CNER

Collège National des Enseignants de Réanimation

RÉANIMATION

Offre Premium

J.-M. Boles
P.-E. Bollaert
G. Offenstadt
A. Mercat
J.-P. Mira
F. Saulnier
M. Wolff
F. Zéni

Le **livre papier**

Les Essentiels

en Médecine Intensive-Réanimation

+

Inclus ! Votre accès exclusif à la version complète en **eBook**

Le Traité de référence

en Médecine Intensive-Réanimation

Plus de 4000 pages !

ELSEVIER

Tsunami et Benjarvis

Elsevier Masson

Chez le même éditeur

Réanimation, urgences et défaillances viscérales aiguës, Collège National des Enseignants de Réanimation, 2015, 5ème édition ; 656 pages.

Manuel pratique d'anesthésie, E. Albrecht, 2015, 3ème édition, 864 pages.

Prise en charge des maladies rares en anesthésie et analgésie obstétricales, V. Fuzier, D. Chassard, F.J. Mercier, 2015, 1ère édition, 800 pages.

Manuel pratique d'anesthésie locorégionale échoguidée, E. Albrecht, 2014, 1ère édition, 296 pages.

Protocoles en anesthésie et analgésie obstétricales, Club d'Anesthésie Réanimation Obstétricale (CARO), Coordonné par D. Chassard, 2014, 2ème édition, 232 pages.

Anesthésie : conduites cliniques, Sous la direction de L.A. Fleisher, M.F. Roizen, Traduit par P. Duvaldestin, 2014, 1ère édition, 800 pages.

CNER
Collège National des Enseignants de Réanimation

Réanimation

Les Essentiels en Médecine Intensive – Réanimation

Publié sous l'égide du Collège National des Enseignants de Réanimation

Comité de Rédaction : Georges Offenstadt (coordonnateur), Jean-Michel Boles, Pierre-Edouard Bollaert, Alain Mercat, Jean-Paul Mira, Fabienne Saulnier, Michel Wolff, Fabrice Zéni

Elsevier Masson

Les illustrations : 3-10, 28-1, 30-1, 34-1, 34-2, 34-3, 104-10, 104-11, 227-1, 260-1, 304-1 et 324-1 ont été réalisées par Carole Fumat (c.fumat@wanadoo.fr)



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.
Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.
Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).
© 2016, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
ISBN : 978-2-294-74309-2
e-ISBN : 978-2-294-74436-5

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
www.elsevier-masson.fr

Sommaire des éléments en ligne

L'ensemble des vidéos et images en ligne de cet ouvrage est accessible à l'adresse : http://www.em-consulte.com/e-complement/474309/

4 Anatomie et physiologie des voies aériennes supérieures

Vidéo 4.1 : Panendoscopie des VADS
http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm016.mp4/

104 ECMO veino-artérielle

Vidéo 104.1 : Visualisation d'un « têtage » de l'ECMO, caractérisé par une fluctuation brutale du débit d'ECMO et des secousses saccadées de la ligne de drainage veineux.
http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm116.mp4/
Figure 104.10 : Représentation schématique du syndrome Arlequin sous ECMO veino-artérielle périphérique.
http://www.em-consulte.com/em/e-complement/474309/emm1614.pdf
Figure 104.11 : Représentation schématique de la canulation veino-artério-veineuse.
http://www.em-consulte.com/em/e-complement/474309/emm1713.pdf

146 Échographie générale en réanimation

Vidéo 146.1 :
http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm212.mp4/
Vidéo 146.2 :
http://www.em-consulte.com/ emmflash/474309/emm313.mp4/
Vidéo 146.3 :
http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm416.mp4/
Vidéo 146.4 :
http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm513.mp4/
Vidéo 146.5 :
http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm614.mp4/

161 Infarctus du myocarde et ses complication

Vidéo 161.1 : Occlusion totale thrombotique de l'artère interventriculaire antérieure.
http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm712.mp4/
Vidéo 161.2 : Passage d'un guide d'angioplastie coronaire et rétablissement d'un flux coronaire.
http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm813.mp4/
Vidéo 161.3 : Mise en place d'un stent.
http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm916.mp4/
Vidéo 161.4 : Image finale, artère coronaire ouverte et plaque stabilisée par le stent.
http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm1016.mp4/

176 Problèmes postopératoires graves en chirurgie cardiaque

Vidéo 176.1 : Masse échogène
http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm1117.mp4/
Vidéo 176.2 : Évaluation de la fonction VD
http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm1211.mp4/
Vidéo 176.3 : Tamponnade
http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm1315.mp4/

324 Ingestions de caustiques

Vidéo 324.1 : Fibroscopie œsogastroduodénale : nécrose diffuse (IIIb) de l'œsophage et de l'estomac.
http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm1411.mp4/

386 Enseignement de la réanimation médicale par la simulation

Vidéo 386.1 : Enseignement de la Réanimation Médicale par la Simulation.
http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm1514.mp4/

Les Auteurs

Abréviations :
AHU : assistant hospitalo-universitaire.
CCA : chef de clinique assistant.
MCU : maître de conférence des universités.
PAC : praticien attaché contractuel.
PU : professeur des universités.
PH : praticien hospitalier.
PHU : praticien hospitalo-universitaire.
PU-PH : professeur des universités – praticien hospitalier.

Membres du comité de rédaction

Boles J.-M., PU-PH, chef de service, service de réanimation médicale et urgences médicales, hôpital de la Cavale Blanche, CHU de Brest.

Bollaert P.-E., PU-PH, service de réanimation médicale polyvalente, hôpital central, CHU de Nancy.

Mercat A., PU-PH, chef du département de réanimation médicale et médecine hyperbare, directeur scientifique de la recherche, CHU d'Angers.

Mira J.-P., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital Cochin AP-HP, Paris. Faculté de médecine, université Sorbonne, Paris Cité.

Offenstadt G., PU-PH (coordonnateur), service de réanimation médicale, hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris.

Saulnier F., PU-PH, pôle de Réanimation, Hôpital Roger Salengro CHRU de Lille. Université de Lille.

Wolff M., PU-PH, service de réanimation médicale et des maladies infectieuses, hôpital Bichat-Claude Bernard AP-HP, université Paris Diderot, Paris.

Zéni F., PU-PH, chef du service de réanimation Urgences Samu hôpital Nord, CHU de Saint-Étienne, Doyen de la Faculté de Médecine Jacques Lisfranc de Saint-Etienne Université Jean Monnet.

Liste des auteurs

Aboab J., PH, service de réanimation médicale, hôpital Raymond Poincaré AP-HP, Garches.

Abou-Ayache R., PH, service de néphrologie, hôpital de La Milétrie, CHU de Poitiers.

Abroug F., Professeur, service de réanimation polyvalente, laboratoire de recherche LR12SP15, CHU Fatouma Bourguiba & université de Monastir, Tunisie.

Abtan J., CCA, département de cardiologie, hôpital Bichat AP-HP, université Paris Diderot, Sorbonne-Paris Cité, département hospitalo-universitaire FIRE, Inserm U1148.

Adam N., Unité histopathologie humaine et modèles animaux, Institut Pasteur Paris et pôle neurosciences, centre hospitalier Sainte-Anne, Paris.

Aissaoui N., MCU, service de réanimation médicale, hôpital européen Georges Pompidou, Paris.

Ait Hssain A., Senior consultant intensivist, medical intensive care unit, Hamad General Hospital, Doha, Qatar.

Ait-Oufella H., PU-PH, Inserm U970, Paris Cardiovascular Research Center, Paris. Service de réanimation médicale, hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris. Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI.

Aloy B., Service ICAR, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Alves M., PH, réanimation médico-chirurgicale, CHI Poissy, Saint-Germain-en-Laye.

Amour J., PU-PH, département anesthésie réanimation, La Pitié salpétrière, APHP, Université Pierre et Marie Curie, Paris.

Amstutz P., Professeur honoraire, faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Paris VI.

Andréjak C., Service de pneumologie et réanimation, CHU d'Amiens.

Anglicheau D., PU-PH, service de néphrologie et transplantation rénale adulte, hôpital Necker, Paris.

Annane D., PU-PH, chef de service de réanimation médicale, hôpital Raymond Poincaré AP-HP, Garches.

Anxionnat R., Service de neuroradiologie diagnostique et thérapeutique, CHU de Nancy, université de Lorraine, laboratoire IADI, Inserm U942.

Arab K., Service de gastro-entérologie et nutrition clinique, pôle digestif, CHU de Nice.

Argaud L., PU-PH, service de réanimation médicale, groupement hospitalier Édouard Herriot, Lyon.

Arich C., PH, unité de réanimation médicale, GHU de Carémeau, CHU de Nîmes.

Arrivé L., PU-PH, service de radiologie, hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris.

Aubron C., PH, service de réanimation médicale, pôle anesthésie-réanimations-soins intensifs-blocs opératoires-urgences, CHRU de Brest, université de Bretagne occidentale.

Auneau J.-C., PH, service des urgences, CHU de Nantes.

Azabou E., PH, service des explorations fonctionnelles, hôpital Raymond Poincaré AP-HP, Garches.

Azoulay É., PU-PH, service de réanimation médicale, groupe de recherche Famiréa, hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris.

Bailly P., CCA, service de réanimation médicale, hôpital de la Cavale Blanche, CHU Brest.

Bakhos D., Service d'ORL et chirurgie cervicofaciale, université François-Rabelais de Tours, France. Inserm U930, « Imagerie et cerveau ».

Baldolli A., PH, chef de service, service de maladies infectieuses et tropicales, CHU de Caen.

Barbier C., CCA, service de neuroradiologie diagnostique et thérapeutique, CHU de Nancy.

Barbier F., PH, réanimation médicale, hôpital de La Source, centre hospitalier régional d'Orléans.

Barbut F., Unité d'hygiène et de lutte contre les infections nosocomiales, hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris. Faculté Pierre-et-Marie-Curie.

Bardon J., Unité histopathologie humaine et modèles animaux, Institut Pasteur Paris et pôle neurosciences, centre hospitalier Sainte-Anne, Paris.

Bargues L., Anesthésiste-réanimateur, professeur agrégé du Val-de-Grâce, école du Val-de-Grâce, Paris.

Barraud D., PH, service de réanimation médicale, hôpital central, CHU de Nancy.

Barreda T., PH, service de chirurgie cardiaque, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI. Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris.

Barrot L., PH, service de réanimation médicale, hôpital Jean Minjoz, CHU de Besançon.

Barry B., PU-PH, chef de service, service d'otorhinolaryngologie, hôpital Bichat – Claude Bernard AP-HP, Paris.

Basille-Fantinato A., Unité des pathologies du sommeil et de la vigilance, CHU d'Amiens.

Bastien O., PU-PH, service d'anesthésie-réanimation, hôpital cardiologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon. Agence de Bio-médecine, Paris.

Baud F., PU-PH, SAMU de Paris, réanimation polyvalente, hôpital Necker, universités Paris Diderot et Sorbonne, Paris Cité. UMR-Défense 8436.

Baudel J.-L., PH, service de réanimation médicale, hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris.

Bauwens M., PH, service de néphrologie, hôpital de La Milétrie,CHU de Poitiers.

Bazire A., CCA, service de réanimation médicale, hôpital de la Cavale Blanche, CHU Brest.

Beaussier M., PU-PH, département d'anesthésie-réanimation, CHU Saint-Antoine AP-HP, Paris. Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI.

Bedos J.-P., PH, chef de service, service de réanimation, hôpital André Mignot, centre hospitalier de Versailles, Le Chesnay.

Bédry R., PH, unité hospitalière sécurisée interrégionale (UHSI), hôpital Pellegrin, Bordeaux.

Beduneau G., PH, service de réanimation médicale, hôpital Charles Nicolle, CHU – hôpitaux de Rouen.

Begot E., CCA, service de réanimation polyvalente, CHU de Dupuytren, Limoges.

Belhadj-Tahar N., CCA, unité de réanimation chirurgicale digestive, département d'anesthésie-réanimation, hôpital Saint-Antoine et université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.

Beloncle F., Département de réanimation médicale et médecine hyperbare, CHU d'Angers.

Beltramini A., PH, SAMU 28, CHG Victor Jousselin, Dreux.

Ben Hadj Salem O., Unité histopathologie humaine et modèles animaux, Institut Pasteur Paris et pôle neurosciences, centre hospitalier Sainte-Anne, Paris.

Benyamina M., PH, GH, St-Louis-Lariboisière AP-HP, département d'anesthésie-réanimation, centre de traitement des brûlés, Paris. Université Paris Diderot.

Benzidi Y., PAC, pôle de réanimation, hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille, Université de Lille.

Bernardin G., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital Archet 1, CHU de Nice.

Bertoletti L., PU-PH, unité de Médecine Interne et Thérapeutique, CHU Saint Etienne.

Beuret P., PH, service de réanimation polyvalente, centre hospitalier, Roanne.

Beydon L., PU-PH, département d'anesthésie-réanimation, CHU d'Angers.

Bialais É., PT, MSc, médecine physique, soins intensifs, cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.

Bilbault P., PH, service des urgences, hôpital de Hautepierre, CHRU de Strasbourg.

Binoche A., PH, contractuel, service de réanimation pédiatrique, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille.

Biour M., MCU-PH, unité de pharmacovigilance, hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris.

Birgand G., Unité d'hygiène et de lutte contre l'infection nosocomiale (UHLIN), GH Bichat-Claude Bernard, université Paris VII Denis Diderot.

Bitker L., Service de réanimation médicale et d'assistance respiratoire, hôpital de la Croix-Rousse, hospices civils de Lyon.

Blatteau J.-E., Professeur Agrégé du Val de Grâce, chef du Service de Médecine Hyperbare et Expertise Plongée, HIA Sainte-Anne TOULON.

Blivet S., PH, service de pneumologie, hôpital Ambroise Paré, Boulogne.

Blot F., Chef du département de réanimation, institut de cancérologie Gustave-Roussy, Villejuif.

Boels D., PH, centre antipoison et de toxicovigilance Grand Ouest, CHU d'Angers.

Bohé J., PU-PH, pôle des urgences, responsable réanimation-soins critiques, HCL, centre hospitalier Lyon-Sud, hospices civils de Lyon, Pierre-Bénite.

Boisramé-Helms J., CCA, service de réanimation médicale, CHU de Strasbourg.

Boissier F., CCA, service de réanimation médicale, hôpital européen Georges Pompidou, Paris.

Boiteau R., PH, service de réanimation polyvalente, centre hospitalier sud-francilien, Corbeil-Essonnes.

Boivin A., CCA, service de réanimation médicale, hôpital de Hautepierre, Strasbourg.

Boles J.-M., PU-PH, chef de service, service de réanimation médicale et urgences médicales, hôpital de la Cavale Blanche, CHU de Brest.

Bollaert P.-E., PU-PH, service de réanimation médicale polyvalente, hôpital central, CHU de Nancy.

Bonadona A., PH, service de réanimation médicale, CHU de Grenoble.

Bonmarchand G., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital Charles Nicolle, Rouen.

Bonnot B., CCA, département d'Anesthésie-Réanimation, hôpital Saint-Antoine, université Pierre et Marie Curie, Paris.

Bouadma L., PU-PH, service de réanimation médicale et des maladies infectieuses, hôpital Bichat-Claude Bernard AP-HP, université Paris Diderot, Paris.

Bouchet M.-F., Cadre supérieur infirmier, service de réanimation, institut mutualiste Montsouris, Paris.

Bouffandeau B., PH, responsable de pôle, pôle de médecine d'urgence, centre hospitalier intercommunal Elbeuf-Louviers/Val-de-Reuil, Elbeuf.

Bouglé A., PH, département Anesthésie-Réanimation, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris.

Boulain T., PH, service de réanimation médicale polyvalente, hôpital de La Source, centre hospitalier régional d'Orléans.

Boulanger D., Directeur médical Europ Assistance, Gennevilliers, France.

Boulard G., PH, service d'anesthésie-réanimation, groupe hospitalier Pellegrin, CHU de Bordeaux.

Bourcier S., CCA, hôpital Saint-Antoine AP-HP, service de réanimation médicale, Paris. Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI.

Boyer A., PH, service de réanimation médicale, groupe hospitalier Pellegrin, CHU de Bordeaux.

Bracard S., Service de neuroradiologie diagnostique et thérapeutique, CHU de Nancy, université de Lorraine, laboratoire IADI, Inserm U942.

Bréchot N., PH, service de réanimation médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, université Paris VI-Pierre-et-Marie-Curie.

†Bricca G., PU-PH, service de Pharmacologie Clinique, CHU d'Amiens.

Bridoux F., PU-PH, service de néphrologie, hôpital de La Milétrie, CHU de Poitiers.

Brivet F.-G., PH, service de réanimation médicale polyvalente, hôpital Antoine Béclère AP-HP, Clamart.

Brochard L., Keenan Research Centre and Critical Care Department, Li Ka Shing Institute, St Michael's Hospital ; Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto, Canada.

Bruder N., PU-PH, pôle anesthésie-réanimation, hôpital hôpital de la Timone, CHU de Marseille.

Brun-Buisson C., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital Henri Mondor APHP, Créteil.

Bruneel F., PH, service de réanimation médico-chirurgicale, hôpital André Mignot, centre hospitalier de Versailles, Le Chesnay.

Brunet J., CCA, université de Caen Basse-Normandie, service de réanimation médicale, Caen.

Brun-Vézinet F., PU, laboratoire de virologie, service de réanimation médicale et maladies infectieuses, hôpital Bichat – Claude-Bernard AP-HP, Paris.

Bumsel F., PAC, service de gastroentérologie, CHU Saint-Antoine AP-HP, Paris.

Burgel P.-R., PU-PH, service de pneumologie, centre de ressources et de compétences pour la mucoviscidose de l'adulte, hôpital Cochin AP-HP, Paris.

Cabasson S., Assistant, service de Réanimation Polyvalente, CH de la Rochelle.

Cadranel J., PU-PH, service de pneumologie, hôpital Tenon, Paris.

Calvet L., Faculté de médecine, université Jean Monnet, Saint-Étienne.

Camus C., PH, service de maladies infectieuses et réanimation médicale, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.

Camus Y., PH, service d'anesthésie-réanimation, hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris.

Canaud B., PU-PH, service de néphrologie, dialyse et soins intensifs, hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier.

Canellas A., Hôpital Tenon AP-HP, unité de réanimation médico-chirurgicale, pôle thorax-voies aériennes, groupe hospitalier des CHU de l'est parisien, Paris.

Canet E., Service de réanimation médicale, hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris.

Capaldo L., Interne en pharmacie, centre antipoison et de toxicovigilance d'Aquitaine et Poitou-Charentes, CHU de Bordeaux.

Capellier G., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital Jean Minjoz, CHU de Besançon.

Carbonell N., PH, service d'hépatologieCHU Saint-Antoine AP-HP, Paris.

Cariou A., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital Cochin AP-HP, Paris.

Carli P., PU-PH, chef de service du département d'anesthésie-réanimation, hôpital Necker, Paris. Directeur médical du SAMU de Paris.

Carpentier D., Médecin des hôpitaux, PH, service de réanimation médicale, hôpital Charles Nicolle, CHU – hôpitaux de Rouen.

Carpentier F., PU-PH, service d'accueil des urgences, hôpital Albert Michallon, CHU de Grenoble.

Carrat F., PU-PH, unité de santé publique, hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris.

Carteaux G., Praticien hospitalier contractuel, service de réanimation médicale, hôpital Henri Mondor, Créteil.

Castanares-Zapatero D., PH, Cliniques universitaires Saint-Luc, service des soins intensifs avenue Hippocrate, 10 B-1200-Bruxelles.

Castelain V., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital de Hautepierre, Strasbourg.

Cavaillon J.-M., Directeur de département, département infection et épidémiologie, institut Pasteur, Paris.

Cecchini J., CCA, service de réanimation médicale, Créteil. CARMAS research group et UPEC-Université Paris-Est Créteil Val-de-Marne, Créteil.

Cha O., PH, policlinique, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris.

Chaize M., Psychologue, groupe de recherche Famiréa, hôpital Saint-Louis.

Champigneulle B., Service de réanimation médicale, hôpital Cochin AP-HP, Sorbonne Paris Cité.

Chanard J., PU-PH, service de néphrologie, dialyse, hypertension et transplantation rénales, hôpital Maison Blanche, CHU de Reims.

Charbonneau P., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital Côte de Nacre, CHRU de Caen.

Charles P.-E., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital Bocage Central, CHU de Dijon.

Charpentier J., Service de réanimation médicale, coordination des prélèvements d'organes et de tissus, hôpital Cochin AP-HP, Paris.

Chastre J., PU-PH, service de réanimation médicale, institut de cardiologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris.

Chemla D., PU-PH, service des explorations fonctionnelles cardiovasculaires, hôpital de Bicêtre, AP-HP. Université Paris-Sud, faculté de médecine Paris-Sud, Inserm UMR_S999, LabEx, LERMIT.

Chemouni F., PH, service de réanimation, CH Jossigny.

Chenine L., PH, service de néphrologie, dialyse et soins intensifs, hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier.

Chiche J.-D., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital Cochin, Paris.

Cholley B., PU-PH, service d'anesthésie-réanimation, hôpital européen Georges Pompidou AP-HP, université Sorbonne, Paris Cité.

Chopin C., PU-PH, service de réanimation polyvalente, hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille.

Chosidow O., PU-PH, service de dermatologie, centre de référence des dermatoses bulleuses immunologiques et toxiques, hôpital Henri Mondor AP-HP, UPEC, Créteil.

Choukroun M.-L., MCU-PH, service d'exploration fonctionnelle respiratoire, groupe hospitalier Pellegrin, CHU de Bordeaux.

Chrétien F., Unité histopathologie humaine et modèles animaux, Institut Pasteur Paris et pôle neurosciences, centre hospitalier Sainte-Anne, Paris.

Clair B., PH, service de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Raymond Poincaré AP-HP, Garches.

Claude F., PH, service de réanimation médicale, hôpital Jean Minjoz, CHU de Besançon.

Clément É., SAMU 54, hôpital central, CHRU de Nancy.

Clément-Rigolet M., PH, service de chirurgie cardiaque, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI. Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris.

Cochereau I., PU-PH, chef de service, service d'ophtalmologie, Fondation Rotschild, Paris.

Cohen Y., PU-PH, service de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Avicenne, Bobigny.

Combe C., PU-PH, unité INSERM U1026, université de Bordeaux. Service de néphrologie-transplantation-dialyse, CHU de Bordeaux.

Combes A., PU-PH, service de réanimation médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI. Institut de cardiométabolisme et nutrition (ICAN), Paris.

Commandeur D., Médecin principal, service de réanimation-Usc, BCRM de Brest, hôpital d'instruction des armées Clermont-Tonnerre, CC41, Brest.

Coppo P., PU-PH, centre de référence des micro-angiopathies thrombotiques, service d'hématologie, CHU de l'est parisien. Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI.

Coquerel D., Inserm U1096, institut de recherche et innovation biomédicale (IRIB), faculté de médecine-pharmacie, Rouen.

Cordonnier C., PU-PH, service de neurologie et pathologie neurovasculaire, clinique neurologique, hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille.

Coriat P., PU-PH, chef de service, service d'anesthésie-réanimation, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris.

Costedoat-Chalumeau N., Université Sorbonne, Paris Cité. Centre de référence maladies auto-immunes et systémiques rares, service de médecine interne, hôpital Cochin AP-HP, Paris.

Cottin V., PU-PH, service de pneumologie, hôpital Louis Pradel, Lyon.

Cour M., PHU, service de réanimation médicale, groupement hospitalier Édouard Herriot, Lyon.

Crozier S., PH, service d'urgences cérébro-vasculaires, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris.

Danel V., PU-PH, unité de toxicologie clinique-toxicovigilance, hôpital Albert Michallon, CHU de Grenoble.

Danin P.-E., Unité de réanimation médico-chirurgicale et transplantation, hôpital Archet 2, CHU de Nice.

Darmaun D., PU-PH, en nutrition, Institut des maladies de l'appareil digestif (IMAD), CHU de Nantes.

Darmon M., PU-PH, service de réanimation polyvalente, CHU Nord, Saint-Étienne. Faculté de médecine, université Jean Monnet, Saint-Étienne.

Darnal E., Interne des hôpitaux, service de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Raymond Poincaré AP-HP, Garches.

Daubin C., PH, service de réanimation médicale, hôpital Côte de Nacre, CHRU de Caen.

David S., Professeur Affilié à l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP) service de Santé Publique et Economie de la Santé – Hôpital Lariboisière, AP-HP.

De Backer D., PU-PH, chef du département des soins intensifs, hôpitaux du CHIREC. Professeur de soins intensifs, université libre de Bruxelles, Belgique.

De Cagny B., PH, service de néphrologie, hôpital Sud, CHU d'Amiens.

De Jong A., Département d'anesthésie-réanimation B (DAR B), hôpital Saint-Éloi, CHU de Montpellier. Inserm U1046, Montpellier.

De Montalembert M., PH, service de pédiatrie générale, hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, Paris.

De Prost N., PHU, CHU Henri Mondor AP-HP, DHU A-TVB, service de réanimation médicale, Créteil. CARMAS research group and UPEC-Université Paris-Est Créteil Val-de-Marne, Créteil.

De Schryver N., Médecin, Cliniques universitaires Saint-Luc, service des soins intensifs avenue Hippocrate, 10 B-1200-Bruxelles.

Decavele M., Unité de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Tenon AP-HP, Paris.

Decousus H., PU-PH, service de médecine interne et de thérapeutique, hôpital Bellevue, CHU de SaintÉtienne.

Degos V., MCU-PH, département Anesthésie-Réanimation, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris.

Delabranche X., PH, réanimation médicale, nouvel hôpital civil, CHRU de Strasbourg.

Delahaye A., Réanimation/USC, pôle médico-technique, urgences et réanimation, hôpital Jacques Puel, Rodez.

Delarue J., PU-PH, service de médecine interne et nutrition, hôpital de la Cavale Blanche, CHU de Brest.

Delclaux C., PU-PH, service de physiologie-explorations fonctionnelles respiratoires, hôpital européen Georges Pompidou, Paris, université Sorbonne, Paris Cité.

Delile E., Inserm U1096, Institut de recherche et innovation biomédicale (IRIB), faculté de médecine-pharmacie, Rouen.

Delisle S., PU, FCCM, soins critiques, hôpital du Sacré-Cœur, Montréal, Canada.

Dellamonica J., PH, service de réanimation médicale, hôpital Archet 1, CHU de Nice.

Delluc A., MCU-PH, département de médecine interne et pneumologie CHU de Brest, Hôpital de la Cavale Blanche, Brest.

Demondion P., CCA, service de chirurgie cardiaque, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI. Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris.

Demoule A., PH, service de pneumologie et réanimation médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris.

Dequatre-Ponchelle N., PH, service de neurologie et pathologie neurovasculaire, clinique neurologique, hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille.

Deray G., PU-PH, chef de service, service de néphrologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Derelle A.-L., PH, service de neuroradiologie diagnostique et thérapeutique, CHU de Nancy.

Deriaz H., PH, service d'anesthésie-réanimation, hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris.

Desrousseaux J., Consultant, Mensia Conseil, Paris.

Dewitte A., PH, service d'anesthésie-réanimation II, CHU de Bordeaux. Unité INSERM U1026, université de Bordeaux.

Deye N., PH, service de réanimation médicale et toxicologique, hôpital Lariboisière AP-HP, Paris.

Dhainaut J.-F., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital Cochin AP-HP, Paris.

Diehl J.-L., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital européen Georges Pompidou, Paris.

Djibré M., PH, service de pneumologie et réanimation, hôpital Tenon AP-HP, Paris.

Dolz M., CCA, service d'endocrinologie-diabétologie, hôpital de la Cavale Blanche, CHU de Brest.

Dorent R., PH, service de chirurgie cardiaque et vasculaire, hôpital Bichat-Claude Bernard AP-HP, université Paris Diderot, Paris.

Dres M., PH, service de pneumologie et réanimation, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris. UMRS 1158 « Neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique ».

Dreyfuss D., PU-PH, chef de service, service de réanimation, hôpital Louis Mourier AP-HP, Colombes.

Dromer C., Service de pneumologie, CHU de Bordeaux Pessac.

Du Cheyron D., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital Côte de Nacre, CHRU de Caen.

Dubée V., CCA, service de réanimation, hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris.

Ducloy-Bouthors A.-S., PH, clinique d'anesthésie-réanimation, maternité Jeanne de Flandre, Lille.

Dugernier J., PT, MSc, médecine physique, soins intensifs, cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.

Duguet A., PU-PH, service de pneumologie et réanimation, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris. UMRS 1158 « Neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique ».

Durand A., Interne, pôle de Réanimation, Hôpital R. Salengro, CHRU de Lille.

Durand F., PU-PH, service d'hépatologie & unité de réanimation hépatodigestive, UMR 1149, hôpital Bichat, université Diderot, Paris VII. DHU UNITY, hôpital Beaujon, Clichy.

Duranteau J., PU-PH, département d'anesthésie-réanimation chirurgicale, CHU Paris-Sud, hôpital de Bicêtre AP-HP, université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre.

Durocher A., PU-PH, service de réanimation médicale, pôle de réanimation, hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille. Université de Lille.

Dussaule J.-C., PU-PH, chef de service, service d'explorations fonctionnelles neurologiques et respiratoires, hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris.

Eberhardt N., Professeure agrégée de philosophie, classes préparatoires aux grandes écoles, Lycée Kléber - Strasbourg.

Eckert C., Faculté Pierre-et-Marie-Curie – Site Saint-Antoine, laboratoire « Clostridium difficile ». Université Pierre-et-Marie-Curie Paris VI, groupe de recherche clinique n° 2 « EPIDIFF ».

Égreteau P.-Y., Ancien CCA, praticien contractuel, service de réanimation polyvalente, centre hospitalier des Pays de Morlaix.

Ehrmann S., PH, réanimation polyvalente, centre régional universitaire de Tours.

El Esper N., PH, service de néphrologie et réanimation médicale, hôpital Sud, CHU d'Amiens.

El Gharbi F., Chef de Clinique, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, département d'anesthesie Réanimation. Paris.

Embriaco N., PH, service de réanimation polyvalente, CH Sainte-Musse Toulon.

Essig M., PU-PH, service de néphrologie, hôpital, Dupuytren, CHU de Limoges.

Fagon J.-Y., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital européen Georges Pompidou, Paris.

Faisy C., PU-PH, université Sorbonne, Paris Cité.

Fangio P., PH, service de réanimation médico-chirurgicale, centre hospitalier intercommunal de Poissy/Saint-Germain-en-Laye, Poissy.

Fartoukh M., PU-PH, unité de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Tenon AP-HP, Paris.

Faugeras F., Inserm U1127, PICNIC-lab, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris.

Favory R., PU-PH, service d'urgence respiratoire, de réanimation médicale et de médecine hyperbare, hôpital Albert Calmette, CHRU de Lille.

Ferry A., PH, GH St-Louis-Lariboisière AP-HP, département d'anesthésie-réanimation, centre de traitement des brûlés, Paris.

Ferry T., CCA, service des maladies infectieuses, hôpital de la Croix Rousse, hospices civils de Lyon.

Fialon P., PH, laboratoire de biologie et parasitologie, hôpital Saint-André, correspondant d'hémovigilance du CHU de Bordeaux.

Flamant M., MCU-PH, service de physiologie – explorations fonctionnelles multidisciplinaires, hôpital Bichat – Claude Bernard AP-HP, Paris.

Flamens C., PH, service d'anesthésie-réanimation, hôpital cardiologique Louis Pradel, hospices civils de Lyon.

Flesch F., PH, centre antipoisons, nouvel hôpital civil, CHRU de Strasbourg.

Folscheid D., Professeur émérite de philosophie morale et politique, Université Paris-Est Marne-la-Vallée, membre du LIPHA (Laboratoire Interdisciplinaire d'étude du politique Hannah Arendt – Paris-Est).

Fontaine E., PU-PH, Unité de nutrition parentérale, CHU Grenoble, Grenoble.

Forel J.-M., Hôpital Nord, Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille, réanimation des détresses respiratoires et infections sévères, Marseille. Aix-Marseille université, faculté de médecine.

Fourel D., Anesthésiste-réanimateur, chef de service, service d'anesthésie-réanimation-urgences, hôpital d'instruction des armées Clermont-Tonnerre, Brest.

Fournier A., PU-PH, chef de service, service de néphrologie et de réanimation médicale, hôpital Sud, CHU d'Amiens.

Fourrier F., PU-PH, pôle de Réanimation, hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille. Université de Lille.

Francoz C., Service d'hépatologie & unité de réanimation hépatodigestive, UMR 1149, hôpital Bichat, université Diderot, Paris VII.

Frat J.-P., PH, réanimation médicale, CHRU Jean Bernard, Poitiers ; CIC-1402, ALIVE, faculté de médecine et de pharmacie, université de Poitiers.

Friedlander G., PU-PH, chef de service, service d'explorations fonctionnelles, hôpital européen Georges Pompidou AP-HP, Paris.

Friedman D., CCA, service de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Raymond Poincaré, Garches AP-HP.

Fromentin M., PH, service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpital Cochin AP-HP, Paris.

Fulgencio J.-P., PH, unité de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Tenon AP-HP, groupe hospitalier des CHU de l'est parisien.

Gainnier M., PU-PH, réanimation des urgences, hôpital de la Timone – Adultes, CHU de Marseille.

Garçon P., CCA, département d'anesthésie-réanimation, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière APHP, Paris.

Garo B., PH, service de maladies infectieuses, hôpital de la Cavale Blanche, CHU de Brest.

Garrouste-Orgeas M., Chef de service adjoint, service de réanimation médico-chirurgicale, groupe hospitalier Paris Saint-Joseph.

Gebel H., Diplômée de l'Institut de Sciences politiques de Strasbourg, ingénieure de recherche - Espace de réflexion Ethique Région Alsace.

Geeraerts T., PU-PH, réanimation neurochirurgicale, CHU de Purpan, Toulouse. EA. IFR150, université Paul Sabatier, Toulouse III.

†Gehanno P., PU-PH, chef de service, service ORL et chirurgie cervico-faciale, hôpital Bichat – Claude Bernard AP-HP, Paris.

Gempp E., Spécialiste de Médecine de la Plongée, médecin Chef de l'Ecole de Plongée, Saint-Mandrier.

Genestal M., PU-PH, unité fonctionnelle de réanimation polyvalente et d'anesthésie et de réanimation polyvalente, CHU de Toulouse Purpan.

Georges H., PH, service de réanimation, CH Tourcoing, Tourcoing.

Germain A., Service d'anesthésie-réanimation II, CHU de Bordeaux.

Giacardi C., Médecin en chef, service de réanimation-Usc, hôpital d'instruction des armées Clermont-Tonnerre, BCRM de Brest.

Gibot S., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital central, CHU de Nancy.

Girardot T., Interne, service d'anesthésie-réanimation, hôpital Édouard Herriot Lyon.

Girault C., PH, service de réanimation médicale, hôpital Charles Nicolle, CHU – hôpitaux de Rouen.

Giura G., Assistant Spécialiste, service de Cardiologie Hôpital Lariboisière, Paris.

Godard A., Référent soins intensifs, Médecins Sans Frontières, 8 rue Saint Sabin 75011 Paris.

Godeau B., PU-PH, service de médecine interne, hôpital Henri Mondor AP-HP, Créteil.

Goffinet F., PU-PH, maternité Port-Royal, groupe hospitalier Cochin AP-HP, Broca, Hôtel-Dieu, université Sorbonne, Paris Cité.

Goldgran-Toledano D., PH, service de réanimation médicale, hôpital de Gonesse, Gonesse.

Gonzalez F., PH, service de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Avicenne, Bobigny.

Gonzalez-Bermejo J., PH, service de pneumologie et réanimation médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

Goulenok C., Ancien chef de clinique-assistant des hôpitaux, département de médecine intensive, institut hospitalier Jacques Cartier, Massy.

Goutagny S., PH, service de neurochirurgie, CHU Paris-Nord Val-de-Seine, hôpital Beaujon, Clichy.

Graftieaux J.-P., PH, département d'anesthésie-réanimation, CHU de Reims.

Grangé S., PH, service de réanimation médicale, CHU de Rouen.

Grimaldi D., PH, service de réanimation, hôpital André Mignot, centre hospitalier de Versailles, Le Chesnay.

Gros A., PH, service de réanimation, hôpital André Mignot, centre hospitalier de Versailles, Le Chesnay.

Gruson-Vescovali D., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux.

Guérin C., PU-PH, service de réanimation médicale et assistance respiratoire, hôpital de la Croix-Rousse, CHU de Lyon et université de Lyon.

Guérin J.-M., PH, service de réanimation médicale et toxicologique, hôpital Lariboisière, Paris.

Guérot E., PH, service de réanimation médicale, hôpital européen Georges Pompidou, Paris.

Guervilly C., Réanimation des détresses respiratoires et infections sévères, UMR CNRS 7278 – Aix-Marseille université, hôpital Nord, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille.

Guettrot-Imbert G., Service de médecine interne, hôpital Gabriel Montpied, CHU de Clermont-Ferrand.

Guglielminotti J., PH, département d'anesthésie-réanimation, hôpital Bichat AP-HP, Paris.

Guidet B., PU-PH, Chef de service, service de réanimation médicale, hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris. Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI. UMR_S1136, Paris.

Guillot M., CCA, service de réanimation médicale, hôpital de Hautepierre, Strasbourg.

Guitton C., PH, service de réanimation médicale, CHU de Nantes.

Haddad L., Philosophe à l'unité d'évaluation et de traitement de la douleur, hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris.

Halimi C., PH, service d'ORL, hôpital Bichat-Claude Bernard AP-HP, université Paris Diderot, Paris.

Hallynck C., Interne des hôpitaux, service de réanimation médicochirurgicale, hôpital Raymond Poincaré AP-HP, Garches.

Hamada S., Département d'anesthésie-réanimation chirurgicale, CHU Paris-Sud, hôpital de Bicêtre AP-HP, université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre.

Hammoudi K., Service d'ORL et chirurgie cervicofaciale, université François-Rabelais, Tours.

Hansmann Y., Service de Réanimation Médicale, Nouvel Hôpital Civil, CHU de Strasbourg, Strasbourg.

Harlay M.-L., PH, service de réanimation médicale et urgences médicales, nouvel hôpital civil, CHRU de Strasbourg.

Harrois A., MCU-PH, département d'anesthésie-réanimation chirurgicale, CHU Paris-Sud, hôpital de Bicêtre AP-HP. Université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre.

Harry P., PH, chef de service, centre antipoison, CHU d'Angers.

Hasselmann M., Professeur Émérite de réanimation – CHU de Strasbourg – Directeur de l'Espace de Réflexion Ethique Région Alsace.

Hauw-Berlemont C., CCA, réanimation médicale, hôpital européen Georges Pompidou, Paris.

Hébuterne X., Service de gastro-entérologie et nutrition clinique, pôle digestif, CHU de Nice.

Herbrecht J.-E., Service de réanimation médicale, hôpital de Hautepierre, CHRU de Strasbourg.

Hertig A., PU-PH, service de néphrologie, hôpital Tenon AP-HP, Paris.

Heshmati F., PU-PH, PH, unité de médecine transfusionnelle, hôpital Cochin AP-HP, Paris.

Hickmann C., PT, soins intensifs, cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.

Hilbert G., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux.

Houfflin-Debarge V., PU-PH, pôle femme-mère-nouveau-né, maternité Jeanne de Flandre, CHRU de Lille.

Houhou N., PH, laboratoire de virologie, réanimation médicale et maladies infectieuses, hôpital Bichat – Claude-Bernard APHP, Paris.

Houillier P., PU-PH, service des explorations fonctionnelles, hôpital européen Georges Pompidou APHP, Paris.

Houzé S., PU-PH, service de bactériologie, hygène, virologie, parasitologie, hôpital Bichat-Claude Bernard AP-HP, université Paris Diderot, Paris.

Hullin T., PH, service de réanimation médicale, hôpital Raymond Poincaré AP-HP, Garches.

Humbert M., PU-PH, université Paris-Sud, faculté de médecine, Le Kremlin-Bicêtre. service de pneumologie, hôpital de Bicêtre AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre.

Hurel D., PH, service de réanimation polyvalente, hôpital François Quesnay, Mantes-la-Jolie.

Ichaï P., PH, centre hépato-biliaire, hôpital Paul-Brousse AP-HP, Villejuif.

Ioos V., PH, service de réanimation, hôpital de Saint-Denis 93.

Isnard Bagnis C., PH, service de néphrologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Jaber S., Département d'anesthésie-réanimation B (DAR B), hôpital Saint-Éloi, CHU Montpellier, Inserm U1046, Montpellier.

Jacobs F., Service de réanimation polyvalente, hôpital Antoine Béclère AP-HP, CHU Paris-Sud, Clamart.

†Jaeger A., PU-PH, CHRU Strasbourg.

Jaffal K., Interne, pôle réanimation, CHRU de Lille.

Jaïs X., PH, université Paris-Sud, service de pneumologie, hôpital de Bicêtre AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre.

Janus N., Service ICAR, service de néphrologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

Jardin F., PU-PH, consultant, service de réanimation médicale, hôpital Ambroise Paré AP-HP, Boulogne.

Jars-Guincestre M.-C., PH, service de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Raymond Poincaré AP-HP, Garches.

Jolliet P., PH, professeur, chef de service, service de médecine intensive adulte et centre des brûlés, CHU vaudois, Lausanne, Suisse.

Joly L.-M., PU-PH, service d'urgences adultes, CHU-Hôpitaux de Rouen.

Joly-Guillou M.-L., PU-PH, laboratoire de bactériologie-hygiène, CHU Angers.

Jonquet O., PU-PH, chef de service, service de réanimation médicale et assistance respiratoire, hôpital Gui de Chauliac, CHU de Montpellier.

Joseph T., PH, service de cardiologie, centre hospitalier intercommunal de Cornouaille Quimper.

Jouffroy R., CCA, service de réanimation polyvalente adulte, SAMU de Paris, hôpital Necker AP-HP, université Paris Diderot. UMR-Défense 8536.

Jougon J., Service de chirurgie thoracique et cervicale et transplantation pulmonaire, CHU de Bordeaux, université de Bordeaux.

Jounieaux V., PU-PH, service de pneumologie et réanimation, CHU d'Amiens.

Jourdain M., PU-PH, pôle de réanimation, hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille, université de Lille.

Jozwiak M., CCA, service de réanimation médicale, CHU Paris-Sud, hôpital de Bicêtre, Inserm U999, université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre.

Jung B., CCA, service d'anesthésie réanimation, hôpital Saint-Éloi, CHU de Montpellier.

Kanfer A., PH, service d'urgences néphrologiques et transplantation rénale, hôpital Tenon AP-HP, Paris.

Karie-Guigues S., Assistante, service de néphrologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris.

Karila L., PH, service de psychiatrie et d'addictologie, hôpital Paul Brousse AP-HP, Paris.

Karoubi P., PH, service de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Avicenne, Bobigny.

Kentish-Barnes N., Sociologue, groupe de recherche Famiréa, hôpital Saint-Louis, Paris.

Kerlan V., PU-PH, service d'endocrinologie-diabétologie, hôpital de la Cavale Blanche, CHU de Brest.

Khalil A., PH, service de radiologie, hôpital Tenon APHP, Paris.

Khouri T., CCA, service de réanimation médicale, CHU de Strasbourg.

Kim S., Service d'ORL et chirurgie cervicofaciale, université François-Rabelais, Tours.

Kimmoun A., MCU-PH, service de réanimation médicale Brabois, Institut Lorrain du Coeur et des Vaisseaux, CHU de Nancy.

Koffel J.-C., Professeur, faculté de pharmacie de Strasbourg.

Kopferschmitt J., PU-PH, service des urgences médico-chirurgicales adultes, nouvel hôpital civil, hôpitaux de Strasbourg.

Kummerlen C., PH, service de réanimation médicale, CHU de Strasbourg.

L'Her E., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital de la Cavale Blanche, CHU de Brest.

Laaban J.-P., PU-PH, service de pneumologie, hôpital Hôtel-Dieu AP-HP, Paris.

Labbé V., PU, unité de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Tenon AP-HP, Paris.

Labrousse J., Professeur honoraire, service de réanimation médicale, hôpital européen Georges Pompidou AP-HP, Paris.

Lachâtre M., Hôpital Bichat AP-HP, service des maladies infectieuses et tropicales, Paris.

Lacroix D., CCA, service de neuroradiologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris.

Lacroix D., PU-PH, Hôpital Cardiologique, CHRU de Lille. Université de Lille.

Lamhaut L., MCU-PH, service de réanimation polyvalente, CHU Necker, AP-HP, Université Paris Descartes, Paris.

Lanceleur A., PH, Service de Réanimation. Hôpital Foch Suresnes.

Landman C., CCA, service de gastro-entérologie et nutrition, hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris.

Langeron O., PU-PH, département d'anesthésie-réanimation, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière APHP, Paris.

Lanternier F., MCU-PH, centre d'infectiologie, université Sorbonne, Paris Cité, hôpital Necker-Enfants maladies AP-HP, Paris.

Lapostolle F., PH, SAMU 93 – UF Recherche-Enseignement-Qualité, université Paris XIII, Sorbonne Paris Cité, Inserm U942, hôpital Avicenne, Bobigny.

Larmignat P., PH, service d'anesthésie-réanimation, hôpital Avicenne AP-HP, Bobigny.

Lascarrou J.-B., Service de réanimation, CHD de la Vendée, La Roche-sur-Yon.

Laterre P.-F., Professeur, service des soins intensifs, cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.

Laudenbach V., Unité de pharmacovigilance, CHU Charles Nicole Rouen.

Launay-Vacher V., Service ICAR, service de néphrologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

Laurent V., Service de réanimation médico-chirurgicale, hôpital André Mignot, centre hospitalier de Versailles, Le Chesnay.

Lautrette A., PU-PH, service de réanimation médicale, CHU de Clermont-Ferrand, université d'Auvergne Clermont-Ferrand.

Lavaux T., AHU, laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire, hôpital de Hautepierre, CHRU de Starsbourg.

Lavillegrand J.-R., Interne, service de néphrologie et transplantation rénale adulte, hôpital Necker, Paris.

Law-ye B., CCA, Service de Neuroradiologie Diagnostique et fonctionnelle, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Laxenaire M.-C., Professeur émérite, service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpital central, CHU de Nancy.

Le Conte P., PU-PH, service des urgences, CHU de Nantes.

Le Corre B., Cadre infirmier, direction Qualité, hôpital Bichat – Claude-Bernard AP-HP, Paris.

Le Gall G., Chef de service du service d'accueil des urgences, hôpital Victor Dupouy, Argenteuil.

Le Gall J.-R., PU-PH, université Paris Diderot, ancien chef du service de réanimation, hôpital Saint-Louis AP-HP.

Le Gouez A., PH, département d'anesthésie-réanimation, université Paris-Sud, CHU Paris-Sud – hôpital Antoine Béclère AP-HP, Clamart.

Le Roux G., Assistant spécialiste, centre antipoison, CHU d'Angers.

Le Tulzo Y., PU-PH, service des maladies infectieuses et réanimation médicale, hôpital Pontchaillou, Rennes.

Lebas B., CCA, service de réanimation médicale, hôpital de Hautepierre, Strasbourg.

Lebranchu Y., PU-PH, chef de service, service de néphrologie et immunologie clinique, hôpital Bretonneau, CHU de Tours.

Lebreton G., PH, service de chirurgie cardiaque, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI. Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris.

Leclerc F., PU-PH, service de réanimation pédiatrique, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille.

Leclercq D., PH, service de Neuroradiologie Diagnostique et fonctionnelle, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Leclercq R., PU-PH, service de microbiologie, hôpital Côte de Nacre, CHRU de Caen.

Lecuyer L., PH, service de chirurgie cardiaque, hôpital européen Georges Pompidou, Paris.

Lefaucheur J.-P., PU-PH, chef de l'unité de neurophysiologie clinique, service de physiologie-explorations fonctionnelles, hôpital Henri Mondor AP-HP, Créteil.

Lefèvre J., PU-PH, département de chirurgie générale et digestive, hôpital Saint-Antoine et université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.

Lefèvre M., CCA, service de réanimation médicale, CHU de Brest.

Leflon-Guibout V., PH, service de microbiologie, CHU Paris-Nord Val-de-Seine, hôpital Beaujon, Clichy.

Léger P., PH, département d'anesthésie-réanimation, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI. Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris.

Legrand M., MCU-PH, GH St-Louis-Lariboisière AP-HP, département d'anesthésie-réanimation, centre de traitement des brûlés, Paris. Université Paris Diderot.

Leguay T., Service des maladies du sang, hôpital du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac.

Lellouche F., PU-PH, centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, université Laval, Québec, Suisse.

Lemaire F., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital Henri Mondor AP-HP, Créteil.

Lemaitre C., Service d'hépato-gastro-entérologie et de nutrition, UMR 1073, hôpital Charles Nicolle, CHU de Rouen.

Lemarié J., CCA, service de réanimation médicale, hôpital central, CHU de Nancy.

Lemiale V., PAC, service de réanimation médicale, hôpital Cochin AP-HP, Paris.

Lemonnier M.-P., PH, service d'hématologie, hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris.

Léon A., PH, responsable du laboratoire de thérapie cellulaire, établissement français du sang-Île-de-France, site de Saint-Antoine, Paris.

Lepape A., PH, unité de recherche clinique, soins critiques, PAM Urgences Réanimation Anesthésie, centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite.

Leprince P., PU-PH, service de chirurgie cardiaque, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI. Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris.

Leray-Moragues H., PH, service de néphrologie, dialyse et soins intensifs, hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier.

Lerolle N., PU-PH, réanimation médicale, CHU d'Angers.

Leroy O., PH, chef de service, service de réanimation, CH Tourcoing, Tourcoing.

Lescot T., PU-PH, unité de réanimation chirurgicale digestive, département d'anesthésie-réanimation, hôpital Saint-Antoine et université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.

†Leverve X., PU-PH, service d'urgence-réanimation, hôpital Nord, CHU de Grenoble.

Levy B., PU-PH, service de réanimation médicale, Institut lorrain du cœur et des vaisseaux, CHU Nancy-Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy.

Lévy P., PU-PH, service de pancréatologie, pôle des maladies de l'appareil digestif, hôpital Beaujon AP-HP, DHU UNITY, université Paris Diderot, Clichy.

Leys D., PU-PH, chef de service, service de neurologie et pathologie neurovasculaire, clinique neurologique, hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille.

Lienhart A., PU-PH, service d'anesthésie-réanimation, hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris.

Lofaso F., PU-PH, services de physiologie-explorations fonctionnelles, hôpital Raymond Poincaré AP-HP, Garches.

Lortholary O., PU-PH, Sorbonne Paris Cité, hôpital Necker-Enfants maladies AP-HP, centre d'infectiologie Necker-Pasteur, Institut Imagine, Paris.

Losser M.-R., PH, pôle territorial brûlure, centre de grands brûlés adulte, CHR de Metz-Thionville Metz.

Lothe M.-N., Interne, service de pneumologie, hôpital Cochin AP-HP, Paris.

Lotthé A., Département d'hygiène hospitalière, CHU Montpellier.

Loubières Y., PH, service de réanimation médico-chirurgicale, centre hospitalier intercommunal de Poissy/Saint-Germain-en-Laye, Saint-Germain-en-Laye.

Louge P., Spécialiste de Médecine de la Plongée, service de Médecine Hyperbare et Expertise Plongée, responsable du Centre Hyperbare, HIA Sainte-Anne Toulon.

Lucet J.-C., PU-PH, unité d'hygiène et de lutte contre l'infection nosocomiale (UHLIN), GH Bichat-Claude Bernard. Université Paris VII Denis Diderot, Sorbonne Paris Cité.

Lutun P., PH, service de réanimation médicale, hôpital de Hautepierre, CHRU de Strasbourg.

Luyt C.-E., PU-PH, service de réanimation médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI.

Lyazidi A., Ingénieur biomédical, PU, institut supérieur des sciences de la santé, laboratoire rayonnement & matière, université Hassan 1er Settat, Maroc.

Maamar A., Service de réanimation médicale et infectieuse, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.

Magalhaes E., Service de réanimation médicale et des maladies infectieuses, hôpital Bichat-Claude Bernard AP-HP, université Paris Diderot.

Maillet J.-M., Service de réanimation médicale, hôpital européen Georges Pompidou, Paris.

Mainardi J.-L., PU-PH, service de microbiologie et unité mobile de microbiologie clinique, hôpital européen Georges Pompidou, université Sorbonne, Paris Cité.

Maitre B., Unité de pneumologie, DHU A-TVB, Inserm U955, hôpitaux intercommunal et Henri Mondor, université Paris-Est, Créteil.

Maizel J., PU-PH, service de réanimation médicale, Inserm U1088, CHU d'Amiens.

Mancebo J., Intensive Care Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain.

Manzo-Silberman S., PH, département de Cardiologie, Hôpital Lariboisière, APHP; Université Paris VII, INSERM U942.

Marchalot A., CCA, service de réanimation médicale, hôpital Charles Nicolle, CHU de Rouen.

Marek A., Cardiologue, polyclinique de Picardie, Amiens.

Marit G., PU-PH, service des maladies du sang, hôpital du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac.

Markowicz P., PH, département d'anesthésie et réanimation, CHU d'Angers.

Marqué S., PH, Centre Hospitalier Sud Francilien, Corbeil-Essonnes Mathieu D., PU-PH, pôle de Réanimation, Hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille. Université de Lille.

Mattéi M., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital de l'Archet, CHU de Nice.

Maurel V., PH, département d'anesthésie-réanimation, centre de traitement des brûlés, GH St-Louis-Lariboisière AP-HP, Paris.

Maury E., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris. Université Pierre-et-Marie-Curie-Paris VI.

Maxime V., PH, service de réanimation médico-chirurgicale adulte, hôpital Raymond Poincaré AP-HP, Garches.

Mazeraud A., Unité histopathologie humaine et modèles animaux, Institut Pasteur Paris et pôle neurosciences, centre hospitalier Sainte-Anne, Paris.

Mazighi M., PH, service de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Raymond Poincaré AP-HP, Garches.

Mégarbane B., PU-PH, Chef de service de la réanimation médicale et toxicologique, hôpital Lariboisière AP-HP, Paris.

Mekontso Dessap A., PU-PH, service de réanimation médicale et antenne de pneumologie, hôpital Henri Mondor, groupe de recherche CARMAS, université Paris XII, Créteil.

Mentec H., PH, service de réanimation polyvalente, hôpital Victor Dupouy, Argenteuil.

Mercier F.-J., PU-PH, département d'anesthésie-réanimation, université Paris-Sud, CHU Paris-Sud – hôpital Antoine Béclère AP-HP, Clamart.

Mertes P.-M., PU-PH, service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, CHU de Strasbourg, nouvel hôpital civil, Strasbourg.

Meyer G., PU-PH, service de pneumologie, hôpital européen Georges Pompidou AP-HP, Paris.

Meynard J.-L., PH, service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris. Université Pierre-et-Marie-Curie Paris VI.

Meziani F., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital de Hautepierre, CHRU de Strasbourg.

Miatello J., PH, service de réanimation pédiatrique et néonatale, hôpital de Bicêtre AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre.

Michelet C., PU-PH, chef de service, service des maladies infectieuses et réanimation médicale, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.

Mignon A., PU-PH, service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpital Cochin AP-HP, Paris.

Mira J.-P., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital Cochin AP-HP, Paris. Faculté de médecine, université Sorbonne, Paris Cité.

Mismetti P., PU-PH, de pharmacologie clinique, université Jean Monnet, service de médecine vasculaire et thérapeutique, CHU de Saint-Étienne.

Misset B., PU-PH, Université Paris-Descartes, Paris Sorbonne Cité, Chef du service de Médecine Intensive et Réanimation, Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph.

Mohty M., PU-PH, chef de service d'hématologie, hôpital Saint-Antoine, université Paris VI.

Monchi M., PH, service de réanimation, centre hospitalier Marc Jacquet, Melun.

Monéger G., CCA, service de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Raymond Poincaré, Garches.

Monneret G., Laboratoire d'immunologie cellulaire, hôpital Édouard Herriot, hospices civils de Lyon. Institut des sciences pharmaceutiques et biologiques, université Lyon I.

Monnet X., PU-PH, service de réanimation médicale CHU Paris-Sud, hôpital de Bicêtre, Inserm U999, université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre.

Monnier-Cholley L., PH, service de radiologie, hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris.

Montani D., MCU, université Paris-Sud, service de pneumologie, hôpital de Bicêtre AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre.

Lannelongue Le Plessis-Robinson.

Morinière P., PH, service de néphrologie et réanimation médicale, hôpital Sud, CHU d'Amiens.

Moritz F., PH, département d'anesthésie-réanimation, hôpital Charles Nicolle, Rouen.

Mortaza S., PH, département de réanimation médicale et médecine hyperbare, CHU d'Angers.

Mossé P., économiste, directeur de recherche, laboratoire d'économie et de sociologie du travail (LEST) - UMR 7317, CNRS et Aix-Marseille Université, Aix en Provence.

Mottier D., PU-PH, chef de service, service de médecine interne, hôpital de la Cavale Blanche, CHU de Brest.

Mourvillier B., PH, service de réanimation médicale et des maladies infectieuses, hôpital Bichat-Claude Bernard AP-HP, université Paris Diderot.

Naccache L., Département de neurologie et de neurophysiologie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris.

Nace L., Réanimation médicale, SAMU 54, hôpital central, CHRU de Nancy.

Naeije R., Professeur, département de cardiologie, hôpital Érasme, Belgique.

Neuville M., PHC, service de réanimation médicale et des maladies infectieuse, hôpital Bichat-Claude Bernard AP-HP, université Paris Diderot, Paris.

Nevière R., PU-PH, département de physiologie, CHRU de Lille. Unité Inserm 995, faculté de médecine Henri Warembourg, université Lille 2.

†Nicolas F., Professeur honoraire des universités, CHU de Nantes.

Nitenberg A., PU-PH, chef de service, service de physiologie et d'explorations fonctionnelles, hôpital Louis Mourier AP-HP, Colombes.

Nousbaum J.-B., PU-PH, service d'hépato-gastroentérologie, hôpital de la Cavale Blanche, CHU de Brest.

Novy E., CCA, service de réanimation médicale, Institut lorrain du cœur et des vaisseaux, CHU Nancy-Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy.

Nuss P., PH, service de psychiatrie et de psychologie médicale, CHU Saint-Antoine AP-HP, Paris.

Obadia E., PH, service de réanimation polyvalente, centre hospitalier intercommunal André Grégoire Montreuil.

Oger E., PU-PH, département de médecine interne et pneumologie, hôpital de la Cavale Blanche, CHU de Brest.

Oliva-Labadie M., PH, chef de service, centre antipoison et de toxicovigilance d'Aquitaine et Poitou-Charentes, CHU de Bordeaux.

Onimus T., PH, pôle de Réanimation, hôpital Salengro, CHRU de Lille.

Orlikowski D., PU-PH, service de réanimation, hôpital Raymond Poincaré Garches AP-HP.

Osman D., PH, service de réanimation médicale, hôpital de Bicêtre, CHU Paris-Sud AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre.

Ouanes I., Professeur agrégé, service de réanimation polyvalente, CHU Fatouma Bourguiba & université de Monastir, Tunisie.

Ouanes-Besbes L., Service de réanimation polyvalente, CHU Fatouma Bourguiba & université de Monastir, Tunisie.

Outin H., PH, chef de service, service de réanimation médico-chirurgicale, centre hospitalier intercommunal de Poissy/Saint-Germain-en-Laye, Poissy.

Oziel J., CCA, service de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Avicenne, Bobigny.

Ozier Y., PU-PH, département d'anesthésie-réanimation, pôle anesthésie-réanimations-soins intensifs-blocs opératoires-urgences, CHRU de Brest, université de Bretagne occidentale.

†Paillard M., Professeur honoraire des universités, service de physiologie, hôpital européen Georges Pompidou AP-HP, Paris.

Pajot O., PH, service de réanimation polyvalente, hôpital Victor Dupouy, Argenteuil.

Papazian L., PU-PH, service de réanimation des détresses respiratoires et infections sévères, hôpital Nord, Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille, Marseille.

Parer S., PH, chef de service, service d'hygiène hospitalière, hôpital La Colombière, CHU de Montpellier.

Parquin F., PH, unité de soins intensifs thoracique, hôpital Foch, Suresnes.

Parrilla F.-J., Intensive Care Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain.

Parrot A., PH, unité de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Tenon AP-HP, groupe hospitalier des CHU de l'est parisien, Paris.

Pasquet A., Service universitaire des maladies infectieuses et du voyageur, centre hospitaloier de Tourcoing.

Pateron D., PU-PH, service des urgences, CHU Saint-Antoine AP-HP, Paris. Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI.

Paugam-Burtz C., PH, service d'anesthésie-réanimation, hôpital Beaujon AP-HP, Clichy.

Pavie A., PU-PH, service de chirurgie cardiaque, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI. Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris.

Peigné M., CCA, service de procréation médicale assistée, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, université de Lille.

Peineau S., Département Anesthésie-Réanimation, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris.

Pène F., PU-PH, service de réanimation médicale, hôpital Cochin AP-HP, Paris. Faculté de médecine, université Sorbonne, Paris Cité.

Perrigault P.-F., Département d'anesthésie-réanimation Gui de Chauliac, CHU de Montpellier.

Perrotin D., PU-PH, chef de service, service de réanimation polyvalente, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours.

Pessey F., Médecin principal, service de réanimation-Usc, BCRM de Brest, hôpital d'instruction des armées Clermont-Tonnerre, Brest.

Pham T., CCA, unité de réanimation médico-chirurgicale, groupe hospitalier des CHU de l'est parisien, hôpital Tenon AP-HP, Paris.

Philit F., PH, service de pneumologie, hôpital Louis Pradel, Lyon.

Pichené C., Service d'urgences psychiatriques, pôle de psychiatrie adulte du Grand Nancy, hôpital central, Nancy.

Pierrot M., PH, département de réanimation médicale et médecine hyperbare, CHU d'Angers.

Piette J.-C., PU-PH, service de médecine interne, centre de référence maladies auto-immunes et systémiques rares, faculté Paris VI, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Pillet O., PH, service de réanimation médicale, CHU de Bordeaux.

Pilmis B., Centre d'infectiologie Necker-Pasteur, Institut Imagine, Paris. Équipe mobile de microbiologie clinique, groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, Paris.

Pioche P.-A., CCA, service de réanimation médicale, CHU de Clermont-Ferrand, université d'Auvergne, Clermont-Ferrand.

Piquilloud L., Praticien attaché, département de réanimation médicale et médecine hyperbare, CHU d'Angers.

Piton G., MCU-PH, service de réanimation médicale, hôpital Jean Minjoz, CHU de Besançon.

Plantefève G., PH, service de réanimation polyvalente, centre hospitalier Victor Dupouy, Argenteuil.

Pochard F., Psychiatre, clinique du Château de Garches.

Pocidalo M.-A., PU-PH, service d'hématologie et d'immunologie biologiques, hôpital Bichat – Claude-Bernard AP-HP, Paris.

Podglajen I., MCU-PH, service de microbiologie et unité mobile de microbiologie clinique, hôpital européen Georges Pompidou université Sorbonne, Paris Cité.

Poidevin A., PH, service de Réanimation Médicale CH de Mulhouse et Sud Alsace. Mulhouse.

Pottecher J., PU-PH, service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, CHU de Strasbourg, hôpital de Hautepierre, Strasbourg. Institut de Physiologie (EA 30-72) Université de Strasbourg.

Pottecher T., Professeur émérite. Faculté de Médecine de Strasbourg.

Potton L., Assistant chef de clinique, service de réanimation médicale, CHU de Grenoble.

Pourrat O., PU-PH, service de réanimation médicale et médecine interne, hôpital de la Milétrie, CHU de Poitiers.

Prat G., PH, service de réanimation médicale et urgences médicales, hôpital de la Cavale Blanche, CHU de Brest.

Préau S., PH, service de réanimation médicale, centre de réanimation, hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille.

Pruvo J.-P., PU-PH, service de neuroradiologie, hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille. Université de Lille.

Pujol S., PH, Unité de Sécurité Transfusionnelle et d'Hémovigilance, hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux.

Puntous M., PH, unité centrale de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance, hôpital Haut-Lévèque, CHU de Bordeaux.

Quevrain E., Inserm ERL 1157, CNRS UMR 7203 LBM and Inflammation-Immunopathology-Biotherapy Department (DHU i2B), CHU Saint-Antoine, Paris, France.

Rabaud C., Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpitaux de Brabois, CHRU de Nancy.

Rabbat A., PH, service de pneumologie et soins intensifs respiratoires, hôpital Cochin, Paris.

Rameix S., Maître de conférences, directrice du département d'éthique médicale de la faculté de médecine de Paris XII, Créteil.

†Raphaël J.-C., PU-PH, service de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Raymond Poincaré Garches AP-HP.

Rapp C., Professeur agrégé du Val-de-Grâce, chef de service du service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital d'instruction des armées Bégin, Saint-Mandé.

Raynard B., Praticien spécialiste, Institut Gustave Roussy, Villejuif.

Regard L., Interne, service de pneumologie, hôpital Cochin AP-HP, Paris.

Régnier B., PU-PH, service de réanimation des maladies infectieuses, hôpital Bichat – Claude Bernard AP-HP, Paris.

Reignier J., PU-PH, chef de service, service de réanimation, CHU de Nantes.

Réminiac F., Service de réanimation polyvalente, centre régional universitaire de Tours.

Renault A., PH, service de réanimation médicale, CHRU de Brest.

Revelly J.-P., PH, maître d'enseignement et de recherche. Médecin adjoint, service de médecine intensive adulte et centre des brûlés, CHU vaudois, Lausanne, Suisse.

Revest M., Service des maladies infectieuses et réanimation médicale, hôpital Pontchaillou, Rennes.

Ribaud P., PH, service de greffe de moelle osseuse, hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris.

Ricard J.-D., PU-PH, service de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Louis Mourier AP-HP, Colombes.

Richalet J.-P., PU-PH, service de physiologie, explorations fonctionnelles médecine du sport, hôptal Avicenne AP-HP, Bobigny.

Richard C., PU-PH, chef de service, service de réanimation médicale, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.

Richard J.-C., Service de réanimation médicale et d'assistance respiratoire, hôpital de la Croix-Rousse, hospices civils de Lyon.

Richard J.-C., PU-PH, pôle SAMU 74, urgences et réanimation, centre hospitalier Annecy genevois.

Ricôme J.-L., PH, chef de service, service de réanimation polyvalente, centre hospitalier intercommunal de Poissy/Saint-Germain-en-Laye, Saint-Germain-en-Laye.

Ridel C., PH, service de réanimation néphrologique, hôpital Tenon AP-HP, Paris.

Rigolet A., PH, service de chirurgie maxillo-faciale et stomatologie, hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris.

Rigollot M., Ingénieur biomédical, recherche médicale, Air Liquide Medical Systems, Antony.

Rimmelé T., PU-PH, service d'anesthésie-réanimation, hôpital Édouard Herriot, Lyon.

Rineau E., CCA, département d'anesthésie-réanimation, CHU d'Angers.

Robert R., PU-PH, chef de service, service de réanimation médicale et médecine interne, hôpital de la Milétrie, CHU de Poitiers.

Robert T., CCA, service de néphrologie, hôpital Tenon, APHP, Paris.

Roch A., PU-PH, service d'accueil des urgences, hôpital Nord, Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille.

Roeseler J., PT, PU, soins intensifs, cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.

Roger I., PH, unité centrale de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance, coordinatrice du centre de traitement de l'hémophilie, hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux.

Roger P.-A., Service de pneumologie et réanimation, CHU d'Amiens.

Rohaut B., PH, département de neurologie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris.

Rouche J., PH, service de réanimation médicale, hôpital Cochin AP-HP, Paris.

Roujeau J.-C., PH, service de dermatologie, centre de référence des dermatoses bulleuses immunologiques et toxiques, hôpital Henri Mondor AP-HP, UPEC, Créteil.

Rozé H., Service d'anesthésie-réanimation II, CHU de Bordeaux, université de Bordeaux, Pessac.

Rudler M., PH, service d'hépatologie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris.

Rugeri L., PH, unité d'hémostase clinique, centre régional de traitement de l'hémophilie, groupement hospitalier Édouard-Herriot, hospices civils de Lyon.

Ruiz J., PH, unité fonctionnelle de réanimation et de surveillance continue, Oncopôle, Toulouse.

Ruppé É., Pharmacien bactériologiste, MétaGénoPolis, Institut national de recherche agronomique, Jouy-en-Josas.

Sab J.-M., Médecin réanimateur, service de réanimation, clinique du Pont de Chaume, Montauban.

Saïkhali E., CCA, service des maladies infectieuses réanimation médicale, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.

Saliba F., PU-PH, centre hépato-biliaire, hôpital Paul Brousse AP-HP, Inserm unité 785, Villejuif.

Samuel D., PU-PH, chef de pôle foie-cancer, centre hépato-biliaire, hôpital Paul Brousse AP-HP, Inserm unité 785, Villejuif.

†Santré C.,

Sauder P., PU-PH, réanimation médicale NHC, pôle urgences, réanimation médicale et centre antipoison, CHU de Strasbourg.

Saulnier F., PU-PH, pôle de Réanimation, Hôpital Roger Salengro CHRU de Lille. Université de Lille.

Saumon G., Directeur de recherche, Inserm U773, faculté de médecine Xavier Bichat, université Denis Diderot, Paris VII.

Sauvanet A., Service de chirurgie hépatique et pancréatique, pôle des maladies de l'appareil digestif, hôpital Beaujon AP-HP, Clichy.

Savale L., PH, université Paris-Sud, service de pneumologie, hôpital de Bicêtre AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre.

Savoye G., Service d'hépato-gastro-entérologie, CHU de Rouen. UMR 1073, hôpital Charles Nicolle, Rouen.

Scemla A., Centre d'infectiologie Necker-Pasteur, Institut Imagine, Paris.

Schlemmer B., PU-PH, chef de service, service de réanimation médicale, hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris.

Schlemmer F., Unité de pneumologie, réanimation médicale, DHU A-TVB, Inserm U955, hôpitaux intercommunal et Henri Mondor, université Paris-Est Créteil.

Schmidt M., Service de réanimation médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Institut de cardiométabolisme et nutrition (ICAN), Paris.

Schneider F., PU-PH, chef de service, service de réanimation médicale, hôpital de Hautepierre, CHRU de Strasbourg.

Schneider S.-M., Service de gastro-entérologie et nutrition clinique, pôle digestif, CHU de Nice.

Schortgen F., PH, service de réanimation médicale, groupe hospitalier Mondor, Créteil.

Schuby M., Infirmier, réanimation médicale NHC, pôle urgences, réanimation médicale et centre antipoison, CHU de Strasbourg.

Schwan R., PU-PH, pôle de psychiatrie d'adultes du grand Nancy, CPN de Laxou, CHU de Nancy, hôpital central, Nancy.

Schwebel C., PU-PH, service de réanimation médicale, CHU de Grenoble.

Seguin T., PH, unité fonctionnelle de réanimation polyvalente et hyperbare, CHU de Toulouse Purpan.

Seksik P., PU-PH, service de gastro-entérologie et nutrition, hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris. Sorbonne Universités, Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI.

Senneville É., PU-PH, service universitaire des maladies infectieuses et du voyageur, centre hospitaloier de Tourcoing.

Seronde M.-F., PH, service de cardiologie CHU de Besançon, Unité Inserm 942 CHU Lariboisière, EA 3920 CHU Besançon.

Sharshar T., PU-PH, service de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Raymond Poincaré, Garches AP-HP.

Sigaut S., Département Anesthésie-Réanimation, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris.

Silva S., PU-PH, service de réanimation polyvalente, CHU de Purpan, Toulouse. Inserm U825, CHU de Purpan, Toulouse.

Simonneau G., PU-PH, université Paris-Sud, service de pneumologie, hôpital de Bicêtre AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre.

Sitbon O., PU-PH, université Paris-Sud, service de pneumologie, hôpital de Bicêtre AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre.

Slama M., PU-PH, chef de service, service de réanimation médicale, Inserm U1088, CHU d'Amiens.

Sollet J.-P., PH, service de réanimation polyvalente, centre hospitalier Victor-Dupouy, Argenteuil.

Somme D., Service de réanimation médicale, hôpital européen Georges Pompidou, Paris.

Sonneville R., PH, service de réanimation médicale et des maladies infectieuses, hôpital Bichat-Claude Bernard AP-HP, université Paris Diderot.

Souday V., PH, département de réanimation médicale et médecine hyperbare, CHU d'Angers.

Soufir L., Dr, service de Médecine Intensive et Réanimation Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph, Paris.

Soussi S., PH, GH St-Louis-Lariboisière AP-HP, département d'anesthésie-réanimation, centre de traitement des brûlés, Paris.

Souweine B., PU-PH, chef de service, service de réanimation médicale, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand.

Spaulding C., PU-PH, département de cardiologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP; Université Paris Descartes, INSERM U970, Paris.

Squara P., Médecin-réanimateur, clinique Ambroise Paré, Neuilly-sur-Seine.

Steg P.-G., PU-PH, département de cardiologie, hôpital Bichat AP-HP, université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité.

Sterkers G., Chef de service, service d'immunologie biologique, hôpital Robert Debré AP-HP, Paris.

Stiel L., PH, service de réanimation médicale, hôpital de Hautepierre, CHRU de Strasbourg.

Sublon C., Informaticien, Centre Régional Informatique Hospitalière, hôpitaux de Strasbourg.

Sudre E., PH, unité hospitalière sécurisée interrégionale (UHSI), hôpital Pellegrin, Bordeaux.

Surgers L., PHU, service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris. Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI.

Tabah A., Praticien attaché, service de réanimation médicale, hôpital Albert Michallon, CHU de Grenoble.

Tacquard C., PH, service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, Nouvel Hôpital Civil, CHU de Strasbourg.

Tadié J.-M., Service de réanimation médicale et infectieuse, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes.

Talvard O., PH, département d'Information Médicale, hôpital Tenon, AP-HP, Paris.

Tamburini J., Département d'hématologie, hôpital Cochin AP-HP, Paris. Faculté de médecine, université Sorbonne, Paris Cité.

Tamion F., PU-PH, service de réanimation médicale, CHU-Hôpitaux de Rouen. hôpital Charles Nicolle, Rouen.

Tardy B., PU-PH, service d'urgences et de réanimation, hôpital Bellevue, CHU de Saint-Étienne.

Tardy-Poncet B., PH, laboratoire d'hémostase, hôpital Nord, CHU de Saint-Étienne.

Taright N., PH, département d'information médicale, hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris.

Tasseau F., Directeur médical, centre médical de l'Argentière, Aveize.

Tattevin P., PU-PH, service des maladies infectieuses et réanimation médicale, hôpital Pontchouillou, CHU de Rennes.

Tauzin-Fin P., PH, service d'anesthésie-réanimation, hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux.

Tazarourte K., PU-PH, chef de service des urgences et du centre de médecine hyperbare, groupement hospitalier Édouard Herriot, hospices civils de Lyon.

Teboul J.-L., PU-PH, service de réanimation médicale, CHU Paris-Sud, hôpital de Bicêtre.

Tenaillon A., Médecin responsable du pôle stratégie-greffe, agence de la biomédecine, Saint-Denis-La-Plaine.

Terzi N., PU-PH, clinique de réanimation médicale, CHU de Grenoble.

Tesnière A., Doctorant, Inserm U848 « Apoptose, cancers et immunité », institut Gustave Roussy, Villejuif.

Thabut D., PU, service d'hépatologie, Université Pierre et Marie Curie , CHU Pitié-Salpêtrière, Paris.

Thaler F., PH, service de réanimation polyvalente et chirurgie cardiaque, Institut mutualiste Montsouris, Paris.

Thellier D., Service de réanimation, CH Tourcoing, Tourcoing.

Théodore J., Chef de clinique-assistant, service de réanimation médicale et de toxicologie, hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris.

Thervet E., PU-PH, service de néphrologie, département HYPPARC, hôpital européen Georges Pompidou, Paris.

Thierry A., PH, service de néphrologie, hôpital de La Milétrie, CHU de Poitiers.

Thille A.W., PU-PH, service de réanimation médicale, CHU de Poitiers. INSERM, CIC 1402 (groupe ALIVE), université de Poitiers.

Thirion M., PH, service de réanimation polyvalente, hôpital Victor Dupouy, Argenteuil.

Thomas G., Réanimation des détresses respiratoires et infections sévères, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille.

Thumerel M., Service de chirurgie thoracique et cervicale et transplantation pulmonaire, CHU de Bordeaux.

Thuong M., PH, service de réanimation médicale, hôpital De la Fontaine, Saint-Denis.

Timsit J.-F., PU-PH, chef de service, service de réanimation médicale et des maladies infectieuses, hôpital Bichat-Claude Bernard AP-HP, université Paris Diderot.

Tissières P., PU-PH, service de réanimation pédiatrique et néonatale, hôpital de Bicêtre AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre.

Tonnelet R., CCA, service de neuroradiologie diagnostique et thérapeutique, CHU de Nancy. Université de Lorraine. Laboratoire IADI, Inserm U942.

Touchard G., PU-PH, service de néphrologie, hôpital de La Milétrie, CHU de Poitiers.

Tournoud C., PH, centre antipoisons, nouvel hôpital civil, CHRU de Strasbourg.

Tournoys A., Biologiste, PH, laboratoire d'hématologie, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille.

Tourtier J.-P., Pr ag. SSA, Médecin-chef de la BSPP, Paris.

Tourtier Y., PH, service d'anesthésie-réanimation, hôpital européen Georges Pompidou AP-HP, Paris.

Tran Van Nhieu J., Département de pathologie, DHU A-TVB, Inserm U955, hôpitaux intercommunal et Henri Mondor, université Paris-Est Créteil.

Troché G., PH, service de réanimation médico-chirurgicale, hôpital André Mignot, centre hospitalier de Versailles, Le Chesnay.

Tromeur C., Chef de clinique assistant, service de réanimation médicale, hôpital de la Cavale Blanche, CHRU de Brest.

Trouillet J.-L., PH, service de réanimation médicale, institut de cardiologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris.

Tubiana J., MCU-PH, service d'infectiologie, CHU Necker, AP-HP, Université Paris Descartes, Paris.

Ubeaud-Séquier G., PU-PH, service de pharmacie, nouvel hôpital civil, CHRU de Strasbourg.

Uhel F., Service des maladies infectieuses et réanimation médicale, hôpital Pontchaillou, Rennes.

Vachon F., Professeur honoraire des universités, service de réanimation médicale, hôpital Bichat – Claude Bernard AP-HP, Paris.

Valeyrie-Allanore L., PH, service de dermatologie, centre de référence des dermatoses bulleuses immunologiques et toxiques, hôpital Henri Mondor AP-HP, UPEC, Créteil.

Van de Louw A., Assistant professor, division of pulmonary and critical care medicine, Penn State Milton S Hershey Medical Center, Hershey, USA.

Vargas F., PU-PH, service de réanimation médicale, groupe hospitalier Pellegrin, CHU de Bordeaux.

Velly J.-F., Service de chirurgie thoracique et cervicale et transplantation pulmonaire, CHU de Bordeaux, université de Bordeaux.

Velly L., MCU-PH, pôle anesthésie-réanimation, hôpital hôpital de la Timone, CHU de Marseille.

Verdon R., PU-PH, chef de service, service de maladies infectieuses et tropicales, CHU de Caen.

Vesin A., Biostatisticien, Inserm U823 « Épidémiologie des cancers et affections graves », institut Albert Bonniot, La Tronche.

Veyradier A., Centre de référence des micro-angiopathies thrombotiques, service d'hématologie, CHU de l'est parisien. Service d'hématologie biologique, hôpital Lariboisière AP-HP, Paris.

Vieillard-Baron A., PU-PH, chef de service, service de réanimation médicale, hôpital Ambroise Paré APHP, Boulogne.

Vignon P., PU-PH, chef de service, service de réanimation polyvalente, CHU de Dupuytren, Limoges.

Vigué B., PU-PH, département d'anesthésie-réanimation, CHU de Bicêtre AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre.

Villers D., PU-PH, chef de service, service de réanimation médicale, CHU de Nantes.

Vincent F., PH, service de Réanimation Médicale et Chirurgicale, CH de Montfermeil.

Vinsonneau C., PH, centre hospitalier Marc Jacquet, Melun.

Voiriot G., CCA, service de réanimation médicale et infectieuse, pôle infectieux, hôpital Bichat-Claude Bernard AP-HP, Paris.

Voisin B., PH, pôle de Réanimation, hôpital Salengro, CHRU de Lille.

Wattel F., Professeur honoraire, faculté de médecine, université Lille-2.

Wiel E., PU-PH, SAMU, SMUR CHRU de Lille. Université de Lille.

Wittebole X., Professeur, Cliniques universitaires Saint-Luc, service des soins intensifs avenue Hippocrate, 10 B-1200-Bruxelles.

Woerther P.-L., Médecin bactériologiste, laboratoire de bactériologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France.

Woimant F., PH, service de neurologie, hôpital Lariboisière AP-HP, Paris.

Wolff M., PU-PH, service de réanimation médicale et des maladies infectieuses, hôpital Bichat-Claude Bernard APHP, université Paris Diderot, Paris.

Wysocki M., Medical research, Hamilton Medical AG Bonaduz, Suisse.

Xhaard A., CCA, service d'hématologie, CHU Saint-Louis, AP-HP, Université Paris Diderot, Paris.

Yazdanpanah Y., PU-PH, chef de service, service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Bichat AP-HP, Paris.

Yéni P., PU-PH, service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Bichat – Claude Bernard AP-HP, Paris.

Zarrouk V., PH, service de médecine interne, CHU Paris-Nord Val-de-Seine, hôpital Beaujon, Clichy.

Zéni F., PU-PH, chef du service de réanimation Urgences Samu hôpital Nord, CHU de Saint-Étienne, Doyen de la Faculté de Médecine Jacques Lisfranc de Saint-Etienne Université Jean Monnet.

Zerbib P., PU-PH, service de chirurgie digestive et transplantation, hôpital Huriez, CHRU de Lille. Université de Lille.

Zieleskiewicz L., PH, service d'anesthésie-réanimation, hôpital Nord, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille. Université Aix Marseille.

Zuber B., PH, service de réanimation, hôpital André Mignot, centre hospitalier de Versailles, Le Chesnay.

Avant-propos de la 3ème édition

Après la première édition publiée en 2001, puis la deuxième en 2009, voici en 2016 la troisième édition de « *Réanimation : Le Traité de référence en Médecine Intensive – Réanimation* ». Les évolutions de la médecine et de notre discipline, la Réanimation, exigent cette fréquence de mise à jour. Cette troisième édition comporte 398 chapitres et a été réalisée en deux ans et demi grâce à la collaboration étroite entre un comité de rédaction de huit médecins réanimateurs et les éditions Elsevier Masson. Le plan du livre reste le même et l'index a été enrichi de plus de 250 entrées.

Tous les anciens textes sans exception ont été soit mis à jour soit réécrits complètement et chaque fois que possible les anciens auteurs ont été sollicités. La participation de nouveaux auteurs a permis l'ajout de 57 nouveaux chapitres par rapport à la première édition. Nous remercions vivement tous les auteurs pour leur investissement et la qualité de leur travail.

Toutes les avancées récentes de la réanimation sont accessibles sous deux formes : l'une comportant l'ouvrage électronique de plus de 4000 pages et l'autre associant à l'ouvrage électronique un livre papier de plus de 700 pages. Le format électronique permet de quasiment doubler le contenu par rapport à la seconde édition avec une modeste augmentation du prix .La consultation est facilitée puisque l'information est accessible à partir d'un ordinateur portable, d'une tablette ou d'un smartphone. Pour compléter l'iconographie, 16 vidéos sont accessibles en ligne. Nous avons sélectionné pour le livre papier les textes les plus attractifs et les plus novateurs.

La modification du titre du livre, qui s'appelle maintenant « *Réanimation : Le Traité de référence en Médecine Intensive – Réanimation* », est un point important qui doit être expliqué. Nous avons écarté le qualificatif « médical(e) » car la réanimation est unique alors que ses applications sont diverses en fonction des situations cliniques. Nous avons ajouté le terme « Médecine Intensive ». En effet dans de nombreux pays, ce terme est souvent associé à la réanimation voire confondu avec elle ; nous levons ainsi toute ambiguïté en affirmant notre implication en Médecine Intensive. Nous souhaitons être cohérents avec l'évolution universitaire de notre discipline qui s'associe maintenant à l'anesthésie pour devenir à compter de l'année universitaire 2017–2018, un diplôme d'enseignement supérieur (DES). Son nom est « DESARMIR » c'est-à-dire Diplôme d'Enseignement Supérieur d'Anesthésie - Réanimation et de Médecine Intensive - Réanimation. Ce diplôme de cinq ans comprendra un tronc commun d'un an, trois années dans l'une ou l'autre discipline puis une année de mise en responsabilité.

Nous remercions les éditions Elsevier Masson d'avoir poursuivi avec nous cette belle aventure commencée il y a 19 ans et qui met à la disposition des médecins réanimateurs le traité de référence de notre discipline.

Le Comité de rédaction

Avant-propos de la 2ème édition

La réanimation médicale est une discipline jeune, dynamique et évolutive. Elle devait avoir une livre de référence en langue française. La première édition de cet ouvrage, parue en 2001, a pleinement atteint cet objectif. Sa qualité scientifique et sa valeur pédagogique ont été reconnues par l'ensemble des réanimateurs.

Cette reconnaissance a entraîné la vente de tous les exemplaires. Une deuxième édition s'imposait alors, en raison non seulement de la demande, mais aussi de l'évolution des connaissances dans tous les domaines de notre discipline.

Sa réalisation a été une nouvelle aventure qui a débuté en juillet 2006. Cette deuxième édition a été conçue selon les mêmes modalités que la première, avec un comité de rédaction de sept membres dont trois nouveaux et le désir de faire un ouvrage collectif, réalisé préférentiellement par une communauté de réanimateurs très riche en experts. Bien sûr, à l'image de notre spécialité transversale, de nombreux experts non réanimateurs ont contribué efficacement à cet ouvrage. Nous les remercions sincèrement.

Tous les sujets précédents ont été revus et mis à jour par les premiers auteurs, voire complètement réécrits par eux-mêmes ou par de nouveaux auteurs.

Vingt-deux nouveaux sujets ont été ajoutés au sommaire. On peut citer le polymorphisme génétique et l'infection, les particularités liées à l'obésité, les techniques d'hypothermie, les marqueurs biologiques de l'infection, l'apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic des infections bactériennes, le contrôle glycémique, les connaissances en pédiatrie indispensables au réanimateur d'adultes… L'évolution des connaissances et des réflexions éthiques a conduit à identifier un volume spécifique sur ce thème. Ainsi cette deuxième édition comporte six volumes au lieu de cinq avec plus de 200 pages supplémentaires.

Un index alphabétique des mots-clés doit faciliter la recherche des sujets. Pour améliorer la lecture du texte, la couleur rouge a été ajoutée.

Les éditions Elsevier-Masson doivent être remerciées pour avoir permis la réalisation de cette deuxième édition, en priorisant et en soutenant le principe essentiel du comité de rédaction qui est la qualité scientifique.

Nous souhaitons que cette deuxième édition, œuvre collective de notre discipline, réalisée sous l'égide du Collège National des Enseignants de Réanimation Médicale, demeure notre livre de référence et réponde aux questions, aussi bien de l'étudiant que du chef de service.

Le Comité de rédaction

Avant-propos de la 1ère édition

La réanimation médicale, créée il y a presque cinquante ans, occupe dans notre pays une place essentielle à l'hôpital, à l'université et en recherche clinique.
Un livre de référence pour la discipline, réalisé par la discipline, était un objectif nécessaire et logique.
C'est ainsi qu'en janvier 1997 commençait une aventure qui devait durer quatre ans. Les Éditions Masson adhéraient aussitôt au projet et prenaient en charge sa réalisation matérielle. Le conseil d'administration ainsi que l'assemblée générale du Collège national des enseignants de réanimation médicale (CNERM) apportaient leur soutien et leur caution. Un Comité de rédaction de huit membres, dont un coordonnateur, était créé.
Les tâches étaient nombreuses et lourdes. En premier lieu, il fallait construire le sommaire à l'image de la discipline : il devait être riche, varié et spécifique, allant de la physiologie au traitement en passant par les techniques et la physiopathologie. Ainsi le livre a-t-il été découpé en cinq volumes. Le premier est consacré aux notions de physiologie indispensables à la compréhension des mécanismes de défaillances viscérales. Le second traite de la réponse à l'agression dans toute sa complexité. Le troisième expose les nombreuses procédures diagnostiques et thérapeutiques témoignant de la place importante des techniques dans l'activité de réanimation.
Le quatrième décrit les affections et leurs traitements. Il est le plus important, environ 1 000 pages, reflet du champ d'activité considérable de la discipline. Enfin, le cinquième volume s'adresse à l'organisation du service de réanimation où la logistique est essentielle afin d'assurer une prise en charge optimale des patients.
Des sujets aussi essentiels que l'évaluation, l'éthique et la recherche clinique ont été ajoutés à ce dernier volume.
Le Comité de rédaction a dû ensuite choisir les auteurs. Dans cet exercice difficile, où il fallait à la fois choisir les meilleurs experts des thèmes à traiter et faire participer l'ensemble des services de réanimation médicale, le comité a été aidé par des référents dont les noms apparaissent dans le sommaire. Le recueil des textes a été la tâche suivante et non des moindres, temps et diplomatie ont été nécessaires, compte-tenu du grand nombre d'auteurs. En effet 496 auteurs ont participé à la rédaction de 337 textes. Deux cent soixante-seize auteurs différents ont écrit en premier au moins un texte. Nous les remercions tous très chaleureusement pour leur participation et la qualité de leur travail.
La dernière étape a été la réalisation de l'index alphabétique, outil indispensable pour consulter commodément l'ouvrage.
Certaines illustrations justifiaient d'être reproduites en couleur, toutes n'ont pas pu l'être. Toutefois, nous sommes particulièrement heureux de la publication de la planche couleurs.
Nous espérons que cet important ouvrage, que nous avons souhaité le plus complet, sera utile à tout étudiant et à tout médecin qui désirent apprendre et pratiquer la réanimation médicale.
Merci enfin très sincèrement aux Éditions Masson pour la qualité du travail effectué.

Le Comité de rédaction

Sommaire

Volume I Principes essentiels de physiologie

Section 1 Fonctions cellulaires et fonctions d'organes

(Éditeur : J.-P. Mira)

1 **Notions de métabolisme intégré**
X. Leverve, E. Fontaine

2 **Endothélium vasculaire : un nouvel organe**
E. Delile, D. Coquerel, F. Tamion

Section 2. Principes de biologie moléculaire

(Éditeur : M. Wolff)

3 **Principes de biologie moléculaire**
M. Fromentin, A. Mignon, A. Tesnière

Section 3. Fonction respiratoire

(Éditeurs : J-L Diehl, A. Mercat)

4 **Anatomie et physiologie des voies aériennes supérieures**
D. Bakhos, S. Kim, K. Hammoudi

5 **Structure du poumon et des bronches aspects histologique et fonctionnel**
F. Boissier, C. Faisy

6 **Physiologie et évaluation des échanges gazeux**
C. Delclaux

7 **Mécanique ventilatoire**
M.-L. Choukroun

8 **Commande respiratoire et contrôle de la ventilation**
N. Terzi, F. Lofaso

Section 4 Fonction cardiocirculatoire

(Éditeurs : C. Richard, F. Saulnier)

9 **Pression artérielle**
D. Chemla

10 **Retour veineux et débit cardiaque**
A. Nitenberg

11 **Fonction ventriculaire gauche**
M. Slama

12 **Circulation coronaire et sa régulation**
A. Nitenberg

13 **Circulations régionales et leurs régulations**
D. de Backer

14 **Cœur droit et circulation pulmonaire**
R. Naeije

15 **Interactions cardiorespiratoires**
A. Vieillard-Baron, F. Jardin

16 **Transport et utilisation de l'oxygène**
C. Chopin

17 **Principes d'électrophysiologie**
D. Lacroix

Section 5 Fonction rénale

(Éditeur : G. Offenstadt)

18 **Vascularisation rénale**
J.-C. Dussaule, M. Flamant

19 **Débit de filtration glomérulaire**
J.-C. Dussaule, M. Flamant

Section 6 Équilibres acido-basique et hydro-électrolytique

(Éditeur : G. Offenstadt)

20 **Régulation de l'homéostasie acido-basique**
M. Paillard, P. Houillier

21 **Physiologie du potassium**
P. Houillier

22 **Physiologie de l'eau**
M. Essig, G. Friedlander

23 **Physiologie du sodium**
M. Essig, G. Friedlander

24 **Physiologie du chlore**
M. Essig

25 **Physiologie du calcium**
P. Houillier

26 Physiologie du magnésium et du phosphore
M. Essig, G. Friedlander

Section 7 Physiologie du système nerveux
(Éditeurs : J.-P. Mira, T Sharshar)

27 Les interactions cellulaires au niveau de la barrière hémato-encéphalique
A. Mazeraud, J. Bardon, N. Adam, O. Ben Hadj Salem, F. Chrétien

28 Physiologie de la conscience
B. Rohaut, F. Faugeras, L. Naccache

29 Neurotransmission
S. Sigaut, V. Degos, S. Peineau

30 Physiologie de la circulation cérébrale
V. Laudenbach

Section 8 Physiologie de l'appareil digestif et métabolisme
(Éditeur : J.-M.Boles)

31 Fonctions et motricité de l'estomac
G. Savoye

32 Fonctions du grêle et du colon
G. Savoye, C. Lemaitre

33 Fonctions et métabolismes hépatiques
J. Delarue, J.-B. Nousbaum

34 Métabolisme énergétique et azoté
D. Darmaun

35 Le microbiote
P. Seksik, C. Landman, E. Quevrain

Section 9 Physiologie de l'hémostase
(Éditeurs : F. Fourrier, F. Zéni)

36 Physiologie de l'hémostase
A. Tournoys

Section 10 Système immunitaire
(Éditeurs : J.-P. Mira, M. Wolff)

37 Présentation du système immunitaire
M.-A. Pocidalo

38 Antigènes et récepteurs du système immunitaire spécifique
G. Sterkers

39 Médiateurs et molécules membranaires de signalisation du système immunitaire
M.-A. Pocidalo, G. Sterkers

40 Mise en jeu du système immunitaire – Immunité et immunopathologie
M.-A. Pocidalo, G. Sterkers

41 Immunodépression post-agressive
F. Pène, G. Monneret

42 Polymorphismes génétiques et infection
J. Rouche, J. Tubiana, J.-P. Mira

Section 11 Principes de pharmacologie, de pharmacocinétique et de pharmacodynamie
(Éditeur : J.-P. Mira)

43 Pharmacocinétique générale
G. Ubeaud-Séquier, J.-C. Koffel

44 Principes de pharmacodynamie
J. Kopferschmitt

Section 12 Particularités physiologiques
(Éditeur : P.-E. Bollaert)

45 Particularités physiologiques de la femme enceinte
F. Fourrier

46 Particularités physiologiques du sujet âgé en réanimation
E. Guérot, J.-M. Maillet, D. Somme, J.-Y. Fagon

47 Particularités physiologiques de l'obèse en réanimation
C. Goulenok, A. Cariou

Section 13 Paramètres biologiques valeurs normales et unités de mesure
(Éditeur : P.-E. Bollaert)

48 Paramètres biologiquesvaleurs normales et unités de mesure
F. Chemouni, Y. Cohen, F. Gonzalez

Volume II Réponses à l'agression
(Éditeur : F. Zéni)

49 Définition de l'agression, défaillance multiviscérale
R. Leclercq, P. Charbonneau, C. Daubin, N. Terzi, D. du Cheyron

50 Réponses cellulaire et immunologique à l'agression
J.-M. Cavaillon

51 Réponse vasculaire à l'agression
F. Schneider, F. Meziani, T. Lavaux, M.-L. Harlay, V. Castelain, J. Helms-Boisramé

52 Réponse vasculaire à l'agression bactérienne
H. Ait-Oufella, B. Guidet, E. Maury

53 Réponse mitochondriale à l'agression
S. Préau, R. Nevière

54 Réponses hormonales et agression aiguë
A. Renault, A. Bazire, P. Bailly, E. L'Her, J.-M. Boles

55 Réponse métabolique à l'agression
J. Boisramé-Helms, L. Stiel, M. Hasselmann, F. Meziani

56 Hyperlactatémie
B. Levy, A. Kimmoun

Volume III Procédures (techniques, surveillance, complications)

Section 1 Procédures thoraciques

(Éditeurs : L. Brochard, A. Mercat)

57 **Oxygénothérapie**
J.-P. Frat, J.-D. Ricard

Section 1.1 Abord des voies respiratoires

58 **Intubation en réanimation**
A. de Jong, S. Jaber

59 **Trachéotomie**
E. L'Her, A. Bazire, P. Bailly, C. Tromeur

60 **Complications des abords trachéaux**
A. Maamar, J.-M. Tadié

61 **Humidification et circuits des respirateurs**
A. Boyer, J.-D. Ricard, P. Markowicz, D. Dreyfuss

62 **Aspirations trachéales**
P. Beuret

Section 1.2 Ventilation mécanique

63 **Les ventilateurs de réanimation . principes de fonctionnement et performances**
A. Lyazidi, M. Rigollot, S. Delisle, J-C.M Richard

64 **Modes conventionnels en pression et en volume**
F. Beloncle, L. Brochard

65 **Principes généraux de réglage des modes contrôlés et assistés**
L. Piquilloud, J.-P. Revelly

66 **Modes asynchrones et modes mixtes**
A. Lyazidi, J-C.M Richard, S. Mortaza, S. Delisle

67 **Modes proportionnels**
J. Brunet, N. Terzi

68 **Ventilation mécanique automatisée**
F. Lellouche

Section 1.3 Ventilation non invasive

69 **Ventilation non invasiveindications et résultats**
A. Demoule, L. Brochard

70 **Interfaces pour la ventilation non invasive**
F. Vargas, M.-F. Bouchet, M. Wysocki, L. Brochard

71 **Ventilation non invasive . . .conduite pratique**
L. Ouanes-Besbes, I. Ouanes, F. Abroug

Section 1.4 Évaluation et monitorage de la ventilation mécanique

72 **Mécanique ventilatoire passive**
M. Gainnier

73 **Évaluation de la mécanique ventilatoire au cours du SDRA**
J. Dellamonica, P.-É. Danin, G. Bernardin

74 **Pressions œsophagienne et transpulmonaire**
C. Guérin

75 **Évaluation du travail respiratoire**
F. J. Parrilla, J. Mancebo

76 **Asynchronies patient-ventilateur**
A.-W. Thille, G. Carteaux

77 **Surveillance de l'hématose et des échanges gazeux chez le patient de réanimation**
C. Chopin

78 **Scanner et tomographie par émission de positons**
J.-C. Richard, L. Bitker

79 **Tomographie d'impédance électrique**
A. Roch

Section 1.5 Sevrage de la ventilation artificielle

80 **Sevrage de la ventilation mécaniquedéfinitions et stratégies**
G. Beduneau , D. Carpentier, C. Girault, T. Pham

81 **Difficultés de sevrage**
A. Mekontso Dessap

82 **Dysfonction diaphragmatique en réanimation**
A. Demoule

83 **Échecs de l'extubation**
C. Girault, A. Marchalot, D. Carpentier, G. Béduneau

Section 1.6 Assistance respiratoire extracorporelle

84 **Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) et syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sévère**
M. Schmidt, C.-E. Luyt, N. Bréchot, A. Combes

85 **Épuration extracorporelle du CO_2 ($ECCO_2R$)**
J.-L. Diehl, N. Aissaoui, E. Guérot

Section 1.7 Autres procédures thoraciques

86 **Fibroscopie bronchique et LBA en réanimation**
B. Maître, F. Schlemmer, J. Tran Van Nhieu

87 **Endoscopie bronchique interventionnelle**
M. Thumerel, H. Rozé, J.-F. Velly, J. Jougon

88 **Ponction et drainage pleuraux**
C. Faisy, A. Rabbat

89 **Biopsie pulmonaire en réanimation**
A. Roch, J.-M. Forel, L. Papazian

90 **Kinésithérapie en réanimation**
E. Bialais, J. Dugernier, C. Hickmann, J. Roeseler

91 **Aérosolthérapie au cours de la ventilation artificielle**
F. Réminiac, S. Ehrmann

92 **Ventilation mécanique au long cours**
J. Gonzalez-Bermejo

Section 2 Procédures circulatoires
(Éditeurs : F. Saulnier, A. Cariou)

93 **Massage cardiaque externe**
E. Wiel, L. Lamhaut, L.-M. Joly

94 **Voies et techniques d'abord veineux**
J. Maizel, M. Slama

95 **Mesure de la pression artérielle**
P. Squara

96 **Pression veineuse centrale**
S. Cabasson, J.-P. Frat, R. Robert

97 **Prédiction de la réponse à l'expansion volémique**
X. Monnet, J.-L. Teboul

98 **Cathétérisme artériel pulmonaire**
T. Boulain, X. Monnet, J.-L. Teboul

99 **Débit cardiaque**
S. Marqué, C. Vinsonneau, A. Cariou

100 **Mesure de l'eau pulmonaire extravasculaire**
M. Jozwiak, J.-L. Teboul, X. Monnet

101 **Prise en charge échocardiographique des patients en réanimation**
A. Vieillard-Baron

102 **Entraînement électrosystolique et défibrillation**
L. Argaud, M. Cour

103 **Monitorage ECG**
T. Joseph

Section 2.1 Assistance circulatoire

104 **ECMO veino-artérielle**
Nicolas Bréchot, Alain Combes

105 **Assistances circulatoires percutanées**
S. Manzo-Silberman, C. Spaulding

106 **Assistances circulatoires et cœurs artificiels : techniques et évolutions**
P. Leprince, T. Barreda, P. Demondion, M. Clément-Rigolet, P. Léger, A. Pavie, G. Lebreton

Section 2.2 Évaluation des circulations locorégionales

107 **Mesure du CO2 régional**
E. Novy, B. Levy

108 **Évaluation des circulations régionales et microcirculatoires**
A. Durand, R. Favory

109 **Exploration clinique de la microcirculation au cours du choc septique**
H. Ait-Oufella, S. Bourcier, E. Maury

Section 3 Procédures en infectiologie
(Éditeurs : J.-C. Lucet, M. Wolff)

110 **Apport du laboratoire de microbiologie**
M-L. Joly-Guillou

111 **Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic des infections bactériennes**
I. Podglajen, J.-L. Mainardi

112 **Apport des marqueurs biologiques de l'infection aux urgences et en réanimation**
D. Barraud, J. Lemarié, S. Gibot

Section 3.1 Hygiène, asepsie et prévention

113 **Prévention des bactéries multirésistantes en réanimation : les enjeux**
J.-C. Lucet, G. Birgand

114 **Prévention de la transmission croisée en réanimation**
Y. Le Tulzo, F. Uhel, J.-M. Tadié

115 **Hygiène des équipements et des locaux**
C. Arich, S. Parer

116 **Organisation du travail et formation dans la prévention des infections nosocomiales**
B. Le Corre

117 **Décontamination des patients**
C. Camus, Y. Le Tulzo

118 **Prévention du risque infectieux chez les soignants**
M. Lachâtre, J.-C. Lucet, Y. Yazdanpanah

119 **Surveillance des infections nosocomiales en réanimation**
A. Lepape

120 **Gestion d'une épidémie en réanimation**
P.-F. Perrigault, A. Lotthé

Section 4 Procédures rénales épuration extrarénale dans l'insuffisance rénale aiguë
(Éditeur : G. Offenstadt)

121 **Accès vasculaires pour hémodialyse aiguë**
B. Canaud, L. Chenine, H. Leray-Moragues

122 **Membranes et liquides de substitution**
A. Dewitte, G. Gbikpi-Benissan, C. Combe

123 **Anticoagulation en épuration extrarénale**
M. Monchi

124 **Hémodialyse intermittente en réanimation**
C. Ridel, C. Vinsonneau

125 **Hémofiltration continue en réanimation**
R. Robert, O. Pourrat

126 **Dialyse péritonéale en réanimation**
C. Ridel, C. Vinsonneau

Section 4.1 Drainage urinaire

127 **Drainages urinaires**
P. Tauzin-Fin, G. Boulard

Section 5 Procédures digestives et nutrition

(Éditeurs : J.-M. Boles, F. Tamion)

128 Évaluation de l'état nutritionnel en réanimation
P.-Y. Egreteau, J.-M. Boles

129 Évaluation des besoins nutritionnels et surveillance de l'efficacité d'une nutrition artificielle
C. Hauw-Berlemont, C. Faisy

130 Nutrition entérale
A. Ait Hssain, J. Bohé

131 Sondes digestives
X. Hébuterne, K. Arab, S.-M. Schneider

132 Complications de la nutrition entéraletroubles du transit, intolérance digestive, pneumopathie d'inhalation
J. Reignier, J.-B. Lascarrou

133 Nutrition parentérale
M. Hasselmann, C. Kummerlen, T. Khouri, J. Boisramé-Helms

134 Stratégie générale du support nutritionnel
F. Tamion, B. Raynard

135 Contrôle glycémique
J. Bohé

136 Épuration extra-hépatiquela dialyse à l'albumine par le système MARSÒ
F. Saliba, P. Ichaï, D. Samuel

137 Surveillance postopératoire en chirurgie abdominale
N. Belhadj-Tahar, J. Lefèvre, T. Lescot

Section 6 Procédures neurologiques

(Éditeurs : J.-P. Mira, T. Sharshar)

138 Monitorage de l'activité encéphalique
E. Azabou

139 Surveillance neurologique du patient sédaté en réanimation
B. Rohaut, T. Sharshar

140 Exploration électroneuromyographique des neuromyopathies de réanimation
J.-P. Lefaucheur

141 Pression intracrânienne
B. Vigué

142 Neuro-imagerie
J.-P. Pruvo

143 Sédation en réanimation
N. Bruder, L. Velly

Section 7 Divers

(Éditeur : G. Offenstadt)

144 Mesure et surveillance de la température centrale
Y. Camus, H. Deriaz, A. Lienhart

145 Imagerie au lit du malade
L. Monnier-Cholley, E. Maury, L. Arrivé

146 Échographie générale en réanimation
É. Maury, J.-L. Baudel, H. Ait-Oufella

147 Techniques d'hypothermie
N. Deye, V. Lemiale, A. Cariou

Section 7.1 Hémaphérèse

(Éditeur : B. Guidet)

148 Échanges plasmatiques et épuration du plasma : techniques, indications et complications
F. Heshmati

149 Aphérèse thérapeutique en urgencecytaphérèses thérapeutiques et échange érythrocytaire
A. Léon, M. de Montalembert, M.-P. Lemonnier, M. Mohty

150 Purification sanguine extracorporelle
T. Girardot, T. Rimmelé

Section 7.2 Oxygénothérapie hyperbare

151 Bases et modalités de l'oxygénothérapie hyperbare
D. Mathieu, F. Wattel

Section 7.3 Transports intra et extrahospitaliers

(Éditeurs : P. Leconte, P.-E. Bollaert)

152 Risques du transport
P. Le Conte

153 Organisation des transports extrahospitaliers
P. Le Conte, J.-C. Auneau

154 Transports intrahospitaliers
P. Le Conte

155 Prise en charge des urgences intrahospitalières
P. Le Conte

156 Transports extrahospitaliers : sociétés d'assistance
E. Obadia, O. Cha, D. Boulanger, J.-P. Tourtier

Section 7.4 Transfusions

(Éditeur : P.-E. Bollaert)

157 Transfusion en réanimation
Y. Ozier, C. Aubron

Section 7.5 Application du principe de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie a la réanimation

(Éditeur : J.-P. Mira)

158 Variabilité pharmacocinétique en fonction des états pathologiques
G. Ubeaud-Séquier, J. Kopferschmitt, J.-C. Koffel

159 Aide et modélisation en pharmacocinétique clinique, apport de l'informatique
G. Ubeaud-Séquier, J.-C. Koffel

Volume IV Affections et leurs traitements

Section 1 Affections cardio-circulatoires

(Éditeurs : F. Saulnier, F. Schneider, M. Slama, J.-L. Teboul)

160 Arrêt cardiaque (de l'adulte)
L. Lamhaut, E. Wiel, L.-M. Joly

161 Infarctus du myocarde et ses complications
J. Abtan, P.-G. Steg

162 Myocardites aiguës
C.-É. Luyt, N. Bréchot, A. Combes

Section 1.1 États de choc

163 Physiopathologie et mécanismes généraux
A. Lanceleur, A. Cariou, J.-F. Dhainaut

164 Choc hémorragique et hypovolémique
A. Harrois, J. Duranteau

165 Choc cardiogénique
C. Richard, X. Monnet

166 Choc septique
J. Lemarié, S. Gibot

167 Choc anaphylactique
P.-M. Mertes, C. Tacquard, M.-C. Laxenaire

168 Tamponnade
B. Cholley, G. Giura

169 Embolie pulmonaire grave ou massive
N Aissaoui, G Meyer, J.-L. Diehl

170 Crise aiguë hypertensive
M. Slama, J. Maizel, B. Bouffandeau, B. de Cagny, B. Giampiero, A. Fournier

171 Troubles graves du rythme cardiaque chez l'adulte
F. Schneider, A. Poidevin, F. Meziani

172 Dissections aiguës de l'aorte
A. Bouglé, J. Amour

Section 1.2 Autres pathologies cardiaques

173 Thrombose veineuse profonde du malade de réanimation
M. Darmon, L. Bertoletti, B. Tardy, H. Decousus, P. Mismetti

174 Ischémie aiguë des membres
P. Le Conte

175 Prise en charge postopératoire de la chirurgie vasculaire lourde
F. El Gharbi, P. Coriat

176 Problèmes postopératoires graves en chirurgie cardiaque
O. Bastien, C. Flamens

177 Hypertension artérielle pulmonaire
L. Savale, X. Jaïs, D. Montani, O. Sitbon, M. Humbert, G. Simonneau

Section 1.3 Moyens thérapeutiques en réanimation cardiovasculaire

178 Les solutés de remplissage vasculaire
F. Schortgen

179 Médicaments inotropes et vasoactifs
D. Barraud, P.-É. Bollaert

180 Médicaments anticoagulants et thrombolytiques
A. Delluc, E. Oger, D. Mottier

Section 2 Affections respiratoires

(Éditeurs : L. Brochart, A. Mercat)

Section 2.1 Syndrome de détresse respiratoire aiguë

181 Définition et épidémiologie du SDRA
L. Brochard, A. Mercat

182 Physiopathologie et processus de réparation
J.-D. Chiche, M. Arnaoult

183 Lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique
J.-D. Ricard, N. de Prost, G. Saumon, D. Dreyfuss

184 Assistance respiratoire au cours du SDRA
G. Thomas, C. Guervilly, L. Papazian

185 Décubitus ventral au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte
C. Guérin

186 Gestion des fluides au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë
F. Schortgen

187 Traitements pharmacologiques au cours du SDRA
L. Barrot, F. Claude, G. Piton, G. Capellier

Section 2.2 Autres pathologies respiratoires

188 Œdème pulmonaire cardiogénique et par surcharge
D. Osman

189 Asthme aigu grave
F. Saulnier, S. Préau, A. Durocher

190 Traumatisme thoracique de l'adulte
T. Boulain

191 Insuffisances respiratoires aiguës des insuffisances respiratoires chroniques restrictives
M. Dres, A. Duguet

192 Insuffisances respiratoires aiguës des insuffisances respiratoires chroniques restrictives
C. Guitton, C. Bretonnière, M. Landais

193 Insuffisances respiratoires aiguës d'origine neuromusculaire
L. Piquilloud, P. Jolliet

194 Insuffisance respiratoire aiguë des fibroses pulmonaires
F. Philit, S. Blivet, J.-M. Sab, C. Guérin, V. Cottin

195 Insuffisance respiratoire aiguë et mucoviscidose
M.-N. Lothe, L. Regard, P.-R. Burgel

196 Pathologies pleurales
A. Rabbat, C. Faisy, J.-P. Laaban

197 Hémoptysie grave
A. Parrot, G. Voiriot, M. Djibré, A. Khalil, V. Labbé, M. Fartoukh

198 Syndrome thoracique aigu de la drépanocytose
A. Mekontso Dessap, B. Maître

199 Insuffisance respiratoire aiguë au cours du cancer bronchopulmonaire
M. Fartoukh, M. Decavele, A. Canellas, J.-P. Fulgencio, A. Parrot

200 Insuffisance respiratoire aiguë d'origine médicamenteuse
A. Parrot, G. Voiriot, M. Djibré, V. Labbé, J. Cadranel, M. Fartoukh

201 Pneumonies nosocomiales
C.-E. Luyt., N. Bréchot, J.-L. Trouillet

202 Complications postopératoires en chirurgie thoracopulmonaire
A. Germain, H. Rozé

Section 3 Infections et leurs traitements

(Éditeur : M. Wolff)

203 Mécanismes de résistance chez les bacilles à Gram négatif et conséquences thérapeutiques
É. Ruppé, P.-L. Woerther, F. Barbier

204 Infections à staphylocoques
T. Ferry, J.-F. Timsit

205 Antibiotiques
B. Schlemmer, V. Dubée

206 Antiviraux utilisés en réanimation à l'exclusion des thérapeutiques antirétrovirales et anti-hépatites
M. Wolff, N. Houhou, F. Brun-Vézinet

207 Analyse d'une fièvre en réanimation et antibiothérapie empirique
M. Revest, Y. Le Tulzo

208 Pneumonies aiguës communautaires sévères de l'adulte
H. Georges, D. Thellier, J.-P. Sollet, O. Leroy

209 Pneumonies virales de l'adulte
G. Voiriot, M. Fartoukh

210 Infections à Mycobacterium tuberculosis
B. Zuber, D. Grimaldi, A. Gros, J.-P. Bedos

211 Infections du système nerveux central chez l'adulte non immunodéprimé
R. Sonneville, B. Mourvillier, E. Magalhaes, L. Bouadma, J.-F. Timsit, M. Wolff

212 Infections après neurochirurgie
V. Zarrouk, V. Leflon-Guibout, S. Goutagny

213 Endocardites infectieuses
J.-L. Trouillet, J. Chastre

214 Péricardites
J.-L. Trouillet, C.-E. Luyt

215 Médiastinite après chirurgie cardiaque
J.-L. Trouillet, A. Combes, J. Chastre

216 Infections des parties molles
B. Clair

217 Paludisme
F. Bruneel, V. Laurent, S. Houzé, J.-P. Bédos, F. Vachon, M. Wolff

218 Infections toxiniquesdiphtérie, tétanos et botulisme
M. Guillot, A. Boivin, B. Lebas, V. Castelain

219 Infections à spirochètes, à protozoaires et helminthiases graves
A. Baldolli, R. Verdon

220 Catastrophes naturelles et maladies infectieuses
C. Rapp

221 Infections émergentes, infections à risques biologique et épidémiologique
P. Tattevin, E. Saïkhali, C. Michelet

222 Infection par le virus de l'immunodéficience humaine et réanimation
B. Mourvillier, M. Neuville, F. Bruneel, P. Yéni, M. Wolff

223 Infections des cathéters intravasculaires
F. Blot, C. Brun-Buisson

224 Infections des prothèses vasculaires
A. Pasquet, É. Senneville

225 Infections urinaires
B. Jung, O. Jonquet

226 Infections fongiques en réanimation
J. Oziel, P. Karoubi, F. Gonzalez, Y. Cohen

227 Infections digestives à *Clostridium difficile*
F. Barbut, J.-L. Meynard, E. Maury, L. Surgers, C. Eckert

Section 4 Insuffisance rénale aiguë

(Éditeur : G.Offenstadt)

228 Épidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë
F. Jacobs, F.-G. Brivet

229 Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë
J. Chanard

230 Insuffisance rénale aiguë de l'adulte . . signes cliniques, enquête étiologique et indications de la biopsie rénale
T. Robert, A. Kanfer, A. Hertig

300 Brûlures graves
M. Benyamina, V. Maurel, A. Ferry, S. Soussi, M.-R. Losser, M. Legrand

231 Agression rénale aiguë chez le patient de réanimation (acute kidney injury)une évolution du concept de nécrose tubulaire aiguë
N. Lerolle

232 Insuffisances rénales aiguës d'origine glomérulaire et vasculaire
E. Thervet

233 Toxicité rénale des médicaments
B. Aloy, S. Karie-Guigues, C. Isnard-Bagnis, G. Deray

Section 5 Perturbations du milieu intérieur

(Éditeur : G. Offenstadt)

234 Anomalies de l'équilibre acidobasique d'origine métabolique
F.-G. Brivet, F. Jacobs

235 Anomalies de l'équilibre acidobasique d'origine respiratoire
E. Guérot, P. Amstutz, J.-L. Diehl

236 Œdèmes
T. Robert, A. Hertig

237 Dysnatrémies
G. Offenstadt, J. Guglielminotti

238 Dyskaliémies
J.-R. Lavillegrand, D. Anglicheau

239 Dyscalcémies
P. Morinière, N. El Esper, A. Marek, M. Slama, A. Fournier

240 Anomalies du phosphore, du magnésium et autres oligo-éléments
J.-L. Ricôme, Y. Loubières

Section 6 Affections digestives

(Éditeur : J.-M. Boles)

241 Hémorragies digestives
N. Carbonell, D. Thabut, M. Rudler, F. Bumsel

242 Pancréatite aiguë
C. Paugam-Burtz, A. Sauvanet, P. Lévy

243 Insuffisances hépatiques aiguës graves
P. Lutun, M. Guillot, J.E. Herbrecht, B. Lebas, V. Castelain

244 Prise en charge des cirrhotiques en réanimation
C. Francoz, F. Durand

Section 6.1 Pathologie intestinale et péritonéale

245 Diarrhées aiguës
D. Perrotin

246 Ischémie mésentérique en réanimation
S. Bourcier, D. Perrotin

247 Péritonites
G. Troché

Section 6.2 Complications digestives de la réanimation

248 Œsophagites
B. Garo†, J.-B. Nousbaum, A. Renault, J.-M. Boles

249 Prévention des hémorragies gastroduodénales de stress
G. Offenstadt, E. Maury

250 Cholécystites aiguës alithiasiques
A. Bonadona, C. Arasomohano, C. Schwebel

251 Pseudo-occlusion colique
G. Bonmarchand, F. Moritz, F. Tamion, C. Girault

252 Syndrome compartimental abdominal
G. Plantefève, O. Pajot, M. Thirion, H. Mentec

253 Ictère et réanimation
P. Bilbault, V. Castelain, X. Delabranche

Section 7 Affections neurologiques et psychiatriques

(Éditeur : P.-E. Bollaert)

Section 7.1 Troubles de la conscience

254 Stupeur et coma
H. Outin, B. Rohaut, P. Fangio, M. Alves

255 États végétatifs
F. Tasseau

Section 7.2 Autres pathologies neurologiques

256 État de mal épileptique et convulsions
B. Clair

257 Accidents vasculaires cérébraux
S. Crozier, F. Woimant

258 Hémorragies sous-arachnoïdiennes non traumatiques
A.-L. Derelle, R. Tonnelet, C. Barbier, R. Anxionnat, S. Bracard

259 Hypertension intracrânienne en milieu non neurochirurgical
S. Silva, T. Geeraerts

260 Thromboses veineuses cérébrales
B. Law-ye, E. Maury, D. Leclercq, G. Offenstadt

261 Polyradiculonévrites
D. Orlikowski, T. Sharshar, D. Annane

262 Polyneuropathies et myopathies acquises en réanimation
T. Sharshar

263 Myasthénie
D. Friedman, B. Clair, T. Sharshar, D. Annane

264 Syndromes dysautonomiques
C. Hallynck, E. Darnal, M. Mazighi, T. Sharshar, J.-C. Raphaël, D. Annane

265 Traumatismes crâniens graves
B. Vigué, K. Tazarourte

266 Traumatisme médullaire
P. Garçon, O. Langeron

267 Confusion en réanimation
G. Moneger, R. Sonneville, T. Sharshar

268 Troubles du sommeil en réanimation
C. Andréjak, P.-A. Roger, A. Basille-Fantinato, V. Jounieaux

Section 7.3 Prise en charge d'un suicidant et d'un toxicomane en réanimation

269 Prise en charge d'un suicidant en réanimation
C. Pichené, R. Schwan

270 Abord du toxicomane en réanimation
P. Nuss

Section 8 Troubles de la coagulation
(Éditeurs : M. Darmon, F. Fourrier, F. Zéni)

Section 8.1 Prise en charge d'une anomalie constitutionnelle de la coagulation

271 Hémophilie constitutionnelle ou autre déficit en facteur procoagulant
B. Tardy

272 Maladie de Willebrand
L. Rugeri

273 Anomalies thrombotiques constitutionnelles
B. Tardy-Poncet

Section 8.2 Étiologie et prise en charge des thrombopénies en réanimation

274 Thrombopénies induites par l'héparine
B. Tardy, B. Tardy-Poncet

275 Thrombopénie en réanimation
M. Darmon, L. Calvet, F. Zeni, B. Souweine

276 Microangiopathies thrombotiques
P. Coppo, A. Veyradier

Section 8.3 Autres troubles de la coagulation

277 Coagulations intravasculaires disséminées
P.-A. Pioche, B. Souweine, A. Lautrette

278 Syndrome des antiphospholipides (SAPL) et syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS)
N. Costedoat-Chalumeau, G. Guettrot-Imbert, J.-C. Piette

279 Prise en charge des accidents hémorragiques sous anticoagulants
P. Mismetti, F. Zeni

Section 9. Maladies des glandes endocrines
(Éditeur : J.-M. Boles)

Section 9.1 Affections thyroïdiennes aiguës graves

280 Coma myxœdémateux
G. Bernardin, M. Mattéi

281 Crise aiguë thyréotoxique
G. Bernardin, M. Mattéi

Section 9.2 Affections surrénaliennes aiguës

282 Insuffisance corticosurrénalienne absolue et relative
V. Maxime, D. Annane

283 Phéochromocytome
K. Jaffal, M. Jourdain

Section 9.3 Insuffisance antéhypophysaire aiguë

284 Insuffisance antéhypophysaire aiguë
A. Renault, V. Kerlan, J.-M. Boles (M. Dolz a participé à la rédaction de la deuxième édition)

Section 9.4 Complications métaboliques aigues du diabète

285 Coma hypoglycémique
S. Grangé, F. Tamion

286 Acidocétose diabétique
F. Tamion, S. Grangé

287 Coma hyperosmolaire
F. Tamion, S. Grangé

288 Acidose lactique aux biguanides
P.E. Charles

Section 9.5 Syndrome d'hyperstimulation ovarienne

289 Syndrome d'hyperstimulation ovarienne
Y. Benzidi, M. Peigné, M. Jourdain

Section 10 Oncohématologie
(Éditeurs : J.-P. Mira, F. Pène)

290 Réanimation en oncohématologie
F. Pène, E. Azoulay

Section 10.1 Traitements et risques

291 Complications des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques
A. Xhaard, P. Ribaud

292 Complications des traitements par chimiothérapie et immunothérapie (hors greffe) en oncohématologie
T. Leguay, G. Marit

293 Chimiothérapie et insuffisance rénale
N. Janus, V. Launay-Vacher

Section 10.2 Défaillances viscérales

294 Fièvre chez le neutropénique
M. Darmon, E. Azoulay, B. Schlemmer

295 Insuffisances rénales aiguës
E. Canet, F. Vincent

296 Insuffisance respiratoire aiguë en oncohématologie
D. Gruson-Vescovali, F. Vargas, G. Hilbert

297 Insuffisance hépatique et manifestations digestives en oncohématologie
B. Raynard

298 Complications spécifiques des hémopathies malignes
F. Pène, J. Tamburini

Section 11. Maladies de système
(Éditeur : F. Zéni)

299 Maladies systémiques graves en réanimation
B. Godeau

Section 12. Dermatologie, brûlures

(Éditeur : P.-E. Bollaert)

300 Brûlures graves
M. Benyamina, V. Maurel, A. Ferry, S. Soussi, M.-R. Losser, M. Legrand

301 Escarres de décubitus en réanimation
J. Cecchini, F. Thaler, N. de Prost

302 Dermatoses aiguës graves
L. Valeyrie-Allanore, J.-C. Roujeau, O Chosidow

Section 13. Affections liées à la grossesse

(Éditeurs : A-S Ducloy, F. Fourrier, F. Saulnier)

303 Pathologies obstetricales en reanimation : le cadre actuel
F. Fourrier, A.S. Ducloy-Bouthors

Section 13.1 Toxémie gravidique et syndromes apparentes

304 Réanimation d'une patiente prééclamptiquede la physiopathologie à la prise en charge
J. Pottecher, L. Zieleskiewicz, A.-S. Ducloy-Bouthors, V. Houfflin-Debarge, T. Pottecher

Section 13.2 Hémorragies et thromboses obstétricales

305 Hémorragie du post-partum
A. Le Gouez, F. Goffinet, F.-J. Mercier

306 Coagulations intravasculaires disséminées et syndrome fibrinolytique de la grossesse et du péri-partum
F. Fourrier

307 Micro-angiopathies thrombotiques de la grossesse
F. Fourrier

308 Accidents vasculaires cérébraux et thromboses veineuses cérébrales de la grossesse et du post-partum
N. Dequatre-Ponchelle, C. Cordonnier, D. Leys

Section 13.3 Pathologies particulières de la grossesse

309 Embolie amniotique
M. Legrand

310 Cardiomyopathie du péri-partum
M.-F. Seronde

311 Infections graves et grossesse
D. Castanares-Zapatero, N. De Schryver, X. Wittebole, P.-F. Laterre

Section 14. Intoxication et toxicomanie

(Éditeurs : F. Baud, J.-P. Mira)

312 Prise en charge, évaluation et traitement des intoxications aiguës
F.J. Baud, R. Jouffroy

313 Intoxications par sédatifs, hypnotiques et anticonvulsivants

314 Intoxication aux antidépresseurs
B. Mégarbane

315 Intoxications par paracétamol, salicylés
F.-J. Baud, R.Jouffroy

316 Intoxications par les digitaliques
F. Lapostolle, A. Delahaye

317 Intoxications par antiarythmiques de classe I, bêtabloquants et inhibiteurs calciques
J. Boisramé-Helms, X. Delabranche, P. Sauder

318 Intoxication par le lithium
J. Boisramé-Helms, P. Sauder, A. Jaeger †

319 Intoxication par la théophylline
D. Goldgran-Toledano, J.-M. Guérin, F. Baud, J. Théodore

320 Éthanols et autres alcools toxiques (méthanol et éthylène glycol exclus)
F.-J. Baud, R. Jouffroy

321 Intoxications par les glycols et alcools toxiques
B. Mégarbane

322 Intoxications par solvants
V. Danel

323 Intoxications par les pesticides
G. Le Roux, D. Boels, N. Lerolle, P. Harry

324 Ingestions de caustiques
F. Saulnier, T. Onimus, B. Voisin, P. Zerbib

325 Intoxications par les produits illicites
B. Mégarbane, L. Karila

326 Intoxications d'origine alimentaire, intoxications par champignons
F. Flesch, Y. Hansmann, C. Tournoud, J. Boisramé-Helms

327 Intoxications par ingestion de plantes, poissons, crustacés
O. Pillet, L. Capaldo, M. Labadie

Section 15. Accidents liés à l'environnement

(Éditeurs : J.-M. Boles, P. Sauder)

Section 15.1 Troubles de la régulation de la température centrale

328 Hypothermies accidentelles de l'adulte
D. Villers, C. Guitton

329 Coup de chaleur et hyperthermies malignes
F. Pessey, C. Giacardi, D. Commandeur

Section 15.2 Intoxications par voie aérienne

330 Intoxication aiguë par le monoxyde de carbone
J. Aboab, T. Hullin, D. Annane

331 Inhalation de fumées d'incendie
F. Baud, R. Jouffroy, P. Carli

332 Gaz irritants et asphyxiants
F. Baud, R. Jouffroy, P. Carli

333 Gaz de combat
F. Baud, R. Jouffroy

Section 15.3 Autres pathologies de l'environnement

334 Noyade
E. L'Her

335 Électrisation et électrocution
P.E. Charles

336 Pendaison
V. Souday, M. Pierrot

337 Accidents de plongée
P. Louge, E. Gempp, J.-E. Blatteau

338 Embolie gazeuse iatrogène
V. Souday, S. Mortaza

339 Pathologie liée à la haute altitude
J.-P. Richalet, P. Larmignat

340 Prise en charge initiale d'un polytraumatisé
S. Hamada, A. Harrois, J. Duranteau

341 Rhabdomyolyses
P.-E. Bollaert

342 Morsures, envenimations et piqûres
O. Pillet, M. Oliva-Labadie, D. Boels

343 Pathologies traumatiques liées au terrorisme
L. Bargues, D. Fourel

Section 16. Ophtalmologie, ORL, stomatologie

(Éditeur : G. Offenstadt)

344 L'œil en réanimation
I. Cochereau

345 Sinusites aiguës acquises en réanimation
C. Tromeur, J.-M. Boles

346 ORL et réanimation
P. Gehanno †, B. Barry, C. Halimi

347 Chirurgie maxillofaciale, stomatologie et réanimation
A. Rigolet

Section 17 Le malade opéré

(Éditeur : P.-E. Bollaert)

348 Évaluation préopératoire chez le malade de réanimation
B. Bonnot, T. Lescot, M. Beaussier

349 Complications périopératoires
Th. Seguin, J. Ruiz, M. Genestal

350 Défaillances d'organes postopératoires
P.-A. Pioche, E. Begot, A. Lautrette, B. Souweine, P. Vignon

Section 18. Transplantation d'organes

(Éditeurs : J. Charpentier, J.-P. Mira)

351 Organisation des prélèvements d'organes en France
A. Tenaillon, M. Thuong

352 Prise en charge d'un donneur potentiel d'organe en mort encéphalique
B. Champigneulle, J. Charpentier

353 Immunosuppresseurs
Y. Lebranchu

Section 18.1 Soins péri-opératoires

354 Transplantation cardiaque
R. Dorent, O. Bastien

355 Spécificité de la transplantation pulmonaire en réanimation
H. Rozé, C. Dromer

356 Transplantation rénale
A. Thierry, R. Abou-Ayache, M. Bauwens, F. Bridoux, G. Touchard

357 Transplantation hépatique
F. Saliba, D. Samuel

Section 18.2 Complications

358 Complications pulmonaires et transplantation d'organe solide
F. Parquin

359 Complications infectieuses neurologiques après transplantation d'organe solide
B. Pilmis, A. Scemla, O. Lortholary, F. Lanternier

Section 19. Pédiatrie

(Éditeurs : A. Binoche, D. Devictor, F. Leclerc, P. Tissière)

360 Ce que doit connaître un réanimateur adulte de la réanimation pédiatrique
A. Binoche, J. Miatello, P. Tissières, F. Leclerc

Volume V Management d'un service de réanimation et enseignement

(Éditeurs : A. Durocher, F Saulnier, F. Zéni)

Section 1. Outils et méthodes

361 Indices et scores de gravité. Indices de défaillance viscérale et valeur pronostique
I. Ouanes, B. Misset, J.-R. Le Gall

362 Indices de mesure de l'activité et de la charge en soins
F. Saulnier, S. Préau, A. Durocher

363 Qualité, évaluation des pratiques professionnelles, accréditation, certification
A. Durocher, S. Préau, F. Saulnier

364 Audit et réanimation
R. Boiteau, J. Desrousseaux

Section 2. Organisation

365 Architecture, organisation et management des services et unités de réanimation et de surveillance continue
F. Fourrier

366 État des lieux structurels et démographiques de la réanimation en France
J. Reignier

367 Organisation des soins
R. Boiteau, L. Lecuyer, A. Van De Louw

368 Le dossier médical. . . . .contenu, organisation, informatisation. Le dossier infirmier
J. Boisramé-Helms, M. Schuby, C. Sublon et P. Sauder

369 Organisation des structures d'urgence en France
A. Beltramini, M. Beaussier, D. Pateron

370 Soins intensifs et de réanimation dans les situations de ressources limitées
V. Ioos, A. Godard, G. Offenstadt

Section 3. Economie et gestion

371 Principes des analyses médico-économiques. Outils de mesure.
F. Carrat

372 Gestion économique et financière d'un service de réanimation
S. David

373 Tarification à l'activité et réanimation
B. Guidet, O. Talvard, N. Taright

374 Dispositifs Médicaux
L. Beydon, E. Rineau.

Section 4. Sécurité, vigilance, traçabilité

375 Hémovigilance et sécurité transfusionnelle
P. Fialon, M. Puntous, I. Roger, S Pujol

376 Matériovigilance
E. Guérot, Y. Tourtier, J. Labrousse

377 Pharmacovigilance
M. Biour

378 Événements indésirables en réanimation (hors infections nosocomiales)surveillance et prévention
L. Soufir, M. Garrouste-Orgeas, A. Vesin, A. Tabah, J.-F. Timsit, Association Outcomerea

379 Risques thérapeutiques en réanimation. . . . . surveillance et prévention
F. Carpentier

380 Gestion des risques nucléaires, radiologiques, biologiques, chimiques et explosifs (NRBC-E)
L. Nace, E. Clément, C. Rabaud

Section 5. Qualité de vie en réanimation

381 Qualité de survie
D. Hurel

382 Évaluation et prévention du stress post-traumatique des patients et des familles
N. Kentish-Barnes, M. Chaize, F. Pochard, É. Azoulay

383 Évaluation et prévention de l'épuisement professionnel du personnel de réanimation
N. Embriaco, L. Papazian, E. Azoulay

Section 6. Enseignement de la réanimation

384 Enseignement de la réanimation en France
V. Castelain

385 Enseignement de la réanimation en Europe et filières de formation
F. Saulnier, S. Préau, A. Durocher

386 Enseignement de la réanimation médicale par la simulation
E. L'Her

Partie VI Éthique médicale ; responsabilité juridique ; recherche médicale

(Éditeurs : J.-M. Boles, R. Robert)

Section 1. Éthique médicale et responsabilité juridiques

387 Admission en réanimationcritères et conséquences
R. Robert

388 Information et consentement aux soins en réanimation
O. Jonquet, F. Nicolas(+), S. Rameix

389 Prise en charge psychologique du patient et de son entourage
A. Renault, M. Garrouste-Orgeas, J.-M. Boles

390 Actualisation des recommandations de la Société de réanimation de langue française

391 Limitations et arrêts des traitements en réanimation adulte.une responsabilité morale
D. Folscheid, J.-M. Boles

392 Éthique et contraintes économiques en réanimation
M. Hasselmann, N. Eberhardt, P. Mossé, H. Gebel

393 Démarche palliative en réanimation
J.-M. Boles, M. Lefevre, G. Prat, A. Renault

394 La responsabilité juridique des médecins réanimateurs
G. Le Gall, B. Régnier

395 Prélèvements d'organes après arrêt circulatoire consécutif à un arrêt des traitements de réanimation (catégorie III de Maastricht)
D. Villers, J.-P. Graftieaux, P.-E. Bollaert

Section 2. Recherche biomédicale

396 Régime juridique
F. Lemaire, J.-M. Boles

397 Objectifs, méthodes et organisation
M.-C. Jars-Guincestre, D. Annane

398 Éthique et recherche clinique
D. Dreyfuss, L. Haddad

Abréviations

AC arrêt cardiaque
ACTH *adrenocorticotropic hormone*
ADNmt ADN mitochondrial
ADP adénosine diphosphate
AGL acides gras libres
AI aide inspiratoire
AINS anti-inflammatoire non stéroïdien
AKI *acute kidney injury*
AMP adénosine monophosphate
AMPc adénosine 3′-5′ monophosphate cyclique
AN69 polyacrylonitrile
ANSES Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APRV *airway pressure release ventilation*
ARDS *Acute Respiratory Distress Syndrome*
ATP adénosine triphosphate
AUC ROC aire sous la courbe ROC
BAAR bacilles acido-alcoolo-résistants
BAV bloc auriculoventriculaire
BBG bloc de branche gauche
BHE barrière hémato-encéphalique
BNP *B-type natriuretic peptide* (peptide natriurétique de type B)
BPCO bronchopneumopathie chronique obstructive
bpm battements par minute
CaO_2 concentration artérielle d'oxygène
CAPTV centres antipoison et de toxicovigilance
CCNE Conseil consultatif national d'éthique
CCP concentrés de complexe prothrombinique
CEC circulation extracorporelle
CEE choc électrique externe
CFTR *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*

CGR concentré de globules rouges

CGRP *calcitonin gene related peptide*

CIVD coagulation intravasculaire disséminée

CMV cytomégalovirus

CP concentré de plaquettes

CPA concentré de plaquettes d'aphérèse

CPAP *continuous positive airway pressure*

CPT capacité pulmonaire totale

CRF capacité résiduelle fonctionnelle

CRH *corticotropin-releasing hormone*

CRP C-réactive protéine

Crs compliance du système respiratoire

Cstat compliance statique

CTLA-4 *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*

CV capacité vitale

CVF capacité vitale forcée

CVVH hémofiltration veinoveineuse continue (*continuous veno-venous hemofiltration*)

DAE défibrillateur automatisé externe

DAI défibrillateur automatique implantable

DajO_2 différence artériojugulaire en O_2

DC débit cardiaque

DEA défibrillateur entièrement automatique

DFG débit de filtration glomérulaire

DO_2 transport artériel en oxygène

DSA défibrillateur semi-automatique

DSC débit sanguin cérébral

E élastance

ECBC examen cytobactériologique des crachats

ECG électrocardiogramme

ECMO *extracorporeal membrane oxygenation*

EEG électro-encéphalogramme

EER épuration extrarénale

EES entraînement électrosystolique

EGF *epidermal growth factor*

ELAM-1 *endothelial leukocyte adhesion molecule-1*

EMA Agence de médecine européenne

EMG électromyogramme

EOG électro-oculogramme

ERK *extracellular signal-regulated kinases*

ERO espèces réactives de l'oxygène

Est,rs élastance statique du système respiratoire

FAD flavine adénine dinucléotide oxydé

FEVG fraction d'éjection du ventricule gauche

FiO_2 fraction inspirée en oxygène

FIV fécondation *in vitro*

FSH hormone folliculostimulante

FV fibrillation ventriculaire

GABA acide gamma-aminobutyrique

GH *growth hormone* (hormone de croissance)

GM-CSF *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*

GnRH *gonadotropin-releasing hormone*

GVH *graft versus host disease* (maladie du greffon contre l'hôte)

HAS Haute Autorité de Santé

HBPM héparine de bas poids moléculaire

hCG *human chorionic gonadotropin*

HCO *high cut-off* (coefficient de tamisage élevé)

HD hémodialyse

HDF hémodiafiltration

HDI hémodialyse intermittente

HF hémofiltration

HGF *hepatocyte growth factor*

HLA *human leukocyte antigen*

HMGB-1 *high mobility group box-1*

HPA *human platelet antigen*

HTAP hypertension artérielle pulmonaire

HTIC hypertension intracrânienne

HVHF hémofiltration à haut volume (*high volume hemofiltration*)

IC insuffisance cardiaque

IC 95 % intervalle de confiance à 95 %

ICAM-1 *intercellular adhesion molecule-1*

IDM infarctus du myocarde

IDR intradermoréaction

IDS *intubation difficulty scale*

I/E ratio temps d'inspiration/temps d'expiration

IFN interféron

IgE immunoglobuline E

IL interleukine

IMC indice de masse corporelle

InVS Institut de veille sanitaire

IPVP index de perméabilité vasculaire pulmonaire

IRA insuffisance respiratoire aiguë ou insuffisance rénale aiguë

IRC insuffisance respiratoire chronique ou insuffisance rénale chronique

IRCO insuffisance respiratoire chronique obstructive

IRCR insuffisance respiratoire chronique restrictive

IRM imagerie par résonance magnétique

ISR intubation séquence rapide

IVD Intraveineux direct

KDIGO *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

LAT limitation ou arrêt des traitements de réanimation

LBA lavage bronchiolo-alvéolaire

LCR liquide céphalorachidien

LH hormone lutéinique

LHS lipase hormone-sensible

LPL *lipoprotein lipase*

LPS lipopolysaccharide

LT leucotriène

MAPK *mitogen-activated protein kinases*

MCPS mélange de concentrés de plaquettes standards

MDR-TB tuberculose multirésistante

MEP pression expiratoire maximale

MHC masque à haute concentration

MICI maladies inflammatoires chroniques intestinales

MIP pression inspiratoire maximale

MIP-1 *macrophage inflammatory protein-1*

MMAD *median mass aerodynamic diameter* (diamètre aérodynamique massique médian)

MSH *melanocyte stimulating hormone*

NAD nicotinamide adénine dinucléotide oxydé

NADH nicotinamide adénine dinucléotide réduit

NANCe système non adrénergique non cholinergique excitateur

NANCi système non adrénergique non cholinergique inhibiteur

NAVA *neurally adjusted ventilatory assist*

NO monoxyde d'azote

NOS *nitric oxide synthase*

NPE nutrition parentérale

NPY neuropeptide Y

NREM *non-rapid eye movement*

O_2 oxygène

OAP œdème aigu pulmonaire

OHD oxygénothérapie nasale humidifiée et réchauffée à haut débit

OMS Organisation mondiale de la Santé

P pression

PAC pneumonie aiguë communautaire

PAD pression artérielle diastolique

PAI-1 *plasminogen activator inhibitor-1*

PAM pression artérielle moyenne

PaO_2 pression partielle en oxygène dans le sang artériel

PAS pression artérielle systolique

PAV *proportional assist ventilation*

Paw pression dans les voies aériennes

Paw,o pression à l'ouverture des voies aériennes

PCO_2 pression partielle artérielle en CO_2

PCR *polymerase chain reaction*

Pcrête pression de crête

PCT procalcitonine

PDGF *platelet-derived growth factor*

PD(L)-1 *programmed cell death (ligand)-1*

Pei,st *static end-inspiratory pressure*

Pel, (t) pression élastique

PEP pression expiratoire positive

PEPC pression expiratoire positive continue

PEPe pression expiratoire positive externe

PEPi pression expiratoire positive intrinsèque

PEPi,dyn pression expiratoire positive intrinsèque dynamique

PEPi,stat pression expiratoire positive intrinsèque statique

PEPO PEP oscillante

PEPtot pression expiratoire positive totale en fin d'expiration

Pes pression œsophagienne

PFC plasma frais congelé

PG prostaglandine

PGC-1alpha *protein peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha*

Pi phosphate inorganique

PIC pression intracrânienne

PID pneumopathie interstitielle diffuse

PImax pression inspiratoire maximale

PK protéine kinase

PL ponction lombaire

PLA2 phospholipase A2

PLYO plasma lyophilisé cryodesséché

PMA procréation médicalement assistée

PMMA polyméthylméthacrylate

P_{mv} pression hydrostatique microvasculaire pulmonaire

PPc pression de perfusion cérébrale = *PAM* – Pvcc (en cas d'HTIC, PPc = PAM – PIC)

Ppeak pression au pic d'insufflation

Pplat pression de plateau

PSI *pneumonia severity index*

PSL produit sanguin labile

PTM pression transmembranaire

PTT purpura thrombotique thrombocytopénique

PVC pression veineuse centrale

Pvcc pression veineuse corticale cérébrale

Qc débit cardiaque

QR quotient respiratoire (VO_2/VCO_2)

RAI recherche d'anticorps irréguliers

RAR *rapidly adaptating pulmonary stretch receptors*

RASS *Richmond agitation sedation scale*

Raw résistances des voies aériennes

RCP réanimation cardiopulmonaire

Rcw résistances de la paroi thoracique

Re nombre de Reynolds

REM *rapid eye movement*

Rmax,rs résistances maximales ou totales

Rmax,w résistances maximales de la paroi thoracique

Rrs résistances du système respiratoire

RVC résistances vasculaires cérébrales

SAM syndrome d'activation macrophagique

SaO_2 saturation artérielle en oxygène

SAR *slowly adaptating pulmonary stretch receptors*

SDRA syndrome de détresse respiratoire aiguë

SHO syndrome d'hyperstimulation ovarienne

SHU syndrome hémolytique et urémique

SIRS ***systemic inflammatory response syndrome***

SLA sclérose latérale amyotrophique

SMC *synthetically modified cellulose* (cellulose modifiée)

SpO_2 saturation pulsée en oxygène

SRAA système rénine-angiotensine-aldostérone

SRLF Société de réanimation de langue française

SuPAR *soluble urokinase plasminogen activator receptor*

$SvJO_2$ saturation veineuse jugulaire en oxygène (monitorage de l'oxygénation cérébrale)

SvO_2 saturation veineuse en oxygène

TABC tronc artériel brachiocéphalique

TAF ténofovir alafénamide fumarate

T-AT thrombine-antithrombine

τ (tau) constante de temps du système respiratoire

TCA temps de céphaline activée

Td temps de décroissance de la température sanguine en thermodilution

TEP tomographie par émission de positons

TG triglycérides

TGF-β *transforming growth factor-β*

Ti temps inspiratoire

TNF *tumor necrosis factor*

(r)TNF (récepteur du) *tumor necrosis factor*

tPA *tissue plasminogen activator*

TRALI *transfusion-related lung injury*

(s)TREM-1 *(soluble) triggering receptor expressed on myeloid cell-1*

TV tachycardie ventriculaire

UH unités Hounsfield

V volume

$\dot{V}$ débit de gaz

VAC ventilation assistée contrôlée

VACI ventilation assistée contrôlée intermittente

VC volume courant

VCO_2 production de dioxyde de carbone

VD volume mort

VD/Vt rapport volume espace mort sur volume courant

VEGF *vascular endothelial growth factor*

VEMS volume expiré maximal au cours de la première seconde

VHE virus de l'hépatite E

VIH virus de l'immunodéficience humaine

VIP *vasoactive intestinal peptide*

VLDL *very low density liproprotein*

VM ventilation mécanique

VNI ventilation non invasive

VO_2 consommation en oxygène

VPC ventilation en pression contrôlée

VPI ventilation à percussions intrapulmonaires

VPN valeur prédictive négative

VPP valeur prédictive positive

VT (ou Vt) volume courant

XDR-TB tuberculose ultrarésistante

I - Principes Essentiels De Physiologie

CHAPITRE 1

Notions de métabolisme intégré

X. Leverve; E. Fontaine[1]

L'enjeu actuel de la biologie réside dans l'intégration à des fins de compréhension d'un ensemble de réactions qui, prises isolément, sont bien comprises, mais dont la somme génère finalement une complexité chaque jour grandissante avec la description de plus en plus fine et précise des divers processus, voies, signaux et expressions. Notre organisme est composé de milliards de cellules, structures différentes, plus ou moins autonomes, qui toutes obéissent à des lois communes, organisées autour d'un même projet, qui constitue la vie. Ces cellules, entités minimales ou pièces de base du puzzle, peuvent être regroupées en unités fonctionnelles (acini, îlots, alvéoles, glomérules, villosités, etc.) au sein d'organes ou au contraire être indépendantes (éléments figurés du sang par exemple), au moins en apparence. Leur fonctionnement de concert représente l'intégration métabolique. Le milieu intérieur, décrit par Claude Bernard il y a plus d'un siècle, est l'espace commun à toutes ces cellules et la constance (relative !) de sa composition reflète le compromis issu du résultat du métabolisme de chacune d'entre elles, de leurs compétitions et de leur coordination (Fig. 1.1).

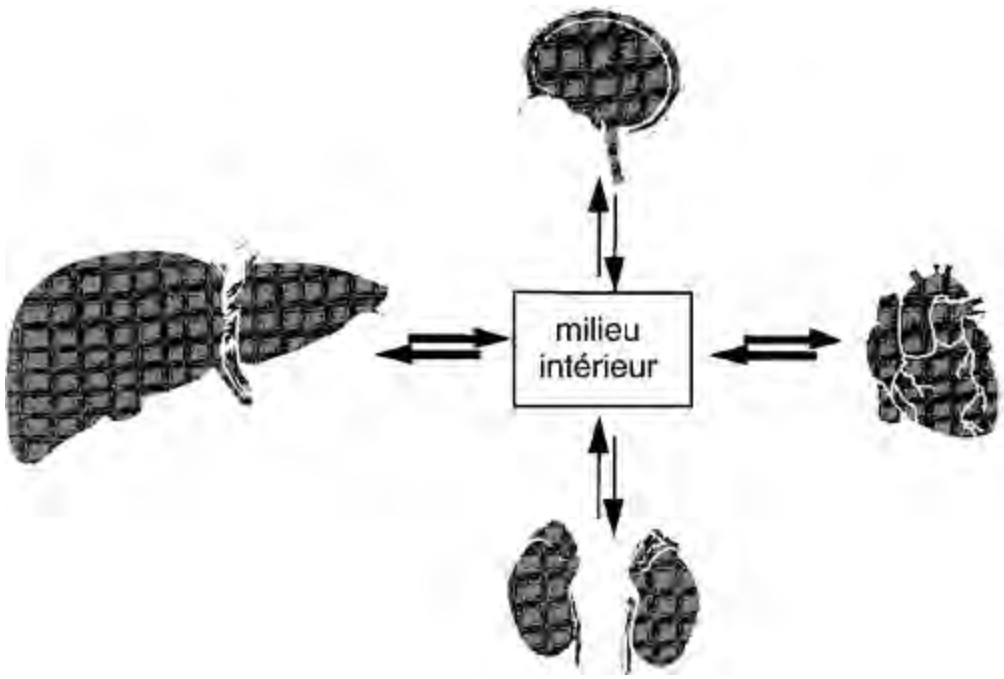


FIG. 1.1 Le milieu intérieur.

Le milieu intérieur est l'espace métabolique commun à toutes les cellules de tous les organes. Il s'agit d'un bon exemple d'état stationnaire : il est renouvelé en permanence et sa composition reste remarquablement constante, dans certaines limites toutefois. Les différents organes représentés sur la figure, cerveau, foie, reins et cœur, correspondent à 60 % environ de la dépense énergétique totale, alors qu'ils ne constituent que 5 % du poids corporel. Ce milieu intérieur, commun à tous, a pour conséquence l'instauration d'une compétition entre les différents organes. C'est la gestion de cette compétition permanente entre organes, et du compromis qui en résulte, qui représente la notion de métabolisme intégré. La constance de cette composition du milieu intérieur est la conséquence du métabolisme concerté des différentes cellules, les substrats des unes étant les produits des autres. C'est à la base du fonctionnement à la fois compétitif et complémentaire des organes et des cellules entre elles.

Notre compréhension de cette intégration métabolique, de ses lois, de ses objectifs et de ses contraintes est encore très limitée, même si elle s'affine chaque jour grâce aux résultats de recherches qui, des aspects moléculaires les plus pointus à la physiologie la plus intégrée, permettent de disséquer de mieux en mieux les mécanismes en cause et leurs conséquences. Ainsi, aux objectifs physiologiques spécifiques de reproduction, de croissance, d'états de veille ou de sommeil, d'activité physique, de jeûne, de situation postprandiale, etc., correspondent des environnements métaboliques précis et particuliers, orchestrés par un cortège de réponses endocrines et neuro-endocrines auquel s'ajoute un contexte paracrine et cytokinique, très activement étudié. Dans des situations physiologiques aussi différentes, les finesses de régulation et d'interactions des nombreux éléments qui participent au résultat final ne sont pas parfaitement comprises mais l'objectif général et sa finalité sont en règle générale clairs. À l'opposé, dans un contexte pathologique, non seulement l'intégration métabolique et les éléments de sa régulation sont de compréhension difficile, mais de plus l'objectif lui-même peut faire l'objet de discussions. Ainsi, le caractère adapté ou non d'une réponse métabolique (hyperthermie, hypercatabolisme, acidose, modification d'un débit sanguin local, etc.) dépend du contexte, de l'intensité ou de l'évolution. La réflexion étiopathogénique correspond à l'aspect le plus difficile de la prise en charge thérapeutique : parmi les « anomalies » constatées, qu'est-ce qui est adapté ou au contraire délétère, que faut-il tolérer ou amplifier, que faut-il prévenir ou combattre ? La difficulté d'approcher ce métabolisme intégré est encore accentuée par le fait que les échanges intercellulaires ou interorganes, seuls véritables éléments dynamiques du métabolisme, sont très difficiles à quantifier, tandis que la détermination des concentrations plasmatiques, outil habituel d'exploration en biologie clinique, ne donne qu'une idée statique et très imparfaite de l'état métabolique. Le but de ce chapitre est de décrire quelques-uns des éléments qui peuvent aider à la compréhension de la concertation métabolique.

Du fait de son orientation résolument anabolique, caractéristique essentielle entre toutes, la vie peut être comparée à une bataille permanente car située dans un environnement totalement défavorable : par essence même, elle s'oppose continuellement au second principe thermodynamique de Carnot qui stipule

que l'entropie de l'univers ne peut qu'augmenter, c'est-à-dire que l'ordre conduit forcément au désordre à l'opposé de ce qui se passe au cours des phénomènes de biosynthèse. Dans cet esprit de bataille continuelle, l'important est de s'adapter en permanence, c'est-à-dire de définir des objectifs, de les hiérarchiser et de rassembler les moyens à utiliser pour les atteindre : stratégie et tactique !

Notions générales d'intégration métabolique : contrôle *versus* régulation

États d'équilibre, états stationnaires ou pseudo-stationnaires

On appelle état d'équilibre la situation dans laquelle la réaction dans un sens (V_f) est strictement égale à la réaction en sens inverse (V_r) de sorte que le bilan (ou flux net) est nul.

$$V_f$$

$$V_f = V ; [A] = [B] \text{ et } J_{A \to B} = A \{ \text{ReversReact} \} B$$

$$V_r$$

$$v = \text{vitesse} ; [\ ] = \text{concentration} ; J = \text{flux} ; A, B = \text{métabolites}$$

Un tel état, stricto sensu, n'existe jamais au cours d'un processus vivant car il est le synonyme d'un immobilisme total, c'est-à-dire la mort. Dans un tube à essai contenant du lactate, du pyruvate, de la lactatico-déshydrogénase et des cofacteurs, lactate et pyruvate seront interconvertis indéfiniment sans aucune modification de la concentration de l'un ou de l'autre des réactifs. In vivo, les voies métaboliques au sein d'un réseau sont le plus souvent en état stationnaire. Il s'agit, ici, d'un état particulier dans lequel tous les flux et tous les intermédiaires impliqués directement et indirectement sont maintenus constants (Fig. 1.2a). Pour obtenir ce résultat, l'apport du substrat initial dans le système doit être strictement égal à la disparition du produit final du système. Ainsi, au repos, le métabolisme oxydatif peut être qualifié de stationnaire ; par la ventilation, de l'oxygène est apporté de manière constante à l'organisme, à la même vitesse qu'il est utilisé, de telle sorte que les pressions partielles, artérielles ou veineuses, en oxygène (PaO_2, PvO_2) sont constantes malgré une utilisation très active. Un cas particulier d'état stationnaire est représenté par les cycles métaboliques. Ainsi, le cycle glucose-lactate de Cori (Fig. 1.3) représente un état stationnaire dans lequel seule de l'énergie est ajoutée au système afin de le faire fonctionner (β-oxydation hépatique). En effet, le glucose, substrat de la glycolyse et source de lactate, est également le produit de la gluconéogenèse qui a le lactate comme substrat. Ainsi, chaque système cellulaire – anaérobie-hématie ou aérobie-foie dans le cycle de Cori – utilise comme substrat le produit de l'autre et vice versa, de sorte que le cycle réalisé est également un exemple d'état stationnaire interorgane. On voit immédiatement combien une telle situation, très banale dans la vie, est responsable d'une interdépendance très étroite entre les deux voies métaboliques. Cela conduit à une conclusion importante : ce qui influence l'une peut influencer l'autre, même sans aucune intervention extérieure.

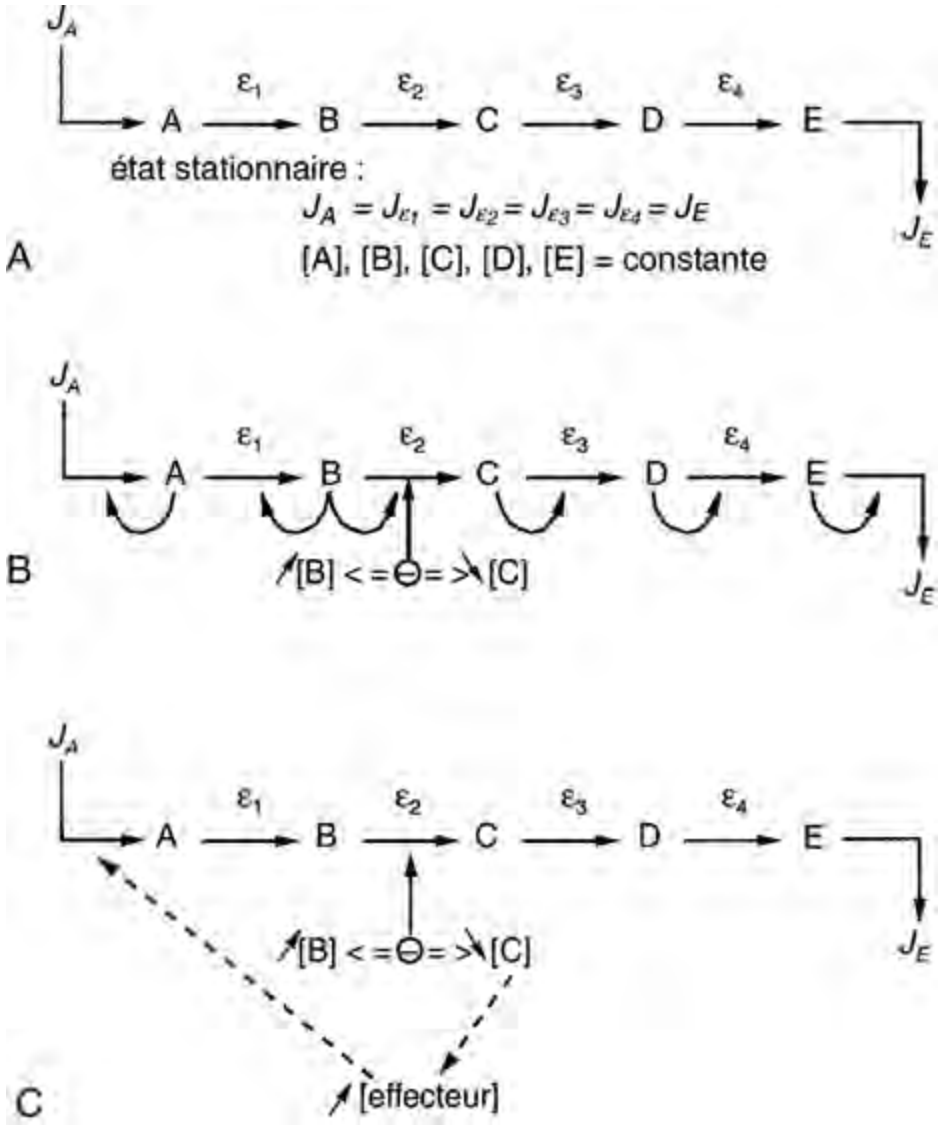


FIG. 1.2 État stationnaire, contrôle métabolique, régulation métabolique.

Un réseau métabolique est constitué par une succession d'étapes enzymatiques organisées pour effectuer un travail métabolique donné. Dans cet exemple, quatre étapes enzymatiques ε1, ε2, ε3, ε4, ont pour substrats et/ou produits respectifs les composés A, B, C, D et E ; le travail métabolique est la transformation de A en E. a) Par opposition à la situation d'équilibre, où le flux net est égal à 0 (voir le texte), l'état stationnaire est caractérisé par un flux constant : par unité de temps une quantité fixe de substrat A (fournie au système) est transformée en produit E (évacué du système). Ainsi, toutes les vitesses des différentes étapes intermédiaires sont égales et constantes de même que les concentrations des intermédiaires, qui sont constantes également. b) Contrôle métabolique. Si le système est perturbé de manière ponctuelle (inhibition de l'étape 2 par exemple), il en résulte dans un premier temps une élévation de la concentration du substrat B et une diminution de celle du produit C jusqu'à ce que s'instaure un nouvel état stationnaire. Le résultat sur le flux global (nouvel état stationnaire) dépendra des caractéristiques des différentes étapes. Si la première étape ε1 est très sensible à la concentration de son produit B (inhibition par feed-back), l'élévation de B sera responsable d'une réduction du flux de l'étape ε1 qui s'imposera à l'ensemble de la voie métabolique (état stationnaire : toutes les vitesses sont égales). À l'opposé, si l'étape n'est pas sensible à son produit B, celui-ci pourra s'élever de manière importante et ainsi compenser l'effet inhibiteur de la perturbation initiale sur l'étape ε2. Dans ce cas, la perturbation initiale n'aura pas de conséquence sur le flux résultant. On appelle cela le contrôle métabolique ; dans le premier cas, le contrôle est important, il est nul dans le second. c) La régulation métabolique. Lorsque la même perturbation initiale entraîne une action sur un effecteur (hormone, cofacteur, ion, etc.), celui-ci peut à son tour intervenir sur l'activité d'une des étapes (enzymes) du système ; on parle alors de régulation

métabolique. Ces deux modes de relation entre intermédiaires métaboliques sont à la base du fonctionnement intégré et on voit bien combien leur interdépendance est étroite.

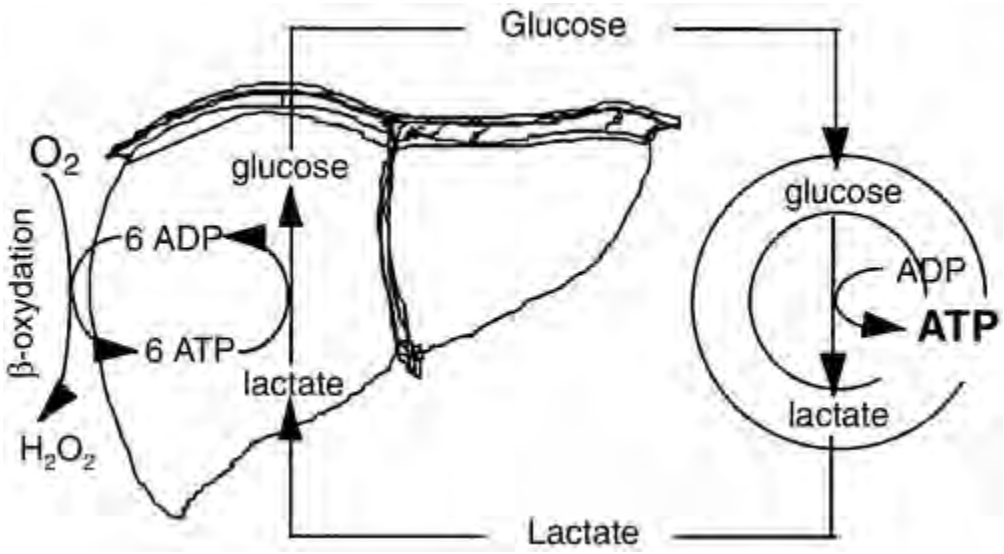


FIG. 1.3 Le cycle de Cori : exemple d'état stationnaire.
Le cycle lactate–glucose est un exemple d'état stationnaire : les substrats et les produits sont consommés et régénérés en permanence, de telle sorte que les concentrations des intermédiaires sont constantes. La mesure des concentrations ne renseigne que peu ou pas du tout sur la vitesse de renouvellement qui pourtant est l'élément le plus important. La perte de rendement quantitatif (un tiers seulement de l'énergie utilisée pour la synthèse du glucose est récupéré lors de son hydrolyse) est compensée par un avantage qualitatif : l'énergie glycolytique produite dans les hématies provient de l'oxydation aérobie des acides gras dans le foie.

À partir d'une condition stationnaire donnée, le métabolisme de repos par exemple (REE ou *resting energy expenditure*), des transitions métaboliques physiologiques incessantes (alternance jeûne/situation postprandiale) ou pathologiques (diabète, pathologies aiguës, etc.), correspondent à des phases transitoires d'ajustement dites « états préstationnaires » qui permettent de s'adapter en permanence à de nouvelles contraintes extérieures en atteignant de nouveaux états stationnaires successifs [1]. Il est important de souligner que l'obtention d'états véritablement « stationnaires », caractéristiques du métabolisme in vivo, est difficile à reproduire in vitro. En effet, lorsque l'on incube des cellules isolées en présence d'un substrat, du lactate par exemple, pour étudier la synthèse de glucose, le milieu initial contient une quantité de lactate qui va forcément diminuer dans le temps du fait de son utilisation, de même que le glucose produit va s'accumuler. Les variations du substrat, le lactate, comme du produit, le glucose, peuvent avoir par elles-mêmes des conséquences, par exemple par mécanisme de rétrocontrôle. Pour réduire ces conséquences, notamment sur la vitesse d'utilisation, il est habituel d'utiliser des concentrations de substrats largement supérieures aux concentrations utiles : il s'agit de concentrations saturantes. Dans ce cas, les variations de concentrations n'ont pas d'effet sur la vitesse d'utilisation. On dit qu'il s'agit d'états pseudo-stationnaires, forcément éloignés de la situation physiologique réelle. Il est important de comprendre que de nombreux résultats expérimentaux in vitro sont obtenus dans de telles situations, c'est-à-dire toujours loin de la réalité métabolique in vivo[2].

Contrôle et régulation

Une fois le fonctionnement de la voie métabolique défini, il faut analyser les éléments qui interviennent dans la détermination du résultat final : le flux net ou flux résultant. Les paramètres qui permettent d'ajuster le flux, et qui sont donc responsables du résultat final, peuvent être séparés en deux groupes (voir Fig. 1.2) :

- les paramètres dits « thermodynamiques », c'est-à-dire correspondant à la force qui pousse un substrat à être transformé en produit. Ce type de paramètre est sous la dépendance des forces[3], c'est-à-dire des concentrations respectives de tous les réactifs. En effet, plus la concentration du substrat est grande, plus la probabilité de sa transformation en produit sera grande. À l'opposé, si la concentration du

produit est déjà élevée, elle va s'opposer à la réaction. Ainsi, la concentration de tous les réactifs (avec d'autres paramètres physicochimiques comme température, pH, etc.) définit l'importance de cette force qui pousse ou freine la transformation selon les cas. C'est ce que l'on appelle la loi d'action de masse ;
- les paramètres dits « cinétiques » qui correspondent à la capacité de la « machinerie enzymatique » à effectuer la transformation substrat–produit. Il s'agit donc des paramètres enzymatiques (activité, affinité, caractère allostérique) ainsi que des effecteurs (ions ou cofacteurs par exemple) qui agissent sur la cinétique de la réaction.

Lorsqu'un système est dans un état stationnaire, le moindre changement de la concentration d'un des intermédiaires ou d'un facteur cinétique (une quantité de transporteur ou de récepteur par exemple) peut potentiellement affecter l'ensemble du réseau, c'est-à-dire tous les éléments qui, directement ou indirectement, sont en rapport avec l'intermédiaire affecté par le changement initial. Les informations qui résultent de ces changements (activation ou inhibition) conduisent à établir de nouvelles règles de fonctionnement qui pourront être transmises à la voie métabolique considérée ainsi qu'à tout autre voie métabolique qui lui est reliée. Cette transmission peut s'effectuer de deux manières :

- la modification appliquée sur une étape donnée peut affecter successivement les concentrations de tous les métabolites reliés en amont comme en aval à cette étape (Fig. 1.2b). On appelle cette forme d'information, transmise par des changements successifs de concentration des intermédiaires, le contrôle métabolique (Fig. 1.2b) [1] ;
- la modification d'un des quelconques intermédiaires affecte directement ou indirectement (via un effecteur) la cinétique enzymatique d'une autre étape. On appelle cette forme d'information la régulation métabolique (Fig. 1.2c).

Le contrôle s'exerce par l'intermédiaire des concentrations des métabolites, la régulation affecte une (ou plusieurs) étape(s) enzymatique(s). Ces différents éléments peuvent apparaître comme très théoriques ; pourtant, c'est cette interférence entre des voies métaboliques, connexes ou non, qui joue un rôle déterminant dans l'intégration métabolique, et par là dans le fonctionnement de nos organes en concert.

Exemple : hyperglycémie et insulinorésistance

Si, à titre d'exemple, on applique les données concernant les états stationnaires et préstationnaires énoncés ci-dessus à l'homéostasie glucidique, il apparaît évident que tout changement de la concentration plasmatique de glucose peut se révéler être tour à tour l'« œuf » ou la « poule » de l'histoire selon le point de départ que l'on attribue au réseau métabolique. En effet, dans une partie de ce réseau, les modifications du métabolisme du glucose sont la conséquence des variations de sa propre concentration (l'hyperglycémie est responsable d'une augmentation de la glycolyse dans certaines cellules). À l'opposé, dans le reste du réseau, ce sont les changements du métabolisme du glucose (diminution de son transport ou de sa phosphorylation) qui sont responsables des variations de sa propre concentration (augmentation dans l'exemple choisi). L'inhibition du transport du glucose, dans un tissu ou groupe de tissus donnés, est responsable de l'élévation de la glycémie qui, à son tour, entraîne une variation de sa propre utilisation dans d'autres tissus. Ainsi, il est important de comprendre que le changement de la cinétique d'une seule étape (par exemple le transport cellulaire du glucose dans un tissu donné sous l'effet de l'insuline) affectera en fait la concentration de tous les intermédiaires reliés en amont (la glycémie), comme en aval (tous les intermédiaires cellulaires), du transport cellulaire du glucose. Une telle modification ponctuelle aura donc des conséquences potentielles sur toutes les voies métaboliques de l'homéostasie glucidique reliées au réseau métabolique. Ainsi, tout changement de la valeur de la glycémie, quel qu'en soit le moyen : physiologique, pathologique ou thérapeutique, peut en théorie affecter la moindre cellule de l'organisme dès lors qu'elle est reliée au glucose. Lorsque l'on interfère avec la glycémie par l'administration d'insuline, on génère donc potentiellement deux types de modifications : un groupe de modifications dans les tissus insulinodépendants[4] par l'administration d'insuline, mais également un groupe de modifications dans les tissus insulino-indépendants par ricochet du fait des modifications de la glycémie. De plus, la concentration de glucose, en soi, peut représenter un signal métabolique spécifique qui peut avoir des conséquences bien au-delà du réseau métabolique défini autour de l'homéostasie glucidique. Ainsi, la concentration de glucose est un signal fondamental pour la sécrétion de nombreux effecteurs comme les hormones par exemple (insuline bien sûr mais aussi glucagon, cortisol, catécholamines, etc.). Dans ce même contexte, on peut également ranger les effets transcriptionnels du glucose ou de ses métabolites phosphorylés [2].

Métabolisme cellulaire : hiérarchie des priorités

D'une manière très schématique, on peut dire que chaque cellule est, avant tout, une usine de transformation d'énergie. En effet, à partir de l'énergie redox contenue dans les nutriments, issus de la digestion des

aliments, chaque cellule est capable d'effectuer un travail propre qui représente en fait une transformation énergétique : travail mécanique, synthèse chimique, genèse de potentiels, transport de molécules, etc. [3, 4]. En fait, on peut diviser de manière un peu caricaturale ces activités biosynthétiques en deux groupes : celles qui ont une finalité « égoïste », c'est-à-dire dont l'intérêt est limité à la survie de la cellule elle-même, et celles qui ont une finalité « altruiste », c'est-à-dire orientée sur l'intérêt de la collectivité, ou de l'organisme dans son ensemble. Bien sûr, cette distinction est excessivement schématique, mais l'on conçoit facilement que l'hépatocyte qui synthétise du glucose, de l'urée ou des corps cétoniques travaille pour la collectivité tandis que lorsqu'il synthétise des protéines indispensables à sa propre homéostasie comme la pompe sodium-ATPase, les enzymes du cycle de Krebs ou tout autre protéine vitale, il travaille davantage pour son propre compte. Encore une fois, une telle distinction est sûrement trop simpliste ; néanmoins, elle permet bien d'illustrer le conflit d'intérêt qui peut exister entre l'individu (la cellule) et la communauté (l'organisme), et ce d'autant plus que l'organisme se trouve dans une situation critique imposant des choix et des sacrifices (l'état de choc par exemple). Là encore, un exemple sera plus éloquent qu'un long développement. Parmi de nombreuses conséquences métaboliques, l'acidose a pour effet de réduire la dépense énergétique des cellules cardiaques en diminuant la contraction, en réduisant le nombre de récepteurs cathécholaminergiques [5]. D'un strict point de vue d'homéostasie cellulaire, il s'agit là d'un mécanisme d'adaptation : la cellule compense la réduction de la production d'énergie, dans le cas d'une acidose en réponse à une hypoxie ou une ischémie, par une réduction des dépenses. À l'opposé, à l'échelle de l'organisme dans son ensemble, la réduction du débit circulatoire qui en découle peut avoir des répercussions considérables. Sans vouloir entrer dans la discussion de l'utilité ou non de la correction de l'acidose dans cette situation, cet exemple illustre bien le conflit d'intérêt qui peut ainsi résulter de pareilles situations. Par l'alcalinisation, l'intervention thérapeutique impose un choix (la correction de l'acidose) différent de la solution spontanément adoptée par l'organisme dans cette situation de déficit énergétique. On sait bien que l'intérêt d'une telle intervention, dans cet exemple précis, reste l'objet d'âpres discussions [6, 7].

En fait, la gestion de la hiérarchie des priorités au sein de la cellule est encore très mal connue et la question des mécanismes responsables du transfert et de la distribution de l'énergie dans la cellule et de leur régulation n'a été réellement étudiée que récemment[5]. Dans la cellule cardiaque, différents travaux ont pu mettre en évidence que la compartimentation cellulaire[6] et la canalisation métabolique[7] jouaient sans doute un rôle déterminant dans l'établissement des priorités [8–10] (Fig. 1.4). Il est très vraisemblable que, lors de situations pathologiques extrêmes, comme c'est le cas dans les atteintes aiguës sévères, la mise en place de nouvelles stratégies de priorités bouleverse la « hiérarchie physiologique ». Encore une fois, quelle part dans ces modifications est adaptative, et quelle part est délétère ? La question est souvent non résolue [11–13] !

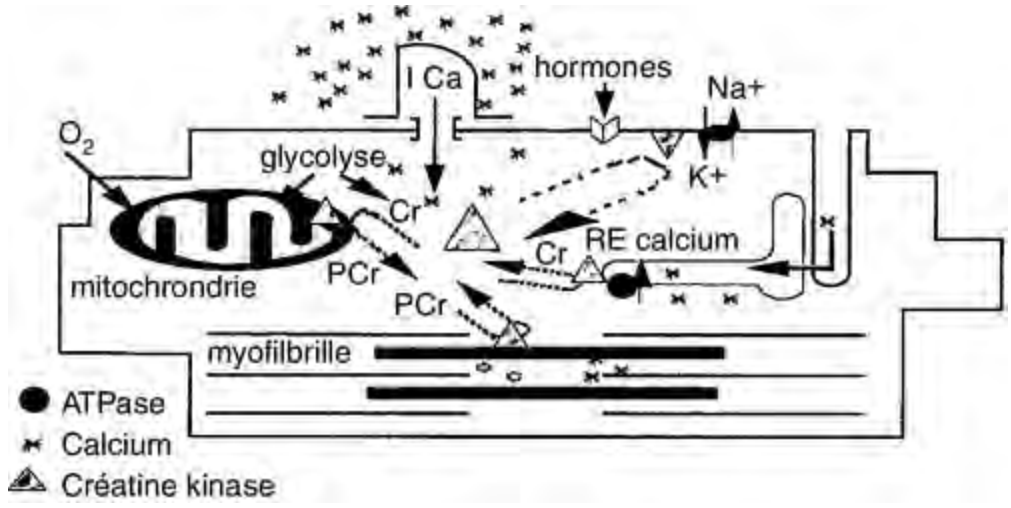


FIG. 1.4 Hiérarchie de l'utilisation cellulaire d'ATP (adénosine triphosphate) : exemple de la cellule musculaire cardiaque.

Il existe dans la cellule deux voies de production d'ATP : oxydation phosphorylante mitochondriale (en présence d'oxygène) et glycolyse, comparées aux multiples voies d'utilisation (hydrolyse de l'ATP au niveau des myofibrilles, du transport de calcium au niveau du réticulum endoplasmique [RE], de la sodium–potassium ATPase) qui sont de ce fait en compétition entre elles. Un mode de distribution de l'énergie dans la cellule avec une régulation des priorités est de ce fait indispensable. Mais, malgré une importance stratégique évidente, celui-ci est encore très mal connu. À l'inverse du foie, l'énergie cellulaire peut être transportée sous forme de phosphocréatine dans les cellules musculaires, mais, in fine, c'est de l'ATP qui est utilisé au niveau des sites utilisateurs d'énergie. À ce niveau, l'ATP est régénéré localement grâce à l'énergie fournie par l'hydrolyse de la phosphocréatine sous l'action de la créatine kinase. Ainsi, la modification de la quantité de créatine kinase (ou de sa qualité car il existe différentes isoformes) va rendre la cible plus ou moins prioritaire, c'est-à-dire plus ou moins active dans la régénération locale d'ATP. On voit bien avec cet exemple que la quantité « moyenne » d'ATP cellulaire n'a pas beaucoup de sens en dehors de modifications extrêmes. En revanche, de petites perturbations de l'architecture cellulaire (comme on peut en rencontrer lors de la conservation d'organes) peuvent avoir des conséquences majeures sur la régulation du métabolisme énergétique cellulaire sans que des lésions mitochondriales évidentes soient visibles.

(D'après Volodia Veksler et Renée Ventura-Clapier.)

Échanges intercellulaires : compétition ou coopération

De la conception même de milieu intérieur, il ressort bien que le métabolisme de chaque cellule peut influencer celui de toutes les autres cellules, qu'elles soient adjacentes ou non, comme, à l'inverse, il peut être influencé par le leur. Dans la Figure 1.5, le gradient d'oxygène qui existe le long d'un capillaire du fait de la consommation prélevée par les cellules au fur et à mesure du trajet microcirculatoire est représenté de manière schématique [14, 15]. Dans cet exemple, les premières cellules sont exposées à un sang relativement oxygéné ; elles sont dans un état métabolique que l'on pourrait qualifier d'oxydé ; tandis qu'à l'extrémité distale du capillaire à l'opposé, le sang est relativement appauvri en oxygène et l'état d'oxydoréduction cellulaire est davantage situé sur le versant réduit. Ces différents états d'oxydoréduction ont des conséquences métaboliques : du fait des capacités d'oxydation mitochondriales des premières cellules, une partie du lactate plasmatique sera oxydée en pyruvate, les équivalents réduits fournis étant aussitôt réoxydés par la mitochondrie ; à l'opposé, dans les cellules distales, du fait de la relative pénurie d'oxygène, les cofacteurs oxydés (NAD) nécessaires au métabolisme peuvent, en partie, être régénérés par la transformation inverse de pyruvate en lactate. Si l'on fait le bilan dans un tel exemple, on voit que non seulement le métabolisme de certaines cellules peut influencer celui d'autres cellules, mais de plus qu'il existe une sorte de compétition et de coopération entre elles. Le résultat final est une moyenne et l'interconversion lactate-pyruvate et vice versa permet en fait de délocaliser la respiration [14–16]. En effet, dans ce modèle, les cellules proximales respirent, au moins partiellement, pour les cellules distales, le résultat final étant celui d'un métabolisme intégré dans lequel les cellules au sein d'une même entité (îlots, microvillosité, acini, etc.) peuvent avoir entre elles des différences métaboliques plus ou moins marquées.

En dehors de l'aspect de complémentarité qui vient d'être décrit, ces éléments sont aussi à la base de la capacité de réserve métabolique ou fonctionnelle. En effet, ces différences métaboliques entre cellules d'un même organe dépendent de la composition du « milieu intérieur » dans lequel elles baignent et qui les relie entre elles. C'est ainsi qu'une modification de la vascularisation, par exemple, ou de la concentration d'un métabolite peut affecter leur activité. C'est ce que l'on appelle le recrutement.

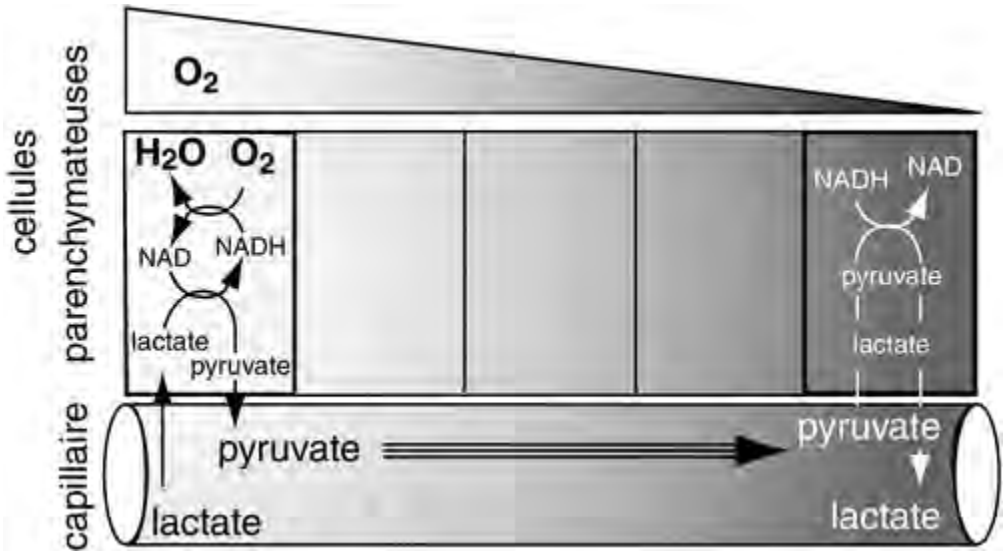


FIG. 1.5 Gradient capillaire d'oxygène : l'inégalité conduit à la coopération.
Du fait même de l'existence d'un gradient d'oxygène entre capillaires artériel et veineux, il existe une différence d'exposition à l'oxygène selon que les cellules sont plus proches du pôle artériolaire ou veineux. Les cellules situées en amont « bénéficient » d'un apport en oxygène leur permettant de se tenir sur le « versant oxydé », c'est-à-dire favorisant le sens lactate → pyruvate grâce à la réoxydation mitochondriale active du NADH en NAD. À l'opposé, dans les cellules en aval, l'oxygène est moins abondant et le métabolisme est davantage situé sur le « versant réduit ». Dans ce cas, le NAD indispensable au métabolisme est régénéré, en partie au moins, par la conversion réciproque du pyruvate en lactate. Si l'on fait le bilan dans cet exemple, il n'y a pas de flux net de lactate très important. Pourtant, l'interconversion lactate–pyruvate puis pyruvate–lactate permet de délocaliser une partie, au moins, du métabolisme énergétique aérobie, des cellules situées en aval vers celles placées davantage en amont.

Physiologie d'organe : les grandes fonctions au service de la communauté

La physiologie « classique » s'est attachée, avec beaucoup de succès, à décrire les grandes fonctions d'organes, leur métabolisme et leur régulation, chacun de ces organes apportant sa part personnelle spécifique au résultat de l'ensemble. Sans négliger cet aspect très important, la physiologie moderne tend à comprendre le rôle de chaque organe de manière beaucoup plus large que ne l'est la vision de type « un organe–une fonction », comme la ventilation et les échanges gazeux pour le poumon, l'excrétion pour le rein, l'absorption pour le tube digestif, la contraction pour le cœur, etc.

En fait, chaque organe possède d'autres fonctions de grande importance qui ont été découvertes progressivement, telles que des fonctions endocrine ou immunitaire par exemple. Par ailleurs, une fonction précise peut être en fait partagée par différents tissus. L'uréogenèse est un bon exemple d'une voie métabolique qui, selon les cas, peut être ou non partagée entre différents tissus. La synthèse de l'urée à partir d'ammoniaque et de bicarbonate est une fonction spécifique du foie, car seuls les hépatocytes possèdent la totalité de l'équipement enzymatique leur permettant de réaliser l'ensemble du cycle de Krebs-Henseleit [17]. Cependant, la plupart des tissus, parmi lesquels le muscle et le cerveau, possèdent une arginase, enzyme permettant de cliver l'arginine en urée et ornithine. Ainsi, de manière indiscutable, le foie est indispensable pour assurer la synthèse de l'urée, il n'est pour s'en convaincre que d'observer l'effondrement de la synthèse de l'urée dans les situations de déchéance hépatique sévère, mais le clivage

de l'arginine peut être effectué dans d'autres organes conduisant en fait à une production d'urée ectopique (Fig. 1.6). Il ne s'agit pas là d'une simple curiosité métabolique, car il a été montré au cours de l'insuffisance rénale chronique que le cerveau était le siège prédominant de la production de l'urée [18, 19]. Dans cet exemple, si l'urée provient indiscutablement du cerveau, sa formation n'aurait pas été possible en l'absence de l'équipement enzymatique du foie. Cela conduit à poser différentes questions concernant notre approche de type « organe » dans des situations de désordres métaboliques complexes tels qu'on les rencontre en réanimation. Dans l'exemple choisi, le cerveau est responsable de l'hydrolyse de l'arginine et de la production de l'urée pour des raisons qui ne sont pas connues, mais qui tiennent sans doute à son propre environnement métabolique. Dans d'autres situations, le muscle, ou tout autre organe possédant une arginase, aurait pu tenir (et tient peut-être ?) ce rôle. Ainsi, il apparaît que, dans l'objectif de comprendre des altérations métaboliques pathologiques, même la mesure soigneuse de différences artérioveineuses à travers un organe précis peut être prise en défaut. Dans cet exemple de coopération interorgane, qui fait l'urée : le foie ou le cerveau ? De manière plus générale, une telle situation se retrouve chaque fois qu'un (ou plusieurs) métabolite(s) sont recyclés entre différentes cellules ou organes : qui fait quoi, et qui est responsable de quoi en cas d'anomalie puisque « tout le monde se tient par la barbichette » ? Un autre exemple, l'homéostasie acide-base, est très caractéristique de ces questions très difficiles en pratique clinique courante : qui est responsable du maintien du pH, le poumon, le rein, le foie, le muscle squelettique, chaque cellule de notre organisme (Fig. 1.7) ? La réponse est la dernière naturellement car chaque cellule et chaque mitochondrie participe, à travers le métabolisme intermédiaire, le cycle de Krebs et la réduction d'oxygène en eau dans la chaîne respiratoire, à l'homéostasie acide-base. En revanche, le CO_2 étant in fine éliminé par les poumons et l'élimination de NH_4^+ par le métabolisme rénal n'étant possible que grâce à un cheminement métabolique complexe au sein d'un vaste échange interorgane comprenant au moins le foie, le muscle et le rein, tous ces organes participent également de manière spécifique à l'homéostasie acide-base [7].

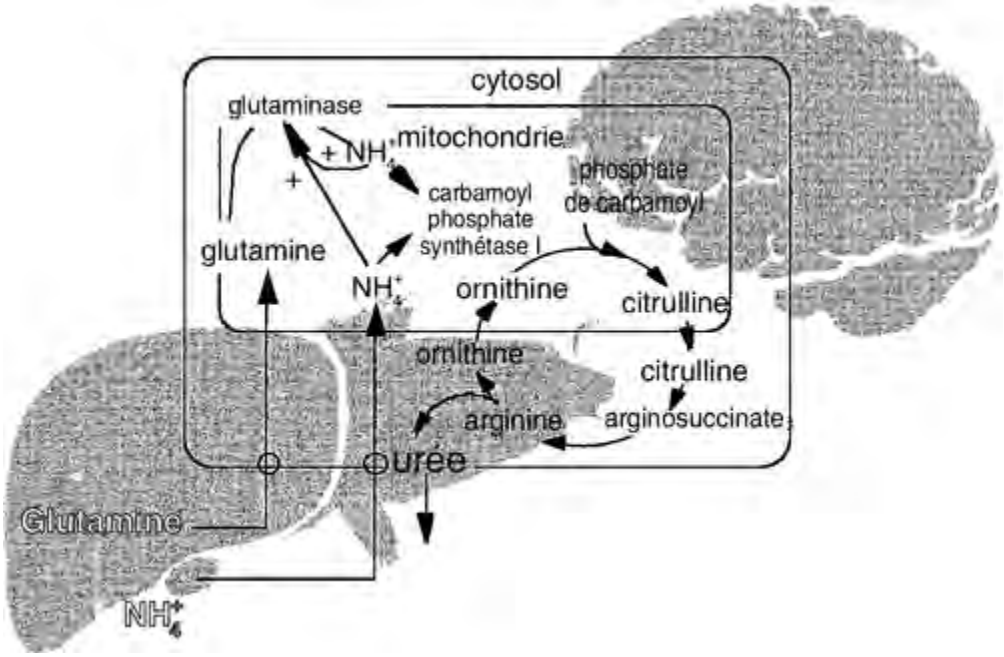


FIG. 1.6 Le partage métabolique : un organe plusieurs fonctions, une fonction plusieurs organes.
Les tissus de l'organisme sont le plus souvent très bien différenciés, de sorte que les grandes fonctions sont assurées avec une spécificité d'organe évidente. Cependant, du fait même de la notion de milieu intérieur commun, certains intermédiaires métaboliques sont partagés par de nombreuses cellules de telle manière qu'il devient impossible de dire quoi appartient à qui et qui est responsable de quoi ! Le cycle de l'urée, spécificité hépatique, en est un bon exemple car l'hépatocyte est la seule cellule qui possède l'ensemble de l'équipement enzymatique nécessaire. Mais, de nombreux intermédiaires, dont l'arginine par exemple, sont ubiquitaires. Ainsi, toute cellule possédant une arginase peut faire de l'urée, mais seul le foie peut synthétiser du phosphate de carbamoyle à partir d'ammoniaque, étape majeure de la synthèse d'urée à partir d'ammoniaque.

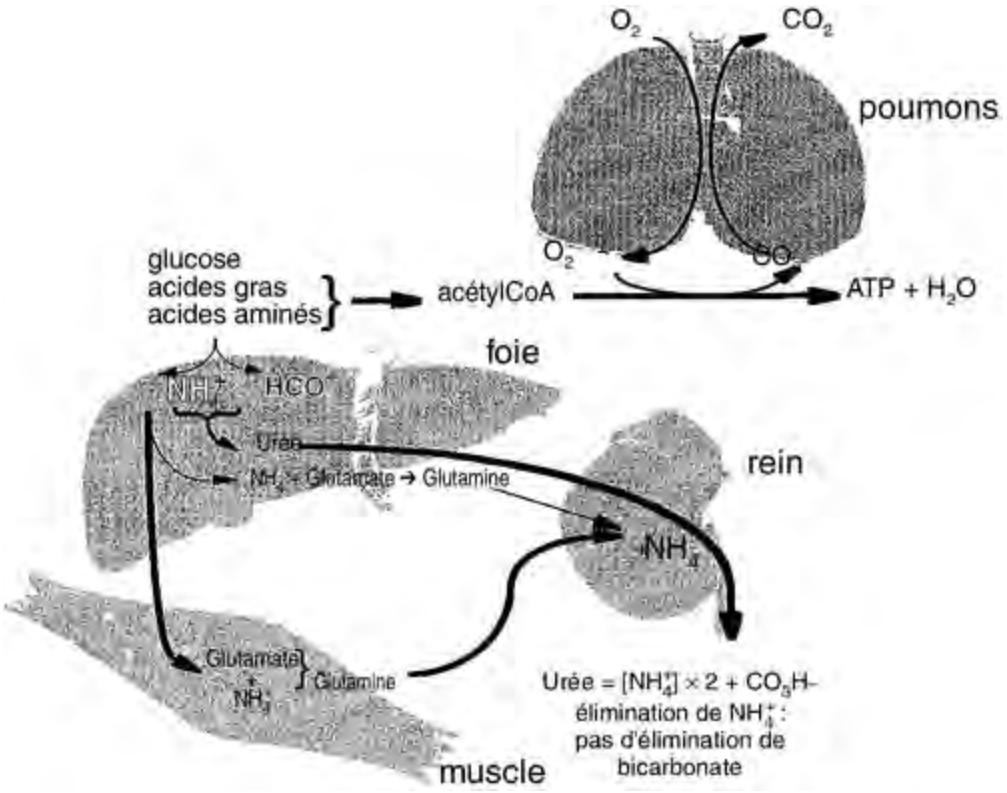


FIG. 1.7 **L'équilibre acidobasique : un exemple de métabolisme intégré et partagé au service de la communauté.**

Par son métabolisme propre, chaque cellule est impliquée dans l'homéostasie acide–base. Parallèlement, du fait de leurs différentes caractéristiques, certaines cellules sont spécifiquement impliquées dans la régulation de l'équilibre acide–base : le poumon par l'élimination de CO_2, le foie par la synthèse d'urée, le muscle par la synthèse de glutamine, le rein par l'hydrolyse de la glutamine et l'excrétion réelle de NH_4^+. Des anomalies dans le fonctionnement de chacun de ces organes affectent l'équilibre acide–base « communautaire » : acidose respiratoire, alcalose métabolique préterminale des grandes déchéances hépatiques isolées, fonte musculaire des acidoses chroniques, acidose métabolique chronique de l'insuffisance rénale, etc. À l'opposé, le pH du milieu intérieur peut également être vu comme un compromis métabolique dans une situation de conflit d'intérêt entre cellules et/ou organes. Le pH est un des moyens d'ajustement de la dépense énergétique cellulaire.

Régulation de la glycémie : un exemple d'intégration métabolique

Pour essayer d'illustrer l'ensemble du tableau de manière un peu schématique, on peut proposer que la régulation de la glycémie, dans les différentes situations physiologiques ou pathologiques, soit comparée à une sorte de pièce de théâtre avec acteurs, accessoires et scénarios !

Les acteurs sont les différents tissus ou organes, chacun avec ses propres caractéristiques. Ainsi, selon le degré de dépendance vis-à-vis du glucose, on peut distinguer les tissus, totalement dépendants (hématies, cellules de la cornée et des tissus transparents de l'œil, médullaire rénal, leucocytes), fortement dépendants (cerveau) ou au contraire faiblement dépendants (la plupart des autres tissus, en présence d'oxygène). En fonction de la sensibilité à l'insuline pour ce qui concerne l'entrée du glucose dans les cellules, on distinguera les tissus très (muscle et tissu adipeux) ou faiblement (tous les autres tissus) sensibles à l'insuline, le foie ayant une place à part du fait de ses particularités métaboliques et de sa situation privilégiée sur l'axe vasculaire porte, en aval du pancréas. Enfin, les caractéristiques cinétiques du métabolisme cellulaire du glucose (transport par les GLUT et phosphorylation par l'hexokinase) conduisent à définir des tissus à forte affinité (cerveau) pour le glucose, c'est-à-dire qu'ils sont pratiquement toujours saturés aux valeurs physiologiques de la glycémie (Km^8 : 1 mM pour une glycémie proche de 5,5 mM). Le métabolisme de tels

tissus n'est pratiquement pas affecté par les variations de la glycémie, sauf pour une réduction extrême (hypoglycémie) : le cerveau est traité avec un degré de priorité qui est important. À l'opposé, les tissus ayant une faible affinité (foie et cellules bêta du pancréas) ne sont pratiquement jamais saturés par le niveau plasmatique de la glycémie (Km de la glucokinase : 10 mM). Dans ce cas, le métabolisme de telles cellules reste dépendant des valeurs de la glycémie, même lorsqu'elles sont très élevées (synthèse de glycogène, sécrétion d'insuline). Ces tissus ne sont pas hautement prioritaires, mais ils sont sensibles aux variations de la glycémie dans une très large échelle.

Les accessoires sont représentés par toutes les sortes d'effecteurs qui peuvent affecter le métabolisme du glucose : hormones, facteurs de croissance, cytokines, vitamines, minéraux, médicaments, etc.

Les scénarios correspondent aux différentes situations physiologiques ou physiopathologiques dans lesquelles les modifications de l'homéostasie glucidique sont au premier plan. Il peut s'agir de l'état de réplétion avec une insulinémie élevée, un stockage glucidique (glycogène) et lipidique (lipogenèse et synthèse de triglycérides) important, tandis que les glucides représentent le substrat énergétique dominant (QR[9] proche de 1) car abondant. À l'opposé, au cours du jeûne, la réduction progressive de la concentration d'insuline est responsable d'une diminution de l'oxydation des hydrates de carbone et d'une activation de la dégradation de glycogène, tandis que la diminution du frein exercé par l'insuline sur la lipolyse permet l'oxydation des acides gras (le QR se rapproche de 0,7). Lors du jeûne prolongé, la réduction encore plus prononcée des concentrations d'insuline permet d'amplifier encore la lipolyse conduisant à la formation de corps cétoniques en quantité importante, pierre angulaire de l'adaptation métabolique au jeûne. Aux objectifs différents correspondent des priorités différentes et des moyens différents !

Il est bien clair que, dans le même ordre d'idée, les modifications rencontrées au cours d'états pathologiques font intervenir l'insulinorésistance ainsi que différents autres accessoires comme les cytokines par exemple, celles-ci conduisant à établir une nouvelle hiérarchie de priorités en rapport avec l'état pathologique et la présence de nouvelles contraintes liées à l'apparition de nouveaux tissus (tissus cicatriciels) ou de modifications métaboliques ponctuelles (lymphocytes, polynucléaires, cellules endothéliales). Il est capital de considérer que, dans une telle situation, les acteurs jouent une nouvelle pièce dont le scénario est très différent de celui de la pièce originale qu'est la situation physiologique. Ainsi, une hyperglycémie a une signification différente selon que la pièce est l'adaptation au jeûne, la situation postprandiale, l'activité physique intense, la réponse à une péritonite, à un diabète ou à la situation de nutrition parentérale.

Conclusion

Plus que dans tout autre type de recherche, fondamentale par exemple, le passage du stade phénoménologique, c'est-à-dire descriptif, au stade mécanistique, ou explicatif, est particulièrement difficile dans la recherche clinique. En effet, le nombre de variables, l'ampleur des variations et surtout la complexité des interconnexions et des régulations compliquent considérablement la réflexion par rapport à la recherche expérimentale qui, en isolant effectivement une variable, arrive à simplifier la recherche de causalité, au prix d'un éloignement des conditions physiologiques. Par rapport à la recherche, l'activité clinique possède une différence essentielle : c'est l'exigence fréquente d'une conclusion un peu hâtive car imposée par les nécessités de prises de décision en situation d'incertitude. En effet, dès la constatation d'anomalies métaboliques en rapport avec la situation d'agression par exemple, se pose la question de savoir s'il faut ou non lutter contre ces phénomènes d'adaptation ou de réponse à l'agression. Que faut-il respecter et amplifier, ou modérer et canaliser, voire prévenir et empêcher ! En fait, il s'agit du problème de l'opposition entre traitement symptomatique et traitement étiologique et l'on voit bien que cette réflexion complexe de l'intégration métabolique débouche directement sur des notions thérapeutiques de première importance. En effet, l'objectif de la thérapeutique est d'interférer avec l'affection en cause soit pour en infléchir le cours soit pour en atténuer les conséquences délétères. En général, l'apprentissage de la thérapeutique passe par trois étapes qui consistent à établir un lien entre un symptôme et une évolution, rechercher une relation de causalité et instaurer une thérapeutique en procédant par tâtonnements, c'est-à-dire avec une vérification a posteriori.

La lutte aveugle contre les conséquences métaboliques de l'agression s'apparente à une démarche symptomatique : bien souvent irremplaçable, elle nécessite toujours d'être évaluée, non pas tant sur l'efficacité de la correction du symptôme que sur sa participation au résultat final. En dépit de progrès thérapeutiques considérables, nous sommes encore très souvent dans une démarche de type descriptif entre un symptôme, une anomalie biologique, un score de sévérité, et le pronostic d'un patient ou d'une maladie. Les efforts actuels pour intégrer les différents constituants de la réponse inflammatoire avec le nombre croissant de données cliniques sur les réponses cytokiniques, leur variété, leur ampleur, leur cinétique sont

un bon exemple de l'importance qu'il y a à essayer de déchiffrer cette complexité que représente la notion même de réponse intégrée et des espoirs thérapeutiques que cette démarche est à même de susciter.

Références

[1] Westerhoff H.V., Groen A.K., Wanders R.J. Modern theories of metabolic control and their applications (review). *Bioscience Rep.* 1984;4:1–22.

[2] Girard J., Ferre P., Foufelle F. Mechanisms by which carbohydrates regulate expression of genes for glycolytic and lipogenic enzymes. *Annu Rev Nutr.* 1997;17:325–352.

[3] Leverve X., Fontaine E., Péronnet F. Métabolisme énergétique. In: *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Traité d'Endocrinologie-Nutrition.* 1996:12 10-371-A-10.

[4] Leverve X., Fontaine E., Péronnet F. In: Leverve X., Cosnes J., Erny P., Hasselmann M., eds. *Bioénergétique. Nutrition artificielle de l'adulte.* Paris: Mariette Guéna; 1998.

[5] Mazer C.D., Naser B., Kamel K.S. Effect of alkali therapy with $NaHCO_3$ or THAM on cardiac contractility. *Amer J Physiol.* 1996;270:R955–R962.

[6] Leverve X., Guignier M. Faut-il alcaliniser les acidoses métaboliques ? *Ann Fr Anesth Reanim.* 1991;10:200–206.

[7] Leverve X., Cano N., Guignier M. In: Leverve X., Cosnes J., Erny P., Hasselmann M., eds. *Équilibre acide-base. Nutrition artificielle de l'adulte.* Paris: Mariette Guéna; 1998.

[8] Sztark F., Payen J.F., Piriou V., et al. Cellular energy metabolism : physiologic and pathologic aspects. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1999;18:261–269.

[9] Saks V.A., Ventura-Clapier R., Leverve X., et al. What do we not know of cellular bioenergetics ? A general view on the state of the art. *Mol Cell Biochem.* 1998;184:3–9.

[10] Veksler V., Ventura-Clapier R. In situ study of myofibrils, mitochondria and bound creatine kinases in experimental cardiomyopathies. *Mol Cell Biochem.* 1994;133:287–298.

[11] Hotchkiss R.S., Karl I.E. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA.* 1992;267:1503–1510.

[12] Pagano C., Granzotto M., Giaccari A., et al. Lactate infusion to normal rats during hyperglycemia enhances in vivo muscle glycogen synthesis. *Amer J Physiol.* 1997;273:R2072–R2079.

[13] Parrillo J.E. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med.* 1993;328:1471–1477.

[14] Leverve X., Mustafa I., Péronnet F. Pivotal role of lactate in aerobic metabolism. In: Vincent J., ed. *Yearbook of intensive care and emergency medicine.* Berlin: Springer-Verlag; 1998:588–596.

[15] Leverve X.M. Lactic acidosis. A new insight ? *Minerva Anestesiol.* 1999;65:205–209.

[16] Leverve X., Cano N. Bioenergetics of the critically ill patient. In: Ronco C., Bellomo R., eds. *Critical Care Nephrology.* Dordrecht: Kluwer Academic Publisher; 1997:33–45.

[17] Newsholme E., Leech A. *Biochemistry for the medical sciences.* Chichester: John Wiley; 1983.

[18] Deferrari G., Garibotto G., Robaudo C., et al. Brain metabolism of amino acids and ammonia in patients with chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 1981;20:505–510.

[19] Tizianello A., de Ferrari G., Garibotto G., et al. Cerebral and hepatic urea synthesis in patients with chronic renal insufficiency. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1978;15:500–505.

---

[1] Le chapitre a été rédigé par X. Leverve et mis à jour par E. Fontaine.

[2] Ce point est à la base de la notion d'étape limitante, c'est-à-dire de l'étape dont la vitesse est la plus faible et qui, de ce fait, impose son rythme à l'ensemble de la voie. Cela n'a de sens que pour une vitesse maximale (saturée en substrat), c'est-à-dire in vitro. In vivo, la notion d'étape limitante n'existe pas, la vitesse de la voie métabolique étant « contrôlée » par de nombreuses étapes (voir plus loin).

[3] Force ou potentiel, dans notre exemple il s'agit de potentiel chimique.

[4] Les termes « insulinodépendant » et « insulino-indépendant » sont un abus de langage secondaire à la focalisation de l'effet de l'insuline sur le métabolisme du glucose. Les tissus dits insulino-indépendants possèdent des récepteurs à l'insuline et l'insuline y exerce ses nombreux autres effets métaboliques.

[5] Il est intéressant de souligner le parallélisme existant entre la physiologie intégrée et le fonctionnement de nos sociétés industrielles !

[6] La compartimentation cellulaire correspond à l'existence de zones différentes au sein d'une cellule. On parle de macrocompartimentation pour les différents secteurs séparés par des membranes (mitochondrie, peroxysome, réticulum endoplasmique, etc.) et de microcompartimentation pour définir des zones différentes mais plus virtuelles car non séparées par une barrière physique. Ainsi, par exemple, dans l'environnement immédiat d'une activité enzymatique donnée, on peut supposer que la concentration d'un réactif soit différente de celle retrouvée dans une autre partie de la cellule.

[7] La canalisation est une notion qui correspond au transfert direct d'un réactant d'une enzyme à une autre sans passage par une mise en solution dans le milieu : dans la chaîne respiratoire, les électrons passent directement d'un complexe à l'autre sans jamais se retrouver libres dans le milieu. Cela a comme principale caractéristique de définir un « trajet donné » : le composé synthétisé par l'enzyme E1 ne pourra être transmis qu'à l'enzyme E2 et à nulle autre.

[8] On appelle Km la concentration en substrat qui permet d'obtenir une vitesse de réaction égale à la moitié de la Vmax. Lorsque cette valeur est petite, on dit que l'affinité est grande, c'est-à-dire qu'une faible concentration est suffisante pour obtenir une grande vitesse. En revanche, la réaction est facilement saturée, c'est-à-dire que la vitesse est peu influencée par la concentration. Lorsque l'affinité est faible (Km important), la vitesse de la réaction reste très sensible aux variations de concentration même pour des niveaux élevés : les cellules bêta du pancréas font la différence entre 5, 10 et 15 mM de glucose tandis que le cerveau est totalement saturé à 5 mM.

[9] QR ou quotient respiratoire : il est égal au rapport de la production de dioxyde de carbone divisé par la consommation d'oxygène. Ce rapport est de 1 lorsque des hydrates de carbone sont oxydés et proche de 0,7 lorsqu'il s'agit de lipides (en effet, il dépend un peu de la longueur de la chaîne carbonée).

CHAPITRE 2

Endothélium vasculaire : un nouvel organe

E. Delile; D. Coquerel; F. Tamion

Introduction

L'endothélium vasculaire est une monocouche cellulaire recouvrant la totalité des systèmes vasculaires [1]. Pendant longtemps, l'endothélium a souffert d'un manque d'intérêt dans le domaine de la physiopathologie. Il était considéré comme une « enveloppe de cellophane » sans fonction particulière ni cadre sémiologique. Petit à petit, l'intérêt porté à l'endothélium n'a cessé de grandir et son statut d'organe à part entière s'est imposé progressivement [2]. Dans les conditions physiologiques, il régule de façon majeure le tonus vasomoteur et ainsi la pression artérielle, mais aussi la croissance des cellules musculaires lisses, le système de coagulation, l'agrégation plaquettaire, la diapédèse et enfin la perméabilité vasculaire. L'endothélium assure la plupart de ces fonctions biologiques grâce à sa structure intrinsèque particulière et la production de substances biologiquement actives, dont le monoxyde d'azote (NO). La production de NO, par la cellule endothéliale, est un élément central et déterminant de la physiologie vasculaire.

Physiologie du vaisseau

Description de la paroi vasculaire

La paroi vasculaire est constituée de trois couches concentriques :

- l'adventice : tissu conjonctif principalement constitué de fibroblastes ;
- la media : constituée de cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) responsables du phénomène de relaxation/contraction du vaisseau, insérée dans une matrice extracellulaire contenant des terminaisons nerveuses sympathiques et parasympathiques jouant un rôle dans le tonus vasculaire ;
- l'intima : couche la plus interne du vaisseau, composée d'une membrane basale et de l'endothélium.

Endothélium

L'endothélium, d'origine mésodermique, est un épithélium pavimenteux simple qui tapisse la totalité des vaisseaux sanguins de l'organisme. Il représente une surface d'échange d'environ 280 à 350 m^2 [3] et près de 1 à 2 % de la masse corporelle totale. Les cellules endothéliales (CE) sont organisées en une monocouche, car elles sont dotées d'une propriété d'inhibition de contact. Les CE sont à l'interface entre la paroi cellulaire et les éléments circulants du sang. Ces CE sont plates et polarisées ; le pôle apical ou sanguin en contact avec la lumière du vaisseau, et le pôle basal ou vasculaire fixé sur la membrane basale riche en collagène et en glycoprotéines. Les pôles sanguins et vasculaires des CE se distinguent par leur structure, leurs récepteurs et leurs activités enzymatique et sécrétoire.

Jonctions intercellulaires

Les jonctions intercellulaires assurent la fonction de barrière de l'endothélium [4]. Cependant, ces jonctions n'ont pas uniquement un rôle architectural. Elles représentent des structures permettant la transmission de signaux qui régulent des phénomènes tels que la perméabilité vasculaire, l'inhibition de contact ou l'apoptose. Elles sont aussi impliquées dans la signalisation intracellulaire grâce aux interactions avec des facteurs de transcription, des récepteurs de facteurs de croissance ou des protéines de signalisation. Il existe

différents types de jonctions endothéliales, les jonctions communicantes, les jonctions serrées, et les jonctions adhérentes :

- les jonctions communicantes permettent, comme leur nom l'indique, une communication directe entre deux CE adjacentes en formant des conduits à travers lesquels il y a échanges d'ions, de métabolites ou d'autres molécules dont la masse est inférieure à 1 kDa [5] ;
- les jonctions serrées sont formées par différentes protéines transmembranaires que sont l'occludine, les claudines et les molécules d'adhérence. C'est en s'associant à des protéines cytosoliques telles que la *zonula occludens 1* (ZO1) que ces protéines transmembranaires vont former les jonctions serrées. Les jonctions serrées sont fortement impliquées dans la régulation de la perméabilité vasculaire [6]. Elles maintiennent une polarisation cellulaire, en délimitant le domaine apical du domaine basolatéral des cellules, limitant ainsi la diffusion latérale de protéines membranaires particulières. De ce fait, elles permettent la distribution des canaux sodiques dans le domaine apical et celle des pompes à sodium et potassium ATP-dépendantes dans le domaine basolatéral ;
- les jonctions adhérentes sont présentes dans tout le système vasculaire. Elles sont principalement constituées par la VE-cadhérine qui élabore des jonctions solides et cohésives en se liant à des structures cytoplasmiques qui la maintiennent au cytosquelette. L'ouverture des jonctions adhérentes est finement régulée et permet à l'endothélium de jouer pleinement son rôle de barrière perméable. Elles sont aussi impliquées dans l'adaptation de la CE à son environnement en fonction des différents stimuli qu'elle perçoit [7].

Bien que moins décrits, il existe d'autres systèmes d'adhérence dans l'endothélium vasculaire comme les complexus adhérents, structures apparentées aux desmosomes, particulièrement présents dans certains tissus tels que les microvaisseaux et les vaisseaux lymphatiques [8].

Glycocalyx

Le glycocalyx est une structure membranaire riche en hydrates de carbone, connectée à l'endothélium. La composition du glycocalyx comprend des protéoglycanes, des glycosaminoglycanes, des glycoprotéines et des éléments solubles venus du plasma [9]. Il joue un rôle important dans la protection, la communication cellulaire et participe, grâce à sa forte proportion de charges négatives, à créer un environnement hydrophile autour de la cellule. De plus, ces charges négatives ont d'importantes conséquences pour la rhéologie au niveau capillaire. En fixant différentes protéines anticoagulantes comme l'antithrombine III, l'héparine cofacteur II, la thrombomoduline et l'inhibiteur de FT (TFPI), le glycocalyx confère ses propriétés anticoagulantes à l'endothélium [10]. Aussi, par sa structure et sa localisation, le glycocalyx endothélial s'est imposé comme un candidat de choix pour l'intégration du signal de mécanotransduction. En effet, il été démontré qu'un traitement par des enzymes glycolytiques (héparinase ou hyaluronidase) diminue la production de NO en réponse au flux. De plus, un rétrocontrôle positif semble exister puisque l'exposition à un *shear stress* de cellules endothéliales humaines provenant de veines ombilicales (HUVEC) double l'incorporation d'acide hyaluronique dans le glycocalyx. Ces études impliquent les différents composants du glycocalyx dans le phénomène de mécanotransduction. Récemment, Harrison *et al.* concluent que les principales protéines d'ancrage du glycocalyx, comme le glypicane, seraient responsables de la transmission des signaux mécaniques permettant la production de NO et la réorganisation du cytosquelette [11]. Dans le même temps, ce signal mécanique pourrait être transmis à d'autres régions de la cellule endothéliale, comme les jonctions intercellulaires et les structures d'adhésion basale capables de détecter les forces de cisaillements, même en l'absence de glycocalyx.

Cellules musculaires lisses

Les cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) sont présentes dans la couche intermédiaire de la paroi vasculaire, la media. Les CMLV sont les acteurs du phénomène de contraction/relaxation du vaisseau. L'état de contraction des CMLV dépend entièrement de la concentration de Ca^{2+} cytoplasmique et de la sensibilité de l'appareil contractile au calcium. À l'état basal, il existe un gradient de concentration du Ca^{2+} ; la concentration intracellulaire de Ca^{2+} est plus faible que la concentration extracellulaire de Ca^{2+}. Le Ca^{2+} intracellulaire est principalement stocké dans le réticulum sarcoplasmique (RS) et l'échange de Ca^{2+} entre les deux milieux est très faible, car les canaux calciques voltage-dépendants sont fermés et la diffusion passive est négligeable. Ainsi, le gradient calcique est maintenu. De nombreux stimuli, qu'ils soient vasoconstricteurs ou vasodilatateurs, vont aboutir à une modification du gradient de concentration du Ca^{2+} dans la CMLV et modifier la vasoréactivité.

Fonctions physiologiques de l'endothélium vasculaire

Rôle de l'endothélium dans la fonction métabolique

L'endothélium possède un rôle primordial dans le métabolisme cellulaire. La CE joue un rôle dans le *turnover* des nucléotides adényliques. En effet, la CE possède des ectoenzymes appelées ectonucléotidases à la membrane du pôle luminal, qui vont aboutir à la transformation de l'ATP en ADP *via* l'action d'ATPase. Par la suite, l'ADP sera transformé en adénosine via la 5'nucléotidase. L'adénosine formée au sein de la lumière vasculaire joue un rôle clé dans l'effet vasodilatateur.

La CE est aussi capable, par l'action de la monoamine oxydase, de métaboliser et d'inactiver les catécholamines circulantes (noradrénaline, adrénaline), la sérotonine (pro-agrégant plaquettaire) et la dopamine [12].

Enfin, la CE joue un rôle important dans le métabolisme de l'acide arachidonique. Les phospholipides membranaires sont transformés en acide arachidonique sous l'action des phospholipases A2. L'acide arachidonique est ensuite métabolisé par trois voies principales. La première aboutit à la synthèse des leucotriènes *via* les lipo-oxygénases. La deuxième voie, *via* les cyclo-oxygénases, aboutit à la synthèse des prostaglandines H2, elles-mêmes métabolisées en prostaglandines, en prostacyclines (PGI2) *via* la prostacycline synthétase et en thromboxanes A2 *via* la thromboxane synthétase. La troisième et dernière voie permet la synthèse des acides époxyéicosatriénoïques (EET) *via* les cytochromes P450 (CYP450) de type époxygénase et des acides hydroxyéicosatriénoïques (HETE) *via* les CYP450 de type ω-oxygénase. Les produits issus de ce métabolisme de l'acide arachidonique jouent un rôle important dans l'homéostasie vasculaire.

Rôle dans le tonus vasculaire

La régulation du tonus vasculaire est une balance entre les influences vasoconstrictrices et vasodilatatrices régulées par les CE. Les influences vasoconstrictrices sont régies par le système nerveux sympathique et par le système rénine-angiotensine. Les influences vasodilatatrices dépendent d'une part de la production d'agents vasodilatateurs, tels que l'adénosine, la prostacycline ou le monoxyde d'azote, et d'autre part de la dégradation des agents vasoconstricteurs.

Facteurs relaxants dérivés de l'endothélium (EDRF)

En 1980, Furchgott et Zawadski démontrent que la relaxation des CMLV en réponse à l'acétylcholine est dépendante de l'intégrité de l'endothélium et de l'existence d'un facteur diffusible qu'ils baptisent EDRF (*Endothelium Derived Relaxing Factor*) [13]. C'est en 1985 que l'équipe de Moncada démontre que l'EDRF en question est un radical libre gazeux : le monoxyde d'azote (NO) [14]. Un grand nombre de molécules endogènes ont été décrites pour stimuler la production endothéliale de NO, nous citerons l'acétylcholine, la sérotonine ou l'ADP à titre d'exemples. Cependant, la plupart de ces substances ne sont que rarement en contact avec l'endothélium et ne peuvent être décrites comme responsables de la libération de NO *in vivo*. Le principal stimulus physiologique de la production endothéliale de NO est généré par les forces de cisaillement exercées par le flux sanguin. Ce stimulus mécanique est donc à l'origine du phénomène de relaxation vasculaire flux-dépendant ou FMD (*Flow-mediated dilation*). Depuis la découverte de son rôle vasorelaxant, de nombreuses autres propriétés biologiques lui ont été conférées, faisant du NO un véritable second messager impliqué aussi bien dans la neurotransmission que dans l'immunité innée.

Monoxyde d'azote (NO)

Le monoxyde d'azote (NO) est un composé chimique gazeux possédant un radical libre formé d'un atome d'azote et d'un atome d'oxygène. Il est synthétisé dans les cellules endothéliales, à partir de la L-arginine sous l'action des NO synthases (NOS) [15]. Les NO synthases (NOS) catalysent, en présence d'oxygène, l'oxydation du groupement guanidine de la L-arginine pour former du NO et de la L-citrulline. Il existe trois différentes formes de NOS, identifiées et purifiées à partir de tissus humains. Les différences majeures entre ces isoformes sont leurs spécificités d'expression (les NOS-1 et 3 sont constitutives, alors que la NOS-2 est inductible) et de régulation (les NOS-1 et 3 sont principalement sensibles au calcium intracellulaire, alors que la NOS-2 est constitutivement active). Cependant, elles possèdent la même structure générale. Un assemblage homodimérique est nécessaire aux NOS pour entrer dans une conformation active et produire du NO. Chaque monomère est constitué de deux domaines permettant la fixation de cofacteurs essentiels au bon fonctionnement de l'enzyme. Le domaine réductase des NOS fixe le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit (NADPH), la flavine adénine dinucléotide (FAD) et la flavine adénine mononucléotide (FMN). Le domaine oxygénase est constitué par la tétrahydrobioptérine (BH_4), l'hème et la calmoduline

(CaM). La NOSe (NO synthase endothéliale) est responsable, dans les conditions physiologiques, de la production de NO au niveau de l'endothélium vasculaire. Elle est en effet principalement exprimée dans les cellules endothéliales, mais est également retrouvée aux niveaux plaquettaire [16] et érythrocytaire [17]. L'expression et la fonctionnalité de la NOSe sont essentielles, en conditions physiologiques, pour réguler la pression artérielle. En effet, une délétion génique totale de la NOSe induit une augmentation significative de la pression artérielle, alors qu'à l'inverse, sa surexpression entraîne une baisse de la pression artérielle et une altération vasculaire en dehors de toutes conditions pathologiques [18, 19].

Le principal stimulus physiologique de la production de NO est généré par les forces de cisaillement exercées par le flux sanguin, à l'origine du phénomène de relaxation vasculaire flux-dépendant. Cependant, la production endothéliale de NO et le phénomène de vasodilatation associé sont aussi stimulés par différentes substances, telles que l'acétylcholine, l'ATP, la bradykinine, l'histamine ou la sérotonine. Mais, étant rarement en contact physiologiquement avec l'endothélium, elles ne sont pas considérées comme entières responsables de la production de NO. Ce composé radicalaire a une demi-vie de 5 à 10 secondes, est très labile et diffuse d'une part vers la lumière vasculaire où il agit sur les plaquettes en inhibant l'adhésion et l'agrégation plaquettaires, et d'autre part vers le pôle basal des CMLV, provoquant une relaxation de ces dernières en augmentant le taux intracellulaire de GMPc (Guanosine MonoPhosphate Cyclique) *via* la guanylate cyclase soluble [20]. Au repos, le NO maintient un tonus vasodilatateur (hypotenseur) permanent.

De par sa forme radicalaire, le NO est un composé réactif qui a notamment une forte affinité pour un autre radical libre, l'anion superoxyde (O_2^-). L'O_2^- a un effet pro-inflammatoire en activant les leucocytes et l'expression des molécules d'adhésion (ICAM, VCAM). Ainsi, le NO, en interagissant avec l'O_2^-, inactive ce composé et ses effets oxydatifs. Le NO est ainsi considéré comme une molécule anti-inflammatoire à l'état physiologique. Cependant, en pathologie, le NO synthétisé à de fortes concentrations possède des effets pro-inflammatoires et vasoplégiques.

Prostacycline (PGI2)

La prostacycline (prostaglandine I2 [PGI2]), identifiée et caractérisée en 1976, est un agent vasodilatateur, mais également un puissant inhibiteur endogène de l'agrégation plaquettaire [21, 22]. Dans des conditions physiologiques, la PGI2 et le NO agissent en synergie dans le but de réguler le tonus vasculaire et l'agrégation plaquettaire [23]. La délétion génétique de la PGI2 synthase entraîne une hypertension, une hypertrophie et une rigidité artérielle. Des travaux démontrent que la PGI2 contribue à la relaxation vasculaire flux-dépendante ; cependant, cet effet semble particulièrement prononcé lorsque les autres facteurs endothéliaux, tels que le NO, sont inhibés ou altérés.

Facteurs hyperpolarisants dérivés de l'endothélium (EDHF)

Il existe un grand nombre d'autres EDRF que l'on regroupe sous le terme de facteurs hyperpolarisants dérivés de l'endothélium (EDHF), permettant l'ouverture des canaux potassiques calcium-dépendants (K_{Ca}), conduisant ainsi à une hyperpolarisation et, du fait de la diminution de la probabilité d'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants, à la relaxation des CMLV [24].

Parmi les EDHF, les acides époxyéicosatriénoïques (EET) jouent, comme le NO, un rôle central dans le maintien de l'homéostasie cardiovasculaire. En réponse à la fixation d'agonistes tels que l'acétylcholine sur ses récepteurs endothéliaux ou à l'augmentation du flux sanguin, les EET sont synthétisés à partir de l'acide arachidonique *via* les cytochromes P450 de type époxygénase et sont stockés dans des *pools* lipidiques [25, 26]. Leur dégradation en acide dihydroxyéicosatriénoïque se fait par action de l'enzyme époxyde hydrolase soluble. Les EET représentent des vasodilatateurs puissants agissant de deux façons possibles, soit entraînant directement l'hyperpolarisation et la relaxation des CMLV, soit de façon autocrine en activant les canaux potassiques.

Les EET possèdent des effets anti-inflammatoires, antiprolifératifs et sont considérés comme protecteurs aux niveaux cardiovasculaire et rénal.

Facteurs constricteurs dérivés de l'endothélium

Prostaglandines (PG) et thromboxane A_2 (TXA_2)

Les PG et le TXA_2 sont synthétisés à partir de l'acide arachidonique *via* l'action des enzymes cyclo-oxygénases et thromboxane synthétases. Elles possèdent un effet vasoconstricteur et stimulent l'agrégation plaquettaire. Le TXA_2 est aussi impliqué dans la potentialisation de la libération de PGI2 [27].

Endothéline

La caractérisation de l'endothéline (ET) a été réalisée en 1988 [28]. Il existe trois formes de ce peptide, ET1, ET2 et ET3, produites par les cellules endothéliales. Physiologiquement, le système ET est au repos car le NO et la PGI2 inhibent la synthèse de l'ET et les effets biologiques de celle-ci. En pathologie, les cytokines inflammatoires, l'hypoxie ou l'angiotensine II peuvent activer la synthèse de la pré-pro-ET1 qui sera clivée, *via* l'action d'une endopeptidase en *big-ET1*, elle-même clivée *via* l'*ET1-converting enzyme* en ET1 qui constitue le peptide actif. Cette activation du système ET témoigne d'une dysfonction vasculaire et s'accompagne d'une diminution de la production des vasodilatateurs. L'ET peut se fixer sur les récepteurs ET_A présents sur les CMLV ou sur les récepteurs ET_B présents à la fois sur les CMLV et sur les cellules endothéliales. Majoritairement, l'ET va diffuser vers les CMLV, se fixer sur ses récepteurs et induire une contraction associée à une prolifération et une hypertrophie des CMLV. Ainsi, les concentrations circulantes d'ET sont très faibles (de l'ordre du pM) et les taux plasmatiques d'ET ne sont donc pas des marqueurs fiables de l'augmentation de synthèse de l'ET. *A contrario*, la concentration d'ET au niveau tissulaire est élevée.

Espèces réactives de l'oxygène (ERO)

La cellule endothéliale est capable de produire des espèces radicalaires dérivées de l'oxygène et du peroxyde d'hydrogène en réponse aux forces de cisaillement, à différents agonistes (endothéline et angiotensine II), mais également en réponse à des stimuli inflammatoires (TNF-α et IL-1β) et métaboliques (LDL (low density lipoprotein) oxydés, insuline et hyperglycémie). L'anion superoxyde est le principal élément dérivé de l'oxygène, produit par la NADPH oxydase, la xanthine oxydase, la mitochondrie ainsi que la NOSe découplée, la COX-2 et les cytochromes P450 [29]. L'anion superoxyde est une molécule radicalaire particulièrement réactive, fixant le NO avec une grande affinité pour former du peroxynitrite. Son augmentation entraîne une réduction de la biodisponibilité du NO et contribue de cette façon à la vasoconstriction. Il peut aussi induire une vasoconstriction en stimulant la libération de calcium au sein de la cellule musculaire lisse. Dans certaines conditions, un déséquilibre provoqué par une production exagérée de radicaux libres ou par une diminution des systèmes de défense (enzymatiques et non enzymatiques) apparaît ; ceci caractérise l'état de stress oxydant [30] .

Système rénine-angiotensine (angiotensine II)

Lors d'une baisse de pression artérielle au niveau rénal, le rein sécrète la rénine, une enzyme capable de cliver l'angiotensinogène, présente dans le foie, en angiotensine I (Ang I). L'Ang I est ensuite clivée en angiotensine II (Ang II) par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) présente aux niveaux pulmonaire et rénal. L'ACE existe sous trois formes : membranaire (au niveau des membranes du pôle luminal des CE), circulante (sécrétée par l'endothélium et les macrophages) et testiculaire. L'Ang II, en se fixant sur les récepteurs à l'angiotensine 1 (AT1), est à l'origine de différentes actions telles que la stimulation de la sécrétion d'aldostérone ou de vasopressine, la stimulation de la réabsorption tubulaire du sodium, la stimulation de la sensation de soif, entraînant une augmentation de la réabsorption d'eau, du volume sanguin, l'hyperplasie et l'hypertrophie vasculaire et la stimulation de la vasoconstriction des artérioles provoquant une augmentation des résistances périphériques et le maintien de la filtration glomérulaire.

Rôle de l'endothélium dans la mécanotransduction

Les forces de cisaillement sont définies comme les forces tangentielles provenant du frottement du sang qui coule sur la surface endothéliale de la paroi des artères. Les forces de cisaillement permettent l'activation de différents senseurs, entraînant une adaptation de la cellule endothéliale à ce phénomène. L'activation des différents senseurs conduit notamment à la production de NO, induisant la relaxation vasculaire flux-dépendante. En cas de hausse du débit sanguin, les forces de cisaillement que subissent les cellules endothéliales vont être augmentées. Dans ce cas, la production de NO par ces cellules va augmenter afin de vasodilater le vaisseau pour diminuer ces contraintes. Un grand nombre de structures protéiques sont décrites comme senseurs des forces de cisaillement, permettant aux cellules endothéliales d'intégrer ce signal mécanique et d'adapter leur fonctionnement. Cependant, les mécanismes exacts de la relaxation vasculaire flux-dépendante ne sont que partiellement définis et semblent dépendre du lit vasculaire étudié.

Intégrines

L'interaction des cellules endothéliales avec les glycoprotéines de la matrice extracellulaire contribue d'une part à l'attachement des cellules à leur substrat, mais aussi à la transmission intracellulaire des signaux mécaniques. Sous l'effet des forces de cisaillement, la liaison des protéines de la matrice extracellulaire

(fibronectine, laminine, vitronectine) à certaines intégrines a été directement impliquée dans la détection des variations de débit sanguin [31, 32].

Molécules des jonctions cellulaires

Les sites de jonctions cellulaires apparaissent aussi comme de probables senseurs des forces de cisaillement. Une rapide réorganisation des complexes de jonction cellulaire a pu être décrite sur des cellules endothéliales exposées à des variations croissantes de flux [33]. La formation d'un complexe situé au niveau des jonctions intercellulaires, mettant en jeu PECAM-1, les molécules de jonction cellulaire VE-cadhérine et le récepteur au VEGF-2 a été proposée comme probable mécanosenseur [34]. PECAM-1 serait le senseur de flux capable d'activer la protéine Src impliquée dans la transmission du signal vers les intégrines, VE-cadhérine serait une protéine adaptatrice et le VEGFR2, l'activateur de la voie PI3K/Akt. La protéine PECAM-1 semble en effet être un candidat idéal pour expliquer l'intégration du flux à ce niveau. La déficience génétique en PECAM-1 réduit fortement la relaxation vasculaire flux-dépendante au niveau d'artères périphériques [35].

Cavéoles

Les cavéoles, d'une surface de 50 à 100 nm, constituent la quasi-totalité des vésicules de la membrane endothéliale. La cavéoline de type 1, principale protéine d'ancrage de la surface des cavéoles, lie un grand nombre d'acteurs moléculaires potentiellement impliqués dans la relaxation vasculaire flux-dépendante. Une étude a bien démontré que l'influx calcique déclenché par les forces de cisaillement est initié au niveau de ces structures membranaires avant de se propager à la cellule entière [36]. Les cavéoles constituent un site probable d'intégration du stimulus mécanique au sein de la cellule endothéliale.

Canaux ioniques

Une grande variété de canaux ioniques a été proposée comme senseurs potentiels des forces de cisaillement à la membrane des cellules endothéliales. L'augmentation des contraintes de cisaillement imposées à des cellules endothéliales isolées en culture entraîne une rapide hyperpolarisation de leurs membranes cellulaires *via* l'activation de canaux potassiques Kir ou Kca [37]. Cette hyperpolarisation est suivie par une ouverture de canaux Cl^- dépolarisants, conduisant à une entrée de calcium dans la cellule. Il a été montré que cette ouverture des canaux potassiques était sensible aux inhibiteurs de tyrosine kinase, soulignant le rôle des phosphotyrosines dans la régulation de ce processus [38].

Protéines G

Une activation directe de certaines protéines G par les forces de cisaillement a été démontrée sur des cellules endothéliales. Une étude suggère qu'une activation ligand-indépendante du récepteur β2 de la bradykinine pourrait activer des protéines G membranaires en réponse au flux [39].

Récepteurs à activité tyrosine kinase

Le VEGFR2 est un récepteur doué d'une activité tyrosine kinase (TK), bien étudié pour son rôle dans la prolifération, la migration des cellules endothéliales, et notamment dans l'orientation des mécanismes d'angiogenèse et d'artériogenèse. Une autophosphorylation du VEGFR2, indépendante de son ligand, a été démontrée en réponse aux forces de cisaillement [40]. Ce mécanisme est associé à une augmentation de la phosphorylation de la voie Akt/NOSe et de la production endothéliale de NO. Les récepteurs TK membranaires sont en effet de puissants activateurs de la voie PI3K. Une autre étude a suggéré que l'association du VEGFR2 aux molécules de jonctions cellulaires de type VE-cadhérine et β-caténine pourrait constituer un complexe mécanosenseur important. Par ailleurs, le récepteur tyrosine kinase aux angiopoïétines de type 2 (Tie2) est lui aussi rapidement phosphorylé en réponse à l'application d'un flux sur des cultures primaires de cellules endothéliales. Tie2 apparaît comme un candidat supplémentaire de la transmission du signal mécanique par un mécanisme de phosphorylation.

Cytosquelette

Le cytosquelette est un élément structurel commun à un grand nombre de structures précédemment citées comme impliquées dans la mécanotransduction au sein des cellules endothéliales. Il existe maintenant de nombreuses évidences soulignant que la réorganisation du cytosquelette constitue un moyen d'adaptation cellulaire aux forces de cisaillement. Il permet notamment la connexion intracellulaire des différents composants de la mécanotransduction. Le cytosquelette apparaît comme une structure incontournable pour

la reconnaissance du signal mécanique ainsi que pour l'intégrité de la transduction du signal depuis les complexes de reconnaissance membranaire vers le cytosol.

Rôle de l'endothélium dans l'hémostase

L'hémostase est un phénomène physiologique dont le but est de limiter les pertes sanguines provoquées lors d'une lésion vasculaire.

Modulation de l'hémostase primaire

L'hémostase primaire constitue la première étape du phénomène d'hémostase ayant pour but de limiter le saignement par l'obturation de la brèche vasculaire *via* le clou plaquettaire. Les CE ont un rôle à chaque étape de ce processus puisqu'elles participent à l'activation plaquettaire et qu'elles produisent des facteurs de cascade de la coagulation et du système fibrinolytique.

Le vaisseau sanguin joue un rôle essentiel dans le phénomène d'hémostase. Un vaisseau sain est composé d'un endothélium intègre dit thromborésistant, car il est protégé de l'activation plaquettaire par la production de prostacycline (PGI2) et de NO. Il régule négativement la coagulation par les glycosaminoglycanes, la thrombomoduline et des protéines du système fibrinolytique. Les CMLV jouent un rôle essentiel dans l'hémostase primaire puisqu'elles participent à la vasoconstriction réflexe suite à la lésion vasculaire. Le débit sanguin artériel est ainsi réduit au niveau de la brèche vasculaire, favorisant notamment l'accumulation plaquettaire, définie comme le temps plaquettaire [41].

L'endothélium, localement détruit, laisse apparaître une matrice riche en collagène et sur laquelle se dépose le facteur von Willebrand, sécrété par les CE avoisinantes. Les plaquettes se fixent alors à la cellule endothéliale par le facteur von Willebrand (*via* le récepteur GPIb-V-IX) et par le collagène (*via* le récepteur GPIaIIa).

Dans un second temps, la fixation des plaquettes à la cellule endothéliale entraîne l'activation plaquettaire par un changement morphologique de ces dernières. Elles passent d'une forme classique à une structure étoilée (émission de pseudopodes), expriment des récepteurs à leur surface (P-sélectine, intégrines) et libèrent des facteurs pro-agrégants tels que le thromboxane A2 dans l'espace extracellulaire. Ce phénomène attire et active ainsi d'autres plaquettes qui vont former un amas plaquettaire solide. On parle alors d'agrégation plaquettaire. Le clou plaquettaire est ainsi formé et constitue la première protection de la brèche vasculaire. Cet élément est fortement déstabilisé par le flux sanguin et doit être consolidé par des mécanismes de coagulation. Le déficit en molécules impliquées dans l'adhésion plaquettaire s'accompagne de saignements spontanés ou déclenchés par des traumatismes peu sévères.

Rôle dans la coagulation

Une des fonctions essentielles de l'endothélium étant de maintenir la fluidité sanguine, cette surface est généralement connue pour inhiber l'activation plaquettaire et de la coagulation. Cependant, afin de limiter les dommages causés par une lésion vasculaire, l'endothélium peut réorienter son phénotype vers un état procoagulant. La coagulation est en réalité une étape concomitante à l'hémostase primaire.

Propriétés anticoagulantes

L'activité anticoagulante de l'endothélium veille à limiter la génération permanente de thrombine. Pour se faire, plusieurs acteurs interviennent. L'héparane sulfate et le dermatane sulfate, deux glycosaminoglycans du glycocalyx, potentialisent l'activité de deux enzymes anticoagulantes [42], respectivement l'antithrombine III (par un facteur de 100) [43] et le cofacteur II de l'héparine [44]. L'endothélium produit du *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) qui se lie au facteur X activé et inhibe ensuite le complexe tissulaire – facteur VII activé [45]. Les CE produisent la thrombomoduline (TM) qui est soit fixée à la membrane, soit libérée dans la circulation. La TM fixe la protéine C et augmente son activité de type anticoagulante en s'associant avec son cofacteur spécifique : la protéine S [46]. Enfin, l'endothélium accélère l'activation de la protéine C en exprimant à sa surface le récepteur à la protéine C (EPCR : *endothelial protein C receptor*). La protéine C, activée par l'ensemble de ses cofacteurs, inhibe les facteurs de la coagulation FV et FVIII. Enfin, la TM est capable de se lier et d'inhiber directement le facteur X activé, lui donnant ainsi une activité anticoagulante.

Propriétés procoagulantes

L'étape majeure pour l'endothélium d'un phénotype procoagulant passe par l'expression du facteur tissulaire (FT) [47]. Son activité procoagulante est accélérée en présence de phospholipides anioniques qui

sont exposés par les cellules apoptotiques [48]. Une fois exprimé, le FT rencontre le facteur VII et l'active. Le complexe FT-VIIa active à son tour en cascade les facteurs IX et X [49].

Rôle dans la fibrinolyse

La fibrinolyse est le phénomène physiologique aboutissant à la destruction du caillot plaquettaire. Cette étape met en jeu le plasminogène fixé sur les cellules endothéliales qui est transformé en plasmine par les t-PA ou u-PA [50, 51]. La plasmine ainsi formée se fixe sur la fibrine pour la dégrader en D-dimères ou produits de dégradation de la fibrine (PDF), déstabilisant ainsi le caillot. Le système fibrinolytique est contrôlé par deux inhibiteurs : l'alpha 2 antiplasmine (inhibiteur de la plasmine) et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1, PAI-2 et PAI-3). PAI-1, produit par le foie et l'endothélium activé, est le plus étudié des inhibiteurs, il semble avoir l'affinité la plus importante pour l'activateur du plasminogène.

Rôle de l'endothélium dans le processus inflammatoire

Pour éliminer au plus vite un agent pathogène ou nettoyer une zone nécrosée, les CE expriment, selon les situations, des molécules d'adhérence qui régulent le trafic des leucocytes circulants depuis le compartiment sanguin vers le compartiment tissulaire. Ce phénomène est à l'origine de l'adhésion leucocytaire qui se déroule en trois phases distinctes : le *rolling*, l'adhérence et la migration.

Le *rolling* est la première étape de l'adhésion leucocytaire, responsable d'un ralentissement des leucocytes par des interactions de faible intensité avec la CE. Les corps de Weibel-Palade libèrent, lors d'une inflammation, les sélectines (E-sélectine ou L-sélectine) résistantes aux forces de cisaillement élevées et représentant les premières molécules d'adhérence capable de ralentir les leucocytes. Les intégrines (α4β7 et α4β1) sont plutôt impliquées dans l'adhésion des monocytes et des polynucléaires [52].

L'étape d'adhérence consiste en un attachement solide des leucocytes à la CE grâce à différentes molécules d'adhérence endothéliales de la superfamille des immunoglobulines telles que ICAM-1, responsable de l'attachement des polynucléaires neutrophiles, et VCAM-1, responsable de l'attachement des monocytes aux cellules endothéliales [53, 54]. Les molécules ICAM-1 et VCAM-1, suffisantes et nécessaires à l'adhérence leucocytaire, sont non exprimées physiologiquement ; l'étape d'adhérence constitue donc un phénomène lent nécessitant la synthèse protéique. La migration ou diapédèse est possible après l'adhérence des leucocytes à l'endothélium. Elle dépend du gradient chimio-attractant et de la production de facteurs chimiotactiques tels que l'IL-8, le C3a, le C5a, les prostaglandines, les leucotriènes responsables de la migration des neutrophiles et le MPC-1 responsable de la migration des monocytes.

En plus de son implication dans la réponse immunitaire innée, l'endothélium participe à la réponse adaptative mettant en jeu les lymphocytes T.

Hétérogénéité morphologique et fonctionnelle de l'endothélium

Les CE de l'organisme ont des propriétés communes, mais aussi des caractéristiques propres en fonction de l'endothélium étudié. Cette complexité, appelée hétérogénéité endothéliale, est si importante qu'il faudrait parler non pas d'un endothélium mais des endothéliums. Cette notion a été évoquée en premier par les histologistes qui ont différencié les endothéliums en fonction de leur localisation dans les différents organes. Ainsi, les capillaires cérébraux sont recouverts d'un endothélium jointif et imperméable constituant la barrière hémato-encéphalique qui sépare le sang du tissu cérébral. De même, dans les organes endocrines, l'endothélium est fenêtré, permettant le passage de différentes molécules. Les cliniciens ont ensuite montré que l'atteinte endothéliale était différente selon les pathologies. Le diabète affecte surtout la microcirculation rétinienne et rénale [55]. La recherche expérimentale a confirmé les différences structurelles des cellules endothéliales en fonction des organes. La microscopie électronique a mis en évidence des différences quant à la localisation du noyau dans la cellule ou la composition du cytoplasme selon le site. Cette hétérogénéité existe pour toutes les fonctions endothéliales et expose aux erreurs d'interprétation. L'hétérogénéité concerne aussi l'intensité de la réponse endothéliale. En réponse à une même stimulation physiologique ou pathologique, les cellules endothéliales de deux territoires distincts peuvent activer une séquence de gènes identiques, mais en quantités différentes.

Méthodes d'exploration de la fonction endothéliale

Les outils d'exploration de la fonction endothéliale chez l'homme sont variés. Concernant les méthodes biologiques, il est possible de réaliser à partir d'échantillons plasmatiques (Elisa, chromatographie, etc.) un dosage des molécules solubles telles que :

- les facteurs vaso-actifs comme le NO [56] ou l'endothéline [57] ;
- les facteurs d'activation tels que ICAM-1 [58], VCAM-1 et P- et E-sélectine [59] ;
- les marqueurs de l'hémostase tels que t-PA, PAI-1[60] ou le facteur de Von Willebrand.

Les méthodes cellulaires peuvent être également utilisées, permettant d'identifier des cellules ou des fragments de cellules endothéliales par cytométrie en flux [61], ainsi que des microparticules endothéliales [62].

Les méthodes d'exploration pharmacologique permettent d'étudier par écho-Doppler ou échotracking le fonctionnement de l'endothélium en mesurant les effets vasomoteurs qui accompagnent l'administration locale de substances qui agissent par son intermédiaire. Il est possible d'étudier, sur les artères de résistance, les effets de l'injection d'acétylcholine au niveau du membre supérieur [63], et sur les artères de conductance, les effets de l'injection d'acétylcholine sur le diamètre de l'artère radiale[64].

Les méthodes d'exploration physique permettent d'étudier le phénomène de dilatation artérielle débit-dépendant. L'augmentation du débit local est obtenue par un stimulus physique tel que l'hyperhémie post-ischémique [65] ou le chauffage cutané distal [66].

Conclusion

L'endothélium représente la monocouche de cellules tapissant la surface interne (intima) de tous les vaisseaux. Il est considéré comme un intégrateur des processus tissulaires sous-jacents. Ainsi, le monoxyde d'azote (NO) est un messager radicalaire généré en permanence par l'endothélium. Il remplit localement de nombreuses fonctions, dont les mieux reconnues sont la relaxation des cellules musculaires lisses sous-jacentes impliquées dans la régulation de la vasodilatation et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. L'endothélium génère d'autres substances à action vasodilatatrice (comme la prostacycline) ou vasoconstrictrice (comme l'endothéline). L'endothélium influence et est influencé en permanence par l'écoulement du sang (flux-dépendance) et par la présence de médiateurs neurohormonaux. Il joue un rôle déterminant au cours des processus inflammatoires et contrôle en outre, pour une large part, le passage inter- et transcellulaire des nombreux nutriments et hormones circulantes. Enfin, l'endothélium intervient dans la coagulation sanguine en empêchant l'exposition du sous-endothélium, thrombogène, aux facteurs circulants de la coagulation, ainsi qu'en synthétisant un certain nombre de facteurs anti- ou procoagulants. Longtemps assimilé à une simple « enveloppe » impliquée dans les processus d'hémostase, l'endothélium doit être reconnu actuellement comme un véritable organe.

Références

[1] Breviario F1., Caveda L., Corada M., et al. Functional properties of human vascular endothelial cadherin (7B4/cadherin-5), an endothelium-specific cadherin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15(8):1229–1239.

[2] Lüscher T.F1., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis.* 1995;118(Suppl):S81–S90.

[3] Pries A.R1., Kuebler W.M. Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol.* 2006;176:1–40.

[4] Broman M.T1., Kouklis P., Gao X., et al. Cdc42 regulates adherens junction stability and endothelial permeability by inducing alpha-catenin interaction with the vascular endothelial cadherin complex. *Circ Res.* 2006;98(1):73–80.

[5] Söhl G., Willecke K. Gap junctions and the connexin protein family. *Cardiovasc Res.* 2004 May 1;62(2):228–232.

[6] Dejana E1. Endothelial cell-cell junctions: happy together. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004;5(4):261–270.

[7] Perez-Moreno M1., Fuchs E. Catenins: keeping cells from getting their signals crossed. *Dev Cell.* 2006;11(5):601–612.

[8] Zhou X1., Stuart A., Dettin L.E., et al. Desmoplakin is required for microvascular tube formation in culture. *J Cell Sci.* 2004;117:3129–3140.

[9] Reitsma S1., Slaaf D.W., Vink H., et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch.* 2007;454:345–359.

[10] Luft J.H. Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. *Fed Proc.* 1966;25(6):1773–1783.
[11] Harrison D.G., Widder J., Grumbach I., et al. Endothelial mechano transduction, nitric oxide and vascular inflammation. *J Intern Med.* 2006;259:351–363.
[12] Payan P., Girard J.P. Adrenergic receptors regulating patterns of blood flow through the gills of trout. *Am J Physiol.* 1977;232:H18–H23.
[13] Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288:373–376.
[14] Moncada S1., Radomski M.W., Palmer R.M. Endothelium-derived relaxing factor. Identification as nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet function. *Biochem Pharmacol.* 1988;37(13):2495–2501.
[15] Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987 Jun 11-17;327(6122):524–526.
[16] Sase K1., Michel T. Expression of constitutive endothelial nitric oxide synthase in human blood platelets. *Life Sci.* 1995;57:2049–2055.
[17] Wood K.C1., Cortese-Krott M.M., Kovacic J.C., et al. Circulating blood endothelial nitric oxide synthase contributes to the regulation of systemic blood pressure and nitrite homeostasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:1861–1871.
[18] Shesely E.G1., Maeda N., Kim H.S., et al. Elevated blood pressures in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:13176–13181.
[19] Ohashi Y1., Kawashima S., Ki Hirata, et al. Hypotension and reduced nitric oxide-elicited vasorelaxation in transgenic mice overexpressing endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Invest.* 1998;102:2061–2071.
[20] Ignarro L.J1. Heme-dependent activation of soluble guanylate cyclase by nitric oxide: regulation of enzyme activity by porphyrins and metalloporphyrins. *Semin Hematol.* 1989;26:63–76.
[21] Lüscher T.F1., Aarhus L.L., Vanhoutte P.M. Indomethacin improves the impaired endothelium-dependent relaxations in small mesenteric arteries of the spontaneously hypertensive rat. *Am J Hypertens.* 1990;3:55–58.
[22] Shimokawa H1., Takeshita A. Endothelium-dependent regulation of the cardiovascular system. *Intern Med.* 1995;34:939–946.
[23] Delpy E1., Coste H., Gouville A.C. Effects of cyclic GMP elevation on isoprenaline-induced increase in cyclic AMP and relaxation in rat aortic smooth muscle: role of phosphodiesterase 3. *Br J Pharmacol.* 1996;119:471–478.
[24] Nagao T1., Vanhoutte P.M. Hyperpolarization as a mechanism for endothelium-dependent relaxations in the porcine coronary artery. *J Physiol.* 1992;445:355–367.
[25] Rosolowsky M1., Campbell W.B. Synthesis of hydroxyeicosatetraenoic (HETEs) and epoxyeicosatrienoic acids (EETs) by cultured bovine coronary artery endothelial cells. *Biochim Biophys Acta.* 1996;1299:267–277.
[26] Miura H1., Gutterman D.D. Human coronary arteriolar dilation to arachidonic acid depends on cytochrome P-450 monooxygenase and Ca2+-activated K + channels. *Circ Res.* 1998;83:501–507.
[27] Auch-Schwelk W1., Katusic Z.S., Vanhoutte P.M. Thromboxane A2 receptor antagonists inhibit endothelium-dependent contractions. *Hypertension.* 1990;15:699–703.
[28] Yanagisawa M1., Kurihara H., Kimura S., et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988;332:411–415.
[29] Griendling K.K1., Sorescu D., Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res.* 2000;86:494–501.
[30] Halliwell B. Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free Radic Res.* 1999;31:261–272.
[31] Jalali S1., del Pozo M.A., Chen K., et al. Integrin-mediated mechanotransduction requires its dynamic interaction with specific extracellular matrix (ECM) ligands. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:1042–1046.
[32] Loufrani L1., Retailleau K., Bocquet A., et al. Key role of alpha(1)beta(1)-integrin in the activation of PI3-kinase-Akt by flow (shear stress) in resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294:H1906–H1913.
[33] Seebach J1., Dieterich P., Luo F., et al. Endothelial barrier function under laminar fluid shear stress. *Lab Invest.* 2000 Dec;80(12):1819–1831.
[34] Tzima E1., Irani-Tehrani M., Kiosses W.B., et al. A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress. *Nature.* 2005;437:426–431.

[35] Bagi Z1., Frangos J.A., Yeh J.C., et al. PECAM-1 mediates NO-dependent dilation of arterioles to high temporal gradients of shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(8):1590–1595.
[36] Yu J1., Bergaya S., Murata T., et al. Direct evidence for the role of caveolin-1 and caveolae in mechanotransduction and remodeling of blood vessels. *J Clin Invest.* 2006;116(5):1284–1291.
[37] Olesen S.P1., Clapham D.E., Davies P.F. Haemodynamic shear stress activates a K + current in vascular endothelial cells. *Nature.* 1988;331(6152):168–170.
[38] Hoger J.H1., Ilyin V.I., Forsyth S., et al. Shear stress regulates the endothelial Kir2.1 ion channel. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(11):7780–7785.
[39] Chachisvilis M1., Zhang Y.L., Frangos J.A. G protein-coupled receptors sense fluid shear stress in endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(42):15463–15468.
[40] Jin Z.G1., Ueba H., Tanimoto T., et al. Ligand-independent activation of vascular endothelial growth factor receptor 2 by fluid shear stress regulates activation of endothelial nitric oxide synthase. *Circ Res.* 2003;93(4):354–363.
[41] Roth G.J1. Platelets and blood vessels: the adhesion event. *Immunol Today.* 1992;13(3):100–105.
[42] Sugahara K1., Mikami T., Uyama T., et al. Recent advances in the structural biology of chondroitin sulfate and dermatan sulfate. *Curr Opin Struct Biol.* 2003;13(5):612–620.
[43] Rosenberg R.D. Biochemistry of heparin antithrombin interactions, and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism. *Am J Med.* 1989;87(3B):2S–9S.
[44] Tollefsen D.M., Pestka C.A. Heparin cofactor II activity in patients with disseminated intravascular coagulation and hepatic failure. *Blood.* 1985;66(4):769–774.
[45] Broze Jr. G.J. Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost.* 1995;74(1):90–93.
[46] Esmon C.T. Protein C, anticoagulant pathway and its role in controlling microvascular thrombosis and inflammation. *Crit Care Med.* 2001;29(7 Suppl):S48–S51.
[47] Grignani G., Maiolo A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica.* 2000;85:967–972.
[48] Hotchkiss R.S., et al. Endothelial cell apoptosis in sepsis. *Crit Care Med.* 2002;30:S225–S228.
[49] Aird W. Sepsis and coagulation. *Crit Care Clin.* 2005;21:417–431.
[50] Todd A. The histological localisation of fibrinolysin activator. *J Pathol Bacteriol.* 1959;78:281–283 J.
[51] Barnathan E.S1., Kuo A., Karikó K., et al. Characterization of human endothelial cell urokinase-type plasminogen activator receptor protein and messenger RNA. *Blood.* 1990;76(9):1795–1806.
[52] McEver R.P., Moore K.L., Cummings R.D. Leukocyte trafficking mediated by selectin-carbohydrate interactions. *J Biol Chem.* 1995;270(19):11025–11028.
[53] Springer1. Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. *Annu Rev Physiol.* 1995;57:827–872.
[54] Languino L.R1., Plescia J., Duperray A., et al. Fibrinogen mediates leukocyte adhesion to vascular endothelium through an ICAM-1 dependent pathway. *Cell.* 1993;73(7):1423–1434 2.
[55] Cooper M.E1., Bonnet F., Oldfield M., et al. Mechanisms of diabetic vasculopathy: an overview. *Am J Hypertens.* 2001;14(5 Pt 1):475–486.
[56] Kelm M1, Preik-Steinhoff H, Preik M, Strauer BE. Serum nitrite sensitively reflects endothelial NO formation in human forearm vasculature: evidence for biochemical assessment of the endothelial L-arginine-NO pathway. Cardiovasc Res.;41(3):765-72.
[57] Lerman A1., Holmes Jr. D.R., Bell M.R., et al. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation.* 1995;92(9):2426–2431.
[58] Sessler C.N1., Windsor A.C., Schwartz M., et al. Circulating ICAM-1 is increased in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(5):1420–1427.
[59] Hwang S.J1., Ballantyne C.M., Sharrett A.R., et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation.* 1997;96(12):4219–4225.
[60] Jansson J.H1., Olofsson B.O., Nilsson T.K. Predictive value of tissue plasminogen activator mass concentration on long-term mortality in patients with coronary artery disease. A 7-year follow-up. *Circulation.* 1993;88(5 Pt 1):2030–2034.
[61] Mutunga M1., Fulton B., Bullock R., et al. Circulating endothelial cells in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):195–200.
[62] Piccin A1., Murphy W.G., Smith O.P. Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. *Blood Rev.* 2007;21(3):157–171.
[63] Benjamin N1., Calver A., Collier J., et al. Measuring forearm blood flow and interpreting the responses to drugs and mediators. *Hypertension.* 1995;25(5):918–923.
[64] Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L., et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986;315(17):1046–1051.

[65] Laurent S1., Lacolley P., Brunel P., et al. Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *Am J Physiol.* 1990;258(4 Pt 2):H1004–H1011.
[66] Joannides R1., Costentin A., Iacob M., et al. Influence of vascular dimension on gender difference in flow-dependent dilatation of peripheral conduit arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002 Apr;282(4):H1262–H1269.

CHAPITRE 3

Principes de biologie moléculaire

M. Fromentin; A. Mignon; A. Tesnière

Les grands principes de la biologie moléculaire sont difficiles à résumer en quelques pages, tant les connaissances dans ce domaine se sont accumulées de manière explosive au cours des vingt dernières années et continuent d'alimenter jour après jour le sommaire des plus grandes revues scientifiques. Ces principes font l'objet d'ouvrages détaillés et de revues en nombre croissant, en français comme en anglais, auxquels les lecteurs sont vivement invités à se référer pour des informations plus détaillées [1–4].

La biologie moléculaire, parce qu'elle a son jargon, ses outils, ses recettes, peut faire peur à certains. Pourtant, elle envahit insensiblement la vie, des supermarchés aux compagnies pharmaceutiques, en passant par les laboratoires de physiologie ou de bactériologie. On peut ainsi manger du maïs transgénique ou de la viande issue d'organismes génétiquement modifiés (OGM), comme on peut faire le diagnostic rapide d'une méningite tuberculeuse par PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Certains médicaments sont déjà produits par génie génétique, c'est-à-dire par des bactéries ou des cellules eucaryotes qui synthétisent des protéines recombinantes, qui ne présentent pas, à la différence des protéines purifiées à partir d'extraits humains, de risque de maladies transmissibles. Les médicaments de demain sont « programmés » pour atteindre des cibles moléculaires de plus en plus précises, définies par l'étude du génome (structure et fonction des gènes et génomique informationnelle et fonctionnelle des situations physiologiques et pathologiques). Enfin, les techniques et les informations de la biologie moléculaire ne rendent pas caduques les études de virologie, de physiologie ou de biochimie. Elles leur offrent les moyens d'une progression encore plus conquérante et sont en constante évolution.

La biologie moléculaire est ainsi clairement devenue un outil majeur de la médecine moderne. Elle participe à la compréhension, au diagnostic, au traitement et à la prévention des maladies. En réanimation aussi, elle trouve une place de choix. Citons par exemple les travaux sur le clonage des cytokines pro- ou anti-inflammatoires produites au cours du SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) et ceux sur la résistance au choc endotoxinique des souris rendues déficientes pour le récepteur du TNF ou pour certaines protéines de l'apoptose (souris *knock-out*).

Quasiment pas une année sans une récompense majeure pour les découvertes obtenues ou consacrées à la biologie moléculaire. En 2001, la publication par les revues *Nature* et *Science* de la séquence entière du génome humain constitue une des plus grandes avancées scientifiques mondiales jamais réalisées. En 2006, Craig et Mello obtiennent le prix Nobel moins de 10 ans après leurs premières publications (une première) sur l'exploration d'une nouvelle voie de régulation de l'expression des gènes, l'interférence ARN, ou comment des petits ARN simples brins peuvent, en s'hybridant avec leurs complémentaires, en moduler le niveau de traduction ! Enfin, la connaissance de l'alignement de plus de 3 milliards de paires de bases nucléotidiques annonce la naissance de l'exploration de plus en plus fine de la diversité génétique, consacrée « *breakthrough of the year* » en 2007 par *Science*. Chaque individu porte en lui, sur son génome, des variations de séquence, les plus connues étant des mutations ponctuelles (*Single Nucleotide Polymorphism* ou SNP) d'une base nucléotidique (en moyenne 1 toutes les 1 000 paires de base). L'exploration de ces SNP, le plus souvent retrouvées non pas de manière aléatoire, mais associées en haplotypes, ouvre la voie à une médecine personnalisée et à l'espoir de mieux identifier des patients à risque, ou même de mettre en route des traitements à la carte en fonction du profil génétique. Initialement conduite à la recherche de SNP sur des gènes candidats pour lesquels on avait des raisons de suspecter un rôle physiopathologique particulier, cette recherche assez stérile dans un premier temps s'est transformée au cours des dernières années vers une recherche dite « *genomewide* », sans préjugé ni *a priori* sur des gènes candidats. Elle pourrait ouvrir la voie, en identifiant de nouveaux gènes, à de nouvelles recherches physiopathologiques et à la mise au point de nouveaux traitements, dirigés par exemple sur de nouvelles cibles moléculaires. Elle n'est néanmoins pas sans danger, danger d'abord de ne mener à aucune découverte pertinente ou à l'identification de facteurs génétiques dont le rôle par rapport aux phénomènes environnementaux plus ou moins contrôlés soit très

limité. Quel rôle pour le polymorphisme du gène du TNF comparé à l'âge du patient, à sa cirrhose ou son immunodépression, ou enfin au retard au diagnostic et au traitement d'une péritonite par perforation ? Danger aussi de conduire à un accroissement global des inégalités et à des phénomènes inacceptables de sélection génétique ! Affaire à suivre…

Nous avons essayé dans ce chapitre de résumer les notions fondamentales qui gouvernent la structure, l'expression des gènes ainsi que la régulation de cette expression. Les principaux outils et techniques de base de la biologie moléculaire ont été résumés. Les grandes applications de la biologie moléculaire, ainsi que leurs limites et intérêts, ont été approchés. Enfin, les perspectives issues de la connaissance de l'ensemble des gènes humains ont été évoquées, plus particulièrement celles issues de la génomique, de l'exploration de la diversité génétique ainsi que de la génération de cellules souches pluripotentes capables de remplacer des cellules, voire des organes malades dans le futur.

Biochimie des acides nucléiques, expression du génome

Nucléotides et ADN

On sait depuis les travaux d'Avery (1944), puis de Watson, Crick et Wilkins (1953) que le support biochimique et moléculaire de l'information génétique est contenu dans l'ADN, l'acide désoxyribonucléique, une molécule située dans le noyau cellulaire et étonnamment simple pour la multiplicité des messages qu'elle code [4]. La molécule d'ADN, un double brin enroulé en hélice, est constituée d'une succession de nucléotides accrochés les uns aux autres par des liaisons phosphodiester. Les nucléotides sont l'association d'une base, d'un sucre (désoxyribose) et d'un ou plusieurs groupements phosphates. Il existe quatre bases : Adénine (A) et Guanine (G) forment les bases puriques, tandis que Cytosine (C) et Thymine (T) forment les bases pyrimidiques (Fig. 3.1). Les deux chaînes de l'ADN s'associent entre elles au niveau des bases, et ces liaisons ne se font qu'entre A et T d'une part, et C et G d'autre part. Ces bases sont dites complémentaires, et les deux brins de l'ADN ainsi associés par des liaisons hydrogène faibles sont dits complémentaires (Fig. 3.2). Chaque brin de la double hélice possède une extrémité dite 5' phosphate, et à l'autre bout une extrémité 3' hydroxyle libre constituant une séquence orientée définie par l'enchaînement des nucléotides. Les nucléotides sur chaque brin sont accrochés les uns aux autres par une liaison phosphodiester forte, constituant ainsi le squelette pentose-phosphate de l'ADN (Fig. 3.3). Les orientations des deux brins de la double hélice sont opposées. Ils sont donc dits antiparallèles (Fig. 3.4). C'est la multiplicité des liaisons faibles entre les bases complémentaires qui donne à l'ADN sa forte cohésion. En revanche, ces faibles liaisons sont souvent mises à contribution pour l'étude de l'ADN. Ainsi, en chauffant ou en traitant par de la soude, on peut séparer les deux brins et rendre accessible un des brins de l'ADN, c'est la dénaturation. Inversement, la réassociation des brins est rapide et spécifique, par exemple lors de la diminution de température. Ce phénomène est appelé renaturation ou hybridation. Cette spécificité de reconnaissance ainsi que la possibilité de dénaturer puis d'hybrider sont à la base des techniques usuelles comme le *southern blot* ou la PCR.

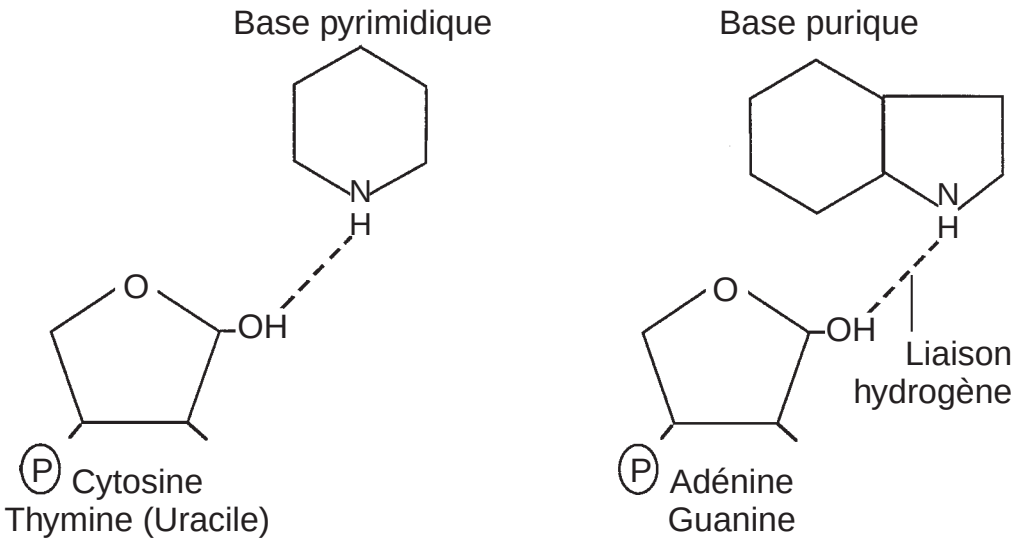


FIG. 3.1 **Association de bases, sucres et phosphates en nucléotides A, T, C et G.**

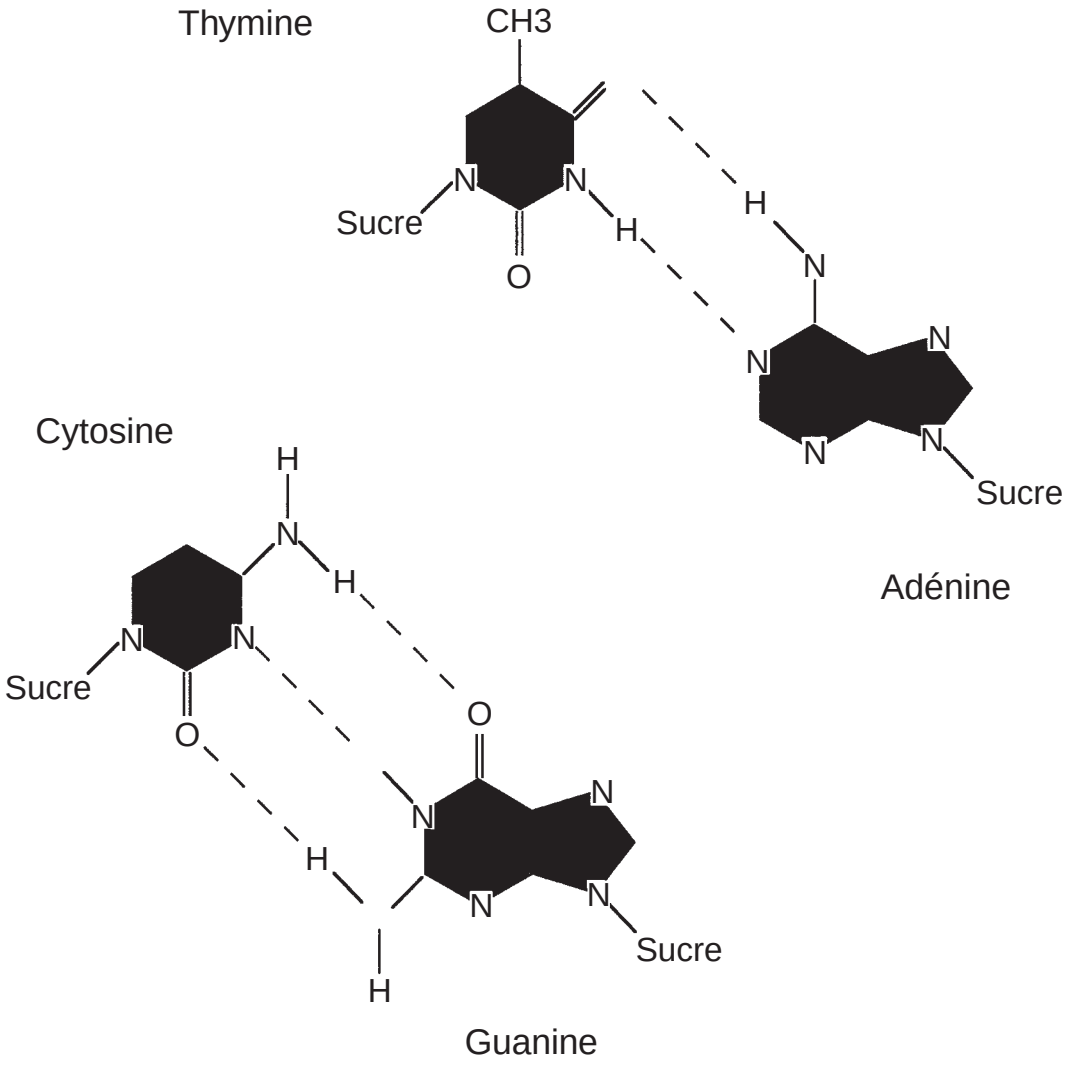


FIG. 3.2 **Liaison entre bases complémentaires (A-T) et (C-G) par des liaisons hydrogène faibles.**

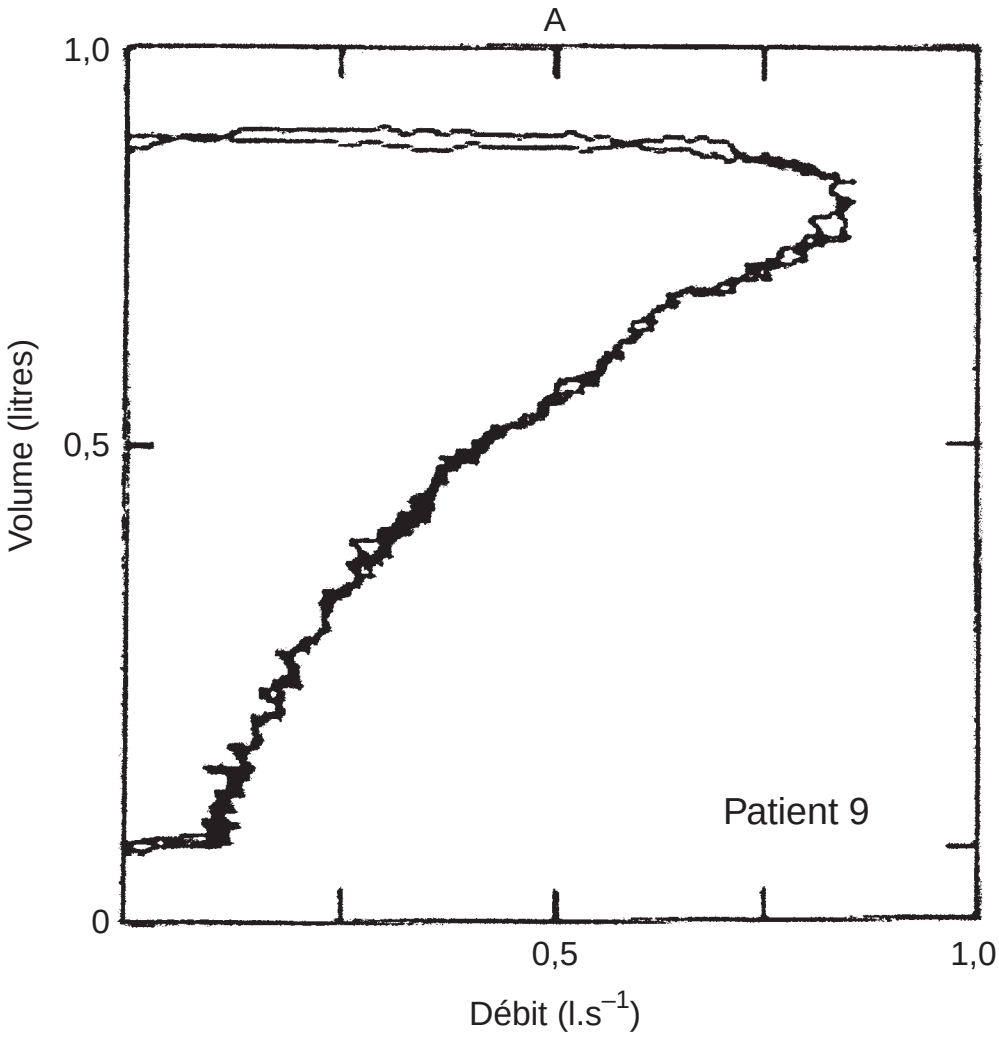


FIG. 3.3 **Chaque brin d'ADN possède une extrémité 5′ phosphate et 3′ hydroxyle libre, constituant une séquence orientée définie par l'enchaînement des nucléotides.**

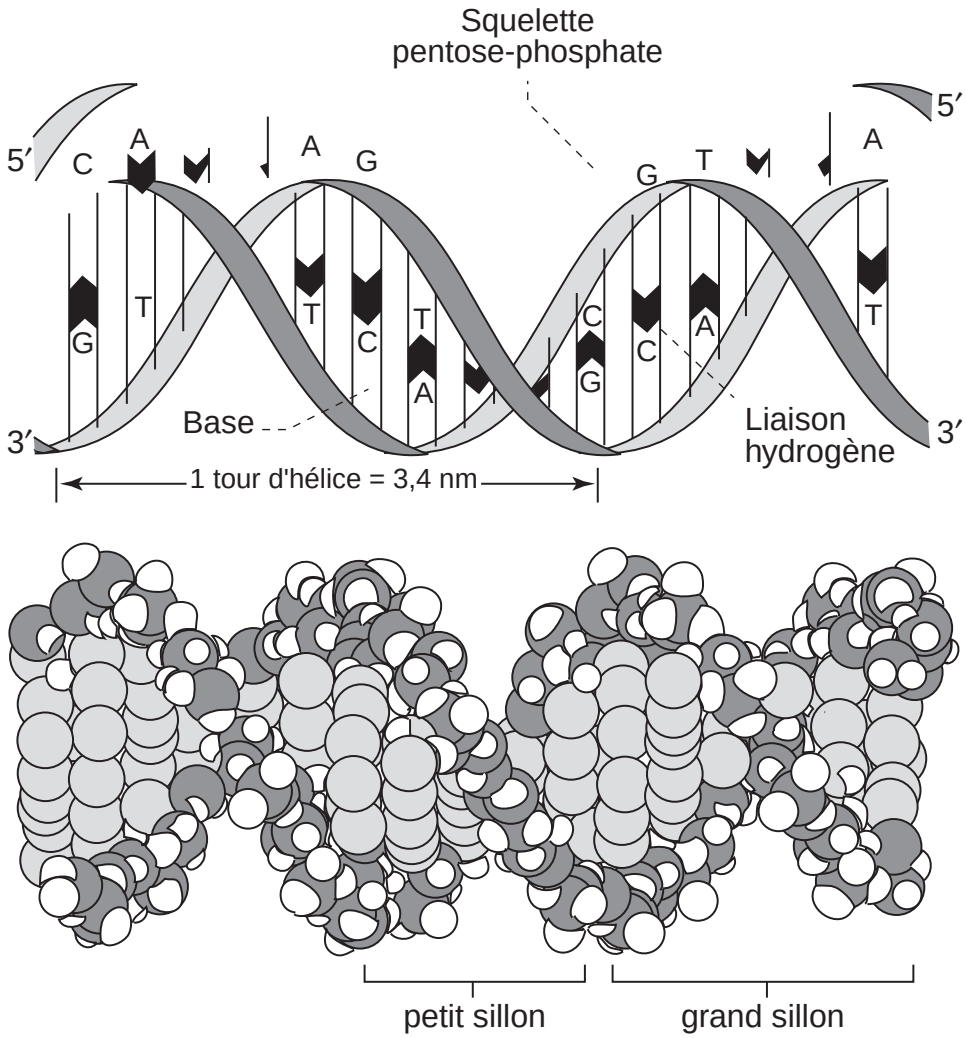


FIG. 3.4 **La double hélice d'ADN.**

Illustration : G. Blanchet.

Chez l'homme, la molécule d'ADN contient 3 300 mégabases, soit 3 109 paires de base. Depuis 2001 et la première publication du brouillon du génome humain dans *Nature* et *Science*, le nombre de gènes estimés n'a fait qu'évoluer en raison de l'avènement des nouvelles technologies de séquençage que nous exposerons par la suite. En septembre 2012, suite à la publication de 30 articles par le consortium ENCODE (« *The encyclopedia of DNA Elements* »), on estime à 20 687 le nombre de gènes codant des protéines. Ceci représenterait plus d'un mètre si l'ADN était totalement déroulé. Aussi, l'ADN est compacté dans le noyau, mais pas du tout de manière aléatoire. L'ADN reste ainsi accessible à des protéines qui pour beaucoup servent de relais de l'information de la membrane cellulaire au noyau. Ce compactage se fait autour de structures de plus en plus hiérarchisées, des nucléosomes, puis des histones, jusqu'à la superstructure chromatinienne (Fig. 3.5). C'est dans ses interactions avec les protéines au sein de la chromatine que résident un grand nombre des mécanismes fondamentaux de la régulation de l'expression des gènes. L'ensemble de l'ADN se retrouve ainsi dans son état de compactage maximal au cours de la division cellulaire, la mitose, sous forme de 23 chromosomes qui se forment et se répartissent entre les deux cellules filles.. C'est l'arrêt du cycle a cette période de compaction de la chromatine et l'éclatement sur lame qui permet de visualiser les chromosomes puis de les ordonnancer ce qui correspond au caryotype.

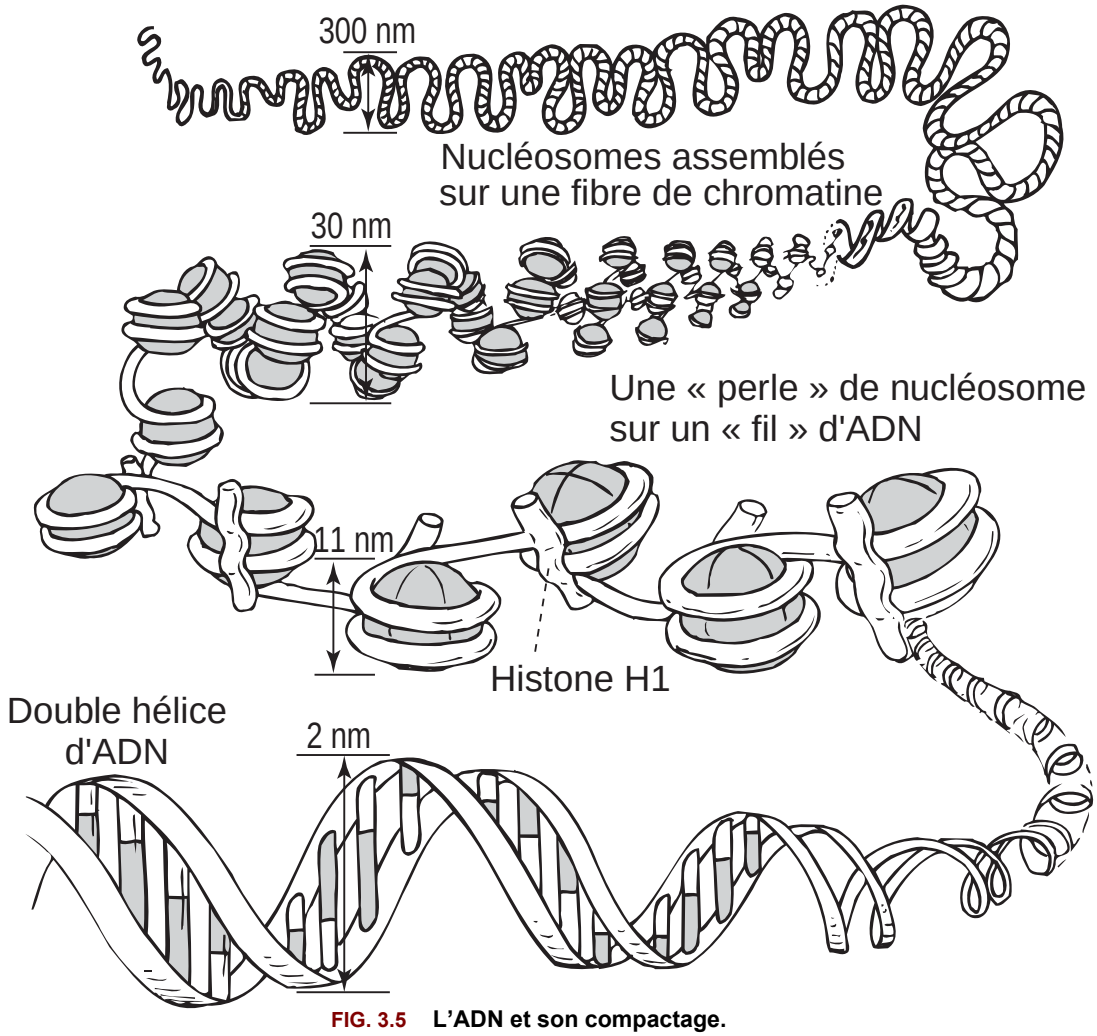


FIG. 3.5 **L'ADN et son compactage.**

Illustration : G. Blanchet.

Le matériel génétique est en très large excès. Il n'existe aucun lien entre le contenu en ADN et la taille d'un organisme. Ainsi, certains amphibiens possèdent presque 100 fois plus d'ADN que l'homme. Par ailleurs, seule une infime partie de l'ADN code réellement pour des gènes (moins de 10 %). Le reste de l'ADN non codant se répartit en régions régulatrices et en régions ne portant *a priori* aucune information. Cependant cette partie du génome est en fait de plus en plus mince tant les découvertes récentes ont permis de mettre en évidence des fragments d'ADN appelés siRNA et miRNA impliqués dans la régulation de la transcription, de l'épissage et de la traduction de gènes. Nous en reparlerons plus tard.

ARN et transcription

L'ADN présent dans le noyau contient des gènes, qui sont l'unité élémentaire du matériel génétique. L'ADN est transcrit en ARN (acide ribonucléique). Ce processus biologique est appelé transcription (Fig. 3.6). L'ARN messager présent dans le noyau est ensuite exporté dans le cytoplasme où il est traduit en protéine. Ce processus s'appelle traduction et sera détaillé plus loin (Fig. 3.6).

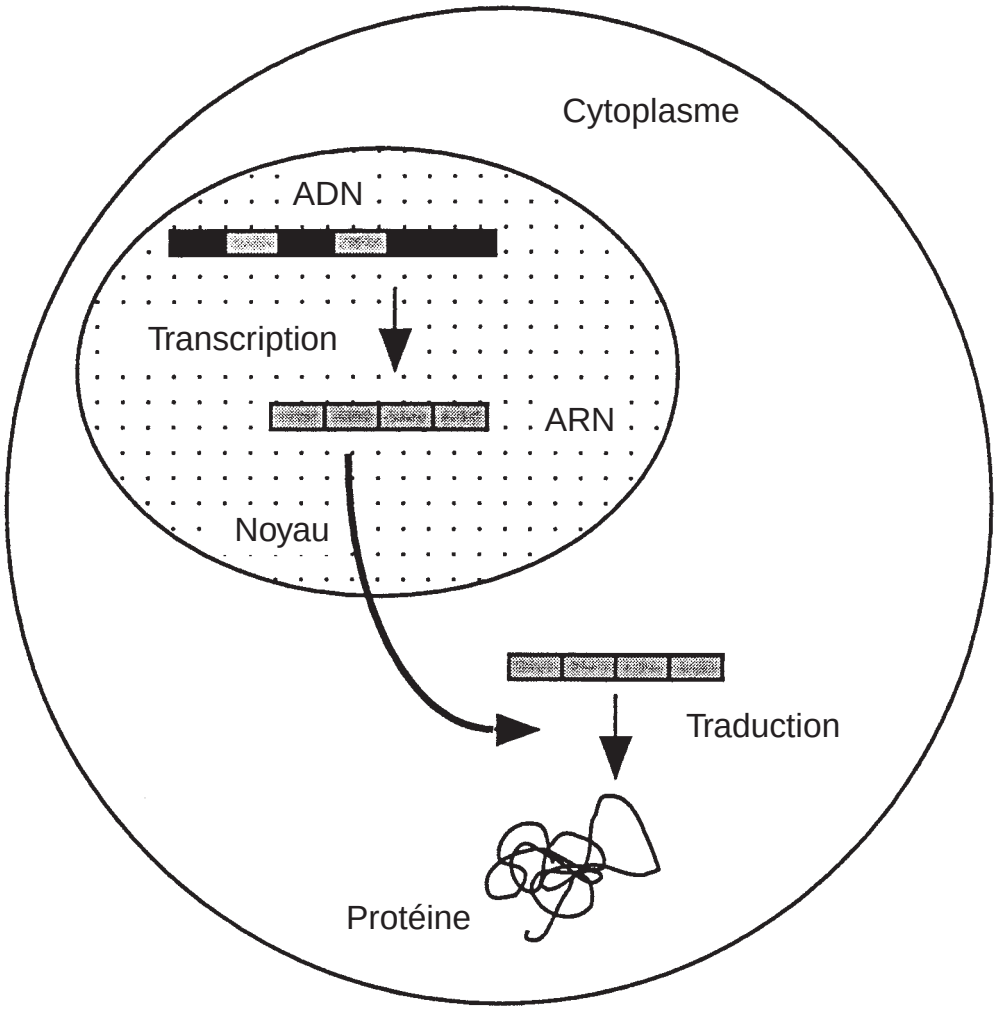


FIG. 3.6 **Du gène à la protéine. Transcription et traduction se déroulent dans des compartiments cellulaires différents.**

Il existe en réalité trois types d'ARN transcrits. Les ARN messagers ou ARNm, les ARN de transfert (ARNt) et les ARN ribosomaux (ARNr). Trois types différents d'enzymes dites polymérases (pol) sont responsables de la transcription en ces trois différentes formes d'ARN :

- la pol I permet la synthèse des ARNr constituant la charpente des ribosomes ;
- la pol III permet la synthèse des ARNt impliqués dans les processus de maturation des ARN messagers ;
- la pol II est responsable de la transcription des ARN messagers.

La structure d'un gène peut être schématisée en trois parties (Fig. 3.7).

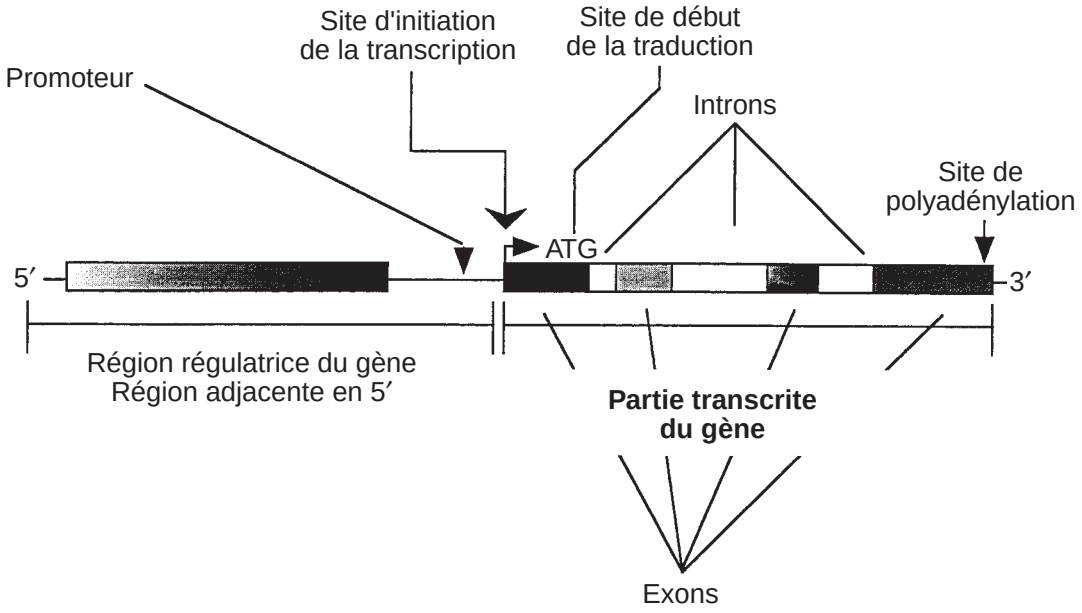


FIG. 3.7 **Structure d'un gène.**

En fait, le gène comporte en amont de sa portion codante, dans sa partie 5′, une séquence non transcrite, dont la présence est nécessaire pour que la transcription s'effectue quantitativement et qualitativement de manière normale. Cette région s'appelle partie régulatrice ou promoteur du gène. Elle peut s'étendre jusqu'à quelques milliers de paires de base en amont de la séquence transcrite. Elle est constituée de séquences spécifiques permettant de lier des protéines par interaction ADN-protéine. Ces protéines sont appelées facteurs de transcription. La fixation de ces facteurs pourra contribuer à la stabilisation d'un gros complexe enzymatique de transcription, constitué principalement par la RNA polymérase de type II, au site de démarrage, encore appelé site d'initiation de la transcription. Cette région régulatrice peut parfois s'étendre dans des parties introniques de gène.

Ce complexe va transcrire l'ADN en un transcrit primaire immature qui sera maturé en ARN messager exporté dans le cytosol. L'ARN messager est une molécule à simple brin à la différence de l'ADN, et le sucre représenté n'est plus un déoxyribose, mais un ribose. La séquence transcrite du gène comporte des exons et des introns. Les exons sont des séquences transcrites qu'on retrouve dans les ARN messagers cytosoliques. Pour schématiser, ils correspondent aux séquences réellement codantes du gène. Les introns en revanche ne sont pas retrouvés après la maturation des transcrits primaires. La séquence intronique transcrite est éliminée par un phénomène d'épissage dans le noyau. À l'extrémité du dernier exon se trouve une séquence dite de poly-adénylation constituée de plusieurs adénines et qui constitue un site de coupure du transcrit primaire non maturé.

Enfin, on trouve en aval du gène, en 3′, des régions mal connues, transcrites mais non traduites, qui pourraient aussi participer à la régulation de l'expression de ce gène.

La région régulatrice, ou pour faire plus simple le promoteur du gène, est une région importante pour la régulation de la transcription dite régulation transcriptionelle. C'est principalement cette région régulatrice qui est responsable du fait que le gène codant pour l'albumine, par exemple, présent dans toutes les cellules de l'organisme, ne s'exprime que dans les hépatocytes. De même que certains gènes ne s'expriment que dans des situations particulières, par exemple lors du développement ou lors de la stimulation par une hormone.

Quand la région promotrice est activée, le complexe de transcription, constitué de la RNA polymérase de type II, se fixe à l'ADN, sépare les deux brins de ce dernier, puis progresse sur l'axe de 5′ en 3′ pour synthétiser un monobrin nucléotidique d'ARN messager. Par conséquent, seul un des deux brins d'ADN est transcrit. Ce brin est appelé brin codant. L'ARN messager constitue une copie exacte du brin codant, à cette différence près que la base T est changée pour une base U (Uracile).

Protéines, traduction et modifications post-traductionnelles

Une fois exporté dans le cytoplasme, l'ARN messager est soit dégradé, soit stabilisé et stocké, soit traduit en protéine à l'aide de ribosomes. La structure de la molécule d'ADN, et donc de son message, l'ARN, étant relativement simple et apparemment monotone, il fallait trouver comment résoudre le délicat problème de la diversité des protéines cellulaires. Ces dernières sont constituées de l'agencement très précis d'une combinaison de 20 acides aminés sur une chaîne polypeptidique qui constitue la structure protéique

primaire, mais conditionnant l'organisation secondaire et tertiaire ainsi que l'activité biologique. Sachant qu'il n'existe que 4 bases nucléotidiques et 20 acides aminés, il faut au minimum un enchaînement de trois bases ou triplet pour définir le code d'un acide aminé ($4^3 = 64$ triplets différents). Ce code, établi dans les années soixante, présente de nombreuses redondances, puisqu'aux 64 triplets possibles ne correspondent que 20 acides aminés (Tableau 3.1). Ceci est expliqué d'une part par l'existence de codons de ponctuations, dits codons-stop, indiquant l'arrêt de la traduction, et d'autre part par le fait que le code est dégénéré, c'est-à-dire que plusieurs codons peuvent coder pour le même acide aminé. Ce dernier point semble heureux, puisqu'il indique qu'une protéine peut ne pas être modifiée en cas de mutation limitée, ponctuelle par exemple, sur l'ADN. D'ailleurs, l'analyse du code génétique montre que les acides aminés les plus représentés sont ceux qui possèdent le plus de codons.

Tableau 3.1

Le code génétique.

1er nucléotide	2e nucléotide				3e nucléotide
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	**U**
	Phe	Ser	Tyr	Cys	**C**
	Leu	Ser	STOP	STOP	**A**
	Leu	Ser	STOP	Trp	**G**
C	Leu	Pro	His	Arg	**U**
	Leu	Pro	His	Arg	**C**
	Leu	Pro	Gln	Arg	**A**
	Leu	Pro	Gln	Arg	**G**
A	Ile	Thr	Asn	Ser	**U**
	Ile	Thr	Asn	Ser	**C**
	Ile	Thr	Lys	Arg	**A**
	Met	Thr	Lys	Arg	**G**
G	Val	Ala	Asp	Gly	**U**
	Val	Ala	Asp	Gly	**C**
	Val	Ala	Glu	Gly	**A**
	Val	Ala	Glu	Gly	**G**

Lys : lysine ; Tyr : tyrosine ; Leu: leucine ; Asp : acide aspartique ; Ala : alanine ; Thr : thréonine ; Gly : glycine ; Asn : asparagine ; Glu : acide glutamique ; Arg : arginine ; Phe : phénylalanine ; Ser : sérine ; Val : valine ; Pro : proline ; Ile : isoleucine ; Cys : cystéine ; His : histidine ; Gln : glutamine.

Cependant, cette vision des choses est probablement un peu simpliste, car des variantes de ce code existent entre les différentes espèces vivantes, mais aussi entre les différents types d'ADN (par exemple, ADN mitochondrial). De plus, des travaux récents indiquent que trois codons censés coder pour un même acide aminé génèrent en fait cet acide aminé, mais qui peut présenter des propriétés physico-chimiques un peu différentes en fonction des différents codons.

L'ARN messager ne constitue, en général, qu'une étape entre le gène et la protéine. Il résout le problème posé par le fait que le gène est transcrit dans le noyau, tandis que la protéine est traduite dans le cytoplasme. De plus, la transcription du gène peut donner naissance à plusieurs copies d'ARNm d'un seul gène. De la même façon, chaque ARNm peut être traduit par plusieurs ribosomes. Ainsi se constitue une chaîne d'amplification, qui d'un seul gène peut conduire à une quantité très importante de protéines. L'ARN messager donne donc naissance à un alignement d'acides aminés regroupés en un polypeptide qui peut subir de très importantes modifications après la traduction. Ainsi, un peptide signal peut être présent dans la partie amino-terminale de la protéine, constituée de 15 à 30 acides aminés, permettant l'excrétion à l'extérieur de la cellule de la protéine après clivage de ce peptide. Inversement, certaines protéines pourront être importées dans le noyau grâce à un signal de localisation nucléaire. Certaines protéines peuvent

également être chaperonnées, c'est-à-dire associées avec des molécules chaperonnes qui les protègent de la dénaturation ou permettent d'empêcher leur repliement et leurs conformations sous des formes incorrectes. D'autres modifications post-traductionnelles peuvent intervenir. Elles peuvent constituer des glycosylations, des phosphorylations ou déphosphorylations, des farnesylations, des myristoylations, des ADP ribosylations et des acétylations. Les protéines peuvent également s'associer en dimères (hétéro- ou homodimères) ou subir des clivages les activant ou les inactivant. Des ponts disulfures peuvent être constitués entre des cystéines pour stabiliser la protéine.

L'unité de traduction est le ribosome qui progresse le long de la matrice d'ARN (Fig. 3.8). La traduction nécessite la présence de molécules adaptatrices d'ARNt reconnaissant, d'une part le code sur la matrice, d'autre part l'acide aminé correspondant. La chaîne naissante polypeptidique est ainsi fixée au dernier ARNt, qui est lui-même ancré au ribosome et à la matrice d'ARNm.

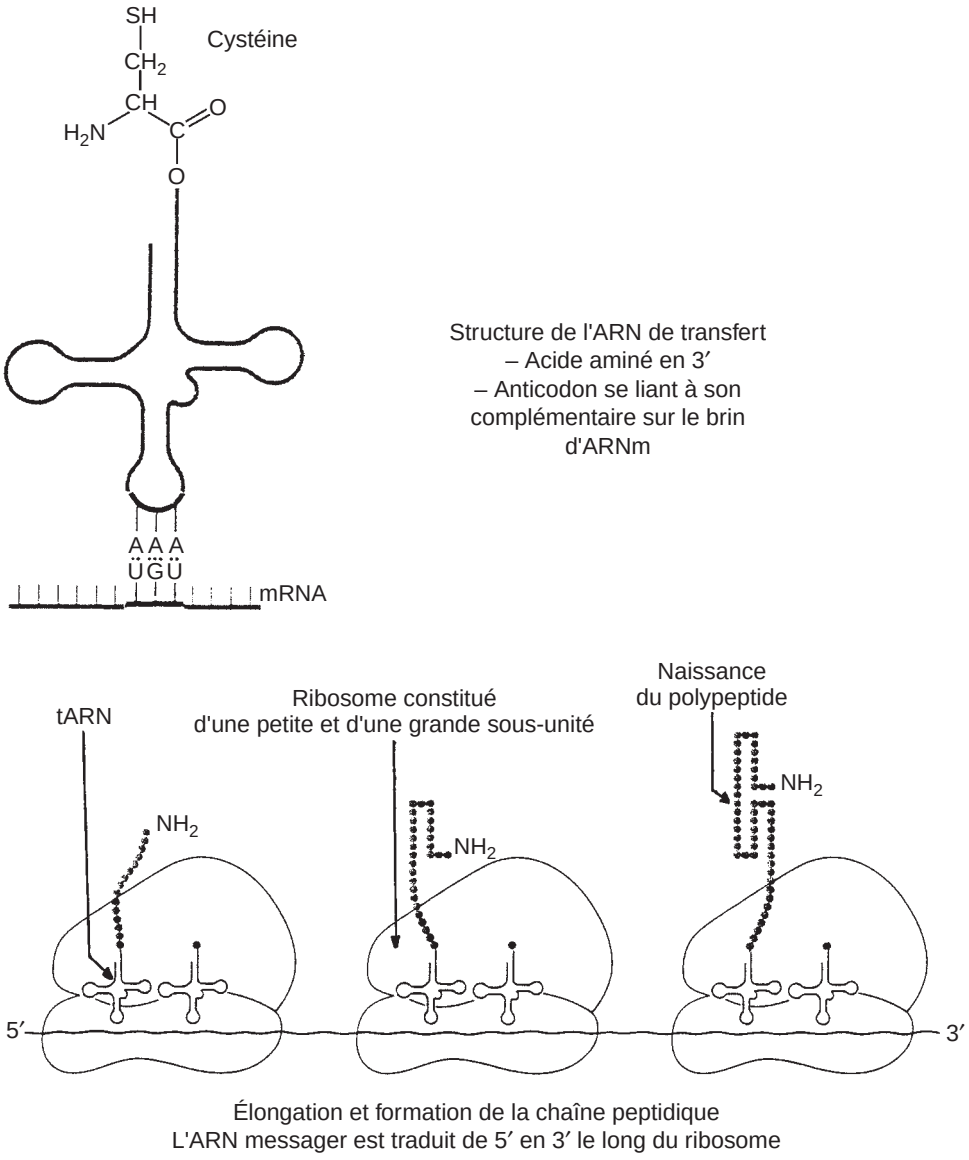


FIG. 3.8 **Traduction sur la matrice d'ARNm au sein du ribosome.**

Régulation de l'expression des gènes

Des notions fondamentales de biologie moléculaire présentées plus haut sont issus les principes généraux de la régulation de l'expression des gènes. L'être humain est un organisme multicellulaire constitué de nombreux organes différenciés. Cependant, ces milliers de cellules sont issues d'une seule cellule diploïde,

l'œuf fécondé. Deux processus sont mis en jeu pour parvenir à un tel résultat : la division cellulaire et la différenciation. La différenciation ne résulte ni d'une perte ni d'un gain de séquences en ADN. Ainsi, le noyau d'un entérocyte de grenouille peut, lorsqu'il est réintroduit dans un œuf, donner naissance à une grenouille. De la même façon, une cellule mammaire peut donner naissance à une brebis « clonale » Dolly. Chaque cellule possède en son noyau la totalité de l'information nécessaire à la constitution d'un être entier.

Les cellules sont donc capables de différenciation. Elles doivent aussi s'adapter à l'environnement, c'est-à-dire savoir répondre à des stimuli différents dans le temps ou l'espace. Ainsi, l'expression des gènes doit être finement réglée, et la complexité des différents processus décrits plus haut concernant les étapes de l'expression génique répond bien à cette exigence de précision et de finesse. La découverte de nouveaux mécanismes de régulation des gènes par des petits ARN, dits ARN interférents, a récemment permis de mieux comprendre les phénomènes de régulation de l'expression des gènes, mais a aussi apporté une véritable révolution dans les outils de biologie moléculaire.

Dans la figure 3.9 sont représentées ces différentes étapes de contrôle.

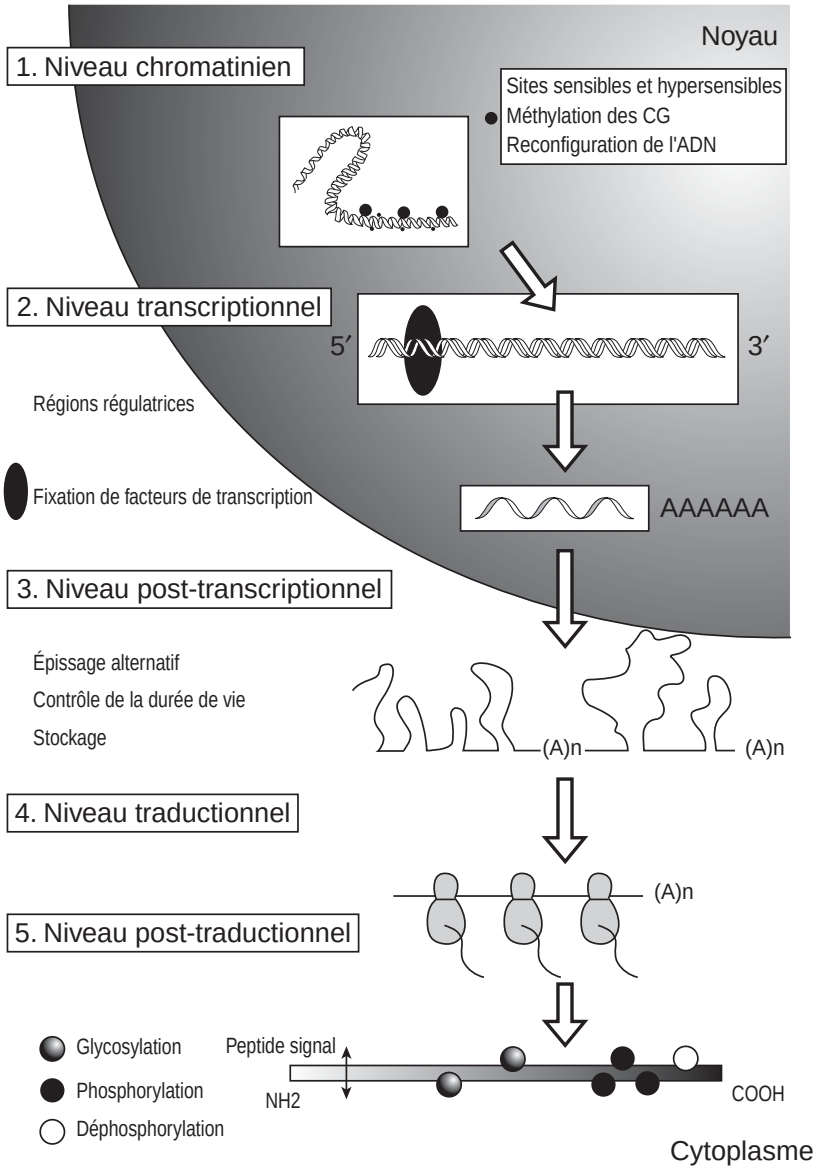


FIG. 3.9 **Régulation de l'expression d'un gène.**

Illustration : G. Blanchet.

Niveau 1: niveau chromatinien

On distingue au sein de l'ADN des zones plus ou moins exposées, c'est-à-dire plus ou moins accessibles à la transcription représentée par le complexe enzymatique transcriptionnel. Ces sites sont dits sensibles ou hypersensibles. Ils sont le plus souvent localisés au niveau des régions 5' non transcrites des gènes, c'est-à-dire dans les promoteurs de gènes particulièrement actifs.

De plus, certaines séquences C-G de l'ADN sont méthylables. Cette méthylation est associée à une diminution de l'activation transcriptionnelle dans ces régions.

Niveau 2 : niveau transcriptionnel

La région 5' non transcrite des gènes est caractérisée le plus souvent par l'agencement très bien défini de séquences nucléotidiques spécifiques, dites promotrices, qui constituent un pôle de fixation pour des protéines régulatrices, dites facteurs de transcription. La fixation de ces facteurs de transcription sur leurs cibles, *via* des interactions ADN-protéines, va contribuer à l'activation ou à la répression de la transcription du gène cible. Plus de 200 facteurs de transcription sont clonés à ce jour, avec pour certains des spécificités tissulaires qui expliquent l'expression restreinte de certains gènes dans certains tissus. Leur mode d'activation est multiple. Pour certaines de ces protéines, elles sont retenues sous formes inactives dans le cytoplasme de cellules non stimulées. Après stimulation, leur phosphorylation ou leur dissociation d'un partenaire protéique inhibiteur leur permet une translocation du cytoplasme vers le noyau. C'est là qu'elles retrouvent leurs séquences spécifiques d'ADN (dites éléments de réponse) et activent la transcription de leurs gènes cibles. Citons pour exemple les facteurs de transcription de la famille STAT (*Signal Transducing and Activators of Transcription*) ou encore le facteur NF-κB (*Nuclear Factor kappaB*), largement impliqués dans la réaction inflammatoire au cours du sepsis (production des cytokines, des molécules d'adhésion, du NO, etc.).

Niveau 3 : niveau post-transcriptionnel

Le messager qui vient d'être transcrit (dit transcrit primaire) est maturé dans le noyau avant d'être exporté vers le cytosol. Au cours de cette maturation, des introns (parties non codantes des gènes) sont excisés pour laisser la place à l'ARN messager constitué d'exons. En pratique, la cellule peut aussi décider d'exciser certains exons. Ainsi, à partir d'un transcrit primaire peuvent être obtenus des messagers différents codant pour des protéines différentes, le plus souvent aux fonctions très analogues. Ce processus s'appelle l'épissage alternatif.

L'ARN messager est aussi sujet à des régulations fines. Ainsi, il peut être stocké ou stabilisé pour voir sa durée de vie augmentée. Il est possible que des régions en 3' non traduites puissent jouer des rôles très importants à ce niveau de régulation.

Mécanismes de l'ARN interférence

Initialement découverts chez les plantes et chez le nématode *C. Elegans*, les mécanismes de l'ARN interférence (Fig. 3.10) [5] ont été rapidement mis en évidence chez l'homme. L'importance de ces phénomènes dans la régulation post-transcriptionnelle de l'expression des gènes a permis à leurs découvreurs de se voir attribuer le prix Nobel de médecine en 2006, moins de 10 ans après leur découverte (travaux publiés en 1998). En effet, non seulement l'identification de ces mécanismes permet de faire progresser la compréhension du fonctionnement des cellules eucaryotes, mais elle permet de plus l'apport de nouveaux outils extrêmement puissants en biologie cellulaire et en thérapeutique humaine. Le terme d'ARN interférence regroupe les voies de l'expression des gènes faisant intervenir soit des micro-RNA (miRNA), soit des petits ARN interférents (siRNA pour *small interferent RNA*). Les miRNA et les siRNA sont de petites molécules d'ARN double brin comprenant 19 à 25 nucléotides qui contrôlent la transcription, l'épissage et la traduction des ARNm, ainsi que leur dégradation dans le cytosol. Ils diffèrent principalement par leur mode de production. Les siRNA sont produits par clivages successifs d'ARN double brin (dsRNA pour *double strand RNA*) de plus grande taille. Ces ARN double brin sont produits par la transcription successive dans les deux sens des mêmes gènes et par l'assemblage des deux ARNm sens et antisens. Ils sont exportés dans le cytoplasme et clivés par une Rnase (DICER). Les produits de ce clivage sont ensuite associés au complexe multiprotéique RISC (*RNAi Induced Silencing Complex*), véritable effecteur de l'ARN interférence, au sein duquel les deux brins du siRNA se séparent et le brin sens est dégradé. Le brin antisens s'hybride avec un fragment de séquence complémentaire dans la région codante d'un ARNm, ceci permettant le clivage spécifique de certaines cibles d'ARNm grâce à l'activité ribonucléasique du complexe RISC.

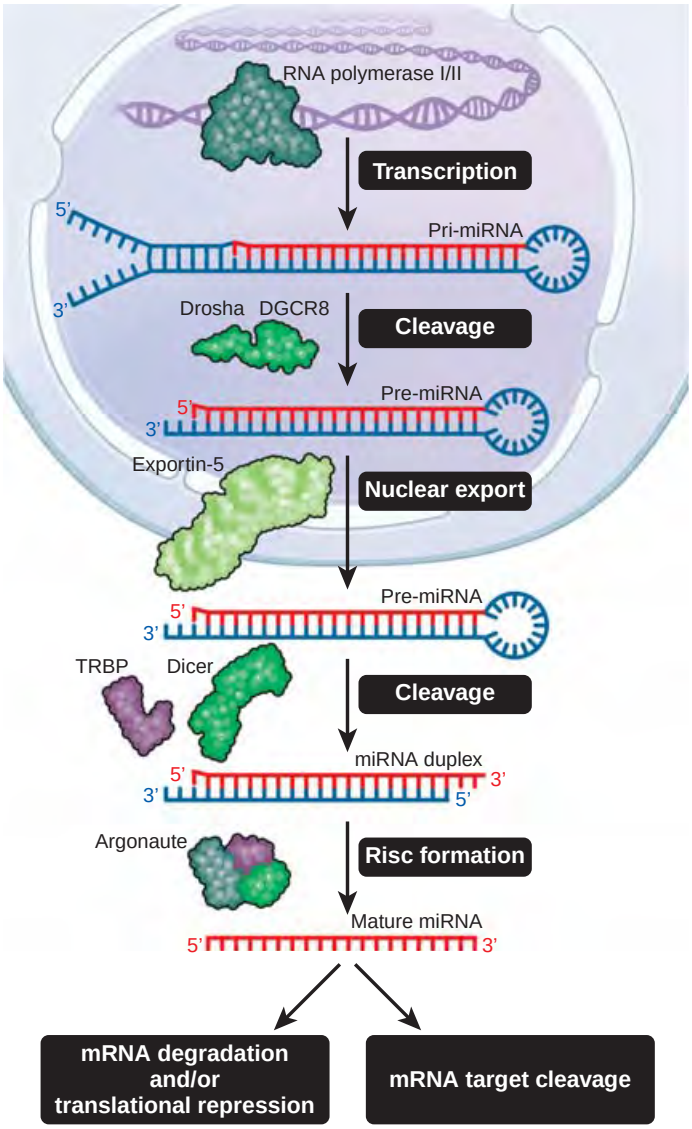


FIG. 3.10 **Concept de l'ARN interférence, principal mécanisme de régulation post-transcriptionnelle.**

Les miRNA, quant à eux, sont codés par des gènes spécifiques ne codant pas pour des protéines et qui sont au nombre de 2 000 dans le génome humain. Leur transcription (par l'ARN polymérase II ou III) donne naissance à un pré-micro-ARN de grande longueur qui se replie en épingle à cheveux (double brin) et qui subit un premier clivage par la Rnase de type 3 (Drosha) dans le nucléoplasme, avant d'être exporté dans le cytoplasme pour subir un deuxième clivage par le complexe DICER. Les micro-ARN, produits de ce clivage, se lient également au complexe RISC qui facilite son hybridation avec un ARNm de séquence complémentaire.

Ainsi, la séquence de siRNA et/ou de miRNA va déterminer la cible, et le complexe RISC va effectuer la dégradation des ARNm ciblés permettant la régulation de l'expression des gènes. Premièrement, les siRNA et miRNA entraînent la destruction ou le blocage de la traduction de leurs ARNm cibles en fonction du caractère total ou non de l'hybridation avec ces derniers. Cependant, les miRNA assurent une régulation plus complexe de l'expression des gènes dans le cytosol, mais aussi dans le nucléoplasme. Deuxièmement, la transcription des gènes codant pour les micro-ARN est contrôlée par des signaux de communication intercellulaire (cytokines, récepteurs nucléaires) et leurs relais intracellulaires (par exemple, le facteur de régulation de la transcription NF-κappa B). Troisièmement, les précurseurs des miRNA peuvent avoir plusieurs devenirs après leur exportation dans le cytosol, ce qui permet la régulation de leur activité au sein de la cellule. Ils peuvent être détruits, s'hybrider avec leur ARNm cible ou bien s'hybrider avec de longs

ARN non codants (*ceRNA competitive endogenous RNA*) qui ont pour rôle de séquestrer plusieurs miRNA différents. Enfin, ils peuvent être réimportés du cytoplasme vers le noyau où ils contrôlent la transcription de gènes cibles en se fixant à leur région promotrice. La transcription de certains gènes est, par ce biais, augmentée (par exemple celles des E-cadhérine, certaines cytokines) ou diminuée dans plusieurs lignées de cellules cancéreuses.

Ces mécanismes d'ARN interférence ont un impact majeur en termes d'applications en recherche comme en thérapeutique. En effet, Les siRNA et miRNA sont utilisés expérimentalement pour éteindre l'expression de gènes. L'utilisation d'un siRNA peut permettre d'éteindre de façon puissante et simple l'expression d'un gène cible par destruction de l'ARNm cible avec lequel il est parfaitement apparié. Mais il peut également bloquer la traduction de beaucoup d'autres ARNm avec lesquels l'hybridation n'est que partielle ; ainsi, l'expression d'un seul siRNA modifie la quantité d'environ 2 000 protéines cellulaires dans des cellules HeLa. Des cellules transfectées avec des vecteurs (plasmide, virus) contenant leur séquence nucléotidique produisent des siRNA qui inhibent l'expression du gène sélectionné. Il est ainsi possible d'inactiver des gènes dans des embryons de rats contenus dans l'utérus de leur mère, ce qui permet d'analyser le rôle des protéines codées par ces gènes au cours du développement. Ces expériences constituent une alternative à la constitution de modèles animaux KO beaucoup plus longs et difficiles à obtenir. Des siRNA peuvent également bloquer temporairement le fonctionnement de virus (SIDA, hépatite C) dans des cellules en culture et pourraient donc devenir un nouvel outil de lutte antivirale. De même, les miRNA sont devenus de nouveaux outils diagnostiques et pronostiques dans de nombreuses pathologies humaines. La caractérisation du patron d'expression des micro-ARN par les cellules cancéreuses semble être un critère plus précis et fiable que la caractérisation de leurs ARNm.

Niveaux 4 et 5 : niveaux traductionnel et post-traductionnel

L'étape ultime de la production de la protéine est elle aussi régulée. Selon qu'elle sera associée à un partenaire homologue ou hétérologue en dimère par exemple (homo- ou hétérodimérisation), une protéine pourra avoir un rôle très différent. Ainsi, la protéine Bcl-2 en homodimère est une protéine très puissante pour s'opposer à la mort cellulaire par apoptose (mort cellulaire programmée). À l'inverse, la protéine Bax homodimérique a un fort pouvoir pro-apoptotique. Lorsque Bax s'associe en hétérodimère avec Bcl-2, son potentiel pro-apoptotique est considérablement réduit. D'autres modifications post-traductionnelles font appel à des phosphorylations et déphosphorylations exercées par des kinases ou des phosphatases respectivement. Enfin, des redistributions dans les différents compartiments cellulaires peuvent complètement redéfinir la fonction d'une protéine.

On l'aura compris, ces différents niveaux de régulation cellulaire permettent un contrôle fin et précis de l'expression des gènes pour optimiser la différenciation et l'adaptation à l'environnement. Très schématiquement, l'arborescence des niveaux de régulation permet l'obtention de réponses pléiotropes lorsque les stimuli sont régulés à un niveau élevé, c'est-à-dire aux premières étapes de régulation, et de réponses plus fines, plus sélectives et plus rapides lorsqu'ils se portent à un niveau plus bas, c'est-à-dire aux dernières étapes. Cette notion de rapidité de réponse doit néanmoins être nuancée, tant il est maintenant bien connu qu'entre l'activation de la transcription d'un gène et la présence de la protéine fonctionnelle en bout de chaîne, le délai peut être extrêmement court (moins de 15 minutes).

Outils de la biologie moléculaire : le génie génétique

De nombreux outils permettent l'étude et la manipulation des acides nucléiques et des protéines.

Ainsi, même en petites quantités, l'ADN, les ARN ou les protéines cellulaires ou d'un tissu peuvent être aisément extraits pour analyse. Mieux, amplifier, muter, cloner, transfecter, manipuler ou analyser de l'ADN ou des ARN est devenu simple, notamment grâce à l'avènement des nouvelles technologies de séquençage et de détection des ADN et des ARN et aux succès de la bio-informatique. Enfin, des puces à ADN (*DNA chips*) seront à disposition pour l'analyse de l'expression de milliers de gènes simultanément sur des échantillons de très petite taille, ainsi que pour la recherche de polymorphismes génétiques (mutations ponctuelles, insertions ou délétions) prédisposant à des affections (cancer, maladies cardiovasculaires et sepsis) [6].

Couper-coller

Manipuler l'ADN est donc devenu presque aussi simple que « couper-copier-coller ». De très nombreuses enzymes bactériennes sont utilisées pour cela, comme les enzymes de restriction (EcoR I du colibacille, par exemple) qui, comme des ciseaux moléculaires, clivent spécifiquement l'ADN sur certains motifs (GAATTC) après s'y être fixées. À l'opposé, des ligases sont capables de lier entre eux deux brins d'ADN aux extrémités

cohésives. Cette ligation est possible entre ADN d'espèces différentes, ce qui permet de sous-cloner un fragment d'ADN humain dans un vecteur viral (phage) ou bactérien (plasmide). En outre, la multiplication du matériel génétique est rendue possible par des ADN polymérases bactériennes qui peuvent fournir des millions de copies de l'ADN initial en quelques heures. Enfin, la manipulation de l'ADN a été simplifiée par le travail sur les ADN complémentaires qui, débarrassés des introns, ne sont composés que d'exons et contiennent toutes les informations nécessaires à la synthèse protéique. Une enzyme clé est utilisée pour cela, la transcriptase inverse (*reverse transcriptase*), qui transcrit à partir de l'ARN messager son complémentaire dit ADNc.

Amplifier le matériel génétique

La manipulation de l'ADN en petite quantité est facilitée par les techniques d'amplification du matériel génétique. Parmi les plus anciennes figure celle consistant à utiliser des bactéries compétentes, en général des souches modifiées de *E. coli* (Fig. 3.11). Brièvement, un ADN recombinant est construit, par ligation de l'ADN étudié avec un ADN bactérien circulaire, un plasmide, contenant par ailleurs un gène de sélection (un gène de résistance à un antibiotique). Une fois ce plasmide introduit dans les bactéries par un choc électrique ou thermique, les bactéries sont mises en culture dans un milieu contenant l'antibiotique de sélection, favorisant la croissance des seules bactéries ayant ingéré le plasmide d'intérêt. Par multiplication bactérienne et augmentation du nombre de copies du plasmide, on peut obtenir à partir d'un litre de culture plus de copies d'un ADN humain que n'en contient l'ensemble du corps humain. Ce n'est qu'en 1985 qu'est apparue une technique révolutionnaire d'amplification, la *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dont la puissance, la simplicité et le modeste coût ont permis le développement dans d'innombrables applications (diagnostic, clonage, séquençage ou mutagenèse) (Fig. 3.12) [7]. Le principe de la PCR repose sur la propriété déjà exposée plus haut de l'ADN à se dénaturer puis à se réhybrider avec les variations de température, et à la découverte d'une polymérase bactérienne (la Taq polymérase) capable de répliquer l'ADN de manière très efficace à 70 °C, en résistant également à d'importantes et rapides variations de température (jusqu'à 95 °C). Ainsi, à partir d'une quantité infime d'ADN (10 nanogrammes), et après 20 à 35 cycles de réaction, on peut obtenir des microgrammes de l'ADN étudié. Chaque cycle consiste en une phase de dénaturation (à 95 °C) de l'ADN double brin, suivie d'une phase d'hybridation des amorces (*primers*, ou oligonucléotides de 20 à 30 bases complémentaires du début de la séquence à copier) sur les monobrins (*annealing* entre 50 et 60 °C), puis d'une phase d'élongation par la Taq polymérase (1 minute à 70 °C par kilobase à amplifier), permettant d'obtenir de nouveau un double brin prêt à rentrer dans un nouveau cycle. Certaines limites de cette technique méritent d'être mentionnées, comme l'insuffisance du matériel initial, le risque de contamination par un autre ADN et l'apparition de mutations ponctuelles par un défaut de fidélité de la Taq lors de la réplication.

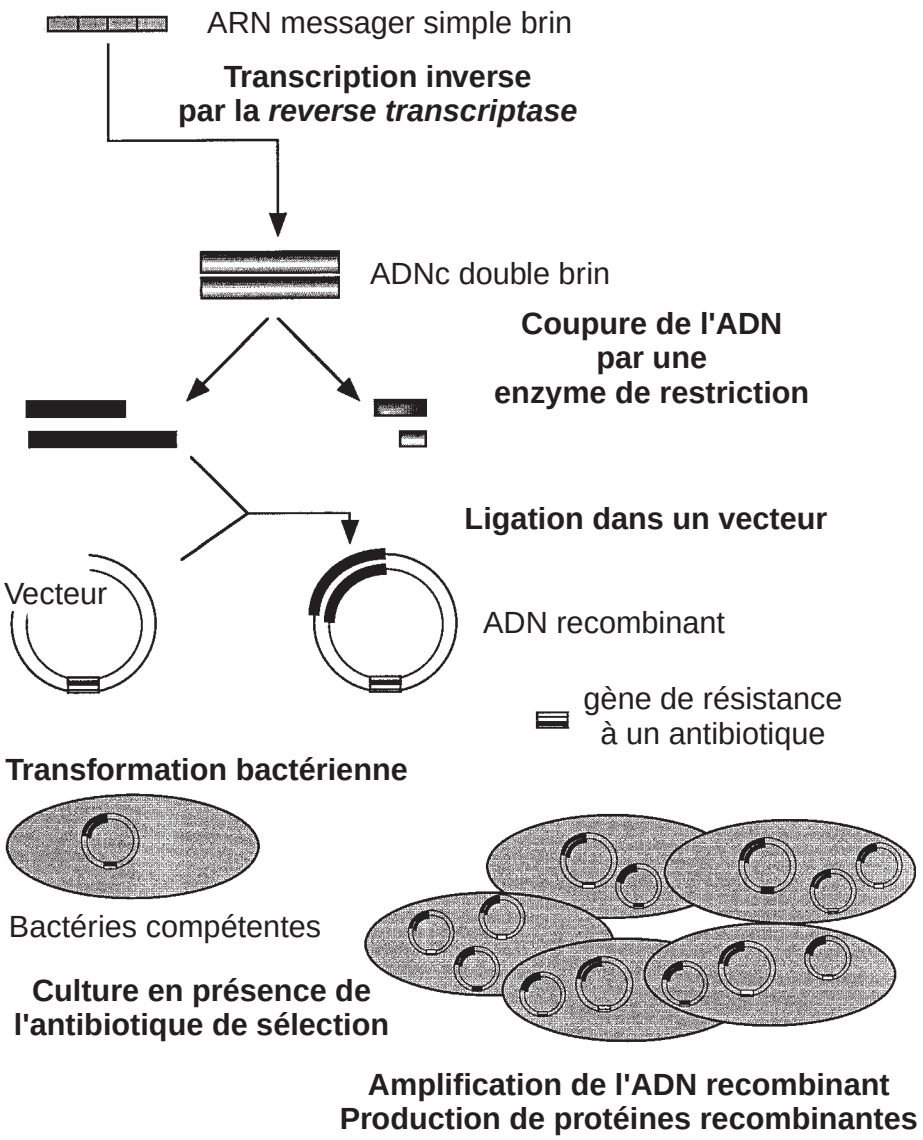


FIG. 3.11 **Amplification de l'ADN par des bactéries compétentes et production de protéines recombinantes.**

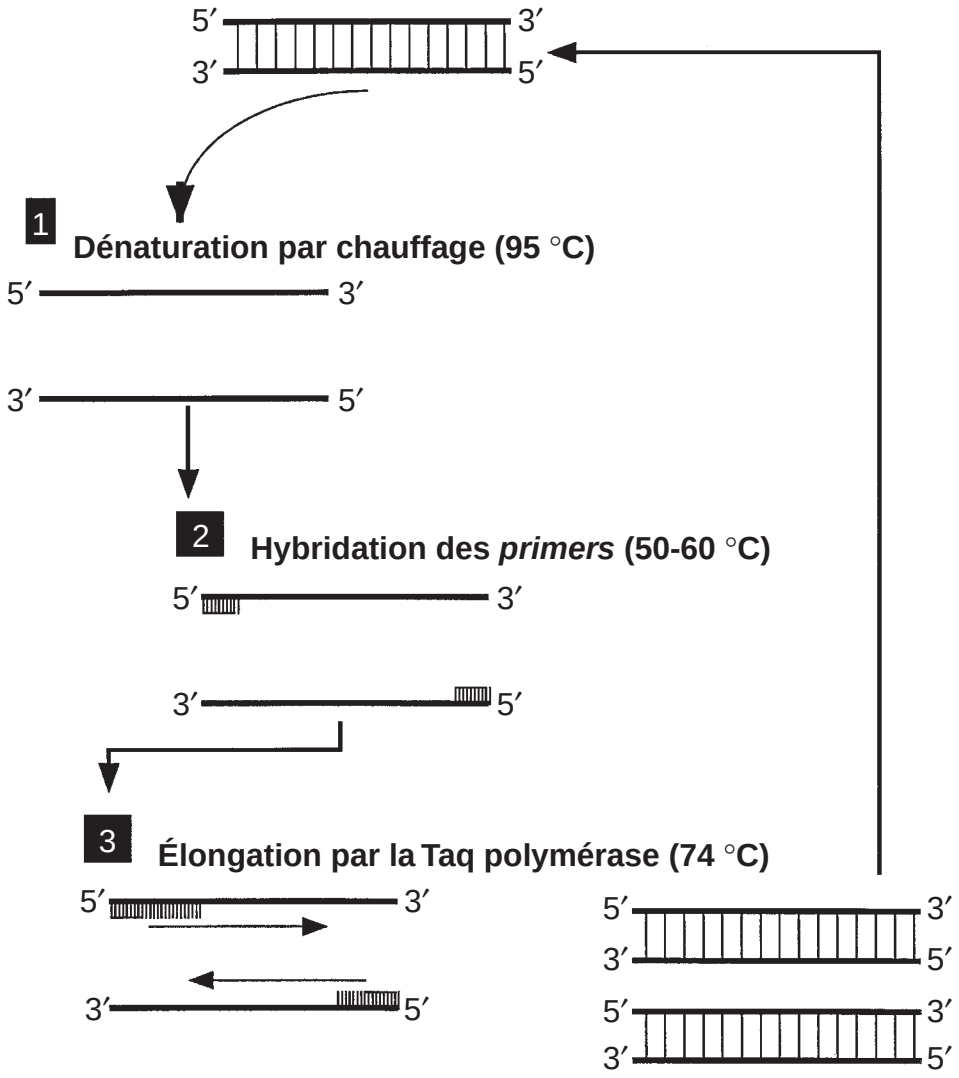


FIG. 3.12 **Amplification de l'ADN par PCR conduisant au doublement du matériel génétique à chaque cycle.**

Détecter et quantifier les acides nucléiques

Détecter et quantifier la présence de l'ADN ou des ARN repose sur le principe d'hybridation spécifique. Une copie complète ou partielle d'un brin de l'ADN ou de l'ARN recherché est utilisée pour cela et constitue une sonde moléculaire. Après marquage radioactif, l'hybridation de cette sonde avec son complémentaire permettra de visualiser l'ADN ou l'ARN sur un gel (techniques de *southern blot* et *northern blot* respectivement) ou dans un tissu (technique d'hybridation *in situ*). Ces techniques peuvent devenir quantitatives, sous réserve que figurent dans chaque technique des contrôles internes permettant de s'assurer que la même quantité de matériel a été réellement analysée. Grâce à d'autres techniques utilisant la fluorescence à la place de la radioactivité, il est devenu possible de séquencer les génomes et de les comparer d'une espèce à l'autre. Il est également possible d'étudier la structure des gènes, de caractériser leurs fonctions, mais surtout de quantifier l'expression de milliers de ces gènes. C'est ce qu'on appelle la génomique et plus spécifiquement la transcriptomique lorsqu'il s'agit de l'étude des ARNm. Nous allons reprendre point par point ses différents aspects et décrire les technologies jusqu'aux plus récentes qui ont permis ces avancées.

Détecter et quantifier l'ADN

Depuis de nombreuses décennies, un des axes majeurs de la recherche en génomique est l'accès au génome des individus avec des progrès constants des techniques dans ce domaine. Le « matériau de base » de la génomique est la séquence, c'est-à-dire l'enchaînement ordonné et orienté de nucléotides (acides nucléiques) ; ainsi, l'ensemble des techniques permettant d'accéder au génome sont appelées techniques de séquençage. Dans les années 1990, un énorme effort a été fait pour obtenir des outils automatisés pour les premiers pas du séquençage.

La méthode historique est la méthode de Frederick Sanger (prix Nobel de chimie en 1980) ; elle fut capitale, car elle a permis les premiers séquençages de génomes complets, dont celui de l'homme en 2001. [8]

Cette technique, appelée aussi « par terminaison de chaînes », utilise des didésoxyribonucléotides (ddNTP) (porteurs d'un atome d'hydrogène à la place du groupement OH sur le carbone 3' du ribose) pouvant être incorporés dans un brin d'ADN en cours de synthèse mais bloquant l'allongement de cette même chaîne. Quatre réactions de séquençage sont donc menées en parallèle dans quatre tubes distincts contenant chacun un seul type de ddNTP ; ainsi, dans chaque tube, toutes les copies d'ADN synthétisées sont interrompues derrière le même nucléotide. Les copies différant même par un seul nucléotide sont séparées ensuite selon leur taille par migration électrophorétique.

La deuxième technique de séquençage utilisée a été celle des ddNTP fluorescents ou « *dye terminator sequencing* », dont chacun est marqué par un fluorophore spécifique, émettant à une longueur d'onde différente. [9]. Cette technique est plus simple, car utilisant une seule réaction de séquençage en présence des quatre ddNTP, moins coûteuse et moins dangereuse, car n'utilisant pas la radioactivité. L'analyse des signaux reçus à l'aide d'un ordinateur, après passage dans le faisceau d'un photomètre, permet de reconstituer la séquence avec une grande précision.

Enfin, la dernière technique est celle du pyroséquençage, moins chère et plus rapide qu'un séquençage par la méthode de Sanger car elle ne nécessite pas de clonage et la lecture de la séquence est directe. Les désoxyribonucléotides triphosphate (dNTP) sont ajoutés l'un après l'autre (et non pas tous ensemble comme dans la méthode de Sanger). Si le désoxyribonucléotide ajouté est complémentaire du désoxyribonucléotide du brin matrice, il est incorporé dans le brin en cours de synthèse et un pyrophosphate inorganique (PPi) est libéré. Ce PPi est transformé en ATP qui est utilisée par une enzymze appelée luciférase en générant un signal lumineux qui est capté au niveau du séquenceur et traduit par un pic sur le pyrogramme TM. La hauteur des pics est donc proportionnelle à l'intensité du signal lumineux, elle-même proportionnelle au nombre de nucléotides incorporés au même moment.

En regard de l'avancée phénoménale dans le domaine du séquençage, ces techniques peuvent sembler obsolètes, mais elles représentent certains fondements de la génomique. En effet, une révolution génomique fonctionnelle a lieu avec l'avènement des technologies de séquençage à très haut débit ou massivement parallèles appelées NGST ou NGS pour « *next-generation high-throughput DNA sequencing technologies* ». Des quelque 200 à 300 nucléotides qu'un chercheur pouvait espérer séquencer en quelques jours par des techniques lourdes et complexes dans les années 1980, on est arrivé à l'heure actuelle à des techniques de séquençage simplifiées qui séquencent des milliards de nucléotides par expériences. L'ensemble des données de séquençage est implémenté en temps réel dans des bases de données pour leur analyse. En conséquence, de plus en plus de génomes sont séquencés ou en cours de séquençage ; en septembre 2015, on estime le nombre de génomes séquencés à plus de 7 250 et le nombre de génomes en cours de séquençage à plus de 32 000.

Ces technologies présentent des caractéristiques communes. Elles permettent le séquençage d'un nombre colossal de nucléotides (jusqu'à 10^{12} bases séquencées par expérience) en un temps record en amplifiant spécifiquement un fragment d'ADN isolé en évitant les étapes de clonage bactérien particulièrement longues. Ces méthodes sont parallélisées, c'est-à-dire que des millions de réactions ont lieu en même temps dans des barrettes qui contiennent des puits minuscules en fibre optique. Les fragments séquencés sont courts, actuellement de 30 à 250 paires de base selon la technologie. Le séquençage complet d'un génome avec les NGS conduit à un nombre colossal de petits fragments séquencés ou lectures que l'on essaie ensuite d'assembler en contigs, c'est-à-dire des séquences continues générées par l'alignement de séquences de fragments qui se chevauchent. La qualité de couverture du séquençage est donc liée à celles des contigs (longueur et continuité), et donc au nombre de gaps, les gaps étant des parties de génomes non séquencées ou dont les séquences ne se chevauchent pas avec d'autres et ne pouvant donc entrer dans un contig (Fig. 3.13). [10]. Cela nécessite donc un travail d'analyse bio-informatique colossal en aval.

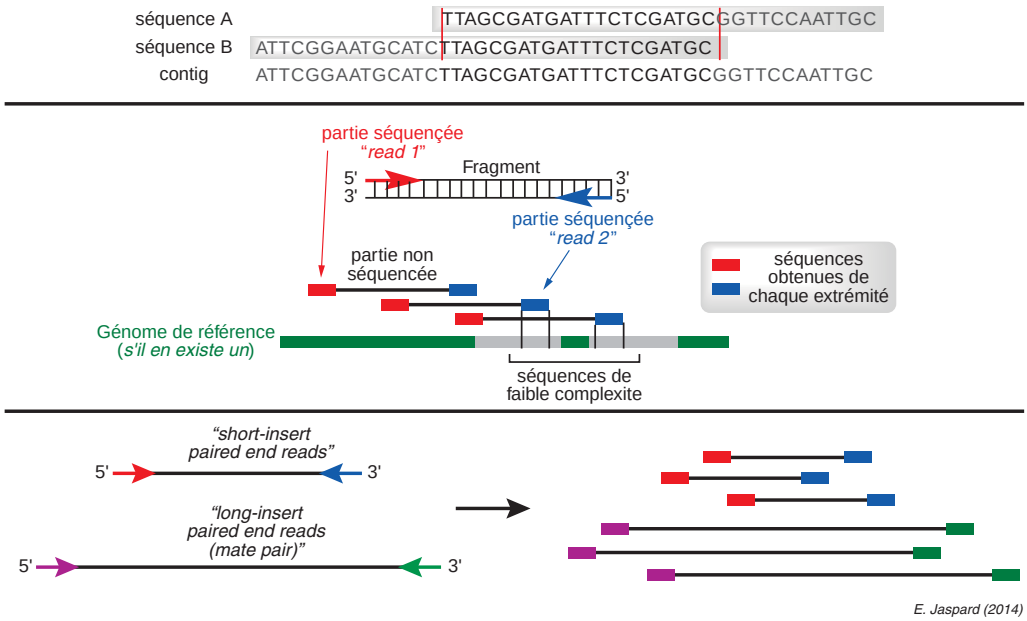


FIG. 3.13 **Principe de séquençage à très haut débit ou NGS (« *next-generation high-throughput DNA sequencing technologies* »)**

T.V Glenn 2011 [10].

Les NGS permettent d'aborder entre autres : le séquençage d'un génome inconnu (séquençage *de novo*) ou le reséquençage d'un génome connu, l'annotation de plus en plus précise et exhaustive d'un génome, l'étude de la variabilité génétique et du polymorphisme de nucléotide simple (SNP). Elles permettent également l'étude du transcriptome (étude de l'épissage, analyse quantitative du niveau de transcription des gènes) et l'étude du microbiome, notamment chez l'homme. À une plus grande échelle, elles permettent de s'intéresser à la métagénomique, c'est-à-dire l'étude du génome d'un organisme prélevé directement dans un environnement complexe afin d'obtenir des informations sur l'incidence de cet environnement. Il existe plusieurs technologies NGS liées à différentes entreprises et de nouvelles entreprises apparaissent chaque année plus puissantes et plus rapides. Cependant, les trois principales qui ont permis un bond dans l'utilisation de ces technologies sont « *Illumina sequencing* », la technologie Roche 454, et la technologie « *Ion Torrent* ».

La technologie « *Illumina sequencing* » (Fig. 3.14) représente 56 % du marché des NGS et repose sur un ensemble de réactions chimiques basées sur l'amplification en phase solide et le séquençage par synthèse par mesure de fluorescence. L'ADN génomique est fragmenté et des adaptateurs sont fixés aux extrémités des fragments d'ADN. L'ADN est ensuite dénaturé puis chaque brin s'hybride à une amorce fixée elle-même sur un support. Le brin complémentaire est synthétisé à partir de l'amorce puis ce nouvel ADN double brin est dénaturé avec élimination du brin originel. Chaque brin fixé forme alors un pont en s'hybridant localement avec l'amorce complémentaire de l'autre extrémité, puis le nouveau brin complémentaire est synthétisé. L'opération est répétée un grand nombre de fois, permettant la formation d'amas « cluster » du même fragment d'ADN. Le principe du séquençage repose sur l'incorporation dans la chaîne en cours de synthèse (synthèse du brin complémentaire de celui qui est séquencé) de nucléotide marqué par une étiquette fluorescente (« *fluorescently labeled chain-terminating nucleotide* »). La fluorescence de ce nucléotide est mesurée. L'incorporation de ce terminateur de chaîne est réversible, ce qui permet la synthèse continue permettant le séquençage de tout le brin. Cette technologie permet le séquençage d'un milliard de bases avec des lectures d'environ 30-40 bases.

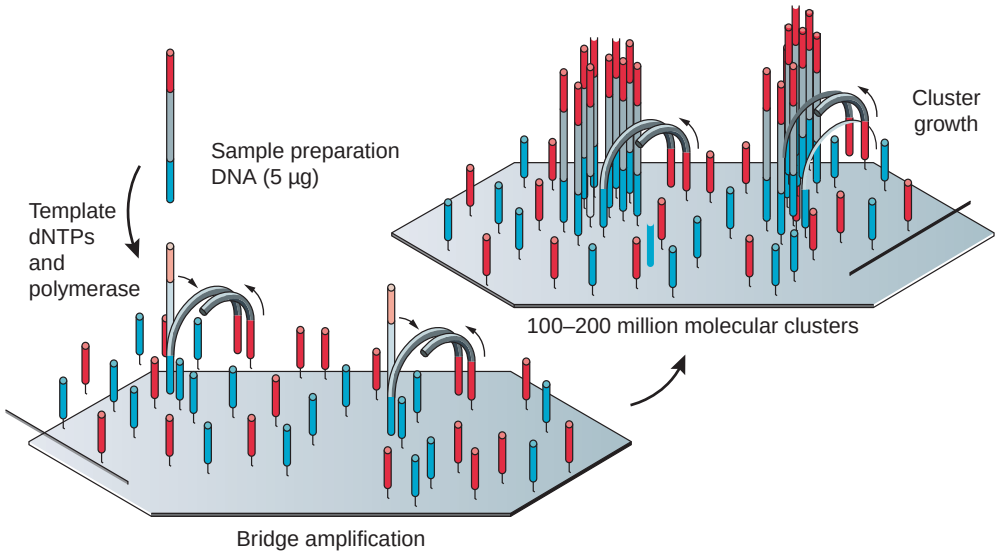


FIG. 3.14 **Principe de séquençage selon la technologie *Illumina* : amplification en phase solide et séquençage par synthèse (fluorescence).**

Metzker M, 2010 [11].

La technologie Roche 454 (Fig. 3.15) doit son nom à la société américaine « *454 Life Sciences* » qui a développé les séquenceurs GS20 et GS FLX (« *Genome Sequencer* ») distribués par Roche Diagnostics [11].

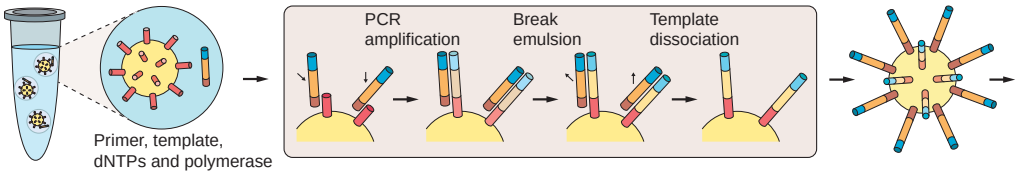


FIG. 3.15 **Principe de séquençage selon la technologie 454 : amplification dans une émulsion-pyroséquençage.**

Metzker M, 2010. [11].

La technologie utilisée est basée sur l'amplification d'ADN dans une émulsion et sur le pyroséquençage. De la même façon, l'ADN génomique est fragmenté (300-800 paires de bases) et des adaptateurs sont fixés aux extrémités des fragments d'ADN simple brin. L'un d'entre eux contient la biotine qui se fixe à la streptavidine, elle-même fixée sur une bille. Chaque bille fixe ainsi un fragment d'ADN et correspond donc à une lecture. Une émulsion (mélange eau-huile) encapsule cette bille et forme une gouttelette au sein de laquelle l'amplification par PCR du fragment d'ADN en milliers de copies s'effectue. Après élimination de l'émulsion et dénaturation de l'ADN, les complexes formés de billes et ADN simple brin sont déposés dans des millions de puits. Les nucléotides fluorescents sont délivrés les uns après les autres par la technique du pyroséquençage décrite plus haut. Environ 1 million de bases sont séquencées (lectures plus longues d'environ 250 bases) avec une exactitude de 99,5 %. Une des applications de cette technologie est le séquençage du génome de blé (16 milliards de nucléotides) en 2010.

La technologie « *Ion Torrent* » est une des dernières technologies en date, basée sur des puces semi-conductrices contenant des puits multiples. Un proton est relargué quand un des nucléotides est incorporé par la polymérase dans l'ADN. Cela résulte en un changement de pH local qui est détecté par cette technologie sensible à la variation d'ions. Cette technologie ne nécessite ni caméra ni cascade enzymatique ni fluorophore. Le débit de séquençage en 2012 était de 1 000 Mpb/expérience.

Plusieurs autres technologies NGS sont en cours de développement, comme celle des nanopores au cours de laquelle le séquençage s'effectue *via* le passage de fragments d'ADN au travers des nanopores constitués de protéines (hémolysine) incluses dans une bicouche lipidique. [12].

Actuellement, si l'on compare les différentes techniques disponibles, les durées de séquençage varient entre 2 heures et 8 jours avec une capacité de séquençage de 50 à 20 000 Mb, mais avec une exactitude supérieure à 99 % pour chacune d'entre elles. Outre l'apport scientifique de ces techniques de séquençage à

haut débit, le progrès majeur est une réduction drastique des coûts depuis 2008, si bien que dans un avenir proche, c'est le coût de l'analyse bio-informatique en aval du séquençage d'un génome qui sera prédominant. Le coût du séquençage de l'homme publié en 2001 était environ de 100 millions de dollars, alors qu'on s'approche aujourd'hui d'un séquençage complet du génome de l'homme à 1 000 dollars.

Les apports du séquençage à haut débit sont nombreux avec entre autres une progression spectaculaire dans la connaissance du génome humain. Lors du premier « brouillon » du séquençage complet du génome humain en 2001, le nombre de gènes estimé était de 30 000. En septembre 2012, suite à la publication de 30 articles par le consortium ENCODE (« *The encyclopedia of DNA Elements* »), on estime à 20 687 le nombre de gènes codant des protéines. Ils montrent notamment qu'environ 20 % de l'ADN non codant du génome humain est en fait fonctionnel, la plus grande partie étant impliquée dans la régulation de l'expression de l'ADN codant, et que 60 % de l'ADN non codant est transcrit mais les fonctions des transcrits ne sont pas connues. Enfin, on estime que l'exome humain correspond à 1,5 % du génome humain et que 90 % des gènes sont concernés par l'épissage alternatif. Ces chiffres ne sont bien évidemment pas définitifs, le décryptage étant loi d'être fini. Les données de ENCODE permettent même désormais la comparaison spatiotemporelle des génomes, des transcriptomes, des séquences qui codent les divers types d'ARN entre autres [13]. C'est ce qui a été publié en 2014 pour trois espèces apparemment distantes de l'homme, le ver nématode (*Caenorhabditis elegans*) et la mouche (*Drosophila melanogaster*). [14]

Cette même approche à haut débit permet également d'étudier des polymorphismes sur des gènes associés au cancer, aux affections neurodégénératives, aux maladies cardiovasculaires ou aux maladies inflammatoires. Depuis 2007, les nouvelles études font une approche élargie, à la recherche de variants génétiques sur le plus grand nombre de gènes, y compris les plus inattendus. De nombreuses études publiées dans le *New England Journal of Medicine* en 2007 rapportent une incidence accrue de variants génétiques impliqués au cours de la sclérose en plaques, de la sclérodermie ou de la maladie coronaire. Des variants génétiques déjà connus dans des gènes candidats y sont retrouvés, tandis que de nouvelles pistes sont tracées grâce à l'observation de variants jusque-là inconnus sur des gènes n'ayant *a priori* pas de rapport direct avec la physiopathologie des affections étudiées. Reste alors à bien vérifier qu'il ne s'agit pas d'études d'associations fortuites, mais qu'un vrai lien existe entre le génotype et le phénotype. De même l'identification du rôle d'un polymorphisme génétique de telle ou telle cytokine associé à la mortalité du choc septique doit être analysée avec un esprit critique et beaucoup de prudence. En effet, l'association entre un génotype et un phénotype (surmortalité au cours du sepsis par exemple) ne signe pas nécessairement une relation de causalité. Cette dernière doit être vérifiée sur de larges effectifs, d'origines ethniques diverses, et le polymorphisme au niveau de l'ADN doit correspondre à une variation fonctionnelle au niveau protéique. Enfin, l'effet constaté doit être important et fortement associé au génotype. Cet effet est reflété par l'*odd ratio* (OR) qui doit s'avérer très significatif pour considérer sérieusement cette association génétique. Ainsi, que vaut un *odd ratio* de 1,5, même statistiquement significatif pour le polymorphisme du gène ou du promoteur du TNF dans la surmortalité du choc septique, quand on le compare à des facteurs déterminants avec des OR de 3 pour l'âge, de 5 pour l'immunodépression ou la cirrhose, ou encore de 7 pour le retard à la prise en charge médicale ou au traitement chirurgical d'une péritonite ? On peut donc dire qu'en 2015 que cette notion de génotype à risque pose au moins autant de problèmes qu'elle n'en résout.

Détecter et quantifier l'ARN

Les techniques basées sur le même principe d'hybridation peuvent s'appliquer à l'étude des ARNm, ce que l'on appelle la transcriptomique. Parmi les nouvelles technologies, celle des puces à ADN/ARN permet d'étudier l'expression de milliers de gènes simultanément et donc l'analyse simultanée de l'ensemble de tous les transcrits d'un génome. En effet, le développement des puces à ADN a permis d'obtenir des mesures massivement parallèles de la concentration des ARN messagers d'une cellule dans un état physiologique donné. Ces puces sont des lames de verre activées sur lesquelles sont déposées des milliers de copies d'une séquence d'ADN spécifique d'un gène donné ou « sonde » constituant « un spot » qui sont transcrits en ARNm puis rétrotranscrits en ADNc. Il en existe plusieurs types, des « *micro-arrays* » aux « puces à oligonucléotides » qui sont les dernières disponibles en date et sont capables d'étudier jusqu'à 4,2 millions d'oligonucléotides en même temps. À l'aide de cette technologie, une comparaison des ARNm synthétisés dans une condition expérimentale donnée (pathologie, état de stress) *versus* une condition de référence est rendue possible. Elle permet ainsi de visualiser quels gènes sont activés ou éteints dans le tissu tumoral par comparaison avec le tissu sain entourant la tumeur, définissant ainsi de véritables cartes d'identité des tumeurs. Elle permet également d'étudier l'activation ou l'extinction génique induite par le glucose, le sérum ou l'hypoxie sur des fibroblastes humains en culture. Un des exemples les plus séduisants pour la réanimation est celui publié par Calvano dans *Nature* en 2005 sur les profils d'expression en réponse à la stimulation par l'endotoxine [15] Des volontaires sains sont exposés à du placebo ou de petites doses de lipopolysaccharides (LPS) leurs globules blancs sont prélevés à différents temps, et le profil d'expression

des milliers de gènes sont analysés au niveau du transcriptome, permettant de mettre en évidence des *clusters* de gènes neutres, inhibés ou activés. Ainsi, un réseau de gènes de la réponse inflammatoire, mais aussi du métabolisme, est identifié et constitue autant de nouvelles pistes à explorer pour tenter de comprendre l'histoire naturelle toujours aussi désespérante en termes de progrès obtenus sur la mortalité ! Les applications immédiates de cette technologie sont donc d'améliorer et de préciser le diagnostic et le pronostic dans le cas de pathologies diverses avec pour limite le fait que l'étape clé se situe au niveau protéique.

Plus récemment, les nouvelles technologies de séquençage à très hauts débits dont nous avons parlé précédemment ont été appliquées au séquençage du transcriptome *via* la technologie RNA-seq. C'est une technologie assez récente et assez complexe. Au cours de cette technique, des centaines de millions de fragments très courts (quelques dizaines de nucléotides) sont générés et séquencés (« *ultra high-throughput short reads* »). Elle constitue un protocole simplifié de construction des banques d'ADNc et possède une extrême sensibilité 10 à 100 fois plus élevée que les puces à ADN avec une résolution à la base près. Les fragments séquencés sont très courts (quelques dizaines de nucléotides) et en très grand nombre (plusieurs millions). Cette technique permet de quantifier les ARN, de détecter des ARN rares, d'analyser les régions de fortes homologies et d'étudier les profils d'épissage alternatif. Une autre avancée liée à cette technique est la mise en évidence des petits ARN (« *small RNA* ») non codants, type siARN, miARN, de faibles tailles (20 à 30 nucléotides) dont nous avons déjà parlé plus haut. [16]. Ces informations sont obtenues par assemblage des différentes lectures et par comparaison avec des génomes complets qui sont dits de référence. Certaines difficultés d'assemblage des lectures et de reconstruction des transcrits pleine longueur existent cependant, liées entre autres à la répétition des séquences dans différents gènes et à l'épissage alternatif. L'essor de la bio-informatique a permis le développement de ressources logicielles multiples pour l'analyse des données obtenues après RNA-seq.

Comparativement à la technique des puces à ADN, la technologie RNA-seq présente de nombreux avantages, à savoir : déterminer le nombre réel de toutes les molécules d'ARNm présentes dans un échantillon, détecter toutes les isoformes d'une protéine liées à l'épissage alternatif, et s'affranchir des problèmes de saturation d'hybridation rencontrés avec les puces. Se pose tout de même le problème de leur coût, ce qui fait qu'aujourd'hui les deux technologies sont complémentaires et peuvent même être combinées avec obtention de résultats très importants.

Détecter et quantifier les protéines

Détecter, quantifier et localiser une protéine constitue l'analyse du point final du dogme ADN-ARN-protéine. Cette étape fait appel essentiellement à des anticorps poly- ou monoclonaux reconnaissant tout ou une partie de la protéine à étudier. Ces anticorps sont obtenus après immunisation de nombreux animaux (souris, chèvre ou lapin). La technique de base pour visualiser une protéine dans un échantillon est la technique de *western blot*. Schématiquement, les protéines sont séparées par électrophorèse sur un gel en fonction de leur taille et de leur charge électrique, puis transférées sur une membrane. L'anticorps spécifique de la protéine est alors déposé sur cette membrane, où sa liaison avec cette dernière est mise en évidence grâce à un anticorps secondaire dirigé contre le premier anticorps et couplé à un système de révélation. La quantification par cette technique nécessite également la présence de contrôles internes comme précédemment.

Le même principe peut être utilisé sur une coupe de tissu et constitue alors l'immunohistochimie. Enfin, le couplage de l'anticorps avec des fluorochromes permet l'étude de populations cellulaires par FACS (*Fluorescence-Activated Cell Sorting*), qui étudie en quelques secondes des milliers de cellules, cellule par cellule, autorisant une analyse statistique très puissante.

Dans ce domaine aussi, des progrès ont été obtenus, ceux qui consistent à explorer plus de protéines inconnues ou à les explorer en plus grand nombre, ce qui par analogie à la transcriptomique s'appelle la protéomique. La protéomique désigne la science qui étudie les protéomes, c'est-à-dire l'ensemble des protéines d'une cellule, organelle, tissu, organe ou organisme à un moment donné et sous des conditions données. Dans la pratique, la protéomique s'attache à identifier les protéines extraites d'une culture cellulaire ou d'un tissu, leur localisation dans les compartiments cellulaires ainsi que leurs modifications post-traductionnelles. Elle permet de quantifier les variations de leur taux d'expression en fonction du temps, de leur environnement, de leur état de développement, de leur état physiologique et pathologique, de l'espèce d'origine. Elle étudie aussi les interactions que les protéines ont avec d'autres protéines, avec l'ADN ou l'ARN, avec des substances. La protéomique étudie enfin la structure primaire, secondaire et tertiaire des protéines. La protéomique fonctionnelle étudie les fonctions de chaque protéine.

Dans la pratique, les protéines sont d'abord extraites d'une population cellulaire ou d'un tissu, puis séparées avant d'être identifiées. Pour simplifier l'analyse, l'extraction est souvent réalisée en éliminant les

modifications post-traductionnelles. Seule la structure primaire des protéines, c'est-à-dire leurs séquences, est conservée. Mais si le sujet de l'analyse est l'étude de ces modifications post-traductionnelles, il convient de prendre les précautions nécessaires pour les garder. Après extraction, on sépare les protéines en fonction de leurs caractéristiques physiques ou chimiques ou en fonction de leurs affinités pour un ligand. La différence de masse et de charge électrique est révélée par l'électrophorèse bidimensionnelle qui permet, à partir de mélanges protéiques complexes, de séparer et visualiser des centaines, voire des milliers de protéines sous forme de taches ou « spots ». Son principe consiste à effectuer dans un premier temps une séparation des protéines en fonction de leur charge, puis une deuxième séparation, à 90° par rapport à la première, en fonction de leur taille moléculaire. Un autre moyen de séparer les protéines est la chromatographie qui utilise la différence d'affinité des protéines entre une phase mobile et une phase stationnaire.

L'identification des protéines d'intérêt modifiées au cours d'un processus biologique donné par rapport à une situation considérée comme référence, peut se faire par deux grandes approches partant de l'analyse d'images des gels d'électrophorèse en 2D et permettant d'aborder la protéomique quantitative. L'une de ces méthodes utilise une comparaison statistique entre plusieurs gels ; l'autre utilise un procédé chimique de dérivation des protéines par des sondes fluorescentes permettant l'analyse combinée de plusieurs échantillons séparés sur un gel unique. Pour ce faire, on utilise des logiciels d'analyses d'images spécialisés. Quelle que soit la méthode d'analyse utilisée, les spots d'intérêt, une fois détectés, sont excisés du gel afin d'être identifiés par des méthodes spectrométriques (MALDI-TOF, par exemple) qui reposent sur une mesure précise de la masse de peptides ionisés en phase liquide ou solide. D'une façon très générale, chaque spot individuel prélevé sur le gel d'électrophorèse est digéré par une endopeptidase (le plus souvent la trypsine) et, après extraction, la masse de chacun des peptides du mélange est déterminée par spectroscopie de masse. Bien que la sensibilité et la résolution des spectromètres de masse aillent croissantes, l'identification reste souvent, après l'analyse des gels, le goulot d'étranglement de l'ensemble du processus.

Si les techniques d'exploration du transcriptome ont une longueur d'avance en termes de facilité d'emploi (bien qu'encore très chères et complexes), la protéomique, parce qu'elle constitue la voie finale de l'expression des gènes, est une priorité pour la connaissance en biologie, mais qui se heurte à des difficultés techniques pour l'instant encore mal résolues, la rendant beaucoup moins accessible ; il est illusoire pour l'instant de voir dans un proche avenir des puces comme on les connaît pour le transcriptome, puces imprimées non pas avec des oligonucléotides, mais avec des anticorps spécifiques de centaines, voire de milliers de protéines différentes !

D'autres approches sont également en cours de développement à savoir la métabolomique (sorte de profilage métabolique) ou la fluoxomique dont l'idée est de caractériser de façon globale et non ciblée toutes les perturbations biologiques. L'ensemble de ses approches en « omique » constituent donc le concept de Big-Science dont l'objectif est l'exploitation simultanée des données issues de ces différentes approches.

Applications de la biologie moléculaire

Génie génétique

C'est à partir de ces grands principes que sont fondées des applications presque quotidiennes de la biologie moléculaire, comme la mise en évidence par PCR d'ADN bactérien ou viral pour faire, par exemple, le diagnostic rapide de tuberculose méningée. La production de protéines recombinantes par des bactéries permet de produire des peptides antigéniques qui servent à la réalisation d'anticorps poly- ou monoclonaux d'aide au diagnostic. L'insuline, l'érythropoïétine, le facteur VIII antihémophilique ou la protéine C activée sont désormais produits dans des bioréacteurs par des vecteurs appropriés (bactéries ou cellules eucaryotes), permettant ainsi de s'affranchir des risques de transmission lors de l'utilisation de protéines purifiées à partir d'échantillons humains (*cf* Fig. 3.1). Le clonage du génome de nombreux virus est à l'origine d'une meilleure compréhension de la physiopathologie des infections virales et de la mise au point de vaccins que l'on peut même administrer sous forme d'ADN.

En termes de génie génétique, CRISPR/Cas9 constituent un vrai progrès [17]. Derrière cet acronyme un peu barbare, CRISPR pour « *Clustured Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* », se cache l'une des plus importantes avancées technologiques que la biologie moléculaire a connues ces 40 dernières années. Le principe : programmer une endonucléase bactérienne (protéine qui coupe l'ADN) appelée Cas9 avec des petits ARN non codants (qui agissent comme guide) pour permettre le clivage de manière spécifique à l'endroit désiré du génome. Grâce à ce nouvel outil de génie génétique, cibler n'importe quel gène dans une cellule pour le modifier devient presque un jeu d'enfant : éteindre ou allumer l'expression d'un gène, le modifier, le réparer, l'enlever. En résumé, il rend aujourd'hui tout possible, et pourtant, la découverte initiale aurait pu rester totalement anecdotique. Mais elle est devenue un exemple formidable de « détournement »

d'une découverte scientifique dans un domaine (microbiologie) au profit d'un autre domaine (l'édition et la modification des génomes), avec des applications aujourd'hui presque illimitées. En 1987, par une simple observation qui est longtemps restée confidentielle : la présence d'une région inhabituelle de cinq répétitions partiellement palindromiques dans le génome d'*E. Coli* à l'extrémité du gène de l'isozyme alkaline phosphatase. Il faudra ensuite attendre 2002 pour qu'une équipe des Pays-Bas mette en évidence la présence de ces séquences dans la plupart des génomes bactériens. Ce n'est qu'en 2005 que ces séquences de génomes bactériens sont identifiées comme identiques à des séquences des génomes de bactériophages, ces virus qui n'infectent que les bactéries. Et de manière remarquable, les bactéries contenant ces séquences de phage étaient résistantes à ce même phage. En d'autres termes, en intégrant des fragments d'ADN étranger au sein de son propre chromosome, la bactérie acquiert une résistance à ce phage. Le mécanisme d'acquisition de cette résistance a été élucidé grâce à une équipe française. Pour simplifier, quand le phage réinfecte la bactérie : (1) il est reconnu, (2) la bactérie exprime sous forme d'ARN ces séquences répétées CRISPR qui correspondent à des fragments du génome du phage, (3) ces crRNAs forment un complexe avec les protéines Cas (endonucléase) et (4) s'apparient avec l'ADN de phage pour le détruire. Une sorte de système immunitaire qui utilise l'ADN étranger et non pas le couple antigène/anticorps pour se défendre.

La meilleure compréhension de l'outil CRISPR/Cas9 a progressé au cours des années 2010 grâce à l'étude publiée dans *Science* de Charpentier en 2012. Il peut en effet découper pratiquement toutes les séquences complémentaires de l'ARN guide. Grâce à la spécificité de la cible de Cas9, qui provient de l'ARN guide et de la complémentarité de l'ADN et non pas des modifications de la protéine elle-même, l'outil Cas9 peut cibler un nouvel ADN assez facilement. La souplesse de conception couplée avec les versions de Cas9 qui lient mais ne découpent pas d'ADN apparenté a aussi un potentiel pour la correction et la désactivation des gènes en localisant l'activateur ou les répresseurs des séquences spécifiques d'ADN. Une simplification plus poussée a été fournie dans une étude inédite en 2012 qui représente la création d'un ARN chimérique de guidage unique, plutôt que l'ARN guide original composé de deux ARN disparates qui s'associent à de l'ARN-CRISPR, et la transactivation de l'ARN2. Les scientifiques suggèrent que les lecteurs de gènes à la base de Cas9 peuvent être capables d'éditer les génomes de populations entières d'organismes. Tout comme la révolution de la biologie moléculaire qui a accompagné la découverte des enzymes de restriction dans les années 1970, la « boîte à outils Cas9 » détient également un grand potentiel. En effet, une des utilisation possible réside dans la construction de modèles animaux, sur lesquels nous reviendrons par la suite, le système CRISPR-Cas 9 permettant l'obtention de plusieurs modèles animaux KO en très peu de temps. Il reste cependant certaines limitations puisque la réalisation de modèle knock-in présente encore des difficultés.

Organismes génétiquement modifiés, transgenèse

L'établissement d'animaux génétiquement modifiés est une étape indispensable et cruciale dans la production d'espèces animales plus résistantes, de fermes animales moléculaires, mais surtout dans la compréhension des mécanismes fondamentaux en biologie. Le maniement de tels animaux dans des modèles proches de la physiologie ou de pathologies humaines permet dès lors de confirmer des hypothèses physiopathogéniques ainsi que de tester rapidement de nouvelles options thérapeutiques. Cette technologie, initialement transgenèse aléatoire, s'est raffinée grâce aux techniques de recombinaison homologue qui ont fait l'objet du dernier prix Nobel de médecine en 2007. La transgenèse ciblée par recombinaison homologue ou transgenèse soustractive, de mise au point plus récente, permet en effet d'étudier plus spécifiquement l'effet biologique de l'absence d'un gène donné (*knock-out*) ou d'un gène porteur d'une ou de plusieurs variations ou mutations (*knock-in*), soupçonnés parfois comme responsables d'une pathologie humaine.

Ces deux techniques restent aujourd'hui encore assez lourdes, de mise en œuvre longue et coûteuse requérant un appareillage spécifique. Cependant, elles permettent de modifier le génome quasi *ad libitum*, les rendant actuellement incontournables. Elles ont été complétées par l'utilisation des ARN intérférents (siRNA), déjà mentionnés plus haut, qui permettent de reproduire *in vitro* ou *in vivo* ces inactivations géniques de manière beaucoup plus simple, moins lourde, mais de manière non transmissible à la descendance.

Transgenèse classique « aléatoire »

Le but de cette méthode est d'introduire dans le génome d'un animal, en général une souris, une séquence d'ADN exogène qui conférera à sa descendance un nouveau caractère héréditaire. L'établissement de gros mammifères transgéniques est réalisable, mais de tâche plus difficile et beaucoup plus coûteuse, par exemple la production de cochons partiellement humanisés pour améliorer la xénogreffe. La méthode consiste en l'injection à l'aide d'un micromanipulateur et sous microscope de la construction choisie d'ADN dans le noyau d'un œuf fécondé selon une technique s'apparentant à la technique de fécondation *in vitro*

(ICSI). Les œufs ayant survécu à la micro-injection sont retransplantés dans les oviductes d'une « mère porteuse ». Chaque œuf manipulé génétiquement est susceptible de donner naissance à un souriceau transgénique si l'ADN micro-injecté s'est intégré dans le génome. Le rendement d'un tel événement est cependant très limité, nécessitant l'analyse de la descendance des « mères porteuses ». Cette recherche des animaux effectivement transgéniques se fait par la technique du *southern blot* à partir d'ADN provenant des souriceaux issus des œufs injectés. L'ADN génomique de ces animaux est hybridé avec une sonde spécifique du transgène. Schématiquement, 10 à 20 % seulement des œufs réimplantés donneront naissance à un souriceau, dont seuls 10 à 20 % seront transgéniques.

Un point important à considérer dans les expériences de transgenèse classique est l'intégration complètement au hasard du fragment d'ADN dans le génome, le plus souvent en plusieurs copies. De ce fait, l'expression du transgène est aléatoire et dépend du site d'intégration dans le génome en fonction de la conformation chromatinienne. Ainsi, l'intégration du transgène dans le génome ne signifie pas automatiquement l'expression du gène d'intérêt, qu'il convient de confirmer par les techniques d'étude des ARN messagers (*northern blot* et RT-PCR) et des protéines (*western blot* et immunomarquage).

Enfin, différents systèmes ont été développés pour permettre une expression « inductible » du transgène, à la fois dans le temps lors d'études du développement grâce au système tétracycline (le transgène ne s'exprime qu'en présence ou absence d'un traitement antibiotique) et dans l'espace par la spécificité tissulaire du promoteur choisi (le promoteur choisi correspond à un gène exprimé dans un tissu spécifique, par exemple le foie ou le cerveau).

Transgenèse ciblée par recombinaison homologue

À la différence de la transgenèse classique, la transgenèse *via* la recombinaison homologue consiste à intégrer dans le génome un fragment d'ADN exogène en remplacement des séquences endogènes qui lui sont homologues. Le transgène (appelé ici vecteur de recombinaison homologue) va invalider le gène endogène et donc l'inactiver, car les séquences homologues sont interrompues par une séquence permettant la sélection positive des clones. C'est le processus de recombinaison homologue qui est utilisé pour réaliser l'invalidation des gènes par transgenèse soustractive ou « *knock-out* » (KO).

Les étapes précédant la réimplantation chez la souris sont en réalité très différentes de celles de la transgenèse classique. L'événement de recombinaison homologue étant très rare, il est d'abord sélectionné dans des cellules totipotentes appelées ES (*embryonic stem cells*) dans lesquelles le fragment d'ADN est transféré. Les cellules ES proviennent en fait de la masse cellulaire interne de blastocystes de souris et sont cultivées de manière à préserver leurs potentialités de cellules souches. L'introduction d'ADN exogène est réalisée par électroporation. Les cellules modifiées sont sélectionnées et réintroduites dans un embryon receveur au stade de blastocyste (embryon de 3,5 jours). Si les cellules introduites survivent, elles participent jusqu'à 90 % dans le développement de l'embryon et par conséquent du futur souriceau chimérique. Ce n'est cependant qu'à la génération suivante que l'on pourra obtenir une lignée de souris transgéniques hétérozygotes dont toutes les cellules seront concernées par la modification du patrimoine génétique. Cette filiation pourra avoir lieu si et seulement si les cellules ES ont également participé à la formation des précurseurs gonadiques de la souris chimérique et ont donc effectué un passage dans la lignée germinale. L'invalidation des deux allèles du gène sera alors réalisée après croisement de deux hétérozygotes donnant naissance à une souris homozygote pour la modification génétique.

Afin de contourner le fréquent écueil que représente la létalité embryonnaire des invalidations géniques, des systèmes de contrôle temporel et spatial ont été développés. Dans le système CreLoxP, le gène cible sera remplacé par recombinaison homologue d'une copie identique mais flanquée de séquences LoxP sensibles à une enzyme, une recombinase appelée Cre. En l'absence de cette dernière, le gène reste fonctionnel ; lorsque l'on désire l'inactiver à une étape précise du développement embryonnaire par exemple, la Cre sera induite afin d'exciser le gène cible en reconnaissant spécifiquement les séquences LoxP. Cette technique délicate mais particulièrement élégante et informative permet de déterminer avec une extraordinaire précision l'importance fonctionnelle d'un gène au cours du développement anté- ou post-natal. Ainsi, en plus du ciblage dans l'espace que représente la technique de recombinaison homologue, le système CreLoxP permet un ciblage dans le temps et à volonté de la modification génétique.

Applications de la transgenèse aléatoire

Étude de la régulation des gènes

Une des principales applications consiste en l'étude fine des séquences régulatrices et des séquences promotrices situées en amont des gènes. Ces régions assurent la spécificité tissulaire et leur régulation *via* divers signaux comme les hormones, le stress ou l'état de choc ou d'autres seconds messagers. C'est

l'injection de différentes constructions comprenant la même séquence régulatrice progressivement délétée en 5′ qui permet de déterminer les régions responsables de la spécificité tissulaire d'expression ou des régulations transcriptionnelles appliquées à ce gène.

Rôle physiologique d'une protéine

La fonction d'un gène peut être appréhendée par la création d'animaux porteurs d'une construction chimérique associant le gène d'intérêt en aval d'un promoteur ubiquitaire, c'est-à-dire s'exprimant dans tous les tissus. La production ectopique de la protéine en question permet d'en analyser les répercussions sur le développement de l'animal. Ce fut le cas historiquement de l'hormone de croissance (GH), dont l'activité hormonale a pu être mieux comprise en cas d'expression rendue ubiquitaire avec l'obtention de souris géantes.

Étude de la tumorigenèse

Elle peut être abordée par l'établissement de lignées de souris transgéniques ayant intégré dans leur génome un oncogène sous la dépendance d'un promoteur tissu-spécifique. Les souris transgéniques développent des tumeurs dans le tissu concerné par le promoteur choisi (par exemple, tumeurs hépatiques pour le promoteur de l'albumine).

Les applications d'une telle approche sont multiples : confirmer les potentialités oncogéniques d'un oncogène, mieux comprendre les différentes étapes de la tumorigenèse, établir de nouvelles lignées cellulaires immortalisées à partir des tumeurs de l'animal transgénique.

Modèles animaux de maladies

La transgenèse peut servir de modèle pour des pathologies non exclusivement génétiques. Récemment, il a été possible de recréer un modèle de maladie d'Alzheimer par surexpression de la protéine bêta-amyloïde. Cette souris est un précieux outil de compréhension physiopathologique et a servi à des essais thérapeutiques spectaculaires, principalement de vaccination. On a pu également démontrer une forte diminution des lésions d'infarctus dans un modèle d'ischémie du myocarde chez des souris surexprimant une protéine du choc thermique HSP72.

Amélioration des espèces

Rendre les cheptels plus fertiles, augmenter la production des vaches laitières, rendre les plantes résistantes au virus, utiliser les animaux comme producteurs de protéines d'intérêt thérapeutique comme le facteur IX ou les antibiotiques constituent des voies ouvertes de la transgenèse animale ou végétale constituant le *gene farming*. Citons comme exemple la production de cochons transgéniques humanisés, ne présentant plus à la surface de leurs cellules endothéliales les antigènes déclenchant la réaction de rejet hyperaigu. La mise à disposition de ces animaux a relancé les perspectives de la xénogreffe.

Applications de la transgenèse ciblée

Compréhension globale de la fonction des gènes

La transgenèse soustractive, tout comme la transgenèse classique, permet avant tout de mieux comprendre le rôle physiologique des gènes. Les modèles obtenus par recombinaison homologue permettent d'observer les conséquences de leur invalidation sur le développement, l'organogenèse ou la régulation d'autres gènes. C'est la technique de choix dans l'objectif de démontrer de façon définitive l'implication d'une protéine dans un processus biologique.

Création de modèles murins de maladies humaines

Cette approche, bien évidemment la plus spectaculaire, permet de mieux comprendre les conséquences fonctionnelles chez l'animal de l'inactivation d'un gène ou de son remplacement par une copie ponctuellement mutée, ainsi que d'entreprendre des essais thérapeutiques chez la souris. On peut citer parmi d'autres exemples :

- le décès néonatal murin dans un modèle de déficit en SP-B, l'une des protéines du surfactant reproduisant une pathologie proche de la maladie des membranes hyalines ;
- l'obtention d'un modèle murin de mucoviscidose par invalidation du canal CFTR ;
- la résistance des souris dépourvues du récepteur au TNF-R1 (p55) au choc endotoxique induit par le lipopolysaccharide (LPS) ou par le *Staphylococcus aureus*, mais conservant une grande vulnérabilité vis-à-vis de *Listeria monocytogenes* ;

- un modèle particulièrement prometteur de résistance aux conséquences d'une ischémie focale cérébrale par invalidation de la poly (ADP-ribose) polymérase, une enzyme déplétant en énergie et conduisant à la mort des cellules préalablement soumises à un stress provoquant des altérations de l'ADN ;
- un modèle d'hémochromatose humaine obtenu par invalidation génique du gène de l'hepcidine, une hormone essentielle au métabolisme du fer.

Une des réussites les plus spectaculaires de l'utilisation des KO est celle des souris hémophiles obtenues par l'invalidation génique des gènes codant pour le facteur VIII ou IX. Voici un modèle animal presque parfait de la maladie, pour lequel la correction du déficit en facteur de coagulation par transfert du gène manquant grâce aux vecteurs adénoviraux, rétroviraux ou AAV (*Adeno-Associated Virus*) permet la guérison complète, mais aussi le développement d'anticorps neutralisants, comme chez l'homme.

Malgré ces multiples exemples, les limites principales de cette stratégie sont parfois l'absence possible de phénotype et l'absence de parallélisme entre une pathologie humaine et sa simulation chez l'animal d'une part, et d'autre part les phénotypes très différents qui peuvent être observés dans des fonds génétiques différents de souris. L'absence de phénotype n'exclut en rien un rôle important pour le gène étudié, car l'absence fonctionnelle peut être compensée par des gènes de la même famille ou aux propriétés proches, un phénomène appelé redondance des gènes.

Une variante du KO est le *knock-in* qui consiste non pas à introduire dans la séquence du gène normal, *via* recombinaison homologue, un fragment d'ADN exogène quelconque, mais un fragment du gène d'intérêt porteur d'une mutation rencontrée par exemple au cours d'une maladie génétique. Par exemple, un modèle transgénique de souris hyperexprimant le gène de la 5-hydroxytryptamine (5-HTT) uniquement dans les cellules musculaires lisses a permis de montrer que ces souris développaient de l'HTAP.

Transfert de gènes ou thérapie génique

Après la publication de la séquence entière du génome humain, les perspectives de soigner directement les gènes malades et non plus les symptômes des maladies ont fait jour. Cet espoir immense a cependant été partiellement déçu, car à ce jour, malgré toutes ses promesses, la thérapie génique n'a pas remporté autant de succès qu'on aurait pu l'imaginer depuis 1990. Quelques résultats, depuis celui spectaculaire sur les bébés-bulles obtenu par l'équipe d'Alain Fischer à Paris, ont été obtenus, mais sans impact majeur en termes de santé publique.

Plusieurs éléments plaidaient en faveur du concept de thérapie génique :

- les gènes impliqués dans les maladies sont de mieux en mieux connus. Leur structure, leur profil d'expression, leur fonction et leur rôle au cours d'un nombre croissant d'affections sont bien caractérisés ;
- un pourcentage relativement limité de cellules malades peut induire une lourde morbidité que l'on cherchera à traiter avec des traitements systémiques non dénués de toxicité pour la grande majorité des cellules saines adjacentes. Cette observation valide le principe du ciblage thérapeutique (*targeting*), obtenu grâce à l'utilisation de promoteurs tissus-spécifiques dont la régulation temporospatiale est bien maîtrisée ;
- la connaissance sans cesse croissante des virus, de leur génome et de leur réplication intracellulaire a procuré un formidable *substratum* biologique pour favoriser l'entrée de gènes exogènes dans les cellules. Ainsi, des modifications rationnelles du génome viral ont-elles permis la génération de vecteurs inoffensifs (rétrovirus, adénovirus, AAV [*adeno-associated virus*], lentivirus), mais efficaces pour la transduction d'un très grand nombre de types cellulaires ;
- au traitement des affections héréditaires sont venues s'ajouter les perspectives de traitement d'affections acquises en exprimant ou surexprimant des gènes devenus thérapeutiques. Ainsi, l'expression de gènes suicides ou de gènes favorisant une réponse immune antitumorale constitue une avancée notable dans le traitement du cancer. L'expression de gènes de facteurs de croissance angiogénique pourrait également constituer une arme supplémentaire dans le traitement de la maladie ischémique cardiaque ou des membres inférieurs.

Parmi les multiples difficultés rencontrées figure celle à introduire de l'ADN exogène dans des cellules choisies pour y observer une expression contrôlée du gène choisi, le développement d'une réaction immune contre le produit du gène thérapeutique ou contre des protéines virales persistant dans le génome du virus recombinant.

Le choix de l'acide nucléique thérapeutique dépend de l'indication et constitue le premier écueil potentiel. Dans le cadre du traitement du cancer, une piste privilégiée consiste à stimuler le système immunitaire du patient contre sa propre tumeur, de manière à faciliter la reconnaissance des cellules cancéreuses et leur élimination. Pour y parvenir, des essais ont par exemple consisté à prélever des lymphocytes T ou des cellules présentatrices d'antigènes de type dendritique chez les patients, à y introduire un gène

codant pour une protéine impliquée dans la reconnaissance des cellules tumorales ou dans leur destruction (antigènes tumoraux, cytokines, gènes suppresseurs de tumeur ou encore enzymes suicides) et à réinjecter le tout dans l'organisme des patients. Les résultats sont globalement mitigés. Des améliorations restent à réaliser pour rendre les vecteurs utilisés plus immunogènes ou mieux contrôlables. Dans le cadre de la prise en charge des maladies monogéniques, de nombreux essais concernent les déficits immunitaires comme le SCID (*Severe Combined Immunodeficiency*) ou l'ADA-SCID (*Adenosine Deaminase Severe Combined Immunodeficiency*), des maladies hématologiques comme l'hémophilie B ou dernièrement l'épidermolyse bulleuse. Toutes ces pathologies sont liées au défaut de fonctionnement d'un gène unique. Dans le domaine des maladies infectieuses, un traitement curatif par thérapie génique pourrait être envisagé par exemple en cas d'infection par le VIH. Plusieurs approches sont actuellement étudiées. La première consiste à modifier les lymphocytes T4 CD4 des patients (cibles du VIH) afin de les rendre résistants au virus. Les cellules modifiées seraient ensuite réinjectées dans l'organisme du patient et conduiraient à la production de lymphocytes T4 CD4 résistants au VIH, capables de survivre et de se multiplier. Des essais conduits chez l'animal et, récemment, un essai clinique mené chez l'homme ont été publiés : les résultats sont encourageants.

Le deuxième point est le choix du vecteur qui est un point important dans le succès de la thérapie. Il existe différentes catégories de transfert de gènes à des cellules somatiques, qu'on distingue en fonction du mode de délivrance du gène d'intérêt aux cellules (Tableau 3.2). Une des difficultés majeures du transfert de gènes est de trouver le meilleur vecteur capable d'assurer la transduction des cellules choisies, en plus grand nombre possible, facile à produire en grande quantité et permettant l'expression la plus contrôlée possible quantitativement et qualitativement dans l'espace et le temps. Schématiquement, les vecteurs viraux ont été d'emblée les plus étudiés, compte tenu de leur facilité à entrer dans les cellules et exprimer leur génome pour survivre et continuer leur cycle réplicatif. Les vecteurs non viraux (ADN nu, ADN empaqueté dans des liposomes) sont moins étudiés, même s'ils ont pu, en particulier injectés par voie intramusculaire, donner des résultats expérimentaux intéressants (hormone de croissance ou facteurs de coagulation). Parmi les vecteurs viraux, on distingue les virus à ARN (rétrovirus ou lentivirus de la famille du VIH) et les virus à ADN.

Tableau 3.2

Stratégies de transfert de gènes à des cellules somatiques.

Trois catégories de transfert de gènes somatiques		
Ex vivo gene transfer	**In situ gene transfer**	**In vivo gene transfer**
Des cellules cibles sont extraites du receveur, manipulées au laboratoire pour y être transduites, puis réintroduites chez le receveur. Exemples : les cellules hématopoïétiques et les déficits immunitaires, les hépatocytes (après hépatectomie partielle) et l'hypercholestérolémie.	Le vecteur recombinant est administré directement dans le tissu cible pour y transduire un maximum de cellules. Exemples : l'administration d'un vecteur adénoviral dans la trachée pour la mucoviscidose, l'injection d'un vecteur rétroviral véhiculant un gène suicide dans une tumeur, l'injection intramusculaire d'un plasmide recombinant pour le VEGF (facteur de croissance vasculaire endothélial) et l'artérite des membres inférieurs ou l'insuffisance coronaire.	Un vecteur recombinant est injecté en systémique et diffuse dans tout l'organisme *via* le courant sanguin. Il n'y a pas pour l'heure d'exemple d'une telle stratégie chez l'homme.

Quelques succès sont quand même à retenir, à commencer par celui d'Alain Fischer en 1999 (unité Inserm 768, hôpital Necker, Paris), en collaboration avec des équipes anglaises, pionnières dans le traitement par thérapie génique des « bébés-bulles », atteints de déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X (SCID-X1). [18]

Malgré la survenue de plusieurs cas de leucémie en 2002 et 2003 chez les 19 patients inclus, les effets thérapeutiques du traitement persistent encore. Sur les 9 enfants traités en France il y a plus de 10 ans, 8 sont vivants, à domicile, et suivent une scolarité normale. Sans ce traitement, leur espérance de vie était très limitée. Les leucémies seraient néanmoins secondaires à l'insertion du gène thérapeutique à proximité d'un

gène (LMO2) impliqué dans le contrôle de l'hématopoïèse et participant à l'orientation entre prolifération et différenciation des précurseurs lymphocytaires.

L'adrénoleucodystrophie, une maladie génétique neurodégénérative liée à une démyélinisation du système nerveux central, a également fait l'objet de travaux prometteurs. Un essai a été mené chez quatre enfants en 2009, par des équipes françaises (Nathalie Cartier et Patrick Aubourg, unité Inserm 986, Kremlin-Bicêtre), en collaboration avec une société biotechnologique américaine et avec l'hôpital Necker (Paris). La stratégie utilisée consiste à prélever des cellules souches de la moelle osseuse (cellules souches mésenchymateuses), à les corriger génétiquement *ex vivo* à l'aide d'un lentivirus, puis à les réinjecter dans la circulation sanguine. Le traitement a permis de stopper l'évolution de la maladie chez ces enfants qui mènent aujourd'hui une vie pratiquement normale.

Plus récemment, deux essais ont été menés dans le domaine de l'hématologie. Tout d'abord, un essai lancé en 2010 a en outre montré l'efficacité de la thérapie génique pour le traitement de l'hémophilie B (équipe anglo-saxonne d'Amit Nathwani). Les chercheurs ont utilisé un vecteur AAV (*adeno-associated virus*) contenant un gène FIX capable de restaurer la coagulation sanguine. Six patients ont été inclus. Le gène s'est exprimé chez tous les participants et a permis à quatre d'entre eux (qui avaient reçu les doses de vecteur les plus fortes) d'interrompre leur traitement prophylactique contre les hémorragies spontanées. Cependant, le suivi à long terme devra confirmer la sécurité du traitement et la persistance de l'effet thérapeutique dans le temps. Le deuxième essai concerne les personnes atteintes de bêta-thalassémie, une forme majeure d'anémie, qui pourraient également être à l'avenir traitées par thérapie génique à en croire les résultats d'un essai français mené en 2010 (équipe de Philippe Leboulch et Marina Cavazzana à Paris). Il s'agissait d'un essai pionner qui a permis de soigner un patient âgé de 18 ans. Une première mondiale. Ce patient a été transplanté avec ses propres cellules hématopoïétiques CD34 corrigées *ex vivo* grâce à un lentivirus pour qu'elles expriment un transgène bêta-globine. Le jeune homme a retrouvé une vie normale, sans recours à des transfusions sanguines mensuelles. Enfin, en Europe, le premier médicament de thérapie génique a été approuvé fin 2012. Il s'agit du Glybera®, injectable par voie intramusculaire et indiqué en cas de déficit familial en lipoprotéine lipase.

Cependant, ce succès concerne un nombre très limité de patients et aujourd'hui la thérapeutique n'a pas d'impact majeur en termes de santé publique. Bien que la thérapie génique ait montré son efficacité dans des modèles animaux expérimentaux de maladies génétiques, il reste encore des progrès techniques décisifs à réaliser avant que cette technique ne devienne une des méthodes de traitement des maladies génétiques humaines. L'utilisation de vecteurs viraux, contenant la séquence nucléotidique du gène correcteur, pour modifier le patrimoine génétique des cellules, pose encore le problème de l'intégration de ces vecteurs dans le génome des cellules modifiées et de l'induction éventuelle de la cancérisation ou de leur apoptose. L'autre problématique réside dans l'absence de recul sur les effets à long terme de la transplantation de cellules modifiées, lorsque la technique de transfert de gènes *ex vivo* est choisie, en termes de persistance de la correction du déficit apporté. En effet, les cellules humaines modifiées sont greffées à une souche de souris NOD-SCID (*Non Obese Diabetic-Severe Combined ImmunoDeficiency*), développée pour accepter, sans les rejeter, les greffes hétérologues (déficit d'activation du NF-κappaB déclencheur de la réponse immune cellulaire), mais ces souris ont une durée de vie de moins de deux ans. Pour les mêmes raisons, il est difficile d'anticiper les anomalies pouvant se déclarer chez le patient greffé.

Des solutions sont cependant à l'étude : par exemple, l'utilisation de vecteurs rétroviraux incapables de s'intégrer dans le génome nucléaire de leur cellule hôte, car dépourvus de l'enzyme intégrase. Par ailleurs, la mise au point de **vecteurs non viraux** se poursuit, comme l'injection directe d'**ADN nu** modifié et protégé des enzymes cellulaires (nucléases) grâce à des modifications chimiques, ou bien la **lipofection** au cours de laquelle le gène thérapeutique est associé à des lipides cationiques qui favorisent son entrée dans la cellule hôte. En parallèle, des expérimentations en cascade de greffe de moelle osseuse d'une souris à une autre, avec administration à la première génération des cellules humaines modifiées, font ressortir à la troisième génération des anomalies indétectables dans les premières générations de souris greffées.

Après un élan considérable, la mobilisation de personnes et de fonds énormes et une forte pression médiatique, la thérapie génique a relativement déçu.

Cellules souches, embryonnaires ou adultes, et clonage humain non reproductif

Dernier aspect ou avancée de la biologie moléculaire au service de la médecine, la médecine régénératrice qui consiste à tenter de remplacer les cellules âgées, altérées, dégénérées, malades, par leurs contreparties fonctionnelles, des cellules souches. Une cellule souche est une cellule indifférenciée se caractérisant par sa capacité à engendrer des cellules spécialisées en se différenciant, et sa capacité à se multiplier quasi infiniment à l'identique (autorenouvellement), notamment en culture. Les cellules souches humaines

peuvent être classées par rapport à leur origine : embryonnaire, fœtale ou adulte. Ces cellules, d'origine embryonnaire ou adulte, sont cultivées en routine, prêtes à devenir des neurones, des précurseurs hématopoïétiques ou du myocarde. Les cellules souches embryonnaires, aussi appelées cellules ES (*embryonic stem cells*), sont des cellules souches pluripotentes présentes dans l'embryon peu de temps après la fécondation jusqu'au stade de développement dit de blastocyste où elles constituent encore la masse cellulaire interne. Elles peuvent être isolées et cultivées *in vitro* à l'état indifférencié. Dans des conditions de cultures précises (mise en suspension, facteurs de croissance particuliers, etc.), on peut orienter leur différenciation vers un type cellulaire donné. Elles ont été isolées et cultivées chez la souris à partir du début des années 1980 et sont prélevées à partir de la masse interne du blastocyste, mais ceci nécessite la destruction des embryons. Les recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines sont d'ailleurs pour des raisons éthiques actuellement fortement controversées du fait de la destruction d'un embryon. En France, la loi de bioéthique (2011) autorise à titre dérogatoire les recherches sur les cellules prélevées chez des embryons humains surnuméraires ou sur des lignées de cellules ES humaines importées en France. Outre les considérations éthiques, ces cellules posent des problèmes techniques non totalement maîtrisés dans l'espèce humaine. La première difficulté technique est l'obtention de cellules souches pluripotentes. Elles peuvent être obtenues par clonage, soit par transfert du noyau d'une cellule somatique dans un ovule préalablement privé du sien, soit par transfert de chromosomes provenant de cellules somatiques dans un zygote. Elles peuvent également être obtenues à partir d'embryons surnuméraires congelés issus d'une fécondation *in vitro* après prélèvement d'une cellule réalisé au stade 8 cellules (morula). Les exemples d'applications en médecine régénératrice pourraient être nombreux au vu des résultats dans les modèles animaux. Une équipe américaine a produit à partir d'une lignée de cellules ES humaines des hémangioblastes (cellules précurseurs des cellules hématopoïétiques et des cellules endothéliales) qui, injectées à des rats diabétiques et à des souris présentant des lésions d'ischémie-reperfusion de la rétine, colonisent les vaisseaux lésés et corrigent leurs anomalies. De même, un épiderme pluristratifié a pu être obtenu en 2009 à partir de lignées de cellules ES humaines différenciées en kératinocytes par une équipe française. Cette méthode pourrait permettre la production à grande échelle d'épiderme pour le traitement des grands brûlés.

Les cellules souches adultes sont des cellules indifférenciées dont l'obtention pose en revanche moins de problèmes éthiques. Le prototype de l'utilisation des cellules souches adultes est la greffe de moelle osseuse hématopoïétique avec des travaux sur cette greffe ayant valu le prix Nobel de médecine en 1990. Elles ont longtemps été considérées comme multipotentes, capables de se différencier en d'autres types cellulaires : neurones, hépatocytes, kératinocytes, cellules pancréatiques, ce phénomène étant appelé phénomène de transdifférenciation. Ces cellules souches adultes étaient donc très précieuses pour des applications thérapeutiques. Toutefois, de plus en plus de travaux montrent qu'au contraire les cellules souches hématopoïétiques ne sont pas capables de transdifférenciation. Après leur greffe, ces cellules souches ne se différencient pas au contact des cellules de l'organe receveur, mais fusionnent avec elles, ce phénomène de fusion semblant général à toutes les cellules souches adultes. Les cellules souches adultes semblent donc être une voie thérapeutique décevante en tant que telle; néanmoins, le phénomène de fusion pourrait par contre être utilisé dans deux circonstances : d'une part, la correction d'anomalies du génome mitochondrial par un processus de fusion des mitochondries, ceci restant encore à l'étude ; mais surtout, elles pourraient avoir d'autres actions thérapeutiques, par exemple au niveau pulmonaire avec un effet protecteur antifibrosant dans des modèles murins de fibrose pulmonaire induite par la bléomycine, ou bien encore un effet anti-inflammatoire dans un modèle de poumon humain isolé perfusé exposé à l'endotoxine d'*Escherichia coli.*

Plus récemment, la reprogrammation de cellules adultes en cellules ES avec toutes leurs caractéristiques par l'administration de quatre protéines nucléaires (Oct4 et KLF4, facteurs de régulation de la transcription ; Sox2, une protéine de l'hétérochromatine et c-Myc, un proto-oncogène) exprimées par transfection avec un vecteur rétroviral. Ces cellules sont dénommées iPS (*induced Pluripotent Stem*). La méthode développée par une équipe japonaise dirigée par Yamanaka, qui a pour cela a obtenu le prix Nobel de medecine en 2012, a d'abord utilisé des fibroblastes de souris. [19].

Elle a depuis été appliquée à des cellules humaines adultes (fibroblastes dermiques, kératinocytes, etc.). [20]. Cultivées dans des milieux comportant des molécules inductrices de leur différenciation, ces cellules iPS peuvent être différenciées en culture en de nombreux types cellulaires (kératinocytes, myocytes, neurones). [21]. Des cellules iPS peuvent être produites à partir de cellules humaines adultes porteuses de maladies génétiques, ce qui présente plusieurs intérêts : l'analyse de leur différenciation et leur utilisation pour tester des approches thérapeutiques avant de les appliquer à des modèles animaux.

L'utilisation thérapeutique de cellules ES réside dans la greffe de cellules dérivées de cellules ES et engagées, après stimulation, dans une voie de différenciation, même si leurs capacités de différenciation sont diminuées par les manipulations. Par exemple, la greffe intracérébrale de cellules neuronales fœtales améliore les patients atteints de maladies neurodégénératives (Huntington, Parkinson).

La biologie des cellules souches, grâce à l'avènement des cellules souches IPS et malgré des considérations éthiques concernant les cellules ES, reste une avancée et une voie prometteuse pour une grande partie de la communauté des chercheurs. Les cellules IPS et les cellules ES étant différentes il semble nécessaire de poursuivre les travaux sur les deux types de cellules.

Conclusion

La biologie moléculaire fonde les bases de la médecine de demain, et permet d'expliquer et de mieux comprendre les mécanismes des pathologies humaines. Elle fait également le lien entre recherche et applications cliniques, grâce à un large éventail de techniques dont les services rendus dans la pratique quotidienne, notamment en réanimation, sont en constante évolution. Cette discipline prend une part croissante dans le diagnostic (PCR à la recherche de génomes bactériens, recherche de polymorphismes génétiques, séquençage à haut débit) et le traitement de pathologies (médicaments obtenus par génie génétique, thérapie génique, cellules souches) en réanimation. Les progrès dans la prise en charge des patients de nos réanimations sont réels, bien que probablement moindres que ce qui était attendu il y 10 ans. Nos efforts doivent cependant être poursuivis afin que les nouvelles biotechnologies, l'apport de la bio-informatique et notre meilleure connaissance de la génomique et de la transcriptomique aient un impact sur la prise en charge des malades à grande échelle. Ils doivent par ailleurs être encadrés tout d'abord par une connaissance parfaite de l'utilisation de ces nouvelles techniques, de l'interprétation et de l'analyse des résultats qu'elles permettent d'obtenir, mais également par une réflexion éthique majeure d'autant plus difficile à mettre en place que l'évolution des questions qu'elle soulève est rapide. Savoir exploiter et encadrer le formidable potentiel des progrès générés par l'apport de la biologie moléculaire est donc le challenge que vont devoir relever les médecins de demain.

Lexique

Amorce ou *primer* : courte séquence d'ADN ou d'ARN complémentaire du début d'une matrice servant de point de départ à son recopiage par une polymérase.

Antiparallèle : se dit de l'orientation inverse des brins complémentaires d'ADN. Ainsi, l'extrémité 5' d'un brin est en regard de l'extrémité 3' de l'autre brin.

Antisens : séquence complémentaire et antiparallèle à la séquence d'un ARN messager.

Banques ou librairie : collection de clones où chaque cellule renferme un exemplaire différent d'ADN recombiné à un vecteur.

Blot : terme anglais désignant le transfert de macromolécules (acides nucléiques ou protéines) d'un gel vers une membrane.

Carte de restriction : ordonnancement des sites de restriction présents sur un segment déterminé d'ADN.

Chromatine : structure permettant le compactage d'ADN et de protéines dans le noyau.

Codon : triplet nucléotidique d'ARN messager représentant un acide aminé donné (codon signifiant) ou un signal de fin de traduction (codon *non-sens*). Sur les 64 combinaisons possibles entre A, U, C et G, il y a 61 codons signifiants codant pour les 20 acides aminés précurseurs des protéines, et 3 codons *non-sens*.

Complémentarité : règle universelle d'appariement des bases des acides nucléiques, selon laquelle A s'associe avec T (ou U) et G avec C.

Dégénérescence : existence possible de plusieurs triplets codant pour un même acide aminé (61 codons pour 20 acides aminés). La dégénérescence porte principalement sur la 3^{e} base du codon.

Délétion : perte d'une ou plusieurs paires de bases consécutives sans rupture de continuité de la molécule d'ADN.

Dénaturation : passage d'une forme double brin d'un acide nucléique à sa forme simple brin, obtenue le plus souvent après un traitement par la chaleur ou la soude.

Diploïde : situation où chaque chromosome non sexuel (autosome) est en double exemplaire, et est associé à deux chromosomes sexuels (état 2n).

Divergence : pourcentage de différences de séquence nucléotidique (ou protéique) entre deux ADN ou protéines apparentés.

cDNA ou ADN complémentaire : séquence d'ADN complémentaire d'un ARN messager, obtenue par *reverse transcription* (transcription inverse), correspondant à une version du gène débarrassé de ses introns.

Électroporation : procédé de transfection créant, à l'aide de chocs électriques, des pores dans la membrane plasmique, et permettant l'introduction d'ADN de haut poids moléculaire dans des cellules en culture.

Enzymes de restriction : enzymes bactériennes clivant spécifiquement les deux brins de l'ADN au niveau d'une séquence parfaitement bien définie. Elles vont permettre de faire du « couper-coller » avec l'ADN.

Épissage : mécanisme d'excision des introns et de la mise bout à bout des exons au cours de la maturation du transcrit.

Exclusion allélique : expression d'un seul allèle d'un gène, encore appelée haploïdie fonctionnelle.

Exons : séquences d'ADN dispersées dans un gène, et persistant après maturation du transcrit primaire sur l'ARN messager.

Génétique inverse : stratégie qui permet, à partir d'un syndrome ou d'une maladie, d'identifier le gène responsable et la protéine correspondante.

Génome humain : 3 300 mégabases. Pour comparaison, les génomes de levure (15 à 20 mégabases), de *Drosophila melanogaster* ou de *Caenorhaditis elegans* d'un peu plus de 100 mégabases sont quasiment séquencés dans leur totalité.

Haploïde : situation où il n'existe qu'un seul exemplaire des chromosomes non sexuels (autosomes) et un seul chromosome sexuel (état n), par exemple dans les gamètes.

Hétérozygotie : situation où deux *locus* homologues d'une même paire chromosomique portent chacun un allèle différent.

Homozygotie : présence du même allèle sur les deux chromosomes d'une même paire chromosomique.

Hybridation *in situ* : hybridation directe d'une sonde avec l'ADN ou l'ARN de coupes cytologiques, ou avec des chromosomes métaphasiques.

Hybridation moléculaire : appariement par complémentarité des bases (G-C et A-T) de deux séquences nucléotidiques complémentaires. Le duplex formé peut être de type ADN-ADN, de type ADN-ARN ou de type ARN-ARN.

Intégration : insertion d'ADN exogène dans l'ADN d'une cellule hôte.

Intron : séquence d'ADN transcrite puis éliminée par épissage lors de la maturation de l'ARN messager.

Kilobase (kb) : correspond à 1 000 paires de bases nucléotidiques d'ADN.

Ligation : union par une liaison 3'-5' phosphodiester de deux nucléotides. Associée à une restriction, cela correspondrait à un « couper-coller » informatique.

Locus : emplacement d'un segment d'ADN sur un chromosome. Un *locus* morbide serait une région du génome associée à une maladie héréditaire monofactorielle.

Méiose : correspond aux deux divisions constituant le stade ultime de la formation des gamètes. La première est dite équationnelle. Le contenu en ADN reste diploïde (2n). La seconde est réductionnelle, donnant naissance à des gamètes haploïdes (n). Elle s'oppose à la mitose qui, à partir d'une cellule mère (2n), donne naissance à deux cellules filles diploïdes (2n).

Microséquençage : détermination d'une séquence polypeptidique à partir d'une quantité infime de protéine.

Misappariement : non-appariement entre un ou plusieurs couples de bases non complémentaires au sein d'une double hélice.

Monogénique : se dit d'une maladie héréditaire, due à une lésion dans un seul et unique gène.

Mutation : désigne n'importe quel changement intervenu dans la séquence de l'ADN. S'il ne concerne qu'une seule base, on parle de mutation ponctuelle. La biologie moléculaire a développé différentes techniques de mutagenèse. Mutagenèse insertionnelle, correspondant à l'intégration expérimentale d'une séquence d'ADN dans le gène d'une cellule ou d'un organisme entier. Le site d'insertion peut être aléatoire (transgenèse classique) ou dirigé (recombinaison homologue). De plus, la mutation peut être conditionnelle, c'est-à-dire qu'elle peut ne s'exprimer que dans certaines conditions dites permissives, par exemple en présence d'un composé pharmacologique ou d'une température bien définie.

Non-sens ou codon-stop : codons UAA, UAG, et UGA, auxquels ne correspond aucun tARN. Ces codons agissent comme des signaux de terminaison de traduction.

Northern blot : application de la technique de *southern blot* aux ARN, principalement aux ARN messagers.

Nucléosome : structure de base de la chromatine constituée d'un octamère d'histone et d'environ 140 pb d'ADN entourés autour.

Oligosonde : sonde synthétique associant des bases nucléotidiques reproduisant une courte séquence d'ADN.

Oncogène : gène capable de transformer une cellule, c'est-à-dire de lui conférer un phénotype cancéreux.

PCR : *polymerase chain reaction* ou amplification élective de matériel génétique (ADN double brin et ARN après transcription inverse). L'amplification est effectuée par la répétition de cycles de dénaturation, hybridation et extension, assurant une duplication exponentielle de chaque brin.

Phénotype : manifestation apparente du génotype, qui lui-même correspond à la constitution génétique d'un individu.

Plasmide : fragment d'ADN extrachromosomique (épisomal) circulaire présent dans les bactéries et susceptible de réplication autonome. Les plasmides sont utilisés comme vecteur.

Poly-adénylation : adjonction post-transcriptionnelle d'une longue séquence pouvant atteindre 200 bases A de suite au niveau de l'extrémité 3' des ARN messagers.

Polygénique : maladie héréditaire où les anomalies siègent simultanément sur plusieurs gènes.

Polymorphisme génétique : présence dans une population d'au moins deux variantes alléliques sur un *locus*, qu'on peut visualiser par l'analyse de l'ADN (polymorphisme génotypique) ou du produit protéique (polymorphisme phénotypique).

Promoteur : un promoteur est la séquence d'ADN qui contrôle l'expression d'un gène, sa localisation et son intensité. Il gouverne donc l'expression temporospatiale d'un gène. Ainsi, le promoteur du gène de l'albumine est responsable du fait que l'albumine est uniquement exprimée par les hépatocytes et par les muscles ou les neurones. Cette notion introduit l'existence de facteurs de transcription, protéines exprimées elles aussi dans différents types cellulaires ou à la suite de différentes stimulations qui interfèrent avec les séquences du promoteur pour en gouverner l'expression.

Protéine de fusion : protéine chimère produite à partir de la fusion de deux gènes recombinés.

Protéome : de très nombreux processus biologiques de régulation ou d'adaptation impliquent des modifications rapides dites post-traductionnelles telles que phophorylation-déphosphorylation, maturation protéolytique, ubiquitination, ribosylation, etc. Cette science est celle du protéome.

Récessif : se dit d'une mutation ou d'un allèle n'influençant pas le phénotype à l'état hétérozygote.

Recombinaison génétique : assemblage de séquences d'ADN non contiguës à l'état naturel.

Reporter : gène indicateur introduit dans les vecteurs d'expression. Par exemple, les gènes lacZ ou GFP (*Green Fluorescent Protein*), qui assurent une coloration bleue ou une fluorescence verte dans les cellules ou les tissus exprimant l'un de ces gènes.

Ribonucléases (Rnases) : enzymes qui clivent et dégradent les ARN.

Ribozyme : molécule d'ARN douée d'activité catalytique de clivage d'autres ARN.

Séquence : alignement de bases nucléotidiques. La séquence nucléotidique d'un gène, fournie par la génomique informationnelle, ne donne souvent aucune information sur sa fonction. C'est donc de cette situation qu'est née la génomique fonctionnelle qui a pour but d'analyser la fonction des gènes.

siRNA : petite molécule d'ARN double brin de 21 à 26 paires de base ayant la capacité de se lier à un complexe enzymatique et de cliver de façon spécifique et ciblée des molécules d'ARN messagers, permettant ainsi une régulation de la traduction des gènes.

Site de restriction : séquence d'ADN reconnue et coupée spécifiquement par une enzyme dite de restriction. Par exemple, l'enzyme de restriction du colibacille EcoR I coupe l'ADN après avoir reconnu et s'être fixé sur la séquence GAATTC.

Sonde : séquence d'acides nucléiques, homologues à une séquence d'ADN ou d'ARN avec laquelle elle s'hybride de manière stable et spécifique par association entre bases complémentaires.

Southern blot : méthode d'analyse de l'ADN imaginée par Edwin Southern en 1975. Schématiquement, l'ADN double brin est coupé par des enzymes de restriction spécifiques, déposé sur un gel d'électrophorèse sur lequel il migre en fonction de sa taille, dénaturé (c'est-à-dire conditionné sous forme simple brin) puis transféré par capillarité sur une membrane de nylon (*blot*). Cette membrane est ensuite hybridée avec une sonde radioactive spécifique des fragments d'ADN recherchés.

Stringence : terme désignant les conditions expérimentales régissant les conditions d'hybridation (température et forces ioniques).

Thérapie génique : série de technologies visant à introduire dans une cellule cible un gène « médicament » pour corriger ou pallier un dysfonctionnement génétique impliqué dans le développement d'une maladie.

Traduction : synthèse d'une protéine à partir d'un ARN messager.

Transcription : synthèse d'ARN par une ARN polymérase à partir d'une matrice d'ADN.

Transcriptase inverse : encore connue sous le nom de *reverse transcriptase*, cette enzyme permet de rétrotranscrire un ARN en ADNc, ou un ARN proviral en ADN double brin indispensable au cycle réplicatif de ce virus. Cette enzyme est d'origine rétrovirale, codée par le gène pol.

Transcriptome : étude de l'abondance des ARN messagers dans différents organes, à différents stades du développement ou dans différentes conditions physiologiques ou pathologiques. Transcriptome et protéome renseignent plus sur le profil d'expression que sur la fonction du gène à proprement parler qui est étudiée plus souvent par les techniques d'invalidation génique, de modifications ciblées ou d'hyperexpression.

Transduction : transfert de matériel génétique dans une cellule par l'intermédiaire d'un vecteur viral (rétrovirus, adénovirus ou *adeno-associated* virus).

Transfection : technique consistant à faire entrer un fragment d'ADN dans une cellule, par électroporation ou lipofection par exemple.

Transformation bactérienne : technique consistant à faire entrer un fragment d'ADN dans une bactérie, par choc thermique ou électrique (électroporation).

Transformation cellulaire : acquisition par une cellule d'un phénotype malin, caractérisé entre autres par la perte de l'inhibition de contact, une croissance illimitée, l'indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance et la tumorigénicité chez une souris athymique nude.

Transgénique : organisme issu d'un ovocyte fécondé dans lequel a été introduite et intégrée une séquence d'ADN exogène.

Transitoire : se dit d'une expression génique lorsque cette expression est limitée dans le temps en raison d'une non-intégration dans l'ADN chromosomique. On l'oppose ainsi à une expression stable.

Translocation (chromosomique) : cassure et déplacement d'un fragment de chromosome sur un autre.

Vecteur : séquence nucléotidique capable de réplication, utilisée pour l'amplification et le clonage d'ADN.

Zygote : cellule diploïde résultant de la fusion de deux gamètes parentaux.

Références

[1] Étienne J., Clauser E., Housset C., et al. *Biochimie génétique – Biologie moléculaire.* 9e éd Paris: Masson; 2006.

[2] Kaplan J.C., Delpech M. *Biologie moléculaire et médecine.* 3e éd Paris: Flammarion; 2007.

[3] Alberts B., Bray D., Lewis J., et al. *Molecular biology of the cell.* 4th ed. Paris: Flammarion; 2002.

[4] Lewin B. *Genes.* Paris: Flammarion; 2004.

[5] Grimm D., Kay M.A. Therapeutic application of RNAi: is mRNA targeting finally ready for prime time? *J Clin Invest.* 2007;117:3633–3641.

[6] Collection spéciale « Genetics » du New England Journal of Medicine : a. Manis J.P. Knock Out, Knock In, Knock Down – Genetically Manipulated Mice and the Nobel Prize. *N Engl J Med.* 13 Dec 2007;357:2426–2429. b. Hoffman E.P. Skipping toward Personalized Molecular Medicine. *N Engl J Med.* 27 Dec 2007;357:2719–2722. c. Gearhart J. Pashos E.E., Prasad M.K. Pluripotency Redux – Advances in Stem-Cell Research. *N Engl J Med.* 11 Oct 2007;357:1469–1472. d. Bernards R. Exploring the Uses of RNAi – Gene Knockdown and the Nobel Prize. *N Engl J Med.* 7 Dec 2006;355:2391–2393.

[7] Lo Y.M., Chan K.C. Introduction to the polymerase chain reaction. *Methods Mol Biol.* 2006;336:1–10.

[8] Sanger, Nicklen S., Coulson A.R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74:5463–5467.

[9] Smith L.M., Sanders J.Z., Kaiser R.J., et al. Fluorescence detection in automated DNA sequencing. *Nature.* 1986;321:674–679.

[10] Glenn T.V. Field guide to next-generation DNA sequencers. *Molec Ecol Res.* 2011;11:759–769.

[11] Metzker M.L. Sequencing technologies-the next generation. *Nat Rev Genet.* 2010 Jan;11:31–46.

[12] Wanunu M. Nanopores : a journey towards DNA sequencing. *Phys Life Rev.* 2012;9:125–158.

[13] The ENCODE project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature.* 2012;489:57–74.

[14] Gerstein M.B., Rozowsky J., Yan K.K. Comparative analysis of the transcriptome across distant species. *Nature.* 2014;512:445–448.

[15] Calvano S.E., Xiao W., Richards D.R., et al. A network-based analysis of systemic inflammation in humans. *Nature.* 2005;437:1032–1037.

[16] Mello C.C., Conte Jr. D. Revealing the world of RNA interference. *Nature.* 2004;431:338–342.

[17] Molecular Medicine in Genetically Engineered Animals. Numéro spécial du. *J Clin Invest.* 1996;98(11):S1–S54.
[18] Anderson W.F. Human Gene Therapy. *Nature.* 1998;392(6679 Suppl):25–30.
[19] Guttmacher A.E., Collins F.S. Welcome to the genomic era. *N Engl J Med.* 2003;349:996–998.
[20] Christensen K., Murray J.C. What genome-wide association studies can do for medicine. *N Engl J Med.* 2007;356:1094–1097.
[21] Burke W., Psaty B.M. Personalized medicine in the era of genomics. *JAMA.* 2007;298:1682–1684.
[22] Levy S., Ng PC Sutton G., Feuk L., et al. The diploid genome sequence of an individual human. *PLoS Biol.* 2007 Sep 4;5(10):e254.

CHAPITRE 4

Anatomie et physiologie des voies aériennes supérieures

D. Bakhos; S. Kim; K. Hammoudi

Introduction

Les voies aériennes supérieures (VAS) constituent la partie extrathoracique des voies aériennes. Ces VAS comprennent de nombreuses structures anatomiques impliquées dans de grandes fonctions physiologiques. Ces fonctions sont la respiration, la phonation et les réflexes de défense et de protection des voies aériennes.

Les structures impliquées dans ces fonctions sont les fosses nasales, le pharynx (comprenant le nasopharynx, l'oropharynx et l'hypopharynx), le larynx, la région sous-glottique et la trachée extrathoracique (ou cervicale). Il est important de comprendre l'anatomie de ces différentes structures et leurs innervations avant d'aborder les fonctions physiologiques.

Organisation anatomique des VAS

Fosses nasales et nasopharynx

Les fosses nasales sont constituées par un squelette osseux (la pyramide nasale), une armature cartilagineuse comprenant notamment la cloison nasale, dont la déviation peut rendre difficile l'introduction d'une sonde d'intubation nasotrachéale. Dans les fosses nasales, on trouve les cornets inférieurs, moyens et supérieurs qui sont des reliefs cartilagineux recouverts de muqueuse. L'hypertrophie des cornets inférieurs réduit le calibre des fosses nasales et peut gêner la mise en place de la sonde d'intubation, d'où l'intérêt d'un méchage nasal préalable par de la Xylocaïne naphazolinée® permettant une rétraction des cornets inférieurs facilitant l'intubation et limitant le risque d'épistaxis.

Le nasopharynx est l'espace situé en arrière des fosses nasales, dont il réalise la jonction entre celles-ci et l'oropharynx. À ce niveau, une hypertrophie des végétations adénoïdes peut être responsable de difficulté d'intubation et d'épistaxis. Ceci est particulièrement vrai chez l'enfant où ces végétations sont souvent hypertrophiées puis vont se rétracter pour disparaître habituellement vers l'âge de 12 ans.

Larynx

Le larynx se compose d'un squelette cartilagineux, de ligaments et d'une musculature intrinsèque et extrinsèque. L'ensemble fibrocartilagineux est mobilisé par les muscles du pharynx, les muscles linguaux et les muscles cervicaux. Le squelette ostéocartilagineux est constitué de cinq cartilages. Le cartilage cricoïde représente l'élément essentiel de la charpente laryngée. Il a la forme d'une bague à chaton. Son diamètre antéropostérieur est de 25 mm et son diamètre transversal de 20 mm. Les cartilages aryténoïdiens sont deux cartilages, de forme pyramidale, articulés avec le cricoïde. Le cartilage thyroïdien a la forme d'un dièdre ouvert en arrière. Il est formé de deux lames latérales unies par leur bord antérieur formant un angle de 90° chez l'homme et de 120° chez la femme. L'épiglotte est située à la partie antérosupérieure du larynx. Elle a la forme d'une lamelle aplatie d'avant en arrière fixée à l'angle rentrant du cartilage thyroïde [1, 2].

Les ligaments unissent les cartilages entre eux pour former le squelette fibrocartilagineux du larynx. L'os hyoïde, situé à la partie supérieure du larynx, va permettre son amarrage. Trois membranes complètent le squelette fibrocartilagineux : les membranes thyrohyoïdienne, hyo-épiglottique et cricothyroïdienne.

Les muscles laryngés extrinsèques amarrent le larynx au pharynx, à la langue et au squelette. Ces muscles assurent la fixation, l'ascension du larynx et jouent un rôle dans la déglutition. Les muscles laryngés

intrinsèques ont leurs insertions sur le squelette laryngé. Ils assurent la fermeture et l'ouverture du larynx pour permettre les fonctions de phonation et de respiration.

On différencie habituellement trois régions (Fig. 4.1 et Vidéo 4.1) :

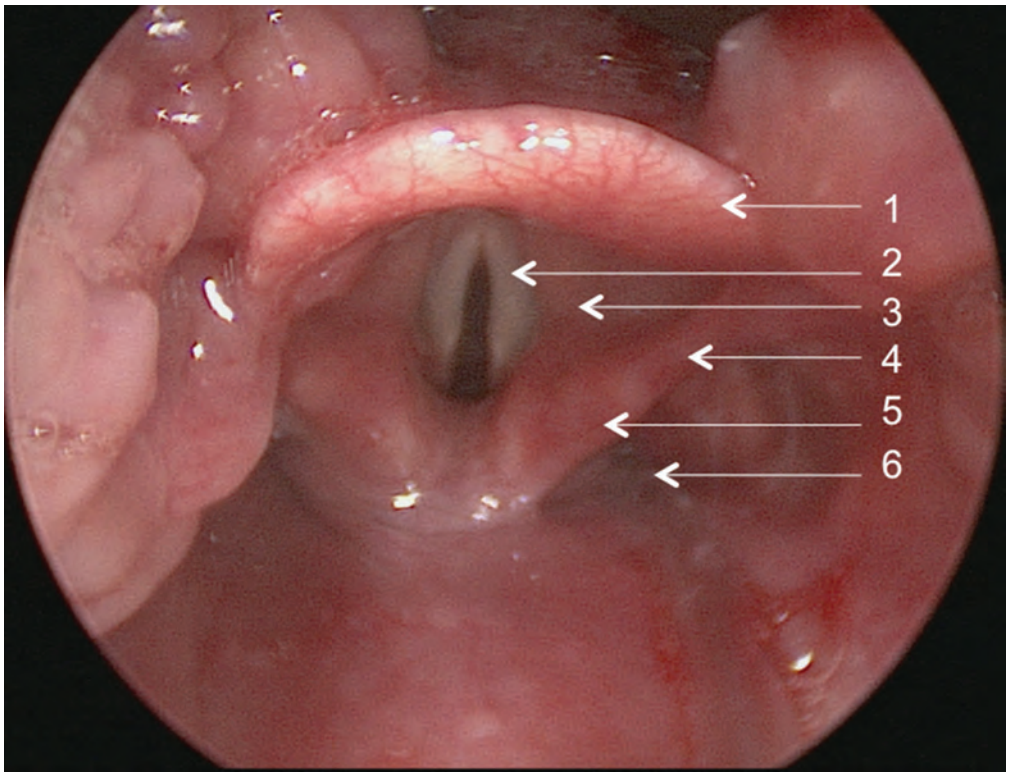


FIG. 4.1 Aspect endoscopique du carrefour pharyngo-laryngé.
1 : épiglotte ; 2 : corde vocale droite ; 3 : bande ventriculaire droite ; 4 : repli ary–épiglottique droit ; 5 : aryténoïde droite ; 6 : sinus piriforme droit.



VIDÉO 4.1

http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm016.mp4/

- la région sus-glottique correspond à l'épiglotte (face laryngée), aux bandes ventriculaires et aux aryténoïdes ;
- la région glottique correspond aux cordes vocales (plis vocaux) ;
- la région sous-glottique se situe à la face inférieure des cordes vocales jusqu'à la partie supérieure de la trachée.

Une lésion tumorale sur l'une ou plusieurs de ces régions entraînera des difficultés du flux respiratoire et donc d'intubation (Fig. 4.2).

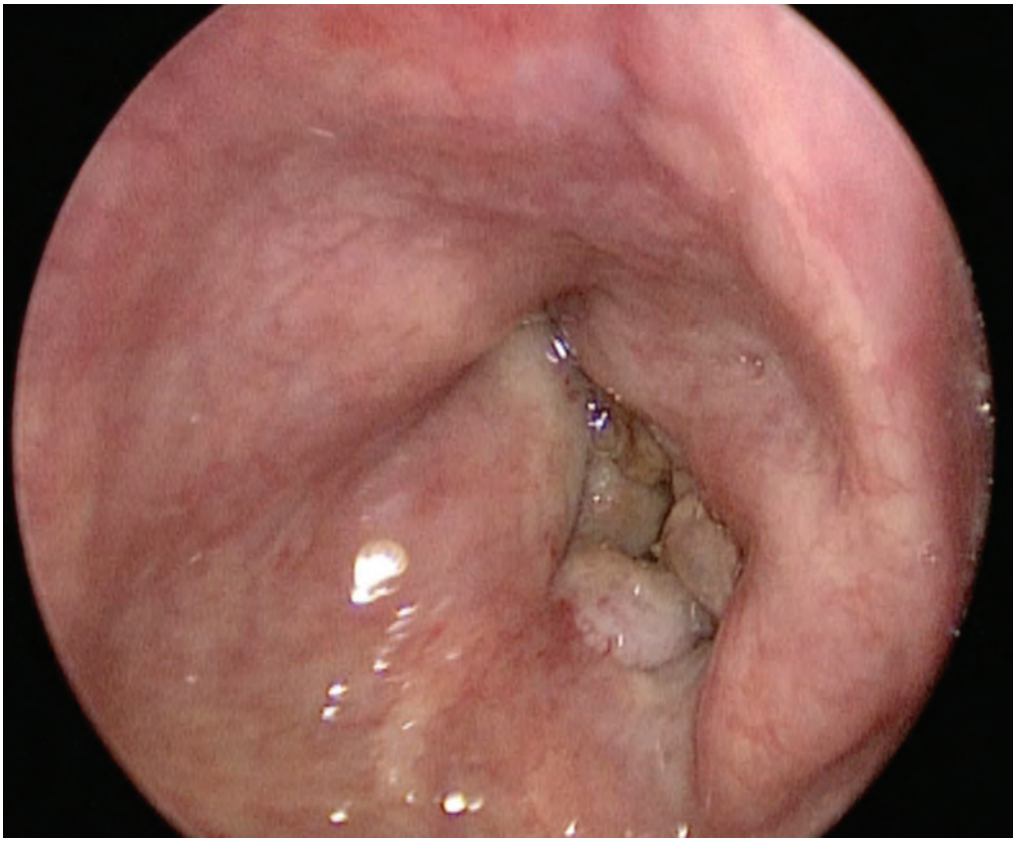


FIG. 4.2 **Tumeur laryngée du plan glottique masquant l'espace interglottique (la filière respiratoire).**

L'innervation laryngée est assurée par deux branches principales du nerf pneumogastrique (X). Il s'agit du nerf laryngé supérieur et du nerf laryngé inférieur (= nerf récurrent). Le nerf laryngé supérieur nait du pôle inférieur du ganglion plexiforme puis va se diviser en une branche supérieure sensitive pour la muqueuse sus-glottique, et une branche inférieure motrice pour le muscle crico-aryténoïdien [3]. Le nerf laryngé inférieur [4], moteur, innerve les autres muscles du larynx. Les nerfs laryngés inférieurs droit et gauche ont un trajet différent. Le nerf laryngé droit nait du X en arrière du confluent veineux brachiocéphalique et contourne d'avant en arrière l'artère sous-clavière. À gauche, le nerf laryngé inférieur nait du X en avant de la crosse aortique et remonte verticalement dans l'angle trachéo-oesophagien ; compte tenu de sa naissance au niveau thoracique, le trajet du nerf laryngé inférieur est plus long du côté gauche [5].

Trachée

La trachée est un conduit d'air tubulaire qui mesure environ 12 cm de long et 2,5 cm de diamètre, elle est située devant l'œsophage et s'étend jusqu'au bord supérieur de la cinquième vertèbre thoracique où elle se divise pour former les bronches souches aussi appelées bronches principales ou bronches primaires. Elle est maintenue ouverte grâce à une série d'anneaux cartilagineux.

Fonctions physiologiques des VAS

Fonction de protection

Les réflexes de protection des VAS sont le contrôle de la perméabilité des VAS et la protection du poumon. Lors de l'anesthésie, le contrôle des VAS ne va être possible qu'à la condition d'une dépression de ces mécanismes de protection. De manière schématique, une anesthésie insuffisante peut être à l'origine de réflexes exacerbés ; au contraire, une anesthésie trop profonde peut exposer le poumon.

Ces réflexes ont un arc réflexe comportant des centres périphériques, des voies afférentes, un ou des centres intégrateurs, des voies efférentes et des effecteurs (organique ou musculaire). Les récepteurs laryngés vont répondre à des stimuli chimiques ou mécaniques. Il peut s'agir de mécanorécepteurs, d'osmorécepteurs, de thermorécepteurs, de chémorécepteurs ou de propriocepteurs [6, 7]. Les voies

afférentes laryngées sont le nerf trijumeau (V), le glosso-pharyngien (IX) et le vague (X) avec sa branche pharyngée. Les afférences vont arriver au niveau du faisceau solitaire (partie dorsale du bulbe) et établir des connexions au niveau de la région du noyau solitaire. Les afférences motrices coordonnent l'activation des muscles respiratoires et celle de la musculature intrinsèque du larynx. La stimulation de la muqueuse des VAS peut entraîner une réponse cardiovasculaire, une modification du tonus bronchomoteur et une augmentation des sécrétions muqueuses.

Le réflexe de fermeture glottique va assurer la protection laryngée [8, 9]. Il s'agit d'un réflexe polysynaptique apparaissant notamment lors de la déglutition. Chez l'homme, ce réflexe n'a pas de voies croisées, contrairement à ce qui peut s'observer chez l'animal où une stimulation unilatérale peut déclencher une fermeture laryngée. Ceci explique la possibilité de fausses routes chez un patient présentant une paralysie isolée du nerf laryngé supérieur.

Chez l'homme, la stimulation bilatérale des nerfs laryngés supérieurs va provoquer une fermeture laryngée à plusieurs niveaux permettant d'assurer trois niveaux de protection [10]. Le premier niveau correspond à la contraction des replis ary-épiglottiques contenant les muscles thyro-aryténoïdiens. Cette contraction permet de fermer le vestibule, l'ouverture antérieure est comblée par le tubercule de l'épiglotte. Le second niveau de protection laryngée est la contraction des bandes ventriculaires (= plis vestibulaires). Ces bandes ventriculaires sont formées par du tissu graisseux, des glandes muqueuses qui permettent l'humidification et la lubrification des cordes vocales et des faisceaux musculaires des muscles thyro-aryténoïdiens latéraux. La contraction des bandes ventriculaires va entraîner une occlusion du vestibule laryngé à l'étage sus-glottique. La contraction glottique est le mécanisme prédominant au niveau de l'étanchéité de la fermeture laryngée. Une occlusion à l'étage glottique est rendue possible par la contraction des muscles thyro-aryténoïdiens qui vont permettre une adduction des cordes vocales (= plis vocaux) venant fermer la glotte.

Ces mécanismes de fermeture laryngée vont apparaître suite à la stimulation des nerfs laryngés supérieurs. La stimulation de récepteurs laryngés et sous-glottiques peut entraîner la fermeture laryngée et le réflexe de toux. Ce réflexe de toux va prévenir l'introduction de corps étranger dans les VAS permettant l'expulsion des corps étrangers par le déclenchement de la toux. Il s'agit d'une voie réflexe principalement étudiée chez l'animal [11] et permettant un mécanisme de protection majeur. La toux peut aussi survenir suite à d'autres stimulations plus diverses comme suite à des affections nasopharyngées, des stimuli trigéminiaux, voire une stimulation du méat acoustique externe [12].

Fonction de respiration

Au niveau des fosses nasales, l'air inspiré est réchauffé (par la muqueuse nasale), humidifié (par le mucus = 95 % d'eau) et purifié (les mouvements tourbillonnaires du courant aérien favorisent le contact avec la muqueuse des fosses nasales). Cette régulation de l'air va se poursuivre au niveau de l'arbre trachéobronchique. Cela explique qu'un patient trachéotomisé a des pertes liquidiennes augmentées (≈ 500 mL), compte tenu de l'absence d'humidification de l'air inspiré.

La fonction respiratoire du larynx est principalement d'assurer la protection des voies aériennes contre l'écrasement par les tissus cervicaux grâce à la rigidité du cartilage thyroïde et du cartilage cricoïde.

Lors de l'inspiration, il va y avoir une activation des muscles abducteurs des cordes vocales, du génio-glosse et des muscles dilatateurs du pharynx. L'activation de ces muscles pharyngo-laryngés précède de quelques millisecondes l'activation du diaphragme. Ils vont permettre de rigidifier les VAS avant que la pression négative ne vienne rétrécir le calibre des VAS, permettant ainsi de garder la filière respiratoire ouverte et d'éviter un collapsus. En l'absence de ce tonus ou en cas de déséquilibre entre les mécanismes favorisant ou s'opposant au collapsus (exemple : le syndrome d'apnée du sommeil), on observe une diminution du diamètre des VAS, voire un collapsus chez ces patients avec une étroitesse oropharyngée augmentant le risque d'apnée obstructive.

Lors de l'expiration, il y a une activation des muscles adducteurs qui vont diminuer la surface glottique.

Fonction phonatoire

La physiologie de la phonation correspond aux mécanismes qui permettent l'apparition d'une vibration au niveau du bord libre des cordes vocales. La vibration fait suite à un double phénomène. Le premier est l'écartement et le rapprochement du bord libre des cordes vocales ou amplitude vibratoire. Le second est l'ondulation de la muqueuse des cordes vocales.

Lors de l'émission vocale qui se produit sur la phase d'expiration, les cordes vocales vont se rapprocher en position de fermeture, grâce aux cartilages aryténoïdiens. La pression sous-glottique va augmenter sous le plan glottique fermé et les cordes vont finir par s'écarter légèrement laissant passer une petite quantité d'air.

Une fois cette petite quantité d'air passée, les bords libres des cordes vocales vont à nouveau se rapprocher du fait de la diminution de la pression sous-glottique, de l'effet Bernoulli (rétroaspiration de la muqueuse cordale) et grâce à l'élasticité des cordes vocales. Ce phénomène va se reproduire périodiquement. L'énergie aérienne est transformée en énergie acoustique.

Cette voix produite par le larynx est modifiée par les cavités de résonnance de l'ensemble du tractus aérodigestif.

Fonction de déglutition

Le larynx joue un rôle important dans le temps pharyngé de la déglutition [13]. Ce temps assure la fermeture de la voie respiratoire, permettant le passage du bolus alimentaire de l'isthme du gosier jusqu'au sphincter supérieur de l'œsophage. L'adduction des cordes vocales assure l'étanchéité de la glotte et des bandes ventriculaires qui vont permettre la fermeture du larynx, la projection du larynx vers le haut et l'avant sous la base de la langue ainsi que l'horizontalisation de l'épiglotte. Tous ces mécanismes jouent un rôle de protection de la voie respiratoire en orientant le bolus latéralement vers les sinus piriformes. Ce réflexe de déglutition est couplé à la respiration et survient préférentiellement lors de l'expiration [14].

Particularités physiologiques chez l'enfant

Il existe des particularités anatomiques et physiologiques chez l'enfant. Cela est dû au phénomène de descente du larynx avec l'âge (Fig. 4.3) qui a des implications sur la ventilation et la déglutition. À la naissance, le larynx est haut situé, quasiment au niveau de la langue, et débouche immédiatement sur les cavités nasales. L'épiglotte se projette en regard de la première vertèbre cervicale (C1). Il n'est pas rare d'apercevoir le pôle supérieur de l'épiglotte chez l'enfant lors d'un simple examen de l'oropharynx à l'abaisse-langue. Elle est volumineuse, longue et courbe. La glotte est antéposée et haute. Elle est au niveau de C3 chez le nouveau-né contre C5 chez l'adulte (Fig. 4.4). Le larynx de l'enfant épouse une forme conique avec une pointe vers le bas, contrairement à l'adulte qui a un larynx cylindrique. L'axe de la trachée, dirigé en bas et en arrière, est plus vertical que chez l'adulte et n'est pas dans l'axe pharyngé. De plus, le cou est court et l'enfant présente une macroglossie relative : la langue occupe les deux tiers du volume de la bouche jusqu'à l'âge de 2 ans environ, contre un tiers chez l'adulte.



FIG. 4.3 **Tomodensitométrie cervicale, effectuée pour une tumeur cervicale, avec reconstruction sagittale montrant la descente du larynx avec l'âge chez un enfant âgé de 4 ans (image de droite) puis de 5 ans et demi (image de gauche).**

1 : épiglotte ; 2 : os hyoïde.

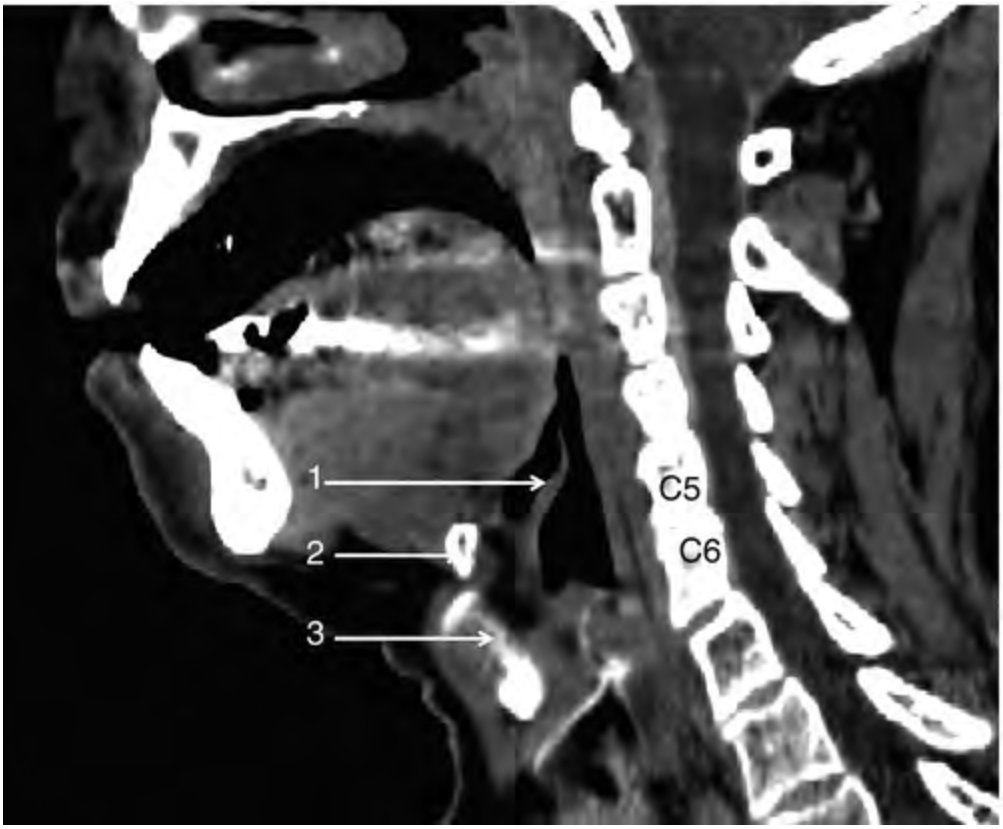


FIG. 4.4 **Tomodensitométrie cervicale avec reconstruction sagittale chez un adulte pour illustrer la descente du larynx et sa position à l'âge adulte.**

1 : épiglotte ; 2 : os hyoïde ; 3 : cartilage thyroïde.

Sur le plan fonctionnel, les nouveau-nés peuvent respirer pendant la tétée, mais ne sont pas capables d'avoir une phonation et une articulation complexe. La respiration se fait par voie nasale avec une voie directe du nez jusqu'aux poumons. Cela explique que, pendant les neuf premiers mois de vie, le nourrisson présente une respiration nasale exclusive. Il est aussi noté la présence de réflexes cardio-inhibiteurs, compte tenu de l'immaturité neurologique des nouveau-nés. Parmi ces réflexes, il y a le réflexe protecteur des voies aériennes [15]. Ce réflexe provoque une fermeture du plan glottique avec apnée dès que du liquide de composante acide ou avec une minime concentration de chlore entre en contact avec la muqueuse laryngée. Les effets peuvent être délétères avec un laryngospasme, une apnée centrale, une désaturation, une bradycardie, ou au contraire protecteurs avec une élévation de la pression artérielle et une redistribution circulatoire vers les organes nobles [16]. Au niveau de la fonction respiratoire, la zone physiologique des VAS chez l'enfant est la région sous-glottique. Chez un nourrisson, un œdème d'1 mm réduira le diamètre de 33 %, les débits aériens seront eux réduits de 80 % et les résistances au passage de l'air seront multipliées par 16. Cela explique que l'enfant est exposé à toutes les pathologies obstructives (laryngite, corps étranger, etc.) et sténosantes du larynx (kystes, tumeurs, etc.) [17]. Au niveau de la déglutition, le temps buccal est celui qui diffère le plus avec la déglutition de l'adulte. En effet, chez l'enfant, ce temps est représenté exclusivement par la succion jusqu'à l'âge de 6 mois.

Modification lors de l'anesthésie

- L'hypoxie-hypercapnie : l'hypercapnie entraîne une inhibition des adducteurs des cordes vocales (CV) et une stimulation des abducteurs des CV et du diaphragme. L'hypoxie augmente l'activité tonique des abducteurs des CV et du diaphragme. En cas d'hypoxie prolongée, on observe un déséquilibre entre ces deux groupes musculaires provoquant une augmentation des résistances des VAS [18]. L'hypoxémie va alors aggraver l'obstruction, nécessitant une correction rapide de cette hypoxémie.
- Lors du sommeil, l'activité des muscles des VAS diminue, ce qui augmente les résistances des VAS.
- La position de la tête va aussi influencer les résistances des VAS : en flexion, elles sont augmentées ; en extension, elles sont diminuées.

- La réactivité de la muqueuse des VAS est accrue chez le fumeur [19], augmentant les risques lors d'une anesthésie.

Conclusion

Les VAS sont le siège d'un grand nombre de fonctions et de réflexes indispensables à la protection des voies aériennes inférieures. Leur connaissance est importante, car l'anesthésie peut fragiliser ces mécanismes de protection des VAS.

Les particularités anatomiques et physiologiques des voies aériennes de l'enfant sont importantes à connaître, car elles impliquent une gestion différente des voies aériennes supérieures. Parmi les causes respiratoires d'arrêt cardiaque chez l'enfant, le laryngospasme est le plus fréquent.

Références

[1] Pectu L.G., Sasaki C.T. Laryngeal anatomy and physiology. *Clin Chest Med.* 1991;12(3):415–423.

[2] Myerson M.C. *The human larynx.* Paris: Charles C Thomas; 1964.

[3] Orestes M.I., Chhetri D.K. Superior laryngeal nerve injury: effects, clinical findings, prognosis, and management options. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;22(6):439–443.

[4] Haller J.M., Iwanik M., Shen F.H. Clinically relevant anatomy of recurrent laryngeal nerve. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012;37(2):97–100.

[5] Kamina P. *Anatomie clinique – Tome 2: tête, cou, dos.* Paris: Maloine; 2013.

[6] Sant'Ambrogio G., Mathew O.P., Fisher J.T., et al. Laryngeal receptors responding to transmural pressure, airflow and local muscle activity. *Respir Physiol.* 1983;54(3):317–330.

[7] Thach B. Laryngeal chemoreflexes and development. *Paediatr Respir Rev.* 2010;11(4):213–218.

[8] Murakami Y., Kirchner J.A. Mechanical and physiological properties of reflex laryngeal closure. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1972;81(1):59–71.

[9] Rewari V. Reflex vocal cord closure. *Anesth Analg.* 2007;104(2):469.

[10] Sasaki C.T., Isaacson G. Functional anatomy of the larynx. *Otolaryngol Clin North Am.* 1988;21:595–612.

[11] Domer A.S., Kuhn M.A., Belafsky P.C. Neurophysiology and clinical implications of the laryngeal adductor reflex. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2013 Sep;1(3):178–182.

[12] Jegoux F., Legent F. Beauvillain de Montreuil C. Chronic cough and ear wax. *Lancet.* 2002 Aug 24;360(9333):618.

[13] Doods W.J., Stewart E.T., Logemann J.A. Physiology and radiology of the normal oral and pharyngeal phases of swallowing. *AJR.* 1990;154:953–963.

[14] Nishino T., Yonezawa T., Honda Y. Effects of swallowing on the pattern of continuous respiration in human adults. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(6):1219–1222.

[15] Thach B.T. Maturation of cough and other reflexes that protect the fetal and neonatal airway. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007;20(4):365–370.

[16] Praud J.P., Reix P. Upper airways and neonatal respiration. *Respir Physiol Neurobiol.* 2005;149(1-3):131–141 15.

[17] Denoyelle F., Couloigner V., Froehlich P., et al. *Le larynx de l'enfant.* Rapport de la société d'ORL et CCF 2011.

[18] Okabe S., Hida W., Kikuchi Y., et al. Upper airway muscle activity during sustained hypoxia in awake humans. *J Appl Physiol.* 1993;75:1552–1558.

[19] Myles P.S., Iacono G.A., Hunt J.O., et al. Risk of respiratory complications and wound infection in patients undergoing ambulatory surgery: smokers versus nonsmokers. *Anesthesiology.* 2002;97:842–847.

CHAPITRE 5

Structure du poumon et des bronches : aspects histologique et fonctionnel

F. Boissier; C. Faisy

Arbre bronchique

L'arbre bronchique comprend les voies aériennes, de la trachée aux bronchioles terminales, et sa fonction ordinaire est le conditionnement et la conduction de l'air respiré. Loin de cette conception passive, les données modernes ont montré que les voies aériennes étaient le lieu d'interactions riches et complexes entre les différents types cellulaires les constituant, avec des conséquences thérapeutiques importantes en ce qui concerne l'inflammation et la réactivité bronchique. Il a été aussi montré l'importance physiologique et fonctionnelle de l'innervation des voies aériennes. Enfin, l'impact de la ventilation mécanique sur le compartiment bronchique des voies aériennes commence à être mieux connu.

Structure et anatomie

La trachée et les bronches, jusqu'aux bronchioles terminales, constituent la zone de conduction qui contient, sur le plan fonctionnel respiratoire, le volume mort anatomique (environ 150 mL d'air) qui est mobilisé à chaque cycle respiratoire, mais qui ne participe pas à l'hématose. À l'inverse de la segmentation pulmonaire (deux scissures et trois lobes à droite, une scissure et deux lobes à gauche), la division des bronches est inconstante : la trachée se divise en bronches souches droite et gauche, puis les voies aériennes se divisent en bronches lobaires (deuxième génération), segmentaires (troisième génération), sous-segmentaires (quatrième génération), jusqu'à la huitième génération où les bronches perdent leur cartilage et leurs glandes sécrétant du mucus pour devenir des bronchioles (diamètre < 2 mm) [1]. À partir de la vingtième génération, des alvéoles apparaissent dans la paroi des bronchioles qui deviennent des bronchioles respiratoires. Les divisions de l'arbre bronchique obéissent à un mode dichotomique dans les lobes supérieurs et le lobe moyen, et à un mode monopodique dans les lobes inférieurs [2]. Les deux bronches (ou bronchioles) sœurs issues d'une division n'ont pas la même géométrie : la bronche fille drainant une région plus distale est plus large et est raccordée à la bronche mère avec un angle moins aigu que la bronche fille drainant une région plus proximale [1]. Cette disposition permet aux particules inhalées d'atteindre plus facilement le poumon profond (les particules s'impactant plus facilement au niveau des angulations prononcées). Par ailleurs, il est important de considérer que la somme des diamètres (et donc des surfaces de section) des deux bronches filles est plus grande que le diamètre de la bronche mère : l'augmentation régulière de la surface de section des voies aériennes fait ainsi diminuer progressivement la résistance à l'écoulement de l'air et la vitesse avec laquelle cet écoulement se produit [3]. Dans la zone de conduction, le transport des gaz respiratoires s'effectue par convection forcée, c'est-à-dire par transfert de masse, générant des débits d'air dans les voies aériennes. Dans les portions les plus distales des voies aériennes, il n'y a pratiquement plus de débit et les gaz vont pénétrer les alvéoles par diffusion [1]. L'unité fonctionnelle respiratoire élémentaire est appelée acinus pulmonaire ou lobule pulmonaire primaire et correspond au territoire desservi par une bronchiole terminale. Un lobule pulmonaire secondaire regroupe environ trois à cinq acini. Durant la quatrième semaine du développement embryonnaire, la trachée est la première structure des voies aériennes à se former à partir d'un diverticule provenant de l'œsophage. Toutes les divisions bronchiques ultérieures proviendront de ce diverticule. La paroi de la trachée est tapissée par une muqueuse constituée d'un épithélium respiratoire pseudo-stratifié (toutes les cellules sont liées à la membrane basale) comportant de

nombreux types cellulaires et reposant sur une membrane basale et un chorion conjonctif fait de fibres collagènes et élastiques. L'espace sous-muqueux contient les muscles lisses (très peu développés au niveau de la trachée), les glandes séromuqueuses faisant orifice dans la lumière bronchique, des vaisseaux sanguins et lymphatiques, et des fibres élastiques. Le cartilage, organisé en anneaux en fer à cheval ouverts sur la face postérieure de la trachée, délimite la paroi des voies aériennes et devient de plus en plus irrégulier (plaques éparses sur la circonférence bronchique) au fur et à mesure des divisions bronchiques pour disparaître totalement au niveau des bronchioles terminales. Lors d'une expiration forcée chez le sujet normal, le point d'égale pression (zone où la pression dans les voies aériennes devient inférieure à la pression alvéolaire entraînant une compression de la paroi bronchique) se situe au niveau des bronches cartilagineuses, ce qui limite le collapsus bronchique [3]. Le conditionnement (37 °C et 100 % d'humidité) de l'air inspiré s'effectue surtout dans les voies aériennes supérieures et la trachée. Au repos, à température ambiante (22 °C) et taux d'humidité extérieure de 50 %, l'air inhalé sera expiré à 32 °C et saturé en humidité à 100 %, causant une perte journalière en eau de 240 mL et une perte en énergie de 143 kcal [4]. Ces pertes sont nettement plus importantes en cas d'hyperventilation ou en présence d'air sec et froid. Les filtres échangeurs d'humidité et de chaleur permettent de limiter ces pertes et de maintenir chaudes et humides les voies aériennes chez les malades intubés ou trachéotomisés.

Épithélium bronchique

L'épithélium respiratoire des voies aériennes joue un rôle très important dans le conditionnement de l'air inspiré en le purifiant et en l'humidifiant. Cinq types principaux de cellules composent l'épithélium respiratoire, mais celui-ci peut être plus ou moins infiltré par des cellules pro-inflammatoires et contient d'innombrables terminaisons des fibres neurosensorielles du système nerveux autonome (*cf.* paragraphe « Innervation des voies aériennes »). Toutes ces cellules sont pourvues de récepteurs aux médiateurs de l'inflammation (leucotriènes, prostanoïdes, histamine, endothéline) ou aux neurotransmetteurs (acétylcholine, tachykinines) et leur fonctionnement peut être modulé par des thérapeutiques inhalées comme les agonistes β_2-adrénergiques et les anticholinergiques employés dans l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [5, 6]. Les cellules ciliées (200-300 cils/cellule) constituent le contingent cellulaire le plus important de l'épithélium respiratoire [7]. Le battement ciliaire régulier (10-20/min) au niveau de leur pôle apical permet l'épuration continue du mucus vers les voies aérodigestives supérieures. Les agonistes β_2-adrénergiques augmentent le battement ciliaire, alors que les anticholinergiques le diminuent. L'interruption de l'escalator ciliaire par une sonde d'intubation ou une canule de trachéotomie oblige à pratiquer des aspirations trachéales régulières. Les cellules caliciformes, reconnaissables à leur grosse vacuole orientée vers le pôle apical et à leur noyau refoulé vers le pôle basal, sont moins nombreuses que les cellules ciliées (rapport 1/5) et sécrètent du mucigène riche en glycoprotéines qui participe à la formation du mucus avec les sécrétions provenant des glandes séromuqueuses. Le mucus piège les bactéries et les particules inhalées. Les agonistes β_2-adrénergiques augmentent la sécrétion de mucus, alors que les anticholinergiques la diminuent. Les cellules à brosse possèdent des microvillosités sur leur pôle apical et sont reliées à des terminaisons nerveuses sur leur pôle basal (fonction de récepteur neurosensoriel). Les cellules chromaffines appartiennent au système neuroendocrine qui module la sécrétion de mucus et forment parfois des corps neuro-épithéliaux ayant une fonction de chémorécepteurs pour le taux d'O_2 ou de CO_2 contenu dans l'air inspiré [7]. Les cellules basales situées contre la membrane basale assurent le renouvellement de tous les types cellulaires de l'épithélium respiratoire. Les bronchioles n'ont ni cartilage ni glandes séromuqueuses et sont revêtues d'un épithélium cylindrique simple constitué de cellules ciliées qui sont progressivement associées au niveau des bronchioles terminales à des cellules de Clara non ciliées contenant des grains de sécrétion composés d'antiprotéases et d'oxydases permettant de détoxifier le poumon profond [7]. Les cellules de Clara sont des cellules de transition entre les zones de conduction et d'échanges qui sécrètent des glycosaminoglycanes, protégeant la surface bronchiolaire, et des composants protéiques du surfactant alvéolaire (apoprotéines). Les cellules de Clara prédominent au niveau de l'épithélium des bronchioles terminales et assurent même le rôle de cellule souche, les cellules basales étant absentes à ce niveau. Les agonistes β_2-adrénergiques augmentent la sécrétion des cellules de Clara.

Du fait de leur proximité anatomique, l'épithélium bronchique interagit continuellement avec les cellules musculaires lisses sous-jacentes et les fibres neurosensorielles qui tapissent la paroi bronchique (Fig. 5.1). Cette interaction est très importante pour le contrôle du tonus musculaire lisse bronchique. L'épithélium régule la prolifération du muscle lisse sous-jacent *via* des facteurs de croissance (*epidermal growth factor*, *platelet-derived growth factor*, endothéline) [8]. Les cellules épithéliales bronchiques sont aussi capables, selon les conditions locales, de sécréter des médiateurs contractant [prostaglandine $F_2\alpha$ ($PGF_2\alpha$), endothéline, acide 15-hydroxyeicosatetraenoique, leucotriène E_4 (LTE_4)] ou relaxant [monoxyde d'azote (NO), prostaglandine E_2 (PGE_2)] directement le muscle lisse bronchique. De plus, les cellules épithéliales modulent

indirectement la contractilité du muscle lisse en contrôlant le relargage de neuromédiateurs par les fibres nerveuses *via* la production d'acétylcholinestérase et d'endopeptidase neutre [8]. La répartition des récepteurs aux médiateurs à la surface des différents types cellulaires de la paroi bronchique est physiologiquement déterminée et assure une compartimentalisation des effets de chaque médiateur. Par exemple, l'endothéline, un médiateur impliqué dans l'asthme et la BPCO, provoque la contraction du muscle lisse bronchique *via* la stimulation des récepteurs ETB musculaires, alors que la stimulation concomitante par l'endothéline des récepteurs ETA situés sur le pôle basal des cellules épithéliales ciliées provoque la sécrétion de NO qui va moduler (relaxation) la contraction musculaire lisse induite par l'endothéline [9]. La stimulation continue de ces récepteurs par les médicaments agonistes ou antagonistes rompt ces mécanismes de compartimentalisation, ce qui conduit parfois à des effets indésirables ou inattendus [10].

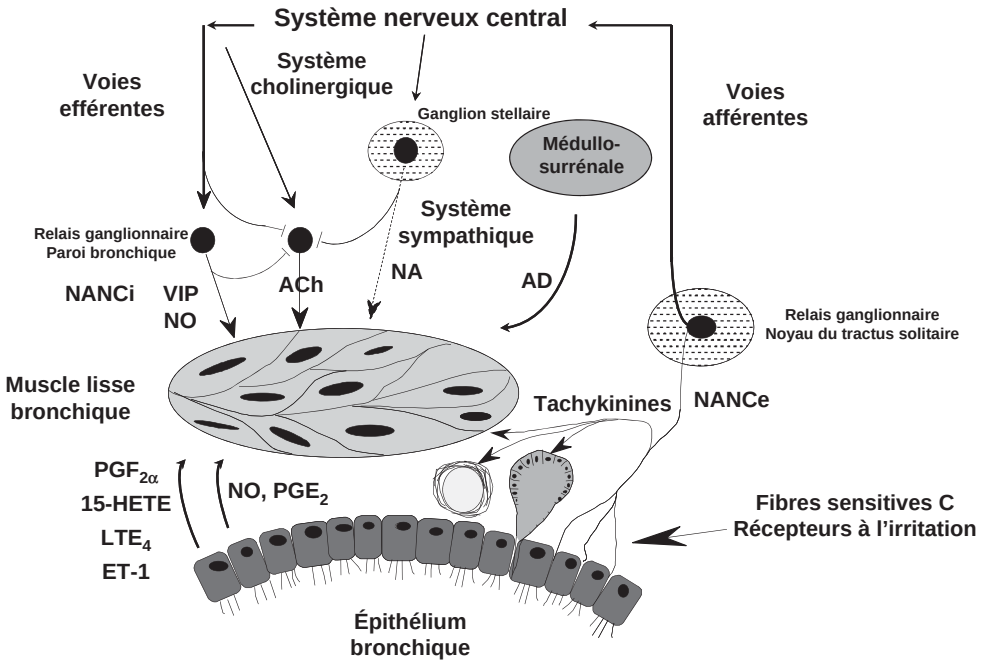


FIG. 5.1 Régulation du tonus musculaire lisse bronchique par l'épithélium bronchique et les trois composantes du système nerveux autonome : système parasympathique cholinergique, système sympathique (essentiellement adrénergique, les fibres sympathiques n'innervant pas directement le muscle lisse) et système non adrénergique non cholinergique excitateur (NANCe) et inhibiteur (NANCi, essentiellement nitroxidergique chez l'homme). Les fibres efférentes du système sympathique et du système NANCi peuvent inhiber la transmission cholinergique du système parasympathique (—|).
ACh : acétylcholine ; AD : adrénaline ; ET-1 : endothéline-1 ; 15-HETE : acide 15-hydroxyeicosatetraenoique ; LTE_4 : leucotriène E_4 ; NA : noradrénaline ; NO : monoxyde d'azote ; $PGF_{2\alpha}$: prostaglandine $F_{2\alpha}$; PGE_2 : prostaglandine E_2 ; VIP : *vaso-intestinal peptide*.

Muscle lisse bronchique

De la trachée aux bronchioles terminales, la disposition des fibres musculaires est variable. Sur la partie postérieure de la trachée et au niveau des bronches proximales, on observe d'abord une orientation céphalo-caudale des fibres musculaires maintenant entre elles les structures cartilagineuses puis, progressivement, ces fibres musculaires s'organisent de façon circonférentielle en formant une structure spiralée autour de la bronche. L'organisation des fibres musculaires et des îlots cartilagineux permet une grande souplesse des bronches et maintient leur béance au cours des cycles respiratoires. Au niveau des bronchioles terminales, en l'absence de cartilage, les fibres musculaires lisses sont organisées en un anneau concentrique (muscle de Reissessen) qui contrôle le calibre des voies aériennes. Le muscle lisse se contracte en fin d'expiration et se relâche à l'inspiration.

Histologiquement, la cellule musculaire lisse possède un noyau central autour duquel se structurent des organites tels que des mitochondries, des lysosomes et un appareil de Golgi. Le réticulum sarcoplasmique

est peu développé, mais joue un rôle fonctionnel important en tant que réserve calcique et voie alternative de la contraction du muscle lisse. Le cytosol contient aussi des filaments fins d'actine (4 à 7 nm de diamètre), des chaînes lourdes et légères de myosine (12 à 20 nm de diamètre) et des filaments intermédiaires (8 à 12 nm de diamètre). Ces filaments contractiles sont arrimés à la membrane plasmique au niveau de régions denses aux électrons (hémidesmosomes) et sont régulés essentiellement par des protéines comme la caldesmone et la calponine [11]. Certains de ces filaments interagissent avec la matrice extracellulaire *via* des protéines transmembranaires (intégrines) qui permettent la transmission de signaux d'origine mécanique (sensibilité aux contraintes mécaniques) [12]. La tunique musculaire lisse des voies aériennes demeure peu épaisse (une ou deux couches de fibres musculaires) et son tonus basal demeure essentiellement d'origine vagale (tonus parasympathique cholinergique), mais est aussi en partie sous le contrôle de la sécrétion épithéliale, notamment les leucotriènes (*cf.* Fig. 5.1) [13]. Le muscle lisse bronchique est abondamment pourvu de récepteurs aux médiateurs le relaxant ou le contractant, et il est soumis à l'influence directe des deux autres éléments du système nerveux autonome (*cf.* Fig. 5.1) : le système sympathique *via* sa composante humorale (sécrétion d'adrénaline par la médullosurrénale) stimulant les très nombreux récepteurs β_2-adrénergiques présents à la surface du muscle lisse (plus de 30 000), et le système non adrénergique non cholinergique excitateur (NANCe) ou inhibiteur (NANCi). Des stimuli chimiques (pH, CO_2, O_2, irritants) et physiques (étirement, pression) peuvent aussi influencer le tonus basal du muscle lisse bronchique [3]. Le muscle lisse bronchique possède également des récepteurs membranaires aux très nombreux médiateurs libérés par les cellules pro-inflammatoires localisées dans la paroi bronchique comme les mastocytes. Parmi ces médiateurs, on peut citer l'histamine qui agit spécifiquement sur le récepteur H_1 des cellules musculaires lisses bronchiques, les éicosanoïdes dérivés de l'oxydation de l'acide arachidonique (prostanoïdes de type PGD_2, PGE_2 ou thromboxane A_2, et leucotriènes de type LTC_4 ou LTD_4), la tryptase mastocytaire et certaines cytokines comme l'interleukine 1 (IL-1) et le *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α) [14]. Ces médiateurs, qu'ils soient contracturants ou relaxants, stimulent des récepteurs membranaires activant des voies de signalisation intracellulaires qui vont modifier le taux intracellulaire de Ca^{2+}. Généralement, la stimulation par un médiateur d'une voie de signalisation intracellulaire aboutit aussi à l'inhibition (antagonisme fonctionnel) de la voie de signalisation ayant l'effet contraire afin de limiter dans le temps et l'espace l'effet du médiateur (Fig. 5.2). Ainsi, l'antagonisme fonctionnel (ou désensibilisation hétérologue) est à la base du rationnel pharmacologique pour associer agonistes β_2-adrénergiques et anticholinergiques afin d'optimiser l'effet relaxant des β_2-adrénergiques dans les maladies inflammatoires obstructives des bronches comme l'asthme et la BPCO (Fig. 5.2) [6].

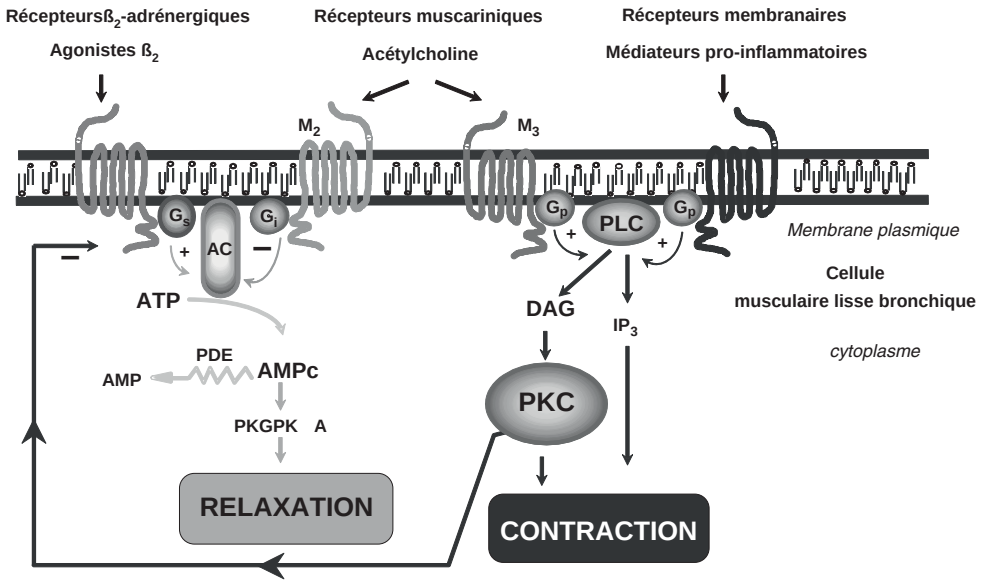


FIG. 5.2 Antagonisme fonctionnel des récepteurs β_2-adrénergiques par l'activation des récepteurs cholinergiques muscariniques ou des récepteurs aux médiateurs pro-inflammatoires présents à la surface du muscle lisse bronchique.

G : protéines G couplées aux récepteurs à 7 domaines transmembranaires ; AC : adénylate cyclase ; ATP : adénosine triphosphate ; AMPc : adénosine 3'–5' monophosphate cyclique ; PDE : phosphodiestérase ; PKA, PKC, PKG : protéines kinases A, C et G ; PLC : phospholipase C ; DAG : diacylglycérol ; IP_3 : inositol 1, 4, 5–triphosphate.

C'est l'élévation brutale de la concentration intracytosolique de Ca^{2+} qui va favoriser l'interaction entre les filaments d'actine et de myosine de la cellule musculaire lisse bronchique. L'élévation du Ca^{2+} intracytosolique peut être provoquée directement par influx de Ca^{2+} extracellulaire (couplage électromécanique) ou indirectement via des seconds messagers qui vont provoquer la libération du Ca^{2+} stocké dans les compartiments intracellulaires (couplage pharmacomécanique) [15]. Le couplage électromécanique est lié à l'activation de canaux ioniques membranaires lors d'une dépolarisation membranaire permettant une entrée de calcium dans la cellule (canaux calcique, potassique, cationique non spécifique et chlore). Le couplage électromécanique peut être inhibé par les antagonistes calciques de la classe des dihydropyridines (inhibition du canal de type L voltage-dépendant). Le couplage pharmacomécanique (interaction entre un médiateur et son récepteur) provoque l'activation d'une protéine G hétérotrimérique sous-membranaire qui va stimuler la cascade médiée par la phospholipase C (*cf.* Fig. 5.2). La phospholipase C induit la production d'inositol triphosphate à partir des phosphoinositides membranaires. L'inositol triphosphate active à son tour un récepteur canal calcique situé sur la membrane du réticulum sarcoplasmique, provoquant la libération des stocks de Ca^{2+} et l'augmentation de la concentration de Ca^{2+} intracytosolique responsable de la contraction musculaire lisse.

Les protéines appartenant au complexe contractile intracytosolique de la cellule musculaire lisse bronchique sont la myosine et l'actine. La myosine est un filament épais comportant deux chaînes lourdes et quatre chaînes légères. L'actine est un filament fin composé de petits polymères associés et enroulés autour d'un axe. La contraction dépend de la phosphorylation réversible de la myosine par la kinase des chaînes légères (MLCK) activée par le complexe calcium-calmoduline [15, 16]. La phosphorylation démasque les sites de liaisons de la myosine avec l'actine. La liaison actine-myosine est ensuite stabilisée et la myosine change de conformation : la tête de la myosine bascule et entraîne un mouvement relatif entre filament fin et épais. La fixation d'une molécule d'adénosine triphosphate (ATP) sur la tête de la myosine provoque la dissociation de la liaison actine-myosine. Enfin, l'hydrolyse de cet ATP modifie la conformation de la myosine qui revient à sa position initiale. La déphosphorylation (relaxation) est assurée par la phosphatase des chaînes légères de la myosine (MLCP). La sensibilisation de l'appareil contractile au Ca^{2+} est causée principalement par l'inhibition de la MLCP, alors que la désensibilisation est due à la phosphorylation de la MLCK. Ainsi, l'effet relaxant puissant des agonistes β_2-adrénergiques est médié par l'adénosine 3'-5' monophosphate cyclique (AMPc) et les protéines kinases A (PKA) et G (PKG) (*cf.* Fig. 5.2) qui provoquent trois niveaux de réponse : diminution du Ca^{2+} intracytosolique du muscle lisse bronchique, inhibition des interactions actine-myosine (inhibition de la MLCK et renforcement de la MLCP), ouverture des canaux

potassiques Ca^{2+}-dépendants de conductance élevée (hyperpolarisation de la membrane et diminution des flux entrants de Ca^{2+}).

Innervation des voies aériennes

L'innervation des voies aériennes provient du pneumogastrique (ou nerf vague) et des fibres sympathiques partant des cinq premiers ganglions thoraciques. Ces fibres forment des plexus nerveux au niveau des pédicules pulmonaires. Deux réseaux naissent de ces plexus : un réseau périartériel et un réseau péribronchique. Dans la paroi des bronches, les fibres du système nerveux autonome forment un réseau dense comparable à un treillis circonférentiel. L'innervation des voies aériennes joue un rôle capital dans la réactivité bronchique, la vasomotricité des vaisseaux bronchiques, la sécrétion épithéliale et glandulaire, le contrôle neurosensoriel du cycle respiratoire et de l'inflation pulmonaire, et est largement impliquée dans la physiopathologie des maladies respiratoires comme l'asthme et la BPCO [3, 17, 18]. L'impact de la ventilation mécanique sur ce système nerveux est mal connu. La principale composante du système nerveux autonome des voies aériennes est parasympathique : les fibres issues du nerf vague (X^e paire crânienne) font relais dans les ganglions parasympathiques situés à même la paroi bronchique (*cf.* Fig. 5.1) : les fibres post-ganglionnaires sont courtes, ce qui assure une réponse segmentaire et locale en cas de stimulation. Le neurotransmetteur du système parasympathique est l'acétylcholine (système cholinergique) à l'étage ganglionnaire et post-ganglionnaire. La densité des fibres parasympathiques décroît de la trachée aux bronchioles. Ces fibres innervent le muscle lisse bronchique, l'épithélium et les glandes séromuqueuses, mais pas les vaisseaux bronchiques. L'acétylcholine libérée par les fibres parasympathiques stimule les récepteurs muscariniques M_2 et M_3 du muscle lisse bronchique (*cf.* Fig. 5.2), M_1 et M_3 épithéliaux (augmentation du battement ciliaire, sécrétions de médiateurs), M_3 glandulaires (sécrétion de mucus) et M_2 présynaptiques (rétrocontrôle de la sécrétion d'acétylcholine). L'inflammation chronique des voies aériennes dans l'asthme (sécrétion de protéine majeure basique par les polynucléaires éosinophiles) provoque la perte de la fonction M_2 présynaptique et facilite ainsi la bronchoconstriction. Il existe une interaction entre le système parasympathique et le système sympathique (*cf.* Fig. 5.1) : chez l'asthmatique, les bêtabloquants provoquent un bronchospasme levé par l'administration d'un anticholinergique (atropine) [18]. Le système NANCe peut aussi stimuler le système parasympathique en libérant des neuromédiateurs comme la substance P qui provoque la dégranulation des polynucléaires éosinophiles (libération de protéine majeure basique et de facteurs de croissance neuronaux). Ces interactions expliquent la neuroplasticité et les mécanismes de neuro-inflammation des voies aériennes. Les nerfs sympathiques issus de la corne antérieure de la moelle épinière font relais dans les ganglions paravertébraux (en particulier le ganglion stellaire), puis forment un plexus avant de se mélanger avec les fibres vagales parasympathiques au niveau du hile du poumon. Les fibres sympathiques innervent les vaisseaux artériels bronchiques et les glandes séromuqueuses, mais pas le muscle lisse bronchique (*cf.* Fig. 5.1) [18]. L'innervation sympathique des bronches est peu dense. Cependant, la composante humorale (sécrétion médullo-surrénalienne d'adrénaline) du système sympathique relaxe le muscle lisse bronchique et la sécrétion de neurotransmetteur (neuropeptide Y) par les fibres sympathiques inhibe les fibres cholinergiques parasympathiques et la libération de neuropeptides par les fibres du système non adrénergique non cholinergique (NANC) [18]. À la différence de sa composante excitatrice (NANCe), l'innervation des voies aériennes par la composante inhibitrice du système NANC (NANCi) diminue de la trachée aux bronchioles. Les fibres du système NANCi sont d'origine non vagale et constituent le seul système neuronal bronchodilatateur [sécrétion de NO et de *vaso-intestinal peptide* (VIP)]. Dans les maladies inflammatoires des voies aériennes, le NO et le VIP sécrétés par le NANCi sont rapidement dégradés par les protéases et les dérivés radicalaires de l'oxygène, favorisant ainsi la bronchoconstriction [18]. Les fibres afférentes du système NANCe innervent richement la paroi bronchique et sont reliées aux récepteurs intra-épithéliaux sensibles aux stimuli chimiques (pH, O_2, CO_2, irritants) par des fibres C (sensibles à la capsaïcine) non myélinisées (*cf.* Fig. 5.1) transmettant l'information lentement. Les fibres afférentes NANCe suivent le contingent des fibres vagales et font relais dans le noyau du tractus solitaire avant de rejoindre le système nerveux central et les centres contrôlant la respiration. Le tonus cholinergique (ou réflexe cholinergique) à l'état basal est alimenté par les afférences de type C provoquées par la stimulation des récepteurs intra-épithéliaux qui déclenchent aussi l'excrétion locale par des fibres rétrogrades (réflexe d'axone) de neuromédiateurs appelés tachykinines (subtance P, neurokinine A) impliquées dans la neuro-inflammation (vasodilatation et exsudation des vaisseaux bronchiques, sécrétion de mucus, stimulation cholinergique et bronchoconstriction) (*cf.* Fig. 5.1) [3, 17, 18]. Le réflexe cholinergique est responsable de la toux et est diminué par la stimulation des mécanorécepteurs épithéliaux sensibles à l'étirement et reliés aux fibres myélinisées de type A transmettant l'information rapidement (80-120 m/sec) [19]. De nombreux irritants chimiques ou mécaniques stimulent la libération des tachykinines, notamment la fumée de cigarette. Les

opioïdes diminuent le relargage des tachykinines [20]. Plus récemment, le rôle des récepteurs au cannabis CB1 dans le contrôle neurologique du tonus musculaire lisse bronchique (bronchodilatation par inhibition de l'influx cholinergique) a été mis en évidence [21]. En plus des fibres C reliées aux chémorécepteurs, il existe dans l'épithélium bronchique deux types de mécanorécepteurs sensibles à l'étirement (inflation pulmonaire) des voies aériennes : les SAR (*slowly adaptating pulmonary stretch receptors*) et les RAR (*rapidly adaptating pulmonary stretch receptors*) (Fig. 5.3). Ces mécanorécepteurs ont une structure fractale (récursive) permettant aux unités sensitives des voies aériennes d'assurer une transduction mécano-électrique (génération de potentiels d'action) très fine des signaux mécaniques perçus [19]. Ainsi, la sensibilité des SAR est de 0,1 cm H_2O et permet la perception de contraintes mécaniques (pression, étirement) de faible amplitude (pression < 30 cm H_2O) [22]. Les contraintes mécaniques plus importantes (pression > 30 cm H_2O) activent davantage les fibres C [22]. Les SAR jouent un rôle clé dans le contrôle de la fréquence respiratoire et du volume courant. En effet, ces récepteurs déterminent la fin de l'inspiration chez le sujet sain, en particulier au cours du sommeil. Les SAR sont impliqués dans le réflexe de Hering-Breuer, caractérisé par une fin précoce de l'inspiration lorsque les poumons sont distendus au cours d'une inspiration profonde et par une prolongation de la pause expiratoire quand une insufflation prolongée est maintenue à la fin de l'inspiration [22]. Une inhibition de l'activité des SAR est provoquée par l'inhalation de CO_2 [23]. L'administration d'acétazolamide atténue ou bloque l'effet inhibiteur du CO_2 et pourrait ainsi moduler l'activité des SAR [24]. Les RAR sont également sensibles aux irritants et leur stimulation provoque une ventilation rapide et superficielle [3].

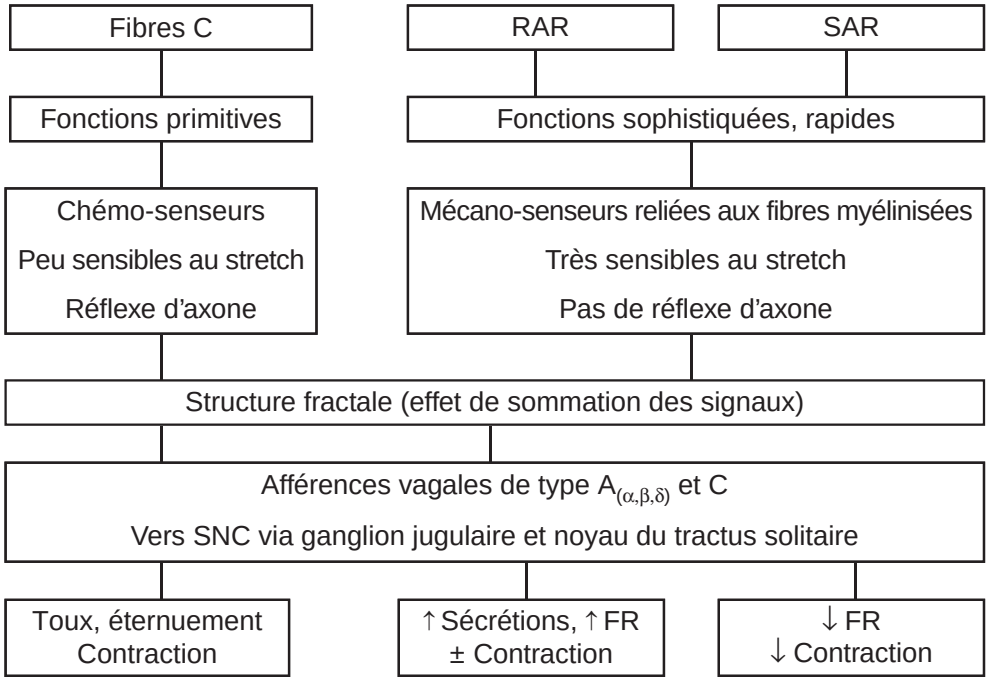


FIG. 5.3 Neurones sensitifs des voies aériennes.
Les signaux transmis par les *slowly adaptating pulmonary stretch receptors* (SAR) et les *rapidly adaptating pulmonary stretch receptors* (RAR) sont conduits par des fibres myélinisées rapides de type A (α : 120–80 m/s ; β : 80–30 m/s ; δ : 30–5 m/s).
FR : fréquence respiratoire ; SNC : système nerveux central.

Hyperréactivité bronchique

L'hyperréactivité bronchique (HRB) n'est pas induite uniquement par des changements au sein de la cellule musculaire lisse, car le micro-environnement du muscle lisse bronchique joue un rôle prépondérant dans la modulation de la bronchoconstriction (*cf.* Fig. 5.1) [25]. Parmi les éléments de ce micro-environnement, les IgE et la tryptase des mastocytes ont été incriminées du fait que les bronches des sujets porteurs de taux sériques élevés d'IgE étaient plus réactives que les bronches des sujets avec des taux faibles d'IgE et que les bronches de ces derniers devenaient plus réactives après incubation avec un sérum enrichi en IgE [26]. Par

ailleurs, la réponse contractile des bronches est potentialisée par l'addition de tryptase des mastocytes [27]. Ces travaux ont démontré que le muscle lisse bronchique peut développer une hyperréactivité spécifique (dépendante des IgE) après exposition à des facteurs exogènes. L'histamine et les leucotriènes excrétés par les mastocytes sont également impliqués dans la genèse de l'HRB spécifique. Les lymphocytes CD_4^+ de phénotype différencié Th2 et certaines de leurs cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) jouent un rôle important dans la constitution et le maintien de l'HRB [28]. L'IL-4 et l'IL-13 sont impliquées dans la stimulation des clones de lymphocytes B producteurs d'IgE par les lymphocytes Th2, alors que l'IL-5 est responsable du recrutement et de l'activation des éosinophiles. Le mastocyte facilite aussi le recrutement des éosinophiles [29]. Les lymphocytes Th1 sont capables de réduire l'HRB spécifique, en partie par la production d'interféron γ (IFN-γ) dans des modèles animaux d'asthme. Chez l'homme, la persistance de l'asthme est liée à l'incapacité des lymphocytes Th1 à produire de l'IFN-γ, d'une part, et à une surexpression des cytokines de profil Th2, d'autre part, alors que l'association d'un profil normal d'expression Th1 avec une surexpression du profil Th2 conduit à l'atopie sans HRB [30]. Ces éléments indiquent que l'absence de régulation de la réponse inflammatoire à un stimulus spécifique par l'IFN-γ est un déterminant de l'HRB. Dans la BPCO, l'hyperproduction d'IFN-γ par les lymphocytes T CD8 + pourrait, *a contrario*, favoriser l'issue d'une HRB non spécifique par le biais d'une production accrue de protéases (métalloprotéase-12 et cathepsine) et d'un déséquilibre de la balance protéases/antiprotéases [31]. L'HRB, dans l'asthme et la BPCO, est liée à une augmentation de la masse des cellules musculaires lisses, de leur vitesse de prolifération et à une augmentation de l'épaisseur de la paroi bronchique [32]. Ces modifications de phénotypes des cellules musculaires lisses semblent sous la dépendance de certains constituants de la matrice extracellulaire, comme les protéoglycanes sécrétés par les fibroblastes [33]. Par ailleurs, l'activation continue de la MLCK du muscle lisse bronchique par des voies de signalisation indépendantes du Ca^{2+} (MAPK, ERK, PKC, caldesmone, calponine) contribue probablement à la genèse de l'HRB. Il a été montré chez l'asthmatique que les bronchoconstrictions répétées provoquent un stress épithélial modifiant la sécrétion de médiateurs et de facteurs de croissance épithéliaux aboutissant à un changement structural de la paroi bronchique et à l'hypertrophie du muscle lisse [34]. En effet, l'épithélium régule de façon étroite la prolifération du muscle lisse sous-jacent *via* des facteurs de croissance comme l'*epidermal growth factor* (EGF), le *platelet-derived growth factor* (PDGF), le *transforming growth factor beta* (TGF-β), l'endothéline et la protéine Ki67 [34]. Les cellules épithéliales interviennent également dans la régulation de la contractilité du muscle lisse (*cf.* paragraphe « Épithélium bronchique »). Tout facteur provoquant une atteinte, même partielle, de la surface épithéliale (infection, inflammation) peut induire une rupture de l'équilibre subtil du tonus du muscle lisse bronchique entretenu par les cellules épithéliales, ou conduire à la perte de l'effet de barrière dévolu à l'épithélium et exposer le muscle lisse aux contracturants présents dans les voies aériennes. Enfin, le rôle du système NANC dans la genèse de l'HRB chez l'homme est discuté, même s'il a été démontré chez le rongeur que la neuro-inflammation médiée par les tachykinines modifie la structure de l'épithélium et la contraction musculaire lisse [17, 18]. Cependant, au cours de l'inflammation, le VIP et le NO, deux médiateurs bronchodilatateurs libérés par le système NANCi, sont dégradés par les enzymes protéolytiques des mastocytes et les radicaux libres produits par les éosinophiles [18]. Le récepteur NK_2 de la neurokinine A est surexprimé dans l'asthme et la BPCO [35]. L'inflammation semble également pouvoir modifier l'expression phénotypique du système NANCe, notamment la densité des fibres nerveuses et la synthèse de substance P, ce qui a conduit au concept de plasticité neuronale dépendante de l'inflammation [36]. Enfin, les phénomènes de toux chronique ou d'exacerbation d'un asthme associés à un reflux gastro-œsophagien acide sont provoqués par la stimulation indirecte (*via* le nerf vague et la transmission cholinergique) de l'activité tachykininergique des fibres sensitives bronchiques [37].

Résistance des voies aériennes

Le nombre de Reynolds (*Re*) caractérise les forces qui s'opposent à l'écoulement d'un fluide (l'air) dans un conduit donné (les voies aériennes). *Re* est le rapport entre les forces d'inertie du fluide s'opposant à la pression qui tend à mouvoir ce fluide et les forces de viscosité du fluide :

$$\mathrm{Re} = (\mathrm{V} \times \mathrm{D} \times \mathrm{d}) / \eta$$

où *V* représente la vitesse linéaire moyenne du fluide, *D* le diamètre du conduit d'écoulement, *d* la densité du fluide, et *η* la viscosité du fluide.

Plus la vitesse d'écoulement du fluide est grande, plus sa densité est importante, plus sa viscosité est minimale et plus *R*e sera grand. Si *R*e est supérieur ou égal à 2 000, le régime d'écoulement devient turbulent (les lignes de flux s'écartent de la paroi avec formation de tourbillons). La résistance à l'écoulement du fluide et le travail nécessaire pour générer une pression et un débit donnés augmentent. *A contrario*, si *R*e est inférieur à 2 000, l'écoulement du fluide devient laminaire (les lignes de direction du flux sont parallèles aux parois) et les résistances à l'écoulement de ce fluide diminuent. Dans l'arbre bronchique, l'écoulement gazeux a tendance à être laminaire dans les petites voies aériennes car la vitesse et les débits y sont diminués. L'écoulement est plus turbulent dans les voies aériennes proximales. *R*e est estimé entre 2 100 et 2 500 dans la trachée et les bronches principales [38, 39]. Même dans des conditions de bas débit, le régime d'écoulement a tendance à être turbulent dans la trachée et les voies aériennes supérieures. Ce phénomène est dû en partie aux irrégularités de surface de la trachée (anneaux cartilagineux) et au passage de la filière laryngée. La résistance à l'air dans les voies aériennes est inversement proportionnelle à la surface totale de section [3]. Les voies aériennes supérieures et centrales (fosses nasales, trachée et bronches principales) sont responsables d'environ 90 % des résistances totales à l'écoulement de l'air car leur surface totale de section est faible (2 à 3 cm^2 pour la trachée et les bronches souches contre 1 500 cm^2 pour les voies aériennes périphériques), ce qui explique l'impact sur le travail respiratoire des corps étrangers ou des tumeurs comprimant ou obstruant les grosses voies aériennes. La résistance R au passage d'un débit gazeux Q dans les voies aériennes est égale au rapport entre la perte de charge ΔP (différence de pression entre la plus haute et la plus basse pression à l'intérieur des bronches) et le débit Q :

$$R = \Delta P / Q$$

La perte de charge ΔP est le gradient de pression à générer par le travail des muscles respiratoires pour déplacer un volume donné de gaz et peut s'établir comme (équation de Röhrer) :

$$\Delta P = K_1 \left(\text{Débit laminaire}\right) + K_2 \left(\text{Débit turbulent}\right)^2 [38]$$

K_1 dépend de la viscosité (loi de Poiseuille) et K_2 dépend de la densité du gaz inhalé. Dans les régimes de débit laminaire, le gradient de pression généré par le déplacement d'un volume donné de gaz est indépendant de la densité de ce gaz, mais proportionnel au débit de ce gaz. Dans les régimes de débit turbulent, le gradient de pression généré par le déplacement d'un volume de gaz est proportionnel à la densité de ce gaz. Dans les zones de régime turbulent, l'inhalation d'un gaz moins dense que l'air comme le mélange hélium-oxygène (Héliox) diminue la perte de charge ΔP et la résistance à l'écoulement (diminution de K_2) [38, 39]. En revanche, dans les zones de régime laminaire, la résistance à l'écoulement est déterminée par la loi de Poiseuille :

$$R = \left(8 \times l \times \eta\right) / \left(\pi \times r^4\right)$$

où *l* représente la longueur du conduit d'écoulement, η la viscosité du fluide, et *r* le rayon de section du conduit d'écoulement.

L'Héliox possède une viscosité plus grande que l'air et augmente, dans les régimes laminaires, la résistance à l'écoulement pour un débit donné. L'Héliox présente théoriquement un intérêt pour diminuer la perte de charge ΔP et les résistances respiratoires dans les conditions d'écoulement turbulent [38, 39]. Cependant, la perte de charge ΔP demeure moins importante dans des conditions d'écoulement laminaire que dans les régimes turbulents pour un débit donné (équation de Röhrer). Les résistances et le travail

respiratoires dépendent en partie de ΔP. La diminution de ΔP implique donc une réduction des résistances à l'écoulement d'un gaz et du travail nécessaire pour générer un débit donné dans les voies aériennes. La réduction du travail résistif des muscles respiratoires a pour conséquences d'abaisser la consommation en oxygène de ces muscles et le coût en oxygène de la respiration.

Mécanotransduction induite par la ventilation mécanique

Chez le sujet sain, les mouvements d'air au cours de la respiration provoquent des variations de pression dans les voies aériennes de l'ordre de 5 cm H_2O pour la capacité résiduelle fonctionnelle et 25 cm H_2O pour la capacité pulmonaire totale [40]. En cas d'inflation pulmonaire, les forces mécaniques générées sur les structures bronchiques sont perçues par les cellules épithéliales, les mécano-senseurs et les fibres nerveuses de type C (*cf.* Fig. 5.3). L'inflation excessive des voies aériennes (grand volume courant) stimule l'activation de gènes codant pour des médiateurs pro-inflammatoires sécrétés par les cellules des voies aériennes [41]. Bien documenté au niveau de l'étage alvéolaire, l'effet délétère de la ventilation mécanique à hauts volumes est moins bien connu à l'étage bronchique chez l'homme. Les contraintes mécaniques (pression, étirement) exercées sur la matrice extracellulaire des bronches sont transmises au cytosquelette des cellules par l'intermédiaire d'un complexe protéique associé aux intégrines transmembranaires qui permet la transduction de la contrainte mécanique en signaux intracellulaires. La mécanotransduction déclenchée par la stimulation des intégrines active de nombreuses voies de signalisation intracellulaires (protéines kinases, Rho-kinases, eicosanoïdes, NO synthase, dérivés de l'oxygène, cytokines pro-inflammatoires, canaux membranaires sensibles au stretch, protéines Wnt), responsables en particulier du déclenchement et de l'entretien d'une hyperréactivité bronchique lorsque la pression exercée sur les structures bronchiques dépasse 30 cm H_2O [42]. Les plis de la paroi bronchique et son élasticité augmentent les possibilités de répartition des forces mécaniques au niveau de l'épithélium. Cependant, il a été montré que la muqueuse bronchique se déplisse pour des pressions de l'ordre de 10 cm H_2O et qu'au-delà de cette limite, la muqueuse subissait déjà des contraintes d'étirement [40]. La répétition des contraintes mécaniques au cours des cycles respiratoires imposés modifie aussi les propriétés mécaniques du muscle lisse bronchique en perturbant l'équilibre des liaisons actine-myosine (réponse myogénique à l'étirement) [43]. Une élongation cyclique de l'épithélium broncho-alvéolaire provoque une acidification du milieu extracellulaire favorisant la croissance bactérienne et l'entretien des lésions épithéliales [44]. Les conséquences cliniques de ces phénomènes au cours de la ventilation en pression positive demeurent inconnues.

Poumon périphérique

Le poumon périphérique comprend une zone de transition et une zone de diffusion (échanges gazeux). La zone de transition inclut les bronchioles respiratoires de la 17^{e} à la 19^{e} génération de division puis les canaux alvéolaires de la 20^{e} à la 22^{e} génération de division. Dans cette zone, la propagation des gaz respiratoires s'effectue à la fois par convection et par diffusion. La zone de diffusion est constituée uniquement par les alvéoles pulmonaires ou 23^{e} génération de division. La propagation des gaz respiratoires à ce niveau s'effectue par simple diffusion brownienne. L'air contenu dans les alvéoles n'est donc théoriquement pas renouvelé à chaque cycle respiratoire. En fait, l'air est partiellement renouvelé car le volume des alvéoles varie au cours du cycle respiratoire.

Bronchiole respiratoire et alvéole

Les bronchioles terminales se divisent en bronchioles respiratoires qui se divisent elles-mêmes en canaux alvéolaires. La paroi des canaux alvéolaires contient quelques cellules musculaires lisses et est interrompue par la présence des alvéoles. L'atrium est l'extrémité d'un canal alvéolaire au niveau de laquelle s'abouchent 2 à 3 sacs alvéolaires. Le sac alvéolaire est une zone dilatée sur laquelle s'ouvrent de nombreuses alvéoles juxtaposées. La zone d'échange débute au-delà des bronchioles terminales et est constituée essentiellement par les alvéoles pulmonaires. Il existe des communications interalvéolaires : les pores de Kohn (10 à 15 µm de diamètre) faisant communiquer deux alvéoles contiguës, les canaux de Lambert (20 à 30 µm de diamètre) reliant une alvéole à un conduit mitoyen, et les canaux interbronchiolaires ou canaux de Martin, permettant une ventilation collatérale dans un même lobule. La possibilité d'une ventilation collatérale préserve partiellement la fonction des alvéoles desservies par un conduit obstrué, mais facilite la dissémination des processus infectieux ou cancéreux au sein d'un même lobule. Environ 300 millions d'alvéoles (250 µm de diamètre en moyenne) participent aux échanges gazeux chez le sujet sain. La surface alvéolaire totale du poumon représente 140 m^2 [45]. En dehors de la paroi, trois éléments sont contenus dans le sac alvéolaire :

les cellules mobiles, le surfactant et l'air. Les macrophages alvéolaires se déplacent sur la surface alvéolaire et représentent le plus fort contingent des cellules mobiles alvéolaires (2 % de toutes les cellules pulmonaires). Ils sont l'ultime ligne de défense de l'épithélium alvéolaire. Ils participent à la fois à la défense non spécifique par leur capacité de phagocytose, notamment des particules, et à la défense spécifique par leur capacité à stimuler une réponse immune en tant que cellules présentatrices de l'antigène. Des cellules dendritiques présentes dans la paroi alvéolaire jouent également le rôle de cellules présentatrices de l'antigène [45]. Les lymphocytes (essentiellement des lymphocytes T) et les polynucléaires neutrophiles sont peu abondants dans les alvéoles chez le sujet sain. Le surfactant alvéolaire est une substance complexe protéolipidique dont les constituants sont sécrétés par les pneumocytes de type II et les cellules de Clara. Les protéines et lipides se concentrent dans des granules de sécrétion des pneumocytes de type II où ils forment des corps lamellaires. La composante protéique du surfactant est un mélange de protéines sériques et de protéines spécifiques (apoprotéines). Il existe des apoprotéines SP-A, SP-B (hydrophiles, constituant la couche profonde du film endo-alvéolaire qui est une forme de stockage du surfactant), SP-C et SP-D (transfert des lipides vers la couche superficielle du film endo-alvéolaire). Constituant 85 % du surfactant, les lipides (principalement la 1,2-dipalmitoylphosphatidylcholine) sont des agents tensioactifs qui permettent de maintenir la pression de distension alvéolaire constante en modulant la tension superficielle dans l'alvéole selon la loi de Laplace :

$$P = (2 \times T) / r$$

où P est la pression de distension de l'alvéole, T la tension superficielle et r le rayon de l'alvéole.

La fonction principale du surfactant alvéolaire est de stabiliser la conformation des alvéoles, ce qui permet la coexistence d'alvéoles de tailles différentes et d'éviter le collapsus alvéolaire sous la contrainte de la pression transmurale (différence des pressions de part et d'autre de la paroi alvéolaire, soit la différence entre la pression intra-alvéolaire et la pression pleurale). Par sa nature lipidique hydrophobe, le surfactant exerce un effet anti-œdémateux dans l'espace alvéolaire et contient les liquides interstitiels dans l'espace septal. Enfin, le surfactant (apoprotéines SP-A et SP-D) est un auxiliaire des lymphocytes et macrophages alvéolaires par sa capacité à piéger les agents pathogènes (virus, bactéries, champignons, particules).

Épithélium alvéolaire

La paroi alvéolaire est formée par un épithélium simple pavimenteux reposant sur l'interstitium interalvéolaire ou espace septal. Cette paroi mesure 6 à 10 µm d'épaisseur. L'épithélium alvéolaire est constitué par deux types cellulaires : les pneumocytes de type I et II. Les pneumocytes de type I, qui sont de larges cellules pavimenteuses mesurant 40-50 µm, représentent environ 35 % des cellules alvéolaires, mais leur surface occupe 93 % de la surface alvéolaire totale [45]. Les fonctions principales des pneumocytes de type I sont les échanges gazeux par diffusion passive et les transports d'eau contrôlés par des protéines membranaires imperméables aux ions (aquaporines). L'épaisseur des pneumocytes de type I est par endroit très réduite (0,1-0,2 µm), ce qui facilite les échanges gazeux. Ces cellules sont très différenciées et incapables de divisions mitotiques. Les pneumocytes de type II sont des cellules cubiques mesurant 10-15 µm et occupant une portion réduite de la surface alvéolaire totale, bien qu'elles soient les cellules les plus nombreuses (65 %) de l'épithélium alvéolaire [45]. Les pneumocytes de type II sont principalement localisés aux angles des alvéoles. L'organite spécifique de cette cellule est le corps lamellaire qui correspond au granule de sécrétion du surfactant alvéolaire. Les pneumocytes de type II sécrètent également l'antiprotéase α_1-antitrypsine et des cytokines, notamment l'IL-1β, l'IL-8, et le TNF-α. Elles jouent également un rôle dans la régénération et l'homéostasie alvéolaire en faisant fonction de cellule progénitrice des pneumocytes de type I, en régulant le passage des ions et de l'eau à travers des canaux membranaires (dont l'aquaporine 3), et en métabolisant les xénobiotiques.

Endothélium alvéolaire et pulmonaire

L'endothélium alvéolaire est constitué par les cellules endothéliales des capillaires alvéolaires et occupe une surface totale d'environ 130 m^2. L'endothélium est une structure dynamique qui joue un rôle clé dans les échanges gazeux pulmonaires avec l'alvéole et dans la régulation des mouvements de fluides entre les compartiments sanguin et interstitiel. En effet, des jonctions cellulaires lâches lui assurent une plus

grande perméabilité aux fluides et aux protéines que l'épithélium alvéolaire. L'endothélium alvéolaire assure des fonctions immunologiques et métaboliques. Il joue également le rôle de filtre avant le passage du sang oxygéné dans la circulation artérielle systémique. L'endothélium est un élément de la barrière alvéolocapillaire où s'effectuent les échanges gazeux par diffusion passive entre le sang capillaire et l'air alvéolaire. Les sections les plus fines de la barrière alvéolocapillaire sont formées par les voiles cytoplasmiques des pneumocytes de type I, la zone correspondant à la fusion des lames basales épithéliale et vasculaire, et la cellule endothéliale [45]. C'est dans ces sections que s'effectuent les échanges gazeux. La surface réelle d'échange correspondant à ces sections de la barrière alvéolocapillaire ne représente que 10 à 30 % de la surface alvéolaire totale. L'efficacité de l'hématose dépend donc de la surface fonctionnelle effective d'échange bien moins étendue que la surface anatomique alvéolaire, mais aussi de l'épaisseur de la barrière alvéolocapillaire et du temps d'échange qui correspond au temps de transit des hématies dans les capillaires péri-alvéolaires (environ 1 seconde). Le temps d'échange est supérieur au temps d'équilibration (temps nécessaire pour saturer l'hémoglobine en O_2 : 0,25 seconde). La structure histologique des sections plus épaisses de la barrière alvéolocapillaire est constituée par l'épithélium alvéolaire, la membrane basale épithéliale, l'interstitium alvéolaire, la membrane basale capillaire et l'endothélium capillaire [7]. Les mouvements actifs d'eau (notamment par la présence de l'aquaporine 1) et d'ions s'effectuent au niveau des sections plus épaisses de la barrière alvéolocapillaire.

Le passage des liquides au travers de la membrane alvéolocapillaire est régi par la loi de Starling :

$$J = K_f \times (\text{Pression hydrostatique capillaire} - \text{Pression hydrostatique interstitielle}) - \sigma \times (\text{Pression oncotique capillaire} - \text{Pression oncotique interstitielle})$$

où J est le flux entrant vers l'alvéole à travers la membrane, K_f la conductivité hydraulique (perméabilité) de la membrane, et σ le coefficient de réflexion qui dépend de la membrane et de la molécule (Fig. 5.4).

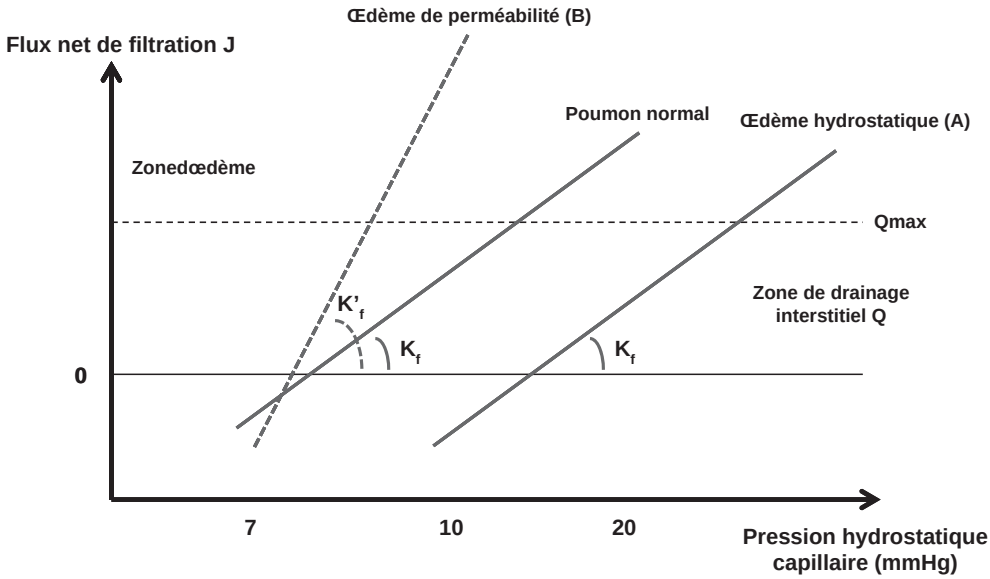


FIG. 5.4 Représentation graphique de l'équation de Starling par une droite dont la pente serait la conductivité hydraulique K_f (perméabilité) pour l'eau de la barrière transendothéliale (diagramme de Drake).

Les deux mécanismes augmentant le flux net de filtration J à travers la barrière transendothéliale sont (A) l'augmentation de la pression hydrostatique capillaire, (B) l'augmentation de la perméabilité capillaire (K_f). L'œdème interstitiel survient lorsque les capacités du drainage interstitiel (Q) sont dépassées (au-delà de Qmax).

L'œdème pulmonaire peut être alvéolaire, avec passage directement de liquide depuis le capillaire pulmonaire dans l'alvéole (dans les zones les plus fines de la membrane alvéolocapillaire), et/ou interstitiel (dans les zones les plus épaisses). L'œdème peut être hémodynamique (hydrostatique) ou bien lié à une

augmentation de la perméabilité (*cf.* Fig. 5.4). En cas d'œdème hémodynamique, la pression hydrostatique augmente par augmentation de la pression capillaire. En cas d'œdème lésionnel (inflammatoire), les modifications des propriétés de membrane de la barrière transendothéliale (augmentation de K_f et/ou σ) provoquent l'augmentation de la perméabilité, indépendamment du niveau de pression hydrostatique capillaire (*cf.* Fig. 5.4).

Les aquaporines sont des protéines transmembranaires qui facilitent le transport de l'eau à travers la bicouche lipidique des membranes cellulaires, autrement que par mécanisme de diffusion, grâce à leur pore de conduction qui constitue un « canal » à eau. À la naissance, ces aquaporines participent à la résorption du liquide pulmonaire alvéolaire. Dans le poumon adulte, il existe physiologiquement des flux bidirectionnels à travers la paroi alvéolaire, afin de maintenir une humidification optimale pour les transferts de CO_2 et d'O_2 alvéolaires et favoriser la défense contre les infections et les agressions mécaniques. Les aquaporines participent à la résorption de l'œdème alvéolaire et elles pourraient être impliquées dans les anomalies de résorption au cours de la détresse respiratoire du nouveau-né ou du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte. Des études chez l'animal montrent que les corticoïdes induisent l'expression de l'aquaporine 1. Cependant, le rôle des aquaporines dans la résorption de l'œdème alvéolaire est probablement mineur, car la délétion des gènes codant pour les aquaporines 5 et 1 n'a que peu d'impact sur la clairance du liquide alvéolaire dans les études animales [46].

L'anti-agrégation plaquettaire et la fluidité sanguine au niveau capillaire sont régulées par la cellule endothéliale alvéolaire. En effet, l'agrégation plaquettaire est inhibée par la sécrétion endothéliale de prostacycline (PGI_2), de NO, de facteur von Willebrandt et la déphosphorylation de l'adénosine diphosphate en adénosine monophosphate. Plus généralement, l'endothélium pulmonaire normal a une activité anticoagulante (par le biais de la thrombomoduline et des récepteurs à l'antithrombine III et à la thrombine) qui prime sur l'activité procoagulante (médiée principalement par la thromboplastine). L'endothélium pulmonaire régule également la fibrinolyse en produisant à la fois des activateurs et des inhibiteurs du plasminogène. L'endothélium produit des composés vasoactifs qui modulent le tonus vasculaire pulmonaire (action paracrine) et systémique (action endocrine), notamment le NO *via* la NO synthase endothéliale. Le NO d'origine endothéliale provoque une vasodilatation des cellules musculaires lisses artérielles pulmonaires, inhibe l'agrégation plaquettaire, l'adhésion leucocytaire et la prolifération cellulaire. Le NO sécrété par les cellules endothéliales produit aussi des effets pro- ou anti-oxydatifs selon la présence ou non de radicaux libres de l'oxygène. L'endothélium pulmonaire sécrète de l'endothéline qui stimule les récepteurs ETA provoquant une contraction du muscle lisse vasculaire, alors que les récepteurs ETA ont plutôt une fonction relaxante au niveau de la paroi bronchique (*cf.* paragraphe « Épithélium bronchique »). Les cellules endothéliales sont ainsi impliquées dans la vasoconstriction hypoxique qui permet d'améliorer les adéquations ventilation/perfusion du poumon. L'endothélium pulmonaire assure le catabolisme de médiateurs circulants comme les prostaglandines, la noradrénaline et la sérotonine (95 % de la sérotonine plasmatique est ainsi inactivée au niveau du poumon). Par ailleurs, les cellules endothéliales expriment à leur surface une glycoprotéine membranaire endoluminale (enzyme de conversion de l'angiotensine) qui dégrade la bradykinine circulante. Enfin, l'endothélium pulmonaire sécrète des cytokines, notamment des chémokines (IL-8, CCL20, CCL4), des molécules d'adhésion et des facteurs de croissance, et participe à la réaction immune (liaison des complexes immuns et interactions avec les agents pathogènes) [47].

Interstitium alvéolaire

L'interstitium alvéolaire est un tissu conjonctif lâche, élastique, très richement vascularisé. La matrice extracellulaire interstitielle est composée de fibres élastiques (élastine associée à diverses microfibrilles) et de collagène de type I et III. L'élastine n'est dégradée que par les élastases qui sont physiologiquement inhibées par l'α_1-antitrypsine. Le collagène de type I a une fonction essentiellement structurale. Le collagène de type III forme des structures moins rigides que le collagène de type I et facilite la déformabilité du parenchyme pulmonaire. Les cellules interstitielles sont des fibroblastes et des myofibroblastes, des péricytes autour des capillaires et de rares cellules pro-inflammatoires (lymphocytes, mastocytes, polynucléaires essentiellement non résidents, monocytes/macrophages) chez le sujet sain [45].

Réseau capillaire pulmonaire

Le réseau capillaire pulmonaire est la zone fonctionnelle de la circulation pulmonaire où s'effectue l'hématose [7]. Le réseau capillaire est un composant majeur de l'interstitium : en volume, les capillaires représentent 50 % de l'espace septal et ont une fonction structurale car ils stabilisent les parois interalvéolaires. Dans la paroi septale, les capillaires ont un trajet très flexueux, saillant alternativement dans l'une ou l'autre des alvéoles mitoyennes. Cette disposition permet d'augmenter le temps de séjour des

hématies dans la zone fonctionnelle. D'autre part, du fait du petit calibre des capillaires, les hématies vont circuler une par une en file indienne, ce qui permet également d'optimiser l'hématose. Les capillaires intra-alvéolaires subissent la pression alvéolaire et se collabent lorsque les alvéoles sont distendues. En revanche, les capillaires situés à l'intersection des cloisons alvéolaires sont maintenus ouverts par la traction autour d'eux des cloisons alvéolaires sur l'interstitium.

Plèvre et circulation lymphatique

La plèvre est une séreuse, constituée de deux feuillets séparés par un espace virtuel dans lequel le liquide pleural (moins de 0,2 mL/kg) facilite le glissement entre les deux feuillets. Histologiquement, la plèvre est constituée par le mésothélium qui est un épithélium pavimenteux à cubique bordant la cavité pleurale [7]. Le mésothélium repose sur une lame basale qui le sépare du tissu conjonctif sous-mésothélial. Le liquide pleural héberge des cellules immunitaires, des lymphocytes et des macrophages. Ce liquide provient de la filtration à travers l'endothélium des microvaisseaux proches de la surface pleurale et des mouvements d'eau à travers les cellules mésothéliales, notamment *via* l'aquaporine 1. La résorption du liquide pleural se fait par le drainage lymphatique. La plèvre pariétale comporte des pores (pores de Wang) permettant à la cavité pleurale de communiquer avec les lymphatiques. La pression pleurale est négative (− 2 à − 5 cm H_2O) en fin d'expiration. La circulation lymphatique est organisée en deux réseaux : le réseau superficiel sous-pleural et le réseau profond qui comprend les vaisseaux lymphatiques péribronchovasculaires et des septa interlobulaires. Il n'y a pas de vaisseaux lymphatiques dans les parois alvéolaires, les premiers capillaires lymphatiques naissant au niveau des bronchioles respiratoires. En cas d'œdème interstitiel, la résorption est donc lente, compte tenu de l'absence de lymphatiques au niveau alvéolaire. Les réseaux lymphatiques superficiel et profond confluent au niveau du hile du poumon où ils se drainent dans les ganglions médiastinaux.

Vascularisation pulmonaire

Il existe deux types de vascularisation pulmonaire : un système pulmonaire fonctionnel à basse pression chargé d'assurer l'hématose et un système bronchique nutritionnel à haute pression. La circulation pulmonaire fonctionnelle est une circulation à haut débit, basse pression et faible résistance. Elle est disposée en série avec la circulation générale. La pression artérielle pulmonaire est 5 à 6 fois plus faible que la pression artérielle systémique. Le réseau vasculaire artériel pulmonaire est dilatable, du fait de la faiblesse structurelle de sa paroi, ce qui lui permet d'absorber une augmentation du débit sanguin cardiaque sans élévation notable de la pression artérielle pulmonaire. De plus, cette propriété permet de protéger la barrière alvéolocapillaire, constituée de capillaires aux parois très fragiles et incapables de résister à de fortes pressions. La perfusion est plus importante dans les bases des poumons. Dans chaque unité fonctionnelle du poumon sain, il existe une adéquation des rapports entre la ventilation et la perfusion. Dans certaines situations pathologiques, des inhomogénéités des rapports entre ventilation et perfusion apparaissent, pouvant causer un shunt (zones perfusées mais non ventilées) ou un espace mort (zones ventilées mais non perfusées) (Fig. 5.5) [7]. Les artères pulmonaires droite et gauche pénètrent dans le parenchyme pulmonaire en suivant les bronches lobaires et se divisent avec elles, jusqu'aux bronchioles respiratoires et la paroi alvéolaire. Les grosses artères pulmonaires sont de type élastique et leur paroi comprend un endothélium, une limitante élastique interne et une lame musculo-élastique dans la média. Ces vaisseaux deviennent des artères musculaires au niveau des bronchioles et leur structure à ce niveau comprend une musculeuse circulaire comprise entre deux limitantes élastiques interne et externe. Puis les artères musculaires donnent naissance aux artérioles (moins de 100 µ de diamètre). Ces vaisseaux intra-acineux ne sont plus couplés aux bronchioles et ont une structure histologique simple comportant un endothélium et une limitante élastique. La paroi musculaire s'affine puis disparaît au niveau des canaux alvéolaires. Les artérioles donnent naissance au réseau capillaire qui circule entre les alvéoles. Le drainage du sang oxygéné se fait dans les veinules de même structure que les artérioles. Les veinules se collectent en veines pulmonaires dans les cloisons septales interlobulaires. Les veines pulmonaires ont une paroi composée d'un endothélium, d'une basale vasculaire, d'une musculeuse irrégulière et de fibres élastiques, sans limitante bien individualisée. Il n'y a pas de valves dans les veines pulmonaires. Il existe également un contingent d'artères et de veines surnuméraires qui cheminent seules, en dehors du trajet des bronches, et qui représente environ 25 % du lit vasculaire hilaire et 40 % du lit vasculaire périphérique.

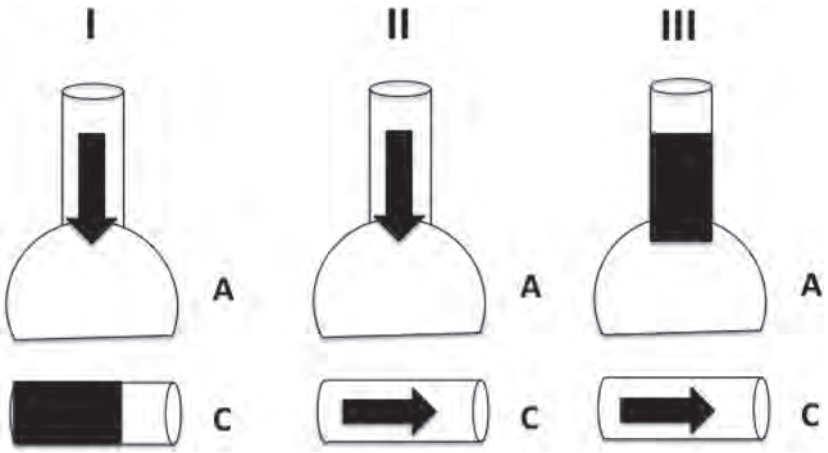


FIG. 5.5 Inégalité des rapports entre la ventilation et la perfusion au niveau d'une unité fonctionnelle respiratoire.

A : alvéole ; C : capillaire pulmonaire ; I : espace mort ; II : rapport normal ; III : shunt.

La circulation bronchique est une circulation nutritive, systémique et soumise à une pression artérielle élevée. Les artères bronchiques varient en nombre et en origine. Elles naissent de l'aorte thoracique descendante à gauche, et des artères intercostales, sous-clavières ou mammaires à droite. Les artères bronchiques suivent les bronches jusqu'aux bronchioles respiratoires, puis donnent un réseau capillaire qui s'anastomose avec le réseau des capillaires pulmonaires. La paroi des artères bronchiques est plus épaisse que celle des artères pulmonaires homologues, notamment la média musculeuse, et comporte une limitante élastique interne. Le réseau capillaire bronchique se draine dans les veines bronchiques qui possèdent des valves et qui se drainent dans les veines pulmonaires et l'oreillette gauche. Le sang veineux provenant de la plèvre et des bronches lobaires et segmentaires est drainé par un réseau veineux satellite qui se déverse dans la veine azygos et la veine cave supérieure. Il existe des shunts entre les circulations pulmonaire et bronchique qui demeurent physiologiquement négligeables en condition normale chez le sujet sain [7].

Références

[1] Murray J.F. The structure and function of the lung. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14:391–396.
[2] Riquet M. Anatomie. *EMC – Pneumologie.* 2012;9:1–11.
[3] Degano B. Physiologie respiratoire. *EMC – Pneumologie.* 2013;10:1–15.
[4] Brand-Saberi B.E., Schäfer T. Trachea : anatomy and physiology. *Thorac Surg Clin.* 2014;24:1–5.
[5] De Souza Carvalho C., Daum N., Lehr C.M. Carrier interactions with the biological carriers of the lung: advanced in vitro models and challenges for pulmonary drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;75:129–140.
[6] Para T., Penn R.B. Crosstalk between beta2-adrenoceptor and muscarinic acetylcholine receptors in the airways. *Curr Opin Pharmacol.* 2014;16:72–81.
[7] Fraser R.G., Paré J.P., Paré P.D., et al. *Anatomy of the airways. Diagnosis of diseases of the chest.* In: Philadelphia: WB Sauders Company; 1991:3–16.
[8] Spina D. Epithelium smooth muscle regulation and interactions. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:S141–S145.
[9] Faisy C., Naline E., Diehl J.L., et al. Rôle de l'endothéline dans la physiologie et la physiopathologie des voies aériennes respiratoires. *Rev Mal Respir.* 2002;19:341–355.
[10] Faisy C., Pinto F.M., Blouquit-Laye S., et al. β_2-agonist modulates epithelial gene expression involved in the T- and B-cell chemotaxis and induces airway sensitization in human isolated bronchi. *Pharmacol Res.* 2010;61:121–128.
[11] Hackett N.R., Shaykhiev R., Walters M.S., et al. The human airway epithelial basal cell transcriptome. *Plos One.* 2011;6: e18378.
[12] Zhang W., Gunst S.J. Interactions of airway smooth muscle cells with their tissue matrix: implications for contraction. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:32–39.

[13] Schmidt D., Rabe K.F. The role of leukotrienes in the regulation of tone and responsiveness in isolated human airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:S62–S67.
[14] Berger P., Marthan R., Tunon de Lara J.M. Physiopathologie de la cellule musculaire lisse dans l'inflammation bronchique. *Rev Mal Resp.* 2002;19:778–794.
[15] Marthan R. *Contrôle de la contractilité du muscle lisse bronchique. Médications cardiovasculaires et respiratoires.* In: Paris: Hermann; 1998:367–384.
[16] Hirano K. Current topics in the regulatory mechanism underlying the Ca^{2+} sensitization of the contractile apparatus in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Sci.* 2007;104:109–115.
[17] Mazzone S.B., Canning B.J. *Autonomic neural control of the airways. Handbook of Clinical Neurology.* In: Amsterdam: Elsevier; 2013:215–228.
[18] Devillier P., Advenier C. *Contrôle nerveux du muscle lisse bronchique. Médications cardiovasculaires et respiratoires.* In: Paris: Hermann; 1998:385–403.
[19] Yu J. Airway mechanosensors. *Respir Physiol Neurobiol.* 2005;148:217–243.
[20] Faisy C., Naline E., Rouget C., et al. Nociceptin inhibits vanilloid TRPV-1-mediated neurosensitization induced by fenoterol in human isolated bronchi. *N-S Arch Pharmacol.* 2004;370:167–175.
[21] Grassin-Delyle S., Naline E., Buenestado A., et al. Cannabinoids inhibit cholinergic contraction in human airways through prejunctional CB1 receptors. *Br J Pharmacol.* 2014;171:2767–2777.
[22] Schelegle E.S., Green J.F. An overview of the anatomy and physiology of slowly adapting pulmonary stretch receptors. *Respir Physiol.* 2001;125:17–31.
[23] Ravi K. Effect of carbon dioxide on the activity of slowly and rapidly adapting pulmonary stretch receptors in cats. *J Auton Nerv Syst.* 1985;12:267–277.
[24] Faisy C., Hemming N., Urien S. Effets stimulants respiratoires de l'acétazolamide en réanimation. *Réanimation.* 2013;22:358–365.
[25] Devillier P., Advenier C. *Médiateurs de l'inflammation et de l'obstruction bronchique. Médications cardiovasculaires et respiratoires.* In: Paris: Hermann; 1998:405–420.
[26] Schmidt D., Watson N., Ruehlmann E., et al. Serum immunoglobulin E levels predict human airway reactivity in vitro. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:233–241.
[27] Johnson P.R., Ammit A.J., Carlin S.M., et al. Mast cell tryptase potentiates histamine-induced contraction in human sensitized bronchus. *Eur Respir J.* 1997;10:38–43.
[28] Larche M., Robinson D.S., Kay A.B. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:450–463.
[29] Ogawa K., Kaminuma O., Kikkawa H., et al. Transient contribution of mast cells to pulmonary eosinophilia but not to hyper-responsiveness. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:140–148.
[30] Smart J.M., Kemp A.S. Increased Th1 and Th2 allergen-induced cytokine responses in children with atopic disease. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:796–802.
[31] Wang Z., Zheng T., Zhu Z., et al. Interferon gamma induction of pulmonary emphysema in the adult murine lung. *J Exp Med.* 2000;192:1587–1600.
[32] Martin J.G., Duguet A., Eidelman D.H. The contribution of airway smooth muscle to airway narrowing and airway hyperresponsiveness in diseases. *Eur Respir J.* 2000;16:349–354.
[33] Westergren-Thorsson G., Chakir J., Lafreniere-Allard M.J., et al. Correlation between airway responsiveness and proteoglycan production by bronchial fibroblasts from normal and asthmatic subjects. *Int J Biochem Cell Biol.* 2002;34:1256–1267.
[34] Grainge C.L., Lau L.C., Ward J.A., et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med.* 2011;364:2006–2015.
[35] Bai T.R., Zhou D., Weir T., et al. Substance P (NK1)- and neurokinin A (NK2)-receptor gene expression in inflammatory airway diseases. *Am J Physiol.* 1995;269:309–317.
[36] Braun A., Nockher W.A., Renz H. Control of nerve growth and plasticity. *Curr Opin Pharmacol.* 2002;2:229–234.
[37] Rouget C., Cui Y.Y., D'Agostino B., et al. Nociceptin inhibits airway microvascular leakage induced by HCl intra-oesophageal instillation. *Br J Pharmacol.* 2004;141:1077–1083.
[38] Faisy C., Diehl J.L., Guerot E., et al. Utilisation du mélange hélium-oxygène en pratique pneumologique. *Rev Mal Respir.* 1999;16:1063–1073.
[39] Diehl J.L., Peigne V., Guérot E., et al. Helium in the adult critical care setting. *Ann Intensive Care.* 2011;1:24.
[40] Noble P.B., Sharma A., McFawn P.K., et al. Elastic properties of the bronchial mucosa: epithelial unfolding and stretch in response to airway inflation. *J Appl Physiol.* 2005;99:2061–2066.
[41] Copland I.B., Kavanagh B.P., Engelberts D., et al. Early changes in lung gene expression due to high tidal volume. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1051–1059.

[42] Faisy C., Pinto F.M., Le Guen M., et al. Airway response to acute mechanical stress in a human bronchial model of stretch. *Crit Care.* 2011;15:R208.
[43] LaPrad A.S., Szabo T.L., Suki B., et al. Tidal stretches do not modulate responsiveness of intact airways in vitro. *J Appl Physiol.* 2010;109:295–304.
[44] Merrien J., Gras D., Robert P., et al. Mécanotransduction et épithélium broncho-alvéolaire. *Rev Mal Resp.* 2010;27:1164–1174.
[45] Godard P., Bousquet J., Michel F.B. *Maladies respiratoires.* In: Paris: Masson; 1993:72–77.
[46] Verkman A.S. Role of aquaporins in lung liquid physiology. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007;159:324–330.
[47] Orfanos S.E., Mavrommati I., Korovesi I., et al. Pulmonary endothelium in acute lung injury: from basic science to the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004;30:1702–1714.

CHAPITRE 6

Physiologie et évaluation des échanges gazeux

C. Delclaux

Encadré 6.1

Glossaire

Nb : sur les figures la notion de débit est donnée par le point au-dessus de V ou Q

V = débit (ou ventilation)
A = alvéolaire
a = artériel
v = veineux
I = inspiré
E = expiré
F = fraction
P = pression
C = concentration
Q = perfusion

Introduction

L'interprétation d'une anomalie de l'hématose (hypoxémie notamment) implique de connaître les étapes normales, physiologiques, du transport de l'oxygène jusqu'aux tissus. La description de ces étapes physiologiques permettra de décrire les quatre cadres physiopathologiques des hypoxémies.

Les gaz respiratoires sont l'oxygène (O_2) et le gaz carbonique (CO_2). L'O_2 est puisé par le système ventilatoire dans l'atmosphère et est transporté jusqu'aux tissus (Fig. 6.1) où il est utilisé pour la combustion oxydative des aliments. L'un des déchets de cette réaction est le CO_2 qui est éliminé par voie respiratoire. Dans des conditions d'état stable, l'organisme impose un besoin d'oxygène correspondant à la consommation tissulaire en O_2, la VO_2. Cette combustion va conduire à la production de gaz carbonique ou VCO_2.

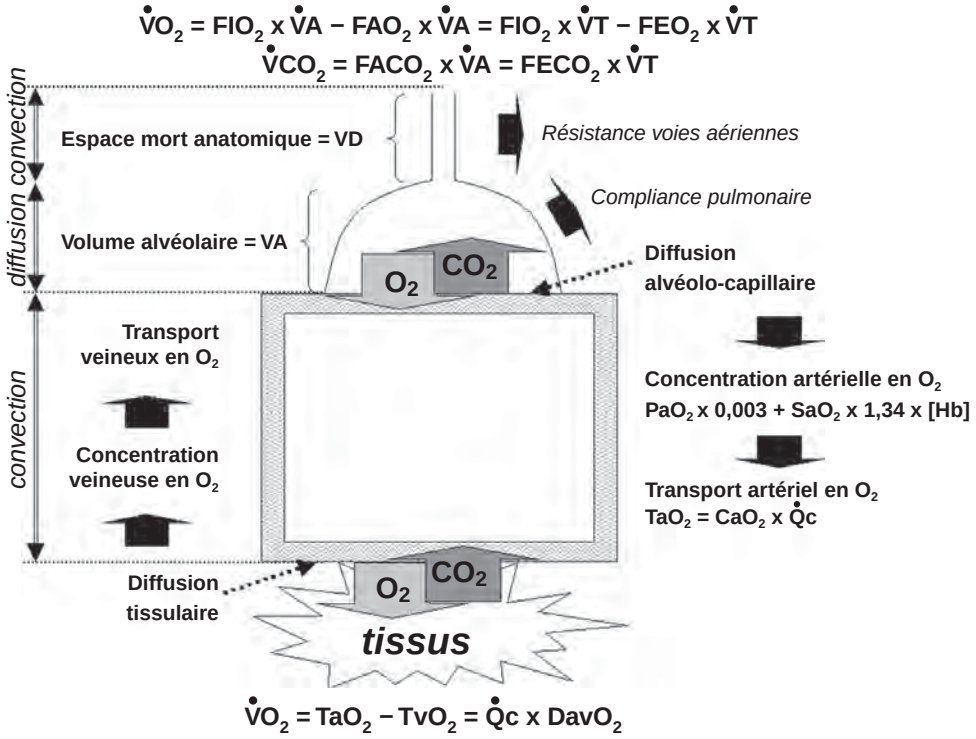


FIG. 6.1 **Etapes de transport de l'O2 et du CO2 dans l'organisme.**

Description des étapes de transfert de l'oxygène de l'air ambiant aux tissus

Concentration ou fraction des gaz inspirés

Elle correspond à la nature du mélange inspiré (air : 21 % d'O_2 et 79 % d'azote). La pression partielle des gaz inspirés peut se calculer de la façon suivante :

$$\text{Pression partielle} = \text{pression totale (atmosphérique)} \times \text{fraction (ou concentration)}$$

Ainsi, pour l'oxygène on écrit :

$$PaO_2 \text{ air ou } PIO_2\ (I = \text{inspirée}) = (P \text{ atmosphérique} - PH_2O) \times FIO_2 = (760 - 47) \times 0,21 \sim 150 \text{ mmHg}$$

On soustrait de la pression totale (gaz sec) la pression en vapeur d'eau qui est un gaz auquel la loi des gaz parfaits ne s'applique pas (sa pression dépend de la température, 47 mmHg à 37 °C, la température corporelle).

Avant même d'interpréter une anomalie de l'hématose, il est nécessaire de savoir si les conditions pratiques de mesure ont pu modifier les résultats de l'analyse (erreur pré-analytique). En réanimation, ces erreurs peuvent être fréquentes du fait même des conditions de réalisation de la mesure (FIO_2 élevée).

Ainsi, l'oxygène va diffuser au travers des parois des seringues en plastique contenant le sang artériel vers l'atmosphère si la pression partielle du sang artériel est supérieure à 150 mmHg (un peu > 150 mmHg

en pratique car la température de l'air est inférieure à 37 °C généralement). Cette diffusion peut prendre toute son importance pour des pressions partielles élevées (> 200 mmHg) lors de l'utilisation d'une FIO_2 élevée, et ce pour des temps de diffusion assez courts (< 1 heure) conduisant à une sous-estimation de la valeur de PaO_2 [1]. Il est donc important d'analyser rapidement un gaz du sang artériel réalisé en hyperoxie (FIO_2 100 %). Le deuxième facteur pouvant modifier la PaO_2 est la consommation d'O_2 dans la seringue par les cellules sanguines, leucocytes notamment [2]. La conservation de la seringue prélevée à basse température (4 °C) permet de limiter ce phénomène (arrêt du métabolisme des cellules sanguines), qui peut modifier significativement la PaO_2 en cas d'hyperleucocytose pathologique (patients d'hématologie).

Transport (convection gazeuse) de l'oxygène de l'air jusqu'aux alvéoles

Grâce à l'action des muscles inspiratoires (diaphragme notamment), l'air ambiant est transporté du nez aux alvéoles (convection dans les bronches proximales et diffusion dans les bronches distales et alvéoles du fait de l'extrême réduction de la vitesse d'écoulement) : dépression alvéolaire créant un gradient de pression (P alvéolaire < P atmosphérique). Pour que ce transport se fasse, l'effort musculaire doit vaincre la résistance des voies aériennes s'opposant au débit gazeux et doit permettre un gain de volume du poumon distal, lui-même dépendant de la compliance thoraco-pulmonaire. Les échanges gazeux sont réalisés au niveau alvéolaire, seule cette ventilation alvéolaire représente la fraction de la ventilation totale efficace. Les voies aériennes de conduction constituent donc un espace mort, anatomique (volume mort, VD anatomique d'environ 150 à 200 mL chez l'adulte).

Au niveau alvéolaire, oxygène et gaz carbonique sont « échangés », la pression totale restant atmosphérique. On peut écrire une équation « simplifiée » des gaz alvéolaires qui est la suivante :

$$PAO_2\left(A = \text{alvéolaire}\right) \approx PIO_2 - PaCO_2 / 0,8$$

0,8 est le quotient respiratoire, exprimant le fait que pour une molécule d'oxygène consommée par combustion oxydative, 0,8 molécule de gaz carbonique est éliminée (rapport de la VCO_2/VO_2). Ce quotient respiratoire dépend directement de la chaîne oxydative de chaque type d'aliment (0,7 pour les lipides, 1 pour les glucides et 0,8 pour les protéines et pour une alimentation normale).

Pour une ventilation alvéolaire normale ($PaCO_2$ = 40 mmHg), la PAO_2 est donc égale à 100 mmHg en air ambiant (et 660 mmHg en FIO_2 100 %).

Sur la figure 6.1, sont détaillés les calculs de VO_2 et VCO_2 selon que l'on se situe à l'entrée des voies aériennes (on considère alors VT ou ventilation courante = VT [volume courant] × FR [fréquence respiratoire]) ou au niveau alvéolaire (VA = VA × FR = [VT − VD] × FR).

De la formule de calcul de la VCO_2, on peut donc calculer cet espace mort anatomique :

$$\dot{V}CO_2 = \left(VT - VD\right) \times FR \times FACO_2 = VT \times FR \times FECO_2\left(E = \text{expirée}\right)$$
$$VD / VT = \left(FACO_2 - FECO_2\right) / FACO_2$$

Si l'on détermine la $FACO_2$ par la mesure de la fraction alvéolaire de fin d'expiration, l'espace mort calculé est l'espace mort anatomique. En revanche, si l'on remplace cette fraction alvéolaire de fin d'expiration par la pression artérielle en CO_2 ($PaCO_2$ = [P atm – 47] × $FACO_2$), l'espace mort calculé est dit physiologique, c'est-à-dire prenant en compte l'espace mort anatomique mais aussi l'éventuel espace mort alvéolaire (alvéoles ventilées non perfusées). Cette mesure de l'espace mort physiologique a eu un regain d'intérêt notamment au cours du SDRA (évaluation de l'amputation de perfusion liée au syndrome lésionnel ou à la compression capillaire par surdistension alvéolaire due à la ventilation mécanique) et de l'embolie pulmonaire (évaluation de la conséquence de l'amputation vasculaire) [3, 4].

Hypoventilation alvéolaire = hypoxémie et hypercapnie

En cas d'état métabolique stable (VO_2 et VCO_2 constantes), toute diminution de VA s'accompagne nécessairement d'une augmentation de $FACO_2$ (et donc de $PaCO_2$ = hypercapnie > 45 mmHg), il existe aussi une diminution de FAO_2 et donc de PaO_2 (hypoxémie). La $PaCO_2$ normale se situe entre 35 et 45 mmHg.

Cette hypoventilation alvéolaire peut être d'origine « centrale » (intoxication morphinique par exemple), mais aussi d'origine périphérique (obstruction bronchique = hétérogénéité de rapports ventilation/perfusion). Dans ce dernier cas, une augmentation de ventilation globale tente normalement de corriger le trouble, si elle le corrige il n'y a pas d'hypoventilation globale (pas d'hypercapnie aux gaz du sang, cas des hétérogénéités de rapports ventilation/perfusion, *cf.* ci-après). Dans le cas contraire, une hypoventilation (une hypercapnie) est mesurée, signant l'hypoventilation alvéolaire globale (incapacité à compenser l'hypoventilation régionale). L'hypoventilation alvéolaire est la seule cause d'hypercapnie.

Diffusion au travers de la barrière alvéolo-capillaire

Oxygène et gaz carbonique vont diffuser au travers de la barrière alvéolo-capillaire. Du fait des propriétés physiques du gaz carbonique, il n'existe pas de limitation à la diffusion pulmonaire de ce gaz (équilibre des pressions capillaires et alvéolaires). Le transfert de l'oxygène se fait selon deux étapes (sur le plan physique, deux conductances), l'une diffusionnelle au travers de la barrière, DM (diffusion membranaire, proportionnelle à la surface d'échange et inversement proportionnelle à l'épaisseur de la barrière), puis une étape réactionnelle avec le transporteur de l'O_2, l'hémoglobine (Hb, proportionnelle à la réactivité de l'O_2 pour l'Hb selon le coefficient θ, et proportionnelle au volume capillaire accessible aux échanges gazeux [VC]). L'équilibre des pressions alvéolaires et capillaires est obtenu au tiers du trajet capillaire, il existe donc une réserve diffusionnelle physiologique, utile lors de la diminution du temps de transit de l'hémoglobine en cas d'augmentation du débit cardiaque, à l'exercice notamment (possibilité d'une hypoxémie d'exercice isolée en cas d'atteinte de la diffusion débutante).

On peut donc écrire (on additionne les inverses des conductances, les résistances) [5] :

$$1/DLO_2 = 1/DM + 1/\theta VC \left(DL = \text{diffusion pulmonaire}\right)$$

La diffusion est explorée lors des épreuves fonctionnelles respiratoires par la mesure du transfert du monoxyde de carbone (DLCO). Cette technique est applicable aux patients de réanimation sous ventilation mécanique [6] et l'utilisation de différents niveaux de FIO_2 [5] ou du transfert couplé d'un autre gaz, le monoxyde d'azote (NO) [7], permet alors de calculer DM et VC.

Trouble de diffusion : hypoxémie avec normocapnie

En théorie, toute réduction de surface des échanges gazeux (syndrome restrictif), augmentation d'épaisseur de la barrière (œdème), diminution de volume capillaire et augmentation du débit cardiaque (diminution du temps d'équilibre) devraient entraver le transfert de l'oxygène et conduire à l'absence d'équilibre des pressions d'O_2 entre alvéole et capillaire (hypoxémie). Mais en pratique, bien peu de pathologies sont caractérisées par un trouble de diffusion isolé, prépondérant (sarcoïdose débutante peut-être). Il existe donc peu d'hypoxémies justifiées par un trouble de diffusion prédominant.

Transport de l'oxygène vers les tissus

La pression partielle en oxygène du sang capillaire pulmonaire est égale à la pression alvéolaire en oxygène en absence de trouble de diffusion ($PAO_2 = P_{cap}O_2 = 100$ mmHg en air ambiant). Cette pression partielle permet de dissoudre dans le plasma une certaine concentration en O_2 égale à :

$$PaO_2 \times 0,003 \left(0,003 : \text{coefficient de solubilité de l'} O_2\right)$$

Cette pression partielle va aussi s'exercer sur le transporteur de l'O_2, l'hémoglobine, qu'elle va « saturer » en oxygène selon une courbe d'allure sigmoïdale traduisant la relation entre PaO_2 et saturation en O_2 (SaO_2) ou concentration en O_2 (CaO_2). Ainsi, l'oxygène sera transporté sous deux formes, soluble et liée à l'hémoglobine (*cf.* Fig.6.1). Dans des conditions physiologiques, l'O_2 est essentiellement transporté par l'hémoglobine, cette concentration en O_2 (CaO_2) est de :

$$1,34\left(\text{pouvoir oxyphorique ou volume maximal en mL d'}O_2\text{ que peut fixer 1 g d'Hb}\right)\times\left[\text{Hb en g / dL}\right]\times SaO_2$$

La saturation étant donc le pourcentage entre la concentration réelle d'O_2 présent sur l'hémoglobine et la concentration maximale que l'Hb est capable de fixer.

L'objectif d'une ventilation artificielle est de maintenir un transport en oxygène (CaO_2 × débit cardiaque, Qc) adapté à la VO_2. On comprend donc que l'objectif à atteindre lors d'une ventilation artificielle est un objectif de saturation artérielle en O_2 et non de PaO_2.

Formation du sang artériel

Hétérogénéité physiologique des rapports ventilation/perfusion

La formation du sang artériel résulte du mélange des concentrations (et non des pressions) en O_2 issues des différentes régions pulmonaires. Dans chaque territoire pulmonaire, la composition du sang capillaire ($C_{cap}O_2$ et donc FAO_2) ne dépend que du rapport ventilation/perfusion pour des conditions « entrantes » (entrée capillaire, CvO_2, et gaz inspiré, FIO_2) fixées. Si ce rapport ventilation/perfusion (VA/Q régional est égal à 0,8 (VA/Q moyen du poumon normal = 4 (L/min)/5 (L/min) = 0,8), la PAO_2 et la $C_{cap}O_2$ sont équilibrées à 100 mmHg. Du fait de l'hétérogénéité physiologique du poumon normal, certains territoires régionaux sont hypoventilés, le VA/Q du territoire est inférieur à 0,8, la PAO_2 est hypoxique et le sang capillaire est hypoxémique. Dans le cas extrême où le territoire est uniquement perfusé (shunt), le VA/Q est égal à 0, et le sang capillaire reste veineux : $C_{cap}O_2$ = 40 mmHg. À l'inverse, certains territoires sont plus ventilés que perfusés (VA/Q > 0,8), la PAO_2 est hyperoxique, le sang capillaire est hyperoxémique. Le cas extrême étant la quasi-absence de perfusion du territoire (VA/Q = ∞), le sang capillaire a une $C_{cap}O_2$ tendant vers 150 mmHg (gaz inspiré).

Le sang artériel va résulter du mélange du sang capillaire de ces différents territoires, mais les conséquences sur l'hématose (mélange des concentrations) de ces différents territoires seront très différentes du fait même de la forme de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (Fig. 6.2). Ainsi, les territoires à bas rapport ventilation/perfusion induiront une diminution importante de concentration en O_2, tandis que les territoires à rapport ventilation/perfusion élevé n'augmenteront que peu la concentration en oxygène. Pour le gaz carbonique, du fait de la relation linéaire entre la $PaCO_2$ et la concentration en CO_2, les territoires à haut rapport ventilation/perfusion permettront l'élimination du CO_2 non réalisée par les territoires à bas rapport ventilation/perfusion.

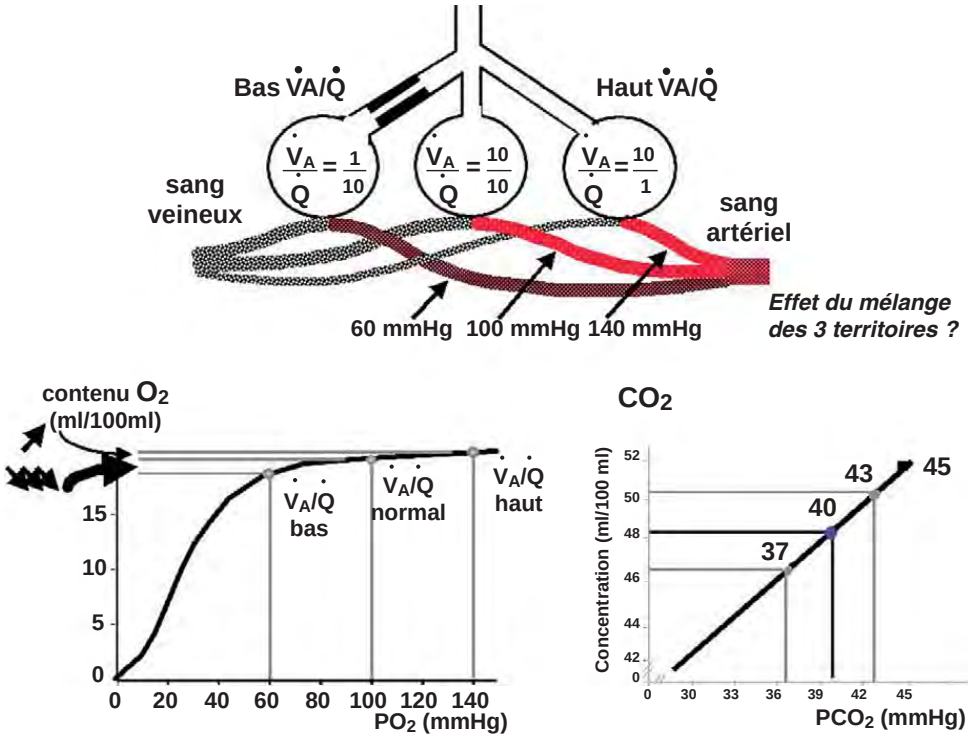


FIG. 6.2 **Effet des différents rapports (VA/(Q**

La résultante d'une hétérogénéité des rapports ventilation/perfusion est une hypoxémie (du fait de la diminution de concentration en O_2 des territoires à bas VA'/Q : effet shunt) avec normocapnie. L'hétérogénéité physiologique du poumon, croissante avec l'âge, explique la diminution physiologique de PaO_2 avec l'âge. La PaO_2 en air ambiant pour une ventilation alvéolaire normale est de 100 mmHg si le poumon est totalement homogène (et en absence d'un petit shunt physiologique). Il est établi que la PaO_2 dépend notamment de l'âge et de l'index de masse corporelle ; à partir de 75 ans, la limite inférieure de PaO_2 normale est stabilisée à une valeur minimale d'environ 70 mmHg [8].

Hétérogénéité pathologique des rapports ventilation/perfusion, effet shunt : hypoxémie avec normo- ou hypocapnie

On peut aisément imaginer que la plupart des affections respiratoires (obstructions bronchiques et destructions vasculaires associées) vont pouvoir s'associer à une augmentation de l'hétérogénéité des rapports ventilation/perfusion. L'hétérogénéité des rapports ventilation/perfusion est donc de loin la cause la plus fréquente des hypoxémies, rencontrée au cours de la plupart des pathologies respiratoires.

Shunt : hypoxémie avec normo- ou hypocapnie

Un shunt définit un territoire perfusé et non ventilé (œdème pulmonaire du SDRA par exemple), forme extrême d'hétérogénéité du rapport ventilation/perfusion. Le sang veineux entrant en regard de ce territoire ne va pas être le siège d'échanges gazeux, ce sang capillaire veineux va donc rejoindre la circulation artérielle et induire une diminution importante de la concentration en oxygène, et donc une hypoxémie. Contrairement à ce qui est observé en cas d'effet shunt lié à des territoires mal ventilés, l'augmentation de FIO_2 ne permettra pas d'augmenter la PAO_2 (absence de ventilation). L'hypoxémie résultante d'un shunt ne sera donc pas corrigée par l'hyperoxie (FIO_2 100 %). Lors d'une épreuve en hyperoxie, la PAO_2 devrait être d'environ 660 mmHg (voir ci-dessus le calcul) ; de façon arbitraire, une PaO_2 restant inférieure à 500 mmHg en FIO_2 100 % définit souvent l'existence d'un shunt. On peut calculer l'importance de ce shunt selon la formule suivante :

$$\text{Débit shunté / débit sanguin total} = \left(C_{cap}O_2 - CaO_2\right) / \left(C_{cap}O_2 - CvO_2\right)$$

La CvO_2 est celle du sang veineux mêlé, c'est-à-dire prélevé dans l'artère pulmonaire, la $C_{cap}O_2$ est calculée ($C_{cap}O_2 = 1{,}34 \times [Hb] \times 100 + 0{,}003 \times [710 - PaCO_2/0{,}8]$). Ce shunt peut être notamment intracardiaque (ouverture de foramen ovale patent lors de la ventilation artificielle par exemple) ou intrapulmonaire (SDRA).

Effet sur l'hématose d'une diminution de pression veineuse en oxygène

La consommation en oxygène est liée aux tissus, elle est donc indépendante des anomalies éventuelles de l'hématose, mais va pouvoir retentir indirectement sur celle-ci. Prenons l'exemple d'une anémie, la concentration artérielle en oxygène et le transport en O_2 (TaO_2) sont diminués (*cf.* Fig. 6.1). La consommation en oxygène tissulaire n'étant pas modifiée, la différence artérioveineuse ($D[a\text{-}v]O_2$) restera normale (extraction constante d'O_2), de l'ordre de 5 mL d'O_2/dL de sang, donc la concentration veineuse en O_2 au sortir des tissus sera diminuée (diminution de la pression veineuse en O_2 et de la saturation veineuse en O_2). En cas d'hétérogénéité pathologique des rapports ventilation/perfusion, la diminution de la pression veineuse en oxygène va majorer de façon importante l'hypoxémie : effet basse PvO_2. L'anémie et la baisse du débit cardiaque vont donc concourir à diminuer la pression veineuse en oxygène. La PvO_2 a elle-même des effets régulateurs sur les rapports ventilation/perfusion [9]. Cet effet « basse PvO_2 » participe largement à l'hypoxémie rencontrée au cours de l'embolie pulmonaire sévère et des hypertensions artérielles pulmonaires primitives ou secondaires, notamment à l'exercice [10]. On comprend aisément que cet effet basse PvO_2 soit aussi souvent responsable de modifications de l'hématose en réanimation, du fait de l'hétérogénéité des rapports ventilation/perfusion de bien des patients de réanimation chez qui, par ailleurs, hémoglobine et débit cardiaque vont pouvoir varier.

Analyse critique du rapport PaO_2/FIO_2

Lors de la ventilation mécanique, la notion de rapport PaO_2/FIO_2 (mmHg) est souvent utilisée pour chiffrer le degré d'anomalie de l'hématose : niveau de PaO_2 obtenu pour un niveau de fraction inspirée en oxygène. Cette expression « corrigée » peut paraître à première vue logique, mais elle sous-entend que ce rapport PaO_2/FIO_2 est lui-même indépendant de la FIO_2. Ainsi, par exemple, le SDRA est défini par la valeur du rapport PaO_2/FIO_2, quel que soit le niveau de FIO_2. Ceci impliquerait qu'un patient ayant une PaO_2 à 100 mmHg en FIO_2 50 %, rapport à 200 mmHg, devrait avoir une PaO_2 = 200 mmHg en FIO_2 100 %, ce qui est clairement faux (Fig. 6.3). En effet, le rapport PaO_2/FIO_2 et la FIO_2 ne sont pas des grandeurs indépendantes, la forme de leur relation est extrêmement variable du fait de la forme sigmoïdale de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine [11]. Le simple changement de FIO_2 va pouvoir faire passer un patient au-dessus ou au-dessous du chiffre de 200 mmHg de rapport PaO_2/FIO_2 et donc changer de catégorie de sévérité selon les critères de Berlin.

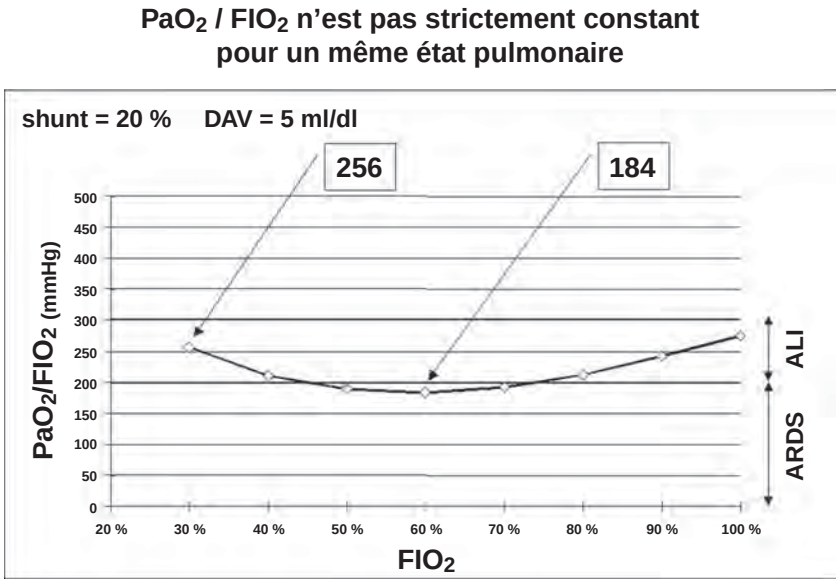


FIG. 6.3 **PaO_2/FIO_2 n'est pas strictement constant pour un même état pulmonaire.**

Conclusion

L'interprétation d'une modification de l'hématose en réanimation, notamment chez un patient sous ventilation artificielle, est complexe, car fait intervenir potentiellement de multiples facteurs. Ainsi, avant d'affirmer une aggravation respiratoire chez un patient atteint de SDRA dont le rapport PaO_2/FIO_2 diminue, faudra-t-il vérifier : les conditions de réalisation des gaz du sang artériel (délai d'analyse, modification de la FIO_2, de la ventilation artificielle : VT, FR, PEEP), les conditions hémodynamiques (débit cardiaque, anémie brutale), etc.

Références

[1] D'Ortho M.P., Delclaux C., Zerah F., et al. Use of glass capillaries avoids the time changes in high blood PO(2) observed with plastic syringes. *Chest.* 2001;120(5):1651–1654.

[2] Hess C.E., Nichols A.B., Hunt W.B., et al. Pseudohypoxemia secondary to leukemia and thrombocytosis. *N Engl J Med.* 1979;301(7):361–363.

[3] Nuckton T.J., Alonso J.A., Kallet R.H., et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346(17):1281–1286.

[4] Sanchez O., Wermert D., Faisy C., et al. Clinical probability and alveolar dead space measurement for suspected pulmonary embolism in patients with an abnormal D-dimer test result. *J Thromb Haemost.* 2006;4(7):1517–1522.

[5] Roughton F.J., Forster R.E. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J Appl Physiol.* 1957;11(2):290–302.

[6] Macnaughton P.D., Evans T.W. Measurement of lung volume and DLCO in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(3):770–775.

[7] Guenard H., Varene N., Vaida P. Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity in man by the measurements of NO and CO transfer. *Respir Physiol.* 1987;70(1):113–120.

[8] Cerveri I., Zoia M.C., Fanfulla F., et al. Reference values of arterial oxygen tension in the middle-aged and elderly. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(3):934–941.

[9] Domino K.B., Wetstein L., Glasser S.A., et al. Influence of mixed venous oxygen tension (PVO2) on blood flow to atelectatic lung. *Anesthesiology.* 1983;59(5):428–434.
[10] Manier G., Castaing Y., Guenard H. Determinants of hypoxemia during the acute phase of pulmonary embolism in humans. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(2):332–338.
[11] Aboab J., Louis B., Jonson B., et al. Relation between PaO_2/FIO_2 ratio and FIO_2: a mathematical description. *Intensive Care Med.* 2006;32(10):1494–1497.

CHAPITRE 7

Mécanique ventilatoire

M.-L. Choukroun

La mécanique ventilatoire concerne la mécanique du système assurant le transport des gaz entre l'atmosphère et l'alvéole permettant la ventilation des zones d'échange gazeux. Le système mécanique ventilatoire est classiquement séparé en un système actif et un système passif. Le système actif, constitué par l'ensemble des muscles respiratoires, fournit l'énergie assurant la convection des gaz. Le système passif, constitué par le poumon, les voies aériennes et la paroi thoraco-abdominale, se laisse déformer par les forces générées par le système actif[1].

Mécanique du système ventilatoire passif

L'étude mécanique de ce système consiste à évaluer les relations entre les déformations qu'il subit – soit des variations de volume ΔV et des débits gazeux V – et les forces – ou plutôt les pressions P plus faciles à mesurer – qui les génèrent.

Système mécanique ventilatoire passif

Il est constitué par : le poumon, les voies aériennes, la paroi thoraco-abdominale.

Poumon

Sa structure ne sera pas rappelée ici (*cf.* chapitre 2). Il faut noter cependant que le volume pulmonaire est occupé à 85-90 % par le gaz situé en aval des bronchioles terminales, 5 à 10 % par les capillaires pulmonaires, environ 5 % par le tissu pulmonaire [1]. Le tissu pulmonaire est constitué pour l'essentiel de fibres de collagène, élastine, glycoprotéines, protéoglycanes interconnectées entre elles et au tissu conjonctif péribronchique, périvasculaire et pleural. La surface des bronchioles distales et des espaces alvéolaires est tapissée d'une substance tensioactive : le surfactant pulmonaire. Le surfactant est un mélange de phospholipides (85 %) – le principal est la phosphatidylcholine – et de protéines spécifiques du surfactant (15 %) SP-A, SP-B, SP-C, SP-D qui lui confèrent ses propriétés d'abaisseur de tension superficielle au niveau de l'interface air-liquide alvéolaire. Sa présence facilite non seulement la ventilation, mais aussi la stabilisation des alvéoles. En effet, les alvéoles étant considérées comme des sphères de rayon *r*, d'après la loi de Laplace, la pression en leur sein sera : $P = 2\ T/r$. La différence de pression entre alvéoles de taille différente qui en résulte, entraînera une « vidange » des petites alvéoles vers les grandes avec éventuellement atélectasie des petites, phénomène qui sera minimisé par la diminution de T due à la présence de surfactant. C'est en partie l'ensemble de ces caractéristiques histologiques qui sera responsable des propriétés élastiques du poumon.

Voies aériennes

Elles permettent le transport des gaz entre le milieu ambiant et les alvéoles. Elles sont constituées par les voies aériennes supérieures – le nez, la bouche, le pharynx, le larynx – et l'arbre trachéobronchique. Les voies aériennes proximales – trachée, bronches, bronchioles – sont uniquement des voies de conduction, alors que les voies aériennes distales correspondent aux zones alvéolaires d'échanges gazeux. À partir de données anatomiques, un modèle morphométrique a été développé [2] : le réseau bronchique s'établit par dichotomisation à partir de la trachée, avec vingt-trois niveaux de bifurcation bronchique. En raison de cette géométrie, la surface cumulée des sections des voies aériennes croît de façon majeure avec la distance par rapport à la trachée. Ainsi, si le transport gazeux se fait essentiellement par convection dans les zones de

conduction, au niveau des dernières générations, la vitesse de déplacement des molécules de gaz étant très faible, il est assuré essentiellement par diffusion moléculaire [3].

Paroi thoracique et thoraco-abdominale

Elle est constituée par la charpente osseuse sur laquelle s'insèrent les muscles respiratoires. La paroi thoracique est solidaire du parenchyme pulmonaire par l'intermédiaire des plèvres constituées d'un feuillet viscéral tapissant le poumon et d'un feuillet pariétal tapissant la paroi thoracique. En partie en raison des forces de rétraction élastique opposées du poumon et de la cage thoracique, la cavité pleurale est soumise à une pression inférieure à la pression barométrique P_B. Lorsque ces forces sont à l'équilibre, l'ensemble paroi thorax-poumon occupe un volume d'équilibre correspondant au volume de fin d'expiration.

Identification du modèle

Le système ventilatoire passif peut être considéré en première approximation comme un système *linéaire à un compartiment à un degré de liberté* (modèle de poumon mono-alvéolaire, Fig. 7.1) : le gaz s'écoule dans un tuyau de résistance R relié à un ballon élastique caractérisé par son élastance E. L'équation de mouvement d'un tel système soumis à une pression P (t) est une équation différentielle du second ordre de la forme [4] :

$$dP(t) = E\,dV(t) + R\,dV(t)/dt + I\,d^2V(t)/dt^2 \qquad \textbf{(1)}$$

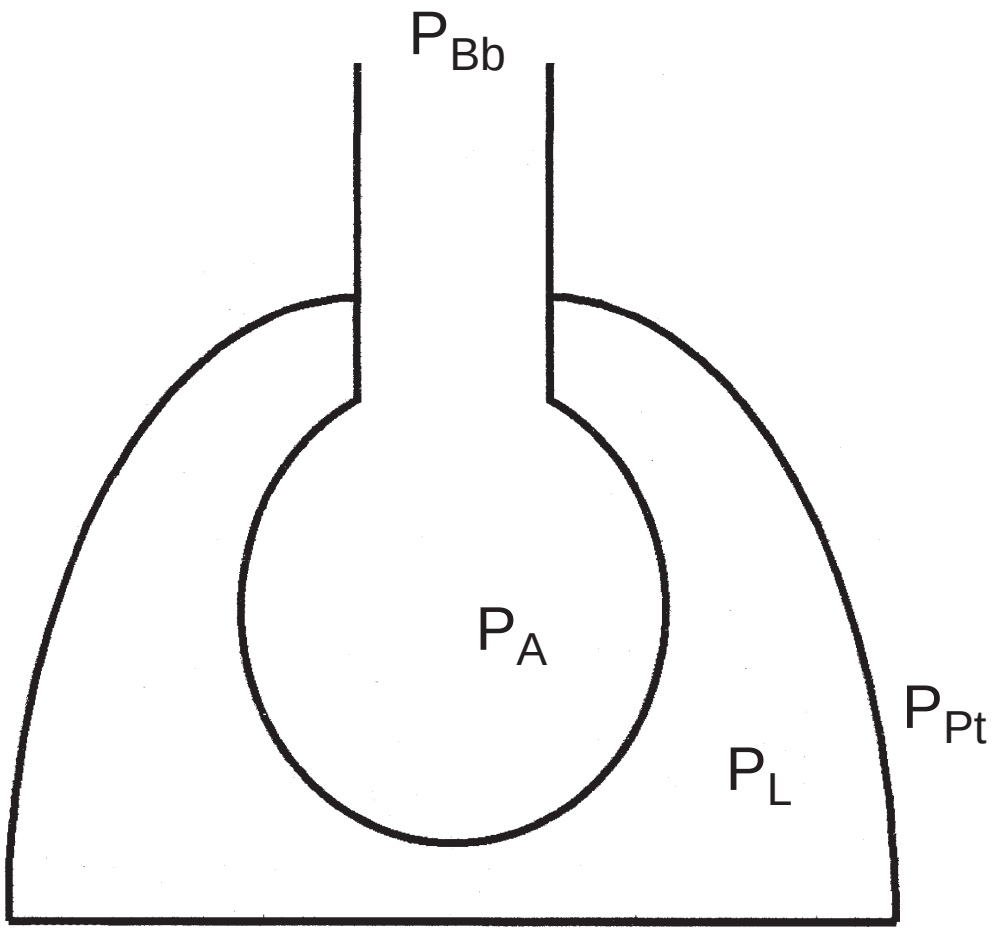


FIG. 7.1 **Modèle de poumon mono-alvéolaire.**

E dV (t) est en rapport avec l'élasticité du système, R dV (t)/dt en rapport avec la vitesse de déplacement au sein du système et Id²V (t)/dt² en rapport avec la mise en mouvement de la masse du système, I étant l'inertance du système. En première approximation, en respiration calme et pour des fréquences ventilatoires conventionnelles, ce terme est négligeable[2].

L'équation (1) devient :dP (t) = E dV (t) + R dV (t)/dt (2), équation simplifiée à la base de l'exploration de la mécanique ventilatoire, en respiration spontanée ou en ventilation assistée.

Variables mesurables

Pressions

D'après la figure 7.1, les pressions à considérer sont les suivantes :

- P_{Bb} : pression buccale ;
- P_{Pt} : pression périthoracique ;
- P_A : pression alvéolaire ;
- P_L : pression intrathoracique ou intrapleurale ;
- $\Delta P_G = P_A - P_{Bb}$: différence de pression alvéolobuccale ;
- $\Delta P_L = P_L - P_A$: différence de pression transpulmonaire ;
- $\Delta P_{th} = P_{Pt} - P_L$: différence de pression transthoracique ;
- $\Delta P_B = P_{Bb} - P_{Pt}$: différence de pressionbuccopérithoracique ;
- $\Delta P_T = P_{Pt} - P_A$: différence de pression transthoracopulmonaire.

De façon conventionnelle, les pressions sont exprimées par rapport à la pression barométrique P_B. En conditions normales de respiration spontanée, les pressions P_{Bb} et P_{Pt} sont égales à P_B. En conditions de respiration assistée,$P_{Bb} \geq P_B$ sera mesurée à l'aide d'un manomètre. La mesure de P_A n'est réalisable qu'indirectement à partir de la pression buccale. À glotte ouverte, lorsque le débit dans les voies aériennes est nul : $P_A = P_{Bb}$. Les variations de P_A (ΔP_A) peuvent aussi être calculées à partir des variations de P_{Bb} (ΔP_{Bb})

en pléthysmographie corporelle totale (PCT). La mesure de $P_L$est réalisée de façon indirecte à partir de la mesure de pression œsophagienne $P_{œ}$ à l'aide d'un cathéter rempli de liquide ou terminé par un ballonnet gonflé d'air placé au niveau du tiers inférieur de l'œsophage.

Débits et volumes

En général, les débits instantanés V_G sont mesurés à la bouche, à l'aide de débitmètres à thermistances, de pneumotachographes (PTG) ou à partir de la dérivée par rapport au temps d'un signal de volume. La mesure du débit par PTG est réalisée par la mesure de la perte de charge (ΔP_G) entre deux points d'un tube ou d'une grille imposant un écoulement laminaire : pour une gamme de débits donnée, ΔP_G est proportionnel à V_G. Les variations de volume pulmonaire sont en général considérées comme étant égales aux variations de volume thoracique ou du volume mesuré à la bouche. Les volumes pulmonaires mobilisables comme V_T(volume courant), VRI (volume de réserve inspiratoire), VRE (volume de réserve expiratoire) sont mesurés à la bouche par spirométrie, par intégration en fonction du temps du débit mesuré par PTG ou à partir des variations de volume thoracique mesurées par PCT. V_T peut aussi être mesuré à partir de ses composantes thoracique (V_{th}) et abdominale (V_{abd}) à l'aide d'un pléthysmographe à inductance [5]. Les volumes pulmonaires non mobilisables comme la capacité résiduelle fonctionnelle CRF (volume pulmonaire en fin d'une expiration calme) et le volume résiduel VR (volume gazeux restant dans le poumon en fin d'expiration forcée) sont mesurés par PCT ou à l'aide de gaz traceurs inertes (méthodes de dilution à l'hélium [He], à l'argon [Ar], à l'hexafluorure de soufre [SF6], de rinçage de l'azote en O_2 pur).

Relations entre les variables

Au niveau du poumon

D'après la figure 7.1, l'équation (2) appliquée au poumon devient :

$$\Delta P_L = E_L \, \Delta V_L + R_L V_L$$

avec E_L : élastance pulmonaire, R_L : résistance pulmonaire.
Lorsque le débit dans les voies aériennes s'annule, $P_A = P_{Bb}$ et :

$$\Delta P_L = \left(P_L - P_A\right) = \Delta V_L / C_L$$

Dans ces conditions, la compliance pulmonaire C_L ($C_L = 1/E_L$) peut être calculée à partir de la pente de la relation : $V_L = f\,(P_L - P_{Bb})$ (Fig. 7.2, courbe *a*). L'annulation du débit peut se faire volontairement (apnée de courte durée), par interruption rapide du débit, ou en utilisant les points de débit nul pendant un cycle ventilatoire. En respiration spontanée, l'annulation volontaire du débit étant difficile, il est demandé au sujet d'expirer avec un faible débit à partir d'un volume au-dessus de la CRF : ainsi est déterminée la compliance quasi statique $C_{L\,stat}$. La valeur obtenue pendant un ou plusieurs cycles ventilatoires en prenant les points de fin d'expiration-fin d'inspiration (Fig. 7.2, courbe *d*) donne une mesure de la compliance dynamique $C_{L\,dyn}$.

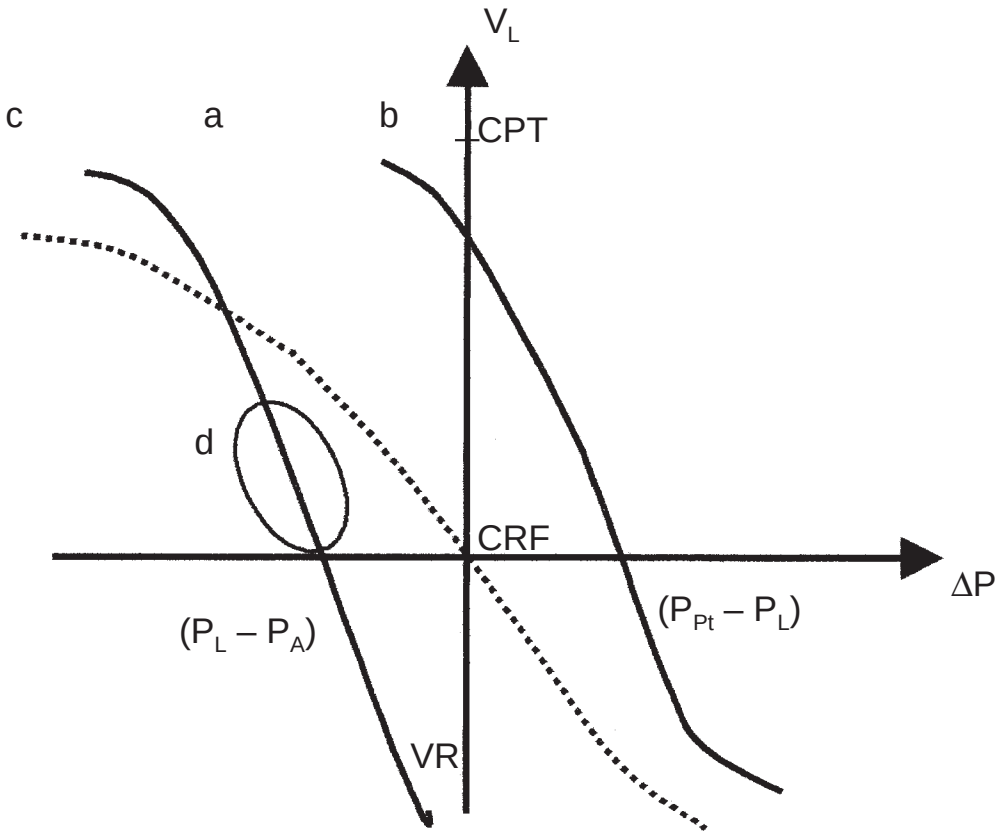


FIG. 7.2 Relation VL = f (ΔP).
a : courbe de compliance pulmonaire ; b : courbe de compliance thoracique ; c : courbe de compliance totale ; d : cycle ventilatoire.

C_L évalue la distensibilité du poumon. Cette propriété a plusieurs origines : la qualité et la composition du tissu pulmonaire en fibres, notamment en fibres élastiques et fibres de collagène, leur agencement tridimensionnel et de la tension de surface au niveau des alvéoles.

Limites du modèle utilisé

- **Linéarité du système** : le système n'est linéaire que sur une faible variation de volume autour de la CRF. Sur une grande variation de volume, C_L varie avec le volume pulmonaire : les zones de bas et de haut volume pulmonaire présentent une compliance basse (Fig. 7.3). L'interprétation de C_L nécessitant la connaissance du volume pulmonaire auquel la mesure a été réalisée, il est plus simple de raisonner en termes de compliance spécifique $C_{spe} = C_L/CRF$. Il faut noter aussi que les courbes pression-volume ne sont pas superposables en inspiration et expiration : il existe une hystérésis due en partie aux propriétés visco-élastiques du tissu pulmonaire, et en partie à l'hystérésis de surface lors de la déformation du film de surfactant.

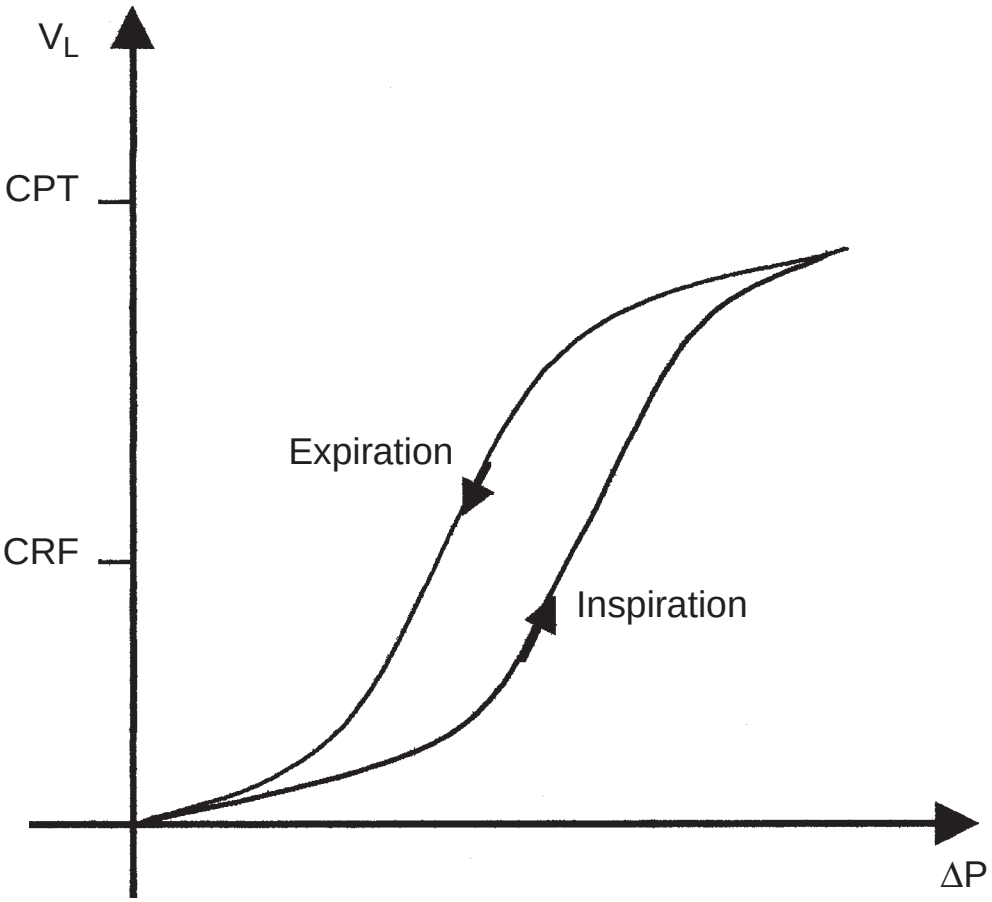


FIG. 7.3 **Relation VL-ΔP en insufflation, exsufflation.**

- **Hypothèse du poumon mono-alvéolaire** : le poumon est rarement mono-alvéolaire, mais présente plutôt plusieurs compartiments caractérisés par des constantes de temps τ différentes (τ = RC) (Fig. 7.4). Cette hétérogénéité mécanique est à l'origine d'un asynchronisme des inflations-déflations dans les différents territoires. Plus le poumon sera hétérogène, plus l'asynchronisme ventilatoire sera important, entraînant ainsi une redistribution du volume gazeux entre les différents territoires. Ceci sera d'autant plus marqué que la fréquence ventilatoire sera élevée, le temps expiratoire t_{exp} étant alors trop court pour permettre une déflation complète des territoires à chaque cycle. Dans ces conditions, les variations de volume mesurées à la bouche à chaque cycle ne reflétant plus les variations de volume alvéolaire, $C_{L\ dyn}$ sera inférieure à $C_{L\ stat}$ et variera avec la fréquence ventilatoire.

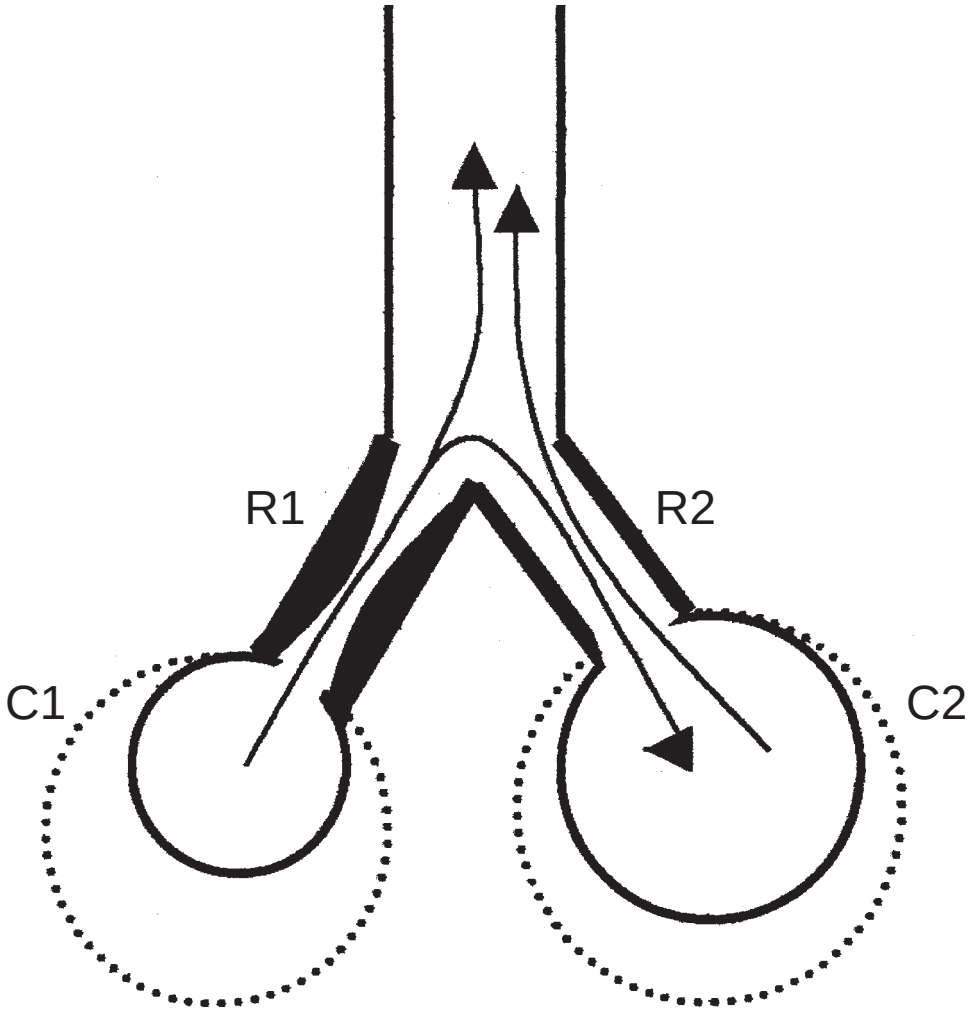


FIG. 7.4 **Système à deux compartiments avec des constantes de temps τ différentes.**
Exemple : $R_1 > R_2$; $C_1 = C_2$; $\tau_1 > \tau_2$; en expiration.

Au niveau du système thoracopulmonaire passif

D'après la figure 7.1, l'équation (2) appliquée à l'ensemble thorax-poumon devient :

$$\Delta P_T = \Delta V_L / C_T + R_T \dot{V}_L \text{ avec } \Delta PT = \Delta\left(P_{Pt} - P_A\right)$$

où C_T : compliance thoracopulmonaire.

En conditions de débit nul :

$$\Delta(P_{Pt} - P_A) = \Delta V_L / C_T$$

$$\text{or : } \Delta(P_{Pt} - P_A) = \Delta(P_{Pt} - P_L) + \Delta(P_L - P_A) \text{ et } \Delta(P_{Pt} - P_L) = \Delta V_L / C_{th}$$

$$\Delta(P_L - P_A) = \Delta V_L / C_L$$

$$\rightarrow \Delta V_L / C_T = \Delta V_L / C_{th} + \Delta V_L / C_L$$

où C_{th} : compliance thoracique.

La mesure de C_T se fait à partir de la relation $V_L = f(P_{Pt} - P_A)$ (*cf.* Fig. 7.2, courbe *c*). En respiration spontanée, cette manœuvre est extrêmement difficile à réaliser, car elle exige une relaxation complète des muscles respiratoires. La plupart des méthodes d'exploration de la fonction respiratoire du sujet ventilé utilisent par contre cette relation mesurant ainsi la compliance totale du système respiratoire notée C_{rs} et non la compliance pulmonaire C_L.

Au niveau de l'arbre trachéobronchique

D'après la figure 7.1, l'équation (2) appliquée à l'arbre trachéobronchique devient :

$$\Delta P_G = 1 / C_G \Delta V_G + R_G V_G$$

Le premier terme est négligeable, ainsi $\Delta P_G = R_G V_G$. La pente de la relation $\Delta P_G = f(V_G)$ donne R_G, avec $\Delta P_G = \Delta (P_A - P_{Bb})$ déterminé par la méthode des interruptions rapides de débit ou par PCT, et V_G mesuré à la bouche. R_G évalue les résistances à l'écoulement gazeux issues essentiellement des voies aériennes centrales, la contribution des voies aériennes distales étant minime en raison de la géométrie de l'arbre trachéobronchique.

Limites du modèle

- **Hypothèse d'écoulement laminaire, écoulement turbulent** : on estime que le système est linéaire pour les débits obtenus en respiration calme, pour des débits plus élevés, la pente de la relation pression-débit augmente avec le débit. Lorsqu'un fluide s'écoule dans un tuyau cylindrique, deux possibilités se présentent :
  – les vitesses de déplacement des molécules sont parallèles, d'intensité maximale au centre du tuyau, minimale en périphérie, c'est un écoulement de type laminaire avec un profil parabolique des vitesses ;
  – les vitesses de déplacement des molécules ne sont plus parallèles, c'est un écoulement turbulent.

Le passage d'un régime laminaire à turbulent se fait au-delà d'une valeur critique (# 2 100) d'un nombre, le nombre de Reynolds (Re), avec $Re = u \times d \times \varrho/\mu$, *u* étant la vitesse de la molécule, *d* le diamètre du tuyau, μ la viscosité du gaz, ρ la masse volumique du gaz. En régime laminaire, la relation $\Delta P_G = f(V_G)$ est linéaire : sa pente R_G dépend essentiellement de la viscosité du gaz, de la longueur *L* et du rayon *r* du tuyau, soit selon la loi de Poiseuille, $R_G = 8 \times \pi \times \mu / r^4$. En régime turbulent, la relation $\Delta P_G = f(V_G)$ est de la forme $\Delta P_G = K1 \times V_G + K2 \times V^2_G$, équation de Rohrer. Pour des débits en respiration calme, l'écoulement au-delà des voies aériennes supérieures est considéré comme étant laminaire : R_G représente alors les résistances à l'écoulement dans les voies aériennes notées R_{VA}.

- **Relation pression-débit et volume pulmonaire** : la relation pression-débit varie avec le volume pulmonaire, la conductance des voies aériennes G_{VA} – inverse de R_{VA} – augmente avec le volume pulmonaire. Il est alors préférable de mesurer la conductance spécifique $G_{sp} = G_{VA}/CRF$, avec $G_{VA} = 1/R_{VA}$.
- **Relation pression-débit et amplitude de la variation de pression** : pour un volume pulmonaire donné, la relation pression-débit n'est linéaire que pour une certaine variation de pression : au-delà, malgré

l'augmentation de pression, le débit reste constant. Cette limitation du débit intervient pour une pression d'autant plus basse que le volume pulmonaire est bas et dans ces conditions, le débit ne dépend que des caractéristiques mécaniques des voies aériennes.

Remarque : en conditions dynamiques, $\Delta (P_{Pt} - P_A)$ doit aussi vaincre les résistances frictionnelles du tissu pulmonaire R_{tiss} et de la paroi thoraco-abdominale R_{th}. La relation $\Delta (P_{Pt} - P_A) = f (V_G)$ donne les résistances totales respiratoires $R_{rs} = R_{VA} + R_{tiss} + R_{th}$.

Diagramme pression-volume

Le travail mécanique pendant un cycle ventilatoire est le produit $\Delta P \times \Delta V$, soit la surface de la boucle V-P (*cf.* Fig. 7.2, courbe *d*) [6]. Dans le modèle mono-alvéolaire, la résistance étant le seul élément dissipatif d'énergie, il correspond à l'énergie dissipée du fait de l'écoulement gazeux.

Distribution de la ventilation

Au niveau du poumon, toutes les zones alvéolaires ne reçoivent pas la même ventilation : il existe en effet une hétérogénéité inter- et intrarégionale de la distribution de la ventilation [7]. Au niveau des voies aériennes, le transport des gaz se fait selon deux modalités : la convection et la diffusion moléculaire. La distribution de la ventilation dépendant de la convection est essentiellement conditionnée par les caractéristiques mécaniques de chaque zone pulmonaire. En raison des forces de pesanteur, le poumon *in situ* est soumis à un gradient vertical de pression pleurale à l'origine d'un gradient vertical de volume alvéolaire : les territoires des sommets sont plus distendus que ceux des bases. Dans un poumon normal, en respiration calme, c'est la distribution des compliances locales qui conditionnera en grande partie la distribution de la ventilation (Fig. 7.5). Ainsi, au-dessus de la CRF, les sommets caractérisés par une compliance basse par rapport aux bases auront une ventilation abaissée. En dessous de la CRF, en raison de la fermeture des petites voies aériennes, les bases caractérisées par une compliance basse par rapport aux sommets seront moins bien ventilées. La distribution régionale de la ventilation sera aussi influencée par la fréquence ventilatoire avec éventuellement redistribution de la ventilation entre les zones de constantes de temps différentes (« ventilation pendulaire ») (*cf.* Fig. 7.4). Il a également été démontré que la distribution était aussi modifiée par des oscillations cardiogéniques. Au niveau périphérique, le mélange entre le gaz inspiré et le gaz alvéolaire (mixique) se fait par diffusion moléculaire (Fig. 7.6) : l'interface de diffusion entre les deux gaz est alors quasiment plate, entraînant une hétérogénéité locale de distribution de la ventilation ou stratification. Dans la zone intermédiaire, il existe une interaction entre la convection et la diffusion : l'interface plate de diffusion entre les deux gaz va alors prendre un profil parabolique. Selon Taylor, la dispersion longitudinale de cette interface dépendra de la part respective de la diffusion axiale et de la diffusion radiale qui en résultent : plus la diffusion radiale sera importante, plus la dispersion longitudinale sera empêchée [3]. Ce facteur d'hétérogénéité de distribution de la ventilation intra-acinaire est par ailleurs dépendant de l'asymétrie des branchements intra-acinaires, des différences de longueur, de calibre de ces petites unités ainsi que de l'interaction inspiration-expiration.

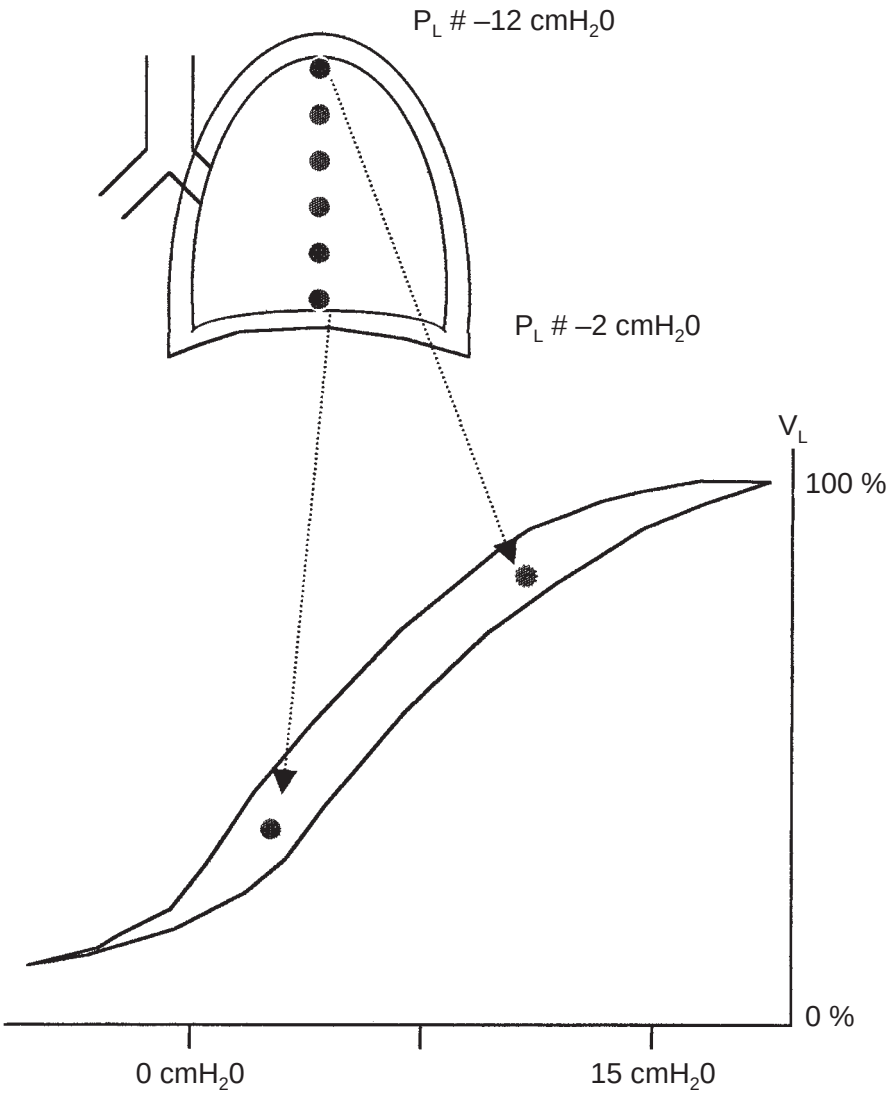


FIG. 7.5 **Effet du gradient de pression pleurale sur la distribution du volume alvéolaire à la CRF.**

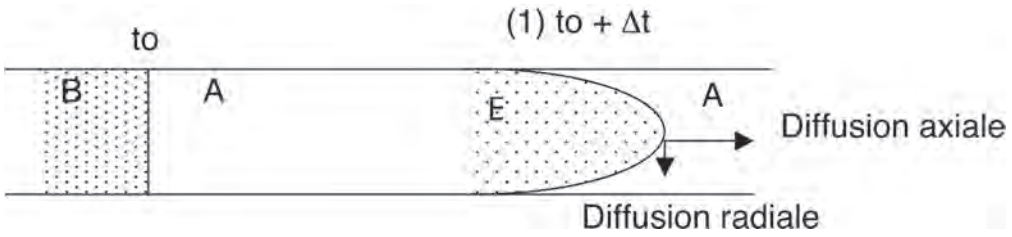


FIG. 7.6 **Dispersion d'un gaz B dans un gaz A lors d'un écoulement de type laminaire (1) (d'après Ultman [3]).**

Exploration de la mécanique ventilatoire

Reprenons l'équation (2), dP (t) = EdV (t) + RdV (t)/dt. En respiration spontanée, la pression appliquée au système est celle développée par les muscles respiratoires, alors qu'en ventilation assistée, elle est totalement ou partiellement délivrée par le respirateur. En fin d'expiration, lorsque le volume et le débit s'annulent, P (t) peut s'annuler ou prendre une valeur différente de 0 selon les modalités ventilatoires. La ventilation

spontanée peut être maintenue avec une expiration contre une pression expiratoire positive (VS-PEP), ou avec une pression positive continue au niveau des voies aériennes (*continuous positive airway pressure*, CPAP). En ventilation artificielle, le respirateur peut être réglé avec une pression positive de fin d'expiration (*positive end expiratory pressure*, PEEP) ou lorsque le temps expiratoire est trop court par rapport à la constante de temps τ du système, il peut exister une PEEP intrinsèque (PEEPi). L'équation (2) devient alors :

$$dP(t) = EdV(t) + RdV(t)/dt + K \quad \textbf{(3)}$$

où K est une constante en rapport avec la pression alvéolaire en fin d'expiration, $P_{A,\,EE}$.

La pression appliquée à tout le système respiratoire correspondant à la pression d'ouverture des voies aériennes P_{ao} est mesurée entre la bouche ou la sonde trachéale et le circuit de ventilation. L'étude de P_{ao} (t) en fonction de V (t) et dV (t)/dt donnera alors des informations sur la mécanique de tout le système respiratoire : E_{rs}élastance du système respiratoire, R_{rs} résistance du système respiratoire, alors que l'étude de la relation [P_{ao} (t) − $P_{œ}$ (t)] = P_{tp} (t) pression transpulmonaire, en fonction de V (t) et dV (t)/dt, permettra la mesure de C_L, R_L[3].

En conditions dynamiques

Technique de régression linéaire multiple

Un échantillonnage numérique simultané des variables P_{ao} (t), ou P_{tp} (t), V (t), et dV (t)/dt est réalisé pendant la totalité de plusieurs cycles ventilatoires [8]. D'après l'équation (3), l'application d'une équation de régression linéaire multiple à ces trois variables permet de calculer la valeur moyenne des paramètres C_{rs}, R_{rs} et $P_{A,\,EE}$ du système, ainsi que leur déviation standard.

Limites de la méthode : la relation P-V n'est certainement plus linéaire dans certaines conditions ventilatoires, avec par exemple un collapsus alvéolaire en fin d'expiration en cas de PEEP insuffisante, ou une distension pulmonaire en cas d'utilisation de pression d'insufflation très élevées… Il est alors important d'évaluer l'ajustement de la courbe de pression calculée par rapport à la courbe de pression réelle.

Cas particulier d'une ventilation à débit constant (Fig. 7.7)

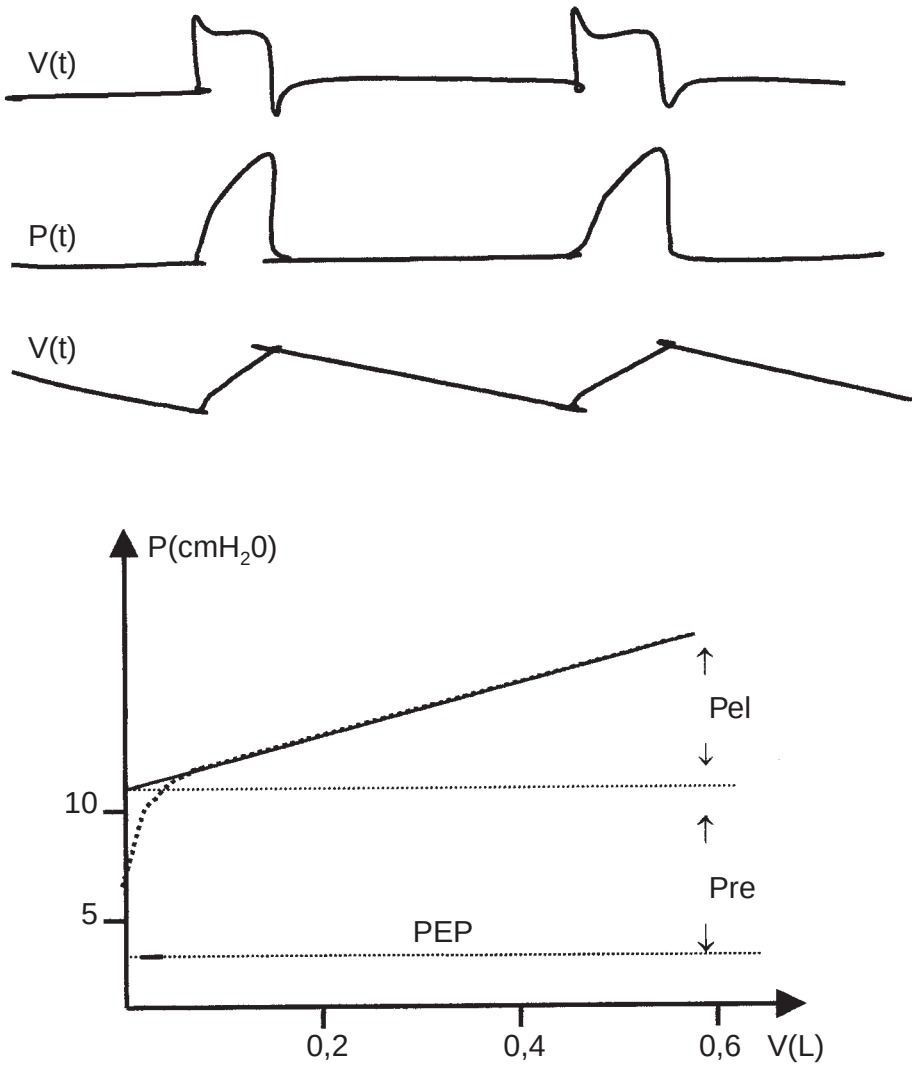


FIG. 7.7 Cas d'une ventilation à débit constant (d'après Bates *et al.* [9]).
Pel : variation de pression d'origine élastique ; Pre : variation de pression d'origine résistive, PEP : pression positive de fin d'expiration.

La pente de la relation P_{ao} en fonction de V, volume insufflé, permet le calcul de C_{rs}, l'ordonnée à l'origine K'permettant alors le calcul de R_{rs} qui représente essentiellement les résistances inspiratoires [9].

En conditions statiques

Dans ces conditions, en l'absence d'activité des muscles respiratoires, ce sont les propriétés mécaniques passives de l'ensemble thorax-poumon qui sont explorées.

Technique de l'expiration passive

Pendant une expiration passive jusqu'à la CRF, les muscles respiratoires étant relaxés, l'équation (3) devient :

$$EV(t) + R\,dV(t)/dt = 0$$
$$\rightarrow dV(t)/dt + E/R\,V(t) = 0$$
$$\rightarrow V(t) = V_0 e^{-t/t} \text{avec } \tau = R/E = RC$$

Dans ces conditions, sur un poumon mono-alvéolaire, V (t) est donc une fonction mono-exponentielle de constante de temps $\tau = RC$. Cette expiration passive peut être obtenue chez un patient dont les muscles respiratoires sont paralysés (patient curarisé par exemple) après une occlusion des voies aériennes en fin d'inspiration. Elle est aussi facilement obtenue chez un nouveau-né par mise en jeu du réflexe d'inflation de Hering Breuer [10].

Limites :

- le modèle ne s'applique plus lorsque le poumon est très hétérogène : la relation V-V pendant l'expiration passive est curvilinéaire, correspondant à une fonction V (t) pluri-exponentielle ;
- la relaxation des muscles respiratoires n'est pas toujours obtenue.

Technique des interruptions de débits (Fig. 7.8)

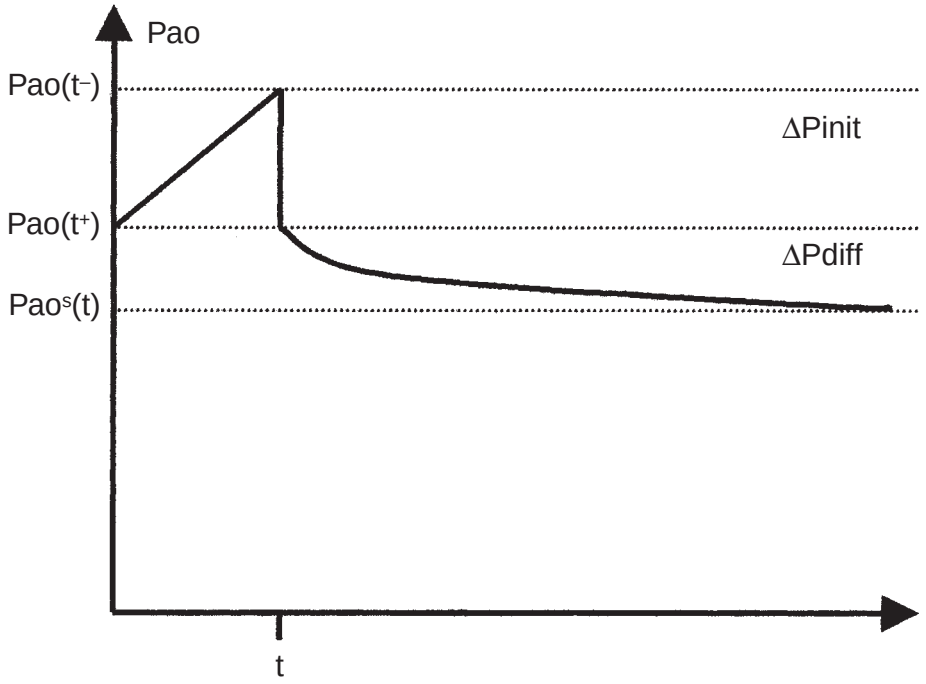


FIG. 7.8 Variation de P_{ao} (pression d'ouverture des voies aériennes) lors d'une interruption de débit pendant l'expiration (d'après Bates *et al.* [11]).

Dans un modèle à un compartiment, lors d'une occlusion des voies aériennes, P_{ao} montre une variation rapide ΔP_{init} suivie d'une variation plus lente ΔP_{dif} jusqu'à l'obtention d'un plateau [11] : ΔP_{init} correspond à la perte de charge d'origine résistive et permet de calculer R_{rs}, ΔP_{diff}, à celle liée à la visco-élastique tissulaire et à la redistribution du gaz après l'interruption de débit.

Conditions d'interprétation

En ventilation assistée, il faut prendre en compte la résistance du tube trachéal R_{TT} qui varie avec le débit ventilé lors de la mesure de R_{rs} [12]. De plus, le système n'étant pas linéaire, les effets de la fréquence, du volume et des débits sur C_{rs} et R_{rs} doivent être pris en compte.

Mécanique des muscles respiratoires

Les muscles respiratoires sont des muscles squelettiques qui se contractent de façon coordonnée, essentiellement contre des charges élastiques et résistives tout au long de la vie, leur fatigue pouvant être à l'origine d'une décompensation respiratoire [13].

Anatomie fonctionnelle

Diaphragme

Inspirateur principal, c'est un muscle plat, musculotendineux séparant le tronc en deux compartiments de pression différente : le thorax et l'abdomen. Il présente une portion crurale qui s'insère sur les vertèbres lombaires L1, L2, L3 et les ligaments arqués, une portion costale qui s'insère sur les six dernières côtes, l'ensemble convergeant vers le tendon central [14]. La portion costale est apposée à la cage thoracique sur 1/3 de sa surface à la CRF (Fig. 7.9). Lorsque le diaphragme se contracte, l'abaissement de la coupole entraîne une augmentation du diamètre craniocaudal, l'augmentation des forces insertionnelles augmente le diamètre transverse, l'augmentation des forces appositionnelles due à l'augmentation de la pression abdominale P_{abd} accroît aussi les diamètres transverses, ce qui entraîne une expansion de la cage thoracique. Cette composante appositionnelle diminue au fur et à mesure que le volume pulmonaire augmente : à haut volume pulmonaire, il ne reste quasiment plus que la composante insertionnelle.

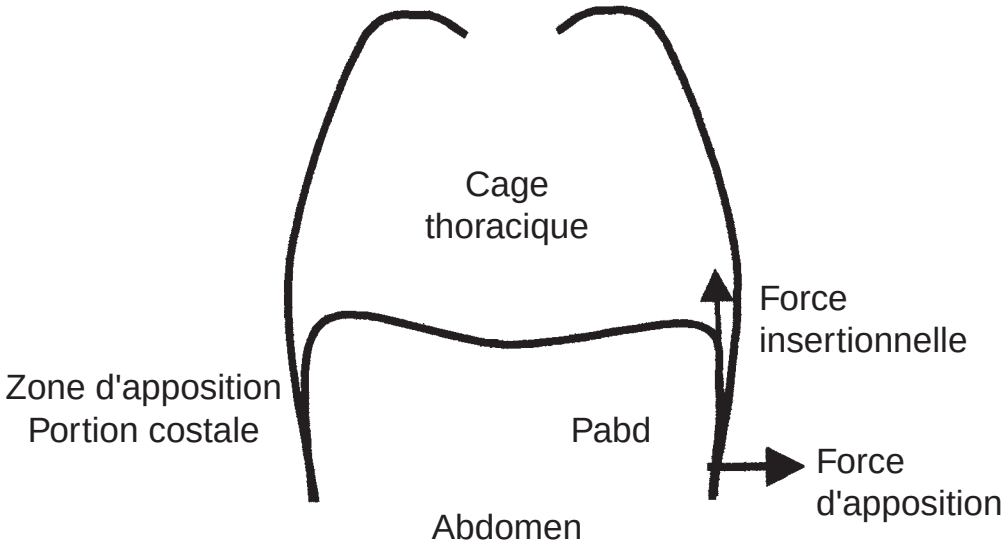


FIG. 7.9 **Zone d'apposition du diaphragme par rapport à la cage thoracique.**

Muscles intercostaux

Les intercostaux internes sont plutôt expirateurs, les externes et les parasternaux plutôt inspirateurs. Les muscles intercostaux parasternaux actifs même en respiration calme avec les muscles scalènes stabilisent la cage thoracique.

Muscles accessoires

Les principaux – le muscle sterno-cléido-mastoïdien, les scalènes – sont inspirateurs et n'interviennent que pour une ventilation élevée ou lorsque le diaphragme est défaillant.

Muscles abdominaux

Ils sont classiquement considérés comme expirateurs. Composés du grand droit, des muscles obliques et des muscles transverses de l'abdomen, ils n'interviennent que pour des ventilations élevées ou forcées. Leur contraction a deux effets opposés :

- du fait de leurs insertions (un effet expiratoire) ;
- du fait de la zone d'apposition diaphragmatique, créant un couplage mécanique entre les abdominaux et le diaphragme par l'intermédiaire de la pression abdominale, un effet inspiratoire [15].

Variables mesurables

Les variables à considérer sont : la force de contraction F, la longueur L, la vitesse de raccourcissement v = dL/dt, le travail $W = \Delta F \times \Delta L$. Au niveau des muscles respiratoires, il est plus facile de raisonner en termes de pression P, volume V, débit dV/dt, avec $W = \Delta P \times \Delta V$.

Pressions

Les principales pressions à considérer sont : la pression inspiratoire P_I, la pression expiratoire P_E, la pression abdominale P_{abd} et la pression transdiaphragmatiqueP_{di}.P_I et P_E mesurées à la bouche, qui sont des index de la force développée respectivement par tous les muscles inspiratoires et expiratoires. P_{abd} est mesurée à l'aide d'une sonde située au niveau de l'estomac qui donne la pression gastrique P_{ga} : $P_{abd} = P_{ga}$, index de la force développée par les abdominaux. P_{di} est mesuré à partir de P_{ga} et de $P_{œ}$: $P_{di} = P_{ga} - P_{œ}$, index de la force développée par le diaphragme.

Volumes

Les variations de volume pulmonaire mobilisables seront des index de variation de longueur des muscles respiratoires.

Débits

La mesure du débit moyen inspiré, $V_I = V_T/T_I$, est un index de la vitesse de raccourcissement du diaphragme.

Relation entre les variables

Relation force-longueur

La pression maximale que peut développer un muscle est conditionnée par sa relation force-longueur [14, 16]. La pression maximale développée par un muscle respiratoire sera obtenue au volume pulmonaire correspondant à la longueur de repos du muscle l_0, soit la CRF pour le diaphragme, la CPT pour les intercostaux parasternaux. Une pression musculaire respiratoire maximale ne pourra donc s'interpréter sans connaître le volume auquel elle est mesurée. $P_{di\ max}$ dépend aussi de la géométrie du diaphragme : dans un modèle de demi-sphère de rayon *r*, la variation de pression créée de part et d'autre du muscle sera $\Delta P = 2\ T/r$, *r* étant son rayon de courbure. Ainsi, à haut volume pulmonaire, $P_{di\ max}$ sera abaissée par rapport à la valeur mesurée à la CRF, en raison de la baisse de T_{max} due au raccourcissement des fibres diaphragmatiques ($l < l_0$) et de l'augmentation de *r* (Fig. 7.10).

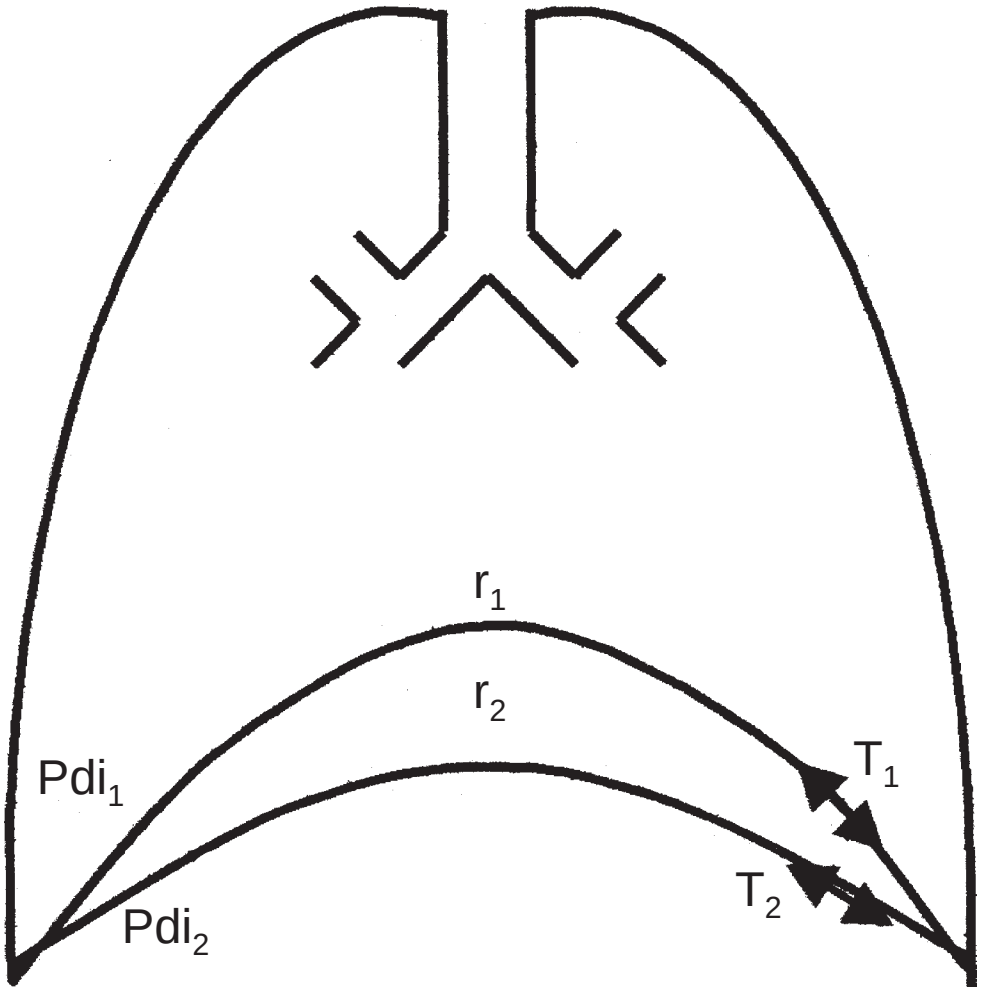


FIG. 7.10 **Loi de Laplace appliquée au diaphragme (d'après [16]).**
Si $T_1 = T_2$, $r_1 < r_2 \rightarrow P_{di\,1} > P_{di\,2}$.

Relation force-vitesse

P_{di} sera d'autant plus abaissée que VT/TI, lié à la vitesse de contraction, sera élevé [16].

Méthode d'exploration des muscles respiratoires

L'exploration consistera à mesurer, pour un volume pulmonaire donné, la pression maximale, à évaluer le travail effectué pendant une contraction, à enregistrer son activité électrique, soit pendant une contraction volontaire, soit en réponse à une stimulation.

Évaluation de la mobilité thoraco-abdominale

Une évaluation globale est obtenue à partir de la mesure des volumes pulmonaires forcés comme le VRI, le VRE. L'évaluation de la mobilité et du degré de coordination des compartiments thoraciques et abdominaux est possible à l'aide d'un pléthysmographe respiratoire à inductance (RIP) [5].

Mesure des pressions respiratoires maximales

$P_{I\,max}$, $P_{E\,max}$, les pressions maximales développées pendant un effort inspiratoire ou expiratoire contre une électrovanne avec fuite (pour éviter une fermeture de la glotte) pendant 1 seconde, sont mesurées à la bouche. Les valeurs obtenues dépendent de la force développée pendant une contraction isométrique, mais aussi des forces élastiques de l'ensemble thorax-poumon : $P_{max} = P_{mus\,max} + P_{el}$ (Fig. 7.11). Les forces élastiques

s'annulant à la CRF, les mesures réalisées à ce volume pulmonaire n'exploreront que la composante musculaire [17].

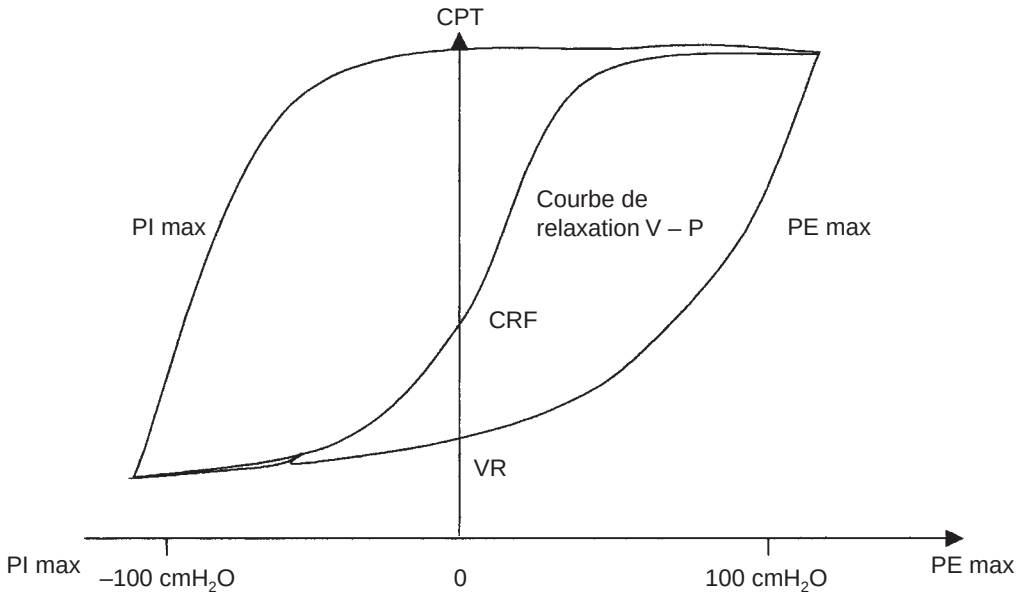


FIG. 7.11 Diagramme volume-pression musculaire maximale du système respiratoire (d'après [17]).

$P_{di\ max}$ se mesure pendant un effort inspiratoire maximal, un effort expulsif abdominal ou pendant les deux manœuvres réalisées l'une après l'autre, recrutant ainsi toutes les régions du diaphragme. Il est intéressant aussi de déterminer le rapport $P_{di}/P_{di\ max}$ pendant la respiration spontanée : en effet, selon Bellemare et Grassino [18], lorsque $P_{di}/P_{di\ max} > 40$ % pour un rapport $T_I/T_{tot} = 0{,}5$, le diaphragme travaille dans une zone de fatigue musculaire.

P_{abd} : dans les conditions normales $P_{abd} > 0$, dans le cas de paralysie ou de contraction inefficace du diaphragme, P_{abd} peut être négative. La contribution relative du diaphragme et des abdominaux est donnée par le rapport $\Delta P_{adb}/\Delta P_{di}$ compris normalement entre 0,2 et 0,6.

La mesure des pressions maximales est sensible à l'entraînement et à la motivation du sujet. Afin d'éviter ce biais, le *sniff test* a été proposé : la pression est mesurée dans une narine fermée pendant une manœuvre de *sniff* – correspondant à une contraction dynamique maximale – dans la narine controlatérale [19]. Il est également possible de mesurer P_{di} pendant une stimulation supramaximale de nerf phrénique, de construire des courbes P_{di}-fréquence de stimulation [20], la stimulation non invasive du phrénique étant possible par stimulation magnétique cervicale percutanée [21].

Électromyographie

Il est possible d'enregistrer l'activité des unités motrices des différents muscles respiratoires de façon analytique ou globale, avec ou sans stimulation. L'activité analytique est enregistrée avec une aiguille qui sert d'électrode : c'est la seule technique pour des muscles profonds, lorsqu'on veut étudier de façon préférentielle un faisceau de fibres diaphragmatiques ou pour faire le diagnostic entre une atteinte neurogène ou myogène. L'activité globale des muscles peut être enregistrée à l'aide d'électrodes de surface. Pour les abdominaux, elles sont placées en regard des muscles, en essayant d'éviter toute modification posturale. Pour le diaphragme, l'activité électrique des fibres costales peut être enregistrée en respiration calme à l'aide d'électrodes externes placées au niveau de la jonction des 6e et 7eou 7eet 8e espaces intercostaux et de la ligne axillaire antérieure. L'activité des piliers du diaphragme peut être enregistrée à l'aide d'électrodes placées au niveau de la jonction gastro-œsophagienne. Le signal électrique obtenu peut être quantifié par intégration (il y a proportionnalité entre l'intégrale du signal EMG en fonction du temps et la force développée par le muscle pendant une contraction isométrique) ou par analyse spectrale (il a été observé, pendant le maintien de contractions fatigantes, un glissement spectral vers les basses fréquences avant la défaillance mécanique du muscle) [22].

Conclusion

L'exploration de la mécanique du système passif et actif permet une meilleure compréhension de la physiopathologie de la survenue de défaillance respiratoire, une optimisation de sa prise en charge aussi bien pendant la mise en place de la ventilation que pendant le sevrage, ainsi qu'une évaluation objective des thérapeutiques.

Références

[1] Weibel E.R. Functional morphology of lung parenchyma. Part 1 In: Macklem P.T., Mead J., eds. Bethesda: American Physiological Society; 89–111. *Handbook of Physiology.* 1986;Vol III Section 3:The Respiratory System.

[2] Weibel E.R. *Morphometry of the human lung.* Heidelberg_ New York: Springer Verlag and Academic Press; 1963.

[3] Ultman J.S. Gas transport in the conducting airways. In: Engel L.A., Paiva M., eds. *Gas mixing and distribution in the lung.* New York Basel: Chapter III Marcel Dekker, INC; 1985.

[4] Mead J., Agostoni E. Dynamics of breathing. In: Fenn W.O., Rahn H., eds. *Handbook of Physiology. Respiration.* American Physiological Society; 1964:411–427.

[5] Dalla'ava-Santucci J., Brunet F. Pléthysmographie à variation d'inductance. *Réan Urg.* 1992;1(3):421–436.

[6] Ch Roussos, Campbell E.M.J. Respiratory muscles energetics. In: Mead J., Macklem P.T., eds. *Handbook of Physiology. The Respiratory System.* American Physiological Society; 1986:481–509.

[7] Engel L.A. Intraregional gas mixing and distribution. In: Engel L.A., Paiva M., eds. *Gas mixing and distribution in the lung.* New York Basel: L Marcel Dekker, INC; 1985.

[8] Lorino A.M., Benhamou D., Lorino H., et al. A computerized method for measuring respiratory mechanics during mechanical ventilation. *Bull EuropPhysiopath Resp.* 1986;22:81–84.

[9] Bates J.H.T., Rossi A., MilicEmili J. Analysis of the behaviour of the respiratory system with constant inspiratory flow. *J Appl Physiol.* 1985;58(6):1840–1848.

[10] Le Souëf P.N., England S.J., Bryan A.C. Passive respiratory mechanics in newborns and children. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129:727–729.

[11] Bates J.H.T., Baconnier P., MilicEmili J. A theoretical analysis of interrupter technique for measuring mechanics. *J App Physiol.* 1988;64(5):2204–2214.

[12] Rossi A., Gottfried S.B., Higgs B.D., et al. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J App Physiol.* 1985;58(6):1849–1858.

[13] Roussos C., Macklem P.T. Inspiratory muscle fatigue. In: Mead J., Macklem P.T., eds. *Handbook of Physiology. The Respiratory System.* American Physiological Societyc; 1986:511–527.

[14] Derenne J.P., Macklem P.T., Ch Roussos. The respiratory muscles : mechanics, control and pathophysiology. *Am Rev Resp Dis.* 1978;118:581–601 part I : 119-133 ; part II : 373-389 ; part III .

[15] De Troyer A. Mechanical action of the abdominal muscles. *Bull Europ Physiopath Resp.* 1983;19:575–581.

[16] Sharp J.T. Respiratory muscles : a review of old and newer concepts. *Lung.* 1980;157:185–199.

[17] Cook C.D., Mead J., Orzalesi M.M. Static volume-pressure characteristics of the respiratory system during maximal efforts. *J Appl Physiol.* 1964;19(5):1016–1022.

[18] Bellemare F., Grassino A. Evaluation of humandiaphragm fatigue. *J ApplPhysiol : Respirat Enviror ExercisePhysiol.* 1982;53:1196–1206.

[19] Miller J.M., Moxham J., Green M. The maximal sniff in the assessment of diaphragm function in man. *Clin Sci.* 1985;69:91–96.

[20] Aubier M., Farkas G., de Troyer A., et al. Detection of diaphragmatic fatigue in man by phrenic stimulation. *J ApplPhysiol : Respirat Environ ExercisePhysiol.* 1981;50:538–544.

[21] Similowski T., Derenne J.P.H. Inspiratory muscle testing in stable COPD patients. *Eurresp J.* 1994;7:1871–1876.

[22] Gross D., Grassino A., Ross W.R.D., et al. Electromyogram pattern of diaphragmatic fatigue. *J ApplPhysiol : Respirat Environ ExercisePhysiol.* 1979;46:1–7.

[1] Remarque : en ventilation assistée, ces pressions seront générées partiellement ou totalement par les différents systèmes de ventilation assistée.

[2] Remarque : en ventilation à haute fréquence comme dans la ventilation par oscillation à haute fréquence VOHF, ou lorsque le gaz ventilé est un gaz lourd, I doit être prise en compte.

[3] Remarque : les résistances mesurées en ventilation assistée résultent en partie du système placé au niveau des voies aériennes pour la ventilation (sonde trachéale ou autre).

CHAPITRE 8

Commande respiratoire et contrôle de la ventilation

N. Terzi; F. Lofaso

Introduction

Chez les mammifères, et donc l'homme, le poumon est l'organe chargé d'apporter par voie aérienne l'oxygène jusqu'au sang puis d'évacuer le gaz carbonique, en suivant la voie inverse. Ainsi, comme pour le muscle cardiaque qui se relâche et se contracte alternativement pour se remplir de sang puis l'expulser, les muscles inspiratoires se contractent et se relâchent pour faire entrer de l'air dans les poumons puis l'évacuer.

La compréhension des différents mécanismes de contrôle de la ventilation permet de mieux appréhender la ventilation spontanée des patients, que celle-ci soit assistée mécaniquement ou non.

Le contrôle de la ventilation met en jeu trois types de structures interconnectées :

- le centre de contrôle couramment appelé « centres respiratoires », situé dans le système nerveux central au niveau du tronc cérébral ;
- les éléments moteurs du système respiratoire constitués par les muscles des voies aériennes supérieures de la cage thoracique et de l'abdomen ;
- les informateurs ou récepteurs (chémorécepteurs, récepteurs proprioceptifs musculaires, récepteurs des voies aériennes et pulmonaires) qui informent à tout instant les centres respiratoires des valeurs de consigne (PCO_2, pH, distension pulmonaire, charge musculaire respiratoire, etc.).

Ainsi, les centres respiratoires intègrent des informations sensorielles et humorales multiples, permettant d'assurer l'homéostasie tout en optimisant le coût énergétique de chaque cycle respiratoire.

Mais si l'acte de respirer paraît le plus souvent involontaire, un contrôle cortical agit en permanence sur le mode respiratoire au cours de la veille, ce qui expliquerait une variabilité ventilatoire plus grande au cours de la veille qu'au cours du sommeil lent profond [1]. D'autres structures suprapontiques permettent également une adaptation ventilatoire aux conditions posturales qui modifient la charge imposée aux muscles respiratoires [2]. De même, l'émotion peut influencer la respiration *via* le système limbique qui aurait des connexions directes avec les centres respiratoires [3]. Enfin, comme tout autre muscle squelettique, les muscles respiratoires peuvent être sous l'influence d'un contrôle volontaire.

Contrôle automatique de la ventilation

Centres respiratoires

L'élément majeur des centres respiratoires est constitué par les groupes respiratoires dorsaux et ventraux situés dans le bulbe (Fig. 8.1). Le groupe respiratoire dorsal (GRD) est une structure bilatérale située dans la partie médiane du bulbe caudal. Il est constitué de la partie ventrolatérale du noyau du tractus solitaire (NTS) et s'étend rostralement par rapport à l'obex. Le NTS reçoit des afférences vagales qui véhiculent l'activité de récepteurs en provenance des voies aériennes, dont les récepteurs bronchopulmonaires sensibles à l'étirement [4, 5], mais également les afférences dopaminergiques glossopharyngiennes en provenance des chémorécepteurs périphériques [6–8]. La connectivité efférente du NTS s'établit avec de nombreux groupes bulbaires et corticaux, impliqués dans la régulation de l'homéostasie [9, 10]. De plus, les axones du NTS sont connectés au groupe respiratoire ventral (GRV) [11], permettant par exemple au NTS d'être largement impliqué dans la synchronisation entre la respiration et la déglutition [12]. Ainsi, le GRD participe à l'élaboration d'un comportement respiratoire adapté à chaque situation physiologique.

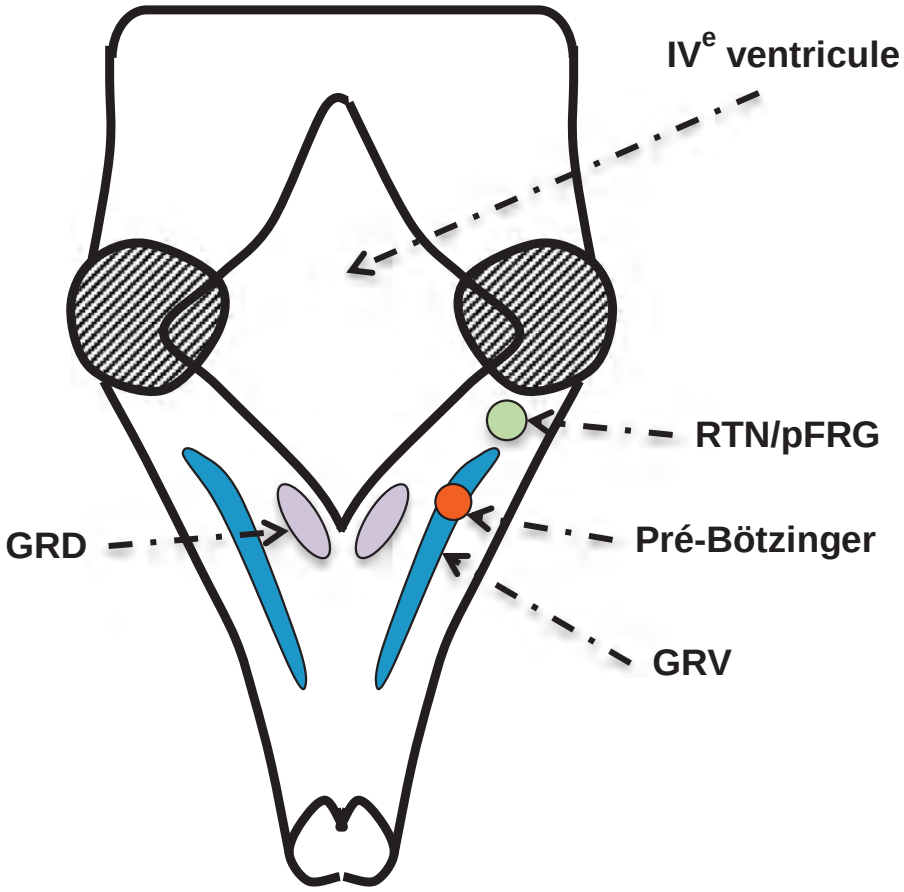


FIG. 8.1 Représentation schématique des centres respiratoires.
GRD : groupe respiratoire dorsal ; GRV : groupe respiratoire ventral ; RTN/pFRG : noyaux rétrotrapézoïdien et parafacial ; Pré-Bötzinger : complexe pré-Bötzinger.

Le GRV, quant à lui, est un groupe bilatéral formant une colonne longitudinale dans le bulbe ventrolatéral. Il contient la majorité des neurones prémoteurs innervant les motoneurones inspiratoires et expiratoires dans la moelle épinière, mais également la commande automatique de la ventilation au niveau des neurones *pacemakers* sensibles aux opioïdes et situés dans le complexe pré-Bötzinger (Pré-Bötz) [13]. Plus rostral et plus ventral que le complexe pré-Bötzinger, le groupe de noyaux rétrotrapézoïdien et parafacial (RTN/pFRG) contient lui des neurones *pacemakers* destinés aux muscles expiratoires. Ces neurones *pacemakers*, insensibles aux opioïdes, ne se dévoilent que lorsque la ventilation augmente et génère une expiration active [14]. Le RTN est également un important site de convergence de plusieurs stimuli impliqués dans le contrôle de la ventilation, dans la mesure où l'activité de ses neurones est modulée par des informations provenant des récepteurs carotidiens *via* le NTS [15], des récepteurs pulmonaires à l'étirement (*cf.* plus loin) [16] et de l'hypothalamus [17, 18].

Finalement, pour expliquer l'automatisme du rythme respiratoire et son organisation spatiotemporelle, un modèle hybride est le plus souvent proposé, combinant des neurones *pacemakers*, à l'origine du rythme respiratoire, intégrés à des réseaux complexes d'interneurones en interaction excitatrice ou inhibitrice les uns avec les autres [19] et responsables d'une programmation motrice des différents muscles impliqués dans la ventilation permettant d'assurer l'organisation temporospatiale finale de cette ventilation. Par exemple, la commande ventilatoire sollicite les muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures avant les autres muscles inspiratoires. Cette coordination temporospatiale prévient ainsi le collapsus des voies aériennes supérieures que pourrait induire la pression négative générée dans ces voies aériennes par les muscles inspiratoires de la cage thoracique.

Pour permettre une adaptation adéquate aux changements métaboliques induits par la fièvre, l'exercice ou l'apparition d'une situation pathologique (hypoxie, acidose, hypercapnie, etc.) et donc pour répondre

aux nouveaux besoins, la commande automatique reçoit de nombreux signaux afférents indispensables au maintien de l'homéostasie. Ces afférences, permettant l'ajustement de l'activité des centres respiratoires par boucle réflexe, sont de deux ordres : les afférences métaboliques (régulation humorale de la respiration) qui peuvent être périphériques et centrales, et les afférences nerveuses qui sont, à partir de récepteurs divers, à l'origine de réflexes destinés à l'adaptation aux conditions mécaniques périphériques.

Afférences

Afférences humorales

Elles interviennent au premier plan, le contrôle de la ventilation ayant pour première fonction de réguler l'homéostasie et notamment l'élimination du CO_2. Ainsi, ces afférences proviennent de chémorécepteurs sensibles au CO_2.

Ces chémorécepteurs sont :

- périphériques : localisés au niveau de la bifurcation carotidienne (glomus) et sur la crosse de l'aorte. La transmission se fait par les nerfs glossopharyngé (IX) et vague (X), vers le NTS. Ils répondent principalement à l'hypoxémie, leur activation n'étant significative que pour des PO_2 inférieures à 60 mmHg. Dans une moindre mesure, ils assurent la sensibilité aux variations de capnie, principalement l'hypercapnie. Cette double sensibilité est synergique, l'hypoxémie augmente l'activité de ces chémorécepteurs pour un niveau de capnie donné [20] ;
- centraux : stimulables au niveau de la face ventrale du tronc cérébral, ils répondent rapidement et intensément à des variations minimes de pH et de PCO_2 du liquide céphalorachidien et du sang. L'ion hydrogène semble être un stimulus déterminant. Ces récepteurs assureraient 2/3 de la réponse à l'hypercapnie [21].

Le noyau rétrotrapézoidien (RTN) précédemment décrit, caractérisé par la présence d'interneurones glutaminergiques, sensibles au CO_2 et exprimant fortement le gène Phox2b, semble être un site clé de la chémoréception centrale. À titre d'exemple, il a été démontré qu'un grand nombre de patients porteurs de syndrome congénital d'hypoventilation alvéolaire central (syndrome d'Ondine) présentait une anomalie de ce gène Phox2b [18, 22]. Les neurones RTN-Phox2b sont donc une partie d'une chaîne continue entre les chémorécepteurs carotidiens et le RTN. L'existence de ce lien pourrait expliquer le rôle majeur (multiplicatif sur la pente de réponse au CO_2) que peuvent avoir les chémorécepteurs carotidiens sur la réponse centrale au CO_2 comme récemment démontré sur un modèle canin [23]. La contribution des glomus carotidiens sur la respiration eupnéique ne représente pas uniquement la contribution de l'activité tonique de ceux-ci sur l'activité respiratoire, mais aussi leur effet sur la réponse du RTN au CO_2. Les chémorécepteurs périphériques ont une action amplificatrice sur les centres respiratoires, et il y a donc une véritable interdépendance entre les deux structures.

La capacité du système de commande ventilatoire à évoluer au cours du développement est une évidence, mais le caractère indispensable de cette fonction à la survie a longtemps fait penser que son contrôle était fixe, immuable et génétiquement déterminé à l'âge adulte. Toutefois, depuis les années 1980, plusieurs équipes rapportent des évolutions durables de son fonctionnement en réponse à divers mécanismes physiologiques ou pathologiques. Il est aujourd'hui démontré que le contrôle de la ventilation est extrêmement plastique et modifiable en réponse à des stimuli chimiques. Que cette stimulation soit prolongée ou intermittente, la réponse à celle-ci engendre des effets à court, moyen, mais aussi long terme. Ceux-ci sont marqués par une sensibilisation persistante, malgré la disparition du stimulus.

Cette plasticité à long terme permet aujourd'hui d'envisager des thérapeutiques dans le cadre des pathologies qui affectent la commande centrale [24], mais aussi dans le cadre de pathologie médullaire traumatique. En effet, il a pu être mis en évidence dans des modèles animaux, pour lesquels une hémisection de moelle cervicale est réalisée, que l'exposition à l'hypoxie intermittente augmente la récupération fonctionnelle en induisant une plasticité du système nerveux central [25].

Afférences mécaniques

En plus des afférences métaboliques, de nombreux récepteurs sont source d'afférences qui renseignent le système de contrôle respiratoire sur l'état mécanique du système ventilatoire passif, ainsi que sur l'état des effecteurs participant au système ventilatoire actif. Elles proviennent en particulier des voies aériennes, des poumons, de récepteurs pariétaux et des mécanorécepteurs des muscles respiratoires.

Les **récepteurs pulmonaires vagaux** comprennent plusieurs types de tensiorécepteurs et des nocicepteurs sensibles à la distension et à l'irritation bronchique.

- Les récepteurs à l'étirement à adaptation lente : ils sont situés dans le muscle lisse des voies aériennes de la trachée et des grosses bronches. Le stimulus est l'augmentation de tension du muscle pariétal

trachéobronchique. Ils renseignent sur le volume pulmonaire, par l'intermédiaire des fibres myélinisées du nerf vague. Ces récepteurs sont impliqués dans le réflexe d'hyperinflation de Hering-Breuer (terminaison précoce de l'inspiration et prolongation de l'expiration après hyperinflation pulmonaire). Leur rôle chez l'homme adulte éveillé est très modeste, mais son impact s'amplifie sous sédation. Chez l'homme, ce réflexe se manifeste pour des volumes courants supérieurs à 3 L et joue un rôle dans la protection vis-à-vis de l'hyperinflation [26]. Ce réflexe est plus important chez le nourrisson, car il participe à la stabilisation du rythme respiratoire.

- Les récepteurs à l'étirement à adaptation rapide : ils sont situés dans l'épithélium et la sous-muqueuse des voies aériennes. Le stimulus est l'irritation, l'information est également médiée par le nerf vague. Ils sont impliqués dans le réflexe de toux en réponse à une stimulation mécanique, et à un moindre degré dans les réflexes de bronchoconstriction, d'hypersécrétion et de vasodilatation locale.
- Les récepteurs des fibres C : l'innervation par les fibres amyéliniques C du nerf vague se répartit de l'alvéole aux grosses bronches. Les stimuli sont chimiques. Certains récepteurs (appelés J) sont sensibles aux augmentations de volume ou de pression du liquide interstitiel. Leur réponse est une diminution du volume courant et une augmentation de fréquence respiratoire (respiration rapide superficielle), une bradycardie et une vasodilatation systémique et bronchique, une bronchoconstriction et une hypersécrétion.

D'autres afférences proviennent de **mécanorécepteurs** contenus dans les muscles respiratoires, renseignant à la fois sur la longueur du muscle par les fuseaux neuromusculaires placés en parallèle avec les fibres musculaires et sur la tension imposée au muscle par les organes tendineux de Golgi placés en série avec les fibres musculaires. L'information remonte vers les structures suprapontiques, par la voie lemniscale (qui emprunte les cordons postérieurs médullaires). Ainsi, le système nerveux central est continuellement informé de la longueur du muscle et de la charge imposée au muscle. Ils jouent un rôle dans l'adaptation de la ventilation par le biais des réflexes spinaux classiques mais également supraspinaux. Les muscles intercostaux sont riches en organes tendineux de Golgi et en fuseaux neuromusculaires, alors que le diaphragme contient principalement des organes tendineux de Golgi et peu de fuseaux neuromusculaires. Ces afférences proprioceptives participent à l'ajustement de la commande ventilatoire en cas de modification de fonction des muscles ou d'augmentation de l'impédance du système respiratoire [27, 28]. Enfin, certaines afférences mécaniques provenant du système locomoteur pourraient jouer un rôle dans l'adaptation de la ventilation à l'exercice [29].

L'implication de ces afférences dans le contrôle de la ventilation a pu être mise en évidence chez le sujet sain. En effet, la réponse ventilatoire aux charges résistives et élastiques a largement été étudiée [28, 30–35]. Quelle que soit la charge, en présence de celle-ci, la ventilation est modifiée pour assurer l'homéostasie tout en privilégiant l'effort minimal. Toutefois, lors du sommeil, cette réponse ventilatoire est significativement différente [36] alors même que les chémorécepteurs sont stimulés. En effet, contrairement à ce qui se passe durant l'éveil, au cours du sommeil, il n'existe pas de réponse immédiate à l'augmentation de charges, la réponse est retardée et est secondaire à l'activation des chémorécepteurs par une augmentation de la PCO_2 [37]. Ces afférences interagissent donc bien avec des structures suprapontiques plus ou moins actives selon le niveau de vigilance.

Commande suprapontique

La respiration peut à tout moment être modulée par les émotions, ou volontairement en vue d'accomplir des tâches respiratoires (apnée volontaire, etc.) ou non parmi lesquelles la parole, la toux, la déglutition, les soupirs, le reniflement. Cette modulation fait intervenir des voies différentes de celles du contrôle automatique.

Lors de tâches non volontaires, émotionnelles ou comportementales, comme l'activité mentale, la posture et ses changements ainsi que lors de sensation d'inconfort respiratoire, les grandeurs de la ventilation (fréquence et volume courant) sont modifiées. Cette commande suprapontique prend sa source dans le système limbique et paralimbique (amygdale, hippocampe, cortex cingulaire) ; il projette ses efférences vers l'hypothalamus et le complexe respiratoire bulbaire, mais aussi directement sur les motoneurones périphériques [38–41].

De plus, comme pour les autres muscles squelettiques, les muscles respiratoires possèdent une représentation au niveau du cortex sensorimoteur primaire et au moins pour le diaphragme, de l'aire motrice supplémentaire [42, 43].

Toutes ces structures sont également activées lors de réponse ventilatoire de sujets exposés à des contraintes mécaniques de type résistance à l'écoulement de l'air, sans pour autant que la modification de la commande puisse être qualifiée de volontaire mais plutôt de comportementale [44, 45].

De la même façon que pour la commande automatique, le cortex cérébral reçoit des informations de tous les niveaux du système ventilatoire. Ces projections corticales ont pu être mises en évidence par l'utilisation de potentiels évoqués somesthésiques [46, 47] et respiratoires [48].

Le caractère automatique et volontaire de cette commande ventilatoire revêt une importance considérable qui peut être mise en évidence dans les situations où le contrôle cortical disparaît, comme lors du sommeil ou en cas de sédation. En effet, lors du sommeil, à la diminution de l'influence suprapontique, s'ajoutent une diminution de la variabilité ventilatoire et de la réponse ventilatoire au CO_2, une réduction de l'activité musculaire inspiratoire en dehors du diaphragme qui devient quasiment le seul à fonctionner en sommeil paradoxal et une perte de la réponse immédiate à l'augmentation de charges imposée aux muscles respiratoires [49], alors même que les résistances des voies aériennes supérieures augmentent. Ces situations exposent donc à une fragilité respiratoire, car toute modification même modeste de la qualité du contrôle de la ventilation aura alors des conséquences immédiates sur la ventilation et donc les échanges gazeux au cours du sommeil.

Applications cliniques en réanimation

Les modulations pathologiques ou iatrogènes de la commande ventilatoire en réanimation sont fréquentes. Parmi les thérapeutiques utilisées, la ventilation mécanique est une des plus fréquentes [50]. Celle-ci peut être responsable de variations, le plus souvent iatrogène, de la commande ventilatoire. Connaître l'impact de la ventilation mécanique sur celle-ci semble indispensable à l'amélioration de la prise en charge des patients sous ventilation assistée.

En effet, la démocratisation de l'utilisation des modes assistés a conduit à se poser la question du contrôle de la ventilation sous ventilation mécanique, qui agirait comme un muscle extrinsèque. Le sujet sous ventilation mécanique choisira-t-il de diminuer sa commande inspiratoire de manière à maintenir constante sa $PaCO_2$, ou au contraire conservera-t-il la même activité inspiratoire et dans ce cas hyperventilera-t-il ?

Les données issues d'expérimentations chez le sujet sain ont permis de montrer que la ventilation mécanique était responsable d'une diminution de l'activité inspiratoire en lien avec une inhibition humorale [51], secondaire à l'hypocapnie induite mais aussi extrahumorale [52] et ce, que le mode utilisé soit un mode assisté proportionnel ou non à l'activité diaphragmatique [53–56]. Cette inhibition persiste lors des phases de sommeil, en dehors de la possibilité d'un contrôle volontaire [56]. Simon *et al.* ont démontré qu'elle persistait également chez des patients blessés médullaires, alors même que les afférences proprioceptives musculaires respiratoires sont altérées. En revanche, des résultats contradictoires ont été observés chez les patients transplantés pulmonaires qui sont eux privés d'afférences vagales pulmonaires [55, 57]. Par ailleurs, la ventilation mécanique entraîne une inhibition de l'activité inspiratoire inversement proportionnelle au débit inspiratoire induit par le ventilateur. L'augmentation de ce dernier s'accompagne d'une diminution de l'activité électrique du diaphragme [58], reflet de l'inhibition du contrôle automatique de la ventilation.

Finalement, plusieurs mécanismes sont en cause dans l'inhibition extrahumorale, il s'agit d'un système redondant qui se met en place progressivement après une assistance de 5 à 10 cycles respiratoires [56]. Les travaux plus récents utilisant une assistance proportionnelle à l'effort respiratoire où à la charge imposée aux muscles respiratoires, tels que la *neurally adjusted ventilatory assist* (NAVA) ou la *proportional assist ventilation* (PAV), suggèrent que l'homme est capable, avec ces modes d'assistance ventilatoire plus physiologiques, d'ajuster finement l'effort respiratoire pour toujours contrôler le volume courant et ainsi éviter l'hyperinsufflation, même lorsque le niveau d'assistance est très augmenté [59–61]. Ainsi, il serait capable de mieux réguler la $PaCO_2$.

En plus de l'inhibition de la commande automatique, la ventilation mécanique contribue à inhiber la commande corticale de la ventilation. Sharshar *et al.* ont mis en évidence une diminution spécifique des potentiels évoqués moteurs diaphragmatiques au cours d'une hyperventilation mécanique en situation isocapnique, permettant de souligner le caractère extrahumoral de cette inhibition de la commande corticale [62]. Cette diminution perdurait après plus de 30 minutes de ventilation sans assistance mécanique.

Ces observations expliquent en partie l'efficacité de l'assistance respiratoire en condition de détresse respiratoire aiguë, mais soulignent également l'impact que peut avoir une inhibition de la commande ventilatoire. Cette diminution d'intensité de la commande ventilatoire, liée à une surassistance mécanique, peut être responsable d'asynchronies et en particulier d'appels inefficaces car insuffisants pour être détectés par le ventilateur, altérant alors l'interaction patient-ventilateur [63]. De fait, une assistance ventilatoire excessive aura des effets secondaires à la fois au niveau du parenchyme pulmonaire, mais aussi sur la commande ventilatoire.

À l'inverse, la désadaptation à un ventilateur ou un support ventilatoire insuffisant constituent une charge mécanique supplémentaire. Face à une contrainte à l'écoulement de l'air, le système ventilatoire s'adapte pour maintenir la ventilation. Les adaptations pour surmonter des charges mécaniques externes

inspiratoires s'accompagnent en imagerie d'une activation d'aires corticales motrices et prémotrices [45]. De la même façon, Raux *et al.* ont mis en évidence, chez des sujets sains volontaires, lors de la mise sous ventilation non invasive avec des réglages entraînant un inconfort respiratoire, une activation corticale pré-inspiratoire, et ceci en dépit du caractère inhibiteur sur la commande ventilatoire de la pressurisation des voies aériennes supérieures [64]. Cette activation corticale en réponse à la présence d'une contrainte inspiratoire mécanique fait partie des mécanismes de compensation de la charge ventilatoire liée à la pathologie. Si celle-ci a peu d'impact lors de la veille, elle peut expliquer en partie les troubles du sommeil liés aux micro-éveils induits par la désadaptation du patient au ventilateur [65]. Par ailleurs, l'abolition des facultés de compensation sous anesthésie générale et lors du sommeil souligne une fois encore l'importance de prendre en compte ces éléments lors de réglages de la ventilation nocturne.

Pour clore ce chapitre, il a été récemment observé chez des patients profondément sédatés que l'activité inspiratoire pouvait se synchroniser au cyclage du ventilateur et que cette synchronisation pouvait persister lors des modifications du réglage de ce cyclage [66]. Le mécanisme de cette synchronisation des centres respiratoires au cyclage du ventilateur n'est pas connu et soulève un nouvel axe de recherche et d'approches thérapeutiques pour réentraîner les muscles respiratoires de patients totalement dépendants du ventilateur.

Exploration de la commande respiratoire en réanimation

L'exploration de la commande ventilatoire doit commencer par l'examen clinique du patient. Face à une contrainte mécanique élevée, la commande ventilatoire automatique et volontaire est augmentée et sa distribution spatiotemporelle se modifie. La prééminence de l'activation des muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures par rapport aux muscles qui assurent la ventilation est préservée afin de garantir la perméabilité des voies aériennes supérieures, et la commande de chacun se trouve renforcée [67]. Les muscles extradiaphragmatiques sont recrutés au fur et à mesure que l'effort diaphragmatique augmente, permettant de préserver la contribution du diaphragme [68].

Face à une défaillance respiratoire, l'urgence n'est évidemment pas à l'évaluation de la commande ventilatoire. Les gaz du sang artériels réalisés sont les seuls examens simples permettant d'apprécier la distorsion entre les besoins et la réponse ventilatoire sans que l'on puisse pour autant différencier par cet examen un problème de commande (exemple : intoxication aux opiacés) ou une déficience neuromusculaire et donc une dissociation électromécanique. La clinique permet d'orienter et de préciser le mécanisme.

Cependant, une fois l'épisode aigu résolu, évaluer la commande respiratoire peut être intéressant, notamment dans l'évaluation de l'échec de l'épreuve de sevrage [69, 70]. Une commande ventilatoire encore trop intensément stimulée pourrait être un facteur d'échec.

Pour apprécier réellement l'activité du générateur central de la ventilation, il faudrait pouvoir enregistrer directement l'activité des nerfs destinés aux muscles respiratoires. Cependant, ceci est irréalisable en pratique clinique chez l'homme, les techniques d'exploration vont donc évaluer indirectement l'intensité de la commande.

Spirogramme

La ventilation constitue la grandeur finale de la commande respiratoire. Cette dernière peut être caractérisée par le volume courant (V_T), la fréquence (f), la durée de l'inspiration (Ti), la durée de l'expiration (Te) et la période du cycle (Ttot = 1/f). Le spirogramme en est la représentation graphique. Par ailleurs, comme nous l'avons vu, la régulation du système de contrôle de la ventilation repose sur des boucles de rétroaction permettant l'ajustement de l'activité de l'effecteur aux informations afférentes. Le signal mécanique qui résulte de cette commande n'est pas régulier, mais il adopte une allure de type chaotique, reflet de la complexité dont fait preuve ce système dynamique [71–73]. Une des caractéristiques de la ventilation est donc d'être variable, cette variabilité est un témoin indirect de bon fonctionnement de la commande ventilatoire, une moindre variabilité serait un facteur de mortalité chez les patients sous ventilation mécanique [74]. Des études dans le sevrage de la ventilation montrent qu'il semble important de restaurer cette variabilité [72], l'absence de variabilité étant un indice d'échec de sevrage de la ventilation mécanique. De plus, la restauration d'une variabilité ventilatoire sous ventilation mécanique est associée à moins de micro-éveils [75].

Le rapport V_T/Ti évalue la transformation mécanique de la commande et permet de quantifier son intensité, il représente le débit moyen inspiratoire. Plus le sujet produit un volume courant élevé en peu de temps, plus la commande est intense. Il est la traduction mécanique de la commande neuronale centrale produite par les centres inspiratoires.

Le rapport Ti/Ttot permet d'évaluer la composante active de la commande ventilatoire. Il exprime la durée relative de l'inspiration par rapport à la totalité du cycle ventilatoire [76]. Nommé temps de consigne, il peut donner des indications sur l'interruption de l'inspiration par les centres respiratoires.

L'analyse du profil ventilatoire donnée par le spirogramme, selon ses différents éléments, représente ainsi la traduction mécanique de la commande centrale et ne permet qu'une approche indirecte de l'activité neuronale. De plus, cette analyse requiert l'intégrité des voies de conduction nerveuse, des muscles respiratoires, ainsi que des poumons et des voies aériennes. Les pathologies pulmonaires conduisant en réanimation associent des modifications des résistances et de la compliance, et conduisent en général à une sous-estimation de la commande respiratoire car la totalité du signal neurologique ne peut plus être transformée en débit et en volume. Son usage est par conséquent très limité en réanimation.

Un index composite de polypnée superficielle f/V_T a été proposé [77], cet index intégratif dépend de la commande centrale automatique mais aussi de la force des muscles respiratoires et de la commande volontaire. Il a été testé largement dans le cadre du sevrage de la ventilation, les données sont cependant discordantes quant à son utilisation [77–80].

Pression d'occlusion ($P_{0.1}$)

La pression d'occlusion mesure la pression négative produite 100 msec après le début de l'inspiration, par la contraction des muscles inspiratoires contre des voies aériennes occluses. L'occlusion de la voie inspiratoire survient alors que le sujet ne s'y attend pas. Un sujet éveillé ne détecte l'occlusion de la voie inspiratoire qu'environ 200 msec après le début de l'effort inspiratoire. La $P_{0.1}$ ne reflète donc pas une réponse comportementale à l'occlusion des voies aériennes. La valeur moyenne est de 0,93 ± 0,48 cmH_2O, cette valeur est toutefois très variable. Cette mesure peut être parfaitement réalisée chez un patient intubé-ventilé, elle est d'ailleurs automatisée sur la plupart des ventilateurs de réanimation. Celle-ci est bien corrélée au travail ventilatoire et peut être utilisée pour titrer le niveau d'assistance ventilatoire [81]. Cependant, elle sous-estime l'intensité de la commande lorsque la fonction musculaire est altérée [82]. De la même façon, les modifications de longueur au repos (expiration active modifiant le volume de fin d'expiration) sont de nature à altérer la fiabilité de la relation entre $P_{0.1}$ et l'intensité de la commande. Plusieurs études se sont intéressées à la $P_{0.1}$ comme index prédictif de l'échec de sevrage. Les valeurs seuils considérées comme discriminantes sont très variables [70]. Hilbert *et al.* ont pu mettre en avant qu'une $P_{0.1}$ élevée après extubation, traduisant une augmentation de l'intensité de la commande ventilatoire, est un facteur de risque de détresse respiratoire [83].

Électromyographie

Le signal électromyographique (EMG) des muscles respiratoires peut donner des indications sur la commande respiratoire. En effet, il correspond à la traduction des informations temporelles et spatiales données par la commande respiratoire en potentiel d'action musculaire. Cependant, il est difficile d'obtenir un enregistrement de l'ensemble des groupes musculaires participant à la ventilation et donc d'avoir une évaluation globale de la commande ventilatoire. De plus, le recueil non invasif d'un signal EMG reproductible est complexe, même si des techniques de traitement du signal et de quantification ont été mises au point [84, 85].

Cependant, l'enregistrement de l'EMG diaphragmatique, qui ne représente qu'une partie des muscles respiratoires, est possible par le biais d'un cathéter œsophagien muni d'électrodes [86, 87]. De nouveaux indices servant à évaluer la fonction musculaire et donc indirectement la commande ventilatoire ont vu le jour comme l'efficacité neuroventilatoire qui correspond au rapport entre le V_T et l'activité électrique du diaphragme [88]. Ces indices demandent à être validés à ce jour.

D'autres méthodes peuvent être utilisées. Il s'agit entre autres des méthodes de stimulation de la commande respiratoire par l'hypoxie ou l'hypercapnie. L'étude de la réponse ventilatoire ne s'étudie pas de la même façon qu'en exploration fonctionnelle. Un des moyens utilisés pour tester la réponse à l'hypercapnie est d'ajouter un espace mort. Raurich *et al.* ont pu montrer qu'une réponse moindre était associée à une durée de sevrage de la ventilation mécanique plus longue [89]. Compte tenu des dangers associés à l'induction d'une hypoxie, cette technique est peu utilisée.

Différentes autres méthodes d'exploration de la commande ventilatoire existent, elles ne sont toutefois pas utilisables en routine clinique : il s'agit de l'imagerie fonctionnelle, de l'électroencéphalogramme avec recherche des potentiels évoqués moteurs ou respiratoires, de la stimulation magnétique transcrânienne ou cervicale.

Finalement, grâce aux outils d'assistance respiratoire et de monitorage des paramètres respiratoires que la réanimation a à sa disposition, elle reste un milieu extrêmement propice pour contribuer à la compréhension

des mécanismes physiologiques du contrôle de la ventilation et physiopathologiques des anomalies de ce contrôle dont beaucoup de questions restent à élucider.

Références

[1] Shea S.A., Horner R.L., Benchetrit G., et al. The persistence of a respiratory 'personality' into stage IV sleep in man. *Respir Physiol.* 1990 Apr;80(1):33–44 PubMed PMID: 2367750.

[2] Hodges P.W., Gandevia S.C. Changes in intra-abdominal pressure during postural and respiratory activation of the human diaphragm. *J Appl Physiol (1985).* 2000 Sep;89(3):967–976 PubMed PMID: 10956340.

[3] Heywood P., Murphy K., Corfield D.R., et al. Control of breathing in man; insights from the 'locked-in' syndrome. *Respir Physiol.* 1996 Oct;106(1):13–20 PubMed PMID: 8946573.

[4] Kalia M., Mesulam M.M. Brain stem projections of sensory and motor components of the vagus complex in the cat: II. Laryngeal, tracheobronchial, pulmonary, cardiac, and gastrointestinal branches. *J Comp Neurol.* 1980 Sep 15;193(2):467–508 PubMed PMID: 7440778.

[5] Kalia M., Mesulam M.M. Brain stem projections of sensory and motor components of the vagus complex in the cat: I. The cervical vagus and nodose ganglion. *J Comp Neurol.* 1980 Sep 15;193(2):435–465 PubMed PMID: 7440777.

[6] Davies R.O., Edwards Jr. M.W. Distribution of carotid body chemoreceptor afferents in the medulla of the cat. *Brain Res.* 1973 Dec 21;64:451–454 PubMed PMID: 4360888.

[7] Jordan D., Spyer K.M. Is presynaptic inhibition responsible for suppression of the baroreceptor reflex during the defence reaction [proceedings]. *J Physiol.* 1977 Oct;271(2):58P–59P PubMed PMID: 562935.

[8] Lipski J., McAllen R.M., Spyer K.M. The carotid chemoreceptor input to the respiratory neurones of the nucleus of tractus solitarus. *J Physiol.* 1977 Aug;269(3):797–810 PubMed PMID: 894614. Pubmed Central PMCID: 1283741.

[9] Ter Horst G.J., de Boer P., Luiten P.G., et al. Ascending projections from the solitary tract nucleus to the hypothalamus. A Phaseolus vulgaris lectin tracing study in the rat. *Neuroscience.* 1989;31(3):785–797 PubMed PMID: 2594200.

[10] Herbert H., Moga M.M., Saper C.B. Connections of the parabrachial nucleus with the nucleus of the solitary tract and the medullary reticular formation in the rat. *J Comp Neurol.* 1990 Mar 22;293(4):540–580 PubMed PMID: 1691748.

[11] Zheng Y., Riche D., Rekling J.C., et al. Brainstem neurons projecting to the rostral ventral respiratory group (VRG) in the medulla oblongata of the rat revealed by co-application of NMDA and biocytin. *Brain Res.* 1998 Jan 26;782(1-2):113–125 PubMed PMID: 9519255.

[12] Jean A. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev.* 2001 Apr;81(2):929–969 PubMed PMID: 11274347.

[13] Smith J.C., Ellenberger H.H., Ballanyi K., et al. Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science.* 1991 Nov 1;254(5032):726–729 PubMed PMID: 1683005. Pubmed Central PMCID: 3209964.

[14] Janczewski W.A., Feldman J.L. Distinct rhythm generators for inspiration and expiration in the juvenile rat. *J Physiol.* 2006 Jan 15;570(Pt 2):407–420 PubMed PMID: 16293645. Pubmed Central PMCID: 1464316.

[15] Takakura A.C., Moreira T.S., Colombari E., et al. Peripheral chemoreceptor inputs to retrotrapezoid nucleus (RTN) CO_2-sensitive neurons in rats. *J Physiol.* 2006 Apr 15;572(Pt 2):503–523 PubMed PMID: 16455687. Pubmed Central PMCID: 1779666.

[16] Moreira T.S., Takakura A.C., Colombari E., et al. Inhibitory input from slowly adapting lung stretch receptors to retrotrapezoid nucleus chemoreceptors. *J Physiol.* 2007 Apr 1;580(Pt 1):285–300 PubMed PMID: 17255166. Pubmed Central PMCID: 2075437.

[17] Fortuna M.G., Stornetta R.L., West G.H., et al. Activation of the retrotrapezoid nucleus by posterior hypothalamic stimulation. *J Physiol.* 2009 Nov 1;587(Pt 21):5121–5138 PubMed PMID: 19752119. Pubmed Central PMCID: 2790253.

[18] Weese-Mayer D.E., Berry-Kravis E.M., Ceccherini I., et al. Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) and sudden infant death syndrome (SIDS): kindred disorders of autonomic regulation. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008 Dec 10;164(1-2):38–48 PubMed PMID: 18579454.

[19] Haji A., Takeda R., Okazaki M. Neuropharmacology of control of respiratory rhythm and pattern in mature mammals. *Pharmacol Ther.* 2000 Jun;86(3):277–304 PubMed PMID: 10882812.

[20] Cunningham D.J., Howson M.G., Metias E.F., et al. Patterns of breathing in response to alternating patterns of alveolar carbon dioxide pressures in man. *J Physiol.* 1986 Jul;376:31–45 PubMed PMID: 3098966. Pubmed Central PMCID: 1182785.
[21] Smith C.A., Rodman J.R., Chenuel B.J., et al. Response time and sensitivity of the ventilatory response to CO_2 in unanesthetized intact dogs: central vs. peripheral chemoreceptors. *J Appl Physiol.* 2006 Jan;100(1):13–19 PubMed PMID: 16166236.
[22] Amiel J., Laudier B., Attie-Bitach T., et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet.* 2003 Apr;33(4):459–461 PubMed PMID: 12640453.
[23] Blain G.M., Smith C.A., Henderson K.S., et al. Peripheral chemoreceptors determine the respiratory sensitivity of central chemoreceptors to CO(2). *J Physiol.* 2010 Jul 1;588(Pt 13):2455–2471 PubMed PMID: 20421288. Pubmed Central PMCID: 2915520.
[24] Dempsey J.A., Smith C.A. Pathophysiology of human ventilatory control. *Eur Respir J.* 2014 Aug;44(2):495–512 PubMed PMID: 24925922.
[25] Johnson R.A., Mitchell G.S. Common mechanisms of compensatory respiratory plasticity in spinal neurological disorders. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013 Nov 1;189(2):419–428 PubMed PMID: 23727226. Pubmed Central PMCID: 3812344.
[26] Trippenbach T. Pulmonary reflexes and control of breathing during development. *Biol Neonate.* 1994;65(3-4):205–210 PubMed PMID: 8038284.
[27] Poon C.S., Younes M., Gallagher C.G. Effects of expiratory resistive load on respiratory motor output in conscious humans. *J Appl Physiol.* 1987 Nov;63(5):1837–1845 PubMed PMID: 3121575. eng.
[28] Puddy A., Younes M. Effect of slowly increasing elastic load on breathing in conscious humans. *J Appl Physiol.* 1991 Mar;70(3):1277–1283 PubMed PMID: 2032994. eng.
[29] Shea S.A., Andres L.P., Shannon D.C., et al. Ventilatory responses to exercise in humans lacking ventilatory chemosensitivity. *J Physiol.* 1993 Aug;468:623–640 PubMed PMID: 8254528. Pubmed Central PMCID: 1143847.
[30] Im Hof V., West P., Younes M. Steady-state response of normal subjects to inspiratory resistive load. *J Appl Physiol.* 1986 May;60(5):1471–1481 PubMed PMID: 3710967. eng.
[31] O'Donnell D.E., Sanii R., Younes M. External mechanical loading in conscious humans: role of upper airway mechanoreceptors. *J Appl Physiol.* 1988 Aug;65(2):541–548 PubMed PMID: 3170403. eng.
[32] Poon C.S. Effects of inspiratory resistive load on respiratory control in hypercapnia and exercise. *J Appl Physiol.* 1989 May;66(5):2391–2399 PubMed PMID: 2501281. eng.
[33] Poon C.S. Effects of inspiratory elastic load on respiratory control in hypercapnia and exercise. *J Appl Physiol.* 1989 May;66(5):2400–2406 PubMed PMID: 2501282. eng.
[34] Younes M., Bilan D., Jung D., et al. An apparatus for altering the mechanical load of the respiratory system. *J Appl Physiol.* 1987 Jun;62(6):2491–2499 PubMed PMID: 3475270. eng.
[35] Agostoni E., D'Angelo E., Piolini M. Breathing pattern in men during inspiratory elastic loads. *Respir Physiol.* 1978 Aug;34(2):279–293 PubMed PMID: 705084. eng.
[36] Henke K.G., Badr M.S., Skatrud J.B., et al. Load compensation and respiratory muscle function during sleep. *J Appl Physiol.* 1992 Apr;72(4):1221–1234 PubMed PMID: 1592708.
[37] Daubenspeck J.A., Bennett F.M. Immediate human breathing pattern responses to loads near the perceptual threshold. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1983 Oct;55(4):1160–1166 PubMed PMID: 6629948.
[38] Liotti M., Brannan S., Egan G., et al. Brain responses associated with consciousness of breathlessness (air hunger). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Feb 13;98(4):2035–2040 PubMed PMID: 11172071. Pubmed Central PMCID: 29377.
[39] Peiffer C., Poline J.B., Thivard L., et al. Neural substrates for the perception of acutely induced dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Mar;163(4):951–957 PubMed PMID: 11282772.
[40] Evans K.C., Banzett R.B., Adams L., et al. BOLD fMRI identifies limbic, paralimbic, and cerebellar activation during air hunger. *J Neurophysiol.* 2002 Sep;88(3):1500–1511 PubMed PMID: 12205170.
[41] Banzett R.B., Mulnier H.E., Murphy K., et al. Breathlessness in humans activates insular cortex. *Neuroreport.* 2000 Jul 14;11(10):2117–2120 PubMed PMID: 10923655.
[42] Ramsay S.C., Murphy K., Shea S.A., et al. Changes in global cerebral blood flow in humans: effect on regional cerebral blood flow during a neural activation task. *J Physiol.* 1993 Nov;471:521–534 PubMed PMID: 8120819. Pubmed Central PMCID: 1143974.
[43] Sharshar T., Ross E.T., Hopkinson N.S., et al. Depression of diaphragm motor cortex excitability during mechanical ventilation. *J Appl Physiol.* 2004 Jul;97(1):3–10 PubMed PMID: 15020575.

[44] Locher C., Raux M., Fiamma M.N., et al. Inspiratory resistances facilitate the diaphragm response to transcranial stimulation in humans. *BMC Physiol.* 2006;6:7 PubMed PMID: 16875504. Pubmed Central PMCID: 1555603.
[45] Raux M., Straus C., Redolfi S., et al. Electroencephalographic evidence for pre-motor cortex activation during inspiratory loading in humans. *J Physiol.* 2007 Jan 15;578(Pt 2):569–578 PubMed PMID: 17110415. Pubmed Central PMCID: 2075143.
[46] Gandevia S.C., Macefield G. Projection of low-threshold afferents from human intercostal muscles to the cerebral cortex. *Respir Physiol.* 1989 Aug;77(2):203–214 PubMed PMID: 2781163.
[47] Straus C., Zelter M., Derenne J.P., et al. Putative projection of phrenic afferents to the limbic cortex in humans studied with cerebral-evoked potentials. *J Appl Physiol.* 1997 Feb;82(2):480–490 PubMed PMID: 9049727.
[48] Davenport P.W., Friedman W.A., Thompson F.J., et al. Respiratory-related cortical potentials evoked by inspiratory occlusion in humans. *J Appl Physiol.* 1986 Jun;60(6):1843–1848 PubMed PMID: 3722053.
[49] Bulow K. Respiration and wakefulness in man. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1963;209:1–110 PubMed PMID: 14016805.
[50] Esteban A., Ferguson N.D., Meade M.O., et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jan 15;177(2):170–177 PubMed PMID: 17962636.
[51] Lofaso F., Isabey D., Lorino H., et al. Respiratory response to positive and negative inspiratory pressure in humans. *Respir Physiol.* 1992 Jul;89(1):75–88 PubMed PMID: 1518988.
[52] Fauroux B., Isabey D., Desmarais G., et al. Nonchemical influence of inspiratory pressure support on inspiratory activity in humans. *J Appl Physiol.* 1998 Dec;85(6):2169–2175 PubMed PMID: 9843540.
[53] Altose M.D., Castele R.J., Connors Jr. A.F., et al. Effects of volume and frequency of mechanical ventilation on respiratory activity in humans. *Respir Physiol.* 1986 Nov;66(2):171–180 PubMed PMID: 3101155.
[54] Simon P.M., Skatrud J.B., Badr M.S., et al. Role of airway mechanoreceptors in the inhibition of inspiration during mechanical ventilation in humans. *Am Rev Respir Dis.* 1991 Nov;144(5):1033–1041 PubMed PMID: 1952428.
[55] Simon P.M., Griffin D.M., Landry D.M., et al. Inhibition of respiratory activity during passive ventilation: a role for intercostal afferents? *Respir Physiol.* 1993 Apr;92(1):53–64 PubMed PMID: 8511408.
[56] Wilson C.R., Satoh M., Skatrud J.B., et al. Non-chemical inhibition of respiratory motor output during mechanical ventilation in sleeping humans. *J Physiol.* 1999 Jul 15;518(Pt 2):605–618 PubMed PMID: 10381605. Pubmed Central PMCID: 2269431.
[57] Lofaso F., Simonneau G., Ladurie F.L., et al. Frequency of mechanical ventilation and respiratory activity after double lung transplantation. *Respir Physiol.* 1993 Jun;92(3):319–327 PubMed PMID: 8351449.
[58] Fernandez R., Mendez M., Younes M. Effect of ventilator flow rate on respiratory timing in normal humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Mar;159(3):710–719 PubMed PMID: 10051241.
[59] Mitrouska J., Xirouchaki N., Patakas D., et al. Effects of chemical feedback on respiratory motor and ventilatory output during different modes of assisted mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 1999 Apr;13(4):873–882 PubMed PMID: 10362056. eng.
[60] Meza S., Giannouli E., Younes M. Control of breathing during sleep assessed by proportional assist ventilation. *J Appl Physiol (1985).* 1998 Jan;84(1):3–12 PubMed PMID: 9451611.
[61] Meric H., Calabrese P., Pradon D., et al. Physiological comparison of breathing patterns with neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) and pressure-support ventilation to improve NAVA settings. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014 May 1;195:11–18 PubMed PMID: 24508509.
[62] Zheng Q., Tang Z., Wu Z., et al. Inhibitor of plasminogen activator 1 (PAI-1) in hepatocellular carcinoma. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery].* 1998 Aug;36(8):474–476 PubMed PMID: 11825444.
[63] Thille A.W., Rodriguez P., Cabello B., et al. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2006 Oct;32(10):1515–1522 PubMed PMID: 16896854.
[64] Raux M., Ray P., Prella M., et al. Cerebral cortex activation during experimentally induced ventilator fighting in normal humans receiving noninvasive mechanical ventilation. *Anesthesiology.* 2007 Nov;107(5):746–755 PubMed PMID: 18073550.
[65] Parthasarathy S., Tobin M.J. Sleep in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2004 Feb;30(2):197–206 PubMed PMID: 14564378.

[66] Akoumianaki E., Lyazidi A., Rey N., et al. Mechanical ventilation-induced reverse-triggered breaths: a frequently unrecognized form of neuromechanical coupling. *Chest.* 2013 Apr;143(4):927–938 PubMed PMID: 23187649.
[67] Hug F., Raux M., Morelot-Panzini C., et al. Surface EMG to assess and quantify upper airway dilators activity during non-invasive ventilation. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011 Sep 15;178(2):341–345 PubMed PMID: 21699998.
[68] Hudson A.L., Gandevia S.C., Butler J.E. The effect of lung volume on the co-ordinated recruitment of scalene and sternomastoid muscles in humans. *J Physiol.* 2007 Oct 1;584(Pt 1):261–270 PubMed PMID: 17690147. Pubmed Central PMCID: 2277075.
[69] Heunks L.M., van der Hoeven J.G. Clinical review: the ABC of weaning failure – a structured approach. *Crit Care.* 2010;14(6):245 PubMed PMID: 21143773. Pubmed Central PMCID: 3220047.
[70] Tobin M.J., Jubran A. Weaning from mechanical ventilation. In: Tobin M., ed. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation.* 2nd ed New York: McGraw-Hill; 2006:1185–1220.
[71] Fiamma M.N., Straus C., Thibault S., et al. Effects of hypercapnia and hypocapnia on ventilatory variability and the chaotic dynamics of ventilatory flow in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007 May;292(5):R1985–R1993 PubMed PMID: 17218438.
[72] Wysocki M., Cracco C., Teixeira A., et al. Reduced breathing variability as a predictor of unsuccessful patient separation from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2006 Aug;34(8):2076–2083 PubMed PMID: 16755257.
[73] Schmidt M., Demoule A., Cracco C., et al. Neurally adjusted ventilatory assist increases respiratory variability and complexity in acute respiratory failure. *Anesthesiology.* 2010 Mar;112(3):670–681 PubMed PMID: 20179505.
[74] Gutierrez G., Das A., Ballarino G., et al. Decreased respiratory rate variability during mechanical ventilation is associated with increased mortality. *Intensive Care Med.* 2013 Aug;39(8):1359–1367 PubMed PMID: 23743521.
[75] Delisle S., Terzi N., Ouellet P., et al. Effect of ventilatory variability on occurrence of central apneas. *Respir Care.* 2013 May;58(5):745–753 PubMed PMID: 23107599.
[76] Milic-Emili J. Inter-regional distribution of ventilation. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1982 Mar-Apr;18(2):325–327 PubMed PMID: 7059703.
[77] Yang K.L., Tobin M.J. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 1991 May 23;324(21):1445–1450 PubMed PMID: 2023603.
[78] Conti G., Montini L., Pennisi M.A., et al. A prospective, blinded evaluation of indexes proposed to predict weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2004 May;30(5):830–836 PubMed PMID: 15127195.
[79] Epstein S.K. Etiology of extubation failure and the predictive value of the rapid shallow breathing index. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Aug;152(2):545–549 PubMed PMID: 7633705.
[80] Sassoon C.S., Mahutte C.K. Airway occlusion pressure and breathing pattern as predictors of weaning outcome. *Am Rev Respir Dis.* 1993 Oct;148(4 Pt 1):860–866 PubMed PMID: 8214939.
[81] Alberti A., Gallo F., Fongaro A., et al. $P_{0.1}$ is a useful parameter in setting the level of pressure support ventilation. *Intensive Care Med.* 1995 Jul;21(7):547–553 PubMed PMID: 7593895.
[82] Whitelaw W.A., Derenne J.P. Airway occlusion pressure. *J Appl Physiol.* 1993 Apr;74(4):1475–1483 PubMed PMID: 8514660.
[83] Hilbert G., Gruson D., Portel L., et al. Airway occlusion pressure at 0.1 s ($P_{0.1}$) after extubation: an early indicator of postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Intensive Care Med.* 1998 Dec;24(12):1277–1282 PubMed PMID: 9885880.
[84] Demoule A., Verin E., Locher C., et al. Validation of surface recordings of the diaphragm response to transcranial magnetic stimulation in humans. *J Appl Physiol (1985).* 2003 Feb;94(2):453–461 PubMed PMID: 12391044.
[85] Hug F., Raux M., Prella M., et al. Optimized analysis of surface electromyograms of the scalenes during quiet breathing in humans. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006 Jan 25;150(1):75–81 PubMed PMID: 16448935.
[86] Luo Y.M., Moxham J., Polkey M.I. Diaphragm electromyography using an oesophageal catheter: current concepts. *Clin Sci.* 2008 Oct;115(8):233–244 PubMed PMID: 18782085.
[87] Dauvilliers Y., Arnulf I., d'Ortho M.P., et al. [Which pretherapeutic evaluation of a newly diagnosed patient with obstructive sleep apnea syndrome?] Quelle évaluation préthérapeutique d'un patient avec SAHOS nouvellement diagnostiqué ? *Rev Mal Respir.* 2010 Oct;27(Suppl 3):S124–S136 PubMed PMID: 21129621.
[88] Dres M., Schmidt M., Ferre A., et al. Diaphragm electromyographic activity as a predictor of weaning failure. *Intensive Care Med.* 2012 Dec;38(12):2017–2025 PubMed PMID: 23011532.

[89] Raurich J.M., Rialp G., Ibanez J., et al. CO_2 response and duration of weaning from mechanical ventilation. *Respir Care.* 2011 Aug;56(8):1130–1136 PubMed PMID: 21496366.

CHAPITRE 9

Pression artérielle

D. Chemla

La pression artérielle (PA) est, avec la fréquence cardiaque, la seule variable hémodynamique que le médecin peut facilement mesurer en périphérie ; cette mesure est l'un des gestes les plus pratiqués en médecine. Elle renseigne de façon imparfaite mais irremplaçable sur la volémie, le débit cardiaque (DC) et les résistances périphériques, variables clés de l'homéostasie. La PA est la grandeur régulée du système cardiovasculaire, ce qui garantit une certaine pression capillaire nécessaire aux échanges tissulaires, et permet à de nombreux organes d'autoréguler leur débit de perfusion. Une hypotension ou une hypertension prolongée traduisent une perturbation importante de l'homéostasie. Une baisse de la pression de perfusion des organes peut menacer l'individu à court terme : dans un contexte d'urgence, la PA appartient au groupe des « signes vitaux ».

La PA est la pression qu'exerce le sang sur les parois des vaisseaux artériels systémiques. La pression est par définition une force par unité de surface. Contrairement à une force, la pression s'exerce dans toutes les directions de l'espace. La PA est donc la force qui distend les parois élastiques des vaisseaux sur une surface donnée. Les unités internationales de force et de longueur étant respectivement le Newton (N) et le mètre (m), la PA est exprimée en Pascal (Pa = N/m^2). La PA peut aussi être exprimée à l'aide d'autres unités comme le millimètre de mercure ou torr (1 mmHg = 133,32 Pa), le centimètre d'eau (1 cmH_2O = 98,1 Pa), le bar (10^5 Pa) ou l'atmosphère (1,01325 bar). Il faut distinguer la pression manométrique de la pression absolue. Notre corps est entouré par l'air ambiant, et la pression manométrique est mesurée en référence à la pression atmosphérique. Le zéro de référence (pression atmosphérique) est situé au niveau de l'oreillette droite en hémodynamique cardiaque. La pression atmosphérique, qui diminue avec l'altitude, est de 760 mmHg au niveau de la mer, où une PA manométrique de 100 mmHg correspond alors à une pression absolue de 860 mmHg, mesurée en référence à une pression nulle (vide absolu).

Circulation systémique

Le système cardiovasculaire est un circuit fermé dans lequel le sang circule du fait de l'interaction dynamique existant entre les propriétés cardiaques, les propriétés sanguines et les propriétés vasculaires (macrocirculation, microcirculation, veines) [1–10]. Le sang est un fluide biologique visqueux qui résiste à son écoulement et sa circulation absorbe de l'énergie. La résistance visqueuse à l'écoulement du sang reflète une perte énergétique obligatoire, qui est compensée par l'énergie fournie par la contraction cardiaque. Le sang a également une certaine masse qu'il faut accélérer pour assurer sa circulation ; cette énergie cinétique est fournie par le cœur. La station debout, acquis évolutif majeur, implique également que le sang, qui a un certain poids, puisse être soulevé au-dessus du cœur.

Fonction conduit

Tous les vaisseaux systémiques peuvent être considérés comme des conduits *rigides* distribuant le sang riche en oxygène et nutriments aux organes (réseau artériel) ou ramenant à l'oreillette droite le sang chargé des déchets du métabolisme (réseau veineux). L'étude de cette « fonction conduit » repose sur une modélisation simple selon laquelle un débit sanguin moyen est distribué contre des résistances selon un gradient moyen de pression motrice. Le sang circule des hautes pressions (pression aortique moyenne : PAoM) vers les basses pressions (pression auriculaire droite moyenne : Pod). Le cœur joue un rôle majeur dans l'établissement de ce gradient : l'éjection ventriculaire gauche très puissante élève la PAoM à environ 90 millimètres de mercure (mmHg) au-dessus de la pression atmosphérique ; et la grande compliance du

ventricule droit couplée aux propriétés uniques de la circulation pulmonaire garantit une Pod moyenne basse, très proche de la pression atmosphérique.

La circulation systémique se divise en deux secteurs à haute pression et basse pression. Le secteur à haute pression est formé du ventricule gauche en systole et du système artériel systémique jusqu'aux artérioles précapillaires où la PA est d'environ 35 mmHg. Il contient un peu moins d'un litre de sang (15 % du volume sanguin total). Une PAM de 90 mmHg correspond à la pression hydrostatique ($P_{hydrost}$) régnant au pied d'une colonne d'eau d'une hauteur (h) de 1,22 m. Ce chiffre est obtenu en appliquant le théorème de l'hydrostatique ($P_{hydrost} = h \varrho g$; avec ϱ = densité), le mercure étant 13,6 fois plus dense que l'eau (1 mmHg = 13,6 mmH_2O), l'eau et le sang ayant des densités très proches. Sur un plan évolutif, des chiffres élevés de PA sont nécessaires pour assurer la demande métabolique élevée de l'organisme, au repos et plus encore à l'exercice. Dans le secteur systémique à haute pression, les résistances à l'écoulement du sang sont très élevées, et la PA est régie de façon *dynamique* par les relations pression-DC-résistances.

La pression « fonctionnelle » dans le capillaire systémique est en moyenne de 17 mmHg (soit environ 35 mmHg au pôle artériel du capillaire et entre 10 et 15 mmHg au pôle veineux du capillaire), et la pression dans l'oreillette droite est de 0 à 2 mmHg: on parle ainsi d'un système « à basse pression ». Dans le secteur veineux systémique à basse pression, les résistances à l'écoulement du sang (résistances au retour veineux) sont très basses : ce secteur est très faiblement résistif.

Relations structure/fonction

Mais les vaisseaux ne sont pas de simples tuyaux rigides conduisant le sang, ce sont des structures élastiques distensibles. Les parois des artères et des veines sont histologiquement très différentes, ce qui explique les différences d'élasticité (compliance = 1/rigidité). Les grosses artères sont certes compliantes, mais beaucoup moins que les veinules et les veines (les artères résistent beaucoup plus fortement à leur étirement que les veines). Les propriétés de compliance jouent cependant un rôle majeur dans certaines caractéristiques des deux secteurs :

- capacité de stockage proximal du volume d'éjection systolique (VES) et faible sensibilité à la pression extramurale pour le secteur artériel à haute pression ;
- capacité de stockage de toute la volémie et forte sensibilité à la pression extramurale pour le secteur veineux à basse pression.

La *macrocirculation* comprend l'aorte et ses branches de division (artères élastiques de gros diamètre) et les artères musculaires distales de diamètre moyen. La fonction propre de la macrocirculation est d'amortir la pulsatilité de l'éjection cardiaque grâce au stockage en systole d'une partie du VES par distension vasculaire élastique. Ceci diminue la pression moyenne d'éjection du ventricule gauche et donc le coût énergétique de l'éjection cardiaque. De plus, cet amortissement transforme la pulsatilité de la PA et du débit observée au niveau central en une hémodynamique continue au niveau périphérique, et minimise ainsi les forces de frottement à l'interface sang/cellule endothéliale. La paroi des capillaires est fragile, car formée d'une seule cellule endothéliale. En assurant la continuité du flux sanguin en diastole et en assurant une pression capillaire continue (non pulsatile), les propriétés élastiques des grosses artères protègent donc les organes des potentiels effets traumatiques de la pulsatilité artérielle et de leurs conséquences délétères sur la perfusion, optimisant ainsi les échanges.

La *microcirculation* est formée des artères de très petit diamètre, des artérioles, des capillaires et des veinules. La microcirculation joue un rôle majeur dans la PA, les artérioles étant responsables de la grande majorité de la résistance de l'ensemble du circuit au débit. La microcirculation joue également un rôle majeur dans la perfusion tissulaire locale et les fonctions de chaque organe par différents mécanismes :

- contrôle de la pression capillaire (échanges) ;
- adaptation du débit local au métabolisme (autorégulation des débits, hyperémie active) ;
- protection des organes contre l'hypotension ou l'hypertension ;
- contrôle de la distribution du débit cardiaque.

Ces fonctions générales et locales de la microcirculation sont principalement assurées par la contraction/relaxation du muscle vasculaire lisse des artérioles précapillaires.

La microcirculation (veinules postcapillaires) et les *veines* sont très élastiques ; elles ont donc de très grandes propriétés capacitives de stockage ou de mobilisation de la volémie. Les veinules postcapillaires et les veines contiennent environ 65 % du volume sanguin total, et le régime de très basse pression qui y règne facilite la mobilisation de ce gros volume en cas de besoin aigu. Le secteur veineux systémique à basse pression est très fortement « *capacitif* » du fait de sa grande capacité de stockage volumique, et la pression qui y règne est une *fonction statique* de la volémie et de la compliance vasculaire.

Pression artérielle moyenne

En périphérie, le clinicien mesure la pression maximale ou systolique (PAS) et la pression minimale ou diastolique (PAD), le plus souvent au bras. Différentes techniques de mesure, en particulier auscultatoires ou oscillométriques, donnent accès de façon non invasive à la PA périphérique. En réanimation, un abord invasif radial ou fémoral est employé chez les patients hémodynamiquement instables. Sur un plan physiologique, il est utile d'analyser la PA selon sa composante moyenne, la pression artérielle moyenne (PAM), et sa composante pulsée, la pression artérielle pulsée ou différentielle (PP), différence entre la PAS et la PAD (Fig. 9.1).

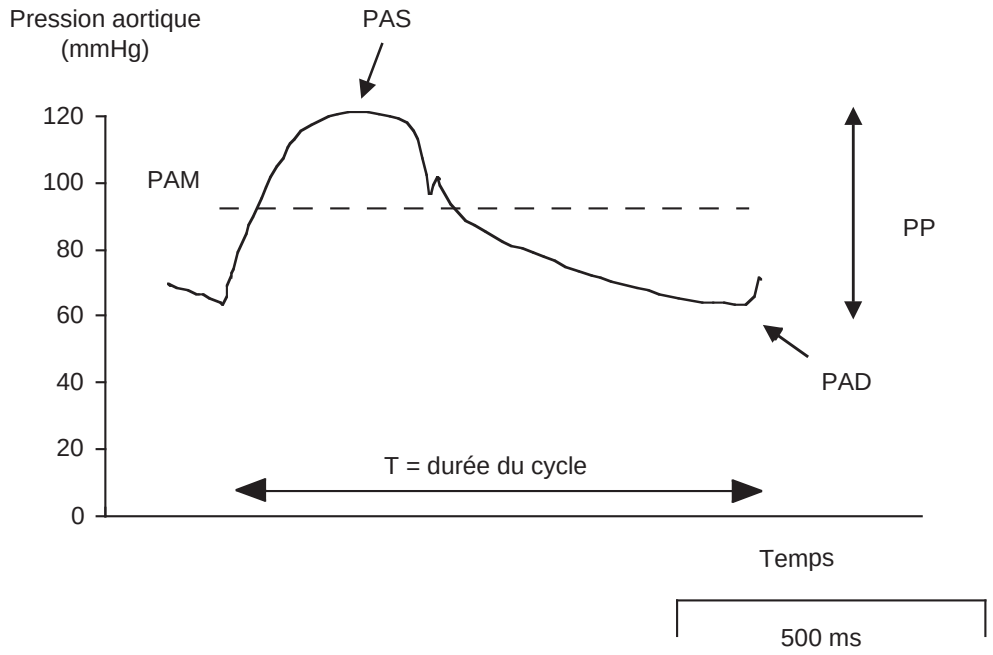


FIG. 9.1 Pression artérielle mesurée à la racine de l'aorte.
L'oscillation périodique autour de la pression aortique moyenne (PAM) est quantifiée par la pression pulsée ou différentielle (PP = PAS − PAD), différence entre la pression maximale (PAS = pression aortique systolique) et la pression minimale (PAD = pression aortique diastolique).

Généralités

La PAM est la pression constante théorique qui assurerait le même débit cardiaque si l'éjection cardiaque n'était pas pulsatile. Elle reflète la fonction conduit des vaisseaux systémiques, et sa modélisation repose sur la loi de Poiseuille qui concerne la circulation continue d'un liquide newtonien dans un tube rigide de section circulaire. Si on compare la PAoM et la PAM mesurée au niveau d'une grosse artère périphérique, on note une diminution de moins de 1 mmHg entre les deux, et il est donc admis que la PAM périphérique est un bon reflet de la pression centrale.

La PAM est la grandeur régulée du système cardiovasculaire, mais un transport d'oxygène adéquat est également crucial pour l'homéostasie. La constance de la PAM dans les artères de gros calibre explique que la PAM soit considérée comme la pression motrice de perfusion de la plupart des organes vitaux. Dans certaines situations pathologiques, la PAM surestime la pression de perfusion réelle en raison d'une augmentation marquée de la pression extravasculaire dans des territoires vasculaires spécifiques (hypertension intracrânienne, syndrome du compartiment abdominal) ou en raison d'une augmentation marquée de la pression veineuse systémique (défaillance cardiaque droite).

Valeurs normales et mode de calcul

Chez les sujets au repos et sans pathologie cardiovasculaire, la PAM est de 85-90 mmHg à 20 ans ; elle augmente d'environ 5 mmHg entre 20 et 50-60 ans puis ne varie plus avec l'âge. Classiquement, les valeurs

de PAS et de PAD sont respectivement inférieures à 120 mmHg et à 80 mmHg. Cependant, la définition de valeurs normales est difficile pour plusieurs raisons :

- la PA a une distribution continue dans la population ;
- la PA doit être interprétée en fonction de l'âge du sujet ;
- la PA semble être influencée par l'ethnie, l'origine géographique, le sexe et le statut socio-économique ;
- les valeurs de PA sont très variables au cours de la journée, selon les conditions respiratoires et selon le stress externe ;
- les artéfacts de mesure sont nombreux.

L'influence du site de mesure sur les chiffres de PA fait l'objet d'un débat encore non résolu dans le domaine de l'hypertension et de la réanimation médicale.

La PAM périphérique peut être calculée précisément par intégration et calcul de l'aire sous la courbe de pression artérielle puis division par la durée du cycle cardiaque :

$$\text{PAM} = \text{aire sous la courbe de PA} / \text{durée du cycle cardiaque} \quad \textbf{(1)}$$

Elle a longtemps été estimée à partir de PAS et PAD selon la formule empirique :

$$\text{PAM} = 2/3\,\text{PAD} + 1/3\,\text{PAS} \quad \textbf{(2)}$$

Cette formulation suggère que la valeur de PAD contribuerait proportionnellement deux fois plus à la PAM que la valeur de PAS. Elle peut être reformulée ainsi :

$$\text{PAM} = \text{PAD} + 0,33\,\text{PP} \quad \textbf{(3)}$$

La PAoM peut également être calculée précisément par intégration. Des différences de forme des courbes de PA centrale/périphérique expliquent que la PAoM soit estimée par des formules empiriques différentes de la PAM :

$$\text{PAoM} = \text{PAoD} + 0,41\,\text{PPAo} \quad \textbf{(4)}$$

$$\text{PAoM} = \text{racine carrée}\left(\text{PAoS} \times \text{PAoD}\right) \quad \textbf{(5)}$$

Des études très récentes ont suggéré que l'équation 4 s'appliquerait en fait également au niveau de l'artère brachiale, et les implications potentielles pour la modélisation du risque cardiovasculaire sont actuellement à l'étude.

Déterminants de la PAM

En appliquant la loi de Poiseuille à la circulation systémique, et puisque PAoM et PAM sont comme interchangeables, il vient :

$$DC = \text{Conductance} \times (PAM - Pod) \quad \textbf{(6)}$$

où *DC* est le débit cardiaque moyen.

La conductance hydraulique mesure la facilité avec laquelle le débit circule de l'aorte à l'oreillette droite. Plutôt que de considérer la facilité avec laquelle le débit circule, il est très utile d'avoir une estimation de la difficulté avec laquelle le débit circule, c'est-à dire de l'opposition du circuit à la circulation du débit. La résistance hydraulique du circuit est simplement l'inverse de la conductance hydraulique (résistance = 1/ conductance) et il vient :

$$DC = (PAM - Pod) / RPT \quad \textbf{(7)}$$

où *RPT* est la résistance périphérique totale.

L'unité de résistance (UR) est aussi appelée unité Wood (1 UW = 1 mmHg.min.L^{-1} = 80 dynes.sec.cm^{-5}). Ainsi, pour une PAM de 85 mmHg, une Pod de 1 mmHg et un DC de 6 $L.min^{-1}$, la RPT est de 14 UW, soit 1 120 dynes.sec.cm^{-5}. Lorsqu'on compare des sujets entre eux, le DC et donc la résistance doivent théoriquement être indexés à la surface corporelle.

Si on étudie expérimentalement l'équation 7, on observe que le DC s'annule pour des valeurs de PAM bien plus élevées que Pod. Cette PAM en débit nul est appelée Pzf (*zero-flow*) et elle explique que *la RPT surestime la pente de la relation PAM-DC*. Il vient :

$$PAM = (RVS \times DC) + Pzf \quad \textbf{(8)}$$

où *RVS* est la résistance vasculaire systémique, pente de la relation PAM-DC.

Ainsi, la PAM peut être traitée comme une variable dépendante du DC, la pente de la relation PAM-DC étant la RVS, et l'ordonnée à l'origine étant la Pzf (Tableau 9.1). L'équation 8 illustre bien le fait qu'au cours du choc, les traitements rétablissant la PAM visent à augmenter le DC (remplissage, inotropes), la RVS (vasoconstricteurs) et/ou la Pzf (remplissage, vasoconstricteurs). La RVS n'est pas une variable mesurée, comme le débit ou la pression, mais une variable calculée, ce qui complique les raisonnements de cause à effet à partir de l'équation 8. Ainsi, *in vivo*, il sera parfois difficile de hiérarchiser ces variables, totalement intriquées tant sur le plan physique que concernant leur modulation commune par le système nerveux autonome, les hormones et les facteurs sanguins circulants.

Tableau 9.1

Déterminants de la pression artérielle moyenne (PAM) et pulsée (PP).

PAM	PP aortique	PP périphérique
– Débit cardiaque – Résistance vasculaire systémique – Pression systémique en débit nul	– Compliance aortique : • rapport élastine/collagène de la paroi • PAM – Volume d'éjection systolique : • valeur • fraction stockée en systole – Autres (ondes de réflexion, fréquence cardiaque, inotropie)	– Déterminants de la PP aortique – Amplification de l'onde de pouls

Débit cardiaque et PAM

Quelques formulations typiques du DC sont résumées dans le tableau 9.2 ; elles illustrent la complexité de la régulation intégrée de la PA. Dans la détermination de PAM, c'est la valeur du DC qui importe, sans tenir compte du rôle respectif de la fréquence cardiaque et du VES dans l'établissement du DC ou dans ses variations.

Tableau 9.2

Exemples d'axiomes du débit cardiaque (DC) à l'équilibre.

Équation du DC	Signification
VO_2/DAV	Énergétique Fonction de convection de l'O_2
Fc × (VES_{VG}) Fc × (VES_{VD})	Générateur de débit
Retour veineux systémique Retour veineux pulmonaire	Fonction pompe
(PAoM – Pzf)/RVS (PAPM – Pog)/RVP	Générateur de gradient de pression motrice

VO_2 : consommation d'oxygène ; DAV : différence artérioveineuse en oxygène ; Fc : fréquence cardiaque ; VES : volume d'éjection systolique ; VG : ventricule gauche ; VD : ventricule droit ; PAoM : pression aortique moyenne ; PAPM : pression artérielle pulmonaire ; Pzf : pression systémique en débit nul ; Pog : pression auriculaire gauche ; RVS : résistance vasculaire systémique ; RVP : résistance vasculaire pulmonaire.

Résistance vasculaire systémique et PAM

Le sang est un fluide biologique qui résiste à son écoulement du fait de sa viscosité (η). Cette résistance visqueuse reflète une perte énergétique obligatoire sous forme de chaleur, compensée par l'énergie cardiaque. La vitesse des particules circulantes est le déterminant majeur de la distribution des forces dans le fluide en mouvement. La résistance à l'écoulement dépend du caractère laminaire ou turbulent du régime de débit.

Lorsque le régime est *laminaire*, le débit est proportionnel au gradient de pression motrice, comme l'a montré pour la première fois Poiseuille en 1838 (équation 6). Les particules se déplacent selon des lignes parallèles à l'axe du vaisseau, circulant lentement, de vitesse différente, maximale au centre du tube, nulle à la paroi ; les pertes frictionnelles sont minimales du fait de la distribution homogène des forces visqueuses. La viscosité traduit le *cisaillement*, c'est-à-dire la résistance au glissement de ces lignes de courant les unes par rapport aux autres. Ce glissement est caractérisé par le gradient de vitesse (dv) de la couche sanguine dans une direction transverse à l'écoulement selon la profondeur (dy) (*shear rate* = dv/dy). Les forces de cisaillement par unité de surface sont appelées contraintes de cisaillement (*shear stress*) et elles sont proportionnelles au *shear rate*. La viscosité est le coefficient de proportionnalité (η = *shear stress*/*shear rate*), qui est une caractéristique du sang. En faisant l'hypothèse d'un écoulement laminaire et en assimilant le sang à un liquide newtonien, il découle de la loi de Poiseuille que η est reliée à la RVS :

$$RVS = 8\,\eta\,L / \pi r^4 \quad \textbf{(9)}$$

où *r* est le rayon fonctionnel théorique du circuit impliqué, et *L* sa longueur. On peut assumer que η et L sont constantes à court terme. Ainsi, les variations aiguës de RVS seront liées à des variations aiguës du calibre des vaisseaux résistifs par la contraction/relaxation de la cellule musculaire lisse (*cf.* paragraphe « Les trois niveaux de contrôle du tonus vasculaire »). Les RVS étant inversement proportionnelles à la puissance 4 de r, une vasoconstriction modérée entraînera une forte augmentation des RVS (équation 8), ce qui augmentera la PAM pour un DC donné. À l'inverse, une vasodilatation modérée entraînera une forte diminution des RVS, ce qui diminuera la PAM pour un DC donné. À long terme, des variations de r et de L sont induites par des phénomènes vasculaires d'hypertrophie/atrophie et de raréfaction/néovascularisation.

Lorsque le régime est *turbulent*, le débit est proportionnel à la racine carrée du gradient de pression motrice. Les particules changent brusquement de direction, ce qui entraîne une perte énergétique additionnelle et augmente la résistance. L'apparition d'un tel régime est favorisée par des valeurs élevées de r, de la vitesse moyenne et de ϱ, et par des valeurs basses de η. Ces facteurs sont regroupés au sein du nombre de Reynolds (NR), un régime turbulent survenant au-dessus d'une valeur critique. Dans les grosses artères, les forces d'inertie sont très importantes, et sont plus de mille fois supérieures aux forces visqueuses. Le débit y est laminaire (NR > 3 000) ou intermédiaire.

Quand deux tubes sont placés *en série* (mis bout à bout), leurs résistances s'additionnent. La RVS est donc la somme des résistances de chaque classe de vaisseau systémique. Dans la mesure où, à l'équilibre, chaque classe de vaisseau est traversée par le même débit moyen (DC), *la chute de pression observée au niveau d'une classe de vaisseau donnée est donc un indice de sa résistance*. Environ 60 % des RVS sont liés à la résistance des plus petites artères et des artérioles (le territoire où s'observe la plus forte chute de pression entre l'amont et l'aval), 20 % aux capillaires, 15 % au système veineux et 5 % à l'aorte et aux grosses artères (artères carotides, fémorales, humérales, radiales et même digitales), dont le rayon est très grand.

Les résistances R des différentes circulations d'organes, à l'exception de la circulation pulmonaire, sont placées *en parallèle*. Dans ces cas, par analogie avec les lois régissant les courants électriques, la somme des conductances (1/R) est égale à la conductance systémique totale (1/RVS). Ainsi, la résistance vasculaire d'un organe (par exemple le rein) est supérieure à la RVS. Cette propriété minimise le gradient de pression motrice nécessaire pour assurer un débit donné. Une vasodilatation/vasoconstriction localisée va diminuer/augmenter la résistance locale, mais n'aura que peu ou pas d'effet sur les RVS et donc sur la PAM.

Pression en débit nul et PAM

La Pod est le plus souvent négligeable par rapport à la PAM et il est souvent admis que les deux déterminants de la PAM sont le DC et la RPT du circuit (équation 7). Il faut cependant favoriser la prise en compte de la Pzf (équation 8). Cette Pzf peut être estimée ou fixée arbitrairement. Certaines études utilisent la pression circulatoire moyenne (~ 7-20 mmHg), pression d'amont du retour veineux, la pression théoriquement observée dans l'ensemble du circuit lors d'un arrêt cardiocirculatoire prolongé. Des études cliniques récentes donnent une bonne approximation de Pzf à cœur battant, et Pzf semble plus élevée que la pression circulatoire moyenne. Ceci plaide en faveur d'un mécanisme physiologique dit de « *resistor* de Starling », probablement situé au niveau précapillaire et potentiellement majoré par certains facteurs physiologiques (stimulation sympathique, volémie) ou pathologiques.

Formes d'énergie liées à la pression

Si on multiplie la pression (force/longueur^2) par 1 (longueur/longueur), on comprend que la pression soit une énergie (travail = force × longueur) par unité de volume (longueur^3). Le produit pression × volume est donc une énergie.

Poids de la colonne de sang en fonction de la position

La PA est mesurée en référence non seulement à la pression atmosphérique, mais aussi à la position du capteur de pression, pour s'affranchir de la composante énergétique gravitationnelle liée au poids de la colonne liquidienne lorsqu'un système conventionnel (« *fluid-filled* ») est utilisé. Chez un sujet en *position couchée*, toutes les mesures de PA seront considérées comme effectuées à la même hauteur, et d'éventuelles différences liées au poids de la colonne de sang en fonction du site de mesure n'interviendront pas. Considérons maintenant un sujet de 1,90 m en *position debout*, dont les pieds sont 155 cm au-dessous du

niveau du cœur. Pour une PAoM de 95 mmHg au niveau du cœur, la pression moyenne distendant les vaisseaux des pieds sera de 183 mmHg si le niveau du capteur de pression est situé au niveau des pieds. La seule application de la loi de Poiseuille ne permettrait pas d'expliquer la circulation normale du sang allant du cœur vers les pieds. C'est que l'aorte proximale a environ 90 mmHg d'énergie potentielle gravitationnelle par unité de volume en plus que les pieds. Si le zéro de référence est aux pieds, l'énergie totale au niveau aortique (185 = 95 + 90 mmHg) est supérieure de 2 mmHg à celle mesurée aux pieds (183 mmHg) et ce gradient de 2 mmHg suffit à faire circuler le sang. Un raisonnement inverse s'applique pour la tête.

Théorème de Bernoulli

Un fluide incompressible en mouvement s'écoule selon des lois qui diffèrent selon que sa viscosité est nulle (dans l'hypothèse théorique d'un fluide parfait) ou pas. Pour un fluide parfait, selon l'équation du Suisse Daniel Bernoulli, c'est l'énergie mécanique totale du fluide qui est responsable de son écoulement, et elle a trois composantes. Deux sont « contenues » dans le sang lui-même, c'est l'énergie cinétique (liée à la vitesse du sang) et l'énergie potentielle liée à la position (par gravité). La troisième composante est l'énergie potentielle de pression, produit de la pression transmurale (pression latérale) multipliée par le volume sanguin ; cette énergie est dépendante des propriétés du « contenant » (l'élasticité des parois). L'énergie totale est constante et il existe une interconversion possible entre ces trois formes d'énergie ; ainsi, les modifications de la vitesse du fluide en fonction de la géométrie du circuit entraînent des modifications de pression statique (vitesse élevée et pression basse au niveau d'une sténose). Pour un fluide visqueux, il faut ajouter une forme d'énergie liée, comme nous l'avons vu, à la résistance visqueuse. Cette dernière composante représente une perte obligatoire et ne peut faire l'objet d'une interconversion. La PA reflète ainsi une forme de transport de l'énergie, et non une énergie conférée au sang lui-même du fait de sa pressurisation.

Autres limites de la loi de Poiseuille

Le sang n'est pas un liquide newtonien : les contraintes visqueuses ne sont pas simplement proportionnelles aux gradients de vitesse de l'écoulement. Le débit sanguin est non newtonien dans les vaisseaux de petit calibre. La viscosité sanguine n'est pas constante, elle augmente quand l'hématocrite augmente ou quand le débit diminue ; elle dépend également du gradient de vitesse dans l'axe de la paroi, de la température et des protéines plasmatiques. La viscosité diminue dans les vaisseaux de très petit calibre (effet Fahraeus-Lindqvist). D'autres propriétés des globules rouges sont à considérer, comme la flexibilité. Il peut exister des turbulences. Enfin, un problème limitant de façon majeure l'applicabilité de la loi de Poiseuille est bien sûr lié à la nature pulsée de l'écoulement et au fait que la paroi des vaisseaux a des propriétés (visco)élastiques qui ne peuvent être négligées et imposent une modélisation complémentaire.

Pression pulsatile aortique

La PA est pulsatile car l'éjection ventriculaire gauche est un phénomène intermittent occupant environ un tiers du cycle cardiaque (systole), suivi d'une période de repos (diastole). L'éjection débute à l'ouverture de la valve aortique, et les pressions aortique et ventriculaire gauche sont superposées durant cette phase. L'entrée explosive du volume du sang éjecté dans l'aorte est responsable de l'augmentation de la pression aortique de sa valeur diastolique minimale (PAoD) à sa valeur systolique maximale (PAoS), qui est souvent en plateau chez le sujet jeune et sain. Après la diminution des pressions et la fermeture de la valve aortique (incisure catacrote), la pression ventriculaire gauche s'effondre. La pression aortique, après une petite ascension protodiastolique (onde dicrote), décroit avec le temps de façon exponentielle. La pression aortique centrale joue un rôle clé dans la postcharge du ventricule gauche, la pression de remplissage des artères coronaires, la stimulation tonique et phasique du baroréflexe à haute pression, la détermination de la pression de perfusion moyenne des différents organes et la pression capillaire. La description de la circulation systémique repose donc sur la modélisation de la pression centrale mesurée à la racine de l'aorte. Longtemps inaccessible à la recherche clinique, la pression aortique est aujourd'hui « reconstruite » grâce à des techniques non invasives de tonométrie d'aplanation artérielle.

L'interprétation de la pression aortique pulsatile fait intervenir l'analyse des écoulements périodiques décrits en termes complexes d'impédance (domaine fréquentiel) ou de modélisations plus simples dans le domaine temporel, soit électriques, soit analysant le contour de l'onde de pression. Le modèle le plus simple est analogue à celui d'un réservoir à air (windkessel) composé de deux éléments : un élément capacitif, la compliance artérielle totale (C), qui s'ajoute en parallèle à la RVS (« modèle RC ») (Fig. 9.2). Ce modèle s'applique toujours en diastole, mais son application en systole est trop grossière car il ne prend pas en

compte les phénomènes de propagation et de réflexion de la pression. Des modèles plus complexes reposent sur l'impédance caractéristique Zc (qui prend en compte C et la composante inertielle liée aux propriétés du sang) et sur une certaine vitesse de propagation de l'onde de pression impliquant la survenue d'ondes de réflexion.

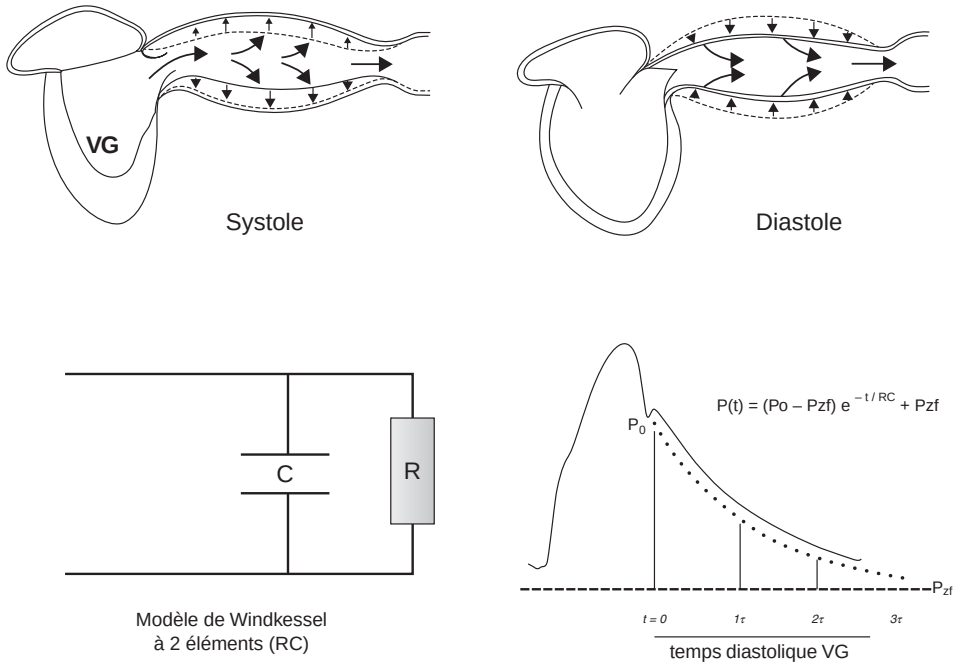


FIG. 9.2 Effet Windkessel et pression aortique en diastole.
En haut : effet Windkessel. Une grande partie du volume sanguin éjecté par le ventricule gauche (VG) est stockée en systole par l'aorte, ce volume sanguin étant restitué en diastole. L'aorte joue donc le rôle de pompe accessoire inversée (elle distribue le sang en diastole), et l'arbre vasculaire est lui aussi toujours en mouvement. En bas à gauche : l'analogie électrique avec le modèle RC formé d'une résistance R et d'une capacitance C. En bas à droite : la décroissance de la pression aortique (P(t)) est une fonction mono-exponentielle du temps dont la constante de temps (τ) est égale au produit de la résistance vasculaire systémique par la compliance aortique (RC). Po : pression aortique protodiastolique. Pzf : pression systémique en débit nul. Il faut environ trois constantes de temps pour que la décroissance du Windkessel soit complète.

Compliance aortique

La compliance aortique est quantifiée *in vitro* par le rapport de la variation du volume aortique dV induite par une variation de pression transmurale dP (C = dV/dP). Un raisonnement basé sur la compliance aortique permet de modéliser la PP aortique (PAoS − PaoD). La PP aortique est une pression transmurale, par opposition à PAoS, PAoD et PAoM qui sont des pressions intramurales. *In vivo*, une faible partie du sang éjecté en systole sort immédiatement de l'aorte proximale (« *systolic run-off* »), mais environ trois quarts du VES est normalement stocké dans l'aorte par expansion passive de celle-ci, amenant à une augmentation importante de son diamètre sur une certaine distance (*cf.* Fig. 9.2). La variation relative de la surface aortique est en moyenne de 33 % à 20 ans et elle diminue avec l'âge pour atteindre moins de 8 % après 70 ans. La compliance aortique peut être calculée à partir du VES et de la PP aortique selon la formule :

$$C = k \times VES / PP\ aortique \quad (10)$$

où *k* est la fraction du VES stockée en systole. Dans la mesure où k varie d'un sujet à l'autre et est difficile à quantifier avec précision, on utilise souvent une formule simplifiée :

$$C = VES / PP\ aortique \quad \textbf{(11)}$$

qui correspond à la limite supérieure théorique de la compliance. Ainsi, il vient :

$$PP\ aortique = VES \times (1 / C) \quad \textbf{(12)}$$

où *1/C* est la rigidité artérielle. La PP aortique reflète donc l'influence combinée du VES et de la compliance. La compliance est d'autant plus élevée (l'amortisseur est d'autant plus efficace) :

- que la pression moyenne de distension (PAM) est basse ;
- que le rapport élastine/collagène au niveau de la média aortique est élevé ;
- que le tonus du muscle vasculaire lisse est bas.

Une diminution du rapport élastine/collagène est observée physiologiquement au cours du vieillissement et en pathologie au cours de certaines formes d'hypertension artérielle.

Vitesse de l'onde de pouls et ondes de réflexion

À mesure qu'elle s'éloigne de l'aorte, l'onde de PA a une transmission complexe le long des branchements de l'arbre artériel et se propage beaucoup plus rapidement que le débit. L'onde de pression se réfléchit aux points de bifurcations artérielles et contre le barrage artériolaire distal, et retourne au niveau central pour s'additionner à l'onde de pression incidente. La vitesse de l'onde de pouls (VOP, de l'ordre de 5 m/s chez le sujet jeune) augmente pour des pressions élevées ou dans des vaisseaux aux parois peu compliantes ou épaissies. Ainsi, une augmentation de la VOP est observée au cours du vieillissement ou de l'hypertension (VOP = 8 à 10 m/s). Au niveau aortique, les ondes de réflexion sont physiologiquement diffuses et contribuent à augmenter la pression aortique en protodiastole, ce qui favorise le remplissage coronaire. Dans certains cas, une part importante de la composante réfléchie de la PA survient plus tôt, en mésosystole, soit du fait d'un trajet aller-retour plus court (sujets de petite taille), soit du fait d'une VOP plus élevée (sujets âgés, hypertension, vasoconstriction). La forte amplitude de la composante réfléchie de la pression serait alors responsable d'une élévation de la PAoS (source potentielle d'hypertrophie myocardique) et d'une perte de la contribution protodiastolique de la pression au remplissage coronaire (source potentielle d'ischémie myocardique).

PAoS et couplage ventriculo-artériel

La PAoS n'est pas uniquement déterminée par les seules propriétés artérielles, mais par un couplage optimal très complexe entre la composante moyenne de la charge artérielle (PAM), la composante pulsée de la charge artérielle (PP aortique), l'anatomie du ventricule gauche (*via* la loi de Laplace), la fonction inotrope (liens complexes entre PAoS et la dérivée maximale de pression ventriculaire gauche + dP/dt max), la fréquence cardiaque et les besoins myocardiques en oxygène (reflétés par le « double produit » PAoS × fréquence cardiaque).

La modélisation du couplage entre le ventricule gauche et l'aorte (couplage ventriculo-artériel) nécessite l'estimation de la pression télésystolique ventriculaire gauche (Pts), dont un calcul simplifié a été validé par différentes équipes :

$$Pts = 0,90\,PAoS \quad \textbf{(13)}$$

Sur un plan énergétique, le calcul du travail ventriculaire gauche nécessite de connaître la pression moyenne d'éjection du ventricule gauche en systole (Pej-moy), dont une estimation simple a été validée :

$$Pej\text{-}moy = 1,10\,PAM \quad \textbf{(14)}$$

Pression aortique à l'incisure catacrote

Elle dépend de la PAoM et elle est donc souvent prise comme reflet de la RVS. La pression à l'incisure est égale à la PAoM dans les conditions de basse pression (enfants, sujets normotendus). Quand la PAoM augmente (adulte âgé, sujet hypertendu), la pression à l'incisure devient supérieure à la PAoM, la différence entre les deux augmentant avec la pression. Il existe une très forte corrélation (r^2 = 0,98-0,99) entre les deux pressions, impliquant un rôle exclusif de la PAoM.

Constante de temps (RC) de la décroissance de la pression aortique en diastole

Au niveau aortique, la décroissance de la pression aortique en diastole en fonction du temps peut être modélisée en utilisant une fonction exponentielle, par analogie avec les modèles électriques dits « modèles RC », selon la formule :

$$P(t) = (Po - Pzf)\,e^{-t/\tau} + Pzf \quad \textbf{(15)}$$

où *P(t)* est la pression aortique au temps *t*, *Po* est la pression aortique en protodiastole (temps t = 0), τ est la constante de temps de l'exponentielle, produit des RVS multipliées par la compliance artérielle systémique totale (τ = RVS × C) et *Pzf* est la pression aortique en débit nul (*cf.* Fig. 9.2). Pzf représente l'asymptote de la décroissance de pression. Certaines méthodes récentes reposant sur le contour de l'onde de pouls en diastole utilisent cette approche pour estimer le débit cardiaque, mais il nous semble important d'insister sur le fait que le choix d'une Pzf réaliste peut considérablement modifier les résultats de la modélisation.

Déterminants de la PAoD

Ils peuvent être modélisés en appliquant l'équation 15 pour un temps *t* correspondant à la durée de la diastole :

$$PAoD = (Po - Pzf)\,e^{-\text{durée de diastole}/\tau} + Pzf \quad \textbf{(16)}$$

Une valeur basse de PAoD peut être délétère pour le myocarde, car reflétant probablement une diminution de la pression de perfusion diastolique coronaire (PAoD – PA pulmonaire d'occlusion). Les modifications de la constante de temps peuvent être liées à des modifications de RVS ou de C. Il est admis que la PAoD est le reflet des RVS : une PAoD basse va de pair avec des RVS basses avec diminution du tonus

vasculaire/vasoplégie ; une PAoD élevée va de pair avec des RVS hautes avec vasoconstriction/augmentation du tonus vasculaire. Le raccourcissement/allongement de la constante de temps s'observe également lorsque C diminue/augmente (augmentation/diminution de la rigidité artérielle). La PAoD est également fonction de la durée de la diastole. Battement à battement, un temps diastolique prolongé est associé à une PAoD basse et un temps diastolique raccourci à une PAoD élevée.

Pression artérielle périphérique pulsatile

Chez le sujet normal, la PAS est inférieure à 120 mmHg, et la PAD est inférieure à 80 mmHg. Les valeurs de PAS et de PAD doivent être interprétées en fonction de l'âge et de la PAM. La PAS et la PAD sont positivement corrélées de façon linéaire à la PAM. Comme nous l'avons vu, la PAM périphérique est un bon reflet de la PAoM, et la PAD périphérique est un bon reflet de la PAoD (Fig. 9.3). Leurs déterminants hémodynamiques ne seront donc pas réexposés ici.

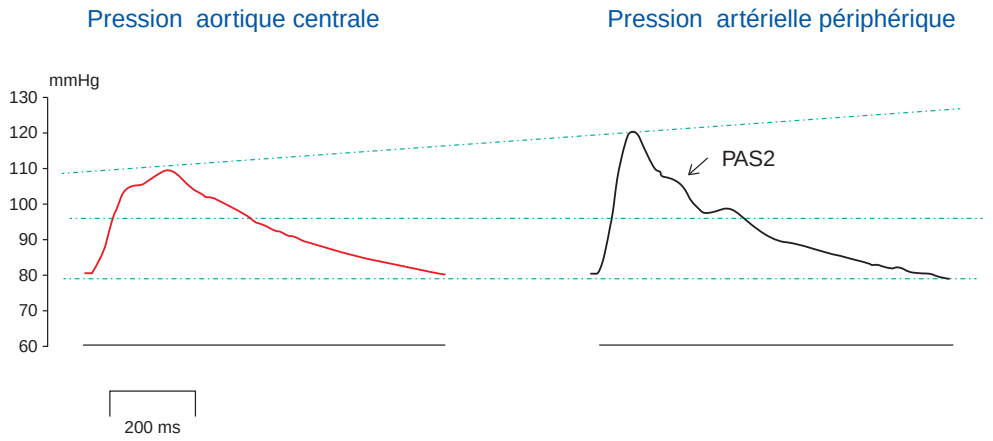


FIG. 9.3 Amplification de l'onde de pouls.
La pression artérielle systolique (ligne pointillée supérieure) augmente physiologiquement chez le sujet jeune normotendu entre l'aorte et une grosse artère périphérique. Ce phénomène d'amplification est accentué ou diminué dans certains cas physiologiques ou pathologiques (Tableau 9.3). Noter que, dans tous les cas, la pression artérielle moyenne (ligne pointillée intermédiaire) est constante entre l'aorte et la périphérie, de même que la pression artérielle diastolique (ligne pointillée inférieure). Enfin, la PA périphérique, en particulier radiale, présente très souvent un épaulement mésotélésystolique ou second pic systolique (PAS_2) dont la valeur est égale à la pression systolique centrale.

La PAS périphérique est par contre un reflet imparfait de la PAoS. En effet, en particulier chez le sujet jeune en bonne santé, il existe une amplification physiologique de la PA systolique à mesure que l'on s'éloigne de la racine de l'aorte (*cf.* Fig. 9.3). En moyenne, la PAS brachiale est environ 5 à 10 mmHg plus élevée que la PAS aortique, et la PAS radiale est environ 15 mmHg plus élevée que la PAS aortique. Cependant, ce phénomène d'amplification de l'onde de pouls (« *pulse wave amplification* ») est quantitativement très variable d'un sujet à l'autre. Dans la mesure où la PAD change peu entre l'aorte et la périphérie, et du fait de l'amplification de l'onde de pression systolique, la PP périphérique est également amplifiée ; elle est donc un reflet imparfait de la PP aortique. L'amplification de l'onde de pression systolique est moins marquée ou négligeable chez le sujet âgé, chez le sujet de petite taille, en cas d'hypertension artérielle, de vasoconstriction ou de durée prolongée de l'éjection ventriculaire gauche. À l'inverse, l'amplification de l'onde de pression systolique est le plus souvent importante chez le sujet jeune, chez le sujet de grande taille, en cas d'hypotension artérielle, de vasodilatation ou de durée raccourcie de l'éjection ventriculaire gauche (Tableau 9.3). Ces différences pourraient être expliquées en partie par des différences dans l'amplitude et la chronologie des ondes de réflexion de la pression, depuis la périphérie vers l'aorte centrale.

Tableau 9.3

Facteurs influençant en théorie le phénomène d'amplification de l'onde de pouls entre l'aorte et l'artère radiale.

Amplification franche	Amplification faible
Sujet jeune	Sujet âgé
Normotension	Hypertension
Homme	Femme
Sujet de grande taille	Sujet de petite taille
Vasodilatation	Vasoconstriction
TEVG raccourci	TEVG allongé
Expiration forcée Manœuvre de Valsalva (phase II) Exercice	

Physiologiquement, il existe une amplification franche de l'onde de pouls. En moyenne, la pression artérielle systolique (PAS) est 15 mmHg plus élevée au niveau de l'artère radiale que dans l'aorte. La pression pulsée (PP = PAS – PAD) manifeste la même amplification, car la pression artérielle diastolique (PAD) est constante le long de l'arbre artériel. L'amplification de l'onde de pouls est faible ou nulle en cas d'augmentation de la rigidité des gros troncs artériels proximaux (diminution de compliance) comme chez le sujet âgé ou chez l'hypertendu. Les autres cas sont figurés dans le tableau. TEVG : temps d'éjection ventriculaire gauche (en anglais, LVET : *left ventricular ejection time*).

Enfin, la PA périphérique présente très souvent un épaulement mésotélésystolique ou second pic systolique (PAS_2), dont la valeur est égale à la PAoS à l'état basal (*cf.* Fig. 9.3), et également lors de modifications dynamiques (thérapeutiques par exemple) des conditions de charge, et en pathologie (hypertension). Les modèles hémodynamiques classiques ont des difficultés à expliquer cette observation. Des études récentes ont proposé des modèles alternatifs, comme le modèle des solitons, par exemple, reposant sur la progression de fronts d'ondes, analogues à ceux observés dans la nature au cours du phénomène du mascaret.

La PP reflète la composante pulsatile de la PA périphérique. Dans la population générale, la PP périphérique est peu ou pas liée à la PAM ou à la RVS. La PP est un reflet imparfait du VES dans des populations de sujets ayant des valeurs différentes de C, et compte tenu de l'effet additionnel d'autres facteurs, dont la fréquence cardiaque, la vitesse d'éjection et des différences d'amplitude des ondes de réflexion. Chez les sujets âgés, une augmentation de la rigidité artérielle conduit à une augmentation de la PP, avec une hypertension artérielle systolique et une diminution de la PAD. L'observation paradoxale d'une PP basse chez les sujets âgés ou hypertendus ou athéromateux pourrait suggérer que le VES est abaissé, car chez ces patients la rigidité artérielle est supposée être élevée.

Il est probable que le monitorage des modifications à court terme de la PP chez les patients de réanimation puisse fournir des informations indirectes sur les variations concomitantes du VES. Ainsi, chez les patients sous ventilation mécanique, l'augmentation de la PP induite par le lever de jambes passif est linéairement corrélée aux modifications concomitantes du VES. En faisant l'hypothèse d'une transmission de la PP aortique à la périphérie sans modification de phase, et même si la *valeur* de la PP périphérique reflète imparfaitement la valeur de la PP aortique, notre groupe a émis l'hypothèse que les *variations* respiratoires de la PP périphérique étaient proportionnelles aux variations respiratoires du VES, elles-mêmes sous la dépendance de la réserve de précharge (loi de Starling).

$$\text{Variations de PP périphérique} \propto \text{variations de VES} \qquad (17)$$

Cette hypothèse, initialement testée chez des patients sédatés, intubés, ventilés et souvent curarisés, a été confirmée, ouvrant la voie à de nombreux travaux de recherche en hémodynamique fonctionnelle, malgré un certain nombre d'exceptions.

Les trois niveaux de contrôle du tonus vasculaire

La RVS est située principalement au niveau des artères terminales et des artérioles, la PAM passant de 80 mmHg à 35 mmHg à ce niveau. La RVS est inversement proportionnelle à la puissance quatrième du rayon vasculaire, dont la valeur est déterminée par le muscle lisse vasculaire. Ainsi, une discrète réduction généralisée de *r* augmentera significativement la RVS et donc la PAM, et réciproquement. Le tonus vasculaire des vaisseaux systémiques régule le débit régional des organes, la PA, les échanges (*via* la pression et le recrutement capillaires) et la pression veineuse. Le tonus vasculaire est soumis à :

- une régulation intrinsèque par des facteurs localisés au niveau de l'organe ou du tissu ;
- une régulation extrinsèque par des influences nerveuses *via* les nerfs vasomoteurs, essentiellement sympathiques, et par des hormones vasoactives comme l'adrénaline, l'angiotensine II, la vasopressine et les facteurs relaxants (régulation extrinsèque) ;
- une modulation biomécanique impliquant des facteurs trophiques et anatomiques (loi de Laplace/remodelage, raréfaction/néovascularisation) (Tableau 9.4).

Tableau 9.4

Facteurs régulant le tonus vasculaire.

Régulation intrinsèque	Régulation extrinsèque	Régulations/modulations biomécaniques
Réponse myogénique locale à une augmentation de pression (VC)	Nerfs vasomoteurs (Sympathique >> Parasympathique)	Remodelage et nombre des vaisseaux
Agents vasoactifs (balance VC/VD) – Stimuli vasodilatateurs d'origine endothéliale : • NO • hyperpolarisation dépendante de l'endothélium • prostacycline – Stimuli vasodilatateurs d'origine tissulaire : • adénosine • autres – Stimuli vasoconstricteurs : • endothéline • autres	Hormones et agents vasoactifs – Hormones vasoconstrictrices : • adrénaline • angiotensine II • vasopressine • autres – Facteurs relaxants : • peptides natriurétiques • autres	

La *régulation intrinsèque* est liée à la réponse myogénique et aux agents vasoactifs locaux. La réponse myogénique de Bayliss est la contraction vasculaire en réponse à une augmentation de pression locale. Les agents vasoactifs locaux sont les facteurs d'origine endothéliale (oxyde nitrique, facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (ou EDHF) EDHF, prostacycline, endothéline), les facteurs métabolites tissulaires (adénosine par exemple), les autacoïdes (histamine et autres sécrétions paracrines) et la température, particulièrement importante au niveau cutané. Ainsi, le tonus de base est influencé par une balance locale tonique entre des effets vasodilatateurs (oxyde nitrique, EDHF, prostacycline, adénosine, chaleur) et des effets vasoconstricteurs (réponse myogénique, endothéline, froid). La pulsatilité des forces de cisaillement et la fixation de certains ligands (acétylcholine) modulent la production endothéliale de NO. Nous verrons que, *in vivo*, l'activité tonique des fibres nerveuses sympathiques (régulation extrinsèque) surimpose un tonus vasoconstricteur à l'état normal. La régulation intrinsèque est impliquée dans plusieurs fonctions (autorégulation du débit, hyperémies fonctionnelle et réactive, vasodilatation inflammatoire, vasospasme). L'autorégulation est la capacité locale de maintenir un débit constant sur une large plage de PA, et la réponse myogénique de Bayliss y joue un rôle important. L'autorégulation est particulièrement opérante au niveau du cerveau, du myocarde et des reins. Alors que la loi de Poiseuille prévoit une dépendance du débit vis-à-vis de la pression motrice pour un tube rigide à résistance constante *in vitro*, l'autorégulation est une propriété émergente observée *in vivo* qui réalise une indépendance du débit vis-à-vis de la pression grâce à la régulation active de la résistance locale par la vasomotricité artériolaire. En pathologie, la régulation intrinsèque est étroitement reliée à l'oxygénation locale (rôle des radicaux libres), aux processus métaboliques, inflammatoires, immunitaires et à l'hémostase.

Les deux niveaux intrinsèques locaux de régulation du tonus vasculaire (réponse myogénique et agents vasoactifs locaux) sont coiffés par un troisième niveau hiérarchiquement supérieur : le contrôle extrinsèque

neuro-endocrinien. Le contrôle nerveux est principalement assuré par le sympathique. Le contrôle endocrinien implique l'adrénaline, l'angiotensine II, la vasopressine, les peptides natriurétiques et d'autres hormones ayant des effets directs et indirects sur les vaisseaux et le cœur (œstrogènes, thyroxine, insuline, hormone et facteurs de croissance, etc.).

Régulation de la pression artérielle

La PA est la grandeur régulée du système cardiovasculaire, ce qui garantit une certaine pression capillaire nécessaire aux échanges tissulaires, et permet à de nombreux organes d'autoréguler leur débit de perfusion. La stratégie globale de l'organisme est de fournir à chaque organe une pression moyenne de perfusion relativement constante. La régulation de la PA permet entre autres que les variations de débit régional d'un organe n'interagissent pas avec le débit régional d'autres organes. La régulation de la PA minimise les variations de la contrainte du VG, donc de la consommation myocardique en oxygène. Au niveau périphérique, différents mécanismes visent également à maintenir la contrainte circonférentielle autour d'une valeur « idéale » qui varie selon le territoire artériel et qui entretient un effet trophique et sécrétoire sur la paroi artérielle. Même s'il est pratique de raisonner comme nous l'avons fait sur la pression, il faut noter que pour un fluide en mouvement circulant dans un biomatériel viscoélastique, la notion de pression doit idéalement être remplacée par la notion de contraintes ou *stress* (contraintes circonférentielle, longitudinale, radiale), produisant une certaine déformation (*strain*) du biomatériel. Enfin, la résistance artérielle locale est ajustée pour optimiser l'apport tissulaire en nutriments et stabiliser la pression capillaire de filtration. C'est la loi de Laplace appliquée à des vaisseaux dont la paroi est très mince (capillaires) qui permet aussi d'expliquer comment cette paroi peut supporter une pression capillaire transmurale non négligeable : la tension pariétale ($T = P_{transmurale} \times r$) y est très faible, car le rayon *r* est très petit.

La régulation en constance de la PA obéit aux lois cybernétiques d'un homéostat. Les variations de la grandeur de sortie (PA) autour d'une valeur donnée (« grandeur de consigne ») sont sous le contrôle des variations des grandeurs d'entrée (RVS, DC) *via* un mécanisme de rétrocontrôle (*feed-back*) négatif véhiculé par des voies de communication neurohumorales. On dit que le système est « asservi ». Le compartiment du système réglé comprend la volémie et un réseau musculaire intimement couplé : le myocarde et les fibres musculaires lisses vasculaires. Cette distinction entre une variable régulée (PA) et des variables contrôlées (RVS, retour veineux, fréquence cardiaque, VES) n'est pas immuable. En cas de hiérarchie des priorités régulatrices dans le cadre de l'homéostasie, et dans certaines circonstances aiguës (hypoxie) ou chroniques (HTA), la PA peut devenir une variable transitoirement contrôlée. Selon leur délai de mise en jeu à la suite de la variation de PA, on distingue des mécanismes compensateurs immédiats, d'action rapide et d'action retardée (Tableau 9.5).

Tableau 9.5

Régulation de la pression artérielle : principaux mécanismes.

Action immédiate ou très rapide	À court-moyen terme	À long terme	Modulations
Réflexe dépresseur : le baroréflexe à haute pression *Stimulé par une augmentation de la PA* – Stimulation du parasympathique avec bradycardie – Inhibition du sympathique *Inhibé (« décharge ») en cas d'hypotension* – Stimulation sympathique : • augmentation du DC : augmentation du retour veineux systémique (VC veineuse), tachycardie, effet inotrope positif • augmentation de la RVS (VC artériolaire) – Inhibition du parasympathique **Réflexes presseurs**	– Mouvements liquidiens capillaires – Système rénine-angiotensine – Vasopressine (HAD) – Peptides natriurétiques et agents vasoactifs – Relaxation de contrainte	– Rôle majeur du rein : • natriurèse de pression • effets de l'aldostérone • effets de l'HAD • effets de l'érythropoïétine – Remodelage et nombre des vaisseaux	Stress, NO, oxygénation, facteurs métaboliques, facteurs locaux (inflammation, coagulation, autres)

DC : débit cardiaque ; VC : vasoconstriction ; RVS : résistance vasculaire systémique ; HAD : hormone antidiurétique ; NO : oxyde nitrique.

Mécanismes nerveux d'action immédiate ou très rapide

Les mécanismes d'action rapide régulant la PA sont des mécanismes nerveux agissant en quelques secondes et de façon puissante. Le baroréflexe est physiologiquement effectif en permanence, et viennent s'y ajouter en cas d'urgence vitale des mécanismes de réponse centrale à l'ischémie et des mécanismes chémoréflexes. Dans les cas extrêmes, la régulation nerveuse est seule à répondre à une urgence vitale, corrigeant la perturbation de façon cependant imparfaite (non complète) et transitoire (le gain de ces mécanismes régulateurs diminue avec le temps).

Rôle majeur du système sympathique

Les mécanismes nerveux régulant la PA reposent sur le système nerveux autonome (SNA), principalement le système nerveux sympathique qui innerve le cœur et les vaisseaux à l'exception des méta-artérioles, des sphincters précapillaires et des capillaires. La stimulation sympathique augmente la PA par différents mécanismes coordonnés. L'activité tonique des fibres sympathiques vasoconstrictrices s'exerce sur les artérioles et les petites artères des vaisseaux viscéraux, en particulier au niveau des reins, des intestins, de la rate, des muscles et de la peau. L'activité tonique des fibres sympathiques vasoconstrictrices s'exerce également sur les veinules et les veines, en particulier dans les territoires splanchnique et cutané, ce qui diminue le volume sanguin tissulaire et augmente ainsi le retour veineux systémique. Le volume sanguin central et les pressions de remplissage du cœur droit sont donc ainsi contrôlés. La noradrénaline, qui agit sur le récepteur alpha-adrénergique, est responsable de la vasoconstriction locale induite par la stimulation sympathique nerveuse. Dans de très rares cas, une vasodilatation sympathique est observée, dans le territoire cutané par exemple (fibres cholinergiques). La stimulation sympathique nerveuse induit également la sécrétion de noradrénaline et d'adrénaline par la médullosurrénale, hormones déversées dans le sang et agissant de façon générale sur l'ensemble de l'organisme. La vasoconstriction est de règle, mais les effets bêta-2 de l'adrénaline peuvent être responsables d'une vasodilatation dans certains territoires (muscles squelettiques, myocarde, foie). Les effets cardiaques de la stimulation sympathique, en particulier les effets inotrope positif et chronotrope positif, coordonnent l'augmentation du DC à l'augmentation du retour veineux. Au total, en augmentant la RVS et le DC, la stimulation sympathique augmente la PA.

Le rôle de l'activité des fibres parasympathiques viscérales vasodilatatrices est moindre dans le contrôle de la PA. La stimulation parasympathique vagale bradycardisante intervient par contre de façon importante dans la régulation de la PA. Cet effet cardiaque est en apparence plus modeste que l'effet du sympathique,

mais il se double d'un effet de ralentissement de la conduction cardiaque qui peut à lui seul aboutir à un arrêt cardiaque en cas de stimulation vagale intense.

Au niveau du système nerveux central, le centre vasomoteur contrôlant le système nerveux sympathique est situé dans la partie basse du pont et la partie haute de la moelle allongée ; il comprend différentes aires régulatrices, dont le noyau du tractus solitaire. L'activité du centre vasomoteur est elle-même modulée par le cortex cérébral, l'hypothalamus, le cervelet, la substance réticulée et des neurones mésencéphaliques et diencéphaliques. L'ensemble de ce système complexe coordonné est responsable à l'état basal d'un *tonus sympathique vasoconstricteur* maintenant les vaisseaux dans un état de constriction modérée (tonus vasomoteur) comparativement à leur état dénervé (tonus de base). Ce tonus vasomoteur partiel explique qu'il existe au niveau vasculaire à la fois une réserve de vasodilatation et une réserve de vasoconstriction.

Baroréflexe à haute pression et autres réflexes

Le baroréflexe est un réflexe dépresseur (il induit une baisse de la PA) par opposition aux réflexes presseurs (induisant une augmentation de PA) en rapport avec la stimulation des chémorécepteurs artériels ou des métabo- et mécanorécepteurs musculaires. Le baroréflexe est un mécanisme d'autorégulation de la PA (la PA se régule elle-même) par rétrocontrôle négatif. En modulant en permanence la balance sympathovagale, le baroréflexe ajuste le DC et la RVS et stabilise ainsi la PA. Ce mécanisme immédiat vise à normaliser la PA en moins d'une minute. Les *récepteurs sensoriels* sont les barorécepteurs du sinus carotidien et de la crosse aortique, mécanorécepteurs sensibles à l'étirement. La paroi de ces vaisseaux est fine et très élastique, et des changements minimes de PAM et de PP entraînent des variations significatives du diamètre vasculaire. Ces modifications de géométrie vasculaire sont codées en trains de potentiels d'action véhiculés vers le noyau bulbaire du tractus solitaire par le nerf de Ludwig-Cyon/vague (pour les barorécepteurs aortiques) et par le nerf de Hering/glossopharyngé (pour les barorécepteurs carotidiens). Les barorécepteurs répondent au niveau de la PA (réponse statique) et à la vitesse de variation de la PA (réponse dynamique).

Au repos, les barorécepteurs envoient des décharges freinant les centres, l'effet global déséquilibrant la balance sympathovagale cardiaque au profit du parasympathique, ce qui explique la Fc de repos plus basse que la Fc spontanée du nœud sinusal. Lors d'une augmentation de la pression de distension moyenne et/ou pulsée, les barorécepteurs du sinus carotidien et de l'arche aortique sont étirés, les décharges augmentent par rapport à l'état basal, ce qui augmente l'activité parasympathique (bradycardie) et inhibe l'activité sympathique (diminution de la RVS, diminution du retour veineux). La stimulation vagale ralentit immédiatement la Fc, avec un temps de latence compris entre 400 ms et quelques secondes et un temps de récupération après stimulation de moins de 5 secondes.

La baisse de la pression de distension au niveau des barorécepteurs (ou « mise en décharge » des barorécepteurs) a des effets inverses. Les centres sont moins freinés et la balance sympathovagale est déséquilibrée au profit du sympathique, entraînant une vasoconstriction généralisée (avec augmentation des résistances périphériques totales) et une augmentation du DC. Cette augmentation est liée, comme nous l'avons vu, à trois mécanismes : constriction veineuse, effet chronotrope positif et effet inotrope/lusitrope positif. La stimulation sympathique agit après un temps de latence d'environ 5 secondes, l'effet chronotrope positif se stabilisant au bout de 20 à 30 secondes. Ce mécanisme est impliqué dans la réponse physiologique à l'orthostatisme. Pour une PAM inférieure à 50 mmHg, les barorécepteurs ne sont plus stimulés, les centres ne sont plus freinés et la stimulation sympathique est maximale (hypovolémie aiguë par exemple). Dans de nombreuses conditions, il existe une interaction entre les barorécepteurs artériels, les récepteurs cardiopulmonaires et les influences humorales pour réguler la PA. Le NO pourrait intervenir dans le contrôle hémodynamique à court terme, et en particulier le baroréflexe, du fait de ses propriétés de neurotransmetteur et/ou de neuromodulateur au niveau central et périphérique.

Le baroréflexe s'opposant à toute augmentation ou diminution de pression, il diminue les variations de PA à court terme et stabilise ainsi la PA autour d'un point de consigne (*set point*). La relation pression de distension-Fc a la forme d'une sigmoïde permettant de définir non seulement ce point de consigne du baroréflexe, mais également son gain ou sa sensibilité (pente maximale de la relation). Des études expérimentales ont suggéré que les récepteurs carotidiens protégeaient contre l'hypotension (en particulier le cerveau), alors que les récepteurs aortiques protégeaient contre l'hypertension. Cette régulation battement à battement de la durée du cycle cardiaque tend à disparaître si la pression reste élevée, car le point de consigne du système augmente (*resetting* aigu et chronique).

De nombreuses autres voies réflexes existent. Les récepteurs veino-atriaux à l'étirement monitorent le volume cardiaque (réflexe de Bainbridge) et contribuent à réguler la RVS et le volume extracellulaire, même si les études humaines manquent. Les afférences centrales excitatrices sont impliquées dans la réponse pressive et la tachycardie au cours de l'exercice (métabo- et mécanorécepteurs musculaires), dans la réponse pressive au choc et à l'asphyxie (chémorécepteurs des corpuscules carotidiens et aortiques), dans la réponse tachycardisante à l'inspiration et à l'asphyxie (mécanorécepteurs pulmonaires), dans les effets pressifs

et tachycardisants de la douleur somatique, de la douleur viscérale et de certains sens (réaction à des stimulations auditives, visuelles, sexuelles), dans la bradycardie à la plongée (stimulation froide du visage). Enfin, la réponse du système nerveux central à l'ischémie (stimulation sympathique majeure, en particulier rénale) est un système d'urgence lorsque le débit central chute, en général pour une PAM inférieure à 60 mmHg.

Mécanismes à court-moyen terme

Ces mécanismes interviennent dans un délai allant de 30 minutes à quelques heures.

Mouvements liquidiens capillaires

En cas d'augmentation de la PA, un déplacement de liquide capillaire vers l'espace interstitiel est observé, et inversement, en cas de diminution de la PA, un passage de liquide depuis l'espace interstitiel vers le capillaire est observé. Ces mouvements tendent à normaliser la PA en réajustant les volumes liquidiens de l'organisme et donc le volume sanguin en fonction des besoins.

Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

L'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur. La rénine, enzyme synthétisée par les cellules juxtaglomérulaires de l'artériole afférente, clive l'angiotensinogène en angiotensine I, qui sera clivée en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine, enzyme des cellules endothéliales, particulièrement abondante dans l'endothélium pulmonaire. L'enzyme de conversion de l'angiotensine désactive également des peptides vasodilatateurs, dont la bradykinine. L'angiotensine II se fixe au récepteur AT-1 et sa contribution à la PA, qui est modeste chez le sujet normal, devient importante en cas d'hypovolémie, de choc, d'insuffisance cardiaque ou d'hypertension. La vasoconstriction augmente la RVS par un mécanisme direct et par un mécanisme indirect (en potentialisant les effets du sympathique au niveau périphérique et au niveau du système nerveux central). Un effet inotrope positif de l'angiotensine II contribue dans certains cas à l'effet presseur. L'angiotensine II contribue également à augmenter le volume extracellulaire en stimulant la sécrétion d'aldostérone par la couche glomérulée de la corticosurrénale (ce qui provoque une rétention d'eau et de sel) et en stimulant la sensation de soif.

La sécrétion de rénine par les cellules juxtaglomérulaires augmente en cas d'hypotension artérielle par effet mécanique direct sur ces cellules (qui sont inhibées par le *stretch*) et par effet bêta-1 exercé sur ces cellules par la stimulation sympathique rénale nerveuse ou humorale, le plus souvent associée à l'hypotension. De plus, la sécrétion de rénine augmente également quand la concentration en NaCl diminue au niveau de la *macula densa* (mécanisme rénal à plus long terme). L'angiotensine II et les peptides atriaux natriurétiques inhibent la sécrétion de rénine.

Vasopressine (hormone antidiurétique [HAD])

C'est un peptide vasoconstricteur sécrété par l'hypothalamus puis relargué depuis la post-hypophyse dans le sang. Lorsque le volume sanguin diminue de plus de 10 %, la baisse de la PA est limitée par la stimulation de la sécrétion de vasopressine induisant une vasoconstriction périphérique, sauf dans le territoire coronaire et cérébral où la vasopressine stimule la vasodilatation endothéliale NO-dépendante et donc tend à redistribuer le débit cardiaque vers ces deux territoires. Les effets antidiurétiques (HAD) seront discutés plus loin.

Peptides natriurétiques et autres composés vasoactifs

Ils sont produits par les myocytes cardiaques, physiologiquement au niveau atrial (ANP), en cas d'insuffisance cardiaque en abondance au niveau ventriculaire (BNP), et par des cellules endothéliales (CNP). Ils sont vasodilatateurs au niveau des vaisseaux résistifs (ce qui entraîne une baisse de la PA) et au niveau de l'artériole afférente du glomérule. Ce dernier effet contribue, avec leurs effets inhibiteurs de la sécrétion de rénine et d'aldostérone et leurs effets inhibiteurs de la réabsorption rénale de sodium, aux effets natriurétiques et diurétiques de ces peptides. La baisse du volume plasmatique qu'ils induisent fait également intervenir un transfert liquidien du capillaire vers l'interstitium. Les peptides natriurétiques sont dégradés par la néprysiline (endopeptidase neutre), dont l'inhibition ouvre de nouvelles promesses thérapeutiques, en particulier dans l'insuffisance cardiaque.

Les effets de l'adrénaline ont été décrits plus haut. De nombreuses études sont en cours pour préciser le rôle de composés vasoactifs et/ou impliqués dans l'angiogenèse (sérélaxine, adrénomédulline).

Relaxation de contrainte et relaxation de contrainte inverse

Ces mécanismes sont liés aux propriétés viscoélastiques de la paroi artérielle et traduisent les capacités du vaisseau à s'adapter au volume sanguin qu'il contient. Lorsque le volume intravasculaire augmente, la PA augmente initialement puis le vaisseau tend à revenir à sa tension initiale, c'est-à-dire qu'il tend à se relaxer, ce qui provoque une légère diminution de la contrainte et donc, *via* la loi de Laplace, une légère diminution de la PA, et ce malgré un volume augmenté. En cas d'hémorragie, un mécanisme de relaxation de contrainte inverse fait que le vaisseau ce contracte autour d'un volume sanguin diminué, ce qui tend à limiter la baisse de PA.

Rôle majeur du rein dans le contrôle à long terme de la PA

L'ensemble des régulations intégrées des différents organes vise à restaurer la masse sanguine et l'osmolalité par des mécanismes retardés et séparés. Le rein joue un rôle majeur dans l'homéostasie des compartiments liquidiens de l'organisme, et donc dans la régulation à plus long terme (semaines, mois, années) de la PA. Si on lui en laisse le temps, ce mécanisme ne s'arrête que lorsque la PA s'est normalisée (*gain infini du rétrocontrôle*). En termes d'évolution, sur un premier mécanisme primitif, la diurèse/natriurèse de pression, se sont greffés des mécanismes et des systèmes plus raffinés, dont le SRAA. À titre d'exemple, lorsque le SRAA fonctionne normalement, un être humain peut augmenter ou diminuer son apport en sel d'un facteur 50 sans variation significative de la PA.

Natriurèse de pression

Quand le volume du compartiment extracellulaire augmente, le volume sanguin (volémie) augmente, ce qui augmente la pression circulatoire moyenne, le retour veineux, le DC et donc *in fine* la PA. Une augmentation de PA modérée, de quelques millimètres de mercure, peut doubler l'élimination d'eau par le rein (diurèse de pression) et de sodium (natriurèse de pression). La diurèse est nulle pour une PAM < 50 mmHg.

Régulation hormonale du volume plasmatique par le rein

- *Effets du SRAA sur la natriurèse* : comme nous l'avons vu, une baisse de la PA stimule la formation d'angiotensine II, qui ce qui provoque une rétention d'eau et de sel en stimulant la sécrétion d'aldostérone et la sensation de soif. Une augmentation de la PA, ressentie à la fois par les récepteurs de l'artériole afférente et par voie baroréflexe induisant une baisse de l'activité sympathique rénale, inhibe le SRAA.
- *Hormone antidiurétique* : en cas de déshydratation, la baisse de la volémie évoquée plus haut est un stimulus moins puissant et plus tardif comparé à l'augmentation de l'osmolarité plasmatique, très rapidement ressentie par l'hypothalamus. La fixation de l'HAD sur son récepteur néphronique entraîne une rétention d'eau (antidiurèse) médiée par le système des aquaporines (AQP2).

Régulation hormonale du volume globulaire par le rein

Le rein sécrète une hormone hématopoïétique, l'érythropoïétine, qui augmente la masse des globules rouges.

Autres mécanismes et rôle des différents organes

De nombreux autres mécanismes interviennent ; on peut citer :

- le rôle de l'axe hypothalamus-hypophyse-cortisol surrénalien dans la modulation sympathique, le métabolisme et la réponse à l'inflammation ;
- les interactions entre le monoxyde d'azote et le système nerveux autonome ;
- les liens entre mécanismes myogéniques et *feed-back* tubuloglomérulaire dans l'autorégulation rénale.

Comme nous l'avons vu, le cerveau, le cœur, les artères et le rein contrôlent étroitement la PA ; ce sont également les principaux organes cibles de l'hypertension artérielle *via* les effets mécaniques directs de la surcharge de pression et la promotion de l'athérosclérose. Mais d'autres organes sont également impliqués dans la PA, sa régulation et sa pathogénie. Citons à titre d'exemple la peau et le foie. La peau est l'organe de la thermorégulation. En bref, l'élimination de la chaleur métabolique est étroitement couplée à la VO_2 et au DC, qui est l'un des déterminants de la PA. Le foie et le territoire hépatosplanchnique sont impliqués dans la régulation à court terme de la PA *via* leur rôle de réservoir sanguin et la boucle réflexe mésentéricorénale. À long terme, le foie intervient à plusieurs niveaux majeurs :

- la pression oncotique *via* la synthèse hépatique de l'albumine ;
- la formation d'angiotensine II *via* la synthèse hépatique de l'angiotensinogène ;
- l'inactivation hépatique de la rénine, de l'aldostérone et de l'HAD.

Stress et adaptations

Stress et système nerveux central

Les informations sensitives et sensorielles sont transmises au cerveau qui peut répondre par une stimulation sympathique dans le cadre de la réponse viscérale coordonnée au stress à type lutte/fuite/inhibition de l'action (*fight/flight/freeze*). L'amygdale joue un rôle important dans les réactions de peur. Des informations humorales et thermiques stimulent directement l'hypothalamus (disparition de la barrière hématoméningée à ce niveau) et modulent le SNA et donc la PA.

Croissance vasculaire

Des adaptations de la trophicité (hypertrophie/eutrophie/atrophie, dilatations, remodelage) et du nombre des vaisseaux (néovaisseaux/raréfaction) sont impliquées dans la réponse à moyen-long terme aux variations de PA.

Variabilité de la PA

Battement à battement et en ventilation spontanée, les variations respiratoires du retour veineux déterminent l'essentiel des variations de PAS et de PP qui seraient observées en l'absence de baroréflexe, comme on l'observe en cas de dysautonomie cardiaque (greffé cardiaque par exemple). Chez le sujet sain, ces variations sont cependant stabilisées par le baroréflexe. La variabilité de la PA est expliquée à moyen terme par des mécanismes nerveux sympathiques, et à long terme par des mécanismes hormonaux, centraux, métaboliques, thermo-énergétiques et génétiques. En moyenne, la PA diminue pendant le sommeil, mais augmente durant la phase de sommeil paradoxal avec REM. Les liens entre la PA et les différentes horloges biologiques font l'objet d'une recherche croissante. La mesure automatisée de la PA (MAPA) donne désormais accès à l'appréciation clinique de la variabilité en ambulatoire.

Environnement, phénotype, génotype – Régulation intégrée – Adaptations physiologiques

La physiopathologie de la PA et de ses variations (hypotension, HTA) repose sur l'intrication complexe de facteurs génétiques, comportementaux et environnementaux. L'évolution a favorisé les mécanismes visant à augmenter la PA. Physiologiquement, il existe trois balances fondamentales entre différents mécanismes : facteurs antinatriurétiques/facteurs natriurétiques ; neuro-excitation/neuro-inhibition ; vasoconstriction/ vasodilatation. Au cours de l'HTA, on observe la prééminence de mécanismes vasoconstricteurs, antinatriurétiques et neuro-excitateurs. La grande complexité des fonctions d'intégration et de coordination fait intervenir différentes boucles de régulation qui obéissent aux schémas usuels en physiologie intégrée, reposant sur les propriétés d'intégration, redondance, plasticité, état-dépendance et hiérarchie du « système », mais qui restent encore incomplètement compris à ce jour. La régulation de la PA est un élément clé de la physiologie cardiovasculaire intégrée, aboutissant à différentes réponses adaptées : changements posturaux, manœuvre de Valsalva, digestion, sommeil, réaction d'alerte, exercice, entraînement, plongée, grossesse, croissance et vieillissement.

Références

[1] Chemla D., Hébert J.L., Coirault C., et al. Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. *Am J Physiol.* 1998;274:H500–H505.

[2] Downey J.M. Hemodynamics. In: Johnson L.R., Byrne J.H., eds. *Essential medical physiology.* 3rd edition USA: Elsevier; 2003:157–174.

[3] Hutchinson S.J. Aortic physiology and function: anatomic and histologic considerations. In: *Aortic diseases: clinical diagnostic imaging atlas.* Saunders; 2009:1–15.

[4] Kottenberg-Assenmacher E., Aleksic I., Eckholt M., et al. Critical closing pressure as the arterial downstream pressure with the heart beating and during circulatory arrest. *Anesthesiology.* 2009;110(2):370–379.

[5] Levick J.R. *An introduction to cardiovascular physiology.* 5th Edition London: Hodder Arnold Eds; 2010.

[6] Magder S.A. The highs and lows of blood pressure: toward meaningful clinical targets in patients with shock. *Crit Care Med.* 2014;42:1241–1251.

[7] Michard F., Chemla D., Richard C., et al. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(3):935–939.

[8] Pauca A.L., Kon N.D., O'Rourke M.F. The second peak of the radial artery pressure wave represents aortic systolic pressure in hypertensive and elderly patients. *Br J Anaesth.* 2004;92:651–657.
[9] Redheuil A., Yu W.C., Wu C.O., et al. Reduced ascending aortic strain and distensibility: earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertension.* 2010;55:319–326.
[10] Yannoutsos A., Lévy B.I., Safar M.E., et al. Pathophysiology of hypertension: interactions between macro and microvascular alterations through endothelial dysfunction. *J Hypertens.* 2014;32:216–224.

CHAPITRE 10

Retour veineux et débit cardiaque

A. Nitenberg

Introduction

Le débit cardiaque a pour finalité d'apporter aux différentes circulations locales le volume sanguin nécessaire au maintien de leur fonction et de leur intégrité. Contrairement à une idée reçue, il n'y a aucune régulation des débits dans l'organisme car il n'existe aucun capteur de débit, aussi bien à la sortie du cœur qu'à l'entrée de chacune des circulations locales où les débits sont adaptés en fonction des besoins locaux. Malgré cela, le débit cardiaque s'adapte très rapidement et très précisément aux besoins de l'organisme, en particulier à la demande en oxygène [1] (Fig. 10.1A), sans que jamais le cœur n'ait connaissance du débit qu'il fournit. C'est par l'intermédiaire de la régulation de certaines grandeurs que le débit cardiaque s'adapte à cette demande, et parmi celles-ci, le contrôle de la pression artérielle (mais ce n'est pas le seul) joue un rôle physiologique déterminant.

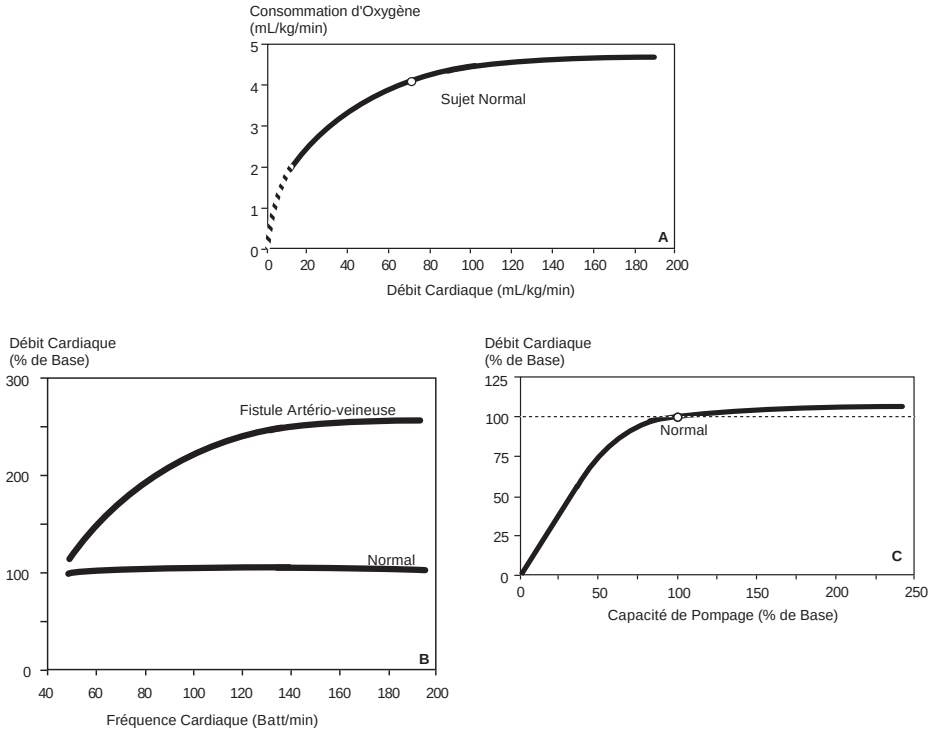


FIG. 10.1 Ajustement du débit cardiaque aux besoins de l'organisme.

A. Chez un sujet normal, le débit cardiaque est étroitement ajusté à la consommation d'oxygène de l'organisme.

B. L'augmentation de la fréquence cardiaque ne provoque pas d'augmentation du débit cardiaque chez un chien normal. En revanche, si l'on crée une fistule artérioveineuse périphérique, on voit apparaître une augmentation du débit cardiaque qui est fonction de la fréquence cardiaque [2].

C. Chez un animal normal, l'augmentation de la capacité de pompage mécanique n'augmente pas le débit cardiaque au-delà du débit de base [3].

Mais avant toute chose, il est nécessaire de définir le débit cardiaque, et ceci peut être fait de deux façons :

- c'est la quantité de sang qui a parcouru le système circulatoire en 1 minute ;
- c'est la quantité de sang éjectée par un ventricule en 1 minute.

Ainsi, le débit cardiaque n'est pas le débit du cœur. Ensuite, il ne faut pas oublier que toute variation du débit cardiaque est due à une variation de la vitesse d'écoulement du sang dans le système circulatoire qui est un circuit fermé.

Par ailleurs, quelle que soit la capacité de pompage du cœur, encore faut-il que la pompe soit alimentée de façon adéquate par le retour veineux qui doit s'ajuster au débit sanguin éjecté par le cœur quasiment de battement à battement. Ainsi, si le débit du retour veineux vers le cœur droit est maintenu constant et si, dans une circulation locale, la demande en débit augmente et provoque une vasodilatation locale, le débit entrant dans cette circulation croît et la pression artérielle baisse, entraînant une stimulation sympathique qui induit une augmentation de la fréquence cardiaque, mais le débit cardiaque reste constant. De même, si la capacité de pompage de la pompe cardiaque est augmentée (augmentation de la fréquence cardiaque par entraînement électrique auriculaire) sans augmentation de la demande périphérique en débit, le débit cardiaque ne change pas [2, 3] (Fig. 10.1B et C) mais le volume d'éjection systolique diminue. Tout ceci montre que, si l'augmentation de la contractilité du myocarde et/ou de la fréquence cardiaque sont des conditions suffisantes à l'augmentation du débit cardiaque, l'augmentation du retour veineux est, elle, une condition nécessaire.

Avant d'examiner les mécanismes qui lient retour veineux et débit cardiaque, il faut rappeler quelques principes fondamentaux indispensables à leur compréhension.

Système cardiovasculaire

Nous venons de voir que le système cardiovasculaire est un circuit fermé dans lequel le sang circule parce que, en se contractant, les ventricules génèrent des gradients de pression qui sont les moteurs de l'écoulement. Le volume des ventricules (environ 120 mL en télédiastole chez un adulte) étant faible par rapport au débit cardiaque (5 L/min) et au volume sanguin total (5 L chez un adulte), on voit clairement qu'un ventricule ne peut éjecter pendant la systole qu'un volume de sang égal à celui qu'il a reçu pendant la diastole, sans quoi son volume décroît rapidement et sa capacité de pompage tend vers zéro, même s'il se contracte normalement. Il est donc évident que le cœur et la circulation doivent fonctionner de façon intégrée.

Quelques propriétés du système circulatoire doivent en permanence être à l'esprit lorsque l'on aborde la question du retour veineux et du débit cardiaque. Dans le système fermé que constitue la circulation, le cœur droit et le cœur gauche sont séparés d'un côté par la circulation pulmonaire et de l'autre par la circulation systémique, ces deux circulations n'étant pas symétriques. Il s'agit là d'une partition du système circulatoire fondée sur les échanges de l'oxygène et du gaz carbonique (Fig. 10.2). Le volume sanguin pulmonaire ne représente qu'une très faible partie du volume sanguin total (environ 7 %). On voit donc que la circulation pulmonaire n'est pas capable de stocker de grandes quantités de sang sans affecter les pressions dans le cœur droit. La circulation systémique va du ventricule gauche jusqu'à l'entrée des veines caves dans l'oreillette droite.

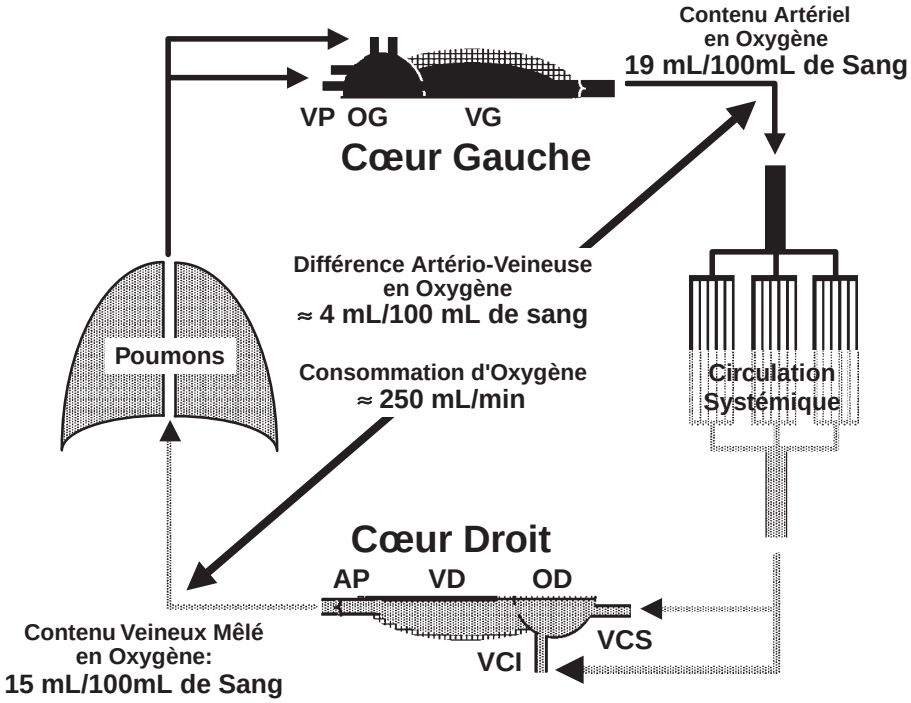


FIG. 10.2 Représentation schématique du système circulatoire.
On remarque que la totalité du débit cardiaque passe dans la circulation pulmonaire, alors que dans la circulation systémique, ce débit est réparti entre les différentes circulations locales en fonction des besoins.
VCS : veine cave supérieure ;
VCI : veine cave inférieure.

Le système circulatoire peut également être divisé en un système à hautes pressions et un système à basses pressions (Fig. 10.3), cette subdivision étant plus mécanistique, dépendant des résistances vasculaires à l'écoulement sanguin qui déterminent le niveau des pressions qui règnent dans chacun de ces systèmes. Dans le système à haute pression, qui va du ventricule gauche en systole aux sphincters précapillaires, les résistances à l'écoulement et les pressions sont élevées, la distensibilité est faible, la pulsatilité est grande et

le contenu sanguin représente environ 15 % du volume sanguin total. Dans le système à basse pression, qui va des capillaires périphériques au ventricule gauche en diastole, les résistances et les pressions sont basses, la distensibilité est grande (essentiellement dans les territoires périphériques), la pulsatilité est faible et le contenu sanguin représente environ 85 % du volume sanguin total, dont 75 % rien que pour les veines, les capillaires périphériques et le cœur droit. Cette asymétrie du système circulatoire pointe une évidence qui résulte du fait que l'augmentation du débit entre deux points du système résulte d'une augmentation du gradient de pression entre ces deux points : une augmentation du volume d'éjection systolique du ventricule gauche qui se fait dans un volume vasculaire considérable et très distensible dans le système à basse pression ne peut pas entraîner une augmentation significative de la pression veineuse qui serait nécessaire à une augmentation du retour veineux vers le cœur droit et qui serait susceptible d'assurer un remplissage ventriculaire gauche capable d'enclencher une augmentation du débit cardiaque. Il en résulte que toute augmentation du débit cardiaque ne peut se faire qu'à partir d'une augmentation du retour veineux vers le cœur droit. Enfin, le cœur droit et le cœur gauche sont contenus dans un sac fibreux inextensible qu'est le péricarde qui limite la possibilité de dilatation aiguë des cavités cardiaques et induit une interaction entre chacune de celles-ci (*cf. infra*).

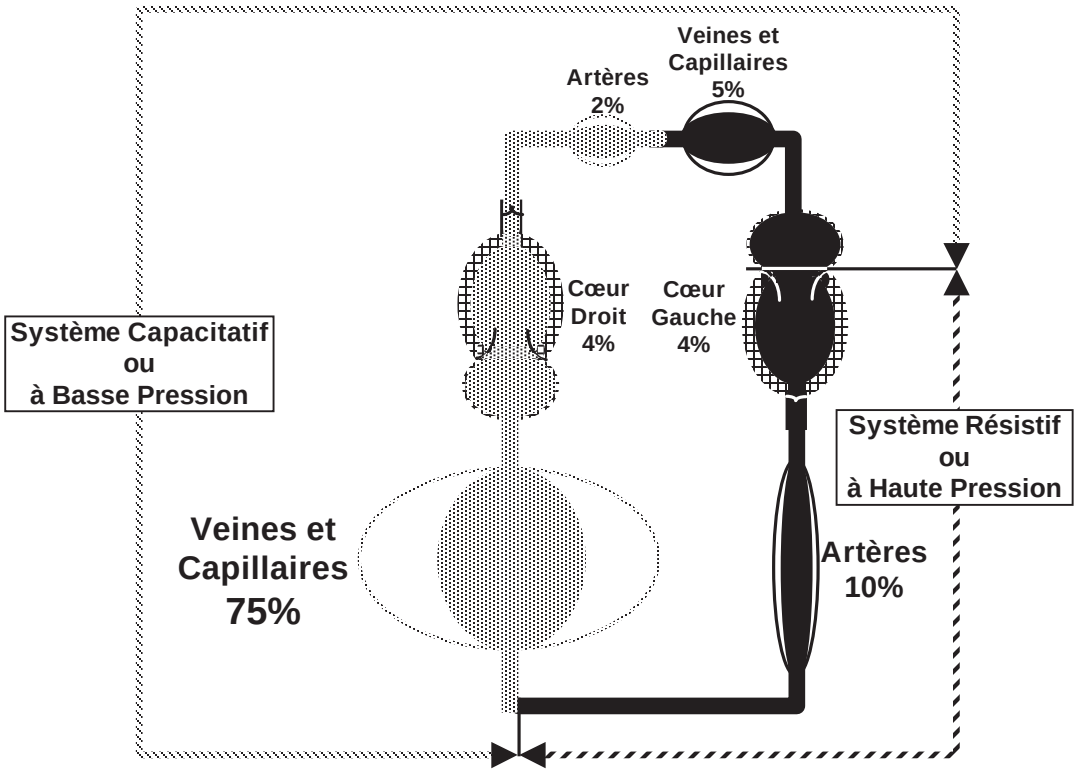


FIG. 10.3 **Dans le système circulatoire, les trois quarts du volume sanguin total sont contenus dans les capillaires et les veines périphériques.**

Dans cette représentation de la circulation, les réponses à deux questions doivent être intégrées dans un unique schéma fonctionnel :

- quelle est l'influence du remplissage du ventricule droit sur la performance cardiaque ? Cette question découle de la loi de Starling ;
- si l'on ne considère que le retour veineux vers le cœur droit, l'écoulement du sang des veines périphériques vers le cœur droit dépend du gradient de pression moyen qui s'établit entre la sortie des capillaires périphériques et l'oreillette droite. Quels sont les facteurs qui déterminent ces pressions ?

Précharge et performance ventriculaire

Mécanisme de Frank-Starling

C'est en 1895 qu'Otto Frank montra pour la première fois que, comme pour le muscle strié squelettique, la tension développée par le myocarde lors de contractions isotoniques et isométriques augmentait avec la longueur initiale du muscle [4]. Travaillant sur une préparation de cœur-poumon isolé, Starling et ses

collaborateurs mirent en évidence les conséquences des variations du retour veineux. Il est essentiel de revenir sur ce qui a été alors décrit par Starling et ses collaborateurs, car chaque point a son importance [5] :

- l'augmentation du retour veineux entraîne une élévation de la pression de remplissage du cœur droit, une légère élévation de la pression artérielle et une augmentation plus importante des volumes ventriculaires systolique et diastolique ;
- le cœur ne parvient pas à éjecter pendant la systole autant de sang qu'il en est entré pendant la diastole ;
- le volume de remplissage diastolique suivant est encore plus important, mais le volume de sang éjecté reste encore inférieur à celui qui est entré ;
- le volume de remplissage diastolique excède le volume d'éjection systolique jusqu'à ce que les ventricules soient suffisamment dilatés pour permettre une égalisation entre le volume éjecté et le volume de remplissage ;
- lorsque le retour veineux est diminué, l'énergie libérée par le myocarde dépasse ce qui est nécessaire à éjecter le volume de remplissage, et la quantité de sang éjectée excède ce volume de remplissage pendant quelques battements jusqu'à ce que les volumes ventriculaires reviennent à des valeurs inférieures.

Ce sont ces observations qui ont conduit à l'énoncé de ce qui a été par la suite appelé la « loi de Starling pour le cœur » : « La loi du cœur est la même que celle du muscle squelettique, à savoir que l'énergie libérée lors du passage de l'état de repos à la contraction dépend de l'aire des surfaces chimiquement actives, c'est-à-dire de la longueur des fibres musculaires » [5, 6]. Nous voyons dans cet énoncé qu'il n'est nullement parlé de débit et qu'à cette date, alors que la structure du muscle strié était totalement inconnue, les auteurs de l'article pressentaient le rôle joué par le recouvrement des filaments d'actine et de myosine.

C'est à partir de ces données que peuvent se construire les courbes de fonction ventriculaire qui lient la pression télédiastolique à la performance ventriculaire exprimée par le travail d'éjection du ventricule ou par le volume d'éjection systolique. Ces courbes montrent que, lorsque les pressions de remplissage du ventricule sont faibles, de petites augmentations de pression (et donc de volume) entraînent une augmentation de la performance ventriculaire. Cependant, l'accroissement de la pression télédiastolique au-delà d'un certain niveau n'entraîne plus aucune augmentation de la performance ventriculaire (volume d'éjection systolique et/ou travail ventriculaire), un plateau est atteint (Fig. 10.4A). L'explication de ce résultat est fournie par l'analyse des variations du volume ventriculaire télédiastolique qui montre qu'au-delà d'un niveau de pression donné, qui est chez le sujet sain légèrement supérieur à de la pression télédiastolique normale, le volume télédiastolique du ventricule n'augmente plus et la précharge ventriculaire, représentée par l'étirement maximum de tous les sarcomères de la paroi (par remodelage de la cavité et par recrutement), est maximale (Fig. 10.4B). Ce point est particulièrement important, car il montre que le représentant exact de la précharge est le volume télédiastolique et non la pression télédiastolique du ventricule ; ceci est d'autant plus vrai en pathologie cardiovasculaire où les pressions de remplissage ventriculaires deviennent un très mauvais reflet de la précharge. Il convient néanmoins de signaler que ceci se vérifie surtout pour le ventricule gauche car le ventricule droit, dont la paroi est mince, est plus distensible que le ventricule gauche. Malgré cela, la dilatation rapide du ventricule droit n'augmente pas sa performance en raison de l'interaction ventriculaire en parallèle, due à l'action du péricarde, et en série qui limite l'augmentation du volume d'éjection systolique du ventricule droit en raison d'une diminution du remplissage du ventricule gauche (*cf. infra*).

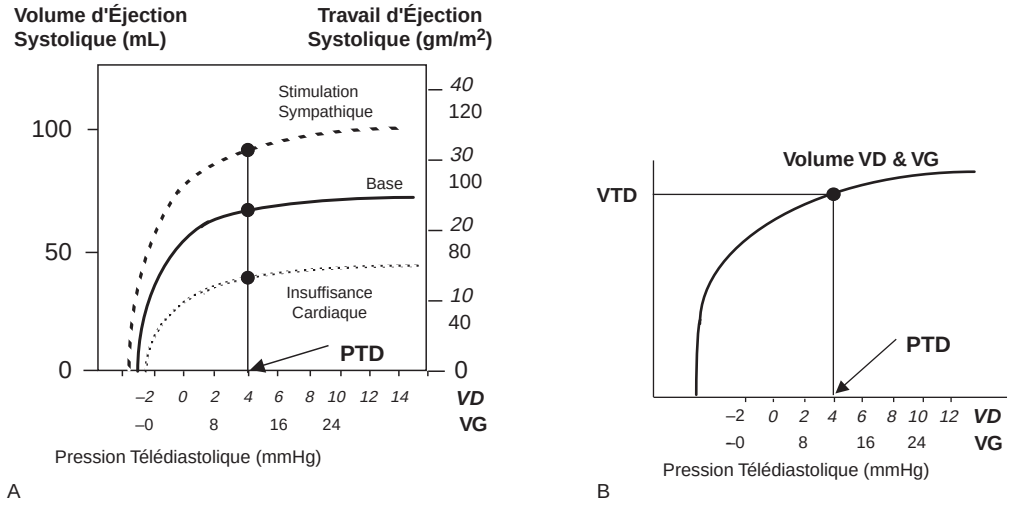


FIG. 10.4 Pré-charge et performance ventriculaire.

A. Lorsque la performance contractile du myocarde et la fréquence cardiaque ne sont pas modifiées, à l'état basal, le volume d'éjection systolique ou le travail d'éjection ventriculaire n'augmentent plus lorsque la pression télédiastolique ventriculaire a atteint sa valeur optimale. Une stimulation sympathique déplace la relation vers le haut et une défaillance myocardique la déplace vers le bas. B. La relation entre la pression et le volume ventriculaire droit (VD) ou gauche (VG) montre qu'au–delà d'une pression télédiastolique (PTD) de 4 mmHg pour le VD et de 10 mmHg pour le VG, le volume télédiastolique (VTD) n'augmente pratiquement plus chez un sujet normal.

La base ultrastructurale de cette limite est maintenant bien connue. En effet, la force développée par un sarcomère dépend du nombre de ponts qui se forment entre l'actine et la myosine lors de l'activation cardiaque par le potentiel d'action. Lorsque les sarcomères sont courts, ce nombre de ponts ne peut être maximum, car la force développée croît avec l'étirement jusqu'à ce que les zones de recouvrement entre l'actine et la myosine permettent la formation du nombre maximum de ponts. De plus, l'étirement des sarcomères a en lui-même un effet inotrope positif, car cet étirement augmente l'affinité de la troponine C pour le calcium (longueur-dépendance de l'affinité pour le calcium). Le raccourcissement des sarcomères a un effet inverse, ce qui favorise la relaxation du myocarde (*cf. infra*).

Égalité du retour veineux et du débit cardiaque

Afin de comprendre pour quelles raisons le débit cardiaque et le retour veineux doivent nécessairement être ajustés l'un à l'autre et par quels mécanismes ce débit se stabilise autour de 5 litres par minute chez un sujet normal au repos, il faut réintégrer le schéma de la courbe de fonction ventriculaire (qui analyse la performance ventriculaire par battement cardiaque) dans le circuit circulatoire. Nous admettrons que ce que le cœur a éjecté pendant la systole dans le système artériel lui revient pendant la diastole par le système veineux périphérique, qu'il existe à chaque instant un équilibre entre volume d'éjection systolique et volume de remplissage diastolique, et que la fréquence cardiaque peut augmenter (ceci distingue les courbes de fonction ventriculaire des courbes de fonction cardiaque, ces dernières analysant la performance ventriculaire en termes de débit par minute, ce qui tient compte des variations de la fréquence cardiaque). Il faut également admettre dans ce schéma que le ventricule gauche ne limite pas le fonctionnement du ventricule droit, mais qu'il en suit étroitement les variations de débit (nous verrons plus loin les mécanismes d'interaction entre les deux ventricules).

Lorsque la pression diastolique du ventricule droit diminue, le débit de retour veineux augmente jusqu'à un niveau où, la pression dans l'oreillette droite devenant inférieure à la pression atmosphérique (environ − 2 mmHg), le collapsus des veines caves dans le thorax limite le débit de retour veineux (courbe de fonction cardiaque, Fig. 10.5A). Cependant, les pressions dans les veines extrathoraciques, qui ne sont jamais inférieures à la pression atmosphérique, maintiennent un débit de retour veineux constant, quelle que soit alors la pression dans l'oreillette droite (mécanisme de la « chute d'eau » ou du « *waterfall* » des Anglo-Saxons : le débit d'une chute d'eau ne dépend pas de la hauteur de celle-ci). Par ailleurs, pour un état contractile donné, le débit du ventricule droit diminue lorsque la pression télédiastolique (et le volume télédiastolique) du ventricule diminue (*cf.* paragraphe « Mécanisme de Frank-Starling ») et augmente jusqu'au plateau de la relation lorsque la pression augmente (Fig. 10.5B). L'équilibre entre débit

de retour veineux et débit cardiaque est représenté par le point d'intersection des deux courbes, point d'équilibre qui ne peut être modifié que par le déplacement de l'une ou l'autre courbe (Fig. 10.5B). Ce point d'équilibre entre le débit du retour veineux et le débit cardiaque est le seul pour lequel la pression dans l'oreillette droite est la même pour le cœur et pour la circulation systémique [3].

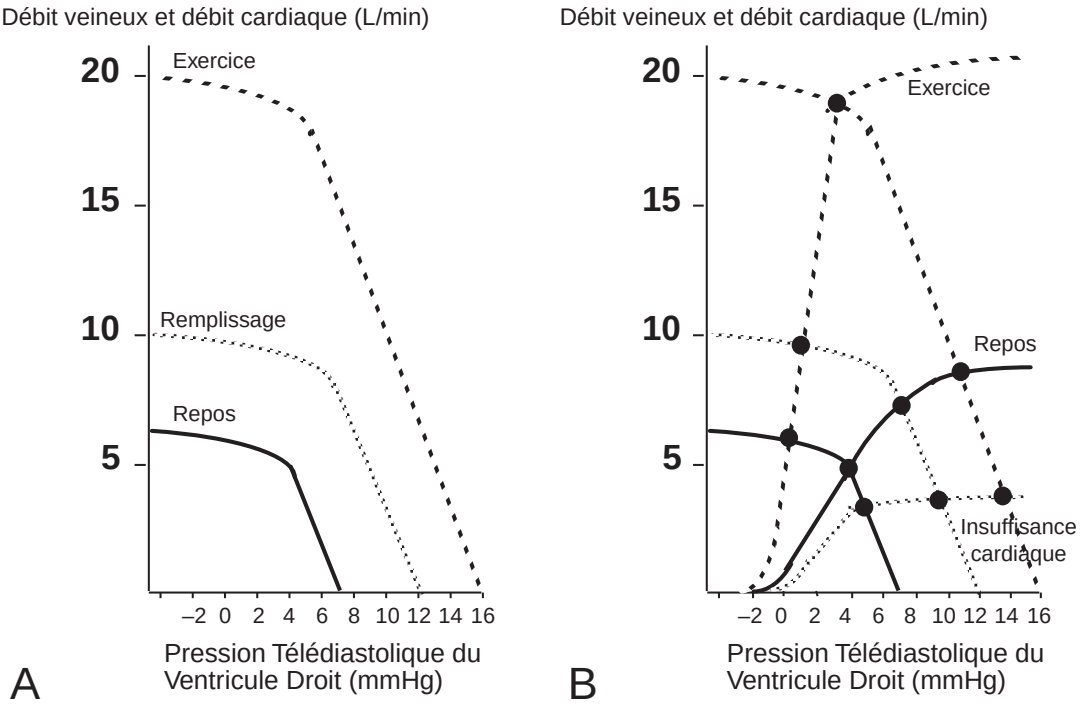


FIG. 10.5 Equilibration entre débit du retour veineux et débit cardiaque.

A. Chez un sujet au repos, le débit de retour veineux augmente lorsque la pression télédiastolique du ventricule droit diminue, et atteint un plateau lorsque la pression dans l'oreillette droite est inférieure à la pression atmosphérique (collapsus des veines caves). Le débit de retour veineux s'annule lorsque la pression télédiastolique du ventricule droit atteint 7 mmHg. Le remplissage vasculaire et l'exercice déplacent la relation vers le haut et vers la droite.

B. Le système circulatoire est en équilibre au point d'intersection de la courbe de fonction cardiaque et de la courbe de retour veineux. La courbe de fonction cardiaque est à distinguer de la courbe de fonction ventriculaire car dans la première, la fréquence cardiaque peut augmenter et c'est le débit ventriculaire par minute qui est analysé, alors que dans la seconde, c'est la performance ventriculaire par battement qui est analysée.

Pression de l'oreillette droite

La pression dans l'oreillette est variable pendant le cycle cardiaque. La pression moyenne de l'oreillette droite est régie par la relation instantanée entre le contenu sanguin et les propriétés mécaniques de la paroi (distensibilité de l'oreillette pendant la diastole auriculaire et énergie de la contraction pendant la systole auriculaire). Mais la pression dans l'oreillette droite est également conditionnée par ce qui se passe en aval dans le ventricule droit, ces deux structures étant en communication pendant toute la phase de remplissage ventriculaire. À ces facteurs, il convient d'ajouter le rôle du péricarde et celui des variations respiratoires de la pression intrathoracique qui agissent sur l'oreillette droite.

Signification des variations de la pression dans l'oreillette droite

L'enregistrement simultané des pressions dans l'oreillette et le ventricule droits et les techniques d'imagerie cardiaque permettent de comprendre les variations de la pression intra-auriculaire pendant le cycle cardiaque [7] (Fig. 10.6) :

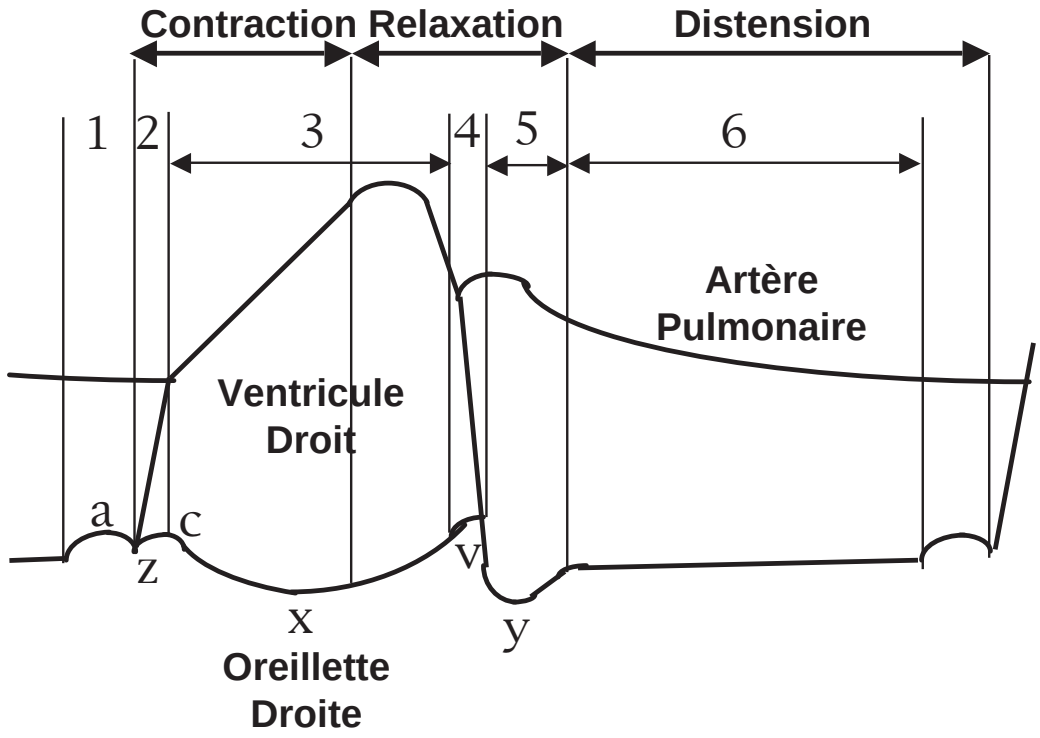


FIG. 10.6 **Représentation schématique des courbes de pressions auriculaire, ventriculaire droite et artérielle pulmonaire pendant un cycle cardiaque.**

1 : systole auriculaire ; 2 : contraction isovolumique ; 3 : éjection ventriculaire ; 4 : relaxation isovolumique ; 5 : remplissage rapide ; 6 : diastasis ou remplissage lent.

- pendant la systole auriculaire, les pressions sont similaires dans l'oreillette et le ventricule droits. La pression dans l'oreillette dépend du volume de sang sur lequel se contracte l'oreillette, de l'énergie de la contraction auriculaire, du volume atteint par le ventricule droit en fin de diastole (la contraction auriculaire se produit après les phases de remplissage rapide et de diastasis pendant lesquelles 85 à 90 % du volume de remplissage ventriculaire s'est effectué) et des propriétés mécaniques de la paroi ventriculaire (*cf. infra*). C'est le volume de sang contenu dans le ventricule après la systole auriculaire qui définit le volume télédiastolique et la précharge ventriculaires, car il détermine la longueur des sarcomères avant la contraction ;
- la phase de contraction isovolumique du ventricule entraîne une augmentation légère et transitoire de la pression dans l'oreillette parce que la valve tricuspide est refoulée vers l'oreillette par la pression intraventriculaire ;
- pendant l'éjection ventriculaire, la pression auriculaire baisse dans un premier temps parce que la paroi de l'oreillette est étirée par la contraction ventriculaire et que cette augmentation de la capacitance de l'oreillette n'est pas immédiatement compensée par l'augmentation du retour veineux du fait de l'inertie sanguine. À la fin de l'éjection ventriculaire, la distension de l'oreillette est moindre, mais surtout la baisse de la pression survenue pendant la première partie de l'éjection ventriculaire entraîne une augmentation du retour veineux responsable d'une augmentation de la pression dans l'oreillette. Cette augmentation de la pression dans l'oreillette s'interrompt lorsque la pression dans le ventricule droit, qui baisse du fait de la relaxation, devient inférieure à la pression dans l'oreillette droite, ce qui provoque l'ouverture de la valve tricuspide et marque le début de la phase de remplissage rapide. La pression dans l'oreillette droite va donc dépendre du volume de sang contenu dans celle-ci et des propriétés mécaniques passives de sa paroi (élasticité) ;
- la phase de remplissage rapide est marquée par une baisse rapide de la pression dans l'oreillette et dans le ventricule et l'installation d'un discret gradient de pression auriculo-ventriculaire. Cette diminution de la pression est due au fait que la relaxation ventriculaire se poursuit jusqu'à la fin de la phase de remplissage rapide, la relaxation étant un phénomène actif, élément moteur du remplissage rapide qui assure la majeure partie du remplissage ventriculaire par un mécanisme de succion [8]. Le remplissage rapide dépend donc :
  – de l'oreillette, par le volume de sang qu'elle contient au moment de l'ouverture de la valve tricuspide et par les propriétés mécaniques de sa paroi (élasticité),

– du ventricule, par la vitesse de la relaxation dont dépend l'apport en oxygène par la circulation coronaire, par la qualité de la contraction ventriculaire et par la postcharge qui déterminent le volume télésystolique et influent sur la relaxation, par l'augmentation des forces de restauration pariétales, par les propriétés mécaniques passives de la paroi (*cf. infra*) ;

- entre la phase de remplissage rapide et la systole auriculaire suivante, le débit transorificiel est très faible et dépend du gradient de pression entre les veines périphériques et la pression ventriculaire déterminée par le volume de sang contenu dans la cavité et les propriétés mécaniques passives de la paroi du ventricule.

Déterminants de la pression dans l'oreillette droite

Pression ventriculaire diastolique

Le remplissage du ventricule droit, par la pression diastolique qu'il engendre, est un élément déterminant de la pression dans l'oreillette droite. S'il est évident que la relaxation et la diastole jouent un rôle prépondérant dans la pression de l'oreillette, il faut garder à l'esprit que le cycle cardiaque est un *continuum* et qu'il existe une interdépendance étroite entre les trois phases du cycle cardiaque : contraction, relaxation et phase passive ventriculaire. En effet, la pression diastolique dans le ventricule droit dépend :

- du volume télésystolique (celui-ci est déterminé par la qualité contractile du myocarde et par la postcharge ventriculaire) ;
- de la relaxation et des propriétés passives du myocarde (épaisseur de la paroi, composition du myocarde et facteurs physicochimiques) ;
- des relations du ventricule droit avec les autres cavités cardiaques dans le péricarde ;
- des variations de la pression intrathoracique et de la systole auriculaire.

Relaxation du ventricule droit

La relaxation du myocarde est un phénomène actif qui provoque une dépression intraventriculaire en protodiastole pendant laquelle la pression intraventriculaire droite est inférieure à la pression auriculaire droite. Cette dépression, si elle est influencée par la pression intrathoracique comme toutes les pressions intracardiaques, ne dépend pas de la pression thoracique. Elle est un élément moteur du remplissage ventriculaire protodiastolique qui est gouverné par le gradient de pression entre l'oreillette et le ventricule droits en protodiastole (1 à 2 mmHg). Ce gradient de pression est responsable de 85 à 90 % du remplissage ventriculaire total [8]. Plusieurs facteurs participent à cette dépression protodiastolique. Le volume télésystolique du ventricule, qui génère des forces de restauration pariétales d'autant plus élevées qu'il est plus petit par compression pendant la systole des structures non contractiles intra- et extracellulaires du myocarde telles que le collagène interstitiel [9], dépend donc à la fois de la qualité contractile du myocarde, de la postcharge du ventricule et des propriétés passives de la paroi du ventricule. La vitesse de relaxation dépend de l'inactivation du myocarde (recaptage du calcium par le réticulum sarcoplasmique) et de la postcharge du ventricule. En effet, plus la longueur des sarcomères est faible (petit volume télésystolique), plus la relaxation est rapide car l'affinité des myofilaments pour le calcium décroît lorsque la longueur des sarcomères diminue (*cf. supra* : longueur-dépendance). Cette inactivation du myocarde peut également être modifiée par la température, des facteurs hormonaux ou métaboliques (hypoxie ou acidose).

Propriétés passives de la paroi du ventricule droit

Les propriétés passives de la paroi du ventricule droit dépendent de la rigidité intrinsèque du myocarde et de la rigidité de la chambre ventriculaire, ces deux notions ne recouvrant pas exactement la même chose (Fig. 10.7) [10]. La rigidité du myocarde représente la résistance à l'étirement de chaque élément constitutif de la paroi myocardique : matrice collagène extracellulaire, cytosquelette et contenu sanguin du myocarde (le myocarde est un tissu érectile dont la rigidité augmente avec le volume de sang contenu dans la paroi). Elle peut être modifiée par le métabolisme du myocarde et les anomalies de la relaxation qui en résultent, par le pH, par la température (rôle de l'hypothermie par exemple), par de nombreuses substances circulantes et par les agents pharmacologiques. De plus, le myocarde possède des propriétés visco-élastiques qui dépendent de la vitesse d'élongation et du volume ventriculaire à partir desquels se produisent le remplissage rapide et la systole auriculaire. Ainsi, la pression instantanée pour un volume donné est d'autant plus élevée que le remplissage se fait rapidement. La diminution de la température et la fibrose interstitielle augmentent la visco-élasticité du myocarde. La rigidité de chambre indique la capacité du ventricule, en tant que structure, à se distendre sous une pression donnée. Elle dépend donc à la fois de la rigidité du myocarde et d'autres facteurs, dont les principaux sont l'épaisseur de la paroi et le volume ventriculaire (normal ou dilaté de façon chronique).

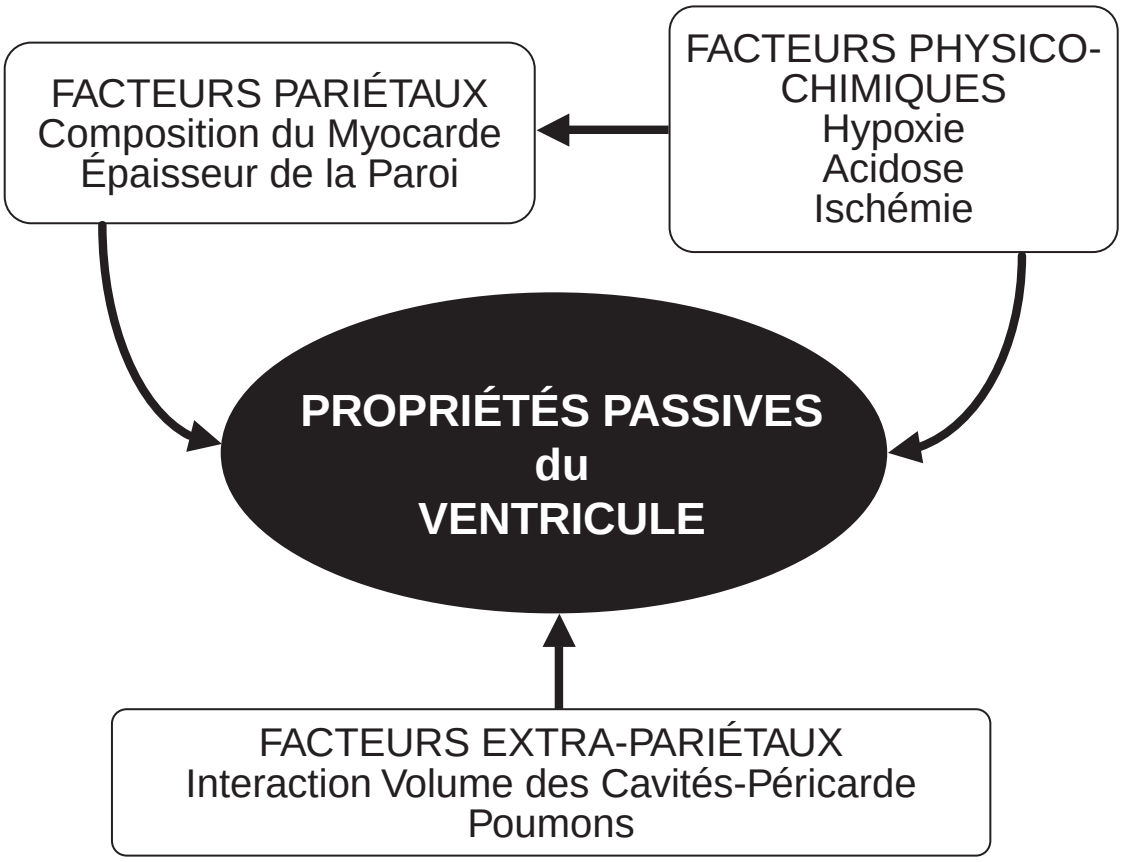


FIG. 10.7 **Représentation schématique des facteurs pariétaux et extrapariétaux qui affectent les propriétés passives du ventricule.**

Au total, la contraction, la relaxation et les propriétés passives participent de concert à la pression diastolique du ventricule droit et par conséquent de l'oreillette droite. Pour intégrer ces trois composantes, il faut utiliser la notion de volume d'équilibre du ventricule [11]. Le volume d'équilibre du ventricule correspond au volume intracavitaire, pour une pression transmurale nulle et une relaxation du myocarde complète (Fig. 10.8). En fin de contraction, le volume du ventricule est inférieur à ce volume d'équilibre et les forces de restauration pariétales stockées dans le myocarde sont d'autant plus élevées que le volume télésystolique est petit. S'il n'y avait pas de remplissage ventriculaire, la pression dans le ventricule relaxé serait d'autant plus négative que ce volume serait petit (Fig. 10.8) [12]. La pression dans l'oreillette droite est donc d'autant plus faible que le volume ventriculaire droit télésystolique est petit, que la relaxation est rapide et que la paroi du ventricule est plus compliante (elle offrira moins de résistance au remplissage).

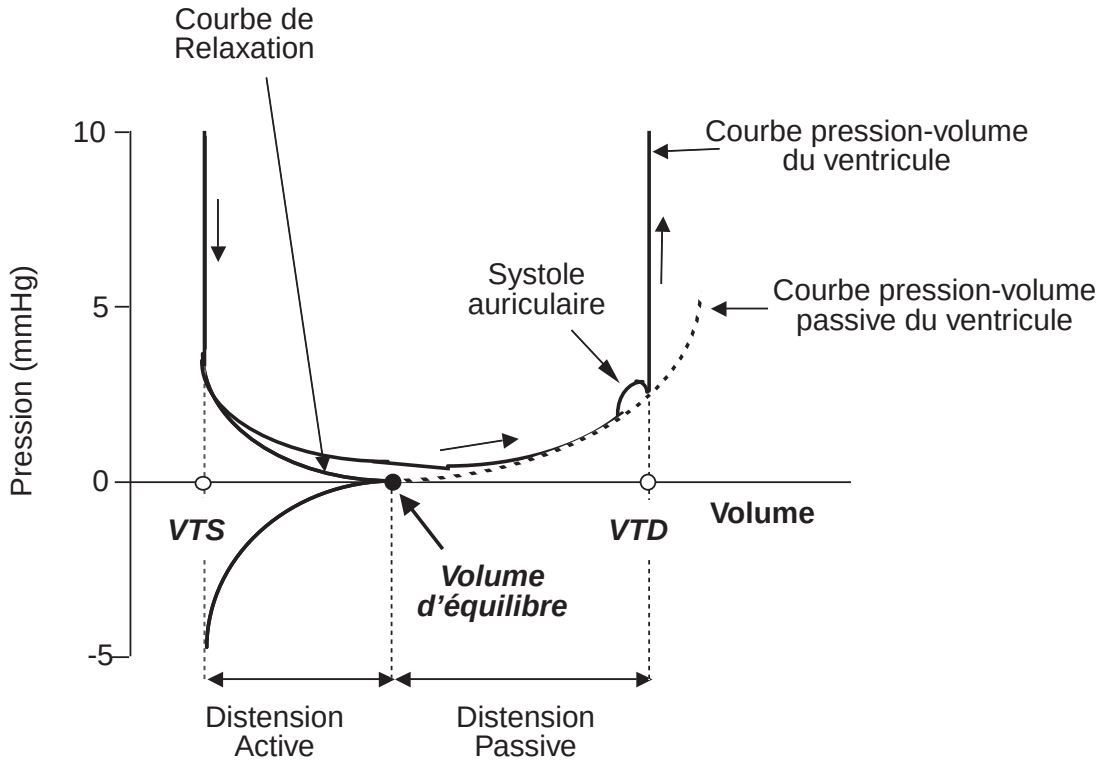


FIG. 10.8 **Lorsque le ventricule atteint le volume télésystolique, la paroi myocardique a stocké une énergie élastique qui va être restituée pendant la phase de relaxation.**

Dans un premier temps, cette restauration de l'énergie élastique jusqu'au volume d'équilibre du ventricule est appelée distension active, par opposition à la distension passive induite par le remplissage dû à l'élasticité de la paroi auriculaire.
La distension du ventricule est donc un phénomène actif jusqu'à ce que celui-ci atteigne le volume d'équilibre. Au-delà de ce point, la distension ventriculaire est passive, elle est due au volume de sang qui pénètre dans la cavité. En fin de diastole, il existe une déviation par rapport à la relation pression-volume passive en raison de la systole auriculaire. La courbe de pression vraie du ventricule ne passe pas par le point représentatif du volume d'équilibre car pendant la phase de distension active, la cavité ventriculaire est remplie par le sang en provenance de l'oreillette [12].
VTS = volume tyélésystolique ;
VTD = volume télédiastolique.

Interaction entre les cavités cardiaques et le péricarde

La participation du ventricule droit à la pression de l'oreillette ne peut être totalement comprise si les interactions entre ventricules droit et gauche ne sont pas prises en compte et si les interactions entre les quatre cavités cardiaques dans le sac péricardique ne sont pas abordées. Le péricarde est une structure fibreuse plus rigide que le myocarde qui limite la distension aiguë des cavités cardiaques et instaure une interaction diastolique en parallèle des deux ventricules [13]. En effet, une augmentation rapide du volume du ventricule gauche limite le remplissage du ventricule droit, et inversement. Cependant, l'augmentation aiguë du volume du ventricule gauche est limitée en raison de l'épaisseur de la paroi, si bien que cette interaction joue plus dans le sens d'une limitation du remplissage ventriculaire gauche lorsque le volume du ventricule droit augmente que l'inverse, car ce dernier peut se dilater de façon importante [14] (Fig. 10.9). Cette interaction entre les deux ventricules n'est pas seulement diastolique. En effet, il faut insister sur le fait que la contraction du ventricule gauche contribue substantiellement à la performance systolique du ventricule droit, à son éjection et à son volume télésystolique pour des raisons anatomiques, car la convexité du septum interventriculaire est tournée vers la cavité du ventricule droit, il est épais et se déplace vers la gauche lors de la systole. L'augmentation du volume du ventricule gauche modifie la performance contractile du ventricule droit, très probablement en étirant sa paroi libre sans en augmenter le volume. Par ailleurs, la déformation du péricarde n'est pas uniforme et contribue à la vidange auriculaire en raison de ses propriétés élastiques propres. Le péricarde est également une structure limitant le remplissage et le retour veineux lorsque le volume d'une oreillette augmente brutalement, car les oreillettes sont très distensibles [15]. Ainsi, l'augmentation du volume de l'oreillette droite peut modifier le volume de l'oreillette gauche

et, par l'intermédiaire de l'augmentation de la pression qui en résulte, augmenter la pression dans l'artère pulmonaire et la postcharge du ventricule droit [16, 17].

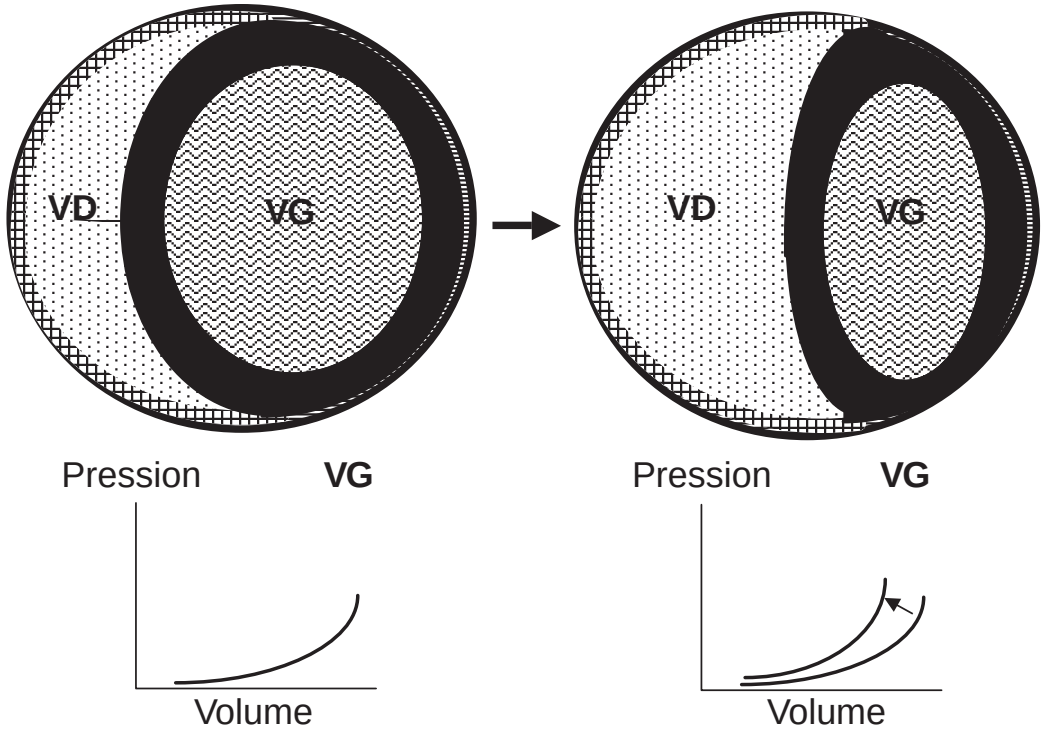


FIG. 10.9 **La dilatation aiguë du ventricule droit dans le sac péricardique inextensible comprime le ventricule gauche et déplace la relation pression-volume passive de ce dernier vers le haut et vers la gauche.**

Systole auriculaire

L'oreillette droite contribue au remplissage ventriculaire droit en fonction de l'énergie de sa contraction, de son propre volume, du volume ventriculaire sur lequel elle intervient, de la compliance ventriculaire et de la fréquence cardiaque (Fig. 10.10). L'augmentation de cette dernière peut en effet affecter le remplissage ventriculaire, car pour des fréquences cardiaques élevées, le remplissage rapide (85 à 90 % du volume de remplissage total) et la systole auriculaire (10 à 15 % du remplissage total) peuvent se chevaucher et diminuer le remplissage ventriculaire, et ce d'autant plus que la relaxation ventriculaire est ralentie (hypoxie ou ischémie myocardique).

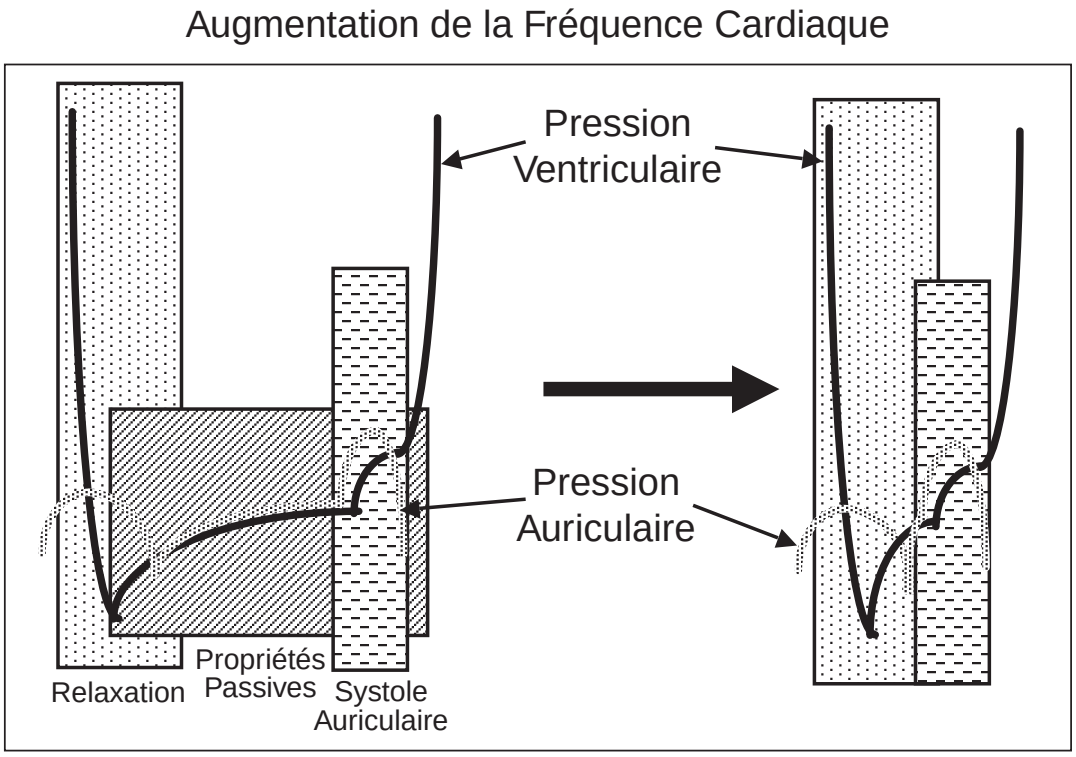


FIG. 10.10 **Représentation schématique de l'interaction entre la relaxation, les propriétés passives du myocarde et la systole auriculaire sur les courbes de pression dans l'oreillette et le ventricule.**
À gauche, lorsque la fréquence cardiaque est normale ; à droite, lorsque la fréquence cardiaque est élevée. Dans ce dernier cas, il peut y avoir interaction directe entre la systole auriculaire et la phase de remplissage rapide du ventricule.

Débit cardiaque et interaction ventriculaire

Interaction ventriculaire en série

Un autre point à considérer lorsque l'on aborde le problème du retour veineux et du débit cardiaque est l'interaction en série. Ainsi, si le volume d'éjection systolique du ventricule droit constitue le volume de remplissage du ventricule gauche, l'inverse n'est pas vrai. Cette dépendance du remplissage du ventricule gauche à l'éjection du ventricule droit est très forte, car le volume de sang éjecté par le ventricule droit (70 mL par battement) représente environ 15 % du volume sanguin pulmonaire total (y compris le volume de l'oreillette gauche) et ne peut être stocké dans la circulation pulmonaire. En effet, la totalité du débit qui alimente le ventricule gauche ne traverse que le seul lit vasculaire pulmonaire soumis en totalité aux variations de la pression intrathoracique et dans lequel les phénomènes vasomoteurs sont relativement peu importants [16, 17]. Il en résulte que la pression motrice de remplissage du ventricule gauche n'est pas la pression veineuse pulmonaire, mais la pression dans l'artère pulmonaire, pression déterminée par la contraction du ventricule droit. Le remplissage du ventricule gauche est donc directement dépendant de la fonction ventriculaire droite, dans la mesure où l'augmentation des pressions de remplissage du ventricule gauche entraîne directement une augmentation de la postcharge du ventricule droit qui, dans une certaine limite, a la capacité de s'y adapter en augmentant sa pression systolique. En revanche, le volume éjecté par le ventricule gauche, qui est le même que celui éjecté par le ventricule droit, ne contribue pas directement au remplissage du ventricule droit puisqu'il peut très facilement être absorbé par la circulation systémique, en particulier par le territoire veineux très compliant, sans nécessairement être restitué au ventricule droit car la capacitance du système veineux périphérique ne permet pas une augmentation de la pression veineuse susceptible d'augmenter le débit de retour veineux (il faut ajouter 1 L de liquide dans le territoire veineux pour faire augmenter la pression de 1 mmHg). De même, l'augmentation des pressions de remplissage dans le ventricule droit n'augmente pas nécessairement la pression veineuse systémique, ce qui fait que le débit du retour veineux diminue en raison du stockage veineux sans pour autant augmenter la pression artérielle, ce qui pourrait permettre d'augmenter la pression veineuse et de rétablir la pression motrice de retour veineux vers l'oreillette droite.

Variations de la pression intrathoracique et débit cardiaque

La pression qui règne autour du cœur n'est pas sans influence sur le volume cardiaque, même si le péricarde est relativement inextensible. En effet, la pression intrapéricardique est égale à la pression intrapleurale, en moyenne de 3 à 4 mmHg inférieure à la pression atmosphérique, et elle varie de plus ou moins 2 mmHg avec les mouvements respiratoires. Cette pression négative qui s'exerce sur les cavités cardiaques est donc un facteur favorisant le retour veineux vers le cœur droit et sa diminution participe à l'augmentation du débit de retour veineux. C'est ce qui se passe lors de l'exercice musculaire lorsque l'amplitude des mouvements respiratoires augmente et que les variations de la pression intrapleurale peuvent atteindre plus ou moins 50 mmHg. Inversement, l'augmentation de la pression intrathoracique, en diminuant le gradient de pression entre le cœur droit et les veines périphériques et en favorisant le collapsus des veines caves dans le thorax par compression, diminue le débit de retour veineux. Ces modifications de la pression intrathoracique déplacent donc la courbe de fonction cardiaque (Fig. 10.11). En effet, lors d'une inspiration normale, la pression pleurale baisse, ce qui entraîne un déplacement vers la gauche de la courbe de fonction cardiaque. Les pressions intracardiaques devenant plus faibles, l'intersection des courbes de fonction cardiaque et de retour veineux se fait alors au niveau du plateau de la courbe de retour veineux en raison de l'augmentation du gradient entre la pression systémique moyenne et la pression dans l'oreillette droite. Il en résulte une augmentation du débit de retour veineux, du remplissage ventriculaire, de la précharge et du volume d'éjection systolique du ventricule droit *via* le mécanisme de Frank-Starling (Fig. 10.11B) [18]. Cependant, le mécanisme de Frank-Starling ne semble pas déterminant dans cette augmentation du débit cardiaque lors de l'inspiration, car le volume télédiastolique du ventricule droit est proche de sa valeur optimale chez le sujet normal [19] et l'augmentation de la fréquence cardiaque observée pendant l'inspiration est à prendre en compte (réflexe de Bainbridge). Un phénomène inverse est observé lors de l'expiration, ce qui déplace la courbe de fonction cardiaque vers la droite (Fig. 10.11C). Cette augmentation n'est possible que lorsque le plateau de la courbe de fonction cardiaque est plus élevé que celui de la courbe de retour veineux. Dans le cas contraire, l'inspiration n'entraîne aucune variation du débit cardiaque.

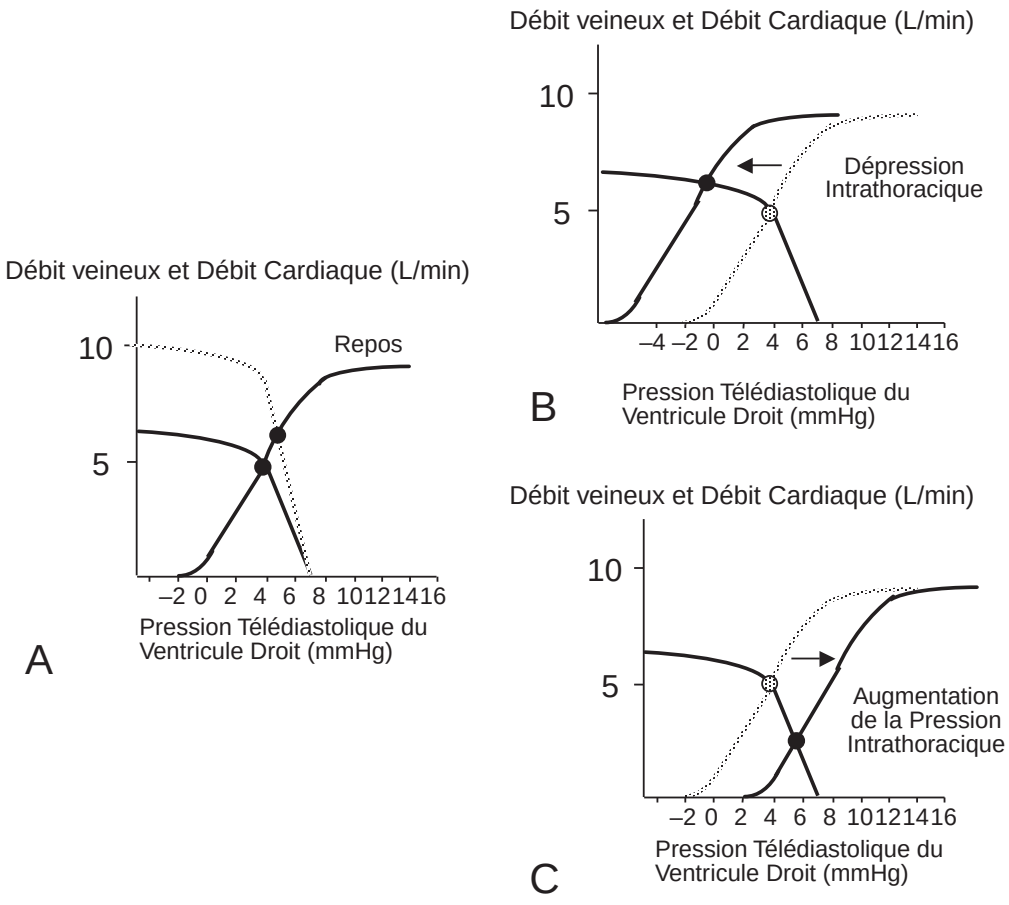


FIG. 10.11 **Variation de la pression intrathoracique et débit de retour veineux.**
A. Relation normale entre le débit de retour veineux et le débit cardiaque. L'augmentation du retour veineux déplace le point d'équilibre entre les deux débits.
B. Lors de l'inspiration, la pression négative intrathoracique déplace vers la gauche la courbe de fonction cardiaque, ce qui entraîne une augmentation du débit.
C. Inversement, toute augmentation de la pression intrathoracique déplace la courbe de fonction cardiaque vers la droite et provoque automatiquement une diminution du débit cardiaque.

Asynchronisme des débits ventriculaires droit et gauche

Bien que les débits du cœur droit et du cœur gauche soient les mêmes, les mouvements respiratoires sont à l'origine d'un asynchronisme de ces débits (le débit droit augmente pendant l'inspiration et diminue pendant l'expiration, et le débit du cœur gauche suit des variations inverses). Par ailleurs, les variations de la pression intrathoracique modifient la postcharge du ventricule gauche. Pendant l'inspiration, la pression transmurale intraventriculaire et aortique augmente du fait de la baisse de la pression pleurale, ce qui provoque une élévation de la postcharge du ventricule gauche ; l'effet est inverse pendant l'expiration. Si ces variations de la postcharge ont peu d'importance sur la performance ventriculaire gauche du sujet normal, il peut en aller différemment en cas d'insuffisance ventriculaire gauche ou en cas de variations très importantes de la pression intrathoracique [20]. La respiration modifie également le remplissage ventriculaire gauche (précharge) en diminuant le débit veineux pulmonaire pendant l'inspiration par compression des capillaires pulmonaires dans les septa intra-alvéolaires [21]. Cet effet sur la résistance pulmonaire à l'écoulement dépend cependant du volume pulmonaire, car elle résulte de deux effets opposés : l'augmentation du volume pulmonaire d'une part distend les vaisseaux extra-alvéolaires, et d'autre part comprime les vaisseaux intra-alvéolaires. La résistance pulmonaire minimale est observée au niveau de la capacité résiduelle fonctionnelle (en fin d'expiration spontanée). Au-dessous de ce volume, les résistances augmentent parce que la résistance des vaisseaux extra-alvéolaires augmente ; au-dessus de ce volume, les résistances augmentent parce que la résistance des vaisseaux intra-alvéolaires augmente [22].

Pression veineuse périphérique et retour veineux

Notions de pression circulatoire moyenne et pression veineuse systémique moyenne

Le rôle du retour veineux dans l'adaptation du débit cardiaque est reconnu depuis fort longtemps [23–26]. En effet, le retour veineux est le déterminant fondamental de la précharge ventriculaire droite [27]. Cependant, les mécanismes qui régissent la pression veineuse périphérique et le retour veineux vers le cœur droit sont complexes.

Une des difficultés de conceptualisation a pour origine la loi de Starling qui lie l'augmentation du débit cardiaque à l'augmentation de la pression dans l'oreillette et le ventricule droits. En effet, avec la même préparation de cœur isolé, on peut montrer que la diminution progressive du débit cardiaque entraîne une augmentation progressive des pressions diastoliques dans les cavités droites et de la pression veineuse, ainsi qu'une diminution progressive de la pression artérielle ; toutes ces pressions devenant égales lorsque le débit cardiaque est nul : c'est la pression circulatoire moyenne (P_{cm}) [28]. Inversement, l'augmentation du débit cardiaque est associée à une diminution de la pression dans l'oreillette droite et de la pression diastolique dans le ventricule droit (Fig. 10.12) [25], ce qui est en apparente contradiction avec la loi de Starling. D'un autre côté, Guyton a montré expérimentalement que l'augmentation de la pression dans l'oreillette droite, tous les réflexes circulatoires d'adaptation étant par ailleurs inactivés, entraînait une diminution progressive du débit de retour veineux car le sang peut s'accumuler dans un territoire vasculaire très distensible, à savoir toute la circulation veineuse périphérique, en même temps que la pression artérielle diminue progressivement puisque le volume de sang injecté dans le système artériel diminue. Le débit devient nul lorsque la pression dans l'oreillette droite s'égalise avec la pression veineuse et la pression systémique, ce qui est hémodynamiquement normal [24]. Comment réconcilier ces données apparemment contradictoires ? Il faut pour cela d'une part représenter sur un même diagramme la courbe de débit du retour veineux en fonction de la pression dans l'oreillette droite et la courbe de fonction cardiaque [23] (*cf.* Fig. 10.5B), et d'autre part construire le raisonnement à partir d'un débit cardiaque nul (arrêt cardiaque en diastole) pour lequel la pression est égale dans tout le système cardiovasculaire (pression circulatoire moyenne) [25] (Fig. 10.12). On observe alors que lorsque le cœur fonctionne, son travail consistant à pomper un volume de sang donné contenu dans le système veineux à basse pression, territoire compliant et d'une grande capacitance, et à l'injecter sous plus forte pression dans le territoire artériel périphérique peu compliant et de faible capacitance (la capacitance veineuse est environ vingt fois plus grande que la capacitance artérielle), la pression baisse dans l'oreillette droite et augmente dans le système artériel. C'est l'impédance d'entrée élevée dans le système artériel, due essentiellement aux résistances vasculaires systémiques élevées, qui dicte le niveau des pressions dans ce système. D'une façon schématique, chez un adulte, une augmentation du débit cardiaque de 1 litre par minute provoque une baisse de la pression moyenne dans l'oreillette droite de 1 mmHg et une augmentation de la pression artérielle moyenne de 20 mmHg (Fig. 10.12) à partir de la pression circulatoire moyenne. Pour un débit cardiaque normal de 5 L/min et une pression circulatoire moyenne de 7 mmHg, la pression dans l'oreillette droite sera de 2 mmHg et la pression artérielle moyenne sera voisine de 100 mmHg [25] (Fig. 10.12).

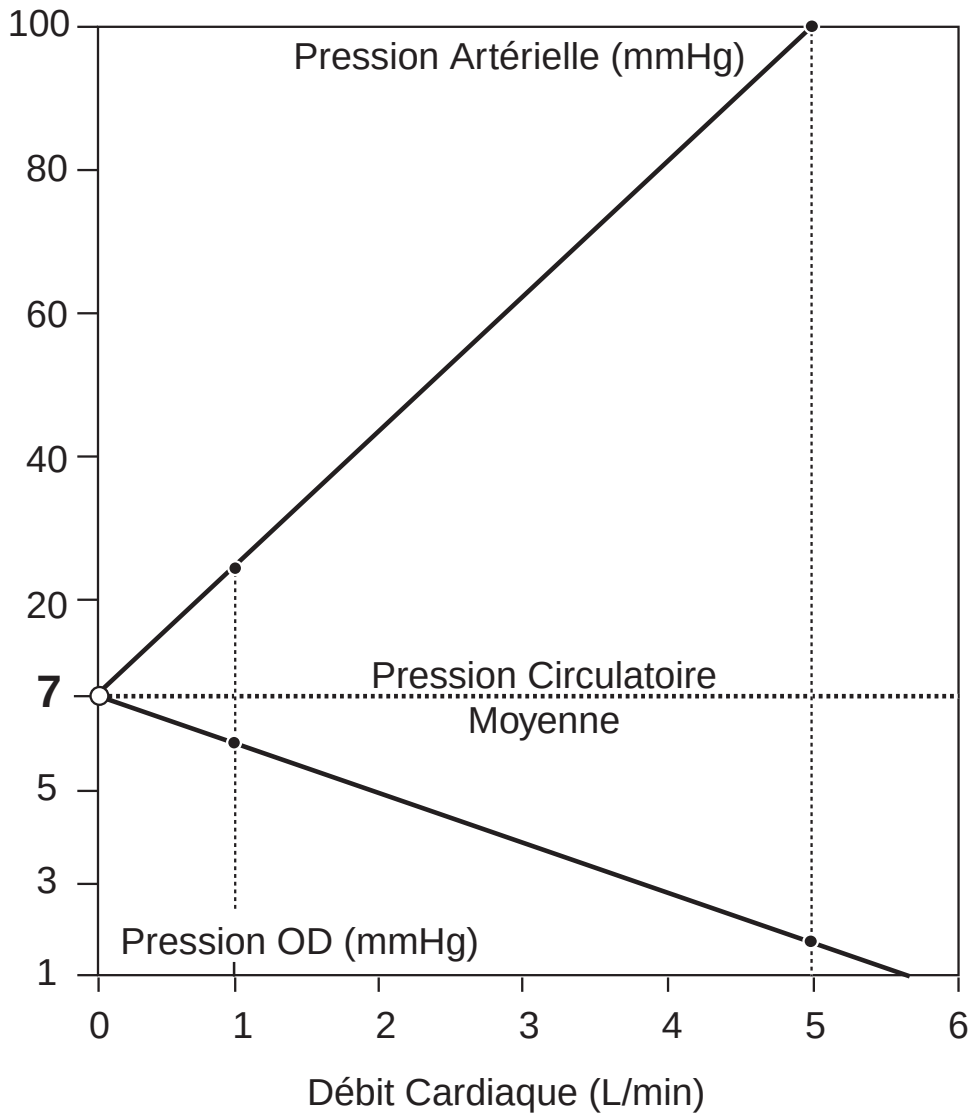


FIG. 10.12 **Lorsque le débit cardiaque est nul, la pression est identique dans tout le système circulatoire, c'est la pression circulatoire moyenne. L'augmentation du débit cardiaque induit une augmentation de la pression artérielle et une diminution de la pression dans l'oreillette droite (OD).**
La pression artérielle moyenne est d'environ 100 mmHg et la pression moyenne dans l'oreillette droite est d'environ 2 mmHg pour un débit cardiaque de 5 litres par minute [25].

Quels sont les facteurs qui vont agir sur cette pression veineuse périphérique appelée également pression veineuse systémique moyenne (cette pression veineuse systémique mesurée lorsque le système circulatoire fonctionne est différente de la pression circulatoire moyenne qui est mesurée lors de l'arrêt circulatoire) ?

Volume sanguin circulant

La pression veineuse périphérique est déterminée en premier lieu par la relation entre le contenant (la capacitance du système veineux périphérique) et le volume de sang contenu dans celui-ci. Que se passe-t-il si l'on augmente le volume sanguin ? Si la capacitance du système vasculaire n'a pas été modifiée, la résistance veineuse à l'écoulement est diminuée (*cf. infra*) et la pression veineuse systémique moyenne (P_{sm}) est augmentée. Il en résulte une augmentation de la différence entre celle-ci et la pression de collapsus de la veine cave inférieure à l'entrée du thorax, qui entraîne une augmentation du retour veineux, et le débit cardiaque s'accroît si la fonction cardiaque (fréquence cardiaque et contractilité) permet d'éjecter ce surplus de débit de retour veineux. Cette augmentation du débit cardiaque peut atteindre 2 à 3 fois la normale. La pression artérielle augmente elle aussi en fonction de la pression veineuse. Il y a simplement un déplacement de la relation pression-débit vers la droite [29]. Ce résultat est le même lorsque la capacitance du système veineux diminue (veinoconstriction, *cf. infra*) puisque dans ce cas-là, la pression veineuse systémique moyenne augmente aussi.

Il en va différemment lorsque la capacité d'augmentation du débit cardiaque n'est pas stimulée (fréquence cardiaque et contractilité du myocarde constantes). Dans ce cas, lorsque le plateau de la relation pression diastolique-débit cardiaque est atteint, les pressions augmentent dans l'oreillette droite et ajustent l'augmentation du débit de retour veineux au débit cardiaque. Il convient ici de distinguer les courbes de fonction cardiaque et les courbes de fonction ventriculaire. En effet, les premières mettent en évidence les capacités d'augmentation du débit cardiaque, qui dépendent à la fois du volume d'éjection systolique et de la fréquence cardiaque. Les secondes permettent d'évaluer les capacités d'augmentation du travail ventriculaire, c'est-à-dire ce qui est délivré au système circulatoire en termes de pression et de débit par le ventricule lors d'un battement et pour un état contractile donné lorsque la précharge augmente (ici la précharge est estimée par la pression télédiastolique dont nous savons qu'elle est un très mauvais reflet de la précharge ventriculaire, celle-ci étant évaluée au mieux par le volume télédiastolique qui est le déterminant de la longueur télédiastolique des sarcomères). Quoi qu'il en soit, une augmentation de la volémie sanguine n'induit qu'une augmentation transitoire du débit cardiaque, car rapidement, des mécanismes d'ajustement tels que l'augmentation de la capacitance veineuse par la relaxation de la paroi des veines, l'extravasation capillaire, l'augmentation des résistances artériolaires et la diurèse rétablissent la pression systémique moyenne de remplissage [30] (Fig. 10.13).

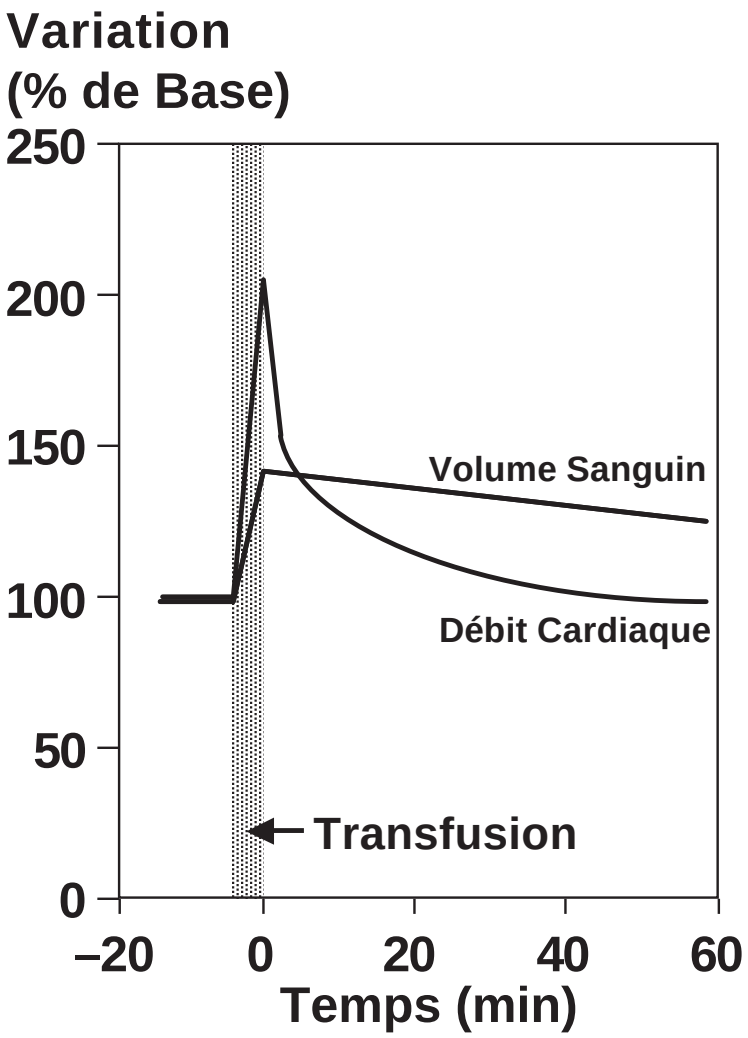


FIG. 10.13 **L'augmentation brutale de la volémie sanguine par une transfusion provoque immédiatement une augmentation du débit cardiaque.**
Cependant, le débit cardiaque revient progressivement à sa valeur de base car le volume sanguin supplémentaire est stocké dans les territoires veineux très compliants et la diurèse tend à éliminer (beaucoup plus lentement) l'excès de volémie [30].

Système nerveux autonome et catécholamines

Lorsque le système circulatoire est au repos, la pression circulatoire moyenne et la pression veineuse périphérique sont d'environ 7 mmHg pour un volume sanguin de 5 litres. Cette pression augmente quasi linéairement lorsque le volume sanguin augmente. Nous avons vu plus haut que lorsque le débit cardiaque est de 5 litres par minute, la pression dans l'oreillette droite est de 2 mmHg et qu'il suffit de retirer 1 litre de sang pour que la pression circulatoire moyenne soit nulle. Cette différence tient au fait que ces deux états ne sont pas comparables (Fig. 10.14) :

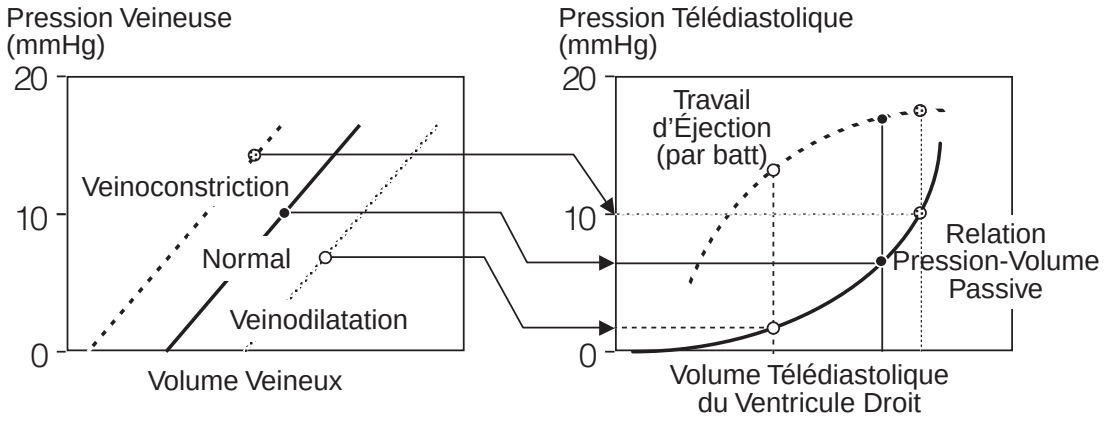


FIG. 10.14 **Les modifications de la vasomotricité veineuse, en affectant la pression veineuse périphérique, modifient le débit de retour veineux, le remplissage ventriculaire droit et la performance systolique du ventricule droit en raison des variations du gradient de pression qu'elles induisent entre le ventricule droit et la pression systémique moyenne de remplissage [27].**

- dans le premier cas, il s'agit d'une pression statique qui devient quasiment nulle lorsqu'il n'y a plus de distension de la paroi vasculaire (ce qui est obtenu pour un volume veineux d'environ 4 litres appelé volume de distension nulle) ;
- dans le second cas, il faut bien considérer que le système vasculaire veineux est en permanence rempli par le sang circulant en provenance de la circulation capillaire périphérique. Le volume de distension nulle est modifié par la vasomotricité veineuse : la veinoconstriction le diminue, la relaxation l'augmente, la pression circulatoire moyenne variant dans le même sens.

La vasomotricité veineuse est largement dépendante de la stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques des cellules musculaires lisses des parois veineuses, récepteurs qui peuvent être stimulés par les catécholamines circulantes et les terminaisons nerveuses du système orthosympathique vasculaire. La pression circulatoire moyenne est donc largement dépendante de l'activité du système orthosympathique, et ce d'autant plus que la stimulation de ce dernier diminue également les capacitances de la circulation pulmonaire et de la circulation résistive. Une stimulation maximum du système sympathique peut augmenter la pression circulatoire moyenne jusqu'à 15 à 17 mmHg ; inversement, son inhibition diminue cette pression jusqu'à 4 à 5 mmHg. Ces variations de la pression circulatoire affectent de façon très importante le débit de retour veineux et le remplissage cardiaque (précharge ventriculaire) [27] (Fig. 10.14), sachant que plus grande est la différence de pression entre l'oreillette droite et la pression veineuse systémique moyenne, plus élevé est le gradient de pression qui constitue la force motrice du retour veineux.

La stimulation sympathique d'une part augmente donc la pression systémique moyenne de remplissage en raison de la vasoconstriction veineuse, et d'autre part diminue la pression moyenne dans l'oreillette droite en raison de la diminution des volumes ventriculaires télédiastolique et télésystolique, car elle augmente la contractilité du myocarde (augmentation du volume d'éjection systolique). Néanmoins, chez un sujet au repos, l'augmentation du débit cardiaque sera modérée (environ doublée) et transitoire du fait des ajustements circulatoires qu'elle entraîne. En effet, elle augmente la résistance veineuse et la pression artérielle en raison de l'accroissement des résistances systémiques et de ce fait limite, voire empêche l'augmentation de la fréquence cardiaque qui est le principal déterminant de l'augmentation du débit cardiaque. Ce n'est que lors d'un exercice dynamique que toutes les conditions sont réunies pour permettre une augmentation optimale du débit cardiaque (*cf.* Fig. 10.5) :

- augmentation de la pression veineuse systémique moyenne due à la diminution des résistances artériolaires dans les muscles en activité et la contraction musculaire qui augmentent l'admission veineuse, alors que le volume des réservoirs vasculaires veineux diminue par vasoconstriction ;
- augmentation de la contractilité du myocarde et de la fréquence cardiaque due à la stimulation sympathique et l'inhibition parasympathique ;
- augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires qui diminue la pression intrathoracique et la pression dans l'oreillette droite.

Pression tissulaire et pression intramusculaire

La pression tissulaire, en exerçant une pression autour des veinules et des veines à la sortie des capillaires, contribue à la génération d'un gradient de pression entre les veines périphériques et le cœur droit, à condition que celles-ci soient en permanences remplies par du sang en provenance des capillaires afin

d'éviter le collapsus des veines. Chez un sujet au repos et en décubitus dorsal, cette pression tissulaire est faible, comprise entre 2 et 5 cmH_2O, et son augmentation pathologique (œdème par exemple) peut provoquer une diminution du retour veineux en comprimant la circulation capillaire. Par contre, cette pression tissulaire, qui peut être considérablement augmentée dans les muscles squelettiques lors de la contraction musculaire (jusqu'à 50 cm H_2O), contribue, avec les valves anti-reflux existant au niveau des veines périphériques et la vasoconstriction veineuse d'origine sympathique, à l'augmentation du débit de retour veineux [31].

Pression abdominale

Le débit de la veine cave inférieure représente environ les deux tiers du retour veineux total et constitue donc la majeure partie du remplissage ventriculaire droit. La pression intra-abdominale varie de façon inverse à la pression intrathoracique, elle augmente pendant l'inspiration en raison de la descente du diaphragme et de la contraction des muscles de la paroi abdominale, et diminue pendant l'expiration. Cette augmentation de la pression intra-abdominale a un double effet dû à la compression des systèmes veineux abdominaux et de la veine cave inférieure, ce qui accroît la pression dans cette dernière. D'une part, le gradient de pression entre la veine cave inférieure et l'oreillette droite augmente, et ce d'autant plus que la pression intrathoracique diminue en même temps, favorisant ainsi le retour veineux vers l'oreillette droite ; d'autre part, le gradient de pression entre les veines des membres inférieurs et la veine cave inférieure diminue, entraînant une accumulation de sang dans ces territoires, un reflux vers ces derniers étant néanmoins empêché par l'existence de valves sur les veines des membres [32, 33]. Cependant, l'augmentation du débit cardiaque, consécutive à l'augmentation de la pression intra-abdominale induite par l'inspiration, n'est pas constante et, dans certains cas, l'inspiration peut entraîner une diminution du débit cardiaque [34]. En effet, l'augmentation de la pression abdominale augmente le débit de la veine cave inférieure lorsque la pression dans la veine cave inférieure thoracique est supérieure à la pression abdominale ; par contre, lorsque la pression dans la veine cave inférieure thoracique est inférieure à la pression abdominale, l'augmentation de la pression intra-abdominale diminue le débit dans la veine cave inférieure en raison de l'installation d'un *waterfall* à l'entrée dans le thorax par collapsus de la veine cave inférieure (Fig. 10.15) [35]. De plus, les effets de l'inspiration et de l'augmentation de la pression intra-abdominale sur le débit de la veine cave inférieure sont conditionnés d'une part par l'action de la pression abdominale sur deux circulations, à savoir la circulation splanchnique (foie et gastro-intestinale) et la circulation extrasplanchnique (principalement la circulation rénale, qui représente environ 1 à 1,2 litre par minute, et la circulation des membres inférieurs), et d'autre part par la volémie. Lorsque la volémie est élevée, le débit de la veine cave inférieure augmente parce que le débit splanchnique augmente. Lorsque la volémie est basse, le débit de la veine cave inférieure diminue parce que le débit extrasplanchnique diminue et que s'installe le *waterfall* à l'entrée du thorax (Fig. 10.15) [36].

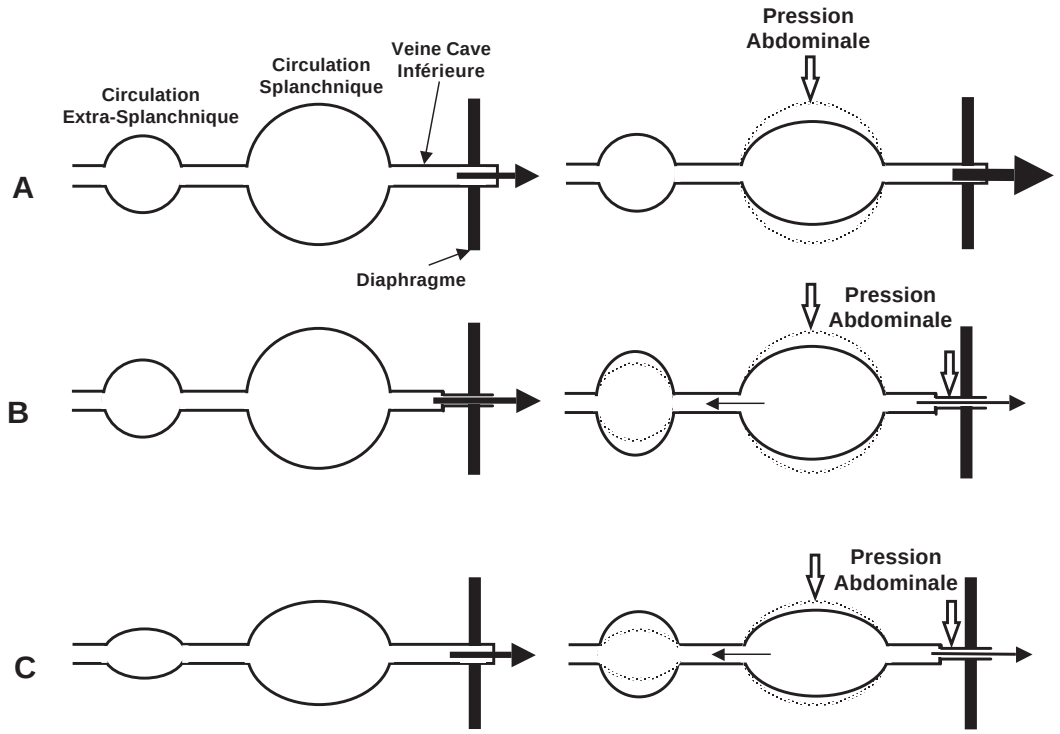


FIG. 10.15 **Représentation schématique des effets de la pression abdominale sur le retour veineux vers le cœur droit [35].**

A. Chez un sujet normal, l'élévation de la pression abdominale provoque une augmentation du retour veineux.

B. Lorsque la pression thoracique (et celle de l'oreillette droite) est faible, le débit de retour veineux à l'entrée du thorax est préservé malgré l'existence d'un *waterfall* en raison de l'adaptation du système veineux périphérique qui augmente la pression systémique moyenne de remplissage, mais l'élévation de la pression abdominale entraîne une diminution du retour veineux en induisant une stase sanguine dans les territoires veineux extrasplanchniques.

C. En cas d'hypovolémie, c'est lors de l'élévation de la pression abdominale que s'établit le système de *waterfall* qui va réduire le retour veineux et induire une stase dans le système veineux extrasplanchnique.

Résistance au retour veineux

La pression veineuse motrice (ou pression systémique moyenne de remplissage) ne dépend pas seulement de la pression circulatoire moyenne. Elle est également déterminée par la résistance au retour veineux qui dépend à la fois des veines et de la microcirculation artérielle (petites artères et artérioles). En effet, l'augmentation de la résistance des veines limite l'écoulement dans la circulation veineuse. Si elle entraîne une augmentation de la volémie dans les territoires veineux, elle n'entraîne cependant pas d'augmentation importante de la pression, du fait de la grande distensibilité veineuse, et ceci ne permet donc pas de vaincre l'augmentation de la résistance veineuse. Quant aux résistances artériolaires, leur variation module le débit d'entrée dans les circulations locales et la quantité de sang qui va emplir la circulation veineuse. Cependant, la faible compliance du système artériel fait que toute rétention de sang dans celui-ci accroît la pression de façon importante, ce qui a peu d'influence sur le débit de remplissage de la circulation veineuse. La résistance au retour veineux (RRV) peut donc être calculée de façon simple :

$$RRV = \left(PSMR - P_{OD} \right) / QRV$$

où *PSMR* est la pression systémique moyenne de remplissage, *QRV* est le débit de retour veineux et P_{OD} est la pression moyenne de l'oreillette droite. Chez un sujet normal dont le débit veineux est de 5 litres par

minute, la pression moyenne de l'oreillette droite est de 2 mmHg et la pression systémique moyenne de remplissage est de 7 mmHg ; la résistance au retour veineux est très faible, de l'ordre de 1 unité de résistance (5 mmHg/5 L/min = 1 mmHg/L/min).

On peut donc observer que de très faibles variations de résistance au retour veineux peuvent induire des variations notables du débit de retour veineux. Celui-ci s'accroît à condition que les capacités d'éjection du cœur augmentent parallèlement, sans quoi l'augmentation des pressions de remplissage dans le ventricule et l'oreillette droits ajustent automatiquement le débit de retour veineux au débit cardiaque. Le débit de retour veineux s'annule quoiqu'il advienne lorsque la pression dans l'oreillette droite s'égalise avec la pression systémique moyenne de remplissage [3].

Conclusion

Retour veineux et débit cardiaque sont quantitativement égaux. En effet, le système circulatoire étant fermé, il ne peut entrer dans le cœur pendant la diastole qu'une quantité de sang égale à celle qui a été éjectée pendant la systole. Si la fréquence cardiaque et la contractilité du myocarde sont les moteurs du débit cardiaque, le retour veineux est un élément déterminant du remplissage et de la précharge ventriculaires qui ont par eux-mêmes des effets spécifiques sur la contractilité du myocarde, au même titre que la fréquence cardiaque. Ce remplissage ventriculaire est dépendant du gradient de pression qui s'établit à chaque instant entre les veines périphériques et le cœur droit, gradient de pression qui est le moteur de l'écoulement et qui dépend de nombreux facteurs (Fig. 10.16). Cependant, il ne faut pas perdre de vue que tout ne dépend pas du cœur droit. Le fonctionnement de celui-ci est en effet largement dépendant de la fonction ventriculaire gauche et de la postcharge ventriculaire gauche, ainsi que des rapports qui s'établissent dans le péricarde entre les quatre cavités cardiaques.

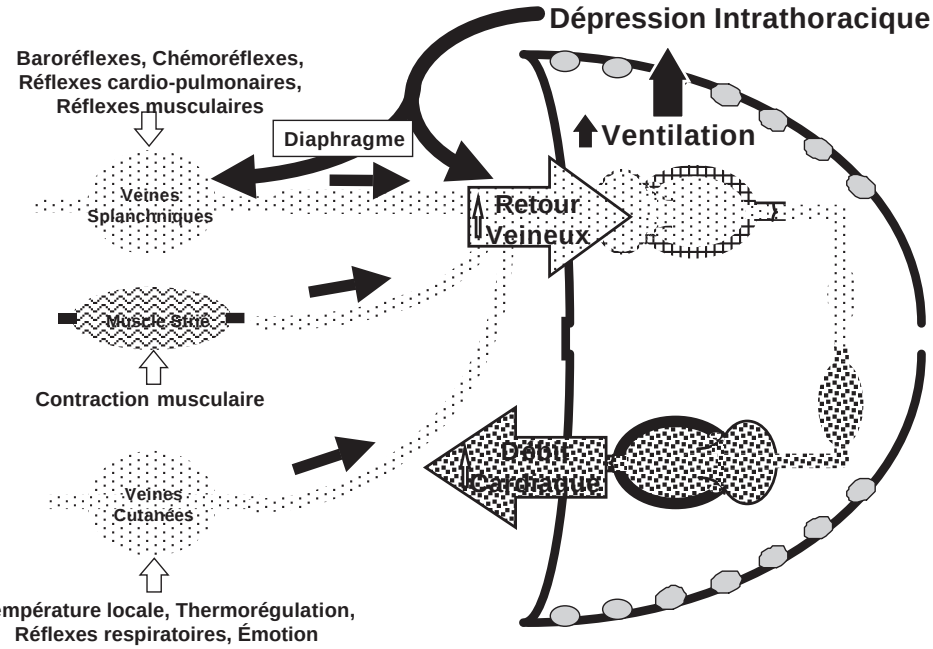


FIG. 10.16 **Récapitulation schématique des différents intervenants du retour veineux vers le cœur droit.**

Références

[1] Guyton A.C. The relationship of cardiac output and arterial pressure control. *Circulation.* 1981;64:1079–1088.

[2] Cowley Jr. A.W., Guyton A.C. Heart rate as a determinant of cardiac output in dogs with arteriovenous fistula. *Amer J Cardiol.* 1971;28:321–334.

[3] Guyton A.C. Cardiac output, venous return, and their regulation. In: *Textbook of Medical Physiology.* 8e éd Philadelphia: WB Saunders; 1991:221–233.
[4] Frank O. Zur Dynamik des Herzmuskels. *J Biol.* 1895;32:370–447. Translation from german. Chapman C.P., Wasserman E.B. On the dynamics of cardiac muscle. *Amer Heart J.* 1959;58:282–317.
[5] Starling E.H. *The linacre lecture of the law of the heart.* London, England: Longmans, Green and Co; 1918.
[6] Patterson S.W., Piper H., Starling E.H. The regulation of the heart beat. *J Physiol.* 1914;48:465–513.
[7] Nitenberg A. *Cathétérisme cardiaque : hémodynamique et angiographie. Du recueil des données à leur utilisation.* In: Cachan: Éditions médicales internationales; 1997:15–22.
[8] Sabbah H.N., Stein P.D. Negative diastolic pressure in the intact canine right ventricle. Evidence of diastolic succion. *Circ Res.* 1981;49:108–113.
[9] Brutsaert D.L., Sys S.U. Relaxation and diastole of the heart. *Physiol Rev.* 1989;69:1298–1315.
[10] Mirsky I. Assessment of diastolic function: suggested methods and future considerations. *Circulation.* 1984;69:836–841.
[11] Yellin E.L., Hori M., Yoran C., et al. Left ventricular relaxation in the filling and nonfilling canine geart. *Amer J Physiol.* 1986;250:H620–H629.
[12] Gilbert J.C., Glantz A.S. Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relation. *Circ Res.* 1989;64:827–852.
[13] Bove A.A., Santamore W.P. Ventricular interdependence. *Prog Cardiovasc Dis.* 1981;23:365–388.
[14] Janicki J.S., Weber K.T. The pericardium and ventricular interaction, distensibility and function. *Amer J Physiol.* 1980;238:H494–H503.
[15] Maruyama Y., Ashikawa K., Isoyama S., et al. Mechanical interactions between four heart chambers with and without the pericardium in canine hearts. *Circ Res.* 1982;50:86–100.
[16] Glantz S.A., Misbach G.A., Moores W.Y., et al. The pericardium substantially affects the left ventricular diastolic pressure-volume relationship in the dog. *Circ Res.* 1978;42:433–441.
[17] Fessler H.E. Heart-lung interactions: applications in the critically ill. *Eur Respir J.* 1997;10:226–237.
[18] Magder S., Georgiadis G., Cheong T. Respiratory variations in right atrial pressure predict the response to fluid challenge. *J Crit Care.* 1992;7:76–85.
[19] Braunwald E., Goldblatt A., Harrison D.C. Studies on cardiac dimension in intact unasthetized man. *Circ Res.* 1963;13:448–467.
[20] Buda A.J., Pinsky M.R., Ingels J., et al. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med.* 1992;301:453–459.
[21] Peters J., Fraser C., Stuart R.S., et al. Negative intrathoracic pressure decreases independently left ventricular filling and emptying. *Amer J Physiol.* 1989;257:H120–H131.
[22] Howell J.B.L., Permutt S., Proctor D.F., et al. Effect of inflation of the lung on different parts of pulmonary vascular bed. *J Appl Physiol.* 1961;16:71–76.
[23] Guyton A.C. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev.* 1955;35:123–129.
[24] Guyton A.C., Lindsey A.W., Abernathy B., et al. Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. *Amer J Physiol.* 1957;189:609–615.
[25] Levy M.N. The cardiac and vascular factors that determine systemic blood flow. *Circ Res.* 1979;44:739–747.
[26] Sylvester J.T., Goldberg H.S., Permutt S. The role of the vasculature in the regulation of cardiac output. *Clin Chest Med.* 1983;4:111–126.
[27] Tyberg J.V. Venous modulation of ventricular preload. *Amer Heart J.* 1992;123:1098–1104.
[28] Berne R.M., Levy M.N. *Cardiovascular physiology.* 5e éd St Louis: The Mosby Co; 1986.
[29] Shoukas A.A., Sagawa K. Total systemic vascular compliance measured as incremental volume-pressure ratio. *Circ Res.* 1971;28:277–289.
[30] Prather J.W., Guyton A.C., Taylor A.E. Effect of blood volume, mean circulatory pressure, and stress relaxation on cardiac output. *Amer J Physiol.* 1969;216:467–475.
[31] Stegall H.F. Muscle pumping in the dependent leg. *Circ Res.* 1966;19:180–190.
[32] Rushmer R.F. The nature of intraperitoneal and intrarectal pressures. *Amer J Physiol.* 1946;147:242–249.
[33] Lloyd Jr. T.C. Effect of inspiration on inferior vena caval blood flow in dogs. *J Appl Physiol.* 1983;55:1701–1706.
[34] Makin G.S., Mills C.J. Velocity of blood flow in normal human venae cavae. *Circ Res.* 1968;23:349–359.
[35] Takata M., Wise R.A., Robotham J.L. Effects of abdominal pressure on venous return: abdominal vascular zone conditions. *J Appl Physiol.* 1990;69:1961–1972.

[36] Takata M., Robotham J.L. Effects of inspiratory diaphragmatic descent on inferior vena caval venous return. *J Appl Physiol.* 1992;72:597–607.

CHAPITRE 11

Fonction ventriculaire gauche

M. Slama

La fonction ventriculaire gauche est complexe et sa connaissance découle d'observations faites d'abord sur cœur entier [1]. Néanmoins, afin de bien l'appréhender, il est nécessaire d'analyser le fonctionnement de la cellule myocardique.

Description de la cellule myocardique

La cellule myocardique est une cellule musculaire dont l'appareil contractile est constitué de deux types de filaments : l'un mince et l'autre épais.

Les filaments minces sont composés d'actine, de tropomyosine et de troponine. Les molécules d'actine de 47 kDa et de 55 Å de diamètre sont arrangées de façon hélicoïdale en deux longs polymères. La tropomyosine se situe entre les sillons de cette double hélice d'actine. Tous les sept sites d'actine, on retrouve un complexe de troponine. Ainsi le filament fin a une forme de triple hélice, ressemblant à un collier de perles ; les perles étant les molécules d'actine et de troponine, et le cordon les molécules de tropomyosine.

Les filaments épais sont composés de molécules de myosine. Il s'agit de protéines de 500 kDa et de 1 300 Å de longueur ayant la forme d'une canne de hockey. Le manche est constitué d'une double hélice. La crosse constitue une véritable tête enzymatique qui va interagir avec les filaments fins. Elle possède une activité ATPasique. Les molécules de myosine se regroupent entre elles (environ 300 à 400 molécules). Les doubles hélices sont tournées vers l'intérieur et les têtes tournées vers l'extérieur.

Les filaments fins et épais se regroupent en sarcomères dans la cellule. Lorsque le calcium pénètre dans le cytoplasme de la cellule myocardique, il se fixe sur la troponine permettant d'augmenter l'affinité des protéines contractiles les unes pour les autres et active l'ATPase de la myosine. L'hydrolyse de l'ATP libère l'énergie nécessaire au glissement des filaments fins sur les filaments épais. De plus, la diminution de la concentration d'ATP lève l'inhibition qu'exerce celui-ci sur le rapprochement des filaments. Ainsi des ponts se forment, entre filaments fins et épais qui glissent les uns sur les autres, et sont responsables de la contraction. Cette contraction va être d'autant plus importante que la position entre les filaments est optimale.

Étude des propriétés de la cellule myocardique [1–5]

Sur une fibre myocardique, il est possible d'étudier les différents déterminants de la fonction ventriculaire en fixant la fibre d'un côté à un point fixe et de l'autre côté à une jauge de force. Il est ainsi possible de mesurer les variations de force, de longueur et de connaître la vitesse de raccourcissement de la fibre lors d'une stimulation électrique.

- La *contraction cardiaque* dépend essentiellement de quatre facteurs différents : la précharge, la contractilité myocardique, la postcharge et la fréquence cardiaque. Ces facteurs sont distincts mais interdépendants.
- La *précharge* est la charge qui fixe la longueur initiale, télédiastolique de la fibre myocardique, donc juste avant la contraction.
- La *contractilité myocardique* est la relation vitesse-force-raccourcissement lors de la contraction, c'est-à-dire lors de la systole.
- La *postcharge* correspond à toutes les forces ou les charges contre lesquelles la fibre myocardique doit lutter pour se raccourcir lors de la systole.

Relation passive force-longueur ou contrainte longueur

À l'état de repos, une fibre myocardique peut être étirée et une relation expérimentale peut être établie entre force (mesurée par la jauge) et longueur. Pour pouvoir comparer les différentes fibres musculaires entre elles, la force est exprimée par unité de surface, ce qui définit une contrainte. Lorsqu'on étire progressivement une fibre myocardique, la force ou la contrainte augmente au départ de façon linéaire, puis de façon exponentielle (fig. 11.1). Les variations de longueur de la fibre correspondent à des variations des sarcomères. Pour une force nulle, les sarcomères mesurent 1,65 µm. Au-delà de 2,6 µm, des lésions irréversibles se produisent, attestées par le fait qu'après relâchement la fibre myocardique ne reprend pas sa longueur initiale.

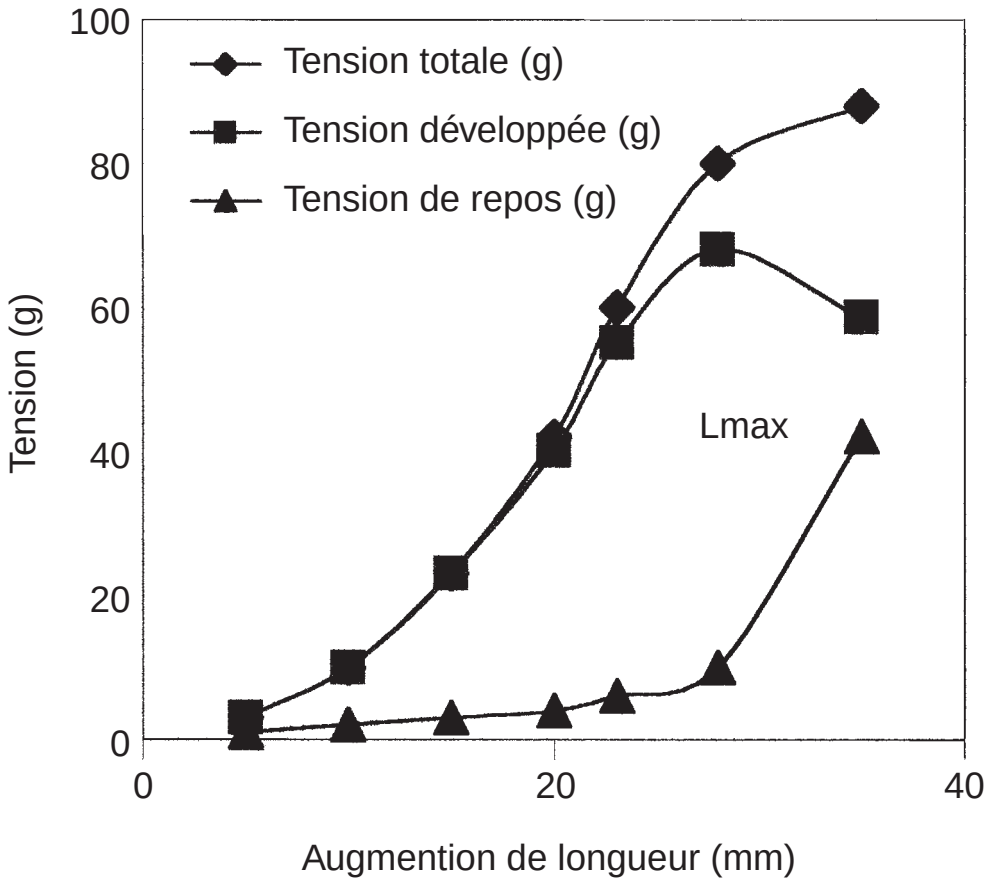


FIG. 11.1 **Relation entre tension et augmentation de longueur sur fibre myocardique isolée.**

Relation force active-longueur-contraction isométrique

À différentes longueurs initiales de la fibre myocardique, il est possible de générer une contraction qui va engendrer une tension sur un modèle isométrique. La tension active réellement développée par le myocarde est obtenue par le calcul suivant : tension totale (celle donnée par la jauge de contrainte) moins tension de repos.

Lors d'une augmentation de la longueur du muscle, la tension active augmente jusqu'à un maximum. La longueur de repos engendrant une contraction maximale est appelée L-max. Au-delà, une augmentation de la longueur aboutit à une diminution de la contraction. La portion de la courbe précédente L-max est la partie ascendante, et la partie au-delà de L-max est la partie descendante (fig. 11.1). Normalement, le ventricule gauche fonctionne sur la partie ascendante de la courbe. Au cours de la contraction isométrique, les sarcomères se raccourcissent alors même que la longueur du muscle ne change pas : de 10 % quand leur longueur initiale est de 2 µm, de 15 % quand elle est de 2,5 µm et de plus de 20 % quand elle est de 3,2 µm. La force maximale est atteinte pour une longueur de sarcomère d'environ 2,2 µm, longueur pour laquelle le

chevauchement actine-myosine permet la formation du plus grand nombre de ponts. Lorsque la longueur du sarcomère dépasse 2,2 µm, la tension active développée diminue. Pour une longueur de plus de 3,65 µm, il n'y a plus de recouvrement entre myosine et actine, et la force engendrée par une stimulation électrique est nulle. Lorsque la longueur est inférieure à 2 µm, la force active diminue en raison probablement d'une sensibilité moindre du sarcomère au calcium. Il existe sur le cœur entier une dispersion des longueurs des sarcomères : plus longues au niveau des couches sous-endocardiques qu'au niveau épicardique. Lorsque les pressions de remplissage ventriculaire gauche sont basses, la longueur des sarcomères est de 1,8 à 1,9 µm, lorsque celles-ci sont normales (pour une pression de 10 à 12 mmHg), elle est de 2 à 2,2 µm et enfin de 2,3 à 2,4 µm lorsque les pressions de remplissage ventriculaire gauche sont élevées. Il faut savoir que la tension active développée ne dépend pas que de phénomènes physiques, mais aussi de facteurs génétiques. Certaines isoformes de la troponine peuvent avoir des courbes tension-longueur plus abruptes ou une affinité moindre pour le calcium.

Relation force active-vitesse de raccourcissement

Pour étudier la relation force active-vitesse de raccourcissement, une extrémité d'un muscle est attachée à un levier et l'autre à un capteur de tension qui est fixé. La précharge est constituée d'un poids placé à l'autre extrémité du levier qui étire le muscle à une longueur déterminée. Une butée est placée de manière à éviter un étirement supplémentaire de la fibre. Tout poids surajouté du côté de la précharge ne sera perçu par la fibre musculaire qu'au moment de la contraction : il s'agit de la postcharge. Lors de la stimulation de la fibre, celle-ci se contracte, se raccourcissant d'une certaine longueur à une certaine vitesse et en développant une certaine tension enregistrée par le capteur. Les courbes pour une postcharge et une précharge données permettent de calculer la vitesse de raccourcissement de la fibre qui est la pente de la relation raccourcissement-temps (fig. 11.2).

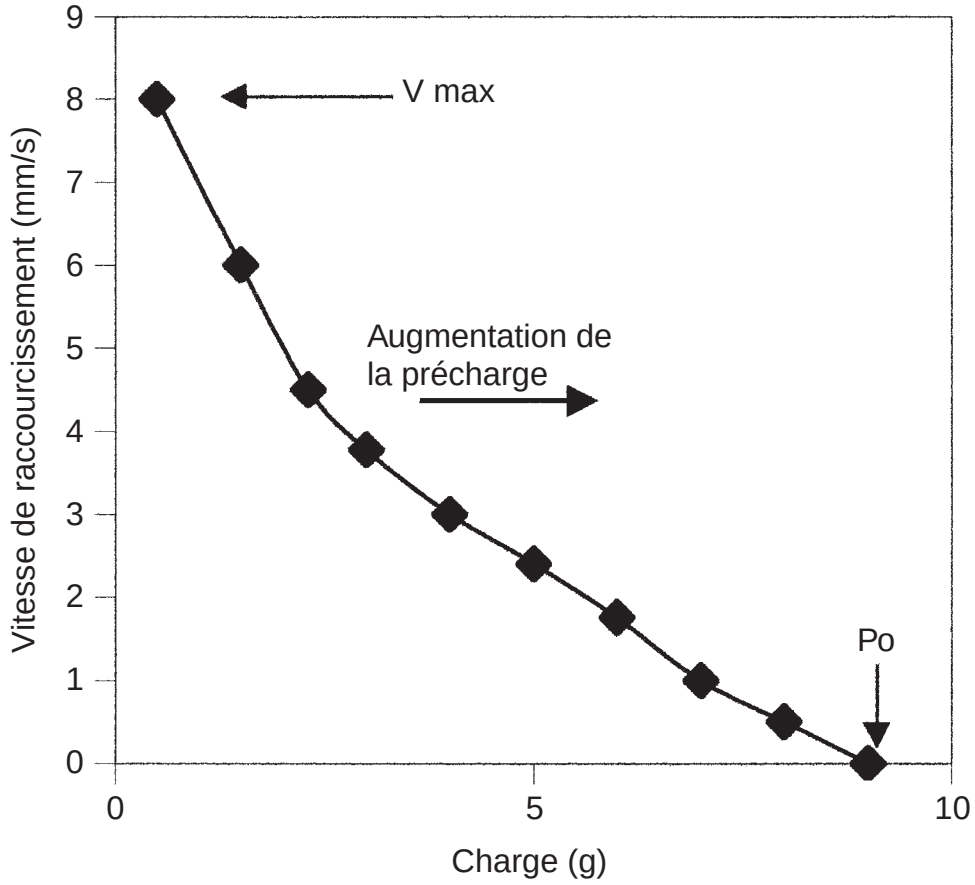


FIG. 11.2 **Relation entre la vitesse de raccourcissement et la postcharge imposée à une fibre myocardique.** V_{max} est la vitesse maximale à charge nulle et P_o est la postcharge annulant complètement le déplacement de la fibre.

La vitesse maximale (V_{max}) est obtenue pour une même précharge avec une postcharge nulle.

Lorsque la postcharge est trop importante, il n'y a plus de raccourcissement, le muscle développant sa force maximale uniquement pendant une contraction isométrique (P_o). En modifiant la précharge, on obtient une série de courbes droites dont le P_o est dévié progressivement vers la droite mais dont la V_{max} est identique.

Contractilité

Au vu des relations précédentes, il est évident qu'il existe une relation étroite entre force, vitesse et longueur qui sont des variables interdépendantes. Cette relation peut être représentée sur un diagramme tridimensionnel, la surface sous la courbe caractérisant la contractilité de la fibre myocardique. D'autre part, la V_{max} semble correctement analyser la contractilité. Par exemple, l'accélération de la fréquence cardiaque augmente la V_{max} sans modifier le P_o, ce qui est attribué à une augmentation de la contractilité [6]. Il en est de même avec la noradrénaline qui déplace vers la droite la courbe vitesse-force et modifie V_{max} mais aussi P_o.

Relaxation de la fibre myocardique

La relaxation est le retour de la fibre myocardique à son état de repos avant la contraction. La relaxation dépend de deux éléments : les conditions de charge et les conditions d'inactivation de l'appareil contractile.

La relaxation est un phénomène actif qui dépend de la capacité du muscle à inactiver les myofilaments. Cette capacité dépend de deux paramètres : la concentration en ATP et la diminution du calcium cytoplasmatique. À faible concentration, l'ATP est source d'énergie, alors qu'à forte concentration, celui-ci empêche le contact entre les filaments. La possibilité qu'a la cellule à diminuer la concentration de calcium

intracytoplasmatique est fixée de façon génétique, mais peut être modifiée par des actions hormonales ou mécaniques.

Un dernier élément joue un rôle déterminant dans la relaxation, mais il n'est retrouvé que dans des préparations multicellulaires : l'hétérogénéité. La non-uniformité de la relaxation notée dans le temps et dans l'espace est plus marquée pour des charges élevées.

Fonction du cœur entier

Cycle cardiaque

Les notions de systole (contraction) et de diastole (remplissage) apparaissent simples. En réalité, il existe de multiples façons d'envisager les différentes séquences de ces phénomènes. La systole débute dès la fermeture des valves mitrales. Le ventricule gauche se contracte de façon isovolumique, élevant la pression intracavitaire jusqu'au niveau de la pression aortique. Lorsque la pression ventriculaire gauche dépasse la pression aortique, les sigmoïdes aortiques s'ouvrent. L'éjection ventriculaire gauche débute alors. La contraction est d'abord rapide puis lente, et se termine juste avant la fermeture des sigmoïdes aortiques. Débute ensuite la relaxation isovolumique, période pendant laquelle la pression intraventriculaire chute et rejoint la pression intra-auriculaire gauche. Les valves auriculoventriculaires gauches s'ouvrent et le remplissage débute alors. Il s'effectue en trois étapes. Le remplissage rapide protodiastolique, suivi d'une période de remplissage lent. La pression intraventriculaire gauche augmente pendant la phase rapide puis se stabilise et ne se modifie qu'en télédiastole lors de la survenue de la contraction auriculaire responsable de la fin du remplissage. Pour certains, la diastole débute à la fin de la contraction, là où commence la relaxation. Une partie de la relaxation s'effectue, alors même que l'éjection ventriculaire gauche n'est pas terminée.

Taille et forme du ventricule gauche pendant le cycle cardiaque

Le ventricule gauche a une forme d'ellipsoïde de révolution tronqué. Les fibres myocardiques sont disposées en spirale autour de la cavité.

Les fibres sous-endocardiques et sous-épicardiques sont globalement parallèles au grand axe du ventricule alors que les fibres mésopariétales sont à peu près circonférentielles, c'est-à-dire perpendiculaires à celui-ci. Il existe une hétérogénéité dans les contraintes et les longueurs de fibres myocardiques. Dans la région sous-endocardique, les sarcomères sont les plus longs en diastole, et subissent les plus fortes contraintes pariétales. En systole, elles sont les plus courtes de la paroi.

Ainsi les parois ventriculaires gauches s'épaississent et se déplacent en systole vers le centre de la cavité. Cette contraction est hétérogène, plus importante à la pointe qu'à la base et plus importante en zone mésocardique qu'épicardique.

Courbe pression-volume

Lorsque l'on considère le cœur entier comme une pompe, la courbe pression-volume ventriculaire gauche décrit une boucle, dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, comprenant quatre phases (fig. 11.3) :

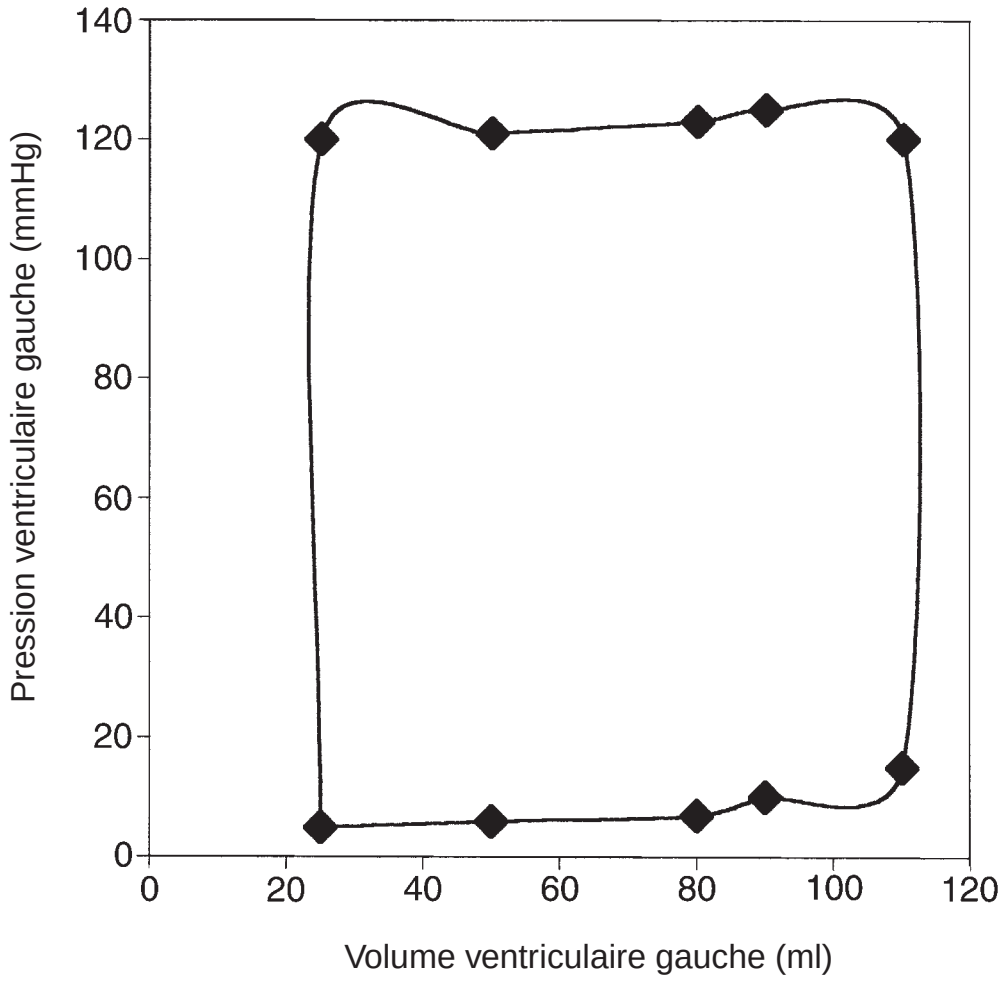


FIG. 11.3 **Boucle pression-volume.**

- la partie basse horizontale caractérise le remplissage ventriculaire gauche, l'angle inférieur droit correspondant à la fermeture des valves mitrales ;
- la partie verticale droite pendant laquelle la pression augmente dans le ventricule, mais sans variation de volume, constitue la contraction isovolumique jusqu'à l'ouverture des sigmoïdes aortiques (angle supérieur droit) ;
- la partie horizontale supérieure, qui n'est autre que l'éjection ventriculaire, qui se prolonge jusqu'à l'angle supérieur gauche (fermeture des sigmoïdes aortiques) ;
- la partie verticale gauche qui correspond à la relaxation isovolumique jusqu'à l'ouverture mitrale.

Fonction diastolique ventriculaire gauche

Description de la diastole

La diastole peut être ainsi divisée en deux périodes : isovolumique et axotomique. De nombreux indices ont été développés pour analyser la période isovolumique. Il s'agit du pic négatif de variation de pression de cette période ($-dp/dt_{max}$), de la constante de temps τ et du temps de relaxation isovolumique. Durant le remplissage, il est possible de mesurer la vitesse maximale protodiastolique, le temps séparant l'ouverture mitrale du pic de vélocité maximum, et la fraction de remplissage rapide qui est d'environ 70 à 80 % chez le sujet normal. Le remplissage télédiastolique dû à la contraction auriculaire contribue pour 15 à 20 % du remplissage total. Il peut être analysé par la vitesse maximale, par l'importance de sa contribution au remplissage total et par le rapport des vitesses de remplissage précoce et tardif.

Déterminant de la fonction diastolique

De nombreux facteurs influencent la fonction diastolique du ventricule gauche. Ils peuvent être divisés en déterminants actifs (ou dynamiques) et passifs (ou statiques). Les facteurs dynamiques incluent la vitesse

de relaxation, l'hétérogénéité temporelle et spatiale, et les conditions de charge [7, 8]. Les facteurs statiques sont les suivants : rigidité myocardique et restriction péricardique.

Facteurs dynamiques

Parmi les facteurs dynamiques, la vitesse de relaxation, phénomène actif, dépend de la vitesse de recaptage du calcium par le réticulum sarcoplasmique, de l'affinité de la troponine C pour le calcium et de la vitesse d'inactivation des ponts actine-myosine. Tout facteur ralentissant cette vitesse va ralentir la relaxation isovolumique et augmenter sa durée, augmenter la constante τ et ralentir la vitesse du remplissage protodiastolique ventriculaire gauche. De nombreux facteurs peuvent modifier cette désactivation : la température, l'ischémie myocardique, l'hypertrophie ventriculaire gauche, et certaines drogues. L'hétérogénéité de la relaxation ventriculaire gauche dans le temps et dans l'espace joue un rôle important sur la fonction diastolique. Asynchronisme et asynergie entraînent une altération du remplissage diastolique. L'ischémie myocardique et l'hypertrophie sont les facteurs pathologiques les plus souvent responsables de ces types d'anomalies.

Les conditions de charge peuvent modifier la relaxation ventriculaire gauche. L'implication de la précharge est discutée. La précharge est habituellement estimée à partir du volume, de la pression ou du stress télédiastolique ventriculaire gauche. Lorsque l'on augmente le stress télédiastolique, la relaxation ventriculaire gauche n'est pas altérée, alors qu'une augmentation du gradient de pression entre oreillette et ventricule gauche modifie celle-ci [9–11]. Ces résultats tendent à prouver que les variations de précharge ne modifient pas la relaxation. La postcharge est habituellement estimée à partir du volume, de la pression ou du stress télésystolique. Les variations de postcharge, par quelque technique que ce soit, modifient la relaxation ventriculaire gauche. Il existe une corrélation inverse entre postcharge et vitesse protodiastolique. La postcharge peut être augmentée par certaines drogues, par une poussée hypertensive et par un obstacle fixe ou dynamique à l'éjection ventriculaire gauche. Le gradient de pression protodiastolique entre l'oreillette et le ventricule gauche joue un rôle important dans la fonction diastolique [12–14]. Une augmentation de ce gradient aboutit à une augmentation du remplissage. L'ischémie et l'hypertrophie myocardique diminuent ce gradient et altèrent le remplissage.

L'insuffisance mitrale augmente le gradient oreillette-ventricule gauche et ainsi améliore le remplissage. En réalité, dans ce cas, le remplissage est le plus souvent normalisé. L'insuffisance mitrale entraîne une altération myocardique responsable d'une altération de la relaxation, mais celle-ci est apparemment normale en raison de l'augmentation du gradient protodiastolique oreillette-ventricule gauche.

Facteurs statiques

La rigidité du ventricule gauche est appréciée lors du remplissage passif. C'est un déterminant statique de la fonction diastolique ventriculaire gauche. Cette rigidité est déterminée par la masse myocardique, par son importance par rapport à la taille de la cavité, par la géométrie du ventricule gauche et par un facteur de rigidité intrinsèque du myocarde lui-même. Cette rigidité intrinsèque est augmentée par la fibrose myocardique, par une infiltration anormale de protéines (collagène et élastine) ou de cellules et par une ischémie myocardique.

Deux autres facteurs extrinsèques agissent sur la fonction diastolique ventriculaire gauche : le péricarde et le ventricule droit.

Le péricarde normal peut se distendre pour s'adapter à une distension chronique du ventricule gauche [15]. Néanmoins, en aigu, le péricarde est relativement rigide et la courbe pression-volume diastolique ventriculaire gauche est déplacée vers le haut et la gauche. L'ablation du péricarde fait disparaître cet effet restrictif [16].

Le ventricule droit peut modifier le remplissage ventriculaire gauche [17]. L'augmentation de taille des cavités droites élève les pressions de remplissage du ventricule gauche et modifie sa forme par un déplacement droit du septum interventriculaire. Ceci est dû au fait que le péricarde est inextensible et qu'il existe une augmentation de la pression intrapéricardique due à l'élévation des pressions droites.

Enfin, il faut savoir que les stimulations inotropes modifient aussi la vitesse de relaxation. Un effet inotrope positif augmente à la fois le raccourcissement en systole et la vitesse de relaxation. De même, une accélération de la fréquence cardiaque par le biais d'un effet inotrope positif améliore la relaxation.

Fonction systolique ventriculaire gauche

La performance du ventricule gauche qui est caractérisée par la fonction pompe a de nombreux déterminants. À côté de la précharge, de la postcharge et de la contractilité, on peut identifier la fréquence cardiaque et l'homogénéité de contraction. En fait, la distinction classique entre fonction pompe, qui résulte

de tous les facteurs cités, et fonction muscle (en particulier la contractilité) est théorique car chacun des facteurs interagit et varie continuellement. L'activité du cœur entier en systole peut être étudiée.

Inotropisme

La boucle pression-volume ventriculaire gauche peut être étudiée en faisant varier inotropisme, précharge et postcharge afin d'évaluer l'importance de chacun de ces facteurs sur la performance cardiaque. L'angle supérieur gauche de cette boucle est l'intersection entre le volume télésystolique et la pression télésystolique ventriculaire gauche.

Lorsque l'on fait varier précharge ou postcharge, la relation entre ces deux éléments reste constante. La pente de cette droite n'est modifiée que pour des variations de l'inotropisme [18, 19] sans modification de l'intersection avec l'axe des volumes (fig. 11.3). Elle est l'équivalent sur cœur entier de la relation tension active-longueur sur fibre isolée. Lorsqu'il existe une altération myocardique, la droite est déviée en bas et à droite. Elle est appelée élastance maximum ou systolique (E_{max}). Cette pente, excellent indice de contractilité ayant servi à de nombreuses études expérimentales, est fonction du poids du corps et de celui du ventricule gauche. Néanmoins, cette relation n'est pas strictement linéaire et dépend de l'impédance du circuit d'éjection, de la fréquence cardiaque, de l'interaction ventriculaire, de la perfusion coronaire et des contrôles réflexes [20, 21]. Il existerait aussi un effet de la précharge responsable de la curvilinéarité de la relation [21]. La présence d'une hypertrophie ventriculaire altère cette relation car la pression systolique ne reflète plus la postcharge ventriculaire gauche. La loi de Laplace énonce que la contrainte pariétale circonférentielle moyenne, qui est la force exercée par unité de surface de section transverse de la paroi, est proportionnelle au produit de la pression par le rayon, divisé par l'épaisseur [22]. Une boucle contrainte-volume ventriculaire peut être tracée, remplaçant la boucle pression-volume. La variation de la postcharge permet de tracer plusieurs boucles, permettant d'obtenir la relation linéaire contrainte-volume télésystolique équivalente à l'élastance maximale. D'autres indices peuvent être utilisés pour apprécier la contractilité myocardique. En phase isovolumique, le plus utilisé est le pic de dp/dt, bien qu'ayant pour certains peu de valeur [23]. Certains indices fondés sur la relation force-vélocité sont utilisables afin d'évaluer la contractilité myocardique. Il s'agit :

- de la relation entre pourcentage de raccourcissement des fibres myocardiques et tension ventriculaire gauche télésystolique ;
- de la relation vitesse de raccourcissement des fibres myocardiques-contrainte télésystolique ventriculaire gauche.

Ces deux indices déterminés de façon non invasive par échocardiographie sont utilisés en pratique au lit du patient pour analyser les effets inotropes de drogues dans certaines populations [24, 25].

Précharge

La loi de Franck-Starling [1, 2] gouverne l'adaptation du cœur aux variations de précharge. Dans des limites physiologiques, et de façon identique à ce qui est observé sur la fibre myocardique isolée, plus le volume télédiastolique ventriculaire gauche est important (c'est-à-dire plus la fibre musculaire est étirée), plus l'énergie de la contraction est importante (c'est-à-dire plus la tension active enregistrée sur la fibre myocardique est importante). Cette loi est réelle mais présente certaines limites lorsqu'appliquée au cœur entier :

- *in situ*, la réserve de précharge décrite est faible, car le ventricule gauche fonctionne près de la partie horizontale de la courbe reliant volume télédiastolique et volume d'éjection, contrairement au cœur étudié hors du thorax ;
- toute variation aiguë de la précharge peut modifier l'état d'inotropisme par le biais de certains réflexes :
  - l'accélération de la fréquence cardiaque augmente l'inotropisme,
  - la perfusion rapide de soluté isotonique augmente la fréquence cardiaque et donc l'inotropisme ainsi que la pression artérielle (réflexe de Baibridge),
  - l'augmentation rapide de la pression artérielle entraîne une diminution progressive du volume d'éjection (qui est partiellement restauré), expliquée en partie par une ischémie sous-endocardique transitoire (réflexe d'Anrep) ;
- certaines interactions peuvent altérer la réserve de précharge : l'interaction cœur-poumon, l'interaction interventriculaire et l'effet restrictif du péricarde.

Sur le cœur entier, l'équivalent de la courbe tension active-longueur peut être représenté de plusieurs façons différentes :

- par la relation pression télédiastolique ventriculaire gauche-volume télésystolique ;
- par la relation volume télédiastolique-travail externe ventriculaire gauche qui représente la surface de la boucle pression-volume ;

- par la relation pression veineuse centrale moyenne ou pression auriculaire gauche-débit cardiaque [26].

La réserve de précharge obtenue chez le chien après péricardectomie est d'environ 30 % si la pression artérielle n'est pas modifiée [27]. Cette réserve est nettement inférieure dans des conditions hémodynamiques physiologiques [28]. Chez l'homme en début d'effort, il est possible de mettre en évidence une augmentation du volume télédiastolique ventriculaire gauche permettant une augmentation du volume d'éjection [29, 30]. Cet effet est relativement modeste. L'accélération de la fréquence cardiaque joue un rôle direct en augmentant le débit cardiaque et indirect en augmentant l'inotropisme. La vasodilatation périphérique abaisse la postcharge et augmente ainsi l'épaississement pariétal permettant de conserver le même volume d'éjection alors que le volume télédiastolique diminue progressivement pour des efforts intenses.

Sur la fibre myocardique, l'augmentation excessive de la précharge abouti à une diminution de la tension active, expliquée par un étirement des sarcomères et ainsi une diminution du nombre de ponts actine-myosine. Sur cœur entier, on observe une diminution du volume d'éjection systolique pour des niveaux très élevés de pressions télédiastoliques ventriculaires gauches [31]. Cette mise en évidence d'une partie descendante de la courbe pression télédiastolique-volume d'éjection systolique ne semble pas être due à un étirement excessif des sarcomères dont la taille est d'environ 2,3 µm pour des pressions de remplissages de 40 mmHg [32]. La diminution du volume d'éjection est le plus souvent due aux conditions d'étude sur cœur entier où l'élévation de la précharge est associée à une augmentation de la postcharge, responsable en réalité de cette diminution.

Postcharge

La postcharge est la tension, la force ou la contrainte appliquée aux fibres myocardiques au début du raccourcissement systolique. Les facteurs qui affectent la précharge sont : l'impédance aortique, les résistances vasculaires périphériques, l'élasticité de la paroi aortique, la masse de la colonne sanguine aortique et la viscosité du sang. Le volume ventriculaire télédiastolique est aussi l'un des facteurs de la postcharge. En effet, celui-ci détermine le niveau de la tension myocardique juste avant la systole. La postcharge varie tout au long de la systole en raison des variations de chacun de ses déterminants : la pression aortique augmente légèrement, mais la diminution de la taille du ventricule gauche et l'augmentation de l'épaisseur myocardique diminuent progressivement la contrainte pariétale (loi de Laplace[1]). Ainsi la postcharge joue un rôle déterminant sur le volume d'éjection. Une élévation de la pression artérielle ou de l'impédance aortique s'accompagne d'une diminution de celui-ci ainsi que du raccourcissement des fibres myocardiques, pour une précharge et une contractilité données.

Une façon de comprendre l'interaction ventriculoartérielle est de tracer, d'une part, la relation pression systolique ventriculaire gauche-volume d'éjection systolique (ou débit) qui est inverse et linéaire, et d'autre part, la relation pression artérielle-débit, qui est linéaire (lorsque le débit augmente la pression artérielle s'élève). Ces deux droites se croisent en un point qui détermine une valeur unique possible de débit cardiaque et de pression artérielle pour un niveau donné de précharge et de contractilité.

En cas d'élévation de la pression artérielle ou de l'impédance aortique, on observe une augmentation compensatrice du volume télédiastolique ventriculaire gauche, aboutissant à un épaississement systolique myocardique renforcé. Néanmoins en raison de la loi de Laplace, cette dilatation aboutit à une augmentation de la postcharge et ainsi à une diminution du raccourcissement des fibres myocardiques. Tous ces mécanismes permettent de conserver un volume d'éjection constant. Ainsi, une augmentation de la postcharge est compensée par une augmentation de la précharge. Si la réserve de précharge est épuisée ou si le ventricule est défaillant, une élévation de postcharge aboutit à une diminution du volume d'éjection.

En cas d'hypovolémie, la vasoconstriction périphérique augmente la postcharge afin de maintenir un volume d'éjection normal par une augmentation de la précharge. Si initialement ce mécanisme compensatoire est suffisant, lorsque l'hypovolémie se majore, le volume d'éjection chute en raison de l'impossibilité pour le ventricule d'augmenter sa précharge.

En cas d'insuffisance cardiaque congestive, pour des pressions télédiastoliques élevées, les capacités de réserve de précharge sont dépassées. Toute élévation de postcharge entraîne une diminution du volume d'éjection. À l'inverse, un traitement vasodilatateur diminue la postcharge et augmente le volume d'éjection. Une diminution de la précharge aboutit à une augmentation du volume d'éjection systolique, en raison de la position sur la partie descendante de la relation volume télédiastolique-volume d'éjection de l'insuffisant cardiaque. Si la diminution de précharge est trop importante, le volume d'éjection diminue car le ventricule se retrouve sur la partie ascendante de cette relation.

Interdépendance ventriculaire

La loi de Frank-Starling gouverne ventricules gauche et droit et permet en permanence d'assurer un débit identique des deux ventricules même lors de la ventilation. Si le ventricule droit éjecte plus de sang dans la circulation pulmonaire du fait d'un accroissement du retour cave, immédiatement le ventricule gauche, par une augmentation du retour veineux pulmonaire engendrée par cette augmentation d'éjection droite, voit son volume télédiastolique augmenter, aboutissant à une augmentation du volume d'éjection ventriculaire gauche.

Références

[1] Starling E.H., Visscher M.B. The regulation of the energy output of the heart. *J Physiol.* 1926;62:243–261.

[2] Frank O. Zur Dynamik des Herzmuskels. *Z Biol.* 1895;32:370–437.

[3] Swynghedauw B., Cœur Carré F. *Physiologie humaine.* In: Crienard H., ed. Paris: Pradel; 1996:175–190.

[4] Crozatier B. Physiologie de la contraction cardiaque. Encyclopédie Medico-Chirurgicale, Traité de Cardiologie-Angéiologie. Elsevier, Paris : 11-001-D10.

[5] Schlant RC, Sonnenblick EH, Gorlin R. Physiologie du système cardiovasculaire normal. In : Le cœur. Hurst HW ed, Masson, Paris, 71-108.

[6] Arentzen C.E., Rankin J.S., Anderson P.A.W., et al. Force-frequency characteristics of the left ventricle in the conscious dog. *Cir Res.* 1978;42:64.

[7] Zile M.R., Gaasch W.H. Mechanical loads and the isovolumic and filling indices of left ventricular relaxation. *Prog Cardiovasc Dis.* 1990;32:333.

[8] Brutsaert D.L., Sys S.V. Relaxation and diastole of the heart. *Physiol Rev.* 1989;69:1228.

[9] Zile M.R., Gaash W.H., Weigner A.W., et al. Mechanical determinants of the rate of isotonic lengthering in rat left ventricular myocardium. *Cir Res.* 1987;60:815.

[10] Gaash W.H., Canoll J.D., Blaustein A.S., et al. Myocardial relaxation : effects of preload on the time course of isovolumetic relaxation. *Circulation.* 1986;73:1037.

[11] Varma S.K., Owen R.M., Smucker M.L., et al. Is tau a preload-independant measure of isovolumetic relaxation ? *Circulation.* 1989;80:1757.

[12] Cheng C., Freeman G.L., Santamore W.P., et al. Effect of loading conditions, contractile state, and heart rate on early diastolic left ventricular filling in conscious dogs. *Cir Res.* 1990;66:814.

[13] Choony C.Y., Chir M.B.B., Heermann H.C., et al. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Amer Coll Cardiol.* 1987;10:800.

[14] Ishida Y., Meisner J.S., Tsujioka K., et al. Left ventricular filling dynamics : influences of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation.* 1986;74:187.

[15] Lewinter M.M., Porsche R. Influence of the pericardium in the left ventricular and diastolic pressure-segment relations during early and late stages of experimental chronic volume overloads in dogs. *Cir Res.* 1981;50:501.

[16] Bhargerva V., Shabetai R., Ross J., et al. Influence of the pericardium on left ventricular diastolic pressure-volume curves in dogs with sustained volume overload. *Amer Heart J.* 1993;105:95.

[17] Taylor R.R., Covell J.W., Sonnenblick E.H., et al. The independence of ventricular distensibility in the filling of the opposite ventricle. *Amer J Physiol.* 1987;213:711.

[18] Sagawa K. The end systolic pressure-volume relation of the ventricle : definition, modifications and clinical use. *Circulation.* 1981;63:1223.

[19] Suga H., Sagawa K., Shoukas A.A. Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Cir Res.* 1973;32:214.

[20] Katz A.M. Molecular biology in cardiology, a pragmatic shif. *J Mol Cell Cardiol.* 1988;20:355.

[21] Su J.B., Crozatier B. Preload-induced curvilinearity of left ventricular and systolic pressure-volume relations. Effect on derived indexes in dosed-chest dogs. *Circulation.* 1989;79:431.

[22] Babu A., Sonnenblick E.H., Gulati J. Molecular basis for the influence of muscle longth on myocardial performance. *Science.* 1988;240:74.

[23] Lambert Jr. C.R., Nichols W.W., Pepine L.J. Indices of ventricular contractile state : comparative sensitivity and specificity. *Amer Heart J.* 1983;106:136.

[24] Colan S.D., Borow K.M., Neumann A. Left ventricular and systolic wall stress-velocity of fiber shortening relation : A load independent index of myocardial contractility. *J Amer Coll Cardiol.* 1984;4:715.

[25] Borow K.M., Colan S.D., Neumann A. Altered left ventricular mechanics in valvular aortic stenosis and coarctation of the aorta : effects on systolic performance and late outcome. *Circulation.* 1985;72:515.
[26] Guyton A.C., Jones C.E., Coleman T.G., eds. *Circulatory physiology.* Philadelphia: W.B. Saunders; 1973:1–451.
[27] Lee J.D., Tajimi T., Pattrita J., et al. Preload reserve and mechanisms of afterload mismatch in the normal conscious dog. *Amer J Physiol.* 1986;19:H464.
[28] Boettcher D.H., Vatner S.F., Heyndrikx G.R., et al. Extend of utilzation of the Frank-Starling mechanisms in conscious dogs. *Amer J Physiol.* 1978;3:338.
[29] Higginbotham M.B., Morris K.G., Williams R.S., et al. Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercice in normal man. *Cir Res.* 1986;58:281.
[30] Plotrick G.D., Becker L.C., Fisher M.L., et al. Use of the Frank-Starling mechanism during submaximal versus maximal upright exercice. *Amer J Physiol.* 1986;251:H1101.
[31] Macgregor D.C., Covell J.W., Mahler F., et al. Relations between afterload, stroke volume and the descending limb of Starling's curve. *Amer J Physiol.* 1974;227:884.
[32] Ross Jr. J., Sonnenblick E.H., Taylor R.R., et al. Diastolic geometry and sarcomere longths in the chronically dilated canine left ventricle. *Cir Res.* 1971;28:49.

[1] Contrainte = pression × rayon/épaisseur.

CHAPITRE 12

Circulation coronaire et sa régulation

A. Nitenberg

Généralités sur la circulation coronaire

Le myocarde est un muscle strié qui, contrairement au muscle strié squelettique dont il partage certaines propriétés, ne dispose pas de période de repos lui permettant de rembourser une « dette métabolique ». La demande métabolique du myocarde est élevée, même au repos, et le débit coronaire, qui n'est pas une grandeur régulée, doit être capable de s'adapter rapidement aux variations de la demande métabolique du myocarde de façon à lui fournir à chaque instant l'oxygène et les nutriments dont il a besoin pour fonctionner [1].

Métabolisme du myocarde

La cellule myocardique a un métabolisme essentiellement aérobie qui, par la voie de la phosphorylation oxydative dans les mitochondries, permet la synthèse d'importantes quantités d'adénosine triphosphate (ATP) en présence d'oxygène. Au repos, le métabolite principal du myocarde est constitué par les acides gras dont la dégradation produit environ 70 % des besoins en ATP, mais le glucose, les lactates et les corps cétoniques peuvent également être utilisés. Chaque molécule d'acide gras permet la synthèse d'environ 130 molécules d'ATP, alors qu'une molécule de glucose n'en fournit que 36 et qu'une molécule de lactate en fournit 18. La dégradation du glucose par la voie anaérobie ne produit quant à elle que 2 molécules d'ATP par molécule. Cependant, le rendement des acides gras (molécules d'ATP produites par molécules d'oxygène consommées) est inférieur à celui du glucose (5,6 par rapport à 6,0).

Extraction de l'oxygène du sang artériel par le myocarde

L'extraction de l'oxygène par le myocarde est quasi maximale à l'état basal. Le sang veineux coronaire est en effet le plus désaturé en oxygène de tout l'organisme (environ 5 mL d'oxygène pour 100 mL de sang) et toute augmentation de la demande en oxygène du myocarde ne pourra être pourvue que par la seule augmentation du débit coronaire (Fig. 12.1A).

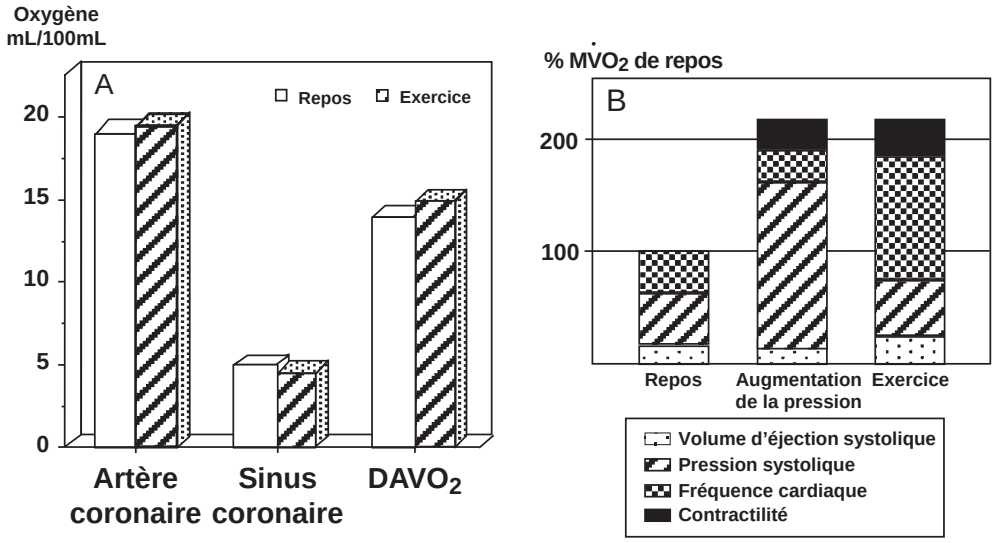


FIG. 12.1 Consommation d'oxygène du myocarde.

A. Lors de l'exercice musculaire, il n'y a pas de modification significative des contenus en oxygène dans l'artère et le sinus coronaires. La différence artérioveineuse coronaire en oxygène ($DAVO_2$) ne change pas. L'augmentation de la demande métabolique du myocarde ne peut être pourvue que par la seule augmentation du débit coronaire.

B. Part relative des déterminants de la consommation d'oxygène du myocarde ($M\dot{V}O_2$) dans différentes conditions. Lors d'une élévation de la pression, l'augmentation de la consommation d'oxygène est liée à l'augmentation de la force contractile et à l'inotropie (contractilité du myocarde). Lors de l'exercice, l'augmentation de la consommation d'oxygène est liée à l'augmentation de la fréquence cardiaque et à l'inotropie.

Déterminants de la consommation d'oxygène du myocarde

C'est l'activité mécanique du myocarde qui est le déterminant principal de la demande en oxygène. Le métabolisme de base (maintien de l'intégrité des structures et des gradients ioniques transmembranaires) ne représente que 5 à 6 % de la consommation d'oxygène totale. Au repos, la fréquence cardiaque et la contrainte pariétale systolique intégrée, qui dépend des dimensions de la cavité, de la pression systolique et de l'épaisseur de la paroi, sont les deux principaux déterminants de la demande en oxygène du myocarde. La part de la dépense énergétique due au raccourcissement des sarcomères (qui détermine le volume d'éjection systolique) est modérée (Fig. 12.1B). Enfin, la part énergétique liée à l'état contractile du myocarde, qui est représenté par le nombre et la vitesse de cyclage des ponts entre l'actine et la myosine, est dépendante de l'activation orthosympathique. Toute augmentation de la contractilité induit une augmentation de la demande en oxygène du myocarde, même si le travail mécanique est inchangé (fréquence cardiaque, pression systolique et volume d'éjection systolique constants).

Anatomie fonctionnelle de la circulation coronaire

L'apport de l'oxygène au myocarde repose sur un système de distribution qui comporte trois niveaux : les artères coronaires épicardiques, les petites artères et les artérioles coronaires, les capillaires myocardiques. La structure et la disposition de ce réseau vasculaire jouent un rôle fondamental dans la distribution du débit coronaire au myocarde.

Artères coronaires épicardiques

Les artères coronaires épicardiques (vaisseaux de conductance) ne représentent que 5 à 10 % de la résistance coronaire totale chez un sujet normal. La dilatation des artères épicardiques (lors de l'exercice par exemple) ou leur rétrécissement diffus (sans aborder le problème des sténoses coronaires) modifient les capacités d'augmentation du débit coronaire. En effet, l'application de la loi de Poiseuille ($R = 8\ \mu l/\pi r^4$, où R est la résistance, μ est la viscosité du sang, et l et r sont respectivement la longueur et le rayon du vaisseau équivalent) montre que, pour un niveau de pression donné, le débit Q_{coro} peut être influencé par le calibre des artères de conductance ($Q_{coro} = \Delta P/R$ où ΔP est la différence de pression entre 2 points du vaisseau).

La géométrie des artères épicardiques est régie par trois principes qui lient la surface de section en un point donné à la somme des longueurs et au mode de division des branches situées en aval, et à la masse myocardique perfusée [2, 3]. Le calibre des artères coronaires augmente avec la masse myocardique, il est légèrement inférieur chez la femme, il diminue avec l'âge. C'est le débit coronaire lié à la demande en oxygène du myocarde, par l'intermédiaire de la vitesse d'écoulement intracoronaire, qui est le déterminant du calibre des artères coronaires épicardiques. L'augmentation de la contrainte de cisaillement longitudinale de l'endothélium, qui dépend de la vitesse d'écoulement intracoronaire, provoque d'abord la dilatation et ensuite le remodelage des artères coronaires. À l'état basal, le calibre des artères coronaires n'est pas maximal et l'administration d'un dérivé nitré peut induire une augmentation de diamètre de 15 à 40 %, ce qui représente la conductance maximale des artères épicardiques. Cette réserve de dilatation est augmentée chez les sujets pratiquant un sport d'endurance [4].

Artérioles coronaires

Les artérioles coronaires sont le siège principal de la vasomotricité coronaire par laquelle le débit coronaire est adapté à la demande métabolique du myocarde. Elles représentent l'essentiel de la résistance coronaire ajustable. En l'absence de pathologie des gros troncs coronaires, le nombre des artérioles coronaires par unité de masse myocardique, leur calibre et leur surface luminale sont les principaux déterminants de la capacité d'adaptation du débit coronaire à la demande métabolique du myocarde et du débit coronaire maximal. La surface de section totale du lit coronaire artériolaire peut être réduite par [5] :

- une diminution du nombre des artérioles par un processus occlusif ;
- une hypertrophie concentrique de la *media* comme dans l'hypertension artérielle ;
- une compression extrinsèque par un processus pathologique (œdème interstitiel et fibrose interstitielle ou périvasculaire) ou par la pression intramyocardique. Cette dernière s'exerce pendant la systole sur les vaisseaux sous-endocardiques, mais affecte peu les vaisseaux sous-épicardiques. Elle peut altérer la perfusion diastolique des couches sous-endocardiques lorsque les pressions de remplissage ventriculaires augmentent.

Capillaires myocardiques

Les capillaires myocardiques sont le lieu des échanges métaboliques par diffusion avec les cellules myocardiques voisines. La distribution de l'oxygène au myocarde dépend de la densité capillaire, du nombre de capillaires ouverts par unité de surface de section de myocarde et du volume des capillaires. La densité capillaire diminue de l'endocarde à l'épicarde et la distance intercapillaire minimale est comprise entre 14 et 19 µm chez l'homme. Le nombre de capillaires par mm^2 varie peu avec l'âge [6], par contre il diminue en cas d'hypertrophie myocardique pathologique, ce qui suggère dans ces conditions l'absence d'angiogenèse capillaire. Le nombre de capillaires ouverts est réglé au niveau des sphincters précapillaires [7] et au repos, environ le quart des capillaires est ouvert. L'augmentation de la distance intercapillaire diminue la pression tissulaire en oxygène [8, 9] parce que la distance de diffusion radiaire de l'oxygène augmente, et parce que la pression partielle en oxygène diminue de son extrémité artériolaire à son extrémité veinulaire (Fig. 12.2A). Si la demande en oxygène du myocarde augmente de façon importante, il peut apparaître des zones d'anoxie tissulaire (Fig. 12.2B), et ce d'autant plus que le contenu en oxygène du sang artériel est bas (baisse de la pression partielle en oxygène ou anémie), le débit coronaire est faible et la vitesse d'écoulement intracapillaire est élevée (réduction du temps de contact).

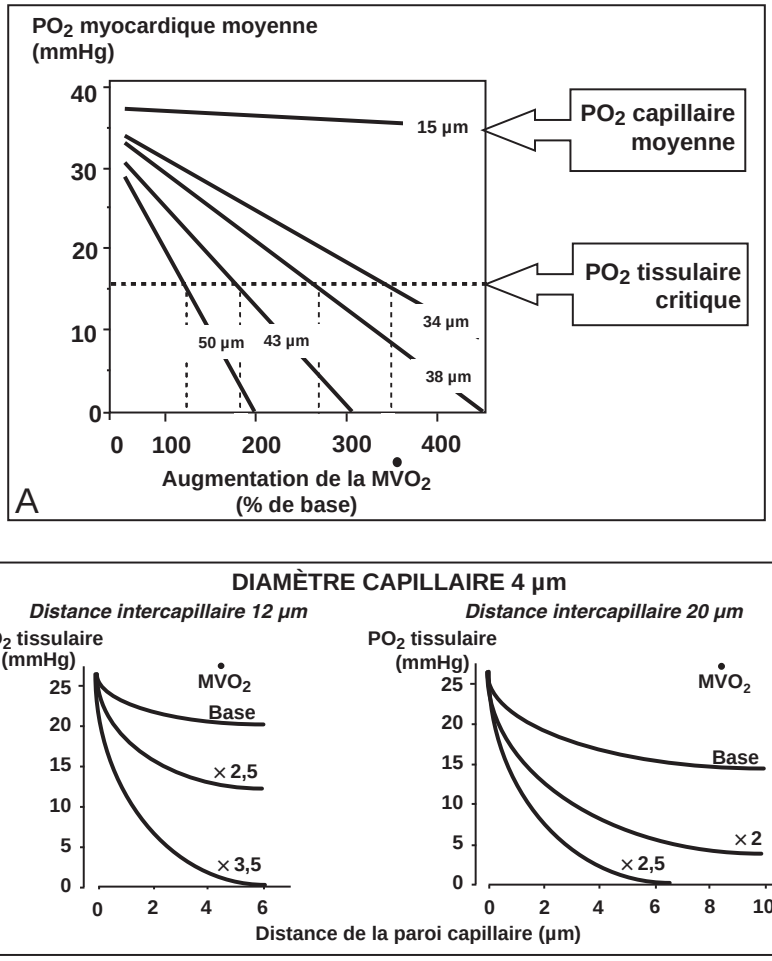


FIG. 12.2 A. La pression partielle en oxygène tissulaire (PO_2) diminue lorsque la distance intercapillaire augmente. Lorsque la demande en oxygène du myocarde augmente, une anoxie tissulaire apparaît d'autant plus précocement que la distance intercapillaire est grande et que la demande en oxygène du myocarde est élevée ($M\dot{V}O_2$).

B. La pression partielle en oxygène tissulaire décroît avec la distance du capillaire. Lorsque la distance intercapillaire augmente, la PO_2 tissulaire peut être nulle entre deux capillaires lorsque la $M\dot{V}O_2$ augmente, et ce d'autant plus tôt que la distance intercapillaire est grande.

Enfin, la distribution de l'oxygène au myocarde dépend également du volume du capillaire qui détermine d'une part le volume de sang et la quantité d'oxygène contenus dans le capillaire, et d'autre part la surface d'échange capillaire-myocarde. Ce volume du capillaire est fonction de la surface de section et de la longueur du capillaire.

Conclusion

La satisfaction des besoins métaboliques du myocarde repose sur un réseau de distribution coronaire sur lequel les mécanismes vasomoteurs vont agir de façon à ajuster le débit coronaire. À tous les étages de l'arbre artériel coronaire, des altérations anatomiques (en dehors de la maladie coronaire) et fonctionnelles peuvent modifier les conditions de l'apport et de la distribution de l'oxygène au myocarde.

Débit et résistance coronaires

Le débit coronaire moyen est d'environ 0,8 à 1 mL/min/g de myocarde pour le ventricule gauche et de 0,6 à 0,8 mL/min/g pour le ventricule droit, mais cette valeur moyenne est sujette à une grande variabilité dans le temps et dans l'espace et peut être multipliée par 4 ou 5 lors de l'exercice. De plus, deux zones adjacentes de petit volume peuvent être perfusées différemment. Au sein d'un même territoire, il peut exister des variations cycliques du débit, variations dues à des modifications de la résistance coronaire et/ou de la demande métabolique qui peuvent ne pas être synchrones dans des zones voisines.

Relation entre la pression de perfusion et le débit coronaire

La relation entre la pression de perfusion coronaire et le débit coronaire possède quelques particularités qui la différencient des autres circulations locales [10] :

- l'augmentation de la pression de perfusion coronaire entraîne une augmentation du débit coronaire. En effet, lorsque la pression de perfusion coronaire est déterminée par la pression aortique (conditions physiologiques), l'augmentation progressive de la pression de perfusion coronaire suit l'élévation de la pression ventriculaire gauche. Dans ce cas, la demande en oxygène du myocarde et le débit coronaire augmentent de façon progressive et linéaire (Fig. 12.3) ;

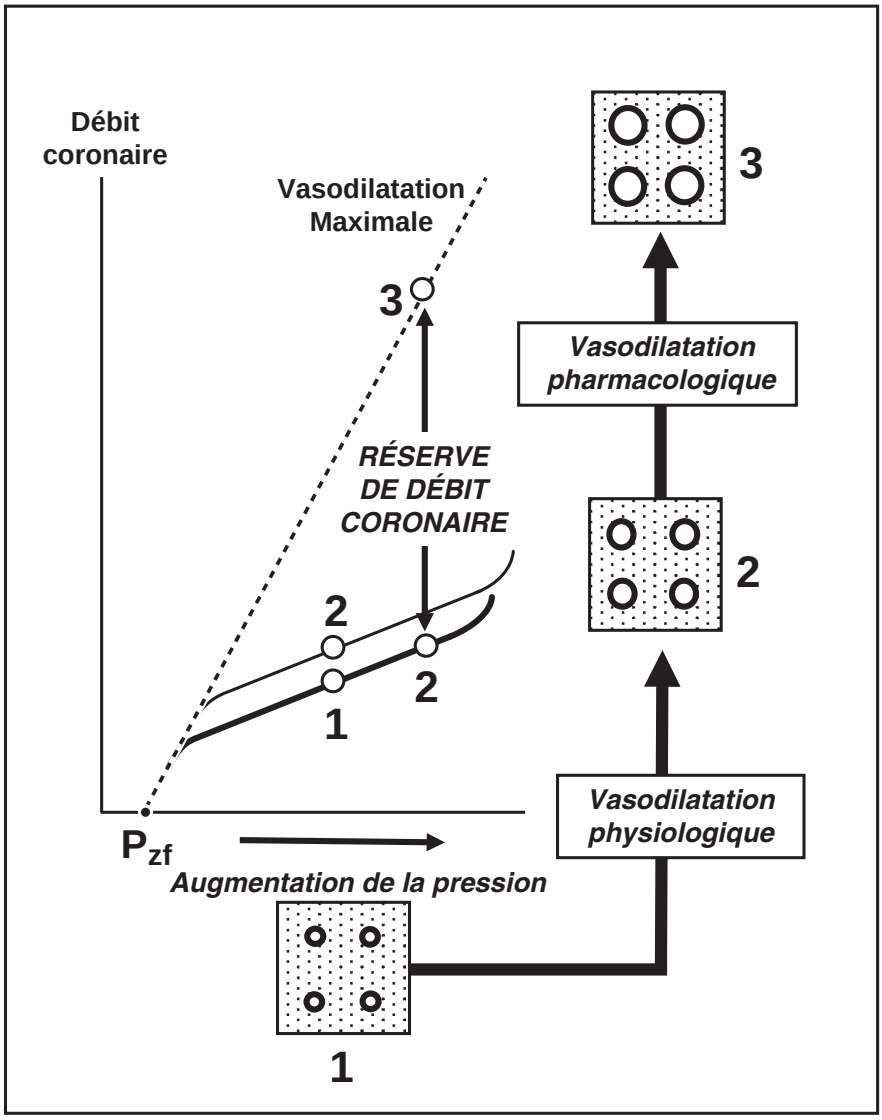


FIG. 12.3 **La réserve de débit coronaire.**
Dans des conditions normales (trait plein), le débit coronaire augmente avec la pression de perfusion coronaire qui est dépendante de la pression ventriculaire gauche [1, 2]. Ceci correspond à l'adaptation physiologique du débit coronaire à la demande métabolique du myocarde. L'ensemble de cette relation est déplacé vers le haut, quelle que soit la pression de perfusion coronaire, si la fréquence cardiaque ou le travail mécanique du myocarde (cardiopathie valvulaire) est augmenté, ou s'il y a une anémie. Lorsque la totalité de la circulation coronaire est dilatée au maximum (*pointillés*), l'augmentation du débit coronaire est indépendante de la demande métabolique du myocarde [3]. La différence entre les débits maximal et basal pour une pression de perfusion coronaire donnée représente la réserve de débit coronaire. P_{zf} représente la pression de perfusion coronaire pour laquelle le débit coronaire s'annule.

- la pression d'annulation du débit coronaire (P *zero flow* ou P_{zf}), comprise entre 9 et 25 mmHg (Fig. 12.3), est toujours supérieure à la pression de l'oreillette droite et à la pression télédiastolique du ventricule gauche. Cette pression est le reflet de la pression intramyocardique [11]. Elle augmente avec la pression diastolique du ventricule gauche. De plus, en raison des capacitances variables de la circulation coronaire, elle est également dépendante de la vasomotricité coronaire (vasoconstriction ou vasodilatation), du niveau de la pression artérielle et de la pression dans l'oreillette droite [11]. Lorsque l'ensemble de la circulation coronaire est dilaté par un agent pharmacologique, le débit coronaire augmente de façon linéaire avec la pression de perfusion, indépendamment de la demande métabolique du myocarde. Pour un niveau de pression de perfusion coronaire donné, la différence entre le débit coronaire maximal et le débit coronaire de base est appelée réserve de débit coronaire [12].

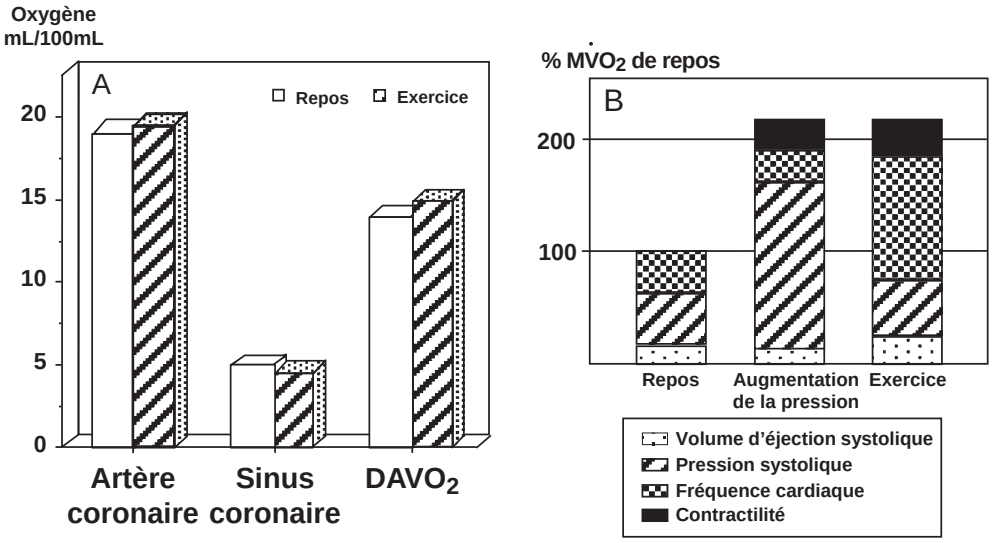


FIG. 12.1 Consommation d'oxygène du myocarde.

A. Lors de l'exercice musculaire, il n'y a pas de modification significative des contenus en oxygène dans l'artère et le sinus coronaires. La différence artérioveineuse coronaire en oxygène ($DA\dot{V}O_2$) ne change pas. L'augmentation de la demande métabolique du myocarde ne peut être pourvue que par la seule augmentation du débit coronaire.

B. Part relative des déterminants de la consommation d'oxygène du myocarde ($M\dot{V}O_2$) dans différentes conditions. Lors d'une élévation de la pression, l'augmentation de la consommation d'oxygène est liée à l'augmentation de la force contractile et à l'inotropie (contractilité du myocarde). Lors de l'exercice, l'augmentation de la consommation d'oxygène est liée à l'augmentation de la fréquence cardiaque et à l'inotropie.

Déterminants de la consommation d'oxygène du myocarde

C'est l'activité mécanique du myocarde qui est le déterminant principal de la demande en oxygène. Le métabolisme de base (maintien de l'intégrité des structures et des gradients ioniques transmembranaires) ne représente que 5 à 6 % de la consommation d'oxygène totale. Au repos, la fréquence cardiaque et la contrainte pariétale systolique intégrée, qui dépend des dimensions de la cavité, de la pression systolique et de l'épaisseur de la paroi, sont les deux principaux déterminants de la demande en oxygène du myocarde. La part de la dépense énergétique due au raccourcissement des sarcomères (qui détermine le volume d'éjection systolique) est modérée (Fig. 12.1B). Enfin, la part énergétique liée à l'état contractile du myocarde, qui est représenté par le nombre et la vitesse de cyclage des ponts entre l'actine et la myosine, est dépendante de l'activation orthosympathique. Toute augmentation de la contractilité induit une augmentation de la demande en oxygène du myocarde, même si le travail mécanique est inchangé (fréquence cardiaque, pression systolique et volume d'éjection systolique constants).

Anatomie fonctionnelle de la circulation coronaire

L'apport de l'oxygène au myocarde repose sur un système de distribution qui comporte trois niveaux : les artères coronaires épicardiques, les petites artères et les artérioles coronaires, les capillaires myocardiques. La structure et la disposition de ce réseau vasculaire jouent un rôle fondamental dans la distribution du débit coronaire au myocarde.

Artères coronaires épicardiques

Les artères coronaires épicardiques (vaisseaux de conductance) ne représentent que 5 à 10 % de la résistance coronaire totale chez un sujet normal. La dilatation des artères épicardiques (lors de l'exercice par exemple) ou leur rétrécissement diffus (sans aborder le problème des sténoses coronaires) modifient les capacités d'augmentation du débit coronaire. En effet, l'application de la loi de Poiseuille ($R = 8\,\mu l/\pi r^4$, où R est la résistance, μ est la viscosité du sang, et l et r sont respectivement la longueur et le rayon du vaisseau équivalent) montre que, pour un niveau de pression donné, le débit Q_{coro} peut être influencé par le calibre des artères de conductance ($Q_{coro} = \Delta P/R$ où ΔP est la différence de pression entre 2 points du vaisseau).

Dans le ventricule droit, où la pression intramyocardique est plus faible, le flux coronaire est assuré à égalité pendant la systole et la diastole. Toute augmentation de la fréquence cardiaque, qui se fait principalement aux dépens de la diastole, réduit le temps de perfusion diastolique (Fig. 12.4A).

Variabilité dans l'espace du débit coronaire

L'hétérogénéité de répartition de la pression intramyocardique fait que, tout particulièrement dans la paroi du ventricule gauche, la répartition transmurale du flux coronaire varie pendant le cycle cardiaque (Fig. 12.4B). Pendant la systole, les couches sous-endocardiques, directement soumises à la pression intracavitaire, sont faiblement irriguées, alors que les couches sous-épicardiques sont correctement perfusées. Pendant la diastole, les couches sous-endocardiques, qui ont été hypoperfusées pendant la systole, sont vasodilatées de façon préférentielle et reçoivent une fraction plus importante du flux coronaire. Ces dernières sont donc presque exclusivement perfusées pendant la diastole, alors que les couches sous-épicardiques sont perfusées pendant tout le cycle cardiaque. De plus, parce que le travail mécanique diminue de l'endocarde à l'épicarde, les couches sous-endocardiques sont celles qui ont la plus forte demande en oxygène. Le flux coronaire sous-endocardique est donc supérieur au flux sous-épicardique (le rapport endocarde/épicarde varie de 1,1 à 1,2) et les couches sous-endocardiques sont les plus sensibles aux perturbations de la perfusion myocardique.

Adaptation du débit coronaire à la demande métabolique du myocarde

L'adaptation rapide du débit coronaire à la demande métabolique du myocarde et aux modifications de la pression motrice efficace et de la fréquence cardiaque implique l'existence de mécanismes d'ajustement de la vasomotricité qui intéressent la circulation résistive (petites artères et artérioles) et la circulation de conductance (gros troncs coronaires). Cependant, le(s) mécanisme(s) physiologique(s) d'adaptation de la circulation coronaire aux variations de la demande métabolique n'est (ne sont) pas totalement élucidé(s). Il est nécessaire de rappeler que cette adaptation du débit coronaire à la demande métabolique du myocarde se fait pratiquement de battement à battement [14] et que la résistance coronaire varie de façon permanente pendant la même diastole, ce qui permet une adaptation en continu du flux coronaire instantané.

Mécanismes potentiels de l'adaptation du débit coronaire à la demande métabolique du myocarde

Pression tissulaire et autorégulation myogénique

La théorie tissulaire postule que l'augmentation de la pression tissulaire, c'est-à-dire de la pression capillaire, est due à l'augmentation de la pression artérielle qui provoque une exsudation liquidienne à travers la paroi capillaire. Ceci comprime les vaisseaux et augmente la résistance à l'écoulement. L'inverse se produit lors de la baisse de la pression.

Dans la théorie myogénique, l'augmentation de l'étirement de la musculature lisse de la paroi vasculaire entraîne une réponse constrictive. Inversement, la diminution de la tension pariétale induit une relaxation de la musculature.

Ces deux mécanismes sont cependant trop lents pour expliquer la rapidité et la finesse de l'adaptation du débit coronaire.

Métabolisme du myocarde

Le fait que le débit coronaire soit si étroitement adapté à la demande métabolique du myocarde a conduit à rechercher quel(s) pourai(en)t être le(s) lien(s) qui les uni(ssen)t.

Oxygène et dioxyde de carbone

Le taux très stable des contenus en oxygène et en dioxyde de carbone dans le sang veineux coronaire a fait de ces deux substances des candidats au contrôle du débit coronaire et à son adaptation à la demande métabolique du myocarde. En effet, il est démontré que la baisse de la pression partielle en oxygène (PaO_2) et/ou l'augmentation de la pression partielle en dioxyde de carbone ($PaCO_2$) dans le sang artériel provoquent une augmentation du débit coronaire. Cependant, dans des conditions physiologiques d'augmentation de la demande métabolique du myocarde, lors de l'exercice par exemple, la PaO_2 peut baisser, mais de façon insuffisante pour expliquer l'augmentation du débit coronaire, et la $PaCO_2$ diminue également du fait de

l'hyperventilation. Néanmoins, il n'est pas exclu que ces deux facteurs puissent jouer un rôle au niveau tissulaire. En effet, les faibles variations des pressions partielles dans le sang veineux coronaire (baisse de la PvO_2 et augmentation de la $PvCO_2$), qui sont les reflets des pressions partielles tissulaires, pourraient rendre compte d'environ 40 % des variations du débit coronaire lors de variations modérées de la consommation d'oxygène du myocarde [15].

Acidose

L'acidose provoque une ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants et une relaxation de la cellule musculaire lisse vasculaire [7]. Plus que l'acidose extracellulaire, c'est la diminution du pH intracellulaire, qui dépend beaucoup de la PCO_2 intracellulaire, qui pourrait agir [16].

Adénosine

L'adénosine est un produit du métabolisme du myocarde qui possède d'importantes propriétés relaxantes sur la musculature lisse. Cette action relaxante est directe sur les cellules musculaires lisses, et indirecte par l'intermédiaire de l'endothélium vasculaire et la libération de monoxyde d'azote [17]. C'est pourquoi il est extrêmement tentant de faire le lien entre l'activité mécanique du myocarde et l'adaptation du débit coronaire à la demande métabolique du myocarde [18]. L'augmentation de l'activité mécanique serait responsable d'une élévation de la production d'adénosine par les myocytes et de la concentration de ce produit dans le liquide interstitiel, ce qui entraînerait la vasodilatation coronaire permettant l'augmentation de la perfusion myocardique. La boucle serait ainsi bouclée (Fig. 12.5). Le rôle de l'adénosine dans la vasodilatation coronaire physiologique est cependant très controversé. Si l'adénosine est bien impliquée dans la vasodilatation coronaire hypoxique [19], l'augmentation de la demande métabolique du myocarde n'engendre pas d'hypoxie et le rôle de l'adénosine dans le contrôle physiologique du tonus artériolaire coronaire est négligeable. En effet, en l'absence d'anoxie myocardique, l'adénosine reste dans les myocytes et ne diffuse pas vers les espaces interstitiels où elle pourrait atteindre la paroi vasculaire [19]. Enfin, la relation dose-réponse vasodilatatrice est abrupte (de très faibles variations de la concentration en adénosine entraînent de très grandes variations de la relaxation), ce qui va à l'encontre d'une adaptation fine du débit coronaire à la demande métabolique [20].

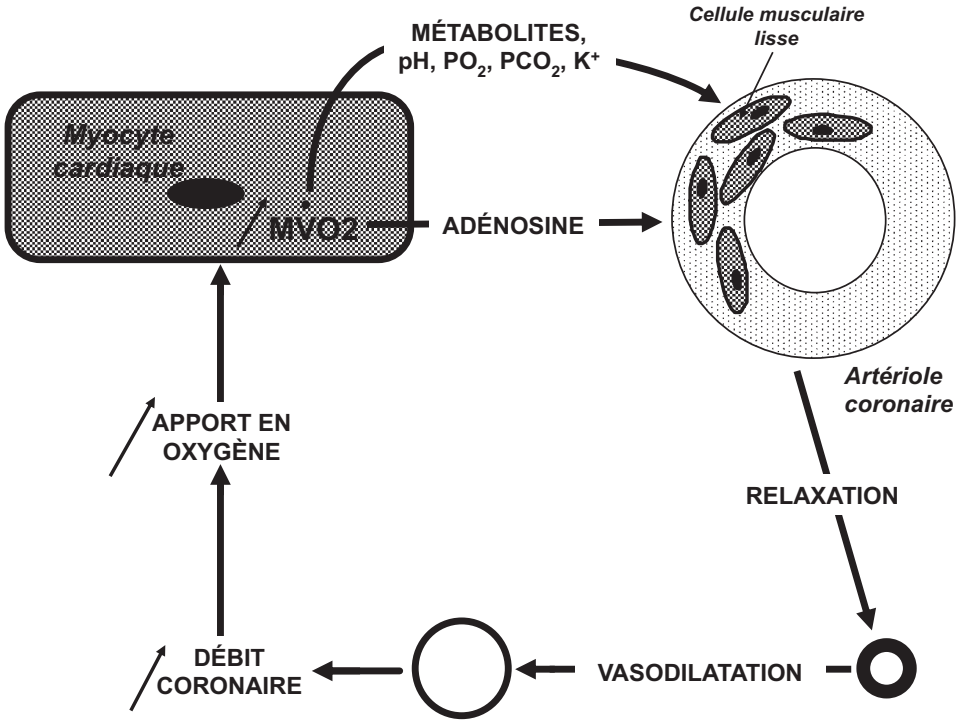


FIG. 12.5 **Représentation schématique des facteurs métaboliques potentiels de la vasodilatation coronaire lors de l'augmentation de la demande en oxygène du myocarde.**

Monoxyde d'azote (NO)

L'endothélium coronaire joue un rôle majeur dans le contrôle de la vasomotricité coronaire [21, 22], en particulier par la production de monoxyde d'azote [22] (Fig. 12.6). Le monoxyde d'azote a une action vasodilatatrice s'exerçant sur la microcirculation coronaire et sur les gros troncs coronaires. Cependant, on ne voit pas par quelle voie, utilisant le NO, l'augmentation de la demande métabolique du myocarde entraînerait une production de NO capable de provoquer une vasodilatation suffisante et assez rapide de la microcirculation coronaire pour que le débit coronaire s'adapte à la demande. De plus, l'inhibition de la production de NO n'empêche pas la vasodilatation des artères coronaires résistives lorsque la demande métabolique du myocarde augmente. Toutefois, le NO est également impliqué dans la vasodilatation des artères coronaires épicardiques par l'intermédiaire de l'augmentation de la vitesse d'écoulement (vasodilatation flux-dépendante) résultant de la vasodilatation de la microcirculation coronaire et de l'augmentation du débit coronaire qui en est la conséquence, ce qui entraîne une augmentation de la conductance des gros troncs coronaires.

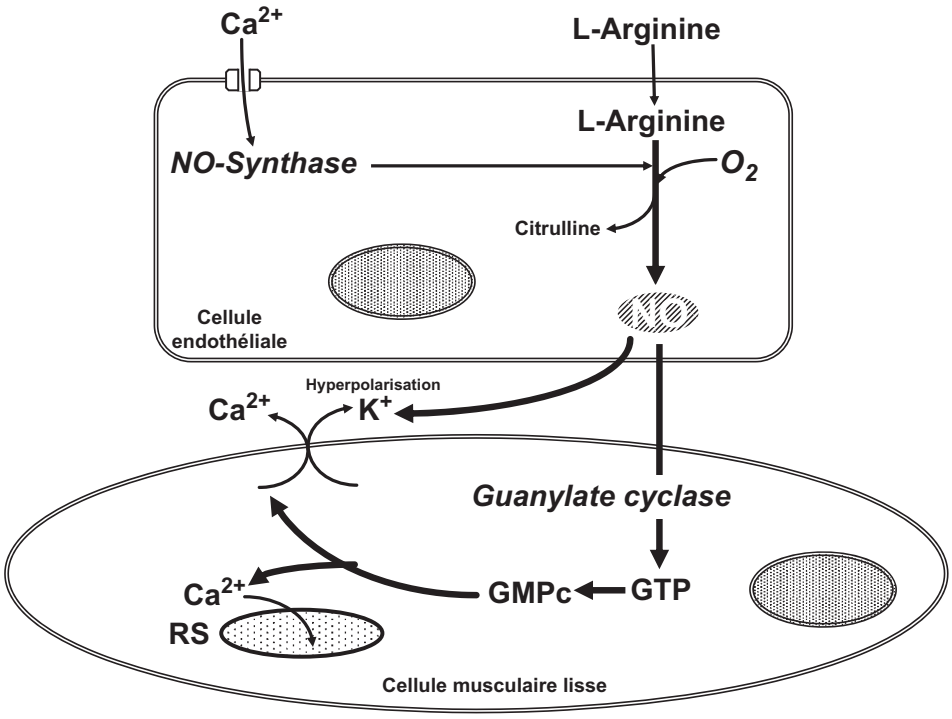


FIG. 12.6 **Mode de production du monoxyde d'azote (NO) par les cellules endothéliales et mécanisme d'action sur la cellule musculaire lisse.**

GMPc : guanosine monophosphate cyclique ; GTP : guanosine triphosphate ; RS : réticulum sarcoplasmique.

Système nerveux autonome

Système orthosympathique

L'action du système orthosympathique sur la circulation coronaire [23, 24] s'exerce par les terminaisons nerveuses (voie abluminale) et par les catécholamines circulantes (voie luminale). La réponse vasculaire à la stimulation sympathique et aux catécholamines circulantes dépend de la densité et du rapport relatif des différents types de récepteurs situés sur les cellules musculaires lisses et accessibles aux catécholamines. La densité des récepteurs α et β est faible au niveau des artères épicardiques et entraîne des réponses (vasoconstrictrices ou vasodilatatrices) peu intenses chez le sujet normal. La densité des α-récepteurs décroît des artères épicardiques aux artérioles coronaires, alors que la densité des β-récepteurs augmente, en particulier celle des récepteurs β_2 (Fig. 12.7), ce qui explique le faible effet constrictif exercé par la stimulation sympathique et les catécholamines sur la microcirculation coronaire normale. En revanche, la réponse

vasodilatatrice consécutive à la stimulation β_2-adrénergique est nettement dominante sur la microcirculation coronaire normale [25, 26] et joue un rôle prépondérant lors de l'adaptation à l'exercice (Fig. 12.8). Enfin, les cellules endothéliales vasculaires possèdent des récepteurs α_2- et β-adrénergiques dont la stimulation entraîne une libération de NO vasodilatateur.

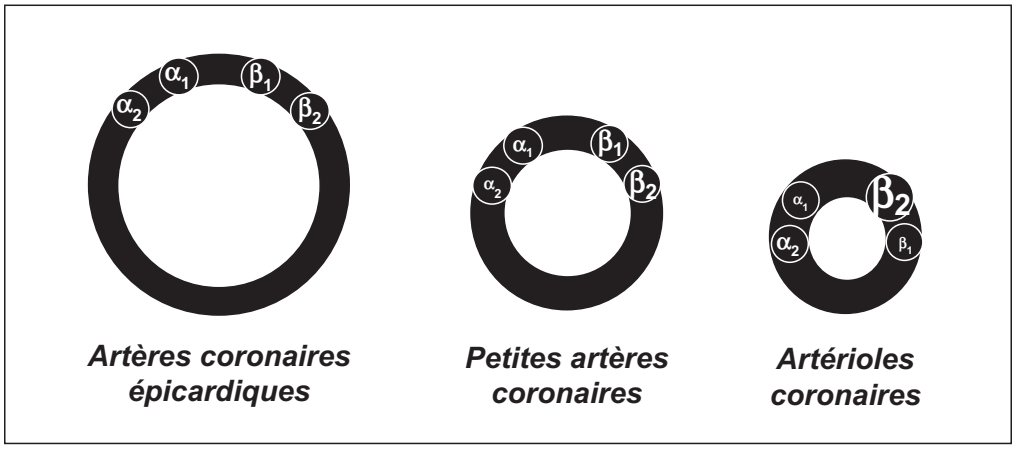


FIG. 12.7 **Répartition quantitative des différents types de récepteurs adrénergiques le long de l'arbre artériel coronaire.**

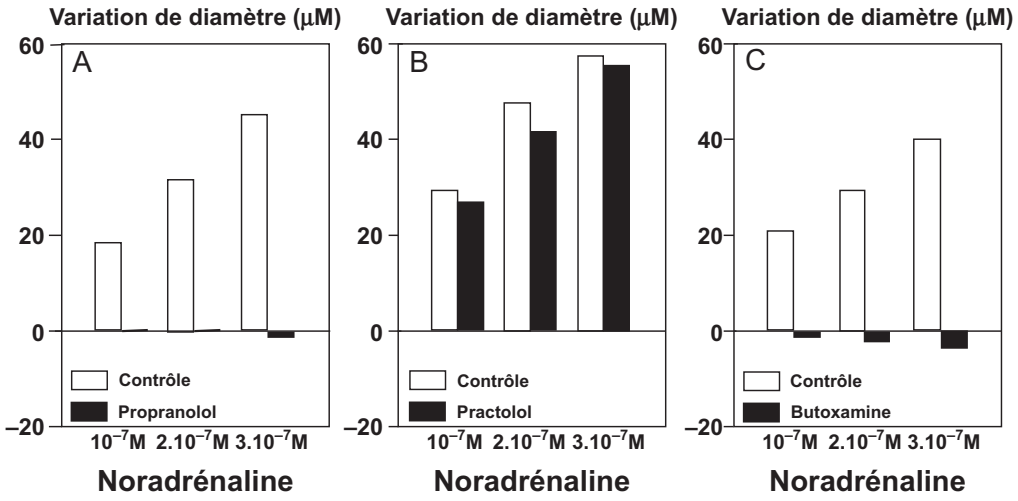


FIG. 12.8 **Variation du diamètre des artérioles coronaires induite par des concentrations croissantes de noradrénaline.**

A. Le propranolol, β–bloqueur non sélectif, inhibe la vasodilatation des artérioles coronaires.
B. Le practolol, β_1–bloqueur sélectif, n'inhibe que très modérément la vasodilatation des artérioles coronaires.
C. La butoxamine, β_2–bloqueur sélectif, inhibe totalement la vasodilatation des artérioles coronaires.

Système parasympathique

Les parois cardiaques (oreillettes et ventricules) contiennent des récepteurs sensitifs dont les fibres afférentes empruntent le système parasympathique. Ces capteurs sont à l'origine du réflexe de Bézold-Jarish (bradycardie et hypotension liées à la stimulation mécanique de la paroi du ventricule gauche). La stimulation de capteurs sensitifs au niveau de la paroi myocardique induit une diminution rapide de la résistance coronaire [27, 28]. Ainsi, la stimulation de chémorécepteurs et de mécanorécepteurs myocardiques, sensibles à de très faibles modifications physicochimiques ou à des modifications de la contrainte mécanique intrapariétale telles qu'on peut les observer lors de l'exercice par exemple, entraînerait

une vasodilatation coronaire par voie neurogène, peut-être par un réflexe d'axone dans lequel le rôle de la substance P et la production de NO ont été évoqués [29]. Le rôle du parasympathique dans la vasomotricité coronaire est encore démontré par la vasodilatation coronaire par un mécanisme cholinergique [28] en réponse à une stimulation des récepteurs ventriculaires ou par l'activation des chémorécepteurs carotidiens qui entraîne une vasodilatation coronaire cholinergique par l'intermédiaire du monoxyde d'azote. Une vasodilatation coronaire *via* le parasympathique pourrait donc être impliquée dans l'adaptation du débit coronaire lors de l'augmentation de la demande métabolique du myocarde.

Conclusion

La relation qui lie le débit coronaire à la pression de perfusion coronaire ne peut être décrite de façon simple. Ceci tient au fait que la contraction myocardique interfère à chaque instant avec les propriétés du système vasculaire coronaire. Cependant, tout ceci ne doit pas faire oublier que le débit coronaire est étroitement adapté à la demande métabolique du myocarde, et principalement à sa demande en oxygène. Lorsque la demande augmente, il se produit une vasodilatation coronaire ; lorsque la demande diminue, il se produit une vasoconstriction. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'explication satisfaisante au couplage très précis entre la demande métabolique du myocarde et le débit coronaire dans la circulation coronaire normale car, même si le système nerveux autonome semble jouer un rôle prépondérant, l'oxygène, l'adénosine et d'autres substances sont probablement impliquées.

Références

[1] Feigl E.O. Coronary physiology. *Physiol Rev.* 1988;68:1–205.

[2] Dodge Jr. J.T., Brown G., Bolson E.L., et al. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation.* 1992;86:232–246.

[3] Seiler C., Kirkeeide R.L., Gould K.L. Basic structure-function relations of the epicardial coronary vascular tree. Basis of quantitative coronary arteriography for diffuse coronary artery disese. *Circulation.* 1992;85:1987–2003.

[4] Haskell W.L., Myll J., Bortz W.M., et al. Coronary artery size and dilating capacity in ultradistance runners. *Circulation.* 1993;87:1076–1082.

[5] Nitenberg A., Antony I. Coronary vascular reserve in humans: a critical review of methods of evaluation and of interpretation of the results. *Eur Heart J.* 1995;16(suppl 1):7–21.

[6] Roberts J.R., Wearn J.T. Quantitative changes in the capillary-muscle relationship in human hearts during normal growth and hypertrophy. *Amer Heart J.* 1941;4:617–633.

[7] Honig C.R., Bourdeau-Martini J. Role of O_2 in control of coronary capillary reserve. *Adv Exp Med Biol.* 1973;39:55–71.

[8] Henquell L., Odoroff C.L., Honig C.R. Coronary intercapillary distance during growth: relation to PtO_2 and aerobic capacity. *Amer J Physiol.* 1976;231:1852–1859.

[9] Myers W.W., Honig C.R. Number and distribution of capillaries as determinants of myocardial oxygen tension. *Am J Physiol.* 1964;207:653–660.

[10] Hoffman J.I.E., Spaan J.A.E. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev.* 1990;70:331–390.

[11] Dole W.P., Alexander G.M., Campbell A.B., et al. Interpretation and physiological significance of diastolic coronary pressure-flow relationships in the canine coronary bed. *Circ Res.* 1984;55:215–226.

[12] Hoffman J.I.E. Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation.* 1984;70:153–159.

[13] Chilian W.M., Eastham C.L., Marcus M.L. Microvascular distribution of coronary vascular resistance in beating left ventricle. *Amer J Physiol.* 1986;251:H779–H788.

[14] Schwartz G.G., McHale P.A., Greenfield J.C. Hyperemic response of the coronary circulation to brief occlusion in the conscious dog. *Circ Res.* 1982;50:28–37.

[15] Broten T.P., Romson J.L., Fullerton D.A., et al. Synergistic action of myocardial oxygen and carbon dioxide in controlling coronary blood flow. *Circ Res.* 1991;68:531–542.

[16] Austin C., Wray S. Extracellular pH signals affect rat vascular tone by rapid transduction into intracellular pH changes. *J Physiol-London.* 1993;466:1–8.

[17] Smits P., Williams S.B., Lipson D.E., et al. Endothelial release of nitric oxide contributes to the vasodilator effect of adenosine in humans. *Circulation.* 1995;92:2135–2141.

[18] Berne R.M. Role of adenosine in the regulation of coronary blood flow. *Circ Res.* 1980;47:807–813.

[19] Maekawa K., Saito D., Obayashi N., et al. Role of endothelium-derived nitric oxide and adenosine in functional myocardial hyperemia. *Amer J Physiol.* 1994;267:H166–H173.
[20] Stepp D.W., Van Bibber R., Kroll K., et al. Quantitative relation between interstitial adenosine concentration and coronary blood flow. *Circ Res.* 1996;79:601–610.
[21] Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med.* 1990;323:27–36.
[22] Kelm M., Schrader J. Control of coronary vascular tone by nitric oxide. *Circ Res.* 1990;66:1561–1575.
[23] Amenta F., Coppola L., Gallo P., et al. Autoradiographic localization of ß-adrenoreceptors in human large coronary arteries. *Circ Res.* 1991;68:1591–1599.
[24] Feigl E.O. The paradox of adrenergic coronary vasoconstriction. *Circulation.* 1987;76:737–745.
[25] Barbato E., Piscione F., Bartunek J., et al. Role of beta2 adrenergic receptors in human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation.* 2005;111:288–294.
[26] Sun D., Huang A., Mital S., et al. Norepinephrine elicits ß2-receptor-mediated dilation of isolated human coronary arterioles. *Circulation.* 2002;106:550–555.
[27] Feigl E.O. Reflex parasympathetic coronary vasodilation elicited from cardiac receptors in the dog. *Circ Res.* 1975;37:175–182.
[28] Zucker I.H., Cornish K.G., Hackley J., et al. Effects of left ventricular receptor stimulation on coronary blood flow in conscious dogs. *Circ Res.* 1987;61(suppl 2):54–60.
[29] Crossman D.C., Larkin S.W., Fuller R.W., et al. Substance P dilates epicardial coronary arteries and increases coronary blood flow in humans. *Circulation.* 1989;80:475–484.

CHAPITRE 13

Circulations régionales et leurs régulations

D. de Backer

Dans des conditions physiologiques, le système circulatoire délivre aux divers organes un niveau de perfusion adapté à leur métabolisme. La régulation de cette distribution est sous l'influence de facteurs humoraux, mais dépend également d'une communication rétrograde de l'information le long du système cardiovasculaire (*via* des plexus nerveux périvasculaires [1, 2] et *via* les cellules endothéliales elles-mêmes [3]). Ce système permet de s'adapter quasi instantanément à des modifications de métabolisme régional. En cas d'insuffisance circulatoire ou dans certaines pathologies touchant spécifiquement certains organes (ex. : traumatisme crânien), la perfusion aux tissus peut être compromise et mener à l'ischémie cellulaire et/ou adaptation métabolique (« conformance » en O_2 et « hibernation »).

Distribution des circulations régionales

Les résistances vasculaires régionales régissent la distribution du sang aux organes

L'écoulement du sang depuis la valve aortique jusqu'aux organes se fait selon un gradient de pression moyenne. Contrairement à ce qu'on pourrait penser de prime abord, ce gradient de pression est assez minime, l'essentiel de la chute de pression se déroulant au niveau des artérioles résistives, à l'entrée de l'organe. En effet, si la pression artérielle est si élevée (physiquement, seul un gradient de quelques mmHg suffirait), c'est pour obtenir aisément une redistribution rapide du sang, y compris à l'effort [4]. Ce mécanisme est très efficace, car il permet à l'organe de réguler sa perfusion en diminuant le tonus vasculaire pour augmenter sa perfusion, ou en l'augmentant (pour se protéger d'un excès de perfusion ou si les besoins métaboliques l'imposent).

Ce mécanisme a de multiples implications en cas d'insuffisance circulatoire. Si la pression artérielle chute, les différences de résistances vasculaires régionales privilégieront certains organes (cerveau) aux dépens d'autres (reins, circulation splanchnique) (Fig. 13.1). On comprend également que l'administration de médicaments vasoconstricteurs (ex. : catécholamines vasopressives ou vasopressine) peut paradoxalement diminuer la perfusion régionale (suite à l'augmentation du tonus des artérioles résistives), alors que la pression artérielle augmente. Les agents vasopresseurs n'auront donc un effet bénéfique sur la circulation de l'organe que si ils restaurent une pression de perfusion suffisante à celui-ci.

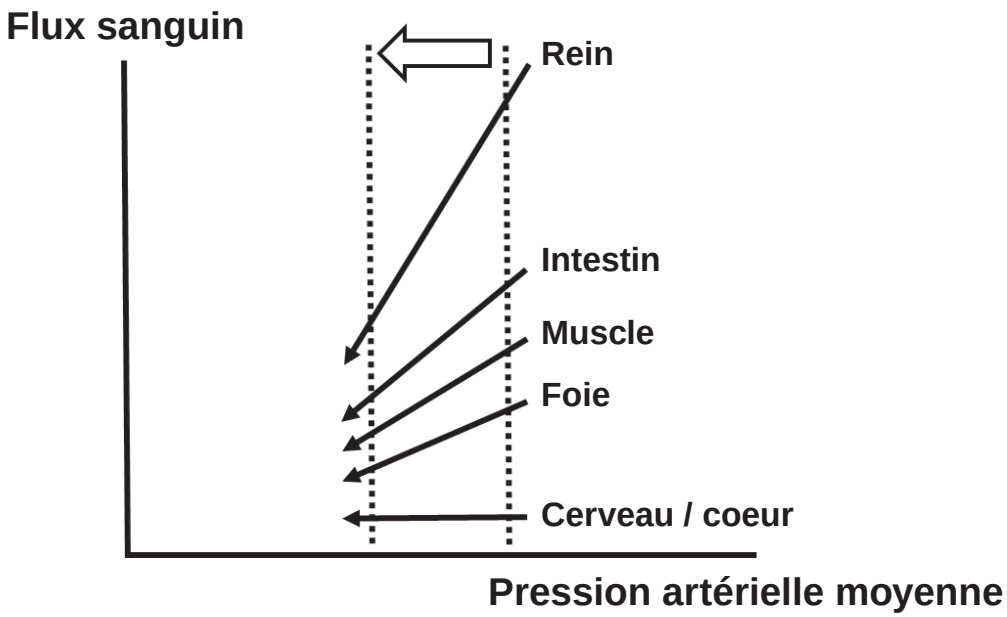


FIG. 13.1 **Rôle de la pression artérielle dans la distribution des circulations régionales.**

Résistance de Starling et concept de la chute d'eau

Les vaisseaux sont compressibles, en particulier les veines, mais aussi potentiellement les artérioles dans certains territoires. Ceci implique que, lorsque la pression régnant à l'intérieur du vaisseau est inférieure à la pression interstitielle (par diminution de la première en cas d'hypovolémie ou augmentation de la seconde comme en cas d'œdème cérébral ou de syndrome compartimental), les résistances augmentent fortement dans le vaisseau, prévenant la perfusion de celui-ci. Il est dès lors nécessaire d'atteindre ce niveau de pression critique d'ouverture pour obtenir une perfusion du vaisseau. Un autre moyen est, paradoxalement, d'augmenter la pression d'aval, ce qui permet d'ouvrir à nouveau le vaisseau (Fig. 13.2).

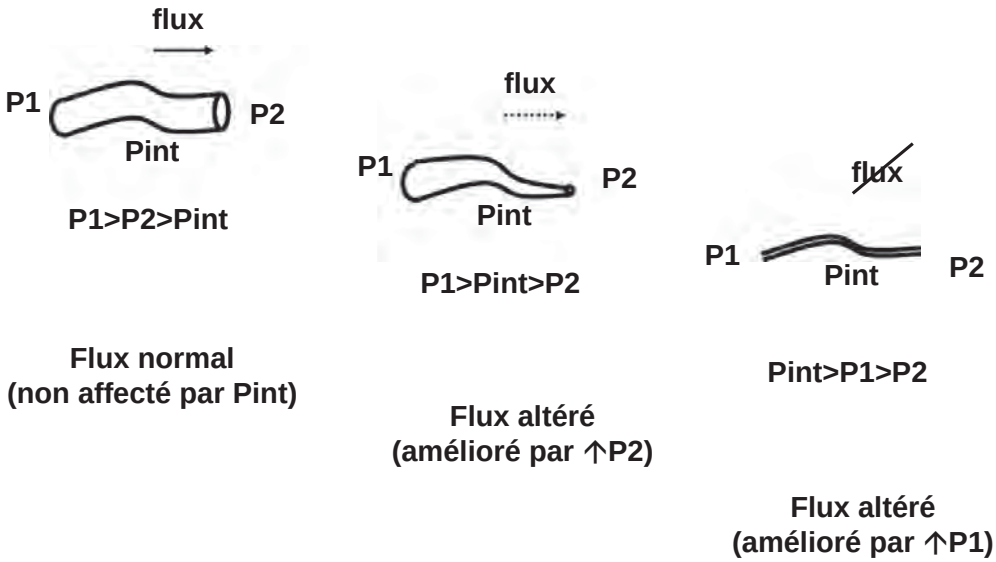


FIG. 13.2 **Rôle de la pression interstitielle sur la perfusion vasculaire (résistance de Starling).**

Le mécanisme de la chute d'eau explique la relative insensibilité à la pression d'aval dans les circulations ayant des résistances en série.

Cas particuliers et considérations anatomiques

Circulation coronaire

La circulation coronaire est particulièrement sensible à la résistance de Starling.

En ce qui concerne le ventricule gauche, la pression interstitielle est équivalente à la pression d'entrée de l'artère coronaire durant la systole. La perfusion ventriculaire gauche n'est donc possible que durant la diastole. Une perfusion adéquate du ventricule gauche dépend donc du niveau de pression artérielle diastolique et du temps de diastole.

Le ventricule droit est relativement protégé, bien que la pression artérielle pulmonaire, et donc la pression interstitielle du ventricule droit, soit supérieure à la pression interstitielle de tous les autres organes. Cependant, en cas de grande hypertension artérielle pulmonaire, les mêmes phénomènes de limitation du flux peuvent survenir.

Circulation cérébrale

Dans des conditions physiologiques, la circulation cérébrale est particulièrement bien protégée. En effet, elle sera maintenue même pour des niveaux de pression relativement bas. Cependant, lorsque la pression de perfusion cérébrale diminue trop, le débit sanguin cérébral va chuter. Lorsque le niveau de pression artérielle dépasse un niveau relativement élevé, le débit sanguin cérébral devient de nouveau dépendant de la pression artérielle, ce qui génère l'œdème cérébral associé à l'encéphalopathie hypertensive. Entre ces deux niveaux, la perfusion cérébrale n'est pas influencée par le niveau de pression artérielle.

Notons que, dans des conditions physiologiques, le débit sanguin cérébral va être fortement influencé par de faibles modifications de PCO_2, avec une diminution de perfusion cérébrale en cas d'hypocapnie et une augmentation de celle-ci en cas d'hypercapnie. Enfin, le débit sanguin cérébral va augmenter en cas d'hypoxémie (ce qui peut éventuellement contribuer à l'œdème cérébral du mal des montagnes). Dans des conditions physiologiques, la régulation à l'hypoxie est supérieure à celle de la PCO_2, elle-même supérieure à celle de la pression de perfusion.

En cas de sepsis, l'autorégulation peut être perturbée, devenant sensible à une diminution de pression artérielle à un niveau plus élevé que dans des conditions physiologiques [5]. Par ailleurs, la circulation cérébrale devient également sensible aux modifications de débit [6]. Dans le traumatisme crânien, la circulation cérébrale va être particulièrement sensible à l'augmentation de pression interstitielle, avec arrêt du flux cérébral lorsque la pression intracrânienne devient supérieure à la pression de perfusion cérébrale.

Circulation rénale

Au contraire de la circulation cérébrale, la circulation rénale est particulièrement sensible aux modifications de pression artérielle. Plus encore, la perfusion corticale est beaucoup plus riche que la perfusion médullaire ; de plus, la perfusion de la médullaire interne prend son origine après de nombreuses bifurcations et anastomoses. En conséquence, la PO_2 médullaire normale est de l'ordre de 35 mmHg, ce qui rend cette zone plus sensible à des modifications de débit ou de PO_2.

Si l'hypoperfusion rénale survient dans de multiples causes d'insuffisance circulatoire, le rôle de l'hypoperfusion dans le développement de l'insuffisance rénale est plus débattu. Si la perfusion rénale totale semble préservée dans le sepsis ressuscité, une altération de la distribution du flux cortical/médullaire et une altération de la microcirculation rénale semblent contribuer au développement de l'insuffisance rénale associée au sepsis [7, 8].

Circulation hépato-splanchnique

L'aire splanchnique est une zone particulièrement active au niveau métabolique, avec une consommation en O_2 (VO_2) représentant 20-35 % de la VO_2 totale et la perfusion splanchnique est d'environ un quart du débit cardiaque. La circulation splanchnique est particulièrement à risque en raison de son anatomie particulière.

La circulation intestinale rend particulièrement vulnérables les villosités. En effet, l'artère nourricière des villosités a une angulation de 90° avec l'artériole circulant dans la séreuse. Dès lors, l'énergie cinétique des globules rouges fait que ceux-ci vont préférentiellement continuer dans la séreuse et que l'hématocrite des artérioles irriguant les villosités est diminué. De plus, il existe un lacis veineux en surface de la villosité qui optimise l'absorption de nutriments, mais qui est également responsable d'une diffusion d'O_2 entre l'artériole centrale, la villosité et ce lacis veineux (diffusion à contre-courant). Dès lors, la PO_2 est également basse au niveau du sommet de la villosité, déjà dans des conditions normales [9]. Au cours du choc, et en particulier au cours du sepsis, la perfusion villositaire peut être compromise. Chez l'homme, on a pu

montrer la survenue de désaturation extrêmement importante de la muqueuse [9] ainsi qu'une acidose de la muqueuse digestive, associée à un mauvais pronostic [10]. S'il est relativement facile de démontrer chez le patient de soins intensifs la survenue d'une altération de la perfusion muqueuse, les interventions visant à corriger celle-ci sont malheureusement souvent peu efficaces [11].

Le foie est perfusé par une circulation double. La perfusion artérielle, riche en O_2, représente 20 % de la perfusion hépatique, tandis que la perfusion porte, présentant une PO_2 moindre car correspondant au sang intestinal veineux, fournit 80 % de la perfusion. Ces deux circulations sont inter-reliées par le mécanisme de « tampon artériel » [12]. En effet, une diminution de perfusion porte va s'accompagner d'une augmentation de la concentration d'adénosine dans l'espace de Disse qui va entraîner une dilatation de l'artère hépatique. Dans des conditions physiologiques, la perfusion hépatique est donc bien préservée. La circulation splanchnique est modulée par divers agents vasoactifs. Elle est augmentée par la stimulation bêta-adrénergique [13] et diminuée par la stimulation alpha-adrénergique et la vasopressine.

À l'entrée de l'acinus hépatique, les flux artériels hépatiques et portaux se mélangent. Ce sang va circuler dans les divers sinusoïdes, devenant de moins en moins riche en oxygène. À la sortie de l'acinus, les sinusoïdes rejoignent la circulation cave inférieure via les veines hépatiques. Les sinusoïdes sont des capillaires et la régulation de leur perfusion est régulée par la balance de divers facteurs vasoactifs (endothéline, monoxyde d'azote, monoxyde de carbone) et est indépendante des agents adrénergiques ou de la vasopressine. La zone périportale est relativement protégée, tandis que la zone centrilobulaire est sensible aux diminutions de débit et d'oxygénation (foie hypoxique), ainsi qu'aux augmentations de la pression d'aval (foie de stase). Lorsqu'on mesure la saturation veineuse hépatique (ShO_2), celle-ci est relativement proche de la saturation veineuse mêlée (SvO_2), de sorte que le gradient entre la SvO_2 et la ShO_2 est habituellement moindre que 10 %.

En cas d'insuffisance cardiaque droite, de résection et transplantation hépatique, la perfusion hépatique peut être altérée. Dans ces conditions, une diminution de la ShO_2 a été associée au développement d'une insuffisance hépatique.

Dans le sepsis, le mécanisme de « tampon artériel » est perdu, une diminution de perfusion porte ne sera donc pas compensée par l'artère hépatique, mettant le foie à risque d'hypoperfusion. D'autre part, il existe une importante augmentation métabolique, mal compensée par une augmentation de perfusion, de sorte qu'une diminution de la ShO_2 a été observée. Lorsque celle-ci survient, il existe un phénomène de VO_2/DO_2 dépendance au niveau splanchnique qui peut être amélioré par de faibles doses de dobutamine [14].

Microcirculation

La microcirculation normale est caractérisée par un riche réseau de capillaires, dont la plupart sont perfusés. Des variations d'architecture sont observées dans les divers organes, mais le modèle de « ramifications en branches d'arbre » est présent dans la plupart des organes (Fig. 13.3). Les spécificités rénales, des villosités et des sinusoïdes hépatiques ont été décrites plus haut. La perfusion tissulaire est déterminée au niveau microcirculatoire par la densité des vaisseaux perfusés, la composante diffusive du transport en oxygène prend donc le dessus sur la composante convective. Dans ce contexte, le recrutement et le dérecrutement des capillaires seront utilisés par l'organe pour s'adapter aux besoins métaboliques locaux. En conditions de « repos », certains capillaires sont totalement collabés, de sorte que la densité vasculaire peut augmenter en réponse à une augmentation de métabolisme. Dans des conditions physiologiques, l'hétérogénéité de perfusion est minime, mais en cas de stress hypoxique ou anémique, l'hétérogénéité va encore diminuer d'environ 10 % [15]. Le recrutement de la perfusion microcirculatoire se fait grâce à une transmission de signal émanant des zones hypoperfusées *via* des plexus nerveux périvasculaires [1] et par les cellules endothéliales elles-mêmes [3]. Notons que les globules rouges agissent également comme « senseur » d'oxygène, une désaturation de l'hémoglobine menant au relargage de monoxyde d'azote, ce qui dilate le capillaire et augmente la perfusion de celui-ci [16].

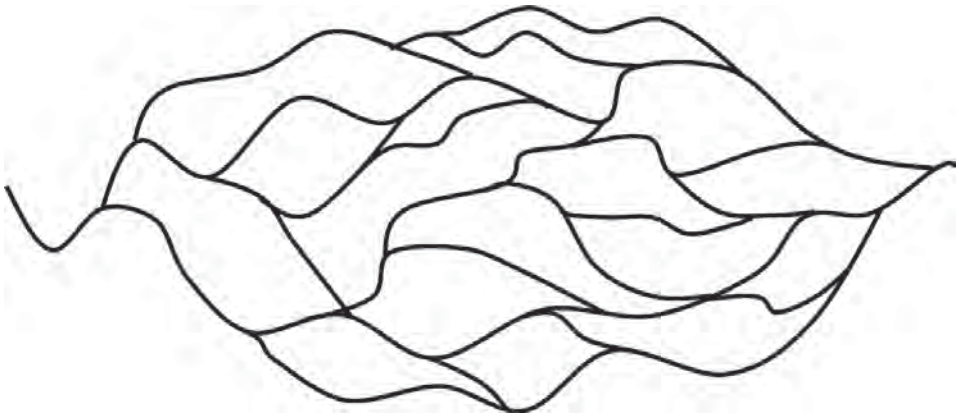


FIG. 13.3 **Représentation schématique de la microcirculation chez l'hôte sain.**

Au cours du sepsis, non seulement la densité capillaire est diminuée, mais de nombreux capillaires sont non perfusés ou perfusés de manière intermittente, ce qui génère une hétérogénéité de perfusion [17, 18]. Notons que ce processus est dynamique, les capillaires non perfusés étant perfusés quelques minutes plus tard, et *vice versa*. Cette hétérogénéité de perfusion va avoir pour conséquence que certaines zones sont hypoxiques, alors que d'autres sont hyperperfusées (Fig. 13.4).

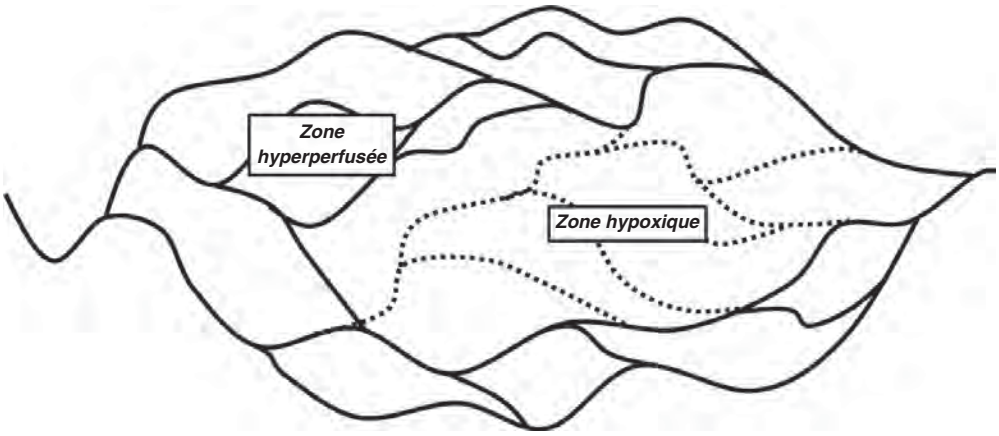


FIG. 13.4 **Représentation schématique des altérations microcirculatoires du sepsis.**

L'hétérogénéité de perfusion affecte plus la perfusion tissulaire [19, 20]. Cette hétérogénéité de perfusion va même augmenter plutôt que diminuer lorsque les tissus sont soumis à un stress [21]. Enfin, l'hétérogénéité de perfusion, mais pas la vélocité avec laquelle les globules rouges circulent dans les capillaires, est liée au devenir du malade [22].

Références

[1] Hungerford J.E., Sessa W.C., Segal S.S. Vasomotor control in arterioles of the mouse cremaster muscle. *FASEB J.* 2000 Jan;14(1):197–207.

[2] Calzavacca P., Bailey M., Velkoska E., et al. Effects of renal denervation on regional hemodynamics and kidney function in experimental hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med.* 2014 Jun;42(6):e401–e409.

[3] Beach J.M., McGahren E.D., Duling B.R. Capillaries and arterioles are electrically coupled in hamster cheek pouch. *Am J Physiol.* 1998 Oct;275(4 Pt 2):H1489–H1496.

[4] Magder S.A. The highs and lows of blood pressure: toward meaningful clinical targets in patients with shock. *Crit Care Med.* 2014 May;42(5):1241–1251.
[5] Taccone F.S., Castanares-Zapatero D., Peres-Bota D., et al. Cerebral autoregulation is influenced by carbon dioxide levels in patients with septic shock. *Neurocrit Care.* 2010 Feb;12(1):35–42.
[6] Berre J., de Backer D., Moraine J.J., et al. Dobutamine increases cerebral blood flow velocity and jugular bulb hemoglobin saturation. *Crit Care Med.* 1997;25:392–398.
[7] Gomez H., Ince C., de Backer D., et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock.* 2014 Jan;41(1):3–11.
[8] Tiwari M.M., Brock R.W., Megyesi J.K., et al. Disruption of renal peritubular blood flow in lipopolysaccharide-induced renal failure: role of nitric oxide and caspases. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005 Dec;289(6):F1324–F1332.
[9] Temmesfeld-Wollbrück B., Szalay A., Mayer K., et al. Abnormalities of gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1586–1592.
[10] Levy B., Gawalkiewicz P., Vallet B., et al. Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003 Feb;31:474–480.
[11] Lebuffe G., Levy B., Neviere R., et al. Dobutamine and gastric-to-arterial carbon dioxide gap in severe sepsis without shock. *Intensive Care Med.* 2002 Mar;28:265–271.
[12] Rasmussen I., Rane A., Haglund U. Hepatic oxygen consumption and cytochrome P450 activity in experimental faecal peritonitis. *Eur J Surg.* 1993;159:201–207.
[13] De Backer D., Zhang H., Cherkhaoui S., et al. Effect of dobutamine on hepato-splanchnic hemodynamics in an experimental model of hyperdynamic endotoxic shock. *Shock.* 2001;15:208–214.
[14] De Backer D., Creteur J., Noordally O., et al. Does hepato-splanchnic VO_2/DO_2 dependency exist in critically ill septic patients? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1219–1225.
[15] Farquhar I., Martin C.M., Lam C., et al. Decreased capillary density in vivo in bowel mucosa of rats with normotensive sepsis. *J Surg Res.* 1996 Feb 15;61:190–196.
[16] Dietrich H.H., Ellsworth M.L., Sprague R.S., et al. Red blood cell regulation of microvascular tone through adenosine triphosphate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000 Apr;278(4):H1294–H1298.
[17] De Backer D., Creteur J., Preiser J.C., et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul 1;166:98–104.
[18] De Backer D., Donadello K., Sakr Y., et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med.* 2013;41(3):791–799.
[19] Jespersen S.N., Ostergaard L. The roles of cerebral blood flow, capillary transit time heterogeneity, and oxygen tension in brain oxygenation and metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012 Feb;32(2):264–277.
[20] De Backer D., Ospina-Tascon G., Salgado D., et al. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med.* 2010 Aug 6;36:1813–1825.
[21] Humer M.F., Phang P.T., Friesen B.P., et al. Heterogeneity of gut capillary transit times and impaired gut oxygen extraction in endotoxemic pigs. *J Appl Physiol.* 1996;81:895–904.
[22] Edul V.S., Enrico C., Laviolle B., et al. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2012 Mar 20;40:1443–1448.

CHAPITRE 14

Cœur droit et circulation pulmonaire

R. Naeije

Introduction

Le système circulatoire pulmonaire est à haut débit et à basse pression. Cette structure est propice aux échanges gazeux pulmonaires et limite le travail ventriculaire droit. Mais elle est fragile. Toute augmentation de la pression artérielle peut s'accompagner rapidement d'un œdème pulmonaire par rupture des capillaires pulmonaires ou d'une défaillance ventriculaire droite sur excès de postcharge.

Les contraintes physiologiques les plus extrêmes auxquelles la circulation pulmonaire peut s'exposer sont l'exercice et l'hypoxie. L'exercice peut multiplier la consommation d'oxygène et la production de dioxyde de carbone par 20, et le débit sanguin pulmonaire par 6. L'effort extrême peut se compliquer d'un œdème pulmonaire. Ce risque est accru lors d'efforts en hypoxie. L'hypoxie peut être cause de défaillance cardiaque droite aiguë.

Résistance et pressions vasculaires pulmonaires

Fonction vasculaire pulmonaire

Le flux sanguin pulmonaire (Q) est mû par la différence entre la pression artérielle pulmonaire moyenne (Pap) et la pression auriculaire gauche (Pog). On peut donc calculer une résistance par transposition de la loi de Hagen-Poiseuille qui régit les écoulements laminaires continus de fluides newtoniens au sein de tubes capillaires rigides et de surface de section cylindrique. Ainsi, l'état fonctionnel de la circulation pulmonaire est estimé par un seul chiffre, la résistance vasculaire pulmonaire (RVP). Notons que, dans le texte qui suit, « Pap » désignera la Pap moyenne (sauf autre précision).

$$RVP = (Pap - Pog) / Q$$

En clinique, les pressions vasculaires pulmonaires et le débit sanguin pulmonaire sont mesurés à l'aide d'un cathéter pulmonaire à triple lumière et à thermistance introduit par Swan, Ganz, Forrester *et al.* au début des années 1970 [1, 2] (Fig. 14.1). Les trois lumières du cathéter s'ouvrent respectivement dans l'oreillette droite, l'artère pulmonaire et un ballonnet. Le ballonnet transporte l'extrémité du cathéter par les cavités droites du coeur jusque dans l'artère pulmonaire, mesurant au passage la pression auriculaire droite (Pod), la pression ventriculaire droite (Pvd), la Pap et la Pap occluse (Papo).

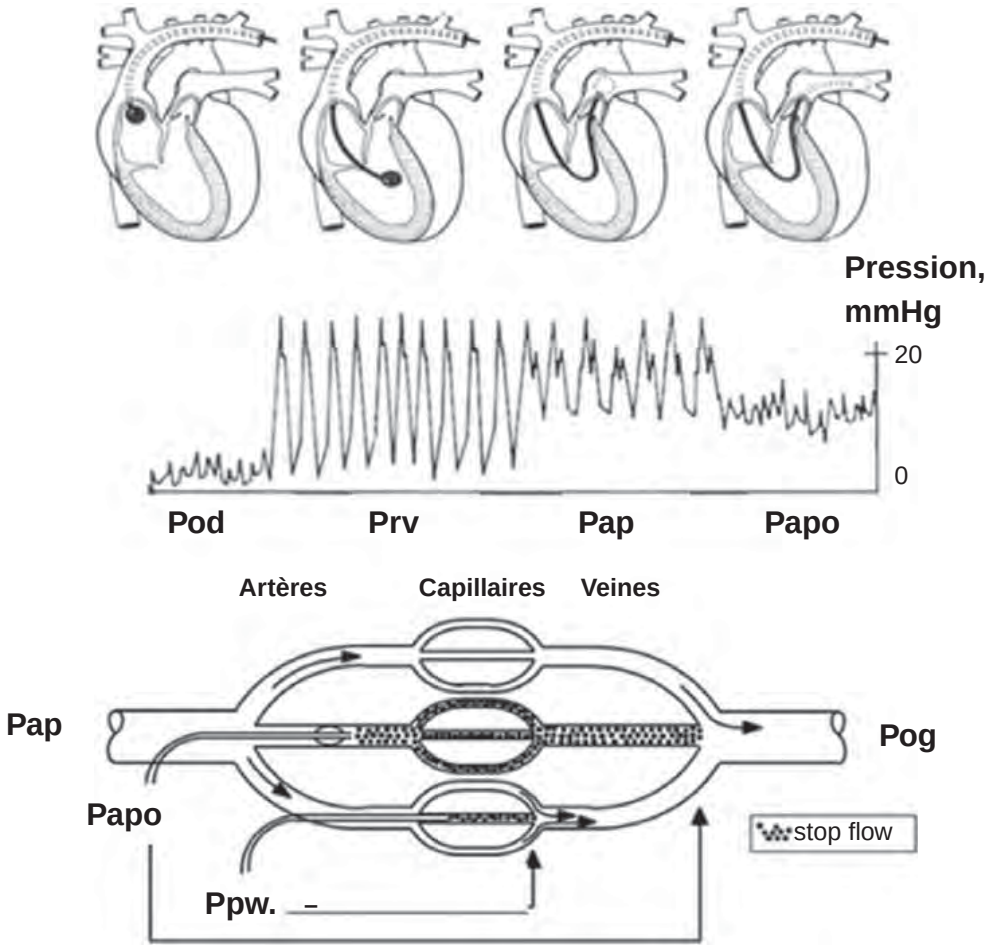


FIG. 14.1 Cathétérisme du cœur droit à l'aide d'un cathéter pulmonaire à ballonnet, avec mesures successives de la pression auriculaire droite (Pod), la pression ventriculaire droite (Pvd), la pression artérielle pulmonaire (Pap) et la Pap occluse (Papo).

L'occlusion d'une branche de l'artère pulmonaire crée en aval une colonne liquidienne immobile (pointillés) s'étendant jusqu'à une veine pulmonaire de même calibre.

Le cathéter pulmonaire de « Swan-Ganz » permet une estimation de la Pog à partir d'une Papo ou d'une Pap bloquée (« *wedged* » en anglais [Ppw]), pour autant que la circulation pulmonaire soit entièrement recrutée (sujet sain normalement hydraté en position couchée). Ces mesures sont illustrées dans la figure 14.1. En raison de la structure fractale de l'arbre vasculaire pulmonaire, l'impaction du cathéter à ballonnet gonflé ou dégonflé crée une colonne liquidienne immobile jusqu'aux veines pulmonaires de même diamètre que les branches des artères pulmonaires occluses. L'injection de 5 à 10 mL de liquide physiologique froid par la lumière auriculaire droite induit une variation de température enregistrée par la thermistance au sein de l'artère pulmonaire à partir de laquelle le débit sanguin pulmonaire peut être calculé.

Aspects méthodologiques

Les mesures obtenues par les cathéters pulmonaires à colonne liquidienne et à thermodilution sont exactes, mais souffrent d'imprécision [3]. Les erreurs sur les mesures de Pap varient de − 8 à + 8 mmHg et celles sur le débit sanguin pulmonaire de − 1 à + 1 L/min. L'estimation de la pression télédiastolique du ventricule gauche (VG) par une Papo dévoile en moyenne un gradient attendu de 3 mmHg, mais souffre d'une erreur allant de − 15 à + 9 mmHg [4]. Des mesures exactes mais imprécises doivent être répétées pour être fiables.

Les mesures des pressions à l'aide de cathéters à colonne liquidienne requièrent un manomètre externe. Celui-ci doit être mis à zéro par rapport à un repère anatomique proche ou identique au point hydrostatique indifférent, où la pression est indépendante de la position. Des études récentes par imagerie le situent à l'intersection de trois plans : frontal à mi-thorax, sagittal, et transversal par le 4^{e} espace intercostal [5].

La RVP est minimale à capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et augmente à bas et à haut volumes pulmonaires. Le coeur et la circulation pulmonaire sont exposés à la pression pleurale (Ppl), qui est normalement légèrement subatmosphérique, à −3 mmHg. En respiration spontanée, la Ppl diminue à l'inspiration et augmente à l'expiration. La Pod, la Pvd, la Pap, la Papo, la Ppw, la Pog et la pression télédiastolique du VG suivent les variations de la Ppl. L'expiration peut s'accompagner d'hyperinflation dynamique. Ce phénomène est observé chez les patients souffrant d'une obstruction des voies aériennes et à l'effort. L'hyperinflation dynamique augmente la CRF, et donc la RVP, et provoque une augmentation prolongée de la Ppl pendant l'expiration.

Pour ces raisons, il est recommandé d'effectuer les mesures hémodynamiques pulmonaires lors d'un arrêt respiratoire de quelques secondes, à la fin d'une expiration passive, soit de lire en les moyennant sur au moins trois cycles respiratoires [5]. La lecture de la Papo ou de la pression télédiastolique du VG en fin d'expiration seulement peut être source d'erreurs diagnostiques [6].

Parfois, la mesure de la Papo ou de la Ppw n'est pas techniquement possible. On peut alors calculer une RVP « totale » (RVPT) :

$$\mathrm{RVPT} = \mathrm{Pap} / \mathrm{Q}$$

La RVPT est plus élevée que la RVP et affectée par la Pog. Elle ne peut se substituer à la RVP pour évaluer la fonction vasculaire pulmonaire.

Pression capillaire pulmonaire

Des mesures par microponctions ont permis de montrer que la pression capillaire pulmonaire (Pcp) est à peu près à mi-chemin entre la Pap et la Papo. La Papo et la Ppw ne mesurent donc pas la Pcp. La Pcp peut être estimée par l'analyse des transitoires de pression induits par l'occlusion artérielle pulmonaire (Fig. 14.2). Ces transitoires présentent une décroissance rapide, correspondant à l'interruption du flux sanguin au travers du réseau artériel pulmonaire, et une décroissance lente correspondant à la vidange du contenu sanguin capillaire au travers du réseau veineux pulmonaire. L'extrapolation de la courbe de décroissance lente au moment de l'obstruction estime la Pcp [7].

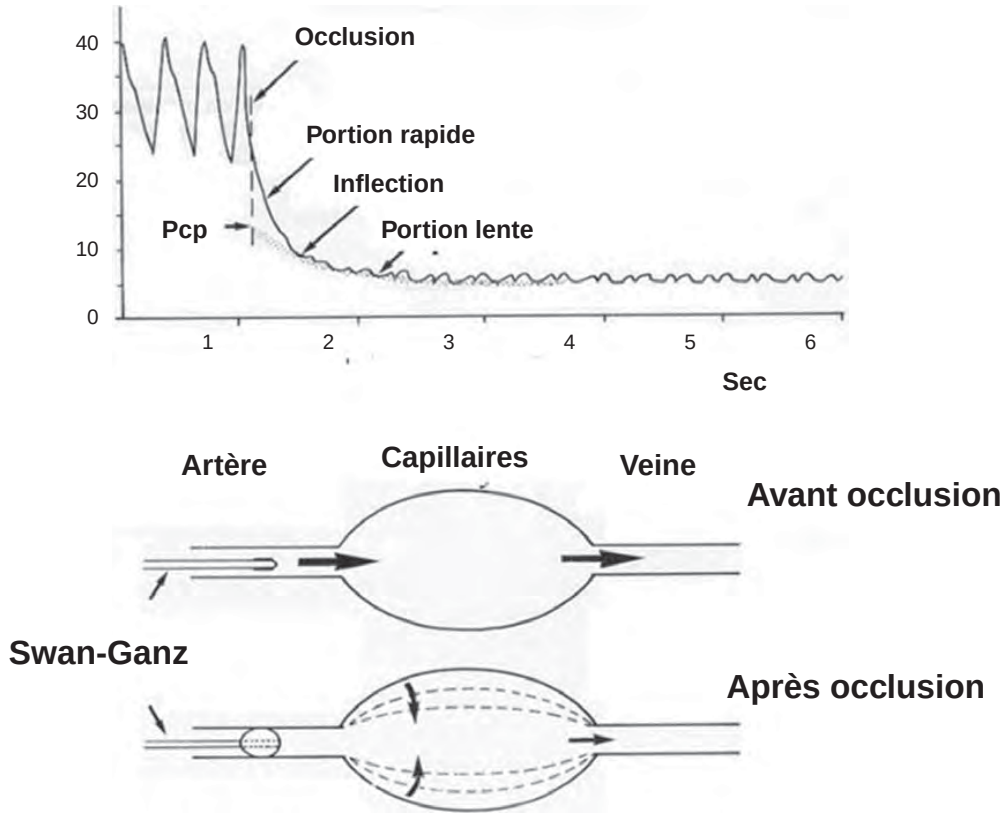


FIG. 14.2 **Occlusion de l'artère pulmonaire.**
La pression capillaire (Pcp) est mesurée à l'extrapolation de la phase lente de décroissance du transitoire de pression au moment de l'occlusion. La phase rapide correspond à l'interruption du flux au travers de la résistance artérielle, la phase lente à la vidange de la compliance capillaire au travers de la résistance veineuse.

La Pcp peut aussi être estimée par une équation introduite par Gaar en 1967 [8] :

$$Pcp = Pog + 0,4 \times (Pap - Pog)$$

L'équation de Gaar se base sur une distribution longitudinale normale des résistances vasculaires pulmonaires, dont 60 % sont artérielles et 40 % capillaroveineuses. La distribution des résistances vasculaires est inchangée dans l'hypertension pulmonaire, sauf si elle est thrombo-embolique. Dans ce cas, la contribution de la résistance artérielle à la RVP augmente [9].

Limites de la normale

Les limites de la normale de l'hémodynamique pulmonaire humaine établies sur la base de 47 études invasives sur 1 187 sujets, dont 225 femmes et 717 hommes [10], sont présentées dans tableau 14.1.

Tableau 14.1

Hémodynamique pulmonaire : valeurs normales.

Variables	Moyenne	Limites de la normale
Débit cardiaque (L/min)	6,4	4,5-8,5
Fréquence cardiaque (bpm)	67	40-100
Pap systolique (mmHg)	19	13-26
Pap diastolique (mmHg)	10	6-16
Pap moyenne (mmHg)	13	8-20
Papo (mmHg)	9	5-12
Ppc (mmHg)	10	8-12
Pod (mmHg)	5	1-8
RVP (dyne.s.cm^{-5})	55	12-100

Effets de l'âge, du sexe et de la position corporelle

Il n'y a pas de différences de Pap, Papo, Pcp, Pod entre l'homme et la femme. Le débit cardiaque est inférieur et la RVP supérieure chez la femme, mais ces différences disparaissent après correction pour les dimensions corporelles. Elles sont donc entièrement expliquées par la plus petite taille des femmes.

La RVP augmente progressivement avec l'âge, doublant en 5 à 6 décennies de vie [10]. Cet effet de l'âge est essentiellement expliqué par une diminution du débit cardiaque.

La position debout ou assise est accompagnée de diminutions de Papo, de Pod et du débit cardiaque causées par une diminution du retour veineux systémique. La Pap n'est pas affectée parce que la diminution du retour veineux systémique « dérecrute » la circulation pulmonaire. La RVP est donc plus élevée en position debout ou assise qu'en position couchée. L'effort s'accompagne d'une augmentation du retour veineux systémique et d'un recrutement rapide de la circulation pulmonaire, effaçant les effets de la position corporelle sur la RVP [11].

Débit sanguin pulmonaire

Le calcul d'une RVP assume que la relation entre Pap et Q est linéaire et coupe l'axe des pressions à la Papo. La Pap ou la RVP seraient donc constantes, indépendamment du débit cardiaque.

En réalité, la RVP diminue avec le débit cardiaque. Ce phénomène s'explique par un recrutement de vaisseaux pulmonaires initialement collabés en raison de leur tonicité propre et d'une pression de perfusion inférieure à leur pression de fermeture (Pc'). La fermeture des vaisseaux pulmonaires se produit à bas débit ou lors d'une augmentation de la Pc' par compression extrinsèque, par exemple lors d'un œdème pulmonaire ou lors d'une ventilation en pression expiratoire positive (PEP). Dans cette situation, la circulation pulmonaire se conforme au modèle de la « chute d'eau » proposé par Permutt en 1962 [12]. Le débit d'une chute d'eau est indépendant de sa hauteur. L'analogie du modèle réside en l'indépendance du débit sanguin pulmonaire par rapport au gradient Pap − Pog (la hauteur de la chute) lorsque la Pog est inférieure à la Pc'. Dans ce cas, la pression motrice du débit est Pap − Pc'. La fermeture de vaisseaux pulmonaires s'observe normalement au sommet des poumons [13] et dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) expérimental [14]. Elle explique la dissociation fonctionnelle entre la Pap et le débit cardiaque chez le patient atteint de SDRA [15].

Le modèle de la chute d'eau ne tient pas compte de la distensibilité des vaisseaux pulmonaires résistifs. La RVP diminue avec le débit cardiaque de poumons entièrement recrutés. Dans ce cas, la relation Pap − Q se conforme à un modèle de circulation pulmonaire distensible introduit par Linehan en 1992 [16]. Le calcul de résistance est modifié par l'insertion d'un coefficient de distensibilité α :

$$RVP = \left[(1 + \alpha.Pap)^5 - (1 + \alpha.Pog)^5 \right] / 5.\alpha.Q$$

La distensibilité vasculaire pulmonaire α se mesure *in vitro* à 2 % d'augmentation de diamètre (D) par mmHg de pression (P). Cette valeur est remarquablement constante d'une espèce à l'autre [17] :

$$D = D_0 + \alpha.P$$

où D_0 est le diamètre initial.

L'équation de la RVP intégrant α permet de recalculer cette dernière à partir de mesures de pressions vasculaires pulmonaires à plusieurs niveaux de débit [17]. La distensibilité des vaisseaux résistifs rend compte, en effet, de la légère curvilinéarité naturelle de ces courbes [18]. Chez le sujet sain, α s'établit ainsi à 2 % chez l'adulte jeune, diminuant avec l'âge et l'exposition prolongée à l'hypoxie [19]. Il est intéressant de constater qu'α est en moyenne plus élevée chez la femme jeune que chez l'homme, et que cette différence s'estompe après la ménopause [18]. La répétition des mesures invasives et non invasives des pressions vasculaires pulmonaires et du débit cardiaque à l'effort chez le sujet sain a permis de proposer des limites de la normale de la Pap en fonction du débit cardiaque indiquées par la zone ombrée de la figure 14.3.

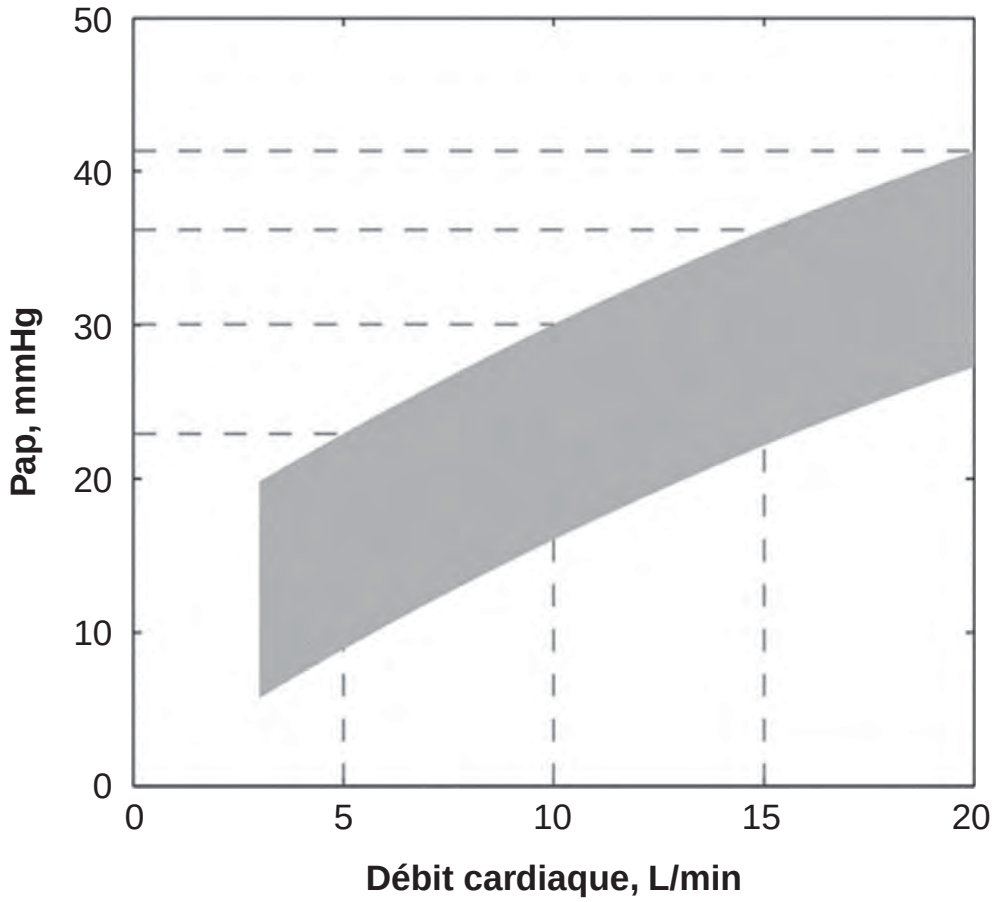


FIG. 14.3 Relations entre la pression moyenne de l'artère pulmonaire (Pap) et le débit cardiaque chez l'homme.

La zone ombrée indique les limites de la normale. Les traits pointillés montrent que la Pap ne dépasse pas normalement 30 mmHg à un débit cardiaque de 19 L/min, et 42 mmHg à un débit cardiaque de 20 L/min (d'après [20]).

Ces études ont montré que la pente linéarisée de la relation Pap − Q ne dépasse pas normalement 3 mmHg/L/min ou une RVPT au maximum de l'effort de 3 unités Wood (uW) [19]. La découverte d'une réponse de Pap anormale doit en faire rechercher les causes possibles. Celles-ci se répartissent entre affections cardiaques causes d'hypertension veineuse pulmonaire (décompensation cardiaque gauche, valvulopathies) et maladies vasculaires pulmonaires (fermeture tardive de communication interauriculaire, sclérodermie, etc.) [20, 21].

Le modèle de Linehan permet aussi d'estimer les effets d'une obstruction vasculaire pulmonaire sur la Pap à un débit cardiaque donné. Comme l'illustre la figure 14.4, la Pap dépasse les 25 mmHg diagnostiques de l'hypertension pulmonaire à un débit cardiaque de 5 L/min lorsque l'obstruction du lit vasculaire pulmonaire dépasse 60 %.

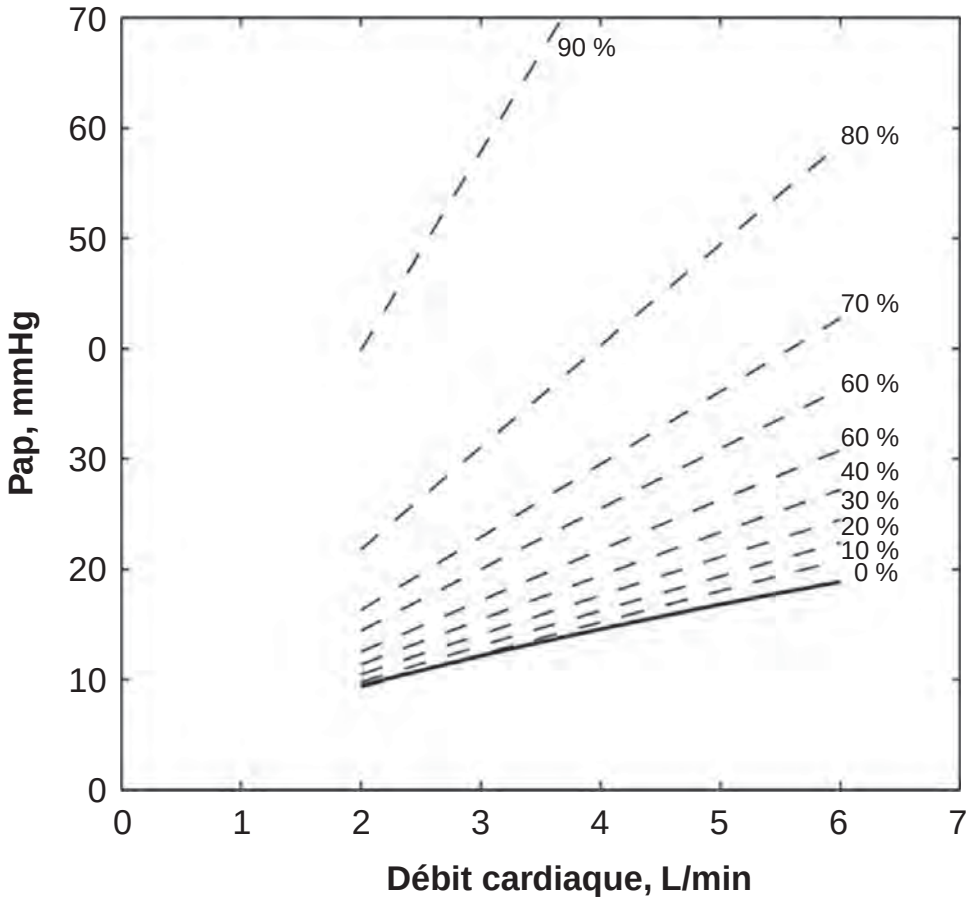


FIG. 14.4 **Pression moyenne de l'artère pulmonaire (Pap) en fonction du débit cardiaque à des niveaux croissants d'obstruction angiographique dans un modèle canin d'hypertension pulmonaire embolique.**

Viscosité du sang

La loi de Poiseuille-Hagen dispose que la résistance à l'écoulement d'un fluide est directement proportionnelle à sa viscosité. La viscosité du sang est principalement déterminée par l'hématocrite. La relation entre résistance vasculaire et hématocrite est exponentielle (Fig. 14.5).

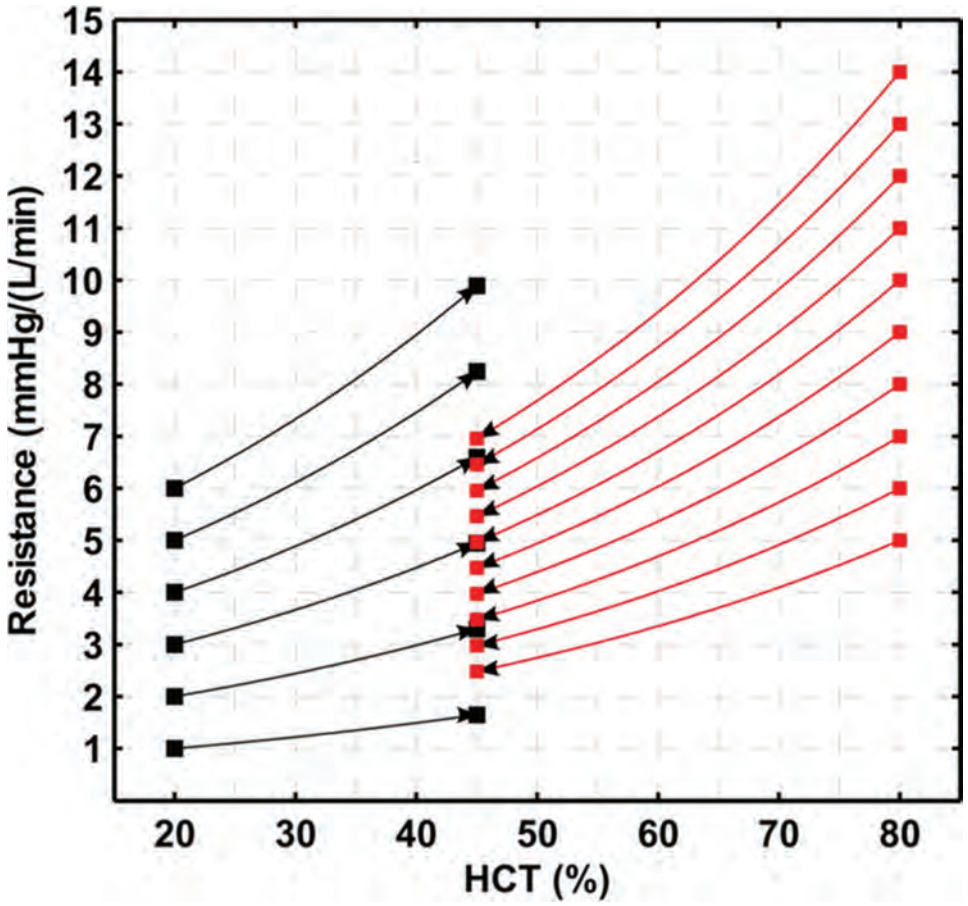


FIG. 14.5 Effets de l'hématocrite sur la résistance vasculaire pulmonaire.
La relation est hyperbolique et dépend du niveau de résistance.

Plusieurs équations ont été proposées pour corriger la RVP en fonction de l'hématocrite. La plus utile est celle élaborée par Linehan à partir de mesures effectuées sur un poumon isolé perfusé :

$$R_0(45\%) = R_0(\mathrm{HCT}) \frac{1}{\exp(2(\varphi - 0.45))}$$

où R_0 est la résistance recalculée pour un hématocrite (HCT) à 45 %.

La figure 14.5 illustre que l'impact de l'hématocrite sur la RVP augmente avec celle-ci. Ainsi, à une hématocrite à 20 %, la RVP corrigée augmente de 1,5 uW à 2 uW, et de 4 uW à 6 uW. Ces effets sont accentués par le débit cardiaque.

Pression auriculaire gauche

L'équation de la RVP dispose que les variations de la Pap et de la Pog sont proportionnelles, indépendamment du débit. Une augmentation de la Pog de 10 mmHg s'accompagnerait donc nécessairement d'une augmentation de la Pap de 10 mmHg. Toutefois, une augmentation chronique de la Pog peut induire un remodelage vasculaire pulmonaire, et induire ainsi une augmentation disproportionnée de la Pap (donc dans un rapport > 1/1) [22]. Ceci augmente le gradient transpulmonaire (TPG), défini par la différence entre la Pap et la Pog :

$$TPG = Pap - Pog$$

La limite supérieure de la normale du TPG est estimée à 12 mmHg. Cela correspond à une RVP de 1,5 uW à un débit cardiaque de 8 L/min.

Cependant, le TPG n'est pas toujours fiable pour le diagnostic de l'hypertension pulmonaire précapillaire dans la défaillance cardiaque gauche. Le gradient est sensible au volume d'éjection systolique et augmente hors de proportion de la Pog lorsque celle-ci dépasse 15 mmHg [22].

En 1971, Harvey *et al.* avaient proposé de considérer plutôt le gradient diastolocapillaire pulmonaire (DPG) [23] :

$$DPG = Pap\ diastolique - Pog$$

Le DPG est moins sensible que le TPG au débit cardiaque et n'est pas affecté par la compliance vasculaire pulmonaire [22, 23]. Il est donc plus utile pour le diagnostic différentiel de l'hypertension pulmonaire dans la décompensation cardiaque [22, 23].

La limite supérieure de la normale du DPG chez l'adulte jeune est de 5 mmHg. Une valeur supérieure à 7 mmHg suggère une hypertension pulmonaire précapillaire [24].

Dans les années 1970, Stevens avait proposé un algorithme diagnostique dérivé de la Papo, du DPG, de la différence artérioveineuse des contenus en oxygène (O_2) et de la tension artérielle [25]. Une version actualisée en est proposée dans la figure 14.6. Elle permet un diagnostic différentiel entre défaillance cardiaque, hypervolémie, hypovolémie, sepsis et maladie vasculaire pulmonaire.

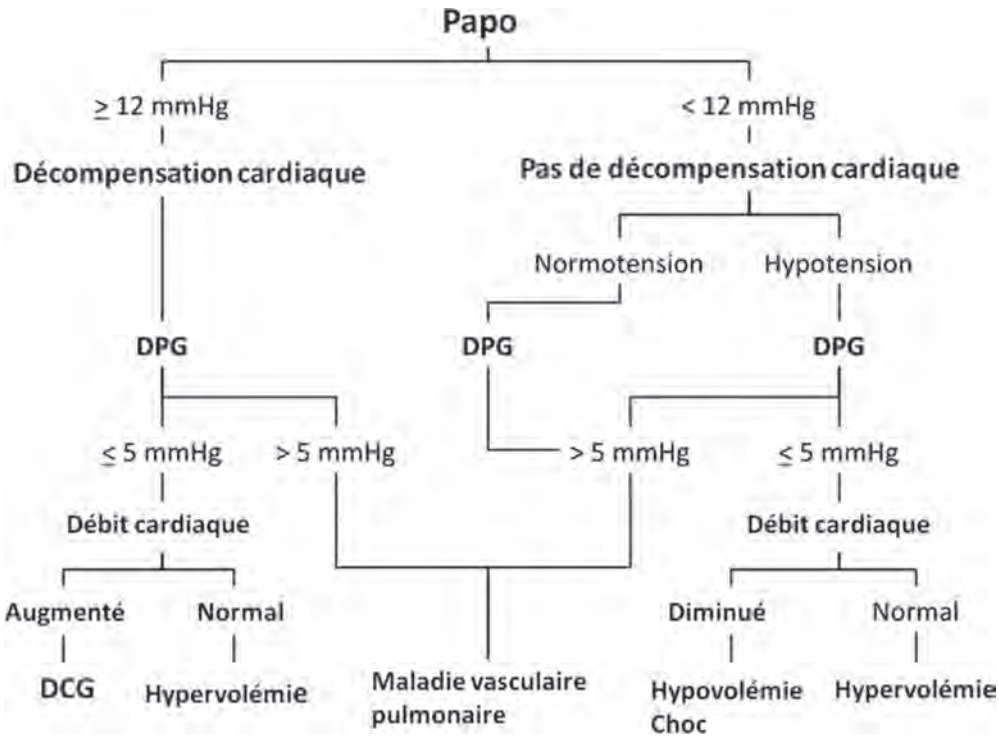


FIG. 14.6 **Arbre décisionnel basé sur la pression artérielle pulmonaire occluse (Papo), le gradient diastolocapillaire (DPG), le débit cardiaque et la tension artérielle, permettant les diagnostics de décompensation cardiaque gauche (DCG), d'hypervolémie, de maladie vasculaire pulmonaire, d'hypovolémie et de choc (d'après [22]).**

Gravité

La gravité impose une augmentation linéaire du débit sanguin du haut vers le bas des poumons. Le gradient de perfusion est maximal dans un poumon vertical, mais néanmoins mesurable dans un poumon déclive. Les interactions entre la Pap, la pression alvéolaire (P_A) et la pression veineuse pulmonaire (Pvp) déterminent trois zones de perfusion décrites par West en 1974 [13]. Elles sont illustrées dans la figure 14.7.

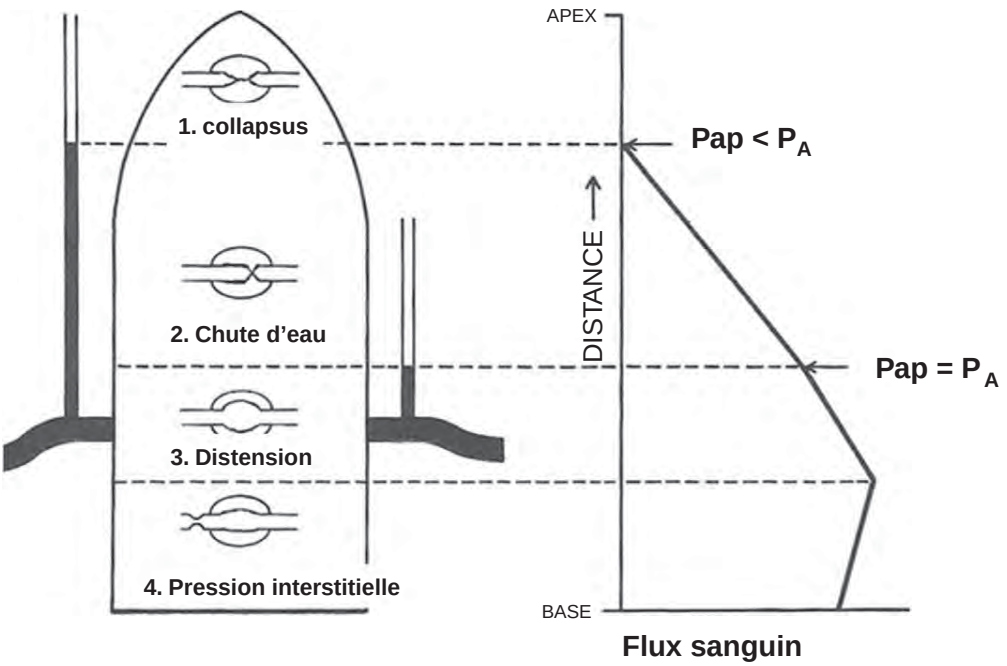


FIG. 14.7 Distribution zonale de la perfusion pulmonaire, montrant les trois zones dites de West et la zone 4 décrite par Hughes.

Pap : pression artérielle pulmonaire ; P_A : pression alvéolaire.

La zone 1 peut n'être perfusée que durant une partie du cycle cardiaque d'un poumon normal vertical, lorsque la Pap systolique est supérieure à la P_A. Elle peut s'étendre et apparaître dans un poumon déclive lors de très bas débits cardiaques, au cours d'états de choc et/ou lors d'une ventilation en PEP. La zone 2 est un système circulatoire à pression de fermeture, la P_A jouant le rôle de Pc' supérieure à la Pvp. En zone 2, la perfusion motrice de la perfusion est donc le gradient Pap − P_A. En zone 3, la pression motrice de la perfusion est le gradient Pap − Pvp.

Le gradient de perfusion s'inverse dans la partie la plus déclive des poumons. Cette zone 4 est expliquée par une augmentation de la résistance des vaisseaux pulmonaires extra-alvéolaires, par compression et par tonicité réactive à la PO_2 locale [26].

Vasoconstriction pulmonaire hypoxique

La distribution de la perfusion pulmonaire est essentiellement passive. Il existe toutefois un mécanisme actif de redistribution de la perfusion : la vasoconstriction pulmonaire hypoxique (VPH). La VPH a été décrite par von Euler et Liljestrand en 1946 [27]. Ces auteurs en avaient d'emblée proposé une interprétation fonctionnelle. La PO_2 au sein du poumon est déterminée par un rapport entre la ventilation alvéolaire (V_A) et le débit sanguin (Q). Une réduction locale de Q par VPH augmente la PO_2 par augmentation du rapport V_A/Q :

$$PO_2 = VA / Q$$

Dans le tissu musculaire, la PO_2 locale est déterminée par le rapport entre la consommation d'O_2 (VO_2) et l'apport d'O_2 par convection, déterminé par Q. Une augmentation de Q par vasodilatation hypoxique augmente la PO_2 :

$$PO_2 = Q / VO_2$$

La VPH et la vasodilatation hypoxique systémique sont donc des mécanismes de rétrocontrôle de la PO_2.

Les mécanismes moléculaires de la VPH sont complexes et restent incomplètement élucidés [28].

La VPH limite modérément les effets hypoxémiants des affections pulmonaires à bas V_A/Q [29]. Ceci est illustré dans la figure 14.8, montrant des mesures par tomographie à émission de positons de la perfusion (partie supérieure) et de l'eau pulmonaires (partie inférieure) avant induction d'un SDRA expérimental par injection d'acide oléique chez le chien, avec (à droite) ou sans (à gauche) inhibition de la VPH par une petite dose d'endotoxine [30]. On voit le gradient normal de perfusion induit par la gravité chez cet animal en décubitus dorsal et, après induction du SDRA, l'augmentation de l'eau pulmonaire prédominant dans les zones pulmonaires les plus déclives, et la VPH redistribuant la perfusion pulmonaire. L'inhibition de la VPH supprime cette redistribution et est associée à une importante diminution de la PO_2 artérielle chez cet animal ventilé en O_2 pur.

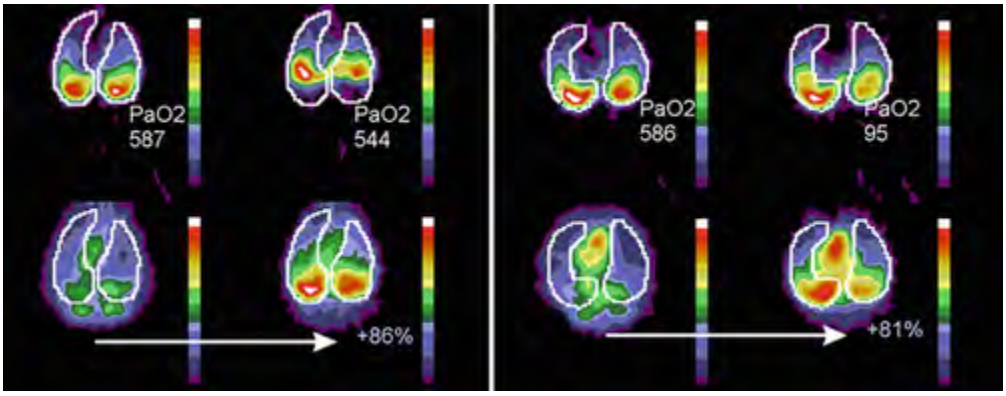


FIG. 14.8 Distribution de la perfusion (haut) et de l'eau extravasculaire pulmonaire (bas) mesurées par tomographie d'émission de positons chez un chien anesthésié en décubitus dorsal et ventilé en oxygène pur, avant et après induction d'un œdème pulmonaire lésionnel à l'acide oléique, avec (à droite) ou sans (à gauche) inhibition de la vasoconstriction hypoxique. Celle-ci redistribue la perfusion vers des zones pulmonaires non déclives moins œdémateuses et restaure la PO_2 artérielle (d'après [30]).

Impédance vasculaire pulmonaire

La pulsatilité de la circulation pulmonaire est importante. En effet, l'onde de pouls artériel pulmonaire ou la différence entre Pap systolique et diastolique est de l'ordre de grandeur de la Pap moyenne, et le flux sanguin pulmonaire s'annule en diastole.

L'hypertension pulmonaire accroît cette pulsatilité. En outre, elle s'accompagne d'une modification de la morphologie des ondes de pression et de débit. L'onde de pouls artériel pulmonaire augmente, prenant parfois l'aspect d'une « ventricularisation » et il apparaît un pic systolique tardif. L'onde de flux présente un temps d'accélération raccourci, ainsi qu'une décélération télésystolique ou mi-systolique. La décélération mi-systolique de l'onde de flux pulmonaire est diagnostique d'une hypertension pulmonaire.

Les modifications des morphologies des ondes de pression et de débit dans l'hypertension pulmonaire sont entièrement expliquées par une diminution de la compliance artérielle pulmonaire (Ca) [31] et l'impact accru des ondes réfléchies [32].

La quantification des ondes de pression et de débit requiert une analyse spectrale et leur décomposition en sinusoïdes constitutives par application du théorème de Fourier [33]. Celle-ci permet d'élaborer un spectre d'impédance vasculaire pulmonaire (PVZ), comme illustré par la figure 14.9. Dans cette représentation, le rapport des amplitudes (module) et la différence de phase des sinusoïdes de pression et de débit sont exprimés en fonction de la fréquence.

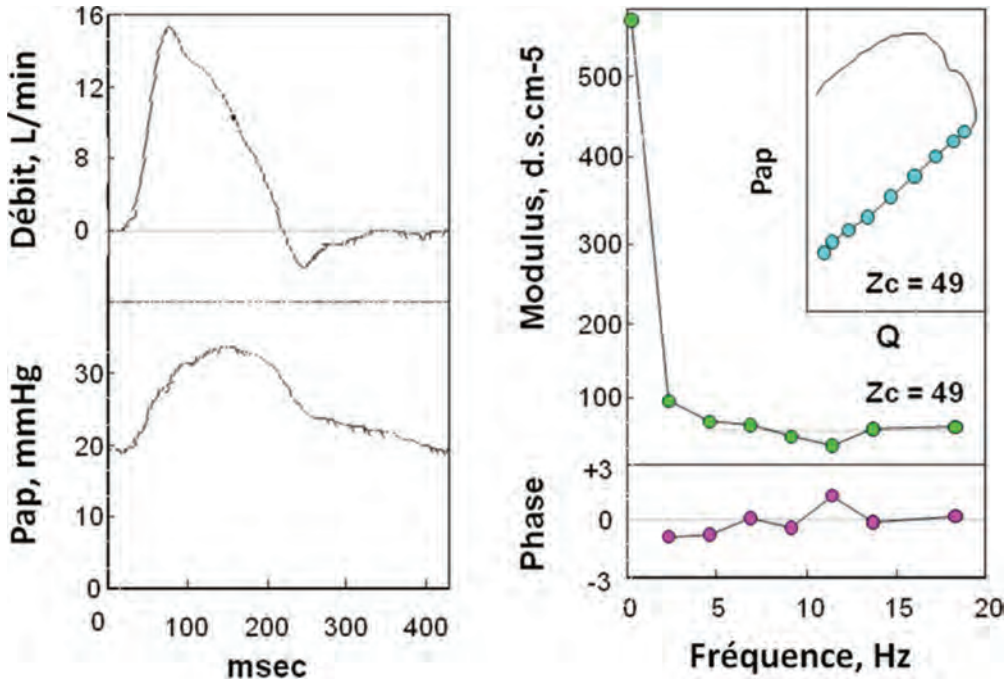


FIG. 14.9 **Ondes de pression artérielle pulmonaire (Pap) et de débit (à gauche) et spectre d'impédance dérivé (à droite), avec indication de l'impédance caractéristique (Zc) dans le domaine de la fréquence et (panneau supérieur droit) du temps (*cf.* texte pour explications).**

À 0 Hz, la PVZ est identique à la RVPT. La PVZ à 0 Hz est déterminée par la résistance des artérioles pulmonaires et la Pog. À plus haute fréquence, la PVZ est affectée par les propriétés mécaniques de l'arbre artériel pulmonaire proximal.

Le module de PVZ diminue rapidement de 0 Hz à un premier minimum à 2 à 3 fois la fréquence cardiaque, puis oscille autour d'une valeur relativement constante. La phase est négative à basse fréquence, indiquant que l'onde de flux précède l'onde de débit. Elle s'annule à hautes fréquences.

Le module de PVZ aux fréquences les plus élevées et à phase nulle, donc affranchie des ondes réfléchies, définit l'impédance caractéristique (Zc). La Zc peut aussi être mesurée dans le domaine temporel comme l'angle de la relation pression-débit protosystolique [34]. Ceci est montré dans la fenêtre supérieure droite de la figure 14.9.

Les oscillations du module de PVZ auteur de sa valeur moyenne témoignent des ondes réfléchies. Un déplacement du premier minimum du spectre de PVZ vers de plus hautes fréquences résulte d'une augmentation de la vitesse des ondes ou d'un site de réflexions proximal.

L'impédance caractéristique dépend d'un rapport entre l'inertance et la compliance de l'arbre artériel pulmonaire proximal :

$$Zc = \left[\left(\rho / \pi r^4 \right) / \left(\Delta \pi r^2 / \Delta P \right) \right]$$

où ρ est la densité du sang, r le rayon interne moyen, $\rho/\pi r^4$ l'inertance et $\Delta\pi r^2/\Delta P$ une mesure de compliance.

La morphologie du spectre de PVZ chez l'homme est identique à celle d'autres mammifères, mais avec des Z_0 et des Zc diminuant en raison inverse des dimensions corporelles [33, 35, 36].

L'obstruction microvasculaire pulmonaire, comme dans l'hypertension pulmonaire sur SDRA ou hypoxie, ou dans l'hypertension artérielle pulmonaire, augmente Z_0 mais n'affecte pas la morphologie du spectre de PVZ, hormis quelque décalage du premier minimum vers la droite, et la Zc est souvent inchangée, parfois même diminuée [35, 36].

L'obstruction artérielle pulmonaire proximale, comme dans l'hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique (CTEPH), déplace le spectre de PVZ globalement vers le haut, avec augmentation des modules de pression et de débit à toutes les fréquences, et la Zc augmente [36, 37].

De très hautes Pap sur microvasculopathie pulmonaire peuvent être cause d'une augmentation de Zc due à l'extrême diminution de la Ca et à la vitesse accrue des ondes réfléchies [36, 38].

La mesure des spectres d'impédance est possible par une approche non invasive couplant des mesures de flux-vélocité Doppler par échocardiographie transthoracique et de pressions par cathéters de Swan-Ganz [38]. Toutefois, l'analyse fréquentielle de la circulation pulmonaire rebute les cliniciens par sa complexité (apparente) et sa faible valeur ajoutée diagnostique. Elle reste donc un outil d'investigation.

Constante de temps de la circulation pulmonaire

En 1971, Reuben avait noté une relation inverse entre la RVP et la Ca résultant en une constante de temps (RC = RVP × Ca) étonnamment stable de la circulation pulmonaire normale ou pathologique [39]. Cette observation a été récemment confirmée par une série d'études montrant la stabilité de RC dans différentes affections pulmonaires de gravités variables et indépendamment des traitements reçus [40–42].

Le caractère inaltérable de RC implique que la Ca devient un déterminant majeur de la postcharge ventriculaire droite (VD) quand la RVP est basse [43], et que la composante oscillatoire de la puissance hydraulique de la circulation pulmonaire (W_{OSC}) reste une fraction constante de la puissance hydraulique totale (W_{TOT}) indépendamment de la Pap [44].

Il y a cependant des exceptions à la constance de RC. Le produit Ca × RVP diminue dans la décompensation cardiaque [45] parce que l'augmentation de la Pog tend à diminuer Ca [23], et dans la CTEPH [46] à cause de l'augmentation des ondes réfléchies [37].

Les effets de l'obstruction artérielle pulmonaire proximale sur RC peuvent être reproduits par une constriction expérimentale de l'arbre artériel pulmonaire proximal [37]. Ceci est illustré dans la figure 14.10.

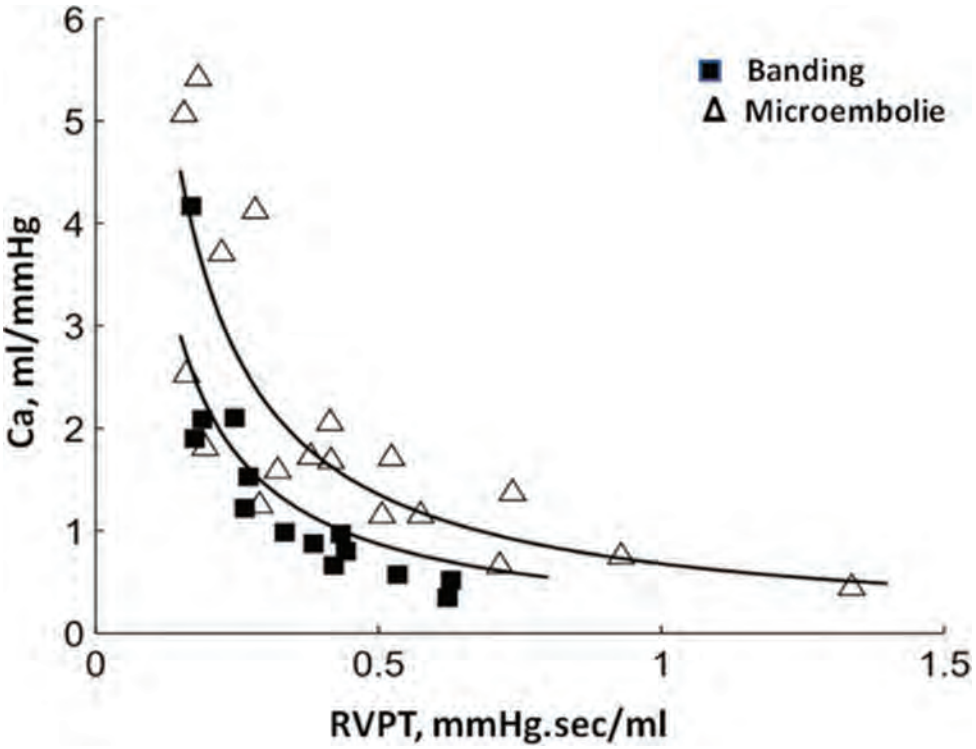


FIG. 14.10 Compliance artérielle pulmonaire (Ca) en fonction de la résistance vasculaire pulmonaire totale (RVPT) chez des chiens avec hypertension pulmonaire induite soit par une constriction proximale (*banding*), soit par l'injection de microbilles (micro-embolie).

La constante de temps (Ca × RVPT) est diminuée dans l'hypertension pulmonaire sur obstruction proximale du réseau artériel pulmonaire (d'après [37]).

Il reste que les variations de RC sont limitées, avec la plupart des valeurs calculées entre 0,4 et 1 s, contrastant avec l'absence de relation entre résistance et compliance au sein de la circulation systémique [45].

La stabilité de RC explique les corrélations étroites existantes entre Pap systolique, moyenne et diastolique chez le sujet normal aussi bien que chez le patient hypertendu pulmonaire [47]. Il en résulte qu'il est possible de calculer la Pap moyenne (mPap) à partir de la PAP systolique (sPap) par la formule :

$$\mathrm{mPap} = 0,6 \times \mathrm{sPap} + 2$$

Charge hydraulique de la circulation pulmonaire

Une augmentation de la Pap provoque une augmentation de la puissance hydraulique du VD nécessaire au maintien du débit éjecté. La puissance hydraulique totale (W_{TOT}) est constituée d'une puissance continue (W_{CONT}) et d'une puissance oscillatoire (W_{OSC}) [48]. La W_{CONT} est égale au produit du volume d'éjection systolique (VES) par la Pap :

$$W_{CONT} = VES \times Pap$$
$$W_{TOT} = W_{CONT} + W_{OSC}$$

Une augmentation du rapport W_{OSC}/W_{TOT} augmenterait le travail du VD sans augmenter le débit éjecté. Une étude récente a montré que cette éventualité est improbable à cause de la constance de RC et de la proportionnalité des Pap systolique et moyenne [44]. Elle a montré que le rapport W_{OSC}/W_{TOT} reste invariablement à 23 %. On peut donc proposer la formule suivante pour calculer W_{TOT} :

$$W_{TOT} = 1,3 \times \mathrm{mPap} \times VES$$

Il est facile de calculer que les valeurs extrêmes de la constante de temps rapportées dans la littérature, allant de 0,2 à 1,0 s, affectent peu la constante de proportionnalité entre W_{TOT} et W_{CONT} qui varie à l'extrême de 1,2 à 1,4. Les diminutions de Ca observées dans la défaillance cardiaque et dans la CTEPH sont donc quasiment sans effet sur la composante oscillatoire de la postcharge hydraulique du VD.

Couplage ventriculo-artériel

Dans la préparation cœur-poumon de Starling, l'adaptation du VD à une augmentation des conditions de charge est initialement hétérométrique par augmentation de ses dimensions (loi de Starling), mais devient rapidement homéométrique par augmentation de sa contractilité (loi d'Anrep) [49]. Après quelques minutes de postcharge augmentée, le VD retrouve donc ses dimensions initiales et maintient son débit éjectionnel. La défaillance du VD résulte d'une réponse inotrope insuffisante, avec recours en seconde intention à l'adaptation hétérométrique, résultant en une dilatation des cavités droites du cœur et une congestion systémique. Ces éléments se retrouvent dans la définition consensuelle de la défaillance cardiaque droite adoptée lors du symposium mondial consacré à l'hypertension pulmonaire qui s'est tenu à Nice en 2013 [50].

La fonction ventriculaire est décrite par une boucle pression-volume. Cette approche est également valable pour le VG et le VD [49]. Elle consiste à exprimer la pression en fonction du volume ventriculaire au cours du cycle cardiaque. La valeur maximale de la relation mesurée en fin de systole, ou élastance télésystolique

(Ees), définit la contractilité. Le rapport entre la pression de fin de systole (PTS) et le VES, ou élastance artérielle (Ea), définit la postcharge.

Le couplage mécanique idéal des élastances est égal à 1. Le couplage des élastances permettant une éjection systolique au moindre coût énergétique est de l'ordre de 1,5 à 2. Diverses études expérimentales et cliniques ont montré que l'hypertension pulmonaire s'accompagne d'une augmentation de l'Ees du VD, mais d'une diminution progressive du rapport Ees/Ea aboutissant au recours à l'augmentation du volume télédiastolique pour maintenir le débit cardiaque [49].

L'élastance télésystolique du VD est difficile à mesurer à cause d'incertitudes sur la mesure des volumes, la morphologie variable de la boucle pression-volume et l'erreur possible sur un seul quotient. Cette difficulté est surmontée par la méthode du battement unique, proposée initialement par Sunagawa pour le VG [51] et adaptée au VD par Brimioulle [52]. Le principe en est illustré dans la figure 14.11.

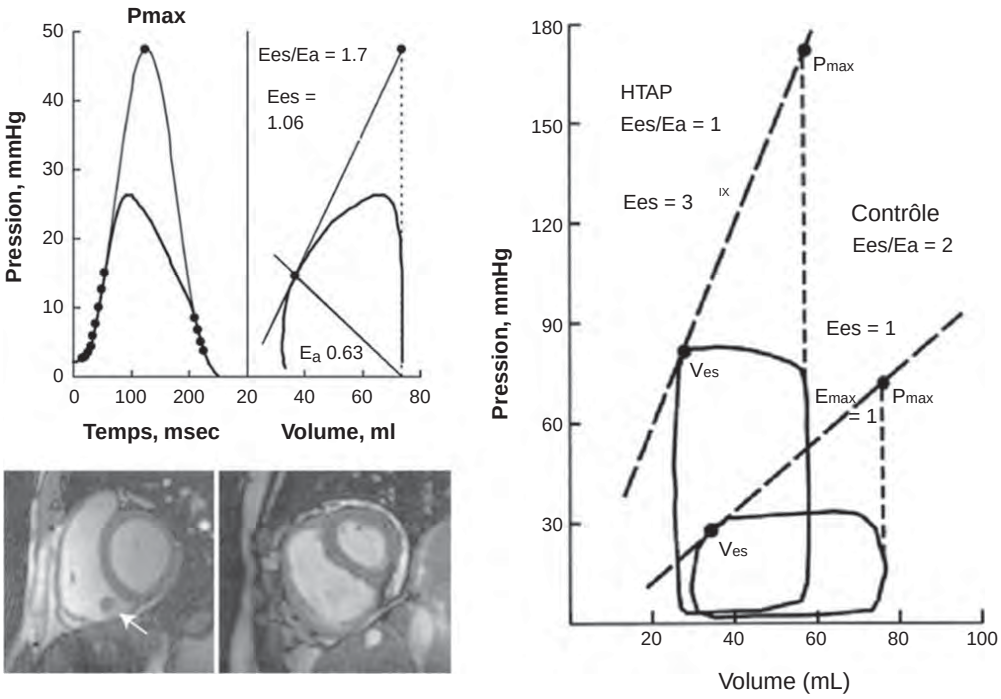


FIG. 14.11 Couplage VD-artériel : méthode et applications chez l'homme

À gauche, méthode dite du « battement unique » appliquée à un tracé de pression ventriculaire droite (VD), calcul de la pression maximale (Pmax) et détermination d'une relation pression (P) en fonction du volume (V) relatif (mesuré par intégration du flux sanguin pulmonaire) permettant une détermination graphique des élastances télésystolique (Ees) et artérielle (Ea) chez un chien. À droite, boucles PV des VD d'un sujet normal et d'un patient hypertendu pulmonaire. L'hypertension pulmonaire est associée à une augmentation de l'Ees, mais un découplage VD–artériel attesté par une diminution du rapport Ees/Ea. En bas à gauche, images du VD obtenues par résonance magnétique nucléaire (d'après [53]).

Une pression maximale Pmax est calculée à partir de la courbe de pression du VD et de l'extrapolation non linéaire de ses portions systoliques précoces et tardives. Cette Pmax estime la pression que génèrerait un battement VD non éjectant. La variation relative du volume du VD pendant la systole est calculée par l'intégration d'un signal synchronisé de flux artériel, ou directement mesurée par imagerie. L'Ees est déterminée par la pente d'une droite tirée depuis Pmax et tangente à la courbe pression-volume du VD. L'Ea est ensuite déterminée par la pente d'une droite reliant ce point au volume télédiastolique (VTD) du VD [52].

Dans le cas de l'exemple montré à gauche de la figure 14.11, le rapport Ees/Ea était égal à 1,7 [52]. Les boucles pression-volume à la droite de la figure 14.11 sont celles d'un sujet normal et d'un patient hypertendu pulmonaire, dont la pression du VD est mesurée par un cathéter de Swan-Ganz et les volumes du VD mesurés par imagerie par résonance magnétique (en bas à gauche de la figure 14.11) [53]. Chez le patient, Ees est augmentée, mais insuffisamment par rapport à l'augmentation de Ea, donc le rapport Ees/Ea diminue de 2 à 1. Ce découplage ventriculo-artériel n'est cependant pas suffisant au repos pour s'accompagner d'une augmentation des volumes télésystoliques et diastoliques.

Les rapports PES/VTS et PES/VES contiennent un terme commun, la PES. Le rapport Ees/Ea peut donc être simplifié comme suit :

$$Ees / Ea = VES / VTS \quad [54]$$

Puisque le rapport des élastances est indépendant de la précharge [50], on peut aussi le calculer comme PES/VTS/(Pmax − PES/VES) ou, en admettant que la Pap moyenne (mPap) est une bonne approximation de la PES :

$$Ees / Ea = Pmax / mPap - 1 \quad [55]$$

Le couplage ventriculo-artériel peut donc seulement être estimé par un rapport de volumes, mesurés par imagerie, ou par un rapport de pressions, mesurées au cours d'un cathétérisme du cœur droit.

Les deux approches reposent sur des approximations. La valeur pronostique du rapport VES/VTS paraît supérieure à celle du rapport VES/VTD, ou fraction d'éjection (FE), et à celle du du rapport Pmax/mPap − 1 dans l'hypertension pulmonaire [56]. Ceci est à confirmer. Le rapport VES/VTS pourrait s'imposer comme une estimation plus fiable du couplage VD-artériel que la FE, trop précharge-dépendante.

L'intérêt d'une estimation validée du couplage VD-artériel au lit du malade est de suivre précisément l'évolution d'une défaillance cardiaque droite et de pouvoir identifier les effets myocardiques *vs* vasculaires pulmonaires de diverses interventions pharmacologiques. Le couplage VD-artériel sert de référence aux nouvelles méthodes d'évaluation de la fonction du VD par imagerie.

Principes du traitement de la défaillance ventriculaire droite

L'approche physiopathologique de la défaillance cardiaque permet d'optimiser les interventions thérapeutiques [57]. Une vue globale en est présentée dans la figure 14.12.

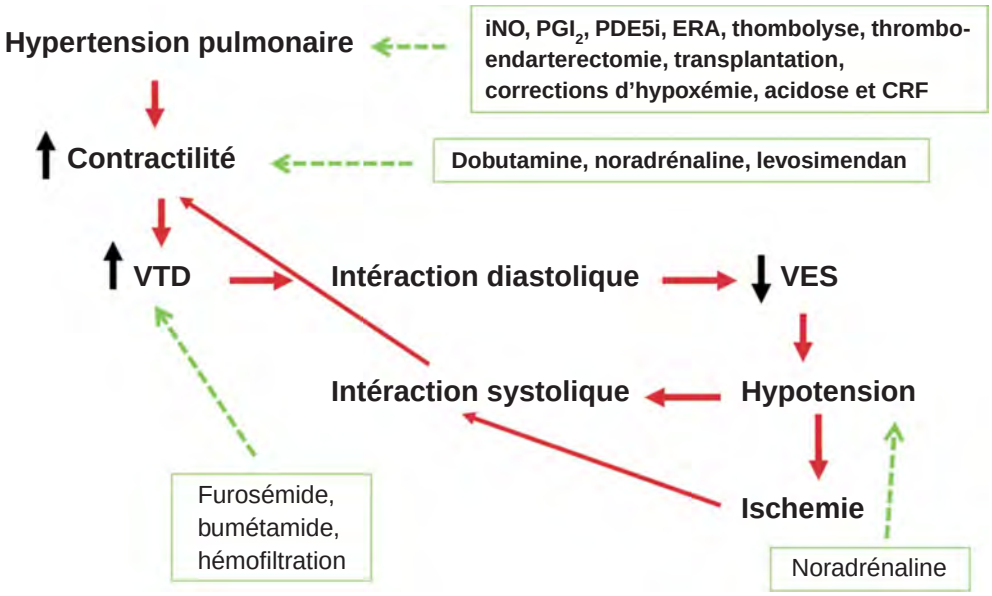


FIG. 14.12 **Traitement raisonné de la défaillance cardiaque droite (*cf.* texte).**
iNO : oxyde nitrique inhalé ; PGI_2 : prostacycline ; ERA : antagoniste des récepteurs à l'endothéline ; CRF : capacité résiduelle fonctionnelle ; VTD : volume télédiastolique ; VES : volume d'éjection systolique.

La défaillance ventriculaire droite survient presque toujours au cours d'une hypertension pulmonaire. Celle-ci augmente la postcharge du VD, qui s'adapte par une augmentation de la contractilité. Lorsque cette adaptation devient insuffisante, le VD se dilate. Il en résulte une compétition pour l'espace au sein d'un péricarde peu distensible, le VG est comprimé, avec diminution du VTD, augmentation de la pression diastolique et diminution du débit éjectionnel. Cette interaction diastolique provoque une diminution du VES et de la tension artérielle. Il en résulte une interaction systolique négative qui réduit la contractilité du VD. Cet effet inotrope négatif peut être aggravé par l'ischémie VD causée par une diminution critique du gradient de perfusion coronaire (tension artérielle diastolique − Pod). Un cercle vicieux s'installe, aggravant le découplage VD-artériel initial.

Comme illustré dans la figure 14.12, l'hypertension pulmonaire sera traitée par des interventions spécifiques destinées à réduire la RVP, par exemple une thrombolyse dans l'embolie pulmonaire ou l'oxyde nitrique (NO) dans la crise hypertensive pulmonaire au décours d'une chirurgie cardiaque, avec correction de l'hypoxémie et de l'acidose, causes d'aggravation par VPH. La ventilation mécanique sera réglée de façon à normaliser la CRF. La contractilité du VD sera stimulée par des drogues inotropes administrées à des doses sans effet sur la circulation pulmonaire, par exemple la dobutamine à une dose < 10 µg/kg/min. La dilatation du VD sera contrôlée par diurétiques et, si nécessaire, hémofiltration. La tension artérielle sera soutenue par une perfusion de noradrénaline. L'ensemble de ces interventions nécessite un monitorage par échocardiographie et, si nécessaire, cathéter pulmonaire.

Références

[1] Swan H.J.C., Ganz W., Forrester J.S., et al. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed catheter. *N Engl J Med.* 1970;283:447–451.

[2] Forrester J.S., Ganz W., Diamond G., et al. Thermodilution cardiac output determination with a single flow-directed catheter. *Am Heart J.* 1972;83:306–311.

[3] Naeije R., D'Alto M., Forfia P. Measurement techniques of the pulmonary circulation. *Progr Cardiovasc Dis.* 2015;57(5):463–472.

[4] Halpern S.D., Taichman D.B. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest.* 2009;136:37–43.

[5] Kovacs G., Avian A., Pienn M., et al. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:252–257.

[6] LeVarge B.L., Pomerantsev E., Channick R.N. Reliance on end-expiratory wedge pressure leads to misclassification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2014;44:425 3.
[7] Cope D.K., Grimbert F., Downey J.M., et al. Pulmonary capillary pressure: a review. *Crit Care Med.* 1992;20:1043–1056.
[8] Gaar Jr. K.A., Taylor A.E., Owens L.J., et al. Pulmonary capillary pressure and filtration coefficient in the isolated perfused lung. *Am J Physiol.* 1967;213:910–914.
[9] Kim N.H., Fesler P., Channick R.N., et al. Pre-operative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome following thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004;109:18–22.
[10] Kovacs G., Berghold A., Scheid S., et al. Pulmonary artery pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34:888–894.
[11] Naeije R., Chesler N.C. Pulmonary circulation at exercise. *Compr Physiol.* 2012;2:711–741.
[12] Permutt S., Bromberger-Barnea B., Bane H.N. Alveolar pressure, pulmonary venous pressure and the vascular waterfall. *Med Thorac.* 1962;19:239–260.
[13] West J.B., Dollery C.T., Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung: relation to vascular and alveolar pressures. *J Appl Physiol.* 1964;19:713–724.
[14] Leeman M., Lejeune P., Closset J., et al. Nature of pulmonary hypertension in canine oleic acid pulmonary edema. *J Appl Physiol.* 1990;69:293–298.
[15] Zapol W.M., Snider M.T. Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 1977;296:476–480.
[16] Linehan J.H., Haworth S.T., Nelin L.D., et al. A simple distensible model for interpreting pulmonary vascular pressure-flow curves. *J Appl Physiol.* 1992;73:987–994.
[17] Reeves J.T., Linehan J.H., Stenmark K.R. Distensibility of the normal human lung circulation during exercise. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288:L419–L425.
[18] Argiento P., Vanderpool R.R., Mule M., et al. Exercise stress echocardiography of the pulmonary circulation: limits of normal and sex differences. *Chest.* 2012;142:1158–1165.
[19] Naeije R., Vanderpool R., Dhakal B., et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:576–583.
[20] Lewis G.D., Bossone E., Naeije R., et al. Pulmonary vascular hemodynamic response to exercise in cardiopulmonary diseases. *Circulation.* 2013;128:1470–1479.
[21] Guazzi M., Borlaug B. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation.* 2012;126:975–990.
[22] Naeije R., Vachiery J., Yerly P., et al. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J.* 2012;41:217–223.
[23] Harvey R.M., Enson Y., Ferrer M.I. A reconsideration of the origins of pulmonary hypertension. *Chest.* 1971;59:82–94.
[24] Gerges C., Gerges M., Lang M.B., et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in « out of proportion » pulmonary hypertension. *Chest.* 2013;143:758–766.
[25] Stevens P.M. Assessment of acute respiratory failure: cardiac versus pulmonary causes. *Chest.* 1975;67:1–2.
[26] Hughes J.M., Glazier J.B., Maloney J.R., et al. Effect of lung volume on the distribution of pulmonary blood flow in man. *Respir Physiol.* 1968;4:58–72.
[27] Von Euler U.S., Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand.* 1946;12:301–320.
[28] Sylvester J.T., Shimoda L.A., Aaronsen P.I., et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev.* 2012;92:367 20.
[29] Brimioulle S., Lejeune P., Naeije R. Effects of hypoxic pulmonary vasoconstriction on gas exchange. *J Appl Physiol.* 1996;81:1535–1543.
[30] Naeije R., Brimioulle S. Physiology in medicine: the importance of hypoxic pulmonary vasoconstriction in maintaining arterial oxygenation during acute lung injury. *Crit Care.* 2001;5:67–71.
[31] Elzinga G., Piene H., de Jong J.P. Left and right ventricular pump function and consequences of having two pumps in one heart. *Circ Res.* 1980;46:564–574.
[32] Furuno Y., Nagamoto Y., Fujita M., et al. Reflection as a cause of mid-systolic deceleration of pulmonary flow wave in dogs with acute pulmonary hypertension: comparison of pulmonary artery constriction with pulmonary embolisation. *Cardiovasc Res.* 1991;25:118–124.
[33] Bergel D.H., Milnor W.R. Pulmonary vascular impedance in the dog. *Circ Res.* 1966;16:401–415.
[34] Dujardin J.P., Stone D.N., Forcino C.D., et al. Effects of blood volume changes on characteristic impedance of the pulmonary artery. *Am J Physiol.* 1982;242(11):H197–H202.

[35] Laskey W.K., Ferrari V.A., Palevsky H.I., et al. Pulmonary artery hemodynamics in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:406–412.
[36] Wauthy P., Pagnamenta A., Vassali F., et al. Right ventricular adaptation to pulmonary hypertension. An interspecies comparison. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286:H1441–H1447.
[37] Pagnamenta A., Vanderpool R., Brimioulle S., et al. Proximal pulmonary arterial obstruction decreases the time constant of the pulmonary circulation and increases right ventricular afterload. *J Appl Physiol.* 2013;114:1586–1592.
[38] Huez S., Brimioulle S., Naeije R., et al. Feasibility of routine pulmonary arterial impedance measurements in pulmonary hypertension. *Chest.* 2004;125:2121–2128.
[39] Reuben S.R. Compliance of the pulmonary arterial system in disease. *Circ Res.* 1971;29:40–50.
[40] Lankhaar J.W., Westerhof N., Faes T.J., et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291:H1731–H1737.
[41] Lankhaar J.W., Westerhof N., Faes T.J., et al. Pulmonary vascular resistance and compliance stay inversely related during treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2008;29:1688–1695.
[42] Saouti N., Westerhof N., Helderman F., et al. RC time constant of single lung equals that of both lungs together: a study in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;297:H2154–H2160.
[43] Bonderman D., Martischnig A.M., Vonbank K., et al. Right ventricular load at exercise is a cause of persistent exercise limitation in patients with normal resting pulmonary vascular resistance after pulmonary endarterectomy. *Chest.* 2011;139:122–127.
[44] Saouti N., Westerhof N., Helderman F., et al. Right ventricular oscillatory power is a constant fraction of total power irrespective of pulmonary artery pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:1315–1320.
[45] Tedford R.J., Hassoun P.M., Mathai S.C., et al. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation.* 2012;125:289–297.
[46] MacKenzie Ross R.V., Toshner M.R., Soon E., et al. Decreased time constant of the pulmonary circulation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305:H259–H264.
[47] Chemla D., Castelain V., Provencher S., et al. Evaluation of various empirical formulas for estimating mean pulmonary artery pressure by using systolic pulmonary artery pressure in adults. *Chest.* 2009;135:760–768.
[48] Milnor W.R., Bergel D.H., Bargainer J.D. Hydraulic power associated with pulmonary blood flow and its relation to heart rate. *Circ Res.* 1966;19:467–480.
[49] Naeije R., Brimioulle S., Dewachter C. Biomechanics of the right ventricle. *Pulm Circ.* 2014;4:395–406.
[50] Vonk-Noordegraaf A., Haddad F., Chin K.M., et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D22–D33.
[51] Sunagawa K., Yamada A., Senda Y., et al. Estimation of the hydromotive source pressure from ejecting beats of the left ventricle. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1980;57:299–305.
[52] Brimioulle S., Wauthy P., Ewalenko P., et al. Single-beat estimation of right ventricular end-systolic pressure-volume relationship. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284:H1625–H1630.
[53] Kuehne T., Yilmaz S., Steendijk P., et al. Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004;110:2010–2016.
[54] Sanz J., García-Alvarez A., Fernández-Friera L., et al. Right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension: a magnetic resonance study. *Heart.* 2012;98:238–243.
[55] Trip P., Kind T., van de Veerdonk M.C., et al. Accurate assessment of load-independent right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:50–55.
[56] Vanderpool R.R., Pinsky M.R., Naeije R., et al. RV-pulmonary arterial coupling predicts outcome in patients referred for pulmonary hypertension. *Heart.* 2015;101:37–43.
[57] Naeije R., Manes A. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2014;23:476–487.

CHAPITRE 15

Interactions cardiorespiratoires

A. Vieillard-Baron; F. Jardin

Un moyen simple de décrire les interactions cardiorespiratoires mécaniques est de considérer les interactions de deux pompes, la plus petite étant contenue dans la plus grande. La plus grande, la pompe respiratoire, agit comme une pompe aspirante, développant une pression négative. Cette dernière, de l'ordre de 5 mmHg pour une ventilation de repos, permet l'entrée d'air dans les voies aériennes. Accessoirement, cette pression négative favorise aussi l'entrée de sang provenant de la circulation systémique dans les cavités cardiaques. La plus petite, la pompe circulatoire, agit comme une pompe refoulante, développant une pression positive. Celle-ci, de l'ordre de 20 mmHg pour le ventricule droit et de 120 mmHg pour le ventricule gauche, permet l'éjection du sang vers les circulations artérielles, pulmonaire ou systémique. La situation intrathoracique de la pompe cardiaque fait qu'elle est soumise aux pressions générées par la pompe respiratoire. Ce concept de pompe respiratoire appliqué à la circulation a été introduit assez récemment [1].

Interactions cardiorespiratoires physiologiques bénéfiques au cours de la ventilation spontanée

Depuis les travaux de Guyton [2], on sait que le débit du retour veineux est dépendant de la différence entre une pression d'amont, ou pression moyenne systémique, et une pression d'aval, ou pression auriculaire droite (Pra). La Pra est soumise aux variations de la pression thoracique (pression pleurale). Au cours de la ventilation spontanée, les variations cycliques de la pression thoracique constituent une aide importante au retour veineux. L'accentuation de la pression négative pleurale à l'inspiration [3] accélère le retour veineux vers le cœur droit [4].

Simultanément, l'amélioration cyclique (inspiratoire) du remplissage ventriculaire droit entraîne une discrète réduction cyclique du remplissage ventriculaire gauche [5], par un phénomène d'interdépendance ventriculaire. Ce phénomène est lié à la présence du péricarde, dont l'élastance est élevée, ce qui fait que la somme des dimensions ventriculaires droite et gauche reste constante [6]. La diminution du remplissage ventriculaire gauche à l'inspiration s'accompagne donc d'une discrète chute de pression artérielle (inférieure à 10 mmHg), qui correspond à une diminution de l'éjection ventriculaire gauche. L'opposition de phase entre éjection ventriculaire droite, majorée à l'inspiration, et éjection ventriculaire gauche, minorée à l'inspiration, est un phénomène physiologique normal [7].

Manœuvre de Valsalva

La manœuvre de Valsalva est réalisée par une expiration forcée à glotte fermée provoquant une forte pression positive intrathoracique. Les conséquences circulatoires directes de la manœuvre résultent d'une part de la transmission de la pression pleurale positive au système artériel, qui génère une élévation initiale de la pression artérielle (phase 1), et d'autre part de l'obstacle au retour veineux présent tant que la pression est maintenue [4], qui engendre une chute secondaire de la pression artérielle (phase 2). De même, à l'arrêt de la manœuvre, la libération brutale du retour veineux entraîne un accroissement brutal de remplissage ventriculaire droit avec déplacement septal et chute supplémentaire de la pression artérielle. Cette chute est la conséquence de la diminution conjointe de pression pleurale, qui se transmet à la pression artérielle, et de l'éjection du ventricule gauche liée au déplacement septal [8] (phase 3). Mais, très rapidement, le remplissage ventriculaire gauche est restauré au-delà de ce qui est nécessaire, et l'on assiste à une élévation de la pression artérielle par augmentation de l'éjection ventriculaire gauche (phase 4). À ceci s'ajoutent

des phénomènes compensateurs : tachycardie réflexe sympathique lors de la chute de pression artérielle (phase 2), bradycardie vagale lors de l'élévation de pression artérielle (phase 4).

Cette évolution en 4 phases peut être amortie au cours de l'insuffisance ventriculaire gauche par l'élévation pathologique du volume sanguin central. La manœuvre de Valsalva a ainsi été proposée pour différencier une dyspnée d'origine pulmonaire ou cardiaque [9], en d'autres termes ayant ou pas un état congestif. Cette manœuvre de Valsalva mime les effets sur le retour veineux systémique de l'application d'une pression positive lors de l'introduction d'une pression télé-expiratoire positive (PEEP) ou de la mise en route d'une CPAP (*continuous positive airway pressure*).

Manœuvre de Müller

La manœuvre de Müller est réalisée par une inspiration forcée à glotte fermée, provoquant une forte pression négative pleurale, qui dépasse les 30 mmHg. Par son action sur le retour veineux, cette pression négative pleurale peut provoquer une brusque surcharge diastolique du ventricule droit avec un déplacement du septum interventriculaire [10]. Cet effet est cependant limité par le collapsus de la veine cave inférieure [4]. La rapidité de la survenue de ce collapsus au cours de l'effort inspiratoire dépend du degré de remplissage des vaisseaux extrathoraciques [11]. Si ces vaisseaux sont très pleins, le collapsus survient tardivement et l'effet de la pression négative pleurale sur le remplissage ventriculaire droit est maximum. S'ils sont moins pleins, le collapsus est précoce. La distension inspiratoire des cavités droites n'est donc pas toujours observée au cours de la manœuvre de Müller [12]. Par contre, la manœuvre provoque toujours une gêne pour la fonction systolique du ventricule droit. Le ventricule droit est en effet soumis à une pression externe négative d'amplitude identique à la pression positive qu'il est lui-même susceptible de développer [13]. La conséquence immédiate est une réduction de l'éjection ventriculaire droite qui provoque de proche en proche une réduction du remplissage ventriculaire gauche pendant que la pression négative pleurale est maintenue, avec, comme résultat, une chute de pression artérielle.

L'éjection du ventricule gauche pourrait théoriquement aussi être affectée par la pression pleurale très négative, qui constitue un supplément de postcharge [14]. En fait, un ventricule gauche sain développe des pressions nettement plus élevées, et surtout s'adapte facilement et instantanément à un excès de postcharge modéré, tel que celui constitué par une pression négative pleurale importante. Cependant, un ventricule gauche potentiellement défaillant est clairement affecté par cet excès de postcharge [15]. La manœuvre de Müller mime les effets qui surviennent sur la fonction cardiaque lors d'une épreuve de ventilation spontanée sur sonde, et ainsi lors du sevrage de la ventilation mécanique. Cette conjonction d'augmentation du retour veineux systémique et de diminution de la fonction systolique du ventricule gauche pourra expliquer la survenue d'un œdème pulmonaire cardiogénique, fréquente cause d'échec du sevrage de la ventilation.

Efforts de toux

Les efforts de toux sont de brèves manœuvres de Valsalva, produisant une élévation brutale de pression pleurale susceptible d'assister mécaniquement l'éjection du ventricule gauche, suivie d'une chute brutale de pression susceptible d'assister le remplissage du ventricule par libération du retour veineux [16]. La brusque libération du retour veineux chaque fois que l'effort de toux se relâche provoque un afflux de sang dans les cavités droites avec inversion temporaire du gradient transauriculaire. Ce phénomène physiologique est mis à profit pour rechercher la perméabilité d'un foramen ovale [17], et explique les embolies artérielles paradoxales révélatrices ou associées à une embolie pulmonaire [18].

Interactions cardiorespiratoires néfastes chez les patients dyspnéiques

Chez un patient dyspnéique, la pression négative pleurale inspiratoire est beaucoup plus importante, et peut atteindre plus de six fois la valeur normale. Dans cette situation, la chute de pression artérielle qui survient lors de l'inspiration est largement supérieure à 10 mmHg et détermine alors le pouls paradoxal (Fig. 15.1). Cependant, le retour veineux n'en est pas obligatoirement accéléré pour autant, du fait de l'incapacité d'un vaisseau pouvant être collabé, en l'occurrence les veines caves, à transmettre une pression négative [2, 4], comme nous l'avons déjà envisagé lors de la description de la manœuvre de Müller. Le collapsus vasculaire limite donc l'accentuation inspiratoire du retour veineux au-delà d'un seuil [2]. Ce seuil dépend de l'état de réplétion des vaisseaux extrathoraciques, en particulier abdominaux [11].

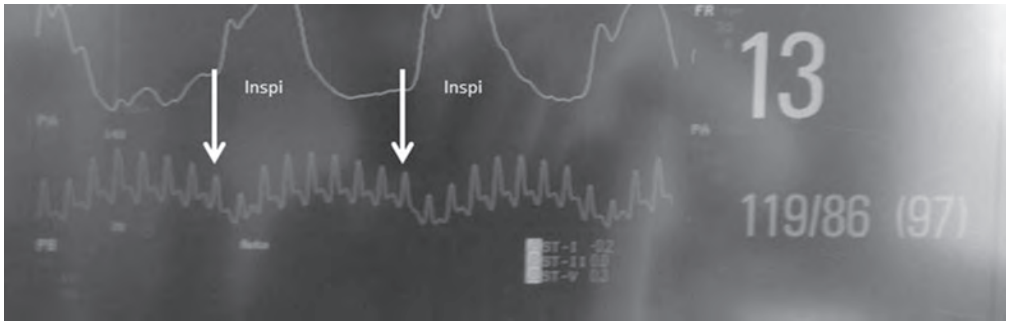


FIG. 15.1 Pouls paradoxal chez un patient en ventilation spontanée et présentant une insuffisance respiratoire aiguë.
Notez la baisse de pression artérielle invasive qui survient à chaque inspiration (flèche blanche).

Dans cette circonstance, les pressions négatives développées par la pompe respiratoire, qui produisent un effet d'aspiration, sont du même ordre de grandeur mais de sens opposé à celles développées par le ventricule droit. Cet effet de compétition empêche l'éjection du ventricule droit. Ceci a été bien illustré dans la situation de dyspnée extrême que constitue l'état de mal asthmatique [13]. Dans cette circonstance, le remplissage ventriculaire gauche est très affecté par l'inspiration, et cela se traduit par une chute inspiratoire importante de la pression artérielle (pouls paradoxal) [19]. La baisse de pression pleurale est théoriquement susceptible d'affecter aussi directement l'éjection du ventricule gauche parce qu'elle détermine une augmentation de postcharge [14, 20].

La dyspnée provoquée par une obstruction bronchique comporte une phase expiratoire active, où la pression pleurale augmente et devient positive, du fait de la poussée des muscles abdominaux sur le thorax [19]. La pression intrathoracique élevée constitue alors un obstacle au retour veineux, comme nous l'avons déjà envisagé lors de la description de la manœuvre de Valsalva.

Un pouls paradoxal est aussi usuellement visualisé lors d'une tamponnade cardiaque, du fait de la mise en route de la pompe respiratoire, seul moyen pour le patient d'essayer de baisser la pression péricardique et de maintenir un retour veineux systémique. Dans cette situation, l'inspiration retrouve une augmentation de taille du ventricule droit (remplissage) au détriment du ventricule gauche, du fait de l'interdépendance majorée entre les deux ventricules. C'est le contraire lors de l'expiration où le ventricule droit est écrasé (Fig. 15.2).

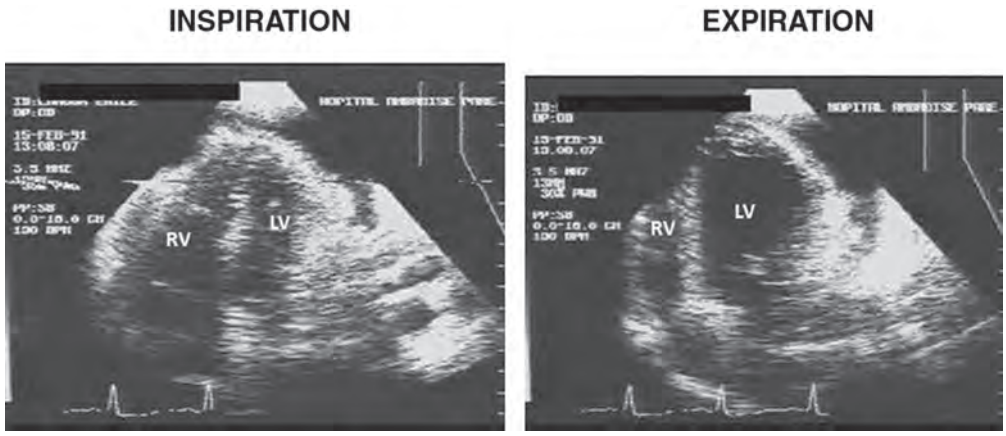


FIG. 15.2 Échocardiographie transthoracique chez un patient hospitalisé pour un état de choc lié à une tamponnade cardiaque.
Lors de l'inspiration, le ventricule droit (RV) se remplit aux dépens du ventricule gauche (LV), c'est l'inverse qui survient lors de l'expiration. Le septum interventriculaire varie ainsi de l'un à l'autre ventricule en fonction de la ventilation.

Ventilation assistée mécanique et cœur droit

Le retentissement circulatoire de la ventilation assistée est la conséquence de perturbations de la fonction ventriculaire droite, qui touchent la précharge et l'impédance à l'éjection, et qui sont liées à la modification du régime de pression dans les voies aériennes. À l'inverse de la ventilation spontanée, et conjuguée aux effets sur le ventricule gauche vus plus bas, cela entraîne une augmentation de pression artérielle lors de l'insufflation et une baisse lors de l'expiration, phénomène appelé pouls paradoxal inverse (Fig. 15.3).

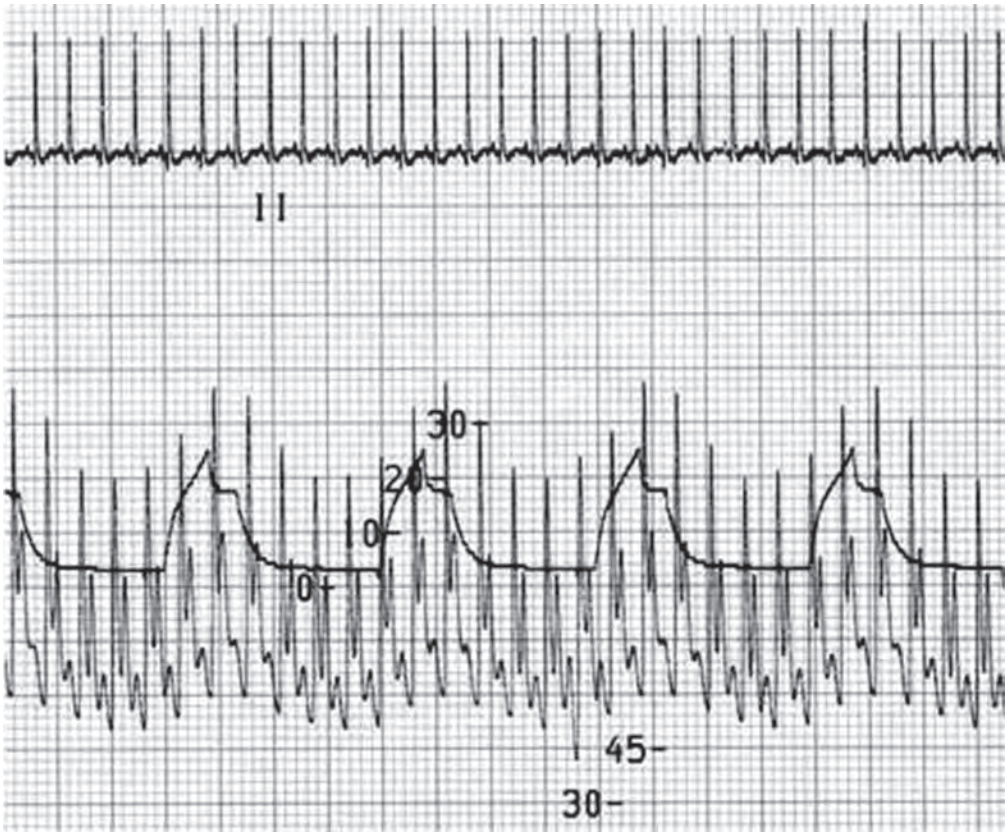


FIG. 15.3 **Pouls paradoxal inverse chez un patient en ventilation contrôlée en volume.**
Notez l'augmentation de la pression lors de l'insufflation, suivie d'une baisse lors de l'expiration.

La ventilation assistée mécanique procède par la production d'une pression positive dans les voies aériennes, qui fournit la pression transpulmonaire (différence entre pression dans les voies aériennes et pression pleurale) nécessaire à la délivrance du volume courant. La production d'une pression positive dans les voies aériennes s'accompagne également d'une élévation de la pression pleurale, qui peut même devenir franchement positive.

L'augmentation de la pression pleurale provoque une réduction du retour veineux et donc de la précharge ventriculaire droite, premier effet contraire de la ventilation assistée sur l'hémodynamique [21]. Le mécanisme de cette réduction du retour veineux, attribuée depuis longtemps à une réduction du gradient de pression favorable à l'écoulement du retour veineux [2], a été réévalué récemment [22]. En fait, c'est la réduction de la compliance des cavités cardiaques [23] qui en est probablement responsable [24], ainsi que l'augmentation de la résistance au retour veineux par le collapsus partiel ou complet de la veine cave supérieure soumise à la pression positive (Fig. 15.4). Cet effet contraire de la ventilation assistée est d'autant plus marqué que la pression pleurale est plus élevée. Pour une pression positive donnée dans les voies aériennes, la pression pleurale est déterminée par les caractéristiques mécaniques de l'ensemble thoracopulmonaire, et surtout, en pratique, par l'élastance pulmonaire [25]. Au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë, caractérisé par une élévation anormale de l'élastance pulmonaire, la transmission de la pression positive des voies aériennes à la plèvre est réduite [25], et l'hémodynamique est relativement peu affectée par ce mécanisme.

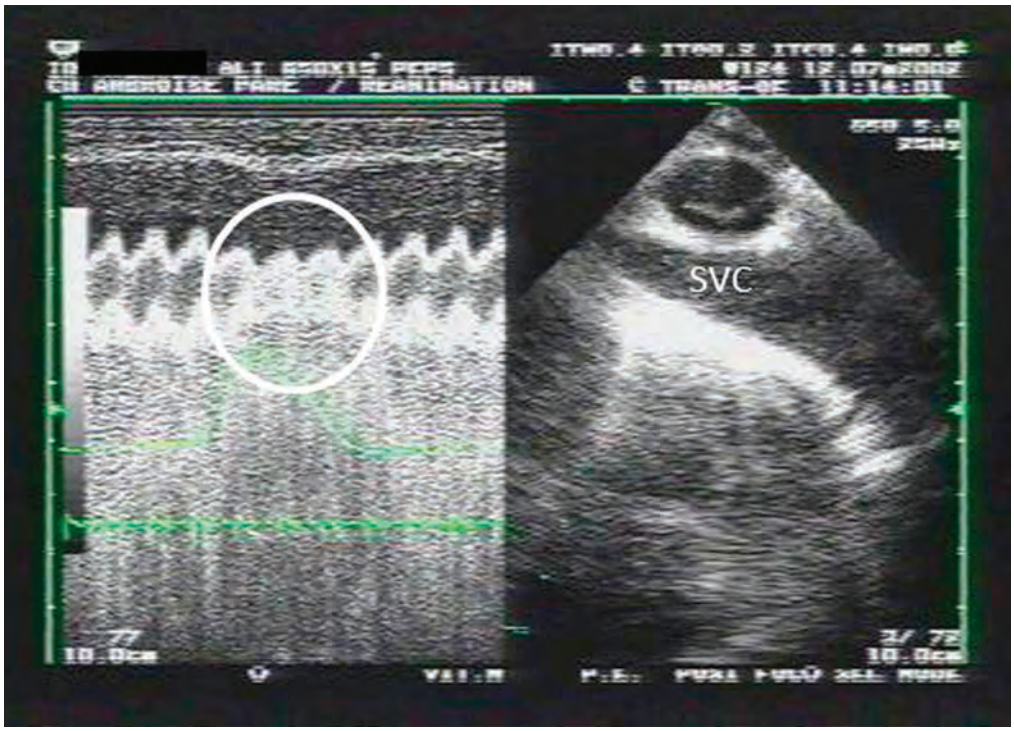


FIG. 15.4 Échocardiographie transœsophagienne au niveau des vaisseaux de la base, couplant mode 2D et mode temps-mouvement, chez un patient en ventilation contrôlée qui présente un effet précharge de la ventilation.

Notez le collapsus complet de la veine cave supérieure (SVC, cercle blanc) qui survient lors de l'insufflation.

L'augmentation de la pression dans les voies aériennes provoque une augmentation de l'impédance à l'éjection ventriculaire droite par extension de la zone II aux dépens de la zone III, deuxième effet contraire de la ventilation assistée sur l'hémodynamique. Rappelons que l'écoulement dans la circulation intra-alvéolaire, capillaire, comprise entre les artères et les veines pulmonaires, est gouverné par la différence entre une pression d'amont, la pression artérielle pulmonaire, et une pression d'aval, qui peut être soit la pression dans les voies aériennes en zone II, soit la pression veineuse pulmonaire en zone III [26]. Dans la mesure où toute élévation de pression pleurale est transmise aux vaisseaux intrathoraciques extra-alvéolaires, c'est en fait la différence entre pression dans les voies aériennes et pression pleurale, c'est-à-dire la pression transpulmonaire, qui crée un obstacle à l'écoulement au niveau de la circulation intra-alvéolaire. Pour une élastance pulmonaire donnée, la pression transpulmonaire est proportionnelle au volume pulmonaire. Dans la physiologie normale, l'augmentation du volume pulmonaire au-delà de la capacité résiduelle fonctionnelle entraîne une augmentation de la résistance à l'écoulement dans la circulation pulmonaire [27]. En ce qui concerne la ventilation assistée, son effet contraire sur le ventricule droit sera intermittent [28] et proportionnel à l'importance du volume courant [29], et permanent et proportionnel à l'importance du gain de capacité résiduelle fonctionnelle lorsqu'on utilise une pression positive télé-expiratoire [30]. Au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë, caractérisé par une élévation anormale de l'élastance pulmonaire, la délivrance d'un volume courant adéquat en termes d'échanges gazeux s'accompagne d'une pression transpulmonaire élevée. L'hémodynamique sera donc affectée de façon marquée par ce mécanisme.

Ventilation assistée mécanique et cœur gauche

Les conséquences de la ventilation assistée mécanique sur le cœur gauche sont liées aux interactions ventriculaires et au phénomène d'interdépendance ventriculaire.

Parmi les interactions ventriculaires, la principale porte sur le remplissage. Toute diminution de l'éjection ventriculaire droite, qui approvisionne normalement la circulation pulmonaire, réserve de précharge pour le ventricule gauche, s'accompagne d'une diminution du retour veineux pulmonaire. Ce mécanisme affecte directement le remplissage ventriculaire gauche. Son intensité est plus importante si la circulation pulmonaire est déjà vide, comme c'est le cas au cours d'une hypovolémie sévère.

Malgré ces effets négatifs, on observe une augmentation de l'éjection ventriculaire gauche lors de la phase inspiratoire sous ventilation assistée [31], qui se traduit par une majoration de pression artérielle (pouls paradoxal inverse, *cf.* Fig. 15.3) [32]. Ce phénomène est lié à une augmentation transitoire du remplissage du ventricule gauche par la chasse de sang stocké dans les capillaires pulmonaires vers l'oreillette gauche [31].

Références

[1] Olsen C., Tyson G., Maier G., et al. Diminished stroke volume during inspiration : a reverse thoracic pump. *Circulation.* 1985;72:668–679.

[2] Guyton A., Lindsey A., Abernathy B., et al. Venous return at various right atrial pressure and the normal venous return curve. *Amer J Physiol.* 1957;189:609–615.

[3] Lloyd T. Effect of inspiration on inferior vena caval blood flow in dogs. *J Appl Physiol.* 1983;55:1701–1708.

[4] Wexler L., Bergel D., Gabe I., et al. Velocity of blood flow in normal human vena cavae. *Circ Res.* 1968;33:349–359.

[5] Brenner J., Waugh R. Effect of phasic respiration on left ventricular dimension and performance in a normal population. An echocardiographic study. *Circulation.* 1978;57:122–127.

[6] Holt J.P. The normal pericardium. *Amer J Cardiol.* 1970;26:455–465.

[7] Franklin D., van Citters R., Rushmer R. Balance between right and left ventricular output. *Circ Res.* 1962;10:17–26.

[8] Aebischer N., Malthora R., Connors L., et al. Ventricular interdependence during Valsalva maneuver as seen by two-dimensional echocardiography : new insights about an old method. *J Am Soc Echocardiogr.* 1995;8:536–542.

[9] Zema M., Resivo B., Sos T., et al. Left ventricular dysfunction-bedside Valsalva maneuver. *Brit Heart.* 1980;44:560–569.

[10] Brinker J., Weiss J., Lappé D., et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation.* 1980;61:626–633.

[11] Takata M., Wise R., Robotham J. Affects of abdominal pressure on venous return : abdominal vascular zone conditions. *J Appl Physiol.* 1990;69:1961–1972.

[12] Condos W., Latham R., Hoadley S., et al. Hemodynamics of the Mueller maneuver in man : right and left heart micromanometry and doppler echocardiography. *Circulation.* 1987;76:1020–1028.

[13] Jardin F., Dubourg O., Margairaz A., et al. Inspiratory impairement in right ventricular performance during acute asthma. *Chest.* 1987;92:789–795.

[14] Buda A., Pinsky M., Ingels N., et al. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med.* 1979;301:453–459.

[15] Scharf S., Bianco J., Tow D., et al. The effects of large negative intrathoracic pressure on left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1981;62:871–875.

[16] Criley M., Blaufuss A., Kissel G. Cough-induced cardiac compression. Self-administred form of cardiopulmonary resuscitation. *JAMA-J Am Med Assn.* 1976;236:1246–1250.

[17] Dubourg O., Bourdarias J.P., Farcot J.C., et al. Contrast echocardiographic visualization of cough-induced right to left shunt trough a patent foramen ovale. *JACC.* 1984;4:587–593.

[18] Ward R., Jones D., Haponik E. Paradoxical embolism. An underrecognized problem. *Chest.* 1995;108:549–558.

[19] Jardin F., Farcot J.C., Boisante L., et al. Mechanism of paradoxic pulse in bronchial asthma. *Circulation.* 1982;66:887–894.

[20] Robotham J., Lixfeld W., Holland L., et al. Effects of respiration on cardiac performance. *J Appl Physiol.* 1978;44:703–709.

[21] Morgan B., Martin W., Hornbein T., et al. Hemodynamic effect of intermittent positive pressure respiration. *Anesthesiology.* 1966;27:584–590.

[22] Fessler H., Brower R., Wise R., et al. Effects of positive end-expiratory pressure on the gradient for venous return. *Amer Rev Respir Dis.* 1991;143:19–24.

[23] Takata M., Robotham J. Ventricular external constraint by the lung and pericardium during positive end-expiratory pressure. *Amer Rev Respir Dis.* 1991;143:872–876.

[24] Fessler H., Bower R., Wise R., et al. Effects of positive end-expiratory pressure on the canine venous return curve. *Amer Rev Respir Dis.* 1992;146:4–10.

[25] Jardin F., Genevray B., Brun-Ney D., et al. Influence of lung and chest wall compliances on transmission of airway pressure to the pleural space in critically ill patients. *Chest.* 1985;68:653–658.

[26] Permutt S., Bromberger-Barnea B., Bane H. Alveolar pressure, pulmonary venous pressure, and the vascular waterfall. *Med Thorac.* 1962;19:239–260.

[27] Roos A., Thomas L., Nagel E., et al. Pulmonary vascular resistance as determined by lung inflation and vascular pressures. *J Appl Physiol.* 1961;16:77–84.
[28] Jardin F., Delorme G., Hardy A., et al. Reevaluation of hemodynamic consequences of positive pressure ventilation : emphasis on cyclic right ventricular afterloading by mechanical lung inflation. *Anesthesiology.* 1990;72:966–970.
[29] Jardin F., Brun-Ney D., Cazaux P., et al. Relation between transpulmonay pressure and right ventricular isovolumetric pressure change during respiratory support. *Amer Rev Respir Dis.* 1989;16:215–220.
[30] Jardin F., Farcot J.C., Boisante L., et al. Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med.* 1981;304:387–392.
[31] Vieillard-Baron A., Chergui K., Augarde R., et al. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support revisited by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:671–676.
[32] Massumi R., Mason D., Zakauddin V., et al. Reversed pulsus paradoxus. *N Engl J Med.* 1973;289:1272–1275.

CHAPITRE 16

Transport et utilisation de l'oxygène

C. Chopin

Obtenir ou préserver une oxygénation tissulaire correcte est le principal objectif thérapeutique des détresses cardiorespiratoires en réanimation. L'hypoxie tissulaire résulte toujours d'un déséquilibre entre la quantité d'oxygène (O_2) disponible et la demande en O_2. Ce déséquilibre est la conséquence :

- d'une diminution de la quantité d'O_2 transportée au niveau des tissus VO_2 (TO_2) qui peut résulter d'une diminution de la concentration artérielle en O_2 (CaO_2), il s'agit alors d'une hypoxie hypoxémique ;
- ou d'une altération du débit cardiaque (Qc) et/ou des débits régionaux, il s'agit alors d'une hypoxie ischémique ;
- ou d'une augmentation de la demande en O_2 mal compensée par l'augmentation de TO_2 ;
- ou d'un défaut d'utilisation de l'O_2 par les cellules, il s'agit alors d'un état de dysoxie.

La demande en O_2 n'étant pas directement mesurable, elle est appréciée par la mesure de la consommation de l'O_2 (VO_2). Dans l'état stable, la VO_2 est un reflet fidèle des besoins en O_2. Dans les états instables qui caractérisent les malades de réanimation, ceci est encore vrai tant que la mobilisation de la réserve cardiorespiratoire est possible et suffisante. Dans le cas contraire, une hypoxie tissulaire et une dette en O_2 apparaissent, elles obligent l'organisme à redistribuer l'O_2 disponible en fonction de choix prioritaires, d'organes ou de tissus à l'intérieur d'un même organe. Des atteintes fonctionnelles apparaissent alors en même temps que des stigmates biologiques d'hypoxie et de souffrance cellulaire. Leur prévention nécessite la connaissance de ces mécanismes et l'application de principes simples lors de la prise en charge de ces malades.

Mesure et calcul des paramètres de l'oxygénation tissulaire

Transport de l'oxygène

L'oxygène est transporté sous deux formes : combinée et dissoute.

Oxygène dissous et pression partielle

La quantité d'O_2 dissous dans 100 mL de sang est de 0,003 mL/mmHg de PO_2 :

$$O_2 \text{ dissous} / 100\,\text{mL} = 0,003 \times PO_2$$

où PO_2 et *0,003* sont respectivement la pression partielle et le coefficient de solubilité de l'O_2 dans le sang.

L'O_2 dissous augmente linéairement avec la PO_2 (Fig. 16.1). Bien que l'O_2 dissous ne représente qu'une part très faible de la quantité globale d'O_2 transportée (1,5 %), son importance est considérable pour la diffusion de l'O_2 du sang du capillaire terminal vers les cellules.

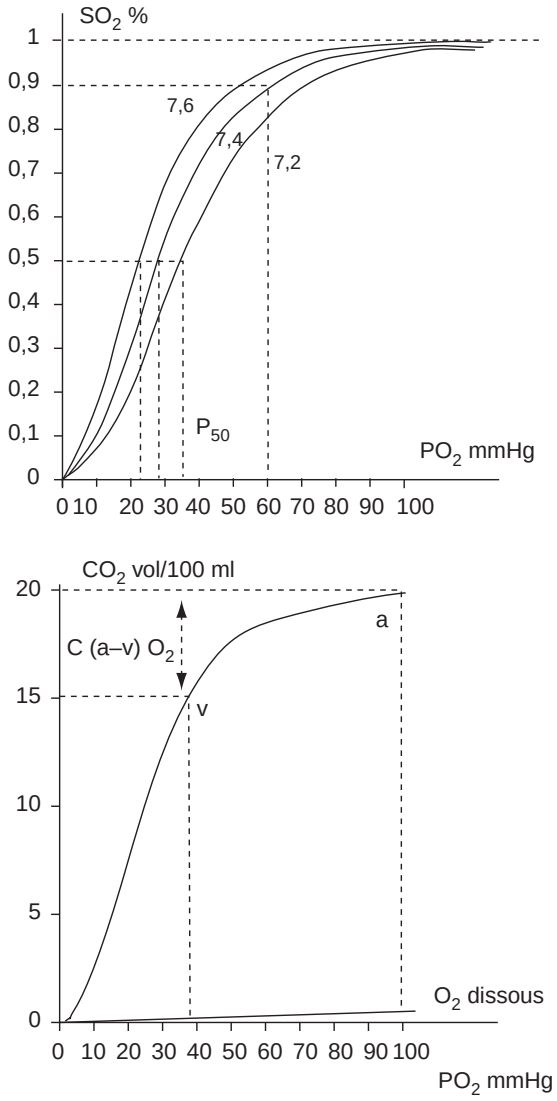


FIG. 16.1 **Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine [1].**

A. La saturation de l'hémoglobine (SO_2) figure en ordonnée et la pression partielle d'oxygène (PO_2) en abscisse. La courbe, de forme sigmoïde, présente deux points remarquables, le point SO_2 90 %/PO_2 60 mmHg et le point SO_2 50 %/PO_2 27 mmHg (P50). La courbe normale correspond à pH = 7,40, PCO_2 = 40 mmHg et à une température (T) = 37 °C. La diminution du pH déplace la courbe vers la droite et sa diminution la déplace vers la gauche (effet Bohr).
B. La courbe représente l'évolution de la concentration en ordonnée, en fonction de la pression partielle d'oxygène (PO_2) en abscisse établie pour un pH = 7,40, une PCO_2 = 40 mmHg et une T = 37 °C. La concentration de l'hémoglobine totale est de 15 g/100 mL. Le point a est représentatif du sang artériel et le point $\overline{v}$ du sang veineux mêlé. La différence des concentrations $C(a - \overline{v})O_2$ est théoriquement de 5 vol/100 mL.

Oxygène combiné et saturation de l'hémoglobine

L'hémoglobine (Hb) est une substance remarquable qui possède à la fois un pouvoir tampon et la propriété de transporter de l'O_2 et du CO_2. C'est une molécule d'un poids moléculaire élevé (64 500 Da) constituée d'un groupe protéine, la globine, et d'un groupe hème. La globine est constituée de quatre chaînes d'amino-acides (AA), deux chaînes α de 141 AA et deux chaînes β de 146 AA. Chaque groupe hème est constitué d'un noyau porphyrine résultant de la coalescence de quatre noyaux pyrroles reliés entre eux par quatre ponts méthylène. Le noyau porphyrine a la propriété de se combiner avec l'ion ferreux (Fe^{2+}). Fe^{2+} a six liaisons covalentes. Il en utilise quatre pour se fixer sur les quatre ions azote des groupes pyrroliques.

Cette association constitue l'hème. L'une des deux liaisons covalentes libres est utilisée pour relier l'hème à la globine (quatre hèmes pour une molécule de globine) et l'autre est disponible pour former une liaison réversible avec l'O_2 (HbO_2). Une molécule d'Hb est donc capable de transporter quatre molécules d'O_2. Cette capacité est modifiée :

- si le Fe^{2+} devient ferrique (Fe^{3+}), ce qui constitue la méthémoglobinémie (MetHb) ;
- si une molécule d'oxyde de carbone, pour laquelle Hb a une affinité supérieure à celle qu'elle a pour l'O_2, se fixe sur la sixième covalence pour former la carboxyhémoglobine ;
- si l'hémoglobine est de forme fœtale (HbF) ou anormale.

Un fait remarquable est la modification de l'affinité de l'Hb pour l'O_2 en fonction de sa configuration stéréochimique [2]. L'Hb réduite est en configuration dite ouverte, ce qui permet d'accueillir l'O_2 ; l'affinité est forte. L'Hb oxydée est au contraire en configuration fermée ; l'affinité est faible. Ces variations rendent compte de la forme particulière de la courbe de dissociation de l'HbO_2. Celle-ci est de forme sigmoïde (*cf.* Fig. 16.1) et présente deux parties, l'une presque horizontale, l'autre presque verticale séparée par un point remarquable, le point où la saturation de l'hémoglobine (SO_2) est de 90 % et la PO_2 de 60 mmHg. Au-delà de ce point, de fortes variations de PO_2 s'accompagnent de faibles variations de SO_2. En deçà de ce point, de faibles variations de PO_2 s'accompagnent de fortes variations de SO_2. Dans la partie horizontale de la courbe, la concentration en HbO_2 est élevée. HbO_2, acide plus fort que Hb réduite, est donc moins capable de fixer les ions H^+. Ceci favorise la dissociation des composés carbaminés et augmente la PCO_2. Cet effet de facilitation de la libération de CO_2 par l'Hb quand HbO_2 augmente a été décrit par Haldane. L'effet Haldane rend compte en partie de l'augmentation de la $PaCO_2$ sous oxygénothérapie. Dans la partie verticale de la courbe, la dissociation forte de HbO_2 aux PO_2 basses facilite l'oxygénation tissulaire. L'Hb réduite augmente et fixe plus d'ions H^+, ce qui favorise la diffusion du CO_2 des cellules vers le sang. En retour, l'augmentation de la $PaCO_2$ diminue encore l'affinité de l'Hb pour l'O_2. Cet effet a été décrit par Bohr. L'hyperthermie, l'augmentation de la concentration en ions H^+, l'augmentation de la PCO_2 et l'augmentation du 2,3-diphosphoglycérate érythrocytaire déplacent la courbe d'affinité vers la droite et diminuent l'affinité. À l'inverse, l'hypothermie, l'alcalose et l'hypocapnie déplacent la courbe vers la gauche et augmentent l'affinité. Si l'affinité augmente, la quantité d'O_2 transportée augmente pour une même PaO_2, mais la libération d'O_2 diminue au niveau tissulaire.

Un autre point remarquable de la courbe de dissociation est le point SO_2 50 %/PO_2 27 mmHg. Ceci définit la P50. La P50 est dite normalisée ou standard lorsque la PCO_2 est égale à 40 mmHg et le pH à 7,38. On peut également mesurer la valeur réelle de la P50. La différence entre la P50 standard et la valeur mesurée est proportionnelle à la concentration du 2,3-DPG (valeur normale : 5 mmol/L) [1].

L'O_2 se combine également à la myoglobine. L'affinité de la myoglobine pour l'O_2 est plus forte que celle de Hb (P50 égale à 5 mmHg). Pour tous les niveaux de PO_2, la saturation de la myoglobine est plus forte que celle de Hb. Mais la forme rectangulaire de la courbe de dissociation explique que, pour des PO_2 basses de l'ordre de la PO_2 critique, une très grande quantité d'O_2 est libérée par la myoglobine pour des variations très faibles de la PO_2. Ce mécanisme protège la cellule dans les situations d'hypoxémie grave.

La saturation en oxygène de l'hémoglobine (SO_2 %) est définie par le rapport entre la concentration d'HbO_2 (HbO_2) et la concentration totale d'Hb (Hbt) capable de fixer l'O_2. Les Hb non fonctionnelles, incapables de fixer l'O_2 comme HbCO, MetHb et SHb, doivent être retranchées à Hbt [1]. La SO_2 est donc égale au rapport :

$$SO_2\% = \frac{HbO_2}{Hbt - HbCO - MetHb}$$

La détermination de la SO_2 exige donc la mesure par co-oxymétrie de chacun des éléments de ce rapport. Le rapport entre concentrations d'HbO_2 et Hbt n'exprime pas SO_2, mais la fraction d'oxyhémoglobine ($FHbO_2$) qui est égale à SO_2 en l'absence d'hémoglobine non fonctionnelle. Les valeurs normales de la SO_2 sont :

- pour la SaO_2 de 95 à 97 % ;
- pour la $S\bar{v}O_2$ de 75 % au repos, mais elle est susceptible de variations importantes. La $S\bar{v}O_2$ diminue lorsque la demande métabolique augmente et en fonction de la qualité de l'adaptation myocardique.

La SaO_2 est parfois calculée à partir de la PaO_2, de la $PaCO_2$, du pH, d'une courbe de dissociation de HbO_2 standard, à 37 °C et corrigée en fonction du pH. Cette valeur calculée peut s'écarter de la valeur réelle

mesurée par la co-oxymétrie, en particulier pour des SaO_2 inférieures à 90 %. La différence peut atteindre 10 % de la valeur réelle [3]. L'usage de la SaO_2 calculée est alors responsable d'erreurs dans l'indication de l'oxygénothérapie et dans l'interprétation du résultat obtenu en clinique, d'erreurs sur le calcul des concentrations en O_2 et donc d'erreurs sur le calcul du shunt intrapulmonaire qui peuvent être considérables du fait du cumul d'erreurs sur la SaO_2 et la $S\overline{v}O_2$.

L'oxygène combiné à l'hémoglobine se calcule selon :

$$O_2 \text{ combiné} = SO_2 \times Po \times Hb$$

où *Hb* est la concentration en hémoglobine (g/100 mL) et *Po* le pouvoir oxyphorique.

Po est défini par le volume d'O_2 que peut fixer 1 g d'hémoglobine. La valeur normale de Po est de 1,34 mL d'O_2/g Hb si l'on tient compte des Hb non fonctionnelles (HbCO, MetHb), normalement présentes dans le sang en faible quantité, et 1,39 si l'on ne tient compte que de Hb fonctionnelle, c'est-à-dire si l'hémoglobine totale et l'oxyhémoglobine ont été mesurées par co-oxymétrie.

Concentration en oxygène

La concentration (on dit parfois contenu) en O_2 (CO_2 vol/100 mL), qu'il ne faut pas confondre avec CO_2 mmHg, est historiquement déterminée par la méthode de Van Slyke. Cette technique repose sur la mesure d'une différence de volume de l'échantillon sanguin avant et après libération de l'O_2. Cette méthode très précise mais longue, nécessitant une hémolyse et une méthémoglobinisation du sang, a été abandonnée au profit de la méthode colorimétrique dont le principe est de mesurer la quantité de courant produite par la réduction de l'O_2 dans une cellule galvanique constituée d'une anode en cadmium et d'une cathode en carbone. L'O_2 se réduit au niveau de la cathode et l'anode s'oxyde. Le courant de dépolarisation est proportionnel à la quantité d'O_2. Les valeurs normales pour une Hb de 15 g/dL sont, pour la concentration artérielle en O_2 (CaO_2) de 20 mL/100 mL, et pour la concentration veineuse en O_2 ($C\overline{v}O_2$) de 15,2 vol/100 mL. La différence artérioveineuse des concentrations en O_2 $C(a-\overline{v})O_2$ est donc de 4,8 mL/100 mL au repos. La capacité ou concentration maximale (CO_2 max) est obtenue par tonométrie du sang avec de l'air ambiant ; elle est, pour Hb = 15 g/dL, de 20,5 mL/100 mL. En pratique, ces mesures sont longues et difficiles, on calcule donc habituellement la CO_2 par la somme de l'O_2 combiné et dissous :

$$CO_2 \text{ vol}/100 \text{ mL} = \left(SO_2 \times 1,34 \times Hb\right) + \left(PaO_2 \times 0,003\right)$$

Transport de l'oxygène

Le transport de l'oxygène (TO_2) est calculé par la formule :

$$\dot{T}O_2 \text{ mL.min}^{-1}.\text{m}^{-2} = CO_2 \text{ mL}/100 \text{ mL} \times 10 \times \text{IC L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$$

où *IC* est l'index cardiaque.

On peut calculer le transport artériel (T aO_2) et le transport veineux mêlé (T $\overline{v}O_2$). Au repos :

$$\dot{T}aO_2 = 660\,mL.min^{-1}.m^{-2} \text{ et } \bar{V}O_2 = 525\,mL.min^{-1}.m^{-2}$$

Consommation d'oxygène

La consommation d'oxygène (VO_2) peut être calculée :

- soit par le principe de Fick :

$$\dot{V}O_2\ mL.min^{-1}.m^{-2} = C(a-\bar{V})O_2 \times IC = \dot{T}aO_2 - \dot{T}\bar{V}O_2$$

- soit par la méthode des échanges gazeux (calorimétrie indirecte). Cette dernière nécessite à la fois de recueillir l'ensemble des gaz expirés par le malade, de mesurer la ventilation minute et les concentrations moyennes en O_2 inspiré (FiO_2) et expiré (FEO_2). VO_2 étant égale à la différence des quantités d'O_2 inspirée et expirée, on écrit :

$$\dot{V}O_2\ mL.min^{-1} = (VI \times FiO_2) - (VE \times FEO_2)$$

où *VI* est le volume inspiré et *VE* le volume expiré, FiO_2 la concentration moyenne en O_2 inspiré et FEO_2 la concentration moyenne en O_2 expiré.

La transformation de Haldane permet de s'affranchir de la mesure simultanée et peu précise de VE et de VI, mais nécessite, en plus, la mesure de la concentration expirée moyenne en CO_2 ($FECO_2$). L'azote n'étant ni consommé ni produit au cours du cycle ventilatoire, la différence entre le volume inspiré et expiré est proportionnelle au rapport des concentrations en azote inspiré et expiré.

$$VI = VE \times FEN_2 / FIN_2$$
$$FEN_2 = 1 - FiO_2 - FECO_2 \text{ et } FIN_2 = 1 - FiO_2$$
$$\text{et donc } \dot{V}O_2\ mL.min^{-1} = VE \times (1 - FECO_2 - FEO_2 / 1 - FiO_2) - FEO_2 \times VE$$
$$\dot{V}O_2 = VE \times \frac{1-(FECO2 + FEO2)}{1-FIO2} - (FEO_2 \times VE)$$

Pour l'organisme entier, ces deux méthodes sont utilisables, mais le principe de Fick n'est applicable que dans l'état stable. Pour un organe isolé, seul le principe de Fick est adapté. Ces deux méthodes ne sont pas équivalentes. La consommation en O_2 du poumon n'est pas négligeable en cas de leucostase ou d'infection pulmonaire sévère. Elle n'est pas prise en compte par la méthode de Fick. Par ailleurs, si des relations sont recherchées entre VO_2 et TO_2, il convient d'utiliser la VO_2 mesurée par la méthode des échanges gazeux.

La valeur normale de VO_2, au repos, à 37 °C est de 135 $mL.min^{-1}.m^{-2}$. La VO_2 augmente lors du stress, de l'effort, de l'hyperthermie, de l'inflammation, de l'infection et de l'alimentation. Elle diminue avec le repos, la sédation, l'hypothermie et le jeûne. Elle est variable d'un organe à l'autre suivant les circonstances et l'activité des différents organes.

Extraction de l'oxygène (EO_2)

L'extraction de l'oxygène (appelé parfois extraction systémique d'O_2, ESO_2) se calcule par :

$$EO_2\,\% = \dot{V}O_2 \,/\, \dot{T}aO_2 = C\left(a - \bar{V}\right)O_2 \,/\, CaO_2$$

La valeur normale d'EO_2 au repos est de 20 à 25 %. Elle augmente avec l'effort, mais ne peut excéder 80 % lors de l'effort intense. L'extraction de l'O_2 par les tissus dépend de la diffusion de l'O_2 du capillaire vers la cellule, de la répartition des débits régionaux et microcirculatoires et de l'aptitude de la mitochondrie à utiliser l'O_2 disponible.

La diffusion (D) est un phénomène complexe qui, pour simplifier, dépend principalement du gradient de PO_2 entre le capillaire terminal et la mitochondrie (ΔPO_2), de la distance (d) qui sépare le capillaire des cellules, de la vitesse de circulation du flux sanguin dans le capillaire (v), et du coefficient de solubilité de l'O_2 dans les liquides interstitiels (k).

$$D = \int \Delta PO_2 \times v \times d \times k$$

Le $\Delta\, PO_2$ dépend également de la consommation locale d'oxygène et de la dissociation de HbO_2 qui varie avec les conditions locales de pH, de PCO_2, de température et avec la concentration du 2,3-DPG intra-érythrocytaire. Cette dernière augmente avec la glycolyse intra-érythrocytaire et quand la concentration en désoxyhémoglobine augmente, ce qui facilite la dissociation de l'hémoglobine et donc la diffusion.

Krogh et Erlang ont proposé un modèle dans lequel les pressions partielles d'O_2 diminuent progressivement du pôle capillaire artériel vers le pôle veinulaire et au fur et à mesure que l'on s'éloigne du capillaire (Fig. 16.2) [4]. La distribution des PO_2 tissulaires autour du capillaire se fait selon des courbes d'allure gaussienne déterminant un « coin létal » où les PO_2 sont les plus basses et donc la sensibilité à l'hypoxie la plus importante. Les systèmes portes, veinoveineux, du lobule hépatique ou des villosités intestinales sont des exemples de localisation très sensible à l'hypoxie. Le seuil de réactivité vasculaire est de 25 à 28 mmHg, le seuil critique en dessous duquel la diffusion de l'O_2 dans la mitochondrie est compromise est de 17 à 20 mmHg (PO_2 crit) et le seuil létal de 12 mmHg.

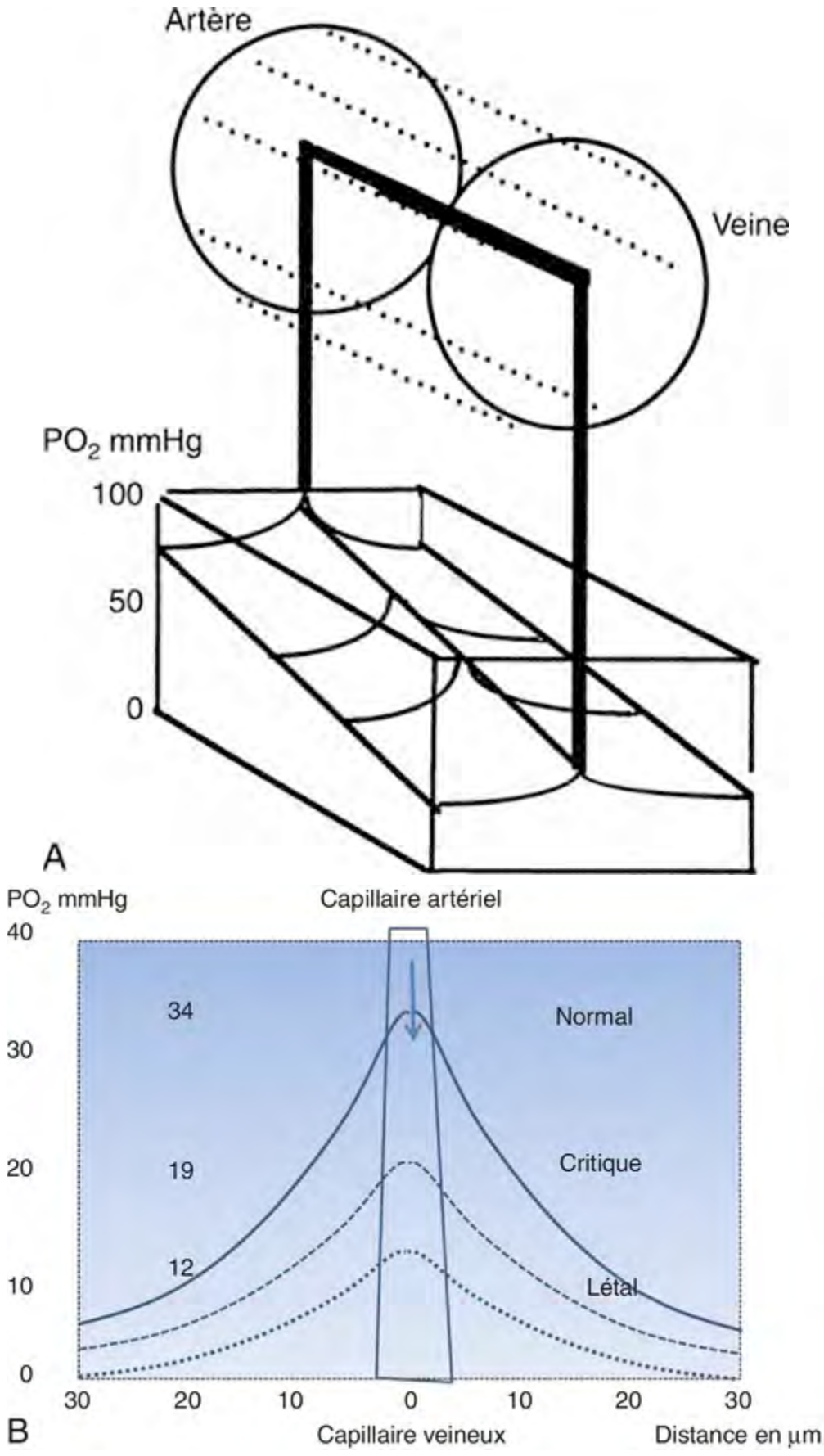

Artère
Veine
PO2 mmHg
100
50
0
A
PO2 mmHg
Capillaire artériel
40
30
20
10
0
34
19
12
Normal
Critique
Létal
30
20
10
0
10
20
30
B
Capillaire veineux
Distance en µm

FIG. 16.2 Cylindre de Krogh et Erlang.

A. Le volume de tissu entourant le capillaire est représenté par un cylindre. Les pressions partielles en oxygène (PO_2) diminuent du pôle artériolaire au pôle veinulaire et au fur et à mesure que l'on s'éloigne du capillaire.
B. Quand l'hypoxie devient sévère, les PO_2 atteignent des valeurs critiques puis létales. Le « coin » le plus vite menacé est celui qui est le plus éloigné du pôle artériel [4].

Utilisation de l'oxygène par la mitochondrie

L'oxygène moléculaire est l'accepteur terminal d'électrons de la chaîne respiratoire mitochondriale (Fig. 16.3) qui est constituée d'une succession de couples redox. La forme oxydée d'un couple est réduite par la forme réduite du couple qui précède et réduit la forme oxydée du couple suivant [5]. Le réducteur initial est le NADH (forme réduite), l'oxydant final est l'O_2 moléculaire. Ces couples sont associés à des complexes multiprotéiques localisés dans les membranes. Ces complexes catalysent le transfert des électrons du NADH à l'ubiquinone (NADH-UQ réductase), du succinate à l'ubiquinone (succinate-UQ réductase), de l'ubiquinol au cytochrome c Fe^{3+} (UQH_2-cyt C réductase) et du cytochrome c Fe^{2+} au cytochrome a,a^3 et à l'O_2 moléculaire (cytochrome c oxydase). Durant cette série d'oxydoréductions, l'énergie produite par le transfert d'électrons assure, par une réaction couplée, la phosphorylation de l'ADP pour former l'ATP. L'oxydation totale d'une mole de glucose produit par cette voie 36 molécules d'ATP. Ces chaînes membranaires permettent d'associer au transfert d'électrons un transport actif de protons H^+ de l'intérieur vers l'extérieur (couplage chimio-osmotique et pompe à protons). Elles sont également couplées, après hydrolyse de l'ATP par des ATPases membranaires, au transport électrogène de Na^+ vers l'extérieur et de K^+ vers l'intérieur de la cellule (ATPase Na^+/K^+). Elles participent donc directement à la régulation du volume intracellulaire et au maintien de la différence de potentiel transmembranaire. L'ATPase Ca^{2+}, localisée dans les membranes cytoplasmiques des cellules et dans les membranes du réticulum endoplasmique et sarcoplasmique couple l'hydrolyse de l'ATP à l'expulsion du Ca^{2+} hors du cytoplasme. 80 % de la consommation totale de l'O_2 sont utilisés dans cette phosphorylation oxydative et moins de 1 % pour la production physiologique de radicaux libres. 20 % environ de l'O_2 sont utilisés en dehors de la mitochondrie pour la biosynthèse, la dégradation et la détoxification de nombreuses substances issues du métabolisme intermédiaire ou de drogues administrées.

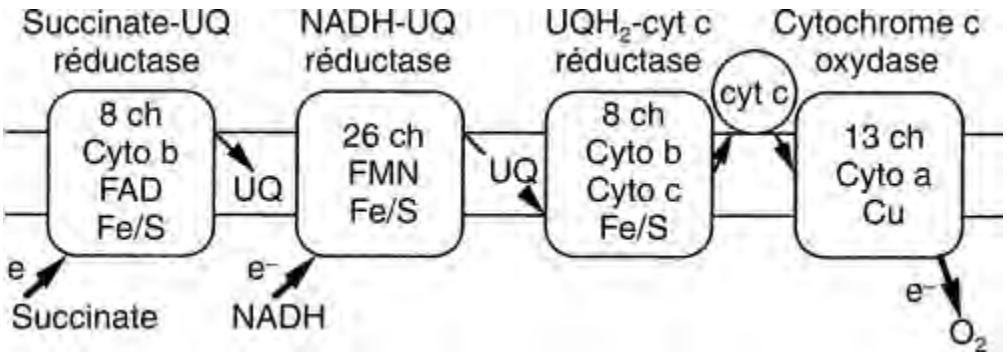


FIG. 16.3 Chaîne de transfert des électrons.

Une chaîne mitochondriale de transfert d'électron est constituée d'environ 50 chaînes polypeptidiques groupées en quatre complexes. Les flèches indiquent le sens du transfert. La chaîne catalyse le transfert d'électrons des réducteurs générés par la glycolyse et le cycle de Krebs (NADH et succinate) jusqu'à l'O_2 moléculaire, accepteur terminal [5].

La PO_2 mitochondriale est de l'ordre de 1 mmHg. Cette pression partielle (point de Pasteur) est suffisante pour assurer un métabolisme aérobie. Des poisons mitochondriaux, pour lesquels le cytochrome a une affinité importante, tels que le cyanure, l'oxyde de carbone ou l'oxyde nitrique, altèrent le fonctionnement de la chaîne respiratoire [6]. L'oxygénation cellulaire est très difficile à apprécier directement, cependant le statut redox du cytochrome a,a^3 peut être mesuré *in vivo* par spectroscopie en proche infrarouge. Le niveau d'oxydation du cytochrome a,a^3 diminue quand TO_2 diminue selon une relation biphasique qui est proche de celle que l'on observe entre TO_2 et VO_2 et qui est parfaitement corrélée à VO_2 [7] (Fig. 16.4).

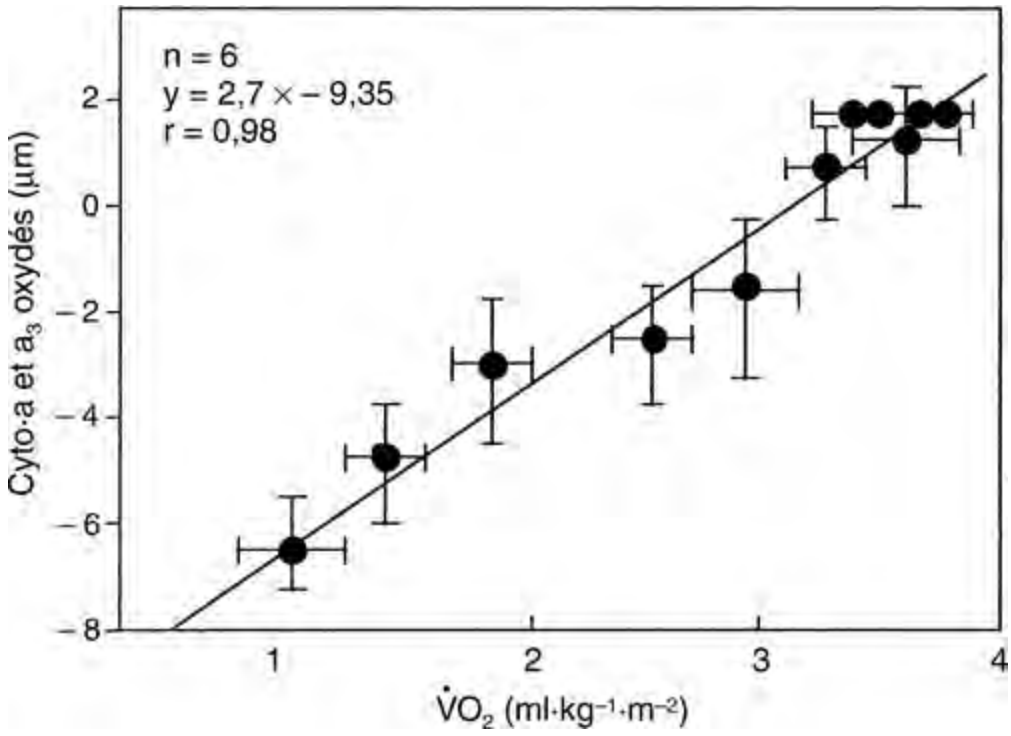


FIG. 16.4 **Relation entre la consommation d'oxygène et l'oxydation du cytochrome a,a^3.**
L'oxydation du cytochrome a,a^3 est mesurée par spectroscopie en proche infrarouge lors d'une hypoxie ischémique induite par une diminution progressive du débit sanguin dans un modèle expérimental de patte de porc isolée et perfusée (données personnelles, *cf.* [7] pour plus d'informations).

Relations physiologiques entre TO_2, $\dot{V}O_2$, EO_2

Physiologiquement, l'organisme utilise l'O_2 dont il a besoin et la demande en O_2 est égale à O_2. La $\dot{V}O_2$ est prélevée dans la seule réserve d'O_2 de l'organisme que constitue TO_2 (si on néglige l'O_2 fixé à la myoglobine). Au repos, l'organisme extrait 20 à 25 % de TO_2. La figure 16.5 illustre la relation physiologique théorique entre $\dot{V}O_2$ et TO_2, EO_2 et $S\bar{v}O_2$. [8]. La figure 16.6 est une représentation différente, souvent utilisée, de cette même relation. Elle introduit la notion de seuil critique de TO_2 [9, 10]. Pour une $\dot{V}O_2$ donnée, la diminution de TO_2 s'accompagne d'une augmentation de EO_2 et d'une diminution de $S\bar{v}O_2$ selon la relation :

$$S\bar{V}O_2 \#1 - EO_2$$

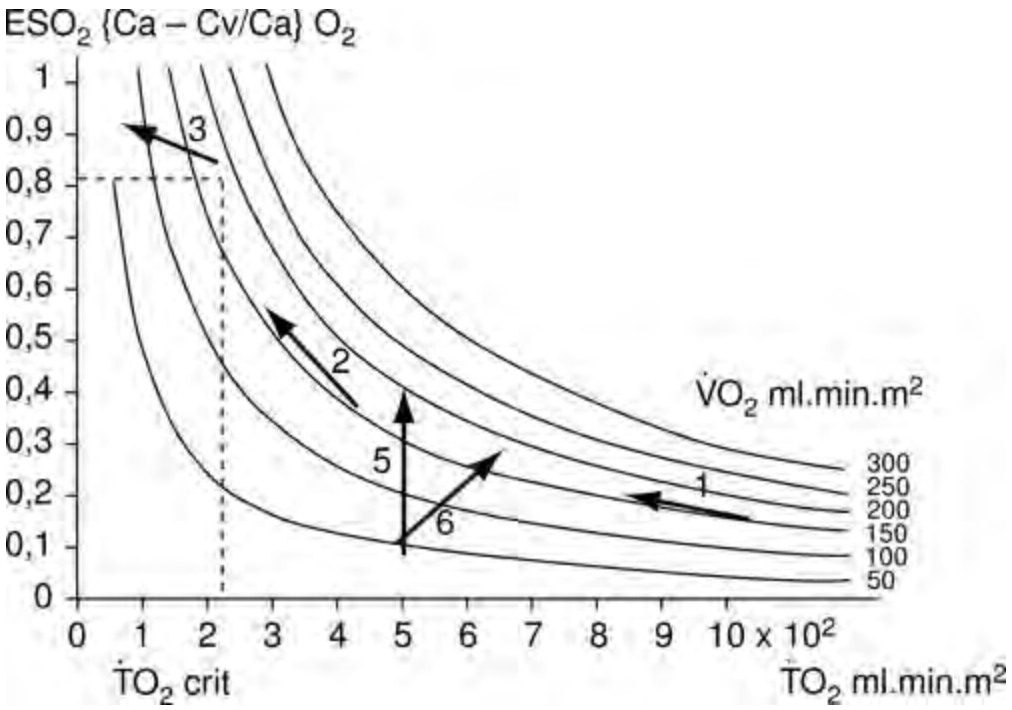


FIG. 16.5 **Relation TO_2-EO_2 pour différents niveaux de $\dot{V}O_2$.**

TO_2 est porté en abscisse, EO_2 en ordonnée et $\dot{V}O_2$ est constant sur chacune des courbes. CaO_2 est considéré comme constant et égal à 20 vol/100 mL. Les différentes courbes de $\dot{V}O_2$ sont établies par le calcul ($TO_2 = Qc \times CaO_2$ et $EO_2 = \dot{V}O_2/TO_2$). À chaque niveau de $\dot{V}O_2$ est associé un TO_2crit différent. Quand TO_2 diminue, EO_2 augmente et $S\bar{v}O_2$ diminue. Au voisinage de TO_2crit, EO_2 ne peut plus augmenter et $\dot{V}O_2$ diminue. Une diminution de $\dot{V}O_2$ alors que TO_2 est supérieur à TO_2crit suppose une limitation de l'extraction. La relation 1 illustre une relation d'indépendance ; la relation 3 illustre une dépendance normale, et la relation 2 une dépendance anormale. Quand $\dot{V}O_2$ augmente, TO_2 et EO_2 augmentent simultanément (relation 6) ; si TO_2 ne peut pas augmenter, EO_2 augmente seule (relation 5) et rapidement [8].

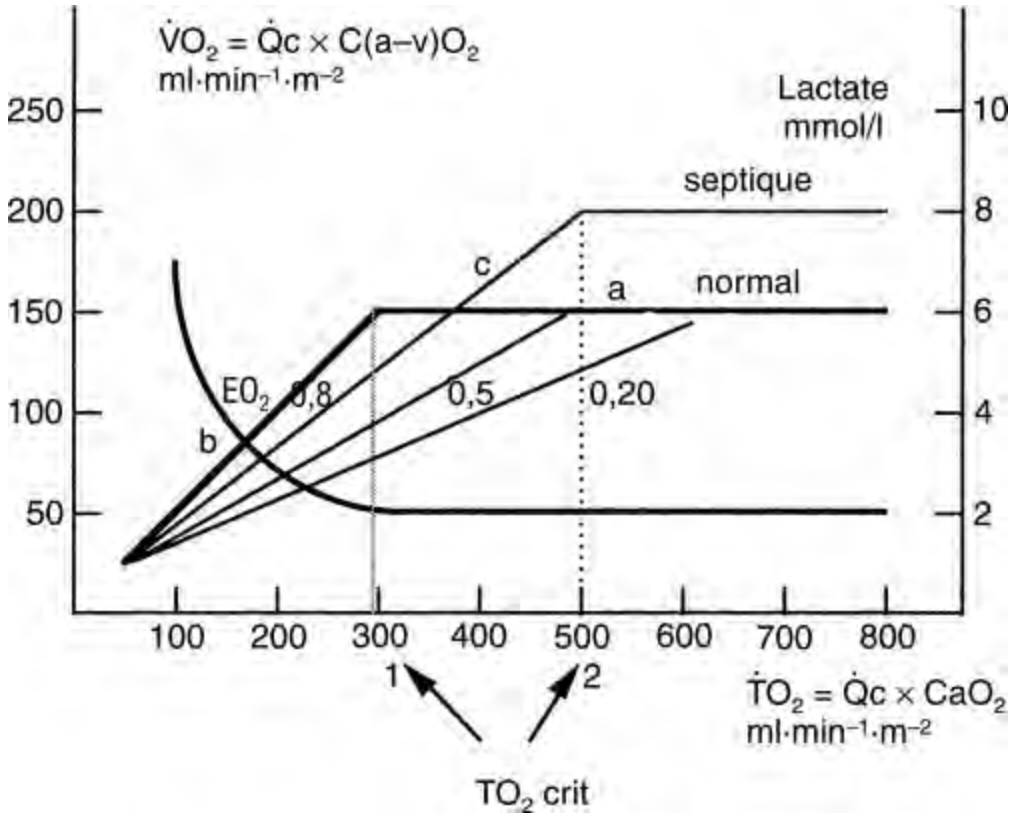


FIG. 16.6 **Relation TO_2-VO_2 pour deux niveaux de demande en oxygène.**

Ce mode de représentation de la relation est souvent rencontré dans la littérature. Il est différent de celui de la figure 16.5, mais son principe est le même. La relation est biphasique, exprimant l'indépendance de $\dot{V}O_2$ vis-à-vis de TO_2 dans la partie horizontale, et la dépendance dans la partie oblique dont la pente exprime EO_2. Pour une demande en oxygène donnée, une diminution de TO_2 s'accompagne d'une augmentation de EO_2 qui permet de maintenir $\dot{V}O_2$ constante aussi longtemps que TO_2 est supérieur à TO_2crit. Une relation illustrée par le segment a est une relation normale d'indépendance. Quand TO_2 est inférieur à TO_2crit 1, EO_2max est atteint. $\dot{V}O_2$ est linéairement liée à TO_2, le lactate augmente. La relation exprimée par le segment b est une relation physiologique de dépendance. Au cours du sepsis, une dépendance anormale de $\dot{V}O_2$ vis-à-vis de TO_2 survient pour EO_2 inférieur à 0,8 ; elle suppose le caractère limité de l'extraction [8].

Il est important de noter que TO_2crit est différent et augmente pour chaque niveau de $\dot{V}O_2$. Pour une $\dot{V}O_2$ constante, quand Qc diminue, CaO_2 diminue très peu, $S\bar{v}O_2$ et $C\bar{v}O_2$ diminuent beaucoup ; $C(a-\bar{v})O_2$ augmente. La diminution de $S\bar{v}O_2$ témoigne de l'augmentation de EO_2. Elle est limitée par la valeur critique de la $P\bar{v}O_2$ (égale à 17-20 mmHg) en dessous de laquelle la diffusion de l'O_2 du capillaire terminal vers la cellule est fortement compromise du fait d'un trop faible gradient. L'EO_2 atteint sa valeur critique et la $\dot{V}O_2$ devient dépendante de la TO_2. La $\dot{V}O_2$ est dite « apport-dépendante » [9].

À l'inverse, quand la demande en O_2 augmente, TO_2 et EO_2 augmentent. L'augmentation de la TO_2 résulte d'une augmentation de Qc.

Dans ces deux situations, lorsque les mécanismes d'adaptation sont dépassés, une dette en O_2 apparaît et le lactate augmente [11], c'est ce qui se trouve réalisé dans l'état de choc ou lors de l'effort intense supramaximal.

La relation VO_2-TO_2-EO_2 est étudiée en clinique pour l'organisme entier. Elle varie néanmoins avec les différents organes puisque, leurs VO_2 étant différentes, leurs TO_2crit le sont aussi (Tableau 16.1). Les possibilités d'adaptation varient ainsi considérablement d'un organe à l'autre. À titre d'exemple, l'EO_2 normal du myocarde est de 50 %, sa réserve d'extraction est faible. Une augmentation du travail myocardique, et donc de la $\dot{V}$ myocardique, nécessite rapidement une augmentation du débit coronaire. Le cœur est un organe dont la consommation en O_2 est très vite « apport-dépendante ». À l'inverse, le rein a une

EO_2 normale de 7 %. Sa réserve d'extraction est importante et sa VO_2 reste très longtemps indépendante de l'apport [12]. La masse des organes « apport d'O_2-indépendant » est importante par rapport à la masse des organes « apport-dépendant ». Théoriquement, les organes à faible réserve d'extraction devraient atteindre plus rapidement leur EO_2crit. En fait, les réponses circulatoires systémiques et locales à l'hypoxie modifient profondément la répartition des débits régionaux.

Tableau 16.1

Distribution des débits (Qorg), consommation d'oxygène (VO_2org) et extraction (EO_2org) des principaux organes (adapté d'après [12]).

	Qorg (mL/min)	% de Qc	VO_2org (mL/min)	TO_2org (mL/min)	$C(a-\bar{v})O_2$ (mL/100 mL)	EO_2org (%)
Cerveau	840	14	52	160	6,2	33
Cœur	300	5	34	57	11,4	60
Splanchnique	1 680	28	83	319	4,9	26
Rein	1 380	23	19	262	1,4	7
Muscle	960	16	57	182	6,4	32
Peau	480	8	12	91	2,5	13

Réponse circulatoire à l'hypoxie

Les réponses circulatoires à l'hypoxie sont complexes. Elles varient avec les espèces, les individus et avec le type d'hypoxie et son caractère aigu ou chronique [13].

La réponse générale systémique est sous la dépendance principale des chémorécepteurs périphériques de la bifurcation carotidienne et de la crosse aortique. Les chémorécepteurs sont sensibles à la baisse de la PaO_2, leur sensibilité augmente quand la $PaCO_2$ est élevée et/ou le pH acide. La stimulation des chémorécepteurs aboutit, *via* une stimulation du système sympathique, à une vasoconstriction des territoires musculaires osseux, splanchnique et rénal et à une vasodilatation des territoires cutané et coronaire. La circulation cérébrale est peu influencée. Les résistances vasculaires systémiques et pulmonaires sont augmentées, de même que la contractilité myocardique. Les alpha-1-bloquants, tels que la phénoxybenzamine ou la prazosine, perturbent et inhibent en partie ces réponses systémiques et diminuent l'extraction en O_2 [14]. L'hyperventilation, en diminuant la $PaCO_2$, en augmentant le pH et en stimulant les « *stretch* » récepteurs pulmonaires, réduit également les effets de cette stimulation sympathique.

La réponse locale à l'hypoxie entraîne une vasodilatation locale qui permet le recrutement capillaire et facilite la diffusion de l'O_2 par un raccourcissement de la distance entre les capillaires et les cellules. La surface de capillaire recrutée est corrélée à EO_2 [15]. Cette vasodilatation n'apparaît que pour des hypoxies graves (PaO_2 inférieure à 40 mmHg). Les résistances artériolaires s'effondrent pour augmenter le flux sanguin régional. La vasodilatation coronarienne et cérébrale est plus importante qu'au niveau des autres territoires. L'hypocapnie peut annuler la vasodilatation cérébrale hypoxique.

La réponse locale se fait *via* une production locale de médiateurs vasoactifs d'origine endothéliale [16], parmi lesquels l'ADP, la prostacycline, l'oxyde nitrique (NO), et par l'activation des canaux potassiques ATP-dépendants [17]. Des phénomènes de redistribution inappropriée peuvent apparaître entre les différents organes ou à l'intérieur d'un même organe tel que le rein ou l'intestin et favoriser la médullaire plus que la corticale, la musculeuse plus que la muqueuse. Certaines zones d'un même organe, du fait de particularités anatomiques de la microcirculation, sont plus sensibles à ces anomalies de distribution microcirculatoire, c'est le cas notamment du centre du lobule hépatique ou des villosités intestinales (*cf.* chapitre 13).

Ces deux réponses systémique et locale agissent donc en sens contraire, la première protégeant certains territoires en sacrifiant des circulations locales à l'intérêt communautaire, la seconde agissant comme une défense individuelle d'organe lorsque l'hypoxie menace leur intégrité. L'intégration de ces deux réponses est seule constatée par le clinicien qui observe habituellement une augmentation de IC qui vise à maintenir TO_2 à un niveau compatible avec la demande en O_2, une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires, des résistances vasculaires systémiques variables en fonction de l'intensité de la réponse sympathique, de l'hyperventilation et de l'hypocapnie éventuelle, et des signes de souffrance de certains territoires : insuffisances rénale, hépatique et hémorragies digestives. Cette souffrance viscérale s'accompagne habituellement de stigmates biologiques d'hypoxie cellulaire, dont le principal est l'augmentation de la

production du lactate. Les troubles du métabolisme cellulaire sont décrits ailleurs dans cet ouvrage (*cf.* chapitre 107).

Conclusion

En pratique, on retiendra de la physiologie du transport et de l'utilisation de l'oxygène des règles simples pour la prise en charge des malades de réanimation.

La réserve cardiorespiratoire conditionne les possibilités d'adaptation des malades à l'hypoxie et donc le pronostic [18].

La mobilisation de cette réserve implique qu'ils aient ou que leur soient donnés les moyens d'augmenter leur ventilation minute et leur débit cardiaque : ceci souligne l'importance thérapeutique de la diminution ou de la prise en charge du travail ventilatoire et l'importance de l'analyse de la fonction myocardique, éventuellement suivie de la prescription du remplissage vasculaire et des drogues inotropes adéquates.

L'augmentation de TO_2 peut aussi bien s'effectuer par l'augmentation du débit cardiaque, de la SaO_2, de l'hémoglobine. TaO_2 augmente de 200 mL pour une augmentation de SaO_2 de 30 %, de IC de 1 L ou de Hb de 4 g. Le choix de la méthode est fonction du bilan biologique et du fait qu'il faut parfois « payer cher » l'augmentation de l'IC si des drogues inotropes sont utilisées, du fait de leurs effets arythmogènes mais surtout calorigènes qui augmentent la $\dot{V}O_2$ et font donc perdre en partie le bénéfice de l'augmentation de TO_2 [19, 20]. L'usage des drogues vasoactives augmente habituellement TO_2, mais est aussi responsable d'une redistribution des débits régionaux avec des effets bénéfiques ou délétères selon l'étiologie de l'état de choc, le niveau de remplissage vasculaire ou le terrain [21]. Il faut aussi prendre en considération que si mathématiquement TO_2 augmente avec la concentration en Hb, il est démontré que, au-delà d'un hématocrite de 30 %, l'augmentation de Hb induit des troubles rhéologiques qui diminuent proportionnellement la diffusion de l'oxygène vers les tissus et augmentent l'effet shunt intrapulmonaire [22, 23].

La diminution des besoins en oxygène par la ventilation mécanique, l'anxiolyse, parfois la sédation modérée, est un autre moyen efficace d'améliorer la balance entre le transport et les besoins et donc des gaz du sang par l'intermédiaire de l'augmentation de la $S\bar{\nu}O_2$.

Enfin, il faut garder présent à l'esprit qu'un TO_2 correct n'est pas une garantie absolue d'une oxygénation tissulaire de bonne qualité : la capacité d'utilisation cellulaire de l'O_2, la bonne répartition des débits régionaux doit également être vérifiée, c'est l'intérêt des moyens d'étude des circulations régionales.

Références

[1] Wimberley P.D., Siggard-Andersen O., Fogh-Andersen N., et al. Hemoglobin oxygen saturation and related quantities : definitions symbols and clinical use. *Scand J Clin Lab Invest.* 1990;50:455–459.

[2] Perutz M.F. Hemoglobine structure respiratory transport. *Sci Amer.* 1978;239:68–96.

[3] Kokholm G. Simultaneous measurements of blood pH, PCO_2, PO_2 and concentrations of hemoglobin and its derivates. A multicenter study scand. *J Clin Lab Invest.* 1990;50(S203):75–86.

[4] Thews G. *Gaseous diffusion in the lungs and tissues. Physical bases of circulatory transport, regulation and exchange.* In: Reeve E.B., Guyton A.C., eds. Philadelphia: WB Saunders; 1967.

[5] Shechter E. *Chaîne membranaire de transfert d'électrons. Biochimie et biophysique des membranes. Aspects structuraux et fonctionnels.* In: Paris: Masson; 1990:224–250.

[6] Bolanos J., Peuchen S., Heales S., et al. Nitric oxide-mediated inhibition of the mitochondrial respiratory chain in cultures astrocytes. *J Neurochem.* 1994;63:910–916.

[7] Guéry B., Mangalaboyi J., Menager P., et al. Redox status of cytochrome a, a3: a noninvasive indicator of dysoxia in regional hypoxic or ischemic hypoxia. *Crit Care Med.* 1999;27:576–582.

[8] Chopin C., Vallet B. *Relation entre le transport et l'utilisation de l'oxygène chez le malade de réanimation. Oxygénation tissulaire.* In: Richard C., Teboul J.L., eds. Paris: Masson; 1995.

[9] Cain S.M. Peripheral oxygen uptake and delivery in health and disease. *Clin Chest Med.* 1983;4:139–148.

[10] Shibutami K., Komatsu T., Kubal K., et al. Critical level of oxygen delivery in anesthetizied man. *Crit Care Med.* 1983;11:640–643.

[11] Cain S.M. Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *Amer J Physiol.* 1965;2069:604–608.

[12] Taylor A.E., Hernandez L., Perry M., et al. *Overview of tissue oxygen utilization. Oxygen transport and utilization.* In: Bryan-Brown C.W., ed. 13–23. 1987;1 vol Fullerton, USA.

[13] Bredle D.L. *Circulatory compensation as a response to hypoxie. Clinical aspects of O_2 transport and tissue oxygenation.* In: Reinhart K., Eyrich K., eds. Berlin: Springer Verlag; 1989:53–63.
[14] Cain S.M., Chapler C.K. O_2 extraction by canine hindlimb during alpha-adrenergic blockade and hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol.* 1980;48:630–635.
[15] Beer G., Yonce L.R. Blood flow, oxygen uptake and capillary filtration in resting skeletal muscle. *Amer J Physiol.* 1972;223:492–497.
[16] Curtis S.E., Vallet B., Winn M.J., et al. Ablation of the vascular endothelium causes an oxygen extraction defect in canine skeletal muscle. *FASEB J.* 1993;7:A749.
[17] Vallet B., Curtis S., Guery B., et al. ATP-sensitive K^+ channel blockade impairs O_2 extraction during progressive ischemia in pig hindlimb. *J Appl Physiol.* 1995;79:2035–2042.
[18] Vallet B., Chopin C., Curtis S.E., et al. Prognostic value of the dobutamine test in patients with sepsis syndrome and normal lactate values : a prospective, multicenter study. *Crit Care Med.* 1993;2:1868–1875.
[19] Chiolero R., Flatt J.P., Revelly J.P., et al. Effects of catecholamines on oxygen consumption and oxygen delivery in critically ill patients. *Chest.* 1991;100:1676–1684.
[20] Bhatt S.B., Hutchinson R.C., Tomlinson B., et al. Effect of dobutamine on oxygen supply and uptake in healthy volunteers. *Brit J Anaesth.* 1992;69:298–303.
[21] Leier C.V. Regional blood flow response to vasodilators and inotropes in congestive heart failure. *Amer J Cardiol.* 1998;62:86E–93E.
[22] Fortune J.B., Feuste P.J., Saifi D., et al. Influence of hematocrit on cardiorespiratory function after acute hemorraghe. *J Trauma.* 1987;27:243–249.
[23] Berton C.C., Schnitzler B., Thill B. Reduction in oxygen demand, normalization of oxygen delivery and oxygen extraction. Third European Conference Consensus in critical care : Tissue hypoxia, how to detect, how to correct, how to prevent. *Réan Urg.* 1996;5:302–312.

CHAPITRE 17

Principes d'électrophysiologie

D. Lacroix

Électrophysiologie cellulaire

Généralités

À l'état de repos, la plupart des cellules cardiaques (à l'exception des cellules des nœuds sinusal et auriculoventriculaire) sont polarisées de − 80 à − 90 mV. Ce potentiel de repos est essentiellement sous la dépendance du gradient de concentration transmembranaire en potassium. L'activation des cellules produit une dépolarisation membranaire à l'origine du potentiel d'action [1, 2]. Les ions en cause varient en fonction du tissu cardiaque considéré. Le potentiel d'action ventriculaire du myocarde contractile ou du tissu conducteur est caractérisé par cinq phases (Fig. 17.1). La phase 0 de dépolarisation rapide est sous dépendance d'une entrée de sodium, elle est suivie par une entrée retardée plus lente de calcium (courant lent entrant I_{CaL}). Les phases de repolarisation sont gouvernées par le potassium. La phase 4 se caractérise par un retour au potentiel de repos.

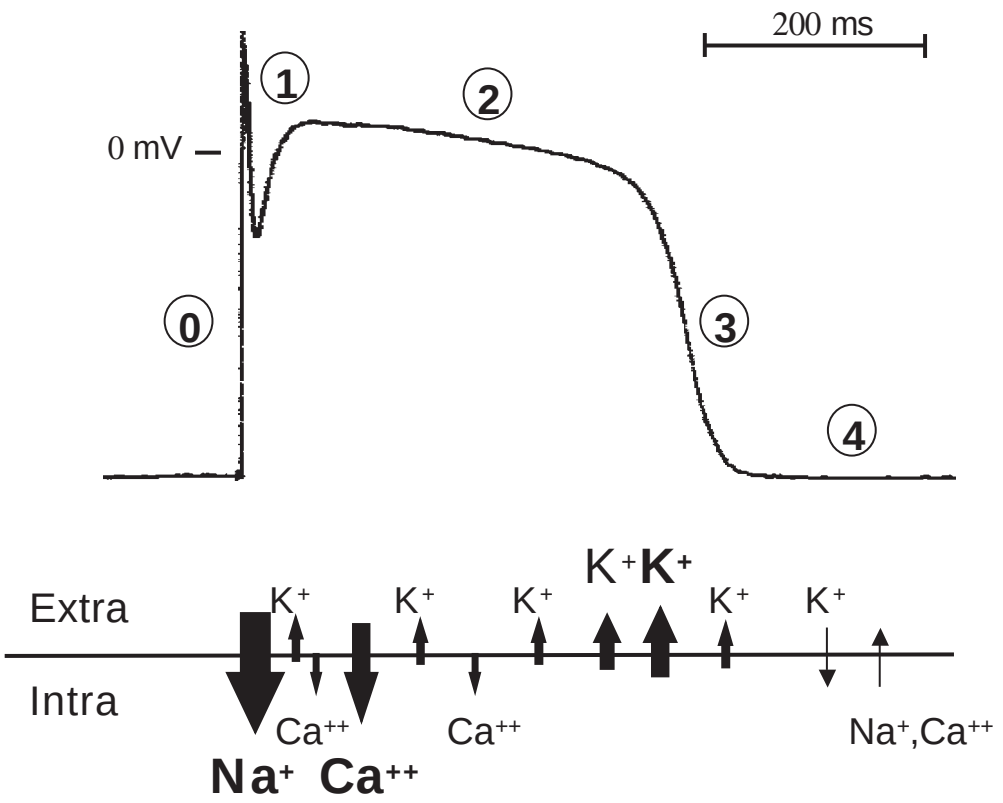


FIG. 17.1 **Représentation d'un potentiel d'action de fibre de Purkinje avec ses cinq phases numérotées de 0 à 4.**

Ce schéma montre la direction, l'intensité et la chronologie des courants dépolarisants entrants et repolarisants sortants. La direction des flèches et leur taille montrent leur sens et leur amplitude approximative. La nature de l'ion est indiquée à la pointe de la flèche.

Mécanismes ioniques à l'origine du potentiel d'action cardiaque

L'activité électrique est sous contrôle de protéines membranaires qui modulent le passage des différents ions impliqués (Na^+, K^+, Cl^- et Ca^{2+}). Certaines de ces protéines agissent comme des portes sensibles au voltage en laissant passer les ions passivement dans le sens des gradients électrochimiques. D'autres sont insensibles au voltage et génèrent des courants de fond (au repos). D'autres sont des transporteurs ou des contre-transporteurs qui utilisent le gradient d'un ion pour déplacer un autre ion contre son propre gradient, ou utilisent l'ATP pour agir comme pompe (Fig. 17.2).

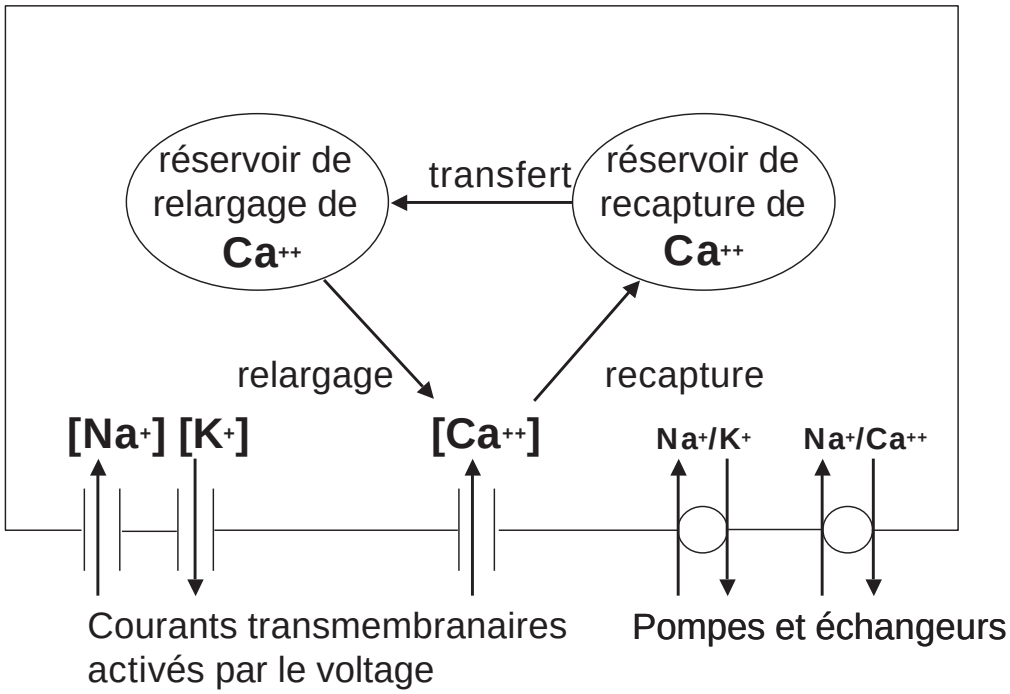


FIG. 17.2 **Modèle type de cellule cardiaque.**
Le schéma représente les courants transmembranaires dépendants du voltage, les courants dépendants de pompes ou d'échangeurs d'ions et les mouvements intracellulaires du calcium à partir du réticulum sarcoplasmique.

Automaticité normale

Les cellules capables de développer une dépolarisation spontanée en diastole (phase 4) sont dénommées cellules *pacemakers*. Lorsque ces cellules initient le rythme cardiaque, ce dernier est dit automatique. Le *pacemaker* dominant est dans le nœud sinusal. La fréquence intrinsèque d'une cellule *pacemaker* dépend de trois facteurs : le potentiel maximum de repos, le potentiel seuil, la pente de dépolarisation de phase 4. Ce dernier facteur est gouverné par le courant pacemaker I_f, courant globalement entrant porté par des ions sodium et activé par l'hyperpolarisation. Ce courant est régulé par le taux d'AMP cyclique (AMPc) intracellulaire, lui-même finement dépendant des activités sympathique (récepteurs β-adrénergiques) et parasympathique (récepteurs muscariniques M2). On trouve également des cellules douées d'automatisme dans les oreillettes, la jonction auriculoventriculaire et le tissu de Purkinje [3]. Lorsqu'elles s'expriment, ces cellules sont dénommées *pacemakers* ectopiques ou latents. Le courant en cause est le même que dans le nœud sinusal (I_f). La fréquence de ces *pacemakers* est de 40-60 bpm dans le nœud auriculoventriculaire et de 20-40 bpm dans le tissu de Purkinje. Pour cette raison, leur activité est déprimée par l'activité plus rapide du nœud sinusal (*overdrive suppression*). Ces rythmes ectopiques ne s'expriment qu'en cas de ralentissement excessif du *pacemaker* dominant.

Excitabilité et conduction

Le courant excitateur des oreillettes, des ventricules et du tissu de Purkinje est le courant sodique rapide I_{Na} [4]. Son canal est une volumineuse protéine membranaire en forme de pore [5]. Cette protéine, actuellement clonée et séquencée [6], est retrouvée dans d'autres tissus que le myocarde. Elle est organisée en quatre sous-unités transmembranaires présentant une forte homologie interne, chacune subdivisée en six domaines. Cette protéine comporte cinq propriétés essentielles : former un canal, être sélective vis-à-vis du sodium, s'ouvrir au moment de la dépolarisation puis se refermer (s'inactiver), fonctionner sous le contrôle d'un senseur de voltage, posséder un site de fixation pour des médicaments ou toxines (tétrodotoxine) qui l'inhibent. Au cours d'un cycle cardiaque, cette protéine-canal passe successivement par un état de repos-fermé, puis activé-ouvert en systole, puis rapidement à l'état inactivé-fermé. Ce dernier état diffère de l'état de repos-fermé par le fait que le canal ne peut pas se rouvrir en dépit du fait que la membrane est

dépolarisée. Pour se rouvrir, il doit subir une déinactivation qui le ramène à l'état de repos. Ces trois états principaux s'expriment par le concept de deux portes successives dénommées *m* et *h* (Fig. 17.3).

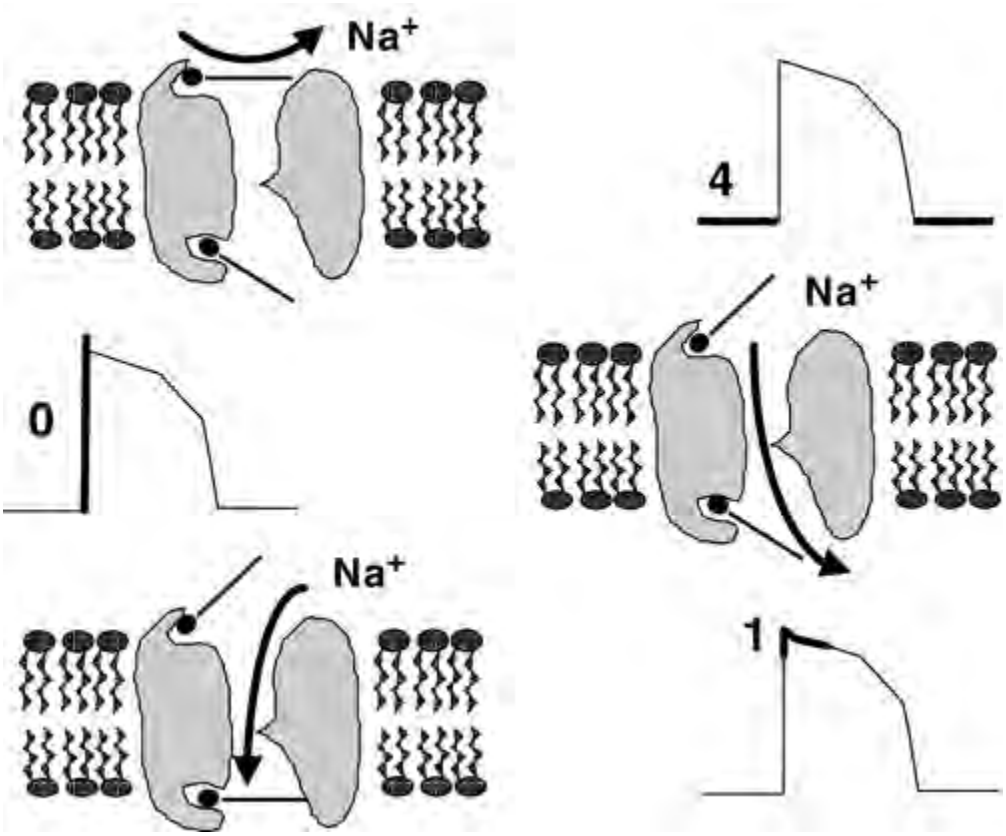


FIG. 17.3 Représentation schématique des changements d'état du canal sodique rapide dans son fonctionnement classique.

Au repos, c'est-à-dire en phase 4 du potentiel d'action (à − 90 mV), le canal est stable dans l'état dit de repos disponible et la porte d'activation extérieure est fermée (haut de la figure). À des potentiels positifs, il est également stable ; à l'état dit inactivé-fermé, la porte d'inactivation interne est alors fermée (bas de la figure). Cette phase correspond aux phases 1 et 2 du potentiel d'action. La transition d'état s'accompagne d'un état instable dit ouvert laissant passer l'ion sodium qui correspond à la phase 0 du potentiel d'action et où les deux portes sont ouvertes (milieu de la figure).

L'amplitude du courant I_{Na} dépend de la densité canalaire et des cinétiques d'ouverture et de fermeture. La densité canalaire est plus forte dans le tissu de conduction, beaucoup plus faible dans les oreillettes. Le courant I_{Na} dépend aussi du synchronisme d'ouverture des différents canaux présents dans la membrane.

À l'inverse, c'est le courant calcique I_{CaL} qui excite le tissu nodal sinusal ou auriculoventriculaire, ce courant peut aussi intervenir en cas de dépression du courant I_{Na} dans le myocarde contractile.

Les cellules sont couplées les unes aux autres par des jonctions communicantes [7]. Une jonction est formée de deux connexons, chacun dans la membrane des deux cellules couplées. Chaque connexon est formé de six sous-unités. Le pore d'une jonction communicante est plus gros que celui des autres canaux et donc peu sélectif et très conducteur. Ces jonctions ne sont pas de simples conduits à conductance passive. Ces conductances sont diminuées par les ions H^+, Ca^{2+} et Mg^{2+} intracellulaires [8] (surtout en situation d'ischémie) et en cas d'épuisement de l'ATP. La topologie des jonctions communicantes est importante à prendre en compte. Ces jonctions plus abondantes aux extrémités des myocytes rendent compte du fait que la conduction est plus rapide dans le sens longitudinal des fibres que dans le sens transverse. On parle d'anisotropie de la conduction [9, 10] (Fig. 17.4).

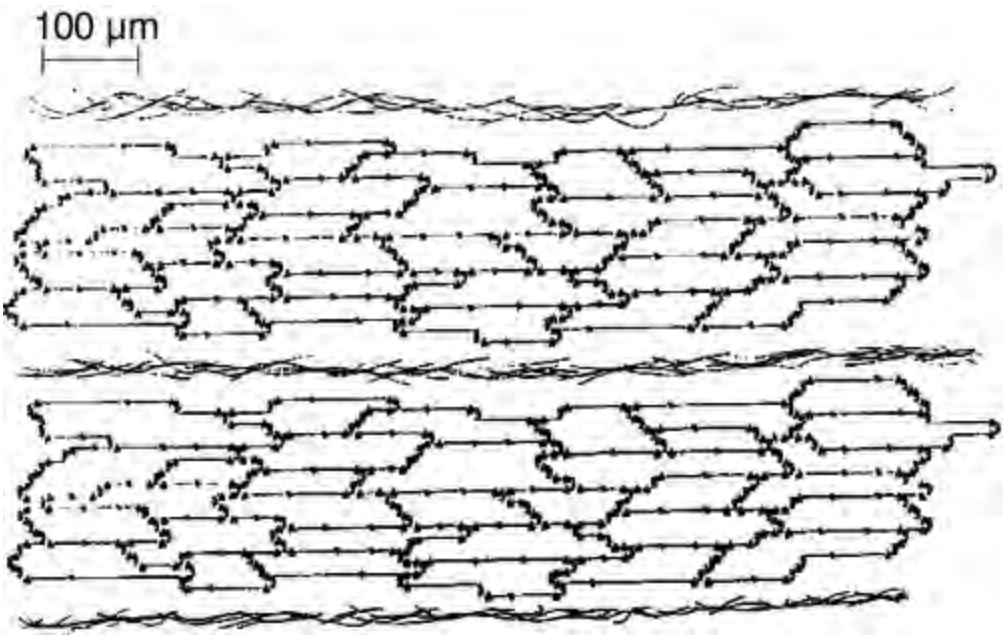


FIG. 17.4 Topologie des jonctions communicantes (d'après [10]).
Le support de l'anisotropie est la structure même du myocarde. Les myocytes sont de forme prismatique et sont arrangés en faisceaux parallèles à leur grand axe. Cet axe longitudinal se superpose à l'axe de propagation longitudinal. En transverse, la célérité de propagation est plus basse en raison d'un nombre de myocytes plus élevé par unité de distance, avec interposition de fines travées de tissu conjonctif et surtout un nombre réduit de jonctions intercellulaires. La conduction y est saltatoire.

La vitesse de conduction, c'est-à-dire la vitesse de propagation de l'onde d'activation, dépend de l'amplitude du courant entrant, essentiellement I_{Na}, ce courant est lié à la vitesse de dépolarisation (V_{max}) de la phase 0 du potentiel d'action. La relation est en effet proportionnelle entre la V_{max} et le carré de la vitesse de conduction. La V_{max} et donc la vitesse de conduction seront ralenties si le potentiel de repos est moins négatif [11]. La V_{max} peut être considérée en première approximation comme le reflet d'I_{Na} et donc de l'activation des canaux sodiques. Cependant, les propriétés passives de la membrane (résistance intra- et intercellulaire) peuvent altérer la propagation de l'onde d'activation. De plus, le couplage cellulaire modifie aussi la V_{max} : si les cellules se trouvent mieux couplées, la perte de courant par effet capacitif augmente, et la V_{max} diminue, ce qui paradoxalement peut rendre la conduction plus vulnérable.

Repolarisation et périodes réfractaires

Au cours du plateau, qui est le principal déterminant de la durée du potentiel d'action, un équilibre subtil s'exerce entre les courants entrants et sortants. Les courants en cause varient considérablement en fonction de la population cellulaire considérée. La durée du potentiel d'action varie avec la fréquence, ce phénomène est dû à l'importante dépendance temporelle des courants en cause. Cette dépendance temporelle est liée aux durées des processus d'activation et d'inactivation canalaires.

Classiquement, la repolarisation se déroule en trois phases. Le plateau (phase 2) est plus court dans l'oreillette et beaucoup plus long dans les cellules de Purkinje et précédé d'une phase 1 prononcée (aspect de *spike* et dôme). Une hétérogénéité est aussi décrite au sein des oreillettes et au sein des ventricules (cellules M). Le nombre de courants repolarisants différents est extraordinaire (plus de vingt pour le seul potassium). On oppose les courants voltage-dépendants aux courants ligand-dépendants et aux courants *stretch*-dépendants. D'autres courants sont portés par des échangeurs d'ions comme l'échangeur Na^+/Ca^{2+}. La modulation de la durée du potentiel d'action est sous la dépendance de nombreux facteurs. Le plus important est la fréquence. Si la constante d'inactivation d'un courant devient inférieure à la durée de la diastole (c'est le cas pour I_K par exemple), alors la tachycardie majore le courant. À l'inverse, un courant qui subit une déinactivation lente (I_{to} par exemple) se trouve diminué en cas de tachycardie. La fréquence peut aussi changer les concentrations des ions intra- ou extracellulaires et moduler la fonction des pompes (Na^+-K^+-ATPase, échangeur Na^+/Ca^{2+}, etc.). L'état métabolique peut aussi moduler la repolarisation, la chute du contenu en ATP peut activer des canaux potassiques ATP-dépendants qui diminuent la durée du potentiel

d'action. En cas d'ischémie, une surcharge en potassium peut intervenir dans les espaces extracellulaires à l'origine d'une dépolarisation cellulaire et d'une perte de l'excitabilité.

À l'état normal, une relation étroite est présente entre la durée du potentiel d'action et la récupération de l'excitabilité. Cette excitabilité est définie par le courant nécessaire pour déplacer le potentiel de membrane à un niveau permettant aux courants entrants de s'établir. Pendant le plateau du potentiel d'action, les canaux sodiques restent à l'état inactivé et ce n'est qu'au cours de la fin de la phase 3 que ces canaux sont à nouveau disponibles. Leur récupération (déinactivation) est très dépendante du voltage. Dans ces conditions, l'état réfractaire est très dépendant de la durée du potentiel d'action. Cette relation peut cependant être rompue en cas d'ischémie, de surcharge extracellulaire en potassium, ou en présence de lidocaïne. Dans ce cas, malgré un retour au potentiel de repos, la cellule n'est pas encore excitable [12].

La période réfractaire absolue se caractérise par une inexcitabilité complète, alors que la période réfractaire effective qui lui fait suite peut voir apparaître une réponse locale non propagée. Enfin, au cours de la période réfractaire relative encore plus tardive, un stimulus plus intense que le stimulus seuil peut engendrer une réponse propagée dont la vitesse de propagation sera cependant déprimée (Fig. 17.5).

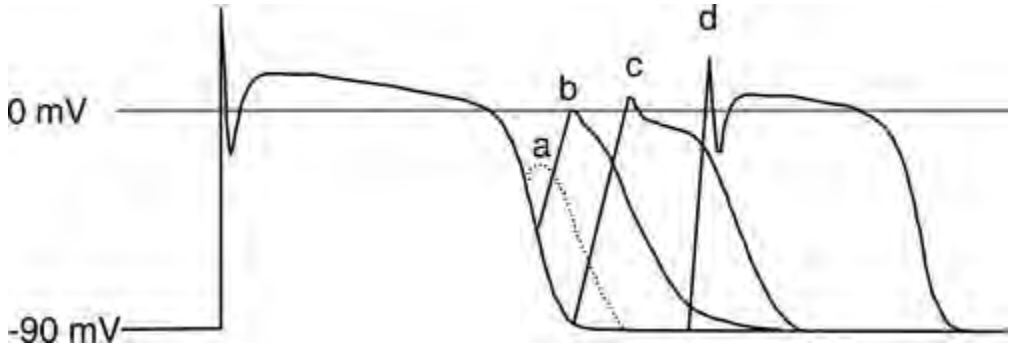


FIG. 17.5 Représentation du potentiel d'action d'une fibre de Purkinje et des réponses induites par la stimulation à différents stades de la repolarisation.

L'amplitude et les vitesses de dépolarisation de ces réponses sont fonction du niveau de potentiel auquel elles surviennent. La réponse ***a*** survient à un niveau trop dépolarisé pour donner lieu à une propagation, on parle de réponse locale. Les réponses ***b*** et ***c*** donnent lieu à des potentiels d'action, mais ces potentiels ont une pente de phase 0 et une amplitude réduites de telle sorte que leur propagation est ralentie. Seul le potentiel d'action induit par la réponse ***d*** donnera lieu à une propagation normale. Ces réponses sont la contrepartie cellulaire des notions physiologiques de période réfractaire absolue, effective et relative.

Mécanismes des arythmies

Automaticité normale et anormale

Hormis la tachycardie sinusale qui n'est souvent qu'un mécanisme d'adaptation physiologique, l'expression d'un automatisme normal peut être à l'origine de rythmes anormaux [13]. Il s'agit soit d'un rythme d'échappement car le *pacemaker* dominant (sinusal) défaille et le phénomène d'*overdrive suppression* cesse alors de s'exercer, soit d'un *pacemaker* ectopique qui prend la commande à une fréquence supérieure à celle du nœud sinusal. Parfois, le nœud sinusal fonctionne correctement mais son activation est bloquée et incapable d'exciter les oreillettes (bloc sino-auriculaire), là encore l'automatisme anormal joue le rôle de suppléant.

Certaines cellules habituellement dépourvues de propriétés automatiques, comme les cellules contractiles auriculaires et ventriculaires, développent un automatisme au cours d'un processus pathologique. La cause est, en général, une augmentation du potentiel de membrane (dépolarisation partielle) qui amène la cellule à un niveau de potentiel tel qu'une dépolarisation de phase 4 apparaît. Cela peut s'observer au cours de l'ischémie, si le potentiel de repos passe de − 90 à au moins − 65 mV. À ce niveau de potentiel, le courant dépolarisant est surtout porté par le calcium. Habituellement, ces rythmes automatiques anormaux sont peu ou pas sensibles à l'*overdrive suppression*. Un exemple clinique est le rythme idioventriculaire accéléré (RIVA) que l'on observe dans l'infarctus du myocarde au cours de la reperfusion.

Activités déclenchées

On utilise ce terme pour désigner une formation de l'influx dépendante d'une postdépolarisation, c'est-à-dire d'oscillations du potentiel de membrane qui font suite à un potentiel d'action. On oppose les postdépolarisations précoces (PDP) [14], qui surviennent en phase 2 ou 3 du potentiel d'action (Fig. 17.6) aux postdépolarisations tardives (PDT) qui surviennent en phase 4 du potentiel d'action [15]. Les rythmes automatiques précédemment détaillés peuvent survenir *de novo* après une pause parfois prolongée, alors que les activités déclenchées nécessitent une gâchette qui est le potentiel d'action normal qui les initie.

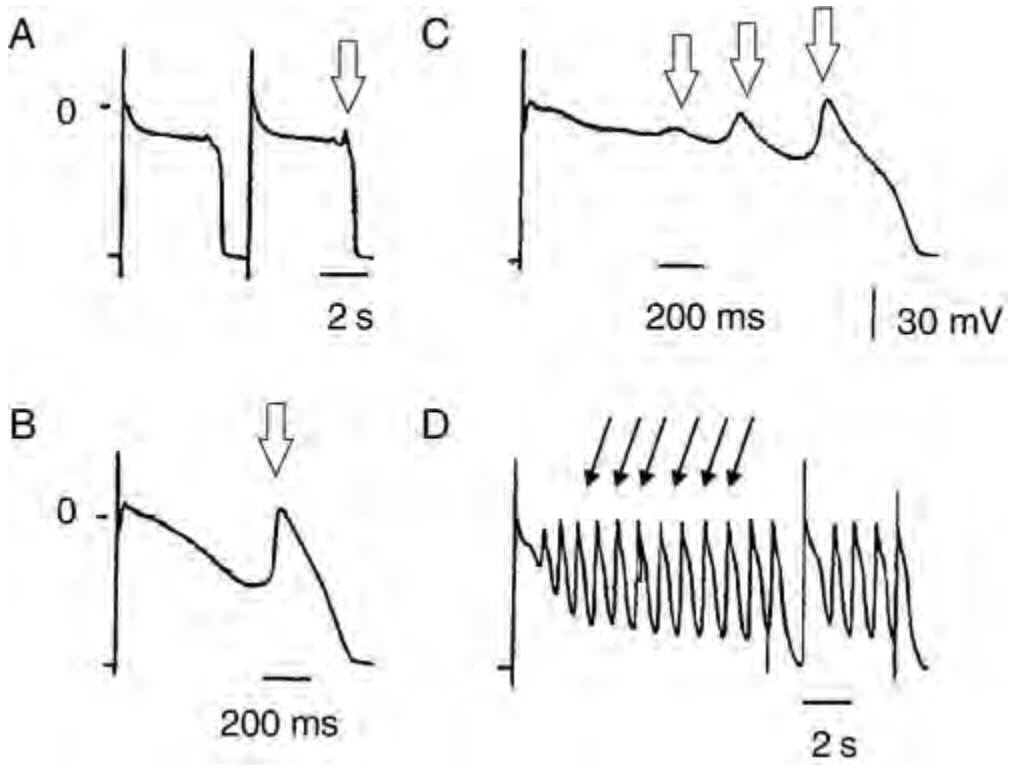


FIG. 17.6 Exemples typiques de postdépolarisations précoces (PDP).
En ***A***, survenue d'une PDP unique en fin de phase 2 du potentiel d'action. En ***B***, même phénomène mais en phase 3 du potentiel d'action (flèches creuses). En ***C***, PDP multiples survenant en fin de phase 2 (flèches creuses). En ***D***, activité déclenchée soutenue (flèches pleines). Ces anomalies de genèse de l'influx sont obtenues par différentes substances bloquant les courants potassiques repolarisants.

Les PDP se caractérisent par une dépolarisation au niveau du plateau (> − 60 mV) ou plus tard en phase 3. Elles sont favorisées par les rythmes lents, elles peuvent donner lieu à une activité propagée si elles atteignent le potentiel seuil permettant aux courants entrants (sodiques ou calciques) de s'établir. Les PDP qui surviennent au niveau du plateau font plus probablement intervenir le calcium, alors que celles qui surviennent à un voltage plus négatif font intervenir le sodium. Un exemple notoire d'arythmies induites par des PDP est la torsade de pointes des syndromes du QT long.

Les PDT peuvent aussi être à l'origine d'activités déclenchées propagées si elles amènent le potentiel de membrane aux valeurs seuils. En général, ce phénomène est favorisé par une accélération préalable du rythme cardiaque. Les arythmies ainsi générées sont tachycardodépendantes. Ces PDT sont souvent la conséquence d'une surcharge calcique cytoplasmique ou du réticulum sarcoplasmique. On les observe dans l'intoxication digitalique, les expositions aux catécholamines, l'hypercalcémie. Leur mécanisme est porté par le courant I_{ti} provoqué par des oscillations du calcium intracellulaire. L'énorme complexe macromoléculaire que représente le récepteur à la ryanodine (RyR2) et ses protéines régulatrices comme la calstabine joue un rôle central. Un relargage anormal de calcium par le réticulum sarcoplasmique sous l'effet d'une activation dépendante de la protéine kinase A (PKA) a été décrit au cours de l'insuffisance cardiaque ou de certaines mutations de *RyR2*. Ces cinétiques anormales de libération de calcium induisent des PDT responsables d'extrasystoles isolées ou en salves. Les β-bloqueurs sont anti-arythmiques dans cette situation en

désactivant la voie de la PKA. Les tachycardies ventriculaires idiopathiques qui naissent de l'infundibulum pulmonaire sont un autre exemple d'arythmie probablement dépendante de PDT. On incrimine également l'activité déclenchée originaire de myocarde contenu dans les abouchements des veines pulmonaires dans l'oreillette gauche au cours du démarrage ou de la perpétuation de la fibrillation atriale [16].

Bloc de conduction

Les causes de bloc de conduction sont multiples. Le bloc peut être physiologique lorsque l'onde d'activation arrive sur une zone de myocarde qui n'est pas sortie de sa période réfractaire. Le bloc peut aussi être dû à une zone anormalement dépolarisée (à un niveau de potentiel de repos moins négatif). Un mécanisme fréquemment rencontré en pathologie est la présence d'une interposition de tissu inexcitable (cicatrice d'infarctus, cicatrice d'incision chirurgicale). Enfin, un bloc peut survenir dans un tissu parfaitement excitable lorsque l'onde d'activation ne présente pas une énergie (quantité de courant) suffisante pour dépolariser le tissu en avant d'elle. Ce phénomène est à l'origine d'une conduction décrémentielle puis bloquée.

Bloc unidirectionnel et réentrée

Une réentrée survient quand l'onde d'activation, au lieu de s'éteindre après avoir activé les différentes régions du cœur, continue de circuler et de réactiver le cœur. Ce phénomène survient quand le front d'activation rencontre sans cesse du myocarde excitable devant lui.

La réentrée nécessite un substrat qui doit remplir certaines conditions anatomiques et électrophysiologiques pour s'établir [17–19]. L'excitation doit rencontrer une zone de bloc unidirectionnel, doit circuler autour d'un pivot où l'activation est bloquée, nécessite un facteur déclenchant pour démarrer (Fig. 17.7). Ce facteur déclenchant est, en général, une ou plusieurs extrasystoles qui amènent le substrat à l'état critique pour que la réentrée soit possible.

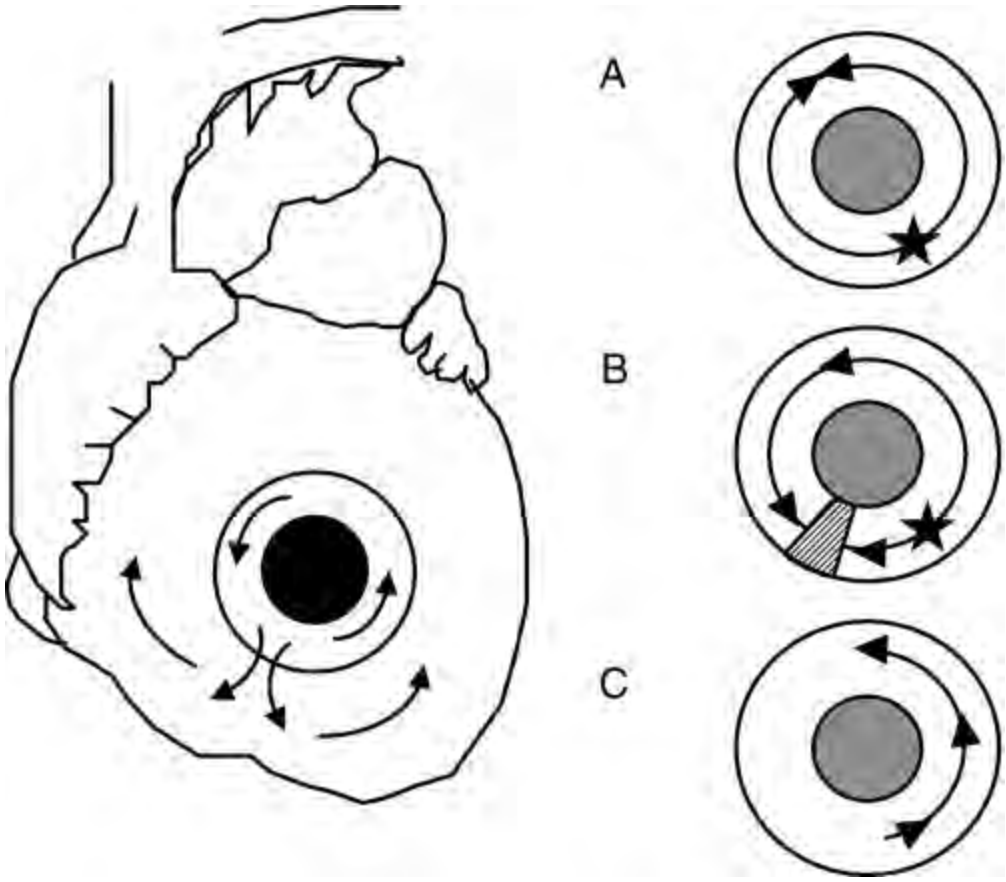


FIG. 17.7 Concept de réentrée (d'après [17]).
En *A*, un anneau de myocarde est stimulé (étoile), une double propagation s'installe dans le sens horaire et dans le sens antihoraire avec collision aux antipodes du point de stimulation. En *B*, l'anneau est pincé proche du point de stimulation, ce qui bloque le front horaire et permet au front antihoraire d'effectuer plus de tours. En *C*, la pince est enlevée juste avant l'arrivée du front antihoraire, ce dernier franchit alors la zone précédemment bloquée et circule indéfiniment sous réserve que l'anneau ait une taille suffisante. Ce concept est proposé et validé pour expliquer la survenue d'arythmies. En effet, l'anneau incriminé fait office de stimulateur et entraîne les ventricules à sa période de révolution (partie gauche de la figure).

La recirculation (plus ou moins prolongée) de l'onde d'activation le long du circuit n'est permise que si la longueur d'onde du circuit est inférieure à sa longueur réelle (anatomique). La longueur d'onde (par analogie avec les phénomènes ondulatoires) est égale à la vitesse de conduction multipliée par la période réfractaire du substrat. La réentrée peut se faire à vitesse de conduction normale si le circuit est suffisamment long. Néanmoins, en pratique, la plupart des substrats de réentrée comportent une zone de conduction ralentie. Cette zone diminue la longueur d'onde et stabilise la réentrée.

Les mécanismes cellulaires à l'origine du bloc unidirectionnel, de la conduction lente et de la zone centrale bloquée sont multiples et mettent en jeu les propriétés actives et passives des membranes cellulaires. Le bloc unidirectionnel peut être dû à des disparités régionales de périodes réfractaires, une dépression asymétrique de l'excitabilité ou une géométrie particulière du tissu (anisotropie). La zone de conduction lente peut être provoquée par des potentiels d'action de type calcique, soit physiologiquement dans le tissu nodal soit pathologiquement en cas de dépolarisation partielle des fibres. Elle peut aussi être due à une modification du couplage cellulaire. Enfin, la zone centrale, pivot de la réentrée, peut être anatomique (orifice valvulaire), fonctionnelle ou une combinaison des deux.

Les exemples d'arythmies réentrantes (Tableau 17.1) sont multiples : *flutter* auriculaire, tachycardie ventriculaire postinfarctus, tachycardies jonctionnelles avec ou sans voie accessoire, etc. La réentrée peut être chaotique, avec un circuit changeant constamment, c'est le cas de la fibrillation auriculaire ou ventriculaire.

Tableau 17.1

Mécanismes supposés des arythmies.

Arythmie	Mécanisme	Siège	Fréquence (bpm)	Conduction AV ou VA
Tachycardie sinusale	Automatique	Nœud sinusal	> 100	1:1
Réentrée sino-atriale	Réentrée	Nœud sinusal	110-180	1:1
Fibrillation atriale	Réentrée	Oreillettes	> 300	Variable
	Act. déclenchée	V. pulmonaires	> 300	Variable
Flutter atrial	Réentrée	Oreillettes	300 ± 20	2:1
Tachycardie atriale	Réentrée	Oreillettes	150-240	1:1, 2:1
	Automatique	Oreillettes	?	?
	Act. déclenchée	Oreillettes	150-240	1:1, 2:1
Réentrée nodale	Réentrée	Nœud AV	150-220	1:1
Réentrée AV	Réentrée	Macrocircuit avec voie accessoire	150-220	1:1
Rythme jonctionnel actif	Automatique ou act. déclenchée	Nœud AV ou faisceau de His	80-130	1:1
RIVA	Automatique	Tissu de Purkinje	> 60	1:1 ou dissociée
Tachycardie ventriculaire	Réentrée	Ventricules	140-240	1:1 ou dissociée
	Automatique	Ventricules	?	1:1 ou dissociée
Réentrée de branche	Réentrée	Septum et branches	195-240	1:1 ou dissociée
TV infundibulaire	Act. déclenchée	Infundibulum	120-220	1:1 ou dissociée
Torsades de pointes	Act. déclenchée	Ventricules	> 200	Dissociée

Act. : activité ; AV : auriculoventriculaire ; RIVA : rythme idioventriculaire accéléré ; TV : tachycardie ventriculaire ; V : veine ; VA : ventriculo-auriculaire.

Effets des médicaments anti-arythmiques

Classification des anti-arythmiques

La classification la plus répandue est celle de Vaughan-Williams [20], fondée sur les propriétés des substances qui altèrent les courants dépolarisants sodique ou calcique, la durée du potentiel d'action, l'automaticité (en phase 4). On suppose un parallélisme entre les effets de ces médicaments sur les cellules isolées et certaines de leurs propriétés anti-arythmiques. Ainsi, la classe I comporte les médicaments qui ralentissent la V_{max} par blocage du courant I_{Na} dans les tissus présentant des potentiels d'action de type sodique. On la subdivise en sous-classe IA pour les produits qui diminuent la V_{max} à toutes les fréquences et qui augmentent la durée du potentiel d'action (exemples : hydroquinidine, disopyramide). La sous-classe IB a peu d'effets sur la V_{max} du tissu sain, mais a des effets prédominants aux rythmes rapides sur des cellules partiellement dépolarisées et n'augmente pas la durée du potentiel d'action (exemples : lidocaïne, mexilétine). La classe IC diminue la V_{max} de tous les tissus à toutes les fréquences sans modifier sensiblement la durée du potentiel d'action (exemples : propafénone, flécaïnide). L'évolution des connaissances sur les effets cliniques de ces substances a été telle que la plupart d'entre elles sont tombées en désuétude ou ne sont plus commercialisées. Le flécaïnide et la lidocaïne restent couramment prescrits. La classe II comprend les bêtabloqueurs qui déprime l'automaticité sinusale et la conduction nodale. La classe III comporte les médicaments qui augmentent la durée du potentiel d'action (exemples : amiodarone, sotalol, ibutilide). La classe IV comporte les bloqueurs du courant I_{CaL} qui diminuent la vitesse de conduction et augmentent la période réfractaire des tissus nodaux (exemples : vérapamil et diltiazem). Les digitaliques et les agonistes purinergiques (adénosine) ne sont pas pris en compte par la classification. L'ivabradine, bloqueur du

courant *pacemaker* I_f, est un bradycardisant pur qui déprime l'automatisme sinusal sans affecter la conduction nodale.

Limites des médicaments actuels

L'apparition d'arythmies nouvelles ou l'exacerbation d'arythmies déjà présentes est le problème le plus sérieux rencontré avec l'utilisation des anti-arythmiques. Différents syndromes comportant différents mécanismes ont été individualisés. Le premier est l'augmentation du risque de mort subite par les anti-arythmiques de classe I en présence d'une cicatrice d'infarctus, tel que montré par l'étude CAST [21]. Le mécanisme incriminé est un trouble de conduction intraventriculaire exacerbé par l'ischémie à l'origine d'une réentrée instable (fibrillation). Le deuxième syndrome, rencontré avec les anti-arythmiques de classe III et de classe IA, est la torsade de pointes. Les facteurs de risque sont la bradycardie, l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie. Cet effet pro-arythmique est suspecté être à l'origine de la surmortalité constatée avec la quinidine dans le traitement de la fibrillation auriculaire [22]. On décrit aussi le *flutter* à conduction 1:1 avec les anti-arythmiques de classe IA et IC [23]. Le mécanisme sous-jacent est l'organisation d'une fibrillation auriculaire (réentrée chaotique) en *flutter* (macroréentrée), dont la conduction auriculoventriculaire est facilitée sur le mode 1:1. Il s'y associe un élargissement du complexe QRS, de telle sorte que cette tachycardie mal tolérée est souvent prise pour ventriculaire. Certaines pathologies de cause génétique comme le syndrome du QT long congénital ou le syndrome de Brugada sont aussi des contre-indications formelles à l'utilisation de certaines catégories d'anti-arythmiques. Depuis vingt ans, peu de nouvelles molécules anti-arythmiques ont été proposées. La dronédarone, nouvel anti-arythmique de classe III, a connu un développement éphémère en raison d'une surmortalité observée dans l'insuffisance cardiaque. En revanche, les effets favorables sur les arythmies se sont imposés pour les bêtabloqueurs dans de très nombreuses situations. En raison des difficultés rencontrées avec les anti-arythmiques, les méthodes non pharmacologiques comme l'ablation par radiofréquence à l'étage supraventriculaire et le défibrillateur implantable à l'étage ventriculaire ont pris un essor considérable [24].

Cas de l'amiodarone

Son mode d'action reste très mal connu [25]. C'est une substance extrêmement lipophile qui s'accumule lentement dans les tissus. Elle prolonge le potentiel d'action en bloquant des courants potassiques, mais ne donne qu'exceptionnellement des torsades de pointes. Elle bloque aussi les canaux sodiques à l'état inactivé-fermé, les canaux calciques, déprime l'automaticité, la conduction intercellulaire et exerce des effets anti-adrénergiques, vasodilatateurs coronaires et métaboliques sur les hormones thyroïdiennes. Elle bloque notamment l'interconversion T4-T3 et bloque les récepteurs nucléaires aux hormones thyroïdiennes. Le rôle de toutes ces propriétés pour déterminer l'efficacité, la pharmacocinétique et la toxicité du produit reste controversé. Ce médicament reste le médicament de choix de l'urgence, mais son utilisation chronique est en déclin en l'absence d'effet démontré sur la survie, notamment chez les insuffisants cardiaques, en comparaison avec le défibrillateur [26].

Références

[1] Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol (Lond.).* 1952;117:500–544.

[2] Walton M.K., Fozzard H.A. The conducted action potential : models and comparison to experiments. *Biophys J.* 1983;44:9–14.

[3] Théry C., Krivosic I., Asseman P., et al. An enzyme histochemical study of human sinus node, coronary sinus, and mitral valve muscle. *Circulation.* 1985;72:205–213.

[4] Hodgkin A.L. The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. *Biol Rev.* 1951;26:339–409.

[5] Cachelin A.B., de Peyer J.E., Kokobun S., et al. Sodium channels in cultured cardiac cells. *J Physiol (Lond).* 1983;340:389–401.

[6] Georges A.J., Varkony T.A., Drabkin H.A., et al. Assignment of the human heart tetrodotoxin-resistant voltage-gated Na^+ channel alpha-subunit gene (SCN5A) to band 3p21. *Cytogenet Cell Genet.* 1995;68:67–70.

[7] Cole W.C., Picone J.B., Sperelakis N. Gap junction uncoupling and discontinuous propagation in the heart. *Biophys J.* 1988;53:809–818.

[8] Noma A., Tsuboi N. Dependence of junctional conductance on proton, calcium and magnesium ions in cardiac paired cells of guinea pig. *J Physiol (Lond).* 1987;382:193–211.

[9] Saffitz J.E., Davis L.M., Darrow B.J., et al. The molecular basis of anisotropy : role of gap junctions. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1995;6:498–510.
[10] Hoyt R.H., Cohen M.L., Saffitz J.E. Distribution and three-dimensional structure of intercellular junctions in canine myocardium. *Circ Res.* 1989;64:563–574.
[11] Weidmann S. The effect of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium-carrying system. *J Physiol (Lond).* 1955;127:213–224.
[12] Rozanski G.J., Jalife J., Moe G.K. Determinants of postrepolarization refractoriness in depressed mammalian ventricular muscle. *Circ Res.* 1984;55:486–496.
[13] Hoffman B.F., Rosen M.R. Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Circ Res.* 1981;49:1–15.
[14] January C.T., Moscucci A. Cellular mechanisms of early afterdepolarizations. *Ann N Y Acad Sci.* 1992;644:23–32.
[15] Priori S.G., Corr P.B. Mechanisms underlying early and delayed afterdepolarizations induced by catecholamines. *Am J Physiol.* 1990;258:H1796–H1805.
[16] Patterson E., Lazzara R., Szabo B., et al. Sodium-calcium exchange initiated by the Ca^{2+} transient : an arrhythmia trigger within pulmonary veins. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1196–1206.
[17] Mines G. On dynamic equilibrium of the heart. *J Physiol.* 1913;46:349–382.
[18] Wit A.L., Cranefield P.F. Reentrant excitation as a cause of cardiac arrhythmias. *Am J Physiol.* 1978;235:H1–H17.
[19] Boyden P.A. Models of atrial reentry. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1995;6:313–324.
[20] Vaughan Williams E.M. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol.* 1984;24:129–147.
[21] The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1989;321:406–412.
[22] Coplen S.E., Antman E.M., Berlin J.A. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation.* 1990;82:1106–1116.
[23] Falk R.H. Proarrhythmia in patients treated for atrial fibrillation or flutter. *Ann Intern Med.* 1992;117:141–150.
[24] Cesario D.A., Dec G.W. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in clinical practice. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1507–1517.
[25] Kodama I., Kamiya K., Toyama J. Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc Res.* 1997;35:13–29.
[26] Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., et al. Amiodarone or an implantable cardioverter – defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225–237.

CHAPITRE 18

Vascularisation rénale

J.-C. Dussaule; M. Flamant

Dans ce chapitre, une première partie introductive rappelle les éléments d'anatomie essentiels à la compréhension de la physiologie. La seconde section présente les principes de l'hémodynamique rénale et les techniques de mesure du débit sanguin rénal avec leurs résultats chez l'animal et l'homme. Dans la dernière partie, les mécanismes de régulation intrinsèque et nerveuse du débit sanguin rénal sont envisagés. La régulation endocrine et paracrine du débit sanguin rénal intriquée avec celle de la filtration glomérulaire est traitée dans le chapitre « Débit de filtration glomérulaire ».

Anatomie fonctionnelle du rein

Disposition générale, le néphron : unité fonctionnelle

Les deux reins sont situés dans le rétropéritoine l'un à droite, l'autre à gauche de la douzième vertèbre dorsale et des deux vertèbres lombaires. Le hile à la partie médiane du bord interne du rein est le lieu de passage de l'artère et de la veine rénale, des nerfs et des voies excrétrices. Le hile s'ouvre dans le sinus qui contient les vaisseaux rénaux, les nerfs, les grands et petits calices et le bassinet qui à l'extérieur du rein se prolonge par l'uretère. La coupe sagittale d'un rein met en évidence deux zones distinctes : la médullaire en situation interne et le cortex plus clair, en situation externe. La médullaire dans un rein humain est divisée en quatre à dix-huit masses coniques, les pyramides de Malpighi, qui ont une base externe à la jonction corticomédullaire et dont les sommets forment les papilles qui font saillie dans les calices. Le cortex coiffe la base des pyramides et s'insère entre leurs faces latérales pour former les colonnes de Bertin jusqu'au sinus du rein [1].

L'unité fonctionnelle du rein est le néphron. Chaque rein humain adulte comporte environ un million de néphrons. On distingue dans chaque néphron un glomérule, où s'effectue la filtration d'une fraction du plasma qui constitue l'urine primitive, et un tubule où se produisent des échanges d'eau et de solutés aboutissant à la constitution de l'urine définitive. Le tubule est subdivisé en plusieurs segments, le tubule contourné proximal, la *pars recta* (ou tubule proximal droit), l'anse de Henle comportant les anses fines descendante et ascendante qui forment une boucle en épingle à cheveux, et la branche large. En continuité avec l'anse de Henle se trouvent successivement la *macula densa* au contact du glomérule, le tube contourné distal, et le canal collecteur subdivisé en canal collecteur cortical et collecteur médullaire. Plusieurs tubes distaux s'abouchent dans un même canal collecteur dont l'origine embryologique est différente de celle du reste du néphron.

Les glomérules et les tubules contournés proximal et distal sont situés dans le cortex tandis que l'anse de Henle (sauf l'extrémité de la branche large ascendante) se situe dans la médullaire. La longueur des anses de Henle est variable. Les néphrons dont les glomérules sont profonds (ou juxtamédullaires) ont une anse de Henle qui descend profondément dans la médullaire jusqu'à la papille. Les autres plus nombreux dont les glomérules sont situés dans les régions superficielle ou moyenne du cortex ont des anses de Henle courtes qui se terminent dans la partie externe de la médullaire (fig. 18.1).

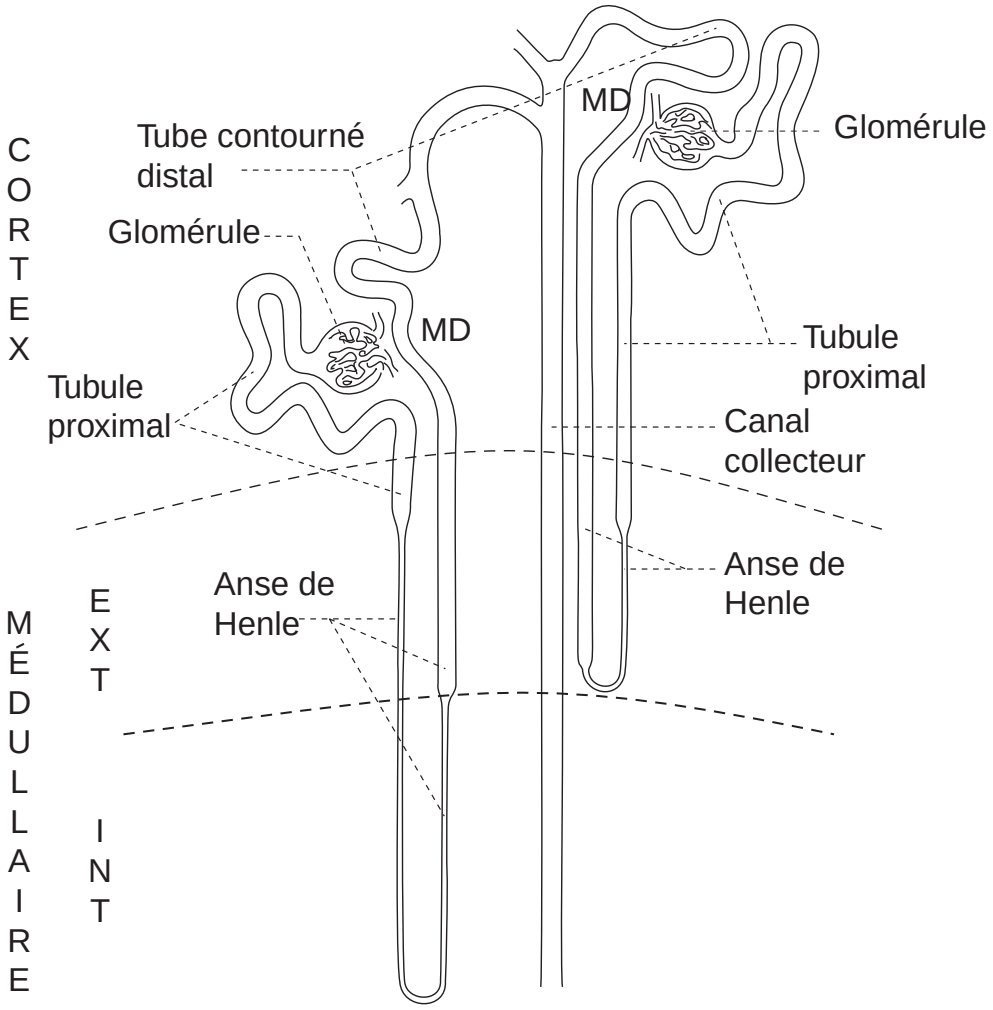


FIG. 18.1 **Disposition schématique des néphrons.**
À gauche, néphron profond, juxtamédullaire ; à droite, néphron superficiel (EXT et INT : parties externe et interne de la médullaire ; MD : *macula densa*)
Illustration : G. Blanchet.

Anatomie et histologie des vaisseaux du rein

La disposition des vaisseaux rénaux vis-à-vis des néphrons permet les échanges entre le plasma et le fluide urinaire [1, 2]. L'artère rénale se divise en deux branches qui elles-mêmes donnent naissance à des artères segmentaires, de type terminal, ce qui explique, en cas de thrombose, l'existence d'infarctus segmentaires du rein. Les artères segmentaires se subdivisent en artères interlobaires (fig. 18.2) qui cheminent dans les colonnes de Bertin, puis à la jonction corticomédullaire après avoir formé un coude, d'où leur nom d'artères arquées.

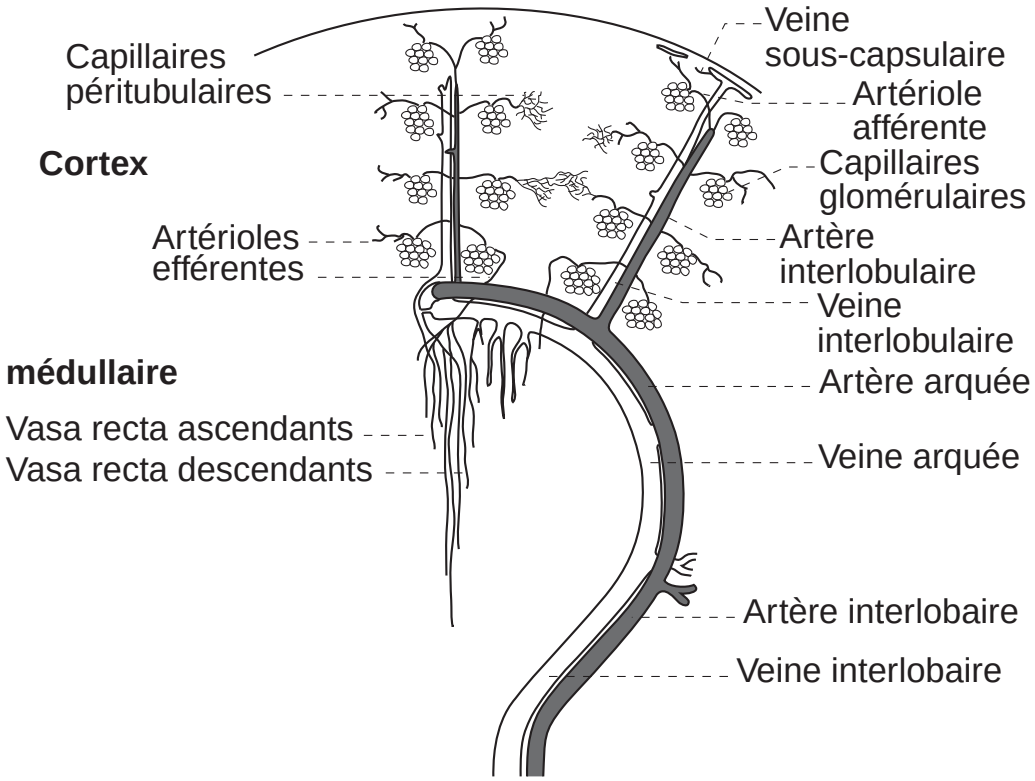


FIG. 18.2 **Schéma de la vascularisation rénale**

Illustration : G. Blanchet.

À partir des artères arquées naissent perpendiculairement les artères interlobulaires qui pénètrent dans le cortex rénal. Ces artères interlobulaires se divisent en artérioles afférentes du glomérule qui forment un premier réseau capillaire au contact des structures épithéliales du glomérule. L'ultrafiltration d'une partie du plasma à travers les capillaires glomérulaires vers la cavité formée par l'épithélium glomérulaire (la capsule de Bowman) permet la constitution de l'urine primitive.

Ce premier réseau capillaire va se résoudre en un vaisseau unique, l'artériole efférente du glomérule. La destinée des artérioles efférentes varie en fonction de la localisation du glomérule.

Lorsqu'elles sont issues de glomérules superficiels, les artérioles efférentes sont à l'origine d'un second réseau capillaire au contact des tubules contournés proximaux qui représentent plus de 90 % des cellules du cortex rénal. Dans la grande majorité des cas, les tubules proximaux sont au contact de capillaires issus de plusieurs artérioles efférentes. Il n'existe donc pas de correspondance étroite pour un néphron donné entre la vascularisation capillaire du glomérule et celle de son tubule proximal. Ce réseau capillaire extraglomérulaire superficiel se draine dans les veines sous-capsulaires qui sont elles-mêmes en continuité avec les veines interlobulaires.

Lorsqu'elles sont issues de glomérules profonds, juxtamédullaires, les artérioles efférentes donnent naissance aux *vasa recta* qui suivent un trajet parallèle à l'anse de Henle, dans la médullaire, en formant, comme les tubules, une courbe en épingle à cheveux. Dans la couche interne de la médullaire externe, les *vasa recta* descendants et les *vasa recta* ascendants venant de la médullaire interne forment des faisceaux vasculaires. Les *vasa recta* ascendants se réunissent en canaux veineux qui se jettent dans les veines interlobulaires ou arquées. La disposition des *vasa recta* vis-à-vis du tubule rénal dans la médullaire est essentielle pour certaines fonctions du rein, en particulier celle de concentration-dilution de l'urine [3].

L'anatomie de l'arbre veineux est parallèle à celui de l'arbre artériel. Les veines arquées, en se rejoignant, forment des branches segmentaires volumineuses qui se réunissent pour former la veine rénale principale.

Les artérioles interlobulaires, afférentes et efférentes possèdent des structures histologiques voisines avec une double couche cellulaire, l'une interne endothéliale, l'autre externe composée de cellules musculaires lisses. Les fibroblastes périvasculaires sont rares autour des artérioles interlobulaires et absents autour des artérioles plus fines. Les capillaires glomérulaires et extraglomérulaires du cortex rénal sont constitués d'une monocouche de cellules endothéliales fenestrées. Une fine membrane à l'intérieur de ces fenestrations relie les cellules endothéliales des capillaires extraglomérulaires. Ces types d'endothélium se prêtent aux flux considérables de filtration dans les glomérules (180 L/24 h) et de réabsorption en regard du tubule proximal

(70 % environ du débit de filtration glomérulaire). Les *vasa recta* ne possèdent pas à proprement parler de cellules musculaires lisses mais les cellules endothéliales sont doublées par des cellules mésenchymateuses, les péricytes capables de se contracter. Enfin les veines très fines ne contiennent pas ou peu de cellules musculaires lisses [4].

Il existe une circulation lymphatique corticale issue des lymphatiques périglomérulaires et sous-capsulaires formant les vaisseaux lymphatiques interlobulaires puis arqués dont la réunion forme les lymphatiques hilaires.

Appareil juxtaglomérulaire

Les cellules musculaires lisses pariétales à l'extrémité de l'artériole afférente, au contact du glomérule, présentent une métaplasie endocrine. Dénommées cellules juxtaglomérulaires, elles ont comme fonction de synthétiser la rénine active. L'origine de cette différenciation n'est pas connue. En cas de stimulation du système rénine-angiotensine, la capacité de synthétiser de la rénine s'étend de façon rétrograde à l'intégralité des cellules musculaires des artérioles afférentes voire interlobulaires. L'appareil juxtaglomérulaire proprement dit est composé des cellules juxtaglomérulaires, des cellules du lacis (ou cellules mésangiales extraglomérulaires en continuité avec l'axe conjonctif du glomérule) et des cellules de la *macula densa*. La *macula densa* est la portion du tubule à l'extrémité de la branche large ascendante de l'anse de Henle qui jouxte le glomérule du même néphron. Cette disposition joue un rôle essentiel d'une part pour réguler le débit plasmatique et de filtration glomérulaire unitaire de chaque néphron, et d'autre part pour contrôler la sécrétion de rénine en fonction du débit urinaire de chlorure de sodium. La rénine est une enzyme sécrétée dans les vaisseaux et lymphatiques adjacents aux glomérules qui clive l'angiotensinogène. La cascade enzymatique initiée par la rénine est à l'origine de la production d'angiotensine II, peptide vasoconstricteur intervenant dans la régulation du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire mais aussi de la pression artérielle et de la volémie [5].

Hémodynamique rénale

Débit sanguin rénal

Le débit sanguin rénal est égal à plus de 20 % du débit cardiaque chez les mammifères. Rapportée à la surface corporelle, la valeur moyenne chez l'homme ($1\,209 \pm 256$ mL.min^{-1}.1,73 m^{-2}) est plus élevée que chez la femme (982 ± 184 mL.min^{-1}.1,73 m^{-2}) [6]. Chez l'enfant, entre 6 mois et 1 an, le débit sanguin rénal rapporté à la surface corporelle est environ deux fois plus bas que chez l'adulte mais les valeurs deviennent comparables après 3 ans. Chez le sujet âgé, le débit sanguin rénal diminue progressivement, n'atteignant que 50 % de la valeur moyenne de l'adulte à 90 ans. En rapportant les valeurs mesurées au gramme de rein, il est possible de comparer les débits entre les différentes espèces. La valeur approximative de 4 mL.min^{-1}.g^{-1} de tissu est très voisine chez l'homme, le chien et le rat [7].

Compte tenu du poids relatif des deux reins, cette valeur apparaît très supérieure aux seuls besoins métaboliques (10 à 15 % du contenu en oxygène du sang artériel est consommé par le rein). Le débit sanguin rénal est impliqué dans d'autres fonctions que l'apport d'oxygène, l'élimination du gaz carbonique ou l'apport de nutriments au parenchyme rénal. Parmi celles-ci les plus importantes sont les suivantes :

- la régulation de la filtration glomérulaire ;
- les transferts adaptés aux besoins de l'organisme de l'eau et des solutés entre la microcirculation rénale et le tubule ;
- la fonction de concentration-dilution de l'urine ;
- le transport d'hormones (ou facteurs humoraux assimilés) agissant sur le tubule (aldostérone, hormone parathyroïdienne, hormone antidiurétique, etc.) ou synthétisées par le rein (rénine, érythropoïétine).

La répartition du flux sanguin rénal

La répartition du flux sanguin rénal est très hétérogène entre le cortex et la médullaire puisque 90 % de ce flux intéresse le seul cortex. Au sein de la médullaire, les valeurs mesurées chez le chien déclinent entre la zone la plus externe (1,3 à 2,3 mL.min^{-1}.g^{-1}), la médullaire interne (0,23 à 0,7) et la papille (0,22 à 0,42). Ce débit, nettement plus bas que celui du cortex, reste cependant comparable à celui du cerveau et du muscle squelettique au repos. Les régulations du flux cortical et du flux médullaire obéissent à des mécanismes distincts, adaptés aux fonctions respectives du néphron dans ces deux zones [8].

Méthodes de mesure du débit sanguin rénal

Classiquement, les mesures du débit sanguin rénal du rein entier chez l'homme ont recours à la méthode de clairance rénale d'une substance exogène [2]. La clairance rénale d'une substance X peut s'exprimer comme le produit du débit plasmatique rénal (DPR) par le coefficient d'extraction (CE) de cette substance par le rein (Cl_X = CE.DPR). Lorsque l'extraction de la substance se fait par seule filtration, la clairance de ladite substance est égale au débit de filtration glomérulaire. C'est le cas pour des substances exogènes telles l'inuline ou le ^{51}Cr EDTA et approximativement pour une substance endogène, la créatinine (cf. chapitre XXX « Débit de filtration glomérulaire »). Lorsque l'extraction de la substance est totale, c'est-à-dire que sa concentration dans la veine rénale est nulle, son CE est égal à 1 et sa clairance rénale est égale au DPR. La clairance est calculée à partir des concentrations plasmatiques et urinaires de la substance et du débit urinaire V suivant la formule $Cl_X = U.V/P$ La connaissance de l'hématocrite (Hte) permet secondairement de calculer le DSR suivant la relation DSR = DPR/(1– Hte).

La substance de référence pour la mesure du DSR est l'acide para-aminohippurique (PAH). Le coefficient d'extraction du PAH est d'environ 0,9, l'extraction se faisant pour 20 % par filtration libre et pour 70 % par sécrétion active tubulaire par transport vectoriel à partir du capillaire péritubulaire. Une correction linéaire d'un facteur 1,1 est donc nécessaire pour compenser la faible fraction non excrétée du PAH. Il existe en outre un certain nombre de limites à cette méthode. En particulier, cette extraction maximale ne peut être obtenue que pour certaines concentrations plasmatiques de PAH, ce qui nécessite d'effectuer le calcul de la clairance à l'équilibre, par perfusion continue de la substance après estimation de son volume de distribution. Par ailleurs, le coefficient d'extraction n'est stable qu'aux valeurs normales de DFG et l'estimation du DSR par la clairance du PAH n'est plus fiable au cours de l'insuffisance rénale chronique [2]. Le PAH n'est plus commercialisé en France, mais on peut utiliser une molécule dont le comportement rénal est proche, le iodohippuran [9].

De nombreuses méthodes de mesure, ne faisant pas appel au concept de clairance rénale, ont été proposées. Les débitmètres électromagnétiques ou par laser doppler sont essentiellement utilisés en expérimentation animale [10]. Placés au contact direct de l'artère rénale, ils mesurent un DSR continu ce qui permet d'étudier en temps réel les variations spontanées ou provoquées de DSR. La technique des microsphères marquées, également réservée à l'expérimentation, permet d'obtenir des renseignements sur les débits régionaux [11]. Injectées par voie vasculaire, les microsphères radioactives vont emboliser les capillaires glomérulaires. Le pourcentage de radioactivité mesurée dans tout ou partie du rein après sacrifice, est rapporté au débit cardiaque et permet d'obtenir une valeur de DSR totale ou régionale.

Le développement des techniques d'imagerie fonctionnelle a permis de proposer des méthodes d'évaluation non invasives du débit sanguin rénal chez l'homme [12]. À partir du principe théorique de dilution d'un indicateur, le calcul du temps de transit par tomodensitométrie à faisceau d'électrons ou la vélocimétrie en contraste de phase par IRM [13] évaluent la perfusion rénale totale mais également la perfusion tissulaire régionale, ce qui peut également être appréhendé par la technique de lavage d'un traceur radioactif tel que le krypton ou le xénon marqués [14]. L'angioscintigraphie au 99mTcMAG3 est capable de définir la part relative du débit cardiaque attribuable à chaque rein, mais non couplée au débit cardiaque, elle ne peut donner de valeur absolue de DSR [15].

L'ensemble de ces techniques est relativement peu développé en pratique chez l'homme, probablement par manque d'indication clinique.

Pressions hémodynamiques

Le débit sanguin rénal est fonction de la pression de perfusion rénale et des résistances rénales vasculaires selon la formule approchée :

$$P\ \text{artérielle} - P\ \text{veineuse} = R \cdot DSR$$

où R représente la résultante de l'ensemble des résistances vasculaires rénales, P artérielle et P veineuse les pressions moyennes de l'artère et de la veine rénale et DSR le débit sanguin rénal.

La mesure directe des pressions intravasculaires chez l'animal a permis de localiser les sites de résistance à l'écoulement du sang (fig. 18.3). Les résistances préglomérulaires siègent en regard des artères interlobulaires et des artérioles afférentes des glomérules. Elles sont responsables d'une baisse de la pression moyenne de 100-120 mmHg dans l'artère rénale à 45 mmHg à l'origine du capillaire glomérulaire dans

laquelle la pression capillaire glomérulaire varie peu. Les artérioles efférentes sont un deuxième site de résistance vasculaire rénale, de sorte que la pression moyenne dans les capillaires péritubulaires chute à environ 15 mmHg. Les résistances veineuses rénales sont quasi négligeables [2, 16].

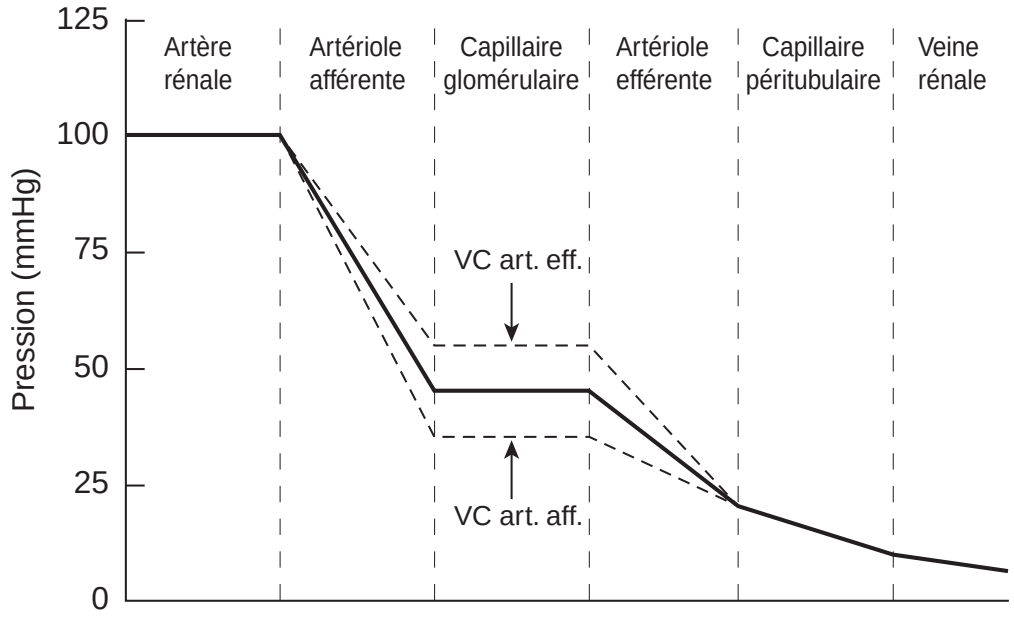


FIG. 18.3 Profil des pressions hydrostatiques vasculaires rénales.
En cas d'augmentation des résistances artériolaires afférentes (VC art. aff.) ou efférentes (VC art. eff.), à pression constante, le débit sanguin rénal diminue. Dans le premier cas (VC art. aff.), le débit de filtration glomérulaire diminue également. Dans le second cas (VC art. eff.), le débit de filtration glomérulaire se maintient car la pression capillaire glomérulaire augmente.

Cette disposition des résistances rénales est d'une importance considérable dans les transferts d'eau et de solutés entre le compartiment vasculaire et le néphron. Dans le glomérule, la pression hydrostatique capillaire élevée est le moteur de la filtration (cf. chapitre sur la filtration glomérulaire), tandis que les valeurs des pressions oncotiques et hydrostatiques péritubulaires favorisent la réabsorption du fluide urinaire selon la formule :

$$J = k\left[\left(\pi_c - \pi_i\right) - \left(P_c - P_i\right)\right]$$

où J est le flux entrant dans les capillaires à partir du tubule, k le coefficient de perméabilité des capillaires, π_c et π_i les pressions oncotiques et P_c et P_i les pressions hydrostatiques respectivement dans les capillaires péritubulaires et l'interstitium.

C'est parce que P_c est basse et π_c élevée après l'ultrafiltration d'une partie du plasma que la différence des pressions oncotiques est supérieure à celle des pressions hydrostatiques en regard du tubule, ce qui favorise la réabsorption d'eau. Toute augmentation de la filtration entraîne une élévation de la pression oncotique dans les vaisseaux post-glomérulaires, tandis que la pression capillaire dans ces mêmes vaisseaux est inchangée ou discrètement abaissée. La différence entre (π_c – π_i) et (P_c – P_i) augmentant, il s'ensuit un accroissement du flux de réabsorption tubulaire, adapté à celui de la filtration glomérulaire : c'est le phénomène de balance glomérulotubulaire [2].

Régulation du débit sanguin rénal

Hormis le cas particulier de la circulation médullaire qui fait l'objet d'une présentation spécifique, la régulation du débit sanguin rénal est intriquée à celle du débit de filtration glomérulaire. Cette régulation peut être subdivisée de façon schématique en régulations intrinsèque, nerveuse et humorale.

Seules les régulations intrinsèque et nerveuse seront traitées dans ce paragraphe, la régulation endocrine et paracrine qui s'exerce simultanément sur les structures vasculaire et glomérulaire étant envisagée dans le chapitre suivant.

Autorégulation du débit sanguin rénal

Les changements de calibre des artérioles pré et post-glomérulaires altèrent le flux sanguin rénal. En cas de modification des résistances préglomérulaires, le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire varient dans le même sens. Lorsque les résistances post-glomérulaires augmentent, le débit sanguin rénal diminue mais la filtration glomérulaire varie dans une faible proportion parce que la pression hydrostatique capillaire du glomérule augmente (fig. 18.3). Les variations de pression de perfusion rénale entre 80 mmHg et 180 mmHg de pression moyenne n'entraînent pas de modifications sensibles du débit sanguin rénal.

Ce phénomène est appelé « autorégulation » du débit (ou flux) sanguin rénal parce qu'il persiste dans le modèle du rein isolé perfusé, ou après dénervation rénale, ce qui signifie que des mécanismes de régulation intrinsèques au rein sont mis en jeu pour expliquer cette stabilité hémodynamique. Cette régulation n'est pas propre au rein puisqu'elle s'observe pour d'autres organes, en particulier pour le cerveau. La spécificité rénale tient au fait que l'autorégulation du débit sanguin est un mécanisme protecteur du débit de filtration glomérulaire, dont les variations en cas de changement de la pression de perfusion sont très limitées.

La remarque faite précédemment sur les rôles respectifs des résistances pré et post-glomérulaires sur le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire suggère que l'autorégulation commune à ces deux grandeurs s'explique essentiellement par une régulation de la vasomotricité préglomérulaire. Les expériences de microponction dans une souche de rats dont les glomérules superficiels sont accessibles à cette technique ont confirmé cette hypothèse [17].

Deux mécanismes agissent en synergie pour faire varier les résistances préglomérulaires, le premier intrinsèque à la paroi vasculaire des artérioles interlobulaires et afférentes du glomérule (et dénommé myogénique), le second faisant intervenir les modifications de concentration en NaCl du fluide urinaire, en regard de la *macula densa* et appelé rétrocontrôle tubuloglomérulaire.

Contrôle myogénique du débit sanguin rénal

L'autorégulation du débit sanguin rénal est abolie en présence de papavérine qui supprime les capacités contractiles des artérioles préglomérulaires (afférentes). Les inhibiteurs des canaux calciques voltage-dépendants de type 2 reproduisent l'effet de la papavérine, ce qui démontre leur implication dans la réponse myogénique aux variations de pression de perfusion. Il est important de noter, à ce propos, que la densité de canaux calciques est élevée dans les artérioles préglomérulaires alors que les artérioles post-glomérulaires en sont dépourvues. Les mécanismes intermédiaires aboutissant à l'ouverture de ces canaux calciques lors de l'élévation de la pression transmurale s'appliquant aux vaisseaux préglomérulaires restent mal connus. Aucun des agents paracrines synthétisés par la paroi vasculaire ne semble nécessaire à cette réponse cellulaire qui apparaît au contraire directement liée à des changements de conformation de la membrane plasmique en réponse à l'étirement pariétal. L'ouverture des canaux calciques entraîne un influx de calcium dans les cellules musculaires lisses qui, en se contractant, provoquent une élévation des résistances artériolaires. L'augmentation des résistances en réponse à celle de la pression de perfusion permet le maintien à une valeur constante du débit sanguin [17]. En outre, ce mécanisme d'autorégulation joue un rôle protecteur contre l'agression glomérulaire en cas d'hypertension, en prévenant une élévation parallèle de la pression capillaire des glomérules à celle des artérioles préglomérulaires.

Rétrocontrôle tubuloglomérulaire

La proximité de la *macula densa* et de l'artériole afférente au sein de l'appareil juxtaglomérulaire d'un même néphron suggère que les modifications de flux urinaire ou de composition de l'urine en regard de la *macula densa* puissent retentir sur les résistances préglomérulaires. Actuellement, il reste de nombreuses incertitudes sur le rétrocontrôle tubuloglomérulaire. Cependant, le schéma suivant est globalement accepté. Lors d'une élévation de la pression de perfusion, il existe une élévation instantanée de la pression de filtration, donc du débit de filtration et de la quantité de chlorure de sodium délivrée à la *macula densa* (même si le contrôle myogénique des résistances artériolaires afférentes et la balance glomérulotubulaire du tubule proximal précédemment évoqués, atténuent ce phénomène). L'augmentation de la réabsorption

de NaCl par l'intermédiaire d'un cotransport Na-K-2Cl à la face apicale des cellules de la *macula densa* est alors à l'origine d'un signal vasoconstricteur destiné à l'artériole afférente qui réduit le débit sanguin, la pression capillaire glomérulaire et la filtration glomérulaire [2, 16]. Le rôle de l'augmentation du transport de chlore dans ce phénomène est attesté par des expériences dans lesquelles le NaCl a été remplacé par du Na_2SO_4. Des expériences récentes sur des souris transgéniques ont conclu au rôle prépondérant de l'adénosine comme signal intermédiaire entre les cellules tubulaires et les cellules vasculaires, par l'intermédiaire de l'activation des récepteurs A1. La production locale d'adénosine est la conséquence d'une déphosphorylation de l'ATP produit par les cellules tubulaires. De nombreux agents vasodilatateurs, dont le NO, modulent négativement ce signal [17–19].

Régulation nerveuse

L'importance physiologique de la régulation nerveuse rénale a été réévaluée après les expériences de dénervation rénale, comme traitement de l'hypertension artérielle. L'innervation rénale consiste en des efférences sympathiques et des afférences sensorielles dont le rôle physiologique est mal connu. Les voies efférentes du système nerveux sympathique innervent les vaisseaux du cortex, y compris les cellules juxtaglomérulaires, le mésangium et les cellules de la *macula densa*. Le principal neuromédiateur est la noradrénaline. Il n'existe pas d'innervation cholinergique. La stimulation des nerfs sympathiques entraîne une vasoconstriction artérielle et donc une diminution du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire expliquées par deux mécanismes : un effet α1-adrénergique direct et un effet β1-adrénergique sur les cellules juxtaglomérulaires à l'origine d'une sécrétion de rénine et d'une production d'angiotensine II. La diminution du débit est plus marquée que celle de la filtration du fait de la vasoconstriction concomitante des artérioles afférentes et efférentes. La régulation nerveuse est mise en jeu principalement en cas d'hypovolémie centrale physiologique ou pathologique [20].

Régulation de la circulation médullaire

La régulation de la circulation médullaire est moins bien connue que celle de la circulation corticale du fait des difficultés d'études *in vivo*. Des progrès ont été accomplis ces dernières années en particulier par l'utilisation de laser Doppler à fibres optiques intravasculaires. Les cellules musculaires lisses des artérioles efférentes de glomérules juxtamédullaires sont impliquées dans cette régulation car leur tonus contractile module le flux dans les *vasa recta*. Les péricytes des *vasa recta* pourraient également être sensibles à des facteurs hormonaux ou paracrines.

L'hormone antidiurétique (AVP) joue un rôle spécifique dans la modulation du flux médullaire, *via* l'activation de récepteurs de type V1 qui conduit à une vasoconstriction. Dans les situations d'antidiurèse, l'AVP favoriserait la concentration des urines non seulement par son action sur le tubule collecteur mais aussi sur la circulation médullaire en empêchant la dissipation du gradient cortico-papillaire (cf. chapitre XXX sur la physiologie de l'eau).

La théorie selon laquelle l'élévation de la pression artérielle augmente la natriurèse par l'intermédiaire d'une augmentation du débit médullaire est discutée car une autorégulation spécifique du flux médullaire a été décrite. Plusieurs auteurs ont recherché quel était le meilleur candidat pour établir un lien entre la pression artérielle systémique et la circulation médullaire. Le monoxyde d'azote qui possède un effet vasodilatateur plus marqué sur les vaisseaux de la médullaire que sur ceux du cortex pourrait être ce facteur local. D'une manière générale, la circulation médullaire si on la compare à la circulation corticale est davantage sensible à l'action des vasodilatateurs (bradykinine, NO, prostaglandines, adénosine *via* ses récepteurs A2) qu'à celle des vasoconstricteurs (angiotensine II, endothéline). Des travaux complémentaires seront nécessaires pour comprendre comment les mécanismes de régulation de la circulation médullaire sont intégrés à ceux contrôlant l'équilibre du bilan du sodium, la volémie et la pression artérielle [21].

Références

[1] Bariety J., Callard P. Structure du rein. In: Paillard M., ed. *Physiologie Rénale et désordres hydroélectrolytiques.* 1re Paris: Hermann; 1992:3–21.

[2] Dworkin L.D., Brenner B.M. The renal circulations. In: Brenner B.M., ed. *The Kidney.* 7e Philadelphia: W.B. Saunders; 2004:309–352.

[3] Bankir L., Bouby N., Trinh-Trang T. Renal circulations-organization of the medullary circulation : functional implications. Nephrology (vol 1). In: Robinson R.R., ed. *Proceedings of the IXth International Congress of Nephrology.* New York: Springer Verlag; 1984:84.

[4] Kriz W., Kaissling B. Structural organization of the mammalian kidney. In: Seldin D.W., Giebish G., eds. *The Kidney : Physiology and Physiopathology.* New-York: Raven Press; 1985:268.
[5] Hackenthal E., Paul M., Ganten D., et al. Morphology, physiology and molecular biology of renin secretion. *Physiol Rev.* 1990;70:1067–1116.
[6] Smith H.W. *Lectures on the kidney.* In: Kansas: University of Kansas, Lawrence; 1973:97.
[7] Goldman H. Oxytocin modulation of blood flow in the unanesthetized male rats. *Amer J Physiol.* 1968;214:860–862.
[8] Barger A.C., Herd J.A. *Renal vascular anatomy and distribution of blood flow.* In: Washington DC: Handbook of Physiology, Sec 8 Renal Physiology; 1973:249.
[9] Akutsu T., Komatani A., Yamaguchi K., et al. Modification of measurement of effective renal plasma flow from blood pool Clearance curve of I-123-orthoiodohippurate using single blood sampling. *Radiat Med.* 1998;16:245–250.
[10] Kolin A., MacAlpin R., Steckel R. Electromagnetic rheoangiometry : an extension of selective angiography. *Amer J Roentgenol.* 1978;130:13–23.
[11] Arruda J.A., Boonjarern S., Westenfelder C., et al. Measurement of renal blood flow with radioactive microspheres. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1974;146:263–264.
[12] Lerman L.O., Rodriguez-Porcel M., Romero J.C. The development of x-ray imaging to study renal function. *Kidney Int.* 1999;55:400–416.
[13] Sommer G., Corrigan G., Fredrickson J., et al. Renal blood flow : measurement *in vivo* with rapid spiral MR imaging. *Radiology.* 1998;208:729–734.
[14] Ladefoged J. Measurements of the renal blood flow in man with the 133 xenon wash-out technique. A description of the method. *Scand J Clin Lab Invest.* 1966;18:299–315.
[15] Oriuchi N., Onishi Y., Kitamura H., et al. Noninvasive measurement of renal function with 99mTc-MAG3 gamma-camera renography based on the one-compartment model. *Clin Nephrol.* 1998;50:289–294.
[16] Prigent A., Delahousse M., Paillard M. Vascularisation rénale et filtration glomérulaire. In: Paillard M., ed. *Physiologie Rénale et désordres hydroélectrolytiques.* 1re Paris: Hermann; 1992:23–42.
[17] Ren Y.L., Arima S., Carretero O.A., et al. Possible role of adenosine in *macula densa* control of glomerular hemodynamics. *Kidney Int.* 2002;61:169–176.
[18] Schnermann J., Briggs J.P. Tubuloglomerular feedback: mechanistic insights from gene-manipulated mice. *Kidney Int.* 2008;74:418–426.
[19] Carlstrom M., Wilcox C.S., Welch W.J. Adenosine A2A receptor activation attenuates tubuloglomerular feedback responses by stimulation of endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;300:F457–F464.
[20] Veelken R., Schmieder R.E. Renal denervation — implications for chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:305–313.
[21] Evans R.G., Eppel G.A., Anderson W.P., et al. Mechanisms underlying the differential control of blood flow in the renal medulla and cortex. *J Hypertension.* 2004;22:1439–1451.

CHAPITRE 19

Débit de filtration glomérulaire

J.-C. Dussaule; M. Flamant

La filtration glomérulaire est la première étape conduisant à la formation de l'urine définitive. Le fluide urinaire primitif, qui résulte de l'ultrafiltration du plasma, subit dans le tubule rénal des transferts d'eau et de solutés pour adapter les sorties aux entrées, suivant le principe d'homéostasie. Ces transferts sont passifs, actifs ou secondairement actifs. Par comparaison, la filtration glomérulaire est un phénomène purement passif. Dans les conditions physiologiques, le débit de filtration glomérulaire est une grandeur régulée qui varie dans de faibles proportions et qui est contrôlée par des facteurs intrinsèques et extrinsèques au rein.

Chez l'homme adulte jeune, ce débit de filtration est égal en moyenne à 125 mL/min/1,73 m^2 chez l'homme et 110 mL/min/1,73 m^2 chez la femme, soit 20 % approximativement du débit plasmatique rénal. La mesure du débit de filtration glomérulaire est l'outil de référence pour le diagnostic et la surveillance de la maladie rénale chronique.

Structure du glomérule

Aspects histologiques

Le glomérule est constitué d'une structure interne vasculaire et d'une structure externe épithéliale.

Le réseau capillaire ou *flocculus* possède un tissu de soutien de type mésenchymateux formé par les cellules mésangiales et la matrice qu'elles synthétisent. La contraction ou la relaxation des cellules mésangiales entraînent des variations de la surface de filtration. Les cellules endothéliales des capillaires sont fenestrées et avec de larges espaces intercellulaires (70 nm en moyenne), l'ensemble rendant compte d'un coefficient de perméabilité à l'eau très élevé. Les cellules endothéliales possèdent sur le versant luminal une couche de surface faite de glycocalix (*endothelial surface layer*).

Les cellules épithéliales au contact de l'endothélium par l'intermédiaire d'une membrane basale sont dites cellules épithéliales viscérales ou podocytes. Ce sont des cellules volumineuses qui possèdent des prolongements cytosoliques appelés pédicelles reposant sur la membrane basale, et un corps volumineux dans la chambre urinaire. Les pédicelles enchevêtrés délimitent des fentes dites de filtration. Les podocytes expriment dans la fente de filtration des protéines transmembranaires constituant un diaphragme (*slit membrane* ou diaphragme de fente). La capsule de Bowman est formée d'une couche de cellules épithéliales dites pariétales, en continuité au pôle vasculaire avec les podocytes et au pôle urinaire avec les cellules du tubule proximal. Ces cellules aplaties ne possèdent ni bordure en brosse, ni pédicelles. Elles délimitent, avec les podocytes, l'espace de Bowman (ou chambre urinaire) où se forme l'urine primitive (fig. 19.1) [1].

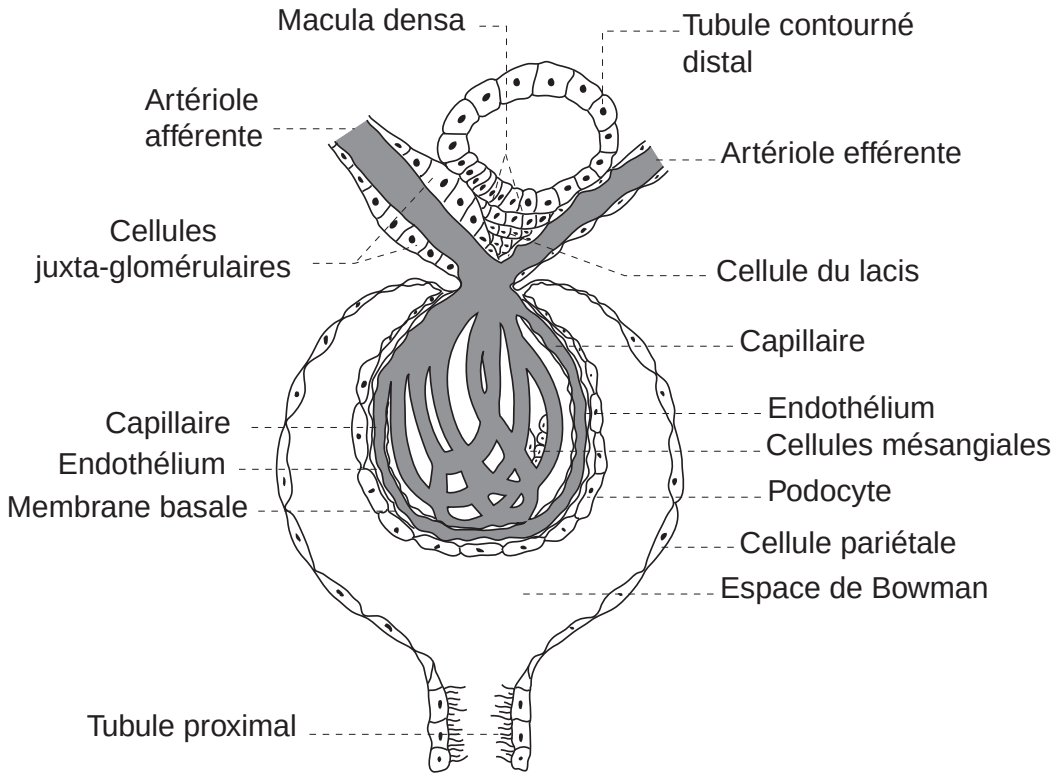


FIG. 19.1 **Disposition schématique du glomérule rénal.**
L'appareil juxtaglomérulaire comporte les cellules juxtaglomérulaires, le mésangium extraglomérulaire (ou cellules du lacis), la *macula densa*. La barrière de filtration glomérulaire comporte l'endothélium des capillaires glomérulaires, la membrane basale et les pédicelles extensions des podocytes, reliés entre eux par des diaphragmes appelés *slit membrane* ou diaphragme de fente. Les cellules mésangiales glomérulaires forment l'armature du *flocculus* (réseau capillaire).
Illustration : G. Blanchet.

Composition de la membrane basale

La membrane basale synthétisée par les cellules glomérulaires possède trois couches : la *lamina rara interna* au contact des cellules endothéliales, la *lamina densa* (médiane) et la *lamina rara externa* au contact des podocytes. La composition biochimique des trois couches est différente. La *lamina densa* est riche en collagène de type IV résistant à l'étirement. La *lamina rara* est riche en glycoprotéines comme la laminine et en protéoglycans (agrine, perlecan, collagène XVIII) qui forment un gel hydraté résistant à la pression hydrostatique. Elles sont en continuité avec le revêtement extracellulaire des cellules endothéliales et des podocytes (le glycocalix, en particulier les dystroglycans α et β), respectivement sur les versants interne et externe. La présence de radicaux COO^- et SH^- au sein des glycoprotéines et protéoglycans des *lamina rara* d'une part, du revêtement des podocytes et des cellules endothéliales d'autre part, explique que la membrane basale est globalement chargée négativement [2].

Constitution de la barrière d'ultrafiltration

La barrière glomérulaire au sang circulant dans les capillaires est constituée :
- de la couche de cellules endothéliales ;
- de la membrane basale glomérulaire ;
- des pédicelles reliés entre eux par les diaphragmes de fente.

La constitution anatomique et la composition biochimique de la barrière d'ultrafiltration la rendent comparable à une membrane semi-perméable. Elle laisse filtrer librement l'eau et les solutés de faible poids moléculaire (jusqu'à 5 000 daltons). L'agencement en treillis des protéoglycans, longues chaînes ramifiées de polysaccharides rattachées à un noyau protéique, et les diaphragmes de fente représentent les deux principaux obstacles à la diffusion des macromolécules [3]. La composition moléculaire du diaphragme de fente comporte deux dispositifs moléculaires responsables de l'adhésion latérale des pédicelles : d'une part la P-cadhérine FAT et d'autre part la néphrine associée à la podocine, à la protéine CMS et à ZO-1. Le rôle

de ces dispositifs dans l'ultrafiltration est essentiel comme l'attestent les protéinuries provoquées par leur altération (comme au cours des syndromes néphrotiques héréditaires rattachés à une mutation du gène de la néphrine ou de la podocine).

La perméabilité à l'eau de cette barrière est la plus élevée de l'organisme, ce qui associé à un débit sanguin régional élevé explique que le débit de solvant avoisine 180 L/24 heures pour les deux reins, soit environ 60 nL/glomérule/min.

L'analogie entre la barrière glomérulaire et une membrane semi-perméable n'est exacte qu'en première approximation. La diffusion des macromolécules, bien que quantitativement faible, reste possible et dépend de leur taille, de leur forme et de leur charge électrique. Au-delà d'un poids moléculaire de 70 kDa, le franchissement de la barrière est impossible, au même titre que pour les éléments figurés du sang (tableau 19.1). En deçà, la diffusion des macromolécules est possible mais d'autant plus limitée qu'elles sont de forme globulaire et chargées négativement. Le rôle de barrière électrostatique des *lamina rara* et du glycocalix est expérimentalement bien démontré à l'aide de molécules de dextran dont on fait varier en même temps la charge électrique et la taille [4]. Leur clairance fractionnelle du plasma, c'est-à-dire le pourcentage de leur épuration plasmatique par rapport à celle d'une substance librement filtrée, est fonction de ces deux paramètres (fig. 19.2).

Tableau 19.1

Relations entre le poids moléculaire, le rayon moléculaire de Stokes et le pourcentage de filtration glomérulaire.

Substance	Poids moléculaire (g)	Rayon moléculaire (nm)	% de filtration
Eau	00 018	0,10	100
Sodium	000 23	0,14	100
Urée	000 60	0,16	100
Glucose	00 180	0,36	100
Inuline	05 500	1,48	100
Myoglobine	17 000	1,95	075
Albumine d'œuf	43 500	2,85	022
Hémoglobine	68 000	3,25	003
Albumine humaine	69 000	3,55	< 1

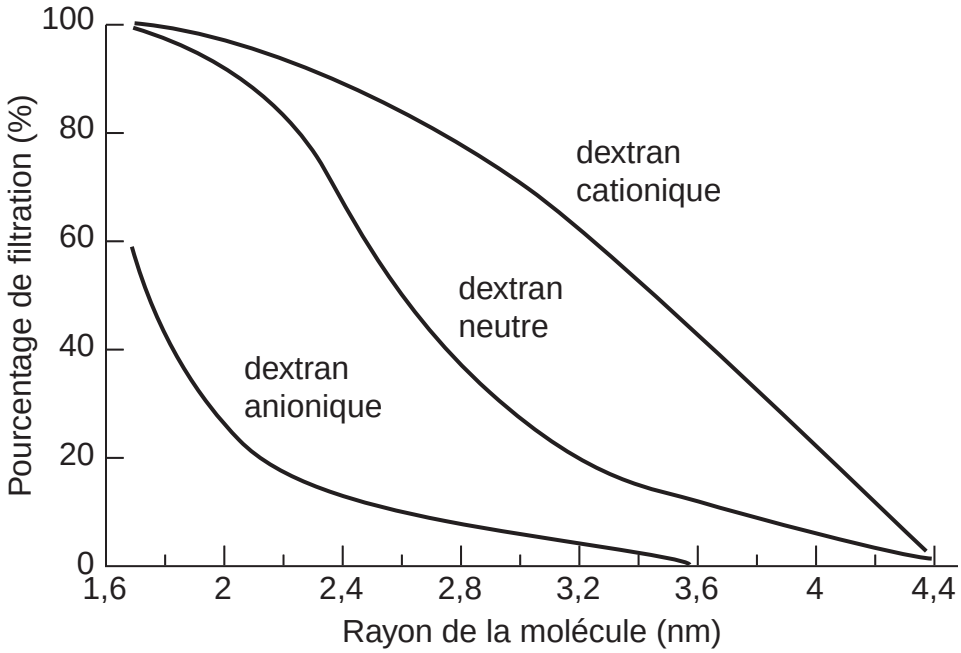


FIG. 19.2 **Pourcentage de filtration des molécules de dextran à travers la barrière glomérulaire en fonction de leur taille et de leur charge électrique.**

Composition de l'urine primitive

L'urine primitive (ou filtrat glomérulaire) est un ultrafiltrat du plasma, très pauvre en protéines (100 à 300 mg/L pour 72 g/L dans le plasma), qui sont en quasi-totalité réabsorbées dans le tubule proximal. La concentration dans l'urine primitive des substances d'un poids moléculaire inférieur ou égal à 5 000 Da est très proche de leur concentration plasmatique, à trois facteurs près :

- les substances dissoutes dans l'urine le sont dans l'eau plasmatique (débarrassée de protéines) ce qui introduit un facteur de correction d'environ + 7 % par rapport à la concentration plasmatique (densité du plasma 0,93) ;
- la rétention des protéines (pour l'essentiel, chargées négativement) par le filtre glomérulaire est à l'origine d'un déséquilibre entre anions et cations diffusibles de part et d'autre de ce filtre. Selon la loi de Gibbs-Donnan, la concentration en anions ultrafiltrables est plus élevée dans l'urine que dans le plasma alors que c'est l'inverse pour les cations. Ce déséquilibre augmente avec la valence des électrolytes ;
- certaines petites molécules ou ions, tel le calcium, circulent dans le plasma, en partie liés à des protéines. Seule la fraction libre subit le processus d'ultrafiltration (fraction ultrafiltrable).

Déterminants de la filtration glomérulaire

Calcul du débit de filtration par néphron

Le débit de filtration à travers la barrière d'ultrafiltration est dépendant de sa perméabilité et de la différence de pression de part et d'autre de cette barrière (pression nette d'ultrafiltration ou P_{UF}). Pour n'importe quel point d'un capillaire glomérulaire, le flux sortant J vers l'espace de Bowman (DFG par néphron ou SNGFR) est ainsi proportionnel aux différences de pressions hydrostatique et oncotique selon l'équation de Starling :

$$SNGFR = Kf\left[\left(P_{cap} - P_u\right) - \left(\pi_{cap} - \pi_u\right)\right]$$

où Kf est le coefficient d'ultrafiltration, P_{cap} et π_{cap} sont respectivement les pressions hydrostatique et oncotique du capillaire, et P_u et π_u celles de la capsule de Bowman. π_u est quasiment nulle du fait de l'absence de filtration des protéines, de sorte que :

$$SNGFR = Kf\left(\Delta P - \pi_{cap}\right) = Kf.P_{UF}$$

Le coefficient d'ultrafiltration (Kf) est proportionnel à la surface de filtration (S). Le facteur de proportionnalité est appelé coefficient de perméabilité hydraulique (k). Il est inhérent à l'espèce et donc constant chez l'homme. Le débit de filtration glomérulaire par néphron peut ainsi s'écrire :

$$SNGFR = k \times S \times P_{UF}$$

où k est le coefficient de perméabilité hydraulique, S la surface de filtration et P_{UF} est la pression d'ultrafiltration moyenne du glomérule [3].

En admettant que le débit de filtration glomérulaire est identique pour tous les néphrons, on obtient :

$$DFG = n \times Kf \times P_{UF}$$

où n est le nombre total de néphrons et DFG le débit de filtration glomérulaire des deux reins.

En réalité, cette dernière équation n'est qu'approximative car, chez l'homme comme chez le rat ou le chien, la surface de filtration, et donc le Kf des glomérules juxtamédullaires, sont plus élevés que ceux des glomérules superficiels d'environ 30 à 50 %.

Profils des pressions hydrostatique et oncotique dans le glomérule

Expérimentalement, les valeurs de $P_{cap,}$ π_{cap} et P_u les plus proches de la réalité ont été mesurées dans la souche de rats Munich-Wistar dont les glomérules les plus superficiels pouvaient être étudiés par microponction [5]. La principale constatation a été que P_{cap} avoisinait 50 mmHg chez le rat euvolémique, c'est-à-dire une valeur comparable à celle observée dans les autres capillaires de l'organisme. Le débit considérable d'ultrafiltration glomérulaire par rapport aux échanges entre le compartiment vasculaire et l'interstitium trouve plusieurs explications : une valeur élevée du coefficient de perméabilité hydraulique [6] et donc du Kf (entre 8 et 18 nL/min/mmHg) ; une P_{cap} qui reste relativement stable le long du capillaire glomérulaire du fait de résistances postglomérulaires (artériole efférente) et un débit sanguin élevé.

L'ultrafiltration tend à concentrer les protéines le long du capillaire glomérulaire, donc à augmenter la pression oncotique P_{cap} qui s'oppose à l'ultrafiltration. En revanche, P_{cap} et P_u varient dans de faibles proportions de sorte que P_{UF} diminue dans le capillaire au fur et à mesure que π_{cap} augmente.

Différents travaux ont montré que, selon les conditions expérimentales et les espèces étudiées, P_{UF} s'annulait avant l'extrémité du capillaire (filtration à l'équilibre) ou au contraire que P_{UF} restait positive tout le long du capillaire glomérulaire (filtration en déséquilibre) (fig. 19.3). Dans les conditions physiologiques, chez l'homme, les deux mécanismes coexistent, en fonction de la longueur des capillaires [7]. De façon moyenne, on peut considérer que l'équilibre de filtration se fait de façon assez tardive le long du capillaire, ce qui rend compte d'une réserve de filtration (cf. *infra*) assez faible chez l'homme, comparée à celle d'autres espèces animales.

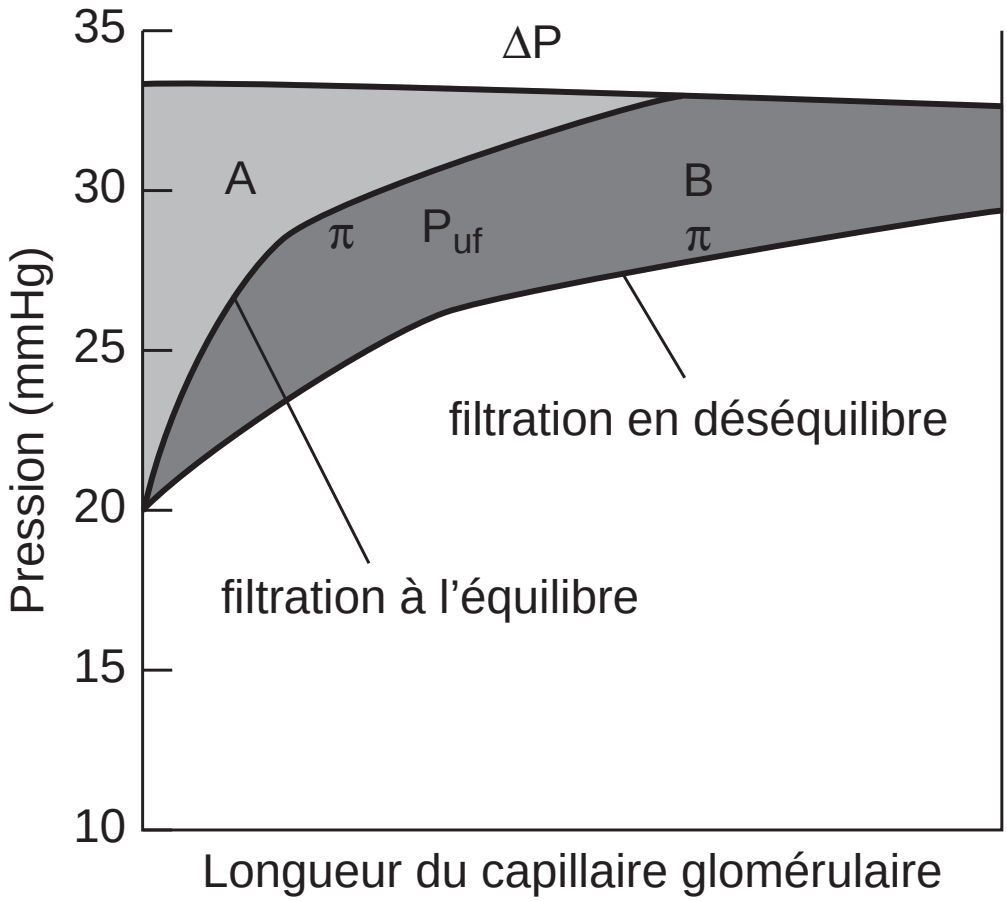


FIG. 19.3 **Profil des pressions hydrostatique (ΔP) et osmotique (π) dans le glomérule, dans les conditions d'équilibre ou de déséquilibre de filtration.**

La pression d'ultrafiltration moyenne (P_{UF}), le long du capillaire, est plus élevée en conditions de déséquilibre (représentées par la somme des surfaces A et B) qu'en conditions d'équilibre (représentées par la seule surface A). (ΔP : différence entre la pression hydrostatique capillaire et tubulaire ; π : pression osmotique dans le capillaire).

Facteurs physiologiques modulant le débit de filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire est modulé physiologiquement par trois facteurs principaux, le flux plasmatique rénal (Qa), P_{cap} et Kf auxquels on peut associer la distribution du flux cortical. En pathologie, les causes de modification du débit de filtration glomérulaire sont nombreuses puisque k, le coefficient de perméabilité, πcap au début du capillaire et P_u peuvent être affectés, respectivement au cours des atteintes primitives des glomérules, lors d'une variation de la protidémie et dans les processus obstructifs des voies excrétrices.

Flux plasmatique rénal

Les mesures simultanées du débit de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal montrent une relative constance, entre 20 et 25 %, de la fraction de filtration (FF), définie comme le rapport DFG/Qa.

Expérimentalement, lorsque P_{cap} et Kf sont maintenus constants, l'augmentation de Qa entraîne celle du débit de filtration glomérulaire [8], tant que la fraction de filtration reste constante, ce qui est le cas tant que la filtration se fait à l'équilibre. Ceci est donc d'autant plus vrai que le Kf est initialement plus élevé, c'est-à-dire lorsque l'équilibre de filtration se fait précocement le long du capillaire. Cette capacité d'augmentation du DFG en fonction de celle du débit sanguin constitue en partie la réserve de filtration. Au-delà d'une certaine augmentation de Qa, l'équilibre de filtration ne se fait plus avant la fin du capillaire et la fraction de filtration diminue proportionnellement à l'augmentation de Qa. Il n'y a alors plus de dépendance du DFG vis-à-vis du débit.

Pression hydrostatique capillaire

La pression hydrostatique dans la capsule de Bowman, P_u est stable en conditions physiologiques, voisine de 10 mmHg, de sorte que ΔP varie en fonction de P_{cap}. P_{cap} est peu sensible aux variations de pression artérielle du fait de l'autorégulation du flux sanguin rénal car l'augmentation de la pression de perfusion rénale entraîne une vasoconstriction de l'artériole afférente qui maintient le flux sanguin rénal et P_{cap} à des valeurs constantes (cf. chapitre XXX sur la circulation rénale).

Le principal facteur capable d'altérer P_{cap} est la modification primitive de l'équilibre entre les résistances artériolaires afférente et efférente sous l'influence d'agents locaux ou d'hormones. Une vasodilatation de l'artériole afférente augmente P_{cap} et par ce biais elle tend à augmenter SNGFR, alors qu'une vasoconstriction de l'artériole afférente tend à diminuer SNGFR. Les modifications vasomotrices artériolaires efférentes ont moins d'effet sur SNGFR car elles induisent un effet inverse sur Qa et P_{cap}. [9].

Coefficient d'ultrafiltration glomérulaire (Kf)

Le coefficient de perméabilité hydraulique du glomérule (k) peut diminuer dans de faibles proportions en cas de contraction des podocytes qui contiennent des filaments d'actine dans leurs prolongements cytosoliques, les pédicelles. Cette diminution du coefficient k s'explique alors par une réduction de la surface des pores de filtration délimités par les pédicelles.

Classiquement, les variations du Kf s'expliquent davantage par la modification de la surface de filtration S que par celle de k. La contraction des cellules mésangiales, en réponse à l'action d'agents vasoconstricteurs, diminue cette surface de filtration et donc Kf et SNGFR. Un effet inverse s'observe avec les agents vasodilatateurs [5]. Lorsque la filtration glomérulaire s'effectue en déséquilibre de pression (P_{UF} ne s'annule pas le long du capillaire), les variations de Kf influent davantage sur SNGFR que celles du flux plasmatique rénal. *A contrario*, lorsque la filtration s'effectue à l'équilibre, les variations de Kf modifient peu SNGFR.

Mesure du débit de filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est à ce jour le meilleur marqueur quantitatif des fonctions du rein, incluant les fonctions d'épuration, homéostatique et endocrine, assurées par les reins. La maladie rénale chronique est ainsi définie par une baisse de la valeur de DFG en dessous de 60 mL/min/1,73 m^2 et/ou l'association d'un DFG inférieur à 90 mL/min/1,73 m^2 et d'arguments non fonctionnels pour une atteinte rénale (anomalie du sédiment, dysfonction tubulaire, protéinurie, anomalie morphologique…). Une classification de la maladie rénale chronique a été établie en cinq stades par discrétisation de la valeur du DFG et des recommandations de prise en charge ont été établies spécifiquement pour chaque stade. Le diagnostic et la prise en charge de la maladie rénale chronique nécessitent donc d'apprécier au mieux la valeur du DFG [10].

Concept de clairance

La mesure du DFG fait appel au concept de clairance rénale. Pour une substance éliminée par filtration glomérulaire rénale (c'est-à-dire non métabolisée par l'organisme, et n'étant ni sécrétée ni réabsorbée par le tubule rénal) et dont la filtration glomérulaire est libre (correspondant aux substances de faible poids moléculaire et non chargée électriquement), la quantité de cette substance épurée du plasma par unité de temps (C_xP_x) est égale au débit filtré ($DFG.P_x$) ainsi qu'à la quantité présente dans l'urine (U_xV). Le DFG peut ainsi être calculé à partir du dosage biologique sanguin et urinaire de ces substances selon l'équation :

$$DFG = C_x = U_x V / P_x$$

Le DFG s'exprime en mL/min. Le DFG dépendant de la taille et du poids, il est habituel de normaliser sa valeur par la surface corporelle moyenne (1,73 m^2).

Clairance de substances exogènes

Il n'y a pas de substance endogène possédant toutes les caractéristiques précitées, de sorte que seule l'utilisation de traceurs exogènes permet d'obtenir une mesure très précise du DFG. Historiquement, la

première substance utilisée a été l'inuline, un polymère de fructose de distribution extracellulaire. Après une dose de charge, l'inuline est perfusée à débit constant pour maintenir une concentration plasmatique (PIn) stable (à l'équilibre). Des recueils urinaires fractionnés et minutés permettent de calculer le débit d'excrétion d'inuline (UInV) et ce faisant le DFG (UInV/PIn) [10]. D'autres substances exogènes sont maintenant utilisées comme marqueurs de filtration, tels le ^{125}I Iodothalamate ou le ^{51}Cr EDTA. À la différence de l'inuline, ces traceurs sont utilisés par administration en bolus unique. Cette technique en déséquilibre a pour avantage de permettre une mesure du DFG à la fois par calcul de la clairance urinaire, mais également indirectement par modélisation de la décroissance plasmatique. La clairance plasmatique est moins juste que la clairance urinaire, en particulier aux valeurs extrêmes de DFG et en cas de troisième secteur, mais reste intéressante lorsque les recueils urinaires sont mis en défaut (mictions irrégulières, pertes urinaires, débits faibles).

Clairance urinaire de la créatinine

La créatinine est la substance endogène aux caractéristiques les plus proches d'une substance idéale. Sa production, à partir du métabolisme musculaire de la créatine, est proportionnelle à la masse musculaire, et est donc relativement stable sur de courtes périodes et sur le nycthémère. Sur de longues périodes, l'excrétion de créatinine varie avec la masse musculaire. La clairance urinaire de la créatinine est proche du DFG, mais avec malgré tout une surestimation relative d'environ 20 %, en rapport avec une part de créatinine excrétée par sécrétion et non par filtration, dans les mêmes proportions. En cas d'insuffisance rénale, la quantité de créatinine sécrétée augmente, expliquant une surestimation du DFG pouvant aller jusqu'à un facteur 2 aux stades 4 et 5 de la MRC. Une autre limite à l'utilisation de la clairance urinaire de la créatinine pour évaluer le DFG réside dans l'incertitude sur le caractère complet du recueil urinaire sur 24 heures. Il est important également de noter que l'estimation du DFG par l'utilisation de la créatinine comme marqueur de filtration est mise en défaut lors d'une situation d'instabilité du métabolisme (UV n'est pas constant) ou à la phase de constitution de l'insuffisance rénale aiguë (CreatP non stabilisée). Globalement, cette méthode est considérée comme peu performante et n'est plus recommandée pour l'évaluation du DFG.

Estimation du DFG à partir de la créatininémie

Il existe une relation inverse entre la créatinine plasmatique et le DFG (fig. 19.1), ce qui explique que la créatininémie est un outil peu sensible pour détecter une insuffisance rénale débutante mais a contrario très sensible en cas d'insuffisance rénale sévère. Pour exemple, une augmentation de la valeur de créatininémie de 40 à 60 µM traduit une baisse du DFG de 33 % de la même façon qu'une augmentation de 200 à 300 µM. Par ailleurs, il existe d'autres déterminants de la créatininémie que le DFG et en particulier la masse musculaire. Ainsi, une même valeur de créatininémie peut définir une insuffisance rénale chez une personne à faible masse musculaire et une fonction rénale normale chez une personne à la masse musculaire importante. La valeur de créatininémie n'est donc plus utilisée pour estimer quantitativement la fonction rénale. Elle reste en revanche l'outil de référence pour détecter une insuffisance rénale aiguë, les variations de créatininémie sur une courte période pour un même individu ne pouvant être le fait que d'une variation en sens inverse du DFG.

Le DFG et la créatinine plasmatique sont inversement liés à trois facteurs près : la clairance extrarénale de créatinine (faible et uniquement digestive), sa sécrétion tubulaire et sa production musculaire (facteur quantitativement le plus important). Il a été proposé d'estimer le DFG à partir d'équations dérivées de la créatinine plasmatique et de déterminants de la production musculaire de créatinine (âge, sexe, ethnie, poids). Ces formules sont désormais recommandées pour classer et diagnostiquer la MRC. La plupart des formules ont été établies en population générale, d'autres dans des sous-populations spécifiques (ethnie, enfant, transplantation rénale, sujets âgés).

La première formule d'estimation proposée a été celle de Cockcroft et Gault (tableau 19.2). Elle a été établie dans une population exclusivement masculine et de faible effectif. Cette formule n'a pas été réévaluée avec l'avènement de la standardisation du dosage de la créatinine. La formule MDRD a été établie à partir d'une population de patients ayant une MRC stade 2 à 5, ayant participé à une étude d'intervention diététique et tensionnelle sur la progression de la MRC. La formule simplifiée à 4 variables (sexe, ethnie, âge et créatinine plasmatique), proposée secondairement, est celle désormais utilisée (tableau 19.2). Elle a été réévaluée pour utilisation à partir d'un dosage standardisé IDMS. La formule CKD-EPI a été établie à partir de données multicentriques, rendant compte d'effectifs beaucoup plus importants que pour la formule MDRD, avec en outre un nombre élevé de sujets normorénaux, expliquant des performances supérieures dans cette population. Elle est dérivée des 4 mêmes paramètres que la formule MDRD. Compte tenu du fait que les formules MDRD et CKD-EPI ont été établies par comparaison à des mesures de DFG normalisées par la

surface corporelle, leur résultat est exprimé en mL/min/1,73 m^2 à la différence de la formule de Cockcroft. De nombreuses autres formules en population générale ont été proposées, mais non utilisées, compte tenu de performances inférieures aux formules MDRD et CKD-EPI. Des formules ont par ailleurs été établies dans des sous-populations, pour une utilisation spécifique (groupes ethniques, transplantés rénaux, sujets âgés). Malgré cela, aucune de ces formules n'a démontré de performances supérieures aux formules MDRD et CKD-EPI, en dehors des formules pour la population pédiatrique.

Tableau 19.2

Formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) Creat : créatinine plasmatique Cys : Cystatine C plasmatique.

Dénomination	Équation
Cockcroft	(140 − Âge × Poids)/[Creat P × 0,96 (si femme) × 0,814 (si homme)]
MDRD	A × (Creat/88,5) $^{-1,154}$ × Âge − 0,203 × 0,742 (si femme) × 1,212 (si Afro-Américain) Âge en années, Creat en µmol/L A = 186 si Creat non IDMS A = 175 si Creat IDMS
CKD-EPI	141 × min[(Creat/88,5)/κ, 1)] $^{\alpha}$ × max[(Creat/88,5)/κ, 1)]$^{-1,209}$ × 0,993^{Âge} × 1,018 [si femme] × 1,159 [si Afro-Américain] Âge en années, Creat en µmol/L κ = 0,7 si femme et 0,9 si homme α = − 0,329 si femme et − 0,411 si homme min = minimum de [(Creat/88,5)/κ] ou 1 max = maximum de [(Creat/88,5)/κ] ou 1
CKD-EPI mix	135 × min[(Creat/88,5)/κ, 1)] $^{\alpha}$ × max[(Creat/88,5)/κ, 1)]$^{-0,601}$ × min(Cys/0,8, 1)$^{-0,375}$ × max(Cys/0,8,1)$^{-0,711}$ × 0,995^{Âge} × 0,969 [si femme] × 1,08 [si Afro-Américain] Âge en années, Creat en µmol/L κ = 0,7 si femme et 0,9 si homme α = − 0,248 si femme et − 0,207 si homme min = minimum de [(Creat/88,5)/κ] ou de [Cys/0,8] *vs* 1 max = maximum de [(Creat/88,5)/κ] ou de [Cys/0,8] *vs* 1

En population générale, la formule de Cockcroft a des performances très inférieures à celles de MDRD [11] et CKD-EPI, La seule population dans laquelle la formule de Cockcroft démontre des performances supérieures à celles de MDRD et CKD-EPI est la population à faible IMC (< 18 kg/m^2). Les recommandations nationales (HAS) et internationales (KDIGO) ont fait le choix de ne plus proposer la formule de Cockcroft comme outil de diagnostic ni la classification de la MRC. La formule CKD-EPI, démontrant les meilleures performances sur l'ensemble du spectre du DFG, a donc été retenue dans les recommandations de la HAS comme celle devant être utilisée en première intention.

Estimation du DFG à partir de la cystatine

Depuis quelques années, il a été porté un intérêt à l'utilisation de la cystatine C comme marqueur de filtration [12]. La cystatine C est une protéine de 13 KDa, produite de façon constante par toutes les cellules nucléées. Elle est librement filtrée au niveau du glomérule puis dégradée après réabsorption par le tubule proximal, et n'est donc pas ou peu excrétée. La concentration plasmatique est ainsi inversement proportionnelle au DFG, comme la créatininémie. L'avantage de la cystatine C est que sa production est constante dans le temps, indépendante de l'âge (après 3 mois), du sexe et de la masse musculaire. Les variations de cystatinémie C ne peuvent ainsi théoriquement être la conséquence que d'une variation en sens inverse du DFG. Le coût et l'absence de standardisation du dosage avaient freiné le développement de l'utilisation de ce marqueur ces dernières années. La mise à disposition d'une standardisation du dosage a relancé l'intérêt pour ce marqueur. Malgré cela, en population générale, les estimations du DFG dérivées de la cystatine C ne sont pas meilleures que celles dérivées de la créatinine plasmatique, suggérant l'existence de déterminants non rénaux de la valeur de cystatinémie C. Seuls certains sont identifiés, comme les dysthyroïdies ou la prise de stéroïdes. Ces dernières années, sont apparues également des formules d'estimation intégrant à la fois le marqueur créatinine et le marqueur cystatine C, la plus utilisée étant celle proposée par le groupe CKD-EPI (CKD-EPI mix). Les performances de cette équation semblent supérieures à celles des équations développées sur cette même cohorte avec un seul des deux marqueurs. Il est probable

que l'intérêt du marqueur cystatine C réside avant tout dans des situations individuelles cliniques où le marqueur créatinine est mis en défaut. Le groupe de travail international KDIGO a recommandé d'utiliser les formules dérivées de la cystatine C (seule ou combinée avec la créatinine) pour établir ou exclure le diagnostic de maladie rénale chronique, lorsque le DFG estimé par les formules dérivées de la créatinine seule est entre 45 et 60 mL/min/1,73 m^2 et qu'il n'y a pas d'autre élément en faveur d'une atteinte rénale organique.

Débit de filtration glomérulaire chez l'homme

Rapportée à la surface corporelle, la valeur de DFG maximale au cours de la vie est, en moyenne et en présence de deux reins, voisine de 120 mL/min/1,73 m^2. Le vieillissement est associé à une perte fonctionnelle rénale en rapport avec une augmentation du pourcentage de glomérules scléreux (moins de 5 % avant 40 ans et plus de 40 % après 80 ans). Il n'existe pas à ce jour de valeur de référence du DFG chez le sujet âgé. La notion ancienne d'une perte fonctionnelle rénale de 1 mL/min/1,73 m^2/an après 40 ans par vieillissement rénal est à l'évidence excessive, permettant de retenir que tout DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2, quel que soit l'âge, est pathologique.

Les modifications d'apports de sodium entre 20 et 1 000 mmol/24 heures entraînent de faibles variations du DFG. Le DFG augmente avec la teneur en protéines de l'alimentation, par une augmentation du débit plasmatique rénal qui déplace le point d'équilibre de filtration le long du capillaire glomérulaire. Cette possibilité d'augmentation du DFG par rapport à la valeur de base est appelée réserve fonctionnelle rénale. Elle peut être quantitativement évaluée par calcul de la différence de DFG avant et après charge en acides aminés. Elle a été proposée comme marqueur prédictif de l'hypertrophie rénale après néphrectomie, même si le lien entre cette réserve hémodynamique et l'hypertrophie n'est pas totalement établi.

Régulation endocrine et paracrine du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire

La régulation nerveuse et l'autorégulation du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire ont été exposées dans le chapitre précédent sur la circulation rénale. La régulation endocrine ou paracrine de la filtration glomérulaire est complexe car de très nombreux agents locaux et hormones interagissent sur les déterminants de la filtration glomérulaire (tableau 19.3).

Tableau 19.3

Hormones et autacoïdes modulant le débit de filtration glomérulaire et le débit plasmatique rénal.

Substances vasoconstrictrices	Substances vasodilatatrices
Angiotensine II Noradrénaline Endothéline Hormone antidiurétique Neuropeptide Y Leucotriènes LTC4 et LTD4 Vasopressine Facteur activateur plaquettaire (PAF) Acide 20 hydroxyeicosatetraénoïque (20 HETE) *Vascular endothelial growth factor* Thromboxane (TXA_2) Facteur de croissance (EGF, PDGF) Adénosine, ATP	Monoxyde d'azote Prostaglandines E_2 et I_2 Bradykinine Peptides natriurétiques (ANP, BNP, CNP, urodilatine) CGRP (peptide dérivé de la calcitonine) Dopamine PTH (hormone parathyroïdienne) et peptide dérivé de la PTH : PTHrp Histamine Adrénomédulline Relaxine Adénosine, ATP *Insuline et insuline-like growth factor*
Remarque : l'adénosine et l'ATP peuvent être vasodilatateurs dans d'autres tissus mais ont un effet vasoconstricteur prédominant dans les vaisseaux rénaux.	

Parmi les substances vasoconstrictrices, l'angiotensine II a un rôle prédominant tandis que le monoxyde d'azote (NO) et les prostaglandines sont les principaux agents vasodilatateurs régulant le débit de filtration glomérulaire.

Substances vasoconstrictrices

Angiotensine II

Le système rénine-angiotensine se définit en termes biochimiques comme une succession de réactions enzymatiques aboutissant à la formation d'angiotensine II à partir d'une protéine d'origine hépatique, l'angiotensinogène. La rénine, en clivant l'angiotensinogène, son unique substrat, entraîne la synthèse d'angiotensine I, un décapeptide inactif. L'angiotensine I est transformée en angiotensine II, un octapeptide, en présence de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, une carboxydipeptidase sans spécificité de substrats, également appelée kininase II car elle dégrade les kinines. L'angiotensine II agit sur ses organes cibles par deux types de récepteurs AT1 et AT2. Au décours de la phase de développement du rein, les récepteurs AT1 sont largement majoritaires dans ce tissu et expliquent l'essentiel des actions vasoconstrictrices de l'hormone. Des travaux récents suggèrent qu'une part des effets rénaux de l'angiotensine II implique un mécanisme de transactivation des récepteurs de facteurs de croissance EGF et PDGF. L'activation des récepteurs AT2 dont les voies de transduction sont antagonistes de celles de AT1 pourrait, à l'inverse, être un mécanisme d'auto-limitation des effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II via ses récepteurs AT1. L'angiotensine II est transformée par délétion N-terminale en angiotensine III, un heptapeptide également actif sur les récepteurs de l'angiotensine II, puis en angiotensine IV, un hexapeptide. L'angiotensine II [1–7] peut également être formée par délétion C-terminale de l'angiotensine II. L'angiotensine IV et l'angiotensine II [1–7] possèdent des sites de fixation propres, mais leur rôle physiologique sur la fonction rénale et plus spécialement sur la circulation rénale et la filtration glomérulaire est encore discuté [13].

Les taux de synthèse et de sécrétion de rénine par les cellules juxtaglomérulaires déterminent, dans les conditions physiologiques, le degré d'activité systémique du système rénine-angiotensine (tableau 19.4). Cependant, le degré de conversion d'angiotensine I en angiotensine II dépend également de l'expression locale d'enzyme de conversion. L'enzyme de conversion agit, en effet, soit comme une ectoenzyme insérée dans la membrane plasmique des cellules endothéliales et épithéliales qui la synthétisent, soit comme une enzyme circulant dans le plasma. La production rénale d'angiotensine II est particulièrement élevée du fait de la forte concentration locale de rénine et de la présence d'enzyme de conversion dans les cellules endothéliales artériolaires, dans les glomérules et dans la bordure en brosse du tubule proximal. L'angiotensine II agit également sur les vaisseaux rénaux et les glomérules comme une hormone circulante puisqu'elle est produite à distance du rein lors de la conversion périphérique de l'angiotensine I [14].

Tableau 19.4

Régulation de la synthèse et de la sécrétion de rénine.

Facteurs stimulants	Facteurs inhibiteurs
Baisse de la pression artérielle (activation β-adrénergique)	
Hypovolémie (activation β-adrénergique)	Hypervolémie Peptides natriurétiques
Diminution de la pression de perfusion rénale	
Diminution du débit de NaCl en regard de la *macula densa*	Augmentation du débit de NaCl en regard de la *macula densa*
Substances vasodilatatrices : NO PTHrp PGE_2 et PGI_2 Kinines	Substances vasoconstrictrices : Angiotensine II Endothéline Adénosine (récepteurs A1)

Lorsqu'une dose pressive d'angiotensine II est injectée à un animal, normalement hydraté ou déshydraté, on note une augmentation marquée des résistances artériolaires afférentes et efférentes et une diminution du débit plasmatique rénal et du Kf. L'action glomérulaire de l'angiotensine II prédomine dans les cellules mésangiales ; son action artériolaire corticale prévaut dans les cellules musculaires des artérioles efférentes [8]. Elle est réalisée par l'activation de récepteurs de type AT1 qui induit, parmi d'autres effets cellulaires, une élévation de la concentration cytosolique du calcium [13]. L'effet résultant sur la filtration glomérulaire de ces actions élémentaires est peu marqué [3, 8, 9]. Le débit de filtration diminue, en effet, dans une

moindre proportion que le flux plasmatique. Ceci s'explique par l'élévation de la P_{cap} conséquence d'une vasoconstriction plus marquée (ou au moins égale) des artérioles efférentes comparée à celle des artérioles afférentes. De plus, lorsque la dose d'angiotensine II injectée est suffisamment faible pour ne pas entraîner de vasoconstriction périphérique (et donc d'élévation immédiate de la pression artérielle), le débit de filtration glomérulaire n'est pas affecté ou ne l'est que très faiblement alors que le débit sanguin rénal diminue.

De la même manière, lorsque la libération de rénine s'accroît en réponse à une hypovolémie qui est l'un des stimuli principaux de sa synthèse (tableau 19.4), la réduction de la filtration glomérulaire est limitée par rapport à celle du flux plasmatique rénal et la fraction de filtration augmente (fig. 19.4). Dans cette situation, l'action de l'angiotensine II sur la circulation rénale et la filtration glomérulaire est synergique de celle du système nerveux sympathique (cf. chapitre XXX sur la circulation rénale).

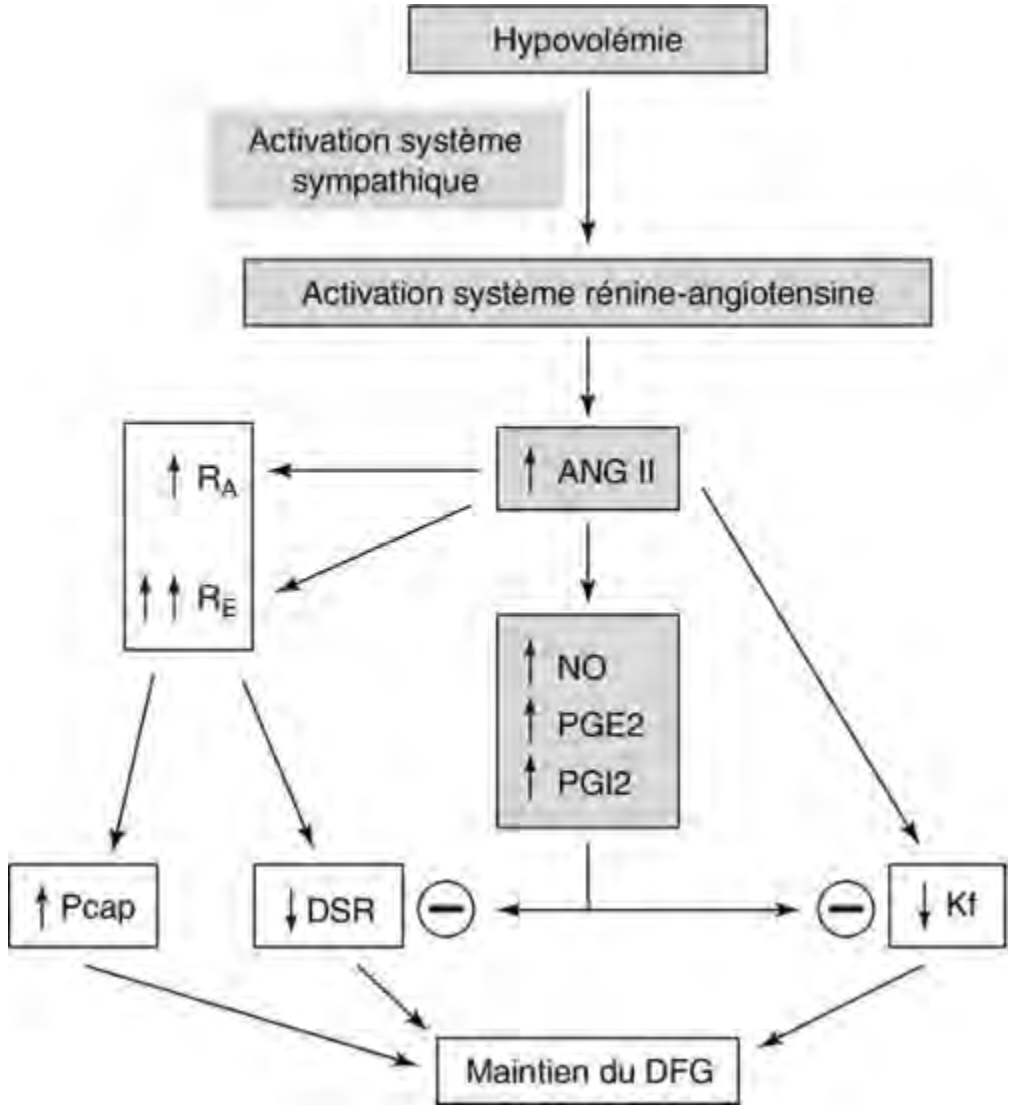


FIG. 19.4 Régulation du débit de filtration glomérulaire en cas d'hypovolémie chronique.
L'angiotensine II, en augmentant les résistances rénales, diminue le débit sanguin rénal. L'action de l'angiotensine II sur les résistances artériolaires afférente et efférente tend à augmenter la pression capillaire du glomérule. Le NO et les prostaglandines vasodilatatrices limitent la baisse du Kf et l'augmentation des résistances. Il en résulte une diminution peu ou pas significative du débit de filtration glomérulaire. En cas de baisse de la pression artérielle systémique, les mécanismes d'autorégulation (non représentés) sont mis en jeu et protègent le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire en diminuant le tonus vasculaire de l'artériole afférente.

La dissociation des effets de l'angiotensine II sur le débit plasmatique rénal et le débit de filtration glomérulaire peut être encore plus nette dans certaines circonstances physiopathologiques. Lors de l'introduction d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez des insuffisants cardiaques ou de leur utilisation dans l'hypertension rénovasculaire, on constate parfois une baisse du débit de filtration alors que le flux plasmatique rénal se normalise. Ces observations, à première vue paradoxales, s'expliquent par l'action prépondérante de l'angiotensine II sur les artérioles efférentes qui, dans ces circonstances, fait jouer au peptide vasoconstricteur un effet protecteur sur les glomérules.

Lorsque le système rénine-angiotensine n'est pas stimulé, en situation euvolémique, les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II n'ont pas d'influence sur le débit de filtration glomérulaire, ce qui suggère qu'à l'état basal, l'angiotensine II endogène n'a pas de rôle significatif sur les déterminants de la filtration glomérulaire.

Aussi bien dans les situations cliniques d'activation du système rénine-angiotensine que lors des expériences de perfusion d'angiotensine II, les effets vasculaires rénaux et glomérulaires du peptide ne peuvent être dissociés de ceux des prostaglandines vasodilatatrices (PGE_2 et PGI_2) et de NO. L'interaction entre ces substances vasomotrices est bien démontrée par l'utilisation d'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase ou des NO synthases qui, en empêchant respectivement la synthèse de PGE_2, PGI_2 et de NO, accentuent la diminution du flux sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire induite par l'angiotensine II. Localement, l'angiotensine II limite son action propre en favorisant la synthèse de ces autacoïdes vasodilatateurs (fig. 19.4) [8].

Autres agents vasoconstricteurs

L'endothéline est un puissant vasoconstricteur synthétisé principalement par les cellules endothéliales. Il en existe trois isoformes dont deux, ET-1 et ET-3, sont présentes dans le rein. Ces peptides agissent localement sur les cellules mésangiales et musculaires lisses artériolaires en activant des voies de transduction identiques à celles de l'angiotensine II. La synthèse d'ET-1, isoforme majoritaire dans la circulation rénale, est accrue par les agents augmentant le taux de calcium intracellulaire et activant la protéine kinase C des cellules endothéliales, mais aussi par le TGF β et les forces hémodynamiques étirant la paroi artérielle. Sa synthèse est inhibée par NO.

La perfusion rénale d'ET-1, après une brève phase de relaxation expliquée par une libération de NO, entraîne une diminution du flux sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire [15]. Cette action en deux temps s'explique par la présence d'une part de récepteurs endothéliaux de type ETB, dont l'activation entraîne la libération de NO et d'autre part de récepteurs sur les cellules musculaires lisses dont le type majoritaire est ETA et dont l'activation provoque une vasoconstriction prolongée. L'ET-1 augmente les résistances artériolaires afférentes et efférentes et diminue le Kf. Son action est davantage prolongée dans le temps que celle de l'angiotensine II. Le rôle de l'ET-1 sur la fonction rénale est bien établi en pathologie, plus discutée en physiologie. L'administration à un animal normal d'un antagoniste des récepteurs ETA de l'ET-1, présents sur les cellules musculaires lisses, n'induit pas de modification du débit sanguin rénal ni de la filtration glomérulaire. À l'état basal, il semble que le NO exerce un puissant effet inhibiteur de l'action constrictrice vasculaire rénale et glomérulaire de l'endothéline. On ne peut exclure cependant que l'ET-1, en même temps, relaie et contrôle l'action de l'angiotensine II au cours de l'hypovolémie puisque sa synthèse est stimulée par l'angiotensine II et qu'elle-même inhibe la sécrétion de rénine [16]. À l'opposé, dans certaines circonstances, une production de NO secondaire à la stimulation de récepteurs ETB, expliquerait que l'endothéline participe à un effet vasodilatateur. Cette voie paradoxale pourrait expliquer le mécanisme d'action de la relaxine, qui est impliquée dans l'hyperfiltration glomérulaire au cours de la grossesse et dont les effets sont bloqués en même temps par des antagonistes des récepteurs ETB et des bloqueurs de la synthèse de NO.

L'adénosine triphosphate (ATP) et l'adénosine, comme l'endothéline, ont des effets paracrines sur la circulation rénale. Il s'agit d'agents purinergiques. L'ATP est en même temps un neuromodulateur présent dans les terminaisons des nerfs rénaux et un facteur humoral libéré par les cellules vasculaires. En se liant aux récepteurs P_2y des cellules musculaires lisses, l'ATP est vasoconstrictrice. L'ATP, en activant des récepteurs P_2x endothéliaux stimule la production de NO, ce qui lui confère également des effets vasodilatateurs [17]. L'adénosine synthétisée par les cellules de la *macula densa* est vasoconstrictrice par l'intermédiaire de récepteurs A1, dont l'activation diminue la production d'AMP cyclique par les cellules musculaires lisses des artérioles afférentes, et qui prédominent sur les récepteurs A2 couplés positivement à l'adénylate cyclase. Sa participation au mécanisme de rétrocontrôle tubuloglomérulaire paraît prépondérante. En outre, la synthèse d'adénosine par les cellules de la *macula densa* pourrait expliquer l'effet négatif de l'augmentation du débit de NaCl en regard de cette portion du tubule sur la sécrétion de rénine [8]. Sa production locale dépend d'enzymes sous le contrôle de l'angiotensine II, ce qui rend synergique l'action de ces deux vasoconstricteurs. À fortes concentrations d'adénosine, l'activation des récepteurs

A2 des artérioles afférentes et efférentes conduisant à une vasodilatation pourrait atténuer l'action A1 principale, vasoconstrictrice.

Les autres substances vasoconstrictrices citées dans le tableau 19.3 ne jouent vraisemblablement pas de rôle physiologique dans la régulation du débit de filtration glomérulaire. L'implication en pathologie de certaines d'entre elles comme le thromboxane, les leucotriènes sulfido-peptidiques ou le PAF est en revanche démontrée.

Substances vasodilatatrices

Monoxyde d'azote (NO)

De tous les facteurs endocrines ou paracrines, NO est le seul dont le rôle permanent dans le contrôle du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire est établi. NO est synthétisé, à partir de la L-arginine, par les cellules endothéliales et épithéliales en présence de deux isoformes des NO synthases, respectivement NOS III et NOS I. Les cellules endothéliales artériolaires et glomérulaires produisent NO en réponse à de nombreux peptides vasoactifs augmentant le calcium intracellulaire, et en réponse aux forces hémodynamiques de cisaillement. La sécrétion de NO par les cellules épithéliales tubulaires de la *macula densa* s'accroît lors de l'augmentation de la réabsorption de NaCl par ces cellules (donc du débit de NaCl dans le fluide urinaire distal). NO agit sur les cellules adjacentes aux cellules qui le synthétisent, en l'occurrence les cellules musculaires lisses artériolaires afférentes et efférentes, les cellules juxtaglomérulaires et les cellules mésangiales [18]. En augmentant la production de GMPc des cellules vasculaires et glomérulaires, NO a un effet vasodilatateur. Son action sur les cellules juxtaglomérulaires est moins bien comprise mais pour la majorité des auteurs, il tend à augmenter leur production de rénine.

Les inhibiteurs non sélectifs des NO synthases comme le L-NAME provoquent chez l'animal une diminution immédiate et prolongée du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. L'étude précise des déterminants de la filtration glomérulaire met en évidence une élévation des résistances rénales avec une vasoconstriction plus marquée de l'artériole afférente que de l'artériole efférente et une diminution du Kf. L'action de ces inhibiteurs sur P_{cap} est variable, dépendant de l'induction ou non d'une hypertension artérielle aux doses utilisées.

Ces résultats démontrent que NO a un effet tonique vasodilatateur sur les artères résistives du rein et sur le mésangium. Cette action rénale de NO explique, au moins en partie, l'élévation modérée du débit de filtration au cours de l'hypervolémie par accroissement de la production tubulaire de NO. Pour certains auteurs, la L-arginine, le substrat des NO synthases participerait, lors de l'augmentation des apports en protéines, à la mise en jeu de la « réserve fonctionnelle rénale » en favorisant la synthèse de NO par les cellules vasculaires. Dans cette situation physiologique, le NO agirait sur la fonction rénale en synergie avec le glucagon dont la synthèse pancréatique est augmentée par les acides aminés [19].

Les interactions du NO avec l'angiotensine II, l'endothéline, l'adénosine et l'ATP extracellulaire ont été évoquées précédemment de même que son effet modulateur sur le rétrocontrôle tubuloglomérulaire (cf. chapitre XXX sur la circulation rénale et fig. 19.1). Son rôle central dans la régulation du débit de filtration glomérulaire est confirmé par son implication dans les effets vasodilatateurs d'autres substances qui favorisent sa synthèse endothéliale comme les kinines, l'insuline, l'*insuline-like growth factor*, le peptide dérivé de la calcitonine (CGRP, obtenu à partir du gène de la calcitonine par épissage alternatif) et le PTHrp possédant des similitudes des structures avec l'hormone parathyroïdienne.

Autres agents vasodilatateurs

Parmi les dérivés de l'acide arachidonique, les prostaglandines vasodilatatrices (prostacycline ou PGI_2 et PGE_2) sont quantitativement majoritaires. Leur production par les cellules vasculaires et mésangiales est secondaire à l'activation de la phospholipase A_2 et de cyclooxygénases (constitutive ou inductible). La PGE_2 possède des récepteurs de types EP_2 et EP_4 dans les cellules contractiles des glomérules et des artérioles. Comme la PGI_2, la PGE_2 stimule la production d'AMPc en activant ses récepteurs, ce qui explique son action vasodilatatrice [20]. Physiologiquement, le rôle principal de ces prostaglandines est de limiter l'action vasoconstrictrice de l'angiotensine II. Les inhibiteurs des cyclo-oxygénases n'ont en effet une action délétère sur le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire qu'à la condition que le système rénine-angiotensine II soit préalablement activé [8].

La perfusion de la PGE_2 ou d'un analogue stable de la PGI_2 dans l'artère rénale entraîne une augmentation du débit sanguin rénal, mais peu ou pas de modification du débit de filtration glomérulaire. L'étude des déterminants de la filtration montre que dans ce type d'expérience, la diminution des résistances artériolaires est compensée par une diminution du Kf, d'où une résultante nulle sur la filtration glomérulaire. Cette diminution du Kf s'explique par la stimulation de la sécrétion de rénine par les

prostaglandines et l'action de l'angiotensine II sur les cellules mésangiales [21]. Cette dissociation entre les variations du débit sanguin rénal et celles de la filtration glomérulaire induites par des vasodilatateurs a également été constatée avec d'autres substances comme les kinines, l'hormone parathyroïdienne, l'histamine, le CGRP ou la dopamine [3].

Les peptides natriurétiques synthétisés par le cœur comme l'ANP et le BNP ou à action paracrine comme le CNP et l'urodilatine possèdent des récepteurs actifs sur les cellules vasculaires rénales et glomérulaires. À doses pharmacologiques, l'ANP et le BNP augmentent le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire. L'élévation du Kf dans ce cas s'explique davantage par une modification de la perméabilité hydraulique que par un accroissement de la surface de filtration car les récepteurs actifs de l'ANP et du BNP prédominent sur les podocytes. La vasodilatation et les modifications du cytosquelette des podocytes s'expliquent par une augmentation de la production cellulaire de GMPc. Le rôle physiologique des peptides natriurétiques sur la filtration glomérulaire est discuté car les élévations de débit de filtration mesurables ne l'ont été qu'à des doses pharmacologiques de ces peptides, très excédentaires par rapport aux concentrations physiologiques [22]. Il n'est cependant pas exclu que ces peptides interviennent dans la régulation du débit de filtration glomérulaire au cours de l'hypervolémie qui stimule leur synthèse cardiaque. Le rôle physiologique du CNP et de l'urodilatine reste à évaluer de même que ceux d'autres peptides vasodilatateurs à action paracrine synthétisés dans le rein comme l'adrénomédulline ou le CGRP.

En conclusion, les éléments présentés ci-dessus témoignent de la complexité de la régulation du débit de filtration glomérulaire. Les deux principales difficultés d'interprétation des études cliniques et expérimentales sont l'existence de plusieurs cibles cellulaires pour la plupart des substances vasoactives, et leurs interactions multiples. Cependant, à l'heure actuelle, il est généralement admis que trois mécanismes principaux, l'autorégulation des résistances artériolaires afférentes, les capacités de synthèse locale d'angiotensine II, la susceptibilité des artérioles rénales à l'action de NO, expliquent la stabilité relative du débit de filtration glomérulaire lors des variations de l'hémodynamique systémique et de la volémie.

Références

[1] Miner J.H. Glomerular basement membrane composition and the filtration barrier. *Pediatr Nephrol.* 2011;2011(26):1413–1417.

[2] Venkatachalam M.A., Rennke H.G. The structural and molecular basis of glomerular filtration. *Circ Res.* 1978;43:337–347.

[3] Maddox D.A., Brenner B.M. Glomerular ultrafiltration. In: Brenner B.M., ed. *The Kidney.* 7e Philadelphia: W.B. Saunders; 2004:353–412.

[4] Chang R.L., Ueki I.F., Troy J.L., et al. Permselectivity of the glomerular capillary wall to macromolecules. II. Experimental studies in rats using neutral dextran. *Biophys J.* 1975;15:887–906.

[5] Brenner B.M., Troy J.L., Daugharty T.M. The dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. *J Clin Invest.* 1971;50:1776–1780.

[6] Savin V.J. Ultrafiltration in single isolated human glomeruli. *Kidney Int.* 1983;24:748–753.

[7] Remuzzi A., Brenner B.M., Pata V., et al. Three-dimensional reconstructed glomerular capillary network : blood flow distribution and local filtration. *Amer J Physiol.* 1992;263:F562–F572.

[8] Navar L.G., Inscho E.W., Majid S.A., et al. Paracrine regulation of the renal microcirculation. *Physiol Rev.* 1996;76:425–536.

[9] Prigent A., Delahousse M., Paillard M. Vascularisation rénale et filtration glomérulaire. In: Paillard M., ed. *Physiologie Rénale et désordres hydroélectrolytiques.* 1re Paris: Hermann; 1992:23–42.

[10] Fawaz A., Badr K. Measuring filtration fraction in clinical pratice. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15:643–647.

[11] Stevens L.A., Coresh J., Greene T., et al. Assessing kidney function – Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354:2473–2483.

[12] Zahran A., El-Husseini A., Shoker A. Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate ? A literature review. *Am J Nephrol.* 2007;27(2):197–205.

[13] Ardaillou R., Chansel D., Chatziantoniou C., et al. « Biologie et fonctions des récepteurs rénaux de l'angiotensine II et de ses fragments actifs ». In: Hamburger Jean, Grunfeld J.P., Bach J.F., eds. *Actualités Néphrologiques.* Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1998:179–205.

[14] Crowley S.D., Coffman T.M. Recent advances involving the renin-angiotensin system. *Exp Cell Res.* 2012;318:1049–1056.

[15] Guan Z., Inscho E.W. Endothelin and the renal vasculature. *Contrib Nephrol.* 2011;172:35–49.

[16] Herizi A., Jover B., Bouriquet N., et al. Prevention of the cardiovascular and renal effects of angiotensin II by endothelin blockade. *Hypertension.* 1998;31:10–14.

[17] Navar L.G. Integrating multiple paracrine regulators of renal microvascular dynamics. *Amer J Physiol.* 1998;274:F433–F444.
[18] Lamas S., Rodriguez-Puyol D. Endothelial control of vasomotor tone : the kidney perspective. *Semin Nephrol.* 2012;32:156–166.
[19] Bosch J.P. Renal reserve : a functional view of glomerular filtration rate. *Semin Nephrol.* 1995;15:381–385.
[20] Sugimoto Y., Namba T., Shigemoto R., et al. Distinct cellular localization of mRNAs for three subtypes of prostaglandin E receptor in kidney. *Amer J Physiol.* 1994;266:F823–F828.
[21] Schnermann J., Briggs J.P. Participation of renal cortical prostaglandins in the regulation of glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 1981;19:802–815.
[22] Brenner B.M., Ballermann B.J., Gunning M.E., et al. Diverse biological actions of atrial natriuretic peptides. *Physiol Rev.* 1990;70:665–699.

CHAPITRE 20

Régulation de l'homéostasie acido-basique

M. Paillard; P. Houillier

Dans les conditions normales, les valeurs de pH des milieux extra- et intracellulaires sont maintenues dans d'étroites limites malgré une addition continuelle d'acide carbonique (ou acide volatile) et d'acides non carboniques (ou acides fixes) provenant du métabolisme cellulaire. Cette remarquable homéostasie est due à l'intervention coordonnée des mouvements d'ions H^+/HCO_3^- à travers les membranes cellulaires, des systèmes tampons extracellulaires, intracellulaires et osseux, de la ventilation alvéolaire et du rein. En situation pathologique, ces mêmes mécanismes permettent de limiter les variations du pH du milieu intérieur.

Introduction

Transport de H^+/HCO_3^- à travers les membranes cellulaires [1]

Les valeurs du pH du milieu intérieur sont maintenues normalement dans d'étroites limites, 7,38 à 7,42 pour le pH extracellulaire, 6,9 à 7,1 pour le pH intracellulaire. La différence de potentiel électrique transmembranaire est d'environ 70 mV (intérieur de la cellule négatif). La résultante des différences de concentration d'H^+ et de potentiel électrique transmembranaire (gradient électrochimique) est responsable d'une entrée nette passive d'ions H^+ dans la cellule, ce qui devrait acidifier celle-ci jusqu'à une valeur de pH intracellulaire de 6,25, correspondant à l'équilibre électrochimique. Aussi le maintien d'une valeur de pH cellulaire à 7 implique une expulsion active d'ions H^+ hors de la cellule. Dans toutes les cellules, il existe dans la membrane plasmique un mécanisme d'expulsion d'ions H^+ couplé à une entrée de sodium (l'échangeur Na^+/H^+). C'est la Na,K-ATPase membranaire qui, en expulsant Na^+ activement hors de la cellule, maintient une concentration faible de ce cation dans la cellule permettant ainsi l'entrée passive de Na^+ et donc la sortie d'H^+ (transfert actif secondaire d'H^+). Cet antiport Na^+/H^+ omniprésent, électroneutre car échangeant un ion H^+ pour un ion Na^+, a été cloné et séquencé il y a plusieurs années à partir de fibroblastes humains [2]. Il est appelé NHE1 car il est le premier d'une famille d'au moins 11 isoformes. En milieu contenant CO_2/HCO_3^- il existe également des systèmes de transport transmembranaire d' HCO_3^- : entrée de HCO_3^- par l'échangeur Cl^-/HCO_3^- couplé au sodium et dépendant du gradient entrant de sodium ; sortie de HCO_3^- par l'échangeur HCO_3^-/Cl^- dépendant du gradient entrant de chlorure (Fig. 20.1).

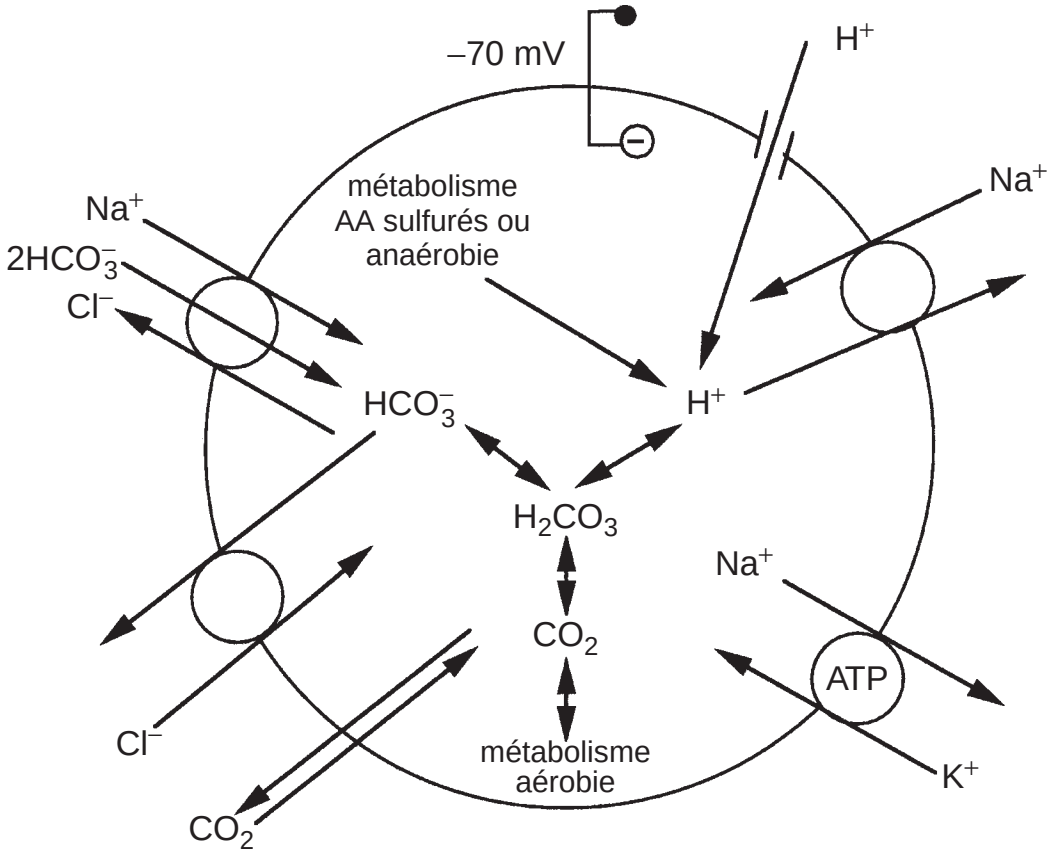


FIG. 20.1 **Déterminants des flux cellulaires d'H^+/HCO_3^-.**

Facteurs d'acidification cellulaire : certains produits du métabolisme cellulaire, entrée passive d'H^+ et échangeur Cl^-/HCO_3^-. Facteurs luttant contre l'acidification cellulaire et permettant le maintien du pH cellulaire à une valeur relativement alcaline, 7 *versus* 7,4 pour le milieu extracellulaire : échangeur Na^+/H^+, échangeur Cl^-/HCO_3^- dépendant de Na^+.

Systèmes tampons extracellulaires, intracellulaires et osseux [1, 3]

La présence de systèmes tampons dans les milieux extracellulaire, intracellulaire et dans le tissu osseux permet d'atténuer les variations du pH qui résultent de l'addition d'ions H^+ ou OH^-. Les systèmes tampons sont constitués d'un acide conjugué donneur d'ions H^+ et d'une base conjuguée accepteur d'ions H^+. Le rapport entre la concentration de la base conjuguée et celle de l'acide conjugué est déterminé en fonction de la constante de dissociation (exprimée en pK') et de la concentration d'ions H^+ (exprimée en pH), par l'équation d'Henderson-Hasselbalch :

$$pH = pK' + \log\left(\text{base conjuguée} / \text{acide conjugué}\right)$$

Dans le compartiment extracellulaire, le système tampon quasi exclusif est le système bicarbonate-acide carbonique (HCO_3^-/H_2CO_3 ou HCO_3^-/CO_2), les phosphates extracellulaires et les protéines plasmatiques ayant un pouvoir tampon très faible. Dans le compartiment cellulaire, les systèmes tampons sont représentés par le système HCO_3^-/CO_2, et surtout par l'hémoglobine dans les hématies et par les protéines et les phosphates dans les cellules des tissus mous. Enfin, dans le tissu osseux, il existe des systèmes tampons représentés essentiellement par le carbonate en équilibre avec les ions calcium, sodium et potassium. Il faut distinguer les systèmes tampons fermés des systèmes tampons ouverts [3]. Les systèmes tampons hémoglobine, protéines et phosphates sont des systèmes fermés dont la masse (base + acide conjugués) est

fixe, au moins à court terme, et la variation de la concentration d'une composante dans un sens entraîne la variation de la concentration de l'autre composante dans l'autre sens. Ces systèmes tampons fermés sont les seuls mis en jeu en cas de variations de production d'ions H^+ liées à des modifications de la PCO_2. Ils interviennent en complément du système HCO_3^-/CO_2 en cas de variations de production d'acides fixes. Dans ces systèmes fermés, le pouvoir tampon dépend de la concentration du tampon, et est maximum quand le pH est égal au pK' du système (Fig. 20.2). C'est le cas dans les cellules des protéines (pK' ~ 7), des phosphates (pK' ~ 6,8), et des groupes imidazoles de l'hémoglobine (pK' ~ 7). Le pouvoir tampon de ces systèmes fermés est dit intrinsèque (β). β_i est pour l'hémoglobine de 3 mmol d'ions H^+ pour 1 mmol d'hémoglobine par unité pH, ce qui pour un litre de sang contenant 9 mmol d'hémoglobine représente 27 mmol d'ions H^+/litre de sang/unité pH. β_i pour les protéines et les phosphates intracellulaires est de l'ordre de 40 mmol d'ions H^+ par litre d'eau cellulaire et par unité pH.

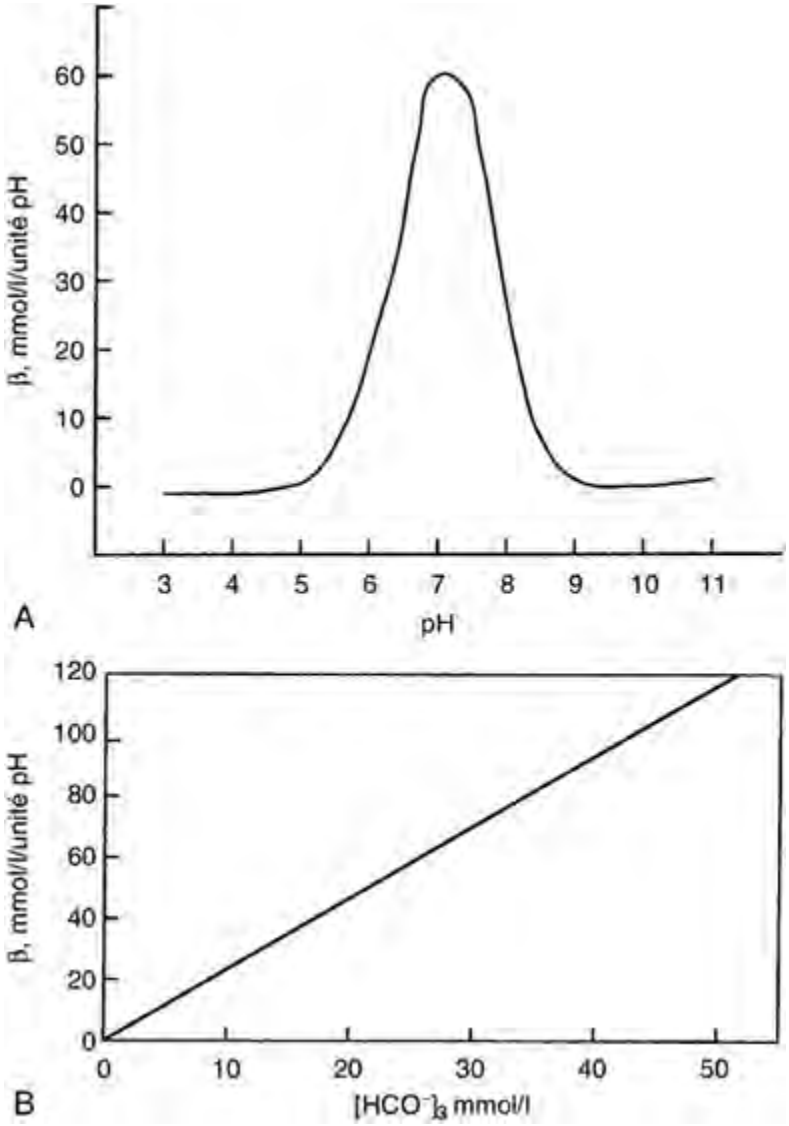


FIG. 20.2. A ET B a) Pouvoir tampon, β, d'un système tampon fermé (hémoglobine, phosphate, protéine) de pK' ~ 7.

b) Pouvoir tampon, β, du système tampon ouvert, HCO_3^-/CO_2, la PCO_2 étant maintenue constante (pK' ~ 6,1).

Le système tampon HCO_3^-/CO_2 est au contraire un système ouvert dont la masse est variable. Le CO_2 produit par le métabolisme cellulaire oxydatif et éliminé par la ventilation alvéolaire pulmonaire est en équilibre avec H_2CO_3 d'une part, et H^+ et HCO_3^- d'autre part, selon :

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^- \quad \textbf{(1)}$$

Les concentrations en CO_2 et H_2CO_3 sont contrôlées par la ventilation alvéolaire. La concentration de bicarbonate plasmatique est contrôlée par le rein qui peut générer ou excréter du bicarbonate. Le pouvoir tampon du système HCO_3^-/CO_2 pour une PCO_2 fixée par la ventilation alvéolaire est directement fonction de la concentration de HCO_3^- et égal à 2,3 × HCO_3^- (exprimé en mmol/L/unité pH) (*cf.* Fig. 20.2). Le pouvoir tampon de ce système ouvert est dit extrinsèque (ße). Le système tampon HCO_3^-/CO_2 ne peut bien entendu pas tamponner les variations de production d'H^+ liées à une variation de la PCO_2, mais est le système prédominant en cas de variations de production d'acides fixes.

À l'état normal, dans le plasma du sang artériel, la concentration de CO_2 dissous est de 1,2 mmol/L (correspondant à une PCO_2 de 40 mmHg), celle de HCO_3^- de 24 mmol/L et celle des ions H^+ libres, qui détermine la valeur du pH, est très faible (40 nmol/L). La valeur du pH du sang artériel est égale à :

$$6,1 + \log\left(24 / 1,2\right) = 7,40$$

Sources physiologiques d'acides

L'organisme est soumis physiologiquement à deux perturbations acides résultant du métabolisme cellulaire, la production tissulaire d'acide carbonique (H_2CO_3) d'une part et d'acides fixes d'autre part.

Le métabolisme cellulaire oxydatif complet des glucides, lipides et de la majorité des protéines d'origine alimentaire est responsable d'une production quotidienne par les tissus mous d'environ 14 000 mmoles de CO_2 (10 mmol/min) déversées dans les capillaires tissulaires puis dans le sang veineux [4–6]. Le débit cardiaque étant de 5 L/min, cette production de CO_2 induit une addition de 2 mmol de CO_2 par litre de sang veineux, ce qui représente une charge acide (*cf.* équation 1) dans le plasma veineux où le pouvoir tampon des protéines et des phosphates est négligeable. Cependant, la quasi-totalité du CO_2 est hydratée instantanément en H_2CO_3 dans les hématies grâce à la présence d'une anhydrase carbonique, et ce H_2CO_3 est ensuite immédiatement dissocié en H^+ et HCO_3^-. Les ions H^+ ainsi formés sont tamponnés par les sites imidazoles de l'hémoglobine des hématies dont le pouvoir tampon est amplifié par la transformation de HbO_2 en HHb, due à la diffusion d'oxygène du sang dans les tissus (transfert isohydrique du CO_2). Le HCO_3^- formé dans les hématies est transporté dans le plasma grâce à l'échange Cl^-/HCO_3^- de la membrane des hématies. Le pH du plasma du sang veineux mêlé est ainsi à peine plus acide que celui du plasma du sang artériel (− 0,02 unité pH). Dans les capillaires pulmonaires, les réactions inverses de celles qui ont lieu dans les tissus permettent au CO_2 produit d'être éliminé par la ventilation alvéolaire dans l'air atmosphérique. De manière générale, la PCO_2 du sang veineux mêlé (normalement 46 *versus* 40 mmHg dans le sang artériel) reflète la PCO_2 tissulaire et est déterminée par la production de CO_2 et le débit cardiaque. Une valeur élevée de PCO_2 du sang veineux mêlé peut être observée dans plusieurs circonstances :

- lors de l'augmentation du métabolisme aérobie avec augmentation primitive de production de CO_2 dans l'exercice musculaire ;
- lors de l'augmentation de la production d'acides fixes avec augmentation secondaire de la production de CO_2 résultant du tamponnement de l'excès d'acide lactique par HCO_3^- lors du métabolisme anaérobie d'un effort musculaire intense et bref ;
- au cours de la réduction majeure du débit cardiaque (défaillance myocardique grave) avec production normale de CO_2.

Le métabolisme cellulaire hépatique de certains acides aminés provenant de protéines animales contenues dans l'alimentation habituelle occidentale est responsable d'une production nette d'acides fixes correspondant à environ 60 mmol d'ions H^+/24 h (1 mmol/kg de poids corporel/j) chez le sujet adulte normal [7, 8]. Il s'agit principalement (pour 80 %) des acides aminés neutres sulfurés (méthionine et cystéine), mais aussi des acides aminés cationiques (arginine et lysine), des phosphoprotéines et phosphoaminolipides. Ces acides fixes libérés par le foie dans la circulation sont tamponnés pour 50 % dans le liquide extracellulaire (par le système HCO_3^-/CO_2) et pour 50 % principalement dans les cellules musculaires (par le système HCO_3^-/CO_2 et par les protéines et phosphates), et dans le tissu osseux (par le carbonate), ce qui atténue

la variation du pH sanguin. De plus, au fur et à mesure que le bicarbonate est consommé, il se forme du CO_2 en excès, qui est éliminé par la ventilation alvéolaire, ce qui atténue encore la variation du pH sanguin. Ainsi, l'intervention quasi immédiate des systèmes tampons extracellulaires et de la ventilation alvéolaire, et l'intervention rapide des systèmes tampons intracellulaires et osseux, permettent de maintenir le pH plasmatique à des valeurs très proches de la normale. En marge de la production hépatique d'acides fixes, il est probable qu'une source significative d'acide fixe soit représentée par l'ammonium produit par le microbiote, mais la quantité est difficile à quantifier.

Le rôle du rein, qui s'étale sur 24 heures, est d'annuler le bilan d'acides fixes et donc d'éliminer la totalité des ions H^+ provenant des acides fixes, ce qui permet la normalisation complète de l'état acido-basique extra- et intracellulaire. Il faut noter que, si le métabolisme normalement complet des sucres et des lipides ne libère pas d'acides fixes, leur métabolisme incomplet dans certaines circonstances pathologiques peut libérer des acides fixes en quantité importante. Ainsi, le métabolite intermédiaire du glucose est l'acide lactique complètement dissocié, au pH physiologique du plasma, en lactate et H^+. Normalement, l'anion lactate est complètement métabolisé dans le cycle aérobie de Krebs, ce qui consomme autant d'ions H^+. Cependant, en pathologie, en cas d'anoxie cellulaire par exemple, le lactate n'est pas consommé et le résultat est une production nette d'acides fixes (acidose lactique). De la même façon, en cas de production en excès d'acides cétoniques, une partie des anions cétoniques normalement métabolisés par consommation des ions H^+ ne l'est plus et un excès d'acides fixes est produit (acidocétose). Dans le cas d'alimentation végétarienne apportant des anions organiques (citrate, lactate, etc.), le métabolisme de ces anions consomme des ions H^+ ou, ce qui est équivalent, produit du bicarbonate qui est alors excrété par le rein. De manière plus générale, il faut noter que le métabolisme complet des cations organiques libère des ions H^+ ou consomme du bicarbonate, tandis que le métabolisme complet des anions organiques consomme des ions H^+ ou libère du bicarbonate (Fig. 20.3). En conclusion, chez le sujet normal, dans les conditions habituelles, les valeurs de pH, de bicarbonate et de CO_2 du plasma du sang artériel sont maintenues dans d'étroites limites. D'une part, le CO_2 produit par le métabolisme oxydatif cellulaire est excrété par la ventilation pulmonaire, ce qui réalise un bilan nul de CO_2, et permet de maintenir une PCO_2 normale dans le sang artériel. D'autre part, la production d'acides fixes résultant de l'alimentation protéique habituelle est d'abord tamponnée par le système HCO_3^-/CO_2 avec consommation d' HCO_3^- et élimination du CO_2 produit en excès par la ventilation alvéolaire. Le rein excrète ensuite la totalité de la charge acide fixe physiologique, ce qui permet de régénérer complètement le bicarbonate consommé par la charge acide fixe.

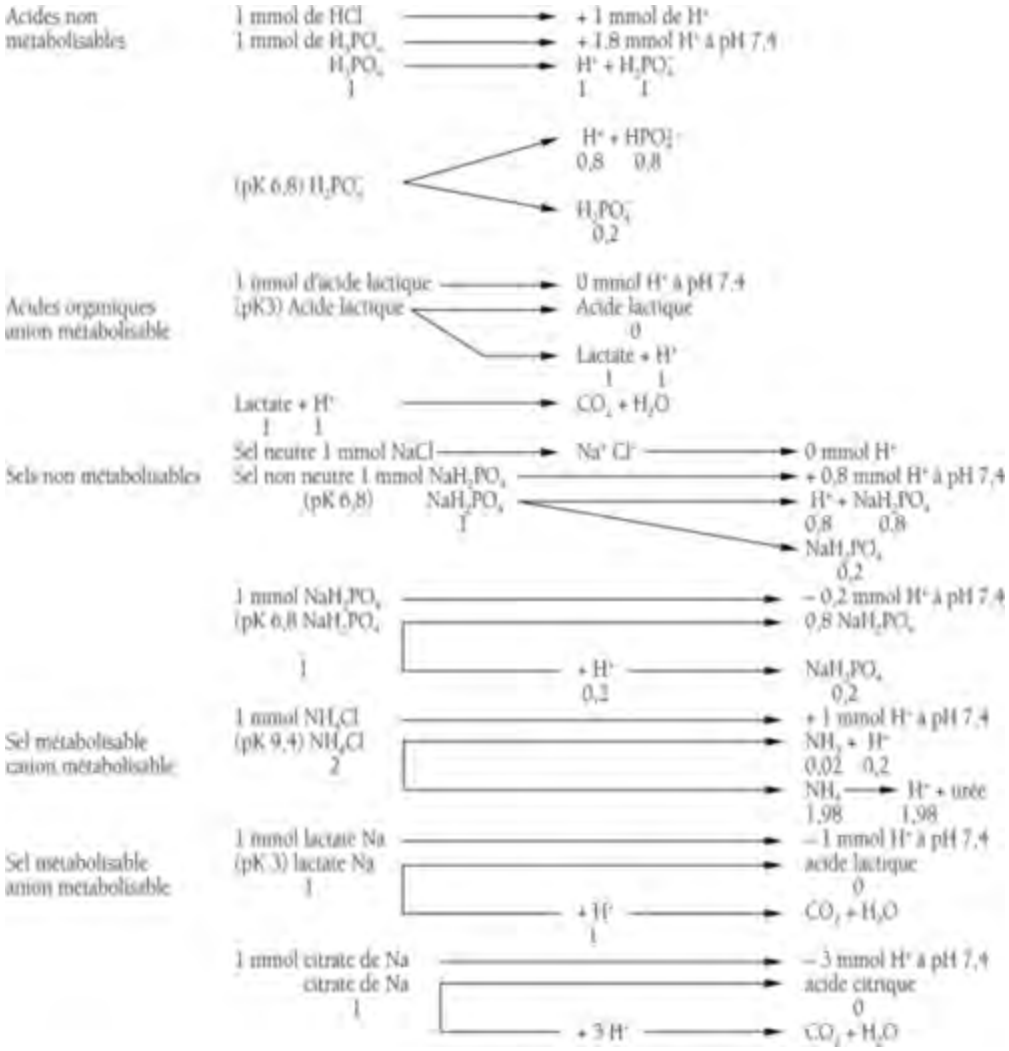


FIG. 20.3 **Sources d'acides et d'alcalins.**

Régulation respiratoire de l'état acido-basique du milieu intérieur [9, 10]

La capacité d'adaptation de la ventilation alvéolaire chez le sujet normal est telle qu'il n'existe pas de variation de la PCO_2 du sang artériel par défaut d'adaptation de la ventilation alvéolaire. La ventilation alvéolaire intervient pour protéger l'état acido-basique sanguin dans deux circonstances principales : une variation primitive de la production tissulaire de CO_2 et une variation primitive de la production d'acides fixes.

Les variations de la production primitive de CO_2 par les tissus sont liées essentiellement au type de nutriments (glucides, lipides, protides) et aux variations du métabolisme cellulaire (par exemple, exercice musculaire en aérobie). Dans ces conditions, la ventilation alvéolaire s'adapte pour maintenir la PCO_2 dans le sang artériel dans d'étroites limites (variation maximale de 3 mmHg). Les chémorécepteurs sensibles au CO_2 sont les chémorécepteurs centraux et périphériques. Les chémorécepteurs centraux semblent nettement prédominants puisque la réponse ventilatoire au stimulus CO_2 persiste après dénervation des chémorécepteurs périphériques. Les chémorécepteurs centraux situés à la surface ventrale du bulbe baignent dans le liquide céphalo-rachidien qui est séparé du sang par la barrière sang-cerveau. Cette barrière est peu perméable aux ions H^+ et HCO_3^- mais très perméable au CO_2. Lorsqu'un sujet inhale en aigu un mélange enrichi en CO_2, la PCO_2 s'élève dans le sang, le CO_2 diffuse quasi immédiatement dans le liquide céphalo-rachidien et génère des ions H^+ qui stimulent les chémorécepteurs. Ainsi, la PCO_2 sanguine contrôle la ventilation par l'intermédiaire de son effet sur le pH du liquide céphalo-rachidien. Celui-ci ne contenant

normalement ni protéines, ni hémoglobine, toute variation de la PCO_2 du liquide céphalo-rachidien affecte de manière importante son pH. Lorsqu'on expose de manière chronique un sujet à une atmosphère enrichie en CO_2, le pH du liquide céphalo-rachidien revient progressivement à une valeur normale grâce à une sécrétion active de HCO_3^- par le plexus choroïde, ce qui est équivalent à une sortie active d'ions H^+ du liquide céphalo-rachidien. Dans ces circonstances, le maintien d'une hyperventilation pulmonaire n'est dû qu'aux chémorécepteurs périphériques sensibles également à la concentration en H^+. Ces chémorécepteurs périphériques sont situés dans le système artériel. Il s'agit du corpuscule carotidien placé au niveau de la bifurcation de l'artère carotide primitive et des corpuscules aortiques localisés au niveau de la crosse aortique. Ces corpuscules sont vascularisés par le système artériel et innervés par les paires crâniennes IX et X.

Une charge acide fixe, qui diminue le pH sanguin, est suivie d'une augmentation de la ventilation alvéolaire et donc d'une diminution de la pression partielle de CO_2 dans le sang artériel, ce qui limite la variation primitive de pH plasmatique. Cette réponse est exclusivement due aux chémorécepteurs périphériques sensibles à la concentration en ions H^+. Cette réponse est rapide mais atteint son niveau maximum en 12 à 24 heures. L'abaissement de la PCO_2 du sang artériel est immédiatement responsable d'une augmentation du pH du liquide céphalo-rachidien, qui minimise la réponse ventilatoire. Ensuite, une sortie active progressive du bicarbonate hors du liquide céphalo-rachidien (ou entrée active d'ions H^+) normalise progressivement le pH de ce compartiment et permet alors l'expression maximum de la réponse des chémorécepteurs périphériques [6].

Régulation rénale de l'état acido-basique du milieu intérieur

Dans la situation habituelle d'une alimentation protéique, le rein maintient la concentration plasmatique de bicarbonate dans d'étroites limites (24 à 26 mmol/L) malgré la charge physiologique quotidienne d'acides fixes. D'une part, la quantité filtrée de bicarbonate (4 000 mmol/24 h) doit être réabsorbée complètement par le tubule rénal pour empêcher une perte de bicarbonate dans l'urine qui serait responsable d'une acidose métabolique (acidose tubulaire proximale). Cette étape est réalisée par la sécrétion d'une quantité équivalente d'ions H^+ qui permet la réabsorption indirecte du bicarbonate dans le tubule proximal, l'anse de Henle, et le tubule contourné distal. À la fin du tube distal, l'excrétion nette d'acide ($NH_4^+ + AT - HCO_3^-$) est nulle. D'autre part, la quantité de bicarbonate consommé par la production physiologique nette d'acides fixes doit être remplacée par du bicarbonate généré par le rein. Cette étape nécessite deux conditions :

- une sécrétion d'ions H^+ par le canal collecteur cortical et médullaire égale à la production d'acides fixes par l'organisme ;
- la présence d'une quantité suffisante de tampons accepteurs d'ions H^+ (HPO_4^{2-} et principalement NH3) dans le canal collecteur pour permettre l'excrétion des ions H^+ sécrétés sous forme de HPO_4^{2-} et NH_4^+ et donc la régénération du bicarbonate consommé par la charge acide fixe quotidienne.

Réabsorption du bicarbonate filtré

Tubule proximal [11–13]

75 à 80 % environ du bicarbonate filtré sont réabsorbés dans le tubule proximal (Fig. 20.4). Environ 2/3 des ions H^+ sont sécrétés par un échangeur Na^+/H^+ électroneutre (isoforme NHE3) situé dans la membrane apicale, qui diffère de NHE1 par une plus grande résistance aux dérivés de l'amiloride. Environ 1/3 des ions H^+ est sécrété par une H^+-ATPase (de type vacuolaire) située dans la membrane apicale. Cette H^+-ATPase est également située dans les membranes intracellulaires des vésicules cytoplasmiques. La fusion de ces vésicules dans la membrane apicale contribue à la stimulation de la sécrétion d'H^+ en cas d'acidification intracellulaire.

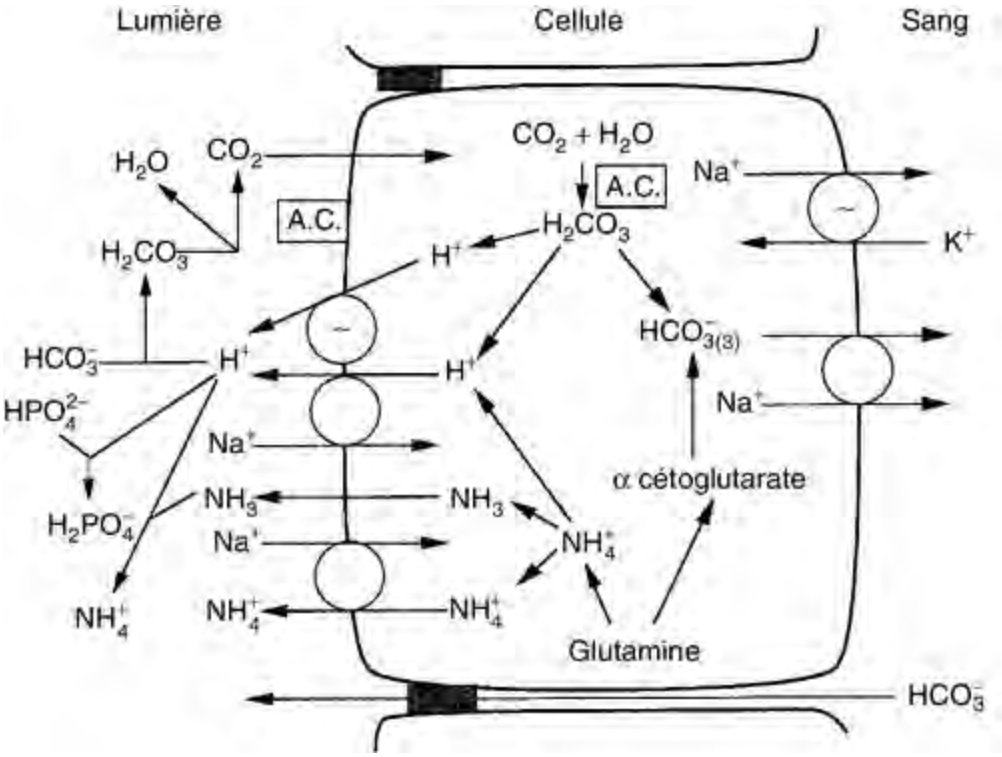


FIG. 20.4 **Mécanismes d'acidification dans le tubule proximal.**
A.C. : anhydrase carbonique.

Chaque ion H^+ sécrété à travers la membrane apicale génère un ion bicarbonate dans la cellule, qui est expulsé à travers la membrane basolatérale via un cotransporteur électrogénique Na^+-3 HCO_3^-, ceci malgré un gradient de sodium transmembranaire défavorable, grâce à la différence négative de potentiel transmembranaire cellulaire. La génération intracellulaire de bicarbonate est facilitée par la présence d'une anhydrase carbonique (ACII) qui accélère l'hydratation du CO_2.

L'ion H^+ sécrété à travers la membrane apicale se combine dans la lumière tubulaire avec un ion bicarbonate pour former H_2CO_3, qui est transformé immédiatement en H_2O et CO_2 grâce à la présence d'une anhydrase carbonique spécifique (ACIV) située dans la membrane apicale en contact avec le fluide tubulaire. Ceci permet une importante réabsorption indirecte de bicarbonate en évitant l'abaissement important du pH du fluide tubulaire qui limiterait la sécrétion d'H^+. En effet, l'introduction dans la lumière tubulaire d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique inhibe la réabsorption de bicarbonate.

Anse de Henle et tubule distal [12–15]

L'anse de Henle réabsorbe environ 10 à 15 % du bicarbonate filtré et cette réabsorption a lieu dans la branche large ascendante. Les mécanismes cellulaires de la sécrétion d'H^+ sont voisins de ceux du tubule proximal (Fig. 20.5). Les ions H^+ sont sécrétés essentiellement par l'échangeur Na^+/H^+ (isoformes NHE2 et NHE3). Le bicarbonate est expulsé à travers la membrane basolatérale principalement par un échangeur électroneutre Cl^-/HCO_3^-. Enfin, environ 5 à 6 % du bicarbonate filtré sont réabsorbés dans le tubule contourné distal par l'intermédiaire d'un échangeur Na^+/H^+ apical, l'isoforme NHE2, de sorte que l'on peut considérer que le bicarbonate qui pénètre dans le canal collecteur est en faible quantité.

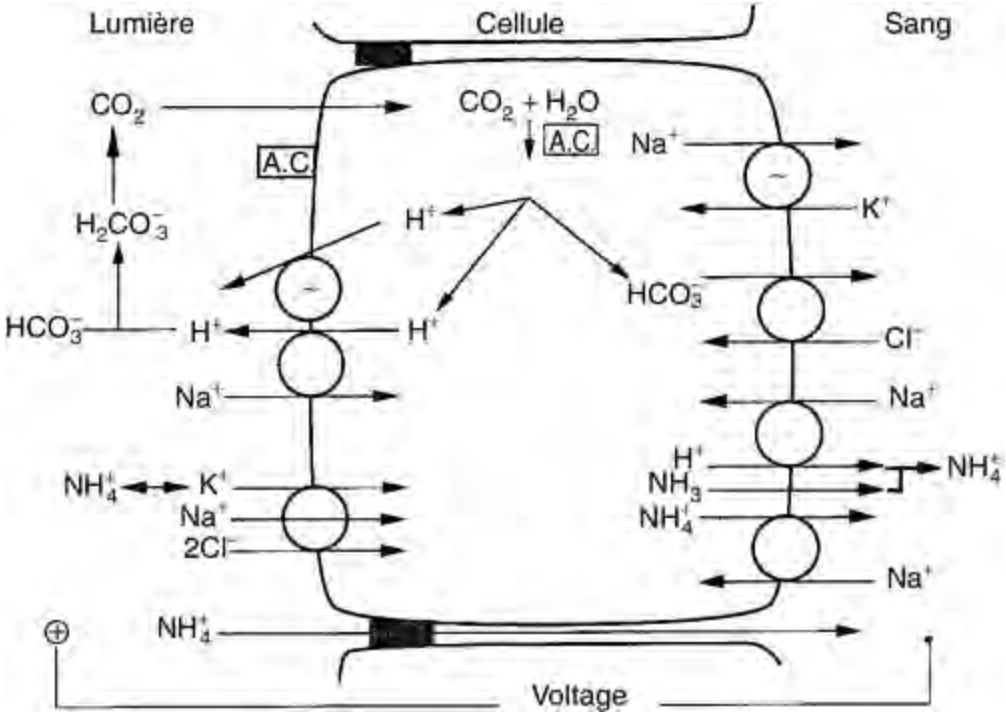


FIG. 20.5 **Mécanismes d'acidification dans la branche ascendante de l'anse de Henle.**
A.C. : anhydrase carbonique.

Excrétion nette d'ions H^+

Sécrétion d'ions H^+ dans le canal collecteur [12, 13, 16–19]

L'excrétion de la charge quotidienne d'acides fixes nécessite une sécrétion d'ions H^+ dans le canal collecteur et la présence en quantité suffisante d'accepteurs d'ions H^+. Les mécanismes cellulaires de sécrétion dans l'épithélium du canal collecteur sont capables d'établir un gradient transépithélial de pH important, d'environ trois unités pH entre le sang et l'urine (pH urinaire minimal 4,4), expliqué par une perméabilité négligeable de l'épithélium aux ions H^+ et HCO_3^-. Dans le canal collecteur cortical, il existe trois types de cellules (Fig. 20.6) : les cellules intercalaires de type A qui sécrètent des ions H^+, les cellules intercalaires de type B qui sécrètent du bicarbonate et les cellules principales, responsables de la réabsorption de sodium et de la sécrétion de potassium. La cellule intercalaire de type A possède une H^+-ATPase dans la membrane apicale responsable de la majeure partie de la sécrétion d'ions H^+. Cette H^+-ATPase de type vacuolaire est également située dans les vésicules endocytaires intracellulaires. Ces cellules intercalaires possèdent également une H^+/K^+-ATPase sécrétant les ions H^+ et réabsorbant le potassium, mais elle est inactive à l'état normal. Du côté basolatéral, le bicarbonate est expulsé dans le sang, en échange de chlorure (échange Cl^-/HCO_3^-). Les cellules intercalaires de type B sont une image en miroir des précédentes (Fig. 20.6), ce qui permet une sécrétion nette de bicarbonate en cas de charge alcaline. Dans le canal collecteur médullaire, seules persistent les cellules intercalaires de type A, sièges de la sécrétion d'ions H^+, et la H^+/K^+-ATPase. Il faut noter que dans le canal collecteur cortical, la réabsorption de sodium par les cellules principales influence de manière importante la sécrétion d'ions H^+ par la H^+-ATPase. En effet, la réabsorption du cation sodique par un canal spécifique apical est responsable d'une négativité de la lumière tubulaire qui stimule la H^+-ATPase électrogénique des cellules intercalaires de type A.

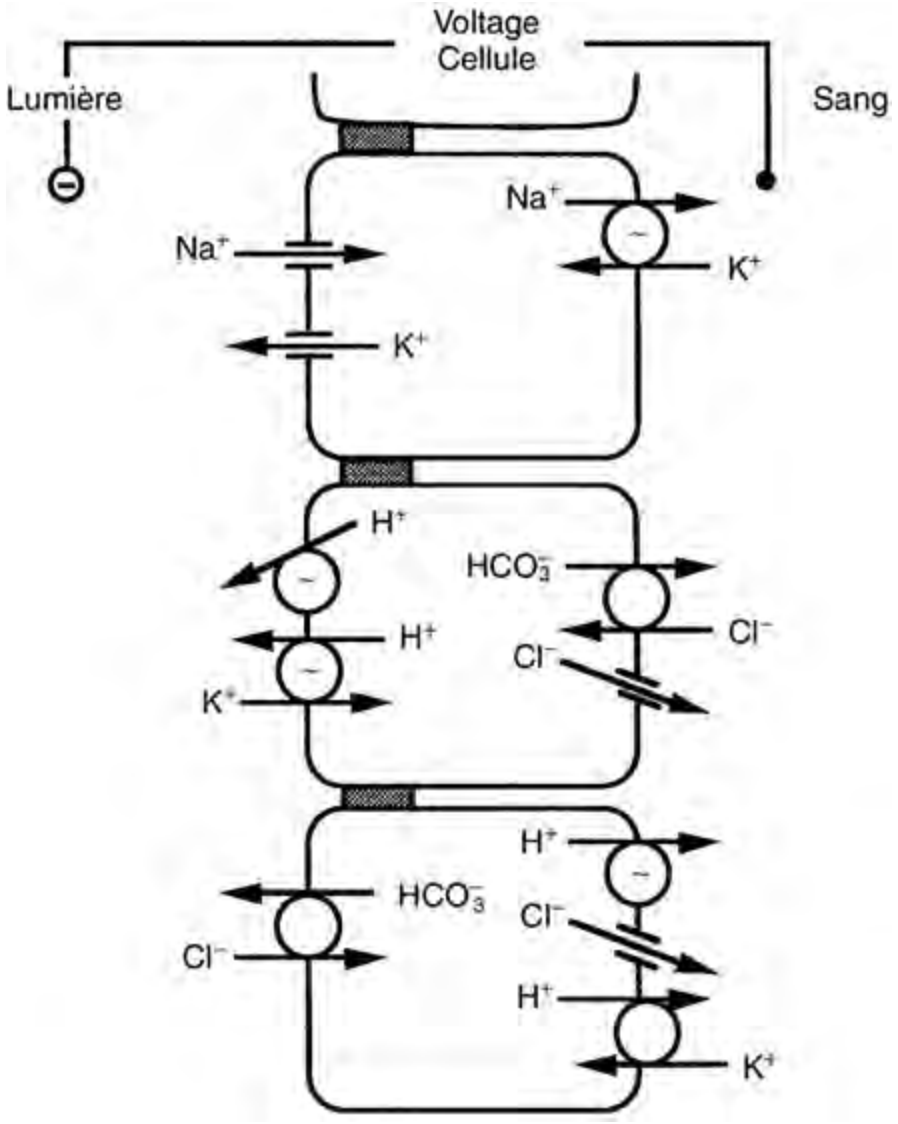


FIG. 20.6 **Mécanismes d'acidification dans le canal collecteur.**

Accepteurs urinaires d'ions H^+ [12, 13, 20, 21]

Les accepteurs d'ions H^+ sont représentés par les bases conjuguées HPO_4^{2-}, et surtout NH_3. La base conjuguée HPO_4^{2-} titrée par les ions H^+ sécrétés pour former $H_2PO_4^-$ est le constituant majoritaire de l'acidité titrable, qui représente normalement un tiers de l'excrétion nette d'acide. Environ 50 % de l'acidité titrable sont formés dans le tubule proximal où le pH tubulaire diminue de 7,4 à 6,8. Les 50 % restants sont formés dans le canal collecteur où le pH urinaire diminue de 6,7 à 6. En fait, lors d'une charge acide aiguë, l'excrétion de l'acidité titrable n'augmente pas de manière significative : d'une part, l'excrétion d'acidité titrable est déjà à 90 % de sa valeur maximum pour un pH urinaire de 6 (du fait du pK des phosphates à 6,8). D'autre part, l'excrétion urinaire de phosphate n'augmente que très modérément en acidose, car elle est principalement déterminée par les entrées alimentaires de phosphate.

Aussi, la forme majeure d'accepteurs d'ions H^+ est NH_3 qui, titré par les ions H^+ sécrétés, forme NH_4^+ excrété dans l'urine ; cela représente les deux tiers de l'excrétion nette d'acide. Surtout, l'excrétion de NH_4^+ est adaptable et peut être multipliée par plus de cinq lors d'une charge acide. La quantité de NH_4^+ filtré par le glomérule est négligeable (la concentration plasmatique d'ammonium étant normalement très faible, de l'ordre de la micromole) et le NH_4^+ urinaire provient de l'ammoniogenèse dans les cellules tubulaires proximales qui le produisent à partir de la glutamine. Le NH_4^+ est ensuite préférentiellement transporté dans la lumière du tubule proximal par deux mécanismes (*cf.* Fig. 20.4) : dans la partie initiale du tubule proximal, il est sécrété directement en remplaçant l'ion H^+ sur l'antiport Na^+/H^+ (Na^+/NH_4^+). Dans la partie terminale

du tubule proximal, où le pH est inférieur au pH du plasma, le gradient de NH_3 à travers la membrane apicale permet sa diffusion dans la lumière tubulaire pour se combiner à un ion H^+ sécrété et former NH_4^+. La formation de NH_4^+ dans la cellule tubulaire proximale à partir de la glutamine est accompagnée d'une formation d'alpha-cétoglutarate qui sert de substrat pour former du bicarbonate, lequel est expulsé à travers la membrane basolatérale par le cotransport $Na^+/3\ HCO_3^-$. La majorité du NH_4^+ qui pénètre dans l'anse de Henle n'atteint pas le tubule distal. En effet, NH_4^+ est absorbé dans la branche large ascendante de l'anse de Henle (*cf.* Fig. 20.5). Il pénètre dans la cellule par le cotransporteur apical Na^+-K^+-2 Cl^- NKCC2, en entrant en compétition avec le potassium sur ce cotransporteur Na^+-K^+(NH_4^+)-2 Cl^-, sort de la cellule en utilisant l'antiport Na^+/H^+ basolatéral (NHE4) sous forme Na^+/NH_4^+ [22]. Le NH_4^+ réabsorbé subit ensuite un mécanisme de multiplication et d'échange par contre-courant, ce qui permet son accumulation dans l'interstitium médullaire (Fig. 20.7). Le canal collecteur étant peu perméable à NH_4^+ mais plus perméable à NH_3, NH_3 diffuse de l'interstitium dans la lumière du canal collecteur via des protéines de la membrane plasmique qui augmentent la perméabilité de l'épithélium à NH_3 ; des glycoprotéines Rhésus (RhCG et RhBG) jouent probablement un rôle important dans ce domaine [23]. Dans la lumière, NH_3 se combine aux ions H^+ sécrétés pour reformer NH_4^+ qui est excrété dans l'urine définitive.

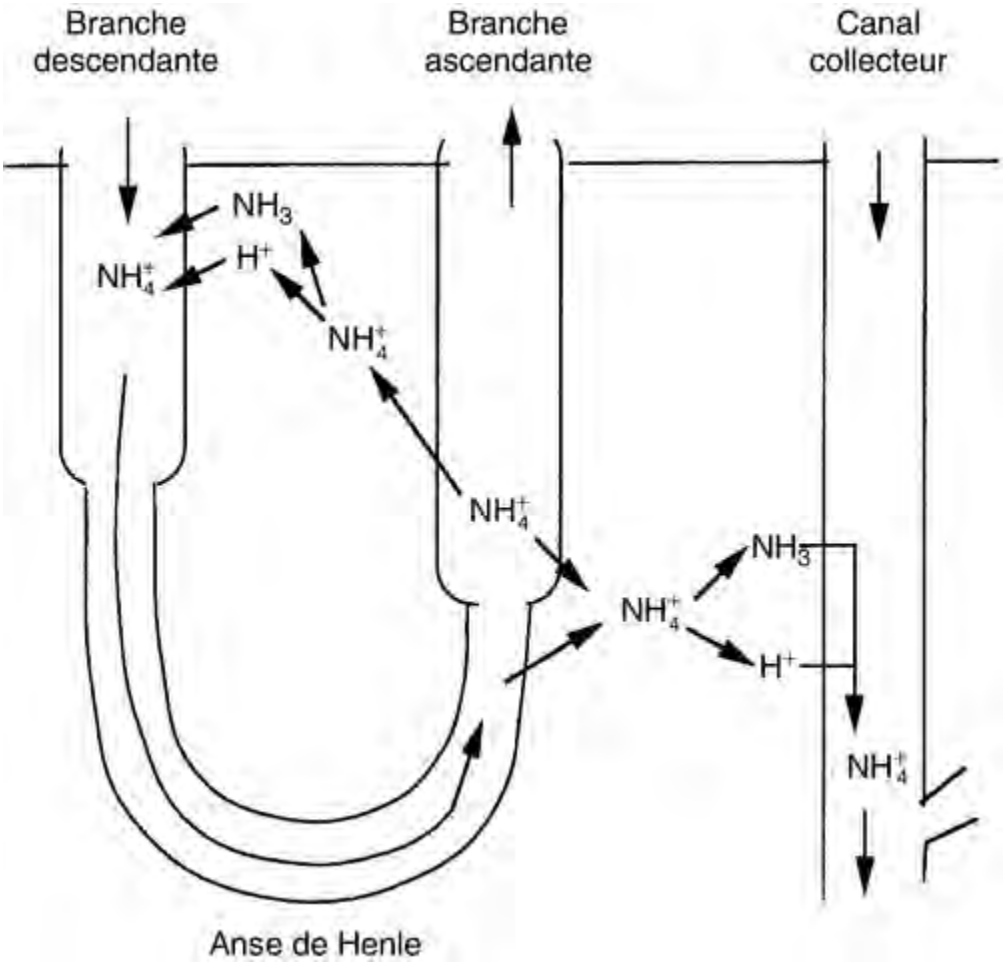


FIG. 20.7 Mécanismes de recyclage de NH_4^+/NH_3 dans l'anse de Henle, et d'accumulation dans l'interstitium médullaire, permettant la sécrétion de NH_3 dans le canal collecteur et la formation de NH_4^+ par combinaison à H^+ sécrété.

L'importance de ce gradient transépithélial de NH_3 peut être modulée, soit par variation de la concentration de NH_3 dans l'interstitium médullaire, soit par variation de la concentration de NH_3 dans la lumière tubulaire du canal collecteur. L'accumulation de NH_3 dans l'interstitium médullaire dépend de plusieurs facteurs :

- le degré de production et de sécrétion de NH_4^+ dans la lumière tubulaire proximale, stimulé par l'acidose métabolique, la déplétion potassique, les glucocorticoïdes et inhibé par l'alcalose métabolique ;
- la capacité de réabsorption de NH_4^+ dans la branche large ascendante de l'anse de Henle, stimulée par l'acidose et inhibée par l'hyperkaliémie ;
- l'efficacité de l'échange à contre-courant dans les *vasa recta*, altérée en cas de modifications de l'architecture médullaire.

La concentration de NH_3 dans la lumière tubulaire du canal collecteur est essentiellement modifiée par la sécrétion d'ions H^+. Ainsi, une stimulation de la sécrétion d'ions H^+ déplace l'équilibre NH_3- NH_4^+ vers NH_4^+, ce qui diminue la concentration de NH_3 dans la lumière tubulaire et augmente la sécrétion de NH_3. C'est l'inverse en cas de pH tubulaire alcalin.

L'excrétion urinaire de NH_4^+ est au maximum égale à la sécrétion de NH_4^+ dans le tubule proximal. Dans ce cas, la quantité de NH_4^+ générée et sécrétée dans le tubule proximal et donc excrétée dans l'urine est égale à la quantité de HCO_3^- générée dans les cellules tubulaires proximales et ajoutée au liquide extracellulaire (*cf.* Fig. 20.4). Quand la quantité de NH_4^+ excrétée dans l'urine est inférieure à la sécrétion dans le tubule proximal (situation habituelle), et donc à la quantité de HCO_3^- ajoutée dans le liquide extracellulaire par les cellules tubulaires proximales, la quantité de NH_4^+ retenue dans l'interstitium médullaire retourne dans la circulation systémique par les *vasa recta* et gagne le foie où le métabolisme de NH_4^+ consomme une quantité égale de HCO_3^- pour former de l'urée. Ainsi, l'excrétion urinaire nette de H^+ sous forme de NH_4^+ et d'acidité titrable est égale à la quantité nette de HCO_3^- ajoutée dans le liquide extracellulaire.

Déterminants de l'excrétion urinaire nette d'acide [24]

De nombreux facteurs (hormonaux ou non) modulent le comportement rénal des ions H^+ dans les différents segments du néphron.

Variations de l'état acide-base plasmatique

Dans les différents segments du néphron, la variation du pH sanguin péritubulaire obtenue soit par variation de HCO_3^- soit par variation de PCO_2, module la sécrétion d'ions H^+. Par exemple, une diminution du pH des cellules tubulaires par diminution de la concentration plasmatique de bicarbonate ou par augmentation de la PCO_2 stimule la sécrétion d'ions H^+ par l'échangeur Na^+/H^+ apical et la H^+-ATPase et inversement.

Aldostérone [13, 24, 25]

L'aldostérone joue un rôle important dans la régulation de l'acidification rénale. L'administration chronique de doses supraphysiologiques d'aldostérone stimule la sécrétion d'ions H^+ dans le canal collecteur par plusieurs mécanismes. L'aldostérone stimule directement la sécrétion d'ions H^+ par la H^+-ATPase. Elle stimule indirectement la sécrétion d'ions H^+ (et celle de potassium) en augmentant la réabsorption de sodium par les cellules principales du canal collecteur : ce dernier effet entraîne une augmentation de la négativité de la lumière tubulaire, ce qui permet une stimulation indirecte de la sécrétion d'H^+ par la H^+-ATPase électrogénique et de la sécrétion de K^+. Enfin, l'aldostérone augmente indirectement la disponibilité de NH_3 dans l'urine en induisant une déplétion potassique par perte rénale de potassium, ce qui stimule l'ammoniogenèse rénale. L'effet net est une augmentation de l'excrétion rénale nette d'acide avec création d'une alcalose métabolique et d'une hypokaliémie. L'hypoaldostéronisme a des effets opposés et est accompagné d'une acidose métabolique avec hyperkaliémie.

Apports de sodium et volume extracellulaire [26, 27]

L'augmentation chronique des apports de sodium et donc du volume extracellulaire, diminue la réabsorption de sodium et de HCO_3^- dans le tubule proximal, avec comme conséquence une augmentation de la quantité de sodium et de HCO_3^- quittant ce segment. La réabsorption de HCO_3^- est ensuite stimulée dans la branche large ascendante de Henle et le tubule contourné distal pour limiter l'excès de HCO_3^- délivré au canal collecteur. Dans ce dernier, la stimulation de la sécrétion d'H^+ due à l'augmentation de la concentration luminale de sodium est contrebalancée par la diminution de la sécrétion d'aldostérone qui réduit la sécrétion d'H^+ par la H^+-ATPase. Ainsi, chez le sujet normal, l'augmentation chronique des apports de sodium ne modifie pas l'état acido-basique sanguin. Cependant, en présence d'une concentration élevée et fixe d'aldostérone (hyperaldostéronisme primaire), la sécrétion d'H^+ dans le canal collecteur est stimulée, expliquant en partie l'alcalose métabolique. En revanche, si l'apport alimentaire est dépourvu de NaCl, l'alcalose métabolique n'apparaît pas malgré la stimulation persistante directe de la H^+-ATPase par

l'aldostérone. En effet, la réduction de la quantité de sodium délivrée au canal collecteur cortical limite la quantité de sodium réabsorbée et donc la sécrétion de H^+ dans ce segment. Ces observations suggèrent que les effets indirects de l'aldostérone sur la sécrétion d'H^+ *via* l'absorption de sodium dans le canal collecteur cortical sont prédominants sur les effets directs sur la H^+-ATPase.

Une diminution chronique du volume extracellulaire par régime pauvre en NaCl augmente la sécrétion d'aldostérone, mais diminue la quantité de sodium délivrée au canal collecteur cortical. Aussi, un sujet normal recevant un régime pauvre en NaCl n'a pas de modification de l'état acide-base sanguin.

Apports de potassium [28–30]

Une surcharge en potassium, d'une part stimule la sécrétion d'aldostérone et donc la capacité de sécrétion d'ions H^+ dans le canal collecteur, et d'autre part diminue simultanément l'accumulation de NH_3 dans la médullaire rénale, et donc la sécrétion de NH_3 dans le canal collecteur. L'excrétion urinaire nette d'H^+ est donc inchangée. Ainsi, chez le sujet normal, une augmentation chronique des apports alimentaires de potassium ne modifie pas l'état acide-base sanguin. Cependant, si la sécrétion d'aldostérone est diminuée et non stimulable (cas de l'insuffisance surrénale), l'hyperkaliémie joue un rôle déterminant dans l'apparition de l'acidose métabolique.

La restriction alimentaire en potassium a plusieurs effets :

- l'ammoniogenèse tubulaire proximale est stimulée, la réabsorption de NH_4^+ dans l'anse de Henle augmente, ainsi que l'accumulation de NH_3 dans la médullaire rénale et donc la sécrétion de NH_3 dans le canal collecteur ;
- la sécrétion d'aldostérone est diminuée, ce qui tend à réduire la sécrétion d'ions H^+ par la H^+-ATPase dans le canal collecteur.

Ainsi, chez le sujet normal, une restriction modérée en potassium n'a aucun effet sur l'état acide-base. Cependant, en cas de déplétion sévère en potassium, une alcalose métabolique modérée apparaît. Il s'agit d'une alcalose métabolique extracellulaire avec acidose intracellulaire, la déplétion potassique intracellulaire étant compensée par une entrée nette d'ions H^+ et de sodium dans les cellules. La déplétion potassique permet également le maintien de l'alcalose métabolique en augmentant la réabsorption de bicarbonate dans le tubule proximal et dans le canal collecteur (du fait de la stimulation de la H^+,K^+-ATPase). Enfin, en cas d'hyperaldostéronisme primaire, la déplétion potassique participe à la création de l'alcalose métabolique.

Hormone parathyroïdienne, calcium et phosphate [14, 31, 32]

L'hormone parathyroïdienne a un effet biphasique : dans les premières heures, elle inhibe la réabsorption de bicarbonate dans le tubule proximal et est responsable d'une bicarbonaturie ; ensuite, elle stimule la sécrétion d'ions H^+ dans le tubule distal de manière indirecte. Cependant, dans la forme habituelle de l'hyperparathyroïdie primitive, l'état acide-base plasmatique reste habituellement normal.

L'hypercalcémie stimule la sécrétion d'ions H^+ dans le canal collecteur et donc l'excrétion nette d'ions H^+, en même temps qu'elle stimule la réabsorption de bicarbonate dans le tubule proximal, ce qui favorise la création d'une alcalose métabolique. L'administration chronique de phosphate neutre (remplaçant l'apport de chlore) stimule la sécrétion d'ions H^+ dans le tubule distal, favorisant l'apparition d'une alcalose métabolique. Inversement, la déplétion phosphatée chronique sévère est responsable d'un défaut d'excrétion nette d'ions H^+. En fait, en situation chronique, PTH, calcium, phosphate, sont souvent simultanément modifiés et ont des effets supplémentaires sur le métabolisme osseux (dépôt ou libération de base). Aussi, le résultat net sur l'état acide-base est difficile à prévoir.

Diurétiques [33]

L'administration d'acétazolamide, qui inhibe les anhydrases carboniques apicale et cellulaire du tubule proximal et de l'anse de Henle, diminue la réabsorption nette de bicarbonate et donc l'excrétion nette d'acide, ce qui favorise l'apparition d'une acidose métabolique. Les diurétiques de l'anse, comme le furosémide, en inhibant le cotransport Na^+-K^+(NH_4^+)-2 Cl^-, dans la branche ascendante large de l'anse de Henle, augmentent le débit de sodium présenté au canal collecteur cortical. Simultanément, la sécrétion d'aldostérone est stimulée par la contraction du volume extracellulaire résultant de l'effet natriurétique. Ces deux effets stimulent la sécrétion d'ions H^+ dans le canal collecteur cortical et donc l'excrétion nette d'acide. D'autre part, le NH_4^+ n'est plus réabsorbé dans l'anse de Henle et chemine dans le tubule rénal pour être excrété dans l'urine. La conséquence est l'apparition d'une alcalose métabolique. Les thiazidiques, qui inhibent le cotransport électroneutre NaCl dans le tube contourné distal, augmentent l'excrétion nette d'acide par stimulation de la sécrétion d'H^+ dans le canal collecteur. Les diurétiques épargneurs de potassium, comme l'amiloride, inhibent la réabsorption de sodium par les cellules principales du canal collecteur cortical,

diminuant ainsi indirectement la sécrétion d'ions H^+, et donc l'excrétion nette d'acide avec apparition d'une acidose métabolique lorsqu'ils sont utilisés à dose excessive.

Réponses à une charge acide ou alcaline

Réponse à une charge acide fixe [34–37]

La réponse à une charge acide fixe extrarénale implique plusieurs réponses :

- tamponnement de la charge acide dans le liquide extracellulaire ;
- tamponnement dans le liquide intracellulaire et l'os ;
- compensation respiratoire ;
- augmentation de l'excrétion rénale d'acide.

Tous ces mécanismes concourent à limiter l'augmentation de la concentration d'ions H^+ plasmatique et donc l'abaissement du pH plasmatique.

La première étape est le tamponnement de la charge acide par l'unique système tampon efficace du liquide extracellulaire, le système HCO_3^-/CO_2. Cependant, ce mécanisme est insuffisant et le système tampon serait vite épuisé en cas de charge acide massive. Aussi, le tamponnement intracellulaire et osseux joue un rôle majeur pour protéger de variations trop importantes du pH plasmatique. Lorsque l'importance de la charge acide augmente, une proportion de plus en plus importante de la charge acide est tamponnée par le tissu osseux. Ce phénomène a pu être mis en évidence en calculant la quantité de bicarbonate nécessaire pour corriger la concentration de bicarbonate plasmatique, $[HCO_3^-]_p$, lors de charges acides fixes d'intensité croissante. En effet, la quantité de bicarbonate nécessaire peut être calculée de la manière suivante :

$$\text{Quantité de bicarbonate nécessaire} = \left(\left[HCO_3^- \right]_p \text{ normale} - \left[HCO_3^- \right]_p \text{ observée} \right) \times \text{espace de distribution apparent de } HCO_3^-$$

$$\left(\left[HCO_3^- \right]_p \text{ est en mmol / L et l'espace de distribution en litres} \right)$$

D'une part, la quantité de bicarbonate nécessaire en cas d'acidose métabolique est toujours supérieure à celle calculée pour un volume de distribution égal au volume extracellulaire, ce qui démontre la mise en jeu des systèmes tampons intracellulaires et osseux. D'autre part, le volume de distribution augmente progressivement avec l'importance de la diminution du bicarbonate plasmatique observée. Ce volume de distribution, qui est normalement voisin de 50 % du poids du corps, atteint une valeur de 100 % pour une concentration plasmatique de bicarbonate de 5 mmol/L (Fig. 20.8).

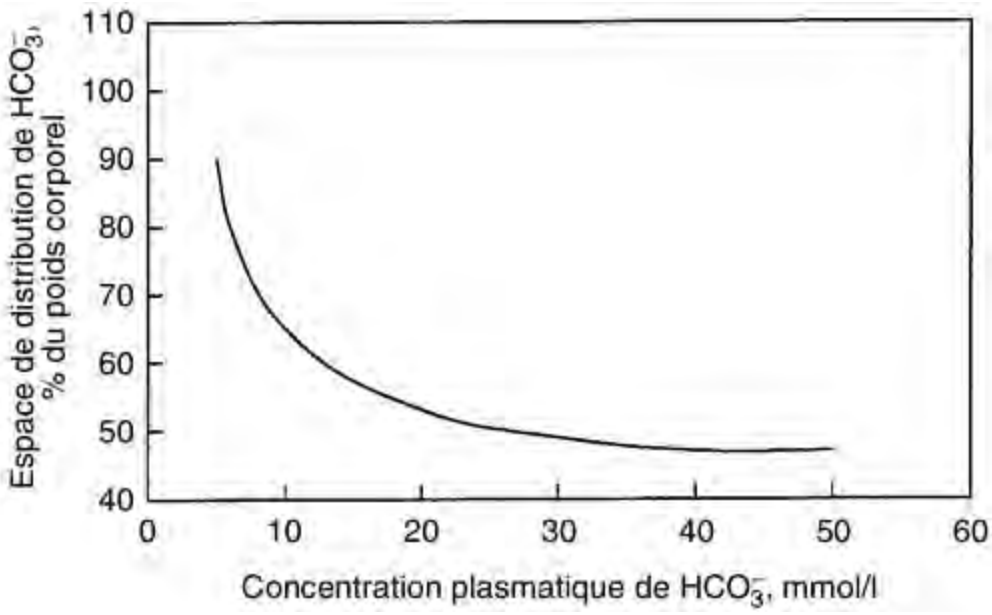


FIG. 20.8 Variations de l'espace de distribution du bicarbonate en fonction de la concentration plasmatique de bicarbonate.

Cet espace augmente avec le degré d'acidose métabolique défini par la diminution du [HCO_3^-] plasmatique.

La réponse ventilatoire minimise également la variation de pH plasmatique. En moyenne, la pression partielle de CO_2 chute de 1,2 mmHg pour une diminution d'une mmole de la concentration de bicarbonate plasmatique jusqu'à une valeur minimum de PCO_2 de 10 à 15 mmHg. D'autre part, du fait de la grande aptitude du CO_2 à diffuser dans les cellules, la diminution de la PCO_2 intracellulaire limite la baisse du pH intracellulaire.

La réponse rénale à la charge acide fixe, en augmentant l'excrétion nette d'acide, minimise également la variation du pH plasmatique (Fig. 20.9). Par exemple, lors d'une charge acide prolongée apportant 300 mmol/j, l'excrétion nette d'acide va progressivement augmenter sur une période de quelques jours jusqu'à une valeur stable de 270 mmol/j. Cette augmentation d'excrétion nette d'acide se fait essentiellement sous forme de NH_4^+. Dans les premiers jours suivant la charge acide, le pH urinaire diminue à une valeur inférieure à 5,5 avec une augmentation modérée de l'excrétion urinaire de NH_4^+ qui ne dépasse pas 100 mmol dans les 24 premières heures [38]. La diminution de la concentration plasmatique de bicarbonate est importante. Dans les jours qui suivent, l'excrétion nette d'acide sous forme de NH_4^+ augmente progressivement en même temps que le pH urinaire réaugmente paradoxalement pour atteindre 6 (valeur de pH urinaire avant la charge acide) [39]. La concentration plasmatique de bicarbonate augmente pour se stabiliser à une valeur intermédiaire. L'explication des valeurs différentes du pH urinaire après charges aiguë et chronique est la suivante : en charge acide aiguë, la production rénale d'ammonium n'est que modérément augmentée, et la concentration médullaire de NH_3 n'augmente pas de manière significative. Aussi, l'augmentation de l'excrétion urinaire de NH_4^+ est principalement expliquée par l'augmentation de la sécrétion d'ions H^+ dans le canal collecteur, ce qui abaisse le pH urinaire à une valeur inférieure à 5,5 et diminue la concentration de NH_3 en déplaçant l'équilibre NH_3- NH_4^+ vers NH_4^+. Cette diminution de la concentration de NH_3 permet d'augmenter la diffusion du NH_3 de l'interstitium médullaire dans l'urine, et augmente donc la formation et l'excrétion de NH_4^+. Au bout de plusieurs jours, la production rénale d'ammonium augmente progressivement ainsi que la capacité de réabsorption de NH_4^+ dans l'anse de Henle, avec pour conséquence une concentration très élevée de NH_3 dans l'interstitium médullaire. Ceci augmente la diffusion de NH_3 dans le canal collecteur, sans déplacer l'équilibre NH_3- NH_4^+, ce qui permet d'excréter une plus grande quantité de NH_4^+ sans abaissement du pH urinaire qui reste autour de 6.

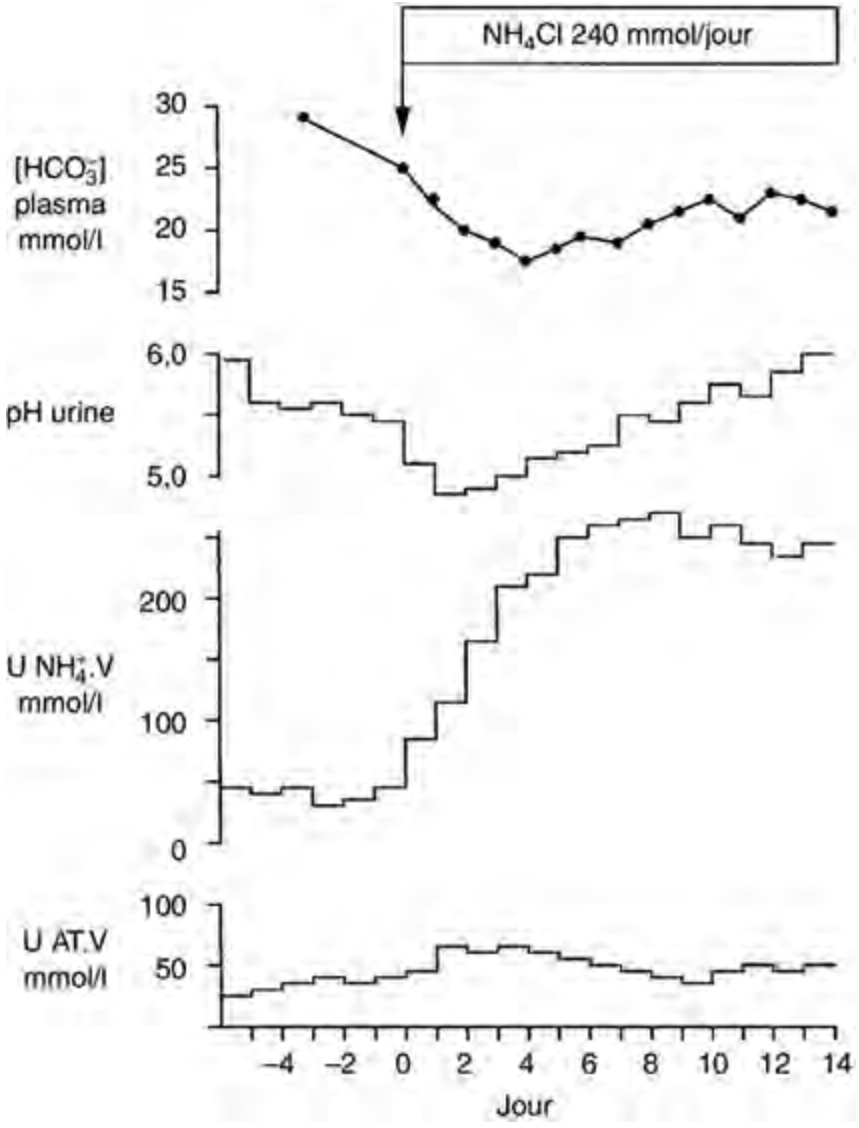


FIG. 20.9 **Réponse rénale à une surcharge acide fixe en fonction du temps chez un sujet normal.**

La charge acide nette est d'environ 300 mmol d'H^+ (240 mmol de NH_4Cl *per os* plus la production physiologique d'acides fixes, 60 mmol). AT : acidité titrable.

On voit donc que la notion encore communément admise qu'une valeur de pH urinaire inférieure à 5,5 indique une augmentation appropriée de l'excrétion nette d'acide (acidose extrarénale) et qu'une valeur supérieure à 5,5 témoigne d'une réponse rénale inappropriée (acidose rénale) ne peut plus être acceptée. Par contre, il est évident que l'origine rénale ou extrarénale d'une acidose métabolique peut être reconnue sur l'excrétion urinaire de NH_4^+, qui est la principale forme adaptable de l'excrétion nette d'acide. Chez le sujet normal, la quantité d'ions H^+ éliminés sous forme de NH_4^+ est de l'ordre de 40 mmol/24 h. Un sujet ayant une acidose métabolique chronique d'origine extrarénale a une excrétion urinaire de NH_4^+ supérieure à 70 mmol/24 h, pouvant atteindre 200 à 300 mmol/24 h, témoin d'une réponse rénale appropriée. Un sujet qui a une acidose métabolique stable d'origine rénale a une excrétion urinaire de NH_4^+ qui est inférieure, ou tout au plus égale, à 40 mmol/24 h.

La mesure de NH_4^+ urinaire n'étant pas encore de pratique courante, il a été proposé de calculer l'excrétion urinaire de NH_4^+ à partir de l'analyse du trou ionique urinaire (TIU) : $Na^+ + K^+ - Cl^-$, qui représente la différence entre les anions indosés et les cations indosés de l'urine (Tableau 20.1) [40, 41]. Pour une excrétion urinaire de NH_4^+ de 40 mmol/24 h, cas du sujet normal, le TIU physiologique est positif (environ 30 mEq/24 h). En cas d'acidose métabolique extrarénale, l'augmentation progressive du NH_4^+ urinaire à une valeur supérieure à 70 mmol/24 h explique que le TIU diminue puis devienne négatif. En revanche, lors d'une acidose d'origine rénale, il n'y a pas d'augmentation du NH_4^+ urinaire et le TIU reste positif. En bref, la

réponse rénale est appropriée quand la concentration de Cl^- urinaire devient supérieure à la somme de celles de $Na^+ + K^+$ urinaires, et inappropriée dans le cas contraire. Il faut cependant connaître les pièges de l'utilisation de ce trou anionique urinaire : en particulier, le tableau d'acidose pseudorénale réalisé lors d'une augmentation simultanée de l'excrétion urinaire de NH_4^+ et d'anions indosés, ce qui maintient le trou anionique urinaire positif, comme dans le cas de l'acidocétose. Dans cette situation, l'existence d'un trou osmotique urinaire important entre l'osmolalité urinaire calculée [$(Na^+ + K^+) \times 2$ + urée + glucose] et l'osmolalité mesurée indique la présence de sels de NH_4^+ en quantité importante. Cet exemple souligne le fait que le TIU ne peut être utilisé pour définir l'origine rénale ou extrarénale d'une acidose que dans le cas des acidoses hyperchlorémiques.

Tableau 20.1

Calcul de l'excrétion urinaire de NH_4^+. $Na^+ + K^+ - Cl^-$ = anions indosés − cations indosés (mEq)

Anions indosés		Cations indosés	
SO_4^{2-}	34	NH_4^+	40
$H_2PO_4^-$	20	Mg^{2+}	6
Anions organiques	26	Ca^{2+}	4

(Le trou anionique normal est de 30 mEq/L.)

Un autre élément important est que l'excrétion nette d'acide, comme on l'a vu plus haut, ne devient jamais égale à la production d'acide. Dans l'exemple cité, l'organisme retient quotidiennement 30 mmol d'ions H^+ par jour, alors que la concentration de bicarbonate plasmatique reste stable, à une valeur d'environ 20 mmol/L, ce qui s'explique par le fait que les 30 mmol d'ions H^+ retenus quotidiennement par l'organisme sont tamponnés par le carbonate osseux, comme en témoigne l'augmentation de l'excrétion urinaire de calcium. On voit ainsi que la réponse rénale à une charge acide est retardée, incomplète et toujours associée à une acidose métabolique systémique.

Les mécanismes cellulaires qui permettent au rein d'augmenter l'excrétion nette d'acide en acidose sont maintenant mieux connus [42]. Le stimulus commun initiant les mécanismes cellulaires d'adaptation est la diminution du pH des cellules tubulaires.

Premièrement, la totalité du bicarbonate filtré est réabsorbée dans le tubule proximal, l'anse de Henle et le tubule contourné distal, de sorte que le fluide tubulaire entrant dans le canal collecteur est dépourvu de bicarbonate. Cette adaptation est due d'une part à la diminution de la quantité de bicarbonate filtré dans l'acidose métabolique (du fait de la diminution de la concentration plasmatique de bicarbonate) et à la stimulation de la sécrétion d'H^+. Dans ces segments, la diminution immédiate du pH intracellulaire, puis l'augmentation de la synthèse de la protéine NHE3, surtout nette en acidose chronique, expliquent l'augmentation progressive de la capacité de réabsorption de bicarbonate.

Deuxièmement, la sécrétion d'H^+ dans le canal collecteur cortical et médullaire est stimulée grâce à une adaptation remarquable des cellules intercalaires. Le nombre d'H^+-ATPases apicales des cellules intercalaires de type A augmente par exocytose, alors que le nombre d'H^+-ATPases basolatérales des cellules intercalaires de type B diminue par endocytose. Ainsi, la sécrétion d'H^+ par les cellules intercalaires de type A augmente et la sécrétion de bicarbonate par les cellules intercalaires de type B diminue.

Troisièmement, la quantité de NH_3 dans le canal collecteur pour former NH_4^+ avec les ions H^+ sécrétés augmente du fait de la stimulation de l'ammoniogenèse dans le tubule proximal et de la capacité de réabsorption de NH_4^+ dans l'anse de Henle. Ces deux effets augmentent l'accumulation de NH_3 dans l'interstitium médullaire et donc la sécrétion de NH_3 dans le canal collecteur [43]. Enfin, plusieurs hormones participent à la réponse rénale. La stimulation de la sécrétion d'aldostérone participe à l'augmentation de la sécrétion d'H^+ dans le canal collecteur et la stimulation de la sécrétion de cortisol participe à l'augmentation de l'ammoniogenèse.

Réponse à une charge alcaline fixe [11, 44]

L'administration aiguë de $NaHCO_3$ est responsable d'une excrétion urinaire nette de bicarbonate importante et immédiate avec un pH urinaire alcalin, ce qui indique une très grande capacité du rein à excréter une charge alcaline (Fig. 20.10). En effet, chez un sujet normal dont la concentration plasmatique de bicarbonate est diminuée à 12 mmol/L par administration d'une charge acide préalable, il n'y a pas de bicarbonate dans l'urine. L'administration par voie intraveineuse de $NaHCO_3$ élève progressivement la concentration

plasmatique de bicarbonate. Le seuil rénal d'excrétion de bicarbonate est atteint pour une concentration plasmatique de 26-28 mmol/L, valeur à peine supérieure à la normale. Au-dessus de cette valeur, la pente de la relation entre le bicarbonate excrété et le bicarbonate plasmatique devient rapidement linéaire et de pente 1, ce qui signifie que toute augmentation de bicarbonate filtré est excrétée dans l'urine. Ainsi, le comportement rénal du bicarbonate est caractérisé par l'existence d'une capacité limitée de réabsorption tubulaire d'environ 26 à 28 mmol/L de filtrat glomérulaire ($TmHCO_3$/FG). Cette capacité limitée explique que le sujet normal est bien protégé contre le risque d'alcalose métabolique par administration de $NaHCO_3$. Le $TmHCO_3$/FG résulte de l'intervention de plusieurs mécanismes : lorsque chez un animal ayant un volume extracellulaire et un état acide-base plasmatique normaux, on augmente progressivement par microperfusion la concentration de bicarbonate dans la lumière du tubule proximal, la réabsorption de bicarbonate par ce segment augmente progressivement et n'est saturée que pour des valeurs très élevées de bicarbonate de l'ordre de 45 mmol/L. En revanche, lorsque chez ce même animal on perfuse dans la lumière du tubule proximal du bicarbonate à concentration normale (24 mmol/L), et que d'autre part on perfuse par voie intraveineuse du $NaHCO_3$ de manière à augmenter le volume extracellulaire et à induire une alcalose métabolique, on observe une diminution de la réabsorption de bicarbonate. C'est donc la résultante des deux effets opposés qui explique le Tm apparent de bicarbonate à 26-28 mmol/L de FG. Le rôle de l'augmentation du volume extracellulaire et de l'augmentation du pH plasmatique est prédominant. En situation aiguë, le canal collecteur cortical et médullaire participe également à l'excrétion de la charge de bicarbonate, l'augmentation du pH sanguin et donc péritubulaire inhibant la réabsorption de bicarbonate dans ce segment du néphron.

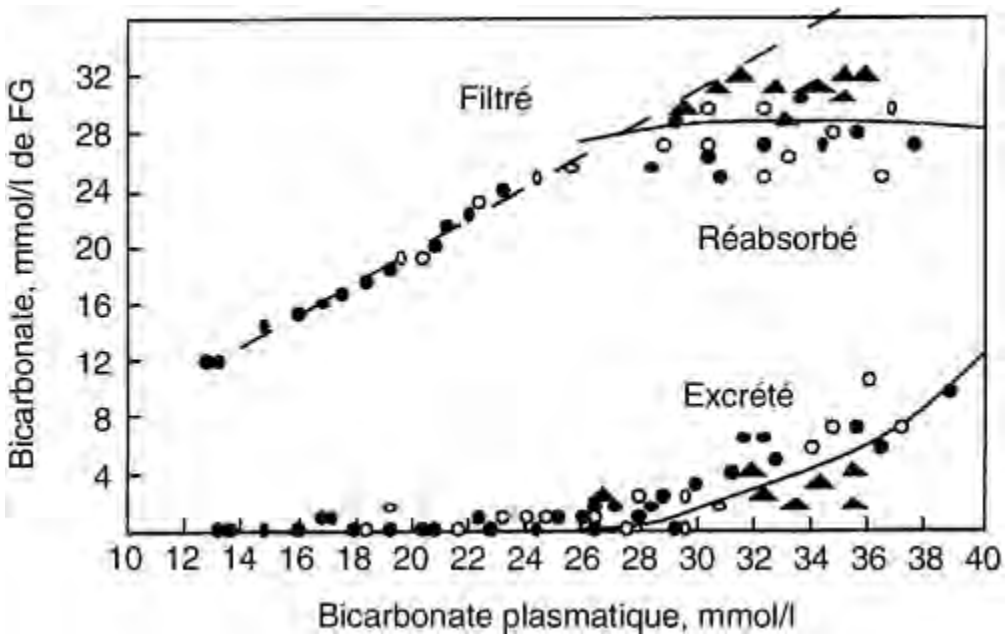


FIG. 20.10 Débit de bicarbonate filtré, excrété, réabsorbé en fonction de la concentration plasmatique lors de la perfusion intraveineuse de $NaHCO_3$ isotonique chez des sujets normaux ayant reçu préalablement une charge acide.

En situation chronique, il existe des adaptations additionnelles améliorant encore la capacité d'excrétion de bicarbonate. Dans le tubule proximal, on observe une diminution du nombre des transporteurs responsables de la réabsorption de bicarbonate (échange Na^+/H^+ dans la membrane apicale et cotransport Na^+/HCO_3^- dans la membrane basolatérale). Dans le canal collecteur cortical, où il existe à la fois des cellules sécrétant des ions H^+ et des cellules sécrétant le bicarbonate, on observe une participation prédominante de ces dernières cellules intercalaires, ce qui déclenche une sécrétion nette de bicarbonate. Ainsi, en situation chronique, des apports très importants de $NaHCO_3$ ne s'accompagnent pas d'alcalose métabolique significative.

En revanche, on peut observer une alcalose métabolique importante avec élévation du bicarbonate plasmatique lorsque le gain en bicarbonate est associé à une perte de NaCl, et donc à une contraction du volume extracellulaire, qui diminue la capacité d'excrétion rénale du bicarbonate par deux mécanismes :

diminution du débit de filtration glomérulaire et stimulation de la capacité de réabsorption tubulaire du bicarbonate [44, 45]. De manière générale, l'hyperproduction d'angiotensine II, l'hypersécrétion de l'aldostérone, la déplétion potassique, l'hypercalcémie, l'hypercapnie, qui stimulent également la réabsorption rénale de bicarbonate, peuvent maintenir une alcalose métabolique.

En cas d'élévation primitive de la concentration plasmatique de bicarbonate, 30 % seulement de l'excès de bicarbonate sont tamponnés dans le liquide intracellulaire. La compensation respiratoire limite également la variation de pH. En moyenne, la PCO_2 s'élève de 0,7 mmHg pour l'augmentation d'une mmole de bicarbonate plasmatique.

Réponse à l'acidose respiratoire [6]

L'acidose respiratoire est toujours secondaire à une diminution de la ventilation alvéolaire qui augmente la concentration de CO_2 dissous dans le plasma jusqu'à ce que le produit CO_2 × ventilation alvéolaire redevienne égal à la production de CO_2 tissulaire.

En cas d'acidose respiratoire aiguë (inférieure à 1 heure), seul le tamponnement des ions H^+ libérés par l'accumulation d'H_2CO_3 intervient pour minimiser les variations du pH plasmatique. Dans le liquide extracellulaire, le pouvoir tampon des phosphates extracellulaires et des protéines plasmatiques est négligeable. La majorité du CO_2 pénètre dans les cellules, hématies et tissus mous où l'hémoglobine, les protéines et phosphates tamponnent les ions H^+ libérés par H_2CO_3 avec génération de HCO_3^-. Le bicarbonate formé dans les cellules est expulsé en partie dans le liquide extracellulaire. Cette compensation métabolique est relativement peu efficace puisque la concentration de bicarbonate plasmatique augmente de 1 mmol/L pour une augmentation de 10 mmHg de la PCO_2.

Dans l'acidose respiratoire prolongée, la compensation métabolique est beaucoup plus importante du fait de la mise en jeu de la réponse rénale. En effet, l'élévation persistante de la PCO_2 et la diminution du pH plasmatique stimulent la sécrétion d'ions H^+ dans le canal collecteur, ce qui augmente l'excrétion nette d'acide, et donc la concentration plasmatique de bicarbonate. L'augmentation de la concentration de bicarbonate extracellulaire est maintenue car la charge filtrée de bicarbonate est réabsorbée en totalité dans le tubule proximal et le néphron distal sous l'influence de l'hypercapnie prolongée. Finalement, l'excrétion rénale nette d'acide redevient égale à la production quotidienne d'acides fixes. La compensation métabolique en cas d'acidose respiratoire chronique est beaucoup plus efficace qu'en acidose aiguë puisque la concentration de bicarbonate augmente de 3,5 mmol/L pour une augmentation de 10 mmHg de la PCO_2. Si l'hyperventilation alvéolaire est brusquement corrigée (ventilation mécanique), la génération de bicarbonate induite par le rein pendant l'acidose respiratoire chronique est responsable d'une alcalose métabolique transitoire.

Réponse à l'alcalose respiratoire [6]

L'alcalose respiratoire est induite par une hyperventilation alvéolaire qui diminue la PCO_2 plasmatique jusqu'à ce que le produit CO_2 dissous × ventilation alvéolaire redevienne égal à la production tissulaire de CO_2. Les phénomènes observés pour minimiser les variations du pH plasmatique sont inverses de ceux en acidose respiratoire. Cette compensation métabolique est assez peu efficace pour limiter l'élévation du pH plasmatique puisque le bicarbonate plasmatique diminue d'environ 2 mmol/L pour une diminution de 10 mmHg de la PCO_2.

En revanche, lorsque l'alcalose respiratoire persiste, le rein permet une compensation métabolique beaucoup plus importante. En effet, la diminution de la PCO_2 et l'élévation du pH sanguin inhibent la réabsorption tubulaire rénale de bicarbonate et entraînent une excrétion nette de bicarbonate, responsable d'une diminution beaucoup plus importante du bicarbonate plasmatique. Lorsque la capacité rénale à réabsorber le bicarbonate est réduite, l'excrétion urinaire nette d'ions H^+ redevient égale à la production quotidienne d'acides fixes et la diminution de la concentration de bicarbonate plasmatique est maintenue. On observe en général une diminution de 4 mmoles/L de bicarbonate pour 10 mmHg de réduction de la PCO_2, ce qui limite plus efficacement le degré d'alcalose.

Références

[1] Boron W.F. Control of intracellular pH. In: Seldin D.W., Giebisch G., eds. *The Kidney : Physiology and Pathophysiology.* 2nd ed New York: Raven Press; 1992:219–263.

[2] Sardet C., Franchi A., Pouyssegur J. Molecular cloning, primary structure, and expression of the human growth factor-activatable Na^+/H^+ antiporter. *Cell.* 1989;56:271–280.

[3] Fernandez P.C., Cohen R.M., Feldman G.M. The concept of bicarbonate distribution space : the crucial role of body buffers. *Kidney Int.* 1989;36:747–752.
[4] Christensen H.N. *Gas transport. Body fluids and the acid-base balance.* In: Christensen H.N., ed. Philadelphia: WB Saunders; 1964:283–359.
[5] Halperin M.L., Goldstein M.B. Respiratory acid-base disturbances. Fluid, Electrolyte, and acid-base physiology. In: Halperin M.L., Goldstein M.B., eds. *A problem-based approach.* Philadelphia: WB Saunders; 1994:183–215.
[6] Molony D.A., Schiess M.C., Evanoff G.V. Respiratory acid-base disorders. In: Kokko J.P., Tannen R.L., eds. *Fluids and electrolytes.* 2nd ed Philadelphia: WB Saunders; 1990:391–484.
[7] Christensen H.N. Metabolic and respiratory aspects of neutrality regulation. In: Christensen H.N., ed. *Body fluids and the acid-base balance.* Philadelphia: WB Saunders; 1964:361–435.
[8] Halperin M.L., Goldstein M.B. Principles of acid-base physiology. Fluid electrolyte and acid-base physiology. In: Halperin M.L., Goldstein M.B., eds. *A problem-based approach.* Philadelphia: WB Saunders; 1994:1–42.
[9] Comroe J.H. The response to carbon dioxide. In: Comroe J.H., ed. *Physiology of respiration.* 2nd ed Chicago: Year Book Medical Publishers; 1974:55–65.
[10] Comroe J.H. *The response to hydrogen ions.* In: Comroe J.H., ed. 2nd ed Physiology of respiration: Year Book Medical Publishers; 1974:66–69.
[11] Alpern R.J. Cell mechanisms of proximal tubule acidification. *Physiol Rev.* 1990;70:79–114.
[12] Bichara M., Paillard M. « Tubule rénal ». In: Paillard M., ed. *Physiologie rénale et désordres hydroélectrolytiques.* Paris: Hermann; 1992:43–86.
[13] Paillard M., Bichara M. Recent advances in the cellular mechanisms and hormonal regulation of urine acidification. In: Grunfeld J.P., Bach J.F., Funck-Brentano J.L., Maxwell M.H., eds. *Advances in Nephrology.* Chicago: Year Book Medical Publishers; 141–167. 1989;18.
[14] Paillard M. H^+ and HCO_3^- transporters in the medullary thick ascending limb of the kidney : molecular mechanisms, function and regulation. *Kidney Int.* 1998;53:S36–S41.
[15] Good D.W. The thick ascending limb as a site of renal bicarbonate reabsorption. *Semin Nephrol.* 1993;13:225–235.
[16] Steinmetz P.R. Cellular organization of urinary acidification. *Amer J Physiol.* 1986;251:F173–F187.
[17] Schuster V.L. Function and regulation of collecting duct intercalated cells. *Annu Rev Physiol.* 1993;55:267–288.
[18] Wingo C.S., Cain B.D. The renal H-K-ATPase : physiological significance and role in potassium homeostasis. *Annu Rev Physiol.* 1993;55:323–347.
[19] Doucet A., Khadouri C., Cheval L., et al. « ATPases à proton rénales ». In: Hamburger-Hôpital Necker Jean, Funck-Brentano J.L., Bach J.F., Kreis H., Grünfeld J.P., eds. *Actualités néphrologiques.* Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 1992:337–353.
[20] Knepper M., Packer R., Good D.W. Ammonium transport in the kidney. *Physiol Rev.* 1989;69:179–249.
[21] DuBose T.D., Good D.W., Hamm L.L., et al. Ammonium transport in the kidney : new physiological concepts and their clinical implications. *J Amer Soc Nephrol.* 1991;1:1193–1203.
[22] Bourgeois S., Meer L.V., Wootla B., et al. NHE4 is critical for the renal handling of ammonia in rodents. *J Clin Invest.* 2010 Jun 1;120(6):1895–1904.
[23] Biver S., Belge H., Bourgeois S., et al. A role for Rhesus factor Rhcg in renal ammonium excretion and male fertility. *Nature.* 2008 Nov 20;456(7220):339–343.
[24] Paillard M., Borensztein P. « Bilan des ions H^+ et pH sanguin ». In: Paillard M., ed. *Physiologie rénale et désordres hydroélectrolytiques.* Paris: Hermann; 1992:185–223.
[25] Stone D.K., Crider B.P., Xie X.S. Aldosterone and urinary acidification. *Semin Nephrol.* 1990;10:375–379.
[26] Harrington J.T., Hulter H.N., Cohen J.J., et al. Mineralocorticoid-stimulated renal acidification : the critical role of dietary sodium. *Kidney Int.* 1986;30:43–48.
[27] Seldin D.W., Welt L.G., Cort J.H. The role of sodium salts and adrenal steroids in the production of hypokalemic alkalosis. *Yale J Biol Med.* 1956;29:229–247.
[28] Hulter H.N., Toto R.D., Ilnicki L.P., et al. Chronic hyperkalemic renal tubular acidosis induced by KCl loading. *Amer J Physiol.* 1983;244:F255–F264.
[29] Girard P., Brun-Pascaud M., Paillard M. Selective dietary potassium depletion and acid-base equilibrium in the rat. *Clin Sci.* 1985;68:301–309.
[30] Doucet A. H^+, K^+-ATPase in the kidney : localisation and function in the nephron. *Exp Nephrol.* 1997;5:271–276.

[31] Hulter H.N. Effects and interrelationships of PTH, Ca^{2+}, vitamin D, and Pi in acid-base homeostasis. *Amer J Physiol.* 1985;248:F739–F752.
[32] Houillier P., Borensztein P., Bichara M., et al. Chronic neutral phosphate supplementation induces sustained renal metabolic alkalosis. *Kidney Int.* 1992;41:1182–1191.
[33] Hropot M., Fowler N., Karlmark B., et al. Tubular action of diuretics : distal effects on electrolyte transport and acidification. *Kidney Int.* 1985;28:477–489.
[34] Lemann Jr. J., Lennon E.J., Goodman A.D., et al. The net balance of acid in subjects given large loads of acid or alkali. *J Clin Invest.* 1965;44:507–517.
[35] Cogan M.G., Liu F.Y. Metabolic alkalosis in the rat. Evidence that reduced glomerular filtration rather than enhanced tubular bicarbonate reabsorption is responsible for maintaining the alkalotic state. *J Clin Invest.* 1983;71:1141–1160.
[36] Paillard M. Renal Tubular acidosis. In: Davison A.M., Cameron J.S., Grünfeld J.P., Kerr D.N.S., Ritz E., Winearls C.G., eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology.* 2nd ed New York: Oxford University Press; 1998:1063–1084.
[37] Garella S., Dana C.L., Chazan J.A. Severity of metabolic acidosis as a determinant of bicarbonate requirements. *New Engl J Med.* 1973;289:121–126.
[38] Wrong O., Davis H.E.F. The excretion of acid in renal disease. *Q J Med.* 1959;28:259–313.
[39] Madison L.L., Seldin D.W. Ammonia excretion and renal enzymatic adaptation in human subjects, as disclosed by administration of precursor amino acids. *J Clin Invest.* 1958;37:1615–1627.
[40] Goldstein M.B., Bear R., Richardson R.M.A., et al. The urine anion gap : a clinically useful index of ammonium excretion. *Amer J Med Sci.* 1986;292:198–202.
[41] Batlle D.C., Hizon M., Cohen E., et al. The use of the urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *New Engl J Med.* 1988;318:594–599.
[42] Alpern R.J. Trade-offs in the adaptation to acidosis. *Kidney Int.* 1995;47:1205–1215.
[43] Houillier P., Bourgeois S. More actors in ammonia absorption by the thick ascending limb. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012 Feb;302(3):F293–F297.
[44] Pitts R.F., Lotspeich W.D. Bicarbonate and the renal regulation of acid-base balance. *Amer J Physiol.* 1946;147:138–154.
[45] Seldin D.W., Rector Jr. F.C. The generation and maintenance of metabolic alkalosis. *Kidney Int.* 1972;1:306–321.

CHAPITRE 21

Physiologie du potassium

P. Houillier

Le cation potassium est le cation le plus abondant du liquide intracellulaire et joue un rôle important dans un grand nombre de fonctions cellulaires. Une concentration intracellulaire de potassium élevée et une faible concentration de potassium dans le liquide extracellulaire sont essentielles à de nombreuses propriétés électriques des membranes cellulaires, à la fois dans les tissus excitables (nerfs, muscles) et les tissus non excitables (épithélium). Les concentrations intra- et extracellulaires de potassium restent normalement constantes dans des limites étroites malgré de grandes variations de l'apport : une concentration intracellulaire de potassium élevée est nécessaire à la croissance cellulaire normale, à la division cellulaire, aux synthèses cellulaires de protéines et d'ADN, à la régulation du volume cellulaire et de l'état acide-base intracellulaire. Des variations du potassium cellulaire modifient le pH intracellulaire et affectent, indirectement, les processus métaboliques en modifiant l'activité de nombreuses enzymes [1].

Bilans interne et externe de potassium

Deux ensembles de mécanismes régulateurs maintiennent l'homéostasie du potassium. Le premier contrôle la répartition du potassium entre les différents compartiments liquidiens de l'organisme, tandis que le second contrôle le bilan externe de potassium et maintient constant le capital de potassium de l'organisme entier, en ajustant les sorties rénales et coliques de potassium à une valeur identique aux entrées alimentaires.

La majeure partie du potassium de l'organisme (98 %) est située à l'intérieur des cellules, essentiellement dans les muscles, le foie, l'os et les érythrocytes. Seulement 2 % du potassium sont présent dans le liquide extracellulaire. La concentration de potassium dans les cellules est, le plus souvent, supérieure à 120 mmol/L, alors que la concentration extracellulaire est basse et varie entre 3,5 et 4,5 mmol/L.

Bilan interne

La distribution du potassium entre les liquides intra- et extracellulaires est contrôlée par de nombreux facteurs. En situation normale, le flux de potassium entrant dans la cellule est égal au flux de potassium sortant de la cellule, et la concentration intracellulaire de potassium reste constante. Le flux entrant est essentiellement assuré par l'activité de la Na^+,K^+-ATPase qui permet de transporter le potassium à l'intérieur de la cellule contre un gradient électrochimique défavorable, et le flux sortant de potassium s'effectue principalement au travers de canaux membranaires. De nombreuses hormones, dont l'insuline, les agonistes β-adrénergiques et les minéralocorticoïdes, augmentent la capture cellulaire de potassium en stimulant tout d'abord l'activité de la Na^+,K^+-ATPase. À l'inverse, les agonistes alpha-adrénergiques et les glucocorticoïdes inhibent la capture cellulaire de potassium. Des facteurs non hormonaux, tels que les modifications de l'état acide-base et de la tonicité de plasma, ont une influence sur la capture cellulaire. L'acidose produite par les acides minéraux, l'augmentation du volume cellulaire et l'hypertonicité extracellulaire favorisent la sortie cellulaire du potassium, alors que l'alcalose augmente le transfert de potassium du liquide extracellulaire vers les cellules. Ces phénomènes sont essentiels dans le contrôle, à court terme, de la concentration extracellulaire de potassium puisque l'apport alimentaire de potassium (60 à 100 mmol/24 h) est à peu près identique au contenu extracellulaire de potassium. La capture du potassium par les cellules à la suite d'un repas permet de maintenir la concentration extracellulaire de potassium normale en attendant que l'excrétion rénale de potassium, identique aux apports, se produise et maintienne le bilan externe de potassium.

Bilan externe [2, 3]

Le maintien d'un contenu constant en potassium dans l'organisme nécessite que l'excrétion soit égale aux apports. La principale voie d'entrée du potassium, l'absorption intestinale, n'est pas sujette à une régulation spécifique et la totalité du potassium ingéré est absorbée. L'excrétion de potassium s'effectue essentiellement par les reins qui éliminent 90 à 95 % du potassium ingéré. Des mécanismes rénaux, principalement localisés dans le canal collecteur, jouent un rôle clé dans la régulation du bilan de potassium et l'ajustement aux variations des apports. Ces phénomènes sont tellement efficaces que, en situation chronique, l'excrétion de potassium peut être multipliée par vingt en réponse à une augmentation identique des apports, sans modification importante du contenu de l'organisme en potassium et de la concentration extracellulaire de potassium. La sécrétion de potassium par le côlon joue un rôle modeste dans l'homéostasie du potassium, à l'exception des situations d'insuffisance rénale très avancée lorsque l'excrétion rénale de potassium est sévèrement compromise.

La filtration glomérulaire étant normalement d'environ 180 L/24 h et la kaliémie de 4 mmol/L, la quantité filtrée quotidiennement par les reins est d'environ 720 mmol/L, ce qui est largement suffisant pour permettre l'excrétion d'un apport normal de potassium (80 à 100 mmol/24 h). Cependant, si la filtration glomérulaire est réduite à 10 % de sa valeur normale, elle n'est plus, à elle seule, capable d'assurer l'excrétion du potassium ingéré. De même, si les apports alimentaires sont multipliés par vingt, la seule filtration glomérulaire ne peut pas permettre d'assurer le retour à un état stable. Ces deux exemples illustrent le fait que la filtration glomérulaire n'est pas la seule voie d'élimination du potassium et que des processus de sécrétion du potassium existent nécessairement. Schématiquement, il est admis que 80 à 90 % du potassium filtré sont réabsorbés dans les parties proximales du néphron et que le néphron distal (tubule distal et canal collecteur) est le siège d'une sécrétion variable de potassium qui permet d'ajuster l'excrétion rénale aux apports.

Transport du potassium dans le canal collecteur [4, 5]

Le tubule connecteur et le canal collecteur cortical sont les principaux sites de la sécrétion régulée de potassium. Ces segments contiennent deux types cellulaires, les cellules principales (60 %) et les cellules intercalaires (40 %) qui sont elles-mêmes de deux types : les cellules intercalaires de type A sécrètent activement les protons dans la lumière, alors que les cellules intercalaires de type B sont responsables d'une sécrétion de bicarbonate dans la lumière. Les cellules principales sont responsables de la réabsorption de sodium et de la sécrétion de potassium, alors que les cellules intercalaires de type A assurent une réabsorption de potassium (K^+,H^+-ATPase de type 2). Les variations des bilans de potassium, d'acide, de sodium ainsi que du débit de fluide tubulaire, de nombreuses hormones et les diurétiques déterminent les activités des cellules principales et intercalaires. Il est vraisemblable que la sécrétion de potassium par les cellules principales et la réabsorption de potassium par les cellules intercalaires existent simultanément et dépendent de l'état du bilan du potassium. Dans la mesure où la sécrétion de potassium par les cellules principales prédomine dans la majorité des conditions expérimentales, le résultat des flux bidirectionnels est, le plus souvent, une sécrétion nette.

Les segments du canal collecteur médullaire jouent également un rôle important dans l'homéostasie du potassium dans la mesure où ils sont capables à la fois d'une sécrétion ou d'une réabsorption selon l'état du bilan de potassium.

Mécanismes cellulaires du transport de potassium dans le canal collecteur cortical (Fig. 21.1) [4, 6]

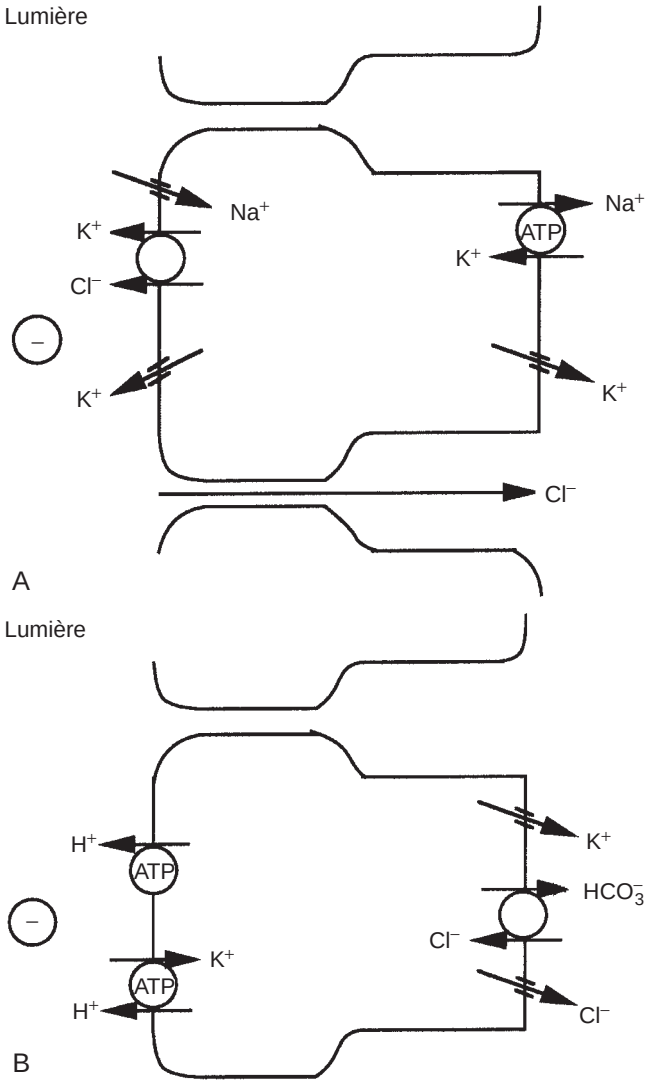


FIG. 21.1 **Schéma des systèmes de transport de potassium dans le canal collecteur.**
a) Cellule principale du canal collecteur initial et cortical.
b) Cellule intercalaire A du canal collecteur initial, cortical et médullaire externe.

La sécrétion de potassium par les cellules principales est sous la dépendance de l'activité de la Na^+,K^+-ATPase située dans la membrane basolatérale. L'activité de cette pompe est responsable de la forte concentration de potassium et de la faible concentration de sodium à l'intérieur de la cellule. Celle-ci favorise l'entrée de sodium par le canal sodique situé dans sa membrane apicale et est à l'origine de l'électronégativité luminale et de la dépolarisation de la membrane apicale. La forte concentration intracellulaire de potassium et la dépolarisation de la membrane apicale provoquée par l'entrée de sodium favorisent la sécrétion de potassium dans la lumière à travers les canaux potassiques ATP-dépendants de cette membrane apicale (ROMK et B(Big)K). La sécrétion de potassium apparaît donc fonctionnellement liée à la réabsorption de sodium dans le canal collecteur cortical. En effet, l'abolition de l'absorption de sodium par l'amiloride, qui hyperpolarise la membrane apicale, inhibe la sécrétion de potassium. De même, l'inhibition de la Na^+,K^+-ATPase par l'ouabaïne inhibe la réabsorption de sodium et la sécrétion de potassium dans ce segment du néphron. Inversement, l'augmentation d'activité de la Na^+,K^+-ATPase au cours d'un traitement prolongé par un minéralocorticoïde favorise la réabsorption de sodium et la sécrétion de potassium. La sécrétion de potassium est aussi dépendante des variations de la conductance de la membrane apicale puisque, pour un gradient électrochimique donné, la sécrétion sera d'autant plus importante que la conductance sera élevée.

Les cellules intercalaires de type A (et probablement les cellules principales) possèdent une K^+,H^+-ATPase de type 2, similaire à celle des cellules coloniques, dont l'insertion dans la membrane apicale permet la réabsorption de potassium. L'expression dans la membrane apicale de cette protéine, et donc la réabsorption tubulaire du potassium, augmente dans les situations de déplétion en potassium.

Régulation du transport rénal de potassium [7, 8]

La plupart des facteurs qui exercent une influence sur l'excrétion urinaire de potassium agissent en modifiant tout d'abord le débit de sécrétion de potassium dans le tubule connecteur et le canal collecteur cortical. Ces facteurs sont cités dans le tableau 21.1.

Tableau 21.1

Déterminants connus de la sécrétion de potassium dans le néphron distal.

Facteurs augmentant la sécrétion distale de potassium	Facteurs diminuant la sécrétion distale de potassium
Augmentation des apports en potassium Minéralocorticoïdes Administration aiguë de glucocorticoïdes Arginine vasopressine Kallicréine tissulaire Débit de sodium délivré au néphron distal Débit de fluide délivré au néphron distal Alcalose métabolique Acidose métabolique chronique Diurétiques de l'anse et diurétiques thiazidiques	Diminution des apports en potassium Stimulation β-adrénergique Stimulation α_2-adrénergique Acidose métabolique aiguë Diurétiques « épargneurs de potassium » (amiloride, triamtérène, spironolactone) Progestérone

Apports en potassium

Charge en potassium (Fig. 21.2) [9–12]

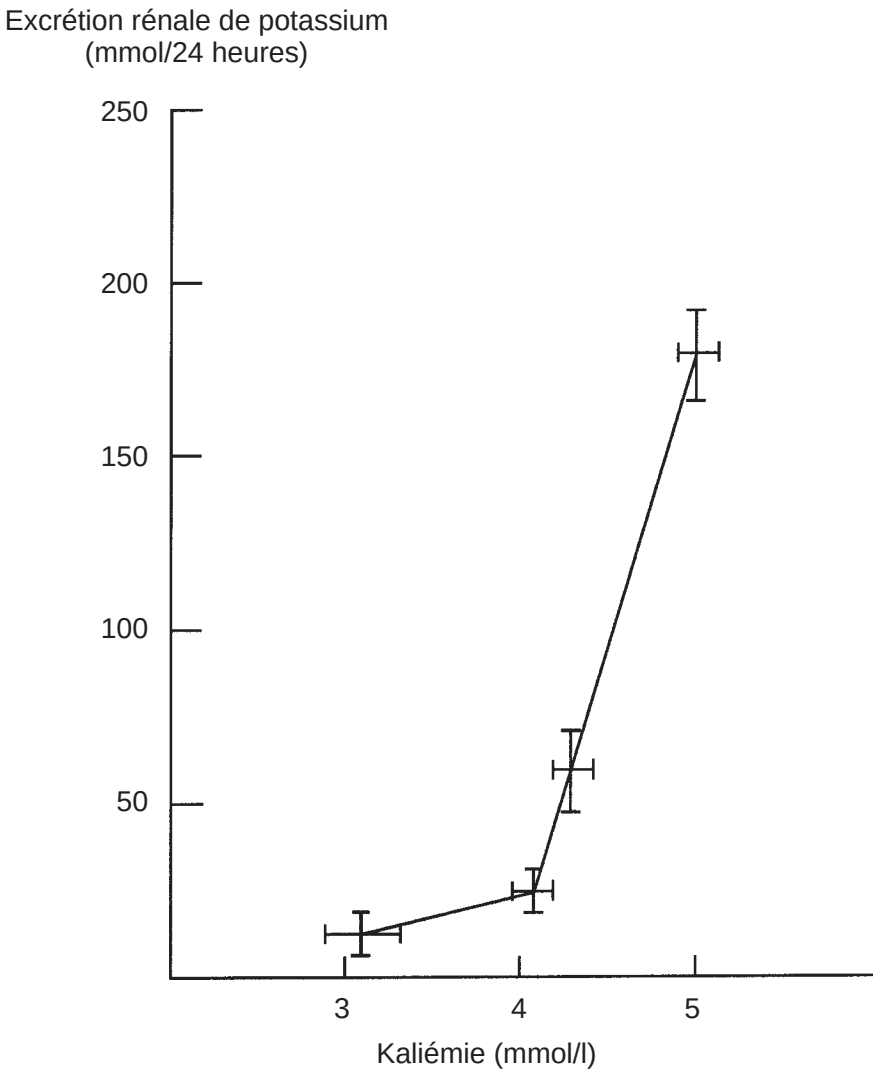


FIG. 21.2 Relation entre la kaliémie et l'excrétion rénale de potassium à l'état stable, chez des chiens surrénalectomisés et recevant une dose fixe quotidienne d'aldostérone (d'après [10]).

Une augmentation des entrées digestive ou parentérale de potassium ou une mobilisation du potassium cellulaire sont rapidement suivies d'une élévation importante de l'excrétion urinaire de potassium. Dans les quatre premières heures qui suivent une charge en potassium exogène, la moitié environ du potassium administré est excrétée dans l'urine, le reste étant capturé par les cellules. Seule une petite fraction de la charge en potassium reste dans le liquide extracellulaire, ce qui atténue beaucoup la variation de la kaliémie. À la suite de la phase initiale de capture de potassium par les cellules, les reins continuent à excréter le potassium à un débit élevé jusqu'à ce que l'excès soit éliminé et le bilan de potassium restauré. Dans la mesure où les mécanismes responsables de l'excrétion urinaire de potassium répondent de manière rapide et efficace, l'excrétion de potassium est sensiblement identique aux entrées de potassium sur une période de 24 heures. L'augmentation de l'excrétion de potassium est due à une stimulation de la sécrétion de potassium dans le tubule connecteur et, à un moindre degré, dans les canaux collecteurs cortical et médullaire. Cette stimulation de sécrétion de potassium est liée à une augmentation modérée de la concentration plasmatique de potassium, de la concentration d'aldostérone, de la sécrétion luminale de kallicréine tissulaire [13] et du débit de fluide dans le néphron distal. Chacun de ces déterminants agit indépendamment des autres.

Une augmentation prolongée des apports en potassium accroît la capacité de sécrétion de potassium dans le néphron distal de telle sorte que, pour une concentration donnée de potassium plasmatique, l'excrétion rénale de potassium est significativement plus élevée.

Restriction des apports en potassium [6, 14, 15]

Après un arrêt ou une diminution importante des apports en potassium, l'excrétion rénale de potassium diminue de manière importante et la sécrétion de potassium dans le néphron distal décroît nettement, voire disparaît totalement. Une réabsorption nette de potassium a même été observée au cours d'un régime prolongé pauvre en potassium. Cette réabsorption nette de potassium implique une augmentation de l'activité d'échange K^+,H^+ apicale observée dans les segments corticaux, en partie sous l'influence d'une augmentation de la sécrétion de progestérone et une modification morphologique de l'épithélium (hypertrophie puis hyperplasie) [16–18]

Stéroïdes surrénaliens

Minéralocorticoïdes [10, 11, 19, 20]

Les minéralocorticoïdes sont depuis longtemps connus pour stimuler la réabsorption de sodium et, dans des conditions appropriées, la sécrétion de potassium dans le néphron distal. Lors d'une administration prolongée d'un excès de minéralocorticoïdes, la capacité du rein à excréter le potassium augmente de manière importante puisque, pour une même concentration plasmatique de potassium, l'excrétion rénale de potassium est plus élevée en présence d'un excès de minéralocorticoïdes qu'en situation normale. En d'autres termes, lorsque la concentration d'aldostérone s'élève, la même quantité de potassium peut être excrétée pour une valeur de kaliémie plus basse qu'en situation normale. L'effet direct des minéralocorticoïdes sur la sécrétion de potassium dans le tubule distal et le canal collecteur cortical a été largement démontré. Il dépend de la situation hormonale initiale, de la durée du traitement et de la présence de sodium dans le fluide luminal au site d'action de l'hormone. Les minéralocorticoïdes se lient à un récepteur cytosolique présent dans le cytoplasme des cellules principales ; le complexe hormone-récepteur est alors transloqué dans le noyau pour activer les gènes qui initient la transcription et la synthèse de nouvelles protéines induites par l'aldostérone, responsables des effets biologiques de l'hormone. Les minéralocorticoïdes augmentent, successivement :

- la conductance au sodium de la membrane apicale et donc l'entrée de sodium dans la cellule, ce qui accroît directement l'activité de la Na^+, K^+-ATPase basolatérale et l'entrée de potassium dans la cellule. Cette augmentation du flux basolatéral entrant de potassium dans la cellule favorise la sécrétion de potassium par les canaux situés dans la membrane apicale ;
- puis le nombre d'unités Na^+,K^+-ATPase dans la membrane basolatérale ainsi que le nombre et la conductance des canaux potassiques insérés dans la membrane apicale.

Cette succession d'événements augmente de manière importante la sécrétion de potassium par les cellules principales du canal collecteur initial et du canal collecteur cortical.

L'action des minéralocorticoïdes dépend, de manière cruciale, de la présence de sodium dans la lumière du néphron distal. En effet, un régime pauvre ou nul en sodium abolit l'effet des minéralocorticoïdes sur l'excrétion urinaire de potassium : l'entrée apicale de sodium dans les cellules principales est une étape indispensable à la stimulation de l'activité Na^+, K^+-ATPase qui suit normalement l'administration de minéralocorticoïdes. De même, l'administration d'amiloride, qui inhibe l'entrée apicale de sodium chez des animaux traités par minéralocorticoïdes, diminue significativement la stimulation de la Na^+,K^+-ATPase et la sécrétion de potassium.

Phénomène d'échappement aux minéralocorticoïdes

Une administration prolongée de minéralocorticoïdes s'accompagne dans un premier temps d'une rétention de sodium et d'eau et d'une perte de potassium, alors que dans un second temps, l'excrétion de sodium retourne à sa valeur initiale, identique aux apports, tandis que l'excrétion d'un excès de potassium persiste. Cette seconde phase a été appelée « échappement aux minéralocorticoïdes » pour indiquer que les reins ont échappé, en apparence, à l'action de rétention sodée des minéralocorticoïdes. Le mécanisme de l'échappement a été abondamment étudié. Pendant la première phase de traitement par l'hormone, la rétention de sodium et d'eau par le néphron distal entraîne une expansion du volume extracellulaire, une augmentation du débit de filtration glomérulaire et une élévation de la pression artérielle. Cette expansion du volume extracellulaire entraîne une diminution de la réabsorption de sodium et d'eau par le tubule proximal, le débit délivré aux parties distales du néphron augmentant alors et dépassant les capacités de réabsorption de sodium. L'excrétion de sodium dans l'urine définitive retourne alors à une valeur identique

à celle qui existait avant le traitement, égale aux apports sodés. En revanche, l'excrétion de potassium ne diminue pas puisqu'elle reste stimulée par l'excès de minéralocorticoïdes et l'augmentation du débit délivré de sodium et d'eau.

Glucocorticoïdes [21, 22]

Une administration de glucocorticoïdes s'accompagne d'une augmentation importante de la kaliurèse qui est toujours associée à une augmentation du débit urinaire et du débit de fluide dans les parties distales du néphron. En revanche, il n'a jamais été démontré que les glucocorticoïdes pouvaient directement stimuler la sécrétion de potassium. Ce n'est qu'en accroissant le débit de fluide dans le néphron distal (en augmentant le débit de filtration glomérulaire et en diminuant la perméabilité à l'eau du tubule distal) que les glucocorticoïdes augmentent la sécrétion de potassium. Dans la mesure où l'effet des glucocorticoïdes sur le débit urinaire est transitoire, ils n'entraînent pas, à eux seuls, d'augmentation soutenue de la kaliurèse au cours d'une administration prolongée.

Bilan de sodium et concentration de sodium dans le fluide tubulaire [23]

La sécrétion de potassium dans le néphron distal est sensible aux variations de concentration de sodium dans le fluide luminal. Lorsque la concentration luminale de sodium descend au-dessous de 35 mmol/L, la sécrétion de potassium décroît en raison de la diminution de la réabsorption de sodium par les cellules principales.

À l'inverse, une augmentation prolongée de la quantité de sodium délivrée au néphron distal augmente les transports de sodium et de potassium. Ces modifications se produisent indépendamment de l'aldostérone, de la vasopressine et de la concentration plasmatique de potassium. Ces phénomènes expliquent, en particulier, l'augmentation de la kaliurèse qui accompagne les traitements prolongés par le furosémide, qui inhibe la réabsorption de sodium dans la branche large ascendante de l'anse de Henle et augmente la quantité de sodium délivrée au néphron distal. À l'échelle du rein entier, l'excrétion de potassium, pour une valeur de kaliémie donnée, augmente avec l'apport sodé. En d'autres termes, une même excrétion de potassium dans l'urine définitive s'effectue pour une valeur de kaliémie plus basse lorsque l'apport sodé est élevé, que lorsqu'il est normal ou bas, lorsque la sécrétion de minéralocorticoïdes est maintenue à une valeur fixe.

État acide-base [24, 25]

Les modifications de l'état acide-base affectent notablement l'excrétion rénale de potassium : l'excrétion rénale et la sécrétion distale de potassium augmentent lorsque le pH plasmatique augmente (alcalose métabolique) et diminuent lorsque le pH plasmatique diminue (acidose métabolique). Les variations de l'état acide-base modifient la sécrétion de potassium par des effets à la fois directs et indirects : variation du débit de fluide dans le néphron distal, de la composition du liquide délivré au tubule distal et de la sécrétion d'aldostérone.

L'alcalose métabolique augmente la sécrétion de potassium dans le néphron distal en augmentant l'activité de la Na^+,K^+-ATPase basolatérale, ainsi que la conductance et le nombre des canaux potassiques apicaux. L'acidose métabolique aiguë a l'effet opposé. Cependant, une acidose métabolique prolongée provoque une augmentation de la sécrétion et de l'excrétion de potassium. La raison en est double :

- d'une part, une acidose métabolique chronique diminue la réabsorption de sodium dans le tubule proximal et augmente le débit de sodium et d'eau délivré aux parties distales du néphron, stimulant ainsi la sécrétion de potassium ;
- d'autre part, l'acidose métabolique stimule la sécrétion d'aldostérone, directement et par l'intermédiaire de la contraction du volume extracellulaire qu'elle provoque.

Ainsi, une concentration plasmatique d'aldostérone élevée au cours de l'acidose métabolique maintient la sécrétion de potassium à un niveau élevé et inapproprié malgré le développement d'une déplétion potassique progressive.

Réduction néphronique

La réduction néphronique augmente la capacité des néphrons restants à excréter le potassium. Cette adaptation se produit même quand l'apport de potassium est normal, et permet de maintenir le bilan externe de potassium. L'augmentation de l'excrétion de potassium par les néphrons restants est en grande partie due à une augmentation de la sécrétion par le tubule distal et le canal collecteur cortical, qui sont le siège d'une

hypertrophie et d'une augmentation de l'activité Na^+,K^+-ATPase des cellules principales. Ces modifications sont similaires à celles observées lors de l'adaptation au régime riche en potassium.

Diurétiques

Plusieurs diurétiques augmentent l'excrétion urinaire de potassium en inhibant la réabsorption de sodium dans un segment du néphron situé en amont du canal collecteur cortical, accroissant ainsi le débit de sodium délivré aux parties distales du néphron. De plus, la contraction du volume extracellulaire qui résulte de cette inhibition de la réabsorption de sodium entraîne une stimulation de la sécrétion d'aldostérone, et éventuellement de vasopressine, qui à son tour favorise la sécrétion de potassium dans le canal collecteur cortical : c'est le cas des diurétiques de type furosémide ou bumétanide, ainsi que des diurétiques thiazidiques. Par ailleurs, les diurétiques de l'anse peuvent inhiber directement la réabsorption de potassium à leur site d'action.

Les diurétiques « épargneurs de potassium » (amiloride, triamtérène, spironolactone) inhibent la sécrétion de potassium dans le néphron distal. En inhibant la réabsorption de sodium dans le tubule connecteur et dans le canal collecteur cortical, ces diurétiques hyperpolarisent la membrane apicale et diminuent la sécrétion de potassium.

Régulation intégrée de l'homéostasie du potassium

L'excrétion rénale du potassium dépend de multiples facteurs agissant en différents sites de transport. Le débit final d'excrétion de potassium dépend de l'effet net de ces différents facteurs qui peuvent, selon les circonstances, soit s'additionner soit se neutraliser.

Adaptation aux variations des apports de potassium

L'alimentation occidentale apporte quotidiennement à l'organisme 50 à 150 mmol de potassium et 100 à 300 mmol de sodium. Lorsque la quantité de potassium alimentaire augmente de manière prolongée, des mécanismes rénaux et extrarénaux se mettent en place pour maintenir le bilan de potassium. Par exemple, lorsque les apports alimentaires augmentent de 100 à 400 mmol/24 h, l'excrétion rénale de potassium augmente progressivement pour atteindre une valeur identique aux apports au bout de trois jours. Cependant, la kaliémie varie peu : elle s'élève d'environ 0,5 mmol/L dans les deux premières heures qui suivent chaque repas et retourne dans des valeurs normales avant le repas suivant. Les variations de la kaliémie induites par l'ingestion aiguë de potassium chez un sujet ayant des apports de potassium habituellement élevés sont plus faibles que celles induites, par le même apport, chez un sujet ayant des apports habituellement modérés. Parallèlement, l'excrétion rénale de potassium après une charge orale est plus rapide lors des régimes riches. L'adaptation du rein à des apports élevés et prolongés de potassium est, au moins en partie, dépendante de l'élévation de la concentration circulante d'aldostérone induite par cet apport potassique. En effet, une augmentation de l'apport de potassium s'accompagne d'une élévation de la sécrétion surrénale d'aldostérone qui est le régulateur hormonal le plus puissant de l'excrétion de potassium. Chez les patients dont la sécrétion d'aldostérone ne peut pas s'élever en réponse à une charge en potassium (par exemple, les patients ayant une insuffisance surrénalienne et recevant une dose fixe de minéralocorticoïdes), une augmentation de l'apport de potassium s'accompagne d'une élévation de la kaliémie plus importante que celle observée chez les sujets pouvant réguler leur sécrétion d'aldostérone. L'adaptation fait donc appel au fait que de faibles augmentations de la kaliémie sont, normalement, accompagnées de variations importantes de la concentration d'aldostérone.

La raison pour laquelle les variations de la sécrétion d'aldostérone, en réponse aux variations de l'apport de potassium et nécessaires à l'adaptation de la kaliurèse, n'entraînent pas de variation notable du bilan de sodium reste mal comprise. Il est probable que des molécules de la famille WNK (With No lysine [K]) jouent un rôle important. L'aldostérone agit en effet comme une hormone antinatriurétique en cas d'hypovolémie et comme une hormone kaliurétique en cas de surcharge en potassium. Une différence est que l'angiotensine II est élevée dans le premier cas mais pas dans le second. L'aldostérone diminue le rapport d'expression de la forme longue, ubiquitaire de WNK-1 (L-WNK1) et de sa forme rénale spécifique (KS-WNK1), entraînant ainsi une activation du canal potassique ROMK mais pas d'activation du cotransporteur Na-Cl NCC. En présence d'angiotensine II, le rapport L-WNK1/KS-WNK1 augmente, entraînant une activation de NCC (pour réabsorber du NaCl) et une répression de ROMK (évitant une perte rénale inutile de potassium) [26].

La capacité du rein humain à retenir le potassium lors de périodes de restriction prolongée des apports est moins efficace. Lorsque les apports de potassium sont réduits et maintenus à une valeur proche de zéro,

la quantité de potassium excrétée dans l'urine excède toujours la quantité ingérée même après plusieurs jours de restriction, à un moment où la kaliémie a baissé de 1-1, 5 mmol/L et le contenu en potassium de l'organisme a diminué d'environ 300 mmol. La baisse de la kaliémie s'accompagne d'une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone, mais il n'est pas certain que cette diminution ne soit ni nécessaire ni suffisante à l'adaptation partielle du rein à la diminution des apports.

Variation des apports sodés

L'augmentation des apports sodés (et l'augmentation du débit de sodium dans le néphron distal qui en découle) stimule la sécrétion rénale de potassium. En l'absence de variation de la sécrétion et de la concentration d'aldostérone, les variations de l'apport sodé entraînent effectivement des variations de l'excrétion rénale de potassium. Pour une même valeur de kaliémie, la kaliurèse est plus élevée lorsque l'apport de sodium est plus important. Chez les sujets dont la sécrétion d'aldostérone ne peut pas varier, la variation des apports sodés modifie effectivement l'excrétion rénale de potassium et la kaliémie à l'état stable :

- chez les sujets ayant un adénome surrénalien sécrétant de l'aldostérone, une augmentation des apports de sodium aboutit à une perte rénale de potassium et à une hypokaliémie ;
- chez les sujets ayant une insuffisance de sécrétion de minéralocorticoïdes, la restriction des apports sodés entraîne une rétention rénale de potassium et une hyperkaliémie.

En revanche, chez les sujets normaux, les effets des variations de l'apport de sodium sont contrebalancés par les variations de la sécrétion d'aldostérone. Ainsi, une augmentation des apports sodés qui, en soi, stimule la sécrétion et l'excrétion rénale de potassium, s'accompagne d'une expansion du volume extracellulaire et d'une inhibition de la sécrétion d'aldostérone, de sorte que l'excrétion rénale de potassium ne se modifie pas.

Références

[1] Lubin M. Cell potassium and the regulation of protein synthesis. In: Hoffman J.F., ed. *The Cellular Functions of Membrane Transport.* Englewood Cliffs: Prentice-Hall; 1964:193–211.

[2] Wright F.S. Sites and mechanisms of potassium transport along the renal tubule. *Kidney Int.* 1977;11:415–432.

[3] Wright F.S. Potassium transport by successive segments of the mammalian nephron. *Fed Proc.* 1981;40:2398–2402.

[4] Madsen K.M., Tisher C.C. Structural-functional relationships along the distal nephron. *Amer J Physiol.* 1986;250:F1–F15.

[5] Stanton B.A. Renal potassium transport : morphological and functional adaptations. *Amer J Physiol.* 1989;257:R989–R997.

[6] Stetson D.L., Wade J.B., Giebisch G. Morphologic alterations in the rat medullary collecting duct following potassium depletion. *Kidney Int.* 1980;17:45–56.

[7] Stanton B.A., Giebisch G. Renal potassium transport. In: Windhager E.E., ed. *Handbook of physiology : Renal physiology.* New York: Oxford University Press; 1992:813–874.

[8] Wright F.S., Giebisch G. Regulation of potassium excretion. In: Seldin D.W., ed. *The kidney : Physiology and pathophysiology.* 2nd ed New York: Raven Press; 1992:2209–2247.

[9] Wright F.S., Strieder N., Fowler N.B., et al. Potassium secretion by distal tubule after potassium adaptation. *Amer J Physiol.* 1971;221:437–448.

[10] Young D.B., Jackson T.E. Effects of aldosterone on potassium distribution. *Amer J Physiol.* 1982;243:R526–R530.

[11] Young D.B., Paulsen A.W. Interrelated effects of aldosterone and plasma potassium on potassium excretion. *Amer J Physiol.* 1983;244:F28–F34.

[12] Rabelink T.J., Koomans H.A., Hene J.J., et al. Early and late adjustment to potassium loading in humans. *Kidney Int.* 1990;38:942–947.

[13] El Moghrabi S., Houillier P., Picard N., et al. Tissue kallikrein permits early renal adaptation to potassium load. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:13526–13531.

[14] Wingo C.S., Straub S.S. Active proton secretion and potassium absorption in the rabbit outer medullary collecting duct. Functional evidence for proton potassium-activated adenosine triphosphatase. *J Clin Invest.* 1989;84:361–365.

[15] Doucet A., Marsy S. Characterization of K-ATPase activity in distal nephron : stimulation by potassium depletion. *Amer J Physiol.* 1987;253:F418–F423.

[16] Elabida B., Edwards A., Salhi A., et al. Chronic potassium depletion increases adrenal progesterone production that is necessary for efficient renal retention of potassium. *Kidney Int.* 2011;80:256–262.
[17] Flyvbjerg A., Marshall S.M., Frystyk J., et al. Insulin-like growth factor I in initial renal hypertrophy in potassium-depleted rats. *Am J Physiol.* 1992;262:F1023–F1031.
[18] Cheval L., Duong Van Huyen J.P., Bruneval P., et al. Plasticity of mouse renal collecting duct in response to potassium depletion. *Physiol Genomics.* 2004;19:61–73.
[19] Young D.B. Quantitative analysis of aldosterone role in potassium regulation. *Amer J Physiol.* 1988;255:F1269–F1275.
[20] Field M., Giebisch G., Laragh J.H., Brenner B.M. Steroid effects on renal function. In: *Hypertension : Pathophysiology, Diagnosis and Management.* New York: Raven Press; 1990:1273–1285.
[21] Field M.J., Giebisch G. Hormonal control of renal potassium excretion. *Kidney Int.* 1985;27:379–387.
[22] Baylis C., Handa R.K., Sorkin M. Glucocorticoids and control of GFR. *Semin Nephrol.* 1990;10:320–329.
[23] Young D.B., Jackson T.E., Tipayamontri U., et al. Effects of sodium intake on steady-state potassium excretion. *Amer J Physiol.* 1984;246:F772–F778.
[24] Toussaint C., Wereerstraeten P. Effects of blood pH changes on potassium excretion in the dog. *Amer J Physiol.* 1962;202:768–772.
[25] Wang W., Geibel J., Giebisch G. Regulation of the small conductance K channels in the apical membrane of rat cortical collecting tubule. *Amer J Physiol.* 1990;259:F494–F502.
[26] Hoorn E.J., Nelson J.H., McCormick J.A., et al. The WNK kinase network regulating sodium, potassium, and blood pressure. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Apr;22(4):605–614.

CHAPITRE 22

Physiologie de l'eau

M. Essig; G. Friedlander

L'eau, qui représente 60 % du poids du corps, est répartie dans l'organisme dans les deux compartiments intra- et extracellulaires (deux tiers dans le secteur intracellulaire et un tiers dans le secteur extracellulaire). L'eau est un composant essentiel de tout organisme vivant, car elle assure la solubilisation des différentes molécules de l'organisme. Cette solubilisation est nécessaire à l'interaction des molécules lors des réactions métaboliques, à leurs mouvements dans les différents compartiments de l'organisme, et elle détermine le volume de chacun de ces compartiments. Ces rôles fondamentaux nécessitent que les bilans d'eau et d'osmoles soient finement régulés par l'organisme [1–4].

Volume cellulaire, osmolalité et tonicité

Le volume cellulaire est déterminé par la quantité d'eau nécessaire à la solubilisation optimale des molécules intracellulaires. Ce volume cellulaire doit être maintenu constant, car la modification des contraintes mécaniques exercées sur la membrane plasmique altère le métabolisme cellulaire et les capacités d'échanges de la cellule avec le secteur extracellulaire. Ces changements de volume prennent une importance particulière dans le système nerveux central du fait de l'inextensibilité de la boîte crânienne.

Étant donné que, d'une part les membranes cellulaires sont plus perméables à l'eau qu'aux substances dissoutes, et que d'autre part le contenu intracellulaire en molécules est approximativement constant, le volume cellulaire dépend essentiellement des mouvements d'eau à travers la membrane plasmique entre les secteurs intra- et extracellulaires. De tels mouvements d'eau sont générés lorsqu'il existe des différences de tonicité entre les secteurs intra- et extracellulaires.

La tonicité d'une solution est définie comme le nombre de molécules non diffusibles dissoutes dans un kilogramme d'eau. Par rapport à une solution d'eau pure, ces molécules dissoutes génèrent une pression hydrostatique (la pression osmotique) de 20 mmHg par mole. Dans le secteur intracellulaire, ces molécules non diffusibles sont constituées essentiellement du potassium et du phosphate organique. Dans le secteur extracellulaire, le sodium est la principale substance non diffusible, et la concentration de sodium (natrémie) est un reflet de la tonicité du secteur extracellulaire. Au contraire de la tonicité qui n'inclut que les molécules non diffusibles, l'osmolalité prend en compte l'ensemble des molécules, diffusibles ou non, dissoutes dans un kilogramme d'eau. L'urée et le glucose, qui diffusent facilement en situation physiologique, participent à l'osmolalité des différents secteurs alors qu'ils n'entrent pas dans le calcul de la tonicité de ces mêmes secteurs. Néanmoins, lors d'une acidocétose, l'absence d'insuline empêche l'entrée cellulaire de glucose, et ce dernier intervient alors dans le calcul de la tonicité du secteur extracellulaire auquel il est restreint. De la même façon, lors de l'initiation d'une épuration extrarénale, la concentration d'urée intracellulaire devient supérieure à celle du secteur extracellulaire, et l'urée participe alors à la tonicité du secteur intracellulaire.

De façon générale, les variations initiales de tonicité, qu'elles soient liées primitivement à une altération du contenu en eau ou en osmoles, surviennent dans le compartiment extracellulaire. Ces variations entraînent un flux d'eau et une modification du volume intracellulaire jusqu'à un nouvel équilibre où les tonicités extra- et intracellulaires sont égales.

Pour faire face à de telles modifications de volume, les cellules ont développé des mécanismes d'adaptation qui tendent à minimiser les variations de volume cellulaire. Ces mécanismes sont tous imparfaits et d'efficacité variable d'un type cellulaire à l'autre. Ils permettent soit une entrée et une synthèse intracellulaire d'osmoles (en réaction à une diminution du volume intracellulaire), soit une extrusion cellulaire d'osmoles (en réponse à une augmentation initiale du volume intracellulaire). L'augmentation du volume cellulaire est assurée par l'entrée de NaCl, réalisée par le cotransport Na/K/2 Cl, inhibé par le furosémide, l'échangeur NHE1 et le double échangeur Na/H/HCO_3/Cl inhibé par l'amiloride, et par

la synthèse intracellulaire de molécules osmotiquement actives, les osmolytes (bétaïne, taurine, sorbitol, glycérophosphorylcholine). Après correction du désordre de la tonicité extracellulaire, le retour à la normale du volume cellulaire s'effectue par l'extrusion progressive du NaCl et des osmolytes synthétisées ou par leur dégradation intracellulaire. La diminution du volume cellulaire est effectuée par la sortie de KCl, réalisée par des canaux K et Cl, le cotransport KCl ou le double échangeur K/H/HCO_3/Cl. La diminution des conductances K et Cl après la correction du désordre initial permet de retrouver le niveau antérieur d'osmoles intracellulaires.

C'est à l'échelle de l'organisme, par le biais d'une boucle régulatrice, que s'effectue l'adaptation des contenus en eau et en osmoles qui permet le retour du volume cellulaire aux valeurs normales.

Aperçu général de l'homéostasie de l'eau

Le contenu en eau et en osmoles de l'organisme résulte de l'équilibre entre les entrées digestives et les sorties rénales et extrarénales. La régulation de ce contenu est effectuée après la stimulation de cellules sensibles aux variations du volume cellulaire, les osmorécepteurs, par le biais de modifications de l'apport alimentaire d'eau (contrôlé par le centre de la soif) et des sorties rénales d'eau et d'osmoles (contrôlées par l'hormone antidiurétique [ADH]).

L'apport alimentaire d'eau provient des boissons ingérées, mais aussi du contenu en eau des aliments (viande : 70 % ; fruits et légumes : proche de 100 %) et de l'oxydation des glucides et des lipides. L'absorption digestive de l'eau est rapide et non modulable. D'autre part, les apports en osmoles sont de 600 à 900 mosm/j dans une alimentation occidentale normale.

Les sorties d'eau et d'osmoles sont constituées des sorties non ou mal régulées (digestives, sudorales et respiratoires) et des sorties rénales sur lesquelles porte l'essentiel de la régulation. Les sécrétions digestives, sudorales ou respiratoires sont habituellement hypo-osmolaires et conduisent à la perte d'une quantité d'eau supérieure à celle des osmoles. Ces sorties représentent environ 500 mL/j. Les sorties rénales sont variables selon les besoins de l'organisme. L'osmolalité urinaire et l'élimination journalière d'eau peuvent ainsi varier de 60 à 1 200 mosm/L pour la première et de 500 mL à 12 L pour la seconde, limites à l'intérieur desquelles le rein assure un double bilan nul d'eau et d'osmoles. Au-delà de ces limites, l'un des termes de ce double bilan est sacrifié ; cela conduit à des troubles de l'hydratation cellulaire. Sur les 180 litres de filtrat glomérulaire quotidien, plus de 90 % sont réabsorbés en l'absence de régulation dans les segments du néphron en amont du canal collecteur (65 % dans le tubule proximal, 14 % dans l'anse de Henlé). La régulation est effectuée dans le canal collecteur sous l'effet de l'ADH.

Osmorécepteurs

Les mécanismes généraux de contrôle du bilan de l'eau et des osmoles sont mis en jeu lors de la stimulation de cellules spécialisées, les osmorécepteurs [5]. Les osmorécepteurs sont localisés dans l'hypothalamus antérieur et détectent des modifications de tonicité de 1 %. Le lien entre variation du volume et activation cellulaire est effectué par le biais de canaux sensibles au stress mécanique. L'augmentation de la tonicité conduit à une dépolarisation cellulaire, tandis que la diminution de l'osmolalité induit une hyperpolarisation cellulaire. Les modifications de polarisation de ces cellules persistent au-delà des mouvements d'eau initiaux, tant que leur volume cellulaire n'a pas été normalisé. Des osmorécepteurs périphériques, situés dans les ganglions nerveux qui innervent les vaisseaux hépatiques, ont aussi été identifiés récemment.

Les osmorécepteurs agissent sur les cellules sécrétrices d'ADH et sur le centre de la soif. Le seuil de stimulation de la sécrétion d'ADH est voisin de 280 mosm/kg H_2O alors que celui de la soif est de 295 mosm/kg H_2O. On ne sait pas encore si deux types différents d'osmorécepteurs régulent l'ADH et le centre de la soif ou si cette double régulation est effectuée par les mêmes cellules.

Centre de la soif

Le centre de la soif permet de modifier les apports hydriques de l'organisme [5]. La satisfaction de la soif est le seul moyen de lutter à long terme contre les états hypertoniques. Les bases anatomiques et physiologiques de la soif sont mal connues. La soif est stimulée par des afférences des osmorécepteurs et des barorécepteurs. L'hypertonicité extracellulaire ou la diminution importante de la pression artérielle provoque une augmentation de la sensation de soif. Le seuil osmotique pour la stimulation de la soif est en moyenne de 295 mosmol/kg, mais il varie selon les individus. Ce seuil est abaissé pendant la grossesse et augmenté chez les personnes âgées ou lors de thromboses vasculaires cérébrales. L'angiotensine II, lorsqu'elle est injectée dans les ventricules cérébraux, stimule puissamment le centre de la soif. En sens

inverse, le centre de la soif est sous la dépendance d'afférences oropharyngées inhibitrices. Ces afférences, stimulées par l'absorption de boisson, permettent d'arrêter l'apport hydrique avant que l'eau ne soit absorbée dans l'intestin, ce qui évite les variations brutales de tonicité plasmatique.

ADH

L'hormone antidiurétique est un polypeptide de neuf acides aminés synthétisés dans les noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus. Le gène de l'ADH, localisé sur le chromosome 20, conduit à la synthèse d'une prohormone formée d'un peptide signal, de l'hormone ADH, de son transporteur spécifique, la neurophysine, et de la copeptine. Le clivage de cette prohormone est réalisé lors du cheminement des granules de sécrétion le long des axones vers la post-hypophyse. Certains diabètes insipides centraux héréditaires sont secondaires à des mutations dans le gène de l'ADH. L'une des mutations les plus étudiées, située dans l'exon 2, provoque l'apparition d'un codon-stop et conduit à la synthèse d'une protéine tronquée qui ne peut être sécrétée.

Les variations de la tonicité provoquent des variations très rapides de la sécrétion d'ADH par libération rapide des granules de sécrétion dans la circulation sanguine, puis augmentation de la synthèse de l'hormone. Cet effet transcriptionnel est maintenu après la normalisation de la tonicité plasmatique, tant que les granules de sécrétion d'ADH ne sont pas reconstituées. Au contraire, la diminution de la tonicité plasmatique provoque un arrêt de la sécrétion d'ADH et une diminution de l'abondance de son ARNm par augmentation de sa dégradation.

Les noyaux supra-optiques et paraventriculaires sont aussi sous la dépendance d'afférences noradrénergiques facilitatrices provenant du centre vasomoteur du tronc cérébral, qui est lui-même activé ou inhibé par les barorécepteurs périphériques de la crosse de l'aorte et de l'oreillette gauche. Le stimulus hémodynamique agit en modifiant la sensibilité des noyaux supra-optiques et paraventriculaires au stimulus osmotique. Cette modification s'exerce pour des variations importantes (supérieures à 10 %) du volume extracellulaire. L'hypovolémie diminue le seuil de sécrétion de l'ADH et augmente la pente de la relation ADH/osmolalité plasmatique. L'hypervolémie exerce l'effet inverse.

La synthèse et la libération de l'ADH peuvent aussi être modifiées par d'autres facteurs. Les catécholamines stimulent la synthèse d'ADH, alors que les glucocorticoïdes l'inhibent. En effet, certains neurones hypothalamiques, qui synthétisent l'ADH et le facteur corticotrope CRF pour les libérer dans le système porte hypophysaire, sont l'objet d'une inhibition par les corticoïdes qui exercent ainsi un rétrocontrôle négatif sur le CRF. La nausée, la douleur, l'hypoglycémie profonde, la nicotine, la morphine à haute dose, l'alcool et les prostaglandines peuvent stimuler la sécrétion d'ADH. Au contraire, les antagonistes dopaminergiques, la morphine à faible dose inhibent la sécrétion d'ADH. Les mécanismes de l'action de ces différents facteurs sur la sécrétion d'ADH ne sont pas précisément connus.

Les corrélations étroites mises en évidence entre, d'une part l'osmolalité plasmatique et l'osmolalité urinaire, et d'autre part l'osmolalité plasmatique et les concentrations plasmatiques d'ADH, démontrent que ces deux dernières variables sont les déterminants principaux de la boucle régulatrice du bilan de l'eau. Néanmoins, il existe une dispersion importante pour des valeurs extrêmes d'osmolalité plasmatique. Cette dispersion résulte de la multiplicité des afférences qui modulent la sécrétion d'ADH pour une osmolalité plasmatique donnée, de la multiplicité des facteurs qui modulent l'activité de l'ADH sur le canal collecteur (dont les prostaglandines) et de la qualité généralement insuffisante du dosage radio-immunologique de l'ADH dans sa capacité à détecter de façon fiable des variations de concentration pour les valeurs les plus basses. Ceci résulte d'une spécificité et d'une sensibilité souvent inadéquates des anticorps utilisés. Ces constatations doivent inciter à une grande prudence dans l'interprétation des valeurs faibles d'ADH plasmatique.

Mécanismes rénaux de la réabsorption d'eau

La réabsorption d'eau par le rein répond à deux impératifs : réabsorber la majeure partie du filtrat glomérulaire et adapter le bilan de l'eau et des osmoles sous l'action de l'ADH. La première fonction est réalisée dans le tube proximal qui réabsorbe de façon iso-osmotique 66 % du filtrat glomérulaire. Le transport d'eau et d'osmoles est réalisé principalement par la voie transcellulaire, par l'aquaporine-1 d'une part et par les transporteurs couplés au sodium (cotransports sodium-phosphate, sodium-glucose et échangeur sodium-proton) d'autre part.

La deuxième fonction est effectuée dans le néphron distal par un mécanisme de dissociation de la réabsorption de l'eau et des osmoles modulé par l'ADH. Les mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent ces phénomènes ont été l'objet de nombreux travaux récents qui ont permis de préciser les mécanismes de réabsorption de l'eau, de l'urée et de l'action de l'ADH.

Aspects moléculaires

La réabsorption rénale d'eau et d'urée, en grande quantité et de façon rapide, nécessite la présence de transporteurs spécifiques de ces deux molécules. Si le clonage de deux grandes familles de transporteurs, les aquaporines et les transporteurs d'urée, a provisoirement laissé croire que les deux transports étaient totalement indépendants, la réalité est plus complexe. En effet, certaines aquaporines sont capables de transporter de l'urée et certains transporteurs d'urée peuvent fonctionner comme canaux hydriques.

Les voies de signalisation intracellulaires qui couplent, dans les cellules du canal collecteur, l'activation du récepteur de l'ADH et les transporteurs d'eau et d'urée sont aussi l'objet de nombreux travaux. Il est probable que ces mécanismes soient proches sans pour autant être identiques. Les différents aspects de ces transporteurs et des modes d'action de l'ADH seront successivement décrits.

Transport d'eau : les aquaporines [6, 7]

L'identification moléculaire des systèmes membranaires de transport d'eau a été une avancée majeure dans la compréhension de la physiologie de l'eau. La famille des aquaporines comprend actuellement chez les mammifères treize membres qui sont regroupés en deux familles : les aquaporines, qui transportent exclusivement de l'eau, et les aquaglycéroporines, qui transportent l'eau, le glycérol et d'autres petites molécules. Les deux chefs de file de cette famille sont l'aquaporine 1, la première identifiée, qui a permis d'élucider les mécanismes de transport d'eau dans le tubule proximal rénal, et l'aquaporine 2 qui est la cible de l'action de l'ADH dans le canal collecteur. Huit des aquaporines sont exprimées dans le rein.

Les aquaporines sont des molécules de 30 kDa en moyenne, constituées de six domaines transmembranaires qui se regroupent sous forme de tétramère dans la membrane plasmique pour former de pseudo-canaux hydriques.

L'aquaporine 1 (AQP_1) est localisée sur les membranes apicales et basolatérales des cellules tubulaires proximales, de l'anse descendante de Henlé, des cellules endothéliales et des cellules épithéliales choroïdes, oculaires ou biliaires. Dans les érythrocytes, l'antigène Colton correspond à l'expression membranaire de l'AQP_1. Alors que les patients Colton – ont une mutation du gène de l'AQP_1, ils n'ont pas de désordre du bilan hydrique. Au contraire, les souris invalidées du gène de l'AQP_1 ont un défaut majeur de réabsorption proximale d'eau et deviennent rapidement hyperosmolaires lors d'une restriction hydrique.

L'aquaporine 2 (AQP_2) est localisée à la membrane apicale et dans des vésicules sous-membranaires dans les cellules principales du canal collecteur, cibles de l'ADH. L'augmentation de l'expression membranaire de l'AQP_2 après liaison de l'ADH à son récepteur induit une augmentation de la perméabilité hydrique de la membrane apicale et permet la réabsorption d'eau à ce niveau. Des mutations de l'AQP_2 ont été décrites dans certains cas de diabète insipide néphrogénique héréditaire. L'administration de lithium, l'hypokaliémie, l'hypercalcémie ou l'obstruction urétérale sont associées à une diminution de l'expression membranaire d'AQP_2. Au contraire, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance hépatique et la grossesse sont associées à une augmentation de l'expression membranaire d'AQP_2.

Les aquaporines 3 et 4 sont localisées sur la membrane basolatérale des cellules du canal collecteur où elles assurent la sortie vers l'interstitium de l'eau réabsorbée sous l'action de l'ADH. L'AQP_4 est aussi fortement exprimée dans le système nerveux central, mais son rôle exact n'y est pas précisément connu. En effet, les souris invalidées du gène de l'AQP_4 ont un défaut de concentration des urines, mais elles ne présentent aucun phénotype cérébral.

L'aquaporine 6 est localisée dans les vésicules intracellulaires des cellules intercalaires du canal collecteur ; l'aquaporine 7, localisée dans la portion S3 du tube proximal, favorise la réabsorption locale d'eau et de glycérol. Les aquaporines 8 et 11, localisées dans le cytoplasme et les structures intracellulaires du tube proximal, seraient impliquées dans la fusion de vésicule et le stress du réticulum endoplasmique. Le déficit en aquaporine 11 conduit, chez la souris, à un phénotype sévère avec des reins polykystiques dont les cellules proximales contiennent de larges vacuoles intracellulaires.

En dehors de l'ADH, les aquaporines sont l'objet de nombreuses modulations. Le lithium diminue l'expression des aquaporines 2 et 3, de même que l'hypokaliémie et l'hypercalciurie. L'obstruction urétérale bilatérale diminue l'expression des aquaporines 1 à 4, ce qui explique l'hyperdiurèse observée dans le syndrome de levée d'obstacle. En sens inverse, l'insuffisance cardiaque congestive est associée à une augmentation de l'expression de l'aquaporine 2, associée à une redistribution apicale. Chez ces patients, l'administration d'un antagoniste des récepteurs V2 de l'ADH augmente l'élimination d'eau libre et diminue l'excrétion urinaire d'aquaporine 2.

Transporteurs d'urée (SLC14) [8]

L'identification moléculaire des transporteurs d'urée impliqués dans les mécanismes rénaux de création du gradient corticopapillaire a suivi de quelques années celle des aquaporines. Les transporteurs de l'urée

appartiennent à deux familles, les transporteurs facilités et les transports actifs. Le rôle des premiers dans la création et le maintien du gradient corticopapillaire a été clairement démontré, alors que le rôle des seconds est en cours d'exploration.

Les transporteurs facilités de l'urée, ou UT (*urea transporter*), forment une famille de transporteurs divisée en deux sous-groupes : les transporteurs de type UTA (6 isoformes A1-A6 : SLC14A2) et les transporteurs de type UTB (2 isoformes B1-B2 : SLC14A1). Les transporteurs de type UTA sont localisés sur les cellules tubulaires (anse grêle descendante et canal collecteur), alors que les transporteurs de type UTB sont localisés sur les cellules vasculaires, vasa recta et érythrocytes, où ils correspondent à l'antigène sanguin Kidd. Les gènes de ces transporteurs UTA et UTB sont situés sur le chromosome 18 (18q12.3). Le transport d'urée est un processus facilité indépendant du sodium et du chlore. Les transporteurs UTA sont spécifiques de l'urée, alors que les UTB peuvent aussi transporter l'eau et l'ammonium et les analogues de l'urée. Le rôle des transporteurs d'urée dans les mécanismes de concentration/dilution des urines est surligné par le déficit de concentration urinaire que présentent les souris invalidées UTA1/UTA3, UTA2, UTB, ou UTA2/UTB.

L'isoforme UTA1 est située sur la membrane apicale et dans des vésicules sous-membranaires des cellules du canal collecteur de la partie terminale de la médullaire interne. L'isoforme UTA3 est exprimée au pôle apical et au pôle basolatéral des cellules du canal collecteur, tandis que l'isoforme UTA2 est uniquement exprimée par les cellules de l'anse grêle descendante de Henlé. L'ADH augmente la phosphorylation et l'expression à la membrane des isoformes UTA1 et UTA3. L'expression d'UTA1 et d'UTA3 est aussi augmentée en situation de restriction hydrique, d'hypertonicité et de restriction protidique. Au contraire, les gluco- et minéralocorticoïdes diminuent leur expression. Les états d'hyperdiurèse prolongée et l'hypercalcémie sont associés à une diminution retardée de leur expression.

L'isoforme UTA2 est impliquée dans le recyclage de l'urée provenant des vasa recta ascendants. La concentration de cette isoforme est augmentée en situation de restriction hydrique. Les transporteurs de type UTB localisés sur les cellules endothéliales des vasa recta et sur les érythrocytes permettent de préserver le gradient médullaire d'urée créé par la réabsorption distale de cette molécule. Les transporteurs endothéliaux sont impliqués dans le recyclage de l'urée vers l'anse grêle descendante par des mécanismes de contre-courants, tandis que les transporteurs érythrocytaires favorisent la libération de l'urée intracellulaire acquise par les érythrocytes lors de leur passage dans la médullaire profonde. Ces deux phénomènes évitent que des quantités importantes d'urée soient emportées par le flux sanguin en dehors de la médullaire interne. L'importance de ces mécanismes de préservation du gradient d'urée est démontrée par le défaut de concentration urinaire présenté par les patients de groupe sanguin Jk (a-b-) et Jk-, qui ont un déficit de l'antigène Kidd analogue du transporteur UTB érythrocytaire, et par le défaut de concentration urinaire observé chez les souris invalidées pour l'UTB.

Action de l'ADH [7]

L'ADH agit en se liant à deux récepteurs qui appartiennent à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires. Le récepteur V1 est localisé sur les cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires. Par le biais d'une activation de la phospholipase C, il provoque une augmentation du calcium intracellulaire et une vasoconstriction majeure. L'utilisation de cet effet vasoconstricteur a été proposée en pratique médicale dans le traitement des hémoptysies ou des syndromes hépatorénaux. Le récepteur V2, situé sur les cellules du canal collecteur et les cellules endothéliales, est couplé à l'adénylate cyclase et induit une activation de la cascade AMP cyclique/protéines kinase A (PKA). L'activation de cette voie conduit, dans les cellules du canal collecteur, à l'augmentation de l'expression apicale d'AQP_2, et dans les cellules endothéliales, à la libération de facteur von Willebrand, ce qui améliore les propriétés hémostatiques endothéliales.

L'activation de la PKA par l'AMP cyclique est suivie d'une phosphorylation rapide de l'AQP_2 qui ne modifie pas sa conductance hydrique, mais qui semble être nécessaire à la fusion des vésicules sous-membranaires et de la membrane apicale. Les antagonistes des récepteurs V2 provoquent une diminution de l'expression membranaire d'AQP_2 et une diminution de sa phosphorylation, alors que la diminution de l'AQP_2 apicale induite par la PGE_2 est indépendante de l'état de phosphorylation de l'AQP_2. Il est donc probable que de nombreuses autres molécules, modulées par la PKA ou d'autres protéines kinases, participent à la régulation de l'adressage membranaire des vésicules sous-endoplasmiques d'AQP_2. Par ailleurs, il a été montré que l'intégrité du cytosquelette, particulièrement du réseau de microtubule et du réseau terminal d'actine, était nécessaire aux mouvements des vésicules d'AQP_2. En dehors de son effet immédiat sur l'expression membranaire d'AQP_2, l'ADH modifie la synthèse de cette molécule par le biais de l'activation, par la PKA, du facteur de transcription sensible à l'AMP cyclique et sa liaison à un élément de réponse CRE (*cAMP response element*) situé sur le promoteur de l'AQP_2 (Fig. 22.1).

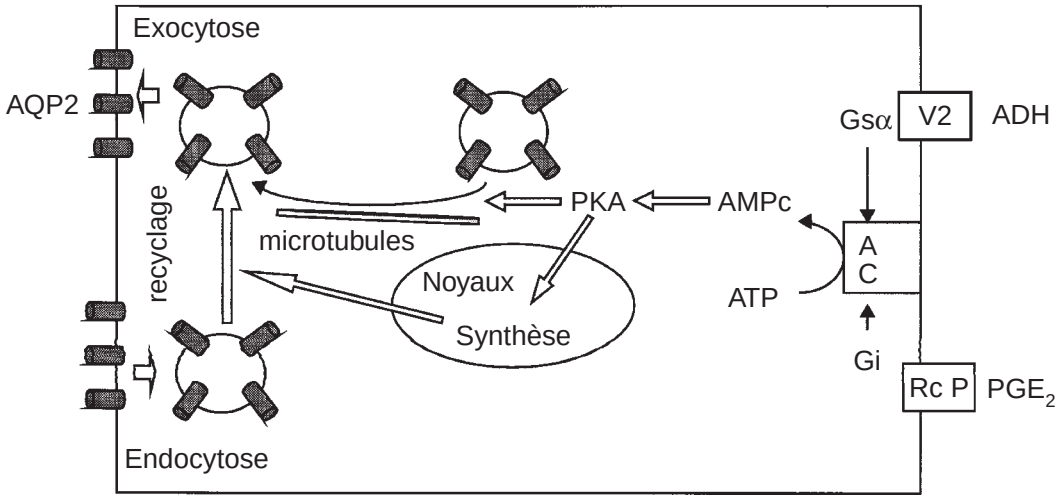


FIG. 22.1 **Représentation schématique du mécanisme d'action de l'ADH sur les cellules du canal collecteur [7].**

La fixation de l'ADH à son récepteur induit, par le biais de la protéine Gsα et la stimulation de l'adényl cyclase, l'augmentation de l'AMPc et l'activation de la PKA. Celle-ci stimule l'association des vésicules contenant l'AQP_2 puis leur fusion à la membrane. La PKA augmente aussi la synthèse protéique d'AQP_2. La PGE_2 inhibe cette voie de signalisation par le biais de la protéine inhibitrice Gi. ADH : hormone antidiurétique ; PGE_2 : prostaglandine E_2 ; V2 : récepteur de l'ADH de type V2 ; RcP : récepteur prostaglandine ; AC : adénylate cyclase ; ATP : adénosine triphosphate ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; PKA : protéine kinase A ; AQP_2 : aquaporine 2.

Du fait de l'identification moléculaire plus récente des transporteurs d'urée, les voies de signalisation intracellulaires dans leur modulation par l'ADH n'ont pas encore été complètement élucidées. Cependant, il paraît sûr que l'effet de l'ADH s'exerce en partie par le biais de son récepteur V2 et l'augmentation de l'AMP cyclique.

Mécanismes de dilution et de concentration des urines

Les fonctions de dilution et de concentration des urines ont été acquises successivement par le rein au cours de la phylogenèse. Ces fonctions sont sous-tendues par des segments différents du néphron qui sont regroupés en segment de dilution et segment de concentration.

Segment de dilution

La dilution du fluide urinaire est effectuée dans l'anse large ascendante de Henlé, dans sa partie corticale et dans le tube contourné distal. Le mécanisme élémentaire est la réabsorption de NaCl en l'absence de réabsorption d'eau, ce qui diminue l'osmolalité du fluide tubulaire. L'entrée apicale de NaCl est effectuée par le cotransport Na/K/2 Cl sensible au furosémide dans l'anse de Henlé et par le cotransport NaCl sensible aux thiazides dans le tube distal. La sortie basolatérale est effectuée par la Na/K/ATPase et des conductances Cl. À la fin du tube distal, l'osmolalité urinaire atteint 100 mosm/kg. En l'absence d'ADH, l'osmolalité urinaire diminue encore le long du canal collecteur cortical du fait de la réabsorption de Na par le canal sensible à l'amiloride, en l'absence de réabsorption d'eau. Ces mécanismes permettent d'atteindre une osmolalité finale de 60 mosm/kg.

Segment de concentration

Le but ultime de la concentration des urines est l'élimination d'une quantité importante d'urée dans une quantité minimale d'eau. Ce but est atteint en modifiant la composition osmolaire du fluide tubulaire durant sa progression le long du néphron. Ainsi, le rapport des concentrations urinaires et plasmatiques est de 50 pour l'urée, alors qu'il n'est que de 1,5 pour le sodium et de 10 pour le potassium.

De façon schématique, la diminution de l'élimination de l'eau est effectuée grâce au gradient d'osmolalité interstitielle corticopapillaire, alors que la concentration de l'urée est réalisée par un mécanisme de recyclage. Les deux systèmes sont en fait intimement mêlés et le recyclage de l'urée est l'un des déterminants majeurs du gradient d'osmolalité corticopapillaire. L'équilibration finale du volume et de l'osmolalité urinaire est réalisée dans le canal collecteur sous l'effet de l'ADH.

Gradient corticopapillaire

Le gradient d'osmolalité corticopapillaire est créé par les différents segments de l'anse de Henlé et la partie terminale du canal collecteur. Il est amplifié par les mécanismes de multiplication par contre-courant qui existent entre l'anse grêle descendante et large ascendante. Il est maintenu par les mécanismes d'échanges par contre-courant qui existent entre l'anse de Henlé et les vasa recta.

Les éléments utilisés pour la création du gradient d'osmolalité corticopapillaire sont l'existence d'une réabsorption de NaCl en l'absence de perméabilité à l'eau dans la branche large ascendante et d'une réabsorption d'urée dans la partie terminale du canal collecteur, et l'existence d'une perméabilité sélective à l'eau en dehors de toute réabsorption de NaCl dans la branche grêle descendante.

Mouvements d'osmoles

La réabsorption de NaCl en l'absence d'eau est réalisée dans l'anse large ascendante par le cotransport apical Na/K/2 Cl sensible au furosémide. La sortie basolatérale du NaCl est effectuée par la Na/K/ATPase pour le Na et des canaux Cl pour le Cl. Le flux de NaCl dépend de l'activité de la Na/K/ATPase, de la présence de Cl dans le fluide tubulaire et du recyclage du potassium luminal par des canaux K^+ apicaux. Cette réabsorption de NaCl conduit à une diminution de l'osmolalité du fluide tubulaire ascendant et à une augmentation de l'osmolalité de l'interstitium.

La réabsorption de l'urée dans le canal collecteur terminal est effectuée passivement par le transporteur UTA1 sensible à l'ADH le long d'un gradient chimique favorable. En effet, la réabsorption d'eau effectuée dans le canal collecteur cortical et médullaire, sous l'action de l'ADH, provoque une augmentation de la concentration luminale d'urée qui devient supérieure à celle de l'interstitium. L'urée présente dans l'interstitium est, en partie, recyclée dans l'anse grêle descendante du fait de la présence du transporteur UTA2 sur ce segment du néphron. Ce recyclage de l'urée, favorisé par l'ADH, permet l'accumulation interstitielle de l'urée dont la concentration peut atteindre 600 mmol/L à la pointe de la papille.

Il existe aussi une réabsorption d'osmoles (le NaCl est le deuxième constituant, après l'urée, de l'osmolalité médullaire profonde) en l'absence d'eau dans l'anse fine ascendante de Henlé, réabsorption dont les mécanismes ne sont que partiellement élucidés. Il est proposé que l'augmentation de l'osmolalité interstitielle profonde du fait du recyclage de l'urée conduise à une réabsorption d'eau dans l'anse grêle descendante (*cf.* ci-dessous) et à une augmentation de la concentration luminale de NaCl alors devenue supérieure à la concentration interstitielle de NaCl. Ce gradient chimique favorable aurait permis une réabsorption passive de NaCl. Cependant, les souris invalidées pour le transporteur UTA qui n'ont pas de recyclage de l'urée ont une concentration de sodium dans la médullaire profonde identique à celle des souris sauvages. Le recyclage de l'urée ne semble donc pas nécessaire à l'accumulation de NaCl dans la médullaire profonde. Le mécanisme de cette accumulation est encore l'objet de débats [9].

Mouvements d'eau

L'augmentation de l'osmolalité interstitielle, du fait des transports de NaCl et d'urée, est effectuée en regard de l'anse grêle descendante qui est imperméable au NaCl mais perméable à l'eau de par la présence de l'AQP_1. L'hyperosmolalité interstitielle provoque un appel d'eau de l'anse grêle descendante vers l'interstitium. Ce mouvement d'eau vers l'interstitium induit alors une augmentation de l'osmolalité du fluide tubulaire descendant. L'ensemble de ces phénomènes, mouvements d'osmoles puis mouvements d'eau, aboutit à la création d'un gradient d'osmolalité entre la branche large ascendante et la branche grêle descendante.

Structures en contre-courants (Fig. 22.2)

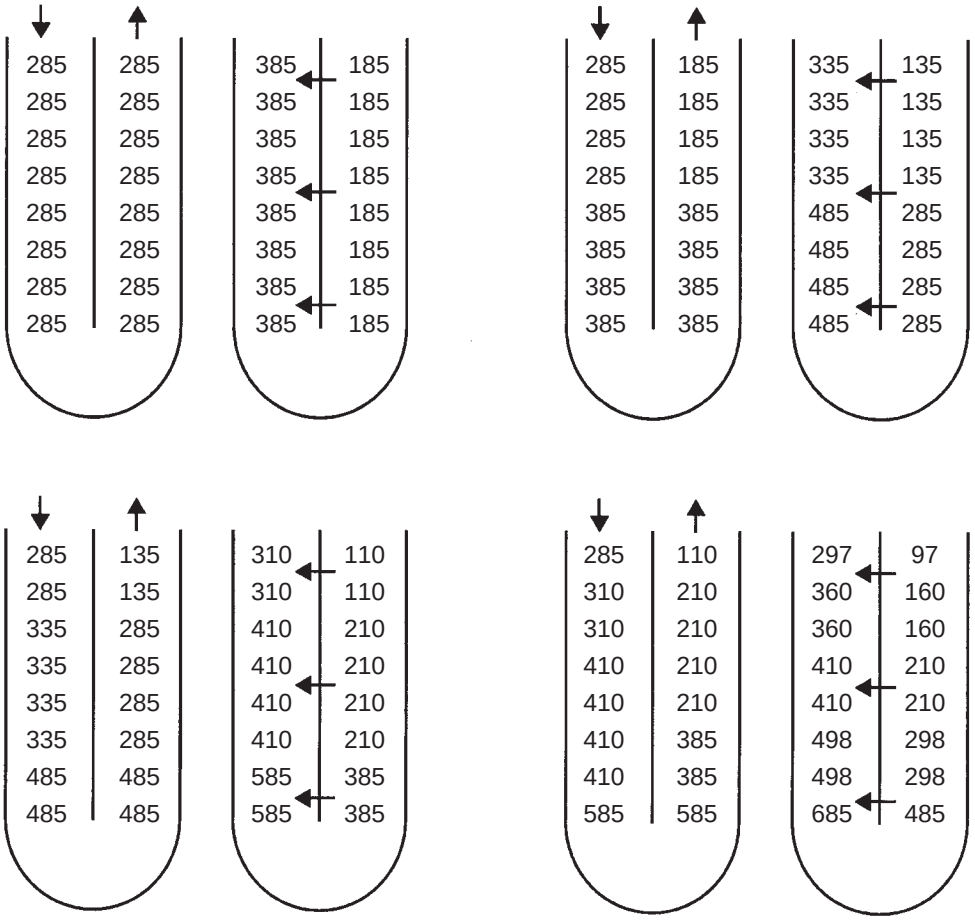


FIG. 22.2 Représentation schématique du principe de multiplication par contre-courant [1].
À chaque niveau de l'anse de Henlé, le transport actif de NaCl permet d'établir un gradient de 200 mosm/kg entre l'anse large ascendante et l'anse descendante. La progression du fluide le long du tubule permet ensuite la création d'un gradient entre la base de l'anse, d'osmolalité faible, et la pointe de la boucle, où l'osmolalité est élevée.

La structure en épingle à cheveux de l'anse de Henlé permet la multiplication par contre-courant de l'amplitude des modifications initiales des osmolalités ascendantes, descendantes et interstitielles. Ces mécanismes peuvent être résumés ainsi : le fluide descendant, d'osmolalité élevée, parvient dans l'anse large ascendante où la réabsorption du NaCl établit un nouveau gradient d'osmolalité avec l'interstitium et la branche descendante, ce qui augmente encore plus l'osmolalité du fluide descendant. Il se crée ainsi un gradient d'osmolalité entre la base de la boucle, où l'osmolalité tubulaire et interstitielle est faible, et la pointe de la boucle, où l'osmolalité est élevée. Ce gradient est d'autant plus important que la structure en boucle est longue.

En théorie, l'augmentation de l'osmolalité interstitielle du fait des mouvements d'osmoles devrait être rapidement contrée par l'afflux d'eau en provenance de l'anse grêle descendante et du flux sanguin médullaire. En pratique, les systèmes d'échanges par contre-courant qui existent, d'une part entre la branche descendante de Henlé et les vasa recta, et d'autre part entre les segments artériels descendants et veineux ascendants des vasa recta, permettent d'éviter la dissipation du gradient corticopapillaire. L'osmolalité plasmatique des vasa recta est en équilibre permanent avec celle de l'interstitium, et augmente lors de la progression vers la papille puis diminue lors de la remontée vers le cortex. Il existe ainsi un flux d'eau, sortant des vasa recta descendants vers l'interstitium, puis entrant de l'interstitium vers les vasa recta ascendants. Ces flux entrants permettent de prendre en charge l'eau présente dans l'interstitium médullaire pour la transférer dans le cortex et la circulation générale. Les échanges par contre-courant permettent à

l'eau de court-circuiter la médullaire profonde. L'efficacité de ce système est renforcée par le fait que le flux sanguin des vasa recta est faible, ce qui limite l'apport d'eau à la médullaire.

En résumé, le gradient corticopapillaire est sous la dépendance de la réabsorption de NaCl dans l'anse de Henlé, de la réabsorption d'urée dans le canal collecteur terminal et de l'efficacité des systèmes de contre-courant des vasa recta. Le gradient corticopapillaire peut disparaître lors de l'utilisation de furosémide qui inhibe la réabsorption de NaCl, lors de la carence en ADH qui diminue le recyclage de l'urée, lors de l'augmentation du débit de fluide dans l'anse ou lors de l'augmentation du flux sanguin des vasa recta, ces deux dernières situations provoquant une dispersion du gradient osmolaire.

Rôle du canal collecteur

L'équilibration de l'osmolalité urinaire sous l'action de l'ADH est réalisée sur toute la longueur du canal collecteur. Par l'insertion des aquaporines à la membrane apicale des cellules, l'ADH permet l'équilibration osmotique du fluide tubulaire hypo-osmotique avec l'interstitium hyperosmotique. Dans sa partie corticale, le canal collecteur assure la réabsorption des deux tiers du fluide délivré par le tube distal. Cette réabsorption permet une diminution importante de la quantité de liquide délivrée au canal collecteur médullaire et évite la dilution du gradient osmotique par une réabsorption trop importante d'eau du fluide tubulaire vers l'interstitium.

Dans sa partie médullaire, le canal collecteur permet l'adaptation fine de la quantité d'eau et d'osmoles éliminés par le rein. La quantité totale d'eau réabsorbée à ce niveau est faible, mais cette réabsorption permet d'atteindre des osmolalités maximales de 900 à 1 200 mosm/kg.

Conclusion

Les éléments de physiologie de l'homéostasie de l'eau, qui accordent une place prépondérante à l'osmorégulation, ne rendent pas compte des causes de perturbation du bilan hydrique. Ces perturbations sont, pour une large majorité, liées à des anomalies de la modulation non osmotique de la sécrétion d'ADH associées, de plus en plus fréquemment compte tenu du vieillissement de la population, à des apports quotidiens d'osmoles inférieurs à l'apport idéal de 600 à 800 mosm/j.

Références

[1] Rose B. *Clinical physiology of acid-base and electrolyt disorders.* In: 4th ed Mc Graw Hill; 1994:104–132 219-274.

[2] Roberston G. Regulation of vasopressin secretion. In: Seldin D., Giebisch G., eds. *The kidney : physiology and pathophysiology.* 2nd ed New York: Raven Press; 1992:1595–1614.

[3] Kirk K., Schafer J. Water transport and osmoregulation by antidiuretic hormone in terminal nephron segment. In: Seldin D., Giebisch G., eds. *The kidney : physiology and pathophysiology.* 2nd ed New York: Raven Press; 1992:1693–1726.

[4] Roy D., Layton H., Jamison R. *Contercurrent mechanism and its regulation.* In: Seldin D., Giebisch G., eds. 2nd ed New York: Raven Press; 1992:1649–1693.

[5] Bourque C. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9:519–531.

[6] Nielsen S., Kwon T.H., Frøkiær J., et al. Regulation and dysregulation of aquaporins in water balance disorders. *J Intern Med.* 2007;261:53–64.

[7] Nielsen S., Kwon T.H., Christensen B., et al. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Amer Soc Nephrol.* 1999;10:647–663.

[8] Fenton R.A., Knepper M.A. Urea and Renal Function in the 21st Century : Insights from Knockout Mice. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:679–688.

[9] Pannabecker T. Comparative physiology and architecture associated with the mammalian urine concentrating mechanism: role of inner medullary water and urea transport pathways in the rodent medulla. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;304:R488–R503.

CHAPITRE 23

Physiologie du sodium

M. Essig; G. Friedlander

Le sodium est avec le potassium le cation le plus important de l'organisme. Il est réparti quasi exclusivement dans le secteur extracellulaire où sa concentration est de 140 mmol/L. Le sodium est impliqué dans de très nombreuses réactions cellulaires : apports de nutriments (glucose, phosphate, acides aminés) par des cotransports sodium-dépendants, extrusion de protons par l'échangeur Na/H, génération et modification du potentiel membranaire par le biais de la pompe Na/K/ATPase et de canaux Na. La quantité totale de sodium (environ 1 680 mmol chez un homme de 60 kg) est aussi le principal déterminant du volume extracellulaire. En effet, le sodium représente 95 % des cations et pratiquement la moitié des osmoles extracellulaires qui, avec l'eau extracellulaire, définissent le volume extracellulaire.

Le volume plasmatique, qui représente environ le tiers du volume extracellulaire, fait l'objet d'une régulation dans le but de maintenir une perfusion efficace de tous les organes, tout en évitant une hypertension artérielle délétère pour le système vasculaire. Pour assurer la constance de ce volume, l'organisme a développé des systèmes de régulation du bilan du sodium. Les modifications du volume plasmatique sont détectées directement par le rein ou par des barorécepteurs situés à plusieurs endroits du système vasculaire. La modulation directe de la réabsorption du sodium et des hormones impliquées dans sa régulation permet d'adapter la natriurèse aux besoins de l'organisme [1–4].

Aperçu général de l'homéostasie du sodium

Dans une alimentation normale, l'apport alimentaire de sodium est de 100 à 200 mmol/j, dont 50 % proviennent du sel de cuisine. En l'absence de pathologie digestive, le sodium est pratiquement intégralement absorbé par le tractus digestif. Les pertes extrarénales de sodium, sudorales et digestives, sont négligeables en dehors de situations particulières de transpiration importante ou de diarrhée hydro-électrolytique. Ces pertes ne sont pas régulées. Au contraire, l'élimination rénale du sodium est adaptée de façon à établir un bilan nul de sodium. À l'état stable, les pertes rénales de sodium sont exactement égales aux entrées digestives.

Élimination rénale du sodium

Mécanismes de la réabsorption

La réabsorption du sodium est effectuée dans le rein par un flux directionnel de la lumière tubulaire vers l'interstitium et les capillaires péritubulaires. Ce flux peut être transcellulaire ou paracellulaire. La réabsorption transcellulaire est effectuée par une entrée apicale de sodium le long d'un gradient électrochimique et une sortie apicale contre un gradient. Cette sortie est effectuée grâce à la pompe Na/K/ATPase qui est le moteur de l'ensemble des phénomènes de transport tubulaire rénal. Le flux paracellulaire est passif et dépend de la perméabilité paracellulaire et du gradient électrochimique transépithélial. Le flux paracellulaire est une composante importante de la réabsorption du sodium dans les épithéliums « lâches », essentiellement dans le tube proximal. En revanche, c'est une composante minime de la réabsorption du sodium dans les épithéliums serrés, comme celui du canal collecteur.

La plupart des protéines de transport membranaire impliquées dans la réabsorption rénale de sodium ont été clonées. Selon les segments du rein, l'entrée apicale de sodium est effectuée par des cotransports, des échangeurs ou des canaux. Ces systèmes de transport sont la cible des médicaments diurétiques, et des mutations sur leurs gènes conduisent, pour la plupart, à des pathologies du bilan sodé [5].

Le glomérule filtre chaque jour 25 000 mmol de sodium. 1 à 2 % de cette charge filtrée sont excrétés dans l'urine ; c'est-à-dire que 98 à 99 % du sodium filtré sont réabsorbés par le tubule rénal, dont 65 % dans le

tube proximal et 25 % dans l'anse de Henlé. Le reste est réabsorbé dans le tubule distal et le canal collecteur, siège de la régulation du bilan sodé.

Tube proximal : rôle de l'échangeur sodium-proton

Transport transépithélial

Dans le tube proximal, la réabsorption du sodium est effectuée pour deux tiers par la voie transcellulaire et pour un tiers par la voie paracellulaire. Le flux transcellulaire est prédominant dans la partie initiale du tube proximal. L'entrée apicale de sodium est effectuée par plusieurs systèmes de transport : l'échangeur Na/H, les cotransports Na-glucose, Na-phosphate ou Na-acides aminés. En termes quantitatifs, le système majoritaire pour la réabsorption du sodium est l'échangeur Na/H. Cette protéine appartient à la famille des échangeurs Na^+/H^+ (NHE) [6], qui sont impliqués dans la régulation du pH intracellulaire et dans l'homéostasie acidobasique. Tous les membres de cette famille sont inhibés à des degrés divers par l'amiloride. L'isoforme rénale NHE3 est située au pôle apical des cellules tubulaires proximales et de l'anse de Henlé. 80 % de la réabsorption de Na dans le tube proximal sont effectués par cet échangeur. Par le biais de l'échange Na/H, ce transporteur participe aussi à la réabsorption des HCO_3^- filtrés par le glomérule. Cependant, il n'intervient pas directement dans l'élimination rénale de la charge acide qui dépend de la sécrétion de protons dans les parties distales du néphron. L'acidose chronique, l'angiotensine II et la noradrénaline augmentent l'activité de cet échangeur. Au contraire, l'ischémie rénale induit une diminution de l'activité et de l'ARNm du NHE3.

C'est dans la partie plus distale du tube proximal que s'effectue la réabsorption du sodium par la voie paracellulaire. Celle-ci est secondaire à la présence d'un potentiel luminal faiblement positif. Ce potentiel est créé par la réabsorption paracellulaire de chlore effectuée le long d'un gradient électrochimique favorable entre la lumière tubulaire et l'interstitium. Ce gradient résulte de l'augmentation de la concentration luminale de chlore en réponse à la réabsorption de sodium et de HCO_3^- dans la première partie du tube proximal. La perméabilité paracellulaire semble majoritairement déterminée par la nature des protéines qui composent les jonctions cellulaires, en particulier les claudines. La claudine 2 semble notamment impliquée dans la réabsorption paracellulaire proximale du sodium [7].

Rôle des capillaires péritubulaires

La réabsorption proximale de sodium est dépendante des mouvements de fluides de l'interstitium vers les capillaires péritubulaires. Ces mouvements dépendent des différences de pressions hydrostatiques et oncotiques entre l'interstitium et le capillaire. En situation normale, la pression hydrostatique du capillaire, qui dépend des résistances des artérioles afférentes et efférentes glomérulaires, est faiblement supérieure à celle de l'interstitium. Au contraire, la pression oncotique capillaire est largement supérieure à celle de l'interstitium. La résultante est favorable à l'entrée de liquide dans le capillaire péritubulaire. La pression oncotique dépend de la concentration plasmatique de protéines et de la fraction du flux plasmatique rénal filtrée par le glomérule. Celle-ci est augmentée lors d'une vasoconstriction de l'artériole efférente glomérulaire. Par la diminution de la pression hydrostatique et l'augmentation de la pression oncotique capillaire, la vasoconstriction de l'artériole efférente provoque une augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium.

Anse de Henlé : rôle du cotransporteur Na/K/2 Cl (SCL12A1, NKCC2) [8]

L'anse de Henlé est le premier lieu de la réabsorption non iso-osmotique de NaCl. Cette réabsorption transcellulaire est effectuée dans l'anse large ascendante par le cotransporteur Na/K/2 Cl de la famille des cotransporteurs NKCC. Cette famille comprend plusieurs isoformes qui sont localisées dans différents épithéliums sécrétoires. L'isoforme rénale, NKCC2, est située sur la membrane apicale des cellules de la branche large ascendante de l'anse de Henlé. Le NKCC2 est aussi l'objet d'un *splicing* alternatif du deuxième segment transmembranaire qui confère à la molécule des caractéristiques cinétiques différentes. Ces trois variants, F, A et B, sont localisés de façon différente au long de la branche ascendante de l'anse de Henlé : la forme F est majoritaire dans la portion médullaire, la forme A dans la portion corticale et la forme B dans la zone de la macula densa. Ces trois variants diffèrent dans leur affinité ionique, en particulier pour le chlore, la forme F ayant une affinité très faible pour cet ion. Le cotransport NKCC2 est inhibé par le furosémide et le bumétamide, est activé par la vasopressine, et son activité dépend de la présence de Cl dans le fluide tubulaire et du recyclage du potassium par des canaux K apicaux. La régulation de l'activité de NKCC2 est effectuée par le biais de translocation à la membrane et de phosphorylation, sous la dépendance d'un réseau de kinases, dont les protéines WNK (*cf. infra*). La régulation de cette cascade de phosphorylation conduisant à l'activation de NKCC2 semble dépendre de la concentration intracellulaire de chlore. Des mutations inhibitrices du gène du NKCC2 sont à l'origine de certaines formes de syndrome

de Bartter qui associe une déplétion du volume extracellulaire allant parfois jusqu'à l'hypotension artérielle et une alcalose hypokaliémique [8]. D'autres formes de cette maladie sont secondaires à des anomalies des canaux K apicaux ou des canaux Cl basolatéraux, d'une protéine associée au canal Cl, la barttine, ou à des mutations du récepteur au calcium (CasR). En sens inverse, une hyperactivité du cotransport NKCC2 est impliquée dans certaines formes génétiques d'hypertension artérielle [9].

Tube contourné distal : rôle du cotransport NaCl (SCL12A3, NCC) [8]

Dans le tube contourné distal, c'est un cotransporteur de type NaCl qui permet l'entrée apicale de sodium. Ce cotransporteur est la cible des diurétiques de type thiazidique et son gène fait l'objet de mutation dans le syndrome de Gitelman qui associe une alcalose hypokaliémique, une réduction du volume extracellulaire et une hypomagnésémie. L'activité du NCC est augmentée par l'angiotensine II et l'aldostérone, et est inhibée par une charge potassique aiguë ou chronique, indépendamment de l'aldostérone. Comme le NKCC2, ces modulations de l'activité du NCC résultent de mécanismes de phosphorylation/déphosphorylation et de dégradation sous la dépendance du réseau de kinases impliquant les protéines WNK (*cf. infra*).

Canal collecteur : rôle du canal sodium, du NDCBE (SLC4A8) et de la pendrine (SLC26A4) [10, 11]

Le canal collecteur est le lieu de l'équilibration finale de l'élimination rénale de sodium. La réabsorption est exclusivement transcellulaire et génère un gradient électrique qui favorise l'élimination de protons et de potassium. Les mécanismes de cette réabsorption transcellulaire dépendent du type cellulaire.

Dans les cellules principales, l'entrée apicale est effectuée par le canal sodique (eNaC), cible des diurétiques de type amiloride. Ce canal est un complexe constitué de trois sous-unités protéiques (α, β et γ), et est exprimé dans le tube contourné distal, les cellules principales du canal collecteur, le côlon distal, le poumon et les glandes salivaires et sudoripares. L'activité et l'ARNm de l'isoforme rénale de ce canal sont modulés par l'aldostérone. L'activité du canal est aussi modifiée selon son expression à la membrane qui dépend des protéines Nedd-2 et Nedd-4 qui favorisent l'ubiquitination du canal et son internalisation. Des mutations activatrices ou inhibitrices de cette molécule ont été décrites. Elles sont responsables de perturbations du bilan sodé et du volume extracellulaire. Le syndrome de Liddle, qui associe une hypertension artérielle sévère hypokaliémique, une augmentation du volume extracellulaire et une diminution de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone, est secondaire à des mutations activatrices des sous-unités β ou γ [12]. En sens inverse, certaines formes de pseudo-hypoaldostéronisme, associant une hypotension hyperkaliémique et une concentration élevée d'aldostérone, résultent de mutations inhibitrices de ce canal.

Les travaux de ces dernières années montrent que les cellules intercalaires sont aussi le lieu d'une réabsorption transcellulaire de NaCl. Celle-ci est effectuée par le biais du couplage de plusieurs transporteurs apicaux : l'échangeur Cl^-/HCO_3^- (SLC26A4), aussi dénommé pendrine, et l'échangeur Cl^-/HCO_3^- dépendant du sodium NDCBE (SLC4A8). Cette réabsorption effectuée dans les cellules intercalaires est inhibée par les diurétiques thiazidiques. Les souris invalidées pour le gène de la pendrine sont protégées de l'hypertension induite par les minéralocorticoïdes et le régime riche en NaCl.

Cascade de kinases régulatrices : rôle des protéines WNK, SPAK, OSR1 [11]

La découverte des protéines WNK et de leur rôle dans l'homéostasie du sodium fait suite à l'analyse génétique de familles atteintes de pseudo-hypoaldostéronisme de type II (PHAII), dénommée aussi hypertension hyperkaliémique familiale ou syndrome de Gordon. Les protéines WNK appartiennent à la famille des sérine-thréonine kinases et sont exprimées dans de nombreux tissus où elles modulent des transports cellulaires, des neurotransmissions ou la croissance cellulaire. Quatre membres sont actuellement décrits dans le rein : WNK1, KS-WNK1 (*kidney-specific-WNK1*), WNK3 et WNK4. Les protéines WNK régulent l'activité des cotransports NKCC2 et NCC, du canal sodium et du canal ROMK, par le biais d'un réseau de kinases impliquant d'autres protéines kinases, dont les protéines SPAK et OSR1.

Dans l'anse large ascendante de Henlé, l'activation du cotransport NKCC2 dépend de phosphorylations induites par les protéines SPAK et OSR1, elles-mêmes phosphorylées par la protéine WNK3.

Dans le tube contourné distal, la régulation du cotransport NCC est plus complexe et implique essentiellement les protéines SPAK, WNK4 et WNK1. Comme NKCC2, l'activation de NCC est effectuée par phosphorylation, principalement par la protéine SPAK, comme le démontre l'apparition d'un syndrome de Gitelman chez les souris invalidées pour SPAK. La phosphorylation de NCC par OSR1 serait secondaire par rapport à l'effet de SPAK. L'activité de SPAK est elle-même contrôlée par phosphorylation par la protéine WNK1. Le rôle de WNK4 sur NCC est encore sujet à controverses. WNK4 peut phosphoryler SPAK et ainsi activer NCC, mais sa surexpression dans un modèle murin est associée à une augmentation de la

dégradation lysosomiale de NCC. L'effet inhibiteur ou activateur de WNK4 sur NCC pourrait dépendre des concentrations intracellulaires de calcium. La forme mutée de WNK4 responsable du PHAII résulterait en une augmentation de l'effet activateur aux dépens de l'effet inhibiteur, conduisant ainsi à une hyperactivité de NCC, responsable de l'hypertension artérielle, et à une hyperkaliémie du fait de l'activité de WNK4 sur l'endocytose du canal ROMK. Il existe par ailleurs des interactions entre WNK1 et WNK4. La forme longue de WNK1 (L-WNK1) inhibe WNK4, alors que sa forme courte (KS-WNK1) bloque cet effet inhibiteur de L-WNK1 sur WNK4. La charge potassique augmente le ratio KS-WNK/L-WNK, conduisant à une activation de WNK4 et à un renforcement de son effet inhibiteur sur NCC.

Régulation du bilan

Adaptation aux variations physiologiques

Les mécanismes de réabsorption dans le rein, et particulièrement ceux du sodium, sont tous plus ou moins dépendants de l'hémodynamique rénale et du débit de filtration glomérulaire. Ces deux paramètres ne sont pas rigoureusement constants et sont modifiés, de façon physiologique, lors d'efforts musculaires, d'apports alimentaires riches en protides ou de changements de position. Afin de limiter l'impact de ces variations sur les phénomènes de réabsorption, le rein a développé trois dispositifs qui permettent d'adapter réciproquement les quantités filtrées et réabsorbées. Ces trois dispositifs sont l'autorégulation rénale qui limite les variations de la pression glomérulaire, la balance glomérulotubulaire qui adapte la fraction réabsorbée à la fraction filtrée, et le rétrocontrôle tubuloglomérulaire qui modifie la filtration glomérulaire en fonction de la réabsorption rénale distale. Ces trois systèmes peuvent être dépassés ou contournés lors de conditions pathologiques et de stimulation des systèmes hormonaux de régulation du bilan du sodium.

Autorégulation rénale

L'autorégulation rénale est un phénomène intrinsèque au rein qui permet de maintenir le flux plasmatique rénal (RPF) et le débit de filtration glomérulaire (DFG) relativement constants face à des variations importantes de la pression artérielle. Ce phénomène est conservé après une dénervation rénale ou sur des reins perfusés *in vitro*. Il est observé pour des valeurs de pression artérielle situées entre 80 et 180 mmHg. Lors d'une baisse de la pression artérielle, il existe une diminution de la résistance de l'artériole afférente qui permet de maintenir le RPF et le DFG. En deçà de 70 mmHg, le RPF et le DFG diminuent linéairement avec la pression artérielle et la filtration glomérulaire cesse pour une pression artérielle de 40 à 50 mmHg. Inversement, une augmentation de la pression artérielle provoque une vasoconstriction de l'artériole afférente qui protège le glomérule de l'élévation de la pression artérielle. Les mécanismes cellulaires de cette adaptation sont partiellement connus. L'autorégulation rénale dépend de facteurs locaux, comme le réflexe myogénique vasculaire, et de facteurs tubulaires par le biais du rétrocontrôle tubuloglomérulaire. Le réflexe myogénique est mis en jeu dans les vaisseaux de résistance lors d'une augmentation des contraintes d'étirement. Par la vasoconstriction qu'il produit, il permet de retrouver le niveau antérieur de contraintes mécaniques. L'existence d'un tel réflexe a été démontrée dans les artères rénales. En revanche, il ne semble pas que les autres agents vaso-actifs endothéliaux, le NO et l'endothéline, soient impliqués dans ce phénomène d'autorégulation.

Balance glomérulotubulaire

Afin d'éviter la perte de sodium lors d'une augmentation du débit de filtration glomérulaire, le rein adapte les mécanismes de réabsorption afin de maintenir constante la fraction du filtrat glomérulaire qui est réabsorbée. Ainsi, quelle que soit la valeur du débit de filtration glomérulaire, le tube proximal réabsorbe 65 % et l'anse de Henlé 24 % du filtrat glomérulaire. Cette adaptation résulte en partie de modifications de la pression oncotique dans les capillaires péritubulaires et de l'augmentation du nombre de transporteurs impliqués dans la réabsorption. Les modifications de pression oncotique sont secondaires à celles de la filtration glomérulaire. Ainsi, l'augmentation du débit de filtration glomérulaire conduit à une augmentation de la pression oncotique capillaire, ce qui favorise la réabsorption proximale de sodium. Les modifications du nombre de transporteurs résultent de l'allongement de la portion du tube proximal ou de l'anse de Henlé où est effectuée la réabsorption de chlorure de sodium et des effets propres de l'augmentation du flux sur l'expression des transporteurs, en particulier le NHE3. En situation normale, la majeure partie de la réabsorption du sodium est réalisée dans les cinq premiers millimètres du tube proximal. L'augmentation de la quantité de substrat disponible permet une réabsorption sur une portion plus longue et compense ainsi l'augmentation de la quantité filtrée.

La balance glomérulotubulaire permet, lors d'une augmentation du DFG, de limiter, sans toutefois le normaliser, l'apport sodé au tube distal et au canal collecteur : deux segments qui ont des capacités limitées de réabsorption de sodium.

Rétrocontrôle tubuloglomérulaire [13]

Le rétrocontrôle tubuloglomérulaire a pour but d'adapter la filtration glomérulaire aux débits de chlore et de sodium délivrés au tubule distal. Ce phénomène est relié aux cellules spécialisées de la macula densa qui sont situées dans l'appareil juxtaglomérulaire. Du fait de l'anatomie particulière de cette région, ces cellules sont en contact avec le fluide tubulaire et avec l'artériole afférente glomérulaire. L'augmentation du transport de NaCl par le cotransport Na/K/2 Cl dans les cellules de la macula densa de la partie terminale de l'anse de Henlé provoque une vasoconstriction de l'artériole afférente qui diminue le débit de filtration glomérulaire, et par conséquent la quantité de NaCl qui atteint l'anse de Henlé. L'augmentation de la quantité de Cl dans les cellules de la macula densa modifie les concentrations locales d'adénosine, de thromboxane, de NO, d'endothéline et d'angiotensine II. Les travaux menés sur les souris invalidées pour le récepteur de l'adénosine et pour l'ecto-5'-nucléotidase montrent que ce médiateur est un élément déterminant dans la vasoconstriction de l'artériole afférente. Le NO semble aussi jouer un rôle majeur dans l'adaptation du rétrocontrôle tubuloglomérulaire à l'apport sodé. Ainsi, lors d'une expansion volémique, le rétrocontrôle tubuloglomérulaire est diminué, ce qui permet une excrétion accrue de sodium. Cette diminution est dépendante de l'activité de la NO synthase des cellules de la macula densa.

Stimulation de la réabsorption rénale du sodium

Système rénine-angiotensine-aldostérone

L'axe rénine-angiotensine-aldostérone est le système hormonal prépondérant pour la régulation du bilan du sodium. Il est modulé selon l'état du volume plasmatique, directement par les barorécepteurs de l'artériole afférente glomérulaire, et indirectement par les barorécepteurs situés dans la crosse de l'aorte et le sinus carotidien. Ces récepteurs agissent par le biais de la stimulation du système sympathique. Lors d'une diminution du volume plasmatique, la stimulation des barorécepteurs et l'activation du système sympathique induisent la libération de rénine par les cellules granulées myoépithéliales de l'artériole afférente. Inversement, une augmentation du volume plasmatique conduit à une inhibition du tonus sympathique et à une diminution de la sécrétion de rénine. Le système rénine-angiotensine-aldostérone stimule la réabsorption proximale et distale de sodium, ce qui permet une augmentation du volume extracellulaire.

La rénine est une enzyme protéolytique qui transforme l'angiotensinogène circulant synthétisé dans le foie en un décapeptide, l'angiotensine I. Celui-ci est à son tour clivé par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) en angiotensine II. Dans le rein, l'angiotensine II provoque une vasoconstriction de l'artériole efférente et stimule directement l'échangeur Na/H du tube proximal. Ces actions conjuguées aboutissent à une augmentation de la réabsorption proximale de sodium. En plus de son action sur le tonus vasculaire et sur l'échangeur Na/H, l'angiotensine II stimule la synthèse surrénalienne de l'aldostérone, ce qui induit une modification de la réabsorption de sodium dans le canal collecteur.

L'aldostérone est une hormone stéroïdique qui agit préférentiellement sur les cellules du canal collecteur. L'aldostérone provoque une augmentation rapide (en 3 à 5 h) de l'activité du canal sodique des cellules principales. Cet effet est suivi d'une activation de la Na/K/ATPase puis d'une augmentation du nombre d'unités de transport de la pompe. L'aldostérone exerce son action par sa liaison à un récepteur cytosolique, le récepteur minéralocorticoïde, qui peut aussi être activé par le cortisol. La liaison du cortisol au récepteur minéralocorticoïde, qui pourrait avoir des effets particulièrement délétères en occupant en permanence les récepteurs minéralocorticoïdes, en est en fait empêchée par l'action de l'enzyme 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase qui transforme le cortisol en cortisone dont l'affinité pour ce récepteur est faible. Cette enzyme, localisée dans les cellules cibles de l'aldostérone, est inhibée par les dérivés de l'acide glycyrrhétinique, et est diminuée dans plusieurs situations pathologiques comme la cirrhose du foie ou le syndrome néphrotique. La sécrétion d'aldostérone dépend de l'angiotensine II, mais aussi de la kaliémie et de l'ACTH. Le potassium exerce un effet direct sur la zona glomérulosa de la surrénale et provoque une augmentation linéaire de l'aldostérone lorsque la kaliémie dépasse 3,5 mmol/L. Cette stimulation provoque une augmentation de la sécrétion distale de potassium et favorise le retour à la normale de la kaliémie.

C'est par une action sur la sécrétion de rénine que s'exerce la modulation de l'axe rénine-angiotensine. La stimulation aiguë de l'axe, par l'étirement des cellules de l'artériole afférente ou par la stimulation bêta-adrénergique, provoque une dégranulation rapide des cellules myoépithéliales sécrétrices de rénine, puis une augmentation de l'ARNm de la rénine. Si la stimulation se prolonge, il existe un recrutement des cellules

musculaires lisses de l'artériole afférente qui acquièrent un phénotype myoépithélial pour synthétiser à leur tour de la rénine. Ce phénomène de recrutement semble insaturable et peut atteindre les artères interlobulaires lors de stimulations intenses et prolongées du système. En sens inverse, l'angiotensine II exerce un rétrocontrôle négatif permanent sur la synthèse de rénine. Ce rétrocontrôle est levé lors de l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui inhibent la formation d'angiotensine II. La synthèse de rénine dépend aussi de nombreux autres facteurs. La diminution de la réabsorption de Cl par le cotransport Na/K/2 Cl de la macula densa stimule la sécrétion de rénine, alors que son augmentation exerce l'effet inverse. Il a été montré que ces effets dépendaient de l'adénosine et de la PGE_2. L'augmentation du Cl dans la macula densa induit une augmentation de l'adénosine qui inhibe la sécrétion de rénine. En sens inverse, la diminution du Cl est associée, par des mécanismes inconnus, à une augmentation locale de la PGE_2 qui stimule la libération de rénine. D'autre part, il a été montré que la balance entre le NO et l'endothéline 1, présents dans la macula densa, intervenait dans la régulation de la rénine.

Système sympathique

Lors de variations du volume plasmatique, le système sympathique est mis en jeu par les barorécepteurs aortiques et carotidiens. Ce système modifie les paramètres de la filtration glomérulaire, de la réabsorption proximale et de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone.

Lors d'une hypovolémie plasmatique, l'augmentation de l'activité adrénergique provoque une vasoconstriction afférente et efférente, ce qui diminue le RPF et le DFG mais augmente la fraction filtrée. Elle stimule aussi directement la réabsorption proximale de sodium. L'activité bêta-adrénergique pour sa part stimule l'axe rénine-angiotensine-aldostérone par son action sur la sécrétion de rénine. L'ensemble de ces actions conduit à une diminution de la filtration glomérulaire et à une augmentation de la réabsorption rénale de sodium dans le but de normaliser le volume extracellulaire.

Inhibition de la réabsorption rénale de sodium

Peptides natriurétiques [14]

Lors d'une augmentation du volume plasmatique, deux mécanismes permettent d'augmenter la natriurèse pour ramener le volume extracellulaire à une valeur normale. D'une part, l'inhibition de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone, directement et par le biais de l'inhibition du système sympathique, diminue la réabsorption proximale et distale de sodium. D'autre part, les barorécepteurs situés dans l'oreillette droite stimulent la libération d'une hormone natriurétique, le peptide natriurétique auriculaire (ANP). L'ANP est un polypeptide de vingt-huit acides aminés, synthétisé par les cellules de l'oreillette droite et certaines cellules du ventricule droit. Depuis la découverte de cette molécule, d'autres peptides apparentés, le BNP, le CNP et l'urodilatine, ont été identifiés dans le cerveau, l'endothélium ou le rein. Tous ces peptides exercent leur action par le biais de la stimulation de récepteurs membranaires couplés à une guanylate cyclase et augmentent le GMP cyclique intracellulaire. Les peptides natriurétiques induisent une vasodilatation, augmentent le débit de filtration glomérulaire et diminuent la réabsorption proximale et distale de sodium. L'inhibition de la réabsorption proximale résulte d'une augmentation de la pression capillaire péritubulaire et d'une stimulation de la synthèse proximale de dopamine qui inhibe les cotransports sodium-dépendants. L'action distale des peptides natriurétiques est secondaire à l'inhibition des canaux sodiques par le GMPc. Il a aussi été montré que l'ANP inhibe la sécrétion de rénine, la synthèse d'aldostérone induite par l'angiotensine II et le potassium, et l'action de l'ADH sur les cellules principales du canal collecteur. Malgré l'importance des effets connus de l'ANP, son rôle en physiologie et en pathologie reste à démontrer. En effet, l'injection d'ANP ne produit qu'une augmentation faible de la natriurèse et les souris transgéniques qui surexpriment le gène de l'ANP ont une natriurèse adaptée, alors que leur concentration d'ANP est dix fois supérieure à la normale. Cette faible action résulte probablement d'un équilibre entre l'effet vasodilatateur antinatriurétique et l'effet natriurétique direct. Contrairement à l'ANP, il semble que l'urodilatine, synthétisée dans le tube distal, possède un effet natriurétique puissant qui n'est pas contrebalancé par des actions vasculaires. De nombreux travaux actuels cherchent à préciser le rôle exact et la régulation de cette molécule.

Prostaglandines et système kinine/kallicréine

Les prostaglandines sont des dérivés de l'acide arachidonique qui joue un rôle local important dans la régulation des fonctions rénales. Les deux prostaglandines majoritaires sont la prostacycline, synthétisée dans le glomérule, et la PGE_2, synthétisée dans les cellules tubulaires. Les prostaglandines agissent sur l'hémodynamique rénale et sur certains transporteurs tubulaires. En présence de vasoconstricteurs rénaux

comme l'angiotensine II, l'adrénaline ou l'ADH, il existe une augmentation de la synthèse de prostacycline qui contrebalance l'effet vasoconstricteur par le biais d'une vasodilatation de l'artériole afférente. D'autre part, la PGE_2 exerce une action natriurétique *via* une inhibition directe de la réabsorption de sodium dans la branche large ascendante de Henlé et dans le canal collecteur. Cette action natriurétique de la PGE_2 est accompagnée d'une inhibition de l'action de l'ADH sur le canal collecteur.

La kallicréine est une enzyme synthétisée dans le tubule distal qui transforme le kininogène en bradykinine. La bradykinine possède une action vasodilatatrice puissante et une action natriurétique *via* une inhibition de la réabsorption de sodium dans le canal collecteur.

Hormone parathyroïdienne et calcium

L'hormone parathyroïdienne (PTH) intervient dans la régulation du bilan du sodium lors d'une expansion aiguë du volume extracellulaire. L'augmentation du volume extracellulaire induit une diminution de la calcémie ionisée, ce qui stimule la sécrétion de PTH par la glande parathyroïde. La PTH exerce son action natriurétique par l'inhibition du cotransport sodium-phosphate et de l'échangeur Na/H, et par des modifications de l'hémodynamique glomérulaire. L'augmentation de l'activité circulante contribue pour près de 50 % à l'inhibition de la réabsorption proximale de sodium lors d'une augmentation aiguë du volume extracellulaire. Cependant, on ne sait pas si la PTH intervient lors de variations chroniques du volume extracellulaire.

Le calcium participe à la régulation de la natriurèse, en partie par le biais de son récepteur, le *calcium sensor*. L'activation de ce récepteur, lors d'une hypercalcémie, induit dans l'anse large ascendante de Henlé une inhibition de l'activité du cotransporteur Na/K/2 Cl. Cet effet natriurétique participe à la genèse de l'hypovolémie lors des hypercalcémies.

Conclusion

Les systèmes de régulation de l'excrétion rénale de sodium apparaissent nombreux et redondants. Il semble néanmoins que seules l'aldostérone et l'ANP soient impliquées dans l'adaptation journalière du bilan sodé. Les autres systèmes sont mis en jeu lors de variations plus importantes du bilan du sodium, ou lors de situations pathologiques. Parmi celles-ci, l'hypertension artérielle, multifactorielle, a conduit à élaborer des stratégies thérapeutiques qui font appel à des substances pharmacologiques responsables pour la plupart, directement ou non, d'un bilan sodique négatif.

Références

[1] Rose B. Regulation of the effective circulating volume. In: *Clinical physiology of acid-base and electrolyt disorders.* 4th ed McGraw Hill; 1994:235–260.

[2] Weinstein A. Sodium and chloride transport : proximal nephron. In: Seldin D., Giebisch G., eds. *The kidney : physiology and pathophysiology.* 2nd ed New York: Raven Press; 1992:1925–1974.

[3] Gonzalez-Campoy J., Knox F. Integrated responses of the kidney to alterations in extracellular fluid volume. In: Seldin D., Giebisch G., eds. *The kidney : physiology and pathophysiology.* 2nd ed New York: Raven Press; 1992:2041–2098.

[4] Wilcox C., Baylis C., Wingo C. Glomerular-tubular balance and proximal regulation. In: Seldin D., Giebisch G., eds. *The kidney : physiology and pathophysiology.* 2nd ed New York: Raven Press; 1992:1807–1842.

[5] Scheinman S., Guay-Woodford L., Thakker R., et al. Genetic disorders of renal electrolyte transport. *N Engl J Med.* 1999;340:1177–1187.

[6] Paillard M. Na^+/H^+ exchanger subtypes in the renal tubule : function and regulation in physiology and disease. *Exp Nephrol.* 1997;5:277–284.

[7] Balkovetz D.F. Claudins at the gate : determinants of renal epithelial tight junction paracellular permeability. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290:F572–F579.

[8] Gamba G. Molecular physiology and pathophysiology of electroneutral cation-chloride cotransporters. *Physiol Rev.* 2005;85:423–493.

[9] Ares G.R., Caceres P.S., Ortiz P.A. Molecular regulation of NKCC2 in the thick ascending limb. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011 Dec;301(6):F1143–F1159.

[10] Thomas C.P., Itani O.A. New insights into epithelial sodium channel function in the kidney : site of action, regulation by ubiquitin ligases, serum- and glucocorticoid-inducible kinase and proteolysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13:541–548.

[11] Eladari D. Electroneutral absorption of NaCl by the aldosterone-sensitive distal nephron: implication for normal electrolytes homeostasis and blood pressure regulation. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71:2879–2895.
[12] Shimkets R., Warnock D., Bositis C., et al. Liddle's syndrome : heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *Cell.* 1994;79:407–414.
[13] Vallon V. Tubuloglomerular feedback in the kidney : insights from gene-targeted mice. *Pflugers Arch.* 2003 Jan;445(4):470–476.
[14] Drummer C. Involvement of the renal natriuretic peptide urodilatin in body fluid regulation. *Semin Nephrol.* 2001;3:239–243.

CHAPITRE 24

Physiologie du chlore

M. Essig

Le chlore est le principal anion de l'organisme, principalement associé au sodium. Avec le sodium, il détermine le volume extracellulaire. Si le bilan du sodium est très finement régulé par des systèmes hormonaux complexes, celui du chlore ne semble pas faire l'objet d'une régulation particulière. Mais un couplage très étroit est effectué entre la réabsorption rénale de sodium et celle de chlore afin de maintenir l'électroneutralité des fluides de l'organisme, si bien que l'homéostasie du chlore suit quasiment celle du sodium. Le chlore est cependant en lui-même un acteur important dans la transmission d'informations intercellulaires et est ainsi impliqué dans la régulation du volume cellulaire, la stabilisation du potentiel de membrane ou la transmission synaptique.

Principaux systèmes de transport du chlore

Cotransports chlore-cations [1]

Les mouvements de chlore de part et d'autre de la membrane cellulaire peuvent être effectués par des cotransports électroneutres chlore-cations, le plus souvent sodium ou potassium. Ces cotransports Cl/cations électroneutres appartiennent à la famille SLC12, dont les membres principaux sont le cotransport Na-Cl sensible aux thiazides (NCT [SLC12A3]), les cotransports Na-K-2Cl (NKCC1 [SLC12A2] et NKCC2 [SLC12A1]) et les cotransports K-Cl (KCC1-4 [SLC12A4-7]). Les mouvements d'ions suivent le gradient électrochimique créé par la Na-K-ATPase. Les cotransports Na-chlore génèrent donc une entrée de sodium et de chlore, tandis que les cotransports K-Cl effectuent une sortie de potassium et de chlore. L'influx de sodium ou l'efflux de potassium sont rapidement rééquilibrés par la Na/K-ATPase, si bien que la résultante pour la cellule est une entrée ou une sortie de chlore.

Échangeurs chlore-bicarbonate [2]

Les échangeurs chlore-bicarbonate appartiennent à deux grandes familles de transporteurs : les familles SLC4 et SLC26.

La famille SLC4 comporte 11 membres, dont le plus important est l'échangeur Cl/HCO_3 de la bande 3 des érythrocytes (SLC4A1 ou *anion exchanger 1* [AE1]), aussi exprimé à la membrane basolatérale des cellules intercalaires alpha du canal collecteur et impliqué dans la régulation de l'équilibre acidobasique. Plusieurs isoformes de cette famille sont des cotransports sodium-bicarbonate, électrogéniques (SLC4A4 et A5) ou électroneutres (SLC4A7 et A10). L'isoforme SLC4A8 correspond à l'échangeur chlore-bicarbonate dépendant du sodium (NDCBE) qui est exprimé à la membrane apicale des cellules intercalaires bêta. Couplée à l'échangeur SLC26A4 (pendrin), cette isoforme participe, dans cette portion du tubule, à la réabsorption de chlorure de sodium électroneutre et sensible aux thiazides.

La famille SLC26 comporte 10 membres, dont la plupart, à l'exception de l'isoforme SLC26A5, peuvent fonctionner en échangeurs d'anions non spécifiques. Ces protéines peuvent ainsi transporter des ions bicarbonate, hydroxyle, sulfate, formate, iodide ou oxalate en échange d'un ion chlore. Les protéines SLC26A7, SLC26A9 et SLC26A11 peuvent aussi fonctionner comme un canal chlore. L'isoforme SLC26A3 (DRA) est quasi exclusivement exprimée dans le tractus digestif. L'isoforme SLC26A4 (pendrin) est l'échangeur Cl/HCO_3 principal des cellules intercalaires bêta du canal collecteur, exprimé à la membrane apicale de ces cellules. C'est un acteur prépondérant de la réabsorption de chlore dans la portion distale du néphron. Les autres isoformes sont exprimées à des niveaux variables dans les reins et le tractus digestif. Des mutations de ces transporteurs sont associées à différentes pathologies. Ainsi, des mutations

de SLC26A2 sont responsables de chondrodysplasies, celles de SLC26A3 de diarrhées avec perte de chlore, et celles de SLC26A4 du syndrome de Pendred.

Canaux chlore [3]

Canaux ClC

La famille des canaux chlore comprend actuellement 9 membres, les canaux ClC 1 à 7 et les canaux ClC-Ka et ClC-Kb. Les canaux ClC 3 à 7 sont actuellement considérés comme fonctionnant comme des antiports anion-proton. Ces antiports sont préférentiellement exprimés dans les organites intracellulaires, comme les endosomes et les lysosomes dont ils facilitent l'acidification, tandis que les canaux chlore sont exprimés à la membrane plasmique des cellules épithéliales et des cellules excitables où ils participent à la stabilisation du potentiel de membrane, aux transports transépithéliaux de chlore ou à la régulation du volume cellulaire.

Ces canaux sont assemblés sous forme dimérique avec deux sous-unités contenant 18 domaines transmembranaires. Chaque sous-unité peut fixer un anion, indépendamment de l'autre. Les caractéristiques d'ouverture et de transports de ces canaux, qui sont sensibles au voltage, varient selon leur type. Ainsi, le canal ClC1 est activé par une dépolarisation cellulaire, alors que le canal ClC2 l'est lors d'une hyperpolarisation membranaire. Les canaux ClC-Ka et ClC-Kb ne sont fonctionnels que lorsqu'ils sont associés à une protéine spécifique, la barttin.

Des mutations de ces canaux ont été impliquées dans des formes de myotonie (CLCN1), le syndrome de Bartter (CLCNKA et CLCNKB), le syndrome de Dent (CLCN5) ou des formes d'ostéopétrose (CLCN7).

Canal CFTR

Le canal CFTR, dont les mutations sont responsables de la mucoviscidose, est un canal chlore qui appartient à la famille des transporteurs ABC (*ATP binding cassette*) et qui est exprimé dans les cellules épithéliales pulmonaires, digestives, pancréatiques, sudorales et les canaux déférents. L'activité de ce canal est modulée par la fixation et l'hydrolyse de l'ATP, mais aussi par l'AMP cyclique. Les mouvements transépithéliaux de chlore et de sodium règlent les mouvements passifs d'eau et ainsi l'hydratation du film liquidien qui recouvre les cellules épithéliales. La sécrétion de chlore favorise l'hydratation de ce film liquidien et facilite ainsi les mouvements ciliaires et la clairance du mucus présent à ce niveau. La diminution de la sécrétion de chlore lors de mutations du canal CFTR conduit à une déshydratation du film liquidien avec pour conséquence une diminution de la clairance du mucus et une susceptibilité plus importante aux infections virales et bactériennes. Dans l'épithélium digestif, la diminution de la sécrétion de chlore s'accompagne d'une diminution de la sécrétion liquidienne intestinale et d'une tendance à la constipation.

Canaux chlore récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) ou de la glycine

Les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABAr) ou de la glycine sont des canaux chlore qui s'ouvrent lors de la fixation de leurs ligands. L'entrée de chlore est suivie d'une diminution du potentiel de membrane qui se rapproche alors de son potentiel d'équilibre, s'éloignant du seuil nécessaire au déclenchement d'un potentiel d'action (− 55 mV). Cette activité canal chlore sous-tend l'activité inhibitrice du GABA et de la glycine.

Fonctions spécifiques du chlore

En dehors de son rôle dans l'électroneutralité des fluides de l'organisme, le chlore a plusieurs fonctions spécifiques liées en partie à ses mouvements de part et d'autre de la membrane cellulaire et à son potentiel d'équilibre qui est proche du potentiel de repos de la cellule.

Maintien du volume cellulaire

Les mouvements de chlore de part et d'autre de la membrane plasmique permettent de régler le volume cellulaire en réponse à une modification de l'osmolalité extracellulaire. Une augmentation de l'osmolalité extracellulaire s'accompagne d'une augmentation de l'expression du cotransport NKCC1 qui permet une entrée intracellulaire de chlore, ce qui limite les mouvements d'eau vers le secteur extracellulaire. En sens inverse, une diminution de l'osmolalité plasmatique est suivie d'une augmentation de l'expression des cotransports KCC, ce qui permet une sortie de chlore et évite une entrée d'eau intracellulaire.

Neurotransmission et excitabilité neuronale

Les cotransports chlore-cations et les canaux chlore sont impliqués dans le type et la nature de la réponse à certains neurotransmetteurs par le biais de la modulation du chlore intracellulaire. La concentration intracellulaire de chlore varie selon le stade de maturation des neurones. Les neurones non matures ont une concentration intracellulaire de chlore supérieure à son potentiel d'équilibre du fait de l'activité du cotransport NKCC1, alors que les neurones matures ont une concentration intracellulaire de chlore plus faible avec une sortie active de chlore effectuée par le cotransport KCC2. Cela conduit à des mouvements inverses de chlore en réponse à une stimulation GABA. Dans les neurones immatures où le chlore intracellulaire est élevé, la stimulation GABA est associée à un efflux de chlore, une dépolarisation et une réponse excitatrice. Au contraire, dans les neurones matures où le chlore intracellulaire est bas, la stimulation GABA est associée à une entrée de chlore, une hyperpolarisation et une réponse inhibitrice.

Le chlore joue aussi un rôle important dans l'inhibition présynaptique des neurones sensitifs. L'entrée intracellulaire de chlore effectuée par le cotransport NKCC1 induit une augmentation du chlore intracellulaire au-dessus de son potentiel d'équilibre. La fixation du GABA à son récepteur est suivie d'un efflux de chlore par le biais des canaux chlore ClC2, ce qui conduit à une dépolarisation cellulaire. Cette dépolarisation cellulaire inactive les canaux sodium et bloque la propagation du potentiel d'action.

Excitabilité et contraction des cellules musculaires

Dans les cellules musculaires squelettiques, le chlore joue un rôle important dans la stabilité du potentiel de membrane et dans la repolarisation. Ce rôle du chlore est sous-tendu par la présence du canal ClC1 qui permet une entrée de chlore en réponse à une dépolarisation membranaire. Cet effet du chlore explique la survenue de myotonie lors de dysfonctionnements du canal ClC1. Il a ainsi été montré que des mutations du gène CLCN1 sont responsables des formes de myotonie de Becker et de Thomsen. Dans ces formes de myotonie, la cellule musculaire lisse ne peut se repolariser complètement après une contraction volontaire. Ce maintien d'une dépolarisation, alors que la stimulation nerveuse est terminée, conduit à une prolongation de l'activité électrique de la fibre musculaire et au maintien d'une contraction.

Au contraire, dans les cellules musculaires lisses, la concentration intracellulaire de chlore est supérieure à celle attendue, due à l'activité du cotransport NKCC et d'échangeurs chlore/bicarbonate. Dans cette situation, l'ouverture de canaux chlore s'accompagne d'une dépolarisation cellulaire, d'une ouverture des canaux calciques et d'une contraction cellulaire. Le canal chlore impliqué dans ces phénomènes de vasoconstriction est un canal sensible au calcium. Le canal TMEM16A/ANO1 récemment identifié pourrait être le support moléculaire de ces flux de chlore dans les cellules musculaires lisses.

Aperçu général de l'homéostasie du chlore

Comportement digestif du chlore [4]

Le tube digestif est le lieu d'une absorption de chlore pour équilibrer celle du sodium, mais aussi d'une sécrétion de chlore accompagnée d'eau, ce flux liquidien facilitant la progression du bol alimentaire et sa digestion enzymatique. La grande majorité des liquides sécrétés est réabsorbée dans le côlon, ne laissant qu'une très faible quantité d'eau dans les selles.

La sécrétion de chlore est effectuée par trois canaux chlore situés au pôle apical des cellules intestinales : le canal CFTR, le canal ClC2 et un canal chlore sensible au calcium. L'entrée basolatérale est majoritairement effectuée par le cotransport NKCC1. La sécrétion de chlore est activée par l'AMPc et le GMPc, ce qui explique l'effet sécrétoire du vaso-intestinal peptide (VIP), des prostaglandines, mais aussi de la toxine cholérique.

L'absorption digestive de chlore est majoritairement effectuée dans l'iléon et le côlon par voie transcellulaire de façon couplée à celle du sodium. Les principaux transporteurs impliqués sont les échangeurs chlore-bicarbonate SLC26A3 (DRA) et SLC26A6 (PAT1) qui permettent l'entrée apicale de chlore de façon couplée à l'entrée de sodium par le biais des antiports sodium-proton NHE2 (SLC9A2) et NHE3 (SLC9A3). Des mutations de SLC26A3 sont responsables de diarrhée chlorée avec une concentration de chlore dans les selles et une alcalose métabolique. Son expression est augmentée en réponse aux probiotiques, au butyrate et aux glucocorticoïdes, alors qu'elle est diminuée dans les colites inflammatoires, de même que celle de SLC26A6.

Élimination rénale du chlore

Mécanismes de la réabsorption

Tube proximal [5]

Le tube proximal réabsorbe environ 60 % de la charge filtrée en chlore. La majeure partie de cette réabsorption est effectuée dans la portion initiale S1 du tube proximal par le biais d'une réabsorption paracellulaire générée par un gradient électrochimique favorable. Ce gradient est lui-même le résultat de la réabsorption sodium-dépendante des solutés comme le glucose ou les acides aminés qui conduit au retrait de la lumière d'une charge positive (le Na^+) non compensée par le soluté électroneutre. Dans les parties S2 et S3 du tube proximal, le gradient électrique s'inverse et la réabsorption paracellulaire de chlore est alors effectuée le long d'un gradient chimique favorable, la concentration de chlore dans le fluide tubulaire étant supérieure à celle présente dans les capillaires péritubulaires. La quantité de chlore réabsorbée par cette voie paracellulaire dépend de la perméabilité paracellulaire du tube proximal qui est plus importante pour le chlore comparée à celle d'autres anions, en particulier le bicarbonate. Cette perméabilité sélective résulte de la nature des protéines de jonction de la famille des claudines présentes dans le tube proximal. La claudine 2 est majoritairement exprimée dans cette portion du tubule et sa diminution d'expression est associée à une diminution de la perméabilité paracellulaire et à une diminution de la réabsorption de chlore.

Dans les parties S2 et S3 du tube proximal, la réabsorption du chlore s'effectue par voie transcellulaire, de façon électroneutre, par le couplage de plusieurs transporteurs et échangeurs. Le transport apical de chlore est effectué par plusieurs échangeurs : chlore/formate, chlore/oxalate, chlore/OH, chlore/SO_4. L'échangeur SLC26A6 semble avoir un rôle prédominant. La sortie basolatérale de chlore est elle aussi effectuée par plusieurs cotransports, échangeurs et canaux. La présence de cotransport KCC a été démontrée dans la membrane basolatérale des cellules tubulaires proximales, et les souris déficientes dans le cotransport KCC3 ont une diminution de la réabsorption transépithéliale de chlore, suggérant un rôle important de cette famille de transporteurs dans la réabsorption transcellulaire de chlore. La sortie basolatérale de chlore semble aussi dépendre de l'échangeur chlore-bicarbonate dépendant du sodium.

Anse de Henlé [6]

L'anse de Henlé est responsable de la réabsorption de 30 % du chlore filtré. Cette réabsorption est effectuée majoritairement par voie transcellulaire.

Alors que la branche descendante ne montre aucune caractéristique de réabsorption de chlore, une réabsorption transcellulaire de chlore peut être mise en évidence dans la branche fine ascendante. Cette réabsorption est effectuée par le biais de canaux chlore, alors que le gradient chimique de chlore est favorable du fait de la réabsorption d'eau effectuée auparavant dans la branche descendante de Henlé. Cette réabsorption est un élément déterminant de la création du gradient corticopapillaire et des mécanismes de concentration des urines. Les canaux chlore impliqués sont les canaux ClC-Ka, qui sont exprimés à la membrane apicale et à la membrane basolatérale. Ces canaux fonctionnent en coopération avec la barttin qui est aussi exprimée dans ce segment. L'expression des canaux ClC-Ka est modulée par l'ADH et les souris déficientes de ce canal présentent un diabète insipide néphrogénique.

Dans l'anse large ascendante de Henlé, l'entrée apicale du chlore est effectuée par le cotransport NKCC sensible au furosémide qui transporte deux atomes de chlore pour un de sodium et un de potassium. Il existe plusieurs isoformes de ce cotransport avec des affinités différentes pour le chlore. Ainsi, l'isoforme NKCC2-B a une forte affinité, alors que l'isoforme NKCC2-F a une faible affinité pour le chlore. L'isoforme F est présente au début de la branche large ascendante, tandis que l'isoforme B, de plus forte affinité, est présente à la fin de l'anse, alors que les concentrations de chlore sont plus faibles. La sortie basolatérale est majoritairement effectuée par les canaux chlore ClC-Ka et ClC-Kb. La forme prédominante dans ce segment semble le ClC-Kb. Les mutations inactivatrices ClC-NKB sont responsables du syndrome de Bartter, alors qu'un polymorphisme (T481S) conduit à un canal hyperactif et est associé à une pression artérielle plus élevée. Une plus faible partie de la sortie basolatérale est effectuée par un cotransport chlore-potassium. Le cotransport KCC4 est exprimé à la membrane basolatérale de cette partie du néphron et pourrait être impliqué dans cette sortie basolatérale de chlore couplée au potassium.

Au niveau de la macula densa, zone spécifique de l'anse de Henlé, la réabsorption de chlore est impliquée dans le rétrocontrôle tubuloglomérulaire. La réabsorption de chlore par les cellules de la macula densa conduit à son accumulation intracellulaire qui est suivie d'une augmentation d'adénosine et d'ATP. L'adénosine, par le biais des récepteurs A1, et l'ATP, par le biais des récepteurs P2X, induisent ensuite une vasoconstriction afférente qui réduit le débit de filtration glomérulaire.

Tube contourné distal et canal collecteur [7]

Le tube contourné distal est responsable de la réabsorption de 10 % de la charge filtrée en chlorure de sodium. Cette réabsorption est effectuée par voie transcellulaire. L'entrée apicale est effectuée par le cotransport électroneutre NCC, sensible aux thiazides. La régulation de ce cotransport est décrite dans le chapitre sur l'homéostasie du sodium. Il existe aussi une entrée apicale de chlore par le biais d'un couplage entre un échangeur Na-H et un échangeur chlore-anion. La sortie basolatérale s'effectue par le biais du cotransport KCC4 et de canaux chlore, essentiellement la forme ClC-Kb.

La réabsorption de chlore dans le canal collecteur s'effectue en partie par la voie paracellulaire, le long d'un gradient électrique créé par la réabsorption de sodium par le canal sodium, et par voie transcellulaire, dans les cellules intercalaires bêta. La réabsorption paracellulaire peut être modulée par l'activité de la protéine kinase WNK4 qui phosphoryle les claudines responsables de la perméabilité paracellulaire.

La réabsorption transcellulaire s'effectue par une entrée apicale par l'échangeur SLC26A4 (pendrin) et une sortie basolatérale par le complexe moléculaire ClC-Kb/barttin. L'expression de SLC26A4 (pendrin) est augmentée en situation de déplétion chlorée, d'alcalose, d'augmentation de l'aldostérone ou de l'angiotensine II. En sens inverse, son expression est diminuée en situation d'acidose ou d'apports chlorés importants.

Régulation du bilan

La modulation de la réabsorption rénale de chlore semble essentiellement définie pour équilibrer celle du sodium dans le but de maintenir l'électroneutralité des fluides de l'organisme. Il ne semble pas y avoir de systèmes, hormonaux ou non, de régulation spécifique du bilan du chlore. En revanche, tous les systèmes qui modulent la réabsorption rénale de sodium agissent aussi sur celle de chlore pour permettre au final une réabsorption de chlorure de sodium. Ces systèmes sont explicités dans le chapitre 23 sur l'homéostasie du sodium.

Conclusion

Les connaissances sur la physiologie du chlore, longtemps limitées à son rôle dans l'électroneutralité des liquides de l'organisme, ont rapidement progressé ces dernières années avec l'identification moléculaire de ses systèmes de transports membranaires. Des mutations de ces transporteurs ont fait découvrir le rôle spécifique du chlore dans les mécanismes de contrôle du volume cellulaire, d'excitabilité cellulaire et de transmission neuronale. L'utilisation d'agents pharmacologiques capables de moduler ces systèmes de transport sera probablement une nouvelle étape dans les recherches sur le contrôle de la volémie, mais aussi dans le traitement de certains troubles digestifs, neurologiques ou musculaires.

Références

[1] Gamba G. Molecular physiology and pathophysiology of electroneutral cation-chloride cotransporters. *Physiol Rev.* 2005;423–493.

[2] Soleimani M. SLC26 Cl^-/HCO_3^- exchangers in the kidney: roles in health and diseases. *Kidney Int.* 2013;84:657–666.

[3] Jentsch T.J., et al. Physiological fonctions of CLC Cl^- channels gleaned from human genetic disease and mouse models. *Annu Rev Physiol.* 2005;67:779–807.

[4] Kunzelmann K. Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. *Physiol Rev.* 2002;82:245–289.

[5] Planelles G. Chloride transport in the renal proximal tubule. *Pflugers Arch (Eur J Physiol).* 2004;448:561–570.

[6] Krämer B.K. Mechanisms of disease: the kidney-specific chloride channels ClCKA and ClCKB, the barttin subunit, and their clinical relevance. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4:38–46.

[7] Wall S. Cortical distal nephron Cl transport in volume homeostasis and blood pressure regulation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;305:F427–F438.

CHAPITRE 25

Physiologie du calcium

P. Houillier

Répartition du calcium dans l'organisme [1, 2]

L'organisme d'un adulte sain de 70 kg contient environ 25 000 mmol (1 000 g) de calcium, réparties majoritairement dans l'os (> 99 %) alors que moins de 1 % est présent dans le liquide extracellulaire (environ 22 mmol ou 880 mg). Chez l'adulte sain, le capital calcique est constant dans le temps, alors qu'il est croissant chez l'enfant et l'adolescent, et décroissant chez la femme après la ménopause ainsi que chez l'homme âgé. Un adulte jeune ingère normalement environ 800 à 1 000 mg de calcium par jour, dont 30 à 35 % sont absorbés par la muqueuse de l'intestin grêle, en partie sous l'influence de la 1,25$(OH)_2$ vitamine D ; en raison d'une sécrétion de calcium du liquide extracellulaire vers la lumière intestinale, évaluée à 150 mg par jour, l'absorption intestinale nette avoisine 150 mg par jour. Une quantité identique de calcium (150 mg/j) est éliminée dans l'urine définitive et le bilan (externe) de calcium est nul. L'activité de remodelage osseux est, simultanément, responsable de la libération de 200 mg de calcium osseux par jour (activité de résorption osseuse) et de l'incorporation dans l'os de 200 mg de calcium par jour (activité de minéralisation de la matrice protéique osseuse nouvellement synthétisée) : ainsi, il n'existe normalement pas, chez l'adulte jeune, de flux net de calcium entre le liquide extracellulaire et l'os, et le bilan interne de calcium est également nul (Fig. 25.1).

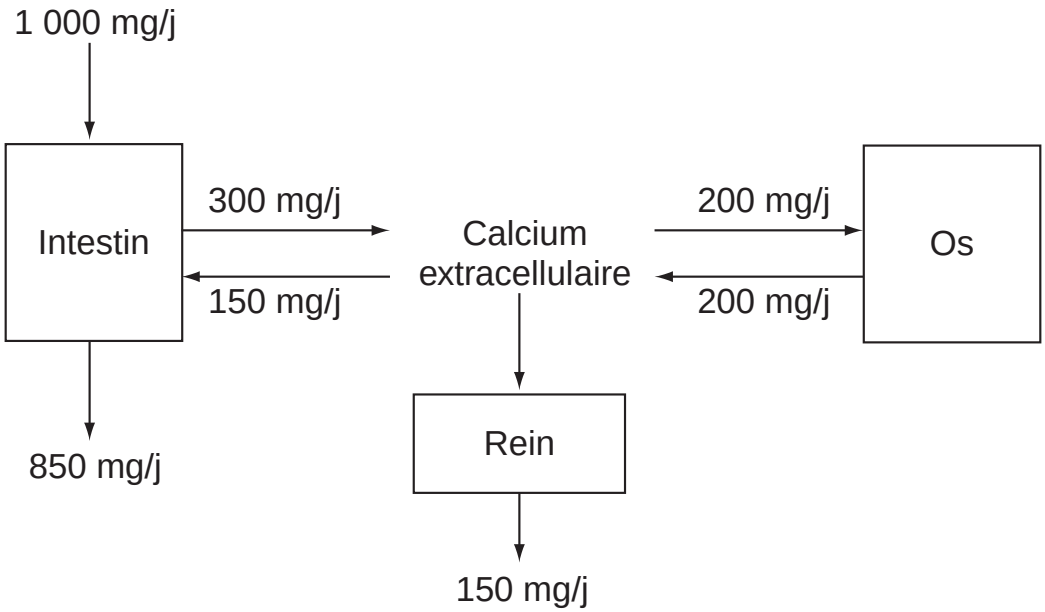


FIG. 25.1 **Représentation des flux de calcium quotidien chez un adulte normal.**

Malgré l'extrême prédominance du calcium osseux, il apparaît que la variable régulée est la concentration extracellulaire de calcium et, plus précisément, la concentration de calcium ionisé. En effet, le calcium sérique total est une variable hétérogène et comprend plusieurs fractions : environ 50 à 55 % du calcium sérique total existent sous forme ionisée (libre) et constituent à la fois la fraction biologiquement active et la fraction régulée ; le reste est biologiquement inerte, composé d'une fraction liée aux protéines sanguines

(albumine, principalement) et d'une fraction liée aux anions du sérum (bicarbonate, phosphate, citrate, etc.). La somme du calcium ionisé et du calcium complexé aux anions de faible poids moléculaire représente le calcium diffusible ou ultrafiltrable.

Mesurées par spectrophotométrie d'absorption atomique, les valeurs normales, chez l'adulte, de la concentration de calcium sérique total sont comprises entre 2,10 et 2,53 mmol/L à jeun (intervalle de confiance à 95 % de la moyenne de la calcémie à jeun chez les sujets normaux) ; elles sont modérément supérieures chez l'enfant et l'adolescent. Il est important d'effectuer la mesure à jeun parce qu'en période postprandiale, la concentration de calcium augmente : la variation observée peut atteindre 0,15 mmol/L chez les sujets normaux, et est supérieure chez les sujets qui ont une hyperabsorption intestinale du calcium.

Bien que la variable régulée soit la concentration sérique du calcium ionisé, le diagnostic d'hypo- ou d'hypercalcémie peut régulièrement être établi sur la constatation d'une concentration de calcium total anormalement basse ou haute, respectivement, parce que les variations de la concentration du calcium libre s'accompagnent de variations parallèles de la concentration du calcium total. Cependant, des anomalies de la concentration de protéines sériques et/ou des anomalies de l'état acide-base sont à l'origine de dissociations. Ainsi, une diminution de la concentration sérique d'albumine produit une diminution de la fraction du calcium total liée à cette protéine, et donc une diminution de la calcémie, en dehors de toute variation de la concentration de calcium ionisé ; inversement, une augmentation de la concentration sérique d'albumine, ou de globulines (comme dans le myélome) entraîne une augmentation du calcium total sans modification du calcium ionisé. De même, les variations de la concentration sanguine des ions H^+ (soit du pH extracellulaire) sont capables d'induire des variations de la fraction du calcium liée à l'albumine, parce que les ions H^+ et les ions Ca^{2+} sont en compétition pour la liaison à l'albumine. Ainsi, une acidose aiguë, caractérisée par une augmentation de la concentration extracellulaire d'H^+, entraîne une redistribution du calcium sérique entre ses différentes fractions ; le calcium lié à l'albumine diminue, le calcium libre augmente et la concentration totale de calcium ne varie pas. Si la situation d'acidose se prolonge (acidose chronique), la concentration de calcium ionisé, variable régulée, se normalise, grâce à l'intervention des hormones « calciotropes » (*cf.* ci-dessous) et la concentration de calcium total diminue. Des modifications opposées sont observées en cas d'alcalose extracellulaire.

En résumé, en l'absence d'anomalie des protéines sanguines et du pH extracellulaire, une anomalie de la concentration de calcium ionisé peut être détectée de manière fiable, par la mesure du calcium total. En revanche, en cas de l'une et/ou l'autre de ces anomalies, la mesure directe de la concentration du calcium ionisé, grâce à une électrode spécifique, doit être effectuée. Cette mesure nécessite quelques précautions quant à la technique de prélèvement, celui-ci devant être effectué sur un membre au repos et, au mieux, sans garrot, pour éviter les variations du pH sanguin. Lorsque l'accès à cette mesure n'est pas possible, on peut calculer une calcémie corrigée, en estimant que chaque gramme d'albumine complexe normalement 0,02 à 0,025 mmol de calcium. Ainsi, chez un sujet dont l'albuminémie est mesurée à 20 g/L, on peut augmenter la calcémie mesurée de 0,4 à 0,5 mmol/L pour obtenir une calcémie « corrigée ». Cette procédure fournit un résultat assez approximatif.

Régulation de la calcémie [3–8]

La calcémie d'un sujet normal se maintient à une valeur remarquablement stable grâce à la régulation des flux de calcium entre l'os et le liquide extracellulaire, d'une part, et entre le liquide extracellulaire et le rein, d'autre part. Habituellement, l'absorption intestinale du calcium alimentaire n'affecte la calcémie que transitoirement et n'est pas impliquée dans la régulation à court terme de la calcémie. Cependant, une absorption intestinale de calcium normale (150 à 200 mg/j) est nécessaire au maintien d'un capital calcique normal, et, en particulier, à la stabilité du contenu calcique osseux. En effet, la calcémie est maintenue stable, à jeun, parce que la perte rénale de calcium qui existe obligatoirement dans cette situation est exactement compensée par une mobilisation du calcium osseux responsable d'un flux net de calcium de l'os vers le liquide extracellulaire (Fig. 25.2). Ainsi, en l'absence d'un apport alimentaire suffisant (800 à 1 000 mg/j) et/ou d'une absorption intestinale du calcium normale, la calcémie se maintient aux dépens d'une diminution progressive du contenu calcique osseux. En situation normale, le contenu calcique osseux se maintient parce que le calcium osseux mobilisé lors du jeûne est remplacé par une quantité identique en période postprandiale. En conséquence, chez un individu normal, ayant un apport et une absorption intestinale du calcium normaux, la calciurie des 24 heures est égale à l'absorption intestinale nette de calcium.

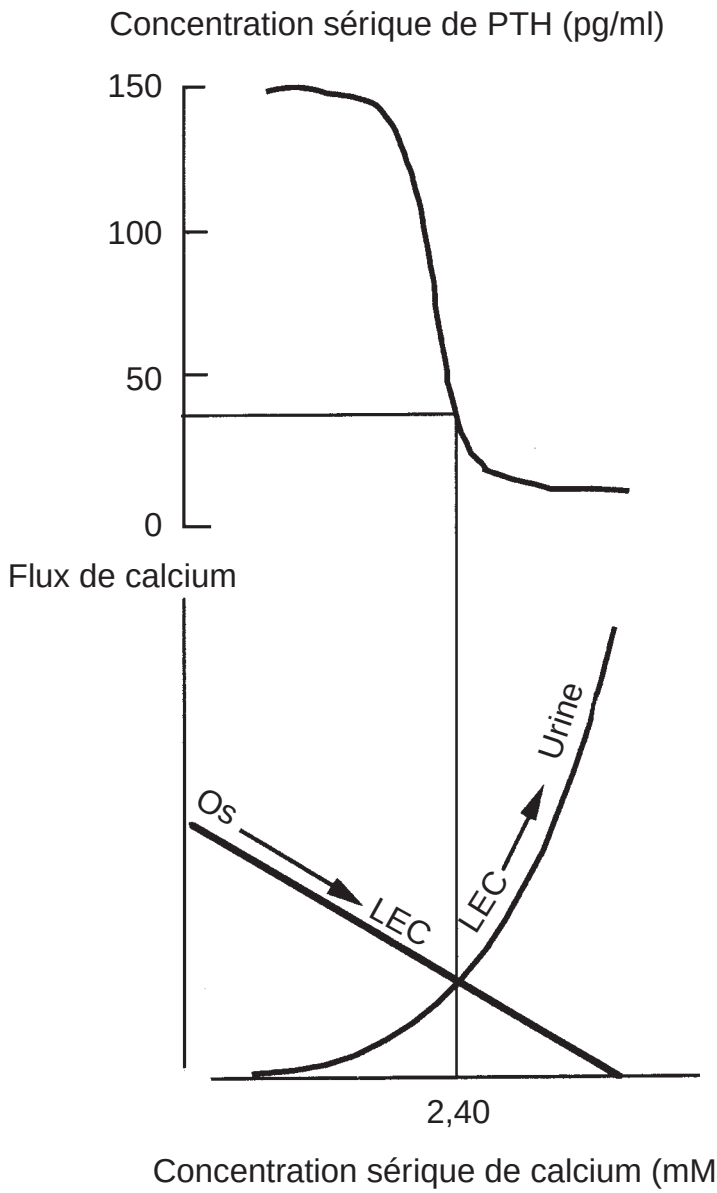


FIG. 25.2 Relations entre la concentration sérique de calcium à jeun et la concentration sérique de PTH (figure du haut), et les flux de calcium entre l'os et le liquide extracellulaire, et le liquide extracellulaire et l'urine (figure du bas).

À jeun, la calcémie est stable parce que la perte urinaire de calcium est compensée par une libération, quantitativement identique, de calcium osseux. Une diminution de la calcémie provoque une augmentation de la sécrétion de PTH qui augmente la mobilisation du calcium osseux et diminue l'excrétion urinaire de calcium, permettant ainsi le retour de la calcémie à sa valeur d'équilibre. Cet équilibre nécessite donc la présence du récepteur du calcium dans les cellules parathyroïdiennes et des concentrations adéquates de PTH et de calcitriol (voir texte).

Le remodelage osseux, c'est-à-dire l'activité continue de destruction et de renouvellement de l'os, ne participe pas au contrôle de la calcémie parce que ces deux activités (destruction assurée par les ostéoclastes et formation assurée par les ostéoblastes) sont très étroitement coordonnées, responsable chacune d'un flux de calcium entre l'os et le liquide extracellulaire identique, mais opposé, le flux résultant restant nul. Même en cas d'augmentation importante du remodelage osseux, telle que celle observée au cours de la maladie de Paget ou des hyperthyroïdies, la calcémie ne varie pas, pour autant que le couplage entre ces activités ostéoclastiques et ostéoblastiques persiste. Le remodelage osseux est un phénomène lent, de faible amplitude mais de grande capacité puisqu'il a potentiellement accès à l'ensemble du squelette.

Néanmoins, l'os participe au contrôle de la calcémie grâce à un système cellulaire différent, les ostéocytes, qui permet une libération rapide du calcium osseux. Ainsi qu'énoncé plus haut, le maintien de la calcémie à jeun est assuré par une entrée nette, dans le liquide extracellulaire, de calcium osseux, quantitativement identique à la perte rénale concomitante de calcium. À la différence du remodelage, la mobilisation de

calcium osseux dépendante des ostéocytes est un phénomène rapide, de grande amplitude mais de faible capacité puisqu'il n'affecte que l'os récemment minéralisé.

La régulation de la calcémie est sous le contrôle de deux hormones, l'hormone parathyroïdienne (PTH) et le métabolite actif de la vitamine D ou 1,25$(OH)_2$ vitamine D (calcitriol), ainsi que de la calcémie elle-même par l'intermédiaire du récepteur membranaire du calcium, CaSR. Ce récepteur joue un rôle central dans le contrôle par la calcémie de la sécrétion de PTH et dans la régulation de la réabsorption rénale du calcium. La PTH est une hormone peptidique qui agit sur ses organes cibles (l'os et le rein) grâce à un récepteur membranaire couplé à une ou plusieurs protéines G. Le calcitriol est une hormone stéroïde qui se lie à un récepteur cytosolique spécifique, présent dans de nombreux types cellulaires dont les cellules tubulaires rénales, les cellules de l'épithélium intestinal, ainsi que les cellules osseuses. Le complexe hormone-récepteur agit, dans le noyau, en modulant la transcription dans des sites spécifiques de la chromatine, appelés *Vitamin D Responsive Elements*. Ces deux hormones stimulent la résorption osseuse ostéoclastique mais, en raison du couplage normal entre ostéorésorption ostéoclastique et ostéoformation ostéoblastique, la résorption osseuse nette résultante est minime et le capital calcique osseux varie peu ou pas. En d'autres termes, même lorsqu'il est stimulé par des concentrations supraphysiologiques de PTH, un remodelage osseux normalement couplé n'entraîne pas de modification appréciable de la calcémie. Cependant, la PTH stimule l'ostéolyse ostéocytaire et, par ce biais, augmente la calcémie. De plus, la PTH augmente la réabsorption tubulaire rénale du calcium et stimule l'activité 1-α-hydroxylase rénale, et donc la production de calcitriol. Cette dernière hormone est indispensable à l'expression normale des effets biologiques de la PTH.

Une diminution de la calcémie provoque, en quelques secondes, une augmentation de la sécrétion d'hormone parathyroïdienne ; en effet, les cellules parathyroïdiennes possèdent dans leur membrane plasmique le récepteur CaSR dont le rôle est d'adapter la sécrétion parathyroïdienne de PTH à la concentration de calcium libre extracellulaire. Ainsi, une baisse de la calcémie inactive le récepteur et entraîne une augmentation de la sécrétion de PTH. Si l'hypocalcémie se prolonge, l'hypersécrétion de PTH est amplifiée par une diminution de la dégradation intracellulaire de la PTH. Puis, l'expression du gène de la PTH est accrue, se traduisant par une augmentation de l'ARN messager intracellulaire de la préproPTH. Enfin, une hypocalcémie chronique entraîne une augmentation de la masse de tissu parathyroïdien par division cellulaire (hyperplasie parathyroïdienne). Ainsi, en réponse à une hypocalcémie, plusieurs mécanismes d'adaptation qui permettent d'augmenter la sécrétion de PTH apparaissent successivement. Cet excès de PTH stimule la mobilisation du calcium osseux dépendante des ostéocytes, la réabsorption tubulaire rénale du calcium filtré et la synthèse rénale de calcitriol, et normalise la calcémie. Inversement, une élévation de la calcémie inhibe la sécrétion parathyroïdienne de PTH, et donc la mobilisation du calcium osseux et la réabsorption tubulaire rénale du calcium, dans le but de corriger l'hypercalcémie.

Mécanismes des hypercalcémies [3, 9, 10]

Deux types de désordres peuvent être à l'origine d'une hypercalcémie.

Le premier est un déplacement de la relation entre la calcémie et la sécrétion de PTH vers des valeurs de calcémie plus élevées, traduisant une diminution de la sensibilité de la sécrétion de PTH à la calcémie. Dans cette situation, l'augmentation de la sécrétion (et de la concentration) de PTH observée pour une valeur de calcémie normale provoque une augmentation de la mobilisation du calcium osseux et une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale de calcium filtré, l'ensemble aboutissant nécessairement à une augmentation de la calcémie ; celle-ci se stabilise à une nouvelle valeur, plus élevée que la valeur normale, pour laquelle les entrées d'origine osseuse et les sorties rénales redeviennent identiques. Dans cette nouvelle situation, le bilan de calcium et, en grande partie, la masse minérale osseuse restent inchangés par comparaison avec une situation normale. L'hypercalcémie stable, résultante d'une altération primitive de la sécrétion de PTH est, pour cette raison, qualifiée d'hypercalcémie « en équilibre ». Au nouvel état stable, la calcémie est élevée et la concentration sérique de PTH est élevée ou normale, inappropriée à l'hypercalcémie. La calciurie des 24 heures peut être normale ou augmentée ; dans ce dernier cas, elle reflète une absorption intestinale de calcium accrue, le plus souvent due à une augmentation de la synthèse de calcitriol induite par l'excès de PTH. Dans sa forme habituelle, l'hyperparathyroïdie primitive est un exemple typique d'hypercalcémie « en équilibre ».

La seconde situation est celle d'une altération primitive du remodelage osseux, provoquant une augmentation importante de la résorption osseuse nette, une diminution de la masse minérale osseuse et un bilan de calcium négatif. Ceci s'observe lorsqu'une augmentation de la résorption ostéoclastique s'associe à une formation osseuse ostéoblastique découplée (c'est-à-dire non augmentée, voire inhibée). L'important flux net de calcium dans le liquide extracellulaire qui en résulte peut dépasser la capacité du rein à éliminer le calcium, ce qui provoque une hypercalcémie progressive appelée hypercalcémie « en

déséquilibre ». En effet, une diminution du volume extracellulaire s'y associe fréquemment en raison de vomissements et d'une diminution de la réabsorption rénale de sodium directement due à l'hypercalcémie : cette diminution du volume extracellulaire provoque une diminution du débit de filtration glomérulaire et une augmentation de la réabsorption tubulaire proximale du calcium, qui aggravent l'hypercalcémie. En présence de l'hypercalcémie, la concentration sérique de PTH est basse, adaptée, et la calciurie est élevée, reflétant l'entrée nette de calcium dans le liquide extracellulaire. L'hypercalcémie qui complique l'évolution de certaines néoplasies est un exemple typique d'hypercalcémie « en déséquilibre ».

Mécanismes des hypocalcémies [3, 11]

Dans la mesure où la PTH joue un rôle central dans le maintien de la calcémie à une valeur normale, une hypocalcémie prolongée ne peut survenir que si la sécrétion de PTH est nulle ou insuffisante, ou s'il existe une résistance à l'action de la PTH dans ses organes cibles, ou enfin s'il existe un flux net de calcium vers l'os, s'il est d'intensité suffisante pour dépasser les effets « antihypocalcémiques » de la PTH.

Dans la première situation, une hypocalcémie stable et prolongée existe en raison d'une diminution primitive de la sécrétion parathyroïdienne de PTH. En conséquence, pour une calcémie normale, l'excrétion rénale de calcium est plus élevée que la normale et la libération de calcium osseux plus basse que la normale ; il en résulte une baisse progressive de la calcémie jusqu'à un nouvel état stable caractérisé par une excrétion urinaire de calcium égale à la libération osseuse nette de calcium. La concentration sérique de PTH est alors basse ou normale, inappropriée à l'hypocalcémie, et la calciurie des 24 heures basse ou normale. L'hypoparathyroïdie en est un exemple typique.

Dans la seconde situation, l'hypocalcémie survient parce que l'os et le rein sont résistants à l'action biologique de la PTH. En conséquence, pour une calcémie normale, l'excrétion rénale de calcium est plus élevée que la normale et la libération de calcium osseux plus basse que la normale ; il en résulte une baisse progressive de la calcémie qui stimule la sécrétion parathyroïdienne de PTH qui peut, éventuellement, rétablir des effets périphériques de la PTH normaux mais au prix d'une hypocalcémie. Dans cette situation, la concentration sérique de PTH est élevée, appropriée à l'hypocalcémie.

Références

[1] Nordin B.E.C. Plasma calcium and plasma magnesium homeostasis. Calcium, phosphate and magnesium metabolism. In: Bec N., ed. *Clinical physiology and diagnostic procedures.* London: Churchill Livingstone; 1976:186–217.

[2] Bushinsky D.A., Krieger N.S. Integration of calcium metabolism in the adult. In: Coe F.L., Favus J.F., eds. *Disorders of bone and mineral metabolism.* New York: Raven Press; 1992:417–434.

[3] Nordin B.E.C. Diagnostic procedures in disorders of calcium metabolism. *Clinl Endocrinol.* 1978;8:55–67.

[4] Parfitt A.M. Bone and plasma calcium homeostasis. *Bone.* 1987;8:S1–S8.

[5] Kurokawa H. The kidney and calcium homeostasis. *Kidney Int.* 1994;45:S97–S105.

[6] Strewler G., Rosenblatt M. Mineral metabolism. In: Felig P., Baxter J., Frohman L., eds. *Endocrinology and metabolism.* New York: MacGraw Hill; 1995:1407–1516.

[7] Chattophadyay N., Mithal A., Brown E. The calcium-sensing receptor : a window into the physiology and pathophysiology of mineral ion homeostasis. *Endocr Rev.* 1996;17:289–307.

[8] Loupy A., Ramakrishnan S.K., Wootla B., et al. PTH-independent regulation of blood calcium concentration by the calcium-sensing receptor in rats. *J Clin Invest.* 2012 Sep 4;122(9):3355–3367.

[9] Parfitt A.M. Equilibrium and disequilibrium hypercalcemia. New light on an old concept. *Metab bone dis and rel res.* 1979;13:279–293.

[10] Paillard M., Gardin J.P., Borensztein, et al. Abnormalities in calcium metabolism. In: Pinsky M.R., Dhainaut J.F.A., eds. *Pathophysiologic foundations of critical care.* Baltimore: Williams and Wilkins; 1993:925–944.

[11] Guise T.A., Mundy G.R. Evaluation of hypocalcemia in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1473–1478.

CHAPITRE 26

Physiologie du magnésium et du phosphore

M. Essig; G. Friedlander

Le phosphore (présent dans l'organisme uniquement sous forme de phosphate [HPO_4^{2-}]) et le magnésium sont deux ions intracellulaires prépondérants pour le fonctionnement des cellules. Tous deux sont impliqués dans la régulation de nombreuses réactions enzymatiques et dans le stockage d'énergie sous forme d'ATP. Ils participent aussi à la régulation du métabolisme osseux par leurs interactions avec le métabolisme du calcium et les hormones qui le régulent : hormones parathyroïdes et vitamine D. L'adaptation aux besoins de l'organisme du bilan de ces deux ions est réalisée par le rein par le biais de mécanismes complètement distincts [1–4].

Importance physiologique du magnésium et du phosphore

Cellules excitables et contractiles

Alors que le magnésium modifie les caractéristiques des canaux calciques et potassiques, c'est par son action sur le contenu en ATP que le phosphate agit sur le fonctionnement des cellules excitables et contractiles.

La diminution du contenu cellulaire en phosphate induit une diminution de l'ATP cellulaire par plusieurs mécanismes : diminution du 1,3-diphosphoglycérate qui permet la régénération d'ATP, diminution du 2,3-diphosphoglycérate qui modifie l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, diminution de la phosphorylation oxydative aux dépens de la glycolyse et augmentation du catabolisme de l'adénosine monophosphate. Ces modifications conduisent à des paralysies périphériques ou centrales et à des myopathies plus ou moins importantes qui peuvent aussi toucher les muscles respiratoires et le myocarde.

Le magnésium est un antagoniste des canaux calciques de la membrane plasmique, comparable aux dihydropyridines, et un inhibiteur des calcium-ATPases du réticulum sarcoplasmique. Dans les cellules nerveuses et les cellules musculaires, le magnésium induit une diminution de l'excitabilité neuronale et de la contractilité musculaire. Ces effets existent aussi dans le myocarde où le magnésium augmente la capture du calcium par le réticulum sarcoplasmique en stimulant les calcium-ATPases, inhibe l'influx de calcium dans les canaux sarcolemmiques et diminue la fixation de calcium sur la troponine C par inhibition compétitive. Le magnésium possède donc un effet inotrope négatif. L'action du magnésium sur l'excitabilité cardiaque résulte aussi de ses effets sur les flux de calcium et de potassium. Par l'inhibition des flux calciques et sodiques et la modification des caractéristiques des canaux potassiques, le magnésium diminue les phénomènes de dépolarisation précoce et tardive qui sont la source de nombreux troubles du rythme [5].

Interaction avec le métabolisme osseux

Le phosphate et le magnésium interagissent tous les deux avec le métabolisme osseux, mais de façons différentes.

Le phosphate est l'un des composants, avec le calcium, de la phase minérale de l'os. Il est cristallisé sous forme d'hydroxyapatite (85 %) et sous forme de phosphate de calcium (15 %). La minéralisation de la matrice protéique de l'os survient lorsque le produit phosphocalcique augmente. En sens inverse, la diminution de ce produit de façon chronique peut provoquer une dissolution de ces cristaux. En plus de son action sur l'os, le phosphate interagit avec les hormones qui régulent le métabolisme osseux. En effet, le phosphate inhibe l'activité de la 1-α-hydroxylase des cellules tubulaires proximales qui assure la

synthèse rénale de 1,25-$(OH)_2$ vitamine D3. Les mécanismes cellulaires de cette action ne sont pas connus. Le phosphate modifie aussi directement la synthèse de l'hormone parathyroïdienne et celle du FGF23.

Le magnésium n'interagit avec le métabolisme osseux que par son action sur les hormones PTH et vitamine D. Il ne semble pas, au contraire du phosphate, modifier la phase minérale de l'os. L'action du magnésium est exercée en partie par le biais d'un effet sur le récepteur du calcium (ou *calcium sensor*). Ce récepteur est responsable de la régulation de la synthèse de PTH par le calcium, et il a été montré que le magnésium était aussi un de ses ligands. Une hypermagnésémie aiguë inhibe la sécrétion de PTH, alors qu'une hypomagnésémie aiguë la stimule. La diminution chronique du pool magnésique conduit au contraire à une diminution progressive de la sécrétion de PTH. Le magnésium agit aussi sur la réponse périphérique à la PTH et la diminution du magnésium induit une résistance à l'action osseuse et rénale de la PTH. Ces effets du magnésium pourraient résulter d'une interaction avec les seconds messagers mis en jeu par la PTH, AMP cyclique et phospholipase C. Outre son action sur la PTH, il semble que le magnésium modifie aussi directement la synthèse et l'action périphérique de la 1,25-$(OH)_2$ vitamine D3.

Bilan du phosphate et du magnésium

Le contenu total de l'organisme est de 32 mmol/kg de poids corporel pour le phosphate et de 16 mmol/kg pour le magnésium. Le phosphate et le magnésium sont répartis principalement dans l'os et le secteur intracellulaire. L'os comprend 85 % du phosphate et 67 % du magnésium de l'organisme. Le secteur intracellulaire contient 14 % du phosphate et 31 % du magnésium. Dans le secteur plasmatique, ces deux ions sont faiblement liés aux protéines (10 % pour le phosphate et 20 % pour le magnésium), mais peuvent être complexés à d'autres ions comme le calcium ou le citrate. Les deux ions peuvent aussi se complexer entre eux. La concentration plasmatique de phosphate inorganique est de 0,85 à 1,45 mmol/L. Celle de magnésium est de 0,90 ± 0,05 mmol/L. Les concentrations plasmatiques sont plus un reflet du contenu total de l'organisme en phosphate ou en magnésium que des concentrations intracellulaires. Cependant, les concentrations plasmatiques sont corrélées à l'apparition des signes cliniques.

La phosphatémie et la magnésémie dépendent des entrées digestives et des échanges entre le compartiment extracellulaire, le secteur osseux et les cellules autres que celles de l'os et de l'élimination rénale de ces deux ions. Phosphatémie et magnésémie font l'objet d'une régulation qui repose sur la modification de l'élimination rénale.

Entrées digestives

Une alimentation normale apporte, chaque jour, de 0,6 à 2 g de phosphate et 0,3 g de magnésium. 60 à 75 % du phosphate et 30 à 40 % du magnésium sont absorbés dans l'intestin. L'absorption digestive a lieu essentiellement dans l'intestin grêle [6]. Elle est la résultante de deux composantes : un flux d'absorption active, régulé, et un flux passif non régulé. Le flux passif est dépendant du gradient de concentration ; il est prédominant lorsque les apports sont normaux ou accrus, tandis que le flux actif prédomine lorsque les apports en phosphate ou en magnésium sont réduits.

Le flux actif de phosphate est réalisé par un cotransport sodium-phosphate (SLC34A2 : NPT2b) situé au pôle apical des cellules épithéliales, qui fait entrer le phosphate dans la cellule contre son gradient électrochimique, couplé à une sortie passive basolatérale le long d'un gradient électrochimique. Pour le magnésium, l'entrée apicale est effectuée par un canal spécifique du magnésium (TRPM6), le long d'un gradient chimique favorable [7].

L'absorption intestinale de ces deux ions peut être modifiée par plusieurs facteurs :

- le régime pauvre en phosphate augmente l'absorption intestinale de phosphate par une action directe sur le cotransport sodium-dépendant et par le biais d'une synthèse rénale accrue de 1,25-$(OH)_2$ vitamine D3. Néanmoins, en cas de carence d'apport prolongée, malgré l'augmentation du flux actif sous l'effet du régime pauvre en phosphate et de la 1,25-$(OH)_2$ vitamine D3, il peut exister une sécrétion nette digestive de phosphate résultant d'un flux passif de sécrétion qui est alors prépondérant ;
- la 1,25-$(OH)_2$ vitamine D3 augmente le flux actif d'absorption de phosphate et plus faiblement celui de magnésium. L'hormone parathyroïdienne n'a en revanche pas d'effet direct sur l'absorption de phosphate ou de magnésium ;
- des apports massifs de calcium ou de magnésium diminuent l'absorption intestinale de phosphate par formation de complexes phosphocalciques ou phosphomagnésiques peu absorbables. Pour les mêmes raisons, les apports de phosphate (le cas échéant sous forme de phosphate de cellulose) empêchent l'absorption digestive de magnésium. Enfin, les gels d'alumine inhibent l'absorption intestinale par formation de complexes insolubles avec le phosphate.

Sorties rénales

L'excrétion rénale du phosphate ou du magnésium est déterminée par l'équilibre entre la quantité filtrée par le glomérule et celle réabsorbée par le tubule rénal. Il n'existe pas de sécrétion tubulaire de phosphate ou de magnésium. Le lieu principal de la réabsorption du phosphate est le tube proximal, alors que le magnésium est réabsorbé dans l'anse large ascendante de Henlé et le tube contourné distal.

Pour chaque ion, la charge filtrée dépend du débit de filtration glomérulaire et de la quantité d'ions ultrafiltrables. Cette quantité est déterminée par la concentration d'ions sous forme libre (non liés aux protéines) et la diffusion selon l'équilibre de Donnan. Elle correspond respectivement pour le phosphate et pour le magnésium à 90 et 70 % des concentrations plasmatiques.

Le site majeur de réabsorption du phosphate est le tube proximal où 80 à 85 % du phosphate filtré sont réabsorbés, pour l'essentiel (70 %) dans la partie initiale du tubule proximal, pour 10 % dans la pars recta. Elle est négligeable dans l'anse de Henlé, et faible (inférieure à 5 %) dans le tube distal. Cette réabsorption dépend de phénomènes de transport actifs saturables et elle est étroitement régulée par des facteurs hormonaux et non hormonaux. Elle consiste en un flux unidirectionnel de la lumière tubulaire vers l'espace péritubulaire et comporte trois étapes : l'entrée du phosphate dans la cellule épithéliale à son pôle luminal, son échange avec le pool intracellulaire de phosphate, puis sa sortie au pôle basolatéral vers le capillaire péritubulaire.

Le seuil de réabsorption du phosphate rapporté au débit de filtration glomérulaire (TmPi/DFG) reflète la valeur de la phosphatémie au-delà de laquelle le phosphate est éliminé dans les urines.

Au contraire du phosphate, le magnésium n'est quasiment pas réabsorbé dans le tube proximal. En revanche, l'anse de Henlé, dans sa partie large ascendante, assure la réabsorption de 60 % de la charge filtrée par le glomérule. Le mécanisme est une diffusion paracellulaire le long du gradient électrique lumière positive créé par le cotransport Na/K/2 Cl. La réabsorption du magnésium est inhibée par le furosémide de par son action sur le cotransport Na/K/2 Cl. Le tube contourné distal réabsorbe 2 à 5 % du magnésium filtré et détermine la concentration urinaire finale de magnésium. La réabsorption dans le tube distal est une diffusion active transcellulaire avec une entrée apicale par le canal spécifique du magnésium TRPM6. Le mécanisme de la sortie basolatérale n'est pas connu, mais les études électrophysiologiques sont en faveur d'un mécanisme dépendant du sodium. La réabsorption distale dépend de la charge et augmente lorsque la quantité de magnésium à son niveau s'élève.

Déterminants moléculaires de la réabsorption rénale du phosphate et du magnésium

Réabsorption du phosphate : les cotransports sodium-phosphate (NPT) [6]

Les cotransports NPT permettent l'entrée du phosphate dans les cellules et sont donc impliqués à la fois dans l'absorption digestive et dans la réabsorption rénale. Ils utilisent le gradient énergétique fourni par la Na-K-ATPase basolatérale. Trois types de cotransports NPT, classés dans la famille des transporteurs SLC34, ont été identifiés. SLC34A1 (NPTIIa) est localisé dans les cellules rénales et intestinales. Il est responsable de 70 à 80 % de la réabsorption rénale du phosphate. SLC34A3 (NPTIIc) est quasi exclusivement exprimé dans le rein, alors que SLC34A2 (NPTIIb) est localisé majoritairement dans les cellules intestinales, où il assure l'absorption digestive du phosphate, mais aussi dans d'autres organes comme les testicules, les poumons, le foie ou les glandes mammaires. Une deuxième famille de transporteurs (SLC20) est aussi impliquée dans l'homéostasie du phosphate. SLC20A2 (PIT-2) est exprimé dans la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales et dans d'autres tissus. Bien que son expression soit modulée par le régime pauvre en phosphate, la PTH ou l'équilibre acidobasique, son rôle dans la réabsorption rénale du phosphate semble mineur car celle-ci est abrogée à plus de 90 % dans les souris dont les gènes SLC34A1 et SLC34A3 ont été invalidés.

La régulation de la réabsorption tubulaire de phosphate résulte d'une modification des caractéristiques fonctionnelles ou de la densité des unités de cotransports NTP2 situées sur la bordure en brosse. Ainsi, la PTH et le FGF23 inhibent la réabsorption de phosphate en induisant l'endocytose des unités de transport situées sur la bordure en brosse. Cette modulation de l'expression membranaire du cotransport NPT nécessite la présence de la mégaline et de plusieurs protéines qui interagissent avec le cytosquelette, comme les protéines NHERF. L'activité des cotransports NPT2 dépend aussi de nombreux facteurs, dont la concentration luminale de sodium, le pH du fluide tubulaire, l'activité des autres systèmes de cotransport couplés au sodium (sodium-glucose, sodium-acides aminés), la composition lipidique membranaire et l'activité des protéines kinases A (adénosine monophosphate [AMP] cyclique dépendante) et C. En revanche, le mécanisme par lequel la carence en phosphate régule l'activité des cotransports NPT2 n'est pas encore entièrement élucidé. Des mutations des cotransports NPT2 et de NHERF ont été impliquées dans certaines formes d'hypophosphatémie associées à des lithiases rénales.

Réabsorption du magnésium : les claudines 16 et 19 et le canal TRPM6 [7]

Claudines 16 (paracelline-1) et 19

L'étude d'une forme héréditaire d'hypomagnésmie, l'hypomagnésémie avec hypercalciurie et néphrocalcinose (FHHNC) a permis l'identification moléculaire d'une protéine clé de la réabsorption paracellulaire du magnésium dans l'anse large ascendante de Henlé, la paracelline-1. Cette protéine appartient à la famille des claudines (claudine 16) et se localise dans les jonctions serrées des cellules tubulaires de l'anse large ascendante. La claudine 16 interagit avec un autre membre de la famille des claudines, la claudine 19, qui est aussi impliquée dans la réabsorption du magnésium. Des mutations de la claudine 19 sont responsables d'une forme héréditaire d'hypomagnésémie avec hypercalciurie. Les claudines 16 et 19 sont impliquées dans la sélectivité au magnésium et au calcium des pores paracellulaires permettant la réabsorption paracellulaire passive de ces deux cations le long d'un gradient électrique favorable.

Canal TRPM6

Le canal TRPM6 appartient à la famille des canaux cationiques (TRP) qui ont été impliqués dans de nombreux phénomènes physiologiques comme la phototransduction, l'homéostasie thermique ou la réabsorption du calcium. Il est très proche structuralement du récepteur TRPM7 qui possède une double sélectivité pour le calcium et le magnésium et qui serait impliqué dans l'entrée cellulaire de magnésium. TRPM6 est exprimé dans les cellules épithéliales intestinales (côlon et cæcum) et au pôle apical des cellules du tube distal où il est colocalisé avec le cotransport sodium-chlore sensible aux thiazidiques (NCC). TRPM6 et TRPM7 se distinguent des autres canaux par leur structure unique composée d'un domaine canal lié à un domaine protéine kinase. Cependant, le rôle exact du domaine kinase reste à déterminer.

Une mutation de ce canal est responsable de l'hypomagnésémie avec hypocalcémie secondaire (HSH). L'hypomagnésémie résulte essentiellement du défaut d'absorption digestive qui peut être pallié par une augmentation majeure des apports de magnésium absorbés alors par voie paracellulaire. Il existe aussi une fuite rénale de magnésium par inactivation du canal TRPM6 distal.

Des études récentes montrent que la déplétion en magnésium augmente l'ARNm de TRPM6 dans le tube distal, tandis que la charge orale l'augmente dans le côlon. L'expression de TRPM6 est diminuée chez les souris invalidées pour le cotransport NCC ou lors de son inhibition par les thiazidiques, ce qui explique la survenue d'une hypomagnésémie lors d'une exposition à ces médicaments ou dans le cas du syndrome de Gitelman par mutation du NCC. La 1,25-dihydroxyvitamine D3 et l'hormone parathyroïdienne ne semblent pas modifier l'expression de TRPM6, au contraire du 17-bêta-estradiol qui normalise l'ARNm de TRPM6 après ovariectomie.

Régulations

Que ce soit pour le phosphate ou pour le magnésium, la régulation du bilan de chaque ion est effectuée dans le rein par des modifications de l'élimination rénale. La cible moléculaire de ces régulations a été identifiée pour le phosphate ; il s'agit du cotransporteur sodium-phosphate situé au pôle apical des cellules tubulaires proximales. En revanche, la (ou les) cible(s) moléculaire(s) des hormones et les conditions qui modifient le bilan du magnésium ne sont que très partiellement connues.

Régulation hormonale

Bien que les mêmes hormones soient impliquées dans la régulation du phosphate et du magnésium, leur rôle respectif est très différent pour chacun de ces deux ions. Cependant, le rôle de l'hormone parathyroïdienne est prépondérant pour les deux types de régulation.

Hormone parathyroïdienne (PTH)

La PTH agit de façon inverse sur l'excrétion de phosphate et celle de magnésium. L'administration aiguë de PTH entraîne, sans modification de la charge filtrée, une augmentation de l'excrétion urinaire de phosphate et une augmentation de la réabsorption de magnésium dans l'anse de Henlé. La parathyroïdectomie aiguë s'accompagne en revanche d'une baisse immédiate de l'excrétion fractionnelle de phosphate qui devient inférieure à 1 %. Cette inhibition passe par le retrait des unités de transports NPT de la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales [8]. L'activation du récepteur de la PTH conduit une stimulation des protéines kinase A et C *via* l'augmentation de l'AMP cyclique et l'activation de la phospholipase C, puis *via* les protéines ERK1/2, à une phosphorylation de la protéine NHERF qui se dissocie alors du cotransport NPT2. Le cotranport NPT2 est alors internalisé puis dégradé dans les lysosomes. La PTH induit aussi une extrusion

extracellulaire d'AMPc et la formation d'adénosine extracellulaire, et une stimulation de la 25-(OH) -α-hydroxylase.

Il semble que seule la voie de l'AMPc soit impliquée dans l'effet de la PTH sur la réabsorption de magnésium.

Vitamine D

Le rôle de la vitamine D dans la régulation de l'élimination rénale du phosphate ou du magnésium est largement controversé. Ainsi, la vitamine D paraît intervenir sur le métabolisme du magnésium, mais aucune preuve de son action sur la réabsorption rénale de magnésium n'a été rapportée. En ce qui concerne la réabsorption du phosphate, différentes études ont rapporté des effets inhibiteurs, stimulants ou l'absence d'effets. Ces divergences s'expliquent par des variations des différents paramètres mis en jeu dans les modèles expérimentaux utilisés : déplétion ou réplétion phosphatée, statut vitaminique D préalable et concentration de calcium. *In vitro*, dans des cellules rénales en culture, la 1,25-$(OH)_2$ vitamine D3 diminue l'activité du cotransporteur NPT par un mécanisme mettant en jeu l'activation de la protéine kinase C, et concentre son effet stimulant sur le cotransporteur de l'*insuline growth factor 1* (IGF-1) exogène.

FGF23 [9]

Le FGF23, découvert lors de l'étude des hypophosphatémies génétiques, apparaît maintenant comme l'un des déterminants majeurs de la régulation du phosphate, comme la PTH et la vitamine D. C'est une protéine de 251 acides aminés qui appartient à la famille des *fibroblast growth factors*. Il peut être clivé sous l'action d'une protéase. Le FGF23 est synthétisé par les ostéocytes en réponse à l'hyperphosphatémie ou à un régime riche en phosphate. Il inhibe la réabsorption de phosphate et la synthèse de la forme active de vitamine D dans le tube proximal, et diminue la sécrétion de PTH. Il réduit l'expression de NPT2a et NPT2c à la bordure en brosse et la synthèse d'ARNm de ces protéines. De même, il diminue l'ARNm de la 25-(OH) -α-hydroxylase (CYP27B1). L'expression du FGF23 est contrôlée par de nombreux facteurs, dont en premier lieu le phosphate, la 1,25-$(OH)_2$ vitamine D3 et la PTH. Des mutations du FGF23 ont été impliquées dans le rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant et une surexpression du FGF23 est responsable de l'hypophosphatémie de certaines tumeurs mésenchymateuses. En sens inverse, des mutations inactivatrices conduisent à une hyperphosphatémie, des valeurs élevées de vitamine D et des calcifications ectopiques.

Autres hormones

De nombreuses autres hormones et protéines participent à la régulation rénale de la phosphatémie. L'insuline stimule la réabsorption rénale de phosphate. Elle augmente aussi l'utilisation cellulaire de phosphate, ce qui diminue la concentration plasmatique de phosphate. Les hormones thyroïdiennes augmentent la réabsorption tubulaire de phosphate et la phosphatémie. L'hormone de croissance augmente, par le biais de l'IGF-1, l'activité du cotransporteur NPT. Les agonistes alpha-adrénergiques et les prostaglandines diminuent l'effet phosphaturique de la PTH. Les glucocorticoïdes inhibent le cotransport par activation de la protéine kinase C. Le peptide atrial natriurétique, la dopamine, le facteur de croissance épidermique et le peptide apparenté à la PTH (PTH-rp) inhibent le cotransport, alors que la sérotonine le stimule. La calcitonine, la vasopressine et le glucagon aux concentrations pharmacologiques inhibent le cotransport, mais leur effet en physiologie n'est pas établi. Enfin, l'étude moléculaire des rachitismes hypophosphatémiques a mis en évidence le rôle de plusieurs autres protéines – PHEX, MEPE, DMP1, FGF7, FRP4 et Gsa – dans la régulation de la phosphatémie. Le rôle de ces différentes protéines dans le bilan global du phosphate est en cours d'analyse.

Comme le phosphate, la réabsorption rénale de magnésium est modifiée, *in vitro*, par de nombreuses autres hormones comme les hormones thyroïdiennes, l'hormone de croissance, le glucagon, l'ADH ou la calcitonine qui toutes stimulent cette réabsorption, mais le rôle exact de ces modulations n'est pas connu. D'autre part, les minéralocorticoïdes provoquent une hypermagnésurie, due probablement en partie à l'augmentation du volume extracellulaire qu'ils induisent.

Régulation non hormonale

Les cellules rénales proximales et de l'anse de Henlé ont la caractéristique de s'adapter de façon intrinsèque à la diminution des apports en phosphate pour les premières et de la magnésémie pour les secondes [10, 11]. Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent ces adaptations ne sont pas totalement élucidés. La restriction alimentaire en phosphate s'accompagne au bout de quelques jours d'une disparition du phosphate urinaire, due à une augmentation de la réabsorption tubulaire (augmentation du TmPi/DFG), augmentation qui est indépendante de la PTH ou de la vitamine D. De façon similaire, une déplétion en

magnésium induit une augmentation de la réabsorption de magnésium dans l'anse large ascendante qui est indépendante de toute action hormonale.

Les autres déterminants non hormonaux de la réabsorption de phosphate et de magnésium sont l'état acidobasique et les variations de la calcémie et de la volémie. L'acidose métabolique chronique et l'acidose respiratoire s'accompagnent d'une augmentation de l'excrétion rénale de phosphate et de magnésium. Si l'acidification du fluide tubulaire inhibe directement les cotransports NPT, le mécanisme de son action sur la réabsorption de magnésium est inconnu. Les variations de la calcémie modifient la réabsorption de phosphate de manière indirecte par leurs effets sur la sécrétion de PTH. Au contraire, la calcémie agit directement sur la réabsorption tubulaire de magnésium par le biais du *calcium sensor* luminal des cellules de l'anse de Henlé. L'hypercalcémie diminue la réabsorption de magnésium, alors que l'hypocalcémie a l'effet inverse. L'expansion volémique, enfin, a un double effet phosphaturique et magnésurique qui est partiellement aboli par la parathyroïdectomie.

Il faut aussi noter que la réabsorption rénale de magnésium dépend de l'état des pools de phosphate et de potassium. La déplétion phosphatée et l'hypokaliémie sont responsables d'une augmentation de la magnésurie, du fait d'une inhibition de la réabsorption rénale de magnésium.

Conclusion

L'importance du phosphate et du magnésium pour le métabolisme cellulaire et la minéralisation de l'os justifie le développement, par l'organisme, de moyens fins de régulation de l'homéostasie de chacun de ces ions. Malgré l'apport majeur des souris génétiquement modifiées, les mécanismes de leur régulation sont encore imparfaitement connus, en particulier pour les mécanismes qui ajustent l'excrétion rénale de phosphate et de magnésium aux apports alimentaires. Les pathologies qui sont reliées au phosphate ou au magnésium ont permis la découverte de nouvelles molécules impliquées dans l'homéostasie de ces deux ions, qui seront la base des futures stratégies thérapeutiques.

Références

[1] Silve C., Friedlander G. Hypo-hyperphosphatemia. In: Cameron S., Davison A., Grünfeld J., Kerr D., Ritz E., eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology.* 3rd ed Oxford: Oxford University Press; 2005.

[2] Murer H., Biber J. Renal tubular phosphate transport. Cellular mechanisms. In: Seldin D., Giebisch G., eds. *The kidney : physiology and pathophysiology.* 2nd ed New York: Raven Press; 1992:2481–2509.

[3] De Rouffignac C., Quamme G. Renal magnesium handling and its hormonal control. *Physiol Rev.* 1994;74:305–322.

[4] Cronin R. Magnesium disorders. In: Kokko J., Tannen R., eds. *Fluids and electrolytes.* Philadelphia: W.B. Saunders; 1990:631–645.

[5] Reinhart R. Clinical correlates of the molecular and cellular actions of magnesium on the cardiovascular system. *Amer Heart J.* 1991;121:513–1521.

[6] Wagner C., Rubio-Alaga I., Biber J., et al. Genetic disease of renal phosphate handling. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:iv45–iv54.

[7] Martin K., Schlingmann K.P., Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;286:F599–F605.

[8] Pfister M., Ruf I., Stange G. Parathyroid hormone leads to the lysosomal degradation of the renal type II Na/Pi cotransporter. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1998;95:1909–1914.

[9] Liu S., Quarles L.D. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1637–1647.

[10] Levi M., Lötscher M., Sorribas V. Cellular mechanisms of acute and chronic adaptation of rat renal Pi transporter to alteration in dietary Pi. *Amer J Physiol.* 1994;267:F900–F908.

[11] Quamme G.A. Control of magnesium transport in the thick ascending limb. *Amer J Physiol.* 1989.F197–F210.

CHAPITRE 27

Les interactions cellulaires au niveau de la barrière hémato-encéphalique

A. Mazeraud; J. Bardon; N. Adam; O. Ben Hadj Salem; F. Chrétien

Introduction

La barrière hémato-encéphalique (BHE) ou complexe neurovasculaire (CNV) est une structure complexe dont la localisation anatomique à l'interface entre le sang et le tissu nerveux permet une séparation entre le système nerveux central (SNC) et le sang circulant en périphérie. Cette propriété permet un contrôle strict des molécules, des ions, ou des éléments figurés [1].

Outre un simple rôle de filtre, la BHE exerce des fonctions fondamentales au fonctionnement du SNC. Cet ensemble permet l'adaptation du débit sanguin cérébral et du transport métabolique [2] (glucose, lactate) à l'activité cérébrale et module la fonction des cellules immunitaires la traversant [3].

Les interactions de la BHE avec le milieu intérieur ou le reste du SNC sont étroitement régulées afin de préserver l'homéostasie du tissu nerveux et d'assurer la protection d'un tissu réputé vulnérable. Au cours de situations de stress, les fonctions de la BHE sont profondément perturbées [4]. Dans un premier temps, lorsque l'agression est modérée, un état allostatique s'installe permettant d'adapter les apports métaboliques à une augmentation des besoins. En cas d'agression sévère ou durable, ces mécanismes sont dépassés et les fonctions de support de la BHE ne sont plus assurées, faisant le lit de conséquences pathologiques parfois irréversibles pour le tissu nerveux et substratum de signes cliniques plus ou moins graves [3].

Dans ce chapitre, nous décrirons les composants cellulaires de la BHE puis les fonctions majeures issues de leurs interactions dans des situations de stress ainsi que leurs limites.

La barrière hémato-encéphalique à l'état physiologique

Les composants de la barrière hémato-encéphalique

La BHE est indispensable à l'homéostasie du tissu nerveux et correspond à une organisation tissulaire hautement spécialisée [5]. Cette BHE associe des cellules épithéliales au contact du sang (les cellules endothéliales), une membrane basale et des prolongements astrocytaires. La BHE est définie par l'association morphologique et fonctionnelle de ces trois éléments. Au contact du sang, les cellules endothéliales cérébrales constituent une interface unique imperméable aux ions par l'expression, entre autres, de jonctions serrées entourées d'une membrane basale partagée avec les cellules péricytaires et les prolongements cytoplasmiques des cellules astrocytaires, appelés « pieds astrocytaires ». La membrane basale est ainsi produite par ces trois éléments cellulaires. Cet ensemble protège le cerveau des substances toxiques et des pathogènes circulants tout en permettant un transport performant, volontiers actif, des nutriments et des gaz aux cellules du tissu nerveux [4].

Les cellules endothéliales

Les cellules endothéliales cérébrales restreignent le transport passif des molécules hydrophiles (ions), assurent le transport actif électif de métabolites (comme le glucose), et permettent le passage des composés hydrophobes (gaz, hormones) par diffusion à travers les membranes. A contrario, les cellules immunitaires et xénobiotiques verront leur diffusion limitée dans des conditions physiologiques [6]. Ces fonctions de

protection et soutien du SNC résultent, entre autres, des caractéristiques de cet endothélium continu très spécialisé grâce notamment à :

- une absence de fenestration et une très faible transcytose non spécifique limitant la diffusion transcellulaire [7] ;
- une charge négative qui repousse les molécules chargées négativement ;
- la présence d'un nombre important de mitochondries produisant l'énergie nécessaire au transport actif de nutriments par des enzymes spécifiques, mais également l'efflux de substances toxiques [8] ;
- la présence de jonctions serrées (*tight-junctions* [TJ]) limitant le passage de molécules entre les cellules endothéliales et permettant le contrôle de la diffusion paracellulaire [4].

Entre deux cellules endothéliales, il existe, comme pour tout épithélium, des jonctions adhérentes formées par l'interaction entre les VE-cadhérines et les caténines et des jonctions communicantes (*gap junctions*), mais aussi des jonctions serrées (TJ). Les jonctions serrées, éléments clés de cette BHE, sont formées de trois familles moléculaires :

- l'occludine dont la mutation entraîne une microgyrie, une épilepsie et des anomalies développementales fatales [9] ;
- la famille des claudines. Leur génome diffère totalement de celui de l'occludine. On en recense 27 familles différentes chez l'homme et la souris [10]. Il s'agit probablement du groupe moléculaire impliqué dans l'imperméabilité aux ions de la BHE (une mutation de la claudine 1 entraîne une mort in utero) [11] ;
- les JAM (*junctional adhesion molecules*) qui sont des membres de la superfamille des immunoglobulines, généralement sous forme glycosilée, et possèdent deux domaines extracellulaires de la superfamille des immunoglobulines et un domaine transmembranaire. Cette famille moléculaire participe à la migration transendothéliale des leucocytes [12].

Les péricytes

Les péricytes engainent les capillaires au niveau du versant abluminal des cellules endothéliales et du versant luminal des pieds astrocytaires. Plus nombreux dans les vaisseaux du SNC que dans tout autre vaisseau de l'organisme (1:1 à 1:3 cellules endothéliales dans le cerveau versus 1:100 à 1:1000 dans le muscle strié squelettique), ils y exercent des fonctions fondamentales telles que la régulation du débit sanguin cérébral, la sécrétion de facteurs trophiques, l'induction et le maintien de la différenciation cellulaire du complexe neurovasculaire) [13].

Sur le plan morphologique, le péricyte est une cellule fusiforme formée d'un corps cellulaire ovoïde avec un noyau arrondi et de prolongements cytoplasmiques engainant les microvaisseaux et facilitant probablement la détection des modifications endothéliales [14].

En 2014, Daneman et al. ont démontré le rôle des péricytes dans le développement du tissu neurovasculaire. Lors de l'embryogenèse, ils colonisent le cerveau à E12, soit 7 jours avant les cellules astrocytaires, afin d'induire la formation de jonctions serrées, de réguler le trafic vésiculaire et l'expression de gènes endothéliaux dits « de perméabilité ». Les péricytes ont également un rôle démontré dans l'angiogenèse, et la clairance des composés toxiques hors du SNC [15].

Les astrocytes

Les astrocytes sont les cellules les plus nombreuses du tissu nerveux central. À la périphérie, la juxtaposition de leur membrane couvre la totalité du SNC au niveau cortical, formant la *glia limitans*. Leurs prolongements cytoplasmiques vers le versant abluminal de l'endothélium microvasculaire, appelé pied astrocytaire, et les autres composants du SNC (les synapses, les oligodendroglies et microglies) en font l'interface entre le parenchyme cérébral et l'unité gliovasculaire [16, 17]. Au sein de l'unité gliovasculaire (astrocytes, cellules endothéliales, péricytes), ils permettent d'assurer le transport de nutriments aux neurones, la clairance de neurotransmetteurs et la régulation de la balance d'eau ou d'ions comme le potassium, élément majeur de l'excitabilité neuronale.

Les astrocytes s'assemblent en un réseau tridimensionnel où les prolongements des cellules sont reliés par des jonctions communicantes (*gap junctions*), permettant le transport bidirectionnel entre astrocytes, mais également du neurone au secteur vasculaire. Ces jonctions sont formées, entre autres, de connexions formées de connexines 43 (Cx43) et 30 (Cx30), protéines formant les jonctions communicantes qui sont aussi bien localisées à l'interface astrocyte–astrocyte qu'à l'interface astrocyte–endothélium [18]. Cette organisation permet le développement des fonctions astrocytaires à l'âge adulte (couplage neurométabolique, couplage neurovasculaire).

L'astrocyte joue également un rôle majeur dans le développement. Le pied astrocytaire participe avec le péricyte à la maturation et à la spécialisation de l'endothélium nerveux [19]. En culture, en l'absence

d'astrocytes, les cellules endothéliales cérébrales perdent leur capacité à former une barrière imperméable [20]. Inversement, des propriétés nécessaires à l'imperméabilité de la BHE peuvent être induites par la co-culture d'astrocytes avec des cellules endothéliales nerveuses [1].

Chez l'homme, le contact entre astrocyte et endothélium vasculaire survient à la 17e semaine de développement. Les astrocytes sécrètent des facteurs de croissance (VEGF [*vascular endothelial growth factor*], angiopoïétine) nécessaires et indispensables à l'angiogenèse [21]. Ces interactions restent essentielles à l'âge adulte, notamment en condition de stress. Le VEGF [22] et l'angiopoïétine-1, sécrétés par les astrocytes, permettent la stabilisation et l'imperméabilisation de la BHE en augmentant l'expression des protéines de jonction serrées.

La membrane basale

La membrane basale joue un rôle de squelette au sein du complexe neurovasculaire. Elle se constitue de la fusion des membranes basales des cellules endothéliales et des cellules adjacentes, péricytes et pieds astrocytaires – les prolongements astrocytaires ne produisant de lame basale que dans deux localisations micro-anatomiques précises, au niveau de la BHE et au niveau de la *glia limitans* (il n'y a, par exemple, pas de basale autour des synapses et autour des nœuds de Ranvier, deux structures recouvertes de languettes astrocytaires). Cette membrane basale permet l'ancrage des cellules du complexe neurovasculaire au moyen de protéines structurales telles que le collagène (de type IV), la fibronectine, les protéoglycanes et la laminine, qui sont autant de ligands pour les récepteurs cellulaires d'adhésion à la matrice extracellulaire (*cell adhesion molecules*, intégrines, etc.). Comme dans d'autres organes, cette structure matricielle joue également un rôle dans la migration et lors de l'angiogenèse ; les intégrines, par exemple, protéines transmembranaires, pouvant s'ancrer dans la matrice extracellulaire et dans les cellules voisines, déterminent en partie les processus de migration cellulaire ou d'angiogenèse [23].

Cas particuliers

Organes circumventriculaires

Les organes circumventriculaires sont des aires cérébrales dépourvues de BHE. Leurs composants neuronaux et gliaux expriment un répertoire particulier de récepteurs membranaires et de canaux ioniques à l'origine de fonctions neuro-endocrines spécifiques de ces structures.

Ces structures associent l'organe vasculaire de la lame terminale (paroi antérieure du 3e ventricule), l'*area postrema* (paroi postérieure du 4e ventricule), l'organe subfornical (face ventrale du trigone), l'organe subcomissural et, pour certains auteurs, la neurohypophyse, la glande pinéale [4]. Ces différentes structures permettent de transmettre au SNC les informations concernant l'homéostasie du milieu intérieur. Via leurs connexions avec l'hypothalamus et le tronc cérébral, ces centres nerveux régulent l'équilibre hydrosodé, les fonctions métaboliques et endocrines et enfin la réponse cardiovasculaire [24].

Lors de situations de stress (par exemple l'inflammation, la dysfonction d'organe), ces structures orchestrent la réponse neurovégétative et psychocomportementale. Lors d'une stimulation immunitaire, il se produit alors une sécrétion massive de cytokines pro-inflammatoires dans la circulation sanguine qui pénètrent le SNC soit par simple diffusion via les capillaires fenêtrés des organes circumventriculaires, induisant notamment la fièvre, l'activation adrénergique hypophysaire et le comportement maladie (*sickness behavior*), soit via l'endothélium et l'épithélium des plexus choroïdes qui possèdent des récepteurs spécifiques.

Plexus choroïdes

Les plexus choroïdes sont situés au niveau des ventricules cérébraux et produisent le liquide cérébrospinal (LCS) par ultrafiltration du plasma. La fonction de barrière n'est pas assurée par les cellules endothéliales qui forment un endothélium fenêtré, mais par les cellules épithéliales des ventricules, les épendymocytes. Dans ces structures, les cellules épithéliales sont reliées par des jonctions serrées (cadhérines, caténines) et adhérentes (occludines et claudines). Elles sont polarisées avec, d'un côté, des microvillosités baignant dans le LCS et, de l'autre, des invaginations vers le stroma riche en mitochondries [25]. Au-delà de leur rôle de production de LCS, les plexus choroïdes ont un véritable rôle de détoxification [26] : métabolisation et efflux de médicaments, lutte contre le stress oxydant grâce notamment à des concentrations élevées de glutathion et de superoxyde dismutase. Les plexus choroïdes sont également impliqués dans l'immunité cérébrale, notamment par le biais des cellules dendritiques au profil anti-inflammatoire (sécrétion d'interleukine 10 [IL-10]) et des macrophages, cellules de Kolmer, qui régulent la circulation des leucocytes dans le SNC ainsi que l'activité NO (monoxyde d'azote) synthase inductible par des stimuli inflammatoires [27, 28]. Au cours de la neuro-inflammation, les molécules d'adhésion endothéliales ICAM-1, VCAM-1 et MAdCAM-1

(*intercellular adhesion molecule 1, vascular cell adhesion molecule 1, mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1*) sont exprimées à la surface des cellules épithéliales des plexus choroïdes [29].

Exemples d'interactions cellulaires au niveau de la barrière hémato-encéphalique

Couplage neurométabolique

L'astrocyte est situé à l'interface entre le secteur vasculaire et la cellule neuronale. Le transport de métabolites est adapté à l'activité neuronale par des mécanismes de régulation appelés couplage neurométabolique. L'augmentation de la concentration synaptique en glutamate entraîne une augmentation de la recapture glutamatergique astrocytaire (synapse tripartite) et de l'acheminement du glucose depuis les capillaires vers l'astrocyte par adressage de transporteurs GLUT (*glucose transporters*) spécifiques à la membrane. Le glucose est alors soit stocké sous forme de glycogène, soit dirigé vers la voie glycolytique, permettant la production de lactate qui sera transféré au neurone où il servira de substrat énergétique. Ce phénomène est appelé navette lactate entre astrocyte et neurone (*astrocyte-neuron lactate shuttle*) [30].

Ces phénomènes de transport ont été peu étudiés en situation pathologique et peuvent avoir un rôle protecteur ou délétère dans différentes situations. Au cours de l'ischémie cérébrale, le transport de métabolites depuis la zone indemne vers la zone ischémique permet de diminuer la zone infarcie. En revanche, au cours de l'épilepsie, le couplage astrocytaire et le transport de métabolite augmentent et entretiennent l'activité épileptique. Une inhibition du transport, quant à elle, a une activité antiépileptique [2]. Enfin, le concept du « baiser de la mort » a été proposé pour décrire l'induction de mort cellulaire par un médiateur encore indéterminé, transporté par le réseau astrocytaire. Ce mécanisme a été évoqué au cours de l'ischémie ou du traumatisme crânien [31].

Couplage neurovasculaire

De très nombreuses études ont mis en évidence une relation temporelle très étroite entre l'activité neuronale et le débit sanguin cérébral, appelée couplage neurovasculaire, pouvant être altérée dans de nombreuses situations chroniques (hypertension artérielle) ou aiguës (infarctus cérébral). Les astrocytes périvasculaires en sont un des principaux acteurs. En effet, les astrocytes agissent comme un « pont » entre les neurones et le réseau vasculaire sous dépendance de signaux calciques intra-astrocytaires [32].

L'assemblage via les jonctions communicantes formées par les connexines des astrocytes en un réseau syncytial permet la propagation de vagues calciques depuis la synapse jusqu'aux astrocytes périvasculaires [33]. Les variations du taux de calcium intracellulaire induisent la synthèse de substances vasoactives, principalement le monoxyde d'azote (NO), l'acide arachidonique et ses dérivés. Les dérivés de l'acide arachidonique agissent sur les cellules musculaires lisses et les péricytes, entraînant une vasodilatation ou une vasoconstriction. Cependant, le rôle exact du NO dans le couplage neurovasculaire est encore débattu. S'il est responsable d'une vasoconstriction artérielle pour tous les auteurs, certains lui reconnaissent également des propriétés vasodilatatrices [34]. Il a récemment été mis en évidence que le couplage neurovasculaire pourrait résulter de l'interaction du neurone, de l'astrocyte et de la cellule péricytaire médiée par le NO. En 2014, Hall et al. ont mis en évidence que les péricytes jouaient un rôle majeur dans la régulation du débit sanguin cérébral. Dans cette étude, les auteurs démontraient que le couplage neurovasculaire est un mécanisme d'adaptation en situation de stress qui peut toutefois aggraver les dommages nerveux ; l'ischémie induisait chronologiquement : 1) une vasoconstriction réversible médiée par les péricytes, 2) la mort cellulaire des péricytes en constriction « rigide » irréversible de la microvascularisation qui provoquait des dommages secondaires de la BHE [3].

La traversée de la barrière hémato-encéphalique

Interaction des leucocytes avec la barrière hémato-encéphalique

Il existe d'étroites relations entre les cellules sanguines circulantes et l'endothélium nerveux, aussi bien en situation physiologique que pathologique, à l'origine d'un dialogue permanent entre le SNC et le système immunitaire. À l'état physiologique, un faible nombre de leucocytes périphériques (monocytes/macrophages et lymphocytes T) franchit la BHE par des veinules postcapillaires et pénètrent dans le parenchyme nerveux afin d'effectuer une fonction de surveillance ou de patrouillage (ou *patrolling*). La migration transendothéliale des leucocytes, également appelée diapédèse, est finement régulée et met en

jeu différentes molécules d'adhésion, à la surface des leucocytes et des cellules endothéliales (Fig. 27.1). La diapédèse peut être paracellulaire, c'est-à-dire entre deux cellules endothéliales, ou transcellulaire, au travers d'une cellule endothéliale, auquel cas les organites cytoplasmiques se déplacent et il y a fusion des membranes apicales et basales [35].

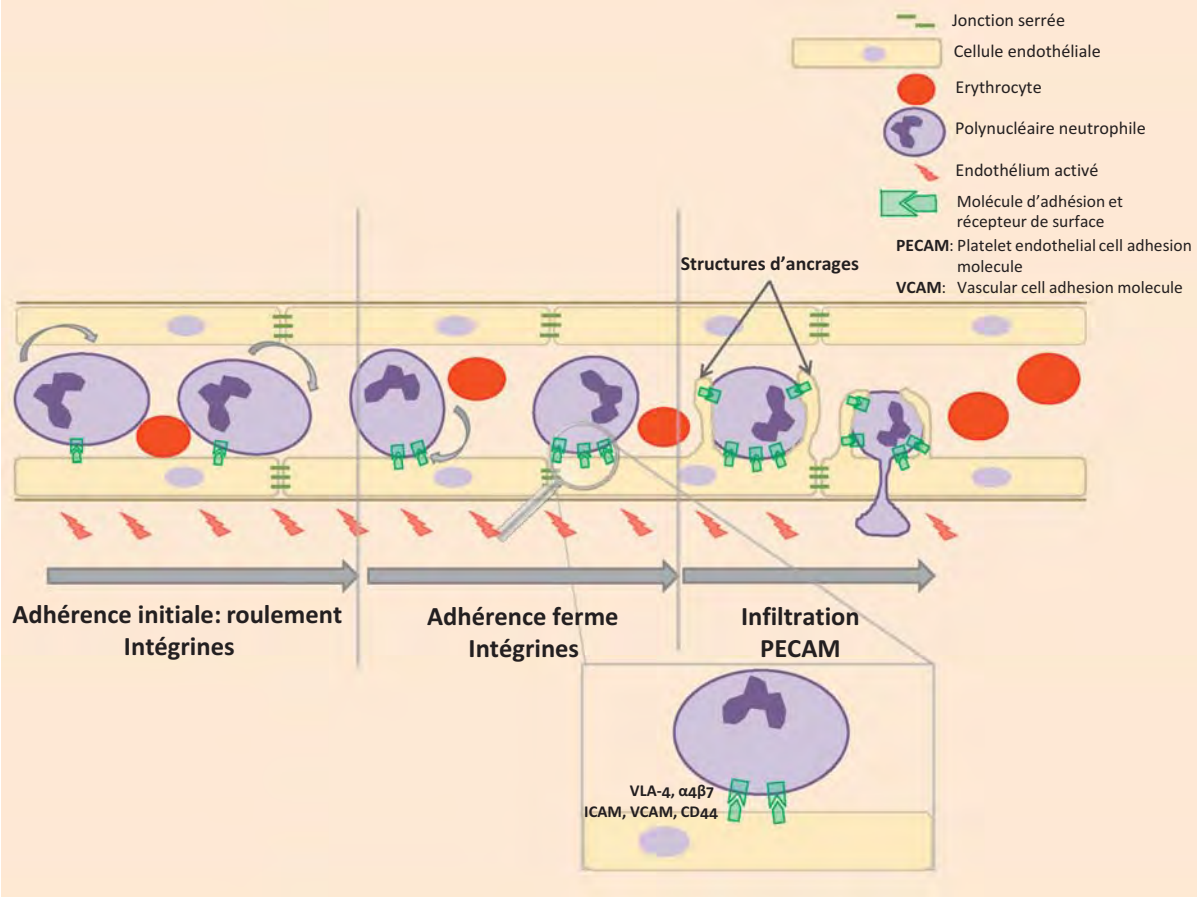


FIG. 27.1 Passage d'une cellule au travers de la barrière hémato-encéphalique.
ICAM : *intercellular adhesion molecule* ; VCAM : *vascular cell adhesion molecule 1.* PMN : *Polymorphonucléaires ;* PECAM : *Platelet endothelial cell adhesion molecule*

Elle se déroule en plusieurs étapes : adhésion faible, roulement, ce qui ralentit la cellule, activation leucocytaire et expression des molécules d'adhésion, adhésion ferme puis diapédèse. Ces mécanismes étant traités dans un chapitre différent, nous mettrons en évidence les spécificités de la diapédèse au travers de la BHE.

Cette première phase, réversible, se définit par le ralentissement du leucocyte, lui permettant de détecter les chimiokines présentes dans l'environnement et de s'activer en exprimant des intégrines à sa surface, favorisant une adhésion plus forte et la diapédèse. Ensuite, l'étape d'adhésion faible et de roulement au niveau de l'endothélium cérébral fait intervenir majoritairement les intégrines VLA-4 et $\alpha 4\beta 7$, contrairement aux autres vaisseaux pour lesquels les sélectines ont un rôle prépondérant [36]. Les molécules d'adhésions endothéliales sont, dans un premier temps, E et P-sélectine, puis ICAM-1 [37], VCAM-1 [38] et PECAM-1 [39]. Elles appartiennent à la superfamille des immunoglobulines et participent à l'adhésion ferme ainsi qu'à la migration des leucocytes à travers un endothélium préalablement activé par des cytokines pro-inflammatoires [40]. La fractalkine, une molécule d'adhésion exprimée par l'endothélium activé et qui contribue à maintenir la microglie dans un état de veille, participe également à l'adhésion des leucocytes circulants lorsqu'elle est au contact du récepteur leucocytaire CX_3CR1 [41].

Au cours des différentes étapes de la diapédèse leucocytaire, le niveau d'expression des molécules d'adhésion du système immunitaire et des cellules endothéliales est un modulateur de la probabilité de diapédèse leucocytaire [29].

En situation de stress, au cours du sepsis, de l'infarctus cérébral ou de la sclérose en plaques, les cytokines pro-inflammatoires induisent une activation endothéliale caractérisée par une surexpression de ces molécules d'adhésion. Par exemple, au cours de l'inflammation, le récepteur JAM-A est redistribué vers la membrane apicale endothéliale à partir des jonctions intercellulaires afin de se lier à l'intégrine LFA-1 (αLβ2) exprimée par les leucocytes [42]. Réciproquement, la surexpression de LFA-1 augmente la probabilité d'ancrage des leucocytes à l'endothélium avant diapédèse [43]. La diapédèse paracellulaire implique l'activation de métalloprotéinases (notamment la MMP9) qui détruisent les différentes membranes basales et augmentent la perméabilité aux ions.

Après leur entrée dans le SNC, le rôle des cellules immunitaires périphériques reste largement méconnu. À l'état physiologique, les cellules immunitaires périphériques peuvent pénétrer dans les plus profondes zones cérébrales sans entraîner aucune altération structurelle [44]. En revanche, au cours d'une agression cérébrale (traumatisme crânien, encéphalopathie septique), la quantité de cellules immunitaires recrutées augmente dans le parenchyme cérébral, où elles acquièrent un phénotype pro- ou anti-inflammatoire en fonction de leur mode d'entrée dans le SNC. L'interaction entre une cellule immunitaire et une zone blessée dépourvue de BHE, riche en débris cellulaires, induira un phénotype pro-inflammatoire, alors qu'une cellule périphérique recrutée après diapédèse au niveau des plexus choroïdes développera un phénotype anti-inflammatoire (résolutif) [45]. Il n'existe cependant à ce jour aucune thérapeutique de modulation du système immunitaire périphérique préventive des séquelles du traumatisme crânien ou de l'encéphalopathie septique malgré ces travaux préliminaires encourageants.

Interaction des bactéries avec la barrière hémato-encéphalique

Les infections du SNC comprennent les méningites, les encéphalites et les méningo-encéphalites. Les mécanismes précis aboutissant à la constitution de la méningo-encéphalite restent largement méconnus. Il a longtemps été supposé que l'infection du LCS précédait celle du parenchyme cérébral, comme au cours de nombreuses méningites bactériennes. Néanmoins, dans certains modèles comme lors de l'infection du SNC par *Cryptococcus neoformans*, l'atteinte parenchymateuse précède l'atteinte liquidienne. Six heures après inoculation, le cryptocoque est retrouvé dans le parenchyme cérébral et la méningite surviendra tardivement par rupture ou drainage dans le LCS d'abcès cérébraux [46, 47].

Cependant, toutes les formes d'infection du SNC nécessitent l'interaction et la traversée d'un pathogène au travers de l'endothélium (au niveau de la barrière hémato-méningée, hémato-encéphalique ou des plexus choroïdes). La présentation clinique de ces infections varie de simples céphalées fébriles peu symptomatiques dans les méningites virales au purpura fébrile nécrotique gravissime, au pronostic très sombre, observé dans les infections à *Neisseria meningitidis*. Les différentes espèces de pathogènes capables de coloniser le SNC ont développé des facteurs de virulence spécifiques à l'origine de leur tropisme distinct pour différentes structures histologiques et anatomiques. Par exemple, un déficit des paires crâniennes est fortement évocateur de rhombencéphalite listérienne alors qu'un syndrome méningé franc évoque plutôt une méningite à germe encapsulé.

Un tableau méningé généralisé est observé plus fréquemment lorsque le pathogène envahit le SNC au travers de la BHE (*Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae*) [48]. D'autres pathogènes, inoculant le SNC par contiguïté (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*, etc.) ou par migration le long d'axones vers le tronc cérébral, peuvent induire des formes cliniques frustes ou plus localisées (rhombencéphalite listérienne). Dans cette partie, nous exposerons les différents mécanismes d'invasion du SNC par les bactéries ou parasites les plus courants et les conséquences cliniques de ces différences. Les particularités et différences entre méningites et encéphalites sont traitées dans un autre chapitre.

Définition des voies de diapédèse bactérienne

De façon similaire à la diapédèse leucocytaire, les pathogènes peuvent traverser la BHE par une trajectoire transcellulaire ou paracellulaire. Deux autres modes de contamination du SNC ont également pu être observés : la voie neurale ou l'utilisation d'un cheval de Troie [49]. La technique du cheval de Troie consiste pour les bactéries à entrer dans le parenchyme cérébral transportées par un phagocyte, habituellement un monocyte. Les bactéries dites « intracellulaires » peuvent entrer dans le parenchyme cérébral par la technique du cheval de Troie ou par des voies trans- et paracellulaires directement [49].

Quelques exemples

La voie transcellulaire : *Escherichia coli*

L'utilisation de la microscopie électronique dans des modèles de méningo-encéphalites murines à *E. coli* a mis en évidence des vacuoles membranaires contenant des bactéries sans altération de la membrane

cellulaire. Néanmoins, ces bactéries n'étaient pas détruites par fusion aux lysosomes. Différentes interactions entre le pathogène et les cellules de la BHE sont mises en œuvre pour permettre l'entrée du pathogène dans la cellule endothéliale : 1) fixation du pathogène par des interactions ligands–récepteurs (résumées par Kim) [49] ; 2) réarrangement du cytosquelette avec formation d'une protrusion membranaire de l'hôte ; 3) réalisation d'une enveloppe membranaire. Après formation d'une enveloppe membranaire intracellulaire, les pathogènes ont la particularité de moduler le trafic intracellulaire de leur vacuole vers le compartiment abluminal et de proliférer dans le parenchyme cérébral. Ces mécanismes les protègent de la fusion aux phagosomes et aux lysosomes observés lors de la phagocytose et permettent l'invasion du SNC.

La voie paracellulaire : *Neisseria meningitidis*

L'invasion méningée par le méningocoque résulte de son interaction étroite avec les cellules endothéliales. Cette interaction est initiée par l'ancrage de *pili* de type IV bactérien sur le récepteur de la famille des immunoglobulines CD147, entraînant la formation de microcolonies à la surface apicale des cellules endothéliales résistantes à un flux sanguin important [50]. Ces bactéries sont ensuite entourées de structures d'ancrages similaires à celles observées lors de l'extravasation leucocytaire [48]. Ensuite, les jonctions serrées endothéliales sont séquestrées au niveau des colonies et n'exercent plus leur rôle physiologique. La couche endothéliale est alors discontinue, permettant le passage paracellulaire de bactéries, mécanisme accru par le clivage de l'occludine (voir plus haut) par la MMP-8 bactérienne. Plus généralement, outre le passage de bactéries dans le parenchyme cérébral, ces mécanismes participent à l'augmentation de la perméabilité de la BHE observée au cours des méningo-encéphalites et à l'intense agression ainsi qu'à la défaillance cérébrale l'accompagnant.

Le cheval de Troie : *Listeria monocytogenes* et les germes dits « intracellulaires »

Listeria monocytogenes est capable de s'extraire des vacuoles de phagocytose, de survivre et de proliférer dans des cellules phagocytaires comme les monocytes ou les cellules dendritiques. Les phagocytes infectés par *L. monocytogenes* acquièrent alors des caractéristiques spécifiques et leur durée de vie augmente. Ces cellules phagocytaires infectées peuvent alors traverser la BHE par des mécanismes encore inconnus et infecter le SNC, même après injection d'antibiotiques, à la manière d'un cheval de Troie. Dans des modèles murins, l'infection du SNC est même facilitée si *L. monocytogenes* est injectée sous forme intracellulaire dans des cellules phagocytaires plutôt que sous forme libre intraveineuse. Après colonisation du SNC, les médiateurs sécrétés par *L. monocytogenes* induisent une surexpression par les cellules endothéliales d'ICAM-1 et de la P-sélectine, molécules permettant le recrutement plus fréquent de phagocytes notamment infectés, favorisant l'infection du SNC [51].

La voie neurale : *Listeria monocytogenes* et *Mycobacterium tuberculosis*

L'infection du SNC par voie neurale rétrograde est l'explication physiopathologique la plus probable des rhombencéphalites, notamment listériennes. Une des particularités de *L. monocytogenes* est sa capacité d'interagir avec les cellules non immunitaires et de les infecter [52]. Deux protéines membranaires lnlA et lnlB permettent respectivement l'adhésion de *Listeria* aux muqueuses via la cadhérine E et l'internalisation du pathogène [53]. Enfin, d'autres mécanismes permettent le passage d'une cellule à l'autre et l'invasion d'une cellule du système nerveux et la migration le long de son axone [52]. Cette hypothèse est soutenue par l'étude neuropathologique des cas de rhombencéphalites naturelles induites par l'ingestion de nourriture contaminée chez les ruminants, mouton et chèvre [54]. Une infection des nerfs crâniens était observée dans 80 % des cas, associée à des micro-abcès des noyaux du tronc cérébral et de la substance blanche du reste de l'encéphale, suggérant une migration intra-axonale depuis une excoriation de muqueuse buccale par le ganglion trigéminé (V) jusque dans le tronc et les autres structures de l'encéphale.

Conclusion

Les interactions cellulaires au niveau de la barrière hémato-encéphalique sont diverses et regroupent des mécanismes d'adaptation des fonctions cérébrales limités et équivoques pouvant aggraver les dommages cérébraux au cours d'agressions. Elles permettent aussi une modulation du système immunitaire mobilisé au cours des mécanismes de défense contre les infections, mais également de réparation tissulaire. Ces interactions protègent le cerveau des pathogènes et sont mises en défaut par certains facteurs de virulence. Jusqu'à présent, aucune mesure thérapeutique ciblant la barrière hémato-encéphalique n'a montré son efficacité pour les pathologies de réanimation, mais de nombreuses études récentes l'ont identifiée comme une cible thérapeutique prometteuse.

Références

[1] Abbott N.J., Rönnbäck L., Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(1):41–53.

[2] Rouach N., Koulakoff A., Abudara V., et al. Astroglial metabolic networks sustain hippocampal synaptic transmission. *Science.* 2008;322(5907):1551–1555.

[3] Hall C.N., Reynell C., Gesslein B., et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature.* 2014;508(7494):55–60.

[4] Abbott N.J., Patabendige A.A.K., Dolman D.E.M., et al. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis.* 2010;37(1):13–25.

[5] Weksler B.B., Subileau E.A., Perrière N., et al. Blood-brain barrier-specific properties of a human adult brain endothelial cell line. *FASEB J.* 2005;19(13):1872–1874.

[6] Weiss N., Miller F., Cazaubon S., et al. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2009;1788(4):842–857.

[7] Gloor S.M., Wachtel M., Bolliger M.F., et al. Molecular and cellular permeability control at the blood-brain barrier. *Brain Res Rev.* 2001;36(2-3):258–264.

[8] Davidson S.M., Duchen M.R. Endothelial mitochondria : Contributing to vascular function and disease. *Circ Res.* 2007;100(8):1128–1141.

[9] O'Driscoll M.C., Daly S.B., Urquhart J.E., et al. Recessive mutations in the gene encoding the tight junction protein occludin cause band-like calcification with simplified gyration and polymicrogyria. *Am J Hum Genet.* 2010;87(3):354–364.

[10] Mineta K., Yamamoto Y., Yamazaki Y., et al. Predicted expansion of the claudin multigene family. *FEBS Lett.* 2011;585(4):606–612.

[11] Furuse M., Hata M., Furuse K., et al. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier : A lesson from claudin-1-deficient mice. *J Cell Biol.* 2002;156(6):1099–1111.

[12] Beyer H.L., Gurarie E., Borger L., et al. “You shall not pass !” : quantifying barrier permeability and proximity avoidance by animals. *J Anim Ecol.* 2014.doi:10.1111/1365-2656.12275.

[13] Sá-Pereira I., Brites D., Brito M.A. Neurovascular unit : A focus on pericytes. *Mol Neurobiol.* 2012;45(2):327–347.

[14] Dalkara T., Gursoy-Ozdemir Y., Yemisci M. Brain microvascular pericytes in health and disease. *Acta Neuropathol.* 2011;122(1):1–9.

[15] Winkler E.A., Sagare A.P., Zlokovic B.V. The pericyte : A forgotten cell type with important implications for alzheimer's disease ? *Brain Pathol.* 2014;24:371–386.

[16] Obermeier B., Daneman R., Ransohoff R.M. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat Med.* 2013;19(12):1584–1596.

[17] Mathiisen T.M., Lehre K.P., Danbolt N.C., et al. The perivascular astroglial sheath provides a complete covering of the brain microvessels : An electron microscopic 3D reconstruction. *Glia.* 2010;58(9):1094–1103.

[18] Giaume C., Fromaget C., el Aoumari A., et al. Gap junctions in cultured astrocytes : single-channel currents and characterization of channel-forming protein. *Neuron.* 1991;6(1):133–143.

[19] Hayashi Y., Nomura M., Yamagishi S.I., et al. Induction of various blood-brain barrier properties in non-neural endothelial cells by close apposition to co-cultured astrocytes. *Glia.* 1997;19(1):13–26.

[20] Rubin L.L., Hall D.E., Porter S., et al. A cell culture model of the blood-brain barrier. *J Cell Biol.* 1991;115(6):1725–1735.

[21] Suri C., Jones P.F., Patan S., et al. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell.* 1996;87(7):1171–1180.

[22] Argaw A.T., Gurfein B.T., Zhang Y., et al. VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood-brain barrier breakdown. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(6):1977–1982.

[23] Correale J., Villa A. Cellular elements of the blood-brain barrier. *Neurochem Res.* 2009;34(12):2067–2077.

[24] Fry M., Ferguson A.V. The sensory circumventricular organs : Brain targets for circulating signals controlling ingestive behavior. *Physiol Behav.* 2007;91(4):413–423.

[25] Wolburg H., Wolburg-Buchholz K., Liebner S., et al. Claudin-1, claudin-2 and claudin-11 are present in tight junctions of choroid plexus epithelium of the mouse. *Neurosci Lett.* 2001;307(2):77–80.

[26] Ghersi-Egea J.F., Strazielle N. Brain drug delivery, drug metabolism, and multidrug resistance at the choroid plexus. *Microsc Res Tech.* 2001;52(1):83–88.

[27] Serot J.M., Béné M.C., Foliguet B., et al. Monocyte-derived IL-10-secreting dendritic cells in choroid plexus epithelium. *J Neuroimmunol.* 2000;105(2):115–119.

[28] Ling E.A., Kaur C., Lu J. Origin, nature, and some functional considerations of intraventricular macrophages, with special reference to the epiplexus cells. *Microsc Res Tech.* 1998;41(1):43–56.
[29] Engelhardt B., Ransohoff R.M. The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS : Anatomical sites and molecular mechanisms. *Trends Immunol.* 2005;26(9):485–495.
[30] Giaume C., Koulakoff A., Roux L., et al. Astroglial networks : a step further in neuroglial and gliovascular interactions. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(2):87–99.
[31] Escartin C., Rouach N. Astroglial networking contributes to neurometabolic coupling. *Front Neuroenergetics.* 2013;5:4.
[32] Koehler R.C., Koehler R.C., Roman R.J., et al. Astrocytes and the regulation of cerebral blood flow. *Trends Neurosci.* 2009;32(3):160–169.
[33] Mulligan S.J., MacVicar B.A. Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions. *Nature.* 2004;431(7005):195–199.
[34] Howarth C. The contribution of astrocytes to the regulation of cerebral blood flow. *Front Neurosci.* 2014;8:103.
[35] Carman C.V., Springer T.A. A transmigratory cup in leukocyte diapedesis both through individual vascular endothelial cells and between them. *J Cell Biol.* 2004;167(2):377–388.
[36] Laschinger M., Engelhardt B. Interaction of α4-integrin with VCAM-1 is involved in adhesion of encephalitogenic T cell blasts to brain endothelium but not in their transendothelial migration in vitro. *J Neuroimmunol.* 2000;102(1):32–43.
[37] Adamson P., Etienne S., Couraud P.O., et al. Lymphocyte migration through brain endothelial cell monolayers involves signaling through endothelial ICAM-1 via a rho-dependent pathway. *J Immunol.* 1999;162(5):2964–2973.
[38] Millán J., Hewlett L., Glyn M., et al. Lymphocyte transcellular migration occurs through recruitment of endothelial ICAM-1 to caveola- and F-actin-rich domains. *Nat Cell Biol.* 2006;8(2):113–123.
[39] Winger R.C., Koblinski J.E., Kanda T., et al. Rapid remodeling of tight junctions during paracellular diapedesis in a human model of the blood-brain barrier. *J Immunol.* 2014;193(5):2427–2437.
[40] Greenwood J., Amos C.L., Walters C.E., et al. Intracellular domain of brain endothelial intercellular adhesion molecule-1 is essential for T lymphocyte-mediated signaling and migration. *J Immunol.* 2003;171(4):2099–2108.
[41] Zanchi C., Zoja C., Morigi M., et al. Fractalkine and CX3CR1 mediate leukocyte capture by endothelium in response to Shiga toxin. *J Immunol.* 2008;181(2):1460–1469.
[42] Weber C., Fraemohs L., Dejana E. The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(6):467–477.
[43] Dunne J.L., Ballantyne C.M., Beaudet A.L., et al. Control of leukocyte rolling velocity in TNF-α-induced inflammation by LFA-1 and Mac-1. *Blood.* 2002;99(1):336–341.
[44] Bechmann I., Priller J., Kovac A., et al. Immune surveillance of mouse brain perivascular spaces by blood-borne macrophages. *Eur J Neurosci.* 2001;14(10):1651–1658.
[45] Shechter R., Miller O., Yovel G., et al. Recruitment of beneficial M2 macrophages to injured spinal cord is orchestrated by remote brain choroid plexus. *Immunity.* 2013;38(3):555–569.
[46] Charlier C., Chrétien F., Baudrimont M., et al. Capsule structure changes associated with Cryptococcus neoformans crossing of the blood-brain barrier. *Am J Pathol.* 2005;166(2):421–432.
[47] Chrétien F., Lortholary O., Kansau I., et al. Pathogenesis of cerebral Cryptococcus Neoformans infection after fungemia. *J Infect Dis.* 2002;186:522–530.
[48] Uchiyama S., Carlin A.F., Khosravi A., et al. The surface-anchored NanA protein promotes pneumococcal brain endothelial cell invasion. *J Exp Med.* 2009;206(9):1845–1852.
[49] Kim K.S. Mechanisms of microbial traversal of the blood-brain barrier. *Nat Rev Microbiol.* 2008;6(8):625–634.
[50] Bernard S.C., Simpson N., Join-Lambert O., et al. Pathogenic Neisseria meningitidis utilizes CD147 for vascular colonization. *Nat Med.* 2014;20(7):725–731.
[51] Disson O., Lecuit M. Targeting of the central nervous system by Listeria monocytogenes. *Virulence.* 2012;3(2):203–211.
[52] Dramsi S., Lé V.I.S., Triller A., et al. Entry of Listeria monocytogenes into neurons occurs by cell-to-cell spread : An in vitro study. *Infect Immun.* 1998;66(9):4461–4468.
[53] Gessain G., Tsai Y.H., Travier L., et al. PI3-kinase activation is critical for host barrier permissiveness to Listeria monocytogenes. *J Exp Med.* 2015;212(2):165–183.
[54] Oevermann A., Zurbriggen A., Vandevelde M. Rhombencephalitis caused by listeria monocytogenes in humans and ruminants : A zoonosis on the rise ? *Interdiscip Perspect Infect Dis 2010.* 2010.doi:10.1155/2010/632513.

CHAPITRE 28

Physiologie de la conscience

B. Rohaut; F. Faugeras; L. Naccache

Introduction

L'étude neuroscientifique de la conscience a connu d'importantes avancées ces 20 dernières années. Ces progrès sont d'autant plus notables qu'ils retentissent sur la compréhension de nombreuses autres fonctions cognitives dont l'exploration est le plus souvent conduite chez des sujets conscients (par exemple langage, mémoire, émotions, contrôle exécutif). Par ailleurs, la conscience est une faculté mentale particulièrement riche et complexe dont l'exploration devrait permettre de résoudre l'« énigme de la subjectivité » : comment attribuons-nous du sens à tout ce qui nous entoure, y compris nous-mêmes ? Enfin, il existe une dimension réflexive qui résonne comme un défi posé à nos propres capacités mentales : notre faculté consciente à formuler des théories rationnelles est-elle suffisamment évoluée pour nous permettre de produire une théorie de la conscience ?

L'état conscient (forme intransitive de la conscience) peut être défini comme un état psychologique caractérisé par des prises de conscience subjectives de contenus très divers (perception, souvenirs, intentions, émotions, etc.). Ainsi, une représentation mentale est qualifiée de consciente si et seulement si elle est rapportable (« je suis conscient de voir ce stimulus »). L'utilisation de ce critère de « rapportabilité » est au centre des travaux expérimentaux visant à déterminer les mécanismes cérébraux de l'accès conscient. Certaines représentations mentales n'accèdent pas à la conscience et sont donc qualifiées d'inconscientes ou de non conscientes. À l'aide des méthodes de la psychologie expérimentale et de l'imagerie cérébrale fonctionnelle, il devient ainsi possible de sonder l'existence de représentations mentales conscientes et inconscientes chez les patients non communicants chez lesquels les données cliniques sont parfois insuffisantes pour déterminer avec certitude leur état de conscience. Ces explorations contemporaines conjuguées à l'expertise clinique permettent de préciser le diagnostic et le pronostic de certains de ces malades. Ces nouveaux outils ouvrent de nombreuses perspectives aux conséquences médicales, éthiques, sociales et philosophiques importantes.

Le système de l'éveil

L'éveil est sous le contrôle d'une structure cérébrale complexe le plus souvent résumée par le terme de « substance réticulée activatrice ascendante » ou SRAA. Les neurones de la SRAA ont la particularité d'exercer une action sur de vastes régions corticales et sous-corticales, régulant ainsi les différents états physiologiques que sont l'état de veille, et les différents états de sommeil (léger, profond et paradoxal). Les noyaux constituant la SRAA sont localisés pour la plupart dans la partie postérieure de la protubérance et des pédoncules cérébraux, comme en témoignent les comas observés en cas de lésions à ce niveau [1]. L'organisation anatomique de cette « substance » est extrêmement complexe [2, 3]. Les principaux noyaux s'organisent en voies indirecte et directe et comportent :

- les noyaux pédonculopontins et latéral dorsal du tegmentum, cholinergiques, projetant vers les noyaux de relais thalamocorticaux, dont l'activité est associée à une augmentation des interactions thalamocorticales ;
- les noyaux monoaminergiques projetant directement vers le cortex cérébral regroupant les noyaux tubéromammillaires (histaminergiques), les noyaux du raphé dorsal et médial (sérotoninergiques), le locus cœruleus (noradrénergique) et les neurones dopaminergiques de la substance grise périaqueducale (Fig. 28.1).

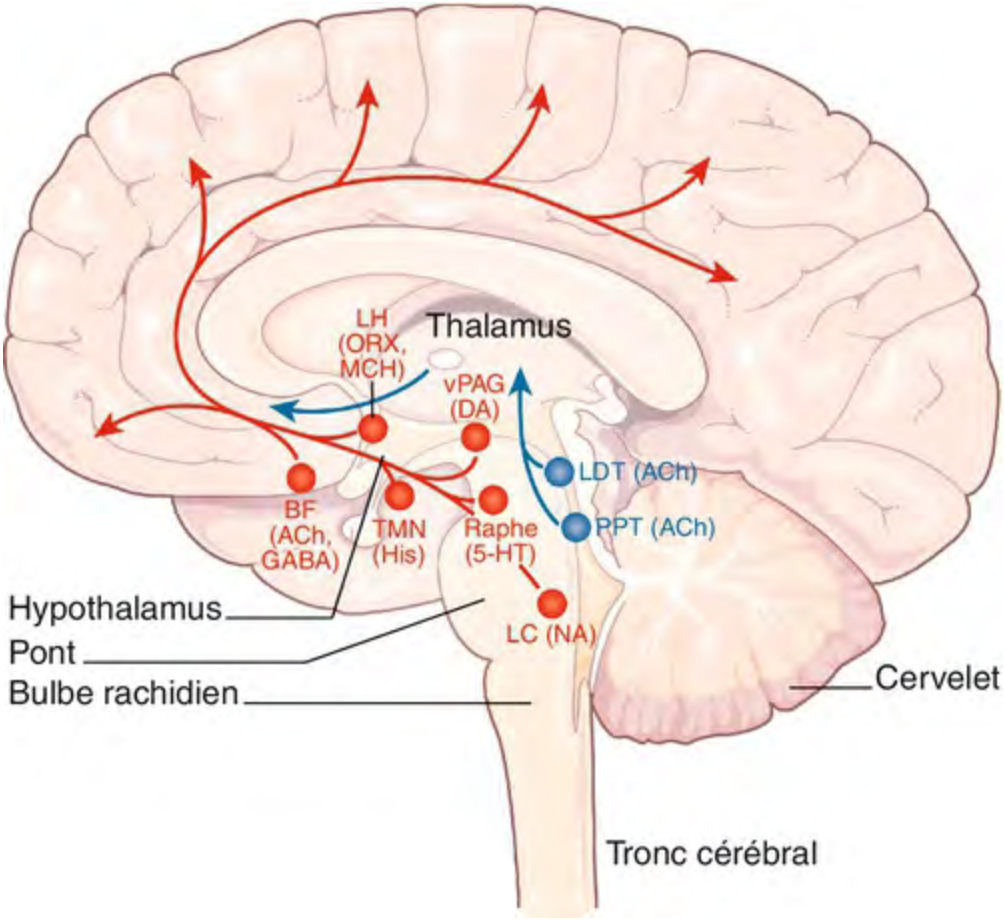


FIG. 28.1 Principaux noyaux de la SRAA.
La voie directe regroupe les noyaux monoaminergiques constitués des noyaux tubéromammillaires (TMN) sécrétant de l'histamine (His), de la substance grise périaqueducale ventrale (vPAG) sécrétant de la dopamine (DA), des noyaux du raphé médial et dorsal sécrétant de la sérotonine (5–HT) et du locus cœruleus (LC) sécrétant de la noradrénaline (NA). La voie indirecte, projetant vers les noyaux de relais thalamocorticaux du thalamus, regroupe les noyaux pédonculo–pontins (PPT) et latéral dorsal du tegmentum (LDT) ; ils sont cholinergiques (ACh).
(Adapté de Saper et al. [3].)

Si l'on sait depuis les travaux princeps de Magoun et Moruzzi que des lésions touchant la SRAA peuvent entraîner un trouble de la conscience avec au maximum un coma, les progrès de la réanimation ont permis d'objectiver une dissociation entre « éveil » et « conscience ». L'état végétatif (VS pour *vegetative state*) en constitue la situation la plus caricaturale [4] : le patient est éveillé avec le plus souvent une préservation d'un cycle veille–sommeil, mais ne manifeste aucun comportement pouvant témoigner d'une quelconque conscience. La fonctionnalité de la SRAA est donc une condition nécessaire mais non suffisante pour un état conscient.

Un « réseau cérébral de la conscience »

La conscience ou, plus précisément, la capacité à traiter de l'information ou des représentations mentales de façon consciente requiert plusieurs éléments en plus de la seule fonctionnalité de la SRAA. Ces éléments sont encore l'objet de nombreuses recherches mais on peut citer :

- un réseau thalamocortical traitant les informations sensorielles ;
- un réseau cérébral impliquant notamment les cortex préfrontal et pariétal reliés entre eux et en relation avec les cortex sensoriels via des connexions longue distance ;
- des capacités de modulation et d'amplification attentionnelle qui jouent un rôle dans la mobilisation active de l'information et son accès à la conscience.

Un réseau thalomocortical traitant les informations sensorielles

L'observation de patients cérébrolésés révèle que, pour percevoir une image, un son ou tout autre information sensorielle, le cortex sensoriel concerné doit être fonctionnel. Le système visuel est particulièrement exploré depuis la rétine jusqu'au traitement spécifique de différentes catégories d'objets (par exemple visages, outils, mots, etc.) par certains réseaux corticaux spécialisés [5]. Un patient privé de cortex visuel primaire n'a ainsi plus de perception visuelle consciente du monde extérieur. Chez de tels patients, il est toutefois possible de découvrir des processus perceptifs inconscients et l'on parle de vision aveugle (ou *blindsight*) [6]. Ces perceptions et processus visuomoteurs inconscients révèlent un traitement sous-cortical de l'information à travers une voie visuelle accessoire (la voie colliculaire) qui n'est pas « branchée sur le réseau de la conscience », mais qui peut tout de même influencer les comportements moteurs « à l'insu de la conscience » du patient [7, 8].

Pour autant, si l'activation de régions corticales sensorielles semble nécessaire à la perception consciente, cette activation n'est pas suffisante. En effet, l'activation de régions visuelles spécialisées (par exemple aires des visages, des outils, de la forme visuelle des mots) est possible sans perception consciente. Ce sont des expériences en condition « non consciente » qui ont permis de découvrir ce phénomène, par exemple en utilisant des stimuli visuels « subliminaux » obtenus par masquage visuel (une cible est par exemple flashée de manière très brève et temporellement prise en sandwich par une succession de stimuli distracteurs appelés masques, empêchant leur perception consciente). De nombreux travaux ont ainsi montré que l'activation de régions corticales correspondant à des niveaux de traitement de l'information élaborés – comme par exemple le sens d'un mot – peuvent survenir chez un sujet conscient sans que ce dernier ne puisse y accéder consciemment [9–11]. La comparaison du fonctionnement cérébral observé en condition subliminale à celui observé en condition de perception consciente a ainsi permis de déterminer certains des corrélats qui semblent spécifiques au traitement conscient d'une information, tels que la mise en jeu d'un réseau distribué frontopariétal, et l'amplification au travers de boucles corticales réentrantes des aires sensorielles concernées (voir les deux paragraphes suivants et Fig. 28.2).

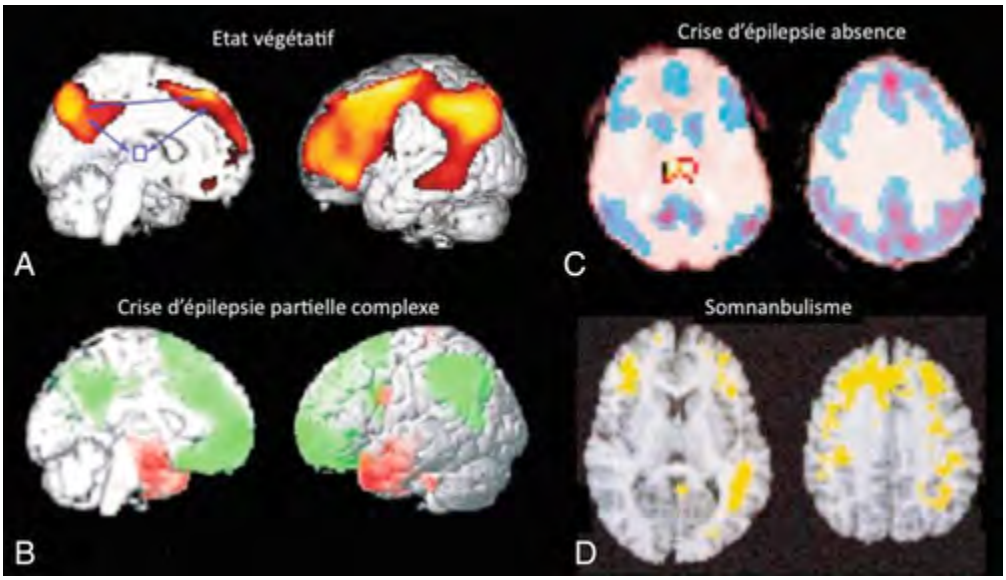


FIG. 28.2 Le réseau frontopariétal de l'état conscient.

L'étude en imagerie cérébrale fonctionnelle de diverses situations cliniques associées à une perturbation sévère de l'état de conscience, telles que (**A**) l'état végétatif, (**B**) une crise comitiale de type absence, (**C**) une crise comitiale partielle complexe, et (**D**) le somnambulisme, révèlent la perturbation du fonctionnement d'un même réseau d'aires cérébrales associatives impliquant notamment les régions frontopariétales. Selon la théorie de l'espace de travail global, l'état conscient requiert l'existence d'une activité cohérente, complexe et différenciée au sein de ce vaste réseau cérébral à longue distance.

(Adapté de Laureys et al. [33].)

L'activation thalamocorticale correspondant à une modalité sensorielle est donc en fait, au même titre que la fonctionnalité de la SRAA, une condition nécessaire mais non suffisante à l'accès conscient.

Un réseau cérébral impliquant les cortex préfrontal et pariétal connecté aux régions sensorielles via des connexions à longue distance

La comparaison des activations cérébrales obtenues en condition consciente et non consciente a permis de mettre en évidence l'implication de régions dites associatives incluant les cortex préfrontal et pariétal chez le sujet sain [12]. De même, plusieurs études d'imagerie (PET-scan et imagerie par résonance magnétique fonctionnelle [IRMf]) ont comparé l'activité cérébrale de cerveaux de sujets en état conscient, à celle de sujets inconscients : sujets endormis [13, 14], patients anesthésiés [15], patients en états végétatifs [16], patients en crise d'épilepsie généralisée ou partielle complexe [17]. Ces études retrouvent toutes des perturbations profondes de la communication entre ces régions et les régions sensorielles (Fig. 28.2) lorsque les sujets passent d'un état conscient à un état non conscient.

Cette communication cohérente entre régions distantes du cortex (et notamment frontal et pariétal) semble reposer sur des activités EEG de la bande théta, alpha et bêta [18, 19]. Une technique élégante permet d'évaluer cette communication fonctionnelle de manière passive en mesurant à l'aide de l'EEG le traitement cérébral d'une stimulation magnétique transcrânienne (*transcranial magnetic stimulation* [TMS]) délivrée au-dessus d'une région corticale donnée. Les sujets endormis ou anesthésiés ainsi que les patients en état végétatif conservent le plus souvent une réponse précoce focale à cette stimulation, mais ne présentent plus de réponses tardives, distantes, maintenues et complexes que l'on observe chez des sujets conscients [20–22] (voir aussi paragraphe « Applications cliniques »).

Des capacités d'amplification attentionnelle

En plus de l'implication des régions associatives, la comparaison des activations cérébrales obtenues en condition consciente et non consciente a révélé que l'activité au sein du cortex sensoriel était plus importante en condition consciente [9, 23, 24]. L'analyse temporelle détaillée (EEG et MEG [électro- et magnéto-encéphalographie]) a permis de mettre en évidence que cette hyperactivation dans la condition consciente correspondait à la sommation de deux étapes : une première étape de traitement précoce non conscient de l'information par les cortex primaires et secondaires spécialisés pour cette information, puis une seconde étape plus tardive de réactivation de ces mêmes cortex par le réseau frontopariétal décrit plus haut correspondant à la prise de conscience de l'information [25]. Cette seconde étape pourrait correspondre à la deuxième composante de la P300 observée en potentiel évoqué cognitif (la P3b) [26] ou, lorsqu'il s'agit de traitement sémantique, à la P600 [27].

Les capacités de traitement conscient ne sont pas illimitées et le plus souvent insuffisantes pour traiter l'ensemble des stimuli présents à un instant donné. Ainsi, lorsque les ressources attentionnelles sont mobilisées – de manière endogène si le sujet focalise son attention sur un nombre restreint de stimuli ou de manière exogène si un stimulus est particulièrement saillant (comme un stimulus émotionnel) –, ces stimuli deviendront le plus souvent conscients au détriment des autres. Il existe plusieurs exemples, parfois ludiques, de ce phénomène d'*inattentional blindness*, comme l'expérience du gorille qui traverse une pièce et que l'on ne voit pas consciemment du fait que notre attention est occupée à amplifier d'autres éléments de la scène visuelle [28].

Sur le plan clinique, le syndrome de négligence unilatérale souvent observé dans le cadre de lésions pariétales de l'hémisphère droit correspond à une panne de ces processus d'amplification attentionnelle [29]. Chez les patients cérébrolésés en réanimation, l'examen clinique peut ainsi être rendu plus difficile en raison d'une part de ressources attentionnelles possiblement limitées et d'autre part de stimuli forts (inconfort respiratoire ou douleur par exemple) pouvant accaparer ces ressources limitées. La conjonction de ces deux facteurs pourrait rendre le patient plus sensible au phénomène d'*inattentional blindness* et conduire ainsi à une sous-estimation de son état de conscience.

Théories de la conscience

Ces données ont permis d'inspirer plusieurs modèles théoriques neuroscientifiques de la conscience (voir par exemple les travaux de Tononi et Edelman, Crick et Koch, de Lamme et de Damasio). Stanislas Dehaene, Jean-Pierre Changeux et Lionel Naccache ont proposé un modèle général de l'accès à la conscience, assimilée à un « espace de travail global », qui rend notamment compte de ces observations empiriques [30, 31]. Ce modèle s'inspire directement de l'hypothèse formulée par le psychologue Baars, qui décrit la conscience comme l'activité d'« une collection distribuée de spécialistes équipée d'une mémoire de travail, société nommée espace de travail global dont le contenu peut être transmis à l'ensemble du système » [32]. Succinctement, nous proposons qu'à chaque instant de nombreux réseaux cérébraux modulaires traitent l'information de manière inconsciente. Une information représentée localement au sein d'un de ces

processeurs n'accéderait au contenu conscient du sujet que si et seulement si elle est mobilisée par un phénomène d'amplification attentionnelle descendante et se propage alors, par le biais de nombreux neurones à axones longs distribués à travers l'ensemble du cortex cérébral, pour former un état d'activité cohérente à l'échelle globale du cerveau. Cette propriété de connectivité à longue distance de ces neurones d'« espace de travail » permet, lorsqu'ils sont activés au-delà d'une certaine durée minimale, de rendre l'information amplifiée accessible à de nombreux processus mentaux tels que la catégorisation perceptive, la mémorisation à long terme, l'évaluation et l'action volontaire. Les régions associatives préfrontales et pariétales seraient particulièrement riches en neurones appartenant à cet « espace de travail global conscient » (Fig. 28.2). Nous avons postulé que cette disponibilité globale de l'information à travers cet espace de travail neuronal global correspond précisément à ce dont nous faisons l'expérience sous la forme d'un état conscient.

Applications cliniques

Une approche complémentaire à la neurologie clinique est représentée par les neurosciences cognitives de la conscience. Bien que ce problème demeure actuellement débattu, 20 ans de travaux théoriques et expérimentaux ont conduit à l'identification de propriétés psychologiques et neurophysiologiques qui semblent spécifiques au traitement conscient. De nombreux processus cognitifs peuvent survenir de façon non consciente chez des sujets conscients ou chez des patients non conscients [23, 33, 34]. Pourtant, trois propriétés semblent exclusivement associées au traitement conscient de contenus mentaux rapportables [30] : (1) le maintien actif en mémoire de travail de représentations mentales ; (2) le développement de stratégies ; (3) le comportement intentionnel spontané. De façon similaire, alors que le traitement non conscient peut impliquer des aires corticales isolées multiples, les signatures neuronales du traitement conscient sont définies par des activations cérébrales tardives et prolongées mobilisant des réseaux thalamocorticaux cohérents à longue distance impliquant, tout particulièrement, les régions pariétales, cingulaires et préfrontales de façon bilatérale [23, 35] (voir Fig. 28.2).

Sur la base de ces études, des paradigmes originaux expérimentaux actifs peuvent être mis au point dans le but d'améliorer notre capacité à diagnostiquer la conscience chez des patients non communicants, au-delà de l'évaluation clinique souvent prise en défaut en raison des déficits sensoriels, moteurs et cognitifs des patients [36]. Bekinschtein et al. [37] se sont appuyés sur la propriété de maintien actif en mémoire de travail de représentations mentales, propre à l'état conscient, et ont utilisé un paradigme de « conditionnement par trace » consistant à stimuler la cornée de patients en état végétatif (*vegetative state* [VS]) à l'aide d'un souffle d'air délivré plusieurs centaines de millisecondes après la fin d'un signal avertisseur sonore conditionnel. Dans une telle situation, l'anticipation du souffle d'air par le sujet nécessite de sa part l'intégration et surtout le maintien actif des stimuli en mémoire de travail, et par conséquent la prise de conscience de la relation temporelle entre le son avertisseur conditionné et le souffle d'air inconditionnel [38]. La capacité à détecter cette association était révélée par l'identification d'une activité musculaire au niveau de l'orbiculaire des paupières juste avant la survenue du souffle d'air sur la cornée. De façon intéressante, les auteurs ont observé un conditionnement par trace chez quelques patients cliniquement en VS, ce qui suggère que ces patients étaient capables de conserver une information en mémoire de travail et qu'ils pourraient donc disposer en réalité d'un état de conscience.

Les approches en imagerie fonctionnelle cérébrale sont également en plein essor [39]. Owen et al. ont ainsi utilisé l'IRMf afin de détecter la réalisation d'instructions verbales consistant à demander au patient de réaliser une tâche d'imagerie spatiale, ou motrice durant des fenêtres temporelles de plusieurs dizaines de secondes [40]. Utilisant plus largement cette approche chez 54 patients, ces auteurs ont pu identifier 5 patients capables de moduler de façon volontaire leur activité cérébrale. Parmi ces 5 patients, 2 étaient considérés comme VS. Chez un patient en état de conscience minimale (MCS pour *minimally conscious state* [41]), les réponses obtenues en IRMf étaient utilisées pour définir un code de réponse (par exemple imaginer renvoyer à l'aide d'un mouvement du bras une balle de tennis pour signifier oui/imaginer visiter sa propre maison en partant de la porte d'entrée pour signifier non). Ce patient était ainsi capable de répondre mentalement de façon fiable à des questions simples alors qu'il n'en était pas capable sur le plan comportemental [42].

En parallèle à de telles expériences utilisant l'IRMf, les paradigmes en électroencéphalographie (EEG) peuvent constituer une direction de recherche très prometteuse pour au moins deux raisons. Premièrement, l'EEG présente une résolution temporelle fine permettant d'échantillonner l'activité électrique cérébrale à l'échelle de la milliseconde. Cela offre potentiellement la possibilité de suivre le « flux de la conscience », et d'interagir avec le patient en temps réel. Deuxièmement, étant donné que l'EEG est une technique non invasive, avec un coût relativement faible et qu'il peut être recueilli au lit du malade, il est tout à fait possible de mettre au point des systèmes dédiés capables d'enregistrer de façon répétée voire continue l'activité

électrique cérébrale des patients. De ce fait, l'EEG est plus à même de suivre, de façon fiable, les fluctuations des états de conscience et de vigilance des patients VS et MCS que l'IRMf. Schnakers et al. ont montré l'utilité d'utiliser des paradigmes EEG, qualifiés d'« actifs », pour explorer les réponses cérébrales volontaires à des stimuli. Ces auteurs ont pu ainsi confirmer la présence de traitements conscients chez un patient en *locked-in syndrome* et chez des patients MCS [43].

Les paradigmes actifs sont importants car ils fournissent un moyen d'explorer des processus cognitifs variés en cherchant leur signature neuronale spécifique. Cependant, cette même approche confère une limitation sévère : si, pour une raison ou une autre, un patient conscient ne réalise pas la tâche cognitive demandée, il devient impossible d'identifier ce sujet comme conscient. De la même façon, si un sujet n'est pas éveillé durant la tâche (état confusionnel, sommeil), ou s'il est conscient mais affecté de troubles cognitifs (par exemple aphasie, amnésie, mémoire de travail limitée, syndrome dysexécutif), ou encore s'il refuse de réaliser la tâche, les paradigmes actifs échouent à identifier un sujet conscient comme effectivement conscient.

Pour toutes ces raisons, il est utile de développer des mesures neurophysiologiques additionnelles qui peuvent échapper aux limitations des paradigmes actifs. Une voie prometteuse consiste à enregistrer l'activité électrique cérébrale en l'absence de stimulations externes. Cette approche repose sur un travail original du groupe de Raichle sur l'état cérébral de repos éveillé (*resting state*) visant à explorer les réseaux d'aires cérébrales dont l'activité est corrélée au repos [44]. L'un de ces réseaux implique les aires corticales médianes (précuneus et gyrus cingulaire postérieur) et semble lié à la conscience de soi et aux processus introspectifs. Des régions clés de ce réseau appartiennent à un système de projection mentale général [45] qui permet à l'individu d'échapper à son « ici et maintenant », et à se projeter dans le temps (passé et futur), dans l'espace (navigation spatiale), ou dans l'esprit d'un congénère (théorie de l'esprit). Les enregistrements en IRMf de ces réseaux d'aires cérébrales corrélées entre elles au repos semblent être capables de fournir des renseignements pertinents sur l'état de conscience de patients non communicants [46]. Il est important de remarquer que l'enregistrement de l'activité cérébrale de repos est moins complexe que lors des paradigmes actifs. Malgré tout, la nature précise des analyses de ces données les plus adéquates demeure un sujet de recherche actif. Les analyses de *resting state* ont été initiées en caméra à positons puis en IRMf, mais des travaux électrophysiologiques récents [47] ouvrent la voie à des explorations plus fines de ces dynamiques d'activité en EEG. Dans un travail récent, nous avons caractérisé plusieurs marqueurs dérivés de l'EEG qui permettent de distinguer l'état de conscience minimale (MCS) de l'état végétatif (VS). Certains de ces marqueurs sont assez classiques (par exemple analyse spectrale), alors que d'autres sont plus originaux (par exemple complexité du signal EEG et communication fonctionnelle à longue distance). La combinaison de ces marqueurs permet également de distinguer mieux que le hasard les malades en état végétatif qui évolueront vers un état de conscience minimale (ou conscient) de ceux qui demeureront dans cet état [48].

Dans la même perspective, nous avons récemment élaboré un nouvel algorithme mathématique qui permet de détecter une communication corticocorticale à longue distance et qui distingue les groupes de patients en état de conscience minimale de ceux en état végétatif [49].

Enfin, une méthode très élégante combinant EEG et stimulation magnétique transcrânienne (TMS) offre un accès facile à l'évaluation de la fonctionnalité de réseaux corticaux connectés à longue distance au lit du malade sans faire appel à un quelconque processus cognitif spécifique. Le principe consiste en l'exploration à l'aide de l'EEG de la dynamique spatiotemporelle corticale d'une stimulation magnétique transcrânienne délivrée en regard d'une région cérébrale localisée. Il est ainsi possible d'apprécier l'intégrité du réseau d'aires associatives hétéromodales frontopariétales qui semble conditionner l'état de conscience. Les premières applications de cette méthode pendant le sommeil [20], l'anesthésie par midazolam [21] et chez les patients non communicants [22] semblent en faveur de la capacité de cette approche à pouvoir dissocier les états conscients et non conscients. Alors que la perte de conscience ne semble pas affecter la réponse cérébrale précoce et locale en regard de la région stimulée, la propagation plus tardive de cette stimulation à des régions éloignées et sous une forme complexe disparaît dans tout un ensemble de situations physiologiques (par exemple sommeil lent), pathologiques (coma, VS) ou pharmacologiques (anesthésie) au cours desquelles la conscience est profondément altérée. Un index mathématique dérivé de l'analyse de ces données couplées EEG–TMS permet ainsi de quantifier l'état de conscience d'un individu [50].

Le test « local-global » de la prise de conscience

Nous allons à présent présenter un paradigme actif de potentiels évoqués cognitifs qui fournit un moyen très spécifique d'explorer la conscience chez des patients non communicants [51]. Le patient est stimulé par des séries de sons qui sont sujettes à des variations de régularités qui peuvent se jouer soit dans une fenêtre temporelle courte intra-essai (régularité locale), soit dans une fenêtre temporelle plus longue

(régularité globale à travers plusieurs essais consécutifs). Le patient reçoit la consigne de détecter et compter mentalement les violations de régularité globale. Les violations de la régularité locale conduisent à l'apparition d'une réponse précoce au sein du cortex auditif : la négativité de discordance (*mistmatch negativity* [MMN]), indépendamment de l'attention ou de la réalisation d'une tâche cognitive visuelle concomitante par le sujet. La détection de la violation de la régularité auditive globale est associée à une réponse cérébrale plus tardive, spatialement distribuée (P3b). Cette réponse n'est présente que lorsque les sujets sont conscients de la violation de la régularité globale et elle peut être détectée à l'échelle de l'individu. Les résultats obtenus à l'aide de ce paradigme chez 65 patients non communicants (24 VS, 28 MCS et 13 conscients) ont confirmé que seuls les sujets au moins minimalement conscients présentaient un « effet global ». Parmi les sujets cliniquement en état végétatif, seuls deux présentaient un effet global [52, 53]. De façon intéressante, ces 2 patients ont montré des signes cliniques de conscience minimale respectivement 3 et 4 jours après l'enregistrement. Cela suggère que ces 2 patients étaient sous-évalués par les échelles cliniques sous l'angle de leur niveau de conscience. La présence de cette signature EEG spécifique qui est 1) tardive (> 300 ms), 2) maintenue dans le temps, et 3) qui présente une topographie de type P3b, en réponse aux violations de régularité auditive globale (effet global) permet ainsi de confirmer (ou découvrir) au lit du malade une perception consciente, et donc un état conscient (ou au moins minimalement conscient).

En 2015, ces nouvelles approches de la conscience, réalisées chez les patients dont l'examen clinique ne permet pas toujours de déterminer avec précision et certitude leur état cognitif, appellent trois remarques :

- premièrement, il s'agit d'un champ de recherche clinique aux confins de la médecine (réanimation, anesthésie, neurologie) et des neurosciences cognitives fondamentales. Ce champ de recherche nous propose une palette de nouveaux outils prometteurs, et il connaît une évolution très active ;
- deuxièmement, ces développements appellent une expertise clinique redoublée de la neurologie des états de conscience. En effet, seule l'intégration de ces données complémentaires en cours de développement à des évaluations cliniques de grande qualité permettra de progresser, et permet déjà de préciser l'état actuel et le pronostic d'un malade ;
- troisièmement, ces nouveaux développements ouvrent également des questions éthiques en rendant théoriquement possibles des situations inédites telles que le recueil d'une réponse volontaire chez un malade non communicant.

Il semble donc légitime d'appeler les médecins en charge de ces patients dans les situations aiguës ou plus chroniques à perfectionner leurs connaissances en la matière, afin d'améliorer le service médical rendu.

Références

[1] Parvizi J., Damasio A.R. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain J Neurol.* 2003;126(Pt 7):1524–1536.

[2] Parvizi J., Damasio A. Consciousness and the brainstem. *Cognition.* 2001;79(1-2):135–160.

[3] Saper C.B., Scammell T.E., Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 2005;437(7063):1257–1263.

[4] Posner J.B., Plum F., Saper C.B. *Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma.* New York: Oxford University Press; 2007.

[5] Naccache L. Visual consciousness : an updated neurological tour. In: Laureys S., Tononi G., eds. *The Neurology of Consciousness : Cognitive Neuroscience and Neuropathology.* London: Academic Press; 2011:271–281.

[6] Weiskrantz L. *Consciousness lost and found : A neuropsychological exploration.* New York: Oxford University Press; 1997.

[7] Poppel E., Held R., Frost D. Leter : Residual visual function after brain wounds involving the central visual pathways in man. *Nature.* 1973;243(5405):295–296.

[8] De Gelder B., Tamietto M., van Boxtel G., et al. Intact navigation skills after bilateral loss of striate cortex. *Curr Biol CB.* 2008;18(24):R1128–R1129.

[9] Dehaene S., Naccache L., Le Clec' H.G., et al. Imaging unconscious semantic priming. *Nature.* 1998;395(6702):597–600.

[10] Naccache L., Gaillard R., Adam C., et al. A direct intracranial record of emotions evoked by subliminal words. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(21):7713–7717.

[11] Dehaene S., Naccache L. Can one suppress subliminal words ? *Neuron.* 2006;52(3):397–399.

[12] Rees G., Kreiman G., Koch C. Neural correlates of consciousness in humans. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3(4):261–270.

[13] Kajimura N., Uchiyama M., Takayama Y., et al. Activity of midbrain reticular formation and neocortex during the progression of human non-rapid eye movement sleep. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1999;19(22):10065–100073.

[14] Maquet P., Ruby P., Maudoux A., et al. Human cognition during REM sleep and the activity profile within frontal and parietal cortices : a reappraisal of functional neuroimaging data. *Prog Brain Res.* 2005;150:219–227.
[15] Kaisti K.K., Metsähonkala L., Teräs M., et al. Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Anesthesiology.* 2002;96(6):1358–1370.
[16] Laureys S., Owen A.M., Schiff N.D. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol.* 2004;3(9):537–546.
[17] Blumenfeld H. Impaired consciousness in epilepsy. *Lancet Neurol.* 2012;11(9):814–826.
[18] Gross J., Schmitz F., Schnitzler I., et al. Modulation of long-range neural synchrony reflects temporal limitations of visual attention in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(35):13050–13055.
[19] Gaillard R., Dehaene S., Adam C., et al. Converging intracranial markers of conscious access. *PLoS Biol.* 2009;7(3):e61.
[20] Massimini M., Ferrarelli F., Huber R., et al. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science.* 2005;309(5744):2228–2232.
[21] Ferrarelli F., Massimini M., Sarasso S., et al. Breakdown in cortical effective connectivity during midazolam-induced loss of consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(6):2681–2686.
[22] Rosanova M., Gosseries O., Casarotto S., et al. Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients. *Brain J Neurol.* 2012;135(Pt 4):1308–1320.
[23] Dehaene S., Changeux J.P., Naccache L., et al. Conscious, preconscious, and subliminal processing : a testable taxonomy. *Trends Cogn Sci.* 2006;10(5):204–211.
[24] Naccache L. *Le nouvel inconscient : Freud, le Christophe Colomb des neurosciences.* Paris: Odile Jacob; 2006.
[25] Sergent C., Baillet S., Dehaene S. Timing of the brain events underlying access to consciousness during the attentional blink. *Nat Neurosci.* 2005;8(10):1391–1400.
[26] El Karoui I., King J.R., Sitt J., et al. Event-related potential, time-frequency, and functional connectivity facets of local and global auditory novelty processing : an intracranial study in humans. *Cereb Cortex NYN.* 2014 Jun 26 [Epub ahead of print].
[27] Rohaut B., Faugeras F., Chausson N., et al. Probing ERP correlates of verbal semantic processing in patients with impaired consciousness. *Neuropsychologia.* 2015;66:279–292.
[28] Simons D.J., Chabris C.F. Gorillas in our midst : sustained inattentional blindness for dynamic events. *Perception.* 1999;28(9):1059–1074.
[29] Bartolomeo P., Thiebaut de Schotten M., Chica A.B. Brain networks of visuospatial attention and their disruption in visual neglect. *Front Hum Neurosci.* 2012;6:110.
[30] Dehaene S., Naccache L. Towards a cognitive neuroscience of consciousness : basic evidence and a workspace framework. *Cognition.* 2001;79(1-2):1–37.
[31] Dehaene S., Changeux J.P. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron.* 2011;70(2):200–227.
[32] Baars B.J. *A Cognitive theory of consciousness.* Cambridge: Cambridge University Press; 1993.
[33] Laureys S. The neural correlate of (un)awareness : lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci.* 2005;9(12):556–559.
[34] Owen A.M., Coleman M.R., Menon D.K., et al. Residual auditory function in persistent vegetative state : A combined PET and fMRI study. *Neuropsychol Rehabil.* 2005;15(3-4):290–306.
[35] Gaillard R., Dehaene S., Adam C. Converging intracranial markers of conscious access. *PLoS Biol.* 2009;7(3):e61.
[36] Rohaut B., Faugeras F., Naccache L. Neurology of consciousness impairments. In: Stevens R.D., Sharshar T., Wesley E., eds. *Brain Disorders in Critical Illness.* Cambridge: Cambridge University Press; 2013:59–67.
[37] Bekinschtein T.A., Shalom D.E., Forcato C., et al. Classical conditioning in the vegetative and minimally conscious state. *Nat Neurosci.* 2009;12(10):1343–1349.
[38] Clark R.E., Squire L.R. Classical conditioning and brain systems : the role of awareness. *Science.* 1998;280(5360):77–81.
[39] Coleman M.R., Davis M.H., Rodd J.M., et al. Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness. *Brain.* 2009;132(Pt 9):2541–2552.
[40] Owen A.M., Coleman M.R., Boly M., et al. Detecting awareness in the vegetative state. *Science.* 2006;313(5792):1402.
[41] Giacino J.T., Ashwal S., Childs N., et al. The minimally conscious state : definition and diagnostic criteria. *Neurology.* 2002;58(3):349–353.

[42] Monti M.M., Vanhaudenhuyse A., Coleman M.R., et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med.* 2010;362(7):579–589.
[43] Schnakers C., Perrin F., Schabus M., et al. Detecting consciousness in a total locked-in syndrome : an active event-related paradigm. *Neurocase.* 2009;15(4):271–277.
[44] Raichle M.E., Macleod A.M., Snyder A.Z., et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(2):676–682.
[45] Buckner R.L., Carroll D.C. Self-projection and the brain. *Trends Cogn Sci.* 2007;11(2):49–57.
[46] Vanhaudenhuyse A., Noirhomme Q., Tshibanda L.J.F., et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain.* 2010;133(Pt 1):161–171.
[47] He B.J., Snyder A.Z., Zempel J.M., et al. Electrophysiological correlates of the brain's intrinsic large-scale functional architecture. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(41):16039–16044.
[48] Sitt J.D., King J.R., El Karoui I., et al. Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. *Brain J Neurol.* 2014;137(Pt 8):2258–2270.
[49] King J.R., Sitt J.D., Faugeras F., et al. Information sharing in the brain indexes consciousness in noncommunicative patients. *Curr Biol CB.* 2013;23(19):1914–1919.
[50] Casali A.G., Gosseries O., Rosanova M., et al. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. *Sci Transl Med.* 2013;5(198):198 ra105.
[51] Bekinschtein T.A., Dehaene S., Rohaut B., et al. Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(5):1672–1677.
[52] Faugeras F., Rohaut B., Weiss N., et al. Event related potentials elicited by violations of auditory regularities in patients with impaired consciousness. *Neuropsychologia.* 2012;50(3):403–418.
[53] Faugeras F., Rohaut B., Weiss N., et al. Probing consciousness with event-related potentials in the vegetative state. *Neurology.* 2011;77(3):264–268.

CHAPITRE 29

Neurotransmission

S. Sigaut; V. Degos; S. Peineau

Le neurone est une cellule avant tout spécialisée dans la communication. Au sein du système nerveux central, chaque neurone réalise des milliers de connexions (jusqu'à plus de 100 000) avec potentiellement plusieurs milliers d'autres neurones, au niveau de zones de contact dédiées appelées synapses (Encadré 29.1). Ces synapses sont à la fois métastables et dynamiques, capables de se faire et se défaire en quelques minutes à quelques heures. Les réseaux ainsi formés sont la structure de base des fonctions cognitives, sensorielles, motrices, etc., des organismes. Leur organisation exacte fait l'objet de recherches intenses. Le rôle premier de ces synapses est d'assurer une communication rapide entre les neurones de l'ordre de la milliseconde. Elles participent également à d'autres modes de communication plus lents (au-delà de la seconde) mais tout aussi importants pour le fonctionnement harmonieux de l'organisme, et seraient un des supports de la mémorisation et l'apprentissage. Ces mécanismes de passage de l'information d'un neurone à l'autre sont appelés la neurotransmission.

Encadré 29.1

Les synapses

Les synapses sont des structures composées de trois éléments : un élément présynaptique, une fente synaptique et un élément postsynaptique. Ces synapses peuvent se faire entre plusieurs types de cellules : entre neurones, entre neurone et muscle (la jonction neuromusculaire), entre cellules du système immunitaire (entre cellules dendritiques et thymocytes par exemple), etc.

Il existe deux grandes catégories de synapses dans le système nerveux central :

- *les synapses électriques* : le signal est transmis d'un neurone à l'autre via des jonctions communicantes qui créent une continuité physique. Les ions intracellulaires se transmettent ainsi directement d'une cellule à l'autre, permettant aux signaux électriques de se propager sans interruption. Le délai de transmission est donc quasi inexistant (0,2 ms pour une synapse électrique, 2 ms pour une synapse chimique). Il existe très peu de ces synapses au sein du système nerveux central ; les principales sont observées au sein du noyau réticulaire thalamique. Si la transmission du signal électrique est très rapide, elle est néanmoins peu modulable. Même si des mécanismes de plasticité synaptique ont été décrits récemment à ce type de synapse, ils restent très limités ;
- *les synapses chimiques* : ce sont les plus nombreuses. Elles sont constituées d'un élément présynaptique qui est la zone active de l'axone, d'un élément postsynaptique qui est une zone enrichie en récepteurs membranaires située soit sur l'arbre dendritique, soit sur le corps cellulaire du neurone, et d'un espace qui sépare ces deux éléments, la fente synaptique. Le principe de fonctionnement de ces synapses est de transformer un signal électrique présynaptique en un signal chimique traduit ensuite par l'élément postsynaptique en un nouveau signal électrique. Ces synapses sont très dynamiques, pouvant modifier leur forme et leurs propriétés très rapidement.

Le neurone au sein du système nerveux central

Le fonctionnement du système nerveux central repose sur le dialogue et les échanges permanents entre trois grandes catégories de cellules (Fig. 29.1) : les neurones, dont il existe des milliers de types différents, les cellules gliales, subdivisées en quatre grandes familles dont les cellules de Schwann du système nerveux périphérique, et les cellules du système sanguin, comprenant les cellules composant les parois des vaisseaux

sanguins et les cellules sanguines (dont les cellules immunitaires). Chacune de ces cellules remplit de multiples fonctions, dont de nouvelles sont découvertes régulièrement. Le neurone est néanmoins l'unité fonctionnelle de base du système nerveux du fait de sa fonction unique de communication rapide qui repose sur deux propriétés physiologiques : l'excitabilité, c'est-à-dire la capacité à répondre à des stimuli en les convertissant en influx nerveux, et la conductivité, c'est-à-dire la capacité à transmettre cet influx.

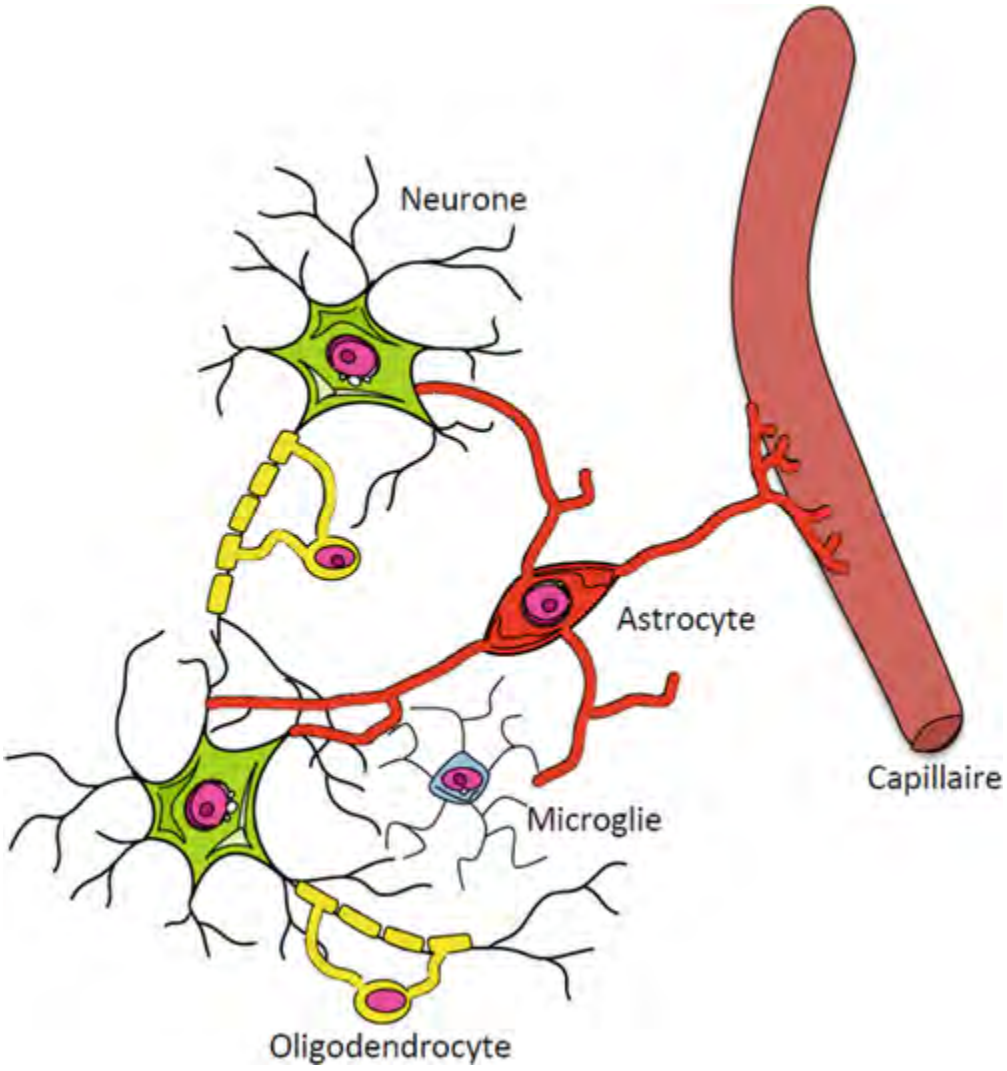


FIG. 29.1 **Les grandes catégories de cellules du système nerveux central.**

Le neurone

Les neurones sont des cellules polarisées, se divisant en trois grandes parties : l'arbre dendritique, le corps cellulaire ou soma et l'axone. L'arbre dendritique est composé de prolongements multiples, très ramifiés qui peuvent avoir à leur surface de petites protubérances appelées épines dendritiques. Plusieurs dendrites primaires, c'est-à-dire des prolongements rattachés directement au corps cellulaire, peuvent être présents. Cet arbre est une structure spécialisée dans la réception des signaux extracellulaires et dans leur transmission vers le corps cellulaire, que ce soit via le cytoplasme (lent) ou par des influx électriques (rapide). Toutefois, l'information circule également depuis le corps cellulaire vers les dendrites, y compris sous forme électrique.

Le corps cellulaire contient le noyau et les principales organelles, même si ceux-ci, en particulier le réticulum, l'appareil de Golgi ou les mitochondries, peuvent se retrouver dans tout l'arbre dendritique. Il reçoit également de nombreux contacts synaptiques.

L'axone est un prolongement très fin qui part généralement du corps cellulaire, qui peut être ramifié et qui conduit l'influx nerveux vers les cellules cibles, pour l'essentiel d'autres neurones. La majorité des contacts avec les autres neurones se font « en passant », c'est-à-dire au niveau de petits renflements spécialisés de l'axone contenant la zone active, structure intervenant dans la constitution des synapses et responsable de la libération vésiculaire.

Même si la fonction primaire de la majorité des neurones est de communiquer avec les autres neurones, ils interagissent en permanence avec les autres cellules du système nerveux central.

Les cellules gliales

Dans le système nerveux central, les cellules gliales sont subdivisées en trois grandes familles (voir Fig. 29.1), chacune contenant de nombreux types de cellules différents.

Les *astrocytes* assurent plusieurs fonctions essentielles. Ils participent à la barrière hémato-encéphalique, leurs prolongements appelés pieds astrocytaires recouvrant la surface des capillaires cérébraux. C'est via ces prolongements qu'ils vont capter dans la circulation sanguine les nutriments, l'oxygène et assurer le métabolisme énergétique des neurones. Au niveau des synapses, les astrocytes interviennent dans la régulation rapide des neurotransmetteurs, notamment du glutamate, régulant ainsi la durée d'activation de la synapse. Le glutamate capté par les astrocytes est transformé en glutamine puis rétrocédé aux neurones qui la retransforment en glutamate et/ou GABA. Par ailleurs, les astrocytes jouent un rôle actif dans la communication interneuronale en libérant dans la fente synaptique des co-agonistes comme la D-sérine et même des neurotransmetteurs comme le glutamate, qui vont moduler la transmission synaptique. C'est la synapse tripartite : un axone, une dendrite et un astrocyte qui fonctionnent de concert.

Les *oligodendrocytes* ont comme rôle essentiel la formation de la myéline. Ils enroulent de plusieurs tours leurs prolongements autour des axones. Ces prolongements sont essentiellement composés de la bicouche lipidique de la membrane plasmique, le cytoplasme ayant disparu. Ils créent ainsi des segments de gaines isolantes électriques, autour de l'axone. Chaque oligodendrocyte peut myéliniser plusieurs axones sur une portion de leur trajet, avec entre chaque portion des petites zones où l'axone est à nu, les nœuds de Ranvier. Cette isolation permet d'accélérer la conduction des signaux électriques par propagation saltatoire, puisque les potentiels d'action vont se propager de nœud en nœud.

Les *microglies* sont les cellules de l'immunité innée du système nerveux central. Elles le surveillent en permanence et sont réparties dans toutes les structures cérébrales. Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes, exprimant le complexe majeur d'histocompatibilité. Au cours du développement cérébral, les cellules microgliales jouent un rôle de remodelage du réseau neuronal par leur activité de phagocytose et par la sécrétion de facteurs trophiques ou en agissant comme régulateur de la survie cellulaire. En cas d'agression cérébrale, qu'elle soit ischémique, neurodégénérative, inflammatoire ou traumatique, les cellules microgliales réagissent rapidement et migrent vers les régions anatomiques lésées où elles libèrent de nombreux facteurs cytoprotecteurs ou cytotoxiques. De nouvelles fonctions physiologiques de ces cellules commencent à être découvertes : elles joueraient ainsi un rôle dans les phénomènes de plasticité synaptique et interféreraient ainsi avec la mémorisation et l'apprentissage.

Le neurone présynaptique

Du potentiel de membrane au potentiel d'action

Le potentiel de repos

Comme pour toutes les cellules, il existe une différence de potentiel entre la face interne et la face externe de la membrane plasmique, de l'ordre de −60 à −90 mV pour les neurones, en l'absence de tout stimulus. C'est le potentiel de repos.

L'origine de cette différence de potentiel est due à la conjonction de plusieurs facteurs :

- une membrane plasmique composée de lipides et donc imperméable aux ions ;
- une composition ionique du milieu intracellulaire différente de celle du milieu extracellulaire (Tableau 29.1) : la concentration potassique est supérieure dans le milieu intracellulaire et les concentrations sodique, calcique et chlorure sont supérieures dans le milieu extracellulaire. Ces différences de concentration provoquent des gradients chimiques pour ces espèces ioniques : les ions potassiques vont chercher à « sortir » de la cellule, à l'inverse des ions sodiques, calciques et chlorure qui vont chercher à « entrer ». Ces deux milieux sont, chacun, électriquement parlant neutres, car chaque ion positif est contrebalancé par la présence d'un ion ou d'une molécule de charges négatives, principalement portées par des ions chlorure et des protéines. Ces concentrations ioniques particulières des milieux intracellulaires et extracellulaires sont essentiellement maintenues par l'activité de protéines

particulières, les pompes, qui en consommant de grandes quantités d'énergie expulsent les ions vers le côté de la membrane où ils sont le plus concentrés ;

Tableau 29.1

Concentrations des principaux ions chez l'homme.

Ion	Concentration intracellulaire (mmol/l)	Concentration extracellulaire (mmol/l)	Potentiel d'équilibre d'après l'équation de Nernst
Na^+	14	142	+ 60 mV
K^+	140	4	−93 mV
Ca^{2+}	10^{-4}	2,4	+ 101 mV
Cl^-	4	103	−84 mV
HCO_3^-	10	28	−27 mV
Protéines anioniques	40	5	−75 mV

- une présence de canaux ioniques insérés dans la membrane plasmique et sélectifs pour certains ions. Ainsi, les canaux potassiques ne vont laisser passer que les ions potassiques, les canaux sodiques que les ions sodiques. Schématiquement, en l'absence de tout stimulus, ce sont surtout des canaux potassiques particuliers qui sont ouverts (ce sont les canaux dits « de fuite »). Il s'ensuit que des ions potassiques vont franchir la membrane plasmique et aller vers le milieu extracellulaire, poussés par le gradient chimique. Ces ions sont porteurs d'une charge électrique positive. Dans le milieu intracellulaire, les ions chlorure ou les protéines chargées négativement qui assuraient la neutralité avec les ions potassiques se retrouvent en surnombre. Il y a donc une accumulation de charges positives dans le milieu extracellulaire et négatives dans le milieu intracellulaire, ce qui génère un gradient électrique. Ce gradient a tendance à envoyer les charges positives vers l'intérieur de la cellule et les charges négatives vers l'extérieur. Le gradient chimique qui a tendance à faire sortir les ions potassiques de la cellule est ainsi contrebalancé par le gradient électrique qui s'oppose à cette sortie. Il existe un point d'équilibre pour lequel les ions potassiques ne vont plus circuler. La différence de potentiel (ou voltage) lue à ce point d'équilibre définit la valeur du potentiel d'inversion de l'ion considéré (aussi appelé potentiel de Nernst). Au-delà de cette valeur, l'ion considéré se déplacera dans l'autre sens. Cette valeur est proche de −90 mV pour les ions potassiques. Ces ions ne vont donc entrer dans la cellule par leurs canaux ioniques que pour les valeurs plus négatives de voltage.

Ainsi, le potentiel de repos d'une cellule se définit comme étant la valeur du voltage pour laquelle le courant ionique net au niveau de la membrane est nul, c'est-à-dire que le système est à l'équilibre, et ce en l'absence de tout stimulus. Cette valeur est négative, comprise entre −60 et −90 mV, c'est-à-dire proche du potentiel d'inversion des ions potassiques, principaux canaux ouverts au repos. Mais elle atteint rarement cette valeur absolue de −90 mV car d'autres familles de canaux de fuite sont également ouvertes tels les canaux sodiques, même s'ils restent minoritaires. Comme le potentiel d'inversion (d'« équilibre ») des ions sodiques se situe autour de + 50 mV pour les neurones, la valeur du potentiel de repos de la cellule se situera entre la valeur du potentiel d'inversion des ions sodiques et celle des ions potassiques, et sera donc fonction de la quantité de canaux de fuite ouverts de chaque famille.

Genèse des potentiels d'action

Il existe une grande variété de canaux ioniques présents dans la membrane plasmique des neurones. Ces canaux peuvent être classifiés selon la nature des ions qu'ils laissent passer (chlorure, sodique, potassique, calciques, cationiques [plusieurs nature d'ions positifs]) et des stimuli qui peuvent les ouvrir.

En l'absence de stimuli, certains canaux sont toutefois ouverts : ce sont les canaux de fuite qui définissent le potentiel de repos de la cellule. Il existe de nombreux stimuli capables d'activer d'autres canaux ioniques : la pression, la présence d'un agoniste, le voltage, la température, le pH, des métabolites intracellulaires, etc. Très schématiquement, la plupart de ces stimuli vont activer des conductances sodiques. L'activation des canaux sodiques va donc modifier le voltage de la cellule pour lui faire prendre des valeurs moins négatives voire positives qui vont tendre à se rapprocher du potentiel d'inversion des ions sodiques, à savoir + 50 mV. Ce phénomène s'appelle la dépolarisation du neurone (Fig. 29.2). Le mécanisme qui consiste à faire

retourner le potentiel du neurone vers sa valeur de repos s'appelle la repolarisation et celui qui lui fait prendre une valeur plus négative que sa valeur au repos est l'hyperpolarisation.

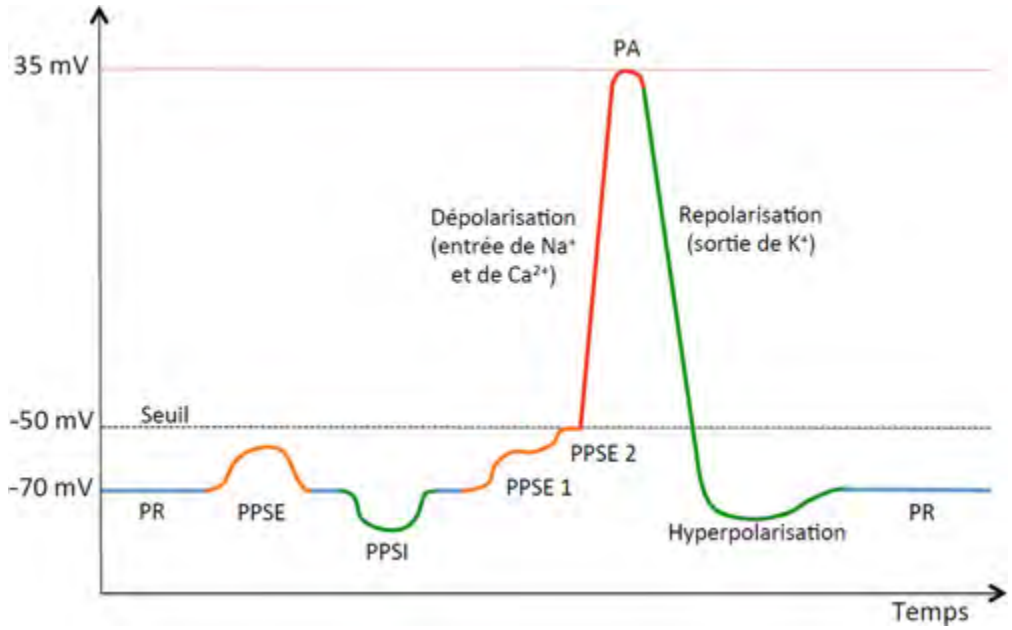


FIG. 29.2 **Le potentiel d'action.**
PA : potentiel d'action ; PPSE : potentiel postsynaptique excitateur ; PPSI : potentiel postsynaptique inhibiteur ; PR : potentiel de repos.

Les potentiels d'action sont une suite d'événements faisant varier le potentiel de membrane de manière localisée, brève et stéréotypée. Les principaux canaux impliqués dans la phase dépolarisante sont des canaux qui s'activent par une différence de potentiel (le voltage). Le potentiel de la membrane doit donc atteindre une valeur seuil qui permette à ces canaux de s'activer.

Cette valeur seuil est atteinte par l'ouverture de canaux activés par d'autres stimuli que le voltage, principalement des agonistes tels le glutamate dans le système nerveux central (voir Fig. 29.2). En effet, le glutamate active des canaux qui dépolarisent légèrement le neurone, suffisamment pour atteindre la valeur seuil d'activation des canaux activés par le voltage. Ce seuil atteint, des canaux sodiques s'activent très rapidement, entraînant à leur suite l'activation de canaux calciques. Tous ces canaux dépolarisent très rapidement le neurone. Puis des mécanismes d'inactivation des canaux se mettent en place, les inhibant. En plus, des canaux potassiques activés par le voltage vont parallèlement repolariser le neurone. Un relais sera pris par des canaux potassiques activés par le calcium intracellulaire et des pompes sodium/potassium. La repolarisation est plus lente que la dépolarisation et généralement aboutit même à une hyperpolarisation lente, en particulier à cause des canaux potassiques activés par le calcium et des pompes. L'ensemble de ces événements donne au potentiel d'action un décours particulier caractéristique.

Le potentiel d'action n'est généré qu'au niveau d'une zone particulière du neurone, à la liaison entre l'axone et le corps cellulaire. Cette zone porte le nom de cône d'émergence. Cette zone est celle qui possède la densité et la combinaison adéquates de canaux pour déclencher le potentiel d'action, contrairement aux dendrites et au reste du corps cellulaire.

Propagation des potentiels d'action

L'axone est la seule structure du neurone qui possède la combinaison de canaux ioniques permettant la genèse des potentiels d'action. D'un point de vue théorique, les potentiels d'action peuvent être générés à partir de n'importe quel point de l'axone à condition que le stimulus déclencheur soit suffisant. Cette propriété est utilisée en électrophysiologie pour stimuler les axones. Un choc électrique provoqué par une électrode est suffisant pour déclencher le potentiel d'action qui ensuite se propage le long de l'axone.

Le potentiel d'action se propage de lui-même. En effet, la dépolarisation qu'il a générée active à son tour des canaux sodiques adjacents activés par le voltage, qui entraînent l'activation de canaux calciques, potassiques, etc. Le mécanisme d'inactivation des canaux sodiques et calciques va alors jouer un rôle

important. En effet, tant que ces canaux n'ont pas été exposés à une valeur de voltage négative importante (souvent lors de la phase d'hyperpolarisation), ils sont incapables de se réactiver. C'est la période réfractaire, pendant laquelle il est impossible de déclencher un nouveau potentiel d'action au même endroit. Or, quand les canaux sont à nouveau prêts pour s'activer, le stimulus dépolarisant est trop loin et ne leur permet plus d'atteindre leur seuil d'activation. La résultante est que le potentiel d'action ne va se propager que dans un sens. Il ne pourra pas revenir en arrière. En revanche, lorsque le stimulus déclenchant le potentiel d'action est réalisé au milieu d'un axone, les potentiels d'action vont se propager de part et d'autre de la zone stimulée, s'éloignant l'un de l'autre (mais sans revenir en arrière). Cette notion est importante pour comprendre le mode d'action des électrodes de stimulation et les problèmes inhérents à ce mode de stimulation principalement lorsque les axones ont des ramifications entre l'électrode de stimulation et le corps cellulaire, où un signal peut finalement se propager à une zone non désirée par l'expérimentateur/le praticien.

La fréquence des potentiels d'actions, un élément important du codage de l'information dans le système nerveux central, le long de l'axone va donc dépendre de plusieurs facteurs : les propriétés des canaux ioniques ouverts lors du potentiel d'action et la durée ou la fréquence des dépolarisations qui permettent la genèse de ces potentiels d'action. En effet, pour chaque famille de canaux ioniques, il existe de nombreuses sous-familles ayant des propriétés d'ouverture, d'inactivation différentes. En fonction des sous-familles exprimées, la forme, la durée ou l'amplitude du potentiel d'action pourra varier d'un type de neurone à l'autre, mais restera identique au sein d'un même type.

En se propageant le long des axones, les potentiels d'action atteignent les zones actives, premier élément de la synapse, qu'elles soient le long des axones ou à leur extrémité dans une zone appelée le bouton synaptique ou la terminaison synaptique (cette zone est particulièrement importante pour la transmission neuromusculaire).

Arrivée du potentiel d'action au niveau de la zone active

L'arrivée du potentiel d'action au niveau de la zone active de l'axone provoque une dépolarisation suffisante pour activer des canaux calciques activés par le voltage. Le calcium qui entre par ces canaux est le signal clé pour provoquer la fusion de vésicules se trouvant à proximité de la zone active. Il existe deux grands types de vésicules : de petites vésicules contenant des molécules de faible poids moléculaire (souvent des acides aminés ou monoamines) et des vésicules à cœur dense, plus grosses, contenant des molécules de haut poids moléculaire (souvent des neuropeptides). Un signal calcique faible ou modéré (un potentiel d'action) ne provoque la libération que des petites vésicules au centre de la zone active. Un signal calcique plus intense dû à l'arrivée rapprochée de plusieurs potentiels d'actions provoque en plus la libération des vésicules denses. Ces dernières libèrent leur contenu plus latéralement. Ces deux modes de libération distincts sont à l'origine de deux formes de neurotransmission : une communication dite point à point (Fig. 29.3A) et une communication dite volumique (Fig. 29.3B). La première est une communication qui se limite à la synapse stimulée. Elle agit sur une distance de quelques dizaines de nm. La deuxième non seulement permet de communiquer au niveau de la synapse stimulée, mais de plus les molécules libérées latéralement vont diffuser dans le milieu extracellulaire, et atteindre des synapses adjacentes qui peuvent appartenir à de nombreux autres neurones. Ces molécules peuvent ainsi diffuser à plusieurs microns ou centimètres de leur site de libération. La communication point à point est très spécifique et la plus sujette à régulation. La communication volumique est plutôt impliquée dans des mécanismes de modulation des communications point à point.

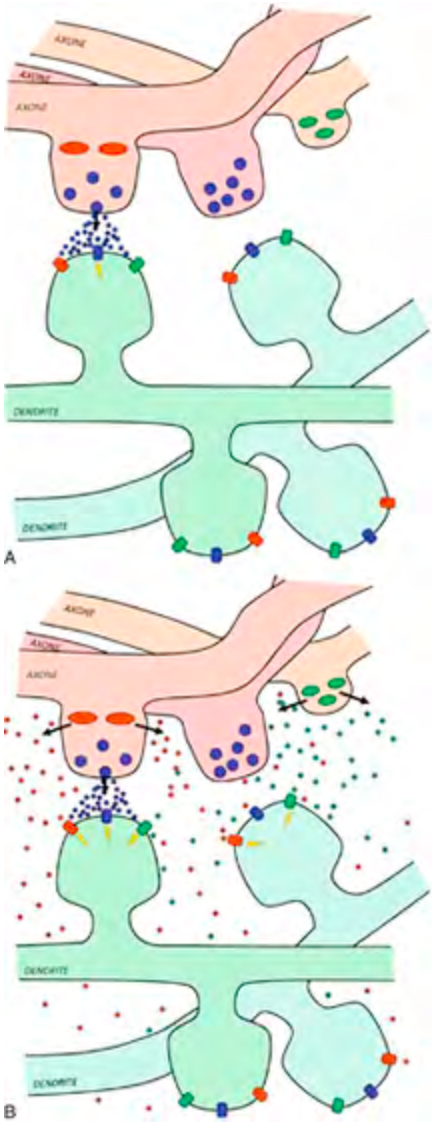


FIG. 29.3 **La communication synaptique de type point à point et la communication synaptique volumique.** **A.** La communication synaptique de type point à point permet d'avoir une communication très précise, contrôlée dans le temps et l'espace, la plupart du temps limitée à une seule synapse. Les principaux neurotransmetteurs qui réalisent ces communications sont les transmetteurs de faible poids moléculaire, à recyclage très rapide. **B.** La communication synaptique volumique permet d'avoir une communication locale favorisant l'influence de plusieurs synapses simultanément, le plus souvent sur plusieurs neurones adjacents. Les principaux neurotransmetteurs qui réalisent ces communications sont les peptides neuroactifs, molécules à très haute affinité pour leurs récepteurs.

Les neurotransmetteurs

Les neurotransmetteurs sont des signaux chimiques libérés généralement par l'axone des neurones dans la fente synaptique, et qui vont se lier sur des récepteurs postsynaptiques spécifiques. Une substance chimique peut ainsi être désignée comme étant un neurotransmetteur si elle répond aux critères suivants :

- la substance doit être présente dans le neurone présynaptique ;
- la substance doit être libérée en réponse à une dépolarisation présynaptique et cette libération doit être dépendante du calcium ;
- des récepteurs spécifiques de cette substance doivent être présents sur la cellule postsynaptique.

Chaque neurotransmetteur appartient à un système particulier, incluant, en plus de la molécule elle-même, toute la machinerie moléculaire nécessaire à sa synthèse, sa recapture et sa dégradation. Les principaux neurotransmetteurs de faible poids moléculaire sont détaillés dans le Tableau 29.2.

Tableau 29.2

Principales caractéristiques des neurotransmetteurs (hors neuropeptides).

Catégories	Familles	Neurotransmetteurs	Distribution principale dans le système nerveux central	Type de récepteur	Familles de récepteurs associés	Rôles principaux
Petites molécules conventionnelles	Acides aminés	Glutamate	Ubiquitaire	Iono.	AMPA (GluA1-4)	Principal neurotransmetteur excitateur du cerveau et de la moelle épinière. Intervient dans l'apprentissage et la mémorisation via la plasticité synaptique
					NMDA (GluN1-3)	
					Kainate (GluK1-5)	
				Métabo.	mGlu-I (mGlu1, mGlu5)	
					mGlu-II (mGlu2, mGlu3)	
					mGlu-III (mGlu4, mGlu6, mGlu7, mGlu8)	
				Transport	Transporteurs membranaires du glutamate (EAAT1-5)	
					Transporteur de la cystine et du glutamate (xCT)	
					Tranporteur de l'aspartate et du glutamate (AGT1)	
		Aspartate	–	Iono.	NMDA (GluN1-3)	-
				Transport	Tranporteur de l'aspartate et du glutamate (AGT1)	
					Transporteurs membranaires du glutamate (EAAT1)	
		Sérine	Ubiquitaire	Iono.	NMDA (GluN1-3)	Co-agoniste du récepteur NMDA
				Transport	*Alanine/serine/cysteine transporter 1* (ASCT1)	
					Alanine/serine/cysteine transporter 2 (ASCT2)	
		Alanine	–	Iono.	NMDA (GluN1-3)	-
				Transport	*Alanine/serine/cysteine transporter 1* (ASCT1)	
					Alanine/serine/cysteine	

Catégories	Familles		Neurotransmetteurs	Distribution principale dans le système nerveux central	Type de récepteur	Familles de récepteurs associés	Rôles principaux
						transporter 2 (ASCT2)	
			Acide gamma-amino-butyrique (GABA)	Ubiquitaire	Iono.	GABA-A1 à GABA-A6 (α1−6,β1−3,γ1−3)	Principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau. Intervient dans le sommeil, l'anxiolyse, la mémoire
						GABA-A0 (α1−6,β1−3, δ, ε)	
						GABA-ϱ (ϱ1−3)	
					Métabo.	GABA-B (B1-2)	
					Transport	Transporteurs membranaires du (GAT1-3)	
						Transporteur du GABA et de la bétaïne (BGT1)	
			Glycine	Ubiquitaire	Iono.	GlyR (α1−4,β)	Neurotransmetteur inhibiteur de la moelle épinière et co-agoniste du glutamate pour le récepteur NMDA
						NMDA (GluN1-3)	
					Transport	Transporteurs membranaires de la glycine (GlyT1-2)	
	Monoamines	Catécholamine	Adrénaline (tyrosine)	Mésencéphale, aire tegmentale ventrale, cortex, hypothalamus	Métabo.	Récepteurs adrénergiques (α1−2,β1−3)	Réponse au stress, contrôle de la pression artérielle, cycle veille–sommeil, mécanismes attentionnels
			Noradrénaline (tyrosine)		Transport	Transporteur de la noradrénaline (NET)	
						Transporteur de la dopamine (DAT)	
			Dopamine (tyrosine)	Noyaux gris centraux, mésencéphale, aire tegmentale ventrale, hypothalamus	Métabo.	D1 (D1, D5)	Contrôle moteur, processus motivationnels et de récompense
						D2 (D2, D3, D4)	
					Transport	Transporteur de la noradrénaline (NET)	
						Transporteur de la dopamine (DAT)	
		Indoléamine	Sérotonine (tryptophane)	Mésencéphale, aire tegmentale ventrale, cortex, hypothalamus	Iono.	5-HT 3 (5-HT3A-3E)	Régulation de l'humeur et de l'émotivité au niveau cérébral, de la douleur au niveau spinal
					Métabo.	5-HT 1 (5-HT1A-1B, 1D-1 F)	
						5-HT 2 (5-HT2A-2C)	
						5-HT 4	
						5-HT 5 (5-HT5A-5B)	
						5-HT 6	
						5-HT 7	

Catégories	Familles		Neurotransmetteurs	Distribution principale dans le système nerveux central	Type de récepteur	Familles de récepteurs associés	Rôles principaux
					Transport	Transporteur de la sérotonine (SERT)	
		Imidazoléamine	Histamine (histidine)	Hypothalamus (noyau tubéromamillaire) et projection ubiquitaire	Métabo.	H1-4	Maintien de l'état de veille
					Transport	*Organic cation transporter 2* (OCT 2)	
						Organic cation transporter 3 (OCT 3)	
						Plasma membrane monoamine transporter (PMAT)	
	Ester		Acétylcholine	Hippocampe, cortex, thalamus, ganglions de la base, cervelet	Iono.	Nicotoniques, nAchR (α2−10, β2−4)	Jonction neuromusculaire et rôle dans la mémoire, l'apprentissage et les fonctions végétatives du SNC
					Métabo.	Muscariniques, mAchR (M1-5)	
Non conventionnels	Purines		Adénosine-5'-tri phosphate (ATP)	Ubiquitaire	Iono.	Purinergiques, P2X (P2X1-7)	Rôle dans le système nerveux autonome, la sensibilité, la locomotion, la satiété, le sommeil
					Métabo.	Purinergiques, P2Y (P2Y2, P2Y11)	
			Adénosine	Ubiquitaire	Métabo.	Adénosines ou purinergiques, P1 (A1-A3)	Rôle dans la régulation du sommeil, la mémoire
	Gaz		Monoxyde d'azote (NO)*	Ubiquitaire	Enzyme	Guanylate cyclase soluble	Interaction avec des voies de signalisation intracellulaire telle AMPK. Vasodilatateur, et au niveau cérébral est impliqué dans l'apprentissage et la mémoire
			Monoxyde de carbone (CO)*	Ubiquitaire	Enzyme	Guanylate cyclase soluble (sGC)	Interaction avec de multiples voies de signalisation intracellulaires (MAPK, PI3K, PPAR, etc.) ; rôle dans l'odorat, la vision, l'audition, la thermorégulation, la nociception, le rythme circadien et la mémoire
						Protéines du cytochrome P450	
						Cytochrome c oxidase	
						NADPH oxidase	
						NO synthase	

Catégories	Familles	Neurotransmetteurs	Distribution principale dans le système nerveux central	Type de récepteur	Familles de récepteurs associés	Rôles principaux
		Sulfure d'hydrogène (H_2S)	Ubiquitaire	Iono.	Canaux calciques activés par le voltage (type L, type N)	Interaction avec de multiples voies de signalisation intracellulaires (PKA, MAPK, etc.) ; vasodilatateur, et au niveau cérébral est impliqué dans l'apprentissage et la mémoire
					canaux potassiques (KATP, $KCa2^+$)	
					Canaux chlore (CFTR)	
				Métabo.	ErbB-1 (EGFR)	
	Endocannabinoïdes	Anandamide	Cortex, hippocampe, thalamus, ganglions de la base	Iono.	TrpV1	Modulation de la mémoire, des émotions, de l'activité motrice, de la douleur, de l'alimentation et du plaisir
		2-arachidonyl glycérol		Métabo.	Cannabinoïdes (CB1-CB2)	

* Pas de cible membranaire connue mais des cibles intracellulaires.

Les neurotransmetteurs conventionnels se classifient en petites molécules et grosses molécules. Les petites molécules comprennent les amines et les acides aminés. Elles sont synthétisées dans le cytosol de l'axone, grâce à des enzymes transportées depuis le soma du neurone. Après synthèse, elles sont incorporées dans les vésicules présynaptiques grâce à des transporteurs vésiculaires spécifiques de chaque molécule. Les grosses molécules telles que les neuropeptides ou les chimiokines sont des protéines qui, contrairement aux petites molécules, sont synthétisées dans le corps cellulaire du neurone où elles sont incorporées dans les granules de sécrétion, eux-mêmes transportés vers leur site de libération (transport actif). Ces grosses molécules, en raison de leur complexité, possèdent une affinité 1000 fois supérieure pour leurs récepteurs que les petites molécules pour les leurs (de l'ordre du nanomolaire et du μM respectivement). Plus de 700 peptides agissant comme neurotransmetteur ont été identifiés (plus de 500 chimiokines, environ 200 neuropeptides, une dizaine de facteurs de croissance).

D'autres neurotransmetteurs sont dits non conventionnels car ils diffèrent des neurotransmetteurs classiques du fait de leur nature chimique, de leur mode de synthèse, de stockage, de libération ou d'inactivation. Ainsi, certains gaz comme le monoxyde de carbone (CO), le monoxyde d'azote (NO) et le sulfure d'hydrogène (H_2S) sont des gazotransmetteurs. Ils ne sont pas stockés dans des vésicules et diffusent depuis le neurone présynaptique dans le neurone postsynaptique, puis se lient avec les protéines et les acides nucléiques. Leur demi-vie courte de 2 à 30 secondes limite leur diffusion et donc leur action dans l'espace, sans avoir à recourir à une catalyse enzymatique ou une recapture cellulaire. Les endocannabinoïdes sont des lipides, dérivés de l'acide arachidonique. Ils ne sont pas stockés mais synthétisés « à la demande » après stimulation et diffusent librement. Tous ces neurotransmetteurs non conventionnels peuvent également agir de façon rétrograde. En effet, ils peuvent aussi être libérés par les neurones postsynaptiques pour agir sur les neurones présynaptiques.

La fente synaptique

L'espace qui sépare les éléments pré- et postsynaptiques est la fente synaptique. Cet espace est quasi inexistant dans le cadre des synapses électriques et de l'ordre de 15 à 25 nm pour les synapses chimiques. Les neurotransmetteurs libérés diffusent passivement dans cet espace. Les principaux neurotransmetteurs libérés dans cet espace sont les neurotransmetteurs de faible poids moléculaire, la libération des neurotransmetteurs de haut poids moléculaire étant plutôt extrasynaptique. Les neurotransmetteurs se fixent alors sur les récepteurs présents dans les membranes qui entourent cet espace, que ce soit les membranes présynaptiques, postsynaptiques ou des cellules gliales. Les neurotransmetteurs sont éliminés de la fente synaptique par plusieurs mécanismes complémentaires : outre la liaison à des récepteurs et la diffusion passive hors de la synapse, les neurotransmetteurs de faible poids moléculaire sont recapturés le plus souvent par des transporteurs membranaires pour un recyclage intracellulaire, et les neurotransmetteurs de haut poids moléculaire sont plutôt dégradés par des enzymes circulantes ou

présentes sur les membranes des cellules (Fig. 29.4). La vitesse à laquelle la fente est « nettoyée » est importante afin de limiter dans le temps la durée du signal. L'élimination des neurotransmetteurs de haut poids moléculaire peut être longue, leur laissant le temps de diffuser loin de leur site de libération (transmission volumique), ce qui n'est pas le cas des neurotransmetteurs de faible poids moléculaire qui sont très rapidement supprimés du milieu extracellulaire (transmission point à point).

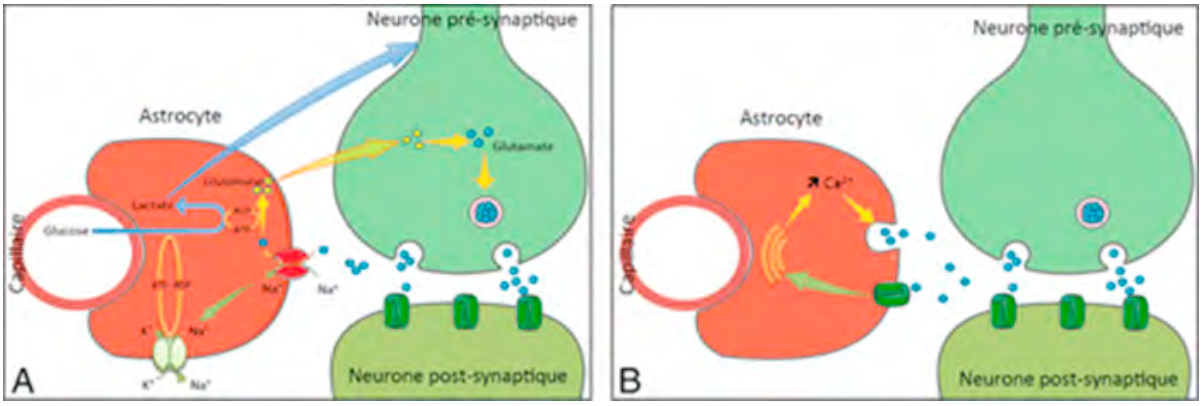


FIG. 29.4 **Exemple d'interactions astrocyte–neurone au niveau d'une synapse glutamatergique : la synapse tripartite.**

A. Recapture du glutamate par l'astrocyte, apport de lactate comme substrat énergétique au neurone. **B.** Libération de glutamate par l'astrocyte suite à l'augmentation intracellulaire de calcium générée par l'activation de ses récepteurs au glutamate.

Le neurone postsynaptique

Localisation des récepteurs

Le neurone postsynaptique possède, face à la zone active du neurone présynaptique, une structure spécialisée dans la détection des neurotransmetteurs : la densité postsynaptique (*postsynaptic density* [PSD]). Cette PSD est une concentration de récepteurs membranaires maintenus proches les uns des autres par leur liaison à un réseau dense de protéines sous-membranaires interconnectées entre elles. Ce réseau protéique fixe également les protéines impliquées dans les voies de la signalisation intracellulaire permettant de les tenir proches des récepteurs membranaires. Les récepteurs au sein de la PSD sont organisés. Au sein d'une même famille de récepteurs, certaines sous-familles sont positionnées plutôt au centre, d'autres plus latéralement. Certains récepteurs seront plutôt périsynaptiques tout en restant proches de la PSD, voire encore connectés avec elle. D'autres récepteurs seront extrasynaptiques. Ce seront plutôt les récepteurs des neuropeptides. Malgré la densité de protéines et les nombreuses interconnexions qui existent entre elles, la PSD est une structure très dynamique, avec des récepteurs qui en sortent, d'autres qui s'y insèrent. Les récepteurs qui en sortent diffusent latéralement le long de la membrane plasmique et rejoignent des zones extrasynaptiques où ils pourront être internalisés en vue de leur recyclage (stockage, dégradation). Proche de la synapse se trouve ainsi un ensemble de récepteurs internalisés prêts à être réinsérés dans la membrane plasmique.

Les récepteurs membranaires des neurotransmetteurs, c'est-à-dire qui possèdent un site de liaison à haute affinité et très spécifique pour un neurotransmetteur (ou parfois plusieurs neurotransmetteurs apparentés), sont de trois types :

- les récepteurs ionotropiques, qui forment des canaux ioniques, c'est-à-dire qu'ils forment un pore sélectif qui laisse circuler certains ions de part et d'autre de la membrane plasmique. Ce sont uniquement des récepteurs des neurotransmetteurs de faible poids moléculaire ;
- les récepteurs métabotropiques qui activent directement des protéines intracellulaires des voies de signalisation. Ils peuvent fixer tous les types de neurotransmetteurs ;
- les transporteurs qui « attrapent » les neurotransmetteurs et les transportent à travers la membrane plasmique pour les libérer dans le milieu intracellulaire. Ce sont surtout des récepteurs des neurotransmetteurs de faible poids moléculaire.

Prenons l'exemple des récepteurs glutamatergiques (qui lient le glutamate). Il existe plusieurs types de récepteurs ionotropiques dont les récepteurs AMPA, les récepteurs kaïnate et les récepteurs NMDA. Chacune de ces sous-familles possède des propriétés particulières (perméables ou non au calcium, capables de lier des protéines accessoires, régulées par des voies de signalisation différentes, etc.). Il existe trois sous-familles de récepteurs métabotropiques (groupes 1 à 3) et des transporteurs. Chaque sous-famille de récepteurs métabotropiques possède aussi ses propres caractéristiques de régulation, de couplage aux voies de signalisation intracellulaires, etc. Les points communs à toutes ces sous-familles sont leur capacité à lier le glutamate et une homologie de séquence élevée. Cette diversité de récepteurs est une des sources de la diversité fonctionnelle des synapses, l'échange d'un récepteur par un autre permettant à la synapse de modifier à un instant donné ses propriétés. Les récepteurs les plus centraux au sein de la PSD sont les récepteurs NMDA, puis à côté se trouvent les récepteurs AMPA et kaïnate ; puis plus latéralement ou périsynaptiques se trouvent les récepteurs métabotropiques du glutamate. Les transporteurs sont plutôt positionnés latéralement eux aussi. Des récepteurs ionotropiques sont également extrasynaptiques. Il n'est pas clairement défini si ce sont uniquement des récepteurs en transit vers les sites d'internalisation ou qui rejoignent la PSD, ou si leur localisation extrasynaptique est nécessaire à l'homéostasie de la cellule. Leur activation hors de la synapse pourrait néanmoins jouer un rôle physiologique et pathologique pour la cellule.

Activation des récepteurs et signal électrique

Les neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique ou en extrasynaptique se fixent sur leurs récepteurs des membranes postsynaptiques et présynaptiques. Comme l'affinité des neurotransmetteurs de faible poids moléculaire est de l'ordre du μM alors que celle des neuropeptides est de l'ordre du nM, de faibles quantités de neuropeptides seront capables d'être détectées par leurs récepteurs, alors qu'il en en faudra de plus grandes quantités pour les autres neurotransmetteurs, ce qui est en accord avec les principes de la transmission volumique (faible concentration de neurotransmetteurs) et point à point (forte concentration de neurotransmetteurs) respectivement.

L'activation des récepteurs membranaires par les neurotransmetteurs induit soit une dépolarisation de la membrane plasmique, soit une hyperpolarisation, tout dépend de la nature des récepteurs activés (par exemple, les récepteurs glutamatergiques sont plutôt dépolarisants, alors que les récepteurs GABAergiques sont plutôt hyperpolarisants). Ces dépolarisations ou hyperpolarisations induites au niveau d'une synapse sont de faible intensité et ne provoquent une variation du potentiel de membrane que de quelques millivolts. Ces variations de potentiel se diffusent passivement le long de la membrane plasmique pour atteindre le cône d'émergence. Si suffisamment d'événements dépolarisants arrivent simultanément à ce niveau pour dépolariser le cône jusqu'à la valeur seuil de déclenchement des canaux sodiques activés par le voltage, alors un potentiel d'action est généré ; sinon le signal disparaît. La dépolarisation qui résulte de l'activation des synapses sera donc la résultante des événements dépolarisants et hyperpolarisants simultanés : c'est l'intégration du signal par le neurone.

Le cas particulier de l'activation séquentielle des récepteurs glutamatergiques est abordé dans l'Encadré 29.2.

Encadré 29.2

Le cas particulier de l'activation séquentielle des récepteurs glutamatergiques

Dans l'exemple de la synapse glutamatergique, qui est la synapse majoritaire du système nerveux central, le glutamate libéré active dans un premier temps les récepteurs AMPA et kaïnate. Ces récepteurs s'ouvrent. Ce sont des récepteurs qui laissent circuler à la fois les ions sodiques et potassiques. Mais pour un neurone au potentiel de repos, le gradient électrochimique est en faveur d'un passage du sodium vers l'intérieur de la cellule. Il s'ensuit donc une dépolarisation au niveau de la PSD.

Les récepteurs NMDA ont deux propriétés particulières : ils laissent, en plus des ions potassiques et sodiques, passer les ions calciques (vers l'intérieur de la cellule). Mais quand le neurone est au potentiel de repos, les ions magnésiques présents dans le milieu extracellulaire vont pénétrer dans le pore du canal NMDA dès qu'il s'ouvre. Ils ne pourront pas passer du fait de leur taille, mais bloquent le pore en position ouverte. Seule une dépolarisation va permettre de déloger ces ions magnésiques et permettre le passage des autres ions dans le pore du canal NMDA. Cette dépolarisation est générée par l'activation des récepteurs AMPA et kaïnate. Les ions calciques sont aussi des ions de grosse taille (même s'ils sont

plus petits que les ions magnésiques). Leur passage dans le pore du canal va être lent par rapport aux ions sodiques ou potassiques. La dépolarisation de la PSD engendrée par les canaux NMDA aura une cinétique plus lente que celle des canaux AMPA et kaïnate.

La troisième famille de récepteurs à s'activer est les récepteurs métabotropiques du glutamate. Ces récepteurs sont plutôt situés en périphérie de la synapse. Ils activent uniquement des voies de seconds messagers suite à leur liaison au glutamate. Ces voies de seconds messagers modulent, entre autres, des canaux potassiques, calciques, etc. présents au niveau ou à proximité de la PSD. L'intervention des voies de seconds messagers est un processus lent par rapport à l'ouverture directe d'un canal. Ce signal est donc décalé par rapport aux deux autres.

Activation des récepteurs et signal métabotropique

L'activation des récepteurs membranaires par les neurotransmetteurs n'entraîne pas que des modifications du potentiel électrique de la membrane. La plupart des récepteurs, y compris les récepteurs ionotropiques, sont également couplés à des voies de signalisation intracellulaires. L'activation de ces voies déclenche des événements en cascade qui peuvent aller de la modulation locale de l'activité synaptique à des effets à long terme impliquant l'activité nucléaire. Cette signalisation, moins rapide que la signalisation électrique, est celle qui joue un rôle prépondérant dans le contrôle de l'activité neuronale sur le long terme. Cette communication intracellulaire est encore mal comprise à ce jour en raison de son extrême complexité et de sa diversité. En effet, non seulement un neurotransmetteur déclenche l'activation en parallèle de multiples voies de signalisation intracellulaires, mais de plus ces voies se régulent les unes les autres, ce qui aboutit à une démultiplication des combinaisons (et donc des effets) possibles. Il faut également ajouter une complexité temporelle ; en effet, comme ces événements métabotropiques sont lents par rapport à l'activité électrique, un neurotransmetteur peut activer ses récepteurs alors que les effets de l'activation des récepteurs liés à l'événement électrique précédent ne sont pas finis. Ainsi, la neurotransmission point à point peut se réguler elle-même en fonction de la fréquence de son activité au sein d'une même synapse, mais également entre synapses adjacentes, et la neurotransmission volumique peut réguler la neurotransmission point à point (et vice versa).

Tous ces mécanismes de régulation peuvent se dérouler des deux côtés de la synapse, les modulations présynaptiques intervenant plutôt dans l'altération des capacités de l'axone à libérer les neurotransmetteurs.

Comme les cellules gliales ou immunitaires utilisent plutôt une communication volumique, elles peuvent donc interagir et contrôler l'activité neuronale, voire la survie neuronale. Les mécanismes par lesquels ces cellules influent sur l'activité neuronale font l'objet de recherches intenses ces dernières années. L'un des objectifs de ces recherches est d'identifier de nouveaux moyens thérapeutiques pour protéger le système nerveux central de leurs effets délétères et favoriser les effets bénéfiques (la neuroprotection).

La plasticité synaptique

Une des propriétés les plus remarquables des synapses n'est donc pas tant leur capacité à transférer de l'information d'un neurone à l'autre que le fait qu'elles puissent à tout moment altérer l'efficacité avec laquelle elles le font (Fig. 29.5). Cette capacité à altérer l'efficacité de la transmission synaptique est appelée la plasticité synaptique. Il existe de multiples formes de plasticité synaptique qui sont regroupées en fonction du type d'altération (augmentation [potentiation] ou diminution [dépression]) de l'efficacité de la transmission synaptique et de la durée des altérations (à court terme, c'est-à-dire de l'ordre de quelques millisecondes à quelques minutes, ou à long terme, c'est-à-dire pour des ordres de grandeur de l'ordre de l'heure, du jour ou au-delà). Ainsi, les acronymes (issus de l'anglais) les plus employés sont STP, STD, LTP et LTD pour respectivement la potentiation à court terme (*short-term potentiation*), la dépression à court terme (*short-term depression*), la potentiation à long terme (*long-term potentiation*) et la dépression à long terme (*long-term depression*). Au sein de chacune de ces catégories, d'autres critères comme l'événement déclencheur, le récepteur ciblé, l'état préalable de la synapse peuvent également servir à caractériser plus précisément ces formes de plasticité synaptique (voir Fig. 29.3).

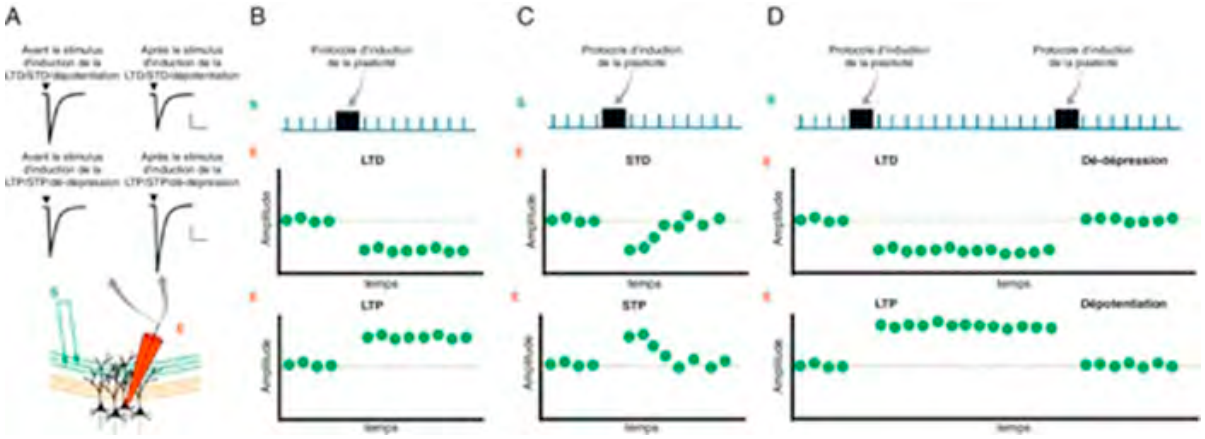


FIG. 29.5 **Le principe de l'enregistrement de la plasticité synaptique.**
Des électrodes (S) générant des chocs électriques sont placées sur des axones. Ces électrodes provoquent la création de potentiels d'action sur les axones stimulés, potentiels d'action qui se propagent le long des fibres et atteignent les synapses, dont certaines sont en contact avec le neurone enregistré (E, en rouge). Les stimulations sont reproduites à intervalle régulier et l'activité induite au niveau de la synapse est enregistrée. Un protocole d'induction de la plasticité synaptique est appliqué (par les électrodes de stimulation, par l'ajout de substances pharmacologiques, etc.) pendant un temps court, puis les enregistrements reprennent, identiques à ce qui était réalisé avant le protocole d'induction. Les réponses synaptiques enregistrées sont alors comparées. Si ces réponses sont d'amplitude plus grande après le protocole d'induction, elles sont dites potentialisées. Si elles sont plus petites, elles sont dites déprimées. Ensuite, la durée de cette modification de la réponse synaptique après le protocole d'induction est évaluée. La modification est dite à court terme si elle ne dure que quelques minutes à quelques dizaines de minutes au maximum. Elle est dite à long terme si elle perdure pendant au moins une heure, sans limite maximale. Ainsi, une dépression à long terme (abrégée LTD pour ***long-term depression***) est une réduction de la réponse synaptique qui perdure plus d'une heure, par opposition à la potentiation à court terme (abrégée STP pour ***short-term potentiation***) qui ne dure que quelques secondes. Toutes les combinaisons sont possibles. Ces terminologies ont été définies pour des synapses dites naïves, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas déjà sous l'effet d'un mécanisme de plasticité synaptique au moment de l'induction du protocole de plasticité synaptique. Si la réponse synaptique est déjà potentiée, l'induction d'une potentiation supplémentaire garde le nom de potentiation ; en revanche, l'induction d'une réduction de la force synaptique est dénommée dépotentiation. De même, si la réponse synaptique est déjà déprimée, l'induction d'une dépression supplémentaire garde le nom de dépression, alors que l'induction d'une augmentation de la réponse synaptique porte le nom de dédépression. Ensuite, des dénominations plus précises ont été mises en place, permettant de préciser par exemple l'élément déclencheur de la forme de plasticité synaptique et l'élément qui est ciblé au niveau de la réponse synaptique (souvent une sous-famille de récepteurs). Pour plus d'information sur ces dénominations plus précises, voir Collingridge GL, Peineau S, Howland JG, Wangt YT. Long-term depression in the CNS. Nat Rev Neurosci 2010 ; 11(7) : 459-473.

Cette plasticité synaptique joue un rôle clé dans de nombreux processus physiologiques tels que les mécanismes d'apprentissage et de mémorisation ou de sélection neuronale lors du développement, en pérennisant des contacts synaptiques ou au contraire en favorisant leur élimination par une réduction de leur activité. Des dysfonctionnements de la plasticité synaptique ont également été observés dans de nombreuses pathologies du système nerveux central allant de l'autisme aux troubles bipolaires, à la maladie d'Alzheimer ou aux épilepsies pour n'en citer que quelques-unes.

Les dysfonctionnements de la communication neuronale

Un dysfonctionnement de la neurotransmission intervient dans la physiopathologie de nombreuses maladies neurologiques. Ce dysfonctionnement peut prendre la forme d'un excès ou au contraire d'un défaut de communication entre les neurones, et être la conséquence d'anomalies pré- et/ou postsynaptiques.

Un exemple d'excès de communication : les épilepsies

On appelle épilepsie la récurrence spontanée de crises épileptiques. Ces crises peuvent être associées à une décharge de potentiels d'actions anormale et simultanée de milliers de neurones qui démarre généralement dans une zone restreinte du cerveau (foyer). Cette activité électrique anormale se propage alors dans le cerveau et produit des symptômes caractéristiques et variables selon l'origine cérébrale et l'étendue des zones concernées. L'une des hypothèses majeures retenues à l'heure actuelle pour expliquer cet emballement des réseaux neuronaux serait un déséquilibre de la balance excitation–inhibition, avec une amplification de la transmission liée à l'action des acides aminés excitateurs comme le glutamate et/ou une diminution de la transmission inhibitrice, qu'elle soit liée à des acides aminés inhibiteurs comme le GABA ou à des neuropeptides ayant une activité inhibitrice comme la somatostatine.

Ainsi, dans l'épilepsie temporale, il a été mis en évidence non seulement un renforcement de l'efficacité synaptique par un mécanisme apparenté à la LTP, mais également la création de nouvelles synapses glutamatergiques par bourgeonnement (*sprouting*) de collatérales sur les axones des neurones du gyrus denté de l'hippocampe, ce qui aboutit à augmenter l'efficacité de l'excitabilité de cette zone cérébrale [1].

Par ailleurs, la mort des interneurones GABAergiques, et donc la perte de synapses inhibitrices qui survient après une première crise, diminue les capacités inhibitrices du réseau neuronal, ce qui favorise la survenue de crises ultérieures et donc l'épilepsie [2].

Des modifications de l'homéostasie du chlore interviennent aussi dans la genèse des crises d'épilepsie. En effet, la direction du flux des ions chlorure à travers les récepteurs ionotropiques GABAA (récepteurs GABA, pour acide γ-aminobutyrique, de type A ; perméables aux ions chlorure) dépend du potentiel d'inversion des ions chlorure et donc de sa concentration intracellulaire (la concentration extracellulaire varie plus difficilement). Sur des neurones sains, la concentration intracellulaire en ions chlorure est plus faible que celle du milieu extracellulaire (environ 20 millimolaire contre une centaine pour le milieu extracellulaire). Le différentiel de concentration est tel que ces ions rentrent dans la cellule au repos et hyperpolarisent la membrane du neurone. Cette concentration intracellulaire des ions chlorure dépend de l'activité de plusieurs transporteurs, dont KCC2 qui le fait sortir de la cellule. Une diminution de la quantité de ces transporteurs réduit la capacité de la cellule à faire sortir les ions chlorure, ce qui provoque une augmentation de leur concentration intracellulaire. Cette augmentation est suffisante pour inverser le flux des ions chlorure lorsque les récepteurs GABAA s'ouvrent. Il s'ensuit une dépolarisation de la membrane plasmique qui génère alors un potentiel postsynaptique excitateur et non plus inhibiteur [3].

Certaines épilepsies sont liées à des mutations génétiques altérant les canaux ioniques. Ainsi, des mutations des gènes codant pour les canaux sodiques ou le récepteur GABAA entraînent des épilepsies sévères chez l'enfant.

Enfin, nous avons vu que les astrocytes jouent un rôle crucial dans la régulation de la fonction synaptique et interviennent donc dans la physiopathologie de l'épilepsie. Une astrocytose réactionnelle est présente lors de l'épilepsie, avec en conséquence un chevauchement des astrocytes qui normalement couvrent chacun des synapses distinctes. Cette désorganisation pourrait favoriser la synchronisation des neurones par amplification du relargage astrocytaire de glutamate ou de D-sérine [4]. De plus, ces astrocytes présentent une diminution de leur activité de recapture du glutamate, ce qui va donc entraîner une augmentation des concentrations de ce neurotransmetteur excitateur dans la fente synaptique. L'activité de la glutamine-synthase est elle aussi diminuée dans les astrocytes présents dans les tissus épileptiques ; la quantité de glutamine rétrocédée aux neurones par les astrocytes sera donc moins importante, ce qui va aboutir à une diminution de la synthèse de GABA et donc de la neurotransmission GABAergique inhibitrice [5].

Un exemple de défaut de communication : la tolérance lors des addictions

Lors d'une utilisation aiguë, une drogue ou certains médicaments vont altérer le fonctionnement d'un système de neurotransmission. Par exemple, les opiacés sont des agonistes des récepteurs aux opioïdes endogènes. D'autres drogues, comme la cocaïne ou l'alcool, interagissent avec le circuit de la récompense responsable de la sensation de plaisir lors de l'intoxication, en augmentant la quantité de dopamine présente au niveau des synapses, soit en bloquant sa recapture soit en augmentant sa libération. Mais une utilisation répétée de ces drogues va entraîner des modifications dans ces systèmes, les rendant moins stimulables ; c'est la tolérance. Il a ainsi été montré que, dans le cas des addictions à l'alcool ou à la cocaïne, le nombre de récepteurs à la dopamine dans le circuit de la récompense est diminué [6]. Dans le cas des addictions aux opiacés, on observe une internalisation des récepteurs aux opioïdes endogènes qui ne pourront alors plus être stimulés [7]. La tolérance va donc conduire les toxicomanes à augmenter leur prise de drogue pour obtenir un même effet.

Intervenir sur la communication neuronale pour soigner : exemple de l'épilepsie

Comme nous venons de le voir, des dysfonctionnements de la neurotransmission peuvent entraîner des états pathologiques. Une cible thérapeutique possible est donc d'aller moduler cette communication déficiente entre les neurones. Ainsi, afin d'empêcher la survenue de crises d'épilepsie, il existe un grand nombre de médicaments antiépileptiques qui vont agir sur des étapes différentes de la neurotransmission, un médicament donné combinant souvent plusieurs cibles dont voici quelques exemples (Fig. 29.6) [8].

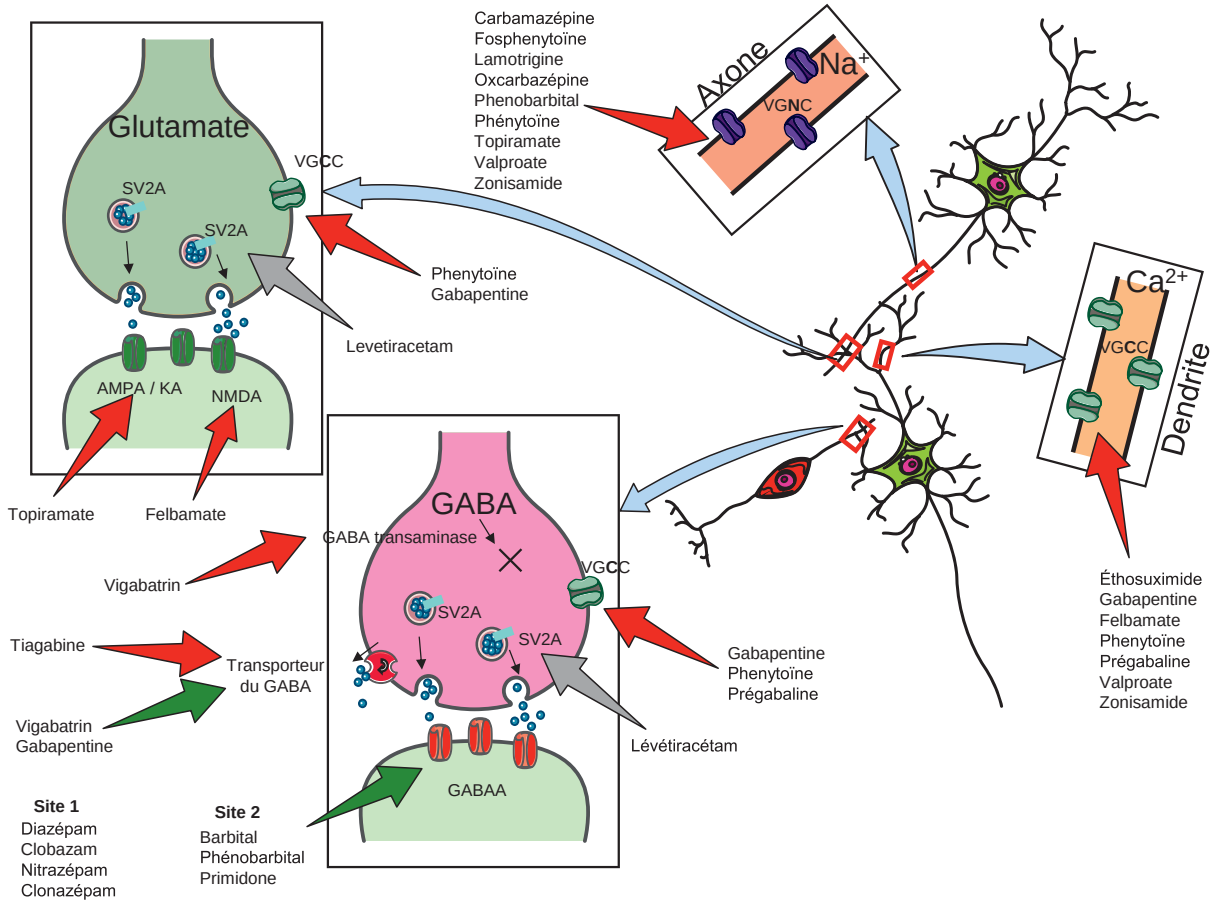


FIG. 29.6 **Sites d'action des antiépileptiques.**
VGCC : canal calcique activé par le voltage ; VGNC : canal sodique activé par le voltage.

Action sur les canaux sodiques

Comme nous l'avons vu précédemment, les canaux sodiques sont responsables par leur ouverture de la propagation des potentiels d'action. Ainsi, la carbamazépine (Tegretol®), le felbamate (Taloxa®), la lamotrigine (Lamictal®), l'oxcarbazépine (Trileptal®), la phénytoïne (Dilantin®, Di-Hydan®), le topiramate (Epitomax®), le valproate de sodium (Depakine®) et le zonisamide (Zonegran®) ont un effet inhibiteur sur ce canal sodique voltage-dépendant et vont donc atténuer la dépolarisation et diminuer la libération de neurotransmetteurs.

Action sur le système GABAergique

Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central et il va donc permettre de stopper la transmission de l'influx nerveux par la génération du potentiel postsynaptique inhibiteur. La tiagabine (Gabitril®) va inhiber la recapture du GABA et donc augmenter sa concentration dans la fente

synaptique. La vigabatrine (Sabril®) va, elle, inhiber l'enzyme dégradant le GABA. Les benzodiazépines et les barbituriques sont des agonistes des récepteurs GABAA.

Action sur le système glutamatergique

Le glutamate étant le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central, son inhibition va atténuer la communication neuronale et donc avoir une action antiépileptique. Ainsi, le felbamate et le topiramate sont des antagonistes des récepteurs NMDA, AMPA et kaïnate du glutamate. Le levetiracetam (Keppra®) va se lier à une protéine de la vésicule synaptique, la SV2A empêchant la libération du glutamate. Enfin, la gabapentine (Neurontin®) et la prégabaline (Lyrica®) se lient aux, et inhibent les canaux calciques présynaptiques intervenant dans la libération de glutamate.

Les traitements antiépileptiques combinent souvent plusieurs de ces médicaments afin d'exploiter leurs effets complémentaires et renforcer l'inhibition globale du réseau neuronal. Cependant, ces médicaments agissent sur l'ensemble des systèmes nerveux central et périphérique, mais aussi sur toutes les cellules non nerveuses de l'organisme qui utilisent les mêmes récepteurs que les neurones. L'utilisation de ces médicaments est loin d'être anodine et s'accompagne souvent de nombreux effets secondaires.

Conclusion

Les avancées réalisées ces dernières années permettent de commencer à appréhender la complexité du système nerveux central en montrant que non seulement les multiples types cellulaires qui le composent, dialoguent entre eux en permanence, ce dialogue étant indispensable à son homéostasie, mais également que le système est très labile dans le temps. Ce dynamisme du système nerveux central, cette capacité à s'adapter à toutes les contraintes qu'il rencontre est le fondement même de toute la cognition, mais s'avère être un obstacle conséquent dès que le système se désorganise, qu'une pathologie s'installe. La mise au point des traitements pour lui permettre de se réparer ou se rétablir se révèle une tâche particulièrement ardue.

Références

[1] Cavazos J.E., Jones S.M., Cross D.J. Sprouting and synaptic reorganization in the subiculum and CA1 region of the hippocampus in acute and chronic models of partial-onset epilepsy. *Neuroscience.* 2004;126:677–688.

[2] El-Hassar L., Milh M., Wendling F., et al. Cell domain-dependent changes in the glutamatergic and GABAergic drives during epileptogenesis in the rat CA1 region. *J Physiol.* 2007;578:193–211.

[3] Huberfeld G., Wittner L., Clemenceau S., et al. Perturbed chloride homeostasis and GABAergic signaling in human temporal lobe epilepsy. *J Neurosci.* 2007;27:9866–9873.

[4] Tian G.F., Azmi H., Takano T., et al. An astrocytic basis of epilepsy. *Nat Med.* 2005;11:973–981.

[5] Ortinski P.I., Dong J., Mungenast A., et al. Selective induction of astrocytic gliosis generates deficits in neuronal inhibition. *Nat Neurosci.* 2010;13:584–591.

[6] Volkow N.D., Fowler J.S., Wang G.J., et al. Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse.* 1993;14(2):169–177.

[7] Williams J.T., Ingram S.L., Henderson G., et al. Regulation of μ-opioid receptors : desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. *Pharmacol Rev.* 2013;65(1):223–254.

[8] Rogawski M.A., Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(7):553–564.

Référence complémentaire

Hammond C. *Cellular and Molecular Neurobiology.* In: Second edition London: Academic Press; 2001.

CHAPITRE 30

Physiologie de la circulation cérébrale

V. Laudenbach

Introduction

Le cerveau se caractérise par un haut niveau d'activité métabolique (il consomme 20 à 25 % de la production quotidienne d'ATP [adénosine triphosphate]), mais aussi par la quasi-absence de réserve énergétique (glucose, glycogène, oxygène). Il est donc particulièrement sensible à l'anoxie-ischémie et requiert un débit sanguin stable. La persistance de la conscience ne dépasse pas 10 secondes après l'interruption complète de la circulation cérébrale. Le débit sanguin cérébral (DSC) correspond au rapport entre la pression de perfusion cérébrale (PPC) et les résistances vasculaires cérébrales (RVC). La PPC représente la différence entre la pression artérielle moyenne (PAM) et la pression veineuse cérébrale (PVC). Les RVC correspondent à l'ensemble des forces qui facilitent le, ou s'opposent au passage du sang dans les vaisseaux cérébraux. Il s'agit : 1) de la pression intracrânienne (PIC), 2) de la viscosité du sang, 3) des résistances liées à l'état anatomique du lit vasculaire, 4) du tonus vasculaire (qui joue le rôle le plus important en conditions physiologiques).

Le DSC dépend de facteurs humoraux, métaboliques et nerveux. Une caractéristique de la circulation cérébrale est le fait que la contribution des grosses artères aux résistances vasculaires est plus importante que dans les autres organes « nobles », constituant ainsi un élément protecteur vis-à-vis de sa microcirculation. La connaissance des mécanismes présidant à la stabilité du DSC en situation normale constitue le préalable nécessaire à l'interprétation des phénomènes observés dans les suites d'une agression cérébrale (traumatisme crânien, infection, etc.) et/ou au cours d'une chirurgie craniocérébrale.

Anatomie de la vascularisation cérébrale

Le poids moyen du cerveau d'un homme adulte de type européen est de 1336 g. Il ne représente que 2 % du poids corporel mais reçoit 17 à 20 % du débit cardiaque de repos, ce qui en fait l'un des organes les plus abondamment perfusés. Le volume sanguin cérébral est d'environ 80 à 150 ml ; le volume veineux en représente la plus grande partie.

Structure des vaisseaux

La paroi des artères cérébrales comporte trois couches : une couche interne, la *tunica intima*, couche unique de cellules endothéliales associée à la *lamina élastique interne* ; puis la *tunica media*, constituée en majorité de cellules musculaires lisses, associée à de l'élastine et à du collagène ; enfin, la *tunica adventitia*, la plus externe, constituée majoritairement de collagène, fibroblastes et de divers types cellulaires : neurones périvasculaires (au niveau des artères piales), péricytes, astrocytes (au niveau des artérioles et capillaires). Les veines cérébrales ont des parois beaucoup plus fines et sont dotées d'une seule couche de cellules musculaires lisses.

Tous les vaisseaux cérébraux ont un endothélium possédant des propriétés de barrière. Cet endothélium capable de réguler ions, nutriments et eau constitue la barrière hématoméningée.

Contrairement aux artères systémiques, les artères cérébrales n'ont pas de *lamina élastique externe*, ont peu de fibres élastiques dans la média ainsi qu'une adventice très fine. Le nombre de cellules musculaires lisses dépend de la taille du vaisseau. Les grosses artères ont jusqu'à 20 couches de cellules musculaires lisses au niveau de la média ; les petites artères en ont deux ou trois, tandis que les artérioles n'en ont qu'une.

Le système carotidien

À droite

Le tronc artériel brachiocéphalique (TABC) naît de la crosse de l'aorte. Il donne naissance à l'artère sous-clavière droite, d'une part, à la carotide primitive (commune) droite, d'autre part. La carotide primitive droite donne naissance à la carotide interne droite et à des artères terminales (ophtalmique, cérébrale antérieure, corticales, cérébrale moyenne et postérieure, communicantes antérieure et postérieure).

De la carotide primitive droite naît également la carotide externe droite.

À gauche

La carotide primitive gauche et l'artère sous-clavière gauche naissent séparément de la crosse de l'aorte.

Le système vertébral

Les deux artères vertébrales droite et gauche naissent des deux artères sous-clavières. Elles se rejoignent pour former le tronc basilaire, lequel monte sur la face antérieure de la protubérance et se termine au niveau du sillon pontopédonculaire en bifurquant en deux artères cérébrales postérieures.

Le polygone de Willis

La vascularisation cérébrale est une vascularisation anastomotique (Fig. 30.1) constituée par deux systèmes artériels, anastomosés à la base du cerveau à différents niveaux :

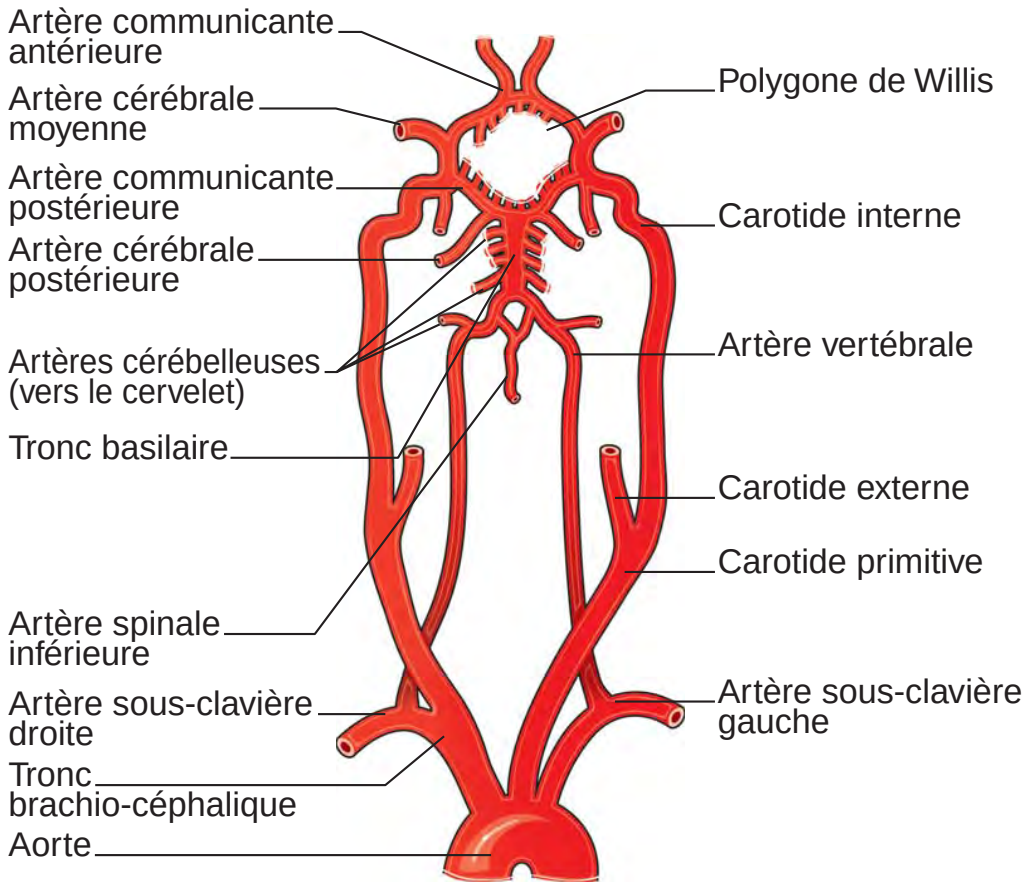


FIG. 30.1 **Représentation schématique du système artériel intracrânien.**

- le polygone de Willis est constitué par : 1) 2 artères cérébrales antérieures, connectées par la communicante antérieure ; 2) 2 artères sylviennes (cérébrales moyennes, perfusées par 70 % du flux carotidien) ; 3) 2 artères cérébrales postérieures ; 4) 2 carotides internes connectées par les

communicantes postérieures. Le polygone de Willis est également perfusé par le tronc basilaire, issu de la fusion des deux artères vertébrales et anastomosé avec les deux communicantes postérieures ;
- en suppléance d'apport, on trouve des anastomoses entre les carotides externes, entre les carotides externes et internes, entre les carotides externes et les vertébrales. Quatre cinquièmes de la vascularisation corticale est également anastomotique.

Une occlusion artérielle peut ainsi être compensée par un réseau de collatérales et ne pas entraîner de lésion ischémique. Toutefois, le polygone de Willis n'est complet que chez 50 % des individus. Par ailleurs, les branches profondes des artères thalamiques ne s'anastomosent pas.

Les carotides vascularisent principalement le diencéphale, les vertébrales, le cervelet et le tronc cérébral. Les artères cérébrales antérieures, moyennes et postérieures donnent naissance aux vaisseaux piaux.

Les artères piales

Ces artères sont développées au sein de l'espace formé par la *glia limitans* (c'est-à-dire la couche externe du cortex, en dedans) d'une part et par l'association arachnoïde–pie-mère (c'est-à-dire les leptoméninges, en dehors) d'autre part. Elles sont baignées de liquide céphalorachidien (LCR). Leurs arborescences se développent dans les espaces de Virchow-Robin (prolongement de l'espace sous-arachnoïdien vers la profondeur du parenchyme, entourant les artères perforantes) et pénètrent le cortex. Les espaces de Virchow-Robin, ou espaces périvasculaires, forment une gaine remplie de LCR limitée, à l'intérieur, par la paroi des artérioles perforantes et, à l'extérieur, par l'*intima pia* (couche avasculaire de la pie-mère). À partir de là, les artérioles sont associées à des neurones et englobées par des astrocytes. En surface du cortex, elles forment un réseau anastomotique.

Les artères piales ont une innervation périvasculaire d'origine extrinsèque, tandis que les artérioles intraparenchymateuses ont une innervation intrinsèque.

Les veines

Le système veineux cérébral est également anastomotique, comportant des sinus veineux et les veines cérébrales. La pression thoracique, négative en inspiration, est le principal déterminant de la circulation veineuse crânienne en décubitus, associée, en orthostatisme, à la pression hydrostatique.

Les veines corticales, superficielles, courent à la surface du cortex drainant cortex et substance blanche sous-corticale. Les veines centrales, profondes, drainent la substance grise profonde et la substance blanche, les ventricules et les citernes de la base, et s'anastomosent avec les veines corticales superficielles pour se jeter dans le sinus sagittal superficiel.

Le flux du sinus sagittal superficiel est drainé vers les sinus sigmoïdes et les veines jugulaires. Le cervelet, quant à lui, est drainé par deux groupes de veines, les veines cérébelleuses inférieures, d'une part, et les sinus occipitaux, d'autre part. Le tronc cérébral est drainé par les veines cérébelleuses inférieures, d'une part, et les sinus pétreux transverse et inférieur, d'autre part.

Ces systèmes superficiel et profond sont interconnectés. Les veines sont drainées par les sinus, toujours béants. La voie de drainage exocrânienne principale est celle des jugulaires internes.

Les capillaires et la barrière hémato-encéphalique

Le réseau capillaire cérébral est un réseau intercommunicant. Constitué d'environ 100 milliards de capillaires, il a une longueur totale de 250 à 650 km, pour une surface d'échange de 12 à 20 m^2. On estime que chaque neurone dispose d'un capillaire. La vélocité des hématies dans ce réseau est de l'ordre de 1 mm/s.

En condition normale, la densité des capillaires cérébraux est plus élevée dans la substance grise que dans la substance blanche. Elle peut varier en fonction du contexte pathologique ou en réponse à des éléments environnementaux. Elle peut par exemple augmenter en réponse à une hypoxie chronique via l'activation de la voie HIF-1/VEGF (*hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor*). Cette augmentation se traduit par une augmentation du transport en O_2 tissulaire. À l'inverse, l'hypertension artérielle (HTA) entraîne une diminution de la densité des capillaires.

La structure des capillaires cérébraux est spécifique. La cohésion des cellules endothéliales et des péricytes est assurée par la lame basale. Les cellules endothéliales sont réunies par des jonctions serrées (*tight junctions*), fusion des membranes extracytoplasmiques. La lame basale de l'endothélium cérébral est en continuité avec les pieds astrocytaires qui engainent les capillaires, sur la fonction desquels ils influent, par exemple en régulant le DSC.

Les cellules endothéliales de ces capillaires sont organisées en une unique couche spécialisée et sont associées aux péricytes et à la lame basale, à des fibres de collagène et autres protéines de matrice, formant la barrière hémato-encéphalique (BHE) ou barrière hématoméningée (BHM). Celle-ci constitue le site majoritaire des échanges de nutriments, eau et ions entre sang et cerveau et permet une régulation fine de ces échanges. Les propriétés de cette barrière sont principalement liées aux jonctions serrées entre cellules endothéliales, mais les astrocytes, les péricytes, les neurones et les membranes basales y contribuent également de manière importante.

L'unité neurovasculaire

L'unité neurovasculaire (UNV) constitue un niveau d'intégration supplémentaire, par comparaison à la BHE. L'UNV est constituée de neurones, d'astrocytes, des cellules endothéliales de la barrière hématoméningée, des myocytes, péricytes et des composants de la matrice extracellulaire. Les interactions complexes de ces différents éléments cellulaires déterminent les caractéristiques de l'UNV.

L'UNV coordonne l'activité neuronale et vasculaire, participe à la régulation du DSC et de l'homéostasie cérébrale. Les altérations de cette UNV peuvent sous-tendre la physiopathologie de nombreuses maladies (hémorragies, infections, etc.). Dans d'autres pathologies (athérosclérose), les gros vaisseaux sont les premiers affectés. Dans d'autres, enfin, les deux types de circulation sont concernés (HTA).

Perfusion et consommation d'oxygène cérébrales

Le cerveau est l'un des organes les plus irrigués par le système circulatoire. Il est l'organe le moins résistant à l'anoxie. Il consomme environ 20 % de la consommation d'oxygène totale (VO_2) de l'organisme (soit environ 3,5 ml/100 g/min), mais le stockage du glucose et de l'oxygène au niveau cérébral est pratiquement inexistant. Le métabolisme cérébral dépend essentiellement de la fourniture d'énergie par la combustion aérobie du glucose.

La VO_2 totale du cerveau reste constante, que le sujet soit endormi ou effectue un travail intellectuel intense. Globalement, elle est quatre fois supérieure dans la substance grise par comparaison avec la substance blanche. Des symptômes d'ischémie cérébrale apparaissent chez l'homme allongé lorsque le DSC est abaissé à 60 % de sa valeur normale. Un arrêt de l'apport d'O_2 supérieur à 3 minutes entraîne des lésions cérébrales.

La consommation d'oxygène et, par conséquent, le DSC diffèrent selon les régions. Dans les conditions physiologiques, la pression de perfusion cérébrale (PPC) a peu d'influence sur le DSC en raison des mécanismes d'autorégulation. En revanche, en cas d'HTIC, PPC = PAM – PIC.

Les résistances vasculaires cérébrales (RVC) dépendent à la fois : 1) de l'état anatomique du lit vasculaire sur lequel influe le tonus pariétal des vaisseaux, 2) de la viscosité sanguine, et 3) de la résistance exercée sur l'ensemble par la PIC. Dans les conditions physiologiques, le tonus vasculaire est le seul facteur susceptible de modifier de façon significative l'état anatomique du lit vasculaire cérébral.

Facteurs de variation du débit sanguin cérébral

Le DSC moyen est d'environ 50–55 ml/100 g/min soit 700 à 750 ml/min. Il est de 75 ± 10 ml/100 g/min dans la substance grise et de 30 ± 3 ml/100 g/min dans la substance blanche. Le volume sanguin cérébral est de 5 à 10 ml/100 g, soit 75 à 150 ml.

Les sinus carotidiens placés à l'origine de la carotide interne assurent la constance de la pression systémique et, donc, de la PPC.

Régulation nerveuse – l'innervation cérébrovasculaire

L'innervation cérébrovasculaire se répartit en une innervation extrinsèque et une innervation intrinsèque. L'innervation extrinsèque correspond aux nerfs provenant du système nerveux périphérique qui innervent les vaisseaux à la base du cerveau. L'innervation intrinsèque correspond aux neurones provenant du système nerveux central et dont les produits de sécrétion agissent dans le parenchyme cérébral.

L'innervation extrinsèque est implantée au niveau de l'adventice des vaisseaux piaux, en un réseau dont la densité décroît à partir de l'entrée dans l'espace de Virchow-Robin, jusqu'à disparaître au niveau du parenchyme cérébral. Les artérioles parenchymateuses et les microvaisseaux corticaux reçoivent une innervation intrinsèque. Ils sont innervés par des neurones sous-corticaux, noradrénergiques. Une faible proportion (environ 7 %) de ces terminaisons est associée à la paroi d'artérioles parenchymateuses. La

plupart de ces terminaisons sont au contact d'astrocytes périvasculaires qui ont une fonction de modulation du DSC.

L'innervation différente des vaisseaux piaux et des artérioles parenchymateuses se traduit par l'existence de populations différentes de récepteurs postsynaptiques sur les cellules musculaires lisses et l'endothélium. Par exemple, chez le rat, la population majoritaire des récepteurs noradrénergiques postsynaptiques au niveau de l'artère cérébrale moyenne est de type α_1, responsable de vasoconstriction. Au fur et à mesure de la progression vers l'artériole parenchymateuse, un glissement se produit au profit de récepteurs β vasodilatateurs.

Régulation nerveuse extrinsèque (artères de gros calibre)

La circulation cérébrale est innervée par trois types distincts de nerfs, les nerfs sympathiques, parasympathiques et les fibres sensitives du système trigéminovasculaire, dont la distribution dans le lit cérébrovasculaire est hétérogène. Elle comporte également des fibres sérotoninergiques et des fibres peptidergiques.

- Les fibres sympathiques, noradrénergiques, sont prépondérantes sur les gros vaisseaux, en particulier sur ceux du polygone de Willis. Elles se distribuent jusqu'aux artères précapillaires. La stimulation du sympathique cervical provoque une vasoconstriction et une diminution du DSC pouvant atteindre 20 %.
- Les fibres parasympathiques, cholinergiques, contiennent également du NO et du VIP (*vasoactive intestinal peptide*). La stimulation de fibres parasympathiques entraîne une vasodilatation et une augmentation du DSC.
- Fibres sérotoninergiques : leur stimulation augmente le débit sanguin cortical cérébelleux sans affecter la consommation de glucose (découplage entre débit et métabolisme). La stimulation de fibres peptidergiques entraîne la libération de neuropeptides vasodilatateurs (substance P, CGRP, VIP) ou vasoconstricteurs (NPY).

Régulation nerveuse intrinsèque (artères de petit calibre)

Cette régulation repose essentiellement sur les fibres sympathiques. En condition de normotension, la stimulation sympathique a peu d'effet sur le débit cérébral de repos. En revanche, en cas de perte de l'autorégulation, le système sympathique exerce un effet vasoconstricteur responsable d'une réduction du DSC. Il étend alors le plateau de la courbe d'autorégulation (voir Fig. 30.2), exerçant un effet protecteur sur la circulation veineuse et réduisant le risque de rupture de la barrière hématoméningée et d'œdème cérébral.

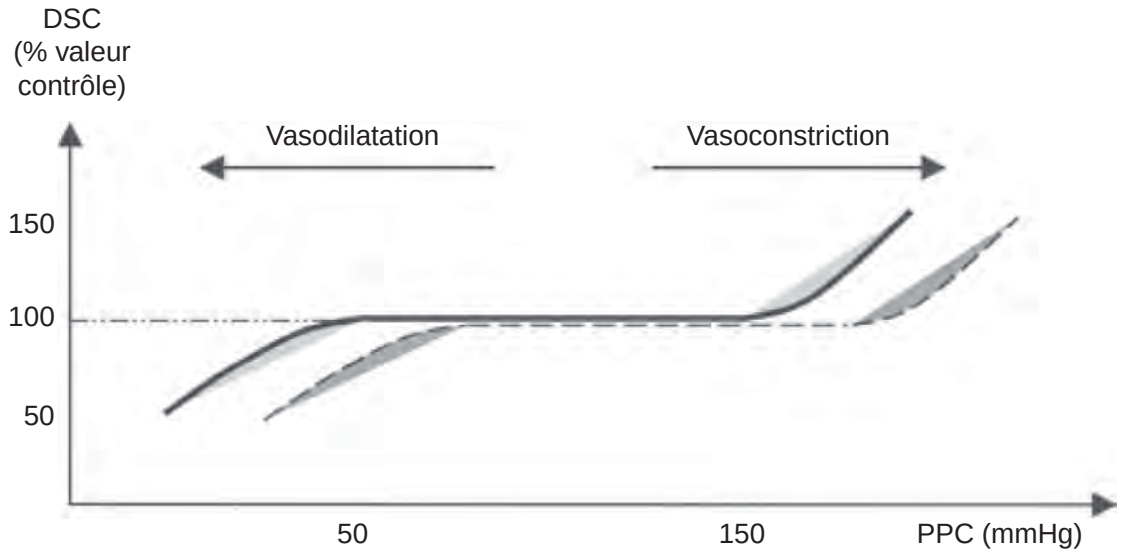


FIG. 30.2 Variation du débit sanguin cérébral (DSC) en fonction de la PAM.

PPC : pression de perfusion cérébrale.

(D'après Fourcade O, Daboussi A. Les Essentiels. Conférences d'actualisation, SFAR. Paris : Elsevier ; 2006. p. 309-321.)

Immédiatement après leur entrée dans le parenchyme cérébral, les artères cérébrales perdent la quasi-totalité de leur innervation périphérique extrinsèque. Elles sont alors innervées par des systèmes neuronaux

intrinsèques noradrénergique, sérotoninergique et cholinergique, qui projettent sur les vaisseaux corticaux et les astrocytes les entourant.

Le système trigéminovasculaire

Le système trigéminovasculaire fournit l'unique information sensorielle, douloureuse, aux vaisseaux cérébraux. Quatre neurotransmetteurs, la substance P, le *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), la neurokinine A et la cholécystokinine, ont été identifiés à son niveau. Ces neuropeptides possèdent un fort pouvoir dilatateur. Les fibres trigéminovasculaires, amyéliniques, proviennent de la première division du ganglion trigéminal. Elles innervent ipsilatéralement la partie distale de la carotide interne, le polygone de Willis, les artérioles piales, les artères basilaires et la matière grise (thalamus, noyau caudé).

Régulation humorale

Pression partielle de CO_2

L'augmentation de la pression partielle de CO_2 ($PaCO_2$) entraîne une vasodilatation et sa diminution une vasoconstriction. Une hypocapnie de 20 mmHg entraîne une vasoconstriction et fait baisser le DSC de 50 % (déplacement de la courbe pression-débit à droite, voir Fig. 30.2) ; une hypercapnie à 80 mmHg entraîne une vasodilatation et multiplie par 100 le DSC (déplacement de la courbe pression-débit à gauche, voir Fig. 30.2). Ces variations sont linéaires entre 20 et 90 mmHg de $PaCO_2$. Elles sont rapides (1 à 5 minutes), prédominent sur les artérioles de petit calibre et les veinules, et ne modifient pas le métabolisme cérébral. Elles font intervenir des variations de pH du liquide interstitiel cérébral. Plus le pH diminue, plus on observe une vasodilatation artérielle. Dans le cas contraire, on observe une vasoconstriction. Il existe ainsi une relation directe entre la diminution du pH et l'augmentation du DSC sous l'effet de l'activation neuronale.

L'hypercapnie limite l'étendue du plateau de la courbe d'autorégulation du DSC (voir Fig. 30.2).

Pression partielle d'O_2

La pression partielle d'O_2 (PaO_2) a un rôle régulateur plus limité, seule une PaO_2 inférieure à 40 à 50 mmHg (effet seuil) entraînant une acidose lactique puis une dilatation artérielle et une augmentation du DSC (déplacement de la courbe pression-débit vers la gauche, voir Fig. 30.2). Cette réponse vasodilatatrice est due à la production d'adénosine qui bloque l'entrée de calcium dans les cellules musculaires lisses vasculaires. L'hyperoxie a une influence encore plus limitée. Seule l'inhalation d'une FiO_2 à 1 entraîne une réduction du DSC de 15 %.

Régulation métabolique

L'activation de zones spécifiques du cortex cérébral provoque une augmentation parallèle du débit sanguin et du métabolisme oxydatif.

Par ailleurs, l'utilisation locale du glucose par le tissu nerveux est fonction du débit sanguin : plus le DSC augmente, plus l'utilisation du glucose par le tissu nerveux augmente. Il existe une composante statique et une composante dynamique dans ce couplage.

Couplage statique

Le niveau métabolique de base, variable d'une structure à l'autre, est « couplé » avec la densité capillaire qui détermine le niveau de base du DSC.

Couplage dynamique

Le couplage dynamique permet que le débit sanguin local puisse s'adapter rapidement aux variations instantanées des besoins tissulaires. Ce couplage se déclenche avec l'augmentation de l'activité neuronale. Plusieurs facteurs vasodilatateurs y président : 1) le potassium ; 2) les ions H^+ et l'adénosine ; 3) le monoxyde d'azote. Par exemple, si, en cas d'augmentation de l'activité cérébrale, la $CMRO_2$ (*cerebral metabolic rate of oxygen*) augmente de 5 %, la CMRglc (*cerebral metabolic rate of glucose consumption*) augmente de 50 %, et le DSC de 30 %.

Autorégulation

La circulation cérébrale est autorégulée. Il s'agit d'une capacité intrinsèque à modifier les résistances vasculaires pour maintenir un DSC constant, malgré des variations importantes, de la PAM (Fig. 30.2). Le débit est maintenu (environ 50 ml/100 g de tissu cérébral/min) entre deux limites de PPC (PAM de 60

à 150 mmHg chez l'adulte) et prévient ainsi l'apparition de l'ischémie (en cas de chute de la PA) et de l'œdème (en cas d'augmentation de la pression artérielle [PA]). Schématiquement, une vasodilatation est induite par la diminution de la pression de perfusion ou, au contraire, une vasoconstriction est induite par l'augmentation de la pression de perfusion. Ces réactions se produisent selon une constante de temps de quelques secondes. Au-delà des limites indiquées plus haut, le DSC suit passivement, linéairement, les variations de la pression de perfusion. Une telle passivité s'observe également lors de la perte de l'autorégulation, dans des conditions pathologiques comme l'ischémie, un traumatisme crânien ou une infection neuroméningée.

En dessous de 60 mmHg chez l'adulte, même avec une autorégulation efficace, le DSC s'effondre, entraînant une ischémie cérébrale. Dans une certaine mesure, l'augmentation de l'extraction tissulaire périphérique en O_2 permet alors de compenser la baisse du transport, jusqu'à ce que les capacités d'extraction soient dépassées. Toutes les artères participent au phénomène d'autorégulation. Entre 50 et 100 mmHg, ce sont surtout les artères de petit calibre qui sont mises en jeu. Au-delà de 110 mmHg, ce sont les grosses artères.

Ce phénomène fait appel à un mécanisme myogène, non spécifique au cerveau.

Cette autorégulation est due à la libération d'agents vasodilatateurs ou vasoconstricteurs. L'endothélium vasculaire intervient en tant que relais. Une augmentation du flux sanguin entraîne une augmentation des forces de cisaillement et de la PPC, qui entraîne elle-même la libération par les cellules endothéliales d'endothéline vasoconstrictrice. Également, l'augmentation de pression dans les artères entraîne l'ouverture de canaux calciques, induisant à son tour la contraction des fibres musculaires lisses. À l'inverse, quand la PPC baisse, les cellules endothéliales libèrent du monoxyde d'azote (NO), vasodilatateur. Les RVC diminuent alors, maintenant un DSC constant.

D'autres facteurs interviennent dans la libération de NO :

- des neuromédiateurs : histamine, acétylcholine, bradykinine, neurotensine, catécholamines, acide arachidonique ;
- des produits de l'agrégation plaquettaire (ADP, sérotonine) ;
- différents stimuli provoquent l'activation de la NO synthase neuronale, tels que le glutamate, la noradrénaline, ou le calcium.

Il n'y a pas d'intervention des systèmes nerveux sympathique ou parasympathique en conditions physiologiques.

L'autorégulation peut être modifiée par divers facteurs pathologiques. L'activation du système nerveux sympathique (en cas d'HTA chronique, par exemple) élève la valeur de PPC des seuils inférieur et supérieur de la courbe (voir Fig. 30.2), entraînant un déplacement à droite. Les vaisseaux cérébraux sont alors mieux protégés contre de fortes poussées tensionnelles. À l'inverse, la sympathectomie abaisse la limite inférieure de l'autorégulation (la courbe est déplacée à gauche). L'hypercapnie limite l'étendue de la courbe d'autorégulation (le plateau est plus court).

Régulation myogénique

La réponse myogénique est la capacité intrinsèque des fibres musculaires lisses (des artérioles et grosses artères) à répondre à une élévation de la charge mécanique, c'est-à-dire la pression intraluminale. Les vaisseaux se contractent en réponse à une élévation de la pression intravasculaire et se dilatent lors d'une diminution de cette même pression, contribuant ainsi à la régulation du DSC (effet Bayliss). Cette réponse est plus importante dans la circulation cérébrale que dans les autres lits vasculaires. Elle est globalement impliquée dans la régulation hémodynamique normale. Elle permet notamment le maintien des résistances artérielles en cas d'élévation de la pression, protégeant ainsi les artérioles et capillaires d'aval, d'une part, et contribue à maintenir la perfusion tissulaire en cas de diminution de la pression, d'autre part. Il s'agit d'une réponse intrinsèque aux cellules musculaires lisses, persistant en cas de dénervation sympathique et d'abrasion de l'endothélium vasculaire. Toutefois, la libération de médiateurs par l'endothélium ou les fibres nerveuses majore l'amplitude de cette réponse vasoactive.

Deux phénomènes sont impliqués dans cette réponse myogénique : le tonus myogénique, état de vasoconstriction partielle à pression constante, et la réactivité myogénique – modifications du tonus myogénique en réponse aux variations de pression. Une troisième composante, la dilatation forcée, intervient en cas d'élévation majeure de la pression, au-delà des limites d'autorégulation. Elle se traduit par une perte de tonus et une vasodilatation marquée. Bien que sa désignation suggère un phénomène purement mécanique, il s'agit vraisemblablement d'une vasodilatation active, impliquant les canaux K_{Ca} et/ou des espèces radicalaires.

L'initiation de la réponse myogénique passe par la mobilisation de canaux calciques. L'élévation de la pression vasculaire entraîne une élévation de la pression transmurale, une activation de mécanocepteurs,

une dépolarisation des cellules musculaires lisses et un influx calcique via des canaux calciques voltage-dépendants (notamment $Ca_v1.2$). Les canaux cationiques sensibles à l'étirement (*stretch-activated/stretch-gated cation channels*), parmi lesquels les canaux *transient receptor potential* (TRP), sont considérés comme l'élément-clé assurant la transduction (conversion) d'un signal mécanique (élévation de pression ou étirement) en une dépolarisation. L'élévation du Ca^{2+} intracellulaire augmente la phosphorylation des chaînes légères de myosine et induit une vasoconstriction. Des canaux chlore à courant entrant pourraient également intervenir dans la dépolarisation des cellules musculaires lisses induite par la pression. Enfin, outre les échanges ioniques, d'autres éléments interviennent dans la transduction du signal, initiée par des mécanocepteurs lors de la mise en œuvre du tonus myogénique, parmi lesquels des intégrines et les filaments d'actine du cytosquelette. Les intégrines et les canaux TRP sont liés au cytosquelette d'actine et participent ainsi à la mise en relation des différents éléments permettant la transduction d'un signal (pression ou étirement) en un autre (dépolarisation et contraction des cellules musculaires lisses).

Il existe au moins un mécanisme de rétrocontrôle négatif régulant la vasoconstriction myogénique. Les canaux potassiques dépendant du calcium (K_{ca} ou BK_{Ca}), exprimés par le muscle lisse artériel, sont régulés par la survenue d'« événements » calciques intracellulaires (*calcium sparks*), dont la fréquence est influencée par la pression transmurale. Les canaux K_{ca}/BK_{Ca} activés sont responsables d'une hyperpolarisation et d'une atténuation de la vasoconstriction.

Autres facteurs

- Le sommeil. Le DSC augmente, notamment dans les aires visuelles, lors du sommeil paradoxal. Il diminue lors du sommeil à ondes lentes.
- La température. Le DSC diminue si la température centrale baisse.
- L'âge. On note une diminution progressive du DSC avec l'âge. Chez l'enfant, de 6 mois à 6 ans, il est d'environ 90 à 110 ml/100 g/min ; chez l'adulte, entre 15 et 50 ans, d'environ 50 ml/100 g/min. Au-delà de 50 ans, les données sont moins claires mais plusieurs auteurs rapportent une diminution (fonction du degré d'athérosclérose). Ces observations sont toutefois débattues, certaines équipes ayant observé une augmentation du DSC avec l'âge jusque vers 20 ans, d'une part, et une stabilité relative (rapportée à la masse corticale) après 50 ans, d'autre part.
- La région du cerveau. Chez le sujet normal au repos, la région la plus active est le lobe frontal. Son rôle est d'organiser les séquences motrices avant leur réalisation. Durant le mouvement, le débit local est plus important au niveau des zones qui contrôlent la réalisation du mouvement (la circonvolution pariétale ascendante) qu'au niveau de celles qui le commandent (la circonvolution frontale ascendante).
- L'orthostatisme. Lors du passage en position debout, le DSC diminue d'environ 20 %. C'est la conséquence de la chute de la pression artérielle cérébrale (de 10 à 20 mmHg environ). La consommation cérébrale d'oxygène reste stable. Simultanément, on note une chute de la pression veineuse d'environ 7 mmHg. La pression du LCR chute de la même valeur, autorisant ainsi le maintien du calibre des veines cérébrales et des capillaires.

Conclusion

Le système cérébrovasculaire humain a un niveau de sophistication très élevé. Il comporte plusieurs réseaux vasculaires anastomosés, capables de pallier une éventuelle obstruction. Il est placé sous le contrôle de différents systèmes régulateurs (humoral, nerveux, métabolique, myogénique, autorégulation, etc.), lesquels maximalisent le niveau de protection de l'encéphale contre les défaillances, accidents et agressions, exogènes ou endogènes. Enfin, il est soumis à l'influence d'autres paramètres (position du corps, état de veille, température, etc.). L'ensemble de ces éléments permet à ce système une réaction rapide aux fluctuations de la demande énergétique liées à un fonctionnement cérébral normal.

Références

[1] Daneman R., Prat A. The blood–brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(1):a020412.

[2] Muoio V., Persson P.B., Sendeski M.M. The neurovascular unit. *Acta Physiol.* 2014;210:790–798.

[3] Willie C.K., Tzeng Y.C., Fisher J.A., Ainslie P.N. Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol.* 2014;592:841–859.

[4] Filosa J.A., Iddings J.A. Astrocyte regulation of cerebral vascular tone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305:H609–H619.

[5] Stanimirovic D.B., Friedman A. Pathophysiology of the neurovascular unit : disease cause or consequence ? *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32:1207–1221.
[6] Cipolla M.J. *The Cerebral Circulation.* University of Vermont College of Medicine San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2009. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53088/?report=reader.

CHAPITRE 31

Fonctions et motricité de l'estomac

G. Savoye

L'estomac est un organe « multitâches » qui assure non seulement des fonctions de digestion, des fonctions endocrines mais constitue également une barrière protectrice contre les agents pathogènes par la sécrétion acide. Sa motricité spécialisée permet en outre à l'intestin grêle d'effectuer les étapes suivantes de la digestion. Sa physiologie a été revisitée par plusieurs grandes avancées qui vont de la description d'*Helicobacter pylori* en 1983 par Warren et Marshall [1], à la connaissance intime de la sécrétion acide qui a abouti à la diffusion des agents anti-sécrétoires en passant par le développement d'approche d'explorations innovantes qui ont permis de mieux connaître les particularités de sa motricité.

Les deux grandes fonctions de l'estomac sont sécrétoires et motrices avec la sécrétion acide et les mécanismes de vidange gastrique. À ces concepts classiques s'ajoutent la contribution modeste de l'estomac à la digestion et surtout l'effet de barrière protectrice que représente l'ensemble de ces mécanismes.

Rappel

Anatomiquement l'estomac comporte 3 régions : le fundus, le corps gastrique et l'antre. Le fundus et le corps gastrique sont le siège de plis nombreux tandis que la surface antrale, elle, est lisse. D'un point de vue fonctionnel, la muqueuse gastrique est caractérisée par deux zones : une première majoritairement constituée par les cellules pariétales sécrétrices d'acide (fundus et corps gastrique) et une seconde antrale en partie constituée de cellules à gastrine. La muqueuse gastrique est organisée en tubes glandulaires verticaux [2, 3] et au sein de ces tubes les cellules selon leur type présentent des profils de migration différents. Ainsi les cellules productrices de mucus migrent des cryptes vers la lumière gastrique tandis que les cellules pariétales migrent à l'opposé [3]. Les cellules principales ou *chief cells* des Anglo-Saxons prédominent à la base des tubes glandulaires et sécrètent du pepsinogène et de la leptine [4]. De plus, de nombreuses cellules neuroendocrines colonisent la muqueuse gastrique notamment la muqueuse antrale. Ces cellules possèdent des fonctions sécrétoires variées et on distingue ainsi a) les cellules entérochromaffines avec le peptide natriurétique atrial, la somatostatine et la sérotonine [5, 6] ; b) les cellules *enterochromaffine-like* (ECL) *cells* avec l'histamine [7, 8] ; c) les cellules D avec l'amyline [9, 10] ; d) les cellules G avec la gastrine, la ghréline et l'obestatine [11–13]. La multiplicité de ces types cellulaires spécialisés fait de l'estomac un acteur majeur de la régulation endocrine de la motricité intestinale mais aussi de la satiété.

Les fonctions sécrétoires

La sécrétion acide gastrique, la cellule pariétale et la pompe à protons

Les cellules pariétales sécrètent l'acide chlorhydrique à partir de l'hydratation du CO2 pour former les protons H^+ et le HCO_3^-. Cette réaction est catalysée par l'anhydrase carbonique. La sécrétion acide est un processus complexe qui requiert des récepteurs membranaires fonctionnels, des chaînes de transductions intracellulaires des signaux, des canaux ioniques, des transporteurs et enfin la pompe à protons. Une fois produit et après avoir quitté la cellule pariétale, l'acide gagne la lumière gastrique *via* des chenaux au sein du mucus ; cette progression est favorisée par un gradient de pression de l'ordre de 15 à 20 mmHg qui règne au sein des glandes cryptiques [14].

Dans les cellules pariétales, la sécrétion acide est initiée par l'élévation du calcium intracellulaire, comme après une stimulation par la gastrine ou les récepteurs M3 à l'acétylcholine d'origine vagale. La stimulation des récepteurs H2 à l'histamine favorise la sécrétion *via* une augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire.

Ces deux stimulations entraînent une réaction en cascade des protéines kinases qui aboutissent à la translocation de la pompe à protons depuis les vésicules cytoplasmiques vers le pôle apical de la cellule pariétale [15–17]. La pompe à protons comporte deux sous-unités A et B. La sous-unité A, la plus volumineuse, contient les sites de liaison ionique et l'activité catalytique [17]. C'est cette sous-unité A qui est la cible des inhibiteurs de la pompe à protons qui se fixent sur sa portion extracellulaire. La seconde sous-unité plus petite ne possède pas de fonction catalytique ou de transport. L'activité de la pompe se fait avec un échange protons contre potassium, en couplage avec des canaux chlore pour produire l'HCL. Ces processus sont parmi les plus coûteux en énergie pour la cellule et induisent des flux ioniques importants. Cette activité de sécrétion acide fait de la cellule pariétale l'une des cellules les plus actives au plan métabolique. Cette production acide entraîne un relargage de bicarbonates dans la circulation qui est détectable lors des phases de sécrétion active [18]. Ces mécanismes mettent en œuvre des modifications du cytosquelette de la cellule dont la morphologie change également de façon importante entre les périodes de repos et celle de sécrétion. Cette sécrétion intense est rendue possible par la redondance des voies de stimulation que la cellule pariétale reçoit à son pôle latérobasal. La figure 31.1 reprend les stimulations de la cellule pariétale par l'acétylcholine, l'histamine et la gastrine et la redondance de ces voies.

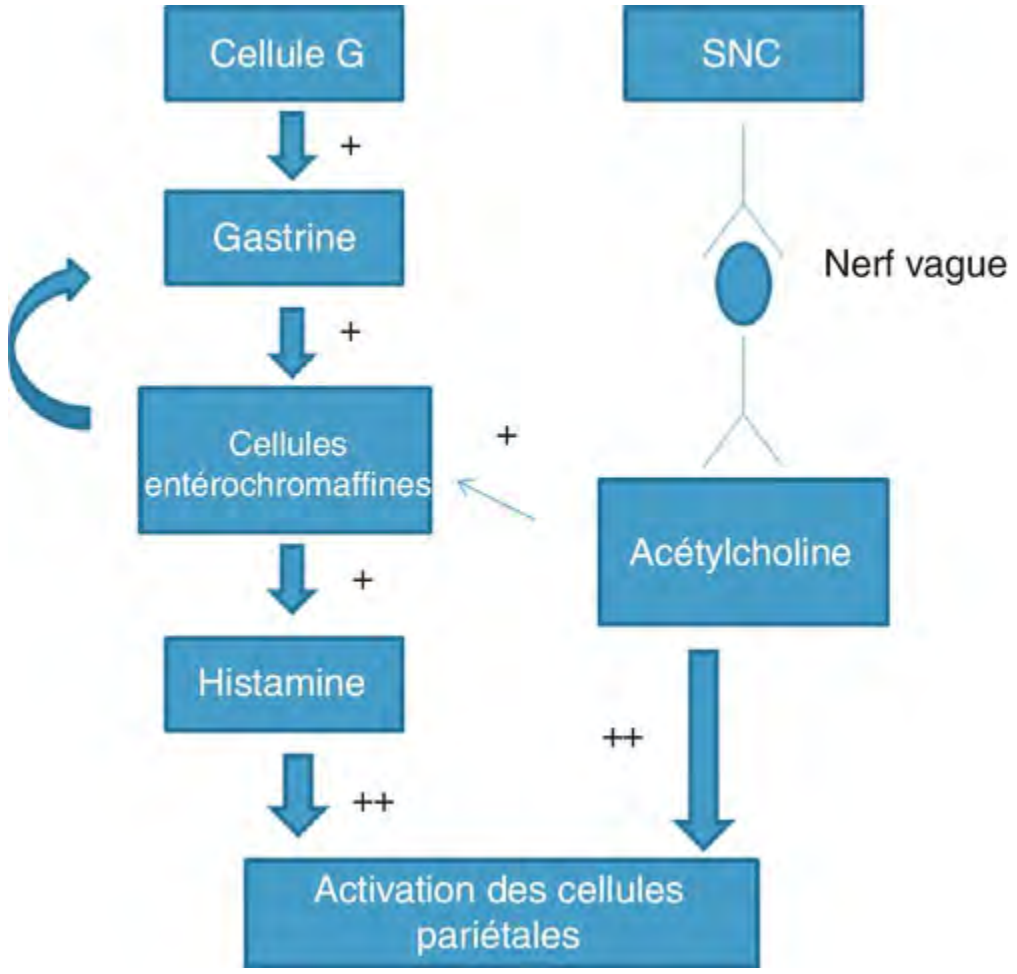


FIG. 31.1 **Voies de stimulation de la cellule pariétale gastrique productrice d'acides.**

La régulation de la sécrétion acide gastrique

La régulation de la sécrétion acide en réponse à son principal stimulus, le repas, se fait en trois phases céphalique, gastrique et intestinale. Il est à noter que le maximum de sécrétion est observé lors de la phase gastrique et que la production des autres sécrétions de l'estomac suit en général celle de l'acide et est maximale lors de la phase gastrique.

La phase céphalique

L'existence de cette phase céphalique a été démontrée grâce à des repas simulés le *sham feeding* ou l'expérience de Pavlov. La seule anticipation du repas est en mesure de déclencher la production acide gastrique sous contrôle vagal [17].

La phase gastrique

En plus de la stimulation vagale commune avec la phase céphalique la phase gastrique se caractérise par la mise en œuvre de stimuli mécaniques et chimiques liés à la présence du repas dans l'estomac. Cette phase s'accompagne d'une augmentation du flux sanguin muqueux pour permettre l'intense activité métabolique des cellules pariétales. De plus, l'effet tampon du repas qui va maintenir pendant la période per prandiale un pH voisin de 5 va permettre d'éviter la mise en œuvre des mécanismes de rétrocontrôle. Ainsi la production de gastrine qui stimule la sécrétion acide est maintenue par ce pH « élevé » et la sécrétion de somatostatine frénatrice reste inhibée pour permettre la poursuite de la sécrétion [17].

La phase intestinale

Le passage du repas dans le duodénum va entraîner d'une part une baisse du pH gastrique qui va entraîner la répression de la production de gastrine et également entraîner par des mécanismes endocrines et paracrines une production de CCK (chocystokinine) qui en se liant à son récepteur CCK1 va stimuler les cellules D productrices de somatostatine ce qui contribue à contrôler la sécrétion acide [17].

Évaluation de la sécrétion acide gastrique

La production acide est cruciale pour les phases initiales de la digestion et contribue pour beaucoup à la fonction de barrière de l'estomac. En pratique, il est possible d'évaluer la sécrétion acide gastrique par tubage et titration pour obtenir une estimation de la production basale d'acide qui correspond à la somme de la production acide de 4 périodes consécutives de 15 minutes mesurée dans l'aspirat gastrique et représente normalement 10 mmol d'ions H^+ par heure chez l'homme et 5 mmol d'ions H^+ par heure chez la femme [17]. Il est également possible d'estimer le débit acide maximal en mimant l'action de la gastrine par l'injection de pentagastrine de synthèse. Cette mesure est alors le reflet de la masse fonctionnelle des cellules pariétales. Une autre approche plus répandue et plus simple à mettre en œuvre est la pHmétrie gastrique par sonde ou par système de capsule sans fil qui permet de mesurer le pH à jeun normalement compris entre 0,3-2,9 [19, 20].

Les autres sécrétions gastriques et la digestion gastrique

Les cellules pariétales sécrètent également le facteur intrinsèque qui fixe la vitamine B12 et permet son absorption iléale. Les cellules principales sécrètent un précurseur enzymatique inactif le pepsinogène qui sera converti en enzyme protéolytique, la pepsine, après contact avec l'acide et le retrait de 9 acides aminés. Cette étape de digestion gastrique des protéines reste quantitativement modeste et est complétée par l'activité des enzymes protéolytiques d'origine pancréatique et entérocytaire. Les cellules pariétales sécrètent également la lipase gastrique qui est responsable de 10 à 30 % de l'hydrolyse des triglycérides apportés par l'alimentation [21, 22].

Les fonctions motrices de l'estomac

La motricité gastrique est un phénomène complexe, finement contrôlé, dont la finalité est de réguler l'arrivée des nutriments dans le grêle supérieur pour permettre le bon déroulement des phénomènes de digestion et d'absorption et pour assurer le confort digestif postprandial de l'individu.

Organisation générale de la motricité gastrique

Comme pour ces fonctions sécrétoires, l'estomac comporte plusieurs zones fonctionnelles distinctes : l'estomac proximal, l'estomac distal et le pylore. Chacune de ces zones contribue à l'organisation générale des phénomènes moteurs gastriques.

La motricité gastrique est organisée selon deux schémas l'un de jeûne ou interdigestif et l'autre postprandial [23]. Durant la période interdigestive, le tonus de l'estomac proximal est élevé tandis que l'estomac distal est le siège de contractions qui constituent le complexe moteur migrant (CMM). Ces contractions, notamment celles qui surviennent lors de la phase II ou de la phase III, contribuent à

débarrasser l'estomac des sécrétions résiduelles et des débris alimentaires [24]. Il est possible, en couplant l'étude des flux par impédancemétrie à la manométrie ou l'échographie, de mettre en évidence ces passages transpyloriques du contenu gastrique en période interdigestive et d'objectiver les liens entre les phénomènes moteurs et ces mouvements liquidiens [25, 26].

En période postprandiale l'organisation de la motricité change avec plusieurs phénomènes successifs. Ainsi, faisant suite à la déglutition et à l'arrivée du repas, l'estomac proximal va se relaxer *via* une stimulation médiée par des fibres du vague non adrénergique noncholinergique relarguant du monoxyde d'azote [27–31]. Cette relaxation permet à l'estomac proximal alors de se comporter comme un réservoir, puis secondairement de se contracter pour propulser le bol alimentaire vers l'estomac distal (corps gastrique + antre) qui génère alors, sous l'impulsion d'un pacemaker situé au niveau de la grande courbure du corps gastrique, des contractions de forte amplitude, pratiquement toujours occlusives, assurant le broyage progressif de la phase solide du repas en particules de taille inférieure à 3 mm [32]. Puis suivent les phénomènes de vidange avec une coordination entre les contractions propulsives de l'estomac distal et l'ouverture du pylore, on parle alors de la pompe antropylorique [26, 27, 33]. Cette organisation motrice est sous le contrôle d'une part de cellules pacemaker spécialisées, les cellules de Cajal, et d'autre part d'une régulation nerveuse intrinsèque et extrinsèque.

La motricité gastrique postprandiale est donc caractérisée par a) la capacité de l'estomac proximal à agir en réservoir en permettant l'ingestion de grandes quantités d'aliments sans augmentation significative de pression ; b) l'initiation de la digestion par un facteur mécanique de broyage des ingestats jusqu'à l'obtention de particules de petit diamètre capables de franchir le pylore et enfin c) la présence de contractions toniques et péristaltiques, qui génère un flux transpylorique stable et contrôlé des aliments vers le duodénum. L'ensemble de ces phases est représenté sur la figure 31.2.

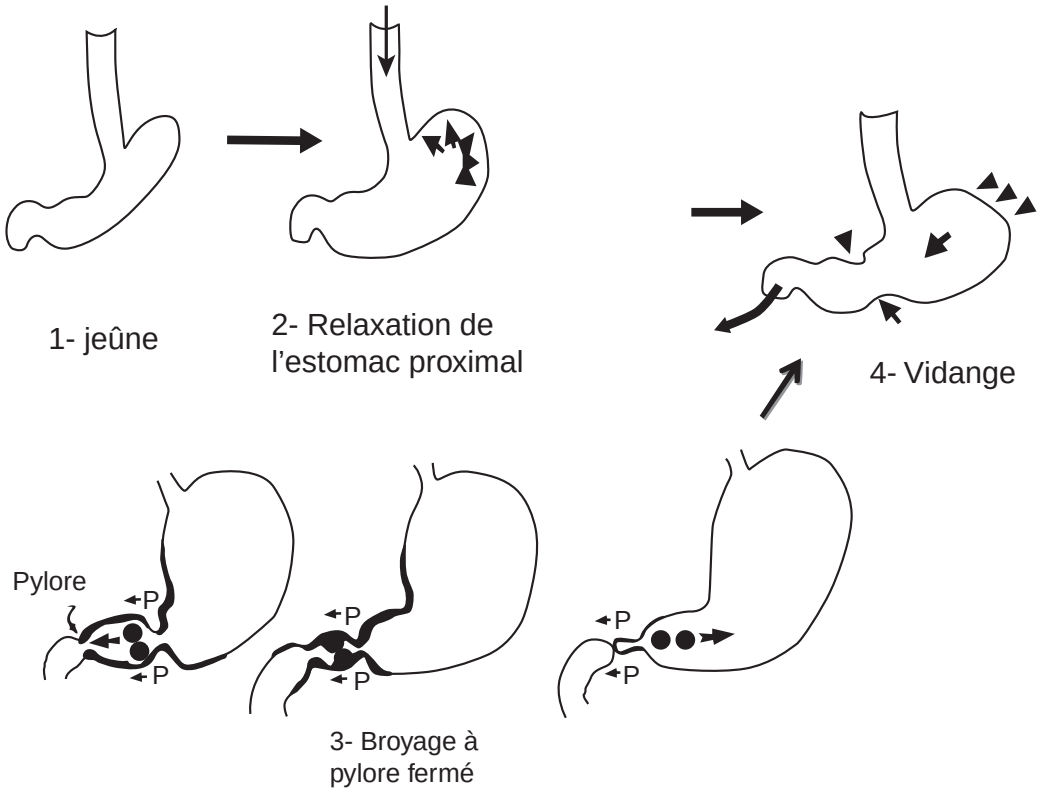


FIG. 31.2 **Représentation des phases motrices successives après la prise du repas.**

Chacune de ces fonctions motrices de l'estomac est accessible à une exploration fonctionnelle. Ainsi la technique du barostat permet d'évaluer les capacités de l'estomac proximal à se relaxer [27–31]. La figure 31.3 illustre la relaxation de l'estomac proximal d'un sujet normal en réponse au repas : l'appareil de barostat vient injecter un volume d'air important dans le ballon gastrique pour maintenir la pression constante traduisant ainsi la relaxation musculaire adaptative. Cette relaxation adaptative peut également être appréciée par l'échographie tridimensionnelle ou l'IRM [33–36]. La manométrie explore les contractions antrales et duodénales en période interdigestive et postprandiale et permet d'observer les phases du

complexe moteur migrant en période interdigestive et d'en décrire l'interruption après la prise du repas au profit de contractions associées au broyage des aliments. Enfin, la résultante de cette motricité est la vidange gastrique qui peut être appréciée, soit par des techniques radioisotopiques [37, 38], soit par une approche de test respiratoire comme celui utilisant l'acide octanoïque 13C [39]. Ce test non invasif permet d'évaluer la vidange d'un repas solide marqué par un isotope stable le 13C. La vidange gastrique des solides se caractérise comme l'illustre la figure 31.4 par deux paramètres : d'une part la *lag phase* ou phase de latence ou le repas solide reste dans l'estomac pour être broyé [40] suivi de la vidange proprement dite que l'on caractérise par le temps de demi-vidange ou « t {1/2} » qui correspond au temps nécessaire pour l'évacuation de la moitié du traceur [37–39].



FIG. 31.3 **Tracé d'enregistrement de barostat lors d'une relaxation de l'estomac proximal.**

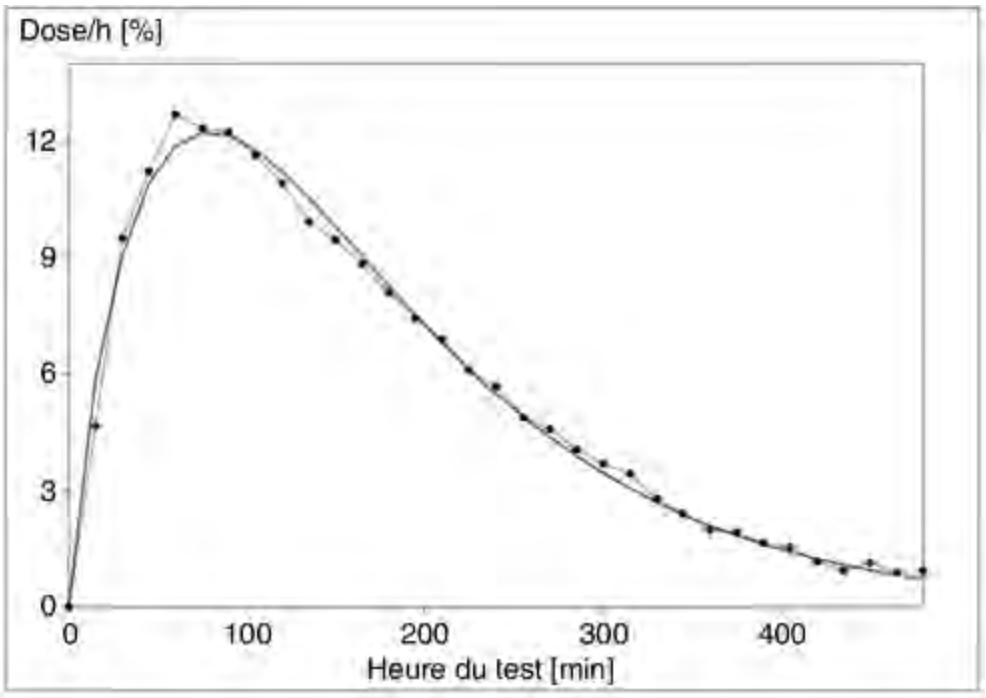


FIG. 31.4 **Tracé de vidange gastrique d'un repas solide marqué à l'acide octanoïque 13C.**

La vidange des liquides non caloriques se fait sans *lag phase* et débute dès l'ingestion et l'arrivée du liquide dans l'estomac et est proportionnelle au volume ingéré. D'autres caractéristiques comme l'acidité, l'osmolarité et la viscosité du repas sont en mesure d'influer sur la vitesse de vidange [41].

La motricité et la vidange gastrique dans les conditions normales d'alimentation

Régulation de la vidange gastrique

Plusieurs facteurs régulent la vidange gastrique. Ils interagissent mutuellement en période postprandiale.

Influence des caractéristiques physico-chimiques du repas sur son évacuation [42, 43]

Le contenu calorique du repas est un élément essentiel qui régule directement la vidange gastrique pour assurer un débit d'évacuation proche de 150 kcal/h. Les différents nutriments ont une vidange gastrique sélective. L'évacuation des lipides dépend de la position : chez un sujet couché, les lipides s'évacuent avec la phase liquide ; en position assise, les lipides quittent l'estomac en dernier. Les grosses particules solides comme les fibres alimentaires quittent l'estomac seulement lors du retour de la motricité interdigestive. La vidange gastrique est également contrôlée par des boucles réflexes mises en jeu par différentes caractéristiques du chyme quittant l'estomac Ces boucles réflexes ralentissent la vidange gastrique. La stimulation des récepteurs duodénaux qui peuvent être sensibles aux variations de pH, aux variations d'osmolarité et aux différents nutriments va être à l'origine d'un premier niveau de rétrocontrôle [43, 44].

Ultérieurement, l'arrivée des lipides, et à un degré moindre des glucides dans l'iléon terminal, déclenche un second mécanisme de rétrocontrôle, dit de frein iléal, médié par le peptide YY. La fermentation colique des glucides non absorbés dans le grêle terminal ralentit également la vidange gastrique et diminue le tonus fundique [45].

L'absorption des nutriments et les variations des concentrations plasmatiques en lipides ou en glucose influencent également la vidange. Il est ainsi clairement établi que l'hyperglycémie ralentit la vidange gastrique alors que l'hypoglycémie l'accélère [46].

Régulation nerveuse

Dans les conditions physiologiques, la régulation nerveuse dépend essentiellement du nerf pneumogastrique qui contrôle les contractions toniques et les relaxations fundiques ainsi que l'amplitude des contractions antrales générées par le pacemaker gastrique. Le nerf pneumogastrique joue son rôle régulateur à la fois par une action directe, excitatrice, cholinergique mais aussi par le biais de boucles réflexes vago-vagales [23, 28, 45].

Dans les conditions de stress, le système nerveux central et le système adrénergique régulent la motricité et la vidange gastriques.

Régulation hormonale

Plusieurs hormones sont impliquées dans la régulation de la vidange gastrique. La pentagastrine et la cholécystokinine ralentissent cette vidange gastrique. Les pics de motiline, dont l'analogue structural est l'érythromycine, déclenchent une activité propagée antro-grêlique particulière (la phase III du complexe moteur migrant) qui assure l'évacuation des résidus non digestibles du repas (fibres) [47]. La sérotonine a une action variable en fonction du type de récepteur : elle stimule la vidange en agissant par l'intermédiaire de ses récepteurs de type 4 alors qu'elle la ralentit *via* ses récepteurs de type 3. L'arrivée du repas dans le duodénum est un puissant signal pour activer ces rétrocontrôles négatifs notamment ceux dépendant de la cholécystokinine.

Vidange gastrique dans les conditions de nutrition entérale [48]

Elle reste incomplètement décrite, mais elle s'effectue grâce à une motricité différente de celle observée après un repas normal. La motricité antrale est en effet quasi absente lors d'une infusion en site gastrique, et l'évacuation du mélange nutritif s'effectue essentiellement sous l'effet d'un gradient de pression fundoduodénal [49]. Dans ce type d'apport, surtout en nutrition poursuivie sur plusieurs heures (nutrition continue ou discontinue cyclique), l'adaptation du débit calorique est essentielle pour éviter la survenue d'une distension gastrique favorisant des régurgitations par reflux-gastro-oesophagien. Avec une solution apportant 1 kcal/mL, le volume intragastrique s'équilibre au-delà de la première heure d'infusion pour des débits d'infusion inférieurs ou égaux à 3 $mL.min^{-1}$. Pour des débits supérieurs, le volume intragastrique augmente progressivement. L'osmolarité de la solution va également intervenir et des solutions hyperosmolaires s'évacuent plus lentement que des solutions iso-osmolaires.

La barrière gastrique

L'estomac constitue une barrière dynamique avec l'environnement extérieur et une protection efficace de notre milieu intérieur contre les agressions. Les différents acteurs de cette barrière sont l'acide, les bicarbonates, le pepsinogène, le mucus, l'épithélium, et enfin les défenses post-muqueuses.

Les mécanismes endoluminaux

La production d'acide chlorhydrique est, nous l'avons vu, le composant de la barrière le mieux connu ; son effet sur le pH gastrique contribue à la protection anti-microbienne et évite les pullulations microbiennes. C'est essentiellement lorsque sa production est diminuée dans les circonstances pathologiques ou après l'exposition aux inhibiteurs de pompe à protons que ce phénomène s'observe. Moins connu est le rôle des bicarbonates. Chaque proton libéré dans la lumière gastrique par la pompe à protons relargue un HCO_3^- qui contribue à la protection de la couche cellulaire épithéliale [18]. Les bicarbonates sont sécrétés avec les mucines en réponse à la prostaglandine E_2 et leur sécrétion est régulée, outre par l'acidité luminale, par le *corticotrophin-releasing factor* (CRF) [50, 51].

Le rôle du pepsinogène est double. Le premier est en lien avec son action une fois activé *via* la pepsine sur l'hydrolyse des protéines. La pepsine est en mesure de participer, avec l'acide, à l'action bactéricide des sucs gastriques. Le second rôle a pu être décrit dans les situations de gastrites chroniques ou les taux de pepsinogène I ou le ratio pepsinogène I/pepsinogène II sont bas et sont associés à un risque accru de carcinogénèse [52].

Le mucus est un autre composant important de la barrière gastrique. Le mucus forme une barrière physique entre les cellules épithéliales et le contenu gastrique (acide, aliments, bactéries ingérées). Le mucus est composé à 95 % d'eau et à 5 % d'un mélange de mucines, de bicarbonates et de phospholipides. Les mucines sont des glycoprotéines de haut poids moléculaire glycosylées. Le degré de glycosylation des mucines est important et conditionne les caractéristiques de viscosité et de densité du mucus [53]. Les mucines possèdent des motifs répétés de sérine et de thréonine qui participent avec les attaches glycosidiques à la résistance du mucus aux protéases. Il existe au moins 21 gènes (MUC) impliqués dans les mucines, répartis en deux groupes de mucines sécrétées et de mucines liées aux membranes.

Les principales mucines dans l'estomac sont MUC 1 (liée aux membranes) et MUC 5 AC et MUC 6 (mucines sécrétées) [53]. Ces mucines sécrétées, toutes deux très abondantes dans l'estomac, restent séparées et contribuent à former une structure lamellaire qui freine la rétrodiffusion des ions H^+ et contribue à l'intégrité épithéliale [54, 55].

L'épithélium gastrique

Les cellules épithéliales, par les propriétés hydrophobes des phospholipides membranaires, repoussent les toxiques hydrosolubles et, par la présence de dérivés soufrés, piègent les radicaux libres et diminuent ainsi le stress oxydatif. Ces cellules forment une barrière physique avec les jonctions serrées qui rendent la couche épithéliale imperméable à l'acide et à la pepsine. De plus, le renouvellement cellulaire rapide, depuis les cellules souches du fond des cryptes, assure l'intégrité muqueuse en réparant rapidement les zones épithéliales endommagées ou sénescentes. Après une agression, le premier mécanisme est une migration cellulaire qui intervient en quelques minutes ; le second procède d'un signal de prolifération cellulaire qui prendra, lui, quelques jours (3 à 7) pour repeupler et combler la zone épithéliale lésée [56]. Ces processus sont sous la dépendance de facteurs de croissance dont le TGF-a et l'IGF-1 qui active l'*epidermal growth factor receptor* (EGFR) [57].

L'épithélium produit des prostaglandines et des défensines bêta. Les prostaglandines PGE_2 et PGI_2 régulent la physiologie épithéliale à plusieurs niveaux. Le caractère ubiquitaire de leur action explique en grande partie l'effet délétère des AINS sur la muqueuse gastrique. Les prostaglandines inhibent la sécrétion acide gastrique, stimulent la production de mucus et de bicarbonates, augmentent le flux sanguin muqueux, inhibent les mastocystes et limitent la diapédèse des lymphocytes et l'agrégation plaquettaire [57–59]. Le rôle des bêta-défensines est en revanche limité à la protection antimicrobienne *via* l'initiation de la réponse immunitaire innée [60].

Les défenses post-muqueuses

Les défenses post-muqueuses constituent le dernier rampart de la barrière gastrique. Elles sont sous-tendues par l'adaptation microvasculaire sous muqueuse. La microvascularisation est en effet capable de se modifier en réponse à l'agression de l'épithélium. Ainsi, ce processus est médié par le relargage nerveux de *calcitonin gene-related protein* (CGRP). Le CGRP sera ensuite détecté par les cellules endothéliales qui produiront deux puissants vasodilatateurs : la prostacycline (PGI_2) et le monoxyde d'azote. Cette vasodilatation permet aux mécanismes de régénération épithéliale de se mettre en place, mais également facilite la clairance des ions H^+ qui ont pu rétrodiffuser au travers d'un épithélium lésé ainsi que l'évacuation des toxines.

La régulation physiologique de la barrière gastrique

La régulation neurocrine

Comme nous l'avons vu, la sécrétion acide gastrique est sous contrôle vagal avec des synapses cholinergiques et peptidergiques. L'action de l'acétylcholine peut être est directe ou médiée par les cellules à gastrine. Enfin les recepteurs M2 et M4 sur les cellules D répriment l'asynthèse de somatostatine qui ne peut plus limiter la production acide. La sécrétion bicarbonatée est également sous contrôle vagal. Ainsi, les afférences neurologiques peuvent moduler outre le pH gastrique, l'épaisseur du mucus et sa composition *via* les prostaglandines [61].

La régulation hormonale

La *thyrotropin-releasing hormone* (TRH) et le *corticotropin-releasing factor* (CRF) participent à la réponse vagale à l'agression muqueuse [62, 63]. Le CRF agit en périphérie *via* le recepteur CRF2 qui va inhiber la motricité gastrique et diminuer les phénomènes d'apoptose en réponse au stress. La ghréline est un peptide de 28 acides aminés, produit par les cellules P/D1 du fundus qui est impliqué dans le contrôle central du comportement alimentaire (effet orexigène) *via* l'interaction avec le recepteur sécrétagogue de l'hormone de

croissance au niveau hypothalamique. La gréhline a également un effet périphérique en contribuant à la protection muqueuse en regulant de manière positive la production de NO et l'hyperhémie médiée par le CGRP [64].

Bien que les corticostéroïdes puissent être impliqués dans l'ulcérogénèse, dans certaines conditions, le cortisol joue un rôle bénéfique dans la réponse épithéliale au stress comme le suggère le rôle delétère de la répression de la production de cortisol par de faibles doses de glucocorticoïdes [65, 66]. Cet effet est attribué à une vasodilatation qui augmente la production de mucus et inhibe en partie la motricité gastrique [67].

Conclusion

L'homéostasie gastrique repose sur une régulation fine des fonctions sécrétoires et motrices de l'estomac. De multiples conditions pathologiques peuvent affecter cet équilibre et compromettre ces grandes fonctions et les possibilités de restaurer ou de maintenir cette homéostasie sont nombreuses [68].

Références

[1] Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet.* 1984;323:1311e5.

[2] Chandrasoma P. Controversies of the cardiac mucosa and Barrett's oesophagus. *Histopathology.* 2005;46:361e73.

[3] Schubert M.L., Peura D.A. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology.* 2008;134:1842e60.

[4] Hoffmann W. Regeneration of the gastric mucosa and its glands from stem cells. *Curr Med Chem.* 2008;15:3133e44.

[5] Bado A., Levasseur S., Attoub S., et al. The stomach is a source of leptin. *Nature.* 1998;394:790–793.

[6] Gower W.R., Premaratne S., McCuen R.W., et al. Gastric atrial natriuretic peptide regulates endocrine secretion in antrum and fundus of human and rat stomach. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;284:G638–G645.

[7] Hirsch A.B., McCuen R.W., Arimura A., et al. Adrenomedullin stimulates somatostatin and thus inhibits histamine and acid secretion in the fundus of the stomach. *Regul Pept.* 2003;110:189–195.

[8] Prinz C., Kajimura M., Scott D.R., et al. Histamine secretion from rat enterochromaffinlike cells. *Gastroenterology.* 1993;105:449–461.

[9] Zaki M., Koduru S., McCuen R., et al. Amylin, released from the gastric fundus, stimulates somatostatin and thus inhibits histamine and acid secretion in mice. *Gastroenterology.* 2002;123:247–255.

[10] Zhao C.M., Furnes M.W., Stenstrom B., et al. Characterization of obestatin- and ghrelin-producing cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rats: an immunohistochemical and electron-microscopic study. *Cell Tissue Res.* 2008;331:575–587.

[11] Mizutani M., Atsuchi K., Asakawa A., et al. Localization of acyl ghrelin- and des-acyl ghrelinimmunoreactive cells in the rat stomach and their responses to intragastric pH. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;297:G874–G980.

[12] Bordi C., D'Adda T., Azzoni C., et al. Classification of gastric endocrine cells at the light and electron microscopical levels. *Microsc Res Tech.* 2000;48:258–271.

[13] Short G.M., Doyle J.W., Wolfe M.M. Effect of antibodies to somatostatin on acid secretion and gastrin release by the isolated perfused rat stomach. *Gastroenterology.* 1985;88:984e8.

[14] Johansson M., Synnerstad I., Holm L. Acid transport through channels in the mucous layer of rat stomach. *Gastroenterology.* 2000;119:1297–1304.

[15] Wilkes J.M., Kajimura M., Scott D.R., et al. Muscarinic responses of gastric parietal cells. *J Membr Biol.* 1991;122:97–110.

[16] Wang L., Gantz I., DelValle J. Histamine H2 receptor activates adenylate cyclase and PLC *via* separate GTP-dependent pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1996;271:G613–G620.

[17] Di Mario F., Goni E. Gastric acid secretion : Changes during a century. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2014; 28: 953–965 [5] Niv Y, Fraser GM. The alkaline tide phenomenon. *J Clin Gastroenterol.* 2002;35:5–8.

[18] Niv Y., Fraser G.M. The alkaline tide phenomenon. *J Clin Gastroenterol.* 2002;35:5–8.

[19] Moore E.W., Scarlata R.W. The determination of gastric acidity by the glass electrode. *Gastroenterology.* 1965;49:178–188.

[20] Ayazi S., Leers J.M., Oezcelik A., et al. Measurement of gastric pH in ambulatory esophageal pH monitoring. *Surg Endosc.* 2009;23:1968–1973.
[21] Gallier S., Singh H. Behavior of almond oil bodies during in vitro gastric and intestinal digestion. *Food Funct.* 2012;3(5):547–555.
[22] Gallier S., Singh H. The physical and chemical structure of lipids in relation to digestion and absorption. *Lipid Technol.* 2012;24:271–273.
[23] Hellstrom P.M., Gryback P., Jacobsson H. The physiology of gastric emptying. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20:397–407.
[24] Lee K.J., Vos R., Janssens J., et al. Differences in the sensorimotor response to distension between the proximal and distal stomach in humans. *Gut.* 2004;53:938–943.
[25] Savoye G., Savoye-Collet C., Oors J., et al. Interdigestive transpyloric fluid transport assessed by intraluminance impedance recording. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;284:G663–G669.
[26] Savoye-Collet C., Savoye G., Smout A.J.P.M. Determinants of transpyloric fluid transport : a study using combined real-time ultrasound, manometry and impedance recording. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;285:G1147–G1152.
[27] Azpiroz F., Malagelada J.R. Importance of vagal input in maintaining gastric tone in the dog. *J Physiol.* 1987;384:511–524.
[28] Tack J., Demedts I. Role of nitric oxide in the gastric accommodation reflex and in meal induced satiety in humans. *Gut.* 2002;51:219–224.
[29] Kindt S., Tack J. Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia. *Gut.* 2006;55:1685–1691.
[30] Ahluwalia N.K., Thompson D.G., Barlow J., et al. Relaxation responses of the human proximal stomach to distension during fasting and after food. *Am J Physiol.* 1994;267:G166–G172.
[31] Ahluwalia N.K., Thompson D.G., Barlow J., et al. Relaxation responses of the human proximal stomach to distension during fasting and after food. *Am J Physiol.* 1994;267:G166–G172.
[32] Meyer J.H., Elashoff J., Porter-Fink V., et al. Human postprandial gastric emptying of 1-3-millimeter spheres. *Gastroenterology.* 1988;94:1315–1325.
[33] Indireshkumar K., Brasseur J.G., Faas H., et al. Relative contributions of "pressure pump" and "peristaltic pump" to gastric emptying. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000;278:604–616.
[34] Goetze O., Treier R., Fox M., et al. The effect of gastric secretion on gastric physiology and emptying in the fasted and fed state assessed by magnetic resonance imaging. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:725–742.
[35] Kwiatek M.A., Menne D., Steingoetter A., et al. Effect of meal volume and calorie load on postprandial gastric function and emptying : studies under physiological conditions by combined fiber-optic pressure measurement and MRI. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;297:G894–G901.
[36] Goetze O., Steingoetter A., Menne D., et al. The effect of macronutrients on gastric volume responses and gastric emptying in humans : a magnetic resonance imaging study. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292:G11–G17.
[37] Donohoe K.J., Maurer A.H., Ziessman H.A., et al. Procedure guideline for gastric emptying and motility. *J Nucl Med.* 1999;40:1236–1239.
[38] Collins P.J., Houghton L.A., Read N.W., et al. Role of the proximal and distal stomach in mixed solid and liquid meal emptying. *Gut.* 1991;32:615–619.
[39] Ghoos Y.F., Maes B.D., Geypens B.J., et al. Measurment of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology.* 1993;104:1640–1647.
[40] Tougas G., Anvari M., Dent J., et al. Relation of pyloric motility to pyloric opening and closure in healthy subjects. *Gut.* 1992;33:466–471.
[41] Marciani L., Gowland P.A., Spiller R.C., et al. Effect of meal viscosity and nutrients on satiety, intragastric dilution, and emptying assessed by MRI. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280:G1227–G1233.
[42] Boyd K.A., O'Donovan D.G., Doran S., et al. High-fat diet effects on gut motility, hormone, and appetite responses to duodenal lipid in healthy men. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;284:G188–G196.
[43] Ducrotté P., Denis P., Bellagha K., et al. Réponse motrice à l'alimentation. *Gastroenterol Clin Biol.* 1994;18:157–164.
[44] Houghton L.A., Read N.W., Heddle R., et al. Motor activity of the gastric antrum, pylorus and duodenum under fasted conditions and after a liquid meal. *Gastroenterology.* 1988;94:1276–1284.
[45] Vanden Berghe P., Janssen P., Kindt S., et al. Contribution of different triggers to the gastric accommodation reflex in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;297:G902–G906.
[46] Kong M.F., McDonald I.A., Tattersall R.B. Gastric emptying in diabetes. *Dia Med.* 1996;13:112–119.

[47] Cuomo R., Vandaele P., Coulie B., et al. Influence of motilin on gastric fundus tone and on meal-induced satiety in man : role of cholinergic pathways. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:804–811.
[48] Vidon N., Sogni P., Chaussade S., et al. Gastrointestinal and biliopancreatic response to continuous nasogastric feeding in man : effect of increasing nutrient infusion rate. *Clin Nutr.* 1994;13:307–313.
[49] Bouin M., Savoye G., Maillot C., et al. How do fiber-supplemented formulas affect antroduodenal motility during enteral nutrition? À comparative study between mixed and insoluble fibers. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(4):1040–1046.
[50] Allen A., Flemstrom G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier : protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2005;288:C1–C19.
[51] Niv Y., Hardy B., Koren R., et al. Association between gastric acid and mucin secretion in dyspeptic patients. *Digestion.* 2002;65:141–148.
[52] Agreus L., Kuipers E.J., Kupcinskas L., et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:136–147.
[53] Telaranta-Keerie A., Kara R., Paloheimo L., et al. Prevalence of undiagnosed advanced atrophic corpus gastritis in Finland : an observational study among 4256 volunteers without specific complaints. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45:1036–1041.
[54] Ho S.B., Roberton A.M., Shekels L.L., et al. Expression cloning of gastric mucin complementary DNA and localization of mucin gene expression. *Gastroenterology.* 1995;109:735–747.
[55] Ho S.B., Takamura K., Anway R., et al. The adherent gastric mucous layer is composed of alternating layers of MUC5AC and MUC6 mucin proteins. *Dig Dis Sci.* 2004;49:1598–1606.
[56] Boltin D., Halpern M., Levi Z., et al. Gastric mucin expression in H. pylori-related, nonsteroidal anti-inflammatory drug-related and idiopathic ulcers. *World J Gastroenterol.* 2012;18:4597–4603.
[57] Svanes K., Ito S., Takeuchi K., et al. Restitution of the surface epithelium of the in vitro frog gastric mucosa after damage with hyperosmolar sodium chloride. Morphologic and physiologic characteristics. *Gastroenterology.* 1982;82:1409–1426.
[58] Nguyen T., Chai J., Li A., et al. Novel roles of local insulin-like growth factor-1 activation in gastric ulcer healing : promotes actin polymerization, cell proliferation, re-epithelialization, and induces cyclooxygenase-2 in a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent manner. *Am J Pathol.* 2007;170:1219–1228.
[59] Suemasu S., Tanaka K., Namba T., et al. À role for HSP70 in protecting against indomethacininduced gastric lesions. *J Biol Chem.* 2009;284:19705–19715.
[60] Bauer B., Wex T., Kuester D., et al. Differential expression of human b defensin 2 and 3 in gastric mucosa of H. pylori-infected individuals. *Helicobacter.* 2013;18:6–12.
[61] Peskar B.M. Neural aspects of prostaglandin involvement in gastric mucosal defense. *J Physiol Pharmacol.* 2001;52:555–568.
[62] Kaneko H., Tache Y., Kusugami K. Importance of medullary thyrotropin-releasing hormone in brain-gut circuits regulating gastric integrity : preclinical studies. *J Gastroenterol.* 2002;37(Suppl. 14):128–132.
[63] Chatzaki E., Lambropoulou M., Constantinidis T.C., et al. Corticotropin-releasing factor (CRF) receptor type 2 in the human stomach : protective biological role by inhibition of apoptosis. *J Cell Physiol.* 2006;209:905–911.
[64] Brzozowski T., Konturek P.C., Drozdowicz D., et al. Role of central and peripheral ghrelin in the mechanism of gastric mucosal defence. *Inflammopharmacology.* 2005;13:45–62.
[65] Filaretova L.P., Filaretov A.A., Makara G.B. Corticosterone increase inhibits stress-induced gastric erosions in rats. *Am J Physiol.* 1998;274:G1024–G1030.
[66] Filaretova L., Bagaeva T., Podvigina T., et al. Various ulcerogenic stimuli are potentiated by glucocorticoid deficiency in rats. *J Physiol Paris.* 2001;95:59–65.
[67] Filaretova L., Podvigina T., Bagaeva T., et al. From gastroprotective to ulcerogenic effects of glucocorticoids : role of long-term glucocorticoid action. *Curr Pharm Des.* 2014;20:1045–1050.
[68] Schubert M.L., Peura D.A. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology.* 2008;134:1842–1860.

CHAPITRE 32

Fonctions du grêle et du colon

G. Savoye; C. Lemaitre

L'intestin est caractérisé par une double fonction, d'abord nutritionnelle liée à la digestion et l'absorption des nutriments et ensuite, de défense contre des antigènes intraluminaux d'origines alimentaire, bactérienne, virale ou parasitaire. À ces fonctions traditionnelles est venue s'ajouter la découverte du rôle croissant du microbiote intestinal. Ce dernier représente l'ensemble des microorganismes qui colonisent le tractus digestif et principalement notre intestin grêle et notre colon. Cette biomasse qui comporte 10^{14} bactéries soit plus de 10 à 100 fois de cellules que notre organisme intervient dans les deux fonctions de digestion/absorption et de défense et semble avoir ses fonctions propres. Dans ce chapitre le microbiote ne sera abordé que ponctuellement, un chapitre spécifique lui étant consacré par ailleurs dans l'ouvrage.

Les nutriments ingérés par voie orale doivent être délivrés régulièrement et transportés le long de l'intestin. Ce transport repose sur une motricité complexe, différente pour le grêle et pour le côlon. La digestion peut être divisée en deux étapes : la digestion intraluminale, sous l'action des sécrétions biliopancréatiques, et la digestion pariétale sous celle des enzymes de la bordure en brosse. Les nutriments sont ensuite absorbés et gagnent, parfois après une étape de métabolisme intrapariétal, la veine porte ou le système lymphatique et de là rejoignent le foie et la circulation générale. Le microbiote intestinal peut directement réguler ces étapes comme c'est le cas pour le métabolisme lipidique.

L'intestin a également une fonction de défense pour empêcher la pénétration dans le milieu intérieur d'antigènes bactériens ou alimentaires. Cette fonction de barrière repose aussi en partie sur les caractéristiques de notre microbiote.

Ces différentes fonctions et le renouvellement rapide de la muqueuse intestinale expliquent que l'intestin soit le siège d'une intense activité métabolique associée à une consommation importante de substrats, notamment la glutamine pour le grêle et les acides gras volatils pour le colon.

Fonctions motrices du grêle et du côlon

Chez le sujet sain, l'activité motrice du grêle comprend deux types de profil : un profil de jeûne ou interdigestif et un profil postprandial. La motricité de jeûne est caractérisée par la présence de complexes moteurs migrants ; cette activité cyclique est interrompue lors de la prise des repas.

Motricité en période interdigestive

Au niveau du grêle, chez le sujet sain, la motricité du grêle en période interdigestive est caractérisée par une organisation cyclique qui comprend trois phases successives : une phase I dite de repos moteur, une phase II d'activité irrégulière, non propagée et une phase III composée d'un train de contractions régulières à une fréquence de dix à treize par minute. Cette phase III est propagée depuis l'estomac et atteint l'iléon terminal dans 10 à 20 % des cas et est suivie de la phase I de repos moteur. La succession de ces trois phases constitue le complexe moteur migrant (CMM) et dure entre 90 et 120 minutes [1]. Les phases III des CMM joueraient un rôle important dans le maintien de l'écologie bactérienne du grêle par un effet de balayage et de nettoyage d'éventuels résidus dans le grêle (le *house keeper* des Anglo-Saxons).

La motricité colique est elle aussi différente en période de jeûne où elle est faible et présente de longues périodes de repos interrompues par des bouffées de contractions segmentaires associées à des variations spontanées de tonus. L'activité motrice colique varie en fonction du site d'enregistrement ; elle est moins importante à droite qu'à gauche, et il existe au niveau du sigmoïde une barrière de pression quasi permanente qui s'oppose à la progression des fèces vers le rectum. L'activité motrice colique, quasiment nulle durant la nuit, est stimulée par le lever et l'exercice physique [2].

Motricité en période postprandiale

L'ingestion du repas modifie radicalement la motricité du grêle. Les CMM sont interrompus et les phases III sont supprimées par l'arrivée du repas, et remplacées par une motricité de type postprandiale. Cette motricité est caractérisée par une activité continue, irrégulière, survenant le plus souvent par bouffées anarchiques, interrompues par de brèves périodes de repos. À cette activité anarchique se superposent souvent des salves de contractions, dites *spikes*, propagées à grande vitesse sur la totalité du grêle [3]. Cette réponse motrice postprandiale est sujette à de grandes variations inter- et intra-individuelles.

La durée de cette activité postprandiale est contrôlée par la composition et la charge calorique des repas. Plus l'apport calorique est élevé, plus la durée de la phase postprandiale augmente [4]. Parmi les nutriments, les lipides ont un effet moteur inhibiteur plus marqué que celui des protéines et des glucides. Cet effet est plus net si les lipides sont apportés seuls, sans calories glucidoprotidiques. La composition de l'apport lipidique en triglycérides à chaîne moyenne (TCM) ou en triglycérides à chaîne longue (TCL) modifie l'effet moteur. Ainsi, à l'inverse des TCL, l'ingestion de TCM n'interrompt pas la motricité interdigestive [5]. De plus, l'infusion intraduodénale de TCM semble accélérer le temps de transit par rapport à une infusion à base de TCL [5].

Au cours de la nutrition entérale (NE), l'apport continu de nutriments liquides modifie la physiologie intestinale. Une NE semi-élémentaire, composée d'oligopeptides et de TCM entraîne une interruption temporaire des phases III pendant un intervalle de temps croissant avec la charge calorique quelle que soit la composition semi-élémentaire ou polymérique du mélange en infusion prolongée. Puis les phases III réapparaissent progressivement et le tracé interdigestif n'est plus affecté par la poursuite de la NE à débit continu. La persistance des phases III en NE, correspondant à un profil de jeûne, pourrait expliquer en partie la diminution du risque de translocations bactériennes observée chez l'animal traité par NE.

Au niveau du côlon, l'ingestion du repas stimule la motricité colique dès que la charge calorique dépasse 800 kcal. Cette réponse motrice, correspondant au réflexe gastrocolique, est précoce. Elle survient dans les 30 minutes après le début du repas et se prolonge pendant 90 à 120 minutes et elle est constituée d'ondes de contractions propagées de grande amplitude, les *high amplitude propagated contractions* des Anglo-Saxons (HAPC) [1]. Cette activité motrice concerne l'ensemble du cadre colique. La durée et l'amplitude de la réponse colique au repas sont dépendantes de la composition du repas. L'apport de lipides est stimulant alors qu'à l'inverse les protides ont un effet inhibiteur sur la motricité colique [6].

Au cours de la NE, la motricité du côlon a été peu étudiée. L'apport d'une NE de type polymérique en site gastrique entraîne une diminution de la motricité colique. Mais une instillation à un débit élevé (supérieur à 2 $mL.min^{-1}$) d'une diète polymérique, en site gastrique ou jéjunal, entraîne une augmentation de la sécrétion hydrosodée au niveau du côlon droit. Cette sécrétion pourrait expliquer, en partie, les diarrhées secondaires à la NE, particulièrement en cas de débit trop élevé [7].

Régulation de la réponse motrice au repas

La motricité du tube digestif fait l'objet d'un double contrôle nerveux et hormonal.

Contrôle nerveux

L'intestin possède une innervation intrinsèque et extrinsèque (système sympathique et parasympathique).

Le système nerveux intrinsèque est constitué de ganglions parasympathiques (plexus intermédiaire d'Auerbach et sous-muqueux de Meissner) reliés entre eux en réseau et comprenant des interneurones de connexions et des récepteurs sensitifs gastro-intestinaux, spécifiques ou non, dont le rôle est de reconnaître le contenu du tube digestif (température, osmolarité, quantité et nature glucidique, protéique ou lipidique des aliments) mais aussi sur le degré de distension des segments digestifs et la libération locale de neuropeptides et d'hormones [1]. L'iléus paralytique pourrait être lié à une sidération de ce système nerveux intrinsèque secondaire à l'inflammation de la séreuse péritonéale ou à l'utilisation de certaines drogues telles que les morphiniques.

Le système extrinsèque est constitué du système sympathique et du système parasympathique. La composante motrice du système nerveux extrinsèque concerne à la fois le parasympathique et le sympathique, l'effet observé dépendant de la résultante de ces deux effets. Après une vagotomie tronculaire, la motricité postprandiale du grêle est retardée et raccourcie [8]. De même, l'administration d'anticholinergiques à fortes doses supprime la réponse colique au repas [9]. Le nerf vague a également un rôle sensitif important et contient 80 % de fibres sensitives. Les informations sensitives véhiculées par le nerf vague notamment jouent un rôle clé dans la régulation en déclenchant : des réflexes intestinaux-intestinaux tantôt excitateurs (stimulation motrice d'amont vers l'aval), tantôt inhibiteurs (inhibition motrice d'un segment d'amont lors d'une stimulation d'aval), et la modulation du SNC. Parmi les neuromédiateurs

en mesure de stimuler la motricité colique, la sérotonine et ses récepteurs 5HT4 sont capables de réguler la motricité colique. Ainsi, le prucalopride, un agoniste 5HT4 induit des HAPC qui conduisent à une augmentation de la fréquence des selles [10]. Cette option de stimulation est désormais disponible en thérapeutique.

Contrôle hormonal

Le contrôle hormonal fait intervenir de nombreux peptides libérés au moment du repas, mais le rôle propre de chacun reste difficile à appréhender. La cholécystokinine (CCK) et la motiline semblent jouer un rôle important surtout sur le tractus digestif haut où elles accélèrent le transit. L'administration de CCK entraîne dans le grêle le passage d'une activité interdigestive à une activité de type postprandial [11]. L'effet prokinétique de la motiline sur le tractus intestinal est actuellement utilisé en thérapeutique avec l'emploi d'analogues structuraux de la motiline comme l'érythromycine. Ce macrolide, injecté par voie intraveineuse à la dose de 250 mg permet de stimuler la motricité gastrique en cas de gastroparésie et celle du grêle en cas de pseudo-obstruction idiopathique par un effet *motiline-like* [12]. D'autres hormones comme la somatostatine régulent également la motricité du grêle et l'octréotide son analogue retard induit une activité *phase III-like*.

En ce qui concerne la réponse colique au repas, le rôle des hormones est incertain. Gastrine, sérotonine, substance P, motiline, endorphine et enképhalines sont des stimulants potentiels de la motricité colique. Sécrétine, VIP, glucagon et somatostatine auraient plutôt des effets inhibiteurs [13]. La stimulation des récepteurs μ ralentit également la motricité colique comme c'est le cas, caricatural, lors des traitements opiacés. Il est possible d'antagoniser cet effet avec la méthylnaltrexone et ainsi de restaurer la motricité colique inhibée [14].

Le frein jéjuno-iléal

De très nombreux travaux suggèrent le rôle de rétrocontrôle de certaines portions de l'intestin. Ce phénomène de « frein » est un mécanisme physiologique important pour comprendre certaines observations cliniques.

L'instillation d'une NE au-delà de l'angle de Treitz est responsable d'une réduction des sécrétions biliopancréatiques. Ce frein jéjunal est directement corrélé au débit calorique ; ainsi entre 0,6 et 1,3 kcal.min^{-1} une nutrition tend à augmenter les sécrétions tandis qu'au-delà de 3,5 kcal.min^{-1} l'inhibition de la sécrétion biliopancréatique est majeure [13]. Le mécanisme de ce frein jéjunal fait intervenir soit une production de CCK, soit un mécanisme neurologique avec un réflexe cholinergique. La distension chez le chien active également ce frein. Ce phénomène de frein pourrait être impliqué dans la diminution du débit d'amont noté lors de l'instillation de nutriment en aval chez les malades avec une double stomie ou une fistule du grêle.

Ce phénomène de frein est présent au niveau iléal, où l'arrivée du chyme entraîne une inhibition de la vidange gastrique, de la motricité jéjunale et une diminution de la sécrétion pancréatique [1]. Cet effet de frein est plus marqué avec les lipides et les sucres non digestibles, mais semble absent avec les protéines et le glucose. De plus, l'iléon terminal joue un rôle de réservoir pour les liquides et les solides qui franchissent la valvule iléo-cæcale par petits bolus successifs grâce aux contractions propagées [15].

Fonctions de digestion-absorption

L'intestin grêle long de 4 à 7 m est le siège principal de la digestion et de l'absorption des nutriments. Sa grande capacité d'absorption est directement liée à sa surface d'échange dont la surface est démultipliée par le jeu des valvules conniventes, des villosités puis des microvillosités constituant la bordure en brosse qui forme une surface d'absorption de plus de 200 m^2. La fonction d'absorption est assurée par les entérocytes. Les entérocytes prennent naissance dans le fond des cryptes et migrent ensuite vers le sommet des villosités d'où ils desquameront dans la lumière. Au cours de cette migration, les entérocytes évoluent pour acquérir une bordure en brosse à leur pôle apical. La bordure en brosse est riche en enzymes et en protéines de transport, tandis que la membrane basolatérale ne contient uniquement que des protéines de transport propres. Le renouvellement des entérocytes est très rapide de cinq à six jours.

La fonction de digestion-absorption comprend différentes étapes, variables selon la nature des substrats :

- une transformation endoluminale des nutriments sous l'effet des sécrétions biliopancréatiques ;
- la digestion endoluminale à la surface de l'épithélium grâce aux enzymes de la bordure en brosse puis dans les entérocytes ; la digestion et l'absorption sont donc deux phénomènes couplés ;
- les produits de la digestion passent ensuite dans les systèmes porte ou lymphatique selon leur type [16].

L'absorption est associée à des flux permanents et abondants d'eau et d'électrolytes vers le milieu extracellulaire et vice versa, qui peuvent concerner jusqu'à 10 litres par 24 heures de flux net.

Le site principal d'absorption des nutriments se situe dans le jéjunum. L'iléon est le site exclusif de la réabsorption des sels biliaires et, de l'absorption de la vitamine B12. Le rendement de l'absorption est très bon pour les glucides et les lipides avec près de 80 % d'absorption sur les premiers 70 cm de jéjunum et 50 % en ce qui concerne les protides. Il est ainsi possible d'assurer un apport calorique important avec le premier mètre de grêle, ce qui trouve toute sont importance en pathologie pour l'autonomisation des grêles courts. Le jéjunum sous-jacent et l'iléon sont capables de s'adapter et de compenser une résection du jéjunum proximal. En revanche le jéjunum et l'iléon proximal ne peuvent pas compenser la perte fonctionnelle de l'iléon terminal.

Digestion-absorption des glucides

La majorité des glucides de l'alimentation est ingérée sous la forme d'amidon, de saccharose et de faible quantité de disaccharides (saccharose, lactose et maltose) et de monosaccharides. L'amidon est un polymère de glucose contenant 95 % de liaisons alpha 1-4, tandis que les celluloses constituant les fibres alimentaires sont des polysaccharides de glucose avec des liaisons bêta 1-4.

La digestion des glucides débute dans la lumière digestive sous l'action des alpha-amylases salivaires et pancréatiques. Ces enzymes coupent l'amidon au niveau des liaisons alpha 1-4 glucosidiques aboutissant à la formation d'oligosaccharides et de disaccharides. La cellulose, résistante à l'action de l'amylase du fait de sa structure (bêta 1-4 glucosidique) gagne le côlon où elle est partiellement hydrolysée par les enzymes bactériennes coliques. Les disaccharides et les oligosaccharides vont ensuite subir l'action des enzymes de la bordure en brosse : saccharase-isomaltase, gluco-amylase, tréhalase et lactase. La lactase hydrolyse le lactose en galactose et glucose. L'activité enzymatique disaccharidasique de la bordure en brosse est régulée par la présence des sucres dans la lumière digestive, avec une chute significative de son activité totale, au cours de la nutrition parentérale totale (NPT) chez le rat. Seule la lactase n'est pas inductible. Chez l'homme adulte après une NPT de quatorze jours, une faible diminution de l'activité enzymatique de la bordure en brosse a été notée, rapidement régressive après reprise d'une alimentation par voie orale, contrastant avec l'absence de retentissement important sur la trophicité de la muqueuse [16]. Seule la lactase n'était pas significativement diminuée.

La digestion des glucides par les enzymes de la bordure en brosse, dès la partie moyenne du jéjunum, aboutit à la libération de trois principaux monosaccharides : le glucose (80 %), le galactose et le fructose. Ces monosaccharides sont absorbés et passent dans la circulation. L'absorption de la majeure partie du glucose se fait selon un processus actif spécifique et saturable, contre un gradient de concentration par voie transcellulaire. Il s'agit d'un transport couplé Na^+-glucose. Le glucose et le sodium se fixent au pôle apical de la cellule sur un transporteur spécifique, appelé SGLUT1, qui est une protéine de 75 kDa [18]. La pompe Na^+-K^+-ATPase permet ensuite de maintenir un gradient de sodium dans la cellule en évacuant le sodium au pôle basolatéral. Puis le glucose quitte l'entérocyte dans la circulation par un mécanisme de diffusion facilitée, indépendant du sodium, grâce à un transporteur situé sur la membrane basolatérale de l'entérocyte (GLUT2) [19]. L'absorption couplée du glucose et du sodium explique l'intérêt d'un apport conjoint de glucose et de sodium dans les mélanges de réhydratation comme de NE pour optimiser les capacités d'absorption du grêle. Le galactose utilise globalement les mêmes voies d'absorption que celles du glucose. Le fructose possède un transporteur propre (GLUT5) qui permet une diffusion facilitée, indépendante du sodium au pôle apical, puis le fructose quitte l'entérocyte à l'aide de GLUT2.

Digestion-absorption des protides

Les protéines présentes dans la lumière digestive ont une double origine, alimentaire (environ 70 à 100 $g.j^{-1}$) et endogène ; il s'agit alors des enzymes salivaires, gastriques, pancréatiques et intestinales (35 $g.j^{-1}$) ou des produits de desquamation cellulaire (30 $g.j^{-1}$). Comme pour les glucides, l'assimilation des protéines nécessite une phase de digestion intraluminale avant l'absorption entérocytaire. La digestion intraluminale des protéines est effectuée grâce aux enzymes gastriques (pepsine provenant de l'activation du pepsinogène par l'acide chlorhydrique) et pancréatiques (trypsine, chymotrypsine, élastase et carboxypeptidases). Cette digestion incomplète produit un mélange d'acides aminés (AA) et de petits peptides de taille variable. La digestion de ces peptides s'achève sur la bordure en brosse de l'entérocyte qui contient de très nombreuses peptidases. Ces enzymes vont produire un mélange d'AA (40 à 60 %) et de di- et tripeptides (40 %) qui pourront être absorbés à travers la membrane entérocytaire [16].

L'absorption des produits de dégradation des protéines se fait sous forme d'AA mais également de petits peptides intacts, ces deux voies correspondant à des mécanismes de transport différents et non compétitifs.

L'absorption des AA utilise différents systèmes de transport spécifiques pour chaque classe d'AA [18]. Il s'agit pour la plupart de systèmes de transport actifs, dépendants du sodium. Les di- et tripeptides possèdent des systèmes de transport actifs spécifiques, électrogéniques, indépendants du sodium, qui font appel au gradient de H^+. Les peptides absorbés dans la cellule sont hydrolysés par les peptidases entérocytaires en AA. Les AA sont donc la forme quasi exclusive de passage des protéines dans la circulation porte. Ce passage portal se fait par l'intermédiaire de plusieurs systèmes de transport, dépendants ou indépendants du sodium, situés au niveau de la membrane basolatérale de l'entérocyte. Certains oligopeptides peuvent résister à l'action des peptidases entérocytaires et sortir intacts de l'entérocyte et être absorbés par voie transcellulaire ou paracellulaire. Chez l'adulte des cellules spécialisées, cellules M, situées au niveau des plaques de Peyer permettent le passage de protéines entières en faible quantité qui jouent un rôle important dans les processus immunitaires.

Ces particularités d'absorption sont à prendre en compte dans le choix de la composition des mélanges pour la NE. La physiologie de l'absorption des protéines explique en particulier que les mélanges semi-élémentaires dont l'apport protéique est composé d'AA libres et de petits peptides soient les plus appropriés en cas d'entéropathie si ces mélanges contiennent une part significative de di- et tripeptides.

L'apport protéique journalier fournit la source en azote nécessaire à la croissance bactérienne et contribue ainsi à l'homéostasie du microbiote colique [20].

Digestion-absorption des lipides

Les lipides constituent environ 50 % de l'apport calorique quotidien soit 100 $g.j^{-1}$ en moyenne. Les triglycérides représentent 98 % de cette ration lipidique, le reste est représenté par les phospholipides, le cholestérol et les vitamines liposolubles. La motricité antrale débute l'émulsification des lipides sous forme de grosses gouttelettes de 0,5 mm de diamètre délivrées de manière lente et régulière dans le duodénojéjunum au cours de la vidange gastrique. L'émulsification augmente l'interface huile-eau et favorise l'action des enzymes hydrophiles sur les molécules lipidiques hydrophobes. Dans le grêle, les sels biliaires permettent une émulsification plus fine des lipides.

La digestion intraluminale des triglycérides débute dans l'estomac sous l'action de la lipase salivaire, active en milieu acide ; le rôle exact de la lipase gastrique reste controversé mais pourrait contribuer à cette étape de digestion de manière significative. L'hydrolyse des TG se poursuit sous l'action de la lipase pancréatique, qui agit à l'interface des surfaces aqueuses et huileuses des micelles. La lipase pancréatique, en interaction avec la colipase sécrétée par le pancréas, libère à partir d'une molécule de triglycéride deux acides gras (AG) et une molécule de monoglycéride (MG). La phospholipase A_2, produite par le pancréas, hydrolyse les phospholipides en lysophospholipides qui seront absorbées par l'entérocyte. Les esters de cholestérol doivent être hydrolysés par la cholestérol-estérase pancréatique pour pouvoir être absorbés sous forme de cholestérol libre.

Les AG, le MG et le cholestérol sont solubilisés à l'intérieur de micelles de sels biliaires lorsque la concentration intraluminale des sels biliaires est supérieure à la concentration micellaire critique. La formation de micelles permet aux lipides de franchir la couche aqueuse non agitée recouvrant la bordure en brosse des entérocytes, pour pénétrer dans l'entérocyte par un mécanisme de diffusion passive. Seule l'absorption du cholestérol utilise un mécanisme énergie-dépendant : le cholestérol libre est estérifié au niveau de la membrane avant d'être à nouveau hydrolysé et libéré dans le cytoplasme. Après leur pénétration dans l'entérocyte, les lipides modifiés migrent vers le réticulum endoplasmique en se liant à des protéines de transport (*fatty acid binding protein* [FABP] et protéine de transport des stérols pour le cholestérol). Dans l'entérocyte, les TG sont resynthétisés à partir des AG et des MG. Les lysophospholipides et le cholestérol sont réestérifiés dans le cytosol avant de pénétrer dans le réticulum ou d'être incorporés dans les membranes cellulaires. Dans le réticulum endoplasmique, les molécules lipidiques et les différentes apolipoprotéines synthétisées par l'entérocyte vont être assemblées en lipoprotéines. Ces lipoprotéines sont de deux types : les chylomicrons et les VLDL (*very low density lipoprotein*). Les chylomicrons sont de volumineuses structures lipoprotéiques contenant 95 % de triglycérides et 2 % de protéines (ApoA et ApoB100). Les VLDL contiennent 60 % de TG, 15 % de cholestérol, 15 % de phospholipides et 10 % de lipoprotéines (ApoA et ApoB). Les chylomicrons sont synthétisés uniquement par l'entérocyte, tandis que les VLDL ont aussi une synthèse hépatique. Les chylomicrons quittent l'entérocyte par exocytose au niveau de la membrane basolatérale de l'entérocyte et gagnent la circulation générale par le biais du système lymphatique et du canal thoracique.

Les TCM ne nécessitent pas la présence des sels biliaires pour être absorbés. Administrés par voie orale, ils sont rapidement hydrolysés par les lipases gastrique et pancréatique en AG à chaîne moyenne, solubles dans la lumière digestive et absorbés rapidement par la muqueuse intestinale sans intervention des sels biliaires. Dans l'entérocyte, les AG à chaîne moyenne ne sont ni réestérifiés, ni incorporés aux chylomicrons

et gagnent le système porte et non le système lymphatique. Ces particularités expliquent l'intérêt d'un apport en TCM en cas de malabsorption lipidique, de blocage ou de plaie lymphatique.

Du fait de la complexité des mécanismes de digestion-absorption mis en jeu, la malabsorption des lipides est plus fréquente que celle des protéines et des sucres. Cette malabsorption peut être liée à une anomalie étendue du jéjunum (maladie cœliaque par exemple), ou à une insuffisance pancréatique exocrine. Néanmoins la spécificité de la lipase et sa concentration intraluminale élevée font que la malabsorption lipidique n'est observée qu'en cas d'insuffisance pancréatique sévère amputant de plus de 80 % la production pancréatique. Une malabsorption lipidique peut être également liée à une anomalie du métabolisme des acides biliaires quelle qu'en soit l'origine, pullulation bactérienne dans le grêle responsable de leur déconjugaison, cholestase, maladie ou résection étendue de l'iléon. En effet l'iléon terminal est le site unique de réabsorption des acides biliaires qui gagnent alors le foie par voie portale où ils sont extraits puis sécrétés dans la bile et regagner le duodénum (cycle entérohépatique des sels biliaires). Si l'atteinte de l'iléon terminal est courte, le foie compense la fuite intestinale de sels biliaires ; la diarrhée observée, liée à l'effet laxatif des sels biliaires, peut être traitée par la cholestyramine (Questran®). En revanche si l'atteinte est plus étendue (supérieure à 1 m), le foie ne peut pas compenser la fuite des sels biliaires et la concentration duodénojéjunale des sels biliaires devient inférieure à la concentration micellaire critique entraînant une malabsorption lipidique qui justifie la prescription de TCM.

La présence des graisses dans la lumière intestinale influence également la composition et l'activité métabolique du microbiote intestinal. Ainsi, l'enrichissement de l'alimentation de sujets sains en graisses va altérer la balance entre les *Prevotella* et les *Bacteroides* au profit de ces derniers ainsi que le ratio *Bacteroides*/*Firmicutes*. Les conséquences délétères sur l'homéostasie intestinale de ces changements sont suspectées [23].

Fibres

Les fibres sont des composants des parois des cellules végétales, résistantes à la digestion par les enzymes pancréatiques et entérocytaires. Les fibres se différencient par leurs propriétés propres : hydrosolubilité et fermentescibilité. L'hydrosolubilité correspond à leur capacité à retenir l'eau. Les fibres solubles sont susceptibles d'augmenter la viscosité du milieu et ainsi d'allonger la vidange gastrique et le temps de transit dans le grêle, tandis que les fibres insolubles tendent à accélérer le transit du grêle et à augmenter le poids des selles. La fermentescibilité correspond à l'aptitude des fibres à être digérées par les bactéries coliques dont les produits de la fermentation sont les acides gras à chaîne courte (AGCC) [20, 21].

L'intérêt d'une supplémentation en fibres de la NE est très controversé. Pour des raisons techniques, les fibres de soja ont été pendant longtemps les plus facilement utilisées en NE. Fibres insolubles, les fibres de soja semblent augmenter le temps de transit global chez le sujet sain, mais ces fibres, très fermentescibles, modifient peu ou pas le temps de transit colique, ni le nombre et le poids des selles [22]. L'intérêt théorique de cette supplémentation en fibres réside dans l'effet des AGCC sur la trophicité de la muqueuse colique et la stimulation de l'absorption d'eau et de sodium par la muqueuse colique.

Mouvements d'eau et d'électrolytes

L'intestin grêle et le côlon sont le siège d'importants transferts d'eau et d'électrolytes. Ces mouvements sont bidirectionnels avec un flux entrant de la lumière intestinale vers le milieu intérieur et un flux sortant dans la direction opposée. Les flux sont importants en volume mais le flux net résultant est habituellement très faible. L'importance de la sécrétion et de l'absorption intestinale d'eau et d'électrolytes contribue à maintenir l'homéostasie.

Les mouvements de sodium dans le tube digestif sont très importants en quantité : 700 à 800 mmol de sodium arrivent chaque jour dans la partie supérieure du grêle, provenant de l'alimentation et des sécrétions digestives, tandis que seules 5 mmol sont éliminées dans les selles. Dans le grêle proximal, l'absorption du sodium se fait essentiellement par un processus de transport actif couplé glucose-Na^+ et peptides/AA-Na^+. Au niveau du grêle distal et du côlon droit, l'absorption du sodium se fait par un transport actif grâce aux pompes couplées Na^+-H^+ et Cl^--HCO_3^- qui assurent un transport neutre de NaCl. Ce système est fondamental pour le maintien de l'homéostasie en permettant la réabsorption des ions sodium et chlore et l'élimination d'ions H^+ et HCO_3^-.

Le côlon joue un rôle primordial dans l'absorption de l'eau et des électrolytes permettant le contrôle du volume et de la composition ionique des selles. Au niveau colique, il existe une absorption de sodium et de chlore et une sécrétion de potassium et de $HCOO_3^-$ entraînant ainsi une absorption d'eau et donc une concentration des selles : le débit de sodium passe de 100 $mmol.L^{-1}$ dans le cæcum à 20 $mmol.L^{-1}$ dans le rectum et le volume d'eau de 1 000 mL à 10 mL. L'absorption du sodium s'effectue sous la dépendance d'un mécanisme électrogénique. Le sodium pénètre dans la cellule de façon passive et la sortie au pôle basal du

colonocyte se fait de façon active sous l'action de la Na^+-K^+-ATPase. Cette récupération active de sodium est sous le contrôle de l'aldostérone. La sécrétion des HCO_3^- s'effectue, comme dans l'iléon, contre l'absorption du chlore. Cette pompe n'est pas couplée au transport du sodium. La réabsorption du potassium est sous la dépendance de la Na^+-K^+-ATPase de la membrane basolatérale. L'excrétion du potassium s'effectue au pôle apical par une diffusion passive suivant un gradient de concentration via des canaux potassiques spécifiques.

L'absorption du potassium est moins efficace que celle du sodium avec une élimination du potassium environ double de celle du sodium (10 $mmol.j^{-1}$). L'absorption est passive le long de l'intestin grêle mais le côlon et le rectum possèdent une pompe K^+-H^+-ATPase qui absorbe activement le potassium et participe ainsi à l'équilibre acido-basique de l'organisme.

L'absorption des bicarbonates est très efficace en favorisant le recyclage des bicarbonates sécrétés dans la bile et dans le suc pancréatique. Dans le grêle proximal, les ions HCO_3^- se couplent aux H^+ gastriques pour former du CO_2 qui diffuse facilement à travers l'épithélium intestinal. Dans l'intestin distal, le HCO_3^- est absorbé ou sécrété de façon active par des pompes Cl^--HCO_3^- couplées au transport Na^+-H^+ ou indépendantes du sodium.

Les mouvements d'eau sont quantitativement très importants puisque près de 10 L d'eau passent par 24 heures au niveau de l'angle de Treitz en provenance de l'alimentation et des sécrétions digestives. Seulement 1 L va franchir la valvule de Bauhin et enfin moins de 200 cm^3 vont être éliminés dans les selles en l'absence de diarrhée. Si l'absorption nette de l'eau est 9 L dans le grêle, en réalité les flux bidirectionnels sont beaucoup plus importants, de l'ordre de 120 à 140 $L.j^{-1}$. Les mouvements d'eau à travers l'épithélium intestinal sont passifs et suivent les mouvements des ions et des nutriments afin de maintenir l'équilibre osmotique pour que le liquide intestinal soit toujours isotonique au plasma.

Les transferts d'eau et d'électrolytes à travers la muqueuse sont contrôlés par de nombreux facteurs muqueux, nerveux, hormonaux, luminaux et systémiques. Dans la paroi intestinale, les capillaires sanguins et lymphatiques modifient les flux hydroélectrolytiques par l'effet de variations du flux sanguin muqueux, de la perméabilité capillaire, des pressions osmotiques et hydrostatiques, ainsi que par l'existence d'un contre-courant dans l'axe des villosités. Un grand nombre de médiateurs modulent les mouvements hydroélectrolytiques par une stimulation de la sécrétion (sérotonine, gastrine, neurotensine, métabolites de l'acide arachidonique, substance P, acétylcholine, VIP et calcitonine) ou par une stimulation de l'absorption (somatostatine, noradrénaline, neuropeptide Y, adrénaline, corticoïdes, aldostérone et angiotensine). Ces médiateurs sont sécrétés par les cellules endocrines disséminées dans l'épithélium intestinal, par les mastocytes épithéliaux et par le système nerveux autonome. Ainsi, le système sympathique stimule l'absorption d'eau et de sodium par l'intermédiaire de récepteurs alpha $_2$-adrénergiques dans la membrane basolatérale de l'entérocyte. Le système parasympathique stimule la sécrétion de chlore par le biais de récepteurs muscariniques entérocytaires. Les systèmes sympathiques et parasympathiques interagissent avec les plexus nerveux entériques qui peuvent libérer des substances stimulant la sécrétion ou l'absorption. Ces médiateurs endocriniens ou nerveux sont libérés en réponse à des facteurs luminaux physiques (qualité des aliments et distension intestinale) chimiques (pH, sucres, AA et lipides) ou à des facteurs systémiques (pH sanguin, osmolarité et volume plasmatique).

Fonctions métaboliques de l'intestin

Parallèlement à ses fonctions « classiques » d'absorption et de maintien de l'équilibre hydroélectrolytique, l'intestin assure des fonctions métaboliques spécifiques complexes. Les fonctions de transport et les synthèses protéiques liées au renouvellement cellulaire ont un coût énergétique élevé. L'intestin est donc un gros consommateur d'énergie qui s'intègre dans un réseau interorgane d'échanges métaboliques [24, 25]. Par ses fonctions de dégradation des substrats protéiques et glucidiques, la flore colique a également un rôle métabolique important.

Métabolisme intestinal

La dépense énergétique de l'intestin représente 20 % environ de la dépense énergétique totale de l'organisme, ce qui est considérable au regard de sa masse [26]. Le renouvellement intestinal représente 20 à 25 % du renouvellement protéique de l'organisme entier [27]. Les AA sont le principal substrat énergétique de l'intestin. En effet la plus grande partie du glucose absorbé par l'intestin est transférée dans la circulation portale et ne contribue que peu à ses propres besoins énergétiques. Moins de 3 % du glucose absorbé sont oxydés par l'intestin. La glutamine et les corps cétoniques sont les principaux substrats énergétiques de l'intestin. La glutamine est la plus utilisée au niveau du jéjunum où son rendement d'absorption y est très

élevé. Selon la quantité administrée, 50 à 75 % de la glutamine sont extraits par le territoire splanchnique pour être utilisés localement et seulement 25 à 50 % sont libérés dans la circulation générale [28].

Au cours du stress, la consommation de glutamine augmente au niveau de l'intestin et parallèlement la teneur en glutamine du muscle s'effondre [24]. Le déficit en glutamine qui survient au cours des agressions est susceptible de modifier les capacités fonctionnelles intestinales et notamment d'accroître la perméabilité et de diminuer les défenses immunitaires muqueuses intestinales. Ces constatations ont été à la base des essais de supplémentation en glutamine des apports nutritionnels au cours du stress. L'utilisation de carburants spécifiques de l'intestin, AGCC et surtout glutamine, pourrait permettre de maintenir la trophicité de la muqueuse et une perméabilité intestinale normale. La présence de nutriments dans la lumière digestive joue un rôle majeur dans le maintien de la trophicité intestinale. Cet effet est illustré chez le rat en nutrition parentérale totale (NPT) par une diminution significative du poids de la muqueuse intestinale et de son contenu en protéines dès le troisième jour. Ces modifications s'accompagnent d'une diminution de la hauteur des villosités et de la profondeur des cryptes surtout marquée dans le grêle proximal [17]. Cette hypotrophie est liée à une réduction de l'activité de prolifération des cellules cryptiques [24]. L'effet direct des nutriments est très probablement associé à un effet trophique indirect des sécrétions biliopancréatiques, Ces phénomènes restent encore discutés chez l'homme.

L'influence des modalités d'administration de la glutamine par voie entérale ou parentérale sur son utilisation est controversée. L'entérocyte semble capable d'utiliser des AA provenant soit de la lumière digestive, soit du secteur circulant (pôles luminal et basolatéral) selon des modalités différentes [29]. Lors d'un apport intraveineux d'un précurseur marqué, celui-ci est incorporé majoritairement au niveau des cellules des cryptes et de la jonction cryptovillositaire, alors que l'apport luminal est incorporé au niveau du sommet des villosités et participe à la synthèse des disaccharidases [30]. Ce concept de *turn-over* protéique rapide et de captation des AA au niveau des deux pôles de l'entérocyte a été confirmé chez l'homme sain [31].

Rôle métabolique du microbiote intestinal

Le tube digestif représente un milieu septique avec une flore bactérienne riche et abondante, le microbiote, qui varie considérablement le long du tube. Très faible dans l'estomac, elle augmente progressivement du pylore à l'iléon de 10^2 à 10^7 avec un accroissement du nombre de colonies anaérobies strictes. Le côlon contient 99 % des bactéries du corps humain avec environ 10^{10} à 10^{11} germes par gramme et une prédominance des bactéroïdes, bifidobactéries et eubactéries. Ce microbiote se caractérise par sa grande capacité à retrouver son équilibre ; cette capacité est appelée résilience.

Le microbiote a de multiples fonctions, notamment un « effet de barrière » s'opposant à l'implantation des germes pathogènes [32] mais aussi une activité métabolique importante sur les substrats intraluminaux, d'origines endogène et exogène, protéiques ou surtout d'hydrates de carbone non absorbés dans le grêle.

Le métabolisme glucidique représente la partie la plus importante du métabolisme bactérien colique. Ces sucres proviennent essentiellement de la cellulose et de l'amidon non digestible parvenant dans le côlon. La fermentation, sous l'action enzymatique des bactéries, est responsable de la production d'AGCC : acides acétique (C_2), propionique (C_3) et butyrique (C_4), principalement dans le cæcum et le côlon droit [33], et d'une partie des gaz intestinaux (hydrogène, dioxyde de carbone et méthane). La synthèse d'AGCC constitue une source d'énergie complémentaire pour l'organisme et pour le colonocyte dont le butyrate est le substrat privilégié. Plus de 80 % du butyrate est utilisé localement alors que le propionate est dirigé en totalité vers le foie. À la différence du butyrate et du propionate, 40 % de l'acétate produit passe dans la circulation générale où il constitue une source importante d'énergie. Il a été suggéré que l'acétate d'origine colique puisse fournir 6 à 8 % des besoins énergétiques totaux. Cet effet « d'épargne énergétique colique » est important en cas de syndrome du grêle court, le côlon permettant de compenser partiellement la malabsorption grêlique.

Les AGCC participent au maintien de l'intégrité de la muqueuse. Lors de l'instillation colique d'AGCC, il existe une stimulation de la prolifération cellulaire avec augmentation de la masse muqueuse, de la profondeur des cryptes et du contenu en ADN [34]. Les AGCC, particulièrement le butyrate, jouent également un rôle important dans les phénomènes de sécrétion-absorption colique en stimulant la réabsorption hydroélectrolytique et la sécrétion de bicarbonates. Ils ont été proposés dans le traitement de certaines diarrhées.

Le microbiote est un système écologique complexe qui doit être protégé car ses effets métaboliques bénéfiques peuvent être rapidement supprimés par une antibiothérapie inadaptée.

Fonctions de défense

Une des fonctions essentielles de l'intestin est la défense contre des agressions intraluminales d'origine alimentaire ou microbienne. Cette défense comprend des phénomènes non immunitaires et des phénomènes immunitaires.

Mécanismes de défense non immunitaires

Les mécanismes de défense non immunitaires sont représentés par une barrière préépithéliale et une barrière mécanique épithéliale.

La barrière préépithéliale a pour rôle d'empêcher l'adhésion des bactéries à la muqueuse, étape indispensable à la colonisation et à l'invasion de l'épithélium par les bactéries [35]. Les principaux facteurs sont la motricité intestinale, la flore bactérienne et le mucus. Le péristaltisme intestinal inhibe les translocations s'opposant à la prolifération bactérienne à la surface muqueuse en prévenant la stagnation du contenu luminal. Les germes anaérobies de la flore locale s'opposent également à la prolifération des pathogènes et limitent leur adhérence en stimulant la synthèse de mucus par les cellules caliciformes.

La barrière épithéliale est constituée de trois types de cellules : les entérocytes, les cellules caliciformes et les cellules endocrines avec un *turn-over* cellulaire particulièrement rapide. Le renouvellement permanent et rapide de l'épithélium limite les possibilités de colonisation par d'éventuels germes pathogènes ainsi que les jonctions serrées (*tight junction*) qui occluent de façon variable les espaces intercellulaires limitent les passages transépithéliaux.

À cette barrière épithéliale est associé un type cellulaire spécialisé situé dans le fond des cryptes : les cellules de Paneth. Ces cellules participent de l'immunité innée et possèdent une activité antimicrobienne par la synthèse de défensines et de lysozyme, molécules antimicrobiennes.

Système immunitaire du tube digestif

Le système immunitaire du tube digestif ou GALT *(gut associated lymphoid tissue*) est de loin le système immunitaire quantitativement le plus important de l'organisme puisque 70 à 80 % des cellules immunitaires sont localisées dans l'intestin [36]. Il siège dans la muqueuse, la sous-muqueuse et les ganglions mésentériques. Le tissu lymphoïde associé à l'intestin est composé d'un système immunitaire organisé en follicules lymphoïdes et un système immunitaire disséminé dit effecteur composé des différentes populations cellulaires présentes dans la *lamina propria* et l'épithélium [37].

Le système immunitaire organisé est constitué par les follicules lymphoïdes et les ganglions mésentériques dispersés le long de l'intestin. Les follicules lymphoïdes sont dispersés tout au long du grêle mais également regroupés en structures plus complexes comme les plaques de Peyer ou l'appendice. Ces follicules sont recouverts par un épithélium particulier favorisant l'entrée sélective des antigènes et l'initiation de la réponse immunitaire. Cet épithélium est caractérisé par une architecture pauvre en villosités et en cryptes, par une faible densité de cellules caliciformes, et donc une faible quantité de mucus, et surtout par la présence de cellules M dispersées entre les entérocytes. Ces cellules M, dépourvues de bordure en brosse et de membrane basale, représentent le principal site de pénétration pour les agents endoluminaux vers les cellules immunocompétentes du dôme où s'effectue la réponse immunitaire intestinale.

Le système immunitaire diffus est composé de cellules immunitaires, ayant une fonction essentiellement « mémoire », présentes de façon diffuse d'une part dans la *lamina propria* et d'autre part dans l'épithélium. La *lamina propria* comporte un grand nombre de types cellulaires : lymphocytes T et B, macrophages, cellules dendritiques, mastocytes, polynucléaires éosinophiles et neutrophiles. Les lymphocytes T de la *lamina propria* expriment préférentiellement le phénotype activateur CD_4. Ils sont, comme les LIE, des lymphocytes activés et mémoires. Ils peuvent après stimulation synthétiser diverses cytokines. Les plasmocytes de la muqueuse intestinale représentent environ 80 % de l'ensemble des plasmocytes. Ils sont à l'origine de la synthèse des immunoglobulines (Ig) et notamment des immunoglobulines A (IgA) qui ont pour fonction principale de neutraliser les agents infectieux luminaux et de s'opposer à leur passage dans la muqueuse intestinale. Les macrophages et les cellules dendritiques, présents dans la région du dôme et dans les follicules lymphoïdes, sont les principales cellules présentatrices d'antigènes. Les mastocytes ont un rôle important pour réguler, en réponse à une activation, la réponse inflammatoire et immunitaire par la sécrétion de différents médiateurs : cytokines, neuromédiateurs, sérotonine et histamine.

Les lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) jouent un rôle clé dans la défense de la muqueuse intestinale. Disposés entre les entérocytes, les LIE sont plus nombreux dans le jéjunum que dans l'iléon. Ces LIE sont caractérisés par une différenciation thymo-indépendante et l'expression de récepteurs fonctionnels de type *natural killer* (NK) [38].

La mise en jeu du système immunitaire digestif est un phénomène complexe qui reste encore mal connu chez l'homme. Son intégrité permet de lutter efficacement contre les agents infectieux pathogènes et d'éviter de stimuler excessivement le système immunitaire général contre la flore saprophyte et les allergènes alimentaires présents normalement dans la lumière digestive.

L'induction de la réponse immune a lieu au niveau du système immunitaire organisé ou système immunitaire inductible. Les cellules M représentent la voie de passage privilégiée des antigènes bactériens ou viraux. La présentation de ces antigènes va stimuler les lymphocytes B et T des follicules lymphoïdes. Ces lymphocytes stimulés migrent ensuite, *via* les canaux lymphatiques, vers les ganglions mésentériques, puis la circulation générale. Par un phénomène complexe de *homing* les lymphocytes rejoignent ensuite les muqueuses, non seulement la muqueuse intestinale mais également d'autres sites muqueux tels que le tractus respiratoire, la muqueuse utérine lors de la gestation et les glandes mammaires lors de la lactation [39]. Ce processus contribue au « système immun muqueux commun » dont la finalité est vraisemblablement de distribuer les cellules immunitaires à toute la hauteur de la muqueuse intestinale ainsi qu'aux autres sites muqueux extradigestifs.

La tolérance du système immunitaire vis-à-vis du microbiote est un processus complexe. Les macrophages comme les cellules dendritiques ont développé des mécanismes pour prévenir les réponses exacerbées et orienter la réponse T cellulaire de manière appropriée selon la présence de germes pathogènes ou de germes commensaux [40].

Le rôle de l'alimentation entérale sur le statut immunitaire de la muqueuse intestinale entraîne un effet différent en fonction du type de substrat [41]. L'effet des protides sur le système muqueux est le plus connu. Il dépend plus de certains AA particuliers que de la forme de l'apport protidique polymérique ou élémentaire. Les deux AA directement impliqués dans l'immunité sont l'arginine et la glutamine. La supplémentation en glutamine de l'apport nutritionnel parentéral permet de rétablir le taux de lymphocyte intramuqueux et de plasmocytes à IgA, ainsi que la sécrétion d'IgA au cours de NPT chez le rat [42]. L'effet de la glutamine sur le système immunitaire intestinal pourrait être une des explications de son effet bénéfique *in vitro* et *in vivo* chez l'animal. Certaines études suggèrent que des effets similaires peuvent être observés chez l'homme. L'effet des lipides sur le système immunitaire est plus discuté et il est probable que l'apport en AG intervienne de plusieurs façons. Les AG à chaîne longue polyinsaturés, incorporés aux membranes cellulaires, modifient la fluidité membranaire et la capacité de synthèse des cytokines et/ou de leurs récepteurs membranaires. Ces AG à chaîne longue pourraient diminuer la capacité de prolifération lymphocytaire *in vitro* [41].

Translocation bactérienne

La translocation bactérienne correspond à la migration des germes ou des endotoxines à travers la paroi muqueuse et à l'invasion des ganglions mésentériques, le foie et la rate. La survenue de translocations bactériennes a été démontrée expérimentalement chez l'animal après des circonstances d'agressions lors de la NPT. Mesurée par le nombre de colonies bactériennes viables ayant envahi les ganglions mésentériques la survenue de translocations bactériennes dépend de trois facteurs principaux dans des proportions variables : une modification de l'écologie bactérienne, une augmentation de la perméabilité épithéliale et une diminution de la capacité de défense du système immunitaire [43]. Toute modification de l'écologie bactérienne du tube digestif peut favoriser les translocations bactériennes par le développement de germes pathogènes et par une diminution de « l'effet de barrière ». L'augmentation de la perméabilité intestinale peut avoir de nombreuses causes mais une atteinte lésionnelle de la muqueuse, comme des ulcérations, semble être un facteur de risque majeur. L'ischémie mésentérique, favorisée par une baisse de la pression sanguine intestinale, est un des facteurs impliqués dans la survenue des translocations bactériennes. Dans cette situation la translocation serait secondaire à l'existence de lésions nécrotiques entérocytaires ischémiques, à l'action des radicaux libres, et à une altération des jonctions serrées intercellulaires permettant ainsi le passage des micro-organismes. L'endotoxinémie peut elle-même augmenter la perméabilité intestinale et ainsi accentuer le phénomène.

Le processus de translocation débute probablement par l'adhérence bactérienne sur l'entérocyte. Cette adhérence est théoriquement inhibée par la présence des IgA endoluminales dont la diminution favoriserait la survenue des translocations. De nombreuses études animales lors de situations expérimentales telles que la NPT prolongée, les brûlures, l'administration de glucocorticoïdes, l'endotoxinémie ou la ligature des canaux biliaires, ont montré la corrélation entre un déficit en IgA et la survenue de translocations bactériennes [43]. Les bactéries qui franchissent la muqueuse intestinale, phénomène physiologique pour certains auteurs, sont captées et détruites par le système réticulo-endothélial. La survenue des translocations bactériennes refléterait alors davantage un échec du système immunitaire.

Il a été suggéré de longue date que le syndrome de défaillance multiviscérale puisse être en partie la conséquence de translocations bactériennes anormales. La captation des bactéries par le système macrophagique entraînerait une activation des cellules immunitaires des tissus atteints (cellules de Kupffer, plaques de Peyer et ganglions mésentériques) avec libération des médiateurs de l'inflammation (cytokine, monoxyde d'azote [NO], eicosanoïdes, etc.) responsables d'un syndrome inflammatoire sévère sans foyer infectieux patent. L'extrapolation de ces résultats à l'homme est très aléatoire. L'administration d'endotoxine par injection intraveineuse chez le volontaire sain augmente la perméabilité intestinale mais celle-ci n'est pas corrélée à la survenue d'une endotoxinémie chez les patients en unité de soins intensifs. Les quelques études pratiquées en clinique humaine ne retrouvent pas d'augmentation du taux de translocation bactérienne lors des états de choc après un polytraumatisme [43]. Une étude sur 267 patients chirurgicaux montre une augmentation significative du taux de translocations bactériennes uniquement en cas d'occlusion intestinale ou de maladie de Crohn, mais aucune corrélation avec la pratique d'une NPT ou l'existence d'une obstruction biliaire [44].

Un lien entre translocation microbienne et pathologie hépatique semble également se dessiner *via* une modification de la perméabilité intestinale. Ainsi, il établit que les lésions hépatiques liées à l'alcool sont en grande partie associées à une activation des *Toll-like receptor* (TLR4) impliqués dans la reconnaissance des polysaccharides des bactéries à Gram négatif. La manipulation du microbiote pourrait améliorer les lésions hépatiques au cours de l'hépatite alcoolique aiguë comme dans les hépatopathies métaboliques liées à l'obésité [45].

Les modalités de l'apport nutritionnel sont susceptibles de moduler le risque de translocation bactérienne en modifiant les trois principaux facteurs de risque. L'effet préventif d'une NE précoce sur le risque de translocation bactérienne serait lié aux effets directs de la NE sur le grêle : maintien de la trophicité muqueuse, diminution du risque de pullulation bactérienne et stimulation du système immunitaire digestif. Néanmoins ces résultats n'ont jamais été formellement confirmés chez l'homme.

Conclusion

Le tube digestif est un organe complexe situé à l'interface entre le milieu extérieur et le milieu intérieur. Les différentes fonctions de l'intestin, présentées séparément de manière artificielle, sont en fait très étroitement intriquées. Une perturbation du système immunitaire intestinal entraîne par exemple fréquemment des lésions muqueuses susceptibles de retentir elles-mêmes sur les capacités de digestion intrapariétale et d'absorption. Sur le plan métabolique, l'intestin constitue un organe clé dans les échanges métaboliques interorganes au même titre que le muscle, le foie ou le poumon. En situation de réanimation, le maintien d'un apport nutritionnel par voie entérale, lorsqu'il est possible, est un facteur essentiel au maintien de l'intégrité anatomique et fonctionnelle de l'intestin et de son microbiote.

Références

[1] Ducrotté P., Denis P., Bellegha K., et al. Réponse motrice du tube digestif à l'alimentation. *Gastroen Clin Biol.* 1994;18:157–164.

[2] Dapoigny M., Trolese J.F., Brommelaer G., et al. Myoelectric spiking activity of right colon, left colon and rectosigmoid of healthy humans. *Digest Dis Sci.* 1988;33:1007–1012.

[3] Staumont G., Delvaux M., Fioramonti J., et al. Differences between jejunal myoelectric activity after a meal and during phase 2 of migrating motor complexes in healthy humans. *Digest Dis Sci.* 1992;37:1554–1561.

[4] Ouyang A., Sunshine A.G., Reynolds J.C. Caloric content of a meal effects duration but not contractile pattern of duodenal motility in man. *Digest Dis Sci.* 1989;34:528–536.

[5] Hebuterne X., Ducrotté P., Denis P., et al. Effects of duodenal and intravenous fat infusion on small bowel motility in man. À comparative study of medium- and long-chain triglycerides. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1993;5:351–356.

[6] Levinson S., Bhasker M., Gibson T.R., et al. Comparison of intraluminal and intravenous mediators in the gastrocolinic response to eating. *Digest Dis Sci.* 1985;30:33–39.

[7] Bowling T.W., Raimundo A.H., Grimble G.K., et al. Colonic secretory effect in response to enteral feeding in humans. *Gut.* 1994;35:1734–1741.

[8] Thompson D.G., Ritchie H.D., Wingate D.L. Patterns of small intestinal motility in duodenal ulcer patients before and after vagotomy. *Gut.* 1982;23:517–523.

[9] Shibata C., Sasaki I., Matsuno S., et al. Colonic motility in innervated and extrinsically denervated loops in dogs. *Gastroenterology.* 1991;101:1571–1578.

[10] De Schryver A., Andriesse G.I., Samsom M., et al. The effects of the specific 5HT4 receptor agonist, prucalopride, on colonic motility in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:603–612.
[11] Bruley des Varannes S., Cloarec D., Dubois A., et al. Cholécystokinine et ses antagonistes : effets sur la motricité digestive. *Gastroen Clin Biol.* 1991;10:744–757.
[12] Kendall B.J., Chakravarti A., Kendall E., et al. The effect of intravenous erythromycin on solid meal gastric emptying in patients with chronic symptomatic post-vagotomy-antrectomy gastroparesis. *Aliment Pharmacol Therapeut.* 1997;11:381–385.
[13] Frexinos J., Fioramonti J., Bueno L. Réponse colique à l'alimentation (RCA). Régulation et anomalies. *Gastroen Clin Biol.* 1986;10:837–840.
[14] Thomas J., Karver S., Cooney G.A., et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med.* 2008;358:2332–2343.
[15] Vidon N., Chaussade S., Merite F., et al. Inhibitory effect of high caloric load of carbohydrates or lipids on human pancreatic secretions : a jejunal brake. *Am J Clin Nutr.* 1989;50:231–236.
[16] Dupas J.L., Brazier F. Absorption intestinale et ses méthodes d'exploration. In: Colombel J.F., Dupas J.L., eds. *Progrès en hépatogastroentérologie. 2. Pathologie du grêle.* Paris: Douin; 1997:1–26.
[17] Guedon C., Schmitz J., Lerebours E., et al. Decreased brush border hydrolase activities in human intestinal mucosa after prolonged total parenteral nutrition of adults. *Gastroenterology.* 1986;90:373–378.
[18] Thompson A.B.R., Wild G. Adaptation of intestinal nutrient transport in health and disease. *Digest Dis Sci.* 1997;3:453–488.
[19] Shirazi-Beechey S.P., Moran A.W., Batchelor D.J., et al. Glucose sensing and signalling; regulation of intestinal glucose transport. *Proc Nutr Soc.* 2011;70:185–193.
[20] Conlon M.A., Bird A.R. The impact of diet and life style on gut microbiota and human health. *Nutrients.* 2015;7:17–44.
[21] Rigaud D., Royer I. Les fibres alimentaires : réalités et fictions. *Gastroen Clin Biol.* 1988;12:133–148.
[22] Kapadia S.A., Raimundo A.H., Grimble G.K., et al. Influence of three different fiber supplemented enteral diets on bowel function and short chain acid production. *J Parent Ent Nut.* 1995;19:63–68.
[23] Xu Z., Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr.* 2015;113:S1–S5.
[24] Altmann G.G. Influence of starvation and refeeding on mucosal size and epithelial renewal in the rat small intestine. *Am J Anat.* 1972;133:391.
[25] Darmaun D. Métabolisme intestinal. In: Leverve X., Cosnnes J., Erny P., Hasselmann, eds. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte.* Paris: Mariette Guena; 1998:285–294.
[26] Brundin T., Waahren J. Influence of a mixed meal on splanchnic and interscapular energy expenditure in humans. *Am J Physiol.* 1991;260:E232–E237.
[27] Warevkow J.C., Garlick P.J., Millward D.J. *Protein turnover in mammalian tissues and in the whole body.* In: Amsterdam: North Holland Publishing Company; 1978:443–480.
[28] Darmaun D. In: Paris: Flamarion, Médecine-Sciences; 884–890. *Intestin et métabolisme de la glutamine.* 1993;9.
[29] Souba W. Glutamine : a key substrate for the splanchnic bed. *Annu Rev Nutr.* 1991;285–308.
[30] Alpers D.H. Protein synthesis in intestinal mucosa : the effect of route of administration of precursor amino acids. *J Clin Invest.* 1972;51:167–173.
[31] Bouteloup-Demange C., Boirie Y., Déchelotte P., et al. Gut mucosal protein synthesis in fed and fasted humans. *Am J Physiol.* 1998;274:E541–E546.
[32] Yoon M.Y., Lee K., Yoon S.S. Protective role of gut commensal microbes against intestinal infections. *J Microbiol.* 2014;52:983–989.
[33] Cook S.I., Sellin J.H. Review article : short chain fatty acids in health and disease. *Aliment Pharmacol Therapeut.* 1998;12:499–507.
[34] Kripke S.A., Fox A.D., Berman J.M., et al. Stimulation of intestinal mucosal growth with intracolonic infusion of short chain fatty acids. *J Parent Enter Nut.* 1989;13:109–116.
[35] Langkamp-Henken B., Glazer J.A., Kudsk K.A. Immunologic structure and function of the gastrointestinal tract. *Nutr Clin Pract.* 1992;7:100–108.
[36] Brandtzaeg P., Halstensen T.S., Kett K., et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa : humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology.* 1989;97:1562–1584.
[37] Desreumaux P., Cuénod-jabri B. Le système immunitaire muqueux intestinal. In: Colombel J.F., Dupas J.L., eds. *Progrès en hépatogastroentérlogie. 2. Pathologie du grêle.* Paris: Douin; 1997:27–44.
[38] Guy-Grand D., Rocha B., Cerf-Bensoussan N., et al. Les lymphocytes T de la muqueuse intestinale. In: Galmiche J.P., Revillard J.P., Teule-Espier M., eds. *Immunité et Tube Digestif.* Paris: John Libbey Eurotext; 1992:25–31.
[39] Kagnoff M.F. Immunology of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology.* 1993;105:1275–1280.

[40] Caricilli A.M., Castoldi A., Câmara N.O.S. Intestinal barrier: A gentlemen's agreement between microbiota and immunity. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5:18–32.
[41] Newsholme E.A.198-214. Nutrition of some cells of the immun system and its importance in the response of trauma. In: Wilmore, Carpentier, eds. Springer-Verlag; 198–214. *Metabolic support of the critically ill patient.* 1992;17.
[42] Alverdy J.C., Aoys E., Weiss-Carrington P., et al. The effect of glutamine enriched TPN on gut immune cellularity. *J Surg Res.* 1992;52:34–38.
[43] Fink M.P. The importance of the gut as a central organ in the pathogenesis of MOF. In: Wilmore, Carpentier, eds. Springer-Verlag; 294–305. *Metabolic support of the critically ill patient.* 1992;17.
[44] Sedman P.C., Macfie J., Sagar P., et al. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology.* 1994;107:643–649.
[45] Henao-Mejia J., Elinav E., Jin C., et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature.* 2012;482:179–185.

CHAPITRE 33

Fonctions et métabolismes hépatiques

J. Delarue; J.-B. Nousbaum

Les fonctions du foie sont nombreuses : métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et lipoprotéines, des acides aminés (AA), des acides biliaires (AB), de la bilirubine, synthèse, stockage, détoxification, fonctions immunologiques. Ces grandes fonctions sont rappelées dans leur physiologie, ainsi que leur altération au cours des situations de réanimation.

Organisation fonctionnelle du foie

Le foie est un organe richement vascularisé, dont le poids est d'environ 1 200 à 1 500 g. Il est vascularisé par la veine porte et l'artère hépatique dont les ramifications se terminent au niveau des espaces portes. Le lobule hépatique est un polyèdre dont les extrémités sont constituées par les espaces portes. Le sang provenant des veinules portes et des artérioles se mêle au niveau des capillaires sinusoïdes qui rejoignent de façon radiaire la veine centro-lobulaire. Les travées unicellulaires d'hépatocytes sont agencées entre les sinusoïdes et s'anastomosent pour former un système complexe. Les canalicules sont délimités par les membranes de deux hépatocytes adjacents et forment un réseau anastomosé qui transporte la bile jusqu'au canal biliaire situé dans l'espace porte [1].

Les hépatocytes représentent environ 80 % des cellules du foie. Leur membrane possède trois domaines de différenciation : la membrane sinusoïdale qui permet les échanges entre le sang et les hépatocytes, la membrane canaliculaire qui représente le pôle biliaire, et la membrane latérale.

Les capillaires sinusoïdes sont le siège de cinq types cellulaires :

- les cellules endothéliales caractérisées par de fins prolongements et des pores cytoplasmiques forment une barrière fenêtrée qui permet le passage de molécules de petit diamètre ;
- les macrophages résidents ou cellules de Kupffer situés à l'entrée du sinusoïde ;
- les lymphocytes résidents du foie, assurant un rôle de défense antivirale et antitumorale ;
- les cellules étoilées du foie (autrefois appelées cellules périsinusoïdales ou cellules de Ito) ; cellules de stockage de la vitamine A, capables de se transformer en myofibroblastes participant à la fibrogenèse en secrétant les protéines de la matrice extracellulaire ;
- les cellules dendritiques, impliquées dans la présentation des antigènes.

Les hépatocytes organisés en travées le long des capillaires sinusoïdes depuis les espaces portes vers les veines centrolobulaires ont une hétérogénéité dans leurs fonctions biochimiques et physiologiques. Cette hétérogénéité, connue sous le terme de zonation métabolique, est nécessaire à la réalisation simultanée de fonctions très diverses pour maintenir l'homéostasie métabolique de l'organisme [2].

Métabolisme hépatique des nutriments

Le foie est un organe central pour le métabolisme des nutriments. Le matin à jeun (période post-absorptive), le foie est la seule source de production de glucose dans la circulation générale et 70 % de la production hépatique de glucose est destinée aux besoins énergétiques du cerveau, ce qui témoigne de son rôle capital. Le foie est au carrefour du métabolisme du glucose (néoglucogenèse et glycogénolyse), du métabolisme des AA (captage des AA) utilisés pour la néoglucogenèse (alanine en particulier) et la fourniture énergétique, et du métabolisme des acides gras (AG) (captage des AG dont l'oxydation fournit l'énergie nécessaire au métabolisme énergétique hépatique et à la néoglucogenèse) et réestérification en triglycérides qui sont incorporés dans les VLDL (*very low density lipoproteins*). Lorsque le jeûne se prolonge, les acides gras libres

(AGL) subissent une oxydation incomplète en corps cétoniques qui peuvent être utilisés comme substrats énergétiques par le cerveau en remplacement d'une partie du glucose. De ce fait, la néoglucogenèse devient moins intense, ce qui épargne le besoin en AA glucoformateurs et donc le catabolisme musculaire. En période postprandiale, le foie passe d'un état de producteur net de glucose à un état de capteur net de glucose ; le glucose capté en provenance de l'intestin *via* la veine porte est pour partie stocké dans le foie sous forme de glycogène. Les AA, produits de la digestion puis de l'absorption des protéines, gagnent aussi la veine porte et sont captés à 80 % par le foie au premier passage hépatique, à l'exception des AA branchés dont la quasi-totalité échappe au foie pour gagner la périphérie (muscle squelettique). Les AA captés par le foie participent à la néoglucogenèse et à la synthèse de protéines hépatiques dont une partie est exportée dans la circulation sanguine (albumine notamment). Les AG provenant de la digestion puis de l'absorption des graisses ont un devenir très différent dans la mesure où ils gagnent non pas la veine porte, mais le canal lymphatique sous forme de chylomicrons.

Métabolisme hépatique du glucose

Le transport du glucose au niveau du foie est assuré par un transporteur facilitateur : GLUT2 qui fonctionne de manière bidirectionnelle favorisant le captage net du glucose en situation postprandiale et son relargage net en période post-absorptive (le matin à jeun). En situation de besoin cellulaire en glucose accru, l'induction de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse est ainsi rendue particulièrement efficace par la capacité d'exportation du glucose produit par ces deux voies métaboliques vers la circulation systémique. À l'inverse, en situation postprandiale au cours de laquelle la concentration portale de glucose s'élève, le foie peut capter le glucose pour sa mise en réserve en réponse à l'hyperglycémie. GLUT2 est indépendant de l'action de l'insuline.

Flux intrahépatiques du glucose

Captage, néoglucogenèse, glycolyse

Le glucose capté est rapidement phosphorylé en glucose-6-phosphate (G6P) par la glucokinase (GK). Le G6P produit par l'activité de la GK est utilisé pour la synthèse de glycogène (voie directe de la synthèse du glycogène), le shunt des pentoses phosphates, et/ou vers la glycolyse générant des composés à trois carbones : pyruvate, lactate. Ces composés à trois carbones peuvent subir une oxydation complète dans le cycle de Krebs, ou servir de substrats pour la resynthèse de G6P (G6P néogenèse) et de glycogène (voie indirecte de synthèse du glycogène). Des enzymes régulent des cycles entre la néoglucogenèse (PEPCK et fructose 1, 6-diphosphatase) et la glycolyse (phosphofructo-1-kinase et pyruvate kinase). Ces cycles permettent une régulation très fine des flux de glucose intrahépatique et sont soumis à des régulations hormonales ou par les substrats et, à plus long terme, par les changements d'expression des enzymes impliquées [3, 4].

Synthèse de glycogène

La synthèse de glycogène est sous le contrôle des activités de la glycogène-synthase et des enzymes branchantes ; sa dégradation (glycogénolyse) est contrôlée par les activités de la glycogène-phosphorylase et de l'enzyme débranchante qui produisent du glucose-1-phosphate, en équilibre avec le G6P. En situation postprandiale, il existe un cycle du glycogène (qui a été mesuré par RMN ^{13}C) [5] résultant de la coexistence de la glycogénosynthèse et de la glycogénolyse [6]. En revanche, à jeun, ce cycle est négligeable, la synthèse de glycogène étant quasiment nulle.

Production de glucose

La glucose-6-phosphatase (G6Pase) catalyse la déphosphorylation du G6P en glucose et constitue l'étape ultime de libération du glucose libre *via* GLUT2 dans les veines sus-hépatiques. Le muscle ne possède pas de G6Pase et ne peut donc libérer que du lactate à partir du glycogène stocké ou du glucose capté, le lactate étant ensuite « recyclé » vers le foie (cycle de Cori).

Facteurs régulateurs

Le rapport insuline/glucagon portal et l'hyperglycémie sont les principaux facteurs régulateurs de la production hépatique de glucose (PHG). Une concentration périphérique d'insuline de 180 pM supprime de 50 % la production endogène de glucose, alors que la concentration plasmatique d'insuline qui permet d'obtenir une stimulation semi-maximale de l'utilisation du glucose est presque deux fois plus élevée

(330 pM) [7]. Ceci indique que pour une même insulinémie périphérique, la PHG est deux fois plus sensible à l'insuline que l'utilisation périphérique du glucose.

L'insuline et l'hyperglycémie *per se* inhibent chacune la PHG en inhibant la glycogénolyse nette, c'est-à-dire la différence entre le flux à travers la glycogène-phosphorylase et le flux à travers la glycogène-synthase [8].

L'effet inhibiteur de l'insuline sur la PHG s'exerce à la fois de manière directe et indirecte [9]. Les mécanismes indirects démontrés sont une baisse des AGL secondaire à l'inhibition de la lipolyse qui pourrait s'accompagner d'une moindre activité de la G6Pase, une baisse de la protéolyse avec moindre disponibilité des AA glucoformateurs, un effet inhibiteur sur la sécrétion de glucagon par les cellules alpha pancréatiques et par les cellules intestinales, et un effet central.

Le glucagon exerce ses effets quasiment exclusivement sur le foie, car il n'a pas été mis en évidence de récepteurs au glucagon dans le muscle et seulement en très faible quantité dans le tissu adipeux. Les effets propres du glucagon ont été mis en évidence chez le chien et sont parfaitement extrapolables à l'Homme [10]. L'effet propre du glucagon peut être étudié par la technique du clamp pancréatique qui consiste à inhiber complètement les sécrétions d'insuline et de glucagon en perfusant de la somatostatine. En perfusant de l'insuline pour rétablir sa concentration plasmatique basale on peut alors étudier l'effet de concentrations croissantes de glucagon sans que l'insulinémie en soit modifiée. Le glucagon entraînant une hyperglycémie, il faut dans le groupe témoin, où la concentration de glucagon est maintenue à sa valeur basale, perfuser du glucose pour mimer l'hyperglycémie induite par l'augmentation de la glucagonémie dans le groupe étudié. Il est ainsi mis en évidence lors d'une multiplication par 4 de la concentration de glucagon, une augmentation très rapide de la PHG (de 11 µmol/kg/min à 36 µmol/kg/min) qui retourne à une valeur plus basse (14 µmol/kg/min) à la 3^{e} heure alors que la concentration de glucagon est maintenue élevée en plateau. Dans le groupe témoin avec le même niveau d'hyperglycémie, la PHG chute à 4 µmol/kg/min. L'effet du glucagon tend donc à être évanescent mais partiellement puisque la PHG reste trois fois plus élevée à la 3^{e} heure que dans le groupe témoin. L'augmentation de la PHG induite par le glucagon est exclusivement due à une augmentation de la glycogénolyse, la néoglucogenèse restant inchangée pendant cette période. L'absence d'effet du glucagon sur la néoglucogenèse s'explique par son incapacité, du fait de l'absence de récepteurs extrahépatiques au glucagon, à stimuler la libération des précurseurs glucoformateurs. Si le glucagon peut stimuler les enzymes de la néoglucogenèse et donc brièvement celle-ci, une fois les précurseurs glucoformateurs utilisés, il n'a plus d'effet sur la néoglucogenèse. Lorsque l'on étudie la relation dose-réponse du glucagon sur la PHG, il apparaît clairement que le glucagon est un puissant stimulant de l'HGP. Dans l'intervalle des concentrations physiologiques de glucagon (0 – 200 ng/L), l'augmentation de la PHG est quasiment linéaire (2,5 – 25 µmol/kg/min). À côté de son effet stimulant de la PHG, le glucagon inhibe le captage du glucose et son stockage par le foie.

La technique du clamp pancréatique permet aussi d'étudier l'effet de l'absence de glucagon ; il suffit de ne pas le remplacer une fois sa sécrétion annulée par la somatostatine. Dans ces conditions, la PHG chute rapidement (de 11 µmol/kg/min à 1 µmol/kg/min) ; cette chute est due à la seule chute de la glycogénolyse, la néoglucogenèse restant stable à sa valeur de base.

Le glucagon joue aussi un rôle déterminant lors de l'hypoglycémie et de l'exercice. Lors d'une hypoglycémie induite par l'hyperinsulinémie, l'élévation spontanée de la glucagonémie permet de stimuler la PHG pour limiter l'hypoglycémie et ce, malgré l'effet inhibiteur de l'hyperinsulinémie sur la PHG. Cet effet est, là encore, dû à une stimulation de la glycogénolyse par le glucagon. Au cours de l'exercice, le glucagon joue un rôle déterminant dans le couplage de la stimulation de la PHG pour maintenir la glycémie en réponse à la forte stimulation de l'utilisation musculaire du glucose.

Il est maintenant démontré que le cerveau joue aussi un rôle important dans la régulation de la PHG [11]. Il existe au sein de l'hypothalamus des groupes de neurones sensibles au glucose. Chez le rat, l'administration intra-cérébro-ventriculaire (ICV) de glucose diminue la glycémie et l'insulinémie. L'administration ICV de glucose à insulinémie basale maintenue, inhibe la PHG. Cet effet du glucose est médié par sa conversion en lactate et celle du lactate en pyruvate *via* l'activation des canaux potassiques ATP dépendants (K_{ATP}) hypothalamiques. L'insuline cérébrale joue aussi un rôle dans la régulation du métabolisme du glucose. L'administration ICV d'insuline chez le rat inhibe la PHG. Cet effet met en jeu au niveau central la voie de signalisation de l'insuline (IRS-1, IRs-2, PI3-kinase, Akt). Les neurones impliqués dans cet effet central de l'insuline sont les neurones exprimant *l'agouti-related peptide* (AgRP). La présence de neurones sensibles au glucose et de récepteurs cérébraux à l'insuline a aussi été documentée chez l'Homme. L'administration orale de diazoxide – une molécule qui franchit la barrière hémato-méningée (BHE) et qui active et ferme les canaux K_{ATP} – à des volontaires dont l'insuline est maintenue à sa concentration basale lors d'un clamp pancréatique induit une inhibition de 30 % de la PHG 5 heures après l'administration de diazoxide. Ce délai de 5 heures ne plaide pas en faveur d'un effet rapide de l'insuline centrale alors que l'insulinémie périphérique inhibe la PHG en seulement quelques minutes. Le groupe de Cherrington

conclue sur la base de travaux chez le chien que des changements aigus d'insuline cérébrale ne jouent pas de rôle réel dans la régulation à très court terme de la PHG [12]. L'administration nasale d'insuline (qui franchit la BHE), à des doses ne modifiant pas l'insulinémie basale, s'accompagne d'une réduction de l'insulinémie postprandiale suggérant une augmentation de la sensibilité à l'insuline. L'hypothalamus module aussi la PHG *via* l'équilibre des activités sympathique/parasympathique. Les neurones de l'hypothalamus ventromédian stimulent la glycogénolyse *via* l'activité sympathique ; ceux de l'hypothalamus latéral stimulent la synthèse de glycogène *via* l'activité parasympathique. Les neurones à pro-opiomélanocortine (POMC) participent aussi à l'inhibition de la PHG *via* le récepteur du polypeptide 2 analogue au glucagon (GLP-2 ou *glucagon-like peptide-2*) [13]. À noter aussi que l'oxydation intracérébrale des acyl-CoA à longue chaîne participent à l'inhibition de la PHG *via* les canaux K_{ATP}.

Métabolisme du glucose à l'état basal

À l'état basal ou état post-absorptif (10-12 h de jeûne nocturne) la PHG est de 2,2 $mg.kg^{-1}.min^{-1}$ et la glycogénolyse et la néoglucogenèse contribuent chacune pour 50 % [9]. L'intestin grêle joue aussi un rôle dans la production endogène de glucose à l'état basal et en situation d'insulinopénie [14]. L'intestin exprime la glucose-6-phosphatase et la PEPCK. Il a été démontré qu'il existait une néoglucogenèse intestinale susceptible de contribuer chez le rat à 15-20 % de la production endogène de glucose. Celle-ci a été mise en évidence chez le rat soumis à un régime hyperprotéique. Le principal substrat de cette néoglucogenèse intestinale est la glutamine. Il est intéressant de noter que cette néoglucogenèse intestinale est sensible à l'insuline comme en témoigne l'inhibition de la production intestinale de glucose en hyperinsulinémie. L'activation de cette néoglucogenèse intestinale ne stimule cependant pas la PHG. Ce phénomène dit d'autorégulation a aussi été mis en évidence lors de la perfusion de précurseurs glucoformateurs, y compris chez l'Homme [15]. Le phénomène d'autorégulation consiste, lors d'une stimulation de la néoglucogenèse, en ce que le glucose-6-phosphate produit soit orienté vers la synthèse de glycogène.

Métabolisme postprandial du glucose

L'ingestion d'une charge orale de glucose s'accompagne d'une inhibition de la production hépatique nette de glucose [16], et d'un captage hépatique net de glucose. L'inhibition de la production de glucose résulte de l'effet combiné de l'hyperinsulinémie et de l'hyperglycémie. Le foie d'un organe production net de glucose à l'état basal devient un organe utilisateur net de glucose, autrement dit il capte plus de glucose qu'il n'en produit [17]. L'hyperinsulinémie et l'hyperglycémie *per se* ou combinées n'induisent qu'une élévation modeste du captage hépatique net du glucose (2,8 – 11,1 µmol/kg/min chez le chien). En revanche, pour un même niveau d'hyperinsulinémie et d'hyperglycémie induites par l'administration orale ou entérale de glucose et non plus par voie IV, le captage net hépatique de glucose atteint 25-27,8 µmol/kg/min chez le chien. Il existe donc un effet spécifique du glucose oral vis-à-vis du métabolisme hépatique du glucose. Bien que la mesure du captage net hépatique de glucose soit difficile du fait du non-accès au cathétérisme direct de la veine porte, des mesures de balance splanchnique couplées à l'utilisation de traceurs isotopiques ont permis d'estimer que le foie utilisait 25 à 35 % d'une charge orale de glucose [18, 19]. Le muscle capte un autre tiers et les tissus non insulinodépendants glucodépendants obligatoires (cerveau en particulier) le troisième tiers. À noter que lors d'une charge orale de glucose, le foie non seulement capte du glucose, mais inhibe fortement sa production de glucose.

Chez le chien, l'administration intraportale de glucose, même en clampant les hormones à leur niveau basal (clamp pancréatique) induit un captage hépatique de glucose similaire à celui observé après une charge orale de glucose. Ce phénomène a été appelé « signal portal ». Il explique le phénomène d'un captage net de glucose hépatique très supérieur après administration orale qu'après administration IV de glucose (voir *supra*). De plus, ce signal portal, en plus de son effet stimulant du captage hépatique de glucose, est aussi associé à une inhibition du captage périphérique (musculaire essentiellement) du glucose [20]. La nature de ce signal reste incomplètement élucidée, mais des arguments s'accumulent en faveur d'un rôle possible du transporteur SGLT3, du moins pour ce qui concerne l'effet satiétogène du glucose portal [21], des afférences nerveuses médullaires, le rôle des terminaisons nerveuses hépatiques sympathiques et de l'oxyde nitrique (NO) [17]. Le signal portal *via* ces relais agirait au niveau du système nerveux central pour stimuler la sécrétion d'insuline et orienter le flux de glucose différemment entre le foie et la périphérie. L'existence d'un signal portal chez l'Homme n'a pas été prouvée du fait de l'inaccessibilité de la veine porte.

Interaction : AGL et production hépatique de glucose

L'élévation des AGL, induite expérimentalement chez l'homme sain à l'état basal par une perfusion concomitante d'une émulsion lipidique et d'héparine, stimule la néoglucogenèse sans augmenter la PHG.

Cette « autorégulation » de la PHG est due à une baisse concomitante de la glycogénolyse [22]. L'augmentation de la néoglucogenèse résulte de plusieurs facteurs :

- l'augmentation de la production d'acétyl-CoA (provenant de l'oxydation intrahépatique des AGL) qui stimule la pyruvate carboxylase ;
- la génération de NADH nécessaire à la formation du glycéraldéhyde-3-phosphate ;
- la production d'ATP qui fournit l'énergie nécessaire à la néoglucogenèse ;
- la production de citrate qui inhibe la phosphofructokinase-1 (PFK-1), ce qui favorise la néoglucogenèse ;
- la production d'acétate libre qui *via* la voie du glyoxylate génère du succinate qui entre dans le cycle de Krebs et la néoglucogenèse ;
- la baisse du xylulose-5-phosphate (activateur de la PFK-1) secondaire à la baisse du rapport NADP/NADPH, ce qui conduit à une moindre activité de la PFK-1.

La baisse de la glycogénolyse qui prévient l'augmentation de la PHG totale s'explique à la fois par un effet stimulant des AGL sur l'insulinosécrétion et un double effet indépendant de l'insuline :

- une activation de la glycogène-synthase par le G6P généré en excès par l'augmentation de la néoglucogenèse ;
- l'inhibition de la glycogène-phosphorylase par le G6P et l'ATP produits en excès.

Le jeûne représente une situation particulière illustrant les effets des AGL sur la PHG [23]. Notons que le jeûne complet ne se rencontre plus guère que chez les grévistes de la faim ou dans des situations de catastrophe humanitaire. L'adaptation physiologique au jeûne associe : une augmentation de la lipolyse, de l'oxydation lipidique et des corps cétoniques, une adaptation de la PHG et de l'utilisation du glucose et une diminution de l'oxydation glucidique. Cette adaptation a pour finalité de limiter l'érosion de la masse protéique qui est le principal fournisseur de substrats glucoformateurs (alanine, glutamine et autre acides aminés glucoformateurs). Sur le plan hormonal, les modifications qui permettent cette adaptation sont : baisse de l'insuline, augmentation de la GH, du cortisol et du glucagon, baisse de la triiodothronine. Le débit de renouvellement (*turn-over*) du glycérol et des AGL est multiplié par 2 à 3 après trois jours de jeûne. Cet effet est médié par la baisse de l'insulinémie, l'insulinorésistance de la lipolyse, l'augmentation de la GH et de la sensibilité du tissu adipeux à l'effet des catécholamines. Le glycérol et les AGL libérés en excès ne sont pas complètement oxydés, ni pour ce qui concerne le glycérol utilisé pour la néoglucogenèse. Après 86 heures de jeûne, la réestérification des triglycérides (recyclage) est multipliée par 2,6 fois. Cette réestérification ne se limite pas au foie ; il y a en fait une accumulation prédominante de triglycérides dans le muscle. Au cours du jeûne, la PHG diminue, ce qui explique la baisse progressive de la glycémie. La chute de la PHG résulte de la chute de la glycogénolyse qui n'est que partiellement compensée par l'augmentation de la néoglucogenèse hépatique, rénale et intestinale (non confirmée chez l'Homme). Après 24 heures de jeûne, le contenu en glycogène hépatique a chuté de 75 % [24]. Après 22 heures et 42 heures de jeûne, la contribution relative de la néoglucogenèse à la production totale de glucose augmente et atteint 67 % et 93 % respectivement [25]. Le glycérol n'intervient cependant que pour 15 % de la PHG après 60 heures de jeûne ; sa contribution augmente pour un jeûne plus prolongé. L'oxydation intrahépatique des AGL fournit l'ATP nécessaire à l'accroissement de l'activité de la néoglucogenèse. Par ailleurs, la chute de l'insulinémie et l'augmentation de la glucagonémie favorise l'augmentation de la production hépatique des corps cétoniques qui sont utilisés comme fuel alternatif au glucose par le cerveau [26]. Cette utilisation cérébrale des corps cétoniques permet de réduire les besoins en glucose et donc les besoins en précurseurs glucoformateurs, au premier rang desquels les acides aminés glucoformateurs ; il en résulte une préservation relative de la masse protéique.

Métabolisme hépatique des AA

État postabsorptif

Le foie et le muscle sont les deux principaux tissus impliqués dans le métabolisme des AA. Le muscle contient plus de 50 % du pool total des AA et le foie est le site des enzymes du cycle de l'urée nécessaires à l'utilisation de l'azote. Les études « classiques » [27] ont utilisé le cathétérisme artério-veineux de l'avant-bras et du territoire splanchnique ; quelques rares études ont utilisé le cathétérisme de la veine porte chez des patients subissant une chirurgie viscérale réglée. Le matin à jeun, le muscle est un producteur net d'AA, l'alanine et la glutamine représentant plus de 50 % du total des AA libérés. Les trois seuls AA qui font l'objet d'un captage net modéré par le muscle sont la sérine, la cystine et le glutamate. Contrastant avec le muscle squelettique, le territoire splanchnique (foie, grêle, rate, pancréas) est un capteur net d'AA, les deux AA les plus captés étant l'alanine et la glutamine. Il y a une correspondance marquée entre les débits relatifs de libération des AA par le muscle et leur captage par le territoire splanchnique à l'exception de la sérine (produite par le rein) qui est extraite aussi bien par le muscle que par le territoire splanchnique et de la citrulline qui est le seul AA faisant l'objet d'une production nette par le territoire splanchnique.

Les études mesurant la différence artério-portale chez l'homme (à l'occasion d'une chirurgie viscérale) [28–30] permettent de distinguer ce qui revient au foie et au reste du territoire splanchnique (intestin grêle essentiellement). L'intestin libère très majoritairement de l'alanine : il est aussi majoritairement responsable du captage net de la glutamine. Le catabolisme de la glutamine dans l'intestin est la principale source intestinale d'alanine ; elle contribue pour 13 % à la synthèse intestinale de citrulline [30]. La glutamine et la citrulline sont aussi libérées par le foie mais le bilan net captage-libération est nul. La citrulline libérée par le foie est convertie en citrulline dans le rein. La citrulline est le précurseur de 10 % de l'arginine en circulation [30]. Des études chez le rat suggèrent que 50 % de l'alanine captée par le foie proviennent de l'intestin, les 50 % restant provenant des tissus extra-hépatiques. L'alanine représente à elle seule plus de 50 % de la totalité des AA captés par le foie. Le foie capte par ailleurs de manière de manière substantielle de la sérine, de la thréonine et de la glycine et plus modestement tous les autres AA glucoformateurs. Seuls les AA branchés (AAB) (leucine, isoleucine, valine) ne font pas l'objet d'un captage hépatique net ; leur catabolisme est essentiellement musculaire.

Le cycle glucose-alanine

L'alanine est de loin le principal AA glucoformateur, même si tous les AA (leucine exceptée) sont virtuellement glucoformateurs. La glutamine bien que libérée en quantité importante par le muscle comme l'alanine, ne contribue que beaucoup plus modestement à la néoglucogenèse hépatique car elle est essentiellement captée et métabolisée dans l'intestin. Cependant, des études récentes suggèrent qu'une partie de la glutamine est captée par le foie, une fraction de celle-ci étant convertie en citrulline. En revanche, la glutamine contribue pour 80 % à la néoglucogenèse rénale, mais celle-ci ne devient significative qu'au cours du jeûne prolongé.

L'alanine représente seulement 7-10 % des protéines musculaires et contribue pour plus de 30 % au flux d'AA gagnant le territoire splanchnique. Ceci est expliqué par une synthèse d'alanine *de novo* dans le muscle par transamination du pyruvate résultant de la glycolyse. Le squelette carboné de l'alanine synthétisée provient donc du glucose, alors que les groupes amines proviennent du catabolisme des AAB [27]. L'alanine synthétisée dans le muscle à partir du glucose est réutilisée par le foie pour la resynthèse de glucose d'où le terme de cycle glucose-alanine. Environ 67 % de l'alanine libérée par le muscle provient du glucose [27]. Le cycle glucose-alanine contribue pour 6-12 % à la PHG basale, et le cycle de Cori (glucose-lactate-glucose) pour 15-20 % [27].

État postprandial

Après un repas protéique ou un repas mixte, le territoire splanchnique extrait l'alanine et la glutamine et laisse « passer » la plupart des autres AA [31]. Les AAB représentent plus de 50 % de la totalité des AA non retenus par le foie au premier passage ; ce sont donc les moins captés. Cependant, seulement 40 et 30 % des AAB et des autres AA respectivement gagnent la circulation générale, ce qui témoigne d'une très forte séquestration splanchnique des AA [32]. Les AA captés participent à la néoglucogenèse mais aussi à la synthèse protéique hépatique, en particulier la synthèse d'albumine qui pourrait représenter 35 % de synthèse protéique totale postprandiale [33].

Après administration IV, 70 % des AA perfusés sont captés par le territoire splanchnique contre seulement 25 % par le membre inférieur [34].

Synthèse protéique

Le foie synthétise la majorité des protéines circulantes, la plupart des facteurs de la coagulation, des protéines de la réponse inflammatoire et immunitaire, des protéines de transport.

Les principales protéines impliquées dans le transport sont l'albumine, certaines apolipoprotéines, les transporteurs des hormones stéroïdes.

Le foie assure la synthèse de la plupart des facteurs de la coagulation. Une insuffisance hépatique est associée à une diminution de synthèse de tous les facteurs de la coagulation, à l'exception du facteur VIII qui est synthétisé dans les cellules endothéliales, en particulier des sinusoïdes. D'autre part, lors d'une insuffisance hépatique, il existe non seulement une baisse des facteurs procoagulants, mais aussi des protéines anticoagulantes (protéines C, S et antithrombine) synthétisées par le foie. La baisse du taux de prothrombine, qui teste les facteurs procoagulants, reflète la fonction hépatique, mais pas nécessairement le risque hémorragique.

Les protéines de la réponse inflammatoire et immunitaire sont les protéines de la phase aiguë de l'inflammation, la protéine C réactive, la ferritine, l'alpha-2-macroglobuline, ainsi que certaines globulines.

Métabolisme lipidique

Captage des AGL

Le foie joue un rôle central dans le métabolisme lipidique :

- production de la bile, des acides biliaires et des phospholipides nécessaires à l'absorption des graisses ;
- formation et exportation dans le plasma de certaines lipoprotéines et site principal de la clairance de ces lipoprotéines [35, 36].

Les AGL provenant de la lipolyse du tissu adipeux sous-cutané et du tissu adipeux viscéral, ainsi que de la lipolyse des lipoprotéines circulantes riches en triglycérides gagnent le foie où ils sont orientés vers l'oxydation ou la synthèse des triglycérides selon l'état métabolique. Les AGL provenant du tissu adipeux viscéral gagnent directement le foie par la veine porte à la différence des autres AGL qui le gagnent par l'artère hépatique. Les AGL sont transportés dans l'hépatocyte grâce à des transporteurs membranaires de la famille des *fatty acid transport protein* (FATP). Six ont été décrites, FATP2 et FATP5 étant exprimés dans le foie [37]. Le captage des AGL ne semble pas être régulé, de telle sorte que l'influx hépatique des AGL est directement lié à leur concentration plasmatique. À l'intérieur de l'hépatocyte, les AG se lient à des protéines, les *fatty acid binding protein* (FABP) et/ou sont estérifiés en acyl-CoA.

Les AG alimentaires sont captés après hydrolyse par les entérocytes où ils sont réestérifiés en triglycérides puis exportés sous forme de chylomicrons dont la composante protéique principale est l'ApoB-48 synthétisée par les entérocytes. Les chylomicrons sont sécrétés dans les canaux lymphatiques et traversent le foie pour gagner la circulation générale *via* le canal thoracique.

Les AGL qui gagnent le foie sont en partie (variable selon l'état métabolique) réestérifiés en triglycérides qui sont incorporés avec l'ApoB-100 synthétisée par le foie dans les VLDL. L'apoprotéine B-100 est transloquée dans la lumière du réticulum endoplasmique, au sein duquel, grâce à l'action de la *microsomal triglyceride transfer protein* (MTP), les gouttelettes lipidiques sont ajoutées à l'apoprotéine B. L'addition de lipides neutres au sein du réticulum endoplasmique conduit à une augmentation progressive de la taille des VLDL. Celles-ci sont ensuite transportées dans le corps de Golgi et sécrétées dans les veines sus-hépatiques. Une fois dans la circulation générale, les VLDL interagissent avec d'autres fractions lipoprotéiques, telles que l'ApoC-II, médiatrice de l'hydrolyse des lipoprotéines riches en triglycérides par la lipoprotéine lipase (LPL), et l'ApoC-III qui inhibe la LPL. Les VLDL sont exportées dans la circulation sanguine où elles sont partiellement hydrolysées par la lipoprotéine-lipase endothéliale pour donner naissance à des VLDL-remnants qui sont éliminées par le foie en se fixant à un récepteur avec internalisation du complexe remnant-récepteur. Une fraction subit une hydrolyse plus poussée avec formation de lipoprotéines intermédiaires (IDL) et de basse densité (LDL) qui sont éliminées par les récepteurs hépatiques des LDL.

Les chylomicrons sont sécrétés après l'ingestion d'un repas contenant des lipides. Les VLDL sont sécrétées à jeun et en période postprandiale.

L'insuline, chez le sujet sain, inhibe la production de VLDL en modulant la MTP et en stimulant la dégradation de l'ApoB-100 (détails *in* 36). Les apports élevés en glucides stimulent la production de VLDL, en particulier le fructose du fait de son métabolisme propre intrahépatique qui favorise la réestérification des AGL aux dépens de leur oxydation. Dans les situations d'insulinorésistance (en particulier, obésité, diabète de type 2), la production de VLDL est augmentée et leur exportation altérée, ce qui concourt à la fois à l'hypertriglycéridémie et à la stéatose hépatique.

Lipogenèse *de novo*

La lipogenèse *de novo* est la synthèse d'AG dans le foie à partir du glucose. Elle met en jeu successivement les enzymes de la glycolyse et ceux de la synthèse des AG, en particulier l'acétyl-CoA carboxylase et la synthase des AG. La LDN est contrôlée par deux facteurs de transcription : SREBP-1c et ChREBP qui contiennent respectivement des éléments de réponse à l'insuline et au glucose [3]. La lipogenèse *de novo* représente environ 5 % du contenu des VLDL le matin à jeun et peut atteindre 23 % après les repas [38]. Lorsque l'insuline est élevée en conjonction avec des apports glucidiques, la lipogenèse *de novo* est stimulée ; le matin à jeun, elle est minimale.

Oxydation lipidique hépatique

La majorité des AG sont oxydés par la β-oxydation dans la mitochondrie, une partie moins importante l'étant dans les péroxysomes. Les enzymes de la β-oxydation sont sous le contrôle d'un facteur de transcription : PPAR-α. Les AG à chaîne longue pénètrent dans la mitochondrie sous l'action de la carnitine palmitoyltransférase 1 (CPT-1), une membrane de la membrane externe de la mitochondrie. La CPT-1 est inhibée par le malonyl-CoA. Lorsque la concentration de malonyl-CoA est basse, les AG sont orientés vers l'oxydation aux dépens de leur estérification en TG ; inversement, lorsque les concentrations de malonyl-

CoA sont élevées [39]. En situation d'insulinémie basse et de glucagon élevé (matin à jeun ou carence en insuline), la concentration de malonyl-CoA est basse et les AG sont orientés vers l'oxydation et la formation de corps cétoniques. Notons que les AG à chaîne courte sont oxydés directement dans la mitochondrie indépendamment de la CPT-1.

Sécrétion biliaire

Composition de la bile

Le foie produit environ 600 ml de bile chaque jour, qui circule trois fois. Il s'agit d'une solution alcaline composée d'eau à 97 %, contenant des électrolytes inorganiques, la bilirubine, les acides biliaires (AB), le cholestérol, les phospholipides, et des protéines. Les AB sont conjugués à la glycine et à la taurine. Les AB primaires sont l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique. Les AB « secondaires » (désoxycholique et lithocholique) sont formés dans le côlon sous l'action de bactéries. Les AB ont des groupements hydrophobes et forment des micelles avec les phospholipides autour de molécules lipidiques et les transportent au niveau de la bordure en brosse de l'intestin où les lipides sont absorbés. De 90 à 95 % des AB sont absorbés activement au niveau de l'iléon terminal. Les AB absorbés retournent dans le foie *via* la veine porte et sont à nouveau excrétés dans la bile (circulation entéro-hépatique). Les AB qui passent au niveau du côlon sont convertis en sels biliaires secondaires. Le pool total des AB est d'environ 3,5 g, parmi lesquels environ 0,2 à 0,4 g sont éliminés par les selles. Le pool circule environ deux fois par repas, soit environ six à huit fois par jour.

La bilirubine provient de la dégradation de l'hème de l'hémoglobine. La bilirubine libérée dans le plasma se lie à l'albumine et est transportée au foie, où elle est conjuguée à l'acide glucuronique dans le réticulum endoplasmique afin de la rendre soluble. Une faible fraction de la bilirubine conjuguée passe dans la circulation générale où elle est faiblement liée à l'albumine. La majeure partie de la bilirubine conjuguée est excrétée dans les canalicules biliaires. Une faible partie est réabsorbée dans l'intestin grêle et subit une circulation entéro-hépatique, mais la majorité est transformée dans l'intestin en urobilinogène, qui est éliminé dans les selles sous forme de stercobiline. Une partie de l'urobilinogène est réabsorbée et excrétée par le rein qui l'oxyde en urobiline.

Sécrétion de la bile

La sécrétion biliaire est un phénomène osmotique qui dépend de la concentration des AB et de solutés osmotiquement actifs. Les transporteurs membranaires ont été en grande partie identifiés [40]. La composition de la bile subit des modifications dans les canaux biliaires grâce à des processus de sécrétion et de réabsorption au niveau des cholangiocytes.

Fonction de détoxification

Le foie est le principal site de métabolisme des substances toxiques, la plupart d'origine végétale, et surtout pharmacologique. La grande majorité du métabolisme des médicaments se produit dans le réticulum endoplasmique hépatique. Il consiste à inactiver la substance et à produire une molécule hydrosoluble qui pourra être éliminée par le rein ou la bile. La filtration d'une molécule liposoluble par le rein serait suivie d'une réabsorption par le tubule. En rendant cette molécule plus ionisée, la réabsorption est impossible. La phase I inactive la molécule et implique une oxydation, réduction ou hydrolyse. Elle est principalement effectuée par un groupe d'enzymes de la famille des cytochromes P450 (CYP450). Le système n'est pas spécifique au foie et ces enzymes sont trouvés dans d'autres tissus. Les processus de phase I sont aussi assurés par d'autres enzymes (déshydrogénase, glutathion-S-transférase, etc.). La phase II augmente la solubilité dans l'eau de la substance par glucuro-conjugaison, sulfo-conjugaison, N-acétylation ou méthylation. La plupart de ces réactions se produisent dans le foie mais pas exclusivement. Les molécules les plus petites sont excrétées dans les urines, les plus grandes (incluant celles avec un noyau stéroïde) sont éliminées par la bile.

La grande majorité des cas d'hépatites toxiques médicamenteuses est liée à une erreur dans le métabolisme du médicament. Le métabolite formé au cours de la phase I devient réactif au lieu d'être inactif et forme des lésions covalentes avec les macromolécules de l'hépatocyte. Il peut s'agir d'une hépatotoxicité directe lorsque le métabolite réactif détruit l'hépatocyte où il est formé. L'exemple le plus typique est celui de l'hépatite induite par le paracétamol, liée à l'accumulation d'un métabolite réactif de la molécule, normalement inactivé par le glutathion [41]. L'hépatite survient généralement après une intoxication massive, mais peut survenir à doses thérapeutiques, inférieures à 6 $g.j^{-1}$ pendant plusieurs jours, favorisée par un alcoolisme chronique, un état de dénutrition. Il peut s'agir d'une hépatotoxicité indirecte lorsque

le métabolite réactif forme un allergène avec les macromolécules, l'hépatocyte étant détruit par la réaction immunitaire [42, 43].

Fonctions immunologiques du foie

Le foie joue un rôle majeur dans la régulation des défenses de l'organisme. Le foie normal a une fonction immune primaire de reconnaissance et de réponse aux agents pathogènes provenant du tube digestif. Le foie est riche en cellules impliquées dans l'immunité innée, cellules de Kupffer, cellules NK, cellules NKT, bien que les cellules dendritiques et les polynucléaires neutrophiles jouent un rôle. Il sécrète des médiateurs de l'inflammation et représente un site de phagocytose bactérienne et de dégradation des endotoxines. Les agents pathogènes, bactéries et leurs produits, sont reconnus par des récepteurs, incluant les récepteurs de type Toll (TLR), les récepteurs des peptidoglycanes et les hélicases.

En réponse à un stimulus inflammatoire, les cellules de Kupffer produisent les cytokines, le TNF, interleukines 1 (IL-1) et 6 (IL-6). Une atteinte du tractus gastro-intestinal lors d'un traumatisme majeur ou d'un sepsis par exemple, peut conduire des endotoxines et des bactéries dans la circulation porte, stimulant les cellules de Kupffer et entraînant une réponse inflammatoire systémique [44]. Les lymphocytes localisés dans les sinusoïdes ont une activité *natural killer* contre les cellules infectées par les virus et contre les cellules tumorales.

En réponse aux cytokines pro-inflammatoires, notamment TNFα et IL-6, les hépatocytes augmentent la synthèse de protéines de la phase aiguë (protéine C réactive, fibrinogène) qui interviennent dans l'inflammation systémique et facilitent la réparation tissulaire.

Autres fonctions hépatiques

Elles sont nombreuses et ne peuvent être détaillées dans ce chapitre.

- Le foie est le principal lieu de stockage du fer après l'hémoglobine et participe à son homéostasie par la synthèse de l'hepcidine, « hormone » qui contrôle l'absorption du fer et le relargage du fer à partir des macrophages [45].
- Les hépatocytes sont le principal site de stockage du cuivre et permettent la libération du cuivre dans la bile. De nombreux oligo-éléments sont stockés dans le foie (sélénium, manganèse, zinc, etc.).
- Le foie capte et stocke les vitamines liposolubles A, D, E, K, et la vitamine B12.
- Sur le plan hormonal, outre son rôle dans le métabolisme glucidique, le foie est le principal site de conversion extra-hépatique de thyroxine (T4) en triiodothronine (T3) et de conversion de certains stéroïdes en stéroïdes actifs.

Conséquences hépatiques du sepsis et de l'agression aiguë

Au cours du sepsis, la production des cytokines pro-inflammatoires et des hormones de stress est fortement accrue : glucagon, cortisol, catécholamines, hGH. La production hépatique de glucose augmente au point de pouvoir entraîner une hyperglycémie franche (diabète de stress). L'augmentation de la PHG résulte de la stimulation de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse. L'augmentation de la néoglucogenèse est favorisée par l'hyperglucagonémie, l'oxydation accrue des AGL (lipolyse accrue) et un afflux accru des précurseurs glucoformateurs : AA musculaires glucoformateurs du fait de l'hypercatabolisme, glycérol du fait de la lipolyse accrue, lactate dont la production augmente. Il résulte des actions synergiques du glucagon, du cortisol et des catécholamines une augmentation de la PHG responsable d'une hyperglycémie (diabète de stress) dont on connaît l'effet délétère en réanimation vis-à-vis de la mortalité. La synthèse des protéines hépatiques de l'inflammation et de l'albumine est stimulée [46]. Lors de l'agression sévère, l'accélération du catabolisme protéique (essentiellement musculaire) n'est pas compensée par une synthèse protéique suffisante à l'échelle de l'organisme entier. La redistribution de la synthèse se fait en partie au profit de la synthèse hépatique des protéines de l'inflammation.

Une atteinte hépatique aiguë sans obstruction biliaire peut s'observer au cours d'infections systémiques. Divers mécanismes ont été évoqués. Une atteinte hépatocytaire a été parfois décrite aux cours d'infections bactériennes, notamment à streptocoque, pneumocoque, *Escherichia coli*. Une ischémie hépatique peut être la conséquence d'une hypotension ou d'une hypoxie prolongée. Toutefois, une stabilité hémodynamique systémique n'exclut pas une ischémie hépatique significative. Enfin, l'endotoxinémie et ses conséquences semblent jouer un rôle essentiel dans la physiopathologie de la cholestase [47], par la libération de TNFα et d'IL-6.

Références

[1] Bioulac-Sage P., Le Bail B., Balabaud C. Histologie du foie et des voies biliaires. In: Benhamou J., Bircher J., McIntyre N., Rizzeto M., Rodes J., eds. *Hépatologie Clinique.* Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2002:13–21.

[2] Gebhardt R. Metabolic zonation of the liver: regulation and implications for liver function. *Pharmacol Ther.* 1992;53:275–354.

[3] Postic C., Dentin R., Girard J. Role of the liver in the control of carbohydrate and lipid homeostasis. *Diabetes Metab.* 2004;30:398–408.

[4] Dentin R., Girard J., Postic C. Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c): two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver. *Biochimie.* 2005;87:81–86.

[5] Roden M., Petersen K.F., Shulman G.I. Nuclear magnetic resonance studies of hepatic glucose metabolism in humans. *Recent Prog Horm Res.* 2001;56:219–237.

[6] Boden G. Gluconeogenesis and glycogenolysis in health and diabetes. *J Investig Med.* 2004;52:375–378.

[7] Rizza R.A., Mandarino L.J., Gerich J.E. Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man. *Am J Physiol.* 1981;240:E630–E639.

[8] Petersen K.F., Laurent D., Rothman D.L., et al. Mechanism by which glucose and insulin inhibit net hepatic glycogenolysis in humans. *J Clin Invest.* 1998;101:1203–1209.

[9] Girard J. Insulin's effect on the liver : « direct or indirect ? » continues to be the question. *J Clin Invest.* 2006;116:302–304.

[10] Ramnanan C.J., Edgerton D.S., Kraft G., et al. Physiologic action of glucagon on liver glucose metabolism. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Oct;13(Suppl 1):118–125.

[11] Carey M., Kehlenbrink S., Hawkins M. Evidence for central regulation of glucose metabolism. *J Biol Chem.* 2013;288:34981–34988.

[12] Ramnanan C.J., Edgerton D.S., Cherrington A.D. Evidence against a physiologic role for acute changes in CNS insulin action in the rapid regulation of hepatic glucose production. *Cell Metab.* 2012;15:656–664.

[13] Guan X. The CNS, glucagon-like peptide-2 receptor in the control of energy balance and glucose homeostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014;307:R585–R596.

[14] Mithieux G., Gautier-Stein A. Intestinal glucose metabolism revisited. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105:295–301.

[15] Tappy L., Jéquier E., Schneiter P. Autoregulation of Glucose Production. *News Physiol Sci.* 2000;15:198–202.

[16] Delarue J., Couet C., Cohen R., et al. Effects of fish oil on metabolic responses to oral fructose and glucose loads in healthy humans. *Am J Physiol.* 1996;270:E353–E362.

[17] Moore M.C., Coate K.C., Winnick J.J., et al. Regulation of hepatic glucose uptake and storage in vivo. *Adv Nutr.* 2012;3:286–294.

[18] Ferrannini E., Bjorkman O., Reichard Jr. G.A., et al. The disposal of an oral glucose load in healthy subjects. À quantitative study. *Diabetes.* 1985;34:580–588.

[19] Mari A., Wahren J., DeFronzo R.A., et al. Glucose absorption and production following oral glucose: comparison of compartmental and arteriovenous-difference methods. *Metabolism.* 1994;43:1419–1425.

[20] Galassetti P., Shiota M., Zinker B.A., et al. A negative arterial-portal venous glucose gradient decreases skeletal muscle glucose uptake. *Am J Physiol.* 1998;275:E101–E111.

[21] Delaere F., Duchampt A., Mounien L., et al. The role of sodium-coupled glucose co-transporter 3 in the satiety effect of portal glucose sensing. *Mol Metab.* 2012;2:47–53.

[22] Tappy L., Jéquier E., Schneiter P. Autoregulation of Glucose Production. *News Physiol Sci.* 2000;15:198–202.

[23] Soeters M.R., Soeters P.B., Schooneman M.G., et al. Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;303:E1397–E1407.

[24] Nilsson L.H., Hultman E. Liver glycogen in man--the effect of total starvation or a carbohydrate-poor diet followed by carbohydrate refeeding. *Scand J Clin Lab Invest.* 1973;32:325–330.

[25] Landau B.R., Wahren J., Chandramouli V., et al. Contributions of gluconeogenesis to glucose production in the fasted state. *J Clin Invest.* 1996;98:378–385.

[26] Owen O.E., Morgan A.P., Kemp H.G., et al. Brain metabolism during fasting. *J Clin Invest.* 1967;46:1589–1595.

[27] Felig P. Amino acid metabolism in man. *Annu Rev Biochem.* 1975;44:933–955.

[28] Felig P., Wahren J., Raf L. Evidence of inter-organ amino-acid transport by blood cells in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1973;70:1775–1779.
[29] van de Poll M.C., Ligthart-Melis G.C., Boelens P.G., et al. Intestinal and hepatic metabolism of glutamine and citrulline in humans. *J Physiol.* 2007;581(Pt 2):819–827.
[30] van de Poll M.C., Siroen M.P., van Leeuwen P.A., et al. Interorgan amino acid exchange in humans : consequences for arginine and citrulline metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:167–172.
[31] Tessari P., Garibotto G. Interorgan amino acid exchange. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2000;3:51–57.
[32] Capaldo B., Gastaldelli A., Antoniello S., et al. Splanchnic and leg substrate exchange after ingestion of a natural mixed meal in humans. *Diabetes.* 1999;48:958–966.
[33] De Feo P., Horber F.F., Haymond M.W. Meal stimulation of albumin synthesis : a significant contributor to whole body protein synthesis in humans. *Am J Physiol.* 1992;263(4 Pt 1):E794–E799.
[34] Gelfand R.A., Glickman M.G., Castellino P., et al. Measurement of L- [1-14C]leucine kinetics in splanchnic and leg tissues in humans. Effect of amino acid infusion. *Diabetes.* 1988;37:1365–1372.
[35] Canbay A., Bechmann L., Gerken G. Lipid metabolism in the liver. *Z Gastroenterol.* 2007;45:35–41.
[36] Xiao C., Hsieh J., Adeli K., et al. Gut-liver interaction in triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301:E429–E446.
[37] Ehehalt R., Fullekrug J., Pohl J., et al. Translocation of long chain fatty acids across the plasma membrane--lipid rafts and fatty acid transport proteins. *Mol Cell Biochem.* 2006;284:135–140.
[38] Timlin M.T., Parks E.J. Temporal pattern of *de novo* lipogenesis in the postprandial state in healthy men. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:35–42.
[39] McGarry J.D., Foster D.W. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem.* 1980;49:395–420.
[40] Pauli-Magnus C., Meier P.J. Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis. *Hepatology.* 2006;44:778–787.
[41] James L.P., Mayeux P.R., Hinson J.A. Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Dispos.* 2003;31:1499–1506.
[42] Liu Z.X., Kaplowitz N. Immune-mediated drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis.* 2002;6:755–774.
[43] Seguin B., Uetrecht J. The danger hypothesis applied to idiosyncratic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003;3:235–242.
[44] Wong F., Bernardi M., Balk R., et al. Sepsis in cirrhosis : report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut.* 2005;54:718–725.
[45] Pietrangelo A. Molecular insights into the pathogenesis of hereditary haemochromatosis. *Gut.* 2006;55:564–568.
[46] Powell-Tuck J. Nutritional interventions in critical illness. *Proc Nutr Soc.* 2007;66:16–24.
[47] Chand N., Sanyal A.J. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology.* 2007;45:230–241.

CHAPITRE 34

Métabolisme énergétique et azoté

D. Darmaun

Réserves en macronutriments et dépenses de l'organisme

Les besoins de l'organisme en nutriments (carburants ou matériaux de construction) sont continus, mais les apports, eux, sont discontinus. L'organisme a résolu cette contradiction en constituant des réserves qu'il remplit en phase nourrie, et où il puise en phase de jeûne. Cette alternance est orchestrée par l'insuline, hormone de l'homme nourri.

Chez l'adulte, les 3 « postes » de dépense énergétique sont : la dépense énergétique de repos (> 75% du total chez le sujet sédentaire), la thermogénèse induite (qui correspond à l'énergie dépensée pour la digestion et l'absorption des nutriments), et l'énergie dépensée lors de l'activité physique. La dépense énergétique peut être mesurée par la calorimétrie indirecte, qui mesure les échanges gazeux [1], ou estimée par des équations comme celle de Harris-Benedict [2]. Fonction de la masse cellulaire active de l'organisme, elle est de l'ordre de 25 à 30 kcal/kg/j, mais varie en fonction du sexe, de l'âge (plus élevée chez l'enfant et le nourrisson), de l'activité physique et de la température.

L'organisme a un « moteur à hydrogène » : toute l'énergie produite dans nos tissus vient de la combustion d'hydrogène en présence d'oxygène dans la chaîne respiratoire, qui produit de l'eau et dégage l'énergie requise pour la synthèse de l'ATP, forme de stockage à très court terme de l'énergie dans la cellule. L'hydrogène est apporté par deux molécules, le NADH et le FADH, qui « collectent » l'hydrogène produit essentiellement par l'oxydation de l'acétyl-CoA en CO_2 dans le cycle de Krebs. L'acétyl-CoA lui-même provient soit de la β-oxydation des acides gras, soit de la conversion en acétyl-CoA du pyruvate produit par la glycolyse. Enfin, le squelette carboné des acides aminés peut aussi fournir de l'énergie soit par conversion en pyruvate (c'est le cas de l'alanine) soit en rejoignant le cycle de Krebs ; lors de l'oxydation des acides aminés, tandis que le carbone rejoint le cycle de Krebs pour être converti en CO_2, l'azote aminé est converti dans le foie en urée, éliminée par les urines. Tant le cycle de Krebs que la chaîne respiratoire sont situés dans la mitochondrie, véritable « centrale thermique » présente dans la plupart des cellules, sauf les globules rouges : dans ces derniers, dépourvus de mitochondries, seul le glucose peut être « brûlé », et son oxydation incomplète s'arrête au lactate, qui rejoint le foie pour y être converti en pyruvate. [3]

Les réserves d'énergie [3] sont situées essentiellement sous notre peau, sous forme de triglycérides qui sont constitués de 3 molécules d'acides gras estérifiant une molécule de glycérol. Les 9 kg présents chez un adulte de poids normal représentent 81 000 kcal, soit près de 40 jours de dépense énergétique. Le glucose est en effet en quantité négligeable, à peine 4 g dans les 5 L de sang circulant, et à peine 120 g, soit 480 kcal (6 h de jeûne) sous forme de glycogène dans le foie, 4 fois plus dans le muscle soit près de 500 g, mais destinés uniquement à une « consommation locale » lors de l'exercice physique. Les protéines sont, en quantité, la seconde réserve de macronutriments de l'organisme. Tous organes confondus, l'organisme contient environ 9 kg de protéines, soit 36 000 kcal ou près de 20 jours de réserve énergétique. Le muscle (40 % du poids corporel, soit 28 kg chez un adulte de 70 kg) contient près de 7 kg de protéines et une centaine de grammes d'acides aminés libres ; il est donc considéré comme le principal stock d'acides aminés, sous forme libre ou liée, de l'organisme. Toutefois, la fourniture d'énergie n'est pas la « raison d'être » des protéines, et la mort survient avant que les stocks protéiques soient érodés de plus de moitié. En effet, il n'existe pas de protéine servant exclusivement de réserve d'azote comme le glycogène sert de réserve de glucose. L'organisme contient plusieurs dizaines de milliers de protéines différentes qui ont chacune une fonction spécifique (protéine contractile, transporteur, enzyme, hormone, etc.). Elles sont faites de longues chaînes d'acides aminés, et c'est la séquence des 20 acides aminés différents qui les composent, qui détermine leur structure et leur fonction. Cette séquence est programmée par la séquence des nucléotides dans le gène codant pour la synthèse de chaque protéine au sein de l'ADN. Ce stock protéique n'est pas statique puisque, chez l'adulte, on estime le renouvellement (*turn-over*) protéique à 300 g/j au niveau du corps entier. Parmi

les 20 acides aminés constituant les protéines, 9 (histidine, leucine, isoleucine, valine, thréonine, lysine, méthionine, phénylalanine, et tryptophane) sont dits indispensables ou essentiels parce que l'organisme est incapable de synthétiser leur squelette carboné : ils doivent être apportés par l'alimentation pour assurer l'équilibre du bilan d'azote [4].

Le métabolisme protéino-énergétique en phase de jeûne physiologique

La phase de jeûne physiologique est souvent désignée en anglais par le terme *post-absorptive*, ce qui peut prêter à confusion : ce terme désigne la période de jeûne qui débute lorsque l'absorption intestinale du repas précédent est complètement terminée, par exemple à partir du milieu de la nuit.

Métabolisme glucidique à jeun (fig. 34.1)

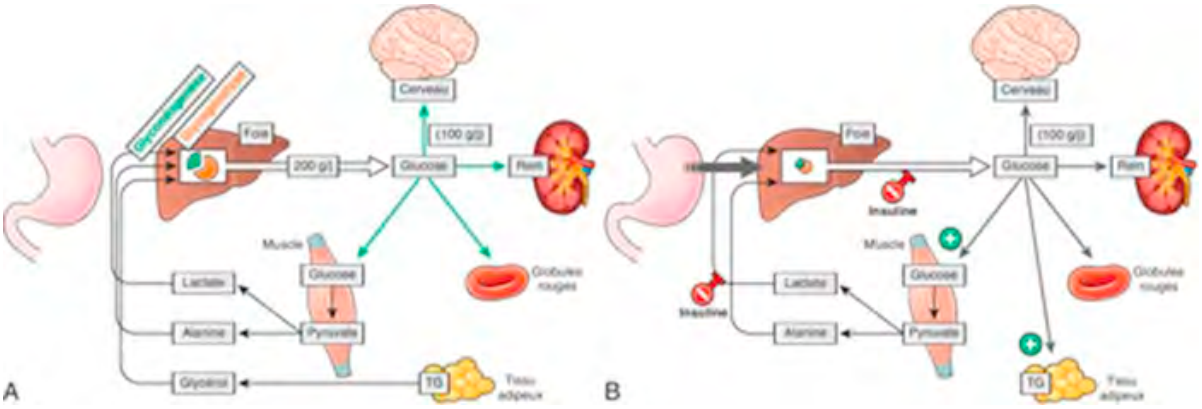


FIG. 34.1 Réserves en macronutriments de l'organisme chez un adulte sain de 70 kg (adapté d'après les données de Cahill [7].

Métabolisme du glucose chez le sujet sain après un jeûne nocturne (A) et après un repas (B).

Le cerveau, les globules rouges, la médullaire rénale, étant entièrement dépendants du glucose pour leurs besoins d'énergie, doivent être approvisionnés continuellement en glucose qui, en phase de jeûne, provient d'une production endogène. La production endogène de glucose, mesurée par perfusion intraveineuse de glucose marqué au deutérium, isotope stable de l'hydrogène, est de l'ordre de 2 mg/kg/min, soit 200 g/j chez un homme de 70 kg [5]. Elle provient essentiellement du foie : les deux-tiers , de la libération de glucose libre à partir du glycogène, et un tiers de la synthèse de glucose « nouveau » (néoglucogénèse) à partir de molécules non glucidiques (lactate, et acides aminés dits « glucoformateurs »). La glycogénolyse est freinée physiologiquement par l'insuline, et est donc « désinhibée » en phase de jeûne lorsque l'insulinémie est très faible (< 10 µU/mL), ce qui est le cas à jeun chez un sujet sain. Le lactate provenant de la glycolyse anaérobie au niveau des tissus périphériques, on peut donc parler d'un cycle lactate-glucose (cycle de Cori). Classiquement, la contribution du rein à la gluconéogénèse était considérée comme négligeable chez le sujet sain. Des études combinant traceurs et cathétérisme artério-veineux montrent en fait que, si la différence artério-veineuse du glucose est très faible de part et d'autre du rein, c'est parce que le rein produit du glucose en même temps qu'il en utilise. La production basale de glucose par le rein a été évaluée à 25 % de la production totale, et le rein utiliserait la glutamine comme précurseur quasi exclusif [6].

À noter que les lipides (sauf le glycérol) ne peuvent pas servir de source de carbone pour la gluconéogénèse.

Le glucose est capté dans les tissus dits glucodépendants grâce au transporteur GLUT-1 qui est insensible à l'insuline et est donc actif même lorsque l'insulinémie est basse, comme c'est le cas en période de jeûne. On estime que 100 g de glucose (la moitié de la production totale de glucose) sont captés par le cerveau [7].

Métabolisme protéique à jeun (fig. 34.2)

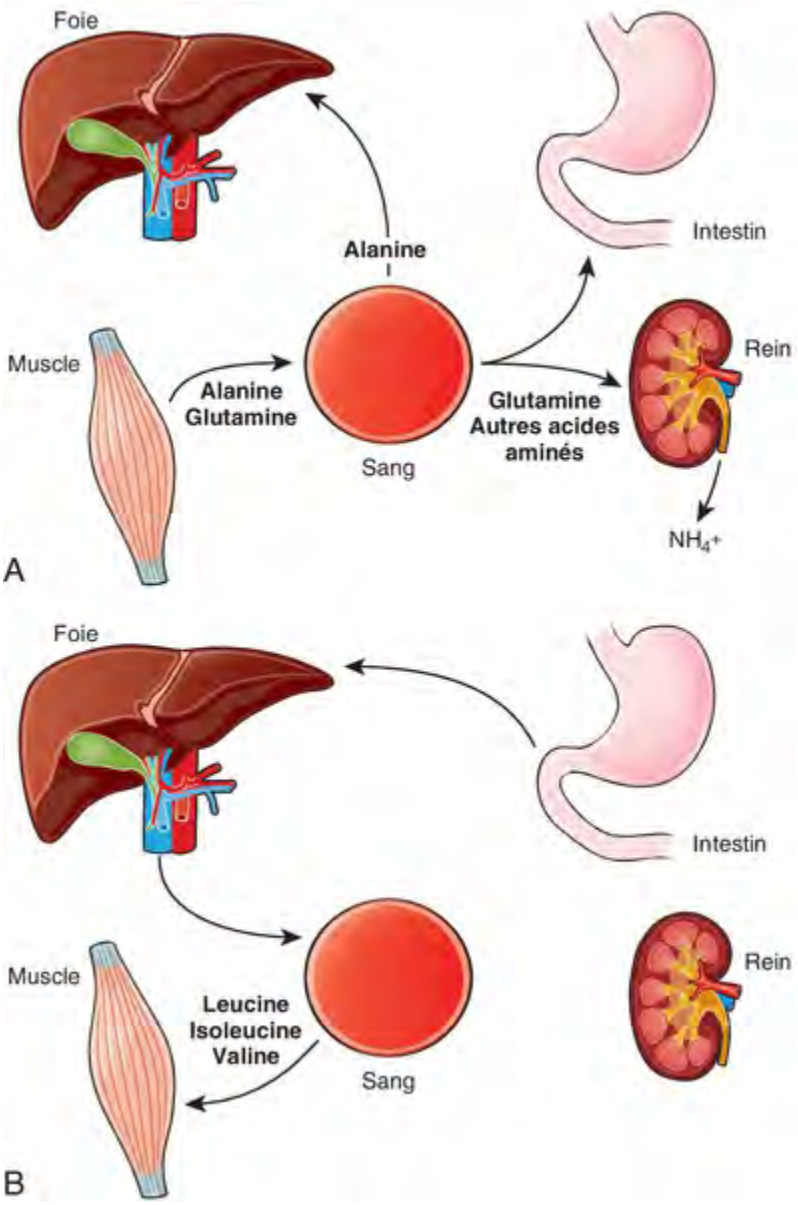


FIG. 34.2 **Echanges inter-organes d'acides aminés chez l'homme sain.**
Après un jeûne nocturne (A) et après un repas (B).

À jeun, la principale source d'acides aminés circulants est le muscle squelettique. Les stocks d'acides aminés libres étant relativement faibles, le muscle doit hydrolyser ses propres protéines. Cependant, le muscle ne libère pas un simple hydrolysat de protéines. En effet, la glutamine et l'alanine, bien qu'elles constituent à elles deux < 12 % des résidus amino-acides dans les protéines, représentent > 60 % du total des acides aminés libérés par le muscle [8]. Le flux interorgane de glutamine est de l'ordre de 80 g/j, soit l'équivalent de 40 % de la production endogène de glucose. La majeure partie de l'alanine et de glutamine provient de leur synthèse *de novo* : l'azote des acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine et valine) est utilisé pour cette synthèse *de novo* [9]. Cette libération massive d'acides aminés au cours du jeûne est rendue possible par un ralentissement de la synthèse protéique et une augmentation de la dégradation protéique au niveau du muscle.

La majeure partie des acides aminés libérés par le muscle est captée dans le territoire splanchnique. L'alanine gagne le foie où, après transamination en pyruvate, son squelette carboné rejoint la gluconéogénèse [10]. Puisque le squelette carboné de l'alanine est issu en grande partie du pyruvate produit

par le métabolisme musculaire du glucose, il s'agit là d'un cycle alanine-glucose. Pour ce qui est de la glutamine, 5 à 10 % de son flux sont captés dans le rein, où elle fournit l'azote utilisé pour l'ammoniogénèse. Mais l'intestin grêle est le premier « tissu cible » de la glutamine : 20 % du flux interorgane de glutamine semblent être captés par l'intestin grêle chez l'homme à jeun [11]. Dans l'intestin, les deux-tiers de la glutamine captée sont oxydés en CO_2, ce qui en fait le premier carburant de ce tissu [12]. La glutamine assure d'autres fonctions [13] : a) donneur d'azote pour la synthèse des bases puriques et pyrimidiques requises pour la synthèse d'ADN dans l'entérocyte et les lymphocytes du tissu immunitaire associé à l'intestin, deux types cellulaires à multiplication rapide ; b) précurseur du glutathion, tripeptide qui représente la première ligne de défense contre l'agression oxydante ; enfin c) précurseur de citrulline et d'arginine. La citrulline produite par l'intestin à partir de la glutamine est libérée dans la veine porte, et échappe à la captation hépatique. Aussi, la concentration de citrulline plasmatique est-elle un marqueur de la longueur de grêle fonctionnel, puisque sa concentration plasmatique est corrélée avec la longueur d'intestin grêle résiduel dans le syndrome du grêle court, avec la fonction du greffon après transplantation intestinale, et est abaissée en phase active de la maladie cœliaque ou lors d'une irradiation intestinale [14]. La citrulline produite par l'intestin rejoint le rein où elle est convertie en arginine. L'arginine peut à son tour soit être clivée en urée et ornithine, sous l'effet de l'arginase, soit métabolisée en citrulline et oxyde nitrique (NO), sous l'effet d'une *nitric oxide synthase* (NOS). L'arginine est le seul précurseur endogène de NO, médiateur ubiquitaire, qui régule de multiples fonctions. À l'état basal, la production de NO par les NOS constitutives représente moins de 2 % de l'utilisation totale de l'arginine [15]. Cette proportion s'accroît lors de l'activation de la NOS inductible en cas d'inflammatoires ou d'infection.

La glutamine est également un donneur majeur de carbone pour la gluconéogénèse [16]. Une partie de la glutamine captée par l'intestin est en effet convertie en alanine, qui rejoint le foie, où elle représente un substrat majeur pour la gluconéogénèse hépatique. L'intestin pourrait aussi jouer un rôle direct dans la gluconéogénèse. Le glucose synthétisé dans l'intestin pourrait agir sur des capteurs de glucose du territoire portal qui agiraient, par voie nerveuse, sur la prise alimentaire [17]. La signification physiologique de ces observations, et leur extrapolation à l'homme, restent un objet de débat [18].

Que la gluconéogénèse à partir de la glutamine ait lieu dans le foie, l'intestin, ou le rein, toujours est-il qu'après une nuit de jeûne, la glutamine fournit 8 % du carbone nécessaire à la gluconéogénèse au niveau du corps entier, cette proportion s'accroissant à 16 % après deux jours de jeûne [16].

Métabolisme lipidique à jeun (fig. 34.3)

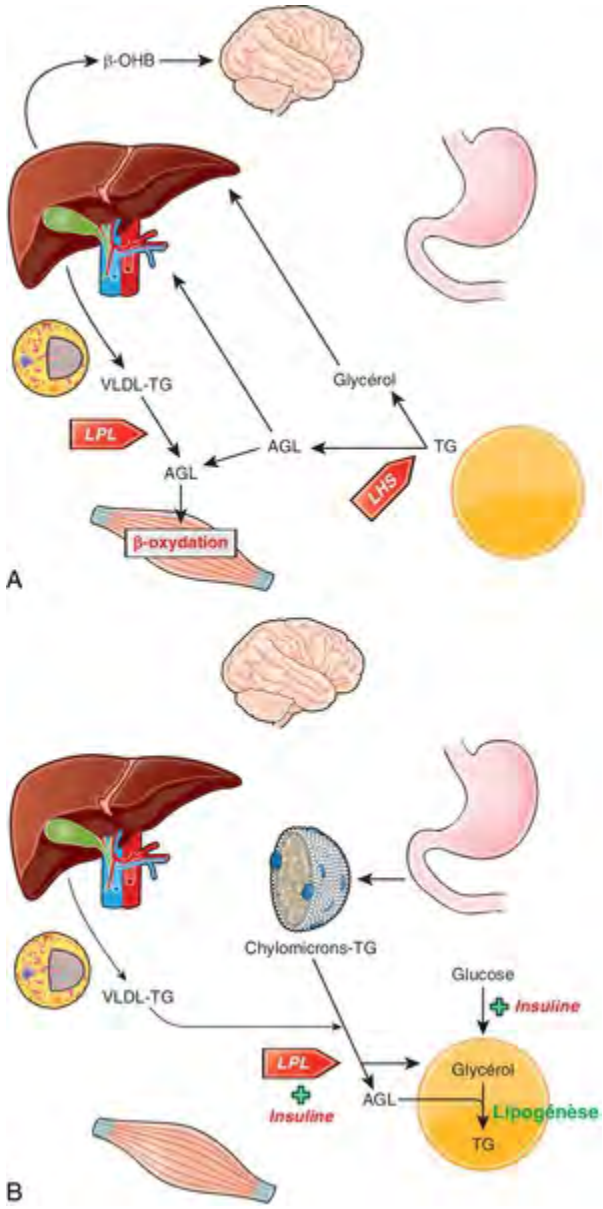


FIG. 34.3 **Echanges inter-organes de lipides chez l'homme sain.**
Après un jeûne nocturne (A) et après un repas (B).

Les carburants lipidiques, n'étant pas hydrosolubles, sont transportés par des protéines dans le plasma : les triglycérides circulants circulent dans le plasma sous forme liée à une apolipoprotéine, dans les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) synthétisées dans le foie (ou, en phase postprandiale, au sein des chylomicrons synthétisés dans la cellule intestinale). Les acides gras libres circulent, eux, liés à l'albumine. La phase de jeûne est une phase de lipolyse prédominante [19, 20]. Dans les tissus périphériques, les triglycérides des VLDL sont hydrolysés par la lipoprotéine lipase (LPL) présente dans les cellules de l'endothélium capillaire, les acides gras sont libérés et se lient à l'albumine. Captés par le muscle, ils servent de carburant principal dans ce tissu. En effet, la LPL est active même lorsque l'insulinémie est très basse, comme c'est le cas en phase de jeûne. Les triglycérides de réserve du tissu adipeux sont hydrolysés par la lipase hormono-sensible. Cette lipase est physiologiquement inhibée par l'insuline ; en phase de jeûne, où l'insulinémie est très faible, le tissu adipeux libère donc des acides gras libres dans le sang systémique. Pour être oxydés, les acides gras doivent pénétrer dans la mitochondrie : pour les acides gras à longue chaîne ($> C_{12}$) ce transport requiert une liaison avec la carnitine (qui provient d'une synthèse endogène à

partir d'un acide aminé, la lysine), catalysée par la carnitine-palmitoyltransférase 1. Cette dernière enzyme est d'ailleurs inhibée de façon allostérique par le malonyl-CoA, qui est produit à partir de l'acétyl-CoA par l'acétyl-CoA carboxylase, dans la voie de la lipogénèse : ce mécanisme assure un freinage de la β-oxydation lipidique dans les situations où la lipogénèse accélère (par exemple, après un repas) [20]. Les acides gras à chaîne moyenne ou courte sont oxydés sans intervention de la carnitine. Dans la mitochondrie, les acides gras se lient au coenzyme A, et le découpage itératif de fragments à deux carbones dans la β-oxydation fournit en moyenne 9 kcal par gramme d'acide gras oxydé et 0,7 mol de CO_2 par mole d'oxygène consommée. Le quotient respiratoire (QR) est calculé en divisant la production de CO_2 (VCO_2) par la consommation d'oxygène (VO_2) : $QR = VCO_2/VO_2$. Ce QR est mesurable en calorimétrie indirecte (mesure des échanges gazeux) et est proche de 0,7 à jeun lorsque l'organisme tire la plus grande partie de son énergie de l'oxydation des lipides. En revanche, rappelons que l'oxydation du glucose produit 4 kcal/g et 1 mol de CO_2 par mole d'oxygène consommée ; lorsque l'organisme tire la totalité de son énergie de l'oxydation des glucides, le QR est donc égal à 1 [21].

Le métabolisme protéino-énergétique après un repas

Les glucides et les protéines alimentaires subissent dans la lumière intestinale une hydrolyse qui libère de petites molécules hydrosolubles (glucose, oligopeptides et acides aminés) qui sont absorbées au travers de la barrière intestinale vers la veine porte, « autoroute de la nutrition » qui mène au foie. L'élévation de la glycémie et des acides aminés dans le sang déclenche la sécrétion d'insuline, qui va orienter l'utilisation des trois classes de macronutriments.

Le métabolisme glucidique en phase postprandiale

Le glucose exogène est capable de freiner la production endogène de glucose [22]. L'insuline a un effet permissif sur cette autorégulation, et va à la fois freiner la glycogénolyse et favoriser l'utilisation périphérique du glucose [23]. L'effet de l'insuline sur le métabolisme du glucose est mesurable par la méthode du « clamp euglycémique hyperinsulinémique » [24] : des doses graduées d'insuline sont perfusées à débit constant par voie veineuse ; pour prévenir la chute de la glycémie, du glucose exogène doit être apporté de façon simultanée, et son débit adapté en fonction de la glycémie mesurée toutes les 5 minutes. La quantité de glucose qui doit être perfusée augmente de façon dose-dépendante avec l'insulinémie, suivant une courbe sigmoïde pour atteindre un maximum de l'ordre de 10-12 mg/kg/min lorsque l'insulinémie atteint 200-700 µU/mL ; l'effet demi-maximal est atteint pour une insulinémie de 50 µU/mL [25]. La quantité de glucose exogène qui doit être perfusée pour maintenir la glycémie mesure essentiellement l'effet de l'insuline sur l'utilisation de glucose. En effet, en couplant le clamp euglycémique à la perfusion de glucose marqué, il a été établi que la production de glucose est beaucoup plus sensible à l'insuline que ne l'est l'utilisation périphérique du glucose : la production hépatique de glucose est réduite de 50 % pour une insulinémie de ≈ 25 µU/mL, et totalement inhibée lorsque l'insulinémie atteint ≈ 50 µU/mL [25].

L'organisme va utiliser de façon préférentielle le glucose pour subvenir à ses besoins énergétiques et réapprovisionner les stocks de glycogène. En effet, l'insuline produit la translocation vers la membrane cellulaire du transporteur, GLUT-4, situé dans le muscle strié, le myocarde et le tissu adipeux : dans ces tissus dits « insulinodépendants » GLUT-4 assure l'entrée du glucose dans la cellule [26]. Lorsqu'une molécule de glucose est oxydée ($C_6H_{12}O_6 + 6\ O_2 \rightarrow 6\ H_2O + 6\ CO_2$), 6 molécules de CO_2 sont produites pour 6 molécules d'oxygène consommées : le quotient respiratoire (QR), calculé en divisant la production de CO_2 (VCO_2) par l'utilisation d'oxygène (VO_2), est donc égal à 1 ($QR=VCO_2/VCO_2 = 1$). L'excédent de glucose est stocké sous forme de glycogène. Les stocks de glycogène hépatique, qui s'étaient vidés pendant la phase de jeûne, sont réapprovisionnés. Bien que l'organisme soit capable de synthétiser des acides gras à partir du glucose, cette lipogénèse *de novo* est limitée chez l'homme.

Métabolisme protéique en phase postprandiale

Pour ce qui est des protéines, après un repas on trouve dans la lumière intestinale, non seulement les protéines issues du repas (par exemple, 100 g/j chez un adulte occidental moyen), mais les protéines provenant de la desquamation des cellules intestinales, des sécrétions digestives (estimées à 70 g/j). Sous l'effet des enzymes protéolytiques sécrétées par le pancréas exocrine, ou des entérocytes eux-mêmes, plus de 160 g/j de protéines sont hydrolysées en acides aminés libres ou en di- et tripeptides, qui sont absorbés principalement au niveau du duodénum et du jéjunum. Les acides aminés issus de la digestion de la majeure partie des protéines alimentaires dans l'intestin grêle, une fois absorbés, sont extraits avidement au premier passage par le territoire splanchnique. La proportion des acides aminés « séquestrés »dans le territoire

splanchnique (intestin et foie) diffère selon l'acide aminé ingéré : 20 % pour la leucine, 50-75 % pour la glutamine et la phénylalanine, et 90 % pour le glutamate ou la thréonine [27]. Ainsi, 80 % des acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine) ingérés atteignent la circulation générale. Les tissus périphériques, en premier lieu le muscle squelettique, peuvent ainsi « se servir » et reconstituer leurs stocks d'acides aminés libres. La protéolyse musculaire ralentit, et la synthèse protéique s'accroît, le muscle devient importateur net d'acides aminés. Au niveau du corps entier, l'ingestion d'un repas s'accompagne d'un freinage de la protéolyse, tandis que l'oxydation de leucine, reflet de l'oxydation protéique, et l'utilisation non oxydative de la leucine, reflet de la synthèse protéique, sont accélérées [28].

Chez l'homme, les études, réalisées par la méthode du clamp euglycémique hyperinsulinémique, ont montré que l'effet principal de l'insuline sur le métabolisme protéique au niveau du corps entier est un freinage dose-dépendant de la protéolyse : l'insulinémie qui entraîne l'effet semi-maximal est de 32 µU/mL [29]. Lors des études par clamp euglycémique, la synthèse protéique est souvent diminuée : cette réduction est attribuée à la chute des concentrations circulantes d'acides aminés induite par le freinage de la protéolyse, qui est lui-même la conséquence de l'élévation de l'insulinémie. En effet, la perfusion simultanée d'insuline et d'acides aminés a, à la fois, un effet frénateur sur la protéolyse et accélérateur sur la synthèse protéique [30]. L'effet de l'insuline diffère selon le tissu et la protéine considérée : au niveau musculaire, l'insuline ne paraît capable de stimuler la synthèse protéique de façon nette que lorsque les acides aminés sont disponibles en abondance dans le pool intracellulaire. Au niveau du foie, l'insuline paraît stimuler la synthèse d'albumine, alors qu'elle freine celle du fibrinogène [31]. De même, l'insuline stimule la synthèse protéique de la muqueuse duodénale [32].

Régulation du métabolisme protéique par les nutriments

Régulation par les substrats énergétiques non protéiques

On sait de longue date que le glucose a un effet d'épargne protéique. Une perfusion de glucose élevant la glycémie à 1,40 g/L chez un sujet sain freine la protéolyse mesurée au niveau du corps entier [33]. Cet effet est médié par l'insuline. Tant la quantité que la nature des substrats énergétiques influent sur le bilan protéique. Chez l'adulte nourri *per os*, un supplément calorique de 25 % en sus des besoins et apporté sous forme glucidique accroît le gain protéique net, mesuré par la ^{13}C-leucine [34]. L'effet d'épargne protéique des lipides n'est pas aussi net. *In vitro*, les acides gras à chaîne longue inhibent la déshydrogénase des acides aminés ramifiés (BCKDH), enzyme qui catalyse l'oxydation de la leucine, et la perfusion de triglycérides à chaîne longue (TCL) inhibe l'oxydation de leucine [35], mais du point de vue de l'accrétion protéique, un supplément énergétique de 25 % apporté sous forme purement glucidique améliore davantage le gain protéique qu'un supplément isocalorique donné sous forme exclusivement lipidique [34]. Toutefois, chez des patients recevant une nutrition parentérale, un apport mixte glucido-lipidique paraît plus efficace qu'un apport exclusivement glucidique [36].

Rôle des acides aminés

Une élévation de 50-100 % de la concentration circulante des acides aminés, induite par la perfusion intraveineuse d'un soluté d'acides aminés, réduit la protéolyse, et stimule à la fois l'oxydation protéique et la synthèse protéique, sans modifier l'insulinémie, chez l'adulte sain. C'est pourquoi, alors que la réduction de la protéolyse survenant en phase postprandiale est attribuée à l'insuline, on attribue la stimulation de la synthèse protéique à l'élévation des concentrations des acides aminés [30].

À apport énergétique constant, la synthèse protéique nette croît en fonction des apports protéiques, que ceux-ci soient oraux ou parentéraux. Toutefois, la pente de l'augmentation de l'oxydation protéique est plus forte que celle de l'augmentation de la synthèse protéique, si bien que le « rendement » – le gain protéique net, rapporté aux apports – est d'autant plus faible que les apports protéiques sont élevés.

Giordano *et al.* ont étudié la courbe dose-réponse du métabolisme protéique mesuré au niveau du corps entier, à des apports gradués d'acides aminés par voie intraveineuse. Ils observent qu'une montée faible de l'aminoacidémie (< 50%) ne fait qu'accroître l'oxydation protéique et freiner la protéolyse, tandis qu'une stimulation de la synthèse requiert une élévation de l'aminoacidémie supérieure ou égale à 100 %. L'ensemble de ces données suggèrent que le paramètre régulateur principal de l'anabolisme protéique en phase nourrie est la variation postprandiale des concentrations circulantes d'acides aminés [30].

Enfin, rappelons que l'effet des apports protéiques dépend de la composition en acides aminés du mélange apporté : en effet, la carence d'un seul acide aminé essentiel suffit à négativer le métabolisme azoté, ce qui est facile à expliquer : la structure des protéines dépend de la séquence exacte des acides aminés qui les composent, chaque acide aminé essentiel est comme la pièce unique d'un puzzle ; en l'absence d'un acide aminé essentiel, la synthèse protéique s'arrête, les autres acides aminés (devenus inutiles) s'accumulent et

sont oxydés en CO_2 (pour leur squelette carboné) et en urée (pour ce qui concerne l'azote), l'excrétion d'urée s'accroît et le bilan azoté devient négatif quand l'excrétion d'azote dépasse la quantité d'azote apporté par l'alimentation [4].

Métabolisme lipidique en phase postprandiale

Le métabolisme lipidique est d'une sensibilité extrême à l'insuline. L'insuline inhibe puissamment la lipolyse des triglycérides de réserve en inhibant la lipase hormono-sensible (LHS). La lipolyse est en effet beaucoup plus sensible à l'insuline que la production de glucose ou la protéolyse. L'effet maximal de l'insuline (freinage de 85 % de la lipolyse) est atteint pour une insulinémie de 100 µU/mL, et son effet semi-maximal pour une insulinémie d'à peine 13 µU/mL [37]. Ainsi, une élévation même faible de l'insulinémie après un repas favorise-t-elle la préservation des réserves lipidiques, même en l'absence d'apport lipidique.

En outre, l'insuline agit en faveur de la lipogénèse à partir des lipides exogènes. En effet, les triglycérides alimentaires, après leur émulsification en micelles par les sels biliaires, vont subir l'action de la lipase pancréatique dans la lumière de l'iléon, et les acides gras et monoglycérides produits par cette hydrolyse franchissent la bordure en brosse pour entrer dans l'entérocyte. Ils y sont réestérifiés avec le glycérol, reformant ainsi des triglycérides qui sont eux-mêmes incorporés dans les chylomicrons, lesquels sont exportés vers la circulation lymphatique, et c'est au niveau du canal thoracique qu'ils rejoignent la circulation systémique, court-circuitant ainsi le foie.

Pour que l'organisme puisse utiliser les acides gras, les lipides des chylomicrons doivent être hydrolysés par une lipoprotéine lipase (LPL) dans différents tissus [19, 20]. Alors que la LPL musculaire est indépendante de l'insuline, ce qui permet l'utilisation musculaire des lipides à jeun dans le muscle, la LPL du tissu adipeux est dépendante de l'insuline et donc principalement active en phase postprandiale lorsque l'insulinémie s'élève. En outre, la synthèse de triglycérides au niveau du tissu adipeux nécessite du glycérophosphate, issu de la glycolyse dans l'adipocyte. Ainsi, l'insuline favorise le stockage lipidique à la fois en inhibant la lipolyse des triglycérides de réserve, et en favorisant la lipogénèse au niveau du tissu adipeux.

Métabolisme énergétique et azoté lors du jeûne prolongé

D'un point de vue finaliste, tout se passe comme si, lors du jeûne, les priorités de l'organisme étaient, dans l'ordre : 1) d'assurer la survie du cerveau ; puis 2) ensuite seulement, de préserver les réserves protéiques de l'organisme.

Jeûne court

Lorsque le jeûne se prolonge au-delà d'une douzaine d'heures (mais moins de 3 jours), l'insulinémie reste basse et explique que l'utilisation du glucose cesse dans les tissus insulinodépendants comme le muscle et le tissu adipeux [3, 38]. En revanche, le cerveau continue à utiliser du glucose au même rythme. Au fur et à mesure que s'épuisent les stocks hépatiques de glycogène, la source prédominante de la production endogène de glucose bascule progressivement de la glycogénolyse à la gluconéogénèse. L'insulinémie basse, levant l'inhibition de la protéolyse, permet la persistance d'une protéolyse élevée au niveau musculaire, ce qui assure un afflux vers le foie des acides aînés glucoformateurs. La gluconéogénèse à partir des acides aminés reste élevée, et fournit suffisamment de glucose pour couvrir les besoins énergétiques du cerveau, mais cette phase a un effet particulièrement dévastateur sur les réserves protéiques musculaires, qui « fondent » de 60 à 90 g de protéines (10-15 g d'azote, soit > 300 g de muscle) par jour. L'insulinémie basse permet également à la lipolyse périphérique de libérer des acides gras libres qui subviennent aux besoins du muscle.

Jeûne prolongé

Au-delà de 5-7 jours de jeûne, l'organisme met en place une adaptation durable du métabolisme énergétique à l'utilisation des corps cétoniques. Les corps cétoniques (β-hydroxybutyrate et acéto-acétate) sont des molécules acides faibles de quatre carbones produits dans le foie par condensation de deux résidus acétyl-CoA provenant de l'oxydation des acides gras. À l'inverse des acides gras, ils sont hydrosolubles et circulent libres dans le plasma, et passent la barrière hémato-encéphalique, grâce au transporteur de monocarboxylates (MCT1) [39]. Le principal facteur régulant la production hépatique de corps cétonique est l'afflux d'acides gras provenant de la lipolyse au niveau du tissu adipeux. Lors du jeûne court, la concentration des corps cétoniques est de l'ordre de quelques µmol/L dans le plasma humain et leur

contribution aux besoins énergétiques, négligeable. En revanche, lors du jeûne prolongé, la lipolyse des réserves de triglycérides du tissu adipeux accroît fortement l'afflux d'acides gras libres, et en conséquence, la production des corps cétoniques, dont la concentration s'élève dans le plasma jusqu'à des concentrations millimolaires. Les corps cétoniques remplacent le glucose comme source d'énergie principale pour le cerveau [40]. Ce changement métabolique a pour avantage de réduire le besoin de gluconéogénèse à partir des acides aminés, donc le besoin de libérer des acides aminés à partir de la protéolyse musculaire, qui serait freinée par les corps cétoniques [41]. Ainsi, les pertes azotées diminuent, tout se passe comme si l'organisme tentait, pour permettre une survie prolongée, de préserver la masse protéique musculaire.

Métabolisme énergétique et azoté dans les situations d'agression

L'agression déclenche un raz de marée hormonal. La réaction inflammatoire, induite par exemple par une endotoxine bactérienne, provoque la sécrétion par le macrophage de plusieurs cytokines (IL1β, IL-6 et TNFα) qui agissent sur l'hypothalamus, lequel émet un pic de *cortocotropin releasing hormone* (CRH), qui agit sur la sécrétion hypophysaire d'ACTH, laquelle stimule à son tour la sécrétion de cortisol par la surrénale [42]. La clairance du cortisol paraît également réduite en situation d'agression [43]. La sécrétion d'hormone de croissance, de catécholamines et de glucagon est également accrue. Toutes ces hormones dites de « contre-régulation » ont un effet « anti-insuline ».

Métabolisme glucidique

Les hormones de contre-régulation et les cytokines produisent une résistance à l'insuline, qui touche le foie, entraînant une augmentation de la production hépatique de glucose, mais aussi les tissus périphériques « insulinodépendants », comme le muscle et le tissu adipeux, où l'utilisation de glucose diminue [42]. Il en résulte une tendance à l'augmentation de la glycémie, et une « canalisation » de l'utilisation du glucose vers les tissus non dépendants de l'insuline comme les tissus blessés ou lésés. Au lieu d'être entièrement « brûlé » en CO_2, le glucose y est surtout converti en lactate, qui est « recyclé » vers le foie pour y être converti en glucose dans la gluconéogénèse. Ce cycle est, d'un point de vue énergétique, peu efficace, puisque l'oxydation de glucose en lactate fournit seulement 2 ATP (contre 36 lorsque l'oxydation du glucose se poursuit jusqu'au CO_2) ; en outre, la gluconéogénèse consomme de l'énergie, fournie en partie par l'oxydation des lipides. Ainsi, on peut observer à la fois une hyperglycémie et un QR bas, témoignant d'une utilisation préférentielle des lipides. D'un point de vue finaliste, cette adaptation à l'agression pourrait servir à fournir aux tissus lésés le maximum de glucose pour les aider à lutter contre l'agent « agresseur ». La résistance à l'insuline est reconnue comme facteur favorisant les complications chez les patients de soins intensifs [44, 45].

Agression et métabolisme protéique

L'augmentation de la sécrétion de cortisol augmente de façon drastique la dégradation protéique au niveau musculaire [46]. Les acides aminés exportés en excès par le muscle sont captés par le foie où ils servent a) à la gluconéogénèse ; et b) à la synthèse des protéines de la phase aiguë (protéine C-réactive, fibrinogène). La masse protéique musculaire est sacrifiée au profit du territoire splanchnique : l'organisme « mange ses muscles » et l'on a pu parler d'un « autocannibalisme », justifié d'un point de vue finaliste par le besoin à court terme de sauver d'autres organes vitaux.

L'agression entraîne ainsi une fonte des réserves protéiques musculaires qui atteint 7-14 g d'azote (50-100 g de protéines) par jour, et peut, si elle se prolonge, compromettre la fonction musculaire (par exemple, des muscles respiratoires) ou les fonctions immunitaires, gourmandes en protéines pour la multiplication des cellules immunitaires. Toutefois, malgré cet effet délétère de l'hypersécrétion de cortisol, il faut rappeler qu'elle paraît indispensable à la survie, puisqu'un traitement par l'hydrocortisone réduit la mortalité chez des patients en état de choc septique [47]. Par ailleurs, le flux de glutamine exportée par le muscle augmente de façon spectaculaire dès les premières heures de l'agression, du fait d'une stimulation de la synthèse *de novo* de glutamine. Pourtant, la concentration de la glutamine s'effondre non seulement dans le muscle, mais dans le plasma au cours des agressions sévères comme les brûlures étendues [48]. Cet effondrement est lié à une augmentation de l'utilisation de glutamine dans le territoire splanchnique [49] : lorsque cette utilisation dépasse les capacités de synthèse *de novo* de glutamine, la glutamine, qui était non essentielle chez le sujet sain, devient un acide aminé « conditionnellement essentiel » en situation d'agression. Il devient donc utile de restaurer les stocks de glutamine par un apport de glutamine exogène.

Agression et métabolisme lipidique

On observe souvent une élévation des acides gras libres au cours de l'agression, du fait d'une stimulation de la lipolyse des triglycérides de réserve par la lipase hormono-sensible, laquelle est stimulée par les hormones de contre-régulation, notamment les catécholamines et l'hormone de croissance [50]. L'afflux accru d'acides gras libres dans le foie pourrait augmenter la synthèse hépatique des triglycérides, exportés du foie dans les VLDL. L'augmentation des triglycérides circulant pourrait aussi traduire une réduction de leur hydrolyse périphérique du fait d'une réduction de l'activité de la LPL endothéliale.

Références

[1] Tappy L., Schneiter P. Measurement of substrate oxidation in man. *Diabetes Metab.* 1997;23:435–442.

[2] Roza A.M., Shizgal H.M. The Harris Benedict equation reevaluated : resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr.* 1984;40:168–182.

[3] Newsholme E.A., Leach A.R. *Biochemistry for the medical sciences.* In: Chichester, UK: John Wiley & Sons; 1983:952.

[4] Darmaun D. Que reste-t-il du concept d'acides aminés essentiels? *Nutr Clin Métabol.* 1998;12:129–136.

[5] Wolfe R.R. Isotopic measurement of glucose and lactate kinetics. *Ann Med.* 1990;22:163–170.

[6] Stumvoll M., Meyer C., Perriello G., et al. Human kidney and liver gluconeogenesis : evidence for organ substrate selectivity. *Am J Physiol.* 1998;274:E817–E826.

[7] Cahill Jr. G.F. Starvation in man. *N Engl J Med.* 1970;282:668–675.

[8] Tessari P., Garibotto G. Interorgan amino acid exchange. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2000;3:51–57.

[9] Darmaun D., Déchelotte P. Role of leucine as a precursor of glutamine alpha-amino nitrogen in vivo in humans. *Am J Physiol.* 1991;260:E326–E329.

[10] Beaufrère B., Attaix D. *Métabolisme protéique. in Traité de Nutrition artificielle de l'adulte, édité par la SFNEP, coordonné par.* In: Leverve X., Cosnes J., Erny P., Hasselman M., eds. Paris: Editions Mariette Guéna; 1998:63–80 chapitre 6.

[11] McAnena O.J., Moore F.A., Moore E.E., et al. Selective uptake of glutamine in the gastrointestinal tract : confirmation in a human study. *Br J Surg.* 1991;78:480–482.

[12] Windmueller H.G. Glutamine utilization by the small intestine. *Adv Enzymol.* 1982;53:201–237.

[13] Darmaun D. Intestin et métabolisme de la glutamine. *Médecine-Sciences.* 1993;9:884–890.

[14] Crenn P., Messing B., Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr.* 2008;27:328–339.

[15] Castillo L., Beaumier L., Ajami A.M., et al. Whole body nitric oxide synthesis in healthy men determined from [15N] arginine-to-[15N]citrulline labeling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:11460–11465.

[16] Hankard R.G., Haymond M.W., Darmaun D. Role of glutamine as a glucose precursor in fasting humans. *Diabetes.* 1997;46:1535–1541.

[17] Delaere F., Magnan C., Mithieux G. Hypothalamic integration of portal glucose signals and control of food intake and insulin sensitivity. *Diabetes Metab.* 2010;36:257–262.

[18] Watford M. Is the small intestine a gluconeogenic organ? *Nutr Rev.* 2005;63:356–360.

[19] Li Y., He P.P., Zhang D.W., et al. Lipoprotein lipase : from gene to atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014;237:597–608.

[20] Saggerson D. Malonyl-CoA, a key signaling molecule in mammalian cells. *Annu Rev Nutr.* 2008;28:253–272.

[21] Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry : a review. *Metabolism.* 1988;37:287–301.

[22] Wolfe R.R., Allsop J.R., Burke J.F. Glucose metabolism in man : responses to intravenous glucose infusion. *Metabolism.* 1979;28:210–220.

[23] Davidson M.B. Autoregulation by glucose of hepatic glucose balance : permissive effect of insulin. *Metabolism.* 1981;30:279–284.

[24] DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. Glucose clamp technique : a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237:E214–E223.

[25] Rizza R.A., Mandarino L.J., Gerich J.E. Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man. *Am J Physiol.* 1981;240:E630–E639.

[26] Richter E.A., Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev.* 2013;93:993–1017.

[27] Reeds P.J., Burrin D.G., Stoll B., et al. Role of the gut in the amino acid economy of the host. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme.* 2000;3:25–40.
[28] Darmaun D., Just B., Messing B., et al. Glutamine metabolism in healthy adult men : response to enteral and intravenous feeding. *Am J Clin Nutr.* 1994;59:1395–1402.
[29] Fukagawa N.K., Minaker K.L., Rowe J.W., et al. Insulin-mediated reduction of whole body protein breakdown. Dose-response effects on leucine metabolism in postabsorptive men. *J Clin Invest.* 1985;76:2306–2311.
[30] Castellino P., Luzi L., Simonson D.C., et al. Effect of insulin and plasma amino acid concentrations on leucine metabolism in man : role of substrate availability on estimates of whole body protein synthesis. *J Clin Invest.* 1987;80:1784–1793.
[31] De Feo P., Gan Gaisano M., Haymond M.W. Differential effects of insulin deficiency on albumin and fibrinogen synthesis in humans. *J Clin Invest.* 1991;88:833–840.
[32] Charlton M., Ahlman B., Nair K.S. The effect of insulin on human small intestinal mucosal protein synthesis. *Gastroenterology.* 2000;118:299–306.
[33] Robert J.J., Bier D.M., Zhao X.H., et al. Glucose and insulin effects on the novo amino acid synthesis in young men : studies with stable isotope labeled alanine, glycine, leucine, and lysine. *Metabolism.* 1982;31:1210–1218.
[34] Motil K.J., Bier D.M., Matthews D.E., et al. Whole body leucine and lysine metabolism studied with [1-13C]leucine and [alpha-15N]lysine : response in healthy young men given excess energy intake. *Metabolism.* 1981;30:783–791.
[35] Beaufrère B., Attaix D. *Métabolisme protéique. in Traité de Nutrition artificielle de l'adulte, édité par la SFNEP, coordonné par.* In: Leverve X., Cosnes J., Erny P., Hasselman M., eds. Paris: Editions Mariette Guéna; 1998:63–80 chapitre 6.
[36] Bresson J.L., Bader B., Rocchiccioli F., et al. Protein-metabolism kinetics and energy-substrate utilization in infants fed parenteral solutions with different glucose-fat ratios. *Am J Clin Nutr.* 1991;54:370–376.
[37] Nurjhan N., Campbell P.J., Kennedy F.P., et al. Insulin dose-response characteristics for suppression of glycerol release and conversion to glucose in humans. *Diabetes.* 1986;35:1326–1331.
[38] Cahill Jr. G.F. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:1–22.
[39] Halestrap A.P. The SLC16 gene family — structure, role and regulation in health and disease. *Mol Aspects Med.* 2013;34:337–349.
[40] Owen O.E., Morgan A.P., Kemp H.G., et al. Brain metabolism during fasting. *J Clin Invest.* 1967;46:1589–1595.
[41] Nair K.S., Welle S.L., Halliday D., et al. Effect of beta-hydroxybutyrate on whole-body leucine kinetics and fractional mixed skeletal muscle protein synthesis in humans. *J Clin Invest.* 1988;82:198–205.
[42] Leverve X.M. Inter-organ substrate exchanges in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001;4:137–142.
[43] Boonen E., Vervenne H., Meersseman P., et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med.* 2013;368:1477–1488.
[44] Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359–1367.
[45] NICE.-SUGAR Study Investigators, Finfer S., Chittock D.R., et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283–1297.
[46] Darmaun D., Matthews D.E., Bier D.M. Physiological hypercortisolemia increases proteolysis, glutamine, and alanine production. *Am J Physiol.* 1988;255:E366–E373.
[47] Annane D., Sébille V., Charpentier C., et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002;288:862–871.
[48] Gore D.C., Jahoor F. Glutamine kinetics in burn patients. Comparison with hormonally induced stress in volunteers. *Arch Surg.* 1994;129:1318–1323.
[49] Thibault R., Welch S., Mauras N., et al. Corticosteroids increase glutamine utilization in human splanchnic bed. *Am J Physiol.* 2008;294:G548–G553.
[50] Sakharova A.A., Horowitz J.F., Surya S., et al. Role of growth hormone in regulating lipolysis, proteolysis, and hepatic glucose production during fasting. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2755–2759.

CHAPITRE 35

Le microbiote

P. Seksik; C. Landman; E. Quevrain

Le microbiote dans l'écosystème. Biodiversité, stabilité, résilience

Le microbiote intestinal constitue un écosystème complexe dont l'impact sur la santé de l'Homme est aujourd'hui reconnu. Le tube digestif héberge des êtres unicellulaires comme des bactéries mais aussi des virus, des champignons et des microorganismes très particuliers appelés les *Archaea* qui se différencient des bactéries et du règne animal. Parmi tous ces microorganismes, les bactéries forment le groupe le plus représenté et l'on considérera donc dans le présent ouvrage que les données se référant au microbiote intestinal concernent les bactéries qui colonisent notre tube digestif. Ce compartiment devient un élément important de la physiologie humaine à mesure que l'on reconnaît plusieurs fonctions physiologiques portées par ce microbiote. Même si son étude et son impact restent encore du domaine de la recherche, une bonne connaissance de cette entité apparaît nécessaire pour appréhender les avancées en cours visant à manipuler ce microbiote dans un but thérapeutique.

Biodiversité et mise en place

Le microbiote intestinal humain contient environ 10^{14} bactéries réparties en 4 phyla bactériens : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, et *Proteobacteria* et représente l'un des écosystèmes les plus complexes présents à la surface de la terre. Le microbiote intestinal d'un individu adulte est représenté par plusieurs centaines d'espèces bactériennes différentes et est stable au cours du temps [1, 2]. Plus de 80 % des espèces bactériennes appartenant à cet écosystème ne sont pas cultivables. La plus grande partie des informations concernant cet écosystème a donc été générée grâce à des méthodes moléculaires basées sur le séquençage du gène bactérien codant ARN ribosomal 16S. La majorité des études ont été réalisées sur des échantillons de selles. La combinaison de méthodes culture-dépendantes et culture-indépendantes a permis de déterminer que les genres *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Bifidobacterium* et *Fusobacterium* dominaient le microbiote fécal. À la naissance, le tube digestif du nouveau-né est dépourvu de bactérie. La colonisation microbienne débute dès les premiers instants de vie. En l'absence des mécanismes immunitaires sophistiqués de l'adulte, le tube digestif du nouveau-né est un environnement particulièrement permissif et les niveaux de population y atteignent rapidement 10^{11} bactéries par gramme de contenu. La colonisation suit néanmoins un schéma relativement organisé, sous la dépendance de facteurs exogènes (d'origine maternelle, alimentaire) et endogènes tels que les sécrétions du tube digestif mais aussi les produits des premiers microorganismes colonisateurs qui globalement conditionnent la physico-chimie du biotope [3]. Les bactéries anaérobies qui dominent le microbiote intestinal de l'adulte font partie des premiers microorganismes rencontrés lors d'une naissance par voie basse. La mise en place successive d'espèces bactériennes conduit vers l'âge de 2 ans à un microbiote stable au plan fonctionnel. Ces bactéries se répartissent tout le long du tube digestif selon des concentrations croissantes depuis les parties hautes du tube digestif jusqu'au colon distal. Il existe quelques bactéries dans l'estomac et les parties supérieures de l'intestin grêle. Les concentrations vont croissantes atteignant 10^{8} bactéries par gramme de contenu dans l'iléon terminal. Les bactéries anaérobies facultatives dominent dans l'intestin grêle alors que les bactéries anaérobies strictes dominent les bactéries anaérobies facultatives dans le côlon distal et les selles par un facteur de 1 000 environ. La densité bactérienne atteint son maximum dans le côlon distal avec 10^{11} bactéries par gramme de contenu [4]. L'utilisation d'outils moléculaires a montré que la plus grande partie ({2/3} environ) des espèces dominantes observées dans le microbiote fécal d'un individu lui est propre [4].

Stabilité – Résilience

Si l'on reconnaît ainsi des caractéristiques très conservées en termes de composition au niveau des phyla et grands groupes phylogénétiques, au niveau des espèces, le microbiote d'un individu lui est propre. Une fois le microbiote adulte mis en place, et si les conditions environnementales ne changent pas, la composition en grands groupes bactériens et en espèces dominantes est stable dans le temps. Ainsi si on réalise une électrophorèse particulière du génome bactérien à partir d'une selle d'un individu, on observe pour chaque individu un « code-barres » unique hautement stable dans le temps [2]. Cette notion de stabilité dans le temps du microbiote est nouvelle et fondamentale, rapprochant le microbiote d'une entité structurée et fonctionnelle qui en fait un véritable « organe caché ».

En revanche, les populations sous-dominantes, minoritaires, peuvent varier [5]. Des facteurs environnementaux peuvent induire des changements majeurs. C'est le cas de prises d'antibiotiques, de changement dans le régime alimentaire ou encore au décours d'une infection intestinale [6]. Après une perturbation de cet écosystème, le retour à l'équilibre antérieur ou vers un nouvel équilibre est une caractéristique importante à connaître. Ce phénomène est appelé résilience du microbiote intestinal. Il s'agit de la mise en route de phénomènes dynamiques écologiques peu connus qui restaure le microbiote après perturbation. Ceci est bien évidemment à prendre en compte lorsque l'on envisage de pouvoir moduler le microbiote dans un but thérapeutique. La vitesse de retour à l'état antérieur ou vers un nouvel état stable est un élément mal connu et évalué à quelques semaines ou mois après une prise d'antibiotique [6]. La résilience du microbiote intestinal reste un sujet de recherche majeur qui est à l'étude notamment lors des approches de transplantation de microbiote fécal qui commencent à être pratiquées.

Structure et description classique et moléculaire

Le microbiote intestinal est donc composé de 10^{14} microorganismes répartis en 160 espèces bactériennes chez un individu parmi le millier d'espèces identifiées dans les cohortes humaines étudiées. Comme il l'a été mentionné précédemment, ces 10^{14} bactéries sont majoritairement réparties en 4 phyla bactériens : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, et *Proteobacteria*. Les *Firmicutes* et les *Bacteroidetes* constituent les deux phyla dominants du microbiote avec une représentativité respective de 60-75 % et 30-40 %. Comme dans tout écosystème bactérien, plus de 90 % des espèces du microbiote intestinal ne sont pas cultivables. Vivant dans la plupart des cas, en absence d'oxygène, dans un environnement dont les propriétés physico-chimiques sont souvent difficiles à caractériser et à reproduire, ces bactéries intestinales ne peuvent pas être cultivées en laboratoire. Des approches culture-indépendantes basées sur le séquençage du gène codant l'ARN ribosomal 16S, par exemple, ont été développées afin d'appréhender la grande diversité du microbiote intestinal. Deux types d'échantillons peuvent être analysés afin d'accéder aux espèces bactériennes composant l'écosystème intestinal : en effet, les populations bactériennes liées à la muqueuse et celles contenues dans la lumière intestinale doivent être distinguées. Elles présentent des fonctions et une composition bien différentes. Le biofilm composant le microbiote muqueux à la surface de l'épithélium intestinal possède des fonctions métaboliques particulières de transformation des aliments et d'échange de nutriments ainsi qu'une fonction d'induction et d'éducation du système immunitaire de l'hôte. Le microbiote issu d'échantillons fécaux est le plus souvent étudié en raison de la facilité de collecte des échantillons. Même si l'importance des différences dans la composition et le rôle du microbiote fécal *vs* le microbiote muqueux est reconnue, elle demeure à ce jour mal évaluée.

Une étude publiée en 2005 dans la revue *Science* par une équipe américaine de l'université de Stanford décrit le microbiote intestinal muqueux et fécal d'individus sains [1]. Ces auteurs ont obtenu 11 831 séquences codant l'ARNr 16S bactérien et 1 524 séquences codant le gène du 16S présent chez les *Archaea.* L'analyse phylogénétique de l'ensemble de ces séquences a permis l'identification de 395 phylotypes bactériens et d'un seul phylotype d'*Archaea* correspondant à *Methanobrevibacter smithii*. Sur les 395 phylotypes, 301 correspondent à des *Firmicutes* et 95 % de ces séquences appartiennent à des bactéries du groupe *Clostridia*. Certaines de ces séquences (42), correspondent à des bactéries produisant du butyrate et appartenant aux clusters IV, XIVa et XVI de ce groupe *Clostridia*. Parmi les 65 séquences correspondant à des *Bacteroidetes*, de plus grandes variations ont été observées entre les individus. Dans ce phylum, des *Bacteroidetes thetaiotaomicron* ont été retrouvés chez tous les individus. Ensuite, quelques séquences seulement correspondant aux *Proteobacteria*, aux *Actinobacteria*, aux *Fusobacteria* et aux *Verrucomicrobia* ont été identifiées.

En raison d'une diminution des coûts du séquençage haut débit de l'ADN et de l'amélioration des outils d'analyse bio-informatique, il est aujourd'hui possible de comparer la composition des communautés bactériennes du tractus digestif d'un grand nombre de sujets : enfant, adulte, personne âgée, patients obèses, patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, etc. L'analyse de l'ensemble

des génomes bactériens présent dans un écosystème donné est appelée analyse métagénomique. De grands programmes d'analyse du métagénome intestinal humain ont été entrepris ces dernières années (MetaHIT) [7]. Dans ce programme MetaHIT, l'analyse de 396 échantillons de selles a permis d'obtenir un catalogue de 3,9 millions de gènes répartis dans 7 381 groupes de coabondance de gènes. Environ 10 % de ces groupes correspondent à des bactéries (plus des {3/4} de ces bactéries n'ayant jamais été référencées dans les bases de données). Les 90 % restants correspondent à des groupes de virus bactériens (bactériophages), de plasmides (fragments d'ADN bactériens circulaires) ou encore des gènes qui protègent les bactéries d'attaques virales (connus sous le nom de séquences CRISPR) [7].

Selon un séquençage du métagénome, c'est-à-dire de l'ensemble des gènes appartenant à ces bactéries, réalisé à partir de selles collectés auprès de 124 Européens en 2009, il y aurait de 1 000 à 1 150 espèces bactériennes différentes dans le microbiote intestinal. Chaque individu hébergerait environ 160 de ces espèces [8]. Comme attendu, parmi les espèces prédominantes du microbiote, les auteurs ont trouvé des représentants des phyla *Firmicutes* (*Faecalibacterium prausnitzii, Clostridium leptum, Enterococcus faecalis, Roseburia intestinalis*…) et *Bacteroidetes* (*Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides vulgatus*…), des groupes *Dorea/Eubacterium/Ruminococcus* (*Dorea longicatena, Ruminococcus torque, Eubacterium hallii*…). Ont également été identifiés des espèces de *Bifidobacteria*, *Proteobacteria* et des représentants du groupe *Streptococci/Lactobacilli* (*Streptococcus thermophilus*…). Au-delà de l'identification des espèces bactériennes présentes dans l'écosystème intestinal en condition de normobiose, ces analyses métagénomiques permettent également de caractériser les modifications de la composition et les modifications fonctionnelles du microbiote intestinal. Les rôles qu'exerce cette entité sont majeurs pour la physiologie et doivent être portés à notre connaissance afin de pouvoir moduler certaines fonctions physiologiques en modulant le microbiote et/ou appréhender les conséquences fonctionnelles de modifications du microbiote.

Fonctions métaboliques et immunitaires

La présence permanente d'une importante biomasse bactérienne exerce des effets physiologiques dont les répercussions pour l'hôte sont, pour la plupart, bénéfiques. Le microbiote intestinal contribue, d'un point de vue métabolique, à la fermentation des sucres et des protéines et au métabolisme de nombreuses molécules telles que les acides biliaires et les xénobiotiques. Le microbiote participe également à la maturation du système immunitaire et joue un véritable rôle de barrière protectrice de l'épithélium intestinal contre l'infection par des microorganismes pathogènes.

Fonctions métaboliques

Les principales sources d'énergie du microbiote sont les glucides et les protéines contenues dans les fibres alimentaires qui ne sont pas digérées par l'hôte dans le tractus digestif supérieur et qui parviennent alors dans le côlon. La nature et la quantité des substrats disponibles dépendent donc des individus et de leur régime alimentaire qui constitue un facteur environnemental susceptible d'influencer l'équilibre du microbiote comme cela a été mentionné précédemment. La biotransformation de ces différents substrats par le microbiote colique, d'une part, permet aux bactéries d'obtenir l'énergie nécessaire à leur croissance et, d'autre part, génère la production d'une diversité de métabolites qui sont pour la plupart absorbés et utilisés par l'hôte.

Métabolisme des glucides

Selon les individus et leur régime alimentaire, 10 à 60 g de glucides fermentescibles par jour parviennent au côlon. Différents groupes bactériens du microbiote colique avec des activités complémentaires participent à la dégradation anaérobie des polymères glucidiques en métabolites fermentaires et forment ainsi une chaîne trophique. La première étape de cette chaîne est la dégradation des différents polymères en fragments plus petits (oligosides, oses…) fait intervenir une grande variété d'hydrolases (polysaccharidases, glycosidases…). Ces enzymes ne sont pas produites par les cellules eucaryotes humaines mais par les bactéries du microbiote colique dites « fibrolytiques ». Ces bactéries appartiennent principalement aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia*. Les bactéries glycolytiques transforment les glucides ainsi produits en pyruvate en utilisant la glycolyse. Le pyruvate est lui-même transformé *via* différentes voies métaboliques en produits finaux de la fermentation, les acides gras à chaîne courte. Il s'agit de l'acétate produit par la majorité des espèces prédominantes du côlon (*Bacteroides, Clostridium*…), du propionate synthétisé principalement par les espèces du genre *Bacteroides* et également par *Propionibacterium* et *Veillonella* et enfin du butyrate produit par les espèces des genres *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* [9]. Cependant, un certain nombre d'espèces bactériennes (des genres *Bifidobacterium*,

Lactobacillus…) produisent des métabolites intermédiaires (succinate, lactate, éthanol, formate) qui sont ensuite transformés par d'autres espèces bactériennes en produits finaux.

Métabolisme des gaz

L'hydrogène est le gaz majoritairement produit lors des processus fermentaires, et ce en grande quantité de façon quotidienne dans le côlon. Son élimination, essentielle à l'efficacité du processus fermentaire, est possible de plusieurs manières. Il peut être excrété par l'émission de gaz rectaux ou par voie pulmonaire, mais la plus grande partie de l'hydrogène est transformée *in situ* par des bactéries du microbiote colique dites hydogénotrophes [10]. Les trois types de transformation principaux sont : en méthane par les *Archaea* méthanogènes (présents dans le microbiote colique de 30 à 50 % des adultes), en acétate par les bactéries acétogènes, et enfin en sulfures au potentiel délétère pour le côlonocyte par les bactéries sulfato-réductrices (dont le genre prédominant est *Desulfovibrio*).

Métabolisme des protéines

La biodégradation des protéines par le microbiote colique est quantitativement moins importante que celle des glucides mais elle est fondamentale car les protéines représentent la principale source azotée pour les bactéries coliques. Par ailleurs, le métabolisme des protéines fait intervenir plusieurs espèces ayant des activités complémentaires. Les bactéries dites « protéolytiques », appartenant aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptoccoccus* et *Lactobacillus*, sont capables par leur activité protéasique d'hydrolyser les protéines en petits peptides. Elles disposent ainsi de l'azote et du carbone qui leur sont nécessaires. Certaines espèces bactériennes peuvent assimiler directement ces peptides. Cela s'accompagne fréquemment de la libération d'acides aminés libres qui seront utilisés par d'autres bactéries incapables d'assimiler des peptides. Chez certaines espèces (des genres *Veillonella*, *Fusibacterium*, *Clostridium*…) ne fermentant pas les glucides, les acides aminées sont utilisés comme source principale d'énergie. La fermentation des acides aminés par les bactéries du microbiote colique utilise plusieurs réactions d'oxydation et de réduction dont la principale est la voie réductrice de désamination. Elle aboutit à la formation d'acides gras à chaînes courtes (acétate, propionate, butyrate) et d'ammoniac. Néanmoins, de nombreux autres composés comme des phénols, des acides dicarboxyliques et des acides gras ramifiés (isobutyrate, isovalérate…) sont également produits lors du métabolisme des acides aminés. Les composés phénoliques et indoliques, issus de la dégradation des acides aminés aromatiques et qui sont potentiellement toxiques pour l'hôte, sont absorbés et détoxifiés dans la muqueuse colique, puis excrétés dans les urines. L'ammoniac est également absorbé dans le côlon, il rejoint le foie par la circulation portale où il est converti en urée qui sera éliminée par voie urinaire. L'ammoniac est aussi une source majeure d'azote pour un grand nombre de bactéries du microbiote colique qui l'utilise pour la synthèse d'acides aminés grâce à leur activité amino-transférase.

Métabolisme des lipides

Les lipides de la lumière colique proviennent de trois origines : les lipides non absorbés dans l'intestin grêle, ceux provenant de la desquamation des colonocytes et les lipides bactériens. Ces acides gras sont transformés (hydrolyse, oxydation, réduction, hydroxylation…) par les bactéries du microbiote colique. Le cholestérol colique, qui provient pour la majorité de la bile (70 %) et pour le reste de l'alimentation (20 %) et de la desquamation des cellules épithéliales intestinales (10 %), est converti par le microbiote en coprostanol qui n'est pas absorbé et donc est éliminé dans les fèces [11]. Cette efficacité est très variable d'un sujet à l'autre et le taux fécal de coprostanol pourrait être impliqué dans la réduction du risque cardio-vasculaire et la cancérogénèse colique. Les acides biliaires, produit de transformation du cholestérol par le foie, sont également conjugués à la glycine ou à la taurine, ce qui a pour conséquence une amphiphilie accrue. 95% des acides biliaires suivent le cycle entérohépatique : sécrétion biliaire, réabsorption au niveau de l'iléon terminal, retour au foie *via* le système porte, avant d'être à nouveau sécrété dans la bile. Seuls 5 % des acides biliaires sécrétés dans la bile parviennent donc au côlon où ils sont métabolisés (déconjugaison, oxydation, épimérisation, 7-alpha-déshydroxylation, désulfatation…) par les bactéries du microbiote en acides biliaires dits secondaires [12]. La déconjugaison (espèces des genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*…) rend les acides biliaires plus hydrophobes et favorise leur absorption passive. Les acides cholique et chénodésoxycholique, acides biliaires primaires principaux chez l'homme, sont transformés par 7-alpha-déshydroxylation par les espèces du genre *Clostridium* en acides desoxycholique et lithocholique (acides biliaires secondaires) qui pourraient avoir un effet carcinogène sur la muqueuse colique. Les hormones stéroïdes et des xénobiotiques suivent également un cycle entérohépatique et les mêmes voies métaboliques avec conjugaison hépatique et déconjugaison par le microbiote colique.

Effet barrière et fonctions immunitaires

L'effet barrière est un effet protecteur du microbiote intestinal vis-à-vis des bactéries pathogènes exogènes. En effet, il existe une compétition pour les nutriments et les sites d'adhérence épithéliaux entre pathogènes et les bactéries commensales. Par ailleurs, le microbiote est capable de produire des bactériocines et de stimuler la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales. Il induit également la production des IgA sécrétoires et favorise le bon fonctionnement des jonctions serrées entre les cellules épithéliales [13], ce qui diminue l'invasion par des bactéries pathogènes. Outre ses propriétés de barrière, le microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans le développement et la maturation du système immunitaire. La découverte de cette fonction essentielle du microbiote vient de l'observation des différences entre souris axéniques (élevées en milieu stérile et donc dépourvues de microbiote intestinal) et souris élevées en animalerie classique dans le cadre d'études comparatives [14]. Les souris axéniques présentaient de nombreuses anomalies au niveau du système immunitaire intestinal : hypoplasie des plaques de Peyer, diminution des lymphocytes intra-épithéliaux, déficit en certaines populations lymphocytaires T, diminution de sécrétion intestinale d'immunoglobulines A, concentration d'immunoglobulines sériques et production de cytokines limitées. Mais ces anomalies ne se limitaient pas à l'épithélium intestinal, puisque l'observation de la rate et des ganglions lymphatiques révélait l'absence de structure avec des zones lymphocytaires atrophiées. Par ailleurs, l'ensemble de ces anomalies disparaissaient quelques semaines après l'inoculation du microbiote de souris conventionnelle à ces souris axéniques. À côté de ces observations sur les fonctions globales du microbiote, il semble que certaines espèces bactériennes aient des propriétés spécifiques. L'homéostasie intestinale est notamment sous la dépendance d'un équilibre entre les lymphocytes T effecteurs (Th17 principalement) et les lymphocytes T régulateurs (Treg). Il a récemment été montré que certaines bactéries stimulent particulièrement les populations Th17 intestinales [15] alors que d'autres stimulent les Treg [16] par l'intermédiaire des acides gras à chaînes courtes qu'elles produisent [17]. Elles participent ainsi au maintien de l'homéostasie intestinale.

Conclusion

Le microbiote intestinal humain contient, entre autres microorganismes, environ 10^{14} bactéries et représente l'un des écosystèmes les plus complexes présents à la surface de la Terre. Cette entité forme une biomasse extrêmement biodiverse, unique pour chaque individu, relativement stable dans le temps, capable de résilience et dont la structure est bien définie à l'échelle des phyla des grands groupes. Plus de 90 % des espèces du microbiote intestinal ne sont pas cultivables en laboratoire et il a fallu attendre l'avènement de méthodes indépendantes de la culture pour mieux caractériser la diversité du microbiote intestinal. Au-delà de l'identification des espèces, des analyses métagénomiques permettent également d'évaluer les modifications fonctionnelles du microbiote intestinal. Les fonctions qu'exerce le microbiote sont majeures pour la physiologie contribuant d'une part, d'un point de vue métabolique, à la fermentation des sucres et des protéines et au métabolisme de nombreuses molécules (acides biliaires et les xénobiotiques), mais aussi participant à la maturation du système immunitaire et jouant un véritable rôle de barrière protectrice de l'épithélium intestinal contre l'infection par des microorganismes pathogènes. Ces fonctions doivent faire l'objet de notre attention si l'on veut à terme pouvoir moduler certaines fonctions physiologiques en modulant le microbiote et/ou appréhender les conséquences fonctionnelles de modifications du microbiote.

Références

[1] Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308(5728):1635–1638 Epub 2005/04/16.

[2] Seksik P., Rigottier-Gois L., Gramet G., et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut.* 2003;52(2):237–242 Epub 2003/01/14.

[3] Fallani M., Young D., Scott J., et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe : geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(1):77–84 Epub 2010/05/19.

[4] Tyler A.D., Smith M.I., Silverberg M.S. Analyzing the human microbiome : a "how to" guide for physicians. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(7):983–993 Epub 2014/04/23.

[5] Caporaso J.G., Lauber C.L., Costello E.K., et al. Moving pictures of the human microbiome. *Genome Biol.* 2011;12(5):R50 Epub 2011/06/01.

[6] Dethlefsen L., Relman D.A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(Suppl 1):4554–4561 Epub 2010/09/18.

[7] Nielsen H.B., Almeida M., Juncker A.S., et al. Identification and assembly of genomes and genetic elements in complex metagenomic samples without using reference genomes. *Nat Biotechnol.* 2014;32(8):822–828 Epub 2014/07/07.
[8] Qin J., Li R., Raes J., et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59–65 Epub 2010/03/06.
[9] Pryde S.E., Duncan S.H., Hold G.L., et al. The microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS Microbiol Lett.* 2002;217(2):133–139 Epub 2002/12/14.
[10] Christl S.U., Murgatroyd P.R., Gibson G.R., et al. Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology.* 1992;102(4 Pt 1):1269–1277 Epub 1992/04/01.
[11] Lichtenstein A.H. Intestinal cholesterol metabolism. *Ann Med.* 1990;22(1):49–52 Epub 1990/02/01.
[12] Ridlon J.M., Kang D.J., Hylemon P.B. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res.* 2006;47(2):241–259 Epub 2005/11/22.
[13] Hooper L.V. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol.* 2004;12(3):129–134 Epub 2004/03/06.
[14] Macpherson A.J., Harris N.L. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(6):478–485 Epub 2004/06/03.
[15] Gaboriau-Routhiau V., Rakotobe S., Lecuyer E., et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity.* 2009;31(4):677–689 Epub 2009/10/17.
[16] Atarashi K., Tanoue T., Shima T., et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science.* 2011;331(6015):337–341 Epub 2011/01/06.
[17] Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013;341(6145):569–573 Epub 2013/07/06.

CHAPITRE 36

Physiologie de l'hémostase[1]

A. Tournoys

Sous l'influence de conditions hémodynamiques locales très diverses, le système hémostatique fait interagir des composants plasmatiques, des cellules circulantes et la paroi vasculaire (fig. 36.1). La « balance hémostatique » est physiologiquement équilibrée et régulée pour, d'une part, maintenir la fluidité sanguine et, d'autre part, arrêter localement une hémorragie (fig. 36.2). Les anomalies localisées ou systémiques qui affectent cette balance résultent soit du défaut d'un ou plusieurs constituants soit d'une exacerbation inappropriée d'une réponse normale avec débordement des mécanismes de régulation.

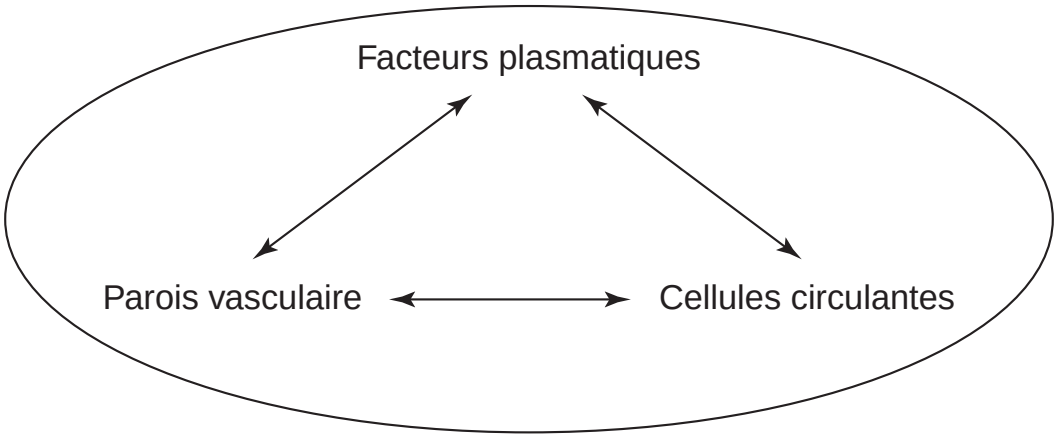


FIG. 36.1 **Représentation schématique globale du système hémostatique.**

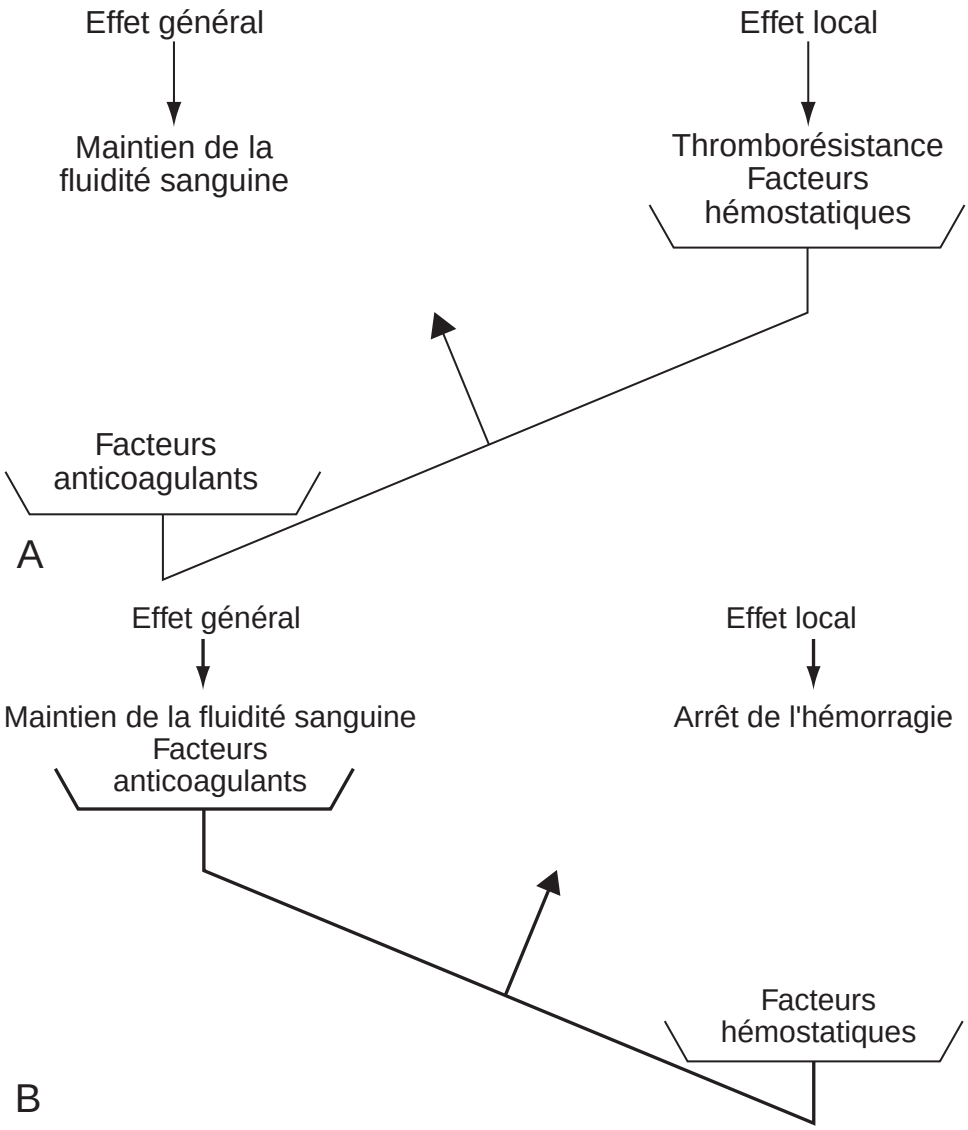


FIG. 36.2 **Équilibres physiologiques de la « balance hémostatique ».**

La description du système hémostatique se divise classiquement en hémostase primaire, coagulation et fibrinolyse. Ces étapes, souvent décrites comme successives, sont en fait très étroitement liées et parallèles *in vivo*, au moins pour les deux premières, mais ne présentent pas la même durée d'action ni la même puissance. Nous avons privilégié une présentation fonctionnelle qui montre le système en état de veille puis décrit son activation physiologique [1].

Système hémostatique en état de veille

Le système hémostatique se tient prêt en permanence à mobiliser les énergies procoagulantes pour exercer sa fonction principale d'arrêt d'une hémorragie (fig. 36.2b). Cependant, à l'état basal, dans le but de maintenir la fluidité sanguine, il est globalement orienté vers la thromborésistance grâce à l'expression de phénotypes cellulaires non thrombogènes et à l'existence de mécanismes régulateurs physiologiques (fig. 36.2a). Le rôle joué par l'endothélium vasculaire est à ce titre primordial [2]. Outre sa fonction mécanique de barrière protectrice, son activité de sécrétion et de synthèse permet de limiter les interactions avec les cellules circulantes, en particulier les plaquettes, et de participer à l'efficacité des systèmes inhibiteurs plasmatiques (fig. 36.3).

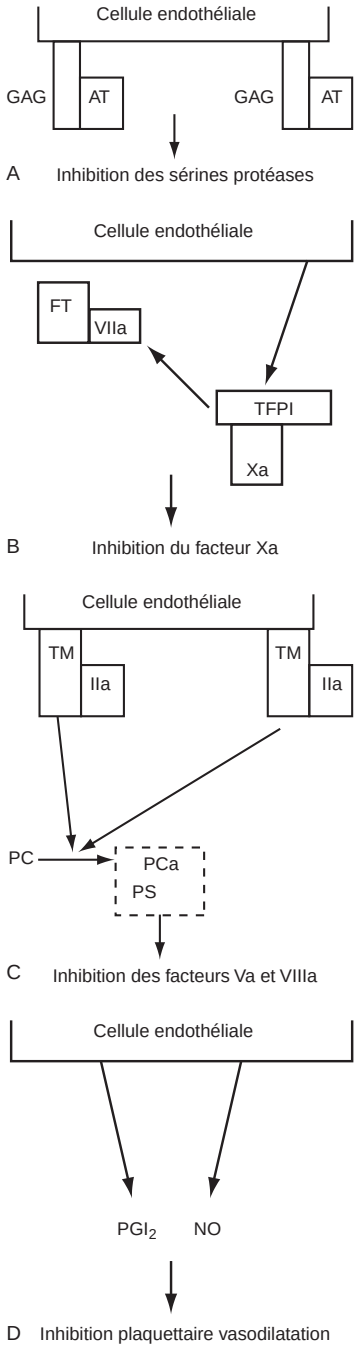


FIG. 36.3 **Mécanismes endothéliaux de thromborésistance.**

Endothélium : une barrière protectrice

Sous forme d'une monocouche de cellules polarisées, l'endothélium tapisse la surface luminale de l'ensemble de l'arbre vasculaire. Cette barrière, active et sélective vis-à-vis des échanges moléculaires et ioniques, isole le sang circulant des molécules thrombogènes du sous-endothélium. L'intégrité de cette surface est maintenue grâce aux molécules d'adhésion constitutives qui assurent la liaison entre les cellules endothéliales et entre la matrice et l'endothélium [3]. À l'inverse, certaines molécules inductibles, qui favorisent l'adhérence des cellules circulantes, ne sont pas ou peu exprimées à l'état basal. De plus, l'expression du phénotype des molécules d'adhésion participant à l'intégrité de l'endothélium est étroitement adaptée aux conditions plus ou moins défavorables rencontrées au niveau des différents territoires vasculaires et en particulier à la puissance des forces de cisaillement produites par le flux sanguin.

Endothélium : contrôle de l'interaction plaquettes/vaisseaux

La surface endothéliale non lésée inhibe l'adhésion des plaquettes par une polarisation membranaire électronégative et par la synthèse de deux médiateurs : la prostacycline (PGI_2) et le monoxyde d'azote (NO) [4]. La prostacycline est produite à l'état basal par une cascade enzymatique constitutive à partir des phospholipides membranaires transformés en acide arachidonique. Le monoxyde d'azote est obtenu à partir de la L-arginine par une NO-synthase d'expression constitutive régulée en partie par les forces de cisaillement. Ces deux médiateurs inhibent l'activation plaquettaire en augmentant respectivement les concentrations intracellulaires d'AMP cyclique (AMPC) et de GMP cyclique (GMPC).

Endothélium : acteur de l'inhibition spécifique de la coagulation

La régulation de la coagulation est une propriété majeure des cellules endothéliales qui participent de façon directe ou indirecte au fonctionnement des trois systèmes d'inhibition spécifique de la coagulation par :

- la présence de polysaccharides analogues de l'héparine (les glycosaminoglycanes ou GAG) capables de potentialiser l'action de l'antithrombine et de ses analogues ;
- l'expression constitutive de la thrombomoduline (TM), protéine de surface qui fixe la thrombine et active le système de la protéine C ;
- la synthèse de TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*) qui inhibe la voie d'activation de la coagulation dépendante du facteur tissulaire.

À l'état basal, ces systèmes sont chargés de maintenir la thrombine à un niveau faible dans le flux sanguin pour répondre à une somme de petites activations locales spontanées.

Leurs importances respectives sont sans doute à déduire de la fréquence et de la gravité des manifestations thrombotiques observées lors d'une anomalie constitutionnelle de l'un d'entre eux.

L'effet inhibiteur direct de la thrombomoduline sur la thrombine semble majeur. À l'inverse, la nature réversible de la liaison pourrait permettre à ce système de se comporter comme un réservoir de thrombine lors d'une activation de la coagulation.

L'efficacité de l'antithrombine et du TFPI est dépendante de l'accessibilité aux GAG de l'endothélium. Compte tenu de l'absence de déficit clairement identifié, le rôle du TFPI à l'état basal reste difficile à déterminer.

Activation physiologique de l'hémostase

La formation d'une brèche vasculaire provoque une vasoconstriction réflexe suivie d'une activation locale des mécanismes hémostatiques. La paroi vasculaire, les cellules circulantes et les protéines de la coagulation interviennent de façon plus ou moins importante en fonction du territoire lésé et de l'ampleur de l'hémorragie. La voie des plaquettes est mise en jeu rapidement ; elle est prépondérante dans la microcirculation où les forces de cisaillement sont élevées. La voie de la coagulation est essentielle lorsque l'hémorragie touche des vaisseaux de petit et moyen calibre. Dans les deux cas, la phase d'initiation qui fait intervenir la paroi vasculaire lésée est suivie d'une phase d'activation auto-amplifiée et fortement régulée puis d'une phase de réparation du tissu vasculaire et de restauration du flux sanguin.

Initiation de l'hémostase

La rupture de la barrière endothéliale protectrice démasque ou libère des molécules physiologiquement actives. Deux d'entre elles ont un rôle majeur dans l'initiation du processus hémostatique : le facteur Willebrand (VWF) et le facteur tissulaire (FT).

Rôle du facteur Willebrand

Outre une fraction plasmatique dont le rôle essentiel est de transporter et de stabiliser le facteur VIII de la coagulation, le VWF est stocké dans les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales et dans les granules α des plaquettes. Lors d'une altération endothéliale, une partie du VWF est libérée dans la circulation et une autre partie se lie au collagène sous-endothélial et change de conformation. Ce VWF modifié est capable de se lier au complexe glycoprotéique Ib-IX-V de la membrane des plaquettes pour initier leur adhésion puis leur activation. L'affinité pour la GPIb est en relation avec la distribution multimérique modulée par une métalloprotéase de clivage : l'ADAMTS-13. L'adhésion *via* le VWF est renforcée par des interactions directes entre les macromolécules du sous-endothélium (collagène, laminine ou fibronectines) et les récepteurs spécifiques du type intégrine à la surface des plaquettes non activées. Il

semble cependant que l'action du VWF soit indispensable pour donner la puissance nécessaire à l'adhésion lorsque les forces de cisaillement sont élevées [5].

Rôle du facteur tissulaire

Le FT est une glycoprotéine ancrée à la surface des cellules musculaires lisses et des fibroblastes de la paroi vasculaire. Son expression, très variable en fonction des territoires vasculaires, est inductible après activation sur d'autres types cellulaires dont le monocyte et la cellule endothéliale [6].

La lésion vasculaire démasque le FT dont le contact étroit avec les phospholipides membranaires permet la liaison de forte affinité avec le facteur VII plasmatique.

En présence de calcium, la formation de ce complexe favorise l'activation du facteur VII en sérine protéase par protéolyse restreinte. Cette activation, à la base de la cascade de la coagulation *in vivo*, est auto-amplifiée puisque le complexe FT/VIIa est capable d'activer le facteur VII.

Activation du système hémostatique

Voie des plaquettes

L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium en présence de calcium entraîne leur activation qui se traduit par :

- un changement morphologique qui prépare la formation d'un système canaliculaire ouvert nécessaire à la sécrétion de nombreuses substances granulaires ;
- des modifications qualitatives et quantitatives des molécules de surface et des capacités de synthèse qui déterminent un phénotype plaquettaire « activé » (tableau 36.1).

Tableau 36.1

Structure et fonction des composants plaquettaires.

Protéines adhésives de surface			
Molécule	**CD**	**Ligand**	**Fonction**
GP Ib-IX	42b-42a	VWF	Adhésion
GP IIb-IIIa	41-61	Fibrinogène VWf	Agrégation
GP Ia-IIa	49b-29	Collagène	Adhésion
GP IV	36	Thrombospondine	Agrégation
P- sélectine	62	CD15	Marqueur d'activation Liaison aux leucocytes
Récepteurs membranaires			
Récept. thrombine		Thrombine	Activation
Récept. ADP		ADP	Activation
Récept. thromboxane A_2		Thromboxane A_2	Activation
Récept. collagène		Collagène	Activation
Contenu granulaire			
Molécule		**Granule**	**Fonction**
ADP		dense	Activation plaquettaire
Calcium		dense	Activation plaquettaire et coagulation
FP4 et β TG		alpha	Marqueurs d'activation Anti-héparine
VWF		alpha	Adhésion
Fibrinogène		alpha	Agrégation, coagulation
Fibronectine		alpha	Adhésion
Thrombospondine		alpha	Agrégation
Facteurs V, XIII, XI		alpha	Coagulation
Protéine S		alpha	Inhibition de coagulation
Facteurs de croissance (PDGF, TGFβ, EGF, ECGF)		alpha	Réparation vasculaire
PAI-1 Hydrolases, collagénase élastase		alpha lysosomes	Inhibition fibrinolyse Dégradation matrice

L'activation plaquettaire prépare l'agrégation évoluant vers la formation d'un thrombus susceptible d'enrayer une hémorragie microcirculatoire.

L'élément fondamental permettant l'agrégation est l'augmentation de l'expression du complexe glycoprotéique IIb/IIIa récepteur du fibrinogène à la surface des plaquettes activées. Cette expression est obtenue sous la double influence de l'ADP libéré des granules denses et du thromboxane A_2 synthétisé par les plaquettes activées par la métabolisation de l'acide arachidonique. Ces deux molécules exercent leur activité grâce à un récepteur plaquettaire spécifique couplé aux protéines G et amplifient le phénomène en activant d'autres plaquettes à proximité. En présence de calcium libéré localement en forte quantité par les plaquettes activées, le fibrinogène plasmatique ou excrété des granules se lie aux complexes IIb/IIIa de plaquettes adjacentes pour former des ponts intercellulaires et constituer un réseau plaquettaire. La solidité de ce réseau est accrue par la thrombospondine, protéine adhésive libérée par la plaquette activée et capable de se lier à la glycoprotéine IV de la membrane plaquettaire. Par ailleurs, le VWF et la fibronectine peuvent

aussi se fixer à d'autres complexes IIb/IIIa pour renforcer l'agrégation. Comme pour l'adhésion, le rôle du VWF semble essentiel dans la constitution du thrombus en présence de forces de cisaillement élevées.

Voie de la coagulation

La coagulation physiologique aboutit à la formation localisée d'un caillot de fibrine après une suite de réactions enzymatiques de protéolyse partielle se déroulant au contact de surfaces phospholipidiques offertes par les plaquettes et les cellules vasculaires activées [7]. Dans ces conditions et en présence de calcium, les protéines de la coagulation sont successivement activées en sérine protéases (VIIa, Xa, IXa, XIa et IIa) sauf le facteur XIIIa qui possède une activité transglutaminase (tableau 36.2). Dans certains cas, la présence d'un cofacteur lui-même activé (Va et VIIIa) accélère fortement la réaction. Les grandes étapes de la coagulation sont l'activation du facteur X, la génération de thrombine et la formation de fibrine (fig. 36.4).

Tableau 36.2

Principales caractéristiques des protéines de la coagulation.

Symbole	Nom	Fonction après activation	Demi-vie *in vivo* (h)	Concentration plasmatique		Valeurs moyennes de référence Adultes = 100 %		Taux plasmatique de sécurité
A — Facteurs de la coagulation								
				mg/L	nM	Naissance à terme	6 mois	
I	Fibrinogène	Formation caillot	100-150	2 000-4 000	7 000	3 g/L	2,5 g/L	0,5-1 g/L
II*	Prothrombine	Sérine protéase	50-120	100-150	1 500	50 %	88 %	30-40 %
V	Proaccélérine	Cofacteur	12-36	5-10	30	72 %	91 %	20-30 %
VII*	Proconvertine	Sérine protéase	4-6	0,35-0,60	10	66 %	87 %	20-30 %
VIII	Antihémophilique A	Cofacteur	10-16	0,10-0,20	1	100 %	73 %	> 50 %
IX*	Antihémophilique B	Sérine protéase	24	3-5	80	50 %	86 %	> 40 %
X*	Stuart	Sérine protéase	36-48	7-7	160	40 %	78 %	20-30 %
XI	Rosenthal	Sérine protéase	40-80	3-6	30	38 %	86 %	30-40 %
XII	Hageman	Sérine protéase	50-70	30-40	370	53 %	77 %	–
XIII	Stabilisant de la fibrine	Transglutaminase	150-300	20-30	90	80 %	110 %	10-20 %
PK	Prékallikréine (Fletcher)	Sérine protéase	35	25-50	500	37 %	86 %	–
KHPM	Kininogène haut poids moléculaire (Fitzgerald)	Cofacteur	150	60-90	700	54 %	82 %	–
B — Inhibiteurs de la coagulation								
PC*	Protéine C	Sérine protéase	6-8	3-6	70	35 %	60 %	
PS*	Protéine S	Cofacteur	50-70	25	300	36 %	87 %	
AT	Antithrombine III		60	180-300	2 000	63 %	104 %	
HC II	Cofacteur II de l'héparine	Serpine		60-110	1 000	43 %	120 %	
TFPI	Inhibiteur du facteur tissulaire	Inhibiteur de Kunitz		0,10	2,5			

* Protéines à synthèse hépatique Vit–K dépendante.

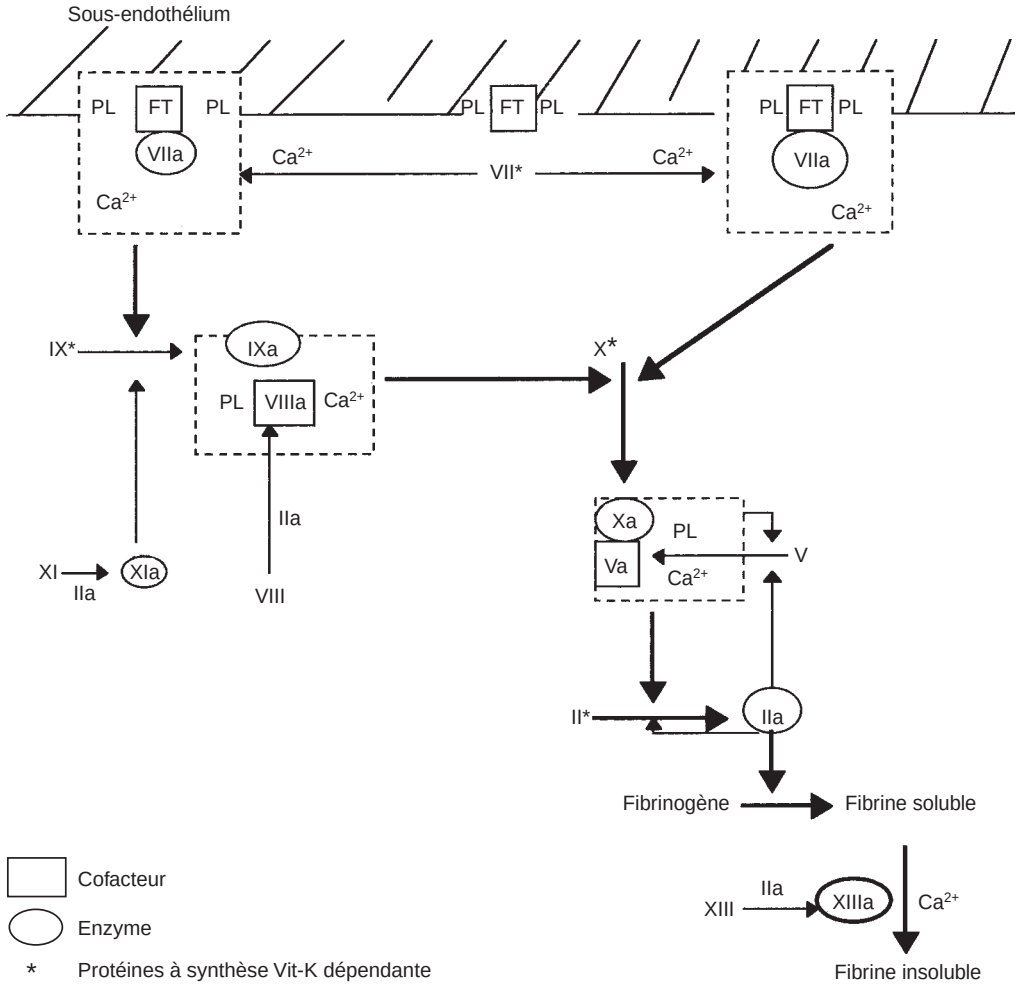


FIG. 36.4 **Représentation schématique de la cascade de la coagulation.**

x* : synthèse Vit-K dépendante.

Activation du facteur X

Au niveau des territoires vasculaires riches en facteur tissulaire, le complexe FT/VIIa active directement le facteur X. Le FT joue un rôle de cofacteur dans cette réaction. Dans les autres cas, une voie amplificatrice (dite boucle de Josso) passe par l'activation intermédiaire du facteur IX par le complexe FT/VIIa puis activation du facteur X par le IXa en présence de VIIIa comme cofacteur.

La double voie d'activation du facteur X, dépendant de la richesse en FT des sites vasculaires, explique la physiopathologie des manifestations hémorragiques chez l'hémophile et rend largement compte de l'effet thérapeutique de fortes doses de facteur VIIa.

Par ailleurs, le facteur XI activé par la thrombine renforce l'activation du facteur IX. Il s'agit là de l'étape finale de la voie dite « endogène », seule étape de cette voie qui semble conserver réellement une importance dans la coagulation *in vivo* [8].

Génération de thrombine

Le complexe, appelé « prothrombinase », formé entre le facteur Xa et le cofacteur Va en présence de calcium et de phospholipides active la prothrombine en thrombine (IIa) en libérant un fragment (F1 + 2) témoin de cette transformation. Au-delà d'une simple étape dans la cascade de coagulation, la génération de thrombine représente le pivot du processus coagulant d'un côté par sa forte implication dans l'auto-amplification de la réaction en activant les cofacteurs V et VIII et les facteurs XI et XIII, d'un autre côté, en participant à la régulation de la cascade, soit comme cible, soit comme activateur des systèmes inhibiteurs physiologiques (rétrocontrôle négatif). Cette dualité explique également l'intérêt majeur porté à cette molécule par la recherche pharmaceutique. Par ailleurs, grâce à un récepteur cellulaire, la thrombine intervient comme une cytokine dans l'ensemble du processus hémostatique mais aussi dans le système inflammatoire.

Formation de fibrine

La thrombine convertit le fibrinogène en monomères de fibrine avec libération de petits fragments : les fibrinopeptides A et B. Les monomères de fibrine ont pour vocation de se polymériser pour constituer un réseau de fibrine stabilisé en présence de calcium par l'action enzymatique du facteur XIII activé par la thrombine. Ce réseau vient renforcer l'agrégat issu de la voie des plaquettes pour stopper l'hémorragie.

Relations coagulation-voie des plaquettes et cellules circulantes

Les relations entre la voie des plaquettes et la coagulation sont multiples et participent à l'amplification locale du processus hémostatique et à la formation d'un caillot fibrinoplaquettaire. L'activation des cellules circulantes (monocytes, polynucléaires) renforce le processus hémostatique et participe au développement d'une réponse inflammatoire secondaire. Lors de pathologies, des activateurs endogènes (cytokines de l'inflammation) ou des molécules exogènes (LPS des bactéries à gram négatif) peuvent activer directement l'ensemble de ces cellules.

Action des plaquettes sur la coagulation

Les plaquettes activées modifient la répartition de leurs phospholipides membranaires pour former des vésicules nécessaires à l'activité sérine protéase des facteurs de la coagulation. L'expulsion de ces microvésicules permet la dissémination d'une activité procoagulante (anciennement facteur plaquettaire 3) à proximité de la lésion.

Les plaquettes activées libèrent des protéines de la coagulation (facteurs V, XI, XII et fibrinogène) stockées dans les granules α. La sécrétion de ces facteurs sur le lieu de la lésion vasculaire permet d'obtenir des concentrations locales importantes et donc une efficacité très supérieure par rapport aux taux plasmatiques ordinaires de ces facteurs. Cette situation explique le caractère aléatoire du syndrome hémorragique dans certains cas de déficits plasmatiques en facteur V.

Les plaquettes activées produisent des protéines spécifiques qui possèdent une activité anti-héparine : la β thromboglobuline et le facteur plaquettaire 4.

Action de la coagulation sur les plaquettes

La thrombine, enzyme clé de la coagulation, est un puissant activateur des plaquettes après fixation sur un récepteur membranaire spécifique. Il s'agit d'un élément majeur de l'amplification de la réponse hémostatique.

Interactions cellulaires

Les plaquettes et les cellules endothéliales activées expriment la P-sélectine (CD62), glycoprotéine adhésive qui favorise la liaison et l'activation monocytaire par une expression consécutive de FT à la surface monocytaire [9].

Les nombreuses substances libérées par les plaquettes (ADP) et par les cellules endothéliales activées (PAF ou *platelet activating factor*) activent les monocytes et les polynucléaires circulants et induisent l'expression de molécules d'adhésion ou de récepteurs pour les protéines de la coagulation [10].

Régulation physiologique de l'hémostase

Le développement explosif des systèmes hémostatiques impose l'existence de mécanismes régulateurs dont le but n'est pas de s'opposer à la constitution locale bénéfique d'un thrombus mais d'éviter la dissémination inopportune par le flux sanguin des activations plaquettaires et procoagulantes. Les mécanismes sont similaires à ceux évoqués en début d'exposé pour le système en état de veille. Ils sont mis en jeu avec une puissance supérieure. Même si l'endothélium activé par la thrombine et d'autres stimuli est capable de produire une quantité accrue de PGI_2 et de NO par la mise en action de voies enzymatiques inductibles, la thrombine exerce une action procoagulante et activatrice plaquettaire forte et diffusible qui justifie le rôle fondamental des trois systèmes anticoagulants physiologiques dans la régulation globale de l'hémostase.

Inhibiteurs de sérine protéases

L'antithrombine (AT) est une protéine plasmatique de synthèse hépatique représentante principale de la famille des inhibiteurs de sérine protéases ou serpines [11]. Elle possède deux sites réactifs majeurs ; l'un permet d'exercer une action de neutralisation irréversible vis-à-vis des enzymes de la coagulation (facteurs IIa, Xa, IXa, XIa, et VIIa liés au FT), l'autre permet la liaison à l'héparine et à ses analogues endogènes (en particulier l'héparane sulfate) présents dans la paroi vasculaire. Cette fixation accélère considérablement l'inactivation de l'enzyme cible. Certaines études récentes évoquent pour l'AT des propriétés anti-

inflammatoires indépendantes de l'activité anticoagulante et dont l'importance physiologique reste à déterminer.

Les autres serpines ont une moindre activité physiologique : l'héparine cofacteur II (HCII) inhibe spécifiquement la thrombine après liaison au dermatane sulfate ; la protéase nexine-I libérée des plaquettes activées ou des fibroblastes inhibe localement la thrombine.

Système de la protéine C

Le système anticoagulant de la protéine C est composé principalement de trois éléments : la thrombomoduline (TM), la protéine C (PC) et la protéine S (PS) [12].

La thrombomoduline, protéine de la surface endothéliale, est capable de fixer la thrombine qui subit alors une modification de conformation et perd ses propriétés coagulantes.

La protéine C, molécule plasmatique de synthèse hépatique vitamine K dépendante, est activée par la thrombine fixée à la TM en présence de calcium. La PC activée (PCa) qui inhibe par protéolyse les cofacteurs Va et VIIIa, est elle-même régulée par l'α_1 antitrypsine, l'α_2 macroglobuline et le PC *inhibitor* (PCI), une serpine libérée des plaquettes activées [13]. La mise en évidence récente d'un récepteur endothélial de la PC et de la Pca d'expression inductible par la thrombine pourrait constituer un élément de régulation supplémentaire du système et expliquer un effet de la PC dans le processus inflammatoire [12].

La protéine S est une moléculeamine K dépendante synthétisée par le foie, les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Elle est présente dans le plasma pour moitié liée à la C_{4b}BP (protéine inflammatoire régulant le système du complément). La fraction plasmatique libre ou libérée des granules α lors de l'activation plaquettaire joue le rôle de cofacteur de la PCa. Certaines études récentes et les manifestations thrombotiques observées lors d'un déficit en PS suggèrent qu'elle pourrait avoir une action inhibitrice directe sur les facteurs Xa et Va.

Inhibition de la voie du FT

De nombreuses situations expérimentales montrent l'importance du TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) comme anticoagulant physiologique [14]. Le TFPI est une glycoprotéine de synthèse endothéliale et mégacaryocytaire. Il inhibe la voie du FT par liaison au facteur Xa puis formation d'un complexe avec le FT et le facteur VIIa à la surface endothéliale. L'héparine et en particulier les héparines de bas poids moléculaire augmentent l'efficacité du TFPI en augmentant sa libération endothéliale [15]. Une inhibition modérée du complexe FT/VIIa pourrait être exercée par l'antithrombine en présence de GAG [16].

Réparation vasculaire

Après activation de l'hémostase, constitution du thrombus et arrêt de l'hémorragie, la fibrinolyse physiologique réactionnelle favorise le rétablissement d'un flux sanguin normal et l'action de différents facteurs de croissance permet la réparation de la paroi vasculaire lésée.

Fibrinolyse physiologique

La fibrinolyse est un phénomène physiologique localisé qui aboutit à la solubilisation du caillot fibrineux en vue de rétablir le flux sanguin. La plasmine, obtenue par transformation de son précurseur inactif le plasminogène, est l'enzyme protéolytique responsable de cette activité.

Facteurs de la fibrinolyse

Plasminogène et plasmine

Le plasminogène, protéine de synthèse hépatique, est le précurseur inactif de la plasmine. Il est retrouvé dans le sang, à la surface des cellules endothéliales et des plaquettes grâce à un récepteur spécifique et dans les matrices extracellulaires après fixation sur les macromolécules d'adhésion. Cette fraction fixée participe à la focalisation de la réaction fibrinolytique à proximité des tissus lésés.

La plasmine est une sérine protéase obtenue par clivage protéolytique du plasminogène sous l'effet des activateurs du plasminogène. Elle dégrade la fibrine, le fibrinogène et d'autres facteurs de la coagulation (V, VIII, XIII). Grâce à des mécanismes inhibiteurs puissants, la quantité de plasmine circulante reste réduite et la dégradation des facteurs de coagulation n'est pas observée en physiologie.

Activateurs du plasminogène

Plusieurs activateurs conduisent à la transformation du plasminogène en plasmine. La voie « tissulaire » passe par l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) produit et libéré par l'endothélium activé. L'action du t-PA est accélérée par la fibrine ce qui favorise la focalisation de la réaction fibrinolytique à proximité du caillot.

La voie « humorale » repose sur l'urokinase (u-PA) issue de la protéolyse de la pro-urokinase sous l'effet de la kallikréine activée par le système contact et de la plasmine. Cette voie est probablement secondaire en situation physiologique. Outre l'activation de la kallikréine, il semble que le système contact et en particulier le facteur XII puisse participer directement à l'activation du plasminogène [17].

Régulateurs de la fibrinolyse

La fibrinolyse est hautement régulée par des inhibiteurs directs de la plasmine, des inhibiteurs ou anti-activateurs du plasminogène et d'autres protéines inhibitrices.

L'α_2 antiplasmine exerce une puissante action inhibitrice irréversible sur le site actif de la plasmine libre et empêche ainsi l'existence de plasmine dans la circulation sanguine. Seuls les complexes inactifs plasmine-antiplasmine (PAP) formés peuvent être présents dans la circulation. L'α_2 macroglobuline inhibe la plasmine de manière moins spécifique et plus lente. Elle prend le relais de l'α_2 antiplasmine en cas de débordement.

Des travaux récents décrivent l'existence du TAFI (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*). Il s'agit d'une molécule à activité carboxypeptidase activée par le complexe TM/thrombine. Elle exerce une activité inhibitrice sur l'action de la fibrine dans la transformation du plasminogène [18].

Le principal inhibiteur des activateurs du plasminogène (le PAI-1) est produit en majorité par les cellules endothéliales. Il forme un complexe avec le t-PA et l'u-PA et se trouve dans la circulation en large excès par rapport aux activateurs. Le PAI-2 s'oppose à l'action de l'urokinase dans des situations pathologiques particulières.

Deux autres régulateurs physiologiques de la fibrinolyse sont l'inhibiteur de la C1 estérase qui module l'activité de la kallikréine et la glycoprotéine riche en histidine (HRG) qui réduit le plasminogène disponible.

Déroulement de la fibrinolyse

À l'état de veille, afin d'éviter une lyse trop rapide d'un caillot en voie de constitution, le système hémostatique est orienté vers l'hypofibrinolyse du fait d'un large excès de PAI-1 et de la neutralisation immédiate de la plasmine circulante par l'α_2 antiplasmine.

La réaction fibrinolytique physiologique est déclenchée par la formation de la fibrine conjointement avec la libération de t-PA par les cellules endothéliales activées. La plasmine produite localement est d'abord inhibée par une fraction de l'α_2 antiplasmine liée au thrombus puis elle exerce son activité sur la fibrine en libérant des produits de dégradation, en particulier les D-dimères très utilisés pour le diagnostic d'exclusion de la thrombose veineuse et dans le suivi des CIVD. La plasmine libérée dans le flux sanguin est inhibée par l'α2 antiplasmine circulante avec formation des complexes plasmine-antiplasmine (PAP).

Réparation vasculaire

Après l'action du système hémostatique, une réparation de la paroi vasculaire lésée est indispensable. Elle est sous la dépendance de facteurs de croissance et de facteurs mitogéniques produits ou libérés localement lors des différentes activations cellulaires. Les plaquettes activées libèrent :

- le PDGF (*platelet derived growth factor*) qui favorise la prolifération des cellules lisses et mésenchymateuses ;
- le TGFβ (*transforming growth factor* β) qui augmente la synthèse de collagène et la formation du tissu conjonctif ;
- l'ECGF (*endothélial cell growth factor*) facteur de croissance de l'endothélium ;
- l'EGF (*epidermal growth factor*) qui stimule la croissance épidermique.

La cellule endothéliale est également source de facteurs de croissance ECGF et EGF qui se fixent sur les GAG de la matrice sous-endothéliale.

Les monocytes activés produisent également des facteurs de prolifération (PDGF et EGF).

Évaluation biologique du système hémostatique

L'exploration du système hémostatique vise à :

- dépister ou éliminer les anomalies susceptibles d'avoir des conséquences cliniques ;
- réaliser le diagnostic des anomalies constitutionnelles ou acquises de l'hémostase ;
- évaluer le retentissement sur l'hémostase d'une thérapeutique.

Les tests disponibles sont souvent individuellement très réducteurs par rapport à la complexité *in vivo*. Dans les pathologies complexes, seule l'interprétation globale et itérative de quelques tests judicieusement choisis en relation avec la situation clinique permet d'obtenir l'information souhaitée. Pour cela, le dialogue clinicien/biologiste est indispensable.

Outre les tests globaux d'exploration de la coagulation et le dosage des différents facteurs, les marqueurs d'activation du système hémostatique font l'objet de tests spécialisés (tableau 36.3).

Tableau 36.3

Marqueurs d'activation de l'hémostase.

Marqueurs endothéliaux et monocytaires	
Facteur tissulaire (FT) * monocytaire * plasmatique Thrombomoduline (TM) plasmatique Facteur Willebrand (FvW) Activateur de plasminogène (t-PA) Inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1)	Activation monocytaire Lésion endothéliale et monocytaire Lésion endothéliale Activation endothéliale Activation endothéliale Activation endothéliale
Marqueurs plaquettaires	
Néo-Ag plaquettaires GMP 140, GpIIb-IIIa Facteur Willebrand et inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1)	Activation plaquettaire Agrégation plaquettaire
Marqueurs d'activation de la coagulation	
Facteur VIIa Peptide d'activation * du facteur II (F1 + 2) * du fibrinogène (FpA) Complexe thrombine- antithrombine (TAT) Monomères de fibrine Complexes solubles	Activation de la voie extrinsèque Activation de la cascade Thrombinoformation Fibrinoformation Thrombinoformation et inhibition par complexation Fibrinoformation Fibrinoformation
Marqueurs d'activité fibrinolytique	
Complexe plasmine-antiplasmine (PAP) D-dimère Produits de dégradation du fibrinogène (PDF)	Formation de plasmine et inhibition par complexation Fibrinoformation et action fibrinolytique Action fibrinogénolytique

Références

[1] Sampol J., Arnoux D., Boutière B. *Manuel d'hémostase.* In: 1re éd Paris: Elsevier; 1995.

[2] Ait-Oufella H., Maury E., Guidet B., et al. The endothelium : A new organ. *Reanimation.* 2008;17:126–136.

[3] Garlanda C., Dejana E. Heterogeneity of endothelial cells. Specific markers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(7):1193–1202.

[4] Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med.* 1990;323(1):27–36.

[5] Bryckaert M., Rosa J.P., Denis C., et al. Of von Willebrand factor and platelets. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72:307–326.

[6] Butenas S. Comparison of natural and recombinant tissue factor proteins : new insights. *Biol Chem.* 2013;394(7):819–829.

[7] Versteeg H., Heemskerk J., levi M., et al. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev.* 2013;93:327–358.

[8] Gailani D., Broze Jr. G.J. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. *Science.* 1991;253(5022):909–912.

[9] Kameda H., Morita I., Handa M., et al. Re-expression of functional P-selectine molecules on the endothelial cell surface by repeated stimulation with thrombin. *Brit J Haematol.* 1997;97(2):348–355.
[10] Carlos T.M., Harlan J.M. Leukocyte-Endothelial Adhesion Molecules. *Blood.* 1994;84(7):2068–2101.
[11] Olson S.T., Björk I. Regulation of thrombin activity by antithrombin and heparin. *Semin Thromb Hemostasis.* 1994;20(4):373–409.
[12] Esmon C.T., Gu J.M., Xu J., et al. Regulation and functions of the protein C anticoagulant pathway. *Haematologica.* 1999;84(4):363–368.
[13] Geiger M. Protein C inhibitor, a serpin with functions in- and outside vascular biology. *Thromb Haemost.* 2007;97(3):343–347.
[14] Sandset P.M. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI): an update. *Haemostasis.* 1996;26(suppl 4):154–165.
[15] Hansen J.B., Sandset P.M., Huseby K.R., et al. Differential effect of unfractionated heparin and low molecular weight heparin on intravascular tissue factor pathway inhibitor : evidence for a difference in antithrombotic action. *Brit J Haematol.* 1998;101(4):638–646.
[16] Hamamoto T., Kisiel W. The effect of cell surface glycosaminoglycans (GAGs) on the inactivation of factor VIIa-tissue factor activity by antithrombin III. *Int J Hematol.* 1998;68(1):67–78.
[17] Levi M., Hack C.E., De Boer J.P., et al. Reduction of contact activation related fibrinolytic activity in factor XII deficient patients. Further evidence for the role of the contact system in fibrinolysis *in vivo*. *J Clin Invest.* 1991;88(4):1155–1160.
[18] Colucci M., Semeraro N. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor : at the nexus of fibrinolysis and inflammation. *Thromb Res.* 2012;129(3):314–319.

[1] Ce chapitre a été coordonné par F. Fourrier, F. Zéni.

CHAPITRE 37

Présentation du système immunitaire

M.-A. Pocidalo

Le système immunitaire a essentiellement pour but physiologique de maintenir l'intégrité biologique d'un organisme pluricellulaire en éliminant les agents reconnus comme étrangers dont la prolifération à l'intérieur de cet organisme entraînerait sa destruction, ou en éliminant de cet organisme les constituants dont la structure serait altérée.

La survie de l'espèce humaine au sein d'un environnement hostile où sont présents des agents potentiellement pathogènes tels que bactéries, virus, champignons, parasites, molécules chimiques plus ou moins toxiques dépend de deux grandes catégories de moyens de défense dont les fonctionnements sont étroitement intriqués. Ces moyens de défense se sont développés au cours de l'évolution des espèces et comprennent schématiquement chez les organismes supérieurs d'une part l'immunité « naturelle » encore appelée « innée » ou « non spécifique » dont la mise en jeu est rapide, et d'autre part l'immunité dite « acquise » ou « adaptative » ou encore « spécifique », qui, contrairement aux moyens de défense naturels, se développe en plusieurs jours, est plus efficace lors d'un deuxième contact avec l'agent pathogène, et est caractérisée par une mémoire immunologique [1].

Qu'il s'agisse de l'immunité innée ou de l'immunité adaptative, l'ensemble du système immunitaire aura comme contraintes de savoir reconnaître sur le plan moléculaire ses propres constituants (c'est-à-dire le « soi ») et de savoir discriminer ce qui lui appartient de ce qui ne lui appartient pas (le « non-soi ») afin de mettre en œuvre les moyens permettant l'élimination de cet agent étranger ou la neutralisation de ses potentialités pathogènes.

L'immunité adaptative est apparue au cours de l'évolution au moment de la divergence entre vertébrés et invertébrés, il y a environ 500 millions d'années. L'immunité innée correspond à des fonctions de défense plus primitives mais essentielles pour la survie de tous les organismes pluricellulaires.

Cette reconnaissance, base de l'induction des mécanismes de défense, dépend essentiellement d'interactions entre des molécules présentes à la surface membranaire des cellules du système immunitaire et des molécules présentes à la surface de l'agent reconnu comme le « non-soi ». Les mécanismes de défense sont devenus de plus en plus complexes au cours de l'évolution du règne animal, notamment sous la pression de l'environnement infectieux.

Les molécules de reconnaissance du système immunitaire correspondent à des molécules se liant avec une certaine affinité à des molécules présentes sur l'agent étranger. Dans le système de l'immunité innée, il peut s'agir de la reconnaissance de molécules présentes à la surface de différents agents pathogènes et conservées au cours de l'évolution via certains récepteurs tels les *Toll-like receptors*, ou de molécules facilitant les interactions entre cible et effecteur de l'immunité comme des récepteurs pour certaines protéines du complément. Dans le système immunitaire adaptatif, la reconnaissance dépend de molécules membranaires présentes à la surface des lymphocytes T ou B, reconnaissant spécifiquement une structure présente sur l'agent pathogène (déterminant antigénique) ; en d'autres termes, une cellule portant ce type de molécule de reconnaissance se lie avec la plus grande affinité à un seul déterminant antigénique reconnu comme n'appartenant pas au « soi ». Ces structures de reconnaissance du système immunitaire spécifique seront présentées dans la section suivante.

La reconnaissance par une cellule de l'immunité d'une structure portée ou libérée par le « non-soi » entraîne l'induction d'une cascade d'événements biochimiques intracellulaires (que l'on appelle phénomènes de transduction du signal) aboutissant au déclenchement d'une fonction effectrice : par exemple dans l'immunité innée, immédiate, des molécules prêtes à l'emploi sont stockées dans des compartiments séparés lorsque la cellule est au repos ; la stimulation entraîne une décompartimentalisation

mettant en contact des molécules déclenchant alors la fonction effectrice, rapidement mise en œuvre dans ce type d'immunité et ne possédant pas de mémoire immunologique. La reconnaissance, par les cellules de l'immunité adaptative, du déterminant antigénique induit l'activation d'une cascade d'événements biochimiques qui sont responsables de synthèses protéiques et particulièrement de médiateurs intervenant dans l'activation, la prolifération et la différenciation en cellules effectrices et en cellules mémoires. Ces phénomènes sont plus lents à s'établir, nécessitant une synthèse protéique et plusieurs cycles de mitose nécessaires à l'expansion du clone initial spécifique formé initialement d'un petit nombre de cellules (ce qui n'est pas le cas de l'immunité innée). L'étape de différenciation permettra la formation des cellules effectrices et des cellules mémoires, bases de ce type d'immunité dite acquise ou adaptative comme il a été défini ci-dessus.

Le fonctionnement du système immunitaire nécessite une coopération extrêmement complexe des différents acteurs cellulaires ou extracellulaires appartenant à l'immunité innée ou adaptative dont les actions régulées et coordonnées doivent aboutir à l'élimination de l'agent pathogène. Le système immunitaire a donc physiologiquement un rôle bénéfique, maintenant l'homéostasie de l'organisme, comme ceci est illustré *a contrario* par les états de déficits immunitaires se manifestant par des épisodes infectieux inhabituels par leur répétition et/ou leur sévérité ainsi que par un pourcentage plus élevé de tumeurs malignes que dans une population dont le système immunitaire est normal [2].

Cependant, une dérégulation du système immunitaire peut être source de pathologies : ainsi en est-il des phénomènes allergiques qui, au sens propre du terme, désignent une réactivité anormale d'un sujet vis-à-vis d'un antigène. Ces phénomènes, dits encore d'hypersensibilité, seront évoqués plus loin [3]. Par ailleurs, le système immunitaire peut mal discerner le « soi » du « non-soi » et autoréagir contre ses propres constituants : ceci correspond aux maladies auto-immunes avec rupture de la tolérance aux éléments du « soi » [4].

Principaux composants responsables de l'immunité innée et de l'immunité adaptative

Composants de l'immunité innée

Les composants de l'immunité innée [5] sont variés, exerçant leurs effets en différents lieux de l'organisme et à différents stades de l'invasion microbienne. Sans être exhaustif, on peut donner comme exemples : le revêtement cutané qui s'oppose à l'entrée de l'agent pathogène dans l'organisme ; les muqueuses qui représentent la plus grande surface de contact de l'organisme avec l'environnement susceptible de véhiculer les micro-organismes et qui possèdent différents moyens de défense naturelle comme :

- l'action mécanique des mouvements ciliaires bronchiques ;
- la desquamation des cellules épithéliales auxquelles certains micro-organismes auraient éventuellement adhéré ;
- la sécrétion de mucus empêchant l'adhérence des micro-organismes aux cellules épithéliales ;
- la sécrétion par les cellules muqueuses de composants potentiellement bactéricides comme le lysozyme ;
- le pH acide du suc gastrique ne favorisant pas la multiplication bactérienne ;
- l'équilibre de la flore intestinale empêchant le développement d'une espèce bactérienne aux dépens d'une autre.

Parmi les autres moyens de défense naturelle, les interférons, qui appartiennent à la catégorie des cytokines (médiateurs polypeptidiques jouant un rôle majeur dans les communications intercellulaires), exercent également un rôle effecteur de défense innée en inhibant la réplication virale.

Le système du complément (Fig. 37.1) joue un rôle essentiel dans les moyens de défense innée [1, 6]. Il s'agit d'un système complexe fait d'une vingtaine de protéines présentes dans le plasma et les liquides extracellulaires. L'activation de ce système peut schématiquement être déclenchée par trois grandes voies. La voie classique, initiée par le contact entre un complexe immun et le premier composant du complément le C1q, illustre l'intrication des réponses immunitaires innées et adaptatives, nécessitant ici la présence préalable d'anticorps spécifiques de l'antigène. La deuxième voie est réellement une voie d'urgence déclenchée par le contact avec la surface de l'agent pathogène, des endotoxines ou des molécules à structures répétitives qui activent en cascade les molécules de la voie alterne du complément. La troisième voie est celle déclenchée par l'interaction de lectines plasmatiques avec des résidus osidiques présents sur les surfaces activatrices [7]. L'activation de ces différentes voies conduit à l'activation du complexe d'attaque membranaire formé par le C5 activé, le C6, le C7, le C8 et plusieurs molécules de C9. Ce complexe activé s'insère dans la membrane cellulaire, dérégulant son homéostasie et induisant la lyse cellulaire. Par ailleurs, lors de l'activation de ces cascades moléculaires, des fragments nés du clivage de certains

composants sont formés et jouent un rôle majeur dans la régulation de l'immunité innée. Ainsi, sous l'influence de la C3 ou de la C5 convertase sont formés des petits fragments, le C3a et le C5a qui ont des propriétés anaphylactoïdes, induisant une vasodilatation et augmentant la perméabilité capillaire et donc la venue de molécules d'origine plasmatique, comme le complément lui-même ou les anticorps, sur le lieu de l'inflammation. Par ailleurs, le C5a est un puissant facteur chimioattractant pour les phagocytes (polynucléaires neutrophiles et monocytes du sang circulant), le gradient généré au contact de la cible attirant les phagocytes vers celle-ci. De plus, comme beaucoup de substances chimioattractantes, le C5a est capable à certaines concentrations de déclencher les mécanismes bactéricides phagocytaires comme la production de formes réactives de l'oxygène par les phagocytes. Les plus grands fragments, le C3b et le C5b, entrent dans la cascade d'activation. Le C3b, dont le nombre a été considérablement amplifié depuis l'activation initiale, se dépose à la surface de la cible et peut jouer un rôle d'opsonine, c'est-à-dire faciliter l'adhérence des micro-organismes aux cellules phagocytaires qui possèdent à leur surface des récepteurs pour ces dérivés du C3, C3b et C3bi (inactivé), respectivement le CR1 et le CR3. À chacune des étapes de ces activations en chaîne, il existe des mécanismes régulateurs très précis évitant une activation excessive et non adaptée au stimulus en cause.

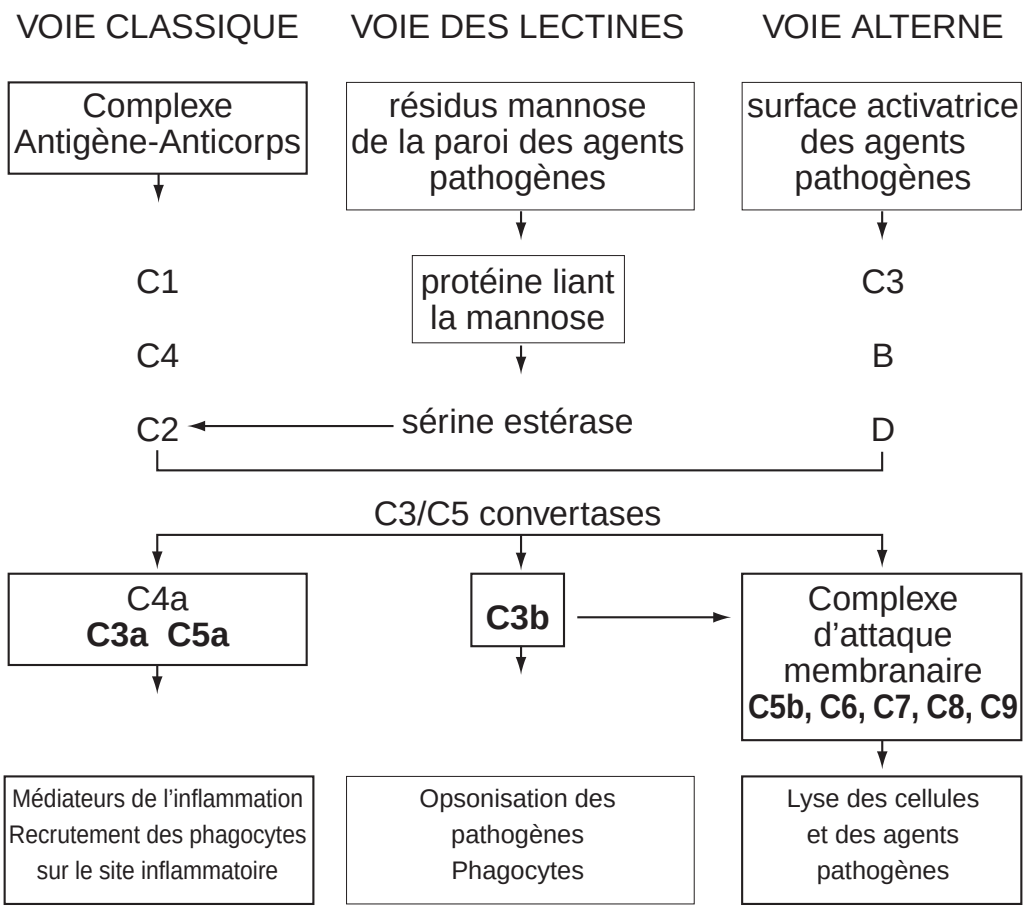


FIGURE 37.1 **Activation du système du complément.**

Parmi les effecteurs de l'immunité innée, les cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et monocytes-macrophages) ainsi que les cellules *natural killer* (NK) participent aux défenses les plus précoces de l'organisme [5]. Les cellules phagocytaires, comme nous le reverrons, se déplacent rapidement vers le lieu de l'inflammation, adhèrent à la cible, la phagocytent et la détruisent par différents mécanismes biochimiques. La migration des cellules phagocytaires à partir du sang circulant et leur activation sont sous la dépendance de différents stimuli dérivés de l'agent pathogène (les N-formyl-peptides) ou induits par celui-ci (le C5a, les médiateurs lipidiques et les chimiokines). L'activation des cellules phagocytaires au contact de la cible dépend également des différents stimuli générés au niveau du foyer inflammatoire. Une régulation fine et précise de ces différentes étapes conduisant à la bactéricidie est nécessaire à l'élimination de l'agent pathogène, en évitant une réponse excessive ou inappropriée qui

aboutirait à des lésions tissulaires telles que celles observées dans les maladies inflammatoires aiguës ou chroniques. Les cellules NK sont essentielles à la défense naturelle contre les cellules tumorales ou transformées par un agent pathogène. Leur fonctionnement est également sous la dépendance d'une régulation fine par différents médiateurs, notamment cytokiniques, induits par l'ensemble des acteurs de la réponse immunitaire.

En effet, l'ensemble de ces moyens de défense innée agit de façon intégrée aux moyens de défense de l'immunité adaptative.

Composants de l'immunité adaptative

L'immunité adaptative dépend des cellules lymphocytaires portant à leur surface des molécules de reconnaissance pour l'antigène. La spécificité de reconnaissance de l'antigène ou de ses dérivés implique une extrême diversité de ces récepteurs pour l'antigène présent à la surface des lymphocytes T (dont la maturation dépend de la moelle puis du thymus) et des lymphocytes B (dont la maturation chez l'homme dépend de la seule moelle osseuse). La structure et l'acquisition de la diversité de reconnaissance de ces récepteurs spécifiques de l'antigène présents à la surface des lymphocytes T (TcR) et des lymphocytes B (BcR) seront exposées dans la section suivante [1].

L'immunité adaptative dépend de la sélection par l'antigène du clone portant à sa surface la molécule de reconnaissance ayant la meilleure affinité pour ce déterminant antigénique. Cette étape de sélection clonale est suivie d'une étape d'activation cellulaire aboutissant à la synthèse de différentes protéines (récepteurs et médiateurs de type cytokines) qui vont permettre la prolifération du clone cellulaire initial ; c'est ce qu'on appelle l'expansion clonale. Cette expansion est nécessaire étant donné le petit nombre initial de cellules spécifiques d'un déterminant particulier, après les étapes de maturation et de différenciation dans les organes primaires de l'immunité (moelle osseuse et thymus). Qu'il s'agisse des réponses assurées par les lymphocytes T ou B, l'expansion clonale est suivie d'une étape de différenciation, également sous la dépendance de diverses cytokines. La différenciation aboutit à la formation de cellules effectrices d'une part et de cellules mémoires support de l'immunité adaptative d'autre part. En ce qui concerne les réponses dites d'immunité cellulaire dépendant des lymphocytes T, les cellules effectrices seront essentiellement les cellules T cytotoxiques, chargées de reconnaître et de détruire les cellules reconnues comme étrangères à l'organisme [8] ainsi que les lymphocytes T synthétisant et sécrétant les cytokines essentielles dans la régulation, l'expansion clonale et la différenciation de l'ensemble du système immunitaire [1]. En ce qui concerne l'immunité dite humorale, c'est-à-dire dépendant de la production d'anticorps spécifiques d'un déterminant antigénique, la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes permet la sécrétion de molécules d'immunoglobulines dont la spécificité anticorps correspond au BcR du clone initial. Les molécules d'anticorps liant l'antigène vont permettre son élimination, soit par neutralisation directe d'un effet toxique, soit en conjonction avec le système de l'immunité naturelle par activation du complément et phagocytose. L'activation, la prolifération et la différenciation des lymphocytes B dépendent, pour la plupart des antigènes présents dans la nature, d'une coopération entre lymphocytes B et lymphocytes T de phénotype CD4. Les interactions entre ces deux types cellulaires dépendent d'interactions membranaires faisant intervenir des molécules membranaires dont la nature sera exposée dans la section suivante.

La génération de cellules mémoires est la base de la réponse adaptative permettant une réponse plus rapide, plus intense et plus prolongée lors d'un deuxième contact avec le même antigène. La réponse immunitaire survenant lors du premier contact correspond à ce qu'on appelle la réponse « primaire » ; la réponse adaptative plus efficace lors d'un contact ultérieur à la réponse « secondaire ». Lors de la réponse humorale, la réponse primaire est constituée majoritairement d'immunoglobulines (Ig) de classe M (IgM), tandis que la réponse secondaire est majoritairement de classe G (IgG). Cette commutation de classe, lors de la réponse à l'antigène, est sous la dépendance de la production de cytokines et de molécules d'adhérence intercellulaire telles le couple moléculaire CD40-CD40 ligand. Elle fait intervenir des phénomènes de recombinaison somatique au niveau des séquences de commutation qui sont en amont de chacun des gènes codant les régions constantes des immunoglobulines.

La formation de cellules lymphocytaires portant à leur surface des récepteurs reconnaissant spécifiquement le « non-soi » et respectant les propres constituants de leur organisme (« soi ») implique, lors de la maturation de ces cellules dans les organes primaires de l'immunité, des mécanismes complexes de sélection qui constituent la base des phénomènes de tolérance immunitaire. Les phénomènes de tolérance immunitaire peuvent également impliquer des mécanismes périphériques intervenant après la maturation initiale des cellules immunitaires [9–12].

Les cellules lymphocytaires T ne reconnaissent pas les antigènes sous forme native. La reconnaissance de peptides dérivés de l'antigène se fait en association avec les molécules d'histocompatibilité qui seront décrites plus loin et présentent à leur surface le peptide au TcR. La manipulation de l'antigène et sa

présentation à la surface des molécules d'histocompatibilité dépendent de cellules dites « présentatrices d'antigènes » qui sont essentiellement les cellules dendritiques, les monocytes-macrophages et les lymphocytes B.

Références

[1] Janeway C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M.J. Immunobiology. In: 6th edition Garland Science Publishing; 2005. *The immune system in health and disease.*

[2] Notarangelo L., Casanova J.L., Fischer A., Puck J., Rosen F., Seger R., Geha R. for the international Union of Immunological Societies primary immunodeficiency diseases classification committee. Primary Immunodeficiency : An update. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:677–687.

[3] Holt P.G. Atopic allergy and other hypersensitivities. *Curr Opin Immunol.* 1998;10:605–640.

[4] Conrad F.J., Rice J.S., Cambier J.C. Multiple paths to loss of anergy and gain of autoimmunity. *Autoimmunity.* Sep 2007;40(6):418–424.

[5] Bruce Beutler and Jules Hoffmann Innate immunity. *Curr Opin Immunol.* Feb 2004;16(1):1–3.

[6] Complement and the immune response. *Curr Opin Immunol.* Feb 1997;9(1):64–69.

[7] Holmstov V., Malhora R., Sim R.B., Jensenius J.C. Collectins : collagenous c-type lectins of the innate defense system. *Immunol Today.* 1994;15:67 67.

[8] Liu C.C., Young L.H., Young J.D. Lymphocyte-mediated cytolysis and disease. *N Eng J Med.* 1996;335:1651–1659.

[9] Stockinger B. T lymphocyte tolerance : from thymic deletion to peripheral control mechanisms. *Adv Immunol.* 1999;71:229–265.

[10] Starzl T.E., Zinkernagel R.M. Antigen localization and migration in immunity and tolerance. *N Eng J Med.* 1998;339:1905–1913.

[11] Sallusto F., Lanzavecchia A. Mobilizing dendritic cells for tolerance, priming and chronic inflammation. *J Exp Med.* 1999;189:611–614.

[12] Ohashi P.S., Oehen S., Buerki K., Pircher H., Ohashi C.T., Odermatt B., Malissen B., Zinkernagel R.M., Hengartner H. Ablation of « tolerance » and induction of diabetes by virus infection in viral antigen mice. *Cell.* 1991;65:305–317.

CHAPITRE 38

Antigènes et récepteurs du système immunitaire spécifique

G. Sterkers

La connaissance des modalités de reconnaissance par le récepteur des lymphocytes T de peptides antigéniques complexés aux molécules HLA a été récemment mise à profit pour le développement de nouveaux outils diagnostiques et la conception de thérapeutiques innovantes. On peut anticiper que ces nouvelles avancées permettront une meilleure évaluation, par des critères biologiques objectifs, de la qualité des réponses immunitaires et de progresser dans l'efficacité d'immuno-manipulations à visée soit immunostimulante, soit immunosuppressive.

Les récepteurs pour l'antigène sont les immunoglobulines membranaires d'isotype M (IgM) pour les lymphocytes B (BcR) et les récepteurs T (TcR) pour les lymphocytes T.

Les lymphocytes T et les lymphocytes B emploient une machinerie hautement sophistiquée de réarrangement des gènes qui codent le récepteur T et les immunoglobulines membranaires pour créer une très grande diversité de ces structures de reconnaissance. Cette extraordinaire diversité contribue à l'efficacité du système en permettant aux lymphocytes T et aux lymphocytes B de reconnaître les myriades d'antigènes présents dans la nature.

Les anticorps reconnaissent les antigènes sous leur forme native. Ils peuvent être dirigés contre des molécules étrangères de natures très diverses incluant les protéines, les carbohydrates, les composants organiques et les acides nucléiques. Les récepteurs T, contrairement aux immunoglobulines, n'interagissent pas avec des antigènes complexes mais avec des fragments peptidiques provenant de la dégradation de ces antigènes et uniquement si ces fragments sont fixés sur des molécules exposées à la membrane des cellules et appelées molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA chez l'homme). Il en résulte une double reconnaissance par les récepteurs T à la fois du peptide antigénique et de la molécule HLA. Ce phénomène, appelé restriction de la présentation d'antigène par le complexe majeur d'histocompatibilité, a été découvert par Zinkernagel et Doherty en 1974 à qui a été décerné le prix Nobel de médecine en 1996 [1].

Molécules HLA

Rôle des molécules HLA dans la présentation des antigènes au système immunitaire

Les molécules HLA sont des protéines transmembranaires qui sont exprimées à la surface de la quasi-totalité des cellules de l'organisme. Elles sont codées par des gènes localisés dans le complexe majeur d'histocompatibilité sur le bras court du chromosome 6. Le polymorphisme interindividuel très important de ces molécules est à la base de rejets immunologiques en transplantation, d'où le nom d'antigènes de transplantation qui leur a été initialement donné. La fonction physiologique majeure des molécules HLA (en dehors des aspects très spécifiques des greffes) est, en fait, de présenter les antigènes, provenant en particulier des pathogènes, aux lymphocytes T. Ces antigènes doivent être préalablement dégradés sous forme de fragments peptidiques afin de pouvoir se fixer dans une excavation des molécules HLA qui leur est destinée et appelée « site de liaison de l'antigène » [2]. Les molécules HLA peuvent ainsi être considérées comme des présentoirs de peptides antigéniques au système immunitaire.

Les molécules HLA appartiennent à deux catégories : les molécules de classe I (HLA-A, B et C) et les molécules de classe II (HLA-DR, DQ et DP). Ces deux classes de molécules se distinguent par leur distribution cellulaire et par la nature des peptides antigéniques qu'elles présentent.

Les molécules HLA de classe I sont omniprésentes, exprimées à la surface de la quasi-totalité des cellules. Elles présentent au système immunitaire des peptides dérivés de protéines dégradées dans le cytosol et alertent ainsi le système de la présence de protéines étrangères à l'intérieur des cellules telles que des antigènes de pathogènes à réplication intracellulaire (viraux par exemple). En général, les complexes HLA de classe I-peptides sont reconnus par les lymphocytes T CD8 (encore appelés lymphocytes T8). La première fonction des lymphocytes T8 est cytotoxique. Les lymphocytes T8 tuent les cellules exposant à leur surface des peptides antigéniques (viraux par exemple) complexés aux molécules HLA de classe I. La fonction accessoire des lymphocytes T8 est la sécrétion de cytokines.

Les molécules HLA de classe II sont exprimées sur un nombre plus limité de types cellulaires, principalement sur les cellules spécialisées dans la présentation d'antigènes aux lymphocytes T CD4 (lymphocytes T4). Les molécules HLA de classe II présentent des antigènes provenant de la dégradation d'antigènes extracellulaires (exogènes) tels que des protéines phagocytées par les macrophages ou internalisées soit par pinocytose, soit par l'intermédiaire de récepteurs membranaires. La reconnaissance des complexes HLA de classe II-peptides par les lymphocytes T4 leur permet de devenir fonctionnels. Ces fonctions consistent :

- à activer des lymphocytes B qui se différencient en plasmocytes sécrétant des immunoglobulines ;
- à aider à l'activation des macrophages, les conduisant à détruire les pathogènes intracellulaires ;
- à activer les lymphocytes T8, grâce à la contribution des lymphocytes T4, pour les rendre cytotoxiques vis-à-vis de cellules tumorales ou infectées par des virus. Les lymphocytes T4 sont également nécessaires au maintien de la fonction cytokinique des T8.

Gènes codant les molécules HLA (Fig. 38.1)

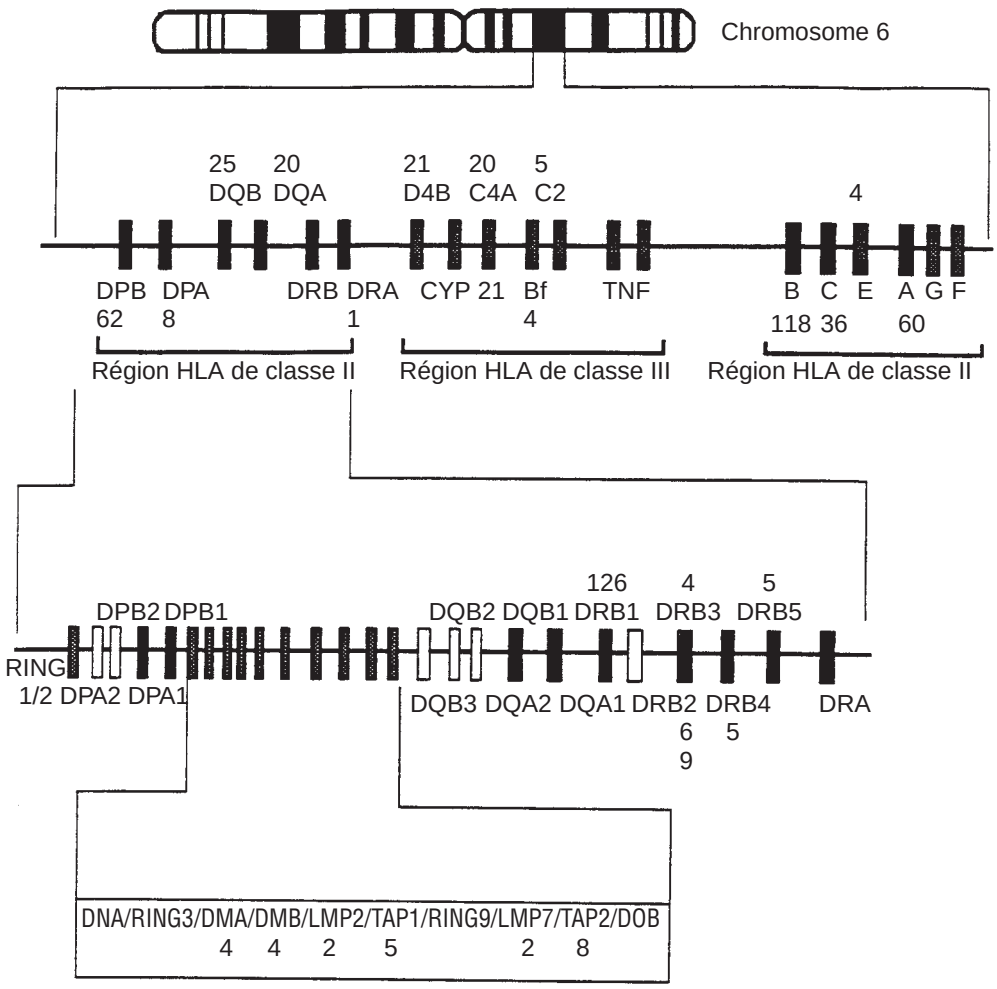


FIG. 38.1 **Carte génétique du complexe HLA.**
Boîtes noires : gènes de la classe I–a (A/B/C) et HLA de classe II (DR/DQ/DP) ; boîtes grises : autres gènes ; boîtes blanches : pseudogènes.

Les gènes codant les molécules d'histocompatibilité sont localisés dans une région du génome appelée complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Le CMH est localisé, chez l'homme, sur le bras court du chromosome 6.

On distingue trois régions de classes I, II et III respectivement. La région de classe III, bien que localisée dans le CMH, ne code pas des antigènes d'histocompatibilité mais pour d'autres molécules de l'immunité, dont certaines fractions du complément (C4A, C4B et Bf). Chaque région de classe I et de classe II comprend plusieurs sous-régions. Les sous-régions A, B et C (classe I) contiennent les gènes *A*, *B* et *C* codant les chaînes lourdes des molécules HLA-A, HLA-B et HLA-C respectivement.

Les sous-régions DR, DQ et DP (classe II) contiennent davantage de gènes dont l'organisation est plus complexe.

Dans les sous-régions DR, il y a chez tous les individus :

- un gène *DRA* qui code la chaîne alpha de HLA-DR ;
- un gène *DRB1* qui code la chaîne bêta d'un produit HLA-DR ;
- un gène *DRB2* qui est un pseudogène (gène non transcrit).

Chez la plupart des individus, il y a un gène additionnel, soit le *DRB3*, soit le *DRB4* (jusqu'à *DRB9*). Ces gènes peuvent coder une deuxième chaîne β-DR qui s'associe dans la cellule à la chaîne α-DR pour constituer une deuxième molécule HLA-DR. Tous les gènes HLA-DR sont polymorphiques, sauf le HLA-

DRA. Ainsi, la totalité du polymorphisme allélomorphique des antigènes HLA-DR est génétiquement déterminée par les séquences des gènes *DRB*.

Dans la sous-région HLA-DQ, il y a deux gènes codant des chaînes α (le *DQA1* et le *DQA2*). Seul le DQA1 est exprimé. Il y a également deux gènes codant des chaînes β (le *DQB1* et le *DQB2*). Seul le DQB1 est exprimé. Le polymorphisme allélomorphique des molécules DQ1 dépend du polymorphisme des gènes *DQA* et *DQB*.

L'organisation de la sous-région DP est très similaire à DQ, sauf que les gènes *DPA2* et *DPB2* sont des pseudogènes (non transcrits). Le polymorphisme allélomorphique des molécules dépend du polymorphisme des gènes *DPA1* et *DPB1*.

De nombreux gènes sont intercalés entre les gènes d'histocompatibilité. La majorité code des molécules de l'immunité dont les gènes *LMP* codant des protéases qui dégradent les antigènes complexes en peptides (protéasomes) et les TAP intervenant dans le transport intracellulaire du peptide antigénique avant qu'il ne se fixe dans le site de liaison de l'antigène aux molécules HLA. Les gènes *TNFA* et *TNFB* codent pour des cytokines (*tumor necrosis factor alpha* [TNFα] et *bêta* [TNFβ]).

Structure des molécules HLA (Fig. 38.2)

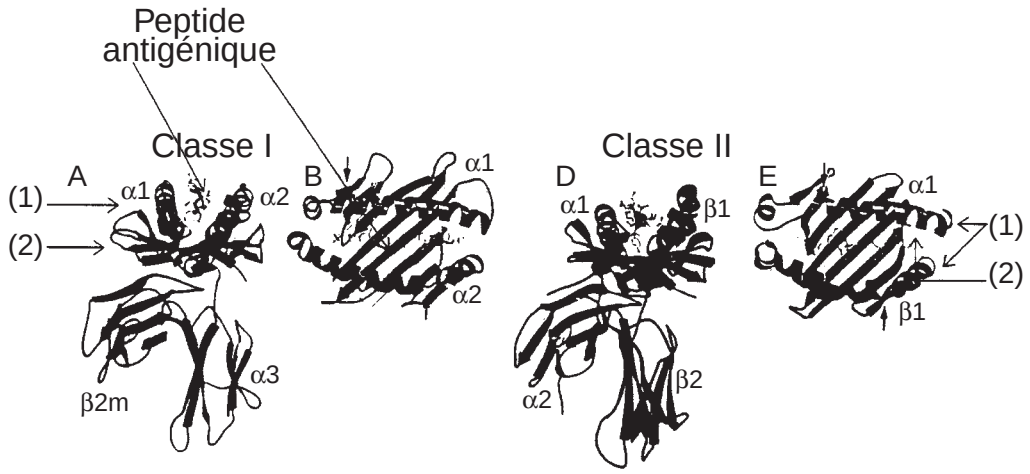


FIG. 38.2 Représentation des analyses cristallographiques des peptides antigéniques fixés sur les molécules HLA de classes I et II [5].

Les sites des liaisons à l'antigène des molécules HLA de classe I et de classe II ont des structures très semblables. Ils sont constitués de deux hélices α (1) surplombant un plancher constitué des feuillets β (2). Les peptides antigéniques se logent dans cette anfractuosité (un seul peptide par molécule).

L'analyse cristallographique des molécules HLA de classes I et II a montré que leurs structures étaient très similaires. Chaque classe de molécule contient une portion distale constituée de huit feuillets β surmontés de deux hélices α. Les peptides antigéniques se logent sur les feuillets plissés et sont bordés par les hélices α. Il n'y a de place que pour un seul peptide dans une molécule HLA. Ces peptides sont de petite taille : environ huit à neuf acides aminés (AA) pour les peptides associés aux molécules HLA de classe I et quatorze à vingt AA pour les peptides associés aux molécules HLA de classe II.

Parmi ces AA, plusieurs sont impliqués dans la liaison avec l'HLA (aggrégotopes). Paradoxalement, peu d'entre eux sont accessibles au récepteur T (épitopes) [2–4].

Peptides antigéniques (Fig. 38.3 et 38.4)

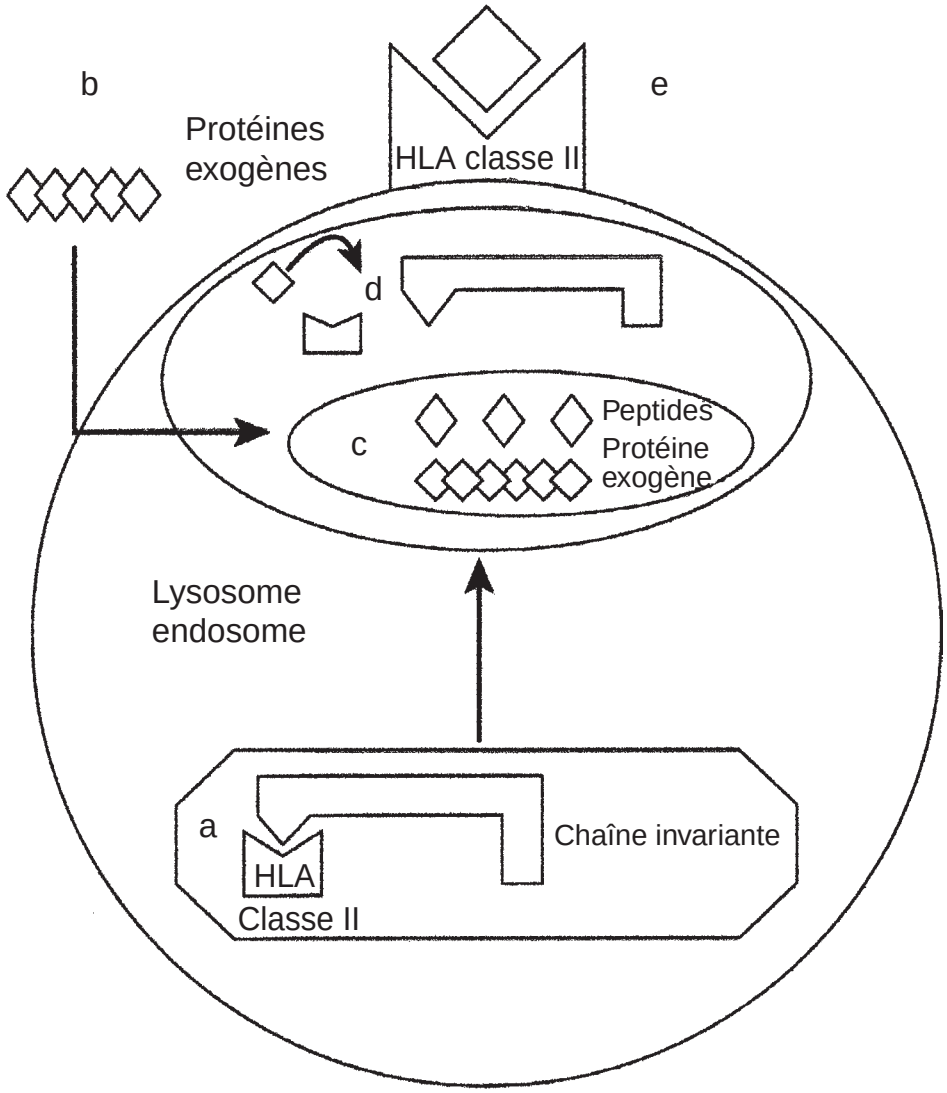


FIG. 38.3 Présentation de peptides antigéniques aux lymphocytes TCD4.
A. Les peptides du réticulum endoplasmique ne peuvent pas se fixer sur les molécules HLA de classe II dont le site de liaison à l'antigène est occulté par la chaîne invariante. B. Les peptides antigéniques présentés par les HLA de classe II proviennent de protéines exogènes (ayant pénétré dans la cellule par endocytose ou par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire). C. Ces protéines sont dégradées en fragments peptidiques dans les endosomes–lysosomes par des protéases. D. Dans les compartiments des lysosomes–endosomes, la chaîne invariante se sépare des molécules HLA de classe II autorisant la fixation des peptides antigéniques. E. Le complexe (HLA–peptide) est exporté à la membrane.

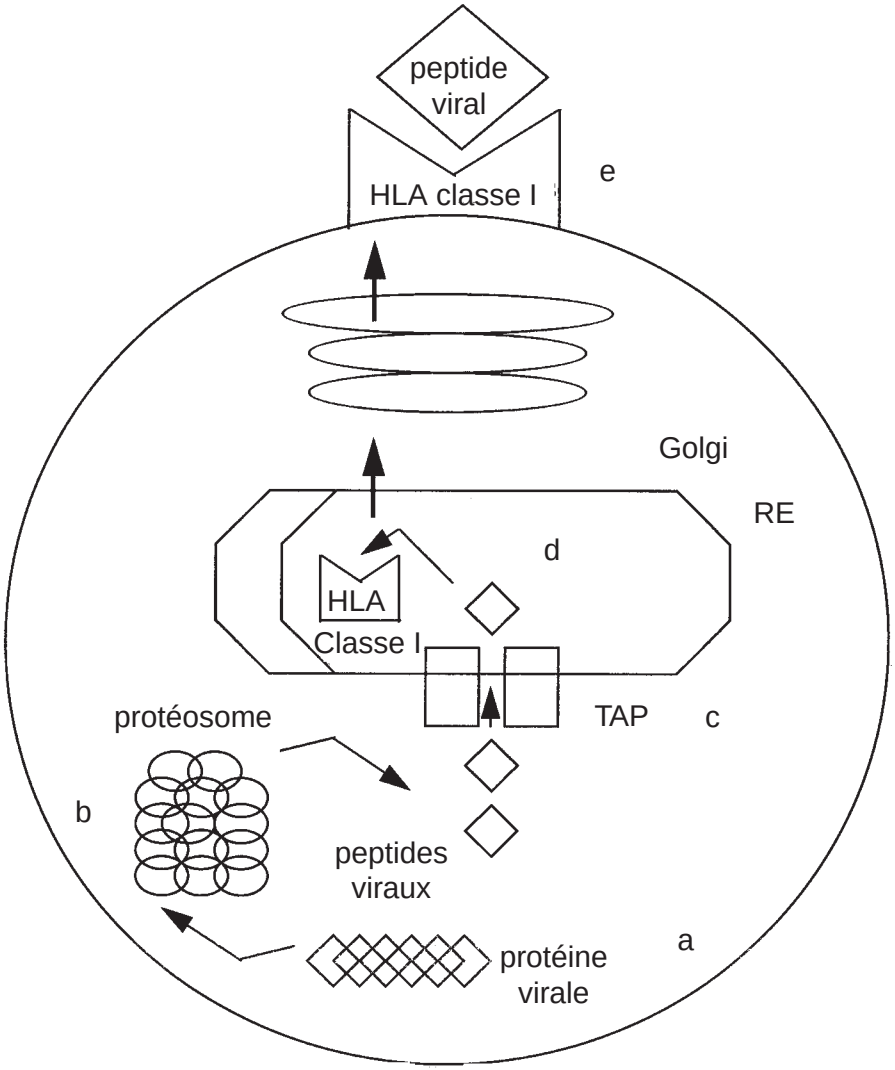


FIG. 38.4 Peptides antigéniques présentés aux lymphocytes TCD8.
A. Les peptides antigéniques proviennent de protéines endogènes (virales en particulier). B. Ces protéines sont dégradées dans le cystol par des protéases, dont les protéasomes. C. Les peptides sont ensuite transportés dans le réticulum endoplasmique par des transporteurs appelés TAP. D. Dans le réticulum, les peptides se fixent aux molécules HLA et les complexes ainsi formés sont exportés à la membrane par la voie sécrétoire (V).

Il existe des différences majeures entre les peptides antigéniques reconnus par les lymphocytes T4 et ceux reconnus par les lymphocytes T8 à la fois en termes de nature, de classes de molécules HLA qui assurent leur présentation et de compartiments cellulaires dans lesquels ils sont produits.

Les peptides provenant des antigènes extracellulaires (dits exogènes) sont générés après leur intégration dans des cellules spécialisées dans la présentation d'antigènes du système immunitaire. Cette intégration se fait par pinocytose ou par l'intermédiaire de récepteurs membranaires. Les peptides sont générés dans le compartiment endosomal. Dans ce compartiment, ils se fixent aux molécules HLA de classe II (HLA-DR principalement, mais également HLA-DQ et DP), à condition que leur séquence ainsi que la séquence des molécules HLA confère aux deux partenaires une affinité réciproque suffisante pour former un complexe. Ces complexes sont ensuite transloqués à la surface des cellules et reconnus par les récepteurs T des lymphocytes CD4 [6] (Fig. 38.3).

Contrairement aux lymphocytes T4, les lymphocytes T8 reconnaissent des peptides associés aux molécules HLA de classe I (HLA-A et B principalement, mais également HLA-C). Ces peptides sont dérivés des protéines cytosoliques qui sont clivées par les protéasomes puis transloqués vers le réticulum endoplasmique par des transporteurs de peptides appelés TAP (*transporters associated with antigen processing*) et s'associent enfin avec les molécules HLA de classe I dans ce compartiment. Les complexes HLA-peptides

sont ensuite transportés à la membrane cellulaire où ils peuvent être reconnus par des lymphocytes T8 (Fig. 38.4) [7].

Structures de reconnaissance de l'antigène : les immunoglobulines membranaires (lymphocytes B) et les récepteurs T (lymphocytes T)

Malgré leurs analogies structurales évidentes, les récepteurs d'antigènes des lymphocytes T, ou récepteurs T (TcR), se distinguent des récepteurs d'antigènes des lymphocytes B (BcR), que sont les immunoglobulines ou anticorps, par plusieurs caractéristiques :

- alors que les immunoglobulines (Ig) sont formées de quatre chaînes (deux chaînes lourdes et deux chaînes légères) et possèdent deux sites de reconnaissance pour l'antigène, les récepteurs T sont des dimères ne possédant qu'un seul site de reconnaissance ;
- alors que les Ig existent sous forme membranaire ou sécrétée, les récepteurs T sont uniquement membranaires ;
- alors que les Ig reconnaissent l'antigène sous forme soluble et native, les récepteurs T reconnaissent l'antigène présenté par les cellules présentatrices de l'antigène (APC) (macrophages, monocytes, cellules B et cellules dendritiques), après que celles-ci l'ont remanié (l'« apprêtement », ou *processing* en anglais) et converti à l'état de petits peptides. Cet antigène est présenté en association avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

La majorité des lymphocytes T exprime le récepteur T classique, dit TcR$\alpha\beta$, car formé d'une chaîne α et d'une chaîne β ; un nombre beaucoup plus restreint exprime un récepteur dit TcR$\gamma\delta$ car constitué d'une chaîne γ et d'une chaîne δ.

Les TcR$\alpha\beta$ sont des dimères constitués d'une chaîne α et d'une chaîne β, unies par un pont disulfure. Ils sont exprimés à la surface des lymphocytes T CD3 + CD4 + et T CD3 + CD8 +, qui représentent 90 % des lymphocytes T circulants. Chaque chaîne α et β des TcR$\alpha\beta$ comporte une région variable et une région constante ayant une structure semblable au domaine des immunoglobulines. Comme pour les chaînes des immunoglobulines, la région constante est codée par un gène C (constant) et la région variable résulte de la jonction de segments d'ADN (gène *V* et segment J dans le cadre des chaînes α ; gène *V* et segments *D* et *J* dans le cas des chaînes β).

Réarrangement des gènes du récepteur T

Comme les Ig, les récepteurs T ont deux caractéristiques essentielles : leur diversité (ces structures de reconnaissance sont capables d'interagir avec tous les antigènes de la nature) et leur clonalité (les récepteurs T d'une cellule donnée ne sont spécifiques que d'un seul antigène).

La diversité des chaînes des récepteurs T dépend d'événements génétiques ordonnés incluant en particulier des phénomènes dits de recombinaisons géniques appelés réarrangement de gènes. Ces réarrangements consistent en la juxtaposition aléatoire, parmi de nombreux gènes *V*, *D* et *J*, de trois gènes : un gène *V*, un gène *D* et un gène *J* (chaîne lourde des immunoglobulines ou chaîne β des récepteurs T) ; ou de deux gènes : un gène *V* et un gène *J* (chaîne légère des immunoglobulines ou chaîne α des récepteurs T). On distingue deux mécanismes génétiques de création de diversité, la diversité combinatoire et la N-diversité :

- la diversité combinatoire est une conséquence du nombre de gènes *V* et de segments *D* et *J*. Cette diversité est importante pour les gènes β et α respectivement : il existe environ de 1 500 à 5 000 combinaisons ;
- la N-diversité correspond à l'existence d'une région N au niveau des jonctions *V-J, V-D, D-D* et *D-J*. Elle résulte de délétions de nucléotides aux extrémités des régions codantes *V, D* et *J* par action d'une exonucléase et de l'addition de nucléotides au hasard par la désoxynucléotidyl transférase terminale (dTT).

Les mécanismes des mutations somatiques ne semblent pas exister au niveau des loci des récepteurs T. Cette absence de mutations somatiques est une différence importante avec les Ig dont les mécanismes de réarrangement de gènes sont par ailleurs très semblables à ceux du récepteur T.

Un réarrangement fonctionnel interdit toute nouvelle recombinaison. Ce phénomène explique la clonalité du système. L'ensemble des spécificités de chaque récepteur s'appelle le répertoire T.

Structure des récepteurs T (Fig. 38.5) et des immunoglobulines

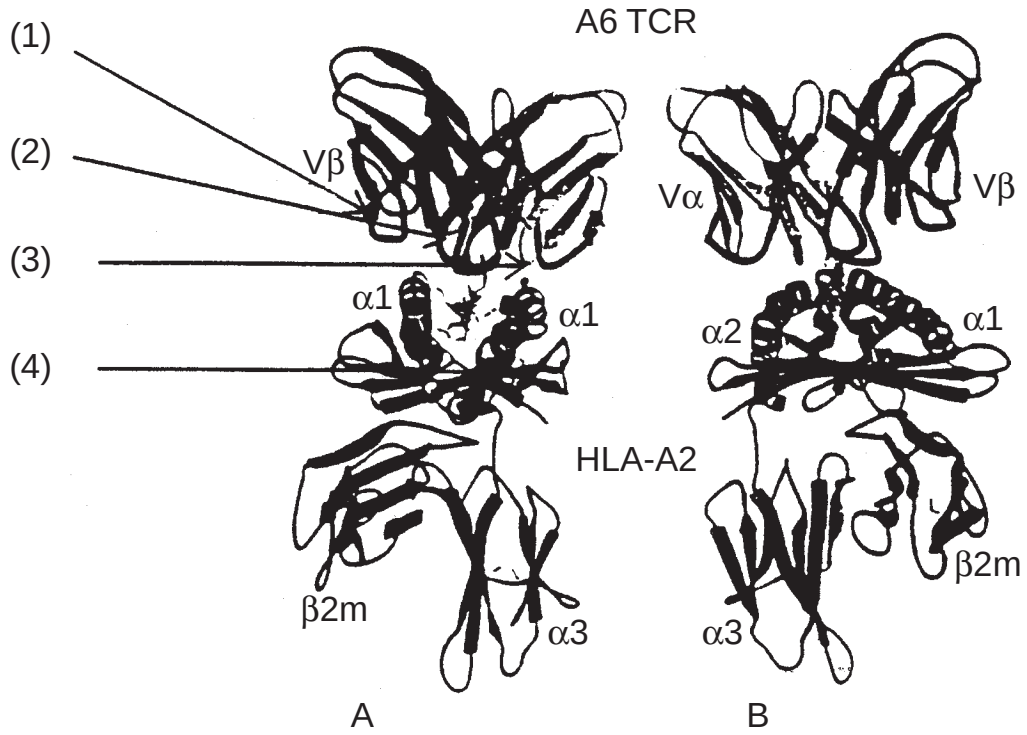


FIG. 38.5 Représentation des analyses cristallographiques de l'interaction entre récepteurs T-peptides antigéniques-HLA [5].

Les récepteurs T ont trois régions hypervariables, la CDR1 (1), la CDR2 (2) et la CDR3 (3) dont la séquence propre à chaque lymphocyte T assure la spécificité de ce lymphocyte pour un seul peptide. Des trois régions, la CDR3 est la plus variable et celle qui interagit de façon prédominante avec le peptide (4).

Les analyses cristallographiques des Ig et des récepteurs T ont donné accès à une vision tridimensionnelle de ces structures de reconnaissance des antigènes exprimées à la surface des lymphocytes B (IgM membranaire) et T (récepteur T). Ces analyses ont permis de confirmer que les structures des sites de liaison à l'antigène des récepteurs T et des Ig étaient très semblables. L'un comme l'autre sont en effet constitués de boucles dont les séquences en AA sont hypervariables, intercalées avec des feuillets β. Les régions de contact avec les antigènes sont principalement les boucles qui sont appelées CDR (*complementary determining regions*). Les anticorps contiennent six CDR, trois par domaine variable (la CDR1, la CDR2 et la CDR3), tandis que les récepteurs T n'en contiennent que trois appelés également la CDR1, la CDR2 et la CDR3. Pour les deux types de récepteurs, le domaine CDR3 est central, flanqué de la CDR1 et la CDR2. La CDR3 est des trois domaines le plus variable.

Interaction du récepteur T avec les complexes (peptides antigéniques-HLA) (Fig. 38.5)

En 1996, Gerboczi *et al.* ont publié les résultats cristallographiques d'un récepteur T humain complexé à la molécule HLA-A2 dans laquelle était fixé un peptide viral. Ces résultats indiquent, comme cela avait été démontré dans un modèle murin, que les trois CDR sont en contact avec HLA et que la CDR3 est principalement impliquée dans l'interaction avec le peptide avec une participation plus modeste de la CDR1 à la partie N-terminale du peptide.

Dans les années à venir, il est attendu que de nouvelles analyses cristallographiques soient réalisées non plus dans des modèles où les peptides antigéniques induisent une réponse immunitaire (peptides agonistes) mais dans des modèles où, au contraire, les peptides inhibent les réponses immunes (peptides antagonistes). Des comparaisons entre les interactions d'un même récepteur T avec un agoniste et avec un antagoniste pourraient en effet apporter d'importantes informations concernant les mécanismes sous-jacents à ces deux

activités contraires, avec une perspective à long terme d'immuno-interventions qui utiliseraient de tels peptides comme immunostimulant ou comme immunosuppresseur.

Rôle du polymorphisme HLA dans la sélection des peptides antigéniques [8]

Pour être reconnu par un lymphocyte T, un peptide doit être capable d'interagir à la fois avec le récepteur T et également de se lier à une molécule HLA. Le site de liaison des peptides antigéniques sur les molécules HLA a la forme d'une anfractuosité irrégulière composée de plusieurs poches, intrusions et dépressions. Sa topologie précise dépend de sa composition en AA qui, elle-même, est variable d'une molécule HLA à l'autre. Il en résulte que la fixation d'un peptide antigénique sur une molécule HLA donnée dépend à la fois de la conformation du site de liaison du peptide sur HLA et de la composition en AA du peptide – celle-ci lui conférant ou non une complémentarité pour le site de liaison. Les résidus qui, sur un peptide, influencent positivement l'interaction de ce peptide avec une molécule HLA de séquence donnée sont appelés des « motifs » pour cette molécule. De nombreuses études se sont attachées à définir les motifs spécifiques des molécules HLA et plus particulièrement des molécules HLA associées à des maladies auto-immunes. La perspective à moyen terme de ces travaux était d'élaborer des modèles qui permettraient de repérer, au sein d'une multitude de protéines, les autoantigènes potentiels et à plus long terme de développer des programmes d'immunothérapie spécifique. Deux approches complémentaires ont été utilisées. Une des approches consiste à séquencer systématiquement tous les peptides qui sont physiologiquement fixés sur une molécule HLA de séquence donnée et d'en identifier les motifs, c'est-à-dire les résidus qui sont retrouvés de façon redondante à des positions précises sur le peptide. La deuxième approche consiste à rechercher, parmi de nombreux peptides synthétiques, des corrélations entre leurs séquences et leur capacité à se fixer à une molécule HLA de séquence connue. Les résultats de ces travaux ont clairement démontré qu'il existait à la fois des motifs publics, conférant à certains peptides une capacité d'interaction avec des molécules HLA de séquences distinctes, et des motifs peptidiques privés, hautement spécifiques de certains allèles HLA. Malgré les efforts consentis pour identifier des motifs privés, spécifiques des molécules HLA associées à diverses pathologies auto-immunes, le chemin semble encore long avant de définir des critères biochimiques permettant de prédire de façon fiable qu'une protéine est potentiellement autoantigénique.

Applications cliniques

Exemple d'applications physiopathologiques

Les gènes HLA contribuent clairement au développement des maladies auto-immunes, des cancers et constituent des facteurs génétiques de susceptibilité et de résistance pour diverses infections. La principale explication donnée à ce phénomène est que les gènes HLA de séquences hautement variables en fonction de chaque individu sont déterminants pour la sélection des antigènes qui seront fortement immunogènes ou non, qu'il s'agisse d'autoantigènes, d'antigènes tumoraux ou d'antigènes viraux. Cette hypothèse est basée sur la connaissance du rôle du polymorphisme des molécules HLA dans la sélection des peptides qui seront ou non présentés au système immunitaire d'un individu en fonction de leur capacité ou non à se fixer sur les molécules HLA de cet individu.

Les connaissances énoncées dans les sections précédentes ont également permis d'appréhender des mécanismes d'échappement de certains virus au système immunitaire, et en particulier les virus du groupe herpès qui altèrent la présentation de peptides viraux.

Exemple d'applications à l'immunodiagnostic

Les avancées importantes énoncées dans les sections précédentes ont également permis d'élaborer de nouveaux outils diagnostiques. Parmi ceux-ci, la technique dite des tétramères, qui permet de dénombrer les lymphocytes T spécifiques de peptides antigéniques viraux, est maintenant largement utilisée [9]. Cette technique consiste à utiliser des complexes HLA-peptides rendus fluorescents et de les incuber avec les lymphocytes des malades. Les lymphocytes T spécifiques des peptides utilisés fixent le complexe fluorescent et deviennent ainsi repérables. Ces nouveaux outils permettent de suivre l'immunité cellulaire vis-à-vis de virus tels que le virus d'Epstein-Barr (EBV) ou le cytomégalovirus (CMV) chez les individus immunodéprimés par exemple [10]. Ils semblent également prometteurs pour aider à la compréhension de la déficience des lymphocytes T antitumoraux et évaluer l'efficacité de diverses immuno-interventions.

Une autre technique est également mise en application dans un nombre croissant de pathologies. Elle est basée sur la constatation que des anomalies du répertoire T peuvent être repérées par la perte de répartition gaussienne de la taille des CDR3 lymphocytaires T. De telles anomalies de répertoires peuvent être observées au cours de proliférations clonales (lymphomes T), mais également dans diverses pathologies, en particulier lors de déficits immunitaires congénitaux ou acquis (sida, greffe de précurseurs hématopoïétiques et thérapie cellulaire par exemple). Leur signification est encore imprécise, bien qu'elle semble être en corrélation avec un mauvais pronostic.

Exemple d'applications pour le développement de thérapeutiques innovantes

Des études *in vitro* ont montré que la reconnaissance, non physiologique, par un lymphocyte T, de complexes HLA-peptides sous forme soluble, peut rendre ce lymphocyte aréactif (phénomène d'anergie) alors que la reconnaissance du même complexe HLA-peptide à la surface d'une cellule, c'est-à-dire de façon physiologique, induit une réponse immunitaire. On sait maintenant que des cosignaux d'activation fournis par la cellule exprimant le complexe HLA-peptide sont nécessaires pour contribuer à l'activation des lymphocytes T. Ce phénomène observé initialement *in vitro* a été reproduit *in vivo* chez l'animal pour prévenir des maladies auto-immunes en inactivant les lymphocytes T autoréactifs par l'administration d'autopeptides complexés à des molécules d'histocompatibilité sous forme soluble [11]. Ces autopeptides provenaient de la protéine basique de la myéline dans un modèle de sclérose en plaques, de la décarboxylase de l'acide glutamique dans un modèle de diabète auto-immun et du récepteur de l'acétylcholine dans un modèle de myasthénie. Des résultats encourageants *in vitro* chez l'homme dans un modèle de sclérose en plaques (SEP) [11] ont conduit à un essai clinique de phase I dédié à des malades atteints de SEP et exprimant le gène HLA de susceptibilité pour cette maladie. Des options thérapeutiques basées sur le même principe mais à visée d'immunostimulation (en associant les cosignaux nécessaires) et non d'immunosuppression ont été proposées en cancérologie et dans des pathologies infectieuses. Des applications aux mélanomes et carcinomes nasopharyngés sont à l'étude. Des applications au paludisme semblent possibles.

Conclusion

Les structures et fonctions des différents composants des réponses immunitaires spécifiques sont bien connues. Un des paris des décennies à venir sera sûrement de mettre à profit ces connaissances pour aider au diagnostic étiopathologique et au traitement de différentes pathologies auto-immunes, tumorales et infectieuses, en particulier dans les formes de ces différentes maladies dont le développement est clairement influencé par HLA.

Références

[1] Doherty P.C., Zinkernagel R.M. *Concept in viral pathogenesis.* In: Notkins A., Oldstone M.B.A., eds. New York: Springer-Verlag; 1984:53–57.

[2] Stern L.J., Wiley D.C. Antigenic peptide binding by class I and class II histocompatibility proteins. *Structure.* 1994;15:245–251.

[3] Brown J.H., Jardetzky T., Gorga J.C., et al. Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. *Nature.* 1993;364:33–39.

[4] Babbit B.P., Allen P.M., Matsueda G., et al. Binding of immunogenic peptides to la histocompatibility molecules. *Nature.* 1985;317:359–361.

[5] Bjorkman P. *Cell.* 1997;89:167–170.

[6] Neefjes J.J., Ploegh H.L. Intracellular transport of MHC class II molecules. *Immunol Today.* 1992;13:179–184.

[7] Monaco J.J. A molecular model of MHC class-I-restricted antigen processing. *Immunol Today.* 1992;13:173–179.

[8] Garboczi D.N., Ghosh P., Utz U., et al. Structure of the complex between human T-cell receptor, viral peptide and HLA-A2. *Nature.* 1996;384:134–141.

[9] Noguchi M., Sasada T., Itoh K. Personalized peptide vaccination : a new approach for advanced cancer as therapeutic cancer vaccine. *Cancer Immunol Immunother.* 2013 May;62(5):919–929.

[10] Lechner F., Cuero A.L., Kantzanou M., et al. Studies of human antiviral CD8 + lymphocytes using class I peptide tetramers. *Rev Med Virol.* 2001 Jan-Feb;11(1):11–22.

[11] Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2004 Jul;4(7):499–511.

CHAPITRE 39

Médiateurs et molécules membranaires de signalisation du système immunitaire

M.-A. Pocidalo; G. Sterkers

La régulation, l'activation, la prolifération et la différenciation des cellules du système immunitaire dépendent de médiateurs solubles et de molécules membranaires interagissant avec des récepteurs présents à la surface des cellules immunitaires – cytokines et molécules dites CD (pour « classe de différenciation »). Un même médiateur peut se présenter sous forme soluble ou membranaire.

Généralités sur les cytokines

Le terme cytokine recouvre un ensemble de médiateurs polypeptidiques qui jouent un rôle majeur dans les communications intercellulaires. Ces médiateurs régulent les activités de leurs cellules cibles de façon autocrine (sur la cellule qui les a produits), paracrine (sur les cellules de l'environnement local) ou endocrine (à distance de leur lieu de production) [1–3].

La variation de la nomenclature reflète l'évolution des connaissances dans ce domaine : les médiateurs initialement décrits ont été souvent dénommés selon les activités biologiques ayant conduit à leur découverte. Puis on s'est aperçu qu'un médiateur avait de multiples activités biologiques que l'on a essayé de regrouper sous un vocable unique : c'est la naissance des interleukines. Mais cette dénomination s'est également avérée insuffisante, quand il a été montré que l'action de ces médiateurs n'était pas limitée aux cellules du système immunitaire mais qu'ils interagissaient dans un système très ouvert sur de nombreux types cellulaires (cellules nerveuses, hépatiques, musculaires, endothéliales, fibroblastiques, osseuses, endocriniennes, kératinocytes, etc.), décloisonnant le système immunitaire et mettant en évidence ses multiples connexions avec l'ensemble de l'organisme. Ainsi, parmi les cytokines, certaines ont gardé leur nom d'origine dérivant d'une de leurs activités fonctionnelles comme les interférons (IFN) ou le facteur nécrosant les tumeurs (TNF), les facteurs de croissance : le *transforming growth factor* (TGFβ), l'*epithelial growth factor* (EGF), le *platelet derived growth factor* (PDGF) ou encore les facteurs stimulant les colonies : le granulocyte-macrophage-CSF (GM-CSF), le G-CSF et le M-CSF. D'autres entreront dans la famille des interleukines. Certaines familles correspondant à une activité biologique majeure ont été créées comme celle des chimiokines en 1992, rassemblant les cytokines à activité chimioattractante, vis-à-vis des différentes cellules immunitaires [4]. Non seulement une cytokine exprime des activités variées, pléiotropiques, mais un grand nombre de cellules différentes est capable de produire une même cytokine. Le terme de cytokine recouvre les termes plus restreints de lymphokines ou monokines initialement utilisés pour définir les médiateurs produits par les lymphocytes ou les monocytes.

Les cytokines sont synthétisées par la plupart des partenaires cellulaires présents au site des réactions immunitaires ou inflammatoires : monocytes-macrophages, polynucléaires, cellules dendritiques, cellules endothéliales, fibroblastes, cellules NK, lymphocytes T et B et mastocytes ; de plus, certaines cellules épithéliales, les cellules synoviales, les chondrocytes, les kératinocytes, les astrocytes et les hépatocytes, entre autres, sont également susceptibles de synthétiser des cytokines. La synthèse des cytokines par les cellules productrices est le plus souvent inductible, déclenchée par différents stimuli liés directement ou indirectement à l'introduction d'un agent pathogène dans l'organisme. De plus, les cytokines modulant leur propre production et induisant en cascade la synthèse d'autres cytokines, à action potentiellement inductrice ou inhibitrice, les conséquences précises de l'introduction d'un agent pathogène déterminé sont difficilement

prévisibles. Cependant, la production de la plupart des cytokines a été montrée au cours de nombreuses infections bactériennes et parasitaires, que nous ne pouvons passer en revue ici.

La compréhension des activités fonctionnelles des cytokines, et notamment de leurs activités pléiotropiques et redondantes (une même activité biologique étant partagée par plusieurs cytokines), est à l'heure actuelle éclairée par une connaissance de plus en plus précise des récepteurs qui lient ces cytokines à la surface cellulaire et conduisent à la transduction du signal dans les cellules cibles. Les cibles cellulaires des cytokines pro-inflammatoires sont multiples au niveau du foyer inflammatoire. Nous ne pouvons détailler ici les actions biologiques de ces différentes cytokines. À titre d'exemple, quelques-unes des nombreuses activités biologiques du TNFα peuvent être citées ; le TNFα :

- active les fonctions effectrices des monocytes-macrophages (production de formes réactives de l'oxygène et de monoxyde d'azote, du moins chez la souris) ;
- induit un phénomène d'amorçage (*priming*) de l'explosion oxydative des polynucléaires neutrophiles ainsi que la modulation de l'expression de certaines molécules d'adhérence comme le CD11b/CD18, nécessaire à la migration transendothéliale des phagocytes vers le foyer inflammatoire ;
- induit en cascade la production d'autres cytokines pro-inflammatoires par les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes ;
- induit l'activité procoagulante des cellules endothéliales ainsi que la modulation de l'expression à leur surface de protéines d'adhérence et des molécules d'histocompatibilité ;
- augmente la perméabilité vasculaire ;
- induit une prolifération fibroblastique et une production par ces cellules de PGE_2 et de collagénase.

Sur le plan métabolique, une des approches ayant permis la découverte du TNFα a été ses propriétés cachectisantes. Au niveau cérébral, le TNFα est pyrogène, il induit une somnolence quand il est injecté chez l'animal. Il entraîne une modification de la synthèse des protéines par les hépatocytes, avec notamment l'induction de la synthèse de protéines dite de la phase aiguë de l'inflammation.

Les cytokines induisent leur synthèse en cascade et régulent mutuellement leur production. Ainsi, au cours des réponses lymphocytaires, la production d'interleukine 12 (IL12) par les monocytes induit de façon préférentielle la production d'IL2 et d'interféron gamma (IFNγ) par les lymphocytes $CD4^+$ de type Th1 intervenant plus particulièrement dans la réponse à médiation cellulaire cytotoxique et les réactions d'hypersensibilité retardée. Par exemple, l'IFNγ induit en retour une capacité maximale bactéricide des monocytes-macrophages. La différenciation à partir de cellules CD4 précurseurs, de cellules CD4 de type Th2 dépend de la production d'IL4 produite par plusieurs types cellulaires. La production par les lymphocytes $CD4^+$ de type Th2 de cytokines telles que l'IL4, l'IL5, l'IL6, l'IL13 et l'IL10 contrôle la production d'anticorps par les lymphocytes B, les réactions d'hypersensibilité dues aux IgE, aux éosinophiles, aux basophiles et aux mastocytes. Ces cytokines régulent mutuellement leur activité. Ainsi, alors que l'IFNγ inhibe la prolifération des cellules $CD4^+$ Th2, l'IL4 inhibe celle des $CD4^+$ Th1. Les lymphocytes Th17 ont été dénommés de par leur capacité à secréter majoritairement de l'IL17 qui joue un rôle important dans le recrutement des polynucléaires neutrophiles et dans la physiopathologie des maladies inflammatoires.

Les activités des cytokines conduisent, lorsqu'elles sont adaptées au stimulus déclenchant, au développement d'une réponse immunitaire physiologique participant à l'élimination de l'agent pathogène. Cependant, produites de façon excessive ou inappropriée en réponse à l'agent pathogène, elles peuvent conduire à une réponse pathologique responsable de maladies inflammatoires aiguës ou chroniques. Une régulation fine et précise de leur production et de leurs effets est donc un élément essentiel d'une réponse adaptée au stimulus initial. Les cytokines agissent au sein d'un réseau extrêmement complexe d'interactions positives ou négatives. Ainsi, une cytokine peut-elle déclencher en cascade la synthèse d'autres cytokines qui elles-mêmes pourront amplifier le signal initial et déclencher la synthèse en aval d'autres médiateurs. Il est bien connu que les traitements chez l'homme par l'IL2, le G-CSF ou l'IFNγ déclenchent la synthèse d'autres cytokines. Une autre des caractéristiques des cytokines est d'agir fréquemment en synergie : ainsi, l'IL1 potentialise l'action du TNFα dans le déclenchement du choc endotoxinique ; l'IFNγ potentialise l'action cytotoxique du TNFα. À côté des interactions positives, existent des interactions négatives : ainsi, un certain nombre de cytokines dites anti-inflammatoires comme l'IL4, l'IL10, l'IL13 ou le TGFβ diminuent les synthèses de TNFα, d'IL1, d'IL6 et d'IL8 par les cellules monomacrophagiques. Cependant, la nature de la cellule cible gouverne dans certains cas l'action de la cytokine : l'IL4 inhibe la production d'IL6 par les cellules monomacrophagiques, alors qu'elle induit la production d'IL6 par les lymphocytes B. Il existe de plus des inhibiteurs naturels de certaines cytokines comme l'antagoniste du récepteur de l'IL1 ou certains récepteurs solubles, comme les récepteurs solubles de types I et II pour le TNF. Leurs taux plasmatiques augmentent après injection d'endotoxine chez le volontaire sain ou dans les infections sévères. Parmi les modes de régulation négative au sein du réseau des cytokines, certaines cytokines comme le TNF ou l'IL1 agissent au niveau de l'axe neuroendocrinien conduisant à la synthèse de corticostéroïdes qui ont en retour un effet négatif sur la synthèse du TNF ou de l'IL1. Les interactions entre hôte et agents pathogènes ont

conduit un certain nombre de micro-organismes à synthétiser des inhibiteurs de cytokines qui participent à la réponse physiologique normale de défense de l'hôte.

En conclusion, les cytokines jouent un rôle physiologique essentiel dans la défense de l'organisme contre certains agents pathogènes. Produites rapidement après l'introduction de l'agent pathogène dans l'organisme, elles sont connectées au sein d'un réseau complexe d'interactions positives et négatives. Une insuffisance de leur production peut participer à un défaut d'élimination de l'agent pathogène. À l'inverse, une dérégulation du réseau des cytokines par une production excessive ou inappropriée ou encore une insuffisance de régulation négative peut conduire les effecteurs de l'immunité et de l'inflammation à participer à la pathogenèse de lésions tissulaires sévères. Une meilleure connaissance de la régulation de la synthèse des cytokines déclenchée par l'introduction d'un agent pathogène est nécessaire au développement d'agents thérapeutiques intervenant au sein de ce réseau. Cette intervention doit avoir pour but de rétablir l'équilibre du réseau, évitant toute production excessive, tout en maintenant leur production à un niveau suffisant pour la défense physiologique de l'organisme contre les agents pathogènes.

Molécules membranaires d'adhérence intercellulaire et de signalisation

Hormis les molécules de reconnaissance de l'antigène, toute cellule immunitaire possède à sa surface un ensemble de molécules dévolues à la communication intercellulaire. Ces molécules jouent le rôle de récepteurs pour des ligands, soit eux-mêmes à la surface membranaire d'autres cellules permettant une adhérence intercellulaire, soit solubles comme des cytokines ou encore immobilisés appartenant à la matrice extracellulaire. Ces molécules exercent le plus souvent un rôle de transduction du signal dans la cellule réceptrice. En règle générale, leur interaction avec leur ligand n'intervient qu'après une modification de la conformation de la molécule, celle-ci étant déclenchée par une activation de la cellule. Cette interaction déclenche en général, à son tour, l'induction d'un signal intracellulaire. Ces molécules ont d'abord été découvertes par leur capacité de lier des anticorps monoclonaux contre les leucocytes humains. On appelle CD (classe de différenciation) suivi d'un numéro, l'ensemble des anticorps qui reconnaissent une même molécule membranaire [5]. Puis, par extension, on a dénommé CD la molécule elle-même reconnue par ces anticorps. L'expression de ces molécules à la surface des cellules immunocompétentes dépend de leur nature, de leur stade de différenciation et de leur degré d'activation [6].

Les molécules d'adhérence intercellulaire [7] peuvent être réparties selon leur structure en plusieurs grandes familles : les intégrines, les sélectines, la superfamille des immunoglobulines, et les autres. Les intégrines forment une famille de glycoprotéines hétérodimériques composées d'une chaîne α et d'une chaîne β (la combinatoire α-β leur confère une spécificité pour un ou plusieurs ligands). Elles sont exprimées sur une vaste variété de cellules. Elles interagissent avec de nombreuses protéines des matrices extracellulaires (collagène, fibronectine et laminine) et avec d'autres protéines d'adhérence présentes à la surface membranaire d'autres cellules, comme les ICAM (*Intercellular adhesion molecule*) appartenant à la superfamille des immunoglobulines. Parmi les intégrines, les VLA ont pour ligand des protéines de la matrice extracellulaire ; elles possèdent en commun une chaîne β1 encore dénommée CD29. Les β2-intégrines ont en commun la chaîne CD18 et ont pour ligand les ICAM-1 et 2. On distingue ainsi le CD11a/CD18 encore appelé LFA-1 présent sur tous les lymphocytes et les phagocytes, le CD11b/CD18 encore appelé MAC-1 présent sur les phagocytes et les NK, et enfin le CD11c/CD18. Les β-intégrines jouent un rôle majeur dans la migration transendothéliale des cellules immunitaires vers le site inflammatoire. Les sélectines sont des récepteurs pour les oligosaccharides de la surface cellulaire s'apparentant aux lectines de type C. Les L-sélectines (CD62L) sont présentes de façon constitutive à la surface des leucocytes ; les E-sélectines (CD62E) sont présentes à la surface des cellules endothéliales et les P-sélectines (CD62P), initialement découvertes chez les plaquettes, sont également exprimées par les cellules endothéliales. Les sélectines jouent un rôle majeur dans l'adhérence initiale des cellules leucocytaires aux cellules endothéliales intervenant dans le processus de roulement qui précède la phase d'adhérence de forte affinité. La superfamille des immunoglobulines comprend un grand nombre de molécules ayant des analogies structurales et fonctionne comme des molécules d'adhérence mais surtout comme des molécules d'activation cellulaire. Elles jouent un rôle central dans le développement des réponses immunitaires. De nombreuses molécules de l'immunité adaptative appartiennent à cette famille : ainsi les molécules du CMH, les récepteurs spécifiques pour l'antigène (TcR et BcR) et des molécules qui leur sont associées, comme les molécules CD4 et CD8 sur les lymphocytes T, des molécules contrôlant les signaux d'activation lymphocytaires, comme les molécules CD2, CD28, CTLA4, CD80,CD86, ou encore les récepteurs pour les fragments Fc des parties constantes des immunoglobulines, dont nous ne pouvons ici détailler les rôles. D'autres molécules de surface jouent un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires : ce

sont les molécules appartenant à la famille des récepteurs du TNF présentant des domaines extracellulaires riches en cystéine, dont les molécules Fas, qui interagissant avec leur ligand (Fas-ligand), induisent la mort cellulaire programmée (apoptose) ; ou encore la molécule CD40 sur les lymphocytes B qui, interagissant avec son ligand (CD40L) sur les lymphocytes T activés, gouverne la coopération entre lymphocytes B et lymphocytes T. À titre d'exemple, la figure 39.1 représente un certain nombre des molécules d'adhérence et de signalisation intervenant dans les interactions entre lymphocytes T et B.

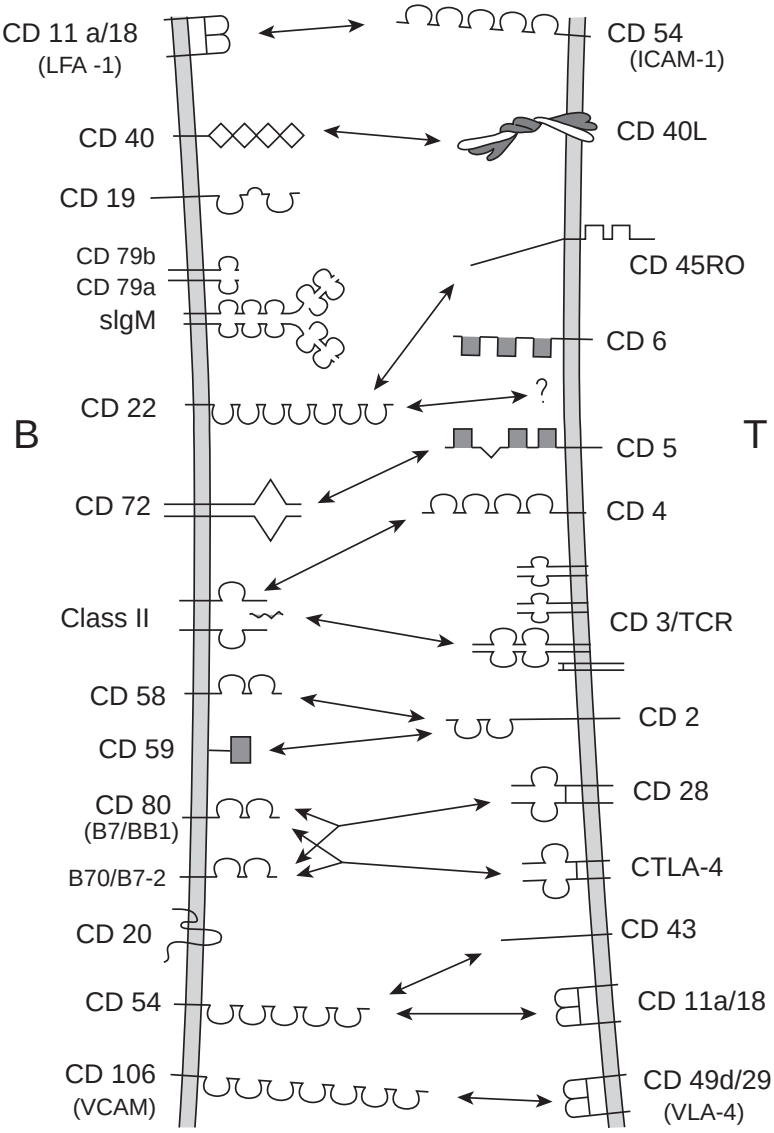


FIGURE 39.1 **Coopération cellulaire entre lymphocyte B et lymphocyte T [6].**
Le lymphocyte B ayant reconnu l'antigène, l'ayant manipulé pour associer un déterminant antigénique à la surface de ses molécules d'histocompatibilité (HLA) de classe II, active le lymphocyte T4 dont le TcR reconnaît ce peptide associé aux molécules HLA de classe II. Le complexe TcR/CD3 est responsable de la signalisation due à la reconnaissance spécifique du peptide. La molécule CD4, présente à la surface des lymphocytes T, interagit avec la partie non polymorphique de la molécule HLA de classe II ; elle stabilise l'interaction et est impliquée par sa partie intracytoplasmique dans la signalisation intracellulaire. La molécule CD2 sur le lymphocyte T4 interagit avec CD58 et augmente l'adhérence entre les deux cellules. Les interactions CD11a/CD18/ICAM (CD54) sont indispensables à l'adhérence entre les deux cellules. L'interaction CD28/CD80 apporte un cosignal de stimulation nécessaire à la différenciation de la cellule T4 activée par l'antigène en cellule produisant des cytokines. La reconnaissance de l'antigène en absence de l'interaction CD28/CD80 entraîne une anergie. L'interaction CD40/CD40L est nécessaire à la commutation de classe des immunoglobulines synthétisées par le lymphocyte B.

(Illustration : G. Blanchet.)

Ces molécules d'adhérence jouent un rôle dans les différentes étapes de la maturation, de l'orientation et du déclenchement des réponses immunitaires, permettant de multiples interactions entre les cellules de l'immunité : cellules présentatrices d'antigènes, lymphocytes T, lymphocytes B, cellules NK, phagocytes et cellules ou structures présentes au site de la réaction immunitaire. De façon générale, la région extracellulaire détermine la spécificité du récepteur, tandis que la région intracytoplasmique gouverne les fonctions de signalisation intracellulaire.

Références

[1] Russo-Marie F., Peltier A., Polla B. *L'inflammation.* Paris: John Libbey Eurotext; 1998.

[2] Mege J.L., Revillard J.P., Raoult D. *Immunité et infection.* Arnette, Paris: Concepts immunopathologiques et perspectives thérapeutiques; 1997.

[3] Cavaillon J.M. *Les cytokines.* In: 2e édition Paris: Masson; 1996.

[4] Luster A.D. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Eng J Med.* 1998;338:436–445.

[5] Chorvath B., Sedlak J. Hematopoietic cell differentiation antigens (CD system, 1997). Cancer research relevance. *Neoplasma.* 1998;45:273–276.

[6] Janeway C.A., Travers P., Walport M., et al. Immunobiology. In: *The immune system in health and disease.* 6th edition Garland Science Publishing; 2005.

[7] Petruzzelli L., Takami M., Humes H.D. Structure and function of cell adhesion molecules. *Amer J Med.* 1999;106:467–476.

CHAPITRE 40

Mise en jeu du système immunitaire – Immunité et immunopathologie

M.-A. Pocidalo; G. Sterkers

L'introduction d'un agent pathogène dans un tissu entraîne de nombreuses réponses cellulaires et extracellulaires ayant pour but de maintenir l'intégrité biologique de l'organisme et donc d'éliminer l'agent pathogène [1]. Le corps humain dispose de deux systèmes de défense immunitaire pour combattre les pathogènes : le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif. Ces deux systèmes coopèrent et sont activés séquentiellement lors d'une infection. L'immunité innée, en première ligne, agit immédiatement tandis que l'immunité adaptative agit après plusieurs jours mais gardera longtemps une mémoire à l'origine d'une protection.

Phase de reconnaissance des pathogènes

Chacun des deux systèmes dispose d'un système de reconnaissance. Les récepteurs des cellules de l'immunité innée sont divers, comprenant les *Toll-like receptors* (TLR), dont le répertoire limité reconnaît des structures très conservées sur les pathogènes appelées PAMP (pour *Pathogen associated molecular patterns*), des récepteurs pour les N-formyl-peptides d'origine bactérienne… À l'inverse, les récepteurs de l'immunité adaptative sont les *B cell receptors* (BcR) et les *T cell receptors* (TcR) dont le polymorphisme et la distribution clonale reposent sur les réarrangements géniques au cours de l'ontogenèse. Les BcR et TcR reconnaissent des structures hautement polymorphiques des pathogènes (les antigènes), soit directement (BcR) soit en association avec les molécules HLA (TcR).

Récepteurs de la famille Toll : initiation de la réponse immunitaire [2]

L'initiation d'une réponse immunitaire se fait sous l'impulsion des récepteurs de la famille Toll de découverte récente (prix Nobel 2011). Chez l'Homme, 10 récepteurs (nommés TLR 1 à 10 pour *Toll-like receptors* 1-10) étaient connus en 2014. Leur fonction commune est de reconnaître des signaux d'infection par l'intermédiaire de leur interaction avec des motifs moléculaires hautement conservés exprimés par les pathogènes (protéines, lipides, ARN ou ADN) et appelés PAMP pour *Pathogen Associated Molecular Patterns*. Les récepteurs de la famille Toll sont présents à la surface des cellules du système immunitaire et des cellules épithéliales exposées au milieu extérieur (respiratoire et digestif) (TLR 1, 2, 4, 5, 6) ou à la surface membranaire de leurs endosomes (TLR 3, 7, 8 et 9). Les pathogènes expriment en général plusieurs motifs moléculaires. L'activation de plusieurs récepteurs de la famille Toll qui en résulte entraîne une cascade complexe de signalisation aboutissant à la transcription *de novo* d'interférons de type I (α et β) et/ou de cytokines ayant un rôle immunorégulateur (dont IL12 permettant la différenciation des lymphocytes T de type Th1) ou effecteur (dont TNF-α). L'activation des récepteurs de la famille Toll est un prérequis indispensable à l'induction d'une réponse immunitaire adaptative. Leur découverte a permis d'expliquer des connaissances empiriques très anciennes, telles que l'importance des adjuvants en vaccinologie qui sont en fait des équivalents de motifs moléculaires microbiens activant les récepteurs de la famille Toll.

Phase effectrice de la réponse immunitaire

Parmi les réponses les plus précoces, la stimulation des macrophages résidents tissulaires par les dérivés du complément, les micro-organismes ou leurs dérivés comme les endotoxines ou les N-formyl-peptides induisent la synthèse de nombreux médiateurs nécessaires à l'engagement des réponses immunitaires et dans un premier temps l'engagement des effecteurs précoces de l'immunité comme les polynucléaires neutrophiles et les monocytes [3]. Par ailleurs, la prise en charge des antigènes dérivés des micro-organismes par des cellules présentatrices d'antigène comme les cellules de Langerhans de la peau et les autres cellules dendritiques vont conduire les peptides dérivés de l'antigène jusqu'aux organes lymphoïdes périphériques, lieu de contact avec les cellules lymphocytaires spécifiques des antigènes en cause. Très schématiquement, selon la nature du micro-organisme les réponses immunitaires engagées vont différer. Ainsi, les bactéries à multiplication extracellulaire feront intervenir des mécanismes de l'immunité innée (phagocytes en association avec le système du complément) et la réponse immunitaire adaptative de type anticorps. À l'opposé, l'élimination de cellules infectées par des pathogènes à multiplication intracellulaire comme des virus fera intervenir l'immunité à médiation cellulaire par l'intermédiaire des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques des peptides dérivés du virus et les cellules NK. Différents mécanismes immunitaires pourront être engagés simultanément selon le lieu de prolifération, le cycle réplicatif, la localisation du micro-organisme, etc. Ainsi, certaines bactéries à multiplication intracellulaire facultative pourront être phagocytées par les macrophages et, ayant elles-mêmes développé des moyens de défense contre ces cellules immunitaires, trouver dans le phagosome, par exemple, une niche favorable à leur prolifération. Seule l'intervention du système immunitaire adaptatif avec stimulation des lymphocytes CD4 et production d'IFNg permettra une activation macrophagique suffisante pour éliminer cet agent pathogène (mycobactéries et *Salmonella* par exemple) [4].

Ne pouvant ici détailler tous les mécanismes intervenant dans le développement des différentes réponses immunitaires, nous envisagerons successivement les défenses contre les micro-organismes à développement extracellulaire puis intracellulaire, et les conséquences immunopathologiques qui peuvent en résulter.

Moyens de défense contre les micro-organismes à multiplication extracellulaire

La destruction de ces micro-organismes (bactéries et levures) est assurée par les phagocytes en conjonction avec le système du complément et les anticorps se fixant spécifiquement sur le micro-organisme [1, 4].

Dans un premier temps, la voie d'urgence est assurée par l'activation de la voie alterne du complément par la surface activatrice des micro-organismes ou par des endotoxines libérées par la bactérie. Après un premier contact avec l'antigène, la synthèse d'anticorps spécifiques peut déclencher l'activation de la voie classique par le complexe antigène-anticorps. L'activation des différentes voies du complément (*cf.* Fig. 37.1) peut conduire à l'activation du complexe d'attaque membranaire et à la lyse de l'agent pathogène. Cependant, le plus souvent, c'est l'intervention de protéines dérivées du complément (décrites ci-dessus) qui va intervenir dans l'élimination de l'agent pathogène : C3b dont le caractère opsonisant favorise l'adhérence et la phagocytose, et C3a et C5a dont les propriétés anaphylactoïdes vont augmenter la perméabilité vasculaire, induire une vasodilatation et faciliter le passage des éléments plasmatiques vers le foyer inflammatoire. Par ailleurs, le C5a est un puissant facteur chimioattractant pour les phagocytes, ainsi que les N-formyl-peptides, dérivés des protéines bactériennes. De plus, la stimulation des macrophages résidents par les micro-organismes ou leurs dérivés induit la synthèse de médiateurs chimioattractants, qu'ils soient de nature lipidique, comme le leucotriène B4 ou le facteur d'activation des plaquettes (PAF), ou polypeptidique, comme les chimiokines, dont le prototype est l'IL8 pour l'attraction des polynucléaires neutrophiles (PN) ou la protéine chimioattractante (MCP-1) pour les monocytes. Un grand nombre de chimiokines ont été décrites à l'heure actuelle [5]. Le gradient de ces facteurs chimioattractants induit la migration des PN et des monocytes vers le foyer inflammatoire.

Les phagocytes (polynucléaires neutrophiles et monocytes) [3] sont en effet au repos dans le sang circulant. Sous l'influence des stimuli provenant du foyer inflammatoire, ils adhèrent aux cellules endothéliales des veinules postcapillaires selon un processus complexe et très bien orchestré. Tout d'abord, un processus faisant intervenir les sélectines est engagé. Les sélectines se lient aux polysaccharides des parois membranaires respectivement en présence. L'expression des P et E-sélectines a été augmentée à la surface des cellules endothéliales par les médiateurs de l'inflammation comme le TNF, l'IL1 ou le LPS ; de plus, elles se lient aux L-sélectines exprimées constitutivement par les phagocytes. Cette adhérence de faible affinité se traduit par un roulement des phagocytes à la surface des cellules endothéliales. Cette phase est suivie par une phase de liaison de forte affinité associant une augmentation de l'expression

et de l'affinité des protéines d'adhérence appartenant aux β2 intégrines, telles que CD11b/CD18, dont le contre-récepteur est ICAM-1 (*Intercellular adhesion molecule*) à la surface des cellules endothéliales. Cette augmentation d'expression est due à une activation des phagocytes par des médiateurs produits par les cellules endothéliales activées, dont l'IL8 et le PAF, et s'associe à la perte de la L-sélectine membranaire par coupure protéolytique. Cette étape est nécessaire à la migration transendothéliale vers le foyer inflammatoire. Cette migration est orientée dans le sens du gradient de substance chimioattractante et dépend d'une adhérence correcte aux matrices extracellulaires. L'arrivée au contact de la cible sera suivie par les étapes de reconnaissance et d'adhérence à la cible puis, éventuellement, par la phagocytose de la cible. La reconnaissance et l'adhérence dépendent de différents récepteurs et molécules présents sur les membranes des phagocytes et des micro-organismes en présence. Il peut s'agir de récepteurs pour les polysaccharides des membranes bactériennes, des TLR ou encore de récepteurs intracellulaires. Mais l'adhérence est grandement facilitée par des molécules appelées de ce fait opsonines. Les deux grands types d'opsonines sont les immunoglobulines de classe G (IgG : IgG_1 et IgG_3) spécifiques de différents épitopes présents à la surface bactérienne et les dérivés du C3b du complément. Les anticorps fixés à la surface bactérienne permettent l'adhérence des bactéries ainsi opsonisées aux phagocytes par l'intermédiaire de récepteurs pour le Fc des IgG (Fcg RII et III) exprimés de façon constitutive et Fcg RI dont l'expression est induite par l'IFNg produit par les cellules CD4 (ce qui montre encore l'intrication des mécanismes des immunités naturelle et spécifique). Par ailleurs, l'activation du système complémentaire par ses différentes voies aboutit à la formation de molécules dérivées du C3, le C3b et le C3bi. Les molécules de C3b et C3bi déposées à la surface de la bactérie les opsonisent en facilitant leur adhérence aux phagocytes par liaison aux récepteurs CR1 (CD35) et CR3 (CD11b/CD18) présents à la surface des phagocytes.

La phagocytose est suivie par les processus aboutissant à la bactéricidie. Les phagocytes possèdent deux grands types de mécanismes pour détruire les micro-organismes. Le premier correspond au déversement du contenu granulaire dans le phagosome. Les phagocytes sont en effet des cellules compartimentées qui stockent dans leurs granulations des molécules prêtes à l'emploi et dont la mise en contact peut être responsable du déclenchement de fonctions effectrices de ces cellules [6]. La fusion des granulations avec le phagosome aboutit à une variation du pH qui favorise l'activité d'enzymes telles que les hydrolases acides, qui, en conjonction avec des protéases et des glycosidases déversées dans le phagosome, participent à la dégradation du micro-organisme. De plus, les granulations azurophiles déversent dans le phagosome des protéines cationiques dont certaines sont par elles-mêmes extrêmement bactéricides, du moins *in vitro* (défensines A, BIP [*Bactericidal permeability increasing protein*], serines protéases). Enfin, les phénomènes de dégranulation augmentent l'expression à la membrane de récepteurs stockés dans les granulations spécifiques (dans le PN) comme le récepteur des N-formyl-peptides et le CD11b/CD18, augmentant la réception des signaux par ces récepteurs qui jouent un rôle dans de nombreuses étapes fonctionnelles des phagocytes.

Le deuxième grand mécanisme intervenant dans la bactéricidie dépend d'un système multimoléculaire complexe, la NADPH-oxydase qui permet la réduction de l'oxygène moléculaire en anion superoxyde, source d'autres formes réactives de l'oxygène (FRO) dont certaines sont hautement bactéricides [7]. L'anion superoxyde est produit sur la face externe de la membrane plasmique qui devient la face interne du phagosome, donc au contact de la bactérie. L'anion superoxyde se dismute rapidement en eau oxygénée qui, en présence de la myéloperoxydase déversée à partir des granulations azurophiles du PN dans le phagosome, et en présence d'ion chlore, donne naissance à l'acide hypochloreux (HClO), composé très voisin de l'eau de Javel et puissamment microbicide. Le rôle microbicide du système oxydasique est montré par l'existence de déficits génétiques en différents composants de l'oxydase. Ces déficits de production de FRO se manifestent par un déficit immunitaire (granulomatose septique chronique) s'exprimant par des infections graves et/ou répétées à différentes bactéries (à gram positif et à gram négatif) mais aussi fongiques (*Aspergillus*).

Les monocytes migrent plus lentement que les PN vers le lieu de l'inflammation. Contrairement aux PN, ils ne meurent pas rapidement et persistent sous la forme de macrophages résidents. Leurs potentialités bactéricides utilisent des moyens assez voisins de ceux des PN, dépendant de leur stade de maturation. Chez l'homme, la production de monoxyde d'azote (NO) par les monocytes-macrophages, ainsi que la responsabilité du NO dans la défense antibactérienne, fongique ou parasitaire, comme ceci est bien reconnu chez la souris, restent encore discutées.

En dehors de leur rôle effecteur microbicide, les phagocytes (polynucléaires et monocytes-macrophages) interviennent dans la régulation des réponses immunitaires par la production d'un grand nombre de cytokines que nous avons exposées précédemment [8]. Ces cytokines jouent un rôle majeur dans la défense physiologique de l'organisme, régulant l'immunité innée mais aussi l'engagement des réponses immunitaires adaptatives, notamment par leur intervention dans la maturation des cellules dendritiques.

Récemment, il a été décrit une capacité de présentation de l'antigène aux lymphocytes T par les polynucléaires neutrophiles.

Les fonctions phagocytaires sont régulées de façon fine et précise. Cette régulation est assurée à tous les niveaux : concentrations des stimuli activant le phagocyte, expression des récepteurs, transduction du signal, activation du système effecteur. Ainsi, une production excessive sous l'action combinée par exemple de concentrations pathologiques de cytokines comme le TNF, de LPS ou de formyl-peptides peut conduire à une libération excessive dans le milieu extracellulaire de FRO ou d'enzymes protéolytiques (élastase, collagénase) aboutissant à des lésions tissulaires au niveau du site inflammatoire. Par ailleurs, une activation dans un lieu inapproprié, par exemple au contact des cellules endothéliales, peut conduire à des lésions irréversibles des veinules postcapillaires et à une destruction du tissu qu'elles vascularisent. De tels mécanismes sont invoqués dans la physiopathologie de lésions tissulaires de maladies inflammatoires aiguës ou chroniques [9]. Ainsi, la destruction du tissu pulmonaire lors du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA) peut être rapportée, au moins en partie, aux conséquences d'une hyperactivation des PN sous l'influence de concentrations élevées de cytokines [10]. Le syndrome d'ischémie-reperfusion est également, en partie, dû à une hyperproduction de FRO et à une hyperactivation des PN. Dans le cadre des maladies inflammatoires chroniques, telle la polyarthrite rhumatoïde, le pannus est infiltré par des macrophages et un grand nombre de PN sont présents dans le liquide synovial qui contient également des concentrations élevées de cytokines pro-inflammatoires. Le TNF est à l'heure actuelle une des cibles thérapeutiques préconisées dans cette maladie.

Outre leurs rôles dans l'activation du complément et dans l'opsonisation des micro-organismes, les anticorps jouent un rôle protecteur en inhibant certains sites responsables de la toxicité de toxines bactériennes (toxine tétanique ou diphtérique). C'est la base des vaccinations développées dans ces deux infections. Ils peuvent également modifier l'adhérence des micro-organismes aux cellules épithéliales, empêchant leur entrée dans l'organisme. Les différentes classes d'immunoglobulines augmentent la diversité de leurs potentialités effectrices. Les IgM ont des propriétés agglutinantes en rapport avec leur structure pentamérique. Les IgA, sous forme essentiellement dimérique, présentes dans les sécrétions muqueuses, ont un rôle majeur à ce niveau, souvent premier lieu de contact avec les antigènes présents dans l'environnement. Les IgE jouent physiologiquement un rôle dans la défense contre les parasites en conjonction avec les polynucléaires éosinophiles.

Sur le plan immunopathologique [1, 11], les IgE sont responsables des réactions d'hypersensibilité immédiate de type I. Les antigènes induisant la synthèse d'IgE responsables de ces réactions sont appelés allergènes. Une première étape de sensibilisation par l'allergène induit la synthèse d'IgE spécifiques de l'allergène. Ces IgE se fixent sur des récepteurs de haute affinité pour le Fc de leur partie constante, à la surface des mastocytes ou des polynucléaires basophiles. Un second contact ultérieur avec le même allergène induit un pontage des IgE fixées à la membrane et déclenche la réaction allergique, avec libération par dégranulation de médiateurs préformés dont l'histamine, des protéases neutres, des protéoglycanes, des cytokines et des médiateurs néoformés comme les dérivés de l'acide arachidonique. L'étape précoce de la réaction d'hypersensibilité de type I est dominée par les effets combinés des amines vasoactives et des médiateurs lipidiques libérés par les mastocytes. La réaction tardive est due à un infiltrat de cellules (PN, éosinophiles, monocytes, lymphocytes) attirées par les différents chimioattractants libérés lors de la réaction inflammatoire.

Les anticorps de classe IgG et IgM sont susceptibles d'induire des lésions cellulaires et tissulaires secondairement à la liaison à leur antigène, le complexe immun étant responsable d'une activation du système complémentaire ou d'une liaison à un récepteur pour le Fc de l'anticorps. Ces conséquences immunopathologiques des réactions antigènes-anticorps correspondent aux hypersensibilités de type II. La présence d'alloanticorps antihématies peut induire une hémolyse par activation du complément aboutissant à une hémolyse intravasculaire ou à la destruction des globules rouges opsonisés par les macrophages spléniques. Certaines cytopénies d'origine médicamenteuse relèvent de ces mécanismes.

La persistance de l'agent pathogène dans un foyer infectieux peut conduire à une stimulation vigoureuse et prolongée de la réponse anticorps qui, associée à la libération d'antigènes bactériens, peut conduire à la formation de complexes immuns (antigène-anticorps) qui vont se déposer dans les parois capillaires de la peau, des glomérules rénaux, des synoviales articulaires. Ceci correspond à des phénomènes d'hypersensibilité dits de type III. Le modèle le plus typique de la maladie à complexes immuns est celui de la maladie sérique aiguë.

Moyens de défense contre les bactéries à multiplication intracellulaire

Certaines bactéries ont la capacité de se multiplier dans les phagocytes après leur englobement dans le phagosome. Ces bactéries dites à multiplication intracellulaire ont développé différentes stratégies de résistance aux mécanismes de bactéricidie par le macrophage. Certaines se multiplient dans le phagosome : ainsi peut-on citer les mycobactéries (*M. tuberculosis*, *M. lepræ*), les brucelles, les salmonelles, les leishmanies et *Legionnella pneumophila*, *Toxoplasma gondii*, *Yersinia pestis*, *Coxiella burnetti*, *Francisella tularensis*, etc. Les mécanismes inhibant la bactéricidie sont variés : les mycobactéries inhibent, par exemple, la fusion entre le phagosome et les lysosomes. D'autres se multiplieront dans le cytosol après rupture de la membrane phagosomale dans le cas de *Listeria monocytogenes* ou *Trypanosoma cruzi*. La destruction bactérienne par le macrophage nécessite l'intervention du système immunitaire spécifique avec présentation aux lymphocytes CD4 qui, stimulés, produisent des cytokines. Les chimiokines attirent de nouvelles cellules phagocytaires, lymphocytaires et cellules NK sur le lieu de l'infection. La production d'IFNγ, de GM-CSF et de TNFα/β par les lymphocytes CD4 est nécessaire à l'activation maximale du phagocyte infecté et à l'élimination bactérienne. Participent également à cette réponse immunitaire les lymphocytes T8 cytotoxiques, les lymphocytes γ/δ et les cellules NK stimulées produisant de l'IFNγ. Le rôle de l'IFNγ a été montré chez l'homme par l'existence d'une susceptibilité très élevée aux infections mycobactériennes et particulièrement au BCG ainsi qu'aux salmonelles chez des enfants présentant un déficit en récepteur pour l'IFNγ.

La persistance de ces bactéries à multiplication intracellulaire peut conduire à l'établissement d'un granulome inflammatoire avec accumulation de différents types cellulaires : macrophages et lymphocytes T. Les macrophages sont au centre du granulome. La fusion de plusieurs macrophages donne naissance à ce qu'on appelle des cellules géantes. Les cellules macrophagiques sont entourées de lymphocytes activés. Dans la tuberculose, une nécrose cellulaire peut apparaître au centre du granulome formant la nécrose caséeuse.

Les mécanismes d'hypersensibilité retardée font intervenir de manière analogue des cytokines libérées par les lymphocytes T4 activés par un antigène. L'antigène est manipulé par les cellules présentatrices et les peptides dérivés sont présentés aux lymphocytes T4 qui sécrètent des cytokines, et entre autres des chimiokines recrutant de nouveaux macrophages amplifiant la réponse initiale, augmentant la perméabilité vasculaire et facilitant ainsi le passage des monocytes et de protéines plasmatiques. Parmi les cytokines libérées, en dehors des chimiokines, on peut citer l'IFNγ, le TNF et le GM-CSF. Les cytokines libérées amplifient progressivement la réaction qui prend plusieurs heures à s'installer, d'où le terme d'hypersensibilité retardée. La réaction d'hypersensibilité retardée est typiquement représentée par les événements déclenchés par l'intradermoréaction à la tuberculine, chez un sujet sensibilisé à *Mycobacterium tuberculosis*. Ces événements évoluent sur une période de 24 à 72 h. Des réactions d'hypersensibilité retardée sont également observées secondairement à des contacts cutanés avec différents produits chimiques formant des complexes avec les protéines de l'hôte. Enfin, l'hypersensibilité à la gliadine fait intervenir des mécanismes similaires.

Immunité antivirale et immunopathologie virale

Les réponses immunitaires antivirales font intervenir de façon prédominante des constituants de l'immunité cellulaire. Dans ces processus, les lymphocytes T8 cytotoxiques jouent un rôle primordial [12]. Ces lymphocytes reconnaissent spécifiquement des fragments peptidiques d'antigènes viraux sous une forme complexée aux molécules HLA de classe I exprimées à la surface des cellules infectées [13, 14]. Cette double reconnaissance d'antigènes viraux d'une part, et de molécule HLA d'autre part, est à la base du phénomène dit de restriction de présentation des antigènes viraux par les molécules HLA [15]. Les lymphocytes T4 auxiliaires contribuent à l'activation des lymphocytes T cytotoxiques en produisant des cytokines leur permettant d'acquérir leur fonction cytotoxique. Les lymphocytes T4 reconnaissent également des fragments peptidiques d'antigènes viraux. Ceux-ci sont complexés aux molécules HLA de classe II qui sont exprimées à la surface de cellules spécialisées dans la présentation d'antigène (cellules dendritiques, monocytes, macrophages, lymphocytes B). Par l'intermédiaire des cytokines qu'ils produisent, les lymphocytes T4 permettent également la différenciation de lymphocytes B en plasmocytes et l'activation de macrophages responsables de réactions inflammatoires.

En général, les réponses immunitaires antivirales assurent la clairance du virus sans effet néfaste détectable pour l'organisme [16]. Des manifestations immunopathologiques peuvent cependant s'observer dans deux types de situations :

- la clairance du virus par les lymphocytes T cytotoxiques se fait au prix d'une destruction des cellules infectées. Cette lyse cellulaire et/ou les phénomènes inflammatoires qui l'accompagnent peuvent être responsables de manifestations pathologiques. La chorioméningite lymphocytaire est un exemple particulièrement bien documenté de ce type d'immunopathologie [17] ;
- les réponses immunitaires antivirales peuvent créer un environnement favorable au développement de pathologies auto-immunes. Il n'existe pas dans ce domaine de modèles expérimentaux clairs. Cependant, une meilleure connaissance des mécanismes de présentation d'antigènes d'une part, et d'induction de réponses immunitaires à l'égard d'autoantigènes normalement ignorés par le système immunitaire d'autre part, a permis de proposer des hypothèses physiopathologiques dont certaines devraient pouvoir être confirmées expérimentalement dans les années à venir.

Immunité antivirale physiologique (Fig. 40.1)

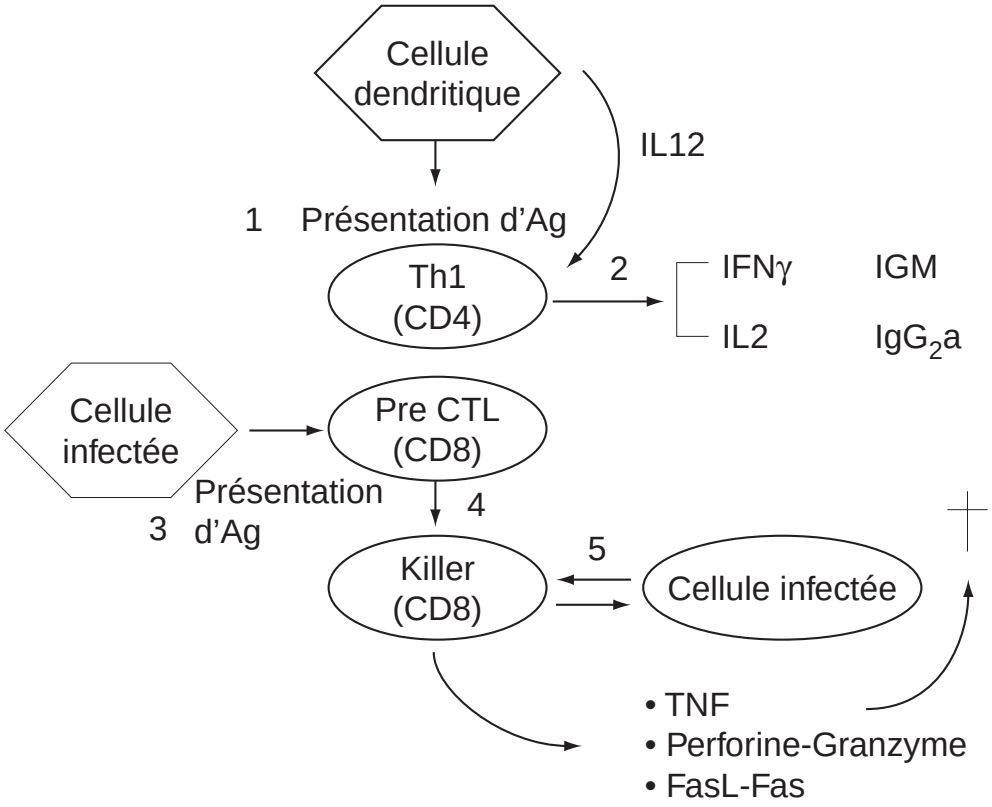


FIG. 40.1 Schéma de la réponse immunitaire antivirale.

Des cellules spécialisées dans la présentation d'antigènes, dont les cellules dendritiques, exposent les antigènes aux lymphocytes T4. Sous l'influence de cytokines amplificatrices dont l'IL12, le lymphocyte CD4 se différencie en Th1 producteur d'IFNɣ et d'IL2. Les lymphocytes T8 qui ont « reconnu » les antigènes viraux exposés à la surface des cellules infectées deviennent sensibles à l'effet amplificateur des cytokines Th1 et se différencient en cellules tueuses. Lorsque les lymphocytes tueurs reconnaissent pour la 2e fois l'antigène viral exposé à la surface des cellules infectées, ils tuent ces cellules par trois mécanismes : 1. les protéines de lyse perforine et granzyme ; 2. le TNF et 3. le couple mortel Fas/Fas-ligand.

La réponse immunitaire antivirale est initiée dans le site de pénétration du virus. Une étape précoce consiste en la capture des antigènes viraux par des cellules présentatrices d'antigènes. Les principales cellules présentatrices d'antigènes sont les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules de Langerhans de la peau. Ces cellules ont plusieurs caractères en commun dont :

- l'expression constitutive des molécules HLA de classe II à leur surface ;
- la capacité d'internaliser les antigènes complexes, de les dégrader sous forme de fragments peptidiques et fixer ces fragments aux molécules HLA de classe II.

Après avoir capturé les antigènes dans les tissus infectés, ces cellules migrent vers les ganglions régionaux où elles assurent la présentation des antigènes qu'elles transportent aux lymphocytes T4 ganglionnaires.

Présentation de l'antigène par les cellules dendritiques aux lymphocytes T4 dans les ganglions

Un très grand nombre de lymphocytes T transitent en permanence par les ganglions. Chaque lymphocyte T exprime un récepteur ayant une spécificité précise pour un seul peptide antigénique. Une très grande diversité du répertoire permet à l'ensemble des lymphocytes T de reconnaître tous les antigènes présents dans la nature. Aussi, le pourcentage de lymphocytes T exprimant un récepteur spécifique des peptides antigéniques d'un pathogène donné est très faible. Cette reconnaissance spécifique conduit à la transformation des lymphocytes T4 dits Th0 (non immun) en lymphoblastes qui produisent de l'IL2. L'IL2 assure la prolifération de ces lymphoblastes. Cette multiplication a pour conséquence l'augmentation de la taille du ganglion. À partir du 6^{e} jour, les lymphoblastes passent dans la circulation et gagnent le site d'infection où ils exercent leurs fonctions.

Reconnaissance spécifique des antigènes par les lymphocytes T8

Les lymphocytes T8 reconnaissent les antigènes viraux exprimés à la surface des cellules infectées. Ces antigènes viraux sont synthétisés par les cellules infectées elles-mêmes (antigènes endogènes). Au décours de la reconnaissance de l'antigène dont ils sont spécifiques, les lymphocytes T8 sont activés.

Fonctions auxiliaires des lymphocytes T4

Une des fonctions principales des lymphocytes est de produire des cytokines. On distingue deux populations fonctionnelles de lymphocytes T4 en fonction des cytokines qu'ils sécrètent : les lymphocytes appelés Th1 produisent principalement de l'IL2, de l'IFNγ et du TNF. Les lymphocytes appelés Th2 produisent préférentiellement de l'IL4, IL5, IL6, IL10 et IL13. Les lymphocytes Th1 jouent un rôle prédominant dans les réponses immunes cellulaires antivirales tandis que les Th2 jouent un rôle prédominant dans les réponses humorales.

Au cours des réponses immunitaires, l'IL12 produite favorise la production d'IFNγ. L'IFNγ amplifie l'expression de cytokines par les Th1 et supprime l'expression de cytokines par les Th2.

Destruction des cellules infectées par les lymphocytes T8 cytotoxiques

Les lymphocytes T8 cytotoxiques reconnaissent spécifiquement les antigènes des pathogènes. Les antigènes viraux sont sous forme de fragments peptidiques associés aux molécules HLA de classe I. Ces fragments peptidiques proviennent de la dégradation, par la cible, d'antigènes endogènes (produits par la cellule infectée). Cette première étape dite de reconnaissance spécifique est insuffisante pour que les lymphocytes T8 cytotoxiques acquièrent leur fonction lytique.

Au cours d'une deuxième étape dite de différenciation, les cytokines produites par les Th1 vont intervenir. Ces cytokines permettent la progression de la différenciation des lymphocytes T8 cytotoxiques. Au cours d'une troisième étape, la reconnaissance par les lymphocytes T8 cytotoxiques du même antigène que celui qui a servi à son activation initiale entraîne la mise en route de la machinerie lytique en accumulant des protéines de lyse. Le lymphocyte cytotoxique tue sa cible en libérant les protéines de lyse : perforine et granzyme principalement mais également par des mécanismes faisant intervenir les couples Fas/Fas-ligand et TNF/TNF récepteur.

Cellules T régulatrices

Les cellules T régulatrices (T_{reg}) sont des lymphocytes T4 qui limitent la survenue de phénomènes immunopathologiques au cours des réponses immunitaires contre les pathogènes et qui préviennent l'auto-immunité. Deux catégories majeures ont été décrites [18, 19] :

- les T_{reg} naturellement formées dans le thymus ;
- les T_r sécrétant des cytokines suppressives, dont le TGFβ et l'IL10.

Les T_{reg} représentent 5 à 10 % des lymphocytes T4 circulants. Elles contrôlent l'immunité innée et l'immunité adaptative et préviennent l'auto-immunité. Le marqueur de surface le plus utilisé pour les identifier est une chaîne du récepteur de l'IL2 (CD25), bien que ce marqueur soit exprimé également sur les cellules TCD4 activées. Le marqueur Fox P3 est plus spécifique mais d'utilisation moins aisée en routine. Les lymphocytes T_r peuvent être identifiés par le biais de leurs caractéristiques fonctionnelles (production d'IL10 et de TGFβ). L'étude des cellules régulatrices dans un contexte infectieux a montré que ces cellules sont un composant essentiel de la protection de l'hôte contre les conséquences immunopathologiques créées

par la réponse immunitaire anti-infectieuse. Les cellules régulatrices peuvent néanmoins être délétères pour l'hôte lorsqu'elles sont exploitées par les pathogènes pour supprimer les réponses immunes. La destinée de l'infection (résolution du foyer inflammatoire complet ou avec des dommages collatéraux excessifs, persistance chronique) dépend d'un équilibre fragile entre réponse effectrice et réponse régulatrice [20]. De nombreuses questions sur les T_{reg} demeurent.

Immunopathologie virale

Chorioméningite lymphocytaire

La chorioméningite lymphocytaire est un modèle expérimental murin d'immunopathologie virale due à l'agressivité des réponses immunitaires antivirales à l'égard des cellules de l'hôte infecté.

L'inoculation intracérébrale de virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV) est responsable de manifestations neurologiques rapidement létales chez des animaux immunocompétents alors que ce virus peu cytopathogène n'entraîne pas de manifestation clinique chez des animaux rendus tolérants à son égard [17, 21]. L'attribution des troubles neurologiques observés aux lymphocytes T8 cytotoxiques spécifiques du virus a été clairement établie. En effet, le transfert adoptif de lymphocytes T8 cytotoxiques et spécifiques de ce virus chez des animaux infectés et tolérants reproduit la maladie observée chez les animaux compétents. Deux travaux récents rapportent que des lymphocytes T4 peuvent également être immunopathogènes bien que les manifestations neurologiques soient moins sévères dans ce cas. Chez l'homme, il a été suggéré un mécanisme similaire d'immunopathologie dans le cas d'hépatite fulminante [22].

Environnement créé par une réponse immunitaire antivirale et supposé induire une reconnaissance d'autopeptides normalement ignorés par le système immunitaire

Trois théories ont été proposées pour expliquer l'augmentation de l'incidence de pathologies auto-immunes au décours d'infections virales.

- Théorie de la mimique antigénique : après avoir été activés par l'antigène dont ils sont spécifiques, les lymphocytes T peuvent être restimulés par des antigènes de séquence proche. Des similarités de séquences entre antigènes viraux et autoantigènes rendent possible l'hypothèse selon laquelle des manifestations d'auto-immunité seraient induites par des phénomènes de *cross-reactivity* T. Aucune vérification expérimentale de cette hypothèse n'a été rapportée à ce jour.
- Théorie de la présentation « aberrante » d'autopeptides normalement cryptiques : le profil des autopeptides intracellulaires est susceptible de varier lorsque la cellule est le siège d'une infection virale et/ou lorsqu'elle est localisée dans un tissu qui est le siège d'une réaction immunitaire antivirale. Des modifications d'expression protéique ont en effet été observées dans des cellules infectées. L'augmentation de la synthèse des *heat shock* protéines n'en est qu'un exemple. La synthèse locale de cytokines peut également moduler l'expression de diverses protéines intracellulaires. À titre d'exemple, l'IFNγ induit une augmentation d'expression des molécules du CMH de classe I et une synthèse *de novo* des molécules du CMH de classe II. Les modifications décrites ci-dessus entraînent très vraisemblablement des changements radicaux à la fois qualitatifs et quantitatifs de la composition en autopeptides intracellulaires. Ainsi, certains complexes MHC/peptide habituellement peu ou pas exprimés pourraient atteindre le seuil critique de 50 à 200 complexes par cellule qui semble nécessaire pour activer les lymphocytes T spécifiques de ces complexes.
- Théorie de la présentation de peptides normalement ignorés : la présentation de peptides aux récepteurs des lymphocytes T n'entraîne pas obligatoirement une réponse immunitaire. Une absence de réponse, voire l'induction d'une anergie, est habituellement la conséquence d'une présentation d'antigène dans un environnement non lymphoïde. À titre d'exemple, des autopeptides présentés par des cellules épithéliales d'un tissu qui n'est pas le siège d'une réaction immunitaire peuvent être ignorés du système immunitaire. À l'inverse, la présentation des mêmes autopeptides par des cellules spécialisées dans la présentation d'antigène (lymphocytes B, monocyte-macrophage, cellules dendritiques) déclenche une réponse immunitaire. Les cellules épithéliales exprimant ces autopeptides deviennent alors la cible de cette réponse. De tels phénomènes ont été clairement démontrés dans des modèles expérimentaux de souris transgéniques. La production locale de cytokines peut également conduire à l'induction de réponses immunitaires à l'égard de peptides normalement ignorés. Les réponses immunitaires antivirales réunissent plusieurs conditions susceptibles d'induire des réponses immunitaires à l'égard d'autoantigènes normalement ignorés. Des autoantigènes sont libérés consécutivement à la lyse des cellules infectées. Ces autoantigènes peuvent être présentés par des cellules spécialisées dans cette fonction et qui affluent sur le site de l'infection. Des cytokines sont également produites localement au cours de réponses immunitaires antivirales [23].

Facteurs génétiques de susceptibilité et de résistance aux infections

Des études épidémiologiques et génétiques, en particulier à partir de jumeaux, ont indiqué que les facteurs génétiques de l'hôte sont des déterminants majeurs dans la susceptibilité aux infections chez l'Homme. Des études de gènes candidats ont impliqué plusieurs types de polymorphisme immunogénétique.

Polymorphisme des *Toll-like receptors* (TLR) [24]

Contrairement à la souris, peu de choses sont connues du rôle des TLR dans la résistance aux pathogènes, hormis TLR4 qui joue un rôle important dans l'immunité des gram négatifs (dont *Hæmophilus influenzæ*, Salmonelle, *Klebsiella pneumomaniæ* et *Escherichia Coli*). Le polymorphisme de TLR4 est lié à la susceptibilité au choc septique dans les infections à gram négatifs et également à la susceptibilité au staphylocoque doré et aux bactéries gram négatives. D'autres études portant sur le polymorphisme génétique sont en cours. Des résultats préliminaires suggèrent un rôle pour TLR2 dans la susceptibilité à la lèpre et à la tuberculose.

Polymorphisme HLA [25]

Les molécules HLA de classe II, à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, présentent une variété de peptides issus de pathogènes. Le panel de peptides efficacement présentés au système immunitaire est propre à chaque individu en raison d'une nécessaire complémentarité entre la séquence de ces peptides et la séquence des molécules HLA.

Des variations HLA ont été associées à la susceptibilité et à la résistance de la malaria, de la tuberculose, de la lèpre, du sida et de la persistance du virus de l'hépatite.

Polymorphisme des récepteurs de cytokines et chimiokines [26]

Le polymorphisme des chimiokines affecte à la fois la susceptibilité à l'infection par le VIH et la vitesse de progression vers le stade sida.

Des mutations inactivant le récepteur de l'IFNγ entraînent une susceptibilité accrue aux mycobactéries typiques et des infections disséminées par le BCG chez les enfants homozygotes.

Des études sont en cours pour identifier de nouveaux *loci* de susceptibilité et de résistance. Il est vraisemblable que la susceptibilité à la plupart des micro-organismes est déterminée par un large nombre de gènes polymorphiques à découvrir.

Références

[1] Janeway C.A., Travers P., Walport M., et al. Immunobiology. In: *The immune system in health and disease.* 6th edition Garland Science Publishing; 2005.

[2] Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2004 Jul;4(7):499–511.

[3] Russo-Marie F., Peltier A., Polla B. *L'inflammation.* Paris: John Libbey Eurotext; 1998.

[4] Mege J.L., Revillard J.P., Raoult D. *Immunité et infection.* Arnette, Paris: Concepts immunopathologiques et perspectives thérapeutiques; 1997.

[5] Luster A.D. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Eng J Med.* 1998;338:436–445.

[6] Booregaard N. Development of neutrophil granule diversity. *Ann NY Acad Sci.* 1997;832:62–68.

[7] Babior B. NADPH oxidase : an update. *Blood.* 1999;93:1464–1476.

[8] Cassatella M.A., Gasperini S., Russo M.P. Cytokine expression and release by neutrophils. *Ann NY Acad Sci.* 1997;832:233–242.

[9] Weiss S.J. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med.* 1989;320:365–376.

[10] Chollet-Martin S., Montravers P., Gibert C., et al. Relationships between polymorphonuclear neutrophils and cytokines in patients with Adult Respiratory Distress Syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 1994;725:354–366.

[11] Holt P.G. Atopic allergy and other hypersensitivities. *Curr Opin Immunol.* 1998;10:605–640.

[12] Liu C.C., Young L.H., Young J.D. Lymphocyte-mediated cytolysis and disease. *N Eng J Med.* 1996;335:1651–1659.

[13] Stern L.J., Wiley D.C. Antigenic peptide binding by class I and class II histocompatibility proteins. *Structure.* 1994;15:245–251.

[14] Monaco J.J. A molecular model of MHC class-I-restricted antigen processing. *Immunol Today.* 1992;13:173–179.
[15] Bjorkman PJ. MHC restriction in three dimensions : a view of T cell receptor/ligand interactions. *Cell*, 89 : 167-170.
[16] Riddl S.R., Watanabe K.S., Goodriche J.M., et al. Restoration of viral immunity in immunodeficient humans by the adoptive transfer of T cell clones. *Science.* 1992;41:237–238.
[17] Buchmeier M.J., Welsh R.M., Dutko F.I., et al. The virology and immunobiology of lymphocytic choriomeningitis virus infection. *Adv Immunol.* 1980;30:275 231.
[18] O'Garra Anne, Vieira Paulo. Regulatory T cells and mechanisms of immune systems control. *Nature Medecine.* 2004;10:801–805.
[19] Kingston H.G. Mills. Regulatory T cells : Friend or Foe in immunity to infection. *Nat Rev Immunol.* 2004;4:841–855.
[20] Bopp T., Jonuleit H., Schmitt E. Regulatory T cells, the renaissance of the suppressor T cells. *Ann Med.* 2007;39(5):322–334.
[21] Doherty P.C., Zinkernagel R.M. In: Notkins A., Oldstone M.B.A., eds. *Concept in viral pathogenesis.* New York: Springer-Verlag; 1984:53–57.
[22] Chisari F.V., Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Ann Rev Immunol.* 1995;13:29–60.
[23] Ohashi P.S., Oehen S., Buerki K., et al. Ablation of « tolerance » and induction of diabetes by virus infection in viral antigen mice. *Cell.* 1991;65:305–317.
[24] Albinger B., Dahlberg D., Henriques-Normark B., et al. Role of the innate immune system in host defence against bacterial infection : focus on the Toll-like receptors. *Journal of Internal Medecine.* 2007;261:511–528.
[25] Motta P., Marinic K., Sorrentino A., et al. Association of HLA-DQ and HLA-DR alleles with susceptibility of resistance to HIV-1 infection among the population of Chaco Province, Argentina. *Medicina (B. Aires).* 2002;62:245–248.
[26] Reich E.M., Bonametti A.M., Voltarelli J.C., et al. Genetic polymorphismes in the chemokine and chemokine receptors : impact on clinical course and therapy of the human immunodefienciency virus type 1 infection (HIV-1). *Curr Med Chem.* 2007;14:1325–1334.

CHAPITRE 41

Immunodépression post-agressive

F. Pène; G. Monneret

Concept d'immunodépression post-agressive

La conception classique de la physiopathologie du sepsis repose en grande partie sur un paradigme selon lequel les défaillances d'organes et la mortalité sont essentiellement liées à une dérégulation de la réaction inflammatoire déclenchée par le pathogène. De fait, la réponse septique précoce a fait l'objet d'une intense activité de recherche qui s'est accélérée avec la découverte des récepteurs de type *Toll* (TLR) il y a une vingtaine d'années. Cependant, les perspectives thérapeutiques de modulation négative de la réponse inflammatoire, initialement prometteuses chez l'animal, se sont finalement avérées décevantes en pathologie humaine, soulignant la différence entre modèles animaux et réalité clinique. En effet, la grande majorité des patients septiques actuellement pris en charge en réanimation survivent à l'agression initiale grâce aux progrès des traitements anti-infectieux et des supports de défaillances d'organes, mais présentent alors une susceptibilité particulière aux infections acquises en réanimation. De nombreux facteurs de risque d'infections nosocomiales ont été identifiés, liés au terrain du patient, à la sévérité initiale et au recours prolongé à des procédures invasives. En outre, plusieurs travaux cliniques et expérimentaux ont mis en évidence des altérations acquises des réponses immunes chez l'hôte septique, associées à une susceptibilité accrue à une agression infectieuse secondaire. Ces anomalies ne sont néanmoins pas spécifiques du sepsis, et il convient de souligner que des états inflammatoires aigus d'origine non infectieuse, tels que le polytraumatisme ou la brûlure étendue, voire la chirurgie lourde, sont susceptibles de s'accompagner de dysfonctions immunitaires comparables.

Manifestations cliniques d'immunodépression chez le patient agressé

Le concept d'immunodépression post-agressive repose avant tout sur des observations cliniques chez des patients considérés comme immunocompétents lors de l'admission en réanimation, ou du moins n'exprimant pas de facteurs de risque particuliers vis-à-vis de pathogènes considérés comme opportunistes. Historiquement, les premières manifestations d'immunodépression post-agressive ont été rapportées dans les années 1970 sous la forme d'anergie cutanée chez des patients septiques témoignant d'un défaut d'hypersensibilité de type IV [1]. Au cours des années 1990, les travaux pionniers de Richard Hotchkiss sur la base d'études autopsiques ont été à l'origine d'un effort majeur de recherche translationnelle pour appréhender cette nouvelle entité [2, 3]. Chez le patient agressé, la variété des complications infectieuses, notamment liées à des pathogènes peu virulents, voire opportunistes, suggère une altération profonde des mécanismes effecteurs du système immunitaire.

Infections nosocomiales bactériennes

Au décours de l'agression primaire, les patients de réanimation sont exposés au développement d'infections nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont les plus redoutées. Si la mortalité attribuable des PAVM demeure débattue, elles sont grevées d'une morbidité élevée, associées à une augmentation de la durée de ventilation mécanique, de la durée de séjour en réanimation et hospitalière. La physiopathologie des PAVM fait intervenir la perte des défenses mécaniques pulmonaires de l'hôte et la suppression de la flore normale au profit de bactéries nosocomiales. De nombreux facteurs de risque de PAVM, notamment liés à la présence de la sonde d'intubation et à la durée de ventilation, ont été identifiés. En outre, le type d'agression primaire et la sévérité initiale ont été associés au développement de

pneumonies nosocomiales. Ainsi, une étude observationnelle a notamment identifié le choc septique comme un facteur de risque indépendant de pneumonie nosocomiale [4].

Par ailleurs, l'épidémiologie microbienne des PAVM est marquée par la prédominance de bactéries nosocomiales (*Pseudomonas aeruginosa*, entérobactéries, *Stenotrophomonas maltophilia*, entérocoques). Les particularités de ces pathogènes résident non seulement dans leur fréquente multirésistance aux antibiotiques, mais aussi dans leur relativement faible virulence par rapport aux bactéries communément impliquées dans les infections communautaires de l'hôte immunocompétent. Une relation inverse entre virulence et résistance aux antibiotiques a d'ailleurs pu être démontrée pour certaines bactéries. Ces données suggèrent une réponse antibactérienne pulmonaire, voire systémique, déficiente chez les patients de réanimation.

Infections fongiques invasives

Outre les infections bactériennes, les patients de réanimation présentent une susceptibilité particulière aux infections fongiques invasives qui témoignent de l'altération profonde du système immunitaire [5]. Les candidoses invasives sont de loin les plus fréquentes de ces pathologies, notamment chez les patients chirurgicaux.

En outre, plusieurs travaux ont rapporté des cas d'aspergillose pulmonaire invasive chez des patients de réanimation immunocompétents ou qui, du moins, étaient indemnes des facteurs de risque classiques de cette complication opportuniste qui implique un déficit profond de la phagocytose et/ou de la réponse adaptative Th1 [6].

Réactivation de virus de la famille Herpès

La réactivation d'infections latentes par des virus de la famille Herpès, notamment *Herpes simplex Virus* (HSV) et *Cytomégalovirus* (CMV), représente un événement fréquent chez les patients de réanimation, en particulier depuis l'avènement de techniques très sensibles de détection du génome viral. Il s'agit de phénomènes relativement tardifs qui sont essentiellement observés chez des patients présentant une durée de séjour prolongée en réanimation. En utilisant une technique de PCR quantitative, un travail prospectif a ainsi identifié une réactivation HSV chez environ la moitié de patients ventilés pendant plus de 5 jours [7]. Cette étude a en outre suggéré un rôle pathogène direct de la réactivation HSV dans ce contexte. En effet, 40 % de ces patients ont été diagnostiqués d'une bronchopneumopathie herpétique sur la base d'inclusions nucléaires herpétiques dans les cellules obtenues par lavage broncho-alvéolaire, qui était associée à une augmentation de la durée de ventilation mécanique.

La réactivation du CMV représente également un événement fréquent chez des patients avec un séjour prolongé (> 5 jours) en réanimation, avec une incidence globale estimée supérieure à 25 % en utilisant une technique de PCR [8]. Plusieurs facteurs de risque de réactivation du CMV ont été identifiés, incluant notamment la sévérité du patient et le recours à la ventilation mécanique, mais aussi la présence d'un sepsis. Si la réactivation du CMV représente un témoin d'immunodépression acquise chez le patient de réanimation, elle pourrait être grevée à une morbidité particulière en jouant un rôle pathogène direct et indirect. D'une part, un travail analysant la rentabilité d'une biopsie pulmonaire à thorax ouvert en cas de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) non résolutif a permis de documenter formellement une pneumonie à CMV dans une proportion importante (30 %) de patients [9]. D'autre part, le CMV possède des propriétés de subversion des fonctions de présentation de l'antigène ainsi que d'altération de la cytotoxicité par les cellules NK qui pourraient contribuer à l'altération des réponses immunes et à une susceptibilité accrue à des infections bactériennes et fongiques chez l'hôte agressé [10, 11]. Ce rôle immunomodulateur potentiel de la réactivation virale justifie l'évaluation actuelle de stratégies antivirales préemptives dans cette indication.

Modélisation expérimentale : apport des modèles animaux

L'impact des dysfonctions immunitaires induites par l'agression sur le pronostic des patients de réanimation et sur la susceptibilité aux infections nosocomiales demeure difficile à établir en pratique clinique en raison des multiples facteurs confondants liés aux caractéristiques sous-jacentes du patient, au type et à l'intensité de l'agression initiale et aux procédures invasives requises par les défaillances d'organes. Ces limites ont justifié l'établissement de modèles expérimentaux de double agression séquentielle chez l'animal, le plus souvent sous la forme d'une agression primaire par un sepsis polymicrobien ou une lésion tissulaire stérile suivie d'une pneumonie bactérienne secondaire. Ces modèles ont permis des progrès majeurs dans la compréhension de ces phénomènes. D'une part, ils ont permis de faire en quelque sorte

la preuve du concept d'immunodépression en démontrant la susceptibilité accrue des animaux en phase post-agressive à une infection bactérienne secondaire [12]. D'autres schémas expérimentaux de double agression séquentielle ont également permis de modéliser la susceptibilité accrue des animaux septiques à des infections fongiques invasives ou à des réactivations de virus latents de la famille Herpès [13, 14]. D'autre part, ils ont permis d'évaluer l'impact de l'agression sur les cellules immunitaires au sein des organes dédiés du système immunitaire (moelle osseuse et organes lymphoïdes secondaires), ainsi que la réponse tissulaire ou systémique de l'hôte au sein des organes cibles de l'infection secondaire. Enfin, ces modèles permettent d'approcher les mécanismes cellulaires et moléculaires qui régulent le développement des dysfonctions immunitaires induites par l'agression.

Dysfonctions immunologiques

Plusieurs mécanismes immunosuppresseurs/anti-inflammatoires agissent de concert après une agression sévère. Ils sont initialement destinés à un rétrocontrôle négatif de la réponse inflammatoire exacerbée qui devient rapidement délétère pour l'organisme. Les principaux mécanismes sont la tolérance à l'endotoxine, l'apoptose, la production massive de médiateurs immunosuppresseurs (IL-10, cortisol, PGE2, etc.), la défaillance bioénergétique, la régulation épigénétique et le contrôle par le système nerveux central. L'ensemble des cellules et organes immunitaires est affecté par ces mécanismes, créant ainsi, lorsqu'ils persistent dans le temps, des dysfonctions à chaque étape de la réponse immunitaire [15]. Nous présenterons ici les dysfonctions des principales cellules : polynucléaires neutrophiles (et cellules myéloïdes suppressives), présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques [CD] et monocytes) et lymphocytes.

Polynucléaires neutrophiles

À ce jour, il existe peu de données sur le rôle des polynucléaires neutrophiles dans la phase secondaire de la réponse à une agression. Si des anomalies sont observées, elles concernent essentiellement le nombre élevé de cellules granuleuses neutrophiles immatures circulantes, caractérisées par des capacités moindres de lutte contre les infections. Des travaux font l'hypothèse que tout ou partie de ces cellules immatures seraient des cellules myéloïdes à fonctions suppressives qui participeraient directement au processus d'immunodépression post-agressive [16, 17].

Cellules myéloïdes suppressives

Les cellules myéloïdes suppressives (MDSC, *myeloid-derived suppressor cells*) sont des cellules immatures dont la caractéristique commune réside dans la suppression de la prolifération lymphocytaire. Elles ont été initialement identifiées et caractérisées au cours du cancer, et plus récemment au cours de divers états infectieux. Au cours du sepsis expérimental a été observée une expansion de MDSC au sein de la moelle osseuse et des organes lymphoïdes secondaires [18]. L'évaluation du rôle immunomodulateur de ces cellules est rendue complexe par des profils inflammatoires évolutifs au cours de l'agression septique. Chez le patient septique, on peut probablement en rapprocher les cellules granuleuses immatures circulantes, qui se différencient des polynucléaires neutrophiles par une morphologie distincte (aspect dit de « *band cells* ») et par des fonctions suppressives sur la prolifération des lymphocytes T, notamment par le biais d'une activité arginase [16, 17].

Cellules dendritiques

À l'interface entre immunité innée et adaptative, les cellules dendritiques (CD) sont des cellules présentatrices d'antigène professionnelles et, à ce titre, jouent un rôle crucial dans l'initiation et l'orientation de la réponse immunitaire adaptative par l'intermédiaire de trois signaux (présentation de l'antigène, costimulation et production de cytokines). Au cours du sepsis, les CD subissent des modifications quantitatives et fonctionnelles majeures. Dans les modèles animaux, le sepsis induit une déplétion massive et prolongée des CD au sein des organes lymphoïdes secondaires, ainsi que dans les organes où elles sont habituellement présentes en sentinelles comme le poumon [19, 20]. En outre, les CD résiduelles sont caractérisées par des anomalies fonctionnelles majeures de la présentation de l'antigène et de l'orientation de la réponse adaptative liées à un défaut d'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II des molécules de costimulation (CD40, CD86, etc.) et une surexpression de molécules inhibitrices [19, 20]. Les avancées technologiques de la cytométrie en flux permettent maintenant de détecter et quantifier les CD circulantes chez l'homme, et ont ainsi objectivé une déplétion majeure des sous-populations myéloïdes et plasmacytoïdes de CD circulantes chez des patients présentant un état de choc, de manière plus marquée

chez les patients en choc septique [21]. En outre, les CD résiduelles présentaient une diminution de l'expression de HLA-DR (*human leukocyte antigen*-DR) comparable à ce qui a pu être rapporté avec les monocytes (*cf.* ci-après). Enfin, une déplétion persistante des CD myéloïdes était associée au développement d'infections nosocomiales. De la même manière, les modèles animaux ont suggéré un rôle majeur des CD dans l'organisation des réponses pulmonaires chez l'hôte septique [12, 13].

Monocytes

Les monocytes présentent principalement trois types d'altérations fonctionnelles. En premier lieu, une atteinte de leur chimiotactisme est observée, ce qui limite leur migration vers un foyer infectieux/inflammatoire. Un déficit de production des cytokines pro-inflammatoires en réponse à une seconde stimulation bactérienne (phénomène dit de « tolérance à l'endotoxine ») est également rapporté. À l'opposé, les monocytes produisent de fortes quantités de cytokines immunosuppressives (type IL-10). Enfin, la perte d'expression des molécules HLA-DR à la surface des monocytes est l'anomalie phénotypique la plus étudiée en clinique. Les molécules du complexe HLA-DR font partie du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Elles participent à la présentation de l'antigène aux lymphocytes, étape clé du déclenchement de la réponse immunitaire spécifique. Ainsi, il a été montré que les monocytes exprimant un faible niveau de molécules HLA-DR devenaient incapables d'induire la prolifération et la production d'interféron-γ par les lymphocytes T en réponse à un antigène de rappel type tuberculine. Des exemples de quantification de l'expression de HLA-DR à la surface de monocytes obtenus d'un patient septique et d'un sujet contrôle sont présentés sur la figure 41.1.

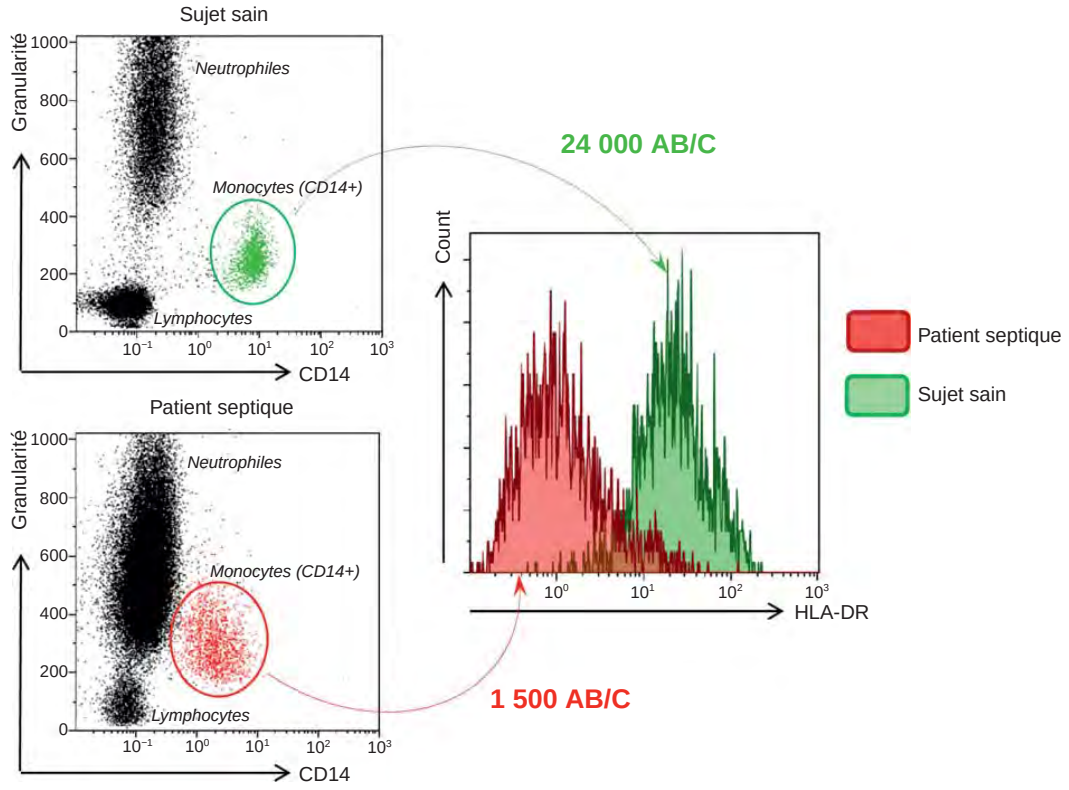


FIG. 41.1 Exemples représentatifs de l'expression des molécules HLA-DR à la surface des monocytes (mHLA-DR) évaluée par cytométrie en flux.

Parmi les leucocytes, les monocytes sont identifiés grâce à l'expression de CD14 (histogrammes de gauche chez un sujet sain et un patient septique). Sur ces cellules, le niveau de mHLA-DR est déterminé en intensité de fluorescence (histogramme de droite) puis transformé en nombre d'anticorps fixés par cellules (AB/C, *antibody bound per cell*).

Au total, c'est donc l'étape primordiale d'amplification de la réponse immunitaire qui est déficiente (chimiotactisme, production de cytokines inflammatoires, présentation de l'antigène). À l'heure actuelle, la désactivation monocytaire évaluée par le niveau d'expression membranaire de HLA-DR représente le marqueur le plus robuste d'immunodépression post-agressive chez le patient septique. La persistance d'une

faible expression de HLA-DR a ainsi été associée de manière indépendante à une mortalité augmentée et à un risque accru d'infection nosocomiale ou de réactivation virale, après ajustement sur les principaux paramètres cliniques confondants (scores de sévérité et de défaillance d'organe, durée d'intubation, etc.) [22, 23]. Ceci suggère un rôle prépondérant de l'immunodépression dans l'évolution des patients après une infection sévère. Des résultats similaires ont été retrouvés lors d'agressions non septiques : polytraumatisme, brûlure étendue, pancréatite, chirurgie, accident vasculaire cérébral.

Lymphocytes

Une lymphopénie sévère est souvent retrouvée au décours immédiat d'une agression. Les états inflammatoires aigus observés en réanimation représentent ainsi la première cause de lymphopénie chez les patients hospitalisés, devant les pathologies hématologiques, la transplantation ou l'infection par le VIH. Toutes les populations lymphocytaires sont affectées, à l'exception notable des lymphocytes T régulateurs qui semblent relativement préservés (*cf. infra*). L'amplitude de la lymphopénie est corrélée à la survenue d'infections nosocomiales et/ou à la mortalité [24]. Elle peut durer plusieurs semaines et l'absence de retour à un compte lymphocytaire normal est associée à des complications infectieuses tardives. Cette lymphopénie est principalement due à des processus apoptotiques extensivement décrits par l'équipe de Richard Hotchkiss [25]. De manière remarquable, les lymphocytes T régulateurs (Tregs) semblent relativement préservés de cette apoptose, et voient ainsi leur proportion relative augmenter chez le patient agressé [26]. L'expansion relative de cette sous-population lymphocytaire a été associée à la mortalité et semble jouer un rôle délétère prépondérant dans le processus d'immunodépression acquise en réanimation [27]. Chez l'animal, plusieurs études ont montré que l'inhibition des Tregs après une agression restaurait la prolifération lymphocytaire, améliorait les défenses antimicrobiennes et augmentait la survie des animaux. Si les autres sous-populations lymphocytaires (*i.e.*, lymphocytes innés et lymphocytes B) ont été peu étudiées, leur nombre est également très diminué et dans certains cas associé à la survenue d'infections nosocomiales [28].

Au-delà des anomalies quantitatives, les lymphocytes T présentent rapidement des anomalies fonctionnelles traduisant un état dit d'épuisement (« *T-cell exhaustion* ») : perte de la production de cytokines (IL-2 et IFN-γ), diminution de la prolifération lymphocytaire, perte des propriétés de cytotoxicité des lymphocytes CD8. Il est caractérisé par l'apparition à la surface des lymphocytes de molécules de corégulation inhibitrices (PD-1, CTLA-4, LAG-3, TIM, etc.). Tous ces corécepteurs sont retrouvés chez les patients ayant survécu à une agression. À titre d'exemple, l'augmentation de l'expression des molécules de la famille PD-1 à la surface des lymphocytes circulants est associée à la survenue d'infections nosocomiales, ainsi qu'à la diminution de prolifération lymphocytaire après un choc septique [29]. De plus, l'expression du récepteur T (TCR) est diminuée après un choc septique. Ceci est illustré par la forte diminution de l'expression des molécules CD3 qui sont stœchiométriquement associées au TCR, de manière plus marquée chez les patients qui vont décéder. Sur le plan qualitatif, de graves altérations dans la diversité du répertoire T ont été rapportées à la suite d'un choc septique [30]. Cette moindre diversité, indépendante de la lymphopénie, était également associée à la mortalité et à la survenue d'infections nosocomiales.

Monitoring et perspectives thérapeutiques

Après l'échec de multiples interventions thérapeutiques à visée anti-inflammatoire, les avancées dans la compréhension du rôle de l'immunodépression post-agressive dans le pronostic des patients septiques font maintenant envisager des thérapeutiques immunostimulantes adjuvantes visant à restaurer des fonctions immunitaires adéquates [31]. Néanmoins, le potentiel pro-inflammatoire de la plupart de ces thérapeutiques immunostimulantes incite à une grande précaution dans leur évaluation et leur application. Pour cela, il est proposé de conduire cette approche sous couvert d'un immunomonitorage rigoureux afin d'identifier uniquement les patients à risque les plus à même de bénéficier de ce type de thérapeutique. Les principales thérapeutiques actuellement envisagées et ayant fait l'objet d'expérimentation animale ou d'application thérapeutique chez l'homme sont présentées dans le tableau 41.1. De manière simplifiée, deux approches principales peuvent être décrites ici.

Tableau 41.1

Principales dysfonctions immunitaires observées lors d'une agression.

Type cellulaire	Dysfonctions	Modulation thérapeutique	
		Données expérimentales	Données cliniques
Monocytes	Défaut d'expression de HLA-DR Défaut de production de cytokines pro-inflammatoires	GM-CSF IFN-γ TNF-α Anticorps anti-IL10 Agonistes de TLRs	GM-CSF IFN-γ
Cellules dendritiques	Apoptose Défaut d'expression de l'appareil de présentation de l'antigène Défaut de production d'IL-12 Hyperexpression de molécules co-inhibitrices	Flt3-L Agonistes de TLRs Hydrocortisone	Hydrocortisone
Lymphocytes	Apoptose Anergie Expansion des Tregs Hyperexpression de molécules co-inhibitrices	IL-7 Thymosine-1α Ac anti-CD25 Ac anti-PD-1, -CTLA-4, -BTLA, -TIM-3 Inhibiteurs de l'apoptose	Thymosine-1α

BTLA : B- and T-lymphocyte attenuator ; CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 ; Flt3-L : ligand de fms-like tyrosine kinase ; GM-CSF : granulocyte-monocyte colony stimulating factor ; IFN-ɣ : interféron ɣ ; IL : interleukine ; PD : programmed death ; TIM-3 : T cell immunoglobulin mucin-3 ; TNF-α : tumor necrosis factor α ; TLR : Toll-like receptor ; Treg : lymphocyte T régulateur.

Les premiers essais ont visé à stimuler le versant inné de la réponse immunitaire en utilisant l'interféron-γ et le GM-CSF et ont donné des résultats prometteurs [32, 33]. Ces deux molécules restaurent les fonctions monocytaires et améliorent certains paramètres cliniques. Néanmoins, des études multicentriques sont nécessaires pour démontrer un potentiel bénéfice clinique pour les patients. Actuellement, le meilleur biomarqueur de l'altération du versant inné de la réponse immunitaire est le niveau d'expression de HLA-DR à la surface des monocytes, évalué par cytométrie en flux. Sa mesure est aujourd'hui standardisée et peut être proposée comme outil de stratification dans des essais interventionnels multicentriques [34].

Par ailleurs, sur le versant adaptatif, la description exhaustive des profondes altérations lymphocytaires associée aux premiers résultats convaincants des essais cliniques évaluant l'interleukine-7 (IL-7) recombinante humaine utilisée dans des contextes de lymphopénies ont fait émerger cette nouvelle approche thérapeutique dans le traitement du choc septique. Aucun essai clinique n'a été mené en clinique humaine. Néanmoins, deux approches expérimentales renforcent l'idée que l'IL-7 pourrait être utile chez les patients septiques présentant de sévères altérations lymphocytaires. Premièrement, dans des modèles animaux de choc septique, l'IL-7 prévient la mortalité et les infections secondaires fongiques ou bactériennes, améliore la survie des lymphocytes ainsi que leur chimiotactisme et restaure la production d'IFN-γ [35]. Deuxièmement, l'IL-7 est capable de restaurer *ex vivo* la fonctionnalité (prolifération et production d'IFN-γ) des lymphocytes de patients septiques [36]. Ces résultats montrent que la voie de l'IL-7 (récepteur/signal intracellulaire) reste mobilisable après un choc septique. Il est raisonnable de penser que l'IL-7 représente une réelle alternative thérapeutique en agissant sur les nombreuses facettes des altérations lymphocytaires induites par le choc septique. Les patients les plus à même d'en bénéficier pourraient être identifiés sur des valeurs faibles de lymphocytes totaux ou de certaines sous-populations, ou bien sur des valeurs élevées de Tregs.

En lien avec l'anergie lymphocytaire, il faut également mentionner l'essor des anticorps monoclonaux en cancérologie qui visent à renforcer le système immunitaire. Considérant la surexpression des molécules PD-1 observée dans le sepsis et les récents résultats obtenus en clinique avec des anticorps anti-PD-1/anti-PD-L1 en cancérologie, certains auteurs envisagent cette thérapeutique dans le traitement du choc septique lors de la phase d'épuisement du système immunitaire. Un moyen évident de stratification serait de mesurer l'expression de PD-1 sur les leucocytes et de réserver la thérapeutique aux patients présentant les plus fortes expressions de ces molécules inhibitrices.

Conclusion

Les progrès de la réanimation ont permis à une grande majorité de patients de survivre à la phase précoce d'une agression sévère. Il est maintenant bien admis que l'agression aiguë est susceptible d'induire une immunodépression secondaire complexe, associée à une évolution péjorative et à une susceptibilité accrue aux infections nosocomiales. En outre, il convient de souligner que la plupart des thérapeutiques et des procédures de réanimation sont susceptibles d'induire des altérations systémiques ou locales des réponses immunes et inflammatoires locales ou systémiques qui contribuent à cette entité d'immunodépression post-agressive. Les avancées récentes dans la compréhension de ces phénomènes ont permis d'identifier plusieurs pistes thérapeutiques potentielles, et différents biomarqueurs permettraient d'identifier les patients les plus à risque. Néanmoins, des études cliniques multicentriques stratifiées sur la base d'un immunomonitorage standardisé sont maintenant nécessaires avant de pouvoir conclure sur la pertinence de traiter l'immunodépression induite par une agression sévère.

Références

[1] Meakins J.L., Pietsch J.B., Bubenick O., et al. Delayed hypersensitivity: indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma. *Ann Surg.* 1977;186:241–250.

[2] Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E., et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4 + T lymphocytes in humans. *J Immunol.* 2001;166:6952–6963.

[3] Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E., et al. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *J Immunol.* 2002;168:2493–2500.

[4] Landelle C., Lepape A., Francais A., et al. Nosocomial infection after septic shock among intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:1054–1065.

[5] Monneret G., Venet F., Kullberg B.J., et al. ICU-acquired immunosuppression and the risk for secondary fungal infections. *Med Mycol.* 2011;49(Suppl 1):S17–S23.

[6] Hartemink K.J., Paul M.A., Spijkstra J.J., et al. Immunoparalysis as a cause for invasive aspergillosis? *Intensive Care Med.* 2003;29:2068–2071.

[7] Luyt C.E., Combes A., Deback C., et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:935–942.

[8] Limaye A.P., Kirby K.A., Rubenfeld G.D., et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *Jama.* 2008;300:413–422.

[9] Papazian L., Doddoli C., Chetaille B., et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 2007;35:755–762.

[10] Chiche L., Forel J.M., Roch A., et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2009;37:1850–1857.

[11] Walton A.H., Muenzer J.T., Rasche D., et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One.* 2014;9: e98819.

[12] Pène F., Zuber B., Courtine E., et al. Dendritic cells modulate lung response to Pseudomonas aeruginosa in a murine model of sepsis-induced immune dysfunction. *J Immunol.* 2008;181:8513–8520.

[13] Benjamim C.F., Lundy S.K., Lukacs N.W., et al. Reversal of long-term sepsis-induced immunosuppression by dendritic cells. *Blood.* 2005;105:3588–3595.

[14] Cook C.H., Zhang Y., Sedmak D.D., et al. Pulmonary cytomegalovirus reactivation causes pathology in immunocompetent mice. *Crit Care Med.* 2006;34:842–849.

[15] Boomer J.S., To K., Chang K.C., et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *Jama.* 2011;306:2594–2605.

[16] Guerin E., Orabona M., Raquil M.A., et al. Circulating immature granulocytes with T-cell killing functions predict sepsis deterioration. *Crit Care Med.* 2014;42:2007–2018.

[17] Darcy C.J., Minigo G., Piera K.A., et al. Neutrophils with myeloid derived suppressor function deplete arginine and constrain T cell function in septic shock patients. *Crit Care.* 2014;18:R163.

[18] Delano M.J., Scumpia P.O., Weinstein J.S., et al. MyD88-dependent expansion of an immature GR-1(+)CD11b(+) population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis. *J Exp Med.* 2007;204:1463–1474.

[19] Pène F., Courtine E., Ouaaz F., et al. Toll-like receptors 2 and 4 contribute to sepsis-induced depletion of spleen dendritic cells. *Infect Immun.* 2009;77:5651–5658.

[20] Wen H., Dou Y., Hogaboam C.M., et al. Epigenetic regulation of dendritic cell-derived interleukin-12 facilitates immunosuppression after a severe innate immune response. *Blood.* 2008;111:1797–1804.

[21] Grimaldi D., Louis S., Pène F., et al. Profound and persistent decrease of circulating dendritic cells is associated with ICU-acquired infection in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2011;37:1438–1446.
[22] Monneret G., Lepape A., Voirin N., et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med.* 2006;32:1175–1183.
[23] Landelle C., Lepape A., Voirin N., et al. Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock. *Intensive Care Med.* 2010;36:1859–1866.
[24] Le Tulzo Y., Pangault C., Gacouin A., et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock.* 2002;18:487–494.
[25] Hotchkiss R.S., Nicholson D.W. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:813–822.
[26] Venet F., Pachot A., Debard A.L., et al. Increased percentage of CD4+CD25 + regulatory T cells during septic shock is due to the decrease of CD4+CD25- lymphocytes. *Crit Care Med.* 2004;32:2329–2331.
[27] Monneret G., Debard A.L., Venet F., et al. Marked elevation of human circulating CD4+CD25 + regulatory T cells in sepsis-induced immunoparalysis. *Crit Care Med.* 2003;31:2068–2071.
[28] Grimaldi D., Le Bourhis L., Sauneuf B., et al. Specific MAIT cell behaviour among innate-like T lymphocytes in critically ill patients with severe infections. *Intensive Care Med.* 2014;40:192–201.
[29] Guignant C., Lepape A., Huang X., et al. Programmed death-1 levels correlate with increased mortality, nosocomial infection and immune dysfunctions in septic shock patients. *Crit Care.* 2011;15:R99.
[30] Venet F., Filipe-Santos O., Lepape A., et al. Decreased T-cell repertoire diversity in sepsis: a preliminary study. *Crit Care Med.* 2013;41:111–119.
[31] Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:862–874.
[32] Lukaszewicz A.C., Grienay M., Resche-Rigon M., et al. Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction. *Crit Care Med.* 2009;37:2746–2752.
[33] Meisel C., Schefold J.C., Pschowski R., et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:640–648.
[34] Venet F., Lepape A., Monneret G. Clinical review: flow cytometry perspectives in the ICU – from diagnosis of infection to monitoring of injury-induced immune dysfunctions. *Crit Care.* 2011;15:231.
[35] Unsinger J., Burnham C.A., McDonough J., et al. Interleukin-7 ameliorates immune dysfunction and improves survival in a 2-hit model of fungal sepsis. *J Infect Dis.* 2012;206:606–616.
[36] Venet F., Foray A.P., Villars-Mechin A., et al. IL-7 restores lymphocyte functions in septic patients. *J Immunol.* 2012;189:5073–5081.

CHAPITRE 42

Polymorphismes génétiques et infection

J. Rouche; J. Tubiana; J.-P. Mira

Introduction

Malgré les progrès réalisés dans les domaines de l'hygiène, des vaccinations et de l'antibiothérapie, les infections graves représentent encore à l'heure actuelle l'une des premières causes de morbidité et de mortalité dans le monde [1]. Aux États-Unis, on estime que le sepsis sévère est responsable de 250 000 décès par an, égalant ainsi le nombre de décès liés aux maladies cardiovasculaires.

Malgré la fréquence de cette pathologie, la présentation clinique est extrêmement variée, y compris pour un même site infecté et pour un même pathogène, comme par exemple pour une pneumonie à pneumocoque. De nombreux facteurs contribuent à la variabilité des manifestations cliniques et biologiques secondaires à un challenge infectieux (Fig. 42.1). Des facteurs environnementaux peuvent ainsi modifier la sévérité du tableau clinique. Il s'agit essentiellement de facteurs liés au pathogène lui-même, tels que la production de toxines ou la présence de gènes de résistance aux antibiotiques, ou de facteurs environnementaux indépendants du micro-organisme, comme la mise en route d'un traitement antibiotique adapté ou du contrôle de la source (chirurgie en cas de péritonite, ablation d'un cathéter infecté). Des facteurs directement liés à l'hôte peuvent également modifier la sévérité du tableau infectieux. Il s'agit entre autres de la présence de comorbidités qui vont modifier les défenses immunitaires (aplasie, cirrhose, etc.) ou altérer la réserve physiologique de l'individu (insuffisance cardiaque évoluée, par exemple). Plus récemment, la présence de facteurs génétiques modifiant la susceptibilité d'un individu aux infections graves et/ou la sévérité des états infectieux a été clairement démontrée [2]. De multiples preuves ont permis d'affirmer que les capacités de défense d'un individu face aux agents infectieux sont extrêmement différentes d'une personne à l'autre. De nombreuses études ont ainsi montré que des variants génétiques, rares ou fréquents, étaient impliqués dans l'inégalité individuelle face au risque infectieux. Ces variants concernent principalement les gènes des protéines impliquées dans la reconnaissance de l'agent infectieux, comme les gènes des *pathogen recognition receptors* (PRR), les gènes des protéines de la réponse immune, en particulier celles impliquées dans la cascade inflammatoire, ou les gènes des protéines de la coagulation, également très importantes dans la réponse antimicrobienne. Il apparaît ainsi que la susceptibilité génétique aux infections est « microbe-spécifique » et va principalement être suspectée en cas d'infections répétées ou d'infections graves avec un phénotype ne pouvant pas être expliqué par l'état physiologique du patient lors de cette infection.

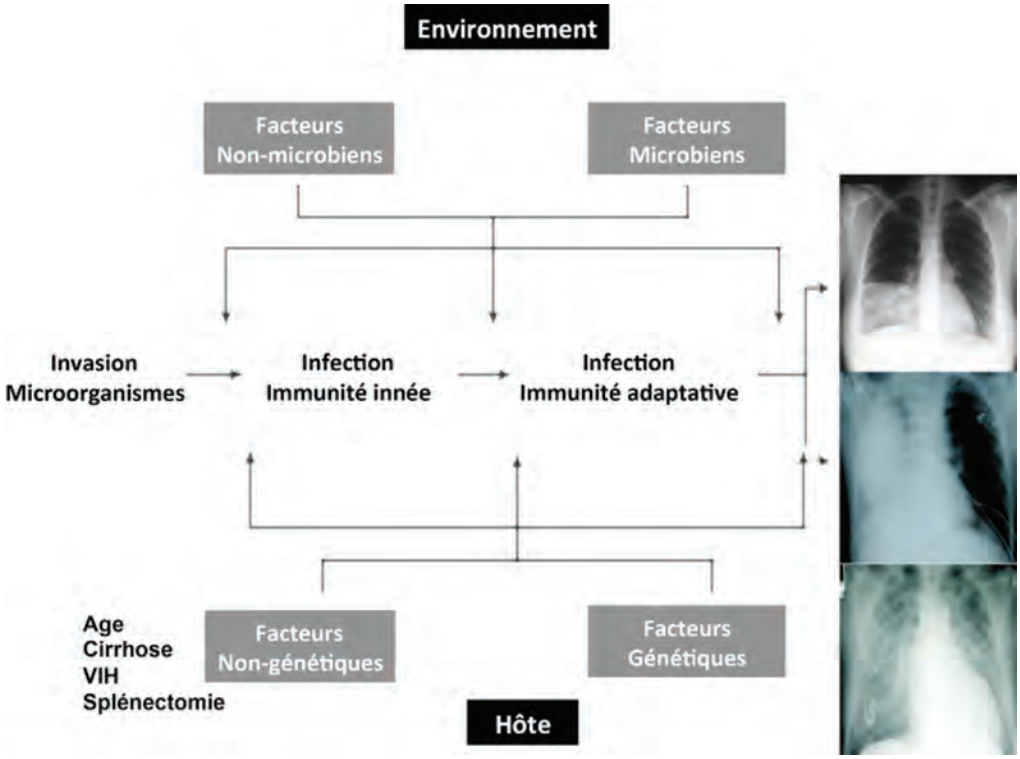


FIG. 42.1 **Variabilité de la réponse aux infections.**

Arguments pour l'existence d'une susceptibilité génétique aux infections

Depuis de nombreuses années, des études animales ont révélé qu'il existe une grande variabilité de réponse aux infections selon les espèces. Ainsi, la dose létale d'endotoxine (ou lipopolysaccharide [LPS]) est cent fois plus élevée chez le rat que chez le lapin [3]. Cette différence existe aussi au sein d'une même espèce. L'injection intranasale d'une même quantité d'une même souche de *Streptococcus pneumoniae* va avoir des conséquences extrêmement variables en termes de septicémie et de mortalité entre différentes souches de souris de laboratoire dites « normales » [4]. Des études de génomique comparative, possibles depuis la connaissance du génome de la souris, permettent d'identifier l'existence de *loci* de susceptibilité ou de résistance expliquant ces différences. Cette recherche *in silico* ouvre ainsi des perspectives intéressantes pour les études d'association génétiques futures.

Une autre preuve de l'importance de la génétique dans le risque infectieux a été apportée grâce au développement de la biologie moléculaire et à la résolution du génome murin qui ont permis de créer des animaux génétiquement modifiés. On a ainsi créé des animaux *knock-out*, chez qui l'absence d'un seul gène augmente la mortalité pour un pathogène ou pour une classe de pathogènes, sans altérer leur capacité de défense pour d'autres micro-organismes. Par exemple, l'infection pulmonaire à pneumocoque a une mortalité accrue en l'absence du récepteur MARCO, du récepteur DC-SIGN ou du récepteur de type Toll 2 (TLR2) [5]. En particulier, ces résultats ont souligné qu'un phénotype clinique (susceptibilité, sévérité ou mortalité de la pneumonie à pneumocoque) pouvait être consécutif à l'absence de différents gènes. Ainsi, malgré la complexité de la réponse immunitaire anti-infectieuse, l'absence d'un seul élément peut rendre inefficace l'ensemble des mécanismes anti-infectieux contre un pathogène si le challenge infectieux est considérable.

Chez l'homme, depuis plusieurs dizaines d'années, des études épidémiologiques ont mis en évidence des différences d'incidence de certaines pathologies infectieuses entre ethnies, faisant suspecter une susceptibilité « génétiquement programmée » à certaines infections (paludisme, tuberculose, lèpre, pneumococcies). Un des exemples les plus connus est la résistance au paludisme grave des patients porteurs de l'anomalie génétique du gène de l'hémoglobine responsable de la drépanocytose [6]. Quelques études sur les jumeaux ont apporté des arguments forts prouvant l'importance de facteurs génétiques devant le risque infectieux. Ce type d'études compare des paires de jumeaux homozygotes, porteurs du même génome, à

des paires de jumeaux hétérozygotes, qui ont au maximum 50 % de leur matériel génétique en commun. Ces études ont démontré qu'en cas d'atteinte infectieuse du premier jumeau (tuberculose, paludisme, HIV, méningococcie), le risque d'atteinte du second jumeau par le même pathogène était significativement supérieur chez les paires homozygotes que chez les jumeaux hétérozygotes [7]. Une étude récente, qui explore l'ensemble de la réponse immunitaire innée (cellules, protéines) en utilisant la même méthodologie d'études de jumeaux, confirme que plus de 30 % de la réponse inflammatoire est sous dépendance de la génétique de l'hôte [8]. Cependant, il a été reproché aux études de jumeaux de ne pas éliminer complètement les facteurs environnementaux dans le risque infectieux, étant donné la potentielle grande complicité qui existe entre les jumeaux homozygotes. Une étude a cependant réussi à analyser l'influence respective des facteurs génétiques et celle des facteurs environnementaux dans le risque de mortalité par infection. En 1988, Sorensen *et al.* ont ainsi étudié 960 enfants danois adoptés et ont comparé l'incidence de leur décès par infection à l'âge adulte à celle de leurs parents adoptifs et à celle de leurs parents biologiques [9]. Ils ont ainsi démontré que le risque relatif de décès par infection d'une personne adoptée était 5,8 fois plus élevé que celui de la population générale si l'un de ses parents biologiques était décédé de maladie infectieuse, alors que ce risque n'était pas augmenté si l'un de ses parents adoptifs était mort d'une infection, concluant à l'importance majeure des facteurs génétiques dans le risque vital infectieux comparativement aux facteurs environnementaux.

Dans les quinze dernières années, de nombreuses études génétiques d'association et des études *genome-wide* ont cherché à identifier des variants génétiques associés à une plus grande susceptibilité ou une plus grande sévérité des états infectieux. Ce chapitre s'intéresse à ce champ de l'immunogénétique qui concerne des variants génétiques « fréquents » (présents chez plus de 1 % de la population générale) et ne traitera pas des déficits génétiques rares mais très fonctionnels, habituellement détectés chez des enfants présentant dès leur plus jeune âge des infections à répétition, le plus souvent à germes banals, et qui ont permis de révéler des déficits immunitaires tant au niveau des polynucléaires qu'au niveau des lymphocytes et qui entrent dans le cadre des maladies génétiques mendéliennes classiques [10, 11].

Les variants génétiques impliqués dans la susceptibilité et/ou la sévérité des états infectieux graves sont globalement de deux types :

- les polymorphismes génétiques (*single nucleotide polymorphism* [SNP]) sont des changements d'une base au sein du génome d'un individu comparativement à la séquence nucléotidique généralement rapportée. Il en existe environ dix millions, répartis au sein du génome, certains étant spécifiques d'une ethnie particulière. Ils peuvent être associés entre eux, créant alors des haplotypes dont la carte est accessible sur le web (www.hapmap.org/whatishapmap.html.fr). Parmi ces dix millions de SNP, on considère que seuls 1 % sont fonctionnels (100 000). Ainsi ils modifient soit la quantité de protéine produite, s'ils sont situés dans le promoteur des gènes soit sa qualité s'ils sont situés dans la partie codante de la protéine (exons) en modifiant un acide aminé ou en provoquant une protéine tronquée ou absente (stop-codon)
- les insertions-délétions correspondent à la présence ou à l'absence d'une ou plusieurs bases dans le génome étudié, comparativement à la séquence nucléotidique habituellement rapportée. Plus de trois millions de ces variants sont connus, parmi lesquels les *CA repeats* sont les plus communément étudiés [12].

Ainsi, les progrès réalisés depuis la résolution du projet « *Human genome*» ont fourni non seulement les connaissances (description des variants, projet 1 000 génomes [www.1000genomes.org], projet ENCODE [www.encodeproject.org], démonstration de l'inégalité face au risque infectieux), mais aussi les outils (facilité des nouvelles techniques de génotypage à haut débit [NGS], développement des puces à ADN capables de détecter un million de variants) permettant de détecter des génotypes particuliers associés à des états infectieux graves de réanimation. Ces variants génétiques sont très nombreux. Nous allons brièvement en décrire quelques-uns au sein des gènes des récepteurs des pathogènes et sur les gènes des protéines de la cascade inflammatoire et de la coagulation, ainsi que les derniers résultats des études génome entier, permettant ainsi d'envisager la médecine personnalisée qui apparaît à l'horizon des dix prochaines années [13, 14].

Polymorphismes génétiques modifiant la reconnaissance de l'agent pathogène

La détection des pathogènes est l'étape initiale et primordiale de la défense anti-infectieuse. Du fait de la rapidité de la croissance microbienne (dans les conditions optimales, les bactéries se multiplient en moyenne toutes les 18 min), tout déficit ou anomalie dans la reconnaissance des micro-organismes peut entraîner de graves conséquences cliniques, en relation avec l'augmentation de la charge bactérienne. La

grande majorité des gènes des récepteurs membranaires ou solubles de l'immunité innée possèdent des variants génétiques fonctionnels dont certains ont été impliqués dans la sévérité du sepsis sévère ou du choc septique, reproduisant pour certains la symptomatologie observée chez des animaux *knock-out* pour le même gène [15]. En général, ces variants entraînent une plus grande susceptibilité au choc septique et peuvent augmenter sa morbi-mortalité.

Polymorphismes des récepteurs membranaires : exemple des récepteurs de type Toll

La réponse immunitaire innée est essentiellement orchestrée par les monocytes-macrophages, les granulocytes et les cellules dendritiques. Pour remplir ce rôle, ces cellules ont acquis la capacité de reconnaître les agents bactériens, viraux et fongiques *via* de multiples récepteurs dont une des familles les plus importantes est celle des récepteurs de type Toll, ou *Toll-like receptors* (TLR) [16]. L'activation de ces récepteurs initie la réaction inflammatoire, en particulier *via* l'activation du facteur transcriptionnel NF-κB, et participe à la maturation des cellules dendritiques, permettant ainsi la mise en jeu de l'immunité acquise. Dix membres de cette famille (TLR1 à 10) ainsi que les produits microbiens capables de les activer ont été décrits chez l'homme [17]. Ainsi, le récepteur TLR5 détecte la flagelline, composant du flagelle de bactéries telles que *Legionella pneumophilia*, le récepteur TLR4 fait partie d'un complexe qui constitue le récepteur du LPS, qui est un des composants de la paroi bactérienne des bacilles Gram négatif, responsable en partie de la pathogénicité de ces micro-organismes, et le récepteur TLR3 reconnaît l'ARN viral. Pour chacun des TLR, des polymorphismes génétiques fonctionnels ont été mis en évidence et certains d'entre eux ont été associés à la survenue de sepsis sévères [18]. Nous avons choisi quelques exemples significatifs. La survenue d'épidémies de légionellose reste souvent un mystère mal expliqué. En effet, si le réservoir infectieux est aisément identifié, le pourcentage de sujets atteints est souvent faible comparativement au nombre de sujets exposés. L'analyse génétique des sujets atteints pourrait apporter une réponse partielle à ce mystère. Il existe en effet un polymorphisme du gène du récepteur TLR5, qui crée un codon-stop responsable d'une non-fonctionnalité du récepteur (véritable *knock-out* humain) et qui a été associé à la survenue de légionellose grave [19]. La présence de ce variant augmente le risque de développer une légionellose d'un facteur 2,5 chez les non-fumeurs, car il empêche la reconnaissance de la bactérie, soulignant ainsi le rôle du flagelle bactérien dans la pathogénicité de cette bactérie [19].

Plusieurs polymorphismes du gène *TLR4* ont été associés à la survenue de chocs septiques et d'infections postopératoires à bacilles à Gram négatif [20, 21]. De façon paradoxale, ces variants semblent également protéger contre la légionellose [20, 19]. De même en pédiatrie, les polymorphismes de *TLR4* ont également été clairement identifiés comme facteurs de risque de survenue de méningococcémies et de bronchiolites sévères à virus respiratoire syncytial chez les enfants de moins de deux ans. Ainsi, sur une population de 181 enfants atteints de bronchiolites à virus respiratoire syncytial, Tal *et al.* ont retrouvé une fréquence significativement plus importante d'enfants porteurs d'un SNP sur le gène *TLR4* parmi les enfants présentant une bronchiolite sévère nécessitant une hospitalisation (33/99) *vs* les cas de bronchiolites non graves traitées en ambulatoire (7/90, $p < 0,05$) [22]. Enfin, ces variants peuvent également favoriser les infections virales. Ainsi, un variant au sein du récepteur TLR3 a été clairement identifié comme favorisant les méningo-encéphalites herpétiques [23].

Polymorphismes des récepteurs solubles : exemple de la *mannose binding lectin*

Les collectines forment une famille de récepteurs solubles très puissants. Elle comprend en particulier une protéine plasmatique, la *mannose binding lectin* (MBL), qui est l'activateur principal du complément, et deux protéines du surfactant, les protéines SP-A et SP-D. Chacune de ces protéines est mise en jeu très rapidement en cas d'agression microbienne, et elles peuvent reconnaître les mannoses de la plupart des pathogènes : bactéries, virus, mycobactéries, parasites. De ce fait, ce sont des sentinelles très importantes de l'immunité innée. Ces protéines ont plusieurs variants identifiés qui favorisent la survenue de nombreuses infections, en particulier pulmonaires. Ainsi, *MBL* est le siège de trois polymorphismes fréquents situés sur son premier exon et de trois autres variants sur son promoteur, responsables respectivement d'une protéine anormale non fonctionnelle ou d'une diminution de la concentration plasmatique en MBL circulante [24].

En clinique, de nombreuses études ont montré un lien entre un faible taux de MBL circulant et la survenue d'infections graves. L'avènement de la génétique a montré que ce déficit repose sur une base génétique. Les polymorphismes de cette protéine représentent clairement un risque important d'infections bactériennes, virales ou parasitaires, y compris chez les patients immunodéprimés (transplantés ou aplasiques) [24]. Hibberd *et al.* retrouvaient un nombre significativement supérieur de mutations homozygotes sur ce gène

chez les enfants atteints d'une infection invasive à méningocoque par rapport à des enfants sains [25]. Roy *et al.* ont confirmé ces résultats chez 331 adultes porteurs d'une infection grave à pneumocoque [26]. Dans cette étude, le risque de pneumococcies graves était multiplié par un facteur 3,5 en cas d'homozygotie pour un variant fonctionnel du premier exon de *MBL*, risque équivalent à celui présent après une splénectomie. De nombreuses études ont été réalisées sur les variants de cette protéine plasmatique, dans des populations différentes (adultes, enfants) et pour des pathologies variées (méningococcémie, aplasie, mucoviscidose, sepsis sévère). Elles suggèrent toutes que les polymorphismes de la *MBL* représentent un facteur de risque important pour les infections microbiennes et virales, pouvant aggraver le pronostic vital [27, 28].

Polymorphismes génétiques affectant la réponse à l'infection

La réaction inflammatoire est une étape indispensable à la résolution des infections. Elle résulte d'une production très contrôlée de cytokines pro- et anti-inflammatoires [29]. Dans le choc septique, cet équilibre semble rompu et les patients décèdent le plus souvent dans un tableau hyperinflammatoire, alors que les prélèvements bactériologiques sont négatifs depuis plusieurs jours. Parmi les causes potentielles de cet emballement de la cascade de l'inflammation, les polymorphismes génétiques qui amplifient la synthèse de cytokines pro-inflammatoires ou diminuent celle de protéines anti-inflammatoires pourraient jouer un rôle important, permettant éventuellement de détecter précocement les patients à risque. Ces polymorphismes peuvent affecter directement les gènes des cytokines ou des protéines de la coagulation, mais peuvent également affecter les voies de signalisation des récepteurs TLR pour amplifier la réponse « normale ».

Polymorphismes génétiques des voies de signalisation des TLR

Les récepteurs TLR2 et TLR4 détectent la majorité des bactéries responsables de sepsis chez l'homme. Ces deux récepteurs ont un corécepteur, le récepteur CD14, qui amplifie leur stimulation. Il existe une relation étroite entre le niveau d'expression de CD14 et l'activation de la réponse inflammatoire déclenchée par les pathogènes. Un polymorphisme fonctionnel du promoteur de son gène est responsable d'une expression forte ou modérée de la protéine CD14 membranaire et soluble. Dans plusieurs études, le variant -159TT, responsable d'une forte expression de CD14, a été associé à une augmentation de la morbi-mortalité du sepsis sévère. Chez 90 patients hospitalisés en réanimation pour un choc septique, Gibot *et al.* ont ainsi montré une surmortalité chez les porteurs de cette mutation, avec un risque relatif de décès de 5,0 par rapport aux patients porteurs de l'allèle C [30]. Ces résultats n'ont cependant pas été retrouvés chez des patients japonais septiques moins graves. Cette différence peut être due soit à une différence des phénotypes étudiés (choc septique *vs* sepsis grave), soit à la différence ethnique (Asiatique *vs* Caucasien).

Les voies de signalisation des TLR sont très bien identifiées [17]. De nombreuses protéines sont activées en cascade et conduisent à la stimulation de facteurs transcriptionnels impliqués dans la régulation de nombreux gènes cibles. Récemment, des variants fonctionnels des gènes des protéines activatrices des facteurs transcriptionnels ont été décrits, conduisant soit à une surproduction de NF-κB et à une inflammation exagérée délétère [31], soit à une diminution de son activation qui serait bénéfique dans les infections sévères pneumococciques, tuberculeuses et parasitaires [32, 33]. Ainsi, un variant d'IRAK1, responsable d'une suractivation de NF-κB, était associé chez des patients de réanimation en sepsis sévère à un besoin supérieur en assistance (hémodialyse, ventilation mécanique, catécholamines) et à une surmortalité [31].

Variants génétiques des protéines de l'inflammation et de la coagulation

De très nombreuses études d'association portant sur l'importance potentielle de variants génétiques modulant la réaction inflammatoire et la coagulation dans le sepsis ont été publiées ces dernières années. Les résultats sont extrêmement contradictoires, tout d'abord en raison de la grande variabilité des critères d'inclusion de ces études et de leur qualité qui répond rarement aux critères de qualité exigés pour ce type d'études [34, 35]. Parmi tous les gènes des cytokines étudiés, celui du *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α) a fait l'objet de plus de quarante études sur des sujets de réanimation ; plus des deux tiers de ces études retrouvent une association entre les variants activateurs de ce gène et la morbi-mortalité des patients. Le TNF-α est en effet considéré comme la cytokine pro-inflammatoire centrale dans la physiopathologie du choc septique. La surproduction de TNF en réponse à un agent infectieux peut être responsable d'une réaction inflammatoire excessive pouvant aboutir à la défaillance multiviscérale et au décès. De nombreuses études ont montré un lien entre un taux plasmatique élevé de TNF-α à la phase initiale du choc septique et un pronostic défavorable. De plus, on sait depuis plus de vingt ans que la sécrétion du TNF-α est extrêmement variable entre les individus, en raison de différences génétiques. Un polymorphisme sur le promoteur du gène du

TNF-α a été identifié en position -308. Ce polymorphisme crée deux allèles : le *TNF1* qui correspond à une production « normale », et le *TNF2*, moins fréquent, qui est responsable d'une surproduction de TNF-α. La présence de l'allèle *TNF2* a été associée à une augmentation du risque de décès dans le choc septique et dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant [36–39].

Le tableau 42.1 indique les principaux gènes de protéines de l'inflammation et de la coagulation pour lesquels des variants génétiques ont été associés à une augmentation de la sévérité des infections graves en réanimation.

Tableau 42.1

Polymorphismes génétiques associés à une augmentation de la morbi-mortalité des infections sévères.

Gènes	Pathologies
TNF locus	Méningococcémie ; choc septique, SDRA
IL-18	Sepsis sévère
IL-10	Sepsis sévère, méningococcémie
IL-6	Sepsis sévère
IL-1 locus	Sepsis sévère
IL-4	Pneumonies virales
Caspase 12	Sepsis sévère
PAI-1	Méningococcémie ; sepsis sévère
Factor V Leiden	Méningococcémie ; sepsis sévère
Protéine C C	Sepsis sévère, choc septique
Fibrinogène	Sepsis sévère
Facteur tissulaire	Choc septique

IL : Interleukine, TNF : Tumor Necrosis Factor, PAI-1 : Plaminogen Activator Inhibitor-1

En dehors des études d'association génétiques qui ciblent des gènes de protéines impliqués dans la physiopathologie connue du sepsis, les études génome entier (GWA) ont commencé à être utilisées pour des études en réanimation. Si ces études ont des avantages indéniables (absence de ciblage), elles ont également de nombreux inconvénients et il faut plus les voir comme complémentaires des études d'association que comme des concurrentes. En employant cette technique, un variant du gène *FER*, qui code pour une protéine jusque-là non impliquée dans la physiopathologie des pneumonies sévères, a été identifié comme associé à une surmortalité en réanimation [40]. Cette étude est la première GWA positive dans le sepsis en réanimation.

Yin et yang des polymorphismes génétiques

Toutes les études précédemment citées ont mis en évidence l'effet délétère des polymorphismes génétiques dans la défense contre les agents infectieux. D'un point de vue phylogénétique, il est possible d'imaginer que ces polymorphismes ne soient pas totalement le fruit du hasard, mais présentent un intérêt pour l'hôte face à d'autres pathologies. De fait, certaines mutations génétiques ont prouvé qu'elles étaient protectrices face à des agents infectieux. L'exemple le plus classique est celui des patients drépanocytaires hétérozygotes qui sont résistants à *Plasmodium falciparum*. Un autre exemple plus récemment décrit est celui des variants génétiques associés à une augmentation de la survie à long terme sans traitement antiviral des patients infectés par le VIH. Certains virus VIH-1 peuvent infecter les lymphocytes T4 par un récepteur membranaire, le CCR5. Il existe un variant de ce récepteur appelé CCR5-Δ32, présent chez 10 % des Caucasiens, qui empêche l'expression membranaire du récepteur et empêche ainsi la pénétration du virus dans les lymphocytes et sa prolifération. La destruction lymphocytaire est également diminuée et le passage au stade SIDA est retardé dans le temps, le virus devant s'adapter en utilisant d'autres voies de pénétration [41]. De même, CCL3L1 est une chémokine suppressive de HIV1, et est également un ligand de CCR5. Son gène peut contenir un nombre variable de duplications segmentaires, avec pour conséquence un nombre variable de copies de CCL3L1 qui est essentiellement fonction de l'ethnie des individus. Gonzalez *et al.* ont

démontré que le nombre de duplications de ce gène était significativement plus bas chez les patients VIH$^+$ par rapport aux VIH$^-$. Par ailleurs, chez les patients VIH$^+$, plus le nombre de copies était bas, plus l'évolution de la maladie en termes de diminution du taux de lymphocytes T4 et passage au stade SIDA était rapide [42]. Enfin, certains variants susceptibles d'augmenter le risque d'infection ont été associés à un risque de maladies cardiovasculaires diminué (*CD14*, *TLR4*, etc.).

Conclusion

La découverte récente des polymorphismes génétiques des protéines de l'immunité devrait permettre de mieux comprendre les différences interindividuelles de susceptibilité aux infections. Nous ne nous sommes intéressés ici qu'aux polymorphismes génétiques de l'hôte, mais il est clair que cette relation hôte-pathogène peut aussi être modifiée par des variants génétiques affectant l'épigénétique ou les micro-organismes eux-mêmes, domaine qui est d'ailleurs mieux connu des réanimateurs, comme les gènes de résistance aux antibiotiques ou le staphylocoque sécréteur de la toxine : leucocidine de Panton-Valentine.

Ces variations individuelles de l'hôte dépassent bien entendu le cadre du sepsis et modifient le risque et la sévérité du SDRA ou la pharmacologie [43]. De nombreuses études de pharmacogénétique illustrent les variabilités interindividuelles en termes d'efficacité et d'effets indésirables des traitements. L'analyse du rôle de ces polymorphismes génétiques dans la genèse du sepsis ouvre un grand nombre de voies de recherches thérapeutiques. En effet, en dehors de mesures préventives (vaccination d'une partie limitée de la population), des traitements plus spécifiques ciblés sur l'anomalie génétique pourraient permettre d'améliorer la prise en charge de ces patients dont la mortalité reste trop élevée.

Références

[1] GBD 2013 mortality and causes of death collaborators. Global, regional and national age-sex-specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2013. *Lancet.* 2015;385:117–171.

[2] Casanova J.L., Abel L. The genetic theory of infectious diseases: a brief history and selected illustrations. *Ann Rev Genomics Hum Genet.* 2013;14:215–243.

[3] Netea M.G., Wijmenga C., O'Neill L.A. Genetic variation in Toll-like receptors and disease susceptibility. *Nat Immunol.* 2012;13:535–542.

[4] Gingles N.A., Alexander J.E., Kadioglu A., et al. Role of genetic resistance in invasive pneumococcal infection : identification and study of susceptibility and resistance in inbred mouse strains. *Infect Immun.* 2001;69(1):426–434.

[5] Brouwer M.C., de Gans J., Heckenberg S.G., et al. Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:31–44.

[6] Bunn H.F. The triumph of good over evil: protection by the sickle gene against malaria. *Blood.* 2013;121:20–25.

[7] Casanova J.L., Abel L. Human genetics of infectious diseases : a unified theory. *Embo J.* 2007;26(4):915–922.

[8] Brodin P., Jojic V., Gao T., et al. Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences. *Cell.* 2015;160:37–47.

[9] Sorensen T.I., Nielsen G.G., Andersen P.K., et al. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med.* 1988;318(12):727–732.

[10] Boisson-Dupuis S., Bustamante J., El-Baghdadi J., et al. Inherited and acquired immunodeficiencies underlying tuberculosis in childhood. *Immunol Rev.* 2015;264:103–120.

[11] Von Bermuth H., Picard C., Puel A., et al. Experimental and natural infections in MyD88- and IRAK-4-deficient mice and humans. *Eur J Immunol.* 2012;42:3126–3135.

[12] Mills R.E., Luttig C.T., Larkins C.E., et al. An initial map of insertion and deletion (INDEL) variation in the human genome. *Genome Res.* 2006;16(9):1182–1190.

[13] Villar J., Maca-Meyer N., Perez-Mendez L., et al. Bench-to-bedside review : Understanding genetic predisposition to sepsis. *Crit Care.* 2004;8(3):180–189.

[14] Li A., Meyre D. Jumping on the train of personalized medicine: a primer for non-geneticist clinicians: Fundamental concepts in molecular genetics. Fundamental concepts in genetic epidemiology. Clinical applications in the personalized medicine area. *Curr Psychiatry Rev.* 2014;10:91–132.

[15] Boyd J.H., Russell J.A., Fjell C.D. The meta-genome of sepsis: host genetics, pathogens and the acute immune response. *J Innate Immun.* 2014;6:272–283.

[16] Netea M.G., van der Meer J.W. Immunodeficiency and genetic defects of pattern recognition receptors. *N Engl J Med.* 2011;364:60–70.
[17] Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006;124(4):783–801.
[18] Trejo-de la O.A., Hernandez-Sancen P., Maldonado-Bernal C. Relevance of single-nucleotide polymorphisms in human TLR genes to infectious and inflammatory diseases and cancer. *Genes Immun.* 2014;15:199–209.
[19] Hawn T.R., Verbon A., Lettinga K.D., et al. A common dominant TLR5 stop codon polymorphism abolishes flagellin signaling and is associated with susceptibility to legionnaires'disease. *J Exp Med.* 2003;198(10):1563–1572.
[20] Bochud P.Y., Bochud M., Telenti A., et al. Innate immunogenetics : a tool for exploring new frontiers of host defence. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(8):531–542.
[21] Lorenz E., Mira J.P., Frees K.L., et al. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch Intern Med.* 2002;162(9):1028–1032.
[22] Tal G., Mandelberg A., Dalal I., et al. Association between common Toll-like receptor 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease. *J Infect Dis.* 2004;189(11):2057–2063.
[23] Zhang S.Y., Herman M., Ciancanelli M.J., et al. TLR3 immunity to infection in mice and humans. *Curr Opin Immunol.* 2013;25:19–33.
[24] Garred P., Larsen F., Seyfarth J., et al. Mannose-binding lectin and its genetic variants. *Genes Immun.* 2006;7(2):85–94.
[25] Hibberd M.L., Sumiya M., Summerfield J.A., et al. Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. Meningococcal Research Group. *Lancet.* 1999;353(9158):1049–1053.
[26] Roy S., Knox K., Segal S., et al. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease : a case-control study. *Lancet.* 2002;359(9317):1569–1573.
[27] Dommett R.M., Klein N., Turner M.W. Mannose-binding lectin in innate immunity : past, present and future. *Tissue Antigens.* 2006;68(3):193–209.
[28] Waterer G.W., Bruns A.H. Genetic risk of acute pulmonary infections and sepsis. *Expert Rev Respir Med.* 2010;4:229–238.
[29] Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369:840–851.
[30] Gibot S., Cariou A., Drouet L., et al. Association between a genomic polymorphism within the CD14 locus and septic shock susceptibility and mortality rate. *Crit Care Med.* 2002;30(5):969–973.
[31] Arcaroli J., Silva E., Maloney J.P., et al. Variant IRAK-1 haplotype is associated with increased nuclear factor-kappaB activation and worse outcomes in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(12):1335–1341.
[32] Chapman S.J., Khor C.C., Vannberg F.O., et al. IkappaB genetic polymorphisms and invasive pneumococcal disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(2):181–187.
[33] Khor C.C., Chapman S.J., Vannberg F.O., et al. A Mal functional variant is associated with protection against invasive pneumococcal disease, bacteremia, malaria and tuberculosis. *Nat Genet.* 2007;39(4):523–528.
[34] Clark M.F., Baudouin S.V. A systematic review of the quality of genetic association studies in human sepsis. *Intensive Care Med.* 2006;32(11):1706–1712.
[35] Hattersley A.T., McCarthy M.I. What makes a good genetic association study ? *Lancet.* 2005;366(9493):1315–1323.
[36] Gong M.N., Zhou W., Williams P.L., et al. 308GA and TNFB polymorphisms in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J.* 2005;26(3):382–389.
[37] Majetschak M., Flohe S., Obertacke U., et al. Relation of a TNF gene polymorphism to severe sepsis in trauma patients. *Ann Surg.* 1999;230(2):207–214.
[38] Mira J.P., Cariou A., Grall F., et al. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality : a multicenter study. *JAMA.* 1999;282(6):561–568.
[39] Hedberg C.L., Adcock K., Martin J., et al. Tumor necrosis factor alpha – 308 polymorphism associated with increased sepsis mortality in ventilated very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(5):424–428.
[40] Rautanen A., Mills T.C., Gordon A.C., et al. Genome-wide association study of survivalfrom sepsis due to pneumonia : an observational cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015;3:53–60.
[41] Reiche E.M., Bonametti A.M., Voltarelli J.C., et al. Genetic polymorphisms in the chemokine and chemokine receptors : impact on clinical course and therapy of the human immunodeficiency virus type 1 infection (HIV-1). *Curr Med Chem.* 2007;14(12):1325–1334.

[42] Gonzalez E., Kulkarni H., Bolivar H., et al. The influence of CCL3L1 gene-containing segmental duplications on HIV-1/AIDS susceptibility. *Science.* 2005;307(5714):1434–1440.
[43] Gong M.N. Genetic epidemiology of acute respiratory distress syndrome : implications for future prevention and treatment. *Clin Chest Med.* 2006;27(4):705–724.

CHAPITRE 43

Pharmacocinétique générale

G. Ubeaud-Séquier; J.-C. Koffel

La pharmacocinétique a pour objet principal l'étude de la relation dose-concentration en vue d'identifier tous les facteurs qui peuvent la modifier et de proposer un schéma de posologie rationnel fondé sur la relation concentration–effet étudiée en pharmacodynamie.

Les schémas thérapeutiques des médicaments reposent sur les données pharmacocinétiques établies chez le sujet sain. Une pathologie peut être à l'origine de modifications physiologiques importantes influençant le comportement pharmacocinétique des médicaments et nécessitant une adaptation de posologie.

Dans ce chapitre, nous rappellerons les définitions et les caractéristiques des principaux paramètres pharmacocinétiques.

Absorption

L'absorption correspond au passage des médicaments à travers des barrières biologiques. En fonction du site d'administration, on définit différents sites d'absorption : gastrique, intestinal, pulmonaire, cutané, nasal, etc.

Lors d'une administration par voie intra-artérielle, le principe actif est immédiatement disponible dans la circulation générale, mais pour des raisons d'ordre pratique, la voie intraveineuse est la seule voie de référence. En revanche, par les voies intramusculaire et sous-cutanée, modes d'administration aussi utilisés en réanimation en l'absence de possibilité par voie orale, un temps de latence correspondant au passage du médicament à travers les structures physiologiques est observé avant son passage dans la circulation générale.

L'absorption est fonction de la nature des structures physiologiques, des caractères physicochimiques des médicaments (pKa, coefficient de partage, solubilité, etc.) et de facteurs physiologiques (débit sanguin, vidange gastrique par voie orale, etc.).

La diffusion passive, la diffusion facilitée et le transport actif sont les trois mécanismes essentiels. La voie percutanée nécessitant le passage d'une membrane peu perméable concerne essentiellement des médicaments à action locale, mais elle est aussi utilisée avec des systèmes transdermiques pour un effet systémique (trinitrine, hormones, analgésiques, etc.).

Biodisponibilité et effets de premier passage

Selon la voie d'administration, le médicament subit un passage au travers des tissus dont l'équipement enzymatique lui fait subir éventuellement une transformation métabolique avant d'atteindre la circulation générale. La métabolisation peut conduire ainsi à une diminution de l'activité thérapeutique potentielle du médicament si les métabolites sont inactifs. Un tel processus correspond à un effet de premier passage entraînant une possibilité de perte de médicaments aux niveaux intestinal, hépatique et pulmonaire.

De nombreux facteurs peuvent influencer l'effet de premier passage, notamment l'activité enzymatique au niveau tissulaire, les modifications des débits sanguins locaux (modifications hémodynamiques de l'insuffisance cardiaque et variations du débit sanguin hépatique) et différents états pathologiques dont les maladies hépatiques.

Chez l'homme, l'injection intraveineuse constitue la voie de référence. On estime que la totalité de la dose administrée est disponible dans la circulation générale, mais il est évident qu'une perte peut être observée par un effet de premier passage pulmonaire. En pratique, la biodisponibilité du médicament est considérée comme totale par voie intraveineuse. La biodisponibilité absolue F correspond à la quantité de principe actif atteignant la circulation générale et à la vitesse à laquelle le médicament y parvient.

La biodisponibilité absolue est conditionnée par deux facteurs : la quantité résorbée et la quantité éliminée par l'effet de premier passage.

Les différentes voies d'administration sont comparées à la voie de référence et l'estimation globale répond à la relation :

$$F = (\text{AUC voie adm} / \text{AUC IV}) \times (\text{DIV} / \text{D voie adm})$$

avec AUC : aire sous la courbe pour *area under curve* (des concentrations plasmatiques en fonction du temps) ; D : dose et IV : voie intraveineuse.

L'aire sous la courbe est un paramètre primaire déterminé par méthode graphique (méthode des trapèzes) ou mathématique par le rapport des concentrations plasmatiques à l'origine sur les constantes de vitesse d'élimination :

$$\text{AUC} = \text{A} / \text{k ou AUC} = (\text{A} / \alpha) + (\text{B} / \beta)$$

selon le modèle compartimental avec A et B : concentrations plasmatiques à l'origine ; k : constante de vitesse d'élimination globale pour un modèle monocompartimental ; α : constante de vitesse de distribution de la phase α pour un modèle bicompartimental ; et β : constante de vitesse d'élimination de la phase β pour un modèle bicompartimental.

L'aire sous la courbe est aussi calculée en fonction de la dose administrée et de la clairance :

$$\text{AUC} = \text{Dose} / \text{Cl avec Cl: clairance totale}$$

De nombreux facteurs peuvent modifier la biodisponibilité : l'alimentation, l'âge ou l'état pathologique.

La modification du débit sanguin entraîne une modification de l'effet de premier passage hépatique déterminé par les relations suivantes :

$$E_H = Cl_H / Q_H = \text{clairance hépatique / débit sanguin hépatique (méthode des clairances)}$$

ou :

$$E_H = (1 - Q_H) / Q_H + (\text{Dose} / \text{AUC orale}) (\text{méthode compartimentale})$$

Métabolisme

Avant d'atteindre la circulation sanguine, les médicaments passent par le foie où ils subissent des transformations enzymatiques pour former des métabolites. Ce métabolisme est plus ou moins intense selon les principes actifs.

Le métabolisme correspond à une élimination du médicament par le foie. Le métabolisme se réalise selon deux phases : la phase I et la phase II. Il assure la biotransformation des médicaments et des xénobiotiques lipophiles en métabolites plus hydrosolubles et polaires, excrétés plus facilement au niveau urinaire. Après ces phase I et II, une phase III est décrite où les transporteurs (transporteurs ABC (ATP Binding Cassette) tels que MDR1 (multidrug resistance proteins), ou MRPs (multiresistance proteins associated)…) transportent les xénobiotiques et surtout leurs métabolites en vue de leur élimination.

Les enzymes de phase I sont considérées comme des enzymes de fonctionnalisation qui, par le biais de réactions d'oxydation, de réduction ou d'hydrolyse, greffent ou révèlent un groupement réactif. Les enzymes de phase II sont dites de conjugaison car elles ajoutent au médicament fonctionnalisé un groupement polaire d'origine endogène.

Les réactions d'oxydation sont très fréquentes et sont catalysées, dans la majorité des cas, par les cytochromes P450 (CYP). Les CYP sont des hémoprotéines appartenant à une famille multigénique, localisées au niveau des membranes des mitochondries ou du réticulum endoplasmique (microsomes). Les CYP mitochondriaux catalysent la métabolisation de composés endogènes.

Les CYP microsomiaux catalysent les xénobiotiques ; ils appartiennent à l'une des quatre premières familles (de CYP 1 à 4). Au sein de ces familles, seules les sous-familles CYP1A, CYP2A, CYP2B, CYP2C, CYP2D, CYP2E, CYP2J, CYP3A et CYP4F participent activement au métabolisme des médicaments. Il existe une grande variabilité inter- et intra-individuelle dans l'expression et/ou l'activité de ces enzymes due à des phénomènes d'induction ou d'inhibition et à des polymorphismes génétiques.

Pour les réactions de réduction, les CYP et différentes flavoprotéines sont généralement impliquées alors que les réactions d'hydrolyse sont dépendantes d'estérases et d'amidases.

Le métabolisme des médicaments peut aussi se réaliser par des réactions de conjugaison (métabolisme de phase II) sous la dépendance de transférases.

Notons que le métabolisme n'est pas exclusif du foie, mais que d'autres organes tels que l'intestin, les poumons, le rein, la peau, sont également équipés, dans une moindre mesure, de systèmes enzymatiques.

Le métabolisme peut être à l'origine d'une importante variabilité en fonction du polymorphisme génétique, des états pathologiques aux niveaux hépatique, pulmonaire ou rénal et de modifications hémodynamiques et métaboliques au cours de l'insuffisance cardiaque ou d'interactions médicamenteuses.

Distribution

Après résorption, le médicament est véhiculé par le sang. Il se retrouve soit sous forme libre, soit fixé aux protéines et/ou aux éléments sanguins. Seule la fraction libre est active. Toute modification de cette fixation peut être à l'origine d'une augmentation de la fraction libre.

Les facteurs pouvant induire une variation de la fixation protéique sont, en dehors de l'âge, des états pathologiques dont l'insuffisance hépatique aiguë ou chronique, l'insuffisance rénale liée à une hypoalbuminémie entraînant une diminution de la capacité de fixation ou une compétition avec des substances endogènes (urée, acide urique, etc.), l'infarctus du myocarde ou des réactions physiologiques consécutives à une transplantation rénale augmentant le taux d'α_1-glycoprotéines acides.

Les facteurs influençant la distribution sont la fixation protéique, les caractéristiques physicochimiques, l'irrigation des organes et un tropisme particulier vers certains tissus. L'irrigation des tissus constitue un facteur limitant de la distribution.

Le paramètre de quantification de la répartition d'un médicament dans l'organisme est le volume de distribution. Il se définit comme le volume dans lequel se distribue de façon homogène le médicament, à la même concentration que dans le sang. C'est un concept mathématique n'ayant aucune signification anatomique précise.

Ainsi, plusieurs volumes peuvent être définis :

- le volume de distribution initial, caractérisé par le rapport entre la dose administrée et la concentration plasmatique d'un médicament extrapolée au temps 0 (après injection intraveineuse ou intra-artérielle) :
  $Vd = A/C_0$ avec A : dose administrée et C_0 : concentration extrapolée au temps 0
- le volume apparent de distribution correspondant au rapport de la quantité de médicament dans l'organisme à sa concentration plasmatique à l'équilibre.

Dans le cas d'un modèle monocompartimental, cela donne :

$$\text{Vd apparent} = \text{Cl} / \text{k, avec Cl : clairance totale et k : constante de vitesse d'élimination exprimée en } (\text{unité de temps})^{-1}$$

Ou dans le cas d'un modèle bicompartimental :

Vd β = Cl/b avec β : constante de vitesse d'élimination (phase terminale).

Ce volume de distribution peut aussi s'exprimer en tenant compte de la fraction libre du médicament et varier en fonction du taux de fixation plasmatique ou tissulaire :

$$V = Vp + V_T \times fu / fu_T$$

avec V : volume de distribution ; Vp : volume plasmatique ; V_T : volume tissulaire ; fu : fraction libre plasmatique et fu_T : fraction libre tissulaire.

Un grand volume de distribution implique une large diffusion dans l'organisme ou une fixation intense sur un tissu ou un stockage dans des tissus profonds. Pour certains médicaments, le volume de distribution est plus élevé que le volume total de l'organisme. Inversement, un faible volume de distribution traduit une faible diffusion.

De nombreux facteurs sont à l'origine de modifications de la distribution. Parmi ces facteurs, on peut citer certains états physiologiques (âge, grossesse ou obésité) et des états pathologiques à l'origine de la variation de la liaison protéique (insuffisance hépatique, insuffisance rénale, etc.) ou de variations du débit cardiaque (insuffisance cardiaque, hypertension, etc.).

Clairance

La capacité d'épuration du médicament de l'organisme est quantifiée par la clairance qui permet de mesurer son élimination à partir du plasma. La clairance représente le volume de plasma totalement épuré d'un médicament dans un intervalle de temps déterminé. La clairance plasmatique d'un médicament au travers d'un organe (Clorg) est égale au produit du débit sanguin au travers de cet organe (Q) et du coefficient d'extraction (E) (Fig. 43.1) :

$$Clorg = Q \times E$$

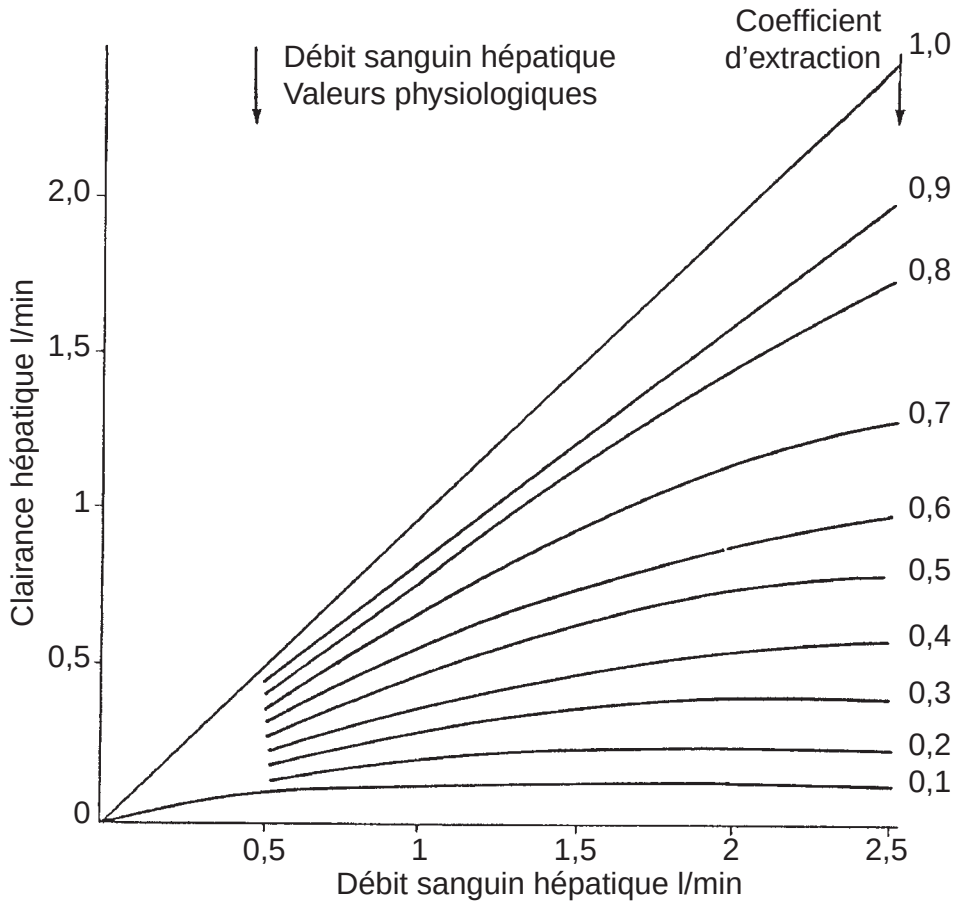


FIG. 43.1 **Relation entre la clairance hépatique ClH et le débit sanguin hépatique (QH) en fonction de la variation du coefficient d'extraction hépatique (EH) [1].**

L'épuration étant en général le fait de plusieurs organes, la clairance totale (Cl) ou clairance systémique ou plasmatique correspond à la somme des clairances partielles, soit schématiquement à la somme des clairances rénale (Cl_R) et extrarénale (Cl_{ER}) :

$$Cl = Cl_R + Cl_{ER}$$

Cette clairance extrarénale représente la clairance hépatique et la somme des clairances métaboliques de chaque organe impliqué dans l'élimination du médicament.

La clairance hépatique correspond à la somme de la clairance métabolique hépatique et de la clairance biliaire.

La clairance déterminée à partir des données plasmatiques est calculée selon la formule :

$$Cl_T = (F \times D) / AUC$$

avec F = facteur de biodisponibilité ; D : dose administrée ; et AUC : aire sous la courbe.

La clairance rénale Cl_R correspond à l'épuration rénale. Elle correspond à fraction de la clairance totale selon la formule :

$Cl_R = fe \times Cl_T$

avec fe = fraction de dose de principes actifs éliminées cumulées sous forme inchangées dans les urines

Ainsi $fe = Qe\infty / (F \times Dose)$

avec $Qe\infty$ = quantité de principes actifs éliminées cumulées sous forme inchangées dans dans les urines

Ainsi $Cl_R = fe \times Cl_T = Qe\infty / (F \times Dose) \times (F \times Dose)/AUC = Qe\infty / AUC$

La clairance rénale Cl_R est aussi calculée selon la formule :

$$Cl_R = U \times V / P$$

avec U = concentration urinaire de la substance ; V : volume d'urine par unité de temps ; et P : concentration plasmatique du médicament.

L'élimination rénale dépend de la physiologie rénale, du pH urinaire et de la fixation protéique du médicament.

Les médicaments et leurs métabolites sont excrétés dans les urines par filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire active et réabsorption tubulaire passive.

Dans le cas de la filtration glomérulaire, seule la fraction libre du principe actif est filtrée et donc éliminée. Ainsi, seuls les médicaments fortement liés aux protéines influenceront cette filtration glomérulaire. Dans ce cas, une faible variation de fixation peut être à l'origine d'une augmentation de l'élimination.

La sécrétion tubulaire des médicaments fait appel à des transporteurs. Ce processus d'élimination est à l'origine de compétitions de médicaments qui peuvent inhiber mutuellement leur élimination s'ils agissent sur les mêmes sites de transport. Il peut s'agir d'inhibition par blocage du transporteur, par dénaturation de la protéine, ou par blocage de la synthèse d'ATP (adénosine triphosphate).

Certains médicaments subissent la réabsorption tubulaire passive qui s'oppose à l'élimination rénale. La réabsorption tubulaire active, décrite pour certaines substances, est moins fréquente. Certains principes actifs, non polaires, acides ou bases faibles, sous forme non ionisée sont réabsorbés (diffusion passive). Dans ce cas, le pH urinaire exerce une grande influence, car l'élimination rénale des molécules acides faibles est diminuée (augmentation de la réabsorption) lors de l'acidification de l'urine et celle des molécules bases faibles est augmentée. L'alcalinisation des urines provoque un effet inverse.

Tous les états pathologiques susceptibles de modifier la fixation protéique peuvent entraîner une variation de l'élimination rénale, mais les modifications les plus importantes sont le fait d'une insuffisance rénale.

Les variations de débit sanguin rénal observées dans l'insuffisance cardiaque ou hépatique conduisent à une altération de l'élimination urinaire des médicaments.

La clairance hépatique dépend du flux sanguin hépatique et du coefficient d'extraction hépatique :

$$Cl_H = Q_H \times E_H$$

Divers facteurs influencent la clairance hépatique :

- la fixation protéique plasmatique : seule la fraction libre fu est captée par l'hépatocyte ;
- le débit sanguin hépatique Q_H ;
- l'activité enzymatique des hépatocytes mesurée par la clairance intrinsèque.

Cette clairance intrinsèque ne dépend ni du flux sanguin hépatique, ni du coefficient d'extraction.

L'influence de ces facteurs dans une affection hépatique est déterminante sur le comportement pharmacocinétique des médicaments.

Ces différents paramètres sont liés à la formule :

$$Cl_H = Q_H \times fu\,Cl'int / \left(Q_H + fu\,Cl'int\right)$$

avec Cl'int : clairance intrinsèque de la forme libre où (fu Cl'int/(Q_H + fu Cl'int)) représente le coefficient d'extraction hépatique.

Lorsque le coefficient d'extraction hépatique est élevé (E_H supérieur à 0,7), la clairance intrinsèque est très supérieure au débit sanguin hépatique. Donc, la clairance hépatique est très proche du débit sanguin hépatique qui peut être affecté par des facteurs physiologiques et pathologiques. Il est évident que des variations importantes de ce flux vont entraîner des diminutions de la clairance hépatique et des augmentations des concentrations plasmatiques, d'où les phénomènes de surdosage et de toxicité pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. La clairance hépatique de ce médicament est dite flux-dépendante. Administrés par voie orale, ces médicaments subiront un captage hépatique important au premier passage et leur biodisponibilité sera faible. Si la résorption digestive est complète, leur biodisponibilité absolue F et leur coefficient d'extraction hépatique E_H seront liés par la formule :

$$F = 1 - E_H \left(\text{exemple du propranolol}\right)$$

En revanche, la clairance hépatique d'un médicament à faible coefficient d'extraction hépatique (E_H inférieur à 0,3) ne dépend pas du débit sanguin hépatique, mais elle peut être altérée par la déficience du système enzymatique. En effet, la clairance intrinsèque sera inférieure au débit sanguin hépatique et la clairance hépatique varie en fonction de la fraction libre du médicament et de l'activité enzymatique (exemple de la phénytoïne).

Cinétiques sanguines et modélisation (Fig. 43.2)

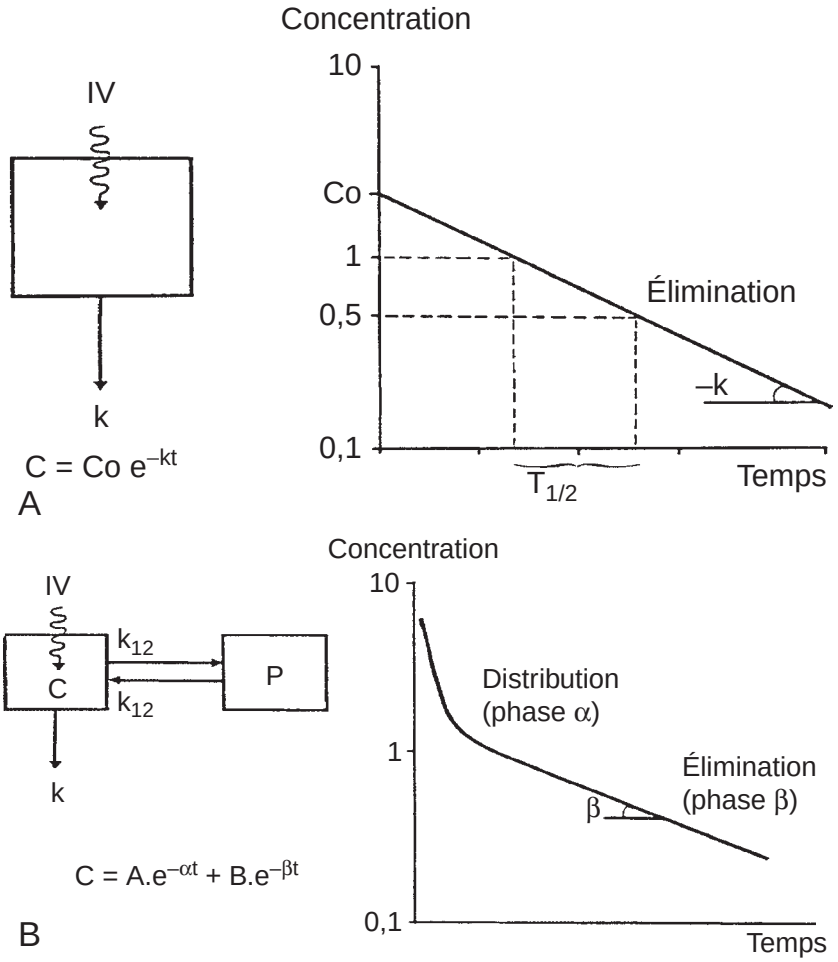


FIG. 43.2 **Modèles d'interprétation de l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps après administration intraveineuse.**

A. Modèle monocompartimental. **B.** Modèle bicompartimental.

Après administration intraveineuse, le médicament subit des processus de résorption, de diffusion et d'excrétion qui sont généralement d'ordre 1, c'est-à-dire que la vitesse d'élimination du médicament est proportionnelle à sa concentration ; elle diminue et tend vers zéro.

L'intégration mathématique des données conduit à une décroissance exponentielle que l'on peut décrire par l'équation suivante :

$$C = Co\, e^{-kt}$$

Dans ce cas, on parle d'un modèle mono-compartimental, puisqu'il y a une décroissance mono-exponentielle. La phase de distribution est très rapide et seule la phase d'élimination plus lente peut être observée.

Dans le cas où les vitesses de distribution et d'élimination sont voisines, la cinétique se caractérise par une décroissance bi-exponentielle décrite par l'équation :

$$C = A\,e^{-at} + B\,e^{-bt}$$

La décroissance plasmatique est biphasique, une phase de décroissance rapide (α) représentant la distribution, puis une phase plus lente d'élimination (β) qui globalise les processus de biotransformation et d'excrétion. On parle d'un modèle bi-compartimental.

La perfusion d'un médicament réalisée pour obtenir une concentration plasmatique stable conduit à un plateau dont la valeur à l'état d'équilibre ne dépend que de la vitesse de perfusion et de la clairance. Seule la demi-vie d'élimination influence le temps nécessaire à l'obtention de l'état d'équilibre (environ 5 à 7 demi-vies pour obtenir 97 à 99 % de la C moyenne à l'état d'équilibre).

Demi-vie

À partir des équations des modèles mono- ou bi-compartimentaux, divers paramètres sont calculés dont le temps de demi-vie ou demi-vie plasmatique.

La demi-vie plasmatique correspond au temps nécessaire pour que la concentration du médicament diminue de moitié.

Dans un modèle mono-compartimental, la demi-vie est représentée par la formule :

$$t_{1/2} = 0,693 / k$$

Lors d'un processus de premier ordre, la demi-vie est constante et ne dépend ni de la concentration initiale, ni de la dose administrée.

Dans une décroissance biphasique, chaque phase exponentielle est caractérisée par sa propre demi-vie, demi-vie de distribution ($t_{1/2a} = 0,693/\alpha$) et demi-vie d'élimination ($t_{1/2} = 0,693/\beta$).

La demi-vie de la phase d'élimination est utilisée pour fixer le rythme d'administration.

La demi-vie est un paramètre secondaire par rapport à la clairance et au volume de distribution. Elle est en relation avec ces deux paramètres selon la formule :

$$t_{1/2} = 0,7 \times Vd / Cl_T$$

Cette dépendance de la demi-vie des deux paramètres primaires peut être à l'origine d'importantes variations en fonction de variables physiologiques comme le débit sanguin, la fixation protéique, ou d'états pathologiques comme l'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque.

Ces trois paramètres sont essentiellement modifiés dans les différents états pathologiques.

Temps de présence moyen (MRT)

Le temps de présence moyen d'un médicament ou *mean residence time* (MRT) traduit la durée du séjour du médicament dans l'organisme. Il est évalué à partir de la théorie des moments statistiques calculés à partir du profil cinétique des concentrations observées.

Ce paramètre résulte d'une approche statistique de la pharmacocinétique. En effet, les molécules introduites dans l'organisme ont la même probabilité d'être résorbées, distribuées, métabolisées et éliminées par voie rénale ou biliaire. Cependant, les vitesses de ces processus diffèrent d'un médicament à l'autre. La

courbe de distribution qui en résulte, notamment la courbe de concentration en fonction du temps, peut être caractérisée par sa valeur moyenne MRT et sa variance autour de cette moyenne :

MRT = AUMC/AUC avec :

AUMC = $\int t \times C \, dt$ (AUMC = moment centré d'ordre 1 de la courbe concentration/temps) et :

AUC = $\int C \, dt$ (AUC = moment d'ordre 0 de la courbe concentration/temps).

Dans le cas d'une cinétique mono-exponentielle, le temps de présence moyen MRT peut être exprimé en fonction des constantes de vitesses selon les relations :

$$MRT = 1 / k$$

dans le cas d'une administration intraveineuse avec k : constante de vitesse d'élimination d'ordre 1.

$$MRT = (1 / ka) + (1 / ke)$$

dans le cas d'une administration par voie orale avec ka : vitesse d'absorption d'ordre 1 et ke : vitesse d'élimination d'ordre 1.

$$MRT \text{ per os} = MAT + MRT_{IV}$$

avec MRT per os : temps de présence moyen par voie orale ; MAT : temps d'absorption moyen et MRT_{IV} : temps de présence moyen par voie intraveineuse.

Ce paramètre MRT doit être jugé par rapport au temps de demi-vie d'élimination. En effet, dans une cinétique bi-exponentielle (modèle bi-compartimental), 2 $t_{1/2}$ peuvent être calculées ($t_{1/2\alpha}$ et $t_{1/2\beta}$) et aucune des deux ne définit à elle seule le comportement exact du médicament. Le MRT a l'avantage de prendre en compte tous les processus qui expliquent le devenir d'un médicament dans l'organisme. Il n'existe pas plusieurs valeurs de MRT comme il peut exister plusieurs valeurs de $t_{1/2}$. Toutefois, la valeur de ce paramètre dépend de la voie d'administration.

Référence

[1] Wilkinson G.R., Shand D.G. *Clin Pharmacol Ther.* 1975;18(4):377–390.

CHAPITRE 44

Principes de pharmacodynamie

J. Kopferschmitt

La pharmacodynamie est l'étude des effets biochimiques et physiologiques des médicaments (ou toute substance étrangère), et les mécanismes d'action [1]. Plus généralement, ce principe s'applique à la relation entre la concentration dans le sang et l'effet obtenu (Fig. 44.1). Le sang transporte la substance dans les tissus, surtout la biophase, elle-même définie comme le site d'action. La biophase comprend les composants spécifiques d'un tissu (membrane, récepteurs et enzymes) où la substance exerce son effet pharmacologique. L'emplacement anatomique exact d'une biophase peut être difficile à définir. Comme cette biophase se retrouve dans les tissus de l'organisme, il devient difficile de faire des mesures directes des concentrations de substances au niveau de ces sites d'action.

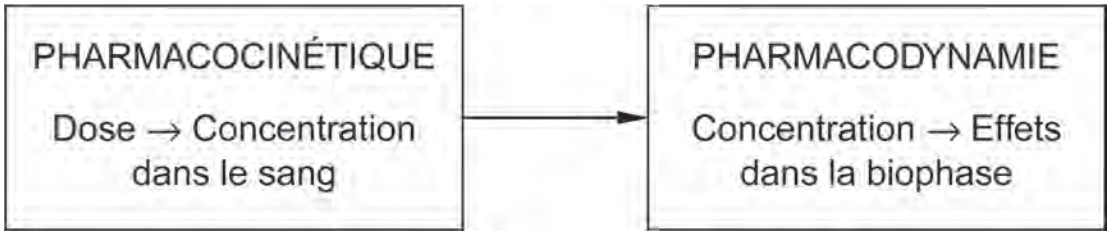


FIG. 44.1 **Relation concentration tissulaire et effet pharmacologique.**

En mesurant l'effet des substances et leur concentration sanguine de manière précise et fréquente, l'on peut définir deux composantes de la biophase :

- le temps d'équilibration entre la concentration dans la biophase et le sang ;
- la concentration apparente dans la biophase qui peut être prédite par les concentrations connues dans le sang.

On peut donc caractériser le processus de transfert entre le plasma et la biophase en comparant la cinétique de l'effet obtenu avec celle de la concentration dans le sang. Cela permet de calculer dans le temps la concentration apparente dans la biophase. Puisque la biophase est nécessairement en équilibre stable avec le sang pendant un plateau (en réanimation par exemple au cours d'une perfusion longue), on peut conclure alors que la concentration apparente est égale à celle de la concentration sanguine. À l'équilibre, ces deux concentrations sont équivalentes. Quand les concentrations ne sont pas en plateau, la concentration apparente de la biophase sera la concentration sanguine qui produirait, pendant un plateau, le même degré d'effet lié au médicament.

La cible biologique d'un médicament est assimilée généralement au « terme opérationnel de récepteur ». Cette démarche implique obligatoirement deux étapes : une reconnaissance des molécules cibles et une transduction de l'information encodée vers la cellule. Ces structures cibles sont des canaux ioniques, des enzymes, des transporteurs et des molécules protéiques, les récepteurs proprement dits (Tableau 44.1).

Tableau 44.1

Cibles biologiques.

Cible	Exemples
Récepteur	Récepteurs couplés aux protéines G, ligands directs couplés à des canaux, récepteurs nucléaires, etc.
Canal ionique	Calcium, sodium, chlore, etc.
Enzyme	Acétylcholine estérase, enzyme de conversion, etc.
Transporteur	Captation de la noradrénaline, sérotonine, etc.

La relation entre les concentrations des médicaments à leurs sites d'action et l'effet pharmacologique implique une action réversible et un effet proportionnel au nombre de récepteurs occupés.

Cet effet pharmacologique est ainsi directement lié à l'affinité pour le récepteur, puis à l'action propre développée : l'efficacité intrinsèque. Cette relation structure–activité définit en grande partie toute la démarche d'innovation thérapeutique.

La liaison aux récepteurs dépend des caractéristiques d'affinité réciproque

La liaison d'un médicament est plus classiquement appelée *binding* [2] à l'échelon cellulaire ou tissulaire.

$$\text{Médicament}\,(\text{M}) + \text{Récepteur}\,(\text{R}) \{\text{ReversReact}\}\, \text{MR} \leftrightarrow \text{Effect}$$

La courbe dose-réponse quantifie la sensibilité du système au médicament ou, autrement dit, la puissance du médicament sur le système. Cette approche est la meilleure voie de comparaison des comportements médicamenteux. La courbe dose-réponse a trois propriétés : le seuil, la pente et l'asymptote maximale.

La relation dose-effet est résumée sur la figure 44.2 : l'effet observé plafonne (« asymptote maximale ») quand la totalité des récepteurs est concernée. Cette relation hyperbolique prend un aspect sigmoïde avec une abscisse logarithmique.

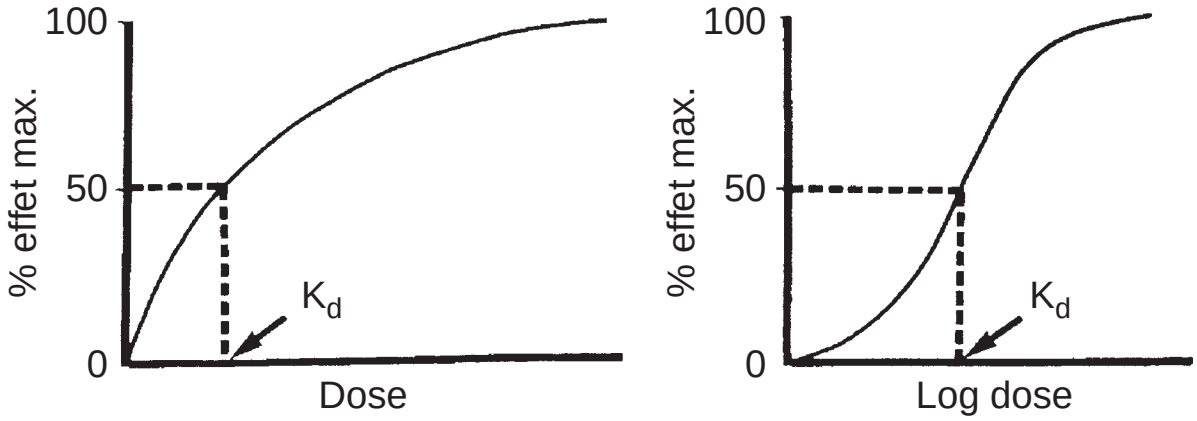


FIG. 44.2 **Courbe dose-réponse.**

La relation entre l'effet et la concentration de médicament libre est classiquement décrite par le modèle utilisant la notion de constante de dissociation de complexe médicament–récepteur (Kd).

La valeur de Kd est égale à la concentration de médicament qui occupe 50 % des récepteurs, c'est-à-dire qui génère 50 % de l'effet ou, autrement dit, c'est la dose efficace 50 % (DE50 %). Cette variable pharmacodynamique est une mesure de la sensibilité individuelle des sujets aux substances.

En revanche, sur le plan physiologique, c'est la constante d'affinité qui est utilisée :

$$K_{aff} = 1 / Kd$$

Une haute affinité est confirmée par une constante de dissociation faible.

Cette modélisation de courbe dose-réponse est représentative d'un comportement du médicament dans un milieu. Cette représentation graphique est intéressante à trois niveaux :

- toutes les données recueillies permettent une généralisation de l'activité du médicament ;
- cette modélisation mathématique réduit la variance biologique dans la comparaison de médicaments ;
- cette méthode est un moyen utile de comparaison avec le modèle théorique.

Cependant, la notion de concentration tissulaire doit être évaluée avec prudence.

Dans les situations aiguës, des doses plus élevées que chez le sujet sain peuvent s'avérer nécessaires pour générer un effet. Dans ces situations, l'accès du médicament aux sites d'action est altéré (voir chap. 43). Mais on peut également évoquer dans le cadre d'une réelle approche pharmacodynamique : une modification du nombre de récepteurs, la présence de ligands endogènes en compétition et une altération fonctionnelle des récepteurs au sens le plus large (fonctionnement métabolique de la cellule). C'est pourquoi la relation concentration tissulaire–effet pharmacologique est peu comparable d'un individu à l'autre, mais également chez le même sujet si les conditions physiologiques se modifient (en particulier chez le malade de réanimation).

Efficacité du médicament (Tableau 44.2)

Tableau 44.2

Expression de l'efficacité du médicament.

Efficacité à l'échelle moléculaire	Expression dans le système	Classification
Positive	Réponse tissulaire maximale Réponse tissulaire submaximale Absence de réponse directe	Agoniste pur Agoniste partiel Antagoniste
Nulle	Absence de réponse directe	Antagoniste
Négative	Absence de réponse directe Diminution de la réponse basale	Antagoniste Agoniste inverse

L'efficacité du médicament dépend des caractéristiques du complexe médicament récepteur. L'efficacité est la réponse maximale d'un produit et sera variable pour un même site d'action selon les caractéristiques pharmacodynamiques.

Sur la figure 44.3 [3], les propriétés de l'efficacité intrinsèque d'un médicament sont représentées par un poids déplaçant un levier. Les arcs à l'opposé du levier symbolisent l'amplification des réponses tissulaires à la stimulation des récepteurs. Le déplacement du levier représente bien l'efficacité du médicament :

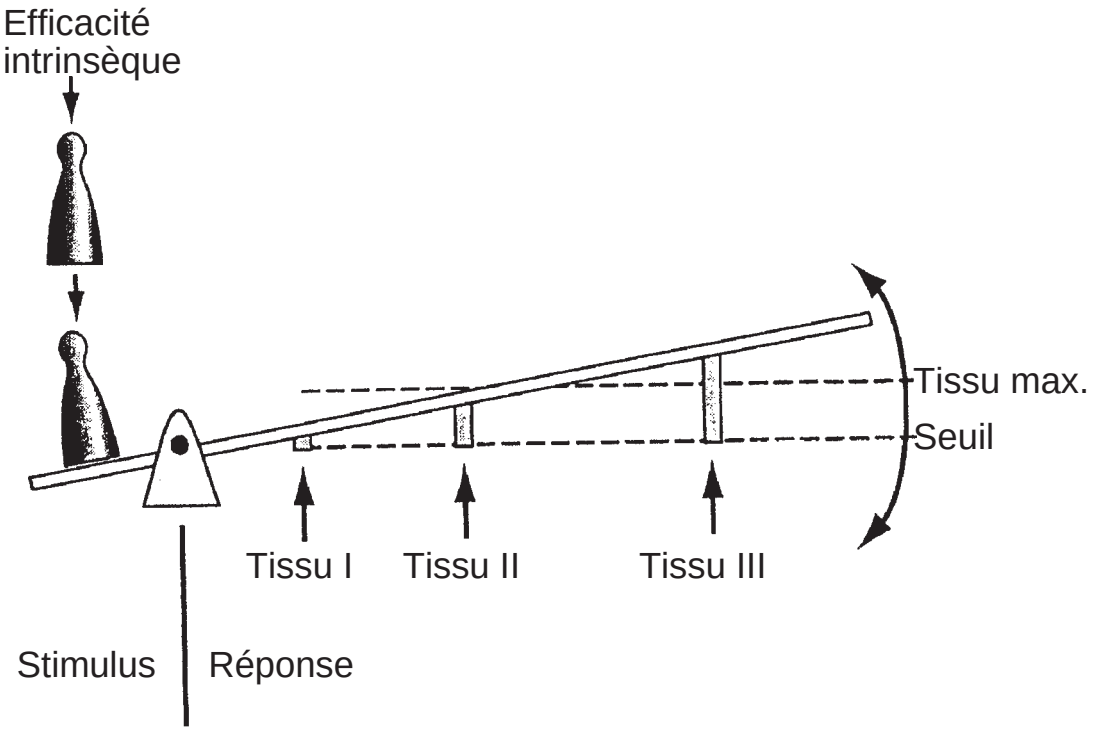


FIG. 44.3 **Propriétés de l'efficacité intrinsèque.**

- si l'affinité pour le récepteur est grande et l'activité est mesurable, le médicament est un agoniste ;
- si l'affinité est grande, supérieure aux agonistes naturels et l'activité nulle, le médicament est un antagoniste ;
- si l'affinité est plus grande que celle des agonistes naturels et l'activité faible, le médicament est un agoniste partiel.

Ainsi, avec un médicament agoniste pur, l'efficacité augmente avec la dose, mais cet effet est limité par la majoration des effets indésirables (par exemple furosémide, morphine, etc.). Un agoniste partiel a une efficacité limitée et restreinte à un plafond.

L'effet dépend de l'activité et de la puissance intrinsèque si la métabolisation est superposable d'un individu à l'autre. À efficacités identiques et chez un même malade, le médicament sera plus puissant qu'un autre comparable, si la dose nécessaire est plus faible.

Ainsi, la puissance d'un agoniste dépend de quatre facteurs : ceux du tissu cible (densité de récepteurs et couplage stimulus réponse) et ceux du médicament (affinité et efficacité). Le déplacement de la courbe dose-réponse le long de l'axe des abscisses (dose) en est la représentation graphique (Fig. 44.4).

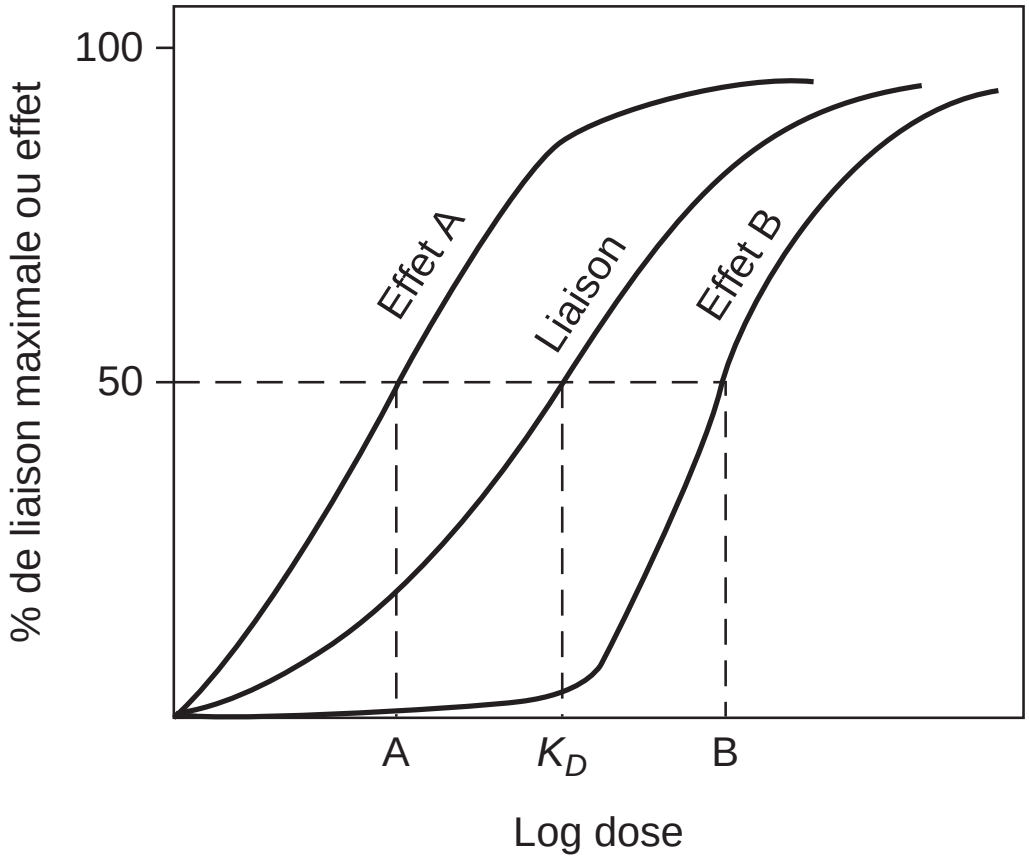


FIG. 44.4 **Courbes dose-réponse.**

Les caractéristiques pharmacocinétiques et l'affinité pour le site d'action sont les déterminants majeurs des médicaments. Ces notions ont une importance fondamentale en thérapeutique, puisqu'il s'agit de données discriminatrices du choix. Par exemple, le choix des médicaments antalgiques est essentiellement déterminé par la puissance relative permettant de comparer les doses équi-analgésiques des opiacés [4].

Mesure de la réponse à un médicament

La recherche en réanimation conduit à l'évaluation de nouveaux médicaments dans ce contexte. La première étape indispensable est la détermination de l'indicateur physiologique approprié à mesurer la réponse à un médicament. Deux conditions sont indispensables :

- le rapport « signal/bruit » doit être suffisamment discriminant pour identifier l'effet du médicament, ce qui n'est pas toujours aisé dans un environnement complexe de pathologies et de soins ;
- l'activité basale de mesure doit être la plus stable possible pour permettre cette mesure, ce qui est également très contraignant dans ce secteur.

Le changement enregistré, témoignant d'une réponse médicamenteuse, peut être en pratique cerné par deux mesures de référence : l'état basal en l'absence de médicament et la réponse maximale produite (courbe dose-réponse).

Ces aspects conceptuels ne doivent pas faire oublier que la concentration dans la biophase est seulement apparente et non pas réelle, parce qu'elle est déduite à partir des concentrations sanguines.

Il est donc important pour le clinicien de définir « la fenêtre thérapeutique » comme étant le champ de concentration d'une substance où se produiront les effets cliniques désirés (Fig. 44.5). Mais il faut tenir compte parmi les considérations pharmacodynamiques de l'existence d'une variabilité modérée entre les malades. Pour des raisons mal connues, cette fenêtre thérapeutique d'une substance peut varier de 30 à 60 %. De ce fait, elle ne représente qu'un point de départ approximatif pour débuter un traitement. La réponse individuelle au médicament et la place des événements intercurrents devraient diriger l'ajustement thérapeutique (voir chap. 43).

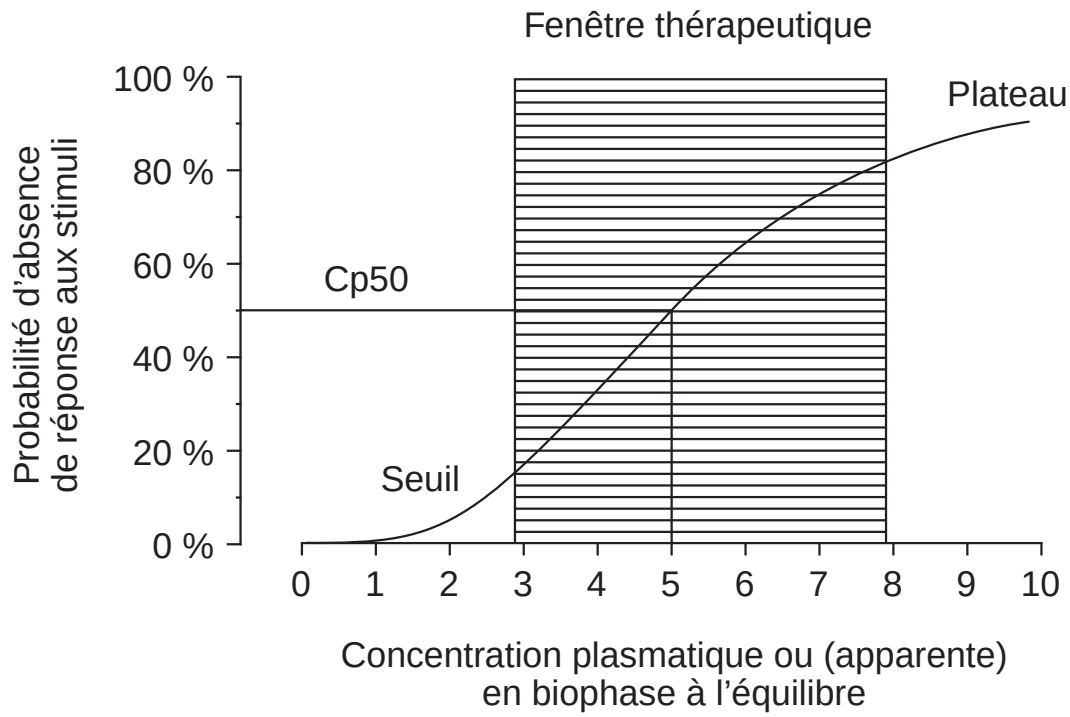


FIG. 44.5 Relation entre concentration apparente dans la biophase et l'effet de la substance.
Concentration plasmatique de fentanyl à niveau continu par rapport à la probabilité de l'absence de réponse à un stimulus douloureux. La Cp50 (égale à DE50 %) et la fenêtre thérapeutique sont montrées [5].

Cet ajustement en fonction d'objectifs cliniques permet de contourner la variabilité pharmacodynamique (*target concentration strategy*).

Facteurs de la variabilité de la réponse médicamenteuse

Rôle de ligands endogènes

La modulation de la réponse à un médicament peut être conditionnée par plusieurs mécanismes qui peuvent mettre à défaut une corrélation entre taux plasmatique et activité :

- la compétition naturelle entre le ligand endogène et le produit. Nous retrouvons ici l'importance des deux notions de rapport d'affinité pour la cible et de puissance ;
- la désensibilisation des récepteurs, que l'on retrouve dans l'asthme par exemple [1] ;
- la dégradation de la chaîne de réponse cellulaire.

Modifications des capacités fonctionnelles des récepteurs

Très nombreuses sont les situations où le nombre de récepteurs est modifié dans un sens, altérant significativement la réponse.

Les facteurs ayant une incidence clinique sont les suivants :

- l'âge diminue le nombre de récepteurs adrénergiques [3] ;
- des situations pathologiques réduisent également ce nombre : l'insuffisance cardiaque [6], l'hypothyroïdie, le phéochromocytome, etc. ;
- d'autres situations à l'inverse augmentent le nombre de récepteurs adrénergiques : l'hyperthyroïdie, les dysautonomies [7], etc.

Ce sont surtout les effets des médicaments qui retiendront l'attention du clinicien. Deux phénomènes essentiels doivent être connus du clinicien :

- la *down regulation* quand la concentration de récepteurs décroît en réponse à une augmentation de la concentration du médicament ou de la substance agoniste ;
- l'*up regulation* quand l'augmentation du nombre de récepteurs est liée à une diminution de l'agoniste.

Les effets de ces deux modifications sont importants en clinique, expliquant l'apparition d'une résistance thérapeutique et de manifestations secondaires aux sevrages médicamenteux (les signes d'hyperactivité sont bien décrits avec les benzodiazépines et les opiacés) [4].

Un autre exemple remarquable est l'action « permissive » des corticoïdes sur les récepteurs adrénergiques. Dans l'asthme, l'action sur les récepteurs β-adrénergiques est mise à profit.

Modulation de la réponse

L'altération de l'environnement ionique ou enzymatique module également la réponse. Ainsi, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë, l'action concourante des agents adrénergiques par les inhibiteurs de phosphodiéstérases a été proposée.

Peut-on utiliser en pratique le « monitorage thérapeutique de médicaments » ?

Les variations individuelles et dans le temps des relations entre les taux sériques des médicaments, les concentrations aux sites d'action et l'intensité de l'effet justifient une nouvelle approche où le rôle de la pharmacocinétique appliquée sera essentiel.

Les développements dans les thérapeutiques des chocs ont suivi une telle approche [7].

Mais de manière plus courante les paramètres pharmacodynamiques sont également utilisables pour comparer les antibiotiques et adapter les posologies :

- le quotient inhibiteur (QI), ratio concentration de l'antibiotique libre sur la concentration minimale inhibitrice (CMI) ;
- le ratio aire sous la courbe sur CMI (AUIC pour *area under the inhibitory curve*) ;
- le temps pendant lequel les concentrations d'antibiotiques sont supérieures à la CMI (T > CMI).

Les études pharmacocinétiques-pharmacodynamie sont des modèles appropriés pour établir la relation entre une faible sensibilité bactérienne in vitro et la résistance au cours du traitement in vivo, en permettant de prévoir les doses à utiliser en clinique [8, 9].

Ainsi, les caractéristiques générales à prendre en considération dans l'évaluation de propriétés thérapeutiques des médicaments prennent toute leur importance dans les situations aiguës et doivent retenir l'attention du médecin réanimateur dans ces choix. Ce sont :

- l'affinité ;
- l'efficacité ;
- les paramètres de cinétique ;
- la stabilité chimique ;
- la stabilité métabolique ;
- la biodisponibilité ;
- et les effets toxiques.

Références

[1] Wingard L., Brody T., Larner J., et al. *Human pharmacology. Molecular-to-clinical. International Student Edition.* St. Louis: Wolfe Publishing Limited, Mosby-Year Book; 1991.

[2] Kenakin T. *Molecular Pharmacology.* Cambridge (MA): Blackwell Science; 1997.

[3] Klotz U. Effect of age on pharmacokinetics and pharmacodynamics in man. *Int J Clin Pharm Therapeutics.* 1998;36(11):582–585.

[4] Beauverie P., Khan E., Ghaleh B., et al. Pharmacodynamie comparée de la méthadone, de la buprénorphine, et de la codéine. *Ann Intern Med.* 1994;145(3):15–18.

[5] Neugebauer E., Lechleuthner A., Bouillon B., et al. Pharmacotherapy in shock syndromes. *Circ Shock.* 1992;36:312–320.

[6] Nolan P.E., Raehl C.L. Antiarrhythmic agents. *Crit Care Clin.* 1991;7(3):507–520.

[7] Park G.R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the critically ill patient. *Xenobiotica.* 1993;23(11):1195–1230.

[8] Bergogne-Bérezin E. Nouveautés en pharmacologie clinique des agents anti-infectieux. *Presse Med.* 1998;27(5):34–40.

[9] Frenkel C., Schüttler J., Ihmsen H., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol/alfentanil infusions for sedation in ICU patients. *Intens Care Med.* 1995;21:981–988.

CHAPITRE 45

Particularités physiologiques de la femme enceinte[1]

F. Fourrier

Les modifications physiologiques de l'organisme maternel sont nécessaires au bon déroulement de la grossesse. Elles assurent l'adaptation des fonctions viscérales à l'augmentation des besoins métaboliques, créée par la présence et la croissance du fœtus ; elles préparent à l'accouchement et à ses suites ; elles modifient les réponses systémiques et immunes aux agressions maternelles. La grossesse est un fardeau auquel l'organisme maternel s'adapte progressivement grâce à ces changements physiologiques ; ceux-ci modifient considérablement l'aspect, la vitesse évolutive et les conséquences des dysfonctions viscérales liées aux pathologies dysgravidiques ou qui surviennent en raison d'une affection associée.

Modifications cardio-circulatoires

Au cours de la grossesse

Les modifications circulatoires liées à la grossesse sont mesurables dès la 3e semaine après la conception. Elles sont caractérisées par l'augmentation de la fréquence cardiaque, du volume d'éjection ventriculaire et de la volémie avec diminution des résistances vasculaires systémiques (RVS) et pulmonaires. La diminution des RVS est en partie secondaire à la présence de la circulation utéro-placentaire dont les vaisseaux possèdent une résistance basse et une compliance élevée. Elle répond également à l'augmentation des sécrétions hormonales, des prostaglandines vasodilatatrices et des facteurs de relaxation endothéliaux. Elle est précoce et supérieure à l'augmentation de la volémie, ce qui induit une baisse de la pression artérielle moyenne d'environ 10 mmHg. Le débit cardiaque augmente proportionnellement jusqu'à la 24e semaine de gestation, date à laquelle il atteint une fois et demie sa valeur normale avec des chiffres absolus de l'ordre de 6 à 7,5 L/min [1]. À partir du troisième trimestre, les RVS augmentent progressivement et près du terme, la pression artérielle moyenne se rapproche des valeurs observées en *ante partum*.

L'augmentation de la volémie et du secteur interstitiel est liée à l'imprégnation hormonale de la grossesse en œstrogènes, progestérone et aldostérone. Elle est responsable d'une augmentation importante du volume extracellulaire prédominant sur le secteur intravasculaire et d'un état œdémateux modéré. En fin de grossesse, le volume sanguin augmente de 45 % et atteint 70 à 95 mL/kg. Cette augmentation explique l'excellente tolérance des pertes hémorragiques induites par l'accouchement et la délivrance normale. Elle est responsable d'une hémodilution et d'une anémie modérée par baisse de l'hématocrite. Elle ne s'accompagne pas d'une augmentation des pressions veineuses et capillaires pulmonaires en raison de l'élévation de la compliance des vaisseaux pulmonaires.

Les modifications physiologiques des paramètres échocardiographiques sont caractérisées par une augmentation significative du temps de relaxation isovolumétrique, de la taille de l'oreillette gauche et de la masse ventriculaire gauche. La fraction d'éjection systolique reste normale. Le rapport E/A mesuré au niveau de la valve mitrale diminue de même que l'onde e' de vélocité septale [2, 3]. Ces variations illustrent un remodelage progressif du myocarde secondaire à l'augmentation de la charge volémique. Elles culminent au troisième trimestre et miment une situation de dysfonction diastolique. Au total, une tachycardie et une hypotension artérielle relative, une cardiomégalie modérée et un hypercinétisme vasculaire sont des signes normaux au cours de la grossesse. L'ensemble de ces modifications hémodynamiques réalise un état hypercinétique (haut débit), hypervolémique (volume intravasculaire élevé) et vasoplégique (résistances basses).

À partir de la 26e semaine d'aménorrhée, l'augmentation du volume de l'utérus induit une compression de la veine cave inférieure et gêne le retour veineux au cœur droit. Lorsque les mesures sont réalisées en décubitus dorsal, la fin de la grossesse est caractérisée par une baisse relative du volume d'éjection systolique, de la fraction d'éjection et du débit cardiaque. Le décubitus latéral gauche améliore très significativement le retour veineux et le débit cardiaque. L'intérêt de cette position est bien connu au cours des hypertensions gravidiques. La compression cave liée au volume de l'utérus est un problème majeur au cours de la réanimation des arrêts cardiaques survenant en fin de grossesse.

En raison de la présence de l'unité fœto-placentaire, la consommation d'oxygène (VO_2) augmente progressivement au cours de la grossesse pour atteindre 120 % de sa valeur basale avant l'accouchement. Cette augmentation est cependant inférieure à celle du débit cardiaque et du transport de l'oxygène (TO_2), ce qui explique une baisse de l'extraction périphérique de l'oxygène et une augmentation de la saturation du sang veineux mêlé en oxygène. Ces modifications permettent une meilleure adaptation de l'organisme maternel à l'augmentation brutale de la VO_2 générée par l'accouchement [5, 6]. Cependant, alors qu'au cours de la grossesse l'augmentation de TO_2 est supérieure à celle de la VO_2 et accroît les capacités d'extraction périphérique de l'oxygène, au cours du troisième trimestre et surtout lors de l'accouchement, les capacités d'adaptation de la femme enceinte à l'effort sont diminuées, en raison de la gêne au retour veineux et de l'accroissement de la demande métabolique. Le déséquilibre du rapport TO_2/VO_2 explique la vitesse de constitution d'une hypoxémie lors de toute pathologie pulmonaire ou circulatoire [6].

Au cours de l'accouchement

L'accouchement représente une véritable épreuve d'effort. Le débit cardiaque double pratiquement sa valeur normale, et peut dépasser 10 à 11 $L.min^{-1}.m^{-2}$. Cette augmentation est en partie liée à l'accroissement brutal du retour veineux et des pressions de remplissage ventriculaire droit au cours des contractions utérines [1, 2]. Celles-ci induisent en effet des variations importantes de la volémie efficace, par un effet d'autotransfusion. La grossesse et l'accouchement accroissent ainsi le risque de décompensation de certaines cardiopathies et en particulier du rétrécissement mitral [7]. L'augmentation de la volémie, de la fréquence et du débit cardiaques peut alors précipiter un œdème pulmonaire aigu, surtout lorsque survient une arythmie complète par fibrillation auriculaire. À l'opposé, la diminution des RVS a tendance à améliorer les valvulopathies par régurgitation mitrale ou aortique. Les conséquences de la grossesse sur le rétrécissement aortique et les cardiomyopathies obstructives sont plus complexes et dépendent de l'effet conjoint de la vasoplégie et de l'hypervolémie [7].

Après l'accouchement, les variations des pressions hydrostatiques secondaires aux mouvements d'eau entre l'interstitium et le secteur vasculaire sont très rapides et peuvent provoquer un œdème pulmonaire d'origine hémodynamique en dehors de toute atteinte cardiogénique. Ces OAP surviennent d'autant plus volontiers qu'il existe une diminution importante de la pression oncotique. Dans le *post-partum*, le retour des paramètres hémodynamiques aux valeurs antérieures à l'accouchement nécessite environ 24 heures, mais deux semaines sont nécessaires pour que la femme retrouve un état hémodynamique entièrement normal.

Modifications des circulations régionales

La grossesse provoque également des modifications importantes des circulations viscérales, la baisse des résistances vasculaires systémiques entraînant une vasodilatation généralisée [1, 8].

Les modifications de la perméabilité vasculaire, la diminution de la pression oncotique et l'imprégnation hormonale sont responsables d'une augmentation du volume sanguin intracérébral et d'une relative hyperhémie vasculaire. La régulation du débit sanguin intracérébral reste cependant normale en l'absence d'atteinte endothéliale ou de thromboses microcirculatoires liées à la dysgravidie. Les efforts expulsifs de l'accouchement sont responsables d'une augmentation de la pression intracrânienne, considérée comme un facteur de risque important : 21 % des ruptures de malformations artérielles ou artério-veineuses surviennent le jour de l'accouchement et 16 % dans les quatre semaines du *post-partum*. Les modifications anatomiques de la selle turcique et de sa vascularisation au cours de la grossesse expliquent le risque de syndrome de Sheehan par nécrose hypophysaire du *post-partum*, si la patiente a subi des perturbations hémodynamiques hémorragiques graves.

Modifications respiratoires

Volumes pulmonaires et échanges gazeux

La ventilation minute (Vmin) augmente dès les premières semaines d'aménorrhée. Cette augmentation est secondaire, d'une part à la sécrétion de progestérone qui accroît le volume courant de repos, d'autre part à l'augmentation de la production de CO_2 en réponse à l'accroissement de l'oxydation des hydrates de carbone, avec élévation du quotient respiratoire (rapport VCO_2/VO_2). Les débits inspiratoires et expiratoires sont peu modifiés. Lors de l'effort, la Vmin augmente plus que ne le voudrait l'augmentation de la VO_2, car l'activité des centres respiratoires est augmentée. Cette hyperventilation relative de repos et d'effort est responsable d'une hypocapnie modérée ($PaCO_2$ normale en fin de grossesse : 30 ± 2 mmHg) et d'une alcalose respiratoire (pH de fin de grossesse : 7,44 ± 0,2), partiellement compensée par une excrétion rénale de bicarbonates [6, 9]. Ainsi une hyperventilation, une hypocapnie et une alcalose gazeuse avec hypobicarbonatémie modérée sont des signes physiologiques au cours de la grossesse. L'alcalose favorisant la liaison de l'oxygène à l'hémoglobine, la mesure de la saturation artérielle par oxymétrie de pouls est un mauvais reflet de l'importance d'une hypoxémie éventuelle. Toute désaturation d'oxyhémoglobine inférieure à 95 % doit être considérée comme anormale et implique de faire réaliser un gaz du sang artériel. Au cours de l'accouchement, le travail ventilatoire est augmenté de façon paroxystique et la consommation d'oxygène des muscles respiratoires peut alors atteindre 30 % de la VO_2 totale [5].

Mécanique ventilatoire

La mécanique ventilatoire est perturbée au cours de la grossesse. L'élévation diaphragmatique secondaire à la présence de l'utérus diminue progressivement la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et celle-ci atteint 80 % de sa valeur normale en fin de grossesse. La relation pression-volume du système thoraco-pulmonaire se déplace vers la droite et s'aplatit, de sorte qu'à chaque variation de volume est associée une variation de pression plus importante. La compliance thoraco-pulmonaire diminue légèrement, mais la compliance du tissu pulmonaire est normale. La force musculaire diaphragmatique n'est pas perturbée et les pressions maximales inspiratoires et expiratoires restent normales [10]. Les résistances des voies aériennes sont normales ou peu diminuées en raison des effets conjugués et inverses de l'hypocapnie physiologique de la grossesse, qui induit une bronchoconstriction, et de l'imprégnation œstrogénique qui affecte les muscles lisses, diminue leur contractilité et entraîne une bronchodilatation [11, 12]. La diminution des résistances des voies aériennes explique l'amélioration fréquente des symptômes de la maladie asthmatique au cours de la grossesse.

Risques et conséquences

L'imperméabilité normale de la membrane alvéolo-capillaire est peu modifiée au cours de la grossesse. Il existe une augmentation des volumes intravasculaires, mais les résistances vasculaires pulmonaires et systémiques sont abaissées. Cependant, la pression oncotique est modifiée par l'expansion des liquides intravasculaires. La concentration d'albumine est en moyenne de 30 g/L en fin de grossesse. L'imprégnation hormonale des tissus pharyngo-laryngés, associée aux modifications des volumes pulmonaires, explique les risques de l'intubation. Les risques d'échec primaire de l'intubation trachéale sont multipliés par huit au cours de la grossesse [12]. La diminution de la CRF en décubitus dorsal est compensée par l'hyperventilation physiologique de la grossesse. Une hypoventilation, même modérée et de courte durée, peut générer une hypoxémie brutale et celle-ci ne peut être compensée par une augmentation du débit cardiaque en raison de la gêne au retour veineux. Cette diminution de la réserve en oxygène doit être prise en compte lors de toute intubation, qui doit être réalisée par un opérateur entraîné et précédée d'une pré-oxygénation soigneuse.

Modifications des fonctions splanchniques et hormonales

Métabolisme des hormones non sexuelles

Au cours de la grossesse, l'augmentation de la synthèse des hormones sexuelles, œstrogènes et progestérone, est considérable et explique presque entièrement les modifications secondaires des sécrétions endocrines.

Les modifications hormonales thyroïdiennes ont été très étudiées, car l'augmentation de la clearance rénale des iodures et la consommation d'iode par le fœtus déclenchent une augmentation importante des synthèses hormonales de la thyroïde, de leur protéine de transport (TBP) et finalement des concentrations plasmatiques de T3 et T4 totales, la concentration des formes libres restant inchangée. Il peut survenir une

augmentation modérée de la taille de la thyroïde. La concentration plasmatique de TSH est abaissée et inférieure à 2,5 mIU/mL [8].

Il existe une sécrétion significative de rénine d'origine ovarienne et utérine. La transformation enzymatique de l'angiotensinogène hépatique est augmentée par les œstrogènes et conduit à une sécrétion accrue d'angiotensine II et à un hyperaldostéronisme, en partie responsable de la rétention sodée de la grossesse. La concentration plasmatique de l'aldostérone est multipliée par 3 à 6 au troisième trimestre. L'effet de l'angiotensine II sur la pression artérielle est aboli par l'augmentation de la concentration plasmatique de progestérone [13].

Les modifications du métabolisme phosphocalcique sont de mécanisme extrêmement complexe et font intervenir la PTH, la vitamine D et les facteurs de croissance. Le placenta et le fœtus en modifient la physiologie normale, car la croissance fœtale nécessite la délivrance d'une grande quantité de calcium. De façon globale, la phosphorémie reste normale au cours de la grossesse. Elle peut être diminuée par transfert si une alcalose hypocapnique par hyperventilation plus marquée survient. La calcémie totale est abaissée en raison de l'hypoalbuminémie et de l'hémodilution, mais le calcium ionisé reste normal. La concentration de PTH ne varie pas. En revanche, la concentration de (1-25) OH vitamine D_3 (calcitriol) augmente considérablement jusqu'au terme, en raison de l'accroissement de l'absorption intestinale du calcium et de l'activité d'hydroxylation rénale maternelle et fœtale [14].

Fonctions gastro-intestinale et hépatique

Le débit de perfusion hépatique est peu modifié au cours de la grossesse, mais les activités métaboliques hépatiques sont augmentées. Les œstrogènes et la progestérone augmentent l'activité de synthèse des substrats et les capacités de métabolisation des substances liposolubles.

L'accroissement du métabolisme hépatique rend compte de l'augmentation de la synthèse du cholestérol, des globulines de liaison et de transport hormonal (cortisol, hormones thyroïdiennes), des facteurs de coagulation, des protéines de la phase aiguë et des systèmes de métabolisation enzymatique (cytochrome P450). Ces modifications ont des conséquences importantes sur la pharmacocinétique des médicaments favorisant de façon générale la diminution de l'absorption orale, la baisse des concentrations plasmatiques, l'augmentation de la métabolisation et de l'élimination urinaire [8].

Fonctions rénale et urinaire

Elles sont modifiées par l'imprégnation hormonale en œstrogènes et progestérone. Il survient une dilatation progressive des voies excrétrices prédominant au niveau des uretères et des bassinets qui favorise la stase urinaire. Le volume des reins augmente d'environ 30 % et la taille des reins de 1 cm en moyenne. En échographie rénale, plus de 60 % des femmes présentent dès la 28e semaine une dilatation calicielle et une hydronéphrose [13]. L'uretère droit croisant les veines utéro-ovariennes à angle aigu, l'augmentation du calibre veineux peut induire une compression urétérale.

En raison de la vasodilatation, le flux sanguin rénal et le taux de filtration glomérulaire augmentent d'environ 50 % à partir du deuxième trimestre de gestation. Il en résulte une diminution progressive de la créatininémie. Une valeur supérieure à 8 mg/L est anormale ; supérieure à 10 mg/L au troisième trimestre, elle témoigne d'une altération importante de la fonction glomérulaire.

La rétention sodée secondaire à l'hyperaldostéronisme induit une augmentation du capital sodé de 1 000 mmol en moyenne en fin de grossesse. L'augmentation de la natriurèse secondaire à la vasodilatation des artérioles glomérulaires est en effet masquée par la réabsorption sodée induite par l'effet hormonal des œstrogènes et l'augmentation de la sécrétion d'aldostérone.

L'effet négatif de la sécrétion de progestérone sur la kaliurèse induit une augmentation du capital potassique (300 mmol en moyenne) sans hyperkaliémie.

Dès le début de la grossesse, la sécrétion de bêta-HCG augmente la sécrétion d'ADH. Le seuil de sécrétion de l'ADH est abaissé et induit un hypervasopressinisme relatif qui explique la baisse de la natrémie et de l'osmolalité. Au total, la rétention hydro-sodée physiologique de la grossesse est responsable d'une hyponatrémie et d'une hypoosmolalité modérées qui atteignent en moyenne 136 mmol/L et 270 mOsm/L en fin de grossesse [13].

Enfin, l'augmentation du débit de filtration glomérulaire et la vasodilatation rénale induisent une perméabilité tubulaire accrue avec une glycosurie (modérée et inconstante), une baisse de l'uricémie et une protéinurie modérée, toujours inférieure à 200 mg/24 h [15]. Les valeurs extrêmes des principaux paramètres biochimiques mesurées pendant les deux premiers trimestres et à terme sont données dans le tableau 45.1.

Tableau 45.1

Valeurs normales (extrêmes bas et hauts) des principaux paramètres biochimiques plasmatiques au cours de la grossesse d'après référence [26].

Paramètre	1er trimestre	2e trimestre	Terme
Albumine (G/L)	32 – 43	25 – 33	24 – 38
Amylase (µKat/L)	0,22 – 0,73	0,25 – 0,93	0,25 – 0,70
ALAT (µKat/L)	< 0,15 – 0,50	< 0,15 – 0,39	< 0,15 – 0,36
ASAT (µKat/L)	0,15 – 0,66	0,19 – 0,44	0,22 – 0,56
Bilirubine (µmol/L)	< 3,0 – 13	< 3,0 – 19	< 3,0 – 19
Calcium (mmol/L)	2,0 – 2,45	2,07 – 2,41	1,98 – 2,46
Chlore (mmol/L)	97 – 107	99 – 108	95 – 108
Créatinine (µmol/L)	34 – 58	32 – 56	31 – 72
Ferritine (µg/L)	4,1 – 65	4,2 – 39	5 – 60
Fer (µmol/L)	7,9 – 32	7,6 – 37	8,0 – 33
LDH (µKat/L)	1,38 – 2,52	1,37 – 2,87	1,64 – 2,80
Magnésium (mmol/L)	0,66 – 0,87	0,63 – 0,91	0,64 – 0,94
Phosphore (mmol/L)	0,84 – 1,65	0,77 – 1,44	0,89 – 1,50
Phosphatases alcalines (µKat/L)	0,65 – 1,75	0,88 – 1,98	1,64 – 4,95
Potassium (mmol/L)	3,26 – 4,6	3,46 – 4,74	3,41 – 5,4
Sodium (mmol/L)	128 – 140	129 – 140	124 – 140
Acide urique (µmol/L)	147 – 314	143 – 318	202 – 401
Urée (mmol/L)	1,66 – 4,50	1,51 – 3,63	1,62 – 4,88
Triglycérides (mmol/L)	0,89 – 4,32	1,12 – 4,98	1,51 – 5,87

Modifications immunitaires

La grossesse est une véritable allogreffe fœtale dont la survie dépend des modifications acquises des systèmes de défenses immunitaires. Ces modifications étaient anciennement conçues comme responsables d'une immunodépression maternelle pour assurer la tolérance immune à la croissance d'un organisme semi-allogénique. Et cette immunodépression globale était tenue pour responsable d'une majoration de la susceptibilité maternelle aux infections et de leur gravité exacerbée. En réalité, les études biologiques plus récemment réalisées ont montré le développement de modifications immunes extrêmement complexes qui n'ont pas pour effet global de diminuer les capacités de réponse immune, mais au contraire de faciliter l'implantation fœtale et la protection de la mère et de l'enfant contre l'infection [16].

En dehors de quelques infections (paludisme, listériose), la susceptibilité maternelle aux infections n'est pas augmentée, les capacités d'immunisation vaccinale sont normales et les défenses anti-infectieuses innées sont plutôt stimulées au cours de la grossesse. Les performances de l'immunité innée sont meilleures en raison de l'imprégnation hormonale œstrogénique : activation des phagocytes, augmentation des défensines, augmentation du nombre des leucocytes, monocytes et cellules dendritiques. Ainsi, les capacités de phagocytose, l'activité du système réticulo-endothélial hépatique, l'activation des monocytes circulants et les productions métaboliques des phagocytes (production de radicaux libres, de *tumor necrosis factor* et d'interleukine 10, d'enzymes protéolytiques et de fibronectine) sont augmentées. De nombreuses substances bactéricides sont également sécrétées dans le liquide amniotique. Le lieu principal d'activation de ces défenses est l'interface fœto-placentaire [17, 18]. De plus, l'accroissement des synthèses hépatiques rend compte de l'augmentation d'activité du système complémentaire et de la synthèse de nombreuses protéines de la phase aiguë.

À l'inverse, la réponse lymphocytaire de type TH1 est diminuée, de même que la synthèse d'interféron et de la protéine MCP (*monocyte chemoattractant protein 1*). L'activité cytotoxique naturelle est diminuée

en raison d'une apparente immaturité des lymphocytes *natural killer* et il survient une relative involution thymique au cours de la grossesse [17, 18].

Les conséquences de ces modifications sur les défenses anti-infectieuses sont essentiellement caractérisées par une augmentation potentielle de la gravité de certaines infections survenant en cours de grossesse et essentiellement du paludisme, de la grippe et de la coccidioidomycose [19]. Nombre des cascades physiopathologiques impliquées dans le déclenchement des états septiques graves et particulièrement des SDRA font appel à l'activation du système des macrophages-monocytes et du complément, et au relargage de radicaux libres et d'enzymes protéolytiques au niveau endothélial. La gravidité pourrait ainsi provoquer un état de stimulation basal de ces systèmes, rendant plus facile leur déclenchement au cours d'une endotoxinémie ou d'une infection à germe à gram positif, et expliquant la gravité particulière des syndromes de détresse respiratoire aiguë survenant sur ce terrain. Enfin, des modifications de l'état immunitaire pourraient être secondaires à l'agression hémodynamique et métabolique engendrée par l'accouchement.

Modifications de l'hémostase

La grossesse affecte progressivement les différents systèmes de l'hémostase : plaquettes, hémostase primaire, coagulation et fibrinolyse. Les déterminants principaux de ces changements sont l'imprégnation hormonale œstrogénique et le développement de l'unité fœto-placentaire. Ces bouleversements progressifs préparent le couple materno-fœtal à l'accouchement et à la délivrance. Cette préparation va permettre en un temps extrêmement bref d'assurer l'hémostase locale de la plaie utérine engendrée par la séparation placentaire, sans compromettre à aucun moment la vascularisation fœtale, l'intégrité de l'utérus et le système vasculaire maternel systémique.

Modifications plaquettaires

La grossesse provoque une thrombopénie progressive et très modérée, rapidement corrigée dans le *post-partum* immédiat. Le compte plaquettaire moyen atteint 200 000/mm^3 en fin de grossesse. Globalement [20–22] :

- un compte plaquettaire inférieur à 150 000, retrouvé chez 8 % des femmes enceintes, doit justifier une surveillance ;
- une thrombopénie inférieure à 100 000/mm^3, retrouvée chez 1 % des femmes présentant une grossesse normale, augmente significativement le risque de complications hémorragiques du *post-partum*.

Les fonctions plaquettaires sont peu altérées ; les études en cytométrie de flux ont montré l'absence de plaquettes activées circulantes tout au long de la grossesse et au troisième trimestre, une diminution significative de la liaison du fibrinogène et du Facteur Willebrand (FW) à leurs récepteurs plaquettaires spécifiques (GpIIb-IIIa et GpIb). La réactivité plaquettaire est faiblement diminuée au cours de la grossesse normale. La protéase de clivage des multimères du FW (protéase ADAMTS-13) est modérément diminuée au cours de la grossesse normale, alors qu'une augmentation de la sécrétion endothéliale des multimères peut être observée au cours des dysgravidies. Ce déséquilibre pourrait expliquer en partie la fréquence des microangiopathies thrombotiques en cours de grossesse (voir chapitre 165).

Modifications de la coagulation et de la fibrinolyse

Elles concernent essentiellement le fibrinogène, les facteurs VII et X et le facteur VIII qui augmentent très significativement à partir de la fin du premier trimestre, pour atteindre leur apogée en pré-partum immédiat. Après l'accouchement, la chute du facteur VII est pratiquement immédiate alors que le fibrinogène et le facteur X continuent de croître pendant deux à trois jours. L'augmentation du facteur VIII est la plus importante, le taux de facteur VIIIcoagulant, atteignant en fin de grossesse plus de 300 %. Les facteurs II et V augmentent en début de grossesse, puis diminuent progressivement jusqu'à l'accouchement [20, 21].

Les taux des inhibiteurs de la coagulation sont également modifiés : l'antithrombine III diminue modérément en cours de grossesse pour augmenter après l'accouchement. La diminution en cours de grossesse est rapportée à une consommation secondaire à l'activation infraclinique de la coagulation. Les taux de protéine C restent normaux, mais la grossesse s'accompagne d'une diminution significative de l'activité de la protéine S [23].

Les modifications du système fibrinolytique sont complexes. Il existe au cours de la grossesse une augmentation importante des taux plasmatiques des activateurs du plasminogène t-PA et u-PA (respectivement plus de 50 et plus de 200 %), mais aussi une augmentation des inhibiteurs de l'activateur du plasminogène (PAI-1 et PAI-2 de synthèse placentaire). Ces modifications provoquent une diminution

progressive de l'activité fibrinolytique au cours de la gestation. Après l'accouchement, les taux de PAI-2 s'effondrent brutalement alors que les taux de t-PA augmentent. Ces changements provoquent donc une augmentation brutale de l'activité fibrinolytique juste après la délivrance. Toutes ces perturbations se normalisent en 4 à 5 jours [22, 24].

Interprétation

Ces différentes modifications sont interprétées, soit comme en relation avec le développement de la circulation placentaire, soit surtout comme une véritable préparation de l'organisme maternel aux phénomènes hémorragiques et thrombotiques de l'accouchement et de la délivrance. En cours de grossesse, ils témoignent d'une activation intravasculaire de la coagulation. Ceci explique que le risque de thrombose soit augmenté essentiellement pendant la grossesse. Après la délivrance, ces modifications physiologiques permettent la fibrinolyse adaptée des thromboses qui ont présidé à la séparation placentaire. L'ensemble de ces changements explique la vitesse avec laquelle des anomalies pathologiques de l'hémostase peuvent survenir dans le péripartum. Ces modifications induites par la grossesse normale doivent évidemment être prises en compte dans l'interprétation des bilans d'hémostase, et ce en fonction de la période de gestation et du délai avant et après l'accouchement.

Conclusion

Les défaillances viscérales graves survenant chez la femme enceinte sont dominées par les états de détresse circulatoire et neurologique, les troubles graves de l'hémostase et l'insuffisance respiratoire aiguë [25]. Dans ces circonstances, la réanimation maternelle doit tenir le plus grand compte des modifications physiologiques de la grossesse. Il ne faut pas imputer à tort à la pathologie ce qui n'est lié qu'à l'état normal de gravidité. Il ne faut pas ignorer la vitesse évolutive des détresses vitales survenant sur ce terrain ni en mésestimer la gravité potentielle.

Références

[1] Sanghavi M., Rutherford J.D. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation.* 2014;130:1003–1008.

[2] Ouzounian J.G., Elkayam U. Physiologic changes during normal pregnancy and delivery. *Cardiol Clin.* 2012;30:317–329.

[3] Dennis A.T., Castro C., Carr C., et al. Haemodynamics in women with untreated pre-eclampsia. *Anaesthesia.* 2012;67:1105–1118.

[4] Savu O., Jurcut R., Giusca S., et al. Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5:289–297.

[5] Eliasson A.H., Phillips Y.Y., Stadjuhar K.C., et al. Oxygen consumption and ventilation during normal labor. *Chest.* 1992;102:467–471.

[6] Lotgering F.K., Van Doorne M.B., Struijk P.C., et al. Maximal aerobic exercise in pregnant women, O2 consumption, CO2 production and ventilation. *J Appl Physiol.* 1991;70:1016–1023.

[7] Reimold S.C., Rutherford J.D. Valvular Heart Disease in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2003;349:52–59.

[8] Costantine M.M. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol.* 2014;5:65. doi:10.3389/fphar.2014.00065.

[9] Le Merre C., Préfaut C. Grossesse et fonction respiratoire. *Rev Mal Respir.* 1988;5:249–254.

[10] Lemos A., de Souza A.I., Figueiroa J.N., et al. Respiratory muscle strength in pregnancy. *Respir Med.* 2010;104:1638–1644.

[11] Wenberger S.E., Weiss C.T., Cohen W.R. State of the art. Pregnancy and the lung. *Amer Rev Respir Dis.* 1980;121:559–581.

[12] Rasmussen G.E., Malonow A.M. Towards reducing maternal mortality : The airway in obstetrics. *Int Anesthesiol Clin.* 1994;32:83–101.

[13] Cheung A.L., Lafayette R.A. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20:209–214.

[14] Sanz-Salvador L., Garcia-Pérez M.A., Tarin J.J., et al. Bone metabolic changes during pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2014 pii : EJE-14-0424.

[15] Davison J.M., Dunlop W. Renal hemodynamics and renal function in normal human pregnancy. *Kidney Int.* 1980;18:152–161.

[16] Mor G., Cardenas I. The immune system in pregnancy : A unique complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63:425–433.
[17] Schumacher A., Costa S.D., Zenclussen A.C. Endocrine factors modulating immune responses in pregnancy. *Front Immunol.* 2014;5:196. doi:10.3389/fimmu.2014.00196.
[18] Ruocco M.G., Chaouat G., Florez L., et al. Regulatory T-cells in pregnancy: historical perspective, state of the art, and burningquestions. *Front Immunol.* 2014;5:389. doi:10.3389/fimmu.2014.00389.
[19] Kourtis A.P., Read J.S., Jamieson D.J. Pregnancy and Infection. *N Engl J Med.* 2014;370:2211–2218.
[20] Hellgren M. Hemostasis during pregnancy and puerperium. In: *Haemostasis.* 1996:244–247 Suppl 4.
[21] Franchini M. Haemostasis and pregnancy. *Thromb Haemost.* 2006;95:401–413.
[22] Cerneca F., Ricci G., Simeone R., et al. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;73:31–36.
[23] Clark P., Brennand J., Conkie J.A., et al. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 1998;79:1166–1170.
[24] Bremer H.A., Brommer E.J.P., Wallenburg H.C.S. Effects of labor and delivery on fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1994;55:163–168.
[25] Farmer J.C., ed. *Critical illness of pregnancy. Supplement to Critical Care Medicine.* S248–S396. 2005;33.
[26] Larsson A., Palm M., Hansson L., et al. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *BJOG.* 2008;115:874–881.

[1] Ce chapitre a été coordonné par P.-E. Bollaert.

CHAPITRE 46

Particularités physiologiques du sujet âgé en réanimation

E. Guérot; J.-M. Maillet; D. Somme; J.-Y. Fagon

Généralités

Définition des « personnes âgées »

La notion de « personnes âgées » est évolutive dans l'histoire de l'Humanité. Seuls les personnages bibliques auraient vécu entre 175 ans pour Abraham et 969 ans pour le plus célèbre d'entre eux pour sa longévité, Mathusalem. Cette notion dépend de l'espérance de vie qui est passée de 25 ans au xviii$^{e°}$ siècle à 37 ans en 1810 puis 45 ans en 1900. Au cours du xx$^{e°}$ siècle, elle a presque doublé [1]. Des définitions « arbitraires » dans la littérature médicale ont été proposées pour entrer dans la vieillesse : 65-75 ans pour *young-old* ; 75-85 ans pour les *old-old* et plus de 85 ans pour les *oldest-old*. Elles permettent des comparaisons avec des données historiques ou avec des données d'autres pays ou d'autres structures médicales. Selon cette approche, on constate en France une augmentation considérable du nombre de personnes âgées (tableau 46.1). Le nombre de centenaires va ainsi passer de 20 000 en 2010 à plus de 200 000 en 2060 [2]. Néanmoins, cette vision ne prend pas en compte l'évolution de l'espérance de vie à 60 ans ou à 75 ans, ni l'amélioration des conditions du vieillissement puisque l'espérance de vie sans handicap augmente parallèlement ou plus vite que l'espérance de vie [3]. Ainsi, cette définition doit être complétée en introduisant les notions liées à l'hétérogénéité de la réserve physiologique, de l'autonomie fonctionnelle et de l'aptitude à retrouver leur autonomie après un événement stressant prenant ainsi en compte la fragilité de ces sujets.

Tableau 46.1

Évolution de la population française au-delà de 60 ans par tranche d'âge entre 1950 et 2050 (en %).

Année	60-64 ans	≥ 65 ans	≥ 75 ans
1950	4,8	11,4	3,8
2000	4,6	16	7,2
2015	6,2	18,4	9,1
2050	5,7	26,2	15,6

Source : Insee.

Fragilité

Ainsi, la notion de fragilité ou de vulnérabilité mérite d'être précisée, car elle est plus pertinente pour le clinicien même si son approche n'est pas univoque. En effet, la fragilité est un état de susceptibilité à l'agression qui explique que, pour un événement de santé identique, malgré une prise en charge identique et un profil de morbidité identique, des individus auront des devenirs très différents. Pour autant, les auteurs s'accordent sur un certain nombre de points communs [4] : la fragilité est un état continu qui n'est donc pas seulement présent ou absent ; ce n'est pas la conséquence de l'atteinte d'un seul organe, les manifestations cliniques en sont multiples ; elle est repérable cliniquement, le seuil de repérage clinique étant considéré comme le seuil d'entrée dans la fragilité. Mais, il n'existe toujours pas actuellement de consensus sur la

façon de détecter la fragilité. La méthode, peut-être la plus « simple », est celle fondée sur la recherche d'une sarcopénie. Elle permet de prédire la survenue de la perte d'autonomie, de l'entrée en institution et du décès dans une cohorte de patients atteints de pathologies cardiovasculaires, non handicapés initialement et suivis durant un an [5]. Son effet peut s'associer à celui du handicap et à celui de comorbidités, néanmoins aucune de ces trois dimensions n'est suffisante à elle seule pour expliquer le devenir [5]. Dans la définition de Fried, il faut avoir au moins 3 critères parmi les suivants pour être qualifié de « fragile » : diminution de la force de préhension de la main dominante, sentiment de fatigue/épuisement, diminution de la vitesse de marche et perte de poids non intentionnelle. Chacun des éléments est évalué selon des critères précis, en comparaison avec sa propre classe d'âge. Une telle définition pourrait s'avérer utile pour étudier le devenir à long terme des patients sortis vivants de réanimation, mais il serait alors nécessaire de connaître leur état de fragilité avant la décision d'admission en réanimation. Par ailleurs, ce type de définition exclut de fait les dimensions cognitive, sociofamiliale et psychologique de la fragilité [5].

Une autre méthode consiste à rechercher la présence de déficits à travers des échelles validées concernant un nombre variable de paramètres de santé (en relation notamment avec les fonctions organiques y compris cognitives, psychologiques et sociales). Les dernières recherches dans cette voie utilisent une grille où la détection de 70 items inclue la présence de certaines maladies, la capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne et des signes d'examen clinique ; on aboutit ainsi à un indice de fragilité [6].

Enfin, un jugement clinique interdisciplinaire a démontré son efficacité à prédire la perte d'autonomie et le décès [7], mais il semble observateur-dépendant. Il dépend en effet, probablement de la compétence des professionnels et donc de leur formation, avec des difficultés à transposer les résultats obtenus dans un pays à un autre.

Quelle que soit la méthode retenue, il existe une augmentation proportionnelle de la prévalence de la fragilité avec l'âge. La fragilité est partie intégrante de la « personne âgée » même réputée autonome et elle ne doit pas conduire à limiter son accès aux soins intensifs, mais pourrait plaider en faveur d'une prise en charge adaptée et précoce avec des objectifs thérapeutiques clairement définis. L'impact de protocoles de bonne pratique clinique en réanimation pour prévenir et prendre en charge cette spécificité, en plus de traiter l'événement aigu, doit être envisagé et évalué compte tenu de l'augmentation actuelle et à venir du nombre de personnes âgées admises en réanimation.

L'appareil cardiovasculaire

Au cours du vieillissement, de façon physiologique, de nombreuses et profondes modifications structurelles et fonctionnelles altèrent le système cardiovasculaire. L'âge est le principal facteur de risque cardiovasculaire. La connaissance de l'évolution physiologique du vieillissement repose sur des études portant sur des populations considérées comme « saines », mais dans lesquelles la proportion de pathologies cardiovasculaires silencieuses est élevée, comme l'a souligné l'étude *Framingham Heart Study* : un infarctus était passé inaperçu ou était silencieux chez plus de 40 % des personnes de plus de 75 ans [8].

Dès 60 ans, la pression artérielle systolique augmente tandis que la pression artérielle diastolique décroît, responsable d'une augmentation de la pression pulsée [9]. Ces modifications sont liées à l'augmentation du diamètre, de l'épaisseur et de la rigidité des gros troncs artériels, responsable d'une augmentation des résistances périphériques et d'une baisse de la compliance [9]. Ces modifications du réseau artériel entraînent une augmentation de la masse ventriculaire gauche (1 g/an chez l'homme et 1,5 g/an chez la femme) [10]. Histologiquement, on assiste à une diminution du nombre de myocytes qui, en compensation, s'hypertrophient, à une augmentation de la fibrose et à une augmentation des dépôts interstitiels [11, 12].

Même si l'index cardiaque est conservé au repos, des mécanismes de compensation sont déjà mis en œuvre, touchant particulièrement les deux phases de la diastole. Le remplissage précoce passif du ventricule gauche (VG) ralentit avec l'âge, avec une baisse en moyenne de 50 % entre 20 et 80 ans [12]. Ainsi, le remplissage actif tardif augmente sa contribution au remplissage du VG. Le volume télédiastolique (VTD) du VG (précharge) est maintenu grâce à la systole auriculaire gauche, liée au maintien du rythme sinusal ; sa contribution au remplissage du VG augmente avec l'âge passant de 20 % à 30 ans à plus de 40 % à 60 ans [13]. Cette surcharge mécanique et la fibrose au sein de l'oreillette gauche expliquent la fréquence élevée d'arythmie par fibrillation auriculaire avec le vieillissement. Les variations volémiques, même modérées, peuvent avoir d'importantes conséquences chez les personnes âgées ; une hypovolémie minime peut notablement abaisser le débit cardiaque et un remplissage vasculaire inadapté peut induire un œdème aigu du poumon. Les autres déterminants du débit cardiaque à l'état basal (fréquence cardiaque et fraction d'éjection [FEVG]) sont préservés avec l'âge.

Modifications physiologiques échocardiographiques

L'échocardiographie transthoracique (ETT) ou transœsophagienne (ETO) avec Doppler est d'un apport majeur, mais peut être parfois plus difficile à réaliser en raison de multiples facteurs : déformation thoracique, fenêtre acoustique médiocre, mauvaise coopération pour l'ETT et difficulté d'introduction de sonde d'ETO par arthrose cervicale limitant la flexion de la tête [14].

L'index de masse ventriculaire gauche augmente de 0,25 g/m^2/an [14]. Pearson a observé une augmentation de l'épaisseur des parois postérieure et pariétale [15]. Un épaississement du bourrelet septal sous-aortique est fréquent [16]. La mesure du diamètre sous-aortique peut parfois être difficile compte tenu des fréquentes calcifications aortiques et de l'hypertrophie septale rendant plus imprécis les calculs du débit cardiaque échographique ou de la surface aortique par la formule de continuité [14]. La fonction systolique est conservée avec une fraction de raccourcissement normale. La fonction diastolique, étudiée au Doppler, est modifiée avec une diminution du rapport onde E/onde A avec l'âge puisque ce rapport E/A passe en moyenne de 2 ± 0,5 entre 20 et 30 ans à 1,1 ± 0,4 après 50 ans [13]. L'étude du flux veineux pulmonaire retrouve une augmentation de l'onde S, du rapport S/D, de l'amplitude et de la durée de l'onde A et une diminution de l'onde D [17]. L'oreillette gauche se dilate progressivement en réponse à la diminution de la compliance du VG et à l'élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche. La pression artérielle pulmonaire augmente modérément avec l'âge [18]. La pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) passe, en moyenne, de 25 mmHg chez le sujet jeune à 30 mmHg pour les plus de 60 ans et à plus de 35 mmHg au-delà de 80 ans [18, 19] ; on ne devrait évoquer une élévation pathologique de la PAPS qu'au-delà de 40-45 mmHg.

Réponse cardiovasculaire au stress ou à l'effort

Le débit cardiaque maximal diminue avec l'âge. La réserve de débit cardiaque mobilisable au cours d'un stress est abaissée, puisqu'il peut être multiplié par 3,5 chez le jeune et par 2,5 chez la personne plus âgée [12]. Plusieurs facteurs participent à cette limitation. Tout d'abord, lors d'un effort maximal, la FEVG décroît avec l'âge, mais il existe à la fois une très grande hétérogénéité de la FEVG maximale et de la réponse à l'effort [20]. L'augmentation du débit cardiaque à l'effort par augmentation de la fréquence cardiaque est limitée puisque la réponse à une stimulation adrénergique est altérée par la diminution de la densité des récepteurs ß-adrénergiques et de la signalisation au niveau du myocarde [12]. Par ailleurs, la mise en jeu de la loi de Starling pour augmenter le volume d'éjection systolique du VG est déficiente. En effet, le volume d'éjection n'augmente pas chez la personne âgée : on assiste à une augmentation du volume télédiastolique du VG alors que le volume télésystolique du VG ne s'abaisse pas de façon appropriée. Il faut à nouveau signaler le rôle primordial du maintien du rythme sinusal et de la systole auriculaire dans ces circonstances afin de permettre l'augmentation du volume télédiastolique du VG à l'effort [12].

Le cœur sénescent est moins résistant à l'ischémie et la réserve coronaire est diminuée avec le vieillissement, même en absence de lésion coronaire significative [21, 22]. Les besoins métaboliques sont accrus compte tenu de l'augmentation de la postcharge liée à la baisse de compliance artérielle [23] et de l'hypertrophie du VG. L'allongement de la durée de la systole au détriment de celui de la diastole, quelle que soit la fréquence cardiaque, diminue la durée de remplissage des artères coronaires [22, 24]. De plus, la densité capillaire diminue avec l'âge, augmentant le nombre de myocytes sous la dépendance d'une anse capillaire [25]. Enfin, une dysfonction endothéliale induit une vasoconstriction et non une vasodilatation en réponse à l'ischémie [9].

L'appareil respiratoire

Les modifications des caractéristiques physiologiques du système respiratoire chez les patients âgés ont une importance particulière pour leur prise en charge : les défaillances respiratoires sont la première cause d'admission en réanimation.

Il n'existe cependant que peu d'études longitudinales sur les effets de l'âge sur cette fonction et les quelques études disponibles se heurtent à deux problèmes : la durée du suivi et la sélection de la population suivie (race blanche, haut niveau d'éducation…). Il est donc délicat d'être formel sur les possibilités de généralisation des conclusions de ces études. Enfin, le parenchyme pulmonaire est le tissu exposé à la plus forte pression partielle en oxygène dont le pouvoir oxydant peut à la longue s'avérer toxique [26], mais c'est aussi le tissu le plus exposé aux toxiques inhalés (tabac, pollution, toxiques utilisés à but professionnel). Faire la part des responsabilités respectives du vieillissement et de l'exposition à ces toxiques est difficile.

Les signes fonctionnels respiratoires sont peu modifiés même si leur fréquence augmente avec le vieillissement, en particulier, la dyspnée [27]. La fréquence respiratoire au repos ne semble pas influencée

par l'âge. Par contre, l'auscultation pulmonaire peut être modifiée avec des râles crépitants aux bases sans signification pathologique ou des sibilants secondaires à l'abaissement du volume de fermeture des petites voies aériennes.

En ce qui concerne la radio de thorax, Ensor *et al.* [28] ont montré, chez 67 hommes initialement sans pathologie cardiopulmonaire sur un suivi moyen de seize ans, une augmentation du rapport cardiothoracique avec l'âge dans environ 60 % des cas, mais aucun ne dépasse 0,51, ce qui suggère que la norme habituelle (< 0,5) reste utilisable chez le sujet âgé. De plus, la prévalence des modifications de la trame pulmonaire à type d'augmentation de la visibilité de l'interstitium double au cours du suivi. La prévalence de la présence de lignes de Kerley B est multipliée par 5. On retrouve d'importantes modifications du cadre osseux (cyphoscoliose liée aux tassements ostéoporotiques, calcifications intercostales, arthrose costovertébrale) impliquées dans la diminution de la compliance thoracique [29]. En tomodensitométrie thoracique, il existe des modifications liées à l'âge : atélectasie en bande postérieure ou basale dans les zones dépendantes, épaississement linéaire sous-pleural, distension, ectasie et épaississement bronchique avec bulles et diminution de l'épaisseur des muscles pariétaux en rapport avec la perte musculaire liée à l'âge [30].

Explorations fonctionnelles respiratoires

On assiste à une augmentation du volume résiduel (VR), associée à une diminution de la capacité vitale (CV) [31–33] avec une stabilité de la capacité pulmonaire totale (CPT) (fig. 46.1) [29, 31–34] consécutive à une rigidité thoracique accrue, une perte du pouvoir de rétraction élastique du poumon et une diminution de la force des muscles respiratoires. Ces éléments induisent aussi une diminution du volume de réserve expiratoire (VRE), ainsi la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) augmente beaucoup moins que le VR (fig. 46.1) [29, 31, 32, 35]. Les données sur le volume courant sont plus controversées [31, 35]. La capacité de fermeture (CF) qui correspond à la somme du VR et du volume de fermeture (volume auquel se produit le premier collapsus des voies aériennes lors de l'expiration) augmente donc avec l'âge. Elle est supérieure à la CRF au repos chez les patients allongés dès l'âge de 45 ans et en position assise à partir de 65 ans : ainsi certains territoires bronchiques sont dans ces conditions exclus durant tout le cycle respiratoire normal [36]. Cette particularité est une des explications de la grande fréquence des atélectasies chez le sujet âgé. Le VEMS et le *peak flow* diminuent avec l'âge, mais du fait de la diminution de la CV le rapport de Tiffeneau n'est pas modifié chez le sujet âgé [37, 38].

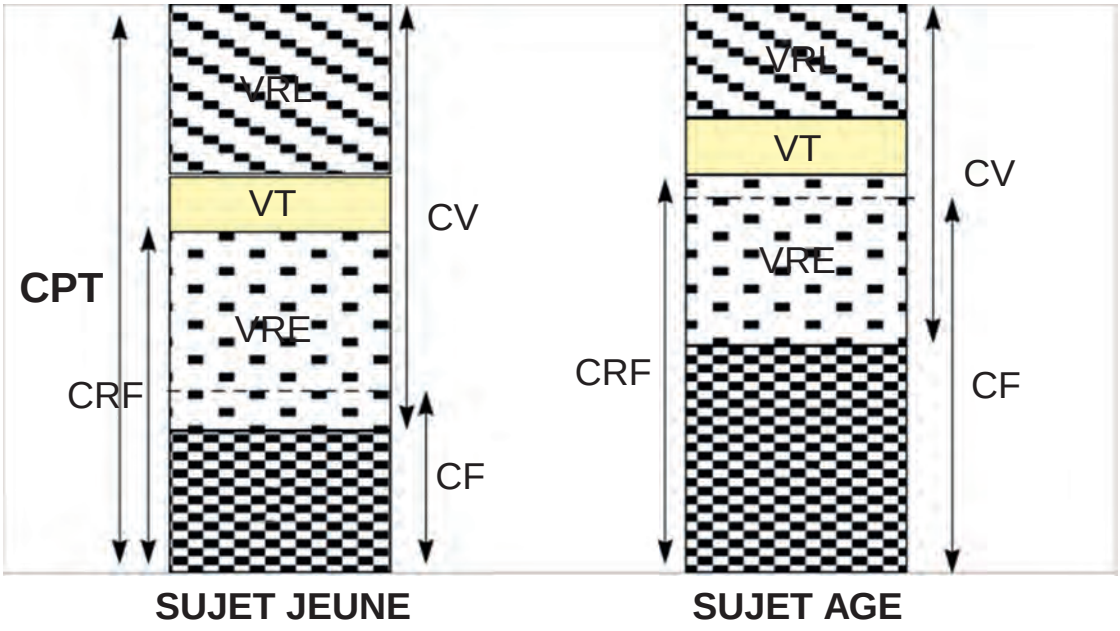


FIG. 46.1 Variation des volumes et capacités pulmonaires avec l'âge.
CPT : capacité pulmonaire totale ; CRF : capacité résiduelle fonctionnelle ; VRI : volume de réserve inspiratoire ; VT : volume courant ; VRE : volume de réserve expiratoire ; VR : volume résiduel ; CV : capacité vitale ; CF : capacité de fermeture.

La pression maximale inspiratoire, témoin de la force des muscles respiratoires, diminue avec l'âge de façon indépendante du tabagisme, de l'existence d'une pathologie obstructive et de l'état de santé général

[39, 40]. Cette baisse peut atteindre des niveaux critiques notamment chez les femmes âgées. Par ailleurs, plusieurs études ont rapporté une relation positive entre force musculaire (évaluée par le VEMS) et masse musculaire périphérique (masse maigre), reflet du statut nutritionnel [41]. La dénutrition peut donc induire ou aggraver une dyspnée et est un facteur de risque de décompensation respiratoire. L'intrication fréquente de cette « fragilité respiratoire » avec toute autre pathologie agissant sur le travail respiratoire, notamment l'insuffisance cardiaque systolique [42] ou diastolique [43], participe également à l'augmentation de la probabilité de décompensation hypercapnique chez les patients âgés.

Échanges gazeux

Il n'y a pas d'effet de l'âge sur la $PaCO_2$ ni sur le pH. L'équilibre acido-basique sanguin est toujours maintenu au repos. Mais, il est classique de considérer que la PaO_2 diminue avec l'âge selon une relation plus ou moins linéaire. Plusieurs équations de correction ont été proposées ; celle proposée par Cardus *et al.* paraît être la plus utilisée : $PaO_2 = 103{,}8 - (0{,}194 * \text{âge})$ [44]. Il semble néanmoins que la relation de la PaO_2 avec l'âge ne soit pas linéaire comme l'a démontré Cerveri *et al.* [45] : chez 194 sujets en bonne santé et non fumeurs, il existait une diminution avec l'âge de la PaO_2 jusqu'à 74 ans mais la PaO_2 devenait indépendante de l'âge entre 75 et 90 ans. Le rapport ventilation-perfusion s'altère avec le vieillissement ainsi que la capacité de diffusion du monoxyde de carbone [46]. Cette réduction de DLCO peut atteindre 50 %, elle est expliquée par une diminution de la surface alvéolaire et de la densité des capillaires pulmonaires [47, 48].

Adaptation à l'effort

À l'effort, le sujet âgé est principalement limité par la fonction respiratoire [37]. Les modifications histologiques liées à l'âge interviennent peu sur la fonction pulmonaire au repos. En revanche, elles jouent un rôle dans des circonstances où intervient le recours à la « réserve physiologique ». En effet, la ventilation maximale volontaire, définie comme le volume maximal d'air inspiré en une minute, diminue avec l'âge passant de 166 ± 33 L/min entre 20 et 29 ans à 76 ± 32 L/min entre 80 et 89 ans [31, 49]. Le sujet âgé augmente davantage sa fréquence respiratoire que son volume courant pour parvenir au même degré de ventilation maximale volontaire [33]. La consommation maximale d'O_2 (VO_2 max) diminue avec l'âge [37, 38, 49] ; elle est principalement limitée chez le sujet âgé par la fonction respiratoire (diminution de la force de maintien élastique entraînant une augmentation de la capacité de fermeture, augmentation du travail du diaphragme et augmentation de la rigidité thoracique).

Adaptation à l'hypoxie et à l'hypercapnie

Il semble exister une diminution des chémoréflexes conduisant à une moins grande réponse musculaire respiratoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie avec l'âge [37, 38]. Mais, alors qu'il n'y a pas de différence de réponse à l'hypoxie ou à l'hyperoxie en situation d'eucapnie, en situation d'hypercapnie, le patient âgé répond moins bien que le sujet jeune aux variations de PaO_2. Ceci est principalement dû à une diminution de la sensibilité périphérique au CO_2 [49].

Modifications physiologiques exposant à un risque accru d'infection pulmonaire

De nombreux facteurs s'associent pour expliquer la fréquence élevée d'infection pulmonaire avec le vieillissement. L'efficacité de la toux diminue, notamment par perte de la force des muscles expiratoires [37]. La force du diaphragme diminue d'environ 25 % chez les sujets âgés en bonne santé en comparaison avec des sujets plus jeunes [39]. Il s'y ajoute une altération de la fonction ciliaire [50]. De plus, la population alvéolaire se modifie avec une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles et une augmentation de macrophages [51]. D'autres facteurs plus généraux comme une altération du statut nutritionnel, de l'état dentaire, des troubles de déglutition ainsi que l'immunosénescence sont aussi impliqués [52, 53].

Le rein

Le vieillissement induit des modifications structurelles et fonctionnelles rénales aboutissant à une diminution de la masse rénale, du nombre de néphrons fonctionnels et du débit sanguin rénal entraînant une diminution de la fonction rénale de l'ordre de 30 à 50 % entre 30 et 80 ans quel que soit le sexe [54]. L'épaisseur du parenchyme rénal diminue d'environ 10 % par décade à partir de 40 ans [55], cette perte portant essentiellement sur la corticale. Le nombre de glomérules fonctionnels décline parallèlement à la

perte de masse rénale, la taille des glomérules restant augmentant [56]. Enfin, on observe une sclérose glomérulaire s'aggravant avec l'âge (moins de 5 % des glomérules concernés avant 40 ans pour plus de 20 % après 70 ans) [57]. Le débit sanguin rénal diminue de 50 % entre 40 et 90 ans [58] et de plus ses capacités d'augmentation (réserve rénale) sont altérées, essentiellement par augmentation des résistances vasculaires [59].

L'ensemble de ces modifications participe à la dégradation progressive de la fonction rénale avec l'âge. Toutefois, cette dégradation n'est pas constante et son importance est variable. Elle peut être méconnue, car l'évaluation précise de la fonction rénale des sujets âgés est difficile. Le simple dosage du taux sérique de la créatinine reflète mal la filtration glomérulaire rénale (FGR). Ses déterminants (masse musculaire, renouvellement et ingestion protéique) diminuent avec le vieillissement amenant à une surestimation de la FGR [54]. Les équations utilisant le taux de créatinine, telles que les formules de Cockcroft-Gault [60] ou *modification of diet in renal disease* (MDRD) [61], sous-estiment la FGR chez les personnes sans pathologie rénale préexistante. Finalement, les dernières classifications (RIFLE, AKIN) retiennent les variations de la créatininémie comme meilleur élément diagnostique d'insuffisance rénale aiguë [62].

L'altération de la fonction rénale expose les patients âgés à des troubles métaboliques en cas d'agression. Les patients âgés sont plus exposés au risque d'hyperkaliémie du fait de la diminution de la FGR. Ils ont un risque accru d'intoxication à l'eau compte tenu des modifications de la sécrétion de vasopressine au cours du vieillissement : le taux basal de vasopressine est abaissé, et s'élève moins que chez le jeune en cas d'hypovolémie, alors qu'il augmente plus que chez les patients jeunes en cas d'atteinte hyperosmolaire [63]. Enfin, la diminution de la FGR et celle du volume de distribution exposent particulièrement les sujets âgés aux manifestations de toxicité associées aux médicaments ou aux produits de contraste [64].

Le cerveau

Modification du LCR

Le LCR est un liquide normalement acellulaire non modifié par l'âge. Les valeurs de la protéinorachie, de la glycorachie et de la chlorurachie ne semblent pas modifiées. Par contre, il semble que la barrière hémato-encéphalique soit altérée par le vieillissement, entraînant un passage accru des médicaments neurotropes ou neurotoxiques [65].

Modifications cérébrales

La masse neuronale ainsi que la densité neuronale paraissent plus basses chez les patients âgés comparés aux patients jeunes dans des études transversales [65]. Néanmoins, la perte neuronale « physiologique » liée à l'âge ne paraît pas assurée. En effet, la seule étude longitudinale en IRM volumétrique qui retrouve une différence de masse neuronale initiale entre personnes jeunes et âgées échoue à mettre en évidence une augmentation significative de la perte neuronale avec l'âge jusqu'à 100 ans [66]. Cela est peut-être dû au manque de puissance de l'étude (une perte minime reste plausible) ou à un effet de cohorte. Dans ce deuxième cas, la différence basale s'expliquerait par des facteurs extérieurs (nutritionnels et environnementaux comme l'exposition aux conditions de vie pendant la guerre par exemple) qui expliqueraient que le cerveau des personnes âgées aujourd'hui de 90 ans a un volume moindre que celui qui sera mesuré dans dix ans sur des personnes âgées aujourd'hui en moyenne de 80 ans.

Modification du débit sanguin cérébral

Il ne semble pas y avoir de diminution physiologique du débit sanguin cérébral cortical et sous-cortical au repos avec l'âge [67]. Les modifications de débit sanguin cérébral provoquées par l'orthostatisme ou des facteurs systémiques ne dépendent pas non plus seulement de l'âge mais bien davantage des facteurs de risques vasculaires [68].

Modification du risque de syndrome confusionnel

Le syndrome confusionnel est une complication fréquente et potentiellement sévère de la réanimation des personnes âgées, dont la physiopathologie reste largement inconnue [69]. Un déséquilibre neuroendocrine des systèmes dopaminergique et cholinergique a été évoqué. Les études physiologiques du système neuroendocrine privilégient actuellement une stabilité ou une diminution de l'activité du système dopaminergique et une diminution d'activité du système cholinergique avec le vieillissement. D'autres déséquilibres en neurotransmetteurs semblent également pouvoir intervenir (système GABA ou

sérotoninergique notamment) mais le lien de causalité est moins clair et les données sur l'impact du vieillissement sur ces systèmes sont plus rares [70, 71]. D'autres mécanismes pourraient aussi expliquer la relation entre âge élevé et risque accru de survenue d'épisode confusionnel, notamment la moindre régulation du cycle veille-sommeil sur 24 heures, qu'il s'agisse de l'activité électrique ou de la sécrétion de mélatonine [72].

Le système immunitaire

Le système immunitaire subit tout au long de la vie un remodelage aboutissant à un état d'immunosénescence où certaines fonctions sont réduites alors que d'autres sont préservées voire renforcées [73].

Le vieillissement s'associe à des altérations des différentes barrières épithéliales, favorisant l'invasion de l'organisme par des agents pathogènes [74] : réduction de la clairance mucociliaire et diminution de l'immunité locale au niveau respiratoire [75, 76] ; colonisation ou infection plus faciles de l'épithélium urinaire en raison de modifications mécaniques (diminution du flux urinaire et de la capacité vésicale, résidu postmictionnel) et de l'augmentation de l'adhérence bactérienne, favorisée notamment par la carence en œstrogènes chez la femme [53] ; au niveau digestif, réduction des tissus lymphoïdes avec réponse anticorps IgA diminuée, diminution de l'acidité gastrique et majoration des troubles fonctionnels coliques favorisant la pullulation microbienne dans tout le tube digestif [77].

Les capacités fonctionnelles des différents éléments de l'immunité innée sont réduites avec l'âge. Les neutrophiles et leurs précurseurs restent en nombre normal chez les sujets âgés, cependant leurs capacités fonctionnelles (phagocytose, production de superoxyde et peut-être chimiotactisme) diminuent [78]. L'activité cytotoxique des cellules NK est diminuée avec l'âge, mais cette diminution est partiellement compensée par une augmentation du nombre de cellules NK [73]. Le nombre de macrophages et surtout leurs fonctions de phagocytose et de chimiotactisme apparaissent diminués avec le vieillissement [74, 79].

Le vieillissement s'accompagne de modifications importantes des différents types de cellules B et donc de la fonction immunitaire humorale. Le nombre et la fréquence de lymphocytes pro-B dans la moelle ainsi que leur capacité de différenciation en lymphocytes pré-B diminue. Le nombre de cellules B périphériques ne diminue pas, mais leur répartition se modifie. Le pourcentage de cellules B naïves est nettement diminué chez les sujets âgés. À l'inverse, les cellules B mémoires, qui expriment une susceptibilité moindre à l'apoptose, s'accumulent [79]. Les taux sériques d'immunoglobulines sont stables ou augmentés (particulièrement IgA et IgG) chez les sujets âgés. Ceci entraîne une altération du répertoire antigénique des lymphocytes B avec une diminution de la diversité des réponses anticorps ainsi qu'une diminution de l'affinité de ceux-ci [79, 80]. Ces données peuvent expliquer la moindre sensibilité aux vaccins.

Les interactions avec d'autres cellules immunes sont essentielles pour l'activation des cellules B et la production d'anticorps. La stimulation des cellules B par les cellules dendritiques est beaucoup moins efficace chez des sujets âgés, suggérant une perte de fonction de ces cellules. Les perturbations de la coopération cellules T/cellules B ont également un rôle essentiel dans les anomalies de l'immunité humorale liées au vieillissement. Les cellules TCD4$^+$ âgées expriment moins CD40L, qui est essentiel dans l'interaction entre cellules T et B et produisent également moins d'IL-2 [80, 81, 82].

L'immunité cellulaire est également altérée par le vieillissement. Le thymus, lieu de maturation des cellules T, involue au cours de la vie, pour ne subsister qu'à l'état de reliquat après 50 ans. Le nombre de cellules T naïves diminue très nettement, aboutissant à une réduction importante du répertoire antigénique. Les cellules T naïves des sujets âgés ont de plus des déficits fonctionnels : production réduite d'IL-2, expansion et différenciation en cellules effectrices altérées [81, 83]. La capacité de ces cellules à médier une réponse immune efficace contre de nouveaux antigènes est ainsi diminuée. La diminution du renouvellement des cellules T naïves est partiellement compensée par une expansion accrue des cellules T mémoires CD45RO$^+$. Les cellules mémoires produites chez le sujet âgé ont des capacités prolifératives réduites, une diminution de l'expression de l'IL-2 et des capacités de production de cytokines inférieures à celles de cellules mémoires de sujets plus jeunes. Elles présentent également une augmentation de la glycosylation de certaines molécules (CD43 et CD45). L'immunité cellulaire est également altérée par d'autres phénomènes : la sénescence réplicative, qui limite l'expansion clonale T, et le raccourcissement des télomères qui est associé à une augmentation de la mortalité, notamment par infection, après 60 ans [84, 85]. L'involution thymique, les expositions antigéniques répétées et l'altération de la susceptibilité à l'apoptose (augmentée pour les CD4 et diminuée pour les CD8) entraînent l'accumulation de lymphocytes CD8$^+$CD28$^-$ anergiques dans les tissus lymphoïdes. Ces cellules ont une réduction progressive de leurs télomères et de leur capacité de réplication [73, 79, 84, 86]. Ce phénomène est responsable d'une réduction du répertoire antigénique T, avec accumulation de cellules mémoires CD8$^+$ spécifiques d'infections persistantes

(notamment cytomégalovirus [CMV]), et pourrait expliquer la plus grande vulnérabilité des sujets âgés aux pathogènes intracellulaires. Les variations de susceptibilité à l'apoptose entre lymphocytes CD4 (apoptose accrue) et CD8 (apoptose diminuée) expliquent la diminution du rapport CD4/CD8 souvent observée au cours du vieillissement. Ces données ont permis de proposer des marqueurs d'immunosénescence : augmentation des cellules $CD8^+CD28^-$ $CD57^+$, rapport CD4/CD8 inférieur à 1, diminution des réponses prolifératives aux tests fonctionnels *in vitro* associés à une sérologie CMV positive. Ces éléments définissent le phénotype à risque immunologique ou *immune risk phenotype* (IRP). L'IRP, associé à une augmentation de l'IL-6 et à la présence d'altérations cognitives, est un marqueur de fragilité et de mortalité [87, 88].

Le profil de la réponse cytokinique est modifié au cours du vieillissement. La production d'interféron-γ est réduite alors que celle d'IL-4 et d'IL-10 augmente. Certaines cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, TNF-α) sont activées de façon non spécifique avec le vieillissement [86]. Cela pourrait traduire un phénomène surcompensateur de la baisse de l'immunité cellulaire. Des niveaux élevés d'IL-6 constitueraient un marqueur prédictif du risque de morbidité et de mortalité chez le sujet âgé, le statut pro-inflammatoire étant un aspect important de l'immunosénescence [73].

Le vieillissement du système immunitaire apparaît donc être le résultat d'un remodelage complexe et hétérogène, concernant plus particulièrement la réponse cellulaire.

La peau

La peau doit être considérée comme un organe à part entière, elle représente en effet un sixième du poids corporel total. Outre son rôle de barrière vis-à-vis des agressions extérieures de toute nature (ultraviolets, exposition professionnelle, intoxications…), elle est impliquée dans le maintien de la température, l'hydratation, les fonctions sensitives et sert de sentinelle immunologique [89]. La peau subit de profondes modifications qui sont dues au vieillissement, au mode de vie et à des modifications hormonales (sensibilité aux œstrogènes). On assiste à une diminution de l'épaisseur de l'épiderme et du derme avec une diminution de leur composition et du nombre de toutes les cellules résidentes. La jonction dermo-épidermique s'amincit. La microcirculation baisse de 40 % entre 20 et 70 ans [90] modifiant d'autant la perfusion tissulaire, l'hydratation, l'apport en O_2 et en nutriments mais aussi le contrôle de la température et la réponse inflammatoire [91]. Ces modifications structurelles rendent la peau plus vulnérable. Par ailleurs, toutes les étapes de la cicatrisation sont altérées avec le vieillissement [91]. La thermorégulation est aussi atteinte compte tenu de la modification de la régulation du flux sanguin cutané [92]. Les personnes âgées sont à risque d'hypothermie comme d'hyperthermie [93]. Enfin, il existe une diminution du système défensif immunitaire local [94]. Les conséquences cliniques de ces modifications sont un risque accru d'escarre, de complications infectieuses telles que cellulites [95, 96], d'infections du site opératoire, de retard de cicatrisation ou de déhiscence de cicatrice [97] chez les personnes âgées.

Les muscles

Ainsi que nous l'avons vu, le vieillissement est associé à une sarcopénie, se traduisant cliniquement par une amyotrophie [98]. L'installation de cette sarcopénie est progressive ; à partir de 40 ans, la perte de masse musculaire est de l'ordre de 5 % par période de dix ans, voire plus après 65 ans [99]. Au plan histologique, cette atrophie résulte à la fois d'une diminution du nombre de fibres musculaires, affectant de manière similaire les fibres oxydatives (type I) et les fibres glycolytiques (type II), et d'une réduction de la surface de section affectant préférentiellement les fibres de type II [100, 101]. Elle s'accompagne également d'une infiltration intramusculaire de tissu adipeux et d'un remodelage du tissu conjonctif musculaire.

Les mécanismes de survenue de la sarcopénie ne sont pas parfaitement élucidés. Ils associent des altérations localisées au niveau des myocytes et des facteurs systémiques. À l'échelon cellulaire, de nombreux mécanismes ont été proposés : augmentation de la dégradation des protéines [102], diminution des défenses antioxydantes, perturbations de l'activité mitochondriale, anomalies de l'expression des gènes impliqués dans la régulation du métabolisme, capacité de réparation de l'ADN, inflammation et activité du protéasome [99]. Parmi les facteurs systémiques, le vieillissement s'accompagne d'une réduction de la concentration circulante en hormone de croissance et en IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) [103] et donc probablement de leurs effets anabolisants. De plus, des facteurs liés au mode de vie peuvent également contribuer à l'aggravation de la sarcopénie : la diminution de l'activité physique pratiquée par les personnes âgées, ainsi que des apports nutritionnels non adaptés aux besoins de l'organisme, pourraient également influencer de manière négative la masse et la fonction musculaire [104].

Ces modifications musculaires ont un retentissement fonctionnel. En effet, le vieillissement est associé à une diminution progressive de la force musculaire, chez les femmes et chez les hommes, aussi bien pour

les muscles des membres inférieurs que pour ceux des membres supérieurs [99, 105]. Cette dysfonction musculaire devient apparente à partir de 60 ans, et une réduction d'environ 50 % de la force musculaire est rapportée à un âge avancé [99, 106]. Elle est associée à une augmentation du risque de chutes, en affectant notablement la qualité de la marche [105].

Système endocrine et métabolisme

La fréquence de l'intolérance glycémique augmente significativement avec l'âge en raison d'une augmentation de l'insulinorésistance périphérique, d'une diminution de l'activité physique, d'une augmentation de la masse grasse abdominale et d'une diminution de la masse protéique [107].

Quatre phénomènes métaboliques et hormonaux surviennent au cours du vieillissement, dont la portée clinique est variable : la ménopause (baisse de la sécrétion d'œstrogène), l'andropause (baisse de la sécrétion de testostérone), l'adrénopause (baisse de la sécrétion de la déhydroépiandrostérone [DHEA et SDHEA]), et la somatopause (baisse de sécrétion de *growth hormone* et d'IGF-1) [107]. Au niveau thyroïdien, on assiste à une baisse de la T3 par diminution de la dégradation périphérique de la T4 et diminution modérée de la sécrétion de TSH sans incidence clinique [107]. Enfin, la sécrétion cortisolique basale est stable [107]. La réponse cortisolique est préservée après une stimulation maximale par ACTH [108]. Par contre, il semble qu'elle soit diminuée après une stimulation à faible dose d'ACTH [108].

L'activité métabolique (facteurs de coagulation, glycorégulation, etc.) du foie est maintenue malgré une diminution de sa taille [109] et de son débit sanguin [110] sans altération histologique de sa structure ni de changement qualitatif notable de l'équipement enzymatique [111]. Ainsi, la diminution de métabolisme des médicaments par le foie n'est pas due à une altération qualitative, mais plutôt à une altération quantitative de celui-ci. Ces modifications participent au risque accru d'effets secondaires médicamenteux par surdosage [112].

L'appareil digestif

De nombreuses modifications touchent le tube digestif avec l'âge, mais, en condition normale, elles n'ont que peu de signification clinique. Les modifications de motricité de l'œsophage et le retard à la vidange gastrique de l'estomac contribuent à une fréquence élevée de reflux gastro-œsophagien [113]. De plus, il existe un trouble des réflexes aérodigestifs touchant l'hypopharynx [114]. Tous ces éléments contribuent à augmenter le risque de pneumopathie d'inhalation de façon importante.

L'hypochlorhydrie gastrique est fréquente. Elle expose à une augmentation de la fréquence *d'helicobacter pylori* avec ces conséquences sur la muqueuse gastrique et à une prolifération microbienne accrue duodénojéjunale [113].

Le temps de transit des selles augmente dans le colon par une baisse de son péristaltisme due à une diminution de neurotransmetteurs et de récepteurs contribuant à une augmentation de l'absorption hydrique et de la constipation [115]. Cette population est donc plus exposée à un retard de défécation avec ces complications et ses implications en réanimation [116], ne devant pas être négligé avec mise en place d'une prise en charge spécifique [117].

L'âge est un facteur de risque spécifique pour l'acquisition d'une colite à *Clostridium difficile* [118] avec un taux de 80 % de positivité de toxine parmi les patients de plus de 65 ans [119].

Le tube digestif a une double fonction conflictuelle, il doit assurer la digestion et l'absorption tout en jouant un rôle de barrière contre les toxines et les pathogènes. Les données concernant le microbiote intestinal au cours du vieillissement sont peu nombreuses et contradictoires. Il ne semble pas exister de modifications du microbiote entre jeunes et personnes > 70 ans, mais chez les centenaires, des modifications seraient responsables d'une réponse inflammatoire dénommée *inflamm-ageing* [120].

Le volume du foie diminue de 20 à 40 % avec le vieillissement, ce phénomène est plus marqué chez la femme [121]. Il s'y associe une baisse de son débit sanguin de l'ordre de 30-50 % [122]. Bien qu'il existe des différences interindividuelles, les fonctions hépatiques sont préservées [123]. Pour autant, il existe une diminution du métabolisme des médicaments. L'effet de premier passage est diminué du fait de la réduction du volume hépatique et de son débit. De plus, l'activité du cytochrome P450 baisse de 30 % chez les sujets > 70 ans comparés aux sujets de 20-29 ans [124], expliquant une baisse d'autant du métabolisme des médicaments. Enfin, la capacité de régénération hépatique décline avec l'âge [125, 126]. Les capacités de métabolisme, de biotransformation et de synthèse protéique sont facilement dépassées en situation de stress. Ces modifications expliquent que les personnes âgées sont les plus exposées aux effets secondaires médicamenteux par surdosage [127].

Hémostase, inflammation et sepsis

La fréquence des événements thrombotiques (artériels, veineux ou liés à la fibrillation auriculaire) augmente avec l'âge [128]. On assiste à une modification de toutes les étapes de la coagulation touchant la fonction plaquettaire, les facteurs de coagulation et la fibrinolyse responsable d'un état prothrombotique.

Le taux de plaquettes circulantes est stable avec l'âge, mais de nombreux facteurs participent à une activation plaquettaire accrue : augmentation du facteur tissulaire circulant, du facteur 4 plaquettaire et des taux de bêtathromboglobuline [129] ; de plus, les plaquettes seraient moins sensibles à l'inhibition par la prostacycline. Mais les études portent sur des faibles effectifs comportant peu de sujets sains âgés.

De nombreux facteurs de la coagulation augmentent avec l'âge : les facteurs V, VII, VIII, IX ainsi que le fibrinogène [130, 131]. Le taux des d-dimères est très influencé par l'âge ; en effet, Pieper *et al.* ont montré chez 1 739 personnes âgées de 70 ans, et plus, que des taux élevés de d-dimères étaient retrouvés chez 7 % parmi les personnes de 70-79 ans, 13 % entre 70-89 ans et 23 % chez les plus de 90 ans [132]. Par ailleurs, les taux de plasminogènes diminuent avec l'âge chez l'homme mais pas chez la femme [133]. Le taux de *plasmingen activator inhibitor* (PAI-1), inhibiteur majeur de la fibrinolyse, augmente avec l'âge [134].

Avec le vieillissement, il existe un état inflammatoire chronique avec une augmentation de l'interleukine 6, du *tumor necrosis factor*, antagoniste au récepteur de IL-1 et de la *C-reactiv protein* [135]. Cet état prothrombotique est en partie dû à ces cytokines pro inflammatoires. La relation inflammation, hémostase et sepsis est étroite. Des données épidémiologiques suggèrent que l'inflammation chronique peut augmenter la susceptibilité des personnes âgées à une infection [135].

Références

[1] Pison G. France 2004: l'espérance de vie franchit le seuil de 80 ans. *Population & Sociétés.* 2005;410.

[2] Blanpain N. *15000 centenaires en 2010 en France, 200000 en 2060 ? INSEE Première, no 1319.* octobre 2010.

[3] Robine J.M., Romieu I., Cambois E. Health expectancy indicators. *Bull World Health Organ.* 1999;77:181–185.

[4] Rockwood K. Frailty and its definition : a worthy challenge. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1069–1070.

[5] Fried L.P., Ferrucci L., Darer J., et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity : implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59:255–263.

[6] Song X., Mitnitski A., MacKnight C., et al. Assessment of individual risk of death using self-report data : an artificial neural network compared with a frailty index. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:1180–1184.

[7] Rockwood K., Song X., MacKnight C., et al. À global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005;173:489–495.

[8] Kannel W.B., Dannenberg A.L., Abbott R.D. Unrecognized myocardial infarction and hypertension : the Framingham Study. *Am Heart J.* 1985;109:581–585.

[9] Lakatta E.G., Levy D. Arterial and cardiac aging : major shareholders in cardiovascular disease enterprises : Part I : aging arteries : a "set up" for vascular disease. *Circulation.* 2003;107:139–146.

[10] Linzbach A.J., Akuamoa-Boateng E. Changes in the aging human heart. I. Heart weight in the aged. *Klin Wochenschr.* 1973;51:156–163.

[11] Anversa P., Hiler B., Ricci R., et al. Myocyte cell loss and myocyte hypertrophy in the aging rat heart. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8:1441–1448.

[12] Lakatta E.G., Levy D. Arterial and cardiac aging : major shareholders in cardiovascular disease enterprises : Part II : the aging heart in health : links to heart disease. *Circulation.* 2003;107:346–354.

[13] Labovitz A.J., Pearson A.C. Evaluation of left ventricular diastolic function : clinical relevance and recent Doppler echocardiographic insights. *Am Heart J.* 1987;114:836–851.

[14] Massabu P. *Echocardiographie du sujet âgé in Echocardiographie clinique de l'adulte.* In: Abergel E., Cohen A., Guéret P., Roudaut R., eds. ESTEM; 1135–1148. 2005;Vol 2.

[15] Pearson A.C., Gudipati C.C., Labovitz A.J. Effects of aging on left ventricular structure and function. *Am Heart J.* 1991;121:871–875.

[16] Gosse P.H., Emeriau J.P., Roudaut R., et al. Etude échographique du septum interventriculaire chez le sujet âgé : fréquence d'un bourrelet sous aortique. *Med Hyg.* 1984;42:4018–4022.

[17] Oh J.K., Appleton C.P., Hatle L.K., et al. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiograp.* 1997;10:246–270.

[18] Dib J.C., Abergel E., Rovani C., et al. The âgé of the patient should be taken into account when interpreting Doppler assessed pulmonary artery pressure. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10:72–73.
[19] Dokainish H., Gin K., Lee P.K., et al. Left ventricular patterns and pulmonary artery pressures in patients aged 90 to 100 years with normal echography results. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16:664–669.
[20] Fleg J.L., O'Connor F., Gerstenblith G., et al. Impact of âgé on the cardiovascular response to dynamic upright exercise in healthy men and women. *J Appl Physiol.* 1995;78:890–900.
[21] Czernin J., Muller P., Chan S., et al. Influence of âgé and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation.* 1993;88:62–69.
[22] Nichols W.W., O'Rourke M.F. *McDonald's blood flow in arteries : Theorical, experimental, and clinical principles.* 5th edition London: Hodder Arnold; 2005.
[23] Wei J.Y. Age and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 1992;327:1735–1739.
[24] Safar M.E., O'Rourke M.F. *Arterial stiffness in hypertension. Handbook of Hypertension.* In: Edinburgh: Elsevier; 2006:23.
[25] Satler L.F., Green C.E., Wallace R.B., et al. Coronary artery disease in the elderly. *Am J Cardiol.* 1989;63:245–248.
[26] Martin I., Grotewiel M.S. Oxidative damage and age-related functional declines. *Mech Ageing Dev.* 2006;127:411–423.
[27] Enright P.L., Kronmal R.A., Higgins M.W., et al. Prevalence of respiratory symptoms and disease in the elderly. Cardiovascular Health Study. *Chest.* 1994;106:827–843.
[28] Ensor R.E., Fleg J.L., Kim Y.C., et al. Longitudinal chest X-ray changes in normal men. *J Gerontol.* 1983;38:307–314.
[29] Turner J.M., Mead J., Wohl M.E. Elasticity of human lungs in relation to âgé. *J Appl Physiol.* 1968;25:664–671.
[30] Hochhegger B., Souza G., Meirelles S., et al. The chest and aging : radiological findings. *J Bras Pneumol.* 2012;28:656–665.
[31] Norris A.H., Mittman C., Shock N.W. *Changes in ventilation with âgé, in Aging of the lung : perspectives.* In: Cander L., Moyer J.H., eds. New-York: Grune and Stratton; 1964.
[32] Fowler R.W. Ageing and lung function. *Age Ageing.* 1985;14:209–215.
[33] McClaran S.R., Babcock M.A., Pegelow D.F., et al. Longitudinal effects of aging on lung function at rest and exercise in healthy active fit elderly adults. *J Appl Physiol.* 1995;78:1957–1968.
[34] Knudson R.J., Clark D.F., Kennedy T.C., et al. Effect of aging alone on mechanical properties of the normal adult human lung. *J Appl Physiol.* 1977;43:1054–1062.
[35] Chang S.C., Chang H.I., Liu S.Y., et al. Effects of body position and âgé on membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume. *Chest.* 1992;102:139–142.
[36] Tockman M.S. *Aging of the respiratory system, in Principles of geriatric medicine and gerontology.* In: Hazzard W.R., et al., eds. New-York: Mc Graw-Hill; 1994:555–564.
[37] Chan E.D., Welsh C.H. Geriatric respiratory medicine. *Chest.* 1998;114:1704–1733.
[38] Guenard H. Respiration et vieillissement. *Rev Mal Respir.* 1998;15:713–721.
[39] Enright P.L., Kronmal R.A., Manolio T.A., et al. Respiratory muscle strength in the elderly. Correlates and reference values. Cardiovascular Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:430–438.
[40] Harik-Khan R.I., Wise R.A., Fozard J.L. Determinants of maximal inspiratory pressure. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1459–1464.
[41] Wannamethee S.G., Shaper A.G., Whincup P.H. Body fat distribution, body composition, and respiratory function in elderly men. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:996–1003.
[42] Evans S.A., Watson L., Hawkins M., et al. Respiratory muscle strength in chronic heart failure. *Thorax.* 1995;50:625–628.
[43] Lavietes M.H., Gerula C.M., Fless K.G., et al. Inspiratory muscle weakness in diastolic dysfunction. *Chest.* 2004;126:838–844.
[44] Cardus J., Burgos F., Diaz O., et al. Increase in pulmonary ventilation-perfusion inequality with âgé in healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:648–653.
[45] Cerveri I., Zoia M.C., Fanfulla F., et al. Reference values of arterial oxygen tension in the middle-aged and elderly. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:934–941.
[46] Vaz Fragoso C.A., Gill T.M. Respiratory impairment and the aging lung : a novel paradigm for assessing pulmonary function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67A:264–265.
[47] Butler C, Kleinerman J. Capillary density : alveolar diameter, a morphometric approach to ventilation and perfusion. Am Rev Respir Dis 197; 102:886–94.

[48] Guénard H., Marthan R. Pulmonary gas exchange in the elderly subjects. *Eur Resp J.* 1996;9:2573–2577.
[49] Poulin M.J., Cunningham D.A., Paterson D.H., et al. Ventilatory sensitivity to CO_2 in hyperoxia and hypoxia in older aged humans. *J Appl Physiol.* 1993;75:2209–2216.
[50] Ho J.C., Chan K.N., Hu W.H., et al. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of respiratory cilia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:983–988.
[51] Rivière R, Didier A. Effets du vieillissement sur l'appareil respiratoire in Traité de médecine cardiovasculaire du sujet âgé. Assayag P, Davy JM, Friocourt P, Puel J, Belmin J, Fiessinger JN, *et al.* Ed Médecine-Science Flammarion : 61-6.
[52] Marik P.E. Management of the criticall ill geriatric patient. *Crit Care Med.* 2006;37(Suppl):S176–S182.
[53] Gavazzi G., Krause K.H. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:659–666.
[54] Stevens L.A., Coresh J., Greene T., et al. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354:2473–2483.
[55] Gourtsoyiannis N., Prassopoulos P., Cavouras D., et al. The thickness of the renal parenchyma decreases with age : a CT study of 360 patients. *Am J Roentgenol.* 1990;155:541–544.
[56] Goyal V.K. Changes with âgé in the human kidney. *Exp Gerontol.* 1982;17:321–331.
[57] Kappel B., Olsen S. Cortical interstitial tissue and sclerosed glomeruli in the normal human kidney, related to âgé and sex. À quantitative study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1980;387:271–277.
[58] Anderson S., Brenner B.M. The aging kidney : structure, function, mechanisms, and therapeutic implications. *J Am Geriatr Soc.* 1987;35:590–593.
[59] Fliser D., Zeier M., Nowack R., et al. Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *J Am Soc Nephrol.* 1993;3:1371–1377.
[60] Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31–41.
[61] Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461–470.
[62] Joannidis M., Metnitz B., Bauer P., et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS3 database. *Intensive Care Med.* 2009;35:1692–1702.
[63] Shannon R., Minaker K.L., Rowe J.W. Aging and water balance in humans. *Semin Nephrol.* 1984;4:346–353.
[64] Chronopoulos A., Rosner M.H., Cruz D.N., et al. Acute kidney injury in elderly intensive care patients : a review. *Intensive Care Med.* 2010;36:1454–1464.
[65] Servin F. *Influence du vieillissement sur la pharmacologie des médicaments. Conséquences pratiques sur les agents utilisés en anesthésie, in Anesthésie-réanimation du sujet âgé.* In: Servin F., ed. Paris: Masson; 1993:45–56.
[66] Mueller E.A., Moore M.M., Kerr D.C., et al. Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade. *Neurology.* 1998;51:1555–1562.
[67] Groschel K., Terborg C., Schnaudigel S., et al. Effects of physiological aging and cerebrovascular risk factors on the hemodynamic response to brain activation : a functional transcranial Doppler study. *Eur J Neurol.* 2007;14:125–131.
[68] Carey B.J., Eames P.J., Blake M.J., et al. Dynamic cerebral autoregulation is unaffected by aging. *Stroke.* 2000;31:2895–2900.
[69] Young J., Inouye S.K. Delirium in older people. *BMJ.* 2007;334:842–846.
[70] Pandharipande P., Jackson J., Ely E.W. Delirium : acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:360–368.
[71] Rehman H.U., Masson E.A. Neuroendocrinology of ageing. *Age Ageing.* 2001;30:279–287.
[72] Munch M., Knoblauch V., Blatter K., et al. Age-related attenuation of the evening circadian arousal signal in humans. *Neurobiol Aging.* 2005;26:1307–1319.
[73] Bürkle A., Caselli G., Franceschi C., et al. Pathophysiology of ageing, longevity and age-related diseases. *Immunol Ageing.* 2007;2:4.
[74] Gomez C.R., Boehmer E.D., Kovacs E.J. The aging innate immune system. *Curr Opin Immunol.* 2005;17:457–462.
[75] Incalzi R.A., Maini C.L., Fuso L., et al. Effects of aging on mucociliary clearance. *Compr Gerontol.* 1989;3:65–68.
[76] Meyer K.C. The role of immunity in susceptibility to respiratory infection in the aging lung. *Respir Physiol.* 2001;128:23–31.
[77] Fujihashi K., Kiyono H. Mucosal immunosenescence : new developments and vaccines to control infectious diseases. *Trends Immunol.* 2009;30:334–342.

[78] Wenisch C., Patruta S., Daxbock F., et al. Effect of âgé on human neutrophil function. *J Leukoc Biol.* 2000;67:40.
[79] Aw D., Silva A.B., Palmer D.B. Immunosenescence : emerging challenges for an ageing population. *Immuniology.* 2007;120:435–446.
[80] Pawelec G., Larbi A. Immunity and ageing in man : annual review 2006/2007. *Exp Gerontol.* 2008;43:34–38.
[81] Weiskopf D., Weinberger B., Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transpl Int.* 2009;22:1041–1050.
[82] Ginaldi L., Loreto M.F., Corsi M.P., et al. Immunosenesecence and infectious diseases. *Microbes Infect.* 2001;3:851–857.
[83] Goronzy J.J., Weyand C.M. T cell development and receptor diversity during aging. *Curr Opin Immunol.* 2005;17:468–475.
[84] Effros R.B. Replicative senescence of CD8T cells : effect on human ageing. *Exp Gerontol.* 2004;39:517–524.
[85] Cawthorn R.M., Smith K.R., O'Brien E., et al. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet.* 2003;361:393–395.
[86] Pawelec G. Immunosenescence : impact in the young as well as the old? *Mech Ageing Dev.* 1999;108:1–7.
[87] Olsson J., Wikby A., Johansson B., et al. Age-related change in peripheral blood T-lymphocyte subpopulations and cytomegalovirus infection in the very-old : the Swedish longitudinal OCTO immune study. *Mec Ageing Dev.* 2000;121:187–201.
[88] Wikby A., Ferguson F.G., Forsey R., et al. An immune risk phenotype, cognitive impairment, and survival in very late life : impact of allostatic load in Swedish octogenarian and nonagenarian humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60:556–565.
[89] Farage M.A., Miller K.W., Elsner P., et al. Characteristics of the aging skin. *Adv Wound Care.* 2013;2:5–10.
[90] Tsuchida Y. The effect of aging and ateriosclerosis on human skin blood flow. *J Dermatol Sci.* 1993;5:175–181.
[91] Bentov I., Reed M.J. Anesthesia, microcirculation, and wound repair in aging. *Anesthesia.* 2014;120:760–772.
[92] Hajat S., Kovats R.S., Lachowycz K. Heat-related and cold-related deaths in England and Wales : Who is at risk ? *Occup Environ Med.* 2007;64:93–100.
[93] Van Someren E.J.W. Thermoregulation and aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292:R99–R102.
[94] Sunderkotter C., Kalden H., Luger T.A. Aging and the skin immune system. *Arch Dermatol.* 1997;133:1256–1262.
[95] Eachempati S.R., Hydo L.J., Barie P.S. Factors influencing the development of decubitus ulcers in critically ill surgical patients. *Crit Care Med.* 2001;29:1678–1682.
[96] Keller B.P., Wille J., van Ramshorst B., et al. Pressure ulcers in intensive care patients : a review of risks and prevention. *Intensive Care Med.* 2002;28:1379–1388.
[97] Lober C.W., Fense N.A. Cutaneous aging : Effect of intrinsic changes on surgical considerations. *South Med J.* 1991;84:1444–1446.
[98] Rosenberg I.H. Summary comments : epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr.* 1989;50:1231–1233.
[99] Butler-Browne G., Bigard A.-X. Muscle ageing and preventive effects of regular exercise. *Science & Sports.* 2006;21:184–193.
[100] Larsson L., Sjödin B., Karlsson J. Histochemical and biochemical changes in human skeletal muscle with âgé in sedentary males, âgé 22-65 years. *Acta Physiol Scand.* 1978;103:31–39.
[101] Lenk K., Schuler G., Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia : molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2010;1:9–21.
[102] Dargelos E., Poussard S., Brulé C., et al. Calcium-dependent proteolytic system and muscle dysfunctions : a possible role of calpains in sarcopenia. *Biochimie.* 2008;90:359–368.
[103] Perrini S., Laviola L., Carreira M.C., et al. The GH/IGF-1 axis and signaling pathways in the muscle and bone : mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis. *J Endocrinol.* 2012;205:201–210.
[104] Boirie Y. Physiopathological mechanisms of sarcopenia. *J Nutr Health Aging.* 2009;13:717–723.
[105] Janssen I., Ross R. Linking age-related changes in skeletal muscle mass and composition with metabolism and disease. *J Nutr Health Aging.* 2005;9:408–419.
[106] Vandervoort A.A. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve.* 2002;25:17–25.

[107] Lamberts S.W., van den Beld A.W., van der Lely A.J. The endocrinology of aging. *Science.* 1997;278:419–424.
[108] Giordano R., Di Vito L., Lanfranco F., et al. Elderly subjects show severe impairment of déhydroépiandrostérone sulphate and reduced sensitivity of cortisol and aldosterone response to the stimulatory effect of ACTH(1-24). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55:259–265.
[109] Geokas M.C., Haverback B.J. The aging gastrointestinal tract. *Am J Surg.* 1969;117:881–892.
[110] Zoli M., Magalotti D., Bianchi G., et al. Total and functional hepatic blood flow decrease in parallel with ageing. *Age Ageing.* 1999;28:29–33.
[111] Woodhouse K.W., Mutch E., Williams F.M., et al. The effect of âgé on pathways of drug metabolism in human liver. *Age Ageing.* 1984;13:328–334.
[112] Routledge P.A., O'Mahony M.S., Woodhouse K.W. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57:121–126.
[113] Britton E., McLaughlin J.T. Ageing and the gut. *Proceedings of the nutrition society.* 2013;72:173–177.
[114] Dua K.S., Surapaneni S.N., Kuribayashi S., et al. Effect of ageing on hypopharyngeal safe volume and the aerodigestive reflexes protecting the airways. *Laryngoscope.* 2014;124:1862–1868.
[115] Salles N. Basic mechanisms of the aging gastro-intestinal tract. *Dig Dis.* 2007;25:112–117.
[116] Gacouin A., Camus C., Gros A., et al. Constipation in long-term ventilated patients : associated factors and impact on intensive care unit outcomes. *Crit Care Med.* 2010;38:1933–1938.
[117] Van der Spoel J.I., Oudemans-van Straaten H.M. Ubi poop, ibi evacua. *Crit Care Med.* 2010;38:2064–2065.
[118] Miller M., Gravel D., Mulvey M., et al. Health care associated Clostridium difficile infection in Canada : patient âgé and infecting strin type are highly predictive of severe outcome and mortality. *Clin Infect Dis.* 2010;50:194–201.
[119] Communicable Disease Surveillance Center. Clostridium difficile colonization in England and Wales : quartely report. *Communicable Disease Repost Weekly.* 1997;7:412.
[120] Biagi E., Nylund L., Candela M., et al. Through ageing, and beyond : gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One.* 2010;5: e10667.
[121] Schmucker D.L. Age-related changes in liver structure and function : implications for disease ? *Exp Gerontol.* 2005;40:650–659.
[122] Wynne H.A., Cope L.H., Mutch E., et al. The effect of âgé upon liver volume and apparent blood flow in healthy man. *Hepatology.* 1989;9:297–301.
[123] Tajiri K., Shimizu Y. Liver physiology and liver diseases in the elderly. *World J Gastroenterol.* 2013;19:8459–8467.
[124] Sotaniemi E.A., Arranto A.J., Pelkonen O., et al. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans : an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;61:331–339.
[125] Schmucker D.L., Sanchez H. Liver regeneration and aging : a current perspective. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2011;2011:526379.
[126] Ono Y., Kawachi S., Hayashida T., et al. The influence of donor âgé on liver regeneration and hepatic progenitor cell populations. *Surgery.* 2011;150:154–161.
[127] Routledge P.A., O'Mahony M.S., Woodhouse K.W. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57:121–126.
[128] Mahé I, Drouet L. Hémostase et coagulation in Traité de médecine cardiovasculaire du sujet âgé. Assayag P, Davy JM, Friocourt P, Puel J, Belmin J, Fiessinger JN, *et al.* Ed Médecine-Science Flammarion p 83-89
[129] Wilkerson X.R., Sane D.C. Aging and thrombosis. *Seminar Thromb Haemost.* 2002;28:565–567.
[130] Mari D., Mannucci P.M., Coppola R., et al. Hypercoagulability in centenarians : the paradox of successful aging. *Blood.* 1995;85:3144–3149.
[131] Cohen H.J., Harris T., Pieper C.F. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am J Med.* 2003;114:180–187.
[132] Pieper C.F., Rao K.M., Currie M.S., et al. Age, functional status and racial differences in plasma D-dimer levels in community-dwelling elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000;55:M649 7.
[133] Dolan G., Neal K., Cooper P., et al. Protein C, antithrombin III and plasminogen : effect on age, sex and blood group. *Br J Haematol.* 1994;19:798–803.
[134] Mehta J., Mehta P., Lawson D., et al. Plasma tissue plasminogen activator inhibitor levels in coronary artery disease : correlation with âgé and serum triglyceride concentrations. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9:263–268.
[135] Kale S.S., Yende S. Effects of aging on inflammation and hemostasis through the continuum of critical illness. *Aging and Disease.* 2011;6:501–511.

CHAPITRE 47

Particularités physiologiques de l'obèse en réanimation

C. Goulenok; A. Cariou

Définition

L'obésité est un état pathologique caractérisé par un excès de masse adipeuse, réparti de façon généralisée dans les diverses zones grasses de l'organisme. Le mot « obèse » est dérivé du terme latin *obesus* qui signifiait initialement maigre et décharné, participe passé du mot *obedere* signifiant « celui qui est rongé ». Ironie linguistique, l'évolution sémantique l'amènera à définir « celui qui ronge » et finalement, celui qui mange trop, donnant naissance à l'obèse moderne. La différence entre la normalité et l'obésité reste arbitraire. Le concept de poids idéal est en effet issu des compagnies d'assurance nord-américaines qui constatèrent une corrélation entre le poids et la mortalité en fonction de l'âge. Même si différents index existent pour classifier la population selon son excès de graisse, l'index de masse corporelle (IMC) ou *body mass index* (BMI) demeure le plus robuste et le plus fiable à ce jour [1]. Adolphe Quetelet (1796-1874), mathématicien et statisticien belge, est à l'origine de sa création. L'IMC est calculé en divisant le poids de la personne par le carré de sa taille ($kg.m^{-2}$) et il est actuellement l'index le plus largement utilisé dans les études épidémiologiques et cliniques. Lorsque cet indice est supérieur ou égal à 30 $kg.m^{-2}$, l'individu est considéré comme obèse. Entre 25 et 30 $kg.m^{-2}$, on parle de surcharge pondérale ou préobésité. À partir de 40 $kg.m^{-2}$, on parle d'obésité morbide (tableau 47.1). Ces seuils sont communément utilisés par la communauté scientifique ainsi que par un certain nombre d'organismes tels que le National institute of health [1] ou l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Tableau 47.1

Classification OMS en fonction de l'IMC.

Catégorie	Zones d'IMC (en $kg.m^{-2}$)
Insuffisance pondérale	IMC < 18,5
Normal	IMC : 18,5-24,9
Préobèse ou surcharge pondérale	IMC : 25-29,9
Obèse	IMC : 30-39,9
Obésité morbide ou obèse classe III	IMC ≥ 40

Épidémiologie

L'obésité pourrait constituer la première épidémie non infectieuse de notre histoire. Aux États-Unis, on observe depuis 1960, une augmentation importante de la fréquence de l'obésité dans la population générale [2]. À l'heure actuelle, les chiffres sont alarmants puisque 66 % de la population américaine est considérée, selon les définitions en vigueur, comme préobèse ou obèse (IMC > 25 $kg.m^{-2}$), dont 5 % souffrant d'une obésité morbide [3]. Cette évolution n'est pas simplement confinée au territoire nord-américain et la différence observée avec l'Europe semble essentiellement imputable à un simple décalage dans le temps. Initialement, en France, on observait une augmentation beaucoup plus lente de cette prévalence, celle-

ci passant de 6,1 % à 6,5 % entre 1980 et 1991 selon l'étude OBEPI [4]. En 2000, les chiffres deviennent brutalement alarmants : la prévalence de l'obésité augmente de 8,5 % en 1997 à 10,1 % en 2000 [5]. En réanimation, la fréquence de l'obésité est très proche de celle décrite dans la population générale avec, pour les études nord-américaines, une prévalence de 55 % de patients ayant un IMC > 25 $kg.m^{-2}$ [6, 7] et d'environ 35 à 40 % pour les études françaises [8, 9].

Physiologie et physiopathologie de l'obèse en réanimation

La fréquence désormais importante de l'obésité dans la population des patients admis dans les services de réanimation a amené les réanimateurs à être de plus en plus souvent confrontés aux difficultés relatives à ces patients. Lors de leur prise en charge, le réanimateur est confronté à des contraintes spécifiques liées à leur morphologie (fig. 47.1). De plus, les comorbidités associées (respiratoire, cardio-vasculaire, métabolique…) semblent aggraver le pronostic de ces patients lors du séjour en réanimation.

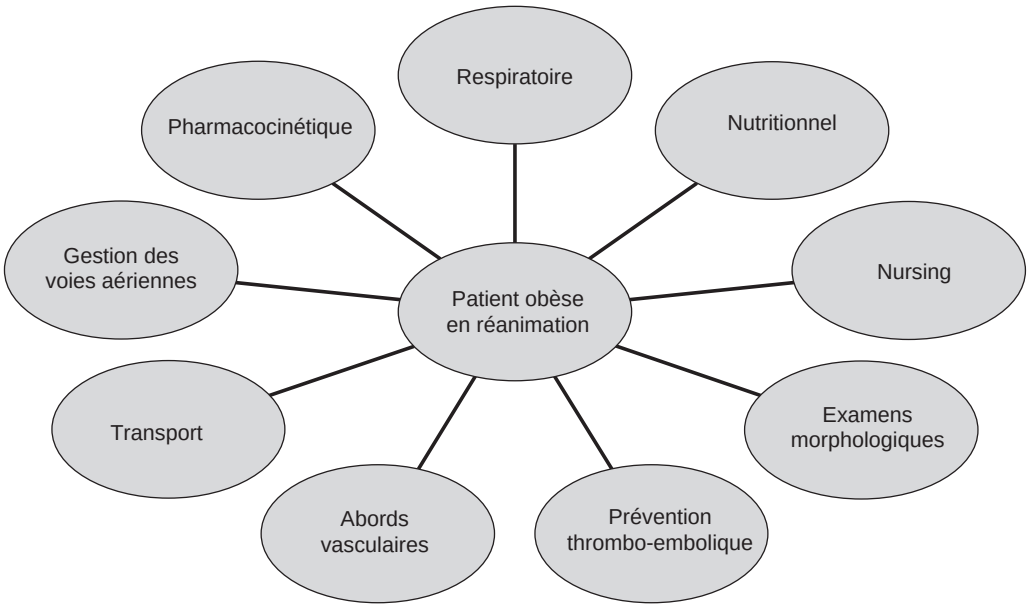


FIG. 47.1 **Spécificités de l'obèse en réanimation.**

Impact nutritionnel

Les perturbations du métabolisme chez le sujet agressé en réanimation s'appliquent de manière identique, voire amplifiée, lorsque le sujet est obèse. En effet, l'idée préconçue d'un effet protecteur de l'excès de masse grasse en cas d'hypercatabolisme est totalement erronée, comme le démontrent les travaux de Jeevanadam [10]. Non seulement la dépense énergétique est similaire, mais, en plus, le catabolisme se fait paradoxalement plus souvent aux dépens de la masse protidique que de la masse grasse. La préexistence d'un syndrome métabolique avec insulinorésistance se majore lors d'une agression. Ainsi, il n'est pas rare qu'au cours d'un séjour prolongé en réanimation, un état avancé de dénutrition se démasque après disparition des œdèmes périphériques. Les règles communément admises pour la nutrition du patient en réanimation sont en majeure partie applicables aux sujets obèses. Cette nutrition peut être débutée le plus rapidement possible par voie entérale ou parentérale. L'évaluation initiale de l'état nutritionnel, ainsi que l'estimation des besoins, notamment par calorimétrie indirecte, sont difficiles et rarement accessibles. Le calcul de l'apport énergétique quotidien par les formules habituelles telles que celle de Harris et Benedict n'a pas été validé pour cette population. L'apport journalier habituellement proposé est de 25 $kcal.kg^{-1}$ en se basant sur le poids ajusté, lui-même équivalent à 80 % du poids mesuré [11]. Il sera composé en grande partie d'hydrates de carbone et de lipides, l'apport protidique devant être de 1,5 à 2 g/kg de poids idéal. Il n'existe pas à l'heure actuelle dans la littérature d'argument suffisamment fort pour prôner une nutrition de type hypocalorique. Ainsi, l'objectif n'est pas de faire perdre du poids aux patients obèses mais de limiter au maximum l'hypercatabolisme de la masse maigre responsable d'une dénutrition.

Effets pharmacocinétiques

La pharmacocinétique chez le patient obèse est un sujet difficile à aborder tant les paramètres intervenants sont nombreux, sans compter les modifications imputables aux pathologies de réanimation (vasoplégie, remplissage) et une variabilité interindividuelle non négligeable. La plupart des études de phases II et III permettant les mises sur le marché des nouvelles thérapeutiques, antibiotiques inclus, intègrent très rarement les sujets obèses rendant difficile la manipulation de ces traitements chez les obèses en réanimation. Seules les données de phase IV permettent dans un deuxième temps d'avoir une meilleure connaissance de la pharmacocinétique dans cette population spécifique. En pratique, les paramètres fondamentaux qui doivent être considérés sont l'absorption selon la voie d'administration, le transport, la distribution dépendant du volume de distribution et enfin l'élimination.

À la différence de tous les autres paramètres, l'absorption par voie orale ne semble pas se modifier chez le sujet obèse [12]. La voie d'administration sous-cutanée, par contre, doit être limitée au maximum.

Le volume de distribution est un paramètre éminemment variable en fonction du poids du patient mais aussi du caractère hydrophile ou lipophile de la molécule administrée. Pour les molécules ayant un caractère hydrophile, le volume de distribution chez le sujet obèse varie peu et ne nécessite pas, dans la plupart des cas, de modification de la posologie. Il n'en est pas de même pour toutes les molécules lipophiles, diffusant bien dans les différents tissus. On estime entre 20 à 50 % l'ajustement posologique à réaliser, lié à l'augmentation de distribution des médicaments chez le sujet obèse [13]. Malheureusement, toutes les molécules au caractère lipophile ne se comportent pas de la même manière rendant difficile la mise au point de règles applicables pour toutes ces molécules. En effet, le volume de distribution ne change pas pour certaines molécules lipophiles, telle que la théophylline, alors qu'il augmente considérablement pour d'autres molécules lipophiles telles que les benzodiazépines. Concernant les antibiotiques, la vancomycine ainsi que les aminosides font partie des rares molécules pour lesquelles il existe des données spécifiques chez le sujet obèse. La vancomycine, antibiotique temps-dépendant, nécessite un calcul de posologie en fonction du poids idéal, une diminution de l'intervalle entre les doses (voire une administration en continu). En revanche, pour les aminosides, antibiotiques concentration-dépendant, le calcul de posologie doit se faire en fonction du poids ajusté.

L'élimination se fait le plus souvent par la voie hépatique ou rénale. Celles-ci peuvent être modifiées chez le sujet obèse. En effet, à fonction rénale normale, il a été mis en évidence une augmentation de la filtration glomérulaire dans la population obèse [14] avec pour conséquence une augmentation de la clairance de certaines drogues. Les lésions histologiques du foie, bien connues chez le sujet obèse, peuvent s'accompagner de diminution de la clairance (propranolol par exemple).

Retentissement cardiovasculaire

En dehors des facteurs de risque d'athérosclérose en rapport avec l'obésité, des anomalies cardiovasculaires ont également été décrites dans cette population, pouvant influencer les modalités de prise en charge de ces patients. Il existe une altération des conditions de charge du ventricule gauche, imputable à une augmentation de la précharge (par augmentation de la volémie) et de la postcharge par activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. À long terme, ces anomalies induisent une hypertrophie et une dilatation du ventricule gauche, puis l'installation d'une dysfonction diastolique. D'autres conséquences ont été mises en évidence : dysfonction myocardique systolique, HTAP, troubles du rythme et de la conduction. Le manque de fiabilité des techniques de surveillance non invasive (brassards à tension, par exemple) peut rendre nécessaire le recours à des explorations hémodynamiques invasives afin d'aider le praticien à guider sa thérapeutique.

Conséquences respiratoires

Chez le sujet obèse, les propriétés mécaniques du système respiratoire sont altérées. Le syndrome restrictif, bien connu chez le sujet obèse, se traduit par une diminution de la capacité pulmonaire totale, de la capacité vitale et de la capacité résiduelle fonctionnelle. L'infiltration adipeuse de la cage thoracique participe en grande partie à l'altération de la compliance pariétale et parenchymateuse. La fréquence plus importante des atélectasies, l'augmentation des résistances des voies aériennes supérieures, l'association à un syndrome d'apnées du sommeil compliquent le sevrage de la ventilation mécanique. Ces altérations de la fonction respiratoire ont des implications pratiques dans le traitement des sujets obèses requérant la ventilation mécanique. Le calcul du volume courant ne doit se faire sur le poids mesuré mais sur le poids idéal théorique [15], le risque majeur étant celui d'un barotraumatisme. Le seuil de pression de plateau par contre, fixé à 30 cmH_2O en cas de compliance normale, pourrait être augmenté à 35 cmH_2O chez ces patients à la compliance diminuée avec l'adjonction d'une pression positive de fin d'expiration de 10 cmH_2O

au moins [16]. Chez les patients obèses sous ventilation mécanique en ventilation spontanée, la position de Trendelenburg inversée à 45° permet une augmentation du volume courant et une diminution de la fréquence respiratoire par rapport à une position 0° ou 90°, pouvant ainsi faciliter le sevrage de la ventilation mécanique [17]. Ces spécificités expliquent probablement en partie que soit observée une augmentation significative de la durée de ventilation mécanique dans plusieurs études s'intéressant au pronostic des sujets obèses ainsi qu'une augmentation de l'incidence des pneumopathies d'inhalation.

Prévention des complications thromboemboliques

Le risque de thrombose veineuse profonde est significativement augmenté chez le sujet obèse, notamment en période postopératoire [18]. Ce risque supplémentaire semble lié à la difficulté de mobilisation, à l'augmentation de la pression intra-abdominale favorisant la stase veineuse, à la polyglobulie, à l'insuffisance cardiaque mais aussi à une diminution de l'activité fibrinolytique et du taux d'antithrombine III [19]. Paradoxalement, alors que cette augmentation de risque est bien connue, il n'existe que peu de travaux s'intéressant à la prévention des troubles thromboemboliques chez le sujet obèse, notamment en réanimation. Cette prévention doit être de plusieurs ordres allant de l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire avec la nécessité d'augmenter les posologies, une mobilisation précoce pendant la période postopératoire, l'utilisation de bas de contention, voire de systèmes de compression pneumatique intermittente.

Aspects techniques de la prise en charge de l'obèse en réanimation

Gestion des voies aériennes supérieures

L'intubation trachéale peut s'avérer plus difficile dans la population obèse par rapport à la population générale. Dans une étude australienne, la limitation de la mobilité du cou et de l'ouverture buccale était les causes principales d'une intubation difficile [20]. Dans une analyse prospective des facteurs associés à une intubation difficile ressortaient uniquement les critères « cou large » et « Mallanpati supérieur ou égal à 3 » alors que le poids, en valeur absolue, n'était pas identifié comme un facteur de risque indépendant [21]. L'incidence de l'intubation difficile serait de l'ordre de 10 à 15 % [22]. Lors de l'intubation du sujet obèse la position en décubitus strict diminue la capacité résiduelle fonctionnelle. L'association à une insuffisance respiratoire chronique et la difficulté d'une oxygénothérapie au masque imposent alors une bonne connaissance des pratiques d'intubation en séquence rapide. L'intubation à l'aveugle par voie nasale peut aussi être envisageable en prenant en compte le risque non négligeable d'épistaxis mais aussi le risque infectieux à moyen terme. Du fait des difficultés de sevrage de la ventilation mécanique chez ces patients, le recours à la trachéotomie est souvent nécessaire. La technique chirurgicale « à ciel ouvert » est alors souvent préférée à la technique percutanée en raison des conformations anatomiques. Si initialement le taux de complications semblait plus élevé lors de la technique percutanée [23], la familiarisation progressive avec la technique l'a rendu possible chez les sujets obèses avec, dans une série récente colligeant 1 000 trachéotomies percutanées, un taux de complication similaire à celui observé dans la population générale des patients de réanimation [24].

Imagerie

La plupart des examens morphologiques réalisés au lit du patient en réanimation tels que la radiographie de thorax mais aussi l'échographie cardiaque transthoracique ou abdominale sont d'un apport très restreint chez le patient obèse. De même, les limitations de poids des tables de scanner et d'imagerie par résonance magnétique (150 à 200 kg) ainsi que le diamètre de l'anneau interne de ces appareils rendaient auparavant difficiles l'utilisation de ces techniques d'imagerie chez le grand obèse. Ces difficultés techniques ont progressivement été prises en compte par les concepteurs et désormais, la plupart des nouveaux appareils radiologiques autorisent des poids supérieurs à 200 kg [25].

Abords vasculaires

La pauvreté du réseau vasculaire superficiel nécessite souvent d'avoir recours à une voie veineuse profonde. L'abord fémoral n'est pas recommandé en raison du risque infectieux par macération et de la grande fréquence des mycoses interplis. Globalement, le risque infectieux est significativement augmenté chez les sujets obèses [26]. La perte fréquente des repères anatomiques, l'épaisseur du pannicule adipeux rendent

souvent difficile l'abord jugulaire interne ou sous-clavier, avec tous les risques inhérents à ces gestes. Dans ces situations spécifiques, l'écho-doppler vasculaire est à l'heure actuelle un apport précieux pour limiter le risque de complications imputables à ces techniques. Le bénéfice de l'écho-guidage, qui a été démontré chez les sujets à morphologie normale [27], est également présent chez le sujet obèse [28]. De la même façon, les difficultés d'abord pour les voies artérielles sont en partie résolues par les techniques d'écho-guidage.

Transport

Le transport intrahospitalier est connu comme facteur de morbidité chez les patients de réanimation [29]. Les brancards étant rarement adaptés aux patients obèses, les transports se font le plus souvent sur leur propre lit de réanimation. Les passages du lit à la table d'examen restent les phases les plus à risque et nécessitent l'intervention d'un plus grand nombre de personnes. Même si à ce jour il n'existe pas d'étude spécifique, les difficultés de brancardage de ces patients et les risques inhérents aux transports pourraient limiter les praticiens dans la réalisation d'examens morphologiques et avoir ainsi un impact sur la qualité de la prise en charge.

Nursing

La morphologie des patients obèses ne leur confère pas d'effet protecteur vis-à-vis des lésions aux points d'appuis. Au contraire, la faible vascularisation du tissu adipeux le rend plus propice aux escarres. Les zones de points d'appuis doivent être régulièrement modifiées afin de limiter le risque de lésions nerveuses par compression. Le nursing doit ainsi être intensifié dans cette population spécifique qui pourrait aussi bénéficier des nouvelles techniques (lits fluidisés, par exemple).

Influence de l'obésité sur le pronostic

Spontanément, l'idée d'une augmentation de la mortalité dans cette population spécifique lors d'un séjour en réanimation paraît évidente, comme c'est le cas dans de nombreuses autres situations. De nombreuses études se sont évertuées à mettre en évidence cette différence de mortalité par rapport aux patients non obèses, avec à ce jour plus d'une vingtaine d'études sur le sujet avec des résultats très contradictoires. Cependant ces études diffèrent par leur dessin (prospective, rétrospective sur base de données…), les définitions utilisées pour l'obésité, les populations analysées (médicale, chirurgicale…), les critères de jugement (mortalité en réanimation, mortalité hospitalière, à 30 jours, ou encore à 1 an). Par ailleurs, le recueil des valeurs du poids et de la taille se fait le plus souvent sous forme d'une estimation au détriment de leur mesure réelle, ce qui constitue une source d'erreurs non négligeable [30]. À la lecture de ces différentes études, une augmentation de la mortalité n'est pas clairement établie après ajustement sur les autres critères de gravité. Il pourrait même exister, au contraire, une tendance à la diminution de la mortalité dans cette population spécifique, comme cela apparaît dans les résultats de plusieurs méta-analyses récentes [31, 32]. Dans la méta-analyse réalisée par Oliveros *et al.*, 23 études ont été intégrées [32]. Les auteurs retrouvent une diminution significative de la mortalité dans le groupe de patients ayant une surcharge pondérale (IMC entre 25 et 29,9) par rapport au groupe de patients ayant un IMC entre 18,5 et 24,9 (OR 0,91, IC 95 % = 0,84-0,98 p = 0,01) ainsi que pour ceux avec un IMC entre 30 et 39 (OR 0,82, IC 95 % = 0,68-0,98). Pour un IMC plus élevé (IMC > 40), les résultats sont cependant non significatifs (OR 0,94, IC 95 % = 0,82-1,07 p = 0,26). Dans la méta-analyse de Hogue *et al.*, 22 études sont intégrées comportant un total de 88 051 patients [31]. Sur l'ensemble des études incluses, 6 rapportent une association positive entre mortalité et obésité, 10 études ne retrouvent pas d'association, et 4 études retrouvent un effet protecteur de l'obésité sur la mortalité en réanimation. Au total, la mortalité en réanimation ne semble pas différer chez les patients obèses par rapport au reste de la population. *A contrario*, la mortalité hospitalière est significativement plus basse chez les patients obèses (RR 0,76, IC 95 % = 0,59-0,92) mais pas chez les obèses morbides (RR 0,83, IC 95 % = 0,66-1,04).

Depuis la publication de ces méta-analyses, de nouvelles études sont venues enrichir le sujet. L'étude de Abhyankar *et al.*, se distingue par le nombre de patients inclus (n = 16 812) mais surtout par une analyse de la mortalité un an après le séjour en réanimation [33]. Les patients obèses présentent une diminution significative de la mortalité par rapport au groupe avec IMC normal. Cette réduction de mortalité atteint 26 % pour la mortalité à trente jours et 43 % pour la mortalité à un an (OR 0,74 ; IC 95 % = 0,64-0,86 et OR 0,57 ; IC 95 % = 0,49-0,67 respectivement). Chez les patients avec une obésité morbide, seule la mortalité à un an est significativement abaissée (baisse de 30 %, OR 0,70 ; IC 95 % = 0,54-0,90). Plus récemment, une autre étude portant sur 154 308 patients de réanimation montrait une relation inverse entre mortalité et IMC, avec

un effet délétère sur la mortalité en cas d'IMC < 18,5 kg/m^2 et un effet protecteur en cas d'IMC compris entre 30 et 39,9 kg/m^2 (OR 0,86 ; IC 95 % = 0,83-0,90) [34].

Ainsi, malgré les limites inhérentes à la qualité de ces différentes études, il semble que les sujets ayant une surcharge pondérale ou une obésité morbide ne souffrent pas d'une augmentation de mortalité en réanimation, et qu'ils pourraient même bénéficier d'un effet protecteur par rapport à la population générale. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer ce résultat étonnant, dont trois sont régulièrement citées :

- la réponse pourrait en partie venir du tissu adipeux. En effet, l'agression liée au séjour en réanimation se caractérise entre autres par un hypercatabolisme dont le tissu adipeux représente un des principaux fournisseurs d'énergie. Celui-ci possède d'autres propriétés moins connues, dont notamment celle d'avoir des fonctions endocrines [35]. Le tissu adipeux possède en effet la capacité de sécréter des hormones appelées adipokines, telles que la leptine, l'adiponectine, l'apeline, l'HGF (*hepatocyte growth factor*), l'interleukine 10 (IL10), ou encore la résistine [35–37]. L'augmentation du taux de certaines de ces hormones possédant des propriétés immunologiques, telles que la leptine [38], pourrait jouer un rôle protecteur. L'élévation du taux de HDL-cholestérol par atténuation de la production de *tumor necrosis factor alpha* (TNFα) [39] ou en tant que précurseur de la biosynthèse des stéroïdes pourrait de la même façon participer à cet effet protecteur [40]. Chez l'homme, les macrophages de type M1 aux propriétés pro-inflammatoires (qui ont un effet délétère au cours du sepsis) peuvent « switcher » vers un phénotype M2 aux propriétés anti-inflammatoires. Cette transformation semble plus importante et plus facile chez les sujets obèses par rapport à la population générale [33, 40, 41] ;
- la deuxième hypothèse concernerait la réserve nutritionnelle conférée par l'obésité, qui serait responsable d'un effet protecteur. Cette hypothèse est étayée par le fait que le bénéfice d'une supplémentation nutritionnelle est observé chez les patients dénutris ou de poids normal, mais pas chez les sujets obèses [42] ;
- enfin, l'une des hypothèses évoquées serait que certains sujets obèses sont hospitalisés en réanimation uniquement pour faciliter leur prise en charge, malgré un niveau de gravité moindre par rapport aux autres patients admis en réanimation [31].

Conclusion

La prise en charge des patients obèses en réanimation et l'influence de cette obésité sur leur pronostic soulèvent un intérêt croissant qui accompagne l'évolution de la démographie de cette affection parmi la population des patients de réanimation. Il existe un certain nombre de spécificités physiopathologiques propres au sujet obèse qu'il importe de connaître afin d'adapter au mieux la prise en charge de cette population en réanimation. Paradoxalement, l'obésité semble avoir un effet protecteur sur le pronostic, justifiant le terme d'*obesity paradox* qui a progressivement émergé dans la littérature sur ce sujet. La réalité de cet effet protecteur et les mécanismes précis sont à ce jour mal établis, mais pourraient faire intervenir un effet protecteur des adipokines et un changement phénotypique des macrophages. Les études à venir devront sans aucun doute revêtir un caractère prospectif et prendre en compte ces paramètres biologiques afin de répondre à la question du pronostic des sujets obèses en réanimation.

Références

[1] Anonymous, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults – The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998;6(suppl. 2):51S–209S [see comment] [erratum appears in Obes Res, nov. 1998, 6 : 464].

[2] Ogden C.L., Flegal K.M., Carroll M.D., et al. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. [see comment]. *JAMA.* 2002;288:1728–1732.

[3] Ogden C.L., Carroll M.D., Curtin L.R., et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA.* 2006;295:1549–1555.

[4] Basdevant A. Obésité : épidemiologie et santé publique. *Ann Endocrinol.* 2000;61(suppl. 6):6–11.

[5] Charles M.A., Basdevant A., Eschwege E. Prevalence de l'obesite de l'adulte en France La situation en, 2000. *Ann Endocrinol.* 2002;63(2 Pt 1):154–158.

[6] O'Brien Jr. J.M., Phillips G.S., Ali N.A., et al. Body mass index is independently associated with hospital mortality in mechanically ventilated adults with acute lung injury [see comment]. *Crit Care Med.* 2006;34:738–744.

[7] Ray D.E., Matchett S.C., Baker K., et al. The effect of body mass index on patient outcomes in a medical ICU. *Chest.* 2005;127:2125–2131.

[8] Garrouste-Orgeas M., Troche G., Azoulay E., et al. Body mass index. An additional prognostic factor in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2004;30:437–443.
[9] Goulenok C., Monchi M., Chiche J.D., et al. Influence of overweight on ICU mortality : a prospective study. *Chest.* 2004;125:1441–1445.
[10] Jeevanandam M., Ramias L., Schiller W.R. Altered plasma free amino acid levels in obese traumatized man. *Metabolism.* 1991;40:385–390.
[11] Breen H.B., Ireton-Jones C.S. Predicting energy needs in obese patients. *Nutr Clin Pract.* 2004;19:284–289.
[12] Cheymol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1993;25:103–114.
[13] Boulamery-Velly N.S.B.B. Particularités pharmacocinétiques chez le patient obèse. *Réanimation.* 2006;15:427–432.
[14] Salazar D.E., Corcoran G.B. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *Am J Med.* 1988;84:1053–1060.
[15] Clec'h C., Cohen Y. Prise en charge des patients obèses en réanimation. Aspects physiopathologiques et thérapeutiques. *Réanimation.* 2006;15:439–444.
[16] Pelosi P., Ravagnan I., Giurati G., et al. Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis. *Anesthesiology.* 1999;91:1221–1231.
[17] Burns S.M., Egloff M.B., Ryan B., et al. Effect of body position on spontaneous respiratory rate and tidal volume in patients with obesity, abdominal distension and ascites. *Am J Crit Care.* 1994;3:102–106.
[18] Fernandez Jr. A.Z., Demaria E.J., Tichansky D.S., et al. Multivariate analysis of risk factors for death following gastric bypass for treatment of morbid obesity. *Ann Surg.* 2004;239:698–702 discussion 702–3.
[19] Bern M.M., Bothe Jr. A., Bistrian B., et al. Effects of low-dose warfarin on antithrombin III levels in morbidly obese patients. *Surgery.* 1983;94:78–83.
[20] Williamson J.A., Webb R.K., Szekely S., et al. The Australian Incident Monitoring Study. Difficult intubation : an analysis of 2 000 incident reports. *Anaesth Intensive Care.* 1993;21:602–607.
[21] Brodsky J.B., Lemmens H.J., Brock-Utne J.G., et al. Morbid obesity and tracheal intubation. *Anesth Analg.* 2002;94:732–736.
[22] Buckley F.P., Robinson N.B., Simonowitz D.A., et al. Anaesthesia in the morbidly obese. A comparison of anaesthetic and analgesic regimens for upper abdominal surgery. *Anaesthesia.* 1983;38:840–851.
[23] Byhahn C., Lischke V., Meininger D., Halbig S., et al. Peri-operative complications during percutaneous tracheostomy in obese patients. *Anaesthesia.* 2005;60:12–15.
[24] Rosseland L.A., Laake J.H., Stubhaug A. Percutaneous dilatational tracheotomy in intensive care unit patients with increased bleeding risk or obesity. A prospective analysis of 1 000 procedures. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55:835–841.
[25] de Bucourt M., Streitparth F., Wonneberger U., et al. Obese patients in an open MRI at 1.0 Tesla : image quality, diagnostic impact and feasibility. *Eur Radiol.* 2011;21:1004–1015.
[26] Dossett L.A., Dageforde L.A., Swenson B.R., et al. Obesity and site-specific nosocomial infection risk in the intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt).* 2009;10:137–142.
[27] Hind D., Calvert N., McWilliams R., et al. Ultrasonic locating devices for central venous cannulation : meta-analysis. *BMJ.* 2003;327:361.
[28] Brusasco C., Corradi F., Zattoni P.L., et al. Ultrasound-guided central venous cannulation in bariatric patients. *Obes Surg.* 2009;19:1365–1370.
[29] Waydhas C. Intrahospital transport of critically ill patients. *Crit Care.* 1999;3:R83–R89.
[30] Bloomfield R., Steel E., MacLennan G., et al. Accuracy of weight and height estimation in an intensive care unit : Implications for clinical practice and research. *Crit Care Med.* 2006;34:2153–2157.
[31] Hogue Jr. C.W., Stearns J.D., Colantuoni E., et al. The impact of obesity on outcomes after critical illness : a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2009;35:1152–1170.
[32] Oliveros H., Villamor E., Abhyankar. Obesity and mortality in critically ill adults : a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16:515–521.
[33] Abhyankar S., Leishear K., Callaghan F.M., et al. Lower short- and long-term mortality associated with overweight and obesity in a large cohort study of adult intensive care unit patients. *Crit Care.* 2012;16:R235.

[34] Pickkers P., de Keizer N., Dusseljee J., et al. Body mass index is associated with hospital mortality in critically ill patients : an observational cohort study. *Crit Care Med.* 2013;41:1878–1883.
[35] Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2548–2556.
[36] Rehman J., Considine R.V., Bovenkerk J.E., et al. Obesity is associated with increased levels of circulating hepatocyte growth factor [see comment]. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1408–1413.
[37] Boucher J., Masri B., Daviaud D., et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology.* 2005;146:1764–1771.
[38] Arnalich F., Lopez J., Codoceo R., et al. Relationship of plasma leptin to plasma cytokines and human survivalin sepsis and septic shock. *J Infect Dis.* 1999;180:908–911.
[39] Chien J.Y., Jerng J.S., Yu C.J., et al. Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis. *Crit Care Med.* 2005;33:1688–1693 [see erratum in Crit Care Med, 2005 ; 33 : 2727].
[40] Langouche L., Perre S.V., Thiessen S., et al. Alterations in adipose tissue during critical illness : an adaptative and protective response? *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:507–516.
[41] Porcheray F., Viaud S., Rimaniol A.C., et al. Macrophage activation switching : an asset for the resolution of the inflammation. *Clin Exp Immunol.* 2005;142:481–489.
[42] Alberda C., Gramlich L., Jones N., et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients : results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med.* 2009;35:1728–1737.

CHAPITRE 48

Paramètres biologiques : valeurs normales et unités de mesure[1]

F. Chemouni; Y. Cohen; F. Gonzalez

Les paramètres biologiques sont des éléments indispensables à l'orientation diagnostique et à l'appréciation de l'évolution des patients.

Il est indispensable non seulement de savoir prescrire avec discernement des examens complémentaires, mais encore de connaître précisément les valeurs normales du paramètre biologique demandé, exprimées dans les unités de mesure définies par des conventions internationales et dans celles, souvent non conformes aux recommandations internationales, encore utilisées par certains laboratoires.

Valeurs normales

Une valeur n'a de sens que si elle apporte un résultat utile, c'est-à-dire ayant une valeur diagnostique, thérapeutique ou pronostique. Cette valeur est toujours basée sur l'existence d'une différence entre le résultat obtenu chez le patient et la valeur normale du paramètre étudié. Cela implique que soient établies des normes et que l'on puisse les comparer au résultat obtenu chez le patient.

C'est au cours du XIX^{e} siècle qu'est apparu le concept de l'association entre un état pathologique et des modifications biologiques. Le développement des outils statistiques, avec l'adaptation de la « loi des grands nombres » de Bernoulli et la « loi des erreurs » de Gauss et Legendre, a permis, à la fin de la Première Guerre mondiale, au scientifique belge Quetelet de définir pour la première fois l'intervalle normal de paramètres biologiques.

C'est entre 1920 et 1930 que le principe de valeur normale a été accepté et que les outils mathématiques ont été développés [1].

Le taux normal est établi à partir d'une population de référence. On comprend alors que le choix de la population de référence est capital, car il conditionne toute l'interprétation des dosages.

Population de référence

La qualité primordiale de la population de référence dans le cadre de l'étude des valeurs normales des paramètres biologiques est sa représentativité de la population générale (non malade). Idéalement, il faut donc constituer un échantillon tiré au sort de volontaires sains, ce qui suppose de disposer d'une base de sondage à partir de laquelle effectuer le tirage au sort.

En pratique, la population de référence est difficile à choisir et les problèmes rencontrés sont nombreux, tenant à la complexité de la notion de volontaires sains. Il est d'abord indispensable d'écarter de cette population de référence, par un interrogatoire poussé, toutes les personnes sous traitement non curatif (contraceptif oral, par exemple) ou pratiquant une automédication (aspirine). Ensuite, même des sujets en apparence sains peuvent constituer une population de référence non représentative. C'est le cas notamment des donneurs de sang volontaires qui renouvellent leur sang plusieurs fois par an et présentent certaines caractéristiques différentes de celles de la population générale. En dehors de ce problème de biais de sélection, une population de référence n'est en général pas homogène. C'est évident pour le sexe, mais c'est aussi vrai pour le poids ; deux éléments pouvant faire varier grandement la définition des valeurs normales [2].

Le plus grand soin doit donc être apporté au choix de la population de référence, tout en tenant compte dans la détermination des valeurs normales de l'hétérogénéité de celle-ci.

Résultat normal

Les valeurs normales d'un dosage sont déterminées pour une population donnée en réalisant ce dosage sur un échantillon suffisamment grand de cette même population considérée comme exempte de maladie. La répartition des valeurs ainsi collectées obéit généralement à une loi gaussienne. Si la distribution des valeurs obéit effectivement à la loi normale (loi de Gauss), il est alors défini deux paramètres : la moyenne et l'écart-type.

Dans une courbe gaussienne, le nombre de sujets compris entre la moyenne et un écart-type est de 68 %, entre la moyenne et deux écarts-types de 95,5 %, et entre la moyenne et trois écarts-types de 99,7 %. Classiquement, les valeurs normales sont comprises entre la moyenne plus ou moins deux écarts-types.

Mais le plus souvent, la distribution des valeurs au sein d'une population n'est pas gaussienne.

En remplaçant les valeurs obtenues par leur logarithme [3], on peut dans certains cas s'approcher d'une distribution gaussienne et déterminer ainsi l'intervalle des normales. Si cette transformation ne permet pas d'aboutir à une distribution gaussienne, l'intervalle des valeurs normales sera celui qui englobe les résultats obtenus dans 95 % de la population de référence.

Variations physiologiques

Il existe des variations physiologiques faisant modifier la valeur normale. Le sexe, l'âge, la grossesse et moins fréquemment l'horaire de prélèvement entraînent des variations de ces paramètres [4, 5, 6, 7]. Pour nombre de dosages, il existe des valeurs normales différentes entre les hommes et les femmes (fer sérique, acide urique, etc.). Il existe également des variations considérables en fonction de l'âge (numération formule sanguine du nouveau-né, du nourrisson et de l'adulte). La grossesse entraîne des modifications physiologiques (anémie). Enfin, l'horaire du prélèvement est d'une grande importance pour certains dosages qu'il faut interpréter en fonction du rythme nycthéméral (cortisol plasmatique).

Il est donc indispensable de connaître l'intervalle normal de ces valeurs en fonction du contexte pour une interprétation correcte des résultats.

Unités de mesure

Unité molaire

La concentration d'une substance en solution est la masse de cette substance dissoute par unité de volume de la solution.

Les conventions internationales ont défini des règles strictes (le système international : SI) consistant à exprimer les concentrations en unités molaires, c'est-à-dire en nombre de moles par litre de solution [3, 8, 9].

Pour mieux comprendre le système molaire, prenons l'exemple du glucose ($C_6H_{12}O_6$, de masse molaire égale à 180 g/mol). Quand une masse de glucose de 180 g est dissoute dans 1 litre de solution, la concentration de cette solution est d'une mol/L : c'est une solution molaire. Cette unité de mesure est totalement logique, car l'important pour une cellule c'est le nombre de moles dont elle dispose et non pas la masse en grammes. En effet, c'est la masse molaire qui détermine le pouvoir osmotique. De plus, l'expression des concentrations en unités molaires permet de connaître directement la charge électrique.

Ce système est donc plus adapté à l'étude du fonctionnement des organismes vivants que l'expression en grammes par litre.

Pour passer de la concentration en grammes par litre à la concentration en moles par litre, on utilise la relation suivante :

$$\text{Concentration en mol / L} = \text{concentration en g / L / masse molaire en g / mol}$$

Enfin, pour utiliser la concentration molaire d'une substance, il faut connaître avec précision la masse molaire de la substance. Le taux de protéines du sérum est toujours exprimé en gramme par litre car il s'agit d'un mélange dont la masse molaire n'est pas définissable.

Milliéquivalent

Les différents liquides de l'organisme sont en équilibre électrolytique, c'est-à-dire que le nombre total des milliéquivalents par litre (mEq/L) des cations est égal à celui des anions. Le nombre des électrolytes plasmatiques est de 155 pour les cations et de 155 pour les anions, soit un total de 310 mEq/L.

L'expression du ionogramme en millimoles et milliéquivalents par litre obéit aux règles suivantes [10] :

- pour les ions monovalents (Na^+, Cl^-, etc.), l'expression en mEq/L et l'expression en mmol/L sont équivalentes ;
- pour les ions bivalents (Ca^{2+}, Mg^{2+}, etc.), la concentration exprimée en mEq/L sera deux fois celle exprimée en mmol/L. Par exemple, pour une concentration de calcium (Ca^{2+}) en mmol/L égale à 2,5, la concentration en mEq/L est de 5.

Valeurs normales chez l'adulte

Les valeurs normales des principaux paramètres biologiques sont données dans les tableaux ci-après (ces valeurs concernent uniquement l'adulte) :

- ionogramme et autres dosages sériques (Tableau 48.1) ;

Tableau 48.1

Ionogramme et autres dosages sériques [3, 10, 11].

Molécule	Concentration en unités SI	Concentration en système de masse
Lactates artériels[1]	0,5 à 2,0 mmol/L	45 à 180 mg/L
Acide urique	H : 180 à 420 µmol/L F : 150 à 360 µmol/L	H : 30 à 71 mg/L F : 25 à 60 mg/L
ALAT	H : 10 à 55 U/L F : 7 à 30 U/L	
Albumine	540 à 650 µmol/L	37 à 45 g/L
Ammonium	20 à 60 µmol/L	0,3 à 1,0 mg/L
α_1-antitrypsine	40 à 80 mmol/L	2 à 4 g/L
ASAT	H : 10 à 40 U/L F : 9 à 25 U/L	
Bicarbonates standard	22 à 29 mmol/L	–
Bilirubine totale	3 à 12 µmol/L	2 à 7 mg/L
Bilirubine conjuguée	< 1 µmol/L	< 0,5 mg/L
Bilirubine non conjuguée	3 à 12 µmol/L	2 à 7 mg/L
Calcium total	2,2 à 2,6 mmol/L	88 à 104 mg/L
Calcium ionisé	1,06 à 1,31 mmol/L	42,5 à 52,5 mg/L
Chlorures	104 ± 2 mmol/L	3,69 ± 0,07 g/L
Cortisolémie (variations nycthémérales) – 8 h – 12 h – 16 h – 20 h	414 à 550 nmol/L 330 à 414 nmol/L 220 à 280 nmol/L 140 à 220 nmol/L	150 à 200 µg/L 120 à 150 µg/L 80 à 100 µg/L 50 à 80 µg/L
CO_2 total artériel	22 à 29 mmol/24 h	–
CO_2 total veineux	24 à 34 mmol/L	–
CPK	H : 60 à 400 U/L F : 40 à 150 U/L	
Fer sérique	H : 16 à 28 µmol/L F : 13 à 25 µmol/L	H : 0,90 à 1,55 mg/L F : 0,75 à 1,40 mg/L
Fer (capacité totale de fixation)	54 à 62 µmol/L	3,1 à 3,5 mg/L
Fer (capacité latente)	35,0 à 46,5 µmol/L	2,0 à 2,6 mg/L
Ferritine		H : 20 à 300 µg/L F : 20 à 200 µg/L
Fibrinogène	7 à 10 µmol/L	2 à 4 g/L
Glucose à jeun	3,3 à 6,1 mmol/L	0,6 à 1,1 g/L
Gamma-Glutamine transférase (GGT)	H : 1 à 94 U/L F : 1 à 70 U/L	
Haptoglobine	11 à 16 µmol/L	1,0 à 1,5 g/L
Hémoglobine libre	10 à 40 nmol/L	0,20 à 0,60 mg/L
LDH	90 à 250 U/L	
Lipase	30 à 190 U/L	
Magnésium	0,7 à 1,0 mmol/L	16 à 23 mg/L
Orosomucoïde (acide)	15 à 30 µmol/L	0,6 à 1,2 g/L

Molécule	Concentration en unités SI	Concentration en système de masse
Phosphates[2]	1,14 ± 0,16 mmol/L	35 ± 5 mg/L exprimé en phosphore
Phospholipides	2,08 à 3,22 mmol/L	1,6 à 2,5 g/L
Plasminogène	–	100 à 150 mg/L
Potassium	3,5 à 4,5 mmol/L	–
Préalbumine	2 à 8 µmol/L	0,10 à 0,40 g/L
Procalcitonine	–	< 0,25 ng/mL[3]
Protéine C réactive (CRP)	–	5 à 12 mg/L
Protéines totales	–	72 ± 3 g/L
Sodium	136 à 144 mmol/L	–
Thyroxine (T4)	65 à 180 nmol/L	50 à 140 mg/L
Transferrine (coefficient de saturation)	H : 20 à 40 % F : 15 à 25 %	–
Triglycérides	H : 0,3 à 1,6 mmol/L F : 0,3 à 1,2 mmol/L	H : 0,3 à 1,4 g/L F : 0,3 à 1 g/L
TSH	–	0,4 à 4 mUI/L
Urée	2,5 à 7,5 mmol/L	0,15 à 0,45 g/L

H : homme ; F : femme.

[1] Hyperlactacidémie : augmentation des lactates avec baisse du pH. Hyperlactatémie : augmentation des lactates isolée sans modification du pH.

[2] Le phosphore sanguin se dit phosphatémie et non phosphorémie.

[3] Chez les patients médicaux. Des taux s'élevant jusqu'à 8 ng/mL ont été observés en période postopératoire précoce sans signification pathologique [12].

- hémogramme (Tableau 48.2) ;

Tableau 48.2

Hémogramme [13].

	Unité traditionnelle	Unité SI
Hémoglobine	H : 13 à 17 g/100 mL F : 11,5 à 15 g/100 mL	H : 8 à 10,5 mmol/L F : 7 à 9,3 mmol/L
Hématies	4 000 000 à 5 000 000/mm^3	4 à 5 T/L (T = téra = 10^{12})
Hématocrite	H : 40 à 54 % F : 37 à 47 %	H : 0,40 à 0,54 F : 0,37 à 0,47
Réticulocytes	40 000 à 60 000/mm^3	40 à 60 G/L
Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH)	27 à 32 pg	1,7 à 2 fmol (f = femto = 10^{-15})
Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)	32 à 36 g/100 mL	0,32 à 0,36 %
Volume globulaire moyen (VGM)	86 à 90 µm^3	86 à 90 fl
Leucocytes	5 000 à 10 000/mm^3	5 à 10 G/L (G = giga = 10^9)

Hématocrite = volume globulaire/volume plasmatique ; TCMH = hémoglobine en g/100 mL/nombre d'hématies en téra/L ; CCMH = hémoglobine en g/100 mL/hématocrite (%).

H : homme ; F : femme.

- gaz du sang artériel (Tableau 48.3) ;

Tableau 48.3

Gaz du sang artériel [10].

	mmHg ou torrs (X 0,133 → KPa)	KPa (X 7,50 → mmHg)
PaO_2	80 à 100	10,6 à 13,3
PCO_2	35 à 45	4,6 à 6
SaO_2	95 à 100 %	95 à 100 %
pH	7,38 à 7,42	7,38 à 7,42

- hémostase (Tableau 48.4) ;

Tableau 48.4

Hémostase [10, 14].

Nom	Facteur	Lieu de production	Concentration sérique (µg/mL)	Demi-vie (en heures)
Fibrinogène	I	Foie	2 500	90
Prothrombine	II	Foie et vit. K	150	65-80
Proaccélérine	V	Foie	10	15-36
Proconvertine	VII	Foie et vit. K	0,5	5
Antihémophilique A	VIII	Moelle, foie, rate	0,1-0,2	12-16
Antihémophilique B	IX	Foie et vit. K	3	18-24
Facteur Stuart	X	Foie et vit. K	15	40
Plasma-thromboplastin-antécédent (PTA)	XI		5	45-70
Facteur Hageman	XII		27-40	50
Facteur stabilisant de la fibrine	XIII		20	140
D-dimères			< 0,5	

- objectifs thérapeutiques des traitements anticoagulants (Tableau 48.5) ;

Tableau 48.5

Objectifs thérapeutiques des anticoagulants [8, 15].

Mode d'administration	Horaires de contrôle	Examen et résultats souhaités	Héparinémie/ Activité anti-Xa
Héparine Perfusion continue	Indifférent, au minimum 4 h après le début de la perfusion continue	TCA : 2 à 3 fois le TT	0,3 à 0,6 U/mL
Héparine injection sous-cutanée	Entre 2 injections : – 6e h (si 2 inj.) – 4e h (si 3 inj.)	TCA : 2 à 3 fois le TT	0,3 à 0,6 U/mL
HBPM curative	4 h après inj. sous-cutanée	Activité anti-Xa : 0,5 à 1 U/mL	
AVK	Dépendant de la molécule utilisée	INR 2 à 3 (> 3 pour des cas particuliers)	

TCA : temps de céphaline activé ; TT : temps témoin ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; AVK : antivitamine K ; INR : *International Normalised Ratio*.

- ionogramme et autres dosages urinaires (Tableau 48.6) ;

Tableau 48.6

Ionogramme et autres dosages urinaires [3, 10].

Molécule	Concentration en mol/24 h	Concentration en g/24 h
AMP cyclique	2 à 8 µmol	0,7 à 2,6 mg
Calciurie	H : < 8 mmol F : < 6 mmol	H : < 320 mg F : < 240 mg
Cortisol libre	0,06 à 0,22 µmol	20 à 80 µg
Cortisolurie des 24 heures (hors test de freination)	30 à 200 nmol/24 h	
Créatinine	H : 177 à 230 µmol/kg/24 h F : 124 à 185 µmol/kg/24 h	H : 20 à 26 mg/kg/24 h F : 14 à 21 mg/kg/24 h
Glucose	0	0
Magnésium	1 à 1,5 mmol	24 à 36 mg
Phosphates	15 à 33 mmol	0,45 à 1,0 g
Potassium	20 à 120 mmol	0,78 à 4,7 g
Protéines plasmatiques	–	< 100 mg
Sodium	30 à 300 mmol	0,7 à 7,0 g
Urée	200 à 500 mmol	12 à 30 g

Volume d'urine normal : adulte = 800 à 1 800 mL par 24 h, soit 16 à 20 mL par kg ; 10 ans = 700 à 1 400 mL/24 h ; 3 ans = 500 à 700 mL/24 h ; 6 mois = 350 à 500 mL/24 h ; nouveau-né = 50 à 300 mL/24 h.

H : homme ; F : femme.

- vitamines et oligo-éléments (Tableau 48.7) ;

Tableau 48.7

Vitamines et oligo-éléments.

Molécule	Concentration en unités SI	Concentration en système de masse
Céruplasmine	–	0,2 à 0,4 g/L
Cuivre libre	13 à 22 µmol/L	70 à 155 µg/L
Sélénium sérique	–	70 à 100 µg/L
Vitamine B9 (acide folique)	7 à 36 nmol/L	3 à 16 ng/mL
Vitamine B12 (cyanocobalamine)	74 à 516 pmol/L	100 à 700 pg/mL
Vitamine C	28 à 100 µmol/L Carence si < 19,5 µmol/L Scorbut évoqué si < 14 µmol/L	5 à 17 mg/L Carence si < 3,5 mg/L Scorbut évoqué si < 2,5 mg/L
Vitamine D (25(OH)D)	25 à 137,5 nmol/L	10 à 55 ng/mL
Zinc sérique	9,2 à 19,9 µmol/L	60 à 130 µg/dL

- peptides natriurétiques (Tableau 48.8) ;

Tableau 48.8

Peptides natriurétiques [16].

Molécule	Valeur normale	Seuil diagnostique
BNP	Élimine une insuffisance cardiaque aiguë : valeur < 100 pg/mL	Forte probabilité d'insuffisance cardiaque si > 400 pg/mL
NTproBNP	Élimine une insuffisance cardiaque aiguë : Valeur < 300 pg/mL	Forte probabilité d'insuffisance cardiaque si : > 450 pg/mL si < 50 ans > 900 pg/mL si > 50 ans et < 75 ans > 1 800 pg/mL si > 75 ans

- marqueurs tumoraux (Tableau 48.9).

Tableau 48.9

Marqueurs tumoraux.

Marqueur	Valeur seuil	Pathologies associées
5-HIAA urinaires	45 mmol/24 h	– Pathologies malignes : tumeurs carcinoïdes (tube digestif), certains cancers du pancréas, de l'ovaire, du poumon, etc. – Pathologie non tumorale : ischémie myocardique – Augmentation physiologique en cas de régime riche en tryptophane (bananes, chocolat, fruits secs, etc.)
ACE	Non-fumeurs : 5 ng/mL Fumeurs : 10 ng/mL	– Pathologies malignes : cancers du sein, du tube digestif (côlon), de l'ovaire, de l'utérus, du poumon, cancer médullaire de la thyroïde – Pathologies non tumorales : tabagisme, alcoolisme, pathologies inflammatoires digestives, pathologies pulmonaires, insuffisance rénale chronique
α-fœtoprotéine	15 µg/L	– Pathologies malignes : hépatocarcinome, tumeur du testicule, cancers bronchiques et digestifs (pancréas). – Pathologies non tumorales : hépatite virale, cirrhose. – Augmentation physiologique pendant la grossesse (de la 6^{e} à la 32^{e} semaine)
CA 125	35 UI/L	– Pathologies malignes : tumeurs séreuses de l'ovaire, cancers du pancréas, du foie, du poumon, etc. – Pathologies non tumorales : hépatite, cirrhose, pathologie des séreuses, maladies auto-immunes, endométriose, etc. – Augmentation physiologique en cas de grossesse et au début du cycle menstruel.
CA 15-3	30 UI/L	– Pathologies malignes : cancer du sein, cancer bronchique, cancer de l'ovaire, cancer du pancréas, cancer de l'estomac ou du foie. – Pathologies bénignes ou non tumorales : tumeurs bénignes du sein, hépatite, cirrhose, bronchite chronique, endométriose. – Augmentation physiologique en cas de grossesse et d'allaitement.
CA 19-9	37 UI/L	– Pathologies malignes : tumeurs digestives (pancréas, biliaire, estomac, côlon, œsophage, foie), cancer épithélial mucineux de l'ovaire, cancer du poumon, cancer du sein ou de l'endomètre, tumeurs urothéliales, etc. – Pathologies non tumorales : maladies inflammatoires, hépatite chronique et cirrhose, pathologie non tumorale du pancréas ou des voies biliaires, etc.
Calcitonine	– Valeurs basales < 10 pg/mL – Réponse au test de stimulation par la pentagastrine < 30 pg/mL	– Pathologies malignes : cancer médullaire de la thyroïde, autres tumeurs neuro-endocrines – Pathologie non tumorale : grossesse et allaitement
Chromogranine A	20 à 100 ng/mL	– Pathologies malignes : tumeurs carcinoïdes (tube digestif), certains cancers du pancréas, de l'ovaire, du poumon, etc. – Pathologies non tumorales : insuffisance rénale, achloridie gastrique (gastrite atrophique, prise d'inhibiteur de pompe à proton, anti-H2), prise de corticoïdes
NSE	12,5 ng/mL	– Pathologies malignes : tumeurs neuro-endocrines du tube digestif, des voies biliaires, du pancréas ou bronchique, phéochromocytome, paragangliome, neuroblastome, cancer médullaire de la thyroïde, cancer de la prostate à différenciation neuro-endocrine – Pathologies non tumorales : maladies pulmonaires ou cérébrales, etc.
PSA total	4 ng/mL	– Pathologies malignes : cancer de la prostate

Marqueur	Valeur seuil	Pathologies associées
		– Pathologies non tumorales : toute lésion bénigne de prostate (adénome de prostate, prostatite, etc.)

Les principaux facteurs de conversion permettant de passer des grammes aux moles sont donnés dans le tableau 48.10.

Tableau 48.10

Principaux facteurs de conversion [10].

	Constante de conversion Gramme → Mole	Constante de conversion Mole → Gramme
Bilirubine	1,71 (mg/L → µmol/L)	0,585 (µmol/L → mg/L)
Calcium	0,025 (mg/L → mmol/L)	40 (mmol/L → mg/L)
Créatinine	8,85 (mg → µmol)	0,113 (µmol → mg)
Glucose	5,56 (g/L → mmol/L)	0,180 (mmol/L → g/L)
Haptoglobine	11,1 (g/L → µmol/L)	0,09 (µmol/L → g/L)
Lactates	0,011 (mg → mmol)	90,1 (mmol → mg)
Phosphatémie	0,0323 (mg/L → mmol/L)	31 (mmol/L → mg/L)
Potassium[1]	25,6 (g/L → mmol/L)	0,039 (mmol/L → g/L)
Sodium[2]	43,5 (g/L → mmol/L)	0,023 (mmol/L → g/L)
Hémoglobine	0,621 (g/100 mL → mmol/L)	1,611 (mmol/L → g/100 mL)
TCMH	0,0621 (pg → fmol)	16,11 (fmol → pg)
CCMH	0,621 (g/100 mL → mmol/L)	1,611 (mmol/L → g/100 mL)

[1] 1 g de KCl = 13 mmol.

[2] 1 g de NaCl = 17 mmol.

Références

[1] Büttner J. Biological variation and quantification of health : the emergence of the concept of normality. *Clin Chem Lab Med.* 1998;36:69–73.

[2] Piton A., Poynard T., Imbert Bismut F., et al. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects : consequence for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1998;27(5):1213–1219.

[3] Borel J., Caron J., Chanard J., et al. *Comment prescrire et interpréter un examen biochimique.* In: 2e éd Paris: Maloine; 1984.

[4] Martin J.L., Larsen P.D., Hazen S.E. Interpreting laboratory values in ederly surgical patients. *AORN J.* 1997;65(3):621–626.

[5] Doumas B.T. The evolution and limitations of accuracy and precision standards. *Clin Chim Acta.* 1997;260(2):145–162.

[6] Schurman S.J., Perlman S.A., Chamizo W. Plasma creatinine results derived from an endpoint modifications of the Jaffé method. *Pediat Nephrol.* 1998;12(5):414–416.

[7] Faria S.H. Assessing laboratory values : serum Na^+, K^+, and Ca^{2+}. *Home Care Provid.* 1998;3:273–276.

[8] Dufty J.M., Graig S., Stevenson K.J., et al. Calculation of system international index : how many calibrant plasmas are required ? *J Clin Pathol.* 1997;50(1):40–44.

[9] Kratz A., Lewandrowski K.B. Normal reference laboratory values. *N Engl J Med.* 1998;339(15):1063–1072.

[10] Blacque-Belair A., Mathieu de Fossey B., Fourestier M. *Dictionnaire des constantes biologiques et physiques en médecine. Applications cliniques et pratiques.* In: 6e éd Paris: Maloine; 1991.

[11] Brabant G., Beck-Peccoz P., Jarzab B., et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH ? *Eur J Endocrinol.* 2006;154(5):633–637.
[12] Clec'h C., Fosse J.P., Karoubi P., et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:102–107.
[13] Dreyfus B., Breton-Gorius J., Reyes F., et al. *L'hématologie.* In: 4e éd Paris: Flammarion; 1992.
[14] Stein P.D., Hull R.D., Patel K.C., et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism : a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140(8):589–602.
[15] Leroy J. *Hémostase et thrombose.* In: 3e éd Paris: La Simarre; 1988.
[16] Felker G.M., Petersen J.W., Mark D.B. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ.* 2006;175(6):611–617.

[1] Ce chapitre a été coordonné par P.-E. Bollaert.

II - Réponses A L'Agression

CHAPITRE 49

Définition de l'agression, défaillance multiviscérale

R. Leclercq; P. Charbonneau; C. Daubin; N. Terzi; D. du Cheyron

Définition générale de « l'agression »

L'agression de l'organisme est pluriforme :

- traumatismes, contusions, plaies, etc. ;
- agression chimique exogène : gaz inhalés, caustiques ;
- agression chimique endogène : pancréatite ;
- brûlures, électrocution, etc. ;
- agression microbienne directe ou indirecte (bactéries, virus, parasites, etc.).

En réanimation médicale, cette dernière circonstance est la plus fréquente. Toutefois, la réponse de l'organisme à l'agression a une voie commune : la réponse « inflammatoire », quelle que soit la nature initiale du dommage tissulaire.

Ce chapitre abordera :

- les déterminants de l'agression bactérienne ;
- les conséquences tissulaires de la réponse inflammatoire, immunologique et vasculaire conduisant à la défaillance multiviscérale, c'est-à-dire les conséquences lésionnelles de l'immunité innée.

En revanche :

- les aspects cellulaires immunologiques de la réponse inflammatoire seront développés ultérieurement ainsi que la réponse vasculaire à l'agression (voir chapitre 51 « Réponse vasculaire à l'agression ») ;
- les réponses métaboliques et hormonales seront traitées séparément (voir chapitre 55 « Réponses hormonales à l'agression aiguë » et « Réponse métabolique à l'agression »).

Déterminants de l'agression bactérienne

La relation d'un hôte avec les bactéries qu'il héberge est habituellement harmonieuse mais il est des cas où elle peut devenir conflictuelle. Le tableau infectieux qui se développe alors est souvent le simple résultat d'une rencontre malencontreuse et fortuite entre une bactérie virulente et le patient. La virulence d'une bactérie, capacité particulière d'agression vis-à-vis de son hôte par l'envahissement de ses tissus ou la production de substances nocives, résulte de l'effet combiné de plusieurs facteurs, essentiellement des toxines (« poisons » bactériens), des enzymes et des constituants bactériens. Ailleurs, c'est de l'affaiblissement des défenses de l'hôte que va découler l'infection par des bactéries commensales habituellement non pathogènes. Ces bactéries vivent en équilibre avec l'hôte sain et c'est la rupture de cet équilibre qui rend la bactérie opportuniste et soudain agressive. Dans ce cas, la quantité de bactéries nécessaire pour provoquer l'infection (dose infectante) est souvent beaucoup plus importante que dans le cas des bactéries virulentes. L'hôte réagit en mettant en jeu une série de moyens de défense spécifiques et non spécifiques pour éliminer les bactéries et neutraliser les poisons qu'elles produisent. Les conséquences plus ou moins graves de l'agression bactérienne vont être liées non seulement aux caractéristiques intrinsèques de la bactérie en cause mais aussi à la réponse de l'hôte qui peut être insuffisante, excessive ou non adaptée et être ainsi à l'origine d'un cercle vicieux d'événements néfastes. Les stratégies développées par les bactéries pour se multiplier chez un hôte et échapper aux systèmes de défense de l'organisme sont multiples. Si les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram négatif sont les unes comme les autres responsables de choc et défaillances multiviscérales, les différences de structure entre ces bactéries leur confèrent certaines spécificités. Chez les bactéries à Gram négatif, le rôle de la structure superficielle de leur paroi, l'endotoxine,

dans la genèse du choc septique est bien connu. L'absence de cette structure chez les bactéries à Gram positif est largement compensée par la présence d'autres structures superficielles comme les acides lipotéichoïques, des protéines qui semblent avoir des effets biologiques en partie semblables à ceux de l'endotoxine, ainsi que par un arsenal varié de toxines [1]. Ces bactéries apparaissent souvent mieux armées que les bactéries à Gram négatif pour envahir les tissus de leur hôte et stimuler une prompte réponse phagocytaire. Bien que nos connaissances sur les mécanismes du choc dû aux bactéries à Gram positif soient récentes et encore insuffisamment approfondies, il semble bien qu'ils soient multifactoriels, ce qui rend en conséquence le choc plus difficile à prévenir et à traiter.

Lipopolysaccharide ou endotoxine des bactéries à Gram négatif

C'est Boivin et Mesrobeanu en 1933 qui ont extrait de bactéries à Gram négatif tuées le facteur responsable de leur toxicité [2]. Le terme d'endotoxine est plus ancien puisqu'il revient à Pfeiffer en 1892 ; il était alors opposé aux exotoxines excrétées dans le milieu extérieur et apparaît aujourd'hui comme impropre puisque les endotoxines peuvent être libérées pendant toute la vie de la bactérie dans le milieu environnant.

Structure

Le lipopolysaccharide constitue la structure superficielle de la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Bien que quasi universelle chez ce groupe de bactéries, cette structure a été surtout étudiée chez les entérobactéries. Il est démontré que le lipopolysaccharide injecté à lui seul chez un animal provoque un choc septique de la même façon que l'injection d'entérobactéries entières vivantes ou tuées, ou d'extraits bruts de paroi bactérienne. Le lipopolysaccharide est une macromolécule complexe comportant trois régions unies par des liaisons covalentes, une chaîne latérale (polysaccharides O), un noyau central et le lipide A (fig. 49.1 et 49.2).

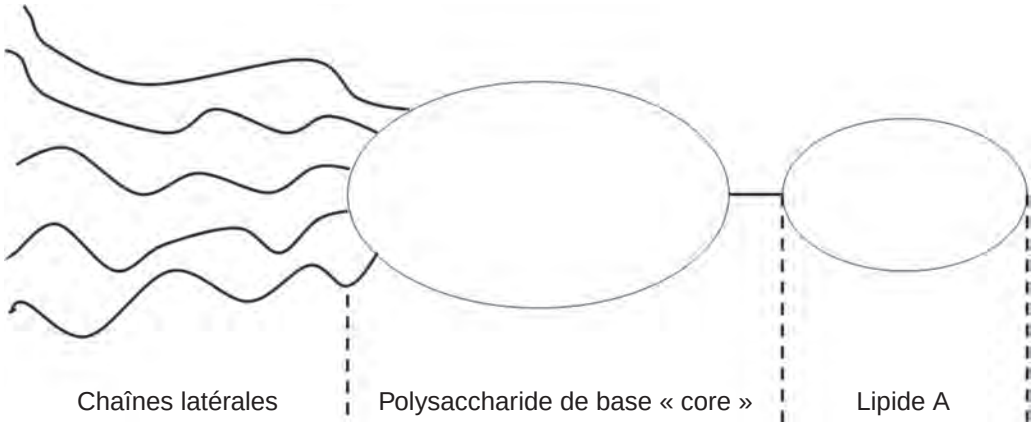


FIG. 49.1 Représentation schématique du lipopolysaccharide des bactéries à Gram négatif.
La région la plus à gauche représente les chaînes latérales composées de polysaccharides O. La région centrale (*core*) sert d'ancrage au polysaccharide A et est liée au lipide A. La partie droite représente le lipide A.

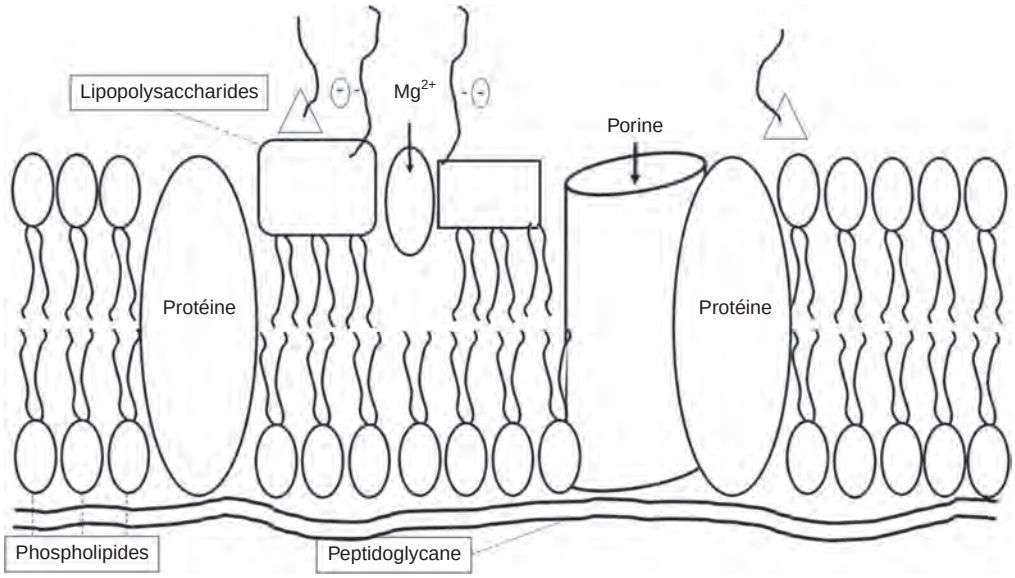


FIG. 49.2 Structure de la paroi des bactéries à Gram négatif.
Au-dessus du peptidoglycane (bas du schéma) est située la membrane externe. Cette membrane comporte des phospholipides formant un feuillet bimoléculaire hydrophobe, le lipopolysaccharide avec ses trois régions et des protéines. Les molécules de lipopolysaccharides sont liées entre elles par des ions Mg^{2+} qui assurent la stabilité de l'ensemble. Parmi les protéines, les porines, petits canaux permettant le passage de petites molécules hydrophiles à travers la membrane, sont les plus importantes (Illustration : G. Blanchet).

La région I est une chaîne latérale composée de polysaccharides O. Ces polysaccharides sont antigéniques (antigènes O) [3]. Ils forment une région hypervariable composée d'une répétition de sous-unités saccharidiques comportant chacune 2 à 6 sucres. La nature et le mode de liaison des saccharides sont responsables de la spécificité de ces antigènes. Ainsi, de très nombreux sérotypes sont décrits chez les salmonelles et *Escherichia coli*. Si la composition de chaque unité est constante chez un même sérotype, le nombre de répétitions des unités dépend des conditions de culture. La région II ou noyau central (*core* en anglais) comporte deux parties, l'une externe et l'autre interne. La partie externe (*outer core*) est faite de D-glucose, de D-galactose et de N-acétyl-D-galactosamine et ancre l'antigène O. La partie interne (*inner core*) est constituée d'acide 3-déoxy-D-manno-octulosonique (KDO), d'heptose, de phosphate et d'éthanolamine phosphate. Elle est liée au lipide A.

Le lipide A est commun à l'ensemble des bactéries à Gram négatif. C'est un phosphoglycolipide composé de glucosamine-disaccharide phosphorylée sur laquelle se branchent des acides gras à chaînes longues. Il est en grande partie responsable de la toxicité du lipopolysaccharide.

Les bactéries à Gram négatif possédant un lipopolysaccharide complet donnent en culture sur gélose des colonies brillantes et lisses (*smooth*). Certains mutants obtenus *in vitro* peuvent être dépourvus de polysaccharides O. Les colonies correspondantes apparaissent alors rugueuses (*rough*). Leur lipopolysaccharide, ou antigène R, comprend le polysaccharide de base plus ou moins complet et le lipide A. Différents mutants ont été décrits, de Ra à Re, qui se présentent sous forme de plus en plus dépouillée, le mutant Ra possédant un noyau central entier et le type Re étant dépourvu d'heptose [3]. Certains de ces mutants ont été largement utilisés dans les modèles expérimentaux et dans la production d'anticorps monoclonaux antilipides A [4]. Ils ont permis de montrer que les chaînes latérales polysaccharidiques empêchaient la reconnaissance du noyau central et du lipide A par les anticorps antilipide A et inhibaient la capacité lytique du complément.

Effets de l'endotoxine

La toxicité du lipopolysaccharide n'est pas directe mais apparaît *via* la production de cytokines qu'il provoque. Une démonstration en est le score déterminé par l'addition des taux de TNF-α, IL-β, IL-6 et lipopolysaccharide qui croissent parallèlement à la mortalité des patients [5]. La cascade d'événements qui résulte de cette activation de la production de cytokines survient dans les tissus infectés mais peut aussi survenir dans le sang conduisant à un syndrome de choc septique. Ainsi, paradoxalement, les effets du lipopolysaccharide peuvent être soit favorables soit nocifs pour le patient infecté par une bactérie à Gram négatif. La quantité de lipopolysaccharide intervient dans la modulation de ces effets. Quand il est produit

localement en faible quantité, la plupart de ses effets vont stimuler les défenses de l'hôte. Quand il est produit en grande quantité, les cascades d'événements déclenchés conduisent à des altérations vasculaires endothéliales à l'origine des défaillances multiviscérales.

L'activation des cytokines nécessite une fixation sur les cellules de l'inflammation, en particulier les monocytes. Ce processus se fait en plusieurs étapes. Le lipopolysaccharide se lie à une protéine plasmatique (LBP, *lipopolysaccharide-binding-protein*). Ce complexe reconnaît le récepteur CD14 des monocytes et des macrophages [6]. La transduction du signal permet l'activation cellulaire. À fortes concentrations, un déclenchement direct du signal par le lipopolysaccharide par l'intermédiaire d'un récepteur non identifié paraît pouvoir se faire.

Les effets biologiques du lipopolysaccharide sont très nombreux [7]. Ainsi il provoque les réponses immunitaires spécifiques, en particulier une synthèse prolongée d'IgM et il déclenche une inflammation locale bénéfique en stimulant la leucopoïèse et la production de cytokines par diverses cellules inflammatoires (macrophages ou polynucléaires neutrophiles). Il a été aussi montré qu'il augmentait de façon non spécifique la résistance de l'animal à l'égard d'infections bactériennes et virales. En plus d'activer les médiateurs par l'intermédiaire des polynucléaires, macrophages et cellules endothéliales, le lipopolysaccharide active également la coagulation et le complément. Ces effets sont produits directement sans l'intervention de médiateurs. Dans la coagulation, le lipopolysaccharide active la bradykinine par l'intermédiaire du facteur XII ce qui entraîne un effet de vasodilatation et de fuite plasmatique. Au niveau du système du complément, la fraction C5a va stimuler des phénomènes inflammatoires dont une vasodilatation.

Il a été avancé que certains antibiotiques pourraient paradoxalement aggraver l'état des patients en entraînant une lyse bactérienne rapide et donc une libération massive d'endotoxine circulante. La pertinence clinique de ce phénomène, discutée depuis longtemps, est mise en doute. En fait, la vision d'une libération d'endotoxine bactérienne se manifestant brutalement à la mort de la bactérie est fausse puisque l'on sait que cette libération survient tout au long de sa croissance sans dommage pour elle.

Constituants pariétaux des bactéries à Gram positif

Indiscutablement, les structures pariétales des bactéries à Gram positif sont impliquées dans la genèse du choc et de la défaillance multiviscérale dus à ces bactéries. Cependant, nos connaissances quant aux mécanismes et aux voies d'activation des médiateurs cellulaires et humoraux mis en jeu sont parcellaires. Des effets de choc septique et d'altérations tissulaires sont observés avec l'injection à l'animal de bactéries entières tuées, comme celle de *Staphylococcus epidermidis* au lapin [8]. Plus que le peptidoglycane, ce sont les structures superficielles des bactéries à Gram positif comme les acides lipotéichoïques des coques à Gram positif et la protéine M des streptocoques du groupe A qui jouent un rôle. Des préparations d'acides lipotéichoïques à partir d'organismes aussi variés que *Enterococcus faecalis*, *Micrococcus luteus*, le pneumocoque, le streptocoque du groupe A et *Streptococcus sanguis* induisent la production de cytokines [9]. D'une façon générale, les composants de la paroi bactérienne des bactéries à Gram positif stimulent la production de cytokines, le système du complément et les systèmes de contact cellulaire (prékallicréine) [7]. La protéine M des streptocoques du groupe A protège cette bactérie de la phagocytose et est un des éléments essentiels de la virulence de cette bactérie.

Il est probable que les composés de la paroi des bactéries à Gram positif mettent en jeu la production de cytokines par l'intermédiaire du même récepteur que celui de l'endotoxine. Cependant, la réponse de la cellule va être sensiblement différente. Ainsi, la production de TNF est relativement faible, aussi bien dans les modèles animaux expérimentaux que dans les études cliniques, ce que confirme la piètre efficacité des thérapeutiques anti-TNF lors du choc dû à ces bactéries [1].

Toxines

Depuis l'isolement de la toxine diphtérique par Roux et Yersin en 1888, le rôle des toxines bactériennes a été largement reconnu comme facteur essentiel de virulence chez les bactéries à Gram positif et chez certaines bactéries à Gram négatif. Les principaux symptômes de maladies comme le botulisme, le choléra, la maladie du charbon, la coqueluche, la diphtérie, le tétanos et les syndromes hémolytique et urémique dus à certains colibacilles sont liés à la production de toxines. Les toxines exercent leurs effets de différentes façons. Elles agissent en endommageant la paroi bactérienne ou en inhibant les synthèses protéiques ou en perturbant la signalisation intracellulaire ou en inhibant le relargage de neurotransmetteurs ou en stimulant la réponse immunitaire de l'hôte. Les toxines qui ont un rôle dans la constitution du syndrome de choc toxique ou comme cofacteurs de gravité sont présentées ci-dessous selon leur mode d'action principal. En fait, les toxines ont souvent des modes d'action secondaires qui rendent leurs effets multiples. Il faut aussi garder

présent à l'esprit que la plupart des connaissances que nous avons sur les toxines dérivent d'études *in vitro* ou de l'expérimentation animale plus que d'études chez l'homme et que certains effets décrits pourraient être liés aux conditions expérimentales.

Toxines qui endommagent les membranes cellulaires et l'organisation tissulaire

De nombreuses substances sécrétées par les bactéries peuvent endommager la membrane cytoplasmique ou la matrice extracellulaire des cellules eucaryotes, ce qui pour a effet de lyser les cellules cibles et de favoriser la diffusion bactérienne dans les tissus.

Ces substances sont soit des enzymes qui dégradent des composés de la membrane des cellules soit des cytotoxines qui forment des pores dans la membrane cellulaire.

Les enzymes en cause sont des collagénases, des hyaluronidases et des phospholipases bactériennes qui permettraient surtout l'extension des lésions tissulaires et agiraient comme cofacteurs de gravité. Un exemple de phospholipase est la toxine alpha de *Clostridium perfringens* (létale pour l'animal) qui hémolyse les globules rouges et induit un choc [10]. Elle a aussi d'autres effets de dépression myocardique et de sensibilisation des polynucléaires à des activateurs [11]. Les *Clostridium* produisent également des collagénases qui coopèrent avec les autres facteurs favorisant l'envahissement des tissus [12]. Un autre exemple bien connu est celui de la streptokinase des streptocoques du groupe A qui catalyse la conversion du plasminogène en plasmine, dissout les caillots et va ainsi favoriser la diffusion tissulaire des bactéries. De plus, cette enzyme est responsable d'une production de bradykinine par une activation indirecte de collagénases et protéases.

Les toxines formant des pores dans les membranes agissent pour la plupart en insérant dans la membrane plasmique des cellules une protéine transmembranaire qui va perturber les échanges ioniques entre les milieux externes et internes. Différents types de toxine peuvent être considérés selon leur structure et leur mode d'action. Les principaux sont montrés dans le tableau 49.1. Il s'agit des toxines RTX (*repeats in toxin*) des bactéries à Gram négatif qui rassemblent des adénylates cyclases (*Bordetella pertussis*), des hémolysines et des leucotoxines [13], des toxines synergo-hyménotropes des staphylocoques, des cytolysines thiol-activables, et enfin de l'alpha toxine de *Staphylococcus aureus*. Nous nous intéresserons ici aux trois derniers types qui interviennent dans le pouvoir pathogène des staphylocoques, streptocoques du groupe A et pneumocoques.

Tableau 49.1

Exemples de toxines responsables de formation de pores ou à activité de superantigènes produites par des bactéries responsables d'infections graves en réanimation.

Espèce bactérienne (toxine)	Cible*	Tableau clinique
Destruction des membranes cellulaires		
Clostridium perfringens (perfringolysine)	Cholestérol	Gangrène gazeuse
Clostridium septicum (septicolysine)	Cholestérol	Gangrène
Escherichia coli (et autres bacilles à Gram négatif) (hémolysine)	Membrane cellulaire	Infection urinaire
Listeria monocytogenes (listériolysine)	Cholestérol	Listérioses
Staphylococcus aureus (α-toxine)	Membrane cellulaire	Suppurations
Streptococcus pneumoniae (pneumolysine)	Cholestérol	Pneumococcies
Superantigènes		
Staphylococcus aureus (entérotoxines)	TCR et CMH II	Intoxication alimentaire
(toxine exfoliatrice)	TCR et CMH II	Syndrome de Ritter
(toxine TSST-1)	TCR et CMH II	Syndrome de choc toxique
Streptococcus pyogenes (exotoxines pyrogènes SPE)	TCR et CMH II	Syndrome de choc toxique

* TCR : récepteur des lymphocytes T ; CMH II : complexe majeur d'histocompatibilité de classe II.

Les toxines synergo-hyménotropes de staphylocoques ou toxines SHT tirent leur nom du fait qu'elles ont un tropisme pour les membranes (*hymen* en grec) et qu'elles sont composées de deux protéines synthétisées indépendamment qui se fixent de façon synergique à la surface des cellules. Il s'agit d'une désignation nouvelle pour des toxines connues depuis longtemps chez les *S. aureus*, la toxine (hémolysine) gamma et la leucocidine de Panton-Valentine (LPV) [14]. La première est produite par 98 % des souches, alors que la seconde ne l'est que par 2 % [15]. L'activité toxique nécessite l'action des deux composés de la toxine SHT

qui se fixent de façon séquentielle à la surface de cellules cibles (érythrocytes, polynucléaires, monocytes et macrophages) [14]. Elles seraient capables de se polymériser et de former un canal transmembranaire [16]. La formation de ce canal chez les polynucléaires a pour effet de provoquer l'entrée d'ions calcium dans les cellules (en présence d'ions calcium extracellulaires), la production des médiateurs de l'inflammation grâce à l'activation de la protéine G, une sidération secondaire des cellules et au final une lyse cellulaire. L'activité pro-inflammatoire de la toxine gamma de *S. aureus* est particulièrement marquée. La toxine LPV (action synergique de 2 composés formant des pores, LukS-PV et LukF-PV) semble avoir un rôle plus spécifique dans la survenue des lésions cutanées nécrotiques puisque beaucoup de souches isolées à partir d'infections de ce type (40 % des abcès primitifs et 86 % des furoncles) la produisent, ce qui contraste avec l'observation de la rareté de cette toxine chez les souches de *S. aureus* isolées sur d'autres prélèvements divers, notamment ostéo-articulaires et pulmonaires [14, 15]. La toxine LPV aurait pour effets une stimulation intense des polynucléaires, alors moins opérants pour la phagocytose, et leur lyse accélérée. Une phagocytose devenue moins efficace et la destruction des polynucléaires expliqueraient l'extension des lésions et l'évolution dermonécrotique.

Les cytolysines thiol-activables sont produites par de nombreuses bactéries à Gram positif (tableau 49.1). La streptolysine des streptocoques du groupe A et la pneumolysine des pneumocoques sont des exemples à côté d'autres toxines du même type produites par *Listeria monocytogenes* et les *Clostridium*. Ces toxines se caractérisent par leur sensibilité à l'oxygène et l'activation de leur cytotoxicité par des substances comportant des groupements thiol. Elles agissent en se liant avec les résidus cholestérol des membranes des cellules eucaryotes puis modifient le feuillet externe de la membrane cellulaire et induisent la lyse cellulaire. La lyse est due à la polymérisation des structures lipido-protéiques et à la formation de pores qui en résulte. À concentration faible, non lytique, la pneumolysine a plusieurs autres effets qui ont été démontrés *in vitro* [17]. Elle stimule la production de TNFα, d'IL-1β, inhibe les battements des cils des cellules épithéliales respiratoires, inhibe la migration des polynucléaires neutrophiles et la prolifération lymphocytaire et active la voie classique du complément. Ce sont essentiellement les effets sur l'activation du complément, la stimulation de production de cytokines et l'épithélium respiratoire qui emballeraient le processus inflammatoire survenant lors des infections dues au pneumocoque.

La toxine (hémolysine) alpha de *S. aureus* est un exemple typique des cytotoxines formant des pores [18]. L'expression de cette toxine est sous la dépendance d'un système de régulation dénommé agr (*accessory gene regulator*) sensible à des facteurs environnementaux (conditions de culture et densité bactérienne). La toxine alpha de *S. aureus* est un heptamère de 232 kDa en forme de champignon inséré dans la membrane. La tête du champignon est à la surface de la membrane cellulaire et le pied est inséré dans la membrane formant un canal transmembranaire. La toxine a pour cible de nombreuses cellules humaines dont les monocytes, les lymphocytes, érythrocytes, cellules épithéliales et plaquettes. L'action de cette toxine se fait en plusieurs étapes. Dans un premier temps, les sous-unités de la toxine se fixent sur la membrane cellulaire par l'intermédiaire du cholestérol ou de la phosphatidylcholine présents dans la bi-couche lipidique ou éventuellement d'un récepteur hypothétique. Une polymérisation des sous-unités toxiniques s'ensuit ainsi que des changements conformationnels. Ceux-ci aboutissent à la formation du pied du champignon qui vient s'insérer dans la membrane. Le pore ainsi constitué permet l'entrée et le flux d'ions et de petites molécules. Les changements de pression osmotique qui en découlent vont fortement perturber les cellules, jusqu'à une possible lyse. Si la formation de pores est un mécanisme d'action essentiel de la toxine, d'autres effets d'accompagnement sont ici encore observés dont la production des médiateurs de l'inflammation et de cytokines.

Toxines qui sont des superantigènes

Les superantigènes ont la capacité de stimuler une très grande proportion des lymphocytes T du fait de leur interaction avec différents récepteurs de différents types de lymphocytes T. La conséquence en est le déclenchement d'une série de réactions qui peuvent conduire à une multiplication cellulaire excessive et au relargage de médiateurs de l'inflammation. Le groupe des superantigènes des micro-organismes comprend des constituants et des produits excrétés de virus ou de bactéries. Ce sont des produits du rétrovirus murin MMTV, des produits de mycoplasmes, les protéines M du streptocoque du groupe A et certaines toxines de bactéries à Gram positif. Ces dernières sont des exotoxines pyrogènes de *S. aureus* et streptocoques du groupe A et constituent le groupe le plus important parmi les superantigènes [19]. Ces protéines de 22 à 30 kDa comprennent les entérotoxines staphylococciques A à E, G et I, la toxine staphylococcique TSST-1, la toxine exfoliatrice de *S. aureus* et les exotoxines érythrogènes scarlatineuses de streptocoques du groupe A. Leurs effets multiples sont résumés dans le tableau 49.2.

Tableau 49.2

Fonction des exotoxines pyrogènes de streptocoques et staphylocoques impliquées dans le syndrome de choc toxique.

Activités de superantigènes 1. Stimulation polyclonale de la prolifération des lymphocytes T après fixation aux motifs Vβ des récepteurs des lymphocytes CD4 et CD8 et aux molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (monocytes et macrophages). 2. Production de cytokines à partir des lymphocytes TH1 et TH2 et induction de certains récepteurs de cytokines. 3. Induction dans certaines conditions de l'apoptose (mort programmée) de lymphocytes T. 4. Synergie avec les toxines thiol-dépendantes (streptolysine O du streptocoque A)
Altérations de fonctions du système immunitaire 1. Blocage du système réticulo-endothélial (altération des fonctions phagocytaires) 2. Induction inappropriée de la prolifération et différenciation de lymphocytes B au repos pouvant entraîner la suppression de certaines classes d'immunoglobulines. 3. Induction d'un état de tolérance (animal) 4. Altérations des réponses cellulaires spécifiques
Stimulation non spécifique de la prolifération des lymphocytes T (production d'IL2 et TNFβ) Effet pyrogène et induction du choc (expérimentation animale) Potentialisation du choc dû aux endotoxines des bactéries à Gram négatif (expérimentation animale)

Elles sont responsables d'un syndrome de choc toxique qui associe fièvre, rash, hypotension, desquamation et défaillances multiviscérales. C'est Schlievert qui a démontré en 1981 l'association de la présence de la toxine TSST-1 (*toxic shock syndrome toxin*) à 95 % des syndromes de chocs toxiques staphylococciques menstruels et 50 % des chocs non menstruels [20]. Cette toxine de 22 kDa est codée par un gène localisé dans le chromosome de *S. aureus* sur un élément génétique variable [21]. L'expression de cette protéine est sous le contrôle du système de régulation agr et dépend donc des conditions environnantes, notamment de pH, de température et de pression d'oxygène [21]. Les propriétés immunostimulantes de la toxine sont liées à sa capacité à se fixer à une partie externe de la molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II (chaîne a de l'antigène DR1 des leucocytes), quel que soit son haplotype (ce qui les différencie des antigènes classiques) et sans être internalisés ni dégradés. Une deuxième liaison est ensuite établie avec une région variable (Vb), spécifique (Vb2 pour TSST-1) des chaînes b du récepteur T des lymphocytes (TCR) (fig. 49.3). Cette fixation entraîne une stimulation intense des lymphocytes. Il faut rappeler qu'un antigène protéique stimule une seule cellule T parmi 104 à 106 lymphocytes T mis en présence de cet antigène, alors que la stimulation par un superantigène est beaucoup plus intense. Ainsi, la prolifération cellulaire atteint 20 % des cellules T périphériques [22]. En parallèle, le relargage de cytokines lymphocytaires (IL-2, TNF-β, interféron γ) et monocytaire (IL-1, IL-6, TNFα) est massif [22]. Ces cytokines sont responsables du tableau clinique particulier du choc à TSST-1.

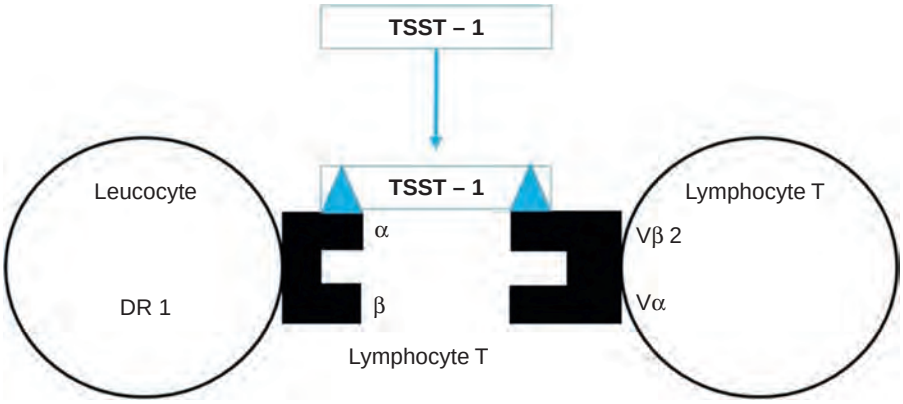


FIG. 49.3 Fixation de la toxine staphylococcique TSST-1 à ses récepteurs.
La toxine est une exoprotéine sécrétée par une souche de Staphylococcus aureus. Elle se fixe à une partie externe de la molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II d'un leucocyte puis à une région variable Vβ du récepteur d'un lymphocyte T.

Des syndromes de choc toxique staphylococciques non menstruels sont dus à des entérotoxines, en particulier des types B et C. Des syndromes de choc toxique ont été aussi décrits au décours d'infections dues à des streptocoques du groupe A. Les souches responsables produisent une exotoxine érythrogène scarlatineuse ou SPE (*Streptococcal pyrogenic exotoxin*), de type A, B ou C [21]. Le mécanisme d'action est comparable avec celui qui vient d'être décrit pour la toxine TSST-1. De plus, l'action de la toxine SPE-A est accrue par la streptolysine O [23].

Toxines qui inhibent les synthèses protéiques

Ce groupe rassemble des toxines importantes comme celle de la diphtérie et les vérotoxines de *Shigella dysenteriae* et des souches de *E. coli* responsables du syndrome hémolytique et urémique. Elles agissent sur l'ARN ribosomal et les facteurs d'élongation impliqués dans la synthèse protéique. Parmi les bactéries responsables d'infections survenant en réanimation, la *Pseudomonas aeruginosa* doit probablement une bonne part de sa virulence à l'une de ces toxines, l'exotoxine A. Cette toxine agit comme la toxine diphtérique par ADP ribosylation du facteur d'élongation EF2 [24]. Ce facteur ainsi modifié n'est plus apte à remplir sa fonction dans la synthèse protéique. Les conséquences *in vivo* de l'action de la toxine seraient l'inactivation des macrophages, la nécrose du foie et du rein, une leucopénie et des hémorragies pulmonaires [25].

Toxines qui affectent la signalisation intracellulaire

Les toxines bactériennes peuvent avoir pour cibles des protéines et altérer leur fonction sans obligatoirement détruire la cellule qui les synthétise. C'est le cas des toxines de la coqueluche, du choléra, de *E. coli*, d'entérotoxinogène (ETEC), de *Yersinia enterocolitica*, de *Clostridium difficile* et de la maladie du charbon. Ces toxines sont en grande partie responsables des tableaux cliniques qui caractérisent ces maladies. Bien qu'elles puissent être responsables de maladies parfois extrêmement graves, elles n'apparaissent pas directement impliquées dans la constitution d'un syndrome de choc toxique ou de défaillance multiviscérale. Les cibles de ces toxines sont diverses mais sont toujours des protéines impliquées dans la transduction du signal ; l'activation ou la modification de ces protéines va sérieusement perturber la signalisation intracellulaire et donc les fonctions cellulaires. Certaines toxines agissent au niveau des protéines Rho qui sont des petites protéines liant le GTP (GTPases) et jouant un rôle majeur dans la transduction du signal [26]. Ainsi, les toxines A et B de *Clostridium difficile* et l'exoenzyme C3 de *Clostridium botulinum* inactivent les protéines Rho de liaison au GTP ce qui inhibe les étapes de signalisation dépendantes de Rho (dépolymérisation du squelette d'actine, mobilité cellulaire et production d'ions superoxydes par les polynucléaires). D'autres toxines comme l'entérotoxine thermostable de *E. coli* stimulent la guanylate cyclase ce qui induit une augmentation du GMP cyclique et d'autres toxines de *E. coli* (toxines thermolabiles) et du choléra activent l'adénylate cyclase et en conséquence augmentent l'AMP cyclique. L'activation de kinases par l'AMP et le GMP cycliques se traduit par une ouverture de canaux ioniques et une fuite d'ions sodium et chlore.

Neurotoxines

Les neurotoxines produites par *Clostridium botulinum* et *Clostridium tetani* ont pour cible spécifique les cellules du système nerveux. Elles affectent des protéines impliquées dans la fusion des vésicules synaptiques à la membrane présynaptique, étape essentielle pour le relargage de neurotransmetteurs. La spécificité de ces toxines les place bien à part de celles décrites plus haut directement impliquées dans la survenue de chocs ou de lésions tissulaires.

Coordination et régulation de l'expression des facteurs de virulence

Même s'il n'est pas toujours facile d'attribuer une fonction spécifique à chaque facteur de pathogénicité, il est clair que chacun a une contribution particulière au pouvoir pathogène d'une bactérie. Les tableaux 49.3, 49.4 et 49.5 montrent les facteurs de virulence les plus importants chez deux bactéries pathogènes les *S. aureus* et *S. pneumoniae*, et une bactérie pathogène opportuniste *P. aeruginosa*.

Tableau 49.3

Principaux facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa* [27].

Facteurs de virulence	Mécanisme de virulence proposé	Effet pathogène probablement induit
Lipopolysaccharide (endotoxine)	Stimulation de la production de cytokines	Choc
Protéines de membrane externe	Protéines hydrophobes pouvant jouer un rôle dans l'adhésion aux mucines respiratoires	Pathogénicité respiratoire
Pili	Adhésion (souches non mucoïdes)	Pathogénicité respiratoire
Flagelles	– Adhésion aux mucines – Mobilité : rôle dans l'internalisation (phagocytose non opsonisante)	Diffusion bactérienne
Exopolysaccharide (alginate)	– Provoque le phénotype muqueux – Adhésion aux cellules trachéales – Inhibition de la phagocytose, de l'action antibiotique et de la réponse immunitaire	Pathogénicité respiratoire Résistance aux défenses de l'hôte
Exotoxine A	– Inhibition des synthèses protéiques des cellules cibles	– Mort cellulaire : nécrose tissulaire, invasion tissulaire – Rôle important dans la virulence
Exoenzyme S	– Effet cytotoxique – Prolifération de lymphocytes T	– Nécrose tissulaire pulmonaire : invasion tissulaire – Rôle important dans la virulence
Phospholipase C (hémolysine)	– Effet cytolytique local (agit en synergie avec le rhamnolipide)	– Lyse des cellules cibles (atélectasie pulmonaire) – Rôle dans l'infection chronique et aiguë
Rhamnolipide	– Effet détergent	– Perte possible de surfactant
Élastases LasA et LasB (protéases)	– Dégradation de l'élastine – Dégradation de la fibrine et du collagène	– Destruction des tissus contenant de l'élastine (poumons surtout et vaisseaux) : hémorragies pulmonaires – Rôle important dans la virulence
Protéase alcaline	Protéase	– Rôle dans les infections cornéennes
Pyocyanine et pyoverdine (pigments)	– Action bactéricide sur les autres bactéries – Augmente la libération d'élastase, inhibe les battements de cils	– Favorise l'émergence du bacille pyocyanique – Diminue la clairance des bacilles ; rôle dans la survenue de vascularite d'artères pulmonaires

Tableau 49.4

Principaux facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus*.

Facteur de virulence	Mécanisme de virulence proposé	Effet pathogène probablement induit
Constituants pariétaux		
Peptidoglycane	Proche de celui de l'endotoxine	Stimulation de la production de cytokines
Acides teichoïques et lipoteichoïques	Proche de celui de l'endotoxine	Stimulation de la production de cytokines
Protéine A	Fixe le fragment Fc des immunoglobulines	Interférence avec les réactions immunitaires
Couche externe polysaccharidique (*slime*)	Production d'un biofilm	Protection contre la phagocytose et l'action de certains antibiotiques
Catalase	Détoxification du peroxyde d'hydrogène produit par les polynucléaires	Protection contre la phagocytose
Enzymes		
Coagulase	Formation d'un caillot endoveineux	Rôle antiphagocytaire (protection par une coque de fibrine)
Fibrinolysine (staphylokinase)	Dislocation du caillot formé par la coagulase	Dissémination des germes par des emboles septiques
Hyaluronidase	Dégradation de l'acide hyaluronique	Diffusion tissulaire (tissu conjonctif)
Désoxyribonucléase	Dégradation des ADN	Diffusion tissulaire
Lipase	Dégradation de graisses	Diffusion tissulaire
Estérases	Dégradation de graisses	Diffusion tissulaire
Exotoxines		
Toxine (hémolysine) α des souches)	Formation de pores dans les membranes cellulaires	Effets dermo-nécrotiques
Toxine (hémolysine) β des souches)	Activité phospholipase C	Effets *in vivo* mal connus
Toxine (hémolysine) 98 % des souches)	Formation de pores dans les membranes cellulaires	Stimulation de la production de cytokines et lyse cellulaire
Toxine (hémolysine) δ	Effet détergent	Lyse membrane plasmique (?)
Toxine (leucocidine) de Panton et Valentine (LPV) (2 % des souches)	Formation de pores dans les membranes cellulaires	Effets dermo-nécrotiques
Entérotoxines	Activité superantigène	Intoxications alimentaires, choc toxique
Toxine exfoliatrice	Activité superantigène	Nécrolyse épidermique et décollement cutané entre la couche basale et le derme (syndrome de la peau ébouillantée)
Toxine TSST-1	Activité superantigène	Choc toxique

Tableau 49.5

Principaux facteurs de virulence de *Streptococcus pneumoniae* [17].

Facteur de virulence	Mécanisme de virulence proposé	Effet pathogène probablement induit
Capsule	Résistance à la phagocytose Pas d'activation de la voie alterne du complément	Résistance à la phagocytose
Peptidoglycane et acides lipoteichoïques	Activation de la voie alterne du complément (production d'anaphylatoxine) Recrutement et activation de polynucléaires	Effets inflammatoires : augmentation de perméabilité vasculaire, production de cytokines pro-inflammatoires (TNFα, IL1β, IL6)
Pneumolysine	Cytotolytique (forte concentration) Cytotoxique (faible concentration)	Effets inflammatoires : activation du complément, production de cytokines, désorganisation de l'épithélium respiratoire
Pneumococcal surface *protein* (PspA)	Inhibition de l'activation du complément	Effets peu connus mais requis pour la virulence
Autolysine	Lyse du pneumocoque et libération de constituants de la paroi	Augmente les effets inflammatoires (?)
IgA1 protéase	Dégradation d'IgA1 sécrétoires	Résistance à l'immunité locale (?)

Certains de ces facteurs vont être essentiels au temps initial de l'infection, d'autres sont impliqués dans la diffusion tissulaire des bactéries et d'autres interviennent afin de rendre chronique l'infection. Du point de vue de la bactérie, une stratégie efficace d'envahissement d'un hôte et de résistance à ses défenses suppose qu'elle exprime les facteurs de virulence les plus adaptés à chaque étape du processus infectieux. Ce domaine de la régulation de l'expression des facteurs de virulence est exploré depuis peu et apparaît comme essentiel dans les relations entre une bactérie pathogène et son hôte et la « compréhension » que peut avoir une bactérie de l'environnement où elle se trouve.

Système agr de *staphylococcus aureus : quorum sensing*

Nous avons vu plus haut deux exemples de toxines dont l'expression était contrôlée par le système agr, la toxine TSST-1 et la toxine alpha de *S. aureus*. Ce système de régulation n'est pas restreint à ces deux toxines mais contrôle l'expression de nombreuses exoprotéines et toxines de *S. aureus* [28]. Il permet de moduler l'expression des facteurs de virulence suivant la nécessité du moment. Ainsi, la coagulase et la protéine A qui protègent le staphylocoque de la phagocytose sont produites pendant la phase exponentielle de croissance, qui correspond sans doute à l'état de cette bactérie à la phase initiale de l'infection. D'autres exoprotéines qui favorisent la diffusion de l'infection, hémolysines, toxines synergohyménotropes, entérotoxines, TSST-1, collagénase et hyaluronidase, sont produites en phase tardive, postexponentielle, de développement [28]. Le système agr fait partie des systèmes de régulation à deux composants qui sont des systèmes très répandus chez les bactéries et interviennent généralement dans la perception de signaux de l'environnement et leur permettent de modifier l'expression de gènes suivant ce signal. Le signal provoque une autophosphorylation du composant récepteur (appelé capteur ou senseur) qui est une protéine membranaire possédant un domaine histidine kinase. Il s'ensuit un transfert d'un groupement phosphate sur un résidu acide aspartique du deuxième composant effecteur (appelé régulateur) qui modifie sa structure secondaire, démasque un site actif et module l'expression de gènes cibles. Le système agr de *S. aureus* comporte un ensemble de quatre gènes (agrA, agrC, agrD et agrB) nécessaires à son bon fonctionnement [28]. Le gène agrD coderait pour un précurseur maturé en octapeptide sous l'effet du produit du gène agrB. Cet octapeptide, sécrété dans le milieu extracellulaire, s'accumulerait plus ou moins selon la densité bactérienne et au-delà d'un certain seuil critique activerait le système à deux composants (gènes agrC et agrA) [29]. Ces effets liés à la densité bactérienne et transitant par un petit peptide auto-inducteur sont appelés *quorum sensing* et sont répandus aussi bien chez les bactéries à Gram positif que chez les bactéries à Gram négatif. La modulation de l'expression des gènes d'exoprotéines qui s'ensuit est complexe. Elle aboutit globalement à une activation des gènes des protéines de la phase postexponentielle et à une inhibition des gènes des protéines de la phase exponentielle, coagulase et protéine A. Ce système de régulation est sans doute en réseau avec

d'autres systèmes de régulation chez les staphylocoques : le système agr serait lui-même contrôlé au niveau transcriptionnel par le gène sar.

Quorum sensing chez *pseudomonas æruginosa*

Plusieurs systèmes de *quorum sensing* ont été mis en évidence chez le bacille pyocyanique. Le premier système décrit est le système Las. Il régule l'expression de l'élastase LasB et est nécessaire pour l'expression d'autres facteurs de virulence comme l'exotoxine A et la protéase LasB [27]. Ici encore, une fois un seuil critique de densité bactérienne atteint, l'expression de ces gènes de virulence augmente fortement. Un autre système de *quorum sensing*, le système rhl, contrôle la production de rhamnolipide et son activation apparaît aussi nécessaire à l'expression de facteurs de virulence comme l'élastase LasB et certaines protéases. Ces deux systèmes interagissent. De plus, le contrôle exercé ne se limite pas à des facteurs de virulence puisqu'il a été montré récemment que la production de biofilm était aussi régulée par le système las [30]. Le *quorum sensing* a sans doute une forte part de responsabilité dans la possibilité qu'a un patient d'éliminer ou non les bacilles pyocyaniques qu'il héberge. Une forte densité bactérienne apparaît pouvoir induire la production en abondance de facteurs de virulence et ainsi contribuer à briser le fragile équilibre établi entre l'hôte et la population bactérienne. Il suffit que ceci survienne chez un hôte aux défenses amoindries pour que se développe une infection qui sera alors difficile à contrôler.

Conséquences tissulaires de la réponse inflammatoire

Quelle que soit la nature de l'agression tissulaire, l'activation excessive de la cascade inflammatoire conduit à une atteinte tissulaire s'exprimant cliniquement par le syndrome de défaillance multiviscérale [31]. Entité décrite à la fin des années quatre-vingt, sa physiopathologie reste encore en partie obscure. Interviennent, de façon intriquée :

- des phénomènes cellulaires : interférence des cellules immunocompétentes avec les tissus ;
- des phénomènes biochimiques : rôle des médiateurs de l'inflammation (cytokines, NO, etc.) sur les cellules ;
- des phénomènes vasculaires : modification des débits régionaux (*via* la réactivité vasculaire modifiée par les médiateurs produits par les cellules endothéliales : cytokines, NO, endothéline, prostaglandine), ouverture de shunts artério-veineux, redistribution de la perfusion, etc. ;
- des anomalies rhéologiques (viscosité, *pooling* intravasculaire, ralentissement et/ou accélération de la vitesse circulatoire) ;
- une augmentation de la perméabilité microvasculaire responsable d'œdème interstitiel ;
- une coagulation intravasculaire disséminée.

Ces modifications physiopathologiques qui sont l'expression des mécanismes lésionnels de l'immunité innée exposent les tissus à l'ischémie par défaut d'apport en O_2 et à des déviations métaboliques dans le sens anaérobie. L'extraction tissulaire en O_2 est altérée. La lactatémie, souvent élevée, en particulier dans les insuffisances circulatoires sévères, est le reflet global à l'échelon de l'organisme entier de cette situation.

L'atteinte directe des cellules constituant les tissus par les cellules et/ou les médiateurs de l'inflammation commence à être connue et explique, sous l'angle physiopathologique, le syndrome de défaillance multiviscérale [32].

Cardiomyocytes

On a évoqué depuis longtemps l'existence d'un facteur déprimant le myocarde dans le choc septique [33] ; les relations entre le NO, le PAF, le TNF et les cardiomyocytes sont progressivement élucidées [34]. Aux effets inotropes négatifs observés dans les sepsis sévères lors de la réponse inflammatoire, on commence à trouver des explications [34] : les macrophages activés sont décrits au sein du myocarde sur des prélèvements biopsiques ou autopsiques. Une diminution de la force contractile des cardiomyocytes est observée lorsque ces cellules sont cultivées en présence de macrophages activés. Cette interaction cellulaire passe par l'expression de molécules d'adhésion (ICAM-1) sur les macrophages. L'inhibition de l'adhésion cellulaire, macrophages activés-cardiomyocytes restaure la contractilité cardiomyocytaire. L'effet inotrope négatif semble se faire par plusieurs agents : NO, TNFα et radicaux libres [35–37]. Cet effet d'altération de la fonction myocardique semble être médié par les *Toll-like receptors* de type 2 (TLR-2) et 4 (TLR-4) [38]. Par exemple, des études d'agression polymicrobienne sur des souris KO pour le TLR-2 ont montré une meilleure fonction ventriculaire gauche chez ces souris KO comparativement aux souris témoins [39]. La dépression myocardique, au cours du choc septique, s'explique ainsi en partie par les phénomènes cellulaires [40]. Les effets dépresseurs sur les cardiomyocytes sont en fait très complexes et mettent en jeu les mécanismes

énergétiques de la cellule myocardique [41] ; l'évolution vers l'apoptose cellulaire est décrite dans certains modèles de sepsis sévères [42–43].

Cellules endothéliales glomérulaires et cellules tubulaires rénales

Si l'insuffisance rénale aiguë anurique fréquemment observée au cours du choc septique peut avoir une origine hémodynamique, les médiateurs de l'inflammation sont en partie responsables des atteintes glomérulaires lors d'un sepsis ou d'une inflammation secondaire à une agression de l'organisme. Le TNFα et le lipopolysaccharide sont susceptibles d'induire une apoptose rapide des cellules endothéliales glomérulaires [44]. Lors du choc septique chez l'homme, la production de PAF est quantitativement liée à la sévérité de l'insuffisance rénale ; ce médiateur pourrait être impliqué dans la survenue de la dysfonction rénale [45]. La physiopathologie de l'insuffisance rénale au cours du sepsis est plurifactorielle : hémodynamique, chimique (cytokines, NO, médiateurs, radicaux libres, etc.) et vasculaire (endothéliale) [46]. Une nouvelle approche physiopathologique met en exergue l'apoptose des cellules tubulaires [47].

Hépatocytes

Les actions des cytokines, du NO, ou des radicaux libres générés par les polynucléaires sur les cellules hépatocytaires commencent à être connues et quelques travaux récents méritent d'être rappelés :

- altération de la néoglycogénèse hépatique et de la synthèse des prostanoïdes [48] dans un modèle animal de sepsis induit par ponction et ligature cæcale ;
- rôle de l'activation des cellules de kuppfer, du TNFα, de la caspase-3 dans l'apoptose hépatocytaire induite par le LPS [49].

À l'inverse, il semble que l'hépatocyte *growth factor* (HPG) prévienne l'apoptose hépatocytaire, induite par l'endotoxine, responsable de la défaillance hépatique observée dans un modèle de rat [50].

L'augmentation de la production du NO intrahépatocytaire est attestée au cours du sepsis par l'accroissement du transport de la L-arginine au sein des hépatocytes [51].

Ces quelques exemples contribuent, encore à l'échelon expérimental, à expliquer les signes biologiques observés au cours du sepsis et/ou de l'activation de la cascade inflammatoire lors d'une agression : élévation de la bilirubine, de la cytolyse et de la cholestase, éléments biochimiques de *l'acute phase protein*.

Cellules endothéliales pulmonaires et pneumocytes

Depuis longtemps, l'atteinte des cellules endothéliales pulmonaires au cours du sepsis est connue [52] dans les modèles expérimentaux d'œdème pulmonaire lésionnel ; la neutralisation de l'endotoxine évite l'altération de la barrière endothéliale pulmonaire induite par le LPS [53]. Le rôle des polynucléaires (interaction avec les cellules endothéliales *via* « des radicaux libres » et avec les cellules alvéolaires pneumocytes type I et II) semble primordial dans la genèse du syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte [54]. La prolifération des « péricytes » est responsable des modifications structurelles des vaisseaux pulmonaires observés dans le sepsis et le SDRA [55].

La physiopathologie de la « dysfonction pulmonaire » est aujourd'hui de mieux en mieux connue. La recherche se situe à l'échelon cellulaire : régulation « génomique » du fonctionnement cellulaire sous l'effet des médiateurs de l'inflammation (second médiateur et mécanismes transcriptionnels intracellulaires, voies apoptotiques [56]).

Neurones, tissu cérébral

Les manifestations cliniques neurologiques lors d'un sepsis ou d'une agression (anxiété, agitation, stupeur, troubles des fonctions supérieures, etc.) sont fréquentes et constituent les éléments de la « défaillance neurologique » autrement dénommée encéphalopathie septique. Elles sont attribuées habituellement à une dérégulation de la circulation cérébrale (en particulier au cours du choc septique) et à un « œdème cérébral ». En fait, le sepsis est capable d'induire une atteinte neuronale *via* les médiateurs de l'inflammation [57]. Le complément semble jouer un rôle clé dans cette atteinte [58]. Les interrelations entre l'organisme septique et le cerveau sont en passe d'être petit à petit mises à jour : les cytokines, les prostaglandines y jouent un rôle majeur [59]. La connaissance des modifications du contenu énergétique (ATP) des cellules cérébrales au décours d'un arrêt circulatoire, d'une hypoxémie, ou d'un sepsis par résonance magnétique nucléaire (spectroscopie) *in vivo* chez l'homme ouvre de grands espoirs thérapeutiques [60].

Syndrome de défaillance multiviscérale

Cliniquement, au décours d'une agression, quelle qu'elle soit (traumatisme, brûlure, pancréatite, infection, etc.) apparaissent une ou plusieurs dysfonctions des organes « vitaux » (cœur, poumons, reins, foie, cerveau, etc.) conduisant le patient en réanimation où des traitements substitutifs sont instaurés (ventilation artificielle, support hémodynamique, épuration extrarénale ou support nutritionnel). L'expression clinique et biologique de ces dysfonctions d'organe (détresse respiratoire, hypoxémie, élévation de la bilirubinémie, de la créatininémie, etc.) se fait selon une chronologie variable selon les patients. Depuis les années quatre-vingt, le recueil et la caractérisation de ces défaillances ont donné lieu au calcul de scores [61–63]. Ceux-ci sont liés statistiquement à la mortalité. Le regroupement de patients par degrés ou classes de sévérité d'atteinte tissulaire a permis d'établir des « groupes homogènes » de patients à des fins d'évaluation thérapeutique ou de recherche clinique. Cette méthodologie connaît certaines limites car cette classification est indépendante de la nature « physiopathologique » spécifique de chaque agression. De plus, la prédisposition génétique individuelle à la réponse à l'agression constitue un élément majeur du pronostic de chaque patient [64, 65]. Ces deux éléments expliquent en partie l'échec des essais thérapeutiques des quinze dernières années, visant à évaluer l'effet des thérapeutiques anti-endotoxines ou immunomodulatrices (voir chapitre 167 « Choc septique »).

Conclusion

Les déterminants de « l'agression » de l'organisme sont pluriformes : physiques, enzymatiques (pancréatites), chimiques ou infectieux (bactériens, viraux). La réponse à l'agression initiée par différents starters (endotoxine, exotoxine, protéines virales et « facteur tissulaire ») a une voie commune : la cascade inflammatoire et immunologique (immunité innée) associée à la réponse vasculaire pour aboutir aux lésions tissulaires que le clinicien « constate » bien tardivement après l'initiation des processus cellulaires sous le syndrome de défaillance multiviscérale. À cette réponse s'ajoutent dans le même temps les réponses hormonales et métaboliques au stress (voir chapitres 54 et 55 « Réponses hormonales à l'agression aiguë » et « Réponse métabolique à l'agression »).

Références

[1] Sriskadan S., Cohen J. Gram-positive sepsis. Mechanisms and differences from Gram-negative sepsis. *Infect Dis Clin N Amer.* 1999;13:397–412.

[2] Boivin A., Mesrobeanu L. Contribution à l'étude de la composition chimique des bactéries. Les substances phosphorées au cours de l'autolyse bactérienne. *C R Soc Biol (Paris).* 1933;112:611–615.

[3] Luderitz O., Staub A.M., Westphal O. Immunochemistry of O and R antigens of Salmonella and related Enterobacteriaceae. *Bact Rev.* 1966;30:192–255.

[4] Young L.S., Gascon R., Alam S., et al. Monoclonal antibodies for treatment of Gram-negative infections. *Rev Infect Dis.* 1989;11(Suppl 7):1564–1571.

[5] Casey L.C., Balk R.A., Bone R.C. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med.* 1993;119:771–778.

[6] Wright S.D., Ramos R.A., Tobias P.S., et al. CD14: a receptor for complexes of lipolysaccharides (LPS) and LPS binding protein. *Science.* 1990;249:1431–1433.

[7] Lagrange P.H., Blanchard H.S. *Toxines microbiennes. États infectieux graves : perspectives thérapeutiques.* In: Paris: Masson; 1995:17–29.

[8] Wakabashi G., Gelfand J.A., Junk W.K., et al. Staphylococcus epidermidis induces complement activation, Tumor Necrosis Factor and Interleukin-1, a shock-like state and tissue injury in rabbits without endotoxemia : comparison to Escherichia coli. *J Clin Invest.* 1991;87:1925–1935.

[9] Bharki S., Klonisch T., Nuber P., et al. Stimulation of monokine production by lipoteichoic acids. *Infec Immunity.* 1991;59:4614–4620.

[10] Songer J.G. Bacterial phospholipases and their role in virulence. *Trends Microbiol.* 1997;5:156–161.

[11] Stevens D.L., Bryant A.E., Hackett S.P. Gram-positive shock. *Curr Opin Infect Dis.* 1992;5:355–363.

[12] Harrington D.J. Bacterial collagenases and collagen-degrading enzymes and their potential role in human disease. *Infec Immunity.* 1996;64:1885–1891.

[13] Lally E.T., Hill R.B., Kieba I.R., et al. The interaction between RTX toxins and target cells. *Trends Microbiol.* 1999;7:356–361.

[14] Piémont Y. Les toxines synergo-hyménotropes des staphylocoques. *Med Mal Infec.* 1997;27:135–142 (Spécial).

[15] Couppié P., Cribier B., Prévost G., et al. Leucocidin from Staphylococcus aureus and cutaneous infection : an epidemiological study. *Arch Dermatol.* 1994;130:1208–1209.
[16] Pedelacq J.D., Maveyraud L., Prevost G., et al. The structure of a Staphylococcus aureus leucocidin component (LukF-PV) reveals the fold of the water-soluble species of a family of transmembrane pore-forming toxins. *Struct Fold Des.* 1999;15:277–287.
[17] AlonsoDeVelasco E., Verheul A.F., Verhoef J., et al. Streptococcus pneumoniae : virulence factors, pathogenesis, and vaccines. *Microbiol Rev.* 1995;59:591–603.
[18] Bhakdi S., Bayley H., Valeva A., et al. Staphylococcal alpha-toxin, streptolysin-O and Escherichia coli hemolysin : prototypes of pore-forming bacterial cytolysins. *Arch Microbiol.* 1996;165:73–79.
[19] Kotb M. Bacterial pyrogenic exotoxins as superantigens. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8:411–426.
[20] Schlievert P.M., Shands K.N., Dan B.B., et al. Identification and characterization of an exotoxin from Staphylococcus aureus associated with toxic shock syndrom. *J Infec Dis.* 1981;143:509–516.
[21] Rago J.V., Schlievert P.M. Mechanisms of pathogenesis of staphylococal and streptococcal superantigens. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1998;225:81–97.
[22] Stevens D.L. Superantigens : their role in infectious diseases. *Immunol Invest.* 1997;26:275–281.
[23] Hackett S.P., Stevens D.L. Streptococcal toxic shock syndrome synthesis of tumor necrosis-factor and interleukin-1 by monocytes stimulated with pyrogenic exotoxin A and streptolysin O. *J Infec Dis.* 1992;165:879–885.
[24] Wick M.J., Iglewski B.H. *ADP-ribosylating toxins and g proteins.* In: Moss J., Vaughan M., eds. Washington: American Society for Microbiology; 1990:31–43.
[25] Baker N.R. Role of exotoxin A and proteases in respiratory infections. *Can J Microbiol.* 1982;28:248–255.
[26] Ridley A.J. Rho : theme and variations. *Curr Biol.* 1996;6:1256–1264.
[27] Van Delden C., Iglewski B.H. Cell-to-cell signaling and Pseudomonas aeruginosa infections. *Emerg Infect Dis.* 1998;4:551–560.
[28] Vandenesch F. « Régulation de l'expression des exoprotéines de Staphylococus aureus ». *Med Mal Infect.* 1997;27:150–158 (Spé).
[29] Ji G., Beavis R.C., Novick R.P. Cell density control of staphylococcal virulence mediated by an octapeptide pheromone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:12055–12059.
[30] Davies D.G., Parsek M.R., Pearson J.P., et al. The involvement of cell-to-cell signals in the development of bacterial biofilm. *Science.* 1998;280:295–298.
[31] Pinsky M.R., Matuschak G.M. Mutiple systems organ failure. *Crit Care Clin.* 1989;5:1–411.
[32] Angus D., Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369:840–851.
[33] Parillo J.E., Burch C., Shelhammer J.H., et al. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest.* 1985;76:1539–1553.
[34] Alloatti G., Penna C., De Martino A., et al. Rôle of nitric oxide and platelet-activating factor in cardiac alterations induced by tumor necrosis factor-alpha in the guinea-pig papillary muscle. *Cardiovasc Res.* 1999;41:611–619.
[35] Simms M.G., Walley K.R. Activated macrophages decrease rat cardiac myocyte contractility : importance of ICAM-1-dependent adhesion. *Amer J Physiol.* 1999;277:H253–H260.
[36] Joulin O., Petillot P., Labalette M., et al. Cytokine profileof human septic shock serum Inducing cardiomyocyte contractile dysfunction. *Physiol Res.* 2007;56:291–297.
[37] Kumar A., Paladugu B., Mensing J., et al. Nitric oxide-dependant and -Independent mechanisms are Involved In TNF-alpha-Induced depression of cardiac myocyte contractility. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292:900–906.
[38] Marchant D., Boyd J., Lin D., et al. Inflammation in myocardial disease. *Circ Res.* 2012;110:126–144.
[39] Zou L., Feng Y., Chen Y.J., et al. Toll-like receptor 2 plays a critical role in cardiac dysfunction during polymicrobial sepsis. *Crit Care Med.* 2010;38:1335–1342.
[40] Kumar A., Thota V., Dee L., et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med.* 1996;183:949–958.
[41] Meissner K., Kessler W., Meyer zu Schwabedissen H.E., et al. Sepsis affects cardiac expression of multidrug resistance protein 5 (MRP5, ABCC5), an ABC-type CGMP export pump. *Shock.* 2007;28:564–569.
[42] Kumar A., Kumar A., Michael P., et al. Human serum from patients with septic shock activates transcription factors STAT1, IRF1, and NF-kappaB and induces apoptosis in human cardiac myocytes. *J Biol Chem.* 2005;280:42619–42626.

[43] Chopra M., Sharma A.C. Apoptotic cardiomyocyte hypertrophy during sepsis and septic shock results from prolonged exposure to endothelin precursor. *Front Biosci.* 2007;12:3052–3060.
[44] Messmer U.K., Briner V.A., Pfeilschifter J. Tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide induce apoptotic cell death in bovine glomerular endothelial cells. *Kidney Int.* 1999;55:2322–2337.
[45] Mariano F., Guida G., Donati D., et al. *Production of platelet-activating factor in patients with sepsis-associated acute renal failure.* 1999;14:1150–1157.
[46] Thijs A., Thijs L.G. Pathogenesis of renal failure in sepsis. *Kidney Int.* 1998;66(Supp):S34–S37.
[47] Wan L., Bellomo R., Di Giantomasso D., et al. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care.* 2003;9:496–502.
[48] Maitra S.R., Homan C.S., Beuhler M.C., et al. Alterations in hepatic gluconeogenesis, prostanoid, and intracellular calcium during sepsis. *Acad Emerg Med.* 1999;6:588–595.
[49] Hamada E, Nishida T, Uchiyama Y, Nakamara J, Isahara K. Activation of kupffer cells and caspase-3 involved in rat hepatocyte apoptosis induced by endotoxin. J Hepatol 199, 30 : 807-818.
[50] Kosai K., Matsumoto K., Funakoshi H., et al. Hepatocyte growth factor prevents endotoxin-induced lethal hepatic failure in mice. *Hepatology.* 1999;30:151–159.
[51] Hwang TL, Yang JT, Lau YT. Arginine-nitric oxide pathway in plasma membrane of rat hepatocytes during early and late sepsis. Revue ?
[52] Charbonneau P., Azoulay E., Brun M., et al. Normobaric oxygen toxicity in the adult rat lung : evidence for a non hypoxaemic pulmonary oedema. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1981;17:117–127.
[53] Bennermann D.D., Fitzpatrick M.J., Anderson D.Y., et al. Endotoxin-neutralizing protein protects against endotoxin-induced endothelial barrier dysfunction. *Infec Immunity.* 1998;66:1400–1407.
[54] Wagner J.G., Roth R.A. Neutrophil migration during endotoxemia. *J Leukocyte Biol.* 1999;66:10–24.
[55] Khoury J., Langleben D. Effects of endotixin on lung pericytes in vitro. *Microvascular Res.* 1998;56:71–84.
[56] Wang H.L., Akinci I.O., Baker C.M., et al. The Intrinsic apoptotic pathway Is required for lipopolysaccharide-Induced lung endothelial cell death. *J Immunol.* 2007;179:1834–1841.
[57] Papadopoulos M.C., Lamb F.J., Moss R.F., et al. Faecal peritonitis causes oedema and neuronal injury in pig cerebral cortex. *Clin Sci.* 1999;96:461–466.
[58] Jacob A., Hensley L.K., Safratowich B.D., et al. The role of the complement cascade In endotoxin-Induced septic encephalopathy. *Lab Invest.* 2007;87:1186–1194.
[59] Hopkins S.J. Central nervous system recognition of peripheral Inflammation : a neural, hormonal collaboration. *Acta Biomed.* 2007;78S:231–247.
[60] Shaffner D.H., Eleff S.M., Brambrink A.M., et al. Effect of arrest time and cerebral perfusion pressure during cardiopulmonary resuscitation on cerebral blood flow, metabolism, adenosine triphosphate recovery, and pH in dogs. *Crit Care Med.* 1999;27:1335–1342.
[61] Knaus W.A., Wagner D.P. *Multiple systems organ failure : epidemiology and prognosis in critical care clinics. Multiple Systems Organ Failure.* In: Pinsky M.R., Matuschak G.M., eds. Philadelphia: W.B. Saunders; 1989:221–232.
[62] Fagon J.Y., Chastre J., Novara A., et al. characterization of intensive care unit patients using a model based on the presence or absence of organ dysfunction and/or infection : the ODIN model. *Intens Care Med.* 1993;19:137–144.
[63] Le Gall J.R., Klar J., Lemeshow S., et al. The logistic organ dysfunction system : a new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. *JAMA-J Am Med Assn.* 1996;276:802–810.
[64] Mira J.P., Cariou A., Grall F., et al. Association of TNFz, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality : a multicenter study. *JAMA-J Am Med Assn.* 1999;282:561–568.
[65] Jepson A., Banya W., Sisay-Loff F., et al. Quantification of the relative contribution of major histocompatibility complex (MHC) and non-MHC genes to human immune responses to foreign antigens. *Infec Immunity.* 1997;65:872–876.

CHAPITRE 50

Réponses cellulaires et immunologiques à l'agression[1]

J.-M. Cavaillon

Réponse inflammatoire

La réponse inflammatoire est une réponse normale, immédiate et transitoire à toute agression extérieure compromettant l'intégrité de l'organisme. Le sepsis, les brûlures sévères, les traumatismes, les pancréatites, la chirurgie lourde, les chocs hémorragiques et les processus ischémiques sont autant d'événements qui sont à l'origine d'une inflammation généralisée, le *systemic inflammatory response syndrome* ou SIRS des Anglo-Saxons.

La première étape de congestion active consiste en une vasodilatation des capillaires sanguins et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Celle-ci facilite l'exsudation des protéines plasmatiques. Mastocytes, histiocytes, fibroblastes et plaquettes, premières cellules présentes sur le site d'agression sont, à l'origine des premiers médiateurs qui vont agir sur l'endothélium vasculaire. La libération des amines vasoactives (histamine, sérotonine et kinines) et l'activation du système du complément sont à l'origine d'événements précoces. L'activation du complément peut être initiée par des complexes immuns (voie classique), par des oligosaccharides microbiens (voie des lectines) ou par divers composants de surface des pathogènes (voie alterne). L'activation du complément aboutit à la génération de différents composants :

- le C3b et le C3bi qui permettent l'opsonisation *via* des récepteurs spécifiques à la surface des phagocytes ;
- les anaphylatoxines C3a et C5a qui induisent la libération d'histamine par les mastocytes et les basophiles, accroissent la perméabilité vasculaire, favorisent la contraction des muscles lisses et exercent un chimiotactisme à l'égard des leucocytes. Les effets délétères du C5a au cours du sepsis ont été mis en évidence dans des modèles expérimentaux de sepsis pour lesquels les anticorps anti-C5a ou anti-C5a récepteur se sont avérés bénéfiques [1].

L'activation des cellules endothéliales aboutit à l'expression de molécules d'adhérence capables d'interagir avec leurs ligands à la surface des leucocytes. Ces molécules participent à la capture et à l'adhérence des leucocytes sanguins avant que ces derniers ne migrent vers le tissu conjonctif en réponse aux signaux chimiotactiques, incluant en particulier de nombreuses chémokines. Les leucocytes recrutés sur le foyer inflammatoire sont localement activés et participent à l'entretien du processus inflammatoire.

Parmi les différentes cytokines, l'interleukine-1 (IL-1) et le *tumor necrosis factor* (TNF) jouent un rôle majeur dans l'orchestration de l'inflammation. Sous leur action, de nombreuses cellules produisent des médiateurs lipidiques, des enzymes protéolytiques, des radicaux libres et des chémokines, autant de facteurs impliqués dans l'entretien du processus inflammatoire. L'IL-1 et le TNF sont responsables de nombreux effets systémiques. Agissant au niveau du système nerveux central, ils sont responsables de la fièvre et de l'activation de l'axe neuroendocrinien et de la production de *corticotropin-releasing factor* (CRF), d'hormone adrénocorticotrope ACTH et de glucocorticoïdes. Des cytokines, telles que l'IL-3 ou le *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) amplifient la réponse inflammatoire en augmentant les productions d'IL-1 et de TNF par les macrophages. Il en est de même pour l'interféron-γ (IFNγ) dont la production est induite et/ou accrue par l'IL-12 et l'IL-18. Les hépatocytes, activés par l'IL-6 et également par d'autres cytokines (IL-1, TNF, IL-11, IL-22, *leukemia inhibitory factor* [LIF], *transforming growth factor*-β [TGFβ]), produisent en quantité accrue les protéines de la phase aiguë de l'inflammation et réduisent leurs productions d'albumine et de transferrine, permettant ainsi le maintien de la pression oncotique du plasma. Les IL-4, IL-10, IL-13, IL-25, IL-35, IL-37, l'IFNα et le TGFβ sont autant de cytokines aux potentialités anti-inflammatoires. Celles-ci se traduisent par leur capacité à s'opposer à la production des cytokines pro-inflammatoires, à produire

des inhibiteurs spécifiques du TNF et de l'IL-1 et à s'opposer à certaines de leurs activités. Par ailleurs, des médiateurs lipidiques sont impliqués dans la phase de résolution de la réponse inflammatoire.

Les fibroblastes sont les principaux artisans de la cicatrisation. Ils prolifèrent sous l'effet de différents facteurs de croissance (*TGFβ, platelet derived growth factor* [PDGF], *basic fibroblast growth factor* [bFGF]). La néosynthèse de collagène, de fibronectine, d'élastine ou de glycosaminoglycanes permet la reconstitution de la matrice extracellulaire.

Recrutement leucocytaire

Mécanismes d'adhérence

L'adhérence leucocytaire, phénomène initial indispensable à la migration des leucocytes vers la zone inflammatoire, fait intervenir des interactions cellules-cellules et des reconnaissances cellules-protéines de la matrice. L'adhérence des cellules dépend de l'expression de récepteurs dont l'avidité pour leurs ligands fluctue en fonction de l'état d'activation de la cellule. Parmi les facteurs qui contrôlent l'expression et/ou l'avidité des récepteurs membranaires, les cytokines jouent un rôle clé. La diapédèse requiert non seulement une capacité de liaison des cellules circulantes aux cellules endothéliales, mais aussi la régulation de l'expression de ligands à la surface de ces cellules. Parmi les molécules bien caractérisées impliquées dans les phénomènes d'adhérence, on trouve les intégrines leucocytaires. Trois intégrines sont présentes à la surface des lymphocytes, des monocytes et des neutrophiles : les molécules LFA-1 (CD11a/CD18), CR3 (CD11b/CD18 ; Mac-1) et p150-95 (CD11c/CD18 ; CR4). L'expression de CR3 (CD11b/CD18) et de p150-95 (CD11c/CD18) est très augmentée à la surface des monocytes et des neutrophiles en présence de facteurs chimiotactiques comme le C5a, les leucotriènes B4 et en présence d'IL-4. Cette induction très rapide provient d'un pool intracellulaire associé à des granules peroxidase-négatifs. La capacité des intégrines à permettre l'adhérence aux cellules endothéliales ne dépend pas seulement du nombre de molécules exprimées mais également de leur conformation. Dans le cas des intégrines LFA-1 et CR3 (CD11b/CD18), une activation de la cellule est nécessaire pour que le récepteur ait une avidité suffisante pour son ligand et pour lui permettre d'adhérer. Les cytokines jouent un rôle déterminant dans l'expression et la modulation de la conformation de ces récepteurs. Les intégrines se lient aux cellules endothéliales par l'intermédiaire de ligands dont l'expression est aussi modulée par les cytokines. La molécule LFA-1 a pour ligands les molécules ICAM-1 et ICAM-2 dont l'expression est augmentée par l'IL-1, le TNFα et l'IFNγ.

D'autres molécules impliquées dans les phénomènes d'adhérence ne sont présentes qu'à la surface des cellules endothéliales activées par l'IL-1 ou le TNFα. Les molécules VCAM-1 (induites par l'IL-1, le TNFα mais pas par l'IFNγ) se lient à l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ (VLA4) présente sur les éosinophiles et les lymphocytes T mais pas sur les neutrophiles. L'expression à la surface des cellules endothéliales de la molécule ELAM-1, dont le ligand est l'antigène Lewis X, est augmentée par l'IL-1 et le TNFα. Comme pour les molécules ICAM-1, l'augmentation de l'expression d'ELAM-1 induite par l'IL-1 ou le TNFα est inhibée par l'IL-4. L'ELAM-1 fait partie d'une famille de molécules, les E-sélectines, qui sont probablement les molécules d'adhérence les plus précocement impliquées dans les phénomènes inflammatoires. Il existe trois sortes de sélectines : les L-sélectines, les E-sélectines et les P-sélectines. À la suite des phénomènes d'adhérence, les cellules vont passer la barrière endothéliale pour migrer vers les tissus de la zone inflammatoire en réponse aux signaux que constituent les chémokines.

Chémokines

Les chémokines constituent une famille de petites protéines, de masse molaire comprise entre 8 et 12 kDa, décrites et intensément étudiées du fait de leur capacité à recruter et à activer les cellules circulantes sur les sites inflammatoires, et donc à jouer un rôle prépondérant au cours des processus inflammatoires. Le terme de chémokines a été proposé en 1992 pour regrouper au sein de cette famille les différentes cytokines qui possèdent toutes en commun un pouvoir chimiotactique et dont les membres présentent 20 à 88 % d'homologie.

À ce jour, une cinquantaine de chémokines humaines a été identifiée. Les chémokines sont caractérisées par la présence de quatre cystéines en position conservée qui, en permettant la formation de ponts disulfure, leur confèrent une structure tertiaire caractéristique. Cette famille a longtemps été subdivisée en deux sous-groupes selon la position des deux cystéines dans la région N-terminale qui sont soit adjacentes (sous-groupe CCL – « L » pour ligand : CCL1 à CCL28), soit séparées par un acide aminé (sous-groupe CXCL : CXCL1 à CXCL17). Cette distinction structurale est généralement corrélée avec des propriétés biologiques différentes. De nombreuses CXCL sont chimiotactiques pour les neutrophiles mais pas pour les monocytes, tandis que plusieurs CCL sont chimiotactiques pour les monocytes mais pas pour les

neutrophiles. Cependant, cette règle n'est pas absolue et doit être pondérée au regard des nouvelles chémokines décrites comme la *stromal cell derived factor-1* (SDF-1, CXCL12) chimiotactique pour les neutrophiles et les monocytes. En outre, le sous-groupe C (XCL : XCL1 et XCL2) ne possède que deux des quatre cystéines conservées et le sous-groupe CXXXC (CX3CL) dont les deux premières cystéines sont séparées par trois acides aminés a pour unique représentant la fractalkine ou neurotactine (CX3CL1). La lymphotactine (XCL1) exerce une activité chimiotactique pour les lymphocytes T et B, mais pas pour les monocytes ni les neutrophiles. CX3CL1 est en fait une molécule transmembranaire qui possède plusieurs domaines dont un domaine *chemokine-like*. Les gènes des chémokines CXCL forment un cluster sur le chromosome 4, ceux des chémokines CCL sont situés sur le chromosome 17, tandis que les gènes de la lymphotactine et de la fractalkine sont localisés, respectivement, sur les chromosomes 1 et 16. Cet arrangement suggère qu'à l'intérieur d'une sous-famille, les chémokines dérivent d'un gène ancestral commun et que les différentes sous-familles ont évolué séparément. Il faut cependant souligner qu'il existe des exceptions à cette règle et que le gène de SDF-1 (CXCL12) est sur le chromosome 10, celui de CCL19 se situe sur le chromosome 9, celui de CCL20 sur le chromosome 2, celui de CCL25 sur le chromosome 19 et ceux des CCL17 et CCL22 sur le chromosome 16.

À l'instar de nombreux autres facteurs chimiotactiques (fMLP, C5a, PAF), les chémokines se lient, à la surface des cellules, à des récepteurs à sept domaines transmembranaires associés à des protéines G (ex. : CCR1 à CCR11, CXCR1 à CXCR7). La complexité des différents mécanismes contrôlés par les chémokines réside au moins en partie dans le fait que plusieurs chémokines peuvent s'associer à un même récepteur et qu'une chémokine donnée s'associe à différents récepteurs. Certains récepteurs sont des leurres (D6, antigène Duffy) ; détournant les chémokines de leur action, ils jouent un rôle important en évitant une réponse inflammatoire exacerbée.

Plusieurs d'entre elles sont produites à l'homéostasie et contribuent à la présence des cellules hématopoïétiques au sein des tissus, d'autres sont essentiellement produites lors d'un processus inflammatoire. Ainsi, les bactéries et leurs produits dérivés, les champignons, les virus et les parasites, sont capables d'interagir directement avec diverses cellules et d'induire la production de chémokines. À de fortes doses d'endotoxine (ou lipopolysaccharide, LPS), la production d'IL-8 est biphasique : une première étape est initiée directement par le LPS et une deuxième fait suite à l'effet de l'IL-1 et du TNF produits sous l'action du LPS [2]. En effet, les chémokines sont souvent produites en réponse à d'autres cytokines. Ainsi, en réponse à l'IL-1 ou au TNF, monocytes/macrophages, astrocytes, cellules endothéliales, fibroblastes, cellules mésangiales, cellules synoviales, cellules épithéliales, hépatocytes, neutrophiles et chondrocytes sont autant de cellules qui produisent de l'IL-8 (CXCL8). D'autres chémokines sont tout particulièrement induites par les interférons (CXCL9 à CXCL11). D'autres événements associés aux processus inflammatoires peuvent initier la production de chémokines. C'est le cas de l'hypoxie, de l'ischémie-reperfusion, de la coagulation et des radiations. Il en est de même pour de nombreux médiateurs directement impliqués dans l'inflammation tels que le monoxyde d'azote, la thrombine, la tryptase, l'élastase, l'anaphylatoxine C5a, les leucotriènes B4, ou l'histamine, générant ainsi une boucle d'entretien du processus inflammatoire. Enfin, la production de chémokines peut être initiée à la suite d'interactions cellulaires comme celles se produisant entre les leucocytes et les plaquettes ou entre les leucocytes et l'endothélium.

Mais les chémokines ne sont pas que des facteurs chimiotactiques et certaines d'entre elles ont des propriétés antimicrobiennes *defensin-like* [3, 4]. D'autres peuvent induire la libération d'histamine par les basophiles et les mastocytes, ou de la fièvre et de l'anorexie, ou favoriser ou au contraire limiter l'angiogenèse. Une chémokine comme l'IL-8 est capable d'activer les nombreuses fonctions effectrices des neutrophiles.

Activation leucocytaire

Induction des cytokines

Dans un contexte infectieux, les bactéries elles-mêmes ou les produits qui en dérivent (*pathogens associated molecular patterns*, PAMPs), membranaires, intracellulaires ou sécrétés, ont la capacité d'induire la production d'un grand nombre de cytokines, que celles-ci soient pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires. Les monocytes et macrophages sont les sources majeures de ces cytokines, mais d'autres cellules (neutrophiles, cellules endothéliales, cellules épithéliales, mastocytes, cellules dendritiques) peuvent être également activées, soit directement par les produits bactériens, soit indirectement sous l'effet de cytokines préalablement produites par les monocytes/macrophages. De la même façon, les inflammations stériles (chocs hémorragiques, traumatismes, ischémie-reperfusion, chirurgie lourde, pancréatites, brûlures) activent également la production de cytokines. Ces inductions peuvent être initiées par des produits microbiens libérés après leur translocation depuis le tube digestif, mais elles sont aussi générées par les

signaux de danger endogène [5] dit *damage-associated molecular patterns*, DAMPs. Ces inductions impliquent souvent les mêmes récepteurs (*pattern recognition receptors*, PPRs) que ceux qui détectent la présence des PAMPs (fig. 50.1). Parmi les DAMPs, on compte des éléments nucléaires, comme l'ADN, la molécule *high mobility group box-1* (HMGB1) [6] ou les histones, et des éléments cytoplasmiques, comme les mitochondries ou les calgranulines, (S100A8, S100A9) libérés lors de la nécrose cellulaire. L'altération tissulaire libère d'autres DAMPs comme des fragments d'hyaluronane ou de l'héparane sulfate. Il n'est donc pas étonnant que la formation des *neutrophil extracellular traps* (NETs), qui a pour objectif de capturer les bactéries au sein de filets d'ADN, soit aussi à l'origine de la libération de DAMPs. À noter enfin que certaines cytokines intracellulaires comme l'IL-1α et l'IL-33 peuvent aussi être considérées comme des DAMPs [7, 8].

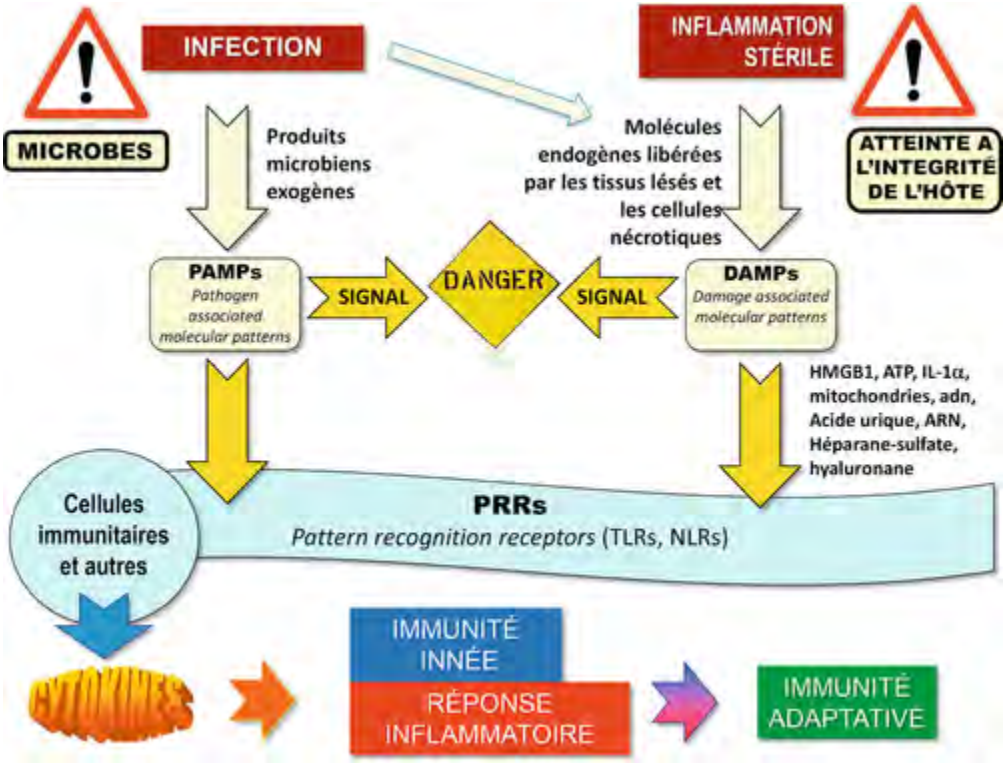


FIG. 50.1 Les produits microbiens libérés lors d'une infection et les molécules de danger endogènes libérés lors de lésions tissulaires et par les cellules nécrotiques initient la réponse immunitaire innée au site de l'agression suite à leur reconnaissance par des récepteurs spécifiques.

Reproduit de J.-M. Cavaillon, « Infection en réanimation », *in* P. Charbonneau & M. Wolff, Springer, 2013).

L'ensemble de ces inducteurs agissent en synergie, car les produits bactériens n'agissent pas seuls au niveau de leurs cellules cibles. De nombreux autres signaux peuvent amplifier l'induction de cytokines. C'est en particulier le cas pour les anaphylatoxines générées par l'activation du complément. Ainsi des souris déficientes en C5, présentent des taux plus faibles de TNFα circulant et des index de sévérité bien moindres que ceux de souris normales lors d'un choc endotoxinique [9]. Les produits générés au cours de la coagulation peuvent également amplifier la production de cytokines par les monocytes/macrophages. L'IFNγ, l'IL-3, l'IL-32 ou le GM-CSF potentialisent la production de cytokines par les monocytes/macrophages. L'action combinée de plusieurs produits d'origine microbienne aboutit également à une amplification de la production de cytokines, et les conséquences de telles synergies sont de nouveau une toxicité accrue. Ainsi la létalité induite par *Candida albicans* est augmentée par l'injection simultanée de LPS. C'est également le cas des endotoxines et des exotoxines qui, associées, présentent une toxicité bien supérieure à celle observée avec les produits microbiens injectés individuellement. De même, l'existence d'une infection virale accroît de façon très significative la sensibilité des souris à un choc endotoxinique et est accompagnée d'une production accrue de cytokines [10]. L'hémoglobine libérée lors de l'hémolyse agit aussi en synergie avec les produits microbiens [11] tout comme le font les DAMPs. De même, certains médiateurs lipidiques ou certains neuromédiateurs agissent également en synergie avec les PAMPs. Par ailleurs, l'hypoxie entraîne une production accrue de cytokines induite par le LPS [12] et augmente la

mortalité induite par des injections de LPS [13]. Enfin, des événements iatrogènes, comme suite à une ventilation mécanique, peuvent également amplifier le processus inflammatoire.

Détection des cytokines

On parle de « tempête cytokinique » pour caractériser la production exacerbée de cytokines qui permet leur détection dans les liquides biologiques tant au cours des infections que dans des situations expérimentales [14]. Dans l'heure qui suit l'initiation de la stimulation, une quantité abondante de TNFα est libérée, puis apparaîtront l'IL-1β, l'IL-6 et l'IL-8. Ce schéma s'applique à l'apparition de ces cytokines dans le plasma de volontaires sains ayant reçu une injection intraveineuse d'endotoxine. Le taux de TNFα circulant est maximum 90 minutes après l'injection de LPS, tandis que les pics d'IL-6 et d'IL-8 sont atteints 3 heures après. L'IL-1β plasmatique est détectée plus tardivement que le TNFα dans des modèles de bactériémie chez le babouin, tandis que les taux d'IL-6 et d'IL-8 vont croissant durant les 8 heures du suivi expérimental. Cette observation est en accord avec le fait que ces cytokines puissent être détectées longtemps après l'admission du patient en service de soins intensifs [15]. Si le TNFα fut la première cytokine détectée dans le plasma de patients présentant des infections graves, depuis lors l'IL-1β, l'IL-6, l'IFNγ, le LIF, l'IL-8 et d'autres chémokines furent également retrouvées dans le plasma de ce type de patients, mais aussi dans diverses situations de stress non infectieux. Si certaines cytokines sont de véritables acteurs, coresponsables des signes cliniques observés chez ces patients, d'autres cytokines, au contraire sont le reflet de l'importance de l'agression ; c'est en particulier le cas de l'IL-6. Celle-ci est en effet un remarquable marqueur de gravité, et ses taux sont extrêmement bien corrélés avec le pronostic vital. Les premières études, dans leur majorité, ont porté sur les taux plasmatiques des cytokines à l'entrée du patient en service de réanimation. Dans la majorité des cas, les taux mesurés des différentes cytokines corrèlent entre eux, exception faite de « RANTES » (CCL5), une chémokine d'origine plaquettaire [16]. Une corrélation entre les taux de cytokines circulantes et la survie a également été observée avec le TNFα, l'IFNγ et l'IL-8. Tous les auteurs ne s'accordent pas sur le fait que des taux élevés de TNFα à l'admission puissent être un facteur prédictif ; certains suggèrent que c'est essentiellement la persistance de ces taux élevés qui constitue une information significative et qui est corrélée avec le possible développement d'un syndrome de défaillance multiviscérale [17]. C'est essentiellement dans le cas de méningites bactériennes que les taux de TNFα corrèlent avec la sévérité de l'infection. Malheureusement aucun de ces dosages individuels ne permet de distinguer les patients SIRS des sujets sepsis. Néanmoins, il est possible qu'en combinaison avec d'autres biomarqueurs, ceux-ci puissent avoir quelque valeur diagnostique [18].

La présence de cytokines détectables dans les liquides biologiques ne représente cependant que le « sommet de l'iceberg » [19]. En effet, les cytokines produites sont rapidement captées par leurs récepteurs spécifiques de haute affinité présents à la surface de nombreuses cellules. De plus, la demi-vie de ces cytokines circulantes est relativement courte. Cela reflète, sans doute, le tropisme des cytokines vers tel ou tel organe et l'action d'enzymes catalytiques, comme la cathepsine G, produite par les neutrophiles activés et capable de dégrader le TNFα. Les patients en aplasie médullaire après chimiothérapie anticancéreuse constituent un groupe à risque susceptible de développer un sepsis. Au cours des épisodes fébriles, de nombreuses mesures de cytokines et de récepteurs solubles ont été pratiquées. Il apparaît que, malgré le très faible nombre de leucocytes circulants, ces marqueurs sont détectés dans la circulation en quantité proche de celle qui est rapportée pour les patients non immunodéprimés.

Hétérogénéité individuelle

De nombreux éléments influencent la sévérité du processus inflammatoire, la susceptibilité aux infections et éventuellement le décès. Cela concerne des facteurs liés à l'agent pathogène lui-même (nature, virulence, site d'infection) et des facteurs liés à la qualité des soins. Mais de nombreux facteurs sont liés au patient lui-même : maladies sous-jacentes, événements stochastiques, statut immunologique, âge, sexe, tabagisme, alcoolisme, réactivation d'infection virale, groupe ethnique, et polymorphisme génétique.

Au regard des cytokines, l'hétérogénéité individuelle se manifeste à deux niveaux : d'une part en termes de taux de production de cytokines et d'autre part en termes d'intensité de réactivité cellulaire aux signaux délivrés par les cytokines. De nombreux facteurs génétiques contrôlent la capacité des cellules à produire de plus ou moins grandes quantités de cytokines en réponse à un même stimulus. Ces différents profils pourraient être associés à certaines pathologies (diabète, neuropaludisme et lupus érythémateux). Dans une analyse de la capacité de production de cytokines des cellules périphériques de sujets ayant survécu à un sepsis ou à une méningite, Westendorp *et al.* ont montré que cette survie était associée à un niveau de production de TNF en réponse au LPS inférieur à celui de sujets normaux [20]. De nombreux *single nucleotide polymorphisms* (SNP) ont été répertoriés au sein des gènes des cytokines ou de leurs promoteurs et sont

aujourd'hui associés à une susceptibilité accrue à développer une infection ou un sepsis, à développer une défaillance d'organe et éventuellement en mourir. Il en est de même pour d'autres gènes impliqués dans la réponse immunitaire innée et inflammatoire, qu'il s'agisse des PRRs et autres récepteurs, des molécules de signalisation, des facteurs de la coagulation ou des différents médiateurs.

En outre, d'autres facteurs (rythme circadien, cycle hormonal, stress, environnement et pathologies) interviennent aussi dans le niveau de production des cytokines et de réceptivité à leurs messages. Ainsi par exemple, la prédisposition de patients en soins intensifs à développer un sepsis associé à un polymorphisme au sein d'un intron du gène de la lymphotoxine-α ne s'est révélée significative que chez les sujets masculins de plus de 60 ans [21]. De façon très intéressante, une prédisposition génétique à survivre à un sepsis a été aussi été associée au polymorphisme au sein de l'ADN mitochondriale [22].

D'autre part, la réactivité des cellules à une même concentration de cytokines peut varier d'un sujet à l'autre. Ceci a été observé au niveau des cellules endothéliales qui, selon les individus dont elles proviennent, expriment des taux élevés, intermédiaires ou faibles de molécules d'adhérence en réponse à une activation par l'IL-1 ou le TNF [23].

Signalisation intracellulaire

Facteur de transcription NF-κB

Le facteur de transcription NF-κB est activé par de nombreux stimuli tels que le stress, les cytokines ou des agents mitogènes, et il joue un rôle important dans l'inflammation. En effet, il régule la transcription de nombreux gènes impliqués dans le processus inflammatoire, tels les cytokines de l'inflammation, les facteurs de croissance, les récepteurs de cytokines, les protéines de stress et les molécules d'adhérence des leucocytes. La famille NF-κB comprend de nombreux membres, le p50 (NF-κB1), le p52 (NF-κB2), le p65 (RelA), le RelB et le c-Rel qui peuvent s'associer et former des hétéro- et/ou des homodimères. L'hétérodimère p65p50, la forme la plus couramment trouvée, se comporte comme un puissant transactivateur de gènes, contrairement à l'homodimère p50p50 qui se comporte comme un inhibiteur. Le facteur NF-κB est régulé par un inhibiteur cytoplasmique appelé IκB. Cette protéine appartient également à une grande famille qui inclut les IκBα, β, γ, ε et le Bcl-3. Dans la cellule, en dehors de toute stimulation, le NF-κB est retenu dans le cytoplasme par son inhibiteur l'IκB avec lequel il forme un complexe inactif. Suite à une stimulation, l'inhibiteur IκB est phosphorylé, puis subit ensuite une ubiquitination et une dégradation par la voie du protéasome. Le dimère de NF-κB ainsi libéré, peut alors entrer dans le noyau, se lier à l'ADN et induire la transcription de nombreux gènes.

La liaison du TNFα ou de l'IL-1 à leurs récepteurs respectifs induit le recrutement de molécules adaptatrices et conduit à l'activation d'une kinase inductrice de NF-κB (NIK) [24] (fig. 50.2). La signalisation *via* le récepteur du TNF passe par une protéine associée qui possède un domaine de mort (*death domain*) ; ce type de domaine est impliqué dans la mort cellulaire par apoptose et permet également des interactions protéine-protéine [25]. Cette protéine appelée TRADD (*TNF receptor-associated death domain*) peut s'associer *via* les domaines de mort au TRAF2 (*TNF receptor-associated factor-2*) et à la RIP (*receptor interacting protein*) une autre kinase contenant des domaines de mort. Pour l'IL-1, de nombreuses protéines associées au récepteur de cette cytokine sont nécessaires à la signalisation intracellulaire, et celui-ci possède des points communs avec le récepteur du LPS. Le récepteur du LPS est formé par l'association du CD14, une molécule ancrée dans la membrane par un groupement phosphatidylinositol, qui capture le LPS, du *Toll-like receptor-4* (TLR4), récepteur transmembranaire qui transmet le signal à la cellule, ce dernier étant lui-même associé à la protéine extracellulaire MD-2 qui lie le LPS. La région intracellulaire du TLR4 partage des homologies avec la famille des récepteurs de l'IL-1 et est appelée TIR domain pour *Toll interleukin-1 receptor*. Le TLR4 partage également avec l'IL-1 des protéines participant à la cascade d'activation du NF-κB. Les protéines MyD88 et TRAF6 (*TNF receptor-associated factor-6*) participent à la fois à la signalisation intracellulaire du LPS et de l'IL-1. La voie de l'IL-1 nécessite en amont la présence de la protéine IL-1RAcP (*IL-1 receptor accessory protein*) qui est le corécepteur de l'IL-1RI et qui s'associe à MyD88. Dans la cascade d'activation par l'IL-1, MyD88 interagit avec IRAK (*IL-1 receptor-associated kinase*), qui *via* TRAF6 active NIK. NIK semble être le point de convergence entre les voies d'activation de NF-κB par le TNFα et l'IL-1 [24]. L'étape finale de cette cascade de protéine kinases est l'activation de kinases qui vont phosphoryler IκB. Ces IκB kinases (IKK) se trouvent associées au sein d'un complexe de haut poids moléculaire [26]. Le LPS en interagissant avec le TLR4 active également une voie de signalisation indépendante de MyD88. Cette cascade de signalisation implique les molécules adaptatrices TRIF (*TIR domain-containing adapter inducing IFN-*β) et TRAM (*TRIF-related adaptor molecule*) et le facteur de transcription IRF3 (*interferon regulatory factor-3*). Cette voie de signalisation est initiée après l'internalisation du LPS dans des vacuoles endosomales [27]. La particularité de cette voie de signalisation est de non seulement activer NF-κB, mais aussi d'induire des interférons de type I, en particulier l'IFN-β.

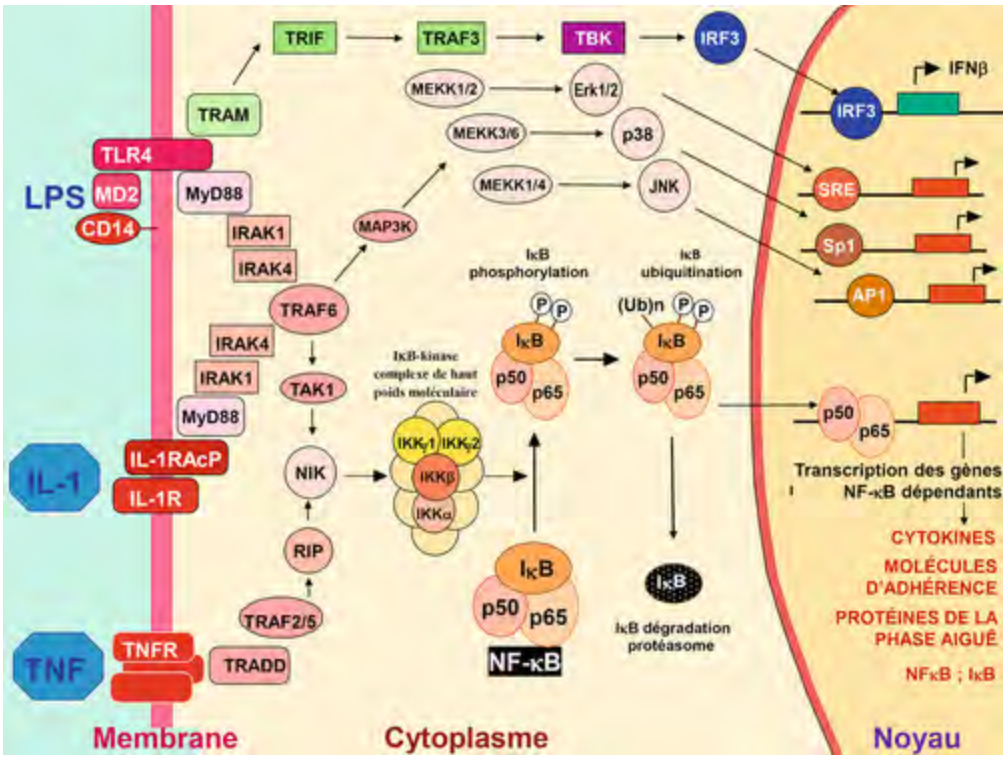


FIG. 50.2 **Représentation schématique de la cascade d'activation de NF-κB par le TNFα, l'IL-1 et le LPS.**

Voie des kinases activées par les mitogènes (MAPK)

La cascade des MAPK est une autre voie de signalisation intracellulaire également activée lors de processus inflammatoires ; elle conduit aussi à l'activation de nombreux facteurs de transcription. Plusieurs cascades de MAPK ont été décrites, comme celle des kinases régulées par des signaux extracellulaires (ERK), celle de la *N-terminal kinase* de c-jun appelée aussi protéine kinase activée par le stress (JNK/SAP) et enfin celle de la kinase p38. La cascade des ERK, est fortement activée par des mitogènes et des facteurs de croissance et conduit à l'activation de l'ERK1 et de l'ERK2, tandis que les deux autres cascades sont fortement activées par l'IL-1, le TNFα, le LPS ou le stress. La cascade JNK aboutit à la phosphorylation de c-jun, un des composants du facteur de transcription AP-1, et à l'augmentation de ses capacités d'activateur de transcription. La voie JNK contient la kinase de kinase de MAPK, la MEKK-1, impliquée dans l'activation du facteur NF-κB. La kinase p38, est impliquée dans l'activation de nombreux facteurs de transcription, et quelques expériences ont montré qu'elle pouvait également jouer un rôle dans l'activation de NF-κB. En effet, un inhibiteur spécifique de la p38 empêche l'expression d'un gène rapporteur qui est sous le contrôle du NF-κB [28]. Cet effet n'est pas dû à une inhibition de la liaison du NF-κB avec l'ADN, la p38 ne semblant pas intervenir dans la régulation de la phosphorylation d'IκB. Plus probablement, la p38 augmente l'activité de transactivateur de NF-κB en induisant la phosphorylation de sa sous-unité p65. La p38 peut également contribuer *via* MSK1 et 2 (*mitogen- and stress-activated protein kinase*) à la phosphorylation des histones, une étape clé au niveau de l'ADN pour permettre l'accessibilité des sites de liaison du facteur NF-κB.

Médiateurs lipidiques

Au cours des processus inflammatoires, l'IL-1 et le TNF induisent la néosynthèse de la phospholipase A_2 une enzyme qui transforme les acides gras membranaires en acide arachidonique. Ce dernier est alors le substrat pour la cyclooxygénase inductible (ou COX2) à l'origine des prostaglandines et pour la 5-lipoxygénase qui synthétise les leucotriènes. Les cellules phagocytaires libèrent alors des médiateurs dérivés du métabolisme de l'acide arachidonique. les prostaglandines et les thromboxanes font partie du groupe des eicosanoïdes. Bien des effets attribués à l'IL-1 et/ou au TNFα sont provoqués par la production de prostaglandines par les cellules cibles de ces cytokines. Ainsi, certaines activités de l'IL-1 peuvent être stoppées par des inhibiteurs de l'activité de la cyclooxygénase comme l'aspirine. Les médiateurs lipidiques jouent un rôle primordial dans les effets précoces de l'inflammation puisque ces molécules sont impliquées dans l'équilibre

vasoconstriction-vasodilatation et agrégation-désagrégation plaquettaire. Le TNF et l'IL-1 induisent la production de prostaglandines E_2 (PGE_2) par de très nombreuses cellules cibles comme les cellules endothéliales, les macrophages, les cellules synoviales, les fibroblastes, etc. Les PGE_2 induisent la fièvre et la douleur, augmentent la perméabilité vasculaire et la vasodilatation, mais aussi inhibent la production de TNF, la production des leucotriènes et favorisent la synthèse des lipoxines (médiateurs lipidiques anti-inflammatoires). Cette ambivalence est illustrée également sur l'action qu'ont les PGE_2 sur les cellules immunitaires (fig. 50.3). L'IL-1 est aussi capable d'induire une activation par les neutrophiles de la voie de la lipoxygénase libérant des leucotriènes (LTC4 vasoconstricteur, LTB4 chimiotactique, ou LTD4 amplificateur de la perméabilité vasculaire) et une augmentation par les cellules endothéliales des prostacyclines (PGI_2, vasodilatatrices et désagrégantes plaquettaires). L'activation des cellules endothéliales par les cytokines permet la libération de vasoconstricteurs : le thromboxane A_2, la PGH_2 et l'anion superoxyde. Il faut noter que la durée de vie de ces médiateurs est très courte (demi-vie inférieure à 30 secondes pour le thromboxane A_2 à un pH physiologique).

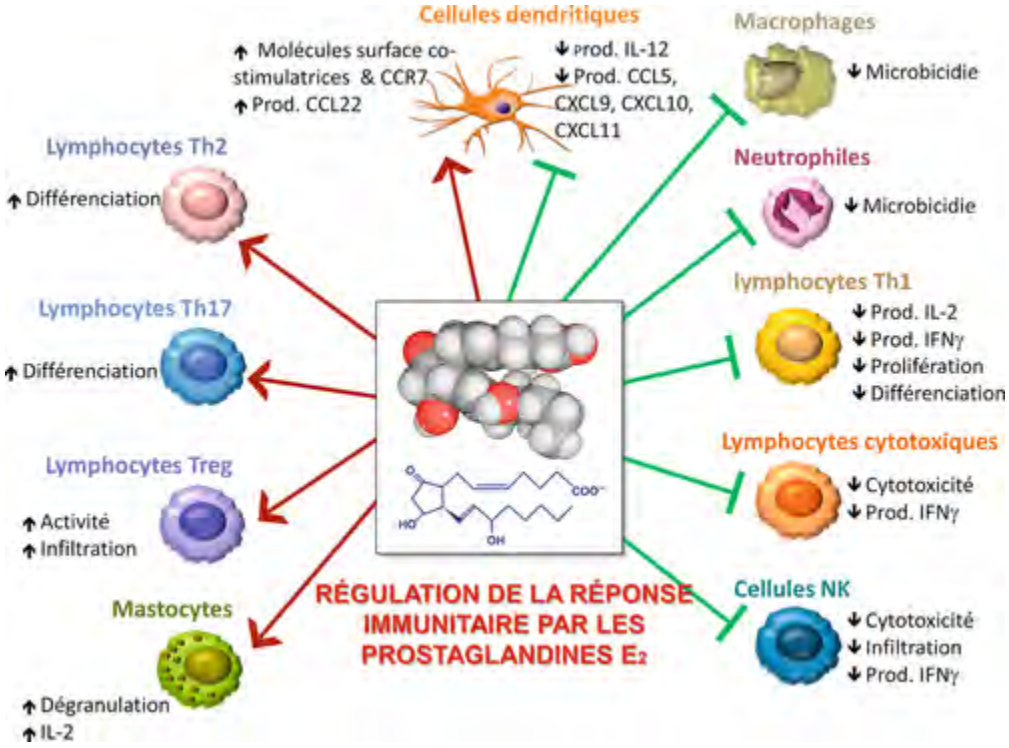


FIG. 50.3 Effets amplificateurs ou inhibiteurs des PGE_2 sur les différentes cellules immunitaires [29].

L'IL-1 et le TGFβ, comme la thrombine, l'adrénaline et l'angiotensine II induisent la production d'endothéline qui provoque une vasoconstriction et augmente la pression sanguine. Au-delà de ses propriétés de constriction sur le muscle lisse, l'endothéline présente diverses activités sur le poumon, le rein, l'hypophyse et le foie.

Le *platelet activating factor* (PAF) est produit sous l'action consécutive de la phospholipase A_2 et de l'acyl-transférase. Le PAF est un bronchoconstricteur puissant qui entraîne une activation des plaquettes provoquant une activité procoagulante plaquettaire. Il n'est pas présent dans les cellules endothéliales au repos, et se forme dans les minutes qui suivent une stimulation des cellules par la thrombine, l'histamine ou les leucotriènes C4. Il reste présent à la surface des cellules endothéliales et sert de costimulateur des neutrophiles qui adhérent à la paroi endothéliale. Le PAF est ensuite détruit par les cellules endothéliales, ce qui limite sa durée de vie. Il est également produit par les monocytes et les cellules endothéliales activés par l'IL-1 et le TNF. L'augmentation de la perméabilité vasculaire induite par l'IL-1 est probablement due en partie à l'action combinée des prostaglandines et du PAF.

Radicaux libres

Suite à l'action de la NADPH-oxydase sur l'oxygène, l'anion superoxyde est produit (O_2) au cours du stress oxydatif, par les polynucléaires, les monocytes/macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes stimulés par les cytokines. Il contribue à l'activité microbicide mais exerce aussi un effet toxique pour les tissus environnants. La peroxydation des acides gras insaturés des phospholipides de membranes provoque une altération de la fluidité et de la perméabilité, s'accompagnant d'une libération des constituants cytoplasmiques. L'oxydation des acides aminés provoque aussi des altérations des protéines. L'IL-1, l'IL-6 et le TNF activent la manganèse-superoxyde dismutase qui convertit l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). La stimulation des cellules par le TNFα induit une transcription des messagers pour la manganèse-superoxyde dismutase. Cette augmentation de production de l'enzyme est corrélée avec l'augmentation d'une résistance des cellules à l'action cytolytique du TNFα. Par ailleurs, la myéloperoxidase agit sur H_2O_2 et en présence d'anions chlorure aboutit à la production d'acide hypochloreux.

La production de monoxyde d'azote (NO) est le reflet de l'induction d'une NO synthase (iNOS ou NOS2) en réponse aux cytokines inflammatoires telles que l'IFNγ, l'IL-1, le TNF et le *macrophage migration inhibitory factor* (MIF) ou en réponse aux endotoxines. Cette enzyme transforme la L-arginine en NO et citruline. Le NO est ensuite rapidement oxydé en nitrite (NO_2^-) en présence d'H_2O ou en nitrate (NO_3^-) en présence d'oxyhémoglobine. La cytotoxicité du NO est la conséquence de sa capacité à inhiber la glycolyse, le cycle de Krebs, la respiration mitochondriale et la synthèse d'ADN. Si des souris déficientes en iNOS demeurent sensibles au choc endotoxinique, elles sont par contre protégées contre un choc hémorragique. L'interaction entre l'anion superoxyde et le monoxyde d'azote donne naissance au peroxynitrite (ONOO), une molécule particulièrement microbicide (fig. 50.4).

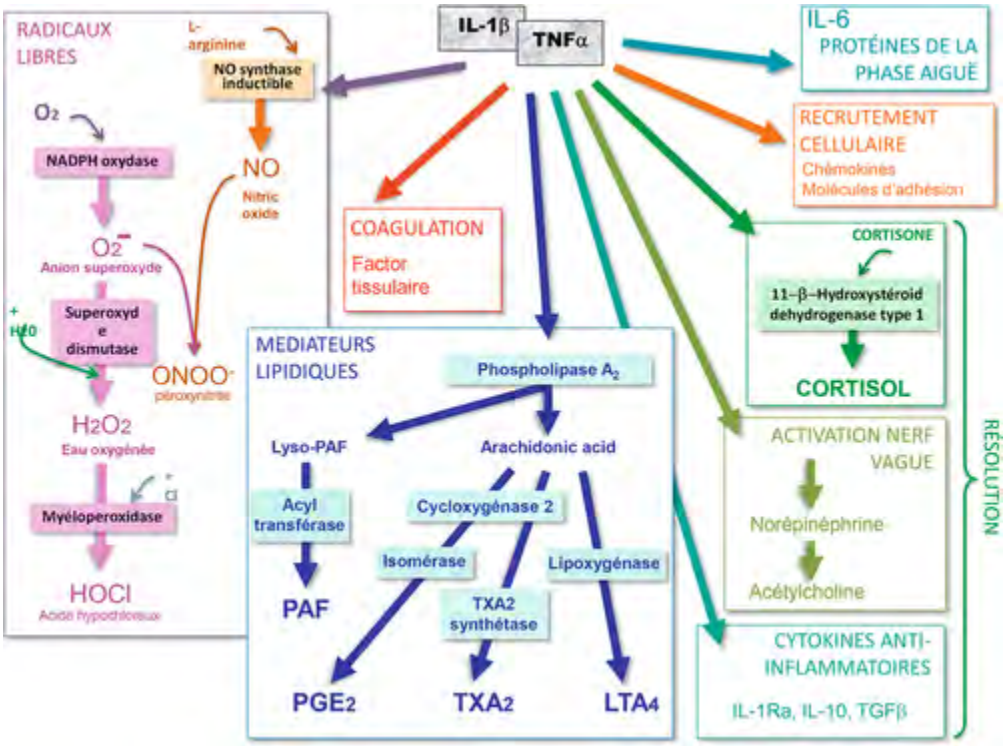


FIG. 50.4 **Orchestration de l'inflammation par l'IL-1 et le TNF suite à leur capacité à induire de nombreux médiateurs tant pro-inflammatoires qu'anti-inflammatoires.**

Coagulation

Il existe une étroite interconnection entre inflammation et coagulation. D'une part, les cytokines de l'inflammation favorisent la coagulation, d'autre part de nombreux acteurs de la coagulation amplifient le processus inflammatoire. La plaque tournante en est l'induction de l'expression membranaire du facteur tissulaire (TF) à la surface des cellules endothéliales et des monocytes en réponse au LPS, au TNF ou

à l'IL-1. Ainsi l'injection de LPS chez des volontaires sains aboutit à la synthèse d'ARNm pour le TF au sein des monocytes et à l'apparition de complexe thrombine-antithrombine dans la circulation [30]. L'expression du TF peut également être observée en réponse à l'interféron-γ, au CD40L, au MCP-1 (CCL2) ou au *vascular endothelial growth factor* (VEGF). À l'inverse, des cytokines comme l'IL-4 et l'IL-10 inhibent l'expression du TF. Dans de nombreux modèles animaux expérimentaux de sepsis, l'inhibition du TF s'est révélée être protectrice. Par ailleurs, l'IL-1 et le TNF favorisent l'expression de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène. Ainsi, simultanément, IL-1 et TNF favorisent la coagulation et limitent la fibrinolyse, aboutissant à un accroissement de la thrombose microvasculaire. Quant au processus inflammatoire, il est lui-même entretenu ou exacerbé par la thrombine qui active plaquettes et cellules endothéliales, ou par le facteur Xa. Si de nombreuses approches expérimentales ciblant la coagulation se sont révélées efficaces dans différents modèles animaux de sepsis (*tissue factor pathway inhibitor*, antithrombine III, protéine C activée), malheureusement aucune d'entre elles n'a été couronnée de succès dans des études cliniques [31].

Effets délétères des médiateurs de l'inflammation

L'IL-1β et le TNFα sont les deux principaux chefs d'orchestre du processus inflammatoire. Leur production requiert l'activation d'enzymes spécifiques qui clivent les précurseurs de ces cytokines. Dans le cas du TNF, la *TNF alpha converting enzyme* (TACE), une métalloprotéinase, libère le TNF de la surface cellulaire. Dans le cas de l'IL-1β, la pro-caspase 1 est activée au sein d'un complexe moléculaire intracellulaire appelé « inflammasome » suite à une action auto-protéolytique de l'enzyme. La caspase-1 mature ainsi générée clive alors le précurseur de l'IL-1β. La sécrétion de l'IL-1β requiert l'action de l'ATP sur son récepteur P2X7, l'entrée de calcium et l'activation d'une phospholipase. La maturation de l'IL-18 requiert le même processus. En fait, il existe plusieurs inflammasomes qui diffèrent par la nature de la molécule de reconnaissance du signal de danger. Leur activation peut se faire suite à l'interaction avec des PAMPs (peptidoglycane, flagelline, ADN…), des DAMPs (cristaux d'acide urique, cristaux de cholestérol, peptide amyloïde-β) mais aussi des substances inflammatoires (amiante, silice, *nanoparticles*, sels d'aluminium).

L'excès de production de ces cytokines est responsable des effets délétères associés à l'inflammation. On parle souvent de « tempête cytokinique » et celle-ci peut se produire en l'absence de toute initiation microbienne [32]. Outre le fait que l'IL-1 et le TNF favorisent la coagulation, l'injection d'IL-1 est à l'origine d'une hypotension associée à une leucopénie et à une thrombocytopénie. Bien d'autres perturbations physiologiques sont consécutives à l'injection d'IL-1, telles qu'une hypocalcémie, une hypoglycémie, une hyposidérémie, une augmentation du taux sérique des triglycérides, etc. L'injection de TNFα est à l'origine d'une hyperglycémie précoce suivie d'une hypoglycémie, de modifications cardiovasculaires (hypotension, perturbation des fonctions systoliques et diastoliques), d'une hyperlactacidémie, d'une hypoinsulinémie, de nécroses hémorragiques, d'altérations pulmonaires et d'une activation de la coagulation. À forte concentration, le TNF peut même entraîner la mort [33]. L'IL-1 et le TNF sont responsables d'insuffisance respiratoire aiguë chez l'animal, et il est probable que ces médiateurs soient également à l'origine de la survenue du syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV). L'injection de TNFα associé à l'IL-1, ou de fortes doses de TNFα peuvent entraîner la mort avec des manifestations métaboliques semblables à celles observées chez les patients présentant un choc septique. De très nombreuses études initiées dès 1985 par le groupe de Cérami [34], ont établi le rôle majeur du TNF dans les événements physiopathologiques associés au choc endotoxinique. L'aspect mi-ange mi-démon du TNF est remarquablement illustré par les travaux employant des souris rendues incapables d'exprimer le récepteur de 55 kDa pour le TNF [35]. Ces souris sensibilisées par la galactosamine résistent parfaitement à l'endotoxine des bactéries à Gram-négatif ou à la toxine de staphylocoque lorsque celles-ci sont injectées à des doses létales pour des souris normales. Par contre, ces souris modifiées génétiquement succombent à des infections par *Listeria monocytogenes*, non létales chez la souris normale. L'interféron gamma, en tant que co-activateur des monocytes/macrophages, participe à l'emballement de la réponse. Ceci est illustré par le fait que des anticorps monoclonaux anti-IFNγ protègent la souris d'une injection létale de TNFα. L'IL-12 et l'IL-18 jouent également un rôle important en amont, en favorisant la production d'IFNγ. Leur neutralisation comme celle de nombreuses autres cytokines ou facteurs apparentés permet de protéger la souris de choc endotoxinique ou de choc septique (tableau 50.1). Le *high mobility group box-1 protein* (HMGB1) figure parmi les médiateurs récemment décrits responsables d'effets délétères au cours du sepsis. Ses taux plasmatiques sont accrus au cours du sepsis et plus encore chez les patients qui décèdent [36]. Dans des modèles murins, HMGB1 accroît la létalité induite par le LPS tandis que l'usage d'anticorps anti-HMGB1 protège contre un choc endotoxinique [36] et un choc septique [37]. De la même façon, des anticorps anti-HMGB1 sont protecteurs contre les effets d'un choc hémorragique, ainsi que dans des modèles d'ischémie-reperfusion. HMGB1 agit *via* le récepteur TLR4 [38] et est impliqué dans l'apoptose associée au sepsis [39]. De nombreuses autres cytokines favorisent le processus inflammatoire. C'est le cas des IL-17, IL-19, IL-23, IL-32 et IL-36 (fig. 50.5).

Tableau 50.1

Cytokines	*Tumor necrosis factor* (TNF)
	Interleukine-1 (IL-1), IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-19, IL-23, IL-27, IL-32, IL-33
	Interféron gamma (IFNγ) ; IFNβ
	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)
	Leukemia inhibitory factor (LIF)
	Macrophage migration inhibitory factor (MIF)
Chémokines	CXCL8 (IL-8), CCL5, et les ligands de CCR1 ; CXCR1, CXCR2 ; & CCR4
Facteur de croissance	*Vascular endothelial growth factor* (VEGF)
DAMPS	*High mobility group box-1* (HMGB1)
Complément	Anaphylatoxine C5a
Enzymes	Phospholipase A_2 ; 5-lipoxygénase ; cyclooxygénase ; métalloprotéinase ; élastase ; *inducible NO synthase* ; caspase-1
Récepteurs	TREM-1 ; FcγR ; PGD2R ; *adenosine A_2 receptor*

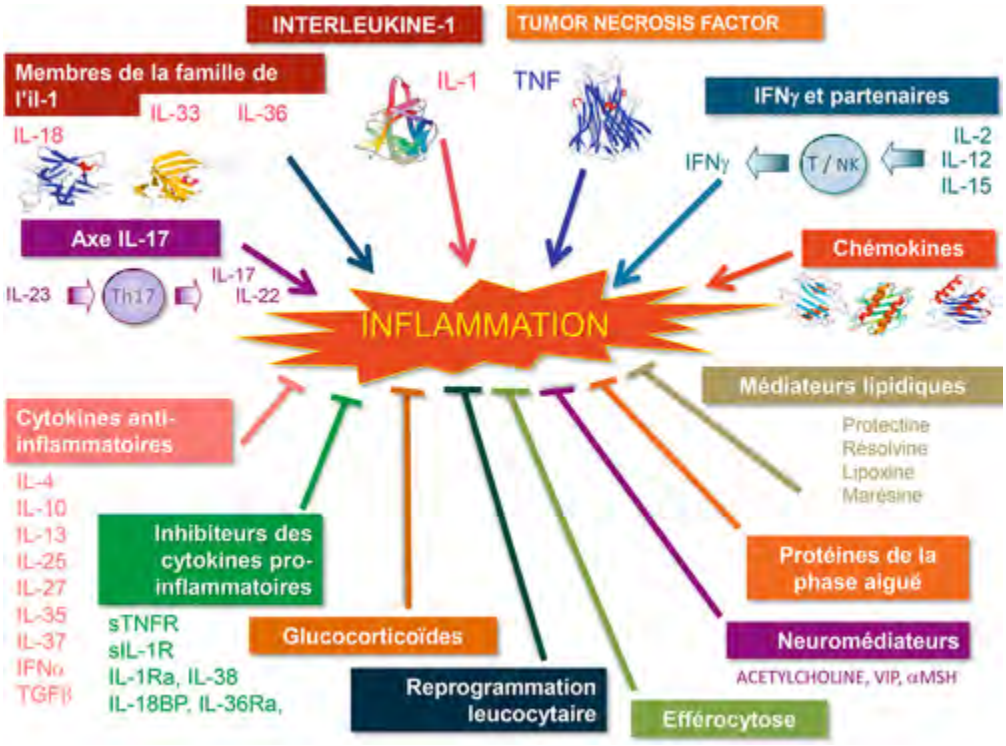


FIG. 50.5 **Résumé des médiateurs et mécanismes impliqués dans les régulations positives et négatives de l'inflammation.**

Rétrocontrôle négatif naturel

Cytokines anti-inflammatoires

L'IL-4, l'IL-10, l'IL-13, le *transforming growth factor-β* (TGFβ) et l'interféron-α (IFNα) constituent un premier quintet de cytokines anti-inflammatoires. Elles doivent leur classification à leur capacité à inhiber la

production d'IL-1, de TNFα, d'IL-6, d'IL-8 et autres chémokines par les monocytes/macrophages activés. De plus, les cytokines anti-inflammatoires peuvent s'opposer à l'induction de certaines des activités pro-inflammatoires générées par l'IL-1 et le TNF.

Les propriétés anti-inflammatoires de l'IL-10 sont illustrées par les souris rendues déficientes dans l'expression du gène de l'IL-10, qui développent des foyers inflammatoires importants au niveau du tube digestif. Chez la souris, un traitement par un anticorps anti-IL-10 augmente les taux circulants de TNFα et d'IFNγ après injection de LPS, confirmant que l'IL-10 contrôle les productions de ces cytokines au cours de l'endotoxinémie. De même, l'injection préalable d'IL-10 protège la souris contre une endotoxinémie expérimentale. L'IL-10 est détectable dans la circulation des patients septiques en taux et en fréquence d'autant plus élevés que les patients ont développé un choc septique [40]. L'IL-10 est également détectable après chirurgie associant une circulation extracorporelle.

Outre ses activités sur la production *in vitro* de cytokines, l'IL-4 peut contrecarrer certaines de leurs activités, comme l'induction des molécules ELAM-1 à la surface des cellules endothéliales ou la résorption osseuse. L'IL-4 peut prévenir la mortalité dans un modèle de péritonite aiguë chez la souris [41]. Cependant, au contraire de l'IL-10, l'injection d'IL-4 chez l'homme ne semble pas modifier la capacité des monocytes à produire de l'IL-1 et du TNFα après activation *in vitro*. L'IL-13, qui partage de nombreuses propriétés avec l'IL-4, protège la souris d'une endotoxinémie létale [42].

En plus de leur action sur la production de cytokines de l'inflammation, les cytokines dites anti-inflammatoires, et en particulier le TGFβ, diminuent la production d'anion superoxyde et de monoxyde d'azote. L'activité anti-inflammatoire du TGFβ peut également refléter sa capacité à diminuer le nombre de récepteurs pour l'IL-1. L'injection conjointe de TGFβ et de LPS aboutit à une réduction des ARNm de la NO synthase, empêche l'hypotension et accroît la survie dans un modèle de choc endotoxinique chez le rat [43]. La contribution anti-inflammatoire du TGFβ1 a été démontrée grâce aux souris déficientes en TGFβ1 qui meurent en 3 semaines avec une inflammation tissulaire généralisée [44]. De la même façon que pour l'IL-10, certains patients septiques présentent des taux plasmatiques accrus de TGFβ [45].

Enfin, les travaux qui ont porté sur l'activité de l'IFNα au cours du processus inflammatoire ont démontré sa capacité à inhiber la production des cytokines de l'inflammation et à accroître in vivo les taux de formes solubles du récepteur du TNF. L'IFNα protège la souris d'un choc endotoxinique, même lors d'une injection tardive par rapport au LPS [46].

D'autres cytokines ont récemment été décrites pour leurs propriétés anti-inflammatoires : c'est le cas des IL-25, IL-27, IL-35 et IL-37 (fig. 50.5). À noter que cette dernière n'existe pas chez la souris.

Récepteurs solubles et antagonistes

Les cytokines anti-inflammatoires favorisent la production de l'antagoniste naturel du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra) qui vient occuper le récepteur spécifique de l'IL-1. Produit en excès molaire par rapport à l'IL-1, l'IL-1Ra empêche la fixation de l'IL-1. De façon analogue, il existe une IL-36Ra tandis que l'IL-18 est contrecarrée par une *IL-18 binding protein* (IL-18BP). De même, les cytokines anti-inflammatoires favorisent l'apparition des deux formes solubles du récepteur du TNF (la p50 et la p75) qui sont libérées de la surface des cellules (sTNFR I et II). Ces formes solubles peuvent alors se combiner au TNF et inhiber ses activités. Un rôle plus ambigu de ces formes solubles (fonction de transport) leur a également été attribué. De même, les formes solubles des récepteurs de l'IL-1 peuvent s'opposer à l'action de celle-ci. L'IL-1Ra et les formes solubles du TNFR et de l'IL-1R sont retrouvés en quantités accrues dans les plasmas des patients SIRS et septiques. À noter que les souris invalidées pour le gène de l'IL-1Ra peuvent, selon le contexte génétique, développer spontanément des pathologies inflammatoires chroniques (ex. : arthrite, psoriasis).

Protéines de la phase aiguë de l'inflammation

Les protéines de la phase aiguë de l'inflammation sont produites par le foie en réponse à de nombreuses cytokines comme l'IL-6, l'IL-1, le TNF, l'IL-11, l'IL-22, le LIF, et le TGFβ. Pour beaucoup d'entre elles, leur rôle est de minimiser les effets délétères de l'inflammation (activité anti-protéases, élimination des débris en favorisant l'opsonisation, neutralisation des anions superoxyde, etc.). Leur bénéfice a été démontré dans des modèles murins suite à leur injection ou leur neutralisation, ou à l'aide de souris transgénique pour qui normalement la *C-reactive protein* (CRP) n'est pas accrue lors d'une réponse inflammatoire. Ainsi, la CRP limite la libération d'O_2 par les neutrophiles, en réduit le chimiotactisme, et protège contre des injections de C5a, de LPS ou d'histone [47].

Médiateurs lipidiques de résolution

De nombreux médiateurs lipidiques impliqués dans la phase de résolution de la réponse inflammatoire ont été découverts par Charles Serhan. Ils dérivent soit de l'acide arachidonique, soit des acides gras oméga-3 présents dans les huiles de poisson (acide eicosapentaénoïque, acide docosahexaénoïque) et leur synthèse peut être favorisée par l'aspirine. On distingue les résolvines (RvE1 à 3 ; RvD1 à 6), les protectines (PD1), les marésines (MaR1 et 2) et les lipoxines ($LPXA_4$ et $LPXB_4$).

Ils sont produits par les neutrophiles, les éosinophiles et les macrophages (dont les cellules microgliales). Ils agissent *via* des récepteurs couplés aux protéines-G. Les différents médiateurs présentent des propriétés diverses et variées. Ils ont la capacité de limiter le chimiotactisme des neutrophiles, la perméabilité vasculaire, la douleur, la fièvre, la vasodilatation, la production des cytokines inflammatoires, de métalloprotéinases, de leucotriènes, de prostaglandines et de PAF ; ils diminuent la résorption osseuse, les dommages tissulaires et la fibrose en favorisant la cicatrisation. Ils inhibent l'activation de NF-κB et modulent la production de différents miRNA. Enfin, ils favorisent la clairance bactérienne, augmentent la phagocytose et l'élimination des bactéries, limitent la translocation, et accroissent le processus d'efferocytose [48]. Ainsi la résolvine D1 favorise la réponse de souris infectées par *Escherichia coli* [49] tandis que la résolvine D2 protège les souris dans un modèle de péritonite expérimentale [50].

Corticoïdes

Les glucocorticoïdes sont induits indirectement par les cytokines pro-inflammatoires qui comme l'IL-1, l'IL-6 et le TNF stimulent l'axe neuroendocrinien, aboutissant à la production de CRF et d'ACTH. Les glucocorticoïdes traversent passivement la membrane cellulaire et sont capturés dans le cytoplasme par leurs récepteurs après dissociation de ceux-ci des *heat-shock proteins* qui leur sont associées. Les complexes se retrouvent alors dans le noyau de la cellule et peuvent se fixer au sein des promoteurs des gènes sur des *glucorticoid responsive elements* qui peuvent soit amplifier soit inhiber leur transcription. Les glucocorticoïdes affectent plus de 900 gènes, en inhibant tout particulièrement la transcription de ceux codant pour les cytokines inflammatoires. Notons que les corticoïdes possèdent la capacité d'augmenter l'expression à la surface de divers types cellulaires des récepteurs pour certaines cytokines : par exemple, les récepteurs pour l'IL-2, l'IL-6 et l'IL-7 à la surface des lymphocytes T, les récepteurs pour l'IL-2 et l'IL-15 à la surface des cellules NK, les récepteurs pour l'IL-1 à la surface des neutrophiles, et les récepteurs pour le TNF à la surface des monocytes et des cellules épithéliales. En outre, les glucocorticoïdes inhibent l'expression de la NO synthase, de la NADPH oxydase ou de la cyclooxygénase, tout comme ils s'opposent au chimiotactisme. Les corticoïdes induisent la production d'annexine-1, favorisent la production d'IL-10, et en synergie avec l'IL-6 amplifient la production des protéines de la phase aiguë de l'inflammation. Nombre de patients septiques présentent une déficience surrénalienne, et si une étude a démontré que des doses légèrement supraphysiologiques durant une période relativement longue semblent être bénéfiques pour les patients en état de choc septique [51], celle-ci ne fut pas confirmée ultérieurement [52]. La complexité de l'interaction entre cytokines et corticoïdes est illustrée par les travaux de Calandra *et al.* [53], qui ont démontré que les corticoïdes induisent aussi la production de MIF. Le MIF, première cytokine décrite en 1966, redécouvert comme étant également un produit de l'hypophyse, semble s'opposer aux effets inhibiteurs des corticoïdes sur la production de cytokines de l'inflammation. Son récepteur est constitué du complexe CD44-CD74.

Reprogrammation leucocytaire

La reprogrammation leucocytaire concerne essentiellement les macrophages qui subissent des modifications épigénétiques après une première activation. Ces modifications aboutissent à limiter leur capacité à produire des médiateurs de l'inflammation tout en maintenant leurs propriétés anti-infectieuses. Initialement décrit comme le phénomène de tolérance aux endotoxines, il s'est avéré que le mécanisme concerne l'ensemble des agonistes des récepteurs TLR (on parle aussi de *cross-tolerance*). Ce phénomène est retrouvé dans lors de l'analyse des leucocytes prélevés chez des patients SIRS ou sepsis [54].

Système nerveux central et périphérique

Outre l'action des cytokines au niveau central évoqué ci-dessus et l'activation de l'axe neuro-endocrinien, le système nerveux central peut, *via* le nerf vague et le système nerveux sympathique périphérique, directement interférer sur le processus inflammatoire au niveau tissulaire. Il a été montré que des neuromédiateurs tels que l'adrénaline, le *vasoactive intestinal peptide* (VIP) et le *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide* (PACAP) avaient la potentialité de diminuer la production de l'IL-1 et du TNF. Il a surtout été montré que l'acétylcholine était un important régulateur négatif de l'inflammation en agissant

tant au niveau des monocytes/macrophages que des cellules endothéliales [55, 56]. L'acétylcholine agit *via* le récepteur α7-nicotinique à la surface de ces cellules. Il a été montré par la suite, qu'en définitive ce sont les lymphocytes T spléniques qui sont la source locale d'acétylcholine après avoir été stimulés par la norépinéphrine libérée par les neurones spléniques adrénergiques, eux-mêmes activés dans les ganglions céliaques par l'acétylcholine libérée par le nerf vague [57].

Altération du statut immunologique

L'intensité de la réponse anti-inflammatoire est proportionnelle à celle de la réponse pro-inflammatoire [58]. Cela ne va pas sans perturbation du statut immunologique des cellules circulantes des patients. Sans doute parle-t-on à tort d'un état d'immunosuppression, car dans les tissus les cellules immunitaires demeurent hyperactivées [59]. Il n'en demeure pas moins que de nombreuses analyses illustrent l'altération du statut immunologique des patients comme la prédisposition des patients SIRS à développer des infections nosocomiales. Si Roger Bone a créé l'acronyme CARS (pour *compensatory anti-inflammatory response syndrome*), ce mécanisme a sans doute pour objectif de limiter l'intensité de la réponse inflammatoire tout en conservant les mécanismes anti-infectieux [60]. La diminution de la réactivité aux tests cutanés d'hypersensibilité retardée [61] et la réactivation des infections virales [62] illustrent *in vivo* l'altération du statut immunologique. *In vitro*, le CARS est caractérisé par l'altération de la production de cytokines inflammatoires par les monocytes [63], les neutrophiles [64], les lymphocytes T [65] et les cellules NK [66]. Ces dernières présentent également une altération de leur activité cytotoxique [67]. De nombreuses fonctions macrophagiques telles que la capacité de présentation de l'antigène, l'activité cytotoxique ou l'explosion oxydative sont altérées chez des patients SIRS. L'effondrement de l'expression du marqueur HLA-DR à la surface des monocytes circulants corrèle avec la gravité, et le maintien d'un faible taux d'expression est associé au décès des patients [68, 69]. L'altération de l'expression d'HLA-DR intervient rapidement après l'agression au niveau des monocytes $CD14^{HIGH}$ et les glucocorticoïdes et l'IL-10 contribuent à ce phénomène. Le phénomène est plus lent au niveau des monocytes $CD14^{LOW}$ et n'implique par l'IL-10 [70]. Une apoptose accrue des lymphocytes et des cellules dendritiques, et une apoptose réduite des neutrophiles caractérisent également ces perturbations [71]. L'implication des lymphocytes T-régulateurs (Treg), des cellules myéloïdes suppressives, de l'IL-10, de l'IL-4, du TGFβ des PGE_2 ou du NO a été évoqué pour expliquer cette altération du statut immunologique. La proposition de stimuler le système immunitaire comme approche thérapeutique est très en vogue [72], mais on est en droit de s'interroger sur la dangerosité d'une telle thérapie, sachant que le statut immunologique des leucocytes varie grandement d'un compartiment à un autre [73].

Cytokines *pro-versus* anti-inflammatoires : une dichotomie trop simpliste

Les propriétés des cytokines peuvent être grandement modifiées selon le contexte, la nature de la cellule cible, la chronologie d'action, la nature de l'activateur, ou le compartiment tissulaire où elles agissent [74]. Ainsi, alors que certaines cytokines anti-inflammatoires répriment la production de cytokines par les monocytes/macrophages, elles peuvent au contraire favoriser leur production en agissant sur d'autres cellules comme les lymphocytes B, les cellules endothéliales, les neutrophiles ou les cellules épithéliales. Ainsi par exemple, même si les propriétés anti-inflammatoires de l'IL-10 ne font aucun doute, il n'en demeure pas moins que certaines situations physiopathologiques suggèrent que l'IL-10 puisse se comporter différemment. C'est le cas de certaines observations lors de rejets de greffes, de l'inflammation oculaire, de maladies auto-immunes ou de réponse antitumorale, qui suggèrent que l'IL-10 puisse agir comme une cytokine immunostimulante et/ou pro-inflammatoire. Sans doute une des cytokines les plus ambiguës est l'IL-6. À l'inverse, les cytokines pro-inflammatoires peuvent présenter des potentialités anti-inflammatoires et une fois encore la chronologie d'exposition des cellules aux cytokines peut totalement modifier la signalisation. Ainsi, le processus inflammatoire est l'enchevêtrement complexe de signaux, souvent responsables d'effets « parasites » non escomptés, souvent appelés à se neutraliser, mais dont la finalité première est de restaurer l'homéostasie de l'hôte après une agression.

Références

[1] Czermak B.J., Sarma V., Pierson C.L., et al. Protective effects of C5a blockade in sepsis. *Nat Med.* 1999;5:788–792.

[2] De Forge L.E., Kenney J.S., Jones M.L., et al. Biphasic production of IL-8 in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated human whole blood. Separation of LPS- and cytokine-stimulated components using anti-tumor necrosis factor and anti-IL-1 antibodies. *J Immunol.* 1992;148:2133–2141.
[3] Krijgsveld J., Zaat S.A., Meeldijk J., et al. Thrombocidins, microbicidal proteins from human blood platelets, are c-terminal deletion products of cxc chemokines. *J Biol Chem.* 2000;275:20374–20381.
[4] Egesten 1 A., Eliasson M., Johansson H.M., et al. The CXC chemokine MIG/CXCL9 is important in innate immunity against Streptococcus pyogenes. *J Infect Dis.* 2007;195:684–693.
[5] Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol.* 1994;12:991–1045.
[6] Klune J.R., Dhupar R., Cardinal J., et al. HMGB1: endogenous danger signaling. *Mol Med.* 2008;14:476–484.
[7] Rock K.L., Latz E., Ontiveros F., et al. The sterile inflammatory response. *Annu Rev Immunol.* 2010;28:321–342.
[8] Moussion C., Ortega N., Girard J.P. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? *PLoS One.* 2008;3:e3331.
[9] Barton P.A., Warren J.S. Complement component C5 modulates the systemic tumor necrosis factor response in murine endotoxic shock. *Infect Immunity.* 1993;61:1474–1481.
[10] Nansen A., Pravsgaard C.J., Marker O., et al. Sensitization to lipopolysaccharide in mice with asymptomatic viral infection : role of T-cell-dependent production of interferon-γ. *J Infect Dis.* 1997;176:151–157.
[11] Lin T., Kwak Y.H., Sammy F., et al. Synergistic inflammation is induced by blood degradation products with microbial Toll-like receptor agonists and is blocked by hemopexin. *J Infect Dis.* 2010;202:624–632.
[12] Ghezzi P., Dinarello C.A., Bianchi M., et al. Hypoxia increases production of interleukin-1 and tumor necrosis factor by human mononuclear cells. *Cytokine.* 1991;3:189–194.
[13] Gerlach H., Gerlach M., Clauss M. Relevance of tumour necrosis factor-alpha and IL-1-alpha in the pathogenesis of hypoxia-related organ failure. *Eur J Anaesthl.* 1993;10:273–285.
[14] Suntharalingam G., Perry M.R., Ward S., et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med.* 2006;355:1018–1028.
[15] Muñoz C., Misset B., Fitting C., et al. Dissociation between plasma and monocyte-associated cytokines during sepsis. *Eur J Immunol.* 1991;21:2177–2184.
[16] Cavaillon J.M., Adib-Conquy M., Fitting C., et al. Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(9):535–544.
[17] Pinsky M.R., Vincent J.L., Deviere J., et al. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest.* 1993;103:565–575.
[18] Parlato M., Cavaillon J.M. Host response biomarkers in the diagnosis of sepsis: a general overview. *Methods Mol Biol.* 2015;1237:149–211.
[19] Cavaillon J.M., Muñoz C., Fitting C., et al. Circulating cytokines : the tip of the iceberg ? *Circ Shock.* 1992;38:145–152.
[20] Westendorp R., Langermans J., Huizinga T., et al. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet.* 1997;349:170–173.
[21] Watanabe E., Buchman T.G., Hirasawa H., et al. Association between lymphotoxin-alpha (tumor necrosis factor-beta) intron polymorphism and predisposition to severe sepsis is modified by gender and age. *Crit Care Med.* 2010;38:181–193.
[22] Baudouin S.V., Saunders D., Tiangyou W., et al. Mitochondrial DNA and survival after sepsis: a prospective study. *Lancet.* 2005;366:2118–2121.
[23] Bender J.R., Sadeghi M.M., Watson C., et al. Heterogeneous activation thresholds to cytokines in genetically distinct endothelial cells : evidence for diverse transcriptional responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:3994–3998.
[24] Malinin N.L., Boldin M.P., Kovalenko A.V., et al. MAP3K-related kinase involved in NF-□B induction by TNF, CD95 and IL-1. *Nature.* 1997;385:540–544.
[25] Hsu H., Xiong J., Goeddel D.V. The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF-κB activation. *Cell.* 1995;81:495–504.
[26] Di Donato J.A., Hayakawa M., Rothwarf D.M., et al. A cytokine-responsive I□B kinase that activates the transcription factor NF-□B. *Nature.* 1997;388:548–554.
[27] Tan Y., Kagan J.C. À cross-dosciplinary perspective on the inate immune responses to bacterial lipopolysaccharide. *Mol Cell.* 2014;54:212–223.
[28] Wesselborg S., Bauer M.K.A., Vogt M., et al. Activation of transcription factor NF-κB and p38 mitogen-activated protein kinase is mediated by distinct and separed stress effector pathways. *J Biol Chem.* 1997;272:12422–12429.

[29] Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *J Immunol.* 2012;188:21–28.
[30] Franco R.F., de Jonge E., Dekkers P.E., et al. The in vivo kinetics of tissue factor messenger RNA expression during human endotoxemia : relationship with activation of coagulation. *Blood.* 2000;96:554–559.
[31] Fourrier F. Severe sepsis, coagulation, and fibrinolysis: dead end or one way? *Crit Care Med.* 2012;40:2704–2708.
[32] Suntharalingam G., Perry M.R., Ward S., et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med.* 2006;355:1018–1028.
[33] Tracey K.J., Beutler B., Lowry S.F., et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science.* 1986;234:470–474.
[34] Beutler B., Milsark I.W., Cerami A.C. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science.* 1985;229:869–871.
[35] Rothe J., Lesslauer W., Löscher H., et al. Mice lacking the TNF receptor 1 are resistant to TNF-mediated toxicity but highly susceptible to infection by Listeria monocytogenes. *Nature.* 1993;364:798–802.
[36] Wang H., Bloom O., Zhang M., et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science.* 1999;285:248–251.
[37] Yang H., Ochani M., Li J., et al. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:296–301.
[38] Tsung A., Sahai R., Tanaka H., et al. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion. *J Exp Med.* 2005;201:1135–1143.
[39] Qin S., Wang H., Yuan R., et al. Role of HMGB1 in apoptosis-mediated sepsis lethality. *J Exp Med.* 2006;203:1637–1642.
[40] Marchant A., Devière J., Byl B., et al. Interleukin-10 production during septicaemia. *Lancet.* 1994;343:707–708.
[41] Sawyer R.G., Rosenlof L.K., Pruett T.L. IL-4 prevents mortality from acute but not chronic murine peritonitis and induces an accelarated TNF response. *Eur Surg Res.* 1996;28:119–123.
[42] Muchamuel T., Menon S., Pisacane P., et al. IL-13 protects mice from lipopolysaccharide-induced lethal endotoxemia – Correlation with down-modulation of TNF-alpha, IFN- gamma, and IL-12 production. *J Immunol.* 1997;158:2898–2903.
[43] Perrella M.A., Hsieh C.M., Lee W.S., et al. Arrest of endotoxin induced hypotension by transforming growth factor-β1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:2054–2059.
[44] Shull M.M., Ormsby I., Kier A.B., et al. Targeted disruption of the mouse transforming growth factor-beta 1 gene results in multifocal inflammatory disease. *Nature.* 1992;359:693–699.
[45] Marie C., Cavaillon J.M., Losser M.R. Elevated levels of circulating transforming growth factor-□1 in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med.* 1996;125:520–521.
[46] Tzung S.P., Mahl T.C., Lance P., et al. Interferon-alpha prevents endotoxin-induced mortality in mice. *Eur J Immunol.* 1992;22:3097–3101.
[47] Abrams S.T., Zhang N., Dart C., et al. Human CRP defends against the toxicity of circulating histones. *J Immunol.* 2013;191:2495–2502.
[48] Serhan C.N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature.* 2014;510:92.
[49] Chiang N., Fredman G., Bäckhed F., et al. Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic requirements. *Nature.* 2012;484:524–528.
[50] Spite M., Norling L.V., Summers L., et al. Resolvin D2 is a potent regulator of leukocytes and controls microbial sepsis. *Nature.* 2009;461:1287–1291.
[51] Annane D., Sébille V., Charpentier C., et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002;288:862–871.
[52] Sprung C.L., Annane D., Keh D., et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358:111–124.
[53] Calandra T., Bernhagen J., Metz C.N., et al. MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production. *Nature.* 1995;376:68–71.
[54] Cavaillon J.M., Adrie C., Fitting C., et al. Reprogramming of circulatory cells in sepsis and SIRS. *J Endotoxin Res.* 2005;11:311–320.
[55] Wang H., Yu M., Ochani M., et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature.* 2003;421:384–388.
[56] Saeed R.W., Varma S., Peng-Nemeroff T., et al. Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation. *J Exp Med.* 2005;201:1113–1123.
[57] Rosas-Ballina M., Olofsson P.S., Ochani M., et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science.* 2011;334:98–101.

[58] Annane D., Bellissant E., Cavaillon J.M. Septic shock. *Lancet.* 2005;365:63–78.
[59] Cavaillon J.-M., Adib-Conquy M., Cloëz-Tayarani I., et al. Immunodepression in sepsis and SIRS assesed by ex vivo cytokine production is not a generalized phenomenon : a review. *J. End. Res.* 2001;7:85–93.
[60] Adib-Conquy M., Cavaillon J.-M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost.* 2009;101:36–47.
[61] Christou N.V. Host defense mechanism in surgical patients : a correlation study of the DTH skin test response, granulocyte function and sepsis. *Can J Surg.* 1985;28:39–49.
[62] Limaye A.P., Kirby K.A., Rubenfeld G.D., et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA.* 2008;300:413–422.
[63] Muñoz C., Carlet J., Fitting C., et al. Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J Clin Invest.* 1991;88:1747–1754.
[64] Marie C., Muret J., Fitting C., et al. Reduced ex vivo interleukin-8 production by neutrophils in septic and non-septic systemic inflammatory response syndrome. *Blood.* 1998;91:3439–3446.
[65] Muret J., Marie C., Fitting C., et al. Ex vivo T-lymphocyte derived cytokine production in SIRS patients is influenced by experimental procedure. *Shock.* 2000;13:169–174.
[66] Souza-Fonseca-Guimaraes F., Parlato M., Philippart F., et al. Toll-like receptors expression and interferon-□ production by NK cells in human sepsis. *Crit Care.* 2012;16:R206.
[67] Puente J., Carvajal T., Parra S., et al. In vitro studies of natural killer cell activity in septic shock patients. Response to a challenge with alpha-interferon and interleukin-2. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1993;31:271–275.
[68] Hershman M.J., Cheadle W.G., Wellhausen S.R., et al. Monocyte HLA-DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patients. *Br J Surg.* 1990;77:204–207.
[69] Monneret G., Lepape A., Voirin N., et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med.* 2006;32:1175–1183.
[70] Kim O.Y., Monsel A., Bertrand M., et al. Differential down-regulation of HLA-DR on monocyte subpopulations during systemic inflammation. *Crit Care.* 2010;14(2):R61.
[71] Hotchkiss R.S., Nicholson D.W. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:813–822.
[72] Hutchins N.A., Unsinger J., Hotchkiss R.S., et al. The new normal: immunomodulatory agents against sepsis immune suppression. *Trends Mol Med.* 2014;20:224–233.
[73] Cavaillon J.M., Eisen D., Annane D. Is boosting the immune system in sepsis appropriate? *Crit Care.* 2014;18:216.
[74] Cavaillon J.-M. Pro- versus anti-inflammatory cytokines : myth or reality. *Cell Mol Biol.* 2001;47:695–702.

[1] Ce chapitre est dédié à la mémoire du Dr. Adib-Conquy, décédée prématurément, co-auteure de la précédente version, qui fut une scientifique hors pair et une enseignante dévouée et attentive.

CHAPITRE 51

Réponse vasculaire à l'agression

F. Schneider; F. Meziani; T. Lavaux; M.-L. Harlay; V. Castelain; J. Helms-Boisramé

Les agressions sont des situations de causes hétérogènes au cours desquelles le système environnemental porte atteinte à l'intégrité physiologique d'un organisme. Il s'ensuit des modifications stéréotypées, portant notamment sur le fonctionnement du système cardiovasculaire. Ce dernier comprend plusieurs éléments constitutifs ayant chacun une réaction propre, même si l'ensemble du système développe une réponse intégrée destinée à limiter l'agression d'une part, à répondre aux nouveaux besoins de l'organisme d'autre part. D'un point de vue clinique, il se développe une insuffisance circulatoire aiguë appelée « postagressive », dont la composante vasculaire comporte une nouvelle distribution du débit cardiaque conforme aux besoins exprimés par chaque tissu.

Les fonctions vasculaires principales comprennent :

- la convection rapide des substrats indispensables aux métabolismes tissulaires, en particulier, celle de l'oxygène dont il n'existe quasiment pas de système de stockage ;
- l'élimination des produits de dégradation des activités cellulaires (CO_2, créatinine…) ;
- l'échange de messages intertissulaires (hormones, chaleur…).

Au cours de la vie, l'appareil vasculaire modifie l'importance de son activité de convection selon les variations de débit cardiaque, le niveau de fonctionnement des systèmes endocriniens et nerveux, mais aussi selon la production de facteurs provenant soit des tissus, soit du système vasculaire lui-même, en particulier de l'endothélium. L'objectif des changements est le maintien de l'homéostasie. Après une agression, la réaction vasculaire ne suffit pas obligatoirement à maîtriser la souffrance cellulaire, et son amplification (intensité ou durée) peut être compliquée du décès dans un tableau de choc irréductible avec déchéance multiviscérale.

Du fait de l'hétérogénéité des causes d'agression, cet exposé est limité aux modifications vasculaires induites par l'introduction d'un antigène bactérien dans l'organisme pour en décrire les conséquences puis des perspectives thérapeutiques : il s'agit là d'un exemple d'agression qui mime les modifications vasculaires qui se rencontrent aussi après d'autres atteintes telles l'ischémie-reperfusion, l'acidose aiguë… Au préalable, un rappel du fonctionnement physiologique de la paroi vasculaire est indispensable : le propos est centré sur l'endothélium des artères de petit calibre qui constituent la composante principale des résistances périphériques [1]. Il serait réducteur de limiter la réaction vasculaire aux modifications artérielles, car il existe, à une amplitude moins perceptible, des réponses des secteurs veineux et lymphatique.

L'endothélium et la régulation physiologique du tonus vasculaire

Le maintien de la vie cellulaire requiert une perfusion tissulaire continue par une fraction du débit cardiaque. Ceci est possible grâce à une pression intravasculaire suffisante : à débit cardiaque constant, il faut alors que le système artériel adapte en permanence le calibre des petites artères pour préserver les débits locaux. Le tonus vasculaire résulte de la contraction de la couche médiale des cellules musculaires lisses, comprise entre l'endothélium interne, au contact du flux sanguin, et l'adventice externe au contact de l'interstitium tissulaire. Ce tonus est sous le contrôle extrinsèque du système nerveux végétatif, mais aussi sous l'influence du système endocrinien (hormones vasoconstrictrices ou vasodilatatrices), de facteurs chimiques locaux (pression tissulaire en O_2, en CO_2, pH, calcémie, etc.) et surtout de l'endothélium. Ce dernier a une influence d'autant plus grande que l'on s'approche de la périphérie du système artériel : le calibre des vaisseaux devient moindre et l'impact de l'action du tapis de cellules endothéliales sur un nombre décroissant de cellules musculaires lisses grandit donc. Les cellules endothéliales libèrent de nombreux facteurs : les uns sont vasodilatateurs, les plus puissants étant la prostacycline et les EDRF (pour *endothelium*

derived relaxing factors), les autres sont vasoconstricteurs comme les endothélines. L'ouverture de zones de passage intercellulaires est habituellement associée à l'apparition d'une inflammation systémique.

Activation des cellules endothéliales par des stimuli provenant du flux circulant

Couche monocellulaire de revêtement interne, l'endothélium est en contact permanent avec les substances circulantes ; il est implanté sur une membrane basale reposant sur des cellules musculaires lisses (média) dont le nombre diminue jusqu'aux capillaires où n'existe plus qu'une monocouche de cellules musculaires recouverte d'une couche de cellules endothéliales. L'endothélium est considéré comme un élément métabolique et physiologique majeur, voire même par certains comme un viscère à lui tout seul, puisque, regroupées, les cellules endothéliales de l'organisme constitueraient un organe de volume équivalent à celui du foie. La production et la libération de substances vasoactives sont des prérogatives des cellules endothéliales à l'état basal ou après stimulation par des messages provenant du torrent circulatoire.

Schématiquement, l'endothélium est un réceptacle de signaux chimiques et physiques (variations de température, de pression, de pH, des forces de cisaillement vasculaire sous l'influence de l'ondée systolique ou des contractions spontanées des vaisseaux, etc.) qui sont pris en compte par la machinerie cellulaire endothéliale à partir de récepteurs de surface, puis transformés en messages secondaires biochimiques. Ils servent eux-mêmes de relais à un effecteur physiologique représenté dans le cas de la réactivité vasculaire par les protéines contractiles des cellules musculaires lisses. La nature chimique des signaux d'activation est variable : acides aminés (AA) simples, voire protéines complexes, acides gras, sucres, acides nucléiques, enzymes, facteurs de croissance, etc. Dans le cas d'agressions par des substances étrangères, s'ajoutent de surcroît des stimuli liés à l'éclosion d'un syndrome biologique immuno-inflammatoire comportant notamment des interleukines. Ces dernières, issues du système de défense, sont destinées à d'autres cellules du système de défense, voire aux cellules des structures au contact de l'environnement (comme les cellules endothéliales). Les interleukines autoamplifient leur propre synthèse ce qui entretient la réaction inflammatoire [2, 3].

À partir du secteur intravasculaire, un signal chimique provoque l'activation de récepteurs de surface de la cellule endothéliale [4] voire de la cellule musculaire lisse elle-même si l'endothélium est lésé. Quand des récepteurs endothéliaux sont activés, ils agissent grâce à leur couplage à des protéines transmembranaires (protéines G) qui, elles-mêmes, stimulent ou inhibent certaines voies biologiques. À titre d'exemple (voir *infra*), certaines de ces protéines sensibles sont couplées à la phospholipase C qui permet l'extension du message biologique par le biais de messagers secondaires (diacylglycérol et inositol phosphates). Le diacylglycérol stimule l'activité de phosphorylation (protéine kinase C) indispensable à la mise en route d'autres protéines quiescentes ; les inositol phosphates augmentent la concentration intracellulaire de calcium, ce qui favorise le fonctionnement dans la cellule endothéliale des multiples systèmes enzymatiques dont le calcium est le cofacteur.

Place des facteurs vasodilatateurs

Les prostaglandines (PG), découvertes à partir des années soixante-dix, ont des rôles physiologiques et pathologiques au cours d'agressions infectieuses dans de nombreuses études animales [5], mais peu de travaux leur ont attribué à ce jour un rôle déterminant au cours des situations d'agression chez l'homme (sauf au cours de manifestations allergiques telles que l'anaphylaxie ou l'asthme). De nombreuses prostaglandines vasodilatatrices (PGD_2, PGE_2) sont produites par l'endothélium pour réguler la pression artérielle : la plus connue est la prostacycline. C'est l'action de la phospholipase A_2 sur les phospholipides des membranes plasmiques qui libère l'acide arachidonique dont la transformation par une cyclooxygénase constitutive permet la formation des précurseurs de tous les prostanoïdes. Leurs actions respectives sont sous le contrôle de l'activation intermittente de la phospholipase A_2 mais aussi d'autres facteurs comme la présence de leurs récepteurs respectifs au niveau des cellules endothéliales ou musculaires lisses : cette présence varie selon les territoires vasculaires, ce qui explique la prépondérance d'action de certains prostanoïdes dans des territoires particuliers. Quand ces récepteurs sont présents, les prostaglandines dilatatrices activent les adénylates cyclases, font croître les concentrations intracellulaires en AMP cyclique (AMPc), ce qui permet la relaxation musculaire lisse vasculaire. La réalité est plus complexe puisque l'augmentation de concentration d'AMPc interagit avec celles des autres nucléotides cycliques intracellulaires (GMP cyclique) pour que se réalisent les effets vasodilatateurs.

Les EDRF constituent un groupe de substances produites par l'endothélium, gouvernant la relaxation musculaire lisse vasculaire de façon indépendante de l'action des prostanoïdes. En 1980, Furchgott a découvert que la relaxation vasculaire induite par l'acétylcholine dépend de façon cruciale de la présence

d'endothélium fonctionnel et qu'elle est liée à l'existence de substances labiles produites quand la cyclooxygénase constitutive est inhibée [6]. L'une de ces substances est le monoxyde d'azote (NO) [7]. Ses caractéristiques biologiques et pharmacologiques sont bien établies [8]. Il est synthétisé dans la cellule endothéliale et diffuse d'une part vers la surface cellulaire au contact du sang pour inhiber l'agrégation plaquettaire et l'adhésion de certains types cellulaires (leucocytes), et d'autre part vers la cellule musculaire lisse sous-jacente où il stimule la guanylate cyclase soluble, enzyme responsable de la cyclisation de la guanine triphosphate en GMP cyclique. Cette dernière sert de messager secondaire à différents métabolismes, c'est en particulier un acteur majeur de la relaxation musculaire lisse.

L'enzyme permettant la synthèse de NO est une NO synthétase (NOS) : son fonctionnement exige la présence de calcium et de calmoduline. NO est libéré en permanence pour relâcher artères et veines précontractées par la sécrétion basale de catécholamines surrénaliennes et la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses. La régulation de la synthèse de NO est sous l'influence de la biodisponibilité des substrats de la NOS (L-arginine, AA semi-essentiel, et oxygène moléculaire), mais aussi de la présence en quantité suffisante de ses cofacteurs (NADPH, tétrahydrobioptérine et calcium), mais aussi sous la dépendance du flux sanguin local qui augmente l'activité de la NOS et donc la libération de NO. En revanche, l'hypoxie hypoxémique diminue l'activité de la NOS, puisque l'atome d'oxygène nécessaire à la constitution de la molécule de NO provient de l'oxygène disponible dans la cellule endothéliale. C'est une des raisons pour lesquelles, en atmosphère hypoxique, le tonus vasculaire pulmonaire augmente au niveau des artères pulmonaires. Enfin, il existe des possibilités d'activation physiologique de la NOS à partir de la stimulation de récepteurs des cellules endothéliales par des agonistes comme l'histamine, la thrombine, l'adénosine triphosphate (ATP), la bradykinine, la substance P, etc. Toute augmentation de la concentration intracellulaire de calcium stimule l'activité de la NOS constitutive. La réalité de la production endogène de NO, *in vivo*, chez l'homme, est bien établie. D'une part, l'administration intraveineuse de L-arginine diminue les résistances périphériques [9] ; d'autre part, la perfusion d'AA semi-synthétiques analogues de synthèse à la L-arginine (L-NMMA, L-NNA) permet d'augmenter les chiffres de pression artérielle d'une façon dose-dépendante. Ces molécules agissent comme des inhibiteurs compétitifs réversibles de NOS, mais aussi des canaux de transport intracellulaire de la L-arginine [10].

En plus de NO, l'endothélium produit d'autres facteurs vasodilatateurs, de nature chimique parfois encore non établie à ce jour, appelés EDRFx. L'un de ces facteurs est l'*endothelium derived hyperpolarizing factor* (EDHF) [11]. Sa demi-vie est de l'ordre de quelques secondes, et l'hypothèse de sa synthèse par le cytochrome P450 est encore débattue. Son action serait de relâcher les cellules musculaires lisses vasculaires en les hyperpolarisant par activation de canaux potassiques dépendants du calcium. Ce facteur est au moins aussi important que NO en termes de puissance de relaxation vasculaire au niveau de certains vaisseaux de résistance. Chez l'être humain, NO et EDHF sont capables de se substituer l'un à l'autre pour réguler le tonus vasculaire [12]. Enfin, il est bien établi qu'au cours des agressions avec hypoxie (au cours desquelles la quantité d'ATP disponible diminue fortement en raison des nouveaux besoins métaboliques locaux), les canaux potassiques activés par l'ATP du muscle lisse vasculaire affectent le tonus vasculaire dans le sens d'une vasodilatation préférentielle [13].

Place des facteurs vasoconstricteurs

La cellule endothéliale produit des agents de demi-vie courte appartenant à la famille des eicosanoïdes, tels le thromboxane A_2 et des endoperoxydes, synthétisés à partir de l'acide arachidonique. Le thromboxane A_2 est particulièrement vasoconstricteur au niveau de la circulation pulmonaire dont il augmente également la perméabilité capillaire. Des leucotriènes, produits *via* la voie de la lipoxygénase, ont une importance majeure au cours de certaines situations comme l'allergie aiguë. Au niveau des cellules endothéliales, l'organisme produit aussi des radicaux libres, tels les anions superoxides : leur instabilité chimique permet la neutralisation de molécules à haute réactivité comme NO et favorise donc la vasoconstriction. Il existe donc des mécanismes vasoconstricteurs indirects dont il faut tenir compte, d'autant que leur rôle est accru à l'occasion d'une agression [14].

Des substances de nature polypeptidique participent au contrôle du tonus vasculaire : il s'agit des endothélines [15] et de la vasopressine [16]. Les endothélines, isolées à partir de la culture de cellules endothéliales, déclenchent des contractions vasculaires soutenues, d'installation lente, au niveau d'artères isolées. Il en existe trois appelées respectivement ET1, ET2 et ET3. Toutes dérivent d'un précurseur clivé en plusieurs points pour former de l'endothéline active (21 AA) par des enzymes membranaires endothéliales. Il existe trois types de récepteurs sur la surface de la plupart des cellules sauf sur les cellules endothéliales. L'ET1 augmente la concentration intracellulaire de calcium libre en activant la voie de la phospholipase C. Il s'agit là de l'initiation de l'effet contractile des cellules musculaires lisses vasculaires. L'endothéline est libérée des cellules endothéliales après synthèse *de novo*. L'exposition des cellules endothéliales à des agents agonistes tels que l'adrénaline, la thrombine, l'angiotensine II et le TGF-β augmentent l'expression des ARN

messagers de l'endothéline. L'hypoxie est un puissant stimulus de la sécrétion d'ET1, d'où l'importance du rôle de ce peptide au cours de l'hypoxie. La variété des facteurs stimulant la synthèse des endothélines suggère que cette substance est produite pour moduler au niveau local le flux sanguin en réponse à l'agression. Les endothélines sont les plus puissants vasoconstricteurs actuellement connus chez l'humain. Au niveau de certains endothéliums (lit mésentérique), leur production est rapidement suivie d'une libération réactionnelle de messagers vasodilatateurs (NO ou certaines prostaglandines), à titre de compensation pour éviter une ischémie aiguë. La perfusion d'endothéline est caractérisée par une hypotension initiale transitoire suivie d'une hypertension prolongée de plusieurs heures. La réponse initiale est réduite par l'administration d'inhibiteurs de la synthèse de NO, et ne réapparaît pas si l'endothéline est perfusée de façon continue plutôt qu'en bolus. Les endothélines agissent au niveau de tous les lits vasculaires aussi bien périphériques que pulmonaires ou coronaires. En revanche, après une hypoxie prolongée, certaines endothélines, en particulier l'ET3, sont douées d'un effet vasodilatateur. L'endothéline a également une activité inotrope et chronotrope positive sur le cœur. De plus, l'ET1 permet la promotion de la prolifération cellulaire musculaire lisse, la croissance des fibroblastes, et elle exerce un effet chimiotactique à l'égard de certaines cellules de la lignée blanche. Enfin, les ET provoquent une veinoconstriction intense, limitée par les activateurs des canaux potassiques plus que par les inhibiteurs calciques.

La vasopressine, hormone antidiurétique d'origine pituitaire, possède des propriétés vasoconstrictrices par fixation sur des récepteurs spécifiques des cellules musculaires vasculaires [16]. *Via* ces récepteurs couplés à des protéines G, la vasopressine conduit à l'augmentation des concentrations intracellulaires en calcium et aux modifications des conductances de certains canaux ioniques (*store-operated channels*, canaux calciques voltage- et récepteur-dépendants, canaux potassiques dépendants) [16]. La vasoconstriction ainsi obtenue peut être limitée en situation physiologique, mais s'amplifie au cours de certaines agressions.

La concentration intracellulaire en calcium est un paramètre critique du fonctionnement de la paroi vasculaire. Cet ion joue un double rôle, d'abord de régulateur des fonctionnements enzymatiques, ensuite d'élément essentiel à la contraction des cellules musculaires lisses de la média. Il participe de façon directe au raccourcissement des protéines contractiles. Le calcium concourt à la vasoconstriction induite par les agonistes alphastimulants au moyen de trois mécanismes distincts : la libération de calcium à partir de stocks intracellulaires, l'entrée de calcium extracellulaire par des canaux calciques voltage-dépendants et une augmentation de la sensibilité au calcium des protéines contractiles [17]. En revanche, l'action des agonistes α-adrénergiques diminue la concentration de calcium libre intracellulaire de même que la sensibilité au calcium des protéines contractiles par le biais d'une augmentation des concentrations en AMPc. La prise en compte des variations de la concentration intracellulaire de calcium est primordiale pour expliquer les changements de réactivité vasculaire physiologique ou pathologique.

Réponse vasculaire induite par l'agression septique

L'organisme humain est extrêmement sensible à l'introduction de substances antigéniques, en particulier celles provenant du monde bactérien. Les conséquences cliniques de l'introduction de lipopolysaccharide (LPS) provenant de bactéries négatives à la coloration de Gram dans l'organisme humain sont documentées [18]. Il se développe une réaction inflammatoire biologique : les cellules du système de défense spécifique produisent des anticorps dirigés contre les antigènes de l'agresseur, et un système non spécifique de défense se met également en œuvre, souvent appelé SIRS (pour *systemic inflammatory response syndrome*), auquel sont associées les manifestations cliniques de gravité [19]. À ce titre, une synthèse de cytokines s'effectue, au premier rang desquelles sont produits les *tumor necrosis factors* (TNF) et des interleukines [3]. De surcroît, des protéines appartenant aux moyens non-spécifiques de défense telles les *heat shock proteins* sont relarguées par le foie. Simultanément, des substances anti-inflammatoires sont également libérées pour contenir l'agression : un nouveau groupe de réactions biologiques a ainsi été identifié, portant le nom de *compensatory anti-inflammatory response syndrome* [20].

Sur le plan circulatoire, on observe une tachycardie, une instabilité de la tension avec une diminution de la pression artérielle par chute des résistances périphériques et une élévation du débit cardiaque. Cette circulation dite « hypercinétique » est réversible en six à huit heures à condition que le système immunitaire ne soit pas déficient et que l'inoculum d'antigènes bactérien soit faible [20, 24]. Dans les cas inverses, se développent des états circulatoires comportant une hypovolémie par extravasation plasmatique, une vasoplégie d'intensité croissante et progressivement réfractaire aux agents vasopresseurs, une réduction progressive du débit cardiaque sans compensation vasculaire, qui finalement entraînent le décès par insuffisance cardiaque et vasculaire [21].

Vasoplégie postagressive

Quand une agression s'installe, l'équilibre tensionnel se modifie profondément : c'est la composante vasodilatatrice qui devient cliniquement prépondérante alors qu'en situation physiologique courante la composante vasoconstrictrice prédomine. Alors que la vasoplégie du sepsis a été longtemps attribuée à un défaut de sécrétion de catécholamines, et donc à une faible stimulation des récepteurs (eux-mêmes suspects d'être fonctionnellement altérés par le sepsis [22]), il s'est progressivement imposé que les anomalies vasculaires résultaient en fait de l'installation d'une vasodilatation intense surpassant la vasoconstriction maximale développée par les catécholamines (endogènes ou perfusées).

Chez l'animal endotoxémique

De nombreuses expériences, en particulier chez le rat endotoxémique (administration de LPS), aident à la compréhension des modifications vasculaires induites chez l'homme gravement infecté.

Une endotoxémie par voie intraveineuse directe, chez le rat, provoque une insuffisance circulatoire aiguë de type hypercinétique : celle-ci, instantanée, se présente comme une vasoplégie résistant à l'injection intraveineuse d'adrénaline mais est annihilée par la perfusion d'un inhibiteur de NOS [23]. Cette acuité des changements vasculaires n'est pas celle correspondant au profil des épisodes infectieux communément observés chez l'homme (bien qu'elle se rencontre parfois dans certaines variétés d'infection toxinique). En revanche, chez le rat rendu endotoxémique par voie intrapéritonéale, à la phase d'état, s'observent *in vivo* des manifestations circulatoires superposables à celles observées au cours du choc septique humain létal [24]. L'analyse histologique de vaisseaux de résistance montre que ces structures ont précocement subi des dégâts histologiques [25] tels que desquamation endothéliale partielle avec mise à nu de cellules musculaires lisses sous-jacentes, « ballonisation » des cellules endothéliales, etc. L'étude *ex vivo* et *in vivo* des réponses contractiles de ces vaisseaux à la noradrénaline prouve que NO joue un rôle crucial dans les anomalies circulatoires observées. En effet, les vaisseaux de conductance voient leur contractilité maximale à la noradrénaline diminuer de moitié environ, phénomène qui se répète dans tous les vaisseaux de résistance. La perte de développement tensionnel maximal s'associe également à une désensibilisation apparente aux catécholamines. Les altérations sont totalement réversibles après inhibition de la synthèse de NO, ce qui démontre qu'il ne s'agit en fait que d'une perte apparente du pouvoir contractile lié à ces substances. Le phénomène est indépendant de la présence d'endothélium fonctionnel ce qui suggère l'existence d'une synthèse de NO dans les structures vasculaires extra-endothéliales [25]. Il a ensuite été prouvé qu'il s'agissait de l'induction de l'expression d'une NOS dite inductible (NOSi) sous l'action combinée des antigènes bactériens et des cytokines circulantes, produites par les macrophages tissulaires activés au contact des substances antigènes. L'induction se produit après transfert de l'information au noyau cellulaire des cellules endothéliales ou musculaires lisses. Entre les récepteurs cellulaires et le noyau, la transduction de l'information s'effectue grâce à l'intervention de messagers amplificateurs : l'un d'eux est le complexe que forment NF-kB et l'inhibiteur de NF-kB, qui est un facteur de transcription nucléaire impliqué de façon très générale dans la réponse inflammatoire postagressive [26, 27]. Ce complexe est séquestré dans le cytoplasme par ses inhibiteurs qui, lorsqu'ils sont phosphorylés, sont dégradés par le protéasome et libèrent NF-kB qui migre dans le noyau. Là, il déclenche la transcription de nombreuses enzymes impliquées dans les systèmes de défense, permettant en particulier la synthèse de NOSi. Au cours de ce transfert intracellulaire d'information intervient aussi un système enzymatique nucléaire, celui de la poly- (ADP-ribose) synthétase. Habituellement chargé de la réparation de l'ADN nucléaire, ce système entretient des relations étroites avec la NOSi et le NF-kB, son inhibition limitant en effet l'amplitude de la réaction vasculaire postagressive. L'existence d'autres facteurs de translocation de l'information cellulaire du milieu extracellulaire au noyau cellulaire est maintenant documentée (AP-I, NOD…) : toutes ces voies ouvrent des perspectives de manipulation pharmacologique pour limiter l'amplitude de la réaction pro-inflammatoire de l'hôte agressé.

L'invalidation du gène de la NOSi au cours d'une endotoxémie a permis une comparaison avec l'inhibition pharmacologique de la NOSi. Des résultats complexes et parfois divergents ont été rapportés : d'une façon générale, chez les murins, l'absence d'expression de NOSi est assortie d'une diminution significative ou d'un retard de survenue de la mortalité par agression bactérienne [28], alors que la mortalité par agression parasitaire augmente. En revanche, les résultats extrêmement encourageants sur la mortalité au cours de l'endotoxémie, annoncés antérieurement, par simple inhibition sélective de la NOSi, [29] n'ont pu être reproduits chez l'homme. Ces faits sont en faveur d'un rôle important de NO dans les moyens de défense non spécifiques contre l'agression, rôle au demeurant beaucoup plus complexe que celui d'un simple messager secondaire au sein de la paroi vasculaire.

Enfin, dans des modèles animaux de choc septique, il a été rapporté une élévation précoce (10 fois le niveau de base) des concentrations plasmatiques en vasopressine pendant les 24 premières heures de

l'agression, avec retour à la ligne de base suggérant une disposition adaptative. Le blocage simultané des récepteurs V1 a augmenté l'hypotension observée et conduit à une majoration de mortalité [16], suggérant une participation significative de cette hormone au maintien de l'homéostasie vasculaire.

Chez l'homme, au cours du choc septique

Si l'on excepte les observations d'hémodynamique globale réalisées au cours de l'évolution du sepsis grave, peu d'études sont disponibles concernant les modifications vasculaires fines induites par le sepsis grave chez l'homme, pour d'évidentes raisons éthiques. Aucune étude décisive n'existe au niveau des vaisseaux de conductance. Récemment, il a été démontré qu'au cours de la phase d'état de l'insuffisance circulatoire aiguë hypercinétique de la péritonite par perforation digestive, l'être humain induit l'expression d'une NOSi dans la paroi des vaisseaux artériels de faible calibre (150 µm de diamètre) à distance du foyer infectieux initial. De façon différente de ce qui a été mis en évidence chez les murins, l'expression de la NOSi se fait non seulement dans l'endothélium mais dans toute l'épaisseur de la paroi du vaisseau (de l'intima à l'adventice), avec un immunomarquage prédominant dans cette dernière. La NOSi est exprimée même chez des malades sans défaillance circulatoire hypercinétique, ni éléments cliniques du syndrome immuno-inflammatoire systémique. Ceci suggère fortement qu'une partie de la défaillance vasculaire postagressive est indépendante de l'expression des NOSi. Cette dernière est aussi exprimée dans certaines lignées de globules blancs (macrophages, mastocytes) dont la présence est habituelle dans la paroi vasculaire, en particulier sous l'action combinée des cytokines [30]. Dans la même étude, la production de NO a été mesurée au niveau des artères : des valeurs de 15 à 20 µmol/h ont été mesurées chez des malades dont l'état hémodynamique était hypercinétique, alors que la production de NO était indétectable chez de vrais témoins, même s'ils présentaient un immunomarquage pour NOSi sans éléments de SIRS. Par conséquent, seule une agression d'amplitude et de durée prolongée (plusieurs heures) semble modifier la réactivité vasculaire sous l'action de NOSi.

L'influence de NO sur les modifications des résistances vasculaires périphériques au cours du sepsis grave est probablement différente chez l'homme et le rat. En effet, chez l'homme agressé, la comparaison des courbes concentration-tension de vaisseaux de résistance varie selon le vasoconstricteur utilisé. Alors que les agonistes des prostaglandines $F_{2\text{-}\alpha}$ ont les mêmes effets en termes de tension maximale développée et de sensibilité, au cours et en dehors du sepsis, la réactivité à la noradrénaline des petits vaisseaux humains est différente. Chez les témoins, cette catécholamine induit un effet contractile proportionnellement croissant jusqu'à un plateau alors que chez les malades en péritonite la noradrénaline suscite un effet biphasique [30]. Aux faibles doses, l'effet est similaire à celui développé chez les témoins, alors qu'à partir de concentrations micromolaires, l'effet contractile décroît avec diminution de plus de 50 % de l'effet maximal observé chez les témoins. Cette observation a pour conséquence clinique d'obtenir dans certains territoires vasculaires, hautement représentatifs des résistances périphériques, un effet vasodilatateur de la noradrénaline à des posologies communément acceptées comme vasoconstrictrices. Il ne s'agit pas d'une désensibilisation aux catécholamines, et ce phénomène est indépendant de la biodisponibilité à la L-arginine. L'administration d'un inhibiteur de NOS constitutive ou inductible ne modifie pas ce phénomène, même si elle restaure une sensibilité à la noradrénaline. Cette diminution d'effet vasoconstricteur de la noradrénaline est par contre annihilée par l'indométacine, ce qui suggère fortement qu'elle est liée à l'action d'un médiateur produit par la cyclooxygénase.

En d'autres termes, après une agression infectieuse focale, l'appareil vasculaire est « informé » par la réaction inflammatoire systémique qu'il doit modifier son tonus vasculaire jusqu'au niveau des capillaires pour adapter son activité à une nouvelle demande. Il réagit en induisant l'expression de synthèses enzymatiques au niveau transcriptionnel. La NOSi est surexprimée pendant la durée nécessaire à l'adaptation à l'agression ; parallèlement les organismes développent d'autres surexpressions de gènes dont tous les rôles ne sont pas encore établis [31]. La question est alors de savoir si l'hyperproduction de NO est véritablement responsable de l'ensemble de la vasoplégie observée *in vivo* et de comprendre quels sont ses effets collatéraux potentiels. Des données montrant que NO est en réalité présent pour contrebalancer un processus vasoconstricteur [30], suggéraient fortement qu'i*n vivo* la perfusion d'inhibiteurs de NOS est capable de rehausser des résistances vasculaires effondrées au cours de chocs hypercinétiques, normalisant ainsi une hypotension artérielle [32, 33]. De la même façon, l'injection de bleu de méthylène dont l'un des effets est d'empêcher NO d'agir sur les guanylates cyclases des cellules musculaires lisses vasculaires, améliore partiellement l'effondrement postagressif des résistances [34]. Toutefois, ces substances vasoactives n'ont pas le pouvoir de restaurer une réactivité vasculaire normale vraisemblablement parce qu'au cours du sepsis d'autres facteurs vasodilatateurs interviennent. De surcroît, il a été montré *ex vivo* qu'au niveau des artères épiploïques humaines [12], le NO et l'EDHF se substituent l'un à l'autre en termes de pouvoir vasodilatateur. Si cet effet physiologique persiste au cours du sepsis, l'inhibition même sélective de la NOSi majore l'effet de l'EDHF, et empêche ainsi la restauration de résistances normales.

Place des facteurs vasoconstricteurs

Chez l'animal

L'animal endotoxémique libère de l'endothéline dans le flux circulatoire [35]. De même, *in vitro*, en réponse à une exposition à du LPS, au TNF, à l'interféron gamma (INFγ) et à certaines interleukines, les cellules endothéliales en culture sécrètent de grandes quantités d'endothéline. Cette sécrétion est parfois interprétée comme un facteur limitant *in vivo* la vasoplégie d'origine septique. Toutefois, il faut bien prendre conscience que les deux phénomènes sont quasi contemporains, ce qui rend difficile de déterminer la prééminence de l'un ou de l'autre. Ceci est d'autant plus vrai que l'endothéline produite est le résultat d'une vraie synthèse et non d'une libération à partir de stocks intracellulaires. Il s'agit donc, là encore, d'un phénomène d'adaptation faisant suite à une induction enzymatique.

Des modifications des concentrations intracellulaires en calcium libre accompagnant certaines formes d'agression septique ont été rapportées. Dans certains modèles, cette concentration augmente très précocement après ligature cæcale [36], jusqu'à 200 % de la valeur de base. L'administration *in vivo* de dantrolène, qui inhibe la libération de calcium à partir de certains stocks intracellulaires, a parfois permis de diminuer la mortalité de certaines espèces agressées.

Chez l'homme

La concentration plasmatique d'endothéline est élevée au cours du choc septique comme au cours d'autres pathologies tel le choc cardiogénique par infarctus du myocarde. Dans toutes ces situations, que les résistances périphériques soient basses ou élevées, on assiste à l'élévation de l'endothélinémie si l'insuffisance circulatoire perdure. Certaines études rapportent une proportionnalité entre taux sérique et pronostic vital sombre [37]. Les situations d'hypoxie hypoxémique s'accompagnent également d'une surproduction d'endothéline, ce qui pourrait expliquer en partie la persistance d'une hypertension artérielle pulmonaire au cours du syndrome de détresse respiratoire aigu accompagnant le sepsis. Enfin, chez l'homme il y a peu de données sûres concernant les modifications du métabolisme du calcium intracellulaire alors que ces données existent chez l'animal endotoxémique [38].

Au cours du choc septique humain réfractaire, l'administration de posologies faibles mais continues de vasopressine ou de terlipressine a permis un rehaussement tensionnel significatif parfois en quelques minutes autorisant un sevrage total des catécholamines. Ce fait a suggéré l'existence d'une inefficacité relative d'action pressive de cette hormone au cours de l'agression [16]. En clinique, la vasopressine (0,03 U/min) ne s'est pas avérée capable d'augmenter la survie par rapport aux vasoconstricteurs usuels [39]. De nouveaux essais sont en cours avec des analogues de synthèse de la vasopressine, d'action plus soutenue et plus sélective sur les sous-types de récepteurs hormonaux vasculaires.

Influences d'autres facteurs cellulaires

Les microparticules

L'agression de la paroi vasculaire produit des dégâts histologiques au-delà des altérations fonctionnelles [25]. Les microparticules circulantes sont des microvésicules, libérées à partir des cellules dans l'espace extracellulaire en réponse à certains stress [40], et capables de moduler de nombreuses réponses vasculaires et tissulaires [41, 42]. Elles constituent un marqueur précoce de l'activation cellulaire vasculaire. Leurs caractéristiques membranaires leur confèrent des propriétés généralement procoagulantes, pro-inflammatoires et pro-apoptotiques, mais parfois anticoagulantes ou profibrinolytiques [43]. Chez l'homme, des concentrations élevées de microparticules circulantes sont rapportées dans de nombreuses pathologies inflammatoires, en particulier au cours du choc septique [44, 45] et de l'insuffisance hépatique grave [46]. Leur rôle physiopathologique est complexe, dépendant du type de stress clinique et du phénotype microparticulaire considérés. Dans le choc septique, leurs propriétés pro-inflammatoires et pro-apoptotiques favoriseraient la survenue du syndrome de défaillance multiviscérale en majorant l'importante dysfonction vasculaire, le stress oxydant et l'état procoagulant [47]. Elles constitueraient de plus un marqueur précoce de l'activation cellulaire leucocytaire et endothéliale dans la coagulopathie du choc septique [44]. Dans d'autres pathologies, comme la prééclampsie, les microparticules ont des propriétés vasculaires pro-inflammatoires et induisent une hyporéactivité vasculaire [48]. À l'opposé, dans un modèle d'ischémie-reperfusion myocardique, l'inoculation de microparticules endothéliales réverse la dysfonction endothéliale. Dans l'insuffisance hépatique aiguë, les microparticules sont plutôt d'origine plaquettaire et sont responsables d'une activité procoagulante ; leur élévation est significativement associée avec les complications évolutives comme l'encéphalopathie hépatique et le degré de réponse inflammatoire systémique ; elles ont aussi une valeur prédictive de décès lorsqu'elles sont mesurées trois jours après

l'admission [46]. Un traitement pharmacologique ayant pour cible les microparticules permettrait d'interférer avec la capacité des cellules à produire des vésicules pour tenter de restreindre la dissémination du message biologique qu'elles véhiculent.

Les métalloprotéases

Les études d'expression génomique effectuées sur des cellules immunitaires humaines après agression septique conduisent à penser qu'une amplification majeure de certains gènes associée à une mise en veille, voire en silence de beaucoup d'autres, sont la conséquence directe des changements induits par une agression [49]. Parmi les gènes très amplifiés se trouvent ceux de certaines métalloprotéases (MMP). Ces endopeptidases dépendantes du Zn qui participent à de nombreux processus physiologiques et pathologiques indispensables à la vie et à la croissance tissulaire [49] sont activées dans le cytoplasme cellulaire mais aussi en surface des cellules endothéliales, et sont déversées dans le torrent circulatoire en cas de dégâts cellulaires : leur action protéolytique devient donc primordiale en intra- mais aussi en extracellulaire au cours du sepsis. Elles constituent un lien tangible entre l'atteinte inflammatoire des cellules endothéliales et l'activation de l'hémostase au cours des agressions. Parmi les facteurs d'amplification directe de l'action des MMP se trouvent les peroxynitrites issus du métabolisme tissulaire de NO, lui-même fortement augmenté dans tous les tissus au cours de l'agression. De plus, la délétion expérimentale du gène de la MMP-9 protège contre la mortalité induite par l'administration de LPS chez l'animal [50] : l'inhibition de l'expression de certaines MMP par l'administration de doxycycline suggère que ces enzymes pourraient devenir des cibles pharmacologiques d'intérêt pour limiter l'hyporéactivité vasculaire aux catécholamines *in vivo* [51].

Conséquences thérapeutiques en réanimation

Actuellement, les traitements de la défaillance vasculaire de l'agression infectieuse grave n'empêchent pas 40 % des malades septiques de mourir. Les études cliniques testant l'utilisation d'anticorps monoclonaux n'ont pas montré de supériorité sur les traitements conventionnels complets. La seule étude prospective récente bien conduite faisant état de meilleur pronostic grâce à une modification de la prise en charge thérapeutique de l'insuffisance circulatoire aiguë (par mise en œuvre d'objectifs thérapeutiques cardiovasculaires) suggère surtout qu'il est crucial que cette prise en charge soit la plus précoce possible [52]. Récemment, il fut montré que le niveau d'objectif de pression artérielle moyenne au cours du traitement du choc n'est pas un facteur propre de survie entre 65 et 85 mmHg de pression artérielle moyenne [53].

À partir des données colligées ci-dessus, il faut analyser les perspectives thérapeutiques comme suit : le soin aux malades agressés comporte une thérapeutique vasoactive qui doit permettre le maintien d'une pression artérielle moyenne adaptée au maintien des fonctions vitales ; le choix du médicament utilisé reste l'objet de recommandations guidées par la clinique et la détection d'effets secondaires délétères.

De nombreuses études utilisant des inhibiteurs de la production de NO (L-NMMA, L-NNA, voire inhibiteurs sélectifs de NOSi) pour restaurer la pression artérielle moyenne, ont montré que ces molécules sont capables de rehausser la pression artérielle avec maintien ou faible diminution du débit cardiaque, mais certaines sont franchement en défaveur de l'utilisation de ces inhibiteurs au cours du sepsis humain [54]. Aucune étude toxicologique démontrant l'innocuité de ces médicaments pour l'homme n'est disponible. Enfin, certaines données [30] posent clairement la question de la pertinence de cette inhibition, puisque NO limite l'effet vasoconstricteur délétère de molécules vasoconstrictrices.

Certains essais thérapeutiques faits chez des animaux endotoxémiques montrent que l'utilisation d'inhibiteurs de cyclooxygénase permet une amélioration de la survie [55, 56]. Aucune expérimentation de ce type n'a été réalisée selon des protocoles contrôlés chez l'homme, et cette approche ne peut donc être prise en compte en clinique.

Un débat a longtemps divisé les réanimateurs sur l'intérêt d'une corticothérapie au cours du traitement de l'infection grave. Les modes d'action des corticoïdes sont multiples [57] ; on explique leur effet anti-inflammatoire en partie par leur action sur l'inhibition de l'expression des protéines de la phase aiguë de l'inflammation et des médiateurs de la réaction inflammatoire systémique. *In vivo*, les glucocorticoïdes se fixent à des récepteurs cytoplasmiques puis migrent jusqu'à des récepteurs nucléaires qui amplifient certaines transcriptions de gènes. Le mécanisme des effets anti-inflammatoires est multimodal, mais il semble que les corticoïdes agissent par l'intermédiaire d'une action sur la voie de signalisation de NF-kB ou même les histones [58] ; de surcroît, ils limitent l'expression de multiples enzymes comme la NOSi et les MMP. Enfin, *in vivo*, chez l'homme, les stéroïdes, à faible posologie, restaurent une réactivité vasculaire aux catécholamines endogènes ou perfusées en phase septique tardive [59]. À l'heure actuelle, leur utilisation systématique semble favorable chez l'homme agressé présentant une insuffisance surrénale relative.

La biologie moléculaire suggère en permanence de nouvelles cibles pharmacologiques à exploiter chez l'homme. Des anticorps antiendothélines ou antirécepteurs des endothélines et des inhibiteurs du clivage de la pro-endothéline ont été testés chez l'animal notamment après ischémie-reperfusion mais aucun résultat expérimental ne plaide en faveur de leur utilisation en clinique humaine. Quant aux anticorps dirigés contre les molécules d'adhésion, ils ont été utilisés pour faire des démonstrations physiopathologiques de l'intérêt de la limitation de l'activation des neutrophiles et de leur adhésion chez l'animal. En raison de leur fort potentiel de limitation des défenses immunes, notamment de la phagocytose, ils restent d'une utilisation hasardeuse en clinique. Plus récemment, sont apparues des perspectives centrées sur la manipulation de la réaction inflammatoire par la modulation de la phosphorylation des complexes inhibiteurs de NF-kB : mais cette approche de l'inflammation n'est pas encore conventionnelle malgré des résultats expérimentaux encourageants [60].

Conclusion

En cas d'agression de l'organisme, des modifications vasculaires biologiques au retentissement hémodynamique stéréotypé ont lieu : le calibre des vaisseaux change du fait d'un nouvel équilibre entre les actions de facteurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs. Le phénomène varie au cours du temps, la réactivité vasculaire étant modifiée au gré des signaux enregistrés par l'endothélium pour adapter la distribution vasculaire aux besoins locaux. L'endothélium effectue cette tâche en induisant l'expression de gènes dans les cellules endothéliales et musculaires lisses. L'arrêt des signaux biologiques de l'agression permet un retour à l'équilibre physiologique et la guérison, sauf si les mécanismes induits ont des effets secondaires toxiques sur les cellules comme c'est le cas du NO quand il est produit en grande quantité. Des cercles vicieux biologiques s'installent alors et aboutissent à une défaillance vasculaire irréversible. Sur le plan thérapeutique, malgré de vraies nouveautés fournies par la biologie cellulaire, seul le recours aux recommandations des conférences de consensus reste justifié, bien que nos connaissances aient beaucoup évolué dans ce domaine. En effet, les perspectives de traitements préventifs ou curatifs basés sur des mécanismes étiopathogéniques ne comportent pas encore les éléments de preuve d'efficacité clinique qui nous autoriseraient à les appliquer à l'homme dès maintenant.

Références

[1] Mulvany M.J., Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. *Physiol Rev.* 1990;4:921–952.

[2] Billiau A., Vanderkerckhove F. Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock. *Eur J Clin Invest.* 1991;21:559–573.

[3] Moldawer L.L. Biology of proinflammatory cytokines and their antagonists. *Crit Care Med.* 1994;7:S3–S7.

[4] Vanhoutte P.M., Mombouli J.V. Vascular endothelium : vasoactive mediators. *Prog Cardiovasc Dis.* 1996;3:229–238.

[5] Sigurdsson G.H., Youssel H.A.F., Banic A. Effects of ketoprofen on respiratory and circulatory changes in endotoxic shock. *Intensive Care Med.* 1993;19:333–339.

[6] Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288:373–376.

[7] Ignarro L.J., Byrns R.E., Buga G.M., et al. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacological and chemical properties that are identical to those for nitric oxide radical. *Circ Res.* 1987;61:866–879.

[8] Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide : physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43:109–142.

[9] Bodeboger S.M., Boger R.H., Alfke H., et al. *Circulation.* 1996;93:85–90.

[10] Vallance P., Collier J., Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet.* 1989;338:997–1000.

[11] Garland C.J., Plane F., Kemp B.K., et al. Endothelium-dependent hyperpolarization : a role in the control of vascular tone. *TiPS.* 1995;16:23–30.

[12] Ohlmann P., Martinez M.C., Schneider F., et al. Characterization of endothelial-derived relaxing factors in human resistance arteries. *Br J Pharmacol.* 1997;121:657–664.

[13] Buckley J.F., Singer M., Clapp L.H. Role of K channels in sepsis. *Cardiovasc Res.* 2006;72:220–230.

[14] Darley-Usmar V., White R. Disruption of vascular signalling by the reaction of NO with superoxide : implication for cardiovascular disease. *Experiment Dis.* 1997;82:305–316.

[15] Yanagisawa M., Masaki T. Molecular biology and biochemistry of the endothelins. *TiPS.* 1989;10:374–378.
[16] Barett L.K., Singer M., Clapp L.H. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med.* 2007;35:33–40.
[17] Himpens B., Missiaen L., Casteels R. Ca2 + homeostasis in vascular smooth muscle. *J Vasc Res.* 1995;32:207–219.
[18] Suffredini A.F., Fromm R.E., Parker M.M., et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med.* 1989;3:280–286.
[19] Bone R.C., Fischer C.J., Clemmer T.P., et al. Sepsis syndrome : a valid clinical entity. *Crit Care Med.* 1989;5:389–393.
[20] Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A. Sepsis : a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 1997;121:235–243.
[21] Parrillo J.E., Parker M.M., Natanson C., et al. Septic shock in humans. *Ann Intern Med.* 1990;113:227–242.
[22] Ghosh S., Liu M.S. Changes in adrenergic receptors in dog livers during endotoxic shock. *J Surg Res.* 1983;34:239–245.
[23] Thiemermann C., Vane J. Inhibition of nitric oxide synthesis reduces the hypotension induced by bacterial lipopolysaccharide in the rat in vivo. *Eur J Pharmacol.* 1990;182:591–595.
[24] Julou-Schaeffer G., Gray G.A., Fleming I., et al. Loss of vascular responsiveness induced by endotoxin involves L-arginine pathway. *Amer J Physiol-Heart Circ Phy.* 1990;H1038–H1043.
[25] Schneider F., Bucher F., Schott C., et al. Effect of bacterial lipopolysaccharide on function of rat small femoral arteries. *Amer J Physiol-Heart Circ Phy.* 1994;H191–H198.
[26] Siebenlist U., Franzoso G., Brown K. Structure, regulation and functions of NF kappa B. *Ann Rev Cell Biol.* 1994;10:405–455.
[27] Blackwell T.S., Christman J.W. The role of nuclear factor-kappa B in cytokine gene regulation. *Amer J Respir Cell Molec Biol.* 1997;17:3–9.
[28] Laubach V.E., Shesely E.G., Smithies O., et al. Mice lacking inducible nitric oxide synthase are not resistant to lipopolysaccharide-induced death. *Proc Natl Acad Sci.* 1995;92:10688–10692.
[29] Szabó C., Southan G.J., Thiemermann C. Beneficial effects and improved survival in rodent models of septic shock with S-methylisothiourea sulfate, a potent and selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci.* 1994;91:12472–12476.
[30] Stoclet J.C., Martinez M.C., Ohlmann P., et al. Induction of NO-synthase and dual effects of NO and cyclo-oxygenase products in regulation of arterial contraction in human septic shock. *Circulation.* 1999;100:107–112.
[31] Tang B.M., Huang S.J., McLean A.S. Genome-wide transcription profi ling of human sepsis: a systematic review. *Crit Care.* 2010;14:R237.
[32] Petros A., Bennett D., Vallance P. Effect of nitric synthase inhibitors on hypotension in patients with septic shock. *Lancet.* 1991;338:1557–1558.
[33] Gomez-Jimenez J., Salgado A., Mourelle M., et al. L-arginine-nitric oxide pathway in endotoxemia and human septic shock. *Crit Care Med.* 1995;23:253–258.
[34] Schneider F., Lutun P., Hasselmann M., et al. Methylene blue increases systemic vascular resistance in human septic shock. *Intensive Care Med.* 1992;18:309–311.
[35] Morel D.R., Lacroix J.S., Hemsen A., et al. Increased plasma and pulmonary lymph levels of endothelin during endotoxin shock. *Eur J Pharmacol.* 1989;167:427–428.
[36] Song S.K., Karl I.E., Ackerman J.J.H., et al. Incrased intracellular Ca2 + : a critical link in the pathophysiology of sepsis ? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90:3933–3937.
[37] Pittet J.F., Morel D., Hemsen A., et al. Elevated plasma endothelin-1 concentrations are associated with the severity of illness in patients with sepsis. *Ann Surg.* 1991;213:261–264.
[38] Martínez M.C., Muller B., Stoclet J.C., et al. Alteration by lipopolysaccharide of the relationship between intracellular calcium levels and contraction in rat mesenteric artery. *Br J Pharmacol.* 1996;118:1218–1222.
[39] Russel J.A., Walley K.R., Singer J., et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358:877–887.
[40] Freyssinet J.M. Cellular microparticles: what are they bad or good for? *J Thromb Haemost.* 2003;1:1655–1662.
[41] Rauch U., Bonderman D., Bohrmann B., et al. Transfer of tissue factor from leukocytes to platelets is mediated by CD15 and tissue factor. *Blood.* 2000;96:170–175.
[42] Scholz T., Temmler U., Krause S., et al. Transfer of tissue factor from platelets to monocytes: role of platelet-derived microvesicles and CD62P. *Thromb Haemost.* 2002;88:1033–1038.

[43] Meziani F., Tesse A., Andriantsitohaina R. Microparticles are vectors of paradoxical information in vascular cells including the endothelium: role in health and diseases. *Pharmacol Rep.* 2008;60:75–84.
[44] Delabranche X., Boisrame-Helms J., Asfar P., et al. Microparticles are new biomarkers of septic shock-induced disseminated intravascular coagulopathy. *Intensive Care Med.* 2013;39:1695–1703.
[45] Soriano A.O., Jy W., Chirinos J.A., et al. Levels of endothelial and platelet microparticles and their interactions with leukocytes negatively correlate with organ dysfunction and predict mortality in severe sepsis. *Crit Care Med.* 2005;33:2540–2546.
[46] Todd Stravitz R., Bowling R., Bradford R.L., et al. Role of procoagulant microparticles in mediating complications and outcome of acute liver injury/acute liver failure. *Hepatology.* 2013;1:304–313.
[47] Boisrame-Helms J., Kremer H., Schini-Kerth V., et al. Endothelial dysfunction in sepsis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013;11(2):150–160.
[48] Meziani F., Tesse A., David E., et al. Shed membrane particles from preeclamptic women generate vascular wall inflammation and blunt vascular contractility. *Am J Pathol.* 2006;169:1473–1483.
[49] Rodriguez D., Morrison C.J., Overall C.M. Matrix metalloproteinases: what do they not do? New substrates and biological roles identified by murine models and proteomics. *Biochim Biophys Acta.* 1803;2010:39–54.
[50] Dubois B., Starckx S., Pagenstecher A., et al. Gelatinase B deficiency protects against endotoxin shock. *Eur J Immunol.* 2002;32:2163–2171.
[51] Cena J.J., Lalu M.M., Cho W.J., et al. Inhibition of matrix metalloproteinase activity in vivo protects against vascular hyporeactivity in endotoxemia. *Amer J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298:H45–H51.
[52] Rivers E., Nguyen B., Havstad S., et al. Early goal-directed therapy In the treatment of sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–1377.
[53] Asfar P., Meziani F., Hamel J.F., et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1583–1593.
[54] Lopez A., Lorente J.A., Steingrub J., et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:21–30.
[55] Jacobs E.R., Soulsby M.E., Bone R.C., et al. Ibuprofen in canine endotoxin shock. *J Clin Invest.* 1982;70:536–541.
[56] Butler R., Wise W.C., Haluska P.V. Gentamycin and indometacin in the treatment of septic shock : effects on prostacyclin and thromboxan A2 production. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983;225:94–101.
[57] Barnes P.J. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids. *Clin Sci.* 1998;94:557–572.
[58] Di Rosa M., Radomski M., Carnuccio R., et al. Glucocorticoids inhibit the induction of nitric oxide synthase in macrophages. *BBRC.* 1990;172:1246–1251.
[59] Bollaert P.E., Charpentier C., Levy B., et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med.* 1998;26:645–659.
[60] Yin M.J., Yamamoto Y., Gaynor R.B. The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I (kappa) B kinase béta. *Nature.* 1998;396:77–80.

CHAPITRE 52

Réponse vasculaire à l'agression bactérienne

H. Ait-Oufella; B. Guidet; E. Maury

En réponse à une agression bactérienne, l'organisme met en jeu un certain nombre de mécanismes afin d'éradiquer et de limiter la diffusion des agents pathogènes. Malheureusement, certains de ces mécanismes, en raison de leur amplitude et/ou de leur durée, peuvent provoquer directement des lésions tissulaires et potentiellement mettre en jeu le pronostic vital du patient. Les principaux acteurs de cette lutte anti-infectieuse sont les cellules immunitaires et les cellules endothéliales. L'objectif de ce chapitre est dans un premier temps de décrire les principales fonctions physiologiques de l'endothélium et dans un second temps de détailler les anomalies endothéliales et microcirculatoires qui surviennent lors d'une agression bactérienne.

Physiologie de l'endothélium

Histologie et plasticité

L'endothélium est constitué d'une fine couche monocellulaire qui tapisse la face interne de tous les vaisseaux de l'organisme. Les différents modèles estiment le nombre total de cellules endothéliales (CE) chez l'homme à 10^{13}, soit un poids de 1,5 kg et une surface de 4 000 à 7 000 m^2 [1, 2] équivalente à 6 terrains de football. Les CE sont à l'interface entre les éléments du sang circulant et la paroi vasculaire. Ce sont des cellules aplaties d'environ 0,5 µm d'épaisseur, 100 µm de long et 10 µm de largeur. Elles sont de forme losangique et leur juxtaposition forme un tapis arrangé en mosaïque ; leur grand axe est orienté dans le sens de l'écoulement du sang. Elles reposent sur une membrane basale riche en collagène et en glycoprotéines. En un ou plusieurs points de l'espace intercellulaire endothélial, les membranes plasmiques se rapprochent pour former des jonctions serrées (*tight junctions*) et des nexus, ou jonctions communicantes (*gap junctions*) régulant ainsi les échanges entre la lumière vasculaire et la paroi. La surface luminale des CE est recouverte d'un manteau très fin et fragile, appelé le glycocalyx. Identifié au cours des années soixante avec l'apparition de la microscopie électronique [3], il est constitué de glycoprotéines et de glycosaminoglycanes comme l'héparane-sulfate et le dermatane-sulfate [4]. Le glycocalyx est impliqué dans de nombreuses fonctions comme le contrôle de la perméabilité vasculaire, l'adhésion plaquettaire et leucocytaire ainsi que la régulation de la coagulation [5–8]. Les CE sont en contact étroit avec une phase liquide, le plasma, et une structure solide, la matrice extracellulaire de la membrane basale. Elles entretiennent des relations importantes avec leur environnement et sont capables de moduler leur structure et leurs fonctions rapidement, en réponse à un stimulus physique comme une modification du flux sanguin ou à un stimulus chimique. *In vitro*, lorsque les CE prolifèrent dans un milieu de culture statique, jusqu'à confluence, elles ont une forme cubique. Par contre, dès qu'elles sont exposées à des contraintes de cisaillement (frottement du sang sur l'endothélium), comme dans une chambre de perfusion qui mime le flux sanguin, elles prennent en quelques heures une forme allongée dans le sens du flux avec un remaniement important de leur cytosquelette [9, 10]. *In vivo*, on retrouve l'organisation allongée des CE dans le sens du flux, surtout dans les artères où les forces de cisaillement sont 30 à 50 fois plus élevées que dans les veines. Les récepteurs sensibles à ces modifications de contraintes de cisaillement, appelés mécanosenseurs, sont assez bien identifiés : les récepteurs à activité tyrosine-kinase, les intégrines, les canaux potassiques, les protéines G hétérotrimériques et la NADPH oxydase [11, 12]. Du côté pariétal, l'endothélium interagit en permanence avec la matrice extracellulaire de la membrane basale sur laquelle il repose et modifie son phénotype en fonction de celle-ci. La composition de la matrice extracellulaire étant différente d'un organe à l'autre, on comprend facilement que les

caractéristiques structurelles et fonctionnelles de l'endothélium soient différentes d'un organe à l'autre. On parle alors d'hétérogénéité endothéliale [13].

Fonctions de l'endothélium

L'endothélium vasculaire peut être considéré comme un organe à part entière en raison de sa taille mais également en raison de la multitude de ces fonctions (cf. tableau 52.1). Il est impliqué dans la régulation de l'hémostase primaire, de la coagulation et de la fibrinolyse qu'il peut à la fois activer ou inhiber. Il contrôle la distribution du flux sanguin en modulant le tonus vasomoteur *via* la libération de médiateurs vasodilatateurs et/ou vasoconstricteurs et enfin il permet le recrutement des leucocytes circulants en produisant des cytokines comme l'interleukine (IL)-1 ou l'IL-6, des chimiokines chémoattractantes (CCL-2) et également des molécules d'adhérence (E-sélectines, ICAM-1…) pour faciliter la diapédèse des monocytes et des polynucléaires dans le territoire lésé [14].

Tableau 52.1

Principales fonctions de l'endothélium.

Hémostase	Hémostase primaire	Activation	Facteur von Willebrand
		Inhibition	Monoxyde d'azote
	Cascade de la coagulation	Activation	Facteur tissulaire
		Inhibition	Inhibiteur du facteur tissulaire, Récepteur endothélial de protéine C, Thrombomoduline, Héparane/dermatane-sulfate
	Fibrinolyse	Activation	Activateur tissulaire (ou urinaire) du plasminogène
		Inhibition	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène
Tonus vasomoteur		Dilatation	Monoxyde d'azote, Prostacycline
		Constriction	Endothéline, thromboxane A_2, *platelet activating factor*
Inflammation	Adhésion		E-sélectine, VCAM, ICAM
	Costimulation		LFA-3, CD80/86
	Recrutement		MIP-1 (et -2), MCP-1
	Cytokines		IL-1, IL-6, IL-8, TNFα

Abréviations : VCAM pour ***vascular cell adhesion molecule***, ICAM pour ***intercellular adhesion molecule***, LFA pour ***lymphocyte function-associated antigen***, CD pour cluster de différenciation, MIP pour ***macrophage inflammatory protein***, MCP pour ***monocyte chemoattractant protein***, IL pour ***interleukine***, TNF pour ***tumor necrosis factor***.

Dysfonction endothéliale au cours du sepsis

L'endothélium participe activement à la défense de l'organisme contre les agents pathogènes en recrutant les leucocytes vers les sites infectés, en libérant des médiateurs inflammatoires et en favorisant localement la coagulation, évitant ainsi la diffusion hématogène de l'infection. Cependant, cette réponse focale et adaptée peut se généraliser, s'amplifier lors d'un sepsis et provoquer des dommages tissulaires. On parle alors de dysfonction endothéliale.

Dénudation endothéliale

Le sepsis s'accompagne de modifications morphologiques de l'endothélium. L'injection de lipopolysaccharide (LPS) chez l'animal induit un détachement des cellules de la membrane basale et un œdème sous-endothélial [15, 16]. Les lésions cellulaires comportent une vacuolisation nucléaire, une protrusion et une fragmentation cytoplasmique. Le délai d'apparition varie de quelques minutes, en cas d'injection de LPS [17], à plusieurs heures sur le modèle de ligature/perforation cæcale [18]. Ce phénomène a été retrouvé chez l'homme [19]. En utilisant un double marquage cellulaire (facteur Von Willebrand et récepteur de l'EGF), Mutunga *et al.* ont montré que le nombre de CE circulantes était plus élevé chez les

patients septiques que chez les sujets contrôles et qu'il était encore plus élevé en cas de choc septique. Les médiateurs inflammatoires libérés par les leucocytes (TNFα, IL-1, interféron, les radicaux libres de l'oxygène et l'hypoxie) augmentent le passage en apoptose des CE [20–22]. Celles-ci expriment alors des molécules d'adhérence (ICAM-1, VCAM-1), libèrent des radicaux libres de l'oxygène et, par conséquent, amplifient à leur tour le recrutement des globules blancs. Les CE apoptotiques extériorisent la phosphatidylsérine (chargée négativement) vers le feuillet externe de la membrane cellulaire et présentent au sang circulant une surface procoagulante [23]. L'asymétrie de charge membranaire couplée à l'activité de certaines enzymes (floppase, scramblase…) permet le bourgeonnement et la libération de microparticules dans la circulation [24]. Ces microparticules, associant fragments membranaires phospholipidiques et protéines de surface (facteur tissulaire), sont présentes dans le plasma des patients en réanimation et leur taux augmente au cours des infections graves [25]. Elles sont impliquées dans la dissémination de la dysfonction endothéliale [26] et participent à la coagulation intravasculaire disséminée [27]. Au cours des agressions bactériennes, le glycocalyx est également endommagé. En utilisant la microscopie intravitale chez le rat, Marechal *et al.* ont mis en évidence, quelques heures après une injection d'endotoxine, un amincissement du manteau glycanique associé à une augmentation plasmatique de ses composants comme l'hyaluronate [28]. Ces anomalies morphologiques sont difficiles à visualiser chez l'homme. Cependant, plusieurs équipes ont rapporté chez des patients septiques une augmentation plasmatique de l'héparane-sulfate ou du syndécane suggérant une destruction partielle du glycocalyx [29]. Les conséquences de la destruction de la barrière endothéliale sont le passage des cellules, des médiateurs inflammatoires et du plasma vers le secteur interstitiel. L'augmentation de la perméabilité vasculaire à l'albumine qui intervient après l'agression est hétérogène ; elle affecte différemment la circulation pulmonaire et la circulation systémique [30]. Au niveau de la peau et des muscles, l'injection d'endotoxine induit également une augmentation de la perméabilité vasculaire, indépendamment des pressions oncotique et hydrostatique, témoignant alors d'anomalies directes de la membrane cellulaire [31].

Propriétés pro-adhésives

Les différents modèles de sepsis s'accompagnent d'une augmentation de l'expression endothéliale de molécules d'adhérence que ce soit au niveau membranaire ou plasmatique. Ceci permet le recrutement des leucocytes circulants et des plaquettes, qui amplifient le phénomène en produisant des molécules pro-inflammatoires, procoagulantes. Il y a une relation entre le taux plasmatique d'ICAM-1 et les conséquences du sepsis chez l'homme [32]. Chez l'homme septique, une étude a montré que plus le taux plasmatique d'ICAM-1 était élevé, plus la mortalité et le nombre d'organes atteints étaient importants. Chez l'animal, le blocage génétique ou pharmacologique de certaines molécules d'adhérence a montré des résultats intéressants. Après injection de LPS, 90 % des animaux déficients pour ICAM-1 survivent au quatrième jour alors que 80 % des animaux contrôles meurent dans les 48 premières heures [33]. Des résultats similaires ont été publiés avec les souris déficientes en E- et P-sélectine [34].

Propriétés procoagulantes et antifibrinolytiques

Au cours des états infectieux graves, la balance de régulation penche lourdement vers un état procoagulant [35]. D'un côté, l'expression du facteur tissulaire augmente au niveau des monocytes circulants [36] et des CE et de l'autre, les taux des facteurs anticoagulants diminuent [37]. La thrombomoduline est internalisée par les CE et aussi relarguée dans la circulation sous forme inactive sous l'effet de protéases (élastase des polynucléaires). Le travail de Faust *et al.* est un bon exemple des troubles de l'hémostase au cours du sepsis. Il a été réalisé chez des enfants atteints de *purpura fulminans* à partir d'échantillons tissulaires (biopsies cutanées) et plasmatiques. Ils ont montré chez les jeunes patients une diminution de l'expression endothéliale de la thrombomoduline et du récepteur de la protéine C, une diminution des taux plasmatique de protéine C, protéine S et antithrombine III [38]. La production de monoxyde d'azote (NO) et de prostaglandines (PGI2) par les CE est également altérée. Étant donné que ces molécules contrôlent non seulement le tonus vasculaire, mais également la production de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et l'adhésion leuco-plaquettaire, l'absence de leur libération va favoriser l'adhésion, l'agrégation leuco-plaquettaire et donc l'activation de la coagulation. La conséquence finale est le dépôt de fibrine dans différents organes, dépôt qui aggrave l'ischémie locale [39]. Par exemple, chez la souris, l'injection de LPS induit des dépôts de fibrine dans le rein, le foie et le cœur, mais pas dans le poumon. Chez le babouin, l'injection de doses létales de *E. coli* induit des dépôts de fibrine dans la rate, les sinusoïdes hépatiques, les glomérules rénaux, mais très peu au niveau du cerveau, du cœur et de l'aorte. Concernant le système fibrinolytique, les premières études *in vitro* ont montré que la stimulation de CE en culture, par de l'IL-1 et du TNFα, s'accompagnait de l'expression de t-PA [40] et d'une diminution de l'expression de PAI-1. Cette

orientation vers un phénotype antifibrinolytique a été difficile à confirmer chez l'homme. Quelques études ont mis en évidence une augmentation du taux plasmatique de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) dans le sang de patients septiques (adultes et enfants) sans preuve formelle de l'origine endothéliale de ce médiateur [41, 42].

Altération de la régulation du tonus vasomoteur

Au cours des états infectieux graves, les réanimateurs sont sollicités avant tout pour une instabilité hémodynamique, qui est la conséquence d'un déséquilibre du tonus vasomoteur et d'une fuite plasmatique interstitielle. La dysfonction endothéliale et plus particulièrement les perturbations de la production de NO sont les principales responsables de l'insuffisance circulaire. Les perturbations concernant la production de NO au cours du sepsis sont complexes et évoluent au cours du temps. La première étape, dite de « nitrosopénie », est caractérisée par une diminution de la production de NO par la eNOS [43]. Les mécanismes sont multiples : modification des récepteurs de surface, défaut de transduction du signal, altération quantitative ou qualitative de la eNOS. *In vitro*, la stimulation de CE par le TNFα ou le LPS induit une *down-regulation* de l'ARN messager de la eNOS [44, 45]. Chez le rat, l'induction d'un choc septique s'accompagne de la diminution de la densité endothéliale en eNOS [46]. Chez le lapin, l'injection d'une dose non létale de LPS, altère la relaxation endothélium-dépendante et ceci pendant cinq à vingt jours [16]. Chez le volontaire sain, une brève exposition à l'endotoxine diminue la relaxation dépendante de l'endothélium pendant plusieurs jours [47, 48]. Pendant cette première période de nitrosopénie, la balance de l'homéostasie endothéliale penche vers une vasoconstriction qui touche les artérioles proximales de premier et deuxième ordre, surtout dans certains organes comme le tube digestif. La deuxième étape, plus tardive, consiste en une augmentation de la production de NO par la iNOS. Cette enzyme inductible va produire en concentrations nanomolaires (1 000 fois plus que la eNOS) le NO et provoquer une vasodilatation plus diffuse de la microcirculation et donc une chute de la pression artérielle. D'autres effets délétères de la surproduction de NO ont été évoqués dans la physiopathologie du choc septique. Le NO peut interagir avec le radical anion superoxyde et fabriquer le peroxynitrite, puissant agent oxydant. Cette surproduction tardive de NO dans le sepsis a motivé la réalisation d'études thérapeutiques visant à bloquer les NOS. Chez l'animal, les études ont été contradictoires. Il était alors difficile de conclure puisque les modèles de sepsis utilisés, les animaux traités ou encore les inhibiteurs injectés étaient différents d'une étude à l'autre [49–51]. Chez l'homme, les premiers essais semblaient encourageants avec une amélioration des paramètres hémodynamiques (sans effet sur la mortalité) lors du blocage des NOS [52, 53]. Finalement, une grande étude multicentrique internationale a été réalisée en 2004 [54]. 797 patients souffrant de sepsis grave ont été traités, soit avec un placebo, soit avec un bloqueur non sélectif des NOS, le L-NAME. L'étude de phase III a été arrêtée prématurément, car malgré une amélioration des paramètres circulatoires, l'administration de L-NAME s'est accompagnée d'une surmortalité. Après l'échec de cette approche visant à bloquer à tout prix le monoxyde d'azote, plusieurs travaux récents semblent lui créditer des propriétés bénéfiques. Ce n'est plus le NO qui serait responsable de l'insuffisance circulatoire, c'est plutôt sa surproduction par la iNOS. Les nouvelles pistes visent aujourd'hui à empêcher l'activation de la iNOS [44]. Pour terminer, il est important de rappeler que les essais thérapeutiques en réanimation se sont appuyés sur des études expérimentales animales. Le transfert direct des conclusions, depuis les modèles animaux vers les patients, s'est affranchi des importantes différences physiopathologiques qui existent entre les espèces et qui, d'ailleurs, sont en partie responsables des résultats décevants des essais publiés. Malheureusement, comment faire autrement lorsque l'on connaît le peu de performance des outils d'exploration endothéliale chez l'homme ? Certes, ils sont nombreux, mais ils restent peu rentables et difficiles à utiliser au lit du malade. Les avancées dans la prise en charge du sepsis grave passeront donc nécessairement par le développement de nouvelles techniques d'analyse du fonctionnement endothélial.

Conclusion

L'endothélium, véritable organe imposant tant par ses dimensions que par ses fonctions, n'en demeure pas moins complexe par sa plasticité et son hétérogénéité. Il joue un rôle dans l'hémostase primaire, la coagulation, la fibrinolyse et la régulation du tonus vasomoteur. Plus récemment, son rôle dans l'immunité adaptative a été démontré. Au cours du sepsis, la plupart des fonctions endothéliales sont perturbées, aboutissant à un état procoagulant, antifibrinolytique et pro-adhésif. La production de NO diminue dans un premier temps puis augmente de façon excessive en raison de l'induction de iNOS. Aux difficultés liées au comportement variable des cellules endothéliales s'ajoute aujourd'hui un réel problème pratique. Nous ne disposons pas, au lit du malade, d'outils suffisamment performants pour explorer correctement

les fonctions endothéliales. Les avancées dans la compréhension et le traitement des pathologies impliquant l'endothélium passeront nécessairement par le développement d'outils plus fins.

Références

[1] Augustin H.G., Kozian D.H., Johnson R.C. Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes. *Bioessays.* 1994;16(12):901–906.

[2] Wolinsky H., Katz D., Markle R., et al. Hydrolase activities in the rat aorta. IV. Relation between clearance rates of circulating 125I-labeled low-density lipoproteins and levels of tissue hydrolase activity. *Circ Res.* 1980;47(3):433–442.

[3] Luft J.H. Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. *Fed Proc.* 1966;25(6):1773–1783.

[4] Sugahara K., Mikami T., Uyama T., et al. Recent advances in the structural biology of chondroitin sulfate and dermatan sulfate. *Curr Opin Struct Biol.* 2003;13(5):612–620.

[5] Henry C.B., Duling B.R. Permeation of the luminal capillary glycocalyx is determined by hyaluronan. *Am J Physiol.* 1999;277(2 Pt 2):H508–H514.

[6] Jacob M., Bruegger D., Rehm M., et al. Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability. *Anesthesiology.* 2006;104(6):1223–1231.

[7] Rehm M., Zahler S., Lotsch M., et al. Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6 % hydroxyethyl starch or 5 % albumin solutions in the coronary vascular bed. *Anesthesiology.* 2004;100(5):1211–1223.

[8] Constantinescu A.A., Vink H., Spaan J.A. Endothelial cell glycocalyx modulates immobilization of leukocytes at the endothelial surface. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(9):1541–1547.

[9] Malek A.M., Izumo S. Control of endothelial cell gene expression by flow. *J Biomech.* 1995;28(12):1515–1528.

[10] Davies P.F. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev.* 1995;75(3):519–560.

[11] Korshunov V.A., Schwartz S.M., Berk B.C. Vascular remodeling: hemodynamic and biochemical mechanisms underlying Glagov's phenomenon. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(8):1722–1728.

[12] Berk B.C., Fujiwara K., Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest.* 2007;117(3):568–575.

[13] Aird W.C., Edelberg J.M., Weiler-Guettler H., et al. Vascular bed-specific expression of an endothelial cell gene is programmed by the tissue microenvironment. *J Cell Biol.* 1997;138(5):1117–1124.

[14] Ait-Oufella H., Maury E., Lehoux S., et al. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010;36(8):1286–1298.

[15] Reidy M.A., Schwartz S.M. Endothelial injury and regeneration. IV. Endotoxin: a nondenuding injury to aortic endothelium. *Lab Invest.* 1983;48(1):25–34.

[16] Leclerc J., Pu Q., Corseaux D., et al. A single endotoxin injection in the rabbit causes prolonged blood vessel dysfunction and a procoagulant state. *Crit Care Med.* 2000;28(11):3672–3678.

[17] Lee M.M., Schuessler G.B., Chien S. Time-dependent effects of endotoxin on the ultrastructure of aortic endothelium. *Artery.* 1988;15(2):71–89.

[18] Wang P., Wood T.J., Zhou M., et al. Inhibition of the biologic activity of tumor necrosis factor maintains vascular endothelial cell function during hyperdynamic sepsis. *J Trauma.* 1996;40(5):694–700 discussion 1–1.

[19] Mutunga M., Fulton B., Bullock R., et al. Circulating endothelial cells in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):195–200.

[20] Polunovsky V.A., Wendt C.H., Ingbar D.H., et al. Induction of endothelial cell apoptosis by TNF alpha: modulation by inhibitors of protein synthesis. *Exp Cell Res.* 1994;214(2):584–594.

[21] Messmer U.K., Briner V.A., Pfeilschifter J. Tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide induce apoptotic cell death in bovine glomerular endothelial cells. *Kidney Int.* 1999;55(6):2322–2337.

[22] Stefanec T. Endothelial apoptosis: could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease? *Chest.* 2000;117(3):841–854.

[23] Bombeli T., Karsan A., Tait J.F., et al. Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant. *Blood.* 1997;89(7):2429–2442.

[24] Piccin A., Murphy W.G., Smith O.P. Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. *Blood Rev.* 2007;21(3):157–171.

[25] Mostefai H.A., Meziani F., Mastronardi M.L., et al. Circulating microparticles from patients with septic shock exert protective role in vascular function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(11):1148–1155.

[26] Soriano A.O., Jy W., Chirinos J.A., et al. Levels of endothelial and platelet microparticles and their interactions with leukocytes negatively correlate with organ dysfunction and predict mortality in severe sepsis. *Crit Care Med.* 2005;33(11):2540–2546.
[27] Levi M., Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 1999;341(8):586–592.
[28] Marechal X., Favory R., Joulin O., et al. Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress. *Shock.* 2008;29(5):572–576.
[29] Nelson A., Berkestedt I., Schmidtchen A., et al. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma. *Shock.* 2008;30(6):623–627.
[30] Dormehl I.C., Hugo N., Pretorius J.P., et al. In vivo assessment of regional microvascular albumin leakage during E. coli septic shock in the baboon model. *Circ Shock.* 1992;38(1):9–13.
[31] Parrillo J.E. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med.* 1993;328(20):1471–1477.
[32] Sessler C.N., Windsor A.C., Schwartz M., et al. Circulating ICAM-1 is increased in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(5):1420–1427.
[33] Xu H., Gonzalo J.A., St Pierre Y., et al. Leukocytosis and resistance to septic shock in intercellular adhesion molecule 1-deficient mice. *J Exp Med.* 1994;180(1):95–109.
[34] Matsukawa A., Lukacs N.W., Hogaboam C.M., et al. Mice genetically lacking endothelial selectins are resistant to the lethality in septic peritonitis. *Exp Mol Pathol.* 2002;72(1):68–76.
[35] Aird W.C. Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis. *Crit Care Med.* 2001;29(7 Suppl):S28–S34 discussion S-5.
[36] Collins P.W., Noble K.E., Reittie J.R., et al. Induction of tissue factor expression in human monocyte/endothelium cocultures. *Br J Haematol.* 1995;91(4):963–970.
[37] Rapaport S.I., Rao L.V. Initiation and regulation of tissue factor-dependent blood coagulation. *Arterioscler Thromb.* 1992;12(10):1111–1121.
[38] Faust S.N., Levin M., Harrison O.B., et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med.* 2001;345(6):408–416.
[39] Regoeczi E., Brain M.C. Organ distribution of fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol.* 1969;17(1):73–81.
[40] Levin E.G., Marotti K.R., Santell L. Protein kinase C and the stimulation of tissue plasminogen activator release from human endothelial cells. Dependence on the elevation of messenger RNA. *J Biol Chem.* 1989;264(27):16030–16036.
[41] Green J., Doughty L., Kaplan S.S., et al. The tissue factor and plasminogen activator inhibitor type-1 response in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Thromb Haemost.* 2002;87(2):218–223.
[42] Mavrommatis A.C., Theodoridis T., Economou M., et al. Activation of the fibrinolytic system and utilization of the coagulation inhibitors in sepsis: comparison with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2001;27(12):1853–1859.
[43] Salzman A.L., Wang H., Wollert P.S., et al. Endotoxin-induced ileal mucosal hyperpermeability in pigs: role of tissue acidosis. *Am J Physiol.* 1994;266(4 Pt 1):G633–G646.
[44] Wiel E., Pu Q., Corseaux D., et al. Effect of L-arginine on endothelial injury and hemostasis in rabbit endotoxin shock. *J Appl Physiol.* 2000;89(5):1811–1818.
[45] Wiel E., Pu Q., Leclerc J., et al. Effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril on endothelial injury and hemostasis in rabbit endotoxic shock. *Intensive Care Med.* 2004;30(8):1652–1659.
[46] Zhou M., Wang P., Chaudry I.H. Endothelial nitric oxide synthase is downregulated during hyperdynamic sepsis. *Biochim Biophys Acta.* 1997;1335(1-2):182–190.
[47] Bhagat K., Collier J., Vallance P. Local venous responses to endotoxin in humans. *Circulation.* 1996;94(3):490–497.
[48] Bhagat K., Moss R., Collier J., et al. Endothelial "stunning" following a brief exposure to endotoxin: a mechanism to link infection and infarction? *Cardiovasc Res.* 1996;32(5):822–829.
[49] Cobb J.P., Natanson C., Quezado Z.M., et al. Differential hemodynamic effects of L-NMMA in endotoxemic and normal dogs. *Am J Physiol.* 1995;268(4 Pt 2):H1634–H1642.
[50] Jourdain M., Tournoys A., Leroy X., et al. Effects of N omega-nitro-L-arginine methyl ester on the endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation in porcine septic shock. *Crit Care Med.* 1997;25(3):452–459.
[51] Walker T.A., Curtis S.E., King-VanVlack C.E., et al. Effects of nitric oxide synthase inhibition on regional hemodynamics and oxygen transport in endotoxic dogs. *Shock.* 1995;4(6):415–420.

[52] Grover R., Zaccardelli D., Colice G., et al. An open-label dose escalation study of the nitric oxide synthase inhibitor, N(G)-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88), in patients with septic shock. Glaxo Wellcome International Septic Shock Study Group. *Crit Care Med.* 1999;27(5):913–922.
[53] Vincent J.L., Zhang H., Szabo C., et al. Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(6):1781–1785.
[54] Lopez A., Lorente J.A., Steingrub J., et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(1):21–30.

CHAPITRE 53

Réponse mitochondriale à l'agression

S. Préau; R. Nevière

Les mitochondries sont des organelles de 1 µm de diamètre présentes dans la presque totalité des cellules des mammifères à l'exception des érythrocytes et de certaines cellules cancéreuses. Les mitochondries sont probablement issues de protobactéries indépendantes qui ont envahi nos ancêtres unicellulaires pour les coloniser de manière permanente il y a plus d'un milliard d'années. Après avoir exporté plus de 97 % de leurs gènes dans le noyau de leur hôte eucaryote, les mitochondries ont conservé certaines caractéristiques bactériennes comme un ADN mitochondrial (ADNmt) circulaire ou des systèmes de réplication et de transcription spécifiques de cet ADNmt. Les mitochondries sont constituées d'une membrane externe perméable aux petites molécules n'excédant pas 5 kDa et d'une membrane interne totalement imperméable aux plus petites molécules comme les ions H +. La matrice est le compartiment situé à l'intérieur de la membrane interne (fig. 53.1). Les mitochondries sont des éléments clés de nombreuses fonctions cellulaires dont les principales sont la production d'énergie, la régulation des voies de signalisation intracellulaire et le déclenchement de la mort cellulaire par apoptose. Les différentes formes d'agression de l'organisme modifient le fonctionnement mitochondrial. Lorsque la réponse mitochondriale est excessive ou insuffisante, les fonctions cellulaires peuvent être compromises, les organes dysfonctionnent et l'atteinte mitochondriale peut conduire au décès du patient.

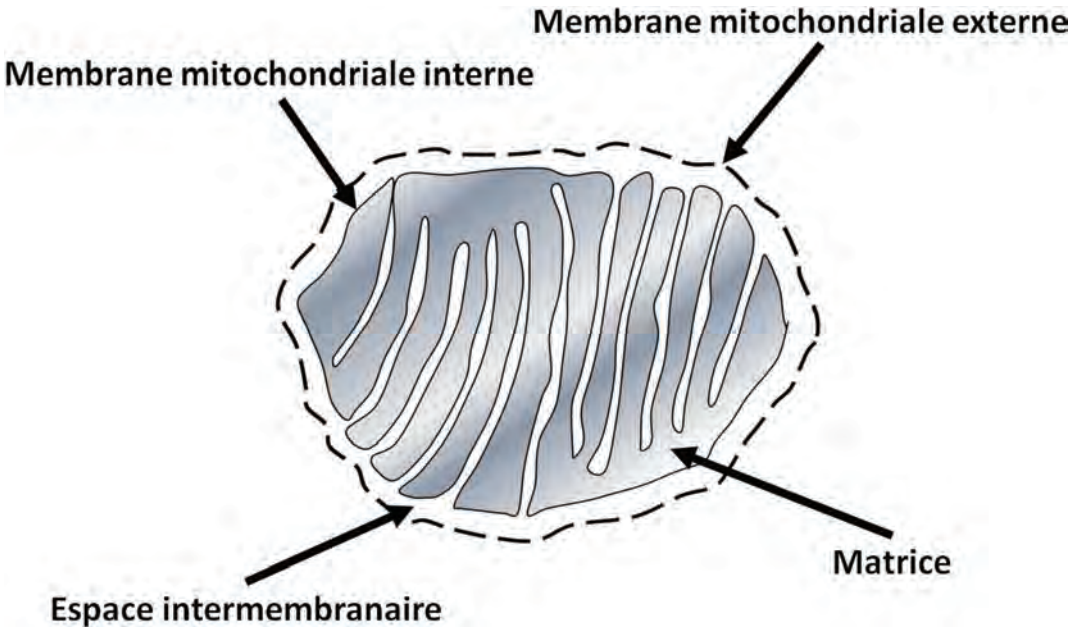


FIG. 53.1 **Ultrastructure d'une mitochondrie.**

Réponse du métabolisme mitochondrial à l'agression

Métabolisme mitochondrial physiologique

En présence d'oxygène (O_2), la glycolyse couplée à l'oxydation phosphorylante engendre dix-neuf fois plus d'adénosine triphosphate (ATP) que la glycolyse seule. La production d'ATP par oxydation phosphorylante qui a lieu dans les mitochondries assure notre survie en produisant plus de 90 % de l'énergie consommée par notre organisme. La chaîne respiratoire mitochondriale (CRM), située dans la membrane mitochondriale interne, permet la production d'énergie sous forme d'ATP à partir de l'adénosine diphosphate (ADP) et de phosphate inorganique (Pi). La CRM est constituée de quatre complexes CI, CII, CIII et CIV qui reçoivent les électrons de substrats énergétiques produits par le cycle de Krebs à partir de glucides, de lipides et de protéines : le nicotinamide-adénine-dinucléotide réduit (NADH) et le flavine-adénine-dinucléotide réduit (FADH2). La CRM transporte des ions H + de la matrice vers l'espace intermembranaire en consommant l'O_2. L'accumulation d'ion H + dans l'espace intermembranaire génère un gradient électro-osmotique (deltaPSYm) de part et d'autre de la membrane mitochondriale interne. Ce deltaPSYm permet à l'ATP synthase (F0F1) de produire l'ATP (fig. 53.2). L'ADP et le calcium mitochondriaux activent l'oxydation phosphorylante alors que l'ATP et la plupart des phosphorylations des complexes de la CRM l'inhibent. La production énergétique par l'oxydation phosphorylante est efficace mais également polluante. Une production d'espèces moléculaires oxydantes corrélée au deltaPSYm soumet les mitochondries à une dénaturation continue de leurs constituants. Les espèces réactives de l'O_2 (ERO) et le péroxynitrite sont les principales molécules oxydantes produites par les mitochondries. De nombreux antioxydants mitochondriaux neutralisent les effets délétères des ERO. Des systèmes de réparation et de dégradation sélective des protéines et de l'ADNmt maintiennent la qualité des constituants mitochondriaux. L'activation de protéines découplantes (UCP) perméabilise modérément la membrane mitochondriale interne aux ions H +, abaisse le deltaPSYm et diminue ainsi la production d'ERO par la CRM si nécessaire.

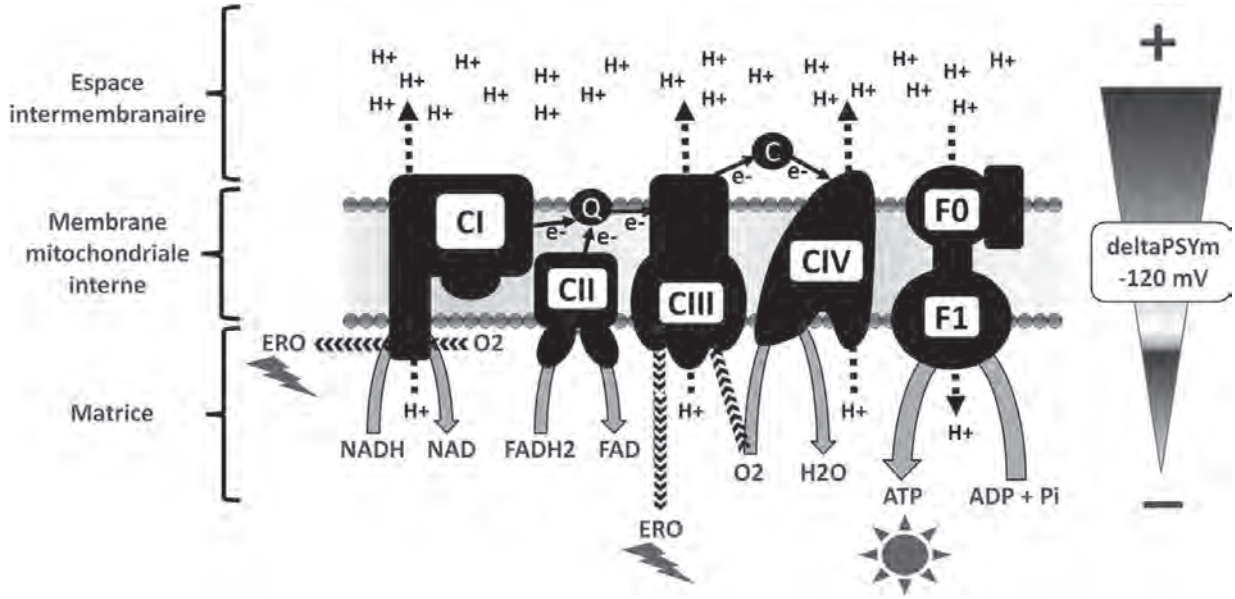


FIG. 53.2 **La chaîne respiratoire mitochondriale.**

Métabolismes mitochondriaux pathologiques

L'adaptation équilibrée du métabolisme mitochondrial aux différents types d'agression est indispensable à la survie. Une inhibition ou une activation excessive de l'oxydation phosphorylante peut être délétère. La réponse métabolique des mitochondries face à l'ischémie-reperfusion évolue en trois phases : 1. L'adaptation à l'absence d'O_2 tissulaire induite par l'ischémie ; 2. La synthèse excessive d'ATP en réponse immédiate à la reperfusion et 3. La phase de dysfonction mitochondriale. Lors d'une ischémie prolongée, la carence tissulaire en O_2 entraîne une baisse de l'activité de la CRM, un effondrement de la production aérobie d'ATP, une accumulation cytosolique de calcium et une rupture de la membrane cytoplasmique conduisant à la nécrose cellulaire. Ainsi, une reperfusion précoce avant le point de non-retour vers la nécrose permet

une reprise de la production oxydative d'ATP et une amélioration partielle du pronostic des patients [1]. L'amélioration incomplète du pronostic s'explique par la mauvaise adaptation des mitochondries « affamées d'oxygène » à la reperfusion. Au cours de la reperfusion, la disponibilité de l'O_2 au niveau de la CRM permet un rétablissement du deltaPSYm et de la production d'ATP en moins de 5 minutes. Le calcium accumulé progressivement dans le cytosol au cours de l'ischémie entre brutalement dans les mitochondries et provoque une augmentation incontrôlée du deltaPSYm et de la génération d'ERO. L'inhibition de l'augmentation du deltaPSYm au cours de modèles d'ischémie-reperfusion cardiaques [2] ou cérébrales [3] prévient la surproduction d'ERO. L'augmentation du calcium matriciel et la production excessive d'ERO au cours de la phase d'hyperactivation de l'oxydation phosphorylante entraînent l'ouverture massive d'un port non sélectif situé sur la membrane mitochondriale interne : le port de transition de perméabilité mitochondrial (PTPm). L'ouverture du PTPm perméabilise la membrane mitochondriale interne et découple la CRM : le deltaPSYm et la production oxydative d'ATP s'effondrent alors que la consommation d'O_2 augmente. Le manque d'ATP entraîne rapidement une nécrose cellulaire. Chez des patients hospitalisés pour syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST, la prévention de l'ouverture du PTPm par l'administration de cyclosporine-A avant reperméabilisation coronaire en urgence permet une diminution significative de la taille de l'infarctus du myocarde [4].

Chez des malades en sepsis grave, le contrôle de l'infection et l'optimisation du transport artériel en O_2 ne permettent d'améliorer que partiellement la mortalité [5]. Une mauvaise utilisation de l'O_2 par les mitochondries, appelée cytopathie dysoxique, pourrait être en partie responsable du pronostic sombre de ces patients. La production excessive de NO et d'ERO en réponse à l'infection inhibe directement la CRM [6], favorise la production mitochondriale d'ERO et l'ouverture du PTPm [7]. L'inhibition de l'ouverture du PTPm par l'administration de cyclosporine-A atténue les dysfonctions mitochondriales et cardiaques dans des modèles murins de sepsis sévère [7]. Chez les malades en sepsis grave, la diminution des capacités de synthèse de l'ATP est corrélée à la mortalité en réanimation [8]. Contrairement à l'ischémie-reperfusion, cette baisse de la production d'ATP n'est pas associée à une nécrose tissulaire. Une forme d'hibernation cellulaire pourrait expliquer à la fois l'absence de nécrose et la présence de dysfonctions sévères des organes au cours du choc septique.

Adaptation du cycle mitochondrial à l'agression

Physiologie du cycle mitochondrial

Les mitochondries ont un cycle de vie indépendant du cycle cellulaire. La quantité et la qualité des mitochondries de chaque cellule sont régulées par les trois déterminants du cycle mitochondrial : la biogenèse mitochondriale, la dynamique mitochondriale (cycles fusion/fission) et la mitophagie. La synthèse de nouvelles mitochondries, ou biogenèse mitochondriale, améliore les capacités de production aérobie d'ATP. C'est la réplication de l'ADNmt et la synthèse de protéines mitochondriales à partir de l'ADNmt et de l'ADN nucléaire qui permettent la formation de nouvelles mitochondries. L'activation de *protein peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha* (PGC-1alpha) stimule et synchronise l'expression nucléaire et mitochondriale des gènes codant pour les protéines mitochondriales mais aussi l'expression de nombreux antioxydants, des UCP et les principales protéines nécessaires à l'utilisation des substrats énergétiques. Le stress oxydant et de fortes concentrations cytosoliques en calcium ou en adénosine monophosphate (AMP) stimulent PGC-1alpha au cours de nombreuses situations comme l'exercice physique, la restriction calorique, l'hypothermie ou l'hypoxie tissulaire. Les mitochondries subissent des cycles de fusion et de fission répétés. La fusion permet le partage de protéines, de lipides membranaires et d'ADNmt préservés du stress oxydant et permet ainsi de maintenir une synthèse protéique mitochondriale et un métabolisme énergétique de qualité. Les mitochondries dont les altérations ne permettent plus un fonctionnement satisfaisant profitent des structures opérationnelles des mitochondries voisines. La fission, en isolant des mitochondries contenant de nombreux éléments dénaturés, favorise leur dysfonction et leur destruction. Seules les mitochondries les plus fragiles ouvrent leur PTPm et effondrent leur deltaPSYm. La fission mitochondriale et l'ouverture du PTPm sont indispensables à l'élimination et au recyclage des composants mitochondriaux dénaturés. Lorsque les dommages mitochondriaux sont trop importants pour être réparés, la dégradation des mitochondries non fonctionnelles est assurée par l'autophagie mitochondriale : la mitophagie. La dénaturation des protéines mitochondriales, la fission et la baisse du deltaPSYm activent les effecteurs de la mitophagie et activent la destruction des mitochondries endommagées avant qu'elles ne deviennent cytotoxiques.

Cycles mitochondriaux pathologiques

Les différentes formes d'agression entraînent généralement une diminution précoce de la biomasse mitochondriale qui aggrave la dysfonction métabolique. Les lésions mitochondriales induites par l'ischémie-reperfusion entraînent une hyperactivation précoce de la fission, une activation précoce mais insuffisante de la mitophagie et une activation retardée de la biogenèse : la biomasse mitochondriale est diminuée, des mitochondries altérées cytotoxiques s'accumulent et la mort cellulaire progresse pendant 48-72 heures après la reperfusion [9]. L'activation précoce de la biogenèse, l'inhibition de la fission et l'activation de la mitophagie diminuent la taille de l'infarctus dans des modèles expérimentaux d'ischémie-reperfusion [10–12]. Au cours d'un sepsis grave, les défaillances viscérales qui apparaissent dans les 72 premières heures sont généralement réversibles en trois à quinze jours. L'agression mitochondriale provoque une augmentation importante de la fission, une activation insuffisante de la mitophagie et une activation retardée de la biogenèse [13–15]. La diminution de la biomasse pendant 24-72 heures et l'accumulation de mitochondries dégénérées cytotoxiques entraînent des dysfonctions d'organes transitoires sans mort cellulaire. La stimulation précoce de la biogenèse ou l'inhibition de la fission diminuent les dysfonctions d'organes et la mortalité dans des modèles expérimentaux de choc septique [15–17].

Réponse de la signalisation mitochondriale à l'agression

Signalisation mitochondriale physiologique

La production physiologique d'ERO et la libération de molécules mitochondriales dans le cytosol activent de nombreuses voies de signalisation intracellulaires. Ces systèmes de transmission de l'information sont avant tout des voies de signalisation de l'agression qui se traduisent selon les situations par une réparation, un remodelage, une dysfonction ou la mort cellulaire. Alors qu'une production excessive d'ERO est connue pour être délétère du fait de l'oxydation massive des structures cellulaires, la libération de faibles quantités d'espèces oxydantes participe au réseau de signalisation cellulaire. Par exemple, l'augmentation de la production mitochondriale d'ERO qui accompagne l'augmentation de la production d'ATP au cours d'un exercice physique favorise les remodelages structurels et métaboliques des muscles squelettiques en stimulant PGC-1alpha [18]. Les mitochondries interviennent également dans la signalisation et le déclenchement de l'apoptose intrinsèque. La dégradation des protéines mitochondriales, la fission, l'ouverture du PTPm et la baisse du deltaPSYm entraînent la perméabilisation de la membrane mitochondriale externe. Des constituants mitochondriaux comme le cytochrome-c diffusent dans le cytosol et activent l'apoptose intrinsèque *via* les caspases 9 et 3.

Signalisations mitochondriales pathologiques

L'ischémie-reperfusion myocardique est un modèle caractéristique dans lequel l'activation des voies mitochondriales de l'apoptose entraîne la mort des cardiomyocytes et une dysfonction irréversible du myocarde. La mort cellulaire par nécrose est impliquée dans l'infarcissement précoce du myocarde après la phase d'ischémie-reperfusion. Cependant, l'augmentation de la taille de l'infarctus du myocarde en périphérie de la zone nécrotique plusieurs heures après la reperfusion est une conséquence de l'activation des voies de l'apoptose [19]. Le stress oxydant, la dégradation des protéines mitochondriales, l'ouverture du PTPm, l'activation de la fission et la diminution du deltaPSYm déclenchent l'apoptose intrinsèque. L'inhibition pharmacologique de l'apoptose réduit la taille de l'infarctus du myocarde dans des modèles expérimentaux d'ischémie-reperfusion [19, 20]. Inversement, la cardiomyopathie septique est un modèle caractéristique dans lequel l'activation des voies mitochondriales de l'apoptose entraîne une dysfonction myocardique profonde mais réversible en une dizaine de jours. Comme dans l'ischémie-reperfusion, le stress oxydant, l'oxydation des protéines mitochondriales, l'ouverture du PTPm, la fission et la diminution du deltaPSYm activent les voies mitochondriales de l'apoptose. Alors que les effecteurs de l'apoptose sont activés dans des modèles septiques murins [21], très peu de mort cellulaire est retrouvée chez les malades décédés de choc septique [13]. L'inhibition de l'ouverture du PTPm ou l'inhibition des caspases diminue la destruction des myofibrilles, la dysfonction cardiaque et la mortalité dans différents modèles murins de sepsis grave [7, 21].

Conclusion

Les mitochondries sont des organelles complexes présentes dans la quasi-totalité des cellules de l'organisme. Leurs fonctions ne se limitent pas uniquement à la production d'ATP, mais elles tiennent un rôle central

dans la signalisation cellulaire. Alors que les mitochondries sont indispensables à notre survie, leur réponse inappropriée à certaines formes d'agression est impliquée dans de nombreuses pathologies aiguës comme l'ischémie-reperfusion ou le choc septique. Aucun traitement à visée mitochondriale n'est utilisé actuellement en pratique courante pour traiter les malades de réanimation, mais l'implication de la dysfonction mitochondriale dans le développement des défaillances d'organes en fait une cible thérapeutique de choix pour les années à venir.

Références

[1] Hausenloy D.J., Yellon D.M. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest.* 2 janv 2013;123(1):92–100.

[2] Brennan J.P., Southworth R., Medina R.A., et al. Mitochondrial uncoupling, with low concentration FCCP, induces ROS-dependent cardioprotection independent of KATP channel activation. *Cardiovasc Res.* 1 nov 2006;72(2):313–321.

[3] Haines B.A., Mehta S.L., Pratt S.M., et al. Deletion of mitochondrial uncoupling protein-2 increases ischemic brain damage after transient focal ischemia by altering gene expression patterns and enhancing inflammatory cytokines. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30(11):1825–1833.

[4] Piot C., Croisille P., Staat P., et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 31 juill 2008;359(5):473–481.

[5] Rivers E., Nguyen B., Havstad S., et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 8 nov 2001;345(19):1368–1377.

[6] Clementi E., Brown G.C., Feelisch M., et al. Persistent inhibition of cell respiration by nitric oxide: crucial role of S-nitrosylation of mitochondrial complex I and protective action of glutathione. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 23 juin 1998;95(13):7631–7636.

[7] Larche J., Lancel S., Hassoun S.M., et al. Inhibition of mitochondrial permeability transition prevents sepsis-induced myocardial dysfunction and mortality. *J Am Coll Cardiol.* 18 juill 2006;48(2):377–385.

[8] Brealey D., Brand M., Hargreaves I., et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet.* 20 juill 2002;360(9328):219–223.

[9] Cadenas S., Aragonés J., Landázuri M.O. Mitochondrial reprogramming through cardiac oxygen sensors in ischaemic heart disease. *Cardiovasc Res.* 1 nov 2010;88(2):219–228.

[10] McLeod C.J., Pagel I., Sack M.N. The mitochondrial biogenesis regulatory program in cardiac adaptation to ischemia--a putative target for therapeutic intervention. *Trends Cardiovasc Med.* avr 2005;15(3):118–123.

[11] Ong S.-B., Subrayan S., Lim S.Y., et al. Inhibiting mitochondrial fission protects the heart against ischemia/reperfusion injury. *Circulation.* 11 mai 2010;121(18):2012–2022.

[12] Andres A.M., Hernandez G., Lee P., et al. Mitophagy is required for acute cardioprotection by simvastatin. *Antioxid Redox Signal.* 10 nov 2014;21(14):1960–1973.

[13] Takasu O., Gaut J.P., Watanabe E., et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mars 2013;187(5):509–517.

[14] Carré J.E., Orban J.-C., Re L., et al. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2010;182(6):745–751.

[15] Gonzalez A.S., Elguero M.E., Finocchietto P., et al. Abnormal mitochondrial fusion-fission balance contributes to the progression of experimental sepsis. *Free Radic Res.* juill 2014;48(7):769–783.

[16] Lancel S., Hassoun S.M., Favory R., et al. Carbon monoxide rescues mice from lethal sepsis by supporting mitochondrial energetic metabolism and activating mitochondrial biogenesis. *J Pharmacol Exp Ther.* mai 2009;329(2):641–648.

[17] MacGarvey N.C., Suliman H.B., Bartz R.R., et al. Activation of mitochondrial biogenesis by heme oxygenase-1-mediated NF-E2-related factor-2 induction rescues mice from lethal Staphylococcus aureus sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 avr 2012;185(8):851–861.

[18] Aoi W., Naito Y., Yoshikawa T. Potential role of oxidative protein modification in energy metabolism in exercise. *Subcell Biochem.* 2014;77:175–187.

[19] Zhao Z.-Q., Morris C.D., Budde J.M., et al. Inhibition of myocardial apoptosis reduces infarct size and improves regional contractile dysfunction during reperfusion. *Cardiovasc Res.* 1 juill 2003;59(1):132–142.

[20] Gao E., Boucher M., Chuprun J.K., et al. Darbepoetin alfa, a long-acting erythropoietin analog, offers novel and delayed cardioprotection for the ischemic heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* juill 2007;293(1):H60–H68.

[21] Lancel S., Joulin O., Favory R., et al. Ventricular myocyte caspases are directly responsible for endotoxin-induced cardiac dysfunction. *Circulation.* 24 mai 2005;111(20):2596–2604.

CHAPITRE 54

Réponses hormonales et agression aiguë

A. Renault; A. Bazire; P. Bailly; E. L'Her; J.-M. Boles

Tout état d'agression, quel que soit son origine, induit des modifications physiologiques importantes touchant particulièrement les fonctions circulatoire, respiratoire, endocrinienne, métabolique et immune. La réponse neuroendocrinienne joue un rôle primordial dans les phénomènes d'adaptation de l'organisme à l'agression. Cette réponse à l'agression est variable et est déclenchée lors de traumatismes divers, d'interventions chirurgicales, de brûlures ou d'infections graves ainsi que dans toutes les affections aiguës. Ces réponses physiologiques sont caractérisées par une activation du système sympathique et de l'axe hypothalamo-hypophysaire associée à des modifications de sécrétions et d'effets tissulaires de nombreuses hormones périphériques.

Ces réactions métaboliques et hormonales qui suivent l'agression évoluent en trois phases décrites par Sir Cuthbertson en 1942 :

- une phase immédiate, brève (inférieure à 24 h) avec sidération hypokinétique ou *ebb phase* ;
- une phase hypercinétique ou *flow phase* qui peut se prolonger selon l'évolution clinique ;
- une phase de convalescence avec résolution de l'affection causale.

La réaction peut dans certains cas se prolonger et conduire à des perturbations de la régulation du métabolisme et à des défaillances viscérales.

Ebb phase et *flow phase*

Phase initiale ou *ebb phase*

La phase initiale est marquée par la sécrétion de catécholamines, destinée à maintenir l'homéostasie et à défendre l'organisme contre les agressions brutales de tous ordres. Cette réponse est surtout dominée par les adaptations hémodynamiques et de l'équilibre hydroélectrolytique. Elle est caractérisée par une réduction de la dépense énergétique et une diminution du débit cardiaque. Il existe une stimulation du système nerveux sympathique, une augmentation de la concentration plasmatique des hormones de contre-régulation, une résistance insulinique au niveau des tissus périphériques. Au cours de cette phase de « sidération métabolique », le pronostic vital est conditionné par la gravité immédiate des lésions initiales et par l'hypoxie tissulaire secondaire aux perturbations hémodynamiques. Si cette phase est parfaitement bien identifiée chez l'animal, elle est par contre peu consistante chez l'homme.

Deuxième phase ou *flow phase*

La *flow phase* qui lui succède, également dénommée phase hypercatabolique, est caractérisée par une augmentation de la dépense énergétique. L'élévation de cette dernière est directement liée à l'importance de l'agression. Lors d'une intervention mineure, cette augmentation est inférieure à 5 % alors qu'elle est estimée à plus de 30 % chez le polytraumatisé et à 50 % lors de brûlures étendues et profondes. L'ensemble de ces modifications est sous-tendu en outre par la réponse hormonale observée au cours des états d'agression aiguë.

La *flow phase* se caractérise par un hypermétabolisme (hyperglycémie, hyperlactatémie et catabolisme protéique), une augmentation du débit cardiaque et de la contractilité myocardique et des manifestations cliniques (hyper- ou hypothermie, tachycardie ou tachypnée). La durée de cette phase hypercatabolique

dépend de la sévérité de l'agression et de ces complications, mais dure en général trois à quatre jours (tableau 54.1).

Tableau 54.1

Caractéristiques de la réponse métabolique et hormonale lors de l'*ebb phase* et de la *flow phase*.

Ebb phase	Flow phase
↓ fonctions cardiovasculaires ↑ activité du système nerveux sympathique intolérance aux glucides dans les tissus insulinodépendants ↑ mobilisation des lipides	↑ débit cardiaque ↑ consommation en oxygène ↑ *turn-over* protéique ↑ pertes d'azote sous forme d'urée ↑ néoglucogenèse ↑ intolérance aux hydrates de carbone
↑ libération d'hormones de « contre régulation » ↑↑ sécrétion d'ACTH ↑↑ sécrétion du cortisol ↑ sécrétion TSH ↑ sécrétion prolactine	↑ insuline et glucagon ↑ sécrétion du cortisol variabilité de sécrétion des hormones thyroïdiennes ↓ sécrétion de FSH et LH ↑ sécrétion de l'hGH

Voies afférentes et efférentes de la réponse à l'agression aiguë

Le circuit de la réponse à l'agression comprend des facteurs stressants ou stimuli nociceptifs, des voies afférentes de transmission des messages engendrés par ces stimuli, d'un centre de traitement de ces informations et des voies efférentes de réponses.

Les stimuli nociceptifs majeurs sont les lésions tissulaires, l'hypovolémie, les situations d'hypoxie et les états infectieux graves. La sévérité du stimulus détermine l'amplitude de la réponse.

Ces stimuli provoquent des influx nerveux par l'intermédiaire des récepteurs nociceptifs, des barorécepteurs et des chémorécepteurs.

Les influx nerveux issus des barorécepteurs artériels (aorte et carotides) sont transmis, *via* les nerfs vague et glossopharyngien, dans les noyaux du tractus solitaire. Ces récepteurs sont sensibles à de faibles variations du volume sanguin ou de la pression de remplissage. Ces informations sont traitées au niveau du tronc cérébral et de l'hypothalamus d'où partent des efférences inhibitrices ou simulatrices *via* le système nerveux sympathique.

Les stimuli nociceptifs produits au site d'une blessure transmettent les informations par le tractus spinothalamique médullaire au noyau ventropostérieur du thalamus, entraînant une réponse par la voie sympathique.

Les stimuli issus des barorécepteurs vasculaires et des récepteurs nociceptifs sont tous transmis à l'hypothalamus d'où part alors la réponse neurohormonale. Les neurones qui transmettent les influx du tronc cérébral à l'hypothalamus sont essentiellement des neurones noradrénergiques.

Réponses hormonales

Catécholamines

Adrénaline, noradrénaline et dopamine jouent un rôle primordial dans la réponse immédiate aux états d'agression, car leurs sécrétions sont les plus précoces et leurs actions sont multiples. L'adrénaline est sécrétée par la médullosurrénale tandis que la noradrénaline et la dopamine sont sécrétées presque exclusivement par des terminaisons nerveuses sympathiques. Ces sécrétions sont proportionnelles à l'intensité du stress mais en général de courte durée. Le pic de concentration plasmatique des catécholamines dure au maximum 24 à 48 heures après le début de l'agression [1]. Après stimulation maximale, les concentrations plasmatiques d'adrénaline atteignent 550 à 8 000 fois les valeurs physiologiques et celles de la noradrénaline 10 à 50 fois [2]. Les taux plasmatiques d'adrénaline et de noradrénaline n'augmentent pas systématiquement simultanément. Dans une étude chez des traumatisés graves, le taux plasmatique d'adrénaline augmente sur une brève période (inférieure à 48 heures) alors que

le taux plasmatique de noradrénaline reste élevé pendant une période pouvant se prolonger jusqu'à huit à dix jours. En cas de traumatisme cérébral grave, les concentrations plasmatiques de catécholamines sont corrélées avec la profondeur du coma à l'admission, la durée de la ventilation assistée et de l'hospitalisation ainsi qu'avec le pronostic neurologique [3]. Toutes les catécholamines sont augmentées lors de chirurgie abdominale ou cardiaque alors que l'adrénaline est principalement augmentée dans la chirurgie du pelvis [4]. Pendant une chirurgie abdominale, le taux plasmatique d'adrénaline commence à augmenter lors de l'acte opératoire véritable et non pas pendant l'induction et l'incision de la peau. Le type de chirurgie semble donc avoir une nette influence sur la sécrétion des catécholamines.

Ces modifications hormonales contribuent à l'augmentation du rythme cardiaque et de la contractilité myocardique, des débits cardiaque et respiratoire et de la pression artérielle. Sur le plan métabolique, les catécholamines augmentent la néoglucogenèse, la glycogénolyse, la lipolyse et la dégradation des protéines musculaires. Elles ont donc un rôle primordial dans la mobilisation des substrats énergétiques au cours de ces états d'agression aiguë. Cette action est synergique avec celle des hormones catabolisantes : cortisol et glucagon.

Axe glucose-insuline

Il apparaît dans ces états une élévation du taux plasmatique de l'insuline simultanée à celle des hormones de contre-régulation : glucagon, cortisol et catécholamines.

L'élévation de la glucagonémie est retardée et peut durer plusieurs jours ou semaines en fonction de l'intensité du stress. Cette élévation serait due à l'action des catécholamines et du cortisol. Le glucagon stimule la glycogénolyse et la néoglucogenèse pour augmenter la production hépatique de glucose et moduler les effets de l'insuline, constituant et maintenant ainsi une hyperglycémie. Le glucagon n'a pas d'effets notables sur l'utilisation périphérique du glucose, mais agit sur l'augmentation de la synthèse hépatique de glucose en fournissant des acides aminés glucoformateurs au foie. L'interleukine 6 (IL6) serait l'un des médiateurs de l'hyperglucagonémie chez les patients traumatisés. En effet, chez treize patients opérés, il a été constaté que la glucagonémie était corrélée avec les concentrations plasmatiques d'IL6 [5].

Initialement, il existe une hyperglycémie secondaire à une augmentation de la glycogénolyse, marqueur pronostique d'une réponse adaptative normale au stress [6]. Elle est provoquée et entretenue par deux facteurs principaux : activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, augmentation des concentrations circulantes d'adrénaline, de glucagon et d'hormone de croissance favorisant la néoglucogenèse, la glycogénolyse hépatique et la libération de glucose dans la circulation. Parallèlement s'installent une intolérance au glucose et une hyperinsulinémie dont l'association définit l'état d'insulinorésistance [7–9]. La résistance à l'action inhibitrice de l'insuline et de l'hyperglycémie sur la néoglucogenèse est consécutive à la concentration des hormones hyperglycémiantes [10, 11]. Chez le sujet en état d'agression aiguë, le glucose est utilisé au niveau du système nerveux central et au niveau des tissus lésés pour la réparation tissulaire [12]. L'insulinorésistance du muscle, du foie et du tissu adipeux permet une épargne du glucose au profit de ces tissus. Alors que les risques de l'hypoglycémie sont connus depuis longtemps, les effets délétères de l'hyperglycémie en situation aiguë ne sont pris en compte que depuis une dizaine d'années. Avec les travaux de Van den Berghe [13], il a été initialement admis que le contrôle strict de la glycémie (4,4/6,1 mmol/L) par l'insulinothérapie en continue et l'apport en glucidique diminue la mortalité de ces patients en réanimation, la morbidité intrahospitalière et la morbidité en réanimation (diminution de l'incidence des infections systémiques, de l'insuffisance rénale aiguë, de la durée de ventilation et donc de la durée de séjour en réanimation). Dans cette étude contrôlée, randomisée auprès de 1 548 patients hospitalisés en unités de soins intensifs chirurgicaux, elle a démontré que le maintien d'une normoglycémie diminue de 46 % la fréquence des épisodes infectieux et de 41 % les épisodes d'insuffisance rénale conduisant ainsi à une réduction de 40 % de la mortalité hospitalière [13]. D'autres études n'ont pas permis de confirmer ces données [14, 15]. Les différents travaux sont difficiles à interpréter du fait, en autre, de l'hétérogénéité des protocoles, des mesures glycémiques. Aujourd'hui, les recommandations et référentiels préconisent de contrôler la glycémie en réanimation pour éviter des glycémies supérieures à 10 mmol/L et d'éviter les variations glycémiques trop importantes. Il n'est pas possible de préciser la valeur supérieure acceptable en toutes circonstances [16].

Axe corticotrope

Les sécrétions hormonales surrénaliennes occupent une place privilégiée dans l'adaptation hormonale au stress.

L'axe corticotrope est stimulé à partir du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus qui reçoit des afférences du tronc cérébral, du système limbique et des autres noyaux hypothalamiques. La sécrétion de

corticolibérine peut être stimulée à partir d'afférences du tronc cérébral atteignant directement l'éminence médiane et les vaisseaux portes hypophysaires. La corticolibérine est libérée dans la circulation porte hypophysaire et atteint les cellules corticotropes, stimulant alors la sécrétion d'ACTH. La sécrétion de glucocorticoïdes survient 1 à 3 minutes après la stimulation par l'ACTH (fig. 54.1).

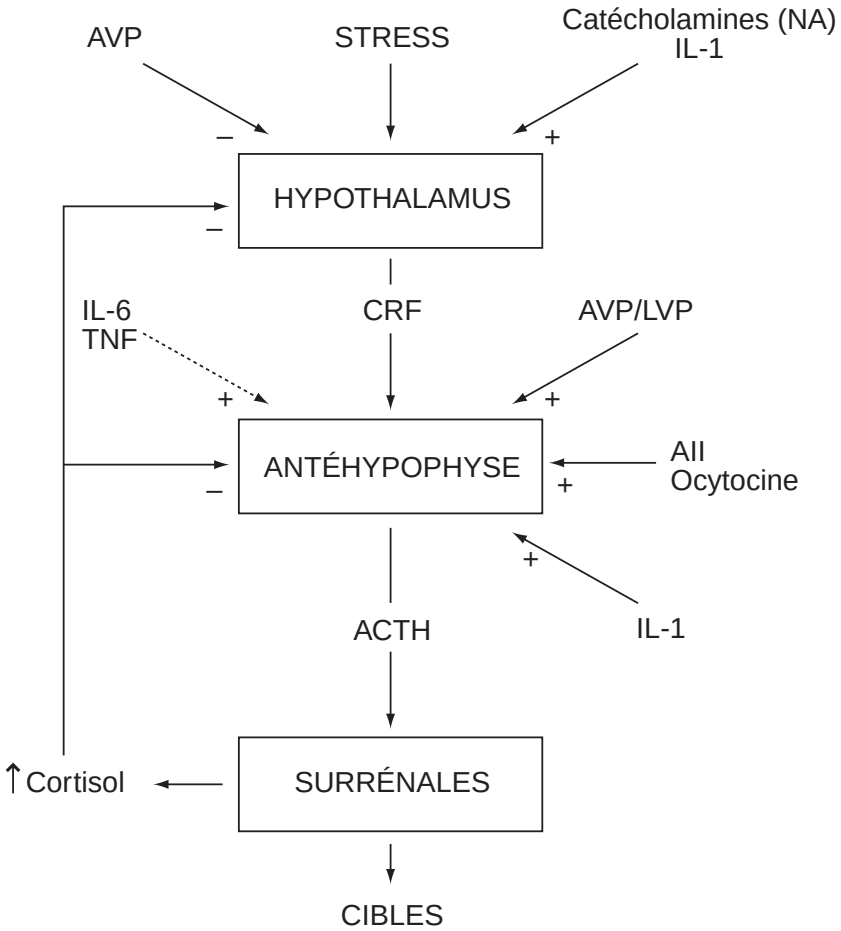


FIG. 54.1 **Axe corticotrope.**

L'augmentation de la concentration sérique du cortisol survient en général de manière habituelle et précoce après toute forme d'agression telle que la chirurgie, les traumatismes et les états de choc [17, 18]. Le rythme circadien du cortisol (taux maximal entre 6 et 8 h) est altéré mais non aboli. La sécrétion serait proportionnelle à la sévérité initiale ou à la survenue de complications [19, 20]. Cependant, il existe une grande variabilité intra- et interindividuelle des niveaux de cortisolémie mesurés chez les patients en état de choc. La cortisolémie des patients les plus graves peut être significativement plus basse que chez des malades victimes d'agression moindre [21]. Par contre, d'autres études montrent un taux plasmatique du cortisol corrélé positivement à la mortalité [22] alors que d'autres ne trouvent aucune corrélation positive ou négative entre la cortisolémie et la gravité de l'agression mesurée par l'indice de gravité simplifié [23, 24].

Cette augmentation de la cortisolémie est également en rapport avec une diminution de la *cortisol binding globuline* (CGB), fixant 90 % du cortisol plasmatique, liaison de haute affinité mais de faible capacité, responsable d'une augmentation du cortisol libre [25]. Garrel *et al.* ont montré chez les grands brûlés que le taux circulant de la CGB était diminué de 50 % dès le premier jour suivant la brûlure et qu'en conséquence le taux de cortisol libre était augmenté [26].

Des relations étroites entre l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et les cytokines produites par les cellules des systèmes inflammatoires et immunitaires ont été mises en évidence. Ainsi, des travaux ont permis de découvrir que l'interleukine 1β (IL1β), l'IL6 et le *tumor necrosis factor alpha* (TNFα) sont les principales cytokines capables de stimuler cet axe [27, 28]. L'IL1 stimule la sécrétion d'ACTH secondairement à une libération de corticolibérine. Lors de stress intenses, l'IL1 est sécrétée par les macrophages activés et les lymphocytes en région hypothalamique et éminence médiane. Il existe également une source intracérébrale au niveau des astrocytes. L'IL6 et le TNF stimulent aussi la sécrétion d'ACTH, mais leur action est moins puissante. Ces différentes cytokines agissent également en cascade : le TNF, dont la sécrétion est la plus précoce lors de stimulation par des LPS *in vivo*, stimule significativement la sécrétion d'IL1 et d'IL6. Les cytokines stimulent aussi directement la sécrétion de cortisol au niveau surrénalien. Il existe un rétrocontrôle de cette stimulation des cytokines. Les glucocorticoïdes, lors des états d'agression aiguë, jouent un rôle important sur les métabolismes glucidique, protéique et lipidique. Ils ont également une action régulatrice sur les fonctions circulatoire et immune. Ils augmentent la production de glucose en stimulant la néoglucogenèse et en antagonisant l'action de l'insuline. La lipolyse est également stimulée par le cortisol, contribuant à l'augmentation des acides gras libres circulants. Au cours du sepsis, l'augmentation des glucocorticoïdes plasmatiques tente de rétablir l'homéostasie cardiovasculaire, entraîne une compartimentation de la réponse inflammatoire et redistribue le glucose vers les cellules insulino-indépendantes. Cependant, la réponse glucocorticoïde est insuffisante dans 30 à 70 % des sepsis en raison d'une insuffisance surrénalienne [29, 30] ou d'une résistance périphérique aux glucocorticoïdes [31]. Plusieurs mécanismes sont impliqués et intriqués : défaut de synthèse du cortisol, diminution du transport du cortisol ou du découplage au niveau tissulaire entre la *cortisol binding protein* et le cortisol, une diminution du nombre ou de l'affinité du récepteur aux glucocorticoïdes, une conversion excessive du cortisol en cortisone [32].

En pratique, il n'existe aucun signe spécifique de cette insuffisance surrénalienne au cours de l'agression aiguë du fait de son installation rapide. Cependant, au cours du sepsis, une instabilité hémodynamique, la pérennisation de l'inflammation alors que l'infection est contrôlée doivent faire évoquer une insuffisance surrénalienne. Chez ces patients, les cortisolémies, alors même qu'elles sont dans des valeurs normales, voire élevées, sont néanmoins considérées comme inadéquates pour cet état d'agression et risque d'être inadaptées en cas d'agression prolongée [32]. La quasi-disparition du rythme circadien de la sécrétion du cortisol et l'importante variabilité interindividuelle des concentrations circulantes de cortisol rendent impossible de donner un seuil de cortisol absolu permettant d'identifier un patient en insuffisance surrénalienne en cas d'agression aiguë. Le recours au test diagnostic de stimulation par l'ACTH synthétique (Synacthène®) est le plus utilisé dans ces états. Ainsi une cortisolémie basale supérieure à 34 $\mu g.dl^{-1}$ associée à une augmentation du cortisol inférieure à 9 $\mu g.dl^{-1}$ après 250 µg de Synacthène® semble suggère une insuffisance surrénalienne [16]. Il est donc recommandé en pratique de faire un dosage du cortisol plasmatique et de réaliser un test au Synacthène® suivi immédiatement de l'instauration d'un traitement substitutif (200 à 300 mg/24 heures en continu) devant tout état de choc septique réfractaire au remplissage et aux catécholamines. Dès l'obtention des résultats, le traitement sera poursuivi entre cinq et sept jours chez les patients non répondeurs au test ou ceux donc la cortisolémie est très basse (inférieure à 15 $\mu g.dl^{-1}$) [33]. Les dernières recommandations préconisent un sevrage progressif des corticoïdes [34].

Axe thyréotrope

Des perturbations des hormonémies thyroïdiennes ont été décrites dans la plupart des maladies générales aiguës ou chroniques de toutes gravités. Cette dyshormonémie thyroïdienne est caractérisée par une baisse des taux sériques de la triodothyronine (T3) et/ou de la thyroxine (T4), une élévation de la T3 reverse (rT3) et une modification variable de la TSH. Ces anomalies ont conduit à définir le syndrome euthyroïdien ou syndrome de basse T3 et/ou de basse T4 ou *euthyroid sick syndrome* [35, 36].

L'axe thyréotrope est stimulé à partir du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. La *thyrotropin releasing hormone* (TRH) est libérée dans la circulation porte hypophysaire puis se fixe sur des récepteurs spécifiques de la membrane des cellules thyréotropes antéhypophysaires, provoquant ainsi la sécrétion de la thyrotropine (TSH). La TSH se fixe sur des récepteurs membranaires thyroïdiens spécifiques et entraîne une augmentation de la synthèse et de la libération des hormones thyroïdiennes. La noradrénaline stimule la sécrétion de TRH alors que la somatostatine, la dopamine et la sérotonine l'inhibent. La sécrétion de TSH est principalement sous la dépendance du rétrocontrôle négatif exercé par le taux sérique de T4 et de T3 qui s'exerce au niveau de l'hypophyse et aussi de l'hypothalamus (fig. 54.2). Diverses substances inhibent la sécrétion de TSH telles que la somatostatine, la dopamine, les glucocorticoïdes, les peptides opiacés et la testostérone.

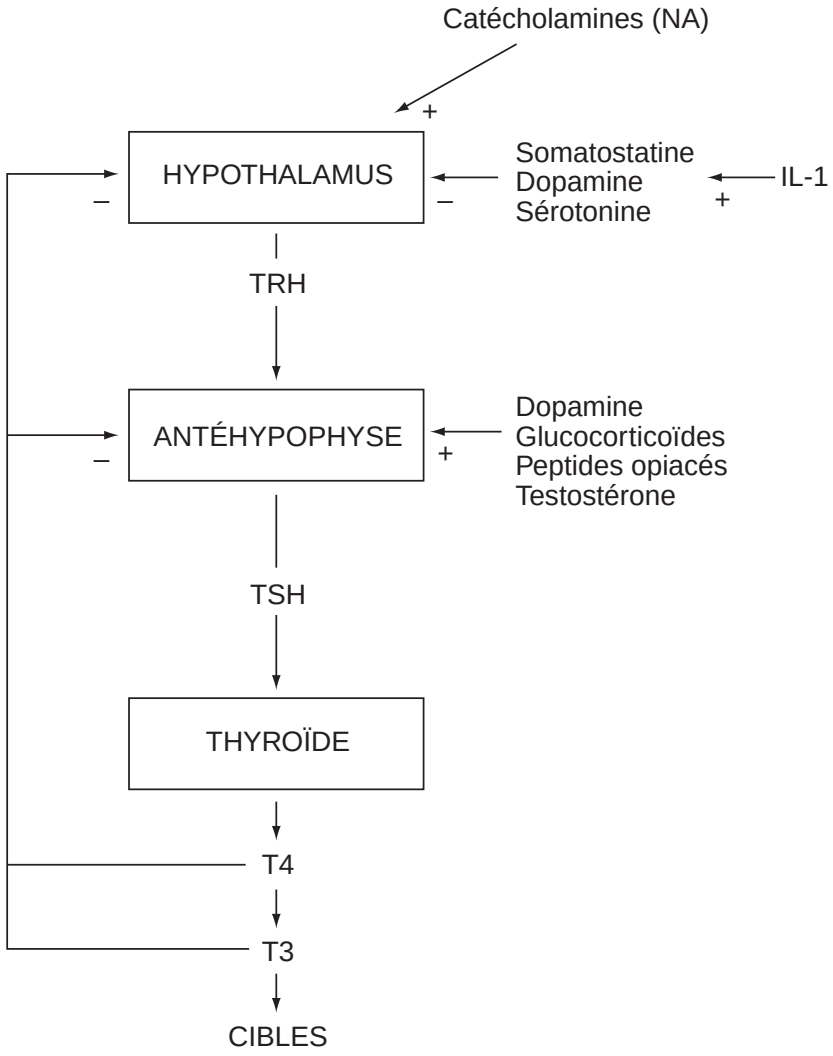


FIG. 54.2 **Axe thyréotrope.**

Modifications des hormones thyroïdiennes périphériques

Deux situations différentes ont été décrites [37] :

- le syndrome de basse T3 caractérisé par une diminution du taux sérique de T3 et de T3 libre (FT3) alors que le taux sérique de T4 et de T4 libre (FT4) reste normal. La T3 reverse (rT3) est augmentée. Ces anomalies, non spécifiques, sont rencontrées chez 30 à 80 % des patients, quelle que soit la pathologie. La diminution de T3 et de FT3 est proportionnelle à la sévérité de l'affection [38]. Ce syndrome de basse T3 est dû à l'inhibition de la 5'-monodéiodinase, enzyme nécessaire à la conversion périphérique de T4 en T3. L'augmentation constante de rT3 est secondaire à une diminution de sa clairance métabolique. Il est admis que ces modifications hormonales constituent un mécanisme d'adaptation du métabolisme cellulaire ;
- le syndrome de basse T4 s'associe au syndrome de basse T3 dans les situations beaucoup plus graves. La diminution du taux sérique de T4 constitue un facteur de mauvais pronostic et est corrélée à l'indice de gravité IGS et à la mortalité. La diminution est due à des perturbations profondes du métabolisme et de la cinétique des hormones thyroïdiennes : production peu modifiée mais clairance métabolique très augmentée. Par contre, le taux sérique de T4 libre, mesuré par une méthode adéquate (méthode radio-immunologique), est le plus souvent normal. Sa chute, tardive, constitue également un critère de gravité. Ce syndrome de basse T4 et basse T3 ne semble pas être une adaptation à la maladie, mais serait plutôt le reflet de la gravité de l'agression.

Il n'existe pas d'argument dans la littérature pour suggérer le bénéfice d'un traitement de ces anomalies thyroïdiennes [39].

Sécrétion de TSH

Les taux sériques de TSH sont très variables d'un individu à l'autre lors d'un état d'agression aiguë et peuvent être normaux, élevés ou abaissés.

Le plus souvent, ce taux est normal et la réponse à un test de stimulation par la TRH est émoussée et prolongée.

Cependant, 3 à 15 % des patients, selon les séries, ont un taux sérique de TSH élevé. Ce taux élevé, associé à des hormones périphériques basses, évoque un diagnostic d'hypothyroïdie. Devant une telle situation chez un patient porteur d'une affection grave et cliniquement euthyroïdien, il faut toujours vérifier le taux sérique de rT3 : si ce dernier est élevé, il permet alors d'éliminer ce diagnostic et d'évoquer un syndrome de basse T3 et/ou de basse T4.

À l'inverse, l'apparition des dosages ultrasensibles de TSH a permis de détecter dans 20 % des cas des taux de TSH effondrés, associés à des hormonémies périphériques basses. La réponse de TSH après injection de TRH est alors explosive [37]. Ce comportement de sécrétion de la TSH, propre à chaque individu, n'a pas pour l'instant reçu d'explication. Après une intervention chirurgicale, le taux basal de TSH diminue significativement le premier jour puis revient à son taux initial en phase de convalescence.

Après une greffe de moelle, la TSH chute significativement et parallèlement à la T4 et devient inférieure à la normale dans 60 % des cas. En cas d'évolution favorable, la remontée de la TSH semble précéder la remontée du taux sérique des hormonémies thyroïdiennes [40].

Mécanismes physiopathologiques des anomalies de la TSH

Diverses explications sont avancées pour rendre compte des anomalies de la TSH dans les états d'agression aiguë.

Le rôle inhibiteur de certaines substances telles que les glucocorticoïdes et surtout la dopamine vis-à-vis de la sécrétion de la TSH est connue. La perfusion de dopamine induit ou aggrave un syndrome euthyroïdien chez des patients polytraumatisés hospitalisés en unité de soins intensifs : elle supprime la sécrétion de TSH et diminue la concentration plasmatique de T4 et de T3. Dans ces conditions, le syndrome euthyroïdien observé chez ces patients n'est plus un phénomène d'adaptation mais plutôt une hypothyroïdie induite, iatrogène [41].

Un « recalage » du seuil de sécrétion de la TSH en fonction du taux sérique de T3 est évoqué sur des arguments expérimentaux. Chez des rats porteurs d'une tumeur hépatique et ayant une diminution des récepteurs nucléaires hypophysaires de T3, la régulation de TSH reste dans les limites de la normale, suggérant une déviation du seuil de sécrétion de la TSH pour un niveau de T3 sérique inférieur. Cette hypothèse expliquerait également la remontée de TSH semblant précéder la remontée du taux sérique de T4, suggérant que l'hypophyse retrouve une sécrétion normale lorsque le mécanisme initiateur de la maladie disparaît. À l'opposé, l'hypophyse est dotée d'une plus grande capacité à produire de la T3 par conversion intracellulaire de T4 que le foie ou le rein. Cette capacité pourrait expliquer que le taux de TSH reste normal malgré un hypothyroïdisme tissulaire. La non-stimulation de la sécrétion de TSH en réponse à la chute des taux périphériques de T4 et de T3 serait bénéfique en maintenant ainsi un état d'hypométabolisme cellulaire. La capacité sécrétoire de TSH en réponse à une stimulation exogène significativement supérieure chez les patients à TSH initialement basse évoque une sidération d'excrétion de la TSH d'origine hypothalamique. Cette éventualité a déjà été rapportée mais n'a pas été retrouvée chez les patients en état de coma prolongé. Il pourrait donc s'agir d'un type de réponse particulier, sans explication documentée, présent seulement lors de l'*ebb phase* initiale et au début de la *flow phase* de l'agression.

L'étude des cytokines apporte un certain nombre de réponses expérimentales au comportement de la sécrétion de la TSH. L'IL1 a une action inhibitrice à la fois sur le système hypothalamo-hypophysaire et sur la glande thyroïde elle-même et stimule la synthèse de la somatostatine, substance inhibitrice de la sécrétion de TSH. L'injection de TNFα entraîne une diminution des taux sérique de T4, T3, et de TSH et diminue le contenu hypothalamique en TRH. L'IL1 et le TNFα agissent directement sur la glande thyroïde et sur la biosynthèse des hormones thyroïdiennes [27].

De nombreux facteurs associés aux maladies générales sont liés aux dyshormonémies thyroïdiennes sans qu'il soit possible d'affirmer leur rôle causal. Les perturbations métaboliques et hormonales réactionnelles ou adaptatives semblent être en première ligne. De nombreux médicaments peuvent également y contribuer et accroître la difficulté d'interprétation des dosages hormonaux (tableau 54.2).

Tableau 54.2

Médicaments interférant avec le métabolisme et les dosages hormonaux thyroïdiens.

	T4 totale	FT4	T3 totale	FT3	rT3	TSH	TSH après TRH
Amiodarone	↓	=	↓	=	=	=	=
Salicylés	=	↑	=	↑	=	=	=
Œstrogènes	↑↑	=	↑↑	=	=	=	=
Héparine	=	↑	=	=	=	=	=
Propanolol	=	=	↓	=	↑	=	=
Corticoïdes	↓	=	↓↓	↓	↑↑	↓	↓
Produits de contraste iodés	↑	=	↓↓	↓	↑↑	↓	↑
Dopamine	↓	↓	↓	↓	=	↓	↓

En dépit des nombreuses études consacrées aux perturbations thyroïdiennes au cours de l'agression, tous les mécanismes et la signification de ces états n'ont pu être totalement décryptés. Il reste à déterminer s'il s'agit d'une adaptation hormonale spécifique modifiant le flux hormonal tissulaire pour limiter les méfaits du catabolisme induit par les agressions les plus diverses ou il s'agit d'un dysfonctionnement endocrinien authentique. La difficulté pour le clinicien reste à distinguer une véritable hypothyroïdie d'une dyshormonémie thyroïdienne lors des états d'agression aiguë. Le dosage du taux plasmatique de rT3 est la meilleure façon de distinguer ces deux états.

Axe somatotrope

L'hGH est une hormone anabolique sécrétée par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse selon un mode pulsatile avec des pics diurnes, à intervalles réguliers et un pic plus important la nuit [42]. Dès le début de l'endormissement, on observe une élévation du taux plasmatique de l'hGH d'une durée de 2 heures avant un retour au taux basal. Ce pic de sécrétion n'est pas inhibé par une hyperglycémie provoquée [26]. Chez le sujet sain, ces pics de sécrétion sont modulés par différents facteurs stimulateurs (RH-GH, hypoglycémie, divers médicaments, etc.) et inhibiteurs (somatostatine, hyperglycémie, cortisol, etc.). Les organes cibles de l'hGH sont le foie, le rein et le pancréas. Ils libèrent respectivement, sous l'action de l'hGH, les *insuline-like growth factors* 1 (IGF-1) et 2 (IGF-2), les IGF-binding proteins (IG-FBP) et l'insuline. Lorsque les taux sériques d'IGF-1 s'élèvent, il existe une boucle de rétrocontrôle négatif visant à diminuer la libération de l'hGH par l'hypophyse (fig. 54.3). L'étude de la sécrétion de l'hGH, en particulier en pédiatrie, nécessite des prélèvements répétés et l'analyse des résultats est faite en fonction d'algorithmes prenant en compte les variations nycthémérales de cette sécrétion. Il est donc impossible d'évaluer la sécrétion de l'hGH sur un seul prélèvement, ce qui constitue une limite évidente à l'interprétation des résultats publiés chez les patients de réanimation.

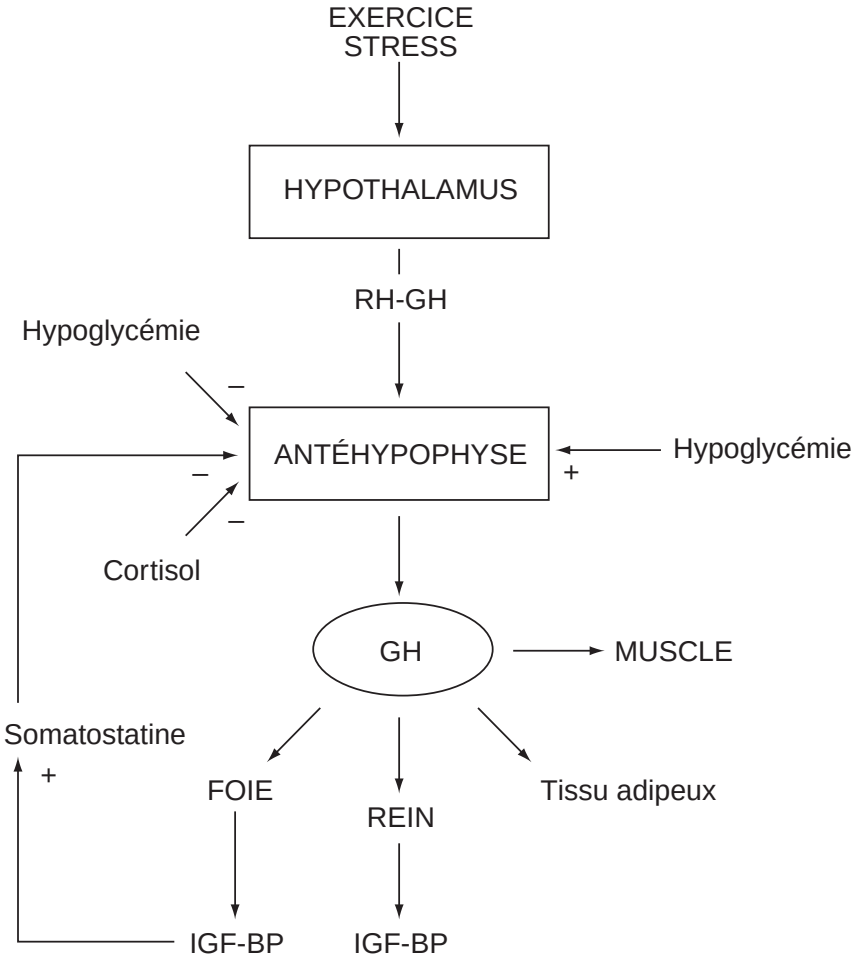


FIG. 54.3 **Axe somatotrope.**

Chez le sujet agressé, une augmentation du taux sérique de l'hGH est souvent rapportée, avec une disparition du rythme nycthéméral et des pics de sécrétion [43]. À la suite d'un traumatisme ou chez des brûlés, la concentration sérique d'hGH augmente rapidement puis tend à se normaliser en 1 à deux jours [44, 45]. À l'occasion d'un acte chirurgical, l'augmentation de la sécrétion d'hGH intervient quelques minutes après l'induction anesthésique ; elle est maximale au bout d'une heure, allant jusqu'à huit fois le taux basal et persiste pendant toute la durée de l'acte opératoire. La durée de cette augmentation après l'acte chirurgical est variable allant de quelques heures à 24 heures En réalité, cette hypersécrétion et sa durée sont en rapport avec l'importance du stimulus, ce qui est particulièrement bien décrit lors d'actes chirurgicaux. Un taux élevé d'hGH persiste pendant huit jours dans le sous-groupe des patients ayant subi un pontage aortofémoral, leur taux au 5^{e} jour postopératoire étant significativement plus élevé que celui des patients ayant subi des interventions moins importantes. Chez les sujets comateux, il n'y a pas de modification du taux basal de l'hGH comparativement au sujet normal, mais les pics de sécrétion deviennent rares [46]. Après un test à la L-dopa, et en présence d'une glycémie normale constante, certains patients comateux répondent normalement par une augmentation de l'hGH alors que d'autres ne montrent pas de variations de celle-ci. Par contre, les taux d'IGF-1 et d'IGF-2 sont paradoxalement bas [43].

L'hGH n'est pas systématiquement augmentée dans ces situations d'agression. En effet, des taux normaux ont pu être mesurés chez des patients infectés ou traumatisés. Dans les cas les plus graves et chez des patients qui ne survivent pas, on a pu observer une diminution du taux sérique d'hGH [47]. Chez des patients de réanimation sous ventilation, le taux d'hGH varie considérablement d'un patient à l'autre (de

0,25 à 14 ng.mL^{-1}) et d'un jour à l'autre. Dans cette étude, il n'apparaît pas de pic de sécrétion nettement individualisé et le rythme nycthéméral a disparu [38]. Van den Berghe trouve également cette diminution des pics de sécrétion de l'hGH chez des patients polytraumatisés [48].

Mécanismes physiopathologiques de la sécrétion d'hGH

Après une intervention chirurgicale apparaît une relation particulière entre l'augmentation de la glycémie à jeun, la moindre utilisation du glucose perfusé et une augmentation du taux sérique de l'hGH. Cette relation entre utilisation du glucose et concentration d'hGH, inverse de celle attendue, suggère que le stimulus induisant la sécrétion de l'hGH serait une neuroglycopénie [49]. Dans ce contexte, les propriétés hyperglycémiantes et stimulantes pour la lipolyse de l'hGH représentent une réponse adaptée aux effets métaboliques de l'agression. Ce même type de réponse est observé après diverses agressions, infections et dénutrition protéinocalorique.

Un sous-groupe de patients sans caractéristique clinique particulière exhibe une réponse atténuée de l'hGH à l'hyperglycémie provoquée et parallèlement à une mortalité plus élevée [50]. Cette réponse paradoxale s'accompagne d'une élévation du taux des acides aminés circulants suggérant un catabolisme accru [47]. Le taux élevé de noradrénaline pourrait être responsable de la dépression d'hGH en stimulant la sécrétion de somatostatine au niveau de l'éminence médiane de l'hypothalamus ; cette action est néanmoins en contradiction avec le rôle habituellement stimulant des catécholamines centrales sur la sécrétion d'hGH [50]. Ces constatations n'ont pas reçu d'explications documentées.

Dans ce contexte d'une agression, l'activité plasmatique de l'IGF-1 ne reflète pas la concentration de l'hGH. En effet après une chute précoce de son taux sérique, l'IGF-1 s'élève dans les jours suivants alors même que le taux d'hGH diminue [45]. Le taux d'IGF-1 est corrélé au taux plasmatique d'insuline suggérant que cette dernière module le taux d'IGF-1 à la place de l'hGH dans ce contexte. Chez des patients postchirurgicaux en réanimation, le taux d'hGH est plus élevé avant et après nutrition parentérale alors que le taux d'IGF-1 reste bas. L'activité sécrétoire oscillatoire d'hGH est altérée par rapport à celle des témoins [44]. Ces résultats confirment la dissociation entre les taux d'hGH et d'IGF-1 et tendent à prouver que l'hGH exerce de manière préférentielle ses effets directs, lipolyse et antagonisme de l'insuline, afin d'améliorer la disponibilité des substrats énergétiques, plutôt que ses effets indirects, anabolisme et stimulation de la production d'IGF-1 [43, 51].

Des relations entre l'hGH et certaines cytokines ont été démontrées expérimentalement, mais les effets de ces cytokines sont contradictoires. L'IL1 stimule ou bien n'a aucun effet sur la sécrétion d'hGH. L'action du TNF est également discordante : le TNF peut soit stimuler, inhiber ou n'avoir aucune action sur la sécrétion d'hGH par les cellules hypophysaires de rat mis en culture [52, 53].

Axe gonadotrope

Chez l'homme

Sécrétion de testostérone

La sécrétion de testostérone est constamment diminuée entraînant des taux plasmatiques extrêmement abaissés. Elle pourrait être secondaire à un défaut de stimulation d'origine hypophysaire par inhibition de la sécrétion de LH [54].

D'autres études remettent en cause cette notion. Dans les premiers jours, les auteurs observent des taux plasmatiques de testostérone abaissés alors que les taux plasmatiques de LH et FSH augmentent, suggérant alors une défaillance gonadique primaire. La fréquence des pics de sécrétion de LH est augmentée chez ces hommes, comparée à celle de sujets sains. Puis trois à quatre jours après l'admission, les taux plasmatiques des gonadotrophines commencent à baisser pour retourner à des taux physiologiques alors que le taux de testostérone reste diminué. Après quinze jours de réanimation, que le patient soit en phase de convalescence ou évolue vers un décès, les taux de gonadotrophines sont revenus à des taux de base mais la testostérone reste abaissée. Ce résultat est également constaté chez les brûlés [55]. Le taux plasmatique de testostérone abaissé serait corrélé à l'indice de gravité dans certaines études [56–58].

La perfusion de dopamine en continu supprime l'augmentation des pics de sécrétion de LH observés chez les patients en état d'agression aiguë et diminue la concentration plasmatique de LH [59].

Sécrétion des œstrogènes et des androgènes

Christeff *et al.* ont étudié les variations des œstrogènes et des androgènes chez des hommes admis en réanimation en état de choc septique [60]. Des concentrations sériques extrêmement élevées d'œstrogènes, en particulier d'œstrone, sont mises en évidence et sont étroitement corrélées avec l'évolution fatale du

choc. Une baisse parallèle des taux plasmatiques de testostérone accompagne cette forte augmentation des œstrogènes. La concentration de la testostérone est dix fois moindre chez les patients évoluant défavorablement et deux à trois fois moindres chez les patients évoluant favorablement. Les mécanismes responsables des variations des concentrations des hormones sexuelles semblent multiples, mais l'action de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien semble primordiale. L'ACTH et le cortisol inhibent la sécrétion de LH-RH. Au cours du choc septique, le stimulus bactérien déclenche une sécrétion d'ACTH et de cytokines. Les cytokines stimulent la synthèse d'ACTH et la libération des dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines, leucotriènes et facteur d'activation des plaquettes [PAF]). L'ACTH et certaines prostaglandines activent la sécrétion des stéroïdes surrénaliens (progestagènes, androgènes et glucocorticoïdes). L'aromatase, activée par les glucocorticoïdes, augmente la conversion périphérique et gonadique des androgènes en œstrogènes.

Chez la femme

Quelques études ont montré une atteinte de l'axe gonadotrope au cours des états d'agression aiguë caractérisée par une diminution fréquente de FSH et LH avec une diminution des concentrations d'œstradiol [56, 61].

Prolactine

La prolactinémie s'élève immédiatement après l'agression, modérément (deux à trois fois le taux de base) et transitoirement [62]. Le cortisol est un facteur limitant de cette élévation. Chez les opérés, cette élévation est attribuée à l'anesthésie générale plus qu'à l'acte chirurgical. Une étude chez des blessés de guerre montre que l'augmentation de la prolactinémie est corrélée avec une diminution de la testostéronémie [63].

L'hypothalamus exerce une influence inhibitrice prédominante sur la sécrétion de la prolactine par l'intermédiaire d'un ou plusieurs facteurs inhibiteurs dont la dopamine est le principal. Chez des patients admis en réanimation, la perfusion de dopamine (dose supérieure à 5 $g.kg^{-1}.mn^{-1}$) entraîne une forte diminution de la concentration plasmatique de la prolactine [64, 65]. Au cours de cette étude, une diminution significative de la prolifération des lymphocytes T était observée chez les patients recevant de la dopamine par rapport aux patients contrôles, pendant un à trois jours.

Le rôle exact de la prolactine au cours des états d'agression n'est pas clair mais elle serait impliquée dans la régulation de la réponse immunitaire. Chez la souris, une hypoprolactinémie induite par la bromocriptine entraîne une diminution de la sécrétion et de l'action des lymphocytes T [66].

Système rénine-angiotensine

Le système rénine-angiotensine-aldostérone représente le mécanisme essentiel de la régulation du bilan sodé en agissant au niveau de la réabsorption tubulaire proximale, *via* les modifications de la vasomotricité de l'artériole afférente sous l'influence de l'angiotensine et au niveau de la réabsorption tubulaire distale *via* l'aldostérone. La production de rénine dépend essentiellement de la volémie, de la pression dans l'artériole afférente et de la teneur en sodium de l'urine tubulaire au niveau de la *macula densa*. Ainsi, dans les conditions physiologiques, toute hypovolémie, *via* les modifications de la tension des fibres musculaires de l'artériole afférente (barorécepteurs), stimule la sécrétion de rénine, elle-même responsable d'une augmentation de la fraction de réabsorption du sodium et d'un hyperaldostéronisme qui visent à restaurer une volémie normale (fig. 54.4).

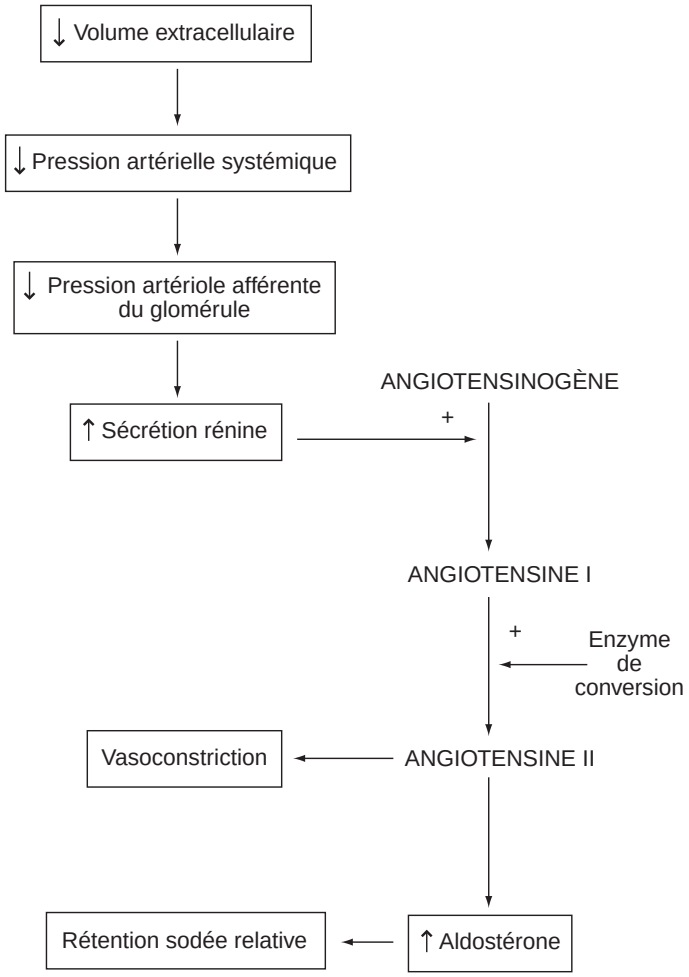


FIG. 54.4 **Axe rénine-angiotensine.**

Au cours des états de choc, la réduction du flux sanguin rénal, la vasoconstriction rénale, l'altération de la délivrance du sodium à la *macula densa* et la stimulation de barorécepteurs et de β-récepteurs intrarénaux déclenchent l'augmentation de la sécrétion de l'activité rénine plasmatique. Lors des chocs hémorragiques, l'augmentation de l'activité rénine plasmatique semble due à une augmentation de la conversion de la rénine inactive en rénine active sous l'action des prostaglandines ou à l'activation du système kallicréine-kinine. On observe donc, habituellement au cours de l'agression aiguë, une augmentation de l'activité rénine plasmatique et une hyperaldostéronémie [67]. Cependant, les variations interindividuelles sont très grandes.

Certains patients développent un syndrome d'hypoaldostéronisme hyperréninémique où une diminution importante de la sécrétion d'aldostérone contraste avec l'élévation de l'activité rénine plasmatique [68]. Une déviation de la sécrétion d'aldostérone vers la production de cortisol sous l'action directe des cytokines pourrait expliquer l'hypoaldostéronisme ainsi que de nombreuses interactions thérapeutiques. La dopamine, certains imidazolés et des agents anesthésiques provoquent une diminution directe de la sécrétion d'aldostérone [68, 69]. Ce syndrome, observé chez 21 % des patients de réanimation associé à un profil d'hypercortisolisme et d'augmentation de la sécrétion d'ACTH, serait un facteur de mauvais pronostic [69].

La conversion de l'angiotensine I en angiotensine II nécessite l'action de l'enzyme de conversion. L'activité de cette enzyme est réduite au cours des états d'agression aiguë [70]. Des patients ayant un SDRA associé à un choc septique ont des taux d'activité de l'enzyme de conversion proche de zéro [70]. Cette diminution de l'activité enzymatique et par conséquent de la production d'angiotensine II pourrait être due à une atteinte de la cellule endothéliale pulmonaire, à une diminution du flux sanguin pulmonaire ou au relargage

d'inhibiteurs spécifiques. Elle provoque une dissociation entre l'activité rénine plasmatique et l'angiotensine II. L'angiotensine II peut exercer des effets délétères sur la fonction myocardique et augmenter les résistances vasculaires périphériques.

Les modifications complexes du système rénine-angiotensine-aldostérone, observées lors des états d'agression, paraissent liés à des interactions et à des dysrégulations au niveau des substrats et enzymes de la synthèse hormonale. Le rôle de ces modifications dans l'adaptation au stress n'est pas encore clairement compris.

Effets du vieillissementsur la réponse hormonale au stress

Avec l'âge, on assiste à un déclin progressif de l'organisme à s'adapter aux agressions aiguës. Les mécanismes qui entraînent le vieillissement du système endocrinien ne sont pas bien connus, mais probablement secondaires à des processus génétique et environnemental. Ces modifications sont plus ou moins importantes selon les axes hypothalamo-hypophysaires considérés.

Un aspect caractéristique et précoce de l'action du vieillissement sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est le délai de récupération après stimulation. En effet, l'altération du rétrocontrôle des glucocorticoïdes sur l'hypothalamus et l'hypophyse semble être en rapport avec une diminution des récepteurs aux glucocorticoïdes au niveau hypothalamique. Le rythme circadien et la cortisolémie de base sont par contre maintenus chez les personnes âgées et la stimulation directe de l'hypophyse ou des surrénales a des effets similaires chez le sujet âgé comme chez le jeune [71]. La réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien à l'agression aiguë ne diffère pas entre la personne âgée et le sujet jeune. Lors d'un effort physique intense, on observe une augmentation similaire de l'ACTH et du cortisol chez ces deux types de populations [71, 72]. De même lors d'interventions chirurgicales, il n'existe pas de différence de réponse entre ces deux groupes [73].

Avec le vieillissement, on observe une diminution de la production de T4 et une diminution de sa clairance. Ainsi, le taux plasmatique de T4 n'est pas modifié au cours des années [74]. Le taux de T3 diminue avec l'âge du fait d'une diminution de 25 % de sa production sans modification de sa clairance. Il existe une diminution de la réponse de la TSH à la TRH chez l'homme mais pas chez la femme. Chez des sujets centenaires en bonne santé, il a été observé des taux de FT4 inchangés, une discrète diminution de FT3 et une nette diminution des taux de TSH [75]. Lors d'agressions aiguës, les variations des hormones thyroïdiennes varient en fonction des études. L'exercice physique chez des sujets âgés coronariens n'entraîne pas de modification de T4, T3, rT3 et de TSH [76] alors qu'au cours d'une intervention cardiaque, il existe une diminution de FT3 et de T3 et une diminution moindre de FT4 et de T4. Lors d'une infection aiguë, on observe une réduction de la demi-vie de T4 chez les sujets âgés et jeunes. En revanche, lors de la phase de convalescence, la demi-vie de T4 est augmentée avec simultanément une diminution du *turn-over* de T3 chez la personne âgée. On constate donc lors de stress intense que le turn-over des hormones thyroïdiennes est modifié alors que leur production n'est nullement altérée.

Le rythme nycthéméral de l'hGH est perturbé chez les personnes âgées. Une diminution de la sécrétion de l'hGH est due à une diminution de sécrétion de GH-RH et à une augmentation de l'action inhibitrice de la somatostatine. L'exercice physique, contrairement au sujet jeune, n'augmente pas la production d'hGH [77, 78].

Il existe une discrète augmentation de la prolactinémie chez l'homme âgé alors que le taux diminue chez la femme jusqu'à 80 ans pour ensuite réaugmenter modérément. La prolactine augmente lors d'actes chirurgicaux et d'efforts intenses chez la personne âgée mais de manière moindre que chez le sujet jeune.

Dans les conditions physiologiques, on observe, chez le sujet âgé, une diminution progressive des taux plasmatiques de testostérone contribuant à accentuer l'hypogonadisme observé dans les états d'agression aiguë [79].

Au vu des quelques études réalisées chez la personne âgée, la réponse de l'hGH et de la prolactine aux agressions aiguës est émoussée alors que les autres axes semblent peu atteints et répondent de manière adéquate. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour étayer ces informations.

Conclusion

La réponse hormonale à l'agression est d'abord un phénomène aigu et bref dont les objectifs sont de maintenir la volémie et la perfusion tissulaire, la production de glucose et de permettre une adaptation de l'organisme à ses nouveaux besoins métaboliques. Ces réponses sont adaptées initialement. Mais elles deviennent inadaptées lorsque la cascade des réactions conduit à une souffrance cellulaire généralisée ou lorsque celle-ci se pérennise.

Lors de ces états d'agression aiguë, la pratique de dosages hormonaux n'est pas justifiée sauf cas particulier. L'utilisation fréquente de nombreux médicaments, voire les effets de techniques anesthésiques particulières, interférant soit avec le métabolisme soit avec le dosage de certaines hormones circulantes, rendent difficile l'interprétation des résultats. Enfin, un seul dosage plasmatique ne peut rendre compte de la cinétique hormonale, ni des effets cellulaires des hormones. Ainsi, le dosage systématique de fractions hormonales n'a pas d'intérêt.

L'amélioration des connaissances et la compréhension de la réponse hormonale lors des agressions aiguës devraient permettre de caractériser les profils de réponse et les capacités d'adaptation individuelle, ainsi que les conséquences bénéfiques et les effets délétères de ces réponses.

Références

[1] Chiolero R., SchutzY Lemarchand T., et al. Hormonal and metabolic changes following severe head injury and noncranial injury. *J Parent Enter Nutr.* 1989;13:5–12.

[2] Prengel A., Lindner K., Ensinger H., et al. Plasma catecholamine concentrations after successful resuscitation in patients. *Crit Care Med.* 1993;21:396–401.

[3] Woolf P., Hamill R., Lee L., et al. The predictive value of catecholamines in assessing outcome in traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 1987;66:875–882.

[4] Stanley T.H., Berman L., Green O., et al. Plasma catecholamine and cortisol responses to fentanyl-oxygen anesthesia for coronary-artery operations. *Anesthesiology.* 1980;53:250–253.

[5] Kotani G., Usami M., Kasahara H., et al. The relationship of IL-6 to hormonal mediators, fuel utilization, and systemic hypermetabolism after surgical trauma. *Kobe J Med Sci.* 1996;42:187–205.

[6] Norhammar A.M., Ryden L., Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in non diabetic patients. *Diabetes Care.* 1999;22(1):1827–1831.

[7] Moller D.E., Flier J.S. Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and applications. *N Engl J Med.* 1991;26:938–948.

[8] Kinney J.M. Metabolic responses of the critically ill patient. *Crit Care Clin.* 1995;11:569–585.

[9] Mc Cowen K.C., Malhotrtra A., Bistrian B.R. Stress-induced hypergycemia. *Crit Care Clin.* 2001;17:107–124.

[10] Hill M., Mc Callum R. Altered transcriptional regunlation of phosoenolpyruvate carboxkinase in rats following endotoxin treatment. *J Clin Invest.* 1991;88:811–816.

[11] Khani S., Tayed J.A. Cortisol increased glucogenesis in humans. Its role in the metabolic syndrome. *Clin Sci.* 2001;101:739–747.

[12] Leverve X., Carpentier F., Fontaine E., et al. Réponse hormonale à l'agression et hyperglycémie : rôle de la résistance à l'insuline. In: *Perspectives en réanimation. Conséquences endocriniennes des états d'agression aiguë.* Paris: Arnette; 1992:101–120.

[13] Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359–1367.

[14] Preiser J.C., Devos P., Ruiz-Santana S., et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose by intensive insulin therapy in adult intensive care units : the glucontrol study. *Intensive Care Med.* 2009;35:1738–1748.

[15] Finfer S., Chittock D.R., Su Sy, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283–1297.

[16] Ichai C., Cariou A., Leone M., et al. Expert's formalized recommendations. Glycemic control in ICU and during anesthesia : useful recommendations. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28:717–718.

[17] Annane D., Sebille V., Troche G., et al. A 3-level prognosis classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response in corticotropin. *JAMA.* 2000;283(3):1038–1045.

[18] Barton R.N., Cocks R.A., Doyle M.O. Time course of the early pituitary-adrenal and metabolic responses to accidental injury. *J Trauma.* 1995;39:888–894.

[19] McIntosh T.K., Lothrop D.A., Lee A., et al. Circadian rhythm of cortisol is altered in post surgical patients. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1981;53:117–122.

[20] Zaloga G.P. Sepsis-induced adrenal déficiency syndrome. *Crit Care Med.* 2001;29:688–690.

[21] Barton R.N., Stoner H.B., Watson S.M. Relationships among plasma cortisol adrenocorticotropin and severity of injury in recently injured patients. *J Trauma.* 1987;27:384–392.

[22] Wade C.E., Lindberg J.S., Cockrell J.L., et al. Upon-admission adrenal steroidogenesis is adapted to the degree of illness in ICU patients. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1988;67:223–227.

[23] Bouachour G., Tirot P., Gouello J.P., et al. Adrenocortical function during septic shock. *Intens Care Med.* 1995;21:57–62.

[24] Schein R., Sprung C., Marcial E., et al. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 1990;18:259–263.
[25] Hamrahian A.H., Oseni T.S., Arafah B.M. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2004;350(16):1629–1638.
[26] Garrel D.R., Razi M., Larivière F., et al. Improved clinical status and length of care with low fat nutritional support in burn patients. *J Parent Enter Nutr.* 1995;19:482–491.
[27] Imura H., Fukata J., Mori T. Cytokines and endocrine function : an interaction between the immune and neuroendocrine sytems. *Clin Endocrinol.* 1991;35:107–115.
[28] Lilly M.P., Gann D.S. The hypothalamic-pituitary-adrenal-immune axis : a critical assessment. *Arch Surg.* 1992;127:1463–1474.
[29] Rothwell P.M., Udwadia Z.F., Jackson E.A., et al. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 1991;19(4):589–590.
[30] Meduri G.U., Chrousos G.P. Duration of glucocorticoid treatment and outcome in sepsis : is the right drug used wrong way ? *Chest.* 1998;114(2):355–360.
[31] Barnes P.J. Cytokines as mediators of chronic asrhma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:S42–S49.
[32] Cooper M.S., Steward P.M. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003;348:727–734.
[33] Annane D., Sebille V., Charpentier C., et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002;288:862–871.
[34] Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., et al. Surviving sepsis Campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2008;36:296–327.
[35] McIver B., Gorman C.A. Euthyroid sick syndrome : an overview. *Thyroid.* 1997;7:125–132.
[36] De Groot L.J. Dangerous dogmes in medecine : the non-thyroïdal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Med.* 1999;84:154–164.
[37] Boles J.M., Renault A., Garo B., et al. *Hormones anté-hypophysaires et agression aiguë : l'exemple de la TSH et de l'hGH. Perspectives en réanimation : conséquences endocriniennes des états d'agression aiguë.* In: Paris: Arnette; 1992:133–152.
[38] Kumar K.V., Kapoor U., Kalia R., et al. Low triiodothyronine predicts mortality in critically ill patients. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17:285–288.
[39] Hwang J.J., Hwang D.Y. Treatment of endocrine disorders in the neuroscience intensive care unit. *Curr Treat Options Neurol.* 2014;16:271–272.
[40] Wehmann R.E., Gregerman R.I., Burns W.H., et al. Suppression of thyrotropin in the low thyroxine state of severe non thyroidal illness. *New Engl J Med.* 1985;312:546–552.
[41] Van den Berghe G., de Zeghert F., Lauwers P. Dopamine and the sick euthyroid syndrome in critical illness. *Clin Endocrinol.* 1994;41:731–737.
[42] Quabbe H.J. Hypothalamic control of GH secretion : pathophysiology and clinical implications. *Acta Neurochir.* 1985;75:60–71.
[43] Ross R., Miell J., Freeman E., et al. Critically ill patients have high basal growth hormone levels with attenuated oscillatory activity associated with low levels of insulin-like growth factor-1. *Clin Endocrinol.* 1991;35:47–54.
[44] Barton R.N. The neuroendocrinology of physical injury. In: Grossman A., ed. Londres: Baillère-Tindall; 355–374. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1987;vol 1.
[45] Frayn K.N., Price D.A., Maycock P.F., et al. Plasma somatomedin activity after injury in man and its relationship to other hormonal and metabolic changes. *Clin Endocrinol.* 1984;20:179–187.
[46] Voger H.P., Krool M., Fritschka E., et al. Twenty-four-hour profiles of growth hormone, prolactin and cortisol in the chronic vegetative state. *Clin Endocrinol.* 1990;33:631–643.
[47] Dahn M.S., Mitchell R.A., Smith S., et al. Altered immunologic functions and nitrogen metabolism associated with depression of plasma growth hormone. *J Parent Enter Nutr.* 1984;8:690–694.
[48] Van den Berghe G., de Zegher F., Lauwers P., et al. Growth hormone in critical illness : effect of dopamine. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1994;79:1141–1146.
[49] Bunner D.L., Morris E., Smallridge R.C. Circadian growth hormone and prolactin blood concentration during a self-limited viral infection and artificial hyperthermia in man. *Metabolism.* 1984;33:337–341.
[50] Dahn M.S., Jacob L.A., Lange M.P., et al. Endocrine mediators of metabolism associated with injury and sepsis. *J Parent Enter Nutr.* 1986;10:253–257.
[51] Gibson F.A., Hinds C.J. Growth hormone and insulin-like factors in critical illness. *Intens Care Med.* 1997;23:369–378.
[52] Milenkovic L., Rettori V., Snyder G.D., et al. Cachectin alters anterior pituitary hormone release by a direct action in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86:2418–2422.

[53] Gaillard R.C., Turnill D., Sappino P., et al. Tumor necrosis factor alpha inhibits the hormonal response of pituitary gland to hypothalamic releasing factors. *Endocrinology.* 1990;127:101–106.
[54] Brizio-Molteni L., Molteni A., Warpeha R.L., et al. Prolactin, corticotropin and gonadotropin concentrations following thermal injury adults. *J Trauma.* 1984;24:1–7.
[55] Plymate S., Vaughan G., Mason A., et al. Central hypogonadism in burned men. *Hormone Res.* 1987;27:152–158.
[56] Woolf P.D., Hamill R.W., McDonald J.V., et al. Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1985;60:444–445.
[57] Woolf P.D., Hamill R.W., McDonald J.V., et al. Transient hypogonadism after head trauma : effects on steroids precursors and correlation with sympathetic nervous. *Clin Endocrinol.* 1986;25:265.
[58] Vogel A.V., Peake G.T., Rada R.T. Pituitary-testicular axis dysfunction in burned men. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1985;60:658.
[59] Van den Berghe G., de Zeghert F., Lauwers P., et al. Luteinizing hormone secretion and hypoandrogenaemia in critically ill men : effect of dopamine. *Clin Endocrinol.* 1994;41:563–569.
[60] Christeff N., Benassayag C., Carli-Vielle C., et al. Elevated œstrogen and reduced testosterone levels in the serum of male septic shock patients. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1988;29:435–440.
[61] Gebhart S.S., Watts N.B., Clark R.V., et al. Reversible impairment of gonadotropin secretion in critical illness. Observation in post menopausal women. *Arch Intern Med.* 1989;149:1637–1643.
[62] Chiolero R., Lemarchand T., Schutz Y., et al. Plasma pituitary hormone levels in severe trauma with or without head injury. *J Trauma.* 1988;28:1368.
[63] Cernak I., Savic J., Lazarov A. Relations among plasma prolactin, testosterone and injury severity in war casualties. *World J Surgery.* 1997;21:240–245.
[64] Devins S.S., Miller A., Herndon B.L., et al. Effects of dopamine on T-lymphocytes proliferative responses and serum prolactin concentrations in crically ill patients. *Crit Care Med.* 1992;20:1644–1649.
[65] Holaday J.W. Brain, endocrine and immune interactions : implications in intensive care. In: *Perspectives en réanimation : conséquences endocriniennes des états d'agression aiguë.* Paris: Arnette; 1992:153–162.
[66] Berton E.W., Meltzer M.S., Holaday J.W. Suppression of macrophage activation and t-lymphocyte function in hypoprolactinemic mice. *Science.* 1988;239:401–404.
[67] Molteni A., Warpeha R.L., Brizio-Molteni L., et al. Circadian rhythms of serum aldosterone, cortisol and plasma renin activity in burn injuries. *Ann Clin Lab Sci.* 1979;9:518–523.
[68] Zipser R.D., Davenport M.W., Martin K.L., et al. Hyperreninemic hypoaldosteronism in the critically ill : a new entity. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1981;53:867–872.
[69] Findling J.W., Waters V.O., Raff H. The dissociation of renin and aldosterone during critical illness. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1987;65:592–595.
[70] Fourrier F. Dysrégulations hormonales surrénaliennes au cours des états de choc. In: *Perspectives en réanimation : conséquences endocriniennes des états d'agression aiguë.* Paris: Arnette; 1992:195–208.
[71] Waltman C., Blackman M.R., Chrousos G.P., et al. Spontaneous and glucocorticoid-inhibited adrenocorticotropic hormone and cortisol secretion are simular in healthy young and old men. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1991;73:495–502.
[72] Malarkey B.W., Hall J.C., Rice R.R., et al. The influence of age on endocrine responses to ultraendurance stress. *J Gerontol.* 1993;48:M134–M139.
[73] Furuya K., Shimizu R., Hirabayashi Y., et al. Stress hormone responses to major intra-abdominal during and immediately after sevoflurane-niruous oxide anaesthesia in elderly patients ? *Can J Anaesth.* 1993;40:435–439.
[74] Mooradian A.D., Morley J.E., Korenman S.G. Endocrinology in aging. *Disease-A-Month.* 1988;34:393–461.
[75] Mariotti S., Barbesino G., Caturegli P., et al. Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1993;77:1130–1134.
[76] Siddiqui A.R., Hinnefeld R.B., Dillon T., et al. Immediate effects of heavy exercise on the circulation thyroid hormones. *Brit J Sport Med.* 1983;17:180–183.
[77] Hagberg J.M., Seals D.R., Yerg J.E., et al. Metabolic responses to exercise in young and older athletes and sedentary men. *J Appl Physiol.* 1988;65:900–908.
[78] Pyka G., Wiswell R.A., Marcus R. Age-dependent effect of resistance exercise on growth hormone secretion in people. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1992;75:404–407.
[79] Gray A., Feldman H.A., Mc Kinley J.B., et al. Age, disease and changing sex hormone levels in middle age men. Results of Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1991;73:1016–1025.

CHAPITRE 55

Réponse métabolique à l'agression

J. Boisramé-Helms; L. Stiel; M. Hasselmann; F. Meziani

Introduction

En situation d'agression, le métabolisme s'adapte pour permettre une cicatrisation et lutte contre l'infection, avec un besoin accru d'acides aminés, d'hydrates de carbone et de lipides complexes. Ces phénomènes adaptatifs touchent tous les domaines de l'homéostasie et dépendent de facteurs cellulaires et neuro-hormonaux en partie connus. Deux phases sont décrites, la première de sidération d'environ 48 heures et l'autre d'hypermétabolisme et d'hypercatabolisme, dont la durée et l'intensité varient avec la nature et la sévérité de l'agression [1].

Métabolisme lors de l'agression

La réponse métabolique à l'agression est un phénomène d'homéostasie qui met en œuvre principalement le foie, le muscle et les réserves adipeuses, qui se poursuit pendant quelques jours puis normalement, avec le contrôle de l'agent causal, qui s'estompe parallèlement à la normalisation des taux de cytokines. Dans certaines situations pourtant, la réaction inflammatoire et les mécanismes adaptatifs perdurent alors que l'agent déclenchant a été contrôlé, contribuant au développement de lésions tissulaires propres et à une diminution considérable des réserves protéino-énergétiques de l'organisme.

Manifestations cliniques

Différentes manifestations cliniques témoignent de l'adaptation métabolique à l'agression, comme la tétrade *rubor, calor, tumor, dolor* décrite par Hippocrate et Galien, à laquelle fut ajoutée *functio læsa*, traduisant l'invalidité fonctionnelle succédant à la lésion initiale. La fièvre, qui contribue aux défenses anti-infectieuses, est régulée par différentes cytokines (IL-1, IL-6 et TNF-α) qui modifient le point de régulation thermique hypothalamique par le biais des prostaglandines E. Dans le même temps, l'IL-1 et l'IL-6 stimulent la synthèse et la libération hypothalamique d'antipyrétiques endogènes, notamment de mélanocortine (melanocyte stimulating hormone, MSH), d'hormone corticotrope (ou adrénocorticotrophine, ACTH) et de vasopressine [2]. L'ACTH provoque la production de cortisol qui freine la libération de cytokines et réduit la réaction inflammatoire. La MSH a également des propriétés anti-inflammatoires, intervenant dans la modulation de la fièvre. L'anorexie, constante au cours de l'agression, dépend de l'IL-1 et du TNF-α, et favorise la mobilisation des réserves endogènes, en particulier des lipides complexes membranaires. La léthargie et les myalgies sont également contrôlées par l'IL-1, dont l'effet est inhibé par la MSH et l'ACTH [3]. La cachexie, qui s'installe rapidement, témoigne de l'hypermétabolisme et de l'hypercatabolisme observés au cours de ces états, avec un amaigrissement, portant principalement sur la masse maigre, induit par une action combinée du TNF-α [4] et des hormones glucocorticoïdes. Par ailleurs, les malades développent rapidement une surcharge hydrique avec des œdèmes interstitiels liés à l'augmentation de la perméabilité capillaire et à la diminution de l'albumine plasmatique.

Modifications métaboliques

En réponse à l'agression, les métabolismes glucidiques, protidiques, lipidiques et le métabolisme énergétique sont altérés sous l'effet de cytokines produites par les cellules mononucléées activées par l'agent vulnérant.

Métabolisme énergétique

La dépense énergétique de repos (DER), mesurée par calorimétrie indirecte, peut être augmentée jusqu'à 200 % de la valeur estimée par les formules de Harris et Benedict au cours des états d'agression [5]. Cet hypermétabolisme dépend de la nature, de la sévérité et du stade évolutif de l'agression. Il existe une très grande variabilité inter- et intra-individuelle de la DER chez les malades de réanimation les plus gravement atteints, le sepsis étant l'un des facteurs principaux de cette variabilité [6]. Cet hypermétabolisme, en partie lié à l'énergie nécessaire pour la protéolyse musculaire, s'accompagne d'une augmentation de la consommation d'oxygène et de l'oxydation des substrats énergétiques qui est responsable de l'altération de l'état général [7]. Par ailleurs, l'hyperthermie et l'agitation majorent l'hypermétabolisme, soulignant l'intérêt des antipyrétiques, de la sédation et de l'analgésie. Enfin, certaines thérapeutiques comme les catécholamines et la nutrition artificielle, augmentent de 10 à 20 % la dépense énergétique.

Métabolisme protéique

La modification du métabolisme protéique est une des caractéristiques les plus spécifiques de l'adaptation au stress. Dès le début de la phase hypercatabolique, l'excrétion urinaire d'azote augmente et reflète la protéolyse musculaire et l'oxydation des acides aminés. La protéolyse des myofibrilles contractiles fournit les acides aminés indispensables à la néoglucogenèse hépatique et aux synthèses des protéines de l'inflammation et des immunoglobulines [8]. On observe par ailleurs une « réorientation métabolique » de la synthèse protéique avec une augmentation de la synthèse des protéines de l'inflammation, telles que la CRP, l'orosomucoïde ou le fibrinogène, au détriment de la synthèse d'autres protéines comme l'antithrombine, réalisant un état prothrombotique [9]. De plus, le catabolisme musculaire l'emporte sur l'anabolisme [1], avec une négativation de la balance azotée proportionnellement à l'intensité de l'agression, à l'état nutritionnel antérieur, à l'âge et au sexe du patient. L'alanine et la glutamine représentent 50 à 60 % des acides aminés produits alors qu'ils n'entrent que pour 6 % dans la composition des protéines musculaires. La glutamine intramusculaire fluctue très rapidement après le début de l'agression et les réserves sont réduites de 50 % dès la deuxième semaine [10]. Les taux plasmatiques de glutamine ne s'élèvent cependant pas, car la consommation périphérique est augmentée. Les acides aminés à chaîne ramifiée (AACR) représentent 5 à 6 % des acides aminés relargués par le muscle, alors que les protéines musculaires en contiennent environ 15 %. Les AACR, valine, isoleucine et leucine sont désaminés en présence d'acide α-cétoglutamique donnant de la glutamine et les acides α-cétoniques correspondants. Après désamination, les acides α-cétoniques subissent une décarboxylation oxydative irréversible. La copule carbonée est soit incorporée à différents stades à d'autres métabolismes, soit oxydée complètement, fournissant de l'énergie à destinée principalement musculaire [11]. La glutamine est secondairement transaminée sur un acide pyruvique, provenant de la glycolyse anaérobie, avec formation d'alanine. Celle-ci est désaminée au niveau hépatique pour donner de l'ammoniaque et de l'acide pyruvique réutilisé dans la néoglucogenèse. Ainsi, lors de l'agression, le catabolisme des AACR musculaires conduit à la production d'énergie et à la synthèse d'alanine et de glutamine. Celle-ci est transformée dans les entérocytes en ammoniaque et en alanine qui vient s'ajouter à l'alanine produite directement par le muscle. La glutamine constitue la principale source d'énergie des cellules immunitaires et, avec l'alanine, le principal transporteur d'azote entre le muscle et les autres organes [12].

Dans ce contexte, l'immunonutrition qui consiste en l'administration, par voie parentérale ou entérale, de nutriments spécifiques, en quantité supérieure à la normale dans le but d'améliorer les fonctions immunitaires, suscite depuis quelques années un vif intérêt. Cependant, les différentes tentatives de manipulations nutritionnelles et médicamenteuses visant à réduire l'hypercatabolisme sont restées décevantes. L'apport accru d'acides aminés améliore la balance azotée sans la rendre positive. Seul un apport supplémentaire en α-cétoglutarate d'ornithine et surtout en glutamine par voie parentérale aurait des effets bénéfiques sur l'hypercatabolisme [13]. Dans les jours suivant une intervention chirurgicale lourde, la supplémentation en glutamine ou en α-cétoglutarate d'ornithine empêche la chute de la glutamine libre intramusculaire et améliore la balance azotée et les synthèses protéiques musculaires [14]. La glutamine améliore la trophicité intestinale et pourrait préserver la fonction de barrière intestinale. La supplémentation en glutamine chez les patients septiques réduirait significativement les complications infectieuses et améliorerait la tolérance métabolique à la nutrition, sans effet sur la mortalité [15].

L'arginine est le substrat de différentes enzymes, dont l'arginase et la NO synthétase. Elle est le précurseur de la synthèse de l'urée, du monoxyde d'azote, de la créatine et de l'agmatine. Chez l'homme adulte, l'arginine est de ce fait impliquée dans de nombreuses fonctions biologiques, aussi bien dans la physiologie que dans la pathologie, et notamment dans l'immunité cellulaire, la synthèse de protéines et la cicatrisation. Au cours des dernières années, l'arginine et les inhibiteurs de l'arginase ont ainsi suscité un engouement particulier et ont été étudiés dans différents modèles animaux. L'intérêt de la supplémentation entérale ou parentérale en arginine en pathologie reste pourtant controversé et n'est pas recommandé notamment chez les patients en choc septique [16].

Métabolisme lipidique

Au cours de l'agression, les triglycérides de réserve sont mobilisés et oxydés de façon accrue malgré une diminution d'activité de la lipoprotéine lipase endothéliale. La mobilisation étant quantitativement supérieure à l'oxydation, il existe pratiquement toujours une hypertriglycéridémie chez le malade agressé [17]. Les taux plasmatiques de VLDL (Very Low Density Lipoprotein) qui transportent les triglycérides dépendent de la valeur fonctionnelle du foie, élevés si le foie est sain et diminués en cas de défaillance hépatique. Habituellement, le cholestérol plasmatique est bas en raison de l'augmentation de sa consommation et la diminution de sa synthèse hépatique. Les acides gras provenant de l'hydrolyse des triglycérides sont oxydés dans les cellules par la β-oxydation et fournissent de l'énergie aux réactions enzymatiques de la protéolyse et de la néoglucogenèse [18]. La production hépatique de corps cétoniques est faible, voire effondrée, une partie des acides gras libérés par la lipolyse est réutilisée, qui n'est pas freinée par l'administration de glucose. Les mécanismes qui sous-tendent ces phénomènes adaptatifs restent mal compris, mais passent très certainement par l'hyperinsulinémie et la sécrétion de catécholamines constantes chez ces patients. On pourrait ainsi dire que, lors de l'agression, les protéines musculaires fournissent du glucose grâce à l'énergie des lipides. Ce mécanisme perdure durant la phase d'hypercatabolisme et est difficilement contrôlable par les apports nutritionnels. Ceci étant, une thérapeutique nutritionnelle bien conduite permet de minimiser la perte de masse maigre qui fait le lit, entre autres, des complications infectieuses nosocomiales.

Les émulsions lipidiques de nutrition parentérale, connues pour moduler les réactions inflammatoires et l'immunité, de façon plus ou moins marquée selon la nature des acides gras qui les composent, pourraient ainsi avoir un effet tantôt bénéfique chez ces patients, tantôt délétère [19]. Les acides gras, principaux constituants des membranes cellulaires, sont impliqués dans la synthèse des hormones, la signalisation cellulaire, le transport des vitamines liposolubles et interfèrent avec les processus immunitaires et inflammatoires. Les acides gras polyinsaturés (AGPI) n-6 sont ainsi métabolisés en eicosanoïdes pro-inflammatoires dérivés de l'acide arachidonique (AA), tandis que les AGPI n-3, comme l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), entrent en concurrence avec le métabolisme enzymatique de l'AA. Les eicosanoïdes dérivés de l'EPA sont donc moins pro-inflammatoires que ceux synthétisés à partir de l'AA. Les AGPI n-3 diminuent également la production de cytokines pro-inflammatoires, augmentent la synthèse de cytokines anti-inflammatoires, diminuent la production leucocytaire d'espèces réactives de l'oxygène et conduisent à la libération de résolvines, qui participent au contrôle endogène de l'inflammation [20]. Enfin, les n-3 stabilisent le complexe NF-κB/IκB supprimant ainsi l'activation des gènes impliqués dans le processus inflammatoire [21].

L'optimisation de la composition des nutritions parentérales en émulsions lipidiques constitue ainsi un enjeu majeur, afin de moduler la réponse inflammatoire chez les patients critiques, à travers des modifications complexes de la composition et de la structure de la membrane cellulaire et de récepteurs, de la synthèse d'eicosanoïdes, de cytokines et de l'expression de gènes [22]. En effet, la composition phospholipidique membranaire des cellules immunitaires est modulée par les acides gras exogènes et leur nature conditionne le profil des prostaglandines, leucotriènes et autres médiateurs lipidiques libérés, déterminant ainsi l'ampleur de la réponse inflammatoire. La modulation de la composition phospholipidique membranaire peut également altérer la fluidité de la membrane et l'organisation moléculaire des radeaux lipidiques, ce qui interfère avec l'activité des protéines clés et de la fonction immunitaire [19]. Plusieurs études expérimentales ont mis en évidence le rôle des radeaux lipidiques dans la médiation de l'immunosuppression induite par les AGPI n-3, suite à leur incorporation membranaire dans les membranes des cellules immunitaires [23]. Les membranes des cellules immunitaires sont principalement composées d'AA, mais leur composition en AGPI n-6 et n-3 peut être modulée par l'apport exogène d'EPA et DHA [24]. De plus, il a été récemment montré que les AGPI n-6 peuvent altérer la fonction endothéliale, entraînant une augmentation de la production de microparticules endothéliales circulantes [25]. La composition lipidique des microparticules étant dépendante de celle des membranes émettrices et probablement du stress initial, toute modification de la composition membranaire de la cellule émettrice

pourrait moduler les activités biologiques des microparticules et expliquer en partie les effets des émulsions lipidiques de nutrition parentérale sur l'immunité et l'inflammation chez les patients septiques [26, 27].

En réanimation, principalement chez les patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), la supplémentation par des émulsions lipidiques augmenterait la mortalité et le taux de complications notamment pulmonaires [28], en rapport avec des niveaux élevés d'acides gras n-6 dans les émulsions [29]. Cependant, l'huile de poisson pourrait avoir des effets bénéfiques chez les patients septiques [30, 31]. Pour réduire les effets délétères de l'apport de doses élevées d'acides gras n-6, tout en remplaçant la source énergétique glucidique par des lipides, des émulsions à base de mélanges d'acides gras, notamment à base de triglycérides à chaîne moyenne ou d'acides gras monoinsaturés (huile d'olive), ont été administrées. De plus, le rapport n-6/n-3 a été considérablement réduit dans les dernières générations d'émulsions lipidiques.

Au total, les études les plus récentes sur l'immunonutrition sont décevantes [32] et de nombreuses questions restent en suspens. Au vu de l'ensemble des études cliniques, les dernières recommandations concernant la prise en charge des patients en choc septique ne préconisent pas l'immunonutrition, au sens large [33].

Métabolisme glucidique

Tout état d'agression s'accompagne d'une hyperglycémie dont le niveau est proportionnel à l'intensité du stress. À la phase initiale, l'insulinémie est basse et la production de glucose hépatique modérément augmentée. Puis, pendant la phase d'hypercatabolisme, la glycémie s'élève du fait d'une majoration de la production hépatique de glucose et de la survenue d'une insulinorésistance. La production hépatique de glucose est sous la dépendance de la glycogénolyse en tout début d'évolution, puis sous celle de la néoglucogenèse et des cycles futiles. La néoglucogenèse synthétise du glucose *de novo* à partir des acides aminés d'origine musculaire et du glycérol. Les cycles de Cori et de Felig recyclent les radicaux carbonés du lactate et de l'alanine en glucose. Le turn-over du glucose est augmenté, beaucoup plus que son oxydation [34]. Le glucose est utilisé de façon intense au niveau du territoire splanchnique, des globules rouges et du cerveau, et l'hyperglycémie est indispensable à la cicatrisation des tissus lésés qui tirent l'essentiel de leur énergie de la glycolyse anaérobie. Lors d'une brûlure unilatérale des membres, la consommation de glucose dans le membre brûlé est très supérieure à celle mesurée dans le membre non brûlé où prédomine la consommation de lipides. Le membre brûlé produit une quantité importante de lactate qui représente au moins 80 % du glucose consommé. Ceci traduit le métabolisme accru des fibroblastes, des macrophages et des leucocytes au niveau de la zone brûlée, ces cellules ayant un métabolisme anaérobie prédominant. Le lactate produit par les tissus brûlés est converti en glucose au niveau hépatique par le cycle de Cori, les carbones et l'énergie nécessaires provenant de la β-oxydation des lipides. Chez le patient traumatisé, la production hépatique de glucose reste élevée et n'est pas freinée par une charge exogène de glucose ni par la perfusion d'insuline comme chez le sujet sain [35]. Ce phénomène est lié à l'insulinorésistance hépatique qui accompagne l'agression. Par ailleurs, les muscles squelettiques et le tissu adipeux deviennent insulinorésistants, ne consommant ainsi qu'une partie du glucose produit par le foie. Les modifications du métabolisme du glucose sont principalement sous le contrôle des hormones de contre-régulation, catécholamines, glucagon et cortisol, mais le rôle direct des cytokines est certainement à prendre en considération. Au cours de l'agression cellulaire, l'expression au niveau des cellules β des îlots de Langerhans d'UCP2 (*uncoupling protein-2*) sous l'action de PPAR-α et -γ (PPAR : *proliferator-actived receptor*) s'accompagne d'une diminution de la sécrétion d'insuline en réponse à l'hyperglycémie. Les acides gras libres, activant PPAR-γ, pourraient être responsables d'une partie de cette insulinorésistance [36]. En réanimation, si le contrôle glycémique augmenterait la survie des patients, principalement en postopératoire [37, 38], il a été montré qu'un contrôle étroit des glycémies avec des cibles glycémiques basses (100-180 mg/dL) est responsable d'une surmortalité [39], avec un risque d'hypoglycémie iatrogène. Les recommandations actuelles fixent donc les objectifs glycémiques à 150 mg/dL (8,5 mmol/L), en évitant les hypo et les hyperglycémies [40], mais la question reste l'objet de nombreuses controverses.

Le secteur interstitiel

L'état d'agression s'accompagne d'une augmentation de la perméabilité capillaire, en rapport avec une altération des jonctions serrées et du glycocalyx [41]. Cela conduit à une extravasation de liquide de l'espace intravasculaire avec formation d'œdème, défaut d'extraction de l'oxygène et hypoxie tissulaire [42]. La perte de l'intégrité des jonctions serrées est responsable de l'internalisation de leur composant principal, la cadhérine endothéliale vasculaire (VE-cadhérine) [43]. Le cytosquelette endothélial joue également un rôle dans la perte de la fonction barrière de l'endothélium : les membres de la famille Rho des guanosines triphosphatases (GTPases) régulent les filaments d'actine, un composant structurel essentiel du

cytosquelette. Dans les pathologies inflammatoires, telles que le sepsis, la régulation des protéines G RhoA est déficiente et favorise la perméabilité de l'endothélium [44]. Il y a enfin dépôt et oxydation des LDL (Low density lipoprotein) dans l'espace sous-endothélial, favorisant l'expression de molécules d'adhésion et de récepteurs de chimiokines à la surface de cellules endothéliales, responsables d'une infiltration de la paroi vasculaire par les monocytes et les lymphocytes T. L'activation, l'adhésion et la migration leucocytaires sont médiées par les cellules endothéliales, *via* une cascade finement régulée impliquant des molécules d'adhésion (P-sélectine, E-sélectine, ICAM-1, VCAM-1) [45]. Par l'ouverture des jonctions serrées de l'endothélium vasculaire, le TNF-α facilite le passage de cellules sanguines et de médiateurs de l'inflammation vers les espaces interstitiels, mécanisme indispensable au contrôle de l'infection. Chez l'animal, le TNF-α et l'IL-1 augmentent la perméabilité de l'endothélium aortique de façon dose- et temps-dépendants [46] et réduisent les résistances au passage liquidien transcapillaire. On observe également une activation de l'hémostase au cours de l'agression, en particulier de la phase contact, focalisée à la surface des cellules activées, aboutissant à la génération de bradykinine responsable d'une fuite capillaire et d'une vasodilatation [47]. La pression oncotique des liquides interstitiels augmente, favorisant ainsi le développement d'œdèmes. Au cours des états d'agression intenses et diffus, l'extravasation interstitielle liquidienne touche l'ensemble de l'organisme et entraîne une réduction du volume plasmatique. Le taux d'albumine plasmatique diminue très rapidement lors de la phase hypercatabolique par augmentation de son catabolisme, réduction de sa synthèse hépatique, mais surtout par augmentation de son extravasation. L'albumine, chez le sujet sain, est normalement échangée quotidiennement entre les secteurs vasculaire et interstitiel dans une proportion égale à dix fois sa synthèse journalière. Chez les malades septiques, en raison de l'augmentation de la perméabilité capillaire, la fuite protéique vers le secteur extravasculaire est nettement plus marquée. Les protéines de transport d'origine hépatique utilisées comme marqueurs nutritionnels, en particulier la transthyrétine, subissent également une extravasation qui confère aux valeurs sériques prises isolément une signification erronée. Ainsi, l'état nutritionnel d'un patient ne pourra être interprété que si l'on connaît son état inflammatoire.

Métabolisme des oligo-éléments

Au cours de l'agression, les modifications du métabolisme des oligo-éléments sont mal connues. Les oligo-éléments interviennent de façon essentielle dans de nombreux métabolismes, dans l'anabolisme et la cicatrisation, l'immunité, les défenses antioxydantes et l'inflammation. Le chrome, le cobalt, le cuivre, le fer, le fluor, l'iode, le molybdène, le manganèse, le sélénium et le zinc sont ainsi indispensables. Ceux dont on connaît le mieux les modifications de cinétique au cours de l'agression sont le zinc, le fer et le sélénium. La diminution du fer sérique au cours des infections sévères est constante et contribue à l'altération de l'immunité cellulaire et des fonctions des neutrophiles. Cette hyposidérémie est liée à une augmentation de la synthèse hépatique de la transferrine et à la captation hépatocytaire du fer libre sous l'action de l'IL-1 et de l'IL-6 [48]. Ces cytokines provoquent la libération de granules riches en lactoferrine à partir des polynucléaires neutrophiles qui majorent l'hyposidérémie. Elles stimulent également la synthèse tissulaire de métallothionine [49]. Le zinc qui intervient dans le fonctionnement de très nombreuses enzymes est indispensable à l'anabolisme, au métabolisme des acides aminés et des acides nucléiques, à la division cellulaire, à la trophicité du système lymphoïde et aux défenses immunitaires. Au cours de l'agression, les taux plasmatiques de zinc baissent rapidement par accumulation intratissulaire, par augmentation de la lactoferrine et par pertes urinaires majorées lors de l'hypercatabolisme. Ce déficit en zinc réduit la prolifération cellulaire, la cicatrisation, l'anabolisme, la fonction thyroïdienne et les défenses immunitaires. Il est également responsable d'une atrophie du tissu lymphoïde et d'une augmentation de l'incidence des infections bactériennes. Le sélénium est impliqué dans les défenses antioxydantes et l'immunité. Il réduit les lésions coronariennes postischémiques et améliore la contractilité myocardique [30]. Au cours de l'ischémie-reperfusion, de l'hypoxie ou des lésions tissulaires directes, il existe une production importante de radicaux libres toxiques pour les membranes cellulaires et les systèmes enzymatiques. Les défenses antioxydantes peuvent s'épuiser si les taux plasmatiques de sélénium initiaux sont insuffisants, d'autant que les pertes urinaires sont augmentées [50]. Au cours des pancréatites aiguës et des poussées aiguës de pancréatite chronique, les taux de cet oligo-élément et des vitamines antioxydantes diminuent. Quelques études laissent penser qu'une supplémentation en sélénium chez les patients agressés peut améliorer leur pronostic. Lors de pancréatites nécrotico-hémorragiques, l'administration précoce de sélénium à la dose de 1 mg dans les premières 24 heures et de 0,5 mg les jours suivants réduit nettement la mortalité des malades traités par rapport aux témoins. Dans une étude randomisée contre placebo, le sélénium utilisé avec un protocole proche (1 mg en bolus, puis 1 mg par jour pendant 24 jours) permet de réduire la mortalité de manière significative à J28 chez les patients en choc septique et en sepsis sévère [51].

Les oligo-éléments sont essentiels au maintien des capacités antioxydantes de l'organisme. Leur métabolisme est modifié par l'agression, leur déficit facilite le stress oxydatif et altère les défenses

immunitaires. Plus l'agression est sévère et plus les systèmes antioxydants sont perturbés, avec augmentation de la peroxydation membranaire qui contribue certainement à l'évolution vers le syndrome de défaillance multiviscérale. Si ces notions sont bien admises, il n'en est pas de même de la supplémentation en oligo-éléments et vitamines à mettre en œuvre chez ces patients. À l'exception du sélénium, il n'existe pas d'étude suffisamment large qui permette de préciser les doses nécessaires de chacun de ces micronutriments à apporter chez le malade agressé.

Médiateurs de l'adaptation métabolique à l'agression

La réponse métabolique à l'agression est relativement stéréotypée. Sur le plan hormonal, on observe une insulinorésistance avec une augmentation des hormones de contre-régulation (glucagon, catécholamines et cortisol). L'IL-1, l'IL-6 et le TNF-α jouent un rôle clé dans ces mécanismes d'adaptation, stimulant notamment la transcription des gènes des protéines de l'inflammation [52]. L'IL-1 stimule le flux d'acides aminés à partir de la masse maigre, la synthèse d'orosomucoïde et la production initiale de cortisol par activation surrénalienne et hypothalamique. L'IL-6 majore la synthèse et la sécrétion hépatique des autres protéines de l'inflammation [53]. Le TNF-α majore la protéolyse musculaire et la captation hépatique des acides aminés par l'intermédiaire des glucocorticoïdes et favorise l'hyperglycémie par le biais du glucagon. L'induction de la synthèse des protéines de l'inflammation est modulée par un facteur nucléaire spécifique (IL-6-NF) responsable de l'augmentation des ARNm des protéines de l'inflammation et de la diminution des ARNm de l'albumine et de la transthyrétine [54]. La réduction de la synthèse des protéines de transport joue un double rôle au cours de l'agression. D'une part, les acides aminés provenant de la protéolyse musculaire sont économisés et disponibles pour les synthèses hépatiques des protéines de l'inflammation et d'autre part, la redistribution des pools protéiques entraîne la mise en place de différents facteurs vitaminiques et hormonaux dont le rôle est de consolider l'action des cytokines. La diminution rapide des concentrations de transthyrétine, de RBP (retinol-binding protein) et de *cortisol binding globulin* augmente les taux plasmatiques des formes libres et physiologiquement actives de thyroxine, rétinol et cortisol, indispensables au déclenchement et au maintien des réactions inflammatoire et anti-infectieuse [55]. Ainsi, l'amplitude et la durée de la réponse à l'agression dépendent de l'état nutritionnel préexistant. Plus les taux de transthyrétine et de RBP sont élevés avant l'agression, plus les quantités de thyroxine et de rétinol libérées seront importantes, et plus efficace sera la réaction de défense aspécifique enclenchée à partir des macrophages par le biais des interleukines.

Répercussion de l'agression sur les marqueurs nutritionnels hépatiques

L'agression réduit la synthèse hépatique des protéines de transport, utilisées en clinique comme marqueurs nutritionnels, rendant leur interprétation difficile dans cette situation. Ainsi si l'albumine manque de spécificité comme marqueur nutritionnel en phase aiguë, elle constitue un bon marqueur pronostique et sa diminution reflète l'état d'agression du patient. Chez les malades cancéreux agressés, des apports énergétiques atteignant 197 % des besoins recommandés et un apport de 1,54 g de protéines/kg/j, ne freinent pas la diminution de l'albuminémie suivie sur vingt et un jours [56]. En chirurgie cardiaque, l'hypoalbuminémie est ainsi corrélée à une augmentation des complications postopératoires et à un allongement du temps d'hospitalisation [57].

La transthyrétine, molécule vectrice d'une partie des hormones thyroïdiennes, a une demi-vie de deux jours ce qui permet de dépister des malnutritions très récentes. Sa concentration plasmatique diminue lors des états d'agression et des syndromes inflammatoires, avec une bonne valeur pronostique chez les malades en état d'agression. La RBP fixée à la transthyrétine est la protéine de transport de la vitamine A. Elle a une demi-vie de douze heures. La production hépatique de RBP dépend du stock en vitamine A de l'organisme, un déficit la bloque et la correction de l'avitaminose la relance. Sa spécificité comme marqueur nutritionnel est moins bonne que celle de la transthyrétine en raison de la dispersion des valeurs normales et de sa plus grande dépendance vis-à-vis des états d'agression et des maladies inflammatoires [58].

La forme soluble de la fibronectine possède une fonction d'opsonisation d'agents infectieux exogènes et de molécules endogènes. Si la fibronectine est aussi sensible que la transthyrétine aux apports nutritionnels, elle est largement influencée par les états d'agression, brûlures, états infectieux et traumatismes. Dans ces situations, les taux plasmatiques s'effondrent témoignant de son utilisation dans l'opsonisation des particules toxiques [59].

La somatomédine C est synthétisée par le foie et sa production est stimulée par l'action de l'hormone de croissance sur ses récepteurs membranaires hépatocytaires [60]. Au cours de la malnutrition, ces récepteurs sont inactivés et l'hormone de croissance ne stimule plus la production de somatomédine C. Son intérêt comme marqueur nutritionnel est lié à sa demi-vie très brève de l'ordre de six heures et à son excellente

corrélation avec la balance azotée. Au cours des états d'agression, la somatomédine C est la seule protéine qui conserve son intérêt comme marqueur nutritionnel, car l'état inflammatoire ne perturbe pas ses valeurs.

Évaluation de la réponse métabolique à l'agression

En pratique clinique, il est important de quantifier l'intensité de l'agression et de mesurer ses répercussions métaboliques et cataboliques. Une bonne détermination de ces paramètres permet d'ajuster les thérapeutiques étiologiques et d'optimiser la thérapeutique nutritionnelle en ayant recours si besoin aux pharmaconutriments.

L'augmentation de la dépense énergétique de repos (DER) peut se mesurer avec précision par calorimétrie indirecte au lit du malade. Cet examen de référence reste peu pratiqué en réanimation, car il est coûteux et difficile à réaliser [61]. Il mesure la consommation en oxygène (VO_2) et l'excrétion de dioxyde de carbone (VCO_2) (en mL/min), qui permettent de calculer le quotient respiratoire et la DER en kcal/j d'après l'équation de Weir [DER = 1,44 (3,9 VO_2 + 1,1 VCO_2)]. L'augmentation de la protéolyse musculaire, qui caractérise le mieux l'hypercatabolisme peut, quant à elle, être estimée par l'excrétion urinaire quotidienne d'azote. En dehors de pertes extrarénales de protéines, de l'insuffisance rénale ou d'une protéinurie très importante, la perte azotée quotidienne se détermine facilement à partir de l'urée urinaire des 24 heures. L'hypercatabolisme s'estime également par le dosage de la 3-méthylhistidine urinaire et de la créatininurie des 24 heures. Le rapport urée urinaire/créatininurie est un bon reflet du catabolisme protéique.

Les équations de Harris Benedict ont été élaborées pour évaluer les dépenses énergétiques de repos chez des volontaires sains. Différents facteurs correctifs ont par la suite été appliqués pour adapter l'équation aux différentes sous-populations de patients [62]. Chez les patients de réanimation ventilés, l'estimation des dépenses énergétiques de repos a notamment pu être approchée, avec une bonne corrélation avec la calorimétrie indirecte, par une équation prenant en compte le poids, la taille, la ventilation minute et la température du patient [63, 64].

Conclusion

Le métabolisme semble s'adapter à la situation d'agression afin de lutter contre les agents vulnérants et permettre la cicatrisation rapide. Cette adaptation métabolique est dominée par l'insulinorésistance qui touche tous les tissus non lésés, les muscles, le tissu adipeux, le foie et s'avère indispensable à la réparation tissulaire. L'hypercatabolisme protéique, sous la dépendance d'interleukines, produit les acides aminés destinés à la néoglucogenèse et aux synthèses des protéines de l'inflammation. Ces mécanismes adaptatifs, qui contribuent à optimiser les réponses inflammatoires et immunitaires, vont permettre à l'animal agressé de cicatriser et de survivre en dehors de tout apport alimentaire. Une meilleure connaissance de cette ligne de défense de l'organisme permettra de mieux adapter les thérapeutiques nutritionnelles qui pourraient réduire la protéolyse, améliorer les systèmes de défense immunitaire et accélérer la récupération après l'épisode aigu.

Références

[1] Cuthbertson D. Postshock metabolic response. *Lancet.* 1942;239(6189):433–437.

[2] Lipton J.M. *Neuroimmune Networks : Physiology and Diseases.* In: Alan R., ed. Liss Inc; 1989:243–250.

[3] Opp M.R., Obal Jr. F., Krueger J.M. Effects of alpha-MSH on sleep, behavior, and brain temperature: interactions with IL 1. *Am J Physiol.* 1988;255(6 Pt 2):R914–R922.

[4] Clowes Jr. G.H., George B.C., Villee Jr. C.A., et al. Muscle proteolysis induced by a circulating peptide in patients with sepsis or trauma. *N Engl J Med.* 1983;308(10):545–552.

[5] Long C.L., Schaffel N., Geiger J.W., et al. Metabolic response to injury and illness: estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition.* 1979;3(6):452–456.

[6] Frankenfield D.C., Wiles 3rd. C.E., Bagley S., et al. Relationships between resting and total energy expenditure in injured and septic patients. *Crit Care Med.* 1994;22(11):1796–1804.

[7] Tredget E.E., Yu Y.M. The metabolic effects of thermal injury. *World J Surg.* 1992;16(1):68–79.

[8] Shaw J.H., Wolfe R.R. An integrated analysis of glucose, fat, and protein metabolism in severely traumatized patients. Studies in the basal state and the response to total parenteral nutrition. *Ann Surg.* 1989;209(1):63–72.

[9] Jennings G., Bourgeois C., Elia M. The magnitude of the acute phase protein response is attenuated by protein deficiency in rats. *J Nutr.* 1992;122(6):1325–1331.

[10] Hammarqvist F., Jacks J., Wernerman J. Effects on skeletal muscle amino acids and whole body nitrogen metabolism of total parenteral nutrition following laparoscopic cholecystectomy and given to healthy volunteers. *Clin Nutr.* 1998;17(5):205–210.
[11] Weil J. *Biochimie générale.* In: 6e éd Paris: Masson; 1990 ed.
[12] Bruins M.J., Deutz N.E., Soeters P.B. Aspects of organ protein, amino acid and glucose metabolism in a porcine model of hypermetabolic sepsis. *Clin Sci.* 2003;104(2):127–141.
[13] Wernerman J., Hammarkvist F., Ali M.R., et al. Glutamine and ornithine-alpha-ketoglutarate but not branched-chain amino acids reduce the loss of muscle glutamine after surgical trauma. *Metabolism: clinical and experimental.* 1989;38(8 Suppl 1):63–66.
[14] Blomqvist B.I., Hammarqvist F., von der Decken A., et al. Glutamine and alpha-ketoglutarate prevent the decrease in muscle free glutamine concentration and influence protein synthesis after total hip replacement. *Metabolism: clinical and experimental.* 1995;44(9):1215–1222.
[15] Dechelotte P., Hasselmann M., Cynober L., et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med.* 2006;34(3):598–604.
[16] Boisramé-Helms J., Meyer G., Meziani F., et al. Implications et potentialités de l'arginine chez le malade de réanimation. *Réanimation.* 2012;21:381–387.
[17] Lefèvre G.T., Dhainaut J.F., Raichwarg D. Métabolisme lipidique et infection. *Nutr Clin Métabol.* 1989;3:197–206 F.
[18] Leverve X. *Amino acid metabolism and gluconeogenegis. Amino acid metabolism and therapy in health and nutritional disease.* New Kork: CRC Press; 1995.
[19] Calder P.C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(3):645–662.
[20] Wanten G.J., Calder P.C. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(5):1171–1184.
[21] Zhao Y., Joshi-Barve S., Barve S., et al. Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kappaB activation. *J Am Coll Nutr.* 2004;23(1):71–78.
[22] Calder P.C. Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and pharma. *Eur J Pharmacol.* 2011;668(Suppl 1):S50–S58.
[23] Yaqoob P., Shaikh S.R. The nutritional and clinical significance of lipid rafts. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(2):156–166.
[24] Calder P.C., Albers R., Antoine J.M., et al. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br J Nutr.* 2009;101(Suppl 1):S1–S45.
[25] Sutherland W.H., de Jong S.A., Hessian P.A., et al. Ingestion of native and thermally oxidized polyunsaturated fats acutely increases circulating numbers of endothelial microparticles. *Metabolism: clinical and experimental.* 2010;59(3):446–453.
[26] Boisrame-Helms J., Delabranche X., Klymchenko A., et al. Lipid emulsions differentially affect LPS-induced acute monocytes inflammation: in vitro effects on membrane remodeling and cell viability. *Lipids.* 2014;49(11):1091–1099.
[27] Boisrame-Helms J., Said A., Burban M., et al. Medium-Chain Triglycerides Supplementation Exacerbates Peritonitis-Induced Septic Shock in Rats: Role on Cell Membrane Remodeling. *Shock.* 2014.
[28] Heyland D.K., MacDonald S., Keefe L., et al. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA.* 1998;280(23):2013–2019.
[29] Lekka M.E., Liokatis S., Nathanail C., et al. The impact of intravenous fat emulsion administration in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(5):638–644.
[30] Mayer K., Gokorsch S., Fegbeutel C., et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1321–1328.
[31] Mayer K., Meyer S., Reinholz-Muhly M., et al. Short-time infusion of fish oil-based lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. *J Immunol.* 2003;171(9):4837–4843.
[32] Desai S.V., McClave S.A., Rice T.W. Nutrition in the ICU: an evidence-based approach. *Chest.* 2014;145(5):1148–1157.
[33] Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580–637.
[34] Wolfe R.R., Herndon D.N., Jahoor F., et al. Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. *N Engl J Med.* 1987;317(7):403–408.

[35] Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology.* 1990;73(2):308–327.
[36] Chan C.B., Kashemsant N. Regulation of insulin secretion by uncoupling protein. *Biochem Soc Trans.* 2006;34(Pt 5):802–805.
[37] van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359–1367.
[38] Fahy B.G., Sheehy A.M., Coursin D.B. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1769–1776.
[39] Investigators N.-S.S., Finfer S., Chittock D.R., et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283–1297.
[40] Singer P., Hiesmayr M., Biolo G., et al. Pragmatic approach to nutrition in the ICU: expert opinion regarding which calorie protein target. *Clin Nutr.* 2014;33(2):246–251.
[41] Marechal X., Favory R., Joulin O., et al. Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress. *Shock.* 2008;29(5):572–576.
[42] Schouten M., Wiersinga W.J., Levi M., et al. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol.* 2008;83(3):536–545.
[43] Goldenberg N.M., Steinberg B.E., Slutsky A.S., et al. Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis. *Science translational medicine.* 2011;3(88):88 ps25.
[44] London N.R., Zhu W., Bozza F.A., et al. Targeting Robo4-dependent Slit signaling to survive the cytokine storm in sepsis and influenza. *Science translational medicine.* 2010;2(23):23 ra19.
[45] Boisrame-Helms J., Kremer H., Schini-Kerth V., et al. Endothelial dysfunction in sepsis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013;11(2):150–160.
[46] Royall J.A., Berkow R.L., Beckman J.S., et al. Tumor necrosis factor and interleukin 1 alpha increase vascular endothelial permeability. *Am J Physiol.* 1989;257(6 Pt 1):L399–L410.
[47] Moreau M.E., Garbacki N., Molinaro G., et al. The kallikrein-kinin system: current and future pharmacological targets. *J Pharmacol Sci.* 2005;99(1):6–38.
[48] Potter B.J., Blades B., McHugh T.A., et al. Effects of endotoxin on iron uptake by the hepatocyte. *Am J Physiol.* 1989;257(4 Pt 1):G524–G531.
[49] Schroeder J.J., Cousins R.J. Interleukin 6 regulates metallothionein gene expression and zinc metabolism in hepatocyte monolayer cultures. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(8):3137–3141.
[50] Hawker F.H., Stewart P.M., Snitch P.J. Effects of acute illness on selenium homeostasis. *Crit Care Med.* 1990;18(4):442–446.
[51] Angstwurm M.W., Engelmann L., Zimmermann T., et al. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med.* 2007;35(1):118–126.
[52] Murakami T., Ohnishi S., Nishiguchi S., et al. Acute-phase response of mRNAs for serum amyloid P component, C-reactive protein and prealbumin (transthyretin) in mouse liver. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988;155(2):554–560.
[53] Geiger T., Andus T., Klapproth J., et al. Induction of rat acute-phase proteins by interleukin 6 in vivo. *Eur J Immunol.* 1988;18(5):717–721.
[54] Isshiki H., Akira S., Sugita T., et al. Reciprocal expression of NF-IL6 and C/EBP in hepatocytes: possible involvement of NF-IL6 in acute phase protein gene expression. *New Biol.* 1991;3(1):63–70.
[55] Ingenbleek Y., Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications. *Annu Rev Nutr.* 1994;14:495–533.
[56] Klein S. The myth of serum albumin as a measure of nutritional status. *Gastroenterology.* 1990;99(6):1845–1846.
[57] Rich M.W., Keller A.J., Schechtman K.B., et al. Increased complications and prolonged hospital stay in elderly cardiac surgical patients with low serum albumin. *Am J Cardiol.* 1989;63(11):714–718.
[58] Measurement of visceral protein status in assessing protein and energy malnutrition: standard of care. *Prealbumin in Nutritional Care Consensus Group. Nutrition.* 1995;11(2):169–171.
[59] Grossman J., Pohlman T., Koerner F., et al. Plasma fibronectin concentration in animal models of sepsis and endotoxemia. *J Surg Res.* 1983;34(2):145–150.
[60] Clemmons D.R., Underwood L.E., Dickerson R.N., et al. Use of plasma somatomedin-C/insulin-like growth factor I measurements to monitor the response to nutritional repletion in malnourished patients. *Am J Clin Nutr.* 1985;41(2):191–198.
[61] Frankenfield D., Hise M., Malone A., et al. Prediction of resting metabolic rate in critically ill adult patients: results of a systematic review of the evidence. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(9):1552–1561.

[62] Walker R.N., Heuberger R.A. Predictive equations for energy needs for the critically ill. *Respir Care.* 2009;54(4):509–521.
[63] Savard J.F., Faisy C., Lerolle N., et al. Validation of a predictive method for an accurate assessment of resting energy expenditure in medical mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2008;36(4):1175–1183.
[64] Faisy C., Guerot E., Diehl J.L., et al. Assessment of resting energy expenditure in mechanically ventilated patients. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(2):241–249.

CHAPITRE 56

Hyperlactatémie

B. Levy; A. Kimmoun

De façon traditionnelle, l'hyperlactatémie chez les patients en état de choc était interprétée comme un marqueur du métabolisme anaérobie secondaire à un apport inadéquat en oxygène induisant une souffrance cellulaire [1]. De nombreux arguments vont à l'encontre de cette explication [2].

Métabolisme du lactate [3]

La concentration artérielle de lactate dépend de l'équilibre entre sa production et sa consommation. Elle est en général inférieure à 2 mmol.L^{-1}. Il est intéressant de noter que la production journalière est de 1 500 mmol. En situation physiologique, le lactate est produit par les muscles (25 %), le cerveau (20 %), l'intestin (10 %), la peau (25 %) et les érythrocytes (20 %) qui sont dépourvus de mitochondries. Les organes qui métabolisent le lactate sont essentiellement le foie et le rein.

Le lactate est formé dans le cytoplasme par la réaction suivante :

$$\text{pyruvate} + \text{NADH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{lactate} + \text{NAD}^+$$

Cette réaction favorise la formation du lactate avec un rapport lactate/pyruvate de 10. Le lactate augmente donc lorsque la production de pyruvate excède son utilisation par la mitochondrie. Le pyruvate est essentiellement issu de la glycolyse. Par conséquent, toute augmentation de la glycolyse, quelle qu'en soit l'origine, peut augmenter la lactatémie. Le pyruvate est essentiellement métabolisé par la voie de l'oxydation aérobie intramitochondriale *via* le cycle de Krebs.

$$\text{Pyruvate} + \text{coenzyme A} + \text{NAD} \rightarrow \text{acétyl} - \text{CoA} + \text{NADH} + \text{H}^+ + \text{CO}_2$$

Cette réaction conduisant à la formation d'ATP en grande quantité.

Le lactate formé peut être transformé par l'intermédiaire du pyruvate en oxaloacétate ou en alanine ou utilisé directement par les cellules hépatocytaires périportales (60 %) pour fabriquer du glycogène et du glucose (néoglycogénèse et néoglucogenèse) (cycle de Cori). Le rein participe aussi au métabolisme (30 %) du lactate avec classiquement le cortex métaboliseur par néoglucogenèse et la médullaire productrice. Le seuil d'excrétion rénale est de 5-6 mmol.L^{-1} ce qui signifie qu'en physiologie, le lactate n'est pas excrété dans les urines.

Pour résumer, *la lactatémie reflète l'équilibre entre production et utilisation du lactate*. Par conséquent, pour un même mécanisme étiologique induisant une augmentation de la formation du lactate on pourra observer une hyperlactatémie si son métabolisme est diminué ou une normolactatémie.

Formation du lactate en cas d'hypoxie tissulaire

Par définition, l'hypoxie bloque l'oxydation phosphorylante mitochondriale [4], de sorte que la synthèse d'ATP et la réoxydation du NADH sont inhibées. Ceci entraîne une baisse du rapport ATP/ADP et une augmentation du rapport NADH/NAD. La baisse du rapport ATP/ADP induit une accumulation de pyruvate qui ne peut être utilisé en stimulant la phosphofructokinase (PFK) et une diminution de l'utilisation du pyruvate en inhibant la pyruvate-carboxylase, qui convertit le pyruvate en oxaloacétate. L'élévation du rapport NADH/NAD augmente aussi le pyruvate en inhibant la pyruvate-déshydrogénase (PDH) et donc la conversion du pyruvate en acétylcoenzyme A.

Par conséquent, l'augmentation de la production de lactate en situation anaérobie résulte de l'accumulation de pyruvate qui se transforme en lactate suite aux modifications du potentiel redox. Cette conversion permet de régénérer du NAD$^+$, permettant la production d'ATP par la glycolyse anaérobie, production nettement moins efficiente sur un plan énergétique (2 *vs* 36). Il est important de considérer

que la modification du potentiel redox induite par l'augmentation du rapport NADH/NAD active la transformation du pyruvate en lactate et élève par conséquent le rapport lactate/pyruvate.

Au total, le métabolisme énergétique anaérobie se caractérise par une hyperlactatémie à rapport lactate/pyruvate élevé, une utilisation accrue du glucose et un faible rendement énergétique.

Rapport lactate/pyruvate (L/P)

L'équation de l'interconversion lactate/pyruvate peut être écrite :

$$\text{pyruvate} + \text{NADH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{lactate} + \text{NAD}$$

Et, à l'équilibre :

$$\text{lactate/pyruvate} = \text{K} \times \text{NADH/NAD} \times \text{H}^+$$

où K est la constante de dissociation.

De ce fait, une augmentation du rapport NADH/NAD ou une chute du pH cytosolique induit une augmentation du rapport lactate/pyruvate. L'utilisation de ce rapport a été proposée pour différencier les hyperlactatémies d'origine hypoxique et les hyperlactatémies par augmentation du flux glycolytique sans souffrance hypoxique.

Néanmoins, l'équation ci-dessus nous démontre bien que le rapport NADH/NAD peut être altéré par d'autres facteurs que l'incapacité à transférer les électrons à l'oxygène. De plus, il faudrait pour que le rapport L/P plasmatique reflète le potentiel redox démontrer que ce rapport est identique au rapport cytosolique et mitochondrial et que la vitesse de sortie cellulaire du pyruvate et du lactate est identique [5]. Enfin, le dosage du pyruvate est délicat, car le pyruvate est rapidement dégradé et peut conduire à de faux L/P élevés.

Nous avons néanmoins démontré que ce rapport est très élevé (40 ± 6) par rapport aux témoins (8 ± 2) chez des patients en choc cardiogénique en bas débit cardiaque, ces patients représentant un modèle clinique d'hypoxie tissulaire (nous verrons plus tard que cette notion peut être discutée) [6]. Enfin, la valeur pronostique du rapport lactate/pyruvate n'était pas supérieure à celle du lactate et n'apportait donc pas d'informations supplémentaires.

Classification des hyperlactatémies

À visée pédagogique, la classification de Cohen et Woods reste utilisée (tableau 56.1). Elle sépare les hyperlactatémies associées à des signes d'hypoperfusion tissulaire (type A) et les hyperlactatémies sans hypoperfusion tissulaire (type B).

Tableau 56.1

Classification des hyperlactatémies (adapté de Cohen et Woods).

Type A Hyperlactatémie associée à un déséquilibre transport-consommation en oxygène	• États de choc • Hypoxémie sévère, intoxication au CO • Anémie sévère, anomalie de l'hémoglobine
Type B Dérangements métaboliques	• Néoplasie (production tumorale ou envahissement hépatique) • Insuffisance hépatique • Poisons cellulaires : cyanure • Alcalose • Sepsis • β-2 agonistes • Acidocétose diabétique • Déficience vitaminique : thiamine, biotine • Intoxication éthylique (augmentation du NADH hépatique induisant une baisse de la conversion pyruvate/lactate) • Toxiques : metformine • Erreurs innées du métabolisme • État de mal convulsif

Lactate et état de choc

Situations où l'hyperlactatémie reflète probablement majoritairement une hypoperfusion tissulaire

Les états de choc par bas débit cardiaque devraient théoriquement s'accompagner d'une hyperlactatémie hypoxique. Le choc cardiogénique comme nous l'avons démontré est associé à une hyperlactatémie avec rapport lactate/pyruvate très élevé. En théorie, le choc hémorragique devrait se comporter de façon identique.

Le problème du sepsis est plus complexe, néanmoins ; au moins deux situations s'accompagnent probablement d'une hyperlactatémie en grande partie hypoxique. La première est le choc septique avec défaillance cardiocirculatoire résistante aux catécholamines, d'autant plus s'il existe un état de bas débit cardiaque. La deuxième situation est le choc septique vu précocement avant expansion volémique, comme illustré dans l'étude de Rivers [7], où l'hyperlactatémie est associée a des signes de transport en oxygène diminué.

De nombreux arguments vont en effet à l'encontre de l'hypoxie tissulaire comme cause principale de l'hyperlactatémie des états septiques [8–12].

La production aérobie de lactate

Par aérobie, il faut comprendre qu'il s'agit de situations où l'oxygène est présent, la formation du lactate se faisant dans la première partie de la glycolyse dite anaérobie, car ne nécessitant pas d'oxygène.

L'état inflammatoire associé au sepsis induit une augmentation de la production de pyruvate associée à une synthèse accrue des ARNm codant le GLUT1 (transporteur de glucose) [13]. Cet état appelé glycolyse aérobie accélérée est défini quand la vitesse du métabolisme glucidique excède les capacités oxydatives de la mitochondrie. Le pyruvate est formé par un afflux augmenté de glucose [14], mais aussi par l'intermédiaire du catabolisme protéique musculaire libérant des acides aminés qui seront transformés en pyruvate puis lactate. De plus, il a été décrit dans le sepsis une dysfonction de la PDH qui pourrait donc participer à l'accumulation de pyruvate [15].

Compartimentation de la glycolyse, épinéphrine, muscle et pompe Na^+-K^+-ATPase

Le flux glycolytique dans le cytoplasme est fonctionnellement séparé en deux compartiments distincts. Il y a deux voies glycolytiques distinctes avec des pools séparés d'enzymes glycolytiques. La première voie participe au métabolisme oxydatif par le cycle de Krebs. La seconde voie est liée à l'activité de la pompe Na^+-K^+-ATPase. En effet, l'ATP fourni par cette voie est utilisé pour le fonctionnement de cette pompe membranaire [16, 17].

De très nombreux travaux [18, 19] montrent que l'adrénaline par l'intermédiaire de la stimulation β_2 augmente la production d'AMP cyclique (AMPc) induisant à la fois une stimulation de la glycogénolyse et de la glycolyse (production d'ATP) et une activation de la pompe Na^+-K^+-ATPase qui va consommer cet ATP et produire de l'ADP (fig. 56.1). L'ADP produit en stimulant la PFK, activera de nouveau la glycolyse et donc la formation de pyruvate puis de lactate. Le muscle qui représente environ 40 % de la masse cellulaire de l'organisme est particulièrement impliqué dans ce mécanisme d'autant plus que les récepteurs adrénergiques du muscle sont des récepteurs β_2 à plus de 99 % [20]. Pour confirmer cette hypothèse, nous avons utilisé chez des patients hyperlactatémiques en choc septique traités par catécholamine la microdialyse musculaire. L'hypothèse était que l'adrénaline sécrétée dans le cadre de l'état de choc stimulait la production musculaire de lactate par l'intermédiaire de l'activation de la pompe Na^+-K^+-ATPase. Nous avons donc introduit deux sondes de microdialyse, l'une perfusée par du Ringer® sans lactate et l'autre perfusée avec du Ringer® sans lactate plus de l'ouabaïne, un inhibiteur sélectif de la pompe Na^+-K^+-ATPase. Le résultat majeur était que le lactate musculaire était constamment supérieur au lactate artériel indiquant une production musculaire et que cette production était totalement inhibée par l'ouabaïne indiquant un mécanisme dépendant de la pompe Na^+-K^+-ATPase et donc indépendant de l'hypoxie tissulaire [21].

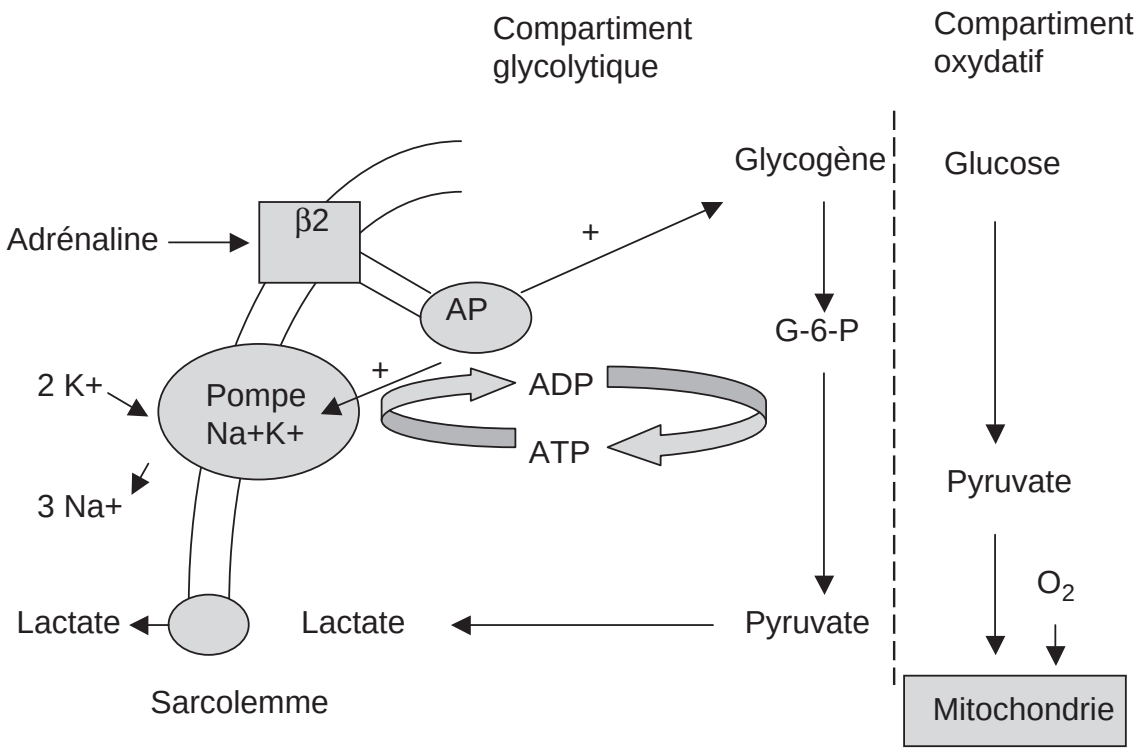


FIG. 56.1 **Stimulation par l'adrénaline de la glycolyse couplée à l'activité de la pompe Na^+–K^+–ATPase.**

L'ATP fourni par la glycolyse et la glycogénolyse sous l'effet de l'adrénaline est utilisé pour le fonctionnement de la pompe Na^+-K^+-ATPase.

Signification

Le lactate musculaire produit sous l'effet de l'adrénaline et libéré dans le sang est utilisé par le foie par l'intermédiaire de la néoglucogenèse pour produire du glucose (cycle de Cori) ou par d'autres cellules pour l'oxydation. La néoglucogenèse est associée à une moindre efficacité énergétique puisque deux ATP sont produits par molécule de glucose pour générer du lactate, alors que six ATP sont consommés pour générer une molécule de glucose à partir du lactate. Néanmoins, ce processus permet au foie d'utiliser l'ATP produit par la β-oxydation des acides gras pour produire du glucose. De ce fait, les acides gras qui fournissent de l'énergie disponible en grande quantité, mais de façon lente, sont utilisés pour produire du glucose dont les stocks sont limités. Ce mécanisme souligne le rôle pivot du lactate dans le métabolisme énergétique aérobie. La théorie du *lactate shuttle* (« navette lactate ») suggère que la production aérobie de lactate représente un important mécanisme par lequel différents tissus partagent une source commune de carbone pour l'oxydation et d'autres processus biochimiques comme la néoglucogenèse. L'hyperlactatémie des états de choc pourrait donc être un mécanisme adaptatif protecteur en favorisant l'oxydation du lactate plutôt que celle du glucose dans les tissus où l'oxygène est disponible, et en préservant le glucose dans les tissus où l'apport en oxygène est raréfié. De ce fait, le rapport lactate/pyruvate élevé est indicateur de l'accumulation cytoplasmique d'équivalents réduits (NADH). Le NADH peut être utilisé alors pour régénérer de l'ATP :

$$ADP + NADH + H^+ \rightarrow ATP + NAD$$

De ce fait, le couple lactate/pyruvate peut être considéré comme un substrat énergétique adaptatif et mobile de cellule à cellule ou d'organe à organe [22].

Cette hypothèse est fortement soutenue par plusieurs travaux expérimentaux démontrant que par exemple le lactate est utilisé comme comburant préférentiel dans certaines situations de stress par le cerveau [23] ou le cœur. Il a par exemple été démontré que la déplétion en lactate du myocarde lors du choc hémorragique ou septique diminuait la performance myocardique [24, 25].

Autres étiologies d'hyperlactatémie non hypoxique

Diminution de la clairance du lactate

Levraut *et al.* ont démontré élégamment, en utilisant du lactate marqué, que l'hyperlactatémie persistante chez des patients septiques en état hémodynamique stable était due à une baisse de l'élimination du lactate et pas à une augmentation de sa production [26].

Dysfonction de la pyruvate-déshydrogénase (PDH)

La PDH convertit le pyruvate en acétylcoenzyme A permettant au pyruvate d'entrer dans la mitochondrie. L'activité de la PDH a été retrouvée diminuée dans le muscle septique et restaurée par le dichloroacétate. Le dichloroacétate diminue la lactatémie des patients septiques. Il est donc probable qu'il existe un certain degré de dysfonctionnement ou de saturation de l'activité de la PDH dans le sepsis [27]. Ce phénomène reste néanmoins accessoire.

Dégradation des protéines

Le catabolisme protéique libère des acides aminés qui sont convertis en pyruvate puis en lactate.

Valeur pronostique du lactate

Quel que soit le mécanisme de production, l'hyperlactatémie et sa persistance sont des facteurs pronostics majeur et ce dans des étiologies aussi variées que le polytraumatisme, le choc septique, hémorragique ou cardiogénique [28, 29]. La persistance d'un taux de lactate élevé peut être due à une persistance de surproduction liée à la non-résolution du mécanisme initiateur, mais aussi à une baisse de l'élimination du lactate par dysfonction hépatique notamment. Les stratégies thérapeutiques centrées sur la clairance du lactate ont été le sujet de plusieurs travaux interventionnels majeurs. Ainsi un premier essai randomisé, multicentrique a évalué, sur une population de patients hyperlactatémiques en choc, l'intérêt d'une stratégie basée sur une réduction d'au moins 80 % du taux de lactate en 8 heures. Ce groupe était comparé à une stratégie classique mais sans mesure itérative du taux de lactate. La stratégie centrée sur la réduction du taux de lactate était associée à une réduction significative de la durée de ventilation mécanique et de la durée de perfusion des catécholamines. La mortalité ajustée était pareillement diminuée. Néanmoins, la diminution identique en cinétique et en quantité du taux de lactate rend l'interprétation de ces résultats délicats. Par ailleurs, la prescription fréquente de vasodilatateur chez les patients suspectés de troubles de la microcirculation, attitude protocolisée dans l'étude, est une pratique non habituelle qui peut avoir influencé les résultats [30]. Un deuxième essai multicentrique et randomisé sur une population de choc septique aux urgences a testé comme hypothèse que la réanimation d'un sepsis grave centré sur la clairance du lactate était comparable à une stratégie centrée sur la normalisation de la $ScVO_2$. Aucune différence de mortalité n'était notée entre les deux stratégies.

Il est aujourd'hui démontré que l'évaluation du taux de lactate est un marqueur pronostique et de suivi indispensable à la prise en charge d'un état de choc. Qui plus est, dans les recommandations internationales sur la prise en charge initiale du choc septique, la mesure du taux de lactate est essentielle et prioritaire [31].

Devant une hyperlactatémie

Le lactate doit être dosé dans toutes les situations prédisposant à sa formation et en particulier dans le diagnostic et le suivi des états de choc, mais aussi devant tout sepsis sévère. Rivers a par exemple démontré qu'une partie importante de patients en sepsis sévère sans hypotension avaient une hyperlactatémie et une $ScVO_2$ basse, cette hyperlactatémie se corrigeant avec la réanimation entreprise.

Le traitement entrepris doit être basé sur les mécanismes de formation supposés, mais surtout sur les désordres physiopathologiques constatés en fonction de paramètres objectifs adaptés à la situation : débit cardiaque, pression artérielle, échocardiographie, SVO_2, pression abdominale. Le lactate peut être utilisé pour suivre l'efficacité de la thérapeutique entreprise à condition de tenir compte de facteurs confondants comme les catécholamines et en particulier l'adrénaline mais aussi la fonction hépatique. La crainte principale du réanimateur devant une hyperlactatémie d'autant plus si elle est accompagnée d'une acidose métabolique est la dysfonction cardio-vasculaire quelle qu'en soit l'origine. Une fois ce diagnostic éliminé au besoin par un traitement visant à augmenter le transport en oxygène, le diagnostic étiologique reposera sur la connaissance des différentes étiologies (tableau 56.1). À ce jour, aucun traitement spécifique n'est disponible ; de plus, les éléments physiopathologiques exposés ci-dessus laissent penser que l'hyperlactatémie pourrait être bénéfique [32].

Références

[1] Mizock B.A., Falk J.L. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med.* 1992;20:80–93.

[2] Gladden L.B. Lactate metabolism — a new paradigm for the third millennium. *J Physiol.* 2004.

[3] Cohen R.D., Simpson R. Lactate metabolism. *Anesthesiology.* 1975;43:661–673.

[4] Alberti K.G. The biochemical consequences of hypoxia. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol).* 1977;11:14–20.
[5] Leverve X.M. From tissue perfusion to metabolic marker : assessing organ competition and co-operation in critically ill patients ? *Intensive Care Med.* 1999;25:890–892.
[6] Levy B., Sadoune L.O., Gelot A.M., et al. Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28:114–119.
[7] Rivers E., Nguyen B., Havstad S., et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–1377.
[8] Gilbert E.M., Haupt M.T., Mandanas R.Y., et al. The effect of fluid loading, blood transfusion, and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134:873–878.
[9] Boekstegers P., Weidenhofer S., Kapsner T., et al. Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 1994;22:640–650.
[10] Hotchkiss R.S., Karl I.E. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA.* 1992;267:1503–1510.
[11] Stacpoole P.W., Harman E.M., Curry S.H., et al. Treatment of lactic acidosis with dichloroacetate. *N Engl J Med.* 1983;309:390–396.
[12] De Backer D., Creteur J., Silva E., et al. The hepatosplanchnic area is not a common source of lactate in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2001;29:256–261.
[13] Zeller W.P., The SM, Sweet M., et al. Altered glucose transporter mRNA abundance in a rat model of endotoxic shock. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;176:535–540.
[14] Gore D.C., Jahoor F., Hibbert J.M., et al. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg.* 1996;224:97–102.
[15] Vary T.C. Sepsis-induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle : effects on plasma lactate. *Shock.* 1996;6:89–94.
[16] Lynch R.M., Paul R.J. Compartmentation of carbohydrate metabolism in vascular smooth muscle. *Am J Physiol.* 1987;252:C328–C334.
[17] Barron J.T., Gu L., Parrillo J.E. NADH/NAD redox state of cytoplasmic glycolytic compartments in vascular smooth muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279:H2872–H2878.
[18] James J.H., Wagner K.R., King J.K., et al. Stimulation of both aerobic glycolysis and Na (+)-K (+)-ATPase activity in skeletal muscle by epinephrine or amylin. *Am J Physiol.* 1999;277:E176–E186.
[19] James J.H., Fang C.H., Schrantz S.J., et al. Linkage of aerobic glycolysis to sodium-potassium transport in rat skeletal muscle. Implications for increased muscle lactate production in sepsis. *J Clin Invest.* 1996;98:2388–2397.
[20] Clausen T., Flatman J.A. Beta 2-adrenoceptors mediate the stimulating effect of adrenaline on active electrogenic Na-K-transport in rat soleus muscle. *Br J Pharmacol.* 1980;68:749–755.
[21] Levy B., Gibot S., Franck P., et al. Relation between muscle Na + K + ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock : a prospective study. *Lancet.* 2005;365:871–875.
[22] Leverve X.M., Mustafa I. Lactate : A key metabolite in the intercellular metabolic interplay. *Crit Care.* 2002;6:284–285.
[23] Schurr A., Payne R.S., Miller J.J., et al. Brain lactate is an obligatory aerobic energy substrate for functional recovery after hypoxia : further in vitro validation. *J Neurochem.* 1997;69:423–426.
[24] Kirwan J.R. Synovial fluid lactate in septic arthritis. *Lancet.* 1982;1:457.
[25] Levy B., Mansart A., Montemont C., et al. Myocardial lactate deprivation is associated with decreased cardiovascular performance, decreased myocardial energetics, and early death in endotoxic shock. *Intensive Care Med.* 2007;33:495–502.
[26] Levraut J., Ciebiera J.P., Chave S., et al. Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1021–1026.
[27] Stacpoole P.W., Nagaraja N.V., Hutson A.D. Efficacy of dichloroacetate as a lactate-lowering drug. *J Clin Pharmacol.* 2003;43:683–691.
[28] Bakker J., Gris P., Coffernils M., et al. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg.* 1996;171:221–226.
[29] Manikis P., Jankowski S., Zhang H., et al. Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med.* 1995;13:619–622.
[30] Jansen T.C., van Bommel J., Schoonderbeek F.J., et al. LACTATE study group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:752–761.

[31] Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580–637.
[32] Garcia-Alvarez M., Marik P., Bellomo R. Stress hyperlactataemia: present understanding and controversy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:339–347.

III - Procédures (Techniques, Surveillance, Complications)

CHAPITRE 57

Oxygénothérapie

J.-P. Frat; J.-D. Ricard

Introduction

L'oxygène (O_2), considéré comme un médicament [décret 98-79 du 11 février 1998] a pour principal objectif thérapeutique de corriger l'hypoxie tissulaire ou cellulaire, qu'elle soit secondaire ou non à une hypoxémie artérielle [1]. L'oxygénothérapie conventionnelle est délivrée par voie inhalée administrée à travers différents dispositifs (lunettes, sondes nasales, masques simples ou à haute concentration [MHC]) selon la gravité de la situation. Elle reste actuellement la première étape du traitement symptomatique de toute insuffisance respiratoire aiguë (IRA) avant l'instauration d'une ventilation mécanique invasive ou non.

Bien que l'oxygénothérapie conventionnelle soit suffisante et nécessaire [2] dans bon nombre d'IRA mineures à modérées, elle peut connaître des limites dans les formes les plus sévères d'hypoxémie avec signes cliniques de détresse respiratoire aiguë (DRA) (Fig 57.1). Depuis les années 2000, l'industrie a développé l'oxygénothérapie nasale humidifiée et réchauffée à haut débit (OHD), utilisée tout d'abord chez l'enfant [3–5], puis secondairement chez l'adulte [6–10]. Cette nouvelle technique, simple d'utilisation, permet d'optimiser l'administration de l'oxygénothérapie dans la prise en charge des patients en IRA et également en post-extubation [6–9, 11, 12].

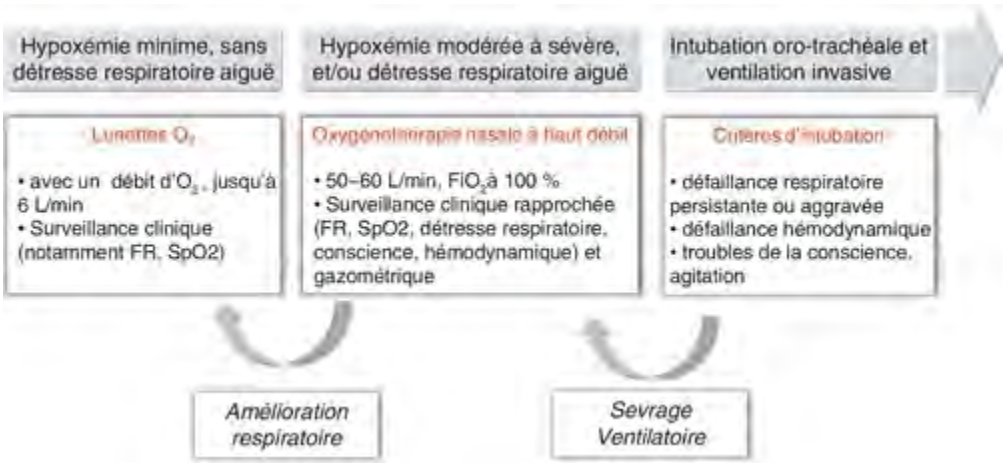


FIG. 57.1 **Modalités et indications de l'oxygénothérapie.**

Rappels anatomo-physiologiques

Concept d'hypoxie-hypoxémie : pourquoi oxygéner ?

L'insuffisance respiratoire se définit par l'incapacité de l'organisme à assurer en air ambiant une hématose normale. Elle se caractérise par une altération des gaz du sang artériel, définie, tout en tenant compte de l'âge, par une hypoxémie artérielle, pression partielle artérielle en O_2 (PaO_2) < 60 mmHg et/ou une saturation artérielle en O_2 (SaO_2) < 90 %, associée ou non à une hypercapnie selon le mécanisme physiopathologique sous-jacent de l'insuffisance respiratoire [13]. L'hypoxie tissulaire ou cellulaire est définie par la baisse de

l'apport d'oxygène aux tissus ou aux cellules par rapport à leurs besoins, dans une situation donnée. Elle peut être d'origine hypoxémique, secondaire à une pathologie respiratoire le plus souvent, et/ou d'origine non hypoxémique, de cause cardiocirculatoire le plus souvent. L'IRA, insuffisance respiratoire de survenue brutale ou rapidement progressive, est la traduction clinique de l'hypoxie tissulaire ou cellulaire et renvoie souvent à une définition opérationnelle de l'hypoxémie artérielle [14]. L'IRA se manifeste principalement par une dyspnée, associée ou non à des signes cliniques de DRA, tels que la mise en jeu des muscles respiratoires accessoires, à des signes cardiocirculatoires et/ou neurologiques. L'IRA n'est donc pas synonyme de l'existence d'une DRA, et la survenue d'une hypoxémie artérielle n'est pas non plus forcément synonyme de l'existence d'une hypoxie tissulaire.

En pratique clinique, l'oxygénothérapie est indiquée dans toutes les situations manifestes ou suspectées d'hypoxie tissulaire, qu'elles soient secondaires à une hypoxémie artérielle ou à un défaut du système de transport/extraction de l'O_2 [13, 14]. La British Thoracic Society recommande une prescription d'O_2 suffisante pour obtenir une SaO_2 de 94-98 % dans les situations aiguës et de 88-92 % dans les situations d'insuffisance respiratoire chronique (IRC) avec risque d'hypercapnie [13]. Dans tous les cas, le traitement étiologique du mécanisme causal de l'hypoxie-hypoxémie doit être initié et associé à l'oxygénothérapie.

Humidification des voies aériennes : importance de l'humidification et du réchauffement des gaz inspirés

Parmi les fonctions pulmonaires, l'humidification-réchauffement des gaz et l'épuration des particules inhalées sont liées à la teneur en eau et à la température des gaz inhalés [15].

En situation normale, pendant l'inspiration en air ambiant (ainsi défini à 22 °C avec une humidité relative de 50 %, soit 10 mg H_2O/L d'humidité absolue), l'air inhalé se réchauffe et se charge en humidité le long des voies aériennes, notamment supérieures (VAS) abondamment vascularisées, pour être saturé en eau à la température corporelle au niveau des alvéoles [15, 16]. Le niveau des voies aériennes où les gaz inhalés atteignent une humidité relative de 100 % et une température de 37 °C est appelé « frontière de saturation isothermique » (*isothermic saturation boundary*). Cette frontière se situe au-dessous de la carène, entre la troisième et la cinquième division bronchique. Sous cette limite, la saturation en eau (100 %) et la température (37 °C) restent constantes et l'humidité absolue est alors de 44 mg H_2O/L [15]. Au cours de l'expiration, le gaz expiré se refroidit et ainsi génère une condensation d'eau au-delà de la frontière de saturation isothermique, en partie récupérée par la muqueuse des VAS.

Le conditionnement des gaz inspirés peut avoir ainsi des conséquences directes sur la fonction mucociliaire, elle-même dépendante de l'intégrité de la muqueuse ciliaire et plus précisément des cils, de la fréquence de leurs mouvements et des propriétés rhéologiques des sécrétions muqueuses [15, 17]. L'inhalation d'un gaz trop sec et froid aura donc pour conséquence l'assèchement par évaporation des sécrétions muqueuses et du liquide périciliaire et alors une augmentation de la viscosité du mucus, voire une dysfonction des mouvements ciliaires. Un transport mucociliaire insuffisant peut donc altérer la clairance des sécrétions muqueuses et favoriser l'obstruction des voies aériennes jusqu'à la formation d'atélectasies [15, 17]. D'autre part, il a bien été montré que l'inhalation de gaz sec et froid pouvait favoriser l'augmentation des résistances des VAS [18].

Anatomie fonctionnelle du pharynx

Le pharynx est composé du naso-, de l'oro- et de l'hypopharynx qui constituent schématiquement un simple « tube respiratoire ». Son diamètre est variable selon l'équilibre entre les actions contraires des muscles dilatateurs du pharynx et les muscles inspiratoires, essentiellement le diaphragme [19]. Le réflexe de déphasage est le mécanisme protecteur qui évite le collapsus inspiratoire du pharynx. En effet, la contraction des muscles dilatateurs du pharynx précède celle du diaphragme et permet d'éviter le collapsus pharyngé en contrebalançant la pression négative générée par le diaphragme durant l'inspiration. Cependant, dans des situations physiopathologiques extrêmes d'IRA avec DRA, l'augmentation du travail des muscles inspiratoires s'accompagne d'une augmentation de la dépression intrathoracique [20]. Cette augmentation est susceptible de provoquer une diminution du diamètre pharyngé en raison du déséquilibre généré par l'action contraire des muscles inspiratoires et dilatateurs du pharynx au-delà de la pression critique d'ouverture du pharynx, ce qui a pour conséquence d'augmenter les résistances au niveau des voies aériennes supérieures.

Dispositifs et limites de l'oxygénothérapie conventionnelle

Dispositifs d'oxygénothérapie conventionnelle

Parmi les dispositifs d'oxygénothérapie conventionnelle, il est classique de distinguer ceux permettant de délivrer de faibles débits variant de 0,5 à 6 L/min (lunettes et sondes nasales, masque à O_2 simple) et ceux permettant de délivrer de plus hauts débits > 6 L/min (masques de type Venturi et masques à réservoir dits « à haute concentration » [MHC]) [1]. Avec ces derniers, le débit d'O_2 maximal utilisable ne peut cependant que rarement dépasser 15 L/min. En fait, selon le débit d'O_2 et les dispositifs utilisés, la fraction inspirée en oxygène (FiO_2) délivrée peut varier de 24 à 60 % au maximum pour les plus performants (MHC) [14, 21]. Cependant, la FiO_2 délivrée est rarement contrôlée et peut varier selon les conditions ventilatoires du patient [21]. Il existe ainsi un risque de surestimation de la qualité de l'oxygénation et de la FiO_2 réellement délivrée, ce qui doit conduire à proposer ces dispositifs d'oxygénation conventionnelle dans les situations les moins critiques.

Limites de l'oxygénothérapie conventionnelle

Débit inspiratoire et FiO_2 délivrée

Au cours de l'IRA sévère avec DRA, le débit inspiratoire nécessaire peut ainsi atteindre 30 à plus de 120 L/min [22]. Ainsi au cours de l'oxygénothérapie conventionnelle, la différence entre le débit d'oxygène habituellement utilisé (15 L/min avec un MHC) et les besoins physiologiques du patient (débit inspiratoire de pointe) conduit à un phénomène de dilution de la FiO_2 délivrée avec l'air ambiant atmosphérique, aboutissant à une baisse de la FiO_2 réellement inhalée et donc à un défaut de l'oxygénation appliquée (fig. 57.2).

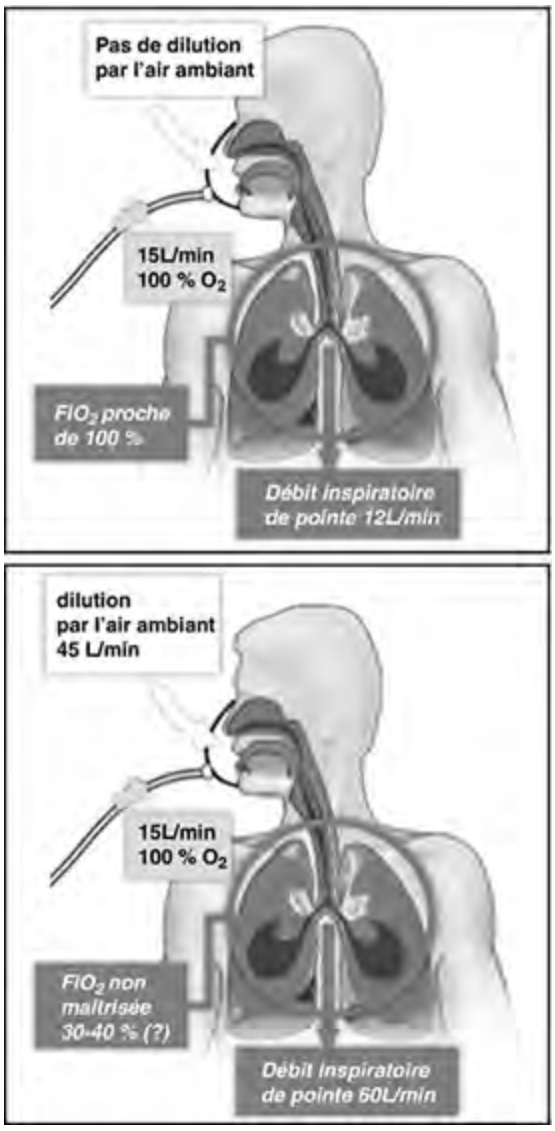


FIG. 57.2 Simulation de fraction inspirée d'oxygène inhalée au cours d'une ventilation au repos et au cours d'une détresse respiratoire aiguë.

A : Situation de repos. Le débit inspiratoire du patient de 12 L/min environ est couvert par le débit d'oxygène administré de 15 L/min dans le masque. Ainsi la FiO_2 inhalée est proche de 100 %.

B : Détresse respiratoire aiguë. Le débit inspiratoire du patient est très augmenté, environ de 60 L/min, et n'est pas couvert par le débit d'oxygène administré de 15 L/min dans le masque. Ainsi, 45 L/min du débit inspiratoire seront pris dans l'air ambiant et finalement la FiO_2 inhalée sera ainsi « diluée » pour n'être que d'environ 30–40 %.

L'étude physiologique sur volontaires sains de Sim *et al.* a montré que la FiO_2 mesurée au niveau pharyngé, au cours d'une simulation de DRA, chutait significativement jusqu'à 24 %, lorsque l'O_2 était délivrée par un masque simple avec un débit d'O_2 entre 4 et 24 L/min, comparativement aux conditions de repos [21]. Aucune variation significative de la FiO_2 délivrée n'était par contre observée entre ces deux conditions expérimentales avec un débit d'O_2 de 15 ou 110 L/min au MHC ou avec un dispositif d'OHD (Vapotherm 2000i®, Vapotherm Inc., USA) réglé à un débit de 40 L/min. Ce travail illustre les potentielles limites de l'oxygénothérapie conventionnelle au cours d'une DRA, dues à une FiO_2 délivrée aléatoire voire insuffisante. Le débit d'O_2 appliqué n'est pas suffisant pour couvrir le débit inspiratoire de pointe du patient très élevé dans ces conditions, en réponse aux besoins physiologiques dus à la pathologie sous-jacente, au travail respiratoire et aux contraintes mécaniques thoraco-pulmonaires [22].

Humidification et réchauffement de l'O_2 délivré

L'oxygénothérapie conventionnelle utilise classiquement de l'O_2 mural, gaz froid avec une température de 15 °C et sec après le débitmètre. C'est pourquoi certains établissements hospitaliers ont décidé de l'associer à une technique d'humidification par barbotage (barboteur), qui est non réchauffée et conçue pour saturer l'O_2 mural en vapeur d'eau. Cependant à 15 °C, l'humidification ainsi générée est très éloignée des conditions physiologiques : l'humidité absolue délivrée est alors inférieure à 13 mg/L, correspondant à un taux d'humidité relative de 29 % une fois le gaz réchauffé à 37 °C [1, 23].

Des anciens travaux ont montré que l'absence d'humidification pour de faibles débits d'O_2 pouvait être source d'un inconfort à type de sécheresse nasale, buccale ou pharyngée, mais de façon relativement limitée, voire indifférente par rapport à la présence d'une humidification par barbotage [24]. Une étude française est en cours pour évaluer la pertinence d'une telle humidification au cours de l'oxygénothérapie conventionnelle chez des patients de réanimation (NCT01300845). La sensation d'inconfort en l'absence d'humidification a été rapportée dès l'utilisation d'un débit d'O_2 de 3 L/min [25]. La supériorité d'une humidification réchauffée comparativement à une humidification par simple barbotage, pour des débits d'$O_2 \geq 5$ L/min, a clairement été démontrée dans une population de patients de réanimation, chez qui moins de sécheresse buccale et pharyngée était rapportée [26]. Outre l'inconfort généré par une humidification insuffisante, l'inhalation d'un gaz sec et froid peut altérer la fonction mucocilaire [15, 17] et générer une augmentation des résistances des VAS, voire une broncho-constriction médiée par un réflexe naso-pulmonaire [18].

Effets secondaires potentiels de l'oxygénothérapie

L'oxygène, comme tout médicament, peut être potentiellement néfaste et doit répondre à une utilisation rigoureuse [13]. Plusieurs situations cliniques sont en effet à risque d'effets secondaires lorsque l'oxygénothérapie est mal utilisée.

Hypercapnie induite

L'effet secondaire le plus reconnu est la survenue ou l'aggravation d'une hypercapnie, notamment sur terrain d'insuffisance respiratoire chronique (IRC) lorsqu'on utilise des débits d'O_2 relativement élevés, voire chez les sujets âgés même en l'absence d'IRC sous-jacente [27]. Classiquement, trois mécanismes sont décrits dans la genèse potentielle de cette hypercapnie induite : la levée du stimulus hypoxique au niveau des centres respiratoires [28] ; l'hétérogénéité des rapports ventilation/perfusion par la levée de la vasoconstriction hypoxique puis secondairement l'augmentation du shunt et de l'espace mort [29] ; enfin, l'effet Haldane, où pour un même contenu en CO_2, la PCO_2 augmente quand la PO_2 augmente. Si la part respective de chacun de ces trois mécanismes dans la genèse d'une hypercapnie n'est pas clairement établie, la correction d'une hypoxémie doit toujours être privilégiée en pratique clinique car beaucoup plus à risque que l'hypercapnie.

Hyperoxie

Les niveaux élevés de FiO_2 nécessaires à la prise en charge des atteintes pulmonaires graves telles que le SDRA ont pour conséquence un risque potentiel d'hyperoxie. Il a ainsi été suggéré que cette hyperoxie pouvait être responsable de l'aggravation des lésions pulmonaires observées chez ces patients ventilés mécaniquement, voire d'une aggravation de la mortalité en cas d'administration prolongée de FiO2 > 90 % plus de 4 jours ou > 50 % plus de 10 jours [30]. Cependant, seules des études sur modèles animaux de SDRA ont démontré une toxicité pulmonaire de l'hyperoxie se traduisant par une apoptose et/ou une nécrose des cellules épithéliales alvéolaires [31]. Par contre, la relation de cause à effet de l'hyperoxie chez l'homme reste difficile à établir et controversée, en raison de nombreux autres facteurs confondants tels que les paramètres ventilatoires utilisés et les lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique, détaillées dans le chapitre 183.

Autres complications

Les dispositifs d'humidification classiquement utilisés au cours de l'oxygénothérapie conventionnelle, de type barboteurs, exposent au risque de contamination microbienne du circuit et donc d'infections pulmonaires, notamment bactériennes [32, 33].

De manière plus anecdotique, certains auteurs ont rapporté des complications mécaniques telles que pneumothorax ou pneumomédiastin, au cours d'une oxygénothérapie administrée *via* une simple sonde d'oxygène placée dans les narines [34]. Enfin, l'utilisation de l'oxygène dans les services d'hospitalisation doit répondre à un entretien régulier du matériel (bouteilles, manodétendeurs), mais également à des

consignes de sécurité minimales afin d'éviter des erreurs de manipulation potentiellement sources d'accidents (brûlures, incendies, projection, explosion…) [1].

Finalement, si toute situation d'hypoxie-hypoxémie doit être impérativement corrigée par une oxygénothérapie, celle-ci doit donc être adaptée aux besoins réels du patient en tenant compte au mieux du terrain, des situations d'utilisation (aiguës ou chroniques), tout en respectant les règles de base de manipulation et d'administration de l'O_2.

L'oxygénothérapie humidifiée et réchauffée à haut débit (O_2-HDN)

Principes de fonctionnement et effets physiologiques de l'OHD

Les principes de fonctionnement de l'OHD reposent sur les trois éléments suivants [35] : d'une part, un générateur de débit délivrant de haut débits air-O_2 réglables de 10 à 70 L/min selon les dispositifs, capable de couvrir le débit inspiratoire instantané (de pointe) du patient, une FiO_2 contrôlée ajustable de 21 à 100 % grâce à un analyseur d'O_2 selon les modèles ; d'autre part, un humidificateur chauffant installé sur le circuit inspiratoire permettant l'humidification des voies aériennes de façon plus efficace ; enfin, une interface simple et confortable comprenant des canules nasales, conçues pour administrer des hauts débits de gaz. Différents dispositifs d'OHD ont ainsi été mis au point selon la capacité du générateur de débit et le type d'humidificateur utilisé [35]. La figure 57.3 montre l'un de ces dispositifs actuellement commercialisés sous le nom d'Optiflow® (Fisher & Paykel Healthcare, New-Zealand).

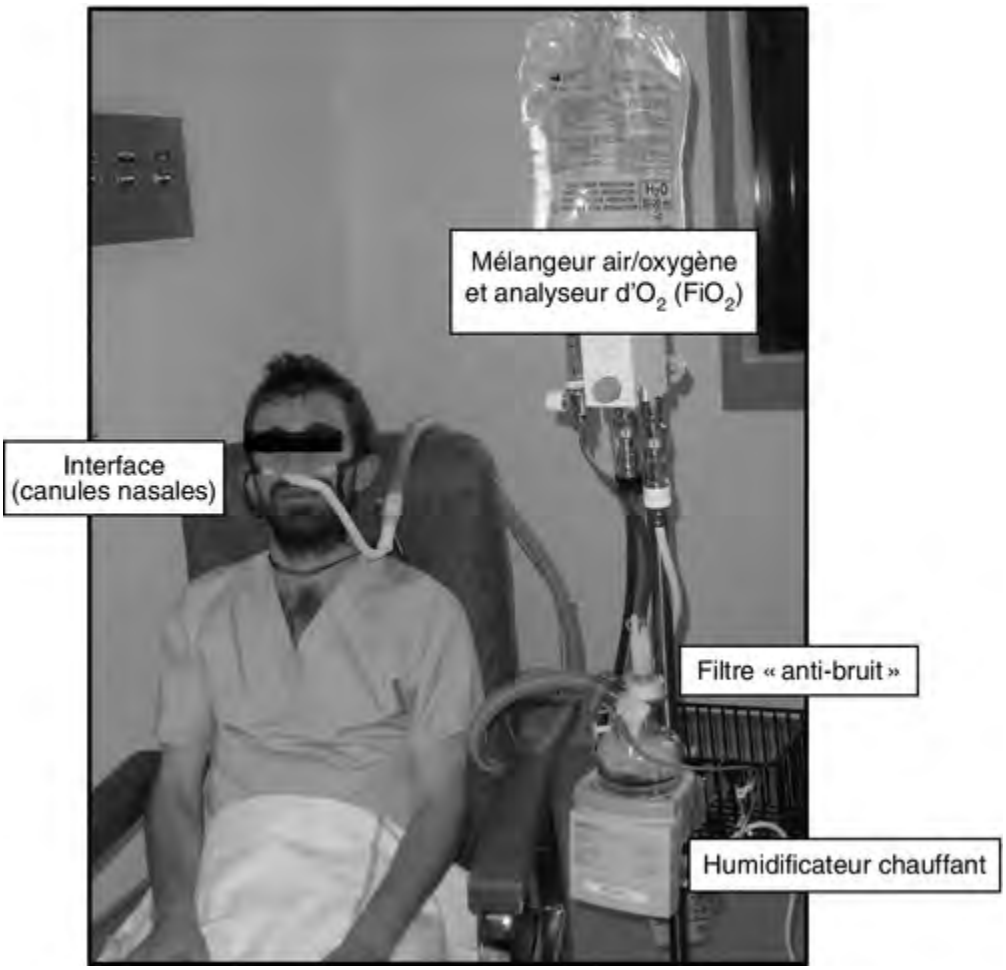


FIG. 57.3 **Dispositif d'oxygénothérapie à haut débit de type Optiflow® (Fisher & Paykel Healthcare, New-Zealand).**

Couverture du débit inspiratoire et humidification des voies aériennes

L'OHD permettrait une meilleure adéquation entre la demande ventilatoire d'un patient en DRA, caractérisé par un débit instantané élevé, et l'apport par le système d'OHD d'une FiO_2 élevée grâce à un haut débit, limitant ainsi un phénomène de dilution de l'O_2 avec l'air ambiant. L'apport d'une FiO_2 élevée et maîtrisée sous OHD est illustré dans l'étude de Sim *et al.*, réalisée chez 13 volontaires sains évalués au repos en situation de DRA simulée par contention thoracique [21]. En effet, seule l'OHD permettait d'obtenir les FiO_2 les plus élevées (proche de 90 %) et stables durant les deux conditions expérimentales, comparativement aux dispositifs d'oxygénation conventionnelle.

Le réchauffement et l'humidification appliqués au cours de l'OHD permettent de rendre les hauts débits de gaz ainsi utilisés compatibles avec la physiologie des voies aériennes et potentiellement d'en améliorer le confort, car proche de l'hygrométrie présente au-delà de la frontière de saturation isothermique [15]. Le meilleur confort sous OHD a été rapporté comparativement à l'oxygénothérapie au masque haute concentration ou ventilation non invasive ou chez des patients en DRA [6–8, 11]. De plus, une hygrométrie optimisée permet de préserver la clairance mucociliaire en limitant l'assèchement des sécrétions trachéobronchiques, et de prévenir l'augmentation des résistances des VAS [15, 17, 18]. L'intérêt d'une humidification active sur les capacités d'expectoration a par ailleurs été particulièrement démontré chez des patients porteurs de bronchectasies [36].

Effet pression expiratoire positive (PEP) et augmentation du volume pulmonaire de fin d'expiration

Plusieurs travaux ont montré que l'OHD permettait de générer un effet pression expiratoire positive (PEP) externe. Cet effet PEP pourrait varier, chez des volontaires sains, de 3 à 7 cmH_2O en moyenne selon le débit de gaz utilisé (10 à 60 L/min) et l'importance des fuites buccales [37]. Il diminuerait d'autant plus que les individus sont de grande taille et serait moins marqué chez l'homme que chez la femme pour des conditions similaires d'utilisation. Cette différence semble pouvoir être reliée à la variation de conformation anatomique du nasopharynx, notamment plus étroite chez la femme que chez l'homme [37].

Ces données physiologiques ont été confirmées en situation clinique en postopératoire de chirurgie cardiaque avec des niveaux de pression moindres autour de 1,5 à 3 cmH_2O [10]. De plus, l'analyse des volumes pulmonaires par tomographie thoracique par impédance électrique a montré que l'utilisation de l'OHD comparativement à l'oxygénothérapie conventionnelle était associée à une augmentation du volume courant mais aussi du volume pulmonaire en fin d'expiration, de manière corrélée à l'augmentation de la pression des voies aériennes (+ 3 cmH_2O en moyenne). À noter que l'effet bénéfique de l'OHD sur le volume pulmonaire était d'autant plus marqué dans cette étude que l'index de masse corporelle des patients était élevé [38].

Lavage-rinçage de l'espace mort rhino-pharyngé

Un autre effet physiologique de l'OHD est d'induire un phénomène de « lavage-rinçage » de l'espace mort anatomo-physiologique (VD/Vt) et par conséquent du CO_2, grâce à l'importance de la turbulence du débit de gaz continu délivré au niveau du rhino-pharynx [19, 35]. Ce phénomène de « lavage-rinçage » contribue à réduire l'espace mort et permet ainsi d'améliorer la ventilation alvéolaire et donc le travail ventilatoire des patients (*breathing pattern*) [35, 39]. Le bénéfice clinique d'un tel effet semble pouvoir se traduire par une meilleure tolérance à l'exercice, une moindre dyspnée d'effort, voire une meilleure oxygénation chez des patients BPCO comparativement à de faibles débits d'O_2 tout en maintenant le même niveau d'oxygénation [40, 41].

Réduction des résistances des voies aériennes

L'OHD permettrait de contrebalancer la part résistive du travail respiratoire due à l'augmentation des résistances des voies aériennes au niveau pharyngé, secondaire déphasage des activités musculaire des muscles inspiratoires (essentiellement le diaphragme) et des muscles dilatateurs du pharynx en maintenant une pression pharyngée positive [19].

Les effets physiologiques de l'OHD permettent l'amélioration du mode ventilatoire (effet PEP et diminution de la fréquence respiratoire), la réduction du rapport VD/Vt (effet de lavage-rinçage) et la diminution potentielle du travail respiratoire (diminution des résistances des voies aériennes) et pourraient, à terme, faire considérer l'OHD davantage comme une technique d'assistance ventilatoire que comme une simple méthode d'oxygénation.

Matériel à disposition et principes de réglage

Différents dispositifs spécifiquement dédiés à l'OHD ont été mis au point selon la capacité du générateur de débit et le type d'humidificateur utilisé. Ceux actuellement disponibles sur le marché sont les suivants : le Precision flow® et le Vapotherm 2000i® (Vapotherm Inc., USA), l'Hydrate Omni® (Hydrate Inc, USA), l'Optiflow® et l'Airvo 2® (Fisher & Paykel Healthcare, New-Zealand). Ces derniers sont actuellement les plus largement utilisés en France et en Europe (fig. 57.2). Il est également possible de délivrer une OHD, à partir de la fonction « oxygénothérapie » de certains ventilateurs lourds de réanimation tels que l'Evita XL® et l'Evita V500® (Dräger, Germany) ou le Monal T75® (Air Liquide Medical System, France).

La figure 57.3 schématise les trois principaux composants du dispositif Optiflow® : un générateur de débit (mélangeur air-O_2) couplé à un analyseur d'O_2 (réglage de la FiO_2 délivrée de 21 à 100 %) capable de délivrer jusqu'à 70 L/min de gaz frais ; un humidificateur chauffant, capable de répondre aux conditions hygrométriques et de réchauffement physiologique de la zone de saturation isothermique de l'arbre respiratoire ; une interface représentée par des canules nasales souples en silicone, disponibles en trois tailles, autorisant l'élocution. Le gaz ainsi humidifié et réchauffé est délivré jusqu'aux canules nasales *via* un seul circuit inspiratoire lui-même réchauffé pour éviter la condensation et la déperdition de chaleur. Il existe également une interface spécifique pouvant se raccorder à une canule de trachéotomie. Lorsqu'on applique l'OHD à travers un ventilateur, celui-ci se substitue au générateur de débit, ce dernier étant alors limité au maximum à 50 L/min, et seuls sont alors nécessaires l'interface et l'humidificateur chauffant.

Le réglage des paramètres d'un dispositif d'OHD comprend le choix de la FiO_2 (21 à 100 %), du débit de gaz frais délivré (10 à 70 L/min avec le système Optiflow®), à adapter selon la tolérance, la situation clinique du patient et la température de l'humidificateur chauffant (37 °C, ou sur la position « ventilation invasive » avec l'humidificateur MR 850® dédié de l'Optiflow®). L'ensemble du dispositif d'OHD doit être idéalement préparé 10 à 15 minutes avant son utilisation afin que l'humidificateur chauffant puisse atteindre sa température optimale de fonctionnement.

Indications potentielles de l'OHD (encadré 57.1)

Encadré 57.1

Contre-indications à l'oxygénothérapie à haut débit nasale.

Contre-indications à l'oxygénothérapie à haut débit nasale
• défaillance hémodynamique sévère définie par une PAS < 90 mmHg ou PAM < 65 mmHg ou un traitement catécholaminergique
• défaillance neurologique définie par des troubles de la conscience (score de Glasgow ≤ 12) ou une agitation
Contre-indication relative à l'oxygénothérapie à haut débit nasale
• Indication urgente à l'intubation endotrachéale, cependant l'oxygénothérapie à haut débit nasale peut être utilisée en cas d'indication urgente à l'intubation endotrachéale mais uniquement dans le but d'améliorer la pré-oxygénation

Historiquement, les premières études ont évalué l'OHD en postopératoire de chirurgie cardiaque en raison d'un effet PEP décrit dans cette population et potentiellement bénéfique sur le travail respiratoire [10, 42, 43]. Par la suite, les effets physiologiques (haut débit et niveau de FiO_2), les aspects techniques de l'OHD et les travaux réalisés en pédiatrie [3, 4] ont amené à proposer cette technique dans la prise en charge de l'IRA hypoxémique de l'adulte [44, 45].

Postopératoire de chirurgie cardiothoracique

Deux études prospectives, randomisées, contrôlées récentes ont évalué l'intérêt de l'OHD en postopératoire de chirurgie cardiothoracique [46, 47]. La première de Park *et al.* portant sur 340 patients a comparé l'OHD aux techniques habituelles de soins et d'oxygénation [46]. Les patients traités par OHD bénéficiaient d'un moindre recours à des techniques de support ventilatoire telles que l'OHD, la VNI ou l'intubation, bien que l'oxygénation n'était pas meilleure et la survenue d'atélectasie pas plus importante. L'autre étude a randomisé 830 patients pour recevoir un traitement par VNI (avec PEP et aide inspiratoire) ou par OHD.

L'efficacité du traitement par OHD n'était pas inférieure à celle par VNI, avec un taux d'échec défini par la nécessité d'une intubation endotrachéale, d'un changement pour l'autre système d'oxygénation, ou l'arrêt prématuré, de l'ordre de 24 % dans les deux groupes [47].

Ces deux études montrent très clairement l'intérêt de l'utilisation systématique en postopératoire de chirurgie cardiothoracique de l'OHD avant même la survenue d'une IRA.

Insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique

Les premiers travaux cliniques publiés chez l'adulte en IRA hypoxémique ont évalué la faisabilité, les conséquences physiologiques et le confort sous OHD.

Ainsi, plusieurs équipes ont montré tout d'abord que l'OHD améliorait significativement la dyspnée, la fréquence respiratoire, le confort et l'oxygénation dès les premières minutes comparativement à l'oxygénothérapie conventionnelle (masque Venturi ou MHC) chez des patients en IRA hypoxémique [7, 9].

Par la suite, d'autres études prospectives observationnelles ont évalué, en plus de la faisabilité et des paramètres physiologiques, l'impact clinique de l'OHD dans l'IRA. Ainsi, Sztrymf *et al.* ont rapporté, chez 38 patients de réanimation en IRA sévère, que l'OHD améliorait significativement les signes cliniques de DRA et l'oxygénation tout au long des 48 premières heures, et ce dès la quinzième minute d'utilisation pour la fréquence respiratoire et la SpO_2, dès la 1re heure pour l'oxygénation comparativement à l'état de base sous oxygénothérapie par MHC [8]. Par ailleurs, le pH ou la $PaCO_2$ n'étaient pas modifiés sous OHD. Seulement 9/38 (24 %) patients ont dû être secondairement intubés, alors que les cliniciens estimaient que 42 % des patients auraient pu nécessiter d'être intubés. L'absence d'amélioration significative de la fréquence respiratoire (dès la 30e min), de l'oxygénation (dès la 15e min pour la SpO_2 et dès la 1re heure pour la PaO_2) et la persistance d'une respiration abdominale paradoxale (dès la 15e min) étaient des facteurs associés à l'échec précoce de l'OHD en analyse univariée [8].

De même, Frat *et al.* ont évalué dans une étude pilote prospective observationnelle, le bénéfice de l'OHD utilisée en association à la VNI chez 28 patients de réanimation avec une IRA hypoxémique sévère ($PaO_2/FiO_2 < 200$). L'OHD permettait, là encore, d'améliorer significativement l'oxygénation et les signes de DRA se traduisant par une diminution de la fréquence respiratoire comparativement à l'état de base sous oxygénothérapie conventionnelle [6]. Dans ce travail, le taux d'intubation était retrouvé plus bas (36 %) que celui classiquement rapporté dans cette indication [48, 49]. Les facteurs associés à l'intubation étaient une fréquence respiratoire supérieure à 30 cycles/min après une heure sous OHD [6].

Enfin, Messika *et al.* ont rapporté dans une étude observationnelle incluant 45 patients présentant un SDRA sévère (PaO_2/FiO_2 à 137 mmHg) et traités en première intention par OHD que seulement 18 d'entre eux ont été intubés par la suite [50].

Ces études ont été suivies par une étude prospective, multicentrique, randomisée et contrôlée (FLORALI, NCT01320384) comparant l'oxygénothérapie au MHC, à l'OHD et à la VNI (associée à l'OHD) et évaluant l'impact de ces trois stratégies sur l'intubation et la mortalité [11]. Trois cent dix patients en IRA hypoxémique ($PaO_2/FiO_2 < 300$) non hypercapnique ont été inclus et répartis selon leur traitement dans les trois groupes. Les résultats préliminaires ont montré que le taux d'intubation n'était pas significativement différent entre les groupes, bien qu'inférieur chez les patients traités par OHD (38, 47 et 50 % dans les groupes OHD, oxygène standard et VNI, respectivement). Cependant, la mortalité en réanimation et à J90 était significativement plus basse dans le groupe traité par OHD (22, 13 et 31 % dans les groupes OHD, oxygène standard et VNI, respectivement). Enfin, chez les patients les plus hypoxémiques ($PaO_2/FiO_2 < 200$) le taux d'intubation était significativement plus bas dans le groupe OHD (35, 53 et 58 % dans les groupes OHD, oxygène standard et VNI, respectivement). Cette étude montre l'effet bénéfique de l'OHD dans la prise en charge de l'IRA hypoxémique y compris dans les formes les plus sévères.

Ainsi la prise en charge actuelle de l'IRA hypoxémique non hypercapnique doit comprendre l'OHD en première intention et remplacer les autres techniques d'oxygénation. La sélection des patients est importante car l'existence de défaillances supplémentaires (notamment hémodynamiques) est associée à l'échec de l'OHD (encadré 57.1) [50]. L'utilisation de critères prédéterminés d'intubation (encadré 57.2) permet de ne pas retarder ce geste, retard qui peut aggraver le pronostic comme cela a été rapporté avec la VNI [51, 52].

Encadré 57.2

Critères prédéterminés d'intubation.

Critères d'intubation trachéale
• défaillance respiratoire (association de 2 critères parmi les suivants) : – signes de détresse respiratoire persistant ou se majorant sous traitement – FR > 35/min – pH < 7,35 – encombrement bronchique – SpO_2 < 90 % plus de 5 min non expliquée par des problèmes techniques
• défaillance hémodynamique : – PAS < 90 mmHg – PAM < 65 mmHg – amines vasopressives
• défaillance neurologique : – troubles de la conscience (score de Glasgow < 12) – agitation

Post-extubation

Le moment du sevrage ventilatoire puis d'extubation est une période critique au cours du séjour d'un patient en réanimation avec un taux d'échec variant de 10 à 20 % selon le terrain des patients et la durée de ventilation [53]. Ainsi certains auteurs ont évalué le bénéfice de l'utilisation de la VNI prophylactique ou curatrice en cas de survenue d'une IRA en post-extubation avec des résultats contradictoires [53]. Maggiore *et al.* ont évalué l'OHD également dans cette indication comparativement à l'oxygénothérapie au masque Venturi, instaurée systématiquement chez des patients dont le rapport PaO_2/FiO_2 était inférieur à 300 [12]. Cette étude bicentrique a montré le bénéfice de l'OHD dans cette indication avec une amélioration de l'oxygénation après extubation, qui était l'objectif principal de l'étude. Le confort et la tolérance étaient supérieurs sous OHD. Enfin le taux de réintubation était significativement inférieur dans le groupe OHD, 7 % *versus* 35 % dans le groupe masque Venturi. La même équipe conduit une étude similaire multicentrique internationale avec pour objectif principal d'évaluer le taux de réintubation chez 500 patients répartis en deux groupes masque Venturi et OHD après extubation (NCT02107183).

Dans l'attente des résultats de cette étude multicentrique, il semble que l'OHD soit bénéfique en traitement préventif après extubation chez les patients quel que soit le terrain sous-jacent. Cependant, il reste à évaluer le bénéfice de l'OHD et/ou de la VNI sur les terrains à risque tels que les patients ventilés de manière prolongée, avec comorbidités respiratoires ou cardiaques.

Pré-oxygénation

Les caractéristiques techniques de l'OHD ont conduit certains auteurs à l'évaluer au cours de la procédure d'intubation endotrachéale [54]. En effet, si la VNI permet d'assurer une pré-oxygénation plus efficace que celle au ballon de type Ambu® [55], l'OHD par simples canules nasales a l'avantage de pouvoir maintenir un débit d'oxygène élevé, capable de délivrer une FIO_2 élevée et une pression positive dans les voies aériennes supérieures durant toutes les phases de la procédure d'intubation : la pré-oxygénation, la phase d'apnée et d'exposition laryngée, sans pour autant interférer avec le laryngoscope et gêner l'opérateur. Miguel-Montanes *et al.* ont évalué l'intérêt de l'OHD dans une étude prospective avant-après, comparant une période de pré-oxygénation par oxygénation conventionnelle au MHC, à une période où elle était effectuée par OHD [54]. Durant la pré-oxygénation par OHD, la saturation artérielle pulsée (SpO_2) était significativement supérieure et les épisodes de chute de SpO_2 < 80 % significativement moins fréquents comparativement à la pré-oxygénation au MHC.

Autres indications et perspectives

L'OHD peut également s'avérer utile pour optimiser l'oxygénation et la tolérance de gestes invasifs chez les patients hypoxémiques ou lors de certaines procédures à risques. Ceci a pu être montré lors de la pratique de fibroscopies bronchiques avec ou sans lavage bronchoalvéolaire [56].

Les effets physiologiques décrits plus haut (humidification optimisée, effet PEP, lavage-rinçage de l'espace mort, réduction des résistances des VAS, et diminution potentielle du travail respiratoire) représentent un rationnel intéressant pour envisager d'appliquer l'OHD à l'IRA hypercapnique, et ce malgré le risque théorique d'aggraver l'hypercapnie [27–29]. Néanmoins, en dehors d'études physiologiques montrant principalement une meilleure tolérance à l'exercice, une moindre dyspnée d'effort [40, 41], voire une

meilleure oxygénation [40], aucune étude clinique spécifique dans cette indication et en particulier dans la décompensation aiguë de BPCO n'a été conduite.

Contre-indications

Les situations où l'OHD ne doit pas être utilisée sont résumées dans l'encadré 57.1.

Conclusion

L'OHD apparaît donc comme une réelle innovation technologique, bien tolérée et facile à mettre en œuvre, permettant d'optimiser l'oxygénation lorsque l'oxygénothérapie conventionnelle atteint ses limites. Les caractéristiques techniques et les effets physiologiques de l'OHD comprennent principalement l'apport d'une FiO_2 élevée, un effet PEP et un effet de lavage-rinçage de l'espace mort rhino-pharyngé. Les travaux publiés plaident pour une utilisation de plus en plus large de l'OHD, notamment dans la prise en charge de l'IRA hypoxémique et en post-extubation. Cependant il faut rester vigilant sur l'indication de l'OHD qui doit concerner des patients monodéfaillants respiratoires. De plus, l'utilisation de l'OHD ne doit pas faire repousser indûment les limites de l'oxygénothérapie au risque de retarder dangereusement une intubation, ce qui impose de prédéterminer des critères d'intubation, tels que la survenue d'une nouvelle défaillance et l'absence d'amélioration des signes respiratoires ou de l'oxygénation.

Conflits d'intérêts

Le Dr Jean-Pierre Frat a un conflit d'intérêts avec la Société Fisher&Paykel qui a mis à disposition du matériel pour la réalisation d'études cliniques et qui a remboursé des frais de participation à des congrès.

Le Dr Jean-Damien Ricard a un conflit d'intérêts avec la société Fisher&Paykel qui a remboursé des frais de participation à des congrès.

Références

[1] Gut-Gobert C., L'Her E. Indications and practical issues concerning oxygen therapy. *Revue des maladies respiratoires.* 2006 Feb;23(1 Suppl):3S13 23 PubMed PMID: 16604010. Epub 2006/04/11. Interets et modalites pratiques de mise en route d'une oxygenotherapie. fre.

[2] Bowton D.L., Scuderi P.E., Haponik E.F. The incidence and effect on outcome of hypoxemia in hospitalized medical patients. *The American journal of medicine.* 1994 Jul;97(1):38–46 PubMed PMID: 8030655. Epub 1994/07/01. eng.

[3] Manley B.J., Owen L.S., Davis P.G. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. *The New England journal of medicine.* 2014 Jan 23;370(4):385–386 PubMed PMID:24450905 Epub 2014/01/24. eng.

[4] Shoemaker M.T., Pierce M.R., Yoder B.A., et al. High flow nasal cannula versus nasal CPAP for neonatal respiratory disease: a retrospective study. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.* 2007 Feb;27(2):85–91 PubMed PMID: 17262040 Epub 2007/01/31. eng.

[5] Dani C., Pratesi S., Migliori C., et al. High flow nasal cannula therapy as respiratory support in the preterm infant. *Pediatric pulmonology.* 2009 Jul;44(7):629–634 PubMed PMID: 19499590 Epub 2009/06/06. eng.

[6] Frat J.P., Brugiere B., Ragot S., et al. Sequential Application of Oxygen Therapy Via High-Flow Nasal Cannula and Noninvasive Ventilation in Acute Respiratory Failure: An Observational Pilot Study. *Respir Care.* 2014 Oct;7: PubMed PMID: 25294935.

[7] Roca O., Riera J., Torres F., et al. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care.* 2010 Apr;55(4):408–413 PubMed PMID: 20406507.

[8] Sztrymf B., Messika J., Bertrand F., et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med.* 2011 Nov;37(11):1780–1786 PubMed PMID: 21946925.

[9] Sztrymf B., Messika J., Mayot T., et al. Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: a prospective observational study. *Journal of critical care.* 2012 Jun;27(3):324 e9-13. PubMed PMID: 21958974.

[10] Parke R.L., Eccleston M.L., McGuinness S.P., et al. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respir Care.* 2011 Aug;56(8):1151–1155 PubMed PMID: 21496369.

[11] Frat J.P., Thille A.W., Mercat A., et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015;372:2185–2196 PubMed PMID: 25981908.
[12] Maggiore S.M., Idone F.A., Vaschetto R., et al. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Aug 1;190(3):282–288 PubMed PMID: 25003980 Epub 2014/07/09. eng.
[13] O'Driscoll B.R., Howard L.S., Davison A.G., et al. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax.* 2008 Oct;63(Suppl 6 vi):1–68 PubMed PMID: 18838559. Epub 2008/10/22. eng.
[14] ACCP-NHLBI National Conference on Oxygen Therapy. *Chest.* 1984 Aug;86(2):234–247 PubMed PMID: 6744963. Epub 1984/08/01. eng.
[15] Williams R., Rankin N., Smith T., et al. Relationship between the humidity and temperature of inspired gas and the function of the airway mucosa. *Critical care medicine.* 1996 Nov;24(11):1920–1929 PubMed PMID: 8917046 Epub 1996/11/01. eng.
[16] Branson R.D., Gentile M.A. Is humidification always necessary during noninvasive ventilation in the hospital? *Respiratory care.* 2010 Feb;55(2):209–216 PubMed PMID: 20105346 discussion 16. Epub 2010/01/29. eng.
[17] Salah B., Dinh Xuan A.T., Fouilladieu J.L., et al. Nasal mucociliary transport in healthy subjects is slower when breathing dry air. *The European respiratory journal.* 1988 Oct;1(9):852–855 PubMed PMID: 3229484 Epub 1988/10/01. eng.
[18] Fontanari P., Burnet H., Zattara-Hartmann M.C., et al. Changes in airway resistance induced by nasal inhalation of cold dry, dry, or moist air in normal individuals. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 1996 Oct;81(4):1739–1743 PubMed PMID: 8904594. Epub 1996/10/01. eng.
[19] Delisle S. P. O. Principes de physiologie et d'anatomie fonctionnelle de la thérapie par haut débit humidifié (THDH). *Réanimation (2012).* 2012;21(6):20–25 french.
[20] Kallet R.H., Hemphill 3rd J.C., Dicker R.A., et al. The spontaneous breathing pattern and work of breathing of patients with acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Respiratory care.* 2007 Aug;52(8):989–995 PubMed PMID: 17650353 Epub 2007/07/26. eng.
[21] Sim M.A., Dean P., Kinsella J., et al. Performance of oxygen delivery devices when the breathing pattern of respiratory failure is simulated. *Anaesthesia.* 2008 Sep;63(9):938–940 PubMed PMID: 18540928 Epub 2008/06/11. eng.
[22] L'Her E., Deye N., Lellouche F., et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2005 Nov 1;172(9):1112–1118 PubMed PMID: 16081548 Epub 2005/08/06. eng.
[23] Ricard J.D., Boyer A. Humidification during oxygen therapy and non-invasive ventilation: do we need some and how much? *Intensive care medicine.* 2009 Jun;35(6):963–965 PubMed PMID: 19294364 Epub 2009/03/19. eng.
[24] Campbell E.J., Baker M.D., Crites-Silver P. Subjective effects of humidification of oxygen for delivery by nasal cannula. À prospective study. *Chest.* 1988 Feb;93(2):289–293 PubMed PMID:3338294 Epub 1988/02/01. eng.
[25] Miyamoto K., Nishimura M. Nasal dryness discomfort in individuals receiving dry oxygen via nasal cannula. *Respiratory care.* 2008 Apr;53(4):503–504 PubMed PMID: 18397537 Epub 2008/04/10. eng.
[26] Chanques G., Constantin J.M., Sauter M., et al. Discomfort associated with underhumidified high-flow oxygen therapy in critically ill patients. *Intensive care medicine.* 2009 Jun;35(6):996–1003 PubMed PMID: 19294365 Epub 2009/03/19. eng.
[27] Barbaz M. A. G. Hypercapnie induite par l'oxygénothérapie : mythe ou réalité ? *Réanimation (2012).* 2012;21(7):73–79.
[28] Fleetham J.A., Bradley C.A., Kryger M.H., et al. The effect of low flow oxygen therapy on the chemical control of ventilation in patients with hypoxemic COPD. *The American review of respiratory disease.* 1980 Dec;122(6):833–840 PubMed PMID: 6779682 Epub 1980/12/01. eng.
[29] Aubier M., Murciano D., Milic-Emili J., et al. Effects of the administration of O2 on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *The American review of respiratory disease.* 1980 Nov;122(5):747–754 PubMed PMID: 6778278 Epub 1980/11/01. eng.
[30] Capellier G., Beuret P., Clement G., et al. Oxygen tolerance in patients with acute respiratory failure. *Intensive care medicine.* 1998 May;24(5):422–428 PubMed PMID: 9660255 Epub 1998/07/11. eng.
[31] Li L.F., Liao S.K., Ko Y.S., et al. Hyperoxia increases ventilator-induced lung injury via mitogen-activated protein kinases: a prospective, controlled animal experiment. *Critical care (London,*

England). 2007;11(1):R25 PubMed PMID: 17316425. Pubmed Central PMCID: PMC2151853. Epub 2007/02/24. eng.
[32] Craven D.E., Lichtenberg D.A., Goularte T.A., et al. Contaminated medication nebulizers in mechanical ventilator circuits. Source of bacterial aerosols. *The American journal of medicine.* 1984 Nov;77(5):834–838 PubMed PMID: 6496537 Epub 1984/11/01. eng.
[33] Yamashita K., Nishiyama T., Yokoyama T., et al. A comparison of the rate of bacterial contamination for prefilled disposable and reusable oxygen humidifiers. *Journal of critical care.* 2005 Jun;20(2):172–175 PubMed PMID: 16139158 discussion 5. Epub 2005/09/06. eng.
[34] Cesareo E., Leroy P., Charron R., et al. Pneumomediastinum and bilateral tension pneumothorax as a complication of oxygen therapy using a nasal cannula. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation.* 2003 Jan;22(1):39–42 PubMed PMID: 12738018. Epub 2003/05/10. Pneumomediastin et pneumothorax bilateral compressif compliquant une oxygenotherapie delivree par sonde nasale. fre.
[35] Dysart K., Miller T.L., Wolfson M.R., et al. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respiratory medicine.* 2009 Oct;103(10):1400–1405 PubMed PMID: 19467849 Epub 2009/05/27. eng.
[36] Hasani A., Chapman T.H., McCool D., et al. Domiciliary humidification improves lung mucociliary clearance in patients with bronchiectasis. *Chronic respiratory disease.* 2008;5(2):81–86 PubMed PMID: 18539721 Epub 2008/06/10. eng.
[37] Groves N., Tobin A. High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses.* 2007 Nov;20(4):126–131 PubMed PMID: 17931878 Epub 2007/10/13. eng.
[38] Corley A., Caruana L.R., Barnett A.G., et al. Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. *British journal of anaesthesia.* 2011 Dec;107(6):998–1004 PubMed PMID: 21908497.
[39] Pham T.M., O'Malley L., Mayfield S., et al. The effect of high flow nasal cannula therapy on the work of breathing in infants with bronchiolitis. *Pediatric pulmonology.* 2014 May;21: PubMed PMID: 24846750 Epub 2014/05/23. Eng.
[40] Chatila W., Nugent T., Vance G., et al. The effects of high-flow vs low-flow oxygen on exercise in advanced obstructive airways disease. *Chest.* 2004 Oct;126(4):1108–1115 PubMed PMID: 15486371 Epub 2004/10/16. eng.
[41] Dewan N.A., Bell C.W. Effect of low flow and high flow oxygen delivery on exercise tolerance and sensation of dyspnea. À study comparing the transtracheal catheter and nasal prongs. *Chest.* 1994 Apr;105(4):1061–1065 PubMed PMID: 8162725 Epub 1994/04/01. eng.
[42] Tiruvoipati R., Lewis D., Haji K., et al. High-flow nasal oxygen vs high-flow face mask: a randomized crossover trial in extubated patients. *Journal of critical care.* 2010 Sep;25(3):463–468 PubMed PMID: 19781896 Epub 2009/09/29. eng.
[43] Parke R., McGuinness S., Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *British journal of anaesthesia.* 2009 Dec;103(6):886–890 PubMed PMID: 19846404 Pubmed Central PMCID: PMC2777940 Epub 2009/10/23. eng.
[44] Frat J.P., Goudet V., Girault C. High flow, humidified-reheated oxygen therapy: a new oxygenation technique for adults. *Revue des maladies respiratoires.* 2013 Oct;30(8):627–643 PubMed PMID: 24182650. Epub 2013/11/05. L'oxygenotherapie humidifiee-rechauffee a haut débit : une nouvelle technique d'oxygenation chez l'adulte. fre.
[45] Ricard J.D. High flow nasal oxygen in acute respiratory failure. *Minerva anestesiologica.* 2012 Jul;78(7):836–841 PubMed PMID: 22531566 Epub 2012/04/26. eng.
[46] Parke R., McGuinness S., Dixon R., et al. Open-label, phase II study of routine high-flow nasal oxygen therapy in cardiac surgical patients. *British journal of anaesthesia.* 2013 Dec;111(6):925–931 PubMed PMID: 23921199 Epub 2013/08/08. eng.
[47] Stéphan F., Barrucand B., Petit P., et al. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Jun 16;313(23):2331–2339 PubMed PMID: 25980660.
[48] Antonelli M., Conti G., Esquinas A., et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2007 Jan;35(1):18–25 PubMed PMID: 17133177 Epub 2006/11/30. eng.
[49] Ferrer M., Sellares J., Valencia M., et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Sep 26;374(9695):1082–1088 PubMed PMID: 19682735 Epub 2009/08/18. eng.

[50] Messika J., Ben Ahmed K., Gaudry S., et al. Use of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Subjects With ARDS: A 1-Year Observational Study. *Respir Care.* 2014 Nov;4: PubMed PMID: 25371400 Epub 2014/11/06. Eng.
[51] Carrillo A., Gonzalez-Diaz G., Ferrer M., et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2012 Mar;38(3):458–466 PubMed PMID: 22318634.
[52] Esteban A., Frutos-Vivar F., Ferguson N.D., et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *The New England journal of medicine.* 2004 Jun 10;350(24):2452–2460 PubMed PMID: 15190137 Epub 2004/06/11. eng.
[53] Thille A.W., Richard J.C., Brochard L. The decision to extubate in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Jun 15;187(12):1294–1302 PubMed PMID: 23641924 Epub 2013/05/07. eng.
[54] Miguel-Montanes R., Hajage D., Messika J., et al. Use of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy to Prevent Desaturation During Tracheal Intubation of Intensive Care Patients With Mild-to-Moderate Hypoxemia. *Crit Care Med.* 2014 Dec;4 PubMed PMID: 25479117. Epub 2014/12/06. Eng.
[55] Baillard C., Fosse J.P., Sebbane M., et al. Noninvasive ventilation improves preoxygenation before intubation of hypoxic patients. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2006 Jul 15;174(2):171–177 PubMed PMID: 16627862 Epub 2006/04/22. eng.
[56] Lucangelo U., Vassallo F.G., Marras E., et al. High-flow nasal interface improves oxygenation in patients undergoing bronchoscopy. *Critical care research and practice.* 2012;2012:506382 PubMed PMID: 22666567 Pubmed Central PMCID: PMC3362832 Epub 2012/06/06. eng.

CHAPITRE 58

Intubation en réanimation

A. de Jong; S. Jaber

MOTS CLÉS

Préoxygénation, ventilation non invasive, manœuvres de recrutement, intubation, voies aériennes, algorithme, réanimation

Introduction

La gestion des voies aériennes est une situation fréquemment rencontrée en réanimation [1]. L'hypoxémie et la défaillance cardiovasculaire représentent les complications initiales les plus sévères associées à la difficulté de gestion des voies aériennes, à la fois dans les secteurs d'urgence et de réanimation [2–4] et dans les intubations prévues (chirurgies prévues ou procédures invasives) [5]. Pour prévenir et limiter l'incidence des complications vitales liées à l'intubation, plusieurs techniques de préoxygénation [6] et algorithmes d'intubation ont été proposés.

Les objectifs de ce chapitre sont de présenter les méthodes pour sécuriser de façon optimale la procédure d'intubation et ainsi diminuer ses complications, souvent sévères, pouvant engager le pronostic vital. Pour cela, nous présenterons les outils pour mieux identifier les patients à haut risque d'intubation difficile (ex. : MACOCHA-score) et ses complications, puis décrirons des stratégies pour améliorer la préoxygénation avant intubation et discuterons les différentes modalités de l'anesthésie pour l'intubation. Nous proposerons ensuite un protocole d'intubation (l'algorithme d'intubation en réanimation de Montpellier) pour limiter les complications reliées à l'intubation et ferons part de données récentes au sujet du rôle des vidéolaryngoscopes en réanimation. Enfin, nous soumettrons un algorithme pour une prise en charge optimale des voies aériennes en réanimation (l'algorithme de prise en charge des voies aériennes en réanimation de Montpellier).

Quels sont les patients à risque d'intubation difficile et de complications de l'intubation ?

Tous les patients de réanimation peuvent être considérés à risque de complications liées à la procédure d'intubation [1]. La principale indication d'intubation en réanimation est la défaillance respiratoire aiguë [2–4]. Dans ce cas, le risque d'hypoxémie et de collapsus cardiovasculaire pendant la procédure d'intubation (souvent cruciale) est particulièrement élevé (15 à 50 %) [2, 4]. La faiblesse des muscles respiratoires (« insuffisance ventilatoire ») et l'altération des échanges gazeux (« insuffisance respiratoire ») sont souvent présentes. Il est donc utile d'anticiper les complications vitales qui peuvent survenir pendant l'intubation.

En cas de grossesse ou d'obésité, la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) est réduite et le risque d'atélectasie augmenté, ce qui conduit à une hypoxémie plus rapide, risque très augmenté en réanimation par rapport à l'intubation pour chirurgie réglée. Dans une étude récente réalisée uniquement chez des patients obèses [7], l'incidence de l'intubation difficile était deux fois plus fréquente en réanimation qu'au bloc opératoire et les complications liées à l'intubation survenaient 20 fois plus souvent en réanimation. Ces complications étaient associées à la fois à la difficulté de l'intubation et au lieu de l'intubation en réanimation.

Les autres patients à risque de complications sont ceux qui ne peuvent pas tolérer un degré moyen d'hypoxémie (épilepsie, maladie cérébrovasculaire, patient coronarien, drépanocytose, etc.). Enfin, les patients considérés difficiles à intuber ont encore plus besoin d'une préoxygénation soigneuse [8], du fait de l'augmentation de la durée de la procédure d'intubation.

Bien que plusieurs facteurs de risque et scores prédisant l'intubation difficile aient été identifiés en anesthésie, jusqu'à récemment aucun score clinique n'avait été développé chez les patients intubés en réanimation. Nous avons récemment évalué ces facteurs de risque d'intubation difficile en réanimation [4]. Un score prédictif d'intubation difficile, le MACOCHA-score, a été développé puis validé de façon externe. Les principaux facteurs prédictifs d'intubation difficile retrouvés sont spécifiques au patient (**M**allampati score III ou IV, syndrome d'**a**pnées du sommeil, mobilité **c**ervicale réduite, limitation de l'**o**uverture de bouche), à la pathologie (**c**oma, **h**ypoxie sévère) et à l'opérateur (non **a**nesthésiste) (Tableau 58.1). Le score varie de 0 (intubation très facile) à 12 (intubation très difficile). La capacité discriminante du score était élevée à la fois dans les cohortes de développement et de validation. Un seuil de 3 ou plus semble le plus approprié, permettant une valeur prédictive négative optimale (respectivement 97 % et 98 % dans les cohortes de développement et de validation) et une valeur prédictive positive moyenne (respectivement 48 % et 36 % dans les cohortes de développement et de validation). Nous avons volontairement choisi de privilégier la valeur prédictive négative, c'est-à-dire la capacité du score à exclure l'intubation difficile, car nous pensons qu'il vaut mieux anticiper une intubation difficile par excès. Le score de MACOCHA permet donc d'identifier des patients à risque d'intubation difficile. De futures études sont nécessaires pour établir si le calcul du score avant chaque intubation pourrait aider à réduire l'incidence de l'intubation difficile non prévue et de ses complications. Réduire le taux très important de complications de l'intubation en réanimation est en effet l'objectif majeur de ce travail sur la prédiction de l'intubation difficile en réanimation.

Tableau 58.1

Calcul du score de MACOCHA.

Facteurs	**Points**
Facteurs liés au patient	
Score de **M**allampati III ou IV	5
Syndrome d'**A**pnées du sommeil	2
Mobilité **C**ervicale réduite	1
Ouverture de bouche limitée < 3 cm	1
Facteurs liés à la pathologie	
Coma	1
Hypoxémie sévère (< 80 %)	1
Facteurs liés à l'opérateur	
Non **A**nesthésiste	1
Total	**12**
M. Mallampati score III ou IV **A. A**pnées du sommeil **C. C**ervicale (mobilité rachidienne réduite) **O. O**uverture de bouche < 3 cm **C. C**oma **H. H**ypoxémie **A. A**nesthésiste non entraîné	
Codé de 0 à 12 **0** = facile **12** = très difficile	

Il faut noter que l'*Intubation Difficulty Scale* (IDS) est une échelle quantitative d'intubation difficile qui permet d'évaluer objectivement la complexité de l'intubation trachéale, mais *a posteriori* et non *a priori* [9].

Comment améliorer la préoxygénation avant intubation ?

Ventilation spontanée

Plusieurs manœuvres de préoxygénation en ventilation spontanée (par exemple 3 à 8 capacités vitales ou 3 minutes de ventilation à volume courant) existent et semblent être d'efficacité comparable [10]. Quelques détails techniques, cependant, peuvent être responsables de différences significatives. Premièrement, le clinicien doit être sûr que le masque est approprié à la morphologie du patient. Deuxièmement, le débit de gaz frais doit être assez fort pour homogénéiser la ventilation pulmonaire et diminuer l'impact des fuites. Troisièmement, les fuites doivent être évitées et diagnostiquées, soit en cas de ballon vide ou par l'absence d'une courbe de capnographie normale, car les fuites altèrent l'efficacité de la préoxygénation.

Il existe un reflet objectif de l'oxygène présent dans les poumons. Il s'agit de la concentration expirée en oxygène, qui permet d'évaluer la pression alvéolaire en oxygène (PAO_2). Lors de la préoxygénation, l'objectif communément adopté de PAO_2 est de 90 % [1, 10]. Cet objectif est atteint plus rapidement quand de l'oxygène pur est administré. Bien que le clinicien doive être conscient des complications potentielles de la dénitrogénation, telles que l'atélectasie, le bénéfice de parvenir à une fraction expirée en oxygène de 90 % avant de tenter l'intubation est supérieur aux risques de développement d'atélectasie.

Chez les patients de réanimation, le bénéfice d'une durée prolongée de préoxygénation en ventilation spontanée n'a pas été clairement démontré. Beaucoup d'entre eux présentent une insuffisance respiratoire aiguë avec un certain degré de shunt, une capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) réduite, et ne répondent pas aussi bien à l'administration d'oxygène que les patients subissant une chirurgie programmée [11]. Mort a mis en évidence une augmentation modérée de la PaO_2 après 4 minutes de préoxygénation (de 67 à 104 mmHg avant et après la préoxygénation). Malgré la préoxygénation, la moitié des 42 patients inclus dans l'étude ont présenté une hypoxie sévère pendant l'intubation [11]. De plus, une augmentation de la durée de préoxygénation de 4 à 8 minutes s'est avérée inefficace dans une étude ultérieure [12].

Position

La position du patient est également un facteur important lors de la préoxygénation pour limiter la diminution de la CRF. Des études ont rapporté que la préoxygénation en position semi-assise peut permettre d'atteindre une meilleure PAO_2. Cette position semi-assise pourrait également prolonger le temps avant hypoxémie chez des patients obèses subissant une chirurgie programmée [13]. Chez des patients non obèses subissant une chirurgie programmée, seulement une étude a fait état d'un impact bénéfique de la position proclive (tête surélevée à 20°) pendant la préoxygénation en termes de désaturation [14]. La position proclive ne semble pas bénéfique chez les patientes enceintes, probablement parce que l'utérus gravide refoule le diaphragme dans sa position la plus haute et à cause de l'effet délétère de la position assise sur le flux veineux cave inférieur. Chez les patients de réanimation, il n'y a à notre connaissance aucune étude ayant évalué la position proclive.

Ventilation non invasive (VNI) en pression positive

La pression expiratoire positive (PEP) associée à un haut débit d'oxygène est une méthode de préoxygénation qui a été évaluée chez le patient obèse morbide. Le but de la pression positive est d'augmenter la proportion de poumon aéré lors de la préoxygénation, et donc de limiter la diminution de la CRF. Cette limitation de la diminution de la CRF résulte en une augmentation des réserves pulmonaires en oxygène, et peut également permettre de conserver la capacité de fermeture (CF) en dessous de la CRF, et donc de maintenir les alvéoles ouvertes.

Au bloc opératoire, de nombreuses études ont montré un bénéfice de l'application d'une PEP avec oxygène pour la préoxygénation des patients obèses morbides [15, 16]. Par rapport à de l'oxygène seul, l'ajout d'une PEP de 10 cmH_2O pendant 5 minutes augmentait le temps avant désaturation et réduisait le taux d'atélectasies post-intubation [15, 16]. En effet, le pourcentage d'atélectasies mesuré par scanner réalisé juste après l'extubation était de 10 % dans le groupe oxygène *vs* 2 % dans le groupe PEP [15].

Dans une étude réalisée sur des patients obèses morbides, notre équipe a montré que la VNI (réglages : pression inspiratoire de 8 cmH_2O et PEP de 6 cmH_2O) pendant 5 minutes était sûre, faisable et efficace [17]. Nous avons rapporté que 95 % des patients atteignaient la cible de fraction expirée en oxygène de 90 % dans le groupe VNI comparé à 50 % dans le groupe oxygène seul [17]. L'impact de la combinaison d'une position proclive et de la VNI chez les patients obèses et non obèses chirurgicaux doit encore être évalué.

La préoxygénation par VNI a également été évaluée chez les patients de réanimation. Notre équipe a rapporté ses bénéfices par rapport à l'administration d'oxygène seul [18]. En effet, dans une étude randomisée contrôlée incluant des patients hypoxémiques, l'incidence de l'hypoxémie sévère ($SpO_2 < 80$ %)

dans les 30 minutes suivant l'intubation était de 7 % dans le groupe VNI (aide inspiratoire : 5-15 cmH_2O, PEP : 5-10 cmH_2O, FiO_2 = 100 %), comparée à 42 % dans le groupe oxygène. Pour réaliser de la VNI pendant 3 à 5 minutes chez les patients de réanimation, le masque facial disponible dans chaque chambre de réanimation est suffisant. Le patient doit être en position proclive, la FiO_2 réglée à 100 %, la pression inspiratoire réglée pour obtenir un volume courant entre 6 et 10 mL/kg et une fréquence respiratoire de 10 à 25 cycles/min. La durée de la procédure correspond usuellement au temps nécessaire à la préparation des drogues et outils pour intuber. Dans une étude ultérieure, la VNI incluse dans un protocole visant à diminuer les complications de l'intubation en réanimation était associée avec une diminution des hypoxémies vitales dans une étude multicentrique [3] (Tableau 58.2). La préoxygénation par VNI chez les patientes enceintes n'a jamais été formellement évaluée.

Tableau 58.2

Protocole de prise en charge de l'intubation en réanimation, adapté de Jaber [2] : « L'algorithme d'intubation en réanimation de Montpellier »

Pré-intubation
1. Présence de deux opérateurs 2. Remplissage (sérum salé isotonique 500 mL ou colloïdes 250 mL) en l'absence d'œdème cardiogénique 3. Préparation de la sédation à long terme 4. Préoxygénation pendant 3 min en VNI en cas de défaillance respiratoire aiguë (FiO_2 100 %, niveau d'aide inspiratoire entre 5 et 15 cmH_2O pour obtenir un volume de fin d'expiration entre 6 et 8 mL/kg et une PEP de 5 cmH_2O)
Per-intubation
5. Induction en séquence rapide : – Étomidate 0,2-0,3 mg/kg ou kétamine 1,5-3 mg/kg – Succinylcholine 1-1,5 mg/kg (en l'absence d'allergie, hyperkaliémie, acidose sévère, maladie neuromusculaire aiguë ou chronique, patient brûlé pendant plus de 48 h et traumatisme médullaire) – Rocuronium : 0,6 mg/kg IVD en cas de contre-indication à la succinylcholine ou un séjour prolongé en réanimation ou un facteur de risque de neuromyopathie 6. Manœuvre de Sellick
Post-intubation
7. Confirmation immédiate du placement de la sonde trachéale par capnographie 8. Noradrénaline si la pression artérielle diastolique reste inférieure à 35 mmHg 9. Début de la sédation à long terme 10. Initiation de la « ventilation protectrice » : volume courant 6-8 mL/kg, PEP < 5 cmH_2O et fréquence respiratoire entre 10 et 20 cycles/min, FiO_2 100 % pour une pression de plateau < 30 cmH_2O 11. Manœuvre de recrutement : PEP de 40 cmH_2O pendant 40 s, FiO_2 100 % (en l'absence de collapsus cardiovasculaire) 12. Maintien d'une pression de ballonnet à 25-30 cmH_2O

Oxygénothérapie à haut débit par Optiflow®

Nous avons réalisé récemment pour la première fois des mesures endotrachéales de fractions inspirées en oxygène (FiO_2) et de pression avec différentes techniques d'oxygénothérapie à haut débit de 15 à 45 L/min [19] : masque facial avec réservoir d'oxygène, canules nasales Optiflow® et masque facial étanche avec valve de Boussignac® [20]. Les résultats de cette première étude endotrachéale montrent que ces trois dispositifs permettent d'atteindre des FiO_2 élevées, de l'ordre de 90 % pour les canules nasales et le masque à haute concentration, et de l'ordre de 80 % pour le système Boussignac®. À l'inverse, seul le système Boussignac® permet de générer une pression dans les voies aériennes qui est positive durant l'ensemble du cycle ventilatoire, à l'expiration comme à l'inspiration. Si le masque d'oxygène à haute concentration fournit une pression nulle dans les voies aériennes, le système Optiflow® permet de générer une pression modeste, inférieure à 6 cmH_2O pour la PEP et inférieure à 3 cmH_2O pour la pression moyenne, bouche fermée. L'ouverture de la bouche entraîne un effondrement de la PEP et de la pression moyenne avec des mesures médianes respectivement inférieures à 3 et à 1 cmH_2O [19]. D'autres mécanismes expliquant une amélioration des échanges gazeux restent à déterminer [21]. Récemment, chez des patients de réanimation avec hypoxémie légère à modérée, une étude [22] vient de montrer une amélioration de la saturation en oxygène à la fin de la période de préoxygénation et une diminution des hypoxémies sévères pendant la

procédure d'intubation grâce à une préoxygénation par canules nasales Optiflow® par rapport au masque facial à réservoir d'oxygène. D'autres études sont en cours sur l'intérêt d'une préoxygénation par oxygénothérapie à haut débit par Optiflow® [23].

Manœuvres de recrutement

Comme discuté plus haut, le rationnel d'utilisation de la VNI pendant la préoxygénation est de recruter le tissu pulmonaire disponible pour l'échange gazeux : « ouvrir le poumon » avec l'aide inspiratoire et « le maintenir ouvert » avec la PEP, ce qui permet de limiter le dérecrutement alvéolaire. La combinaison de la dénitrogénation (avec une FiO_2 à 100 %) et de la période d'apnée associée à la période d'intubation peut considérablement diminuer le pourcentage de poumon aéré, et donc être responsable d'atélectasies. Chez les patients obèses préoxygénés sans pression positive, la proportion d'atélectasies suivant l'intubation peut représenter 10 % du volume pulmonaire total [15]. Une option pour limiter le dérecrutement alvéolaire est de ventiler le patient avec un ballon après l'intubation. Cependant, la pression délivrée ne peut pas être mesurée quand les patients sont ventilés avec cette méthode.

Une manœuvre de recrutement consiste en une augmentation transitoire de la pression inspiratoire. Plusieurs manœuvres existent, mais celle décrite le mieux dans cette situation consiste à appliquer une PEP de 40 cmH_2O pendant 30 à 40 secondes [24–26].

Au bloc opératoire, une première étude a évalué l'impact de l'application de plusieurs niveaux de PEP (0, 5, 10 cmH_2O) suivant l'intubation chez des patients obèses et non obèses programmés pour une chirurgie [26]. À chaque étape, le volume pulmonaire de fin d'expiration, l'élastance statique, les échanges gazeux et l'espace mort ont été mesurés. Chez les patients à la fois obèses et non obèses, une PEP de 10 cmH_2O comparée à l'absence de PEP a amélioré le volume pulmonaire de fin d'expiration et l'élastance sans effet sur l'oxygénation. Dans une autre étude, 66 patients obèses morbides (indice de masse corporelle : 46 ± 6 kg/m^2) programmés pour chirurgie ont été randomisés en trois groupes : préoxygénation conventionnelle, préoxygénation avec VNI et préoxygénation avec VNI + manœuvre de recrutement post-intubation [25]. L'étude a démontré que la combinaison d'une préoxygénation en VNI accompagnée d'une manœuvre de recrutement post-intubation aidait à maintenir à la fois les volumes pulmonaires et l'oxygénation pendant l'induction de l'anesthésie plus que la préoxygénation en VNI seule ou en oxygène pur. Un des principaux messages de cette étude est que, pour améliorer la PaO_2, une manœuvre de recrutement combinée à de la VNI peut être réalisée 5 minutes après l'intubation. À la fois l'oxygénation (PaO_2 : 234 ± 73 mmHg *vs* 128 ± 54 mmHg) et la capnie ($PaCO_2$: 42 ± 3 *vs* 40 ± 3 mmHg) étaient améliorées dans le groupe VNI + manoeuvre de recrutement comparé au groupe de VNI seule [27].

En réanimation, un essai randomisé contrôlé a été conduit par notre groupe chez 40 patients de réanimation intubés pour défaillance respiratoire aiguë [24]. La réalisation d'une manœuvre de recrutement immédiatement après l'intubation était associée avec une PaO_2 plus haute (sous 100 % de FiO_2) à la fois 5 minutes après l'intubation (93 ± 36 *vs* 236 ± 117 mmHg) et 30 minutes après l'intubation (110 ± 39 *vs* 180 ± 79 mmHg).

Quel type d'anesthésie utiliser pour l'intubation ?

Tout patient de réanimation doit être considéré estomac plein ; par conséquent, pour limiter l'inhalation, une induction en séquence rapide (ISR) doit être réalisée dans la plupart des cas [28]. L'ISR comporte un agent sédatif d'action rapide (agent sédatif) et un curare (agent paralytique) afin de créer des conditions d'intubation optimales et de limiter le risque d'inhalation. De nombreuses études ont confirmé son efficacité [29]. La sélection de l'agent d'induction et sa dose sont fondamentales.

Principaux agents hypnotiques

Étomidate

L'étomidate est un dérivé imidazolé sédatif et hypnotique, qui agit directement sur le complexe récepteur à l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), bloquant la neuro-excitation et produisant l'anesthésie. Il n'a pas d'effet analgésique. Il est donné à une dose de 0,3 mg/kg (pouvant aller jusqu'à 0,6 mg/kg), avec un délai d'action de 15 à 45 secondes et une durée d'action de 3 à 12 minutes. Si l'étomidate semble être la drogue d'induction idéale du point de vue de la stabilité hémodynamique, son injection même en dose unique entraîne une inhibition de l'activité de la 11-β-hydroxylase [30], responsable d'une altération de la fonction surrénalienne. Cet effet ne persiste pas au-delà de 24 h. Chez les patients de réanimation en sepsis [31, 32], les études et méta-analyses ont mis en évidence une augmentation [33], une stabilité [34] ou une diminution [35] du risque de mortalité après l'induction de l'anesthésie par étomidate. Dans une

étude prospective randomisée comparant l'induction par étomidate à l'induction par kétamine chez des patients intubés en urgence, Jabre *et al.* [34] n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes en termes de morbidité et de mortalité. Lors de l'intubation d'un patient de réanimation avec une possible insuffisance surrénalienne, le clinicien doit donc évaluer la balance bénéfices/risques entre le risque d'insuffisance surrénalienne et le bénéfice d'une stabilité hémodynamique qui pourrait être absente avec les autres agents d'induction. La substitution par hydrocortisone n'a pas montré d'effet bénéfique sur l'insuffisance surrénalienne induite par l'étomidate [36]. Chez les patients traumatisés, l'étomidate est indépendamment associé avec une augmentation de l'incidence de survenue des pneumopathies nosocomiales, qui pourrait être en lien avec la diminution de la réponse au test au synacthène induite par l'étomidate [37].

Kétamine

La kétamine est un agent anesthésique dissociatif, qui permet l'analgésie, l'amnésie et la sédation. La dose d'induction est de 2 à 3 mg/kg, avec un délai d'action de 45 à 60 secondes, et une durée d'action de 10 à 20 minutes. Elle stimule le récepteur N-méthyl-D-aspartate au niveau du complexe récepteur GABA, permettant neuro-inhibition et anesthésie, et excite les récepteurs opioïdes au niveau du cortex insulaire, du putamen et du thalamus, produisant l'analgésie [38]. Elle stimule les récepteurs à la catécholamine et le relargage de catécholamines entraînant une augmentation du rythme cardiaque, de la contractilité, de la pression artérielle moyenne et du flux sanguin cérébral [39]. Elle est également bronchodilatatrice. Elle préserve la respiration spontanée et est hémodynamiquement très stable, ce qui la rend très attractive chez les patients hypotendus [39]. Le phénomène de réémergence, c'est-à-dire l'expérience de rêves désagréables lors de l'émergence de l'anesthésie induite par la kétamine, est moins problématique lorsque l'usage de kétamine est suivi d'une sédation à court ou moyen terme après l'intubation. La controverse persiste concernant l'utilisation de kétamine chez des patients avec lésion cérébrale à cause de craintes au sujet de l'élévation de la pression intracrânienne (PIC). La kétamine pourrait augmenter la PIC suite à la stimulation sympathique. Cependant, en augmentant la pression de perfusion cérébrale, la kétamine pourrait également être bénéfique chez les patients avec lésion cérébrale [40]. Les preuves suggérant que la kétamine élève la PIC sont faibles, et que des lésions pourraient survenir suite à cette élévation de PIC encore plus faibles.

Midazolam

Le midazolam, benzodiazépine, de par ses conséquences hémodynamiques délétères et son délai d'action (début d'action : 2 minutes, pic d'action : 7 minutes après l'injection), n'est pas approprié pour l'ISR. En effet, la dose de routine de midazolam pour ISR est de 0,2 mg/kg. Avec cette dose, le midazolam entraîne une hypotension modérée chez les sujets sains, encore accentuée chez les patients de réanimation [41].

Thiopental

Le thiopental interagit avec le composant barbiturique du complexe récepteur GABA, entraînant une amnésie profonde et une sédation. La dose d'induction est de 3 à 5 mg/kg, avec un délai d'action de moins de 30 secondes, et une durée d'action de 5 à 10 minutes. Le thiopenthal supprime l'activité neuronale, en faisant un agent d'induction utile chez les patients hémodynamiquement stables avec élévation de la pression intracrânienne, épilepsie, saignement cérébral ou traumatisme. C'est un veinodilatateur avec des effets cardiaques inotropes négatifs, qui peut entraîner une hypotension profonde avec les doses d'induction utilisées pour l'anesthésie. Une dose réduite de 1 ou 2 mg/kg est recommandée en cas de défaillance hémodynamique. De plus, le thiopental entraîne un relargage d'histamine et peut induire ou exacerber un bronchospasme [42]. Le thiopental supprime le recrutement, l'activation et l'activité des globules blancs, à la fois *in vitro* [43] et *in vivo* [44]. Ces effets immunosuppressifs font des barbituriques de mauvais agents d'induction anesthésiques en cas de sepsis.

Propofol

Le propofol est un lipide très soluble, dérivé de l'alkylphénol qui agit sur le récepteur GABA, entraînant une sédation et une amnésie. La dose d'induction est de 1,5 à 3 mg/kg IV avec un délai d'action de 15 à 45 secondes, et une durée d'action de 5 à 10 minutes. Le propofol ne permet pas l'analgésie. Il réduit la résistance des voies aériennes et peut être utile chez les patients ayant un bronchospasme [45]. Ses effets neuro-inhibiteurs en font un bon agent d'induction chez les patients ayant une pathologie intracrânienne, s'ils sont hémodynamiquement stables. En effet, le propofol supprime l'activité sympathique, entraînant une dépression myocardique et une vasodilatation périphérique [46].

Quel agent hypnotique utiliser ?

Dans l'algorithme d'intubation de Montpellier (*cf.* Tableau 58.2), l'étomidate et la kétamine ont été retenus comme les agents hypnotiques de choix, car le plus souvent adaptés aux conditions d'intubation en réanimation. Cependant, le type d'agent hypnotique à utiliser peut être précisé selon le patient et les circonstances nécessitant l'intubation.

En cas de lésion neurologique

En cas de lésion cérébrale, c'est-à-dire chez le patient avec une PIC potentiellement élevée, une pression de perfusion cérébrale adéquate doit être maintenue pour prévenir des lésions cérébrales secondaires, donc éviter les élévations de PIC et maintenir une pression artérielle moyenne correcte. Pour ces raisons, l'étomidate ou la kétamine semblent être les agents d'induction de choix. Si le patient est hypertendu au moment de l'induction, l'étomidate est préférable car il n'élèvera pas davantage la pression artérielle. Chez les patients normotendus ou hypotendus, l'un ou l'autre agent peut être utilisé. Chez les patients sévèrement hypotendus, la kétamine est préférable. Le midazolam, le thiopental et le propofol ont été utilisés chez les patients avec lésions cérébrales, mais le risque d'aggravation de la lésion cérébrale par l'hypotension doit être pris en compte [47, 48]. Si ces agents sont utilisés, la dose devra être réduite pour minimiser le risque d'hypotension.

En cas d'épilepsie, le thiopental semble être la drogue de choix, toujours en réduisant les doses en cas d'hypotension. Le propofol est acceptable, l'étomidate peut entraîner des myoclonies (sans rapport avec une épilepsie) et un taux légèrement augmenté d'activité épileptique a été retrouvé à l'électroencéphalogramme comparé au thiopental [49], il peut cependant être utilisé en cas de défaillance hémodynamique.

En cas de bronchospasme

En cas de bronchospasme chez les patients hémodynamiquement stables nécessitant l'intubation, nous suggérons la kétamine ou le propofol, à cause de leurs propriétés bronchodilatatrices [45]. Chez les patients hypotendus, la kétamine ou l'étomidate sont plus appropriés. Aucun de ces agents n'entraîne de libération histaminique, au contraire du thiopental qui n'est donc pas recommandé pour cette raison.

En cas de maladie cardiovasculaire

En cas de maladies cardiovasculaires, l'étomidate semble approprié. La stabilité hémodynamique et l'absence d'hypertension induite le rendent préférable à d'autres sédatifs.

En cas de choc

En cas de choc, la kétamine ou l'étomidate semblent être les drogues de choix. La kétamine entraîne une stimulation sympathique qui pourrait augmenter les catécholamines endogènes. L'étomidate a, quant à lui, été incriminé pour sa suppression transitoire du cortisol endogène, comme discuté plus haut.

Quel curare utiliser ?

Deux curares sont disponibles pour l'ISR : la succinylcholine, un curare dépolarisant de courte durée d'action, et le rocuronium, un curare non dépolarisant de longue durée d'action (combiné au sugammadex, son antidote, pour décurarisation rapide si besoin). Une étude randomisée contrôlée en 2005 a montré une supériorité de la succinylcholine concernant les conditions d'intubation par rapport au rocuronium [50]. Cela a été confirmé par une revue de la littérature [51]. Le rocuronium, associé à son antidote (le sugammadex, en cas d'intubation impossible ou d'allergie), semble donc devoir être préférentiellement utilisé en cas de contre-indication à la célocurine (hyperkaliémie ou situation à risque d'hyperkaliémie comme acidose sévère, maladie neuromusculaire aiguë ou chronique, patient brûlé depuis plus de 48 h et traumatisme médullaire, antécédent d'hyperthermie maligne, déficit en pseudocholinestérases, allergie).

Faut-il utiliser un morphinique dans l'ISR ?

En l'état actuel des connaissances, un morphinique ne doit pas être utilisé dans une séquence d'ISR.

Faut-il faire la manœuvre de Sellick ?

L'intérêt théorique de la manœuvre de Sellick est de prévenir la remontée du contenu gastrique dans le carrefour oropharyngé et donc l'inhalation. Son utilisation reste controversée. Les essais randomisés contrôlés montrant son efficacité n'existent pas chez des patients à haut risque de régurgitation. Récemment,

il a été démontré que l'œsophage n'est pas complètement obstrué par la pression cricoïdienne [52] et que le cartilage cricoïdien peut se collaber pendant l'application de la pression, et donc ne pas comprimer l'œsophage. La manœuvre est souvent mal faite (pression insuffisante) [53] et la pression cricoïdienne pourrait induire une relaxation réflexe du sphincter inférieur de l'œsophage [54]. Elle peut également gêner la ventilation ou l'intubation. Malgré l'absence d'études randomisées prouvant son efficacité, la manœuvre de Sellick reste recommandée dans l'ISR [28]. En effet, même si elle résulte d'une occlusion œsophagienne incomplète, elle entraîne tout de même une compression de l'hypopharynx rétrocricoïdien, constituant une barrière physique à la régurgitation passive du résidu gastrique [55]. De plus, quelques séries et cas cliniques reportent une régurgitation significative après levée de la manœuvre de Sellick suivant l'intubation [56, 57].

Peut-on utiliser d'autres techniques que l'ISR ?

L'utilisation d'une sédation associée à une anesthésie locale de glotte pour permettre l'intubation vigile par fibroscopie est indiquée en cas d'intubation difficile prévue non urgente. En cas d'intubation difficile prévue urgente, une ISR devra être utilisée [28]. Dans tous les cas, même en cas d'intubation non difficile, tout patient de réanimation devra être considéré comme estomac plein et donc ne devra pas être ventilé au masque, en première intention. Par contre, en cas de désaturation suite à une difficulté d'intubation, il est important de rappeler que l'oxygénation doit être la priorité et donc la ventilation au masque réalisée.

Que faire de la sonde nasogastrique ?

Aucune étude randomisée n'a à ce jour évalué l'impact de la sonde nasogastrique sur le pronostic de l'ISR. Certaines études observationnelles de faible puissance ont été réalisées, ne permettant pas de conclure. En attendant de futures études, la pose, la conservation ou le retrait d'une sonde nasogastrique sont laissés à l'appréciation du clinicien.

Recommandations pour limiter les complications reliées à la procédure d'intubation : l'algorithme d'intubation en réanimation de Montpellier

La prise en charge des voies aériennes de patients à risque est un défi pour l'anesthésiste et/ou le réanimateur. La combinaison d'une réserve physiologique limitée chez ces patients et la difficulté potentielle de ventilation au masque et d'intubation rend nécessaire la planification attentive de l'intubation, avec une bonne connaissance des outils alternatifs et des stratégies au cas où les pratiques conventionnelles pour sécuriser les voies aériennes échoueraient. Les techniques de préoxygénation peuvent être combinées pour limiter le risque d'hypoxie pendant la tentative d'intubation. Pour limiter l'incidence des complications sévères survenant après cette procédure potentiellement hasardeuse, nous pensons que le processus complet (pré-, per- et post-intubation) devrait être guidé par des protocoles tournés vers la sécurité des patients. En réanimation, nous avons mis en place un algorithme d'intubation et décrit à travers une étude multicentrique comment la mise en place de tels protocoles améliore la sécurité de la prise en charge des voies aériennes [3]. Ce protocole (« L'algorithme d'intubation en réanimation de Montpellier ») est résumé dans le tableau 58.2.

- Brièvement, les interventions **en période de pré-intubation** consistent en un remplissage en l'absence d'œdème pulmonaire aigu, en une préoxygénation par VNI en cas de défaillance respiratoire aiguë [58], en la préparation de la sédation qui sera mise en place après l'intubation par l'équipe infirmière [59] et en la présence de deux opérateurs. La VNI appliquée pendant la phase de préoxygénation de trois minutes est réalisée par un ventilateur de réanimation (le plus souvent ceux qui servent à ventiler de façon invasive le patient) et un masque facial standard. Le niveau d'aide inspiratoire est réglé entre 5 et 15 cmH_2O et ajusté pour obtenir un volume de fin d'expiration entre 6 et 8 mL/kg de poids idéal théorique, la FiO_2 réglée à 100 % et un niveau de PEP de 5 cmH_2O utilisé.
- **Pendant la période d'intubation,** l'induction recommandée est une induction en séquence rapide (ISR), en utilisant des hypnotiques d'action courte et bien tolérés (étomidate ou kétamine) et un curare dépolarisant d'action rapide (succinylcholine ou rocuronium), avec application d'une pression cricoïdienne (manœuvre de Sellick).
- **Juste après l'intubation** (période post-intubation), nous conseillons la vérification de la position du tube par capnographie (une technique qui permet de confirmer la position endotrachéale de la sonde d'intubation et de vérifier l'absence de placement œsophagien), l'initiation d'une sédation-analgésie à long terme dès que possible [59, 60] (pour éviter l'agitation) et l'utilisation d'une ventilation mécanique

« protectrice » [61], comme définie par l'ARDS network. À n'importe quel moment, l'introduction des vasopresseurs est obligatoire dans le cas d'un collapsus hémodynamique sévère.

À tout moment, en cas de désaturation majeure due à une difficulté de mise en place de la sonde d'intubation par exemple, il ne faudra pas hésiter à reventiler le patient afin d'éviter l'hypoxémie sévère et l'arrêt cardiorespiratoire hypoxique, malgré le risque d'inhalation.

Outils d'intubation

Matériel d'intubation « classique »

Un laryngoscope standard est majoritairement utilisé. La lame métal a fait la preuve de sa supériorité sur la lame plastique, étant associée à un plus grand taux de réussite de laryngoscopies dans l'ISR [62]. La lame métal à usage unique semble supérieure à la lame métal réutilisable [63], diminuant les taux d'échec d'intubation.

En cas d'intubation difficile, l'ajout d'un stylet d'intubation (malléable ou long flexible angulé) peut être d'une grande aide (Fig. 58.1).

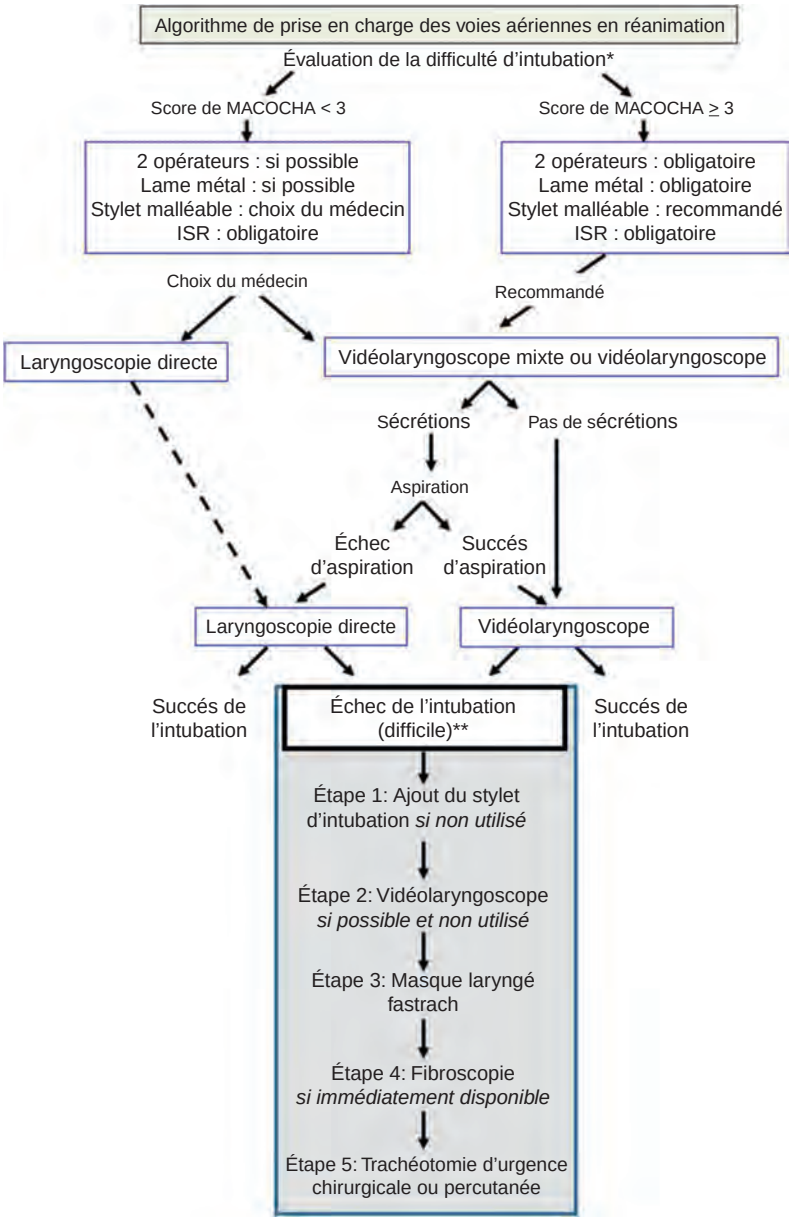


FIG. 58.1 Algorithme de prise en charge des voies aériennes en réanimation.

* La disponibilité de l'équipement pour la prise en charge des voies aériennes est vérifiée.

** Pendant la procédure entière, le patient devra être ventilé en cas de désaturation < 80 %. En cas de ventilation non adéquate et d'échec d'intubation, une ventilation non invasive d'urgence (dispositif supraglottique) devra être utilisé.

ISR = induction en séquence rapide.

La fibroscopie reste une solution réservée aux opérateurs très entraînés, car plus délicate qu'en situation réglée en anesthésie dans ce contexte d'intubation urgente, chez un patient souvent hypoxique.

Avant toute intubation, la présence d'une aspiration murale, du respirateur avec monitorage de la capnographie (indispensable afin de s'assurer de la position intratrachéale de la sonde rapidement, encore plus cruciale en réanimation qu'en anesthésie du fait des moindres réserves en oxygène de ces patients comme vu plus haut) et du chariot d'intubation doit être vérifiée (conférence d'experts sur l'intubation difficile de la SFAR parue en 2006 [28]).

Rôle des vidéolaryngoscopes

Les vidéolaryngoscopes sont des laryngoscopes indirects fibroptiques avec une caméra à l'extrémité d'une lame angulée. Les images sont transmises sur un écran vidéo. La lame est insérée dans la bouche et guidée vers le bas de la langue jusqu'à visualisation de la glotte. La sonde endotrachéale peut être visualisée sur l'écran et positionnée pour entrer par la glotte dans la trachée. De nouveaux vidéolaryngoscopes sont proposés pour améliorer la prise en charge des voies aériennes à la fois en anesthésie et chez les patients de réanimation. Ces dernières années, le rôle des vidéolaryngoscopes était encore discuté, en particulier en réanimation où les preuves scientifiques manquaient et où les conditions d'intubation sont plus difficiles qu'au bloc opératoire. Récemment, les vidéolaryngoscopes tels que le C-Mac® [64] ou le Glide-scope® [65] ont démontré leur efficacité en réanimation. De plus, notre groupe [66] a récemment évalué un nouveau vidéolaryngoscope mixte qui peut être utilisé comme un laryngoscope à vision à la fois directe ou indirecte. Cette étude prospective de type avant-après a montré que l'usage systématique d'un vidéolaryngoscope mixte pour l'intubation dans un processus d'amélioration qualité en utilisant un algorithme de prise en charge des voies aériennes réduisait significativement l'incidence de l'intubation difficile et/ou de la laryngoscopie difficile. Dans l'analyse multivariée, le groupe « laryngoscopie standard » était un facteur de risque indépendant d'intubation difficile et/ou de laryngoscopie difficile, tout comme un score de Mallampati III ou IV et un statut d'opérateur non expert. De plus, dans le sous-groupe de patients avec intubation difficile prédite par le score de MACOCHA [4], l'incidence d'intubation difficile était beaucoup plus haute dans le groupe « laryngoscopie standard » (47 %) que dans le groupe « vidéolaryngoscopie mixte » (0 %).

En résumé, les vidéolaryngoscopes semblent efficaces pour réduire l'intubation difficile en réanimation, comme confirmé par une récente méta-analyse [67], mais une large étude multicentrique est nécessaire pour évaluer si les complications de l'intubation pourraient être diminuées en utilisant ces vidéolaryngoscopes.

Dans une étude récente réalisée chez des patients obèses, les outils spécifiques à l'intubation difficile étaient moins utilisés en réanimation qu'au bloc opératoire en cas d'intubation difficile [7]. L'utilisation d'outils spécifiques à l'intubation difficile est donc à développer en réanimation. Le vidéolaryngoscope semble particulièrement adapté au contexte de la réanimation.

Algorithme de prise en charge des voies aériennes

Comme recommandé au bloc opératoire [68], un algorithme de prise en charge des voies aériennes est conseillé en réanimation (*cf.* Fig. 58.1). Premièrement, la difficulté de l'intubation est évaluée en utilisant le score de MACOCHA. La disponibilité de l'équipement de prise en charge des voies aériennes difficiles est vérifiée. Pendant la procédure, le patient devrait être reventilé en cas de désaturation < 80 %. En cas de ventilation non adéquate et d'échec d'intubation, une ventilation d'urgence non invasive (voies aériennes supraglottiques) doit être utilisée. Puis, si l'intubation difficile est prédite (MACOCHA-score ≥ 3), la présence de deux opérateurs et l'utilisation d'une lame métal [62] sont recommandées, tout comme l'utilisation d'un mandrin malléable. La vidéolaryngoscopie ou la vidéolaryngoscopie mixte sont également recommandées en première intention en cas d'intubation difficile prédite. Sinon, le choix du dispositif d'intubation est laissé à la discrétion du physicien. En cas de sécrétions abondantes persistantes après aspiration, la laryngoscopie directe est préférée à la vidéolaryngoscopie. Enfin, en cas d'échec d'intubation, un stylet d'intubation (malléable ou long flexible angulé) est ajouté en premier, suivi successivement de l'utilisation de la vidéolaryngoscopie si non utilisée en première intention, de l'utilisation du masque laryngé, de la fibroscopie et finalement la réalisation de sauvetage d'une trachéotomie percutanée ou chirurgicale.

Des études sont nécessaires pour évaluer si l'application de cet algorithme en réanimation permet la diminution de l'intubation difficile et de ses complications. Dans chaque réanimation, l'algorithme de prise en charge des voies aériennes pourrait être adapté au mieux selon les habitudes de la réanimation.

Conclusion

Afin d'optimiser la procédure d'intubation en réanimation, la mise en place de protocoles spécifiques de gestion de l'intubation et d'algorithmes de prise en charge des voies aériennes est fortement conseillée. Des facteurs prédictifs d'intubation difficile spécifiques à la réanimation ont été identifiés, permettant de définir des patients à risque d'intubation difficile en utilisant un score simple applicable au lit du patient. La préoxygénation est un standard de soins permettant d'augmenter les réserves pulmonaires en oxygène. Pour réaliser cette préoxygénation, la combinaison d'oxygène pur, de ventilation non invasive, de dénitrogénation et de manœuvres de recrutement post-intubation est recommandée. Les drogues et le matériel utilisés

pour l'intubation doivent être clairement identifiés et adaptés à chaque situation, prenant en compte les motifs d'intubation ainsi que la difficulté prévue de l'intubation. Dans ce contexte, de nouveaux dispositifs d'intubation comme les vidéolaryngoscopes pourraient être utilisés après une formation appropriée. Ces actions combinées ont pour but de permettre la diminution des complications modérées et sévères associées à la procédure à haut risque qu'est l'intubation en réanimation. Durant cette procédure, l'oxygénation doit rester encore et toujours la priorité.

MESSAGES CLÉS

L'intubation endotrachéale dans des conditions d'urgence et chez des patients de réanimation est associée à un taux élevé de complications immédiates et sévères (20 à 50 %).

L'hypoxémie et le collapsus cardiovasculaire représentent les complications initiales les plus fréquentes et graves, associées à la difficulté de prise en charge des voies aériennes.

Pour prévenir et limiter l'incidence des complications sévères suivant l'intubation, la préoxygénation en ventilation non invasive est bénéfique, associée à une manœuvre de recrutement après intubation.

Un nouveau score clinique (le MACOCHA-score) permet de mieux identifier les patients à haut risque d'intubation difficile et de ses complications.

Les données récentes en réanimation suggèrent que les vidéolaryngoscopes pourraient diminuer les taux de laryngoscopie et d'intubation difficiles.

Des recommandations pour une prise en charge des voies aériennes plus sûre et des algorithmes devraient être proposées dans chaque réanimation.

La capnographie pour le contrôle de la bonne position de la sonde doit être impérative pour toute intubation, comme cela est fait en anesthésie au bloc opératoire.

Références

[1] De Jong A., Jung B., Jaber S. Intubation in the ICU: we could improve our practice. *Crit Care.* 2014;18(2):209.

[2] Jaber S., Amraoui J., Lefrant J.Y., et al. Clinical practice and risk factors for immediate complications of endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. *Crit Care Med.* 2006;34(9):2355–2361.

[3] Jaber S., Jung B., Corne P., et al. An intervention to decrease complications related to endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. *Intensive Care Med.* 2010;36(2):248–255.

[4] De Jong A., Molinari N., Terzi N., et al. Early identification of patients at risk for difficult intubation in ICU: development and validation of the MACOCHA Score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(8):832–839.

[5] Peterson G.N., Domino K.B., Caplan R.A., et al. Management of the difficult airway: a closed claims analysis. *Anesthesiology.* 2005;103(1):33–39.

[6] Bourgain J.L., Jaber S. Preoxygenation: conditions of success. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29(3):187–188.

[7] De Jong A., Molinari N., Pouzeratte Y., et al. Difficult intubation in obese patients: incidence, risk factors, and complications in the operating theatre and in intensive care units. *Br J Anaesth.* 2015;114(2):297–306.

[8] Apfelbaum J.L., Hagberg C.A., Caplan R.A., et al. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American society of anesthesiologists task force on management of the difficult airway. *Anesthesiology.* 2013;118(2):251–270.

[9] Adnet F., Borron S.W., Racine S.X., et al. The intubation difficulty scale (IDS): proposal and evaluation of a new score characterizing the complexity of endotracheal intubation. *Anesthesiology.* 1997;87(6):1290–1297.

[10] De Jong A., Futier E., Millot A., et al. How to preoxygenate in operative room: healthy subjects and situations « at risk ». *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014;33(7-8):457–461.

[11] Mort T.C. Preoxygenation in critically ill patients requiring emergency tracheal intubation. *Crit Care Med.* 2005;33(11):2672–2675.

[12] Mort T.C., Waberski B.H., Clive J. Extending the preoxygenation period from 4 to 8 mins in critically ill patients undergoing emergency intubation. *Crit Care Med.* 2009;37(1):68–71.

[13] Dixon B.J., Dixon J.B., Carden J.R., et al. Preoxygenation is more effective in the 25 degrees head-up position than in the supine position in severely obese patients: a randomized controlled study. *Anesthesiology.* 2005;102(6):1110–1115 discussion 1115A.

[14] Baraka A.S., Hanna M.T., Jabbour S.I., et al. Preoxygenation of pregnant and nonpregnant women in the head-up versus supine position. *Anesth Analg.* 1992;75(5):757–759.
[15] Coussa M., Proietti S., Schnyder P., et al. Prevention of atelectasis formation during the induction of general anesthesia in morbidly obese patients. *Anesth Analg.* 2004;98(5):1491–1495.
[16] Gander S., Frascarolo P., Suter M., et al. Positive end-expiratory pressure during induction of general anesthesia increases duration of nonhypoxic apnea in morbidly obese patients. *Anesth Analg.* 2005;100(2):580–584.
[17] Delay J.M., Sebbane M., Jung B., et al. The effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation to enhance preoxygenation in morbidly obese patients: a randomized controlled study. *Anesth Analg.* 2008;107(5):1707–1713.
[18] Baillard C., Fosse J.P., Sebbane M., et al. Noninvasive ventilation improves preoxygenation before intubation of hypoxic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(2):171–177.
[19] Chanques G., Riboulet F., Molinari N., et al. Comparison of three high flow oxygen therapy delivery devices: a clinical physiological cross-over study. *Minerva Anestesiol.* 2013;79(12):1344–1355.
[20] Chanques G., Riboulet F., Molinari N., et al. Fraction of mask pressure transmitted to the trachea using the Boussignac's CPAP facemask. *Minerva Anestesiol.* 2014;80(3):397.
[21] Chanques G., Jaber S. Unexpected progress of an old intensive care therapy, oxygen: towards more comfort and less mechanical ventilation. *Rev Mal Respir.* 2013;30(8):605–608.
[22] Miguel-Montanes R., Hajage D., Messika J., et al. Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy to prevent desaturation during tracheal intubation of intensive care patients with mild-to-moderate hypoxemia. *Crit Care Med.* 2015;43(3):574–583.
[23] Vourc'h M., Asfar P., Volteau C., et al. High-flow nasal cannula oxygen during endotracheal intubation in hypoxemic patients: a randomized controlled clinical trial. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1538–1548.
[24] Constantin J.M., Futier E., Cherprenet A.L., et al. A recruitment maneuver increases oxygenation after intubation of hypoxemic intensive care unit patients: a randomized controlled study. *Crit Care.* 2010;14(2):R76.
[25] Futier E., Constantin J.M., Pelosi P., et al. Noninvasive ventilation and alveolar recruitment maneuver improve respiratory function during and after intubation of morbidly obese patients: a randomized controlled study. *Anesthesiology.* 2011;114(6):1354–1363.
[26] Futier E., Constantin J.M., Petit A., et al. Positive end-expiratory pressure improves end-expiratory lung volume but not oxygenation after induction of anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27(6):508–513.
[27] Constantin J.M., Jaber S. Preoxygenation in obese patient with non-invasive pressure support ventilation: keep the pressure! *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012;31(9):673–674.
[28] SFAR. *Intubation difficile.* Conférence d'experts 2006.
[29] Li J., Murphy-Lavoie H., Bugas C., et al. Complications of emergency intubation with and without paralysis. *Am J Emerg Med.* 1999;17(2):141–143.
[30] Molenaar N., Bijkerk R.M., Beishuizen A., et al. Steroidogenesis in the adrenal dysfunction of critical illness: impact of etomidate. *Crit Care.* 2012;16(4):R121.
[31] Chanques G., Annane D., Jaber S., et al. Enlarged adrenals during septic shock. *Intensive Care Med.* 2007;33(9):1671–1672.
[32] Jung B., Nougaret S., Chanques G., et al. The absence of adrenal gland enlargement during septic shock predicts mortality: a computed tomography study of 239 patients. *Anesthesiology.* 2011;115(2):334–343.
[33] Chan C.M., Mitchell A.L., Shorr A.F. Etomidate is associated with mortality and adrenal insufficiency in sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2012;40(11):2945–2953.
[34] Jabre P., Combes X., Lapostolle F., et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9686):293–300.
[35] Jung B., Clavieras N., Nougaret S., et al. Effects of etomidate on complications related to intubation and on mortality in septic shock patients treated with hydrocortisone: a propensity score analysis. *Crit Care.* 2012;16(6):R224.
[36] Payen J.F., Dupuis C., Trouve-Buisson T., et al. Corticosteroid after etomidate in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2012;40(1):29–35.
[37] Asehnoune K., Mahe P.J., Seguin P., et al. Etomidate increases susceptibility to pneumonia in trauma patients. *Intensive Care Med.* 2012;38(10):1673–1682.

[38] Rogers R., Wise R.G., Painter D.J., et al. An investigation to dissociate the analgesic and anesthetic properties of ketamine using functional magnetic resonance imaging. *Anesthesiology.* 2004;100(2):292–301.
[39] Hanouz J.L., Zhu L., Persehaye E., et al. Ketamine preconditions isolated human right atrial myocardium: roles of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels and adrenoceptors. *Anesthesiology.* 2005;102(6):1190–1196.
[40] Himmelseher S., Durieux M.E. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg.* 2005;101(2):524–534.
[41] Nordt S.P., Clark R.F. Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med.* 1997;15(3):357–365.
[42] Hirota K., Ohtomo N., Hashimoto Y., et al. Effects of thiopental on airway calibre in dogs: direct visualization method using a superfine fibreoptic bronchoscope. *Br J Anaesth.* 1998;81(2):203–207.
[43] Keel M., Mica L., Stover J., et al. Thiopental-induced apoptosis in lymphocytes is independent of CD95 activation. *Anesthesiology.* 2005;103(3):576–584.
[44] Schalen W., Messeter K., Nordstrom C.H. Complications and side effects during thiopentone therapy in patients with severe head injuries. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1992;36(4):369–377.
[45] Eames W.O., Rooke G.A., Wu R.S., et al. Comparison of the effects of etomidate, propofol, and thiopental on respiratory resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology.* 1996;84(6):1307–1311.
[46] Ebert T.J. Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans. *Anesthesiology.* 2005;103(1):20–24.
[47] Steiner L.A., Johnston A.J., Chatfield D.A., et al. The effects of large-dose propofol on cerebrovascular pressure autoregulation in head-injured patients. *Anesth Analg.* 2003;97(2):572–576.
[48] Choi Y.F., Wong T.W., Lau C.C. Midazolam is more likely to cause hypotension than etomidate in emergency department rapid sequence intubation. *Emerg Med J.* 2004;21(6):700–702.
[49] Jackson Jr. W.L. Should we use etomidate as an induction agent for endotracheal intubation in patients with septic shock? A critical appraisal. *Chest.* 2005;127(3):1031–1038.
[50] Sluga M., Ummenhofer W., Studer W., et al. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction of anesthesia and endotracheal intubation: a prospective, randomized trial in emergent cases. *Anesth Analg.* 2005;101(5):1356–1361.
[51] Perry J.J., Lee J.S., Sillberg V.A.H., et al. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2: CD002788.
[52] Smith K.J., Dobranowski J., Yip G., et al. Cricoid pressure displaces the esophagus: an observational study using magnetic resonance imaging. *Anesthesiology.* 2003;99(1):60–64.
[53] Clark R.K., Trethewy C.E. Assessment of cricoid pressure application by emergency department staff. *Emerg Med Australas.* 2005;17(4):376–381.
[54] Garrard A., Campbell A.E., Turley A., et al. The effect of mechanically-induced cricoid force on lower oesophageal sphincter pressure in anaesthetised patients. *Anaesthesia.* 2004;59(5):435–439.
[55] Rice M.J., Mancuso A.A., Gibbs C., et al. Cricoid pressure results in compression of the postcricoid hypopharynx: the esophageal position is irrelevant. *Anesth Analg.* 2009;109(5):1546–1552.
[56] Sellick B.A. Cricoid pressure to control regurgitation of stomach contents during induction of anaesthesia. *Lancet.* 1961;2(7199):404–406.
[57] Neelakanta G. Cricoid pressure is effective in preventing esophageal regurgitation. *Anesthesiology.* 2003;99(1):242.
[58] Futier E., Marret E., Jaber S. Perioperative positive pressure ventilation: an integrated approach to improve pulmonary care. *Anesthesiology.* 2014;121(2):400–408.
[59] Chanques G., Jaber S. Sedation assessment tool, sedation-algorithm, choice of sedation drugs: intricate concepts of an emergent clinical practice. *Intensive Care Med.* 2007;33:554–555.
[60] Chanques G., Jaber S., Barbotte E., et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1691–1699.
[61] Mercat A., Richard J.C., Vielle B., et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama.* 2008;299(6):646–655.
[62] Amour J., Marmion F., Birenbaum A., et al. Comparison of plastic single-use and metal reusable laryngoscope blades for orotracheal intubation during rapid sequence induction of anesthesia. *Anesthesiology.* 2006;104(1):60–64.
[63] Amour J., Le Manach Y.L., Borel M., et al. Comparison of single-use and reusable metal laryngoscope blades for orotracheal intubation during rapid sequence induction of anesthesia: a multicenter cluster randomized study. *Anesthesiology.* 2010;112(2):325–332.

[64] Noppens R.R., Geimer S., Eisel N., et al. Endotracheal intubation using the C-MAC(R) video laryngoscope or the Macintosh laryngoscope: a prospective, comparative study in the ICU. *Crit Care.* 2012;16(3):R103.
[65] Kory P., Guevarra K., Mathew J.P., et al. The impact of video laryngoscopy use during urgent endotracheal intubation in the critically ill. *Anesth Analg.* 2013;117(1):144–149.
[66] De Jong A., Clavieras N., Conseil M., et al. Implementation of a combo videolaryngoscope for intubation in critically ill patients: a before-after comparative study. *Intensive Care Med.* 2013;39(12):2144–2152.
[67] De Jong A., Molinari N., Conseil M., et al. Video laryngoscopy versus direct laryngoscopy for orotracheal intubation in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2014;40(5):629–639.
[68] Amathieu R., Combes X., Abdi W., et al. An algorithm for difficult airway management, modified for modern optical devices (Airtraq laryngoscope; LMA CTrach™): a 2-year prospective validation in patients for elective abdominal, gynecologic, and thyroid surgery. *Anesthesiology.* 2011;114(1):25–33.

CHAPITRE 59

Trachéotomie

E. L'Her; A. Bazire; P. Bailly; C. Tromeur

Si la trachéotomie est un des gestes chirurgicaux les plus anciens, sa place dans le contrôle des voies aériennes en réanimation reste toutefois controversée, en particulier en ce qui concerne le moment le plus adéquat pour la réaliser. Peu d'études se sont intéressées au bénéfice pronostique induit par la trachéotomie et encore moins au devenir à moyen et long terme de ces patients. En réanimation médicale, le recours à une trachéotomie reste le plus souvent envisagé après une durée prolongée d'intubation, ou après un échec du sevrage de la ventilation mécanique. Dans ces indications, elle aura pour but de favoriser la toilette bronchique, d'améliorer la mécanique respiratoire (diminuer les résistances des voies aériennes, le travail respiratoire, l'espace mort trachéal) et le confort du patient. Les motifs potentiels de recours à la trachéotomie sont donc multiples mais peu reposent sur des bases scientifiques solides. Les contre-indications à sa réalisation sont actuellement rares, essentiellement représentées par des causes infectieuses locales et les troubles de l'hémostase. Les techniques employées sont nombreuses, mais la technique chirurgicale conventionnelle est supplantée depuis une dizaine d'années par les techniques percutanées. Celles-ci sont de réalisation simple au lit du patient et présentent vraisemblablement moins de risques de complication que les techniques chirurgicales.

Bénéfices potentiels induits par la trachéotomie

Quelles que soient les modalités pratiques et les simplifications techniques actuelles, le recours à un geste invasif comme la trachéotomie ne se justifie qu'après en avoir envisagé les avantages et les inconvénients, par rapport au maintien d'une intubation translaryngée.

Stabilité de l'abord trachéal

Une plus grande stabilité de l'abord trachéal par trachéotomie est souvent évoquée afin de justifier sa réalisation, en particulier en cas d'assistance ventilatoire prolongée chez des patients agités ou présentant des niveaux divers d'altération de la conscience. Si le risque de décanulation accidentelle est rare avec une trachéotomie, 7 à 11 % des patients intubés par voie translaryngée vont par contre s'extuber de façon non programmée au cours de leur séjour en réanimation. Cette extubation non programmée est le plus souvent volontaire, essentiellement au cours du sevrage ventilatoire (55 % à 80 % des extubations non programmées), mais aussi accidentelle lors des soins [1, 2]. La nécessité de réintubation est élevée, proche de 75 % dans le groupe des patients extubés de façon accidentelle [1]. La morbidité de ces extubations non programmées n'est pas clairement définie, mais une prolongation de la durée totale d'assistance ventilatoire est probable. *A contrario*, le taux de réintubation est faible dans le groupe des patients s'extubant volontairement ce qui sous-entend également qu'un certain nombre de patients restent ventilés plus longtemps que nécessaire.

Amélioration du confort du patient

L'amélioration présumée du confort du patient est un motif très fréquent de recours à la trachéotomie. Celle-ci doit permettre au patient de communiquer plus facilement par un langage articulé et permettre une reprise plus précoce de l'alimentation orale, même si ces objectifs pratiques semblent parfois négligés par les équipes.

Très peu d'études se sont en fait réellement penchées sur ce problème du confort du point de vue du patient lui-même, tant celui-ci semble évident pour les praticiens et les équipes soignantes. À partir d'un questionnaire, Astrachan *et al.* mettaient en évidence une très forte appréciation de la trachéotomie au

sein d'une équipe infirmière de réanimation, tant en termes d'amélioration du confort des patients que de simplification de leur tâche de soins, en cas d'assistance ventilatoire de plus de 10 jours [3]. Dans une étude rétrospective, l'équipe de la Pitié mettait effectivement en évidence un bénéfice en termes de réduction des besoins en sédatifs et analgésiques chez les patients ventilés après trachéotomie [4]. Néanmoins, dans une étude prospective spécifiquement dédiée à l'étude de l'anxiété chez des patients ventilés en réanimation et présentant un état relationnel satisfaisant, l'analyse secondaire ne mettait en évidence aucune différence du niveau d'anxiété entre les patients trachéotomisés et ceux non trachéotomisés, ce niveau moyen d'anxiété ne variant pas au fil du temps [5]. L'impact direct de la réalisation d'une trachéotomie sur le vécu du patient lui-même semble donc discutable.

Possibilité d'aspirations trachéales prolongées

La possibilité de maintenir un abord trachéal direct prolongé permettra des aspirations trachéales répétées, y compris chez des patients bronchorrhéïques non ventilés. Ceci est considéré d'un intérêt majeur chez les patients admis pour une pathologie neurologique centrale avec altération de l'état de conscience. Toutefois, des alternatives existent comme l'extubation précoce, indépendamment du score de Glasgow [6], avec éventuelle réalisation d'aspirations endoscopiques et nasotrachéales répétées. Peu d'équipes continuent d'utiliser la minitrachéotomie (autrement appelée cricotomie ou cricothyroïdotomie) dans cette indication, en l'absence de validation satisfaisante de l'intérêt de cette technique.

Bénéfices en termes de mécanique respiratoire

Wright *et al.* ont pu démontrer que la réalisation d'une trachéotomie permettait de diminuer la résistance des voies aériennes, par rapport à une intubation translaryngée [7]. Diehl *et al.* constataient quant à eux une diminution du travail respiratoire, essentiellement dans sa composante résistive, chez huit patients de réanimation médicale présentant des difficultés de sevrage [8]. Outre une réduction de longueur et d'espace mort, le changement systématique et régulier de la canule de trachéotomie permettrait de limiter les conséquences mécaniques liées à une obstruction endoluminale progressive, contrairement à ce qui est observé pour un patient intubé par voie translaryngée. L'emploi de canules avec des chemises internes amovibles permet de régler simplement ce problème par un nettoyage quotidien, même si la canule interne est également elle-même susceptible de réduire le diamètre interne et donc d'augmenter les résistances. L'obstruction aiguë est de plus aisément curable par changement de la canule ou de la chemise interne.

Dans le cas des sevrages ventilatoires difficiles, de par sa plus grande stabilité comparativement à une sonde d'intubation, la trachéotomie pourrait favoriser la répétition et la prolongation des séances de sevrage. Dans une étude randomisée récente [9], le dégonflage du ballonnet de la canule lors de séances de ventilation spontanée prolongée sur tube en T semblait indépendamment associé à une réduction de la durée du sevrage, mais également à une diminution des infections respiratoires, vraisemblablement par le biais d'une réduction des troubles de déglutition. Il semble toutefois essentiel de signaler que les troubles de déglutition sont le plus souvent liés à la présence de la canule elle-même et que cette préoccupation est inexistante dans le cas d'une intubation endotrachéale.

Malgré des avantages physiologiques certains en termes de mécanique ventilatoire, les données existantes ne nous permettent pas toutefois de confirmer l'impact clinique réel de la trachéotomie sur la durée de sevrage du ventilateur et donc d'en recommander la pratique systématique dans cet objectif.

Choix du moment de la trachéotomie

Le choix du moment le plus adéquat pour réaliser une trachéotomie a été le sujet de nombreuses études ces dernières années. Lors de la discussion, il doit être pris en compte le rapport bénéfice/risque d'une intubation translaryngée prolongée, le délai présumé de maintien du contrôle des voies aériennes, le degré de confort du patient intubé, la présence de contre-indications absolues ou relatives à une trachéotomie, les problèmes d'aspiration bronchique, mais aussi le désir du patient ou de son entourage proche, particulièrement lorsque se dessine la perspective d'une assistance ventilatoire au long cours. En l'absence de critères fiables permettant de prédire la durée de la ventilation mécanique, une trachéotomie réalisée de façon précoce (c'est-à-dire avant une première tentative de sevrage ventilatoire et d'extubation) est susceptible d'améliorer le confort de certains patients qui vont justifier d'une assistance ventilatoire prolongée, mais elle les expose également au risque de prolongation de la ventilation mécanique. Au-delà même d'une potentielle prolongation de la durée du sevrage, la réalisation précoce d'une trachéotomie expose également au risque de réaliser un abord trachéal invasif chez des patients qui pourraient ne pas poser de problèmes ultérieurs de sevrage [10].

Arguments en faveur d'une trachéotomie précoce

Les partisans d'une trachéotomie précoce ont longtemps avancé l'argument que l'intubation prolongée était susceptible de générer des lésions laryngées précoces et difficilement réversibles. Pour cette raison, elle a longtemps été réalisée de façon très précoce chez les patients polytraumatisés. Cette attitude reposait également sur des études mettant en évidence une diminution de l'incidence de pneumopathies nosocomiales et de la durée totale de ventilation artificielle lorsque la trachéotomie est réalisée initialement ou dans les quatre premiers jours de la prise en charge [11, 12]. Les explications avancées par les différents auteurs étaient que cette attitude permettrait d'éviter la conjonction de plusieurs phénomènes pathologiques néfastes : immobilité laryngée et lésions des muqueuses sous-glottiques induites par l'intubation translaryngée, lésions trachéales et absence de ventilation de l'espace sous-glottique induites par la trachéotomie. Dans une étude prospective, Whited évaluait la présence de lésions laryngotrachéales liées à une intubation translaryngée dans les 24 heures et les 3 à 6 mois suivant l'extubation [13]. Les lésions laryngotrachéales sévères ainsi que la nécessité de trachéotomie après extubation étaient significativement plus fréquentes chez les patients ayant été intubés par voie translaryngée plus de 10 jours. Dans une étude rétrospective sur un collectif de 52 patients traumatisés crâniens, Lanza *et al.* remarquaient quant à eux que le facteur favorisant la survenue de complications de la trachéotomie était la durée d'intubation l'ayant précédée, en particulier si celle-ci était supérieure à 10 jours [14]. Dans une étude randomisée nord-américaine extrêmement discutée, les auteurs objectivaient un bénéfice franc de la réalisation d'une trachéotomie précoce (avant la 48^{e} heure suivant l'admission) en termes de mortalité et de morbidité en réanimation, sur une population de 120 patients médicaux supposés nécessiter une assistance ventilatoire supérieure à 14 jours [15]. Les problèmes majeurs soulevés par cette étude ne doivent cependant pas être occultés : 1) absence de définition objective des patients inclus ; 2) absence de notion du devenir des patients après trachéotomie, ceux-ci étant alors très souvent transférés, ventilés dans d'autres unités et donc perdus de vue. Dans une étude observationnelle de cohorte récente, réalisée sur un collectif de 1 154 patients trachéotomisés, la réalisation précoce d'une trachéotomie (≤ 8 jours) était associée à une durée plus courte d'assistance ventilatoire, de durée de séjour en réanimation ou à l'hôpital, mais sans différence en termes de mortalité en comparaison avec le groupe contrôle des patients trachéotomisés de façon plus tardive (> 8 jours) [16].

Arguments en faveur du maintien prolongé d'une intubation translaryngée

Dans une étude prospective ancienne, Stauffer *et al.* [17] mettaient en évidence 60 % de réduction de la lumière trachéale après trachéotomie, celle-ci étant réalisée de façon assez tardive (délai moyen d'intubation translaryngée de 10 jours). Par contre, seulement 19 % de sténoses trachéales, dont une très faible proportion de sténoses significatives, étaient constatées chez les patients n'ayant bénéficié que d'une intubation translaryngée prolongée. Sur un collectif important de patients, Richard *et al.* notaient une incidence de sténoses trachéales de 20 % après ventilation mécanique [18]. Cette incidence des sténoses trachéales était de 29 % chez les patients trachéotomisés, contre seulement 13 % chez les patients uniquement intubés par voie translaryngée. Les auteurs notaient toutefois que chez les quelques patients ayant été trachéotomisés initialement, le taux de complications était significativement plus faible que dans les deux autres groupes confondus. Ces données épidémiologiques, associées à la rareté de sténose trachéale pour des durées d'intubation translaryngée de moins de 6 jours, ont longtemps fait partie des arguments justifiant de reculer l'échéance de la trachéotomie, tout en espérant pouvoir y surseoir et finalement extuber le patient.

Il est parfois évoqué un risque d'infection ou de colonisation des voies aériennes supérieures chez le patient trachéotomisé. Cette incidence d'épisodes infectieux, supposée plus élevée chez le patient trachéotomisé, serait liée à un risque accru d'inhalation tel qu'objectivé en scintigraphie par Schönhofer *et al.*, chez des patients ventilés au long cours et alimentés par voie orale [19]. Par instillation orale de bleu de méthylène, Cameron *et al.* ont également mis en évidence des inhalations à répétition chez les patients trachéotomisés, alors que celles-ci étaient inexistantes chez les patients intubés par voie translaryngée [20]. Ces résultats, bien que contredits par l'étude de Treloar *et al.* [21], pourraient en partie expliquer l'incidence plus élevée (68 contre 36 %) de colonisation ou de pneumopathie nosocomiale observée chez les patients trachéotomisés [22]. Dans une autre série, Cross et Roup mettaient en évidence une incidence des pneumopathies nosocomiales de 0,3 % chez le patient non intubé, de 1,3 % chez les patients ventilés sur sonde translaryngée, de 25 % chez les patients trachéotomisés non ventilés et de 66 % chez les patients trachéotomisés et ventilés [23]. Une fois de plus ces données sont malheureusement extraites d'études non randomisées, avec une population de patients très hétérogène.

Dans une étude de cohorte réalisée en Caroline du Nord, Cox *et al.* objectivaient une augmentation majeure (× 3) de l'incidence de réalisation de trachéotomie en réanimation sur une période de 10 ans, vraisemblablement liée à l'avènement des techniques percutanées [24]. Si cette augmentation du recours à une trachéotomie était également accompagnée d'une diminution de la mortalité hospitalière globale et de la durée de séjour de l'ensemble des patients pris en charge pour détresse respiratoire, le recours à une assistance ventilatoire prolongée et les situations de dépendance des patients augmentaient également de façon considérable.

Plusieurs études prospectives durant les dix dernières années ont cherché à mettre en évidence un bénéfice à la réalisation d'une trachéotomie précoce. Contrairement aux séries de Lesnik et Rodriguez [11, 12], Dunham et Lamonica dans une étude comparant également une démarche de trachéotomie précoce à celle d'une trachéotomie plus tardive, ne mettaient en évidence aucune différence en termes de complications laryngées entre les deux groupes [25]. Cette étude objectivait par contre l'importance de la pathologie sous-jacente, avec dans le groupe de patients traumatisés crâniens un taux de lésions laryngées de 33 %, contre 6 % chez les autres patients. Plus récemment, Sugerman *et al.* ne remarquaient pas non plus de bénéfice au recours précoce à une trachéotomie [26]. Dans l'étude TracMan réalisée au Royaume Uni [27], 909 patients susceptibles de nécessiter une ventilation mécanique prolongée de plus de 7 jours étaient randomisés soit pour une trachéotomie précoce (≤ 4 jours), soit pour une trachéotomie tardive (> 10 jours), si celle-ci restait encore indiquée à cette date. 455 patients ont été trachéotomisés de façon précoce et au final seuls 45 % des patients ont été trachéotomisés dans l'autre groupe. Aucune amélioration de la durée de séjour ou de diminution de la mortalité au 30^{e} jour n'était observée dans le groupe « trachéotomie précoce ».

Attitude proposée

Une première méta-analyse concluait que la réalisation d'une trachéotomie précoce ne permettait aucune amélioration des paramètres pronostiques usuels (durée de séjour, mortalité, incidence des pneumopathies associées à la ventilation mécanique, complications autres et diminution de la sédation) [10]. Ces résultats ont été confirmés par deux méta-analyses successives, dont la dernière, réalisée en 2014 incluait les résultats de 9 études randomisées [28, 29]. Les auteurs de ces différentes analyses pointent le fait essentiel que la nécessité d'une assistance ventilatoire prolongée est extrêmement difficile à anticiper chez un patient donné et qu'une sélection adéquate des patients susceptibles de bénéficier d'une trachéotomie précoce semble donc difficile. Comme clairement observé dans l'étude Tracman, la réalisation systématique d'une trachéotomie précoce chez un patient risquerait de faire réaliser un geste potentiellement inutile pour 55 % d'entre eux [27].

Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument formel justifiant le recours systématique et précoce à la trachéotomie en réanimation, en dehors des indications évidentes liées à une obstruction des voies aériennes supérieures [30]. Aucun schéma de prise en charge ne peut donc être rigide et il devra dans tous les cas être adapté au patient et à sa condition physique. En prenant en compte l'ensemble des arguments développés, les experts de la conférence de consensus française sur l'abord trachéal avaient recommandé de ne pas réaliser de trachéotomie si la durée de la ventilation mécanique était présumée inférieure ou égale à 7 jours [31] et il ne semble pas que cette recommandation puisse être modifiée. Chez certains patients présentant un coma profond, ou justifiant une sédation de longue durée, le maintien prolongé d'une sonde d'intubation est envisageable. Chez d'autres patients, présentant des degrés variables d'altération de la conscience, les nécessités présumées de maintien prolongé du contrôle des voies aériennes et de la possibilité d'aspirations bronchiques régulières peuvent justifier le recours à une trachéotomie, sans qu'aucun indicateur objectif toutefoispuisse être proposé. Il peut également être suggéré qu'un essai préalable d'extubation dirigée précède toute réalisation d'une trachéotomie, y compris chez les patients présentant des troubles de la conscience [6]. Dans d'autres cas extrêmes, il sera préférable de discuter d'une limitation ou d'un arrêt des thérapeutiques actives, plutôt que de réaliser un geste technique ayant pour seul objectif de prolonger inutilement la vie.

Modalités pratiques

Quel opérateur et en quel lieu ?

Le bloc opératoire est le site idéal pour réaliser un geste chirurgical dans les meilleures conditions de sécurité, d'asepsie et de confort pour l'opérateur. Toutefois la faible disponibilité des locaux et des personnels, ainsi que les risques engendrés par le transport de patients parfois instables, font que la trachéotomie sera le plus souvent réalisée en réanimation au lit du patient, sauf cas difficile. Le taux de complications de la trachéotomie ne semble en fait pas différent selon son lieu de réalisation [32–36]. Tout

praticien, (chirurgien ou réanimateur) ayant une bonne expérience de la technique choisie (chirurgicale ou percutanée) peut réaliser une trachéotomie dans des conditions acceptables de sécurité. Simplicité et rapidité de la procédure, disponibilité des opérateurs, faible morbidité des différentes techniques entre des mains expérimentées et moindre coût [33–35], plaident à l'heure actuelle pour une réalisation de la trachéotomie au lit du patient, par le réanimateur.

Quelle technique choisir ?

Règles générales

Quelle que soit la technique envisagée, la préparation et l'installation du patient sont primordiales. Le patient doit être sédaté de façon profonde (voire même curarisé) afin de supprimer tout réflexe de toux, puis placé en décubitus dorsal strict avec la nuque en hyperextension. Les réglages du respirateur sont adaptés à la condition physiologique du patient. La surveillance du patient comportera au minimum un monitorage de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et de la SpO_2 en continu. Il peut être intéressant de surveiller l'$ETCO_2$ en raison du risque d'hypercapnie induit par les endoscopies bronchiques lors d'une trachéotomie percutanée, ainsi que pour vérifier le bon positionnement de la canule, même si celui-ci peut être assuré tout aussi rapidement par endoscopie. La peau est préparée de façon chirurgicale et une toilette oropharyngée antiseptique est réalisée. L'anesthésie générale peut être complétée par une anesthésie locale, avec ou sans vasoconstricteurs afin de limiter le risque hémorragique local. La conférence de consensus sur l'abord trachéal préconise l'information et le recueil systématique du consentement du patient ou de son entourage proche, consigné par écrit dans le dossier médical [31]. Cette procédure particulière d'information pour un geste spécifique, n'a cependant pas été évaluée de façon objective.

Le site de l'abord trachéal est idéalement compris entre le 2^{e} et le 4^{e} anneau trachéal. Les risques essentiels d'une trachéotomie trop haute sont la constitution d'une sténose sous-glottique difficilement curable et de lésions irréversibles de la voix. Les risques d'une trachéotomie trop basse, sous le 4^{e} anneau, sont ceux d'une lésion du tronc artériel brachiocéphalique, d'une sténose trachéale basse accessible uniquement par abord médiastinal, d'une décanulation accidentelle et d'une recanulation difficile. Le niveau de l'abord trachéal est repéré par palpation, associée éventuellement à une transillumination par endoscopie bronchique et/ou à un repérage échographique.

La disponibilité d'un bistouri électrique semble essentielle en cas de trachéotomie chirurgicale afin de permettre une coagulation efficace, mais elle est inutile en cas d'utilisation d'une technique percutanée.

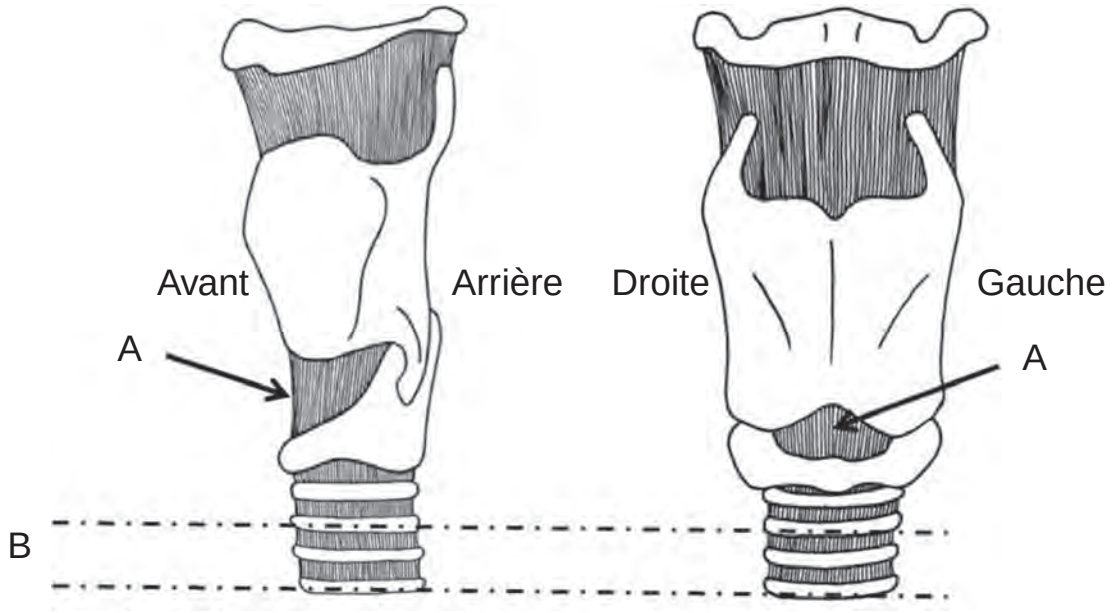


FIG. 59.1 Site de réalisation d'une trachéotomie et d'une cricotomie.

La cricotomie est un abord trachéal d'urgence. Elle sera réalisée au niveau de l'espace entre les cartilages thyroïde et cricoïde, au niveau d'une zone grossièrement ovale réputée avasculaire. Son repérage est simple par palpation : après repérage de la ligne médiane du cartilage thyroïde, descendre le doigt le long de l'axe jusqu'à perception de cet espace (A) ; située juste sous les cordes vocales, la membrane cricothyroïdienne vibre lors de la parole.

La trachéotomie sera quand à elle réalisée entre les 2e et 4e espaces trachéaux (B), soit à distance des cordes vocales afin de limiter le risque de lésions de celle-ci et permettre une chirurgie réparatrice en cas de sténose trachéale secondaire. Les espaces trachéaux disponibles sont parfois limités par l'anatomie du patient ; la trachéotomie ne devra pas non plus être plus basse afin de s'éloigner du tronc brachiocéphalique veineux (risque hémorragique) et du sternum (difficultés lors des changements de canule).

Trachéotomie chirurgicale

La technique de trachéotomie chirurgicale est souvent à tort considérée comme standardisée depuis sa description par Chevalier Jackson en 1909 [37], mais en fait de multiples variantes existent en fonction des opérateurs et des équipes. Après préparation et installation du patient, l'incision cutanée est médiane, environ 2 cm en dessous du cartilage cricoïde. Elle est selon les opérateurs, horizontale d'un bord à l'autre des chefs internes des muscles sterno-cléido-mastoïdiens, ou verticale courte afin de limiter le risque hémorragique lié à la proximité des vaisseaux du cou et les problèmes d'ordre esthétique. L'incision comprend la peau, le tissu sous-cutané, les muscles peauciers jusqu'aux muscles sous-hyoïdiens et les veines jugulaires antérieures. Celles-ci sont écartées, ou ligaturées et sectionnées. Il faut à ce stade rechercher par palpation la présence d'une artère innominée. La ligne blanche séparant les muscles sous-hyoïdiens est incisée puis écartée. L'isthme thyroïdien recouvrant habituellement les 2e et 3e anneaux trachéaux est récliné vers le haut, vers le bas, ou sectionné et suturé (voie transisthmique). L'ouverture trachéale peut être verticale ou horizontale, entre les 2e et 4e anneaux. En cas d'ouverture trachéale large avec perte de substance, celle-ci peut se faire sous forme d'un U à charnière supérieure ou inférieure (*flap* de Björk) ou par une fenêtre ronde emportant la face antérieure de 1 ou 2 anneaux.

Trachéotomie percutanée

La trachéotomie par voie percutanée, dérivée de la technique de canulation vasculaire de Seldinger, a été décrite dès 1955 par Sheldon [38], puis en 1969 par Toye et Wenstein [39]. Il faut toutefois attendre le milieu des années quatre-vingt pour qu'une technique de dilatation successive soit rendue accessible au réanimateur [40]. Les techniques disponibles à l'heure actuelle ont rendu le geste plus aisé au lit du patient. Les complications per- et postopératoires immédiates sont rares, vraisemblablement inférieures à celle de la technique chirurgicale [32–35, 41–43]. Les complications à long terme sont encore insuffisamment documentées (tout comme celles de la trachéotomie chirurgicale en réanimation), mais le taux de sténoses trachéales semble faible [44, 45]. Deux grandes variantes techniques sont utilisées : 1) trachéotomie par voie antérograde ; *i.e.* dilatation de dehors en dedans (techniques à la bougie, à la pince ou à la vis) ;

2) trachéotomie par voie rétrograde ; *i.e.* dilatation de dedans en dehors (comme pour une gastrostomie percutanée). La simplicité de réalisation du geste, associée à la fréquente expérience de ce type de geste pour la majorité des réanimateurs, permet de disposer d'une technique fiable d'abord trachéale en urgence, y compris dans les conditions les plus extrêmes [46].

Règles générales pour la réalisation d'une trachéotomie percutanée

Préparation et sécurisation des voies aériennes

Quelle que soit la technique percutanée choisie, la sonde d'intubation est positionnée sous les cordes vocales, afin de permettre la ponction trachéale sans percer le ballonnet et sans risquer de ponction au travers de l'œil de Murphy. Une alternative possible au repositionnement de la sonde, geste parfois délicat et source d'extubation accidentelle est de changer cette sonde endotrachéale par un masque laryngé, qui positionné en sus-glottique facilitera le geste tout en assurant une suppléance ventilatoire satisfaisante [47, 48]. Dans une étude prospective, randomisée, récente réalisée sur 50 patients consécutifs non sélectionnés, programmés pour recevoir une trachéotomie par une technique percutanée, aucune différence en termes de ventilation n'était observée lors de l'utilisation d'un masque laryngé en comparaison du maintien de la sonde d'intubation. Aucun effet secondaire spécifique n'était rapporté en cours de trachéotomie lors de l'utilisation d'un masque laryngé [49], malgré un taux d'échec de ventilation sur le masque laryngé non négligeable (8/25 patients), toujours chez les patients les plus instables. Cette procédure, si elle nécessite par prudence de ne réaliser la trachéotomie qu'en situation de stabilité clinique (c'est-à-dire de façon plutôt tardive), a de plus le grand avantage de permettre de visualiser les cordes vocales et le larynx afin d'évaluer les possibilités ultérieures de décanulation, ou encore de faciliter le repérage anatomique et la progression de la dilatation par une meilleure visualisation des anneaux trachéaux [50].

Repérage anatomique

Le repérage préalable du point de ponction est primordial. Il pourra se faire par palpation ou par transillumination en utilisant l'endoscope bronchique. Quelques équipes préconisent à l'heure actuelle la réalisation d'une échographie cervicale avant le geste afin d'évaluer la difficulté technique éventuelle, de faciliter le repérage des structures tissulaires et des vaisseaux, mais également de valider le bon déroulement de la procédure sans avoir besoin de réaliser une endoscopie initiale (fig. 59.2).

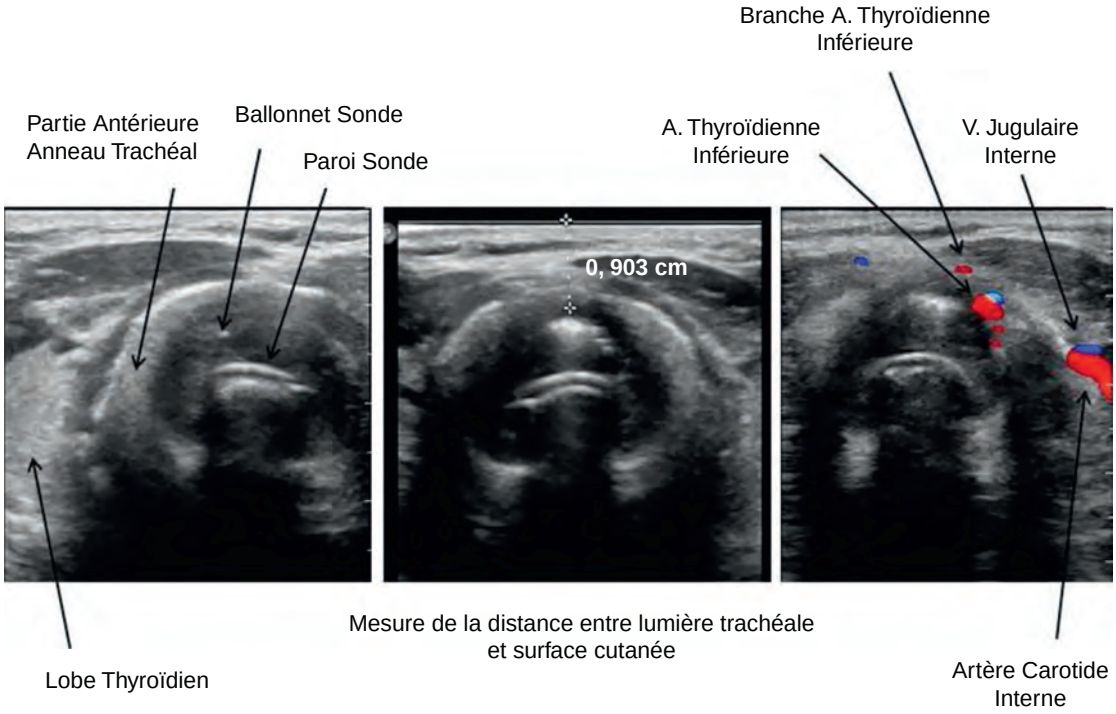


FIG. 59.2 Repérage anatomique par échographie cervicale.

De réalisation simple, une échographie cervicale avant la ponction trachéale permettra de mieux repérer les structures anatomiques avoisinantes (thyroïde, vaisseaux…), ainsi que la position de la sonde endotrachéale et du ballonnet, afin de permettre un meilleur repositionnement et d'éviter la perforation du ballonnet lors de la ponction trachéale. Elle permet également d'apprécier la difficulté potentielle du geste et la profondeur de ponction nécessaire. Le contrôle de la bonne position du trocard de ponction et/ou du guide métallique peut également être vérifié, permettant potentiellement de limiter les ponctions accidentelles de l'endoscope lors du geste – l'endoscopie pourrait être limitée à la période moins risquée de la mobilisation du guide métallique seul ou de la vérification du bon positionnement de la canule en fin de geste.

Changements de canule

En raison du faible calibre de l'orifice et du risque de refermeture rapide, un délai minimum de 5 jours est nécessaire avant d'effectuer le premier changement de canule. L'attitude la plus pragmatique consiste de notre point de vue à trachéotomiser d'emblée le patient en utilisant une canule de durée de vie prolongée (avec ou sans chemise interne), et de ne changer celle-ci qu'en cas de dysfonctionnement du matériel.

Techniques de trachéotomie par voie antérograde

Dilatation à la bougie selon Ciaglia

Décrite en 1985 [40], la trachéotomie par dilatation successive selon Ciaglia, simple de réalisation, a largement contribué au succès actuel de la voie percutanée et a fait l'objet de très nombreuses publications. Une aiguille de 15 Gauge est insérée dans la trachée de façon perpendiculaire. Après confirmation de la position trachéale de l'aiguille par aspiration, le guide métallique souple est inséré dans la trachée et l'aiguille retirée (fig. 59.3). Une incision latérale de quelques millimètres est réalisée de part et d'autre du guide. L'orifice de ponction est progressivement élargi à l'aide de dilatateurs de calibre croissant (12 à 36 French), coulissant sur le guide métallique et sur un surguide en téflon. Une canule de trachéotomie conventionnelle est ensuite introduite dans la trachée à l'aide d'un des derniers dilatateurs, toujours dirigée par le guide métallique [44, 51]. L'évolution de cette technique a été l'utilisation d'une seule et même bougie, de calibre progressivement croissant, technique qui est sans doute actuellement la plus répandue (fig. 59.4) et la plus étudiée [52].

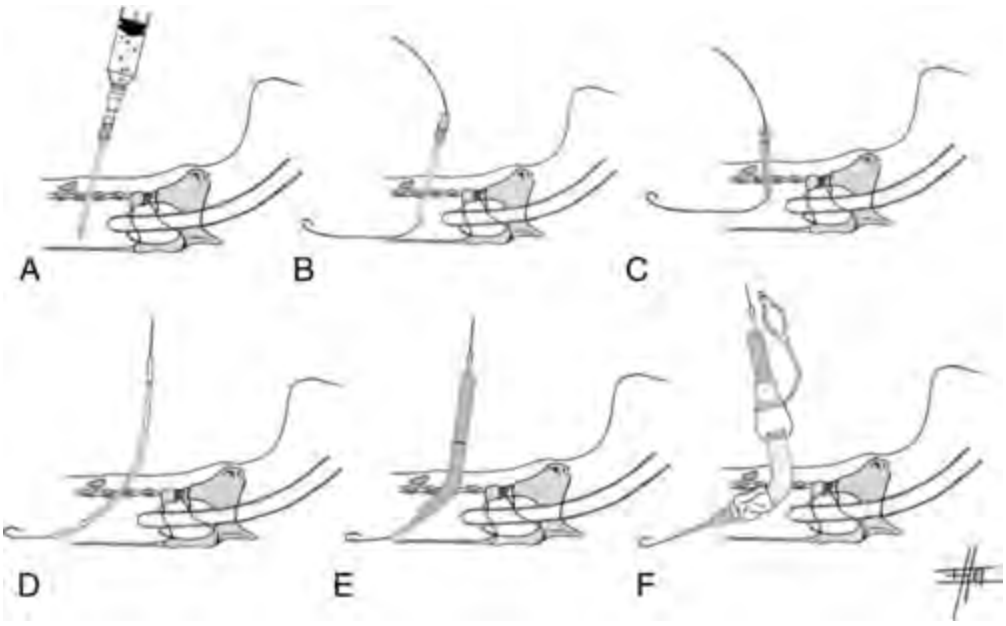


FIG. 59.3 Les différentes techniques de trachéotomie percutanée par voie antérograde.
La trachéotomie percutanée par voie antérograde consiste en une dilatation progressive de l'abord trachéal à l'aide de bougies, d'un dilatateur unique, ou d'une pince dédiée, après positionnement dans la trachée d'un guide métallique souple selon la technique classique de Seldinger : *A*) ponction trachéale par une aiguille de 15 Gauge et vérification de son bon positionnement par aspiration, puis contrôle endoscopique et/ou échographique ; *B*) insertion du guide métallique souple et retrait de l'aiguille ; *C*) après incision latérale de quelques millimètres, passage du surguide en téflon sur le guide métallique ; *D*) dilatation progressive de l'orifice par passage des dilatateurs sur le guide métallique et le surguide pour les dilatations à la bougie ou le dilatateur progressif, ou directement sur le guide métallique pour la dilatation à la pince ou à la vis ; *E*) insertion d'une canule de trachéotomie standard sur le guide métallique.

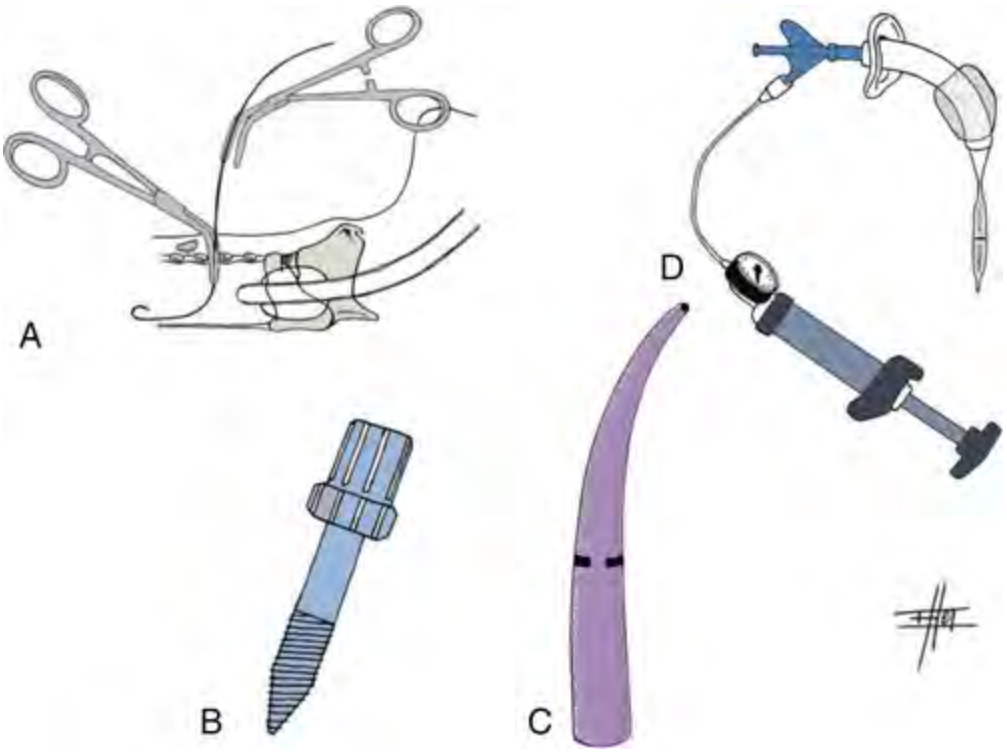


FIG. 59.4 Les principaux types de dilatateurs trachéaux utilisés par voie antérograde.
Quelle que soit la technique, le principe général de la dilatation trachéale est le même et aucune différence clinique significative n'a été objectivée entre les techniques, dont le choix repose sur l'expérience de chaque centre et de ses opérateurs. Chacun de ces dilatateurs, qu'il s'agisse de la pince de Griggs (A), de la vis de Frova (B), du dilatateur progressif de type Blue Rhino (largement copié par la majorité des fournisseurs de matériel médical), bénéficie d'une large utilisation. La technique Blue Dolphin de dilatation au ballon est sans doute la moins utilisée et ses avantages théoriques (dilatation radiale) ne sont validés par aucune étude clinique satisfaisante, même si les équipes qui l'utilisent semblent satisfaites de ses résultats.

Dilatation au ballon selon Ciaglia (Blue Dolphin)

Cette technique est la plus récente et elle a pour objectif théorique de réaliser une dilatation de façon radiale par gonflage d'un ballonnet, plus qu'une dilatation antérograde avec un risque d'enfoncement des cartilages trachéaux [53] (fig. 59.4). La diffusion réelle de cette technique n'est pas connue et les études de suivi sont extrêmement rares.

Dilatation à la pince selon Griggs

Parallèlement à la technique de dilatation successive, plusieurs dispositifs de dilatation à la pince ont été développés. La technique utilisant la pince *Rapitrach* [54] semble être la moins utilisée et n'est pas disponible en France. Elle a été rendue responsable d'un grand nombre de complications [55]. Toutefois Ambesh et Kaushik, dans une étude randomisée récente, comparant la technique de dilatation successive à celle de la dilatation à la pince Rapitrach, ne mettaient en évidence aucune différence en termes de complications entre ces deux techniques [56]. La technique de Griggs est sans doute la plus simple et la plus rapide de toutes les techniques percutanées disponibles (fig. 59.4). Après avoir réalisé une incision médiane de 1 à 2 cm, éventuellement associée à une dissection exploratrice, un guide métallique souple est introduit dans la trachée, de façon identique à la technique précédente. Une première dilatation est réalisée jusqu'à la trachée par un dilatateur court. Une pince métallique recourbée spécifique (stérilisable et réutilisable) est ensuite glissée sur le guide en position fermée. Elle est ouverte une première fois afin de dilater les espaces prétrachéaux, puis une deuxième fois afin de dilater l'orifice transtrachéal. La pince est alors retirée en position ouverte. La canule de trachéotomie est introduite dans la trachée sur le guide métallique à l'aide d'un obturateur spécial [57].

Dilatation à la vis selon Frova

Les principes généraux de cette technique sont tout à fait superposables à ceux des autres techniques antérogrades. La dilatation est réalisée d'un seul tenant, à l'aide d'une vis en matériau hydrophile, coulissant sur le guide métallique inséré dans la trachée de façon standardisée selon une technique de Seldinger (fig. 59.4) [58].

Techniques de trachéotomie par voie rétrograde

Dilatation rétrograde translaryngée selon Fantoni

Les intérêts potentiels de cette technique étaient une hémostase parfaite tout au long du geste en raison d'une dilatation progressive et du maintien en place continu de la canule, ainsi qu'un risque quasi nul de lésion du mur trachéal postérieur [59]. La réalisation du geste comprenait plusieurs étapes, ce qui en complique la compréhension au premier abord. Après un bref apprentissage, cette technique, dérivée de la gastrostomie percutanée, se révélait tout aussi simple de réalisation que les deux précédentes. Après ponction trachéale, un guide métallique souple est inséré dans la trachée de façon rétrograde, en direction de l'oropharynx. Le passage du guide au travers des cordes vocales se fait le long de la sonde d'intubation, après avoir transitoirement dégonflé le ballonnet, ou au travers de celle-ci. Après sortie du guide par la bouche, la sonde d'intubation conventionnelle est remplacée par une sonde à ballonnet de petit calibre, positionnée au niveau de la carène. Cette sonde permettra d'oxygéner et de ventiler le patient, tout en permettant le passage de l'ensemble canule-dilatateur au travers de l'oropharynx et en maintenant la continence des voies aériennes pendant la durée du geste. L'ensemble canule-dilatateur est glissé sur le câble et le câble est alors tracté progressivement, jusqu'à l'apparition sous la peau de l'extrémité métallique du dilatateur. La peau mise sous tension est incisée de part et d'autre du câble, afin de permettre l'issue de la canule. Le câble et le cône de dilatation sont sectionnés et la canule verticalisée sur un mandrin, puis dirigée vers la carène par une rotation de 180°. Il semble malheureusement que cette technique ne soit plus disponible en pratique courante.

Contrôle endoscopique

Les différentes techniques de trachéotomie percutanée sont dites aveugles. Les ponctions paramédiane, paratrachéale, ou à un niveau imprévu, sont autant de complications potentielles justifiant la réalisation systématique d'une endoscopie bronchique tout au long du geste [60, 61]. Outre son côté didactique, l'endoscopie permettra un positionnement adéquat de la sonde endotrachéale sous les cordes vocales, un repérage préalable par transillumination du niveau de ponction, essentiel en cas de repères anatomiques difficiles, et confirmera le caractère médian de la ponction trachéale [62, 63]. Elle permettra le contrôle final du geste, le bon positionnement de la canule, ainsi qu'une toilette bronchique. Cependant, ce contrôle endoscopique est une source fréquente de lésions accidentelles de l'endoscope, justifiant une avancée prudente de la fibre, idéalement après avoir déjà réalisé la ponction, inséré le guide métallique et retiré l'aiguille. L'usage de fibres à usage unique est une piste pratique intéressante pour les équipes réalisant de façon fréquente le geste, afin de limiter ce risque.

Comparaison trachéotomie chirurgicale/trachéotomie percutanée

Dans une série rétrospective de 60 patients, Graham *et al.* ne mettaient en évidence aucune différence significative en termes de complications et concluaient à une équivalence des deux techniques [64]. Griggs *et al.* dans une série prospective comparative [57], mais non randomisée, rapportaient un taux de complications de 4 % dans le groupe trachéotomie percutanée (n = 153 patients) contre 19 % dans le groupe trachéotomie chirurgicale (n = 74 patients). Hazard *et al.* dans la première étude randomisée comparant une technique de trachéotomie percutanée au lit, par le réanimateur (n = 22 patients), à la trachéotomie chirurgicale, au bloc opératoire, par le chirurgien (n = 24 patients), mettaient en évidence une diminution significative des complications postopératoires (en particulier des infections de stomie) dans le groupe percutané [65]. La durée du geste opératoire était significativement inférieure dans ce même groupe, par exemple la continence des voies aériennes était, selon les auteurs, maintenue de façon optimale. Dans une étude similaire, Friedman *et al.* remarquaient un taux de complications identique entre les deux techniques, mais soulignaient le bénéfice majeur à complications équivalentes, en termes de coût et de gain de temps, d'une trachéotomie réalisée par le réanimateur au lit du patient [66]. Dans une série prospective randomisée, Holdgaard *et al.* relevaient quant à eux un taux de complications hémorragiques et infectieuses postopératoires plus faible dans le groupe trachéotomie percutanée [67].

Les différentes études de coût comparant la trachéotomie par voies chirurgicale et percutanée sont essentiellement nord-américaines, c'est-à-dire difficilement applicables à notre système hospitalier. Un

certain nombre de données peuvent toutefois être prises en compte, telles que le coût du matériel et l'occupation des salles opératoires en cas de trachéotomie chirurgicale. Dans la très grande majorité des séries, la réalisation d'une trachéotomie percutanée en réanimation, contrôlée par endoscopie bronchique, semble de moitié moins coûteuse qu'une trachéotomie chirurgicale conventionnelle au bloc opératoire.

Pour peu que ceci soit une donnée importante, la durée de réalisation d'une trachéotomie percutanée serait inférieure de moitié (5-15 min en moyenne) à celle d'une trachéotomie chirurgicale (15-30 min en moyenne).

La très grande majorité des études publiées ces dix dernières années sur la trachéotomie en réanimation concerne une comparaison des techniques entre elles. Outre le problème majeur de la définition des indications, ce qui semble essentiel aujourd'hui d'un point de vue pragmatique est en fait l'appropriation d'une technique, qu'elle quelle soit, au sein d'une équipe donnée. À l'heure actuelle il semble plus aisé et plus sûr, compte tenu de l'expérience importante de très nombreux centres, d'acquérir l'expérience d'une technique de trachéotomie antérograde plutôt que de celle d'une trachéotomie chirurgicale.

Comparatif des différentes techniques percutanées

En sus de l'étude princeps d'Ambesh [56] comparant une technique de dilatation à la pince à une technique de dilatations successives, il n'existe à l'heure actuelle que très peu de séries randomisées comparant les différentes techniques percutanées entre elles et aucune d'entre elles ne permet de justifier de façon franche le choix d'une technique plutôt que l'autre, tant leurs résultats semblent équivalents, à niveau d'expertise identique. Dans une étude randomisée réalisée chez 120 patients comparant la dilatation à la pince à la dilatation progressive, aucune différence n'était objectivée entre les deux techniques [68]. Des résultats similaires étaient retrouvés en comparant la dilatation à la vis à la dilatation à la pince [69], ou encore entre dilatation progressive et dilatation au ballon [70].

En égard à leur faible taux de complications, le choix des opérateurs repose essentiellement sur des critères subjectifs et théoriques, ainsi que sur les expériences respectives des équipes et la disponibilité locale de tel ou tel kit : simplicité des techniques de dilatation antérograde, dilatation progressive avec hémostase continue et moindre risque de lésion du mur trachéal postérieur avec la technique rétrograde – mais la technique rétrograde ne semble plus disponible. En termes économiques, les différents kits disponibles semblent équivalents.

Le faible taux de complications à court et à long terme de la trachéotomie percutanée dans de nombreuses et parfois importantes séries ouvertes, associé aux résultats positifs des quelques études randomisées, plaident à l'heure actuelle pour une apparente supériorité de cet abord, ou tout au moins pour une équivalence des deux approches, percutanée ou chirurgicale. Leur simplicité et rapidité de réalisation respectives en font vraisemblablement les techniques de choix pour la majorité des patients de réanimation.

Cricotomie ou minitrachéotomie

Ces différentes terminologies ont été traditionnellement utilisées pour désigner une seule et même technique d'abord trachéal, essentiellement utilisée en urgence au cours des détresses respiratoires et/ou devant une situation d'intubation difficile imprévue. Cette technique consiste en un accès direct à la lumière trachéale, au travers de la membrane cricothyroïdienne avasculaire. Réputée simple et rapide de réalisation, la cricothyroïdotomie n'est toutefois maîtrisée que par un très faible nombre d'opérateurs et peut s'avérer difficile en cas d'absence de repère anatomique fiable. En dehors de l'urgence, elle a également été proposée dans deux indications particulières, qu'il convient d'analyser de façon séparée : la cricothyroïdotomie de faible calibre, ou minitrachéotomie et la cricothyroïdotomie de calibre conventionnel, pour un abord trachéal prolongé. Longtemps redoutée par les chirurgiens depuis les descriptions de sténoses laryngotrachéales et de modifications irréversibles de la voix par Chevalier Jackson en 1921 [71], la cricothyroïdotomie a transitoirement connu un regain d'intérêt en postopératoire de chirurgies majeures [72], avant l'avènement des techniques percutanées.

Minitrachéotomie pour oxygénation et toilette bronchique

Les indications potentielles de la minitrachéotomie sont l'oxygénation et la toilette bronchique de patients bronchorrhéïques, en particulier en cas de troubles de la conscience, ou en postopératoire. Cette technique permet l'insertion trachéale de canules de diamètre interne inférieur à 4 mm. Les dispositifs disponibles sont nombreux : insertion directe après incision cutanée et techniques percutanées. Le patient conserve la parole et la possibilité de s'alimenter, mais les voies aériennes ne sont pas protégées en l'absence de ballonnet occlusif.

Pedersen *et al.* ont étudié de façon prospective l'évolution de 79 patients ayant bénéficié d'une minitrachéotomie en raison d'une détresse respiratoire aiguë sur encombrement bronchique, au décours d'une intervention chirurgicale thoracique ou abdominale [73]. Les auteurs observaient une évolution favorable, sans nécessité ultérieure d'intubation, chez 87 % des patients. Au *et al.* confirmaient la simplicité du geste et la rareté des complications per- et postopératoires dans une autre série similaire [74].

En l'absence de séries comparatives objectivant un bénéfice clair de la minitrachéotomie dans ces indications, il est cependant impossible de recommander cette pratique en routine. Il est de plus licite de s'interroger sur la pertinence de cette technique, réalisée de façon « prophylactique » par certains auteurs.

Cricotomie pour assistance ventilatoire prolongée

L'abord trachéal par voie intercricothyroïdienne a été proposé à la place d'un abord trachéal conventionnel en raison de sa simplicité, de sa rapidité de réalisation et du faible nombre supposé de complications peropératoires. Elle a également été préconisée par certains auteurs en cas de sternotomie récente, en raison de son éloignement plus important de la cicatrice opératoire et de la séparation complète à ce niveau des tissus cervicaux et médiastinaux.

Brantigan et Grow en 1976, dans une très large série ouverte de 655 patients ayant été trachéotomisés par voie intercricothyroïdienne, ne rapportaient aucun cas de sténose sous-glottique et 7 cas de modifications transitoires de la voix [72]. Les auteurs en faisaient la technique de choix pour l'urgence, comme pour l'abord trachéal réglé en réanimation. Greiz *et al.* dans une série de 61 cricothyroïdotomies réalisées au lit du patient par le réanimateur, rapportaient également un taux de complications à court et moyen terme extrêmement faible. Aucun des patients autopsiés après décès ou contrôlés à plus de 3 mois de la décanulation ne présentait de sténose laryngée ou de modification de la voix [75]. Dans une série ouverte de 203 cricothyroïdotomies chirurgicales réalisées en réanimation, Holst *et al.* ne mettaient en évidence aucune complication sévère [76]. Dans leur série, 61 patients bénéficiaient d'une laryngoscopie et d'une exploration fonctionnelle respiratoire à plus de 6 mois de la décanulation, sans mise en évidence de sténose sous-glottique. Ils objectivaient toutefois des modifications de la voix chez 32 patients, ces modifications étant persistantes chez 12 patients. Ces résultats sont confirmés par d'autres études [77] et en particulier Barrachina *et al.* [78] qui ont réalisé leurs cricothyroïdotomies par voie percutanée, en utilisant la technique de dilatation successive.

À côté de ces données positives, Kuriloff *et al.* rapportaient toutefois en 1983, dans une série de 48 patients, une incidence de 52 % de complications à long terme de la cricothyroïdotomie, sans toutefois de nécessité de chirurgie réparatrice [79]. Il est important de noter que, outre le caractère restreint du nombre de patients dans cette série, seuls 3 des 16 patients décanulés présentaient une sténose sous-glottique significative et 3 autres patients une raucité de la voix. De plus, la durée moyenne d'intubation translaryngée préalable dans leur étude était de plus de 15 jours. Dans une analyse de la littérature, Cole et Aguilar mettaient par contre en évidence une relative sécurité de l'abord trachéal par cricothyroïdotomie, avec un taux de sténoses sous-glottiques faible (inférieure ou égale à 2 %), mais avec une incidence assez élevée (supérieure à 15 %) de modifications de la voix [80].

Références

[1] Betbesé A.J., Pérez M., Bak E., et al. A prospective study of unplanned endotracheal extubation in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 1998;26:1180–1186.

[2] Boulain T. Unplanned extubations in the adult intensive care unit. A prospective multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1131–1137.

[3] Astrachan D.I., Kirchner J.C., Goodwin W.J. Prolonged versus tracheotomy : complications, practical and psychological considerations. *Laryngoscope.* 1988;98:1165–1169.

[4] Nieszkowska A., Combes A., Luyt C.E., et al. Impact of tracheostomy on sedative administration, sedation level, and comfort of mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2005;33:2527–2533.

[5] Breckenridge S.J., Chlan L., Savik K. Impact of tracheostomy placement on anxiety in mechanically ventilated adult ICU patients. *Heart Lung.* 2014;43:392–398.

[6] Coplin W.M., Pierson D.J., Cooley K.D., et al. Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1530–1536.

[7] Wright P.E., Marini J.J., Bernard G.R. In vitro versus in vivo comparison of endotracheal tube airflow resistance. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:10–16.

[8] Diehl J.L., El Atrous S., Touchard D., et al. Changes in the work of breathing induced by tracheotomy in ventilator-dependent patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:383–388.

[9] Hernandez G., Pedrosa A., Ortiz R., et al. The effects of increasing effective airway diameter on weaning from mechanical ventilation in tracheostomized patients : a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013;39:1063–1070.
[10] Wang F., Wu Y., Bo L., et al. The timing of tracheotomy in critically ill patients undergoing mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest.* 2011;140:1456–1465.
[11] Lesnik I., Rappaport W., Fulginiti J., et al. The role of early tracheostomy in blunt, multiple organ trauma. *Am Surg.* 1992;58:346–349.
[12] Rodriguez J.L., Steinberg S.M., Luchetti F.A., et al. Early tracheostomy for primary airway management in the surgical critical care setting. *Surgery.* 1990;108:655–659.
[13] Whited R.E. A prospective study of laryngotracheal sequelae in long-term intubation. *Lanryngoscope.* 1984;94:367–377.
[14] Lanza D.C., Parnes S.M., Koltai P.J., et al. Early complications of airway management in head-injury patients. *Laryngoscope.* 1990;100:958–961.
[15] Rumbak M.J., Newton M., Truncale T., et al. A prospective, randomized, study comparing early percutaneous dilational tracheotomy to prolonged translaryngeal intubation (delayed tracheotomy) in critically ill medical patients. *Crit Care Med.* 2004;32:1689–1694.
[16] Alali A.S., Scales D.C., Fowler R.A., et al. Tracheostomy timing Tracheostomy timing in traumatic brain injury : a propensity-matched cohort study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76:70–76.
[17] Stauffer J.L., Olson D.E., Petty T.L. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheostomy. *Am J Med.* 1981;70:65–76.
[18] Richard I., Giraud M., Perrouin-Verbe B., et al. Laryngotracheal stenosis after intubation of tracheostomy in patients with neurological disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996;77:493–496.
[19] Schönhofer B., Barchfeld T., Haidl P., et al. Scintigraphy for evaluating early aspiration after oral feeding in patients receiving prolonged ventilation via tracheostomy. *Intens Care Med.* 1999;25:311–314.
[20] Cameron J.L., Reynolds J., Zuidema G.D. Aspiration in patients with tracheostomies. *Surg Gynecol Obstet.* 1973;136:68–70.
[21] Treloar D.M., Stechmiller J. Pulmonary aspiration in tube-fed patients with artificial airways. *Heart Lung.* 1984;13:667–671.
[22] Bryant L.R., Trinkle J.K., Mobin-Uddin K., et al. Bacterial colonization profile with tracheal intubation and mechanical ventilation. *Arch Surg.* 1972;104:647–651.
[23] Cross A.S., Roup B. Role of respiratory assistance devices in endemic nosocomial pneumonia. *Am J Med.* 1981;70:681–685.
[24] Cox C.E., Carson S.S., Holmes G.M., et al. Increase in tracheostomy for prolonged mechanical ventilation in North Carolina, 1993-2002. *Crit Care Med.* 2004;32:2219–2226.
[25] Dunham C.M., LaMonica C. Prolonged tracheal intubation in the trauma patient. *J Trauma.* 1984;24:120–124.
[26] Sugerman H.J., Wolfe L., Pasquale M.D., et al. Multicenter, randomized, prospective trial of early tracheostomy. *J Trauma.* 1997;43:741–747.
[27] Young D., Harrison D.A., Cuthbertson B.H., et al. Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation: the TracMan randomized trial. *JAMA.* 2013;309:2121–2129.
[28] Gomes Silva B.N., Andriolo R.B., Saconato H., et al. Early versus late tracheostomy for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD007271.
[29] Huang H., Li Y., Ariani F., et al. Timing of tracheostomy in critically ill patients: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9:e92981.
[30] Boles J.M., Bion J., Connors A., et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 2007;29:1033–1056.
[31] XVIIe conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. Quel abord trachéal pour la ventilation mécanique des malades de réanimation (à l'exclusion du nouveau né). *Réan Urg.* 1998;7:435–442.
[32] Wease G.L., Frikker M., Villalba M., et al. Bedside tracheostomy in the intensive care unit. *Arch Surg.* 1996;131:552–555.
[33] Cobean R., Beals M., Moss C., et al. Percutaneous dilatational tracheostomy. A safe, cost-effective bedside procedure. *Arch Surg.* 1996;131:265–271.
[34] Van Natta T.L., Morris J.A., Eddy V.A., et al. Elective bedside surgery in critically injured patient is safe and cost-effective. *Ann Surg.* 1998;227:618–626.

[35] Mc Henry C.R., Raeburn C.D., Lange R.L., et al. Percutaneous tracheostomy : a cost-effective alternative to standard open tracheostomy. *Am Surg.* 1997;63:646–651.
[36] Upadhyay A., Maurer J., Turner J., et al. Elective bedside tracheostomy in the intensive care unit. *J Amer Coll Surg.* 1996;182:51–55.
[37] Jackson C. *Tracheotomy Laryngoscope.* 1909;18:285–290.
[38] Sheldon C.H., Pudenz R.H., Freshwater D.B., et al. A new method for tracheostomy. *J Neurosurg.* 1955;12:428–431.
[39] Toye F.J., Weinstein J.D. A percutaneous tracheostomy device. *Surgery.* 1969;65:384–389.
[40] Ciaglia P., Firsching R., Syniec C. Elective percutaneous dilatational tracheostomy : a new simple bedside procedure : preliminary report. *Chest.* 1985;87:715–719.
[41] Petros S., Engelmann L. Percutaneous dilatational tracheostomy in a medical ICU. *Intens Care Med.* 1997;23:630–634.
[42] Hill B.B., Zweng T.N., Maley R.H., et al. Percutaneous dilational tracheostomy: report of 356 cases. *J Trauma.* 1996;40:238–244.
[43] Walz M.K., Peitgen K., Thürauf N., et al. Percutaneous dilatational tracheostomy – early results and long-term outcome of 326 critically ill patients. *Intens Care Med.* 1998;24:685–690.
[44] Ciaglia P., Graniero K. Percutaneous dilatational tracheostomy-Results and long term follow up. *Chest.* 1992;101:464–467.
[45] Antonelli M., Michetti V., Di Palma A., et al. Percutaneous translaryngeal versus surgical tracheostomy : A randomized trial with 1-yr double-blind follow-up. *Crit Care Med.* 2005;33:1015–1020.
[46] L'Her E., Goetghebeur D., Boumedienne A., et al. Use of the Blue Rhino tracheostomy set for emergency airway management. *Intensive Care Med.* 2001;27:322.
[47] Cattano D., Abramson S., Buzzigoli S., et al. The use of the laryngeal mask airway during guidewire dilating forceps tracheostomy. *Anesth Analg.* 2006;103:453–457.
[48] Dosemeci L., Yilmaz M., Gürpinar F., et al. The use of the laryngeal mask airway as an alternative to the endotracheal tube during percutaneous dilatational tracheostomy. *Intensive Care Med.* 2002;28:63–67.
[49] Price G.C., McLellan S., Paterson R.L., et al. A prospective randomised controlled trial of the LMA Supreme vs cuffed tracheal tube as the airway device during percutaneous tracheostomy. *Anaesthesia.* 2014;69:757–763.
[50] Linstedt U., Zenz M., Krull K., et al. Laryngeal mask airway or endotracheal tube for percutaneous dilatational tracheostomy: a comparison of visibility of intratracheal structures. *Anesth Analg.* 2010;110:1076–1082.
[51] Marx W.H., Ciaglia P., Graniero K.D. Some important details in the technique of percutaneous dilatational tracheostomy via the modified seldinger technique. *Chest.* 1996;110:762–766.
[52] Byhahn C., Wilke H.J., Halbig S., et al. Percutaneous tracheostomy : ciaglia blue rhino versus the basic ciaglia technique of percutaneous dilational tracheostomy. *Anesth Analg.* 2000;91:882–886.
[53] Gromann T.W., Birkelbach O., Hetzer R. Balloon dilatational tracheostomy : initial experience with the Ciaglia Blue Dolphin method. *Anesth Analg.* 2009;108:1862–1866.
[54] Ivatury R., Siegel J.H., Stahl W.M., et al. Percutaneous tracheostomy after trauma and critical illness. *J Trauma.* 1992;32:133–140.
[55] Leinhardt D.J., Mughal M., Bowles B., et al. Appraisal of percutaneous tracheostomy. *Brit J Surg.* 1992;79:255–258.
[56] Ambesh S.P., Kaushik S. Percutaneous dilatational tracheostomy : The Ciaglia method versus the Rapitrach method. *Anesth Analg.* 1998;87:556–561.
[57] Griggs W.M., Myburgh J.A., Worthley L. A prospective comparison of a percutaneous tracheostomy technique with standard surgical tracheostomy. *Intens Care Med.* 1991;17:261–263.
[58] Frova G., Quintel M. A new simple method for percutaneous tracheostomy: controlled rotating dilation. A preliminary report. *Intensive Care Med.* 2002;28:299–303.
[59] Fantoni A., Ripamonti D. A non-derivative, non surgical tracheostomy: the translaryngeal method. *Intens Care Med.* 1997;23:386–392.
[60] Walz M.K., Schmidt U. Tracheal lesion caused by percutaneous dilatational tracheostomy – a clinico-pathological study. *Intens Care Med.* 1999;25:102–105.
[61] Fischler M.P., Kuhn M., Cantieni R., et al. Late outcome of percutaneous dilatational tracheostomy in intensive care patients. *Intens Care Med.* 1995;21:475–481.
[62] Barba C.A., Angood P.B., Kauder D.R., et al. Bronchoscopic guidance makes percutaneous tracheostomy a safe, cost-effective, and easy-to-teach procedure. *Surgery.* 1995;118:879–883.

[63] Fernandez L., Norwood S., Roettger R., et al. Bedside percutaneous tracheostomy with bronchoscopic guidance in critically ill patients. *Arch Surg.* 1996;131:129–132.
[64] Graham J.S., Mulloy R.H., Sutherland F.R., et al. Percutaneous versus open tracheostomy: a retrospective cohort outcome study. *J Trauma.* 1996;42:245–250.
[65] Hazard P., Jones C., Benitone J. Comparative clinical trial of standard operative tracheostomy with percutaneous tracheostomy. *Crit Care Med.* 1991;19:1018–1024.
[66] Friedman Y., Fildes J., Mizock B., et al. Comparison of percutaneous and surgical tracheostomies. *Chest.* 1996;110:480–485.
[67] Holdgaard H.O., Pedersen J., Jensen R.H., et al. Percutaneous dilatational tracheostomy versus conventional surgical tracheostomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42:545–550.
[68] Fikkers B.G., Staatsen M., van den Hoogen F.J., et al. Early and late outcome after single step dilatational tracheostomy versus the guide wire dilating forceps technique: a prospective randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2011;37:1103–1109.
[69] Montcriol A., Bordes J., Asencio Y., et al. Bedside percutaneous tracheostomy : a prospective randomised comparison of PercuTwist versus Griggs' forceps dilational tracheostomy. *Anaesth Intensive Care.* 2011;39:209–216.
[70] Cianchi G., Zagli G., Bonizzoli M., et al. Comparison between single-step and balloon dilatational tracheostomy in intensive care unit: a single-centre, randomized controlled study. *Br J Anaesth.* 2010;104:728–732.
[71] Jackson C. High tracheotomy and other errors the chief causes of chronic laryngeal stenosis. *Surg Gynecol Obstet.* 1921;32:392–398.
[72] Brantigan C.O., Grow J.B. Cricothyroidotomy : elective use in respiratory problems requiring tracheotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976;71:72–81.
[73] Pedersen J., Schurizek B.A., Melsen N.C., et al. Is minitracheotomy a simple and safe procedure ? a prospective investigation in the intensive care unit. *Intens Care Med.* 1991;17:333–335.
[74] Au J., Walker W.S., Inglis D., et al. Percutaneous cricothyroidostomy (minitracheostomy) for bronchial toilet : results of therapeutic and prophylactic use. *Ann Thorac Surg.* 1989;48:850–852.
[75] Greisz H., Qvarnström O., Willen R. Elective cricothyroidotomy : a clinical and histopayhological study. *Crit Care Med.* 1982;10:387–389.
[76] Holst M., Hedenstierna G., Kumlien J.A., et al. Five years experience of coniotomy. *Intens Care Med.* 1985;11:202–206.
[77] Van Hasselt E.J., Bruining H.A., Hoeve L.J. Elective cricothyridotomy. *Intens Care Med.* 1985;11:207–209.
[78] Barrachina F., Guardiola J.J., Añó T., et al. Percutaneous dilatational cricothyroidotomy : outcome with 44 consecutive patients. *Intens Care Med.* 1996;22:937–940.
[79] Kuriloff D.B., Setzen M., Portnoy W., et al. Laryngotracheal injury following cricothyroidotomy. *Laryngoscope.* 1989;99:125–130.
[80] Cole R.R., Aguilar E.A. Cricothyroidotomy versus tracheotomy: an otolaryngologist's perspective. *Laryngoscope.* 1988;98:131–135.

CHAPITRE 60

Complications des abords trachéaux

A. Maamar; J.-M. Tadié

Introduction

L'abord trachéal (intubation ou trachéotomie) est une procédure extrêmement fréquente en réanimation. Cette procédure n'est cependant pas dénuée de complications ayant un impact sur la mortalité et la morbidité des patients en réanimation. Ces complications peuvent être mécaniques ou infectieuses. Elles peuvent aussi être à l'origine de difficultés de sevrage de la ventilation mécanique.

L'incidence des complications mécaniques laryngotrachéales liées aux abords trachéaux semble pourtant avoir diminué au cours des trente dernières années, grâce aux progrès importants réalisés sur les matériaux utilisés, les techniques et la connaissance des lésions et de leurs mécanismes.

Néanmoins, la littérature est parfois équivoque quant à la fréquence, les facteurs favorisants et la prévention de ces complications. Il faut bien distinguer les complications lors de l'intubation de celles liées à la présence d'une sonde lors de la ventilation mécanique et des complications lors de l'extubation.

Intubation

Complications propres aux intubations nasotrachéales

Rares mais probablement sous-estimées, elles sont décrites dans la littérature sous forme de cas isolés sans qu'on puisse retrouver de notion de fréquence ou de réels facteurs favorisants [1, 2].

Le traumatisme endonasal mécanique de l'intubation nasotrachéale est souvent sous-estimé par défaut diagnostique [1].

Précoces

Elles sont le plus souvent liées à la mise en place de la sonde d'intubation. Le mécanisme est traumatique, lors du passage de la sonde endotrachéale jusqu'à sa position définitive.

Les lésions observées sont :

- épistaxis : complication la plus fréquente liée à une atteinte de la muqueuse nasale ou des cornets [3, 4]. Le saignement est la plupart du temps mineur, mais des épistaxis sévères ont déjà été rapportées [3], nécessitant parfois un traitement chirurgical ou un geste endovasculaire [5] ;
- dissections ou perforations rétropharyngées [6–8] ;
- avulsion d'un ou de plusieurs cornets, notamment le cornet inférieur [2, 9–12].

Il est important de noter que, lors de l'extubation, ces lésions peuvent entraîner à nouveau un saignement, à l'origine d'échec de sevrage de la ventilation mécanique.

Tardives

Elles sont le plus souvent d'origine ischémique, liée à la mise en place prolongée de la sonde d'intubation entraînant une nécrose, pouvant être columellaire ou des ailes narinaires [1, 13]. À terme, ces lésions peuvent entraîner des sténoses de l'orifice vestibulaire ou des synéchies des fosses nasales, à l'origine d'une obstruction nasale unilatérale. Enfin, l'intubation nasotrachéale semblerait favoriser la survenue de sinusites nosocomiales [14].

Complications propres aux intubations orotrachéales

Elles sont très rares et sont principalement rapportées sous la forme de cas rapportés. On retrouve ainsi :

- la perforation traumatique du palais [15] ;
- la nécrose de la luette [16] ou de la langue [17] ;
- la paralysie uni- ou bilatérale du nerf hypoglosse [18–22], semblant régresser au bout de quelques semaines à quelques mois.

Complications communes aux deux techniques d'intubation

L'intubation endotrachéale peut être à l'origine de complications mécaniques laryngopharyngées et trachéales, indifféremment de la technique d'intubation. Elles ont en commun d'être favorisées par les mêmes facteurs :

- l'urgence du geste [23] ;
- l'expérience de l'opérateur [23] ;
- le choix du diamètre de la sonde, influençant fortement le traumatisme initial [24, 25] ;
- la pression excessive du ballonnet de la sonde d'intubation [26, 27] ;
- l'agitation du patient pendant la durée de l'intubation ;
- les extubations accidentelles et les réintubations qui en découlent [28].

La plupart des lésions n'ont pas de répercussion clinique avant l'extubation. Elles pourront se manifester lors du sevrage ou de l'extubation du patient. Il existe néanmoins certaines complications cliniquement parlantes avant l'extubation, soit immédiatement après l'intubation, soit au cours de la ventilation mécanique, que nous allons détailler.

Complications dentaires

Elles sont la cause la plus fréquente de traumatisme après laryngoscopie [29]. En anesthésie, leur incidence est estimée entre 0,02 % et 0,1 %. Dans le cadre de l'urgence, l'incidence des bris dentaires semble être de 0,2 %. Elles sont toutefois sous-estimées et peu étudiées dans le contexte spécifique de la réanimation.

Le plus souvent, il s'agit de luxations dentaires, pouvant être partielles ou complètes, favorisées par le contexte d'urgence, le mauvais état dentaire antérieur et la difficulté d'intubation.

Complications laryngées

Elles seront traitées dans la partie portant sur l'extubation.

Complications trachéales

Rupture trachéale

La rupture trachéale [26, 30–34] est une complication rare mais grave. *A minima*, il peut survenir des plaies trachéales longitudinales de la paroi postérieure de la trachée. Les signes cliniques principaux sont l'emphysème sous-cutané, le pneumothorax et le pneumomédiastin, pouvant apparaître de façon retardée. Le diagnostic est réalisé grâce à l'imagerie thoracique et la bronchoscopie.

Deux revues de la littérature [32, 33] retrouvent comme facteurs favorisants :

- les tentatives multiples d'intubation ;
- l'inexpérience de l'opérateur ;
- la pression excessive du ballonnet de sonde ;
- la malposition de l'extrémité du tube ;
- le repositionnement de la sonde sans dégonflement préalable du ballonnet ;
- la taille inappropriée de la sonde ;
- la toux et les mouvements de la tête et du cou durant la ventilation ;
- l'âge supérieur à 50 ans, le sexe féminin et la taille du patient inférieure à 165 cm ;
- la corticothérapie au long cours.

Le traitement, lorsqu'il est nécessaire, est la plupart du temps chirurgical. La décision de traitement chirurgical est généralement guidée par les complications liées à la ventilation mécanique et par le risque infectieux (médiastinite).

Fistule trachéo-œsophagienne

La fréquence de la fistule trachéo-oesophagienne [35–37] a nettement diminué depuis la généralisation des ballonnets de sonde à hauts volumes et basse pression. Toutefois, elle est la première cause de fistules non tumorales de l'adulte [37]. Elle se révèle au cours de l'intubation par :

- une augmentation de fréquence des infections pulmonaires à germes digestifs par contamination directe par le liquide de reflux gastrique ;
- la nécessité d'augmenter le volume du ballonnet pour assurer une ventilation mécanique sans fuite (le ballonnet se place dans la fistule et fait saillie dans la lumière œsophagienne) ;
- une image radiologique de dilatation trachéale au niveau du ballonnet.

Les facteurs favorisant les fistules retrouvés dans la littérature [32] sont :

- une pression trop élevée du ballonnet trachéal ;
- l'élévation des pressions dans les voies aériennes supérieures ;
- des mouvements excessifs de la sonde dans la trachée ;
- le caractère prolongé de la ventilation ;
- les infections trachéobronchiques ;
- les infections œsophagiennes ;
- l'hypotension artérielle ;
- la corticothérapie ;
- la présence d'une sonde nasogastrique et d'un reflux gastro-œsophagien ;
- le sexe féminin ;
- l'âge avancé ;
- un diabète insulinodépendant.

La prévention de cette complication, selon Combes *et al.* [38], passe par :

- l'utilisation de ballonnets à basse pression ;
- le contrôle de la pression du ballonnet (inférieure à 25 mmHg) ;
- la fixation solide de la sonde (avec selon eux une préférence pour l'intubation nasotrachéale, plus stable) ;
- l'utilisation de sondes gastriques de petits calibres, en silicone souple.

Trachéotomie

La trachéotomie en réanimation fait le plus souvent suite à une intubation prolongée et aux conséquences de celle-ci. La filière laryngée et trachéale, déjà préalablement agressée par le corps étranger que représente la sonde d'intubation, peut être à nouveau lésée par le geste chirurgical en lui-même, mais aussi par la présence de la canule de trachéotomie. Ces complications sont relativement fréquentes et doivent ainsi faire limiter la réalisation d'une trachéotomie aux indications reconnues.

Le tableau 60.1 résume la fréquence des complications relevées dans l'étude de Goldenberg *et al.* [39].

Tableau 60.1

Complications de 1 130 trachéotomies [39].

Complications	Nombre (%)
Sténose trachéale	21 (1,85)
Fistule trachéocutanée	6 (0,53)
Hémorragie	9 (0,87)
Infection	5 (0,44)
Pneumothorax	3 (0,26)
Décanulation/obstruction de canule	1 (0,08)
Emphysème sous-cutané	1 (0,08)
Fistule trachéo-oesophagienne	1 (0,08)

Complications précoces

Comme pour l'intubation, le mécanisme est ici principalement traumatique. Plusieurs revues de la littérature [39–41] ont permis de relever les complications suivantes :

- une décanulation accidentelle, une asphyxie aiguë ;
- un pneumothorax et/ou un pneumomédiastin ;
- un emphysème sous-cutané cervical par déplacement de la canule ;
- une malposition de la canule, entraînant une gêne importante pour le patient. Elle se manifeste par des difficultés de ventilation avec augmentation des pressions ou hypoventilation alvéolaire selon le mode de ventilation ;
- une obstruction de la canule, du fait de sa malposition ou de la présence d'un repli muqueux de la trachée ;
- des hémorragies, présentes dans 5 à 36 % des cas selon les études. Elles peuvent aller de la simple abrasion muqueuse jusqu'à l'érosion du tronc artériel brachiocéphalique. Cette complication semble de moins en moins fréquente depuis que les trachéotomies sont réalisées au-dessus du 4^{e} anneau trachéal. Dans tous les cas, la mortalité est très élevée et nécessite une prise en charge chirurgicale urgente.

Complications tardives

Plus tardivement, il est décrit la survenue de :

- fistules trachéo-œsophagiennes, favorisées par l'intubation prolongée. Ses mécanismes et facteurs de risque sont les mêmes que lors d'une intubation. Elles surviennent dans moins de 1 % des cas ;
- érosions de la trachée par les aspirations ;
- trachéomalacie, complication rare dont le mécanisme semblerait être une destruction cartilagineuse par compression, ischémie, puis chondrite aboutissant à un collapsus de la lumière trachéale [39] ;
- hémorragies, moins fréquentes qu'en phase précoce (de l'ordre de 0,7 % [41]), résultant du conflit trachée-canule avec atteinte du tronc artériel brachiocéphalique ;
- granulomes, fréquents, favorisés par l'infection de l'orifice de trachéotomie, les mouvements d'une canule trop petite, les aspirations traumatiques et les anomalies de courbure de la canule si elle est inadaptée à la conformation des tissus prétrachéaux (courbure excessive de la canule dans les cous fins ou courbure insuffisante dans les cous gras).

La prévention consiste en la personnalisation des canules en fonction des constantes morphologiques, les soins adaptés de l'orifice cutané, les aspirations douces et la cautérisation précoce au laser des granulomes [42].

Sténoses trachéales

Elles sont communes à tous les modes de contrôle des voies aériennes. Elles sont liées à la cicatrisation fibreuse d'une paroi trachéale agressée par la sonde d'intubation. La pression du ballonnet peut en effet être à l'origine de lésions ischémiques avec ulcération muqueuse. L'inflammation locale, aggravée par des phénomènes infectieux, peut entraîner une fibrose cicatricielle rétractile de la muqueuse et de la paroi trachéale, à l'origine de la sténose. La fréquence des sténoses trachéales après intubation ou trachéotomie semble être comprise entre 10 et 19 % [43]. Néanmoins, le taux de sténose symptomatique et à l'origine d'un retentissement clinique est nettement plus faible, inférieur à 1 % [42].

La fréquence a très fortement diminué au cours des dernières décennies, allant de pair avec la meilleure compréhension de la physiopathologie et des facteurs favorisants [44] ainsi qu'avec la généralisation des ballonnets à hauts volumes et basse pression.

Cliniquement, une sténose trachéale doit être évoquée devant toute bradypnée inspiratoire avec stridor et tirage chez un patient aux antécédents d'intubation ou de trachéotomie. Le délai de survenue peut aller jusqu'à trois mois après l'extubation [42].

Le diagnostic se fait grâce à l'endoscopie bronchique qui permet de caractériser la lésion, son siège, son importance, et d'orienter le traitement. Leur prise en charge peut être chirurgicale et/ou endoscopique [45–48].

Extubation

Les lésions décrites précédemment et les lésions laryngées générées par l'intubation trachéale peuvent être diagnostiquées lors de l'extubation et entraîner son échec. L'échec d'extubation est le plus souvent la conséquence d'une insuffisance respiratoire aiguë traduisant une incapacité du système respiratoire

à fournir un travail adapté aux besoins. Cette inadaptation peut être en rapport avec des lésions laryngotrachéales importantes obstruant la filière aérienne, que nous détaillerons plus loin. L'échec d'extubation est responsable d'un allongement de la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation, et pour certains auteurs, d'une augmentation de la mortalité [49, 50]. Il convient de bien connaître ces lésions pour en limiter la survenue.

Lésions laryngotrachéales

L'évaluation des lésions laryngées glottiques et sous-glottiques a fait l'objet de plusieurs études prospectives. La fréquence de ces lésions varie selon les études, essentiellement du fait de la méthode d'étude (laryngoscopie directe, examen tomodensitométrique ou endoscopie) et du délai d'observation après extubation. Elle est cependant élevée, allant de 70 à 94 % des cas selon les études [24, 25, 51–53]. Toutefois, le retentissement clinique de ces lésions est le plus souvent faible.

Les troubles de déglutition sont quasi constants [54], alors qu'un stridor post-extubation n'est retrouvé que chez environ 20 % des patients [55], sans retentissement respiratoire majeur pour la majorité d'entre eux. Il faut rappeler que les troubles de déglutition sont extrêmement fréquents après extubation et que l'absence de signe clinique de ces troubles (toux lors de la réalimentation par exemple) ne permet pas de les éliminer. Alors que plusieurs études ont permis de valider des tests cliniques de déglutition chez des patients ayant été hospitalisés pour AVC, aucun test clinique n'a été validé chez les patients de réanimation ayant été extubés. De plus, plusieurs études endoscopiques ont permis de démontrer que les troubles de déglutition présentés par les patients après extubation pouvaient être tout à fait asymptomatiques (*i.e.* absence de toux et de dyspnée après alimentation) [56–58].

Récemment, Tadié *et al.* [25] ont retrouvé chez 136 patients des lésions laryngées chez 73 % des patients après intubation d'au moins 24 heures. Le tableau 60.2 résume la fréquence des lésions relevées dans cette étude.

Tableau 60.2

Lésions laryngées post-intubation de 136 patients [25]

Lésions retrouvées	Nombre (%)
Aucune lésion	36 (26)
Œdème laryngé	74 (55)
Ulcération(s)	45 (33)
Anomalie de mobilité des cordes vocales	26 (19)
Granulome(s)	15 (11)

Le taux de stridor post-intubation était de 13 %, et n'était pas seulement lié à l'existence d'œdème laryngé, mais pouvait aussi être lié à la présence de granulomes sur les cordes vocales ou de pseudomembranes trachéales obstructives. Dans cette étude, l'échec d'extubation était associé à l'existence de granulome (Fig. 60.1) ou d'anomalie de mobilité des cordes vocales, alors que la présence d'œdème ou d'ulcérations n'influait pas sur la fréquence de réintubation. L'échec d'extubation semble avant tout lié à des anomalies obstruant la filière respiratoire, alors que des lésions non obstructives, même associées à des signes cliniques, semblent mieux tolérées. Les anomalies de mobilité des cordes vocales sont souvent associées aux lésions glottiques, soit par retentissement direct de ces lésions, soit du fait du séjour en réanimation (sédation, lésions neurologiques, etc.).

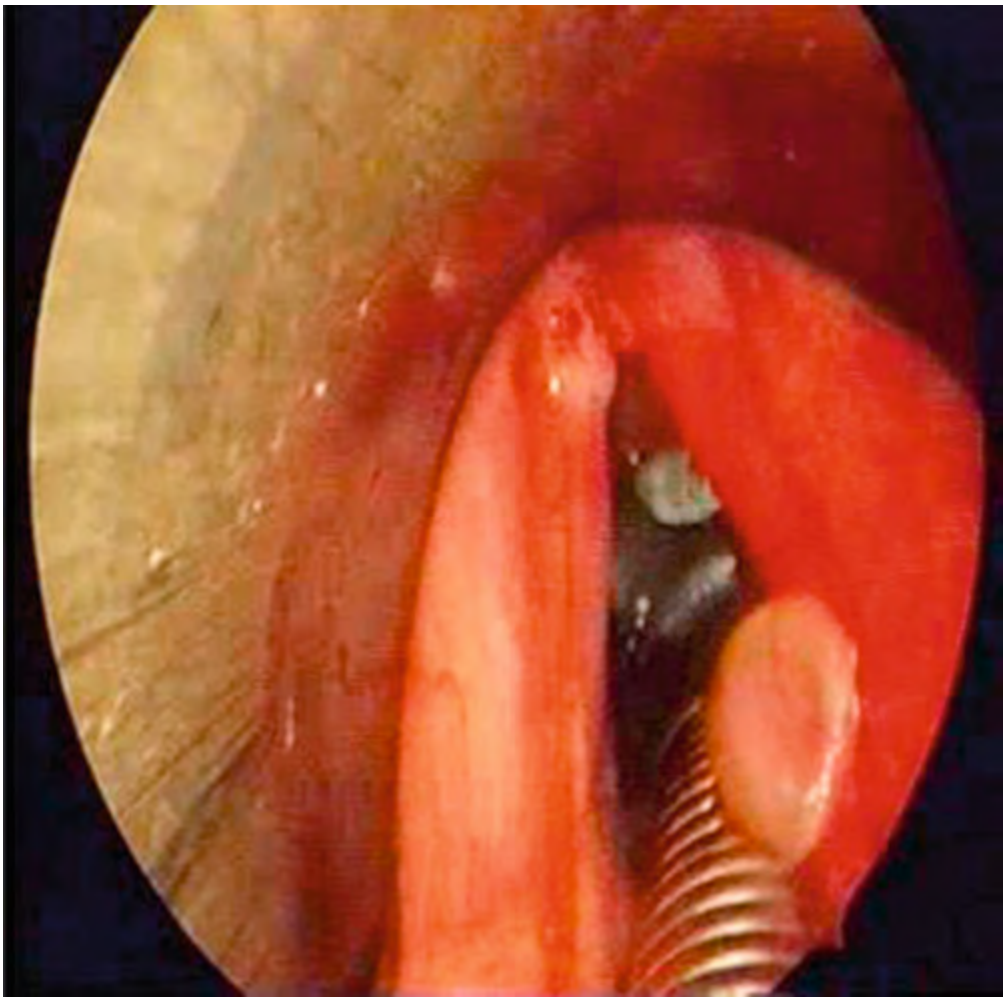


FIG. 60.1 Granulome diagnostiqué après extubation.
Photographie lors du traitement endoscopique (d'après [25]).

Ces résultats doivent inciter à demander une endoscopie ORL rapidement lors de la survenue d'une dyspnée post-extubation afin d'identifier les lésions responsables et adopter une stratégie thérapeutique adéquate.

Enfin, la présence d'une dyspnée inspiratoire doit aussi faire suspecter la présence de pseudomembranes trachéales. Celles-ci ont bien été décrites par l'équipe de Marquette. La présentation clinique ressemble souvent à celle des œdèmes laryngés : dyspnée inspiratoire progressive, dans les 48 heures suivant l'extubation. Le diagnostic et le traitement reposent sur l'endoscopie bronchique [59].

Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque de lésions laryngées retrouvés dans la littérature [23-25, 51, 52, 55, 60-62) sont :

- la durée de l'intubation ;
- la taille de la sonde d'intubation. Benjamin *et al.* recommandent ainsi de se limiter à des sondes n° 8 pour les hommes et n° 7 pour les femmes. Toutefois, l'utilisation de sondes d'intubation de trop petit diamètre peut générer un surcroît de travail respiratoire pouvant retarder le sevrage de la ventilation mécanique [63, 64] ;
- l'intubation en urgence ou traumatique ;
- l'absence d'utilisation de curares lors de l'intubation ;
- l'extubation accidentelle ballonnet gonflé, et la nécessité d'une réintubation ;
- l'agitation du patient par une sédation insuffisante ;
- la mauvaise position du ventilateur réalisant une traction sur la sonde ;
- la présence d'une sonde nasogastrique ;

- la défaillance d'organes et l'hyperpression du ballonnet à l'origine de phénomènes ischémiques ;
- le sexe féminin.

Œdème laryngé et dyspnée laryngée

La définition de l'œdème laryngé dans la littérature n'est pas la même en fonction des études. Il est parfois assimilé au stridor ou à la dyspnée laryngée, parfois directement visualisé par voie endoscopique ou laryngoscopique.

L'œdème laryngé n'est pourtant pas synonyme de dyspnée laryngée ni de stridor, puisqu'il peut être totalement asymptomatique et non obstructif. En effet, Tadié *et al.* [25] retrouvent ainsi un œdème laryngé chez 55 % des patients, le plus souvent non obstructif et sans retentissement respiratoire.

La dyspnée laryngée est quant à elle une entité nosologique plus vaste, qui regroupe les difficultés respiratoires liées à la réduction de calibre de la filière laryngée. Cette réduction peut être à l'étage sous-glottique, glottique, ou sus-glottique.

Du fait de cette hétérogénéité des définitions, la fréquence de l'œdème laryngé après extubation varie de 4,2 à 22 % [55, 65] selon les études.

Cependant, indépendamment de la définition adoptée, la dyspnée laryngée ou l'œdème laryngé restent un facteur de risque important d'échec d'extubation, et la réalisation d'un test diagnostique avant extubation, ou test de fuite, a été étudiée ces dernières années.

Test de fuite

Bien que l'influence des facteurs de risque soit clairement établie, aucun ne semble suffisamment discriminant pour déterminer avec certitude la population à risque d'échec d'extubation.

De nombreuses méthodes de prédiction de difficultés d'extubation liées aux lésions laryngotrachéales ont été proposées. La plus étudiée est le test de fuite [66, 67]. Le principe consiste en la mesure successive du volume courant exsufflé ballonnet gonflé puis dégonflé. La procédure se déroule en ventilation assistée contrôlée. La différence entre les deux volumes courants traduirait la perméabilité de la filière laryngotrachéale après extubation. Plus le « volume de fuite » est faible, plus forte est la probabilité d'obstruction et de dyspnée laryngée. Différentes études ont essayé d'établir le seuil de fuite [68–73] au-delà duquel le risque de dyspnée ou de stridor post-extubation devient important.

Mais les différences entre les études rendent l'interprétation de la littérature difficile. En effet, elles utilisent des méthodologies de test différentes, sur des populations différentes et n'ont pas toutes le même critère de jugement principal. Il semblerait qu'une valeur supérieure à 110 mL [68] ou 15 % [70] de fuite puisse être utilisée avec une bonne sensibilité et spécificité pour évaluer le risque laryngé. Il a néanmoins été démontré que la valeur de la fuite mesurée ne dépend pas que de l'espace disponible autour de la sonde, mais aussi du débit inspiratoire et des valeurs de compliance et de résistance du patient [74].

Enfin, l'ensemble de ces études s'est intéressé à la survenue d'un stridor post-extubation et non à la réintubation, qui semble pourtant un critère de jugement plus pertinent. Lorsque ce dernier est utilisé comme critère de jugement principal, la valeur prédictive négative du test devient non significative [75–77], confirmant la non-corrélation entre la survenue d'un stridor et la nécessité d'une réintubation.

Une valeur de test de fuite faible semble donc permettre de reconnaître les patients à risque de stridor post-extubation, mais il n'existe pas de consensus quant à l'attitude à adopter en cas de test positif. En effet, sa positivité peut faire retarder l'extubation inutilement chez 20 à 40 % des patients. Néanmoins, en cas de positivité et de présence de facteurs de risque, une corticothérapie préventive peut se discuter.

Corticothérapie

La place de la corticothérapie à visée préventive ou curative de la dyspnée laryngée liée à l'œdème reste débattue. Elle ne serait en effet pertinente qu'en cas de dyspnée liée à un œdème laryngé d'origine inflammatoire. Malgré de nombreuses études évaluant sa place dans le schéma décisionnel, l'hétérogénéité des protocoles utilisés (durée, molécule, délai, etc.) et des populations étudiées ne permet pas d'établir son utilité de façon indéniable. Les données anciennes [55, 65] ne montraient pas d'efficacité de la corticothérapie préventive, mais celle-ci était administrée à tous les patients immédiatement avant l'extubation. Des données plus récentes semblent montrer que la corticothérapie préventive pourrait réduire le risque de survenue d'un stridor post-extubation, voire de réintubation chez une population à risque. François *et al.* [78] montrent que 20 mg de méthylprednisolone administrés 12 heures avant l'extubation puis répétés toutes les 4 heures jusqu'à l'extubation peuvent réduire le risque laryngé chez une population à risque. Dans une méta-analyse

récente, Jaber *et al.* [79] concluent que les corticoïdes peuvent s'avérer utiles dans une population à haut risque d'œdème laryngé, préalablement identifiée par l'utilisation du test de fuite.

Au total, bien que la littérature ne soit pas tout à fait claire à ce sujet, on peut envisager l'administration de corticoïdes en prévention de l'œdème laryngé 12 heures avant l'extubation de patients à haut risque.

Conclusion

Les complications mécaniques des abords trachéaux sont nombreuses. Leur incidence est en constante diminution, du fait d'une meilleure connaissance des mécanismes à leur origine et de leur prévention. Il est indispensable de les connaître, afin de mieux les prévenir et détecter leur survenue potentielle, source de morbidité et mortalité supplémentaire. Le recours à l'endoscopie ORL ou bronchique doit être large. Ce recours sera évident devant toute symptomatologie laryngée et/ou trachéale, mais devra aussi être discuté en cas d'échecs répétés d'extubation, après avoir éliminé d'autres causes diminuant les performances du système respiratoire (fatigue musculaire persistante, insuffisance coronaire ou cardiaque, dysfonction diaphragmatique, etc.) ou augmentant les besoins (complications infectieuses, notamment respiratoires, entre autres).

Références

[1] Dupoirieux L., Jammet P., Bonnet M.C., et al. Necrosis of the columella after prolonged intranasal intubation. *Ann Françaises Anesthésie Réanimation.* 1993;12(1):64–66.

[2] Dost P., Armbruster W. Nasal turbinate dislocation caused by nasotracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41(6):795–796.

[3] Tintinalli J.E., Claffey J. Complications of nasotracheal intubation. *Ann Emerg Med.* 1981;10(3):142–144.

[4] Hall C.E.J., Shutt L.E. Nasotracheal intubation for head and neck surgery. *Anaesthesia.* 2003;58(3):249–256.

[5] Willems P.W., Farb R.I., Agid R. Endovascular treatment of epistaxis. *Am J Neuroradiol.* 2009;30(9):1637–1645.

[6] Bozdogan N., Sener M., Yavuz H., et al. Retropharyngeal submucosal dissection due to nasotracheal intubation. *B-ENT.* 2008;4(3):179–181.

[7] Chait D.H., Poulton T.J. Case report: retropharyngeal perforation, a complication of nasotracheal intubation. *Nebr Med J.* 1984;69(3):68–69.

[8] Landess W.W. Retropharyngeal dissection: a rare complication of nasotracheal intubation revisited – a case report. *AANA J.* 1994;62(3):273–277.

[9] Cavusoglu T., Yazici I., Demirtas Y., et al. A rare complication of nasotracheal intubation: accidental middle turbinectomy. *J Craniofac Surg.* 2009;20(2):566–568.

[10] Patiar S., Ho E.C., Herdman R.C.D. Partial middle turbinectomy by nasotracheal intubation. *Ear Nose Throat J.* 2006;85(6):380 382–3.

[11] Ripley J.F., McAnear J.T., Tilson H.B. Endotracheal tube obstruction due to impaction of the inferior turbinate. *J Oral Maxillofac Surg.* 1984;42(10):687–688.

[12] Wilkinson J.A., Mathis R.D., Dire D.J. Turbinate destruction : a rare complication of nasotracheal intubation. *J Emerg Med.* 1986;4(3):209–212.

[13] Holdgaard H.O., Pedersen J., Schurizek B.A., et al. Complications and late sequelae following nasotracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1993;37(5):475–480.

[14] Holzapfel L., Chevret S., Madinier G., et al. Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: results of a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med.* 1993 Aug;21(8):1132–1138.

[15] Bartlett E., Mahabir R.C., Verheyden C.N. Traumatic palatal perforation after orotracheal intubation: a case report and a review of the literature. *Cleft Palate Craniofac J.* 2013;50(5):614–617.

[16] Evans D.P., Lo B.M. Uvular necrosis after orotracheal intubation. *Am J Emerg Med.* 2009;27(5):631 e3-4.

[17] Kuhn M.A., Zeitler D.M., Myssiorek D.J. Tongue necrosis: a rare complication of oral intubation. *Laryngoscope.* 2010;120(Suppl 4):S159.

[18] Batjom E., Coron T., Mercier F., et al. Hypoglossal nerve palsy, a rare complication of orotracheal intubation. *Ann Françaises Anesthésie Réanimation.* 2006;25(5):541–542.

[19] Dziewas R., Lüdemann P. Hypoglossal nerve palsy as complication of oral intubation, bronchoscopy and use of the laryngeal mask airway. *Eur Neurol.* 2002;47(4):239–243.

[20] Haslam B., Collins S. Unilateral hypoglossal neurapraxia following endotracheal intubation for total shoulder arthroplasty. *AANA J.* 2013;81(3):233–236.
[21] Hung N.K., Lee C.H., Chan S.M., et al. Transient unilateral hypoglossal nerve palsy after orotracheal intubation for general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Taiwanica Off J Taiwan Soc Anesth.* 2009;47(1):48–50.
[22] Tesei F., Poveda L.M., Strali W., et al. Unilateral laryngeal and hypoglossal paralysis (Tapia's syndrome) following rhinoplasty in general anaesthesia: case report and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006;26(4):219–221.
[23] Benjamin B. Prolonged intubation injuries of the larynx: endoscopic diagnosis, classification, and treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1993;160:1–15.
[24] Santos P.M., Afrassiabi A., Weymuller E.A. Risk factors associated with prolonged intubation and laryngeal injury. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;111(4):453–459.
[25] Tadié J.M., Behm E., Lecuyer L., et al. Post-intubation laryngeal injuries and extubation failure: a fiberoptic endoscopic study. *Intensive Care Med.* 2010;36(6):991–998.
[26] Harris R., Joseph A. Acute tracheal rupture related to endotracheal intubation: case report. *J Emerg Med.* 2000;18(1):35–39.
[27] Marty-Ané C.H., Picard E., Jonquet O., et al. Membranous tracheal rupture after endotracheal intubation. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(5):1367–1371.
[28] Kiekkas P., Aretha D., Panteli E., et al. Unplanned extubation in critically ill adults: clinical review. *Nurs Crit Care.* 2013;18(3):123–134.
[29] Nouette-Gaulain K., Lenfant F., Jacquet-Francillon D., et al. French clinical guidelines for prevention of perianaesthetic dental injuries: long text. *Ann Françaises Anesthésie Réanimation.* 2012;31(3):213–223.
[30] Hayi-Slayman D., Page M., Ben Cheikh A., et al. Tracheal rupture after orotracheal intubation in intensive care. *Ann Françaises Anesthésie Réanimation.* 2007;26(6):600–603.
[31] Lim H., Kim J.H., Kim D., et al. Tracheal rupture after endotracheal intubation – A report of three cases. *Korean J Anesth.* 2012;62(3):277–280.
[32] Miñambres E., Burón J., Ballesteros M.A., et al. Tracheal rupture after endotracheal intubation: a literature systematic review. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2009;35(6):1056–1062.
[33] Xu X., Xing N., Chang Y., et al. Tracheal rupture related to endotracheal intubation after thyroid surgery: a case report and systematic review. *Int Wound J.* 2014 May 28.
[34] Bouattour K., Prost-Lapeyre A. Hauw-Berlemont, *et al.* A post-intubation tracheal rupture in intensive care unit. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014 Nov;33(11):590–592.
[35] Payne D.K., Anderson W.M., Romero M.D., et al. Tracheoesophageal fistula formation in intubated patients. Risk factors and treatment with high-frequency jet ventilation. *Chest.* 1990;98(1):161–164.
[36] Mooty R.C., Rath P., Self M., et al. Review of tracheo-esophageal fistula associated with endotracheal intubation. *J Surg Educ.* 2007;64(4):237–240.
[37] Couraud L., Bercovici D., Zanotti L., et al. Treatment of esophagotracheal fistula following intensive care. An experience of 17 cases. *Ann Chir.* 1989;43(8):677–681.
[38] Combes P., Fauvage B., Durand M. Four cases of tracheoesophageal fistulas in adults in intensive care units. *Ann Chir.* 1992;46(3):244–248.
[39] Goldenberg D., Ari E.G., Golz A., et al. Tracheotomy complications: a retrospective study of 1130 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2000;123(4):495–500.
[40] Viau F., Ledederte A., Le Tinier J.Y. Complications of tracheotomy. *Rev Pneumol Clin.* 1988;44(1):24–32.
[41] Sue R.D., Susanto I. Long-term complications of artificial airways. *Clin Chest Med.* 2003;24(3):457–471.
[42] Baugnée P.E., Marquette C.H., Ramon P., et al. Endoscopic treatment of post-intubation tracheal stenosis. Apropos of 58 cases. *Rev Mal Respir.* 1995;12(6):585–592.
[43] Bisson A., Bonnette P., el Kadi N.B., et al. Tracheal sleeve resection for iatrogenic stenoses (subglottic laryngeal and tracheal). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104(4):882–887.
[44] Grillo H.C., Cooper J.D., Geffin B., et al. A low-pressure cuff for tracheostomy tubes to minimize tracheal injury. A comparative clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1971;62(6):898–907.
[45] Couraud L., Jougon J.B., Velly J.F. Surgical treatment of nontumoral stenoses of the upper airway. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(2):250–259 discussion 259–260.
[46] Grillo H.C., Donahue D.M., Mathisen D.J., et al. Postintubation tracheal stenosis. Treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109(3):486–492 discussion 492–493.

[47] Mehta A.C., Lee F.Y., Cordasco E.M., et al. Concentric tracheal and subglottic stenosis. Management using the Nd-YAG laser for mucosal sparing followed by gentle dilatation. *Chest.* 1993;104(3):673–677.
[48] Brichet A., Verkindre C., Dupont J., et al. Multidisciplinary approach to management of postintubation tracheal stenoses. *Eur Respir J.* 1999;13(4):888–893.
[49] Torres A., Gatell J.M., Aznar E., et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Jul;152(1):137–141.
[50] Epstein S.K., Ciubotaru R.L., Wong J.B. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest.* 1997;112(1):186–192.
[51] Thomas R., Kumar E.V., Kameswaran M., et al. Post intubation laryngeal sequelae in an intensive care unit. *J Laryngol Otol.* 1995;109(4):313–316.
[52] Vila J., Bosque M.D., García M., et al. Endoscopic evolution of laryngeal injuries caused by translaryngeal intubation. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol.* 1997;254(Suppl 1):S97–S100.
[53] Ellis S.F., Pollak A.C., Hanson D.G., et al. Videolaryngoscopic evaluation of laryngeal intubation injury: incidence and predictive factors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;114(6):729–731.
[54] De Larminat V., Montravers P., Dureuil B., et al. Alteration in swallowing reflex after extubation in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 1995;23(3):486–490.
[55] Ho L.I., Harn H.J., Lien T.C., et al. Postextubation laryngeal edema in adults. Risk factor evaluation and prevention by hydrocortisone. *Intensive Care Med.* 1996;22(9):933–936.
[56] Skoretz S.A., Flowers H.L., Martino R.M. The incidence of dysphagia following endothracheal intubation. *Chest.* 2010;137:665–673.
[57] Leder S.B., Cohn S.M., Moller B.A. Fiberoptic endoscopic documentation of the high incidence of aspiration following extubation in critically ill trauma patients. *Dysphagia.* 1998;13:208–212.
[58] Barquist E., Brown M., Cohn S., et al. Postextubation fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing after prolonged endotracheal intubation: a randomized, prospective trial. *Crit Care Med.* 2001;29:1710–1713.
[59] Deslée G., Brichet A., Lebuffe G., et al. Obstructive fibrinous tracheal pseudomembrane. A potentially fatal complication of tracheal intubation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1169–1171.
[60] Shin T., Watanabe H., Oda M., et al. Contact granulomas of the larynx. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol.* 1994;251(2):67–71.
[61] Bishop M.J., Hibbard A.J., Fink B.R., et al. Laryngeal injury in a dog model of prolonged endotracheal intubation. *Anesthesiology.* 1985;62(6):770–773.
[62] Mehta S. Tracheal tube cuff pressure. *Anaesthesia.* 1989;44(12):1001–1002.
[63] Bersten A.D., Rutten A.J., Vedig A.E., et al. Additional work of breathing imposed by endotracheal tubes, breathing circuits, and intensive care ventilators. *Crit Care Med.* 1989;17(7):671–677.
[64] Epstein S.K., Ciubotaru R.L. Influence of gender and endotracheal tube size on preextubation breathing pattern. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(6 Pt 1):1647–1652.
[65] Darmon J.Y., Rauss A., Dreyfuss D., et al. Evaluation of risk factors for laryngeal edema after tracheal extubation in adults and its prevention by dexamethasone. A placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *Anesthesiology.* 1992;77(2):245–251.
[66] Adderley R.J., Mullins G.C. When to extubate the croup patient: the "leak" test. *Can J Anaesth.* 1987;34(3 (Pt 1):304–306.
[67] Fisher M.M., Raper R.F. The "cuff-leak" test for extubation. *Anaesthesia.* 1992;47(1):10–12.
[68] Miller R.L., Cole R.P. Association between reduced cuff leak volume and postextubation stridor. *Chest.* 1996;110(4):1035–1040.
[69] Engoren M. Evaluation of the cuff-leak test in a cardiac surgery population. *Chest.* 1999;116(4):1029–1031.
[70] De Bast Y., De Backer D., Moraine J.J., et al. The cuff leak test to predict failure of tracheal extubation for laryngeal edema. *Intensive Care Med.* 2002;28(9):1267–1272.
[71] Jaber S., Chanques G., Matecki S., et al. Post-extubation stridor in intensive care unit patients. Risk factors evaluation and importance of the cuff-leak test. *Intensive Care Med.* 2003;29(1):69–74.
[72] Kriner E.J., Shafazand S., Colice G.L. The endotracheal tube cuff-leak test as a predictor for postextubation stridor. *Respir Care.* 2005;50(12):1632–1638.
[73] Chung Y.H., Chao T.Y., Chiu C.T., et al. The cuff-leak test is a simple tool to verify severe laryngeal edema in patients undergoing long-term mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2006;34(2):409–414.
[74] Prinianakis G., Alexopoulou C., Mamidakis E., et al. Determinants of the cuff-leak test: a physiological study. *Crit Care Lond Engl.* 2005;9(1):R24–R31.
[75] Zhou T., Zhang H.P., Chen W.W., et al. Cuff-leak test for predicting postextubation airway complications: a systematic review. *J Evid-Based Med.* 2011;4(4):242–254.

[76] Wittekamp B.H.J., van Mook W.N.K.A., Tjan D.H.T., et al. Clinical review: post-extubation laryngeal edema and extubation failure in critically ill adult patients. *Crit Care.* 2009;13(6):233.
[77] Ochoa M.E., Marín M., del C., et al. Cuff-leak test for the diagnosis of upper airway obstruction in adults: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2009;35(7):1171–1179.
[78] François B., Bellissant E., Gissot V., et al. 12-h pretreatment with methylprednisolone versus placebo for prevention of postextubation laryngeal oedema: a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2007;369(9567):1083–1089.
[79] Jaber S., Jung B., Chanques G., et al. Effects of steroids on reintubation and post-extubation stridor in adults: meta-analysis of randomised controlled trials. *Crit Care.* 2009;13(2):R49.

CHAPITRE 61

Humidification et circuits des respirateurs

A. Boyer; J.-D. Ricard; P. Markowicz; D. Dreyfuss

Humidification des voies aériennes au cours de la ventilation mécanique

Physiologiquement, l'humidification et le réchauffement des gaz inspirés se font à plusieurs niveaux dans les voies respiratoires. L'essentiel de ce processus se produit au niveau des voies aériennes supérieures, ce qui permet d'amener à la trachée un air à 32 °C, saturé à près de 90 % de vapeur d'eau, c'est-à-dire contenant une humidité absolue d'environ 30 $mgH_2O.L^{-1}$ (la respiration buccale est un peu moins efficace que la respiration nasale). L'épithélium trachéal et bronchique achève ce processus, si bien qu'en arrivant dans une zone comprise entre la carène et la 3e génération bronchique (dite zone de saturation isothermique) l'air a une température de 37 °C et une humidité relative[1] de 100 %, c'est-à-dire un contenu en eau de 44 $mg.L^{-1}$ [1]. Cette zone est relativement stable, même dans des conditions extrêmes de gaz inspirés (en termes de température et d'humidité) de telle sorte qu'il n'y a pas de déperdition thermique ou hydrique.

L'intubation trachéale court-circuite les voies aériennes supérieures, rendant indispensable une humidification et un réchauffement adéquats des gaz inspirés au cours de la ventilation. En effet, l'utilisation de gaz secs et à température ambiante provoque rapidement des lésions de l'épithélium respiratoire [2].

En ventilation mécanique, le réchauffement et l'humidification des gaz inspirés peuvent être obtenus au moyen de deux types de matériels : les humidificateurs chauffants (HC), et les échangeurs de chaleur et d'humidité (ECH) [1].

Humidificateurs chauffants

Les HC sont des dispositifs de réchauffement et d'humidification actifs des gaz inspirés. Ils permettent d'obtenir un air à température choisie et saturé à 100 % en vapeur d'eau à chaque niveau de température. Il s'agit d'enceintes reposant sur une plaque chauffante régulée par un thermostat dans lesquelles de l'eau est réchauffée à une température choisie. Les gaz inspirés secs circulent dans l'enceinte, se réchauffent et se chargent en vapeur d'eau. Ces systèmes sont placés en série sur la partie inspiratoire du circuit de ventilation. Un fil chauffant à l'intérieur des circuits de ventilation est asservi à la température captée par une sonde placée à l'extrémité « patient » des circuits. Ces systèmes permettent théoriquement de limiter la condensation qui se forme dans les circuits du fait du refroidissement des gaz inspirés dans les circuits. En pratique, les circuits bichauffés n'éliminent pas totalement la condensation et donc la contamination des circuits [3]. De plus, le système d'asservissement et de régulation de la température est très sensible aux conditions ambiantes et peut être mis en défaut entraînant une sur ou une sous-humidification [4]. L'adjonction d'une compensation automatique permet d'éviter ces problèmes [4]. Les HC ont été considérés historiquement comme le gold standard du conditionnement des gaz inspirés. Ce n'est clairement plus le cas depuis plusieurs années à la fois en raison d'absence de données tangibles sur les résultats cliniques et aussi en raison de coûts d'achat et de fonctionnement nettement supérieurs à ceux des ECH [5, 6].

Échangeurs de chaleur et d'humidité

Les ECH sont des dispositifs jetables dont le but est d'assurer le réchauffement et l'humidification des gaz inspirés, mais qui peuvent également avoir une fonction de filtre bactérien et viral entre le patient et les circuits du respirateur. Ces dispositifs fonctionnent de façon passive : ils prélèvent l'énergie (sous forme de

chaleur) et l'humidité des gaz expirés pour les restituer aux gaz inspirés. Les gaz expirés par le patient sont chauds et humides ; pendant l'expiration, ils se refroidissent en traversant l'ECH. L'échange d'énergie entre ces gaz et l'ECH se fait par convection et cette condensation d'eau libère une certaine quantité de chaleur. C'est la somme de ces deux énergies (refroidissement de l'air humide et chaleur libérée par la condensation de l'eau) qui va réchauffer l'ECH durant l'expiration. Pendant l'inspiration, l'inverse se produit : les gaz froids et secs arrivent dans l'ECH ; l'eau condensée pendant l'expiration se vaporise et consomme à cet effet une partie de l'énergie accumulée dans l'ECH. Une autre partie de cette énergie sert à réchauffer les gaz inspirés. Il faut un certain nombre de cycles respiratoires avant que l'ECH parvienne à son rendement maximal ; cet état stable est néanmoins obtenu rapidement, en moins de 30 minutes.

Actuellement la majorité des ECH utilisés en réanimation possèdent une substance hygroscopique capable de se charger d'eau par absorption et adsorption. La partie de la vapeur d'eau qui est capturée par la substance hygroscopique ne subit pas de changement d'état, et sera donc restituée aux gaz inspirés sans consommation d'énergie. Du fait de leur propriété hygroscopique, ces ECH ne sont plus imperméables à l'eau ; avec pour conséquence la possibilité que les germes véhiculés par l'air expiré du patient traversent l'ECH et contaminent le circuit respiratoire au-delà de l'ECH. Ce ne sont donc pas des filtres bactériens. Néanmoins, la présence côté circuit du ventilateur d'un air froid et sec empêche le développement des bactéries et la colonisation bactérienne à cet endroit est extrêmement faible [7].

Il existe aussi des ECH hydrophobes. Ceux-ci vont retenir, durant l'expiration, l'eau condensée sur sa « face patient ». À l'inspiration, une grande quantité de chaleur sera restituée aux gaz inspirés (toujours du fait de la faible chaleur spécifique de l'ECH) et l'eau accumulée sur la « face patient » sera vaporisée. L'hydrophobicité de ces matériels leur assure une relative imperméabilité à l'eau, et également aux sécrétions bronchiques du patient ; ce sont donc des filtres bactériens et viraux efficaces. Mais la performance des ECH purement hydrophobes, en termes d'humidité délivrée au patient est bien inférieure à celle des ECH hygroscopiques, et parfois insuffisante (cf. *infra*) [8].

Les ECH les plus performants sont des ECH mixtes hygroscopiques et hydrophobes qui combinent les deux propriétés à la fois, leur permettant d'être de bons filtres antimicrobiens et de délivrer une humidité proche de celle fournie par les HC [1].

Du fait de leur mode de fonctionnement, les ECH doivent être placés sur le circuit ventilatoire entre la pièce en Y et la sonde d'intubation et augmentent donc l'espace mort par rapport aux HC du fait de leur volume interne qui peut varier de 35 à 90 mL [9].

Enfin, un troisième type d'ECH consistant à rajouter à l'ECH classique un système actif d'humidification et de réchauffement a été développé sans que son indication soit clairement reconnue [10–12].

Performances des différents systèmes

Les HC permettent – en théorie – de délivrer des gaz inspirés dans les conditions physiologiques (à 37 °C avec une humidité absolue de 44 $mgH_2O.L^{-1}$). En pratique, cette valeur n'est pas atteinte, et des valeurs sensiblement plus basses, comprises entre 35 et 40 mgH_2O ont été mesurées avec le plus performant des HC [4]. Avec la même méthode de mesure, l'humidité délivrée par les ECH les plus performants est moindre, de l'ordre de 30-32 $mgH_2O.L^{-1}$ [10, 13]. Pour autant, il n'existe aucune donnée dans la littérature montrant un bénéfice clinique d'une telle différence [1]. La conséquence la plus grave de la sous-humidification est l'obstruction de la sonde d'intubation. Si par le passé, des ECH hydrophobes (délivrant des valeurs d'humidité inférieures ou égales à 25 $mgH_2O.L^{-1}$) entraînaient plus d'obstruction que les HC [13, 15–17], cette différence n'est pas retrouvée dans les études plus récentes avec des ECH délivrant une humidité de l'ordre de 30 $mgH_2O.L^{-1}$ [1, 14] et la peur d'une obstruction de sonde d'intubation, à l'heure actuelle, ne justifie plus la préférence d'un dispositif par rapport à un autre, à condition, bien sûr, de choisir un dispositif délivrant au moins 30 $mgH_2O.L^{-1}$ [14]. Il est maintenant admis que le seuil minimal d'humidité que doit délivrer un dispositif d'humidification est de 30 $mgH_2O.L^{-1}$. Le choix d'un ECH devra être basé sur son faible volume interne (cf. *infra*) et ses performances, raison pour laquelle il est préférable de ne pas recommander l'utilisation d'ECH hydrophobes purs pour la ventilation mécanique de longue durée de patients de réanimation. Même s'il est souhaitable de vérifier cliniquement, les valeurs d'humidité absolue d'un ECH établies sur banc d'essai par le fabriquant, des différences notables ayant été observées [18, 19], la technique de mesure la plus utilisée (psychrométrie) est relativement malaisée et ne permet pas cette vérification par tous. Il est néanmoins possible de se faire une idée uniquement « clinique » du caractère adéquat ou non de l'humidification des gaz inspirés grâce à une assez bonne corrélation entre l'humidité absolue des gaz délivrés par un ECH ou un HC et la présence de condensation d'eau dans le raccord annelé placé entre l'ECH et la sonde trachéale [8]. L'absence de toute condensation ou la présence de quelques rares gouttelettes, de façon prolongée, correspond à une humidité absolue insuffisante, alors que la présence

d'une condensation abondante en permanence (nombreuses gouttelettes) indique un niveau d'humidité absolue correct [10]. Cette corrélation n'a pas été retrouvée par tous avec les HC, lorsque la température ambiante est élevée [4]. L'influence de la température ambiante sur les ECH est très faible [20].

Indications et durée d'utilisation

En ventilation invasive

Les données de la littérature indiquent très clairement que la quasi-totalité des patients de réanimation y compris ceux présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) peuvent être ventilés avec un ECH [5–7, 18, 22–26]. Il existe cependant des contre-indications à l'utilisation des ECH. Il semble préférable d'utiliser un HC au cours de l'hypothermie (33 °C) en raison du risque de sous-humidification avec un ECH, même si les HC peuvent exposer au risque de surhumidification dans cette situation [27]. Les autres contre-indications sont les fistules broncho-pleurales, certaines modalités de ventilation (jet ventilation, ventilation à haute fréquence d'oscillation), les intoxications par des substances à élimination pulmonaire.

Le volume interne de l'ECH et l'augmentation modérée de la résistance au flux des gaz inspirés qu'il induit, vont entraîner, chez les patients les plus difficiles à sevrer, une augmentation du travail respiratoire en ventilation spontanée avec aide inspiratoire [28]. Ceci doit être pris en compte au cours du sevrage, soit en effectuant des épreuves de pièce en T (le retrait de l'ECH élimine son impact négatif), soit en compensant ce surcroît de travail en augmentant le niveau d'aide de 5 à 10 cmH_2O [28].

Pour la même raison d'augmentation de l'espace mort, il est préférable d'utiliser un HC au cours de la ventilation mécanique de SDRA sévères et des asthmes graves, lorsque la réduction du volume courant a entraîné une hypercapnie importante avec acidose respiratoire [29, 30]. S'il n'existe pas de seuil de capnie à partir duquel ce changement doit s'effectuer, l'existence concomitante d'une acidose métabolique ou d'une hypertension intracrânienne justifie l'utilisation d'un HC.

Le Center for disease control (CDC) préconise de ne pas remplacer quotidiennement les ECH, indiquant que leur durée minimale d'utilisation est de 48 heures [31]. Plusieurs études ont d'ailleurs montré que la durée d'utilisation de certains ECH performants pouvait être allongée considérablement [7, 18, 25, 32–36] et même jusqu'à 7 jours [18, 24, 26, 37]. Lors d'une de ces études [26], une humidité absolue inférieure à 30 $mgH_2O.L^{-1}$ avait été mesurée à trois reprises seulement, et uniquement chez des patients BPCO, ce qui avait conduit les auteurs à restreindre à l'époque cette extension d'utilisation chez ces patients. Ces mêmes auteurs n'ont jamais observé ce phénomène dans un travail ultérieur [18], et utilisent donc un ECH changé tous les 7 jours pour l'ensemble de leurs patients, BPCO y compris.

En ventilation non invasive (VNI)

Au cours de la VNI en aide inspiratoire, le nez et l'oropharynx ne sont pas court-circuités comme en ventilation invasive. Cependant, la demande ventilatoire est bien souvent supérieure à celle d'un malade en respiration spontanée et ses capacités d'humidification peuvent être dépassées. Même s'il n'existe pas de recommandation formelle quant à la nécessité d'utiliser un dispositif d'humidification des gaz au cours de la VNI, il semble licite de proposer un dispositif en fonction de la durée des séances et surtout de la tolérance du patient. En effet, si le seuil d'humidité absolue assurant un minimum de confort n'est pas déterminé, Lellouche *et al.* ont montré – au cours d'une séance de CPAP chez des volontaires sains – que l'absence d'humidification (5 $mg/H_2O/L$ d'humidité absolue) était moins bien tolérée qu'une humidification permettant de délivrer 15 $mg/H_2O/L$. De façon intéressante, il n'y avait pas différence de confort entre 15 et 30 $mg/H_2O/L$ [38]. Deux études physiologiques réalisées sur des patients en VNI ont observé une augmentation du travail respiratoire avec un ECH de gros volume interne (84 mL) par rapport à un HC [39, 40]. La conclusion de ces deux études déconseillait l'utilisation des ECH au cours de la VNI. Dans une étude plus récente, l'utilisation d'un ECH hygroscopique pur au volume interne plus restreint (38 mL) n'entraînait aucune conséquence gazométrique chez 49 patients en VNI dont une majorité était pourtant en acidose respiratoire [41], laissant supposer qu'une grande partie des effets délétères observée auparavant était le fait d'un volume interne du filtre utilisé trop grand. Une étude randomisée prospective incluant 247 patients en VNI et comparant ECH *versus* HC n'a montré aucune différence significative sur le taux d'intubation (critère de jugement principal) ou sur le niveau d'acidose respiratoire malgré l'emploi d'un ECH possédant un gros espace mort (95 mL) [42]. Les auteurs de cette étude ont conclu qu'il était préférable de débuter la VNI avec un ECH plutôt qu'avec un HC pour des raisons de simplicité et de coût.

Effet du système d'humidification sur la prévention des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM)

Au cours de la ventilation mécanique invasive avec un HC, les circuits des respirateurs sont rapidement contaminés par la flore bactérienne du patient constituant un réservoir secondaire de ces germes [3, 43, 44], alors que l'utilisation d'un ECH permet de maintenir les circuits propres [13, 21, 45, 46]. Cette capacité tient à la fois des propriétés de filtre bactérien et viral mais également au maintien d'une ambiance sèche, limitant toute croissance bactérienne [1, 7]. En utilisation clinique, de nombreuses études ont bien montré qu'un ECH créait une barrière efficace entre le patient et le circuit du ventilateur : même après des durées de ventilation prolongées, les prélèvements bactériologiques faits sur la « face ventilateur » de l'ECH et dans le circuit de ventilation (pièce en Y) restent stériles dans la plupart des cas, alors que la « face patient » de l'ECH est colonisée par les bactéries de la flore trachéale du patient [7, 30, 47]. Ce n'est évidemment pas le cas avec les HC, où leur utilisation est associée à une colonisation importante des circuits [43, 44, 48]. L'impact de la colonisation des circuits sur l'incidence des PAVM n'est pas démontré [49]. À ce jour, une dizaine d'études ont montré l'absence de différence de PAVM entre les deux systèmes [13, 17, 21, 23, 45, 46, 50–53], une étude a trouvé un taux de PAVM plus élevé avec les HC [54], et une l'inverse [55]. Plusieurs recommandations ne privilégient aucun des deux systèmes d'humidification l'un par rapport à l'autre pour la prévention des PAVM [14, 37, 56].

Par contre, l'utilisation d'un ECH réduit considérablement les manipulations septiques des circuits des ventilateurs. De plus, l'allongement de la durée d'utilisation des ECH réduit encore plus le nombre de manœuvres septiques, sans modifier l'incidence des PAVM [30, 33, 35, 36], mais en réduisant considérablement les coûts associés à la ventilation mécanique [1].

La fluidité des sécrétions trachéales pouvant jouer un rôle sur la survenue des PAVM, une étude sur banc d'essai menée sur une durée de ventilation courte n'a pas montré de différence entre HC et ECH sur le volume des sécrétions trachéales [57].

Pour toutes ces raisons, et dans une politique globale de prévention des infections nosocomiales et des transmissions croisées, les ECH pourraient donc être préférés aux HC.

Circuits de ventilation

Comme mentionné précédemment, les circuits des respirateurs sont rapidement contaminés par les bactéries provenant de la flore trachéale du patient avec les HC, du fait de la condensation qui se forme dans les circuits. Autrefois en grande quantité, cette condensation devait être régulièrement vidée, exposant alors le personnel soignant à des liquides contaminés, mais faisant aussi courir au patient le risque d'une inhalation massive en cas de mauvaise manipulation des circuits. À l'heure actuelle, l'utilisation des nouveaux circuits bichauffés réduit considérablement la condensation [3]. Mais ces circuits coûtent chers, et sont dépourvus de piège à eau permettant la vidange de la condensation lorsqu'elle se forme. Enfin, la présence d'une branche expiratoire du circuit chauffée – tout en évitant la condensation dans le circuit – entraîne le retour au respirateur d'un gaz humide. Plusieurs arrêts inopinés de respirateurs ont été rapportés pour cette raison [58–60]. Une étude récente a montré que des filtres spécifiques doivent être placés entre la branche expiratoire du circuit et le ventilateur afin d'éviter ce phénomène. Certains filtres peuvent être insuffisants et s'occlure par excès d'humidité selon le type de circuit et/ou d'humidificateur chauffant utilisés [61]. Puisqu'il n'y a pas de condensation dans les circuits avec les ECH, ils sont beaucoup moins contaminés, la « face ventilateur » de l'ECH, la pièce en Y, et le circuit de ventilation restant la plupart du temps stériles [7, 30], et ce même pour des durées d'utilisation de l'ECH de 7 jours [47]. Qu'en est-il des circuits avec un HC ? Puisqu'ils se contaminent en quelques heures, quel est l'intérêt de les changer tous les jours ? Craven avait montré que la colonisation des circuits était identique qu'ils soient changés toutes les 24 ou 48 heures et de façon un peu surprenante, son équipe avait montré quelques années plus tard que le changement toutes les 24 heures plutôt que toutes les 48 heures constituait un facteur de risque indépendant de pneumonie [43, 62]. Cette augmentation de risque aurait été expliquée par la possibilité de reflux de sécrétions contaminées, pendant la manipulation des circuits. Il a été montré par la suite que la colonisation des circuits et l'incidence des pneumopathies nosocomiales étaient identiques que les circuits soient changés toutes les 48 heures ou pas changés de toute la durée de ventilation d'un même patient [48]. Ces résultats ont été confirmés par la suite par d'autres équipes [63, 64]. Il est donc recommandé de ne changer les circuits des respirateurs qu'entre chaque patient [31, 65], sauf cas de souillure grossière, quel que soit le dispositif d'humidification utilisé, permettant, là encore, une réduction des coûts.

Conclusion

Les ECH mixtes ou hygroscopiques purs réchauffent et humidifient les gaz inspirés aussi efficacement sur le plan clinique que les HC, même pour des ventilations de longue durée, notamment en n'entraînant pas plus d'obstruction de sonde d'intubation. En dehors de quelques situations clairement identifiées, tous les patients peuvent être ventilés avec des ECH. Ils limitent la contamination bactérienne des circuits contribuant ainsi à diminuer le nombre de manipulations septiques et le risque de transmission croisée. Ils permettent également une diminution substantielle du coût de la ventilation mécanique par rapport aux HC. Pour toutes ces raisons, l'humidification passive avec un ECH est le mode de conditionnement des gaz inspirés à utiliser en première intention, en ventilation invasive comme en ventilation non invasive.

Les circuits ventilatoires ne nécessitent pas d'être remplacés tout au long d'un même épisode de ventilation, quel que soit le dispositif d'humidification utilisé. De ce fait, il est possible et économique d'utiliser des circuits à usage unique, laissés en place durant tout le séjour d'un patient. Cette recommandation est l'une des rares recommandations du CDC de niveau IA. Il en est de même pour les ECH, dont la fréquence de changement (pas plus fréquent que toutes les 48 h) est de niveau II.

Références

[1] Ricard J.D., Dreyfuss D. In: Tobin M., ed. *Principles and practice of mechanical ventilation.* 3rd ed New York: McGraw-Hill; 2013:1199–1211.

[2] Chalon J., Patel C., Ali M., et al. Humidity and the anesthetized patient. *Anesthesiology.* 1979;50:195–198.

[3] Ricard J.-D., Hidri N., Blivet A., et al. New heated breathing circuits do not prevent condensation and contamination of ventilator circuits with heated humidifiers. [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:A861.

[4] Lellouche F., Taille S., Maggiore S.M., et al. Influence of ambient and ventilator output temperatures on performance of heated-wire humidifiers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1073–1079.

[5] Ricard J.D. Gold standard for humidification: heat and moisture exchangers, heated humidifiers, or both? *Crit Care Med.* 2007;35:2875–2876.

[6] Siempos I.I., Vardakas K.Z., Kopterides P., et al. Impact of passive humidification on clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2007;35:2843–2851.

[7] Boyer A., Thiery G., Lasry S., et al. Long-term mechanical ventilation with hygroscopic heat and moisture exchangers used for 48 hours : a prospective, clinical, hygrometric and bacteriologic study. *Crit Care Med.* 2003;31:823–829.

[8] Ricard J.-D., Markowicz P., Djedaïni K., et al. Bedside evaluation of efficient airway humidification during mechanical ventilation of the crtically ill. *Chest.* 1999;115:1646–1652.

[9] Branson R.D., Davis K.J. Evaluation of 21 passive humidifiers according to the ISO 9360 standard : moisture output, dead space, and flow resistance. *Respir Care.* 1996;41:736–743.

[10] Larsson A., Gustafsson A., Svanborg L. A new device for 100 per cent humidification of inspired air. *Crit Care.* 2000;4:54–60.

[11] Thomachot L., Viviand X., Boyadjiev I., et al. The combination of a heat and moisture exchanger and a Booster (TM): a clinical and bacteriological evaluation over 96 h. *Intensive Care Med.* 2002;28:147–153.

[12] Chiumello D., Pelosi P., Park G., et al. In vitro and in vivo evaluation of a new active heat moisture exchanger. *Crit Care.* 2004;8:R281–R288.

[13] Martin C., Perrin G., Gevaudan M.J., et al. Heat and moisture exchangers and vaporizing humidifiers in the intensive care unit. *Chest.* 1990;97:144–149.

[14] Kelly M., Gillies D., Todd D.A., et al. Heated humidification versus heat and moisture exchangers for ventilated adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;14: CD004711.

[15] Cohen I.L., Weinberg P.F., Fein I.A., et al. Endotracheal tube occlusion associated with the use of heat and moisture exchangers in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 1988;16:277–279.

[16] Misset B., Escudier B., Rivara D., et al. Heat and moisture exchanger vs heated humidifier during long-term mechanical ventilation. A prospective randomized study. *Chest.* 1991;100:160–163.

[17] Roustan J.P., Kienlen J., Aubas P., et al. Comparison of hydrophobic heat and moisture exchangers with heated humidifier during prolonged mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 1992;18:97–100.

[18] Thiéry G., Boyer A., Pigné E., et al. Heat and moisture exchangers in mechanically ventilated intensive care unit patients : A plea for an independent assessment of their performance. *Crit Care Med.* 2003;31:699–704.
[19] Lellouche F., Taillé S., Lefrançois F., et al. Humidification performance of 48 passive airway humidifiers: comparison with manufacturer data. *Chest.* 2009;135:276–286.
[20] Lellouche F., Qader S., Taillé S., et al. Influence of Ambient Temperature and Minute Ventilation on Passive and Active Heat and Moisture Exchangers. *Respir Care.* 2014;59:637–643.
[21] Ricard J.D., Cook D., Griffith L., et al. Physicians'attitude to use heat and moisture exchangers or heated humidifiers : a Franco-Canadian survey. *Intensive Care Med.* 2002;28:719–725.
[22] Boots R.J., Howe S., George N., et al. Clinical utility of hygroscopic heat and moisture exchangers in intensive care patients. *Crit Care Med.* 1997;25:1707–1712.
[23] Hurni J.M., Feihl F., Lazor R., et al. Safety of combined heat and moisture exchanger filters in long-term mechanical ventilation. *Chest.* 1997;111:686–691.
[24] Kollef M., Shapiro S., Boyd V., et al. A randomized clinical trial comparing an extended-use hygroscopic condenser humidifier with heated-water humidification in mechanically ventilated patients. *Chest.* 1998;113:759–767.
[25] Markowicz P., Ricard J.-D., Dreyfuss D., et al. Safety, efficacy and cost effectiveness of mechanical ventilation with humidifying filters changed every 48 hours : a prospective, randomized study. *Crit Care Med.* 2000;28:665–671.
[26] Ricard J.-D., Le Mière E., Markowicz P., et al. Efficiency and safety of mechanical ventilation with a heat and moisture exchanger changed only once a week. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:104–109.
[27] Lellouche F., Qader S., Taille S., et al. Under-humidification and over-humidification during moderate induced hypothermia with usual devices. *Intensive Care Med.* 2006;32:1014–1021.
[28] Girault C., Breton L., Richard J.C., et al. Mechanical effects of airway humidification devices in difficult to wean patients. *Crit Care Med.* 2003;31:1306–1311.
[29] Prin S., Chergui K., Augarde R., et al. Ability and safety of a heated humidifier to control hypercapnic acidosis in severe ARDS. *Intensive Care Med.* 2002;28:1756–1760.
[30] Prat G., Renault A., Tonnelier J.M., et al. Influence of the humidification device during acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2003;29:2211–2215.
[31] Tablan O.C., Anderson L.J., Besser R., et al. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003 : recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep.* 2004;53:1–36.
[32] Djedaïni K., Billiard M., Mier L., et al. Changing heat and moisture exchangers every 48 hour rather than every 24 hour does not affect their efficacy and the incidence of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1562–1569.
[33] Thomachot L., Vialet R., Viguier J.M., et al. Efficacy of heat and moisture exchangers after changing every 48 hours rather than 24 hours. *Crit Care Med.* 1998;26:477–481.
[34] Davis Jr. K., Evans S.L., Campbell R.S., et al. Prolonged use of heat and moisture exchangers does not affect device efficiency or frequency rate of nosocomial pneumonia. *Crit Care Med.* 2000;28:1412–1418.
[35] Boisson C., Viviand X., Arnaud S., et al. Changing a hydrophobic heat and moisture exchanger after 48 hours rather than 24 hours : a clinical and microbiological evaluation. *Intensive Care Med.* 1999;25:1237–1243.
[36] Thomachot L., Boisson C., Arnaud S., et al. Changing heat and moisture exchangers after 96 hours rather than after 24 hours : a clinical and microbiological evaluation. *Crit Care Med.* 2000;28:714–720.
[37] Thomachot L., Leone M., Razzouk K., et al. Randomized clinical trial of extended use of a hydrophobic condenser humidifier : 1 vs. 7 days. *Crit Care Med.* 2002;30:232–237.
[38] Lellouche F., Maggiore S.M., Lyazidi A., et al. Water content of delivered gases during non-invasive ventilation in healthy subjects. *Intensive Care Med.* 2009;35:987–995.
[39] Lellouche F., Maggiore S.M., Deye N., et al. Effect of the humidification device on the work of breathing during noninvasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2002;28:1582–1589.
[40] Jaber S., Chanques G., Matecki S., et al. Comparison of the effects of heat and moisture exchangers and heated humidifiers on ventilation and gas exchange during non-invasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2002;28:1590–1594.
[41] Boyer A., Vargas F., Mousset-Hovaere M., et al. Small dead space heat and moisture exchangers do not impede gas exchange during noninvasive ventilation: a comparison with a heated humidifier. *Intensive Care Med.* 2010;36:1348–1354.

[42] Lellouche F., L'Her E., Abroug F., et al. Impact of the humidification device on intubation rate during noninvasive ventilation with ICU ventilators: results of a multicenter randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014;40:211–219.
[43] Craven D.E., Goularte T.A., Make B.J. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits. A risk factor for nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129:625–628.
[44] Comhaire A., Lamy M. Contamination rate of sterilized ventilators in an ICU. *Crit Care Med.* 1981;9:546–548.
[45] Dreyfuss D., Djedaini K., Gros I., et al. Mechanical ventilation with heated humidifiers or heat and moisture exchangers : effects on patient colonization and incidence of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:986–992.
[46] Branson R.D., Davis K.J., Campbell R.S., et al. Humidification in the intensive care unit. Propsective study of a new protocol utilizing heated and humdification and a hygroscopic condenser humidifier. *Chest.* 1993;104:1800–1805.
[47] Ricard J.-D., Dreyfuss D. Efficiency and safety of mechanical ventilation with a heat and moisture exchanger changed once a week [letter to the editor]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1999–2000.
[48] Dreyfuss D., Djedaini K., Weber P., et al. Prospective study of nosocomial pneumonia and of patient and circuit colonization during mechanical ventilation with circuit changes every 48 hours versus no change. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:738–743.
[49] Ricard J.D., Boyer A., Dreyfuss D. The effect of humidification on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care Clin N Am.* 2006;12:263–273.
[50] Branson R.D., Davis K.J., Brown R., et al. Comparison of three humidification techniques during mechanical ventilation : patient selection, cost, and infection considerations. *Respir Care.* 1996;41:809–816.
[51] Memish Z.A., Oni G.A., Djazmati W., et al. A randomized clinical trial to compare the effects of a heat and moisture exchanger with a heated humidifying system on the occurrence rate of ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control.* 2001;29:301–305.
[52] Lacherade J.C., Auburtin M., Cerf C., et al. Impact of Humidification Systems on Ventilator-associated Pneumonia : A Randomized Multicenter Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1276–1282.
[53] Boots R.J., George N., Faoagali J.L., et al. Double-heater-wire circuits and heat-and-moisture exchangers and the risk of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2006;34:687–693.
[54] Kirton O., DeHaven B., Morgan J., et al. A prospective, randomized comparison of an in-line heat and moisture exchange filter an dheated wire humidifers : rates of ventilator-associated early-onset (community-acquired) or late-onset (hospital-acquired) pneumonia and incidence of endotracheal tube occlusion. *Chest.* 1998;112:1055–1059.
[55] Lorente L., Lecuona M., Jimenez A., et al. Ventilator-associated pneumonia using a heated humidifier or a heat and moisture exchanger : a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2006;10:R116.
[56] Hubmayr R.D., Burchardi H., Elliot M., et al. Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia-Chicago, Illinois, May, 2002. *Intensive Care Med.* 2002;28:1521–1536.
[57] Solomita M., Palmer L.B., Daroowalla F., et al. Humidification and secretion volume in mechanically ventilated patients. *Respir Care.* 2009;54:1329–1335.
[58] Rainout from a Fisher & Paykel heated humidification system can shut down certain ventilators. *Health Devices.* 2002;31:114–115.
[59] Rainout from Fisher & Paykel's 850 humidification system shuts down Respironics Esprit and adversely affects other ventilators. *Health Devices.* 2005;34:46–48.
[60] Rainout puts ventilator-dependent patients at risk. *Health Devices.* 2002;31:461–463.
[61] Tonnelier A., Lellouche F., Bouchard P.A., et al. Impact of humidification and nebulization during expiratory limb protection: an experimental bench study. *Respir Care.* 2013;58:1315–1322.
[62] Craven D.E., Kunches L.M., Kilinsky V., et al. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133:792–796.
[63] Hess D., Burns E., Romagnoli D., et al. Weekly ventilator circuit changes. A strategy to reduce costs without affecting pneumonia rates. *Anesthesiology.* 1995;82:903–911.
[64] Kollef M.H., Shapiro S.D., Fraser V.J., et al. Mechanical ventilation with or without 7-day circuit changes. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995;123:168–174.
[65] Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia 10.1164/rccm, 200405-644ST. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:388–416.

[1] Humidité relative (HR) : cette valeur exprimée en pourcentage correspond au rapport humidité absolue/humidité absolue à saturation : $HR = HA/HA_S$.

CHAPITRE 62

Aspirations trachéales

P. Beuret

Les patients sous ventilation mécanique invasive sont exposés à une augmentation du volume des sécrétions présentes dans l'arbre trachéobronchique, en premier lieu en cas d'infection bronchopulmonaire, qu'elle soit d'origine communautaire ou acquise sous ventilation mécanique. L'évacuation de ces sécrétions est perturbée ; en effet, la présence du ballonnet de la sonde d'intubation interrompt « l'ascenseur » mucociliaire [1] et la force de toux est altérée par la sédation et l'atteinte des muscles respiratoires qui accompagne les neuromyopathies de réanimation [2]. L'accumulation des sécrétions peut engendrer une obstruction bronchique à l'origine d'atélectasie, voire une obstruction de la sonde d'intubation elle-même. La manœuvre d'aspiration trachéale est donc indispensable pour maintenir la perméabilité des voies aériennes et c'est une des procédures les plus couramment pratiquées chez les patients sous ventilation mécanique invasive, qu'ils soient intubés ou trachéotomisés. Toutefois, elle n'est pas dénuée de risques ; de plus, c'est une des sources de douleur liée aux soins en réanimation [3]. Ce geste doit donc être réalisé de façon rigoureuse pour limiter son retentissement.

Méthode

La procédure d'aspiration trachéale consiste en l'introduction d'un cathéter ou sonde d'aspiration par l'extrémité proximale de la sonde d'intubation dans l'arbre trachéobronchique du patient. On distingue l'aspiration « profonde » où le cathéter d'aspiration est inséré en totalité dans la sonde d'intubation – du fait de l'anatomie bronchique, il va se diriger le plus souvent dans la bronche souche droite, et l'aspiration « superficielle » où l'extrémité distale du cathéter ne dépasse pas l'extrémité distale de la sonde d'intubation. Le cathéter est connecté à une source d'aspiration pour appliquer une pression négative à son extrémité distale permettant d'aspirer les sécrétions présentes dans l'arbre trachéobronchique. La procédure est d'autant plus efficace en termes de volume de sécrétions aspirées que la dépression appliquée lors de l'aspiration est plus forte [4]. Par contre, la profondeur d'insertion du cathéter ne semble pas impacter le volume recueilli [5]. On distingue trois types de procédures d'aspiration :

- la procédure « ouverte » où, lors de l'insertion du cathéter d'aspiration dans la sonde d'intubation, le circuit ventilatoire est déconnecté de la sonde d'intubation, et où le cathéter est en contact avec l'air extérieur ;
- le système « semi-clos » qui utilise un connecteur sur la sonde d'intubation permettant d'une part de maintenir la connexion du système ventilatoire, et d'autre part le passage du cathéter d'aspiration sans fuite aérienne, mais où le cathéter est en contact avec l'air extérieur avant son entrée dans la sonde d'intubation ;
- le système « clos » sans déconnexion du circuit ventilatoire et où le cathéter d'aspiration est en permanence isolé par une gaine de protection.

Conséquences physiologiques

Cette procédure a des conséquences directes sur la mécanique respiratoire.

La manœuvre d'aspiration induit une perte de volume pulmonaire transitoire, par collapsus alvéolaire lors de l'application de la pression négative dans les voies aériennes [6]. La perte de volume pulmonaire est d'autant plus importante que :

- le circuit ventilatoire est ouvert lors de l'introduction du cathéter d'aspiration dans la sonde d'intubation, occasionnant une perte de la pression positive dans les voies aériennes. La perte de volume pulmonaire a alors été mesurée de l'ordre de 1 500 mL [6]. Au contraire, cette perte de volume

pulmonaire est limitée en l'absence de déconnexion du circuit ventilatoire, par l'utilisation d'un système d'aspiration semi-clos ou clos [6, 7] ;
- la dépression appliquée lors de l'aspiration est plus forte [8] ;
- le diamètre interne du cathéter d'aspiration augmente [8], ce qui augmente le gradient de pression appliqué de part et d'autre du cathéter et donc la force d'aspiration [9] ;
- le geste dure, augmentant d'autant le temps pendant lequel la pression négative est appliquée dans les voies aériennes.

Par ailleurs, il a été mesuré une augmentation de la résistance totale du système respiratoire après le geste d'aspiration, réversible, suggérant que la manœuvre pouvait avoir induit une bronchoconstriction [10].

Complications

Traumatisme de la muqueuse trachéobronchique

Il est lié au contact direct de l'extrémité distale du cathéter avec la muqueuse, souvent dans le même territoire bronchique, qui peut engendrer un saignement. Une étude multicentrique observationnelle rapporte une fréquence d'aspirations jugées traumatiques car hémorragiques de 7,4 % [11]. Une aspiration superficielle est moins traumatique en termes de lésions muqueuses [5] et d'incidence d'aspirations hémorragiques [12]. À l'inverse, la fréquence des aspirations augmente le risque hémorragique [13].

Dégradation de l'oxygénation

La désaturation en oxygène mesurée lors de la manœuvre d'aspiration est proportionnelle à la perte de volume pulmonaire induite par le geste [6]. L'incidence de désaturation en oxygène lors du geste – définie habituellement comme une diminution de la $SpO_2 \geq 5$ % – est rapportée de l'ordre de 2 à 6 % [11–13]. L'existence d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), d'un niveau de pression expiratoire positive (PEP) > 5 cmH_2O et la répétition des aspirations ont été identifiées comme des facteurs de risque indépendants de désaturation [13]. Sa prévention repose en premier lieu sur l'absence de déconnexion du circuit ventilatoire [6], ne serait-ce que par l'utilisation d'un connecteur sur l'extrémité proximale de la sonde d'intubation ne laissant le passage qu'au cathéter d'aspiration (système semi-clos). Deux mesures permettent de réduire encore la perte de volume pulmonaire lors du geste, sans toutefois impacter significativement l'oxygénation : l'utilisation d'un système clos d'aspiration et la réalisation d'une manœuvre de recrutement pendant le geste, en appliquant un niveau suffisant d'aide inspiratoire, le cycle étant déclenché par la dépression appliquée lors de l'aspiration [6]. Ces deux mesures peuvent être intéressantes chez des patients en SDRA sévères qui présenteraient des désaturations « significatives » lors du geste d'aspiration. Limiter la dépression appliquée lors de l'aspiration, le diamètre interne du cathéter et la durée du geste sont aussi des éléments clés pour prévenir la désaturation.

Intolérance hémodynamique

L'incidence rapportée par une étude observationnelle multicentrique était de 7,4 % : survenue d'une bradycardie 150/minute et/ou d'une hypotension < 80 mmHg de pression artérielle systolique (PAS) ou hypertension > 200 mmHg PAS [11]. Ces complications hémodynamiques peuvent être attribuées aux modifications brutales de pression intrathoracique, à une décharge de catécholamines endogènes secondaire au stress induit par le geste, à une stimulation vagale, voire à une hypoxémie. Les blessés médullaires cervicaux constituent une population particulièrement à risque de survenue d'une bradycardie profonde par réflexe vagovagal lors de l'aspiration trachéale, surtout dans la première semaine [14]. Une aspiration superficielle est alors recommandée chez ces patients.

Augmentation de la pression intracrânienne

Une augmentation de la pression intracrânienne (PIC) a été observée lors de l'aspiration trachéale chez les traumatisés crâniens, parallèlement à une augmentation de la pression artérielle moyenne et de la vélocité dans l'artère cérébrale moyenne [15, 16], suggérant une réponse systémique et cérébrale à un stimulus douloureux. Une sédation profonde avec abolition du réflexe de toux paraît à même d'éviter l'augmentation de la PIC lors du geste [17].

Infection

La procédure d'aspiration trachéale ne paraît pas augmenter le risque de micro-inhalations autour du ballonnet de la sonde d'intubation [18]. Par contre, le geste d'aspiration trachéale est en soi un geste à risque de contamination exogène des voies aériennes [19]. N'aspirer le patient qu'en cas de nécessité limite ce risque [20]. Le respect des bonnes pratiques d'hygiène de base (lavage des mains, port de gants, asepsie) est aussi indispensable. L'utilisation d'un système clos d'aspiration évite le contact direct du cathéter d'aspiration avec l'environnement du patient, mais ne diminue pas le risque de pneumopathie sous ventilation mécanique et n'est pas recommandée pour sa prévention [21, 22]. Si un système d'aspiration ouvert ou semi-clos est utilisé, il faut utiliser un cathéter stérile à usage unique [22].

Douleur et inconfort

Une étude multicentrique internationale récente retrouve une augmentation significative de l'intensité de la douleur sur une échelle numérique lors de l'aspiration trachéale lorsqu'elle est comparée au niveau de douleur préprocédure [23]. De plus, environ 40 % des patients ventilés rapportent au décours de leur séjour en réanimation le souvenir d'avoir été aspirés [24, 25] avec un niveau d'inconfort à 5,9 sur une échelle visuelle analogique [25]. Une aspiration superficielle occasionne moins de souvenirs de la part des patients, mais ne diminue pas le niveau d'inconfort rapporté [25]. Une stratégie consistant à ne pas pratiquer d'aspirations trachéales systématiques est donc recommandée [26].

Recommandations de pratiques

La procédure d'aspiration trachéale « idéale » est un compromis entre l'efficacité recherchée en termes d'évacuation des sécrétions trachéobronchiques et la prévention des complications. Des recommandations ont été rédigées en 2010 par l'American Association for Respiratory Care [27], elles sont résumées dans l'encadré 62.1. La recommandation clé (grade 1C) est de n'aspirer les patients que lorsque des sécrétions sont présentes dans l'arbre trachéobronchique, et non systématiquement. La présence de sécrétions est parfois évidente au bruit ou visible dans la partie proximale de la sonde d'intubation. La présence de *ronchi* à l'auscultation est associée à une aspiration productive [28]. Un aspect en « dents de scie » de la boucle débit-volume sur l'écran du ventilateur est lui aussi un bon indice d'une rétention de sécrétions [28], en l'absence d'eau dans le circuit ventilatoire. Enfin, elle doit être évoquée devant une augmentation inexpliquée des résistances des voies aériennes : augmentation de la pression de crête en mode volume contrôlé, ou chute du volume courant en pression contrôlée ou aide inspiratoire. Il faut noter que le niveau de dépression appliquée lors du geste d'aspiration ne fait pas l'objet d'une recommandation claire ; il est toutefois stipulé qu'il faut monitorer le niveau de dépression.

Encadré 62.1

Recommandations sur la procédure d'aspiration trachéale chez le patient sous ventilation mécanique invasive [27]

- Il est recommandé de n'aspirer les patients que lorsque des sécrétions sont présentes dans l'arbre trachéobronchique, et non systématiquement.
- Il est suggéré d'aspirer sans déconnecter le patient du ventilateur.
- Il est suggéré de réaliser une aspiration superficielle, plutôt que profonde.
- L'instillation systématique de sérum salé avant l'aspiration n'est pas recommandée.
- Il est suggéré d'utiliser un cathéter d'aspiration qui occlut moins de 50 % de la lumière de la sonde d'intubation chez l'adulte et moins de 70 % chez l'enfant.
- Il est suggéré de limiter la durée de la manœuvre d'aspiration à moins de 15 secondes.
- Il est suggéré de réaliser une préoxygénation[1] si le patient a présenté une désaturation importante lors du geste.
- L'utilisation d'un système clos d'aspiration est suggérée chez les patients adultes avec une FiO_2 ou une PEP élevée ou à risque de dérecrutement, et chez les nouveau-nés.
- La réalisation de manœuvres de recrutement est suggérée si un patient avec un « *acute lung injury* » présente des signes de dérecrutement à l'aspiration.

[1] Un mode spécifique de préoxygénation à FiO_2 100 % est disponible sur la plupart des ventilateurs de réanimation.

Une étude observationnelle multicentrique française réalisée en 2011 a montré que les pratiques étaient souvent en désaccord avec les recommandations (Fig. 62.1) ; ainsi, près de 50 % des patients étaient aspirés systématiquement [29]. L'implémentation d'un protocole de service écrit associant les recommandations est à même de réduire l'incidence des complications [13].

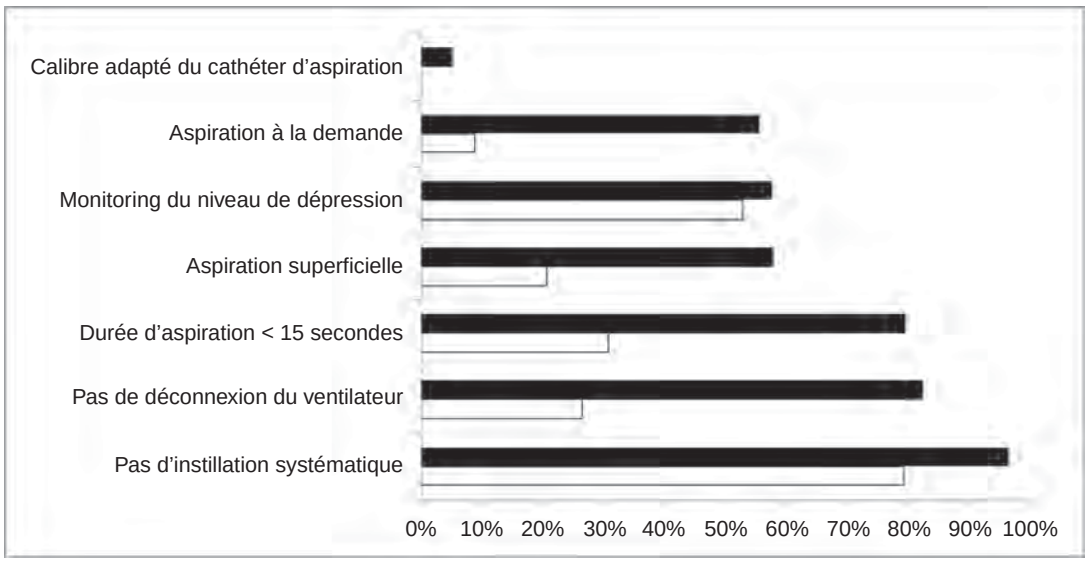


FIG. 62.1 Adéquation des pratiques aux recommandations, dans l'étude observationnelle multicentrique française de 2011 [29].

Les barres noires expriment le pourcentage de gestes d'aspiration en accord avec la recommandation ; les barres blanches expriment le pourcentage de services de réanimation où toutes les aspirations observées (une par patient) étaient adéquates.

Références

[1] Sackner M.A., Hirsch J., Epstein S. Effect of cuffed endotracheal tubes on tracheal mucosa velocity. *Chest.* dec. 1975;68(6):774–777.

[2] De Jonghe B., Bastuji-Garin S., Durand M.C., et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med.* sept. 2007;35(9):2007–2015.

[3] Puntillo K.A., Morris A.B., Thompson C.L., et al. Pain behaviors observed during six common procedures: results from Thunder Project II. *Crit Care Med.* feb. 2004;32:421–427.

[4] Lasocki S., Lu Q., Sartorius A., et al. Open and closed-circuit endotracheal suctioning in acute lung injury. Efficiency and effects on gas exchange. *Anesthesiology.* jan 2006;104(1):39–47.

[5] Ahn Y., Hwang T. The effects of shallow versus deep endotracheal suctioning on the cytologic components of respiratory aspirates in high risk infants. *Respiration.* mar.-apr. 2003;70(2):172–178.

[6] Maggiore S.M., Lellouche F., Pigeot J., et al. Prevention of alveolar derecruitment in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* may 2003;167(9):1215–1224.

[7] Cereda M., Villa F., Colombo E., et al. Closed system endotracheal suctioning maintains lung volume during volume-controlled mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* apr. 2001;27(4):648–654.

[8] Copnell B., Dargavill P.A., Rya E.M., et al. The effect of suction method, catheter size and suction pressure on lung volume changes during endotracheal suction in piglets. *Pediatr Res.* oct. 2009;66(4):405–410.

[9] Morrow B.M., Futter M.J., Argent A.C. Endotracheal suctioning: from principles to practice. *Intensive Care Med.* jun. 2004;30(6):1167–1174.

[10] Guglielminotti J., Desmonts J.M., Dureuil B. Effects of tracheal suctioning on respiratory resistances in mechanically ventilated patients. *Chest.* may 1998;113(5):1335–1338.

[11] Beuret P., Roux C., Constan A., et al. Multicenter observational study on practice of tracheal suctioning in patients under mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* oct. 2012;suppl 1(38):O743.

[12] Leur J.P., Zwaveling J.H., Loef B.G., et al. Endotracheal suctioning versus minimally invasive airway suctioning in intubated patients: a prospective randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* mar. 2003;29:426–432.
[13] Maggiore S.M., Lellouche F., Pignataro C., et al. Decreasing the adverse effects of endotracheal suctioning during mechanical ventilation by changing practice. *Respir Care.* oct. 2013;58(10):1588–1597.
[14] Hector S.M., Biering-Sorensen T., Krassioukov A., et al. Cardiac arrhythmias associated with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* nov. 2013;36(6):591–599.
[15] Caricato A., Tersali A., Pitoni S., et al. Racemic ketamine in adult head injury patients: use in endotracheal suctioning. *Crit Care.* nov. 2013;17:R267.
[16] Cruz J. Combined continuous monitoring of systemic and cerebral oxygenation in acute brain injury: preliminary observations. *Crit Care Med.* aug. 1993;21:1225–1232.
[17] Gemma M., Tommasino C., Cerri M., et al. Intracranial effects of endotracheal suctioning in the acute phase of head injury. *J Neurosurg Anesthesiol.* jan. 2002;14(1):50–54.
[18] Beuret P., Philippon B., Fabre X., et al. Effect of tracheal suctioning on aspiration past the tracheal tube cuff in mechanically ventilated patients. *Annals of Intensive Care.* nov. 2012;2(1):45.
[19] Safdar N., Crnich C.J., Maki D.G. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care.* jun. 2005;50(6):725–739.
[20] Bouadma L., Mourvillier B., Deiler V., et al. A multifaceted program to prevent ventilator-associated pneumonia: impact on compliance with preventive measures. *Crit Care Med.* mar. 2010;38(3):789–796.
[21] Conférence de consensus SFAR-SRLF Prévention des infections nosocomiales en réanimation. *Réanimation.* fév. 2010;19:4–14.
[22] Guidelines for preventing health-care associated pneumonia. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR.* mar. 2004;53(RR03):1–36.
[23] Puntillo K.A., Max A., Timsit J.F., et al. Determinants of procedural pain in the intensive care unit. The Europain study. *Am J Respir Crit Care Med.* jan 2014;189(1):39–47.
[24] Turner J.S., Briggs S.J., Springhorn H.E., et al. Patient's recollection of intensive care unit experience. *Crit Care Med.* sep. 1990;18(9):966–968.
[25] Leur J.P., Zwaveling J.H., Loef B.G., et al. Patient recollection of airway suctioning in the ICU: routine versus a minimally invasive procedure. *Intensive Care Med.* mar. 2003;29:433–436.
[26] Conférence de consensus SFAR-SRLF « Mieux vivre la réanimation ». *Réanimation.* mai 2010;19(3):191–203.
[27] AARC Clinical Practice Guidelines. Endotracheal suctioning of mechanically ventilated patients with artificial airways 2010. *Respir Care.* jun. 2010;55(6):758–764.
[28] Guglielminotti J., Alzieu M., Maury E., et al. Bedside detection of retained tracheobronchial secretions in patients receiving mechanical ventilation. Is it time for tracheal suctioning ? *Chest.* oct. 2000;118(4):1095–1099.
[29] Beuret P., Roux C., Constan A., et al. Discrepancy between guidelines and practice of tracheal suctioning in mechanically ventilated patients: a French multicenter observational study. *Intensive Care Med.* jul. 2013;39(7):1335–1336.

CHAPITRE 63

Les ventilateurs de réanimation : principes de fonctionnement et performances

A. Lyazidi; M. Rigollot; S. Delisle; J.-C.M. Richard

Contexte historique de la ventilation en pression positive

Pendant la seconde guerre mondiale, la ventilation en pression positive apparaît dans le contexte périopératoire avec l'un des premiers ventilateurs générateurs de volume construit par Moch au Danemark. Il faudra attendre les années cinquante pour que la ventilation dite « conventionnelle » en pression positive soit appliquée dans le contexte médical. À cette époque, une épidémie de poliomyélite dévaste l'Europe et le continent nord-américain. En 1952 à Copenhague, un médecin du nom de Bjorn Ibsen, qui a fait sa thèse sur le CO_2 expiré, est appelé à la demande de Henry Lassen, médecin chef du Blegdam Hospital, pour donner son avis sur la prise en charge des malades présentant une forme paralytique de poliomyélite qui décèdent dans plus de 80 % des cas [1–3]. Ibsen considère, sur les données cliniques et le CO_2 total mesuré dans le sang artériel de quelques patients, que la majorité des décès sont liés à une hypoventilation alvéolaire qui pourrait être contrôlée par une ventilation en pression positive qu'il suspecte plus efficace que la traditionnelle ventilation en pression négative (poumon d'acier) considérée comme le standard de l'époque. Lassen est convaincu de l'efficacité des poumons d'acier dont il n'a malheureusement qu'un ou deux exemplaires, et doute sérieusement des arguments d'Ibsen. Ce dernier, sait qu'aux États-Unis, un système de valves (développé par Bennett et l'US Air Force pour les pilotes en altitude), permet de générer une pression positive synchronisée à la pression négative du poumon d'acier. Ibsen pratique, chez une jeune fille de 12 ans dont l'état se dégrade, une trachéotomie dans le but de la ventiler en pression positive. Au Blegdam Hospital, aucun ventilateur n'est disponible en regard du nombre de malades trachéotomisés qui nécessitent une ventilation. Un système de ventilation manuel au ballon, permettant l'absorption du CO_2 expiré est mis au point par Ibsen. Des dizaines d'étudiants sont enrôlés pour se relayer autour des malades ventilés manuellement 24 heures sur 24. Comme ceci est mentionné dans l'article original, la réanimation pourrait bien être née avec la première expérience de ventilation en pression positive en 1952 à Copenhague à l'occasion de cette dramatique épidémie de poliomyélite.

Principes et évolution des ventilateurs modernes

À la suite de l'expérience de Copenhague, le « Newcastle Bang *ventilator* » est mis au point devant le nombre croissant de malades nécessitant une assistance respiratoire (fig. 63.1) [4]. Ce ventilateur, simple et ingénieux, laisse entrevoir les différentes technologies qui vont se développer par la suite. D'une façon générale, la ventilation en pression positive n'est possible que si la pression dans le ventilateur lors de l'insufflation est supérieure à la pression intrathoracique de fin d'inspiration. Cette pression, appelée aussi, pression de travail, peut être générée soit par les gaz muraux soit par une technologie de type turbine ou piston. La pression de travail est régulée, sur les premiers ventilateurs, par des systèmes mécaniques.

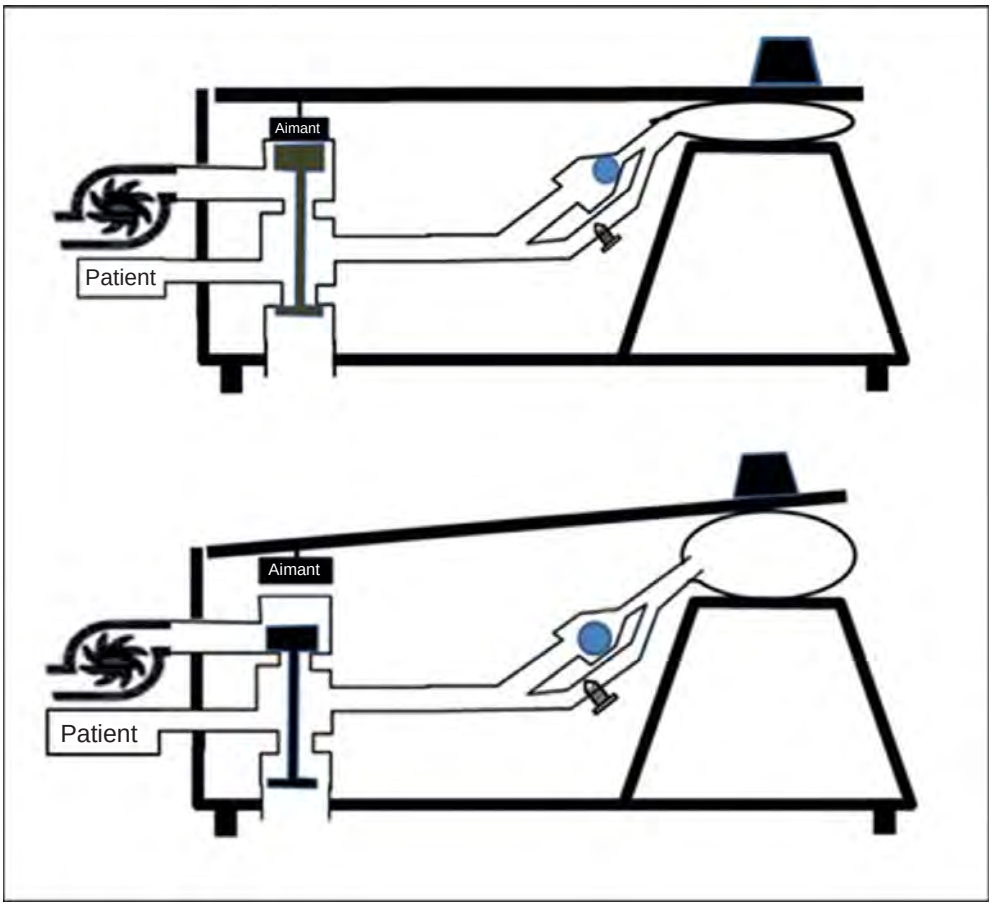


FIG. 63.1 **Le « Bang's ventilator ».**
Ce ventilateur en pression positive mis au point dans les années 1950 dans le contexte de l'épidémie de poliomyélite avait l'originalité de fonctionner avec une turbine d'aspirateur en mode pression contrôlée volume cyclé. Un astucieux système de valve aimantée permettait le cyclage dès lors que le ballon déplaçant le couvercle du ventilateur atteignait un volume cible.

Le « Newcastle Bang *ventilator* » est un exemple « visionnaire » de technologie. Comme le montre la figure 63.1, un système à turbine issu d'un aspirateur domestique Hoover branché en sens opposé, permettait de pressuriser un ballon soumis à une contrainte de poids (pression de travail). Lors de l'insufflation du patient, l'augmentation simultanée du ballon, soulevait puis désolidarisait une valve métallique maintenue fermée par un aimant, déclenchant ainsi la phase expiratoire, une fois le volume cible atteint. Le volume courant (Vt) délivré pendant l'insufflation pouvait ainsi être régulé en modulant la contrainte de poids qui définissait le critère de cyclage. La ventilation générée par ce ventilateur était de ce fait « volume contrôlée » ou plus exactement cyclée par le volume. Ce ventilateur peut être considéré comme l'ancêtre d'un ventilateur à turbine avec valve magnétique, qui est comme on le verra plus loin, une technologie aujourd'hui revisitée. Ce ventilateur précurseur sera suivi rapidement d'autres systèmes de plus en plus fiables et innovants comme par exemple « l'Engstrom *universal respirator* » [5]. Entre 1960 et 1970, les unités de réanimation se multiplient accueillant un nombre croissant de malades ventilés [6]. L'offre et les progrès technologiques associés à la ventilation mécanique sont à leurs apogées. Des ventilateurs innovants, et aujourd'hui célèbres pour certains, vont accompagner les grandes avancées cliniques dans ce domaine. À titre d'exemple, le PB7200 (Puritan Bennett 7200, Puritan Bennett Co) très utilisé aux États-Unis se distingue par son système de *flow by* qui permet des performances de *trigger* remarquables. Le Servo 900, initialement développé en étroite collaboration avec Björn Jonson, professeur de physiologie à Lünd (Siemens, Elma AB ; Sweden) va être largement diffusé en Europe puis dans le monde entier.

La valve inspiratoire en ciseaux du Servo 900C, montée sur un moteur pas à pas, est d'une grande efficacité et fiabilité. La pression de travail de ce ventilateur a la particularité de pouvoir être réglée manuellement sur la face avant par une vis sans fin qui vient moduler la pression exercée par une plaque métallique sur le soufflet servant de réservoir de gaz. La figure 63.2 montre l'un des premiers prototypes datant de 1970 avec ses inventeurs.



FIG. 63.2 Le premier prototype du Servo 900.
La photo montre le premier prototype du ventilateur Servo 900 (Siemens, Elma AB ; Sweden) en 1970 avec de gauche à droite, Sven Ingelstedt, Björn Jonson et Lars Nordström. Björn Jonson (inventeur principal) a développé ce concept de ventilateur très innovant avec ses deux collaborateurs. (Photo Björn Jonson).

L'aide inspiratoire du Servo 900C est aussi innovante que performante. Les valves dites « proportionnelles » en se fermant progressivement au cours de l'insufflation permettent la régulation d'une consigne de pression et sont donc indispensables au bon fonctionnement des modes en pression. Dans les années quatre-vingt-dix, la ventilation non invasive (VNI) commence à voir le jour en réanimation avec dans le même temps des publications déterminantes sur ce sujet [7, 8]. Les ventilateurs de réanimation existants à l'époque ne permettent pas facilement de s'adapter aux fuites. L'ARM 25 (Taema, Antony France) est l'un des premiers ventilateurs dédiés à la VNI en soins intensifs (fig. 63.3). Développé dans ce but spécifique, en collaboration avec les professeurs Harf, Brochard et Isabey, ce ventilateur simple branche alimenté par les gaz muraux procurait une aide inspiratoire de qualité avec une gestion spécifique des fuites. Un système d'entraînement de gaz permettait d'obtenir des débits de pointe adaptés à la ventilation en fuite et le risque de réinhalation de CO_2 lié au circuit simple branche était optimisé par la présence d'une valve pneumatique expiratoire contiguë au masque.



FIG. 63.3 L'ARM 25 (Taema, Antony France).

Il a été un des premiers ventilateurs spécifiquement développé pour la ventilation non invasive en réanimation. La pression de travail de ce ventilateur provenait de la pression d'alimentation du réseau gaz. Les principaux réglages pour l'aide inspiratoire (seul mode disponible) incluant la sensibilité du cyclage expiratoire étaient facilement accessibles sur la face avant du ventilateur.

La technologie « turbine » issue des ventilateurs de domicile va ensuite rapidement s'imposer comme une référence en matière de VNI. La BiPAP Vision (Respironics ; Murrysville, Pa) est un exemple de ventilateur spécifiquement dédié à la VNI qui s'est imposé en raison de ses performances au masque et de fonctionnalités innovantes concernant le cyclage expiratoire. La VNI s'est aujourd'hui largement démocratisée [9, 10].

La fin des années quatre-vingt est marquée par une nouvelle génération de ventilateurs de réanimation (ventilateurs dits de 2e génération) qui se différencie de la génération précédente par les principaux points suivants. Des écrans de haute qualité font partie du standard, l'affichage des courbes de débit et pression en fonction du temps amène une nouvelle sémiologie propre au malade ventilé. Les valves inspiratoires sont désormais majoritairement électromagnétiques, plus rapides et plus précises, elles permettent un contrôle rapide et fin du débit d'insufflation. De nombreux ventilateurs adoptent une valve expiratoire pilotée (active) qui améliore la gestion de la phase expiratoire. Les modes dit « VNI » apparaissent sur les ventilateurs conventionnels de réanimation. Ils permettent de réduire efficacement les autodéclenchements ainsi que les insufflations prolongées. Ces progrès technologiques font que la VNI s'impose en réanimation comme une technique de choix dans bon nombre de situations cliniques. Des tests sur bancs montrent que les performances de ces ventilateurs sont significativement améliorées par rapport à la génération précédente [11].

Le dernier point qui caractérise cette génération de ventilateurs est lié au fait que chacun d'entre eux présente une fonctionnalité (mode de ventilation ou exploration spécifique) largement mise en avant pour leur promotion bien que parfois peu utilisée en pratique. La figure 63.4 montre quelques exemples de ventilateurs de réanimation avec certaines de leurs spécificités.

Constructeur	Ventilateur	Mode VNI	Modes ventilatoires et fonctions spéciales pour l'exploration ou le monitoring	Autres
Air Liquide	Extend	OUI	Mesure et monitorage automatique de la pression de plateau. Courbe pression-volume. Mesure automatique de compliance et résistance.	
Carefusion	Avea	OUI	Mesure de la pression œsophagienne et du travail respiratoire (système Bicore). Mesure de la pression trachéale Courbe pression-volume.	Héliox
Covidien	980	OUI	Ventilation assistée proportionnelle avec mesure automatisée de la résistance et de la compliance (PAV+). Pression d'occlusion (P0.1) i/e Sync : Monitoring de l'asynchronie (effort inefficace).	
Dräger Medical	Evlea Infinity V500	OUI + Oxygénothérapie haut débit nasal	Système automatisé Smartcare® pour le sevrage ventilatoire. PC-APRV avec fonction AutoRelease : permet la respiration spontanée. VPS : Variable Pressure Support (pression de support variable). PPS : Proportional Assist Ventilation (ventilation assistée proportionnelle). Pression d'occlusion en continue (P0.1). Capnographie volumétrique.	
General Electric	Carescape R860	OUI	Mesure de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). Calorimétrie. Courbe pression-volume. Spirodynamique (relation pression alvéolaire-pression dynamique). Mesure de la pression trachéale.	
Hamilton Medical	G5	OUI	Adaptative support ventilation (ASV). Mesure de la pression transpulmonaire, manœuvre automatique pour l'évaluation de la compliance statique et le recrutement pulmonaire. Courbe pression-volume. Capnographie volumétrique. Mesure de la saturation en oxygène (SpO2%). Pression d'occlusion en continue (P0.1). IntellCuff® : mesure et contrôle en continu la pression du ballonnet.	Héliox
Maquet	Servo u	OUI + NAVA-VNI	Neuro-Asservissment de la ventilation assistée (NAVA). Monitoring de l'activité diaphragmatique. Automode : Contrôle automatiquement la transition entre les modes contrôle et assisté en fonction des efforts respiratoires du patient. Stress index (SI). Pression d'occlusion en continue (P0.1). Capnographie volumétrique.	Héliox IRM Hyperbare

FIG. 63.4 Spécificités des ventilateurs de réanimation.

Ce tableau montre par ordre alphabétique une liste non exhaustive de ventilateurs de réanimation avec certaines de leurs spécificités.

Parallèlement, les ventilateurs à turbine se développent. Leurs performances deviennent comparables à celles des ventilateurs conventionnels, avec un avantage probable en matière de VNI mais une gestion un peu plus complexe des modes contrôlés en volume [12, 13]. Trois ventilateurs de transport préhospitaliers récents basés sur cette technologie ont montré des performances comparables à celles des ventilateurs conventionnels [14, 15]. Ces résultats contrastent avec ceux des très modestes ventilateurs préhospitaliers conventionnels pressurisés par la bouteille d'oxygène.

Tout récemment, les ventilateurs de 2e génération ont laissé place à une « 3e génération ». Les écrans sont encore plus grands et les systèmes pneumatiques sont optimisés (*flow by*, valve expiratoire) pour faciliter la ventilation spontanée dans les modes en pression ou la VNI par exemple.

Différents schémas pneumatiques existants

À titre d'exemple, nous ne discuterons dans ce chapitre que de la partie inspiratoire des différents systèmes. Deux éléments clés sont nécessaires : la pression de travail du ventilateur qui permet, si elle est plus élevée que les pressions résistives et élastiques, le déplacement de gaz jusqu'aux alvéoles et une valve (actionneur) permettant de réguler le débit de gaz pendant l'insufflation ainsi que le cyclage pour passer à l'expiration. Schématiquement, on distingue trois architectures pneumatiques possibles (fig. 63.5) :

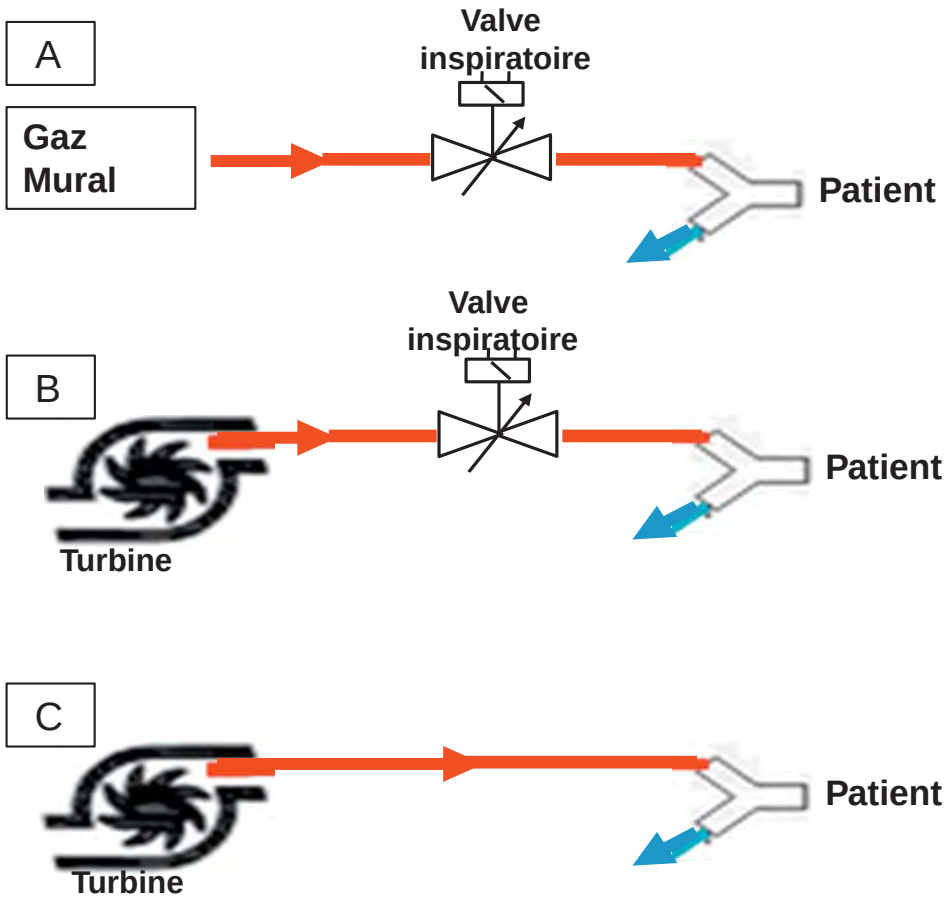


FIG. 63.5 **Schémas pneumatiques simplifiés.**
Ce schéma illustre 3 types d'architecture pneumatique différents. La pression de travail est générée par la pression d'alimentation du réseau gaz pour (A) alors que c'est la turbine qui pressurise pour les schémas (B) et (C). Par rapport au schéma A ou la valve fonctionne dans un régime dit ultrasonique, la pressurisation par la turbine (B) génère une pression moindre qui nécessite une optimisation du contrôle de la valve inspiratoire.

- A. Les ventilateurs dits pneumatiques qui utilisent la pression du réseau gaz (4 à 5 bars soit 4 000 à 5 000 cmH_2O) ou pour les ventilateurs de transport, la pression d'une bouteille d'oxygène.
- B. Les ventilateurs comprenant une turbine et une valve inspiratoire. Dans ce cas, la turbine capable de générer une pression maximale de l'ordre de 100 à 150 cmH_2O adapte son régime pour maintenir une pression de travail suffisante qui reste constante tout au long du cycle. La modulation du débit qui dépend entre autres du mode ventilatoire et le cyclage sont assurés par la valve inspiratoire.
- C. Les ventilateurs à turbine seule ont un schéma pneumatique inspiré des ventilateurs du domicile. Les nouvelles turbines toujours plus légères et réactives permettent d'assurer à la fois la pressurisation, le contrôle du débit inspiratoire si besoin et le cyclage tout en approchant les standards de performance des ventilateurs de réanimation. Les accélérations et freinages de la turbine remplacent l'action de la valve inspiratoire.

Ces 3 principes d'architectures pneumatiques ici extrêmement simplifiées ont chacun leurs avantages et limites. Globalement, les systèmes de turbine, bien que technologiquement plus complexes, sont très bien adaptés aux modes en pression et à la gestion des fuites. À l'inverse, si l'on considère le schéma C, le contrôle du débit nécessite une turbine très sophistiquée rapide et réactive avec peu d'inertie. En effet, pour gérer un débit constant (mode volumétrique) la turbine va devoir accélérer progressivement pendant la phase d'insufflation, et ce en fonction des charges résistives et élastiques qui s'opposent. Le schéma B qui combine turbine et valve tente de garder les avantages de chacune des deux technologies de pressurisation.

Évaluation des performances des ventilateurs

Comme nous l'avons discuté plus haut, les ventilateurs de réanimation ont connu des progrès technologiques remarquables ces trente dernières années. Ces progrès ont permis non seulement le contrôle précis et rapide des paramètres réglés, mais également le suivi en temps réel des variables mesurées. Ainsi, il existe sur le marché actuel des ventilateurs avec de nouveaux modes de ventilation et de nouvelles fonctionnalités d'exploration. Cependant, leurs performances sont parfois inégales dépendant de leurs générations, de leurs principes de fonctionnement et des conditions d'utilisation.

Les études comparatives sur bancs d'essais publiées dans les années 1990–2000, permettent une meilleure connaissance des avantages et des limites propres aux différentes technologies proposées pour chaque ventilateur. Nous présentons ici l'évaluation des fonctions clés des principaux modes ventilatoires à la base de tous les autres modes plus complexes, en l'occurrence la ventilation contrôlée en volume et un mode contrôlé en pression : la ventilation spontanée en aide inspiratoire (VSAI). La VNI a fait l'objet de tests spécifiques que nous ne développerons pas dans ce chapitre.

Ventilation contrôlée en volume (VCV)

L'évaluation de la ventilation en volume contrôlé (VCV) concerne la fiabilité de la spirométrie et les problématiques de compensation de la compliance du circuit. En effet, pendant la VCV, le Vt réellement délivré au patient peut différer du Vt réglé sur le ventilateur. Durant la phase d'insufflation, la pression des voies aériennes augmente dans le circuit du ventilateur, entraînant la compression des gaz et, potentiellement, la distension des circuits du ventilateur. En conséquence, une partie du volume sortant du ventilateur est comprimée dans le circuit et n'atteint pas les poumons du patient (fig. 63.6) [16-18]. Ce volume perdu peut être significatif lorsque les Vt réglés sont faibles et/ou en cas de pressions élevées, et cela peut se produire chez les patients présentant des pathologies sévères.

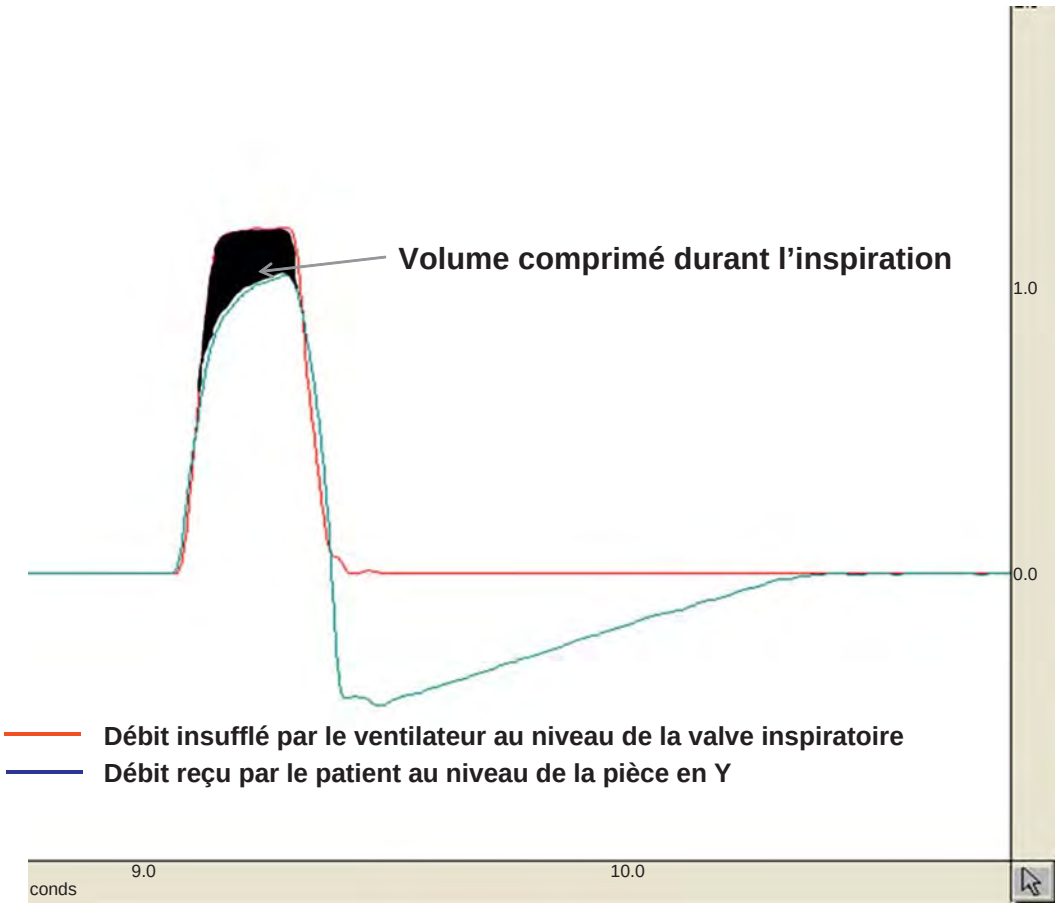


FIG. 63.6 **Perte de volume liée à la compression des gaz dans le circuit inspiratoire.**
Ce schéma illustre, sur des courbes de débit mesurées dans le ventilateur (rouge) et à la pièce en Y (bleu) la part du volume perdu lors de la compression des gaz pendant la phase inspiratoire qui dépend principalement de la compliance adiabatique du mélange et du volume du circuit. La compliance est de l'ordre de 2 cmH_2O ce qui signifie que pour une pression de crête de 50 cmH_2O, le volume « perdu » dans le circuit est de l'ordre de 100 mL. Les ventilateurs modernes compensent cette perte de volume.

Les ventilateurs récents sont équipés d'algorithmes pour compenser ce volume perdu. Ces algorithmes utilisent les données de tests au démarrage du ventilateur pour calculer la compliance du circuit, mesurent la pression pendant la ventilation, et estiment le volume perdu pour chaque cycle suivant la relation (Pression = Volume/Compliance). Ces algorithmes doivent, également, tenir compte de l'augmentation de volume induite par le réchauffement et la saturation en vapeur d'eau. En effet, le Vt est délivré par le ventilateur sous une pression et une température ambiante à un état sec (ATPD : *ambient temperature and pressure and dry gas conditions*). Cependant, le Vt dans les poumons du patient est à la température corporelle et saturé en vapeur d'eau (BTPS : *body temperature and pressure and water vapor saturated*). Une augmentation du Vt est donc attendue lorsque la température et l'humidité augmentent. Les ventilateurs devraient donc tenir compte non seulement de la compression des gaz, mais également du passage des conditions ATPD à BTPS.

Dans une étude publiée en 2010 [19], 11 ventilateurs de réanimation ont été comparés en mode VCV sur banc d'essai. Les résultats de ces tests ont montré que les Vt réellement délivrés étaient significativement différents des Vt réglés. Les ventilateurs avec algorithmes de compensation ont fourni des volumes plus grands que les ventilateurs sans algorithmes de compensation. L'erreur de volume était significativement différente selon les ventilateurs, représentant environ 1 à 2 mL/kg de volume supplémentaire par rapport à un réglage de 6 mL/kg de poids prédit. Pour un même Vt réglé, les conditions du système respiratoire et l'application d'une pause inspiratoire ont influencé de manière significative le Vt délivré.

Ventilation contrôlée en pression (exemple de l'aide inspiratoire)

La VSAI est un mode d'assistance largement utilisé. L'efficacité clinique pour une pression réglée semble dépendante du type de ventilateur et des algorithmes de déclenchement et de régulation de l'aide

inspiratoire [20]. Un système de déclenchement sensible est associé à une détection plus rapide des efforts inspiratoires du patient. Cet effort exigé pour déclencher le ventilateur représente 10 à 20 % de l'effort inspiratoire [21]. En outre, un seuil de déclenchement sensible peut améliorer la synchronie patient-ventilateur en réduisant au minimum les efforts inefficaces [22]. En même temps, la vitesse de pressurisation, la capacité à obtenir et maintenir le niveau de pression de consigne (et donc un débit suffisant) face à des efforts croissants semblent être les caractéristiques essentielles responsables de l'efficacité de cette assistance.

Dans une étude sur banc de test [13], 13 ventilateurs ont été évalués en VSAI et leurs résultats ont été comparés aux performances de 22 ventilateurs testés dans une étude précédente [12] puisqu'ils ont été évalués avec le même protocole de test, et dans le même laboratoire. Les résultats de ces comparaisons ont montré que les performances des systèmes de déclenchement et la qualité de la pressurisation variaient significativement d'un ventilateur à l'autre. Nous avons constaté que le délai moyen de déclenchement était inférieur à 100 ms pour tous les ventilateurs de nouvelle génération, en accord avec des études publiées sur le sujet concernant les ventilateurs de réanimation [12, 23], les ventilateurs d'anesthésie [24], et les ventilateurs dédiés au transport des patients [25]. Cependant, certains ventilateurs présentent des temps de réponse considérables (supérieur à 100 ms) dans les conditions difficiles. Des délais aussi longs ont été observés avec certains ventilateurs de réanimation d'ancienne génération [12], des ventilateurs de domicile [26], ou des ventilateurs de transport [27]. Par ailleurs, les performances des ventilateurs à turbine étaient identiques ou proches des meilleurs ventilateurs conventionnels de réanimation. Enfin, les performances des nouveaux ventilateurs ne présentent pas d'amélioration significative par rapport à ceux testés dans l'étude précédente, suggérant qu'un plafond technologique a pu avoir été atteint.

Conclusion

Après un demi-siècle d'innovation technologique et de pratique clinique de la ventilation, les ventilateurs de réanimation peuvent être considérés comme des « partenaires » de soins incontournables de la réanimation moderne. En plus du traitement, dont les bénéfices mais aussi les effets adverses sont aujourd'hui bien démontrés, les ventilateurs sont devenus indispensables à la surveillance ainsi qu'au diagnostic des malades les plus graves. Certains modes ventilatoires sont aujourd'hui considérés comme faisant partie intégrante de différentes étapes de prise en charge des malades de réanimation.

Références

[1] Ibsen B. The anaesthetist's viewpoint on the treatment of respiratory complications in poliomyelitis during the epidemic in Copenhagen, 1952. *Proc R Soc Med.* 1954;47:72–74.

[2] Lassen H.C. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet.* 1953;1:37–41.

[3] West J.B. (2005) The physiological challenges of the 1952 Copenhagen poliomyelitis epidemic and a renaissance in clinical respiratory physiology. *J Appl Physiol.* 1985;99:424–432.

[4] Bang C. A new respirator. *Lancet.* 1953;1:723–726.

[5] CG E, treatment of severe cases of respiratory paralysis by the engstrom Universal ventilator. In: *Br Med J.* 1954:2666–2669.

[6] Pontoppidan H., Laver M.B., Geffin B. Acute respiratory failure in the surgical patient. *Adv Surg.* 1970;4:163–254.

[7] Brochard L., Isabey D., Piquet J., et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med.* 1990;323:1523–1530.

[8] Brochard L., Mancebo J., Wysocki M., et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 1995;333:817–822.

[9] Carlucci A., Richard J.C., Wysocki M., et al. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:874–880.

[10] Demoule A., Girou E., Richard J.C., et al. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2006;32:1747–1755.

[11] Carteaux G, Lyazidi A, Cordoba-Izquierdo A, Vignaux L, Jolliet P, Thille AW, Richard JC, Brochard L, Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation : a bench and clinical study. Chest 142 : 367-376

[12] Richard J.C., Carlucci A., Breton L., et al. Bench testing of pressure support ventilation with three different generations of ventilators. *Intensive Care Med.* 2002;28:1049–1057.

[13] Thille A.W., Lyazidi A., Richard J.C., et al. A bench study of intensive-care-unit ventilators : new versus old and turbine-based versus compressed gas-based ventilators. *Intensive Care Med.* 2009;35:1368–1376.
[14] Boussen S, Coulange M, Fournier M, Gainnier M, Michelet P, Micoli C, Negrel L, Evaluation of transport ventilators at mild simulated altitude : a bench study in a hypobaric chamber. Respir Care 59 : 1233-1241
[15] L'Her E, Roy A, Marjanovic N, Bench-test comparison of 26 emergency and transport ventilators. Crit Care 18 : 506.
[16] Cote C.J., Petkau A.J., Ryan J.F., et al. Wasted ventilation measured in vitro with eight anesthetic circuits with and without inline humidification. *Anesthesiology.* 1983;59:442–446.
[17] Ferreira J.C., Chipman D.W., Kacmarek R.M. Trigger performance of mid-level ICU mechanical ventilators during assisted ventilation : a bench study. *Intensive Care Med.* 2008;34:1669–1675.
[18] Forbat A.F., Her C. Correction for gas compression in mechanical ventilators. *Anesth Analg.* 1980;59:488–493.
[19] Lyazidi A, Thille AW, Carteaux G, Galia F, Brochard L, Richard JC, Bench test evaluation of volume delivered by modern ICU ventilators during volume-controlled ventilation. Intensive Care Med 36 : 2074-2080
[20] Mancebo J., Amaro P., Mollo J.L., et al. Comparison of the effects of pressure support ventilation delivered by three different ventilators during weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 1995;21:913–919.
[21] Aslanian P., El Atrous S., Isabey D., et al. Effects of flow triggering on breathing effort during partial ventilatory support. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:135–143.
[22] Thille A.W., Rodriguez P., Cabello B., et al. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2006;32:1515–1522.
[23] Tassaux D., Strasser S., Fonseca S., et al. Comparative bench study of triggering, pressurization, and cycling between the home ventilator VPAP II and three ICU ventilators. *Intensive Care Med.* 2002;28:1254–1261.
[24] Jaber S., Tassaux D., Sebbane M., et al. Performance characteristics of five new anesthesia ventilators and four intensive care ventilators in pressure-support mode : a comparative bench study. *Anesthesiology.* 2006;105:944–952.
[25] Miyoshi E., Fujino Y., Mashimo T., et al. Performance of transport ventilator with patient-triggered ventilation. *Chest.* 2000;118:1109–1115.
[26] Battisti A., Tassaux D., Janssens J.P., et al. Performance characteristics of 10 home mechanical ventilators in pressure-support mode : a comparative bench study. *Chest.* 2005;127:1784–1792.
[27] Vignaux L., Tassaux D., Jolliet P. Performance of noninvasive ventilation modes on ICU ventilators during pressure support : a bench model study. *Intensive Care Med.* 2007;33:1444–1451.

CHAPITRE 64

Modes conventionnels en pression et en volume

F. Beloncle; L. Brochard

Les modes conventionnels de ventilation sont des modes dits en pression positive. En effet, pour qu'une inspiration ait lieu, la pression alvéolaire doit être inférieure à la pression régnant à l'entrée des voies aériennes (égale à la pression atmosphérique, considérée comme nulle). En ventilation spontanée, lors d'une inspiration, la pression alvéolaire devient négative grâce à la contraction des muscles respiratoires, en particulier du diaphragme. En ventilation mécanique, cette différence de pression est créée par le ventilateur qui génère une pression positive à l'entrée des voies aériennes. Le plus souvent lors de la ventilation assistée ou assistée-contrôlée, les deux mécanismes prennent place simultanément et autant que possible de façon synchronisée, avec l'action des muscles respiratoires d'un côté et l'insufflation en pression positive de l'autre côté des voies aériennes.

Ces modes de ventilation peuvent être *contrôlés*, *assistés* ou *assistés-contrôlés*. Dans les modes *contrôlés*, la fréquence des cycles respiratoires est réglée : toutes les inspirations sont initiées par le ventilateur. Le patient ne déclenche pas de cycle respiratoire. Ces modes sont peu utilisés dans les services de réanimation aujourd'hui, et surtout réservés à la phase aiguë pour les patients les plus sévères. Dans les modes *assistés*, la fréquence des cycles est uniquement déterminée par la fréquence des efforts inspiratoires du patient décelés par le ventilateur : toutes les insufflations par le ventilateur sont déclenchées par un effort du patient. Il existe le plus souvent une ventilation dite d'apnée qui se déclenche après un temps réglable d'apnée de 15 à 60 secondes. Dans les modes *assistés-contrôlés*, le patient peut déclencher des cycles respiratoires, mais il existe une fréquence minimale respiratoire préréglée permettant de maintenir une ventilation minimale même en l'absence d'effort respiratoire (en cas de sédation très profonde par exemple). Ce type de ventilation est très largement dominant dans les premières 48 heures de ventilation [1], mais son appellation reste source de confusion. En effet, il peut être très proche d'un mode contrôlé si le patient est très sédaté et/ou hyperventilé et sans véritable commande centrale active, mais il sera très similaire à un mode assisté si le patient prend le contrôle de la fréquence. Dans ce dernier cas, très fréquent, les cliniciens ne sont pas toujours assez attentifs à l'importance du réglage du débit pour le confort du patient et son travail respiratoire, comme expliqué ci-après.

Il existe deux principaux modes conventionnels de ventilation mécanique : les modes en pression et les modes en volume. La ventilation assistée-contrôlée en volume est le mode de ventilation le plus utilisé en première intention dans le monde (en particulier en cas d'hypoxémie sévère ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë) [1].

Plusieurs paramètres sont communs aux différents modes de ventilation mécanique :

- la fraction inspirée en oxygène ;
- la pression expiratoire positive externe (PEP) ;
- les seuils de déclenchement ou *triggers* (en débit ou en volume).

Les réglages des autres paramètres (volume courant, pression inspiratoire, fréquence respiratoire) dépendent du mode de ventilation choisi.

Modes en pression et modes en volume : principes généraux

La mécanique respiratoire représente l'ensemble des forces qui s'opposent à l'entrée de volume dans la cage thoracique et qui sont décrites par l'équation du mouvement du système respiratoire [2, 3] : dans des conditions passives, à chaque instant du cycle respiratoire, la pression dans les voies aériennes (Paw) est dépendante de la pression de départ (P_0) et de deux grandeurs surajoutées :

- la force qui s'oppose à la déformation du système (ou pression élastique), produit de l'élastance du système respiratoire (Ers) et du volume inspiré (V). On peut remplacer l'élastance par 1/compliance ;
- la résistance à l'écoulement de l'air (ou pression résistive) qui est proportionnelle à la résistance du système respiratoire (Rrs) et au débit (V').

En l'absence d'effort respiratoire, l'équation du mouvement du système respiratoire peut ainsi être écrite de la façon suivante :

$$Paw = P_0 + Ers.V + Rrs.V'$$

En présence d'effort inspiratoire (ou pression musculaire, Pmus), l'équation peut être énoncée ainsi :

$$Paw + Pmus = P_0 + Ers.V + Rrs.V'$$

Selon le mode de ventilation mécanique, une des variables de la deuxième partie de cette équation (pression dans les voies aériennes, volume et débit) peut être prédéfinie. Cette variable prédéterminée (débit et volume dans les modes dits en volume, et pression dans les modes en pression) est appelée variable indépendante. Les autres variables sont alors appelées variables dépendantes [4, 5]. Les principales caractéristiques des modes de ventilation mécanique en volume et en pression sont décrites dans le tableau 64.1.

Tableau 64.1

Caractéristiques des modes de ventilation en volume et en pression.

Paramètre de ventilation	Mode en volume	Mode en pression
Déclenchement ou *trigger*	Débit ou pression	
Volume courant	Préréglé	Variable (« dépendant »)
Débit	Fixé (le plus souvent carré, parfois décélérant)	Décélérant (« dépendant »)
Temps inspiratoire	Préréglé	Préréglé (ventilation contrôlée en pression) ou variable (aide inspiratoire)
Pic de pression dans les voies aériennes	Variable (« dépendant »)	Préréglé
Cyclage	Temps	Temps (ventilation contrôlée en pression) ou débit (aide inspiratoire)
Paramètre à surveiller	Pression des voies aériennes (pression de plateau +++, pression de pic)	Volume courant (« dépendant »)

La ventilation assistée-contrôlée en volume

Dans les modes en volume, le clinicien règle un volume courant insufflé par le ventilateur et la fréquence des insufflations (correspondant à une fréquence minimale, le patient pouvant déclencher des cycles respiratoires). Le réglage du volume courant correspond au réglage d'un couple débit-temps d'inspiration [5]. Dans certains ventilateurs, le temps d'inspiration (Ti) n'est pas réglé directement, mais par l'intermédiaire du ratio temps d'inspiration/temps d'expiration (I/E). La forme de débit la plus utilisée est le débit carré (débit constant) mais un profil de débit décélérant peut être réglé sur certains ventilateurs. Le

débit est la variable contrôlée par le ventilateur et le cyclage en temps permet indirectement de contrôler le volume.

La pression dans les voies aériennes est alors une variable dite « dépendante » : pour un même volume courant préréglé, elle dépend des caractéristiques mécaniques du système respiratoire (résistance et compliance). Dans les modes en volume, la pression dans les voies aériennes obtenue lors d'une occlusion (dite pression de plateau) doit donc être surveillée pour prévenir un risque de distension excessive entraînant un risque de barotraumatisme ou de volutraumatisme (ventilation protectrice) [6]. Une occlusion télé-inspiratoire de courte durée (le plus souvent de 200 à 400 ms) peut être réglée pour afficher en permanence cette pression. Elle n'a que peu d'intérêt sur les échanges gazeux, mais peut entraîner une légère augmentation de l'élimination de CO_2 pour des temps de pause plus longs [7].

Le cyclage (correspondant au passage de la phase inspiratoire à la phase expiratoire) est défini par une consigne de temps (réglage du Ti ou I/E). Le réglage du volume et du débit (le plus souvent débit de pointe) permet au ventilateur de définir son Ti. Des cycles respiratoires en ventilation assistée-contrôlée en volume sont représentés sur la figure 64.1.

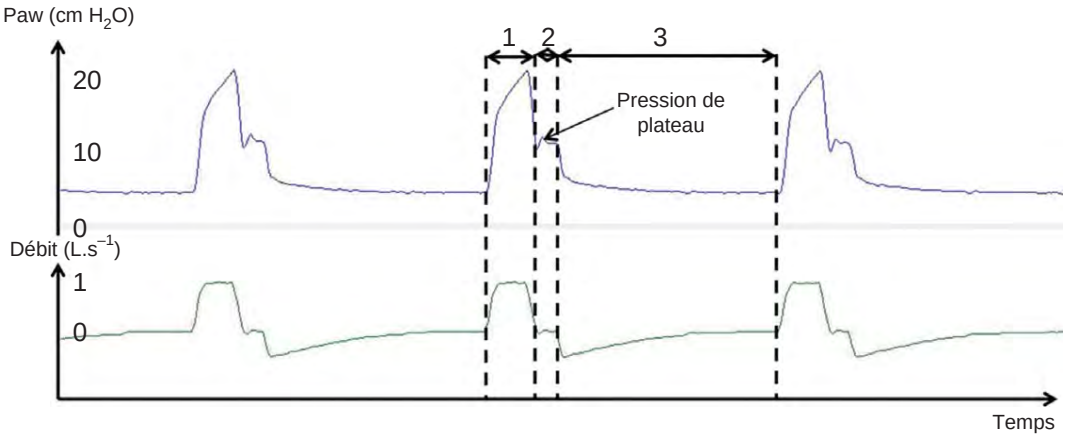


FIG. 64.1 Courbes de pression et de débit en ventilation contrôlée en volume.
Paw, pression dans les voies aériennes. 1, temps inspiratoire ; 2, pause télé-inspiratoire ; 3, temps expiratoire.

Le clinicien doit donc comprendre que les paramètres volume, débit et Ti sont interdépendants et doit savoir comment se fait le réglage de ces paramètres sur chaque ventilateur utilisé. En effet, le réglage de deux paramètres incluant toujours le volume impacte le troisième et peut avoir des conséquences très importantes sur le confort du patient (débit de pointe), ou sur des asynchronies telles que les doubles déclenchements ou l'hyperinflation dynamique (Ti). Le réglage le moins logique est de se baser sur un rapport I/E qui n'est qu'hypothétique puisque le temps expiratoire est essentiellement contrôlé par le patient dans les modes assistés ou assistés-contrôlés. Ces réglages en I/E aboutissent le plus souvent à des débits inspiratoires très insuffisants, sources d'inconfort et de travail respiratoire excessif [8, 9].

Ces modes apparemment simples nécessitent donc de porter une attention toute particulière à des paramètres susceptibles d'avoir un impact clinique important :

- le volume courant influence le risque de lésions liées à la ventilation et la commande centrale et donc le travail respiratoire du patient ;
- le débit d'insufflation et le Ti influencent directement le travail respiratoire et le risque d'asynchronies.

Les modes en pression (ventilation en pression contrôlée et aide inspiratoire)

Dans les modes en pression, le clinicien détermine une pression d'insufflation (ainsi qu'une fréquence respiratoire « minimale » en pression contrôlée). Le volume courant est la variable dépendante (il est déterminé par les caractéristiques mécaniques du système respiratoire) et doit donc être surveillé. Dans ces modes, le ventilateur délivre rapidement un débit gazeux jusqu'à ce que la pression inspiratoire atteigne le niveau prédéfini. Puis il maintient cette pression constante jusqu'à la consigne de cyclage. Le débit a donc le plus souvent un profil décélérant pendant la majorité du cycle. La différence essentielle de fonctionnement entre la ventilation en pression contrôlée et l'aide inspiratoire réside dans la consigne de cyclage (consigne de temps en ventilation en pression contrôlée et consigne de débit en aide inspiratoire).

La ventilation en pression contrôlée

En ventilation en pression contrôlée, le niveau de pressurisation lors de l'insufflation est réglé par le clinicien. La « pente » de pressurisation (définie soit par le temps entre le début de l'insufflation et le début de la pressurisation au niveau réglé soit réellement par une pente, soit par le rapport entre cette pression générée et ce temps) peut le plus souvent être réglée. Le cyclage est défini par une consigne de temps. Le temps inspiratoire est donc constant au cours des différents cycles. Des cycles respiratoires chez un patient complètement passif ventilé en pression contrôlée sont représentés sur la figure 64.2. Il existe plusieurs modes de ventilation en pression contrôlée dont les caractéristiques dépendent essentiellement de leur synchronisation par rapport aux efforts inspiratoires, de la synchronisation « complète » en pression contrôlée à l'absence totale de synchronisation (*airway pressure release ventilation* ou APRV) en passant par des modes avec synchronisation sur certains cycles ou certaines parties de cycle (*synchronized intermittent mandatory pressure control ventilation*). Chez un patient complètement passif, ces différents modes sont bien évidemment identiques. Chez un patient faisant des efforts inspiratoires, la synchronisation offre des avantages pour le confort du patient et le travail respiratoire. Cependant, elle s'associe aussi à une amplification des effets de l'effort respiratoire et du ventilateur sur le volume délivré. Chez un patient faisant des efforts inspiratoires et chez qui une limitation du volume courant est de mise (ventilation protectrice), l'absence de synchronisation s'associe à une diminution du volume courant et de la pression transpulmonaire, et pourrait, paradoxalement, être utilisé dans ces circonstances afin de minimiser le risque de lésions induites par la ventilation mécanique [10]. Ceci permet de rappeler que dans toutes les ventilations en pression, le monitorage des pressions est sans intérêt et que le monitorage des volumes devient essentiel. Il est important de noter également que les dénominations de ces modes peuvent varier selon les fabricants, ce qui entraîne une certaine confusion dans la littérature. Les principales caractéristiques de ces modes de ventilation en pression sont décrites dans le tableau 64.2.

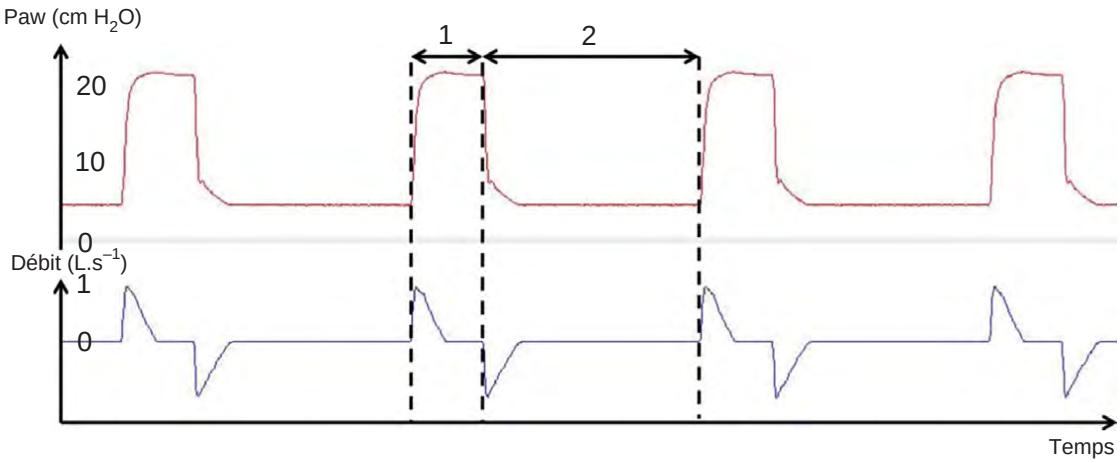


FIG. 64.2 Courbes de pression et de débit en ventilation contrôlée en pression.
Paw, pression dans les voies aériennes. 1, temps inspiratoire ; 2, temps expiratoire.

Tableau 64.2

Exemples de caractéristiques de modes de ventilation en pression contrôlée.

Ventilateur	Nom du mode	Synchronisation inspiratoire	Déclenchement ou *trigger*	Cyclage
Dräger (Lübeck, Allemagne), Evita XL	APRV	Aucune	Temps	Temps
	PCV +	Partielle	Temps ou patient (fenêtre de synchronisation variable)	Temps ou patient (fenêtre de synchronisation variable)
	PCV + *assist*	Complète	Temps ou patient (uniquement pendant l'expiration)	Temps
Maquet (Solna, Suède), Servo	Bivent	Partielle	Temps ou patient (fenêtre de synchronisation pendant les 25 derniers % du temps bas)	Temps ou patient (fenêtre de synchronisation pendant les 25 derniers % du temps haut)
	PC	Complète	Temps ou patient (uniquement pendant l'expiration)	Temps
General Electric (Madison, USA) Engstrom Carestation	PCV (*assist control : off*)	Aucune	Temps	Temps
	Bilevel	Partielle	Temps ou patient (fenêtre de synchronisation pendant les 80 derniers % du temps bas, max 4 s)	Temps ou patient (fenêtre de synchronisation variable)
	PCV (*assist control : on*)	Complète	Temps ou patient (uniquement pendant l'expiration)	Temps
Hamilton (Bonaduz, Suisse), G5	APRV	Aucune	Temps	Temps
	DuoPAP	Partielle	Temps ou patient (fenêtre de synchronisation pendant les 25 derniers % du temps bas, max 1,5 s)	Temps ou patient (fenêtre de synchronisation pendant les 25 derniers % du temps haut, max 1 s)
	P-CMV	Complète	Temps ou patient (uniquement pendant l'expiration)	Temps

APRV : *airway pressure release ventilation* ; PCV : *pressure controlled ventilation* ; PC : *pressure control* ; DuoPAP : *duo positive airway pressure* ; P−CMV : *pressure controlled mandatory ventilation*.

L'aide inspiratoire

En aide inspiratoire, le ventilateur pressurise les voies aériennes du patient uniquement lorsqu'un effort du patient est détecté. Le niveau de pressurisation atteint est réglé par le clinicien (réglage du niveau d'aide inspiratoire au-dessus de la PEP ou réglage de la pression inspiratoire totale sur les ventilateurs dédiés à la ventilation non invasive). La « pente » de pressurisation peut également le plus souvent être réglée. Le cyclage est défini par une consigne de débit. Lorsque le débit a atteint une certaine valeur définie par un pourcentage de la valeur du pic de débit inspiratoire, la valve inspiratoire se ferme et la valve expiratoire s'ouvre [11]. La durée de l'insufflation dépend donc de l'évolution du débit au cours de chaque cycle (fig. 64.3). Cette consigne de débit est le plus souvent définie par défaut à 25 % du pic de débit inspiratoire. Cependant, elle peut être réglée sur la plupart des ventilateurs modernes. Un seuil supérieur à 25 % peut être recommandé pour les patients ayant une maladie obstructive [12]. En effet chez ces patients, la constante de temps (produit de la compliance et de la résistance du système respiratoire) est allongée, ce qui entraîne un Ti long, résultant en des volumes courants élevés et en des temps expiratoires courts, et donc en une hyperinflation dynamique. À l'inverse, un niveau de consigne de cyclage plus bas peut être réglé pour les patients ayant une maladie restrictive.

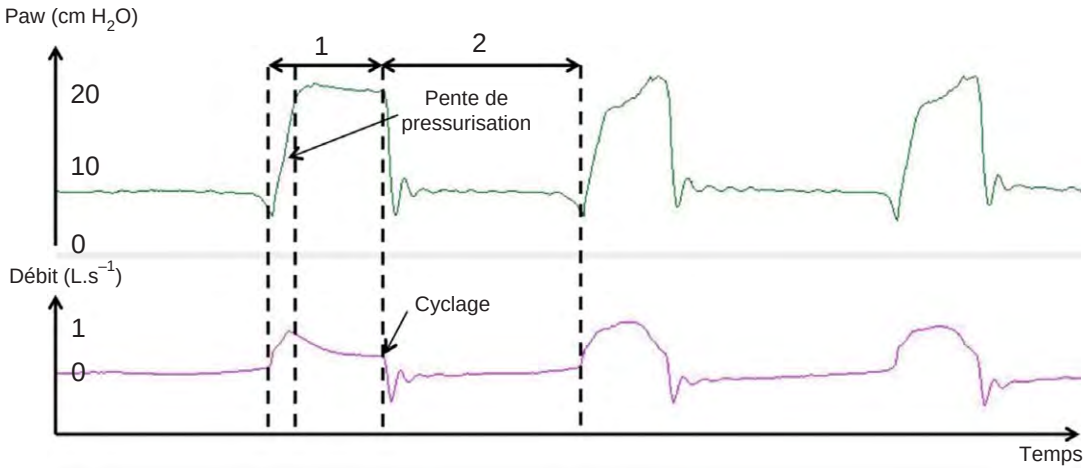


FIG. 64.3 Courbes de pression et de débit en aide inspiratoire.
Paw, pression dans les voies aériennes. 1, temps inspiratoire ; 2, temps expiratoire. Les efforts inspiratoires réalisés par le patient lors du premier et du deuxième cycle sont différents, ce qui conduit à des profils de débit différents et à un temps inspiratoire plus long lors du premier cycle que lors du deuxième.

Le niveau d'aide réglé est le déterminant principal du niveau d'assistance délivrée au patient. Celui-ci est également déterminé dans une moindre mesure par la pente de pressurisation et par la consigne de cyclage. Il est important de noter qu'en aide inspiratoire, le niveau d'assistance est constant quel que soit l'effort (et donc la demande) du patient et que la consigne de cyclage ne correspond pas nécessairement à l'arrêt de l'effort du patient (en fait rarement). Ceci a justifié le développement de modes de ventilation dit « proportionnels » (*proportional assist ventilation* [PAV et PAV +] et *neurally adjusted ventilatory assist* [NAVA]), dans lequel l'assistance du ventilateur est proportionnelle à l'effort du patient.

Avantages et inconvénients des modes en pression et en volume

Aucun des modes en pression et en volume contrôlé n'a démontré un avantage clinique par rapport à l'autre [13]. Comme nous l'avons évoqué plus haut, il est cependant probable que les principes de chacun des modes sont souvent mal compris et les modes imparfaitement utilisés : on entend par exemple trop souvent recommander un mode en pression par rapport à un mode en volume pour diminuer les pressions des voies aériennes, ce qui ignore le concept du volutraumatisme ou de la pression transpulmonaire ; de même, on voit trop souvent des patients en ventilation assistée-contrôlée en volume avec un débit d'insufflation inadapté du fait d'un réglage d'un rapport I/E, réglage qui constitue un concept incohérent quand le patient déclenche le ventilateur mais que les constructeurs continuent de proposer en 2015. Les principes de fonctionnement différents de ces deux modes sont donc responsables de particularités qu'il est important de connaître.

Ventilation protectrice : pression de plateau et pression transpulmonaire

En ventilation en pression contrôlée, quand le débit redevient nul à la fin de l'inspiration (*i.e.*, quand le Ti est suffisamment long), la valeur du pic de pression inspiratoire est proche de la valeur de la pression alvéolaire et donc d'une pression de plateau. À l'inverse, quand la durée du Ti ne permet pas au débit de redevenir nul, la pression alvéolaire reste inférieure au pic de pression inspiratoire, ce qui est parfois perçu comme protecteur en diminuant le risque de surdistension alvéolaire et de barotraumatisme. Ceci n'est plus du tout vrai si le patient présente une activité respiratoire spontanée.

Il est essentiel de noter qu'en ventilation en pression contrôlée, dans cette situation où le débit ne devient pas nul avant la fin de l'insufflation, la pression de plateau ne peut être mesurée que si une occlusion est effectuée, et la compliance du système respiratoire ne peut être calculée sans cette occlusion. Les 2 modes de ventilation en pression et en volume sont tout à fait similaires dans leurs effets en termes d'échanges gazeux en situation passive [13]. La ventilation en volume contrôlé permet d'avoir facilement un monitorage de la pression de plateau et de la mécanique respiratoire quand un plateau est ajouté en fin d'insufflation.

Par ailleurs, en ventilation assistée-contrôlée, quand le patient déclenche le ventilateur, la pression nécessaire à l'inflation du poumon est générée par deux forces : la pression positive générée par le ventilateur et la pression négative générée par le patient. En ventilation contrôlée en pression, quand le patient génère un effort, la pression dans les voies aériennes mesurée par le ventilateur au niveau de la pièce en Y n'est alors plus une bonne estimation de la pression transpulmonaire, qui est la vraie grandeur permettant d'évaluer les forces de distension au sein de l'alvéole et donc le risque de baro- ou de volutraumatisme lié à la ventilation mécanique (fig. 64.4) [14, 15]. Les efforts importants du patient peuvent être associés à des volumes courants importants potentiellement responsables de lésions induites par la ventilation. En ventilation contrôlée en volume, lors d'efforts du patient, on observe une diminution de la pression dans les voies aériennes, la pression transpulmonaire restant constante et le volume courant étant par définition contrôlé (fig. 64.4). Cette situation peut cependant s'associer à un inconfort relatif du patient. Le clinicien doit alors fixer les priorités des objectifs de la ventilation, par exemple confort *vs* protection pulmonaire.

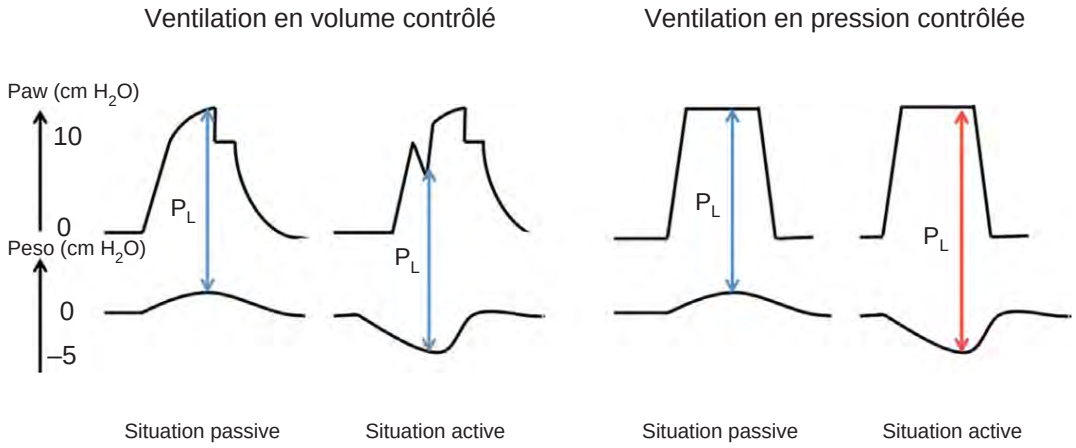


FIG. 64.4 Pression transpulmonaire (P_L) au cours de la ventilation en volume contrôlé et en pression contrôlée.

Paw, pression dans les voies aériennes ; Peso, pression œsophagienne (représentant la pression pleurale). P_L = Paw − Peso.

D'après [15].

Effet de la pression expiratoire positive intrinsèque

En ventilation contrôlée en pression, quand la pression expiratoire positive intrinsèque (PEPi) augmente, la différence entre la pression de plateau et la PEPi (ou *driving pressure*) diminue et donc le volume courant délivré diminue. Une diminution du temps expiratoire liée soit à une augmentation du Ti (pour une même fréquence respiratoire) soit à une augmentation de la fréquence respiratoire pour un même Ti (ou à une augmentation du ratio I/E) peut être associée à une augmentation de la PEPi. En effet, on estime que le temps expiratoire doit être supérieur à 3 fois la constante de temps du système respiratoire pour permettre aux poumons de se vider correctement [16]. En ventilation en pression contrôlée, une augmentation de la fréquence respiratoire peut ainsi être paradoxalement associée à une diminution du volume de ventilation délivrée. En ventilation contrôlée en volume, une augmentation de la PEPi conduit à une augmentation de la pression de plateau (et de la pression de pic) sans modification du volume courant délivré tant que l'alarme de pression n'est pas atteinte.

Profil du débit : travail respiratoire et confort du patient

D'un point de vue physiologique, il avait été évoqué qu'un débit décélérant puisse permettre de meilleurs échanges gazeux qu'un débit carré [17]. Cependant, les études cliniques n'ont pas montré de différences entre les modes en pression et les modes en volume en termes d'échanges gazeux [13]. En ventilation en pression contrôlée, le débit inspiratoire initial est habituellement supérieur à celui observé en ventilation en volume contrôlé. Cette différence de débit explique les bénéfices attribués par certaines études à la pression contrôlée en termes de synchronisation patient-ventilateur et de travail respiratoire. Cependant, ces différences ne sont pas retrouvées dans les études utilisant des débits bien ajustés en ventilation en volume

contrôlé et donc comparables au pic de débit observé en ventilation en pression [8]. Un débit trop faible (parfois associé à un faible volume courant en ventilation contrôlée en volume) peut en effet être associé à un inconfort du patient.

Les deux modes de ventilation en pression ou en volume présentent des caractéristiques propres mais aucun des deux n'a démontré sa supériorité par rapport à l'autre. Le choix d'un des deux modes dépend donc des habitudes et des priorités définies par le clinicien. La ventilation contrôlée en volume permet un monitorage de la pression de plateau en continu et donc une évaluation plus facile de la mécanique respiratoire tandis que les modes en pression peuvent potentiellement mieux s'adapter à la demande du patient au prix d'une perte de contrôle de la pression transpulmonaire.

Références

[1] Esteban A., Ferguson N.D., Meade M.O., et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jan 15;177(2):170–177.

[2] Brochard L. Physiopathologie de la ventilation mécanique. Ventilation artificielle. De la physiopathologie à la pratique. p. 51–6.

[3] Lucangelo U., Bernabè F., Blanch L. Lung mechanics at the bedside : make it simple. *Curr Opin Crit Care.* 2007 Feb;13(1):64–72.

[4] Amato M.B.P., Marini J.J. Pressure-Controlled and Inverse-Ratio Ventilation. In: Tobin M.J., ed. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation.* 3rd ed New York: McGraw-Hill; 2013:227–251.

[5] Mancebo J. Assist-control ventilation. In: Tobin M.J., ed. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation.* 3rd ed New York: McGraw-Hill; 2013:159–172.

[6] Dreyfuss D., Saumon G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1993 Nov;148(5):1194–1203.

[7] Fuleihan S.F., Wilson R.S., Pontoppidan H. Effect of mechanical ventilation with end-inspiratory pause on blood-gas exchange. *Anesth Analg.* 1976 Feb;55(1):122–130.

[8] Cinnella G., Conti G., Lofaso F., et al. Effects of assisted ventilation on the work of breathing : volume-controlled versus pressure-controlled ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Mar;153(3):1025–1033.

[9] Ward M.E., Corbeil C., Gibbons W., et al. Optimization of respiratory muscle relaxation during mechanical ventilation. *Anesthesiology.* 1988 Jul;69(1):29–35.

[10] Richard J.C.M., Lyazidi A., Akoumianaki E., et al. Potentially harmful effects of inspiratory synchronization during pressure preset ventilation. *Intensive Care Med.* 2013 Nov;39(11):2003–2010.

[11] Brochard L., Lellouche F. Pressure-Support Ventilation. In: Tobin M.J., ed. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation.* 3rd ed New York: McGraw-Hill; 2013:199–225.

[12] Yamada Y., Du H.L. Analysis of the mechanisms of expiratory asynchrony in pressure support ventilation : a mathematical approach. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 2000 Jun;88(6):2143–2150.

[13] Rittayamai N, Katsios CM, Beloncle F, Friedrich JO, Mancebo J, Brochard L. Pressure Control versus Volume Control Ventilation in Acute Respiratory Failure : A Physiology-Based Narrative and Systematic Review. Chest. In press.

[14] Gattinoni L., Vagginelli F., Chiumello D., et al. Physiologic rationale for ventilator setting in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 2003 Apr;31(4 Suppl):S300–S304.

[15] Akoumianaki E., Maggiore S.M., Valenza F., et al. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Mar 1;189(5):520–531.

[16] Lourens M.S., van den Berg B., Aerts J.G., et al. Expiratory time constants in mechanically ventilated patients with and without COPD. *Intensive Care Med.* 2000 Nov;26(11):1612–1618.

[17] Al-Saady N., Bennett E.D. Decelerating inspiratory flow waveform improves lung mechanics and gas exchange in patients on intermittent positive-pressure ventilation. *Intensive Care Med.* 1985;11(2):68–75.

CHAPITRE 65

Principes généraux de réglage des modes contrôlés et assistés

L. Piquilloud; J.-P. Revelly

Introduction

Les principes généraux relatifs aux réglages des ventilateurs qui sont exposés dans ce chapitre sont basés sur la compréhension de la physiologie respiratoire et s'appliquent indépendamment du modèle de ventilateur utilisé. Les différents ventilateurs disponibles sur le marché présentent des spécificités dans leur interface utilisateur qui ne peuvent toutes être détaillées ici. Dans la pratique, il est nécessaire de connaître à la fois les principes généraux de réglage et les particularités d'interface des ventilateurs qu'on utilise afin de pouvoir délivrer une ventilation optimisée en toute sécurité.

Seuls les modes de base de la ventilation mécanique conventionnelle, à savoir la ventilation contrôlée et assistée contrôlée en volume et en pression et la pression assistée ou aide inspiratoire (AI), sont décrits ci-après. Dans la pratique, des modes ventilatoires hybrides sont parfois utilisés au gré des habitudes. On peut citer par exemple la ventilation assistée contrôlée intermittente (VACI) combinée ou non à de l'AI, la ventilation assistée cyclée en temps à deux niveaux de pression combinée ou non à une ventilation spontanée, elle-même assistée ou non (modes de type « Bivent® » ou « BIPAP® »), la ventilation en pression asservie à une cible de volume courant (VC) (ventilation contrôlée à régulation de pression) ou de ventilation minute (*adaptive support ventilation* ou « ASV® » par exemple). Tous ces modes ventilatoires hybrides résultent de la combinaison des modes ventilatoires de base. Ils ne sont pas spécifiquement traités dans ce chapitre.

Variables réglées, monitorées et calculées

En ventilation mécanique, quel que soit le mode ventilatoire utilisé, il faut distinguer les variables réglées par le clinicien et les variables résultant de l'interaction entre le ventilateur (ou plus précisément les paramètres réglés sur le ventilateur) et le système respiratoire du patient ventilé. Les variables résultant de l'interaction entre ventilateur et patient ventilé doivent être monitorées en continu. Les variables critiques doivent par ailleurs faire l'objet d'un réglage adéquat des alarmes.

Modes en pression

En ventilation conventionnelle, dans les modes en pression, le niveau de pression inspiratoire est déterminé par le clinicien. La rapidité de pressurisation, correspondant ou temps qui s'écoule entre le début de la pressurisation et la pression cible peut également parfois être réglée sur le ventilateur. Ce réglage spécifique ne présente que peu d'importance et une valeur de l'ordre de 0 à 100 ms est en général adéquate. Dans les modes en pression, le débit inspiratoire est la variable résultante. Le VC correspond à l'intégrale de la courbe de débit inspiratoire en fonction du temps, comme illustré dans la figure 65.1. Pour autant que le temps inspiratoire soit suffisamment long pour permettre l'équilibration entre la pression insufflée et la pression alvéolaire, le VC dépend, dans un mode en pression, de la pression de distension pulmonaire (résultant du niveau de pression inspiratoire réglé et de la pression générée par la contraction des muscles respiratoires du patient en cas d'effort inspiratoire) et de la compliance du système respiratoire. Le temps inspiratoire minimal permettant d'obtenir une équilibration entre pression insufflée et pression alvéolaire dépend du produit de la compliance et de la résistance, c'est-à-dire de la constante de temps inspiratoire. La figure 65.1 illustre les courbes de pression et débit (traits continus) en fonction du temps pour une ventilation contrôlée

en pression chez un patient avec une mécanique respiratoire normale (à gauche), restrictive (au milieu) et obstructive (à droite). La pression alvéolaire est représentée en traits tirés sur le cycle respiratoire de gauche des différents schémas. En présence d'une ventilation en pression, il est important de monitorer le VC et/ou la ventilation minute, produit du VC et de la fréquence respiratoire, puisque pour une pression inspiratoire donnée, toute modification de mécanique respiratoire entraîne une modification du VC.

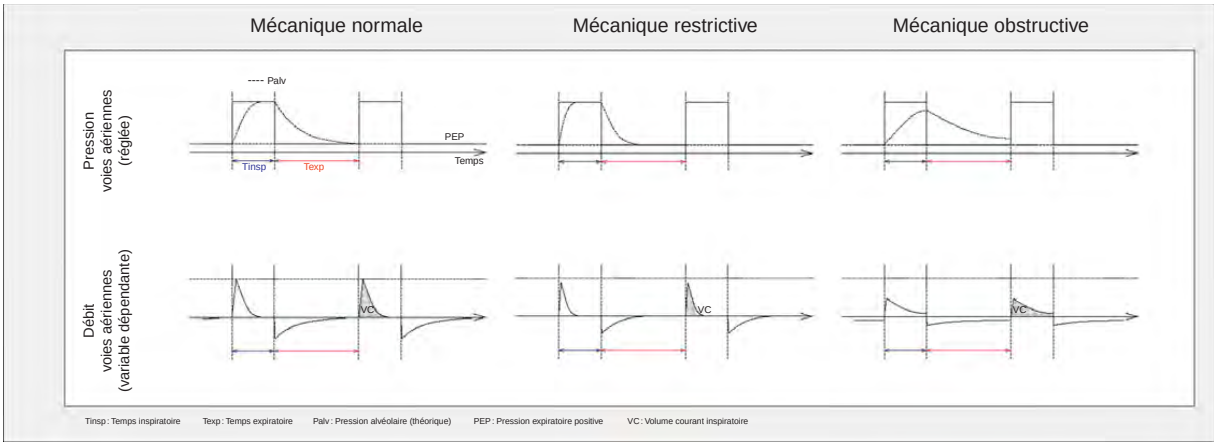


FIG. 65.1 **ventilation en pression contrôlée**

Modes en volume.

Lorsqu'un mode en volume est utilisé, le paramètre réglé par le clinicien est le débit inspiratoire. Concrètement, le clinicien détermine l'intensité et/ou le profil du débit inspiratoire (débit constant ou non) ainsi que sa durée. Le VC correspond à l'intégrale de la courbe de débit inspiratoire en fonction du temps qui, graphiquement, correspond à l'aire sous la courbe de débit inspiratoire. Dans les modes en volume, le VC est donc déterminé par le clinicien. En fonction des ventilateurs, les réglages permettant de déterminer le profil du débit inspiratoire varient. Sur certains ventilateurs, il est en effet nécessaire de régler le VC désiré, la fréquence respiratoire, l'intensité du débit inspiratoire et le temps inspiratoire. En fonction de la fréquence respiratoire et du temps inspiratoire choisis, il en résulte un rapport entre temps inspiratoire et temps expiratoire (rapport I/E). Lorsqu'il est possible de régler l'intensité du débit inspiratoire, une valeur de débit de 60 L/min, proche d'un débit physiologique, est habituellement utilisée. Sur d'autres ventilateurs, le clinicien doit régler le VC désiré, la fréquence respiratoire, parfois le profil du débit inspiratoire et le rapport I/E. Dans cette situation, la durée du temps inspiratoire résulte de la fréquence respiratoire et du rapport I/E choisis. L'intensité du débit inspiratoire découle du VC cible, du profil de débit inspiratoire choisi (débit constant ou non), de la fréquence respiratoire et du rapport I/E. En ce qui concerne le profil du débit inspiratoire, la sélection d'un débit inspiratoire constant (débit inspiratoire dit « rectangulaire ») permet un monitorage aisé de la mécanique respiratoire, comme expliqué ci-après. C'est pour cette raison qu'il est fréquemment sélectionné lors de la ventilation en volume contrôlé. L'utilisation d'un débit inspiratoire décélérant permet de réduire les pressions de crête, mais empêche le monitorage en continu de la mécanique ventilatoire, en particulier le monitorage de l'évolution de la résistance des voies aériennes.

Dans les modes en volume, la pression dans les voies aériennes est la variable résultant de l'interaction entre les réglages effectués sur le ventilateur et le système respiratoire du patient. Cette pression doit être monitorée au cours de la ventilation avec un mode en volume puisque, dans ce cas, toute variation de pression dans les voies aériennes au cours de l'inspiration reflète une modification de mécanique du système respiratoire. La pression de plateau (P_{plat}), c'est-à-dire la pression de fin d'inspiration en condition statique, reflète la pression alvéolaire en fin d'inspiration. Elle doit être monitorée pour s'assurer de délivrer une ventilation non lésionnelle. Ce monitorage peut être réalisé au moyen d'une pause inspiratoire effectuée manuellement (fonction de « pause inspiratoire » ou « maintien inspiratoire » disponible sur les ventilateurs) ou en programmant une pause inspiratoire, souvent appelée « plateau inspiratoire », systématique à la fin de chaque inspiration.

La pression maximale au cours de l'inspiration, appelée pression de crête ($P_{crête}$) ou pression de pic, reflète, pour autant que le débit inspiratoire délivré soit constant, la somme de la composante élastique et de la composante résistive de la mécanique du système respiratoire. Les courbes de débit et de pression

en fonction du temps (courbes en traits pleins) lors d'une ventilation en volume sans (en haut) et avec (en bas) pause inspiratoire systématique sont illustrées dans la figure 65.2 pour un patient avec une mécanique respiratoire normale (à gauche), restrictive (au centre) et obstructive (à droite). La pression alvéolaire (théorique) est représentée sur le cycle respiratoire de gauche des schémas de la figure 65.2 en traits tirés. Bien que le monitorage de la P_{plat} soit essentiel pour assurer une ventilation protectrice, les ventilateurs actuellement disponibles sur le marché ne permettent pas de placer une alarme sur cette valeur. En pratique, sur les ventilateurs actuels, l'alarme de pression est placée sur la $P_{crête}$.

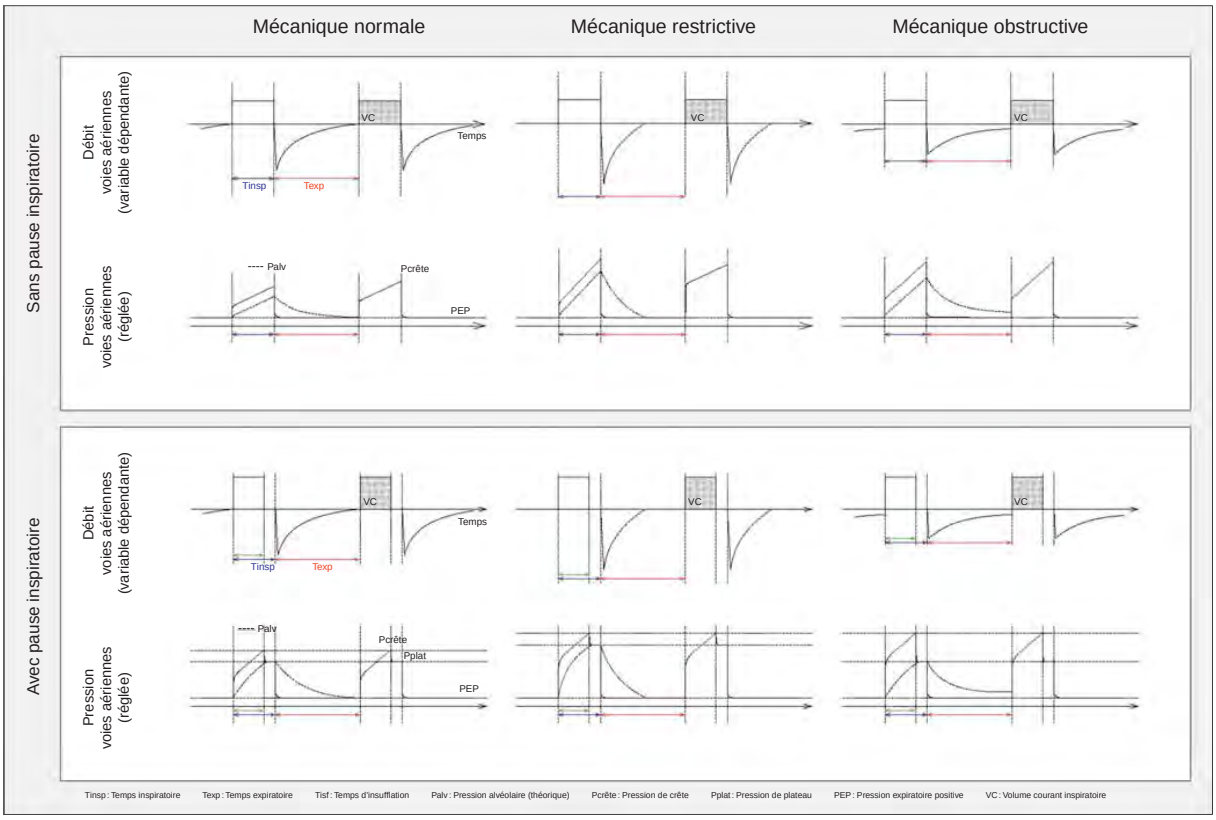


FIG. 65.2 **Ventilation en volume contrôlé**

Calcul de la compliance et de la résistance du système respiratoire en mode volume contrôlé.

Calcul de la compliance

Lors d'une ventilation en volume contrôlé d'un patient sans activité respiratoire spontanée, si le débit inspiratoire délivré est constant, compliance statique et résistance du système respiratoire peuvent être déterminées au moyen des procédures et équations suivantes.

- Détermination de la pression de plateau au moyen d'une pause inspiratoire ou en programmant un plateau inspiratoire systématique.
- Détermination de la pression positive totale en fin d'expiration (PEP_{tot}) en réalisant manuellement une pause expiratoire au moyen de la fonction « pause expiratoire » intégrée sur les ventilateurs.
- Calcul de la compliance :

$$\text{Compliance}\left[\text{mL} / \text{cmH}_2\text{O}\right] = \text{VC}\left[\text{mL}\right] / \left(\text{P}_{\text{plat}}\left[\text{cmH}_2\text{O}\right] - \text{PEPTOT}\left[\text{cmH}_2\text{O}\right]\right)$$

$$\text{Valeurs usuelles chez le patient ventilé} : 35 - 100 \text{ mL} / \text{cmH}_2\text{O}$$

Calcul de la résistance

- Détermination de la PCRETE.
- Détermination de la PPLAT.
- Relevé du débit inspiratoire (constant).
- Calcul de la résistance :

$$\text{Résistance}\left[\text{cmH}_2\text{O} \times \text{L}^{-1} \times \text{s}^{-1}\right] = \text{PCRETE}\left[\text{cmH}_2\text{O}\right] - \text{PPLAT}\left[\text{cmH}_2\text{O}\right] / \text{Débit inspiratoire constant}\left[\text{L} / \text{s}\right]$$

$$\text{Valeurs usuelles} : < 10 \text{ cmH}_2\text{O} \times \text{L}^{-1} \times \text{s}^{-1}$$

Réglages de base des modes de ventilation conventionnelle

Modes contrôlés

Les modes ventilatoires conventionnels les plus élémentaires sont les modes contrôlés, en pression ou en volume. Lorsqu'un mode contrôlé est utilisé, l'ensemble de la ventilation minute est assurée par le ventilateur, indépendamment de la demande du patient, ce qui nécessite que le patient soit curarisé ou, au minimum, profondément sédaté. En pratique, en ventilation contrôlée, le clinicien règle le niveau d'assistance (pression inspiratoire ou VC et paramètres de profil de débit inspiratoire respectivement pour la pression contrôlée et le volume contrôlé) et la fréquence respiratoire de telle façon à délivrer la ventilation minute, produit du VC et de la fréquence respiratoire, désirée. Le clinicien règle également la proportion du cycle respiratoire dédiée à l'inspiration et à l'expiration en réglant, en fonction des ventilateurs, soit un temps inspiratoire (dont la valeur physiologique est de l'ordre de 800–1 000 ms), soit un rapport I/E dont la valeur physiologique est de l'ordre de 1/2. Finalement, dans les modes contrôlés comme pour tous les modes de ventilation conventionnelle, le clinicien règle les paramètres d'oxygénation, à savoir la fraction inspirée d'oxygène (FiO_2) et la pression expiratoire positive (PEP). En pratique clinique, les modes purement contrôlés ne sont utilisés que chez les patients curarisés ou trop profondément sédatés pour pouvoir déclencher le ventilateur.

Modes assistés contrôlés

La plupart des ventilateurs actuellement utilisés dans les unités de réanimation ne comprennent pas de mode de ventilation purement contrôlée puisque, dans les paramétrages par défaut, les modes dits « contrôlés » laissent la possibilité au patient non curarisé ou profondément sédaté, lorsqu'il fait un effort inspiratoire, de déclencher le ventilateur en sus des cycles délivrés conformément aux réglages de base effectués par le clinicien. Les modes dits « contrôlés » des ventilateurs récents de réanimation sont donc des modes de ventilation assistée/contrôlée. Sur la plupart des ventilateurs récents de réanimation, la seule possibilité de délivrer une ventilation purement contrôlée consiste à désactiver la fonction de déclenchement, ce qui n'est habituellement pas recommandé.

En ce qui concerne les réglages des modes assistés contrôlés, le clinicien a pour tâche de régler, comme pour les modes contrôlés, le niveau d'assistance (niveau de pression inspiratoire ou VC et paramètres de profil de débit inspiratoire pour les modes en pression et en volume respectivement), la fréquence respiratoire minimale imposée, le rapport I/E ou le temps inspiratoire, la FiO_2 et la PEP. De plus, le clinicien doit régler la sensibilité du seuil de déclenchement (ou « trigger inspiratoire »). De façon à optimiser la synchronisation entre le patient et le ventilateur, il est recommandé, afin de limiter l'effort que doit fournir le patient pour déclencher le ventilateur, de régler le trigger inspiratoire à la valeur la plus sensible possible. Il convient cependant de ne pas choisir un seuil trop sensible afin d'éviter que le ventilateur ne délivre des

cycles ventilatoires spontanément, indépendamment des réglages effectués et de la demande du patient. Ces cycles en excès, appelés autodéclenchements, sont générés lorsque le seuil de déclenchement est trop sensible, en réponse à des variations de pression ou de débit dans le circuit du ventilateur pouvant être entraînées, par exemple, par la présence d'eau dans le circuit de ventilation ou par des variations de pression intrathoracique en lien avec les contractions cardiaques en cas d'hyperdynamisme [1]. Techniquement, il existe deux modalités de déclenchement du ventilateur : le déclenchement en réponse à une variation de pression et le déclenchement en réponse à une variation de débit dans le circuit de ventilation.

Sur les ventilateurs d'ancienne génération, la modalité en débit était plus sensible que la modalité en pression [2, 3] et il était habituellement recommandé d'utilise le trigger en débit en première intention. Même si la différence de sensibilité entre trigger en débit et en pression est infime, voire inexistante sur les ventilateurs de nouvelle génération, il est encore habituel d'utiliser préférentiellement la modalité de trigger en débit. Une valeur de l'ordre de 1 L/min est habituellement adaptée.

Mode en pression assistée ou en aide inspiratoire.

En pratique clinique, le mode conventionnel de ventilation assistée est la pression assistée ou aide inspiratoire (AI) [4]. Il s'agit d'un mode en pression au cours duquel le ventilateur délivre une pressurisation uniquement en réponse à une demande inspiratoire du patient [5]. Le clinicien a pour tâche de sélectionner le niveau d'AI de telle façon à obtenir un volume courant de l'ordre de 6-8 mL/kg de poids prédit et une fréquence respiratoire inférieure à 25-30 cycles par minute. En ventilation en pression assistée, le clinicien règle également la rapidité de la pressurisation. Pratiquement, le clinicien sélectionne le temps s'écoulant entre le début de la pressurisation délivrée par le ventilateur et l'atteinte de la pression cible réglée par le clinicien. Une valeur de 100 ms est en général adéquate en ventilation invasive [6, 7]. Ce paramètre de réglage est souvent désigné par le terme de « pente inspiratoire », même si le clinicien ne règle pas à proprement parler une pente. En ventilation en pression assistée, seul le patient déclenche le respirateur. La fréquence respiratoire dépend de la demande du patient. En AI, le clinicien ne peut donc pas déterminer *a priori* une fréquence respiratoire, une ventilation minute minimale, un temps inspiratoire ou un rapport I/E. En AI, la transition inspiro-expiratoire ne résulte donc pas d'un réglage direct du temps comme dans les modes contrôlés. Cette transition est réalisée par le ventilateur au moyen d'une analyse continue du débit inspiratoire. Le ventilateur détecte la valeur maximale du débit inspiratoire, atteinte précocement au cours de l'inspiration, puis en mesure la décroissance. Lorsque, au cours de sa phase de décroissance, le débit inspiratoire atteint un pourcentage seuil prédéterminé du débit inspiratoire maximal (physiologiquement 25 % environ), le ventilateur interrompt la phase de pressurisation et laisse le patient expirer passivement. Le pourcentage seuil de débit inspiratoire correspondant à la transition inspiro-expiratoire est appelé arrêt de cycle ou trigger expiratoire. Au besoin, la valeur par défaut (25 à 30 %) peut être modifiée par le clinicien. Comme pour les modes assistés contrôlés, en AI, le clinicien a pour tâche de régler les paramètres d'oxygénation (FiO_2 et PEP) et la sensibilité du seuil de déclenchement ou trigger inspiratoire. Ce seuil doit être le plus sensible possible pour limiter au maximum l'effort que doit fournir le patient pour déclencher le ventilateur, mais ne doit pas être trop sensible, de façon à éviter la survenue d'autodéclenchements. Comme pour les modes assistés contrôlés, la modalité de déclenchement en débit est habituellement préférée en première intention par rapport à la modalité en pression. Une valeur de l'ordre de 0,5 à 2 L/min est habituellement adéquate. La figure 65.3 illustre les paramètres de ventilation que doit régler le clinicien en AI. Dans la séquence d'apparition au cours du cycle respiratoire, il s'agit du seuil de déclenchement ou trigger inspiratoire, de la rapidité de pressurisation ou « pente », du niveau d'AI et du critère d'arrêt de cycle ou trigger expiratoire.

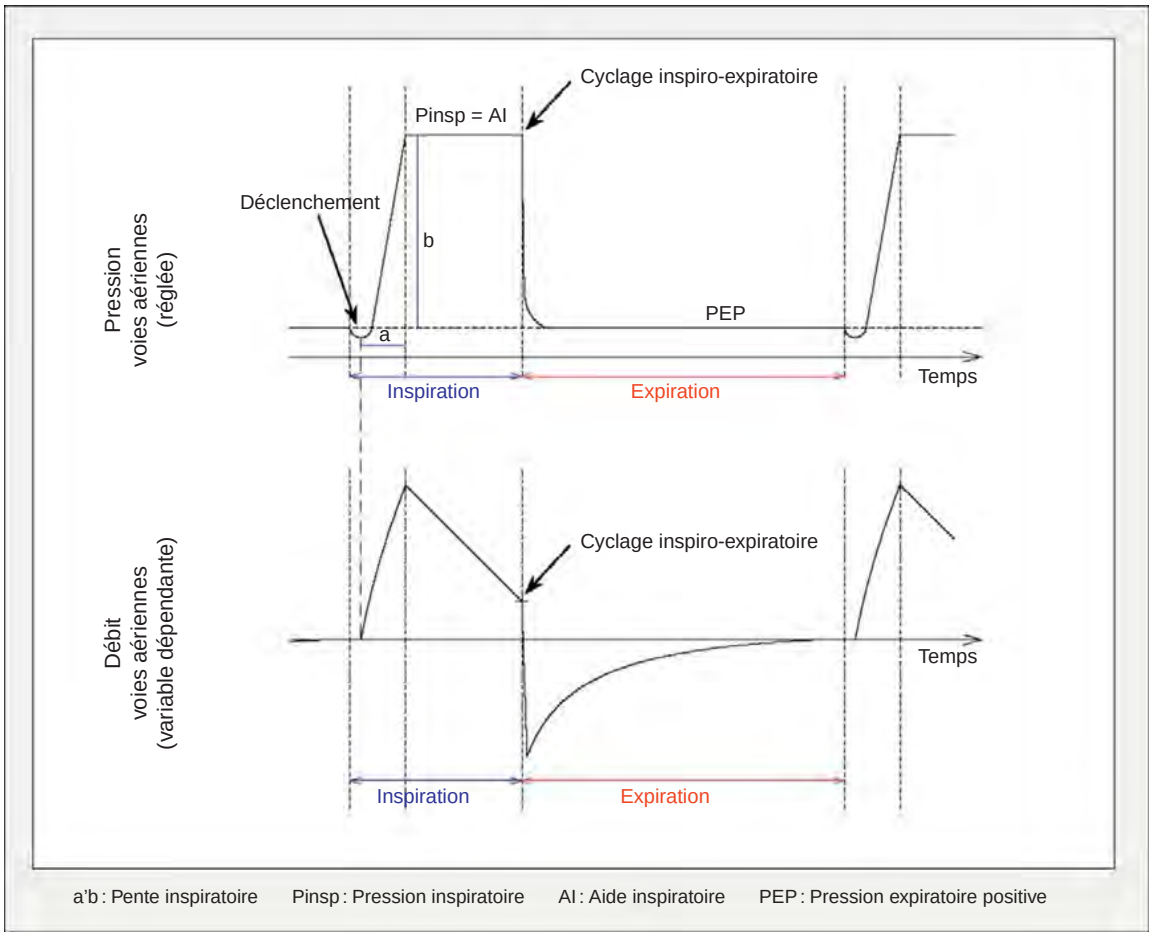


FIG. 65.3 **Mode en pression assistée ou en aide inspiratoire.**

Réglages initiaux des modes ventilatoires conventionnels et adaptations ultérieures

Immédiatement après l'intubation, le patient étant curarisé, seul un mode contrôlé, en volume ou en pression, peut être utilisé. Les réglages initiaux du ventilateur doivent viser à délivrer une ventilation minute adéquate et une oxygénation suffisante. Ces réglages initiaux seront ensuite adaptés en fonction de la pathologie du patient, de sa mécanique respiratoire et des gaz du sang.

En réanimation, immédiatement après l'intubation, il est raisonnable de régler la FiO_2 à 100 %. Une PEP à 5 cmH_2O permet en général d'éviter une importante compromission hémodynamique secondaire à une diminution du retour veineux. Les valeurs initiales de ventilation minute à régler ne font l'objet d'aucun consensus. Un niveau d'assistance permettant d'obtenir un VC de l'ordre de 8 mL/kg de poids prédit et une fréquence respiratoire physiologique de 15/minute peuvent être recommandés comme réglages initiaux. Un temps inspiratoire de 1 seconde ou un rapport I/E de 1/2 [8] ainsi qu'un seuil de déclenchement en débit de 1 L/min peuvent également être recommandés initialement. Si l'option de réglage d'un plateau inspiratoire systématique est disponible, un temps de plateau correspondant à 10 % de la durée totale de pressurisation permet en général de monitorer en continu la P_{plat} de façon fiable.

Une fois le patient stabilisé après l'intubation, la FiO_2 sera à diminuer rapidement en fonction de la saturation transcutanée en oxygène (SpO_2) cible. Même si la SpO_2 cible reste matière à controverse, en fonction des situations cliniques, une valeur > 88-92 % est habituellement considérée comme adéquate. En ce qui concerne la PEP, elle sera à adapter en fonction de la pathologie du patient et de son état hémodynamique. La question du réglage fin de la PEP est au-delà des objectifs de ce chapitre. Les principes généraux de réglage des modes en pression assistée contrôlée et en volume assisté contrôlé sont résumés dans la partie de gauche du tableau 65.1.

Tableau 65.1

Réglages de base des modes assistés contrôlés en pression et en volume et du mode en pression assistée.

	Pression assistée contrôlée	Volume assisté contrôlé	Pression assistée (aide inspiratoire)
Volume courant (VC)	-	– 6-8 mL/kg poids prédit (débit inspiratoire 60 L/min si réglable et débit inspiratoire constant) – Éventuellement (si disponible), pause inspiratoire de 10 % de la durée totale de l'inspiration	
Pression inspiratoire	5 à 20 cmH_2O pour cible VC 6-8 mL/kg poids prédit	-	5 à 20 cmH_2O pour cible VC 6-8 mL/kg poids prédit
Fréquence respiratoire	– 12-30 cycles/min – Cave rétention gazeuse	– 12-30 cycles/min – Cave rétention gazeuse	
Rapport I/E ou Temps inspiratoire	½ ou 0,8 à 1 seconde	½ ou 0,8 à 1 seconde	
Trigger expiratoire			25-30 %
PEP	5-6 cmH_2O, plus élevée en cas d'ARDS	5-6 cmH_2O, plus élevée en cas d'ARDS, selon PPLAT	5-6 cmH_2O
FiO_2	Selon cible SpO_2	Selon cible SpO_2	Selon cible SpO_2
Trigger inspiratoire	En débit, sensibilité maximale sans autodéclenchement	En débit, sensibilité maximale sans autodéclenchement	En débit, sensibilité maximale sans autodéclenchement
Pente pressurisation	50-100 ms		100 ms

La ventilation minute (produit du VC et de la fréquence respiratoire) ainsi que le temps inspiratoire ou le rapport I/E sont à adapter en fonction de la pathologie du patient, de sa mécanique respiratoire et des gaz du sang. La ventilation minute peut être adaptée en modifiant le niveau d'assistance et/ou la fréquence respiratoire. En ce qui concerne le niveau d'assistance, en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), la tendance actuelle est, dans le but de limiter au maximum les lésions pulmonaires liées à la ventilation, de cibler un VC à 6 mL/kg de poids prédit et une pression de plateau (respectivement une pression inspiratoire totale pour un mode en pression) inférieure à 28 cmH_2O [9]. En France, en cas de SDRA, c'est principalement la ventilation en volume assisté contrôlé qui est actuellement utilisée, essentiellement en raison de la possibilité de monitorer aisément compliance statique et résistance avec ce mode ventilatoire. En dehors de la situation du SDRA, l'administration de VCsupérieurs à 8 mL/kg de poids prédit devrait être évitée pour limiter le risque de survenue de lésions liées à la ventilation [10]. Des VC égaux ou supérieurs à 10 mL/kg de poids prédit doivent clairement être évités [11].

Si l'on augmente la fréquence respiratoire dans le but d'augmenter la ventilation minute, il convient d'être attentif au risque de survenue de rétention gazeuse. Consécutive à un temps expiratoire trop court par rapport à la constante de temps du système respiratoire, la rétention gazeuse en fin d'expiration peut conduire à une surdistension, à une péjoration des rapports ventilation-perfusion, à une réduction marquée du retour veineux et, à l'extrême, à des barotraumatismes. Une courbe de débit expiratoire ne retournant pas à 0 en fin d'expiration est suggestive d'un phénomène de rétention gazeuse, comme illustré pour la situation de mécanique obstructive dans les figures 65.1 et 65.2. La présence d'une rétention gazeuse en fin d'expiration peut être objectivée en réalisant manuellement une pause expiratoire, au moyen de la fonction dédiée disponible sur les ventilateurs. Lors de cette manœuvre, la présence d'une rétention gazeuse se traduit par une augmentation de la pression de fin d'expiration, bien visible et mesurable sur la courbe de pression en fonction du temps. Dans cette situation, il convient de réduire la durée du temps inspiratoire, d'augmenter la valeur du rapport I/E ou encore de réduire la fréquence respiratoire.

À distance de l'intubation, en phase de sevrage de la ventilation mécanique, la ventilation en AI est habituellement utilisée. Comme réglages de base, on peut proposer, outre le seuil de déclenchement le plus sensible possible sans autodéclenchement (valeur de l'ordre de 0,5 à 2 L/min habituellement adéquate pour un trigger en débit) et la « pente » de pressurisation à 100 ms [6, 7], d'adapter le niveau d'AI de telle façon à cibler 6-8 mL/kg de poids prédit et une fréquence respiratoire inférieure à 25 (maximum 30) par minute. Le trigger expiratoire peut être réglé initialement à 25 %. Le niveau d'AI doit ensuite être adapté de façon à éviter à la fois la sous-assistance, qui se traduit par les petits VC et une fréquence respiratoire élevée, et la surassistance qui se traduit par de grands VC et, fréquemment, par la survenue d'efforts inspiratoires non récompensés [12]. Le trigger expiratoire est également à adapter de façon à optimiser la synchronisation patient-ventilateur. Pratiquement, au lit du patient, ceci revient le plus souvent à augmenter, chez les patients obstructifs, la valeur du trigger expiratoire de façon à réduire la durée de pressurisation. Ceci permet d'allonger le temps expiratoire, de limiter la rétention gazeuse [13] et la survenue de cyclages tardifs et secondairement, de limiter la survenue d'efforts inefficaces. Les principes de base de réglage de l'AI sont résumés dans la colonne de droite du tableau 65.1.

Conclusion

Une bonne compréhension des principes de base des modes ventilatoires conventionnels et des concepts de mécanique respiratoire (compliance, résistance, constante de temps) est indispensable pour régler de manière adéquate les ventilateurs. De plus, l'analyse en temps réel des courbes de pression et de débit du ventilateur, ainsi que leur évolution au fil du temps, permet d'adapter les réglages de façon à délivrer une ventilation artificielle invasive à la fois efficace et protectrice.

Références

[1] Imanaka H., Nishimura M., Takeuchi M., et al. Autotriggering caused by cardiogenic oscillation during flow-triggered mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2000;28(2):402–407.

[2] Sassoon C.S. Mechanical ventilator design and function: the trigger variable. *Respir Care.* 1992;37(9):1056–1069.

[3] Hill L.L., Pearl R.G. Flow triggering, pressure triggering, and autotriggering during mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2000;28(2):579–581.

[4] Esteban A., Anzueto A., Alia I., et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1450–1458.

[5] Hess D.R. Ventilator waveforms and the physiology of pressure support ventilation. *Respir Care.* 2005;50(2):166–186 discussion 83–6.

[6] Bonmarchand G., Chevron V., Chopin C., et al. Increased initial flow rate reduces inspiratory work of breathing during pressure support ventilation in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med.* 1996;22(11):1147–1154.

[7] Bonmarchand G., Chevron V., Menard J.F., et al. Effects of pressure ramp slope values on the work of breathing during pressure support ventilation in restrictive patients. *Crit Care Med.* 1999;27(4):715–722.

[8] Tobin M.J. Advances in mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2001;344(26):1986–1996.

[9] Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301–1308.

[10] Lellouche F., Lipes J. Prophylactic protective ventilation: lower tidal volumes for all critically ill patients? *Intensive Care Med.* 2013;39(1):6–15.

[11] Determann R.M., Royakkers A., Wolthuis E.K., et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care.* 2010;14(1):R1.

[12] Thille A.W., Cabello B., Galia F., et al. Reduction of patient-ventilator asynchrony by reducing tidal volume during pressure-support ventilation. *Intensive Care Med.* 2008;34(8):1477–1486.

[13] Tassaux D., Gainnier M., Battisti A., et al. Impact of expiratory trigger setting on delayed cycling and inspiratory muscle workload. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(10):1283–1289.

CHAPITRE 66

Modes asynchrones et modes mixtes

A. Lyazidi; J.-C.M. Richard; S. Mortaza; S. Delisle

Introduction

Ce chapitre expose deux types de modes de ventilation basés sur des principes très différents qui peuvent favoriser la participation spontanée de la ventilation. Les modes cités ne reflètent pas une liste exhaustive des fonctions disponibles sur les ventilateurs qui sont très nombreuses.

BIPAP – APRV : description

Le mode APRV (*airway pressure release ventilation*) est un mode de ventilation au cours duquel le malade est libre de respirer spontanément à deux niveaux de pression qui sont maintenus constants grâce aux valves proportionnelles inspiratoires et expiratoires du ventilateur activées en permanence [1, 2]. Sur certains ventilateurs, le même mode peut correspondre à des appellations différentes. La particularité repose sur le fait que la ventilation spontanée du malade peut se superposer aux deux niveaux de pression que l'on peut assimiler à deux niveaux de pression positive continue (CPAP) dont on peut faire varier les temps d'application (fig. 66.1). Le passage du niveau bas au niveau haut se fait sans système de synchronisation et donc de manière asynchrone contrairement au mode de type BIPAP (*bilevel positive airway pressure*) où des fenêtres de synchronisation sont présentes. Les paramètres réglés dans ce mode sont le temps de pression haute et le temps de pression basse pendant lesquels les pressions respectivement haute et basse sont appliquées. La fréquence des cycles machine dépend du réglage de ces deux temps.

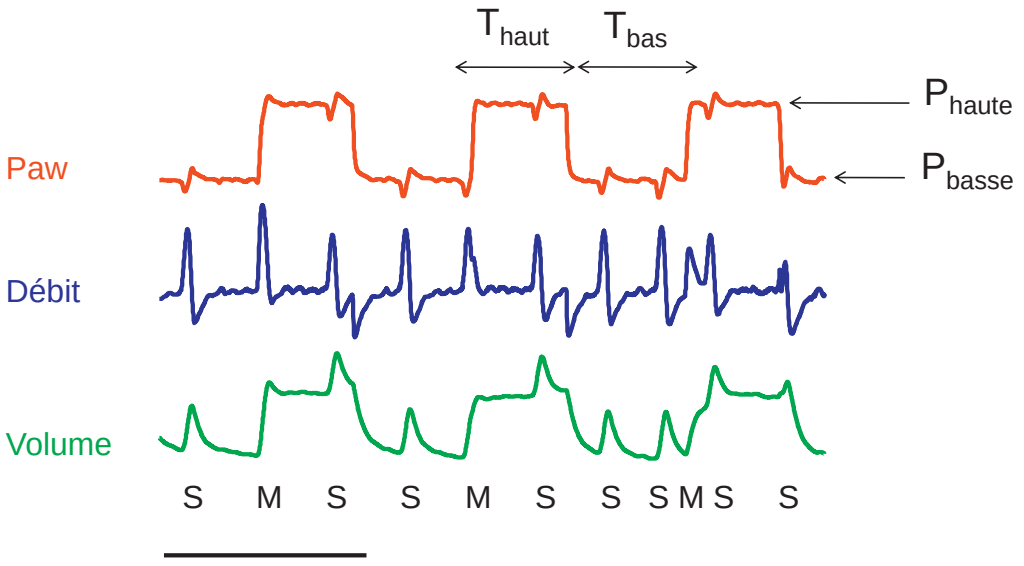


FIG. 66.1 Ventilation en BIPAP-APRV.
Absence de synchronisation entre les cycles « machine » (M) et les cycles spontanés (S) qui surviennent aux 2 niveaux de pression.

L'APRV est un mode qui a été décliné sous différentes formes avec des appellations variées [3]. Le mode désigné « APRV » est décrit traditionnellement avec un temps haut prolongé permettant d'optimiser le recrutement alvéolaire et un temps bas très court. L'idée est que la survenue du temps bas permet au malade d'expirer passivement lors du passage de la pression haute à la pression basse épurant ainsi un volume plus important de CO_2 plusieurs fois par minute. L'utilisation de ce mode avec un temps haut plus court (de 1 à 2 s) et un temps bas également court (2 à 3 s) aboutit à une assistance délivrée par la machine proche de la ventilation en pression contrôlée. Ainsi réglés, les modes APRV et pression assistée-contrôlée (PAC) aboutissent exactement au même profil de ventilation tant que le malade est passif. La différence importante réside dans le fait que la survenue d'une ventilation spontanée est possible en APRV, à tout moment sans influence sur l'assistance délivrée par la machine alors qu'en mode classique en PAC, le ventilateur synchronise les cycles machine aux efforts inspiratoires du patient. Ainsi, en mode pression assistée-contrôlée, la présence d'une ventilation spontanée engendre *de facto* une augmentation de la fréquence des cycles délivrés par la machine. Le mode APRV est fondamentalement différent car ce mode autorise la superposition de la ventilation spontanée du malade à une ventilation totalement contrôlée (temps haut et temps bas fixes) n'offrant aucune possibilité de déclenchement des cycles machine. La fréquence spontanée du malade étant, à la phase aiguë, bien supérieure à la fréquence des cycles machine habituellement décrite en APRV, le découplage est donc complet. Sur le plan théorique, l'APRV ne devrait donc poser aucun problème d'asynchronie patient-ventilateur et donc permettre une réduction du niveau de sédation bien que celle-ci demeure indispensable. Dans les études cliniques publiées, les niveaux de ventilation spontanée générés par les patients en APRV sont de l'ordre de 20 à 40 % de la ventilation-minute totale [4, 5]. Les volumes spontanés mobilisés sont de l'ordre de 4 à 6 mL/kg. Chez des patients en phase aiguë de SDRA, le mode APRV utilisé avec des réglages proches de ceux utilisés dans les modes conventionnels (temps de pression haute d'environ 1 seconde, pression haute comprise entre 30 et 32 cmH_2O, temps de pression basse de 1 à 2 secondes, pression basse réglée pour obtenir un Vt d'environ 6 mL/kg de poids prédit) apparaît cliniquement très bien toléré et permet, après adaptation du niveau de sédation, d'obtenir assez aisément une ventilation spontanée de l'ordre de 20 à 30 % de la ventilation totale sans engendrer des volumes courants supérieurs à 8 mL/kg [6, 7].

Dans une étude récente sur un poumon test actif [7], les modes en pression sans possibilité de déclenchement (non synchrone) ont été comparés aux modes avec possibilité de déclenchement (synchrone) comme, par exemple, les modes BIPAP ainsi que les modes PAC. Les résultats ont montré qu'en absence de respiration spontanée ces modes sont quasi identiques. Cependant, en présence de respiration spontanée, l'incidence des cycles à volume courant élevés (≥ 8 mL/kg) avec de grandes variations de pression transpulmonaire était plus fréquente en modes synchrones, comparées aux non synchrones, et cela malgré des réglages identiques. Il est intéressant de noter que ces données sur banc d'essais ont été retrouvées sur une petite série de patients. Cette étude suggère que les modes sans synchronisation ont un effet protecteur

du poumon, contrairement aux modes complètement synchrones qui pourraient augmenter le risque de baro-volotraumatisme en favorisant des grands volumes courant avec une faible variabilité.

Mode APRV : avantages et inconvénients

Trois effets *a priori* favorables sont théoriquement attendus avec le mode APRV :

- la ventilation spontanée rendue possible dès la phase aiguë pourrait préserver la fonctionnalité du diaphragme. En ventilation contrôlée, le diaphragme est mis au repos complet. Les études animales retrouvent des effets délétères de la ventilation contrôlée sur diaphragme sain (protéolyse accrue, apoptose, stress oxydatif) dès la douzième heure avec déclin de 46 % de sa force contractile à 24 heures [8]. Les mécanismes invoqués sont multifactoriels (sepsis et malnutrition intriqués) et de ce fait difficiles d'interprétation chez l'homme [9]. Levine *et al.* retrouvent, chez l'homme, des résultats qui vont dans le même sens chez 14 adultes en mort cérébrale, ventilés de 18 à 69 heures, qu'ils comparent à 8 sujets ventilés 2 à 3 heures pour une chirurgie de résection pulmonaire [10]. Dès la dix-huitième heure de ventilation contrôlée s'installe une atrophie des myofibrilles diaphragmatiques très significative. De ces observations, on peut postuler que préserver la ventilation spontanée pourrait permettre d'améliorer le pronostic fonctionnel du diaphragme et ainsi diminuer les difficultés de sevrage fréquemment observées après ventilation mécanique prolongée ;
- en facilitant la ventilation spontanée, le mode APRV pourrait permettre de réduire l'utilisation des curares et des médicaments sédatifs, gagnant ainsi du temps pour arriver plus vite à la phase de sevrage. Plusieurs études ont démontré qu'une stratégie visant à réduire la durée de la sédation de patients placés sous ventilation mécanique permettait de diminuer la durée de ventilation et de séjour en réanimation [11, 12]. Bien qu'elles aient été obtenues sur des malades de réanimation souffrant d'affections très diverses, ces données sont encourageantes car elles laissent penser qu'une diminution des besoins en médicaments sédatifs pourrait s'accompagner d'une diminution de la morbimortalité des patients ventilés pour un SDRA ;
- les cycles spontanés autorisés par le mode BIPAP-APRV contribuent à améliorer le recrutement alvéolaire et ainsi à diminuer le shunt intrapulmonaire [13]. Au cours du SDRA, les territoires non ventilés, responsables du shunt intrapulmonaire, sont préférentiellement distribués dans les régions postérieures et juxta-diaphragmatiques. Les contractions diaphragmatiques inhérentes à la ventilation spontanée majorent la pression transpulmonaire de ces territoires et contribuent ainsi à leur réaération. Putensen *et al.* ont rapporté une étude portant sur 24 patients en SDRA sévère, comparant l'APRV à la pression contrôlée et à la ventilation en aide inspiratoire, qui montre que la persistance d'une ventilation spontanée en APRV améliore la compliance pulmonaire, les rapports ventilation/perfusion, diminue l'espace mort et augmente la PaO_2 et la délivrance en O_2, sans augmentation de la consommation d'oxygène [4]. De même, l'APRV avec ventilation spontanée, appliquée dès le début de l'assistance ventilatoire chez des malades chirurgicaux hypoxémiques semble réduire l'incidence du SDRA, la durée de ventilation, et la durée de séjour en réanimation [5]. L'effet physiologique de la BIPAP-APRV sur le recrutement alvéolaire est indissociable de son effet hémodynamique sur le débit cardiaque et sur les circulations régionales [14–18]. En réglant le niveau de pression basse et haute selon les modalités proposées précédemment, le mode APRV pourrait permettre une optimisation du recrutement alvéolaire tout en évitant la surdistension.

La balance entre les effets bénéfiques de l'APRV, qu'ils soient respiratoires ou hémodynamiques, et les éventuels risques associés à ce mode, dépend intimement du niveau de ventilation spontanée et donc des réglages du ventilateur mais aussi du niveau de sédation. [1, 2] En effet, des efforts inspiratoires excessivement intenses pourraient conduire non seulement à majorer le risque de volotraumatisme si les volumes courants mobilisés sont élevés, mais aussi à augmenter de manière inacceptable la demande en oxygène des muscles respiratoires et ainsi majorer la dette globale en oxygène. Le respect des recommandations actuelles sur la réduction du volume courant et la prévention d'une éventuelle augmentation délétère du travail respiratoire impose que la stratégie de sédation soit adaptée très précisément au volume courant des cycles spontanés et à la part de ventilation spontanée dans la ventilation-minute totale. Les respirateurs modernes permettent aisément de surveiller en continu ces paramètres. Par ailleurs, l'utilisation d'un temps de pression haute relativement court évite la survenue trop fréquente de cycles spontanés à ce niveau de pression ventilatoire limitant ainsi le risque d'augmenter la pression transpulmonaire maximale ce qui pourrait majorer excessivement le volume pulmonaire de fin d'inspiration.

Le bénéfice clinique éventuel sur le devenir des patients atteints de SDRA d'une stratégie ventilatoire utilisant ce mode dans le but de permettre une ventilation spontanée dès la phase aiguë reste à démonter.

Modes mixtes ou *dual-modes*

L'objectif affiché de ces modes est d'offrir le bénéfice des modes régulés en pression en termes de confort et de travail respiratoire tout en apportant la sécurité des modes en volume en termes de volume courant et de ventilation-minute. Ils ont, pour la plupart, un objectif de volume dit « garanti » qui est atteint en utilisant une pression inspiratoire variable en fonction des caractéristiques mécaniques du système respiratoire du patient et de l'effort fourni par le malade (régulation de pression) [19]. Les *dual-modes* peuvent être basés soit sur une boucle d'asservissement cycle à cycle ou sur une boucle d'asservissement à l'intérieur du cycle (voir tableau 66.1).

Modes mixtes cycle à cycle

Dans ces modes, le ventilateur régule le niveau de pression inspiratoire en fonction du volume courant mesuré lors du cycle précédent. Si ce volume est proche de la valeur de consigne (volume courant réglé), la pression n'est pas modifiée. Si ce volume courant est inférieur au volume de consigne, la pression inspiratoire sera augmentée. Si, *a contrario*, le volume courant est supérieur au volume de consigne, la pression inspiratoire est diminuée. L'algorithme régissant l'ampleur des modifications de pression inspiratoire en fonction de l'écart entre volume courant du cycle précédent et volume courant de consigne ainsi que le niveau minimal d'assistance délivrée varie en fonction des modèles de respirateur.

Ces modes mixtes cycle à cycle utilisent soit des cycles en pression cyclés sur le temps comme en ventilation de type assistée-contrôlée [volume contrôlé à régulation de pression (VCRP, Maquet), *autoflow* (Dräger), volume contrôlé plus (Covidien)], soit des cycles en pression cyclés sur le débit comme en aide inspiratoire [volume assisté (Maquet)].

Par comparaison à la ventilation assistée-contrôlée en pression ou à l'aide inspiratoire, l'avantage théorique de ces modes est de garantir la stabilité du volume courant à un niveau prédéterminé (réglé). Par comparaison à la ventilation assistée-contrôlée en volume (VAC), l'avantage principal de ces modes est de délivrer un débit inspiratoire répondant à la demande inspiratoire instantanée du patient permettant ainsi de diminuer le travail respiratoire et d'améliorer le confort tout particulièrement quand, en VAC, le débit inspiratoire est réglé à un niveau insuffisant [20].

Ces modes ne doivent pas être utilisés en cas de fuite (ventilation non invasive, pneumothorax drainé), car toute variation du volume de fuite est susceptible d'induire une modification inappropriée du niveau de pression délivré [19].

L'inconvénient majeur de ces modes est leur comportement en cas d'augmentation de la demande ventilatoire du patient [19, 21, 22]. En effet, au cours de la ventilation régulée en pression, le volume courant dépend à la fois des réglages du respirateur et des caractéristiques mécaniques du système respiratoire (résistance et compliance) mais également de l'intensité des efforts inspiratoires du patient. Ainsi, si pour une raison quelconque (douleur, fièvre, levée de sédation…), la demande ventilatoire et donc l'intensité des efforts inspiratoires du patient augmentent, le volume courant va augmenter et le ventilateur va donc diminuer la pression inspiratoire pour maintenir le volume courant au niveau du volume cible. Ainsi, dans ces modes, plus le patient fait des efforts inspiratoires importants, plus faible sera l'assistance délivrée. Cette « ventilation inversement proportionnelle » s'apparente à un non-sens physiologique.

Modes mixtes dans le cycle

Les modes mixtes dans le cycle peuvent associer successivement au cours d'une même insufflation, une partie régulée en pression et une autre régulée en débit. Le premier de ces modes fut le *volume-assured pressure support ventilation* (VAPS), inventé par Marcello Amato puis implémenté dans le ventilateur T Bird [20]. Ce mode associe une aide inspiratoire et une consigne de volume courant. L'insufflation débute en aide inspiratoire. La partie terminale du cycle dépend du volume courant insufflé au moment où le débit inspiratoire atteint la consigne de cyclage (*trigger* expiratoire). Si le volume insufflé a atteint ou dépassé la consigne de volume courant, le cyclage (passage à l'expiration) survient réalisant ainsi un cycle habituel en aide inspiratoire. Si, *a contrario*, le volume courant cible n'a pas été atteint, l'insufflation se poursuit à débit constant jusqu'à obtention du volume courant cible. Le fonctionnement de ce mode dépend essentiellement des niveaux respectifs d'aide inspiratoire et de volume courant réglés. Il peut être à l'origine de temps d'insufflation très longs, générateurs de PEP intrinsèque et d'asynchronies patient-ventilateur. Il est, de fait, très peu utilisé.

L'option « pression limitée » proposée sur les respirateurs Dräger dans les modes régulés en volume (VAC et VACI) réalise, de fait, des cycles mixtes dans le cycle. Dans ce mode, l'insufflation débute en volume contrôlé mais dès que le niveau réglé de pression limitée est atteint, le débit décélère de telle

sorte que la pression des voies aérienne reste maintenue à ce niveau pendant toute la fin de l'insufflation. Cette décélération du débit impose une prolongation du temps d'insufflation (fig. 66.2). Tant que le temps d'insufflation nécessaire reste inférieur ou égal au temps inspiratoire réglé, le volume courant réglé est insufflé. Au-delà, le volume courant réglé ne peut être atteint. Une alarme s'active et le signal « volume courant partiellement délivré » apparaît sur l'écran. Ce mode ou plutôt cette option, dont la pertinence physiologique est hautement discutable, peut être très perturbant voire dangereux dans des situations d'extrême gravité (asthme aigu grave, par exemple) au cours desquelles le clinicien souhaite pouvoir contrôler la ventilation alvéolaire. Il apparaît donc prudent de ne pas activer cette option.

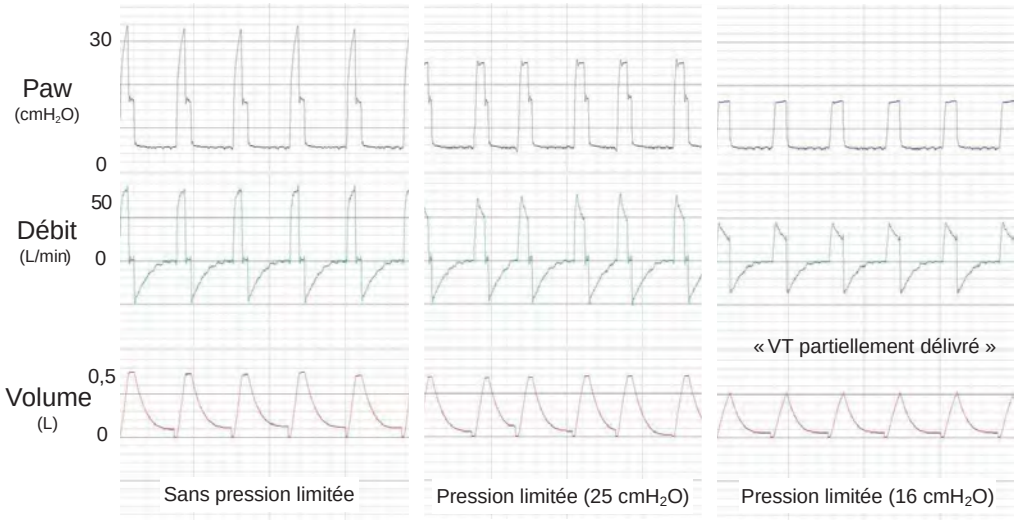


FIG. 66.2 Activation de l'option « pression limitée » (Dräger) chez un patient ventilé en VAC réalisant un mode mixte « dans le cycle ».

La pression limitée réglée à 16 cmH_2O résulte en une diminution du volume courant. Paw : Pression des voies aériennes.

Références

[1] Habashi N.M. Other approaches to open-lung ventilation: airway pressure release ventilation. *Crit Care Med.* 2005;33:S228–S240.

[2] Myers T.R., MacIntyre N.R. Respiratory controversies in the critical care setting. Does airway pressure release ventilation offer important new advantages in mechanical ventilator support? *Respir Care.* 2007;52:452–458 discussion 458–460.

[3] Rose L., Hawkins M. Airway pressure release ventilation and biphasic positive airway pressure: a systematic review of definitional criteria. *Intensive Care Med.* 2008;34:1766–1773.

[4] Putensen C., Mutz N.J., Putensen-Himmer G., et al. Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1241–1248.

[5] Putensen C., Zech S., Wrigge H., et al. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:43–49.

[6] Courvoisier M., Beduneau G., Richard J.C.M. Bilevel positive airway pressure-airway pressure realease ventilation dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte : Physiopathologie, domaine d'application. *Réanimation.* 2009;18:154–159.

[7] Richard JC, Lyazidi A, Akoumianaki E, Mortaza S, Cordioli RL, Lefebvre JC, Rey N, Piquilloud L, Sferrazza Papa GF, Mercat A, Brochard L, Potentially harmful effects of inspiratory synchronization during pressure preset ventilation. Intensive Care Med 39: 2003-2010

[8] Sassoon C.S., Zhu E., Caiozzo V.J. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:626–632.

[9] Zhu E., Sassoon C.S.H. The silenced diaphragm: The good and the bad. *Réanimation.* 2008;17:631–638.

[10] Levine S., Nguyen T., Taylor N., et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med.* 2008;358:1327–1335.
[11] Girard T.D., Ely E.W., Chest Med Clin. Protocol-driven ventilator weaning: reviewing the evidence. *Clin Chest Med.* 2008;29:241–252 v.
[12] Kress J.P., Pohlman A.S., O'Connor M.F., et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2000;342:1471–1477.
[13] Neumann P., Wrigge H., Zinserling J., et al. Spontaneous breathing affects the spatial ventilation and perfusion distribution during mechanical ventilatory support. *Crit Care Med.* 2005;33:1090–1095.
[14] Hering R., Bolten J.C., Kreyer S., et al. Spontaneous breathing during airway pressure release ventilation in experimental lung injury: effects on hepatic blood flow. *Intensive Care Med.* 2008;34:523–527.
[15] Hering R., Peters D., Zinserling J., et al. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on renal perfusion and function in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2002;28:1426–1433.
[16] Hering R., Viehofer A., Zinserling J., et al. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on intestinal blood flow in experimental lung injury. *Anesthesiology.* 2003;99:1137–1144.
[17] Hering R., Zinserling J., Wrigge H., et al. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on respiratory work and muscle blood flow in experimental lung injury. *Chest.* 2005;128:2991–2998.
[18] Putensen C., Rasanen J., Lopez F.A., et al. Effect of interfacing between spontaneous breathing and mechanical cycles on the ventilation-perfusion distribution in canine lung injury. *Anesthesiology.* 1994;81:921–930.
[19] Branson R.D., Johannigman J.A. The role of ventilator graphics when setting dual-control modes. *Respir Care.* 2005;50:187–201.
[20] Amato M.B., Barbas C.S., Bonassa J., et al. Volume-assured pressure support ventilation (VAPSV). A new approach for reducing muscle workload during acute respiratory failure. *Chest.* 1992;102:1225–1234.
[21] Jaber S., Sebbane M., Verzilli D., et al. Adaptive support and pressure support ventilation behavior in response to increased ventilatory demand. *Anesthesiology.* 2009;110:620–627.
[22] Rodriguez P., Dojat M., Brochard L. Mechanical ventilation: changing concepts. *Indian J Crit Care Med.* 2005;9:235–243.

CHAPITRE 67

Modes proportionnels

J. Brunet; N. Terzi

Si les patients relevant de la ventilation mécanique en réanimation étaient auparavant communément sédatés et ventilés en mode contrôlé, il est aujourd'hui démontré que limiter la sédation et permettre une ventilation spontanée réduit à la fois la durée de ventilation mécanique et la mortalité [1]. La ventilation dite assistée est largement utilisée. Elle permet de synchroniser les cycles du ventilateur aux efforts du patient, et pourrait limiter la fonte musculaire du diaphragme liée à sa mise au repos total du fait d'une ventilation strictement contrôlée [2, 3]. Le mode de ventilation assisté le plus fréquemment utilisé est la ventilation spontanée en aide inspiratoire (VSAI). Dans ce mode, le niveau d'assistance est préréglé sous la forme d'un plateau de pression d'insufflation. Cependant, cette modalité ventilatoire comporte un certain nombre d'imperfections que sont une synchronisation imparfaite du patient et du ventilateur, un volume courant délivré dépendant plus du niveau d'assistance que des besoins réels [1–4]. Ces imperfections expliquent que récemment, des modes de ventilation modulant le support en réponse à la demande du patient aient été introduits. Ils visent à optimiser l'assistance respiratoire pour maintenir le patient dans une situation de confort respiratoire, en proposant une assistance proportionnelle à l'effort du patient ou à l'activité électrique du diaphragme. Les deux modes proportionnels sont la ventilation assistée proportionnelle (PAV) et la *neurally adjusted ventilatory assist* (NAVA).

PAV et PAV +

La PAV, décrite peu après la VSAI, au début des années 1990 par une équipe canadienne [4], a suscité un vif intérêt physiologique, permettant en effet de mieux appréhender le comportement ventilatoire sous ventilation mécanique [5]. L'assistance délivrée est proportionnelle à la pression musculaire (P_{mus}) développée par le patient.

Principes de fonctionnement

La PAV repose sur l'équation du mouvement du système respiratoire. Cette équation relie à chaque instant du cycle le débit et le volume qui entrent dans le système à la pression totale (P_{tot}) mesurée :

$$P_{tot} = P_0 + V' \times R + V \times E$$

où P_0 est la pression de départ et correspond à la pression expiratoire positive totale (PEP_{tot}) qui est égale à la PEP intrinsèque + PEP réglée ; V' le débit dans les voies aériennes ; R la résistance ; V le volume ; E l'élastance.

En ventilation assistée, la P_{tot} est la somme de la pression générée par le ventilateur (P_{vent}) et de la pression générée par les muscles respiratoires du patient (P_{mus}). La P_{mus} suit pour sa part également l'équation du mouvement et donc peut s'écrire :

$$P_{mus} = V'_{patient} \times R + V_{patient} \times E$$

Le niveau d'assistance est calculé en fonction de données de la mécanique ventilatoire du patient que sont la résistance (R) et l'élastance (E) du système respiratoire.

La limite de ce mode dans sa version initiale était la nécessité pour le clinicien de réaliser manuellement les mesures répétées de la mécanique respiratoire.

Le mode PAV + correspond à une évolution désormais disponible sur les ventilateurs Puritan-Bennett 840 et 980 (Covidien®, Dublin, Irlande) et permet une estimation semi-automatisée des paramètres de résistance et d'élastance tous les 4 à 10 cycles, grâce à des micro-occlusions télé-inspiratoires répétées et aléatoires (Fig. 67.1). Le temps très court de la pause télé-inspiratoire (300 msec) limite le risque d'erreur de mesure qui serait lié à des efforts respiratoires du patient. Lors de cette occlusion, la pression générée par les muscles inspiratoires est donc nulle, la pression mesurée est alors égale à la pression alvéolaire de fin d'inspiration. De même, débits (V') et volumes courants (V_T) instantanés sont constamment mesurés par le ventilateur.

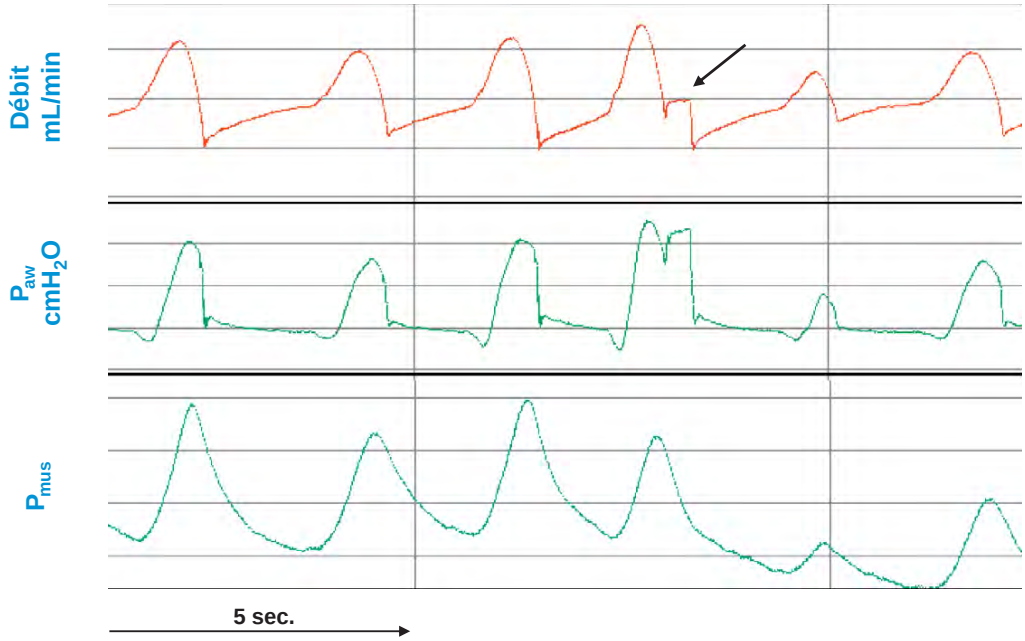


FIG. 67.1 Exemple de tracés en PAV.

La flèche montre la micro-occlusion.
P_{aw} : pression des voies aériennes ; P_{mus} : pression générée par les muscles respiratoires ; PAV : *proportionnal assist ventilation*.

L'ensemble des mesures permet ainsi de déterminer l'élastance thoracopulmonaire de fin d'inspiration :

$$Ers_{PAV} = (Pplat_{PAV} - PEP_{tot}) / V$$

La compliance du système respiratoire (Crs_{PAV}) est calculée comme l'inverse d'Ers_{PAV}. Les résistances (Rrs_{PAV}) sont quant à elles mesurées pendant l'expiration après une pause télé-inspiratoire en partant du principe que l'expiration est passive [4, 6]. Le logiciel identifie trois points sur la courbe de débit expiratoire correspondant au débit de pointe puis aux débits à 5 et 10 ms plus tard. À ces points, P_{alv} et Rrs_{tot} sont calculées comme suit :

$$P_{alv} = Pplat_{PAV} - \Delta V \times Ers_{PAV} \text{ et } Rrs_{tot} = \left(P_{alv} - P_{aw}\right) / V'$$

où ΔV est le volume expiré au point concerné, V' et P_{aw} sont les débits expiratoires et pressions des voies aériennes correspondants.

Les valeurs de résistance totale (Rrs_{tot}) à ces points sont moyennées et une estimation de Rrs_{tot} est obtenue. Rrs_{tot} est considérée comme la somme des résistances de la sonde d'intubation et du système respiratoire. La résistance de la sonde d'intubation est estimée à partir de constantes rentrées au démarrage du respirateur. Elle dépend de la longueur de la sonde d'intubation et de son diamètre. Rrs_{PAV} est égale à Rrs_{tot} moins R_{sonde}.

Dans ce système automatisé où les mesures sont effectuées de manière aléatoire, le logiciel est capable de filtrer les données et d'éliminer les mesures aberrantes. Les mesures sont régulièrement mises à jour et moyennées.

Un calcul permanent de la pression totale régnant dans les voies aériennes est ainsi possible. L'assistance délivrée est alors un pourcentage de cette pression totale, qui correspond au gain réglé par le praticien, le reste restant « à la charge » du patient (Fig. 67.2).

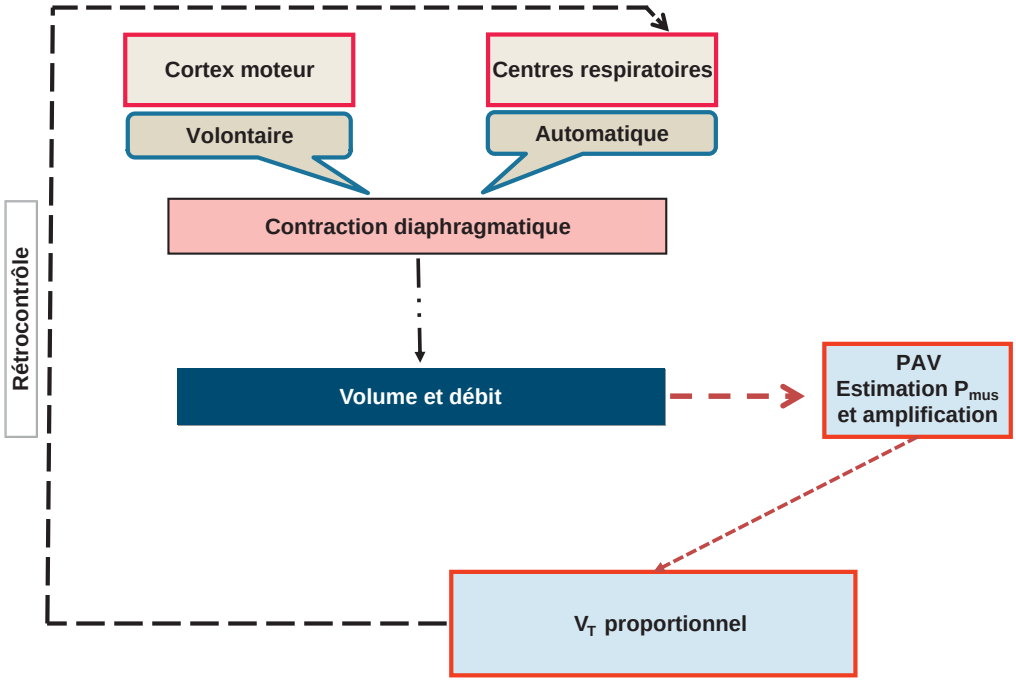


FIG. 67.2 Principe de fonctionnement de la PAV.

V_T : volume courant.

L'assistance délivrée P_{vent} est directement proportionnelle à la P_{mus} à chaque instant par l'application d'un coefficient K, déterminé par le clinicien :

$$P_{vent} = K \times P_{mus}$$

Réglages de la PAV +

Les réglages de la PEP et de la fraction inspirée en oxygène (FiO_2) se font de façon habituelle. Le déclenchement inspiratoire est identique en PAV + et en VSAI : un trigger pneumatique est programmé en

pression ou en débit (Tableau 67.1). Les asynchronies liées au retard de déclenchement par rapport au temps neural inspiratoire décrites en VSAI peuvent se retrouver de la même façon. Cependant, le déclenchement de l'expiration correspond au retour à zéro du débit inspiratoire. Ainsi, la fin du flux inspiratoire est synchronisée à celle de l'effort inspiratoire du patient.

Tableau 67.1

Comparaison des signaux physiologiques et consignes utilisés en VSAI, en PAV et NAVA.

	Trigger inspiratoire	Contrôle	Cyclage
AI	Pneumatique (débit ou pression)	Pression constante	% du débit de pointe
PAV	Pneumatique (débit ou pression)	Pression proportionnelle au débit et volume	Fin du débit patient
NAVA	Neural (EMG patient) ou pneumatique (débit ou pression)	Pression proportionnelle à l'EMG	Fin de l'EMG

VSAI : ventilation spontanée en aide inspiratoire ; PAV : *proportional assist ventilation* ; NAVA : *neurally adjusted ventilatory assist* ; EMG : électromyogramme.

Le coefficient d'assistance K est une constante réglée qui permet une répartition entre le patient et le ventilateur. Si celui-ci est réglé par exemple à 100 %, le patient ne fournit aucun effort ; s'il est de 0 %, c'est le patient qui assure tout l'effort. La méthode de réglage de ce coefficient reste débattue. L'objectif est en effet de maintenir une activité diaphragmatique et laisser le patient participer à l'effort inspiratoire, tout en restant dans une zone de confort. Des études ont cherché à déterminer le travail respiratoire optimal lors du sevrage de la ventilation, en particulier chez le patient porteur d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [7]. Un travail respiratoire compris entre 0,3 et 0,7 J/L semble être acceptable, mais reste à évaluer en fonction du type de patient. Xirouchaki *et al.* [8] ont proposé un algorithme d'adaptation du gain en fonction de chaque situation clinique. Cet algorithme a été testé de façon randomisée chez 208 patients et a montré une diminution des asynchronies patient-ventilateur. Cependant, cette méthode complexe est difficilement applicable en pratique clinique. Carteaux *et al.* [9] ont proposé d'ajuster le gain en fonction de l'effort du patient, estimé par le pic de P_{mus}. Pendant le sevrage, la zone de confort ciblée était une P_{mus} entre 5 et 10 cmH_2O. Cette méthode de réglage a été testée chez 53 patients en cours de sevrage de la ventilation mécanique. Il a été mis en évidence qu'une telle stratégie de réglage était réalisable de façon simple et reproductible. Ainsi, il devient possible d'adapter le gain afin de maintenir le patient à un niveau de P_{mus} correspondant à une zone estimée de confort.

Intérêts et limites de la PAV et de la PAV +

Données physiologiques

La plupart des données montrant l'intérêt physiologique de cette modalité d'assistance proportionnelle sont issues d'études réalisées en PAV, mais transposables aisément à la PAV +. Il a ainsi été démontré que la PAV est un mode ventilatoire « physiologique » qui permet de mieux répondre à la demande ventilatoire du patient [10, 11] et d'améliorer la synchronisation patient-ventilateur [12]. De plus, le patient est en mesure de garder le contrôle de sa ventilation. En effet, il a été démontré que, lors de variations du niveau d'assistance, il n'existe qu'une faible variation du volume courant (V_T) permettant de limiter les épisodes de surassistance. Lors de modifications de charge du système respiratoire, le patient peut également adapter sa ventilation pour maintenir une ventilation minute permettant de maintenir l'homéostasie [13, 14]. L'effort respiratoire du patient est ainsi adapté pour toujours contrôler le V_T et éviter l'hyperinsufflation, même lorsque le niveau d'assistance est très augmenté [15, 16]. Ceci est évidemment différent de la VSAI où le volume augmente avec l'augmentation du niveau d'assistance [17]. De plus, la PAV s'adaptant à l'activité musculaire propre du patient, elle permet de restaurer la variabilité du comportement respiratoire [18]. Costa *et al.* [19] ont récemment démontré, cette fois avec la PAV +, que les interactions patient-ventilateur en comparaison à la VSAI étaient améliorées. La PAV + diminuait significativement le délai de trigger expiratoire, et l'index d'asynchronie était nul. Le comportement ventilatoire plus physiologique pourrait expliquer l'amélioration du confort rapporté, et la diminution de la dyspnée en PAV en comparaison à la VSAI [11, 14, 20, 21].

Données cliniques

Malgré ces avantages physiologiques, la PAV dans sa forme initiale nécessitait de mettre à jour manuellement de manière ponctuelle les paramètres ventilatoires mesurés pour le patient. Cela rendait le système rapidement erroné, constituant une limite importante à son utilisation en routine clinique. Les premières études n'avaient ainsi pas permis de montrer un intérêt clinique à ce mode de ventilation. La modernisation apportée par le logiciel de calcul automatisé en PAV + a permis d'envisager une réponse adaptative continue aux conditions changeantes du système respiratoire des patients. Pour autant, une seule évaluation clinique est disponible. Xirouchaki *et al.* [8], dans une étude randomisée comparant la PAV + à la VSAI pendant 48 heures chez 208 patients de réanimation polyvalente en sevrage ventilatoire, ont démontré que la PAV + diminuait le taux d'échec de passage d'une ventilation contrôlée en ventilation spontanée. Les asynchronies étaient également moins fréquentes. Par ailleurs, dans cette même population, le mode PAV + diminuait le nombre d'interventions sur les réglages du respirateur et l'utilisation de sédatifs, d'analgésiques ou d'amines [8].

Concernant la qualité du sommeil, les études restent controversées, même si toutes s'accordent sur la diminution des asynchronies, habituellement corrélées à la survenue de micro-éveils. La PAV + a été comparée à la VSAI dans des études de faibles effectifs. Bosma *et al.* [22] ont observé une amélioration de l'architecture du sommeil avec moins de réveils en PAV +. La PAV + assurait une meilleure adéquation entre la demande du patient, diminuée en période de sommeil, et le niveau d'assistance. Et ceci malgré la réalisation, nécessaire aux mesures de la mécanique respiratoire, de pauses télé-inspiratoires répétées en PAV + [23].

Cependant, Alexopoulou *et al.* n'ont pas confirmé cette amélioration de la qualité du sommeil dans une étude récente malgré une amélioration de la synchronisation patient-ventilateur en PAV + [24]. Celle-ci a été réalisée dans une population de 14 patients porteurs d'une BPCO. Une des raisons qui peut expliquer ce résultat contradictoire est l'existence d'une PEP intrinsèque fréquente dans cette population. En effet, l'assistance délivrée lors de la PAV ne prend pas en compte l'effort nécessaire pour lutter contre cette PEP intrinsèque. De plus, l'amélioration de la synchronisation patient-ventilateur n'est pas synonyme d'amélioration de la qualité du sommeil [25, 26].

Plusieurs études ont évalué la PAV en ventilation non invasive (VNI) dans des situations aiguës ou chroniques. Le plus souvent, celle-ci était comparée à la VSAI. Deux études randomisées ont comparé le devenir de patients admis pour une insuffisance respiratoire aiguë et traités par VNI en PAV et VSAI [20, 27]. Même s'il était démontré une amélioration du confort, une réduction de complications cutanées liées au masque et une amélioration plus rapide sous PAV, aucune différence n'était observée en termes de survie ou de nécessité d'un recours à l'intubation. Wysocki *et al.* [21] ont mis en évidence, chez des patients BPCO admis pour une exacerbation aiguë hypercapnique, une amélioration du confort et une plus grande variabilité sous PAV, sans pour autant qu'il y ait de différences pour ce qui est de la gazométrie artérielle. Rusterholtz *et al.* [28] ont récemment comparé la PAV à la CPAP (*Continuous positive airway pressure*) chez des patients présentant un œdème pulmonaire cardiogénique. Aucune différence en termes d'échec de la ventilation non invasive n'a été observée.

Limites

S'il a fait la preuve de sa non-infériorité par rapport à la VSAI, le mode PAV + présente plusieurs limites qu'il convient de connaître.

La première d'entre elles est liée au principe même de fonctionnement du mode. En effet, en cas de diminution d'activité de la commande respiratoire ou de l'activité musculaire, l'assistance ventilatoire peut ne pas être délivrée ou en quantité insuffisante pour assurer l'homéostasie. Il conviendra d'être prudent dans l'utilisation de ce mode chez les patients sédatés, en cas d'atteinte neuromusculaire respiratoire primitive ou secondaire ainsi qu'en cas de rythme ventilatoire anormal.

La seconde est liée à la mesure de la mécanique respiratoire. L'existence de fuites importantes est source de difficultés de mesure des paramètres du système respiratoire et de difficulté de cyclage expiratoire. Celles-ci peuvent être la conséquence d'une pathologie pulmonaire (fistule bronchopleurale) ou liées à l'interface elle-même comme en VNI. Elles vont alors fausser les calculs de mécanique respiratoire et rendre inadéquate l'assistance. Cette dernière est alors le plus souvent surestimée. De la même façon, un changement brutal de la mécanique respiratoire peut être responsable d'une assistance inadaptée, même si cette situation est désormais faible en PAV +. De plus, lorsque la demande ventilatoire du patient est élevée, la réalisation des mesures peut être difficile [29].

Troisièmement, il est possible d'observer un phénomène d'emballement, encore appelé phénomène « *Runaway* » qui correspond à un cycle respiratoire en PAV qui est prolongé bien au-delà du temps inspiratoire neural. Celui-ci est la conséquence d'une erreur de mesure par le système automatisé. Le plus

souvent, il s'agit d'une surestimation des résistances et de l'élastance alors que le gain est élevé. Il se traduit par une surassistance en termes de volume et de pression, le cyclage est altéré également. Le cycle respiratoire se termine uniquement lorsque les limites de pression et/ou de volume préalablement réglées comme alarmes sont atteintes. Si ce phénomène est observé, le gain doit être progressivement baissé et la cause de l'erreur de mesure doit être recherchée et corrigée.

De plus, la PAV fonctionnant avec un trigger inspiratoire pneumatique, les mêmes limites qu'en VSAI sont observées pour ce qui concerne le déclenchement du cycle. La portion initiale de l'effort musculaire qui lutte contre une éventuelle PEP intrinsèque (PEPi) n'est pas assistée [14]. Pendant l'inspiration, une portion de P_{mus} est dissipée pour lutter contre la PEPi. De plus, la méthode d'estimation des résistances a, dans ce cas, tendance à sous-estimer les résistances totales et donc la P_{mus} développée, d'où l'assistance moindre. Pour finir, le caractère non linéaire de la relation pression/volume peut expliquer les limites de la PAV dans certaines situations, par exemple en cas de grande hyperinflation dynamique ou au contraire de dérecrutement important.

Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA)

L'autre mode proportionnel développé est l'assistance ventilatoire asservie à l'activité diaphragmatique, ou *neurally adjusted ventilatory assist* (NAVA). Le principe de cette modalité ventilatoire a été décrit à la fin des années 1990 [30]. La NAVA fonctionne à partir de l'enregistrement continu de l'électromyogramme du diaphragme (EAdi) [30, 31]. Ce système est disponible sur le ventilateur Servo-i® (Maquet, Solna, Suède).

Principes de fonctionnement

À la différence des autres modes assistés, le fonctionnement de la NAVA est basé sur la mesure de l'activité électrique du diaphragme (EAdi) et non sur la mesure de signaux de débit ou de pression (*cf.* Tableau 67.1). Partant du postulat que l'EAdi est un témoin direct de l'intensité de la commande centrale [32], il est admis que le mode NAVA asservit l'assistance à un signal plus proche de la commande ventilatoire que ne le sont les variations de débit et de pression aux voies aériennes résultant de l'expansion thoracique (Fig. 67.3). Par ailleurs, cette activité électrique, EAdi, permet de rendre compte de la pression générée par le diaphragme, et donc d'évaluer en partie la fonction musculaire diaphragmatique [33–35].

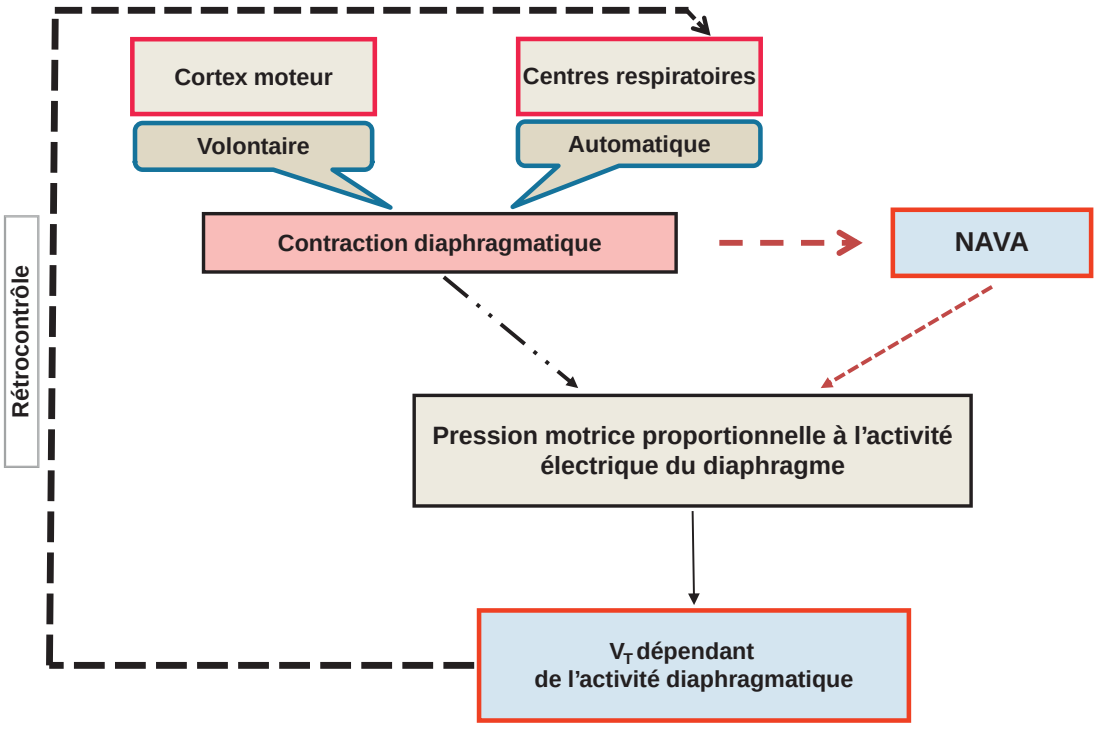


FIG. 67.3 **Principe de fonctionnement de la NAVA.**

V_T : volume courant.

Acquisition du signal d'activité électromyographique du diaphragme

L'enregistrement de l'activité électrique du diaphragme se fait grâce à une sonde œsophagienne. Il s'agit en pratique d'une sonde nasogastrique, permettant également l'alimentation entérale. Celle-ci est munie sur sa partie distale de plusieurs électrodes bipolaires positionnées en regard du diaphragme crural [30]. Les signaux provenant de chaque paire d'électrodes sont amplifiés. L'utilisation de filtres et d'un algorithme de double soustraction du signal brut permet de supprimer les divers artéfacts, dont l'électrocardiogramme, et d'obtenir le meilleur rapport signal-bruit possible [30].

Un positionnement adéquat de cette sonde est nécessaire pour obtenir une valeur d'EAdi considérée comme valable. La distance initiale théorique à laquelle positionner la sonde, se base sur une formule dérivée d'une étude de positionnement des sondes nasogastriques dédiées à la nutrition et est nommée NEX modifié. Le NEX correspond à la distance entre le nez, le lobe de l'oreille et la xyphoïde. L'utilisation de la formule permettant de calculer le NEX modifié a été testée par l'équipe de Barwing *et al.* [36]. Grâce à celle-ci, la ventilation en NAVA pouvait être débutée chez 2/3 des patients. De plus, un algorithme est disponible sur l'écran du ventilateur permettant un positionnement simple. La position optimale du cathéter peut être guidée par cet algorithme : elle est alors déterminée par l'obtention d'un signal EAdi stable, l'activité diaphragmatique la plus intense (représentée en bleu sur l'écran) devant être présente sur les deux dérivations centrales et l'onde P électrocardiographique devant être absente sur la dérivation distale. Même si le recueil de l'EAdi reste possible dans de nombreuses situations, y compris en cas de PEP intrinsèque, de pression abdominale élevée, il conviendra cependant de vérifier la position du cathéter après des changements majeurs de l'état clinique ou de la position du patient [37].

Une fois la sonde en place, le ventilateur affiche en continu le signal EAdi en parallèle des courbes de pression et volume habituelles.

Mode d'asservissement

Le signal d'EAdi recueilli est transmis au ventilateur et sert au contrôle des trois principales phases de l'assistance ventilatoire : le déclenchement, la mise en pression des voies aériennes et le cyclage [38]. Cette modalité ventilatoire permet ainsi de déclencher et d'interrompre l'assistance de façon synchrone avec l'activité du diaphragme (Fig. 67.4). Le ventilateur délivre une assistance en pression proportionnelle à l'intensité de la stimulation diaphragmatique selon l'équation :

$$\text{Pression délivrée} = \text{valeur du pic EAdi} \times \text{gain de NAVA}$$

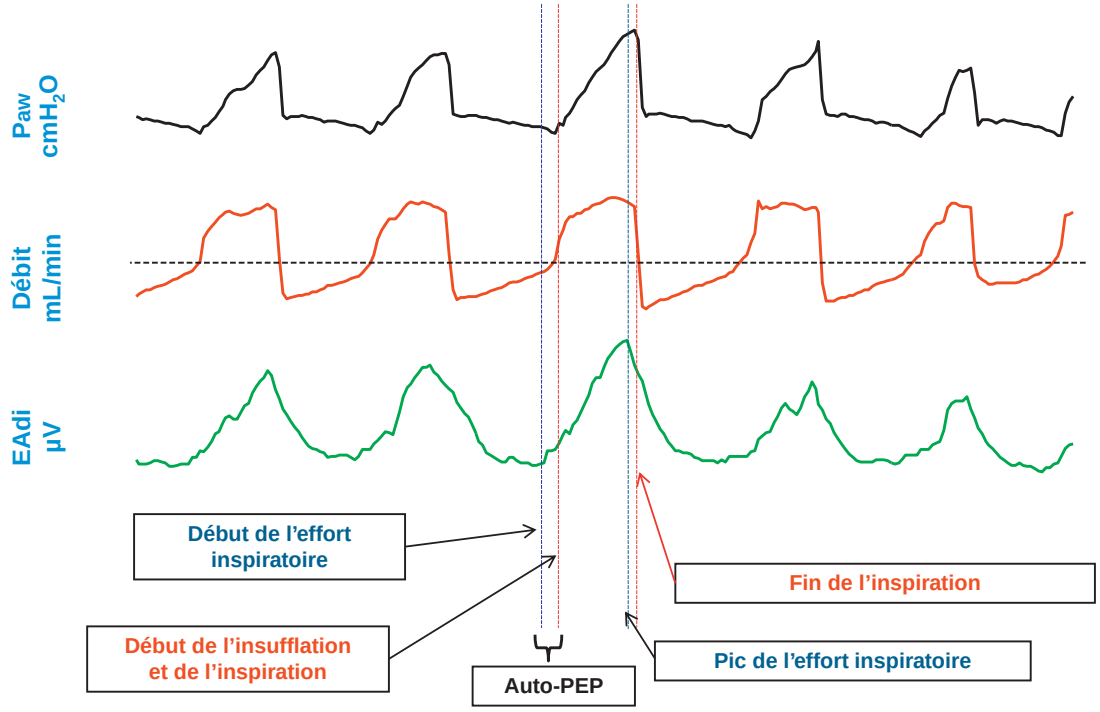


FIG. 67.4 **Exemple de tracés en NAVA.**

P_{aw} : pression des voies aériennes ; EAdi : activité électrique du diaphragme ; NAVA : *neurally adjusted ventilatory assist*.

où le « gain » représente l'intensité d'amplification du signal de l'EMG du diaphragme.

La pression des voies aériennes est donc, à chaque instant, le produit de EAdi par ce « gain NAVA » réglé par le clinicien, telle que :

$$P_{aw}\left(cmH_2O\right) = \text{gain NAVA}\left(cmH_2O/\mu V\right) \times \text{EAdi}\left(\mu V\right)$$

Par ailleurs, le niveau d'assistance est variable d'un cycle à l'autre. Plus l'EAdi est important et plus le niveau d'assistance inspiratoire exprimé sous forme de pression délivrée est élevé. Un niveau d'assistance élevé, et donc de pression élevé, provoque en retour une diminution de la commande diaphragmatique et donc une diminution du niveau de pression. La NAVA fonctionne en effet comme une boucle autocontrôlée [38–40]. Cette assistance directement proportionnelle à l'effort limite les périodes de sous-assistance qui peuvent induire une fatigue diaphragmatique, et les périodes de surassistance qui peuvent générer une PEPi et favoriser la survenue d'efforts inefficaces.

Ce mode ventilatoire présente donc deux avantages principaux : d'une part une meilleure synchronisation patient-ventilateur [39, 41–47], et d'autre part une « dose de ventilation » plus adéquate, évitant la surassistance [38, 39, 42, 45, 48–52].

Réglages de la NAVA

Les réglages de la PEP et de la FiO_2 se font de façon habituelle. Le trigger inspiratoire en NAVA est soit neural (seuil d'EAdi) soit pneumatique en débit. Lorsque l'EAdi diminue en deçà d'un seuil fixe (non modifiable) de 70 % du pic d'EAdi, le ventilateur interrompt la pressurisation des voies aériennes, définissant le cyclage (ou transition de l'insufflation vers l'expiration).

Plusieurs méthodes ont été proposées pour le réglage du niveau de NAVA optimal, mais cette question n'est pas encore résolue. Brander *et al.* [51] ont proposé une méthode de titration du gain toutes les 3 minutes, en commençant à un faible niveau de 3 $cmH_2O/\mu V$ et en augmentant de 1 en 1. L'évolution des paramètres ventilatoires se fait en deux phases. La première voit la P_{aw} et le V_T augmenter pendant que l'effort musculaire et l'EAdi diminuent. Puis P_{aw} et volume courant se stabilisent à partir d'un certain seuil,

l'effort musculaire et l'EAdi continuant de baisser. Le niveau NAVA optimal est déterminé par cette valeur seuil, et correspond dans cette étude à environ 75 % de l'EAdi maximale en début de titration.

Une autre façon de régler l'assistance a été proposée par Rozé *et al.* [53]. Elle consiste en la réalisation d'un test de ventilation spontanée en VSAI avec une AI de 7 cmH_2O et une PEP à 0 cmH_2O. Le gain NAVA dit « optimal » est de 60 % du pic d'EAdi obtenu pendant la ventilation spontanée, cette valeur dérivant d'études physiologiques [54]. Dans cette étude, le gain était recalculé quotidiennement, et ce protocole était à la fois réalisable et bien toléré jusqu'à l'extubation. Cependant, la valeur cible d'EAdi reste discutée. De plus, cette titration impose une épreuve de sevrage qui n'est pas toujours réalisable. Des méthodes automatisées ont été proposées pour déterminer le niveau NAVA optimal [55], mais demandent à être confirmées.

Une étude récente a mis en évidence chez des sujets sains, qu'en cas de surassistance, le niveau de $PaCO_2$ pouvait être maintenu en diminuant l'activité inspiratoire [40]. Cette constatation démontre bien que la cible de volume courant ou le simple maintien de $PaCO_2$ ne sont probablement pas suffisants pour aider au réglage du niveau d'assistance.

Notons enfin qu'en cas de perte non intentionnelle du signal électrique, le ventilateur bascule automatiquement en VSAI sans interrompre la ventilation.

Intérêts et limites de la NAVA

Données de la littérature

Plusieurs études principalement physiologiques ont comparé la NAVA et la VSAI et ont démontré l'avantage de la NAVA en termes de synchronisation patient-ventilateur, aussi bien en ventilation invasive qu'en ventilation non invasive. Les interactions patient-ventilateur sont améliorées avec l'absence d'efforts inefficaces observée dans plusieurs études [39, 42–44] et un nombre global d'asynchronies diminué [39, 43–47]. Cet avantage est lié au trigger neural, qui permet une délivrance de l'assistance indépendamment des pressions ou des débits régnant dans les voies aériennes, donc des fuites ou d'une éventuelle PEP intrinsèque [41–43, 56, 57]. Terzi *et al.* [45] ont pu dissocier l'effet du caractère proportionnel de la ventilation de l'effet du trigger neural dans la survenue d'asynchronies. Il a ainsi été démontré que le caractère proportionnel limitant la surassistance était l'élément primordial, le trigger neural diminuant encore un peu plus la survenue d'asynchronies. De même, le cyclage expiratoire est meilleur puisque la pressurisation est contrôlée pendant tout l'effort respiratoire par l'activité neurale du diaphragme : les études rapportent une diminution du temps inspiratoire délivré en excès par rapport à la VSAI [42, 43, 47].

Le profil ventilatoire est différent en NAVA. Contrairement à la VSAI, le V_T n'augmente pas de façon linéaire avec l'augmentation de l'assistance ventilatoire et assure ainsi une ventilation « protectrice ». Cette capacité à maintenir le V_T constant et bas en NAVA a été mise en évidence aussi bien lors des phases aiguës de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) que chez les patients les plus sévères, y compris sous membrane d'oxygénation extracorporelle et lors des phases de sevrage ventilatoire après un SDRA [45, 58–60]. Des observations similaires ont été faites en postopératoire et chez des patients BPCO sévères [42, 48]. Ces arguments indirects du caractère « protecteur » de la NAVA viennent renforcer les observations de Brander *et al.* qui avaient été faites chez l'animal. Dans ce travail, les lapins ventilés en NAVA présentaient des taux de marqueurs de l'inflammation pulmonaire et systémique bas, équivalents à une ventilation dite « protectrice » à petit volume courant. Cependant récemment, Patroniti *et al.* [49] ont observé dans une population hétérogène que si, dans la plupart des cas, le volume courant était maintenu constant, il était possible pour de hauts niveaux d'assistance que le V_T dépasse 8 mL/kg.

Par ailleurs, le caractère proportionnel permet d'assurer une plus grande variabilité du profil respiratoire [39, 47, 49, 61]. La restauration d'une telle variabilité semble un élément primordial de la ventilation moderne, tant sur le plan thérapeutique que pronostique [62]. De plus, celle-ci permet lors du sommeil de limiter la survenue d'apnée centrale [63]. Elle pourrait expliquer au moins en partie l'amélioration de la gazométrie artérielle observée dans certaines études, chez le sujet sain comme chez le patient avec lésions pulmonaires [43, 48, 64, 65]. D'autres explications à cette amélioration gazométrique sont avancées, comme une amélioration des rapports ventilation-perfusion et notamment le recrutement en NAVA de zones non aérées [58].

Enfin, la NAVA a prouvé une amélioration de la qualité du sommeil chez 14 patients intubés non sédatés par rapport à la VSAI [66].

En pédiatrie, plusieurs spécificités font également de la NAVA un mode particulièrement intéressant. Le profil ventilatoire des enfants associe des volumes courants faibles à des fréquences respiratoires élevées, ce qui rend la synchronisation en ventilation mécanique difficile. De plus, la compliance est susceptible de varier d'un instant à l'autre, nécessitant une adaptabilité rapide dans l'assistance délivrée. Par ailleurs, en néonatologie, l'utilisation de sonde d'intubation sans ballonnet nécessite une ventilation tolérant les fuites. Enfin, les efforts inspiratoires des enfants sont bien plus faibles que chez l'adulte, du moins en termes

de pression ou débit, rendant le trigger pneumatique parfois insuffisamment sensible pour assurer une ventilation adéquate. Plusieurs équipes ont étudié la NAVA dans ce domaine et ont démontré la faisabilité et un potentiel avantage par rapport aux modes conventionnels, aussi bien en ventilation invasive que non invasive [67–73].

Au vu de ces données, le mode NAVA, par son caractère proportionnel et son asservissement à l'activité diaphragmatique, est un mode qui permet une meilleure synchronisation patient-ventilateur, favorise la variabilité respiratoire physiologique, limite les lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique et prévient la dysfonction diaphragmatique. Cependant, à ce jour, aucune étude n'a permis de prouver un gain sur des critères cliniquement relevants, comme la durée de ventilation, la durée de séjour ou d'autres critères de morbi-mortalité.

Limites du mode NAVA

La principale limite à l'utilisation de la NAVA reste la nécessité d'un enregistrement invasif de l'activité électromyographique du diaphragme à l'aide d'une sonde nasogastrique.

Par ailleurs, l'assistance étant proportionnelle à l'activité diaphragmatique, il convient de tenir compte des situations qui peuvent influencer celle-ci, comme la sédation par exemple.

Conclusion

La PAV + et la NAVA présentent donc des caractéristiques communes. En délivrant une assistance proportionnelle à l'effort instantané du patient, elles améliorent nettement les interactions patient-ventilateur. Le comportement ventilatoire est alors plus physiologique, le patient gardant le contrôle sur la ventilation, le patient choisit son volume courant et la variabilité ventilatoire est restaurée. À ce jour, aucune étude n'a cependant démontré leur supériorité sur les modes conventionnels sur des critères cliniques de morbi-mortalité.

Par ailleurs, ces deux modes offrent des possibilités de monitorage et d'exploration du couplage neuroventilatoire. La NAVA permet un monitorage continu de l'EAdi, qui peut renseigner sur la fatigue musculaire respiratoire [53], le couplage neuroventilatoire pouvant ainsi être un élément supplémentaire dans la conduite du sevrage de la ventilation mécanique [74–76]. Le monitorage de l'activité diaphragmatique permet d'identifier aisément la présence ou non d'asynchronies patient-ventilateur [77], à la base du développement d'outils de détection automatisée [78, 79]. La PAV + permet quant à elle de calculer des indices d'effort reproductibles comme la pression des muscles respiratoires.

Références

[1] Girard T.D., Kress J.P., Fuchs B.D., et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:126–134. doi:10.1016/S0140-6736(08)60105-1.

[2] Sassoon C.S.H., Zhu E., Caiozzo V.J. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:626–632. doi:10.1164/rccm.200401-042OC.

[3] Levine S., Nguyen T., Taylor N., et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med.* 2008;358:1327–1335. doi:10.1056/NEJMoa070447.

[4] Younes M. Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. Theory. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:114–120. doi:10.1164/ajrccm/145.1.114.

[5] Georgopoulos D., Mitrouska I., Webster K., et al. Effects of inspiratory muscle unloading on the response of respiratory motor output to CO_2. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:2000–2009. doi:10.1164/ajrccm.155.6.9196108.

[6] Younes M., Puddy A., Roberts D., et al. Proportional assist ventilation. Results of an initial clinical trial. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:121–129. doi:10.1164/ajrccm/145.1.121.

[7] Tobin M.J., Laghi F., Brochard L. Role of the respiratory muscles in acute respiratory failure of COPD: lessons from weaning failure. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 2009;107:962–970 10.1152/japplphysiol.00165.2009.

[8] Xirouchaki N., Kondili E., Vaporidi K., et al. Proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients: comparison with pressure support. *Intensive Care Med.* 2008;34:2026–2034. doi:10.1007/s00134-008-1209-2.

[9] Carteaux G., Mancebo J., Mercat A., et al. Bedside adjustment of proportional assist ventilation to target a predefined range of respiratory effort. *Crit Care Med.* 2013;41:2125–2132. doi:10.1097/CCM.0b013e31828a42e5.
[10] Ranieri V.M., Grasso S., Mascia L., et al. Effects of proportional assist ventilation on inspiratory muscle effort in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Anesthesiology.* 1997;86:79–91.
[11] Grasso S., Puntillo F., Mascia L., et al. Compensation for increase in respiratory workload during mechanical ventilation. Pressure-support versus proportional-assist ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:819–826. doi:10.1164/ajrccm.161.3.9902065.
[12] Giannouli E., Webster K., Roberts D., et al. Response of ventilator-dependent patients to different levels of pressure support and proportional assist. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1716–1725. doi:10.1164/ajrccm.159.6.9704025.
[13] Kondili E., Xirouchaki N., Vaporidi K., et al. Short-term cardiorespiratory effects of proportional assist and pressure-support ventilation in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 2006;105:703–708.
[14] Kondili E., Prinianakis G., Alexopoulou C., et al. Respiratory load compensation during mechanical ventilation : proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors versus pressure support. *Intensive Care Med.* 2006;32:692–699. doi:10.1007/s00134-006-0110-0.
[15] Mitrouska J., Xirouchaki N., Patakas D., et al. Effects of chemical feedback on respiratory motor and ventilatory output during different modes of assisted mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 1999;13:873–882.
[16] Meza S., Giannouli E., Younes M. Control of breathing during sleep assessed by proportional assist ventilation. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 1998;84:3–12.
[17] Lofaso F., Isabey D., Lorino H., et al. Respiratory response to positive and negative inspiratory pressure in humans. *Respir Physiol.* 1992;89:75–88.
[18] Wrigge H., Golisch W., Zinserling J., et al. Proportional assist versus pressure support ventilation: effects on breathing pattern and respiratory work of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med.* 1999;25:790–798.
[19] Costa R., Spinazzola G., Cipriani F., et al. A physiologic comparison of proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors (PAV +) versus pressure support ventilation (PSV). *Intensive Care Med.* 2011;37:1494–1500. doi:10.1007/s00134-011-2297-y.
[20] Fernández-Vivas M., Caturla-Such J., González de la Rosa J., et al. Noninvasive pressure support versus proportional assist ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2003;29:1126–1133. doi:10.1007/s00134-003-1768-1.
[21] Wysocki M., Richard J.C., Meshaka P. Noninvasive proportional assist ventilation compared with noninvasive pressure support ventilation in hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2002;30:323–329.
[22] Bosma K., Ferreyra G., Ambrogio C., et al. Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: pressure support versus proportional assist ventilation. *Crit Care Med.* 2007;35:1048–1054. doi:10.1097/01.CCM.0000260055.64235.7C.
[23] Alexopoulou C., Kondili E., Vakouti E., et al. Sleep during proportional-assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2007;33:1139–1147. doi:10.1007/s00134-007-0630-2.
[24] Alexopoulou C., Kondili E., Plataki M., et al. Patient-ventilator synchrony and sleep quality with proportional assist and pressure support ventilation. *Intensive Care Med.* 2013;39:1040–1047. doi:10.1007/s00134-013-2850-y.
[25] Fanfulla F., Delmastro M., Berardinelli A., et al. Effects of different ventilator settings on sleep and inspiratory effort in patients with neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:619–624. doi:10.1164/rccm.200406-694OC.
[26] Cabello B., Thille A.W., Drouot X., et al. Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison of three ventilatory modes. *Crit Care Med.* 2008;36:1749–1755. doi:10.1097/CCM.0b013e3181743f41.
[27] Porta R., Appendini L., Vitacca M., et al. Mask proportional assist vs pressure support ventilation in patients in clinically stable condition with chronic ventilatory failure. *Chest.* 2002;122:479–488.
[28] Rusterholtz T., Bollaert P.E., Feissel M., et al. Continuous positive airway pressure vs. proportional assist ventilation for noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Intensive Care Med.* 2008;34:840–846. doi:10.1007/s00134-008-0998-7.

[29] Varelmann D., Wrigge H., Zinserling J., et al. Proportional assist versus pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure: cardiorespiratory responses to artificially increased ventilatory demand. *Crit Care Med.* 2005;33:1968–1975.
[30] Sinderby C., Navalesi P., Beck J., et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med.* 1999;5:1433–1436. doi:10.1038/71012.
[31] Terzi N., Piquilloud L., Rozé H., et al. Clinical review: Update on neurally adjusted ventilatory assist – report of a round-table conference. *Crit Care Lond Engl.* 2012;16:225. doi:10.1186/cc11297.
[32] Lourenço R.V., Cherniack N.S., Malm J.R., et al. Nervous output from the respiratory center during obstructed breathing. *J Appl Physiol.* 1966;21:527–533.
[33] Bellani G., Mauri T., Coppadoro A., et al. Estimation of patient's inspiratory effort from the electrical activity of the diaphragm. *Crit Care Med.* 2013;41:1483–1491. doi:10.1097/CCM.0b013e31827caba0.
[34] Beck J., Gottfried S.B., Navalesi P., et al. Electrical activity of the diaphragm during pressure support ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:419–424. doi:10.1164/ajrccm.164.3.2009018.
[35] Sinderby C., Beck J., Spahija J., et al. Voluntary activation of the human diaphragm in health and disease. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 1998;85:2146–2158.
[36] Barwing J., Ambold M., Linden N., et al. Evaluation of the catheter positioning for neurally adjusted ventilatory assist. *Intensive Care Med.* 2009;35:1809–1814. doi:10.1007/s00134-009-1587-0.
[37] Barwing J., Pedroni C., Quintel M., et al. Influence of body position, PEEP and intra-abdominal pressure on the catheter positioning for neurally adjusted ventilatory assist. *Intensive Care Med.* 2011;37:2041–2045. doi:10.1007/s00134-011-2373-3.
[38] Sinderby C., Beck J., Spahija J., et al. Inspiratory muscle unloading by neurally adjusted ventilatory assist during maximal inspiratory efforts in healthy subjects. *Chest.* 2007;131:711–717. doi:10.1378/chest.06-1909.
[39] Colombo D., Cammarota G., Bergamaschi V., et al. Physiologic response to varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2008;34:2010–2018. doi:10.1007/s00134-008-1208-3.
[40] Meric H., Calabrese P., Pradon D., et al. Physiological comparison of breathing patterns with neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) and pressure-support ventilation to improve NAVA settings. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014;195:11–18. doi:10.1016/j.resp.2014.01.021.
[41] Moerer O., Beck J., Brander L., et al. Subject-ventilator synchrony during neural versus pneumatically triggered non-invasive helmet ventilation. *Intensive Care Med.* 2008;34:1615–1623. doi:10.1007/s00134-008-1163-z.
[42] Spahija J., de Marchie M., Albert M., et al. Patient-ventilator interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Crit Care Med.* 2010;38:518–526. doi:10.1097/CCM.0b013e3181cb0d7b.
[43] Piquilloud L., Vignaux L., Bialais E., et al. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. *Intensive Care Med.* 2011;37:263–271. doi:10.1007/s00134-010-2052-9.
[44] Piquilloud L., Tassaux D., Bialais E., et al. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) improves patient-ventilator interaction during non-invasive ventilation delivered by face mask. *Intensive Care Med.* 2012;38:1624–1631. doi:10.1007/s00134-012-2626-9.
[45] Terzi N., Pelieu I., Guittet L., et al. Neurally adjusted ventilatory assist in patients recovering spontaneous breathing after acute respiratory distress syndrome: physiological evaluation. *Crit Care Med.* 2010;38:1830–1837. doi:10.1097/CCM.0b013e3181eb3c51.
[46] Cammarota G., Olivieri C., Costa R., et al. Noninvasive ventilation through a helmet in postextubation hypoxemic patients: physiologic comparison between neurally adjusted ventilatory assist and pressure support ventilation. *Intensive Care Med.* 2011;37:1943–1950. doi:10.1007/s00134-011-2382-2.
[47] Schmidt M., Dres M., Raux M., et al. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction during postextubation prophylactic noninvasive ventilation. *Crit Care Med.* 2012;40:1738–1744. doi:10.1097/CCM.0b013e3182451f77.
[48] Coisel Y., Chanques G., Jung B., et al. Neurally adjusted ventilatory assist in critically ill postoperative patients: a crossover randomized study. *Anesthesiology.* 2010;113:925–935. doi:10.1097/ALN.0b013e3181ee2ef1.
[49] Patroniti N., Bellani G., Saccavino E., et al. Respiratory pattern during neurally adjusted ventilatory assist in acute respiratory failure patients. *Intensive Care Med.* 2012;38:230–239. doi:10.1007/s00134-011-2433-8.

[50] Lecomte F., Brander L., Jalde F., et al. Physiological response to increasing levels of neurally adjusted ventilatory assist (NAVA). *Respir Physiol Neurobiol.* 2009;166:117–124. doi:10.1016/j.resp.2009.02.015.
[51] Brander L., Leong-Poi H., Beck J., et al. Titration and implementation of neurally adjusted ventilatory assist in critically ill patients. *Chest.* 2009;135:695–703. doi:10.1378/chest.08-1747.
[52] Sinderby C., Beck J. Proportional assist ventilation and neurally adjusted ventilatory assist : better approaches to patient ventilator synchrony? *Clin Chest Med.* 2008;29:329–342. doi:10.1016/j.ccm.2008.01.007 vii.
[53] Rozé H., Lafrikh A., Perrier V., et al. Daily titration of neurally adjusted ventilatory assist using the diaphragm electrical activity. *Intensive Care Med.* 2011;37:1087–1094. doi:10.1007/s00134-011-2209-1.
[54] Sinderby C., Spahija J., Beck J. Changes in respiratory effort sensation over time are linked to the frequency content of diaphragm electrical activity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:905–910. doi:10.1164/ajrccm.163.4.2005121.
[55] Ververidis D., Van Gils M., Passath C., et al. Identification of adequate neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) during systematic increases in the NAVA level. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2011;58:2598–2606. doi:10.1109/TBME.2011.2159790.
[56] Vignaux L., Grazioli S., Piquilloud L., et al. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist in infants and children. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2013;14:e357–e364. doi:10.1097/PCC.0b013e3182917922.
[57] Piquilloud L., Tassaux D., Bialais E., et al. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) improves patient-ventilator interaction during non-invasive ventilation delivered by face mask. *Intensive Care Med.* 2012;38:1624–1631. doi:10.1007/s00134-012-2626-9.
[58] Blankman P., Hasan D., van Mourik M.S., et al. Ventilation distribution measured with EIT at varying levels of pressure support and Neurally Adjusted Ventilatory Assist in patients with ALI. *Intensive Care Med.* 2013;39:1057–1062. doi:10.1007/s00134-013-2898-8.
[59] Mauri T., Bellani G., Grasselli G., et al. Patient-ventilator interaction in ARDS patients with extremely low compliance undergoing ECMO: a novel approach based on diaphragm electrical activity. *Intensive Care Med.* 2013;39:282–291. doi:10.1007/s00134-012-2755-1.
[60] Karagiannidis C., Lubnow M., Philipp A., et al. Autoregulation of ventilation with neurally adjusted ventilatory assist on extracorporeal lung support. *Intensive Care Med.* 2010;36:2038–2044. doi:10.1007/s00134-010-1982-6.
[61] Schmidt M., Demoule A., Cracco C., et al. Neurally adjusted ventilatory assist increases respiratory variability and complexity in acute respiratory failure. *Anesthesiology.* 2010;112:670–681. doi:10.1097/ALN.0b013e3181cea375.
[62] Gutierrez G., Das A., Ballarino G., et al. Decreased respiratory rate variability during mechanical ventilation is associated with increased mortality. *Intensive Care Med.* 2013;39:1359–1367. doi:10.1007/s00134-013-2937-5.
[63] Delisle S., Terzi N., Ouellet P., et al. Effect of ventilatory variability on occurrence of central apneas. *Respir Care.* 2013;58:745–753. doi:10.4187/respcare.01456.
[64] Tobin M.J., Mador M.J., Guenther S.M., et al. Variability of resting respiratory drive and timing in healthy subjects. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 1988;65:309–317.
[65] Spieth P.M., Carvalho A.R., Pelosi P., et al. Variable tidal volumes improve lung protective ventilation strategies in experimental lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:684–693. doi:10.1164/rccm.200806-975OC.
[66] Delisle S., Ouellet P., Bellemare P., et al. Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison between NAVA and PSV modes. *Ann Intensive Care.* 2011;1:42. doi:10.1186/2110-5820-1-42.
[67] Beck J., Reilly M., Grasselli G., et al. Patient-ventilator interaction during neurally adjusted ventilatory assist in low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2009;65:663–668. doi:10.1203/PDR.0b013e31819e72ab.
[68] Bengtsson J.A., Edberg K.E. Neurally adjusted ventilatory assist in children: an observational study. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2010;11:253–257. doi:10.1097/PCC.0b013e3181b0655e.
[69] Breatnach C., Conlon N.P., Stack M., et al. A prospective crossover comparison of neurally adjusted ventilatory assist and pressure-support ventilation in a pediatric and neonatal intensive care unit population. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2010;11:7–11. doi:10.1097/PCC.0b013e3181b0630f.

[70] Clement K.C., Thurman T.L., Holt S.J., et al. Neurally triggered breaths reduce trigger delay and improve ventilator response times in ventilated infants with bronchiolitis. *Intensive Care Med.* 2011;37:1826–1832. doi:10.1007/s00134-011-2352-8.
[71] Alander M., Peltoniemi O., Pokka T., et al. Comparison of pressure-, flow-, and NAVA-triggering in pediatric and neonatal ventilatory care. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47:76–83. doi:10.1002/ppul.21519.
[72] Baudin F., Pouyau R., Cour-Andlauer F., et al. Neurally adjusted ventilator assist (NAVA) reduces asynchrony during non-invasive ventilation for severe bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2014;doi:10.1002/ppul.23139.
[73] Longhini F., Ferrero F., De Luca D., et al. Neurally adjusted ventilatory assist in preterm neonates with acute respiratory failure. *Neonatology.* 2014;107:60–67. doi:10.1159/000367886.
[74] Dres M., Schmidt M., Ferre A., et al. Diaphragm electromyographic activity as a predictor of weaning failure. *Intensive Care Med.* 2012;38:2017–2025. doi:10.1007/s00134-012-2700-3.
[75] Liu L., Liu H., Yang Y., et al. Neuroventilatory efficiency and extubation readiness in critically ill patients. *Crit Care Lond Engl.* 2012;16:R143. doi:10.1186/cc11451.
[76] Rozé H., Repusseau B., Perrier V., et al. Neuro-ventilatory efficiency during weaning from mechanical ventilation using neurally adjusted ventilatory assist. *Br J Anaesth.* 2013;111:955–960. doi:10.1093/bja/aet258.
[77] Colombo D., Cammarota G., Alemani M., et al. Efficacy of ventilator waveforms observation in detecting patient-ventilator asynchrony. *Crit Care Med.* 2011;39:2452–2457. doi:10.1097/CCM.0b013e318225753c.
[78] Sinderby C., Liu S., Colombo D., et al. An automated and standardized neural index to quantify patient-ventilator interaction. *Crit Care Lond Engl.* 2013;17:R239. doi:10.1186/cc13063.
[79] Doorduin J., Sinderby C.A., Beck J., et al. Automated patient-ventilator interaction analysis during neurally adjusted non-invasive ventilation and pressure support ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Lond Engl.* 2014;18:550. doi:10.1186/s13054-014-0550-9.

CHAPITRE 68

Ventilation mécanique automatisée

F. Lellouche

Conflits d'intérêts François Lellouche

Co-fondateur, actionnaire et Vice-Président exécutif de la société de recherche et développement Oxy'Nov dans le domaine des supports respiratoires automatisés

Programme de recherche sur la ventilation automatisé et l'oxygénothérapie automatisée financé par la Fondation Canadienne pour l'Innovation (Fonds des Leaders) - et le FRSQ (Fond de Recherche en Santé du Québec).

Introduction

Les systèmes de ventilation automatisés seront probablement utilisés avec une fréquence accrue dans l'avenir pour plusieurs raisons, la première étant les bénéfices démontrés par les évaluations cliniques. Les autres arguments pour promouvoir l'utilisation de systèmes automatisés sont liés aux défis rencontrés par le système de santé : écarts prévus entre la demande (nombre de patients nécessitant une ventilation mécanique) et l'offre (nombre de cliniciens qualifiés disponibles pour s'occuper de ces patients) [1–4] et l'escalade des coûts de santé [5–7]. Les réanimations et unités de soins intensifs consomment jusqu'à 20 % des ressources de soins de santé [8] et ces coûts sont largement associés aux patients sous ventilation mécanique [6], et en particulier ceux qui reçoivent une ventilation mécanique prolongée [7, 9, 10]. Par ailleurs, il a été démontré que le transfert des connaissances est difficile à mettre en place dans la pratique clinique [11, 12]. L'utilisation de systèmes automatisés de ventilation mécanique pourrait permettre d'homogénéiser les pratiques et de réaliser un transfert des connaissances automatisé. Enfin et surtout, seuls les systèmes automatisés de ventilation mécanique ont démontré un impact sur la durée de ventilation mécanique ou de séjour parmi les nouveaux modes ventilatoires [13]. Les systèmes de ventilation automatisés apportent une solution potentielle aux problèmes mentionnés ci-dessus. Dans cet article, nous présenterons des systèmes actuellement disponibles sur le marché et certains systèmes innovants en voie d'être commercialisés.

Pourquoi la ventilation automatisée sera-t-elle de plus en plus utilisée ?

Réduire l'écart entre l'offre et la demande

Il a été démontré que le pronostic des patients de réanimation pouvait être directement lié à la charge de travail du personnel [14–17]. De plus, dans les prochaines années, le système de santé sera confronté à une augmentation importante du nombre de patients sous ventilation mécanique [1–4] ; mais le nombre de cliniciens en mesure de prendre en charge ces patients (principalement les réanimateurs, anesthésistes, pneumologues et *respiratory therapists* en Amérique du Nord) ne va pas augmenter proportionnellement et même dans certains cas pourrait diminuer (fig. 68.1) [1]. Needham a montré que le nombre de patients nécessitant une ventilation mécanique en Ontario, au Canada a augmenté de 80 % pendant les 15 années suivant l'an 2000 [2]. Cette augmentation prévue s'explique par la démographie de la population dans les pays développés, l'augmentation des patients âgés (les premiers *baby-boomers* ont 70 ans en 2015) [2],

l'augmentation de la durée moyenne de la ventilation mécanique [18]. Ces projections ont été confirmées par des publications récentes [4, 7]. Ces études prévoient qu'en 2020, le nombre de patients sous ventilation mécanique prolongée (> 96 h) aura plus que doublé par rapport à 2000. Par ailleurs, le sous-groupe de ventilation prolongée représente 1/3 des adultes sous ventilation mécanique et consomme 2/3 des ressources à l'hôpital. La ventilation mécanique prolongée est un marqueur clé des coûts des soins intensifs [6, 9], et la réduction de la durée de ventilation mécanique est un objectif important pour les services de réanimation [5, 6].

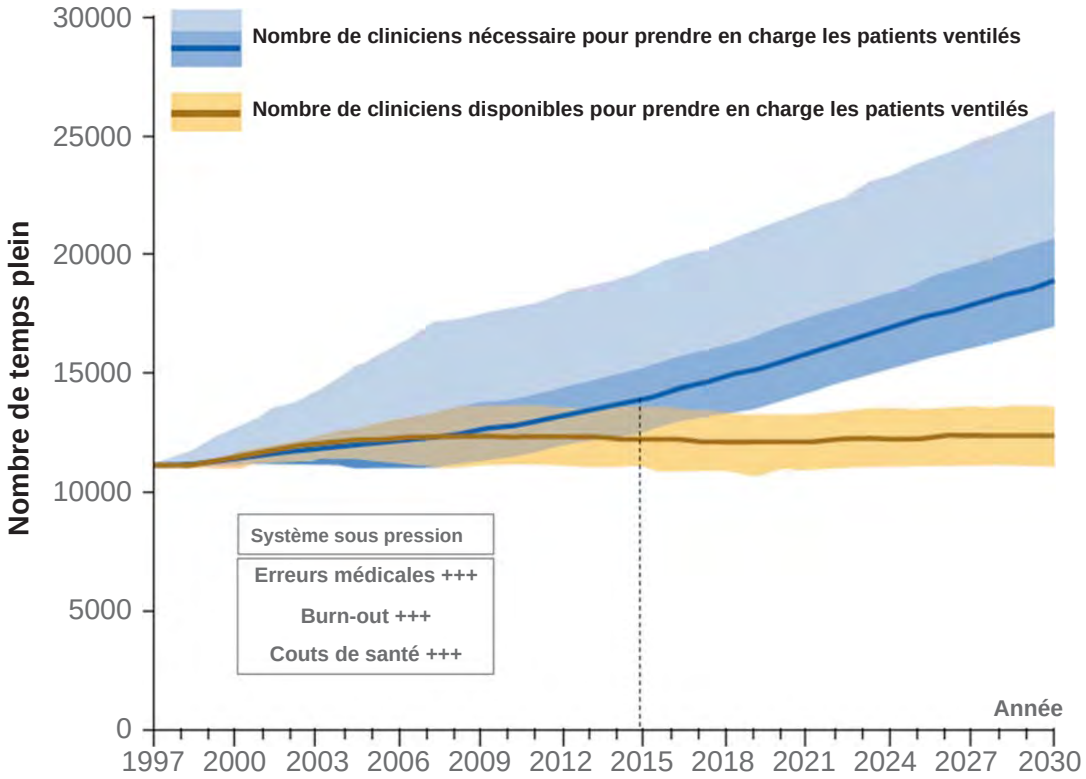


FIG. 68.1 **Différence prévue entre le nombre effectif (courbe orange) et le nombre nécessaire (courbe bleue) de cliniciens pour prendre en charge les patients sous ventilation mécanique.**

Alors que le système de soins de santé est actuellement sous pression dans les unités de réanimation, des années difficiles avec une pénurie de cliniciens qualifiés sont prévues. Angus *et al.* ont montré qu'une divergence entre les besoins en cliniciens et le nombre effectif de clinicien apparaît à partir de l'année 2008 puis ne cessent de croître. Adapté de la référence [1].

Angus *et al.* avaient estimé que la pénurie de cliniciens en charge des patients sous ventilation mécanique débuterait en 2008, avec une aggravation progressive de la situation par la suite [1]. La pénurie du personnel se produit dans un contexte de système de santé sous pression en particulier dans le milieu des soins intensifs avec la description récente (i) des erreurs médicales en particulier dans un contexte de surcharge de travail [19–21], (ii) d'augmentation des « syndromes d'épuisement professionnel/*burn-out* » chez les médecins et infirmières travaillant en réanimation [22–25]. Donchin *et al.* ont montré que le nombre moyen d'actions menées par des cliniciens de réanimation par patient et par jour était de 178, avec une moyenne de 1,7 erreur par patient et par jour. Parmi ces activités, celles liées à la fonction respiratoire étaient parmi les plus élevées (26 % de toutes les activités). Les erreurs liées à la saisie de données étaient les plus fréquentes suivies des erreurs liées aux problèmes respiratoires (23 % de toutes les erreurs) [26].

Les systèmes automatisés peuvent aider à réduire cet écart entre le nombre de cliniciens et les besoins par la gestion autonome de certaines tâches de ventilation relativement simples et répétitives. Les évaluations préliminaires détaillées ci-dessous démontrent que plusieurs systèmes automatisés ont le potentiel d'être au moins aussi efficaces que les cliniciens [27–33].

Réduire les coûts de soins de santé

Les dépenses de santé ont augmenté beaucoup plus rapidement que les revenus aux États-Unis et dans d'autres pays développés. Aux États-Unis, les dépenses liées aux soins de santé (en pourcentage du produit

intérieur brut) ont plus que triplé depuis 1950, passant de 5 à 16 % [34, 35]. Les coûts hospitaliers représentent environ un tiers des coûts globaux de la santé. L'un des coûts les plus importants dans le milieu hospitalier est représenté par le service de réanimation, qui représente près d'un tiers du budget total de patients hospitalisés [36–38]. Les coûts des soins de réanimation quotidiens sont trois à cinq fois plus élevés que ceux d'un service de médecine ou de chirurgie générale [36–38] et la ventilation mécanique y contribue de manière significative [6].

Les systèmes automatisés ont le potentiel de réduire les coûts associés à la ventilation mécanique. Plusieurs études ont démontré une réduction de la durée de ventilation mécanique et de la durée de séjour en réanimation avec le système de sevrage automatisé SmartCare® [28, 29, 31] et un besoin réduit d'interventions des cliniciens avec le support ASV (*adaptive support ventilation*) [39, 40] et la ventilation totalement automatisée (Intellivent®) [30, 41]. Bien qu'aucune étude n'ait examiné l'impact de l'automatisation sur les coûts, il est probable que la réduction de la durée de séjour en réanimation et de la charge de travail soit associée à des économies substantielles.

Transfert de connaissances par l'automatisation

Aux États-Unis, près de la moitié des patients en réanimation ne reçoivent pas les soins recommandés [42]. Il est probable, même s'il est difficile de le démontrer, que cela ait un impact sur la morbidité, la mortalité et les coûts. Aux États-Unis, il a été estimé que, dans le cadre des soins intensifs, le non-respect des recommandations pourrait entraîner 170 000 décès évitables [43]. En outre, en dépit des études positives, les chercheurs ont montré que les nouveaux traitements ne sont implémentés en clinique que vingt ans après la publication des résultats [44]. Le transfert de connaissances est une étape clé qui limite l'utilisation des nouvelles connaissances dans la pratique clinique [45, 46]. De nombreux obstacles existent dans la mise en œuvre des connaissances nouvellement acquises dans le domaine clinique, en particulier le conservatisme, le manque de sensibilisation des cliniciens, et une incapacité à surmonter l'inertie des pratiques antérieures [11, 45, 47, 48]. En outre, la mise en œuvre de nouvelles recommandations ou de nouvelles lignes directrices pour les soins cliniques impose une charge de travail importante de formation et de suivi [48–50].

Dans le domaine de la ventilation mécanique, plusieurs chercheurs se sont demandé pourquoi les réanimateurs sont réticents à appliquer les connaissances issues de la recherche [51–54]. Rubenfeld a posé une question claire : « Pourquoi ne faisons-nous pas ce que nous sommes censés faire ? » [49]. Il a été bien démontré que nous ne suivons pas les recommandations de façon optimale pour la limitation du volume courant chez les patients atteints du syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) [48, 55–61], pour le dépistage quotidien nécessaire pour identifier les candidats au sevrage ventilatoire [62–64]. Chez les patients atteints de SDRA, les changements de pratiques ont été démontrés dans des centres de l'ARDSnet ayant participé aux différentes études de ce réseau [65] tandis que dans la vraie vie, de nombreux patients sont encore ventilés sans stratégie de ventilation protectrice [66]. De même, et on pourrait citer plusieurs autres exemples d'échec de transfert des connaissances, il a bien été démontré l'inutilité et la toxicité potentielle de l'hyperoxémie ou de l'utilisation de FiO_2 trop élevées [67–71]. Beaucoup de ces processus, qui peuvent sembler relativement complexes, se prêtent à l'automatisation, comme le sevrage de la ventilation mécanique [29, 31], voire même l'ensemble des réglages ventilatoires [30]. Les protocoles automatisés peuvent réussir là où les protocoles mis en œuvre par les cliniciens ont échoué [55, 72]. Un bel exemple provient du SmartCare® (initialement développé sous le nom de Neoganesh), la première génération d'un système en boucle fermée de sevrage de la ventilation mécanique [73–75]. Plus récemment, Intellivent®, un système entièrement automatisé de ventilation mécanique a été développé avec des résultats prometteurs [30, 76, 77]. De même plusieurs systèmes permettant d'ajuster les paramètres d'oxygénation sont déjà disponibles [30] ou en cours de développement [78–80]. D'autres systèmes de monitoring avancé ont été développés pour repérer automatiquement l'auto-PEEP [81] ou les asynchronies patients-ventilateurs [82–84] et ces fonctionnalités seront probablement plus fréquentes dans les futurs ventilateurs.

Finalement, et surtout, la principale raison pour utiliser la ventilation automatisée est que les évaluations par des études cliniques sont pour la plupart positives, en particulier pour le sevrage automatisé. En effet, en plus de tous les avantages théoriques discutés plus haut, c'est vraiment l'impact sur des paramètres cliniques importants (mortalité, durées de séjour, durée de ventilation mécanique), démontré dans des études cliniques relatives à ces systèmes, qui sera le moteur pour une utilisation plus large de la ventilation automatisée.

Ventilation automatisée : résultats des premières évaluations cliniques

L'idée de l'automatisation de la ventilation mécanique n'est pas nouvelle [85], mais les améliorations technologiques permettent maintenant son application clinique et certains systèmes sont déjà disponibles dans des ventilateurs commercialisés. L'automatisation des différents aspects de la ventilation mécanique est d'un intérêt croissant pour de nombreux chercheurs et fabricants de ventilateurs [86]. De nombreux systèmes d'aide à la décision informatisés ont été mis au point pour la gestion de la ventilation mécanique [87–91]. Toutefois, ces systèmes nécessitent une validation par les cliniciens et fonctionnent en boucles ouvertes. À ce jour, plusieurs systèmes de ventilation mécanique automatisés ont été développés en utilisant différentes technologies de boucle fermées avancées [79, 80, 92–100], mais peu de ventilateurs utilisant ces fonctionnalités sont actuellement disponibles dans le commerce. Les systèmes SmartCare® (Evita Ventilateur, Draeger Medical Inc., Lübeck, Allemagne), Intellivent® (Hamilton médical AG., Bonaduz, Suisse) et Clio® (Carefusion, San Diego, CA, USA) sont les premiers commercialisés, mais plusieurs autres sont en cours de développement.

Sevrage automatisé de la ventilation mécanique (SmartCare®)

SmartCare® est une modalité de sevrage automatisé qui fonctionne avec le mode de l'aide inspiratoire. SmartCare® tente de maintenir les patients dans une « zone de confort respiratoire », en adaptant le niveau d'aide inspiratoire aux patients en ventilation assistée. Le système réalise automatiquement des tests de ventilation spontanée en aide inspiratoire chez les patients répondant à des critères prédéfinis (en particulier lorsque le niveau d'aide inspiratoire minimal est atteint). Trois paramètres respiratoires (fréquence respiratoire, volume courant et CO_2 expiré) sont moyennés toutes les 2 à 5 minutes pour arriver à un diagnostic respiratoire qui détermine la prochaine action automatisée : maintenir, réduire ou augmenter le niveau d'aide inspiratoire ou effectuer un test de ventilation spontané automatisé (fig. 68.2). SmartCare® tente de reproduire le raisonnement médical utilisé par les cliniciens au cours du sevrage ventilatoire [73, 75] et adapte le niveau d'aide inspiratoire beaucoup plus souvent que ne pourraient le réaliser les cliniciens [101]. Le système SmartCare® a un des plus hauts niveaux de complexité en ventilation mécanique à l'heure actuelle d'après Chatburn *et al.* [102].

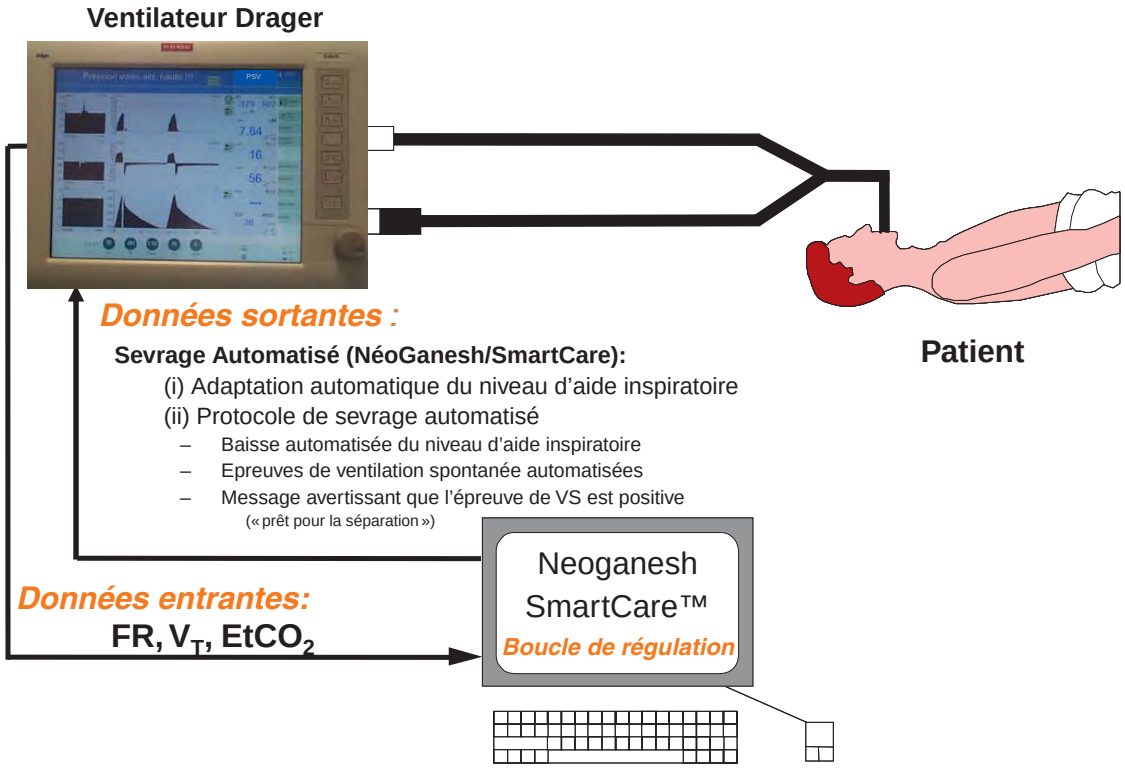


FIG. 68.2 Principes de fonctionnement de Neoganseh/SmartCare™.
Les valeurs moyennes de trois paramètres ventilatoires sont utilisées par le système SmartCare™ pour adapter le niveau d'aide inspiratoire délivré au patient : la fréquence respiratoire (FR), le volume courant (V_T), et le CO_2 expiré ($EtCO_2$). Les deux principales fonctions du système sont les suivantes : (i) adaptation automatique du niveau d'assistance pour maintenir le patient dans une « zone de confort respiratoire » et (ii) la conduite automatique d'un protocole de sevrage : la réduction progressive du niveau de l'assistance et l'évaluation automatique de la ventilation spontanée. Enfin, lorsque le patient passe avec succès un test de ventilation spontané automatique, un message est affiché par le ventilateur pour informer le clinicien que le patient peut être extubé si les autres critères d'extubation habituels sont présents (quantité de sécrétions, force de toux, état neurologique et hémodynamique…). L'ordinateur représenté ici est intégré dans le ventilateur.

Plusieurs études ont démontré que SmartCare® permettait de réduire la durée du sevrage, la durée totale de ventilation mécanique, et la durée de séjour en réanimation par comparaison avec un sevrage usuel ou protocolisé [28, 29, 31, 103]. Nous avons mené la première étude multicentrique randomisée comparant le sevrage automatisé au sevrage usuel [31]. 144 patients adultes sous ventilation mécanique ont été inclus à une phase précoce du sevrage (dès qu'ils toléraient un test de ventilation spontanée). Par comparaison avec le sevrage usuel, le sevrage automatisé avec SmartCare® permettait de réduire la durée du sevrage (5 *vs* 3 jours, p = 0,01) et la durée totale de ventilation mécanique (12 *vs* 7,5 jours, p = 0,003) sans augmentation du taux de réintubation (23 % dans le groupe témoin contre 16 % dans le groupe de sevrage automatisé, p = 0,4). De plus, la durée de séjour en réanimation était réduite de 15,5 à 12 jours dans le groupe sevrage automatisé (p = 0,02) et il y avait une tendance à avoir moins de patients sous ventilation mécanique prolongée [31]. Depuis, la plupart des études avec le système SmartCare® ont montré soit une réduction du temps de sevrage, de la durée de ventilation mécanique, de la durée prolongée de ventilation mécanique (> 14 ou 21 jours) et de la durée de séjour en réanimation [29, 31] ou des résultats équivalents par rapport à des protocoles de sevrages réalisés par des équipes entraînées dans des unités de soins intensifs bien dotées en personnel [32, 33]. Une méta-analyse récente qui comprenait l'analyse de 10 études ayant inclus en tout 654 patients a d'ailleurs confirmé ces avantages [28]. Ce système a le potentiel de réduire la morbidité des patients sous ventilation mécanique, la charge de travail clinique et les coûts représentés par ces patients en réanimation [6].

Ventilation totalement automatisée

La ventilation totalement automatisée (Intellivent®) est dérivée de l'*adaptative support ventilation* (ASV) (Hamilton médical AG, Bonaduz, Suisse) [104]. Ce mode ventilatoire original permet une ventilation contrôlée et assistée dans des modes en pression (proches de la pression contrôlée et de l'aide inspiratoire) et automatise la transition de la ventilation contrôlée à la ventilation assistée et inversement. L'ASV prend

en compte la mécanique respiratoire du patient, en utilisant des équations physiologiques précédemment décrites [105, 106], et en choisissant la combinaison optimale de fréquence respiratoire, de temps inspiratoire et de pression inspiratoire pour obtenir la ventilation-minute cible en limitant l'auto-PEEP [107]. L'ASV a été évalué chez des patients atteints de SDRA sur de courtes périodes et dans un modèle de SDRA simulé et a été considéré comme sûr dans la plupart des configurations [107, 108]. Cependant, avec ce mode, la cible est la ventilation-minute et pas le volume courant. Dans certaines situations, le volume courant peut augmenter automatiquement au-delà de 10 mL/kg de poids prédit en particulier chez les patients avec BPCO [107–109]. Avec l'ASV, la ventilation-minute doit être réglée manuellement par le médecin, ainsi que les paramètres d'oxygénation (PEEP et FiO_2). Récemment, Hamilton Medical a développé une nouvelle modalité dérivée de l'ASV, appelé Intellivent® qui intègre (i) un contrôleur de ventilation, permettant d'augmenter automatiquement ou de diminuer la ventilation-minute pour maintenir le CO_2 expiré ($EtCO_2$) dans une plage prédéfinie et réglable et (ii) un contrôleur d'oxygénation, qui ajuste automatiquement les niveaux de PEEP et de FiO_2 sur la base des tables de l'ARDSnetwork pour maintenir la SpO_2 dans une cible prédéfinie [30, 76] (fig. 68.3). Ainsi, avec Intellivent®, des capteurs de SpO_2 et d'$EtCO_2$ sont requis. Un « indice d'interactions cœur-poumon » basé sur les variations pléthysmographiques de la SpO_2 induites par la ventilation mécanique, tel que décrit précédemment [110–113], est utilisé pour limiter le niveau de PEEP lorsque l'état hémodynamique est instable. Il est également possible pour le médecin de régler manuellement le niveau maximal de la PEEP. Les seules variables à entrer avant de débuter la ventilation mécanique sont le sexe et la taille du patient qui déterminent la ventilation-minute initiale (calculée à partir du poids prédit), et elle est ensuite ajustée pour maintenir l'$EtCO_2$ dans une cible réglée. Nous avons évalué cette modalité ventilatoire dans une étude pilote menée chez 60 patients stables après une chirurgie cardiaque [30]. La période postopératoire de chirurgie cardiaque est une situation clinique très dynamique : les patients sont initialement en hypothermie en postopératoire immédiat et la production de CO_2 augmente progressivement lors du réchauffement du patient. Cela nécessite souvent un ajustement des réglages (augmentation de la ventilation minute) pour éviter l'acidose respiratoire. De plus, les patients sont initialement sous sédation profonde et parfois encore curarisés ce qui nécessite un mode de ventilation contrôlée. Progressivement, lors du réveil, et avec la reprise du *drive* respiratoire, un passage en mode assisté est souvent nécessaire avant l'extubation. De nombreux ajustements sont donc nécessaires dans cette période postopératoire : la fréquence respiratoire ou le volume courant, le sevrage de la FiO_2 et le passage en mode assisté (qui nécessite souvent plusieurs tentatives) ce qui en fait un modèle particulièrement intéressant pour évaluer ce mode automatique. Dans notre étude, 30 patients ont été randomisés dans le groupe de ventilation protocolisée et 30 dans le groupe Intellivent® totalement automatisé. Des zones de ventilation « optimale », « acceptable » et « non acceptable » avaient été prédéfinies. Avec Intellivent®, les patients étaient moins fréquemment dans la zone « non acceptable » de ventilation (0,5 *vs* 7 %, $p < 0,001$), et étaient la plupart du temps dans la zone « optimale » de ventilation (89,5 *vs* 12 %, $p < 0,001$). De façon intéressante, tous les patients avaient avec Intellivent® une diminution automatique du volume courant dès les premiers cycles ventilatoires. Tous les patients ont reçu une ventilation protectrice automatisée, avec des volumes courants inférieurs à 10 mL/kg de poids prédit [30]. Chez les patients en postopératoire de chirurgie cardiaque, les volumes courants élevés augmentent l'inflammation systémique et pourraient favoriser les dysfonctions d'organes, et prolonger la durée de la ventilation mécanique et de séjour en réanimation [114–116]. Par ailleurs, l'étude montrait que le nombre total d'interventions manuelles était fortement réduit avec Intellivent™ par rapport au groupe protocolisé (5 *vs* 148, $p < 0,001$) [30]. D'autres évaluations préliminaires de ce système ont été menées par Arnal *et al.* chez des patients médicaux, dont certains souffrant de SDRA, et a montré la sécurité à court terme (2 h) et la faisabilité de l'utilisation du logiciel Intellivent® [77]. Une autre étude publiée récemment par la même équipe a montré les résultats d'une cohorte de 100 patients de réanimation, ventilés avec Intellivent® [76]. Près de la moitié des patients inclus avaient des poumons normaux (n = 45), 16 patients avaient un SDRA de sévérité légère à modérée pour la plupart [rapport PaO_2/FiO_2 médian (25^e, 75^e) = 206 [172-252] et 19 patients avaient un diagnostic de BPCO. Ce mode de ventilation a pu être utilisé 95 % du temps, avec très peu d'arrêts nécessaires du système. Le contrôleur de ventilation a été arrêté chez 2 patients pendant 24 heures, et le contrôleur d'oxygénation a été arrêté chez un seul patient [76]. Une étude randomisée contrôlée, réalisée par la même équipe, a inclus 60 adultes sous ventilation mécanique (30 ventilés avec Intellivent® et 30 avec des modes conventionnels) et a récemment été présentée en congrès [41]. Le critère de jugement principal était le nombre médian de réglages nécessaires par patient au cours de l'étude, significativement diminué dans le groupe Intellivent® (11 [4–24] *vs* 34 [13–79], $p < 0,001$). Les durées de ventilation mécanique et de séjours des patients étaient identiques, mais le nombre de patients inclus dans cette étude ne permettait pas de montrer de différences sur ces paramètres.

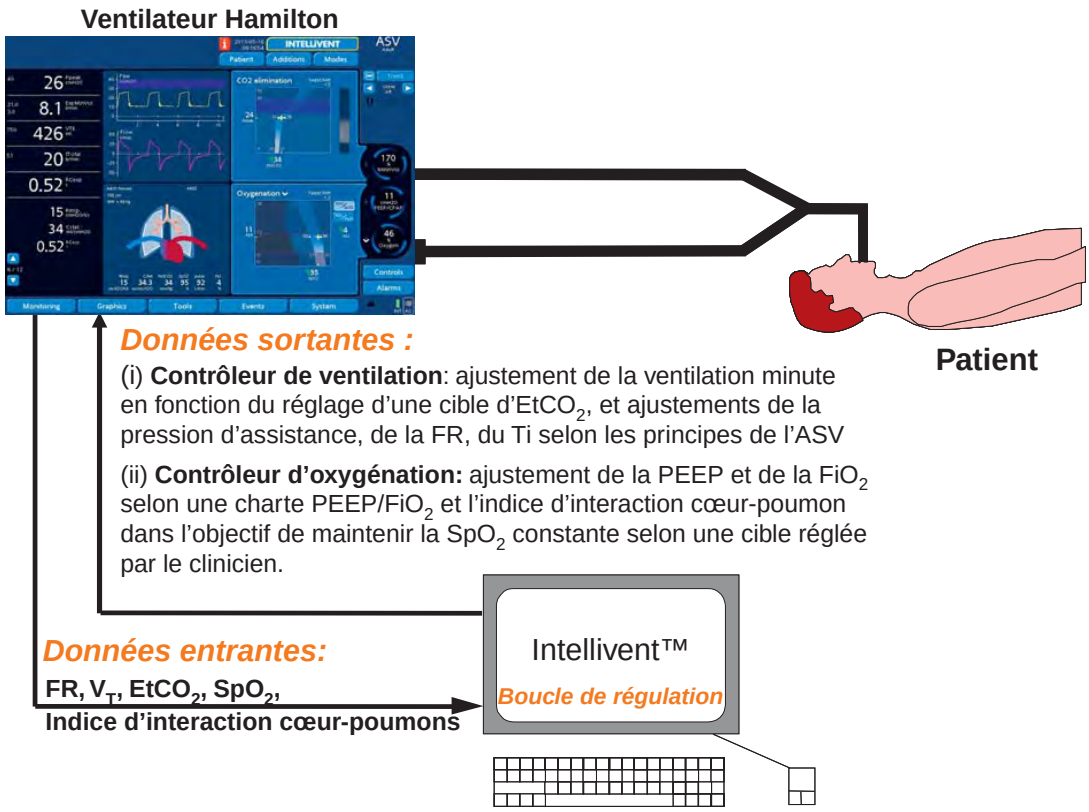


FIG. 68.3 **Principes de fonctionnement d'Intellivent.**

Ce mode est une fonctionnalité avancée du mode ASV avec deux contrôleurs supplémentaires (boucles fermées) :
(i) Un « contrôleur de ventilation » qui ajuste la ventilation–minute cible pour maintenir l'$EtCO_2$ dans une fourchette prédéfinie. La fréquence respiratoire (RR) et le volume courant (V_T) sont déterminés selon les principes de l'ASV et (ii) Un « contrôleur d'oxygénation » qui ajuste les niveaux de PEP et FiO_2 pour maintenir une SpO_2 stable dans une fourchette prédéfinie. Les augmentations de PEP peuvent être limitées par l'utilisateur (par le réglage de la PEP maximum) ou autolimitées par le système si les variations de l'onde de pouls de l'oxymètre (delta POP) induites par la ventilation mécanique suggèrent une interaction cœur–poumons importantes.
Lors du démarrage, le sexe et la taille du patient doivent être saisis afin de déterminer la ventilation–minute initiale, qui est ensuite ajustée par les contrôleurs.

Plusieurs autres études sont disponibles mais avec de plus faibles effectifs, des durées d'évaluation très courtes ou des méthodologies non décrites et fournissent pour certaines des données pilotes intéressantes [77, 117–119].

Dans la classification des modes de ventilation avec boucle fermée par Chatburn, ce mode a été considéré comme le plus avancé aujourd'hui [102, 120]. Il est certain que ce mode est celui qui, de loin, ajuste automatiquement le plus de paramètres au cours de la ventilation mécanique (fig. 68.4).

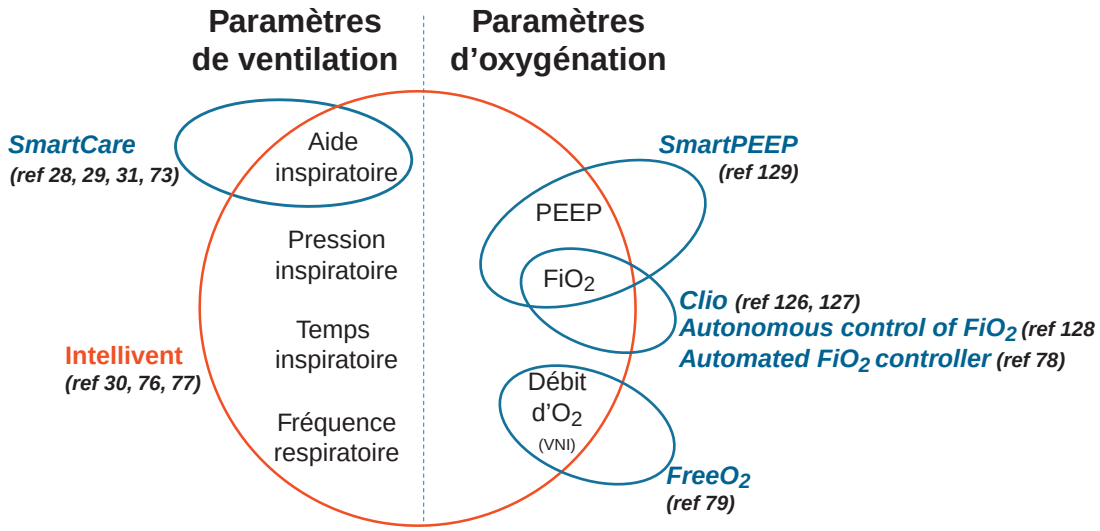


FIG. 68.4 **Nombre de paramètres ajustés dans les modes de ventilation mécanique.**
La plupart des modes automatisés ajustent un voire deux paramètres de réglage des ventilateurs. Le mode Intellivent™ ajuste TOUS les paramètres ventilatoires et passe d'une ventilation contrôlée à assistée automatiquement. C'est aussi une des raisons pour lesquelles des évaluations cliniques rigoureuses sont requises.

Ajustements automatisés des paramètres d'oxygénation

Les risques de l'hypoxémie sont connus depuis très longtemps mais l'impact de l'hyperoxie, en particulier sur les débits sanguins cérébraux et coronariens, a été décrit plus récemment. L'utilisation de FiO_2 élevées est aussi connue pour entraîner des atélectasies de dénitrogénation [68, 121]. L'hyperoxie pourrait augmenter le stress hypoxique en provoquant une vasoconstriction des lits coronariens et cérébraux. Chez l'adulte sain, l'hyperoxie diminue le débit sanguin cérébral de 11 à 33 % [122]. Cet effet a aussi été démontré chez des patients, en particulier après une chirurgie cardiaque [123, 124]. L'administration d'air au lieu d'oxygène à 100 % durant les 24 premières heures chez des malades ayant subi un accident vasculaire cérébral léger ou modéré est associée à un taux de mortalité inférieur [125]. L'hyperoxie normobarique réduit de 8 à 29 % le débit sanguin coronarien chez les malades atteints de maladie coronarienne athérosclérotique et d'insuffisance cardiaque chronique mais aussi chez les individus sains, en plus de diminuer le volume éjectionnel ainsi que le débit cardiaque [71]. Il existe donc des arguments pour ajuster précisément les paramètres d'oxygénation pour éviter l'hypoxémie, l'hyperoxie et l'utilisation inutile de FiO_2 élevées. L'automatisation de l'ajustement des paramètres d'oxygénation (principalement la PEEP et la FiO_2 au cours de la ventilation mécanique) pourrait être mise en œuvre dans les ventilateurs [80], au moins pour la majorité des patients n'ayant pas d'hypoxémie sévère. Plusieurs études ont été conduites en néonatalogie, en particulier par Claure *et al.* [126, 127] ; nous présenterons ici les études conduites chez l'adulte sous ventilation mécanique invasive ou non invasive. Johanigman *et al.* ont évalué un ajustement automatique de la FiO_2 pour maintenir une SpO_2 entre 92 et 96 % en comparaison avec un ajustement manuel chez 15 patients sous ventilation mécanique en *cross-over* (2 périodes de 4 h randomisées). Les patients étaient maintenus dans la cible 83 ± 21 % du temps avec l'ajustement automatisé et 33 ± 36 % du temps avec l'ajustement manuel. Le temps passé avec une SpO_2 < 88 % était légèrement réduit avec le système automatisé (6 *vs* 6,9 min, p < 0,05). La consommation d'oxygène était réduite de 44 % avec l'ajustement automatisé, ce qui constitue un bénéfice non négligeable pour les questions logistiques dans le contexte du transport préhospitalier en particulier [128]. Nous avons évalué en boucle ouverte, chez 28 patients stables en postopératoire de chirurgie cardiaque un algorithme (SmartPEEP®) permettant d'ajuster régulièrement les niveaux de PEEP et de FiO_2 [129] pour maintenir une SpO_2 stable (entre 92 et 96 % de SpO_2). La moitié des patients étaient pris en charge avec le protocole usuel de sevrage de la PEEP et de la FiO_2 et l'autre moitié avec l'algorithme SmartPEEP®. La durée du sevrage des paramètres d'oxygénation était réduite avec SmartPEEP® (18±10 *vs* 33 ± 17 minutes, p = 0,01) avec deux fois moins d'interventions de la part des cliniciens (22 *vs* 11, p = 0,007). Cette étude montrait surtout la faisabilité d'utiliser ce type d'algorithme dans une population relativement stable sous ventilation mécanique. Plus récemment, Saihi *et al.* ont publié l'évaluation clinique d'un contrôleur proportionnel ajustant la FiO_2 pour maintenir la SpO_2 dans une zone cible (92-96 %) chez 20 patients stables sous ventilation mécanique pendant 6 heures (2 fois 3 h avec deux contrôleurs ayant des pentes de réponses différentes). L'oxygénation était maintenue plus de 95 % du temps

dans la zone cible, et le temps d'hyperoxie et d'hypoxémie était fortement réduit par comparaison avec des données d'un groupe contrôle historique comparable [78]. Le contrôleur avec une réponse plus rapide était un peu plus efficace chez les patients avec un niveau d'hypoxémie plus sévère. Au cours de la VNI et de la CPAP, il existe peu de données. Nous avons évalué un nouveau système d'ajustement automatisé de l'oxygène, FreeO_2 au cours de la VNI, de la CPAP, et en ventilation spontanée, par comparaison avec un ajustement manuel par un inhalothérapeute (équivalent des *respiratory therapists* au Québec) au chevet des sujets et qui intervenait en cas d'alarmes (réglées en dehors de la zone cible) [79]. Cette évaluation a été menée chez dix sujets sains soumis à un test hypoxique très dynamique : ils étaient soumis à un environnement hypoxique avec une FiO_2 à 8, 11 et 14 % pour des périodes randomisées de 5 minutes. Le pourcentage de temps dans la cible était significativement plus important avec FreeO_2 par comparaison avec l'ajustement manuel (60 *vs* 44 %). Le temps en hyperoxie était significativement moins important avec FreeO_2 par comparaison avec l'ajustement manuel (24 *vs* 39 %). Le temps avec hypoxie était équivalent dans les deux groupes (3,6 *vs* 3.7 %). Pendant les périodes d'ajustement manuel, du fait du caractère dynamique de l'épreuve, il y avait beaucoup plus d'interventions (5 par périodes de 5 min dans le groupe manuel *vs* 0 dans le groupe FreeO_2, $p < 0,05$), avec un temps de réglage manuel important (119 s *vs* 0 par période de 5 min, $p < 0,05$). Ces études préliminaires illustrent ce que peuvent réaliser les ajustements automatisés de l'oxygène : une titration meilleure ou équivalente avec un maintien des patients dans la cible d'oxygénation et une charge de travail réduite.

Conclusion

L'automatisation pourrait fournir une solution aux défis actuels et à venir dans la prise en charge des patients sous ventilation mécanique. C'est un moyen de faciliter le transfert de connaissances, de réduire les coûts des soins de santé en réduisant la durée de la ventilation mécanique et du temps passé aux soins intensifs. Les arguments pour aller vers les modes automatisés de ventilation mécanique sont très nombreux. Pourtant, il y aura certainement des obstacles à l'adoption de ces modes automatisés dans les unités de réanimation et c'est principalement les bénéfices cliniques démontrés par des évaluations rigoureuses qui convaincront les cliniciens et les décideurs de la santé. Il y a maintenant de très nombreuses données démontrant la supériorité du sevrage automatisé [28] qui pourrait de ce fait devenir un standard de soins, tout en en connaissant les limites du SmartCare® qui recoupent les limites de l'aide inspiratoire. En revanche, les données initiales avec Intellivent® bien que très encourageantes, sont encore trop limitées pour que ce mode soit recommandé pour une utilisation large en particulier chez des patients instables.

Actuellement, parmi la liste impressionnante des modes de ventilation, quelques-uns ont fait la preuve d'une utilité clinique, mais de nombreux autres sont inutiles voire dangereux [130, 131]. Parmi les modes ventilatoires développés dans les dernières décennies, plusieurs modes intéressants ont émergé [132] avec un substratum physiologique, mais seuls les modes automatisés ont démontré de réels avantages pour les patients et pour le système de santé [28–31, 76]. D'autres modes comme la PAV ou la NAVA sont « prometteurs » depuis de nombreuses années et très intéressants au plan physiologique mais tardent à faire la démonstration de leur utilité [133, 134]. L'utilisation clinique des systèmes en boucle fermée avancés deviendra possiblement un standard dans le futur [86] mais des évaluations cliniques rigoureuses sont encore nécessaires. Par ailleurs, d'autres systèmes automatisés de ventilation ont été développés [27, 80, 98], comme la « MMV » (*mandatory minute ventilation*) [135] ou l'Automode® [136] et ils n'ont pas tous démontré de bénéfices cliniques. La MMV n'a pas été suffisamment étudiée et n'est pas fréquemment utilisée [27] et l'Automode® comme les autres *dual modes* a plusieurs limitations bien décrites [131].

Compte tenu du nombre croissant de patients sous ventilation mécanique dans les années à venir et de la charge de travail associée, les cliniciens devront choisir des modes qui auront réellement démontré une supériorité clinique. Toutes les données concernant l'évolution démographique et les difficultés dans la mise en œuvre du transfert de connaissances nous obligent à réfléchir à d'autres façons de faire fonctionner notre système de santé. L'automatisation de plusieurs tâches pourrait être la pierre angulaire de cette nouvelle organisation. L'automatisation de la ventilation mécanique en est à ses balbutiements et de nouvelles avancées sont à attendre dans ce domaine. Les systèmes actuellement disponibles et présentés ici ont déjà démontré leurs bénéfices mais ils seront certainement encore affinés dans les prochaines années à mesure que la technologie s'améliorera et que notre compréhension de la ventilation mécanique et de son impact sur les patients continuera de progresser.

Références

[1] Angus D.C., Kelley M.A., Schmitz R.J., et al. Caring for the critically ill patient. Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease : can we meet the requirements of an aging population? *Jama.* 2000 Dec 6;284(21):2762–2770 PubMed PMID : 11105183. eng.

[2] Needham D.M., Bronskill S.E., Calinawan J.R., et al. Projected incidence of mechanical ventilation in Ontario to 2026: Preparing for the aging baby boomers. *Crit Care Med.* 2005 Mar;33(3):574–579 PubMed PMID : 15753749. eng.

[3] Zilberberg M.D., Shorr A.F. Projections of Growth in Adult Prolonged Acute Mechanical Ventilation : Implications for ICU and Hospital Bed Utilization. *Am J Resp Crit Care Med.* 2008;177:A126.

[4] Zilberberg M.D., de Wit M., Shorr A.F. Accuracy of previous estimates for adult prolonged acute mechanical ventilation volume in 2020: update using 2000-2008 data. *Crit Care Med.* 2012 Jan;40(1):18–20 PubMed PMID : 21926594.

[5] Boles J.M., Bion J., Connors A., et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 2007 May;29(5):1033–1056 PubMed PMID : 17470624. eng.

[6] Dasta J.F., McLaughlin T.P., Mody S.H., et al. Daily cost of an intensive care unit day : the contribution of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2005 Jun;33(6):1266–1271 PubMed PMID : 15942342. eng.

[7] Zilberberg M.D., de Wit M., Pirone J.R., et al. Growth in adult prolonged acute mechanical ventilation : implications for healthcare delivery. *Crit Care Med.* 2008 May;36(5):1451–1455 PubMed PMID : 18434911.

[8] Moerer O., Plock E., Mgbor U., et al. À German national prevalence study on the cost of intensive care : an evaluation from 51 intensive care units. *Crit Care.* 2007;11(3):R69 PubMed PMID : 17594475. Pubmed Central PMCID : 2206435.

[9] Cox C.E., Carson S.S., Govert J.A., et al. An economic evaluation of prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2007 Aug;35(8):1918–1927 PubMed PMID : 17581479. eng.

[10] Zilberberg M.D., Luippold R.S., Sulsky S., et al. Prolonged acute mechanical ventilation, hospital resource utilization, and mortality in the United States. *Crit Care Med.* 2008 Mar;36(3):724–730 PubMed PMID : 18209667.

[11] Lenfant C. Shattuck lecture--clinical research to clinical practice--lost in translation? *N Engl J Med.* 2003 Aug 28;349(9):868–874 PubMed PMID : 12944573. eng.

[12] Westfall J.M., Mold J., Fagnan L. Practice-based research--"Blue Highways" on the NIH roadmap. *Jama.* 2007 Jan 24;297(4):403–406 PubMed PMID : 17244837. eng.

[13] Burns K.E., Lellouche F., Lessard M.R., et al. Automated weaning and spontaneous breathing trial systems versus non-automated weaning strategies for discontinuation time in invasively ventilated postoperative adults. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2014;2: CD008639, PubMed PMID : 24526330.

[14] Amaravadi R.K., Dimick J.B., Pronovost P.J., et al. ICU nurse-to-patient ratio is associated with complications and resource use after esophagectomy. *Intensive Care Med.* 2000 Dec;26(12):1857–1862 PubMed PMID : 11271096. eng.

[15] Pronovost P.J., Angus D.C., Dorman T., et al. Physician staffing patterns and clinical outcomes in critically ill patients : a systematic review. *Jama.* 2002 Nov 6;288(17):2151–2162 PubMed PMID : 12413375. eng.

[16] Tarnow-Mordi W.O., Hau C., Warden A., et al. Hospital mortality in relation to staff workload : a 4-year study in an adult intensive-care unit. *Lancet.* 2000 Jul 15;356(9225):185–189 PubMed PMID : 10963195. eng.

[17] Thorens J.B., Kaelin R.M., Jolliet P., et al. Influence of the quality of nursing on the duration of weaning from mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med.* 1995 Nov;23(11):1807–1815 PubMed PMID : 7587255. eng.

[18] Needham D.M., Bronskill S.E., Sibbald W.J., et al. Mechanical ventilation in Ontario, 1992-2000 : incidence, survival, and hospital bed utilization of noncardiac surgery adult patients. *Crit Care Med.* 2004 Jul;32(7):1504–1509 PubMed PMID : 15241095. eng.

[19] Boyle D., O'Connell D., Platt F.W., et al. Disclosing errors and adverse events in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006 May;34(5):1532–1537 PubMed PMID : 16540948. eng.

[20] Landrigan C.P., Rothschild J.M., Cronin J.W., et al. Effect of reducing interns' work hours on serious medical errors in intensive care units. *N Engl J Med.* 2004 Oct 28;351(18):1838–1848 PubMed PMID : 15509817. eng.

[21] Moyen E., Camire E., Stelfox H.T. Clinical review : Medication errors in critical care. *Crit Care.* 2008 Mar 12;12(2):208 PubMed PMID : 18373883. Eng.
[22] Donchin Y., Seagull F.J. The hostile environment of the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care.* 2002 Aug;8(4):316–320 PubMed PMID : 12386492. eng.
[23] Embriaco N., Papazian L., Kentish-Barnes N., et al. Burnout syndrome among critical care healthcare workers. *Curr Opin Crit Care.* 2007 Oct;13(5):482–488 PubMed PMID : 17762223. eng.
[24] Poncet M.C., Toullic P., Papazian L., et al. Burnout syndrome in critical care nursing staff. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Apr 1;175(7):698–704 PubMed PMID : 17110646. eng.
[25] Verdon M., Merlani P., Perneger T., et al. Burnout in a surgical ICU team. *Intensive Care Med.* 2008 Jan;34(1):152–156 PubMed PMID : 17943271. eng.
[26] Donchin Y., Gopher D., Olin M., et al. À look into the nature and causes of human errors in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 1995 Feb;23(2):294–300 PubMed PMID : 7867355. eng.
[27] Burns K.E., Lellouche F., Lessard M.R. Automating the weaning process with advanced closed-loop systems. 2008 Jun 3. *Intensive Care Med.* PubMed PMID : 18521570. Eng.
[28] Burns K.E., Lellouche F., Nisenbaum R., et al. Automated weaning and SBT systems versus non-automated weaning strategies for weaning time in invasively ventilated critically ill adults. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2014;9: CD008638. PubMed PMID : 25203308.
[29] Burns K.E., Meade M.O., Lessard M.R., et al. Wean earlier and automatically with new technology (the WEAN study). À multicenter, pilot randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Jun 1;187(11):1203–1211 PubMed PMID : 23525929.
[30] Lellouche F., Bouchard P.A., Simard S., et al. Evaluation of fully automated ventilation : a randomized controlled study in post-cardiac surgery patients. *Intensive Care Med.* 2013 Mar;39(3):463–471 PubMed PMID : 23338569.
[31] Lellouche F., Mancebo J., Jolliet P., et al. À multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Oct 15;174(8):894–900 PubMed PMID : 16840741. eng.
[32] Rose L., Presneill J.J., Johnston L., et al. À randomised, controlled trial of conventional versus automated weaning from mechanical ventilation using SmartCare™/PS. *Intensive Care Med.* 2008 Oct;34(10):1788–1795 PubMed PMID : 18575843.
[33] Schadler D., Engel C., Elke G., et al. Automatic control of pressure support for ventilator weaning in surgical intensive care patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Mar 15;185(6):637–644 PubMed PMID : 22268137.
[34] Cohen I.L., Chalfin D.B. Economics of mechanical ventilation : Surviving the 90's. *Clin Pulm Medicine.* 1994;1:100–197.
[35] Heffler S., Smith S., Keehan S. *Health Spending Projections For 2002–2012.* Millwood: Health Aff; 2003.
[36] Kalb P.E., Miller D.H. Utilization strategies for intensive care units. *Jama.* 1989 Apr 28;261(16):2389–2395 PubMed PMID : 2649699. eng.
[37] Sirio C.A., Angus D.C., Rosenthal G.E. Cleveland Health Quality Choice (CHQC)--an ongoing collaborative, community-based outcomes assessment program. *New Horiz.* 1994 Aug;2(3):321–325 PubMed PMID : 8087590. eng.
[38] Shorr A.F. An update on cost-effectiveness analysis in critical care. *Curr Opin Crit Care.* 2002 Aug;8(4):337–343 PubMed PMID : 12386495. eng.
[39] Petter A.H., Chiolero R.L., Cassina T., et al. Automatic "respirator/weaning" with adaptive support ventilation : the effect on duration of endotracheal intubation and patient management. *Anesth Analg.* 2003 Dec;97(6):1743–1750 PubMed PMID : 14633553. eng.
[40] Sulzer C.F., Chiolero R., Chassot P.G., et al. Adaptive support ventilation for fast tracheal extubation after cardiac surgery : a randomized controlled study. *Anesthesiology.* 2001 Dec;95(6):1339–1345 PubMed PMID : 11748389. eng.
[41] Garnero A., Novotni D., Laubscher T., et al. Close loop ventilation in ICU : a randomized trial of workload, sedation and outcomes. *Intensive Care Med.* 2014;40: Ab 124.
[42] McGlynn E.A., Asch S.M., Adams J., et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med.* 2003 Jun 26;348(26):2635–2645 PubMed PMID : 12826639. eng.
[43] Pronovost P.J., Rinke M.L., Emery K., et al. Interventions to reduce mortality among patients treated in intensive care units. *J Crit Care.* 2004 Sep;19(3):158–164 PubMed PMID : 15484176. eng.
[44] *Medicine Io. Crossing the quality chasm : a new health system for the 21st century.* Washington, D.C: National Academy Press; 2001.

[45] Cabana M.D., Rand C.S., Powe N.R., et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? À framework for improvement. *Jama.* 1999 Oct 20;282(15):1458–1465 PubMed PMID : 10535437. eng.
[46] Gravel K., Legare F., Graham I.D. Barriers and facilitators to implementing shared decision-making in clinical practice : a systematic review of health professionals' perceptions. *Implement Sci.* 2006;1:16 PubMed PMID : 16899124. eng.
[47] Dent E.B., Galloway Goldberg S. Challenging resistance to change. *J Appl Behav Sci.* 1999;35:25–41.
[48] Rubenfeld G.D., Cooper C., Carter G., et al. Barriers to providing lung-protective ventilation to patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2004 Jun;32(6):1289–1293 PubMed PMID : 15187508. eng.
[49] Rubenfeld G.D. Translating clinical research into clinical practice in the intensive care unit : the central role of respiratory care. *Respir Care.* 2004 Jul;49(7):837–843 PubMed PMID : 15222914. eng.
[50] Sinuff T., Cook D., Giacomini M., et al. Facilitating clinician adherence to guidelines in the intensive care unit : A multicenter, qualitative study. *Crit Care Med.* 2007 Sep;35(9):2083–2089 PubMed PMID : 17855822. eng.
[51] Ricard J.D. Are we really reducing tidal volume--and should we? *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 May 15;167(10):1297–1298 PubMed PMID : 12738592. eng.
[52] Scales D.C., Adhikari N.K. Lost in (knowledge) translation : "All breakthrough, no follow through"? *Crit Care Med.* 2008 May;36(5):1654–1655 PubMed PMID : 18448924. eng.
[53] Villar J., Kacmarek R.M., Hedenstierna G. From ventilator-induced lung injury to physician-induced lung injury : why the reluctance to use small tidal volumes? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004 Mar;48(3):267–271 PubMed PMID : 14982557. Epub 2004/02/26. eng.
[54] Jones A.T. Lost in translation? The pursuit of lung-protective ventilation. *Crit Care.* 2008;12(2):122 PubMed PMID : 18423069. Pubmed Central PMCID : 2447565.
[55] Ferguson N.D., Frutos-Vivar F., Esteban A., et al. Airway pressures, tidal volumes, and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2005 Jan;33(1):21–30 PubMed PMID : 15644644. eng.
[56] Kalhan R., Mikkelsen M., Dedhiya P., et al. Underuse of lung protective ventilation : analysis of potential factors to explain physician behavior. *Crit Care Med.* 2006 Feb;34(2):300–306 PubMed PMID : 16424706. eng.
[57] Weinert C.R., Gross C.R., Marinelli W.A. Impact of randomized trial results on acute lung injury ventilator therapy in teaching hospitals. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 May 15;167(10):1304–1309 PubMed PMID : 12574072. eng.
[58] Wolthuis E.K., Choi G., Dessing M.C., et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents pulmonary inflammation in patients without preexisting lung injury. *Anesthesiology.* 2008 Jan;108(1):46–54 PubMed PMID : 18156881. Epub 2007/12/25. eng.
[59] Young M.P., Manning H.L., Wilson D.L., et al. Ventilation of patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome : has new evidence changed clinical practice? *Crit Care Med.* 2004 Jun;32(6):1260–1265 PubMed PMID : 15187503. eng.
[60] Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med.* 2000;26(Suppl 1):S64–S74 PubMed PMID : 10786961. Epub 2000/04/29. eng.
[61] Irish Critical Care Trials G. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in Ireland : a prospective audit of epidemiology and management. *Crit Care.* 2008;12(1):R30 PubMed PMID : 18312626. Pubmed Central PMCID : 2374618.
[62] Ely E.W. Challenges encountered in changing physicians' practice styles : the ventilator weaning experience. *Intensive Care Med.* 1998 Jun;24(6):539–541 PubMed PMID : 9681774.
[63] Ely E.W., Bennett P.A., Bowton D.L., et al. Large scale implementation of a respiratory therapist-driven protocol for ventilator weaning. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Feb;159(2):439–446 PubMed PMID : 9927355.
[64] Vitacca M., Clini E., Porta R., et al. Preliminary results on nursing workload in a dedicated weaning center. *Intensive Care Med.* 2000 Jun;26(6):796–799 PubMed PMID : 10945400.
[65] Checkley W., Brower R., Korpak A., et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Network I. Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jun 1;177(11):1215–1222 PubMed PMID : 18356562. Pubmed Central PMCID : 2408439.
[66] Esteban A., Ferguson N.D., Meade M.O., et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jan 15;177(2):170–177 PubMed PMID : 17962636. eng.

[67] Altemeier W.A., Sinclair S.E. Hyperoxia in the intensive care unit : why more is not always better. *Curr Opin Crit Care.* 2007 Feb;13(1):73–78 PubMed PMID : 17198052. eng.
[68] Aboab J., Jonson B., Kouatchet A., et al. Effect of inspired oxygen fraction on alveolar derecruitment in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2006 Dec;32(12):1979–1986 PubMed PMID : 17019545.
[69] de Graaff A.E., Dongelmans D.A., Binnekade J.M., et al. Clinicians' response to hyperoxia in ventilated patients in a Dutch ICU depends on the level of FiO2. *Intensive Care Med.* 2011 Jan;37(1):46–51 PubMed PMID : 20878146. Pubmed Central PMCID : 3020317.
[70] Branson R.D., Robinson B.R. Oxygen : when is more the enemy of good? *Intensive Care Med.* 2011 Jan;37(1):1–3 PubMed PMID : 20878145.
[71] Farquhar H., Weatherall M., Wijesinghe M., et al. Systematic review of studies of the effect of hyperoxia on coronary blood flow. *Am Heart J.* 2009 Sep;158(3):371–377 PubMed PMID : 19699859. Epub 2009/08/25. eng.
[72] Umoh N.J., Fan E., Mendez-Tellez P.A., et al. Patient and intensive care unit organizational factors associated with low tidal volume ventilation in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2008 May;36(5):1463–1468 PubMed PMID : 18434907. eng.
[73] Dojat M., Brochard L., Lemaire F., et al. À knowledge-based system for assisted ventilation of patients in intensive care units. *Int J Clin Monit Comput.* 1992 Dec;9(4):239–250 PubMed PMID : 1484275. eng.
[74] Dojat M., Pachet F., Guessoum Z., et al. NeoGanesh : a working system for the automated control of assisted ventilation in ICUs. *Artif Intell Med.* 1997 Oct;11(2):97–117 PubMed PMID : 9332706. eng.
[75] Dojat M., Sayettat C. À realistic model for temporal reasoning in real-time patient monitoring. *Applied Artificial Intelligence.* 1996.121–143.
[76] Arnal J.M., Garnero A., Novonti D., et al. Feasibility study on full closed-loop control ventilation (IntelliVent-ASV) in ICU patients with acute respiratory failure : a prospective observational comparative study. *Crit Care.* 2013;17(5):R196 PubMed PMID : 24025234. Pubmed Central PMCID: 4056360.
[77] Arnal J.M., Wysocki M., Novotni D., et al. Safety and efficacy of a fully closed-loop control ventilation (IntelliVent-ASV(R)) in sedated ICU patients with acute respiratory failure : a prospective randomized crossover study. *Intensive Care Med.* 2012 May;38(5):781–787 PubMed PMID : 22460854.
[78] Saihi K., Richard J.C., Gonin X., et al. Feasibility and reliability of an automated controller of inspired oxygen concentration during mechanical ventilation. *Crit Care.* 2014;18(1):R35 PubMed PMID : 24552490. Pubmed Central PMCID : 4031979.
[79] Bouchard P.A., Bouchard C., Ferland M.C., et al. Closed-Loop Oxygen Titration System (FreeO2) During NIV In Healthy Subjects With Induced Hypoxemia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:A6492.
[80] Johannigman J.A., Muskat P., Barnes S., et al. Autonomous control of oxygenation. *J Trauma.* 2008 Apr;64(4 Suppl):S295–S301 PubMed PMID : 18385582. eng.
[81] Nguyen Q.T., Pastor D., L'Her E. Automatic detection of AutoPEEP during controlled mechanical ventilation. *Biomed Eng Online.* 2012;11:32 PubMed PMID : 22715924. Pubmed Central PMCID : 3608325.
[82] Nguyen Q.T., Pastor D., Lellouche F., et al. *Mechanical ventilation system monitoring : automatic detection of dynamic hyperinflation and asynchrony.* In: Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference. 2013; 2013:5207–5210 PubMed PMID : 24110909.
[83] Blanch L., Sales B., Montanya J., et al. Validation of the Better Care(R) system to detect ineffective efforts during expiration in mechanically ventilated patients : a pilot study. *Intensive Care Med.* 2012 May;38(5):772–780 PubMed PMID : 22297667.
[84] Mulqueeny Q., Ceriana P., Carlucci A., et al. Automatic detection of ineffective triggering and double triggering during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2007 Nov;33(11):2014–2018 PubMed PMID : 17611736.
[85] Saxton Jr. G.A., Myers G. À servomechanism for automatic regulation of pulmonary ventilation. *J Appl Physiol.* 1957 Sep;11(2):326–328 PubMed PMID : 13475186. eng.
[86] Wysocki M., Brunner J.X. Closed-loop ventilation : an emerging standard of care? *Crit Care Clin.* 2007 Apr;23(2):223–240 ix. PubMed PMID : 17368167. eng.
[87] East T.D., Bohm S.H., Wallace C.J., et al. À successful computerized protocol for clinical management of pressure control inverse ratio ventilation in ARDS patients. *Chest.* 1992 Mar;101(3):697–710 PubMed PMID : 1541135. eng.

[88] East T.D., Heermann L.K., Bradshaw R.L., et al. Efficacy of computerized decision support for mechanical ventilation : results of a prospective multi-center randomized trial. In: *Proc AMIA Symp.* 1999:251–255 PubMed PMID : 10566359. eng.
[89] East T.D., Young W.H., Gardner R.M. Digital electronic communication between ICU ventilators and computers and printers. *Respir Care.* 1992 Sep;37(9):1113–1123 PubMed PMID : 10145705. eng.
[90] Morris A.H. Developing and implementing computerized protocols for standardization of clinical decisions. *Ann Intern Med.* 2000 Mar 7;132(5):373–383 PubMed PMID : 10691588. eng.
[91] Tehrani F.T. *À new decision support system for mechanical ventilation.* In: Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference. 2007; 2007:3569–3572 PubMed PMID : 18002768. eng.
[92] Chopin C., Chambrin M.C., Mangalaboyi J., et al. Computerized monitoring system for mechanical ventilation. Description and initial results. *Agressologie.* 1980;21(B):93–100 PubMed PMID : 6786123. Un systeme informaitse de surveillance de la ventilation assistee. Description des premiers resultats. fre.
[93] Nakagawa N.K., Macchione M., Petrolino H.M., et al. Effects of a heat and moisture exchanger and a heated humidifier on respiratory mucus in patients undergoing mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2000;28(2):312–317.
[94] Nemoto T., Hatzakis G.E., Thorpe C.W., et al. Automatic control of pressure support mechanical ventilation using fuzzy logic. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Aug;160(2):550–556 PubMed PMID : 10430727. eng.
[95] Samodelov L.F., Falke K.J. Total inspiratory work with modern demand valve devices compared to continuous flow CPAP. *Intensive Care Med.* 1988;14:632–639.
[96] Strickland J.H., Hasson J.H. À computer-controlled ventilator weaning system. *Chest.* 1991;100:1096–1099.
[97] Strickland J.H., Hasson J.H. À computer-controlled ventilator weaning system. *Chest.* 1993;103:1220–1226.
[98] Johannigman J.A., Muskat P., Barnes S., et al. Autonomous control of ventilation. *J Trauma.* 2008 Apr;64(4 Suppl):S302–S320 PubMed PMID : 18385583. eng.
[99] Tehrani F., Rogers M., Lo T., et al. À dual closed-loop control system for mechanical ventilation. *J Clin Monit Comput.* 2004 Apr;18(2):111–129 PubMed PMID : 15362273. eng.
[100] Tehrani F.T., Roum J.H. Flex : a new computerized system for mechanical ventilation. *J Clin Monit Comput.* 2008 Apr;22(2):121–130 PubMed PMID : 18324476. eng.
[101] Dojat M., Harf A., Touchard D., et al. Clinical evaluation of a computer-controlled pressure support mode. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Apr;161(4 Pt 1):1161–1166 PubMed PMID : 10764306. eng.
[102] Chatburn R.L., Mireles-Cabodevila E. Closed-loop control of mechanical ventilation : description and classification of targeting schemes. *Respir Care.* 2011 Jan;56(1):85–102 PubMed PMID : 21235841.
[103] Bouadma L., Lellouche F., Cabello B., et al. Computer-driven management of prolonged mechanical ventilation and weaning : a pilot study. *Intensive Care Med.* 2005 Oct;31(10):1446–1450 PubMed PMID : 16132889. eng.
[104] Laubscher T.P., Heinrichs W., Weiler N., et al. An adaptive lung ventilation controller. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1994 Jan;41(1):51–59 PubMed PMID : 8200668. eng.
[105] Mead J. Control of respiratory frequency. *J Appl Physiol.* 1960;15:325–336.
[106] Otis A.B., Fenn W.O., Rahn H. Mechanics of breathing in man. *J Appl Physiol.* 1950 May;2(11):592–607 PubMed PMID : 15436363. eng.
[107] Arnal J.M., Wysocki M., Nafati C., et al. Automatic selection of breathing pattern using adaptive support ventilation. *Intensive Care Med.* 2008 Jan;34(1):75–81 PubMed PMID : 17846747. eng.
[108] Sulemanji D., Marchese A., Garbarini P., et al. Adaptive support ventilation : an appropriate mechanical ventilation strategy for acute respiratory distress syndrome? *Anesthesiology.* 2009 Oct;111(4):863–870 PubMed PMID : 19741490.
[109] Veelo D.P., Dongelmans D.A., Binnekade J.M., et al. Adaptive support ventilation : a translational study evaluating the size of delivered tidal volumes. *Int J Artif Organs.* 2010 May;33(5):302–309 PubMed PMID : 20593352.
[110] Cannesson M., Besnard C., Durand P.G., et al. Relation between respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude and arterial pulse pressure in ventilated patients. *Crit Care.* 2005 Oct 5;9(5):R562–R568 PubMed PMID : 16277719. eng.

[111] Cannesson M., Desebbe O., Hachemi M., et al. Respiratory variations in pulse oximeter waveform amplitude are influenced by venous return in mechanically ventilated patients under general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2007 Mar;24(3):245–251 PubMed PMID : 17054816. eng.
[112] Cannesson M., Desebbe O., Rosamel P., et al. Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. *Br J Anaesth.* 2008 Aug;101(2):200–206 PubMed PMID : 18522935. eng.
[113] Desebbe O., Cannesson M. Using ventilation-induced plethysmographic variations to optimize patient fluid status. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008 Dec;21(6):772–778 PubMed PMID : 18997528. eng.
[114] Lellouche F., Dionne S., Simard S., et al. High tidal volumes in mechanically ventilated patients increase organ dysfunction after cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2012 May;116(5):1072–1082 PubMed PMID : 22450472.
[115] Zupancich E., Paparella D., Turani F., et al. Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery : a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Aug;130(2):378–383 PubMed PMID : 16077402. Epub 2005/08/04. eng.
[116] Sundar S., Novack V., Jervis K., et al. Influence of low tidal volume ventilation on time to extubation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology.* 2011 May;114(5):1102–1110 PubMed PMID : 21430518. Pubmed Central PMCID : 3500383.
[117] Beijers A.J., Roos A.N., Bindels A.J. Fully automated closed-loop ventilation is safe and effective in post-cardiac surgery patients. *Intensive Care Med.* 2014 May;40(5):752–753 PubMed PMID : 24577110.
[118] Abutbul A., Sviri S., Zbedat W., et al. À prospective comparison of the efficacy and safety of fully closed-loop control ventilation (Intellivent-ASV) with conventional ASV and SIMV modes. *S Afr J Crit Care.* 2014;30(1):28–32.
[119] Clavieras N., Wysocki M., Coisel Y., et al. Prospective randomized crossover study of a new closed-loop control system versus pressure support during weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology.* 2013 Sep;119(3):631–641 PubMed PMID : 23619172.
[120] Mireles-Cabodevila E., Hatipoglu U., Chatburn R.L. À rational framework for selecting modes of ventilation. *Respir Care.* 2013 Feb;58(2):348–366 PubMed PMID : 22710796.
[121] Dery R., Pelletier J., Jacques A., et al. Alveolar collapse induced by denitrogenation. *Can Anaesth Soc J.* 1965 Nov;12(6):531–557 PubMed PMID : 5865527.
[122] Johnston A.J., Steiner L.A., Gupta A.K., et al. Cerebral oxygen vasoreactivity and cerebral tissue oxygen reactivity. *Br J Anaesth.* 2003 Jun;90(6):774–786 PubMed PMID : 12765894.
[123] Floyd T.F., Clark J.M., Gelfand R., et al. Independent cerebral vasoconstrictive effects of hyperoxia and accompanying arterial hypocapnia at 1 ATA. *J Appl Physiol.* 2003 Dec;95(6):2453–2461 PubMed PMID : 12937024. eng.
[124] Floyd T.F., Ratcliffe S.J., Detre J.A., et al. Integrity of the cerebral blood-flow response to hyperoxia after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007 Apr;21(2):212–217 PubMed PMID : 17418734. Epub 2007/04/10. eng.
[125] Ronning O.M., Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? À quasi-randomized controlled trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 1999 Oct;30(10):2033–2037 PubMed PMID : 10512903.
[126] Claure N., D'Ugard C., Bancalari E. Automated adjustment of inspired oxygen in preterm infants with frequent fluctuations in oxygenation : a pilot clinical trial. *J Pediatr.* 2009 Nov;155(5):640–645 e1-2. PubMed PMID : 19595375.
[127] Claure N., Gerhardt T., Everett R., et al. Closed-loop controlled inspired oxygen concentration for mechanically ventilated very low birth weight infants with frequent episodes of hypoxemia. *Pediatrics.* 2001 May;107(5):1120–1124 PubMed PMID : 11331696. eng.
[128] Johannigman J.A., Branson R., Lecroy D., et al. Autonomous control of inspired oxygen concentration during mechanical ventilation of the critically injured trauma patient. *J Trauma.* 2009 Feb;66(2):386–392 PubMed PMID : 19204511. eng.
[129] Lellouche F., Hernert P., Jouvet P., et al. Automatic weaning of PEEP and FiO2 after cardiac surgery. *Intensive Care Med.* 2009;35:S237.
[130] Branson R.D., Johannigman J.A. What is the evidence base for the newer ventilation modes? *Respir Care.* 2004 Jul;49(7):742–760 PubMed PMID : 15222907.
[131] Jaber S., Delay J.M., Matecki S., et al. Volume-guaranteed pressure-support ventilation facing acute changes in ventilatory demand. *Intensive Care Med.* 2005 Sep;31(9):1181–1188 PubMed PMID : 16032424. eng.

[132] Lellouche F., Brochard L. Advanced closed loops during mechanical ventilation (PAV, NAVA, ASV, SmartCare™). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2009 Mar;23(1):81–93 PubMed PMID : 19449618.
[133] Verbrugghe W., Jorens P.G. Neurally adjusted ventilatory assist : a ventilation tool or a ventilation toy? *Respir Care.* 2011 Mar;56(3):327–335 PubMed PMID : 21255496.
[134] Vitacca M. New things are not always Better : proportional assist ventilation vs. pressure support ventilation. *Intensive Care Med.* 2003 Jul;29(7):1038–1040 PubMed PMID : 12918515.
[135] Hewlett A.M., Platt A.S., Terry V.G. Mandatory minute volume. À new concept in weaning from mechanical ventilation. *Anaesthesia.* 1977 Feb;32(2):163–169 PubMed PMID : 322535. eng.
[136] Hendrix H., Kaiser M.E., Yusen R.D., et al. *À randomized trial of automated versus conventional protocol-driven weaning from mechanical ventilation following coronary artery bypass surgery. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* 2006 Jun;29(6):957–963 PubMed PMID : 16520042. eng.

CHAPITRE 69

Ventilation non invasive : indications et résultats

A. Demoule; L. Brochard

Introduction

La ventilation non invasive (VNI) se définit comme une assistance ventilatoire délivrée sans recours à une prothèse endotrachéale, autrement dit sans intubation ni trachéotomie.

Contrairement à une idée répandue, la VNI est une technique extrêmement ancienne, c'est même historiquement la première forme d'assistance ventilatoire [1]. En effet, alors que la ventilation mécanique est née et s'est développée tout au long du XIX^{e} siècle, l'intubation endotrachéale ne fut inventée que dans les années cinquante, de façon à répondre à l'afflux majeur de patients atteints d'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) lors de l'épidémie de poliomyélite danoise (1952). L'intubation apportait alors de nombreuses avancées, la première étant un contrôle satisfaisant des voies aériennes supérieures. La VNI n'a pas disparu pour autant [2], mais les progrès nés de l'intubation l'ont temporairement fait oublier… jusqu'à la fin des années quatre-vingt.

C'est en effet à la fin des années quatre-vingt et au début des années quatre-vingt-dix que la VNI a connu un nouvel essor. Plusieurs études extrêmement solides ont alors démontré un clair bénéfice de cette thérapeutique dans deux pathologies : la décompensation de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et l'œdème pulmonaire aigu cardiogénique (OAP). Par la suite, de nombreux travaux ont étendu les indications de la VNI à une multitude d'autres causes d'IRA, comme les pneumonies, les détresses respiratoires aiguës post-extubation ou postopératoire.

Tous ces travaux ont suscité un véritable engouement des praticiens de réanimation pour la VNI, à tel point qu'en France, la proportion de patients ventilés ayant bénéficié d'une VNI ne cesse de croître. Elle est ainsi passée de 16 % en 1997 à 23 % en 2002 et finalement à 31 % en 2010 [3]. De plus, en excluant les patients ventilés avant l'admission, la proportion de VNI initiées en réanimation est passée de 35 % à 52 %. C'est un des rares exemples de thérapeutique qui ait, en réanimation, connu un tel succès.

Néanmoins, cet engouement des praticiens pour la VNI ne doit pas conduire à son utilisation excessive et dans n'importe quelles conditions. Non invasif n'est pas synonyme de non délétère, loin de là. La VNI a des indications et des contre-indications bien précises qui doivent être connues et respectées. Seul le respect de ces indications et contre indications permet d'offrir la VNI aux patients qui en bénéficient réellement, et ce en toute sécurité.

Grands principes et bénéfices de la VNI

Comme la ventilation sur sonde d'intubation, la VNI a pour but d'assister l'appareil respiratoire lorsque les charges auxquelles il est soumis dépassent ses capacités maximales d'adaptation.

L'objectif de cette assistance est de prévenir l'intubation. Il s'agit d'un bénéfice majeur puisque l'intubation est intrinsèquement source de multiples complications. Outre les complications mécaniques survenant lors de l'intubation elle-même et les séquelles à type de sténose trachéale, l'intubation s'accompagne d'une altération des mécanismes de défense régionaux qui favorise la survenue de pneumonies dites « acquises sous ventilation mécanique ». De fait, il est bien montré que, comparé à l'intubation, la VNI réduit l'incidence de ces pneumonies [4]. Probablement en raison de la plus grande autonomie des patients sous VNI, ce bénéfice s'étend à d'autres formes d'infection nosocomiale (urinaires, bactériémies…) [4]. De plus, la VNI s'affranchit des difficultés inhérentes au sevrage de la ventilation mécanique invasive. Son utilisation est de

ce fait associée à une réduction de la durée de séjour. Enfin, dans plusieurs indications, l'utilisation de la VNI permet une réduction de la mortalité.

À côté de ces bénéfices bien quantifiables, la VNI permet d'améliorer le confort des patients. Intermittente, elle autorise par exemple la poursuite de l'alimentation entre les séances.

Toutefois, la VNI ne se substitue pas à l'intubation. En effet, à de rares exceptions près, les études ayant démontré le bénéfice de la VNI ne l'ont pas comparée à l'intubation, mais à un « traitement médical standard ». L'intubation garde donc ses indications propres et la VNI n'a donc sa place qu'en association au traitement médical standard.

Enfin, il semble ici important de clarifier quelques points de terminologie. La VNI repose sur deux grandes modalités d'assistance ventilatoire. La première est la ventilation spontanée avec pression expiratoire positive (VS-PEP), dans laquelle une pression constante est continûment appliquée aux voies aériennes. Ce mode était dénommé CPAP (pour *continuous positive airway pressure*) ou PPC (pour pression positive continue) et ce terme peut être remplacé par VS-PEP. Sa réalisation ne nécessite pas de ventilateur mais des dispositifs dédiés. Ses indications sont aujourd'hui limitées. La seconde grande modalité regroupe toutes les formes d'assistance impliquant un ventilateur qui participe à la genèse du volume courant. La principale est la ventilation spontanée avec aide inspiratoire et pression expiratoire positive (VS-AI-PEP). Les termes « BiPAP » ou *bilevel*, fréquemment retrouvés dans la littérature et employés à tort désignent en général des VS-AI-PEP. Enfin, la ventilation assistée contrôlée (VAC) ainsi que d'autres modes ont été utilisés en VNI. Finalement, de façon récente se sont développées des techniques d'oxygénothérapie humidifiée à haut débit dont le bénéfice commence à être démontré et dont le rôle devra être précisé.

Principales contre-indications de la VNI ?

Pour la plupart, les contre-indications à l'utilisation de la VNI sont intuitives ou découlent du bon sens. Ces contre-indications telles qu'énoncées par la conférence de consensus figurent dans l'encadré 69.1 [5].

Encadré 69.1

Contre-indications de la VNI (d'après la conférence de consensus commune, 2006).

Environnement inadapté, expertise insuffisante de l'équipe
Patient non coopérant, agité, opposant à la technique
Intubation imminente (sauf VNI en préoxygénation)
Coma (sauf coma hypercapnique de l'insuffisance respiratoire chronique)
Épuisement respiratoire
État de choc, troubles du rythme ventriculaire graves
Sepsis sévère
Immédiatement après un arrêt cardio-respiratoire
Pneumothorax non drainé, plaie thoracique soufflante
Obstruction des voies aériennes supérieures (sauf apnées du sommeil, laryngotrachéomalacie)
Vomissements incoercibles
Hémorragie digestive haute
Traumatisme cranio-facial grave
Tétraplégie traumatique aiguë à la phase initiale

La décompensation de BPCO et l'OAP cardiogénique : les indications claires de la VNI

Les données de la littérature montrent très clairement que l'indication de la VNI dans la décompensation de BPCO et dans l'OAP cardiogénique repose sur des preuves solides et cette réalité est admise par les praticiens [6]. Les principales indications de la VNI sont détaillées dans le tableau 69.1.

Tableau 69.1

Indications de la VNI (d'après la conférence de consensus commune, 2006).

Nature de l'IRA	Niveau de recommandation	
IRA des pathologies respiratoires chroniques		
Décompensation de BPCO	G1 +	Indication si pH < 7,35
Autres pathologies respiratoires chroniques		
Mucoviscidose	G2 +	
IRC restrictive dont neuromusculaire	G2 +	
Syndrome obésité hypoventilation	Pas de conclusion possible	
Asthme aigu grave	Pas de conclusion possible	
OAP cardiogénique	G1 +	En complément du traitement médical
IRA de novo		
IRA hypoxémique de l'immunodéprimé	G2 +	
pneumonie hypoxémiante SDRA	G2 –	Bénéfice de la VNI à évaluer précocement
Autres indications		
Post-extubation		
IRA post-extubation	G2 –	Potentiellement délétère chez le patient non BPCO
Prévention d'une IRA post-extubation	G2 +	
Sevrage de la ventilation invasive	G2 +	Patient BPCO
Postopératoire		
Curatif	G2 +	Résection pulmonaire, transplantation d'organe
Prophylactique	G2 +	Chirurgie abdominale et de l'aorte
Oxygénation préintubation	G2 +	
Endoscopie bronchique	G2 +	
Limitation thérapeutique	G2 +	

Niveau de recommandation selon le système GRADE : il faut faire (G1 +) ou il ne faut pas faire (G1 −) ; il faut probablement faire (G2 +) ou il ne faut probablement pas faire (G2 −).

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive, IRA : insuffisance respiratoire aiguë, IRC : insuffisance respiratoire chronique, OAP : œdème aigu pulmonaire, SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte.

Décompensation de BPCO

La décompensation de BPCO est certainement l'indication de la VNI qui repose sur les preuves les plus solides. Dans cette pathologie, l'indication de la VNI naît de fondements physiopathologiques robustes. Ainsi, en compensant la pression expiratoire positive intrinsèque (PEPi) et en diminuant la pression que doivent développer les muscles inspiratoires pour produire un volume courant, la VNI réduit le travail respiratoire et permet la correction de l'acidose ventilatoire [7].

Ces fondements physiologiques robustes ont motivé la réalisation d'au moins huit études randomisées contrôlées dont les résultats montrent en général un net bénéfice de la VNI quant à la réduction du taux

d'intubation, mais aussi et surtout de la mortalité [8]. De plus, au moins trois méta-analyses confirment que, adjointe au traitement médical conventionnel de la décompensation de BPCO, l'utilisation de la VNI est associée à une réduction de la mortalité et à un moindre recours à l'intubation endotrachéale [9–11]. Ce bénéfice ne concerne toutefois que les décompensations sévères ou en tout cas caractérisées par un pH < 7,35 [11]. En effet, dans les deux études conduites chez des patients ayant un pH > 7,35, la VNI n'apportait aucun bénéfice [11], probablement parce qu'il faut un certain niveau de sévérité pour bénéficier de ce traitement.

L'encéphalopathie hypercapnique, même sévère, n'est pas une contre-indication à la VNI dans la décompensation de BPCO. Deux études randomisées ayant inclus environ 50 % de patients présentant une encéphalopathie sévère ont montré que la VNI pouvait prévenir l'intubation [12, 13]. De plus, des études cas-témoin ont montré la faisabilité et le bénéfice de la VNI chez ces patients, ce même en présence d'un coma [14–16]. Ainsi, dans une population présentant une altération de la vigilance marquée et une acidose ventilatoire sévère, l'amélioration de la vigilance et la régression de l'acidose et de l'hypercapnie dans la première heure suivant l'instauration de la VNI semblent être de bons facteurs prédictifs de succès de la technique [16]. Le taux d'échec de la VNI chez les patients présentant une altération de la vigilance semble avoisiner 35 %, ce qui est supérieur au taux d'échec retrouvé chez les patients BPCO sans anomalies de la vigilance [14, 15]. La BPCO intègre donc deux exceptions aux règles régissant la pratique de la VNI : le coma n'est pas une contre-indication et la VNI peut donc être employée comme une alternative à l'intubation dans cette indication.

Au-delà des essais contrôlés multicentriques, les études de cohorte, souvent de taille considérable, confirment l'augmentation de l'utilisation de la VNI dans la « vraie vie ». Ainsi une étude rétrospective conduite sur plus de 7 millions d'admissions pour exacerbation de BPCO entre 1998 et 2008 aux États-Unis montre une augmentation du recours à la VNI : de 1 % à 4,5 % des admissions, soit un gain de 462 % [17]. Dans une cohorte plus modeste, le taux d'utilisation de la VNI a cru de 15 % par an entre 2001 et 2011 ; les patients âgés et blancs recevaient proportionnellement plus fréquemment une VNI [18]. En France, le taux d'utilisation de la VNI est bien plus élevé qu'outre-Atlantique. Les données issues de la base de données réunissant les réanimations d'Île-de-France montrent entre 1998 et 2010 une augmentation du taux d'utilisation de la VNI de 18 à 49 %, ce avec un effet « case volume » : les réanimations qui prenaient en charge le plus grand nombre de patients pour décompensation de BPCO offraient à leur patient une probabilité plus élevée de se voir offrir de la VNI et, de ce fait, une meilleure survie [19].

Cette description positive du bénéfice de la VNI dans les IRA des BPCO ne doit pas faire oublier que le succès de la technique n'est pas systématique. Il existe notamment des patients en échec « tardif », de la VNI, même intensive. Il s'agirait plutôt de patient porteur d'un handicap sévère et leur pronostic semble plutôt mauvais [20].

En dehors de la BPCO, il existe de nombreuses pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser sur un mode similaire : grandes obésités, mucoviscidose, déformations thoraciques majeures, maladies neuromusculaires… La VNI est souvent utilisée comme traitement des IRA résultant de la décompensation de ces pathologies. Néanmoins, les preuves de son bénéfice sont moins solides que dans la décompensation de BPCO et l'efficacité de la VNI varie selon la maladie sous-jacente [21]. À titre d'exemple, la VNI améliore les échanges gazeux et pourrait prévenir l'intubation dans les IRA des patients atteints de cypho-scoliose [22] ou de maladies neuromusculaires [22, 23]. Dans ce dernier cas, il convient d'apporter une attention particulière au désencombrement [24]. La VNI semble aussi bénéfique dans le traitement de l'IRA des patients atteints de mucoviscidose ou d'autres formes de dilatation des bronches où elle est associée à une moindre mortalité [25, 26], mais avec un taux d'échec supérieur à celui observé dans la décompensation de BPCO. En revanche, des données récentes montrent un taux de succès élevé (proche de 90 %) dans le syndrome obésité-ventilation, avec un bénéfice cette fois supérieur à celui observé dans la décompensation de BPCO [27].

L'utilisation de la VNI reste controversée dans l'asthme aigu grave. Une étude observationnelle a montré que la VNI améliorait les échanges gazeux et réduisait le risque d'intubation [28]. La seule étude randomisée a inclus des patients en réalité peu sévères et a montré une diminution du taux d'hospitalisation [29]. Une autre série a montré de manière plus convaincante l'intérêt de la VNI chez des patients s'aggravant progressivement sous traitement médical adapté [30]. À la lumière de ces données, il est donc difficile de recommander l'usage systématique de la VNI dans l'asthme aigu grave [31].

Œdème pulmonaire aigu cardiogénique

L'œdème pulmonaire aigu cardiogénique est l'une des indications les plus anciennes de la VNI [32]. Cette indication repose sur des bases physiopathologiques fortes. En ventilation spontanée, l'application d'une VS-PEP à des patients en OAP augmente l'index cardiaque et le volume d'éjection systolique [33] en cas d'altération préexistante de la fonction systolique et diminue le volume télédiastolique du ventricule gauche

en cas de fonction systolique préservée [34]. De plus, sur le plan respiratoire, la VS-PEP augmente la capacité résiduelle fonctionnelle, améliore les échanges gazeux et diminue les résistances bronchiques ainsi que le travail ventilatoire [35, 36]. L'application supplémentaire d'une aide inspiratoire (VS-AI-PEP) réduit le travail ventilatoire comparé à la VS-PEP seule [37].

Chez les patients admis pour OAP cardiogénique, le bénéfice de la VS-PEP quant à la réduction du taux d'intubation est démontré par trois études randomisées contrôlées [38, 39]. S'il existe des données contradictoires dans la littérature, celles-ci doivent être interprétées avec précaution car issues d'études dont la méthodologie est discutable [40]. L'adjonction d'une pression positive inspiratoire (VS-AI-PEP) est elle aussi associée à une diminution du taux d'intubation, comparée au seul traitement médical [41]. Néanmoins, ce bénéfice semble surtout profitable au sous-groupe des patients hypercapniques [42]. Dans deux travaux, la VS-AI-PEP était associée à une plus forte incidence des syndromes coronariens aigus ce qui a fait craindre un effet potentiellement délétère de cette thérapeutique sur la perfusion coronaire des patients en OAP [43, 44]. Toutefois, ces données n'ont pas été retrouvées par les études ayant ultérieurement comparé la VS-PEP et la VS-AI-PEP dans l'OAP [45, 46]. Elles renforcent cependant l'idée que, dans l'OAP cardiogénique, la VNI ne doit venir qu'en complément d'un traitement médical optimal incluant l'administration intraveineuse de dérivés nitrés et ne doit en aucun cas retarder l'instauration de ce traitement. Ces différents essais montrent assurément un bénéfice clair de la VNI quant à la prévention de l'intubation.

Enfin, plusieurs méta-analyses successives sont venues confirmer le bénéfice de la VNI dans l'IRA des OAP cardiogéniques. Elles mettent en évidence un bénéfice global de la VNI (VS-PEP et VS-AI-PEP) sur la mortalité en réanimation [47–49], mais aucune d'entre elles n'a fermement montré un impact bénéfique clair de la VNI sur la mortalité hospitalière. De plus, une étude de cohorte récente a montré une absence de bénéfice de la VNI sur la mortalité hospitalière dans l'OAP cardiogénique [50]. L'une des explications possibles tient au fait que le pronostic de la maladie sous-jacente, à savoir l'insuffisance cardiaque, est très mauvais. Ceci est d'autant plus vrai que cette insuffisance cardiaque est sévère, ce qui est souvent le cas lorsque surviennent des OAP. De ce fait, la mortalité à moyen terme de patients admis pour OAP est élevée. Ceci n'empêche pas la VNI d'améliorer la survie à très court terme (en réanimation).

Il existe donc, dans l'OAP, un bénéfice de la VNI quant à la prévention de l'intubation. L'utilisation de cette thérapeutique semble de plus être associée à une réduction de la mortalité en réanimation, mais pas hospitalière. Enfin, l'OAP est la seule forme d'IRA dans laquelle deux modalités d'administration de la VNI, la VS-PEP et la VS-AI-PEP, ont fait la preuve de leur efficacité.

Insuffisance respiratoire aiguë *de novo* : un bénéfice dans des populations bien sélectionnées

Le bénéfice de la VNI est plus débattu chez les patients présentant une IRA *de novo*, c'est-à-dire sur un poumon préalablement sain et en l'absence d'OAP. Cette vaste catégorie regroupe les pneumonies infectieuses et d'inhalation, les syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA), les pneumonies de l'immunodéprimée, les atélectasies, les traumatismes thoraciques, des détresses respiratoires postopératoires, etc. Les études évaluant le bénéfice de la VNI dans l'IRA *de novo* mélangent ainsi un nombre considérable de pathologies en réalité bien différentes. Ces pathologies ne sont pas comparables et les mélanger rend extrêmement difficile la lecture des résultats. À titre d'exemple, Confalonieri *et al.* retrouvent un bénéfice de la VNI dans les pneumonies infectieuses communautaires, mais ce bénéfice n'est en réalité attribuable qu'à la sous-population des patients porteurs d'une BPCO sous-jacente, c'est-à-dire ventilés pour une décompensation de BPCO [51]… À l'inverse, Jolliet *et al.* retrouvent un taux d'intubation bien supérieur dans une population de pneumonies communautaires dépourvue de BPCO [52]. On note aussi avec intérêt que plusieurs études évaluant le bénéfice de la VNI dans l'IRA *de novo* incluent des OAP cardiogéniques. C'est par exemple le cas des études de Ferrer *et al.* [53] et d'Antonelli *et al.* [54, 55] qui incluent respectivement 28 % et 18 % d'OAP cardiogéniques. Il est évidemment possible que, dans ces études, une partie du bénéfice global de la VNI soit en réalité attribuable à la population des patients ventilés pour un OAP cardiogénique.

Si, en général, l'utilisation de la VNI dans les IRA *de novo* est associée à une réduction du risque d'intubation, elle n'est associée à une réduction de mortalité que dans des populations de patients hautement sélectionnés. Cette sélection peut s'opérer selon la pathologie sous-jacente. C'est par exemple le cas des patients immunodéprimés, qu'il s'agisse de patients d'hématologie [56] ou admis en postopératoire d'une greffe d'organe solide [57]. Dans ces populations, l'utilisation de la VNI est associée à une réduction du risque d'intubation et, surtout, à une réduction du risque de mortalité. Il est fort probable que ce bénéfice soit lié au fait qu'il s'agit de populations dans lesquelles l'intubation était associée à une mortalité considérable. Tout ce qui pouvait l'éviter était donc susceptible d'avoir un bénéfice sur la survie. Il faut cependant noter que le pronostic des malades d'oncohématologie intubés en réanimation s'est globalement amélioré [58].

L'intubation chez ces patients n'a probablement plus un pronostic aussi péjoratif que jadis et l'éviter au prix d'une VNI poussée au-delà de certaines limites n'est probablement pas justifié, ce d'autant plus que de récentes données remettent en cause le bénéfice de la VNI dans cette population [59]. De nouvelles études sont en cours [60], notamment dans le but d'évaluer si les bénéfices de la VNI chez les patients immunodéprimés ne résultent pas de la prise en charge précoce de patients modérément sévères. La sélection des patients peut aussi porter sur la restriction des critères d'inclusion des patients dans les études qui multiplient les critères d'exclusion, ce qui a pour avantage d'inclure une population homogène, mais pour inconvénient d'aboutir à une étude comparant des patients bien différents de ceux que les praticiens prennent en charge dans leur activité quotidienne [53]. Finalement, les principales données issues de la littérature montrent que la VNI pourrait être bénéfique chez les patients les moins sévères, mais est associée à une surmortalité chez les patients les plus sévères.

C'est précisément ce que retrouvent les études conduites dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA). Le taux d'échec de la VNI y est d'environ 50 %, ce qui est considérablement plus élevé que dans des indications telles que la décompensation de BPCO ou l'OAP cardiogénique [61–63]. La VNI dans le SDRA semble associée à un pronostic acceptable dans les formes légères, mais pas dans les formes modérées et encore moins dans les formes sévères [62].

Les résultats de la méta-analyse de Keenan *et al.* confirment que le bénéfice de la VNI dans l'IRA *de novo* est limité à des populations sélectionnées [64]. Lorsque la méta-analyse inclut sans restriction les huit principaux essais ayant évalué le bénéfice de la VNI dans l'IRA *de novo* [51, 53, 56, 57, 65–68], elle retrouve globalement un bénéfice de la VNI quant à la prévention de l'intubation et quant à la mortalité. Néanmoins, lorsque cette même méta-analyse exclut les études ayant inclus des patients BPCO ou ventilés pour un OAP cardiogénique, ce qui la restreint aux patients présentant une IRA *de novo* « pure », le bénéfice de la VNI sur la mortalité s'estompe.

Finalement, les données issues d'enquêtes multicentriques, très en faveur du bénéfice de la VNI dans les décompensations de BPCO et dans l'OAP cardiogénique, sont plus mitigées quant aux patients admis pour une IRA *de novo*. L'IRA *de novo* est en effet un facteur prédictif indépendant d'échec de la VNI [3]. De plus, l'échec de la VNI est indépendamment associé à une surmortalité chez les patients ventilés pour une IRA *de novo* alors qu'il ne l'est pas chez les patients ventilés pour une décompensation de BPCO ou un OAP cardiogénique [69]. Ainsi, dans l'IRA *de novo*, les patients intubés en échec de VNI sont exposés à un risque plus élevé de mortalité. Les raisons de cette surmortalité associée à l'échec de la VNI ne sont pas claires : retard à l'intubation conduisant à une intubation en catastrophe, volotraumatisme secondaire aux volumes courants très élevés délivrés chez ces patients lors de la VNI. Enfin, les données issues de plusieurs cohortes montrent que, si l'impact global de la VNI est bénéfique dans la décompensation de BPCO, il est neutre dans l'IRA *de novo* [69]. Le but de ces propos n'est surtout pas d'occulter le bénéfice potentiel de la VNI dans l'IRA *de novo*, mais plutôt d'inviter le clinicien à la plus grande prudence et, surtout, à ne pas retarder l'intubation en cas d'échec de la VNI.

Comment conduire une VNI chez un patient présentant une IRA *de novo*. Soyons pragmatiques ! Si le patient présente une défaillance respiratoire très sévère ou si d'autres défaillances (notamment neurologique et hémodynamique) accompagnent la défaillance respiratoire, il ne semble pas raisonnable d'entreprendre une VNI. Ainsi, il est déraisonnable de débuter une VNI chez des patients présentant une défaillance respiratoire si sévère que le rapport PaO2/FiO2 est < 300 mmHg ou chez qui une altération de la vigilance ou une hypotension artérielle, voire pire, un état de choc s'associe à la défaillance respiratoire. Chez les autres patients, l'instauration d'une VNI peut se discuter à la condition de réévaluer l'évolution du patient après une heure de VNI, puis de façon régulière. En l'absence d'amélioration franche ou en cas de mauvaise tolérance ou de dépendance à la VNI, l'intubation s'impose.

VNI au décours de l'extubation et lors du sevrage

L'utilisation de la VNI en post-extubation a pour objectif principal de faciliter le sevrage et de prévenir la réintubation. Son utilisation a été évaluée dans 3 situations bien distinctes : 1) pour faciliter l'extubation des patients qui sont en échec de sevrage. Le patient réunit tous les critères prérequis du sevrage, mais il a échoué l'épreuve de sevrage. Malgré l'échec de cette épreuve, le patient est tout de même extubé et reçoit de la VNI intensive au décours. Cette stratégie a été évaluée essentiellement chez des patients insuffisants respiratoires chroniques. C'est la VNI dite « facilitatrice » ; 2) pour prévenir la survenue d'une détresse respiratoire. Le patient réunit tous les critères prérequis du sevrage et a réussi l'épreuve de sevrage sans signes de mauvaise tolérance. Dans ce cas, la VNI est débutée immédiatement après l'extubation avec pour objectif de prévenir la survenue d'une détresse respiratoire aiguë. C'est la VNI dite « prophylactique ». Elle est appliquée chez des patients à fort risque de détresse respiratoire aiguë post-extubation comme par exemple ceux présentant une hypercapnie au décours de l'extubation ; 3) pour traiter une détresse

respiratoire aiguë déjà installée dans les suites de l'extubation. Dans ce dernier cas, le patient a été extubé après avoir réussi l'épreuve de sevrage et développe secondairement une détresse respiratoire. La VNI est alors entreprise avec pour objectif de traiter cette détresse respiratoire. Cette stratégie dénommée VNI « curative » est potentiellement dangereuse et risque de retarder la réintubation sans pour autant l'éviter.

Dans une enquête récente réalisée en France, 10 % des patients recevaient de la VNI dans les suites de l'extubation, 65 % dans une stratégie curative et 35 % dans une stratégie prophylactique.

VNI facilitatrice : faciliter l'extubation des patients en échec de sevrage

La VNI facilitatrice post-extubation a été évaluée presque exclusivement chez des patients BPCO ou insuffisants respiratoires chroniques en situation de sevrage difficile, c'est-à-dire ayant échoué au moins une épreuve de ventilation spontanée [70–73]. Globalement, ces études montrent que, malgré l'échec de l'épreuve de sevrage, la VNI facilitatrice n'est pas associée à une augmentation du taux de réintubation, mais est en revanche associée à une diminution de la durée d'intubation [70–73]. Le bénéfice de la VNI sur la durée totale de ventilation, de séjour en réanimation, ainsi que sur la mortalité reste peu clair. De plus, la VNI facilitatrice ne semble pas bénéfique chez les patientes indemnes d'affection respiratoire chronique sous-jacente [74, 75].

En pratique, le bénéfice de la VNI pour faciliter l'extubation des patients porteurs d'une maladie respiratoire chronique en échec lors de l'épreuve de ventilation spontanée n'est pas établi de façon certaine, mais peut être discuté chez les patients porteurs d'une maladie respiratoire chronique sous-jacente, notamment une BPCO.

VNI prophylactique : prévenir la détresse respiratoire aiguë post-extubation chez les patients à risque

Trois études ont montré que la VNI prophylactique réduisait l'incidence des détresses respiratoires aiguës post-extubation chez les patients à haut risque de détresse, notamment les patients hypercapniques [76–78]. Toute la complexité réside dans la difficulté de déterminer des critères définissant la population des patients « à risque » d'être réintubés. Il semble que les patients qui bénéficient le plus de cette stratégie sont ceux âgés de plus 65 ans, ayant un score de gravité élevé en début de sevrage ainsi que ceux intubés pour insuffisance cardiaque [76–78]. Toutefois, la VNI prophylactique ne réduit la mortalité que chez les patients hypercapniques. La même équipe a donc conduit une troisième étude conduite cette fois-ci exclusivement chez des patients hypercapniques [76–78]. Il est important de noter qu'une très large étude n'ayant pas sélectionné des patients à fort risque de détresse respiratoire aiguë post-extubation s'est avérée négative [79].

Les résultats de ces études prospectives sont confirmés par les résultats d'une récente analyse de cohorte qui montrent que l'application systématique d'une VNI prophylactique post-extubation chez les patients âgés de plus de 65 ans et chez ceux ayant une maladie cardiaque ou respiratoire sous-jacente permet de diminuer le taux le taux de réintubation dans les 7 jours suivant l'extubation de 28 % à 15 % [80].

En pratique, l'utilisation de la VNI prophylactique post-extubation semble bénéfique chez les patients hypercapniques et chez ceux ayant une maladie respiratoire ou cardiaque chronique sous-jacente. En revanche, elle ne semble pas bénéfique chez les patients sans facteur de risque d'échec d'extubation.

VNI curative pour traiter une détresse respiratoire en post-extubation

L'objectif de la VNI curative post-extubation est de traiter une détresse respiratoire aiguë survenant dans les suites de l'extubation. Cette stratégie est potentiellement dangereuse et risque de retarder la réintubation sans pour autant l'éviter.

À ce jour, seules deux études randomisées contrôlées multicentriques ont été publiées [66, 81]. Les résultats ne montrent aucun bénéfice de la VNI curative quand à la prévention de la réintubation. Pire, dans l'une de ces deux études, la réintubation était plus tardive dans le groupe VNI (12 h *vs* 2 h) et la mortalité tendait à y être plus élevée [81]. Cette stratégie pourrait donc augmenter la mortalité en retardant la réintubation. Une limite de ces études est que les patients insuffisants respiratoires chroniques n'y étaient presque pas représentés dans les deux études citées plus haut (aucun dans la première et 10 % dans la seconde) et leurs résultats sont donc difficilement applicables à cette population.

En pratique, l'utilisation de la VNI curative comme traitement de la détresse respiratoire aiguë post-extubation n'a aucun avantage démontré. Son utilisation pourrait éventuellement être envisagée pour une durée courte (maximum 4 h) chez les patients hypercapniques ayant une insuffisance respiratoire chronique sous-jacente.

VNI dans le postopératoire

L'utilisation de la VNI repose sur des bases physiopathologiques assez claires : la chirurgie thoracique ou abdominale combinée à la douleur postopératoire et à l'impact de l'anesthésie conduit, d'une part, à une perte de volume gazeux pulmonaire source d'atélectasies et, d'autre part, à une dysfonction diaphragmatique [82]. Cette altération de la fonction respiratoire est potentiellement majorée par certaines comorbidités comme une obésité ou une BPCO sous-jacente. Ce déséquilibre charge-capacité expose le patient à la survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë. Dans le contexte postopératoire, la VNI peut être appliquée de façon curative pour traiter une détresse respiratoire aiguë constituée ou de façon prophylactique pour prévenir la survenue d'une IRA chez un patient à risque, que ce soit du fait de son terrain propre ou de la nature de la chirurgie [83].

VNI postopératoire prophylactique

En postopératoire comme en post-extubation, la VNI prophylactique semble plus prometteuse que la VNI curative.

En chirurgie abdominale la VS-PEP prophylactique débutée en cas d'hypoxémie une heure après l'intubation et administrée au moyen d'un casque permet de réduire le taux d'intubation et les complications infectieuses sans diminuer de façon significative la durée de séjour en réanimation [84]. Toutefois, aucune étude n'a montré de réel bénéfice d'une VNI appliquée de façon systématique [85].

En postopératoire de cure d'anévrisme thoraco-abdominal, la VS-PEP administrée au masque nasal de façon systématique réduit l'incidence des complications respiratoires et la durée de séjour hospitalier [86]. Des résultats similaires sont retrouvés après chirurgie de résection pulmonaire pour cancer [87].

En ce qui concerne la chirurgie de résection pulmonaire programmée, l'institution d'une VNI prophylactique 15 jours avant la chirurgie dans le cadre d'un programme de préparation globale améliore la fonction respiratoire [88]. En revanche, ni cette intervention ni l'administration postopératoire systématique d'une VNI ne préviennent la survenue d'une détresse respiratoire et l'intubation qui en résulte [89].

Enfin, en chirurgie cardiaque, l'application prophylactique d'une VS-PEP au décours de l'extubation diminue l'incidence des complications postopératoires sans toutefois diminuer la durée de séjour en réanimation ou hospitalière [90].

VNI postopératoire curative

Le bénéfice de la VNI postopératoire curative n'est montré que dans des populations très sélectionnées et plus particulièrement dans lesquelles la mortalité associée à la réintubation est élevée.

C'est ainsi que la VNI curative apporte un bénéfice en postopératoire de chirurgie de résection pulmonaire [65], de transplantation d'organe solide (rein, foie et poumon) [57] et de résection de cancer de l'œsophage [91]. En dehors de ces rares indictions, le bénéfice de la VNI postopératoire curative n'est pas montré. Il est important de garder à l'esprit que la survenue d'une détresse respiratoire aiguë postopératoire doit avant tout faire suspecter une complication en rapport avec le site opératoire, laquelle contre-indique bien évidemment la VNI. Dans ce contexte, l'instauration d'une VNI ne doit en aucun cas retarder ou compromettre la prise en charge d'une telle complication.

VNI et limitation thérapeutique

La VNI peut s'intégrer au sein de procédures de limitation et d'arrêt des thérapeutiques lorsque l'intubation n'est pas souhaitée, que cette décision soit proposée par l'équipe médicale ou résulte d'un refus du patient [92]. Deux études de cohorte rapportent une mortalité hospitalière de 40 à 60 % [93, 94]. Une toux efficace, une vigilance préservée ainsi qu'un OAP cardiogénique ou une décompensation de BPCO comme cause de l'IRA semblent associés à un meilleur pronostic [93, 94]. En revanche, une IRA *de novo*, un cancer en phase terminale et une IRA post-extubation semblent, dans ce contexte, associés à un taux d'échec et à une mortalité élevés [94].

La VNI dans le contexte de limitation thérapeutique et de fin de vie relève en réalité de deux concepts et stratégies distincts : d'un côté la VNI chez les patients faisant l'objet d'une limitation thérapeutique relative à l'intubation, de l'autre la VNI compassionnelle chez les patients en fin de vie. Des données récentes suggèrent que parmi les patients recevant de la VNI en France et en Belgique, 17 % font l'objet d'une limitation thérapeutique sur l'intubation et 9 % la reçoivent à titre compassionnel [95]. Au total, 26 %, soit plus d'un quart des patients recevant de la VNI, font l'objet d'une mesure de limitation voir d'arrêt des thérapeutiques, ce qui est considérable. Les objectifs thérapeutiques et les moyens à mettre en œuvre pour

conduire une VNI en contexte de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques a fait l'objet d'un document de la Society of Critical Care Medicine [96].

La VNI chez les patients faisant l'objet d'une limitation sur l'intubation n'est pas associée à une diminution de la qualité de vie à distance de l'hospitalisation. De plus, les patients ayant fait l'objet d'une limitation, tout comme leurs proches, ne présentent pas des niveaux d'anxiété et dépression plus élevés ni de plus fréquents tableaux évocateurs de syndrome de stress post-traumatique. Ces données suggèrent donc que, si les patients survivent à une VNI délivrée dans un contexte de limitation relative à l'intubation, leur qualité de vie n'est pas altérée.

Dans le contexte de la fin de vie, la VNI peut aussi être proposée à titre compassionnel, mais cette indication fait l'objet de vives controverses. D'un côté, la VNI pourrait, en diminuant la dyspnée, être source de confort. Elle pourrait aussi entourer le processus de deuil [97]. Néanmoins, il est licite de se demander si la qualité de la vie ainsi prolongée est réellement satisfaisante [92]. Une étude multicentrique ayant comparé la VNI à l'oxygène dans la fin de vie a montré une régression plus rapide et plus marquée de la dyspnée dans le groupe de patients recevant de la VNI, ce notamment chez les patients hypercapniques [98]. La VNI permettait de réduire la consommation de morphine mais était à l'opposé une source d'effets secondaires intrinsèques tels qu'une mauvaise tolérance du masque ou un niveau élevé d'anxiété. De plus, à distance du séjour, les proches des patients ayant reçu de la VNI à titre compassionnel présentent plus fréquemment des signes évocateurs de syndrome de stress post-traumatique que les patients ayant reçu de la VNI en dehors de ce contexte [99].

VNI et gestes invasifs

Préoxygénation en VNI avant intubation endotrachéale

Une étude a récemment souligné l'intérêt de la VNI dans la préoxygénation des patients sévèrement hypoxémiques avant intubation en séquence rapide. Dans cette étude, comparée à la préoxygénation au masque à réserve, la VNI permettait de prévenir les désaturations sévères [100].

VNI au cours de la fibroscopie bronchique

Réaliser une fibroscopie bronchique avec lavage bronchoalvéolaire chez un malade très hypoxémique est un geste « à risque » qui peut précipiter une IRA et conduire à une intubation. Néanmoins, la fibroscopie bronchique peut être bénéfique en apportant un diagnostic permettant l'optimisation du traitement, notamment chez les patients immunodéprimés.

Deux études de faisabilité ont montré la possibilité de réaliser une endoscopie bronchique chez des malades sous VNI, soit au travers d'un masque nasobuccal [101], soit au travers d'un casque [102]. Deux études randomisées incluant de petits effectifs, l'une en VS-PEP [103], l'autre en VS-AI-PEP [104], ont par la suite montré que, comparée à l'administration d'oxygène seul, la VNI augmentait la tolérance de l'endoscopie bronchique et diminuait la probabilité d'intubation dans les 6 heures. Dans ces deux études, la VNI était débutée 5 à 10 minutes avant l'examen puis poursuivie au moins 30 minutes après.

Conclusion

En une décennie, la VNI s'est affirmée comme une thérapeutique majeure de l'IRA. Pour des causes d'IRA telles que la décompensation de BPCO ou l'OAP cardiogénique, la VNI est maintenant le traitement de première ligne et permet de réduire le risque d'intubation voir, dans certains cas, la mortalité et la durée de séjour. Le bénéfice est moins clair dans l'IRA *de novo* où son échec est associé à une surmortalité. Enfin, la VNI post-extubation et postopératoire, toutes deux en pleine expansion, s'avère d'autant plus bénéfique qu'elles sont administrées de façon prophylactique. Quoi qu'il en soit, la VNI, comme toute thérapeutique, connaît un certain nombre de contre-indications qu'il convient de respecter afin de la pratiquer en toute sécurité. Enfin, la pratique de la VNI nécessite une expérience que chacun doit acquérir et ne se conçoit que dans un environnement adapté.

Références

[1] Mehta S., Hill N.S. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:540–577.

[2] Sadoul P., Aug M., Gay R. Traitement par ventilation instrumentale de 100 cas d'insuffisants respiratoires chroniques. *Bull Eur Physiopathol Respir Care.* 1965;1:549 49.

[3] Demoule A., Girou E., Richard J.C., et al. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2006;32:1747–1755.
[4] Girou E., Schortgen F., Delclaux C., et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *Jama.* 2000;284:2361–2367.
[5] Conférence de consensus commune. Ventilation Non-Invasive au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë (nouveau-né exclu). *Réanimation.* 2006;6.
[6] Burns K.E., Sinuff T., Adhikari N.K., et al. Bilevel noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure: survey of Ontario practice. *Crit Care Med.* 2005;33:1477–1483.
[7] Carrey Z., Gottfried S.B., Levy R.D. Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation. *Chest.* 1990;97:150–158.
[8] Brochard L., Mancebo J., et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 1995;333:817–822.
[9] Lightowler J.V., Wedzicha J.A., Elliott M.W., et al. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326:185.
[10] Ram F.S., Picot J., Lightowler J., et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 CD004104.
[11] Keenan S.P., Sinuff T., Cook D.J., et al. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med.* 2003;138:861–870.
[12] Honrubia T., Garcia Lopez F.J., Franco N., et al. Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure: a multicenter, randomized controlled trial. *Chest.* 2005;128:3916–3924.
[13] Conti G., Antonelli M., Navalesi P., et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med.* 2002;28:1701–1707.
[14] Scala R., Nava S., Conti G., et al. Noninvasive versus conventional ventilation to treat hypercapnic encephalopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med.* 2007;33:2101–2108.
[15] Scala R., Naldi M., Archinucci I., et al. Noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute exacerbations of COPD and varying levels of consciousness. *Chest.* 2005;128:1657–1666.
[16] Diaz G.G., Alcaraz A.C., Talavera J.C., et al. Noninvasive positive-pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest.* 2005;127:952–960.
[17] Chandra D., Stamm J.A., Taylor B., et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:152–159.
[18] Stefan M.S., Shieh M.S., Pekow P.S., et al. Trends in Mechanical Ventilation among Patients Hospitalized with Acute Exacerbation of COPD in the United States, 2001 to 2011. *Chest.* 2014.
[19] Dres M., Tran T.C., Aegerter P., et al. Influence of ICU case-volume on the management and hospital outcomes of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *Crit Care Med.* 2013;41:1884–1892.
[20] Moretti M., Cilione C., Tampieri A., et al. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax.* 2000;55:819–825.
[21] Phua J., Kong K., Lee K.H., et al. Noninvasive ventilation in hypercapnic acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease vs. other conditions: effectiveness and predictors of failure. *Intensive Care Med.* 2005;31:533–539.
[22] Finlay G., Concannon D., McDonnell T.J. Treatment of respiratory failure due to kyphoscoliosis with nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV). *Ir J Med Sci.* 1995;164:28–30.
[23] Servera E., Sancho J., Zafra M.J., et al. Alternatives to endotracheal intubation for patients with neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005;84:851–857.
[24] Bach J.R., Ishikawa Y., Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest.* 1997;112:1024–1028.
[25] Texereau J., Jamal D., Choukroun G., et al. Determinants of mortality for adults with cystic fibrosis admitted in Intensive Care Unit: a multicenter study. *Respir Res.* 2006;7:14.
[26] Phua J, Ang YL, See KC, *et al.* Noninvasive and invasive ventilation in acute respiratory failure associated with bronchiectasis. Intensive Care Med. 36: 638-47.
[27] Carrillo A., Ferrer M., Gonzalez-Diaz G., et al. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:1279–1285.

[28] Meduri G.U., Cook T.R., Turner R.E., et al. Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest.* 1996;110:767–774.
[29] Soroksky A., Stav D., Shpirer I. A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest.* 2003;123:1018–1025.
[30] Fernandez M.M., Villagra A., Blanch L., et al. Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus. *Intensive Care Med.* 2001;27:486–492.
[31] Ram F.S., Wellington S., Rowe B., et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 CD004360.
[32] Barach A., Martin J., Eckman M. Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med.* 1938;12:754–795.
[33] Bradley T.D., Holloway R.M., McLaughlin P.R., et al. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:377–382.
[34] Bendjelid K., Schutz N., Suter P.M., et al. Does continuous positive airway pressure by face mask improve patients with acute cardiogenic pulmonary edema due to left ventricular diastolic dysfunction? *Chest.* 2005;127:1053–1058.
[35] Lenique F., Habis M., Lofaso F., et al. Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:500–505.
[36] Katz J.A., Marks J.D. Inspiratory work with and without continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology.* 1985;63:598–607.
[37] Chadda K., Annane D., Hart N., et al. Cardiac and respiratory effects of continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation in acute cardiac pulmonary edema. *Crit Care Med.* 2002;30:2457–2461.
[38] Bersten A.D., Holt A.W., Vedig A.E., et al. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med.* 1991;325:1825–1830.
[39] Lin M., Yang Y.F., Chiang H.T., et al. Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema. Short-term results and long-term follow-up. *Chest.* 1995;107:1379–1386.
[40] Gray A., Goodacre S., Newby D.E., et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2008;359:142–151.
[41] Masip J., Betbese A.J., Paez J., et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet.* 2000;356:2126–2132.
[42] Nava S., Carbone G., DiBattista N., et al. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1432–1437.
[43] Mehta S., Jay G.D., Woolard R.H., et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med.* 1997;25:620–628.
[44] Sharon A., Shpirer I., Kaluski E., et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:832–837.
[45] Park M., Sangean M.C., Volpe Mde S., et al. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med.* 2004;32:2407–2415.
[46] Bellone A., Vettorello M., Monari A., et al. Noninvasive pressure support ventilation vs. continuous positive airway pressure in acute hypercapnic pulmonary edema. *Intensive Care Med.* 2005;31:807–811.
[47] Masip J., Roque M., Sanchez B., et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *Jama.* 2005;294:3124–3130.
[48] Weng C.L., Zhao Y.T., Liu Q.H., et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med.* 2010;152:590–600.
[49] Vital F.M., Ladeira M.T., Atallah A.N. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5: CD005351.
[50] Schnell D., Timsit J.F., Darmon M., et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure: trends in use and outcomes. *Intensive Care Med.* 2014;40:582–591.
[51] Confalonieri M., Potena A., Carbone G., et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1585–1591.
[52] Jolliet P., Abajo B., Pasquina P., et al. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2001;27:812–821.

[53] Ferrer M., Esquinas A., Leon M., et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1438–1444.
[54] Antonelli M., Conti G., Rocco M., et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 1998;339:429–435.
[55] Antonelli M., Conti G., Moro M.L., et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med.* 2001;27:1718–1728.
[56] Hilbert G., Gruson D., Vargas F., et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001;344:481–487.
[57] Antonelli M., Conti G., Bufi M., et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *Jama.* 2000;283:235–241.
[58] Azoulay E., Mokart D., Pene F., et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. *J Clin Oncol.* 2013;31:2810–2818.
[59] Azoulay E., Lemiale V. Non-invasive mechanical ventilation in hematology patients with hypoxemic acute respiratory failure: a false belief? *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:469–472.
[60] Lemiale V., Resche-Rigon M., Azoulay E., et al. Early non-invasive ventilation for acute respiratory failure in immunocompromised patients (IVNIctus): study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials.* 2014;25:372.
[61] Antonelli M., Conti G., Esquinas A., et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2007;35:18–25.
[62] Thille A.W., Contou D., Fragnoli C., et al. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors. *Crit Care.* 2013;17:R269.
[63] Agarwal R., Aggarwal A.N., Gupta D. Role of noninvasive ventilation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a proportion meta-analysis. *Respir Care.* 2010;55:1653–1660.
[64] Keenan S.P., Sinuff T., Cook D.J., et al. Does noninvasive positive pressure ventilation improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review. *Crit Care Med.* 2004;32:2516–2523.
[65] Auriant I., Jallot A., Herve P., et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1231–1235.
[66] Keenan S.P., Powers C., McCormack D.G., et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for post-extubation respiratory distress: a randomized controlled trial. *Jama.* 2002;287:3238–3244.
[67] Wysocki M., Tric L., Wolff M.A., et al. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest.* 1995;107:761–768.
[68] Martin T.J., Hovis J.D., Costantino J.P., et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:807–813.
[69] Demoule A., Girou E., Richard J.C., et al. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2006;32:1756–1765.
[70] Girault C., Daudenthun I., Chevron V., et al. Noninvasive ventilation as a systematic extubation and weaning technique in acute-on-chronic respiratory failure: a prospective, randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:86–92.
[71] Girault C., Bubenheim M., Abroug F., et al. Noninvasive ventilation and weaning in patients with chronic hypercapnic respiratory failure: a randomized multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:672–679.
[72] Nava S., Ambrosino N., Clini E., et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998;128:721–728.
[73] Ferrer M., Esquinas A., Arancibia F., et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:70–76.
[74] Trevisan C.E., Vieira S.R. Noninvasive mechanical ventilation may be useful in treating patients who fail weaning from invasive mechanical ventilation: a randomized clinical trial. *Crit Care.* 2008;12:R51.
[75] Vaschetto R., Turucz E., Dellapiazza F., et al. Noninvasive ventilation after early extubation in patients recovering from hypoxemic acute respiratory failure: a single-centre feasibility study. *Intensive Care Med.* 2012;38:1599–1606.

[76] Nava S., Gregoretti C., Fanfulla F., et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med.* 2005;33:2465–2470.
[77] Ferrer M., Valencia M., Nicolas J.M., et al. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:164–170.
[78] Ferrer M., Sellares J., Valencia M., et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:1082–1088.
[79] Su C.L., Chiang L.L., Yang S.H., et al. Preventive use of noninvasive ventilation after extubation: a prospective, multicenter randomized controlled trial. *Respir Care.* 2012;57:204–210.
[80] Thille A.W., Boissier F., Ghezala H.B., et al. Risk Factors for and Prediction by Caregivers of Extubation Failure in ICU Patients: A Prospective Study. *Crit Care Med.* 2015.
[81] Esteban A., Frutos-Vivar F., Ferguson N.D., et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med.* 2004;350:2452–2460.
[82] Dureuil B., Cantineau J.P., Desmonts J.M. Effects of upper or lower abdominal surgery on diaphragmatic function. *Br J Anaesth.* 1987;59:1230–1235.
[83] Chiumello D., Chevallard G., Gregoretti C. Non-invasive ventilation in postoperative patients: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011;37:918–929.
[84] Squadrone V., Coha M., Cerutti E., et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *Jama.* 2005;293:589–595.
[85] Ireland C.J., Chapman T.M., Mathew S.F., et al. Continuous positive airway pressure (CPAP) during the postoperative period for prevention of postoperative morbidity and mortality following major abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8: CD008930.
[86] Kindgen-Milles D., Muller E., Buhl R., et al. Nasal-continuous positive airway pressure reduces pulmonary morbidity and length of hospital stay following thoracoabdominal aortic surgery. *Chest.* 2005;128:821–828.
[87] Fagevik Olsen M., Wennberg E., Johnsson E., et al. Randomized clinical study of the prevention of pulmonary complications after thoracoabdominal resection by two different breathing techniques. *Br J Surg.* 2002;89:1228–1234.
[88] Perrin C., Jullien V., Venissac N., et al. Prophylactic use of noninvasive ventilation in patients undergoing lung resectional surgery. *Respir Med.* 2007;101:1572–1578.
[89] Lorut C., Lefebvre A., Planquette B., et al. Early postoperative prophylactic noninvasive ventilation after major lung resection in COPD patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014;40:220–227.
[90] Zarbock A., Mueller E., Netzer S., et al. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure following cardiac surgery protects from postoperative pulmonary complications: a prospective, randomized, controlled trial in 500 patients. *Chest.* 2009;135:1252–1259.
[91] Michelet P., D'Journo X.B., Seinaye F., et al. Non-invasive ventilation for treatment of postoperative respiratory failure after oesophagectomy. *Br J Surg.* 2009;96:54–60.
[92] Simonds A.K. Ethics and decision making in end stage lung disease. *Thorax.* 2003;58:272–277.
[93] Levy M., Tanios M.A., Nelson D., et al. Outcomes of patients with do-not-intubate orders treated with noninvasive ventilation. *Crit Care Med.* 2004;32:2002–2007.
[94] Schettino G., Altobelli N., Kacmarek R.M. Noninvasive positive pressure ventilation reverses acute respiratory failure in select "do-not-intubate" patients. *Crit Care Med.* 2005;33:1976–1982.
[95] Azoulay E., Kouatchet A., Jaber S., et al. Noninvasive mechanical ventilation in patients having declined tracheal intubation. *Intensive Care Med.* 2013;39:292–301.
[96] Curtis J.R., Cook D.J., Sinuff T., et al. Noninvasive positive pressure ventilation in critical and palliative care settings: understanding the goals of therapy. *Crit Care Med.* 2007;35:932–939.
[97] Shee C.D., Green M. Non-invasive ventilation and palliation: experience in a district general hospital and a review. *Palliat Med.* 2003;17:21–26.
[98] Nava S., Ferrer M., Esquinas A., et al. Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:219–227.
[99] Azoulay E., Kouatchet A., Jaber S., et al. Non-invasive ventilation for end-of-life oncology patients. *Lancet Oncol.* 2013;14:e200–e201.
[100] Baillard C., Fosse J.P., Sebbane M., et al. Noninvasive ventilation improves preoxygenation before intubation of hypoxic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:171–177.
[101] Antonelli M., Conti G., Riccioni L., et al. Noninvasive positive-pressure ventilation via face mask during bronchoscopy with BAL in high-risk hypoxemic patients. *Chest.* 1996;110:724–728.
[102] Antonelli M., Pennisi M.A., Conti G., et al. Fiberoptic bronchoscopy during noninvasive positive pressure ventilation delivered by helmet. *Intensive Care Med.* 2003;29:126–129.

[103] Maitre B., Jaber S., Maggiore S.M., et al. Continuous positive airway pressure during fiberoptic bronchoscopy in hypoxemic patients. A randomized double-blind study using a new device. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1063–1067.
[104] Antonelli M., Conti G., Pelosi P., et al. New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet--a pilot controlled trial. *Crit Care Med.* 2002;30:602–608.

CHAPITRE 70

Interfaces pour la ventilation non invasive

F. Vargas; M.-F. Bouchet; M. Wysocki; L. Brochard

La ventilation non invasive (VNI) est une technique qui permet de délivrer une assistance ventilatoire mécanique sans nécessiter de prothèse endotrachéale. L'adhésion du patient à la technique dépend en grande partie du confort lié à l'interface utilisée. L'interface joue certainement un rôle de premier plan pour la tolérance, et donc l'efficacité, de la VNI [1–4]. L'emploi progressivement croissant de la VNI au cours des dernières années a engendré un intérêt considérable de l'industrie dans le développement des interfaces. De nombreux progrès technologiques ont été réalisés dans la conception des interfaces pour améliorer leur confort, réduire les complications et ainsi améliorer leur tolérance et réduire les échecs de VNI [5]. Les interfaces actuellement disponibles incluent les masques (nasal, nasobuccal ou facial et facial total), les embouts buccaux et le casque de ventilation ou *helmet*. Les masques moulés sur le visage du malade seront également rapidement abordés. À l'inverse, les interfaces utilisées dans le cadre de la VNI en pression négative [6] ne seront pas abordées.

Généralités

Position du problème

L'expérience montre que l'intolérance de l'interface est fréquente et que l'efficacité et donc l'observance de la VNI sont directement liées à la tolérance de l'interface. Ainsi, un travail portant sur un large collectif (n = 193) de malades traités par ventilation en pression expiratoire positive (VS-PEP) au masque nasal pour un syndrome d'apnée du sommeil montrait que l'intolérance au masque était présente chez 50 % des malades [7]. Dans le même contexte, un travail plus ancien montrait que la VS-PEP devait être arrêtée pour intolérance au masque dans 43 % des cas [8]. Sur un collectif de 19 malades ayant une bronchopathie chronique sévère et pour laquelle est envisagée une VS-PEP nocturne, Strumpf *et al.* rapportaient 7 échecs « primaires » en rapport avec une intolérance au masque [9]. La tolérance de la VNI passe donc, au moins en partie, par la tolérance de l'interface. Enfin, une enquête multicentrique francophone a montré que la mauvaise tolérance de la VNI au cours de l'IRA était significativement et indépendamment associée à l'échec de la VNI. L'échec de la VNI était, à son tour, significativement et indépendamment associé à la mortalité en réanimation [10].

Acteurs

À ce jour, plusieurs interfaces peuvent être utilisées. Les interfaces sont de fabrications industrielles et habituellement disponibles en plusieurs tailles. Elles s'appliquent autour ou sur une partie plus ou moins large de la face qui est une structure composite complexe, composée d'un support osseux autour duquel viennent se fixer des muscles et des muqueuses. L'ensemble est relativement déformable sous l'effet de contraintes externes, il se modifie avec la position de la tête et du cou, de même que dans le temps (apparition ou disparition d'un œdème facial), enfin, il est très variable d'un individu à l'autre. Il est donc illusoire d'espérer trouver une interface universelle capable de convenir en permanence à tous les malades devant recevoir une VNI. La face est aussi le siège d'organes sensoriels importants (les yeux, le nez et les oreilles) et sensibles, de même que la bouche et le nez qui sont les orifices qui permettent l'entrée du mélange gazeux. À ce titre, le comportement ventilatoire des sujets sains au repos, mais aussi probablement celui des malades recevant une VNI, est modifié selon que la ventilation se fait par la bouche, que le nez soit

pincé ou non, ou par le nez [11]. De même, il est possible que les résistances des voies aériennes soient différentes selon que l'écoulement gazeux se fera par la bouche ou le nez et selon l'interface utilisée [12] avec secondairement un comportement ventilatoire qui pourrait se modifier [13, 14]. L'interface peut donc interférer avec le comportement ventilatoire des malades sous VNI et sur l'efficacité et la tolérance de la VNI.

Cahier des charges

D'un point de vue théorique, les caractéristiques de l'interface idéale apparaissent dans l'encadré 70.1.

Encadré 70.1

L'interface « idéale ».

– Étanche
– Faible espace mort fonctionnel*
– Faible poids
– Bonne tolérance et non traumatisante
– Disponible en plusieurs tailles
– Installation facile
– Ablation rapide et possible par le malade
– Maintenance facile de l'ensemble masque et fixation**
– Faible coût***

* L'espace mort fonctionnel peut différer du volume interne du masque.

** La maintenance sous-entend la possibilité de nettoyer et de désinfecter facilement les masques, mais aussi la fixation et les connexions qui vont avec le masque.

*** Le coût est dépendant du caractère « patient unique » ou non du masque et pour ceux qui ne le sont pas, des possibilités de stérilisation et de l'usure du masque.

Étanchéité

Les masques actuellement disponibles sont rarement parfaitement étanches, sauf à exercer une pression de contention considérable et qui pourrait être délétère pour le malade. Il faut admettre que la VNI est une ventilation « par définition » à fuite et qu'il convient de « gérer » ces fuites. Les ventilateurs dédiés à la VNI sont depuis longtemps équipés de systèmes permettant de compenser les fuites, ainsi que, plus récemment, les ventilateurs de réanimation [15]. Il est nettement préférable d'accepter quelques fuites avec un système permettant de les compenser que d'avoir une contention excessive du masque sur le visage.

Faible espace mort

Un sujet potentiellement important à prendre en compte est l'espace mort des différents types d'interfaces. Réduire l'espace mort au minimum est en principe bénéfique chez les malades dont la demande ventilatoire est augmentée et éventuellement hypercapniques. Cependant, l'espace mort fonctionnel ne correspond pas forcément au volume interne du masque. De nombreux facteurs jouent un rôle, dont l'effet lavage du débit utilisé pour la PEP avec les ventilateurs de VNI ou simplement les fuites [16]. Des modélisations ont été proposées pour décrire cet effet dynamique de l'espace mort [17]. Une étude sur banc a comparé l'effet de 19 masques faciaux sur l'espace mort « statique » et « dynamique » avec 5 ventilateurs à turbine et 3 modes ventilatoires différents [17]. L'utilisation d'un mode ventilatoire avec une pression expiratoire positive et ainsi un débit de gaz tout au long du cycle respiratoire permettait de réduire l'espace mort (effet « lavage »). Aussi ce volume interne ne doit pas être considéré comme un facteur limitant l'efficacité de la VNI [18]. En effet, comparant des masques de volume internes très différents, Fraticelli *et al.* ne retrouvaient pas d'effet espace mort sur les gaz du sang ou le travail respiratoire [19]. Seul le casque ou *helmet* semble avoir un effet assez net d'augmentation de l'espace mort.

Faible poids

Le poids, mais surtout la répartition des charges sur le visage, laquelle peut varier selon la position du malade, est probablement un élément clé dans l'efficacité des masques de VNI. À notre connaissance cet aspect n'a pas été systématiquement évalué.

Effets secondaires

L'application durable d'une pression sur une zone cutanée restreinte peut générer des lésions cutanées dont la physiopathologie est proche de celle observée dans les escarres de décubitus. Certains proposent d'utiliser systématiquement les pansements colloïdes utilisés dans la prévention des escarres de décubitus pour limiter les lésions générées par l'application du masque sur le visage [3]. Ces lésions cutanées sont retrouvées dans 5 à 21 % des cas [1]. Cette incidence, retrouvée à près de 15 % dans une étude récente, varie probablement en fonction de la gravité des malades pris en charge, de la pression exercée sur le visage, des précautions prises pour les éviter, de la durée de la VNI et du masque utilisé [20].

Un traumatisme moins fréquemment évoqué est celui secondaire aux fuites sur le contour du masque avec effet de jet sur l'œil et ses muqueuses. Lors du traitement par VS-PEP chez des malades ayant un syndrome d'apnée du sommeil, cette gêne est rapportée dans 9 à 24 % des cas. Ces fuites peuvent générer des lésions conjonctivales qu'il faut éviter en limitant les fuites situées sur le pourtour des ailes du nez. D'autres effets secondaires sont plus spécifiques à l'helmet ou casque de ventilation. Il faut noter ses effets sur l'oreille moyenne, certes réversibles mais à ne pas forcément négliger chez certains patients [21]. Par ailleurs, certains patients ne peuvent tolérer cette interface en raison de claustrophobie, et la sensation de confort est toute relative en raison de la chaleur parfois très importante à l'intérieur du casque (prohibant d'ailleurs l'utilisation de réchauffeur), de l'apparition de buée se formant à l'intérieur du casque et de lésions cutanées au niveau des aisselles, survenant chez des patients fragilisés, secondaires aux points de contacts des sangles de fixations.

Disponibilité en plusieurs tailles

Il est évident, intuitivement, que l'interface aura d'autant plus de chance d'être toléré que sa taille sera adaptée au malade. Par taille on entend « configuration », et certains masques se déclinent en plusieurs hauteurs (nez-menton), mais aussi en largeur (d'une pommette à l'autre).

Installation facile et désinstallation rapide

L'installation doit être aussi facile que possible et sans ambiguïté (le sens dans lequel doivent se mettre le harnais et les attaches doit être évident) pour un personnel qui n'aurait pas l'expérience du matériel. Enfin, en termes de sécurité, il est important que le masque puisse être enlevé rapidement, par le personnel soignant, mais aussi par le malade lui-même.

Maintenance facile et faible coût

La maintenance, qui sous-entend la possibilité de nettoyer et de désinfecter facilement les masques réutilisables mais parfois aussi à « usage unique ». Le matériel de fixation des masques doit répondre aux mêmes contraintes. Le coût est bien entendu dépendant du caractère « patient unique » ou non du masque et, pour ceux qui ne le sont pas, des possibilités de stérilisation et de l'usure du masque.

Différentes interfaces

Masque nasal

Il englobe le nez, laissant l'orifice buccal libre. Le masque nasal, le plus fréquemment utilisé, recouvre le nez en prenant généralement appui sur l'arête nasale, la face interne des pommettes et la lèvre supérieure (fig. 70.1). Il existe comme pour le masque facial une grande variété de modèles et de tailles. De nombreuses améliorations ont été apportées pour améliorer l'étanchéité des masques et ainsi minimiser le serrage du harnais et améliorer le confort du patient. En particulier, des masques avec coussinets en silicone ou remplis de gel ont été commercialisés. Des cales frontales en mousse ou en silicone, adjointes ou intégrées au masque, permettent de mieux répartir les zones de pression du masque au niveau du visage et diminuent l'appui sur l'arête nasale. Ses principaux avantages sont un poids faible (30 à 50 g), un meilleur confort, un espace mort faible, la possibilité de parler, d'expectorer, voire de boire pendant les séances de ventilation. La sensation de claustrophobie est réduite. Dans un travail prospectif incluant 10 malades polytraumatisés ventilés sur sonde endotrachéale et présentant une IRA dans les suites de l'extubation, Putensen *et al.*

[22] comparaient les effets de la ventilation en pression positive continue selon qu'elle était délivrée par un masque nasal ou un masque facial. Les deux types de masques étaient d'efficacité comparable en termes d'augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle et d'oxygénation, mais le masque nasal était significativement mieux toléré par le malade. Cependant plusieurs essais faits chez des patients en aigu montrent une efficacité beaucoup plus faible du masque nasal que du masque bucco-facial [23] avec un taux d'échec très élevé. Obtenir la fermeture de la bouche chez un patient polypnéique, en IRA est en effet souvent difficile, et le maintien de ce type d'interface nécessite une grande coopération de la part du patient. Surtout, l'incapacité d'occlure la bouche et de respirer par le nez crée des fuites et diminue l'efficacité de la ventilation. La réduction du travail inspiratoire (mesuré par l'activité EMG du diaphragme) obtenue avec la VNI et un masque nasal ne s'observe que lorsque la bouche est fermée [24]. Foglio *et al.* [25] dans une première étude, montraient que la VNI administrée par un masque nasal ne semblait pas plus efficace que le traitement médical seul, alors que dans une étude ultérieure, la même équipe [26] montrait que la VNI utilisant un masque nasobuccal permettait de réduire le nombre de malades intubés.



FIG. 70.1 **Un exemple de masque nasal.**

Masque nasobuccal ou facial

En prenant appui sur l'arête nasale, les pommettes et en recouvrant la lèvre inférieure ou le menton, le masque facial permet de limiter les fuites d'air par la bouche, rencontrées au cours de la ventilation nasale. Léger, fabriqué en matière plastique transparente, la sensation de claustrophobie ressentie par certains patients est ainsi réduite. Sur son pourtour, un coussinet en silicone améliore le confort du sujet. Il est largement utilisé pour la VNI en réanimation [27–33]. En fonction des fabricants, trois à six tailles de masque sont disponibles. Un harnais de fixation est nécessaire pour stabiliser le masque et pour éviter son décollement du visage lors de l'insufflation. Ses principaux avantages sont la limitation des fuites et par conséquent une meilleure efficacité ventilatoire [23], la possibilité d'atteindre des niveaux de pression de ventilation élevés, la possibilité d'utiliser la respiration buccale. Le maintien de ce type d'interface, chez un patient en IRA, nécessite moins de coopération de la part du patient que pour l'utilisation d'un masque nasal. Le masque facial est utilisé en première intention chez les patients en insuffisance respiratoire aiguë. Les patients dyspnéiques inhalent souvent par la bouche et supportent difficilement un masque nasal. Fabriqué en matériau transparent, le masque facial permet la surveillance de l'émission de sécrétions buccales et nasales. Les appuis sont importants, susceptibles de générer un inconfort, des douleurs locales, des rougeurs et des lésions cutanées. La prévention de ces lésions est faite d'un ensemble de petits moyens. Il vaut mieux tolérer une fuite, qu'administrer une pression cutanée trop importante [34]. De nombreuses améliorations ont été apportées au masque facial. Ces principales améliorations concernent l'épaisseur du coussinet, la présence de cales frontales en mousse ou en silicone adjointes ou intégrées au masque permettant de mieux répartir les zones de pression du masque au niveau du visage (fig. 70.2) et de systèmes

de « double jupe » ou de lèvre interne renforçant l'étanchéité et limitant les lésions cutanées secondaires (fig. 70.3).

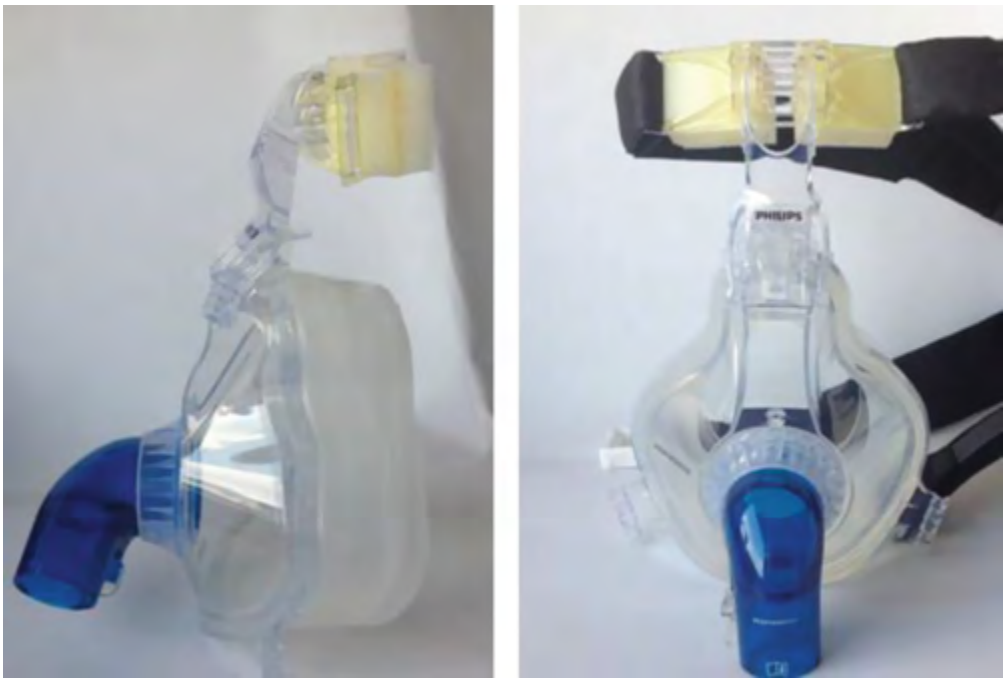


FIG. 70.2 **Un masque facial avec un système de cale frontale.**



FIG. 70.3 **Exemple de masque facial avec un système de « double jupe ».**

Masque facial total

Cette interface permet de recouvrir l'ensemble du visage (fig. 70.4 et 70.5) et semble posséder les avantages du masque facial. Elle modifie les appuis et permettrait une amélioration du confort du patient [35]. Son espace mort plus important n'a pas d'effet délétère visible sur l'efficacité de la ventilation [19].



FIG. 70.4 **Un masque facial total avec son système de fixation.**



FIG. 70.5 **Le masque facial total, dit masque de pompier ou « Bacou ».**

Embout buccal

Il s'agit d'un embout en matière plastique mis à la bouche et qui peut être maintenu de différentes façons : par la main, en le serrant entre les dents, à l'aide d'un moulage dentaire débordant sur les gencives, par un harnais de fixation placé autour de la tête (fig. 70.6). Il nécessite cependant la coopération du malade et donc un état de conscience parfait. En l'absence de coopération, les fuites autour de l'interface et par le nez vont diminuer l'efficacité de la ventilation [19]. En situation aiguë, le problème des fuites va être exacerbé lorsque le malade est somnolent et/ou durant les périodes de ventilation nocturne. Un inconvénient de l'embout buccal est qu'il provoque fréquemment une sécheresse buccale désagréable et/ou une hypersialorrhée. Patrick *et al.* [36] ont utilisé cette interface pendant quelques minutes, en tout début de prise en charge par la VNI d'un patient en IRA, avant d'utiliser un masque conventionnel. En pratique, l'embout buccal est très peu utilisé en situation aiguë.



FIG. 70.6 **Un embout buccal.**

Masques moulés

Par définition, les masques moulés sont des masques à patient unique dont le principe est le moulage sur le visage du malade d'une pâte de silicone qui va durcir après mélange avec un catalyseur. À la pâte siliconée vient s'ajouter un joint d'étanchéité pris dans la pâte et permettant le raccord avec le ventilateur, une coque rigide et un harnais de fixation. L'objectif de ces masques est d'avoir une interface parfaitement adaptée au contour facial du malade avec, de ce fait, une étanchéité meilleure pour une moindre contention. Ils nécessitent pour leur réalisation un personnel expérimenté. Ces masques gardent leur intérêt dès qu'il s'avère que la VNI devra être poursuivie. Cependant, ils sont de moins en moins utilisés en raison des progrès des interfaces « classiques » sur le confort et la tolérance.

Helmet

Le casque ou *helmet*, véritable bulle placée sur la tête des patients (fig. 70.7), a été, à l'origine, utilisé pour administrer de l'oxygène pendant les séances d'oxygénothérapie hyperbare. Le casque n'a aucun contact avec la tête, ainsi il devrait être plus confortable que le masque facial. Maintenant développé pour la VNI, il est surtout utilisé par les équipes italiennes. Son intérêt a plus particulièrement été évalué dans la prise en charge des IRA hypoxémiques qui nécessitent une VNI très fréquemment prolongée [37, 38] ou des investigations à risque telle que la fibroscopie bronchique [39]. Un des inconvénients les plus importants du casque pourrait être l'importance de l'espace mort généré de près de 8 à 12 L selon la taille et les modèles actuels. Cela pourrait effectivement limiter l'efficacité de la VNI et en limiter l'intérêt, notamment chez les patients hypercapniques [40].



FIG. 70.7 **Un *helmet* ou casque de ventilation.**

Comparaison des interfaces

Masque facial *vs* masque nasal

Navalesi *et al.* ont évalué les effets à court terme de la VNI réalisée avec trois types d'interface (masque nasal, facial et les « embouts narinaires ») chez 26 patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique non décompensée [23]. Bien que la VNI réalisée avec chacune des interfaces produisait une amélioration par rapport à la ventilation spontanée, des différences étaient observées entre les trois types de masque : le masque nasal était le mieux toléré, mais la réduction la plus importante de la PaCO2 était obtenue avec le masque facial. Le volume courant et le volume minute étaient plus grands avec le masque facial qu'avec le masque nasal, vraisemblablement lié à l'absence des fuites buccales qui auraient pu se produire avec le masque nasal. Anton *et al.* ont évalué l'efficacité et la tolérance à court terme du masque nasal et facial chez des patients BPCO stables [41]. Quatorze patients étaient randomisés pour être ventilés pendant 15 minutes avec un masque nasal (n = 7) ou facial (n = 7). Aucune différence n'était retrouvée dans les deux groupes sauf une réduction plus importante de la fréquence respiratoire avec le masque facial. La tolérance était également comparable avec les deux interfaces. Kwok *et al.* ont comparé deux masques, facial et nasal, en termes de tolérance, paramètres gazométriques et réponse clinique chez 70 patients (35 dans chaque groupe) avec IRA d'étiologies diverses [42]. L'intolérance au masque était significativement plus fréquente chez les patients ventilés avec le masque nasal que chez ceux qui étaient traités avec le masque facial. L'intolérance au masque nasal était liée spécifiquement aux fuites buccales excessives, qui se produisaient malgré des réajustements fréquents du masque et l'utilisation de sangles pour soutenir le menton et essayer de tenir la bouche fermée. La claustrophobie était, en revanche, la cause principale d'intolérance avec le masque facial. Girault *et al.* ont comparé dans une étude randomisée contrôlée chez des patients BPCO en décompensation respiratoire l'efficacité et la tolérance de la VNI [43]. Le taux d'échec de l'interface était considérablement

plus important avec le masque nasal qu'avec le masque facial en raison des fuites majeures. L'expérience montre donc que l'interface bucconasale doit être la technique de référence en réanimation.

Différents modèles d'un même type d'interface

Gregoretti *et al.* ont montré, dans une étude multicentrique randomisée et contrôlée, que l'emploi d'un prototype de masque facial permettait d'améliorer le confort et de réduire certains des complications de la VNI par rapport à des masques faciaux conventionnels chez des patients avec IRA d'étiologies variées [44]. Ce masque avec six points de fixation et un bourrelet grand et souple permettait, selon les auteurs, une bonne étanchéité avec moins de tension des harnais et une meilleure distribution de la pression sur une surface cutanée plus large, caractéristiques responsables de la réduction des escarres du nez et du meilleur confort. Malgré des limites (utilisation de plusieurs types de masque facial dans le groupe contrôle et de plusieurs ventilateurs), cette étude suggère que des différences importantes puissent exister aussi entre différents modèles d'un même type d'interface.

Masque facial total *vs* masque facial

Chez 9 patients avec une insuffisance respiratoire chronique, qui n'étaient pas capables de tolérer le masque facial ou nasal, Criner *et al.* ont observé que le masque facial total permettait l'application nocturne de la VNI avec une amélioration durable des paramètres gazométriques et de l'état fonctionnel [35]. Chez des patients en IRA hypercanique, nécessitant une VNI, Cuvellier *et al.* ont comparé, dans un travail prospectif randomisé, le masque facial total au masque facial. 34 patients ont été inclus (17 dans chaque groupe). L'objectif principal de l'étude était l'amélioration du pH, 24 heures après le début de la VNI. Les auteurs ont montré que le masque facial total avait la même efficacité que le masque facial. Par ailleurs, ils ne retrouvaient pas non plus de différence en termes de réglages [45]. Plus récemment, Lemyze *et al.* ont montré, chez des patients sous VNI, admis pour IRA, mais à ne pas intuber, que le masque facial total, pouvait être une interface de « sauvetage » en cas d'échec du masque facial [46].

Helmet *vs* masque facial

Plusieurs études sur banc ou chez des sujets sains ont évalué les effets physiologiques de la VNI avec le casque et ont comparé les performances de cette interface avec celles du masque facial [47–49]. Chiumello *et al.* ont analysé les effets de casques de tailles différentes et d'un masque facial conventionnel sur la charge imposée au ventilateur et sur le travail respiratoire [47]. Les performances des casques et du masque facial étaient comparables en VS-PEP réalisée avec un système à haut débit, alors que les performances des casques étaient meilleures quand la VS-PEP était réalisée avec un système à bas débit. Par contre, en VS-AI, le travail respiratoire était le plus réduit avec le masque. L'augmentation de 10 cmH_2O de l'aide inspiratoire avec les casques permettait d'annuler cette différence. Cependant, la vitesse de pressurisation était toujours plus lente avec le casque. Chez des sujets sains, Racca *et al.* ont analysé l'interaction patient-ventilateur et l'élimination du CO_2 avec le masque facial et le casque en VS-AI, avant et après une augmentation de la charge imposée aux muscles respiratoires [48]. Les deux interfaces avaient des performances comparables avant l'augmentation de la charge. En imposant une charge additionnelle, le travail respiratoire, l'asynchronie patient-ventilateur, le *rebreathing*, et le score de dyspnée étaient significativement plus élevés avec le casque qu'avec le masque. De façon intéressante, l'augmentation de l'aide inspiratoire permettait d'annuler les différences entre le casque et le masque en termes de travail respiratoire, mais il tendait aussi à augmenter les asynchronies et la dyspnée. Chez des sujets sains, deux autres auteurs ont confirmé le risque de *rebreathing* au cours de la VS-PEP avec le casque [40, 49]. Ces études ont aussi montré que l'utilisation de systèmes de VS-PEP avec un débit circulant élevé permettait de réduire la concentration du CO2 inspiré dans le casque et le *rebreathing* [40, 49].

Chez des patients atteints d'un œdème pulmonaire cardiogénique, Tonnelier *et al.* ont rapporté des résultats similaires avec les deux interfaces en termes d'amélioration des paramètres gazométriques et cliniques, même en cas d'hypercapnie sévère [38]. Cependant, le casque permettait l'application d'une PEP pour des périodes plus prolongées par rapport au masque, sans complication ou réduction de la tolérance. Des résultats similaires ont été retrouvés chez des patients d'oncohématologie immunodéprimés avec une IRA hypoxémique [50]. Des études cas-témoins ont comparé le casque avec le masque en VS-AI [37, 51, 52]. Antonelli *et al.* ont comparé les résultats obtenus chez 33 patients en IRA hypoxémique ventilés en VS-AI avec un casque aux résultats obtenus dans une série historique de 66 cas contrôles ventilés au masque facial [37]. Le taux d'intubation était comparable avec les deux interfaces. Le rapport PaO_2/FiO_2 à la fin du traitement était meilleur avec le masque. Mais l'intolérance et les complications spécifiques à la VNI

(lésions cutanées, distension gastrique et irritation oculaire) étaient réduites avec le casque. Des résultats similaires ont été rapportés chez des patients immunodéprimés avec une IRA hypoxémique [51]. Antonelli *et al.* ont évalué prospectivement 33 patients hypercapniques ventilés avec le casque et ont comparé les résultats avec ceux obtenus chez 33 cas contrôles historiques ventilés au masque facial. Le taux d'échec de la VNI était similaire, mais aucun des patients ventilés avec le casque était intubé pour intolérance de la technique alors que cela était le cas chez 5 des 14 patients ventilés avec le masque facial. Les complications spécifiques à la VNI, particulièrement les lésions cutanées et l'intolérance, étaient moindres avec le casque. Cependant, après 1 heure de VNI et à la fin du traitement, la $PaCO_2$ était significativement plus élevée et le pH plus bas avec le casque [52]. Dans une étude physiologique récente, réalisée chez 10 patients BPCO stables, Navalesi *et al.* [53] ont montré que la synchronie patient-ventilateur était moins bonne avec le casque comparé au masque facial. De plus, à niveau d'aide inspiratoire et de PEP identique, l'effort inspiratoire était moins bien pris en charge avec le casque comparé au masque facial. Dans une étude physiologique, nous avons comparé, chez des patients nécessitant une VNI préventive en postextubation, l'helmet, le masque facial et l'helmet avec des réglages spécifiques. Une heure après l'extubation, ont été mesurés les échanges gazeux, l'effort inspiratoire et la synchronisation patient-ventilateur, lors de trois séances de VNI de 20 minutes réalisées avec un masque facial, un helmet avec le même niveau d'aide inspiratoire, de PEP, et la même pente de pressurisation (80 % du maximum) et avec un helmet où AI et PEP étaient augmentées de 50 % et une pente de pressurisation plus raide (95 % du maximum). L'helmet ne prenait pas en charge le travail des muscles inspiratoires aussi efficacement que le masque facial, mais le masque facial et l'helmet avec des réglages optimisés réduisaient l'effort inspiratoire de façon similaire. La synchronisation patient-ventilateur était moins bonne avec l'helmet. Les réglages optimisés n'amélioraient pas la synchronisation patient-ventilateur excepté pour le délai de *trigger* inspiratoire [54].

Choix de l'interface pour débuter la VNI

Puisque l'interface est un déterminant majeur de l'efficacité de la VNI, il convient d'essayer d'optimiser son choix pour chaque patient. Cette optimisation repose sur plusieurs facteurs complémentaires.

Rôle du référent technique

Le choix du masque qui convient le mieux à un malade donné doit être fait par quelqu'un d'expérimenté. Dans notre service, au même titre qu'il y a un référent médical, un kinésithérapeute est le « référent technique » de la VNI. Il participe aux essais et choix de ventilateurs pour la réalisation de la VNI, et conduit les essais des interfaces proposées aux membres de l'équipe. Il a également en charge le nettoyage des masques et des circuits de ventilation, la maintenance de ce matériel et des ventilateurs spécifiques de VNI. Il connaît ainsi au mieux les avantages et inconvénients de chaque type d'interface. Il prépare des sets comprenant le circuit adapté à un ventilateur donné et le type de masque utilisé préférentiellement dans le service, dans 3 gammes de tailles : petit, moyen et grand, ce qui permet de débuter la VNI, si le kinésithérapeute n'est pas disponible, avec du matériel de qualité présélectionné. Chaque fois qu'il est disponible, ce référent technique choisit le masque et aide l'infirmière en charge du patient à installer l'interface. Surtout, il va évaluer précocement, puis régulièrement la tolérance du masque et le niveau des fuites. Un autre élément clef est la formation de l'équipe médicale et paramédicale ce qui permet de débuter la VNI à n'importe quel moment, y compris par exemple la nuit, période où nous ne disposons pas de kinésithérapeute. Enfin chaque séance de VNI est accompagnée d'une procédure écrite de surveillance réalisée par l'infirmière s'occupant du patient et où sont notés, entre autres, la nature, la tolérance et les effets secondaires de l'interface utilisée.

Même si un type d'interface satisfait la majorité des intervenants d'un service et est régulièrement utilisé, il faut continuer de tester les nouveaux modèles et d'enrichir la gamme des interfaces disponibles. Il faut disposer d'un choix varié de types et de tailles d'interfaces utilisés par le plus grand nombre possible d'intervenants.

Choix de l'interface pour débuter la VNI dans l'IRA

Quelle que soit l'interface, la VNI en aide inspiratoire, améliore les échanges gazeux et diminue le travail ventilatoire. Cependant, Il nous paraît logique de proposer le masque facial en première intention. Il s'agit de notre pratique actuelle, toutes indications de VNI confondues. L'étanchéité au niveau du masque est un point très important. La recherche d'une adéquation entre le masque et la morphologie faciale du patient, et d'une bonne qualité du coussinet qui sera en contact avec les points d'appui, doit être préférée à une fixation trop ferme qui va diminuer l'acceptation de la méthode. Il faut aussi avoir à l'esprit que le choix du masque

n'est qu'un des aspects de l'optimisation de la VNI. Il est également très important de limiter la pression dans le masque, un facteur jouant un rôle dans les fuites et dans la tolérance de la méthode.

Au même titre qu'il convient d'évaluer précocement l'efficacité ventilatoire de la VNI, il faut évaluer rapidement la tolérance cutanée du masque et le niveau des fuites. Il est crucial de surveiller régulièrement l'état cutané du patient et, ainsi, de mettre en place très précocement une protection des zones présentant des rougeurs ou déjà des lésions. Notre choix de deuxième intention portera sur le masque facial total. Le casque de ventilation ou helmet connaît un engouement considérable en Italie et d'excellents résultats ont été rapportés. Cependant, cette interface peut être responsable d'un surcroît de travail ventilatoire et de dyspnée, d'un risque potentiel de réinhalation de CO_2, à bien mettre en balance avec le bénéfice majeur obtenu en respectant l'intégrité de la face. À noter que des casques de nouvelle génération (moins d'espace mort, système de fixation différent) ont été développés [55]. Dans une étude récente, l'helmet donnerait des résultats similaires au masque facial chez des patients en IRA hypercapnique [56]. Le progrès des masques faciaux, l'optimisation des réglages, et l'emploi systématique du mode VNI, font que la nécessité de changer d'interface se fait rare. En pratique, dans de nombreuses unités incluant la nôtre, l'helmet n'est utilisé qu'en troisième intention, en cas de lésions cutanées responsables d'intolérance avec un risque d'échec de la méthode.

Concernant le masque nasal, il pourrait être une alternative intéressante au masque facial une fois le cap aigu passé et le patient stabilisé. Il pourrait en être de même pour l'embout buccal, interface qui reste très peu utilisée en pratique.

Les difficultés habituellement rencontrées avec le masque facial et quelques solutions sont exposées dans l'encadré 70.2.

Encadré 70.2

Difficultés habituellement rencontrées avec les masques lors de la VNI.

Problèmes	Solutions proposées
Le malade a la sensation d'étouffer sous le masque	– Réduire (éventuellement transitoirement) les pressions inspiratoire et expiratoire délivrées par le ventilateur – Enlever temporairement le masque – Proposer un masque nasal ou un autre type d'interface
Il y a des fuites importantes (≥ 20 % du V_T*)	– Localiser la fuite - Utiliser un mode VNI – Réinstaller le masque – Vérifier la bonne position du système de fixation – Prendre un masque plus petit – Réduire les pressions d'insufflations si cela est possible
Il y a des fuites importantes par la bouche (> 20 % du V_T perdu par la bouche*)	– Mettre (ou fabriquer) une mentonnière – Tenter une autre interface comme un masque facial total
Il y a des fuites qui ne sont pas très importantes (≤ 20 % du V_T*)	– Vérifier qu'elles n'empêchent pas la machine de maintenir les niveaux de pressions requis – Vérifier qu'elles n'empêchent pas le passage de l'inspiration vers l'expiration – Protéger les yeux – Inutile de trop serrer le masque
Il apparaît des lésions cutanées sur les zones de pression du masque	– Mettre des pansements protecteurs locaux – Changer de type de masque – Proposer un masque total facial ou l'*helmet* – Limiter la contention et tolérer plus de fuites

* Cette valeur est choisie car des fuites inférieures à 20 % du V_T sont « habituellement » rencontrées en VNI. Abréviations V_T : volume courant.

Conclusion

L'interface patient-ventilateur est un déterminant majeur de l'efficacité de la VNI, et il est important d'essayer d'optimiser son choix pour chaque patient. Chez les patients en IRA, le masque facial est le plus utilisé, mais le changement d'interface, voire l'alternance des interfaces peuvent être bénéfiques à certains patients. Enfin, il faut rappeler que le choix de l'interface doit être associé aux autres mesures aptes à améliorer le confort et à limiter les effets secondaires des masques, comme la limitation des pressions de ventilation, l'optimisation des réglages de l'aide inspiratoire et le choix d'un mode de ventilation discontinu.

Références

[1] Ambrosino N. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure. *Eur Resp J.* 1996;9:795–807.

[2] Drinkwine J., Kacmarek R.M. Noninvasive positive pressure ventilation. Equipment and techniques. *Respir Care Clin N Amer.* 1996;2:183–194.

[3] Elliott M.W., Moxham J. Principles and practice of mechanical ventilation. In: Tobin M.J., ed. *Noninvasive mechanical ventilation by nasal or facial mask.* New York: Mcgraw-Hill; 1994:427–454.

[4] Hillberg R.E., Johnson D.C. Noninvasive ventilation. *N Engl J Med.* 1997;337:1746–1752.

[5] Elliott M.W. The interface : crucial for successful noninvasive ventilation. *Eur Respir J.* 2004;23:7–8.

[6] Bach J.R. Update and perspectives on noninvasive respiratory muscle aids. Part 1: The inspiratory aids. *Chest.* 1994;105:1230–1240.

[7] Pépin J.L., Leger P., Veale D., et al. Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. Study of 193 patients in two French sleep centers. *Chest.* 1995;107:375–381.

[8] Rolfe I., Olson L.G., Saunders N.A. Long-term acceptance of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:1130–1133.

[9] Strumpf D.A., Millman R.P., Carlisle C.C., et al. Nocturnal posititve pressure ventilation *via* nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:1234–1239.

[10] Carlucci A., Richard J.C., Wysocki M., et al. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:874–888.

[11] Perez W., Tobin M.J. Separation of factors responsible for change in breathing pattern induced by instrumentation. *J Appl Physiol.* 1985;591:515–520.

[12] Ferris B.G., Mead J., Opie L.H. Partitioning of respiratory flow resistance in man. *J Appl Physiol.* 1964;19:653–658.

[13] Brack T., Jubran A., Tobin M.J. Effect of elastic loading on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1341–1348.

[14] Brack T., Jubran A., Tobin M.J. Effect of resistive loading on variational activity of breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1756–1763.

[15] Vignaux L., Tassaux D., Jolliet P. Performance of noninvasive ventilation modes on ICU ventilators during pressure support : a bench model study. *Intensive Care Med.* 2007;33:1444–1451.

[16] Schettino G.P., Chatmongkolchart S., Hess D.R., et al. Position of exhalation port and mask design affect CO_2 rebreathing during noninvasive positive pressure ventilation. *Crit Care Med.* 2003;31:2178–2182.

[17] Saatci E., Miller D.M., Stell I.M., et al. Dynamic dead space in face masks used with noninvasive ventilators: a lung model study. *Eur Respir J.* 2004;23:129–135.

[18] Fodil R., Lellouche F., Mancebo J., et al. Comparison of patient-ventilator interfaces based on their computerized effective dead space. *Intensive Care Med.* 2011;37:257–262.

[19] Fraticelli A., Lellouche F., Taillé S., et al. Short term physiological effects of noninvasive ventilation with different interfaces for acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2009;37:939–945.

[20] Yamaguti W.P., Moderno E.V., Yamashita S.Y., et al. Treatment-related risk factors for development of skin breakdown in subjects with acute respiratory failure undergoing noninvasive ventilation or CPAP. *Respir Care.* 2014;59:1530–1536.

[21] Cavaliere F., Masieri S., Conti G., et al. Effects of non-invasive ventilation on middle ear function in healthy volunteers. *Intensive Care Med.* 2003;29:611–614.

[22] Putensen C., Hörmann C., Baum M., et al. Comparison of mask and nasal continuous positive airway pressure after extubation and mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1993;21:357–362.

[23] Navalesi P., Fanfulla F., Frigerio P., et al. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med.* 2000;28:1785–1790.

[24] Carrey Z., Gottfried S.B., Levy R.D. Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation. *Chest.* 1990;97:150–158.
[25] Foglio C., Vitacca M., Quadri A., et al. Acute exacerbations in severe COLD patients. Treatment using positive pressure ventilation by nasal mask. *Chest.* 1992;101:1533–1538.
[26] Vitacca M., Rubini F., Foglio K., et al. Noninvasive modalities of positive pressure ventilation improves the outcome of acute exacerbations in COLD patients. *Intensive Care Med.* 1993;19:450–455.
[27] Brochard L., Isabey D., Piquet J., et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med.* 1990;323:1523–1530.
[28] Demoule A., Girou E., Richard J.C., et al. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2006;32:1747–1755.
[29] Wysocki M., Tric L., Wolff M.A., et al. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest.* 1993;103:907–913.
[30] Hilbert G., Gruson D., Gbikpi-Benissan G., et al. Sequential use of noninvasive pressure support ventilation for acute exacerbations of COPD. *Intensive Care Med.* 1997;23:955–961.
[31] Hilbert G., Gruson D., Portel L., et al. Non-invasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J.* 1998;11:1349–1353.
[32] Hilbert G., Gruson D., Vargas F., et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates and fever, a randomized trial. *N Engl J Med.* 2001;344:481–487.
[33] Nava S. *Interfaces for NPPV. Non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure.* In: International consensus conference in intensive care medicine; 2000 Paris.
[34] Schettino G.P., Tucci M.R., Sousa R., et al. Mask mechanics and leak dynamics during noninvasive pressure support ventilation : a bench study. *Intensive Care Med.* 2001;27:1887–1891.
[35] Criner G.J., Travaline J.M., Brennan K.J., et al. Efficacy of a new full face mask for noninvasive positive pressure ventilation. *Chest.* 1994;106:1109–1115.
[36] Patrick W., Webster K., Ludwig L., et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory distress without prior chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1005–1011.
[37] Antonelli M., Conti G., Pelosi P., et al. New treatment of acute hypoxemic respiratory failure : noninvasive pressure support ventilation delivered by *helmet* : a pilot controlled trial. *Crit Care Med.* 2002;30:602–608.
[38] Tonnelier J.M., Prat G., Nowak E., et al. Noninvasive continuous positive airway pressure ventilation using a new *helmet* interface: a case-control prospective pilot study. *Intensive Care Med.* 2003;29:2077–2080.
[39] Antonelli M., Pennisi M.A., Conti G., et al. Fiberoptic bronchoscopy during noninvasive positive pressure ventilation delivered by *Helmet*. *Intensive Care Med.* 2003;29:126–129.
[40] Taccone P., Hess D., Caironi P., et al. Continuous positive airway pressure delivered with a « *helmet* »: effects on carbon dioxide rebreathing. *Crit Care Med.* 2004;32:2090–2096.
[41] Anton A., Tarrega J., Giner J., et al. Acute physiologic effects of nasal and full-face masks during noninvasive positive-pressure ventilation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care.* 2003;48:922–925.
[42] Kwok H., McCormack J., Cece R., et al. Controlled trial of oronasal versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2003;31:468–473.
[43] Girault C., Briel A., Benichou J., et al. Interface strategy during noninvasive positive pressure ventilation for hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2009;37:124–131.
[44] Gregoretti C., Confalonieri M., Navalesi P., et al. Evaluation of patient skin breakdown and comfort with a new face mask for non-invasive ventilation: a multi-center study. *Intensive Care Med.* 2002;28:278–284.
[45] Cuvelier A., Pujol W., Pramil S., et al. Cephalic versus oronasal mask for noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2009;35:519–526.
[46] Lemyze M., Mallat J., Nigeon O., et al. Rescue therapy by switching to total face mask after failure of face mask-delivered noninvasive ventilation in do-not-intubate patients in acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2013;41:481–488.
[47] Chiumello D., Pelosi P., Carlesso E., et al. Noninvasive positive pressure ventilation delivered by *helmet* vs. standard face mask. *Intensive Care Med.* 2003;29:1671–1679.
[48] Racca F., Appendini L., Gregoretti C., et al. Effectiveness of mask and *helmet* interfaces to deliver noninvasive ventilation in a human model of resistive breathing. *J Appl Physiol.* 2005;99:1262–1271.

[49] Patroniti N., Foti G., Manfio A., et al. Head *helmet* versus face mask for non-invasive continuous positive airway pressure: a physiological study. *Intensive Care Med.* 2003;29:1680–1687.
[50] Principi T., Pantanetti S., Catani F., et al. Noninvasive continuous positive airway pressure delivered by *helmet* in hematological malignancy patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2004;30:147–150.
[51] Rocco M., Dell'Utri D., Morelli A., et al. Noninvasive ventilation by *helmet* or face mask in immunocompromised patients: a case-control study. *Chest.* 2004;126:1508–1515.
[52] Antonelli M., Pennisi M.A., Pelosi P., et al. Noninvasive positive pressure ventilation using a *helmet* in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study. *Anesthesiology.* 2004;100:16–24.
[53] Navalesi P., Costa R., Ceriana P., et al. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients: *helmet* versus facial mask. *Intensive Care Med.* 2007;33:74–81.
[54] Vargas F., Thille A., Lyazidi A., et al. *Helmet* with specific settings versus facemask for noninvasive ventilation. *Crit Care Med.* 2009;37:1921–1928.
[55] Olivieri C., Costa R., Spinazzola G., et al. Bench comparative evaluation of a new generation and standard *helmet* for delivering non-invasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2013;39:734–738.
[56] Pisani L., Mega C., Vaschetto R., et al. Oronasal mask versus *helmet* in acute hypercapnic respiratory failure. *Eur Respir J.* 2014 Dec 10 pii: ERJ-00538-2014.

CHAPITRE 71

Ventilation non invasive : conduite pratique

L. Ouanes-Besbes; I. Ouanes; F. Abroug

Introduction

L'usage de la ventilation non invasive (VNI) est en constante croissance ces dernières années [1, 2]. En France, une enquête de pratique réalisée dans 70 services de réanimation a montré que la proportion de patients recevant la VNI est passée de 35 % en 1997 à 50 % en 2002 [1]. La même tendance est retrouvée dans la base Outcomerea (données sur 14 services de réanimation) qui prolonge l'information jusqu'en 2011 [2]. Sur les quinze dernières années (1997-2011), le recours à une assistance ventilatoire était nécessaire chez 3 163 patients. La part de la VNI comme première modalité ventilatoire a été de 31 % : cette proportion a augmenté de façon soutenue durant la période d'étude passant progressivement de 29 % à 42 %, et ce pour les 4 indications envisagées : exacerbation de BPCO, OAP cardiogénique, IRA *de novo* chez l'immunocompétent et IRA *de novo* chez l'immunodéprimé. Parallèlement, le taux de succès est passé de 69 % à 84 % [2].

À l'échelle internationale, les audits ont montré que la part de la VNI dans la ventilation des patients en insuffisance respiratoire aiguë (IRA), toutes causes confondues, est passée de 4,4 % en 1998 à 11,1 % en 2004, et encore à 14 % en 2010 [3, 4]. Dans l'exacerbation de BPCO, les rapports américains montrent que le recours à l'assistance ventilatoire dans la prise en charge initiale a augmenté de 4,4 % annuellement [5]. Cette variation n'a pas concerné dans les mêmes proportions la ventilation conventionnelle invasive et la VNI. Alors que le recours à la ventilation invasive a reculé de 3,2 % annuellement, la part de la VNI comme modalité ventilatoire initiale a augmenté d'environ 15 % annuellement [5]. En dépit du fait que la majeure partie de la preuve scientifique supportant l'efficacité de la VNI concerne l'exacerbation de BPCO, les registres américains décrivant l'évolution des pratiques de ventilation entre 2000 et 2009 font part d'une augmentation de la part de la VNI dans des proportions similaires dans l'exacerbation de BPCO et dans l'IRA survenant sur des poumons antérieurement sains (IRA *de novo*) : 3,5 % des BPCO étaient sous VNI en 2000 contre 12,3 % en 2009 [6] ; alors que dans l'IRA *de novo* la proportion de patients soumis à une VNI est passée de 1,2 % en 2000 à 6 % en 2009. Proportionnellement, l'accroissement du recours à la VNI est même plus rapide dans l'IRA *de novo* que dans l'exacerbation de BPCO : 18,1 % d'augmentation annuelle *vs* 14,3 %, respectivement [6]. Pourtant, le risque d'échec de la VNI et d'intubation secondaire reste comparativement plus élevé dans l'IRA *de novo* (*odds ratio* ajusté : 1,19 %, $p < 0,0001$) [6]. L'échec de la VNI et l'intubation trachéale secondaire demeurent une menace vitale importante avec un risque de mortalité hospitalière significativement plus élevé (*odds ratio* ajusté : 1,14 %, $p < 0,0001$) [6].

Tous ces chiffres illustrent l'importance prise par la VNI dans la prise en charge contemporaine de l'insuffisance respiratoire aiguë en général.

Indications

Les indications et les contre-indications de la VNI sont aujourd'hui bien connues et retrouvées dans tous les manuels et les revues narratives classiques [7–11]. Il n'empêche que les deux listes sont en perpétuelle modification, et des contre-indications absolues sont en passe de rentrer dans le champ d'indication de la VNI (patients en encéphalopathie [12]), alors que des non-indications notamment dans l'IRA *de novo* sont aujourd'hui progressivement comptées dans les domaines d'indication de la VNI (IRA postextubation [13, 14]). Le chapitre 69 traite plus en détail des indications et résultats de l'usage de la VNI. Nous ne ferons ici que rappeler les principales indications en les subdivisant en indications électives et indications émergentes.

Indications électives de la VNI

L'exacerbation aiguë de BPCO et l'œdème pulmonaire cardiogénique représentent aujourd'hui les indications électives de la VNI [7, 10, 11, 15–18]. Dans l'exacerbation de BPCO, les enquêtes de pratique dans la vraie vie ont confirmé le bénéfice démontré dans les premiers essais cliniques pragmatiques ou cherchant à prouver le concept [5, 10, 15, 19]. Lindenauer *et al.* ont rapporté, sur une cohorte rétrospective comptant plus de 25 000 patients admis pour exacerbation de BPCO, que le mode ventilatoire initial a été non invasif dans 70 % des cas [20]. L'analyse statistique basée sur les techniques d'ajustement sur la propension à recourir à la VNI, a montré que celle-ci réduisait de près de moitié l'incidence de la mortalité hospitalière (*odds ratio* : 0,54), des pneumonies acquises à l'hôpital (OR : 0,53), permettait un séjour plus court à l'hôpital, et réduisait en conséquence les coûts [20]. L'œdème aigu du poumon cardiogénique constitue également une indication indiscutable de la VNI dans ses deux variétés : CPAP ou BiPAP [11, 18, 21]. Les effets positifs anticipés par des « spéculations » physiopathologiques ont régulièrement été retrouvés dans les essais cliniques [16, 22–24]. La VNI réduit le recours à l'intubation ainsi que la mortalité. Il ne semble pas y avoir d'avantage de la BIPAP par rapport à la CPAP, y compris dans l'OAP hypercapnique où la mise en place d'une assistance inspiratoire (aide inspiratoire) semble *a priori* utile [11, 18, 25].

Indications émergentes de la VNI

Le recours à la VNI a, par extrapolation, touché toutes les autres situations d'insuffisance respiratoire aiguë avec un succès moins retentissant que dans les deux premières indications, incitant par conséquent à plus de vigilance lors de la mise en place et dans la surveillance de la VNI [7, 26]. La coopération du patient mais également la réversibilité dans des délais relativement courts de la cause de l'IRA semblent des conditions importantes de succès et ne sont évidemment pas remplies dans toutes les situations où la VNI a été tentée. La pneumonie aiguë communautaire, le SDRA, l'asthme aigu grave, le sevrage précoce de la ventilation invasive conventionnelle (en prophylaxie ou après le développement d'une IRA postextubation), la VNI en traitement palliatif en fin de vie, ont tous constitué le terrain de recherche d'extension d'indication de la VNI [13, 27–38]. Avec plus ou moins de bonheur.

Conduite pratique de la VNI

Choix du lieu (où instituer la VNI)

Alors que la preuve scientifique en faveur de la VNI provient principalement d'études conduites en milieu de réanimation, l'usage de la VNI en dehors de l'environnement « idéal » des services de réanimation est de plus en plus fréquent [39]. À cela, il y a plusieurs explications : l'offre limitée de lits de réanimation qui reste très insuffisante dans de nombreux pays, la facilité d'instauration de la VNI rendue possible grâce aux progrès techniques offrant ainsi une opportunité d'intervention à une phase précoce de la maladie. Plant *et al.* ont été parmi les premiers à instaurer la VNI en dehors d'un service de réanimation [19]. L'usage précoce de la VNI chez des patients en exacerbation de BPCO et hospitalisés dans des services « froids » a réduit l'incidence de l'intubation et de la mortalité hospitalière (risque relatif : 55 % et 50 %, respectivement) [19]. Une enquête européenne s'intéressant aux lieux et modalités de conduite de la VNI a confirmé l'usage croissant de la VNI en dehors des services de réanimation et par des praticiens autres que les réanimateurs. L'usage de la VNI était plus fréquent chez les pneumologues (52,9 % d'entre eux traitent plus de 20 % de leurs patients par VNI, annuellement), contre 34,5 % chez les réanimateurs et 12,6 % chez les autres types de spécialistes [40]. Comme attendu, les pneumologues étaient plus enclins à appliquer la VNI dans l'IRA hypercapnique (58,9 % *vs* 35,2 %, en comparaison aux réanimateurs). Les réanimateurs sont au contraire plus à même d'appliquer la VNI dans l'OAP cardiogénique (18,7 % *vs* 7,2 %), l'IRA *de novo* (19,1 % *vs* 6,2 %) et dans les cas de sevrage anticipé de la ventilation conventionnelle ou d'IRA postextubation (14,4 % *vs* 8,5 % ; p = 0,05) [40, 41].

Dans ce contexte, il est intéressant de noter que de nouveaux modèles de mise en place de VNI sont en train de voir le jour. Dans une étude italienne rapportée par Cabrini *et al.* [42], il est indiqué que sous la supervision d'une équipe de médecins urgentistes, la VNI a pu être instaurée en dehors du service de réanimation dans un grand nombre de ses indications classiques : OAP cardiogénique, exacerbation de BPCO, pneumonie, et ce avec un taux élevé de succès (77 %) et un minimum des complications attribuées à la VNI [42]. Une enquête italienne concernant la disponibilité de la VNI dans les services hospitaliers révèle que la VNI était disponible et faisable par 89 % des services de réanimation, 69 % des services d'urgence et pas moins de 65 % des services généraux [43]. Dans les hôpitaux où la VNI est possible en dehors des services de réanimation, celle-ci est instaurée et conduite par les anesthésistes-réanimateurs (89 %), suivis

par les pneumologues/urgentistes (37 %) et enfin par les médecins d'autres spécialités (23 %) [43]. À noter que 73 % des répondants ont estimé que l'efficacité de la VNI était faible (50 % d'intubation) [43].

Un des endroits où la VNI est régulièrement pratiquée reste le service d'urgence ou même dans le cadre de l'urgence préhospitalière [44, 45]. Lors de la préparation de la plus vaste étude ayant servi à évaluer la VNI dans l'OAP cardiogénique (3CPO *study*), la procédure de sélection des urgences participantes a consisté en un questionnaire évaluant la formation des services d'urgence du Royaume-Uni à la pratique de la VNI [23, 45]. Ce questionnaire de faisabilité a révélé la pratique à très large échelle de la VNI dans ces urgences, la majorité d'entre elles comptant sur leurs propres médecins urgentistes pour conduire la VNI, alors que de rares services faisaient appel à des pneumologues ou des réanimateurs [45]. Parmi les 222 services d'urgence approchés, les 2/3 pratiquaient la VNI, avec comme principales indications : l'OAP cardiogénique (58 %), l'exacerbation de BPCO (52 %). Parmi les services sondés, 49 avaient des protocoles écrits pour la VNI, et 23 avaient fait auditer leurs pratiques [45].

Pour conclure ce paragraphe, il ne faut jamais perdre de vue que le lieu où la VNI est pratiquée est un déterminant majeur du succès de la procédure. Quel que soit l'endroit où la VNI est faite, il doit disposer de possibilités de monitorage de très haute technologie et surtout d'une capacité d'intubation rapide [46]. La promptitude, largement partagée dans l'instauration de la VNI, nécessite un monitoring intensif et une possibilité d'intubation sans délai en l'absence d'amélioration. Cela n'est possible que dans un endroit plus sécurisé qu'un simple service général d'hospitalisation [46].

Modalités pratiques

Le tableau 71.1 résume les différentes étapes à suivre lors de la mise en œuvre de la VNI.

Tableau 71.1

Étapes à suivre lors de la mise en œuvre de la VNI.

1	S'assurer que les locaux sont appropriés à la conduite de la VNI : disponibilité d'un monitorage minimal, boîte d'intubation vérifiée, le recours à la VM par intubation trachéale doit être possible à n'importe quel moment
2	Placer le patient en position allongée sur le lit avec un angle de 30 degrés
3	Expliquer la technique au patient et le rassurer
4	Choisir l'interface convenable et la taille appropriée
5	Assurer les réglages initiaux du ventilateur (avant de connecter le masque au patient) comme suit : – *Mode* : VSAI – *Trigger inspiratoire* : -1 à -2 L/min ou -1 à -2 cmH_2O (niveau le plus faible possible, sans induire des autodéclenchements) – *Pente de pressurisation* : modérée à maximale (100-200 ms) – *PEP initiale* : 3-4 cmH_2O – *Aide inspiratoire* (AI) : niveau initial de 8-10 cmH_2O – *Trigger expiratoire* (cyclage expiratoire) : débit de fin de 25-30 % du débit inspiratoire maximal ou une durée d'insufflation entre 0,8 et 1,2 s – *FiO_2 initiale* : 50-60 %
6	Informer le patient du démarrage de la première séance et de la durée prévue
7	Protéger la peau, surtout au niveau des zones de pression (en fonction de l'interface choisie)
8	Placer le masque sur le visage avec douceur, le maintenir en place à la main et démarrer la ventilation. Inciter et encourager le patient à tenir le masque à la main et lui demander de respirer normalement
9	Lorsque le patient tolère le masque et s'est adapté aux pressions, serrer les sangles afin d'obtenir une bonne étanchéité (éviter de trop serrer, des fuites faibles pouvant être tolérées). Envisager de changer l'interface au cas où elle s'avère mal adaptée (éventuellement aussi pour une alternance de masques)
10	Ajuster la FiO_2 à un niveau convenable pour un objectif de $SpO_2 > 95$ % (s'il s'agit d'une BPCO, l'objectif de SpO_2 est ramené à 90-92 %)
11	Ajuster les alarmes du ventilateur et du scope
12	Ajuster les niveaux de pression en augmentant progressivement l'aide inspiratoire (AI) (entre 8-16 cmH_2O) pour obtenir un volume courant entre 6 et 8 mL/kg du poids prédit (sans dépasser un niveau de pression maximale : AI + PEEP de 25 cmH_2O), et en appliquant une PEEP de 4 à 8 cmH_2O (selon l'indication et le niveau d'hypoxémie)
13	Raccorder l'humidificateur choisi (si la durée prévisible de la VNI dépasse quelques heures)
14	Surveiller la conscience, la fréquence respiratoire, le volume courant, la SpO_2, la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la dyspnée et la synchronie patient-ventilateur (toutes les 15 minutes la première heure, puis toutes les heures)
15	Envisager une analgésie ou une sédation légère en cas de douleurs ou d'agitation extrême (avec une surveillance rapprochée)
16	Réévaluer le confort du patient, l'existence de fuites, l'interface choisie
17	Faire un prélèvement de gaz du sang au cours de la première heure sous VNI
18	Prévoir une durée de 60-90 minutes par séance toutes les 3 heures avec une durée minimale de 6 heures par 24 heures

Choix du ventilateur

Le choix par le clinicien d'un ventilateur convenable à la VNI représente une étape importante dans le succès de celle-ci. Ce choix est rendu difficile devant la multiplication des ventilateurs disponibles, d'autant plus que leur performance en matière de VNI à la phase aiguë d'une IRA n'est pas la même.

En pratique, ce choix va dépendre de plusieurs paramètres tels que :

- les performances intrinsèques du ventilateur ;
- la convivialité et l'ergonomie du ventilateur ;
- la gravité du patient ;
- l'indication de la VNI ;
- les ventilateurs à disposition (prix et considérations économiques).

Globalement, trois catégories de ventilateurs peuvent être utilisées :

- les ventilateurs de réanimation (propulsés par les gaz muraux). Le développement de l'ingénierie a permis une amélioration importante des performances des ventilateurs de réanimation récents [47, 48] ;
- les ventilateurs dédiés à la VNI (à turbine) ;
- les ventilateurs de domicile (à turbine).

Étant donné que le mode le plus fréquemment utilisé en VNI est la ventilation spontanée avec aide inspiratoire (VSAI), le ventilateur choisi doit permettre l'accès facile au réglage de l'aide inspiratoire, de la PEP, de la FiO_2, du *trigger* inspiratoire (détection des efforts), de la pente de pressurisation, et du *trigger* expiratoire (fin de l'insufflation et passage à l'expiration). Ce ventilateur doit permettre également le passage vers un mode volumétrique (VAC), bien que d'utilisation rare lors de la VNI. Ce ventilateur doit avoir un logiciel de compensation des fuites correspondant au mode VNI pour les ventilateurs de réanimation [49, 50]. Le ventilateur doit permettre également un monitorage permettant au minimum le suivi du volume courant, de la fréquence respiratoire, de la ventilation minute et de la quantification des fuites…

Lors de la phase aiguë d'une IRA nécessitant la VNI, le choix préférentiel d'un « ventilateur de réanimation » peut être argumenté par la possibilité d'un monitorage continu (courbes et chiffres affichés). Ce même ventilateur peut d'ailleurs être gardé chez le même patient en cas d'échec de la VNI et de recours à l'intubation. Ces arguments expliquent que dans 80-90 % des IRA, les ventilateurs de réanimation sont privilégiés pour la VNI [1].

Il n'en demeure pas moins que l'étude de Crimi *et al.* concernant les pratiques européennes révèle que les réanimateurs choisissent préférentiellement les ventilateurs de réanimation alors que les thérapeutes non-médecins choisissent plutôt les ventilateurs dédiés [40].

En ce qui concerne les ventilateurs dédiés à la VNI, les comparaisons sur banc ou dans les conditions cliniques leur trouvent quelques avantages sur les ventilateurs de réanimation. Leur performance est supérieure pour réduire les asynchronies patient-ventilateur, redoutées lors de la VNI pour leur contribution à l'épuisement du patient, et donc l'échec de la VNI [48, 51]. L'oxygène est cependant fourni à basse pression sur ces ventilateurs, ce qui pourrait gêner la garantie du niveau de FiO_2 requis. Chez les patients ayant une hypoxémie sévère, ces ventilateurs sont moins « souhaitables » que les ventilateurs de réanimation équipés d'une entrée d'oxygène à haute pression à même d'assurer les hauts niveaux d'oxygène requis, avec une stabilité du niveau d'oxygène fourni, permettant un suivi fiable du rapport PaO_2/FiO_2 [52].

La performance des ventilateurs de domicile était initialement médiocre, mais leur qualité s'est beaucoup améliorée ces dernières années, permettant leur usage lors de la phase aiguë d'une IRA, surtout en préhospitalier, et plus particulièrement chez les patients qui bénéficient d'une ventilation au domicile [51, 53]. Les capacités de monitorage réduites de ces ventilateurs de domicile représentent l'inconvénient majeur réduisant leur usage lors de la phase aiguë.

La performance du mode VNI des ventilateurs a fait l'objet de plusieurs études comparatives cliniques ou sur banc [47, 50, 54, 55]. Les ventilateurs de réanimation récents sont dotés d'un algorithme intégré pour « mode VNI » visant à optimiser les interactions patient-ventilateur. Une étude sur banc comparant huit ventilateurs fréquemment utilisés, confirmée par une étude clinique, a montré un bénéfice certain de ce mode VNI sur la compensation des fuites pouvant impacter positivement la performance du ventilateur et réduire les asynchronies [49, 50].

En résumé, lors de la VNI à la phase aiguë d'une IRA, le ventilateur utilisé doit permettre l'accès facile au réglage de l'aide inspiratoire, de la PEP, de la FiO_2 ainsi que le passage vers un mode volumétrique (VAC). Le « mode VNI » permet de compenser les fuites et d'améliorer la tolérance. Le ventilateur doit permettre en outre un monitorage minimal (volume, fréquence, ventilation minute, quantification des fuites…). Les ventilateurs dédiés à la VNI sont au moins aussi efficaces que les ventilateurs de réanimation de nouvelle génération.

Choix de l'interface

Le chapitre 70 de cet ouvrage aborde plus en détail le point important du choix de l'interface. Brièvement, plusieurs interfaces sont disponibles sur le marché pour la réalisation d'une séance de VNI :

- le masque nasal ;
- l'embout buccal ;
- le masque facial (nasobuccal) ;
- le masque facial intégral ;
- le casque facial ou *helmet*.

Les deux types d'interfaces les plus utilisés dans la pratique courante sont le masque nasal et le masque facial. Une amélioration nette des conditions de confort des masques faciaux a d'ailleurs contribué à l'utilisation très large de la VNI en phase aiguë. Tous les masques sont composés de deux parties :

- une surface douce en contact direct avec le visage du patient (bourrelet gonflable ou jupe interne, pour les plus récents). L'optimisation du choix de cette partie du masque représente une étape importante car une pression trop élevée expose à un risque d'ulcérations nasales, et à l'inverse une pression trop faible augmente les fuites ;
- une coquille rigide et transparente avec des points de fixation.

Le masque facial doit être privilégié en première intention à la phase aiguë [7], en raison de son meilleur compromis tolérance-efficacité, notamment en matière de fuites [56, 57]. D'ailleurs, le masque facial est en pratique utilisé chez 83 % des patients sous VNI pour IRA [1]. Le clinicien doit néanmoins disposer de plusieurs modèles d'interfaces avec plusieurs tailles pour pouvoir s'adapter à la morphologie des patients, et pour alterner entre ces modèles en cas d'intolérance ou d'échec. L'application d'une protection nasale, faciale et oculaire pourrait aider à prévenir les complications locales, notamment cutanées, l'interface choisie doit être présentée au patient avant le démarrage de la séance avec une explication des avantages pour garantir une meilleure coopération.

Le casque *helmet*, qui représente l'interface la plus récente, est complètement transparent, renferme la tête et le cou du patient, et il est fixé aux aisselles. Avec cette interface, le volume délivré par le ventilateur est comprimé dans le casque et seule une partie est reçue par le patient, de même pendant l'expiration le patient exhale dans le casque, ce qui expose au phénomène de *rebreathing* avec un risque d'hypoventilation alvéolaire, d'où la proposition de recours à des réglages spéciaux (des niveaux d'aide inspiratoire et de PEP plus élevés sont généralement requis) lorsqu'on utilise ce type d'interface, surtout lors des exacerbations de BPCO [58, 59]. Le casque *helmet* a été également proposé pour la ventilation spontanée avec pression expiratoire positive afin d'améliorer la tolérance de la VNI [29, 59–61].

Le choix de l'interface constitue aussi un des éléments clés du contrôle des fuites (quasi inévitables lors de la VNI) et de la tolérance de la technique. Ce choix aurait d'ailleurs davantage d'impact sur les effets physiologiques de la VNI et sur le confort du patient que celui du mode ventilatoire [57].

En résumé, le choix de l'interface est une étape importante dans la pratique de la VNI. Le masque facial est utilisé en première intention, le changement ou l'alternance entre les différentes interfaces disponibles constitue un moyen d'optimisation non négligeable.

Humidification des voies aériennes

Lors de la VNI, l'humidification des gaz inspirés n'est pas toujours obligatoire, au moins d'un point de vue théorique. Contrairement à la ventilation conventionnelle sur sonde endotrachéale, les voies aériennes supérieures (source naturelle d'humidification) ne sont pas court-circuitées dans la VNI. En revanche, plusieurs travaux ont montré que la sécheresse buccale et nasale est fréquente lors de la VNI sans humidification. Elle est alors responsable de complications de la sphère ORL, d'une augmentation des résistances des voies aériennes supérieures et d'un inconfort pour les patients, voire de difficultés d'intubation en cas d'échec de la VNI [62–66].

Il semble actuellement admis que l'humidification des voies aériennes lors de la VNI est nécessaire, et ce d'autant plus que le ventilateur choisi utilise les gaz muraux, ou que la FiO_2 est élevée [65].

En pratique, deux moyens d'humidification sont disponibles pour la VNI :

- le filtre échangeur de chaleur et d'humidité (ECH) ;
- l'humidificateur chauffant (HC).

Aucune étude n'a montré clairement la supériorité d'une méthode par rapport à l'autre sur des critères d'évaluation centrés sur le patient : mortalité, recours à l'intubation secondaire, durée de ventilation, etc. [67].

Globalement, en cas de fuites importantes, l'efficacité du filtre échangeur de chaleur et d'humidité peut être compromise et l'humidificateur chauffant peut constituer une alternative [62]. Le filtre échangeur de chaleur et d'humidité constitue néanmoins une source additionnelle d'espace mort et d'accroissement du travail respiratoire pouvant potentiellement accroître l'hypercapnie, surtout lors des exacerbations de BPCO [68, 69]. L'étude HMID, qui avait pour objectif de comparer l'impact clinique du filtre ECH à l'humidificateur chauffant au cours de la VNI (dans l'IRA hypercapnique et l'IRA hypoxémique) n'a pu démontrer d'effet différent des deux systèmes d'humidification à la fois sur les critères physiologiques ou cliniques [67]. En particulier, il n'y avait pas de différence de niveau de $PaCO_2$ dans le sous-groupe des patients hypercapniques, censés tirer le plus grand bénéfice de l'humidificateur chauffant.

La simplicité d'usage, la disponibilité, les arguments économiques et l'absence de preuve établie de supériorité de l'humidificateur chauffant sont autant d'arguments pour privilégier le filtre échangeur de chaleur et d'humidité comme dispositif d'humidification des voies aériennes au cours de la VNI (Tableau 71.2).

Tableau 71.2

Avantages et inconvénients des deux techniques d'humidification disponibles lors de la VNI pour IRA.

	Filtre échangeur de chaleur et d'humidité (ECH)	Humidificateur chauffant (HC)
Avantages	– Coût faible – Usage simple – Évite la condensation des circuits	– Diminue le travail respiratoire – Pas d'effet espace mort – Bonne tolérance
Inconvénients	– Augmente l'espace mort – Efficacité réduite en cas de fuites – Efficacité dépend de la température ambiante et celle du patient	– Efficacité diminue en cas d'augmentation de la température ambiante – Coûts

En résumé, l'humidification lors de la VNI pour IRA est requise. Le choix de la méthode peut dépendre de la population (BPCO). En pratique, le filtre échangeur de chaleur et d'humidité reste le plus utilisé dans cette situation, compte tenu de la commodité de son usage.

Expliquer et gagner la confiance

Quand l'indication existe et que la décision de démarrer la VNI a été prise, il est important d'expliquer au patient les procédures envisagées en commençant par lui montrer et détailler le rôle des différentes pièces qui vont l'accompagner durant la VNI (masque, ventilateur, humidificateur, etc.). Tout au long de la procédure, le patient doit être motivé et encouragé par le clinicien (ou le personnel habitué) à coopérer et surtout à coordonner désormais sa respiration avec le ventilateur. Il est encouragé à faire part du moindre inconfort ressenti. En cas d'anxiété extrême et d'incapacité de coordonner avec le ventilateur, plusieurs auteurs ont fait usage de légers analgosédatifs comme certains opiacés, les benzodiazépines, ou encore la dexmédétomidine [70, 71]. Quand les conditions d'application sont réunies et que la tolérance aux dispositifs mis en place (masque, fuites, synchronisation) est relativement satisfaisante, l'objectif sera de prolonger au maximum la première séance de VNI, sans imposer une durée trop longue au patient, tout en étant très présent les premières heures. Des périodes de discontinuation plus ou moins longues sont acceptables, notamment pendant les repas ou si le patient a besoin de se reposer un peu. La longueur des périodes d'interruption dépend principalement de l'état clinique et de la tolérance du patient, sachant que le patient s'habituera progressivement à la VNI et la réclamera de lui-même à mesure que son état clinique s'améliore.

Réglages du ventilateur

Mode ventilatoire

Le choix du mode ventilatoire peut avoir un impact sur la réduction du travail respiratoire des patients en IRA. Physiologiquement, la VNI en mode VSAI-PEP (mode en pression, partiel, où le niveau d'aide est réglé médicalement) améliore la dyspnée et les échanges gazeux, tout en réduisant la sollicitation du *drive* neuromusculaire et l'effort des muscles inspiratoires [72]. À l'opposé, la CPAP seule améliore l'oxygénation avec un impact limité sur la charge des muscles respiratoires. Comparée à la VAC, la ventilation en aide inspiratoire n'a pas d'impact supplémentaire sur l'oxygénation ou le devenir clinique, malgré une meilleure tolérance [73, 74]. La ventilation assistée contrôlée peut être utile chez les patients ayant une impédance respiratoire variable, ou encore chez les patients obèses ou ceux ayant des déformations de la cage thoracique, qui requièrent des pressions d'inflation plus élevées [8].

Trigger inspiratoire

Aussi bien en mode assisté qu'en mode contrôlé, le *trigger* inspiratoire, qui permet le déclenchement du ventilateur (par la détection d'une dépression ou d'un débit inspiratoire), a son importance pour assurer une meilleure dispensation de la VNI et donc la synchronisation patient-ventilateur. Le seuil de déclenchement est réglable et il est généralement recommandé que ce *trigger* soit le plus bas possible de l'ordre de -1 à -2 L/min (*trigger* en débit) ou -1 à -2 cmH_2O en cas de *trigger* en pression.

En mode assisté, le déclenchement en débit réduit l'effort inspiratoire en comparaison au déclenchement en pression, permettant ainsi une meilleure synchronisation patient-ventilateur [75, 76]. Le déclenchement en débit est également moins sensible aux artefacts, ce qui limite les détections dites inappropriées (*autotriggering*). Les progrès conséquents sur les nouveaux respirateurs font que ces deux types de

déclenchement sont aujourd'hui cliniquement équivalents avec un léger avantage au déclenchement en débit.

Niveau d'aide inspiratoire

Les modes assistés, en particulier l'aide inspiratoire, sont les plus utilisés lors de la VNI. Dans ce cas, les réglages du ventilateur sont ajustés de manière à administrer le plus petit niveau d'aide qui augmente le confort du patient et améliore les perturbations gazométriques. Un des moyens visant à améliorer le confort du patient et l'adaptation au port de masque d'interface est de démarrer avec la PEP seulement. On peut ensuite appliquer un niveau peu élevé d'AI. Ce niveau d'AI pourrait être entre 8 et 12 cmH_2O et le niveau de PEP entre 3 et 5 cmH_2O. Il est ensuite conseillé d'augmenter progressivement les niveaux d'aide (par paliers de 2 cmH_2O) selon la tolérance, pour améliorer la sévérité de la dyspnée, baisser la fréquence respiratoire, obtenir un volume courant expiré adéquat (autour de 6 mL/kg) et une bonne interaction patient-ventilateur. La PEP est augmentée très progressivement (jusqu'à un maximum qui dépasse rarement 8 cmH_2O), titrée sur l'oxygénation sans compromettre l'état hémodynamique. La pression d'insufflation (AI + PEP) ne devrait pas dépasser 20 cmH_2O. La supplémentation en oxygène vise à assurer une saturation > 92 % (ou entre 85-90 % en cas de risque d'aggravation de l'hypercapnie).

Pente de l'aide inspiratoire

La vitesse de montée de pression au niveau de l'aide inspiratoire fixée est réglable sur la plupart des ventilateurs modernes (entre 100 et 200 ms). Cette vitesse de montée de pression contribue à l'adaptation de la demande du patient (maximale au début de l'inspiration), aux capacités du ventilateur qui en général génère le débit maximal très précocement [77]. Néanmoins, les pentes trop raides peuvent entraîner un arrêt trop précoce de l'AI ou une inspiration trop brutale et un *overshoot* mal toléré. Prolonger le temps de montée (diminuer le débit de pointe) pourrait donc être intéressant, surtout chez les patients ayant un *drive* neuronal normal afin de rendre la respiration plus douce. Cependant, le ralentissement excessif de la montée en pression diminue l'efficacité de l'aide et ne fait que rallonger la durée de l'insufflation [78]. Une pente trop lente peut en effet causer une sorte de dette et le patient va « *gasper* » pour plus de débit. Il est donc proposé (notamment chez les restrictifs) de régler la pente à une valeur submaximale et de ne la modifier (la rallonger) que si le patient manifeste des difficultés avec l'AI avec des temps inspiratoires trop courts [77].

Cyclage expiratoire

Il correspond à l'interruption du cycle inspiratoire et la transition entre inspiration et expiration. L'interruption de la pressurisation inspiratoire survient lorsque le débit inspiratoire instantané atteint un certain pourcentage du débit inspiratoire de pointe (entre 25 et 30 % du débit inspiratoire maximal en cas de mécanique respiratoire peu altérée) : c'est le *trigger* expiratoire. Les ventilateurs possèdent souvent d'autres mécanismes d'interruption de l'AI : réglage d'un temps d'insufflation maximal (0,8 à 1,2 s), détection du changement de cinétique du débit inspiratoire, etc. Le réglage optimal de l'arrêt de l'AI est plus important que celui de la pente, car il est souvent mal synchronisé en cas de mécanique respiratoire anormale [79]. Plus le malade est obstructif, plus le réglage du pourcentage de débit doit être élevé (autour de 40 à 50 % du débit de pointe) pour éviter des temps inspiratoires trop longs favorisant le *trapping* gazeux. À l'inverse, chez le patient restrictif (comme dans le SDRA), ce pourcentage doit être bas (arrivant même à 5 %) pour éviter les temps inspiratoires trop courts et les doubles déclenchements.

Asynchronies

L'asynchronie patient-ventilateur peut revêtir plusieurs aspects dans son expression clinique quand le mode aide inspiratoire est utilisé : déclenchement inefficace, double déclenchement, cyclage prématuré, ou encore cyclage retardé. Une interaction patient-ventilateur suboptimale augmente le travail respiratoire et peut contribuer à l'échec de la VNI. La synchronisation optimale entre le ventilateur et l'activité respiratoire spontanée du patient est en effet cruciale pour la bonne tolérance et le succès de la VNI [51, 75]. La fréquence des asynchronies est en relation étroite avec le niveau d'aide inspiratoire réglé et l'importance des fuites à travers le masque [80]. Les fuites peuvent en effet empêcher la décroissance du débit inspiratoire nécessaire à l'ouverture des valves expiratoires, prolongeant d'autant le débit inspiratoire. La minimisation des fuites à travers le masque est impérative par l'ajustement optimal de l'interface sinon son changement. Un autre moyen de réduction des fuites consiste à réduire au maximum la pression d'insufflation délivrée par le ventilateur. Les ventilateurs dédiés à la VNI assurent une meilleure synchronisation patient-ventilateur (même en cas de fuites conséquentes) en comparaison aux ventilateurs de réanimation, y compris ceux ayant un algorithme adapté à la VNI [51].

Le chapitre des asynchronies, leur détection et contrôle est abordé ailleurs dans cet ouvrage (cf chapitre XXX).

Durée des sessions de VNI

Au démarrage de la VNI, les sessions doivent être courtes et avoir une durée allant *crescendo*. L'idée est de gagner la confiance du patient, de le convaincre de la nécessité de ces dispositifs qui peuvent être désagréables, mais qui soulagent sa dyspnée et contrôlent progressivement ses plaintes. Les premières séances durent généralement 60 à 90 minutes, l'objectif étant de faire la VNI le plus longtemps possible, et dans tous les cas au moins 6 heures par jour.

La durée globale de la VNI appliquée en aigu n'est pas (et ne peut être standardisée). Comme pour toute assistance ventilatoire, l'objectif est d'assister le patient dans sa respiration pour assurer le rôle physiologique de la respiration tant que dure l'agression à l'origine de l'insuffisance respiratoire. Il n'existe donc pas de critères de succès de la VNI, sauf que logiquement il faut continuer à apporter une assistance ventilatoire jusqu'à ce que l'indication (IRA hypoxémique ou hypercapnique) disparaisse. La littérature ayant évalué la VNI définit *a contrario* les critères d'échec de celle-ci : la nécessité d'intuber le patient, le décès, ou encore la nécessité de continuer la VNI à J6.

Il ne faut surtout pas retarder le moment de l'intubation parce qu'il est prouvé que les patients ayant un échec tardif de la VNI (ou ayant une intubation retardée de façon indue) ont un pronostic plus mauvais que les patients intubés précocement [1, 81].

Déterminants du succès de la VNI

Dans la plupart des études sur la VNI, l'échec est défini par le recours à l'intubation trachéale ou le décès du patient [82]. Son incidence est variable (5-60 %), dépendant de plusieurs facteurs dont notamment la cause de l'IRA [83]. Globalement, il faut s'attendre à davantage d'échecs dans l'IRA *de novo* que dans l'IRA hypercapnique ou celle compliquant un OAP cardiogénique. Les systèmes d'oxygénothérapie à haut débit (type Optiflow®) sont en train de supplanter progressivement la VNI dans l'IRA *de novo*.

L'identification précoce des non-répondeurs (facteurs prédictifs de l'échec) est d'un intérêt certain, car elle pourrait aider à rationaliser l'usage de la VNI [84]. Ceci doit permettre d'une part d'identifier les bénéficiaires de la VNI afin de décider de la durée des périodes de VNI et du degré de « persévérance ». Ceci doit surtout permettre la détection précoce des non-répondeurs (échec de la VNI) qui pourraient bénéficier d'une plus grande attention et surveillance, et surtout ne pas être privés de l'intubation trachéale au moment « opportun » et bénéficier sans délai de la ventilation conventionnelle. Une relation étroite a en effet été trouvée entre l'échec de la VNI et le décès du patient, notamment dans l'IRA *de novo*[81].

La littérature est relativement silencieuse quant au meilleur « *timing* » pour prononcer l'échec de la VNI [84]. Conventionnellement, trois moments ont été identifiés : échec immédiat (quelques minutes à moins d'une heure après le démarrage de la VNI), échec précoce (1 à 48 heures) et échec tardif (après la 48^{e} heure) [15, 28, 84].

En plus de l'expérience de l'équipe soignante, l'adéquation de l'endroit où la VNI a été débutée, d'autres facteurs associés à l'échec précoce de la VNI (1-48 heures) ont été identifiés. Ils sont différents entre l'IRA hypercapnique et l'IRA hypoxémique [84].

Dans l'IRA hypercapnique, les facteurs suivants ont été associés à l'échec de VNI :

1) le pH artériel bas à l'inclusion ainsi que la correction trop lente de l'hypercapnie et du pH [82, 85] ;
2) la sévérité de la maladie sous-jacente telle qu'indiquée par les scores tels que le score APACHE II [86] ;
3) l'incapacité de synchronisation avec le ventilateur [86] ;
4) l'incapacité de réduire les fuites buccales quand un masque nasal est utilisé[86] ;
5) la correction trop lente de la tachypnée > 35 cycles/min) [86] ;
6) une mauvaise qualité de sommeil ou un sommeil perturbé ont été associés à l'échec tardif de la VNI [87, 88] ;
7) les patients confinés ayant une autonomie réduite dans la vie de tous les jours [82] ;
8) un plus grand nombre de comorbidités (en particulier l'hyperglycémie) à l'admission en réanimation [82].

Dans l'IRA hypoxémique, les facteurs prédictifs d'échec sont les suivants :

1) la sévérité de l'affection aiguë estimée par les scores habituels [89] ;
2) l'âge des patients [2, 90] ;
3) IRA *de novo* par SDRA ou pneumonie communautaire [37, 90] ;
4) échec à améliorer la PaO_2 lors de la première heure du traitement [89, 90] ;

5) une fréquence respiratoire élevée sous VNI [91, 92]. Le seuil de 9,5 mL/kg de poids idéal a été récemment montré prédictif de l'échec de la VNI [92] ;
6) la nécessité des drogues vasoactives [91] ;
7) le besoin d'épuration extrarénale [91].

Références

[1] Demoule A., Girou E., Richard J.C., et al. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2006;32:1747–1755.
[2] Schnell D., Timsit J.F., Darmon M., et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure : trends in use and outcomes. *Intensive Care Med.* 2014;40:582–591.
[3] Esteban A., Ferguson N.D., Meade M.O., et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J RespirCrit Care Med.* 2008;177:170–177.
[4] Esteban A., Frutos-Vivar F., Muriel A., et al. Evolution of Mortality Over Time in Patients Receiving Mechanical Ventilation. *Am J RespirCrit Care Med.* 2013.
[5] Stefan M.S., Shieh M.S., Pekow P.S., et al. Trends in Mechanical Ventilation among Patients Hospitalized with Acute Exacerbation of COPD in the United States, 2001 to 2011. *Chest.* 2014.
[6] Walkey A.J., Wiener R.S. Use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure, 2000-2009 : a population-based study. *Ann Am ThoracSoc.* 2013;10:10–17.
[7] International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine : noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. *Am J RespirCrit Care Med.* 2001;163:283–291.
[8] Bello G., De Pascale G., Antonelli M. Noninvasive ventilation : practical advice. *CurrOpinCrit Care.* 2013;19:1–8.
[9] L'Her E. Noninvasive mechanical ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *CurrOpinCrit Care.* 2003;9:67–71.
[10] Ram F.S., Picot J., Lightowler J., et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 CD004104.
[11] Vital F.M., Ladeira M.T., Atallah A.N. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5: CD005351.
[12] Scala R., Nava S., Conti G., et al. Noninvasive versus conventional ventilation to treat hypercapnic encephalopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med.* 2007;33:2101–2108.
[13] Burns K.E., Adhikari N.K., Keenan S.P., et al. Use of non-invasive ventilation to wean critically ill adults off invasive ventilation : meta-analysis and systematic review. *BMJ.* 2009;338:b1574.
[14] Burns K.E., Meade M.O., Premji A., et al. Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure : a Cochrane systematic review. *CMAJ.* 2014;186:E112–E122.
[15] Brochard L., Mancebo J., Wysocki M., et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 1995;333:817–822.
[16] Masip J., Betbese A.J., Paez J., et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema : a randomised trial. *Lancet.* 2000;356:2126–2132.
[17] Lightowler J.V., Wedzicha J.A., Elliott M.W., et al. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease : Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326:185.
[18] Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, Chen YW, He QY : Meta-analysis : Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Ann Intern Med, 152 :590-600.
[19] Plant P.K., Owen J.L., Elliott M.W. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards : a multicentrerandomised controlled trial. *Lancet.* 2000;355:1931–1935.
[20] Lindenauer P.K., Stefan M.S., Shieh M.S., et al. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1982–1993.
[21] Agarwal R., Aggarwal A.N., Gupta D., et al. Non-invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary oedema. *Postgrad Med J.* 2005;81:637–643.
[22] Nava S., Carbone G., DiBattista N., et al. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema : a multicenter randomized trial. *Am J RespirCrit Care Med.* 2003;168:1432–1437.
[23] Gray A., Goodacre S., Newby D.E., et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2008;359:142–151.

[24] Park M., Sangean M.C., Volpe Mde S., et al. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med.* 2004;32:2407–2415.
[25] Bellone A., Vettorello M., Monari A., et al. Noninvasive pressure support ventilation vs. continuous positive airway pressure in acute hypercapnic pulmonary edema. *Intensive Care Med.* 2005;31:807–811.
[26] L'Her E., Deye N., Lellouche F., et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J RespirCrit Care Med.* 2005;172:1112–1118.
[27] Ambrosino N., Paggiaro P. The management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease : current status and future perspectives. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6:117–127.
[28] Antonelli M., Conti G., Bufi M., et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation : a randomized trial. *JAMA.* 2000;283:235–241.
[29] Antonelli M., Conti G., Pelosi P., et al. New treatment of acute hypoxemic respiratory failure : noninvasive pressure support ventilation delivered by *helmet*--a pilot controlled trial. *Crit Care Med.* 2002;30:602–608.
[30] Brochard L., Rauss A., Benito S., et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J RespirCrit Care Med.* 1994;150:896–903.
[31] Delclaux C., L'Her E., Alberti C., et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask : A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284:2352–2360.
[32] Esquinas Rodriguez A.M., Ambrosino N., Pravinkumar E. Noninvasive mechanical ventilation for prevention of post-extubation respiratory failure. *Respir Care.* 2012;57:1357 author reply 1357.
[33] Esteban A., Frutos F., Tobin M.J., et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995;332:345–350.
[34] Esteban A., Frutos-Vivar F., Ferguson N.D., et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation for Respiratory Failure after Extubation. *N Engl J Med.* 2004;350:2452–2460.
[35] Ferrer M., Esquinas A., Arancibia F., et al. Noninvasive Ventilation during Persistent Weaning Failure : A Randomized Controlled Trial. *Am J RespirCrit Care Med.* 2003;168:70–76.
[36] Ferrer M., Sellares J., Valencia M., et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders :randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:1082–1088.
[37] Gristina G.R., Antonelli M., Conti G., et al. Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies : a 5-year multicenter observational survey. *Crit Care Med.* 2011;39:2232–2239.
[38] Keenan S.P., Powers C., McCormack D.G., et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287:3238–3244.
[39] L'Her E. Noninvasive ventilation outside the intensive care unit : a new standard of care? *Crit Care Med.* 2005;33:1642–1643.
[40] Crimi C., Noto A., Princi P., et al. A European survey of noninvasive ventilation practices. *EurRespir J.* 2010;36:362–369.
[41] Crimi C., Noto A., Princi P., et al. Survey of non-invasive ventilation practices : a snapshot of Italian practice. *Minerva Anestesiol.* 2011;77:971–978.
[42] Cabrini L., Idone C., Colombo S., et al. Medical emergency team and non-invasive ventilation outside ICU for acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2009;35:339–343.
[43] Cabrini L., Moizo E., Nicelli E., et al. Noninvasive ventilation outside the intensive care unit from the patient point of view : a pilot study. *Respir Care.* 2012;57:704–709.
[44] Antro C., Merico F., Urbino R., et al. Non-invasive ventilation as a first-line treatment for acute respiratory failure : "real life" experience in the emergency department. *Emerg Med J.* 2005;22:772–777.
[45] Browning J., Atwood B., Gray A. group CPOt : Use of non-invasive ventilation in UK emergency departments. *Emerg Med J.* 2006;23:920–921.
[46] Ambrosino N. Should we perform noninvasive ventilation anywhere? *Expert Rev Respir Med.* 2012;6:131–133.
[47] Richard J.C., Carlucci A., Breton L., et al. Bench testing of pressure support ventilation with three different generations of ventilators. *Intensive Care Med.* 2002;28:1049–1057.
[48] Thille A.W., Lyazidi A., Richard J.C., et al. A bench study of intensive-care-unit ventilators : new versus old and turbine-based versus compressed gas-based ventilators. *Intensive Care Med.* 2009;35:1368–1376.

[49] Vignaux L., Tassaux D., Jolliet P. Performance of noninvasive ventilation modes on ICU ventilators during pressure support : a bench model study. *Intensive Care Med.* 2007;33:1444–1451.
[50] Vignaux L., Tassaux D., Carteaux G., et al. Performance of noninvasive ventilation algorithms on ICU ventilators during pressure support : a clinical study. *Intensive Care Med.* 2010;36:2053–2059.
[51] Carteaux G., Lyazidi A., Cordoba-Izquierdo A., et al. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation : a bench and clinical study. *Chest.* 2012;142:367–376.
[52] Miyoshi E., Fujino Y., Uchiyama A., et al. Effects of gas leak on triggering function, humidification, and inspiratory oxygen fraction during noninvasive positive airway pressure ventilation. *Chest.* 2005;128:3691–3698.
[53] Tassaux D., Strasser S., Fonseca S., et al. Comparative bench study of triggering, pressurization, and cycling between the home ventilator VPAP II and three ICU ventilators. *Intensive Care Med.* 2002;28:1254–1261.
[54] Lofaso F., Brochard L., Hang T., et al. Home versus intensive care pressure support devices. Experimental and clinical comparison. *Am J RespirCrit Care Med.* 1996;153:1591–1599.
[55] Battisti A., Tassaux D., Janssens J.P., et al. Performance characteristics of 10 home mechanical ventilators in pressure-support mode : a comparative bench study. *Chest.* 2005;127:1784–1792.
[56] Kwok H., McCormack J., Cece R., et al. Controlled trial of oronasal versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2003;31:468–473.
[57] Navalesi P., Fanfulla F., Frigerio P., et al. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med.* 2000;28:1785–1790.
[58] Vargas F., Thille A., Lyazidi A., et al. *Helmet* with specific settings versus facemask for noninvasive ventilation. *Crit Care Med.* 2009;37:1921–1928.
[59] Antonelli M., Pennisi M.A., Pelosi P., et al. Noninvasive positive pressure ventilation using a *helmet* in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease : a feasibility study. *Anesthesiology.* 2004;100:16–24.
[60] Navalesi P., Costa R., Ceriana P., et al. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients :*helmet* versus facial mask. *Intensive Care Med.* 2007;33:74–81.
[61] Piastra M., Antonelli M., Chiaretti A., et al. Treatment of acute respiratory failure by *helmet*-delivered non-invasive pressure support ventilation in children with acute leukemia : a pilot study. *Intensive Care Med.* 2004;30:472–476.
[62] Holland A.E., Denehy L., Buchan C.A., et al. Efficacy of a heated passover humidifier during noninvasive ventilation : a bench study. *Respir Care.* 2007;52:38–44.
[63] Lellouche F., Maggiore S.M., Deye N., et al. Effect of the humidification device on the work of breathing during noninvasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2002;28:1582–1589.
[64] Hayes M.J., McGregor F.B., Roberts D.N., et al. Continuous nasal positive airway pressure with a mouth leak : effect on nasal mucosal blood flux and nasal geometry. *Thorax.* 1995;50:1179–1182.
[65] Esquinas Rodriguez A.M., Scala R., Soroksky A., et al. Clinical review : humidifiers during non-invasive ventilation--key topics and practical implications. *Crit Care.* 2012;16.
[66] Esquinas A., Nava S., Scala R., et al. Humidification and difficult endotracheal intubation in failure of noninvasive mechanical ventilation (NIV). *Preliminary results. Am J RespirCrit Care Med.* 2008;177:A644.
[67] Lellouche F., L'Her E., Abroug F., et al. Impact of the humidification device on intubation rate during noninvasive ventilation with ICU ventilators : results of a multicenter randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014;40:211–219.
[68] Jaber S., Chanques G., Matecki S., et al. Comparison of the effects of heat and moisture exchangers and heated humidifiers on ventilation and gas exchange during non-invasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2002;28:1590–1594.
[69] Lellouche F., Pignataro C., Maggiore S.M., et al. Short-term effects of humidification devices on respiratory pattern and arterial blood gases during noninvasive ventilation. *Respir Care.* 2012;57:1879–1886.
[70] Devlin J.W., Al-Qadheeb N.S., Chi A., et al. Efficacy and safety of early dexmédétomidine during noninvasive ventilation for patients with acute respiratory failure : a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Chest.* 2014;145:1204–1212.
[71] Rocco M., Conti G., Alessandri E., et al. Rescue treatment for noninvasive ventilation failure due to interface intolerance with remifentanilanalgosedation : a pilot study. *Intensive Care Med.* 2010;36:2060–2065.
[72] Criner G.J., Travaline J.M., Brennan K.J., et al. Efficacy of a new full face mask for noninvasive positive pressure ventilation. *Chest.* 1994;106:1109–1115.

[73] Patroniti N., Foti G., Manfio A., et al. Head *helmet* versus face mask for non-invasive continuous positive airway pressure : a physiological study. *Intensive Care Med.* 2003;29:1680–1687.
[74] Costa R., Navalesi P., Antonelli M., et al. Physiologic evaluation of different levels of assistance during noninvasive ventilation delivered through a *helmet*. *Chest.* 2005;128:2984–2990.
[75] Kondili E., Prinianakis G., Georgopoulos D. Patient-ventilator interaction. *Br J Anaesth.* 2003;91:106–119.
[76] Prinianakis G., Kondili E., Georgopoulos D. Effects of the flow waveform method of triggering and cycling on patient-ventilator interaction during pressure support. *Intensive Care Med.* 2003;29:1950–1959.
[77] Prinianakis G., Delmastro M., Carlucci A., et al. Effect of varying the pressurisation rate during noninvasive pressure support ventilation. *EurRespir J.* 2004;23:314–320.
[78] Bonmarchand G., Chevron V., Menard J.F., et al. Effects of pressure ramp slope values on the work of breathing during pressure support ventilation in restrictive patients. *Crit Care Med.* 1999;27:715–722.
[79] Yamada Y., Du H.L. Analysis of the mechanisms of expiratory asynchrony in pressure support ventilation : a mathematical approach. *J ApplPhysiol (1985).* 2000;88:2143–2150.
[80] Vignaux L., Vargas F., Roeseler J., et al. Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure : a multicenter study. *Intensive Care Med.* 2009;35:840–846.
[81] Demoule A., Girou E., Richard J.C., et al. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2006;32:1756–1765.
[82] Moretti M., Cilione C., Tampieri A., et al. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax.* 2000;55:819–825.
[83] Confalonieri M., Garuti G., Cattaruzza M.S., et al. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *EurRespir J.* 2005;25:348–355.
[84] Nava S., Ceriana P. Causes of failure of noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care.* 2004;49:295–303.
[85] Ambrosino N., Foglio K., Rubini F., et al. Non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease : correlates for success. *Thorax.* 1995;50:755–757.
[86] SooHoo G.W., Santiago S., Williams A.J. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease : determinants of success and failure. *Crit Care Med.* 1994;22:1253–1261.
[87] Roche Campo F., Drouot X., Thille A.W., et al. Poor sleep quality is associated with late noninvasive ventilation failure in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med.* 2010;38:477–485.
[88] Cordoba-Izquierdo A., Drouot X., Thille A.W., et al. Sleep in hypercapnic critical care patients under noninvasive ventilation : conventional versus dedicated ventilators. *Crit Care Med.* 2013;41:60–68.
[89] Antonelli M., Conti G., Esquinas A., et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2007;35:18–25.
[90] Antonelli M., Conti G., Moro M.L., et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure : a multi-center study. *Intensive Care Med.* 2001;27:1718–1728.
[91] Adda M., Coquet I., Darmon M., et al. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2008;36:2766–2772.
[92] Carteaux GM-G T., deProst N., Razazi K., et al. Failure of Nininvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Respiratory Distress : Role of Tidal Volume. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2015.

CHAPITRE 72

Mécanique ventilatoire passive

M. Gainnier

Le monitorage de la fonction respiratoire et de la mécanique ventilatoire est un élément essentiel de la prise en charge des patients soumis à une ventilation mécanique (VM). Ce monitorage est très utile pour [1, 2] :

- caractériser la pathologie respiratoire que présente le patient ;
- évaluer la progression de la maladie respiratoire qui a provoqué l'insuffisance respiratoire aiguë ;
- fournir des éléments permettant d'envisager des mesures thérapeutiques comme l'application d'une pression expiratoire positive, modifier la posture, administrer des bronchodilatateurs ;
- modifier les réglages du ventilateur selon la nature de la pathologie sous-jacente ;
- prévenir les lésions induites par la ventilation mécanique ;
- aider au sevrage de la ventilation mécanique.

Les ventilateurs de réanimation actuels, grâce à l'incorporation de capteurs de pression et de débit, assurent une mesure assez fiable des différentes variables nécessaires à une évaluation de la mécanique ventilatoire chez un patient donné.

L'objectif de ce chapitre est dédié à la description des techniques utilisables au lit du patient pour mesurer et monitorer la mécanique ventilatoire, en conditions passives, c'est-à-dire chez un patient sous sédation profonde, voire curarisé. Ces conditions de mesure de la mécanique respiratoire sont idéales et peuvent fournir des valeurs plutôt précises des principales caractéristiques mécaniques du système respiratoire.

Éléments de physiologie nécessaires à l'évaluation de la mécanique ventilatoire au lit du malade

Le ventilateur, en conditions passives, effectue la totalité du travail ventilatoire mécanique [3]. Ce travail est effectué contre un certain nombre de forces qui sont en théorie les suivantes [4, 5] :

- les forces élastiques du poumon et de la paroi thoracique qui augmentent avec le volume ;
- les forces résistives qui sont liées à l'écoulement des gaz dans les voies aériennes (y compris le tube endotrachéal) ;
- les forces visco-élastiques résultant de l'adaptation à la déformation des tissus thoracopulmonaires ;
- les forces d'inertie qui dépendent de la masse du système respiratoire ;
- la gravité ;
- la compressibilité des gaz ;
- la distorsion de la cage thoracique à partir de sa position de repos.

Malgré la complexité des forces en jeu, on peut modéliser le système respiratoire [6–10] de manière simple sous la forme d'un système à un compartiment et qui consiste en un tube rigide relié à un ballon. Si on applique une force (une pression) à ce système, l'équation de mouvement de ce système, qui décrit son inflation sous l'effet de cette force, peut s'écrire de la manière suivante :

$$\mathrm{Pappl},(t)=\mathrm{Pres},(t)(R\times V')+\mathrm{Pel},(t)(\mathrm{ExV}) \quad (1)$$

où à chaque instant *(t)*, *Pappl* est la pression appliquée pour assurer l'inflation du système, *Pres* la pression nécessaire pour franchir les résistances (R × V'), *Pel (ExV)* la pression nécessaire pour vaincre les forces élastiques et augmenter le volume du ballon.

Cette approximation est suffisante pour la pratique clinique. En effet, les forces d'inertie et de compressibilité des gaz peuvent être considérées comme négligeables, même si chez les patients ventilés mécaniquement la compression des gaz contenus dans le circuit doit être prise en compte [11]. La pression perdue contre les forces de distorsion peut être négligée chez un patient bien adapté au ventilateur, ce qui est le cas dans la situation passive [4]. Compte tenu des fréquences utilisées en ventilation mécanique conventionnelle, les forces d'inertie sont également négligeables. Quant aux forces gravitationnelles, elles sont incluses dans les forces élastiques.

Notions d'élastance et de compliance statiques

Ces propriétés mécaniques décrivent le système respiratoire en conditions statiques, c'est-à-dire en l'absence de tout flux de gaz dans le système (débit nul) [5].

Élastance [5, 12]

L'élastance (E) représente les modifications de pression par unité de volume [5, 12]. Elle décrit les propriétés élastiques du système respiratoire (Ers). Elle s'exprime habituellement en cmH_2O/L. L'élastance statique (Est,rs) du système respiratoire est égale à :

$$\mathrm{Est,rs} = \Delta\mathrm{Pel,rs} / \Delta\mathrm{V} \quad \textbf{(2)}$$

où *ΔPel,rs* et *ΔV* représentent la variation de la pression élastique transthoracopulmonaire (différence à débit nul entre la pression à l'ouverture des voies aériennes et la pression atmosphérique) et la variation de volume du système respiratoire.

La valeur normale de l'élastance statique (Est,rs) chez l'homme sain en position debout est de l'ordre de 10 cmH_2O/L. Est,rs est la somme de l'élastance statique pulmonaire (Est,L) et de l'élastance statique de la paroi thoracique (Est,cw). Chacune d'entre elles a pour valeur 5 cmH_2O/L dans les conditions physiologiques [5].

$$\mathrm{Est,L} = \Delta\mathrm{PL} / \Delta\mathrm{V} \quad \textbf{(3)}$$

$$\mathrm{Est,cw} = \mathrm{Est,rs} - \mathrm{Est,L} \quad \textbf{(4)}$$

où *PL* représente la pression transpulmonaire (la différence entre la pression à l'ouverture des voies aériennes et la pression pleurale).

$$\mathrm{Est,rs} = \mathrm{Est,L} + \mathrm{Est,cw} \quad \textbf{(5)}$$

Compliance [5, 12]

La compliance (C) est l'inverse de l'élastance (C = 1/E). Elle représente la capacité du système respiratoire à se laisser distendre.

$$Cst,rs = \Delta V / \Delta Pel,rs \text{ et } 1/Cst,rs = 1/Cst,L + 1/Cst,cw \quad (6)$$

On l'exprime habituellement en mL/cmH_2O. La valeur normale de Cst,rs est de 100 mL/cmH_2O. Les valeurs respectives de Cst,L et de Cst,cw sont de 200 mL/cmH_2O.

En ventilation mécanique, le circuit du ventilateur est également distendu sous l'effet de la pression appliquée par le ventilateur. En conditions statiques, cette pression est la même que celle appliquée au système respiratoire. La compliance totale de l'ensemble (Ctot) est la somme de la compliance du circuit (Cst,circ) et de la compliance du système respiratoire.

$$Ctot = Cst,rs + Cst,circ \quad (7)$$

Non-linéarité de la compliance et de l'élastance

La compliance ou l'élastance du système respiratoire ne peuvent pas être décrites par une seule valeur. En effet, la relation pression-volume statique du système respiratoire n'est pas linéaire sur sa totalité [5]. La compliance est plus faible à bas et à haut volume pour le système respiratoire. La compliance du poumon est plus faible à haut volume et la compliance de la paroi plus faible à bas volume. Exprimer les propriétés élastiques ou la compliance du système respiratoire, du poumon ou de la paroi thoracique avec un nombre unique n'a donc de sens que si l'on évalue la relation pression-volume statique sur la partie linéaire (pente constante donc compliance constante) de la courbe pression-volume statique du système respiratoire.

Modifications normales et pathologiques de la compliance

Le volume pulmonaire pour lequel les forces de rappel élastique pulmonaire et les forces de rappel élastique de la cage thoracique s'opposent de manière égale est le volume d'équilibre élastique (Vr). Il correspond à la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) qui est la quantité de gaz présente dans le poumon et les voies aériennes à la fin de l'expiration normale. La CRF qui varie avec la position correspond à environ 40 % de la capacité vitale en position assise. Le fait que la CRF varie avec la posture [5] est important à prendre en compte en réanimation, car les patients sont souvent en position allongée ou demi-assise. En position allongée et sous ventilation mécanique, une compliance de 70-75 mL/cmH_2O peut être considérée comme normale (Tableau 72.1).

Tableau 72.1

Valeurs moyennes de l'élastance ou de la compliance du système respiratoire observées dans quelques séries de la littérature chez des patients sous ventilation mécanique dans différentes situations cliniques. La plupart des mesures ont été réalisées selon la technique d'interruption.

Auteurs [ref]	Type de sujets sous VM (n)	Élastance (Ers), cmH_2O/L (Moy ± SD)	Compliance (Crs), mL/cmH_2O (Moy ± SD)
Bergman [64]	Normaux (6)	-	67 ± 15
Pelosi [65]	Normaux (8)	14,9 ± 2,6	-
Don [41]	Normaux (29)	-	76 ± 12
Behrakis [66]	Normaux (6)	23,9 ± 4	-
Gottfried [67]	Normaux (6)	23,5 ± 1,9	-
D'Angelo [7]	Normaux (16)	14,5 ± 2,1	-
Pesenti [68]	Normaux (21)	15,3 ± 3,3	-
Broseghini [11]	SDRA (14)	-	37 ± 10
Mancebo [69]	SDRA (20)	-	36 ± 10
Suter [70]	SDRA (15)	-	41 ± 4
Pelosi [65]	SDRA (8)	37,3 ± 9,4	-
Chiumello [71]	SDRA (24)	26 ± 8	42 ± 14
Polese [45]	BPCO (6)	15,3 ± 4	-
Ranieri [62]	BPCO (9)	17,4 ± 1,8	-
Ranieri [72]	BPCO (7)	18,7 ± 2	-
Guérin [63]	BPCO (10)	12,6 ± 0,7	-

Plusieurs situations pathologiques altèrent la compliance du système respiratoire. Par exemple, toute modification de la rigidité de la paroi thoracique (cyphoscoliose) déplace la courbe pression-volume de la paroi thoracique vers la droite, diminuant ainsi le Vr. Au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), la baisse de la compliance du système respiratoire est un des marqueurs majeurs des anomalies mécaniques rencontrés au cours de ce syndrome. À l'inverse, une perte de la force de rappel élastique pulmonaire (emphysème) entraîne une augmentation de la CRF et déplace la ventilation vers la partie la plus haute de la courbe pression-volume. Cette augmentation de la CRF, au-delà des valeurs physiologiques, est appelée hyperinflation pulmonaire. Elle est très fréquente chez les patients porteurs d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) à l'état stable ou en décompensation.

Notion de résistance

Résistance [12, 13]

L'existence d'un flux de gaz à l'intérieur d'un tube, comme les voies aériennes, implique qu'une pression soit appliquée pour vaincre les résistances à l'écoulement (R). La valeur du débit à l'intérieur du tube dépend de la différence de pression (ΔP) entre le début et la fin du tube et la résistance qu'oppose le tube :

$$V = \Delta P / R \quad (8)$$

La résistance au débit est proportionnelle à la longueur du tube et aux caractéristiques physiques du gaz (viscosité, densité) et varie de manière inversement proportionnelle au rayon du tube. En régime d'écoulement laminaire, on peut appliquer la loi de Poiseuille [13] :

$$R = \eta l 8 / \pi r^4 \quad \textbf{(9)}$$

où η correspond à la viscosité du gaz, l la longueur du tube, r le rayon du tube.

Des équations plus complexes décrivent les résistances dans d'autres régimes d'écoulement et prennent en compte la densité du gaz.

Les résistances des voies aériennes (Raw) sont le plus souvent exprimées en $cmH_2O/L/s$ et sont de l'ordre de 2 à 4 $cmH_2O/L/s$ en ventilation calme. Les Raw sont une des composantes des résistances totales du système respiratoire qui comprend également les résistances tissulaires du poumon (RTL) et les résistances de la paroi thoracique (Rcw).

Rôle des tubes endotrachéaux dans la résistance en ventilation mécanique invasive

Chez les patients soumis à une ventilation mécanique, les tubes endotrachéaux représentent un composant significatif des résistances au débit [14–17]. Les tubes endotrachéaux ont une relation pression/débit de type curvilinéaire [16]. La résistance des tubes endotrachéaux augmente de manière importante avec le débit et varie avec le diamètre et la longueur du tube. Par ailleurs, en conditions cliniques, les résistances des tubes sont plus importantes du fait des sécrétions bronchiques présentes, des déformations et des compressions possibles. Il faut ajouter à ceci les résistances du circuit ou des valves des ventilateurs [18, 19].

Constantes de temps

D'une manière générale, la constante de temps du système respiratoire représente la rapidité avec laquelle le système respiratoire se remplit ou se vide lorsqu'une pression lui est appliquée ou lors de la relaxation. C'est une propriété de base d'un système qui possède des composants résistifs et élastiques.

La constante de temps du système respiratoire (τ = tau) représente le produit de la résistance par la compliance ou le rapport résistance sur élastance [20] :

$$\tau = R \times C \text{ ou } \frac{R}{E} \quad \textbf{(10)}$$

Si on assimile le système respiratoire à un modèle à un seul compartiment comprenant un tube rigide et un ballon, on peut le décrire sur le plan mécanique par une compliance et une résistance uniques et donc une seule constante de temps. Dans le cas du sujet normal, τ est de 0,2 s (C = 0,1 L/cmH_2O et R = 2 $cmH_2O/L/s$). Dans cette situation, une constante de temps expiratoire est l'intervalle de temps pour vidanger environ 63 % du volume courant. Il faut environ 3 à 4 constantes de temps expiratoire pour assurer une vidange pulmonaire complète ramenant le système respiratoire à son volume d'équilibre (Vr). Une constante de temps courte favorise une expiration rapide, et inversement.

Toutefois, en ventilation mécanique, en raison de la présence des tubes endotrachéaux, du caractère hétérogène des poumons ventilés, de l'existence possible d'une limitation des débits expirés, comme chez les BPCO par exemple, il est exclu de caractériser le système respiratoire par une seule constante de temps, même si cette valeur peut être fournie par certains ventilateurs.

PEP intrinsèque (PEPi)

Chez les patients ventilés mécaniquement, la pression alvéolaire peut rester positive (supérieure à la pression atmosphérique ou à la PEP réglée) si le temps disponible pour expirer est plus court que le temps nécessaire au poumon pour revenir à son volume d'équilibre (Vr) [21–24]. Ce phénomène peut être la conséquence d'une réduction de la force de rappel élastique, de l'augmentation des résistances au débit, d'une limitation des débits expirés, d'un volume courant trop élevé, d'un temps expiratoire trop court (fréquence respiratoire élevée, temps inspiratoire trop long) [23]. Dans ces conditions, l'expiration n'est pas complète alors que l'insufflation mécanique suivante se produit. Le volume de fin d'expiration se stabilise au-dessus du volume pulmonaire d'équilibre (Vr). La force de rappel élastique due à une expiration

incomplète est appelée PEP intrinsèque (PEPi). Les principaux facteurs qui causent une PEPi en ventilation mécanique et en déterminent son niveau sont : une mécanique anormale (résistances élevées, compliance élevée, limitation des débits expirés), des résistances additionnelles (tubes endotrachéaux, valves et circuit du ventilateur), des réglages inadéquats (volume courant élevé, fréquence élevée, présence d'une pause télé-inspiratoire).

La PEPi a d'importantes implications pour tous les patients ventilés mécaniquement [25]. Elle peut perturber de manière considérable l'état hémodynamique d'un patient donné par diminution du débit cardiaque [24, 26]. Elle doit être prise en compte lors de la mesure de la compliance [27]. Son évaluation est nécessaire pour le réglage du ventilateur dans certaines situations cliniques [28]. La PEPI représente une charge inspiratoire importante qui doit être vaincue par les muscles respiratoires pour déclencher le ventilateur dans les modes ventilatoires autorisant une ventilation spontanée [25].

La présence d'une PEPI implique un phénomène d'hyperinflation dynamique, c'est-à-dire l'existence d'une augmentation du volume pulmonaire de fin d'expiration (ΔCRF) au-dessus du volume pulmonaire de repos (Vr). La valeur de ΔCRF peut avoir des implications pronostiques, par exemple chez les patients ventilés pour un état de mal asthmatique [28].

Signaux utilisés pour la mesure de la mécanique respiratoire

Signaux de base

L'étude de la mécanique respiratoire chez le patient ventilé est basée sur l'enregistrement de signaux de base que sont la pression des voies aériennes (Paw) et le débit gazeux (V'aw). L'intégration du signal de débit fournit le troisième signal essentiel, le volume (V), reflet de la modification du volume de l'ensemble du système respiratoire en fonction du temps. On peut disposer selon les ventilateurs de signaux additionnels, comme la pression œsophagienne (Pes) qui sera abordée dans les chapitres suivants.

La plupart des ventilateurs récents possèdent des capteurs de pressions et de débit et des capacités de calculs permettant l'obtention du volume à partir du débit. Ces capteurs permettent de commander les fonctions complexes de ces machines, mais aussi de mesurer la mécanique ventilatoire et de fournir en temps réel l'évolution des pressions, des débits et des volumes. Ces mesures posent toutefois des problèmes techniques.

Pression des voies aériennes (Paw)

Le signal de Paw décrit les forces appliquées par le ventilateur au système respiratoire. La Paw est mesurée par des capteurs connectés au circuit du ventilateur. La meilleure localisation pour évaluer l'action du ventilateur est située en théorie au niveau de l'ouverture des voies aériennes (au tube endotrachéal). Pour la mesure de la pression au niveau de l'ouverture des voies aériennes (Paw,o), la prise de pression doit être placée entre l'extrémité proximale du tube endotrachéal et la pièce en Y. Ce point de mesure est toutefois exposé à l'humidité et aux sécrétions du patient. Même si certains ventilateurs proposent un tel dispositif, pour des raisons pratiques, la plupart des ventilateurs captent le signal de pression loin de l'ouverture des voies aériennes, à l'intérieur du circuit du ventilateur, en un point où les gaz sont propres et secs. Ils mesurent la pression dans le circuit inspiratoire, soit entre la valve inspiratoire et la sortie des gaz avant la branche inspiratoire du circuit de ventilation, soit sur la branche expiratoire ou les deux. Ces positions sont moins favorables à l'étude précise de la mécanique ventilatoire.

En effet, lorsque la prise de pression se situe dans le ventilateur, les variations de pression observées à ce niveau sont le reflet des variations de pression dans le système respiratoire, mais aussi dans le circuit de ventilation. Le ventilateur n'est pas isolé par rapport au patient et la pression à ce niveau n'est pas vraiment le reflet de l'interaction entre le patient et le ventilateur. Ce n'est que lorsque le débit est nul, donc en conditions statiques, que les pressions mesurées s'égalisent en tous points du système. Par contre, en conditions dynamiques, les pressions peuvent être très différentes selon la position de la prise de pression. La précision des capteurs de pression est de l'ordre de 1 à 2 cmH_2O [4, 29].

Débit

La mesure du débit dans les voies aériennes pose des problèmes similaires à ceux de la pression. Idéalement, le capteur de débit devrait se situer au niveau de l'ouverture des voies aériennes, comme pour la prise de pression. Toutefois, en pratique clinique, le débit est mesuré la plupart du temps dans le corps du ventilateur. Dans cette situation, deux capteurs sont nécessaires puisque le flux de gaz suit deux chemins différents lors de la phase inspiratoire et la phase expiratoire, et le signal de débit obtenu est la combinaison

des signaux en provenance de deux capteurs. Cette situation pose des problèmes techniques si, par exemple, le ventilateur délivre des débits additionnels, ou en raison de la compressibilité des gaz dans le circuit qu'il faut prendre en considération en tenant compte de la compliance du circuit [29]. La précision des capteurs de débit utilisés en ventilation mécanique est variable selon les ventilateurs. Des écarts de ± 1 à ± 20 % ont été rapportés [30].

Volume

Le volume est obtenu par intégration du signal de débit. La qualité du signal de volume dépend donc de la qualité de ce dernier, et par conséquent doit tenir compte des problèmes de mesure du débit. Même si les algorithmes de compensation proposés par les ventilateurs les plus récents sont assez sophistiqués pour assurer une mesure satisfaisante du volume insufflé, la mesure du volume avec deux capteurs de débit reste complexe. Des erreurs sur la mesure du volume insufflé sont possibles du fait de la compression des gaz dans le circuit, des problèmes de température et d'humidité dans le circuit [31–34].

Mesure de la mécanique ventilatoire en conditions passives

Ces mesures impliquent que le patient soit parfaitement adapté au ventilateur, ce qui implique souvent une sédation profonde, éventuellement associée à une curarisation.

Mesure de la PEPi

L'évaluation de la PEPi implique sa détection puis sa mesure (Fig. 72.1).

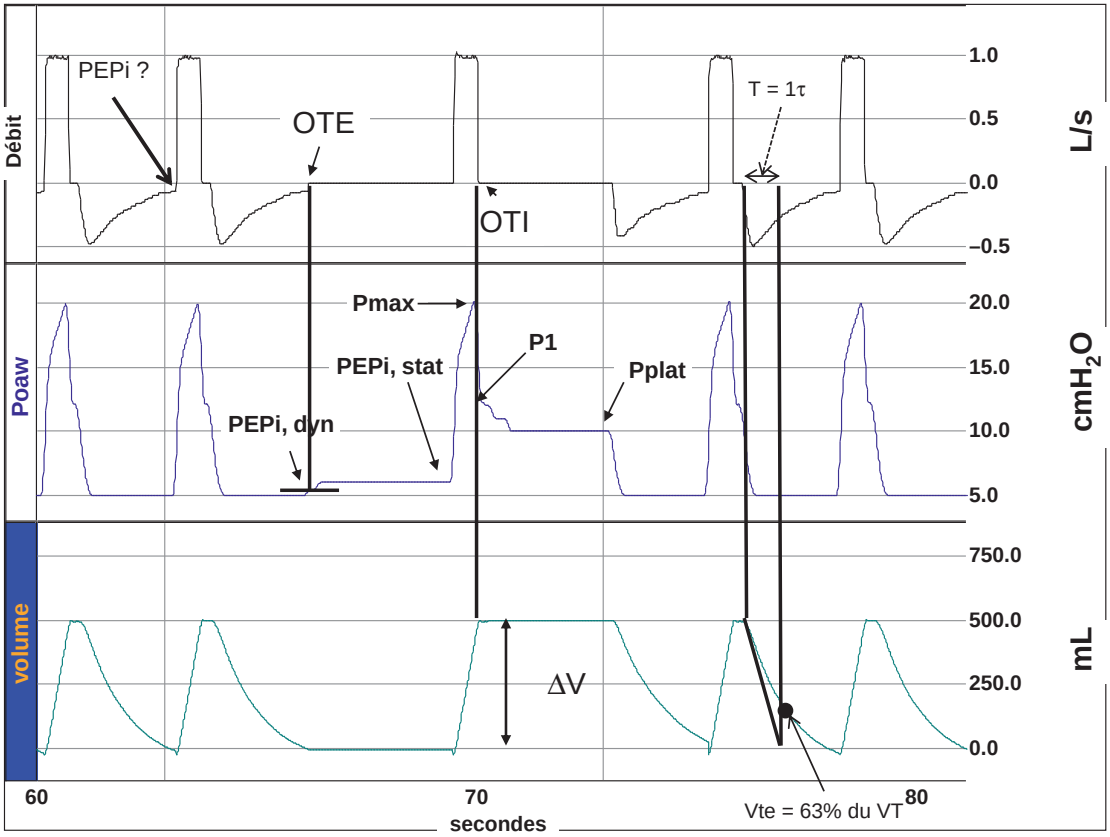


FIG. 72.1 **Courbes de pression, débit et volume en fonction du temps en ventilation mécanique passive à débit constant.**

L'existence d'une PEPi (PEPi ?) est suspectée sur la persistance d'un débit expiratoire alors que le cycle mécanique suivant commence. Cette PEPi est mise en évidence par une manœuvre d'occlusion télé-expiratoire (OTE). Le trait noir permet d'évaluer la PEPi,dyn au premier débit nul après l'OTE. La PEPi,stat est mesurée après une pause télé-expiratoire juste avant l'insufflation suivante.
L'occlusion télé-inspiratoire (OTI), après la délivrance du volume courant (ΔV), permet d'individualiser le point P1 qui correspond au premier débit nul (trait noir) après l'OTI. La Pplat peut alors être mesurée après le maintien de l'OTI. L'ensemble de ces manœuvres permet la mesure des caractéristiques mécaniques du système respiratoire en conditions passives (*cf.* texte).
Lors de l'expiration passive, on peut mesurer la constante de temps expiratoire du système respiratoire pour ensuite évaluer les résistances expiratoires si on connaît la compliance.

Détection de la PEPi

La présence d'une PEPi peut être suspectée par l'inspection de l'aspect de la courbe de débit-temps expiratoire. Si le débit expiratoire n'atteint pas la valeur nulle en fin d'expiration, la présence d'une PEPi est hautement probable. On peut également utiliser la boucle volume-débit qui prend un aspect tronqué dans sa partie expiratoire terminale en cas de PEPi. Si du débit est présent pendant toute la phase expiratoire, il existe une PEPi sauf si une contraction active des muscles expiratoires est présente. L'activité des muscles expiratoires peut être détectée par l'inspection et la palpation du thorax ou de l'abdomen. Elle peut être supprimée par une sédation profonde, éventuellement associée à une curarisation.

Mesure de la PEPi statique (*cf.* Fig. 72.1 et Tableau 72.2)

Tableau 72.2

Variations de CRF au-dessus du volume de relaxation (Vr) et niveaux de PEPi observés dans la littérature chez des patients porteurs d'une BPCO et ventilés mécaniquement.

Auteur [Ref]	PEPi (cmH_2O)	Variations de CRF (ΔCRF), L
Brosenghini, ARRD [11]	13,5 ± 6,7	0,66 ± 0,02
Bernasconi ICM 1988 [27]	5,1 ± 0,3	-
Tantucci ARRD 1991 [48]	4,6 ± 0,9	0,42 ± 0,18
Polese JAP 1991 [45]	7,3 ± 2,2	0,60 ± 0,46
Ranieri ARRD 1993 [62]	9,8 ± 0,5	0,91 ± 0,99
Guérin JAP 1993 [63]	5,7 ± 0,9	0,34 ± 0,06

L'estimation quantitative de la PEPi est habituellement facile chez un patient bien relâché et peut être réalisée par l'occlusion télé-expiratoire des voies aériennes (OTE). Dans cette situation, on mesure la PEPi dite « statique » (PEPi,stat) qui reflète la force de rappel élastique du système respiratoire si l'OTE est suffisamment longue (4 à 5 secondes). Cette mesure n'est valide qu'en l'absence d'activité des muscles expiratoires.

L'OTE peut être réalisée manuellement au niveau de la branche expiratoire du circuit du ventilateur dans les dernières 0,5 secondes du temps expiratoire. Actuellement, la plupart des ventilateurs disposent d'un bouton de commande permettant une OTE exactement à la fin d'une expiration, rendant la mesure de la PEPi fiable pour la pratique clinique. Il faut toutefois tenir compte de la compliance du circuit qui tend à sous-estimer la valeur réelle de la PEPi. L'utilisation de circuits courts et l'absence d'humidificateur pendant la mesure réduisent cette erreur. Dans l'idéal, il faudrait disposer d'une valve permettant d'occlure les voies aériennes entre la pièce en Y et le tube endotrachéal.

Dans les suites d'une OTE, la pression à l'ouverture des voies aériennes atteint en 3-4 secondes un plateau. Ce temps représente le temps requis pour que la pression alvéolaire s'équilibre dans le système respiratoire par le transfert de petits volumes de gaz d'un secteur alvéolaire à l'autre (*pendelluft*) et à la stabilisation des phénomènes visco-élastiques. Une occlusion de 4-5 secondes est en général bien tolérée chez les patients ventilés et sédatés, ce qui autorise à répéter la manœuvre pour mesurer la PEPi,stat de manière itérative en gelant le tracé pression-temps sur le ventilateur puis en déplaçant un curseur sur le tracé pression-temps au niveau de la fin du plateau télé-expiratoire. Cette fonctionnalité est désormais présente sur la plupart des ventilateurs utilisés en réanimation. En l'absence de PEP, la différence entre la valeur de la pression après OTE et la pression atmosphérique donne la valeur de PEPi statique. En présence d'une PEP réglée sur le ventilateur, la PEPi est mesurée comme la différence entre la valeur mesurée au plateau télé-expiratoire après OTE et la pression mesurée juste avant l'occlusion qui est le reflet de la PEP réglée (PEPi,stat = PEPtot − PEP réglée). Cette pression avant l'occlusion comprend une petite composante résistive, car le débit n'est pas nul avant l'occlusion et tend à faire sous-estimer la PEPi,stat. Cette erreur est en pratique négligeable.

Mesure de la PEPi dynamique

On peut mesurer la PEPi de manière indirecte à partir des tracés de débit-temps et de pression-temps en partant du principe que l'augmentation de la pression avant que le débit inspiratoire ne dépasse la valeur nulle (donc au premier débit nul) reflète la quantité de pression nécessaire pour vaincre la force de rappel élastique liée à la PEPi [35]. Cette technique mesure la PEPi dite dynamique (PEPi,dyn) qui est toujours inférieure à la PEPi,stat mesurée par une manœuvre d'OTE. La différence observée entre les deux valeurs est expliquée en grande partie par les inégalités de constantes de temps entre les différents secteurs du poumon qui font que la répartition de la PEPi n'est pas homogène [25]. La PEPi est plus élevée dans les zones à constantes de temps élevées par rapport à celles à constantes de temps basses. Lors d'une OTE de 4-5 secondes, la pression a le temps de s'équilibrer entre les différentes unités pulmonaires et la pression télé-expiratoire est le reflet de la PEPi moyenne après l'équilibration. Par contre, la PEPi,dyn représente la PEPi minimale. Lors d'une expiration incomplète et lorsque le débit d'insufflation se positive, les zones à longues constantes de temps sont toujours en train de se vidanger alors que celles à courtes constantes commencent à se remplir. Les valeurs de la pression à l'ouverture des voies aériennes à débit inspiratoire nul sont donc le

reflet de la PEPi dans les unités à courte constante de temps. En pratique clinique, la PEPi,dyn sous-estime toujours la PEPi,stat.

Cette technique est intéressante pour mesurer la PEPi cycle à cycle sans manœuvre d'OTE. La mesure de la PEPi,dyn exige toutefois une bonne fréquence d'échantillonnage des valeurs de débit et de pression. Si le patient déclenche le ventilateur, la valeur de la PEPi,dyn n'est pas mesurable.

Il existe d'autres techniques pour mesurer la PEPi,dyn : utilisation de la pression œsophagienne [36, 37], diagramme de Campbell [38], pléthysmographie à variation d'inductance [39], estimation mathématique [40].

Mécanique respiratoire lors de la VM à débit inspiratoire constant

Les mesures de la mécanique respiratoire en conditions passives sous ventilation mécanique ont été réalisées chez des patients parfaitement relaxés en utilisant la technique d'occlusion rapide des voies aériennes (*cf.* Fig. 72.1).

Principes de la technique d'occlusion rapide des voies aériennes lors de la VM à débit constant

La technique d'interruption peut être utilisée avec différents types de débits (constant, décélérant, sinusoïdal, etc.). Elle consiste à occlure les voies aériennes à différents volumes et/ou à différents débits pour mesurer les résistances et l'élastance du système respiratoire [6, 7, 41–43]. La plupart des données publiées, étudiant la mécanique respiratoire en conditions passives sous ventilation mécanique, ont été réalisées à débit inspiratoire constant. L'occlusion est réalisée à la fin de l'insufflation et l'interprétation de données est basée sur un modèle visco-élastique [6].

L'occlusion rapide des voies aériennes à la fin d'une insufflation à débit constant ou occlusion télé-inspiratoire (OTI) est caractérisée par une chute immédiate de la pression mesurée au niveau de l'ouverture des voies aériennes d'un maximum (Pmax ou Ppeak) jusqu'à une valeur plus basse (P1) au premier débit nul [12, 44]. À partir de ce point, la chute de pression se poursuit par une décroissance lente jusqu'à un plateau (Pplat) qui est en général bien établi au bout de 3 à 5 secondes [45–48] (*cf.* Fig. 72.1).

La pression de plateau (Pplat) reflète la force de rappel élastique du système respiratoire (Pst,rs) au volume de fin d'inspiration à condition qu'il n'y ait pas de fuites dans le système de mesure (ventilateur et tube endotrachéal) et dans les voies aériennes du patient (fistule bronchique). Elle est aussi le reflet de la pression alvéolaire moyenne du système respiratoire. Cette valeur est essentielle à surveiller chez les patients soumis à une ventilation mécanique dans le but de limiter les lésions induites par la ventilation mécanique. La Pplat doit être idéalement maintenue à des valeurs situées au-dessous de 30 cmH_2O (voire de 25 cmH_2O) [49, 50]. Ces valeurs impliquent que la compliance de la paroi thoracique soit normale pour que la Pplat soit le reflet de la pression alvéolaire moyenne et du risque de lésions induites par la ventilation mécanique. Si la compliance de la paroi thoracique est basse, la pression de plateau n'est plus le reflet de la pression alvéolaire.

La différence entre la Ppeak (Pmax) et la Pplat est le reflet de la composante résistive globale. La composante résistive globale inclut un élément purement résistif correspondant à la chute rapide de pression (Pmax ou Ppeak − P1) et un élément visco-élastique reflété par la décroissance de pression de P1 à la Pplat [51, 52] (*cf.* Fig. 72.1). L'élément purement résistif est le reflet de la résistance des voies aériennes à l'écoulement gazeux, tubes endotrachéaux compris.

En théorie, si le système respiratoire était parfaitement modélisable par un modèle monocompartimental avec une simple résistance et une simple compliance, la pression au cours d'une manœuvre d'OTI devrait chuter immédiatement à la valeur de la Pplat (P1 = Pplat). Ce qui n'est pas le cas [12]. L'existence d'une différence entre P1 et Pplat après l'OTI traduit la redistribution des gaz à l'intérieur du poumon (*pendelluft*) et/ou la relaxation des tissus (visco-élasticité). Sur un poumon sain homogène, la redistribution des gaz est négligeable, la chute de la pression entre P1 et Pplat est le reflet des propriétés visco-élastiques du système respiratoire [12].

Mesure de l'élastance

Élastance statique

La manœuvre d'OTI permet le calcul de l'élastance statique du système respiratoire (Est,rs) :

$$\mathrm{Est,rs} = (\mathrm{Pplat} - \mathrm{PEPtot}) / \mathrm{Vt} \quad \textbf{(11)}$$

où *Pplat* est la pression de plateau mesurée après une OTI de 5 secondes (décrite plus haut), *PEPtot* est la pression statique des voies aériennes après une manœuvre d'OTE (*cf. supra*), *Vt* le volume courant insufflé au cours du cycle.

La PEP totale inclut donc la PEPi si elle est présente. Il est important de prendre en compte la PEPi pour le calcul de l'élastance du système respiratoire, car ne pas le faire peut conduire à une surestimation de l'élastance (ou une sous-estimation de la compliance), en particulier chez le BPCO.

La compliance statique du système respiratoire (Crs,st) est calculée par l'inverse de l'équation précédente :

$$\mathrm{Cst,rs} = \mathrm{Vt} / (\mathrm{Pplat} - \mathrm{PEPtot}) \quad \textbf{(12)}$$

Si on dispose d'un ballon œsophagien pour estimer la pression pleurale, Est,rs peut être décomposée en élastance pulmonaire (EL,st) et élastance de la paroi (Ecw,st). Cet aspect sera abordé dans le chapitre consacré à la pression œsophagienne (*cf.* chapitre 74).

Les valeurs de l'élastance ou de la compliance statique retrouvées dans différentes situations cliniques sont données dans le tableau 72.1.

Élastance dynamique

L'élastance dynamique du système respiratoire (Edyn,rs) est obtenue en divisant la différence de la pression des voies aériennes aux points de débit nul par le volume insufflé. À la fin de l'insufflation et après l'OTI, le premier point de pression où le débit est nul correspond au P1 et, au cours de l'expiration, le premier point où le débit est nul correspond à la PEPi,dyn. Le calcul de l'élastance dynamique s'exprime de la manière suivante :

$$\mathrm{Edyn,rs} = (\mathrm{P1} - \mathrm{PEPi,dyn}) / \mathrm{Vt} \quad \textbf{(13)}$$

La différence entre Edyn,rs et Estat,rs est due à la différence entre P1 et Pplat, mais aussi entre PEPi,stat et PEPi,dyn.

Dans le poumon normal, les phénomènes visco-élastiques jouent un rôle majeur dans la différence P1-Pplat et il n'y a pas de PEPi. À l'inverse, chez les patients BPCO par exemple, la PEPi est fréquente et la différence souvent marquée entre P1 et Pplat est due aux phénomènes de redistribution du gaz (*pendelluft*) et aux phénomènes visco-élastiques.

La compliance dynamique est l'inverse de l'élastance dynamique :

$$\mathrm{Cdyn,rs} = \mathrm{Vt} / (\mathrm{P1} - \mathrm{PEPi,dyn}) \quad \textbf{(14)}$$

Il ne faut pas la confondre avec la compliance effective (Ceff = Vt/Pmax ou Ppeak), parfois donnée sur certains ventilateurs et dont l'intérêt clinique est faible car très dépendante du débit d'insufflation.

Mesure des résistances

Résistances totales du système respiratoire (RT ou Rmax,rs)

Conventionnellement, la valeur de la résistance totale (RT ou Rmax,rs) du système respiratoire est obtenue en divisant la chute de la pression de la Ppeak à la Pplat, qui fait suite à l'OTI par le débit précédent l'occlusion selon la formule suivante :

$$RT = (Ppeak - Pplat) / \dot{V} \quad \textbf{(15)}$$

où *V* est le débit précédent l'occlusion.

Comme exprimé plus haut, RT peut être séparée en deux composantes, les résistances d'interruption (Rint) et les résistances additionnelles (ΔR).

Les valeurs des résistances totales sont de l'ordre 3-4 $cmH_2O/L/s$ chez les sujets normaux sous anesthésie générale et sont plus élevées chez les sujets ventilés en réanimation, que ce soit chez les patients porteurs d'un SDRA et à plus forte raison d'une BPCO (Tableau 72.3).

Tableau 72.3

Valeurs moyennes des résistances observées dans quelques séries de la littérature chez des patients sous ventilation mécanique dans différentes situations cliniques. La plupart des mesures ont été réalisées selon la technique d'interruption.

Auteurs [ref]	Type de sujets sous VM (n)	Résistance (Rrs), $cmH_2O/L/s$ (Moy ± SD)	Rmin, $cmH_2O/L/s$ (Moy ± SD)	ΔR, $cmH_2O/L/s$ (Moy ± SD)
Pesenti [68]	Normaux	3,7 ± 1,6	2,1 ± 1	1,7 ± 0,8
Pelosi [65]	Normaux	4,2 ± 1,6	2,1 ± 0,9	2,1 ± 0,8
Pelosi [65]	SDRA	9,2 ± 2,4	4,4 ± 1,9	4,7 ± 1,1
Pesenti [68]	SDRA	5,2 ± 2,5	2,1 ± 1,8	3,1 ± 1
Broseghini [73]	SDRA	14,3 ± 5,5	7,7 ± 4,2	6,6 ± 4,2
Polese [45]	BPCO	16,6 ± 2,2	10,7 ± 3,1	5,9 ± 1,6
Bernasconi [27]	BPCO	15,8 ± 6,3	8,1 ± 4,3	7,2 ± 3,3
Broseghini [11]	BPCO	26,4 ± 4,7	15,6 ± 3,1	10,8 ± 2
Tantucci [48]	BPCO	13,5 ± 5,9	8 ± 4,4	5,5 ± 2,4

Résistances d'interruption (Rint)

Les résistances d'interruption reflètent essentiellement les résistances des voies aériennes, y compris celles liées aux tubes endotrachéaux si on mesure la pression à la partie proximale des tubes endotrachéaux.

$$Rint = (Ppeak - P1) / \dot{V} \quad \textbf{(16)}$$

Pour pouvoir s'affranchir de la résistance liée, par exemple, à la sonde d'intubation, il faudrait mesurer la pression immédiatement au-delà de la sonde puis appliquer une équation similaire.

Sur le plan méthodologique, la rapidité de l'occlusion est essentielle pour obtenir des valeurs fiables pour la résistance. On admet que des temps d'occlusion entre 10 et 20 ms sont suffisants pour obtenir des résultats

pertinents [53]. La plupart des ventilateurs actuels ont des temps d'occlusion plus ou moins compatibles avec une mesure satisfaisante des résistances.

Résistances additionnelles du système respiratoire (ΔRrs)

Après la chute rapide de la Ppeak jusqu'à P1, il existe une diminution progressive de la pression de P1 jusqu'à la pression de plateau qui représente la force de rappel élastique au volume correspondant à l'occlusion.

Les résistances additionnelles (ΔRrs) peuvent alors être calculées de la manière suivante :

$$\Delta Rrs = (P1 - Pplat) / \dot{V} \quad \textbf{(17)}$$

La diminution progressive de la pression de P1 vers Pplat se fait alors qu'il n'y a plus de débit dans le circuit. La différence entre P1 et Pplat reflète le *pendelluft*, lié aux inégalités de constantes de temps dans le poumon et aux phénomènes d'adaptation au stress des tissus du système respiratoire largement dépendants des propriétés visco-élastiques du poumon et de la paroi thoracique. La composante principale de ΔRrs, qui n'est pas une pure résistance, est liée aux propriétés visco-élastiques du poumon et à un degré moindre de celles de la paroi thoracique.

Si l'identification de Ppeak et de Pplat est relativement simple, celle de P1 peut être beaucoup plus problématique. Une instabilité de la pression dans les suites immédiates de l'OTI ou une grande hétérogénéité des constantes de temps peuvent rendre difficile l'identification de P1.

Effet du débit et du volume sur les résistances et l'élastance dynamique (Fig. 72.2)

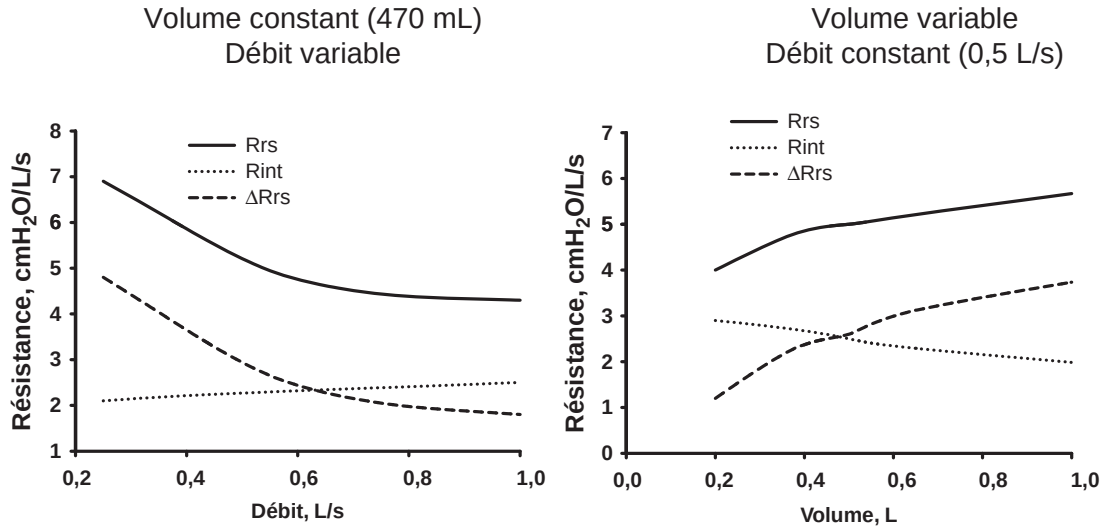


FIG. 72.2 Illustration du phénomène de dépendance au débit et au volume des résistances du système respiratoire chez des sujets normaux sous VM.

Partie gauche de la figure : évolution des résistances en fonction du niveau de débit constant à volume fixe. Les Rint augmentent avec le débit, alors que les ΔR diminuent.
Partie droite de la figure : évolution des résistances en fonction du volume à une valeur de débit inspiratoire constant fixe. Les Rint diminuent avec le débit, alors que les ΔR augmentent.

Redessiné d'après [74].

Les valeurs des résistances et de l'élastance dynamiques sont dépendantes, non seulement de la présence des tubes endotrachéaux, mais aussi des réglages du ventilateur. La technique de l'occlusion rapide des voies aériennes permet de faire des mesures de résistances et d'élastance à débit fixe et volume variable, et inversement. Traditionnellement, on estime que les résistances augmentent avec le débit car le régime d'écoulement change, et diminuent avec le volume car les bronches augmentent de diamètre avec le volume.

Il a été démontré que la résistance et l'élastance dynamique sont dépendantes du volume et du débit d'insufflation [54]. Les résistances d'interruption (Rint ou Raw) augmentent avec l'augmentation du débit à volume constant et diminuent avec l'augmentation du volume à débit constant. Par contre, les Rrs diminuent paradoxalement avec l'augmentation du débit à volume constant et augmentent avec l'augmentation du volume à débit constant. Cette différence d'évolution entre les Rint (Raw) et les Rrs est due à l'effet du volume et du débit sur les résistances additionnelles (ΔRrs) qui englobent le *pendelluft* et les phénomènes visco-élastiques principalement au niveau du poumon. L'évolution des Rrs dépend de la balance entre le devenir des Rint (Raw) et des ΔRrs selon, *in fine*, le temps inspiratoire. Pour des débits d'insufflation très élevés (> 1 L/sec), l'augmentation des Rint (Raw) est prépondérante sur les ΔRrs et les Rrs ont tendance à suivre les Rint (Raw). Ces phénomènes s'observent en VM aussi bien chez le sujet sain que chez les sujets porteurs de BPCO ou de SDRA [47, 48, 55]. Ces éléments impliquent que les résistances varient avec les réglages du ventilateur en situation passive.

Stress index (Fig. 72.3)

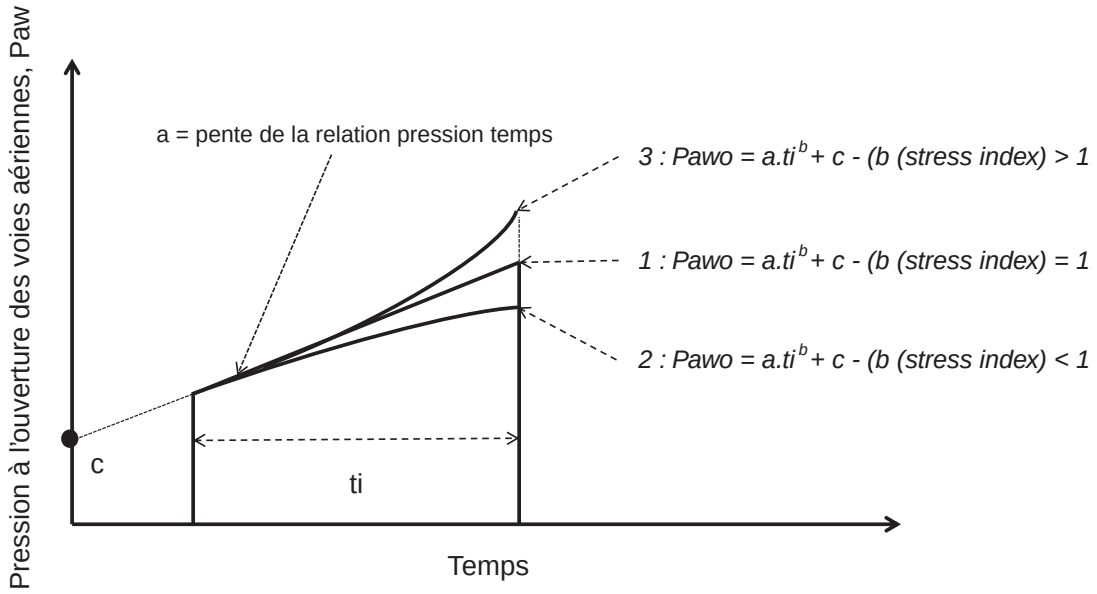


FIG. 72.3 Schématisation de la courbe pression-temps au cours d'une ventilation à débit constant chez un patient sédaté et curarisé dans trois situations.

En situation 1, la relation pression–temps est linéaire pendant le ti. La compliance est constante pendant l'insufflation, le *stress index* b est égal à 1.
En situation 2, la compliance augmente pendant l'insufflation. La courbe pression–temps décrit une concavité orientée vers l'axe des temps. Le *stress index* b est inférieur à 1. Cette situation peut aussi s'observer en cas d'inégalités importantes des constantes de temps dans le système respiratoire en dehors de toute diminution de la compliance au cours de l'insufflation.
En situation 3, la compliance diminue au cours de l'insufflation, traduisant une surdistension. La courbe pression–temps décrit une concavité orientée vers l'axe des pressions. Le *stress index* b est supérieur à 1.

Selon l'équation de mouvement (1), lorsque les résistances et la PEPi, si elle existe, sont franchies et que le débit inspiratoire est constant, les modifications de pressions observées à l'ouverture des voies aériennes (Pawo) sont liées aux propriétés élastiques du système respiratoire. Si la compliance est constante pendant l'insufflation, la pression augmente de manière linéaire avec le temps. Si la compliance augmente pendant l'insufflation, ce qui est possible si un recrutement alvéolaire se produit, la pression diminue avec le temps et la courbe pression-temps décrit une concavité dirigée vers l'axe du temps. À l'inverse, si la compliance diminue au cours de l'insufflation, la courbe pression-temps décrit une courbe avec une concavité dirigée vers l'axe de la pression. Ceci peut traduire une surdistension alvéolaire. L'étude des contours de la courbe pression-temps pendant la ventilation à débit constant fournit un moyen simple pour détecter le recrutement ou la surdistension pendant une insufflation à débit constant [56, 57].

Le *stress index* [58] est un moyen d'évaluer l'aspect de la courbe pression-temps au cours d'une insufflation à débit constant. Il correspond au coefficient *b* de l'équation suivante :

$$P = a \times ti^{b} + c \quad \textbf{(18)}$$

Cette équation décrit l'évolution de la pression en fonction du temps inspiratoire et le coefficient *b* décrit l'aspect de la courbe pression-temps. Le coefficient *b* peut être obtenu automatiquement par des techniques d'ajustement de courbe (*curve fitting*). Si $b = 1$, la relation pression-temps est linéaire (de type ax + b), ce qui suggère un recrutement adéquat sans surdistension. Si $b > 1$, la courbe pression-temps est concave vers l'axe des pressions, cela suggère une surdistension alvéolaire et doit faire modifier la PEP ou le VT ou les deux. Si $b < 1$, la courbe pression-temps est concave vers l'axe des temps, ce qui traduit une augmentation de la compliance au cours de l'insufflation et un certain potentiel de recrutement qui justifierait une augmentation de la PEP. Une étude récente montre qu'un *stress index* à plus de 1,05 et une pression de plateau à plus de 25 cmH_2O sont associés à un risque de lésions induites par la ventilation [49]. Cette interprétation et l'utilisation du *stress index* ne sont possibles que chez un patient ventilé passivement, profondément sédaté et curarisé.

Mécanique respiratoire passive lors de la VM à débit inspiratoire non constant

Pendant la VM, le système respiratoire peut être ventilé avec différents types de forme de débit [4]. La technique d'occlusion rapide des voies aériennes peut également être utilisée lors d'une ventilation à débit non constant. Il est possible de mesurer l'élastance dynamique (ou la compliance), la PEPi et l'élastance statique (ou la compliance) de la même manière que lors de la ventilation à débit constant en divisant les modifications de pressions prises aux débits nuls par le volume insufflé. Toutefois, il faut faire très attention à l'ensemble des variables (VT, VE, etc.) quand la forme du débit est modifiée.

La mesure des résistances, par contre, est beaucoup plus problématique, pour plusieurs raisons :

- le débit de fin d'inspiration en cas de débit de forme sinusoïdale ou décélérant, par exemple, est beaucoup trop faible pour permettre des mesures valides ;
- les modifications de débit sont permanentes, par conséquent les résistances varient en permanence. Elles sont donc non évaluables par un simple chiffre ;
- avec ces types de débit, l'influence des tubes endotrachéaux est très importante.

La technique d'occlusion rapide entraîne une diminution de la pression dans les voies aériennes, similaire à celle observée lors de la ventilation à débit constant. Rint (Raw), RT(Rrs) et ΔR peuvent être mesurées, mais leurs valeurs sont celles correspondant à la valeur du débit précédent immédiatement l'occlusion. Comme dans ces conditions la valeur du débit change continuellement, ces valeurs ne sont en aucun cas représentatives des résistances inspiratoires, et ce d'autant plus qu'elles sont le plus souvent mesurées en présence des tubes endotrachéaux.

Mesure de la mécanique respiratoire lors de l'expiration

La mesure de la mécanique respiratoire lors de la phase expiratoire en conditions passives peut être intéressante à prendre en compte, car elle est un peu moins influencée par les réglages du ventilateur que lors de l'inspiration, même si la quantité de volume expiré et le temps disponible pour l'expiration sont importants à prendre en compte.

Chez un patient parfaitement adapté et relâché, la force motrice de l'expiration correspond à la force de rappel élastique du système respiratoire qui est stockée dans le système à la fin d'une insufflation. À cette force motrice, qui permet au système de revenir à son volume d'équilibre (Vr) lors de l'expiration, s'opposent uniquement les résistances des voies aériennes, y compris celles des tubes endotrachéaux et du circuit expiratoire.

Si on assimile le poumon à un système à un compartiment caractérisé par une seule résistance et une seule compliance, on peut décrire la décroissance du volume lors d'une expiration comme une fonction mono-exponentielle [59] :

$$V(t) = V_0 . e^{-t/\tau_{rs}} \quad \textbf{(19)}$$

où V est le volume à chaque instant t pendant l'expiration passive, τ_{rs} la constante de temps du système (*cf.* Fig. 72.1), V_0 le volume pulmonaire expiré. À partir de là, la compliance peut être mesurée par une OTI et la constante de temps comme la pente de la relation volume-débit car :

$$\tau = R \times Crs - R = P_{res} / \dot{V} - Crs = \Delta V / \Delta P_{el,rs} \quad \textbf{(20)}$$

$$\tau = \left(P_{res} / \dot{V}\right) \times \left(\Delta V / \Delta P_{el,rs}\right) \quad \textbf{(21)}$$

$$\tau = \frac{\Delta V}{\dot{V}} \quad \textbf{(22)}$$

$$Rrs = \tau / Crs \quad \textbf{(23)}$$

Cette approche a des limites car l'évolution de la relation débit-volume n'est pas linéaire en situation pathologique en raison des propriétés des tubes endotrachéaux et d'autres facteurs comme les phénomènes visco-élastiques et les inhomogénéités des constantes de temps. Il est donc pratiquement impossible de caractériser les résistances expiratoires par un nombre unique. Ceci est particulièrement vrai chez les patients ventilés porteurs d'une BPCO qui présentent une limitation des débits expirés. D'autres approches plus complexes (analyse bi-exponentielle) ont été proposées [60]. Elles sont difficilement applicables en pratique clinique où l'inspection directe de la partie expiratoire de la courbe débit-volume reste, bien que qualitative, la meilleure approche pour estimer les résistances expiratoires ou la limitation des débits expirés.

Conclusion

Les mesures de la mécanique passive du système respiratoire fournissent une bonne image des propriétés mécaniques du système respiratoire, que ce soit de la résistance des voies respiratoires ou de l'élasticité des tissus. Si la mesure de la pression œsophagienne est disponible, des mesures séparées pour la paroi thoracique et les poumons sont possibles. Ces mesures classiques nécessitent une double manœuvre d'occlusion prolongée des voies aériennes. Toutefois, pour obtenir des données complètes et des résultats précis, une analyse plus longue et complexe, non applicable en pratique clinique courante, est nécessaire. L'analyse automatique, cycle à cycle, fournie par les ventilateurs de Cstat et Rmax, est fondée sur ces principes et nécessite un patient parfaitement adapté, une ventilation à débit constant et une pause de fin

d'inspiration suffisamment longue. Les résultats pour Cstat ne seront absolument pas fiables en présence d'une hyperinflation pulmonaire dynamique qui n'est, en règle générale, pas prise en compte dans les résultats donnés par les ventilateurs. Dans la pratique clinique, les mesures de mécanique sont limitées à la mesure des Cstat, Rmax et PEPi pour l'ensemble du système respiratoire.

Références

[1] Slutsky A.S. Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians' Consensus Conference. *Chest.* 1993;104(6):1833–1859.

[2] Marini J.J. Monitoring during mechanical ventilation. *Clin Chest Med.* 1988;9(1):73–100.

[3] Marini J.J., Capps J.S., Culver B.H. The inspiratory work of breathing during assisted mechanical ventilation. *Chest.* 1985;87(5):612–618.

[4] Tobin M.J., van de Graff W.B. Monitoring of lung mechanics and work of breathing. In: Tobin M.J., ed. *Principles and pratice of mechanical ventilation 1.* New York: Mc Graw Hill; 1994.

[5] Nunn J.F. Elastic Forces and lung volumes. In: Lumb A.B., ed. *Nunn's applied respiratory physiology.* 5th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2000:37–56.

[6] Bates J.H., Baconnier P., Milic-Emili J. A theoretical analysis of interrupter technique for measuring respiratory mechanics. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 1988;64(5):2204–2214.

[7] D'Angelo E., Calderini E., Torri G., et al. Respiratory mechanics in anesthetized paralyzed humans: effects of flow, volume, and time. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 1989;67(6):2556–2564.

[8] Similowski T., Bates J.H. Two-compartment modelling of respiratory system mechanics at low frequencies: gas redistribution or tissue rheology? *Eur Respir J.* 1991;4(3):353–358.

[9] Bates J.H., Brown K.A., Kochi T. Respiratory mechanics in the normal dog determined by expiratory flow interruption. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 1989;67(6):2276–2285.

[10] Bates J.H., Rossi A., Milic-Emili J. Analysis of the behavior of the respiratory system with constant inspiratory flow. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 1985;58(6):1840–1848.

[11] Broseghini C., Brandolese R., Poggi R., et al. Respiratory mechanics during the first day of mechanical ventilation in patients with pulmonary edema and chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(2):355–361.

[12] Musch G., Sparacino M.E., Pesenti A. Monitoring respiratory mechanics during controlled mechanical ventilation. In: Milic-Emili J., ed. *Applied physiology in respiratory mechanics 1.* Milano: Springer-Verlag; 1998.

[13] Nunn J.F. Respiratory system resistance. In: Lumb A.B., ed. *Nunn's applied respiratory physiology.* 5th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2000:58–81.

[14] Rossi A., Gottfried S.B., Higgs B.D., et al. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 1985;58(6):1849–1858.

[15] Gottfried S.B., Rossi A., Higgs B.D., et al. Noninvasive determination of respiratory system mechanics during mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131(3):414–420.

[16] Wright P.E., Marini J.J., Bernard G.R. In vitro versus in vivo comparison of endotracheal tube airflow resistance. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(1):10–16.

[17] Chiaranda M., Rossi A., Manani G., et al. Measurement of the flow-resistive properties of double-lumen bronchial tubes in vitro. *Anaesthesia.* 1989;44(4):335–340.

[18] Marini J.J., Culver B.H., Kirk W. Flow resistance of exhalation valves and positive end-expiratory pressure devices used in mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131(6):850–854.

[19] Banner M.J., Lampotang S., Boysen P.G., et al. Flow resistance of expiratory positive-pressure valve systems. *Chest.* 1986;90(2):212–217.

[20] Nunn J.F. Artificial ventilation. In: Lumb A.B., ed. *Nunn's applied respiratory physiology.* 5th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2000:587–622.

[21] Gattinoni L., D'Andrea L., Pelosi P., et al. Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *Jama.* 1993;269(16):2122–2127.

[22] Kimball W.R., Leith D.E., Robins A.G. Dynamic hyperinflation and ventilator dependence in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(6):991–995.

[23] Tuxen D.V., Lane S. The effects of ventilatory pattern on hyperinflation, airway pressures, and circulation in mechanical ventilation of patients with severe air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136(4):872–879.

[24] Pepe P.E., Marini J.J. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(1):166–170.
[25] Rossi A., Polese G., Brandi G., et al. Intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi). *Intensive Care Med.* 1995;21(6):522–536.
[26] Ranieri V.M., Dambrosio M., Brienza N. Intrinsic PEEP and cardiopulmonary interaction in patients with COPD and acute ventilatory failure. *Eur Respir J.* 1996;9(6):1283–1292.
[27] Bernasconi M., Ploysongsang Y., Gottfried S.B., et al. Respiratory compliance and resistance in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 1988;14(5):547–553.
[28] Williams T.J., Tuxen D.V., Scheinkestel C.D., et al. Risk factors for morbidity in mechanically ventilated patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(3):607–615.
[29] Tobin M.J. Monitoring of pressure, flow, and volume during mechanical ventilation. *Respir Care.* 1992;37(9):1081–1096.
[30] O'Donnell D., Webb K. Measurement of respiratory flow and volume. In: Tobin M.J., ed. *Principles and practice of intensive care monitoring.* New York: McGraw-Hill; 1998:63–80.
[31] Forbat A.F., Her C. Correction for gas compression in mechanical ventilators. *Anesth Analg.* 1980;59(7):488–493.
[32] Forche G., Harnoncourt K., Stadlober E., et al. BTPS correction with dynamic spirometers. *Respiration; international review of thoracic diseases.* 1986;49(4):274–279.
[33] Lyazidi A., Thille A.W., Carteaux G., et al. Bench test evaluation of volume delivered by modern ICU ventilators during volume-controlled ventilation. *Intensive Care Med.* 2010;36(12):2074–2080.
[34] Kreit J.W., Sciurba F.C. The accuracy of pneumotachograph measurements during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(4 Pt 1):913–917.
[35] Rossi A., Gottfried S.B., Zocchi L., et al. Measurement of static compliance of the total respiratory system in patients with acute respiratory failure during mechanical ventilation. The effect of intrinsic positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131(5):672–677.
[36] Appendini L., Patessio A., Zanaboni S., et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(5):1069–1076.
[37] Lessard M.R., Lofaso F., Brochard L. Expiratory muscle activity increases intrinsic positive end-expiratory pressure independently of dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(2 Pt 1):562–569.
[38] Yan S., Kayser B., Tobiasz M., et al. Comparison of static and dynamic intrinsic positive end-expiratory pressure using the Campbell diagram. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(4 Pt 1):938–944.
[39] Hoffman R.A., Ershowsky P., Krieger B.P. Determination of auto-PEEP during spontaneous and controlled ventilation by monitoring changes in end-expiratory thoracic gas volume. *Chest.* 1989;96(3):613–616.
[40] Eberhard L., Guttmann J., Wolff G., et al. Intrinsic PEEP monitored in the ventilated ARDS patient with a mathematical method. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 1992;73(2):479–485.
[41] Don H.F., Robson J.G. The mechanics of the respiratory system during anesthesia. The effects of atropine and carbon dioxide. *Anesthesiology.* 1965;26:168–178.
[42] D'Angelo E., Prandi E., Tavola M., et al. Chest wall interrupter resistance in anesthetized paralyzed humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 1994;77(2):883–887.
[43] D'Angelo E., Robatto F.M., Calderini E., et al. Pulmonary and chest wall mechanics in anesthetized paralyzed humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 1991;70(6):2602–2610.
[44] Milic-Emili J., Eissa N.T. Assessment of respiratory mechanics during anesthesia-paralysis. *Minerva Anestesiol.* 1991;57(11):1391–1396.
[45] Polese G., Rossi A., Appendini L., et al. Partitioning of respiratory mechanics in mechanically ventilated patients. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 1991;71(6):2425–2433.
[46] Georgopoulos D., Mitrouska I., Markopoulou K., et al. Effects of breathing patterns on mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease and dynamic hyperinflation. *Intensive Care Med.* 1995;21(11):880–886.
[47] Eissa N.T., Ranieri V.M., Corbeil C., et al. Analysis of behavior of the respiratory system in ARDS patients: effects of flow, volume and time. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 1991;70(6):2719–2729.
[48] Tantucci C., Corbeil C., Chasse M., et al. Flow resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. Effects of flow and volume. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(2):384–389.

[49] Terragni P.P., Filippini C., Slutsky A.S., et al. Accuracy of plateau pressure and stress index to identify injurious ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 2013;119(4):880–889.
[50] Terragni P.P., Rosboch G., Tealdi A., et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(2):160–166.
[51] Bates J.H., Ludwig M.S., Sly P.D., et al. Interrupter resistance elucidated by alveolar pressure measurement in open-chest normal dogs. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 1988;65(1):408–414.
[52] Bates J.H., Abe T., Romero P.V., et al. Measurement of alveolar pressure in closed-chest dogs during flow interruption. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 1989;67(1):488–492.
[53] Bates J.H., Hunter I.W., Sly P.D., et al. Effect of valve closure time on the determination of respiratory resistance by flow interruption. *Med Biol Eng Comput.* 1987;25(2):136–140.
[54] Milic-Emili J. Pulmonary flow resistance. *Lung.* 1989;167(3):141–148.
[55] Eissa N.T., Ranieri V.M., Corbeil C., et al. Effects of positive end-expiratory pressure, lung volume, and inspiratory flow on interrupter resistance in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(3 Pt 1):538–543.
[56] Milic-Emili J., Gottfried S.B., Rossi A. Non-invasive measurement of respiratory mechanics in ICU patients. *Int J Clin Monit Comput.* 1987;4(1):11–20.
[57] Ranieri V.M., Giuliani R., Fiore T., et al. Volume-pressure curve of the respiratory system predicts effects of PEEP in ARDS: « occlusion » versus « constant flow » technique. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(1):19–27.
[58] Grasso S., Terragni P., Mascia L., et al. Airway pressure-time curve profile (stress index) detects tidal recruitment/hyperinflation in experimental acute lung injury. *Crit Care Med.* 2004;32(4):1018–1027.
[59] Zin W.A., Pengelly L.D., Milic-Emili J. Single-breath method for measurement of respiratory mechanics in anesthetized animals. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology.* 1982;52(5):1266–1271.
[60] Chelucci G.L., Brunet F., Dall'Ava-Santucci J., et al. A single-compartment model cannot describe passive expiration in intubated, paralysed humans. *Eur Respir J.* 1991;4(4):458–464.
[61] Aldrich T.K., Hendler J.M., Vizioli L.D., et al. Intrinsic positive end-expiratory pressure in ambulatory patients with airways obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(4):845–849.
[62] Ranieri V.M., Giuliani R., Cinnella G., et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(1):5–13.
[63] Guérin C., Coussa M.L., Eissa N.T., et al. Lung and chest wall mechanics in mechanically ventilated COPD patients. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 1993;74(4):1570–1580.
[64] Bergman N.A., Waltemath C.L. A comparison of some methods for measuring total respiratory resistance. *J Appl Physiol.* 1974;36(1):131–134.
[65] Pelosi P., Cereda M., Foti G., et al. Alterations of lung and chest wall mechanics in patients with acute lung injury: effects of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(2):531–537.
[66] Behrakis P.K., Higgs B.D., Baydur A., et al. Respiratory mechanics during halothane anesthesia and anesthesia-paralysis in humans. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology.* 1983;55(4):1085–1092.
[67] Gottfried S.B., Higgs B.D., Rossi A., et al. Interrupter technique for measurement of respiratory mechanics in anesthetized humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 1985;59(2):647–652.
[68] Pesenti A., Pelosi P., Rossi N., et al. The effects of positive end-expiratory pressure on respiratory resistance in patients with the adult respiratory distress syndrome and in normal anesthetized subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(1):101–107.
[69] Mancebo J., Calaf N., Benito S. Pulmonary compliance measurement in acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 1985;13(7):589–591.
[70] Suter P.M., Fairley B., Isenberg M.D. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med.* 1975;292(6):284–289.
[71] Chiumello D., Carlesso E., Cadringher P., et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(4):346–355.
[72] Ranieri V.M., Giuliani R., Mascia L., et al. Chest wall and lung contribution to the elastic properties of the respiratory system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1996;9(6):1232–1239.

[73] Broseghini C., Brandolese R., Poggi R., et al. Respiratory resistance and intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi) in patients with the adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Eur Respir J.* 1988;1(8):726–731.
[74] Rossi A., Polese G., Milic-Emili J. Monitoring respiratory mechanics in ventilator dependant patient. In: Tobin M., ed. *Principles and practice of intensive care monitoring.* New York: MacGraw-Hill; 1998.

CHAPITRE 73

Évaluation de la mécanique ventilatoire au cours du SDRA

J. Dellamonica; P.-É. Danin; G. Bernardin

Introduction

En permettant à la fois d'assurer les échanges gazeux et de monitorer la mécanique ventilatoire, la ventilation mécanique reste la pierre angulaire de la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). Une bonne connaissance de la mécanique ventilatoire et de son analyse au lit du patient doit permettre de limiter les lésions induites par la ventilation mécanique [1].

Longtemps, la définition du SDRA n'a pas pris en compte la ventilation mécanique et la présence d'une pression expiratoire positive (PEP) [2]. L'ajout de ces paramètres dans la définition de Berlin a permis d'augmenter sa relevance clinique en se focalisant sur des patients dont l'atteinte pulmonaire est avérée [3]. Bien que les tentatives associant la mécanique ventilatoire (compliance) pour améliorer la validité externe de cette définition n'aient pas été concluantes [3], ces mesures restent intéressantes pour comprendre, adapter la prise en charge, et appréhender l'évolution du SDRA [4].

Malgré une recherche clinique et expérimentale importante sur le SDRA [5], les seules recommandations faisant consensus pour sa prise en charge concernent la ventilation mécanique. Pour être protectrice, la ventilation du SDRA doit répondre à des contraintes : limiter le volume courant, limiter la pression de plateau, éviter les ouvertures et les fermetures répétées des alvéoles, tout en assurant une oxygénation et en permettant une hypercapnie dite permissive [6–8]. L'analyse des propriétés mécaniques du poumon peut se faire directement grâce à la relation qui existe entre le volume insufflé et la pression qu'il génère (courbe pression/volume), mais elle est également appréciable indirectement par l'analyse des volumes pulmonaires. Le volume pulmonaire accessible à la ventilation est diminué au cours du SDRA [9–11], mais il présente les caractéristiques mécaniques d'un poumon normal. Le concept de *baby-lung* traduit cette notion : le poumon ventilable au cours du SDRA a une compliance normale (*la compliance spécifique)* bien que la mécanique de l'ensemble thoracopulmonaire soit modifiée. Des notions issues de la mécanique ont été proposées pour appréhender les contraintes subies par le poumon : on peut ainsi mesurer le *strain*, qui est la déformation pulmonaire induite par les variations de pression, c'est-à-dire le *stress* que subit le poumon lors de la ventilation mécanique.

Après une rapide mise au point sur les concepts de *stress* et de *strain* induits par la ventilation, ce chapitre traitera de l'évaluation de la mécanique ventilatoire au cours du SDRA. Les mesures de la compliance et de la résistance ayant été détaillées dans le chapitre 72, nous nous intéresserons à la mécanique ventilatoire avec les courbes pression/volume statiques, puis dynamiques, et nous terminerons avec les mesures du volume pulmonaire.

Concepts de *stress* et de *strain*

L'équipe de Gattinoni [12] a proposé un parallèle entre poumon et mécanique :

- L'équivalent de la tension ou *stress* (distribution des forces par unité de surface s'opposant à une charge externe) dans le poumon total est représenté par la pression transpulmonaire (mesurable par l'analyse de la pression œsophagienne détaillée dans le chapitre 74).
- Le *strain* est la déformation associée au *stress*, soit pour le poumon le changement de volume (volume courant et volume trappé par la PEP) par rapport au volume pulmonaire de base (capacité résiduelle fonctionnelle [CRF] ou volume pulmonaire de fin d'expiration [VPFE] au cours de la ventilation mécanique) (Fig. 73.1)

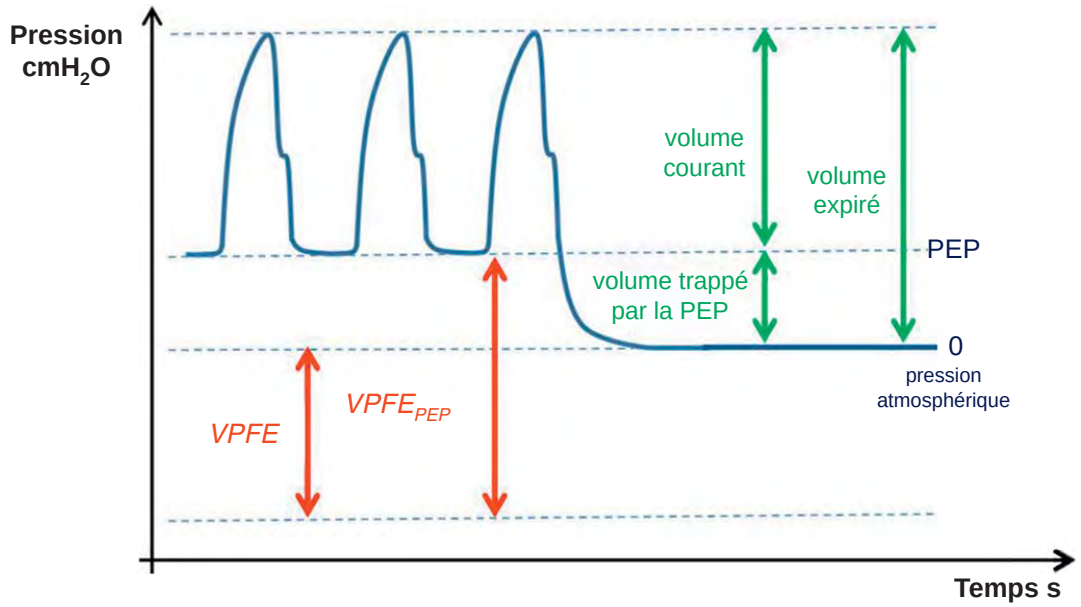


FIG. 73.1 Courbe de pression/temps chez un patient ventilé en volume contrôlé. Représentation d'une expiration prolongée jusqu'à la pression atmosphérique (PEP = 0).

VPFE : volume pulmonaire de fin d'expiration, équivalent de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) ; $VPFE_{PEP}$: volume pulmonaire de fin d'expiration mesuré avec présence d'une PEP.

La structure anatomique du poumon repose sur des fibres extensibles (élastine) et des fibres inextensibles (collagène) qui sont « repliées » au repos. La capacité pulmonaire totale représente le maximum d'extension de ces fibres et la CRF leur état au repos. Lors de leur mise en tension, les fibres s'opposent à la pression transpulmonaire (ΔP) appliquée :

$$\Delta P = \text{pression des voies aériennes} - \text{pression pleurale}$$

Dans le concept proposé, la tension et la déformation sont liées par une relation linéaire dont le coefficient multiplicateur est l'*élastance pulmonaire spécifique* (l'élastance du poumon ventilable) :

$$\textit{Strain} = \text{variation de volume / CRF}$$

$$\Delta P = \text{Stress} = k \times \textit{strain}$$

$$\Delta P = \text{élastance spécifique} \times \text{variation de volume / CRF}$$

Cette équation permet d'unifier les concepts de baro- et de volotraumatisme en associant la *pression transpulmonaire (ΔP)* et le volume courant en fonction du VPFE. En utilisant ce concept, Chiumello *et*

al. [13] ont montré que la pression de plateau et le volume courant rapporté au poids prédit (6 mL/kg) n'étaient pas suffisamment précis pour évaluer le *stress* et le *strain*, notamment à cause d'une surestimation du *strain* lorsqu'un recrutement de nouvelles alvéoles intervient. Enfin, l'analyse d'une large cohorte de SDRA « scannés » à PEP 5, PEP 15 et à une pression de plateau égale à 45 cmH_2O, a permis de montrer que l'utilisation d'une PEP élevée chez les recruteurs, en limitant le volume de tissu subissant des ouvertures/fermetures, limiterait les effets délétères potentiels de l'excès de *strain* [14]. La répartition de ces zones d'ouverture/fermeture se situait préférentiellement dans les régions dépendantes et périhilaires et serait un facteur de risque indépendant de mortalité.

Ce concept reste peu utilisé en pratique, car dépendant de mesures complexes qui ne sont réalisées actuellement qu'en recherche clinique. On peut supposer que la simplification et la disponibilité au lit du patient de mesures du volume pulmonaire et de la pression œsophagienne reproductibles permettront d'augmenter son utilisation sous réserve d'une interprétation pertinente.

Courbes pression/volume statiques (courbes PV)

Utilisées depuis de nombreuses années, les courbes PV ont permis de mieux comprendre la physiopathologie du SDRA et restent une référence pour évaluer le recrutement alvéolaire. Elles représentent la relation qui existe entre la pression des voies aériennes et le volume insufflé. Une condition de réalisation est l'absence de mouvement respiratoire du patient ; ceci implique donc une sédation profonde, voire une curarisation. Concernant la mesure du recrutement alvéolaire induit par des manœuvres (modification de la PEP, positionnement assis ou décubitus ventral, par exemple), c'est la répétition de courbes PV et leur reconstruction *a posteriori* sur un même axe qui permettra de l'évaluer [15].

Réalisation

Historiquement, les courbes PV étaient construites point par point à l'aide d'une super-seringue qui permettait d'insuffler par palier le système respiratoire. La technique des occlusions multiples a ensuite été développée : l'insufflation aléatoire de différents volumes courants suivis d'une occlusion télé-inspiratoire permettait de mesurer les pressions de plateau et ainsi de reconstruire la courbe mais au prix d'un temps très long et sans automatisation [16]. Finalement, les méthodes avec insufflation d'un débit lent se sont imposées et ont pu être automatisées dans la plupart des ventilateurs de réanimation moderne. Le principe consiste à insuffler un volume à bas débit afin de s'affranchir de la composante résistive de l'équation du mouvement. Seules les propriétés élastiques (ou compliance) thoracopulmonaires sont ainsi évaluées.

En pratique, si le ventilateur ne possède pas de logiciel automatisant leur réalisation, on peut simplement geler l'écran après avoir réalisé une insufflation à débit lent à faible fréquence. Par exemple, on peut proposer, après avoir réglé la ventilation d'apnée et les alarmes du ventilateur : insufflation du volume courant avec un débit inspiratoire lent 5 L/min, fréquence respiratoire 4/min. Si l'insufflation est réalisée à partir de la PEP réglée, le point d'inflexion inférieur peut être absent [17].

Interprétation de la courbe PV au cours du SDRA

Au cours du SDRA, les courbes PV présentent trois caractéristiques : la présence fréquente d'un point d'inflexion inférieur qui correspond à la pression d'ouverture d'alvéoles préalablement collabées, la diminution de la pente de la courbe qui correspond à la diminution de la compliance et l'abaissement du point d'inflexion supérieur (Fig. 73.2). La courbe pression/volume statique est un témoin des modifications de l'aération pulmonaire visibles au scanner. Le point d'inflexion inférieur représente une zone de pression à partir de laquelle le recrutement alvéolaire augmente significativement, alors que le point d'inflexion supérieur montre la fin du recrutement et probablement le début de la surdistension alvéolaire.

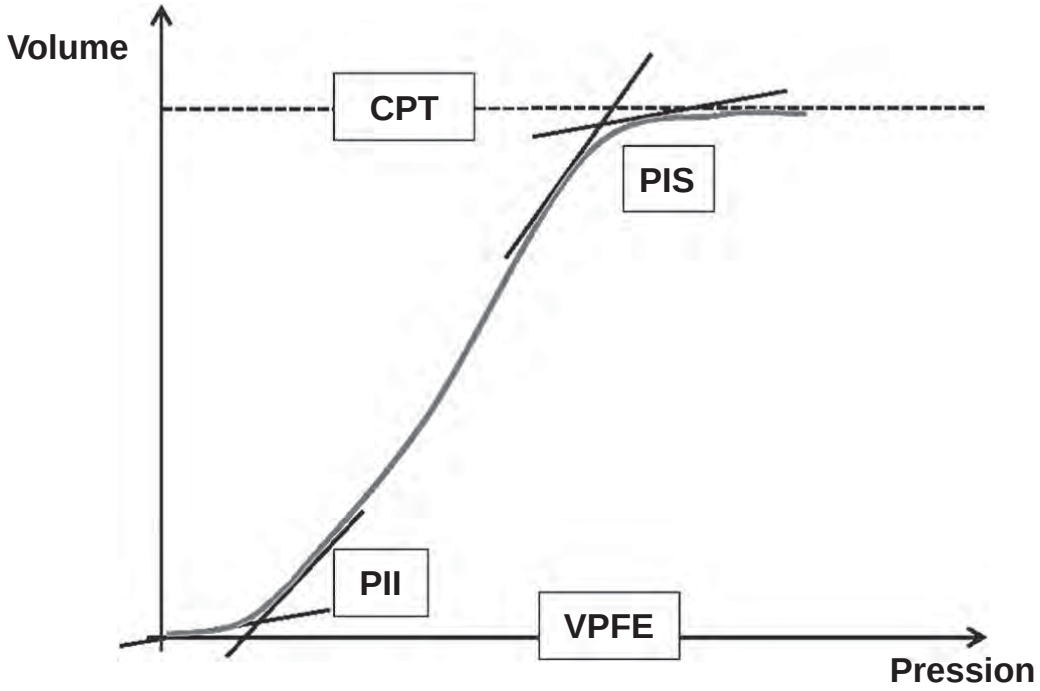


FIG. 73.2 Courbe pression/volume chez un patient en SDRA.
La courbe part du volume pulmonaire de fin d'expiration (VPFE) et se termine au niveau de la capacité pulmonaire totale (CPT). Les points d'inflexion inférieur et supérieur sont représentés par l'intersection des tangentes à la courbe.

Point d'inflexion inférieur (PII)

On l'observe à la phase initiale du SDRA en réalisant une courbe PV à partir de la pression atmosphérique sans PEP. Il correspond à la pression permettant l'ouverture des alvéoles collabées. Défini par l'intersection des tangentes des deux portions de la courbe PV [18], son utilisation a été proposée pour le réglage de la PEP, considérant qu'une PEP supérieure au PII permettrait d'éviter le collapsus alvéolaire en expiration. En réglant la PEP 2 cmH_2O au-dessus du point d'inflexion inférieur, Amato *et al.* [19] ont montré une réduction de la mortalité, mais ceci reste débattu en pratique car, de même que le recrutement alvéolaire intervient tout au long de l'insufflation du volume courant [20], la fermeture des alvéoles en expiration (dérecrutement) se produit tout au long de l'expiration et pas à une pression fixe représentée par le point d'inflexion inférieur [21, 22]. De plus, une variabilité importante dans la mesure du PII chez un même patient a été montrée, limitant sa relevance clinique [23].

Pente de la courbe – compliance linéaire

La pente de la courbe PV représente la compliance du système respiratoire. Classiquement, cette pente diminue avec l'administration d'une PEP. Le recrutement induit par la PEP se traduit en effet par une baisse de la compliance [24].

Point d'inflexion supérieur (PIS)

Lié à une augmentation de pression importante avec une plus faible augmentation du volume, il traduit une diminution du recrutement, voire une surdistension alvéolaire. En pratique, le PIS n'est visible que pour l'insufflation d'un volume permettant de s'approcher de la capacité pulmonaire totale. Il n'est pas systématiquement recherché, mais sa présence doit faire envisager de limiter le volume insufflé.

Partie expiratoire de la courbe PV et « *point of maximum curvature* »

Une autre approche du réglage de la PEP est l'utilisation de la partie expiratoire de la courbe PV en se basant plutôt sur l'analyse du dérecrutement que du recrutement. Lors de l'expiration, les phénomènes intervenants sont complexes, et il existe une mauvaise corrélation entre le dérecrutement alvéolaire (la fermeture des alvéoles) et la forme de la courbe expiratoire. L'utilisation d'un point d'inflexion visible sur la courbe expiratoire, le « *point of maximum curvature* », a été proposée comme marqueur du début

du dérecrutement [25]. Son utilisation pour régler la PEP entraîne des pressions très élevées avec une hyperinflation importante et une surdistension de zones saines [26]. Enfin, la construction de la partie expiratoire de la courbe, en limitant le débit expiratoire, reste fastidieuse et est peu utilisée.

Hystérésis de la courbe PV

L'hystérésis est due à la différence de forme des courbes pression/volume en inspiration et en expiration. Une bonne corrélation entre l'hystérésis et la recrutabilité a été suggérée dans une étude au cours du SDRA, mais ces données n'ont pas été confirmées à plus grande échelle [27] et sa diffusion est restée limitée.

En pratique, si les courbes PV ont été d'un intérêt majeur pour améliorer la compréhension de la mécanique ventilatoire au cours du SDRA, leur utilisation routinière n'est pas la règle. Bien que les conditions de réalisation aient été nettement améliorées, elles ne permettent pas de s'affranchir de la paroi thoracique et ne tiennent pas compte de l'hétérogénéité pulmonaire.

Courbes PV dynamiques

Il semble évident que reproduire des courbes PV statiques comme décrites précédemment chez le patient en SDRA peut s'avérer délicat [28] et limite l'utilisation de cette technique. Différentes mesures ont été développées pour tenter d'apporter des informations sur la mécanique ventilatoire, sans modification du cycle respiratoire. Il s'agit principalement du *stress index* et de l'index de distension ($\%E_2$).

Stress index

Le *stress index* correspond à l'analyse de la courbe de pression d'insufflation en fonction du temps au cours de la ventilation en volume contrôlé à débit constant. Il est mesurable sans modification des paramètres de ventilation et du cycle ventilatoire. Le principe est le suivant : les variations de l'augmentation de pression des voies aériennes lors de l'insufflation correspondraient à des modifications de la compliance. Puisque l'augmentation de volume est constante au cours du temps (débit constant), cette mesure pourrait remplacer la courbe pression/volume statique habituellement utilisée, et pourrait ainsi permettre d'évaluer le stress pulmonaire induit par des réglages ventilatoires inappropriés [15]. Une détection de surdistension ou de recrutement alvéolaire serait alors possible à partir de l'inspection des courbes du ventilateur.

Physiologie

Le *stress index* correspond à la valeur qui reflète la compliance du système respiratoire lors de l'insufflation mécanique en volume contrôlé à débit constant selon la formule mathématique :

$$P_{aw} = a \times \text{temps inspiratoire}^{b} + c$$

P_{aw} est la pression des voies aériennes, le coefficient *a* représente la pente de la courbe de pression en fonction du temps inspiratoire. Le nombre *b* (« *stress index* ») décrit la forme de la courbe de pression [29]. Il correspond à la forme de la portion moyenne de la courbe de pression (ascension rapide). Une concavité vers le bas correspond à un *stress index* < 1 et indique un recrutement alvéolaire, une concavité vers le haut correspond à un *stress index* > 1 compatible avec une hyperinflation. Une « linéarité ascendante » de la partie moyenne de la courbe de pression est la résultante d'une compliance conservée (*stress index* = 1) (Fig. 73.3).

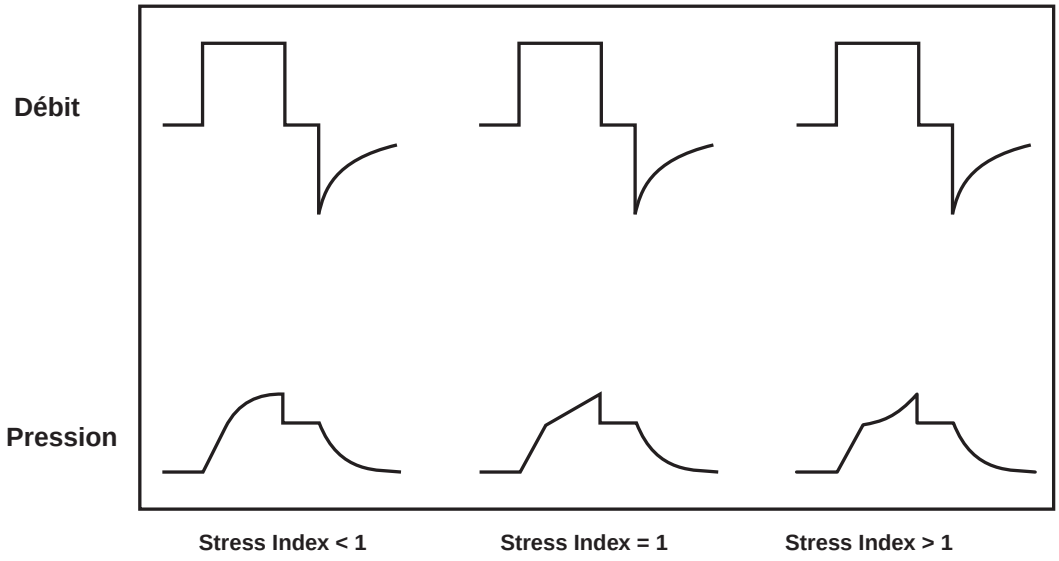


FIG. 73.3 Courbes de débit et de pression des voies aériennes en fonction du temps.
Le *stress index* est représenté sur la courbe de pression selon la portion de courbe située entre les pointillés.
Stress index < 1 (gauche) : concavité vers le bas en faveur d'un recrutement.
Stress index > 1 (droite) : concavité vers le haut en faveur d'une surdistension.
Stress index = 1 (centre) : en faveur d'une absence de variation de la compliance durant l'insufflation du volume courant.

Cette technique, initialement décrite par Ranieri [30, 31], a été validée par Grasso en 2004 [32], sur un modèle expérimental de lésion pulmonaire chez 8 cochons ventilés mécaniquement (déplétion de surfactant par lavage au sérum physiologique). Dans cette étude, différents niveaux de pression étaient insufflés en faisant varier la PEP et le volume courant. Une analyse scannographique permettait de détecter les zones peu aérées, normalement ventilées, et hyperinflatées. L'aspect de la pente de la courbe de pression des voies aériennes (*stress index*), correspondant à une hyperinflation ou à un recrutement alvéolaire, était bien corrélé aux données scannographiques [32].

Application pratique

L'ajout de ce paramètre pour guider le niveau de PEP pourrait avoir un intérêt lors de la ventilation de patients en SDRA, sa simplicité permettant une utilisation au lit du patient. En effet, il a été montré que la ventilation, telle que recommandée par l'*ARDS network*, pouvait exposer le poumon à des phénomènes de surdistension [13]. Le réglage de la PEP, guidé par le *stress index*, diminuerait en outre l'inflammation pulmonaire liée à la ventilation [33]. La « linéarité » de la portion ascendante de la courbe pression/volume (*stress index* à 1), correspondant à une inflation « homogène », serait ainsi associée à une diminution des lésions induites par la ventilation mécanique [31].

Disponible en continu sur certains ventilateurs [15], ce type de surveillance permettrait d'adapter individuellement une ventilation protectrice. Un objectif de *stress index* à 1 pourrait être considéré comme idéal, car permettant en théorie un lavage du volume courant sans effets de recrutement/dérecrutement ni de surdistension.

Limites

Le rôle du *stress index* dans l'ARDS reste controversé. En effet, bien que les études soient encourageantes sur le poumon sain, les données sont moins convaincantes en ventilation protectrice [34, 35]. Dans un poumon hétérogène de SDRA coexistent des zones non ventilées et d'autres hyperinflatées [11, 36], la forme de la courbe correspond à une moyenne de zones qui peuvent avoir des compliances dramatiquement différentes.

Les caractéristiques mécaniques de la paroi thoracique, notamment en cas de faible compliance, peuvent empiéter sur les mesures de compliance pulmonaire, et notamment des indices dérivés de la courbe pression/volume [37, 38].

Des erreurs d'interprétation peuvent être dues aux changements des propriétés mécaniques du milieu entourant le poumon, mais également à l'hétérogénéité des zones ventilables [35].

Index de distension ($\%E_2$)

Le $\%E_2$ est le ratio entre l'élastance du poumon liée au volume insufflé et l'élastance totale du système respiratoire. Ce paramètre est dérivé de l'analyse des pressions des voies aériennes, qui inclut les caractéristiques de la partie non linéaire de la courbe pression/volume dynamique. Pendant la phase inspiratoire, la présence d'une concavité vers le haut de cette courbe pression/volume dynamique est liée à une diminution progressive de l'élastance du système respiratoire, et signifie un recrutement ($\%E_2 < 0$). À l'inverse, lors d'effet de distension, l'augmentation de l'élastance provoque une concavité vers le bas de la courbe pression/volume dynamique ($\%E_2 > 0$). En l'absence de recrutement ou de distension : $\%E_2 = 0$. Une limite de $\%E_2 > 30$ % indiquerait une surdistension [34, 39, 40].

Cette donnée peu exploitée pourrait être calculée automatiquement par les ventilateurs modernes, facilitant ainsi son utilisation. De larges études sont cependant encore nécessaires pour valider l'intérêt de cette mesure, notamment pour guider le réglage de la PEP [34].

Autre approche de la mécanique ventilatoire : le volume pulmonaire

Une autre approche de la mécanique ventilatoire est celle permise par la mesure du volume pulmonaire qui permet de calculer le *strain* (déformation) induit par la ventilation.

Physiologie

La capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) est le volume présent dans les poumons à la fin d'une expiration normale. La CRF étant par définition mesurée à la pression atmosphérique, on préfère le terme de VPFE chez les patients ventilés avec une PEP (*cf.* Fig. 73.1). Parmi les techniques de mesure disponibles, le scanner a été utilisé pour mesurer les volumes pulmonaires [11] et le recrutement alvéolaire [41, 42] ; les autres techniques proposées chez les patients en ventilation mécanique sont la dilution de l'hélium [43, 44] et le lavage de l'azote [45] (« *wash-out/wash-in* ») de l'oxygène [46, 47] ou de l'hexafluoride de soufre [48].

Techniques de mesure

Scanner thoracique

La mesure du volume pulmonaire avec le scanner thoracique est basée sur la mesure des densités (le tissu a une densité proche de celle de l'eau) [49]. Il pourrait être considéré comme la technique de référence en dissociant les zones aérées des zones tissulaires et liquidiennes. Initialement proposée sur une seule coupe juxtadiaphragmatique [50, 51], la mesure du recrutement alvéolaire induit par la PEP en quantifiant la diminution des zones non aérées a été améliorée par Malbouisson *et al.* [11] qui, en utilisant une acquisition scannographique hélicoïdale complète, ont mesuré le recrutement et les espaces aérés de PEP = 0 jusqu'à PEP = 15 cmH_20 sur la totalité du parenchyme pulmonaire. Plus récemment, le scanner a été utilisé pour définir des zones de « poumon potentiellement recrutable » [52] et même approcher le recrutement au cours de l'insufflation [14]. Mais le volume mesuré sur les coupes de scanner correspond au volume pulmonaire « aéré » qui n'est pas forcément superposable au volume disponible pour la ventilation, en présence de bulles notamment. L'utilisation du scanner dans cette indication reste limitée par les risques associés au transport de patients instables [53], l'exposition aux rayons et la disponibilité. De plus, le scanner ne permet que des mesures ponctuelles et le monitorage des interventions thérapeutiques est difficile en dehors de la recherche, le volume étant en général extrapolé de mesures faites manuellement par contourage sur quelques coupes [43].

Volume trappé

Le volume expiré à partir d'une ventilation en PEP lors d'une expiration prolongée jusqu'à la pression atmosphérique (sans PEP) correspond au volume pulmonaire présent dans le poumon au-dessus du volume de relaxation du système respiratoire (CRF) : il ne comprend donc pas la CRF. Sa mesure reflète le volume trappé dans les poumons dû à l'application d'une PEP et permet de reconstruire les courbes PV lorsque l'on souhaite en superposer plusieurs sur un même graphe (mesure du recrutement alvéolaire). Mais cette mesure très simple à réaliser (volume télé-expiratoire lors d'une expiration prolongée à PEP = 0 cmH_2O) entraîne un dérecrutement.

Mesure du volume pulmonaire au lit du patient

Trois techniques sont disponibles (dilution de l'hélium, lavage de l'oxygène et lavage de l'azote), mais une seule, le lavage de l'azote, est disponible en pratique clinique et directement analysable au lit du patient.

Lavage de l'azote

Le volume pulmonaire est calculé grâce à une modification de la FiO_2 : la mesure de l'oxygène et du CO_2 permettent de déduire la concentration d'azote en tenant compte de la diffusion des gaz dans l'alvéole [45]. La spirométrie couplée à l'analyse des gaz obtenue grâce à un pneumotachographe associé à une ligne de prélèvement de gaz au niveau de la pièce en Y permet une mesure de volume pulmonaire sur une vingtaine de cycles respiratoires. La mesure est la moyenne d'un point obtenu lors de l'augmentation de la FiO_2 (*wash-out*) et d'un autre point obtenu lors du retour à la FiO_2 de base (*wash-in*).

Sa comparaison aux techniques existantes (scanner et dilution de l'hélium) pour des patients ventilés sans SDRA (PEP et FiO_2 peu élevées) [54] et avec SDRA [9] a montré une bonne corrélation. Sous réserve d'une vérification de l'absence de fuite sur le circuit (notamment pour des PEP et Pplat élevées), d'une répétition des mesures (au moins 3) et d'une recherche des mesures aberrantes [55], la technique permet d'évaluer le recrutement induit par la PEP au lit du patient.

Déterminants du volume pulmonaire de fin d'expiration

La position, les pressions externes, notamment abdominale, et la ventilation artificielle sont, avec la pathologie pulmonaire et les antécédents éventuels (lobectomie, traumatisme, pathologie obstructive/restrictive), les déterminants principaux de la perte d'aération et donc des objectifs potentiels de traitement [36]. Au cours du SDRA, l'œdème et l'inflammation pulmonaire entraînent une augmentation de la densité qui prédomine dans les zones supérieures [56], bien que les zones collabées prédominent dans les lobes inférieurs résultant d'une « noyade » alvéolaire et des pressions externes (cœur, pression abdominale) [13, 36]. Chiumello *et al.* ont mesuré, par la méthode de l'hélium, la CRF (donc à PEP = 0) de patients ventilés pour différentes pathologies : patients à poumons sains et patients en SDRA légers, modérés et sévères. Les patients à poumon sain avaient une CRF proche de la théorique 83 ± 37 %) avec une compliance normale, alors que les patients avec ALI/SDRA avaient une CRF significativement plus basse (environ 50 % de la théorique) et une compliance diminuée.

On peut également se servir de la *CRF théorique* qui est une donnée calculée à partir de formules incluant âge, poids et taille à partir de l'observation de différentes catégories de populations. Les données concernant les patients allongés sont rares, mais elles confirment que la diminution de volume est majorée en ventilation artificielle, même sur poumon sain.

Application pratique

La disponibilité du VPFE au lit du patient offre la perspective d'adapter la ventilation au volume pulmonaire ventilable. Chez les patients avec un haut potentiel de recrutement, Caironi *et al.* proposent d'administrer des PEP plus élevées afin de limiter l'effet potentiellement délétère des ouvertures/fermetures alvéolaires répétées [14]. Selon ces auteurs, l'objectif principal d'une ventilation adaptée au volume ventilable serait de limiter l'instabilité alvéolaire, même si elle se fait au prix d'un *strain* supérieur [9, 14]. Néanmoins, chez des patients en ALI, un *strain* plus élevé (induit par l'insufflation du volume courant) s'accompagne d'une inflammation alvéolaire supérieure [57]. Si les résultats de ces deux études [14, 57] paraissent contradictoires, ils ne s'opposent pas car les deux principaux réglages de la ventilation (volume courant et PEP) entraînent une déformation des alvéoles. Le *strain* induit par les variations de PEP et le *strain* induit par l'insufflation du volume courant [57] peuvent être calculés, mais ne sont pas superposables. Plutôt que de tenter de définir l'effet délétère du volume ou de la pression, certains auteurs proposent de revisiter la mécanique ventilatoire en les unissant autour de la notion de stabilité alvéolaire [1, 58].

En pratique, il n'existe actuellement pas d'étude clinique permettant de recommander cette attitude ni comment précisément la mettre en place. La mesure du volume pulmonaire est un outil supplémentaire pour évaluer la mécanique ventilatoire, son intérêt potentiel repose sur sa simplicité et son utilisation au lit du patient. L'utilisation de variations par rapport à un volume théorique ou une mesure basale permet de l'utiliser en monitorage. Hors du champ de la recherche, la mesure du *strain* induit par la PEP et par l'insufflation du volume courant reste d'interprétation difficile et n'est pas utilisable au lit du patient. Certaines études récentes étudiant une ventilation à très bas volume courant sont en cours et reposent en partie sur cette idée de limitation de la déformation pulmonaire.

Conclusion

Les grandes variabilités des atteintes pulmonaires [59], de la réduction du volume « ventilable » et de la réponse aux augmentations de pression [52] conduisent naturellement à vouloir proposer des traitements ciblés. Aucune des tentatives (courbe PV, radiographie, oxygénation) n'a réussi à s'imposer pour guider les réglages de la ventilation mécanique. Bien que les courbes PV soient maintenant automatisées sur de nombreux ventilateurs de réanimation, leur interprétation reste difficile. Le point d'inflexion inférieur n'est pas strictement corrélé au recrutement [60], celui-ci intervenant tout au long de l'insufflation [20]. Les propositions d'utilisation du *stress index* [33] ou de la pression transpulmonaire [61] ont montré des résultats séduisants, mais sur de petits effectifs, et ne sont utilisables que par des équipes entraînées et disponibles. Le réglage de la PEP sur l'aspect radiologique diffus ou lobaire, bien que reposant sur un rationnel physiopathologique intéressant, n'a pas été testé à large échelle en clinique [62, 63]. De même, les études physiologiques sur scanner ont amélioré les connaissances physiopathologiques, mais n'ont pu se traduire par des utilisations cliniques à grande échelle [64].

Les données de la littérature sont concordantes pour recommander une ventilation protectrice. Cependant, l'hétérogénéité de l'atteinte pulmonaire est difficilement appréciable au lit du patient ; les courbes du ventilateur et les explorations dynamiques (VPFE, courbes PV statique et dynamique) pourraient apporter des renseignements supplémentaires, mais elles restent complexes à utiliser et il n'existe actuellement pas de recommandations les intégrant dans la pratique courante. Des études appliquant la physiologie à des cohortes plus larges sont nécessaires afin de déterminer si une stratégie de ventilation basée sur l'analyse de la mécanique ventilatoire améliorerait le pronostic. Une bonne connaissance de la mécanique ventilatoire permet d'assurer un monitorage pertinent et utile en pratique.

Références

[1] Albaiceta G.M., Blanch L. Beyond volutrauma in ARDS: the critical role of lung tissue deformation. *Crit Care.* 2011;15:304.

[2] Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:818–824.

[3] Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307:2526–2533.

[4] Ferguson N.D., Fan E., Camporota L., et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012;38:1573–1582.

[5] Phua J., Badia J.R., Adhikari N.K., et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:220–227.

[6] Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M., et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1835–1846.

[7] Brochard L., Roudot-Thoraval F., Roupie E., et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trail Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1831–1838.

[8] Amato M., Brochard L., Stewart T., et al. Metaanalysis of tidal volume in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:612 author reply 612–613.

[9] Dellamonica J., Lerolle N., Sargentini C., et al. PEEP-induced changes in lung volume in acute respiratory distress syndrome. Two methods to estimate alveolar recruitment. *Intensive Care Med.* 2011;37:1595–1604.

[10] Bikker I.G., van Bommel J., Reis Miranda D., et al. End-expiratory lung volume during mechanical ventilation: a comparison with reference values and the effect of positive end-expiratory pressure in intensive care unit patients with different lung conditions. *Crit Care.* 2008;12:R145.

[11] Malbouisson L.M., Muller J.C., Constantin J.M., et al. Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1444–1450.

[12] Gattinoni L., Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med.* 2005;31:776–784.

[13] Chiumello D., Carlesso E., Cadringher P., et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:346–355.

[14] Caironi P., Cressoni M., Chiumello D., et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:578–586.

[15] Terragni P.P., Rosboch G.L., Lisi A., et al. How respiratory system mechanics may help in minimising ventilator-induced lung injury in ARDS patients. *Eur Respir J.* 2003;Suppl 42:15s–21s.
[16] Servillo G., Svantesson C., Beydon L., et al. Pressure-volume curves in acute respiratory failure: automated low flow inflation versus occlusion. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1629–1636.
[17] Dall'ava-Santucci J., Armaganidis A., Brunet F., et al. Causes of error of respiratory pressure-volume curves in paralyzed subjects. *J Appl Physiol (1985).* 1988;64:42–49.
[18] Gattinoni L., Pesenti A., Avalli L., et al. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136:730–736.
[19] Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M., et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:347–354.
[20] Jonson B., Richard J.C., Straus C., et al. Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment above the lower inflection point. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1172–1178.
[21] Maggiore S.M., Jonson B., Richard J.C., et al. Alveolar derecruitment at decremental positive end-expiratory pressure levels in acute lung injury: comparison with the lower inflection point, oxygenation, and compliance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:795–801.
[22] Crotti S., Mascheroni D., Caironi P., et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:131–140.
[23] Mehta S., Stewart T.E., MacDonald R., et al. Temporal change, reproducibility, and interobserver variability in pressure-volume curves in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2003;31:2118–2125.
[24] Mols G., Priebe H.J., Guttmann J. Alveolar recruitment in acute lung injury. *Br J Anaesth.* 2006;96:156–166.
[25] Albaiceta G.M., Taboada F., Parra D., et al. Tomographic study of the inflection points of the pressure-volume curve in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1066–1072.
[26] Albaiceta G.M., Luyando L.H., Parra D., et al. Inspiratory vs. expiratory pressure-volume curves to set end-expiratory pressure in acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2005;31:1370–1378.
[27] Demory D., Arnal J.M., Wysocki M., et al. Recruitability of the lung estimated by the pressure volume curve hysteresis in ARDS patients. *Intensive Care Med.* 2008;34:2019–2025.
[28] Harris R.S., Hess D.R., Venegas J.G. An objective analysis of the pressure-volume curve in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:432–439.
[29] Henderson W.R., Sheel A.W. Pulmonary mechanics during mechanical ventilation. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012;180:162–172.
[30] Ranieri V.M., Giuliani R., Fiore T., et al. Volume-pressure curve of the respiratory system predicts effects of PEEP in ARDS: "occlusion" versus "constant flow" technique. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:19–27.
[31] Ranieri V.M., Zhang H., Mascia L., et al. Pressure-time curve predicts minimally injurious ventilatory strategy in an isolated rat lung model. *Anesthesiology.* 2000;93:1320–1328.
[32] Grasso S., Terragni P., Mascia L., et al. Airway pressure-time curve profile (stress index) detects tidal recruitment/hyperinflation in experimental acute lung injury. *Crit Care Med.* 2004;32:1018–1027.
[33] Grasso S., Stripoli T., De Michele M., et al. ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: role of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:761–767.
[34] Carvalho A.R., Pacheco S.A., de Souza Rocha P.V., et al. Detection of tidal recruitment/overdistension in lung-healthy mechanically ventilated patients under general anesthesia. *Anesth Analg.* 2013;116:677–684.
[35] Carvalho A.R., Spieth P.M., Pelosi P., et al. Ability of dynamic airway pressure curve profile and elastance for positive end-expiratory pressure titration. *Intensive Care Med.* 2008;34:2291–2299.
[36] Rouby J.J., Constantin J.M., Roberto De A.G.C., et al. Mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 2004;101:228–234.
[37] Formenti P., Graf J., Santos A., et al. Non-pulmonary factors strongly influence the stress index. *Intensive Care Med.* 2011;37:594–600.
[38] Brochard L. Should we worry about chest wall influence on airway pressures during mechanical ventilation? *Crit Care Med.* 2008;36:3100–3101.
[39] Bersten A.D. Measurement of overinflation by multiple linear regression analysis in patients with acute lung injury. *Eur Respir J.* 1998;12:526–532.
[40] Ball L., Sutherasan Y., Pelosi P. Monitoring respiration: what the clinician needs to know. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013;27:209–223.

[41] Gattinoni L., Pesenti A., Bombino M., et al. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology.* 1988;69:824–832.
[42] Rothen H.U., Sporre B., Engberg G., et al. Re-expansion of atelectasis during general anaesthesia: a computed tomography study. *Br J Anaesth.* 1993;71:788–795.
[43] Patroniti N., Bellani G., Manfio A., et al. Lung volume in mechanically ventilated patients: measurement by simplified helium dilution compared to quantitative CT scan. *Intensive Care Med.* 2004;30:282–289.
[44] Weaver L.J., Pierson D.J., Kellie R., et al. A practical procedure for measuring functional residual capacity during mechanical ventilation with or without PEEP. *Crit Care Med.* 1981;9:873–877.
[45] Olegard C., Sondergaard S., Houltz E., et al. Estimation of functional residual capacity at the bedside using standard monitoring equipment: a modified nitrogen washout/washin technique requiring a small change of the inspired oxygen fraction. *Anesth Analg.* 2005;101:206–212.
[46] Heinze H., Schaaf B., Grefer J., et al. The accuracy of the oxygen washout technique for functional residual capacity assessment during spontaneous breathing. *Anesth Analg.* 2007;104:598–604.
[47] Patroniti N., Saini M., Zanella A., et al. Measurement of end-expiratory lung volume by oxygen washin-washout in controlled and assisted mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2008;34:2235–2240.
[48] East T.D., Wortelboer P.J., van Ark E., et al. Automated sulfur hexafluoride washout functional residual capacity measurement system for any mode of mechanical ventilation as well as spontaneous respiration. *Crit Care Med.* 1990;18:84–91.
[49] Mull R.T. Mass estimates by computed tomography: physical density from CT numbers. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;143:1101–1104.
[50] Gattinoni L., D'Andrea L., Pelosi P., et al. Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA.* 1993;269:2122–2127.
[51] Gattinoni L., Pelosi P., Crotti S., et al. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1807–1814.
[52] Gattinoni L., Caironi P., Cressoni M., et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354:1775–1786.
[53] Schwebel C., Clec'h C., Magne S., et al. Safety of intrahospital transport in ventilated critically ill patients: a multicenter cohort study*. *Crit Care Med.* 2013;41:1919–1928.
[54] Chiumello D., Cressoni M., Chierichetti M., et al. Nitrogen washout/washin, helium dilution and computed tomography in the assessment of end expiratory lung volume. *Crit Care.* 2008;12:R150.
[55] Dellamonica J., Lerolle N., Sargentini C., et al. Accuracy and precision of end-expiratory lung-volume measurements by automated nitrogen washout/washin technique in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2011;15:R294.
[56] Rouby J.J., Puybasset L., Cluzel P., et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. II. Physiological correlations and definition of an ARDS Severity Score. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med.* 2000;26:1046–1056.
[57] Gonzalez-Lopez A., Garcia-Prieto E., Batalla-Solis E., et al. Lung strain and biological response in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2012;38:240–247.
[58] Halter J.M., Steinberg J.M., Gatto L.A., et al. Effect of positive end-expiratory pressure and tidal volume on lung injury induced by alveolar instability. *Crit Care.* 2007;11:R20.
[59] Puybasset L., Gusman P., Muller J.C., et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. III. Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. CT Scan ARDS Study Group. Adult Respiratory Distress Syndrome. *Intensive Care Med.* 2000;26:1215–1227.
[60] Mergoni M., Volpi A., Bricchi C., et al. Lower inflection point and recruitment with PEEP in ventilated patients with acute respiratory failure. *J Appl Physiol (1985).* 2001;91:441–450.
[61] Talmor D., Sarge T., Malhotra A., et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2008;359:2095–2104.
[62] Rouby J.J., Lu Q., Goldstein I. Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1182–1186.
[63] Rouby J.J., Lu Q., Vieira S. Pressure/volume curves and lung computed tomography in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J.* 2003;Suppl 42:27s–36s.
[64] Gattinoni L., Caironi P., Valenza F., et al. The role of CT-scan studies for the diagnosis and therapy of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 2006;27:559–570 abstract vii.

CHAPITRE 74

Pressions œsophagienne et transpulmonaire

C. Guérin

Introduction

Le système respiratoire comporte deux composantes élastiques en série, le poumon et la paroi thoracique, elle-même subdivisée en cage thoracique et abdomen, également arrangés en série. Que ce soit en ventilation spontanée ou au cours de la ventilation mécanique, la finalité de l'insufflation est d'ajouter au volume pulmonaire télé-expiratoire le volume courant, ce qui provoque une déformation du système respiratoire. Ce changement de volume pulmonaire (ΔV) fait suite à un écoulement de gaz depuis sa source (atmosphère en ventilation spontanée, ventilateur en cas de ventilation mécanique) sous l'effet d'une variation de pression. Au cours de l'insufflation, à tout instant, la pression à l'entrée du système respiratoire (Prs) est la somme de la pression alvéolaire élastique au volume pulmonaire télé-expiratoire (Po), de la pression résistive (Pres) et de la pression élastique (Pel,rs). Le système respiratoire est utilement représenté de façon simple comme un modèle à un compartiment et deux paramètres (élastance, Ers, et résistance, Rrs, du système respiratoire) (Fig. 74.1), décrit par l'équation de mouvement du système respiratoire :

$$\mathrm{Prs}(t) = \mathrm{Po} + \mathrm{Pres} + \mathrm{Pel,rs} \quad \textbf{(1)}$$

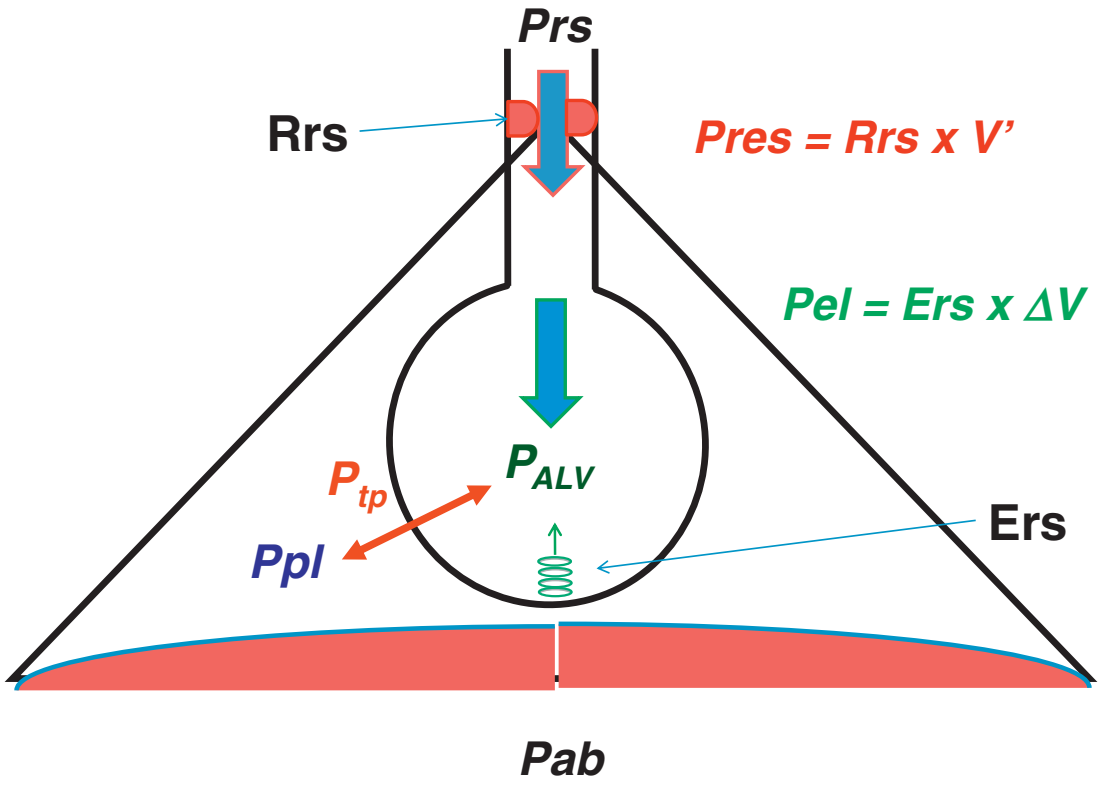


FIG. 74.1 **Représentation schématique du système respiratoire selon un modèle à deux paramètres (élastance Rrs et résistance Rrs) au sein de la paroi thoracique.**

Prs : pression à l'entrée du système respiratoire ; P_{ALV} :pression alvéolaire ; Ppl : pression pleurale ; Ptp : pression transpulmonaire ; Pabd : pression abdominale ; Pel : pression élastique ; Pres : pression résistive ; V' : débit aérien ; ΔV : changement de volume. Pour plus d'explications, voir texte.

qui s'écrit également :

$$\mathrm{Prs}(t) = \mathrm{Po} + \mathrm{Rrs} \times \mathrm{V}' + \mathrm{Ers} \times \Delta\mathrm{V} \quad \textbf{(2)}$$

où V' est le débit aérien.
Pour tenir compte des deux composantes de Pel,rs, l'équation 1 s'écrit :

$$\mathrm{Prs}(t) = \mathrm{Po} + \mathrm{Pres} + \mathrm{Pel,L} + \mathrm{Pel,cw} \quad \textbf{(3)}$$

où Pel,L est la pression élastique du poumon et Pel,cw la pression élastique de la paroi thoracique. L'équation 2 se réécrit alors :

$$\mathrm{Prs}(t) = \mathrm{Po} + \mathrm{Rrs} \times \mathrm{V}' + \Delta\mathrm{V} \times (\mathrm{Pel,L} + \mathrm{Pel,cw}) \quad \textbf{(4)}$$

Au cours de la ventilation mécanique, les pressions clefs (Fig. 74.1) sont facilement mesurables. La pression totale du système respiratoire (Prs) est mesurée en continu par des capteurs de pression intégrés au respirateur et ses valeurs fournies en permanence sur l'écran. Ses deux composantes, Pres et Pel, sont obtenues facilement par la technique d'occlusion des voies aériennes réalisée à partir du respirateur dès lors que le patient est totalement relaxé (ce qui nécessite en pratique sédation avec ou sans curarisation). Pel,L est la pression alvéolaire (P_{ALV}, Fig. 74.1) et est obtenue à partir de Prs en conditions statiques (débit nul), qui supprime l'effet de Pres. Pour obtenir Pel,cw il faut disposer de la pression pleurale (Ppl, Fig. 74.1). Il en résulte que la véritable pression reflétant la déformation alvéolaire sous l'effet de ΔV est la différence entre P_{ALV} et Ppl : c'est la pression transpulmonaire (Ptp, Fig. 74.1). Dans la pratique, Ppl est estimée par la mesure de la pression œsophagienne (Pes).

Pression œsophagienne

La mesure de Pes est passée dans la pratique médicale il y a plus de 50 ans [1]. Sa mesure connaît un regain d'intérêt significatif en réanimation depuis les travaux de Talmor et Loring [2] qui ont proposé, au cours du SDRA, de régler la pression expiratoire positive (PEP) à partir de Ptp en fin d'expiration (Ptp,ee = PEP − Pes,ee) où Pes,ee est la valeur absolue de Pes en fin d'expiration. Un groupe de travail (PLUG) s'est constitué en 2012 et a publié une revue générale de référence sur la place de Pes en réanimation [3].

Techniques de mesure de Pes

La technique la plus répandue actuellement en réanimation pour obtenir Pes consiste à introduire un fin ballonnet de 10 cm de longueur dans l'œsophage rempli avec quelques millilitres d'air et de le relier à un capteur de pression par une connexion aérienne (Fig. 74.2). Tout se passe comme si on introduisait dans l'œsophage une bulle d'air qui va transmettre la pression qui règne autour de l'œsophage (Ppl) dans le ballonnet. La fiabilité de la mesure de Pes pour refléter Ppl dépend de suppositions et de contraintes méthodologiques fortes. On doit en effet admettre que la pression dans le ballonnet reflète Pes, que Pes transmurale est nulle, que l'œsophage n'est pas comprimé par les structures thoraciques, que la pression périœsophagienne est égale à Ppl, et que Ppl est uniforme dans le thorax. Avec le ballonnet œsophagien, les trois premières suppositions ne sont pas toujours validées [4]. Les structures sus-jacentes, incluant le poids du poumon augmenté en cas de SDRA, exercent une compression sur l'œsophage chez le malade en décubitus dorsal, sédaté, curarisé. L'élastance de l'œsophage exerce également une contrainte sur le ballonnet. Deux considérations méthodologiques sont majeures pour une mesure fiable de Pes : s'assurer de la bonne position du ballonnet œsophagien et optimiser le volume d'air à injecter dans celui-ci.

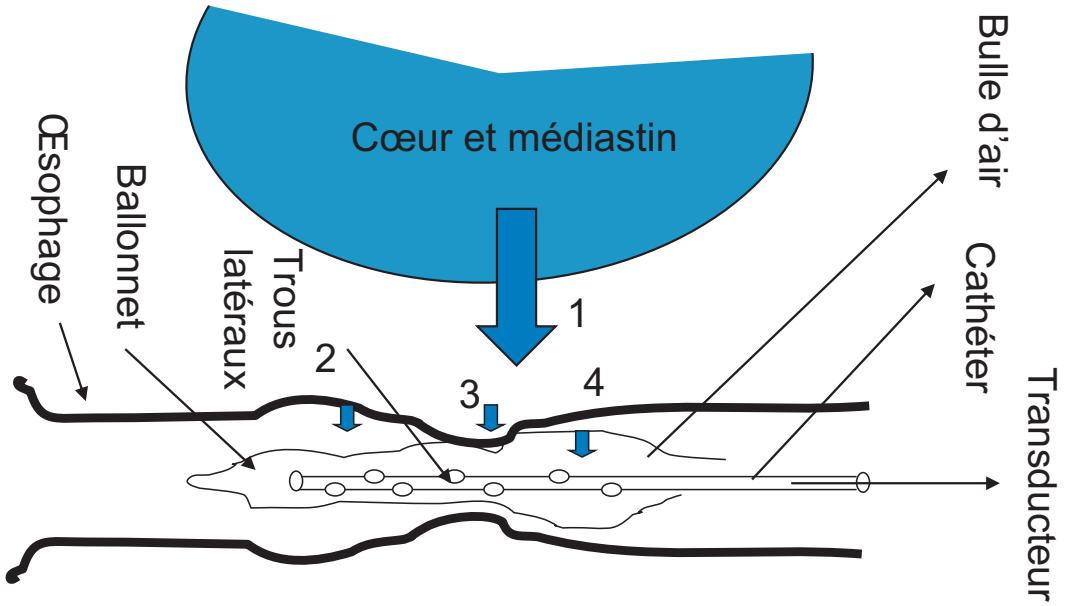


FIG. 74.2 Représentation schématique du ballonnet œsophagien placé dans l'œsophage avec identification de problèmes méthodologiques pouvant affecter la mesure de la pression œsophagienne.

1 : compression par médiastin ; 2 : élastance de l'œsophage ; 3 : spasme œsophagien ; 4 : élastance du ballonnet. Pour plus d'explications, voir texte.

Pour valider la bonne position du ballonnet œsophagien dans le thorax (au tiers inférieur de l'œsophage), il faut que les variations de Pes corrèlent avec les variations de pression intrathoracique à volume pulmonaire constant. Pour cela, on réalise une occlusion des voies aériennes en fin d'expiration et on demande au sujet de réaliser des efforts inspiratoires maximaux (manœuvre de Müller). On enregistre simultanément les variations de pression dans les voies aériennes et de Pes et on doit exiger que la pente de la régression linéaire entre les variations de pression soit proche de 1 avec un coefficient de détermination > 0,90 (Fig. 74.3A) [5]. Ceci est facilement réalisable chez le patient intubé en réanimation. Chez le patient sédaté et curarisé incapable de réaliser cette manœuvre, on exerce alors des compressions douces sur les parties latérales de la cage thoracique au cours d'une occlusion des voies aériennes (Fig. 74.3B).

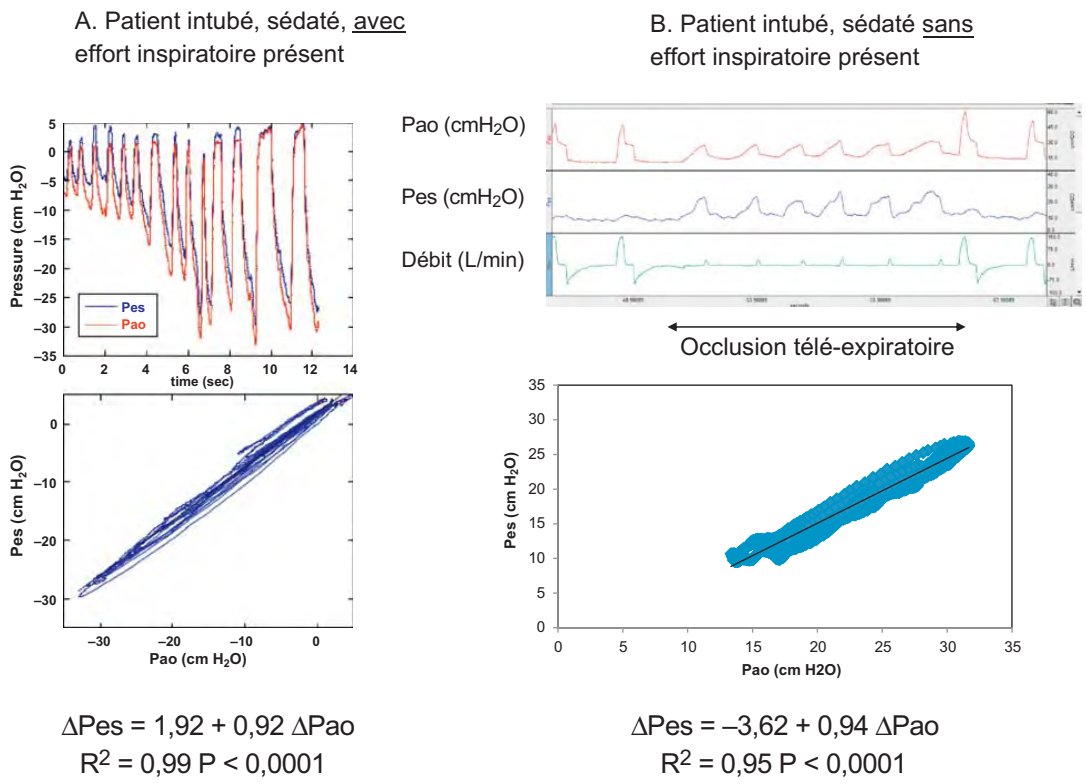


FIG. 74.3 Validation de la bonne position du ballonnet œsophagien chez un sujet avec effort inspiratoire préservé (A) ou sédaté et curarisé (B).

Pao : pression dans les voies aériennes ; Pes : pression œsophagienne. Pour plus d'explications, voir texte.

Le volume optimal d'air que doit contenir le ballonnet était initialement fixé à 0,5–1 mL dans des expériences faites chez des sujets normaux en position assise ou debout [6]. Chez les malades de réanimation, des volumes supérieurs sont nécessaires pour contrebalancer la compression exercée par le médiastin. Par exemple, avec la sonde Nutrivent®, le fabricant recommande de gonfler le ballonnet avec 4 mL d'air. Il a été proposé de construire la relation volume-pression du ballonnet œsophagien *in vivo* pour choisir le volume d'air optimal.

De façon pratique, pour la mesure de Pes et son monitorage en réanimation chez un malade ventilé, trois options sont possibles. La première est d'utiliser une sonde gastrique munie d'un ballonnet œsophagien (Nutrivent® : prix de l'ordre de 200 euros) ou une sonde spécifiquement dédiée à la mesure de la Pes (sonde Cooper® : environ 75 euros, sonde Marquat® : environ 10 euros, sonde Microteck® : environ 30 euros) et de raccorder le ballonnet soit à un capteur de pression qui sera inclus dans le moniteur de fonctions vitales, soit à un respirateur de réanimation. Dans le premier cas, Pes sera visible au même titre que les pressions vasculaires sur l'écran du moniteur de fonctions vitales. Dans le deuxième cas, Pes sera visible sur l'écran du respirateur avec la pression dans les voies aériennes et le débit aérien. La deuxième option est d'utiliser le système Smartcath® (sonde : environ 75 euros + moniteur de la Pes intégré au respirateur Avea® [Carefusion]) avec un gonflage automatique du ballonnet. La troisième option est de relier le ballonnet à un système d'acquisition de signaux physiologiques spécifiques (Biopac par exemple, coût : 10 000 euros environ).

Applications en cas de ventilation mécanique passive

Mesure de l'élastance pulmonaire et de la paroi thoracique

Avec la mesure de Pes, on peut mesurer séparément l'élastance pulmonaire (E_L) et l'élastance de la paroi thoracique (Ecw) avec la technique d'occlusion des voies aériennes au cours d'une insufflation d'un volume courant (VT = ΔV) à débit constant, en appliquant les équations suivantes :

$$Ecw = (Pplat,cw - PEPtot,cw) / \Delta V \quad (5)$$

$$Ers = (Plat,rs - PEPtot,rs) / \Delta V \quad (6)$$

$$E_L = Ers - Ecw \quad (7)$$

où Pplat et PEPtot sont les pressions alvéolaires statiques en fin d'inspiration et en fin d'expiration, respectivement.

On met à profit l'arrangement en série du poumon et de la cage thoracique dont les élastances s'ajoutent pour former Ers. Les valeurs normales de Ers, Ecw et E_L sont de 10, 5 et 5 cmH_2O/L, respectivement. Gattinoni *et al.* [7] avaient proposé de séparer les malades avec SDRA en SDRA pulmonaire ou SDRA extrapulmonaire selon les valeurs respectives d'E_L et d'Ecw. Le SDRA pulmonaire est caractérisé par E_L élevée et Ecw normale, le SDRA extra-pulmonaire par E_L et Ecw élevées. Cette séparation n'a pas été retenue dans la nouvelle définition du SDRA [8]. Il est à noter que l'équation 5 n'est pas soumise aux incertitudes méthodologiques liées aux valeurs absolues de Pes (*cf. infra*).

Au cours de la ventilation mécanique en décubitus ventral, plusieurs études avaient mis en évidence de façon consistante une augmentation de Ecw par rapport à la position dorsale [9–12] avec une corrélation entre l'augmentation d'Ecw et l'amélioration de l'oxygénation sur le ventre [10].

La prise en compte de Pes permet d'interpréter au niveau d'un patient donné une valeur de Pplat,rs > 28–30 cmH_2O. Sur une large série de malades avec SDRA, Chiumello *et al.* avaient montré qu'une Pplat,rs de 30 cmH_2O pouvait correspondre à des valeurs de Pplat,L comprises entre 10 et 25 cmH_2O [13]. Ainsi, en fonction notamment d'Ecw, une Pplat,rs > 30 cmH_2O peut être tolérée, en ciblant une Pplat,L à 25 cmH_2O. Chez 14 malades avec SDRA sévère lié à la grippe H1N1 et candidats potentiels à une technique d'oxygénation extracorporelle (ECMO), la mesure de Pplat,L a permis d'augmenter le niveau de PEP pour atteindre Pplat,L 25 cmH_2O et d'améliorer l'oxygénation au point d'éviter le recours à l'ECMO chez 7 de ces patients [14].

Mesure de Ptp,ee

Talmor et Loring ont proposé de régler la PEP à partir de Ptp,ee en utilisant les valeurs absolues de Pes en fin d'expiration. Ils avaient préalablement montré que les valeurs de Pes,ee à PEP nulle étaient très élevées (> 10 cmH_2O) à l'origine de Ptp,ee négatives [15]. Des résultats proches, avec PEP, ont été retrouvés par d'autres [16, 17]. Sur cette base, il avait été proposé de soustraire 5 cmH_2O aux valeurs absolues de Pes pour prendre en compte le gradient antéropostérieur de pression pleurale. En utilisant la valeur de Pes à la capacité résiduelle fonctionnelle comme valeur de référence plus pertinente et centrée sur le patient, une différence statistiquement significative mais cliniquement peu pertinente de Pes,ee et de Ptp,ee par rapport à la correction proposée par Talmor *et al.* avait été mise en évidence. L'interprétation de valeurs négatives de Ptp,ee est problématique [18]. Cela est-il l'expression d'une réelle mesure de Ptp,ee [17] ou d'un artéfact et alors une mesure locale de Ptp,ee ? Pes,ee absolue ne corrèle pas significativement avec ni le poids du poumon, ni la recrutabilité pulmonaire, ni la quantité de tissu pulmonaire non aéré, ni l'hypoxémie et ni Ecw [19].

Quoi qu'il en soit, dans un essai randomisé monocentrique, Talmor *et al.* ont mis en évidence que le réglage de la PEP basé sur la mesure de Ptp,ee en utilisant la valeur absolue de Pes (sans correction) avec comme objectif de maintenir Ptp,ee entre 0 et 10 cmH_2O générait des niveaux de PEP plus élevés, une meilleure oxygénation, une réduction de E_L et une tendance forte à une réduction de mortalité chez des malades avec

SDRA par rapport à un réglage de PEP classique [2]. Un essai randomisé multicentrique est en cours pour tenter de confirmer ces données préliminaires très prometteuses [20].

Applications en cas de ventilation spontanée au cours de la ventilation mécanique

Le moteur de la ventilation spontanée est par définition la baisse de Ppl résultant de la contraction des muscles à action inspiratoire. Sur cette base, l'enregistrement de Pes au cours de la ventilation mécanique permet de détecter l'effort inspiratoire du patient et de déterminer précisément si cet effort sera efficace (capable de déclencher un cycle mécanique) ou inefficace (non suivi d'un cycle mécanique) dans les modes ventilatoires ménageant une synchronisation ou simplement repérer les efforts spontanés dans les modes sans trigger (*acute pressure release ventilation*).

Variabilité du volume courant dans les modes pressionnels

Au cours de la ventilation mécanique en mode pressionnel (pression contrôlée, aide inspiratoire par exemple), ΔV, qui sera appelé volume courant (V_T) dans les développements ci-dessous, est la variable dépendante. V_T dépend non seulement de la résistance et de l'élastance (équation 2) du système respiratoire et de ses composantes, mais aussi de l'effort inspiratoire. Pour une même pression réglée à l'entrée dans le système respiratoire, l'augmentation de l'effort inspiratoire (augmentation de la pression musculaire Pmus) provoque, toutes choses étant égales par ailleurs, une augmentation de V_T en accord avec l'équation ci-dessous :

$$\mathrm{Prs}(t) = \mathrm{Pmus} + \mathrm{Pvent} = \mathrm{Po} + \mathrm{Rrs} \times V' + \mathrm{Ers} \times V_T \quad \textbf{(8)}$$

Il est fondamental d'intégrer cette notion qui a pour conséquence pratique de surveiller le V_T expiratoire au cours des modes pressionnels et de le maintenir entre 6 et 8 mL/kg de poids prédit par la taille. La non-prise en compte de cette donnée expose au risque de volutrauma en aide inspiratoire, même pour de faibles niveaux de pression d'assistance [21]. Une autre conséquence de cette donnée est dans l'interprétation du V_T expiré au cours d'une diminution de la pression d'aide inspiratoire. Si le V_T expiré ne varie pas, cela traduit que Ptp est constante et qu'il y a eu transfert proportionnel de Pvent à Pmus (équation 8) : l'augmentation de l'effort inspiratoire a compensé exactement la baisse de la pression d'assistance.

Détection des asynchronies

On distingue plusieurs types d'asynchronies :

- celles survenant dans la phase de déclenchement de l'inspiration (efforts inefficaces, effort prolongé, autodéclenchement) ;
- celles survenant pendant la phase de pressurisation (double déclenchement) ;
- celles survenant pendant la phase de déclenchement de l'expiration (retard ou prématurité) selon le décalage entre temps inspiratoire neural et temps inspiratoire machiné régulé par le critère de déclenchement expiratoire.

L'analyse des signaux de pression et de débit permet de suspecter ces asynchronies. Un seuil de 10 % d'asynchronies a été proposé comme significatif [22]. Une automatisation de la détection des asynchronies par l'analyse des signaux de pression et de débit fournis par les respirateurs de réanimation est une intense voie de recherche. Une validation formelle nécessiterait une comparaison avec la Pes [23]. Si le monitorage de Pes prend toute l'ampleur qu'il mérite en réanimation, des développements méthodologiques spécifiques seront indispensables sur le signal de Pes.

Reverse triggering

Récemment, un type particulier d'asynchronies a été découvert chez des malades avec SDRA, le *reverse triggering* [24]. Comme son nom l'indique, cette situation est caractérisée par un aspect d'effort inspiratoire du patient (Pes dirigée vers le bas, Fig. 74.4A) qui fait suite à un cycle mécanique. Parfois, la baisse de Pes sera suffisamment importante pour activer le système de déclenchement inspiratoire du respirateur (Fig. 74.4B).

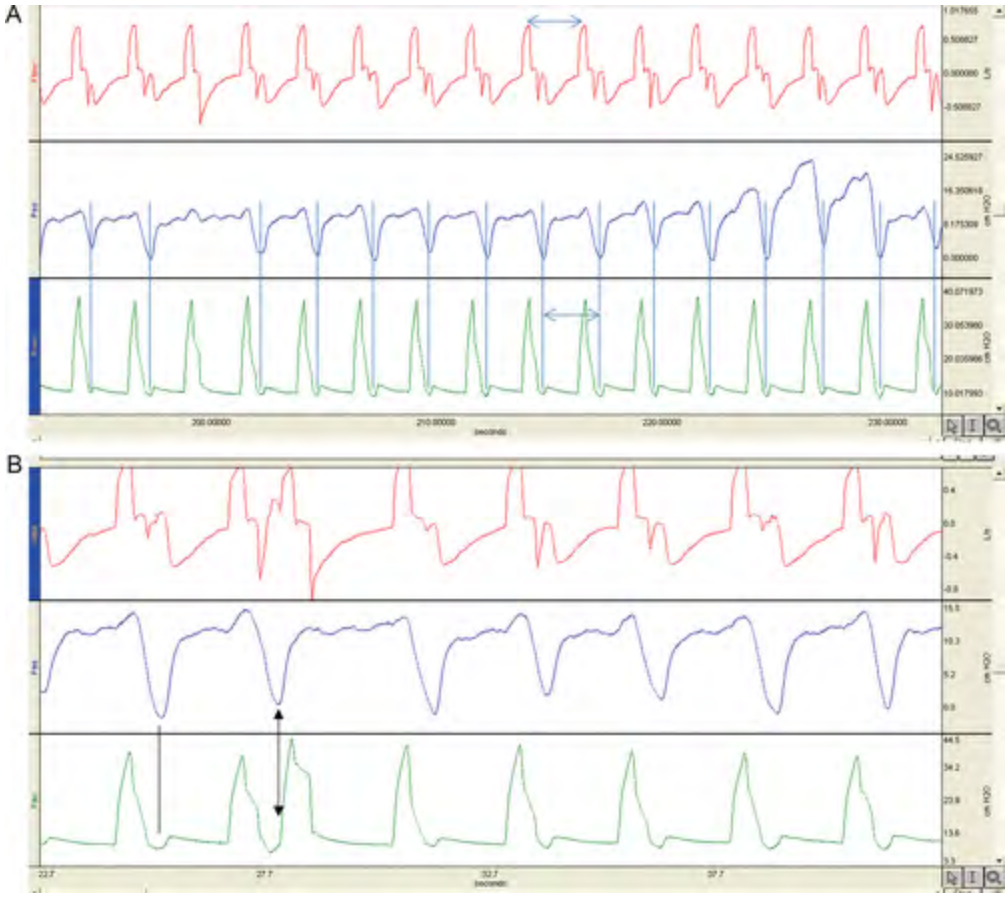


FIG. 74.4 Reverse triggering.

A. Tracés de débit aérien, pression œsophagienne (Pes) et dans les voies aériennes (Pao) chez une patiente avec SDRA intubée et ventilée mécaniquement en mode volume contrôlé, chez qui la sédation a été stoppée depuis 24 heures. Chaque cycle mécanique est suivi systématiquement d'une diminution de Pes (barres verticales bleues). La fréquence des cycles mécaniques (barre horizontale bleue) est la même que la fréquence des pics de Pes (24 cycles par minute) qui est la fréquence réglée sur le respirateur.
B. La dépression de Pes est suffisamment importante (barre verticale noire) pour activer le système de déclenchement inspiratoire du respirateur et générer un cycle mécanique prématuré (flèche verticale noire).

Conclusion

Il existe actuellement un fort engouement des réanimateurs, relayé par les industriels fabricants de respirateurs de réanimation, pour une introduction de la Pes en réanimation par la grande porte. Une vague de travaux très variés va voir le jour qui permettront peut-être à la Pes, plus de 50 ans après son introduction dans la pratique médicale, de connaître ses lettres de noblesse.

Références

[1] Milic-Emili G., Petit J.M. Measurement of endoesophageal pressure as index of endothoracic pressure. *Boll Soc Ital Biol Sper.* 1957;33:1655–1656.
[2] Talmor D., Sarge T., Malhotra A., et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2008;359:2095–2104.
[3] Akoumianaki E., Maggiore S.M., Valenza F., et al. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:520–531.
[4] Hedenstierna G. Esophageal pressure: benefit and limitations. *Minerva Anestesiol.* 2012;78:959–966.

[5] Baydur A., Behrakis P.K., Zin W.A., et al. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:788–791.
[6] Milic-Emili J., Mead J., Turner J.M., et al. Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J Appl Physiol.* 1964;19:207–211.
[7] Gattinoni L., Pelosi P., Suter P.M., et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:3–11.
[8] Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., et al. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition. *JAMA.* 2012;307:E1–E8.
[9] Guerin C., Badet M., Rosselli S., et al. Effects of prone position on alveolar recruitment and oxygenation in acute lung injury. *Intensive Care Med.* 1999;25:1222–1230.
[10] Pelosi P., Tubiolo D., Mascheroni D., et al. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:387–393.
[11] Mentzelopoulos S.D., Roussos C., Zakynthinos S.G. Prone position reduces lung stress and strain in severe acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J.* 2005;25:534–544.
[12] Pelosi P., Bottino N., Chiumello D., et al. Sigh in supine and prone position during acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:521–527.
[13] Chiumello D., Carlesso E., Cadringher P., et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:346–355.
[14] Grasso S., Terragni P., Birocco A., et al. ECMO criteria for influenza A (H1N1)-associated ARDS: role of transpulmonary pressure. *Intensive Care Med.* 2012;38:395–403.
[15] Talmor D., Sarge T., O'Donnell C.R., et al. Esophageal and transpulmonary pressures in acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2006;34:1389–1394.
[16] Guérin C., Richard J.C. Comparison of 2 correction methods for absolute values of esophageal pressure in subjects with acute hypoxemic respiratory failure, mechanically ventilated in the ICU. *Respir Care.* 2012;57:2045–2051.
[17] Loring S.H., O'Donnell C.R., Behazin N., et al. Esophageal pressures in acute lung injury: do they represent artifact or useful information about transpulmonary pressure, chest wall mechanics, and lung stress? *J Appl Physiol.* 2010;108:515–522.
[18] Hubmayr R.D. Is there a place for esophageal manometry in the care of patients with injured lungs? *J Appl Physiol.* 2010;108:481–482.
[19] Chiumello D., Cressoni M., Colombo A., et al. The assessment of transpulmonary pressure in mechanically ventilated ARDS patients. *Intensive Care Med.* 2014;40:1670–1678.
[20] Fish E., Novack V., Banner-Goodspeed V.M., et al. The esophageal pressure-guided ventilation 2 (EPVent2) trial protocol: a multicentre, randomised clinical trial of mechanical ventilation guided by transpulmonary pressure. *BMJ Open.* 2014;4:e006356.
[21] Leray V., Bourdin G., Flandreau G., et al. A case of pneumomediastinum in a patient with acute respiratory distress syndrome on pressure support ventilation. *Respir Care.* 2010;55:770–773.
[22] Thille A.W., Rodriguez P., Cabello B., et al. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2006;32:1515–1522.
[23] Fabry B., Guttmann J., Eberhard L., et al. An analysis of desynchronization between the spontaneously breathing patient and ventilator during inspiratory pressure support. *Chest.* 1995;107:1387–1394.
[24] Akoumianaki E., Lyazidi A., Rey N., et al. Mechanical ventilation-induced reverse-triggered breaths: a frequently unrecognized form of neuromechanical coupling. *Chest.* 2013;143:927–938.

CHAPITRE 75

Évaluation du travail respiratoire

F.J. Parrilla; J. Mancebo

Introduction

L'objectif principal de la ventilation artificielle est de préserver l'échange gazeux et minimiser le travail respiratoire (WOB, de l'anglais : *work of breathing*) pendant que le problème à l'origine de l'insuffisance respiratoire est résolu.

Un travail mécanique est effectué lorsqu'une force déplace le point sur lequel elle s'applique à travers une distance. Dans le cas d'un système de fluide en trois dimensions, le travail (W) est la modification d'un volume (V) par une pression (P) selon la formule :

$$W = P \times V = \int_0^V P \cdot dV$$

soit l'aire sous une courbe pression-volume. Dans le cas du système respiratoire, le travail mécanique est effectué seulement quand il existe un déplacement de volume [1].

Lors de la ventilation spontanée, le diaphragme est le muscle inspiratoire principal bien que les muscles accessoires puissent y contribuer. La contraction des muscles inspiratoires provoque une expansion de la paroi thoracique et donc une diminution de la pression pleurale. Cette pression négative produit une expansion des poumons et donc un gradient de pression entre la bouche et les alvéoles, ce qui permet de générer un débit d'air rentrant dans les poumons [2].

En ventilation artificielle, il y a essentiellement deux scénarios différents. Soit le ventilateur fournit toute la pression sous forme de pression positive lors de l'insufflation des poumons, que l'on appelle ventilation artificielle contrôlée ; soit il y a une combinaison de la ventilation spontanée et de la ventilation artificielle. Il s'agit alors de ventilation artificielle assistée. Dans ce cas, il doit exister une très bonne interaction et synchronie entre le malade et le ventilateur afin de minimiser le travail respiratoire [2–4].

La consommation d'oxygène liée au travail respiratoire au repos est de l'ordre de 2 à 3 % de la consommation totale d'oxygène de l'organisme [5].

Unités du travail respiratoire et autres index d'effort musculaire

L'unité internationale du travail est le joule (J). On peut aussi l'exprimer en kilogramme-force mètre (kg.m), où un kilogramme-force est le poids sur Terre d'une masse d'un kilogramme. Ainsi, 1 kg.m est équivalent à 9,8 J. De plus, un joule est l'énergie nécessaire pour déplacer un litre de gaz à travers un gradient de pression de 10 cmH_2O. Le travail par litre de ventilation (J/L) est le travail par cycle respiratoire exprimé en joules divisé par le volume courant exprimé en litres. Pour un individu sain, le travail par litre de ventilation est d'environ 0,35 J/L (de 0,2 à 1 J/L) [6, 7]. Le travail respiratoire par unité de temps (J/min) ou puissance est un autre paramètre fréquemment utilisé. On l'obtient en multipliant les joules par cycle par la fréquence respiratoire exprimée en respirations par minute. Pour un individu sain, la valeur est autour de 2,4 J/min [2, 6, 7].

Il faut préciser que « travail respiratoire » n'est pas la même chose qu'« effort respiratoire ». Par définition, et comme il a été dit précédemment, un effort respiratoire sans variation du volume pulmonaire n'engendre pas de travail respiratoire [7].

Divers moyens ont été proposés pour quantifier l'activité musculaire : l'intégrale de la pression œsophagienne par rapport au temps inspiratoire [2, 7], les changements de la pression œsophagienne (transdiaphragmatique) pendant chaque cycle respiratoire (index pression-temps). On peut aussi évaluer le coût en oxygène de la respiration en comparant la consommation d'oxygène lors de l'activité spontanée avec celle de la ventilation artificielle contrôlée. Par ailleurs, l'activité des muscles respiratoires peut être évaluée, soit directement, grâce une électromyographie du diaphragme et des muscles respiratoires accessoires, soit indirectement, par le biais d'une sonde transdiaphragmatique [5, 8].

Physiologie (pression œsophagienne et diagramme de Campbell)

Relation entre les diverses pressions permettant de décrire la mécanique du système respiratoire

La pression des voies aériennes (P_{aw}) est la pression de tout le système respiratoire (poumons plus paroi thoracique). La pression pleurale (Ppl) est la pression nécessaire pour produire l'expansion de la paroi thoracique. La différence entre ces deux pressions, appelée pression transpulmonaire (P_L) est la pression nécessaire pour l'expansion du parenchyme pulmonaire et s'écrit : $P_L = P_{aw} - Ppl$. Cette grandeur n'est pas mesurable en pratique. Pour avoir accès à une valeur approchée de la pression transpulmonaire, on s'intéresse à la pression œsophagienne (Pes). En effet, ces deux pressions (Ppl et Pes) sont assez proches pour que l'on puisse les considérer comme étant égales sur le plan clinique. Ainsi, $P_L \approx P_{aw} - Pes$. Il est possible de mesurer facilement la pression œsophagienne et de façon peu invasive par la mise en place d'une sonde nasogastrique à double lumière de polyéthylène composée d'un ballonnet œsophagien et d'un ballonnet gastrique, habituellement remplis de 0,5 et 1 mL d'air pour mesurer la pression œsophagienne et gastrique respectivement. Le positionnement correct du ballonnet œsophagien est évalué par un test d'occlusion : lorsque les voies aériennes sont fermées à la fin de l'expiration et qu'une inspiration active se produit, une baisse de la pression œsophagienne a lieu. Dans ce scénario, il n'y a pas de variations de volume pulmonaire et donc la diminution de la Pes est égale à la diminution de la pression des voies aériennes (car en l'absence de déplacement de volume, la pression transpulmonaire doit être nulle) [9]. Le cathéter doit être placé de telle sorte que le rapport entre la pression des voies aériennes et la variation de la Pes soit au plus proche de l'unité. En outre, le positionnement correct du ballonnet gastrique doit être vérifié [2, 10].

La pression Pes s'exprime alors comme la somme de la pression générée par les muscles respiratoires (P_{mus}) lors de l'expansion de la paroi thoracique, et la pression statique de la paroi thoracique (Pcw, pour *chest wall* en anglais) :

$Ppl\ (Pes) = P_{mus} + Pcw$

La mesure de la pression œsophagienne contribue ainsi à comprendre les caractéristiques de la mécanique respiratoire du malade avec une faible invasivité [1, 2, 7].

Les variations de la pression transpulmonaire P_L qui sont à l'origine des débits d'air dans la voie respiratoire déterminent la variation des volumes pulmonaires de la façon suivante : $\Delta P_L = \Delta V \times E_L$, où E_L est l'élastance des poumons. Si l'on définit E_{cw} comme l'élastance de la paroi thoracique, on peut alors écrire :

$\Delta P_{aw} = \Delta P_L + \Delta Pes = \Delta V \times E_L + \Delta V \times E_{cw} = \Delta V \times (E_L + E_{cw})$.

Pour chaque variation du volume pulmonaire, la contribution de la Ppl à la variation de la P_{aw} est d'autant plus grande que l'élastance de la paroi thoracique est élevée. La paroi thoracique et le poumon contribuent à la variation de la pression des voies aériennes de façon proportionnelle à leur élastance selon l'équation présentée précédemment ($Ers = E_L + E_{cw}$; où Ers est l'élastance de tout le système respiratoire). La pression P_L est la principale cause des variations de volume et donc de l'éventuelle lésion pulmonaire induite par le ventilateur (VILI d'après l'anglais : *ventilator induced lung injury*) [7, 11].

Il faut aussi porter une attention particulière lors de la ventilation assistée plutôt qu'à la ventilation contrôlée [12]. La pression générée par les muscles inspiratoires peut provoquer une oscillation négative de la Ppl, ce qui pourrait porter la pression transpulmonaire à des niveaux bien au-delà du seuil de VILI chez les malades en ventilation assistée-contrôlée par pression. Les effets des grands efforts inspiratoires n'ont été qu'occasionnellement investigués chez les malades atteints de SDRA [13], mais on sait qu'ils peuvent provoquer un œdème pulmonaire chez l'animal d'expérimentation et chez les malades atteints d'obstruction des voies respiratoires.

Diagramme de Campbell

La relation entre la pression pleurale et le volume pulmonaire au cours de la respiration est définie par le diagramme de Campbell (fig. 75.1) [1, 2, 7, 14, 15].

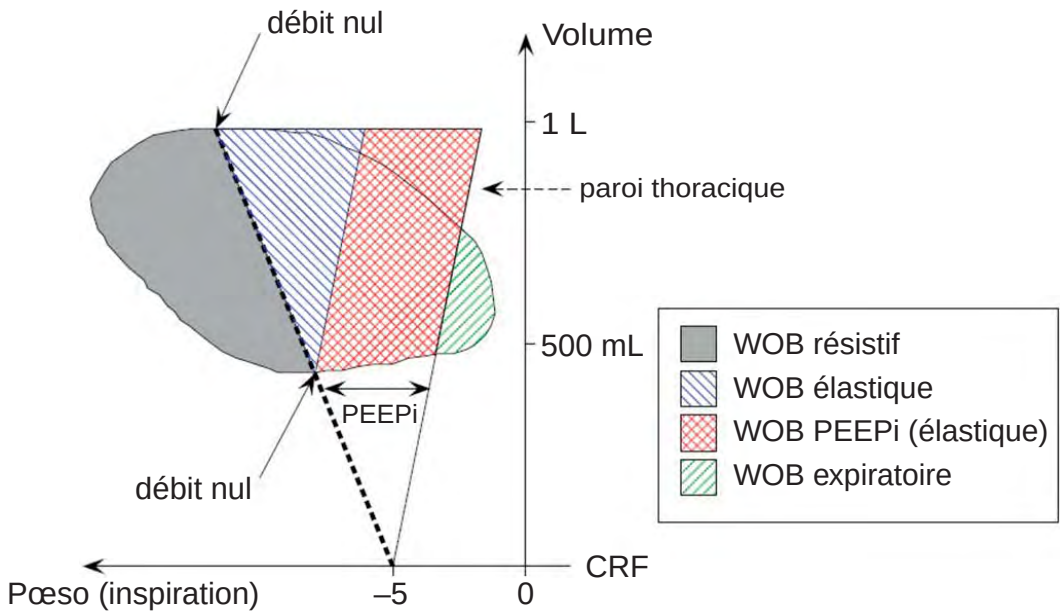


FIG. 75.1 Diagramme de Campbell.

Pression œsophagique en relation avec le volume pulmonaire. Les surfaces correspondant au WOB résistif, élastique, élastique correspondant à la $PEEP_i$ et au WOB résistif lors de l'expiration forcée sont détaillées sur la figure. La ligne correspondante à la compliance de la paroi thoracique est obtenue quand les muscles sont totalement relaxés. Dans le cas de ce registre, le malade avait une $PEEP_i$ de 5 cmH_2O.

Le diagramme de Campbell est modélisé par la courbe correspondante à la Pes générée lors d'une inspiration (et d'une expiration) spontanée, et par la Pes lors de l'insufflation passive dans le système respiratoire avec le malade totalement relaxé (compliance de la paroi thoracique) [1]. En pratique clinique, il est courant d'utiliser une valeur théorique de la compliance de la paroi thoracique, correspondant à 4 % de la capacité vitale : habituellement 200 mL/cmH_2O [1, 16]. Cette donnée permet de ne pas curariser les malades [2, 17].

Dans le diagramme de Campbell, la ligne des abscisses désigne la pression œsophagienne et la ligne des ordonnées, le volume au-dessus de la CRF (capacité résiduelle fonctionnelle). Dans ce schéma, on peut tracer l'inspiration (et l'expiration) du sujet. Si on joint les deux points de débit zéro, au début et à la fin de l'inspiration, on obtient une ligne qui sépare du côté gauche le travail respiratoire résistif puis du côté droit le travail respiratoire élastique.

Dans le même schéma, on peut obtenir une ligne désignant la compliance de la paroi thoracique. Cette ligne est obtenue pendant l'insufflation passive du système respiratoire si le malade est curarisé ou bien on utilise sa valeur théorique.

Pour mettre en valeur le travail respiratoire relatif à la PEEP intrinsèque, on peut faire la translation de la ligne désignant la compliance de la paroi thoracique pour qu'elle passe sur le point de débit zéro en début d'inspiration. Ainsi on peut démarquer la valeur de la PEEP intrinsèque (distance entre la ligne de la compliance de la paroi thoracique et de la ligne transloquée) et puis le travail respiratoire correspondant à la PEEP intrinsèque (surface du rectangle qui a comme base la valeur de la PEEP intrinsèque et comme hauteur le volume courant) [1, 2, 7].

Avec le diagramme de Campbell modélisé, on peut donc bien distinguer le travail respiratoire correspondant aux forces élastiques et résistives (fig. 75.1). Les « élastiques » sont définies par les forces élastiques du parenchyme pulmonaire et de la paroi thoracique tandis que les « résistives » sont, quant à elles, définies par la friction produite par le mouvement de gaz à travers les voies aériennes [2].

Le travail expiratoire au cours d'une expiration passive est normalement effectué quasi totalement par les muscles inspiratoires. Elle sera utilisée au cours de l'expiration. Cependant, lorsque les exigences de ventilation augmentent ou quand la résistance expiratoire est nettement augmentée, les muscles expiratoires

s'ajoutent à l'effort. Cette activité musculaire expiratoire augmente la Pes, de telle sorte que les valeurs de la Pes sont à droite de la ligne de la compliance de la paroi thoracique. L'aire correspondante à l'ellipse de la courbe expiratoire qui reste à droite de la ligne de la compliance de la paroi thoracique est le travail respiratoire non compensé par énergie élastique stockée dans le système respiratoire. Cette énergie correspond aux muscles expiratoires [1, 18].

$PEEP_i$ et expiration active, *trigger*, débit inspiratoire

À la fin d'une expiration normale, les pressions alvéolaires et des voies aériennes sont égales à la pression atmosphérique ; la Pes est négative, reflétant la pression transpulmonaire au repos (environ 5 cmH_2O dans les conditions normales). Cependant, en présence de $PEEP_i$, la pression alvéolaire reste positive pendant l'expiration, soit à cause du collapsus dynamique des voies aériennes ou d'un temps d'expiration insuffisant [19, 20]. Cela implique qu'il existe un certain degré d'hyperinflation dynamique (le volume pulmonaire en fin d'expiration est supérieur à la capacité résiduelle fonctionnelle) [2].

Afin d'adapter correctement la ventilation artificielle au malade, il est nécessaire de connaître sa $PEEP_i$. La $PEEP_i$ est la pression que le malade devra vaincre afin de déclencher un débit inspiratoire. Ainsi, l'effort inspiratoire est d'autant plus important que la $PEEP_i$ est élevée. De plus, et comme il a été expliqué précédemment par le biais du diagramme de Campbell, à plus de $PEEP_i$, plus de travail respiratoire associé comme on peut voir à la figure 75.1 [2, 20]. La $PEEP_i$ peut être très élevée chez les malades atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et peut représenter une part importante du travail respiratoire total [21]. Par exemple, si un malade qui déplace 0,5 L de volume courant fait face à un travail respiratoire de 0,35 J/cycle, si ce malade développe une $PEEP_i$ de 5 cmH_2O, le travail à ajouter est de 0,25 J/cycle, ce qui implique que le WOB total sera de 0,60 J/cycle (0,35 + 0,25). Dans ce cas, l'augmentation de travail lié à la $PEEP_i$ représente environ 40 % de l'ensemble du travail respiratoire lié à l'inspiration. La valeur $PEEP_i$ est mesurée comme la chute de Pes se produisant à la fin de l'expiration, à partir du début de la contraction des muscles inspiratoires et jusqu'au début du débit inspiratoire (fig. 75.2). Cependant, elle peut être estimée lorsque le malade est en ventilation artificielle passive avec une pause expiratoire [2, 20].

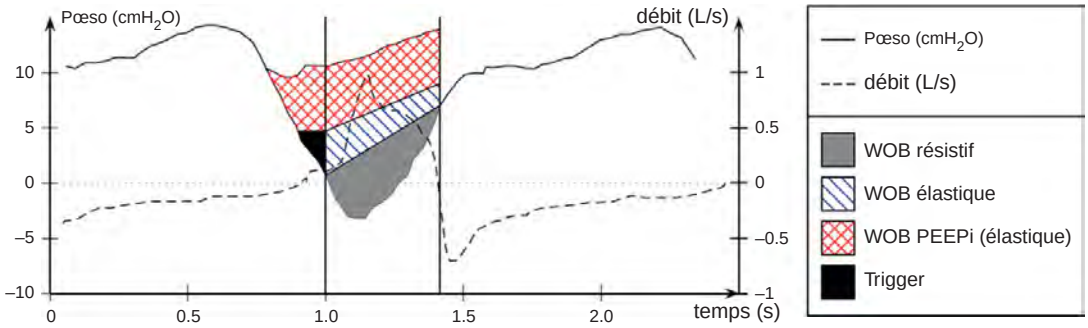


FIG. 75.2 Produit pression-temps.

Pression œsophagique en relation au temps. Les surfaces correspondant au WOB résistif, élastique et élastique correspondant à la $PEEP_i$ sont détaillées sur la figure. On détaille en plus, la surface correspondant au *trigger*. Dans le cas de ce registre, le malade avait une $PEEP_i$ de 7 cmH_2O.

Afin de régler la ventilation artificielle du malade, il est nécessaire de prendre en compte la $PEEP_i$. On doit déterminer le composant de collapsus dynamique de cette $PEEP_i$ et régler les paramètres de ventilation avec une PEEP fournie par le ventilateur proche à la $PEEP_i$ attribuée au collapsus dynamique [20]. Chez les malades atteints de BPCO sous ventilation artificielle contrôlée et qui ont un collapsus dynamique, ajouter une PEEP jusqu'à 85 % de la $PEEP_i$ n'aggrave pas l'hémodynamique, les échanges gazeux, ni la mécanique du système respiratoire [20, 22, 23]. Dans la respiration assistée, la PEEP réussira à contrebalancer la charge mécanique élastique induite par la $PEEP_i$ diminuant ainsi l'effort inspiratoire musculaire comme il a été montré antérieurement [20, 24].

L'expiration se produit normalement de façon passive. Toutefois, la coexistence de $PEEP_i$ et de l'expiration active est fréquente, encore plus chez les malades atteints de BPCO [25]. Les variations positives des pressions gastriques observées lors de l'expiration active sont la conséquence du recrutement des muscles expiratoires. Quand le malade commence à contracter les muscles inspiratoires, les muscles expiratoires commencent aussi à se relaxer. La chute de la Pes utilisée lors de l'estimation de la $PEEP_i$ est aussi due à la relaxation des muscles expiratoires. Pour éviter une surestimation de la valeur de $PEEP_i$, la variation de la

pression abdominale liée à la contraction abdominale lors de l'expiration active doit être soustraite à la chute initiale de la Pes [2, 25].

Limitations dans la mesure du travail respiratoire

Le calcul du travail respiratoire présente des difficultés. Tout d'abord, la mise en place d'un cathéter nasogastrique avec ballonnets œsophagien et gastrique, comme expliqué précédemment. Ensuite, la validité de la mesure de la Pes. Dans la position du décubitus dorsal, la pression de fin d'expiration de l'œsophage est généralement positive en raison du poids du cœur et du médiastin sur l'œsophage. Cependant, la variation de la Pes n'est généralement pas affectée [2].

Par ailleurs, le travail respiratoire lié à la pression des voies aériennes met en évidence l'énergie dissipée par le ventilateur au cours de l'inflation du système respiratoire. Le travail respiratoire lié à la pression transpulmonaire met en évidence l'énergie nécessaire pour insuffler le parenchyme pulmonaire et traduit les caractéristiques mécaniques des poumons. Le travail respiratoire réel dissipé par la contraction des muscles respiratoires du malade doit être calculé à partir du diagramme de Campbell, avec la $PEEP_i$ si elle existe.

Par ailleurs, la valeur théorique de la compliance de la paroi thoracique (utilisée dans les mesures habituelles et lorsqu'il est impossible d'obtenir une bonne relaxation du malade sans curarisation) peut être très différente de la valeur réelle et conduire à une surestimation ou sous-estimation du travail élastique [1, 2, 18, 26].

Estimation non invasive du travail respiratoire et du travail respiratoire dans les modalités ventilatoires (PAV, NAVA)

Produit pression-temps

Parmi les nombreux facteurs qui conduisent à la fatigue musculaire, la durée de la contraction et la force développée par un muscle sont particulièrement importantes. Les mesures du travail mécanique respiratoire peuvent sous-estimer considérablement la consommation d'oxygène par les muscles respiratoires. En particulier, la mesure du travail mécanique est totalement insensible à la dépense énergétique au cours d'une contraction isométrique. En outre, le travail mécanique ne tient pas compte de la durée de la contraction musculaire. Deux respirations peuvent avoir le même volume courant et la même pression intrathoracique, mais pourront différer dans la durée du temps d'inspiration. Étant donné que les relations pression-volume sont les mêmes, le travail mécanique de la respiration sera identique. Cependant, les besoins énergétiques seront plus importants pour le cycle respiratoire avec le temps d'inspiration le plus long. Le produit pression-temps (PTP de l'anglais : *pressure-time product*) peut éviter ces problèmes de sous-estimation.

Le PTP est l'intégrale de la pression exercée par les muscles respiratoires au cours d'un cycle respiratoire. Il est exprimé en cmH_2O par seconde. La pression concernée est la différence entre la Pes mesurée et celle correspondant à la courbe de la compliance statique de la paroi thoracique (fig. 75.2) [1, 2]. Tout de même, le PTP est un très bon évaluateur de la dépense énergétique au cours des asynchronies qui ne déclenchent pas un acte respiratoire par le ventilateur ; c'est-à-dire des efforts inefficaces qui n'induisent pas de déplacement de volume d'air [27]. Les valeurs normales pour la PTP sont de 60 à 150 cmH_2O/seconde [7, 28, 29].

$P_{0.1}$

La pression d'occlusion, également dénommée $P_{0.1}$, est la chute de pression des voies aériennes ayant lieu pendant les 100 premières millisecondes d'une inspiration avec la valve inspiratoire du ventilateur fermée (voir fig. 75.3). La $P_{0.1}$ a une très bonne corrélation avec le travail respiratoire du malade [15].

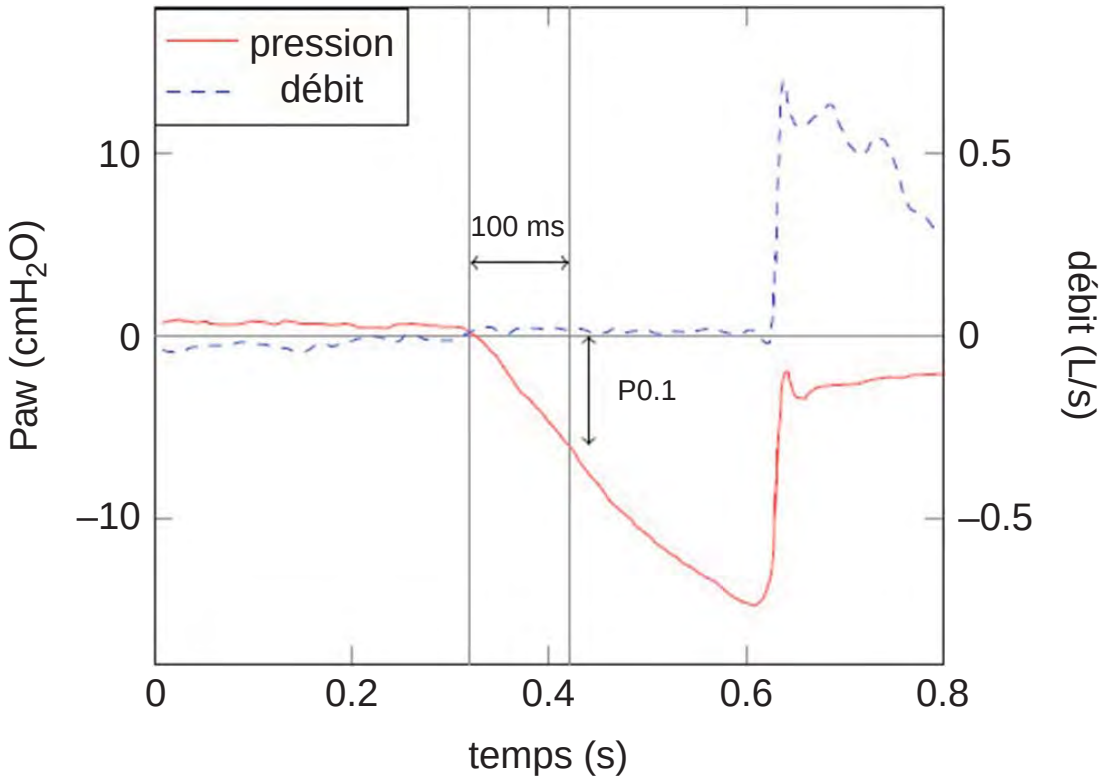


FIG. 75.3 Obtention de la $P_{0.1}$.

Pression des voies aériennes et débit au cours du temps. Voir la dépression de la courbe de pression lors de 100 ms après le début de l'inspiration.

Les mesures de $P_{0.1}$ peuvent être utiles pour évaluer la réponse du malade aux changements des paramètres de ventilation (pression d'aide inspiratoire, PEEP…) et plus particulièrement, pour permettre de mettre en place une PEEP correcte dans le cas de présence de $PEEP_i$ ce qui permet de réduire le travail respiratoire [15, 30, 31]. Le bon réglage des paramètres ventilatoires ainsi que le positionnement correct du malade peuvent être déterminants pour diminuer le travail inspiratoire dans le procès de sevrage respiratoire [32].

Une $P_{0.1}$ de moins de 2 cmH_2O est considérée comme normale. L'utilisation de cette mesure a été pendant longtemps limitée principalement à la recherche. Cependant, dans l'actualité, la $P_{0.1}$ est disponible dans plusieurs ventilateurs et est un moyen extrêmement simple et rapide pour estimer la commande respiratoire centrale et le travail respiratoire [7].

Compte tenu du temps de décalage entre le début de l'effort inspiratoire et la dépression de la courbe de Peso, la $P_{0.1}$ pourrait mal estimer théoriquement la pression d'occlusion réelle en cas de $PEEP_i$ [33]. Cependant, dans les malades intubés atteints de BPCO présentant des niveaux différents de $PEEP_i$, Conti *et al.* [34] ont montré que la pression d'occlusion des voies aériennes et la $P_{0.1}$ reflètent fidèlement la Pes lors de l'occlusion inspiratoire [15].

Travail respiratoire dans les modalités respiratoires (PAV, NAVA)

La ventilation proportionnelle assistée (PAV de l'anglais *proportional assisted ventilation*) génère une assistance respiratoire en proportion à la pression totale nécessaire pour l'insufflation du système respiratoire [35]. La modalité PAV est fondée sur l'équation de mouvement $\left(P_{tot} = P_{aw} + P_{mus} = \left(E \cdot V\right) + \left(R \cdot \dot{V}\right) + \right) + PEEP_i)$. La pression totale nécessaire pour insuffler un volume de gaz dans le système respiratoire est obtenue automatiquement et de façon répétitive avec des occlusions courtes inspiratoires. Avec cette technique de ventilation, il est donc possible de régler le pourcentage d'assistance du ventilateur au malade pour avoir une pression musculaire du malade adéquate [20, 36, 37].

Carteaux *et al.* [38] montrent qu'il est possible, grâce à la formule ci-après, d'estimer simplement la pression musculaire que réalise le malade et proposent les limites dans lesquelles cette pression musculaire doit être comprise (voir tableau 75.1).

Voici la formule : $P_{mus} = (P_{aw} – PEEP)$ [(100-gain)/gain] ; où P_{mus} est la pression des muscles respiratoires, P_{aw} est la pression à la voie respiratoire et « gain » est le pourcentage d'assistance réalisée par le ventilateur à la pression totale calculée.

À l'aide de cette mesure, il est possible d'avoir une estimation du travail respiratoire.

La modalité ventilatoire NAVA (de l'anglais *neurally adjusted ventilatory assist*) délivre une pression dans les voies aériennes qui est proportionnelle à l'activité électrique du diaphragme (EAdi), exprimée en microvolts, et mesurée en continu par une sonde nasogastrique particulière positionnée à travers le diaphragme [20, 37, 39].

Bellani *et al.* [40] montrent une bonne corrélation entre la pression musculaire du malade et le EAdi, pour chaque malade ; il est ainsi possible d'estimer l'effort respiratoire du malade.

Conclusion

La mesure du travail respiratoire est très importante dans le domaine de la ventilation artificielle pour comprendre précisément certaines caractéristiques physiologiques de la mécanique respiratoire du malade, comme le travail résistif et élastique, la valeur de la $PEEP_i$ et le travail associé à celle-ci. Pour un individu sain, le travail respiratoire par litre de ventilation vaut environ 0,35 J/L. De même, la mesure du travail respiratoire sert à comprendre la pathophysiologie de la maladie, son évolution, l'influence des mesures thérapeutiques ainsi que l'influence de divers paramètres de la ventilation artificielle sur le travail respiratoire du malade comme le *trigger*, les effets de la PEEP, du débit inspiratoire, etc. De plus, toutes ces connaissances permettent d'optimiser les paramètres ventilatoires et de les individualiser à chaque malade.

Étant donné la difficulté de la mesure du travail respiratoire, les estimations non invasives à travers la $P_{0.1}$, la PAV et le EAdi peuvent être de grande utilité au chevet du malade pour améliorer la prise en charge des malades en ventilation artificielle.

Références

[1] Tobin M. *Principles and practice of intensive care monitoring. Chapter 32 Monit. Respir. Mech. spontaneously Breath.* In: McGraw-Hill Inc; 1998:633–654 malades.

[2] Cabello B., Mancebo J. Work of breathing. *Intensive Care Med.* 2006;32:1311–1314.

[3] Nava S., Bruschi C., Rubini F., et al. Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD malades. *Intensive Care Med.* 1995;21:871–879.

[4] Leung P., Jubran A., Tobin M.J. Comparison of assisted ventilator modes on triggering, malade effort, and dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1940–1948.

[5] Brochard L., Mancebo J. *Ventilation artificielle. Principes et applications.* 1994 Paris, France.

[6] Mancebo J., Isabey D., Lorino H., et al. Comparative effects of pressure support ventilation and intermittent positive pressure breathing (IPPB) in non-intubated healthy subjects. *Eur Respir J.* 1995;8:1901–1909.

[7] Brochard L., Martin G.S., Blanch L., et al. Clinical review : Respiratory monitoring in the ICU — a consensus of 16. *Crit Care.* 2012;16:219.

[8] Navalesi P., Colombo D., Cammarota G., et al. Neurally adjusted ventilatory assist. *Eur Respir Monogr.* 2012;116–23.

[9] Baydur A., Behrakis P.K., Zin W.A., et al. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:788–791.

[10] Diehl J.L., Lofaso F., Deleuze P., et al. Clinically relevant diaphragmatic dysfunction after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107:487–498.

[11] Talmor D., Sarge T., Malhotra A., et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2008;359:2095–2104.

[12] Marini J.J. Spontaneously regulated vs. controlled ventilation of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2011;17:24–29.

[13] Kallet R.H., Alonso J.A., Luce J.M., et al. Exacerbation of acute pulmonary edema during assisted mechanical ventilation using a low-tidal volume, lung-protective ventilator strategy. *Chest.* 1999;116:1826–1832.

[14] Vassilakopoulos T. Understanding wasted/ineffective efforts in mechanically ventilated COPD malades using the Campbell diagram. *Intensive Care Med.* 2008;34:1336–1339.

[15] Mancebo J., Albaladejo P., Touchard D., et al. Airway occlusion pressure to titrate positive end-expiratory pressure in malades with dynamic hyperinflation. *Anesthesiology.* 2000;93:81–90.

[16] Agostoni E., Mead J. *Statics of the respiratory system.* In: Fenn W., Rahn H., eds. Handb. Physiol., Bethesda, MD: American Physiological Society; 1964:387–409.

[17] Jubran A., Van de Graaff W.B., Tobin M.J. Variability of malade-ventilator interaction with pressure support ventilation in malades with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:129–136.
[18] Fleury B., Murciano D., Talamo C., et al. Work of breathing in malades with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131:822–827.
[19] Brochard L. Intrinsic (or auto-) PEEP during controlled mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2002;28:1376–1378.
[20] Parrilla F.J., Morán I., Roche-Campo F., et al. Ventilatory strategies in obstructive lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35:431–440.
[21] Brochard L., Harf A., Lorino H., et al. Inspiratory pressure support prevents diaphragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139:513–521.
[22] Ranieri V.M., Giuliani R., Cinnella G., et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in malades with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:5–13.
[23] Georgopulos D., Giannouli E., Patakas D. Effects of extrinsic positive end-expiratory pressure on mechanically ventilated malades with chronic obstructive pulmonary disease and dynamic hyperinflation. *Intensive Care Med.* 1993;19:197–203.
[24] Smith T.C., Marini J.J. Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction. *J Appl Physiol.* 1988;65:1488–1499.
[25] Lessard M.R., Lofaso F., Brochard L. Expiratory muscle activity increases intrinsic positive end-expiratory pressure independently of dynamic hyperinflation in mechanically ventilated malades. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:562–569.
[26] Goldman M.D., Grimby G., Mead J. Mechanical work of breathing derived from rib cage and abdominal V-P partitioning. *J Appl Physiol.* 1976;41:752–763.
[27] Nava S., Bruschi C., Fracchia C. Braschi a., Rubini F. Malade-ventilator interaction and inspiratory effort during pressure support ventilation in malades with different pathologies. *Eur Respir J.* 1997;10:177–183.
[28] Sassoon C.S., Light R.W., Lodia R., et al. Pressure-time product during continuous positive airway pressure, pressure support ventilation, and T-piece during weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:469–475.
[29] Jubran A., Van de Graaff W.B., Tobin M.J. Variability of patient-ventilator interaction with pressure support ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Jul;152(1):129–136.
[30] Alberti A., Gallo F., Fongaro A., et al. P0.1 is a useful parameter in setting the level of pressure support ventilation. *Intensive Care Med.* 1995;21:547–553.
[31] Cabello B., Thille A.W., Roche-Campo F., et al. Physiological comparison of three spontaneous breathing trials in difficult-to-wean malades. *Intensive Care Med.* 2010;36:1171–1179.
[32] Deye N., Lellouche F., Maggiore S.M., et al. The semi-seated position slightly reduces the effort to breathe during difficult weaning. *Intensive Care Med.* 2013;39:85–92.
[33] Murciano D., Aubier M., Bussi S., et al. Comparison of esophageal, tracheal, and mouth occlusion pressure in malades with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:837–841.
[34] Conti G., Cinnella G., Barboni E., et al. Estimation of occlusion pressure during assisted ventilation in malades with intrinsic PEEP. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:907–912.
[35] Younes M. Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. Theory. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:114–120.
[36] Younes M., Kun J., Masiowski B., et al. A method for noninvasive determination of inspiratory resistance during proportional assist ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:829–839.
[37] Kacmarek R.M. Proportional assist ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Respir Care.* 2011;56:140–148. doi:10.4187/respcare.01021 discussion 149 –152.
[38] Carteaux G., Mancebo J., Mercat A., et al. Bedside adjustment of proportional assist ventilation to target a predefined range of respiratory effort. *Crit Care Med.* 2013;41:2125–2132.
[39] Sinderby C., Navalesi P., Beck J., et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med.* 1999;5:1433–1436.
[40] Bellani G., Mauri T., Coppadoro A., et al. Estimation of malade's inspiratory effort from the electrical activity of the diaphragm. *Crit Care Med.* 2013;41:1483–1491.

CHAPITRE 76

Asynchronies patient-ventilateur

A.-W. Thille; G. Carteaux

Introduction

L'insuffisance respiratoire aiguë peut nécessiter le recours à la ventilation artificielle invasive ou non invasive. La ventilation assistée, avec poursuite d'une ventilation spontanée, devrait être utilisée dès que possible afin d'éviter une dysfonction du diaphragme. Cependant, de nombreuses asynchronies patient-ventilateur surviennent en ventilation assistée. Nous verrons dans un premier temps comment les détecter et quels sont les facteurs favorisants. L'incidence des asynchronies et leurs conséquences sur le sevrage seront discutées, puis les réglages qui permettent d'optimiser la ventilation en aide inspiratoire (AI) et en ventilation assistée contrôlée (VAC) seront détaillés. Enfin, la situation spécifique de la ventilation non invasive (VNI) et l'intérêt de modes proportionnels seront abordés.

Dysfonction diaphragmatique et ventilation assistée

Dans les insuffisances respiratoires aiguës sévères, le recours à la ventilation artificielle permet d'améliorer les échanges gazeux et de reposer les muscles respiratoires. Les muscles respiratoires accessoires (scalènes, sterno-cléido-mastoïdiens et muscles intercostaux) sont au repos lors d'une respiration normale. Ils s'activent en cas d'insuffisance respiratoire aiguë et sont le témoin d'une augmentation de l'effort inspiratoire. La contraction de ces muscles accessoires est volontaire et constitue un signe clinique de détresse respiratoire. Au contraire, la contraction du diaphragme (muscle respiratoire principal) est automatique et permanente. La mise au repos complète du diaphragme n'est donc absolument pas physiologique et pourrait induire une fonte musculaire avec altération de sa force contractile.

Pourtant, au cours du syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), il est préférable d'utiliser une ventilation strictement contrôlée, c'est-à-dire sans aucune activité des muscles respiratoires. Chez les patients les plus sévères (rapport $PaO_2/FiO_2 < 120$ mmHg), l'utilisation des curares au cours des 48 premières heures de ventilation a montré son efficacité avec une réduction significative de la durée de ventilation et de la mortalité [1]. L'inhibition complète des centres respiratoires est particulièrement difficile en cas d'insuffisance respiratoire aiguë, même avec de fortes doses de sédation, et la paralysie complète des muscles striés et du diaphragme *via* la curarisation est le plus souvent nécessaire. Cependant, cette période d'inactivité respiratoire devrait rester la plus courte possible afin d'éviter des effets délétères sur le diaphragme. En effet, plusieurs études animales ont observé une réduction significative de la force de contraction du diaphragme après une période d'inactivité, même de courte durée [2, 3]. À l'inverse, la poursuite d'une ventilation assistée pourrait prévenir cette dysfonction diaphragmatique [3]. Après plusieurs études expérimentales, une première étude clinique a démontré les effets délétères de la ventilation contrôlée sur le diaphragme [4]. Les auteurs ont comparé des biopsies du diaphragme venant de sujets contrôles (patients soumis à une ventilation contrôlée de seulement 2 à 3 heures au cours d'une chirurgie thoracique) avec des patients en état de mort cérébrale ventilés pour une durée plus longue de 18 à 69 heures avant le prélèvement d'organes [4]. Au moment du prélèvement, il existait une atrophie majeure des fibres musculaires diaphragmatiques, alors qu'aucune différence n'était retrouvée sur les autres muscles striés (biopsie de contrôle réalisée au niveau de muscle deltoïde). Ces résultats sont le témoin d'une lyse musculaire spécifique liée à l'inactivité du diaphragme qui s'accompagne d'une diminution de la force contractile [5]. Cependant, d'autres facteurs peuvent induire une diminution de la force contractile du diaphragme, également observée chez les patients les plus graves et les patients septiques [6]. Au-delà d'une semaine de ventilation mécanique, une polyneuromyopathie est fréquemment observée [7, 8]. C'est une atteinte des muscles striés qui provoque une parésie qui touche préférentiellement les muscles

périphériques, mais qui peut également atteindre les muscles respiratoires [9]. En théorie, ces anomalies pourraient potentiellement retarder le sevrage de la ventilation et, malgré les facteurs confondants, l'utilisation d'une ventilation assistée pourrait prévenir la dysfonction diaphragmatique et accélérer le sevrage.

Les deux modes de ventilation assistée les plus utilisés sont la ventilation assistée contrôlée en volume (VAC) et l'aide inspiratoire en pression (AI) [10]. Dans les deux cas, le ventilateur détecte les efforts inspiratoires du patient et fournit une assistance ventilatoire afin de réduire son travail respiratoire [11]. Cette assistance ventilatoire devrait être synchronisée au mieux avec le temps inspiratoire du patient. Malgré l'amélioration des performances des ventilateurs de réanimation, des asynchronies patient-ventilateur, définies par un décalage entre l'inspiration du patient et l'insufflation du ventilateur, sont fréquemment observées en pratique clinique. Les principales asynchronies sont facilement détectées à partir des signaux de débit et de pression des voies aériennes disponibles sur les écrans du ventilateur [12], ce qui permet d'alerter le clinicien et de corriger les réglages du ventilateur. Les asynchronies patient-ventilateur sont associées à une durée de ventilation prolongée et un sevrage plus difficile [13–15]. L'identification des facteurs favorisants est donc déterminante pour optimiser les réglages du ventilateur.

Détection et physiopathologie des principales asynchronies

La détection précise d'un effort inspiratoire nécessite la mesure de la pression œsophagienne [16] ou de l'électromyogramme (EMG) du diaphragme [17]. La dépression œsophagienne reflète la dépression pleurale générée par l'activation des muscles respiratoires (diaphragme et/ou muscles accessoires), tandis que l'EMG détermine le début et la fin de l'activité électrique du diaphragme. Bien que ces méthodes de référence ne soient pas utilisées en routine, elles sont maintenant disponibles sur certains ventilateurs, comme la mesure de l'EMG diaphragmatique sur le Servo-i® (Maquet) ou la mesure de la pression œsophagienne sur l'AVEA® (Viasys). En l'absence d'explorations physiologiques, l'examen attentif des courbes de débit et de pression des voies aériennes sur l'écran du ventilateur permet tout de même de détecter cliniquement les principales asynchronies en ventilation invasive [14, 18–20]. Dans certains cas, la sensibilité de détection peut être assez faible pour des médecins non experts [21], et toutes les asynchronies ne sont pas détectées avec la simple analyse de l'écran du ventilateur (faux négatifs). Plusieurs systèmes ont montré que les asynchronies peuvent être efficacement détectées par des logiciels d'analyse automatique des anomalies du signal de débit et de pression des voies aériennes [22–24]. Ce monitorage pourrait être intégré sur l'écran de surveillance du ventilateur afin d'alerter le clinicien et de quantifier l'importance des asynchronies.

Efforts inefficaces

Les efforts inefficaces sont des efforts générés par le patient, mais non détectés par le ventilateur. La fréquence respiratoire monitorée par le ventilateur est donc nettement inférieure à la véritable fréquence respiratoire du patient. La majorité des patients qui sont intubés pour une insuffisance respiratoire aiguë ont une activation importante des centres respiratoires avec fréquence respiratoire élevée, même après résolution de l'atteinte pulmonaire initiale. Une fréquence respiratoire inférieure à 20 cycles par minute doit donc faire suspecter l'existence d'efforts inefficaces non comptabilisés par le ventilateur [14, 18].

Sur l'écran du ventilateur, les efforts inefficaces provoquent une chute de pression dans les voies aériennes avec augmentation simultanée du signal de débit (Fig. 76.1). Ils peuvent survenir avec tous les modes ventilatoires, aussi bien en AI qu'en VAC [14].

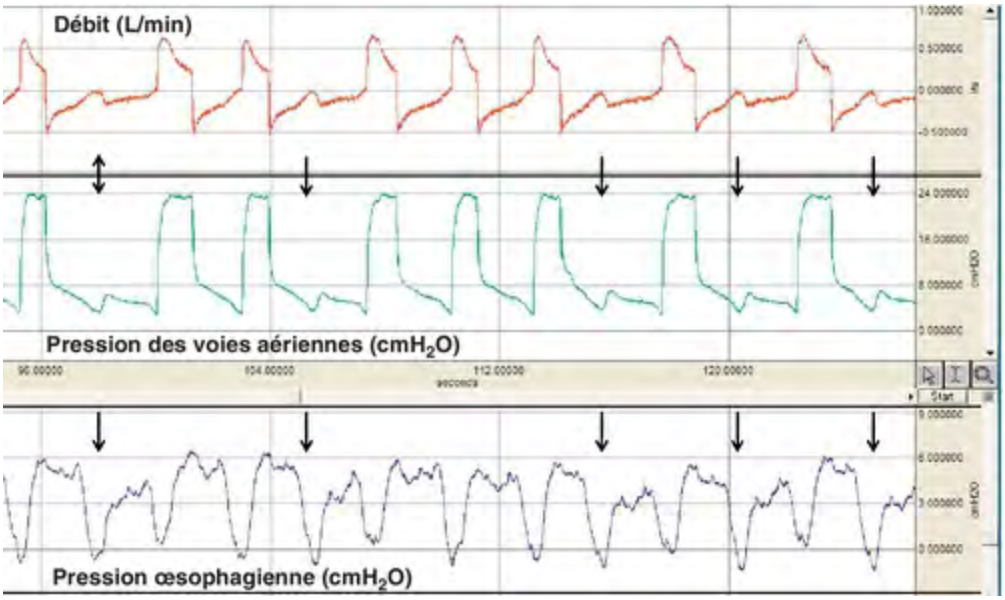


FIG. 76.1 Efforts inefficaces en AI.

De haut en bas : figure montrant les courbes du signal de débit, de pression des voies aériennes et de pression œsophagienne chez un patient ventilé en aide inspiratoire (AI). Sur l'écran du ventilateur, on visualise de nombreux efforts inefficaces caractérisés par une brusque dépression des voies aériennes avec une augmentation simultanée du débit (flèches). Le signal de pression œsophagienne permet de détecter tous les efforts du patient (chaque dépression représente un effort inspiratoire) et donc d'affirmer la présence d'efforts inefficaces (flèches).

Pour déclencher le ventilateur, l'effort du patient doit dépasser la PEP intrinsèque (auto-PEP) puis franchir le seuil du trigger inspiratoire. Si l'effort est insuffisant pour surmonter cette charge inspiratoire, alors l'effort du patient n'est pas détecté par le ventilateur et reste inefficace. La PEP intrinsèque est un volume trappé en fin d'expiration (non expiré) [25, 26]. Elle est favorisée par une augmentation des résistances expiratoires qui surviennent en cas de maladie respiratoire chronique. La PEP intrinsèque augmente le travail respiratoire nécessaire pour déclencher le ventilateur et favorise la survenue des efforts inefficaces [27, 28]. Plusieurs études ont montré que les efforts inefficaces survenaient préférentiellement chez les patients BPCO [14, 19, 29]. Cependant, ces mêmes études montrent qu'ils peuvent survenir chez des patients indemnes de toute maladie respiratoire chronique, notamment lorsque les réglages du ventilateur sont inadéquats [14].

Les efforts inefficaces sont favorisés par une assistance ventilatoire excessive [11, 30]. L'augmentation du niveau d'aide inspiratoire augmente le volume courant et prolonge le temps d'insufflation, avec comme conséquences une réduction du temps expiratoire et un risque de PEP intrinsèque. L'autre conséquence d'un volume courant excessif est une alcalose respiratoire. La $PaCO_2$ étant le principal régulateur des centres respiratoires, l'hypocapnie inhibe la commande centrale, diminue l'intensité de l'effort inspiratoire et favorise la survenue d'apnées centrales [31, 32]. La sédation est bien entendu un facteur inhibiteur sur les centres respiratoires, tandis que l'existence d'une dysfonction diaphragmatique associée participe à la faiblesse des efforts inspiratoires. Finalement, les efforts inefficaces peuvent survenir malgré un faible niveau de PEP intrinsèque, de l'ordre de 2 à 3 cmH_2O. Nous avions observé que la majorité des patients qui présentaient des efforts inefficaces étaient en alcalose et que près de la moitié des patients (45 %) n'avaient pas de maladie respiratoire obstructive [14]. Ces résultats renforcent l'idée que les réglages du ventilateur peuvent avoir un rôle capital dans la physiopathologie des efforts inefficaces.

Doubles déclenchements

Les doubles déclenchements surviennent quand le temps inspiratoire du patient dépasse le temps d'insufflation du ventilateur [33]. Sur l'écran du ventilateur, on visualise deux cycles inspiratoires successifs séparés par un temps expiratoire inexistant ou très court (Fig. 76.2). L'effort du patient n'est pas terminé à la fin du 1er cycle, ce qui déclenche un 2e cycle ventilateur. Les doubles déclenchements sont principalement observés en VAC [14].

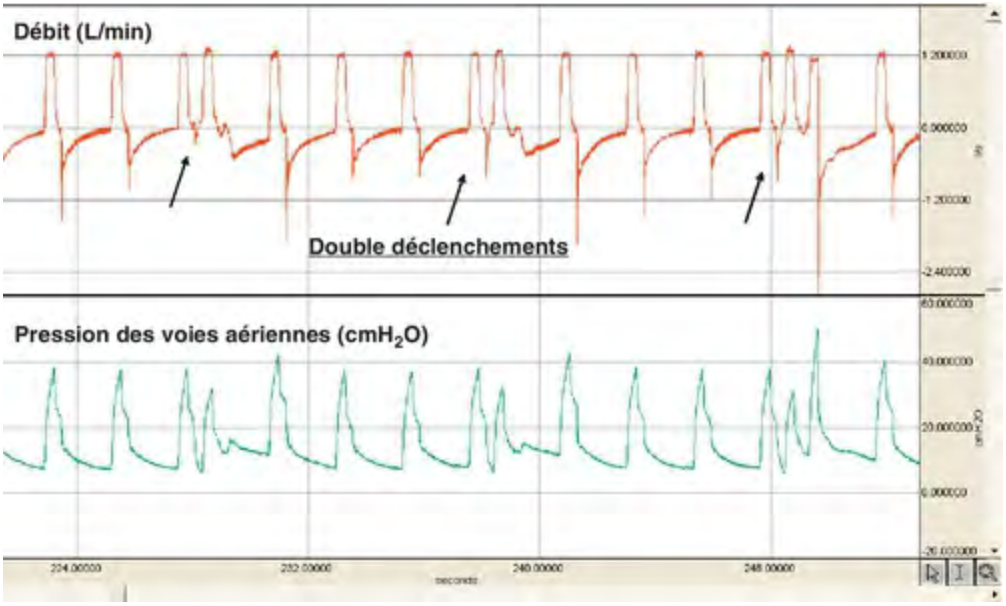


FIG. 76.2 Doubles déclenchements en VAC.
De haut en bas : figure montrant les courbes du signal de débit et de pression des voies aériennes chez un patient ventilé en ventilation assistée contrôlée (VAC). Sur l'écran du ventilateur, on visualise deux cycles ventilatoires successifs séparés par un temps expiratoire inexistant ou très court. La conséquence directe est que le patient reçoit un volume courant double par rapport au volume réglé.

Le temps d'insufflation peut être particulièrement court en VAC en raison de l'utilisation d'un petit volume courant et d'un débit inspiratoire élevé, ce qui explique que le patient puisse déclencher un 2e cycle ventilateur. La conséquence majeure est un doublement du volume courant lors de chaque double déclenchement. Nous avions observé que les patients qui présentaient des doubles déclenchements étaient plus hypoxémiques avec des pressions de pic plus élevées suggérant une atteinte respiratoire plus sévère et une activation importante des centres respiratoires [14]. Dans cette situation, des doubles déclenchements pourraient survenir au cours d'un seul et même effort lorsque celui-ci est particulièrement intense. Cependant, un autre mécanisme a été récemment rapporté chez des patients lourdement sédatés. De nombreux doubles déclenchements étaient constitués d'un premier cycle contrôlé puis d'un deuxième cycle assisté, comme si le cycle contrôlé déclenchait une respiration spontanée. Ces asynchronies sont appelées « *reverse triggering* » et surviennent en ventilation contrôlée [34].

Autodéclenchements

Les autodéclenchements sont des cycles délivrés par le ventilateur en l'absence d'effort du patient [12]. Ils sont particulièrement fréquents en ventilation non invasive (VNI) en raison des fuites [35]. Chez les patients intubés, les autodéclenchements sont très rares, mais peuvent survenir dans quelques situations particulières, et notamment en cas de fuites. Cependant, la ventilation invasive n'autorise aucune fuite et toutes les alarmes vitales sont immédiatement déclenchées par le ventilateur.

Des autodéclenchements peuvent parfois survenir avec l'utilisation d'humidificateurs chauffants lorsqu'il existe des mouvements d'eau dans le circuit. La condensation de la vapeur d'eau peut conduire à la formation d'eau liquide qui fait varier la pression dans le circuit lors de son déplacement. Cette situation est moins fréquente avec les circuits chauffants qui limitent la condensation.

Enfin, des autodéclenchements peuvent survenir chez les patients de chirurgie cardiaque qui présentent des battements cardiaques hyperdynamiques [36]. Ces battements cardiaques provoquent une dépression importante dans la cage thoracique simulant un effort inspiratoire de faible amplitude. En ventilation contrôlée, la fréquence ventilatoire devient supérieure à celle réglée sur le ventilateur, provoquant une hyperventilation et une alcalose respiratoire. En ventilation assistée, les autodéclenchements provoquent un inconfort et une augmentation de la résistance du patient face au ventilateur. On observe une augmentation de la pression de pic en VAC et un petit cycle (faible débit généré) en AI. Plus l'effort est important et plus le débit est élevé en AI, ce qui explique que le débit soit plus faible lors d'un autodéclenchement.

Autres asynchronies

Une brusque augmentation de pression peut être observée à la fin de l'insufflation en AI [12]. Cette asynchronie peut être favorisée par deux mécanismes différents [37, 38]. Ce pic de pression peut survenir lorsque l'insufflation du ventilateur se prolonge au-delà du temps inspiratoire du patient, et que le patient contracte ses muscles abdominaux pour forcer l'expiration [37]. Ce mécanisme est fréquent chez les patients BPCO, et peut être détecté cliniquement par la contraction des muscles abdominaux. Au contraire, cette augmentation de pression peut survenir lorsque l'assistance ventilatoire est insuffisante [38]. Si l'effort du patient est important, alors il existe une brusque augmentation de pression lorsque son effort se termine. Cet « *overshoot* » du ventilateur reflète alors l'intensité de l'effort du patient [39].

Incidence et conséquences des asynchronies patient-ventilateur en ventilation invasive

À partir des années 2000, la majorité des industriels ont mis sur le marché des ventilateurs munis de grands écrans permettant l'analyse des courbes de débit et de pressions des voies aériennes, et donc de détecter les principales asynchronies au cours du cycle respiratoire. Malgré l'amélioration des performances en termes de trigger et de pressurisation [40, 41], des asynchronies sont fréquemment détectées par le clinicien. L'étude de Chao *et al.* a été l'une des premières à avoir évalué la fréquence de ces asynchronies [13]. Les auteurs ont recherché des efforts inefficaces chez tous les patients admis dans une unité de sevrage ventilatoire. La détection était clinique, basée sur la synchronisation entre la contraction des muscles respiratoires accessoires et les cycles du respirateur. Avec cette méthode simple, plus de 10 % des patients présentaient des efforts inefficaces (19 sur 174 patients évalués) [13]. Les patients qui présentaient de nombreux efforts inefficaces avaient plus fréquemment une BPCO sous-jacente et le sevrage était plus difficile avec un plus grand nombre de patients décédés ou ventilés sur une trachéotomie au long cours [13].

Plus récemment, nous avons évalué l'incidence des principales asynchronies au cours de la ventilation assistée [14]. Les signaux du ventilateur ont été enregistrés sur une période de 30 minutes chez tous les patients en ventilation assistée (82 % en AI et 18 % en VAC). L'analyse de la synchronisation était réalisée avec le signal de débit et de pression des voies aériennes. Dans cette étude observationnelle, près d'un quart des patients (15 sur 62) présentaient des asynchronies fréquentes [14]. Les efforts inefficaces et les doubles déclenchements étaient les deux asynchronies les plus fréquentes, et représentaient respectivement 85 % et 13 % de toutes les asynchronies détectées. Les autodéclenchements, les cycles anormalement courts ou anormalement longs étaient quasi inexistants. La durée de sevrage de la ventilation mécanique était plus longue chez les patients qui présentaient des asynchronies fréquentes, et la réalisation d'une trachéotomie pour sevrage difficile était plus fréquente [14]. Ces résultats pourraient indiquer que les asynchronies sont favorisées soit par une atteinte respiratoire plus sévère, soit par des réglages ventilatoires inadéquats. Dans ce dernier cas, l'optimisation des réglages du ventilateur pourrait théoriquement minimiser les asynchronies et favoriser le sevrage.

Comment les asynchronies pourraient-elles retarder le sevrage de la ventilation ?

Les doubles déclenchements pourraient aggraver les lésions induites par la ventilation en raison du volotraumatisme et/ou conduire à l'augmentation des doses de sédation retardant le réveil et le sevrage.

En cas d'efforts inefficaces, la réalisation d'une épreuve de sevrage peut brutalement démasquer la véritable fréquence respiratoire du patient, et cette erreur d'interprétation pourrait conduire au rebranchement du patient [42]. L'énergie perdue lors des efforts inefficaces est importante et représente jusqu'à 10 à 50 % du travail respiratoire total [14, 30, 43]. Les efforts inefficaces, associés aux apnées centrales, peuvent également altérer la qualité du sommeil. Les apnées centrales provoquent des microréveils répétés qui fragmentent le sommeil et réduisent le temps de sommeil réparateur, c'est-à-dire le sommeil paradoxal (restauration psychique) et le sommeil profond (restauration physique). Tout comme les efforts inefficaces, elles sont favorisées par un niveau d'aide inspiratoire excessif qui provoque une hypocapnie relative et une inhibition des centres respiratoire [31, 32, 44]. Il a été montré que l'optimisation des paramètres ventilatoires permettait d'améliorer la qualité du sommeil des patients neuromusculaires ventilés en VNI, *via* la réduction des efforts inefficaces [45]. Chez les patients intubés en réanimation, une étude récente n'a montré aucune différence sur la qualité du sommeil malgré l'utilisation d'un mode proportionnel permettant une réduction significative des efforts inefficaces [46]. Les effets délétères des asynchronies sur le sommeil sont moins documentés que pour les apnées centrales, et il est difficile d'affirmer une relation directe. Cependant, deux études précédentes avaient suggéré qu'une amélioration de la synchronisation pouvait s'accompagner d'une amélioration du sommeil [47, 48]. Enfin, chez un patient en AI, la survenue d'apnées centrales, notamment au cours de la nuit, peut déclencher la ventilation d'apnée en VAC. Ce changement de mode pourrait

retarder le dépistage des critères de sevrage le matin suivant. Une désadaptation liée au changement de mode pourrait même parfois conduire à l'utilisation de sédation retardant le réveil matinal.

Optimisation de la ventilation en aide inspiratoire

Trigger inspiratoire

L'utilisation d'un trigger en débit est généralement plus sensible qu'un trigger en pression et permet de détecter l'inspiration du patient pour un effort plus faible [49]. Cependant, le travail respiratoire lié au trigger est faible et représente moins de 10 % de l'effort inspiratoire total [41, 49]. La responsabilité du réglage du trigger inspiratoire sur les asynchronies est donc relativement faible. Un seuil de trigger inspiratoire trop élevé (moins sensible) peut malgré tout favoriser les efforts inefficaces [14], alors qu'un trigger trop sensible peut favoriser des autodéclenchements. En cas d'autodéclenchements chez les patients en postopératoire de chirurgie cardiaque, l'augmentation du trigger à 3 L/min (seuil encore assez sensible) permettait d'éliminer complètement les autodéclenchements [36]. Par analogie, un seuil de trigger à 3 L/min pourrait être utilisé au cours de la VNI pour limiter les autodéclenchements. En ventilation invasive et en l'absence d'autodéclenchements, le trigger peut être ajusté à sa valeur minimale (la plus sensible) afin d'éviter au maximum les efforts inefficaces.

Réglage de la PEP

L'application d'une PEP externe réduit le travail respiratoire nécessaire pour déclencher le ventilateur chez les patients qui ont des niveaux de PEP intrinsèque élevés [25–28, 50]. Cet effet bénéfique sur l'effort inspiratoire permet de réduire l'incidence des efforts inefficaces [13, 43]. Cependant, le niveau de PEP optimal est difficile à déterminer. Pour réduire efficacement le travail respiratoire, la PEP externe doit être inférieure à la PEP intrinsèque du patient afin d'éviter une augmentation de résistance expiratoire et une majoration de l'hyperinflation dynamique [27, 51, 52]. En outre, la PEP intrinsèque n'est pas une valeur fixe pour un patient donné mais varie d'un cycle à l'autre, et sa mesure nécessite une mesure de pression œsophagienne [30, 37, 53]. Sans cet outil physiologique, la mesure précise de la PEP intrinsèque n'est pas possible, et la réalisation d'une manœuvre d'occlusion télé-expiratoire n'est pas interprétable en cas d'effort inspiratoire [54].

Dans les enquêtes de pratique, la PEP est le plus souvent réglée autour de 5 cmH_2O en l'absence d'hypoxémie majeure [55]. Ce réglage arbitraire n'a pourtant pas d'impact significatif sur la fréquence des efforts inefficaces, et ce niveau de PEP pourrait être supérieur à la PEP intrinsèque chez de nombreux patients [19, 53].

La mesure de la $P_{0.1}$, c'est-à-dire de la dépression dans les voies aériennes mesurée par le ventilateur au cours des 100 premières millisecondes de l'inspiration, pourrait permettre de titrer individuellement la PEP externe chez les patients BPCO [50]. La $P_{0.1}$ reflète la commande centrale, mais aussi le travail respiratoire, et il est possible d'augmenter la PEP externe avec pour objectif une baisse de la $P_{0.1}$ [50].

Chez les patients qui présentent des efforts inefficaces, une autre méthode consiste à augmenter progressivement la PEP externe par paliers de 2 cmH_2O et ajuster la PEP minimale permettant une réduction clinique des asynchronies [56].

Même chez des patients BPCO, l'augmentation de 5 à 10 cmH_2O de la PEP externe ne réduisait pas plus le travail respiratoire [50]. Par contre, avec un réglage précis de la PEP externe à partir de la pression œsophagienne, Nava *et al.* ont montré que l'on pouvait réduire les efforts inefficaces de façon significative [43]. Dans les études ayant mesuré la PEP intrinsèque chez les patients BPCO, cette valeur dépassait rarement 10 cmH_2O [27, 28], et se situait plus généralement autour de 5 à 6 cmH_2O [43, 50].

Réglage de l'aide inspiratoire (AI)

Il a été montré que la méthode la plus efficace pour réduire les efforts inefficaces était la réduction du niveau d'aide inspiratoire, alors que la PEP externe réduisait mais n'éliminait pas ces efforts inefficaces [13]. Plusieurs études physiologiques ont confirmé que la réduction du niveau d'aide réduisait les efforts inefficaces [14, 30, 43]. La réduction du volume courant et du temps d'insufflation allonge le temps expiratoire, ce qui limite la PEP intrinsèque. Dans certains cas, la réduction du niveau d'aide augmente le travail respiratoire et peut conduire à la survenue d'une détresse respiratoire avec hypoventilation alvéolaire et acidose [43]. Cependant, quand les efforts inefficaces sont favorisés par une assistance ventilatoire excessive, la réduction du niveau d'aide réduit la fréquence des efforts inefficaces sans augmenter de façon significative le travail respiratoire [30, 53]. Une réduction adéquate du niveau d'aide peut minimiser, voire

éliminer les efforts inefficaces sans modifier la ventilation alvéolaire avec une PCO_2 qui reste stable [53]. Le volume courant diminue et la fréquence respiratoire du ventilateur augmente, mais la vraie fréquence respiratoire du patient reste stable (entre 25 et 30/min), et les efforts inefficaces sont simplement démasqués [53].

Réglage du temps d'insufflation

En AI, le temps d'insufflation du ventilateur n'est pas réglable et l'expiration survient quand le débit d'insufflation diminue en dessous d'une valeur seuil (généralement réglée à 25 % du débit maximal). L'insufflation est généralement bien plus longue que le temps inspiratoire du patient, et le temps d'insufflation est d'autant plus long que le niveau d'aide est élevé [17]. Cependant, il est possible de réduire le temps d'insufflation en augmentant la valeur seuil du débit qui met fin à l'inspiration. Chez les patients BPCO, l'augmentation du trigger expiratoire (jusqu'à 70 % du débit maximal) permet de réduire le temps mais aussi le volume courant, et donc de réduire les efforts inefficaces [53, 56]. Cependant, la diminution du niveau d'AI est encore plus efficace [53] et le réglage plus accessible sur le ventilateur.

Optimisation de la ventilation en ventilation assistée contrôlée (VAC)

Alors que les efforts inefficaces sont généralement décrits en AI, ils peuvent également survenir en VAC [14]. Il est donc nécessaire d'ajuster le trigger inspiratoire à sa valeur la plus sensible, de réduire le volume courant à environ 6 mL/kg de poids prédit, et d'allonger le temps expiratoire pour limiter la PEP intrinsèque. Pour cela, la fréquence respiratoire réglée sur le ventilateur doit être inférieure à celle du patient afin d'éviter l'inconfort lié à la survenue de cycles contrôlés. La fréquence est alors ajustée par sécurité autour de 20 cycles par minute. L'utilisation d'un débit d'environ 60 L/min et d'un temps de pause d'environ 0,2-0,3 s permet de limiter le temps d'insufflation et le risque d'hyperinflation dynamique. Tout comme en AI, un faible niveau de PEP externe est suffisant pour favoriser le trigger inspiratoire, excepté chez quelques patients très obstructifs.

Comment limiter les doubles déclenchements ?

En VAC, le réglage du débit d'insufflation est le principal déterminant de la synchronisation et du confort du patient [57]. Un débit trop faible ne permet pas de délivrer une pression suffisante dans les voies aériennes, notamment chez des patients qui font de grands efforts, ce qui augmente de façon importante le travail respiratoire [58]. Cette pressurisation insuffisante est visible sur la courbe de pression des voies aériennes avec un aspect concave, liée à la forte dépression inspiratoire qui peut aller jusqu'à déclencher l'alarme de pression négative du ventilateur. Une valeur minimale de 60 L/min (= 1 L/s) peut être recommandée, avec l'avantage de pouvoir monitorer en permanence la résistance du système respiratoire. En effet, pour un débit constant de 1 L/s, la résistance est égale à la pression résistive calculée par la différence entre la pression de pic et la pression de plateau. L'utilisation d'un petit volume courant (de l'ordre de 6 mL/kg) est démontrée au cours du SDRA [59], mais pourrait également s'appliquer à tous les patients ventilés afin de prévenir les lésions pulmonaires induites par la ventilation [60–62].

L'association d'un petit volume courant et d'un haut débit a pour conséquence de raccourcir le temps d'insufflation, et ces réglages peuvent être à l'origine de doubles déclenchements. Une étude récente a montré que l'optimisation des réglages du ventilateur était nettement plus efficace que l'augmentation de la sédation pour limiter les doubles déclenchements [63]. L'objectif est d'allonger le temps d'insufflation, mais il n'existe pas de solution idéale en VAC : la réduction du débit inspiratoire est inconfortable et augmente le travail respiratoire [57, 58], l'augmentation du volume courant favorise les lésions pulmonaires [64, 65] et l'addition d'une pause télé-inspiratoire peut ne pas être bien tolérée si le patient déclenche tous les cycles du ventilateur. Cette dernière méthode est cependant la plus efficace et la moins délétère [63]. L'autre méthode est le passage en AI, car le temps d'insufflation se prolonge et peut même dépasser le temps inspiratoire du patient [17]. Dans l'étude de Chanques *et al.*, le passage en AI était la méthode la plus efficace pour éliminer les doubles déclenchements [63]. Cependant, la conséquence est une augmentation significative du volume courant au-delà de 6 mL/kg qui n'est pas tolérable en cas de SDRA persistant. Cependant, cette constatation est à mettre en balance avec le fait qu'un double déclenchement délivre deux fois le volume réglé, soit 12 mL/kg. En cas d'atteinte respiratoire grave, l'augmentation du temps de pause inspiratoire (jusqu'à 0,5 s) devrait être préférée. En cas de SDRA sévère, il paraît préférable d'approfondir la sédation et/ou d'associer une

curarisation afin de maintenir une ventilation contrôlée en attendant la guérison de la maladie pulmonaire [1].

Asynchronies en ventilation non invasive

L'aide inspiratoire est le mode le plus utilisé en VNI [10, 66]. En AI, le ventilateur utilise le signal de débit pour synchroniser son assistance aux efforts inspiratoires du patient. Le ventilateur détecte l'effort du patient à partir d'une variation de débit et délivre un débit d'insufflation initial d'autant plus élevé que l'effort est important, que le niveau d'aide est élevé ou que les résistances sont faibles. Le débit est d'abord maximal puis diminue progressivement (aspect décélérant) au fur et à mesure que l'effort diminue. Le problème spécifique de la ventilation non invasive (VNI) est qu'il existe quasi constamment des fuites autour du masque qui perturbent le signal de débit [67]. Les asynchronies sont donc particulièrement fréquentes en VNI et sont rapportées avec une incidence élevée (plus de 10 % des cycles respiratoires) chez plus de 40 % des patients [35]. L'incidence est d'autant plus grande que les fuites sont importantes [35], et les deux asynchronies les plus fréquentes sont directement liées aux fuites [68–71] :

- les insufflations prolongées liées aux fuites inspiratoires ;
- les autodéclenchements liés aux fuites expiratoires.

Insufflations prolongées

En cas de fuites inspiratoires importantes, le ventilateur poursuit l'insufflation tant que le débit de fuite reste supérieur à la valeur de cyclage, c'est-à-dire le débit qui met fin à l'inspiration (en général 25 % du débit maximal) (Fig. 76.3). Une insufflation prolongée est généralement définie dans la littérature par un temps d'insufflation deux fois supérieur au temps inspiratoire neural du patient [69, 70]. Dans cette situation, le patient ne peut expirer et lutte contre le ventilateur qui poursuit l'insufflation sans ouvrir sa valve expiratoire. La première étape est de vérifier la position du masque et de limiter la pression délivrée (niveau de PEP et niveau d'aide) afin de réduire les fuites. Une baisse du niveau d'aide n'est pas nécessairement accompagnée d'une baisse du volume courant expiré, mais peut au contraire limiter les fuites et améliorer la ventilation alvéolaire. En cas de persistance des fuites, la deuxième étape consiste à limiter le temps d'insufflation en augmentant le trigger expiratoire à plus de 50 % ou en imposant un temps inspiratoire maximal d'environ 1 seconde [68, 72]. Enfin, la pression contrôlée peut être une autre alternative qui permet de régler directement le temps d'insufflation.

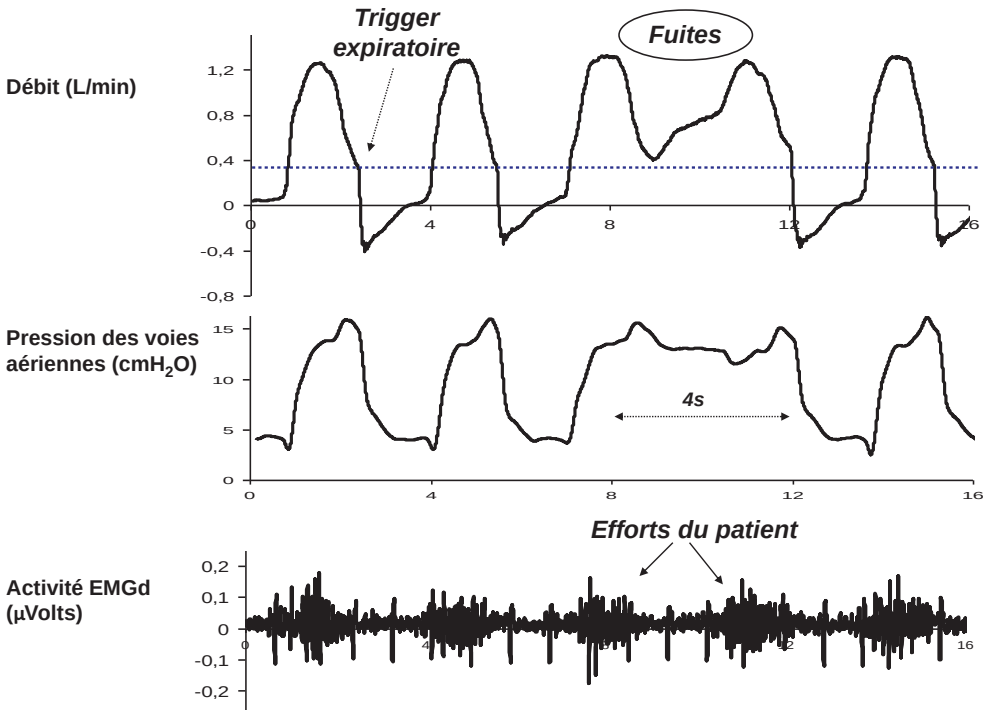


FIG. 76.3 **Inspiration prolongée en VNI.**

De haut en bas : figure montrant les courbes du signal de débit, de pression des voies aériennes et l'activité électrique du diaphragme (électromyogramme) chez un patient en ventilation non invasive (VNI). Lors du 3e cycle, l'insufflation se prolonge tant que le débit des fuites inspiratoires reste supérieur à la valeur de débit qui met fin à l'inspiration. Cette valeur de cyclage correspond généralement à 25 % du débit d'insufflation maximal, comme indiqué par la flèche. Dans ce cas, l'insufflation dure plus de 4 secondes et d'autres efforts (inefficaces) surviennent au cours de cette inspiration prolongée.

Autodéclenchements

Les fuites expiratoires provoquent une chute de pression en dessous de la valeur de PEP externe. Elles simulent un effort du patient et favorisent le déclenchement d'un cycle machine. Il s'agit de l'asynchronie la plus fréquente en VNI [35, 69, 70]. Cependant, les autodéclenchements peuvent être particulièrement difficiles à détecter sans un monitorage de l'activité des muscles respiratoires (électromyogramme par exemple). Son aspect montre un petit cycle (débit faible lié à l'absence d'effort) de durée plus brève que les cycles normalement déclenchés [72]. L'observation conjointe des courbes du respirateur et des mouvements respiratoires du patient peut également permettre leur détection.

Pour limiter les phénomènes d'autodéclenchements, il est nécessaire de :

- limiter l'importance des fuites expiratoires en modifiant la position ou le type de masque ;
- réduire la PEP externe ;
- augmenter le seuil du trigger inspiratoire (au moins 3 L/min) [72].

Intérêt du « mode VNI » et des ventilateurs dédiés

Les ventilateurs de réanimation ont été initialement conçus pour une ventilation sans fuites chez des patients intubés. Ils sont donc particulièrement susceptibles d'être perturbés par la présence de fuites en VNI. C'est pourquoi les industriels proposent des algorithmes visant à compenser les fuites et optimiser la synchronisation patient-ventilateur malgré la présence de fuites. Ces algorithmes sont connus sous le terme de « mode VNI », bien que le mode ventilatoire reste le même (AI). Les évaluations sur bancs d'essai pointent l'hétérogénéité des performances des différents modes VNI selon le ventilateur considéré [71–74]. Malgré une grande variabilité entre les ventilateurs, ils permettent d'améliorer la synchronisation patient-ventilateur en VNI [70, 72] et doivent être enclenchés systématiquement avant toute séance de VNI.

Dérivés des ventilateurs de domicile, des ventilateurs dédiés à la VNI peuvent également être utilisés dans l'insuffisance respiratoire aiguë. Alors qu'en France la VNI est majoritairement réalisée avec des ventilateurs de réanimation [75], les ventilateurs dédiés à la VNI sont au contraire largement majoritaires en Amérique du Nord [76]. Ces ventilateurs à turbines fonctionnent avec un circuit monobranche et une fuite intentionnelle. Ils intègrent des algorithmes de détection et de compensation des fuites qui permettent d'optimiser la synchronisation patient-ventilateur et le confort du patient, même en présence de fuites. Les réglages du trigger inspiratoire et du trigger expiratoire sont le plus souvent automatiquement ajustés par le ventilateur cycle à cycle selon le niveau de fuite détecté. Comparés aux ventilateurs de réanimation, les ventilateurs dédiés ont des capacités de pressurisation identiques et une meilleure synchronisation patient-ventilateur [72]. Ils peuvent donc être utilisés en première intention mais, de par leur fonctionnement monobranche, ils ne permettent pas de poursuivre une ventilation contrôlée en cas d'intubation.

Impact de la ventilation proportionnelle sur les asynchronies

Les modes de ventilation proportionnels délivrent une assistance en pression directement proportionnelle à l'effort inspiratoire pendant toute la durée de l'insufflation. Deux modes proportionnels sont actuellement disponibles : la *Proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors* (ou PAV +) et la *Neurally adjusted ventilatory assist* (ou NAVA).

La PAV + utilise l'équation de mouvement du système respiratoire [77, 78] et délivre une assistance directement proportionnelle à la pression musculaire générée par les muscles respiratoires du patient [69].

La NAVA utilise une sonde œsophagienne munie d'électrodes en regard du diaphragme crural, et recueille le signal d'activité électrique du diaphragme (EAdi), lui-même proportionnel à l'effort produit par le diaphragme [17, 79]. La pression délivrée dans les voies aériennes est donc directement proportionnelle à l'activité électrique évaluée par l'EAdi [80].

Ces deux modes proportionnels sont caractérisés par un temps d'insufflation très proche du temps inspiratoire neural du patient [18, 81] et par un volume courant relativement stable, quel que soit le réglage [18, 82, 83]. L'assistance ventilatoire augmente immédiatement quand l'effort inspiratoire augmente. Cependant, il existe une boucle d'autorégulation sur les centres respiratoires, de sorte que l'augmentation de l'assistance délivrée réduit instantanément l'effort inspiratoire et l'assistance délivrée [84]. Les modes proportionnels ont l'avantage de limiter considérablement le risque d'hyperinflation dynamique, et donc la survenue d'efforts inefficaces, même lorsque l'assistance augmente. Le résultat est une diminution significative des asynchronies patient-ventilateur, aussi bien en NAVA [81–86] qu'en PAV + [18, 46, 87]. Des doubles déclenchements peuvent néanmoins survenir en NAVA, essentiellement liés à des accidents de signal EAdi [86]. Bien que la NAVA soit un concept intéressant, peu d'études cliniques sont disponibles à ce jour. Le bénéfice clinique éventuel de l'optimisation de la synchronisation patient-ventilateur reste cependant à évaluer.

Conclusion

Les asynchronies patient-ventilateur sont fréquentes au cours de la ventilation assistée, mais peuvent être assez facilement détectées sur les écrans des ventilateurs. Les efforts inefficaces sont les principales asynchronies et surviennent lorsque l'assistance ventilatoire est excessive, quel que soit le mode ventilatoire. Les doubles déclenchements sont fréquents au cours de la ventilation assistée contrôlée, en raison d'un temps d'insufflation relativement court. Les patients qui présentent des asynchronies fréquentes ont une durée de ventilation prolongée et un sevrage difficile. L'optimisation des paramètres ventilatoires permet pourtant de réduire, voire d'éliminer la majorité des asynchronies. D'autres études devront déterminer si l'optimisation des réglages du ventilateur peut réduire la durée de sevrage et le pronostic.

Références

[1] Papazian L., Forel J.M., Gacouin A., et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363:1107–1116.

[2] Vassilakopoulos T., Petrof B.J. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:336–341.

[3] Sassoon C.S., Zhu E., Caiozzo V.J. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:626–632.

[4] Levine S., Nguyen T., Taylor N., et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med.* 2008;358:1327–1335.

[5] Jaber S., Petrof B.J., Jung B., et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:364–371.
[6] Demoule A., Jung B., Prodanovic H., et al. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact-a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:213–219.
[7] De Jonghe B., Sharshar T., Lefaucheur J.P., et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA.* 2002;288:2859–2867.
[8] Garnacho-Montero J., Amaya-Villar R., Garcia-Garmendia J.L., et al. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med.* 2005;33:349–354.
[9] De Jonghe B., Bastuji-Garin S., Durand M.C., et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med.* 2007;35:2007–2015.
[10] Esteban A., Ferguson N.D., Meade M.O., et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:170–177.
[11] Tobin M.J., Jubran A., Laghi F. Patient-ventilator interaction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1059–1063.
[12] Georgopoulos D., Prinianakis G., Kondili E. Bedside waveforms interpretation as a tool to identify patient-ventilator asynchronies. *Intensive Care Med.* 2006;32:34–47.
[13] Chao D.C., Scheinhorn D.J., Stearn-Hassenpflug M. Patient-ventilator trigger asynchrony in prolonged mechanical ventilation. *Chest.* 1997;112:1592–1599.
[14] Thille A.W., Rodriguez P., Cabello B., et al. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2006;32:1515–1522.
[15] De Wit M., Miller K.B., Green D.A., et al. Ineffective triggering predicts increased duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2009;37:2740–2745.
[16] Marini J.J., Rodriguez R.M., Lamb V. The inspiratory workload of patient-initiated mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134:902–909.
[17] Beck J., Gottfried S.B., Navalesi P., et al. Electrical activity of the diaphragm during pressure support ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:419–424.
[18] Giannouli E., Webster K., Roberts D., et al. Response of ventilator-dependent patients to different levels of pressure support and proportional assist. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1716–1725.
[19] Vitacca M., Bianchi L., Zanotti E., et al. Assessment of physiologic variables and subjective comfort under different levels of pressure support ventilation. *Chest.* 2004;126:851–859.
[20] Vitacca M., Vianello A., Colombo D., et al. Comparison of two methods for weaning patients with chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation for more than 15 days. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:225–230.
[21] Colombo D., Cammarota G., Alemani M., et al. Efficacy of ventilator waveforms observation in detecting patient-ventilator asynchrony. *Crit Care Med.* 2011;39:2452–2457.
[22] Chen C.W., Lin W.C., Hsu C.H., et al. Detecting ineffective triggering in the expiratory phase in mechanically ventilated patients based on airway flow and pressure deflection: feasibility of using a computer algorithm. *Crit Care Med.* 2008;36:455–461.
[23] Mulqueeny Q., Ceriana P., Carlucci A., et al. Automatic detection of ineffective triggering and double triggering during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2007;33:2014–2018.
[24] Blanch L., Sales B., Montanya J., et al. Validation of the Better Care(R) system to detect ineffective efforts during expiration in mechanically ventilated patients: a pilot study. *Intensive Care Med.* 2012;38:772–780.
[25] Pepe P.E., Marini J.J. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:166–170.
[26] Smith T.C., Marini J.J. Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction. *J Appl Physiol.* 1988;65:1488–1499.
[27] Ranieri V.M., Giuliani R., Cinnella G., et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:5–13.
[28] MacIntyre N.R., Cheng K.C., McConnell R. Applied PEEP during pressure support reduces the inspiratory threshold load of intrinsic PEEP. *Chest.* 1997;111:188–193.
[29] Nava S., Bruschi C., Fracchia C., et al. Patient-ventilator interaction and inspiratory effort during pressure support ventilation in patients with different pathologies. *Eur Respir J.* 1997;10:177–183.
[30] Leung P., Jubran A., Tobin M.J. Comparison of assisted ventilator modes on triggering, patient effort, and dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1940–1948.

[31] Meza S., Giannouli E., Younes M. Control of breathing during sleep assessed by proportional assist ventilation. *J Appl Physiol.* 1998;84:3–12.
[32] Meza S., Mendez M., Ostrowski M., et al. Susceptibility to periodic breathing with assisted ventilation during sleep in normal subjects. *J Appl Physiol.* 1998;85:1929–1940.
[33] Tokioka H., Tanaka T., Ishizu T., et al. The effect of breath termination criterion on breathing patterns and the work of breathing during pressure support ventilation. *Anesth Analg.* 2001;92:161–165.
[34] Akoumianaki E., Lyazidi A., Rey N., et al. Mechanical ventilation-induced reverse-triggered breaths: a frequently unrecognized form of neuromechanical coupling. *Chest.* 2013;143:927–938.
[35] Vignaux L., Vargas F., Roeseler J., et al. Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med.* 2009;35:840–846.
[36] Imanaka H., Nishimura M., Takeuchi M., et al. Autotriggering caused by cardiogenic oscillation during flow-triggered mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2000;28:402–407.
[37] Parthasarathy S., Jubran A., Tobin M.J. Cycling of inspiratory and expiratory muscle groups with the ventilator in airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1471–1478.
[38] Prinianakis G., Plataki M., Kondili E., et al. Effects of relaxation of inspiratory muscles on ventilator pressure during pressure support. *Intensive Care Med.* 2008;34:70–74.
[39] Foti G., Cereda M., Banfi G., et al. End-inspiratory airway occlusion: a method to assess the pressure developed by inspiratory muscles in patients with acute lung injury undergoing pressure support. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1210–1216.
[40] Richard J.C., Carlucci A., Breton L., et al. Bench testing of pressure support ventilation with three different generations of ventilators. *Intensive Care Med.* 2002;28:1049–1057.
[41] Thille A.W., Lyazidi A., Richard J.C., et al. A bench study of intensive-care-unit ventilators: new versus old and turbine-based versus compressed gas-based ventilators. *Intensive Care Med.* 2009;35:1368–1376.
[42] Purro A., Appendini L., De Gaetano A., et al. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1115–1123.
[43] Nava S., Bruschi C., Rubini F., et al. Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD patients. *Intensive Care Med.* 1995;21:871–879.
[44] Parthasarathy S., Tobin M.J. Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1423–1429.
[45] Fanfulla F., Delmastro M., Berardinelli A., et al. Effects of different ventilator settings on sleep and inspiratory effort in patients with neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:619–624.
[46] Alexopoulou C., Kondili E., Plataki M., et al. Patient-ventilator synchrony and sleep quality with proportional assist and pressure support ventilation. *Intensive Care Med.* 2013;39:1040–1047.
[47] Bosma K., Ferreyra G., Ambrogio C., et al. Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: pressure support versus proportional assist ventilation. *Crit Care Med.* 2007;35:1048–1054.
[48] Delisle S., Ouellet P., Bellemare P., et al. Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison between NAVA and PSV modes. *Ann Intensive Care.* 2011;1:42.
[49] Aslanian P., El Atrous S., Isabey D., et al. Effects of flow triggering on breathing effort during partial ventilatory support. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:135–143.
[50] Mancebo J., Albaladejo P., Touchard D., et al. Airway occlusion pressure to titrate positive end-expiratory pressure in patients with dynamic hyperinflation. *Anesthesiology.* 2000;93:81–90.
[51] Petrof B.J., Legare M., Goldberg P., et al. Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:281–289.
[52] Ninane V., Rypens F., Yernault J.C., et al. Abdominal muscle use during breathing in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:16–21.
[53] Thille A.W., Cabello B., Galia F., et al. Reduction of patient-ventilator asynchrony by reducing tidal volume during pressure-support ventilation. *Intensive Care Med.* 2008;34:1477–1486.
[54] Lessard M.R., Lofaso F., Brochard L. Expiratory muscle activity increases intrinsic positive end-expiratory pressure independently of dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:562–569.
[55] Esteban A., Anzueto A., Frutos F., et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *Jama.* 2002;287:345–355.
[56] Tassaux D., Gainnier M., Battisti A., et al. Impact of expiratory trigger setting on delayed cycling and inspiratory muscle workload. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1283–1289.

[57] Manning H.L., Molinary E.J., Leiter J.C. Effect of inspiratory flow rate on respiratory sensation and pattern of breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:751–757.
[58] Ward M.E., Corbeil C., Gibbons W., et al. Optimization of respiratory muscle relaxation during mechanical ventilation. *Anesthesiology.* 1988;69:29–35.
[59] Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342:1301–1308.
[60] Gajic O., Dara S.I., Mendez J.L., et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2004;32:1817–1824.
[61] Gajic O., Frutos-Vivar F., Esteban A., et al. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2005;31:922–926.
[62] Serpa Neto A., Schultz M.J. Protective ventilation for patients without acute respiratory distress syndrome: reply. *JAMA.* 2013;309:655.
[63] Chanques G., Kress J.P., Pohlman A., et al. Impact of ventilator adjustment and sedation-analgesia practices on severe asynchrony in patients ventilated in assist-control mode. *Crit Care Med.* 2013;41:2177–2187.
[64] De Prost N., Ricard J.D., Saumon G., et al. Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications. *Ann Intensive Care.* 2011;1:28.
[65] Dreyfuss D., Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:294–323.
[66] Carlucci A., Richard J.C., Wysocki M., et al. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:874–880.
[67] Schettino G.P., Tucci M.R., Sousa R., et al. Mask mechanics and leak dynamics during noninvasive pressure support ventilation: a bench study. *Intensive Care Med.* 2001;27:1887–1891.
[68] Calderini E., Confalonieri M., Puccio P.G., et al. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: the role of expiratory trigger. *Intensive Care Med.* 1999;25:662–667.
[69] Carteaux G., Mancebo J., Mercat A., et al. Bedside adjustment of proportional assist ventilation to target a predefined range of respiratory effort. *Crit Care Med.* 2013;41:2125–2132.
[70] Vignaux L., Tassaux D., Carteaux G., et al. Performance of noninvasive ventilation algorithms on ICU ventilators during pressure support: a clinical study. *Intensive Care Med.* 2010;36:2053–2059.
[71] Vignaux L., Tassaux D., Jolliet P. Performance of noninvasive ventilation modes on ICU ventilators during pressure support: a bench model study. *Intensive Care Med.* 2007;33:1444–1451.
[72] Carteaux G., Lyazidi A., Cordoba-Izquierdo A., et al. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: a bench and clinical study. *Chest.* 2012;142:367–376.
[73] Ferreira J.C., Chipman D.W., Hill N.S., et al. Bilevel vs ICU ventilators providing noninvasive ventilation: effect of system leaks: a COPD lung model comparison. *Chest.* 2009;136:448–456.
[74] Oto J., Chenelle C.T., Marchese A.D., et al. A comparison of leak compensation during pediatric noninvasive ventilation: a lung model study. *Respir Care.* 2014;59:241–251.
[75] Demoule A., Girou E., Richard J.C., et al. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2006;32:1747–1755.
[76] Schettino G., Altobelli N., Kacmarek R.M. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure outside clinical trials: experience at the Massachusetts General Hospital. *Crit Care Med.* 2008;36:441–447.
[77] Younes M. Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support . Theory. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:114–120.
[78] Younes M., Kun J., Masiowski B., et al. A method for noninvasive determination of inspiratory resistance during proportional assist ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:829–839.
[79] Bellani G., Mauri T., Coppadoro A., et al. Estimation of patient's inspiratory effort from the electrical activity of the diaphragm. *Crit Care Med.* 2013;41:1483–1491.
[80] Sinderby C., Navalesi P., Beck J., et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med.* 1999;5:1433–1436.
[81] Spahija J., de Marchie M., Albert M., et al. Patient-ventilator interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Crit Care Med.* 2010;38:518–526.
[82] Patroniti N., Bellani G., Saccavino E., et al. Respiratory pattern during neurally adjusted ventilatory assist in acute respiratory failure patients. *Intensive Care Med.* 2012;38:230–239.
[83] Colombo D., Cammarota G., Bergamaschi V., et al. Physiologic response to varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2008;34:2010–2018.

[84] Spahija J., Beck J., de Marchie M., et al. Closed-loop control of respiratory drive using pressure-support ventilation: target drive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1009–1014.
[85] Terzi N., Pelieu I., Guittet L., et al. Neurally adjusted ventilatory assist in patients recovering spontaneous breathing after acute respiratory distress syndrome: physiological evaluation. *Crit Care Med.* 2010;38:1830–1837.
[86] Piquilloud L., Vignaux L., Bialais E., et al. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. *Intensive Care Med.* 2011;37:263–271.
[87] Xirouchaki N., Kondili E., Vaporidi K., et al. Proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients: comparison with pressure support. *Intensive Care Med.* 2008;34:2026–2034.

CHAPITRE 77

Surveillance de l'hématose et des échanges gazeux chez le patient de réanimation

C. Chopin

Essentielle en réanimation, la surveillance de la qualité de l'hématose repose sur des paramètres cliniques, la mesure séquentielle des gaz du sang (GDS) et des techniques de monitorage : capnographie, oxymétrie de pouls (SpO_2), mesure continue de la saturation en oxygène du sang veineux mêlé ($S\overline{v}O_2$) et parfois des GDS en continu.

Signes cliniques

La tolérance clinique dépend naturellement de l'importance de l'hypoxie et de l'hypercapnie, mais aussi de leurs causes, de leur rapidité d'installation et de l'efficacité des moyens de compensation ventilatoire et circulatoire que le malade est apte à mettre en œuvre. Les signes cliniques témoignent de l'existence et surtout de la tolérance par le malade d'une hypoxie et/ou d'une hypercapnie. Aucune perturbation des GDS ne saurait être interprétée sans faire référence à son retentissement clinique.

Parmi les signes d'hypoxie figurent la cyanose, l'angoisse et la tachycardie ; la cyanose en est le signe le plus évident. Elle est classiquement globale et chaude dans l'hypoxie hypoxémique et froide et localisée, dominant aux extrémités, dans l'hypoxie ischémique. L'hypoxie hypoxémique, qui peut être parfaitement compensée par une augmentation du débit cardiaque (Qc) ou de l'hématocrite, est toujours mieux tolérée que l'hypoxie ischémique. La présence et l'intensité des signes de la triade classique de l'hypercapnie (hypertension, hypercrinie et trouble de la conscience) dépendent beaucoup de la rapidité d'installation et de son caractère compensé ou non. Le meilleur signe d'intolérance à l'hypercapnie est le *flapping tremor*. Enfin, toute perturbation de l'hématose doit être confrontée au travail ventilatoire qu'effectue le malade pour aboutir au résultat biologique constaté. Des signes cliniques d'un travail ventilatoire élevé (tirage, creusement des creux sus-sternaux et intercostaux ou tachypnée), associés à une gazométrie subnormale ou instable, sont plus alarmants qu'une gazométrie perturbée mais stable chez un malade sans signe de travail ventilatoire exagéré. Avec un peu d'exagération, on peut dire : « Peu importent les gaz du sang pourvu que le malade les supporte ! »

Mesure séquentielle des gaz du sang [1, 2]

Prélèvement

La qualité du prélèvement sanguin destiné à l'analyse gazométrique est très importante et des précautions doivent être prises pour en garantir une analyse correcte. Le volume de l'échantillon, prélevé dans une seringue héparinée, doit être de 2 mL au moins : la présence de bulles d'air dans le prélèvement augmente la PO_2, diminue la PCO_2 et augmente le pH [3]. La dilution de l'échantillon par le liquide de perfusion d'entretien du cathéter diminue la PO_2, le pH, la PCO_2, l'Hb et l'hématocrite. Une fois prélevé, l'échantillon doit être transporté dans de la glace et analysé dans les 30 minutes pour limiter le phénomène de consommation d'O_2 et de production de CO_2 dans l'échantillon par les éléments figurés du sang [4]. À 20 °C (température ambiante), ce phénomène est responsable d'une diminution *in vitro* de la PO_2 de 30 mmHg/heure pour une PaO_2 initiale de l'ordre de 100 mmHg. Pour des PaO_2 plus élevées, supérieures à 250 mmHg,

cette diminution peut atteindre 75 mmHg. La PCO_2 augmente de 2,5 mmHg et le pH diminue de 0,02/heure. L'existence d'une hyperleucocytose supérieure à 300 000 GB/mm^3 augmente fortement ce phénomène. La chute de la PO_2 peut atteindre 50 % de sa valeur initiale en quelques minutes !

L'influence de la différence entre la température corporelle et la température d'analyse a beaucoup été discutée chez les malades hypo- ou hyperthermiques. L'augmentation de la température accélère les mouvements moléculaires des gaz et, par conséquent, augmente les pressions partielles, l'hypothermie ayant l'effet inverse. L'hypothermie entraîne une diminution de la $PaCO_2$ et donc une alcalose. La PaO_2 et la $PaCO_2$ varient d'environ 5 %/°C (une $PaCO_2$ de 100 mmHg à 37 °C est mesurée à 50 mmHg à 27 °C et une $PaCO_2$ de 40 mmHg à 37 °C est mesurée à 20 mmHg à 27 °C). La diminution de la $PaCO_2$ est due à l'augmentation de la solubilité du CO_2 et à la diminution du métabolisme et donc de la production de CO_2. En ce qui concerne l'O_2, les variations de la température entraînent également une modification de la solubilité et de la consommation d'O_2, mais aussi une modification de l'affinité de l'hémoglobine pour l'O_2. En hyperthermie, l'affinité de l'hémoglobine est diminuée, entraînant donc une diminution de la SO_2.

L'intérêt de corriger les gaz du sang fait l'objet d'une controverse dans la mesure où les valeurs « normales » de la $PaCO_2$ et de la PaO_2 en hypo- ou hyperthermie ne sont pas connues [5, 6]. On admet actuellement que l'analyse doit se faire dans tous les cas à 37 °C, mais qu'il est utile de disposer également des valeurs à la température du malade. La comparaison des valeurs des gaz du sang non corrigées et corrigées en fonction de la température du patient permet d'apprécier la part respective de chacun des mécanismes et d'avoir une idée de la variation des gaz du sang qui accompagnera la correction de l'hypothermie. Ainsi, on pourra éviter qu'une diminution maladroite de la ventilation minute lors de l'hypothermie n'entraîne, à sa correction, une acidose hypercapnique sévère.

Enfin, les échantillons prélevés peuvent faire l'objet d'une contamination. La contamination veineuse d'un prélèvement artériel est rare, du fait de la pose fréquente d'un cathéter radial. Par contre, la contamination artérielle d'un prélèvement de sang veineux est possible lors de l'aspiration de sang pulmonaire artériolisé par la sonde de Swan-Ganz laissée en position bloquée dans une artériole pulmonaire ou ballonnet gonflé. Cette contamination, même faible, entraîne une erreur par excès souvent sévère dans le calcul du shunt intrapulmonaire et par défaut dans celui de la consommation d'oxygène (VO_2).

Mesure de la PO_2

La méthode de référence de la mesure de la PO_2 est celle qui utilise l'électrode polarographique de Clarck. L'électrode doit être thermostatée à 37 °C et calibrée avec deux gaz de pressions partielles en O_2 connues. La précision de la mesure est de l'ordre de ± 3 % pour des PO_2 inférieures à 150 mmHg et de ± 10 % pour des valeurs supérieures à 150 mmHg. La PO_2 peut être mesurée dans le sang artériel (PaO_2), dans le sang veineux mêlé ($P\bar{v}O_2$) ou à un niveau veineux local (jugulaire, $P\bar{v}jO_2$ par exemple). La PaO_2 normale chez le sujet de moins de 40 ans est de 98 mmHg (environ 13 kPa). Il est habituel que des sujets âgés sans pathologie respiratoire chronique aient au repos une PaO_2 inférieure à cette valeur. On considère comme « normales pour l'âge » des PaO_2 dont la valeur est égale à :

$PaO_2 = 102 - 0{,}33 \times$ âge en années (mmHg) [7]

La $P\bar{v}O_2$ est souvent mesurée avec une précision plus importante, les valeurs étant proches de la zone de calibration (point d'équilibre). Il n'y a pas de valeur normale de la $P\bar{v}O_2$ qui varie fortement avec la demande métabolique et l'adaptation du débit cardiaque (Qc). Au repos, chez l'homme sain, elle est voisine de 46 mmHg (6,1 kPa).

Mesure du pH

Le principe de l'électrode au calomel de Sanz (Hg/HgCl) est que, lorsque deux solutions de pH différents sont séparées par une membrane sensible au pH, une différence de potentiel proportionnelle à la différence des concentrations en ions H^+ apparaît de part et d'autre de la membrane. Si le pH de l'une des solutions est connu (pH de référence), on peut avec un voltmètre mesurer le pH de la seconde. L'électrode de mesure est composée d'Ag/AgCl. La différence de potentiel est convertie en unité pH en utilisant l'équation de Nernst qui donne une sensibilité théorique de l'électrode de 61,5 mV par unité de pH à 37 °C. La précision de mesure est de ± 0,01 unité pH.

Mesure de la PCO_2

L'électrode de Severinghaus résulte d'une modification de l'électrode à pH. La calibration s'effectue avec des mélanges gazeux de concentration connue en CO_2 et thermostatée. La précision est de l'ordre de ± 2 %, soit environ 1 mmHg pour une PCO_2 de 40 mmHg.

Contrôles de qualité

Si un analyseur à GDS est utilisé à l'intérieur de l'unité, des contrôles de qualité s'effectuent quotidiennement avec des solutions étalons calibrées en pH, PCO_2 et PO_2. Les écarts des résultats obtenus par la mesure et la valeur réelle de l'étalon sont établis pour chaque paramètre. Après un nombre suffisant de mesures, la moyenne des résultats, la déviation standard (DS) et le coefficient de variation (CV = DS/moyenne × 100) sont calculés. Pour garantir la qualité de l'analyse, 68 % des mesures doivent être comprises dans un intervalle de ± 1 DS, et 95 % dans un intervalle de ± 2 DS. Le coefficient de variation doit être inférieur ou égal à 2,5 %.

Capnographie [8]

La capnographie consiste en la mesure et la surveillance continues de la concentration instantanée de gaz carbonique (FCO_2) expiré par le malade lors de chaque cycle ventilatoire.

Principe de la mesure et matériel

La mesure s'effectue à l'aide d'un capnographe infrarouge (IR) qui mesure directement la FCO_2. Le principe de la mesure, développé par Luft en 1943, utilise la propriété du CO_2 à absorber le rayonnement IR. Ce dernier est également absorbé par la vapeur d'eau, dont la présence peut modifier considérablement la mesure. La sélection d'une bande d'absorption de fréquence spécifique élimine en partie cet inconvénient. La mesure est effectuée par comparaison de la différence du rayonnement IR absorbé dans la chambre d'analyse d'une part, et dans une chambre de contrôle d'autre part.

On distingue des capnographes rapides ou lents selon que le temps de réponse (90 % de la variation) est inférieur ou supérieur à 250 ms. L'utilisation de capnographe rapide est indispensable en monitorage. Certains capnographes sont aspiratifs, d'autres utilisent une cellule d'analyse périphérique. Pour mesurer une concentration moyenne dans un échantillon de gaz expiré ($F\bar{E}CO_2$) ou en ventilation spontanée (VS) chez le malade non intubé, seuls les capnographes aspiratifs sont utilisables. En ventilation contrôlée (VC) ou en VS chez un malade intubé, l'un et l'autre peuvent être utilisés. La mesure s'effectue au niveau de l'espace mort d'appareillage. Il est prudent de protéger le capteur ou le cathéter aspiratif en incorporant un filtre échangeur de chaleur et d'humidité entre la sonde du malade et le point d'échantillonnage.

L'étalonnage de l'appareil est indispensable avant chaque mesure et toutes les 24 heures en fonctionnement continu. Elle s'effectue à l'air ambiant (réglage du zéro) et sur gaz sec étalon contenant un mélange d'azote et de CO_2 à 5 % ± 0,1 %. L'enregistrement du signal s'effectue à vitesse lente (10 mm/min) pour l'appréciation des tendances et/ou rapide (600 mm/min) pour l'analyse du signal.

Capnogramme

Le signal analogique ou capnogramme comprend deux parties (Fig. 77.1) : inspiratoire et expiratoire. La phase expiratoire se divise en trois segments distincts : E_1, E_2 et E_3. E_1 correspond à l'expiration des gaz contenus dans l'espace mort absolu (VDabs) qui ne contient pas de CO_2. E_2, ou « mur » du capnogramme, correspond à l'expiration de l'air mélangé issu de l'espace mort (grosses bronches et trachée) rapidement enrichi de gaz carbonique provenant des alvéoles. E_3, ou « plateau » du capnogramme, correspond à l'expiration du gaz alvéolaire et se termine par une inflexion brutale correspondant au point de fin d'expiration ($FetCO_2$) et au début de l'inspiration. Chez le sujet normal, la pente du plateau est faible, parfois nulle, et la différence entre le début et la fin du plateau est inférieure à 0,3 %. Au point d'inflexion, la pression partielle de CO_2, calculée à partir de la concentration mesurée, est voisine de la $PaCO_2$. La phase inspiratoire se divise en deux segments distincts : I_1 qui correspond à la chute brutale de la concentration en CO_2 lors de l'inspiration ou de l'insufflation, et I_2 qui correspond à la concentration inspirée de CO_2 normalement égale à zéro.

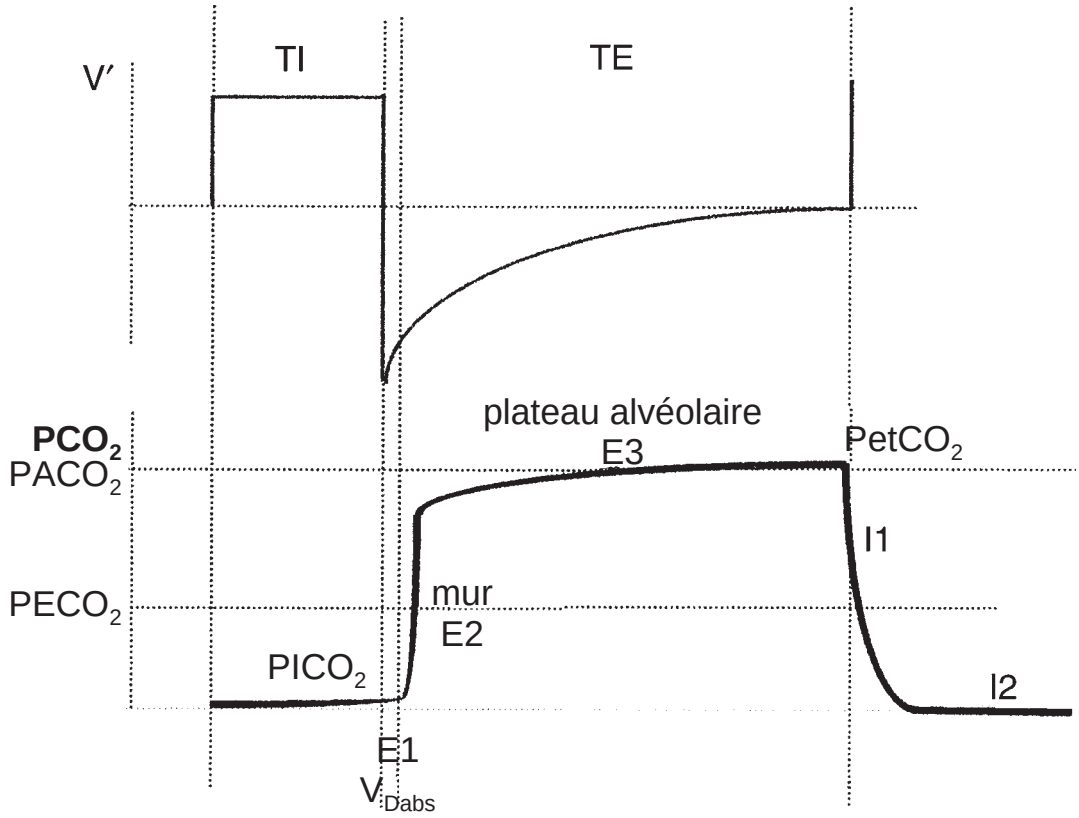


FIG. 77.1 Capnogamme normal en bas et débit en haut.

Le recalage des courbes est effectué à partir du point de fin d'expiration. La phase expiratoire se divise en trois segments distincts : E_1, espace mort absolu ; E_2, « mur » du capnogramme ; E_3, « plateau » du capnogramme. $PECO_2$: pression partielle expirée moyenne ; $PaCO_2$: pression partielle alvéolaire moyenne. La phase inspiratoire se divise en deux segments distincts : I_1, chute brutale de la concentration en CO_2 au début de l'inspiration ou de l'insufflation ; I_2, $PiCO_2$, pression partielle inspirée de CO_2.

Grandeurs dérivées

Le capnogramme permet le calcul des grandeurs dérivées suivantes :

- la fréquence respiratoire :
  (Fr) = v (mm/min)/Ttot (mm)
  où v = vitesse d'enregistrement, *Ttot* = durée totale du cycle = TI + TE ;
- les rapports TI/TE et TI/Ttot permettant de caractériser le « cycle respiratoire » du malade ;
- les pressions partielles de fin d'expiration ($PetCO_2$) et inspirée ($PiCO_2$) :
  $PetCO_2 = FetCO_2\ \% \times (P_B - P_BH_2O)$
  où $FetCO_2$ est la concentration mesurée en fin d'expiration, P_B la pression barométrique, P_BH_2O la pression de vapeur d'eau du mélange gazeux analysé (47 mmHg à 37 °C). La pression partielle de début d'inspiration ($PiCO_2$) est normalement nulle, sauf en cas de phénomène de reventilation (*rebreathing*) ou en présence d'eau dans la chambre d'analyse ou de protoxyde d'azote dans le mélange gazeux inspiré ;
- chez le sujet normal, la $PaCO_2$ peut être directement extrapolée de la $PetCO_2$ avec une précision de l'ordre de ± 2 mmHg. Au cours des pathologies respiratoires chroniques ou aiguës, apparaît entre ces deux grandeurs une différence $P(a-et)CO_2$ d'environ 8 mmHg et pouvant atteindre 15 à 20 mmHg (Fig. 77.2). Cette différence peut être considérée comme stable chez l'insuffisant respiratoire chronique en dehors des poussées aiguës (IRA) [9]. Au cours de l'IRA, la stabilité de $P(a-et)CO_2$ ne se conçoit qu'en dehors de complications cardiovasculaires ou respiratoires aiguës (embolie pulmonaire, bronchospasme, pneumothorax et troubles du rythme), ce qui n'est souvent le cas qu'en fin de décompensation, au moment du sevrage [10]. La tachypnée avec Fr supérieure à 35 augmente $P(a-et)CO_2$, surtout chez le malade BPCO ;

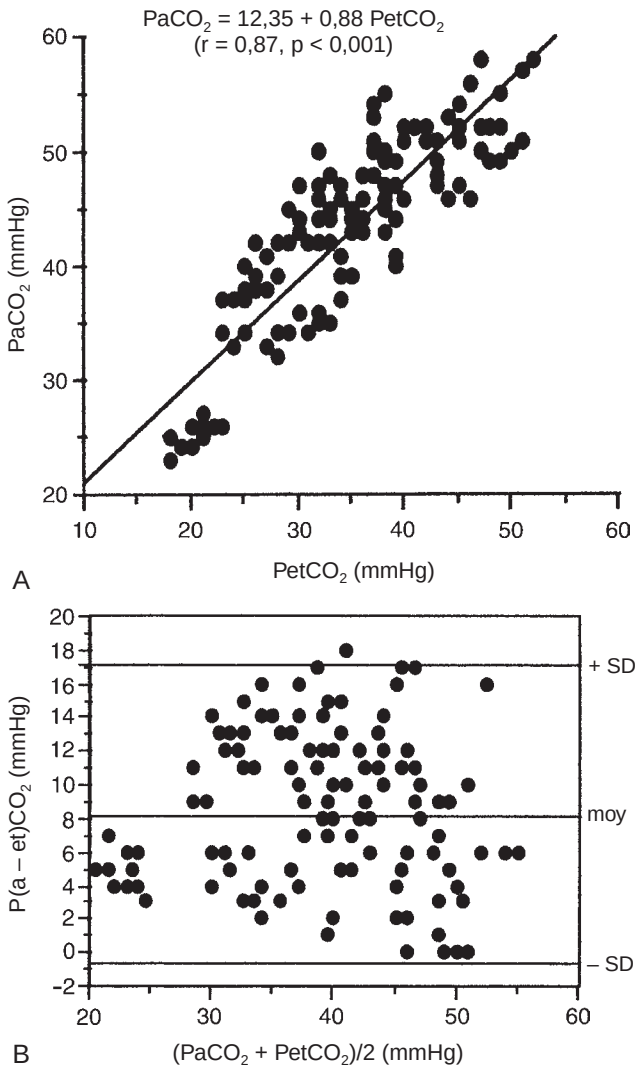


FIG. 77.2 Comparaison entre $PetCO_2$ et PaO_2.

Chez 11 malades en insuffisance respiratoire aiguë, soumis à l'assistance ventilatoire, la $PetCO_2$ (Spacelab Medical, Remond, USA) et la $PaCO_2$ (Stat Profile Ultra C, Nova biomedical, Waltham, USA) ont été simultanément mesurées et comparées par une recherche de régression linéaire et un test de Bland et Altman. Le biais est de 3,32 mmHg et la précision de 4,34 mmHg (données personnelles). La différence peut cependant atteindre des valeurs de 18 mmHg.

- la concentration expirée maximale en CO_2 ($CEMCO_2$) peut être mesurée soit sous assistance ventilatoire, en régime stable lors d'une pause expiratoire prolongée de 10 secondes, soit en ventilation spontanée lors d'une manœuvre d'expiration forcée. Chez le malade BPCO, la pression partielle expirée maximale en CO_2 ($PEMCO_2$) atteint normalement une valeur proche et parfois légèrement supérieure à la $PaCO_2$ (Fig. 77.3). Le rapport $R = 1 - (PEMCO_2/PaCO_2)$ est inférieur à 5 %. Ceci élimine une complication cardiovasculaire telle qu'une embolie pulmonaire récente [11] ;

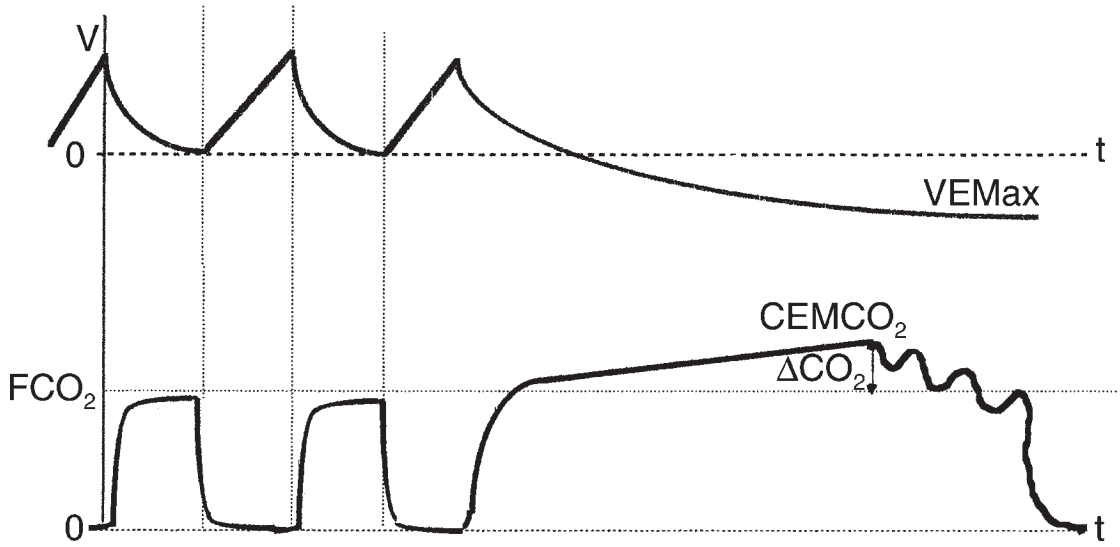


FIG. 77.3 La concentration expirée maximale ($CEMCO_2$) est mesurée lors d'une expiration passive prolongée ou lors d'une manœuvre d'expiration forcée.

Chez le malade présentant une bronchopathie chronique obstructive, la $CEMCO_2$ est supérieure à la $FetCO_2$ et atteint des valeurs proches, voire supérieures à la $PaCO_2$.

- le calcul de la pression partielle expirée moyenne ($P\bar{E}CO_2$) nécessite de recueillir l'ensemble des gaz expirés dans un sac de mélange de type Douglas et de mesurer la concentration moyenne ($F\bar{E}CO_2$). Une correction est nécessaire car le mélange est contaminé par le volume de l'espace mort d'appareillage et par le volume de compression-détente du ventilateur [12]. $F\bar{E}CO$ permet le calcul de $P\bar{E}CO_2$, de VCO_2 si la ventilation minute (VE) est mesurée simultanément ($VCO2 = F\bar{E}CO2 \times VE$) et du rapport de l'espace mort physiologique (VDphys) sur le volume courant (VT) :

$$VDphys/VT = 1 - (P\bar{E}CO_2/PaCO_2)$$

- le calcul de la concentration alvéolaire moyenne en CO_2 ($F\bar{A}CO_2$) nécessite l'enregistrement simultané du volume expiré et de la concentration instantanée expirée en CO_2 [12]. $F\bar{A}CO_2$ permet le calcul de la pression partielle alvéolaire moyenne en CO_2 ($P\bar{A}CO_2$), du rapport de l'espace mort série (VDs) sur le volume courant (VT) (Fig. 77.4) :

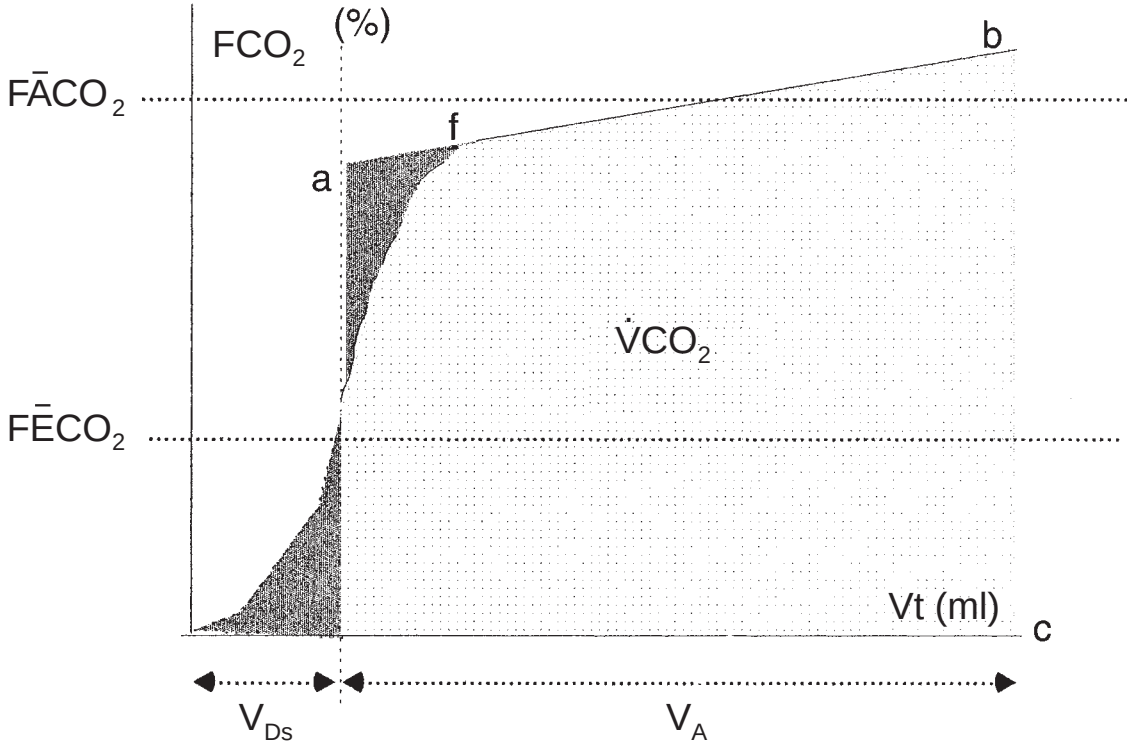


FIG. 77.4 Détermination de $P\bar{A}CO_2$ et de $P\bar{E}CO_2$ (d'après 12).

La surface sous la courbe obtenue par intégration des signaux de débit et de CO_2 expirés (ofbc) permet de calculer $\dot{V}CO_2$ pour le cycle considéré. $F\bar{E}CO_2$ est calculée par $\dot{V}CO_2/VT$. La construction de la droite qui détermine deux surfaces identiques (en grisé) permet le calcul de l'espace mort série ou anatomique (VDs), le volume alvéolaire est calculé par VA = VT − VDs et FĀCO2 = V̇CO/VA. Les concentrations sont ensuite transformées en pressions partielles.

$VDs/VT = 1 - (P\bar{E}CO_2/P\bar{A}CO_2)$
et du rapport de l'espace mort alvéolaire (VDalv) sur le volume alvéolaire (VA) :
$VDalv/VA = 1 - (P\bar{A}CO_2/PaCO_2)$

Interprétation du capnogramme [8]

Modification du rythme

L'enregistrement du capnogramme permet le diagnostic et la quantification précise de la tachypnée, de la bradypnée et surtout des arythmies ventilatoires. Il permet de préciser la fréquence, la durée, le type et le caractère expiratoire ou inspiratoire des pauses ventilatoires éventuelles.

Modification de forme

Les artéfacts sont fréquents et dus à la souillure de la chambre d'analyse par des mucosités, à la chute du débit d'aspiration par obstruction du cathéter aspiratif et à la présence d'un débit d'oxygène additionnel dans la sonde d'intubation en VS. Physiologiquement, le plateau peut être le siège d'oscillations cardiogéniques synchrones du pouls. Ce phénomène est fréquent en ventilation mécanique chez le malade sous sédatif.

Le capnogramme pointu, en S, dans lequel le plateau alvéolaire n'est plus identifiable, est lié à l'hétérogénéité du gaz alvéolaire observée chez les malades présentant une bronchopathie chronique obstructive ou un bronchospasme. L'importance de la pente est proportionnelle aux résistances des voies aériennes et à la constante de temps du système respiratoire. Dans ce cas, la $PetCO_2$ est très différente de la $PaCO_2$ et la $P(a-et)CO_2$ est élevée [13].

Le capnogramme diphasique (à deux pentes) est fréquemment rencontré dans les asynchronismes ventilatoires, lorsque le malade débute un effort inspiratoire en cours d'expiration sans réussir à activer le système de déclenchement du ventilateur, en présence d'une PEEP dynamique par exemple.

Modification de $FetCO_2$ et de $PetCO_2$

L'interprétation correcte des modifications de $FetCO_2$ et donc de $PetCO_2$ nécessite de garder en mémoire que :

- l'on calcule $PetCO_2$ par l'équation $PetCO_2$ mmHg = $FetCO_2$ % × (P_B − P_BH_2O) ;
- chez l'insuffisant respiratoire chronique obstructif, $PetCO_2$ n'est qu'un reflet indirect de $P\bar{A}CO_2$ et donc de $PaCO_2$. Néanmoins, leurs variations sont simultanées et de même sens ;
- les variations de $FetCO_2$ sont avant tout liées aux variations de spirométrie. Pour une VCO_2 identique, la concentration diminue quand la ventilation minute augmente et inversement ;
- si la ventilation est constante, toutes variations de $FetCO_2$ impliquent une complication respiratoire, circulatoire ou métabolique qu'il convient de rechercher ;
- une diminution brutale de $PetCO_2$ inférieure à 15 mmHg (2 %) fait craindre l'imminence d'un arrêt cardiocirculatoire. Une $PetCO_2$ inférieure à 7 mmHg (1 %) est le témoin d'une circulation inefficace et nécessite un massage cardiaque externe [14] ;
- l'augmentation de $FetCO_2$ correspond quasiment toujours à une augmentation parallèle de $PaCO_2$, à la différence $P(a-et)CO_2$ près. En revanche, sa diminution peut aussi bien correspondre à une diminution proportionnelle de $PaCO_2$, $P(a-et)CO_2$ étant constante, ou à une augmentation de $PaCO_2$ et de $P(a-et)CO_2$, ce qui indique une détérioration de la qualité de l'échange (augmentation de l'espace mort physiologique).

L'interprétation nécessite donc de pratiquer un nouvel examen des gaz du sang et une détermination de la différence $P(a-et)CO_2$. Les principales causes de variation de $FetCO_2$ sont détaillées dans le tableau 77.1.

Tableau 77.1

Causes des variations de $PetCO_2$.

Diminution de $PetCO_2$	**Augmentation de $PetCO_2$**
Causes respiratoires	
Augmentation de la Vmin	Diminution de la Vmin
Augmentation de FR	Diminution de FR
Diminution de $PaCO_2$	Augmentation de $PaCO_2$
$P(a-et)CO_2$ reste constant	
Causes circulatoires	
Diminution de Qc	Augmentation de Qc
Hypovolémie	Remplissage vasculaire
Embolie pulmonaire	Drogues cardio-actives
$P(a-et)CO_2$ augmente, VDalv augmente	$P(a-et)CO_2$ diminue, VDalv diminue
Causes métaboliques	
Hypothermie	Hyperthermie
Sédation	Agitation
Paralysie	Frissons
$P(a-et)CO_2$ reste constant	
Diminution de VCO_2	Augmentation de VCO_2

Le tableau donne quelques clés d'interprétation d'une augmentation et d'une diminution de $FetCO_2$. Si la ventilation minute est stable et appropriée à l'état du malade, il faut faire un gaz du sang et calculer la différence $P(a-et)CO_2$. Si celle-ci est stable, il faut s'interroger sur le rôle possible de la VCO_2. Si elle ne peut pas être mesurée, la VCO_2 sera appréciée en fonction du contexte clinique. Un peu de bon sens fera penser qu'elle est élevée si le malade est fébrile et agité, ou au contraire basse si le malade est paralysé et hypotherme. Dans les situations difficiles, il faudra déterminer correctement $PACO_2$ (comme indiqué au paragraphe « Grandeurs dérivées » et par la figure 77.4) et ensuite calculer les espaces morts.

En résumé, la capnographie est une technique de monitorage simple, non invasive et rapide à mettre en œuvre. Lors de l'intubation, la capnographie permet de vérifier le bon positionnement de la sonde dans la trachée. Pendant l'assistance ventilatoire, le renseignement le plus simple et le plus important qu'apporte la capnographie est la notion de stabilité du malade. L'enregistrement continu à vitesse lente d'un signal stable permet d'affirmer l'absence de modification de la spirométrie, des états respiratoire et cardiovasculaire ou de l'équilibre métabolique du malade. Dans l'état stable, une fois connue la différence $P(a-et)CO_2$, les variations de $PaCO_2$ peuvent être extrapolées à partir des variations de $PetCO_2$. Associée

à la mesure de SaO_2 et à l'oxymétrie de pouls, la capnographie constitue une excellente surveillance et devrait permettre de diminuer les prélèvements systématiques pour l'analyse des gaz du sang. À l'inverse, toute complication cardiorespiratoire modifie la $PetCO_2$ et nécessite, pour être correctement interprétée, une nouvelle détermination de $PaCO_2$ et le calcul de $P(a-et)CO_2$.

Oxymétrie de pouls

L'oxymétrie de pouls (SpO_2) est une méthode de surveillance irremplaçable et non invasive lors des états de détresse respiratoire. La mesure spectrophotométrique est techniquement difficile, du fait de la nécessité de séparer l'absorption de la lumière due au sang artérialisé, de l'absorption due aux tissus mous, au sang veineux et au sang capillaire. L'oxymètre de pouls est basé sur le fait que l'absorption due aux tissus mous et au sang veineux est stable, alors que celle due au sang artérialisé varie avec l'onde pulsatile. La soustraction de l'absorption « stable », liée à la composante tissulaire et veineuse, à l'absorption totale permet le calcul de l'absorption liée à la composante artérielle et donc de la SpO_2. On utilise deux longueurs d'onde : 650 nm où les coefficients d'absorption des composantes stable et artérielle sont très différents, et 850 nm où les coefficients d'absorption sont identiques (points isobestiques).

La précision de la mesure et de l'ordre de ± 1,4 %, avec un biais inférieur à 1 % pour des SaO_2 supérieures ou égales à 90 % et diminue quand la SaO_2 est inférieure à cette valeur. Un biais de 4 % est observé entre 75 et 90 % de SaO_2 et peut atteindre 15 % pour des SaO_2 comprises entre 50 et 75 % [15, 16]. Pour des valeurs supérieures ou égales à 90 %, la SpO_2 n'est pas un monitorage indirect de la PaO_2 : une SpO_2 de 95 % peut correspondre à des PaO_2 comprises entre 60 et 120 mmHg, du fait de la forme particulière de la courbe de dissociation. Par contre, pour des SpO_2 inférieures à 90 %, même si la précision de la mesure diminue, la relation entre les variations de PO_2 et de SO_2 est plus directe. L'extrapolation de PO_2 reste néanmoins délicate (Fig. 77.5).

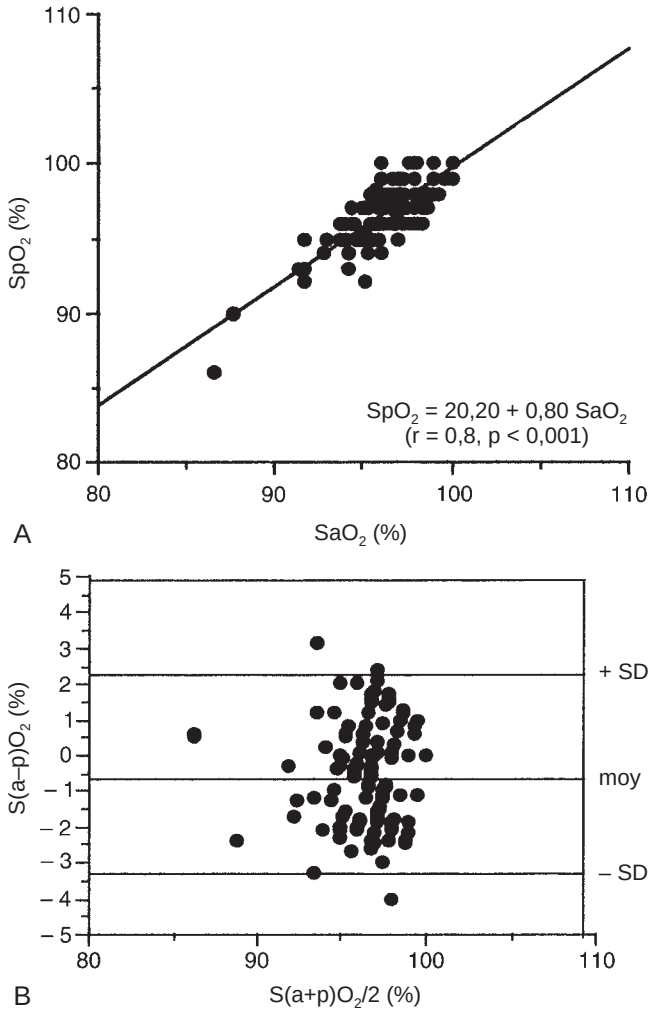


FIG. 77.5 **Comparaison entre la SpO_2 et la SaO_2.**

Chez 11 malades, la SpO_2 (UCW Spacelab Medical, Inc, Remond, USA) et la SaO_2 (Stat Profile Ultra C, Nova biomedical, Waltham, USA) ont été simultanément mesurées et comparées par l'établissement de la droite de régression linéaire et un test de Bland et Altman. Le biais est de 0,9 % et la précision de 1,42. (Données personnelles.)

Oxymétrie du sang veineux mêlé par fibre optique

Le développement de nouveaux cathéters artériels pulmonaires contenant une fibre optique permet la surveillance continue de la $S\overline{v}O_2$. Cette technique est basée sur le principe de la spectrophotométrie de réflexion [17]. Le cathéter comprend deux fibres optiques, l'une transmet la lumière émise, et l'autre la lumière réfléchie. Les diodes émettrices fonctionnent à deux (685 et 920 nm) ou trois longueurs d'onde. L'HbO_2 (en %) est calculée en fonction du rapport entre la lumière émise et réfléchie. La mesure est bien corrélée à la co-oxymétrie, le biais est de l'ordre de 2 % et la précision de ± 3 à 5 % selon les appareils [18]. Au repos, à l'état stable, la valeur normale de $S\overline{v}O_2$ est de 75 %. Les variations de la $S\overline{v}O_2$ sont peu corrélées aux variations de l'état respiratoire, mais beaucoup aux variations des états cardiovasculaires et métaboliques. Mathématiquement et selon le principe de Fick, la $S\overline{v}O_2$ dépend de la SaO_2, de la consommation d'oxygène (VO_2), du débit cardiaque (Qc) et de la concentration en hémoglobine (Hb) selon la relation :

$$S\overline{v}O_2\ \% = SaO_2\ \% - (VO_2/(Qc \times Hb \times 1{,}34))$$

La $S\overline{v}O_2$ diminue donc quand SaO_2, Qc et [Hb] diminuent et quand VO_2 augmente.

La $S\overline{v}O_2$ est, à une approximation près, le complément à 1 du rapport d'extraction de l'oxygène EO_2 [19] :

$EO_2\ \% = (CaO_2 - C\overline{v}O_2)/CaO_2 \neq (SaO_2 - S\overline{v}O_2)/SaO_2 \neq 1 - S\overline{v}O_2$

L'interprétation des variations de la $S\overline{v}O_2$ est donc complexe. On peut en pratique retenir que toute chute rapide et importante de la $S\overline{v}O_2$ est en principe liée à une chute du débit cardiaque, et qu'inversement son augmentation signifie l'amélioration de la condition hémodynamique et l'efficacité des drogues administrées ou du remplissage vasculaire [19]. Il faut aussi, lors du diagnostic de mécanisme d'une hypoxie, garder en mémoire le rôle important de la $S\overline{v}O_2$ dans la détermination de la SaO_2.

Mesure continue des gaz du sang

De nouveaux systèmes ont été proposés pour la mesure *in vivo* en continu des GDS. Les progrès réalisés dans les fibres optiques et la spectroscopie de fluorescence ont permis la miniaturisation de capteurs susceptibles d'être introduits dans une artère et de mesurer en continu le pH, la $PaCO_2$ et la PaO_2. Les premières études ont montré une certaine qualité des mesures effectuées [20, 21], particulièrement pour le pH et la PaO_2. Par comparaison avec une mesure séquentielle *in vitro*, le biais et la précision sont donnés dans la figure 77.6. Cette mesure, bien qu'invasive, ne s'accompagne pas de complications secondaires. Mais la dérive, liée au dépôt de fibrine sur le cathéter et au contact avec la paroi, oblige à des étalonnages fréquents. Enfin, le cathéter est cher et fragile. Son intérêt réel n'est pas démontré.

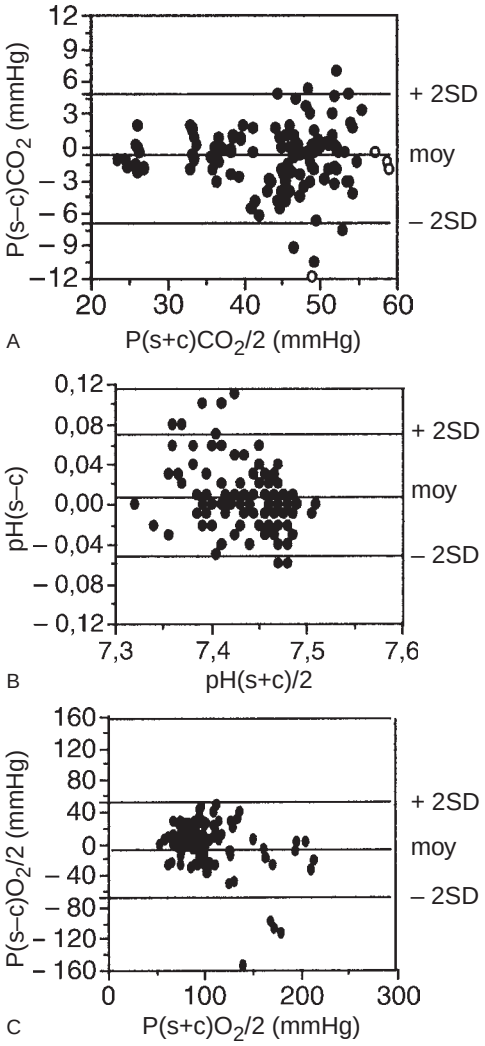


FIG. 77.6 **Comparaison des résultats de l'analyse des gaz du sang séquentielle et continue.**
A. PCO_2. B. pH. C. PaO_2.

Chez 11 malades, les résultats de GDS séquentiels (s) (Stat Profile Ultra C, Nova biomedical, Waltham, USA) ont été comparés par un test de Bland et Altman à ceux d'un analyseur de GDS *in vivo* en continu (c) (PARATREND 7, Biomedical Sensors, Malvern, USA). Les biais, précisions et limites d'agrément sont (données personnelles), pour le pH : 0,01, ± 0,03 et − 0,05 à 0,07 ; pour la $PaCO_2$: − 1,01, ± 2,93 et − 6,87 à 4,85 ; et pour la PaO2 : − 1,67, ± 27,94 et − 57,5 à 54,21.

Pour conclure, la surveillance de l'hématose chez le patient de réanimation, longtemps limitée à la pratique séquentielle et systématique des GDS, dispose aujourd'hui, avec la SpO_2 et la capnographie, de moyens techniques d'un monitorage efficace. Celui-ci ne dispense pas d'une surveillance clinique régulière, mais doit permettre de limiter le nombre de prélèvements sanguins et de ponctions artérielles aux situations particulièrement instables où l'analyse traditionnelle de la gazométrie reste indispensable.

Références

[1] Malley W.J. In: Philadelphia: WB Saunders; 379. *Clinical blood gases.* 1990;vol. 1.
[2] Chopin C. *Mesure et exploration des gaz du sang. Insuffisances respiratoires aiguës.* In: Tenaillon A., Artigas A., eds. Arnette; 1998:11–135.
[3] Bageant R.A. Variations in arterial blood gas measurements due to sampling techniques. *Resp Care.* 1975;20:565–570.

[4] Fox M.J., Brody J.S., Weintraub L.R. Leucocyte larceny : a cause of spurious hypoxemia. *Amer J Med.* 1979;67:742–746.
[5] Porter T. Value and application of temperature compensated blood gas data. *Resp Care.* 1980;25:260–264.
[6] Hansen J.E., Sue D.Y. Should blood gas measurements be corrected for patients temperature ? *N Engl J Med.* 1980;303:3451.
[7] Marshall R., Whyche M.Q. Hypoxemia during and after anesthesia. *Anesthesiology.* 1972;37:178–183.
[8] Chopin C., Mangalaboyi J., Fourrier F., et al. *Monitoring de la ventilation : utilisation de la capnographie en réanimation. Intérêt et limites. Réanimation et médecine d'urgence.* In: Paris: Expansion Scientifique Française; 1985:102–106.
[9] Chopin C., Mangalaboyi J., Chambrin M.C., et al. *Évaluation de la $PaCO_2$ à partir de la pression partielle de gaz carbonique de fin d'expiration. Réanimation et médecine d'urgence.* In: Paris: Expansion Scientifique Française; 1990:375–383.
[10] Smith R.A., Novak R.A., Venus B. End-tidal CO_2 monitoring utility during weaning from mechanical ventilation. *Respir Dis.* 1989;34:972–975.
[11] Chopin C., Fesard P., Mangalaboyi J., et al. Use of capnography in the diagnosis of pulmonary embolism during acute respiratory failure of chronic respiratory disease. *Crit Care Med.* 1990;18:353–357.
[12] Chopin C., Chambrin M.C., Durocher A., et al. Un système informatisé de surveillance de la ventilation assistée. *Agressologie.* 1980;21 B:93–100.
[13] Blanch L., Fernandez R., Saura P., et al. Relationship between expired capnogram and respiratory system resistance in critically ill patients during total ventilatory support. *Chest.* 1994;105:219–223.
[14] Callahan M., Barton C. Prediction of outcome of cardiopulmonary rescucitation from end-tidal carbon dioxide concentration. *Crit Care Med.* 1990;18:355–362.
[15] Tobin M.J. Respiratory monitoring in the intensive care unit. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:1625–1642.
[16] Technology assessment task force for the Society of Critical Care Med. A model for technology assessment applied to pulse oximetry. *Crit Care Med.* 1993;21:615–624.
[17] Polanyi M.L., Hehiz R.M. New reflection oxymeter. *Rev Scien Instru.* 1960;31:401–403.
[18] Martin W.E., Cheung P.W., Johnson C.C., et al. Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in man. *Anesth Analg.* 1973;32:784–793.
[19] Chopin C., Vallet B. Relation entre le transport et l'utilisation de l'oxygène chez le malade de réanimation. In: Richard C., Teboul J.L., eds. *Oxygénation tissulaire.* Paris: Masson; 1995:38–54.
[20] Shapiro B.A., Mahutte C.K., Cane R.D., et al. Clinical performance as a blood gas monitor. A prospective multicenter trial. *Crit Care Med.* 1993;21:487–494.
[21] Haller M., Kilger E., Briegel J., et al. Continuous intra-arterial blood gaz and pH monitoring in critically ill patients with severe respiratory failure. A prospective, criterion standard study. *Crit Care Med.* 1994;22:580–587.

CHAPITRE 78

Scanner et tomographie par émission de positons

J.-C. Richard; L. Bitker

Introduction

L'imagerie thoracique est la seule technique permettant d'appréhender véritablement l'hétérogénéité de l'atteinte pulmonaire, notamment au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Alors que la radiographie thoracique était historiquement la première technique utilisée quotidiennement par les réanimateurs, scanner et tomographie par émission de positon (TEP) sont utilisés depuis plus de trente ans comme outils d'étude incontournables de la physiopathologie de l'insuffisance respiratoire aiguë et de la réponse aux thérapeutiques ventilatoires.

Scanner

Principes

La tomodensitométrie repose sur la mesure de l'atténuation des rayons X par la matière, et la reconstruction d'une image tridimensionnelle à partir de multiples incidences réalisées sur le sujet étudié. Dans les tissus biologiques, en utilisant des réglages appropriés, on peut considérer qu'atténuation et densité sont linéairement reliées [1] et les images scannographiques correspondent donc à une cartographie de la densité pulmonaire. L'atténuation est exprimée en unité Hounsfield (UH) à partir du coefficient d'atténuation μ mesuré dans chaque unité élémentaire des images (voxel) selon la formule suivante :

$UH = 1\,000 \times (\mu_{voxel}-\mu_{eau})$

μ_{eau} ; μ_{voxel} et μ_{eau} étant respectivement les coefficients d'atténuation du voxel considéré et de l'eau. L'eau a donc une atténuation de 0 UH, et l'air une atténuation de − 1 000 UH.

Après une première application clinique en 1971, le scanner a subi des évolutions technologiques continues avec l'apparition dans les années 1990 des scanners spiralés, dans les années 2000 des scanners multibarrettes, et l'amélioration des algorithmes de reconstruction, à l'origine d'une augmentation de la résolution spatiale, et d'une réduction considérable des temps d'acquisition (de l'ordre de 0,3 s), permettant de réaliser des acquisitions dynamiques sur des organes en mouvement. Les coupes scannographiques sont maintenant usuellement de 1 mm, avec des matrices 512 × 512 (nombre de voxels dans le sens longitudinal × nombre de voxels dans le sens transversal), ce qui définit une taille de voxel d'environ 0,8 mm, et donc un volume du voxel de 0,64 mm^3. Dans la mesure où le volume des alvéoles varie de 0,001 mm^3 en cas de dérecrutement, à 0,02 mm^3 à la capacité pulmonaire totale [2, 3], un voxel contient environ 30 alvéoles à la capacité pulmonaire totale et 600 en cas de dérecrutement alvéolaire complet. Avec les appareils les plus récents, des coupes de 0,5 mm et des matrices 1 024×1 024 permettent d'atteindre un volume de voxel d'environ 0,08 mm^3.

Analyse des images

Analyse qualitative

Cette analyse est réalisée en utilisant la nomenclature radiologique internationale [4], dont les anomalies essentielles à connaître pour le réanimateur sont les suivantes :

- les opacités en verre dépoli [4] sont des opacités parenchymateuses à contours flous n'effaçant pas les structures vasculaires et bronchiques sous-jacentes. Ces opacités sont secondaires à un comblement

partiel des alvéoles par du liquide (œdème, sang…), à un épaississement du tissu interstitiel (par de l'œdème, des cellules et/ou de la fibrose), ou à une augmentation du volume sanguin capillaire ;
- les condensations parenchymateuses [4] sont des opacités effaçant les structures vasculaires et bronchiques sous-jacentes, liées au remplacement de l'air alvéolaire par des produits pathologiques (remplissage ou comblement alvéolaire) ou une obstruction bronchique (collapsus alvéolaire) ;
- l'épaississement de septa interlobulaires [4] est observé dans l'œdème aigu du poumon (OAP) hydrostatique ou la lymphangite carcinomateuse. Ces septa interlobulaires sont normalement non visibles au scanner, et délimitent le lobule de Miller ;
- l'épaississement des septa intralobulaires, caractérisé par un aspect réticulé intralobulaire, est observé dans la fibrose interstitielle ou l'évolution fibroprolifératives du SDRA. L'évolution terminale de ces pathologies interstitielles est l'aspect en rayon de miel traduisant la destruction du parenchyme pulmonaire.

D'autres anomalies sont fréquemment observées chez les patients de réanimation (kystes aériques, épanchements pleuraux, bronchogramme aérique, pneumothorax…), et leur association permet d'orienter le diagnostic étiologique. La limite de ce type d'analyse est qu'elle ne peut pas évaluer et quantifier l'effet des thérapeutiques ventilatoires au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë.

Analyse quantitative

L'analyse quantitative des images tomodensitométriques n'est pas réalisée en routine et requiert des logiciels dédiés.

Volume pulmonaire de fin d'expiration

En faisant l'hypothèse que la densité du tissu pulmonaire est égale à 1, on peut déduire la composition d'un voxel à partir de l'atténuation exprimée en UH, en utilisant les formules suivantes :
- volume de gaz alvéolaire = − UH/1 000 × volume région pulmonaire si UH < 0 ;
- volume de gaz alvéolaire = 0 si UH ≥ 0 ;
- volume de tissu = (1 + UH/1 000) × volume région pulmonaire si UH < 0 ;
- volume de tissu = volume région pulmonaire si UH ≥ 0.

La mesure du volume de gaz alvéolaire sur l'ensemble du poumon lors d'une pause télé-expiratoire permet d'estimer de façon fiable le volume pulmonaire de fin d'expiration (la capacité résiduelle fonctionnelle [CRF] à PEP 0). Cette analyse a toutefois des limites : les mesures sont réalisées en condition statique (lors de pauses respiratoires), l'analyse ne tient pas compte des redistributions du volume sanguin induit par une modification du niveau de PEP en cas de mesures répétées, les zones aérées mais non ventilées sont incluses dans la valeur de la CRF mesurée, et l'injection de produit de contraste invalide la mesure [5].

Analyse compartimentale

En classant les voxels en fonction de leur atténuation radiologique [6], on peut définir un compartiment hyperinflaté (atténuation entre − 1 000 et − 901 UH), un compartiment normalement aéré (atténuation entre − 900 et − 501 UH), un compartiment faiblement aéré (atténuation entre − 500 et − 101 UH) et un compartiment non aéré (atténuation comprise entre − 100 et + 100 UH), mais ces limites peuvent varier selon les auteurs [7]. Les résultats peuvent être exprimés en fonction du volume des compartiments [8] ou en termes de poids du tissu dans les compartiments [6], mais l'influence de la technique d'analyse n'est vraiment importante que pour le compartiment hyperinflaté. Le filtre utilisé pour la reconstruction des images a aussi une influence sur les résultats principalement en ce qui concerne le compartiment hyperinflaté [9]. Toutes ces limites impliquent donc l'analyse prudente des résultats obtenus. Un exemple de ce type d'analyse est présenté dans la figure 78.1.

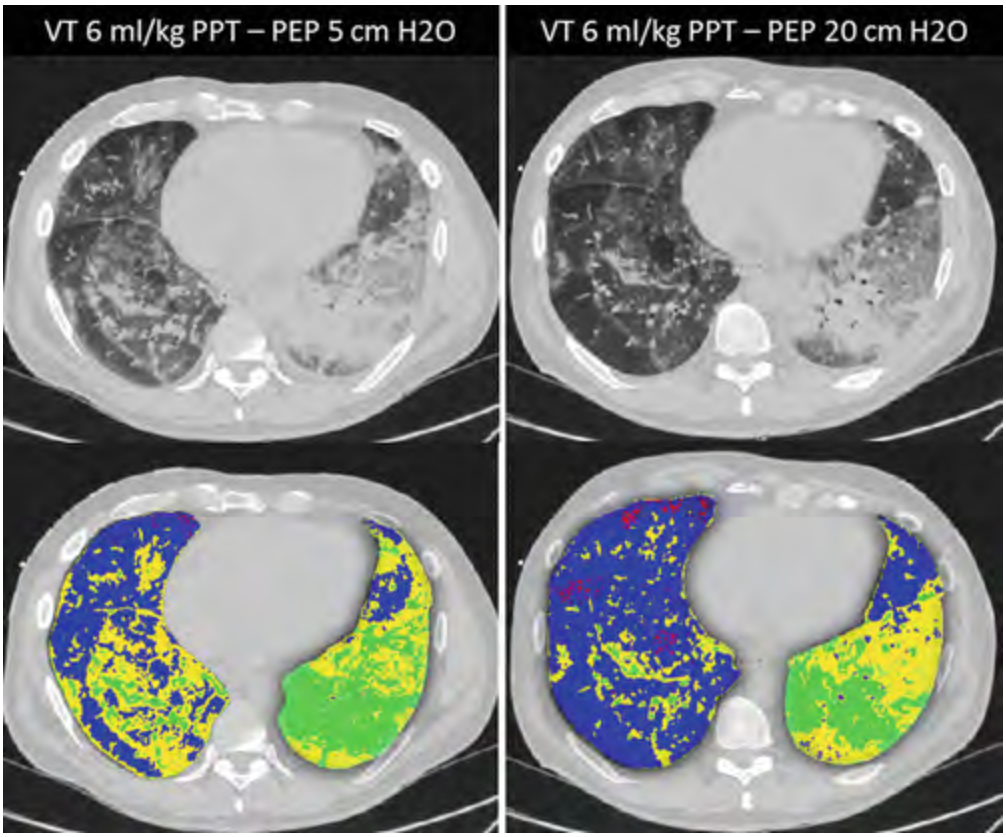


FIGURE 78.1 **Scanners thoraciques obtenus à 2 niveaux de PEP en phase télé-expiratoire chez un patient avec SDRA.**

Les images de gauches sont des images acquises grâce au scanner chez un patient ventilé avec un volume courant (VT) de 6 ml/kg et une PEP de 5 cm d'H2O. Les images de droites ont été acquises chez le même patient ventilé avec un VT de 6 ml/kg et une PEP de 20 cm d'H2O. Toutes les images ont été acquises au même niveau thoracique. Les deux images supérieures sont des images scanner brutes, et les deux images inférieures sont des images paramétriques, avec un codage couleur dépendant de l'aération pulmonaire : vert (poumon non aéré), jaune (poumon faiblement aéré), bleu (poumon normalement aéré) et rouge (poumon hyper-inflaté). Il est facilement visualisé une diminution des régions pulmonaires non aérées avec l'augmentation de PEP, associée à l'apparition de régions hyperinflatées prédominant dans les territoires antérieurs.

Recrutement alvéolaire

Le recrutement alvéolaire est défini au scanner par la diminution du compartiment non aéré entre deux conditions ventilatoires, exprimée en gramme de tissu [10]. Une autre méthode définit le recrutement comme l'augmentation du volume de gaz dans les régions non aérées et faiblement aérées [11]. Ces deux méthodes produisent des résultats différents sans qu'il soit possible de privilégier l'une ou l'autre, et n'explorent probablement pas les mêmes phénomènes.

Recrutement et hyperinflation alvéolaires intracycles

La diminution du compartiment non aéré entre deux acquisitions réalisées lors de pauses télé-inspiratoire et télé-expiratoire permet de définir le recrutement alvéolaire intracycle respiratoire. Le corollaire de ce recrutement inspiratoire est un dérecrutement à l'expiration. Similairement, la différence de volume du compartiment hyperinflaté entre les phases télé-inspiratoire et télé-expiratoire permet de définir l'hyperinflation cyclique. Recrutement et hyperinflation cycliques sont deux mécanismes suspectés d'être impliqués dans l'agression pulmonaire induite par la ventilation mécanique ; le premier étant un facteur de risque indépendant de décès chez les patients avec SDRA [12], et le second étant associé à une augmentation des cytokines pro-inflammatoires dans l'espace alvéolaire [13].

Strain

Le scanner permet d'évaluer le *strain* global, c'est-à-dire la déformation pulmonaire liée à la ventilation par rapport au volume pulmonaire à l'état de base (c'est-à-dire la CRF) : *strain* = ΔV/CRF. Il y a 2 composantes dans le *strain* : le *strain* dynamique lié à l'insufflation du volume courant (VT/CRF) et le *strain* statique lié à l'augmentation de volume pulmonaire aéré secondaire à l'application d'une pression expiratoire positive (ΔVPEP/CRF). Dans la mesure où il existe un recrutement alvéolaire induit par la PEP et un recrutement alvéolaire intracycle lié à l'insufflation du VT [14], à l'origine d'une augmentation du nombre d'alvéoles aérées, la valeur de CRF doit être corrigée pour éviter une surestimation du *strain*. La formule de calcul du *strain* global devient donc : *strain* = (VT + ΔVPEP-volume recruté par la PEP et le VT)/(CRF + volume recruté par la PEP et le VT) [15].

Il faut donc théoriquement, pour mesurer le *strain* au scanner, une acquisition télé-expiratoire à PEP 0 pour mesurer la CRF, une acquisition télé-expiratoire à la PEP étudiée pour mesurer l'augmentation de volume pulmonaire aéré lié à la PEP et le volume recruté par la PEP, et une acquisition télé-inspiratoire à la PEP étudiée pour quantifier le volume recruté par le VT. L'acquisition des images à PEP 0 étant problématique chez les patients avec SDRA, il est possible de s'en passer en utilisant des méthodes d'estimation de la CRF de fiabilité discutable [12, 16]. Par ailleurs, le concept de *strain* néglige l'hétérogénéité de l'atteinte pulmonaire au cours du SDRA. Expérimentalement, des valeurs de *strain* supérieures à 2 sont constamment associées à une agression pulmonaire induite par la ventilation mécanique [17], mais ces valeurs sont rarement observées au cours du SDRA [12, 16]. Les valeurs de *strain* élevées sont associées à une réponse pro-inflammatoire pulmonaire chez les patients avec SDRA [18], mais il est probable que le *strain* dynamique soit plus délétère pour le poumon que le *strain* statique [19].

Amplificateur de stress

L'hétérogénéité du parenchyme pulmonaire au cours du SDRA est associée à une augmentation considérable du stress dans les zones pulmonaires aérées au voisinage des zones non aérées, comme l'a théorisé Mead il y a plus de quarante ans [20]. Le stress régional peut être évalué au scanner par le rapport de la fraction de gaz dans un voxel sur la fraction de gaz dans les voxels voisins [21]. Lorsque cette fraction dépasse dans un voxel le 95^{e} percentile des valeurs observées chez les sujets normaux, la zone pulmonaire comprise dans le voxel peut être considérée comme un amplificateur de stress [21]. Dans une étude multicentrique incluant 140 patients avec SDRA, l'extension spatiale des amplificateurs de stress était indépendamment liée à la mortalité [21].

Scanners dynamiques

Avec l'amélioration de la résolution temporelle des scanners, il est possible de mesurer la ventilation alvéolaire, en réalisant des acquisitions répétées, et en modélisant l'élimination de Xénon ou de Krypton inhalés, utilisés comme agents de contraste [22]. Dans la mesure où le Xénon est soluble dans la circulation, il est possible de mesurer les rapports ventilation-perfusion au scanner, en combinant l'étude des variations de densités induites par l'inhalation de Xénon dans le parenchyme pulmonaire et les vaisseaux [23]. La limite de ce type d'approche est la réduction de la FiO_2 conséquence de l'administration des produits de contraste inhalés, et l'augmentation de l'irradiation associée aux mesures répétées. Il est aussi possible d'estimer la ventilation au scanner sans produit de contraste, en mesurant les variations de volume aéré entre l'inspiration et l'expiration, mais cette approche néglige les redistributions interrégionales de la ventilation liées à l'effet pendelluft [24]. La perfusion pulmonaire peut être quantifiée par l'injection d'un produit de contraste iodé, et la modélisation de la cinétique de variation de l'atténuation radiologique dans le parenchyme pulmonaire, mesurée sur des images scannographiques répétées [25].

Limites du scanner

Outre la nécessité de transport du malade en radiologie, le principal inconvénient du scanner est l'irradiation, de l'ordre 10-15 mSv soit 2 à 3 fois l'exposition annuelle à la radioactivité naturelle. Une autre limite majeure est le temps d'analyse du scanner quantitatif, de l'ordre de 5 à 6 heures par examen [26], principalement en raison de la nécessité de tracer manuellement les contours pulmonaires. La nécessité d'analyser des coupes millimétriques afin d'éviter une sous-estimation des zones hyperinflatées [8] est à l'origine de l'augmentation du nombre de coupes à analyser et donc du temps d'analyse. En raison de l'hétérogénéité de l'atteinte pulmonaire au cours du SDRA, il n'est pas possible de limiter l'analyse à une ou trois coupes [27], mais l'extrapolation des valeurs mesurées sur dix coupes régulièrement distribuées de l'apex aux bases pulmonaires fournit une estimation non biaisée des valeurs mesurées sur l'ensemble du poumon [28].

Applications cliniques

Alors que l'analyse quantitative du scanner reste du domaine de la recherche, les applications cliniques suivantes chez le patient sous ventilation mécanique sont couramment pratiquées.

Diagnostic différentiel entre OAP hydrostatique et SDRA

Le scanner thoracique est maintenant intégré dans les critères diagnostiques du SDRA, en alternative à la radiographie pulmonaire [29]. Toutefois, la distinction entre OAP hydrostatique et SDRA est parfois difficile, en étant toutefois artificielle dans la mesure où 30 % des patients ont des pressions artérielles pulmonaires en occlusion élevées à la phase initiale du SDRA [30]. Dans la mesure où des scanners thoraciques sont souvent réalisés lors de l'arrivée des patients aux urgences, la distinction précoce entre ces entités par l'imagerie pourrait permettre d'orienter plus rapidement les thérapeutiques.

L'OAP hydrostatique est plus fréquemment associé aux anomalies scannographiques suivantes [31–33] : opacités en verre dépoli prédominant au niveau des lobes supérieurs et des régions périhilaires, épaississement des septa interlobulaires, épaississement péribronchovasculaire, et épanchements pleuraux. Une performance diagnostique du scanner de 90 % a été objectivée dans la seule étude ayant évalué cette modalité d'imagerie sur une population de 41 patients avec OAP hydrostatique et 20 patients avec SDRA [33], mais ces données doivent être confirmées dans des études de plus grande ampleur et de meilleure qualité méthodologique.

Diagnostic des pathologies pulmonaires chez le patient de réanimation

Le scanner est largement utilisé pour diagnostiquer les pathologies pulmonaires non détectées sur la radiographie pulmonaire (atélectasies, abcès, pneumothorax, épanchements pleuraux…), mais peut être souvent remplacé par l'échographie pleuropulmonaire [34], qui évite le déplacement du malade en radiologie et l'exposition aux radiations ionisantes, avec la limite de ne pouvoir explorer que les régions pulmonaires sous-pleurales (sauf en cas de condensation parenchymateuse).

Le scanner permet aussi de détecter les conséquences de l'agression pulmonaire induite par la ventilation mécanique (pseudo-kystes, pneumothorax, lésions fibrosantes) ou l'évolution du SDRA vers une phase fibroprolifératives, et de guider certains gestes diagnostiques (biopsie pulmonaire, drainage pleural…).

Évaluation de la recrutabilité

L'évaluation du potentiel de recrutement est fondamentale pour rationaliser le réglage de la PEP au cours du SDRA. Le potentiel de recrutement peut être défini comme le pourcentage de poumon potentiellement recrutable par la PEP, et est extrêmement variable chez les patients avec SDRA [35]. Les paramètres gazométriques et de mécanique respiratoire, disponibles au lit du malade, ont malheureusement une performance diagnostique médiocre pour différencier les patients recruteurs et non recruteurs à la PEP [35]. Le scanner thoracique quantitatif est actuellement la référence pour identifier les patients à fort potentiel de recrutement, mais n'est, à ce jour, pas disponible en routine, principalement en raison du temps requis pour l'analyse. Il est toutefois possible d'utiliser le scanner standard pour prédire la recrutabilité en se basant sur une classification morphologique, définissant trois aspects scannographiques [36] : les SDRA lobaires, dans lesquels l'atteinte pulmonaire est restreinte à certains lobes, les SDRA diffus, dans lesquels les images pathologiques pulmonaires sont diffuses, et les SDRA mixtes, dans lesquels la distribution des images pathologiques est lobaire dans certaines parties du poumon et diffuse par ailleurs. L'application d'un niveau de PEP de 10 cm H_2O est associée à un recrutement alvéolaire significatif sans hyperinflation détectable chez les SDRA diffus, alors qu'elle ne produit qu'un recrutement alvéolaire modéré dans les SDRA lobaires, associé à une hyperinflation principalement dans les lobes supérieurs [37]. Enfin, les formes mixtes ont une réponse à la PEP associant à la fois recrutement alvéolaire et hyperinflation.

Une méthode d'évaluation semi-quantitative de la recrutabilité au scanner standard a récemment été proposée [26], avec un temps d'analyse de l'ordre de 30 minutes compatible avec son utilisation en pratique clinique, et une performance diagnostique acceptable pour identifier les patients à fort potentiel de recrutement (sensibilité 96 %, spécificité 76 %, aire sous la courbe ROC 0,92), ouvrant la voie à l'utilisation clinique du scanner pour aider à régler le niveau de PEP.

Évolutions technologiques récentes

Scanner faible dose et ultra-basse dose

Des évolutions concernant les protocoles d'acquisition, les méthodes de reconstruction, et les détecteurs ont permis le développement d'acquisition scannographique thoracique à faible dose (de l'ordre de 1,5 mSv)

et ultra-basse dose (de l'ordre de 0,05 mSv), sans modification de la performance diagnostique du scanner quantitatif [38] pour ce qui est des faibles doses.

Scanner double énergie ou scanner spectral

Alors que le scanner conventionnel mesure l'atténuation d'un faisceau de rayon X polychromatique (c'est-à-dire dont l'énergie des rayons X est inhomogène avec un pic à 100 ou 120 KeV), le scanner spectral est réalisé avec deux faisceaux polychromatiques dont les énergies de pic sont très différentes (80 et 140 KeV), ce qui permet, après reconstruction, d'obtenir des images monochromatiques (c'est-à-dire correspondant à l'atténuation de rayons X à des valeurs données d'énergie entre 40 et 140 KeV). L'intérêt de l'imagerie spectrale est double : 1) les images monochromatiques ont un meilleur rapport signal sur bruit et 2) les courbes d'atténuation en fonction du niveau d'énergie sont caractéristiques d'un matériau. Il est ainsi possible de décomposer l'atténuation dans chaque voxel en fonction de la quantité de trois matériaux donnés (eau, calcium, air, produit de contraste, tissu pulmonaire…) et donc de quantifier la fraction de ces matériaux dans le voxel. Le choix des trois matériaux à quantifier dépend du processus que l'on souhaite étudier. Il est ainsi possible avec le scanner spectral de quantifier de façon concomitante la ventilation en utilisant le xénon inhalé, et la perfusion pulmonaire en utilisant un produit de contraste iodé intraveineux [39].

TEP

La TEP est une technique d'imagerie fonctionnelle, utilisée en recherche clinique et expérimentale pour étudier la physiopathologie pulmonaire au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë depuis plus de trente ans. À l'origine technique d'imagerie isolée, la TEP est maintenant couplée au scanner ou à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), permettant d'allier une technique d'imagerie fonctionnelle et une technique d'imagerie anatomique.

Principes

La TEP repose sur l'injection intravasculaire d'un traceur, constitué d'un vecteur moléculaire et d'un isotope radioactif émetteur de positons. Le traceur va interagir préférentiellement dans des cellules cibles, en fonction de ses caractéristiques biochimiques et moléculaires, et les positons issus de la désintégration isotopique vont se combiner avec les électrons des tissus, après un trajet de 1 à 5 mm, en fonction de l'énergie du positon et de la densité du milieu traversé (tableau 78.1). La combinaison électron-positon aboutit à l'annihilation des deux particules, et à l'émission de deux photons de 511 KeV, émis à 180° l'un de l'autre. Ces photons (et non le positon) vont être détectés par la caméra TEP, grâce au phénomène de coïncidence, qui correspond à la détection, par 2 détecteurs opposés, des photons émis après l'annihilation, au sein d'une brève fenêtre de temps (coïncidence vraie). Ce phénomène permet de localiser l'annihilation sur la droite joignant les 2 détecteurs. Les données brutes collectées par l'ensemble des détecteurs dans chacun des plans de coupe (sinogrammes) permettent d'obtenir des images tridimensionnelles d'émission. La valeur attribuée à chaque voxel des images est fonction de la radioactivité au sein du volume représenté par le voxel. La réalisation d'images à différents temps fournit des données dynamiques reflétant l'évolution de la radioactivité au cours du temps. La TEP permet de quantifier de façon fiable la distribution spatiale et temporelle des traceurs, grâce à la prise en compte de l'atténuation photonique, qui correspond à l'absorption d'une fraction des photons dans les tissus du sujet étudié, empêchant leur interaction avec les détecteurs de la caméra. Cette atténuation était traditionnellement corrigée par la réalisation d'une image de transmission, réalisée avant l'injection du traceur, par l'interposition d'une source de positons (Germanium-68) entre les détecteurs de la caméra et le sujet étudié, ce qui permettait de réaliser une cartographie de l'atténuation. Cette cartographie de l'atténuation est maintenant réalisée avec le scanner, voire avec l'IRM sur certaines machines récentes. D'autres phénomènes physiques à l'origine d'erreurs de mesure par les détecteurs de la caméra TEP sont aussi pris en compte, comme le rayonnement diffusé, ou les coïncidences aléatoires, qui correspondent à l'activation conjointe de deux détecteurs par des photons non créés par la même annihilation (rayonnement diffusé, atténué, bruit).

Tableau 78.1

Caractéristiques physiques des principaux isotopes émetteurs de positons [49].

Isotopes	^{15}O	^{13}N	^{11}C	^{18}F	^{76}Br
Demi-vie (min)	2,1	10	20,4	109,8	972
Énergie cinétique médiane des positons (MeV)	0,73	0,49	0,39	0,25	1,2
Libre parcours maximal dans l'eau (mm)	7,9	5	3,9	2,3	20
Libre parcours moyen dans l'eau (mm)	2,7	1,5	1,1	0,6	5

Traceurs

Les principaux radio-isotopes utilisés en TEP sont présentés dans le tableau 78.1. Ces isotopes peuvent théoriquement être intégrés dans toute molécule organique (dans la mesure où leurs équivalents non radioactifs en sont des constituants habituels), ce qui permet virtuellement l'imagerie de tous les processus moléculaires (interaction protéine-récepteur, interaction enzyme-substrat, activation d'un gène natif ou rapporteur…) ou physiologiques (ventilation, perfusion…), mais le développement des traceurs dépend des contraintes de temps induites par la courte demi-vie des isotopes, et de la complexité de leur synthèse. Les traceurs utilisés à ce jour pour explorer des phénomènes pertinents pour l'évaluation pulmonaire en réanimation sont exposés dans le tableau 78.2.

Tableau 78.2

Traceurs TEP pertinents pour l'exploration pulmonaire.

Phénomène exploré	Traceur *
Densité pulmonaire extravasculaire	^{68}Ga-transferrine [41]
Eau pulmonaire totale	$H_2{}^{15}O$ [50]
Eau pulmonaire extravasculaire	$H_2{}^{15}O$ + $C^{15}O$ inhalé [50]
Volume sanguin pulmonaire	^{11}CO inhalé [51], $C^{15}O$ inhalé [52]
Perfusion pulmonaire	^{68}Ga-albumine [53], $H_2{}^{15}O$ [46], ^{18}F-FDG [54], ^{13}N-N_2 [55]
Perméabilité vasculaire pulmonaire	^{68}Ga-transferrine [41–43, 56]
Volume pulmonaire aéré, fraction de gaz pulmonaire	^{13}N-N_2 inhalé [57, 58]
Ventilation	^{19}Ne [59], ^{13}N-N_2 inhalé [57]
Rapports ventilation-perfusion, shunt	^{13}N-N_2 [60]
Inflammation	^{18}F-FDG [61, 62](ciblant les cellules à haute activité métabolique notamment les polynucléaires activés) ^{11}C-PK11195 [63], ^{18}F-FEDAC [64] (ciblant la protéine TSPO principalement retrouvée dans les macrophages) ^{64}Cu-cFLFLFK-PEG [65] (ciblant le récepteur FPR des polynucléaires neutrophiles)
Fibrogénèse	^{18}F-proline [66]
Adhésion endothéliale	Anticorps anti-ICAM marqués au ^{64}Cu [67]
Expression d'un gène rapporteur	^{18}F-FHBG [68]

FPR = *formyl peptide receptor* ; ICAM = *intracellular adhesion molecule* ; TEP = tomographie par émission de positon ; TSPO = protéine de translocation.

* Tous les traceurs sont injectés par voie intraveineuse sauf indication contraire.

Forces et limites de la TEP

Outre l'absence de limite théorique à l'exploration des processus moléculaires, la principale force de la TEP est sa capacité à fournir des valeurs fiables de la radioactivité tissulaire, avec une sensibilité de détection meilleure que toutes les autres techniques d'imagerie (une concentration de 10^{-12} mol/L de traceur est détectable en TEP, contre 10^{-5} mol/L pour le scanner et l'IRM, et 10^{-11} mol/L pour la SPECT). Les limites de la TEP sont en revanche une résolution spatiale limitée (1 à 5 mm, conséquence du trajet des positons avant leur annihilation), un coût très élevé, l'exposition du sujet étudié aux radiations ionisantes, et, pour tous les traceurs à l'exception de ceux marqués au fluor-18, la nécessité d'avoir un cyclotron à proximité en raison de la demi-vie courte des isotopes (tableau 78.1), ce qui restreint leur utilisation à quelques centres de recherche.

Challenges spécifiques à l'exploration pulmonaire en TEP

Plusieurs caractéristiques intrinsèques pulmonaires sont à l'origine de problèmes spécifiques à l'imagerie en TEP, particulièrement dans le contexte du SDRA. Tout d'abord, la densité pulmonaire est plus basse que celle des autres organes, à l'origine d'une dégradation de la résolution spatiale, d'autant plus importante que le volume pulmonaire aéré est important (emphysème, hyperinflation pulmonaire sous ventilation mécanique). Par ailleurs, dans la mesure où certaines situations pathologiques sont associées à une majoration de l'hétérogénéité de l'aération pulmonaire (SDRA, emphysème…), la résolution spatiale est différente en fonction des régions étudiées (plus élevées dans les zones condensées, plus basse dans les zones hyperaérées). Enfin, l'acquisition en TEP étant relativement longue (de l'ordre de plusieurs minutes à 1 heure), il est impossible d'acquérir les images en apnée, à l'origine d'une dégradation supplémentaire de la résolution spatiale, même si des techniques de correction du mouvement peuvent être employées.

Les variations de l'aération pulmonaire régionale sont aussi responsables d'une variation inverse de la quantité de tissu pulmonaire présente dans le volume étudié, à l'origine d'une variation dans la radioactivité mesurée en TEP. Il est ainsi quasi systématiquement nécessaire de normaliser les paramètres mesurés en TEP pour la densité pulmonaire (utilisée comme estimation de la quantité de tissu pulmonaire dans la région étudiée), sachant que cette normalisation est imparfaite lorsque l'augmentation de densité est liée à une augmentation de l'eau pulmonaire.

Contribution de la TEP à la compréhension des mécanismes physiopathologiques du SDRA chez l'homme

À ce jour, 8 études ont été réalisées en TEP sur un total de 55 patients atteints de SDRA (tableau 78.3). Plusieurs de ces études ont confirmé l'augmentation de la perméabilité vasculaire pulmonaire chez ces patients, en comparaison avec des volontaires sains, en accord avec la physiopathologie de ce syndrome [40–42]. Toutefois, une corrélation relativement faible était retrouvée entre la perméabilité vasculaire pulmonaire et la densité extravasculaire pulmonaire (utilisée pour évaluer l'œdème pulmonaire) [41], et une augmentation diffuse de la perméabilité pulmonaire était objectivée, y compris dans les régions avec eau pulmonaire extravasculaire normale [43], suggérant que la densité pulmonaire et l'eau pulmonaire extravasculaire sont des marqueurs imparfaits du SDRA. Par ailleurs, alors que la densité pulmonaire extravasculaire était significativement augmentée dans les régions dépendantes, aucune différence significative de perméabilité vasculaire pulmonaire n'était retrouvée entre les régions dépendantes et non dépendantes [43]. Ces résultats plaident fortement en faveur du modèle de l'éponge proposé par Gattinoni, qui avait théorisé que l'augmentation de la perméabilité vasculaire et l'œdème se distribuaient de façon homogène dans les poumons des patients avec SDRA, mais que l'augmentation de la densité des régions pulmonaires dépendantes était secondaire à une augmentation de la pression hydrostatique, à l'origine d'un collapsus du poumon sous son propre poids [7].

Tableau 78.3

Études TEP réalisées chez les patients avec SDRA.

Premier auteur	Année de publication	Traceur	Phénomène étudié	Nombre de patients
n				
Mintun [56]	1987	^{68}Ga-transferrine	PVP	2
Calandrino [41]	1988	^{68}Ga-transferrine	DEV, PVP	15
Kaplan [42]	1991	^{68}Ga-transferrine	DEV, PVP	8
Sandiford [43]	1995	^{68}Ga-transferrine	DEV, PVP	8*
Schuster [46]	2002	$H_2{}^{15}O$	Perfusion	9
Schuster [44]	2002	^{68}Ga-transferrine	PVP	5
Bellani [47]	2009	^{18}F-FDG	Inflammation	10
Bellani [69]	2011	^{18}F-FDG	Inflammation	13 †

DEV = densité extravasculaire ; ^{18}F–FDG = fluorodésoxyglucose marqué au fluor–18 ; $H_2{}^{15}O$ = eau marquée à l'oxygène–15 ; PVP = perméabilité vasculaire pulmonaire ; SDRA = syndrome de détresse respiratoire aiguë ; TEP = tomographie par émission de positons.

* Les études de Kaplan [42] et Sandiford [43] rapportent les données de la même série de patients.

† Les 2 études de Bellani [47, 69] ont 7 patients en commun.

L'augmentation de la perméabilité vasculaire pulmonaire n'est évidemment pas spécifique du SDRA et a été observée chez les patients avec pneumopathie [42]. Une augmentation de la perméabilité vasculaire pulmonaire a aussi été retrouvée en TEP chez les patients avec OAP hydrostatique [44], suggérant que des lésions structurelles de la membrane alvéolo-capillaire induites par l'élévation de la pression hydrostatique intravasculaire pourraient être présentes dans cette pathologie, comme l'a théorisé West [45]. L'augmentation de la perméabilité vasculaire pulmonaire (déterminée par l'imagerie isotopique ou non), n'est donc pas pertinente pour améliorer la performance diagnostique des critères utilisés à l'heure actuelle pour identifier le SDRA [29]. Toutefois, dans la mesure où la TEP combinée au scanner a le potentiel pour évaluer de façon conjointe l'ensemble des caractéristiques physiopathologiques de ce syndrome (perméabilité vasculaire, eau pulmonaire, inflammation, perte de volume aéré), il pourrait être possible de caractériser de façon plus subtile les patients SDRA à l'aide de cette modalité d'imagerie.

La TEP a aussi permis de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans l'hypoxémie des patients avec SDRA. Alors que la distribution ventro-dorsale de la perfusion était identique chez les sujets normaux et les patients avec SDRA, ces derniers présentaient une augmentation de l'eau pulmonaire totale dans les régions dorsales, suggérant que la vasoconstriction pulmonaire hypoxique est au moins partiellement abolie chez ces patients [46].

Plus récemment, Bellani *et al.* ont objectivé une augmentation significative de la captation intrapulmonaire de [^{18}F]-FDG (reflétant l'activité métabolique cellulaire) chez les patients avec SDRA en comparaison avec des sujets contrôle. De plus, la captation de [^{18}F]-FDG était nettement plus élevée dans les régions aérées chez les patients avec SDRA, en comparaison avec les contrôles, suggérant que des régions morphologiquement normales au scanner peuvent être le siège d'une activité métabolique cellulaire intense, en lien probable avec une activation neutrophilique [47]. Cette discordance entre imagerie morphologique et fonctionnelle a aussi été retrouvée chez des patients à risque de SDRA dans les suites d'un traumatisme thoracique, où une augmentation significative de la captation de [^{18}F]-FDG n'était retrouvée que chez les patients qui allaient ultérieurement développer un SDRA [48], suggérant que la TEP a le potentiel pour identifier le SDRA de façon très précoce avant que les critères diagnostiques habituels ne soient remplis.

Conclusion

Outre sa large utilisation clinique chez les patients de réanimation, le scanner thoracique reste un outil de recherche majeur pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques du SDRA, et la réponse aux thérapeutiques ventilatoires. La place de la TEP reste pour l'instant du domaine de la recherche clinique, mais sa plus large diffusion et le couplage avec d'autres modalités d'imagerie pourrait permettre à l'avenir une application clinique.

Références

[1] Drummond G.B. Computed tomography and pulmonary measurements. *Br J Anaesth.* 1998;80:665–671.

[2] Gattinoni L., Chiumello D., Cressoni M., et al. Pulmonary computed tomography and adult respiratory distress syndrome. *Swiss Med Wkly.* 2005;135:169–174.

[3] Weibel E.R. Airways and blood vessels. In: Cambridge: Harvard University Press; 1984:272–301. *Pathw. Oxyg. Struct. Funct. Mamm. Respir. Syst.*

[4] Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H., et al. Fleischner Society : glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246:697–722.

[5] Bouhemad B., Richecoeur J., Lu Q., et al. Effects of contrast material on computed tomographic measurements of lung volumes in patients with acute lung injury. *Crit Care.* 2003;7:63–71.

[6] Gattinoni L., Pesenti A., Bombino M., et al. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology.* 1988;69:824–832.

[7] Gattinoni L., Caironi P., Pelosi P., et al. What Has Computed Tomography Taught Us about the Acute Respiratory Distress Syndrome? *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1701–1711.

[8] Vieira S.R., Puybasset L., Richecoeur J., et al. A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1571–1577.

[9] Reske A.W., Busse H., Amato M.B., et al. Image reconstruction affects computer tomographic assessment of lung hyperinflation. *Intensive Care Med.* 2008;34:2044–2053.

[10] Gattinoni L., Pesenti A., Avalli L., et al. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136:730–736.

[11] Malbouisson L.M., Muller J.C., Constantin J.M., et al. Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure- induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1444–1450.

[12] Caironi P., Cressoni M., Chiumello D., et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:578–586.

[13] Terragni P.P., Rosboch G., Tealdi A., et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:160–166.

[14] Crotti S., Mascheroni D., Caironi P., et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure : a clinical study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:131–140.

[15] Piquilloud L., Mercat A. Stress et strain : application au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Réanimation.* 2014;23:412–419.

[16] Chiumello D., Carlesso E., Cadringher P., et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:346–355.

[17] Protti A., Cressoni M., Santini A., et al. Lung Stress and Strain during Mechanical Ventilation : Any Safe Threshold? *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1354–1362.

[18] González-López A., García-Prieto E., Batalla-Solís E., et al. Lung strain and biological response in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2012;38:240–247.

[19] Protti A., Votta E., Gattinoni L. Which is the most important strain in the pathogenesis of ventilator-induced lung injury : dynamic or static? *Curr Opin Crit Care.* 2014;20:33–38.

[20] Mead J., Takishima T., Leith D. Stress distribution in lungs : a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol.* 1970;28:596–608.

[21] Cressoni M., Cadringher P., Chiurazzi C., et al. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:149–158.

[22] Chon D., Beck K.C., Simon B.A., et al. Effect of low-xenon and krypton supplementation on signal/noise of regional CT-based ventilation measurements. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 2007;102:1535–1544.

[23] Kreck T.C., Krueger M.A., Altemeier W.A., et al. Determination of regional ventilation and perfusion in the lung using xenon and computed tomography. *J Appl Physiol.* 2001;91:1741–1749.

[24] Fuld M.K., Easley R.B., Saba O.I., et al. CT-measured regional specific volume change reflects regional ventilation in supine sheep. *J Appl Physiol.* 2008;104:1177–1184.

[25] Easley R.B., Fuld M.K., Fernandez-Bustamante A., et al. Mechanism of hypoxemia in acute lung injury evaluated by multidetector-row CT. *Acad Radiol.* 2006;13:916–921.

[26] Chiumello D., Marino A., Brioni M., et al. Visual anatomical lung CT scan assessment of lung recruitability. *Intensive Care Med.* 2012.

[27] Lu Q., Malbouisson L.M., Mourgeon E., et al. Assessment of PEEP-induced reopening of collapsed lung regions in acute lung injury : are one or three CT sections representative of the entire lung? *Intensive Care Med.* 2001;27:1504–1510.
[28] Reske A.W., Reske A.P., Gast H.A., et al. Extrapolation from ten sections can make CT-based quantification of lung aeration more practicable. *Intensive Care Med.* 2010;36:1836–1844.
[29] Definition Task Force A.R.D.S., Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., et al. Acute respiratory distress syndrome : the Berlin Definition. *JAMA J Am Med Assoc.* 2012;307:2526–2533.
[30] Wheeler A.P., Bernard G.R., Thompson B.T., et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354:2213–2224.
[31] Storto M.L., Kee S.T., Golden J.A., et al. Hydrostatic pulmonary edema : high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;165:817–820.
[32] Lewin S., Goldberg L., Dec G.W. The spectrum of pulmonary abnormalities on computed chest tomographic imaging in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2000;86:98–100.
[33] Komiya K., Ishii H., Murakami J., et al. Comparison of chest computed tomography features in the acute phase of cardiogenic pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome on arrival at the emergency department. *J Thorac Imaging.* 2013;28:322–328.
[34] Lichtenstein D., Goldstein I., Mourgeon E., et al. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 2004;100:9–15.
[35] Gattinoni L., Caironi P., Cressoni M., et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med.* 2006;354:1775–1786.
[36] Puybasset L., Cluzel P., Gusman P., et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med.* 2000;26:857–869.
[37] Puybasset L., Gusman P., Muller J.C., et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. III. Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. CT Scan ARDS Study Group. Adult Respiratory Distress Syndrome. *Intensive Care Med.* 2000;26:1215–1227.
[38] Chiumello D., Langer T., Vecchi V., et al. Low-dose chest computed tomography for quantitative and visual anatomical analysis in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2014.
[39] Thieme S.F., Hoegl S., Nikolaou K., et al. Pulmonary ventilation and perfusion imaging with dual-energy CT. *Eur Radiol.* 2010;20:2882–2889.
[40] Minty B.D., Scudder C.M., Grantham C.J., et al. Sequential changes in lung metabolism, permeability, and edema after ANTU. *J Appl Physiol.* 1987;62:491–496.
[41] Calandrino F.S., Anderson D.J., Mintun M.A., et al. Pulmonary vascular permeability during the adult respiratory distress syndrome : a positron emission tomographic study. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:421–428.
[42] Kaplan J.D., Calandrino F.S., Schuster D.P. À positron emission tomographic comparison of pulmonary vascular permeability during the adult respiratory distress syndrome and pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:150–154.
[43] Sandiford P., Province M.A., Schuster D.P. Distribution of regional density and vascular permeability in the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:737–742.
[44] Schuster D.P., Stark T., Stephenson J., et al. Detecting lung injury in patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med.* 2002;28:1246–1253.
[45] West J.B., Mathieu-Costello O. High altitude pulmonary edema is caused by stress failure of pulmonary capillaries. *Int J Sports Med.* 1992;13(Suppl 1):S54–S58.
[46] Schuster D.P., Anderson C., Kozlowski J., et al. Regional pulmonary perfusion in patients with acute pulmonary edema. *J Nucl Med.* 2002;43:863–870.
[47] Bellani G., Messa C., Guerra L., et al. Lungs of patients with acute respiratory distress syndrome show diffuse inflammation in normally aerated regions : a [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET/CT study. *Crit Care Med.* 2009;37:2216–2222.
[48] Rodrigues R.S., Miller P.R., Bozza F.A., et al. FDG-PET in patients at risk for acute respiratory distress syndrome : a preliminary report. *Intensive Care Med.* 2008;34:2273–2278.
[49] De Dreuille O., Maszelin P., Foehrenbach H., et al. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). *Encycl Méd-Chir Radiodiagn — Principes Tech D'imagerie.* 2012;35:310 A10.

[50] Schuster D.P., Mintun M.A., Green M.A., et al. Regional lung water and hematocrit determined by positron emission tomography. *J Appl Physiol.* 1985;59:860–868.
[51] Brudin L.H., Rhodes C.G., Valind S.O., et al. Regional lung density and blood volume in nonsmoking and smoking subjects measured by PET. *J Appl Physiol.* 1987;63:1324–1334.
[52] Rhodes C.G., Wollmer P., Fazio F., et al. Quantitative measurement of regional extravascular lung density using positron emission and transmission tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 1981;5:783–791.
[53] Schuster D.P., Kaplan J.D., Gauvain K., et al. Measurement of regional pulmonary blood flow with PET. *J Nucl Med.* 1995;36:371–377.
[54] Pouzot C., Richard J.-C., Gros A., et al. Noninvasive quantitative assessment of pulmonary blood flow with 18F-FDG PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2013;54:1653–1660.
[55] Brudin L.H., Rhodes C.G., Valind S.O., et al. Interrelationships between regional blood flow, blood volume, and ventilation in supine humans. *J Appl Physiol.* 1994;76:1205–1210.
[56] Mintun M.A., Dennis D.R., Welch M.J., et al. Measurements of pulmonary vascular permeability with PET and gallium-68 transferrin. *J Nucl Med.* 1987;28:1704–1716.
[57] Richard J.C., Janier M., Lavenne F., et al. Quantitative assessment of regional alveolar ventilation and gas volume using [13 N] N2 washout and positron emission tomography. *J Nucl Med.* 2005;46:1375–1383.
[58] Vidal Melo M.F., Harris R.S., Layfield D., et al. Changes in regional ventilation after autologous blood clot pulmonary embolism. *Anesthesiology.* 2002;97:671–681.
[59] Croutzel C., Guenard H., Comar D., et al. À new radioisotope for lung ventilation studies : 19-neon. *Eur J Nucl Med.* 1980;5:431–434.
[60] Rhodes C.G., Valind S.O., Brudin L.H., et al. Quantification of regional V/Q ratios in humans by use of PET. II. Procedure and normal values. *J Appl Physiol.* 1989;66:1905–1913.
[61] Schroeder T., Vidal Melo M.F., Musch G., et al. Modeling pulmonary kinetics of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose during acute lung injury. *Acad Radiol.* 2008;15:763–775.
[62] Jones H.A., Clark R.J., Rhodes C.G., et al. In vivo measurement of neutrophil activity in experimental lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:1635–1639.
[63] Jones H.A., Valind S.O., Clark I.C., et al. Kinetics of lung macrophages monitored in vivo following particulate challenge in rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2002;183:46–54.
[64] Hatori A., Yui J., Yamasaki T., et al. PET imaging of lung inflammation with [18F] FEDAC, a radioligand for translocator protein (18 kDa). *PLoS One.* 2012;7: e45065.
[65] Locke L.W., Chordia M.D., Zhang Y., et al. À novel neutrophil-specific PET imaging agent : cFLFLFK-PEG-64Cu. *J Nucl Med.* 2009;50:790–797.
[66] Lavalaye J., Grutters J.C., van de Garde E.M., et al. Imaging of fibrogenesis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with cis-4- [(18)F]-Fluoro-L : -proline PET. *Mol Imaging Biol.* 2009;11:123–127.
[67] Rossin R., Muro S., Welch M.J., et al. In vivo imaging of 64Cu-labeled polymer nanoparticles targeted to the lung endothelium. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2008;49:103–111.
[68] Richard J.C., Zhou Z., Ponde D.E., et al. Imaging pulmonary gene expression with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1257–1263.
[69] Bellani G., Guerra L., Musch G., et al. Lung regional metabolic activity and gas volume changes induced by tidal ventilation in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1193–1199.

CHAPITRE 79

Tomographie d'impédance électrique

A. Roch

La tomographie d'impédance électrique (TIE) est une technique d'imagerie qui permet d'obtenir l'image de la distribution spatio-temporelle des propriétés électriques des tissus d'une région du corps humain. Les avantages de cette technique, non invasive, dynamique en temps réel, au lit du patient, en font potentiellement un outil d'exploration notamment pulmonaire utile à la prise en charge des patients de réanimation. Ce chapitre abordera les aspects techniques et les applications cliniques actuelles de la TIE pour l'exploration de la ventilation pulmonaire.

Principes techniques

La TIE exploite la variation de la conductivité électrique entre les différents tissus biologiques du corps humain. La conductivité électrique, exprimée en siemens par mètre (S/m), indique la susceptibilité d'une substance à conduire un courant électrique lorsqu'on lui applique un champ électrique. La conductivité électrique des poumons est très variable, entre 0,04 S/m et 0,10 S/m, en fonction de l'air contenu dans ceux-ci. Ainsi, la ventilation pulmonaire, même dans des conditions pathologiques, provoque une variation dans le temps de la distribution de la conductivité électrique : l'introduction d'air (excellent isolant électrique) au cours de l'inspiration diminue la conductivité (ou autrement dit augmente la résistance ou l'impédance) alors que son évacuation au cours de l'expiration augmente la conductivité. En effet, le courant ne peut circuler dans les alvéoles mais seulement dans les septa alvéolaires. Ainsi, l'étirement produit par l'inspiration augmente le chemin à parcourir par le courant et donc la résistance globale à cet écoulement, donc l'impédance. Les poumons sont de mauvais conducteurs par rapport au sang. En conséquence, le transport du sang à travers le thorax (perfusion pulmonaire et circulation systémique) influence aussi la distribution de la conductivité électrique. Ainsi, la TIE permet d'obtenir des images reflétant à la fois la perfusion et la ventilation pulmonaires. Cette dualité peut induire des limites quant à l'interprétation de variations d'impédance comme n'étant liées qu'à des modifications de ventilation.

On utilise généralement 16 électrodes, disposées sur une ceinture circulaire apposée sur le thorax vers le 6^{e} espace intercostal, et on effectue les mesures d'impédance en utilisant différentes combinaisons d'électrodes, l'une d'elles servant à appliquer le courant et l'autre à mesurer la différence de potentiel permettant de mesurer les variations d'impédance dans une section transverse de thorax. Par exemple, avec 16 électrodes, on pourrait théoriquement créer 10 920 combinaisons différentes d'électrodes. Cependant, à cause de leur interdépendance et des limites inhérentes aux systèmes d'acquisition de données, on considère généralement un sous-ensemble de toutes ces combinaisons possibles. Différentes stratégies ont été proposées pour la définition de ce sous-ensemble. Actuellement, la stratégie qui rassemble le plus grand nombre d'utilisateurs de la TIE est ce qu'on appelle le *protocole de Sheffield* [1]. Selon ce protocole, il faut exploiter toutes les combinaisons d'électrodes qui assurent l'application de courant par deux électrodes adjacentes et la mesure d'impédance par deux autres électrodes adjacentes. Ainsi, pour un système à N électrodes, le nombre de combinaisons utilisées est égal à $N(N\text{-}3)$. Un réglage classique correspond à l'administration d'un courant de 5 mA à une fréquence de 50 kHz. Ce courant est administré à une paire adjacente des 16 électrodes de la ceinture et les voltages correspondants sont enregistrés par les 13 paires possibles d'électrodes adjacentes (N-3) parmi les 14 autres électrodes. Alors que la résolution temporelle de la TIE est bonne, la résolution spatiale reste limitée par la taille des espaces interélectrodes.

Obtenir des images à partir de valeurs absolues d'impédance est difficile car cela nécessite une connaissance détaillée de la géométrie et de la position exacte des électrodes. Ainsi, pour contourner ce

problème et améliorer la qualité des images de TIE, le concept d'impédance relative a été développé [2, 3]. Ici, la valeur moyenne d'impédance mesurée sur un laps de temps est soustraite de la valeur réelle d'impédance, ce qui amplifie le contraste des images et en efface la plupart des artefacts géométriques. L'inconvénient est que les valeurs absolues d'impédance ne sont plus disponibles. Ainsi, alors que les informations sur la distribution régionale de la ventilation et sur son évolution dans le temps sont disponibles, l'absence de valeur absolue ne permet pas d'établir, à valeur d'impédance dite, un diagnostic différentiel entre par exemple surdistension et pneumothorax, ou, à l'inverse, entre épanchement pleural et atélectasie. Une échelle de couleur est généralement utilisée pour la construction des images de TIE, une extrémité du spectre représentant les augmentations d'impédance relative (inspiration, aération), l'autre les diminutions d'impédance relative (expiration, dérecrutement).

L'imagerie fonctionnelle par TIE permet quant à elle de définir, sur une période donnée choisie (par exemple 5 s) et sur un pixel donné, l'intensité des variations d'impédance et donc de ventilation, afin d'isoler les zones pulmonaires à forte ou faible activité ventilatoire et ainsi de déterminer des régions d'intérêt à analyser et comparer [3, 4]. De plus, la sommation de l'activité de tous les pixels permet de définir l'activité ventilatoire globale (GVA en anglais)

Techniques de monitoring par TIE et indices dérivés : exemples d'applications pratiques

Exploration du volume pulmonaire télé-expiratoire

Chez le chien, une relation linéaire a été trouvée entre les variations d'impédance globale lors de l'insufflation des poumons et l'évolution du volume pulmonaire [5]. De plus, dans une étude réalisée chez 10 patients ventilés, une très bonne corrélation entre variations télé-expiratoires d'impédance globale et variations de volumes télé-expiratoires a été trouvée en utilisant la technique de *washout* à l'azote comme méthode de référence [6]. Par contre, une autre étude menée chez 23 patients en SDRA [7] a montré une corrélation très moyenne, suggérant que d'autres paramètres interviennent dans l'évolution de l'impédance chez ces patients : modifications de perfusion liées à la PEP, modifications de la position des électrodes, altérations géométriques pulmonaires dues à des lésions très hétérogènes et à l'existence de zones de ventilation sortant de la zone d'analyse au cours de l'insufflation [8]. D'autres méthodes de référence ont été utilisées pour valider le principe que les variations de volumes pulmonaires sont fiablement évaluées par les variations d'impédance. On peut citer un travail ayant évalué la TIE en comparaison avec le TEP-scan chez l'animal [9] ou encore la bonne corrélation retrouvée chez 10 patients entre la TIE et l'évaluation par scanner de l'évolution de la ventilation régionale produite par des manœuvres d'inflation lente [10].

La comparaison d'images fonctionnelles est un principe dans lequel deux images fonctionnelles obtenues à deux temps différents sont soustraites. Afin d'estimer la variation de volume courant produite entre ces deux temps de mesure, la variation d'image fonctionnelle est normalisée par le volume courant divisé par l'activité ventilatoire globale (GVA). Cette technique peut être utile pour évaluer des pertes ou des gains régionaux de ventilation en fonction des réglages du ventilateur, comme par exemple lors de modifications de la PEP [11]. Sur une série de 14 patients, dont 8 avec *acute lung injury*, Bikker *et al.* ont montré une variation entre images fonctionnelles lors d'une baisse de la PEP de 15 à 10 puis de 10 à 5 cmH_2O [11].

Distribution régionale antéropostérieure de la ventilation

L'*impedance ratio* peut être calculé en divisant l'activité ventilatoire globale en région ventrale par celle en région dorsale. Cet indice est corrélé avec les effets de stratégies ventilatoires sur le recrutement dans des travaux animaux [12].

Récemment, Mauri *et al.* [13] ont évalué les effets de différents niveaux de réglage de la PEP et de l'aide inspiratoire chez des patients en cours de sevrage ventilatoire après SDRA [13]. De hauts niveaux de PEP et de bas niveaux d'aide permettaient de réduire l'inhomogénéité de répartition du volume entre zones antérieures et postérieures mesurée par TIE.

Guervilly *et al.* [14] ont étudié chez des patients en SDRA les effets d'augmentations de pressions moyennes appliquées sous HFO sur la fonction ventriculaire droite et ont montré que des pressions élevées augmentaient la survenue de dysfonction ventriculaire droite. Dans ce travail, la partie ventrale de la variation d'impédance mesurée par TIE au cours de l'insufflation était plus importante chez les patients développant une dysfonction ventriculaire droite, suggérant l'impact d'une surdistension sur la survenue de dysfonctions ventriculaires droites lors de l'application de stratégies ventilatoires délétères.

Radke *et al.* [15] ont randomisé des patients sous anesthésie pour une chirurgie, un groupe de patients étant en ventilation contrôlée et l'autre maintenu en ventilation spontanée avec aide, et ont montré avec la TIE que la ventilation spontanée permettait de prévenir la redistribution antérieure de la ventilation. Dans cette étude, les auteurs ont utilisé un indice dérivé de la TIE, le centre de ventilation, défini comme la partie de la distribution dorsoventrale de la variation d'impédance ou cette variation est maximale. Un décalage de ce centre indique une distribution plus ou moins ventrale de la ventilation pulmonaire. Ainsi, le maintien des patients en ventilation spontanée induisait un centre de ventilation plus bas, plus postérieur qu'en cas de ventilation contrôlée [15].

Regional delay index

Le concept est ici d'étudier le temps nécessaire à l'impédance pour atteindre un certain seuil de la variation d'impédance totale au cours du cycle. Récemment, des cartographies de *regional delay index* ont été produites afin d'illustrer l'inhomogénéité pulmonaire en termes de délais de recrutement intracycle et d'aider à mieux préciser les phénomènes d'ouvertures-fermetures cycliques alvéolaires [16].

Quantification de la surdistension régionale et de l'atélectasie

Une méthode, dont le principe admet une distribution uniforme de la pression dans le poumon, introduit le principe de compliance de chaque pixel (variation d'impédance/[Pplat-PEP]). En comparant cette compliance locale à la compliance régionale maximale, on peut dériver un index de surdistension ou d'atélectasie. Récemment, cette technique a été utilisée avec succès pour quantifier les effets d'une manœuvre de recrutement chez 9 patients avec SDRA [17].

Évaluation du pendelluft

Récemment, Yoshida *et al.* [18] ont utilisé la TIE pour détecter des modifications de distribution de la ventilation intracycle à volume pulmonaire fixe. Ces phénomènes ont été caractérisés chez un patient en SDRA et chez des animaux aux poumons lésés dont les efforts inspiratoires importants étaient responsables d'augmentations de pression transpulmonaire et d'*overstretch* potentiellement délétères dans les régions pulmonaires dépendantes [18].

Applications peropératoires

Dans une étude sur 40 patients, la TIE s'est révélée efficace pour confirmer le bon placement d'une sonde double-lumière placée pour mettre en œuvre une ventilation unipulmonaire avant chirurgie thoracique [19].

Récemment, Shaefer *et al.* [20] ont montré la faisabilité de la TIE chez des patients soumis à une chirurgie abdominale lourde. En effet, 93 % des 120 mesures planifiées au cours de l'intervention chez 14 patients ont pu être exploitées. En outre, les auteurs ont montré une évolution de la distribution ventro-dorsale de la ventilation sous ventilation artificielle, celle-ci étant reversée à l'extubation [20].

Conclusion

La TIE est une technique de monitoring de la ventilation pulmonaire prometteuse en réanimation. De larges progrès techniques ont été réalisés, permettant la commercialisation de dispositifs ergonomiques pour l'utilisation au lit du patient. Toutefois, des études d'impact de stratégies ventilatoires aidées par le monitorage par TIE restent à réaliser avant d'en faire un outil indispensable dans la prise en charge du patient. Ses nombreux avantages, notamment le caractère dynamique et totalement non invasif en feront un outil certain dans l'avenir.

Références

[1] Holder D.S. *Electrical Impedance Tomography : Methods, History, and Applications*. Institute of Physics Pub: Bristol; 2005.

[2] Barber D.C. Quantification in impedance imaging. *Clin Phys Physiol Meas.* 1990;11:45–5613.

[3] Hahn G., Sipinkov I., Baisch F., et al. Changes in the thoracic impedance distribution under different ventilatory conditions. *Physiol Meas.* 1995;16:161–173.

[4] Frerichs I., Hahn G., Hellige G. Thoracic electrical impedance tomographic measurements during volume controlled ventilation—effects of tidal volume and positive endexpiratory pressure. *IEEE Trans Med Imaging.* 1999;18:764–773.
[5] Adler A., Amyot R., Guardo R., et al. Monitoring changes in lung air and liquid volumes with electrical impedance tomography. *J Appl Physiol.* 1997;83:1762–1767.
[6] Hinz J., Hahn G., Neumann P., et al. End-expiratory lung impedance change enables bedside monitoring of end-expiratory lung volume change. *Intensive Care Med.* 2003;29:37–43.
[7] Bikker I.G., Leonhardt S., Bakker J., et al. Lung volume calculated from electrical impedance tomography in ICU patients at different PEEP levels. *Intensive Care Med.* 2009;35:1362–1367.
[8] Lundin S., Stenqvist O. Electrical impedance tomography : potentials and pitfalls. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18:35–41.
[9] Richard J.C., Pouzot C., Gros A., et al. Electrical impedance tomography compared to positron emission tomography for the measurement of regional lung ventilation : an experimental study. *Crit Care.* 2009;13:R82.
[10] Victorino J.A., Borges J.B., Okamoto V.N., et al. Imbalances in regional lung ventilation : a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:791–800.
[11] Bikker I.G., Leonhardt S., Reis Mirand D., et al. Bedside measurement of changes in lung impedance to monitor alveolar ventilation in dependent and nondependent parts by electrical impedance tomography during a positive endexpiratory pressure trial in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care.* 2010;14:R100.
[12] Kunst P.W., Vazquez de Anda G., Bhm S.H., et al. Monitoring of recruitment and derecruitment by electrical impedance tomography in a model of acute lung injury. *Crit Care Med.* 2000;28:3891–3895.
[13] Mauri T., Bellani G., Confalonieri A., et al. Topographic distribution of tidal ventilation in acute respiratory distress syndrome : effects of positive end-expiratory; pressure and pressure support. *Crit Care Med.* 2013 Jul;41(7):1664–1673.
[14] Guervilly C., Forel J.M., Hraiech S., et al. Right ventricular function during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2012 May;40(5):1539–1545.
[15] Radke O.C., Schneider T., Heller A.R., et al. Spontaneous breathing during general anesthesia prevents the ventral redistribution of ventilation as detected byelectrical impedance tomography : a randomized trial. *Anesthesiology.* 2012 Jun;116(6):1227–1234.
[16] Muders T., Luepschen H., Zinserling J., et al. Tidal recruitment assessed by electrical impedance tomography and computed tomography in a porcine model of lung injury. *Crit Care Med.* 2012;40:903–911.
[17] Costa E.L., Borges J.B., Melo A., et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med.* 2009;35:1132–1137.
[18] Yoshida T., Torsani V., Gomes S., et al. Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Dec 15;188(12):1420–1427.
[19] Steinmann D., Stahl C.A., Minner J., et al. Electrical impedance tomography to confirm correct placement of double-lumen tube : a feasibility study. *Br J Anaesth.* 2008;101:411–418.
[20] Schaefer M.S., Wania V., Bastin B., et al. Electrical impedance tomography during major open upper abdominal surgery : a pilot-study. *BMC Anesthesiol.* 2014 Jul 5;14:51.

CHAPITRE 80

Sevrage de la ventilation mécanique : définitions et stratégies

G. Beduneau; D. Carpentier; C. Girault; T. Pham

Introduction

La ventilation mécanique invasive (VMI), ou ventilation artificielle, est utilisée quotidiennement en réanimation. Ses indications recouvrent des situations cliniques diverses allant de la gestion postopératoire d'une chirurgie programmée à la détresse respiratoire aiguë hypoxémique. Si cette suppléance d'organe est souvent indispensable, elle reste pourvoyeuse de complications, au premier rang desquelles se placent les pneumopathies acquises sous VMI [1, 2]. Dès l'intubation, la prise en charge du clinicien doit tenir compte de l'existence de deux écueils potentiels : prolonger indûment la ventilation invasive, ou au contraire extuber le patient trop précocement, avant que celui-ci ne soit prêt à respirer sans aucune assistance. Dans ces deux cas, le patient serait alors exposé à des risques évolutifs propres [1, 3, 4]. En pratique, le sevrage de la VMI se définit comme le processus aboutissant à l'arrêt de l'assistance ventilatoire (« déventilation ») et l'ablation de la prothèse endotrachéale (extubation) ayant permis celle-ci. Dans ces conditions, la totalité du travail et de la commande respiratoires doit donc pouvoir être transférée du ventilateur au patient.

Il est démontré que la période du sevrage peut représenter une part importante de la durée totale de VMI, allant de 40 % à plus de 50 % de celle-ci selon les populations considérées [5–8]. De ce fait, elle peut contribuer fortement aux complications liées à tout séjour en réanimation, ainsi qu'au coût élevé des soins de réanimation [5, 9]. Pour toutes ces raisons, le sevrage de la VMI est une phase cruciale du séjour en réanimation, et doit constituer une préoccupation quotidienne pour le clinicien.

Définitions du sevrage de la ventilation mécanique

La thématique du sevrage de la VMI a fait l'objet d'une abondante recherche scientifique depuis plus de vingt ans. Ainsi, la question posée dans un éditorial du milieu des années quatre-vingt : « *Is weaning an art or a science* ? » [10], a pu trouver sa réponse à partir des nombreux travaux publiés depuis. Il est désormais considéré que les progrès réalisés dans ce domaine ont fait évoluer le sevrage de l'application d'un art à celle d'une science [11]. La Société de réanimation de langue française (SRLF) a contribué à cette évolution en participant pleinement à deux conférences de consensus, l'une exclusivement francophone en 2001 associée à la Société française d'anesthésie-réanimation, à la Société de pneumologie de langue française et au Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques [12] et l'autre internationale réunissant l'European Respiratory Society, l'American Thoracic Society, l'European Society of Intensive Care Medicine, la Society of Critical Care Medicine et la Société de réanimation de langue française, en 2005 [5].

De quoi s'agit-il ? Quand commence-t-il ?

Le sevrage de la VMI est défini par l'ensemble des mesures aboutissant à l'arrêt de l'assistance ventilatoire et l'ablation de la sonde d'intubation. L'initiation du sevrage ne peut se concevoir qu'après une amélioration suffisante de la ou des défaillance(s) d'organe(s) ayant conduit à intuber et ventiler le patient. Cependant, cette initiation peut être optimisée par diverses stratégies appliquées à différents temps de la prise en charge du patient, y compris avant même que sa stabilisation clinique ne soit obtenue. Le clinicien doit ainsi rechercher à optimiser les conditions de sédation-analgésie très tôt dans la prise en charge du patient, voire

dès son admission, avec pour principe d'utiliser la dose minimale efficace selon les objectifs visés et d'évaluer au quotidien la nécessité ou non de son maintien. Il n'est plus envisageable d'aborder le sevrage de la VMI sans prendre en compte la stratégie de sédation-désédation appliquée [13]. Il doit aussi chercher à favoriser, dès que possible, les modes de ventilation assistés de façon à préserver une activité ventilatoire spontanée [14]. Ceci a pour but de limiter le risque de lésions diaphragmatiques, notamment d'atrophies induites par le ventilateur dès 48 heures de VMI, en particulier avec les modes totalement contrôlés [15, 16].

Dans ces conditions optimisées, le processus de sevrage pourra donc être d'autant plus rapidement initié. Néanmoins, l'introduction de plus en plus précoce et systématique des modes assistés de ventilation rend plus complexe et discutable le repérage de l'initiation du sevrage. La problématique principale à ce stade est donc de repérer le patient potentiellement prêt à être sevré. Schématiquement à ce jour, nous pouvons considérer que l'épreuve de ventilation spontanée (VS), réalisée selon des modalités bien précises (cf. *infra*), classiquement après obtention des éléments des critères de sevrabilité, ou prérequis, marque le début réel de la période de sevrage de la VMI [5] [fig. 80.1]. Il peut néanmoins exister des « situations particulières de sevrage » que nous développerons plus loin.

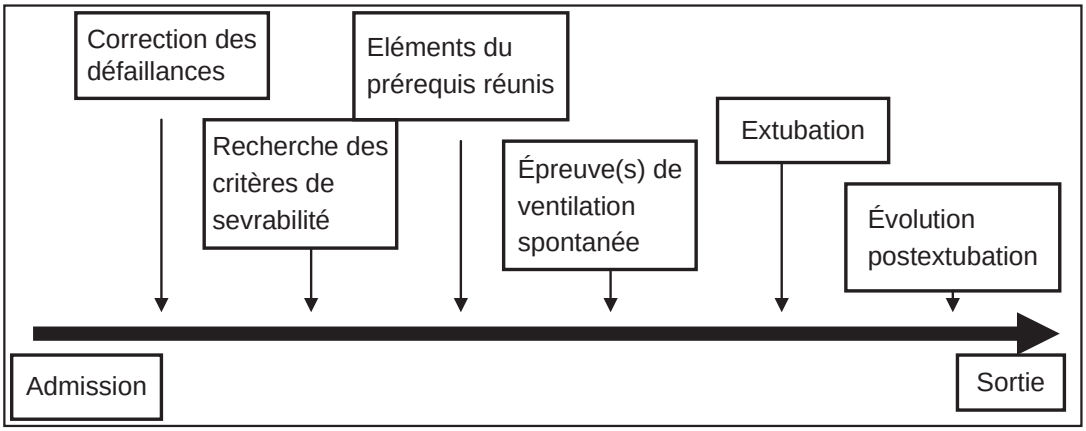


FIG. 80.1 **Parcours schématisé du processus de sevrage d'un patient sous VMI. D'après (5).**

De la déventilation à l'extubation

D'une façon générale, le sevrage de la VMI est associé à l'ablation de la prothèse endotrachéale qui avait permis l'accès aux voies aériennes supérieures (VAS) et l'application de la ventilation artificielle. Il s'agit dans une très grande majorité des cas d'une sonde d'intubation, d'où l'utilisation préférentielle du vocable « extubation ». Parfois cette prothèse endotrachéale est une canule de trachéotomie. La « déventilation » et l'extubation représentent des étapes, certes très complémentaires, qui doivent être clairement distinguées, et probablement d'autant plus que le patient est ventilé *via* une canule de trachéotomie. En effet, des mécanismes d'échec potentiellement spécifiques à chacune de ces étapes existent. Strictement, un patient s'avère « déventilable » dès qu'il est en mesure d'assumer seul, sans aucune assistance, sa demande et ses besoins ventilatoires. Il peut pour autant ne pas être « extubable » (ou le cas échéant « décanulable »), notamment s'il n'est pas en mesure de protéger suffisamment ses voies aériennes ou de drainer correctement ses sécrétions trachéobronchiques [17]. Ces situations peuvent se rencontrer en fonction du niveau de conscience du patient (sédation, atteinte neurologique centrale…), en cas de troubles de la déglutition [18] ou bien dans un contexte de toux insuffisamment efficace [19]. De telles situations doivent donc être appréhendées avant même l'extubation. Malgré une meilleure connaissance des mécanismes d'échec du sevrage/extubation, il existe encore des circonstances où la capacité à respirer sans prothèse endotrachéale peut s'avérer difficilement évaluable avant l'extubation. L'obstruction des VAS post-extubation, se révélant le plus souvent par une dyspnée laryngée, représente ainsi une cause fréquente d'échec d'extubation, variant de 38 % à 65 % des cas selon les études [20, 21]. Dans une étude monocentrique comportant un examen endoscopique systématique en post-extubation, Tadié *et al.* [22] apportent d'importantes données concernant la fréquence des lésions anatomiques observées et leur lien avec la nécessité de réintuber le patient. Néanmoins, l'obstruction des VAS post-extubation peut être utilement dépistée par la réalisation d'un test de fuites, sans en méconnaître ses limites [23], et à condition de l'intégrer dans une stratégie thérapeutique visant à proposer une corticothérapie préventive dans des populations à risque identifiées [24].

Finalement, il existe toujours un risque d'échec de la séparation du patient de sa prothèse endotrachéale alors même que l'assistance ventilatoire ne lui est plus indispensable.

Le sevrage de la ventilation mécanique signifie-t-il l'arrêt de toute assistance ventilatoire mécanique, et dans quel délai ?

La notion de sevrage de la VMI peut être d'interprétation finalement délicate en cas de recours à une ventilation non invasive (VNI) dans les suites de l'extubation (VNI post-extubation). Le recours à la VNI post-extubation apparaît en effet de plus en plus fréquent en milieu de réanimation. Ainsi, il est possible d'avoir recours à la VNI de façon préventive ou curative pour respectivement prévenir ou traiter la survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë post-extubation, voire comme stratégie de sevrage [25, 26]. Pour autant, peut-on conclure au sevrage de la VMI chez un patient encore ventilé *via* un masque plusieurs heures par jour et doit-on interpréter de la même façon le recours préventif ou curatif à la VNI post-extubation ? Dans ce contexte, la dernière conférence de consensus sur le sevrage a proposé de retenir la notion de « sevrage en cours » lorsqu'une VNI est mise en place au décours d'une extubation, sans faire de distinction claire en fonction des objectifs exacts de cette utilisation [5].

Par ailleurs, s'il existe encore un relatif consensus pour statuer sur le succès du sevrage de la VMI à la 48e heure suivant l'extubation, en pratique, ce délai peut être en lui-même d'interprétation variable selon que l'on considère cette période de 48 heures au sens strict ou selon les jours calendaires. À titre d'exemple, un patient extubé à 17 heures peut être alors volontiers considéré comme un succès du sevrage s'il n'est pas réintubé le surlendemain matin. De plus, l'utilisation de la VNI en période post-extubation pouvant retarder le délai de réintubation, il est aussi concevable qu'un délai de 48 heures puisse être insuffisant dans ces conditions pour juger objectivement de l'échec du sevrage/extubation. Un délai plus long, pouvant s'étendre jusqu'à 7 jours, pourrait donc s'avérer plus pertinent et a été retenu dans certains travaux [26, 27].

La définition de l'échec du sevrage/extubation devra donc être encore précisée dans les années à venir, notamment en situation de VNI post-extubation.

Classification de l'issue du sevrage

Une classification de l'issue du sevrage de la VMI en trois groupes de patients a été proposée lors de la conférence de consensus de 2005, et publiée en 2007 [5]. Cette classification est basée sur la réalisation d'au moins une épreuve de VS, le résultat de celle(s)-ci ainsi que sur le succès ou non de l'éventuelle extubation jugée à la 48e heure. On distingue ainsi trois groupes : le groupe « sevrage simple », pour lequel un succès de l'extubation est obtenu à la suite de la première épreuve de VS ; le groupe « sevrage difficile », qui regroupe les patients pour lesquels l'extubation est un succès après 2 à 3 épreuves de VS, sans dépasser une semaine entre la première et la dernière épreuve ; et enfin le groupe « sevrage prolongé », dont les patients ont échoué à au moins trois épreuves de VS, ou bien pour lesquels plus d'une semaine s'est écoulée entre la première épreuve et celle couronnée de succès. Comme nous l'avons vu précédemment, si les patients sont maintenus sous VNI après extubation et quel qu'en soit l'objectif (sevrage, préventive, curative), la notion de « sevrage en cours » a été proposée mais mériterait d'être clarifiée.

Une importante limite à cette classification doit être prise en compte face aux extubations, relativement fréquentes, sans réalisation préalable d'épreuve de VS. Parmi celles-ci, il faut distinguer deux situations que sont les extubations programmées volontairement sans épreuve de sevrage et les extubations non programmées, accidentelles ou relevant d'une action consciente du patient (auto-extubation). Par définition ces patients ne sont classés dans aucun des groupes de sevrage précédemment décrits.

On ne dispose pas réellement de données concernant les extubations programmées volontairement sans épreuve de sevrage. Il s'agit souvent de patients ventilés très peu de temps, pour lesquels le clinicien en charge est convaincu que l'extubation ne posera pas de problème, et de ce fait ne justifie pas la réalisation d'un test. Il peut en être ainsi de patients inconscients quelques heures suite à l'ingestion de psychotropes, intubés et ventilés simplement dans le but de protéger leurs voies aériennes en l'absence de complication parenchymateuse, ou bien encore de patients transitoirement ventilés en milieu de réanimation à la suite d'un acte chirurgical n'affectant pas le système respiratoire. Face à cette habitude paraissant sans risque, nous n'opposerons que la facilité, décrite par ailleurs, de mise en œuvre d'une épreuve de ventilation spontanée [5]. Ainsi c'est en pratiquant systématiquement cette épreuve que l'on pourra augmenter sa valeur prédictive.

Le contexte de l'extubation non programmée, accidentelle ou non, est un peu plus décrit. Dans ce cadre, il faut souligner que près de 50 % des patients concernés ne sont pas réintubés, ce qui suggère que pour un bon nombre de patients, le maintien de la VMI s'avère probablement excessif [28, 29]. En tout état de cause, la proportion non négligeable de ces patients non inclus dans la classification du sevrage publiée en

2007, alors même qu'ils sont le plus souvent sevrés avec succès, constitue un élément fragilisant de cette classification. Ainsi dans l'étude prospective observationnelle francophone WIND (« Weaning according New Definition »), ayant inclus 2 729 patients intubés-ventilés et dont l'analyse finale des données est actuellement en cours, la moitié n'a pu être classée, selon les critères de la classification ci-dessus, faute d'initiation du processus de sevrage mais aussi faute de réalisation d'une épreuve de VS [30].

Application de cette classification

À notre connaissance, seulement 4 études ont évalué l'issue du sevrage basée sur cette classification. Dans un premier travail autrichien, 431 patients issus de services de réanimation médicale et chirurgicale ont été inclus [31]. Les cliniciens de ces services devaient strictement observer les modalités de conduite du sevrage proposées, notamment la recherche quotidienne des critères de sevrabilité et la réalisation exhaustive d'épreuves de VS. De ce fait, les résultats de cette étude sont probablement peu reproductibles en dehors d'une telle conduite extrêmement rigoureuse du sevrage. Dans une étude monocentrique, Sellares *et al.* [32] ont quant à eux appliqué la classification au sein d'une population très majoritairement constituée de patients souffrant de pathologies respiratoires chroniques, en utilisant des critères particuliers de recours à l'épreuve de sevrage rendant également difficile la généralisation de leurs résultats. L'interprétation des résultats de l'étude monocentrique rétrospective de Tonnelier *et al.* [33] n'incluant que des patients ventilés plus de 48 heures, doit aussi tenir compte de la population étudiée. Enfin, à partir d'une cohorte multicentrique internationale de plus de 4 000 patients, Peñuelas *et al.* [34] ont retenu 2 714 patients ventilés plus de 12 heures et extubés de façon programmée, qu'ils ont classé selon les trois groupes proposés par les membres de la conférence de consensus mais en utilisant des critères légèrement modifiés. Les principaux résultats de ces quatre études sont regroupés dans le tableau 80.1 [31–34]. Outre l'hétérogénéité des populations étudiées, ces études présentent la particularité d'avoir utilisé des critères plus ou moins modifiés de la classification.

Tableau 80.1

Résumé synthétique des principaux résultats des quatre études basées sur la classification du sevrage proposée lors de la conférence de consensus internationale de 2005 (31–34).

	N patients	Sevrage simple (% pts) Taux de ré-intubation (%) Taux de mortalité (%)	Sevrage difficile (% pts) Taux de ré-intubation (%) Taux de mortalité (%)	Sevrage prolongé (% pts) Taux de ré-intubation (%) Taux de mortalité (%)
Funk *et al.* [31]	257	59 13 3	26 7 1	14 5 22
Sellares *et al.* [32]	181	43 1 13	39 19 11	18 33 42
Tonnelier *et al.* [33]	115	30 0 0	40 9 2	30 24 18
Peñuelas *et al.* [34]	2 714	55 10 7	39 10 7	6 16 13

Malgré ces réserves, la récente classification proposée [5] présente plusieurs points d'intérêt. Tout d'abord, elle permet d'appréhender, sous réserve de ses règles d'entrée dans l'un des groupes, la proportion de patients appartenant à chaque groupe. Ainsi, malgré des populations hétérogènes et à partir de ces quatre premières études, il est confirmé que 60 à 70 % des patients vont présenter un sevrage simple et rapide, 30 % à 40 % un sevrage « non simple » (≤ 7 jours) et nécessiter une procédure de sevrage progressif, dont environ 15 % à 50 % un sevrage « prolongé » (> 7 jours). Cette hétérogénéité de répartition semble en fait directement liée aux caractéristiques des populations étudiées [31–34]. Par ailleurs, le taux de réintubation apparaît, selon l'étude analysée, soit similaire pour les trois groupes [31, 34], soit plus élevé en cas de sevrage « prolongé » en comparaison avec les deux autres groupes [32, 33, 35]. Ces travaux ont montré que le sevrage « prolongé » était indépendamment associé à une surmortalité [35].

L'utilisation des résultats des études basées sur la classification publiée en 2007 s'avère donc potentiellement complexe. De plus, comme nous l'avons déjà indiqué, celle-ci par définition n'inclut pas les patients n'ayant jamais « bénéficié » d'une épreuve de VS, ce qui peut conduire à ne pas analyser un grand nombre de patients intubés-ventilés. Dans l'étude multicentrique autrichienne, cette particularité a été « contournée » en imposant aux investigateurs de pratiquer une épreuve de VS aux patients présentant les critères de sevrabilité ou prérequis, lesquels étaient recherchés de façon exhaustive [31]. Dans la vaste étude épidémiologique internationale, les auteurs ont considéré comme équivalent à la pratique d'une épreuve de VS la première baisse de l'assistance ventilatoire.[34] Au final, à la lumière de ces deux études, près de 40 % des patients intubés-ventilés ne peuvent être classés dans l'un des groupes en termes d'issue du sevrage [31, 34] Pour la majorité de ces patients cela s'explique par le fait que l'absence d'évolution favorable n'a pas permis d'initier leur sevrage. Pour les autres « non classés », il est difficile de distinguer les extubations non programmées des extubations volontairement réalisées sans épreuve de VS. De futurs travaux devront permettre de préciser encore cette classification, afin de mieux distinguer les particularités (facteurs de risque, mécanismes physiopathologiques sous-jacents, impact sur les structures de soins de réanimation comme d'aval…) propres à chaque groupe d'une part, et d'autre part pour conduire des études visant à évaluer l'impact sur un groupe donné d'une ou plusieurs attitude(s) spécifique(s).

Stratégies du sevrage de la ventilation mécanique

Stratégie commune à tous les patients

Les déterminants initiaux de toute stratégie de sevrage sont communs à tous les patients. Comme nous l'avons déjà mentionné, il est possible et nécessaire de faciliter le futur sevrage d'un patient donné dès que l'assistance ventilatoire artificielle est débutée. Ceci repose avant tout sur la prise en charge effective de la cause ayant motivé la VMI, mais aussi sur l'intégration, dans notre quotidien, de mesures visant à prévenir les conséquences potentiellement néfastes des thérapeutiques mises en œuvre en réanimation. Il s'agit ainsi de lutter contre une sédation excessive [13], pour tenter de prévenir le cortège de ses complications (retard de réveil, confusion lors de l'arrêt de la sédation, contribution à l'altération neuromusculaire…) ; de préserver une activité du diaphragme, principal muscle respiratoire dont l'atrophie et l'altération fonctionnelle sont très rapides lors de sa mise au repos [15, 16] ; ou encore d'agir en faveur de la mobilisation précoce du patient dans le but de limiter les atteintes neuromusculaires acquises en réanimation, lesquelles contribuent aux difficultés de sevrage [36]. L'ensemble de ces éléments représente différentes étapes du processus de sevrage, avant la période du sevrage proprement dite que nous allons détailler ci-après. Nous ne développerons par contre pas ici les difficultés de sevrage ni les échecs d'extubation qui font l'objet de chapitres spécifiques au sein de ce traité.

Modalités de ventilation artificielle au cours du sevrage

Il n'y a pas lieu, à ce jour, de recommander un unique mode de ventilation durant le processus de sevrage, et ce que ce soit lors de l'initiation de celui-ci ou alors même qu'un ou des échecs d'épreuve de sevrage se sont déjà produits. Le mode en pression de type aide inspiratoire (AI), dont les spécificités techniques sont décrites dans le chapitre XXX, présente cependant de nombreux avantages. Il s'agit d'un mode de ventilation accessible sur les ventilateurs de réanimation, dont l'efficacité pour permettre à un patient d'assurer une ventilation alvéolaire efficace est bien démontrée. Comme d'autres modes, il contribue de plus à préserver l'activité spontanée du diaphragme, tandis que la facilité de réglage du niveau d'assistance autorise à passer très aisément du stade de la compensation de l'insuffisance respiratoire à celui de l'évaluation de la capacité à respirer seul lors de l'épreuve en VS. Il convient cependant d'être particulièrement attentif au risque de survenue d'asynchronies patient-ventilateur, en se basant sur la fréquence réelle des efforts inspiratoires du patient et en affinant les réglages, notamment du niveau d'AI mais également de la pente d'insufflation, du *trigger* inspiratoire et du cyclage inspiration/expiration pour réduire au mieux les efforts inefficaces et les autres asynchronies potentielles [37].

Une enquête épidémiologique internationale a récemment montré une utilisation encore non négligeable de la ventilation assistée contrôlée intermittente (VACI) ou *synchronized intermittent mandatory ventilation* (SIMV) pour les Anglo-Saxons, principalement dans les pays d'Amérique du Nord [38]. Néanmoins, deux très importantes études prospectives randomisées utilisant ce mode dans l'un de leurs bras comparatifs ont montré que ce mode engendrait les moins bons résultats en termes de succès du sevrage de la VMI [39, 40].

Les différents modes de ventilation dits « proportionnels » proposés sur les ventilateurs les plus récents, et auxquels un chapitre est aussi consacré dans cet ouvrage, approchent en théorie remarquablement les besoins physiologiques des patients mais n'ont pour le moment fait l'objet que de rares études cliniques,

singulièrement dans le domaine du sevrage de la VMI [41, 42]. En outre, chacun de ces modes est lié à l'utilisation de ventilateurs développés spécifiquement par certaines firmes. Ils sont donc de distribution variable au sein des services de réanimation, ce qui rend difficile la mise en place d'une démarche standardisée au sein de ces structures.

Critères prédictifs de l'issue du sevrage de la ventilation mécanique

Plusieurs critères prédictifs de l'issue du sevrage de la VMI, plus ou moins complexes, ont été décrits dans la littérature. Cependant ces différents critères souffrent d'un certain nombre de limites (valeurs seuils, reproductibilité…) et leur intérêt paraît davantage résider dans l'explication des mécanismes d'échec que dans la prédiction du succès du sevrage [43]. Parmi ces critères, le rapport fréquence respiratoire/volume courant (f/Vt) pourrait fournir le meilleur compromis entre simplicité de réalisation et performance diagnostique (sensibilité = 97 %, spécificité = 65 %, valeur prédictive positive = 78 %, valeur prédictive négative = 95 %) pour une valeur seuil de 105 cycles/min/L [43]. Finalement, la prédiction de l'issue du sevrage s'avérant difficile compte tenu des limites des critères dont nous disposons, il est proposé, afin de ne pas retarder inutilement la déventilation et l'extubation, de ne pas attendre de les obtenir pour évaluer l'autonomie ventilatoire du patient en VS [5].

Prérequis ou critères de sevrabilité pour le sevrage de la ventilation mécanique

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le risque de prolonger sans raison la VMI existe indéniablement et peut avoir de graves conséquences, alors même que la majorité des patients ne présentent pas de difficulté particulière de sevrage. Afin de ne pas prolonger inutilement la ventilation, il est donc recommandé de mettre en œuvre une démarche systématique de recherche quotidienne de critères simples et reproductifs, également appelés critères de sevrabilité [5, 12]. Ils constituent le prérequis à la réalisation d'une épreuve de sevrage en VS et plusieurs travaux ont montré l'intérêt d'une telle attitude qui apparaît clairement supérieure à la prise en compte du seul « jugement clinique » [44]. Ils associent classiquement des critères généraux (absence de vasopresseur ou d'inotrope, absence de sédation, réponse satisfaisante aux ordres simples) et des critères respiratoires ($FiO_2 \leq 50$ %, PEP ≤ 5, toux efficace lors des aspirations trachéales et sécrétions bronchiques peu abondantes). Ces critères simples doivent être distingués des précédents critères prédictifs de l'issue du sevrage.

De plus, il est établi que cette démarche au quotidien est d'autant plus efficace qu'elle est acceptée et validée par l'ensemble des soignants de l'équipe de réanimation et mis en œuvre dans le cadre de conduites des soins formalisées [5]. Ces « protocoles de sevrage », dont la pierre angulaire est l'évaluation quotidienne de la sevrabilité, peuvent ainsi permettre de réduire la durée du sevrage et le délai d'extubation, sans augmenter l'incidence des réintubations, notamment en impliquant pleinement le personnel paramédical. Nous pouvons ainsi mettre en avant le rôle des infirmières ou bien des kinésithérapeutes (à l'instar des « physiothérapeutes » nord-américains dont la fonction se rapproche de celle des kinésithérapeutes que nous connaissons en France, en présentant tout de même la particularité d'être beaucoup plus nombreux et souvent mieux reconnus et intégrés dans les équipes) auxquels la réalisation d'une épreuve de sevrage peut être confiée une fois réunis les éléments du prérequis [45]. Il est également envisageable de s'affranchir au moins partiellement de l'un des critères, notamment lors de la persistance d'une dose modérée et stable d'amine ; en ce cas la décision associe le clinicien en charge du patient. Ces « conduites protocolisées du sevrage » semblent être d'autant plus pertinentes et efficientes qu'elles sont associées à la prise en compte de la gestion quotidienne de la sédation [13, 45]. L'intérêt de ces protocoles ne peut cependant pas être dissocié de l'implication de l'équipe dans le processus de sevrage de la VMI [46, 47]. Bien que peu étudiée, la kinésithérapie respiratoire est reconnue comme essentielle après toute extubation, d'autant plus que le patient a présenté des difficultés de sevrage. Enfin, le développement de la réhabilitation physique précoce semble être un moyen majeur pour réduire à l'avenir la durée de VMI [48] même si à ce jour aucun travail n'a étudié spécifiquement son rôle éventuellement bénéfique sur le sevrage.

Test ou épreuve de sevrage en ventilation spontanée

Lorsque les éléments du prérequis sont réunis, un test de VS doit être réalisé. Cette épreuve en VS constitue actuellement le meilleur test pour prédire la capacité du patient à tolérer la VS une fois extubé [49]. Sa simplicité de mise en œuvre ainsi que sa courte durée de réalisation devraient ne pas constituer, en pratique, un frein à sa réalisation. Il est admis que ce test peut, selon les habitudes de chaque équipe, être réalisé selon deux modalités [5]. La première repose sur l'utilisation d'un tube (ou pièce) en T connecté à la

sonde d'intubation, et qui peut être relié à l'oxygène mural. La deuxième méthode utilise l'AI, avec un niveau modéré de 7 cmH_2O associé à une pression de fin d'expiration extrinsèque (PEPe) ≤ 5 cmH_2O [5]. Ce niveau d'AI peut devoir être augmenté jusqu'à 10 cmH_2O quand on utilise un filtre échangeur de chaleur et d'humidité pour des patients potentiellement difficiles à sevrer du fait de la sévérité de la maladie sous-jacente, telle qu'une BPCO [50] . L'adjonction d'une PEPe n'est pas indispensable lors de l'épreuve de VS, mais peut être utile pour faciliter le déclenchement du cycle inspiratoire, notamment s'il existe une PEP intrinsèque [51]. Toutefois, il faut savoir qu'un faible niveau de PEPe pourrait masquer une dysfonction ventriculaire gauche sous-jacente [52] et augmenter ainsi le risque d'échec de l'extubation [53]. Deux études princeps randomisées, ayant comparé la méthode « historique » du tube en T à la technique en AI, ont démontré une équivalence du taux de succès du sevrage entre ces deux modalités [39, 40]. Cependant, un travail a pu montrer que certains patients ayant échoué à une épreuve de VS sur pièce en T pouvaient être extubés avec succès après une épreuve en AI [54], suggérant que le test sur pièce en T peut s'avérer plus « difficile » à tolérer et donc surestimer le risque d'échec du sevrage contrairement à l'AI. La surveillance clinique et paraclinique de l'épreuve de VS est par ailleurs d'autant plus facilitée et sécurisée avec l'AI que le patient est maintenu connecté au ventilateur, avec préservation des éléments de surveillance de celui-ci. L'AI permet aussi de préserver une excellente qualité d'humidification des voies aériennes comparativement au tube en T notamment lorsqu'il est utilisé sans filtre. Si ce point peut paraître anecdotique au décours d'une brève épreuve de VS couronnée de succès, il pourrait ne plus l'être si ces épreuves doivent se répéter et/ou être prolongées. Enfin, réaliser un test de VS en AI peut éviter l'usage d'un consommable supplémentaire.

Différentes études se sont intéressées à la durée optimale du test de ventilation spontanée [55, 56]. Alors que la durée historiquement proposée était de 2 heures, il a été montré chez la majorité des patients qu'une durée de 30 minutes pouvait suffire pour prédire de façon pertinente le risque d'échec de l'extubation [55]. Néanmoins, un test de 2 heures peut aussi permettre de dépister des échecs tardifs, c'est-à-dire survenant entre 30 et 120 minutes, au sein d'une population de patients suspectés d'être difficiles à sevrer [57]. Le test de sevrage doit donc être réalisé sur une durée minimale suffisante de 30 minutes, sans dépasser 2 heures, pour l'immense majorité des patients. À noter qu'un mode de VS de type CPAP (*continuous positive airway pressure)* a également pu être proposé pour réaliser cette épreuve [5].

La tolérance du test de VS sera jugée sur des critères cliniques simples tels que les paramètres respiratoires (dyspnée, fréquence respiratoire, SpO_2, signes de détresse respiratoire, évolution pour un patient donné du Vt expiré en AI), cardiovasculaires (pouls, pression artérielle), le niveau de vigilance et des critères de bonne tolérance globale (absence de sueur, d'agitation) [5]. Lorsque l'épreuve de VS est un succès, l'extubation doit être envisagée dans les suites immédiates, non sans avoir évalué préalablement l'efficacité de la toux et éliminé un encombrement bronchique important [19, 58]. La survenue d'un critère d'échec doit conduire à l'arrêt immédiat du test et à la reprise de la VMI selon le mode et les réglages préalablement choisis [5]. Une gazométrie artérielle, en cours ou en fin d'épreuve de VS, peut se discuter si celle-ci s'avère mal tolérée et qu'elle peut être utile au diagnostic étiologique de l'échec de l'épreuve, ou bien pour dépister une hypercapnie ($PaCO_2$ > 45 mmHg). En effet, cette hypercapnie constitue maintenant un critère de mieux en mieux établi pour proposer de recourir à la VNI post-extubation [27].

Pour éviter les risques d'une VMI indûment prolongée et ceux de l'échec du sevrage, il apparaît donc essentiel que chaque équipe s'approprie l'une de ces deux méthodes simples d'épreuve de sevrage, idéalement dans le cadre d'une conduite des soins formalisée mise en œuvre au quotidien pour un patient donné.

Stratégie du sevrage en fonction des groupes de sevrage

L'intérêt majeur de la classification de l'issue du sevrage de la VMI en trois groupes, telle que précédemment exposée, est de différencier des situations bien distinctes auxquelles il est possible de rattacher des démarches physiopathologiques propres. Ainsi la problématique des patients dont le sevrage s'avère simple est uniquement de ne pas les méconnaître et donc de ne pas retarder inutilement leur extubation. C'est le principal objectif de la recherche quotidienne des critères de sevrabilité qui, une fois réunis, autorisent la réalisation d'une épreuve de sevrage en VS.

Dès qu'il existe des difficultés de sevrage (sevrage difficile voire prolongé de la classification), une recherche rigoureuse des mécanismes physiopathologiques potentiellement en cause dans cet échec s'impose [59] [tableau 80.2]. Ces différents mécanismes d'échec du sevrage et/ou de l'extubation et leurs modalités de prise en charge sont par ailleurs développés dans d'autres chapitres de ce traité. Le recours à la VNI post-extubation peut constituer l'une de ces modalités. C'est d'ailleurs probablement en cas de recours à la VNI comme stratégie de sevrage, c'est-à-dire en proposant une extubation précoce relayée par de la VNI malgré l'échec de l'épreuve de sevrage, que peut s'appliquer au mieux la notion de « sevrage en cours » récemment proposée [5].

Tableau 80.2

Tableau récapitulatif des objectifs spécifiques, propositions d'action et causes les plus classiques de la poursuite de la VMI selon le groupe de sevrage. Ce tableau est adapté de [59].

	Objectifs	Propositions d'action	Causes de prolongation de la VMI
Groupe I Sevrage simple	– Identifier patient paraissant prêt au sevrage – Réaliser alors une EVS*	– *Screening* précoce systématique – Gestion de la sédation – EVS de 30' à 120' – Implication +++ équipe dans le sevrage – Considérer modalité automatique de sevrage	– Sédation excessive – Assistance ventilatoire excessive – Alcalose métabolique – Usage de la VACI**
Groupe II Sevrage difficile	– Identifier et traiter les causes réversibles d'échec – Réunir dès que possible les conditions d'une nouvelle EVS	– Évaluation par échographie cardiaque – Analyse de la mécanique respiratoire – Discuter VNI au décours de l'extubation – Discuter test de fuite avant extubation – Mobilisation précoce – Doser le Nt–pro BNP	– Surcharge hydrosodée – Dysfonction cardiaque gauche – Encombrement trachéo–bronchique sévère – PAVM*** – Faiblesse neuromusculaire acquise en réanimation – Dyspnée laryngée sévère – Délirium-Anxiété
Groupe III Sevrage prolongé	– Détecter les *chronic critically ill patients*	– Discuter prise en charge en unité spécifique de sevrage – Prise en charge multidisciplinaire – Mobilisation – Discuter la trachéotomie – Réduction progressive du support ventilatoire – Réduction progressive du diamètre de la canule de trachéotomie	– Pathologie neurologique centrale – Insuffisance respiratoire ou cardiaque chronique – Dénutrition sévère – Faiblesse neuromusculaire acquise en réanimation – Dépression

* EVS : épreuve de ventilation spontanée.

** VACI : ventilation assistée contrôlée intermittente (*synchronized intermittent mandatory ventilation* ou SIMV).

*** PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.

Enfin, si l'échec du sevrage persiste après au moins 4 épreuves de VS ou plus d'une semaine après la première épreuve, si l'on se réfère à la conférence de consensus, le patient entre alors dans la catégorie du sevrage « prolongé » qui relève probablement d'une prise en charge spécifique multidisciplinaire au sein d'unités spécialisées [60, 61]. En effet, ces patients risquent fortement de devenir des patients « chroniques » de réanimation dont la durée de séjour dépasse largement celle des durées de séjour classiques dans ces services. Une certaine proportion d'entre eux ne sont plus, au sens vital, dépendants que de la ventilation mécanique ; cependant, ils souffrent souvent également de dénutrition, de neuromyopathie acquise, de troubles de la déglutition, de syndromes confusionnels… conséquences d'une réanimation lourde et souvent prolongée. La déventilation devra alors toujours être tentée en optimisant au quotidien chacun des facteurs susceptibles d'entretenir la dépendance ventilatoire. La durée de celle-ci devra faire poser la question du recours à la trachéotomie, dont il faudra pouvoir juger préalablement au mieux du caractère transitoire ou définitif, et tout en sachant que cette problématique demeure très dépendante des habitudes de service. Rappelons à ce sujet qu'il n'y a pas, dans la littérature, d'argument pour recourir à une trachéotomie dite précoce (< 10 jours) dans le seul but d'améliorer la prise en charge du sevrage de la VMI [62]. Néanmoins, il existe des arguments en faveur du recours à la trachéotomie en situation de sevrage de la VMI prolongé. Elle peut en effet permettre une moindre sédation [63], une meilleure sécurisation des voies aériennes, une diminution du travail respiratoire [64], une alternance ventilation-déventilation plus facile, une mobilisation et une autonomisation plus précoces [65].

L'un des avantages théoriques de la trachéotomie est aussi de pouvoir faciliter la sortie du patient du service de réanimation vers une structure d'aval adaptée, de type unités de soins intensifs ou de surveillance continue respiratoires, voire des unités spécifiques dédiées au sevrage ventilatoire et à la réhabilitation, et par conséquent de permettre de libérer des lits de réanimation. En France, il n'existe à notre connaissance qu'une unité spécifiquement dédiée au sevrage prolongé de la ventilation mécanique et attachée à un service de réanimation [66], contrairement aux États-Unis (*specialised weaning units)* voire à d'autres pays européens tel que l'Allemagne [67] et l'Italie [68] alors que les données publiées suggèrent que les patients longuement ventilés peuvent bénéficier d'une prise en charge individualisée et pluridisciplinaire dans de telles structures spécialisées [67–73].

Ainsi, dans une étude multicentrique américaine (23 centres) ayant inclus 1 419 patients trachéotomisés, 25 % des patients décédaient dans l'unité spécialisée, 31 % sortaient de l'unité sevrés du ventilateur et décanulés, 22 % sevrés mais non décanulés, 16 % restaient trachéotomisés et dépendants de la ventilation et 6 % sortaient décanulés mais recevaient une VNI au long cours [74, 75]. Dans une série monocentrique du Royaume-Uni, seulement 20 % des patients BPCO ne pouvaient pas être sevrés alors que la proportion des patients non sevrables était de 60 % chez les patients atteints de maladie neuromusculaire [76]. La durée de ventilation, la durée d'hospitalisation mais aussi la fréquence des accidents de décanulation apparaissent réduites par une prise en charge multidisciplinaire dans ces unités spécialisées [69]. Dans tous les cas, une démarche progressive et systématique doit être entreprise pour appréhender au mieux les raisons de la dépendance du patient au ventilateur et/ou à la canule de trachéotomie. Parallèlement, un programme de réhabilitation globale doit être défini avec pour objectif la restauration de la nutrition, du sommeil, de la motricité et de la ventilation spontanée. Comme chez le patient intubé, le sevrage de la canule de trachéotomie peut faire appel à des périodes de VS sur canule ou à l'AI. Dans le contexte de trachéotomie, la VS sur canule pourrait s'avérer plus intéressante que l'AI pour raccourcir la durée du sevrage [77, 78]. Une autre étude prospective randomisée récente suggère aussi que ventiler les patients à ballonnet dégonflé permettrait d'écourter le sevrage de la ventilation sur trachéotomie, de diminuer les infections et d'améliorer la déglutition [78].

Finalement, la décision du retrait de la canule de trachéotomie doit être guidée par l'application d'arbres décisionnels qui proposent différentes démarches selon que sont réunis ou non différents prérequis traduisant le contrôle ou la résolution du problème ayant amené à la trachéotomie, la capacité à tolérer des périodes prolongées de VS et à tousser efficacement, la capacité à déglutir et à se drainer [79, 80]. Ainsi, pour tous les patients, les étapes amenant au retrait de la canule de trachéotomie comportent une phase de reprise de la VS puis de la parole, une évaluation de la capacité à expectorer et à déglutir, et idéalement une reprise de l'alimentation. L'exploration des voies aériennes supérieures ne semble pas devoir être systématique en l'absence de symptomatologie clinique [81].

Enfin, des études prospectives randomisées seront encore nécessaires pour déterminer l'éventuelle place de la VNI appliquée en relais de la trachéotomie, en particulier chez le patient BPCO [82].

Stratégie automatisée du sevrage de la ventilation mécanique et évolutions technologiques du sevrage

Les aspects décrits plus haut s'inscrivent dans le cadre d'une stratégie dite « conventionnelle » du sevrage de la VMI. Pour pallier les difficultés d'ordre organisationnel des procédures « standardisées » du sevrage, voire les difficultés de sevrage rencontrées, une modalité automatisée du sevrage/extubation peut alors être proposée. Le dispositif actuellement le plus abouti est représenté par le Smartcare® (Dräger, Lubeck, Allemagne), logiciel de sevrage automatisé utilisant l'AI comme mode de ventilation, disponible sur certains ventilateurs de réanimation de dernière génération [83]. Il a été spécifiquement développé pour la conduite du sevrage de la ventilation mécanique en tenant compte à la fois du volume courant, de la fréquence respiratoire et du CO_2 de fin d'expiration du patient concerné. Le Smartcare® permet ainsi, grâce à son algorithme décisionnel, d'ajuster plus ou moins rapidement le niveau d'AI et d'amener éventuellement le patient jusqu'à un faible niveau d'AI (7 cmH_2O), équivalent à celui utilisé pour une épreuve de sevrage. L'intérêt d'un tel dispositif a pu être démontré pour réduire les durées de sevrage, de la VMI et du séjour en réanimation [84], voire diminuer le taux d'échec de l'extubation et le recours à la trachéotomie [85]. Ces résultats restent néanmoins controversés et doivent être mis en balance avec la stratégie développée par les cliniciens au quotidien pour le sevrage de la VMI de leurs patients, les effectifs, la formation, la motivation du personnel infirmier et la mise en place ou non de protocoles de soins pour assurer ce sevrage [86]. Par ailleurs, contrairement au sevrage de la VMI « tout venant », le sevrage automatisé n'a pas été évalué jusque-là chez les patients les plus difficiles à sevrer – cette population représentant potentiellement celle à davantage cibler dans ce domaine avec les études à venir. Si l'application du sevrage « automatisé » de la VMI est envisageable en routine à condition de disposer des ventilateurs spécifiques, ses résultats

doivent donc tenir compte des pratiques de sevrage de l'équipe, des moyens humains à disposition et des populations concernées.

Par ailleurs, de récentes évolutions techniques proposées par les industriels pourraient ouvrir de nouvelles perspectives. L'essor actuel de l'oxygénothérapie humidifiée à haut débit [87] pourrait ainsi laisser entrevoir des possibilités d'extubation plus précoce chez les patients les plus hypoxémiques [88]. Le développement des techniques d'épuration extracorporelle du dioxyde de carbone ($ECCO_2R$) pourrait aussi trouver une place intéressante dans l'algorithme décisionnel du sevrage des patients présentant une hypercapnie chronique sévère, notamment chez le patient BPCO [89]. Des études cliniques prospectives de grande envergure restent néanmoins encore à conduire dans ces différents domaines.

Sevrage de la ventilation mécanique : situations d'exception

Il existe des situations où l'espoir de sevrage complet et définitif de la VMI est finalement très faible, voire nul. Il peut s'agir de patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique terminale, pour lesquels l'objectif à atteindre pourra être celui d'un sevrage partiel au cours du nycthémère, notamment *via* une trachéotomie définitive. La dépendance ventilatoire peut aussi relever d'une cause neurologique centrale (lésions cérébrales ou médullaires) ou périphérique (myopathies, sclérose latérale amyotrophique) plus ou moins évolutive. Dans le cas d'une lésion médullaire haute (C1-C4), une réflexion pourra être engagée pour recourir à un stimulateur diaphragmatique [90]. Si ces situations sont connues avant la mise sous VMI, il convient idéalement d'évaluer dans un premier temps le bénéfice potentiel de cette ventilation artificielle et les enjeux éthiques soulevés, notamment en l'absence de projet de sevrage envisageable.

Dans tous les cas, ces patients *a priori* impossibles à sevrer de la ventilation mécanique diffèrent sensiblement des patients décrits précédemment dont le sevrage est certes prolongé, mais réellement envisagé.

En somme, le sevrage de la ventilation mécanique relève de plusieurs étapes initiées potentiellement très précocement, et dont l'enchaînement cohérent doit permettre dans les meilleurs délais de libérer le patient de sa suppléance ventilatoire. Dans la majorité des cas, ce sevrage sera finalement simple, dépendant alors essentiellement de la promptitude du clinicien à le dépister et à l'effectuer. Dans les autres cas, la démarche est plus complexe, et parfois relevant d'une attitude spécifique y compris éventuellement en milieu dédié. Plusieurs points de définition et de stratégie sont amenés à devoir être précisés à court terme. Le retrait de la prothèse trachéale permettant la ventilation invasive est une procédure chronologiquement associée, qui parfois relève d'une problématique différente. À bien des égards, elle apparaît moins codifiée.

Références

[1] Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. *JAMA.* 20 mars 1996;275(11):866–869.

[2] Muscedere J.G., Day A., Heyland D.K. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1 août 2010;51(Suppl 1):S120–S125.

[3] Epstein S.K., Ciubotaru R.L. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med.* août 1998;158(2):489–493.

[4] Rothaar R.C., Epstein S.K. Extubation failure: magnitude of the problem, impact on outcomes, and prevention. *Curr Opin Crit Care.* févr 2003;9(1):59–66.

[5] Boles J.-M., Bion J., Connors A., et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J.* mai 2007;29(5):1033–1056.

[6] Esteban A., Alía I., Ibañez J., et al. Modes of mechanical ventilation and weaning. A national survey of Spanish hospitals. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest.* oct 1994;106(4):1188–1193.

[7] Esteban A., Ferguson N.D., Meade M.O., et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2008;177(2):170–177.

[8] McConville J.F., Kress J.P. Weaning patients from the ventilator. *N Engl J Med.* 6 déc 2012;367(23):2233–2239.

[9] Cooper L.M., Linde-Zwirble W.T. Medicare intensive care unit use: analysis of incidence, cost, and payment. *Crit Care Med.* nov 2004;32(11):2247–2253.

[10] Milic-Emili J. Is weaning an art or a science ? *Am Rev Respir Dis.* déc 1986;134(6):1107–1108.

[11] Frutos-Vivar F., Esteban A. Our paper 20 years later: how has withdrawal from mechanical ventilation changed ? *Intensive Care Med.* oct 2014;40(10):1449–1459.

[12] Richard C., Beydon L., Cantagrel S., et al. Sevrage de la ventilation mécanique (à l'exclusion du nouveau-né et du réveil d'anesthésie). *Réanimation.* 2001;10(8):699–705.
[13] Girard T.D., Kress J.P., Fuchs B.D., et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 12 janv 2008;371(9607):126–134.
[14] Sassoon C.S.H., Zhu E., Caiozzo V.J. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2004;170(6):626–632.
[15] Levine S., Nguyen T., Taylor N., et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med.* 27 mars 2008;358(13):1327–1335.
[16] Jaber S., Petrof B.J., Jung B., et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 févr 2011;183(3):364–371.
[17] Khamiees M., Raju P., DeGirolamo A., et al. Predictors of extubation outcome in patients who have successfully completed a spontaneous breathing trial. *Chest.* oct 2001;120(4):1262–1270.
[18] Skoretz S.A., Flowers H.L., Martino R. The incidence of dysphagia following endotracheal intubation: a systematic review. *Chest.* mars 2010;137(3):665–673.
[19] Beuret P., Roux C., Auclair A., et al. Interest of an objective evaluation of cough during weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* juin 2009;35(6):1090–1093.
[20] François B., Bellissant E., Gissot V., et al. 12-h pretreatment with methylprednisolone versus placebo for prevention of post-extubation laryngeal oedema: a randomised double-blind trial. *Lancet.* 31 mars 2007;369(9567):1083–1089.
[21] Cheng K.-C., Hou C.-C., Huang H.-C., et al. Intravenous injection of methylprednisolone reduces the incidence of post-extubation stridor in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* mai 2006;34(5):1345–1350.
[22] Tadié J.-M., Behm E., Lecuyer L., et al. Post-intubation laryngeal injuries and extubation failure: a fiberoptic endoscopic study. *Intensive Care Med.* juin 2010;36(6):991–998.
[23] Ochoa M.E., Marín M., del C., et al. Cuff-leak test for the diagnosis of upper airway obstruction in adults: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* juill 2009;35(7):1171–1179.
[24] McCaffrey J., Farrell C., Whiting P., et al. Corticosteroids to prevent extubation failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2009;juin 35(6):977–986.
[25] Hess D.R. The role of noninvasive ventilation in the ventilator discontinuation process. *Respir Care.* oct 2012;57(10):1619–1625.
[26] Girault C., Bubenheim M., Abroug F., et al. Noninvasive ventilation and weaning in patients with chronic hypercapnic respiratory failure: a randomized multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2011;184(6):672–679.
[27] Thille A.W., Boissier F., Ghezala H.B., et al. Risk Factors for and Prediction by Caregivers of Extubation Failure in ICU Patients: A Prospective Study. *Crit Care Med.* 4 déc 2014.
[28] Chevron V., Ménard J.F., Richard J.C., et al. Unplanned extubation: risk factors of development and predictive criteria for reintubation. *Crit Care Med.* juin 1998;26(6):1049–1053.
[29] Epstein S.K., Nevins M.L., Chung J. Effect of unplanned extubation on outcome of mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* juin 2000;161(6):1912–1916.
[30] Beduneau G., Pham T., Schortgen F., et al. A new classification for patients weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* oct 2014;40(suppl11).
[31] Funk G.-C., Anders S., Breyer M.-K., et al. Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. *Eur Respir J.* janv 2010;35(1):88–94.
[32] Sellares J., Ferrer M., Cano E., et al. Predictors of prolonged weaning and survival during ventilator weaning in a respiratory ICU. *Intensive Care Med.* mai 2011;37(5):775–784.
[33] Tonnelier A., Tonnelier J.-M., Nowak E., et al. Clinical relevance of classification according to weaning difficulty. *Respir Care.* mai 2011;56(5):583–590.
[34] Peñuelas O., Frutos-Vivar F., Fernández C., et al. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 août 2011;184(4):430–437.
[35] Thille A.W., Richard J.-C.M., Brochard L. The decision to extubate in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juin 2013;187(12):1294–1302.
[36] De Jonghe B., Bastuji-Garin S., Durand M.-C., et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med.* sept 2007;35(9):2007–2015.
[37] Thille A.W., Cabello B., Galia F., et al. Reduction of patient-ventilator asynchrony by reducing tidal volume during pressure-support ventilation. *Intensive Care Med.* août 2008;34(8):1477–1486.
[38] Esteban A., Frutos-Vivar F., Muriel A., et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2013;188(2):220–230.

[39] Brochard L., Rauss A., Benito S., et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* oct 1994;150(4):896–903.
[40] Esteban A., Frutos F., Tobin M.J., et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med.* 9 févr 1995;332(6):345–350.
[41] Terzi N., Piquilloud L., Rozé H., et al. Clinical review: Update on neurally adjusted ventilatory assist--report of a round-table conference. *Crit Care.* 2012;16(3):225.
[42] Aguirre-Bermeo H., Bottiroli M., Italiano S., et al. Pressure support ventilation and proportional assist ventilation during weaning from mechanical ventilation. *Med Intensiva.* sept 2014;38(6):363–370.
[43] Meade M., Guyatt G., Cook D., et al. Predicting success in weaning from mechanical ventilation. *Chest.* déc 2001;120(6 Suppl):400S–424S.
[44] Ely E.W., Baker A.M., Dunagan D.P., et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med.* 19 déc 1996;335(25):1864–1869.
[45] Ely E.W., Meade M.O., Haponik E.F., et al. Mechanical ventilator weaning protocols driven by nonphysician health-care professionals: evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* déc 2001;120(6 Suppl):454S–463S.
[46] Krishnan J.A., Moore D., Robeson C., et al. A prospective, controlled trial of a protocol-based strategy to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2004;169(6):673–678.
[47] Chatburn R.L., Deem S. Respiratory controversies in the critical care setting. Should weaning protocols be used with all patients who receive mechanical ventilation ? *Respir Care.* mai 2007;52(5):609–619 discussion 619–21.
[48] Schweickert W.D., Pohlman M.C., Pohlman A.S., et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet.* 30 mai 2009;373(9678):1874–1882.
[49] Yang K.L., Tobin M.J. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 23 mai 1991;324(21):1445–1450.
[50] Girault C., Breton L., Richard J.-C., et al. Mechanical effects of airway humidification devices in difficult to wean patients. *Crit Care Med.* mai 2003;31(5):1306–1311.
[51] Blanch L., Bernabé F., Lucangelo U. Measurement of air trapping, intrinsic positive end-expiratory pressure, and dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Respir Care.* janv 2005;50(1):110–123 discussion 123–4.
[52] Cabello B., Thille A.W., Roche-Campo F., et al. Physiological comparison of three spontaneous breathing trials in difficult-to-wean patients. *Intensive Care Med.* juill 2010;36(7):1171–1179.
[53] Frutos-Vivar F., Esteban A., Apezteguia C., et al. Outcome of reintubated patients after scheduled extubation. *J Crit Care.* oct 2011;26(5):502–509.
[54] Ezingeard E., Diconne E., Guyomarc'h S., et al. Weaning from mechanical ventilation with pressure support in patients failing a T-tube trial of spontaneous breathing. *Intensive Care Med.* janv 2006;32(1):165–169.
[55] Esteban A., Alía I., Gordo F., et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med.* août 1997;156(2 Pt 1):459–465.
[56] Perren A., Domenighetti G., Mauri S., et al. Protocol-directed weaning from mechanical ventilation: clinical outcome in patients randomized for a 30-min or 120-min trial with pressure support ventilation. *Intensive Care Med.* août 2002;28(8):1058–1063.
[57] Vallverdú I., Calaf N., Subirana M., et al. Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* déc 1998;158(6):1855–1862.
[58] Frutos-Vivar F., Ferguson N.D., Esteban A., et al. Risk factors for extubation failure in patients following a successful spontaneous breathing trial. *Chest.* déc 2006;130(6):1664–1671.
[59] Beduneau G., Richard J.C.M., Brochard L. *Textbook of Post-ICU Medicine: The Legacy of Critical Care.* In: Stevens R.D., Hart N., Herridge M.S., eds. 2014:150 Also available as: eBook.
[60] Perren A., Brochard L. Managing the apparent and hidden difficulties of weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* nov 2013;39(11):1885–1895.
[61] Kahn J.M. The evolving role of dedicated weaning facilities in critical care. *Intensive Care Med.* janv 2010;36(1):8–10.

[62] Trouillet J.-L., Combes A., Luyt C.-E., et al. Trachéotomie précoce: la fin du débat ? *Réanimation.* 1 janv 2011;20(1):25–30.
[63] Nieszkowska A., Combes A., Luyt C.-E., et al. Impact of tracheotomy on sedative administration, sedation level, and comfort of mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med.* nov 2005;33(11):2527–2533.
[64] Diehl J.L., El Atrous S., Touchard D., et al. Changes in the work of breathing induced by tracheotomy in ventilator-dependent patients. *Am J Respir Crit Care Med.* févr 1999;159(2):383–388.
[65] Trouillet J.-L., Luyt C.-E., Guiguet M., et al. Early percutaneous tracheotomy versus prolonged intubation of mechanically ventilated patients after cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 15 mars 2011;154(6):373–383.
[66] Beduneau G., Ardanuy C., Clabault K., et al. Prolonged Weaning from Mechanical Ventilation: Impact of A Specialised Weaning Unit. *Intensive Care Med.* sept 2008;34(Suppl 1):S80.
[67] Schönhofer B., Euteneuer S., Nava S., et al. Survival of mechanically ventilated patients admitted to a specialised weaning centre. *Intensive Care Med.* juill 2002;28(7):908–916.
[68] Vitacca M., Paneroni M., Peroni R., et al. Effects of a multidisciplinary care program on disability, autonomy, and nursing needs in subjects recovering from acute respiratory failure in a chronic ventilator facility. *Respir Care.* déc 2014;59(12):1863–1871.
[69] Cheung N.H., Napolitano L.M. Tracheostomy: epidemiology, indications, timing, technique, and outcomes. *Respir Care.* juin 2014;59(6):895–915 discussion 916–9.
[70] MacIntyre N.R., Epstein S.K., Carson S., et al. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference. *Chest.* déc 2005;128(6):3937–3954.
[71] White A.C. Long-term mechanical ventilation: management strategies. *Respir Care.* juin 2012;57(6):889–897 discussion 898–9.
[72] Scheinhorn D.J., Chao D.C., Stearn-Hassenpflug M., et al. Outcomes in post-ICU mechanical ventilation: a therapist-implemented weaning protocol. *Chest.* janv 2001;119(1):236–242.
[73] Ambrosino N., Venturelli E., Vagheggini G., et al. Rehabilitation, weaning and physical therapy strategies in chronic critically ill patients. *Eur Respir J.* févr 2012;39(2):487–492.
[74] Scheinhorn D.J., Hassenpflug M.S., Votto J.J., et al. Ventilator-dependent survivors of catastrophic illness transferred to 23 long-term care hospitals for weaning from prolonged mechanical ventilation. *Chest.* janv 2007;131(1):76–84.
[75] Scheinhorn D.J., Hassenpflug M.S., Votto J.J., et al. Post-ICU mechanical ventilation at 23 long-term care hospitals: a multicenter outcomes study. *Chest.* janv 2007;131(1):85–93.
[76] Pilcher D.V., Bailey M.J., Treacher D.F., et al. Outcomes, cost and long term survival of patients referred to a regional weaning centre. *Thorax.* mars 2005;60(3):187–192.
[77] Jubran A., Grant B.J.B., Duffner L.A., et al. Effect of pressure support vs unassisted breathing through a tracheostomy collar on weaning duration in patients requiring prolonged mechanical ventilation: a randomized trial. *JAMA.* 20 févr 2013;309(7):671–677.
[78] Hernandez G., Pedrosa A., Ortiz R., et al. The effects of increasing effective airway diameter on weaning from mechanical ventilation in tracheostomized patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* juin 2013;39(6):1063–1070.
[79] Ceriana P., Carlucci A., Navalesi P., et al. Weaning from tracheotomy in long-term mechanically ventilated patients: feasibility of a decisional flowchart and clinical outcome. *Intensive Care Med.* mai 2003;29(5):845–848.
[80] Beduneau G., Bouchetemble P., Muller A. De la trachéotomie à la décanulation : quels sont les problèmes dans une unité de sevrage ? *Réanimation.* févr 2007;16(1):42–48.
[81] Kost K.M. Endoscopic percutaneous dilatational tracheotomy: a prospective evaluation of 500 consecutive cases. *Laryngoscope.* oct 2005;115(10 Pt 2):1–30.
[82] Quinnell T.G., Pilsworth S., Shneerson J.M., et al. Prolonged invasive ventilation following acute ventilatory failure in COPD: weaning results, survival, and the role of noninvasive ventilation. *Chest.* janv 2006;129(1):133–139.
[83] Burns K.E.A., Lellouche F., Lessard M.R. Automating the weaning process with advanced closed-loop systems. *Intensive Care Med.* oct 2008;34(10):1757–1765.
[84] Lellouche F., Mancebo J., Jolliet P., et al. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 oct 2006;174(8):894–900.
[85] Burns K.E.A., Meade M.O., Lessard M.R., et al. Wean earlier and automatically with new technology (the WEAN study). A multicenter, pilot randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juin 2013;187(11):1203–1211.

[86] Rose L., Schultz M.J., Cardwell C.R., et al. Automated versus non-automated weaning for reducing the duration of mechanical ventilation for critically ill adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6: CD009235.
[87] Frat J.-P., Goudet V., Girault C. High flow, humidified-reheated oxygen therapy: a new oxygenation technique for adults. *Rev Mal Respir.* oct 2013;30(8):627–643.
[88] Maggiore S.M., Idone F.A., Vaschetto R., et al. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 août 2014;190(3):282–288.
[89] Lund L.W., Federspiel W.J. Removing extra CO2 in COPD patients. *Curr Respir Care Rep.* 2013;2:131–138.
[90] Le Pimpec-Barthes F., Gonzalez-Bermejo J., Hubsch J.-P., et al. Intrathoracic phrenic pacing: a 10-year experience in France. *J Thorac Cardiovasc Surg.* août 2011;142(2):378–383.

CHAPITRE 81

Difficultés de sevrage

A. Mekontso Dessap

Introduction

La ventilation mécanique (VM) est associée à la survenue de complications dont l'incidence croit avec la durée de l'assistance respiratoire [1]. La procédure de sevrage vise à réduire la durée de la VM tout en minimisant le nombre d'échecs. En effet, le retard à l'extubation [2] tout comme l'échec d'extubation (possiblement lié à un sevrage prématuré) [3] ont un effet pronostique péjoratif. Le sevrage représente au moins 40 % de la durée totale de VM [4]. Il s'agit d'un processus long et complexe qui débute dès la résolution de la cause ayant motivé l'intubation, avec plusieurs étapes : l'évaluation des critères de sevrabilité, la réalisation de l'épreuve de ventilation spontanée (EVS), et l'extubation. Ce chapitre examine les mécanismes des difficultés du sevrage chez l'adulte. Les particularités liées à l'enfant ne sont pas abordées et l'échec d'extubation est développé dans le chapitre xxx. Les difficultés du sevrage de la ventilation peuvent survenir à chacune des étapes du processus. Le retard à l'initiation du sevrage et les difficultés de sevrage proprement dites constituent un même continuum physiopathologique [5].

Temporalité des difficultés de sevrage

Retard à l'initiation du sevrage

Les patients qui remplissent les critères de sevrabilité sont à considérer comme aptes à la réalisation d'une EVS. Ces critères comprennent habituellement la résolution ou l'amélioration du motif de l'intubation, la stabilité hémodynamique sans traitement par catécholamine (de faibles doses peuvent être tolérées), une oxygénation adéquate (ex : $SpO_2 \geq 90$ % avec $FiO_2 \leq 50$ % et PEP ≤ 8 cmH_2O), la stabilité neurologique avec sédation interrompue ou minimale. Ces critères ne doivent pas être utilisés de façon rigide, mais peuvent être adaptés à la situation particulière du patient considéré. Le retard à l'initiation du sevrage peut découler soit de l'absence de critères de sevrabilité, soit d'un défaut d'identification des dits critères.

Défaut d'identification des critères de sevrabilité

Une majorité de patients est susceptible de réussir l'EVS et l'extubation dès la première tentative [5–7] ; le retard de réalisation de l'EVS est donc une cause majeure de prolongation inutile de la VM. L'identification des patients remplissant les critères de sevrabilité est rarement optimale en pratique clinique habituelle, induisant une prolongation indue de la VM. L'utilisation de « protocoles » de sevrage incluant la vérification quotidienne et systématique des critères de sevrabilité (notamment par le personnel paramédical), permet de standardiser la procédure et raccourcit la durée du sevrage et de VM, sans augmentation du taux de réintubations [8, 9]. L'efficacité de ces protocoles est démontrée chez la plupart des malades de réanimation [10], mais leur effet est limité dans certaines populations, par exemple après neurochirurgie [11, 12] ou lorsque la qualité de la prise en charge individuelle (et notamment le ratio soignants/malades) est déjà particulièrement élevée [13].

Absence de critères de sevrabilité

L'absence de critères de sevrabilité est en général due à la non-résolution de la cause de l'intubation. Mais elle peut aussi être le fait de processus physiopathologiques habituellement impliqués dans le sevrage difficile et déjà à l'œuvre chez le malade à ce stade. Il s'agit notamment des troubles cardiovasculaires (ex : œdème pulmonaire de surcharge), respiratoires (ex : pneumopathie acquise sous ventilation artificielle) ou neurologiques centraux (ex : sédation excessive). Ces difficultés peuvent se manifester par un échec de

diminution du niveau d'assistance ventilatoire ou de transition vers une ventilation en aide inspiratoire. D'autre part, l'excès d'assistance ventilatoire peut retarder le sevrage en i) empêchant l'identification des critères de sevrabilité ; ii) favorisant des asynchronies patient-ventilateur [14] ; iii) induisant une alcalose respiratoire susceptible d'inhiber les centres respiratoires [15]. Une stratégie de réduction systématique de l'assistance ventilatoire chez les patients intubés accélère le sevrage de la ventilation, notamment si elle est automatisée.

Difficultés de sevrage proprement dites

On peut catégoriser les patients durant le sevrage de la VM en fonction de la difficulté et de la durée du sevrage [5]. Au cours du sevrage dit « difficile » (échec de la première tentative de sevrage avec nécessité de 2 à 3 EVS pour réaliser le sevrage), les mécanismes en cause sont le plus souvent réversibles (par exemple cardiovasculaires), et leur correction permet in fine le sevrage de la ventilation dans un délai raisonnable (≤ 7 jours après la première EVS). Au cours du sevrage dit « prolongé » (échec de la première tentative de sevrage avec nécessité de plus de 3 EVS ou d'une durée > 7 jours après la première EVS pour réaliser le sevrage), les mécanismes en cause sont plus difficiles à corriger et en général multiples et intriqués. Le sevrage difficile ou prolongé concerne 30 à 45 % des patients ventilés [5–7] et ce taux est plus important au sein des réanimations respiratoires spécialisées (57 %) [16] ou lorsqu'on considère les patients ventilés au moins 48 heures (70 %) [17]. Les deux événements principaux qui émaillent le sevrage difficile ou prolongé sont l'échec de l'EVS et l'échec de l'extubation.

Échec de l'EVS

L'EVS est le principal test pour prédire le succès de l'extubation. Seulement 10 à 20 % des patients qui passent avec succès l'EVS et sont extubés présentent un échec d'extubation [3, 18–25] alors que ce taux est de 40 % environ chez les patients extubés sans EVS [26]. L'échec de l'EVS est défini par une détresse clinique (respiratoire, cardiovasculaire ou neurologique) [5] survenant au cours de l'épreuve et motivant la reprise de la VM. Le succès du sevrage dépend notamment de la capacité de la pompe cardiorespiratoire à tolérer l'augmentation du travail respiratoire et du stress hémodynamique liés à la baisse de l'assistance ventilatoire. Cette augmentation du travail respiratoire et du stress hémodynamique est influencée par le type d'EVS.

Il existe deux principales modalités d'EVS : l'épreuve de pièce en T et le test d'aide inspiratoire minimale sans PEP. Au plan physiologique, le niveau d'aide inspiratoire minimale nécessaire pour « vaincre » les résistances de la sonde d'intubation durant l'EVS est d'environ 7 cmH_2O (en l'absence de filtre humidificateur) [27–29] mais reste difficile à estimer précisément pour un patient donné [30]. La compensation automatique du tube (*automatic tube compensation*) durant l'EVS permet d'ajuster l'aide inspiratoire au niveau estimé des résistances de la sonde d'intubation [31–34], mais l'utilisation de ce mode reste marginale [4]. L'utilisation d'une pression positive continue [35–37] a été proposée, notamment chez le patient avec broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), mais elle n'améliore pas les capacités prédictives de l'EVS et semble peu pertinente d'un point de vue physiologique au cours d'un test dont le but est précisément de vérifier la capacité à ventiler sans assistance. En effet, la pression positive continue soulage le travail respiratoire et le stress hémodynamique des patients BPCO [36, 38] et insuffisants cardiaques [39] pendant le sevrage.

Le travail respiratoire sous pièce en T est similaire à celui effectué au travers des voies respiratoires naturelles après l'extubation [40]. La pièce en T apparaît comme l'EVS la plus réaliste [30]. Ce test est considéré comme « plus difficile » pour le patient (en termes de travail respiratoire et de stress hémodynamique) [38] et est associé à plus d'échecs que l'aide inspiratoire minimale [20]. Un certain nombre de patients ayant préalablement échoué une pièce en T sont susceptibles de passer avec succès un test d'aide minimale suivi d'un succès de l'extubation [41]. Toutefois, à l'échelle globale, la pièce en T et l'aide minimale semblent équivalentes en termes de durée de sevrage et de réussite de l'extubation [9, 20, 42–45].

La durée de l'EVS s'échelonne entre 30 et 120 min, avec des résultats globalement comparables (le nombre d'échecs augmente avec la durée de l'épreuve, mais la majorité des échecs se produisent au cours des 20 premières minutes) [46, 47]. Ces observations suggèrent l'intérêt potentiel de personnaliser le type et la durée du test notamment selon la probabilité a priori d'échec d'extubation : aide inspiratoire minimale de durée courte (30 min) en cas de faible probabilité d'échec d'extubation afin d'éviter en priorité la prolongation indue de la ventilation mécanique ; pièce en T de longue durée (2 h) en cas de forte probabilité d'échec d'extubation afin de minimiser en priorité le risque d'échec d'extubation.

Les tests de fonction pulmonaire (comme un rapport fréquence respiratoire/volume courant ou *rapid shallow breathing index*, > 105 cycles/min/L) [48] qui prédisent l'échec de l'EVS peuvent en théorie permettre d'éviter de réaliser des EVS inutiles chez des patients à forte probabilité d'échec de celle-ci. Toutefois, les

valeurs prédictives de ces indices ne sont pas ultimes et le risque de fatigue diaphragmatique lié à la réalisation des EVS n'est pas démontré [49].

L'interprétation de l'EVS repose sur des critères objectifs et subjectifs de détresse respiratoire, circulatoire ou neurologique [5]. La reproductibilité de cette interprétation n'est pas parfaite [50] et pourrait être affinée par l'opinion personnelle du patient à la fin d'une EVS réussie : les patients confiants en leur capacité de respirer de façon autonome ont plus souvent un succès de l'extubation que les autres, mais la majorité des échecs ne peut être détectée par l'absence de confiance [51]. La prédiction par les soignants de l'issue de l'extubation après une EVS réussie est aussi peu sensible bien que très spécifique [52]. En cas d'échec de l'EVS, cette dernière doit être répétée de façon quotidienne (il n'y a pas de bénéfice démontré à la réaliser de manière pluriquotidienne) [19]. Cette répétition des EVS permet de détecter l'aptitude à l'extubation, mais aussi de caractériser les mécanismes du sevrage difficile, notamment par des explorations physiologiques durant l'épreuve.

Échec de l'extubation

L'échec d'extubation est habituellement défini par le décès ou la nécessité de ré intubation, dans un délai de 48 heures [5, 46, 53], 72 heures [3, 22, 24] ou 1 semaine [52, 54] suivant l'extubation, selon les études considérées. L'utilisation de la VNI en postextubation complique la définition de l'échec d'extubation et incite à prolonger la période de suivi pour prononcer le succès de l'extubation. La distinction entre sevrage de la VM invasive et sevrage de toute assistance respiratoire [55] est une approche intéressante pour lever cette ambiguïté.

La réintubation est associée à une augmentation significative de la mortalité : 25-50 % *vs* 5-12 % chez les patients non réintubés [3, 20, 24, 25, 46, 47, 53, 56, 57]. Cette surmortalité, qui persiste après ajustement pour la gravité [25], n'est pas attribuable à l'œdème laryngé et est principalement le fait des reintubations tardives [21] qui pourraient être associées à une fréquence élevée de pneumopathies secondaires.

Tous les facteurs en cause dans l'échec de l'EVS peuvent aussi déterminer un échec de l'extubation. Les processus physiopathologiques en cause sont multiples et peuvent être intriqués. On peut les catégoriser en causes respiratoires, cardiovasculaires, neuromusculaires, et autres (facteurs endocriniens et métaboliques). L'échec d'extubation a toutefois des causes spécifiques, telles que la dyspnée laryngée (dont la détection fait appel au test de fuite [58] et la prise en charge aux corticoïdes [59]) et l'encombrement bronchique avec toux insuffisante. Ces facteurs sont abordés dans le chapitre XXX centré sur l'échec d'extubation.

Mécanismes des difficultés de sevrage (Tableau 81.1)

Causes respiratoires

Tableau 81.1

Principales causes de difficultés de sevrage (à l'exception des causes spécifiques d'extubation).

Cause	Mécanismes à suspecter	Approche diagnostique	Approche thérapeutique
Non-identification des critères de sevrabilité	Recherche insuffisante des critères de sevrabilité		Protocoles de sevrage avec recherche précoce et systématique des critères de sevrabilité ; EVS quotidiennes
	Assistance ventilatoire excessive, asynchronies patient-ventilateur, alcalose	Analyse courbes ventilateur, gaz du sang	Réduction manuelle voire automatisée de l'assistance ventilatoire, privilégier les modes non contrôlés
Causes respiratoires	Altération mécanique respiratoire	Recherche hyperinflation dynamique (mécanique ventilatoire)	Position demi-assise, humidificateur chauffant, bronchodilatateurs ? PEP externe ?
	Épanchement pleural, pneumopathie	Imagerie (radiographie, échographie pleuro-pulmonaire), prélèvements	Drainage pleural ? Antibiothérapie
Causes cardiovasculaires	OAP de sevrage	Cathéter artériel pulmonaire, échocardiographie, biomarqueurs (protidémie, peptides natriurétiques), thermodilution transpulmonaire, test de lever de jambe, électrocardiogramme	Diurétiques, vasodilatateurs, inodilatateurs
	Hypoxie tissulaire	Lactatémie, saturation veineuse en oxygène, microcirculation, marbrures	
Causes neuromusculaires	Sédation/analgésie excessive, delirium	Évaluation du patient par scores de vigilance et scores de delirium	Allégement, protocolisation et/ou interruption sédation, mobilisation précoce
	Parésie/paralysie diaphragmatique	Échographie/électromyogramme diaphragmatique	Unités de sevrage spécialisées ?
	Neuromyopathie de réanimation	Score MRC, électromyogramme	Réhabilitation

Les causes spécifiques d'échec d'extubation ne sont pas abordées. Les approches thérapeutiques soulignées ont un niveau de preuve élevé (essais randomisés contrôlés).

Le déséquilibre entre l'augmentation de charge mécanique et la capacité du système respiratoire est un mécanisme de l'échec de sevrage, particulièrement bien décrit chez les patients BPCO [60]. Son déterminant principal est une altération de la mécanique respiratoire lors du passage en VS.

Altération de la mécanique ventilatoire

Elle se caractérise par une polypnée superficielle, un asynchronisme thoraco-abdominal, un recrutement des muscles respiratoires accessoires et une hyperinflation dynamique (pression expiratoire positive intrinsèque), induisant une augmentation des charges résistives et élastiques du système respiratoire [61–65]. Le rapport fréquence respiratoire/volume courant mesuré au début de l'EVS est un bon indice prédictif de l'échec de ce dernier [66, 67]. L'hyperinflation dynamique en ventilation spontanée peut être

contrecarrée par l'application d'une PEP externe qui permet d'améliorer la mécanique respiratoire et les échanges gazeux [36, 38, 68, 69]. L'utilisation d'un humificateur chauffant (par rapport à un filtre échangeur d'humidité) [70] et la position demi-assise (par rapport au décubitus dorsal et à la position assise) [71] permettent également de réduire l'hyperinflation dynamique et le travail respiratoire chez les patients en sevrage difficile. L'éventuel bénéfice d'agents bronchodilatateurs n'est pas clairement démontré dans ce contexte ; ils pourraient en outre majorer l'hypertonie sympathique et/ou une ischémie coronaire associée. L'utilisation de la NAVA (neuro-asservissement de la ventilation assistée) permet d'explorer l'altération du couplage neuromusculaire au cours de l'échec de sevrage [72].

Autres facteurs respiratoires

En plus de l'altération de la mécanique ventilatoire associée à l'EVS (essentiellement décrite chez le patient BPCO), d'autres facteurs pulmonaires et extrapulmonaires peuvent altérer la compliance du système respiratoire au cours du sevrage difficile. Un « dérecrutement pulmonaire » secondaire à l'ablation de la PEP au cours de l'EVS est possible et cette perte d'aération pulmonaire, qui peut être objectivée par échographie pulmonaire, prédit l'échec d'extubation [73]. La survenue d'une pneumopathie acquise sous ventilation artificielle est fréquente au cours du sevrage et associée à un allongement de sa durée [74]. La réduction de l'oedeme pulmonaire par traitement diurétique réduit l'incidence des complications associées à la ventialtion (y compris les pneumonies) durant le sevrage [74]. Les épanchements pleuraux liquidiens augmentent l'élastance de la paroi thoracique, aggravent le shunt pulmonaire et altèrent la course diaphragmatique ; ils sont associés à un allongement de la durée de VM [75]. Le drainage d'épanchements pleuraux de moyenne à grande abondance améliore l'oxygénation et la mécanique respiratoire [76], mais son intérêt reste à évaluer au cours du sevrage difficile. Parmi les causes extrapulmonaires, la distension abdominale associée à la constipation a été associée aux difficultés de sevrage [77]. L'utilisation de laxatifs permet de réduire la durée de séjour en réanimation [78], mais l'intérêt spécifique de ce traitement au cours du sevrage n'a pas été évalué. L'influence des facteurs généraux augmentant la demande ventilatoire (notamment température et apport nutritionnel) sur l'issue du sevrage a été peu étudiée. Lorsque la capacité du système respiratoire est en cause dans la difficulté de sevrage, le choix des modalités ventilatoires (y compris le recours à la ventilation non invasive) est crucial au cours du processus.

Modalités ventilatoires

Au cours du sevrage, la poursuite de la ventilation invasive peut s'effectuer en volume assisté contrôlé (VAC) ou en aide inspiratoire. La ventilation contrôlée pure est inadaptée [79] car elle nécessite en général une sédation profonde et pourrait induire ou aggraver une dysfonction diaphragmatique [80, 81]. La « ventilation assistée contrôlée intermittente » doit être évitée, car elle a été associée à une prolongation du sevrage en comparaison avec d'autres modalités ventilatoires [18, 20]. La réduction progressive de l'aide inspiratoire peut être utilisée comme procédure de sevrage à la place de l'EVS quotidienne [18, 20, 82], et cette procédure peut être automatisée. Le système SmartCare® est une modalité de ventilation en aide inspiratoire et en boucle fermée, qui maintient le patient dans une zone de « confort ventilatoire » (définie en fonction de la fréquence respiratoire, du volume courant, et du CO_2 expiré) tout en réduisant progressivement le niveau de l'aide inspiratoire. Il permet de raccourcir significativement la durée du sevrage et de séjour en réanimation [83–85]. Les résultats semblent moins probants avec d'autres systèmes de ventilation en boucle fermée comme la ventilation assistée proportionnelle (*adaptive support ventilation* ou ASV), qui permet l'adaptation aux changements de mécanique respiratoire et aux efforts inspiratoires du patient [86]. Quel que soit le mode ventilatoire choisi, il est important d'optimiser la synchronie patient-ventilateur au cours du sevrage difficile car les asynchronies sont associées à un allongement de la durée de ventilation [14].

La VNI peut être utilisée de plusieurs manières au cours du sevrage de la VM. Il peut s'agir d'une alternative à la ventilation invasive chez des patients difficiles à sevrer (VNI facilitatrice), d'un traitement préventif chez des patients à risque d'échec d'extubation (VNI préventive), ou encore d'un traitement curatif de la détresse respiratoire postextubation (VNI curative).

La VNI facilitatrice concerne des populations sélectionnées de patients en sevrage difficile ou prolongé (essentiellement BPCO) [87–89], qui sont extubées de manière systématique malgré l'échec de l'EVS. Le relais par la VNI permet de réduire la durée totale de VM, et l'incidence des pneumonies nosocomiales par rapport au sevrage conventionnel. Cette stratégie nécessite toutefois une grande expertise de la part des soignants, ainsi qu'une bonne coopération du patient.

La VNI préventive est mise en place systématiquement et immédiatement après une extubation chez un patient considéré à risque d'échec d'extubation (ex : > 65 ans, maladie cardiaque ou respiratoire chronique

sous-jacente, ou hypercapnie en fin d'EVS). Elle permet de réduire l'incidence des réintubations et des complications, par rapport à l'administration simple d'oxygène [90–93].

La VNI curative est mise en route uniquement en cas de survenue d'une détresse respiratoire après l'extubation, afin d'éviter la réintubation. Dans une population sélectionnée de patients transplantés, cette approche a permis de réduire le taux de réintubation [94]. En revanche, dans d'autres études effectuées chez des patients non sélectionnés, aucun bénéfice n'a été retrouvé [95, 96], avec une surmortalité dans le groupe VNI, possiblement en rapport avec le retard à la réintubation [96].

Causes cardiovasculaires

L'éventualité d'une origine cardiovasculaire à l'échec de sevrage doit être évoquée devant tout sevrage difficile, notamment si le terrain est à risque (surcharge volémique, cardiopathie, BPCO). Cette cause d'échec de sevrage est typiquement reversible et peut faire l'objet d'une prise en charge thérapeutique spécifique ; ceci nécessite la compréhension de sa physiopathologie qui est complexe. Les modifications physiologiques lors du passage de la VM à la VS sont d'ordre mécanique (changement du régime de pression intrathoracique et des conditions de charge cardiaque), mais aussi métabolique (déséquilibre de la balance myocardique et globale en oxygène [O_2]). Le sevrage de la VM est aussi en soi une épreuve d'effort et s'accompagne d'une hypertonie sympathique [97–100], qui explique probablement en partie l'altération de la variabilité du système nerveux autonome. Les patients en échec de sevrage présentent une moindre variabilité de la fréquence cardiaque [100, 101] et des paramètres respiratoires [102] par rapport aux succès.

Hypoxie tissulaire et ischémie myocardique

Le sevrage en général et l'EVS en particulier doivent être considérés comme un exercice [103]. Durant l'EVS, on observe typiquement une augmentation de la consommation globale en oxygène (VO_2), notamment du fait du recrutement des muscles respiratoires (avec accroissement de la VO_2 resp) [104–107]. Chez les patients sevrés avec succès, cette augmentation de VO_2 est satisfaite par une augmentation du débit cardiaque et accessoirement de l'extraction périphérique de l'O_2 [108]. Chez les patients en échec de sevrage, l'augmentation de VO_2 est en général plus marquée [98, 109–111] (probablement du fait d'un travail respiratoire majoré) ; ceci peut exacerber l'extraction périphérique d'O_2 voire générer un déséquilibre de la balance globale en O_2 avec hypoxie tissulaire. On peut observer chez des patients en échec de sevrage une baisse de la saturation veineuse en oxygène (mesurée par cathéter artériel pulmonaire [112] ou veineux central cave supérieur [113]), des signes d'hypoxie tissulaire globale (ex : hyperlactatémie) [114, 115] ou régionale (ex : tonométrie gastrique [116–122]), ainsi que des anomalies de la microcirculation (ex : saturation tissulaire en O_2 au niveau de l'éminence thénar [123, 124], score de marbrures au niveau des genoux [125]).

Au niveau cardiaque, on note parallèlement à l'augmentation des besoins myocardiques et périphériques en O_2, une diminution des apports (hypoxémie, tachycardie avec réduction du temps de diastole et donc de la perfusion coronaire). Ce déséquilibre de la balance myocardique en O_2 peut générer une ischémie myocardique, notamment s'il survient sur un terrain de coronaropathie. L'ischémie myocardique de sevrage a été mise en évidence par des méthodes variées incluant les modifications du segment ST à l'électrocardiographie [99, 126–130], l'observation de troubles de la cinétique segmentaire ventriculaire à l'échocardiographie [64] ou à la scintigraphie cardiaque [97, 131]. Elle survient principalement chez des patients coronariens connus [126, 129, 130] et/ou BPCO [64, 97] et peut induire une dysfonction ventriculaire diastolique et/ou systolique voire une insuffisance mitrale ischémique [132] et ainsi provoquer ou aggraver un OAP [126]. L'augmentation de la troponine en postopératoire de chirurgie non cardiaque est associée à une prolongation du sevrage [133]. Le monitorage du segment ST est un moyen simple pour suspecter une ischémie myocardique au cours du sevrage ; sa confirmation par coronarographie peut conduire à un traitement médical, interventionnel (angioplastie coronaire) ou chirurgical (pontage aorto-coronaire) [132].

Conditions de charge et propriétés ventriculaires

La négativation de la pression pleurale au cours du sevrage augmente le retour veineux, probablement *via* l'amélioration de sa conductance. En effet, l'existence sur le réseau de retour veineux d'une zone collabable soumise à la pression pleurale (qui baisse lors du passage en VS) a été suggérée [134], même si sa localisation anatomique précise thoracique (veine cave) [135] ou abdominale (foie) [136] reste débattue. En pratique clinique, on observe effectivement lors du sevrage de la VM une augmentation du volume sanguin intrathoracique et pulmonaire [137], du volume télédiastolique ventriculaire gauche (VG) [97] et des pressions de remplissage VG [97, 138]. Par ailleurs, la négativation de la pression pleurale lors du sevrage induit une augmentation de la pression transmurale aortique qui explique probablement la majoration de la

postcharge VG. Une forte négativation de la pression pleurale peut aussi accroître la pression de distension pulmonaire (pression alvéolaire-pression pleurale), et augmenter la postcharge du ventricule droit VD, avec hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) [112, 114] et dilatation du VD [97]. L'altération des rapports ventilation/perfusion peut aussi augmenter la postcharge VD (notamment chez les patients BPCO) *via* l'aggravation de l'hypoxémie et/ou l'hypercapnie [64, 97, 112, 114] qui sont des facteurs de vasoconstriction pulmonaire. De plus, l'hypertonie sympathique fréquemment présente en cette circonstance participe à l'accroissement de la pression artérielle pulmonaire et systémique et à l'augmentation de la postcharge VD et VG [97, 112]. Au total, le sevrage de la VM s'accompagne d'une augmentation de la précharge et de la postcharge des deux ventricules. Ceci peut altérer les capacités d'éjection ventriculaire [139] et la survenue d'une ischémie myocardique peut aggraver le phénomène. Toutefois, du fait de l'augmentation de la précharge et de l'effet inotrope positif de l'hypertonie sympathique, la majorité des travaux cliniques retrouvent une hausse de l'index cardiaque au cours du sevrage, y compris chez les patients en échec [64, 97]. L'altération des propriétés diastoliques semble prédominer au cours des échecs de sevrage d'origine cardiovasculaire. L'altération de la relaxation ventriculaire gauche (appréciée à l'aide du Doppler tissulaire à l'anneau mitral) prédit l'échec de sevrage de la ventilation [140, 141]. Elle est favorisée par la tachycardie, l'hypertension artérielle et une éventuelle ischémie myocardique. La dilatation VD secondaire à l'augmentation de précharge et postcharge VD (notamment chez les patients BPCO) [112, 142] peut aussi participer *via* l'interaction biventriculaire en parallèle [69]. Un traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire par inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 a été proposé pour faciliter le sevrage ventilatoire des patients BPCO [143].

OAP de sevrage

L'augmentation de la précharge et de la postcharge, éventuellement associée aux altérations des propriétés diastoliques et systoliques induites ou préexistantes, peut générer un OAP. Les patients avec une cardiopathie sous jacente (diastolique [140, 141], systolique [144] ou ischémique [64, 142]), sont à risque particulier d'échec de sevrage d'origine cardiovasculaire. La BPCO est aussi un facteur de risque de dysfonction cardiovasculaire de sevrage [64, 142]. Ces patients présentent souvent des facteurs de risque cardiovasculaires ou une cardiopathie associée méconnue [145] et l'hyperinflation dynamique peut majorer les altérations hémodynamiques. En effet, les muscles respiratoires doivent générer des dépressions pleurales plus importantes pour « vaincre » la PEP intrinsèque et initier l'inspiration [146], ce qui accroît la VO_2resp et majore des modifications de précharge et de postcharge cardiaques dues aux variations de pression intrathoracique.

Le diagnostic clinique d'OAP de sevrage est difficile : la tachycardie et/ou l'hypertension artérielle semblent plus marquées en cas d'échec d'origine cardiovasculaire dans certaines études [64, 97, 147], mais ce résultat est inconstant [148]. L'utilisation du cathéter artériel pulmonaire permet de documenter l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) lors du sevrage [97, 112, 114]. Le caractère invasif du cathétérisme artériel pulmonaire et la complexité d'interprétation des courbes dans un contexte de détresse respiratoire avec variation importante de la pression pleurale (nécessité de mesurer la PAPO en télé-expiratoire et d'évaluer la valeur transmurale si possible) rendent son utilisation délicate au cours du sevrage de la VM. Des alternatives moins invasives ont été proposées pour le diagnostic de l'OAP de sevrage. La thermodilution transpulmonaire met en évidence l'augmentation de l'eau vasculaire extrapulmonaire au cours de l'EVS [149]. L'échocardiographie transthoracique permet l'appréciation des pressions de remplissage du VG, notamment grâce à l'utilisation du Doppler sanguin et tissulaire à l'anneau mitral. Malgré les difficultés techniques (patients souvent dyspnéiques et parfois peu échogènes), cet outil non invasif semble intéressant pour le diagnostic de l'OAP de sevrage [144, 150]. De plus, en mettant en évidence des troubles de la cinétique segmentaire [64] ou des fuites valvulaires, il permet une prise en charge étiologique. En raison de leur sécrétion en réponse au stress pariétal ventriculaire, les peptides natriurétiques (BNP et NT-pro BNP) présentent un intérêt dans l'exploration cardiovasculaire non invasive des patients durant le sevrage de la VM. Le taux basal de BNP avant sevrage a été identifié comme facteur de risque d'échec de sevrage [151]. De plus, le taux basal de peptide natriurétique [64, 148] et surtout son augmentation pendant l'épreuve de VS permettent d'identifier l'origine cardiovasculaire de l'échec de l'EVS [64, 148, 149, 152]. La demi-vie plus courte du BNP par rapport au NT-pro BNP semble lui conférer un avantage lors de l'évaluation cinétique [148]. Une contraction du volume plasmatique (évaluée par l'augmentation de la protidémie ou de l'hémoglobinémie) est observée lors de l'OAP de sevrage en raison de la filtration du plasma du secteur vasculaire vers le secteur alvéolaire pulmonaire à travers la membrane alvéolo-capillaire [149, 153]. L'absence d'augmentation de l'index cardiaque en réponse au test de lever de jambe prédit également l'échec de sevrage d'origine cardiogénique [154].

La prise en charge thérapeutique de l'OAP de sevrage ne fait pas l'objet d'un consensus. Certains auteurs ont utilisé avec succès l'énoximone (inodilatateur de la famille des inhibiteurs de la phosphodiestérase

de type III) [155, 156]. Récemment, le lévosimendan a également donné des résultats préliminaires encourageants [157]. De manière générale, les inotropes purs tels que la dobutamine ne semblent pas la thérapeutique de choix en cas de préservation de la fonction systolique, un recours privilégié aux vasodilatateurs semblant plus logique. En particulier, les dérivés nitrés pourraient être envisagés en cas d'OAP de sevrage supposé en rapport avec une forte élévation de la précharge, postcharge et/ou une ischémie coronarienne [158]. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion pourraient aussi être envisagés lorsqu'une forte élévation de la postcharge est supposée jouer un rôle central.

Importance de la surcharge hydrosodée

Le contrôle de la balance hydrique est un point crucial de l'approche thérapeutique du patient ventilé en général et au cours du sevrage difficile en particulier. Une stratégie restrictive de gestion des fluides au cours du SDRA basée sur l'utilisation de diurétiques en fonction des données de monitorage invasif (pression veineuse centrale ou PAPO) a significativement réduit la durée de ventilation au cours d'un essai randomisé contrôlé [159, 160]. Dans le cadre spécifique du sevrage, plusieurs travaux ont démontré que la positivité du bilan entrées-sorties était associée à l'échec de l'EVS ou de l'extubation [22, 97, 161–164], y compris en analyse multivariée [22, 163]. Dans un essai randomisé contrôlé, un protocole de gestion des fluides basé sur le dosage du BNP a permis l'administration de doses plus importantes de diurétiques, une meilleure négativation du bilan entrée-sortie et un raccourcissement de la durée de sevrage de la VM en comparaison avec le groupe usuel [55]. Le diurétique le plus souvent utilisé dans ce cadre est le furosémide, mais l'adjonction d'acétazolamide peut s'avérer nécessaire pour limiter l'inhibition des centres respiratoires par une alcalose iatrogène ou posthypercapnique [165].

Causes neurologiques et musculaires

Certains échecs de sevrage surviennent en l'absence d'augmentation de VO_2 [114, 166] ; ce type d'échec pourrait s'expliquer par l'absence de recrutement des muscles respiratoires (de cause neurologique ou musculaire), avec incapacité d'augmenter la VO_2resp. Il peut s'agir d'une atteinte centrale (affectant la vigilance et/ou les centres respiratoires), du nerf phrénique, ou des muscles respiratoires [167]. De multiples études ont démontré que les procédures de sédation allégée (utilisation discontinue [168], interruption quotidienne [169, 170]) voire d'absence de sédation chez des patients sélectionnés [171] réduisent de façon majeure la durée de VM. L'antagonisation des benzodiazépines ou des morphiniques pourrait avoir des effets bénéfiques sur la vigilance et la contractilité diaphragmatique, susceptibles de hâter le sevrage [172, 173]. La dexmédétomidine a été proposée comme alternative aux sédatifs « traditionnels » chez des patients agités en sevrage difficile [174]. L'utilisation des sédatifs et morphiniques est aussi l'un des principaux pourvoyeurs de confusion (« delirium »), dont l'incidence est particulièrement élevée chez les patients ventilés (jusqu'à 80 % dans certaines séries) [175] avec un impact démontré sur la durée de séjour en réanimation et la mortalité [176]. Le delirium peut survenir durant le sevrage de la VM ; son impact sur l'issue de l'extubation semble modeste [52], mais son rôle péjoratif est plus déterminant sur les phases initiales du sevrage, et est associé à l'altération du cycle nycthéméral [177]. Les manifestations anxio-dépressives sont fréquemment rencontrées lors du sevrage difficile [178–180] ; certaines techniques comportementales (*biofeedback*, hypnose) ont été testées dans ce cadre [181, 182].

La prolongation de la VM (notamment en mode contrôlé) est associée à une altération structurale et fonctionnelle du diaphragme [183]. La diminution de l'activité contractile du diaphragme, évaluée en échographie par l'excursion diaphragmatique ou la fraction d'épaississement dans la zone d'apposition, prédit l'échec de l'EVS [184, 185] et de l'extubation [185–187]. Une altération fonctionnelle des muscles respiratoires est possible en cas d'hyperinflation dynamique chez les patients BPCO (aplatissement et raccourcissement des fibres diaphragmatiques, réduction de la zone d'apposition). Une paralysie diaphragmatique doit être recherchée (par échographie ou électromyogramme diaphragmatique) selon le contexte clinique (notamment en postopératoire de chirurgie cardiaque avec réfrigération péricardique [188, 189]). L'implication de la fatigue diaphragmatique dans les difficultés de sevrage a été suggérée [190], mais les critères cliniques d'arrêt de l'EVS préviennent probablement sa survenue durant le test [191].

La neuromyopathie de réanimation est une pathologie fréquente, avec de multiples déterminants (immobilisation, défaillance d'organe associée au sepsis, hyperglycémie, corticoïdes) [192]. Il existe une association entre la force musculaire périphérique (évaluée par le score Medical Research Council) d'une part et les tests fonctionnels respiratoires [193, 194] ou la capacité de toux d'autre part [52]. La neuromyopathie de réanimation est indépendamment associée à une prolongation de la durée de ventilation [167, 193–195] et de sevrage dans plusieurs études [193, 194], mais son rôle pourrait être mineur en cas de préservation d'une toux efficace [52].

Autres causes

Le sevrage de la VM pourrait être facilité par la correction du déséquilibre glycémique [196, 197], ou de l'insuffisance surrénale relative [198], ainsi que l'apport de vitamines antioxydantes (*via* une possible atténuation de la dysfonction diaphragmatique) [199].

Particularités du sevrage prolongé

Dans ce groupe de patients, les causes de l'échec de sevrage sont typiquement multifactorielles et intriquées. Les défaillances acquises au cours de la réanimation et certaines pathologies sous jacentes jouent ici un rôle important [200, 201]. La BPCO est un facteur indépendant de prolongation de la VM et d'échec de sevrage, [18] avec des taux d'échec dépassant 60 % dans certaines séries [53]. Les données concernant l'influence des pathologies neurologiques sur le sevrage de la VM sont quant à elles plus controversées [2, 53]. Diverses procédures sont envisageables pour la prise en charge des patients en sevrage prolongé : trachéotomie, réhabilitation, unités spécialisées de sevrage, poursuite de la ventilation au domicile.

Place de la trachéotomie

La pratique de la trachéotomie est assez répandue dans le groupe des patients en sevrage prolongé ; elle concerne au moins 20 % des patients de ce groupe et environ 7 % de l'ensemble des patients ventilés [202, 203]. La trachéotomie réduit le travail respiratoire résistif et élastique avec diminution de la PEP intrinsèque [204]. Les autres avantages sont la facilitation des soins des voies aériennes et de l'alimentation orale, une moindre sédation, un meilleur confort et une amélioration de l'autonomie du patient [205, 206]. Les complications les plus fréquentes comprennent le saignement, l'infection, et la sténose trachéale. En dépit des multiples études réalisées sur le sujet, il n'y a pas de consensus sur le délai optimal de réalisation de la trachéotomie [207], ni sur son impact propre sur la morbimortalité des patients [5, 206, 208]. Les complications de la trachéotomie (notamment infectieuses) semblent moindres avec l'utilisation de techniques percutanées effectuées au lit du patient [209]. Un diamètre de canule trop petit pourrait augmenter les résistances des voies aériennes et retarder l'obtention des critères de sevrabilité [210]. Chez les patients trachéotomisés, l'utilisation d'EVS quotidiennes à type de pièce et T prolongée raccourcit la durée de sevrage par rapport à la diminution manuelle graduelle de l'aide inspiratoire [211]. Le dégonflage du ballonnet de la sonde de trachéotomie permettrait de réduire le travail inspiratoire durant l'EVS [212], ainsi que la durée de sevrage, le taux de pneumonies et l'incidence des troubles de la déglutition [213]. La reconnection au ventilateur durant la nuit améliorerait la quantité de sommeil chez ces patients [214].

Réhabilitation

Les complications neuromusculaires (neuromyopathie de réanimation, atrophie musculaire avec dénutrition) sont particulièrement fréquentes chez les patients en sevrage prolongé et pérennisent ce dernier [215]. La réhabilitation, en restaurant les fonctions physiques altérées au cours de la phase aiguë de réanimation *via* différents exercices (kinésithérapie active et passive, exercices de posture…), permet d'améliorer la force musculaire et l'endurance. La rééducation des muscles inspiratoires améliore la mécanique respiratoire, mais sans effet sur la durée de ventilation [216]. La réhabilitation ne doit pas se limiter à l'aspect strictement musculaire et respiratoire, mais inclure d'autres systèmes (cardiovasculaire, correction des troubles psychiques et du sommeil…), dans une approche globale. L'impact de la réhabilitation sur la prise en charge du sevrage prolongé n'a pas été clairement démontré à ce jour.

Unités spécialisées de sevrage

Le sevrage prolongé peut induire un taux important d'occupation des lits de réanimation (jusqu'à 30 %) [217]. Les unités spécialisées permettent la prise en charge spécifique de ces patients, qui ont une gravité croissante en termes de comorbidités, de défaillances d'organes associées, et de durée préalable de séjour en réanimation [218]. Leur mise en place serait associée à une réduction des coûts [219]. Même à ce stade, la mise en place d'un protocole de sevrage reste associée à une réduction de la durée de sevrage de la ventilation et de séjour [220]. La décanulation nécessite un prérequis comprenant entre autres l'efficacité de la toux et l'absence de sténose trachéale ou glottique [221]. Ces unités permettent de sevrer efficacement environ 50 % des patients en sevrage prolongé [222]. Toutefois, seulement 25 à 30 % des patients survivent sans support ventilatoire à un an dans certaines séries [222, 223]. Ce pronostic à long terme est particulièrement péjoratif chez les patients BPCO [200, 223].

Poursuite de la ventilation au domicile

Un pourcentage non négligeable de patients en sevrage prolongé retourne à domicile avec un support ventilatoire non invasif voire invasif (*via* une trachéotomie) [223, 224]. Ce pourcentage peut aller jusqu'à 35 % dans certaines séries de patients BPCO [200]. Les réseaux hôpital-ville sont ici d'une importance cruciale.

Conclusion

L'allégement de la sédation, la vérification systématique des critères de sevrabilité et la réalisation quotidienne des EVS sont d'une importance capitale pour identifier les critères de sevrabilité et initier le sevrage. Au cours du sevrage difficile, la recherche et le traitement des causes réversibles d'échec de sevrage sont fondamentaux ; les désordres cardiovasculaires sont fréquents, avec un rôle majeur de la surcharge hydrosodée. La complexité du sevrage prolongé nécessite une approche holistique.

Références

[1] Fagon J.Y., Chastre J., Domart Y., et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139:877–884.

[2] Coplin W.M., Pierson D.J., Cooley K.D., et al. Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1530–1536.

[3] Epstein S.K., Ciubotaru R.L., Wong J.B. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest.* 1997;112:186–192.

[4] Esteban A., Frutos-Vivar F., Muriel A., et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:220–230.

[5] Boles J.M., Bion J., Connors A., et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 2007;29:1033–1056.

[6] Funk G.C., Anders S., Breyer M.K., et al. Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. *Eur Respir J.* 2010;35:88–94.

[7] Penuelas O., Frutos-Vivar F., Fernandez C., et al. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:430–437.

[8] Ely E.W., Baker A.M., Dunagan D.P., et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med.* 1996;335:1864–1869.

[9] Kollef M.H., Shapiro S.D., Silver P., et al. A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1997;25:567–574.

[10] Blackwood B., Murray M., Chisakuta A., et al. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of invasive mechanical ventilation in critically ill paediatric patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;7: CD009082.

[11] Namen A.M., Ely E.W., Tatter S.B., et al. Predictors of successful extubation in neurosurgical patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:658–664.

[12] Navalesi P., Frigerio P., Moretti M.P., et al. Rate of reintubation in mechanically ventilated neurosurgical and neurologic patients : evaluation of a systematic approach to weaning and extubation. *Crit Care Med.* 2008;36:2986–2992.

[13] Krishnan J.A., Moore D., Robeson C., et al. A prospective, controlled trial of a protocol-based strategy to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:673–678.

[14] Thille A.W., Rodriguez P., Cabello B., et al. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2006;32:1515–1522.

[15] Javaheri S., Kazemi H. Metabolic alkalosis and hypoventilation in humans. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136:1011–1016.

[16] Sellares J., Ferrer M., Cano E., et al. Predictors of prolonged weaning and survival during ventilator weaning in a respiratory ICU. *Intensive Care Med.* 2011;37:775–784.

[17] Tonnelier A., Tonnelier J.M., Nowak E., et al. Clinical relevance of classification according to weaning difficulty. *Respir Care.* 2011;56:583–590.

[18] Brochard L., Rauss A., Benito S., et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:896–903.

[19] Esteban A., Frutos F., Tobin M.J., et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995;332:345–350.

[20] Esteban A., Alia I., Gordo F., et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:459–465.
[21] Epstein S.K., Ciubotaru R.L. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:489–493.
[22] Frutos-Vivar F., Ferguson N.D., Esteban A., et al. Risk factors for extubation failure in patients following a successful spontaneous breathing trial. *Chest.* 2006;130:1664–1671.
[23] Esteban A., Ferguson N.D., Meade M.O., et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:170–177.
[24] Thille A.W., Harrois A., Schortgen F., et al. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2011;39:2612–2618.
[25] Frutos-Vivar F., Esteban A., Apezteguia C., et al. Outcome of reintubated patients after scheduled extubation. *J Crit Care.* 2011;26:502–509.
[26] Zeggwagh A.A., Abouqal R., Madani N., et al. Weaning from mechanical ventilation : a model for extubation. *Intensive Care Med.* 1999;25:1077–1083.
[27] Brochard L., Rua F., Lorino H., et al. Inspiratory pressure support compensates for the additional work of breathing caused by the endotracheal tube. *Anesthesiology.* 1991;75:739–745.
[28] Fiastro J.F., Habib M.P., Quan S.F. Pressure support compensation for inspiratory work due to endotracheal tubes and demand continuous positive airway pressure. *Chest.* 1988;93:499–505.
[29] Nathan S.D., Ishaaya A.M., Koerner S.K., et al. Prediction of minimal pressure support during weaning from mechanical ventilation. *Chest.* 1993;103:1215–1219.
[30] Tobin M.J. Extubation and the myth of "minimal ventilator settings". *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:349–350.
[31] Haberthur C., Mols G., Elsasser S., et al. Extubation after breathing trials with automatic tube compensation, T-tube, or pressure support ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46:973–979.
[32] Cohen J.D., Shapiro M., Grozovski E., et al. Extubation outcome following a spontaneous breathing trial with automatic tube compensation versus continuous positive airway pressure. *Crit Care Med.* 2006;34:682–686.
[33] Cohen J., Shapiro M., Grozovski E., et al. Prediction of extubation outcome : a randomised, controlled trial with automatic tube compensation vs. pressure support ventilation. *Crit Care.* 2009;13:R21.
[34] Figueroa-Casas J.B., Montoya R., Arzabala A., et al. Comparison between automatic tube compensation and continuous positive airway pressure during spontaneous breathing trials. *Respir Care.* 2010;55:549–554.
[35] Jones D.P., Byrne P., Morgan C., et al. Positive end-expiratory pressure vs T-piece. Extubation after mechanical ventilation. *Chest.* 1991;100:1655–1659.
[36] Reissmann H.K., Ranieri V.M., Goldberg P., et al. Continuous positive airway pressure facilitates spontaneous breathing in weaning chronic obstructive pulmonary disease patients by improving breathing pattern and gas exchange. *Intensive Care Med.* 2000;26:1764–1772.
[37] Bailey C.R., Jones R.M., Kelleher A.A. The role of continuous positive airway pressure during weaning from mechanical ventilation in cardiac surgical patients. *Anaesthesia.* 1995;50:677–681.
[38] Cabello B., Mancebo J. Cardiovascular and respiratory alteration during different spontaneous breathing trials. *The role of congestive heart failure. Proceedings of the american thoracic society.* 2006;3:A40.
[39] Lenique F., Habis M., Lofaso F., et al. Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:500–505.
[40] Straus C., Louis B., Isabey D., et al. Contribution of the endotracheal tube and the upper airway to breathing workload. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:23–30.
[41] Ezingeard E., Diconne E., Guyomarc'h S., et al. Weaning from mechanical ventilation with pressure support in patients failing a T-tube trial of spontaneous breathing. *Intensive Care Med.* 2006;32:165–169.
[42] Matic I., Majeric-Kogler V. Comparison of pressure support and T-tube weaning from mechanical ventilation : randomized prospective study. *Croat Med J.* 2004;45:162–166.
[43] Vitacca M., Vianello A., Colombo D., et al. Comparison of two methods for weaning patients with chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation for more than 15 days. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:225–230.
[44] Farias J.A., Retta A., Alia I., et al. A comparison of two methods to perform a breathing trial before extubation in pediatric intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2001;27:1649–1654.

[45] Ladeira M.T., Vital F.M., Andriolo R.B., et al. Pressure support versus T-tube for weaning from mechanical ventilation in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;5: CD006056.
[46] Esteban A., Alia I., Tobin M.J., et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:512–518.
[47] Perren A., Domenighetti G., Mauri S., et al. Protocol-directed weaning from mechanical ventilation : clinical outcome in patients randomized for a 30-min or 120-min trial with pressure support ventilation. *Intensive Care Med.* 2002;28:1058–1063.
[48] Yang K.L., Tobin M.J. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 1991;324:1445–1450.
[49] Laghi F., Cattapan S.E., Jubran A., et al. Is weaning failure caused by low-frequency fatigue of the diaphragm? *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:120–127.
[50] Cappati K.R., Tonella R.M., Damascena A.S., et al. Interobserver agreement rate of the spontaneous breathing trial. *J Crit Care.* 2013;28:62–68.
[51] Perren A., Previsdomini M., Llamas M., et al. Patients' prediction of extubation success. *Intensive Care Med.* 2010;36:2045–2052.
[52] Thille A.W., Boissier F., Ghezala H.B., et al. Risk Factors for and Prediction by Caregivers of Extubation Failure in ICU Patients : A Prospective Study. *Crit Care Med.* 2014.
[53] Vallverdu I., Calaf N., Subirana M., et al. Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1855–1862.
[54] Girault C., Bubenheim M., Abroug F., et al. Noninvasive ventilation and weaning in patients with chronic hypercapnic respiratory failure : a randomized multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:672–679.
[55] Mekontso Dessap A.R.C.F., Kouatchet A., Tomicic V., et al. Weaning from mechanical ventilation guided by B-type natriuretic pepetide : a multinational randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:A6245.
[56] Torres A., Gatell J.M. Aznar E, el-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Gonzalez J, Ferrer M, Rodriguez-Roisin R : Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:137–141.
[57] Thille A.W., Richard J.C., Brochard L. The decision to extubate in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:1294–1302.
[58] Ochoa M.E., Marin Mdel C., Frutos-Vivar F., et al. Cuff-leak test for the diagnosis of upper airway obstruction in adults : a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2009;35:1171–1179.
[59] Khemani R.G., Randolph A., Markovitz B. Corticosteroids for the prevention and treatment of post-extubation stridor in neonates, children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 CD001000.
[60] Zakynthinos S.G., Vassilakopoulos T., Roussos C. The load of inspiratory muscles in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1248–1255.
[61] Tobin M.J., Guenther S.M., Perez W., et al. Konno-Mead analysis of ribcage-abdominal motion during successful and unsuccessful trials of weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:1320–1328.
[62] Jubran A., Tobin M.J. Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:906–915.
[63] Purro A., Appendini L., De Gaetano A., et al. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1115–1123.
[64] Grasso S., Leone A., De Michele M., et al. Use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to detect acute cardiac dysfunction during weaning failure in difficult-to-wean patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med.* 2007;35:96–105.
[65] Parthasarathy S., Jubran A., Laghi F., et al. Sternomastoid, rib cage, and expiratory muscle activity during weaning failure. *J Appl Physiol (1985).* 2007;103:140–147.
[66] Yang K.L., Tobin M.J. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 1991;324:1445–1450.
[67] Tobin M.J., Jubran A. Variable performance of weaning-predictor tests : role of Bayes' theorem and spectrum and test-referral bias. *Intensive Care Med.* 2006;32:2002–2012.
[68] Petrof B.J., Legare M., Goldberg P., et al. Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:281–289.

[69] Ranieri V.M., Dambrosio M., Brienza N. Intrinsic PEEP and cardiopulmonary interaction in patients with COPD and acute ventilatory failure. *Eur Respir J.* 1996;9:1283–1292.
[70] Girault C., Breton L., Richard J.C., et al. Mechanical effects of airway humidification devices in difficult to wean patients. *Crit Care Med.* 2003;31:1306–1311.
[71] Deye N., Lellouche F., Maggiore S.M., et al. The semi-seated position slightly reduces the effort to breathe during difficult weaning. *Intensive Care Med.* 2013;39:85–92.
[72] Dres M., Schmidt M., Ferre A., et al. Diaphragm electromyographic activity as a predictor of weaning failure. *Intensive Care Med.* 2012;38:2017–2025.
[73] Soummer A., Perbet S., Brisson H., et al. Ultrasound assessment of lung aeration loss during a successful weaning trial predicts postextubation distress*. *Crit Care Med.* 2012;40:2064–2072.
[74] Mekontso Dessap A., Katsahian S., Roche-Campo F., et al. Ventilator-associated pneumonia during weaning from mechanical ventilation : role of fluid management. *Chest.* 2014;146:58–65.
[75] Mattison L.E., Coppage L., Alderman D.F., et al. Pleural effusions in the medical ICU : prevalence, causes, and clinical implications. *Chest.* 1997;111:1018–1023.
[76] Razazi K., Thille A.W., Carteaux G., et al. Effects of pleural effusion drainage on oxygenation, respiratory mechanics, and hemodynamics in mechanically ventilated patients. *Annals of the American Thoracic Society.* 2014;11:1018–1024.
[77] Mostafa S.M., Bhandari S., Ritchie G., et al. Constipation and its implications in the critically ill patient. *Br J Anaesth.* 2003;91:815–819.
[78] van der Spoel J.I., Oudemans-van Straaten H.M., Kuiper M.A., et al. Laxation of critically ill patients with lactulose or polyethylene glycol : a two-center randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 2007;35:2726–2731.
[79] Vassilakopoulos T., Zakynthinos S., Roussos C. Bench-to-bedside review : weaning failure--should we rest the respiratory muscles with controlled mechanical ventilation? *Crit Care.* 2006;10:204.
[80] Levine S., Nguyen T., Taylor N., et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med.* 2008;358:1327–1335.
[81] Hussain S.N., Mofarrahi M., Sigala I., et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm disuse in humans triggers autophagy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:1377–1386.
[82] Esteban A., Anzueto A., Frutos F., et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation : a 28-day international study. *JAMA.* 2002;287:345–355.
[83] Lellouche F., Mancebo J., Jolliet P., et al. A Multicenter Randomized Trial of Computer-driven Protocolized Weaning from Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:894–900.
[84] Burns K.E., Meade M.O., Lessard M.R., et al. Wean earlier and automatically with new technology (the WEAN study). A multicenter, pilot randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:1203–1211.
[85] Burns K.E., Lellouche F., Nisenbaum R., et al. Automated weaning and SBT systems versus non-automated weaning strategies for weaning time in invasively ventilated critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9: CD008638.
[86] Rose L., Schultz M.J., Cardwell C.R., et al. Automated versus non-automated weaning for reducing the duration of mechanical ventilation for critically ill adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6: CD009235.
[87] Nava S., Ambrosino N., Clini E., et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998;128:721–728.
[88] Girault C., Daudenthun I., Chevron V., et al. Noninvasive ventilation as a systematic extubation and weaning technique in acute-on-chronic respiratory failure : a prospective, randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:86–92.
[89] Ferrer M., Esquinas A., Arancibia F., et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure : a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:70–76.
[90] Squadrone V., Coha M., Cerutti E., et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293:589–595.
[91] Nava S., Gregoretti C., Fanfulla F., et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med.* 2005;33:2465–2470.
[92] Ferrer M., Valencia M., Nicolas J.M., et al. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk : a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:164–170.
[93] Vaschetto R., Turucz E., Dellapiazza F., et al. Noninvasive ventilation after early extubation in patients recovering from hypoxemic acute respiratory failure : a single-centre feasibility study. *Intensive Care Med.* 2012;38:1599–1606.

[94] Antonelli M., Conti G., Bufi M., et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation : a randomized trial. *JAMA.* 2000;283:235–241.
[95] Keenan S.P., Powers C., McCormack D.G., et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287:3238–3244.
[96] Esteban A., Frutos-Vivar F., Ferguson N.D., et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med.* 2004;350:2452–2460.
[97] Lemaire F., Teboul J.L., Cinotti L., et al. Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology.* 1988;69:171–179.
[98] Oh T.E., Bhatt S., Lin E.S., et al. Plasma catecholamines and oxygen consumption during weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 1991;17:199–203.
[99] Frazier S.K., Brom H., Widener J., et al. Prevalence of myocardial ischemia during mechanical ventilation and weaning and its effects on weaning success. *Heart Lung.* 2006;35:363–373.
[100] Shen H.N., Lin L.Y., Chen K.Y., et al. Changes of heart rate variability during ventilator weaning. *Chest.* 2003;123:1222–1228.
[101] Huang C.T., Tsai Y.J., Lin J.W., et al. Application of heart-rate variability in patients undergoing weaning from mechanical ventilation. *Crit Care.* 2014;18:R21.
[102] Wysocki M., Cracco C., Teixeira A., et al. Reduced breathing variability as a predictor of unsuccessful patient separation from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2006;34:2076–2083.
[103] Pinsky M.R. Breathing as exercise : the cardiovascular response to weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2000;26:1164–1166.
[104] Annat G.J., Viale J.P., Dereymez C.P., et al. Oxygen cost of breathing and diaphragmatic pressure-time index. Measurement in patients with COPD during weaning with pressure support ventilation. *Chest.* 1990;98:411–414.
[105] Hubmayr R.D., Loosbrock L.M., Gillespie D.J., et al. Oxygen uptake during weaning from mechanical ventilation. *Chest.* 1988;94:1148–1155.
[106] Weyland W., Schuhmann M., Rathgeber J., et al. Oxygen cost of breathing for assisted spontaneous breathing modes : investigation into three states of pulmonary function. *Intensive Care Med.* 1995;21:211–217.
[107] Field S., Kelly S.M., Macklem P.T. The oxygen cost of breathing in patients with cardiorespiratory disease. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:9–13.
[108] De Backer D., El Haddad P., Preiser J.C., et al. Hemodynamic responses to successful weaning from mechanical ventilation after cardiovascular surgery. *Intensive Care Med.* 2000;26:1201–1206.
[109] Shikora S.A., Benotti P.N., Johannigman J.A. The oxygen cost of breathing may predict weaning from mechanical ventilation better than the respiratory rate to tidal volume ratio. *Arch Surg.* 1994;129:269–274.
[110] Miwa K., Mitsuoka M., Takamori S., et al. Continuous monitoring of oxygen consumption in patients undergoing weaning from mechanical ventilation. *Respiration.* 2003;70:623–630.
[111] Mitsuoka M., Kinninger K.H., Johnson F.W., et al. Utility of measurements of oxygen cost of breathing in predicting success or failure in trials of reduced mechanical ventilatory support. *Respir Care.* 2001;46:902–910.
[112] Jubran A., Mathru M., Dries D., et al. Continuous recordings of mixed venous oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation and the ramifications thereof. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1763–1769.
[113] Teixeira C., da Silva N.B., Savi A., et al. Central venous saturation is a predictor of reintubation in difficult-to-wean patients. *Crit Care Med.* 2010;38:491–496.
[114] Zakynthinos S., Routsi C., Vassilakopoulos T., et al. Differential cardiovascular responses during weaning failure : effects on tissue oxygenation and lactate. *Intensive Care Med.* 2005;31:1634–1642.
[115] Weber K.T., Kinasewitz G.T., Janicki J.S., et al. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation.* 1982;65:1213–1223.
[116] Bocquillon N., Mathieu D., Neviere R., et al. Gastric mucosal pH and blood flow during weaning from mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1555–1561.
[117] Bouachour G., Guiraud M.P., Gouello J.P., et al. Gastric intramucosal pH : an indicator of weaning outcome from mechanical ventilation in COPD patients. *Eur Respir J.* 1996;9:1868–1873.
[118] Hurtado F.J., Beron M., Olivera W., et al. Gastric intramucosal pH and intraluminal PCO_2 during weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2001;29:70–76.
[119] Maldonado A., Bauer T.T., Ferrer M., et al. Capnometric recirculation gas tonometry and weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:171–176.

[120] Mohsenifar Z., Hay A., Hay J., et al. Gastric intramural pH as a predictor of success or failure in weaning patients from mechanical ventilation. *Ann Intern Med.* 1993;119:794–798.
[121] Trinder T.J., Lavery G.G., Fee J.P., et al. Low gastric intramucosal pH : incidence and significance in intensive care patients. *Anaesth Intensive Care.* 1995;23:315–321.
[122] de Souza R.L., de Carvalho W.B. Preliminary study about the utility of gastric tonometry during the weaning from mechanical ventilation. *Rev Assoc Med Bras.* 2002;48:66–72.
[123] Gruartmoner G., Mesquida J., Masip J., et al. Thenar oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation : an observational study. *Eur Respir J.* 2013;43:213–220.
[124] Poriazi M., Kontogiorgi M., Angelopoulos E., et al. Changes in thenar muscle tissue oxygen saturation assessed by near-infrared spectroscopy during weaning from mechanical ventilation. *Minerva Anestesiol.* 2014;80:666–675.
[125] Margetis D., Maury E., Boelle P., et al. Peripheral microcirculatory exploration during mechanical ventilation weaning. *Minerva Anestesiol.* 2014;80:1188–1197.
[126] Rasanen J., Nikki P., Heikkila J. Acute myocardial infarction complicated by respiratory failure. The effects of mechanical ventilation. *Chest.* 1984;85:21–28.
[127] Hurford W.E., Favorito F. Association of myocardial ischemia with failure to wean from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1995;23:1475–1480.
[128] Abalos A., Leibowitz A.B., Distefano D., et al. Myocardial ischemia during the weaning period. *Am J Crit Care.* 1992;1:32–36.
[129] Chatila W., Ani S., Guaglianone D., et al. Cardiac ischemia during weaning from mechanical ventilation. *Chest.* 1996;109:1577–1583.
[130] Srivastava S., Chatila W., Amoateng-Adjepong Y., et al. Myocardial ischemia and weaning failure in patients with coronary artery disease : an update. *Crit Care Med.* 1999;27:2109–2112.
[131] Hurford W.E., Lynch K.E., Strauss H.W., et al. Myocardial perfusion as assessed by thallium-201 scintigraphy during the discontinuation of mechanical ventilation in ventilator-dependent patients. *Anesthesiology.* 1991;74:1007–1016.
[132] Demoule A., Lefort Y., Lopes M.E., et al. Successful weaning from mechanical ventilation after coronary angioplasty. *Br J Anaesth.* 2004;93:295–297 Epub 2004 Jun 2025.
[133] Li S., An Y.Z., Ren J.Y., et al. Myocardial injury after surgery is a risk factor for weaning failure from mechanical ventilation in critical patients undergoing major abdominal surgery. *PLoS One.* 2014;9: e113410.
[134] Fessler H.E., Brower R.G., Wise R.A., et al. Effects of positive end-expiratory pressure on the canine venous return curve. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:4–10.
[135] Vieillard-Baron A., Augarde R., Prin S., et al. Influence of superior vena caval zone condition on cyclic changes in right ventricular outflow during respiratory support. *Anesthesiology.* 2001;95:1083–1088.
[136] Jellinek H., Krenn H., Oczenski W., et al. Influence of positive airway pressure on the pressure gradient for venous return in humans. *J Appl Physiol.* 2000;88:926–932.
[137] Schmidt H., Rohr D., Bauer H., et al. Changes in intrathoracic fluid volumes during weaning from mechanical ventilation in patients after coronary artery bypass grafting. *J Crit Care.* 1997;12:22–27.
[138] Teboul J.L., Abrouk F., Lemaire F. Right ventricular function in COPD patients during weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 1988;14:483–485.
[139] Bromberger-Barnea B. Mechanical effects of inspiration on heart functions : a review. *Fed Proc.* 1981;40:2172–2177.
[140] Moschietto S., Doyen D., Grech L., et al. Transthoracic Echocardiography with Doppler Tissue Imaging predicts weaning failure from mechanical ventilation : evolution of the left ventricle relaxation rate during a spontaneous breathing trial is the key factor in weaning outcome. *Crit Care.* 2012;16:R81.
[141] Papanikolaou J., Makris D., Saranteas T., et al. New insights into weaning from mechanical ventilation : left ventricular diastolic dysfunction is a key player. *Intensive Care Med.* 2011.
[142] Lemaire F.B., Teboul J.L., Cinotti L., et al. Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology.* 1988;69:171–179.
[143] Rafiei M.R., Aghadavoudi O., Hojjat M. The effect of sildenafil on respiratory weaning of patients with chronic obstructive pulmonary diseases admitted to intensive care unit. *Med Arh.* 2012;66:104–106.
[144] Caille V., Amiel J.B., Charron C., et al. Echocardiography : a help in the weaning process. *Crit Care.* 2010;14:R120.
[145] Rutten F.H., Cramer M.J., Grobbee D.E., et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J.* 2005;26:1887–1894.

[146] Smith T.C., Marini J.J. Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction. *J Appl Physiol.* 1988;65:1488–1499.
[147] Lamia B., Maizel J., Ochagavia A., et al. Echocardiographic diagnosis of pulmonary artery occlusion pressure elevation during weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2009;37:1696–1701.
[148] Zapata L., Vera P., Roglan A., et al. B-type natriuretic peptides for prediction and diagnosis of weaning failure from cardiac origin. *Intensive Care Med.* 2011;37:477–485.
[149] Dres M., Teboul J.L., Anguel N., et al. Extravascular lung water, B-type natriuretic peptide, and blood volume contraction enable diagnosis of weaning-induced pulmonary edema. *Crit Care Med.* 2014;42:1882–1889.
[150] Lamia B., Ochagavia A., Chemla D., et al. Can tissue Doppler imaging be used to diagnose weaning-induced pulmonary edema? *Intensive Care Med.* 2006;32:S104.
[151] Mekontso-Dessap A., de Prost N., Girou E., et al. B-type natriuretic peptide and weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2006;32:1529–1536.
[152] Gerbaud E., Erickson M., Grenouillet-Delacre M., et al. Echocardiographic evaluation and N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement of patients hospitalized for heart failure during weaning from mechanical ventilation. *Minerva Anestesiol.* 2012;78:415–425.
[153] Anguel N., Monnet X., Osman D., et al. Increase in plasma protein concentration for diagnosing weaning-induced pulmonary oedema. *Intensive Care Med.* 2008;34:1231–1238.
[154] Dres M., Teboul J.L., Anguel N., et al. Passive leg raising performed before a spontaneous breathing trial predicts weaning-induced cardiac dysfunction. *Intensive Care Med.* 2015.
[155] Valtier B., Teboul J.L., Lemaire F. Left ventricular dysfunction while weaning from mechanical ventilation. Contribution of enoximone. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1990;83(Spec No 3):83–86.
[156] Paulus S., Lehot J.J., Bastien O., et al. Enoximone and acute left ventricular failure during weaning from mechanical ventilation after cardiac surgery. *Crit Care Med.* 1994;22:74–80.
[157] Ouanes I., Ouanes-Bebes L., Nciri N., et al. Sevrage difficile de la ventilation mécanique : effets hémodynamiques comparés de la dobutamine et du lévosimendan. *Réanimation.* 2007;16:S109.
[158] Routsi C., Stanopoulos I., Zakynthinos E., et al. Nitroglycerin can facilitate weaning of difficult-to-wean chronic obstructive pulmonary disease patients : a prospective interventional non-randomized study. *Crit Care.* 2014;14:R204.
[159] Wiedemann H.P., Wheeler A.P., Bernard G.R., et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354:2564–2575.
[160] Grissom C.K., Hirshberg E.L., Dickerson J.B., et al. Fluid Management With a Simplified Conservative Protocol for the Acute Respiratory Distress Syndrome*. *Crit Care Med.* 2015;43:288–295.
[161] Sapijaszko M.J., Brant R., Sandham D., et al. Nonrespiratory predictor of mechanical ventilation dependency in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 1996;24:601–607.
[162] Engoren M., Buderer N.F., Zacharias A., et al. Variables predicting reintubation after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:661–665.
[163] Upadya A., Tilluckdharry L., Muralidharan V., et al. Fluid balance and weaning outcomes. *Intensive Care Med.* 2005;31:1643–1647.
[164] Epstein C.D., Peerless J.R. Weaning readiness and fluid balance in older critically ill surgical patients. *Am J Crit Care.* 2006;15:54–64.
[165] Heming N., Urien S., Faisy C. Acetazolamide : a second wind for a respiratory stimulant in the intensive care unit? *Crit Care.* 2012;16:318.
[166] Bellani G., Foti G., Spagnolli E., et al. Increase of oxygen consumption during a progressive decrease of ventilatory support is lower in patients failing the trial in comparison with those who succeed. *Anesthesiology.* 2010;113:378–385.
[167] Maher J., Rutledge F., Remtulla H., et al. Neuromuscular disorders associated with failure to wean from the ventilator. *Intensive Care Med.* 1995;21:737–743.
[168] Kollef M.H., Levy N.T., Ahrens T.S., et al. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest.* 1998;114:541–548.
[169] Kress J.P., Pohlman A.S., O'Connor M.F., et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2000;342:1471–1477.
[170] Girard T.D., Kress J.P., Fuchs B.D., et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:126–134.
[171] Strom T., Martinussen T., Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation : a randomised trial. *Lancet.* 2010;375:475–480.

[172] Pepperman M.L. Double-blind study of the reversal of midazolam-induced sedation in the intensive care unit with flumazenil (Ro 15–1788): effect on weaning from ventilation. *Anaesth Intensive Care.* 1990;18:38–44.
[173] Roze H., Germain A., Perrier V., et al. Effect of flumazenil on diaphragm electrical activation during weaning from mechanical ventilation after acute respiratory distress syndrome. *Br J Anaesth.* 2014.
[174] Arpino P.A., Kalafatas K., Thompson B.T. Feasibility of dexmedetomidine in facilitating extubation in the intensive care unit. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33:25–30.
[175] Maldonado J.R. Pathoetiological model of delirium : a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin.* 2008;24:789–856 ix.
[176] Ely E.W., Shintani A., Truman B., et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA.* 2004;291:1753–1762.
[177] Mekontso Dessap A., Roche-Campo F., Launay J.M., et al. Delirium and circadian rhythm of melatonin during weaning from mechanical ventilation: an ancillary study of a weaning trial. *Chest.* 2015, Jul 9.
[178] Moody L.E., Lowry L., Yarandi H., et al. Psychophysiologic predictors of weaning from mechanical ventilation in chronic bronchitis and emphysema. *Clin Nurs Res.* 1997;6:311–330 discussion 330–313.
[179] Connelly B., Gunzerath L., Knebel A. A pilot study exploring mood state and dyspnea in mechanically ventilated patients. *Heart Lung.* 2000;29:173–179.
[180] Jubran A., Lawm G., Kelly J., et al. Depressive disorders during weaning from prolonged mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2010;36:828–835.
[181] Holliday J.E., Hyers T.M. The reduction of weaning time from mechanical ventilation using tidal volume and relaxation biofeedback. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:1214–1220.
[182] Treggiari-Venzi M.M., Suter P.M., de Tonnac N., et al. Successful use of hypnosis as an adjunctive therapy for weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology.* 2000;92:890–892.
[183] Jaber S., Petrof B.J., Jung B., et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:364–371.
[184] Ferrari G., De Filippi G., Elia F., et al. Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation. *Critical ultrasound journal.* 2014;6:8.
[185] Kim WY, Suh HJ, Hong SB, Koh Y, Lim CM : Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography : influence on weaning from mechanical ventilation. Crit Care Med, 39 :2627-2630.
[186] DiNino E., Gartman E.J., Sethi J.M., et al. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax.* 2013;69:423–427.
[187] Jiang J.R., Tsai T.H., Jerng J.S., et al. Ultrasonographic evaluation of liver/spleen movements and extubation outcome. *Chest.* 2004;126:179–185.
[188] Diehl J.L., Lofaso F., Deleuze P., et al. Clinically relevant diaphragmatic dysfunction after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107:487–498.
[189] Lerolle N., Guerot E., Dimassi S., et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest.* 2009;135:401–407.
[190] Vassilakopoulos T., Zakynthinos S., Roussos C. The tension-time index and the frequency/tidal volume ratio are the major pathophysiologic determinants of weaning failure and success. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:378–385.
[191] Laghi F., Cattapan S.E., Jubran A., et al. Is weaning failure caused by low-frequency fatigue of the diaphragm? *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;31:31.
[192] De Jonghe B., Lacherade J.C., Durand M.C., et al. Critical illness neuromuscular syndromes. *Neurol Clin.* 2008;26:507–520 ix.
[193] De Jonghe B., Bastuji-Garin S., Durand M.C., et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med.* 2007;35:2007–2015.
[194] Garnacho-Montero J., Amaya-Villar R., Garcia-Garmendia J.L., et al. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med.* 2005;33:349–354.
[195] De Jonghe B., Bastuji-Garin S., Sharshar T., et al. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med.* 2004;30:1117–1121.
[196] van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359–1367.
[197] Van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G., et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354:449–461.

[198] Huang C.J., Lin H.C. Association between adrenal insufficiency and ventilator weaning. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:276–280.
[199] Nathens A.B., Neff M.J., Jurkovich G.J., et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 2002;236:814–822.
[200] Pilcher D.V., Bailey M.J., Treacher D.F., et al. Outcomes, cost and long term survival of patients referred to a regional weaning centre. *Thorax.* 2005;60:187–192.
[201] Bagley P.H., Cooney E. A community-based regional ventilator weaning unit : development and outcomes. *Chest.* 1997;111:1024–1029.
[202] Blot F., Melot C. Indications, timing, and techniques of tracheostomy in 152 French ICUs. *Chest.* 2005;127:1347–1352.
[203] Cox C.E., Carson S.S., Holmes G.M., et al. Increase in tracheostomy for prolonged mechanical ventilation in North Carolina, 1993-2002. *Crit Care Med.* 2004;32:2219–2226.
[204] Diehl J.L., El Atrous S., Touchard D., et al. Changes in the work of breathing induced by tracheotomy in ventilator-dependent patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:383–388.
[205] Nieszkowska A., Combes A., Luyt C.E., et al. Impact of tracheotomy on sedative administration, sedation level, and comfort of mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2005;33:2527–2533.
[206] Trouillet J.L., Luyt C.E., Guiguet M., et al. Early percutaneous tracheotomy versus prolonged intubation of mechanically ventilated patients after cardiac surgery : a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011;154:373–383.
[207] Young D., Harrison D.A., Cuthbertson B.H., et al. Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation : the TracMan randomized trial. *Jama.* 2013;309:2121–2129.
[208] Clec'h C., Alberti C., Vincent F., et al. Tracheostomy does not improve the outcome of patients requiring prolonged mechanical ventilation : a propensity analysis. *Crit Care Med.* 2007;35:132–138.
[209] Delaney A., Bagshaw S.M., Nalos M. Percutaneous dilatational tracheostomy versus surgical tracheostomy in critically ill patients : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2006;10:R55.
[210] Valentini I., Tonveronachi E., Gregoretti C., et al. Different tracheotomy tube diameters influence diaphragmatic effort and indices of weanability in difficult to wean patients. *Respir Care.* 2012;57:2012–2018.
[211] Jubran A., Grant B.J., Duffner L.A., et al. Effect of pressure support vs unassisted breathing through a tracheostomy collar on weaning duration in patients requiring prolonged mechanical ventilation : a randomized trial. *Jama.* 2013;309:671–677.
[212] Ceriana P., Carlucci A., Navalesi P., et al. Physiological responses during a T-piece weaning trial with a deflated tube. *Intensive Care Med.* 2006;32:1399–1403.
[213] Hernandez G., Pedrosa A., Ortiz R. Cruz Accuaroni Mdel M, Cuena R, Vaquero Collado C, Garcia Plaza S, Gonzalez Arenas P, Fernandez R : The effects of increasing effective airway diameter on weaning from mechanical ventilation in tracheostomized patients : a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013;39:1063–1070.
[214] Roche-Campo F., Thille A.W., Drouot X., et al. Comparison of sleep quality with mechanical versus spontaneous ventilation during weaning of critically III tracheostomized patients. *Crit Care Med.* 2013;41:1637–1644.
[215] Spitzer A.R., Giancarlo T., Maher L., et al. Neuromuscular causes of prolonged ventilator dependency. *Muscle Nerve.* 1992;15:682–686.
[216] Condessa R.L., Brauner J.S., Saul A.L., et al. Inspiratory muscle training did not accelerate weaning from mechanical ventilation but did improve tidal volume and maximal respiratory pressures : a randomised trial. *J Physiother.* 2013;59:101–107.
[217] Lone N.I., Walsh T.S. Prolonged mechanical ventilation in critically ill patients : epidemiology, outcomes and modelling the potential cost consequences of establishing a regional weaning unit. *Crit Care.* 2011;15:R102.
[218] Polverino E., Nava S., Ferrer M., et al. Patients' characterization, hospital course and clinical outcomes in five Italian respiratory intensive care units. *Intensive Care Med.* 2010;36:137–142.
[219] Douglas S.L., Daly B.J., Gordon N., et al. Survival and quality of life : short-term versus long-term ventilator patients. *Crit Care Med.* 2002;30:2655–2662.
[220] Scheinhorn D.J., Chao D.C., Stearn-Hassenpflug M., et al. Outcomes in post-ICU mechanical ventilation : a therapist-implemented weaning protocol. *Chest.* 2001;119:236–242.

[221] Ceriana P., Carlucci A., Navalesi P., et al. Weaning from tracheotomy in long-term mechanically ventilated patients : feasibility of a decisional flowchart and clinical outcome. *Intensive Care Med.* 2003;29:845–848.
[222] Scheinhorn D.J., Hassenpflug M.S., Votto J.J., et al. Post-ICU mechanical ventilation at 23 long-term care hospitals : a multicenter outcomes study. *Chest.* 2007;131:85–93.
[223] Schonhofer B., Euteneuer S., Nava S., et al. Survival of mechanically ventilated patients admitted to a specialised weaning centre. *Intensive Care Med.* 2002;28:908–916.
[224] Dasgupta A., Rice R., Mascha E., et al. Four-year experience with a unit for long-term ventilation (respiratory special care unit) at the Cleveland Clinic Foundation. *Chest.* 1999;116:447–455.

CHAPITRE 82

Dysfonction diaphragmatique en réanimation

A. Demoule

Le diaphragme est le principal muscle inspiratoire. Sa dysfonction compromet donc la ventilation, laquelle est nécessaire aux échanges gazeux. Pour des raisons évidentes, la dysfonction diaphragmatique est une source majeure de préoccupation de réanimation : quel que soit le contexte dans lequel elle survient (sepsis, détresse respiratoire, choc cardiogénique), la dysfonction du diaphragme (et l'insuffisance ventilatoire qui en résulte) est l'un des principaux motifs d'institution d'une ventilation mécanique. Au contraire, la récupération d'une fonction diaphragmatique adéquate est nécessaire au succès du sevrage de la ventilation mécanique.

En réanimation, le diaphragme fait l'objet de multiples agressions successives dont les mécanismes et les implications sont bien différents (Fig. 82.1). Chronologiquement, la première de ces agressions survient à la phase toute initiale du séjour en réanimation. Elle est déterminée par l'intensité et la sévérité de l'affection conduisant le patient en réanimation. En réponse à cette agression initiale, le diaphragme semble dysfonctionner au même titre que tout autre organe. La dysfonction diaphragmatique survenant en réponse à cette agression initiale s'intègre donc à la défaillance multiviscérale compliquant les agressions sévères telles que les états de choc infectieux. La deuxième agression survient ultérieurement et semble être principalement induite par la ventilation mécanique « prolongée ». Elle porte le nom de dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation mécanique. Enfin, tout au long du séjour en réanimation, le diaphragme est exposé aux multiples facteurs de risque des anomalies neuromusculaires acquises en réanimation. Le diaphragme n'est en aucun cas épargné et est à ce titre atteint de la même façon que l'ensemble des muscles locomoteurs.

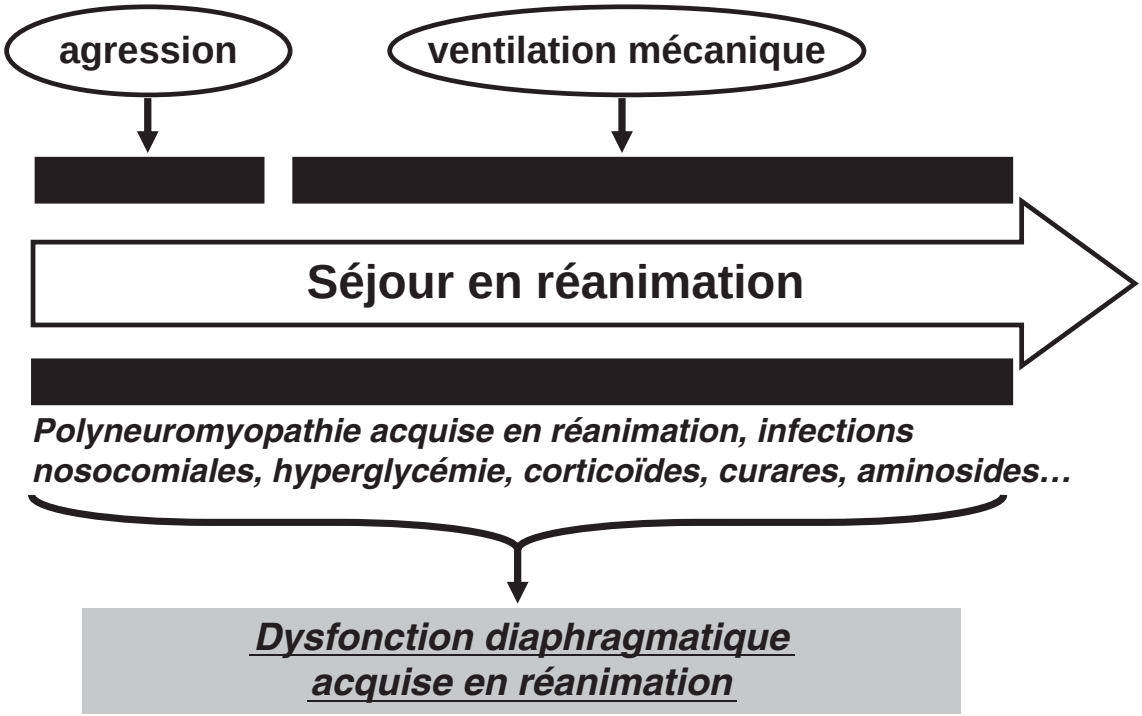


FIG. 82.1 **En réanimation, le diaphragme fait l'objet d'agressions successives dont les mécanismes et les implications sont bien différents.**

La première est déterminée par l'intensité et la sévérité de la pathologie conduisant le patient en réanimation. La seconde survient dans un second temps et est principalement induite par la ventilation mécanique. Finalement, tout au long du séjour d'un patient en réanimation, le diaphragme fait l'objet de multiples agressions répétées.

Le présent chapitre étant exclusivement consacré aux dysfonctions diaphragmatiques acquises en réanimation, les atteintes diaphragmatiques préexistantes au séjour en sont exclues. Ne seront donc pas traitées les décompensations de maladies respiratoires chroniques d'origine neuromusculaire impliquant le diaphragme, telles que les myopathies ou la sclérose latérale amyotrophique. Ne seront pas non plus traitées les maladies neuromusculaires aiguës au cours desquelles l'atteinte sévère du diaphragme justifie le transfert en réanimation. Tel est par exemple le cas de la polyradiculonévrite aiguë inflammatoire (syndrome de Guillain-Barré) ou de la crise aiguë myasthénique. Enfin, ne seront pas traités les rares cas de dysfonction diaphragmatique de nature traumatique résultant d'une lésion des racines (traumatisme du rachis) de nerfs phréniques, des nerfs eux-mêmes (lésion des nerfs phréniques compliquant une chirurgie cardiaque) [1] ou enfin du muscle diaphragmatique (hernie traumatique du diaphragme). Ces atteintes du diaphragme sont souvent suspectées dès l'admission, mais ne font parler d'elles qu'au moment du sevrage qu'elles compromettent. Néanmoins, ces atteintes peuvent parfois n'être suspectées que devant un sevrage difficile. C'est typiquement le cas des lésions des nerfs phréniques compliquant une chirurgie cardiaque [1] : le patient est admis en réanimation pour une complication chirurgicale telle qu'une pneumonie acquise sous ventilation mécanique ou une médiastinite, et ce n'est que devant des échecs répétés du sevrage et un tableau radioclinique compatible qu'une lésion d'un nerf phrénique est suspectée.

Dysfonction diaphragmatique contemporaine de l'admission en réanimation

Cette dysfonction est retrouvée dès l'admission du patient. Elle semble résulter de l'agression initiale ayant entraîné la défaillance d'organe motivant le transfert en réanimation. La dysfonction diaphragmatique associée au sepsis en est le principal modèle.

Dysfonction diaphragmatique associée au sepsis : un modèle bien étudié

Il est bien montré que le sepsis s'accompagne d'une dysfonction diaphragmatique. Ainsi, l'injection de lipopolysaccharide (LPS) d'*Escherichia Coli* à des animaux s'accompagne d'une diminution de la force contractile du diaphragme, entraînant une diminution de la ventilation, laquelle aboutit à la mort de

l'animal [2]. Le mécanisme sous-jacent à cette dysfonction est une atteinte intrinsèque du muscle ou du couplage électromécanique, puisque l'activité mécanique du diaphragme diminue alors même que son activité électrique et celle des nerfs phréniques augmentent, ce qui témoigne d'une augmentation de l'intensité de la commande centrale et de l'intégrité des nerfs phréniques. Outre l'endotoxinémie, qui est un modèle de sepsis pur et peu « réaliste », une dysfonction diaphragmatique est aussi retrouvée dans la péritonite stercorale [3] et la pneumonie [4].

Mécanismes sous-jacents à la dysfonction diaphragmatique dans le sepsis

Les multiples travaux consacrés à l'étude de la dysfonction diaphragmatique associée au sepsis suggèrent que son mécanisme n'est pas univoque, mais résulte au moins de trois grands mécanismes sous-jacents :

- *l'altération de la phosphorylation oxydative*, mécanisme majeur de l'hypoxie tissulaire secondaire au sepsis. Dans le cas du diaphragme, elle résulte d'anomalies de la microcirculation [5] et d'anomalies de la chaîne de transport mitochondriale des électrons [6] ;
- *une dysfonction des protéines contractiles*, liée en partie au clivage sélectif de l'actine et de la myosine [7] ;
- *des lésions du sarcolemme*, lesquelles rendent les fibres musculaires perméables et altèrent les propriétés électrophysiologiques de la membrane en diminuant le potentiel membranaire de repos [3].

Médiateurs inflammatoires impliqués dans la dysfonction diaphragmatique associée au sepsis

Les mécanismes précédemment énumérés résultent eux-mêmes de l'action de multiples médiateurs de l'inflammation. Ces médiateurs proviennent de leucocytes infiltrant le diaphragme lors du sepsis [8], ainsi que des fibres musculaires elles-mêmes [9]. Il s'agit :

- *de radicaux libres de l'oxygène.* Leur action délétère résulte de la peroxydation des lipides membranaires [10] et de l'oxydation des protéines [11]. Ces deux mécanismes participent à la dysfonction des protéines contractiles et aux anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale ;
- *du monoxyde d'azote* (NO) [12]. La réaction du NO avec le radical superoxyde conduit à la formation de peroxynitrite, anion au pouvoir oxydant élevé responsable à son tour de la peroxydation lipidique [13], laquelle contribue aux lésions du sarcolemme [3]. Le NO conduit de plus à la nitration des résidus tyrosines de diverses protéines et enzymes [14], participant ainsi à la dysfonction mitochondriale et à l'atteinte de l'appareil contractile ;
- *de cytokines pro-inflammatoires*. Le diaphragme des animaux présentant un sepsis sévère surexprime de multiples cytokines pro-inflammatoires [9] ainsi qu'un certain nombre de chimiokines [15]. Les mécanismes impliqués sont multiples : stimulation de la production de radicaux libres de l'oxygène et de NO [16], dommages aux protéines contractiles impliquant la voie extrinsèque des caspases [17] et anomalies du couplage excitation-contraction [18].

Des expérimentations animales aux données humaines

Démontrer l'existence de tels phénomènes chez les patients de réanimation est méthodologiquement complexe [19]. Une récente étude a montré que 24 heures après leur intubation, 65 % des patients de réanimation présentaient une dysfonction diaphragmatique [20]. Les deux facteurs prédictifs indépendants de cette dysfonction sont la sévérité du patient à l'admission en réanimation et la présence d'un sepsis, ce qui va dans le sens des modèles animaux. Enfin, la présence d'une dysfonction diaphragmatique était corrélée à la mortalité en réanimation. Ces données suggèrent que chez l'humain, le diaphragme, au même titre que tout organe, peut présenter une défaillance en réponse à l'agression qui conduit le patient en réanimation. Cette défaillance diaphragmatique, en s'ajoutant aux autres défaillances d'organe, a un impact sur le pronostic.

Dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation mécanique (DDIV)

La ventilation mécanique est la pierre angulaire du traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë et la principale assistance vitale administrée en réanimation. Toutefois, il s'agit d'un outil à double tranchant. En effet, bien que hautement bénéfique, la ventilation mécanique est associée à de multiples complications : baro- et volotraumatisme [21–23], désordres hémodynamiques [24] et pneumonie acquise sous ventilation mécanique [25].

Qu'est-ce que la dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation mécanique ?

Il est maintenant bien établi que la ventilation contrôlée s'accompagne d'une altération des propriétés contractiles du diaphragme [26]. Ainsi, les modèles animaux de ventilation mécanique totalement contrôlée, c'est-à-dire sans aucune participation de l'animal à la genèse de son volume courant, montrent la survenue d'une dysfonction dont la sévérité dépend de la durée de ventilation mécanique. Cette dysfonction est précoce : à titre d'exemple, 12 heures de ventilation mécanique contrôlée suffisent à induire une diminution de 25 à 30 % de la force contractile du diaphragme [27]. Cette dysfonction se majore à 18 et 24 heures, où elle ampute la force contractile de 40 à 50 %. Elle dépend de l'espèce puisqu'elle survient en 12 heures chez le rat [27], 1 jour chez le lapin [28] et entre 1 et 3 jours chez le cochon [29]. Il s'agit d'une atteinte purement musculaire puisque la transmission nerveuse et la jonction neuromusculaire sont toutes deux intactes [30].

Substrat anatomopathologique de la dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation mécanique

L'examen anatomopathologique des muscles atteints de DDIV montre deux principales anomalies : une atrophie musculaire et des anomalies structurelles diffuses.

Atrophie musculaire

La ventilation mécanique contrôlée s'accompagne d'une atrophie musculaire diaphragmatique qui débute précocement et évolue de façon parallèle à la dysfonction contractile. À titre d'exemple, chez le rat, 12 à 18 heures de ventilation mécanique contrôlée s'accompagnent d'une atrophie marquée des fibres musculaires diaphragmatiques [31–33].

Parallèlement, les muscles locomoteurs des animaux faisant l'objet d'une ventilation mécanique contrôlée ne présentent pas de signes d'atrophie, malgré une inactivité de durée comparable [31, 32]. Les raisons pour lesquelles le diaphragme est plus vulnérable à la décharge que les muscles locomoteurs ne sont à ce jour pas clairement identifiées.

Anomalies structurelles

Ces anomalies de l'ultrastructure des fibres musculaires du diaphragme sont observées chez le lapin après 2-3 jours de ventilation mécanique [28, 34]. Des anomalies comparables sont retrouvées dans les muscles intercostaux externes [34] des animaux ventilés, mais les muscles locomoteurs sont épargnés [28]. Ces anomalies impliquent une rupture des myofibrilles incluant des altérations au niveau de la structure de la ligne Z [28, 34], une augmentation du nombre de vacuoles lipidiques dans le sarcoplasme [34, 35] et des effractions de la membrane des mitochondries [34].

Mécanismes de la dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation mécanique

Les deux principaux mécanismes impliqués dans la DDIV sont un déséquilibre de la balance protéolyse-protéosynthèse et une agression oxydante.

Déséquilibre de la balance protéolyse-protéosynthèse

De multiples études animales ont montré qu'une ventilation mécanique contrôlée prolongée diminuait la synthèse protéique au sein du diaphragme tout en augmentant la protéolyse. À titre d'exemple, 6 heures de ventilation mécanique contrôlée s'accompagnent d'une diminution de 30 % de la synthèse totale de protéines et d'une diminution de 65 % de la synthèse de chaîne lourde de la myosine [36]. Dans le même temps, il existe une augmentation massive de la protéolyse (~ 46 %) diaphragmatique [31, 37], laquelle implique trois systèmes protéolytiques majeurs : les calpaïnes, la caspase-3 et le système ubiquitine-protéasome [31, 32, 37–40]. De récents travaux montrent l'implication des phénomènes d'autophagie [34, 35, 41].

Agression oxydante

Dans les six heures suivant l'instauration d'une ventilation mécanique contrôlée, le diaphragme devient le siège d'une agression oxydante marquée, ce dont témoigne l'augmentation significative de la carbonylation des protéines et de la peroxydation lipidique [31, 37, 42, 43]. Cette agression oxydante implique des

protéines contractiles majeures telles que la myosine et l'actine [43]. Elle résulte tout à la fois d'une augmentation de la production de radicaux libres de l'oxygène et d'une diminution des défenses anti-oxydantes au sein du diaphragme [42].

De récents travaux suggèrent que cette puissante agression oxydante a un rôle clé dans la genèse de la DDIV. Ainsi, l'augmentation de l'oxydation protéique accroît la dégradation des protéines myofibrillaires par la calpaïne I, la calpaïne II et la caspase-3 [44] et active le facteur nucléaire NF-κB, lequel est clairement impliqué dans la genèse de la DDIV [45].

Nombre de récents travaux suggèrent que la mitochondrie pourrait être la source principale de radicaux libres en réponse à l'institution d'une ventilation mécanique [34, 46–48].

Pertinence clinique de la DDIV : du modèle humain au patient de réanimation

À ce jour, il n'existe pas d'étude démontrant l'existence d'un tel phénomène dans une large cohorte de patients mécaniquement ventilés en réanimation. On dispose toutefois de quelques données structurelles, biochimiques et fonctionnelles émanant de patients ayant fait l'objet d'une ventilation mécanique prolongée.

Altérations structurelles et biochimiques du diaphragme chez les patients faisant l'objet d'une ventilation mécanique

Obtenir des échantillons de diaphragme chez des patients de réanimation faisant l'objet d'une ventilation mécanique est techniquement difficile et éthiquement discutable. Les principales données dont nous disposons à ce jour proviennent de donneurs d'organes en état de mort encéphalique. Il s'agit d'une population très particulière qui ne reflète pas exactement la population des patients ventilés en réanimation. Au-delà de ces limites, les études réalisées chez les donneurs d'organes ont eu le mérite de confirmer que les données animales étaient retrouvées chez l'humain [49–51].

Ainsi, les patients faisant l'objet d'une ventilation mécanique contrôlée prolongée présentent un haut degré d'atrophie des fibres musculaires du diaphragme [49, 51] alors que le grand pectoral est épargné [49]. De plus, leur diaphragme est le siège d'altérations ultrastructurelles principalement caractérisées par une rupture des myofibrilles [50]. Ces patients présentent une nette élévation des marqueurs de protéolyse musculaire diaphragmatique tels que caspase-3, système ubiquitine-protéasome et calpaïne [51]. Il en est de même de l'autophagie [51, 52]. Enfin, une augmentation significative du niveau d'agression oxydante est aussi observée [49].

Altération de la force contractile du diaphragme chez le patient ventilé

La plupart des informations concernant la fonction du diaphragme des patients faisant l'objet d'une ventilation mécanique d'au moins 48 heures émane d'études réalisées sur de petits effectifs. Le manque de série de grande envergure résulte là encore de la difficulté d'étudier la contractilité du diaphragme chez ces patients. Quelques études ont eu recours à la stimulation des nerfs phréniques. Dans leur ensemble, ces études suggèrent que la ventilation mécanique s'associe, chez l'humain, à une dysfonction diaphragmatique. En effet, la pression produite par le diaphragme en réponse à une stimulation des nerfs phréniques est clairement diminuée chez les patients ayant fait l'objet d'une ventilation mécanique prolongée [53, 54]. Cette dysfonction diaphragmatique semble être temps-dépendante [50, 55], avec une diminution moyenne de la force produite par le diaphragme de 32 ± 6 % après 6 jours.

Vers un concept de dysfonction diaphragmatique induite par la réanimation

Longtemps, le diaphragme a fait l'objet d'un traitement particulier, eu égard aux anomalies neuromusculaires acquises en réanimation. En réalité, le diaphragme est un muscle strié squelettique comme les autres. À ce titre, il n'est en aucun cas épargné par les anomalies neuromusculaires acquises en réanimation et est atteint de la même façon que l'ensemble des muscles locomoteurs.

Les anomalies neuromusculaires acquises en réanimation se définissent par l'acquisition pendant le séjour d'un déficit moteur symétrique respectant les paires crâniennes, sans atteinte sensitive. Elles affectent environ 25 % de patients ventilés plus de sept jours [56]. Leurs principaux facteurs de risque sont le sexe féminin, la sévérité de la maladie initiale et notamment le nombre de défaillances d'organes, la durée de ventilation mécanique, l'hyperglycémie et l'administration de corticostéroïdes [56, 57]. L'implication

des curares et des aminoglycosides est possible, mais reste discutée [56]. Les anomalies neuromusculaires acquises en réanimation (voir chapitre 262), elles ne seront donc pas traitées plus en détail ici.

L'implication du diaphragme a été évoquée dès la description de ces tableaux [58]. Elle est fortement suggérée par le fait que la présence d'anomalies neuromusculaires acquises en réanimation est un facteur indépendant de ventilation mécanique prolongée [59], et ce principalement du fait d'une augmentation de la durée du sevrage [60]. De plus, les patients atteints d'anomalies neuromusculaires sévères, caractérisées par un score MRC (*Medical Research Council*) élevé, présentent plus volontiers des marqueurs de dysfonction des muscles respiratoires : diminution de la pression inspiratoire maximale, diminution de la pression expiratoire maximale, diminution de la capacité vitale [61]. Enfin, la diminution de la pression inspiratoire maximale, laquelle est relativement spécifique d'une dysfonction diaphragmatique, est associée à un allongement de la durée de ventilation mécanique [61].

L'agression initiale (dysfonction diaphragmatique au même titre que toute dysfonction d'organe) et la ventilation mécanique peuvent sans difficulté s'intégrer aux facteurs de risque des anomalies neuromusculaires acquises en réanimation. De ce fait, il serait plus logique de considérer l'atteinte du diaphragme comme résultante de multiples agressions successives ou concomitantes. On devrait donc plutôt parler de dysfonction diaphragmatique acquise en réanimation ou encore de *ICU-acquired diaphragm dysfunction*.

Diagnostic de la dysfonction diaphragmatique en réanimation

Le diagnostic de la dysfonction diaphragmatique chez les patients de réanimation a fait l'objet d'un document complet rédigé conjointement par l'*American Thoracic Society* et l'*European Respiratory Society* [19].

Examen clinique

Un examen clinique simple, et notamment le constat d'une respiration abdominale paradoxale, fait d'emblée suspecter une atteinte du diaphragme [62]. La respiration paradoxale abdominale se définit comme le recul de la paroi antérieure de l'abdomen à l'inspiration. En d'autres termes, l'expansion thoracique caractéristique de l'inspiration est concomitante d'une déflation abdominale en lieu et place de l'expansion abdominale attendue.

En situation normale, lorsque le diaphragme se contracte, il descend sur le contenu abdominal, ce qui entraîne une pression abdominale positive qui chasse la paroi abdominale en avant ; l'expansion de la base du thorax est synchrone d'une expansion abdominale. En cas de dysfonction diaphragmatique sévère, l'inspiration est prise en charge par les muscles inspiratoires extradiaphragmatiques (muscles intercostaux, muscles inspiratoires du cou) qui produisent une pression intrathoracique négative motrice de l'inspiration. Le diaphragme ne se contractant pas, cette pression négative est transmise à la cavité abdominale qui effectue un mouvement vers en dedans. Celui-ci définit la respiration paradoxale : l'expansion thoracique est concomitante d'une déflation abdominale.

Mesure des volumes

La mesure de la fréquence respiratoire et du volume courant est aisée en réanimation puisque ces variables sont affichées sur les écrans des ventilateurs. Toutefois, elles sont fréquemment anormales chez les patients de réanimation. Bien que ces anomalies puissent témoigner d'une dysfonction des muscles respiratoires, elles n'en sont pas spécifiques et peuvent être rencontrées dans d'autres circonstances.

Un simple spiromètre portatif peut permettre de mesurer les volumes pulmonaires de façon fiable et précise, et tout particulièrement la capacité vitale, laquelle est un bon marqueur de la fonction des muscles respiratoires [63].

Mesure des pressions inspiratoires maximales statiques

La mesure des pressions inspiratoires et expiratoires statiques maximales (PImax et PEmax) est un bon témoin de la fonction des muscles respiratoires.

L'évaluation de la force des muscles respiratoires au travers de la mesure des pressions qu'ils peuvent produire lors d'un effort maximal statique est toutefois complexe chez les patients de réanimation. En effet, comme leur degré de coopération est faible, il est toujours difficile d'être certain que l'effort a été maximal, ce qui complique inévitablement l'interprétation des valeurs basses. En d'autres termes, le clinicien ne pourra pas être certain qu'une valeur basse soit bien liée à une réelle diminution de la pression maximale que

produisent les muscles respiratoires puisqu'elle pourra toujours être en rapport avec un effort volontaire insuffisant. En revanche, si cette pression est normale, il est possible d'éliminer une dysfonction musculaire.

Mesure des pressions inspiratoires en réponse à une stimulation

Si les manœuvres volontaires nécessitent une étroite collaboration du sujet, ce qui n'est pas toujours sans difficulté, tel n'est pas le cas de la mesure des pressions en réponse à des stimulations. Néanmoins, cette dernière nécessite un équipement plus important. Ces explorations reposent toutes sur le même principe : mesurer la pression que produit un muscle en réponse à la stimulation d'un nerf qui lui est efférent. Dans le cas particulier de l'appareil respiratoire, on mesure la pression que produit le diaphragme en réponse à la stimulation électrique ou magnétique des nerfs phréniques. On préfère habituellement la stimulation magnétique qui est mieux tolérée que la stimulation électrique [64] (Fig. 82.2).

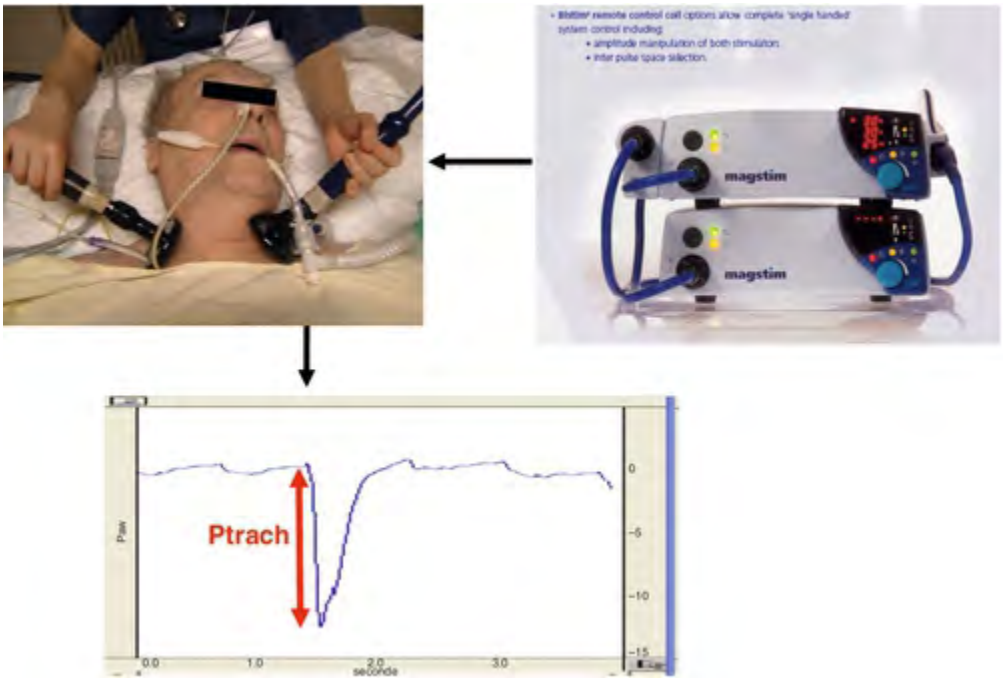


FIG. 82.2 Mesure de la pression trachéale (Ptr,stim) en réponse à la stimulation magnétique bilatérale des nerfs phréniques.

Le panneau supérieur gauche représente la stimulation magnétique bilatérale antérieure des nerfs phréniques. Le champ magnétique nécessaire est produit par le stimulateur représenté dans le panneau supérieur droit. Le panneau inférieur montre un exemple de variation de la pression trachéale mesurée à l'extrémité distale de la sonde d'intubation en réponse à la stimulation bilatérale des nerfs phréniques (d'après [20]).

En réanimation, ces techniques ont été largement évaluées lors de la dernière décennie [53, 65]. Chez les patients intubés, la pression trachéale peut être mesurée de façon fiable à l'orifice externe de la sonde d'intubation ; elle est considérée comme anormalement diminuée lorsqu'elle est < 11 cmH_2O [53, 66, 67] (Fig. 82.3).

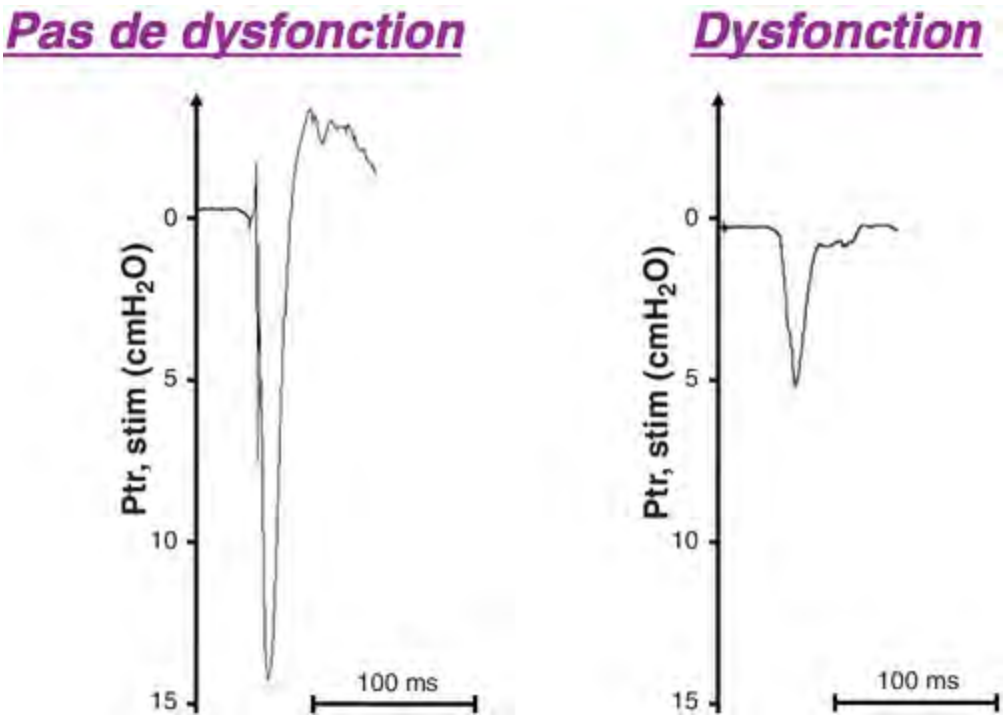


FIG. 82.3 **Pression trachéale mesurée en réponse à une stimulation magnétique bilatérale des nerfs phréniques (Ptr,stim) chez deux patients de réanimation.**

Le panneau A montre un exemple de Ptr,stim normale chez un patient ne présentant pas de dysfonction diaphragmatique. Le panneau B montre un exemple de diminution de la Ptr,stim chez un patient présentant une dysfonction diaphragmatique (d'après [20]).

Électromyographie (EMG) du diaphragme

L'exploration électrophysiologique des muscles respiratoires a pour principal objectif d'évaluer l'intégrité de l'appareil neuromusculaire respiratoire. Elle fait appel à des techniques complexes et demande une expérience considérable.

La stimulation des nerfs phréniques mesure la qualité de la transmission nerveuse et neuromusculaire et permet de ce fait d'évaluer l'intégrité de ces nerfs. Les nerfs phréniques peuvent être stimulés au moyen d'un stimulateur électrique ou magnétique. L'EMG du diaphragme en réponse à la stimulation est habituellement recueilli au moyen d'électrodes de surface [68]. L'absence totale de réponse évoque une lésion majeure du nerf. Une diminution de l'amplitude de la réponse motrice évoque une atteinte axonale, tandis qu'un allongement de la latence de cette même réponse suggère une altération des propriétés de la gaine de myéline.

Échographie du diaphragme

Longtemps négligée, l'échographie du diaphragme devient un examen de référence dans le diagnostic des anomalies du diaphragme en réanimation [69].

À ce jour, l'intérêt de l'échographie est montré pour le diagnostic des lésions des nerfs phréniques en postopératoire de chirurgie cardiaque [70] ainsi que pour diagnostiquer une implication du diaphragme dans les échecs du sevrage de la ventilation mécanique [71]. Il est toutefois clair qu'il s'agit d'un examen d'avenir qui fera, dans les années à venir, l'objet de multiples publications.

Prévention de la dysfonction diaphragmatique acquise en réanimation

Il n'existe pas de traitement de la dysfonction du diaphragme acquise en réanimation. En revanche, un certain nombre de mesures permettent de la prévenir.

Dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation mécanique

La prévention de la DDIV fait appel à différentes stratégies (Fig. 82.4) :

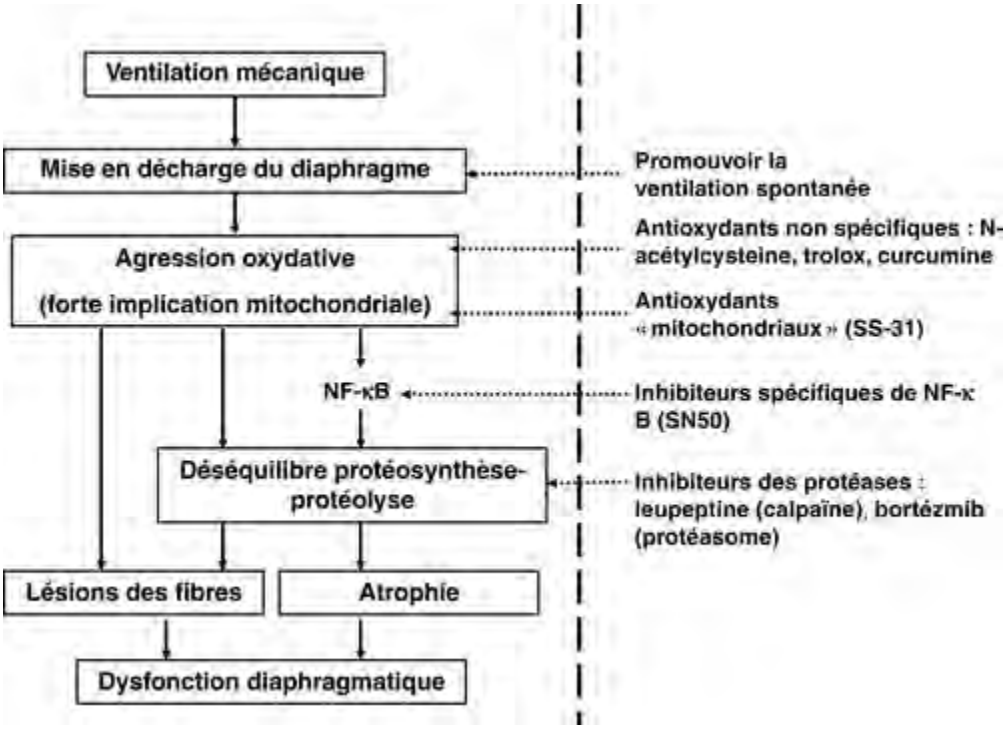


FIG. 82.4 **Mécanismes impliqués dans la genèse de la dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation mécanique et potentielles cibles thérapeutiques.**

- promouvoir la ventilation spontanée ;
- bloquer les voies de signalisation et mécanismes biochimiques impliqués dans la genèse de la DDIV.

Promouvoir la ventilation spontanée

Promouvoir l'activité motrice du diaphragme semble être un facteur majeur prévenant la DDIV. Chez des animaux soumis à une ventilation mécanique contrôlée, le maintien de courtes périodes de ventilation spontanée prévient la diminution de la force du diaphragme et l'atrophie des fibres musculaires diaphragmatiques, et augmente l'expression des facteurs de transcription musculaires : myogénine et MyoD [72]. Les modes de ventilation assistée, toujours préférables, ont un impact similaire [39], tout comme la ventilation spontanée avec aide inspiratoire [73]. Il est toutefois important de noter que seuls les modes partiels avec un faible niveau d'assistance semblent bénéfiques, un niveau d'assistance excessif ayant des effets délétères comparables à ceux de la ventilation mécanique contrôlée [74]. Toute la difficulté semble donc de trouver le niveau d'assistance le mieux adapté à une situation donnée : ni trop ni trop peu, juste bien. Les modes d'assistance dits « proportionnels » pourraient trouver ici toute leur place. Ces modes reposent sur la proportionnalité de l'assistance à l'effort inspiratoire du patient. Dans ces modes dits « proportionnels », l'assistance délivrée par le ventilateur augmente à mesure que la demande ventilatoire du patient augmente, et réciproquement. De ce fait, la pression d'assistance délivrée par le ventilateur devient variable, adaptée aux variations de demande ventilatoire survenant au cours du temps, à la fois entre chaque cycle et au sein même d'un cycle respiratoire. Les modes PAV (Puritain Bennett 840, Covidien, Colorado, USA) et NAVA (Servo-i, Maquet Critical Care, Solna, Suède) en sont les deux principaux représentants actuels.

De la même façon que la stimulation électrique du quadriceps prévient l'atrophie des muscles locomoteurs des membres inférieurs chez les patients de réanimation [75], la stimulation répétitive des nerfs phréniques pourrait prévenir l'atrophie du diaphragme chez les patients sédatés ou inaptes à réaliser des périodes de ventilation spontanée [76]. Des données préliminaires obtenues chez la brebis vont dans ce sens [77].

Modulation de l'agression oxydante et des systèmes protéolytiques

En ce qui concerne les systèmes protéolytiques, l'administration de leupeptine, un inhibiteur de calpaïnes, prévient la dysfonction contractile et l'atrophie du diaphragme qu'induit une ventilation mécanique contrôlée [40]. Des résultats similaires sont obtenus avec le Trolox, un analogue de la vitamine E modulant l'agression oxydante [37]. De façon intéressante, l'agression oxydante et les systèmes protéolytiques semblent connectés. Ainsi, l'administration de N-acétylcystéine ou de Trolox, qui tous deux modulent l'agression oxydante, prévient aussi la surexpression de caspase-3 et de calpaïne, deux systèmes enzymatiques protéolytiques [78].

Enfin, les corticostéroïdes semblent être à double tranchant. D'un côté, les fortes doses de corticostéroïdes préviennent la surexpression de calpaïne et la dysfonction diaphragmatique qui lui est associée [79]. De l'autre, les faibles doses de corticostéroïdes semblent l'accroître [79].

Prévenir les facteurs de risque des anomalies neuromusculaires acquises en réanimation

Prévenir les facteurs susceptibles de contribuer à la genèse d'anomalies neuromusculaires acquises en réanimation est crucial. Nous ne verrons pas ces actions en détail puisqu'elles font l'objet d'un chapitre spécifique (voir chapitre 194). Notons simplement qu'elles impliquent le contrôle de la glycémie, l'utilisation modérée des corticostéroïdes et des curares et la prévention de l'acquisition d'éventuelles nouvelles infections. Il faut ajouter à cela une nutrition satisfaisante, une sédation modérée et aussi courte que possible ainsi que la correction d'éventuelles anomalies électrolytiques susceptibles d'altérer la fonction musculaire, comme l'hypophosphorémie.

Conclusion

La dysfonction diaphragmatique est fréquente en réanimation et procède de multiples mécanismes. Elle semble avoir un impact sur le pronostic. De ce fait, sa prévention devient un objectif thérapeutique en lui-même. Les modalités de cette prévention impliquent la promotion de la ventilation spontanée lorsque cela est possible et sécuritaire, mais aussi la lutte contre tous les facteurs de risque des anomalies neuromusculaires acquises en réanimation tels que la survenue de nouvelles infections, l'hyperglycémie, l'usage immodéré des curares et des corticostéroïdes, etc.

Références

[1] Diehl J.L., Lofaso F., Deleuze P., et al. Clinically relevant diaphragmatic dysfunction after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107:487–498.

[2] Hussain S.N., Simkus G., Roussos C. Respiratory muscle fatigue: a cause of ventilatory failure in septic shock. *J Appl Physiol.* 1985;58:2033–2040.

[3] Lin M.C., Ebihara S., El Dwairi Q., et al. Diaphragm sarcolemmal injury is induced by sepsis and alleviated by nitric oxide synthase inhibition. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1656–1663.

[4] Divangahi M., Matecki S., Dudley R.W., et al. Preferential diaphragmatic weakness during sustained *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:679–686.

[5] Boczkowski J., Vicaut E., Aubier M. In vivo effects of *Escherichia coli* endotoxemia on diaphragmatic microcirculation in rats. *J Appl Physiol.* 1992;72:2219–2224.

[6] Callahan L.A., Supinski G.S. Sepsis induces diaphragm electron transport chain dysfunction and protein depletion. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:861–868.

[7] Callahan L.A., Nethery D., Stofan D., et al. Free radical-induced contractile protein dysfunction in endotoxin-induced sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;24:210–217.

[8] Supinski G., Stofan D., Nethery D., et al. Apocynin improves diaphragmatic function after endotoxin administration. *J Appl Physiol.* 1999;87:776–782.

[9] Demoule A., Divangahi M., Yahiaoui L., et al. Endotoxin triggers nuclear factor-kappaB-dependent up-regulation of multiple proinflammatory genes in the diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:646–653.

[10] Van Surell C., Boczkowski J., Pasquier C., et al. Effects of N-acetylcysteine on diaphragmatic function and malondialdehyde content in *Escherichia coli* endotoxemic rats. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:730–734.

[11] Barreiro E., Gea J., Di Falco M., et al. Protein carbonyl formation in the diaphragm. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005;32:9–17.

[12] Boczkowski J., Lanone S., Ungureanu-Longrois D., et al. Induction of diaphragmatic nitric oxide synthase after endotoxin administration in rats: role on diaphragmatic contractile dysfunction. *J Clin Invest.* 1996;98:1550–1559.
[13] Supinski G., Stofan D., Callahan L.A., et al. Peroxynitrite induces contractile dysfunction and lipid peroxidation in the diaphragm. *J Appl Physiol.* 1999;87:783–791.
[14] Callahan L.A., Stofan D.A., Szweda L.I., et al. Free radicals alter maximal diaphragmatic mitochondrial oxygen consumption in endotoxin-induced sepsis. *Free Radic Biol Med.* 2001;30:129–138.
[15] Demoule A., Divangahi M., Yahiaoui L., et al. Chemokine receptor and ligand upregulation in the diaphragm during endotoxemia and *Pseudomonas* lung infection. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:860565.
[16] Li X., Moody M.R., Engel D., et al. Cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha causes oxidative stress and contractile dysfunction in mouse diaphragm. *Circulation.* 2000;102:1690–1696.
[17] Supinski G.S., Ji X., Wang W., et al. The extrinsic caspase pathway modulates endotoxin-induced diaphragm contractile dysfunction. *J Appl Physiol.* 2007;102:1649–1657.
[18] Wilcox P.G., Wakai Y., Walley K.R., et al. Tumor necrosis factor alpha decreases in vivo diaphragm contractility in dogs. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:1368–1373.
[19] American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:518–624.
[20] Demoule A, Jung B, Prodanovic H, *et al.* Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact-a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013, 188: 213-9.
[21] Petrucci N., Iacovelli W. Ventilation with smaller tidal volumes: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg.* 2004;99:193–200.
[22] Ricard J.D., Dreyfuss D., Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8:12–20.
[23] International consensus conferences in intensive care medicine: Ventilator-associated Lung Injury in ARDS. This official conference report was cosponsored by the American Thoracic Society, The European Society of Intensive Care Medicine, and The Société de Réanimation de Langue Française, and was approved by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:2118–2124.
[24] Michard F., Chemla D., Richard C., et al. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:935–939.
[25] Hubmayr R.D., Burchardi H., Elliot M., et al. Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia : Chicago, Illinois, May 2002. *Intensive Care Med.* 2002;28:1521–1536.
[26] Le Bourdelles G., Viires N., Boczkowski J., et al. Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:1539–1544.
[27] Powers S.K., Shanely R.A., Coombes J.S., et al. Mechanical ventilation results in progressive contractile dysfunction in the diaphragm. *J Appl Physiol.* 2002;92:1851–1858.
[28] Sassoon C.S., Caiozzo V.J., Manka A., et al. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J Appl Physiol.* 2002;92:2585–2595.
[29] Jung B., Constantin J.M., Rossel N., et al. Adaptive support ventilation prevents ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in piglet: an in vivo and in vitro study. *Anesthesiology.* 2010;112:1435–1443.
[30] Radell P.J., Remahl S., Nichols D.G., et al. Effects of prolonged mechanical ventilation and inactivity on piglet diaphragm function. *Intensive Care Med.* 2002;28:358–364.
[31] Shanely R.A., Zergeroglu M.A., Lennon S.L., et al. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1369–1374.
[32] McClung J.M., Kavazis A.N., DeRuisseau K.C., et al. Caspase-3 regulation of diaphragm myonuclear domain during mechanical ventilation-induced atrophy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:150–159.
[33] McClung J.M., Kavazis A.N., Whidden M.A., et al. Antioxidant administration attenuates mechanical ventilation-induced rat diaphragm muscle atrophy independent of protein kinase B (PKB Akt) signalling. *J Physiol.* 2007;585:203–215.
[34] Bernard N., Matecki S., Py G., et al. Effects of prolonged mechanical ventilation on respiratory muscle ultrastructure and mitochondrial respiration in rabbits. *Intensive Care Med.* 2003;29:111–118.

[35] Radell P., Edstrom L., Stibler H., et al. Changes in diaphragm structure following prolonged mechanical ventilation in piglets. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:430–437.
[36] Shanely R.A., van Gammeren D., Deruisseau K.C., et al. Mechanical ventilation depresses protein synthesis in the rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:994–999.
[37] Betters J.L., Criswell D.S., Shanely R.A., et al. Trolox attenuates mechanical ventilation-induced diaphragmatic dysfunction and proteolysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1179–1184.
[38] McClung J.M., Whidden M.A., Kavazis A.N., et al. Redox regulation of diaphragm proteolysis during mechanical ventilation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;294:R1608–R1617.
[39] Sassoon C.S., Zhu E., Caiozzo V.J. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:626–632.
[40] Maes K., Testelmans D., Powers S., et al. Leupeptin inhibits ventilator-induced diaphragm dysfunction in rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1134–1138.
[41] Dobrowolny G., Aucello M., Rizzuto E., et al. Skeletal muscle is a primary target of SOD1G93A-mediated toxicity. *Cell Metab.* 2008;8:425–436.
[42] Falk D.J., Deruisseau K.C., Van Gammeren D.L., et al. Mechanical ventilation promotes redox status alterations in the diaphragm. *J Appl Physiol.* 2006;101:1017–1024.
[43] Zergeroglu M.A., McKenzie M.J., Shanely R.A., et al. Mechanical ventilation-induced oxidative stress in the diaphragm. *J Appl Physiol.* 2003;95:1116–1124.
[44] Smuder A.J., Kavazis A.N., Hudson M.B., et al. Oxidation enhances myofibrillar protein degradation via calpain and caspase-3. *Free Radic Biol Med.* 2010;49:1152–1160.
[45] Smuder A.J., Hudson M.B., Nelson W.B., et al. Nuclear factor-kappaB signaling contributes to mechanical ventilation-induced diaphragm weakness*. *Crit Care Med.* 2012;40:927–934.
[46] Fredriksson K., Radell P., Eriksson L.I., et al. Effect of prolonged mechanical ventilation on diaphragm muscle mitochondria in piglets. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49:1101–1107.
[47] Kavazis A.N., Talbert E.E., Smuder A.J., et al. Mechanical ventilation induces diaphragmatic mitochondrial dysfunction and increased oxidant production. *Free Radic Biol Med.* 2009;46:842–850.
[48] Powers S.K., Hudson M.B., Nelson W.B., et al. Mitochondria-targeted antioxidants protect against mechanical ventilation-induced diaphragm weakness. *Crit Care Med.* 2011;39:1749–1759.
[49] Levine S., Nguyen T., Taylor N., et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med.* 2008;358:1327–1335.
[50] Jaber S., Petrof B.J., Jung B., et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:364–371.
[51] Hussain S.N., Mofarrahi M., Sigala I., et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm disuse in humans triggers autophagy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;182:1377–1386.
[52] Levine S., Biswas C., Dierov J., et al. Increased proteolysis, myosin depletion, and atrophic AKT-FOXO signaling in human diaphragm disuse. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:483–490.
[53] Watson A.C., Hughes P.D., Louise Harris M., et al. Measurement of twitch transdiaphragmatic, esophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2001;29:1325–1331.
[54] Laghi F., Cattapan S.E., Jubran A., et al. Is weaning failure caused by low-frequency fatigue of the diaphragm? *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:120–127.
[55] Hermans G., Agten A., Testelmans D., et al. Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14:R127.
[56] De Jonghe B., Sharshar T., Lefaucheur J.P., et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *Jama.* 2002;288:2859–2867.
[57] Hermans G., Wilmer A., Meersseman W., et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:480–489.
[58] MacFarlane I.A., Rosenthal F.D. Severe myopathy after status asthmaticus. *Lancet.* 1977;2:615.
[59] De Jonghe B., Bastuji-Garin S., Sharshar T., et al. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med.* 2004;30:1117–1121.
[60] Garnacho-Montero J., Amaya-Villar R., Garcia-Garmendia J.L., et al. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med.* 2005;33:349–354.
[61] De Jonghe B., Lacherade J.C., Sharshar T., et al. Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention. *Crit Care Med.* 2009;37:S309–S315.
[62] Maitre B., Similowski T., Derenne J.P. Physical examination of the adult patient with respiratory diseases: inspection and palpation. *Eur Respir J.* 1995;8:1584–1593.

[63] Chevrolet J.C., Deleamont P. Repeated vital capacity measurements as predictive parameters for mechanical ventilation need and weaning success in the Guillain-Barre syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:814–818.
[64] Similowski T., Fleury B., Launois S., et al. Cervical magnetic stimulation: a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans. *J Appl Physiol.* 1989;67:1311–1318.
[65] Polkey M.I., Duguet A., Luo Y., et al. Anterior magnetic phrenic nerve stimulation: laboratory and clinical evaluation. *Intensive Care Med.* 2000;26:1065–1075.
[66] Mills G.H., Ponte J., Hamnegard C.H., et al. Tracheal tube pressure change during magnetic stimulation of the phrenic nerves as an indicator of diaphragm strength on the intensive care unit. *Br J Anaesth.* 2001;87:876–884.
[67] Cattapan S.E., Laghi F., Tobin M.J. Can diaphragmatic contractility be assessed by airway twitch pressure in mechanically ventilated patients? *Thorax.* 2003;58:58–62.
[68] Demoule A., Morelot-Panzini C., Prodanovic H., et al. Identification of prolonged phrenic nerve conduction time in the ICU: magnetic versus electrical stimulation. *Intensive Care Med.* 2011;37:1962–1968.
[69] Matamis D., Soilemezi E., Tsagourias M., et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med.* 2013;39:801–810.
[70] Lerolle N., Guerot E., Dimassi S., et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest.* 2009;135:401–407.
[71] Kim W.Y., Suh H.J., Hong S.B., et al. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2011;39:2627–2630.
[72] Gayan-Ramirez G.N., Decramer M.L. Diaphragm antioxidant system in controlled mechanical ventilation in piglets: short term vs. prolonged mechanical ventilation response. *Intensive Care Med.* 2005;31:1303–1305.
[73] Futier E., Constantin J.M., Combaret L., et al. Pressure support ventilation attenuates ventilator-induced protein modifications in the diaphragm. *Crit Care.* 2008;12:R116.
[74] Hudson M.B., Smuder A.J., Nelson W.B., et al. Both high level pressure support ventilation and controlled mechanical ventilation induce diaphragm dysfunction and atrophy. *Crit Care Med.* 2012;40:1254–1260.
[75] Gerovasili V., Tripodaki E., Karatzanos E., et al. Short-term systemic effect of electrical muscle stimulation in critically ill patients. *Chest.* 2009;136:1249–1256.
[76] Adler D., Gottfried S., Bautin N., et al. Repetitive magnetic phrenic nerve stimulation for prevention of ventilator induced diaphragmatic dysfunction A preliminary study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:A3079.
[77] Masmoudi H., Coirault C., Demoule A., et al. Can phrenic stimulation protect the diaphragm from mechanical ventilation-induced damage? *Eur Respir J.* 2013;42:280–283.
[78] Agten A., Maes K., Smuder A., et al. N-acetylcysteine protects the rat diaphragm from the decreased contractility associated with controlled mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2011;39:777–782.
[79] Maes K., Agten A., Smuder A., et al. Corticosteroid effects on ventilator-induced diaphragm dysfunction in anesthetized rats depend on the dose administered. *Respir Res.* 2010;11:178.

CHAPITRE 83

Échecs de l'extubation

C. Girault; A. Marchalot; D. Carpentier; G. Béduneau

Introduction

La période de sevrage/extubation de la ventilation mécanique invasive (VM) représente un véritable « challenge » pour le clinicien dans la prise en charge du patient de réanimation. L'extubation, représentée par le retrait de la sonde d'intubation, doit être distinguée de la phase de sevrage de la VM proprement dite qui consiste à tenter de séparer le patient de son ventilateur. En effet, l'échec d'extubation, défini par la nécessité d'une réintubation dans les 48 à 72 heures d'une extubation programmée, peut relever de mécanismes physiopathologiques spécifiques et de facteurs de risques différents de ceux impliqués dans les difficultés de sevrage. Surtout, la réintubation peut être grevée d'une surmorbidité et d'une surmortalité non négligeables, ces risques étant potentiellement influencés par le délai de réintubation. Il importe donc de pouvoir identifier les populations à risques d'échec pour optimiser au mieux la stratégie et les conditions de l'extubation.

Problématique de l'extubation

Définitions

Si l'ensemble du processus de sevrage/extubation doit permettre le passage plus ou moins rapide de la VM à la ventilation spontanée (VS), l'extubation proprement dite, définie par le retrait de la sonde d'intubation, doit être clairement distinguée de la phase de sevrage ou « déventilation » qui consiste à tenter de séparer le patient de son ventilateur [1–3]. Bien qu'étroitement liées chronologiquement pour juger du succès/échec du processus de sevrage/extubation, ces deux phases (« déventilation » et extubation) doivent être appréhendées distinctement par le clinicien pour identifier au mieux leurs mécanismes et facteurs de risques respectifs d'échec (Tableaux 83.1 et 83.2). En effet, un patient peut s'avérer « déventilable » mais non « extubable », et inversement. L'échec de l'extubation est ainsi classiquement défini comme la nécessité d'une réintubation précoce dans les 48 à 72 heures suivant une extubation programmée [1–3]. Cette définition doit cependant maintenant tenir compte du développement de la ventilation non invasive (VNI) appliquée au décours de l'extubation, soit comme stratégie de sevrage, soit utilisée de façon préventive ou curative pour respectivement prévenir ou traiter la survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë (IRA) post-extubation. [4, 5]. La dernière conférence de consensus internationale sur le sevrage de la VM définit ainsi le succès de celui-ci comme l'absence de recours à toute forme d'assistance ventilatoire (réintubation, VNI) dans les 48 heures suivant une extubation programmée [3]. De fait, l'échec d'extubation doit alors être considéré comme la nécessité d'une réintubation, de recourir à la VNI ou la survenue du décès dans les 48 heures suivant l'extubation. Cependant, parmi les différentes stratégies de recours à la VNI post-extubation (sevrage, préventive ou curative), il est raisonnable de penser que la VNI appliquée de façon préventive en post-extubation ne puisse pas être considérée comme un échec de l'extubation. De plus, l'utilisation de la VNI en période post-extubation pouvant retarder le délai de réintubation, il est aussi concevable qu'un délai de 48 heures puisse être insuffisant dans ces conditions pour juger objectivement de l'échec de l'extubation. Un délai plus long, pouvant s'étendre jusqu'à 7 jours, pourrait donc s'avérer plus pertinent pour juger au mieux du résultat de l'extubation en cas d'application de la VNI à la période post-extubation [6]. Des précisions devraient donc être encore apportées à la définition de l'échec de l'extubation en situation de VNI post-extubation.

Tableau 83.1

Principaux déterminants physiopathologiques de l'échec du processus de sevrage/extubation.

Altération de l'échangeur pulmonaire (hypoxémie)
Inadéquation entre la capacité des muscles respiratoires et la charge ventilatoire imposée : – augmentation de la ventilation – augmentation de la charge élastique ou résistive – hyperinflation pulmonaire dynamique/PEP intrinsèque
Inadéquation de la réponse cardiovasculaire par dysfonction VG[1] : – variations brutales des conditions de pré-post-charge du VG (passage en VS) – ischémie myocardique
Surcharge vasculaire hydrosodée[1]
Altération de la commande centrale/Troubles de conscience/Encéphalopathie[1]
Dysfonction/Paralysie diaphragmatique[1]
Obstruction/Augmentation des résistances des VAS (œdème, lésion laryngée)[1]
Encombrement bronchique/Inefficacité de la toux/Troubles de la déglutition[1]
Anémie/Troubles métaboliques/nutritionnels/endocriniens
Facteurs psychologiques (patient/médecin)

PEP : pression expiratoire positive ; VG : ventricule gauche ; VS : ventilation spontanée ; VAS : voies aériennes supérieures.

[1] Mécanismes plus spécifiquement impliqués dans l'échec de l'extubation.

Tableau 83.2

Facteurs de risques et populations à risques d'échec de l'extubation.

Âge ≥ 65 ans[1]
Pneumopathie initiale responsable de l'intubation
Score APACHE II > 12 (le jour de l'extubation)[1]
Pathologie respiratoire chronique (BPCO)[1]
Insuffisance cardiaque[1]/Surcharge vasculaire hydrosodée
Pathologie neurologique centrale ou périphérique/Score de Glasgow ≤ 10
Plus d'une comorbidité (autre que insuffisance cardiaque)[1]
Plus d'un échec consécutif à une épreuve de sevrage[1]
Rapport f/Vt > 105 cycles/min/L
$PaCO_2$ > 45 mmHg pendant l'épreuve de sevrage ou en post-extubation immédiate[1]
Inefficacité de la toux[1]/Débit maximal de la toux ≤ 35 L/min
Sécrétions trachéobronchiques modérées à abondantes
Stridor post-extubation[1]
Obésité morbide[1]

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; f/Vt : rapport fréquence respiratoire/volume courant.

[1] Facteurs et/ou populations ayant servi de critères de sélection dans les études prospectives ayant évalué la VNI post-extubation préventive [7–11].

Épidémiologie et conséquences de l'échec d'extubation

Outre les difficultés du processus de sevrage/extubation, son principal risque est d'être retardé inutilement et d'augmenter ainsi la durée de VM, sa morbi-mortalité et le coût des soins [1–3, 12–14]. Le temps imparti au sevrage/extubation peut en effet atteindre 40 à 50 % du temps total de VM [12, 15]. De plus, près de 50 % des extubations non programmées (accidentelles ou volontaires) peuvent ne pas être réintubées, ce qui

suggère que bon nombre de patients sont maintenus intubés-ventilés inutilement [16, 17]. En fait, le retard d'extubation pourrait ainsi augmenter la mortalité en réanimation de 12 % à 27 % [18].

Il est maintenant admis que l'épreuve de sevrage en ventilation spontanée (VS) en aide inspiratoire (AI) ou sur pièce en T constitue le meilleur test diagnostique pour prédire la capacité du patient à tolérer la VS au décours de l'extubation [3]. Cette épreuve de VS ne permet cependant pas de préjuger correctement des conséquences du retrait de la sonde d'intubation, notamment en termes d'obstruction et d'augmentation éventuelle des résistances des voies aériennes supérieures (VAS), de défaut de protection des voies aériennes inférieures, d'efficacité de la toux et de drainage des sécrétions trachéobronchiques [19–25]. Ainsi, malgré le succès de l'épreuve de sevrage, l'échec de l'extubation programmée (réintubation) peut survenir dans 10 à 20 % des cas selon les populations étudiées [13, 26–37]. Bien que ces chiffres soient relativement stables entre les études déjà anciennes [26–31] et les plus récentes [13, 32–37], ils peuvent largement varier, de 5 à plus de 30 % de réintubations selon les populations étudiées, la durée préalable de VM, la définition utilisée, les résultats et le type d'études observationnelles ou interventionnelles analysé [38] (Fig. 83.1). Ainsi, dans une étude cas-témoins ayant inclus 2 012 patients médicaux-chirurgicaux intubés-ventilés sur une période de 5 ans, le taux d'échec d'extubation observé n'était que de 85/1 294 extubations programmées (6,6 %) [38], contre un taux de 34 % rapporté dans une étude prospective récente chez 68 patients médicaux [39]. Il est clair qu'un faible taux de réintubation peut certainement traduire une prolongation inutile de la VM et, qu'à l'inverse, un taux élevé peut sous-entendre un défaut de prise en charge du processus de sevrage/extubation. Bien qu'il n'existe pas de consensus sur le taux minimal acceptable de réintubations en réanimation, le taux « optimal » pourrait donc se situer entre 5 et 10 % [38]. S'il faut probablement accepter un certain taux de réintubation lors du processus de sevrage/extubation de la VM, le clinicien doit cependant tout mettre en œuvre pour le minimiser. En effet, la réintubation expose à une surmorbidité, laquelle prolonge la durée de VM en augmentant ses risques de complications (pneumopathies nosocomiales, etc.), et augmente les durées de séjour en réanimation et intrahospitalière [13, 29, 30, 38, 40]. Surtout, la réintubation peut aggraver le pronostic vital en augmentant la mortalité de 25 à 50 % chez les patients réintubés [13, 28–31, 33–38, 41]. S'il est admis depuis longtemps que la réintubation constitue un marqueur de mauvais pronostic reflétant la gravité du terrain sous-jacent [40], l'échec d'extubation et/ou la prolongation de la VM sont cependant de mieux en mieux reconnus comme des facteurs contribuant à aggraver le pronostic, indépendamment de la sévérité du terrain. Il a ainsi été récemment confirmé que la réintubation constituait un facteur de risque indépendant d'aggravation des scores de défaillances viscérales, tels que le « SOFA » (*sequential organ failure assessment score*) [13], et de la mortalité des patients de réanimation [29, 36]. La surmortalité liée à la réintubation pourrait être aussi davantage liée au délai de réintubation qu'à la cause même de l'échec de l'extubation. La mortalité apparaît ainsi plus élevée en cas de réintubation tardive, comparativement à une réintubation précoce [41, 42]. À l'inverse, la mortalité ne semble pas spécialement augmentée en cas de réintubation pour obstruction transitoire des VAS (œdème laryngé) [41].

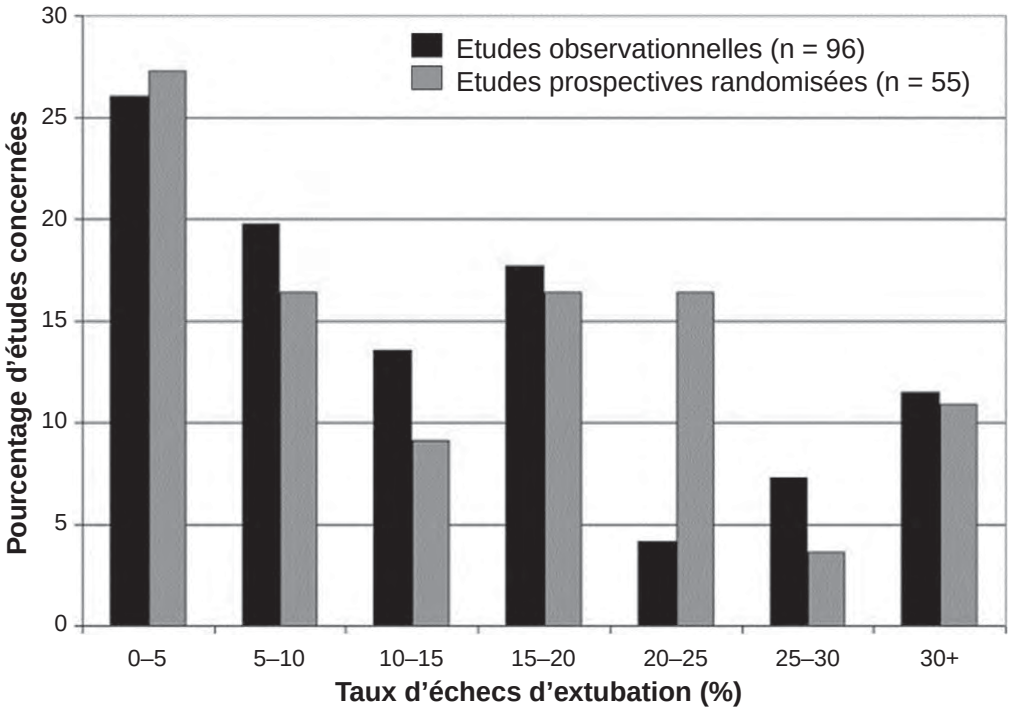


FIG. 83.1 **Taux d'échecs d'extubation observés au cours des études de cohortes ou contrôlées (d'après [38]).**

L'échec d'extubation représente donc un facteur de risque indépendant de surmorbi-mortalité à ne pas négliger.

Causes d'échec de l'extubation et populations à risque

Mécanismes et causes d'échec de l'extubation

Les déterminants physiopathologiques de l'échec du processus de sevrage/extubation ont été particulièrement analysés lors de la dernière Conférence de consensus international sur le sevrage [3]. Ces différents mécanismes peuvent être en rapport avec la cause initiale ayant motivé l'intubation ou survenir dans le cadre d'une complication évolutive infectieuse, cardiaque, neurologique ou chirurgicale notamment. Bien qu'étroitement liées chronologiquement et pouvant relever des mêmes causes d'échec, le clinicien doit savoir appréhender distinctement la phase de sevrage (déventilation) et la phase d'extubation pour identifier au mieux leurs mécanismes respectifs d'échec et pouvoir y remédier (*cf.* Tableau 83.1). L'inadéquation entre la capacité des muscles respiratoires et la charge ventilatoire imposée, et la dysfonction ventriculaire gauche représentent ainsi les principaux mécanismes d'échec de la phase de déventilation. De plus, il est maintenant clairement prouvé chez l'homme que la VM peut induire rapidement, dès la 48e heure, une dysfonction et une atrophie musculaire diaphragmatique délétères [43, 44]. L'obstruction des VAS et le défaut de protection des voies aériennes et/ou d'élimination des sécrétions trachéobronchiques par inefficacité de la toux sont davantage impliqués dans les mécanismes d'échec de l'extubation (*cf.* Tableau 83.1). Finalement, la multiplicité de ces causes d'échec et leur intrication possible dans le temps chez un même patient rendent compte de la complexité potentielle du processus de sevrage/extubation et des difficultés du clinicien à parfois prédire son issue [21, 22, 24]. En termes de succès de l'extubation, il peut d'ailleurs parfois être utile de se fier au propre ressenti du patient sur sa capacité à pouvoir respirer correctement déventilé et extubé [45].

Parmi les causes plus spécifiques d'échec de l'extubation, l'obstruction des VAS est en rapport avec les conséquences d'une intubation endotrachéale (œdème et/ou lésions laryngotrachéales) plus ou moins prolongée. Elle se révèle après retrait de la sonde, le plus souvent par une dyspnée laryngée, et peut être observée chez 5 à 15 % des patients intubés [46–51]. Son incidence en tant que cause de réintubation est cependant très variablement appréciée, de 15 à plus de 50 % des cas, selon les études et les moyens diagnostiques utilisés (cliniques, endoscopiques, voire échographiques) [28, 41, 46–51]. Dans deux grandes études multicentriques ayant évalué l'efficacité de l'administration préventive de corticoïdes sur la survenue

d'un stridor post-extubation, la réintubation était ainsi considérée comme directement liée à l'obstruction des VAS post-extubation dans respectivement 38 % [49] et 65 % [50] des cas. Outre l'œdème, d'autres lésions laryngées ont été décrites comme potentiellement responsables d'obstruction des VAS et/ou de stridor post-extubation. Il peut s'agir d'ulcérations, de granulomes et/ou d'une mobilité anormale des cordes vocales qui peuvent être retrouvés dans près de 75 % des cas après contrôle fibroscopique post-extubation [52]. Étroitement liées à la durée d'intubation, ces lésions anatomiques pourraient d'ailleurs être davantage responsables d'une réintubation que le « simple » œdème laryngé [52]. L'ensemble de ces anomalies peut donc facilement passer inaperçu et contribuer secondairement à la survenue d'une IRA post-extubation par défaut de protection des VAS responsable de micro-inhalations, en augmentant le travail respiratoire et/ou en favorisant les troubles de déglutition, ces derniers étant observés dans plus de 20 % des cas au décours d'une intubation le plus souvent prolongée (> 48 h) [53].

De nombreux facteurs de risques ont par ailleurs été identifiés comme pouvant favoriser la survenue d'une obstruction des VAS et/ou d'un stridor post-extubation. Les principaux sont les suivants : le sexe féminin, une admission pour cause médicale, la gravité à l'admission, une intubation traumatique ou difficile, un faible ratio taille/diamètre de la sonde d'intubation, une surpression du ballonnet, l'extubation non programmée et la durée préalable d'intubation (> 7 jours) [47–50]. Ces facteurs de risques méritent donc d'être connus du clinicien pour cibler au mieux les patients les plus susceptibles de bénéficier d'investigations complémentaires, telles que la réalisation d'un test de fuites [48].

L'encombrement trachéobronchique par inefficacité de la toux représente une autre cause fréquente d'échec d'extubation, même s'il peut être parfois difficile ou subjectif d'affirmer son imputabilité comme cause ou conséquence d'une détresse ventilatoire post-extubation. Son incidence comme facteur de réintubation est ainsi diversement appréciée, variant de 24 à 70 % des cas dans les études s'étant plus particulièrement intéressées à la capacité d'expectoration chez le patient intubé [23–25, 32, 54]. Cette grande variabilité d'incidence pourrait en partie s'expliquer par les différentes méthodes utilisées, plus ou moins objectives, pour évaluer l'encombrement trachéobronchique (fréquence et/ou quantification des aspirations trachéales) et l'efficacité de la toux (toux volontaire ou provoquée par les aspirations, mesure de la pression expiratoire maximale, mesure du pic de débit expiratoire de la toux avec un spiromètre) [23–25, 32, 54]. Le risque d'encombrement bronchique peut être en fait d'origine multifactorielle (troubles de déglutition, atteinte neurologique centrale, neuromyopathie, sédation, etc.), mais il semble nécessaire de pouvoir l'évaluer le plus objectivement possible préalablement à toute extubation [54].

Parmi les autres situations décrites comme susceptibles d'interférer sur l'échec du processus de sevrage/extubation, il faut citer le délirium [55], les troubles dépressifs [56], les troubles métaboliques pouvant interférer sur le métabolisme musculaire (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypophosphorémie) et les désordres endocriniens (hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne) [57, 58]. Si leur impact réel sur l'issue de l'extubation peut se discuter, ces facteurs méritent certainement d'être recherchés en l'absence d'autres causes évidentes d'échec de l'extubation.

Facteurs de risques et populations à risques d'échec de l'extubation

En tenant compte des mécanismes et causes d'échec décrits précédemment, l'incidence et l'importance des difficultés de sevrage/extubation peuvent varier selon le terrain sous-jacent et sa gravité. Plusieurs facteurs de risques et/ou populations à risque d'échec d'extubation ont ainsi pu être identifiés (*cf.* Tableau 83.2).

Chez le patient BPCO, les difficultés de sevrage/extubation peuvent concerner 20 à 40 % des patients sous VM et la durée du sevrage/extubation pourrait atteindre 60 % du temps total de VM [3, 15]. Dans une étude prospective de cohorte, l'échec d'extubation concernait 35 % des 148 patients BPCO ventilés alors qu'ils avaient passé avec succès l'épreuve de sevrage [59]. Les patients les plus à risque d'échec d'extubation étaient ceux retrouvés les plus sévères en termes de gravité de la BPCO sous-jacente. Il est maintenant admis que l'hypercapnie au cours de l'épreuve de sevrage ($PaCO_2$ > 45 mmHg) constitue un facteur de risque indépendant d'échec de l'extubation [24]. Elle s'avère aussi prédictive d'un sevrage/extubation prolongé, voire d'une surmortalité à J90 chez des patients porteurs d'une pathologie respiratoire chronique sous-jacente [37]. L'hypercapnie ($PaCO_2$ > 45 mmHg), lors ou au décours immédiat de l'épreuve de sevrage, apparaît ainsi comme un bon indicateur pour le clinicien pour anticiper les difficultés d'extubation.

L'échec de l'extubation peut également être lié à une inadéquation de la réponse cardiovasculaire lors du passage de la VM à la VS, notamment par ischémie myocardique et/ou dysfonction ventriculaire gauche systolique ou diastolique connue ou latente [60], et dont l'intensité peut varier selon les modalités ventilatoires de l'épreuve de sevrage [61]. Le diagnostic d'insuffisance cardiaque doit donc être fait pour y remédier (diurétiques, vasodilatateurs, voire inotropes) et l'échocardiographie, qui peut être répétée, s'avère très utile dans ces conditions [62]. Des paramètres simples, tels que la variation du taux d'hémoglobine, de protides ou de BNP (*B-type natriuretic peptide*) lors de l'épreuve de sevrage, peuvent également permettre de

dépister une dysfonction ventriculaire gauche induite par le sevrage/extubation [63, 64]. Le dosage du BNP peut aussi permettre de guider la déplétion d'une surcharge vasculaire sous diurétiques pour favoriser le sevrage et l'extubation [64, 65].

Finalement, une population médicale âgée d'au moins 65 ans et porteuse d'une pathologie respiratoire ou cardiaque chronique semble pouvoir constituer une catégorie de patients particulièrement à très haut risque d'échec d'extubation avec un taux de réintubation de 34 % contre seulement 9 % pour les autres patients [13].

Les atteintes neurologiques centrales et les troubles de conscience liés à une pathologie spécifique ou d'origine iatrogène (accident vasculaire cérébral, encéphalopathie, sédation, etc.) représentent également un facteur de risque potentiel d'échec d'extubation, le plus souvent par défaut de protections des VAS et encombrement bronchique [18, 24, 31]. Cependant, sous réserve d'une protection des VAS suffisante, il semble possible de pouvoir extuber rapidement avec succès des patients de neurochirurgie ayant un score de Glascow ≤ 8 [18].

Les affections neuromusculaires plus ou moins évoluées (myopathies, myasthénie, syndrome de Guillain-Barré) exposent à des difficultés de sevrage/extubation spécifiques qui peuvent conduire à une VM prolongée, voire à recourir rapidement à la trachéotomie [66, 67]. La neuromyopathie acquise en réanimation (NMAR), qui peut affecter les muscles respiratoires dont le diaphragme, représente une entité pathologique spécifique de mieux en mieux identifiée en réanimation et qui peut s'observer chez près de 25 % des patients ventilés de façon prolongée [68]. La NMAR est ainsi de mieux en mieux reconnue comme un important facteur de risque de difficultés de sevrage et/ou d'échec de l'extubation [69, 70]. Elle peut être facilement dépistée en présence d'un score clinique d'atteinte neuromusculaire des quatre membres (*Medical Research Council score*) < 48/60 [71]. Quant à la dysfonction diaphragmatique de la NMAR, elle pourrait être au mieux objectivée de façon non invasive par échographie [72, 73].

La chirurgie et la douleur postopératoire peuvent être à l'origine, d'une part d'un syndrome fonctionnel restrictif fréquemment associé à une dysfonction diaphragmatique, et d'autre part de complications respiratoires postopératoires (encombrement bronchique, atélectasie, hypoxémie, etc.) précoces ou tardives d'origine multifactorielle (selon le type et l'importance de la chirurgie, le type et la durée de l'anesthésie, la fonction respiratoire préopératoire, les comorbidités dont l'obésité, et la qualité de l'analgésie) [74]. Peu d'études se sont intéressées spécifiquement aux difficultés de sevrage/extubation dans des populations chirurgicales « tout-venant ». Elles pourraient cependant concerner 18 % des patients neurochirurgicaux [18] et la durée consacrée au sevrage/extubation pourrait atteindre 44 % de la durée totale de VM en postopératoire [15].

Par ailleurs, contrairement à l'âge (≥ 65 ans) [13, 32] et l'obésité morbide [7], les scores de gravité mesurés à l'admission [22, 23, 32] ou le jour de l'extubation [13, 25] et la cause initiale ayant motivé l'intubation [29, 32] restent controversés pour prédire le risque de réintubation.

En fait, c'est à partir de la plupart de ces facteurs de risques d'échec d'extubation, utilisés seuls ou combinés, qu'ont été définis les critères de sélection des principales études prospectives ayant évalué l'intérêt d'appliquer la VNI de façon préventive au décours immédiat de l'extubation (*cf.* Tableau 83.2) [7–11].

Les populations à risque peuvent ainsi présenter un pronostic différent selon la nouvelle classification de l'issue du sevrage/extubation proposée récemment [3]. Cette classification distingue en effet les patients ventilés en trois catégories :

- sevrage « simple » en l'absence de réintubation après une première épreuve de VS ;
- sevrage « difficile » en cas d'échec de la première épreuve de VS mais d'extubation réussie dans la semaine qui suit ou après un maximum de trois épreuves ;
- sevrage « prolongé » chez les patients extubés plus d'une semaine après la première épreuve de VS ou après plus de trois épreuves de VS.

Toutes populations confondues et à partir des premières études, 70 % des patients vont présenter un sevrage simple et rapide, 30 % un sevrage « difficile » (≤ 7 jours) et nécessiter une procédure de sevrage progressif, dont environ 15 % un sevrage « prolongé » (> 7 jours), voire impossible avec les techniques conventionnelles [3, 26, 27, 31]. Si la mortalité en réanimation peut être estimée à 5 % dans la première situation, elle pourrait atteindre 25 % en cas de sevrage « difficile » ou « prolongé ». En fait, à partir d'études plus récentes ayant évalué l'intérêt de cette classification [33–35, 37], le taux de réintubation apparaît similaire pour le sevrage « simple » et « difficile », mais plus élevé seulement en cas de sevrage « prolongé » [34, 35, 37]. De plus, seul le sevrage « prolongé » apparaît indépendamment associé à une surmortalité [33–35, 37]. Cette nouvelle classification apparaît donc peu pertinente pour prédire précisément l'issue de l'extubation elle-même.

Prédiction et stratégie du processus de sevrage/extubation

Critères prédictifs de l'issue du processus de sevrage/extubation

De nombreux critères prédictifs de l'issue du processus de sevrage/extubation plus ou moins complexes ont été proposés depuis longtemps [75]. Cependant, ces critères connaissent plusieurs limites et leur intérêt paraît davantage résider dans l'explication des mécanismes d'échec (*cf.* Tableau 83.1) que dans la prédiction du succès du sevrage ou de l'extubation [76]. De plus, la prédiction de l'issue de l'extubation peut s'avérer d'autant plus difficile que ses mécanismes physiopathologiques d'échec peuvent être différents et moins facilement évaluables (toux, encombrement bronchique, obstruction des VAS, troubles de déglutition) que ceux du sevrage proprement dit, notamment du fait de la présence de la sonde d'intubation. L'effort inspiratoire peut ainsi être accru au décours de l'extubation, le plus souvent par augmentation des résistances des VAS, et conduire alors à son échec [19–21]. Parmi ces critères prédictifs, le rapport fréquence respiratoire/volume courant (f/Vt) pourrait néanmoins fournir le meilleur compromis simplicité/performance diagnostique (sensibilité = 97 %, spécificité = 65 %, valeur prédictive positive = 78 %, valeur prédictive négative = 95 %) pour une valeur seuil de 105 cycles/min/L [75, 76]. Son évaluation n'est pas indispensable, mais elle pourrait permettre de mieux dépister les patients à risque d'échec d'extubation malgré le succès de l'épreuve de VS [32]. Cependant, si le rapport f/Vt apparaît plus élevé (> 105 cycles/min/L) en cas d'échec de l'extubation, sa valeur seuil semble devoir être modulée selon les populations étudiées [23, 24, 32, 76]. Chez les patients neuromusculaires, il peut être aussi utile de mesurer des paramètres simples évaluant la force musculaire, tels que les pressions inspiratoire (Pimax) et expiratoire (Pemax) maximales et la capacité vitale (CV) [66, 67].

Quoi qu'il en soit, la prédiction de l'issue du sevrage/extubation peut s'avérer difficile malgré les nombreux critères dont nous disposons [75, 76]. Si l'objectif d'une stratégie de sevrage/extubation bien conduite est de ne pas retarder inutilement la déventilation et l'extubation, les critères dits « prédictifs » de l'issue du sevrage/extubation ne doivent finalement pas être attendus et/ou obtenus pour évaluer l'autonomie ventilatoire du patient en VS (épreuve de sevrage) et sa capacité à maintenir cette VS suffisamment longtemps en l'absence de la sonde d'intubation (extubation) [3].

Sevrabilité et épreuve de sevrage en VS

Toute stratégie de sevrage/extubation suppose que l'étiologie ayant motivé la VM soit en partie contrôlée et stabilisée (IRA, sepsis, etc.). Dans ces conditions, le clinicien doit rechercher dès que possible et au quotidien les critères simples de sevrabilité qui l'autoriseront à réaliser une épreuve de sevrage en VS (Fig. 83.2) [77, 78]. De fait, les critères de sevrabilité, ou prérequis à l'épreuve de VS, doivent être clairement distingués des critères prédictifs précédents. La tolérance clinique, voire gazométrique, d'une épreuve de VS représente ainsi actuellement le meilleur test pour évaluer la capacité d'un patient à être déventilé et l'effort respiratoire qui lui sera imposé après extubation (Fig. 83.2) [3]. Rappelons que seulement 10 à 20 % des patients passant avec succès l'épreuve de VS puis extubés vont nécessiter d'être réintubés [13, 26–37] contre près de 40 % s'ils sont extubés malgré l'échec de cette épreuve [6, 79].

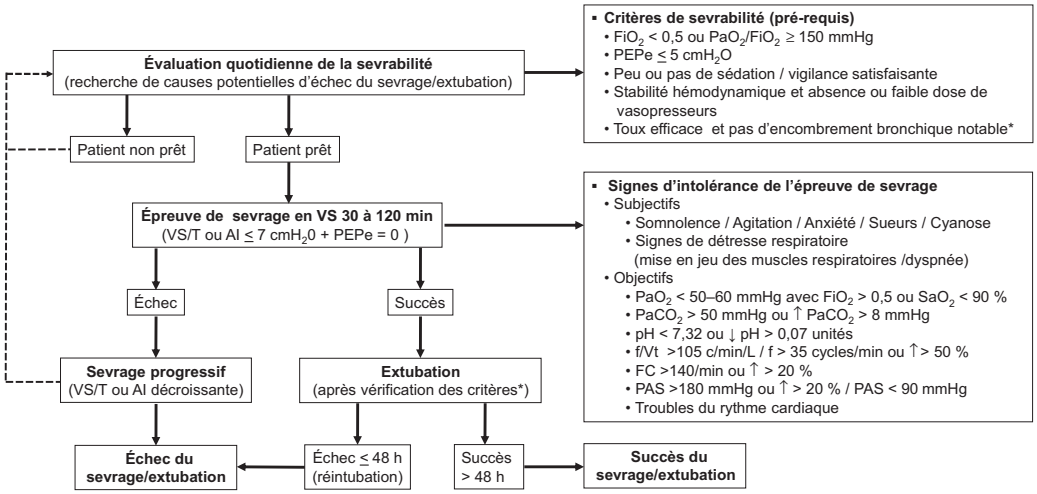


FIG. 83.2 **Stratégie globale du processus de sevrage/extubation.**

VS/T : épreuve de sevrage en ventilation spontanée sur pièce en T ; AI : aide inspiratoire ; PEPe : pression expiratoire positive extrinsèque ; f/Vt: rapport fréquence respiratoire/volume courant ; f : fréquence respiratoire ; FC : fréquence cardiaque ; PAS : pression artérielle systolique.
1. Toux efficace et pas d'encombrement bronchique notable.

La VS sur pièce en T (VS/T) ou selon un mode en pression de type AI associée ou non à une pression expiratoire positive (PEP) externe, sont les deux principales techniques utilisées pour réaliser l'épreuve de VS [28, 30, 80]. Chez des patients difficiles à sevrer, l'effort inspiratoire à fournir peut s'avérer cependant d'autant moins important avec l'AI qu'avec la VS/T et d'autant plus diminué quand on ajoute une PEP externe [61]. Ainsi, l'épreuve en AI a pu être davantage bénéfique chez 21/118 patients (18 %) difficiles à sevrer ayant pu être extubés après avoir échoué à une épreuve de VS/T [80]. Les deux techniques ont des taux comparables de succès, quelle que soit leur durée (30 ou 120 min) [28, 30, 81]. Si la majorité des patients doit donc bénéficier d'une épreuve de VS de 30 min, cette durée peut cependant devoir être portée à 120 min chez les patients suspectés d'être difficiles à sevrer [31]. Il a même été proposé une durée allant jusqu'à 12 à 24 heures pour juger au mieux de l'endurance, avant extubation, de certains patients neuromusculaires [66]. En raison de résistances des VAS après extubation, potentiellement inchangées ou augmentées, le travail respiratoire post-extubation à fournir, c'est-à-dire le risque d'échec d'extubation, pourrait donc être sous-estimé par l'AI mais mieux reflété par la VS/T [19–21]. Classiquement, l'AI nécessite un niveau minimum de 7 cmH_2O pour contrebalancer le travail respiratoire résistif lié à la sonde d'intubation, au circuit et aux valves des ventilateurs, mais ce chiffre pourrait être revu à la baisse avec les progrès technologiques des derniers ventilateurs [82]. Pour un même travail respiratoire, ce niveau d'AI peut aussi devoir être augmenté jusqu'à 10 à 15 cmH_2O quand on utilise un filtre échangeur de chaleur et d'humidité, comparativement à un humidificateur chauffant chez des patients potentiellement difficiles à sevrer tels que le BPCO [83]. L'adjonction d'une PEPe n'est pas indispensable lors de l'épreuve de VS, mais peut être utile pour favoriser le déclenchement du cycle inspiratoire s'il existe ou si l'on suspecte une PEP intrinsèque [84]. Un faible niveau de PEP pourrait cependant masquer une dysfonction ventriculaire gauche sous-jacente [60, 61] et augmenter le risque potentiel d'échec de l'extubation [36]. L'optimisation des autres réglages de l'AI en termes de niveau de pente, trigger inspiratoire et cyclage inspiratoire/expiratoire s'avère également utile, d'autant plus chez les patients réputés difficiles à sevrer et/ou à extuber [80, 83, 84].

La tolérance de l'épreuve de VS doit être jugée sur des critères cliniques (dyspnée, fréquence respiratoire, Vt expiré [en AI], signes d'IRA, SpO_2, pression artérielle, fréquence cardiaque, état de conscience et confort), voire gazométriques (*cf.* Fig. 83.2) [3]. Cette surveillance est d'autant plus facilitée et sécurisée avec l'AI que le patient est maintenu connecté au ventilateur, contrairement à la VS/T. La réalisation d'un gaz du sang artériel (GDS) est d'autant plus recommandée que l'épreuve est mal tolérée cliniquement ou que des difficultés de sevrage/extubation sont prévisibles, notamment pour dépister une hypercapnie [3]. En cas de succès de l'épreuve de VS, l'extubation doit être envisagée dans les suites immédiates, après avoir évalué l'efficacité de la toux et l'absence d'encombrement bronchique important [23–25, 32, 54]. En cas d'échec, une analyse rigoureuse des mécanismes en cause et une recherche de leur réversibilité potentielle doivent être entreprises (*cf.* Tableau 83.1). Une stratégie de sevrage progressif (épreuves de VS/T itératives

ou AI de niveau décroissant) doit alors être proposée avant d'envisager à nouveau l'extubation [26, 27, 85] (*cf.* Fig. 83.2).

Le clinicien a donc le choix du type d'épreuve de VS selon sa conception, prudente ou non, du processus de sevrage/extubation et des risques potentiels de son échec pour une population concernée. Il est probable qu'il faille privilégier l'épreuve en AI sans PEP, plus sécuritaire en termes de surveillance, chez la majorité des patients. Par contre, la VS/T prolongée (2 heures), plus difficile à tolérer mais reflétant davantage l'effort inspiratoire post-extubation, pourrait être privilégieé chez les patients plus à risques d'échec d'extubation. Dans tous les cas, le clinicien doit garder à l'esprit que l'AI peut sous-estimer le risque d'échec chez les populations à haut risque de réintubation, alors que la VS/T peut surestimer ce risque et retarder l'extubation dans des populations à faible risque de réintubation.

Protocoles de sevrage/extubation

Les différents aspects développés plus haut doivent être idéalement mis en œuvre dans le cadre de protocoles de soins formalisés, adaptés localement et validés par l'ensemble de l'équipe de réanimation [3]. Ces protocoles de sevrage/extubation, axés sur l'évaluation quotidienne de la sevrabilité dès que possible, ne peuvent se concevoir efficacement qu'associés à la prise en compte de la sédation/désédation [78], désédation qui doit être aussi idéalement évaluée au quotidien [76, 86]. Ils peuvent ainsi permettre de réduire la durée du sevrage et le délai d'extubation, sans augmenter l'incidence des réintubations, notamment lorsqu'ils sont dédiés au personnel soignant (kinésithérapeutes, infirmières) [77, 78, 86]. L'intérêt de ces protocoles peut cependant varier selon le niveau de qualité des soins des services et l'implication de l'équipe dans le processus de sevrage/extubation [87, 88]. Pour pallier le défaut d'implication des équipes et/ou l'absence de protocole formalisé, une standardisation automatisée du sevrage/extubation peut alors être proposée avec certains ventilateurs [89]. Dans tous les cas, la kinésithérapie respiratoire reste essentielle au décours de l'extubation, *a fortiori* difficile, et l'intérêt d'une réhabilitation physique précoce apparaît de plus en plus évident pour réduire la durée de VM [90].

Stratégies d'optimisation de l'extubation

Test de fuites et corticothérapie

La présence de la sonde d'intubation ne permettant pas d'évaluer directement ni correctement la perméabilité des VAS, l'obstruction sévère des VAS et le risque de stridor/œdème laryngé post-extubation peuvent être dépistés par la constatation d'un faible niveau ou l'absence de passage d'air (fuites aériennes) autour de la sonde d'intubation au cours d'un test de fuites. Ce test consiste à mesurer la différence, exprimée en valeur absolue (mL) ou relative (%), entre le volume courant insufflé et le volume courant expiré après avoir dégonflé le ballonnet chez un patient ventilé en mode assisté-contrôlé (VAC) [47, 48]. Cependant, ce test présente une faible valeur prédictive de succès de l'extubation selon le volume de fuites et la valeur seuil retenue. En effet, une méta-analyse récente regroupant 11 études a récemment montré que si l'absence de fuites (volume de fuites < 100-140 mL en valeur absolue ou < 10-15 % en valeur relative) permettait de prédire correctement le risque de stridor/œdème laryngé post-extubation, voire de réintubation secondaire, la présence de fuites ne permettait pas d'éliminer ces risques [91].

En pratique, il n'y a pas lieu de réaliser systématiquement ce test chez tous les patients intubés au risque de retarder inutilement l'extubation si le test s'avère faussement négatif (absence ou peu de fuites). Par contre, il peut être proposé aux patients présentant l'un des facteurs de risques d'obstruction des VAS post-extubation décrits précédemment, de façon à intégrer ce test dans une stratégie thérapeutique visant à proposer une corticothérapie préventive. En effet, contrairement aux premières études [46], les derniers travaux prospectifs randomisés ont pu démontrer chez l'adulte un bénéfice de l'administration de méthylprednisolone intraveineuse dans les 12 à 24 heures précédant une extubation programmée sur la prévention des risques de stridor/œdème laryngé post-extubation et de réintubation [49, 50]. L'intérêt d'une corticothérapie systémique préventive sur le risque de réintubation a pu être conforté par une méta-analyse récente [92]. Les patients à risques d'obstruction des VAS apparaissent donc les plus susceptibles de pouvoir en bénéficier [48, 50]. Par ailleurs, chez les patients à très haut risque (antécédent d'obstruction des VAS avec réintubation), chez qui une minitrachétomie en urgence peut s'avérer difficile, outre la nécessité d'une corticothérapie curative pendant 48 à 72 heures, l'extubation au bloc opératoire et/ou en présence d'un chirurgien ORL doit toujours être discutée.

Le test de fuites doit donc être au mieux intégré dans une stratégie de prise en charge spécifique chez des patients à risques d'obstruction des VAS post-extubation en vue d'une corticothérapie préventive s'il s'avère négatif (peu ou pas de fuites). À l'avenir, il est possible que l'échographie laryngée puisse supplanter le test

de fuites pour prédire le risque d'obstruction des VAS post-extubation. En effet, cette technique non invasive a le mérite de pouvoir à la fois mesurer l'importance des fuites (colonne d'air passant à travers les cordes vocales, ballonnet dégonflé) et évaluer parallèlement les lésions anatomiques du larynx (œdème, granulome, mobilité des cordes vocales) [93].

VNI post-extubation

La VNI appliquée à la période post-extubation peut permettre de contrebalancer les divers facteurs physiopathologiques de l'échec du processus de sevrage/extubation et de répondre conceptuellement aux besoins du clinicien face aux difficultés de sevrage/extubation et au risque de réintubation, en particulier dans des populations à risque [4, 5].

Trois situations cliniques différentes en fonction des objectifs visés et des résultats rapportés doivent être distinguées (Fig. 83.3) [4, 5, 94]. La VNI appliquée comme technique de sevrage/extubation a pour objectif de raccourcir la durée d'intubation chez des patients présentant des difficultés de sevrage. La VNI appliquée à l'IRA post-extubation a pour objectif d'éviter la réintubation selon deux stratégies :

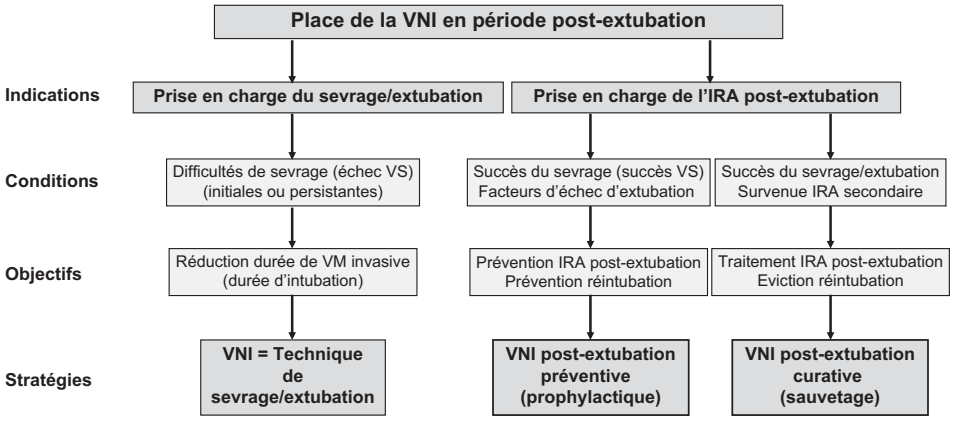


FIG. 83.3 Place de la VNI au cours de l'assistance ventilatoire post-extubation.
VNI : ventilation non invasive ; VM : ventilation mécanique ; VS : ventilation spontanée ; IRA : insuffisance respiratoire aiguë.

- soit de façon préventive (VNI préventive ou prophylactique) pour prévenir la survenue d'une IRA post-extubation chez des patients à risques d'échec d'extubation ;
- soit de façon curative (VNI curative ou de sauvetage) pour traiter la survenue d'une IRA post-extubation au décours immédiat, dans les 24 à 72 heures, d'une extubation le plus souvent programmée.

Dans tous les cas, si l'application de la VNI à la période post-extubation permet une approche plus active, voire « agressive » du processus de sevrage/extubation [4, 95], elle suppose de bien maîtriser les principes du processus de sevrage/extubation de la VM, la technique et la surveillance de la VNI, et de pouvoir réintuber le patient sans délai et à tout moment si besoin. Chez les patients chirurgicaux, la VNI postopératoire doit aussi tenir compte de la nécessité d'y associer souvent une analgésie postopératoire et du fait qu'une IRA postopératoire peut fréquemment révéler une complication chirurgicale nécessitant une réintervention et donc une réintubation.

VNI et extubation précoce

Dans cette indication, la VNI doit permettre d'extuber précocement des patients *a priori* non « déventilables » car ayant échoué à une ou plusieurs épreuves de VS (*cf.* Fig. 83.3). Six études prospectives randomisées ont été menées dans cette indication comparativement au sevrage conventionnel en AI [6, 96–100], et cinq d'entre elles ont montré un bénéfice potentiel de la VNI, le plus souvent chez des patients porteurs d'une pathologie respiratoire chronique sous-jacente de type BPCO et/ou d'une hypercapnie ($PaCO_2$ > 45 mmHg) lors de l'échec de l'épreuve de sevrage [6, 96–99]. Dans l'une des plus vastes études ayant comparé trois groupes de sevrage (VNI, AI et oxygénothérapie standard) chez 208 patients, le bénéfice résidait essentiellement dans la réduction du risque d'IRA post-extubation [6]. Une méta-analyse récente, ayant inclus 10 autres études randomisées (996 patients) et stratifié ses résultats en fonction de l'existence ou non d'une BPCO ou d'une pathologie respiratoire chronique mixte sous-jacente, concluait que le sevrage/

extubation de la VM sous VNI permettait de réduire significativement la durée d'intubation, l'échec du sevrage, le risque de réintubation, l'incidence des complications (pneumopathies nosocomiales, recours à la trachéotomie), les durées de séjour en réanimation et intrahospitalière, ainsi que la mortalité [101]. Le bénéfice sur la mortalité était par ailleurs retrouvé clairement en faveur des populations BPCO, comparativement aux autres pathologies respiratoires mixtes. À notre connaissance, seulement deux anciennes études non contrôlées ont pu suggérer un intérêt potentiel de la VNI pour extuber précocement des patients chirurgicaux [102] ou après une IRA post-traumatique [103].

L'ensemble de ces résultats doit donc inciter le clinicien à proposer la VNI face à des difficultés de sevrage initiales ou persistantes chez des patients médicaux sélectionnés, porteurs d'une pathologie respiratoire chronique sous-jacente, *a fortiori* d'une BPCO. Outre le terrain, l'hypercapnie ($PaCO_2 > 45$ mmHg) lors de l'échec de l'épreuve de sevrage semble pouvoir constituer un bon critère objectif dans l'aide à la décision [4, 5, 24, 37]. Enfin, parmi les différentes stratégies de VNI post-extubation, c'est probablement dans cette situation d'extubation précoce relayée par la VNI que peut s'appliquer le mieux la notion de « sevrage en cours » récemment proposée [3].

VNI post-extubation préventive

Dans cette situation, la VNI appliquée immédiatement au décours de l'extubation s'adresse à des patients ayant passé avec succès leur épreuve de sevrage, mais présentant des facteurs de risques d'échec d'extubation (*cf.* Fig. 83.3 et Tableau 83.2). Quatre études prospectives randomisées ont jusque-là comparé le recours à la VNI préventive à l'oxygénothérapie simple en post-extubation [8–11]. Menées chez des patients porteurs d'une pathologie respiratoire chronique, de type BPCO ou mixte, ces études ont montré que la VNI préventive permettait de diminuer la survenue d'une IRA post-extubation [8–11], le risque de réintubation [8, 11], la mortalité en réanimation et à 3 mois [9, 10]. Les patients les plus susceptibles d'en bénéficier en termes de survie étaient ceux présentant, comme facteur de risque d'échec d'extubation, outre une BPCO, une hypercapnie ($PaCO_2 > 45$ mmHg) lors ou au décours immédiat de l'épreuve de sevrage [8, 9]. Une étude cas-témoins a montré que la VNI préventive permettait aussi, chez des patients obèses (indice de masse corporelle ≥ 35 kg/m^2), de réduire le risque absolu d'IRA post-extubation ainsi que les durées de séjour en réanimation et intrahospitalière [7]. Le bénéfice sur la mortalité intrahospitalière n'était là aussi observé que pour le sous-groupe de patients obèses hypercapniques.

La VNI prophylactique peut donc être proposée pour améliorer la morbi-mortalité de certaines populations médicales, mais la notion de facteurs de risques d'échec d'extubation est importante et doit être absolument recherchée dans cette indication (*cf.* Tableau 83.2). En effet, plusieurs études ont montré que l'application systématique d'une VNI post-extubation préventive à des populations non sélectionnées pouvait s'avérer peu [104] ou pas bénéfique [105], voire potentiellement délétère en tendant à augmenter l'échec d'extubation avec la VNI [106], comparativement à une simple oxygénothérapie. En dehors de populations médicales sélectionnées et à risques (*cf.* Tableau 83.2), la VNI post-extubation préventive ne peut donc être proposée de façon routinière à tous les patients intubés-ventilés. Parmi les facteurs de risques d'échec d'extubation, l'hypercapnie ($PaCO_2 > 45$ mmHg), lors ou au décours immédiat de l'épreuve de sevrage, représente donc là aussi l'un des critères cliniques les plus objectifs et discriminants à rechercher, *a fortiori* sur un terrain de BPCO sous-jacente ou suspectée [4, 5, 9, 10, 24, 37].

Chez les patients chirurgicaux, des résultats physiologiques intéressants semblent pouvoir être obtenus avec la VNI post-extubation préventive (oxygénation, dysfonction diaphragmatique, atélectasies) [107–109], mais ils s'avèrent discordants en termes de bénéfice sur le risque d'IRA post-extubation, de réintubation, les durées de séjour et la survie, y compris chez les patients BPCO [110]. À noter que la plupart de ces études ont davantage utilisé la CPAP (*continuous positive airway pressure*) que la VNI à deux niveaux de pression, ce qui doit justifier de nouvelles études randomisées de grande envergure [111].

VNI post-extubation curative

Dans cette indication, le patient est censé avoir passé avec succès son épreuve de sevrage et son extubation dans un premier temps, mais va développer secondairement, dans les 24 à 72 heures, une nouvelle détresse respiratoire de cause variable (*cf.* Fig. 83.3). Malgré les premières études cliniques observationnelles encourageantes [112, 113], deux grands essais prospectifs randomisés, ayant comparé la VNI post-extubation curative à l'oxygénothérapie conventionnelle chez des patients médicaux non sélectionnés, se sont avérés négatifs [42, 114]. Le dernier essai a même suggéré que la VNI pouvait être délétère en augmentant la mortalité par retard à la réintubation [42]. Ces résultats ont par la suite grandement limité la recherche dans ce domaine. En conséquence, nous ne disposons actuellement d'aucun essai prospectif randomisé évaluant la VNI post-extubation curative dans des populations médicales ciblées présentant une IRA post-extubation hypercapnique, en particulier chez les patients BPCO. Néanmoins, il existe plusieurs

arguments épidémiologiques et cliniques pour penser que la VNI puisse être efficace dans cette indication spécifique : le bénéfice de la VNI reconnu dans la prise en charge initiale de l'IRA hypercapnique des BPCO [93], les expériences rapportées [115] et l'utilisation croissante de la VNI post-extubation, en partie dans cette indication curative, dans les enquêtes épidémiologiques nationales et internationales [116, 117]. Il faut aussi souligner les taux intéressants de succès de la VNI curative utilisée en « sauvetage » observés dans les deux bras contrôle de l'étude multicentrique française (45 % et 58 %) [6], dans l'étude de prévention de Ferrer *et al.* (63 %) [10], ainsi que dans l'étude négative d'Esteban *et al.* (75 %) [42], avec souvent un faible taux de mortalité dans ces sous-groupes. Ces données peuvent donc constituer autant d'arguments favorables pour poursuivre la recherche clinique dans ce domaine et tenter la VNI chez le patient BPCO dans cette indication. Néanmoins, les données actuelles doivent inciter le clinicien à être prudent dans l'utilisation de la VNI pour traiter la survenue d'une IRA post-extubation chez tout patient médical de réanimation, afin de ne pas grever son pronostic en retardant potentiellement le moment de la réintubation.

Davantage d'études ont été menées en contexte chirurgical postopératoire dans cette indication. En postopératoire, la VNI post-extubation curative apparaît donc efficace pour améliorer l'oxygénation, diminuer les atélectasies, réduire le risque de réintubation, l'incidence des pneumopathies, les durées de séjour, voire la mortalité selon les études, au décours d'une chirurgie abdominale et/ou bariatrique, cardiothoracique ou de transplantation d'organes solides [111, 118].

Références

[1] Epstein S.K. Decision to extubate. *Intensive Care Med.* 2002;28:535–546.

[2] Rothaar R.C., Epstein S.K. Extubation failure: magnitude of the problem, impact on outcomes, and prevention. *Curr Opin Crit Care.* 2003;9:59–66.

[3] Boles J.M., Bion J., Connors A., et al. Weaning from mechanical ventilation. Statement of the sixth international consensus conference on intensive care medicine. *Eur Respir J.* 2007;29:1033–1056.

[4] Girault C. Non invasive ventilation for weaning from mechanical ventilation and post-extubation acute respiratory failure. In: Muir J.F., Ambrosino N., Simonds A.K., eds. *Noninvasive ventilation.* 2e éd Eur Respir Monog; 2009:143–153 41.

[5] Hess D.R. The role of noninvasive ventilation in the ventilator discontinuation process. *Resp Care.* 2012;57:1619–1625.

[6] Girault C., Bubenheim M., Abroug F., et al. Noninvasive ventilation and weaning in patients with chronic hypercapnic respiratory failure: a randomized multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:672–679.

[7] El-Solh A.A., Aquilina A., Pineda L., et al. Noninvasive ventilation for prevention of post-extubation respiratory failure in obese patients. *Eur Respir J.* 2006;28:588–595.

[8] Nava S., Gregoretti C., Fanfulla F., et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high risk patients. *Crit Care Med.* 2005;33:2465–2470.

[9] Ferrer M., Valencia M., Nicolas J.M., et al. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:164–170.

[10] Ferrer M., Sellarés J., Valencia M., et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:1082–1088.

[11] Khilnani G.C., Galle A.D., Hadda V., et al. Non-invasive ventilation after extubation in patients with chronic obstructive airways disease: a randomised controlled trial. *Anaesth Intensive Care.* 2011;39:217–222.

[12] Esteban A., Anzueto A., Frutos F., et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA.* 2002;287:345–355.

[13] Thille A.W., Harrois A., Schortgen F., et al. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2011;39:2612–2618.

[14] Cooper L.M., Linde-Zwirble W.T. Medicare intensive care unit use: analysis of incidence, cost, and payment. *Crit Care Med.* 2004;32:2247–2253.

[15] Esteban A., Alia I., Ibanez J., et al. Modes of mechanical ventilation and weaning : a national survey of Spanish hospitals. *Chest.* 1994;106:1188–1193.

[16] Chevron V., Ménard J.F., Richard J.C., et al. Unplanned extubation: risk factors of development and predictive criteria for reintubation. *Crit Care Med.* 1998;26:1049–1053.

[17] Epstein S.K., Nevins M.L., Chung J. Effect of unplanned extubation on outcome of mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1912–1916.

[18] Coplin W.M., Pierson D.J., Cooley K.D., et al. Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1530–1536.

[19] Ishaaya A.M., Nathan S.D., Belman M.J. Work of breathing after extubation. *Chest.* 1995;107:204–209.
[20] Straus C., Louis B., Isabey D., et al. Contribution of the endotracheal tube and the upper airway to breathing workload. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:23–30.
[21] Mehta S., Nelson D.L., Klinger J.R., et al. Prediction of postextubation work of breathing. *Crit Care Med.* 2000;28:1341–1346.
[22] Khamiees M., Raju P., DeGirolamo A., et al. Predictors of extubation outcome in patients who have successfully completed a spontaneous breathing trial. *Chest.* 2001;120:1262–1270.
[23] Smina M., Salam A., Khamiees M., et al. Cough peak flows and extubation outcomes. *Chest.* 2003;124:262–268.
[24] Mokhlesi B., Tulaimat A., Gluckman T.J., et al. Predicting extubation failure after successful completion of a spontaneous breathing trial. *Respir Care.* 2007;52:1710–1717.
[25] Salam A., Tilluckdharry L., Amoateng-Adjepong Y., et al. Neurologic status, cough, secretions and extubation outcomes. *Intensive Care Med.* 2004;30:1334–1339.
[26] Brochard L., Rauss A., Benito S., et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:896–903.
[27] Esteban A., Frutos F., Tobin M.J., et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 1995;332:345–350.
[28] Esteban A., Alía I., Gordo F., et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:459–465.
[29] Epstein S.K., Ciubotaru R.L., Wong J.B. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest.* 1997;112:186–192.
[30] Esteban A., Alía I., Tobin M.J., et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:512–518.
[31] Vallverdú I., Calaf N., Subirana M., et al. Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1855–1862.
[32] Frutos-Vivar F., Ferguson N.D., Esteban A., et al. Risk factors for extubation failure in patients following a successful spontaneous breathing trial. *Chest.* 2006;130:1664–1671.
[33] Funk G.C., Anders S., Breyer M.K., et al. Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. *Eur Respir J.* 2010;35:88–94.
[34] Tonnelier A., Tonnelier J.M., Nowak E., et al. Clinical relevance of classification according to weaning difficulty. *Respir Care.* 2011;56:583–590.
[35] Penuelas O., Frutos-Vivar F., Fernández C., et al. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:430–437.
[36] Frutos-Vivar F., Esteban A., Apezteguia C., et al. Outcome of reintubated patients after scheduled extubation. *J Crit Care.* 2011;26:502–509.
[37] Sellares J., Ferrer M., Cano E., et al. Predictors of prolonged weaning and survival during ventilator weaning in a respiratory ICU. *Intensive Care Med.* 2011;37:775–784.
[38] Krinsley J.S., Reddy P.K., Iqbal A. What is the optimal rate of failed extubation? *Crit Care.* 2012;16:111.
[39] Bien M., Lin Y., Shih C., et al. Comparisons of predictive performance of breathing pattern variability measured during T-piece, automatic tube compensation and pressure support ventilation for weaning intensive care unit patients from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2011;39:2253–2262.
[40] Torres A., Gatell J.M., Aznar E., et al. Reintubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:137–141.
[41] Epstein S.K., Ciubotaru R.L. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:489–493.
[42] Esteban A., Frutos-Vivar F., Ferguson N.D., et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med.* 2004;350:2452–2460.
[43] Levine S., Nguyen T., Taylor N., et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Eng J Med.* 2008;358:1327–1335.
[44] Jaber S., Petrof B.J., Jung B., et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:364–371.
[45] Perren A., Previsdomini M., Llamas M., et al. Patients' prediction of extubation success. *Intensive Care Med.* 2010;36:2045–2052.

[46] Darmon J.Y., Rauss A., Dreyfuss D., et al. Evaluation of risk factors for laryngeal edema after tracheal extubation in adults and its prevention by dexamethasone: a placebo-controlled, doubleblind, multicenter study. *Anesthesiology.* 1992;77:245–251.
[47] Miller R.L., Cole R.P. Association between reduced cuff leak volume and postextubation stridor. *Chest.* 1996;110:1035–1040.
[48] Jaber S., Chanques G., Matecki S., et al. Post-extubation stridor in intensive care unit patients: risk factors evaluation and importance of the cuff-leak test. *Intensive Care Med.* 2003;29:69–74.
[49] François B., Bellissant E., Gissot V., et al. 12-h pretreatment with methylprednisolone versus placebo for prevention of postextubation laryngeal oedema: a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2007;369:1083–1089.
[50] Cheng K.C., Hou C.C., Huang H.C., et al. Intravenous injection of methylprednisolone reduces the incidence of postextubation stridor in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2006;34:1345–1350.
[51] Soummer A., Perbet S., Brisson H., et al. Ultrasound assessment of lung aeration loss during a successful weaning trial predicts postextubation distress. *Crit Care Med.* 2012;40:2064–2072.
[52] Tadié J.M., Behm E., Lecuyer L., et al. Post-intubation laryngeal injuries and extubation failure: a fiberoptic endoscopic study. *Intensive Care Med.* 2010;36:991–998.
[53] Skoretz S.A., Flowers H.L., Martino R. The incidence of dysphagia following endotracheal intubation: a systematic review. *Chest.* 2010;137:665–673.
[54] Beuret P., Roux C., Auclair A., et al. Interest of an objective evaluation of cough during weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2009;35:1090–1093.
[55] Ely E.W., Shintani A., Truman B., et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA.* 2004;291:1753–1762.
[56] Jubran A., Lawm G., Kelly J., et al. Depressive disorders during weaning from prolonged mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2010;36:828–835.
[57] Datta D., Scalise P. Hypothyroidism and failure to wean in patients receiving prolonged mechanical ventilation at a regional weaning center. *Chest.* 2004;126:1307–1312.
[58] Huang C.J., Lin H.C. Association between adrenal insufficiency and ventilator weaning. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:276–280.
[59] Robriquet L., Georges H., Leroy O., et al. Predictors of extubation failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Crit Care.* 2006;21:185–192.
[60] Richard C., Teboul J.L., Archambaud F., et al. Left ventricular function during weaning of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med.* 1994;20:181–186.
[61] Cabello B., Thille A.W., Roche-Campo F., et al. Physiological comparison of three spontaneous breathing trials in difficult-to-wean patients. *Intensive Care Med.* 2010;36:1171–1179.
[62] Lamia B., Maizel J., Ochagavia A., et al. Echocardiographic diagnosis of pulmonary artery occlusion pressure elevation during weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2009;37:1696–1701.
[63] Ouanes-Besbes L., Dachraoui F., Ouanes I., et al. NT-proBNP levels at spontaneous breathing trial help in the prediction of post-extubation respiratory distress. *Intensive Care Med.* 2012;38:788–795.
[64] Dres M., Teboul J.L., Monnet X. Weaning the cardiac patient from mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20:493–498.
[65] Mekontso Dessap A., Roche-Campo F., Kouatchet A., et al. Natriuretic peptide-driven fluid management during ventilator weaning: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:1256–1263.
[66] Bach J.R., Gonçalves M.R., Hamdani I., et al. Extubation of patients with neuromuscular weakness: a new management paradigm. *Chest.* 2010;137:1033–1039.
[67] Fourrier F., Robriquet L., Hurtevent J.F., et al. A simple functional marker to predict the need for prolonged mechanical ventilation in patients with Guillain-Barré syndrome. *Crit Care.* 2011;15:R65.
[68] Kress J.P., Hall J.B. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med.* 2014;370:1626–1635.
[69] De Jonghe B., Bastuji-Garin S., Durand M.C., et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med.* 2007;35:2007–2015.
[70] Garnacho-Montero J., Amaya-Villar R., García-Garmendía J.L., et al. Effect of critical illness polyneuropathy onthe withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med.* 2005;33:349–354.
[71] De Jonghe B., Sharshar T., Lefaucheur J.P., et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA.* 2002;288:2859–2867.
[72] Kim W.Y., Suh H.J., Hong S.B., et al. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2011;39:2627–2630.

[73] Criner G.J. Measuring diaphragm shortening using ultrasonography to predict extubation success. *Thorax.* 2014;69:402–404.
[74] Canet J., Gallart L. Postoperative respiratory failure: pathogenesis, prediction, and prevention. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20:56–62.
[75] Girault C., Defouilloy C., Richard J.C., et al. Weaning criteria from mechanical ventilation. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1994;49:118–124.
[76] Meade M., Guyatt G., Cook D., et al. Predicting success in weaning from mechanical ventilation. *Chest.* 2001;120:400S–424S.
[77] Ely E.W., Baker A., Dunagan D.P., et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med.* 1996;335:1864–1869.
[78] Girard T.D., Kress J.P., Fuchs B.D., et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:126–134.
[79] Zeggwagh A.A., Abouqal R., Madani N., et al. Weaning from mechanical ventilation: a model for extubation. *Intensive Care Med.* 1999;25:1077–1083.
[80] Ezingeard E., Diconne E., Guyomarc'h S., et al. Weaning from mechanical ventilation with pressure support in patients failing a T-tube trial of spontaneous breathing. *Intensive Care Med.* 2006;32:165–169.
[81] Perren A., Domenighetti G., Mauri S., et al. Protocol-directed weaning from mechanical ventilation: clinical outcome in patients randomized for a 30-min or 120-min trial with pressure support ventilation. *Intensive Care Med.* 2002;28:1058–1063.
[82] Thille A.W., Lyazidi A., Richard J.C., et al. A bench study of intensive-care-unit ventilators: new versus old and turbine-based versus compressed gas-based ventilators. *Intensive Care Med.* 2009;35:1368–1376.
[83] Girault C., Breton L., Richard J.C., et al. Mechanical effects of airway humidification devices in difficult to wean patients. *Crit Care Med.* 2003;31:1306–1311.
[84] Blanch L., Bernabe F., Lucangelo U. Measurement of air trapping, intrinsic positive end-expiratory pressure, and dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Respir Care.* 2005;50:110–123.
[85] Vitacca M., Vianello A., Colombo D., et al. Comparison of two methods for weaning patients with chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation for more than 15 days. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:225–230.
[86] Ely E.W., Meade M.O., Haponik E.F., et al. Mechanical ventilator weaning protocols driven by nonphysician health-care professionals: evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2001;120:454S–463S.
[87] Krishnan J.A., Moore D., Robeson C., et al. A prospective, controlled trial of a protocol-based strategy to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:673–678.
[88] Chatburn R.L., Deem S. Should weaning protocols be used with all patients who receive mechanical ventilation? *Respir Care.* 2007;52:609–619.
[89] Lellouche F., Mancebo J., Jolliet P., et al. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:894–900.
[90] Schweickert W.D., Pohlman M.C., Pohlman A.S., et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:1874–1882.
[91] Ochoa M.E., Marín MdelC, Frutos-Vivar F., et al. Cuff-leak test for the diagnosis of upper airway obstruction in adults: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2009;35:1171–1179.
[92] McCaffrey J., Farrell C., Whiting P., et al. Corticosteroids to prevent extubation failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2009;35:977–986.
[93] Ding L.W., Wang H.C., Wu H.D., et al. Laryngeal ultrasound: a useful method in predicting post-extubation stridor. A pilot study. *Eur Respir J.* 2006;27:384–399.
[94] Robert R., Bengler C., Beuret P., et al. Ventilation non invasive au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë (nouveau-né exclu). Conférence de consensus commune SFAR, SPLF, SRLF. *Réanimation.* 2006;13:5–12.
[95] McConville J.F., Kress J.P. Weaning patients from the ventilator. *N Engl J Med.* 2012;367:2233–2239.
[96] Nava S., Ambrosino N., Clini E., et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1998;128:721–728.

[97] Girault C., Daudenthun I., Chevron V., et al. Noninvasive ventilation as a systematic extubation and weaning technique in acute on chronic respiratory failure. A prospective randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:86–92.
[98] Ferrer M., Esquinas A., Arancibia F., et al. Non-invasive ventilation during persistent weaning failure. A randomised-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:70–76.
[99] Wang C., the Collaborating Research Group for Noninvasive Mechanical Ventilation of the Chinese Respiratory Society. Pulmonary infection control window in the treatment of severe respiratory failure of chronic obstructive pulmonary diseases: a prospective, randomized controlled, multi-centre study. *Chin Med J (Engl).* 2005;118:1589–1594.
[100] Prasad S.B., Chaudhry D., Khanna R. Role of noninvasive ventilation in weaning from mechanical ventilation in patients of chronic obstructive pulmonary disease: an Indian experience. *Indian J Crit Care Med.* 2009;13:207–212.
[101] Burns K.E., Meade M.O., Premji A., et al. Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: a Cochrane systematic review. *CMAJ.* 2014;186:E112–E122.
[102] Kilger E., Briegel J., Haller M., et al. Effects of noninvasive positive pressure ventilation support in non-COPD patients with acute respiratory insufficiency after early extubation. *Intensive Care Med.* 1999;25:1374–1380.
[103] Gregoretti C., Beltrame F., Lucangelo U., et al. Physiologic evaluation of noninvasive pressure support ventilation in trauma patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 1998;24:785–790.
[104] Ornico S.R., Lobo S.M., Sanches H.S., et al. Noninvasive ventilation immediately after extubation improves weaning outcome after acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2013;17:R39.
[105] Su C.L., Chiang L.L., Yang S.H., et al. Preventive use of noninvasive ventilation after extubation: a prospective, multicenter randomized controlled trial. *Respir Care.* 2012;57:204–210.
[106] Jiang J.S., Kao S.J., Wang S.N. Effect of early application of biphasic positive airway pressure on the outcome of extubation in ventilator weaning. *Respirology.* 1999;4:161–165.
[107] Kindgen-Milles D., Muller E., Buhl R., et al. Nasal-continuous positive airway pressure reduces pulmonary morbidity and length of hospital stay following thoracoabdominal aortic surgery. *Chest.* 2005;128:821–828.
[108] Perrin C., Jullien V., Vénissac N., et al. Prophylactic use of noninvasive ventilation in patients undergoing lung resectional surgery. *Respir Med.* 2007;101:1572–1578.
[109] Liao G., Chen R., He J. Prophylactic use of noninvasive positive pressure ventilation in post-thoracic surgery patients: a prospective randomized control study. *J Thorac Dis.* 2010;2:205–209.
[110] Lorut C., Lefebvre A., Planquette B., et al. Early postoperative prophylactic noninvasive ventilation after major lung resection in COPD patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014;40:220–227.
[111] Chiumello D., Chevallard G., Gregoretti C. Non-invasive ventilation in postoperative patients: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011;37:918–929.
[112] Meduri G.U., Abou-Shala N., Fox R.C., et al. Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Chest.* 1991;100:445–454.
[113] Hilbert G., Gruson D., Portel L., et al. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J.* 1998;11:1349–1353.
[114] Keenan S.P., Powers C., McCormack D.G., et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for post-extubation respiratory distress. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287:3238–3244.
[115] Girault C., Briel A., Hellot M.F., et al. Non-invasive mechanical ventilation in clinical practice : a two-year experience in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2003;31:552–559.
[116] Demoule A., Girou E., Richard J.C., et al. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2006;32:1747–1755.
[117] Penuelas O., Frutos-Vivar F., Fernandez C., et al. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:430–437.
[118] Glossop A.J., Shepherd N., Bryden D.C., et al. Non-invasive ventilation for weaning, avoiding reintubation after extubation and in the postoperative period: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2012;109:305–314.

CHAPITRE 84

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) et syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sévère

M. Schmidt; C.-E. Luyt; N. Bréchot; A. Combes

Introduction

L'*extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) est une technique d'assistance respiratoire extracorporelle utilisée pour la première fois chez l'homme dans les années soixante-dix [1]. Grâce aux avancées technologiques majeures réalisées dans la conception, la fabrication, la simplicité de mise en place et l'utilisation des dispositifs [2–5], cette technique de suppléance ventilatoire est de plus en plus utilisée [6]. Ainsi, les avancées majeures dans la conception des circuits d'ECMO et les résultats positifs de l'essai CESAR [7] ont relancé, dans la dernière décennie l'intérêt pour la technique chez les malades présentant les formes les plus sévères de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Ces dispositifs ont également été utilisés avec succès lors de la pandémie grippale A (H1N1) [8]. Cependant, l'essai CESAR comporte de nombreuses limites méthodologiques et les résultats des cohortes rétrospectives sont biaisés par la sélection initiale des malades qui ont reçu une ECMO. Avant une diffusion plus large de l'ECMO pour les formes les plus sévères de SDRA, il apparaît souhaitable d'attendre les résultats d'essais randomisés en cours, dans lesquels l'ECMO est initiée précocement, les malades transférés rapidement sous ECMO vers un centre référent et la ventilation mécanique protocolisée en accord avec les recommandations internationales dans le groupe contrôle.

Fonctionnement

Canulation veino-veineuse

L'ECMO utilise des grosses canules, un oxygénateur à membrane et une pompe centrifuge générant un débit de sang extracorporel entre 3 et 7 L/min. La configuration veino-veineuse doit être la seule utilisée en l'absence de choc cardiogénique réfractaire associé. En effet, l'utilisation d'une ECMO veino-artérielle en cas de dysfonction pulmonaire isolée va entraîner une compétition de flux entre l'éjection cardiaque par la valve aortique et le sang réinjecté à contre-courant dans l'aorte descendante. En conséquence, on peut observer une oxygénation normale de la partie inférieure du corps (*i.e.* sang oxygéné par la membrane d'ECMO) associée à une hypo-oxygénation de la partie supérieure du corps (résultant de l'insuffisance d'oxygénation par les poumons). Cette situation, appelée « syndrome Harlequin », empêche la mise en place d'une ventilation « ultraprotectrice » qui est l'un des bénéfices attendus de l'ECMO [9]. De plus, l'augmentation de la postcharge du ventricule gauche dans cette configuration inadaptée, peut aussi avoir des conséquences délétères à court terme sur sa fonction contractile. Enfin, les risques de complications emboliques, thrombotiques et hémorragiques sont augmentés par l'abord artériel. Pour ces raisons, la configuration veino-veineuse est donc la seule solution opérationnelle en cas d'hypoxémie réfractaire aux techniques de ventilation conventionnelle, car elle permet une assistance respiratoire extracorporelle totale, même en l'absence de fonction pulmonaire native résiduelle.

Sites de canulation

Trois principales configurations sont utilisées. La première, rapportée par des équipes de l'hémisphère sud lors de la pandémie grippale AH1N1v2009 [8], consiste à insérer une canule dans chaque veine fémorale. La canule d'admission (drainage du sang veineux pauvre en oxygène) va être placée dans la veine cave inférieure tandis que la canule de réinjection du sang oxygéné va être placée dans l'oreillette droite. Les contraintes spatiales des deux canules placées dans la veine cave inférieure limitent le débit et donc les capacités d'oxygénation de la membrane. Ainsi, chez près de 49 % des patients de la cohorte australienne et néozélandaise de SDRA sur pneumonie grippale, il avait été nécessaire d'associer une troisième canule dans la veine jugulaire [8]. Cette seconde canule d'admission branchée en Y sur la canule veineuse fémorale jugulaire permettait d'augmenter le débit de l'ECMO.

Une deuxième configuration, plus fréquemment utilisée, associe une canule fémorale d'admission dont l'extrémité est positionnée dans l'oreillette droite et une canule de réinjection jugulaire interne droite. Ce montage permet d'obtenir un débit d'ECMO de 6-7 L/min, à condition d'utiliser des canules de gros diamètre. Le montage inverse correspondant à une admission cave supérieure et à une réinjection fémorale doit être évité car il requiert plus de débit pour maintenir la même SvO_2 [10] et induit plus de recirculation [11].

Enfin, la canule unique à double courant (Avalon™), insérée dans la veine jugulaire interne droite, possède deux voies d'admission (veines cave supérieure et inférieure) et une voie de réinjection du sang oxygéné, qui doit être soigneusement positionnée en regard de la valve tricuspide. Cette canule permet la mobilisation du patient sous ECMO et diminue la recirculation du sang dans le circuit et les risques d'infection liée à la canulation. Cependant, elle peut s'avérer insuffisante en termes d'oxygénation pour les malades les plus graves, sa mise en place est techniquement plus complexe et son efficacité très sensible à la position de la voie de réinjection en regard de la valve tricuspide.

Quel que soit le montage choisi, il est nécessaire de vérifier le bon positionnement des canules lors de la pose par échographie. La mesure de la distance entre les canules de prélèvement et de réinjection sur une radiographie de thorax est également indispensable pour évaluer le risque de recirculation.

Choix des canules

Le choix du diamètre des canules est une étape cruciale car elle conditionne l'obtention d'un débit suffisant tout en limitant le risque d'hémolyse. En effet, la loi de Poiseuille nous rappelle que le débit circulant dans un cylindre est égal à $\pi\Delta Pr^4/8\eta L$, ΔP étant la variation de pression dans la section étudiée, r le rayon, η la viscosité et L la longueur du cylindre. Ainsi, la relation à la puissance 4 entre le rayon de la canule et le débit généré par celle-ci, incite à utiliser des canules de drainage larges (25 à 30 French). La combinaison idéale associe donc une canule d'admission de 29 Fr (de longueur 55 cm) et une canule de réinjection de 21 Fr (de longueur 15 cm) pour un adulte de taille standard. La longueur de la canule devra probablement être réduite chez les personnes de moins de 160 cm. Enfin, la canulation par voie percutanée devra toujours être pratiquée sous contrôle échographique et par la technique de Seldinger afin de limiter les complications.

Capacité et objectif de l'ECMO

Capacité d'échange gazeux de la membrane d'ECMO

La quantité maximale d'oxygène apportée par un circuit d'ECMO dépend de la capacité d'oxygénation de la membrane qui avoisine 450 mL d'oxygène/minute sur les circuits de dernière génération. L'oxygène délivré par la membrane dépend également du débit du circuit extracorporel, du taux d'hémoglobine et de la saturation de l'hémoglobine dans la canule veineuse (avant la membrane), elle-même dépendant du taux de recirculation. Par ailleurs, un rapport débit d'ECMO/débit cardiaque > 60% est nécessaire pour obtenir une saturation en oxygène > 90 % dans une configuration fémoro-jugulaire [12].

La diffusion transmembranaire du CO_2 est 20 fois plus importante que celle de l'oxygène et l'élimination du CO_2 dépend essentiellement du débit de balayage gazeux de la membrane. En pratique, l'épuration du CO_2 est facilement assurée par le circuit d'ECMO et n'est altérée qu'en cas de diminution drastique du débit de balayage de la membrane [12].

Objectifs de l'ECMO veino-veineuse

En cas d'insuffisance respiratoire aiguë, l'ECMO veino-veineuse va permettre l'oxygénation et la décarboxylation complète du sang. Dans les cas extrêmes d'hypoxémie ou d'hypercapnie réfractaires aux techniques de ventilation conventionnelle, la machine peut pallier l'intégralité de la fonction pulmonaire

défaillante et la mise au repos complète du poumon. La technique permet également un support partiel de la fonction pulmonaire permettant la mise en œuvre d'une ventilation dite « ultraprotectrice » et la réduction des lésions alvéolaires induites par le ventilateur en cas d'insuffisance respiratoire aiguë sévère.

Les résultats de l'ECMO dans le SDRA

Les séries de cas historiques les plus anciennes

En 1968, Kolobow et Zapol développaient le premier oxygénateur à membrane permettant une circulation extracorporelle de longue durée [13]. La première description de l'utilisation de l'ECMO pour une insuffisance respiratoire aiguë chez l'homme fut rapportée en 1971 par Donald Hill [1]. Il s'agissait d'un patient de 24 ans, polytraumatisé qui bénéficia d'une ECMO veino-artérielle pendant 75 heures, permettant ensuite un sevrage de la machine et une guérison.

Les études de cohortes publiées jusqu'au milieu de la décennie 2000 font appel à la technologie d'ECMO la plus ancienne associant pompe à galet, réservoir à sang et oxygénateur en silicone. La plus grande étude rétrospective évaluant l'ECMO dans le SDRA sévère a été rapportée par Brogan [14]. Elle rapportait les données du registre ELSO de 1986 à 2006. Parmi les 1 473 patients atteints de SDRA (78 % avaient reçu une ECMO veino-veineuse), la survie était de 50 %. Bien que l'âge et la gravité des malades inclus dans les dernières années de la série soient beaucoup plus élevés qu'au début de l'expérience, la survie n'était pas différente selon les périodes étudiées. Des résultats similaires étaient rapportés par l'équipe de l'université du Michigan qui observait une survie de 52 % chez 255 malades adultes traités par ECMO entre 1989 et 2004 [15, 16]. De façon intéressante, Lewandowski *et al.* [17] ont observé une survie de 55 % dans un groupe de malades souffrant de SDRA sévère et ayant bénéficié d'une ECMO à titre compassionnel, alors que la survie était de 89 % pour les malades moins sévères n'ayant pas reçu le dispositif. Dans la série de 62 malades publiée par Mols *et al.* [18] en l'an 2000, la mortalité était de 55 % et comparable à celle d'un groupe de 183 malades présentant un ARDS dont la sévérité initiale était moins importante. Enfin, plus récemment, Beiderlinden *et al.* [19] ont rapporté l'expérience du centre d'Essen en Allemagne. Dans cette série, sur 150 malades souffrant de SDRA (âge moyen 42 ans et SAPS II moyen à 45), 32 avaient bénéficié d'une ECMO à titre de thérapeutique de sauvetage. De même que dans les séries précédemment rapportées, les malades ayant reçu une ECMO avaient une sévérité à la fois pulmonaire et générale très supérieure, expliquant la survie inférieure dans le groupe ECMO (53 % *vs* 71 %). De manière intéressante, une analyse de régression logistique multivariée montrait que le fait de recevoir une ECMO n'était pas associé de manière indépendante à une mortalité plus importante dans cette étude.

Les résultats des études randomisées

La prise en charge du SDRA sévère réfractaire par une ECMO-VV manque cruellement d'étude randomisée permettant de conclure au bénéfice de cette technique. En effet, il n'existe à ce jour que deux essais randomisés, dont l'un est très ancien. La première étude randomisée évaluant l'ECMO dans le SDRA a été conduite par les National Institutes of Health aux États-Unis dans les années soixante-dix. Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, conduite sur une cohorte de 90 patients qui présentaient un SDRA sévère et réfractaire aux techniques de ventilation conventionnelle [20]. Le circuit d'ECMO fonctionnait sur le mode veino-artériel. La survie des patients dans cet essai a été extrêmement faible (10 %) et l'essai n'a pas mis en évidence d'amélioration avec l'ECMO. Cependant, le protocole de cette étude très ancienne souffrait de limites méthodologiques importantes. Premièrement, il n'y avait pas de ventilation protectrice dans le groupe ECMO, ce qui avait entraîné l'apparition de complications baro-traumatiques sévères. Par ailleurs, l'ECMO était veino-artérielle et systématiquement retirée après 5 jours quelle que soit l'évolution. Troisièmement, les patients étaient enrôlés dans l'essai après une longue période de ventilation ce qui est un facteur de risque majeur de mortalité sous ECMO (voir le paragraphe « Sélection des patients ») [16]. En effet, le bénéfice attendu de la technique est de pouvoir mettre rapidement le poumon au repos grâce à une ventilation extrêmement protectrice et ce, avant que la maladie n'évolue vers une fibrose destructrice. Quatrièmement, il y avait dans cet essai une incidence extrêmement importante de complications hémorragiques, probablement en rapport avec une anticoagulation excessive. Enfin, les centres ayant inclus les malades dans cet essai avaient une expérience limitée de cette technique. À la suite de cet essai négatif, le recours à l'ECMO pour les SDRA les plus sévères a fortement diminué.

L'essai le plus récent « CESAR » a été conduit au Royaume-Uni de 2001 à 2006 [7]. Les critères de sélection des malades étaient un SDRA sévère caractérisé par un score de Murray ≥ 3 ou une hypercapnie non compensée (pH < 7,20). Cet essai a comparé une stratégie de transfert sans ECMO des malades randomisés dans le groupe interventionnel vers le seul centre ECMO de l'étude (Glenfield, Leicester) pour la mise en

place éventuelle d'une ECMO à une stratégie de prise en charge conventionnelle mais non protocolisée du SDRA dans le centre d'origine. Le critère primaire d'évaluation de cet essai était la mortalité ou une invalidité sévère (définie par le fait d'être confiné au lit ou d'être incapable de se laver ou s'habiller seul) six mois après la randomisation. L'analyse était faite en intention de traiter. Parmi les 180 patients randomisés dans 68 centres, 90 ont été randomisés dans le bras « traitement conventionnel » et 90 dans le bras « ECMO ». Au terme de l'essai, 37 % des patients du groupe ECMO et 53 % des patients du groupe contrôle étaient soit décédés soit sévèrement invalides (p = 0,03, risque relatif = 0,69 ; 95 % IC, 0,05-0,97). Il y avait aussi une tendance proche de la significativité à une réduction de la mortalité à six mois dans le bras ECMO (37 % *vs* 45 %, p = 0,07). Les patients du groupe conventionnel décédaient par ailleurs plus rapidement que les patients ayant bénéficié d'une ECMO (5 *vs* 15 jours). Cet essai est cependant critiquable à au moins 2 niveaux. Premièrement, 22 patients randomisés dans le bras ECMO ne reçurent pas le dispositif (décès durant le transport ou à l'arrivée dans le centre de malades en état extrêmement précaire, ou amélioration significative pour d'autres malades). L'autre problème méthodologique majeur de cet essai est l'absence de standardisation de la ventilation mécanique dans le groupe contrôle, où il était conseillé aux médecins prenant en charge les malades, d'adopter une stratégie de ventilation protectrice sans plus de précisions. D'ailleurs, le temps passé avec une ventilation mécanique « protectrice » était nettement supérieur dans le bras ECMO.

Les séries rétrospectives utilisant la technologie récente

Dans les séries les plus récentes, les patients ont bénéficié de la technologie d'ECMO la plus moderne associant pompe centrifuge, oxygénateur à membrane de type polyméthylpentène, le circuit et l'oxygénateur bénéficiant d'un traitement de surface biocompatible (encadré 84.1).

Encadré 84.1

Résultats de séries concernant le recours à l'ECMO pour les SDRA.

Auteur	Bras ECMO, CESAR [7]	Brogan [14]	Lewandowski [17]	Mols [18]	Beiderlinden [19]	Hemmila [16]	Lindskov [21]	Schmid [22]
Patients, n	90	1 473	49	62	32	255	124	176
Années	2001-2006	1986-2006	1989-1995	1991-1999	1998-2003	1989-2003	1977-2011	2007-201
Âge	40 ± 13	35 (22-53)	31 ± 14	35 ± 11	42 ± 13	38 ± 13	42 (16-67)	48 ± 17
Cause ARDS								
Pneumonie	62 %	26 %	37 %	58 %	53 %	31 %	64 %	58 %
Autres	38 %	74 %	63 %	42 %	47 %	69 %	36 %	42 %
ECMO/UMAC	0	-	-	0	-	37 %	85 %	34 %
SOFA	-	-	-	7 (6-9)	14 ± 3	-	-	12 ± 4
PaO_2/FiO_2	76 ± 29	57 (45-71)	-	96 ± 51	63 ± 28	55 ± 16	48 (37-60)	77 ± 47
pH	7,10 ± 0,10	7,27 (7,18-7,36)	7,32 ± 0,10	7,30 (7,22-7,40)	7,10 ± 0,2	7,31 ± 0,12	7,26 ± 0,15	7,20 ± 0,2
P plateau avant ECMO	-	40 (35-48)*	39 ± 7*	-	-	44 ± 11*	37 (35-41)	35 ± 6*
PEEP avant ECMO	14 ± 9	13 (10-16)	12 ± 3		19 ± 3	13 ± 5	-	18 ± 6
LIS	3,5 ± 0,6	-	3,4 ± 0,2	3,2 ± 0,4	3,8 ± 0,3	-	-	3,4 ± 0,5
VM-ECMO, h	36 (17-104)	52 (20-160)	312 ± 216	-	132 ± 168	96 ± 72	-	144 ± 240
Thérapie de sauvetage	-	-	-		-	-	-	-
Dont NO	-	14 %	-		-	-	-	-
Dont DV	-	-	-		-	-	-	-
Durée d'ECMO, j	10 (5-23)	23 ± 20	23 ± 17	12 ± 7	10 (7-15)		9 (1-23)	12 ± 9
Hémorragies	-	30 %	-	7 %	-	-	-	-
Saignement cérébral	0	4 %	-	2 %	-	3 %	9 %	-
PAVM	-	-	-	-	-	-	-	-
Infections au site des canules	-	-	-	-	-	-	-	-
Mortalité	**33 (37 %)**	**732 (50%)**	**22 (45 %)**	**28 (45 %)**	**15 (47 %)**	**123 (48%)**	**36 (29 %)**	**78 (44%)**

Les valeurs sont exprimées comme moyenne ± SD, ou médiane (interquartile).

* Pression de crête.

§ 45% de pneumonies bactériennes et 26 % de pneumonies virales A–H1N1.

Dans une série rapportant l'expérience d'un centre Danois [21] entre 1997 et 2011, 124 malades avaient bénéficié d'une ECMO et la survie était de 71 %. Il faut noter que 85 % de ces malades avaient bénéficié d'une ECMO par l'intermédiaire d'une unité mobile d'assistance respiratoire avant leur transfert vers l'hôpital de référence. La série de l'hôpital de Regensburg en Allemagne (janvier 2007-décembre 2010) a étudié le devenir de 176 patients ayant reçu une ECMO-VV pour insuffisance respiratoire aiguë [22]. La durée moyenne d'assistance était de 12 jours et la survie de 56 %. La série de Hodgson *et al.* [23] décrit l'expérience australienne de l'hôpital de Melbourne entre janvier 2009 et avril 2011 sur un collectif de 21 malades présentant un SDRA ayant bénéficié d'une ECMO veino-veineuse (55 % de ces malades avaient une pneumonie grippale A-H1N1). La survie était de 86 % dans cette étude. En France, la série la plus récente de Schmidt *et al.* [24] rapporte l'expérience de 3 centres, soit 140 patients traités entre 2008 et 2012. L'étiologie des SDRA était bactérienne pour 45 % des malades, grippale pour 26 % et postopératoire pour 17 %. La

survie hospitalière a été de 64 %, et la survie à six mois de 60 %. Dans cette cohorte, 68 % des malades avaient bénéficié d'une ECMO veino-veineuse par l'intermédiaire d'une équipe mobile d'assistance respiratoire et le pronostic de ces patients était comparable à celui des patients ayant reçu l'assistance veino-veineuse dans le centre principal.

Enfin, la plus grosse cohorte publiée à ce jour est celle provenant du registre international de l'Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) [25]. Parmi les 2 355 malades inclus, 57 % étaient vivants à leur sortie de l'hôpital après une durée médiane de 170 (105-280) heures d'assistance. Dans cette série, l'ECMO avait été mise en place après une médiane de 57 (19-151) heures de ventilation mécanique, chez des malades pour lesquels la PEP était de 13 (10-16) cmH_2O, le rapport PaO_2/FIO_2 de 59 [48-75] mmHg.

L'expérience spécifique de l'ECMO au cours la pandémie grippale A H_1N_1

Le groupe collaboratif Australie-Nouvelle-Zélande (ANZICS) fut le premier à rapporter son expérience de l'ECMO pour les SDRA réfractaires survenant dans le cadre de la pandémie de grippe A-H1N1 [26] survenue en 2009. Parmi les 68 malades ayant bénéficié de l'implantation du dispositif, seulement 25 % étaient décédés, pour une population de malade présentant des signes d'extrême gravité clinique au moment de la prise en charge initiale (rapport PaO_2/FiO_2 médian à 56 mmHg, malgré une PEP médiane à 18 cmH_2O et un score de Murray médian à 3,8). Peu de temps après, les Britanniques rapportaient le devenir de 80 malades transférés vers l'un des 4 centres référents de ce pays pour la mise en place de l'ECMO [27]. Parmi ces patients, 69 avaient effectivement bénéficié de la mise en place d'une ECMO et la mortalité était de 27,5 %. Une analyse comparant la survie de ces patients à des patients appariés de même sévérité mais n'ayant pas été transférés a montré un net bénéfice en faveur de la stratégie de transfert vers un centre référent pour la mise en œuvre éventuelle d'une ECMO. Une mortalité plus élevée (36 %) a été rapportée dans la série française sur les données collectées par le réseau européen de ventilation artificielle (REVA)-grippe sur 2 saisons hivernales pour 123 patients ayant bénéficié d'une ECMO veino-veineuse dans 33 centres [28]. En analyse multivariée, les facteurs associés au décès étaient un âge et un taux de lactate plus élevés à l'initiation de l'ECMO et des pressions de plateau supérieures sous ECMO. À la différence de la série britannique, une analyse cas-contrôle appariant cas ECMO et contrôles grâce à un score de propension n'avait pas mis en évidence de différence entre les 2 groupes. Il faut cependant souligner les limites de cette analyse, car seulement la moitié des malades ont pu être appariés et les patients non appariés ont eu une mortalité deux fois inférieure en dépit d'une maladie beaucoup plus sévère à la phase initiale. Le groupe italien ECMO-NET [29], l'hôpital Karolinska à Stockholm [30] et 3 centres universitaires français expérimentés [24] rapportaient eux aussi de bons résultats de l'ECMO dans cette indication avec respectivement une mortalité de 29 %, 15 % et 17 %. Dans ces séries, les patients ventilés moins de 7 jours avant l'ECMO avaient une survie significativement supérieure [24].

Plusieurs autres groupes ont rapporté des résultats plus contrastés. L'expérience japonaise concernait ainsi 14 patients ayant bénéficié d'une ECMO dans 12 centres du pays [31]. La mortalité dans cette série était de 64 % et ces mauvais résultats étaient attribués par les auteurs à l'utilisation de canules de drainage veineux de diamètre insuffisant. De même, l'expérience espagnole [32] avait concerné un collectif de 9 malades ayant bénéficié d'une ECMO dans 5 centres pour une mortalité de 56 %. Enfin, l'étude monocentrique marseillaise [33] rapportait une mortalité hospitalière de 56 % parmi les 9 malades ayant bénéficié d'une ECMO (6 veino-veineuses et 3 veino-artérielles).

Pronostic de ces patients

Effet « volume-pronostic » et impact de l'organisation territoriale de l'activité d'ECMO

Les séries d'ECMO pour SDRA publiées suite à la pandémie grippale de 2009-2011 permettent une analyse comparative des résultats obtenus dans différents pays pour une maladie très homogène dans sa présentation et sa sévérité (encadré 84.2). Ces données suggèrent que de meilleurs résultats ont été obtenus pour les patients traités dans des centres experts regroupant un nombre suffisant de malades et dans des pays où l'activité d'ECMO a été organisée et réglementée, comme au Royaume-Uni [34], en Italie [35] ou en Australie [36].

Encadré 84.2

Recommandations de l'Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) pour une ventilation « ultraprotectrice ». D'après (58).

Ventilation « ultraprotectrice » du SDRA sous ECMO-VV
1. Volume courant < 6 mL/kg de poids idéal théorique
2. Pression de plateau < 25 cmH_2O
3. FiO_2 < 50 %
4. Fréquence respiratoire 10/min
5. Pression expiratoire positive de 10-15 cmH_2O

Par ailleurs, l'analyse de grandes bases de données pédiatriques confirme une relation nette entre le volume de malades traités par centre et le pronostic et suggère que les résultats les meilleurs sont obtenus dans les centres traitant plus de 20 cas par an [37–39]. Ces résultats viennent d'être très récemment confirmés par l'analyse de la base ELSO comportant 10 588 adultes pris en charge dans 290 centres internationaux [40]. Une relation entre le nombre de patients traités par centre et la mortalité était constante tout au long de la période d'étude (1989-2013). À titre d'exemple, les patients recevant une ECMO dans un centre prenant en charge plus de 30 patients ECMO/an avaient un risque de mortalité significativement inférieur à ceux hospitalisés dans un centre prenant en charge moins de 6 patients ECMO/an (odds ratio ajusté 0,61 ; 95 % IC 0,46-0,80).

Ces données plaident donc en faveur d'une organisation de l'activité d'ECMO en réseaux de soins régionaux ou interrégionaux établis autour d'un centre référent possédant la capacité de projection d'une unité mobile d'ECMO, comme c'est déjà le cas dans certains pays [41–43].

Sélection des patients

Dans une première étude réalisée sur les données du registre ELSO [14], les facteurs associés à un mauvais pronostic étaient un âge plus avancé, un poids plus faible, un plus grand nombre de jours sous ventilation mécanique avant l'ECMO, un pH artériel inférieur à 7,18, une insuffisance rénale, l'utilisation de catécholamines et le fait d'avoir bénéficié d'une ECMO veino-artérielle par rapport à une ECMO-VV. De même, l'âge, la pression artérielle pulmonaire, un score SOFA plus élevés et un nombre plus important de jours de ventilation mécanique avant la mise en place de l'ECMO étaient les facteurs associés à la mortalité dans les études de Beiderlinden *et al.* [19] et Hemmila *et al.* [16]. L'analyse des facteurs de risque avant la mise en place de l'ECMO a récemment permis de créer des modèles prédictifs de survie pour les patients recevant une ECMO-VV pour un SDRA sévère [44]. À titre d'exemple, le score PRESERVE [24] est un score prédictif de mortalité (0 à 14 points) construit à partir des 8 facteurs associés à la mortalité déterminés au moment de la mise en place de l'ECMO : un âge plus élevé, l'immunodépression, l'absence de décubitus ventral avant la mise en place de l'ECMO, le nombre de jours de ventilation mécanique avant l'ECMO, un score SOFA plus élevé, une pression de plateau élevée et une pression expiratoire positive basse. Ce score a permis d'identifier 4 groupes de malades ayant un pronostic significativement différent, la survie s'établissant à 97 % pour les scores les plus bas mais à seulement 16 % lorsque le score était supérieur ou égal à 7. Le score RESP (*respiratory ECMO survival prediction*), créé à partir d'une cohorte de 2 355 patients, extraite du registre de l'ELSO [25] a identifié 15 facteurs pronostiques majeurs disponibles avant la mise en place de l'ECMO (âge, immunodépression, durée de ventilation mécanique, diagnostic, présence d'une dysfonction neurologique, d'une infection extrapulmonaire, l'utilisation de curares, NO ou d'une perfusion de bicarbonate, un arrêt cardiaque, la $PaCO_2$ et la pression inspiratoire de crête). Le RESP score et son support numérique (www.respscore.com) offrent aux équipes prenant en charge ces malades un outil décisionnel simple permettant d'estimer la probabilité de succès de la technique au moment de son initiation.

Que ce soit au travers d'études de cohorte plus anciennes ou des modèles de survie récemment développés, les résultats de ces études pronostiques sont concordants pour suggérer que les meilleurs résultats sont obtenus lorsque le recours à l'ECMO est précoce dans l'évolution du SDRA, permettant

une ventilation mécanique « ultraprotectrice » et protégeant le poumon de l'aggravation des lésions de dommage alvéolaire diffus par le ventilateur. Inversement le recours à l'ECMO comme technique de sauvetage lorsque toutes les autres thérapies ont échoué semble associé à un pronostic plus péjoratif.

Les complications spécifiques liées à la technique

Les malades sous ECMO-VV vont présenter des durées d'assistance longues, de 5 à 20 jours en moyenne selon les études [3, 7, 14, 19, 21, 24] et les complications liées à la technique sont fréquentes et parfois graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles sont souvent attendues et/ou prévisibles mais parfois surviennent inopinément et nécessitent alors une réponse rapide et appropriée. Les complications les plus fréquentes sont les hémorragies survenant dans 30 à 50 % des cas [3, 7, 14, 19, 21, 24] qui mettent en jeu le pronostic vital dans 5 à 10 % des cas. Les saignements intracrâniens sont rapportés chez 3 à 15 % des malades [7, 14, 19, 21, 24].

Les infections, en particulier les pneumonies acquises sous ventilation mécanique et les infections aux sites d'insertion des canules sont l'autre complication fréquente sous ECMO [45]. Des stratégies de prévention, de dépistage et de diagnostic précoce de ces infections doivent être encouragées dans les services prenant en charge ces patients. Les autres complications sont l'hémolyse intravasculaire liée au circuit (une surveillance quotidienne de l'hémoglobine libre plasmatique est nécessaire), les dysfonctions de l'oxygénateur liées aux dépôts de fibrine et/ou de caillots, une thrombopénie souvent associée à une thrombopathie et parfois une coagulopathie de consommation pouvant aboutir à une défibrination majeure se compliquant alors d'un syndrome hémorragique.

La prévention et la gestion optimisée de ces complications sont des conditions nécessaires à l'obtention de bons résultats et sont certainement parmi les facteurs associés aux meilleurs résultats observés dans les centres experts prenant en charge un nombre important de malades.

Le pronostic à long terme

L'évaluation du pronostic à long terme après ECMO pour SDRA a été conduite dans un petit nombre de séries. Le groupe du Karolinska à Stockholm avait évalué le devenir à long terme de 21 survivants ayant eu un SDRA traité par une ECMO [46]. Dans cette série, la majorité des patients présentaient des lésions résiduelles scannographiques évocatrices de fibrose mais d'extension relativement limitée. Bien que les explorations fonctionnelles respiratoires fussent dans les limites de la normale, les patients rapportaient une altération de la qualité de vie évaluée par le questionnaire respiratoire de Saint-Georges. Cependant ces symptômes étaient moins importants en moyenne que ceux rapportés dans d'autres séries de SDRA traités de manière conventionnelle. Plus récemment, Luyt *et al.* [47] ont évalué un an après la survenue d'un SDRA lié à la grippe A (H1N1) le devenir de 12 malades ayant bénéficié d'une ECMO et de 25 autres malades traités conventionnellement. Dans cette cohorte, une dyspnée d'effort était rapportée respectivement par 50 % et 40 % des patients et 83 % et 64 % avaient retrouvé une activité professionnelle. Les scanners thoraciques ne montraient que des séquelles mineures. Par ailleurs, la qualité de vie évaluée par le score SF-36 était inférieure à celle d'une population témoin mais non différente entre les 2 groupes. Des symptômes anxieux et dépressifs étaient rapportés par 28 % à 56 % des malades et plus de 40 % étaient à risque de développer un syndrome de stress post-traumatique. De même, les patients du bras ECMO de l'essai CESAR [7] présentaient six mois après la randomisation des scores de qualité de vie comparables ou même meilleurs que ceux rapportés dans d'autres études évaluant des patients avec SDRA ayant été traité de manière conventionnelle [48, 49]. Ces résultats étaient plus contrastés dans une petite série australienne [23] qui évaluait le pronostic fonctionnel de 15 des 18 survivants ayant bénéficié d'une ECMO pour SDRA réfractaire. Les scores de qualité de vie étaient inférieurs à ceux de la population contrôle, tout particulièrement dans les domaines physiques et de vitalité. Il est intéressant de souligner que seulement 26 % des survivants avaient retrouvé leur travail d'avant la maladie au terme du suivi. La série la plus large publiée à ce jour est rapportée par Schmidt *et al.* [24]. Dans cette série, il y avait 84 survivants à six mois, dont 67 (80 %) avaient pu être évalués. Une dyspnée d'effort était rapportée par 36 % des survivants et 30 % prenaient encore des traitements à visée pulmonaire. La qualité de vie mettait en évidence des résultats inférieurs à ceux d'une population contrôle surtout dans les domaines concernant l'activité physique. Des symptômes anxieux, dépressifs ou de stress post-traumatique étaient rapportés respectivement par 34 %, 25 % et 16 % des malades.

Spécificité de prise en charge de l'ECMO dans cette indication

Ventilation sous ECMO

La ventilation mécanique est responsable de lésions spécifiques dites « associées à la ventilation » (VILI). Les objectifs de la ventilation sous ECMO sont donc de 1) prévenir le phénomène de « surdistension alvéolaire » en limitant le « strain » alvéolaire qui correspond schématiquement à la quantité de poumon normalement aéré qui reçoit le volume courant ; 2) limiter les lésions d'ouverture-fermeture alvéolaire définies par la quantité de tissu pulmonaire collabé qui va se rouvrir lors de l'inspiration puis se refermer en fin d'expiration [50–52] et ; 3) limiter les atélectasies de réabsorption induites par une haute fraction inspiratoire d'oxygène (FiO_2) administré dans des zones à faible rapport ventilation-perfusion [53].

À ce jour, très peu d'études ont évalué l'impact pronostique des réglages du ventilateur sous ECMO. Le registre français REVA mis en place lors de la pandémie grippale A (H1N1) avait pour la première fois suggéré qu'une pression de plateau élevée à J1 sous ECMO était un facteur indépendant associé à la mortalité [28]. Plus récemment, Schmidt *et al.* ont rapporté les détails des réglages de la ventilation mécanique avant canulation puis quotidiennement sous ECMO dans trois centres (Melbourne, Sydney et Paris) [54]. Parmi les 168 patients (41 ± 14 ans ; PaO_2/FiO_2 67 ± 19 mmHg) souffrant d'un SDRA traité par ECMO et dont les durées médianes d'ECMO et de séjour en réanimation étaient respectivement de 10 (6-18) et 28 (16-42) jours, la mortalité en réanimation a été de 29 %. En analyse multivariée, l'application de hauts niveaux de PEP durant les 3 premiers jours était indépendamment associée à un taux de mortalité plus faible (odds ratio (OR) 0,75, 95 % intervalle de confiance (IC) [0,64-0,88] ; p = 0,0006). Les autres facteurs prédictifs de mortalité en réanimation étaient une pression de plateau > 30 cmH_2O avant l'ECMO, le délai entre l'admission en réanimation et la canulation, et le taux de lactate à J3 sous ECMO. Ces données préliminaires issues de séries rétrospectives doivent maintenant être confirmées par des études prospectives réalisées sur de plus importantes cohortes de malades.

En pratique, l'utilisation d'un volume courant < 6 mL/kg est actuellement recommandée permettant une « mise au repos » des poumons par une ventilation dite « ultraprotectrice ». Ce concept de ventilation ultraprotectrice a été principalement étudié chez l'animal [55]. Une réduction du volume courant de 12 à 6 puis à 3 mL/kg en appliquant une PEP identique à 10 cmH_2O dans un modèle de SDRA chez le rat permettait de diminuer l'œdème et les lésions pulmonaires et d'améliorer ainsi la protection de l'épithélium alvéolaire [55). De même, une régression logistique *a posteriori* des données de l'ARDS Network montrait qu'un volume courant et une pression de plateau en deçà de 6 mL/kg et de 30 cmH_2O étaient associés à une meilleure survie [56]. Néanmoins, ces données n'ont pas été confirmées dans l'essai randomisé récent conduit par Bein *et al.* [57]. Cette étude, comparant une stratégie associant une ventilation ultraprotectrice (3 mL/kg de poids idéal théorique) avec un épurateur de CO_2 à une stratégie de ventilation protectrice conventionnelle (6 mL/kg), n'objectivait pas de différence en termes de mortalité ou de nombre de jours sans ventilation à J60. Cependant il est important de noter que les patients les plus hypoxémiques (PaO_2/FiO_2 < 150 mmHg) dans le bras interventionnel avaient un nombre de jour sans ventilation à J60 supérieur au bras contrôle. Une ventilation ultraprotectrice qui vise à réduire drastiquement le volume courant doit s'accompagner d'une réduction de la pression de plateau. Comme suggérée récemment [54), le rôle de la PEP sous ECMO semble être majeur. En effet, une réduction drastique du volume courant peut entraîner des atélectasies et des modifications sévères des rapports ventilation/perfusion qui peuvent être prévenues par l'augmentation de la PEP. Le niveau de PEP optimale sous ECMO est actuellement inconnu et doit probablement varier en fonction de la compliance thoracique du patient. Il semble néanmoins probable que le niveau de PEP doit être supérieur à la valeur de 10 cmH_2O suggérée par les recommandations de l'ELSO [58]. Le réglage de la PEP doit être monitoré régulièrement par échographie cardiaque afin de prévenir la défaillance hémodynamique induite par la dysfonction ventriculaire droite [58].

Pour limiter la toxicité pulmonaire de l'oxygène, la FiO_2 du ventilateur sera réduite au plus bas pour garder une saturation artérielle > 85 %. Le réglage de la fréquence respiratoire est plus débattu, certains auteurs ayant suggéré qu'une fréquence respiratoire élevée pourrait augmenter les lésions de stress induites par la ventilation mécanique. En conséquence, les avis d'experts sur ce sujet sont controversés avec des fréquences respiratoires recommandées de 4 à 30 cycles/minute. Dans notre expérience, la fréquence respiratoire sous ECMO est réglée de façon à maintenir le pH et la $PaCO_2$ dans des valeurs normales.

Enfin, à l'heure actuelle, le choix du mode ventilatoire au cours de l'ECMO semble être guidé par les habitudes et les moyens disponibles dans chaque centre. La majorité des centres utilise, à la phase initiale de la prise en charge du SDRA sous ECMO, des modes de ventilation contrôlée en pression ou volume [59, 60]. Ainsi, bien qu'aucune étude randomisée n'ait comparé différentes stratégies ventilatoires sous ECMO à ce jour, il semble raisonnable de recommander une ventilation « ultraprotectrice ». Cette stratégie

devra associer une réduction du volume courant (6 mL/kg de poids prédit) et de la pression de plateau (25 cmH_2O) en maintenant de hauts niveaux de PEP (> 10 cmH_2O) pour éviter le dérecrutement pulmonaire (encadré 84.2).

Sevrage de l'ECMO-VV

La durée d'ECMO pour le traitement d'un SDRA est souvent longue et le sevrage demande de la patience. À titre d'exemple, dans la série française de 140 patients ayant reçu une ECMO pour un SDRA sévère, la durée médiane d'ECMO chez les survivants était de 15 (8-30) jours et 25 % de ces patients avaient reçu une ECMO pendant plus d'un mois [24]. En pratique, il est recommandé de sevrer l'ECMO quand le patient peut être ventilé avec un volume courant de 6 mL/kg de poids prédit par la taille en maintenant la pression de plateau < 30 cmH_2O et avec une FiO_2 < 50 %. Le test de sevrage est très simple. Il consiste à arrêter le débit de gaz de la membrane en maintenant le débit d'ECMO pour éviter le risque de thrombose du circuit. Si l'hématose reste adéquate en maintenant le balayage coupé pendant plus de 12 heures, la machine et les canules peuvent être retirées.

Conclusion

La mise en œuvre très précoce d'une ECMO veino-veineuse en cas de SDRA avec hypoxémie profonde ou ne répondant pas rapidement aux thérapeutiques adjonctives permet de réduire très rapidement les pressions et les volumes générés par le respirateur au niveau des alvéoles pulmonaires et ainsi de minimiser les lésions induites par la ventilation mécanique. L'ECMO permettrait peut-être d'améliorer le pronostic de la maladie, si elle était utilisée dans ces conditions et non comme thérapeutique de sauvetage lorsque tous les autres traitements ont échoué. Cependant, la lecture critique des études randomisées, ainsi que des séries de cas rapportées dans la littérature à ce jour, fait apparaître des biais technologiques et méthodologiques pour les unes et l'absence de groupe contrôle pour les autres, même si l'essai le plus récent (CESAR) donne des résultats encourageants [7]. Avant une diffusion plus large de cette technique prometteuse, il est souhaitable d'attendre les résultats de nouveaux essais multicentriques randomisés de puissance suffisante [61], réalisés dans des centres rompus à la mise en place et à la surveillance d'une technologie complexe et qui reste associée à la survenue de complications multiples et pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Par ailleurs, la création de réseaux de soins organisés autour d'un centre référent pour l'ECMO, comme c'est le cas dès à présent au Royaume-Uni, [34] en Italie [35] ou en Australie [36], et le transfert des malades les plus graves vers ces centres par l'intermédiaire d'unités mobiles d'assistance respiratoire et circulatoire [41, 42] devrait permettre l'amélioration des résultats rapportés à ce jour dans les pays où la technique s'est développée sans régulations.

Références

[1] Hill J.D., O'Brien T.G., Murray J.J., et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med.* 1972;286(12):629–634.

[2] Brodie D., Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med.* 2012;365(20):1905–1914.

[3] Combes A., Brechot N., Luyt C.E., et al. What is the niche for extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory distress syndrome? *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(5):527–532.

[4] Gattinoni L., Carlesso E., Langer T. Clinical review: Extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2011;15(6):243.

[5] MacLaren G., Combes A., Bartlett R.H. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era. *Intensive Care Med.* 2012;38(2):210–220.

[6] Schmidt M., Hodgson C., Combes A. Extracorporeal gas exchange for acute respiratory failure in adult patients: a systematic review. *Crit Care.* 2015;19(1):806.

[7] Peek G.J., Mugford M., Tiruvoipati R., et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9698):1351–1363.

[8] Davies A., Jones D., Bailey M., et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA.* 2009;302(17):1888–1895.

[9] Brodie D., Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1905–1914.

[10] Rich P.B., Awad S.S., Crotti S., et al. À prospective comparison of atrio-femoral and femoro-atrial flow in adult venovenous extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(4):628–632.
[11] Broman M., Frenckner B., Bjallmark A., et al. Recirculation during veno-venous extra-corporeal membrane oxygenation--a simulation study. *Int J Artif Organs.* 2015;38(1):23–30.
[12] Schmidt M., Tachon G., Devilliers C., et al. Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive Care Med.* 2013.
[13] Kolobow T., Zapol W., Pierce J.E., et al. Partial extracorporeal gas exchange in alert newborn lambs with a membrane artificial lung perfused via an A-V shunt for periods up to 96 hours. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1968;14:328–334.
[14] Brogan T.V., Thiagarajan R.R., Rycus P.T., et al. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med.* 2009;35(12):2105–2114.
[15] Bartlett R.H. Extracorporeal life support in the management of severe respiratory failure. *Clin Chest Med.* 2000;21(3):555–561.
[16] Hemmila M.R., Rowe S.A., Boules T.N., et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg.* 2004;240(4):595–605 discussion 605–7.
[17] Lewandowski K., Rossaint R., Pappert D., et al. High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 1997;23(8):819–835.
[18] Mols G., Loop T., Geiger K., et al. Extracorporeal membrane oxygenation: a ten-year experience. *Am J Surg.* 2000;180(2):144–154.
[19] Beiderlinden M., Eikermann M., Boes T., et al. Treatment of severe acute respiratory distress syndrome: role of extracorporeal gas exchange. *Intensive Care Med.* 2006;32(10):1627–1631.
[20] Zapol W.M., Snider M.T., Hill J.D., et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. À randomized prospective study. *JAMA.* 1979;242(20):2193–2196.
[21] Lindskov C., Jensen R.H., Sprogoe P., et al. Extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with severe acute respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57(3):303–311.
[22] Schmid C., Philipp A., Hilker M., et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute lung failure in adults. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(1):9–15.
[23] Hodgson C.L., Hayes K., Everard T., et al. Long-term quality of life in patients with acute respiratory distress syndrome requiring extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxaemia. *Crit Care.* 2012;16(5):R202.
[24] Schmidt M., Zogheib E., Roze H., et al. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after ECMO for severe ARDS. *Intensive Care Med.* 2013 in Press.
[25] Schmidt M., Bailey M., Sheldrake J., et al. Predicting Survival after ECMO for Severe Acute Respiratory Failure: the Respiratory ECMO Survival Prediction (RESP)-Score. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014.
[26] The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA.* 2009;302(17):1888–1895.
[27] Noah M.A., Peek G.J., Finney S.J., et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A (H1N1). *JAMA.* 2011;306(15):1659–1668.
[28] Pham T., Combes A., Roze H., et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pandemic Influenza A (H1N1)-induced Acute Respiratory Distress Syndrome: A Cohort Study and Propensity-matched Analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(3):276–285.
[29] Patroniti N., Zangrillo A., Pappalardo F., et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med.* 2011;37(9):1447–1457.
[30] Holzgraefe B., Broome M., Kalzen H., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic H1N1 2009 respiratory failure. *Minerva Anestesiol.* 2010;76(12):1043–1051.
[31] Takeda S., Kotani T., Nakagawa S., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) severe respiratory failure in Japan. *J Anesth.* 2012;26(5):650–657.
[32] Bonastre J., Suberviola B., Pozo J.C., et al. Extracorporeal lung support in patients with severe respiratory failure secondary to the 2010-2011 winter seasonal outbreak of influenza A (H1N1) in Spain. *Med Intensiva.* 2012;36(3):193–199.
[33] Roch A., Lepaul-Ercole R., Grisoli D., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: a prospective observational comparative study. *Intensive Care Med.* 2010;36(11):1899–1905.
[34] NHS NICE GUIDANCE, last accessed March 14th 2014, http://www.nice.org.uk/guidance/IPG391/.
[35] ECMOnet, last accessed March 14th 2014, http://www.ecmonet.org/.

[36] NSW Critical Care Tertiary Referral Networks and Transfer of Care (ADULTS), last accessed March 14th 2014, http://www0.health.nsw.gov.au/policies/pd/2010/pdf/PD2010_021.pdf.
[37] Freeman C., Bennett T., Hubbard A., et al. Pediatric and Neonatal Extracorporeal Membrane Oxygenation; Does Center Volume Impact Mortality? *Crit Care Med.* 2012;40(12):1–328.
[38] Jen H.C., Shew S.B. Hospital readmissions and survival after nonneonatal pediatric ECMO. *Pediatrics.* 2010;125(6):1217–1223.
[39] Karamlou T., Vafaeezadeh M., Parrish A.M., et al. Increased extracorporeal membrane oxygenation center case volume is associated with improved extracorporeal membrane oxygenation survival among pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(2):470–475.
[40] Barbaro R.P., Odetola F.O., Kidwell K.M., et al. Association of Hospital-Level Volume of Extracorporeal Membrane Oxygenation Cases and Mortality — Analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015.
[41] Beurtheret S., Mordant P., Paoletti X., et al. Emergency circulatory support in refractory cardiogenic shock patients in remote institutions: a pilot study (the cardiac-RESCUE program). *Eur Heart J.* 2013;34(2):112–120.
[42] Forrest P., Ratchford J., Burns B., et al. Retrieval of critically ill adults using extracorporeal membrane oxygenation: an Australian experience. *Intensive Care Med.* 2011;37(5):824–830.
[43] Linden V., Palmer K., Reinhard J., et al. High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation. *Intensive Care Med.* 2000;26(11):1630–1637.
[44] Schmidt M., Combes A., Pilcher D. What's new with survival prediction models in acute respiratory failure patients requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 2014;40(8):1155–1158.
[45] Schmidt M., Brechot N., Hariri S., et al. Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis.* 2012;55(12):1633–1641.
[46] Linden V.B., Lidegran M.K., Frisen G., et al. ECMO in ARDS: a long-term follow-up study regarding pulmonary morphology and function and health-related quality of life. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(4):489–495.
[47] Luyt C.E., Combes A., Becquemin M.H., et al. Long-term outcomes of pandemic 2009 influenza A (H1N1)-associated severe acute respiratory distress syndrome. *Chest.* 2012.
[48] Herridge M.S., Cheung A.M., Tansey C.M., et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(8):683–693.
[49] Schelling G., Stoll C., Haller M., et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1998;26(4):651–659.
[50] Caironi P., Cressoni M., Chiumello D., et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(6):578–586.
[51] Mead J., Takishima T., Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol.* 1970;28(5):596–608.
[52] Muscedere J.G., Mullen J.B., Gan K., et al. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(5):1327–1334.
[53] Aboab J., Jonson B., Kouatchet A., et al. Effect of inspired oxygen fraction on alveolar derecruitment in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2006;32(12):1979–1986.
[54] Schmidt M., Stewart C., Bailey M., et al. Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a retrospective international multicenter study*. *Crit Care Med.* 2015;43(3):654–664.
[55] Frank J.A., Gutierrez J.A., Jones K.D., et al. Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):242–249.
[56] Hager D.N., Krishnan J.A., Hayden D.L., et al. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(10):1241–1245.
[57] Bein T., Weber-Carstens S., Goldmann A., et al. Lower tidal volume strategy (approximately 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO2 removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med.* 2013;39(5):847–856.
[58] *ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support and Patient Specific Supplements to the ELSO General Guidelines.* Ann Arbor, MI www.elso.med.umich.edu. April 2009.
[59] Kredel M., Bierbaum D., Lotz C., et al. Ventilation during extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2014;18(3):442.

[60] Marhong J.D., Telesnicki T., Munshi L., et al. Mechanical ventilation during extracorporeal membrane oxygenation. An international survey. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(6):956–961.
[61] EOLIA trial, Last accessed September 14th 2014, http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01470703?term=eolia&rank=1.

CHAPITRE 85

Épuration extracorporelle du CO_2 ($ECCO_2R$)

J.-L. Diehl; N. Aissaoui; E. Guérot

Introduction

L'épuration extracorporelle du CO_2 ($ECCO_2R$) peut être définie comme une méthode visant à assurer une élimination non respiratoire du CO_2, sans influence significative sur l'oxygénation sanguine, et au moyen d'un débit sanguin extracorporel restant généralement inférieur à 1 500 mL/min [1]. En ce sens, elle doit être distinguée de *l'extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) veino-veineuse, (voir le chapitre 84 [1–2]. Il est à noter toutefois :

- que certains auteurs préfèrent le terme de *partial extracorporeal CO_2 removal* ($PECO_2R$) à cette appellation [3] ;
- et que peut exister, en fonction des techniques et des dispositifs médicaux employés, et notamment du débit sanguin de la circulation extracorporelle, une certaine zone de chevauchement entre les bénéfices en termes d'oxygénation et de décarboxylation (dispositifs dits à débits intermédiaires).

Si les principes et les applications expérimentales et cliniques préliminaires des techniques d'$ECCO_2R$ sont décrits depuis plusieurs décennies, elles connaissent actuellement un regain d'intérêt du fait de la mise à disposition de dispositifs médicaux plus efficaces, plus simples d'utilisation et mieux tolérés que les dispositifs princeps. Nous décrirons dans ce chapitre le rationnel physiopathologique de la technique, son historique, ses modalités actuelles de mise en œuvre ainsi que ses principales applications cliniques (ARDS, exacerbations aiguës de BPCO…).

Rationnel physiopathologique de l'$ECCO_2R$

Le rappel de notions physiopathologiques fondamentales sur les contenus sanguins respectifs en O_2 et CO_2 permet de mieux appréhender le développement du concept d'$ECCO_2R$. D'une part, le contenu sanguin en CO_2 est considérablement plus élevé (dans un rapport de 250 %) que le contenu sanguin en O_2 ; ceci étant principalement lié au fait que le CO_2 sanguin existe majoritairement sous forme de bicarbonates, alors que l'O_2 est majoritairement lié à l'hémoglobine (fig. 85.1). D'autre part, de faibles variations physiologiques de pression partielle en CO_2 déterminent des variations importantes de contenu en CO_2, à la différence, là encore, de la relation pression partielle/contenu observée pour l'O_2 (fig. 85.1). On déduit aisément de ce qui précède qu'une décarboxylation notable peut être assurée avec des débits sanguins extracorporels relativement faibles, pour peu que l'on utilise une membrane d'échanges performante (en termes de transfert du CO_2) avec un balayage (débit de gaz appliqué à la membrane d'échange) suffisant. À l'inverse, les dispositifs d'oxygénation extracorporelle nécessitent obligatoirement un débit sanguin plus élevé, représentant le déterminant principal du niveau d'oxygénation extracorporelle.

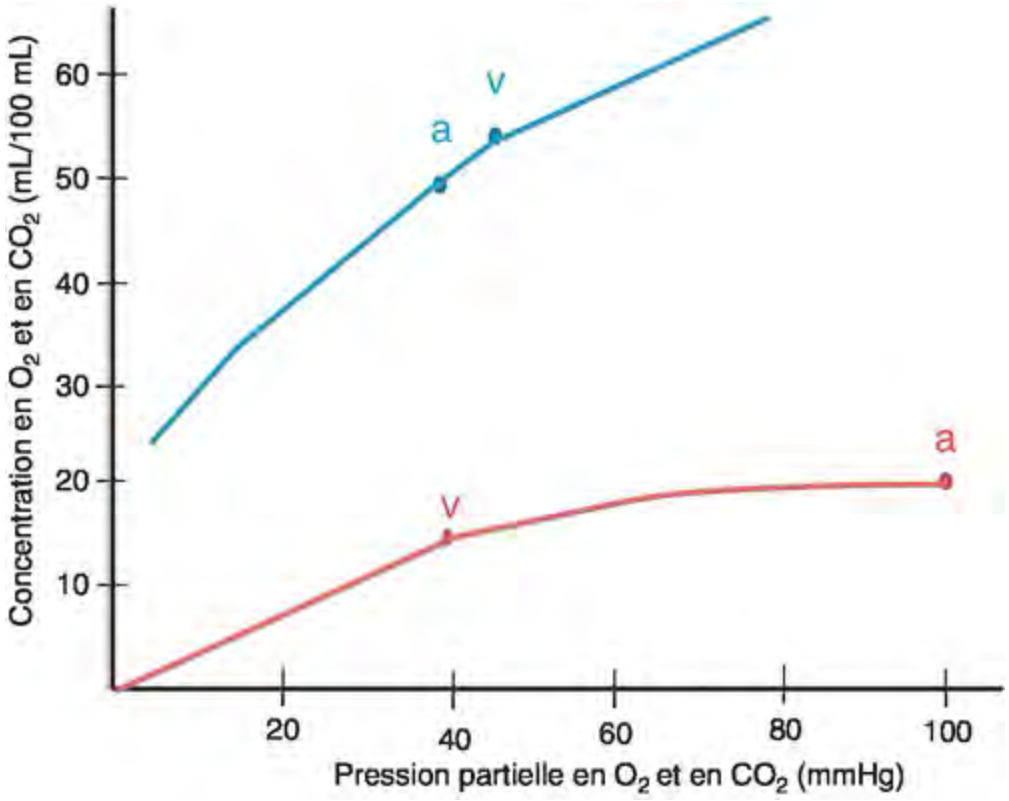


FIG. 85.1 Courbes contenu/pression partielle pour l'O_2 et le CO_2.

Les points (a) et (v) correspondent aux valeurs physiologiques dans le sang artériel systémique (a) et dans le sang veineux mêlé prélevé dans l'artère pulmonaire (v). La pente de la courbe de dissociation est notablement plus élevée pour le CO_2 que pour l'O_2.

Enfin, une approche séduisante pour améliorer l'efficacité des techniques d'ECCO$_2$R repose sur l'adjonction de dispositifs d'acidification régionale, le plus souvent par de l'acide lactique, déplaçant donc vers la droite la relation : $HCO_3^- + H^+ \rightarrow H_2O + CO_2$ et augmentant d'autant la pression partielle en CO_2. Si la simple acidification *via* un circuit de dialysat s'avère décevante en termes d'élévation de la production de CO_2 totale (VCO_2) de l'organisme [4], la mise en place d'une membrane d'ECCO$_2$R permet d'amplifier la capacité d'épuration du CO_2 à la fois sur le circuit de circulation sanguine extracorporelle et sur le circuit de dialysat, par comparaison à la mise en œuvre de l'ECCO$_2$R sans adjonction d'acidification [5–6]. Cette approche reste néanmoins très préliminaire, n'ayant à ce jour été évaluée uniquement que dans le cadre d'expérimentations animales.

Historique de l'ECCO$_2$R

Les premiers développements cliniques de l'ECMO, dans les suites de la mise au point d'oxygénateurs à membrane, remontent à plus de cinquante ans. À l'inverse, les dispositifs d'ECCO$_2$R privilégiant clairement l'élimination du CO_2 sur l'oxygénation n'ont été évalués cliniquement que depuis une date plus récente, tout d'abord dans le SDRA puis au cours des exacerbations aiguës de BPCO. Les systèmes utilisés en clinique ont d'abord privilégié un abord artério-veineux *pumpless*, également nommé *interventional lung assist* (iLA) ou *pumpless extracorporeal lung assist* (PECLA). Ultérieurement, les systèmes veino-veineux, le plus souvent sur cathéters à double lumière, ont progressivement supplanté les dispositifs artério-veineux dans cette indication.

Critères d'efficacité et de tolérance des dispositifs d'ECCO$_2$R

L'efficacité d'un dispositif d'ECCO$_2$R peut s'apprécier en termes physiologique d'une part, ainsi que, d'autre part, sur des paramètres cliniques « durs » (mortalité, durée de ventilation, pronostic vital et fonctionnel à moyen-terme…). En l'état actuel des connaissances, on peut considérer que l'efficacité physiologique a été

validée par les études animales et confirmée par les études cliniques préliminaires ; mais qu'à l'inverse le niveau de preuve clinique sur les paramètres « durs » reste faible.

L'efficacité physiologique s'apprécie principalement sur la capacité d'épuration du CO_2. La loi de Fick de diffusion des gaz indique que le débit de gaz épuré dépend du produit de la surface d'échange par le coefficient de diffusion du gaz considéré ainsi que par le différentiel de pression partielle de part et d'autre de la membrane, divisé par l'épaisseur de la membrane.

On conçoit donc le rôle majeur de la membrane qui intervient par sa surface d'échange (conjointement au temps de contact), son épaisseur ainsi que par le coefficient de solubilité des gaz. De même, la loi de Fick indique que, toutes choses égales par ailleurs, l'épuration du CO_2 sera d'autant plus élevée que la pression veineuse en CO_2 sera élevée et que le niveau de balayage de la membrane sera élevé. Enfin, le débit sanguin autorisé par le système sera également un déterminant de la quantité de CO_2 épuré, mais sans proportionnalité stricte entre les 2 paramètres.

Dans les conditions physiologiques et physiopathologiques les plus courantes, du fait de l'excellente diffusibilité du CO_2, la $PaCO_2$ est en équilibre avec la $PACO_2$ (pression partielle alvéolaire), qui est elle-même inversement proportionnelle à la ventilation alvéolaire, à production de CO_2 totale (VCO_2) constante. L'adjonction d'une épuration extracorporelle du CO_2 permet donc, à ventilation alvéolaire et VCO_2 totale constantes, de diminuer la $PaCO_2$. Parallèlement, elle autorise une diminution de la ventilation alvéolaire sans majoration de la $PaCO_2$. Ces points ont été constamment confirmés dans les études expérimentales [7–10] et cliniques. Les études expérimentales animales ont également permis d'appréhender les rôles respectifs des débits de balayage et sanguins extracorporels en termes d'épuration de CO_2 et de normalisation des paramètres acido-basiques, généralement sur des modèles d'acidose respiratoire particulièrement sévères [10].

Sur les données qui précèdent, on conçoit l'intérêt des dispositifs d'$ECCO_2R$ pour mettre en œuvre des stratégies ventilatoires dites « ultraprotectrices », appliquées soit aux SDRA soit aux insuffisances respiratoires obstructives sévères en ventilation invasive sous sédation profonde. Chez les patients bénéficiant d'une assistance respiratoire partielle (SDRA ou exacerbations aiguës de BPCO en phase de sevrage de la ventilation invasive, exacerbations aiguës sévères de BPCO sous ventilation non invasive…), on peut également émettre l'hypothèse que l'$ECCO_2R$ exerce des effets favorables en termes d'épargne de travail musculaire respiratoire, ainsi que sur la commande ventilatoire. Dans ce domaine, les études évaluant les bénéfices potentiels des techniques d'$ECCO_2R$ sont très peu nombreuses comparées aux essais ayant évalué l'ECMO veino-veineuse [11–12].

Les risques liés à l'$ECCO_2R$ sont en lien avec le dispositif choisi d'épuration extracorporelle du CO_2, son type d'abord vasculaire et le traitement anticoagulant mis en œuvre. Ces risques peuvent être déclinés principalement en :

- risque de lésion vasculaire, artérielle ou veineuse, principalement lors du cathétérisme ;
- complication hémorragique sous traitement anticoagulant efficace.

Et de façon moins fréquente :

- risques infectieux en rapport avec le cathétérisme veineux central ;
- pneumothorax en rapport avec un cathétérisme jugulaire interne droit ;
- hémolyse intravasculaire, allant de simples critères biologiques d'hémolyse modérée, sans retentissement clinique, jusqu'à un syndrome hémolytique clinique sévère ;
- thrombose de circuit, avec risque d'embolie pulmonaire ;
- dysfonction technique du dispositif.

Le respect strict des contre-indications de l'$ECCO_2R$ et des traitements et procédures qui y sont associées, les procédures de mise en place (ponction veineuse écho guidée, mise en place par une équipe sénioriséeformée préalablement et ayant l'expérience de l'utilisation du matériel) ainsi qu'un monitoring biologique au minimum quotidien sont à même de minimiser ces risques, qui doivent néanmoins être pris en considération dans la décision thérapeutique.

Expérience clinique dans le SDRA

Dans une étude de preuve de concept, Terragni *et al.* ont évalué l'intérêt d'une stratégie de réduction du volume courant chez 10 patients présentant un SDRA avec une pression de plateau comprise entre 28 et 30 cmH_2O – les patients étant ventilés selon l' « ARDSNet *strategy* » [13]. Le volume courant moyen, initialement égal à 6,3 mL/kg, était à diminuer à 4,2 mL/kg (poids corporel idéal). Les résultats de l'étude sont en faveur d'une amélioration à 72 heures du profil cytokinique pro-inflammatoire pulmonaire ; ainsi que d'une amélioration de critères morphométriques pulmonaires scannographiques. Dans cette étude, l'acidose respiratoire induite par la réduction du volume courant était efficacement compensée par la

mise en œuvre d'une technique d'ECCO$_2$R. Huit complications mécaniques en rapport avec la technique d'ECCO$_2$R étaient observées, sans incidence clinique.

Plus récemment, Bein *et al.* rapportaient les résultats d'une étude randomisée portant sur 79 patients présentant un SDRA (PaO_2/FiO_2 < 200 mmHg) ventilés selon l' « ARDSNet *strategy* » ; avec une pression de plateau supérieure à 25 cmH_2O [14]. Le groupe contrôle bénéficiait de la mise en place du dispositif artério-veineux dépourvu de pompe (iLA®, Novalung GmbH, Heilbronn, Allemagne), permettant une réduction du volume courant de 6 à 3 mL/kg (poids corporel idéal). L'objectif principal de l'étude, qui était de démontrer une réduction significative du nombre de jours vivant sans ventilation à J28 et J60, n'était pas atteint. Seule une analyse de sous-groupe, non spécifiée au préalable, chez les patients les plus hypoxémiques (PaO_2/FiO_2 < 150 mmHg) suggérait un possible bénéfice sur ce paramètre. Une réduction des doses cumulées en sédatifs et analgésiques était observée dans le groupe expérimental. Trois complications de la canulation artérielle étaient observées (2 faux anévrismes, une ischémie transitoire). Enfin, une diminution des taux sériques d'IL6 (mais non d'IL8) était observée dans le groupe expérimental.

Au total, ces deux études cliniques démontrent la faisabilité de ce type d'approche, sans pour autant qu'un intérêt clinique formel soit confirmé. Elles soulignent l'importance de la prise en compte des critères de tolérance des techniques d'ECCO$_2$R. Enfin, elles laissent ouvertes un certain nombre de questions, relatives aux indications privilégiées à envisager, à la stratégie ventilatoire à mettre en œuvre (simple réduction du volume courant ou augmentation parallèle du niveau de PEEP). À ce stade, l'évaluation des techniques d'ECCO$_2$R paraît à privilégier dans le cadre de SDRA situés à l'intersection des formes *moderate* et *severe* définies par la classification de Berlin [15].

Expérience clinique dans les exacerbations aiguës de BPCO

Après une phase d'évaluation animale, une étude pilote utilisant le dispositif d'épuration extracorporelle du CO_2 veino-veineux Hemolung® a été réalisée chez des patients à différents stades d'une exacerbation de BPCO, dans des conditions hétérogènes d'assistance ventilatoire [16]. Cette étude a permis de confirmer la faisabilité de ce type d'assistance et suggère un possible bénéfice clinique, principalement chez les patients jugés à haut risque d'échec de ventilation non invasive. Ce bénéfice reste néanmoins à confirmer à plus large échelle par des études comparatives. Par ailleurs, cette étude n'a pas inclus de patients traités précocement après mise en route d'une ventilation invasive, alors même que l'on est en droit d'attendre chez ce type de patient un bénéfice physiopathologique et clinique particulièrement important de l'épuration extracorporelle du CO_2 [17].

Récemment, Del Sorbo *et al.* ont rapporté les résultats d'une étude cas-contrôles ayant inclus 25 patients présentant une exacerbation aiguë de BPCO à haut risque d'échec de la ventilation non invasive – comparés à 21 contrôles historiques [18]. Le dispositif d'épuration extracorporelle du CO_2 utilisé (Decap Smart®, Hemodec, Salerno, Italie) était de type veino-veineux avec pompe, similaire au dispositif Hemolung® ; mais avec des caractéristiques d'abord vasculaires, de circuit extracorporel, de membrane d'échange et de débit sanguin différentes. Les taux d'intubation étaient respectivement de 12 et 33 % (p = 0,1495). Les auteurs rapportaient un taux élevé d'événements indésirables (13/25) ; pour la plupart (9/25) en lien spécifique avec le système Decap Smart®. Les auteurs rapportaient également trois complications hémorragiques et une perforation veineuse à l'insertion du cathéter.

Une étude cas-contrôles plus ancienne avait utilisé un dispositif artério-veineux dépourvu de pompe (iLA®, Novalung GmbH, Heilbronn, Allemagne), donc plus invasif, chez 21 patients présentant une insuffisance respiratoire hypercapnique compliquant une pathologie respiratoire chronique (BPCO dans 67 % des cas) [19]. Seuls 2 patients sur 21 nécessitaient une intubation trachéale, *versus* 21/21 dans le groupe contrôle historique (p < 0.001). Deux complications hémorragiques majeures et sept complications hémorragiques mineures étaient observées.

Il apparaît donc que les patients présentant une exacerbation aiguë de BPCO à haut risque d'échec de ventilation non invasive représentent la population la plus étudiée dans les séries disponibles. Les données sont par contre très parcellaires concernant les patients traités par épuration extracorporelle du CO_2 sous ventilation invasive ; en particulier de façon précoce après l'intubation. Enfin, les techniques d'ECCO$_2$R pourraient autoriser une mise en œuvre anticipée de techniques de mobilisation et de réhabilitation précoce, particulièrement pertinente dans le domaine de la BPCO (fig. 85.2).



FIG. 85.2 Illustration des possibilités de réhabilitation précoce potentiellement offertes par les techniques d'ECCO$_2$R.

Patient BPCO stade 4 (D) de la classification Gold, hospitalisé pour exacerbation aiguë sévère. ECCO$_2$R initiée par un abord veineux jugulaire interne droit en raison d'une probabilité élevée d'intubation trachéale (acidose respiratoire sévère sous ventilation non invasive : pH : 7,19 ; PaCO2 : 82 mmHg). La mise au fauteuil et la reprise de la marche ont été possibles dès le 2^{e} jour après mise en route de l'ECCO$_2$R.

Expérience clinique dans d'autres situations

Les techniques d'ECCO$_2$R ont pu être utilisées dans d'autres situations d'insuffisance respiratoire aiguë sévère hypoxémique et/ou hypercapnique. Une utilisation a été rapportée sous forme de cas cliniques en cas de dysfonction primaire de greffon dans les suites de transplantation pulmonaire, de bronchiolites aiguës d'origine infectieuse, d'asthme aigu grave… [20–22]. Aucune recommandation d'utilisation ne peut être émise sur la base de ces données préliminaires, qui suggèrent simplement la faisabilité de ce type d'approche.

Conclusion

Une offre technologique diversifiée, un argumentaire préclinique solide et une expérience clinique préliminaire dans le cadre du SDRA et des exacerbations aiguës sévères de BPCO plaident pour que soient réalisés à brève échéance des essais randomisés contrôlés dans ces deux indications. De façon notable, il importera de bien définir les objectifs principaux de tels essais dans ces deux grands cadres (SDRA et BPCO), car les enjeux à court et moyen termes ne sont pas en tout point superposables [23]. Si de tels essais s'avéraient positifs, l'extension des indications à d'autres situations moins fréquentes mériterait alors d'être évaluée rigoureusement.

Dans l'attente du résultat de tels essais, seule une utilisation strictement encadrée dans le cadre de registres paraît justifiée, compte tenu du coût des techniques d'ECCO$_2$R, de leur caractère invasif, des complications rapportées dans la littérature et de la nécessité d'enrichir l'expérience et les connaissances communes.

Références

[1] Combes A., Brodie D., Bartlett R., et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:488–496.

[2] Combes A. *ECMO veino-veineuse in Réanimation Médicale.* 2015 CNER edit.

[3] Pesenti A., Gattinoni L., Bombino M. Extracorporeal carbon dioxyde removal. In: *Principles And Practice of Mechanical Ventilation.* 3rd edition 2012:543–554 M J Tobin edit.

[4] Zanella A., Giani M., Redaelli S., et al. Infusion of 2.5 meq/min of lactic acid minimally increases CO_2 production compared to an isocaloric glucose infusion in healthy, mechanically ventilated pigs. *Crit Care.* 2013;17:R268.

[5] Zanella A., Mangili P., Giani M., et al. Extracorporeal carbon dioxyde removal through ventilation of acidified dialysate: an experimental study. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:536–541.

[6] Zanella A., Mangili P., Redaelli S., et al. Regional blood acidification enhances extracorporeal carbon dioxide removal. À 48-hour animal study. *Anesthesiology.* 2014;120:416–424.

[7] Livigni S., Maio M., Ferretti E., et al. Efficacy and safety of a low-flow veno-venous carbon dioxide removal device: results of an experimental study in adult sheep. *Crit Care.* 2006;10:R151.

[8] Batchinsky A.I., Jordan B.S., Regn D., et al. Respiratory dialysis : reduction in dependence on mechanical ventilation by venovenous extracorporeal CO_2 removal. *Crit Care Med.* 2011;39:1382–1387.

[9] Wearden P.D., Federspiel W.J., Morley S., et al. Respiratory dialysis with an active-mixing extracorporeal carbon dioxide removal system in a chronic sheep study. *Intensive Care Med.* 2012;38:1705–1711.

[10] Karagiannidis C., Kampe K.A., Suarez Sipmann F., et al. Veno-venous extracorporeal CO2 removal for the treatment of severe respiratory acidosis : pathophysiological and technical considerations. *Crit Care.* 2014;18:R124.

[11] Karagiannidis C., Lubnow M., Philipp A., et al. Autoregulation of ventilation with neurally adjusted ventilatory assist on extracorporeal lung support. *Intens Care Med.* 2010;36:2038–2044.

[12] Mauri T., Bellani G., Grasselli G., et al. Patient-ventilator interaction in ARDS patients with extremely low compliance undergoing ECMO : a novel approach based on diaphragm electrical activity. *Intens Care Med.* 2013;39:282–291.

[13] Terragni P.P., Del Sorbo L., Mascia L., et al. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection. *Anesthesiology.* 2009;111:826–835.

[14] Bein T., Weber-Carstens S., Goldmann A., et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO2 removal versus «conventional» protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS. The prospective Xtravent-study. *Intens Care Med.* 2013;39:847–856.

[15] Ferguson N.D., Fan E., Camporota L., et al. The Berlin definition of ARDS : an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intens Care Med.* 2012;38:1573–1582.

[16] Burki N.K., Mani R.K., Herth F.J.F., et al. À novel extracorporeal CO_2 removal system. results of a pilot study of hypercapnic respiratory failure in patients with COPD. *Chest.* 2013;143:678–686.

[17] Abrams D.C., Brenner K., Burkart K.M., et al. Pilot study of extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate extubation and ambulation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10:307–314.

[18] Del Sorbo L., Pisani L., Filippini C., et al. Extracorporeal CO_2 removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure : a matched cohort study with historical control. *Crit Care Med.* 2015;43:120–127.

[19] Kluge S., Braune S.A., Engel M., et al. Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation. *Intens care Med.* 2012;38:1632–1639.

[20] Ruberto F., Pugliese F., D'Alio A., et al. Extracorporeal removal CO_2 using a venovenous, low-flow system (Decapsmart) in a lung transplanted patient: a case report. *Transplant Proc.* 2009;41:1412–1414.

[21] Moscatelli A., Ottonello G., Nahum L., et al. Noninvasive ventilation and low-flow veno-venous extracorporeal carbon dioxide removal as a bridge to lung transplantation in a child with refractory hypercapnic respiratory failure due to bronchiolitis obliterans. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11:e8–e12.

[22] Brenner K., Abrams D.C., Agerstrand C.L., et al. Extracorporeal carbon dioxide removal for refractory status asthmaticus: experience in distinct exacerbation phenotypes. *Perfusion.* 2014;29:26–28.

[23] Nava S., Ranieri V.M. Extracorporeal lung support for COPD reaches a crossroad. *Lancet Respir Med.* 2014;2:350–352.

CHAPITRE 86

Fibroscopie bronchique et LBA en réanimation

B. Maître; F. Schlemmer; J. Tran Van Nhieu

Fibroscopie bronchique

La première utilisation de l'endoscopie bronchique fut rapportée en 1897. Elle permit l'extraction, en urgence, d'un os de porc dans la bronche souche droite d'un malade, à l'aide d'un « bronchoscope » rigide. La fibroscopie souple remonte, elle, à 1968 [22] et cette prouesse technique a permis à la technique de se développer rapidement et fut rapidement utilisée par les réanimateurs. Son intérêt associé à la réalisation de prélèvements multiples : prélèvement distal protégé, brosse bactériologique, lavage bronchoalvéolaire, biopsie bronchique ou transbronchique n'est plus à démontrer dans le diagnostic des pneumopathies alvéolaires ou interstitielles, qu'elles soient ou pas d'origine infectieuse ou les pneumopathies acquises sous ventilation.

Elle peut être considérée comme une procédure simple et relativement peu agressive [43, 45]. Pue *et al.*. [41], sur 2 493 endoscopies réalisées au laboratoire d'endoscopie, ne déploraient pas de mortalité, et seulement 0,5 % de complications majeures. Les séries publiées en réanimation sont moins importantes mais Turner *et al.*. ne rapportaient pas non plus d'accidents majeurs et notamment de décès lors de 147 endoscopies de patients ventilés mécaniquement [47].

Particularités de l'endoscopie bronchique en réanimation

Malgré cette réputation de geste peu invasif, la fibroscopie en réanimation doit tenir compte de l'hypoxémie fréquente, des interactions patient-ventilateur, de l'altération de la mécanique ventilatoire, des interfaces utilisées pour délivrer la ventilation artificielle et des autres défaillances viscérales.

Conséquences sur les échanges gazeux

Chez les patients ventilés mécaniquement, les modifications de la PaO_2 au cours de la fibroscopie sont variables et dépendent de l'état de base du patient et de la FiO_2. L'introduction de l'endoscope induit une diminution de 20 à 30 % de la PaO_2 par rapport à sa valeur initiale [30, 33, 35, 39, 46]. Cette hypoxémie est secondaire à la diminution de la ventilation alvéolaire et à l'aggravation des inégalités des rapports ventilation-perfusion. Cette variation semble plus importante en cas d'aspiration répétée, par diminution du volume en fin d'inspiration et diminution de la pression expiratoire positive. Au cours du SDRA, cet effet peut être encore plus important mais n'est pas dépendant du niveau de PaO_2/FiO_2 initial [44]. Après retrait du fibroscope, la diminution de la PaO_2 persiste 15 minutes après l'examen et rejoint la valeur initiale au bout de 2 heures. En cas de LBA, seuls certains patients, sans critère prédictif défini, peuvent avoir une détérioration plus sévère des échanges gazeux avec une diminution de plus de 50 % de la PaO_2.

Une augmentation de la $PaCO_2$ est fréquente au cours de l'endoscopie sous ventilation mécanique allant de 2 à 10 mmHg et n'ayant donc pas de conséquence pour le patient. Cet effet peut être un peu aggravé en cas de LBA et aspiration [30, 36, 39, 46].

Chez les patients non ventilés mécaniquement, notamment hypoxémiques, les conséquences rejoignent celles des patients ventilés avec des variations un peu plus marquées de la PaO_2. Les modifications de

la $PaCO_2$ semblent très modérées mais aucune étude n'a porté spécifiquement sur des patients BPCO à l'exception d'études de faisabilité.

Conséquences sur la mécanique respiratoire

L'introduction d'un endoscope dans la sonde d'intubation induit un dysfonctionnement du ventilateur. Des « sur » pressions dépassant facilement les 80 cm d'eau sont enregistrées au niveau de la sonde d'intubation mais ne représentent pas les pressions au niveau des voies aériennes. Elles sont dues au rétrécissement du calibre de la sonde d'intubation par le fibroscope augmentant la composante résistive de la pression des voies aériennes. En revanche dans certains cas, cette pression persiste en fin d'expiration et peut augmenter la PEP et la capacité résiduelle fonctionnelle. Ces anomalies ont été bien corrélées dans des modèles animaux et sur banc expérimental au diamètre interne relatif de la sonde d'intubation, c'est-à-dire au pourcentage restant de lumière de la sonde d'intubation après insertion du fibroscope [28, 30]. Malheureusement, ces modèles n'ont pas testé l'effet de l'aspiration au cours de l'endoscopie qui modifie probablement la mécanique et la PEP notamment au cours des SDRA.

La règle est d'avoir toujours une différence de 2 mm entre le diamètre interne de la sonde d'intubation et le diamètre externe de l'endoscope. Le compromis de réglage serait donc d'utiliser un fibroscope de diamètre externe de 5 mm ou moins pour une sonde d'au moins 7,5 mm de diamètre, de laisser la PEP à son niveau original et de diminuer le débit inspiratoire à 45 L/min.

Conséquences hémodynamiques

Au niveau hémodynamique chez les patients ventilés et/ou avec une sédation profonde, la fibroscopie génère habituellement une augmentation (10 %) de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle moyenne, de l'index cardiaque et du shunt intrapulmonaire avec un retour aux valeurs initiales de ces paramètres dans les 15 minutes qui suivent la fin de l'examen. Chez les patients non ventilés et non sédatés, les modifications sont plus importantes allant de 30 % pour la pression artérielle à 45 % pour la fréquence cardiaque.

Endoscopies à risque particulier

Trois pathologies sont plus à risque de complications induites par l'endoscopie.

Le SDRA représente un facteur de risque indépendant d'hypoxémie. Si une hypoxémie survient, elle est rarement sévère et n'est pas dépendante du rapport PaO_2/FiO_2 initial. Une seule étude s'est portée spécifiquement sur la tolérance de la fibroscopie chez les patients avec un SDRA [44]. Dans cette étude de 110 patients, un seul patient a présenté une désaturation importante (< 80 %) et une seule complication a été relatée à type de pneumothorax. Aucun trouble hémodynamique n'a été rapporté dans la littérature. Il faut donc être vigilant chez ces patients mais ne pas les récuser même s'ils sont très hypoxémiques.

La fibroscopie bronchique peut, en augmentant les pressions intrathoraciques, être délétère chez les patients avec hypertension intracrânienne en augmentant la pression intracrânienne. Une première étude effectuée sur 29 patients avec monitorage de la pression intracrânienne retrouvait une augmentation de la pression intracrânienne mais avec une élévation concomitante de la pression artérielle moyenne n'induisant donc pas de variation de la perfusion cérébrale. Aucun symptôme neurologique nouveau n'a été rapporté [25]. Deux études confirment le faible risque de l'endoscopie [4, 19] et la plus récente étude portant sur une centaine de patients a confirmé *a priori* l'innocuité de l'endoscopie diagnostique sachant que certains patients étaient symptomatiques avant l'examen et que tous les patients avaient eu une sédation par rémifentanyl et midazolam lorsqu'ils n'étaient pas intubés et ventilés [20). Cependant les patients étaient probablement sélectionnés au départ et il n'est pas fait état dans cet article des localisations exactes des métastases. La prudence reste donc de mise notamment en cas de lésions du tronc cérébral.

Le risque de fibroscopie bronchique chez des patients porteurs d'une cardiopathie n'a pas été spécifiquement évalué. Dans le registre de l'ACPP portant sur 48 000 procédures, 6 décès rapportés sur 10 sont survenus chez des patients porteurs d'une cardiopathie ischémique [46]. Une étude a révélé les risques de ce geste chez les patients en USIC. Elle retrouve des anomalies asymptomatiques du segment ST dans 10 à 16 % des cas sans retrouver de facteurs de risque prédictifs [32]. Il convient donc être prudent chez les patients qui sont hospitalisés pour angor instable.

Geste endoscopique

Patients intubés-ventilés

Sans qu'il y ait de textes validés scientifiquement, des recommandations s'entendent sur certains paramètres de réglage du ventilateur en cours d'endoscopie : une FiO_2 à 1 au moins 10 minutes avant et pendant l'examen, une fréquence respiratoire < 20/min, un débit inspiratoire < 60 L/min, l'alarme de pression des voies aériennes au plus haut niveau [15, 24, 35]. En ce qui concerne la PEP, les données physiologiques et sur banc plaident plutôt pour une non-modification des réglages (tableau 86.2). La prudence s'impose pour les patients très hypoxémiques, une approche pas à pas paraissant nécessaire avec l'introduction progressive de l'endoscope dans les voies aériennes et l'arrêt de l'examen si une désaturation intervient rapidement.

Patients en insuffisance respiratoire aiguë

La prise en charge des insuffisances respiratoires aiguës a évolué au cours des dernières années avec le développement de supports ventilatoires non invasifs. Ceci a permis de tester l'intérêt de ces supports pour améliorer la tolérance de l'endoscopie. En effet, le risque d'aggravation de l'IRA est réel notamment pour les patients immunodéprimés et la plupart des études estiment qu'{1/3} des patients vont s'aggraver dans les 24 heures qui suivent l'examen. Malheureusement les études n'ont pas montré de facteurs de risque particuliers en dehors de la présence d'une immunodépression ou d'une insuffisance respiratoire chronique [13]. Notamment, malgré une tendance pour la FR > 30, aucun paramètre clinique ne prédit le risque de détresse respiratoire secondaire [13].

De nombreuses études (tableau 86.1) sur un faible effectif de patients ont montré l'intérêt d'associer un support ventilatoire à la réalisation de l'endoscopie bronchique chez ces patients. Le choix du support dépendra du terrain sous-jacent (l'aide inspiratoire sera privilégiée chez les patients hyercapniques), de l'existence préalable ou pas d'un support ventilatoire et de l'acceptation du support par le patient. Le tableau 86.2 propose des règles simples de choix des différents paramètres de ventilation. Le développement récent de techniques d'oxygénothérapie humidifiée à haut débit nasal chez les patients en IRA non hypercapniques va probablement modifier le choix du support pour l'acte endoscopique dans les prochaines années.

Tableau 86.1

Résumé des études publiées sur l'utilisation d'un support ventilatoire non invasif au cours de la fibroscopie bronchique.

Références	N	Pathologies	Critères d'inclusion	Modalités de VNI	Résultats
Études de faisabilité					
Antonelli *et al.* *Chest 1996*	**8**	Immunodéprimés hématologie 6 greffé rénal 1 IRCO 1	$PaO_2/FiO_2 < 100$ pH > 7,35 Bonne réponse VNI	Masque facial FiO_2 1 PEP + 4 AI + 17	- Bonne tolérance de l'examen
Da Conceicao *et al.* *Ann Fr Anesth Reanim 2000*	**10**	IRCO (VEMS < 50 %)	PaO_2 < 70 mmHg sous 3 L O_2 $PaCO_2$ > 50 mmHg Bonne réponse VNI	Masque facial FiO_2 0,7 PEP 0 AI + 16	- Bonne tolérance - Pas de dégradation des GDS
Hilbert *et al.* *Crit Care Med 2001*	**46**	Immunodéprimés hématologie	$PaO_2/FiO_2 < 125$	Masque laryngé + FiO_2 1 + sédation	- Désaturation transitoire - hypotension
Antonelli *et al.* *Intensive Care Med 2003*	**4**	2 SDRA 1 IRCO 1 fibrose pulmonaire	FR > 35 $PaO_2/FiO_2 < 200$	Helmet FiO_2 0,9 PEP + 8-15 AI + 10-20	- Bonne tolérance - 1 patient intubé à 48 h
Scala *et al.* *Crit Care 2010*	**2 × 15 (cas/ contrôle)**	IRCO + Pneumopathies	pH < 7,30 et $PaCO_2$ > 55 mmHg $PaO_2/FiO_2 < 250$	Masque facial PEP + 5 AI + 15	- Amélioration de la PaO_2 - Évolution identique
Lacombe *et al.* (en cours de publication)	**16**	Pathologies variées	$SpO_2 < 96$ % sous masque HFO (O_2 > 6 L/min)	Oxygénothérapie humidifiée à haut débit nasal FiO_2 1	- Bonne tolérance - 0 patient intubé à 24 h
Études randomisées					
Maître *et al.*, Am J Respir Crit Care, 2000	**N=2x14 CPAP Vs HFO**	Pathologies variées Pas d'IRCO	PaO_2 < 120 mmHg sous masque HFO	Masque facial CPAP FiO_2 1 PEP + 8	- Amélioration de la PaO_2 (30 min) - Moins d'intubation secondaire
Antonelli *et al.* Chest 2002	**N=2x13 VNI Vs HFO**	Immunodéprimés hématologie 6 greffé rénal 1 IRCO 1	$PaO_2/FiO_2 < 100$ pH > 7,35 Bonne réponse VNI	Masque facial FiO_2 1 PEP + 4 AI + 17	- Bonne tolérance de l'examen - Nombre d'intubation secondaire identique
Simon Et al Respir Care 2014	**N = 2x20 VNI Vs OHHDN**	Pathologies Variées dont immunodeprimés	$PaO_2/FiO_2 < 300$	Masque facial PEP 3-10 AI + 15-20	Tendance à une meilleure oxygénation dans le groupe VNI Mais problème méthodologique

Tableau 86.2

Endoscopie bronchique sous support ventilatoire : proposition de choix des supports et réglages ventilatoires.

Patient intubé ventilé	Patient sous support ventilatoire non invasif
Vérifier le diamètre de la sonde d'intubation (Δ > 1,5 cm) Régler la FIO_2 1 10 min avant l'examen Ne pas modifier la PEP Régler au maximum l'alarme de pression des voies aériennes Régler le débit inspiratoire < 45 L/min Mettre un cale-dents pour protéger l'endoscope Vérifier la tolérance (SpO_2) au fur et à mesure de l'examen	Vérifier l'absence de CI (coopération et stabilité hémodynamique) Évaluer la balance bénéfice/risque Patient en IRA hypercapnique Privilégier la VNI avec AI Adapter le patient 20 min avant l'examen Patient en IRA hypoxémique Si patient stable sous masque HCO_2 ou OHHDN, avec FR adéquate, laisser ce support Si patient hypoxémique, tester soit CPAP soit VNI

Place de la sédation

Aucune recommandation précise n'existe sur l'utilisation de la sédation lors de la fibroscopie bronchique chez le patient intubé. Bien qu'elle ne modifie pas la survenue d'une hypoxémie ou d'altération hémodynamique, il paraît logique de la préconiser pour le confort du patient. Une évaluation du type d'agent employé, de la durée et de la profondeur de la sédation n'a pas encore été réalisée.

Peu d'études ont été effectuées chez les patients non ventilés mécaniquement et le propofol a été la drogue la plus étudiée, retrouvant dans 1/3 des cas une hypotension et 5 % des cas la nécessité d'intuber et de ventiler mécaniquement le patient sans montrer de différence notable entre la perfusion continue ou l'utilisation de bolus [18].

L'équipe d'Hilbert à Bordeaux a travaillé sur ce domaine et a publié différentes études chez les patients hypoxémiques, une première étude en 2001 utilisant l'étomidate puis le propofol chez 46 patients hypoxémiques pour lesquels la fibroscopie bronchique était réalisée sous masque laryngé avec une ventilation au ballon [20]. En dehors de chute de la TA dans 15 % des cas, aucun effet indésirable n'avait été noté. Une étude plus récente du même groupe a confirmé l'intérêt du propofol administré en mode AIVOC chez 23 patients subissant une fibroscopie bronchique sous ventilation non invasive [12]. Une diminution de la TA sera observée pendant la procédure et seulement 15 % des patients seront intubés dans les 24 premières heures.

Le développement récent de morphiniques à délai d'action et d'élimination très courts associé à une administration en anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) permet d'imaginer une sédation adaptée pour les patients hypoxémiques. Une étude de faisabilité a permis de montrer la bonne tolérance de l'endoscopie effectuée sous rémifentanyl chez des patients de réanimation non hypoxémiques [8].

Matériels endoscopiques et règles de désinfection

Parmi les endoscopes souples disponibles sur le marché, plusieurs peuvent avoir un intérêt en réanimation.

Un canal opérateur large (2,8 mm) permettra d'avoir une aspiration très efficace mais augmente le diamètre externe de l'endoscope (en général 6 mm) ce qui limite son utilisation lorsque les patients sont intubés avec des sondes d'intubation ou de trachéotomies inférieures à 8 mm. Ils sont aussi inconfortables pour le patient vigile lors du passage par le nez. Un endoscope dont le diamètre externe est inférieur à 3 mm (étiqueté pédiatrique) permet un passage dans la plupart des sondes d'intubation ; il est intéressant pour les intubations difficiles et permet d'accéder aux bronches plus distales. Cependant ils ont souvent un canal opérateur petit (diamètre inférieur à 2 mm) ou absent, limitant les aspirations et la réalisation de geste en cours d'endoscopie. Récemment, la société Olympus a développé un endoscope de 4 mm de diamètre externe avec un canal opérateur de 2 mm permettant de passer dans la plupart des sondes et d'avoir un canal opérateur de diamètre standard.

Le matériel le plus souvent utilisé en réanimation est un fibroscope de 4,9 mm de diamètre externe et un canal opérateur de 2,2 mm réalisant un compromis entre les différentes caractéristiques.

Le nettoyage et la désinfection sont soumis depuis 1995 à une réglementation très stricte avec des circulaires ministérielles régulièrement mises à jour (« Recommandation du CTINILS 2007 ?: éléments

d'assurance qualité en hygiène relatifs au contrôle microbiologique des endoscopes et à la traçabilité en endoscopie »). Cette réglementation fait suite au risque de transmission des agents non conventionnels (ATNC) et à la publication dans la littérature d'infections à bactéries type pyocyanique transmises par des endoscopes mal désinfectés. Les procédures, le matériel requis et le local de désinfection doivent correspondre à une réglementation stricte et doivent être régulièrement contrôlés par l'unité d'hygiène de l'hôpital. Ceci complique la disponibilité de ce type de matériel 24 heures sur 24 qui nécessite une organisation compliquée et coûteuse en personnel des services de réanimation. Des contrôles réguliers des endoscopes, de l'eau utilisée doivent être faits par l'unité d'hygiène, de même que l'évaluation des procédures de nettoyage.

Les principes généraux sont (fig. 86.1) :

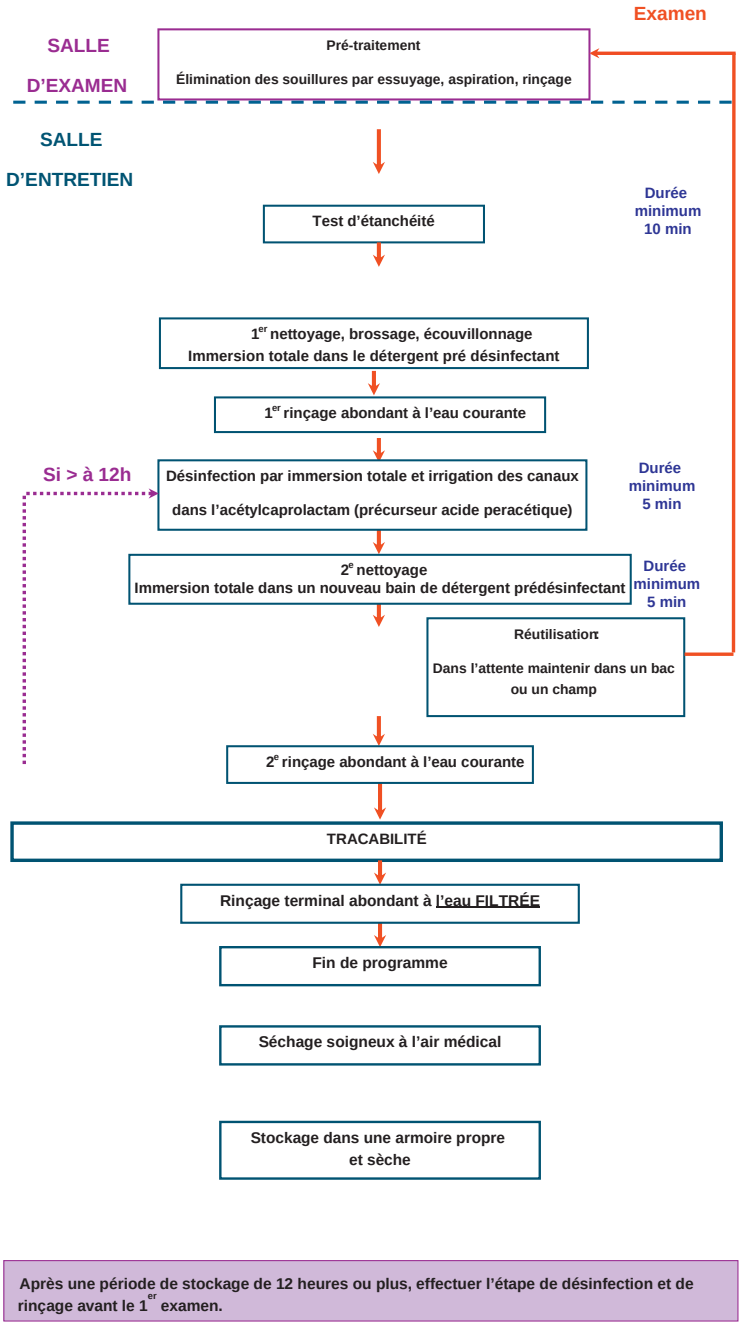


FIG. 86.1 Étapes du nettoyage et de la désinfection non automatisée des endoscopes bronchiques : exemple de feuille récapitulative de procédure.

- le traitement doit être fait après chaque endoscopie et doit avoir une traçabilité sur toutes les étapes :

– la première étape de prétraitement est effectuée immédiatement à la fin de l'endoscopie : un rinçage du canal opérateur en aspirant de l'eau et un nettoyage rapide à l'aide d'une compresse humide sur la gaine de l'endoscope. Ceci permet d'éviter la dessiccation des sécrétions pouvant compromettre le nettoyage ultérieur s'il n'est pas fait immédiatement et de limiter les contaminations de l'endoscope sale avec le matériel avoisinant ;
– les autres étapes ont lieu dans un local adapté soit par un système de bacs multiples soit à l'aide de machines semi-automatiques type lave-endoscope. Le premier nettoyage est primordial avec écouvillonnage et brossage de tous les orifices de l'endoscope dans une solution détergente. Il dure au moins 15 minutes et est suivi d'un rinçage à l'eau puis d'un second nettoyage, d'un deuxième rinçage puis d'une désinfection selon les recommandations locales. Enfin, l'endoscope peut subir un rinçage à l'eau filtrée (pas de nécessité qu'elle soit stérile) puis être séché ;

- ce cycle est considéré comme valable pendant 12 heures. Passé ce délai, l'endoscope doit subir un nouveau cycle de désinfection et de rinçage à l'eau filtrée ;
- les endoscopes doivent être stockés dans un endroit propre et sec à l'abri de contamination éventuelle. Il faut proscrire l'utilisation des mallettes avec leur mousse non nettoyable et instituer un circuit séparé et distinct pour les endoscopes propres ou sales. Des systèmes de bac plat avec des pochettes plastiques de différente couleur évitent bien des erreurs notamment la nuit.

Ces contraintes associées au risque potentiel de transmettre des agents infectieux non connus ont poussé le développement d'endoscopes à usage unique. Deux types de matériels sont proposés : l'utilisation de gaines jetables stériles recouvrant des endoscopes dédiés qui subissent un simple nettoyage de quelques minutes, des vidéoendoscopes complètement jetables qui ont une définition moins performante que les endoscopes à fibre optique. Ces matériels permettent d'être utilisés immédiatement sans nettoyage complexe et sont probablement une alternative intéressante dans les situations d'urgence (intubation, trachéotomie) ou en cas de suspicion d'ATNC. Leur performance image et leur coût devraient s'améliorer progressivement dans les années futures.

Principales indications de la fibroscopie

Indications diagnostiques

Diagnostic des pneumopathies infectieuses

La place des prélèvements est discutée dans le chapitre XXX et nous reviendrons seulement sur les prélèvements réalisés en cours d'endoscopie.

Un piège collectant toutes les aspirations effectuées en cours d'endoscopie peut être réalisé. Il est utile pour détecter des agents infectieux pour lesquels la quantification n'est pas déterminante (légionnelle, mycobactéries, champignons non saprophytes, etc.) et a l'avantage d'obtenir des sécrétions concentrées.

Pour le diagnostic de pneumopathies bactériennes, deux types de prélèvements protégés ont été validés : la brosse bactériologique type Wimberley ou le prélèvement distal protégé. Le dernier présente l'intérêt d'être réalisable sans endoscope et en cas de troubles de la coagulation.

Le lavage bronchoalvéolaire (LBA), détaillé dans le chapitre précédent, permet d'obtenir des sécrétions du poumon profond et a été validé pour un certain nombre d'infections bactériennes et considéré comme l'examen qui allie la meilleure sensibilité et spécificité.

Dans certains cas, des anomalies macroscopiques de la muqueuse peuvent être visualisées et orienter fortement vers une origine infectieuse. C'est le cas de la tuberculose avec la présence de granulations voire la fistulisation d'une adénopathie dans la bronche. L'aspergillose peut entraîner dans sa forme bronchique des plaques blanchâtres avec quelquefois une nécrose de la muqueuse. L'atteinte de la trachée et des bronches souches peut se voir également dans les atteintes herpétiques sévères avec des lésions vésiculaires parfois nécrotiques de la muqueuse bronchique.

Diagnostic des tumeurs bronchopulmonaires

La suspicion de pathologie néoplasique n'a pas d'approche spécifique en réanimation, notamment chez le patient ventilé. L'endoscopie bronchique reste l'examen essentiel avec la réalisation de biopsies bronchiques. D'autres gestes peuvent également être réalisés au cours d'une simple endoscopie ou lors d'une échoendoscopie tels qu'une ponction biopsie transtrachéale ou transcarénaire à la recherche d'un diagnostic de masse trachéale ou ganglionnaire. Les biopsies transbronchiques à l'aveugle peuvent être discutées en cas de suspicion de lymphangite carcinomateuse, ou de présentations alvéolaires de tumeurs mais elles sont grevées de deux complications : pneumothorax et saignement et doivent donc être discutées avec parcimonie. Le LBA ou l'aspiration bronchique peuvent détecter des cellules tumorales et permettent un

diagnostic mais l'approche thérapeutique actuelle des tumeurs bronchiques nécessite des prélèvements de grande taille avec recherche de multiples mutations ou réarrangements. Cependant, la présence de cellules tumorales permet quelques fois d'effectuer une analyse de biologie moléculaire performante et doit donc être tentée.

Diagnostic des pneumopathies interstitielles aiguës

Le LBA reste l'examen clé dans l'exploration de ces pneumopathies quel que soit le terrain (immunodéprimé ou pas). D'autres prélèvements peuvent avoir un intérêt notamment des biopsies bronchiques étagées en cas de sarcoïdose ou de lymphangite carcinomateuse, et éventuellement des biopsies transbronchiques mais ces dernières ont une rentabilité faible et doivent être discutées au cas par cas [38]. La biopsie pulmonaire chirurgicale reste l'examen de référence dans ces pathologies.

Brûlures respiratoires – atteintes pulmonaires des toxidermies

L'atteinte des voies respiratoires au cours des brûlures est un facteur de mauvais pronostic et l'endoscopie est réalisée devant toute suspicion clinique (anamnèse, brûlure des vibrisses et des sourcils). Elle permet par ailleurs de nettoyer les suies détectées évitant les obstructions des voies aériennes. L'ingestion volontaire de caustiques est également une indication d'endoscopie bronchique.

Les toxidermies (Lyell et Steven Johnson) peuvent être associées à un décollement de la muqueuse aggravant notablement le pronostic. Le diagnostic de décollement est macroscopique et peut nécessiter en cas de doute la réalisation de biopsies bronchiques. La fibroscopie permet également d'enlever les fragments de muqueuse pouvant obstruer les voies aériennes [14, 29].

Traumatismes cervicothoraciques et fractures trachéobronchiques

Trois types de fracture trachéobronchique ont été décrits. Les plus fréquentes concernent les traumatismes fermés du thorax souvent à type de blast. Le tableau clinique associe hémoptysie, emphysème sous-cutané, pneumomédiastin ou pneumothorax. Les lésions touchent en général la sous-membraneuse dans les derniers centimètres de la trachée et des bronches souches [27]. Le deuxième type de fracture complique les traumatismes cervicaux antérieurs [16]. La symptomatologie retrouve une dyspnée avec tirage et cornage.

Le troisième type est iatrogène et complique les intubations [40]. Il s'agit alors de lésions longitudinales de la membraneuse postérieure parfois étendues. De même des fistules œsotrachéales peuvent compliquer des intubations et ventilations prolongées. L'indication de la fibroscopie est formelle pour préciser les lésions et leur extension. Elle est donc indiquée en cas d'hémoptysie, d'emphysème sous-cutané, de pneumomédiastin ou pneumothorax.

Obstruction aiguë des voies aériennes supérieures ou centrales

Ces obstructions ne deviennent patentes qu'en cas d'obstruction de plus de 80 % de la lumière. Elles se traduisent classiquement par une bradypnée inspiratoire et un stridor mais ces signes peuvent ne pas être au premier plan, notamment chez le patient présentant une bradypnée d'épuisement. L'endoscopie bronchique est nécessaire pour authentifier la sténose, la caractériser et orienter le traitement. Les causes les plus fréquentes sont les lésions néoplasiques : cancers ORL, cancers thyroïdiens, adénopathies, tumeurs de la trachée et des bronches souches, compression due à des tumeurs de voisinage. Il est classique de les caractériser en sténose intrinsèque (tumeur dans les voies aériennes), extrinsèque (tumeur comprimant les voies aériennes) ou mixte.

La deuxième cause fréquente est représentée par les sténoses trachéales postintubation. Enfin, les anomalies des cordes vocales, qu'elle soit due à une paralysie ou une dysfonction représentent la troisième cause classique d'obstruction aiguë.

L'endoscopie souple peut permettre d'aspirer les sécrétions en aval de la sténose et parfois guider une nécessaire intubation avant transfert dans un centre spécialisé.

Bilan avant don d'organe

Les critères « idéaux » sont pour le donneur un âge < 55 ans, un tabagisme < 20 PA, l'absence d'antécédent de chirurgie cardiothoracique, une radiographie normale, un rapport PaO_2/FiO_2 > 300, une absence de traumatisme thoracique, une absence de sepsis ou d'inhalation, une absence de sécrétions purulentes à la fibroscopie mais il a été proposé d'assouplir ces critères pour obtenir plus de greffons.

Avant la réalisation d'un prélèvement d'organe, il est habituel d'effectuer une endoscopie bronchique à la recherche d'une anomalie macroscopique et cela permet de réaliser des prélèvements bactériologiques et éventuellement mycologiques. Il faut garder en mémoire que des études antérieures rétrospectives ont bien

montré que les pneumopathies infectieuses postopératoires immédiates étaient dans la grande majorité des cas dues aux germes du receveur.

Indications thérapeutiques

Intubation perfibroscopique

Deux circonstances différentes se rencontrent pour ces intubations : 1) les patients qui ont une anesthésie générale programmée sont repérés pour une intubation difficile. Les conditions en réanimation sont souvent moins propices et moins préparées. Les indications sont souvent également différentes : si les mauvaises expositions de glotte sont fréquentes lors d'anesthésie réglée, en réanimation les anomalies glottiques sont plus fréquentes, notamment les œdèmes pharyngolaryngés.

La technique de base est de bien lubrifier la sonde et l'endoscope et de faire coulisser jusqu'à la garde de l'endoscope la sonde d'intubation. Il faut ensuite avec l'endoscope descendre dans la trachée jusqu'au {1/3} inférieur, puis glisser progressivement la sonde d'intubation en place. L'endoscope étant beaucoup plus souple que la sonde d'intubation, il faut être prudent lors du passage de CV en effectuant un mouvement rotatoire avec la sonde. Habituellement, à la fois pour une question de stabilité et de facilité de progression par les voies naturelles, l'intubation sous contrôle fibroscopique se fait par le nez mais elle peut également être réalisée par la bouche, sous anesthésie générale, l'opérateur étant aidé par une seconde personne pour « charger » la langue au laryngoscope ou, s'il est seul, en positionnant une canule d'Ovassapian®, sorte de canule de Guedel qui permet de faire coulisser l'endoscope avec la sonde d'intubation sans être gêné par l'abaissement de la langue. Dans des situations critiques, notamment pour les patients très hypoxémiques, le fibroscope peut également guider l'intubation au travers d'un masque laryngé, une fois celui-ci positionné à l'aveugle en regard du larynx.

Trachéotomie percutanée

Dans la majorité des cas, la trachéotomie est décidée chez de patients intubés et ventilés. Elle est donc réalisée chez un patient endormi ventilé à fuites dont les voies aériennes ne sont donc plus protégées. Le ballonnet de la sonde d'intubation doit être dégonflé permettant de mobiliser la sonde et de la positionner juste au niveau des cordes vocales, permettant à l'opérateur de positionner son guide au niveau des premiers espaces intertrachéaux en vue de réaliser la trachéotomie. Cette situation est instable et il ne faut pas hésiter à vérifier la ventilation réellement délivrée notamment chez les patients très hypoxémiques. Une alternative est de positionner un masque laryngé, permettant de ventiler le patient pour une période courte, et de laisser libre accès à l'ensemble de la trachée. L'endoscopie permet de visualiser l'endroit précis de l'abord trachéal et permet d'assurer, notamment lors de la dilatation de l'orifice d'entrée, l'absence de plaie iatrogène de la paroi postérieure de la trachée [21].

Atélectasies

Les atélectasies sont fréquentes en réanimation et résultent généralement de l'obstruction des voies aériennes par des sécrétions. Elles peuvent également être passives et résulter soit d'une perte de la compliance pulmonaire ou être secondaire à des épanchements pleuraux ou des condensations voisines. Dans la première hypothèse, la désobstruction peut avoir un intérêt mais ce n'est jamais le cas dans la deuxième.

Très peu d'études se sont portées sur l'intérêt réel de la fibroscopie avec aspiration dite « fibro-aspiration » dans le traitement de l'atélectasie du patient ventilé mécaniquement, notamment en comparaison avec les techniques posturales, humidification et insufflation. Les deux études randomisées publiées ne sont pas en faveur de l'endoscopie. [24, 31].

Quelques règles simples peuvent donc s'appliquer : la fibroscopie est efficace surtout dans les atélectasies au moins lobaires et peut permettre de passer un cap aigu, notamment dans les situations d'intubation ou de réintubation. Elle peut être discutée en cas d'échec des techniques posturales et de kinésithérapie. Quelques situations rares justifient peut-être, mais sans donnée dans la littérature, d'effectuer une endoscopie à la recherche d'obstructions bronchiques distales : 1) les décollements de la muqueuse : postinhalation, brûlure, nécroses épidermiques toxiques : l'aspiration systématique des débris aide peut être à la cicatrisation 2) les asthmes graves ventilés : l'aspiration de moules bronchiques peut parfois aider à passer un cap difficile 3) les SDRA en phase aiguë lorsque les pressions de plateau sont élevées.

Si la fibro-aspiration est décidée, plus le diamètre de l'endoscope est important, plus le canal d'aspiration sera large et permettra une aspiration efficace. En cas de sécrétions très adhérentes, on peut s'aider d'un fluidifiant bronchique injecté localement type N-acétyl-cystéine.

Corps étrangers

Cette pathologie concerne le plus souvent le jeune enfant de 1 à 3 ans avec une incidence estimée de 9/10 000 cas. En cas d'inhalation d'un corps étranger (CE) de grande taille, le tableau est bruyant associant cyanose, aphonie, tirage et quinte de toux. Chez l'adulte, ce tableau au cours d'un repas dénommé « *cafe coronary* » intervient dans 0,66 pour 100 000 patients [7]. La réalisation d'une endoscopie souple sous anesthésie locale est proposée en première intention. Elle permet généralement d'affirmer le diagnostic, précise le type et la topographie du CE. Si la bronchoscopie rigide permet une extraction plus simple du CE du fait de la taille des pinces et de la force de préhension, elle ne peut pas enlever les CE distaux. La bronchoscopie souple peut permettre de faire une extraction avec une disposition moins grande d'outils permettant l'extraction mais une rapidité de mise en place, notamment pour des CE qui peuvent être extraits à travers la sonde d'intubation.

Fistules bronchopleurales

C'est une complication qui peut survenir au décours d'atteintes infectieuses (pyopneumothorax) ou tumorales et comme complication de la ventilation mécanique sur un poumon peu *compliant*, malgré les progrès de la ventilation invasive ces dernières années. Ces complications entraînent un pneumothorax persistant malgré la mise en place d'un drain thoracique et une fuite de volume qui peut compromettre les échanges gazeux du patient. Lorsque c'est le cas, il faut avant d'envisager une technique locale de traitement, vérifier que la fuite est localisée dans un seul territoire occluable. L'utilisation d'un ballon type Fogarty permet de vérifier, lors de l'occlusion, la disparition de la fuite. Si c'est le cas, plusieurs techniques d'occlusion ont été décrites dans des petites séries ou cas cliniques. Des agents peuvent être injectés (colles biologiques, ressorts, agents sclérosants) ou des valves endobronchiques unidirectionnelles ou bouchons de silicone de type Watanabee peuvent être positionnés sous endoscopie.

Hémoptysie

Le chapitre XXX est consacré à cette pathologie et est donc détaillé ailleurs.

L'hémoptysie fait partie des indications urgentes d'endoscopie bronchique. Elle permet de confirmer le diagnostic en objectivant un saignement dans l'arbre trachéobronchique se renouvelant après aspiration. Elle permet quelques fois de retrouver la cause directe du saignement (tumeur endobronchique, lésions ulcérées de la muqueuse…), ou de localiser la topographie du saignement en vue d'une artériographie avec embolisation éventuelle. Elle est généralement associée à un angioscanner qui permet très souvent le diagnostic des lésions non visibles en endoscopie. En cas d'hémoptysie chez un patient non intubé, il est recommandé d'avoir le matériel d'intubation disponible immédiatement. Certaines équipes suggèrent, en cas d'hémoptysie grave, de réaliser l'endoscopie en positionnant une onde d'intubation préalablement dans les voies aériennes.

Enfin elle peut avoir un intérêt thérapeutique lorsque le saignement est important et non contrôlé, soit par l'injection d'agents hémostatiques par voie endoscopique soit par la mise en place de bloqueurs bronchiques permettant d'exclure le territoire responsable de l'hémoptysie, de ne pas compromettre la ventilation et de réaliser des examens. Différents systèmes sont disponibles. Tout d'abord la simple sonde occlusive dite de Fogarty, utilisée habituellement pour les désobstructions artérielles, et qui, après lubrification, peut être introduite *via* le canal opérateur, ou introduite séparément à côté de la sonde d'intubation puis positionnée directement dans une bronche sous contrôle de la vue. Des adaptateurs « multiport » permettent de maintenir ce système sans fuite au niveau de la sonde d'intubation (Cook). Du matériel spécifique a été développé ces dernières années permettant d'intégrer dans une sonde d'intubation une sonde bloquant une bronche à l'aide d'un ballonnet gonflable. C'est le cas du bloqueur bronchique d'Arndt vendu avec une pièce multiport permettant d'avoir plusieurs connections dans un circuit clos, un orifice pour le ventilateur, un orifice pour l'endoscope et un orifice pour le bloqueur lui-même. Une variante existe également avec un bloqueur intégré dans une sonde d'intubation. Dans les situations d'extrême urgence avec risque d'inondation des voies aériennes, il faut savoir positionner très rapidement à l'aveugle ou sous contrôle endoscopique une sonde d'intubation classique en sélectif dans la bronche souche droite ou gauche.

Lavage bronchoalvéolaire en réanimation

Introduction

Le lavage bronchoalvéolaire est une technique de prélèvement simple qui permet le recueil de cellules, de composants biochimiques, de microorganismes ou de particules inorganiques des territoires bronchiques *et al.*véolaires.

C'est un examen simple qui permet d'avoir des informations sur le poumon profond sans nécessiter de gestes plus agressifs comme les biopsies transbronchiques ou les biopsies pulmonaires chirurgicales. Il est devenu en réanimation un élément important du diagnostic des pneumopathies infectieuses.

Ce chapitre ne parlera pas des techniques dites de mini-LBA (inférieures à 100 mL de volume de sérum physiologique injecté) qui ont été utilisées par certaines équipes essentiellement pour le diagnostic des pneumopathies nosocomiales, sans utilisation d'endoscope. Cette technique sera abordée dans le chapitre XXX « Pneumopathies infectieuses ».

Particularités techniques du LBA

Technique du LBA

Bien qu'incomplètement standardisée dans la littérature, la technique du LBA consiste, après avoir bloqué l'endoscope dans une bronche segmentaire ou sous-segmentaire, en l'injection *via* le canal opérateur de l'endoscope d'aliquotes de sérum physiologique (20 à 50 mL) qui seront réaspirés ensuite soit par aspiration manuelle soit par gravité pour éviter au maximum d'altérer les éléments cellulaires. Un volume total de 100 à 200 mL est considéré comme suffisant pour avoir un échantillonnage pulmonaire satisfaisant. Le choix du site du LBA est fonction de la topographie des lésions radiologiques. Les lobes inférieurs chez le patient en décubitus dorsal donnent souvent un mauvais rendement et il est préférable en cas de lésion diffuse de privilégier les segments antérieurs (LM ou lingula) ou les lobes supérieurs. Le liquide utilisé est du sérum physiologique stérile à température ambiante ou à 37 °C pour minimiser une réactivité bronchique éventuelle.

La réalisation d'un LBA en cours d'endoscopie ne modifie pas profondément la technique de cet examen. L'absence de toux pendant la réalisation du LBA est un élément important pour obtenir un bon recueil. Si le patient est intubé, une sédation avec curarisation courte permet une situation optimale mais elle n'est pas indispensable et l'utilisation de morphiniques diminue l'effet de toux. Chez le patient non intubé ou sous support ventilatoire non invasif, certains auteurs préconisent un traitement anxiolytique voire l'utilisation de morphiniques d'action courte (rémifentanyl sous AIVOC) sans études comparatives.

Aspects techniques au laboratoire

Le transport du prélèvement au laboratoire doit se faire le plus vite possible sur de la glace, en utilisant des tubes plastiques de type polypropylène qui minimisent l'adhérence des cellules au support. Le recueil de la première seringue d'injection est considéré comme non représentatif du territoire alvéolaire et doit être transmis à part au laboratoire. Les autres recueils sont généralement « poolés » et considérés comme échantillonnant le compartiment alvéolaire du poumon. Plusieurs critères sont considérés comme élément de qualité du LBA : un volume de recueil supérieur au 1/3 de l'injection, un nombre de cellules par mL de liquide recueilli supérieur à 120 000, un pourcentage faible voire inexistant de cellules épithéliales bronchiques ou bucco-pharyngées.

L'analyse se fait dans les 4 heures qui suivent le prélèvement, une conservation plus longue risquant d'altérer les cellules présentes. L'aspect macroscopique est à noter car il peut être évocateur d'un diagnostic : hémorragique se concentrant au fil des aliquotes dans les hémorragies alvéolaires, blanchâtre dans les exceptionnelles protéinoses alvéolaires.

Dans un premier temps, un comptage cellulaire est réalisé à l'état frais, à l'aide d'une cellule de Malassez en verre ou plutôt de Kova en plastique jetable, sur le prélèvement provenant des recueils 2 et 3, après éventuelle filtration en cas de mucus abondant (diamètre des pores du filtre en général entre 70 et 100 µm). Il permet de donner la cellularité du LBA en mL de liquide. Puis, le liquide de LBA fait l'objet d'une cytocentrifugation à 800 rpm (cytospin) ce qui permet de projeter avec une répartition homogène des cellules, ainsi que des autres éléments solides (particules, agents pathogènes…) sur une lame de verre, en éliminant le liquide. Des colorations sont effectuées de façon systématique dans la plupart des laboratoires.

Il s'agit du May Grünwald Giemsa (MGG), du Papanicolaou et de la coloration de Perls (Figure 86.2 et cf. infra). La formule cytologique du LBA est établie sur la lame colorée par le MGG. La formule cellulaire est réalisée sur au moins 400 cellules données en pourcentage. Un pourcentage élevé (> 5%) de cellules épithéliales indique une contamination bronchique et rend l'interprétation de la formule compliquée. Au-delà de 20 %, le résultat doit être considéré comme non représentatif. De même, une contamination sanguine même minime (liquide à peine ou modérément hématique, correspondant à la présence de 50 à 5 000 000 hématies par mL) peut interférer parfois notablement dans l'interprétation des résultats. La coloration de Perls permet de colorer les macrophages alvéolaires chargés de pigments ferriques ou sidérophages. Différentes colorations peuvent ensuite être faites à la demande pour recherche d'un agent infectieux, comme le Gomori-Grocott, ou le Ziehl.

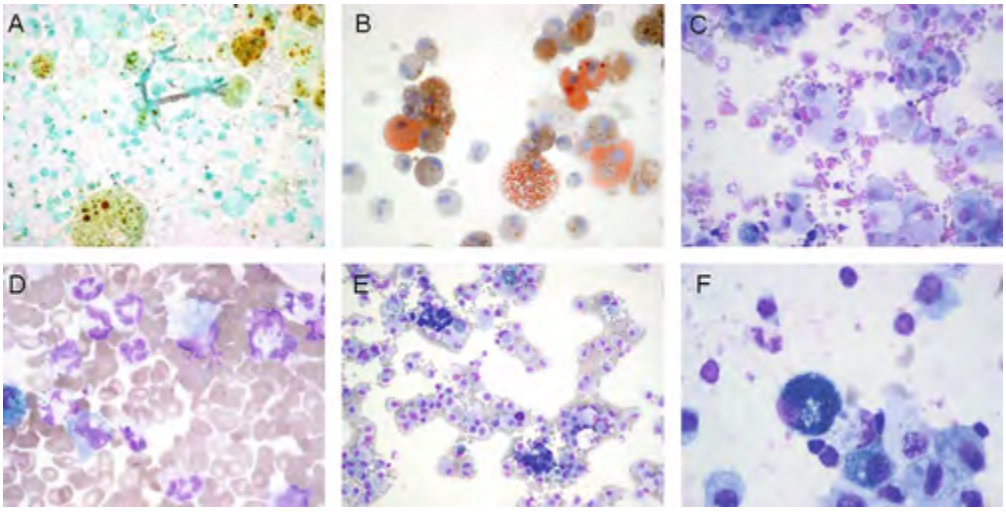


FIG. 86.2 Photographies de lames de cytospin de LBA.

A : coloration de Grocott : filament aspergillaire caractéristique avec macrophages chargés de pigments brun-ocre d'hémosidérine (X40)
B : coloration Oil RedO : mise en évidence des particules lipidiques dans le cytoplasme des macrophages de couleur orange dans le cadre d'un syndrome thoracique aigu (X100)
C : coloration de MGG nombreux polynucléaires éosinophiles et neutrophiles dans le cadre d'une pneumopathie d'hypersensibilité (X40)
D : coloration de MGG : présence de bacilles intracellulaires dans des polynucléaires dans le cadre d'une pneumopathie bactérienne nosocomiale (X100)
E : coloration de MGG : présence de 2 amas de cellules tumorales évocatrices d'adénocarcinome (X20)
F : coloration de MGG : présence d'une substance amorphe sous forme de débris extracellulaires faiblement colorés au MGG dans le cadre d'une lipoprotéinose idiopathique (X100)

En cas de lymphocytose (lymphocytes > 10 %) une étude immunophénotypique par cytométrie en flux peut être effectuée pour orienter le diagnostic, marquages CD3, CD4, CD8 et quelques fois CD19. Dans le même registre, une recherche de clonalité notamment B peut être effectuée sur le LBA dans l'hypothèse d'une prolifération lymphomateuse [48].

L'analyse minéralogique permet de détecter des fibres de verre, des fibres d'amiante, du talc voire de particules de silice. Elle est au mieux réalisée dans des laboratoires spécialisés et dans ce cas, il est indispensable de recueillir directement un échantillon sur un milieu dédié fourni par le laboratoire, en général du formol dépoussiéré.

L'analyse microbiologique (tableau 86.3) est effectuée tout d'abord par un examen direct utilisant une coloration de Gram pour les agents bactériens. Cet examen direct peut être associé à la recherche de germes intracellulaires. Un pourcentage de 7 % de cellules infectées est considéré comme seuil pour un diagnostic de pneumopathie infectieuse. Pour les autres microorganismes, d'autres colorations peuvent être effectuées : Ziehl-Nielsen pour les mycobactéries, Gomori-Grocott pour les champignons, bleu de toluidine, etc.

Tableau 86.3

Techniques utilisées dans le liquide de LBA pour le diagnostic de pathologie infectieuse.

Agent infectieux	Coloration	Cultures particulières	Autres techniques
Bactéries	Gram MGG Wright-Giemsa	Gélose chocolat Gélose au sang	
Légionelle		Culture sur BCYEa	Antigène légionelle
Actinomyces/*Nocardia*	Argentique	Culture	
Mycobactéries	Ziehl Neelson	Milieu sélectif	PCR mycobactérie
Mycoses	Grocott Gram PAS	Cultures	
Aspergillus			Antigène soluble
Pneumocystis jirovecii	Grocott		PCR PCJ
Virus	Papanicolaou Wright-Giemsa	Culture	IFluorescence directe PCR IFluorescence indirecte

Seule la culture bactérienne quantitative du LBA est une technique validée pour le diagnostic de pneumopathies bactériennes avec un seuil évalué à 10^5 cfu/mL. Des techniques PCR ont été développées ces dernières années, notamment pour les infections virales ou à germes atypiques et peuvent être réalisées dans le liquide de LBA, sans qu'on connaisse les caractéristiques exactes de ces tests dans la pathologie pulmonaire infectieuse.

Grandes indications du LBA

Pneumopathies infectieuses

Pneumopathies communautaires

Il n'y a pas de recommandation de prélèvement systématique des pneumopathies communautaires dont le traitement antibiotique est la plupart du temps empirique. Il est quelquefois pratiqué lorsque des germes inhabituels sont suspectés soit sur des terrains particuliers soit du fait d'évolution particulière.

Pneumopathies nosocomiales/acquises sous ventilateur

La culture quantitative du liquide de LBA est une des techniques qui a été les mieux évaluées dans le diagnostic des pneumopathies nosocomiales. Cette technique est en compétition avec d'autres techniques également évaluées : prélèvement distal protégé, brosse dite de Wimberley ou aspiration bronchique qui peuvent être réalisés quelquefois sans endoscopie bronchique.

Le seuil retenu pour le diagnostic de pneumopathie bactérienne chez les patients suspects de pneumopathie nosocomiale est de 10^5 cfu/mL. L'examen direct du LBA est également un examen intéressant car il peut retrouver, après coloration de Gram, des germes. Certains auteurs ont proposé également que la détection de germes intracellulaires (seuil évalué à 7 % des cellules dans une étude) est un argument pour un diagnostic de pneumopathie nosocomiale [10].

Pneumopathies chez l'immunodéprimé

Au cours de ces dernières années, des techniques nouvelles de détection des microorganismes ont permis de mieux utiliser des prélèvements non invasifs : sériques et urinaires pour les antigènes, aspirations nasopharyngées pour la détection de virus respiratoires, germes atypiques, expectoration pour la détection de germes et de champignon. Une étude a montré indirectement que la rentabilité des prélèvements non invasifs est proche de la rentabilité du LBA chez des patients d'onco-hématologie [3]. Cependant, la fibroscopie avec LBA reste plus performante dans les infections à *Pneumocystis jirovecii* et permet souvent d'évoquer un diagnostic non infectieux chez ces patients.

Pneumopathies infiltratives diffuses

Le LBA est un outil d'un apport indiscutable dans la démarche des pathologies infiltratives aiguës. Selon la formule cytologique, on retient comme classification les alvéolites macrophagiques, à polynucléaires neutrophiles, éosinophiles ou lymphocytaires (tableau 86.5).

Tableau 86.4

Valeurs normales des éléments cellulaires du LBA chez un patient non ventilé invasivement.

	Non-fumeurs		Fumeurs	
	Numération (10^3/mL)	p. 100	Numération (10^3/mL)	p. 100
Cellules	129 ± 20	85 ± 2	418 ± 45	93 ± 0,1
Macrophages alvéolaires	99 ± 8	12 ± 1	390 ± 43	5 ± 0,1
Cellules lymphocytaires	15 ± 3	2 ± 0,1	17 ± 3	2 ± 0,2
Polynucléaires neutrophiles	1 + 0,001	0,2 ± 0,1	8 ± 2	0,6 ± 0,1
Polynucléaires éosinophiles	0,2 ± 0,01		3 ± 0,9	

Tableau 86.5

Principales étiologies des pneumopathies infiltrantes aiguës suivant la formule cytologique du LBA.

Lymphocytaire > 15	Éosinophiles > 25 %	Neutrophiles > 10 %	Panachée
Pneumopathies d'hypersensibilité Pneumopathies médicamenteuses Pneumopathies infectieuses (virales, atypiques)	Pneumopathies médicamenteuses Infections fungiques, parasitaires Pneumopathies éosinophiliques aiguës	Toute cause d'ALI	Pneumopathies virales, atypiques Pneumopathies médicamenteuses Pneumopathie organisée aiguë Cancer

Pneumopathies médicamenteuses

Les pneumopathies médicamenteuses sont une étiologie relativement fréquente des atteintes pulmonaires aiguës. Le LBA n'apportera pas de diagnostic mais apportera sa contribution dans un faisceau d'arguments supplémentaires dans la présomption d'imputabilité du médicament. La formule du LBA est variable suivant le type de drogue et de réaction et la liste des médicaments est facilement consultable sur le site pneumotox® (cf. chapitre XXX).

Pathologies tumorales/Lymphangites carcinomateuses

La présence de cellules tumorales permet de confirmer le diagnostic de tumeur, voire d'adénocarcinome ou de carcinome épidermoïde si les caractéristiques cytologiques sont évocatrices. Les techniques d'immununocytochimie, quand elles sont disponibles, peuvent permettre de confirmer la présence d'une expression de cytokératine en faveur de la nature carcinomateuse en cas de prolifération peu différenciée. L'expression de TTF1, quand elle existe, permet d'affirmer l'origine bronchopulmonaire (technique moins sensible que sur les coupes histologiques de prélèvements inclus en paraffine) ; le marquage CD56 peut, quant à lui, confirmer l'hypothèse d'un carcinome neuroendocrine à petites cellules. De même, il est possible de réaliser des analyses moléculaires à la recherche d'anomalies onco-moléculaires/biomarqueurs si le pourcentage de cellules tumorales est supérieur ou égal à 10 ou 15 %.

Cependant, dans la plupart des cas, la nature exacte des cellules tumorales est difficile à déterminer de façon précise, ce qui nécessite le recours à des prélèvements biopsiques.

Une grande difficulté pour le cytologiste est la présence de cellules épithéliales alvéolaires desquamatives, observées au cours des atteintes pulmonaire aiguës, et qui peuvent être de diagnostic différentiel difficile avec les cellules adéno-carcinomateuses [5]. Ceci implique l'importance des informations qui doivent être données par le réanimateur au cytopathologiste.

Pneumopathies interstitielles aiguës idiopathiques

Cette entité clinique rare (moins de 200 patients décrits dans la littérature) fait partie des étiologies des « imitateurs » de SDRA [37]. C'est un diagnostic d'élimination après avoir recherché toutes les causes étiologiques possibles. Le LBA ne donne pas une formule particulière mais permet, couplé à un bilan étiologique complet négatif, d'éliminer d'autres causes. Les données tomodensitométriques retrouvant un aspect de fibrose rapidement évolutif orienteront vers ce diagnostic. La biopsie pulmonaire confirmera la présence d'une atteinte alvéolaire diffuse mais n'est pas toujours réalisable dans ce contexte.

Hémorragie intra-alvéolaire

Le LBA est l'examen de référence pour le diagnostic positif d'hémorragie intra-alvéolaire. Outre la description des sécrétions au cours de l'endoscopie, retrouvant une concentration progressive du sang dans le surnageant des seringues de LBA. La coloration de Perls permet de calculer le pourcentage de sidérophages au sein des macrophages. Un taux supérieur à 10 % de sidérophages ou un score de Golde (intensité de la coloration 0 à 4 multipliée par le nombre de cellules positives pour chacune des intensités sur 100 cellules au total, score de 0 à 400) supérieur à 100 permet de confirmer le diagnostic d'hémorragie intra-alvéolaire.

La détection des sidérophages peut être mise en défaut si l'hémorragie est survenue en moins de 3 jours.

Pneumopathie éosinophilique aiguë

Le LBA est primordial pour le diagnostic de pneumopathie aiguë à éosinophiles, défini par un taux d'éosinophiles dans le LBA supérieur ou égal à 25 % et volontiers associé à une hyperéosinophilie sanguine [2]. L'anamnèse est essentielle pour orienter le diagnostic, en recherchant notamment une origine parasitaire (syndrome de Löffler, syndrome de *larva migrans*, poumon éosinophilique tropical) ou médicamenteuse. Avant de retenir le diagnostic de pneumonie aiguë à éosinophiles idiopathique, il conviendra d'éliminer une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg et Strauss associant classiquement un asthme, des infiltrats pulmonaires, une hyperéosinophilie sanguine et des lésions de vascularité nécrosante) avec notamment une recherche d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), une hémopathie myéloïde ou lymphoïde sous-jacente (recherche de transcrits FIP1L1-PDGFRa, JAK2, bcr-abl) ou un syndrome d'hyperéosinophilie essentielle (recherche d'autres manifestations systémiques notamment cardiaque ou neurologique). Même dans ces formes les plus sévères, la pneumonie aiguë à éosinophile se caractérise par une corticosensibilité spectaculaire et l'absence de récidive.

Cas particuliers

Pneumopathies dues à la présence de substances organiques

La protéinose alvéolaire est une pathologie rare liée à l'accumulation de liquide de surfactant dans l'alvéole. Les formes idiopathiques évoluent habituellement sur plusieurs années et entraînent rarement des tableaux d'IRA mais cette éventualité est possible dans les formes secondaires. L'examen tomodensitométrique oriente fortement le diagnostic en retrouvant un comblement des espaces alvéolaires respectant l'architecture du poumon profond. Un aspect de *crazy paving* est très évocateur de cette pathologie. Le LBA recueille le matériel lipo-protéinacé accumulé dans les alvéoles. L'aspect macroscopique du LBA est déjà évocateur avec un aspect blanchâtre, qui sédimente doucement au fond du tube. L'analyse en microscopie optique retrouve une accumulation d'une substance extracellulaire qui fixe la coloration PAS. Le diagnostic peut être confirmé par une analyse en microscopie électronique retrouvant les précurseurs de surfactant [34].

Les pneumopathies lipidiques peuvent être diagnostiquées par le LBA. La détection de graisse par la coloration Oil RedO dans les macrophages alvéolaires voire les polynucléaires neutrophiles dans les formes massives permettent de faire le diagnostic de pneumopathies lipidiques dans le cadre de pneumopathies d'inhalation, embolies graisseuses post-traumatiques ou dans le cadre des syndromes thoraciques aigus de patients drépanocytaires [11, 17]. Il faut prévenir au préalable le laboratoire de cytologie pour la détection de graisse afin de prévoir des lames supplémentaires.

Pneumopathies aiguës dues à des particules anorganiques

L'examen en microscopie optique du liquide de LBA permet de détecter des particules anorganiques : silicone que l'on peut observer lors des pneumopathies aiguës toxiques secondaires à des injections sous cutanées ou à la mobilisation brutale d'injections anciennes [9]. D'exceptionnelles silicoses aiguës dues à des empoussiérages massifs (fabriques de jeans) ont été rapportées dans la littérature [1]. Enfin des pneumopathies hypoxémiantes sévères dues aux particules de talc, utilisées lors des abrasions pleurales ont

été rapportées dans la littérature anglo-saxonne, du fait de l'utilisation d'un talc très fin avec un probable passage systémique [6].

Références

[1] Akgun M., Araz O., Akkurt I., et al. An epidemic of silicosis among former denim sandblasters. *Eur Respir J.* 2008;32:1295–1303.

[2] Allen J. Acute eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27:142–147.

[3] Azoulay E., Mokart D., Lambert J., et al. Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure : randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:1038–1046.

[4] Bajwa M.K., Henein S., Kamholz S.L. Fiberoptic bronchoscopy in the presence of space occupying intracranial lesions. *Chest.* 1993;104:101–103.

[5] Biyoudi-Vouenze R., Tazi A., Hance A.J., et al. Abnormal epithelial cells recovered by bronchoalveolar lavage : are they malignant? *Am Rev Respir Dis.* 1990;142:686–690.

[6] Bouchama A., Chastre J., Gaudichet A., et al. Acute pneumonitis with bilateral pleural effusion after talc pleurodesis. *Chest.* 1984;86:795–797.

[7] Boyd M., Chatterjee A., Chiles C., et al. Tracheobronchial foreign body aspiration in adults. *South Med J.* 2009;102:171–174.

[8] Chalumeau-Lemoine L., Stoclin A., Billard V., et al. Flexible fiberoptic bronchoscopy and remifentanil target-controlled infusion in ICU : a preliminary study. *Intensive Care Med.* 2013;39:53–58.

[9] Chastre J., Brun P., Soler P., et al. Acute and latent pneumonitis after subcutaneous injections of silicone in transsexual men. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:236–240.

[10] Chastre J., Fagon J.Y., Bornet-Lecso M., et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:231–240.

[11] Chastre J., Fagon J.Y., Soler P., et al. Bronchoalveolar lavage for rapid diagnosis of the fat embolism syndrome in trauma patients. *Ann Intern Med.* 1990;113:583–588.

[12] Clouzeau B., Bui H.-N., Guilhon E., et al. Fiberoptic bronchoscopy under noninvasive ventilation and propofol target-controlled infusion in hypoxemic patients. *Intensive Care Med.* 2011;37:1969–1975.

[13] Cracco C., Fartoukh M., Prodanovic H., et al. Safety of performing fiberoptic bronchoscopy in critically ill hypoxemic patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2013;39:45–52.

[14] De Prost N., Mekontso-Dessap A., Valeyrie-Allanore L., et al. Acute respiratory failure in patients with toxic epidermal necrolysis : clinical features and factors associated with mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2014;42:118–128.

[15] Du Rand I.A., Blaikley J., Booton R., et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults : accredited by NICE. *Thorax.* 2013;68(Suppl 1):i1–i44.

[16] Ford H.R., Gardner M.J., Lynch J.M. Laryngotracheal disruption from blunt pediatric neck injuries : impact of early recognition and intervention on outcome. *J Pediatr Surg.* 1995;30:331–333.

[17] Godeau B., Schaeffer A., Bachir D., et al. Bronchoalveolar lavage in adult sickle cell patients with acute chest syndrome : value for diagnostic assessment of fat embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1691–1696.

[18] Grendelmeier P., Tamm M., Pflimlin E., et al. Propofol sédation for flexible bronchoscopy : a randomised, noninferiority trial. *Eur Respir J.* 2014;43:591–601.

[19] Grosu H.B., Morice R.C., Sarkiss M., et al. Safety of Flexible Bronchoscopy, Rigid Bronchoscopy, and Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Patients with Malignant Space-Occupying Brain Lesions. *Chest.* 2014;doi:10.1378/chest.14-1704.

[20] Hilbert G., Gruson D., Vargas F., et al. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage via the laryngeal mask airway in high-risk hypoxemic immunosuppressed patients. *Crit Care Med.* 2001;29:249–255.

[21] Hsia D.W., Ghori U.K., Musani A.I. Percutaneous dilational tracheostomy. *Clin Chest Med.* 2013;34:515–526.

[22] Ikeda S., Yanai N., Ishikawa S. Flexible bronchofiberscope. *Keio J. Med.* (17):1968;1–16.

[23] Jaworski A., Goldberg S.K., Walkenstein M.D., et al. Utility of immediate postlobectomy fiberoptic bronchoscopy in preventing atelectasis. *Chest.* 1988;94:38–43.

[24] Jolliet P., Chevrolet J.C. Bronchoscopy in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1992;18:160–169.

[25] Kerwin A.J., Croce M.A., Timmons S.D., et al. Effects of fiberoptic bronchoscopy on intracranial pressure in patients with brain injury : a prospective clinical study. *J Trauma.* 2000;48:878–882.

[26] Kiser A.C., O'Brien S.M., Detterbeck F.C. Blunt tracheobronchial injuries : treatment and outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:2059–2065.
[27] Klein U., Karzai W., Bloos F., et al. Role of fiberoptic bronchoscopy in conjunction with the use of double-lumen tubes for thoracic anesthesia : a prospective study. *Anesthesiology.* 1998;88:346–350.
[28] Lawson R.W., Peters J.I., Shelledy D.C. Effects of fiberoptic bronchoscopy during mechanical ventilation in a lung model. *Chest.* 2000;118:824–831.
[29] Lebargy F., Wolkenstein P., Gisselbrecht M., et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis : aprospective clinical study. *Intensive Care Med.* 1997;23:1237–1244.
[30] Lindholm C.E., Ollman B., Snyder J.V., et al. Cardiorespiratory effects of flexible fiberoptic bronchoscopy in critically ill patients. *Chest.* 1978;74:362–368.
[31] Marini J.J., Pierson D.J., Hudson L.D. Acute lobar atelectasis : a prospective comparison of fiberoptic bronchoscopy and respiratory therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119:971–978.
[32] Matot I., Kramer M.R., Glantz L., et al. Myocardial ischemia in sedated patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. *Chest.* 1997;112:1454–1458.
[33] Matsushima Y., Jones R.L., King E.G., et al. Alterations in pulmonary mechanics and gas exchange during routine fiberoptic bronchoscopy. *Chest.* 1984;86:184–188.
[34] Mikami T., Yamamoto Y., Yokoyama M., et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis.: diagnosis using routinely processed smears of bronchoalveolar fluid. *J Clin Pathol.* 1997;50:981–984.
[35] Meduri G.U., Chastre J. The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator associated pneumonia. *Chest.* 1992;102:557S–564S.
[36] Montravers P., Gauzit R., Dombret M.C., et al. Cardiopulmonary effects of bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Chest.* 1993;104:1541–1547.
[37] Mukhopadhyay S., Parambil J.G. Acute interstitial pneumonia (AIP): relationship to Hamman-Rich syndrome, diffuse alveolar damage (DAD), and acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33:476–485.
[38] O'Brien J.D., Ettinger N.A., Shevlin D., et al. Safety and yield of transbronchial biopsy in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 1997;25:440–446.
[39] Papazian L., Colt H.G., Scemama F., et al. Effects of consecutive protected specimen brushing and bronchoalveolar lavage on gas exchange and hemodynamics in ventilated patients. *Chest.* 1993;104:1548–1552.
[40] Paraschiv M. Iatrogenic tracheobronchial rupture. *J Med Life.* 2014;7:343–348.
[41] Pue C.A., Pacht E.R. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest.* 1995;107:430–432.
[42] Simon M., Braune S., Frings D., et al. High-flow nasal cannula oxygen versus non-invasive ventilation in patients with acute hypoxaemic respiratory failure undergoing flexible bronchoscopy--a prospective randomised trial. *Crit Care Med.* 2014;18:712.
[43] Smyth C.M., Stead R.J. Survey of flexible fibreoptic bronchoscopy in the United Kingdom. *Eur Respir J.* 2002;19:458–463.
[44] Steinberg K.P., Mitchell D.R., Maunder R.J., et al. Safety of bronchoalveolar lavage in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:556–561.
[45] Suratt P.M., Smiddy J.F., Gruber B. Deaths and complications associated with fiberoptic bronchoscopy. *Chest.* 1976;69:747–751.
[46] Trouillet J.L., Guiguet M., Gibert C., et al. Fiberoptic bronchoscopy in ventilated patients. Evaluation of cardiopulmonary risk under midazolam sédation. *Chest.* 1990;97:927–933.
[47] Turner J.S., Willcox P.A., Hayhurst M.D., et al. Fiberoptic bronchoscopy in the intensive care unit--a prospective study of 147 procedures in 107 patients. *Crit Care Med.* 1994;22(259):264.
[48] Zompi S., Couderc L.-J., Cadranel J., et al. Clonality analysis of alveolar B lymphocytes contributes to the diagnostic strategy in clinical suspicion of pulmonary lymphoma. *Blood.* 2004;103:3208–3215.

CHAPITRE 87

Endoscopie bronchique interventionnelle

M. Thumerel; H. Rozé; J.-F. Velly; J. Jougon

Introduction

L'endoscopie bronchique interventionnelle fait appel aux techniques de bronchoscopie souple (BS) et rigide (BR). Elle permet de traiter la trachée, les bronches principales et les troncs intermédiaires. Les possibilités thérapeutiques du bronchoscope sont liées à la largeur de son canal opérateur qui permet de faire passer du matériel permettant essentiellement de désobstruer les voies aériennes proximales en utilisant entre autres des pinces, du laser et des prothèses. Dans ce chapitre, nous exposons les problématiques que l'on peut rencontrer en réanimation, pour lesquelles l'endoscopie interventionnelle peut être salvatrice. Elle utilise des techniques et des matériaux nouveaux, apportant des renseignements ou solutions supplémentaires. Nous les résumons ici avec leurs indications appliquées aux patients de réanimation.

La première endoscopie trachéobronchique rapportée date de 1897 et est réalisée par Killian en Allemagne pour l'ablation d'un corps étranger, grâce à un œsophagoscope rigide. C'est aussi en 1897 que Chevalier Jackson, aux États-Unis, présente l'ensemble de l'instrumentation pour la réalisation de la bronchoscopie au tube rigide. Jusqu'aux années 1970, l'exploration endoscopique de l'arbre trachéobronchique ne pouvait être effectuée que par endoscopie rigide. La tuberculose et ses complications bronchiques allaient contribuer au développement de la technique. En 1967, au Japon, Shigeto Ikeda [1] présente le premier endoscope souple appelé fibroscope bronchique. Cela signe le déclin annoncé du bronchoscope rigide, sauf dans certains centres européens qui ont persévéré et contribué au développement de l'endoscopie interventionnelle. À Marseille, Jean-François Dumon [2] confectionne des ancillaires dédiés, en élaborant une protocolisation des techniques et en créant des prothèses spécifiques. Alors que la réalisation d'une bronchoscopie au tube rigide nécessite une anesthésie générale avec curarisation, l'utilisation de l'endoscope flexible (fibroscope) peut se faire sous anesthésie locale et sédation minime. Ces deux techniques sont cependant complémentaires : si l'endoscopie flexible se caractérise par sa facilité d'utilisation, la possibilité d'exploration plus distale de l'arbre bronchique eu égard à la plus petite taille des optiques et aux possibilités d'orientation multiplanaire, la réalisation de manœuvres endoscopiques interventionnelles avancées nécessite des canaux opérateurs de diamètre beaucoup plus important, tels que ne le permet que le bronchoscope rigide. L'utilisation simultanée du bronchoscope rigide et du fibroscope peut d'ailleurs parfois être utile lors d'une procédure d'endoscopie interventionnelle. À l'avenir, avec la miniaturisation des caméras et l'utilisation de l'image numérique à très haute définition, on peut prévoir une plus grande utilisation des fibroscopes numériques, voire à usage unique [3], au détriment des fibroscopes à fibre optique actuellement utilisés. Concernant la bronchoscopie rigide, son utilisation devrait continuer à décroître, sans s'interrompre totalement, avec le développement de matériel (pinces, prothèses) utilisable par le fibroscope.

Bronchoscopies

Bronchoscopie souple (BS)

Elle fait appel à deux types de fibroscopes.

Le fibroscope « standard » est un tube flexible, béquillable à l'extrémité jusqu'à 90°, muni d'un canal opérateur étroit, à vision oculaire ou à retransmission sur écran (vidéo-endoscope). Les diamètres externes des fibroscopes vont de 3 à 6 mm. Le gain en finesse du fibroscope (de petit diamètre) se fait au détriment du champ de vision offert et de l'étroitesse, voire l'absence de canal opérateur. Son utilisation nécessite au

minimum un branchement sur une source de lumière froide dans sa version oculaire. Une caméra peut être raccordée à l'optique du fibroscope pour une transmission sur écran. Dans le cas du vidéo-endoscope, une caméra CCD est montée à l'extrémité de l'endoscope et l'image est transmise directement sur le moniteur dédié. Pour ces deux systèmes visuels, on aura recours à une colonne vidéo, certes plus encombrante, mais permettant la vision sur écran et donc une meilleure compréhension par tous les acteurs des gestes réalisés.

L'écho-endoscope permet la réalisation de biopsies transbronchiques échoguidées (EBUS), essentiellement sur des tumeurs paratrachéales et hilaires suspectes d'envahissement néoplasique.

La BS peut se faire sans anesthésie générale, par voie préférentiellement nasale sur des patients vigiles non intubés (avec oxygénothérapie ou ventilation non invasive) après anesthésie locale ORL et trachéale. Chez les patients avec obstruction nasale ou intubés en buccal, il est primordial d'utiliser un cale-dents autour de la sonde pour éviter tout risque de morsure du BS. Dans tous les cas, une préoxygénation est effectuée en augmentant la FiO_2 à 100 %. Chez le patient intubé, ventilé avec une dysfonction respiratoire, un approfondissement de la sédation et de l'analgésie, parfois associé à une curarisation, peut être utile pour maintenir une interaction patient-ventilateur correcte et éviter la toux ou un bronchospasme. Pendant la procédure, le rapport des surfaces des sections du fibroscope et de la sonde d'intubation rend compte du degré d'obstruction. Le diamètre interne de la sonde d'intubation est donc primordial et il faut utiliser des sondes de taille 7 au minimum. On utilise préférentiellement un mode de ventilation contrôlé en volume afin de garantir celui-ci. La valeur de pression maximale autorisée sur la valve d'échappement est augmentée, car la pression de crête générée se situe essentiellement dans les tuyaux de ventilation. Il faut monitorer le volume courant expiré qui peut aussi être diminué du fait de fuites importantes (aspiration par le BS ou fistule bronchopleurale). Enfin, l'expiration passive peut être limitée de manière importante, du fait de l'obstruction du BS ou de la pathologie sous-jacente, et créer une pression expiratoire positive intrinsèque plus ou moins importante. La fréquence respiratoire, le volume courant et le temps inspiratoire peuvent être diminués en tolérant une hypercapnie pendant la procédure. Les valeurs du CO_2 expiré, du fait de l'obstruction et parfois des pathologies pulmonaires sous-jacentes, ne sont souvent pas représentatives de la $PaCO_2$. La tolérance de cette hyperinflation dynamique dépend du risque de barotraumatisme (on surveillera la pression de plateau en l'absence de fuites) et d'hypotension due à la diminution du retour veineux et à l'augmentation de l'impédance à l'éjection du ventricule droit.

La poignée du BS comporte un bouton pour aspiration intermittente ou continue et l'orifice proximal du canal opérateur qui permet le passage des instruments ou l'instillation de fluide. Le choix des instruments et des matériaux utilisés dépendra du diamètre du canal opérateur. Gardons à l'esprit que le canal opérateur est le même que le canal aspiratif, ce qui explique l'apparition de sécrétions après introduction d'instruments en distalité et une perte d'aspiration. Cela peut gêner la vision et l'utilisation des instruments, voire nécessiter une sortie du fibroscope pour nettoyage de son extrémité distale et du canal opérateur avant réintroduction.

Les possibilités d'exploration trachéale et paratrachéale par vision directe ou par ultrasons (US) dépendent de la position de la sonde d'intubation, ce qui peut nécessiter le retrait de celle-ci sous contrôle endoscopique pour une analyse trachéale complète. Lors de l'utilisation de l'endoscope, il faut maintenir celui-ci sans plicature pour éviter d'abîmer les fibres optiques. La BS est généralement réalisable en secteur de réanimation, sous réserve de l'encombrement de la colonne vidéo et de la disponibilité des instruments, ce qui apparaît moins évident pour la BR.

Bronchoscopie rigide

Description et utilisation du bronchoscope rigide

On utilise des tubes droits, rigides, creux, de diamètres variés, avec soit des ouvertures latérales en distalité (« tube ouvert ») pour une utilisation bronchique sélective autorisant la ventilation controlatérale, soit fermés sur le côté (« tube fermé ») pour une utilisation trachéale haute évitant ainsi les fuites d'air au niveau laryngé (Fig. 87.1).



FIG. 87.1 **Bronchoscope rigide.**

Le bronchoscope rigide est alimenté par une source de lumière froide grâce à un raccord en Y permettant l'éclairage simultané au bout du bronchoscope rigide et au bout de l'optique. La vision est obtenue grâce à une optique rigide utilisée en vision oculaire directe ou par retransmission sur une colonne vidéo. Certaines optiques sont inclinées à 30 et 45 degrés pour permettre une vision latérale plus aisée. Grâce à un branchement latéral sur la partie proximale du bronchoscope rigide, la ventilation du patient est possible et nécessaire, compte tenu de l'anesthésie générale requise pour cette procédure. Le plus souvent, on a recours à une curarisation du patient pendant le geste pour faciliter les manœuvres de franchissement glottique. Ce franchissement a lieu après introduction du bronchoscope rigide par la bouche, subluxation antérieure de la glotte permettant la vision des cordes vocales en prenant appui sur le pouce de l'opérateur (on peut s'aider d'un cale-dents pour protéger l'arcade dentaire supérieure) avant introduction du bronchoscope. L'assistant vérifie l'absence de pincement des lèvres entre le bronchoscope et les arcades dentaires (Fig. 87.2).



FIG. 87.2 **Introduction d'un bronchoscope rigide sous anesthésie.**

La ventilation doit composer avec d'une part l'encombrement des optiques et instruments introduits dans la lumière du tube, et d'autre part les fuites aériques au niveau laryngé et au niveau de l'embout proximal du bronchoscope. Il n'y a pas de ballonnet permettant de faire l'étanchéité ; par conséquent, la ventilation va se faire avec des fuites importantes. Elle va nécessiter un ballon d'oxygénation valvé à hauts débits d'air et d'oxygène (jusqu'à 50 L/min). Afin de diminuer les fuites laryngées, on peut avoir recours à une compression cervicale du cartilage thyroïde ainsi qu'à une fermeture buccale manuelle autour du bronchoscope.

Avant d'envisager une BR, on vérifiera que le patient a une ouverture de bouche et une extension cervicale suffisantes pour l'introduction du bronchoscope rigide (ce qui peut poser problème chez les patients opérés ou ayant bénéficié de radiothérapie de la face et/ou du cou). Pour les patients présentant une trachéostomie, il existe des bronchoscopes rigides de longueur inférieure, même si on peut tout à fait utiliser les BR classiques.

En cas d'introductions répétées du bronchoscope rigide ou d'utilisation de source de chaleur à proximité du larynx, il faudra se méfier d'un œdème laryngé possible sous 24 h après extubation.

Il existe une tendance à vouloir remplacer la BR par la BS, plus simple d'utilisation, sans toutefois y parvenir. La BR reste le meilleur moyen de désobstruction rapide et efficace des lésions trachéobronchiques proximales (jusqu'à l'origine des lobaires). Tout centre hospitalier traitant de pathologie tumorale thoracique doit disposer d'un centre référent en bronchoscopie rigide. La bronchoscopie nécessite un compte-rendu [4].

Indications d'endoscopie bronchique interventionnelle en réanimation

Les principales indications de l'endoscopie interventionnelle en réanimation concernent :

- la désobstruction trachéobronchique, qu'elle soit tumorale, inflammatoire ou liée à un corps étranger inhalé ;
- plus rarement, pour tenter de stopper une hémoptysie ou comme aide au diagnostic avec la réalisation de biopsies.

Désobstruction trachéobronchique

Quel qu'en soit le mécanisme (tumeur, corps étranger, sténose, caillot, etc.), l'obstruction trachéobronchique constitue la principale indication d'endoscopie interventionnelle du patient de réanimation. Le principe commun est la nécessité d'une réanimation pour support ventilatoire chez un patient en insuffisance respiratoire décompensée. Le support ventilatoire peut être varié (oxygénothérapie à haut débit, ventilation non invasive, intubation naso- ou orotrachéale, trachéotomie, trachéostomie, etc.) ; il est primordial de garder à l'esprit qu'une décision d'endoscopie interventionnelle pour désobstruction va nécessiter le plus souvent une anesthésie générale pour une BR. Une obstruction trachéobronchique au stade de l'insuffisance respiratoire est souvent accompagnée d'un encombrement distal majeur. L'endoscopiste doit donc toiletter en premier l'arbre bronchique pour améliorer les paramètres gazométriques avant de commencer les gestes interventionnels.

Il nous apparaît important de différencier les étiologies, compte tenu de terrains cliniques différents.

Corps étranger (CE)

Le BR va permettre l'ablation du corps étranger à la pince à travers le canal opérateur. Il existe différents types de pinces en termes de taille et de crochet pour attraper le CE (crocodile, cacahouète, etc.).

Les cas classiques de CE nécessitant une réanimation sont :

- l'enclavement sous-glottique (manœuvres d'expulsion inefficaces) réalisant un tableau de détresse respiratoire aiguë dans un contexte de syndrome de pénétration. Il va nécessiter une BR, avec potentiellement la réalisation d'une trachéotomie d'urgence au préalable en cas de non-ventilation. Le plus souvent, l'intubation du patient permet d'assurer au minimum une ventilation unipulmonaire en poussant le CE dans la bronche souche droite permettant de rétablir une oxygénation (sous réserve de CE n'obstruant pas tout l'arbre trachéobronchique, tels que de la boue, des grains de maïs, etc.). Dans le cas d'obstruction bilatérale, l'hypoxie sévère est réversible, soit par un accès très rapide à la BR, soit par une oxygénation avec une Extra-Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) veino-veineuse avant la BR.
- les CE survenant sur un terrain fragilisé (Bronchopathie chronique, insuffisant respiratoire chronique) peuvent faire décompenser rapidement une situation précaire. Leur ablation résout le problème. Il est parfois possible que le CE soit présent depuis longtemps et explique une atélectasie traînante, une surinfection d'aval gênant le retour à la normale.

Tumeurs endobronchiques

Elles peuvent être bénignes ou malignes, primitives ou secondaires (ganglionnaire, trachéale, œsophagienne, thyroïdienne, etc.), responsables d'une obstruction aiguë ou chronique avec ou sans complication d'aval. Il est important d'obtenir rapidement des informations sur le terrain du patient (souvent fragile), sur le pronostic de la maladie cancéreuse et sur les possibilités de reperméabilisation. On se fiera surtout au dernier scanner thoracique réalisé pour juger des possibilités de reperméabilisation trachéobronchique. Si celui-ci n'est pas fait ou disponible, il est important d'en réaliser un nouveau avec injection de produit de contraste si possible. En effet, si le scanner laisse entrevoir une possibilité de reperméabilisation bronchique (sous réserve d'une vascularisation pulmonaire) et donc une meilleure oxygénation, il faut proposer l'endoscopie interventionnelle, quelles que soient finalement les comorbidités du patient (hormis peut-être une situation palliative désespérée clairement étiquetée). Dans la pratique, ces désobstructions s'adressent à des patients porteurs de néoplasie évoluée devant laquelle l'équipe ne

connaît pas forcément le mauvais pronostic à l'admission [5]. La présentation clinique classique est celle d'une détresse respiratoire très stressante pour le patient et sa famille. En dehors de situations critiques, on prendra soin d'arrêter une anticoagulation curative ou une anti-agrégation avant le geste (arrêt du Plavix®, Efient®, Xarelto®, Pravadual® ; Le Kardégic® est généralement toléré).

On aura recours pour cette reperméabilisation à une BR dans la majeure partie des cas. Il faut autant que faire se peut réaliser cette BR dans une salle d'endoscopie dédiée (matériel potentiellement important à disposition). Une désobstruction est réalisée, elle peut être mécanique à la pince (risque de saignement) ou au laser (cautérise, mais nécessite une oxygénothérapie avec une $FiO_2 < 40\%$ pour ne pas enflammer les voies aériennes) (Fig. 87.3 et 87.4). Ces gestes peuvent être associés à une hémostase par électrocoagulation (possible avec une FiO_2 à 100 %).

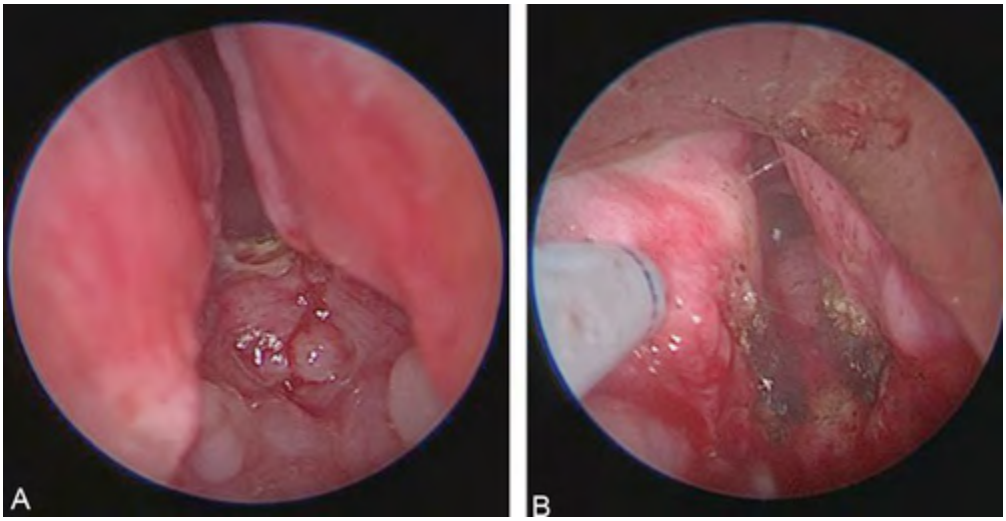


FIG. 87.3 **Désobstruction d'une sténose trachéale post-intubation par broncholaser.**

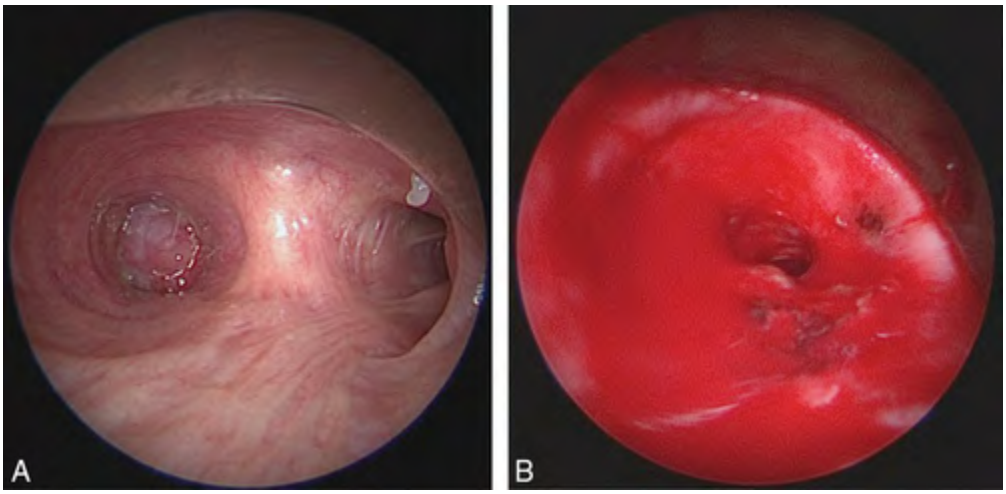


FIG. 87.4 A. Tumeur neuroendocrine endobronchique du tronc intermédiaire droit.
B. Désobstruction hémorragique au laser permettant la reperméabilisation des bronches lobaires inférieures et moyennes droites.

Ils seront suivis ou non par la pose d'une prothèse afin de maintenir un bon calibre de l'arbre trachéobronchique. Il existe différents types de prothèses : des prothèses droites pour les bronches souches essentiellement, ou en Y pour les obstructions carinaires ou du tronc intermédiaire avec reperméabilisation possible de la bronche lobaire supérieure droite (prothèse de « Oki »). Leur mise en place peut nécessiter un bronchoscope dédié avec un ancillaire spécifique. Ces prothèses peuvent être couvertes ou non, auto-

expansibles ou non, métalliques ou siliconées, recoupées pour les siliconées afin de s'adapter au mieux à l'anatomie, sur mesure. Pour les sténoses tumorales malignes, on aura recours à des prothèses couvertes afin d'éviter une sténose intraprothétique par envahissement tumoral entre des mailles non couvertes. Elles présentent comme inconvénient principal l'arrêt de la clairance mucociliaire sur toute leur hauteur, imposant une fluidification trachéobronchique régulière pour permettre au patient d'extérioriser efficacement les sécrétions d'aval ; dans le cas de patients intubés, l'humidification et la réalisation de fibro-aspirations itératives sont la règle.

La cryothérapie est réservée aux situations non urgentes, car elle nécessite l'attente de la chute d'escarre pour obtenir le recalibrage de la lumière bronchique.

Une fois la désobstruction réalisée, on procède généralement à une fibro-aspiration des sécrétions sous-jacentes à l'obstacle si celle-ci n'a pu être faite au préalable (passage du bronchoscope rigide impossible avant désobstruction). Il faut penser à faire des prélèvements bactériologiques pour documentation. Après cette aspiration, on observe théoriquement une amélioration fonctionnelle, sous réserve d'un poumon sous-jacent sain et bien vascularisé.

Si le patient est intransportable du service de réanimation (cas exceptionnel), il faudra évoquer les possibilités de gestes sous BS ou d'une BR délicate au lit du patient.

Dans certains cas, la reperméabilisation ne permet pas de sevrer le patient du support respiratoire : cas classique de la pneumopathie d'aval à traiter en conséquence ou de la pleurésie associée à drainer, voire cas plus complexe de la sténose artérielle pulmonaire néoplasique associée (poumon ventilé non perfusé) pour lequel, en fonction de l'histologie (lymphome ou carcinome bronchique à petite cellule majoritairement), on peut proposer une chimiothérapie après reperméabilisation. En cas de poumon sous-jacent non fonctionnel, le problème reste entier.

En cas de patient provenant des urgences ou d'un service d'hospitalisation conventionnelle, on s'assurera d'une possibilité de prise en charge post-endoscopie en service de réanimation, car il est possible d'assister à des difficultés respiratoires en fin de procédure.

En cas de patient intubé, la BR peut être très délicate à réaliser, à la fois en termes d'oxygénation du patient (ventilation en fuite) et en termes de possibilité thérapeutique (laser impossible si $FiO_2 > 50$ %). L'apport d'une oxygénation extracorporelle transitoire (type ECMO) pourra se discuter dans des cas exceptionnels (plaies trachéobronchiques avec contusion pulmonaire et hypoxémie sévère, etc.).

Dans le cadre de la surveillance après implantation de prothèse, il existe des risques de :

- migration prothétique, en particulier avec les prothèses siliconées ou si le patient nécessite une intubation en fin de procédure dans la prothèse (migration à l'extubation) ;
- bouchon muqueux intraprothétique, en particulier si la prothèse est couverte et longue, nécessitant une BS pour fibro-aspiration aidée par des fluidifiants (Mucofluid®, etc.) ;
- fracture de prothèse avec obstruction intraluminale, en particulier avec les prothèses métalliques pouvant occasionner des difficultés de ventilation ;
- hémoptysie sur prothèse métallique le plus souvent ;
- récidive tumorale aux extrémités de la prothèse.

Sténoses trachéales et laryngotrachéales bénignes

Le tableau clinique classique est une bradypnée laryngée pouvant être très invalidante. Congénitale (25 %) ou acquise le plus souvent après intubation (75 %), une sténose est explorée par scanner avec reconstruction et par endoscopie souple, notamment afin de préciser le degré de sténose. Le traitement est soit chirurgical par plastie ou résection-anastomose, soit endoscopique par BR en effectuant une ouverture de la sténose par laser sur trois ou quatre points puis une dilatation de la sténose.

Malacie trachéobronchique

Sujette à controverse dans notre pratique courante, l'indication n'est qu'exceptionnellement retenue même si la question est récurrente dans le cadre d'un sevrage respiratoire difficile chez un patient insuffisant respiratoire chronique porteur d'une malacie importante de l'arbre trachéobronchique. Le plus souvent, la malacie persiste en distalité de la prothèse et la symptomatologie est donc inchangée ; par contre, on rajoute le risque d'obstruction et de migration prothétique (Fig. 87.5).



FIG. 87.5 **Trachéomalacie isolée, visualisée au bronchoscope sous anesthésie générale en apnée avant pose de prothèse.**

Hémoptysie

L'hémoptysie (*cf.* chapitre 193) nécessite à un moment une endoscopie, au moins pour un bilan diagnostique et topographique endobronchique. Si l'état du patient nécessite une réanimation, une BS, voire une BR pour aspiration des caillots peut être nécessaire. La BS peut être laborieuse pour décailloter l'arbre trachéobronchique, de par le petit diamètre du canal opérateur entraînant une faible puissance d'aspiration. De plus, l'endoscope peut détacher le caillot qui faisait l'hémostase. La difficulté est majorée en cas de saignement toujours actif inondant en permanence l'optique du fibroscope et obligeant à des allers-retours répétés. Il faut parfois privilégier dans ce cas une BR qui, grâce à des sondes d'aspiration de diamètre plus important, permettra le décaillotage endobronchique. Les hémoptysies massives sont intubées le plus souvent en sélectif afin de protéger le poumon sain d'une inondation intra-alvéolaire. Lors de la BR, il ne peut pas y avoir d'étanchéité, il n'y a donc plus de protection contre l'inondation par du sang du poumon lésé. Il faut donc bien peser les conséquences de ce geste. Une fois cette aspiration réalisée, l'endoscopie permettra de réaliser un bilan diagnostique en précisant l'origine, voire la cause du saignement. Un traitement local hémostatique peut être envisagé : sérum adrénaliné à 10 %, résection tumorale endoluminale, électrocoagulation, laser, tamponnement au coton monté, prothèse couverte, etc. L'essor d'une anti-agrégation simple ou double puissante, le recours étendu à une anticoagulation curative peuvent majorer une hémoptysie et rendre l'hémostase délicate.

Les principales étiologies sont tumorales, traumatiques, vasculaires, infectieuses, inflammatoires, et le traitement se fait en conséquence.

Fistules trachéopleurales, bronchopleurales, œsobronchiques ou trachéales

Ces situations posent le problème de l'inondation endobronchique par les liquides pleuraux et œsogastriques et de la ventilation du patient (fuite d'air par la bronche en cas de fistule libre dans la cavité pleurale). Dans les suites de résection pulmonaire, un bullage excessif par le drainage thoracique, surtout s'il est accompagné d'un défaut de réexpansion pulmonaire, est fortement évocateur d'une fistule broncho- ou trachéopleurale. Le diagnostic formel est endoscopique, par fibroscopie bronchique. Cette dernière doit être réalisée par un opérateur expérimenté pour orienter le traitement : chirurgical autant que possible, en particulier dans les suites immédiates, ou endoscopique dans certains cas.

Traitement chirurgical

Il doit être le plus souvent conservateur par reprise de suture avec enfouissement par lambeau pédiculé (intercostal, péricardique, pleural, etc.).

Traitement endoscopique des fistules bronchiques

L'obturation endoscopique d'une fistule bronchique peut être effectuée par encollage, par bouchon appelé spigot, ou recouvrement par prothèse pleine. Le choix de la technique dépend de la taille de la fistule, de sa localisation terminale sur un moignon bronchique ou latérale sur une réimplantation bronchique, et de l'état des tissus environnants. Cela peut entraîner l'obstruction des voies aériennes d'aval avec l'apparition d'une atélectasie qui pourra être source de pneumopathie infectieuse.

Les fistules œsotrachéales ou bronchiques d'origine néoplasique sont devenues bien plus fréquentes que celles de réanimation liées autrefois respectivement à l'intubation et aux barotraumatismes de la ventilation non protectrice. On associe classiquement une prothèse couverte œsophagienne à une prothèse bronchique dans les cas non chirurgicaux de fistule œsotrachéale.

Procédures associées aux fistules bronchiques

Le réanimateur doit le plus rapidement possible associer une ventilation spontanée au traitement chirurgical ou endoscopique d'une fistule bronchopleurale. L'objectif étant d'obtenir une pression pleurale à nouveau négative afin de réduire la contrainte des pressions de ventilation sur la zone fistulisée traitée. Cela est parfois extrêmement difficile du fait de l'atteinte parenchymateuse sous-jacente. Il existe de nouvelles techniques d'oxygénation extracorporelle et de ventilation sans déclenchement pneumatique, qui peuvent être discutées lors du traitement de certains cas de fistules sévères afin de contrôler l'hématose sous ventilation spontanée en fuite [6].

Intubation trachéale ou sélective

Intubation nasotrachéale chez un patient vigile

Après explication donnée au patient, la technique est réalisée sous anesthésie locale et légère sédation. La sonde d'intubation est montée sur le fibroscope et bloquée sur le talon de celui-ci. La fibroscopie bronchique est alors réalisée progressivement en complétant l'anesthésie locale par le fibroscope. Après franchissement laryngé et positionnement trachéal du fibroscope, la sonde d'intubation est poussée sur le fibroscope qui sert de guide. C'est la technique d'intubation recommandée :

- en présence d'affection oropharyngée aiguë avec œdème laryngé ;
- lors d'un traumatisme laryngotrachéal dont la forme complète est constituée par la désinsertion laryngotrachéale ;
- en cas d'absence d'ouverture buccale

Guidage endoscopique d'une intubation difficile au laryngoscope

La technique décrite au paragraphe précédent est appliquée dans ce cas sur un patient endormi. Il s'agit d'un geste d'intubation difficile.

Endoscopie bronchique chez un patient déjà intubé

L'endoscopie bronchique peut être utilisée pour contrôler le positionnement de la sonde d'intubation. Un fibroscope de petit calibre (version pédiatrique) est indispensable s'il s'agit d'une sonde à double courant pour contrôler le positionnement de l'extrémité bronchique ou encore un bloqueur bronchique.

Une BR permet la mise en place d'un mandrin d'Eichmann avant intubation par la sonde sur le mandrin après retrait du bronchoscope. Son utilisation est utile en cas d'œdème laryngé important, de saignement ORL ou trachéal haut empêchant la BS, de tumeur ORL ou trachéale haute responsable d'un affaissement important de la filière respiratoire. En effet, le bronchoscope rigide permet une subluxation antérieure de la filière qui peut permettre de retrouver et d'exposer la glotte.

Traumatisme thoracique

En cas de suspicion de rupture trachéobronchique, l'examen de référence reste l'endoscopie bronchique. Le traitement est généralement chirurgical.

Bilan diagnostique

L'endoscopie bronchique, par BS ou BR, peut apporter des renseignements primordiaux dans la prise en charge globale d'un patient de réanimation. De nombreuses situations cliniques et/ou radiologiques posent des problèmes diagnostiques pour lesquels il existe des possibilités d'exploration par endoscopie bronchique, comme :

- réaliser des biopsies transbronchiques échoguidées sur des lésions suspectes paratrachéales ;
- réaliser des biopsies pulmonaires de masse distale par mini-sonde échographique pour ne prendre que les exemples d'amélioration récents de la BS [7].

Risques de l'endoscopie interventionnelle

Toxicité induite par la xylocaïne

La lidocaïne instillée directement dans l'arbre bronchique est rapidement absorbée, même si une partie est aspirée par le bronchoscope. Les effets toxiques connus sont représentés par des convulsions et une dépression cardiaque. Il est recommandé de ne pas dépasser la posologie de 9 mg/kg chez l'adulte (approximativement 30 ml d'une solution à 2 % pour un patient de 70 kg) et plus particulièrement chez les patients âgés ou ayant une insuffisance cardiaque ou hépatique [8]. Le traitement de la toxicité systémique des anesthésiques locaux est basé sur une administration précoce d'émulsions lipidiques comportant un bolus (2 à 3 ml/kg) associé à un traitement symptomatique des troubles neurologiques et cardiaques [9].

Hypoxémie

La correction d'une anémie sévère est recommandée avant de réaliser une endoscopie trachéobronchique ainsi qu'un monitorage de la saturation cutanée pendant l'examen. Un seuil minimum de 90 % peut être toléré, ce qui correspond à une oxymétrie de 60 mm Hg. Une baisse de la PaO_2 d'environ 2,5 kPa (18 mm Hg) a été rapportée pendant des endoscopies. Une oxygénothérapie pendant l'examen, voire une ventilation non invasive, peut être utile pour les patients dont la fonction respiratoire est déjà altérée à l'état de base. Pour les patients de réanimation intubés-ventilés en détresse respiratoire aiguë, il existe un risque de dérecrutement alvéolaire important et donc de majoration d'une hypoxémie sévère. Cela peut empêcher de réaliser l'endoscopie.

Troubles du rythme cardiaque

Ils sont souvent liés à l'hypoxémie survenant pendant l'examen, donc plus fréquents chez les patients à fonction respiratoire altérée.

Risque de saignement

Le maintien du bronchoscope dans l'arbre bronchique jusqu'à l'arrêt du saignement semble essentiel.

Risque infectieux

La décontamination des endoscopes doit être stricte, contrôlée par traçabilité, car des infections nosocomiales consécutives à une endoscopie bronchique ont été rapportées.

Vidéothèque

Accessible par tous, une large banque de vidéos, expliquant les principes, le matériel, la technique et les indications de la BR, est disponible sur le site www.bronchotraining.org, réalisé par le Pr Dumon (Marseille).

Conclusion

L'endoscopie interventionnelle en réanimation peut permettre de traiter certaines détresses respiratoires. Elle permet essentiellement de reperméabiliser l'arbre trachéobronchique en permettant l'ablation de corps étrangers, de sténoses, de tumeurs avec un certain nombre d'outils spécifiques. L'histoire médicale du patient (soins palliatifs) et la tolérance du geste peuvent être une limite à son utilisation.

Références

[1] Ikeda S., Tsuboi E., Ono R., et al. Flexible fiberscope. *Jpn J Clin Oncol.* 2010 Sep;40(9):e55–e64.
[2] Dumon J.F. A dedicated tracheobronchial stent. *Chest.* 1990;97:328–332.
[3] Aïssou M., Coroir M., Debes C., et al. Analyse du coût comparant les fibroscopes à usage unique (Ambu® aScope™) et les fibroscopes réutilisables pour l'intubation difficile. *Ann Fr Anest Rea.* 2013;32:291–295.
[4] Trosini-Désert V., Morin J.M., Fournier C., et al. le GELF. Le compte-rendu de bronchoscopie souple : éléments de réflexion médico-juridique. *Rev Mal Respir.* 2010;27:729–740.
[5] Ramon P.P., Brichet-Martin A., Fournier C. Place de la bronchologie interventionnelle dans la prise en charge des cancers bronchiques. *Rev Mal Respir.* 2005;22(8S):106–111.
[6] Rozé H., Ouattara A. Use of neural trigger during neurally adjusted ventilatory assist in a patient with a large broncho-pleural fistula and air leakage. *Intensive Care Med.* 2012;38:922–923.
[7] Vergnon J.M. La bronchoscopie dans le diagnostic du cancer bronchique. *Rev Mal Respir.* 2013;5:339–345.
[8] Febvre M., le GELF. Les bonnes pratiques de la bronchoscopie souple diagnostique en 2007. *Rev Mal Respir.* 2007;24:1363–1392.
[9] Lamblin A., Jean F.X., Turc J., et al. Fibroscopie bronchique sous anesthésie locale à la lidocaïne : attention à la toxicité systémique. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012;31:979–980.

CHAPITRE 88

Ponction et drainage pleuraux

C. Faisy; A. Rabbat

Ponction pleurale

Matériel, technique

Le matériel nécessaire à la réalisation d'une ponction pleurale diagnostique et/ou thérapeutique est listé dans l'encadré 88.1. Le médecin vérifie la radiographie de thorax du jour, la crase sanguine et le groupe sanguin du patient. Le point de ponction dépend de la nature de l'épanchement pleural. Dans les épanchements liquidiens, on ponctionne à la partie inférieure de l'épanchement (un espace intercostal en dessous de la zone où la percussion est la plus mate et où les vibrations vocales sont les plus diminuées, 3 à 5 cm en dehors de la ligne vertébrale des épineuses) sans dépasser le 9e espace intercostal en arrière [1, 2]. Dans les épanchements de petite abondance ou cloisonnés, le repérage radiologique (cliché de face et de profil) est indispensable. L'échographie pleurale est très utile dans ce cas et sa sensibilité pour détecter les petits épanchements est supérieure à celle de la radiographie de thorax en position couchée [1, 3, 4]. Un épanchement pleural dont l'épaisseur à l'échographie dépasse 10 mm est potentiellement ponctionnable et le choix du site de ponction par l'échographie permet de diminuer les échecs de ponction et les complications liées à la ponction [4, 5]. Elle a l'avantage sur le scanner thoracique de pouvoir se réaliser au lit du malade et de mieux différencier un épanchement pleural minime d'un épaississement pleural. Il est tout à fait possible de ponctionner un épanchement sous guidage de l'échographie (ponction « échoguidée »), l'aiguille de ponction étant parfaitement échogène. Le scanner thoracique permet également de guider une ponction. Dans les épanchements aériques (ponction-aspiration évacuatrice), on ponctionne la plèvre sur la ligne médioclaviculaire au niveau du deuxième espace intercostal sur un malade préalablement allongé en position demi-assise. Avec l'échographie, on peut rechercher dans les régions antérieures ou sus-xiphoïdiennes du thorax l'absence de « glissement » de la plèvre viscérale sur la plèvre pariétale, ce qui signe un décollement aérique.

Encadré 88.1

Matériel nécessaire à la réalisation d'une ponction pleurale diagnostique et/ou évacuatrice [1–4].

- Un plateau stérile, deux cupules et un porte-tampon stériles.
- Compresses stériles.
- Solution antiseptique.
- Lidocaïne à 1 %.
- Atropine (1 mg).
- Champ troué stérile autocollant.
- Drap stérile pour couvrir le lit.
- Gants stériles.
- Aiguilles : une aiguille SC pour anesthésier le bouton dermique et une aiguille IM (verte) pour anesthésier l'espace intercostal.
- Seringues : 50, 20 et 10 mL.
- Un robinet à trois voies.

- Tubes pour prélèvements bactériologiques stériles et au moins un tube hépariné ou citraté pour prélèvements cytologiques.
- Récipients et tubulures stériles pour recueillir le liquide pleural.

Après un nettoyage soigneux de la peau avec une solution désinfectante et la mise en place du champ troué autour du site de ponction préalablement repéré, on procède à l'anesthésie locale de l'espace intercostal qui est repéré avec le doigt. On infiltre, plan par plan, avec de la lidocaïne (0,5 à 2 mL), d'abord le derme qui se soulève et prend un aspect de peau d'orange, puis les tissus sous-cutanés, puis l'espace intercostal en prenant soin de rester près du bord supérieur de la côte délimitant la partie inférieure de l'espace intercostal afin d'éviter d'embrocher le paquet vasculonerveux siégeant à la partie inférieure de la côte sus-jacente. On progresse toujours le « vide » à la main en maintenant une traction sur le piston de la seringue et on injecte tous les 2 ou 3 mm quelques dixièmes de millilitre de lidocaïne. Une fois le plan intercostal atteint, il est important de poursuivre la ponction en faisant un angle de 45° par rapport au plan cutané ouvert en bas et en dehors afin d'éviter de traverser le diaphragme ou de ponctionner un organe au contact de la plèvre (rate et foie) [6]. Lorsque l'aiguille arrive au contact de la plèvre pariétale, on ressent une résistance qui cède à la découverte de l'épanchement recherché. Le liquide de ponction est recueilli pour les examens dans les tubes stériles en utilisant une autre seringue que celle utilisée pour l'anesthésie. Après la ponction, on demande une radiographie de thorax de contrôle.

Contre-indications

Les contre-indications à la ponction pleurale sont rares et plus relatives qu'absolues : diathèse hémorragique (plaquettes inférieures à 25 000 mm^{-3}, TCA (temps de céphaline activé) supérieur à deux fois le témoin ou administration récente de thrombolytiques, TP inférieur à 35 %), infections cutanées (herpès ou *pyoderma grangrenosum*) au point de ponction [3, 7]. En réanimation, notamment chez le malade ventilé mécaniquement, c'est le rapport entre le bénéfice attendu et le risque encouru par le patient qui prime. Le fait de suspendre brièvement la ventilation lorsque l'aiguille franchit la plèvre pariétale pourrait limiter le risque de pneumothorax. Mais l'innocuité de la ponction pleurale exploratrice chez le malade sous respiration artificielle fait l'objet d'études aux résultats contradictoires [3, 8–10].

Incidents, complications

Lors de la ponction, on peut être amené à aspirer du sang. Il convient de différencier le sang provenant d'un vaisseau intercostal, pariétal ou viscéral (le sang coagule en 10 minutes environ et il provoque une tache qui s'étend en halo lorsqu'on le projette sur une compresse) du sang épanché dans la cavité pleurale (qui ne coagule pas et ne provoque pas de halo sur une compresse). La ponction d'une artère intercostale est habituellement sans conséquence et provoque une petite hémorragie que l'on contrôle rapidement par une compression de 10 minutes. L'air environnant peut pénétrer dans la plèvre lors des manipulations de seringues. On évite ce problème en interposant un robinet à trois voies entre l'aiguille et la seringue. La ponction peut être blanche. Ceci peut être dû à la présence d'un liquide d'épanchement très visqueux et l'on peut, à la condition d'être absolument certain de ses repères, employer une aiguille d'un diamètre interne plus grand. Pratiquer une échographie de repérage après deux ou trois échecs semble être une attitude tout à fait raisonnable [3]. La toux et les douleurs thoraciques sont fréquentes, surtout lors des ponctions évacuatrices. Elles sont dues à la réexpansion du poumon et au frottement des deux feuillets pleuraux. Le malaise vagal (malaise avec ou sans perte de connaissance, pâleur, bradycardie) rétrocède après l'injection sous-cutanée de 0,5 à 1 mg d'atropine [3, 6]. Chez le sujet neurotonique et émotionnel, la ponction peut provoquer un malaise par la chute brutale des résistances vasculaires périphériques sans bradycardie associée. L'atropine n'est pas efficace sur ce syndrome et il est recommandé de placer le patient en position de Trendelenburg [3]. La constatation d'un emphysème sous-cutané doit faire rechercher l'existence d'un pneumothorax. Les saignements sont rarement graves, mais peuvent parfois revêtir un caractère dramatique (hémorragie interne par plaie d'un organe sous-diaphragmatique, de l'aorte ou du cœur). L'embolie gazeuse après ponction (malaise, état de choc, crises convulsives) entraînant une mort subite est exceptionnelle et liée à la ponction du poumon [6]. Une hypoxémie transitoire (chute de la PaO_2 supérieure à 20 mmHg) et un œdème pulmonaire unilatéral (œdème pulmonaire *a vacuo*) peuvent également survenir après une ponction évacuatrice [7]. L'ensemencement de la plèvre par des germes après une ponction est exceptionnel si les mesures d'asepsie ont été observées. De même, les allergies vraies à l'anesthésique local sont rares. Mais la complication la plus fréquente après une ponction pleurale demeure le pneumothorax [3, 7]. Le taux de

pneumothorax post-ponction pleurale varie de 5 à 19 % dans la littérature [3, 11]. Seule l'inexpérience de l'opérateur semble être reconnue comme un facteur de risque indiscutable.

Indications en réanimation

Ponctions diagnostiques

Face à un épanchement pleural liquidien, la ponction pleurale est effectuée dans 75 % des cas à titre diagnostique et s'avère utile dans le traitement (ponction thérapeutique) dans 15 à 20 % des cas. Selon Sahn *et al.*, la valeur diagnostique de la ponction pleurale s'établit comme suit : 18 % de diagnostics certains, 55 % d'orientations diagnostiques et 25 % ne permettant aucune orientation diagnostique précise (n = 129 patients) [7]. La même équipe rapporte les résultats d'un travail prospectif regroupant 100 malades consécutifs admis en réanimation médicale pendant plus de 24 h [12]. La prévalence d'un épanchement pleural repéré par échographie est importante (62 épanchements, dont 41 dès l'admission). Dans 92 % des cas, ces épanchements sont de petite abondance. La plupart de ces épanchements sont de nature non infectieuse (35 % liés à une insuffisance cardiaque gauche, 23 % en rapport avec une atélectasie, 16 % liés à une insuffisance hépatique ou une hypoalbuminémie) et sont favorisés par l'hyperhydratation, la dénutrition, l'immobilisation, l'obstruction des voies aériennes, la sédation, la douleur ou les troubles de conscience. Dans le cas des épanchements fréquents et petits observés en réanimation, on peut suivre les recommandations de l'équipe de Sahn : en l'absence de fièvre ou de signes infectieux et si l'épanchement est bilatéral ou, *a fortiori*, s'il existe une hypoalbuminémie ou une atélectasie connue, il n'y a pas lieu de pratiquer une ponction pleurale exploratrice diagnostique [12]. En revanche, si des signes infectieux apparaissent ou si le volume de l'épanchement augmente, il paraît utile de pratiquer une ponction exploratrice à titre diagnostique. Chez le malade intubé et ventilé, certains recommandent de pratiquer la ponction exploratrice sous guidage échographique lorsque cela est possible [13].

Dans le cas des épanchements pleuraux accompagnant les pneumonies (épanchements parapneumoniques), des critères de définition tenant compte de la physiopathologie et de l'évolution naturelle de la pleurésie ont été proposés afin de standardiser les indications et les méthodes d'évacuation pleurale [7, 11, 13, 14]. Ces critères comprennent l'aspect macroscopique du liquide ponctionné (aspect de pus franc ou non), le pH, les taux de lactate déshydrogénase (LDH) et de glucose intrapleuraux, la découverte de germes à l'examen direct ou en culture au sein du liquide pleural, ainsi que le caractère cloisonné ou non de l'épanchement (Tableau 88.1). Il faut cependant souligner que le cloisonnement décelé à l'échographie n'est pas bien corrélé avec l'infection du liquide pleural, alors que l'épaississement pleural mis en évidence par le scanner thoracique avec injection de produit contraste semble être associé plus fréquemment avec l'existence d'un empyème [13]. L'utilisation de ces critères pour décider un drainage thoracique (examen direct positif, pH < 7, glycémie 1 000 UI) a montré une bonne spécificité (82 à 96 %) mais une mauvaise sensibilité (18 à 53 %) chez 91 malades [15].

Tableau 88.1

Classification selon Light et indications des méthodes d'évacuation des épanchements parapneumoniques et des empyèmes.

Classe	Pus	pH	Glucose $mg.dL^{-1}$	LDH UI	Bactériologie (Gram)	Cloisonnement	Indications méthode d'évacuation
1	–	–	–	–	–	–	Pas de ponction Surveillance
2	Absent	> 7,20	> 40	< 1 000	Négative	Absent	Surveillance Ponctions répétées
3	Absent	< 7,20 et > 7	> 40	> 1 000	Négative	Peu important	Petit drain ± fibrinolyse ou ponctions répétées
4	Absent	< 7	< 40	> 1 000	Positive	Absent	Petit drain ou ponctions répétées
5	Absent	< 7	< 40	> 1 000	Positive	Présent	Petit drain ± fibrinolyse ± thoracoscopie ou chirurgie
6	Présent franc	–	–	–	–	Simple unique	Gros drain (28 à 36 CH) ± chirurgie
7	Présent franc	–	–	–	–	Complexe multiple	Gros drain (28 à 36 CH) ± fibrinolyse ± thoracoscopie ou chirurgie

Les épanchements de classe 1 ont une épaisseur < 10 mm sur le cliché de thorax pris en décubitus latéral (du côté de l'épanchement). Les autres classes ont une épaisseur > 10 mm sur ces clichés [3].

Ponctions thérapeutiques

Dans le cas des épanchements pleuraux liquidiens, le but de l'évacuation pleurale est d'amender les symptômes (douleurs et dyspnée) et, pour les pleurésies purulentes, de permettre une décroissance thermique rapide, ainsi que de prévenir la formation de poches enkystées. Le site de ponction et la position du patient sont identiques à ceux d'une ponction diagnostique, hormis le fait qu'on ponctionnera plus volontiers au centre de la matité. En revanche, il faut éviter dans ce cas d'employer des aiguilles pointues car le risque de lacérations et de blessures du parenchyme pulmonaire est important à cause de la réexpansion du poumon et des mouvements respiratoires. Ainsi, il vaut mieux utiliser pour l'évacuation du liquide pleural un cathéter (14 à 16 G) monté sur aiguille que l'on ôtera une fois le cathéter en place. Le cathéter est relié à une tubulure par l'intermédiaire d'un robinet à trois voies pour permettre l'évacuation du liquide pleural dans un récipient stérile. Si on effectue une biopsie pleurale, on peut évacuer la plèvre, après avoir réalisé les biopsies, avec le trocart à biopsie dont l'extrémité n'est pas pointue. Il existe également des kits prêts à l'emploi avec le matériel nécessaire, dont un cathéter souple (Intracath®) permettant l'évacuation du liquide pleural [3]. Les complications de la ponction évacuatrice sont les mêmes que celles de la ponction diagnostique, auxquelles il faut rajouter l'œdème de réexpansion du poumon et l'hypovolémie (notamment en cas de cirrhose) [7]. L'œdème pulmonaire de réexpansion serait initialement dû à un excès de dépression dans la cavité pleurale et à une augmentation du gradient de pression autour des vaisseaux pulmonaires [3, 7]. Pour diminuer le risque de survenue d'un œdème de réexpansion, certains proposent d'évacuer le liquide pleural en se limitant à 1 000 mL par tranche de 5 à 8 min, mais cette attitude n'est pas partagée par tous car le risque de survenue d'œdème pulmonaire *a vacuo* ne semble pas corrélé à la quantité de liquide évacué [4]. Certains auteurs considèrent que la ponction évacuatrice n'a pas sa place dans le traitement actuel des pleurésies purulentes compte tenu de son faible taux de succès (environ 35 %) [11], mais le taux de succès des ponctions évacuatrices itératives dans les pleurésies purulentes varie de 25 à 94 % dans la littérature et il n'existe pas d'étude contrôlée comparant cette méthode au drainage continu par un drain de petit calibre dans les épanchements parapneumoniques (classe 3 ou classe 4 selon Light) [14].

L'aspiration-exsufflation des pneumothorax est une technique qui consiste à introduire, après anesthésie locale, au niveau du deuxième espace intercostal sur la ligne médioclaviculaire alors que le malade est en position demi-assise, un cathéter (16 à 18 G) dans l'espace pleural, et à aspirer l'air soit avec une grosse

seringue, soit en connectant ce cathéter à un système d'aspiration douce (10 à 15 cmH_2O de dépression). Si on utilise une seringue, il faut aspirer jusqu'à l'apparition d'une résistance. Si on utilise un système d'aspiration, il faut aspirer jusqu'à ce que le bullage cesse dans le système d'aspiration et au moins 30 minutes si le bullage cesse rapidement. Cette méthode a pour avantage sa simplicité, son faible coût et est moins invasive que le drainage par un drain thoracique. Il ne semble pas utile de retarder l'exsufflation de quelques jours (afin d'attendre le colmatage de la brèche pleurale) dans le cas des pneumothorax bien tolérés cliniquement [16]. En effet, la plupart des brèches pleurales se referment très vite (quelques heures) et l'exsufflation retardée augmente la douleur, l'inconfort et la dyspnée du malade. D'après Andrivet *et al.*, l'exsufflation retardée n'est pas plus efficace dans le traitement des pneumothorax que l'exsufflation immédiate [16]. Ces auteurs obtiennent, dans une étude prospective randomisée regroupant 96 patients, un taux de succès immédiat pour deux tiers de leurs malades lorsqu'ils sont traités par cette méthode (premier épisode ou première récidive de pneumothorax idiopathique). Ce taux de succès immédiat est inférieur à celui obtenu par un drainage thoracique, mais le taux de récidive enregistrée à un an n'est pas significativement différent entre les deux méthodes (17 % *vs* 29 %). Dans une étude randomisée comparant l'efficacité de l'exsufflation au drainage thoracique du premier épisode de pneumothorax spontané chez l'adulte, Noppen *et al.* montrent qu'il n'y a pas de différence entre les deux méthodes pour le taux de succès immédiat, le taux de récidive précoce ou à un an et la durée d'hospitalisation [17]. C'est pourquoi certains auteurs considèrent que la ponction-exsufflation est le traitement de choix du premier épisode de pneumothorax spontané bien toléré cliniquement et dont la surface décollée sur la radiographie de thorax de face est supérieure à 15 % de la surface de l'hémithorax [3, 18]. Cependant, tous les auteurs ne retrouvent pas de tels taux de succès après exsufflation (37 à 75 % selon qu'il s'agisse d'une première récidive ou d'un premier épisode de pneumothorax idiopathique) [19] et il est parfois nécessaire d'effectuer ultérieurement une (ou plusieurs) ponction(s)-exsufflation(s). La meilleure indication de cette méthode pourrait être l'évacuation des pneumothorax iatrogènes de faible abondance et bien tolérés, mais cette attitude n'est pas validée. En réanimation, chez le malade ventilé mécaniquement, cette technique ne nous semble pas appropriée car le risque de pneumothorax compressif en cas d'échec est grand [20]. De même, le pneumothorax traumatique et le pneumothorax même partiel chez les patients porteurs d'une insuffisance respiratoire chronique ne sont pas des indications validées pour cette méthode.

Drainage pleural

Matériels, techniques

Matériels

Différents types de drains pleuraux sont utilisés en France (Tableau 88.2). D'autres types de drains existent. Les gros drains à double lumière permettent l'injection dans la cavité pleurale de fibrinolytiques ou de solutés antiseptiques par une petite lumière adjacente à la grande lumière. Leur emploi évite des manipulations et des déconnexions entre le système d'aspiration et l'extrémité proximale du drain à chaque injection intrapleurale, mais ces drains sont onéreux, parfois difficiles à mettre en place et douloureux à cause de leur grande rigidité.

Tableau 88.2

Avantages et inconvénients des différents types de drains pleuraux [6, 21, 22].

Type	Taille 1 CH = 1/3 mm	Avantages	Inconvénients	Indications
Pleurocath®	< 10 CH	– Facile à poser – Moins douloureux	– Trajet sous-pleural et obstruction fréquents – 50 % d'échec (pneumothorax)	– À déconseiller même pour les pneumothorax – Efficacité limitée dans le temps
Fuhrman catheter Cook® Type « queue de cochon »	8,5	– Facile à poser – Technique Seldinger – Souple, multiperforé – Très bien toléré	Obstruction possible	– 1er épisode de pneumothorax spontané – Exsufflation initiale avec possibilité de mise en aspiration secondaire si échec
Monaldi	14 à 20 CH	– Souple – Bien toléré	Peut se boucher (pour le 14 CH)	– Déconseillé par certains – Drainage prolongé des épanchements liquidiens pour d'autres
Mallinckrodt® (drain de Joly)	10 à 32 CH	Pas de trocart	– Rigide (mal toléré) – Mandrin pointu : trajet sous-pleural et plaies pulmonaires +++	À déconseiller, hormis le contexte d'urgence préhospitalier et les décollements complets (pneumothorax)
Monod	25 à 36 CH	– Se bouche rarement – Évacue les caillots et les dépôts fibrineux	– Douloureux, rigide. – Pas d'œillets latéraux – Perd son étanchéité pariétale au-delà de 15 jours de fonction	– Pleurésie purulente – Hémothorax – Pneumothorax chez le patient ventilé

Système d'aspiration

Les systèmes les plus simples garantissant une irréversibilité du drainage sont la valve de Heimlich et le bocal rempli de liquide stérile dans lequel plonge le tuyau connecté au malade. La valve de Heimlich est une valve simplement munie d'un clapet antiretour en latex. Son usage ne se conçoit qu'à la condition d'une surveillance rigoureuse car elle expose au risque d'épanchement compressif en cas d'obstruction ou de mise en place incorrecte (inversion du sens). Pour le transport des malades drainés, il faut lui préférer la pratique de laisser le drain en communication avec le système d'étanchéité assurant l'irréversibilité du drainage (soit simple bocal rempli d'eau stérile, soit système complet de drainage type Pleur-Evac®). La valve de Heimlich trouve encore un intérêt dans les situations d'urgences préhospitalières où l'on peut la connecter à une poche de recueil d'urines en cas d'épanchement liquidien.

Si le système du bocal muni d'un niveau liquide peut parfois suffire, la plupart des épanchements aériques ou liquidiens nécessitent l'application d'une aspiration (dépression de − 20 à − 30 cmH_2O généralement) pour pouvoir être correctement drainés. Il faut alors brancher le bocal étanche sur une source de vide (aspiration murale) au niveau du tuyau d'échappement de ce bocal. On interpose entre le vide mural et le tuyau d'échappement du bocal un manodétendeur permettant de régler précisément le niveau de dépression. Ce type de montage possède deux inconvénients. D'une part, en cas d'épanchement liquidien abondant, il peut se produire un débordement du liquide du bocal assurant l'irréversibilité du drainage vers l'aspiration murale. On peut remédier à ce problème en interposant un deuxième bocal entre l'aspiration et le premier bocal. D'autre part, le manodétendeur peut être mal réglé ou se dérégler et provoquer une aspiration trop forte qui aura pour conséquence de collaber les tuyaux du système et de rendre inopérante l'aspiration. C'est pourquoi on interpose entre le vide mural et les autres éléments du système de drainage une soupape dite de sécurité. Cette soupape permet d'appliquer une dépression stable au système à condition que la dépression appliquée à la soupape soit plus importante que celle appliquée

à la cavité pleurale. Les systèmes intégrés à usage unique (type Pleur-Evac®) associent une chambre de recueil du liquide pleural, une chambre d'étanchéité (assurant l'irréversibilité du drainage) et une soupape de sécurité, le tout monté en série. Ces systèmes sont faciles à utiliser, mais le niveau d'aspiration permis par la soupape ne dépasse guère − 30 cmH_2O, ce qui peut poser des problèmes lorsqu'il est nécessaire d'exercer des dépressions importantes (cas des fibroses pulmonaires).

Techniques de mise en place

Le matériel nécessaire pour un drainage pleural est listé dans l'encadré 88.2. Comme pour la ponction pleurale, il faut vérifier la crase sanguine, le groupe sanguin et le dernier cliché de thorax disponible. Ce geste nécessite une asepsie de type chirurgical. La position du malade pour le drainage d'un épanchement libre de la grande cavité doit être la suivante : décubitus dorsal, la tête du lit surélevée de 30 à 45° ou, si cela est possible, attitude assise, le bras du côté de l'épanchement est en abduction, rotation externe et l'avant-bras est replié pour permettre à la main de venir se caler derrière la tête. Cette posture dégage parfaitement une « zone de sécurité » délimitée par les lignes axillaires antérieures et postérieures, une ligne passant sous les vaisseaux du creux axillaire et une limite inférieure constituée par l'espace intercostal situé à la hauteur du mamelon (5e espace intercostal) [20]. Certains préconisent une approche antérieure (second espace intercostal un peu en dehors de la ligne claviculaire moyenne) pour le drainage des pneumothorax, particulièrement chez les patients ventilés mécaniquement. L'approche antérieure à plusieurs inconvénients : elle expose à un risque accru de blessures vasculaires par rapport à l'approche « latérale » (zone de sécurité), elle impose une dissection profonde des muscles pectoraux, le drain transperçant ces muscles respiratoires accessoires peut inhiber en partie la ventilation chez le patient non intubé, le drain placé d'avant en arrière dans la cavité pleurale va gêner par sa présence la réexpansion du poumon vers l'apex en cas de pneumothorax et ce drain ne pourra pas drainer correctement un épanchement liquidien déclive associé. Un inconvénient important et méconnu de l'approche « latérale » est que le site d'insertion du drain se situe dans une zone où se situe la grande scissure interlobaire (parallèle à la 6e côte). Les drains insérés à ce niveau ont tendance à se diriger dans cette scissure [3, 23]. Lorsque les poumons sont peu compliants (SDRA), le parenchyme a tendance à occlure les drains lorsqu'ils se situent dans cette scissure [24].

Encadré 88.2

Matériel nécessaire pour un drainage pleural.

- Un plateau stérile, deux cupules et un porte-tampon stériles.
- Solution antiseptique.
- Lidocaïne 1 %.
- Atropine (1 mg).
- Une paire de ciseaux stérile.
- Un bistouri lame 11.
- Une pince à hémostase courbe stérile.
- Deux grandes pinces à clamper.
- Un trocart avec son mandrin stérile (drain de Monod).
- Deux fils à peau calibre n° 1.
- Un drain pleural.
- Raccords et tuyaux de raccordement du drain au système d'aspiration.
- Compresses stériles.
- Un champ stérile troué.
- Un drap stérile pour couvrir le lit.
- Casaque stérile, masque, calot et gants stériles.
- Seringues.
- Aiguilles SC et IM.
- Tubes pour prélèvements (bactériologiques et un tube citraté ou hépariné).
- Bandes collantes de type Elastoplast® pour le pansement.

Dans le cas des épanchements cloisonnés ou localisés, le drainage s'effectue plus facilement après un repérage échographique ou scanographique et la position du malade ainsi que le site d'insertion du drain peuvent varier. L'approche antérieure peut alors être justifiée, notamment dans le cas des pneumothorax partiels antérieurs chez le malade ventilé. Par ailleurs, il existe une voie postérosupérieure qui semble très intéressante dans le drainage des pneumothorax partiels localisés à l'apex [25].

Le choix de la taille du drain à poser dépend essentiellement de la viscosité du liquide à drainer et de la présence ou non d'une assistance respiratoire. Cependant, aucun consensus large ne semble exister à ce sujet [13]. Pour les épanchements liquides peu visqueux, un calibre 28 CH suffit en général [4]. Pour les épanchements très visqueux, on préférera un 32 CH. Si on utilise des fibrinolytiques, on peut tempérer cette attitude : les drains de Monaldi 16 et 18 CH sont très bien tolérés et longtemps, alors que les drains plus gros sont moins bien tolérés et plus traumatiques. Pour les pneumothorax, on peut choisir une taille entre 20 et 24 CH, mais il y a actuellement une tendance à employer des drains plus petits (tailles 8 à 14 CH) réputés moins douloureux et moins pourvoyeurs de complications et de malpositions d'après certains auteurs [4]. En revanche, s'il existe un épanchement pleural associé et/ou si le malade est sous assistance respiratoire, alors il convient de choisir une taille supérieure ou égale à 28 CH [19].

Une fois le malade correctement positionné et le site d'insertion du drain repéré, on commence toujours la procédure par une ponction exploratrice après la mise en place des champs stériles et le nettoyage soigneux de la peau. Une ponction blanche signifie un problème de repérage de l'épanchement et interdit la mise en place du drain. La peau est incisée au bistouri sur une longueur permettant l'introduction du trocart. Il faut ensuite créer un trajet pour le trocart à travers l'espace intercostal, oblique, en rasant le bord supérieur de la côte inférieure de cet espace intercostal. Pour créer ce trajet, on dissèque prudemment l'espace intercostal, soit avec une pince à hémostase courbe, soit avec le doigt [20]. Le trocart est ensuite enfoncé avec son mandrin au travers de la paroi, une main retient le trocart alors que l'autre l'enfonce, ce qui permet d'éviter une avancée trop brutale du trocart quand la plèvre est pénétrée et de limiter le risque de blessure des organes intrathoraciques. Lorsque la plèvre pariétale est franchie, on ressent une sensation de ressaut. Le mandrin du trocart est retiré. On vérifie que de l'air et/ou du liquide s'évacue. On introduit alors le drain par le trocart. On oriente le drain vers l'apex en cas d'épanchement aérique, vers le bas en cas d'épanchement liquidien ou mixte [1]. Le trocart est ensuite retiré en le faisant coulisser sur le drain. Si on utilise un drain de Mallinckrodt® avec son mandrin interne, on enfonce le drain avec son mandrin jusqu'à avoir traversé la plèvre pariétale (ressaut). On ôte alors le mandrin interne et on poursuit la progression du drain dans la plèvre en l'enfonçant. Le drain est ensuite connecté au système d'aspiration puis fixé solidement à la peau par un fil. Un deuxième fil est placé en U autour de l'incision (fil d'attente) qui servira à fermer ultérieurement l'orifice de pleurotomie lorsque le drain sera retiré. Un pansement avec des compresses et des bandes élastiques autocollantes est mis en place autour du drain.

En cas de ventilation mécanique, le risque de blesser le parenchyme pulmonaire lors de l'introduction du trocart avec son mandrin s'accroît [26]. L'utilisation d'un drain de Mallinkrodt aggrave ce risque. Pour diminuer ce risque, certains proposent de déconnecter brièvement le patient du ventilateur, le temps d'introduire le drain, ou de ventiler au ballon en oxygène pur le malade pour prévenir la survenue d'une hypoxémie. D'autres proposent de maintenir une pause expiratoire le temps de pénétrer dans la cavité pleurale et d'y glisser le drain.

Une fois le drain mis en place, connecté et fixé, on demande une radiographie de thorax de contrôle de face et, théoriquement, de profil. L'intérêt du cliché de profil est de mieux apprécier le caractère « horizontal » ou « vertical » (trajet vers l'apex ou vers la base) des drains posés dans la région axillaire (approche latérale). En effet, chez le malade ventilé tout au moins, les drains ayant un trajet horizontal semblent moins efficaces pour drainer les pneumothorax que les drains ayant un trajet vertical sur la radiographie de contrôle [24]. Ceci est en partie dû au positionnement dans la grande scissure des drains à trajet horizontal. Cependant, chez le malade intubé et ventilé, et en réanimation plus généralement, la réalisation d'un cliché de profil de bonne qualité est souvent difficile. La solution consiste (peut-être), pour les malades à risque (SDRA), à poser le drain par voie antérieure [24, 27]. Mais cette attitude n'a jamais été validée.

La malposition du drain est un problème fréquent. Elle concernerait 15 % des drains posés en réanimation d'après Mirvis *et al.* [28] et 26 % des drains posés en urgence d'après Baldt *et al.* [27]. Les drains mal positionnés, outre leur inefficacité, pourraient favoriser le développement des fistules bronchopleurales et le risque de surinfection [27]. Dans les pleurésies purulentes, le guidage échographique ou scanographique du drain permet d'obtenir un taux de succès initial (évacuation complète de l'épanchement) compris entre 70 et 95 %, alors que la mise en place d'un drainage sans repérage échographique ou scanographique obtient un taux de succès initial variant de 9 à 65 % selon les données de la littérature [29]. L'utilité du scanner est grande chez les malades ventilés artificiellement pour localiser et guider le drainage des pneumothorax partiels, notamment antérieurs.

Surveillance du drainage

La surveillance d'un malade drainé est clinique et radiologique. La vérification de l'étanchéité du système de drainage (raccords et tuyaux) doit être pluriquotidienne. Le système de drainage doit toujours être à un niveau inférieur à celui du lit du malade. La perméabilité du drain est contrôlée périodiquement par la présence d'oscillations spontanées ou à la toux de la colonne d'eau présente dans le tuyau raccordant le malade au compartiment assurant l'irréversibilité du drainage, lorsque l'on débranche l'aspiration. L'absence d'oscillations avec les mouvements respiratoires montre que le drain est exclu ou qu'il est bouché. On peut tenter de déboucher un drain par l'injection prudente de 20 à 50 mL de sérum salé isotonique par la lumière du drain [13]. En cas d'échec de cette manœuvre, le drain doit être remplacé, à l'instar des drains exclus. Les drains bouchés favorisent le risque d'infection et d'infarctus pulmonaire au contact du drain [1, 3]. Le meilleur moyen d'éviter que le drain ne se bouche est de traire régulièrement les tuyaux avec une pince conçue à cet usage afin de prévenir l'accumulation de caillots de sang et de dépôts de fibrine dans la lumière des tuyaux. Le fait de traire régulièrement les tuyaux raccordés au drain améliore l'efficacité du drainage. Un fait méconnu est que la forme prise par ces tuyaux peut modifier la dépression pleurale par des phénomènes de contre-pression : la forme en U des tuyaux favorise ainsi une diminution de la dépression pleurale et l'accumulation du liquide au fond des boucles en U [30]. Aussi, il vaut mieux tenir ces tuyaux les plus rectilignes possible.

Le bullage du drain au niveau du liquide du compartiment assurant l'irréversibilité du drainage montre que le drain donne de l'air. Le bullage au niveau de la soupape de sécurité est tout à fait normal. Si le bullage persiste ou réapparaît alors que le poumon semblait recollé à la paroi sur le cliché de thorax, il faut rechercher une fuite d'air provenant soit du circuit de drainage (en clampant très transitoirement le drain : le bullage persiste en cas de fuite), soit du poumon lui-même (pas de bullage après clampage du drain). Lorsque le système de recueil du liquide pleural est plein, il faut le changer en clampant le moins longtemps possible le drain. Les clichés radiologiques de contrôle sont effectués régulièrement (tous les jours chez les malades ventilés).

Le niveau de dépression choisi est habituellement compris entre − 15 et − 20 cmH_2O. La dépression nécessaire est parfois plus importante (en cas de fibrose pulmonaire par exemple). Il faut parfois diminuer cette dépression, voire exercer une contre-pression, notamment en cas de fistule bronchopleurale chez le malade ventilé, l'objectif étant alors de diminuer le débit de la fistule (on positionne également le malade du côté de la fistule) [1]. Après pneumonectomie ou chirurgie de réduction d'emphysème, le drain postopératoire est laissé « au bocal » sans aspiration.

Les douleurs sont fréquentes après l'insertion d'un drain. Elles sont liées à l'irritation de la plèvre par le drain et à la compression des pédicules vasculonerveux intercostaux (gros drains). La douleur peut persister même après l'ablation d'un drain [31]. Les drains positionnés par voie antérieure sont accusés d'être plus douloureux que les drains mis en place par voie latérale [32]. Dans le cas des douleurs résistantes aux antalgiques usuels, il convient d'utiliser des antalgiques majeurs (dérivés de la morphine en l'absence de contre-indications). Si les douleurs persistent, on peut tenter de retirer le drain de quelques centimètres. L'injection intrapleurale de quelques millilitres d'anesthésiques locaux est préconisée par certains auteurs. Cependant, une étude randomisée n'a pas permis de mettre en évidence la supériorité de la bupivacaïne par rapport à un placebo dans cette indication [31].

Le drain est retiré lorsqu'il ne bulle plus (depuis au moins 24 h) ou lorsqu'il donne du liquide en quantité modérée (moins de 150 mL/24 h pour certains, voire moins de 500 mL/24 h pour d'autres) [33]. L'autre condition nécessaire au retrait du drain est que le poumon soit bien évidemment recollé à la paroi sur la radiographie, le drain étant laissé sans aspiration au moment de la réalisation du cliché de thorax [18]. En général, les pleurésies purulentes nécessitent un temps de drainage plus long que les pneumothorax. Dans ce dernier cas, lorsque le bullage persiste plus de quatre jours environ (premier épisode de pneumothorax spontané), il faut évoquer le diagnostic de fistule bronchopleurale et envisager une symphyse pleurale, de préférence par vidéothoracoscopie [18]. La pratique de clamper le drain de 4 à 24 h avant son retrait n'est pas partagée par tous [18, 23] et semble dangereuse (risque de pneumothorax compressifs) chez le malade ventilé mécaniquement. Le drain doit être retiré par un médecin. La peau est désinfectée autour du drain. Le drain est d'abord retiré lentement dans les premiers centimètres puis plus rapidement. Le fil d'attente autour de l'orifice est serré et noué de façon concomitante. L'extrémité du drain peut être mise en culture en cas de signes infectieux au moment de son retrait.

Incidents et complications

Le taux de complications liées à l'insertion d'un drain thoracique varie de 9 à 26 % selon les données de la littérature [20, 34]. La complication la plus fréquente est la malposition du drain (jusqu'à 26 %)

[27]. La mortalité globale de ces complications est loin d'être négligeable puisqu'elle atteindrait 5 % [11]. L'inexpérience de l'opérateur, l'utilisation des drains avec mandrin interne, l'absence de repérage radiologique sont des facteurs reconnus favorisant ces complications [3, 20, 27]. L'environnement (urgences, services spécialisés, blocs opératoires, etc.) où est posé le drain pourrait influencer la survenue de ces complications, mais il existe dans ce cas un biais avec les facteurs précédemment cités [34]. Les complications du drainage thoracique sont rapportées dans le tableau 88.3. Les complications infectieuses surviendraient dans 2 à 3 % des drainages et concerneraient surtout les traumatismes thoraciques. L'œdème pulmonaire de réexpansion (*a vacuo*) constitue une complication rare mais grave du drainage thoracique, bien que les formes asymptomatiques pourraient être bien plus fréquentes. La physiopathologie de l'œdème de réexpansion demeure mal connue. La rétraction prolongée puis la réexpansion rapide du poumon seraient à l'origine de phénomènes d'ischémie et de reperfusion ayant pour corollaire une augmentation de la perméabilité de la membrane alvéolocapillaire, une diminution du surfactant alvéolaire et une augmentation de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires [19]. Les facteurs indépendants de risque sont un âge inférieur à 40 ans et une durée prolongée du collapsus pulmonaire [23, 35]. La réexpansion rapide du poumon, favorisée par une dépression trop forte, accroît probablement les transferts de liquide extravasculaires. Le traitement est symptomatique (ventilation mécanique) et l'usage des diurétiques n'est pas logique. La prévention est fondamentale : maintien d'une aspiration modérée et drainage progressif des épanchements.

Tableau 88.3

Complications liées au drainage pleural [3, 6, 11, 19, 20, 23, 27, 34].

Au cours de la mise en place du drain	Au cours du drainage	Après l'ablation du drain
– Hémorragies : plaies des vaisseaux intercostaux, mammaires internes, organes intrathoraciques – Perforations : poumon, foie, rate, estomac, vaisseaux médiastinaux, diaphragme, œsophage, côlon gauche, implants mammaires – Emphysème sous-cutané – Syncope vagale – Mort subite (irritation des nerfs vagaux) – Embolie gazeuse – Trajets sous-pleuraux	– Compressions : syndrome de Claude-Bernard-Horner, artère sous-clavière, pontage aortocoronaire, ventricule droit – Œdème pulmonaire de réexpansion – Empyème – Fistule bronchopleurale – Infection de paroi – Évacuation incomplète – Pneumothorax compressif (clampage) – Chute du drain	– Pseudo-anévrisme de l'artère pulmonaire – Hernie cardiaque – Rupture du drain (fragments intrapleuraux) – Emphysème sous-cutané (fuite d'air et ablation trop précoce) – Infection de la paroi – Cicatrices inesthétiques – Récidive de l'épanchement

Indications et contre-indications

Les contre-indications du drainage pleural sont relatives, c'est-à-dire des non-indications essentiellement, hormis les troubles majeurs de l'hémostase. Il existe bien sûr des indications absolues (pneumothorax complet récent, hémothorax, empyème et pyopneumothorax). Mais la difficulté est de prendre une décision dans le cas des indications relatives. L'exemple des épanchements parapneumoniques (classes 3 et 4 selon Light) illustre cette difficulté. Les transsudats d'origine cardiaque, hépatique ou rénale, certains épanchements séreux (tuberculose, maladies systémiques, pleurésies d'origine virale ou médicamenteuse) ne nécessitent pas de drainage, sauf en cas de complications [7] où on peut discuter une éventuelle ponction évacuatrice. Les épanchements en rapport avec une aspergillose, une hydatidose ou une échinococcose nécessitent d'emblée une approche chirurgicale (thoracotomie) [7]. Les pneumothorax spontanés partiels peu importants (décollement inférieur à 15 % de la surface de l'hémithorax ou dont la largeur ne dépasse pas 2 cm sur la radiographie pulmonaire de face) chez le sujet antérieurement en bonne santé ne nécessitent pas non plus un drainage immédiat. Toujours dans le cas du pneumothorax, les fuites aériennes persistantes au-delà de quatre à sept jours impliquent une solution chirurgicale [6, 18, 19]. Ces attitudes doivent toujours

être pondérées par l'état du patient (maladie sous-jacente, immunodépression, etc.) et sa tolérance vis-à-vis de l'épanchement.

Par ailleurs, des faits expérimentaux et cliniques ont montré que le drainage des épanchements pleuraux importants (au moins 500 mL) chez les patients ventilés améliore la mécanique respiratoire et l'oxygénation de ces malades [36]. Ainsi, lors du SDRA, 50 % des patients ont un ou des épanchements pleuraux [37] et le drainage de ces épanchements améliore les compliances respiratoires et le rapport PaO_2/FiO_2, surtout chez les patients réfractaires à la PEP [36, 37]. Le scanner ou l'échographie revêtent alors une grande importance dans le repérage de ces épanchements et le guidage de leur drainage.

Fibrinolyse intrapleurale

La fibrinolyse intrapleurale des épanchements cloisonnés (empyèmes ou hémothorax) est une technique ancienne ayant connu un regain d'intérêt de la part des cliniciens au cours des années 1980, du fait de la disponibilité de produits fibrinolytiques purifiés peu chers (streptokinase) et mieux tolérés (urokinase). L'efficacité de la fibrinolyse intrapleurale dans le traitement des empyèmes et des épanchements parapneumoniques a longtemps été un sujet de controverse, mais des méta-analyses récentes suggèrent bien que la fibrinolyse intrapleurale (urokinase, streptokinase) diminue le recours à la chirurgie et ne génère pas plus de complications, même si son impact sur la durée d'hospitalisation ou sur la mortalité demeure flou [38, 39]. Le rôle du scanner thoracique, tant dans la mise en place du drain que dans la surveillance de l'efficacité de la fibrinolyse intrapleurale, paraît incontournable. La fibrinolyse serait d'autant plus efficace qu'elle est instituée précocement. L'urokinase est mieux tolérée que la streptokinase, mais est deux fois plus chère que cette dernière [40]. Les doses unitaires de fibrinolytiques sont assez standardisées dans la littérature : 100 000 unités pour l'urokinase, 250 000 unités pour la streptokinase [13]. Le nombre idéal d'injections n'est pas connu, mais une administration biquotidienne au début semble raisonnable. La durée de clampage du drain après injection de fibrinolytique varie de 2 à 4 heures selon les auteurs qui s'accordent pour préconiser des postures alternées chez les malades lors de la période de clampage du drain. La durée totale du traitement varie d'un à plus de six jours. Les effets secondaires de la fibrinolyse sont rares : hémorragie, fièvre, douleurs pleurales, arthralgies, nausées, malaise, céphalées ou choc anaphylactique [13, 41]. Ces effets secondaires sont surtout décrits avec l'utilisation de la streptokinase. Les contre-indications classiques de la fibrinolyse intrapleurale sont les saignements récents ou actifs, les troubles importants de l'hémostase, la chirurgie majeure récente remontant à moins de dix jours, les traumatismes crâniens remontant à moins de quatorze jours, la sensibilisation antérieure à la streptokinase et la présence d'une fistule bronchopleurale pour certains [42, 43]. D'autres produits fibrinolytiques (DNase, rt-PA) ont aussi été évalués dans cette indication : l'association DNase + rt-PA diminue le recours à la chirurgie et la durée d'hospitalisation, mais pas l'un de ces produits administré isolément [44].

Références

[1] Quigley R.L. Thoracentesis and chest tube drainage. *Crit Care Clin.* 1995;11:111–126.

[2] Boutin C., Guerin J.C., Viallat J.R., et al. Exploration des maladies de la plèvre. *Rev Mal Respir.* 1992;9:81–97.

[3] Light R.W. *Pleural Diseases.* 3e éd Baltimore: Williams and Wilkins; 1995.

[4] McDermott S., Levis D.A., Arenello R.S. Chest drainage. *Semin Intervent Radiol.* 2012;29:247–255.

[5] Diacon A.H., Brutsche M.H., Soler M. Accuracy of pleural puncture sites: a prospective comparison of clinical examination with ultrasound. *Chest.* 2003;123:436–441.

[6] Riquet M., Boucher M., Grelet E. Ponction pleurale et drainage pleural. *Gestes pratiques en médecine.* Paris: Doin/Assistance Publique-Hôpitaux de Paris; 1995.

[7] Sahn S.A. The pleura. *Am Rev Respir Dis.* 1988;136:184–234.

[8] Godwin J.E., Sahn S.A. Thoracocentesis : a safe procedure in mechanically ventilated patients. *Ann Intern Med.* 1990;113:800–802.

[9] McCartney J.P., Adams J.W., Hazard P.B. Safety thoracocentesis in mechanically ventilated patients. *Chest.* 1993;103:1920–1921.

[10] Gervais D.A., Petersein A., Lee M.J., et al. US-guided thoracocentesis : requirement for post procedure chest radiography in patients who receive mechanical ventilation versus patients who breathe spontaneously. *Radiology.* 1997;204:503–506.

[11] Heffner J.E. Pneumonia and empyema. *Respiratory infections.* Philadelphia: WB Saunders; 1994.

[12] Mattison L.E., Coppage L., Alderman D.F., et al. Pleural effusions in the medical ICU. *Chest.* 1997;111:1018–1023.

[13] Davies C.W., Gleeson F.V., Davies R.J. BTS guidelines for the management of pleural infection. *Thorax.* 2003;58(suppl. II):ii18–ii28.
[14] Light R.W., Rodriguez R.M. Management of parapneumonic effusions. *Clin Chest Med.* 1998;19:373–382.
[15] Poe R.H., Marin M.G., Israel R.H., et al. Utility of pleural fluid analysis in predicting tube thoracostomy/decortication in parapneumonic effusions. *Chest.* 1991;100:963–967.
[16] Andrivet P., Djedaini K., Teboul J.L., et al. Spontaneous pneumothorax. Comparison of thoracic drainage versus immediate or delayed needle aspiration. *Chest.* 1995;108:335–340.
[17] Noppen N., Alexander P., Driesen P., et al. Manual aspiration versus chest tube drainage in first episodes of primary spontaneous pneumothorax : a multicenter, prospective, randomized pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1240–1244.
[18] Baumann M.H., Strange C., Heffner J.E., et al. Management of spontaneous pneumothorax. *Chest.* 2001;119:590–602.
[19] Baumann M.H., Strange C. Treatment of spontaneous pneumothorax. *Chest.* 1997;112:789–804.
[20] Tomlison M.A., Treasure T. Insertion of a chest drain : how to do it. *Brit J Hosp Med.* 1997;58:248–252.
[21] Boutin C., Viallat J.R., Rey F. *Manuel pratique des techniques pleurales.* Paris: Springer-Verlag; 1991.
[22] Sy S., Dyc Y. Catheter drainage of spontaneous pneumothorax : suction or no suction, early or late removal ? *Thorax.* 1982;37:48–49.
[23] Kuhajda I., Zarogoulis K., Kougioumtzi I., et al. Tube thoracostomy; chest tube implantation and follow up. *J Thorac Dis.* 2014;6(S4):S470–S479.
[24] Heffner J.E., MacDonald J., Barbieri C. Recurrent pneumothoraces in ventilated patients despite ipsilateral chest tubes. *Chest.* 1995;108:1053–1058.
[25] Riquet M., Chehab A., Souilamas R., et al. Elective drainage of the apical chest by posterior approach. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:1824–1825.
[26] Peek G.J., Firmin R.K., Arsiwala S. Chest tube insertion in the ventilated patient. *Injury-Int J Care Injured.* 1995;26:425–426.
[27] Baldt M.M., Bankier A.A., Germann P.S., et al. Complications after emergency tube thoracostomy : assessment with CT. *Radiology.* 1995;195:539–543.
[28] Mirvis S.E., Tobin K.D., Kostrubiak I., et al. Thoracic CT in detecting occult disease in critically ill patients. *AJR.* 1987;148:685–689.
[29] Heffner J.E. Diagnosis and management of thoracic empyemas. *Curr Opin Pulm Med.* 1996;2:198–205.
[30] Gordon P.A., Norton J.M., Guerra J.M., et al. Positioning of chest tubes : effects on pressure and drainage. *Am J Crit Care.* 1997;6:33–38.
[31] Puntillo K.A. Effects of interpleural bupivacaine on pleural chest tube removal pain : a randomized controlled trial. *Am J Crit Care.* 1996;5:102–108.
[32] Kambam J.R., Hammon J., Parris W.C.V., et al. Intrapleural analgesia for postthoracotomy pain and blood levels of bupivacaine following intrapleural injection. *Can J Anaesth.* 1989;36:106–109.
[33] Utter G.H. The rate of pleural fluid drainage as a criterion for the timing of chest tube removal: theoretical and practical considerations. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:2262–2267.
[34] Chan L., Reilly K.M., Henderson C., et al. Complications rate of tube thoracostomy. *Am J Emerg Med.* 1997;15:368–370.
[35] Matsuura Y., Nomimura T., Murakami H., et al. Clinical analysis of reexpansion pulmonary edema. *Chest.* 1991;100:1562–1566.
[36] Razazi K., Thille A.W., Carteaux G., et al. Effects of pleural effusion drainage on oxygenation, respiratory mechanics, and hemodynamics in mechanically ventilated patients. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:1018–1024.
[37] Tagliabue M., Casella T.C., Zincone G.E., et al. CT and chest radiography in the evaluation of adult respiratory distress syndrome. *Acta Radiol.* 1994;35:230–234.
[38] Janda S., Swiston J. Intrapleural fibrinolytic therapy for treatment of adult parapneumonic effusions and empyema: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2012;142:401–411.
[39] Nie W., Liu Y., Shi L., et al. Efficacy of intrapleural instillation of fibrinolytics for treating pleural empyema and parapneumonic effusion: a meta-analysis of randomized control trials. *Clin Respir J.* 2014;8:281–291.
[40] Chin N.K., Lim T.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase in the treatment of pleural empyema and complicated parapneumonic effusions. *Chest.* 1997;111:275–279.

[41] Cameron R., Davies H.R.H.R. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2: art n° CD002312.
[42] Bouros D., Schiza S., Patsourakis G., et al. Intrapleural streptokinase versus urokinase in the treatment of complicated parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:291–295.
[43] Moulton J.S., Benkert R.E., Weisiger K.H., et al. Treatment of complicated pleural fluid collections with image-guided drainage and intracavitary urokinase. *Chest.* 1995;108:1252–1259.
[44] Rahman N.M., Phil D., Maskell N.A., et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med.* 2011;365:518–526.

CHAPITRE 89

Biopsie pulmonaire en réanimation

A. Roch; J.-M. Forel; L. Papazian

Introduction

La survenue d'une fibrose post-agressive après syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est associée à un mauvais pronostic [1]. L'incidence de cette complication est peu connue, mais les quelques études dans lesquelles sont réalisées des biopsies pulmonaires retrouvent une fibrose dans environ 50 % des cas des SDRA non résolutifs [2, 3]. En réanimation, l'intérêt d'un traitement anti-inflammatoire corticoïde en cas de SDRA persistant a été suggéré par une étude de Meduri *et al.* [4], mais n'a pas été confirmé dans un essai randomisé [5]. Un traitement trop tardif était même associé à une surmortalité. Ainsi, l'administration de corticoïdes requiert-elle à la fois de confirmer la présence d'une fibrose post-agressive, mais aussi d'éliminer le diagnostic d'infection pulmonaire expliquant la persistance du SDRA. Les investigations comportent notamment le lavage broncho-alvéolaire, mais sa sensibilité n'est pas optimale [6]. Dans certains cas, une biopsie pulmonaire avec recherche microbiologique et analyse histologique peut s'avérer nécessaire.

Histologie de la fibrose post-agressive

Les mécanismes du développement du SDRA ont été étudiés depuis plus de 20 ans, mais ne sont que partiellement connus. Classiquement, trois phases se succèdent qui, en réalité, sont superposées dans l'espace et le temps, créant ainsi une grande hétérogénéité des lésions pulmonaires chez un patient donné.

Phase exsudative

À la phase précoce (ou exsudative), un exsudat intra-alvéolaire et interstitiel composé de protéines plasmatiques, de fibrine et de cellules de l'inflammation, essentiellement polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, apparaît dès la première heure et persiste pendant au moins une semaine [7]. Pendant cette phase, le surfactant alvéolaire est altéré par une modification de sa composition et de ses capacités fonctionnelles tensio-actives. À ce stade, il peut aussi y avoir des lésions morphologiques de la barrière alvéolocapillaire avec une dénudation de l'endothélium et des membranes basales épithéliales. La destruction cellulaire est donc centrée sur les cellules épithéliales de type I (lyse et/ou apoptose cellulaire), plutôt que sur les cellules endothéliales. L'intensité des lésions épithéliales est connue comme étant un facteur pronostique important dans le SDRA [8]. Macroscopiquement, le poumon a une apparence « lourde », il est œdémateux ou même hémorragique, et la tranche révèle un parenchyme consolidé.

Phase proliférative

L'exsudat précoce peut alors se combiner avec une infiltration macrophagique et fibroblastique contrôlée, entre autres, par des protéases activées (élastase neutrophile, gélatinases). Ces protéases altèrent la membrane basale et la matrice extracellulaire. Cette phase, dite phase de prolifération ou d'organisation, est caractérisée par la prolifération de pneumocytes de type II (qui se différencient du type I sur les zones endommagées de l'épithélium alvéolaire), de cellules endothéliales et des fibroblastes. La prolifération fibroblastique est médiée par des molécules de signal (fibronectine, fragments de collagène, fibrine, élastine), par le TNF-α et des facteurs de croissance. Le collapsus des alvéoles pulmonaires se produit dans les zones

les plus endommagées avec l'apparition occasionnelle de bourgeons endo-alvéolaires. Macroscopiquement, le poumon a une couleur gris pâle et une surface lisse. Ceci est lié à la présence de tissu conjonctif jeune.

Lésions vasculaires

Au cours de ces deux premières phases, il y a une augmentation de la perméabilité capillaire pulmonaire, en partie responsable de l'exsudat, ainsi qu'une diminution du nombre et du volume de ces capillaires [9]. On trouve des microthrombi, expliqués par l'agrégation fibrinoplaquettaire dans les artérioles et les capillaires, associée à des caillots de fibrine dans les artérioles acinaires et pré-acinaires. Au niveau de l'artère pulmonaire, la présence de thrombus semble être la règle, comme on le voit dans une ancienne étude d'autopsie où ce type de lésion a été trouvé dans 95 % des cas [10]. La modification structurelle vasculaire qui peut se produire par la suite (occlusion fibreuse microcirculatoire, hypertrophie des muscles lisses) contribue donc à l'hypertension artérielle pulmonaire, couramment présente dans le SDRA et associée à un mauvais pronostic.

Phase fibrotique

D'un point de vue macroscopique, le poumon est gris pâle avec une surface lisse liée à la présence de tissu conjonctif jeune. La fibrose est constituée d'un dépôt anarchique endo-alvéolaire et septal de collagène III puis I, sécrété essentiellement par les fibroblastes. Les espaces alvéolaires et les capillaires vont alors s'obstruer, perturbant considérablement l'architecture et la fonction pulmonaire. À ce stade, l'œdème a le plus souvent disparu et une néovascularisation intra-alvéolaire apparaît. Au stade de fibrose constituée, on observe un aspect rugueux du poumon, parfois en pavé, avec une tranche de section pâle et d'apparence spongiforme. De nombreuses zones kystiques ainsi que des cicatrices fibreuses sont de plus souvent observées. Le processus fibrotique commence certainement plus tôt que le septième jour cité classiquement grâce à la présence du procollagène III (un précurseur de la synthèse du collagène) à des niveaux élevés dans le liquide alvéolaire après 24 heures d'évolution [11, 12]. L'apparition de cette fibrose post-agressive au cours du SDRA est associée à un mauvais pronostic [1].

Techniques de biopsie pulmonaire

La biopsie transpariétale (ou percutanée) peut être réalisée sous amplificateur de brillance, tomodensitométrie ou échographie avec une aiguille spécifique. La rentabilité de cette technique est discutable, compte tenu de la petite taille des échantillons et du risque de pneumothorax chez un patient ventilé.

La biopsie transbronchique (BTB) est réalisée sous endoscopie bronchique. Quatre à sept biopsies sont réalisées dans le même territoire, de façon à permettre une analyse histologique et microbiologique. Quelques études ont montré la faisabilité et la sécurité de cette technique chez des patients soumis à une ventilation invasive [1, 13]. Dans une étude portant sur 38 patients ventilés mécaniquement, porteurs d'une infiltration pulmonaire inexpliquée, un lavage bronchoalvéolaire (LBA) et des Biopsies transbronchiques (BTB) étaient successivement réalisés [14]. La rentabilité diagnostique des BTB était de 63 % contre 29 % pour le LBA. Dans le sous-groupe de patients porteurs d'un SDRA en phase tardive (11 patients), le diagnostic était établi dans 64 % des cas [14]. En prenant en compte les différentes études sur le sujet, les BTB permettent un diagnostic en moyenne dans 40 % des cas. Néanmoins, la rentabilité de cette technique est controversée du fait de la petite taille des échantillons et de leur faible nombre, ce qui rend parfois difficile une étude histologique de qualité (seuil de vingt alvéoles pour une analyse histologique satisfaisante). Une étude comparant la BTB et la biopsie chirurgicale à thorax ouvert chez vingt patients porteurs d'une infiltration pulmonaire chronique démontre la supériorité de la technique chirurgicale avec un diagnostic établi dans 94 % des cas pour la biopsie chirurgicale contre 59 % avec la BTB [15]. Cependant, certains arguments plaident encore en faveur de cette dernière, comme la simplicité de mise en œuvre et la possibilité de répéter l'examen. Les risques de cette technique, outre ceux inhérents à l'endoscopie bronchique, sont essentiellement le pneumothorax, le pneumomédiastin, et l'hémoptysie. La BTB doit être réalisée en dehors de toute anomalie de la coagulation ou des plaquettes et en dehors de tout traitement anticoagulant ou antiagrégant. L'hypertension artérielle pulmonaire est une contre-indication relative. Les études chez les patients ventilés mettent en évidence une incidence de 12 % de pneumothorax drainés et de 11 % d'hémorragies modérées [1, 13, 16].

La biopsie pulmonaire par thoracoscopie n'est pas adaptée à des patients en situation respiratoire précaire, car elle nécessite la réalisation d'une pneumoséreuse. Cette technique de prélèvement n'est donc pas conseillée dans le cadre du SDRA.

Les biopsies pulmonaires chirurgicales sont réalisées par thoracotomie dans le contexte du SDRA en raison de l'impossibilité de réaliser une intubation sélective. Ces biopsies à thorax ouvert peuvent être réalisées au lit en réanimation. Dans notre expérience, seul un tiers des biopsies est réalisé au bloc opératoire en cas de risque hémorragique ou de symphyse pleurale prévisible. La réalisation en réanimation est d'un grand intérêt chez des patients difficilement transportables du fait d'une fréquente instabilité hémodynamique et de paramètres ventilatoires imposant des réglages malaisés à assurer à l'aide des ventilateurs de transport ou d'anesthésie usuels. Les anticoagulants doivent être arrêtés avant la biopsie. Le chirurgien doit choisir avec le réanimateur le côté du prélèvement. Le choix se portera de préférence sur le côté le plus pathologique, sauf si l'on suspecte une symphyse pleurale ou en cas d'antécédent de chirurgie d'exérèse pulmonaire du même côté. Ces éléments sont appréciés grâce aux antécédents du patient, à la radiographie thoracique et au mieux sur les données de la TDM. Le patient est positionné en décubitus dorsal. Un billot est placé le long de l'omoplate homolatérale à la biopsie afin de l'incliner de 15 degrés environ. Le membre supérieur homolatéral est maintenu en abduction. Un électrocoagulateur monopolaire est indispensable pour l'hémostase. Une thoracotomie antérolatérale d'environ dix centimètres est réalisée dans le cinquième espace intercostal, l'accès étant facilité par un petit écarteur. Une exploration du parenchyme pulmonaire et de la cavité pleurale est réalisée. Le liquide pleural est prélevé (pour une analyse cytologique et microbiologique) et évacué. Un soin particulier est porté à l'hémostase en raison des troubles de la coagulation fréquemment retrouvés au cours du SDRA et majorés par certaines thérapeutiques comme le monoxyde d'azote. Une seule mais large biopsie est réalisée sur une zone qui apparaît comme macroscopiquement pathologique. Elle est le plus souvent effectuée au niveau de la *lingula*, du lobe moyen ou des lobes inférieurs. La biopsie est effectuée à la pince mécanique à agrafage linéaire. Le respirateur doit être momentanément déconnecté, ceci afin de limiter l'épaisseur des tissus pour assurer une meilleure aérostase. Le prélèvement parenchymateux est ensuite découpé et conditionné. Deux drains, un antérieur et un postérieur, sont insérés puis placés en aspiration. La paroi thoracique est ensuite refermée plan par plan, le plus souvent sans drainage pariétal. La durée moyenne de l'intervention est de trente minutes. La surveillance postopératoire est clinique, gazométrique et radiologique. Les fuites parenchymateuses pulmonaires et les pertes sanguines par les drains sont quantifiées. Aucun décès peropératoire directement imputable à la biopsie ne semble être rapporté dans la littérature [2, 3]. L'impossibilité d'effectuer une biopsie pendant la procédure en raison d'une mauvaise tolérance respiratoire et/ou hémodynamique est exceptionnelle. Les complications postopératoires généralement rapportées sont des bullages prolongés au niveau du drainage thoracique (15 à 20 % des cas), parfois associés à un pneumothorax, reflétant la mauvaise compliance pulmonaire. L'évolution de ces complications est le plus souvent favorable. Les autres complications à type d'hémorragies ou d'infections parenchymateuses, pleurales ou pariétales sont rarement observées [2, 3]. Cette technique de biopsie pulmonaire chirurgicale par thoracotomie est celle recommandée par la dernière conférence d'expert de la Société de réanimation de langue française (SRLF) en 2005, et c'est celle que nous utilisons dans notre pratique [17]. Les biopsies pulmonaires chirurgicales par thoracotomie nécessitent, pour une prise en charge optimale, une bonne concertation entre le réanimateur, le chirurgien et les différents laboratoires. La biopsie pulmonaire réalisée par le chirurgien est divisée en cinq parties et chaque fragment est conditionné de façon spécifique pour une analyse histologique, bactériologique, virologique, parasitomycologique et immunologique. Le prélèvement à visée histologique est adressé au laboratoire d'anatomie pathologique à l'état frais, dans un flacon sec, sans ajout d'aucun liquide. L'acheminement doit alors se faire dans les meilleurs délais, au maximum dans l'heure qui suit le prélèvement. Le pathologiste peut ainsi examiner la pièce à l'état frais et donner un premier avis. Si la biopsie est de petite taille ou si le prélèvement ne peut être pris en charge dans l'heure par le pathologiste, il convient de fixer alors la totalité du prélèvement dans du formol ou du liquide de Bouin. Après cette fixation, le fragment subit une déshydratation et une inclusion en paraffine. Sont alors réalisés plusieurs plans de coupes histologiques colorées par l'hématoxyline éosine. L'analyse histologique est ensuite systématique et passe en revue tous les compartiments du parenchyme pulmonaire : lumière alvéolaire, interstitium, vaisseaux, voies aériennes, plèvre. Le pathologiste note la distribution des lésions, la présence d'une inflammation et son type (aiguë, suppurée, chronique, granulomateuse), ainsi que la préservation ou non de l'architecture pulmonaire globale. En cas de fibrose post-agressive, le pathologiste devra la typer : fibrose jeune avec présence de foyers fibroblastiques ou fibrose mutilante constituée. Bien sûr, la présence d'images spécifiques est également recherchée (prolifération tumorale, lymphome, agent infectieux visible en histologie, effet cytopathogène viral, etc.). En fonction de l'aspect en morphologie conventionnelle et du contexte clinique, l'analyse peut être complétée d'une immunohistochimie par utilisation d'anticorps spécifiques. En moyenne, la lecture histologique de la biopsie peut se faire 24-48 heures après le prélèvement. Enfin, le dernier fragment peut être congelé dans l'azote pour une étude de biologie moléculaire ou d'immunofluorescence, ou dans le glutaraldéhyde pour une étude en microscopie électronique. Les complications postopératoires généralement rapportées sont des bullages

prolongés au niveau du drainage thoracique (15 à 20 % des cas) [18–20] qui sont rarement associés à des pneumothorax. L'évolution de ces complications, généralement spontanément favorable, peut nécessiter une mobilisation des drains thoraciques, un nouveau drain thoracique et, dans de rares cas, une nouvelle opération. D'autres complications, comme des hémorragies, des infections pleurales ou parenchymateuses, sont rarement observées [18, 20].

Intérêt de la biopsie pulmonaire

Deux raisons essentielles vont pousser le clinicien à faire réaliser un prélèvement de parenchyme pulmonaire dans le cadre du SDRA :

- dégager une étiologie potentiellement curable, lorsque des examens moins invasifs, comme le LBA, n'ont pas été contributifs ;
- mettre en évidence une fibrose post-agressive de façon à instaurer un traitement par corticoïdes qui semble contribuer à une amélioration de la survie [21].

Cette corticothérapie potentiellement immunosuppressive n'est pas sans risque en cas d'infection pulmonaire, en particulier sur le plan viral. Dans une série de 36 patients présentant un SDRA et bénéficiant d'une biopsie pulmonaire chirurgicale, un cytomégalovirus était mis en évidence dans 50 % des cas [3]. Une biopsie pulmonaire pourrait donc être indiquée lorsque le SDRA n'évolue pas favorablement au bout de cinq à sept jours (absence de diminution du *Lung Injury Score* [LIS]) [22]. Cette indication devra être discutée au cas par cas, avec le chirurgien, en fonction des bénéfices attendus et des risques encourus. Les conséquences cliniques du résultat d'une biopsie pulmonaire réalisée dans le cadre d'un SDRA peuvent être majeures. Des modifications thérapeutiques peuvent être dictées par les résultats anatomopathologiques et/ou microbiologiques : instauration d'une corticothérapie en cas de fibrose, instauration ou modification d'un traitement anti-infectieux, notamment mise en place d'un traitement antiviral dans le cadre d'une infection à cytomégalovirus ou à herpès virus [3]. L'estimation d'un pronostic peut, de la même façon, être totalement modifiée par ces résultats en cas de découverte d'une étiologie potentiellement curable ou d'un diagnostic de cancer pulmonaire primitif ou secondaire (lymphangite carcinomateuse). Dans une étude récente, la réalisation de 100 biopsies pulmonaires chirurgicales pour SDRA non résolutif avec LBA non contributif permettait de constater la présence d'une fibrose dans 53 % des cas [3]. On peut donc considérer que sans cette preuve histologique, près de la moitié des patients en présence d'un SDRA non résolutif auraient reçu une corticothérapie non justifiée. D'autre part, sur l'ensemble des patients porteurs d'une fibrose, plus de la moitié d'entre eux étaient porteurs d'une infection concomitante nécessitant un traitement anti-infectieux avant l'administration d'une corticothérapie immunosuppressive. Cette étude montre également que les patients ayant eu une biopsie pulmonaire contributive (c'est-à-dire permettant une modification de la thérapeutique) ont significativement un meilleur pronostic en termes de survie (67 % de survie en cas de biopsies contributives, contre 14 % en cas de biopsies non contributives) [2]. Compte tenu de notre expérience et des recommandations récentes, nous proposons une attitude pratique en cas de suspicion de fibrose post-agressive dans le cadre d'un SDRA non résolutif. Après environ sept jours d'évolution malgré un traitement adapté et si le LBA est négatif, une biopsie pulmonaire chirurgicale pourra être proposée en fonction du rapport bénéfice/risque et un traitement spécifique instauré dès la connaissance des résultats. En présence d'une fibrose post-agressive, un traitement par corticoïdes sera instauré, éventuellement de façon différée après instauration d'un traitement adapté en cas d'infection concomitante.

Futures alternatives à la biopsie pulmonaire

L'amélioration des techniques de détection microbiologique, notamment grâce à l'amplification génique par PCR, permet d'augmenter la sensibilité des recherches non invasives d'agents infectieux bactériens et viraux à partir des prélèvements de sécrétions ou de LBA [23, 24]. Ces techniques pourront à l'avenir limiter le recours à la biopsie pulmonaire.

Concernant le diagnostic de fibrose, l'utilisation d'un biomarqueur hautement spécifique de fibroprolifération pulmonaire pourrait être utile dans l'identification précoce d'une population qui pourrait bénéficier de thérapies capables de modifier la fibroprolifération. Les fibroblastes pulmonaires produisent du procollagène qui est un précurseur de collagène. La partie III du procollagène NT, qui résulte de la coupure enzymatique de procollagène par des protéases spécifiques dans l'espace extracellulaire, est utilisée comme un marqueur de la synthèse de collagène [25, 26]. Les taux de peptide N-terminal de procollagène de type III (NT-PCP-III) dans le LBA et le sang de patients atteints de SDRA sont corrélés au pronostic [14, 15]. Une hausse dans les 24 premières heures de SDRA de la concentration alvéolaire du procollagène III est associée à une mortalité accrue [12, 27]. Steinberg *et al.* [5] ont montré plus récemment, dans un objectif

secondaire de l'étude Lasarus, que la mortalité était plus faible chez les patients en SDRA persistant qui ont reçu des corticostéroïdes tout en présentant un haut niveau de procollagène de type III à l'admission. Récemment, l'intérêt du procollagène de type III comme biomarqueur de fibroprolifération a été évalué [28]. Son taux avait une bonne précision diagnostique par rapport à une évaluation histologique de la fibroprolifération. Dans cette étude ayant inclus 32 patients avec SDRA persistant plus de 5 jours, 19 présentaient une fibrose histologique sur prélèvement biopsique à thorax ouvert. Les taux de procollagène de type III sérique et alvéolaire obtenus dans la semaine précédant la biopsie étaient plus élevés chez les patients avec fibrose. L'utilisation d'un seuil de 9 µg/L de procollagène de type III alvéolaire avait la plus grande précision pour le diagnostic de fibroprolifération (sensibilité = 89,5 %, spécificité = 92,3 %). Dans une cohorte de validation de 51 patients, le taux de mortalité à 60 jours était plus élevé chez les patients présentant un niveau de procollagène de type III alvéolaire supérieur de 9 µg/L (69 % *vs* 17 %, $p < 0{,}001$).

Conclusion

Le SDRA peut évoluer vers une fibrose post-agressive, associée à un mauvais pronostic. La biopsie pulmonaire représente le seul moyen d'affirmer le diagnostic de fibrose, elle a l'avantage d'éliminer d'autres pathologies (infection en particulier virale, néoplasie). Chez près d'un patient suspect de fibrose post-agressive sur deux, la biopsie pulmonaire infirme ce diagnostic. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de la fibrose post-agressive devrait permettre le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques reposant essentiellement sur une modulation précoce de l'inflammation et de la fibroprolifération. Enfin, des marqueurs tels que le procollagène III pourraient aider à l'avenir à caractériser les patients relevant d'une corticothérapie sans recours à la biopsie pulmonaire.

Références

[1] Martin C., Papazian L., Payan M.J., et al. Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome. A study in mechanically ventilated patients. *Chest.* 1995;107:196–200.

[2] Papazian L., Doddoli C., Chetaille B., et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 2007;35:755–762.

[3] Papazian L., Thomas P., Bregeon F., et al. Open-lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 1998;88:935–944.

[4] Meduri G.U., Headley A.S., Golden E., et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;280:159–165.

[5] Steinberg K.P., Hudson L.D., Goodman R.B., et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354:1671–1684.

[6] Papazian L., Thomas P., Garbe L., et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1982–1991.

[7] Ware L.B. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1334–1349.

[8] Ware L.B., Matthay M.A. Maximal alveolar epithelial fluid clearance in clinical acute lung injury: an excellent predictor of survival and the duration of mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(Suppl):A694 (abstract).

[9] Tomashefski J. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 2000;21:435–466.

[10] Tomashefski J., Davies P., Boggis C., et al. The pulmonary vascular lesions of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Pathol.* 1983;112:112–126.

[11] Marshall R.P., Bellingan G., Webb S., et al. Fibroproliferation occurs early in the acute respiratory distress syndrome and impacts on outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1783–1788.

[12] Chesnutt A.N., Matthay M.A., Tibayan F.A., et al. Early detection of type III procollagen peptide in acute lung injury. Pathogenetic and prognostic significance. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:840–845.

[13] Pincus P.S., Kallenbach J.M., Hurwitz M.D., et al. Transbronchial biopsy during mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1987;15:1136–1139.

[14] Bulpa P.A., Dive A.M., Mertens L., et al. Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: safety and yield in ventilated patients. *Eur Respir J.* 2003;21:489–494.

[15] Burt M.E., Flye M.W., Webber B.L., et al. Prospective evaluation of aspiration needle, cutting needle, transbronchial and open biopsies in chronic infiltrate lung diseases. *Ann Thorac Surg.* 1981;32:146–151.
[16] O'Brien J.D., Ettinger N.A., Shevlin D., et al. Safety and yield of transbronchial biopsy in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 1997;25:440–446.
[17] Richard J.C., Girault C., Leteurtre S., et al. Prise en charge ventilatoire du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclus) – Recommandations d'Experts de La Société de Réanimation de Langue Française. *Réanimation.* 2005;14:2–12.
[18] Raghow R. Role of transforming growth factor-beta in repair and fibrosis. *Chest.* 1991;99:61S–65S.
[19] Gauldie J., Kolb M., Ask K., et al. Smad3 signaling involved in pulmonary fibrosis and emphysema. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:696–702.
[20] Daniels C.E., Wilkes M.C., Edens M., et al. Imatinib mesylate inhibits the profibrogenic activity of TGF-beta and prevents bleomycin-mediated lung fibrosis. *J Clin Invest.* 2004;114:1308–1316.
[21] Meduri G.U., Headley A.S., Golden E., et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;280:159–165.
[22] Murray J.F., Matthay M.A., Luce J.M. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:720–723.
[23] Chiche L., Forel J.M., Papazian L. The role of viruses in nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24:152–156.
[24] Bousbia S., Papazian L., Saux P., et al. Repertoire of intensive care unit pneumonia microbiota. *PLoS One.* 2012;7: e32486.
[25] Kivirikko K.I., Myllyla R. Posttranslational processing of procollagens. *Ann N Y Acad Sci.* 1985;460:187–201.
[26] Gonzalez-Lopez A., Garcia-Prieto E., Batalla-Solis E., et al. Lung strain and biological response in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2012;38:240–247.
[27] Clark J.G., Milberg J.A., Steinberg K.P., et al. Type III procollagen peptide in the adult respiratory distress syndrome. Association of increased peptide levels in bronchoalveolar lavage fluid with increased risk for death. *Ann Intern Med.* 1995;122:17–23.
[28] Forel J.M., Guervilly C., Hraiech S., et al. Type III procollagen is a reliable marker of ARDS-associated lung fibroproliferation. *Intensive Care Med.* 2015;41:1–11.

CHAPITRE 90

Kinésithérapie en réanimation

E. Bialais; J. Dugernier; C. Hickmann; J. Roeseler

Introduction

Le service de réanimation rassemble *le personnel et le matériel* destinés à assurer en *permanence* les soins et la surveillance de *tout malade à haut risque*. Il doit être possible d'y faire appel à toutes les spécialités, médicales et chirurgicales, en vue de maintenir et/ou de rétablir les fonctions vitales du patient.

En France, le décret n° 2002-466 (art. D. 712-110) mentionne que « l'établissement de santé doit être en mesure de faire intervenir en permanence un kinésithérapeute justifiant d'une expérience attestée en réanimation ». Le rôle du kinésithérapeute en réanimation n'est pas très clair et variable d'un pays, voire d'un hôpital à l'autre. Il dépend de sa formation, de ses spécialisations, de son expérience et de l'organisation du service. En 2000, une étude européenne a recensé les différents modes de fonctionnement des équipes de kinésithérapeutes en réanimation [1]. Le rôle du kinésithérapeute en réanimation est d'assurer la mobilisation, le positionnement ainsi que le désencombrement bronchique des patients. Pourtant, alors même que le désencombrement fait partie de sa fonction, les aspirations endotrachéales ne sont pas toujours assurées par ses soins. Son rôle est encore plus flou lorsque l'on aborde la question de l'implémentation ou de la supervision de la ventilation non invasive (VNI), de l'ajustement de la ventilation mécanique (VM), de la supervision du sevrage ou de l'extubation [1]. Sur 102 unités de réanimations interrogées, 25 % ne possèdent pas de kinésithérapeutes exclusivement dédiés à la prise en charge des patients aigus [1]. Il est évident que cette prise en charge sera plus poussée, complète et spécifique, s'il existe une équipe de kinésithérapeutes qui lui est spécifiquement consacrée [1]. Le référentiel sur la structure et l'organisation des unités de réanimation, publié en 2011 par la Fédération de la réanimation, stipule que « l'unité de réanimation doit disposer de kinésithérapeutes **formés** à la réanimation dont l'activité soit **dédiée** à la réanimation » [2]. De plus, « il faut un ratio kiné/patient minimal de 1 pour 8 à 10 patients » [2]. Une récente revue conclut que l'intervention kinésithérapique en réanimation peut réduire la durée de séjours en réanimation ainsi qu'à l'hôpital [3, 4]. Castro, en 2013 [4], met également en évidence, pour des patients aussi gravement malades dans deux unités différentes, une diminution très hautement significative de la durée de ventilation et des infections respiratoires dans l'unité dans laquelle le kinésithérapeute est disponible 24 heures par jour (par rapport à l'unité dans laquelle le kinésithérapeute n'est disponible que 6 heures par jour). D'après les auteurs, une présence kinésithérapique soutenue permet une prise en charge plus fréquente et régulière [4].

En réanimation, le rôle du kinésithérapeute est de dispenser les traitements respiratoires et d'intervenir dans la prévention et la réhabilitation des troubles du système locomoteur. Pour travailler dans un service de réanimation, il doit avoir des connaissances approfondies en physiologie et physiopathologie cardiorespiratoire, en hémodynamique, en équilibre acide-base, en pharmacologie, en réentraînement à l'effort, en techniques d'assistance ventilatoire (invasives et non invasives) ainsi qu'en techniques de désencombrement, qu'elles soient instrumentales ou non instrumentales. Par ailleurs, il doit également avoir un rôle dans l'enseignement et la recherche afin de promouvoir son métier et approfondir ses connaissances.

Examen clinique

Le kinésithérapeute doit pouvoir détecter l'importance d'une détresse respiratoire par son examen clinique. Toute amélioration ou détérioration de la pathologie respiratoire va se manifester par des signes cliniques qu'il doit pouvoir déceler.

Pour pratiquer son examen, le patient doit être installé en position semi-assise et le kinésithérapeute doit voir le visage, le cou, le thorax et l'abdomen du patient.

L'examen clinique peut se réaliser de la façon suivante.

Le kinésithérapeute se trouve face au patient

Inciter le patient à parler est la première chose pour apprécier son état respiratoire. S'il parvient à faire de longues phrases, son état respiratoire est peu inquiétant. Si les phrases sont courtes et que le patient doit reprendre son « souffle » après quelques mots, voire ne répondre que par « oui » ou par « non », son état est plus inquiétant.

Au niveau du visage, le kinésithérapeute doit observer plusieurs signes :

- tout patient en détresse respiratoire aura un visage anxieux ;
- la cyanose autour des lèvres peut être un signe d'hypoxémie. Il faut se méfier du patient anémique qui peut être hypoxémique sans être cyanosé ;
- le battement des ailes du nez est présent chez tout patient en détresse respiratoire ;
- dans la majorité des cas, un patient en détresse respiratoire respirera bouche ouverte ;
- la sueur au niveau du front pourra être un signe d'hypoxémie avec une hypercapnie.

Au niveau du cou, en cas de détresse respiratoire, le kinésithérapeute pourra observer un travail intense des muscles « accessoires » (sterno-cléido-mastoïdien, trapèze supérieur, etc.). De plus, un tirage sus-sternal sera signe d'une détresse respiratoire dont l'origine se trouve au niveau des voies aériennes supérieures (œdème laryngé, spasme des cordes vocales, etc.).

Au niveau du thorax et de l'abdomen, le kinésithérapeute pourra constater différents signes tels que :

- une asymétrie ventilatoire qui pourra avoir lieu dans plusieurs situations : intubation sélective, atélectasie complète d'un poumon, pneumothorax majeur, etc. ;
- une respiration paradoxale : paradoxe thoracique ou paradoxe thoraco-abdominal qui peut se visualiser, par exemple, après un traumatisme thoracique (volet thoracique) ;
- un travail intense de la musculature abdominale et/ou signe de Hoover qui sera présent principalement chez le patient obstructif sévère.

Le kinésithérapeute se place à côté du patient

Au niveau du visage, il passe un doigt sur le front pour apprécier la présence de sueur. Il doit, au moyen d'une lampe et d'un « abaisse-langue » ou avec un laryngoscope, regarder au niveau de la sphère ORL. Il peut ainsi détecter toute sécrétion bronchique sèche ou bouchon qui pourrait obstruer les voies aériennes supérieures et être la cause de la détresse respiratoire.

Au niveau du thorax, il place ses mains sur le thorax du patient et lui demande, si possible, de varier ses débits et volumes afin de détecter un encombrement bronchique. De plus, il peut aussi apprécier l'asymétrie ventilatoire du patient. Enfin, il voit plus facilement le signe de Hoover.

La fréquence respiratoire est aussi calculée sur une période de 15 secondes. Le kinésithérapeute doit parfois se méfier de la fréquence respiratoire affichée sur le monitoring, car certains mouvements du patient peuvent fausser ce paramètre. Une fréquence respiratoire en augmentation est souvent signe d'aggravation de la pathologie respiratoire. Par contre, une diminution de la fréquence respiratoire peut être faussement rassurante : elle peut être le signe d'une amélioration de l'état respiratoire ou d'une aggravation chez le patient qui s'épuise (principalement chez le patient neuromusculaire).

Au niveau du poignet, le kinésithérapeute calcule la fréquence cardiaque et essaie de détecter des troubles de rythme.

L'examen clinique peut se terminer par l'analyse d'autres paramètres, comme l'auscultation pulmonaire ou l'analyse des gaz du sang. Il faut se méfier de la saturation pulsée en oxygène (SpO_2) qui peut être faussée par une mauvaise vascularisation périphérique, le vernis à ongles ou l'agitation du patient. Elle n'est pas prise en compte dans les intoxications au monoxyde de carbone.

Prise en charge respiratoire

Désencombrement du patient de réanimation

L'encombrement bronchique est une des causes d'insuffisance respiratoire pouvant nécessiter le recours à la ventilation invasive. Il complique le sevrage de la ventilation mécanique, ce qui prolonge la durée de séjour en réanimation et augmente le risque de mortalité [5, 6]. Il est donc primordial d'assurer un suivi continu de l'état d'encombrement des patients. Assurer le désencombrement des patients de réanimation est également indispensable pour l'efficacité de certaines thérapies : aérosolthérapie, ventilation invasive ou

non invasive. Dans le cas d'une infection pulmonaire, la récolte précoce des sécrétions bronchiques pour l'analyse microbiologique est indispensable pour orienter l'antibiothérapie [7, 8].

Le désencombrement bronchique a pour objectif de :

- améliorer les échanges gazeux en diminuant le shunt pulmonaire lié aux territoires pulmonaires obstrués (lever les atélectasies, drainer les zones dépendantes condensées) [9, 10] ;
- diminuer la sensation de dyspnée et, *in fine*, permettre la revalidation du patient par un meilleur confort respiratoire ;
- faciliter le sevrage de la ventilation mécanique [4] ;
- participer à la prévention et au traitement des infections pulmonaires [11, 12].

Évaluer l'encombrement

Objectiver l'encombrement et connaître son origine vont permettre d'orienter la technique à utiliser.

Dans ce but, l'examen clinique est primordial. Le kinésithérapeute va :

- au niveau des voies aériennes supérieures, repérer une dysphonie à l'écoute du patient, associée parfois à un tirage des muscles inspiratoires en cas d'encombrement important ;
- au niveau des voies aériennes inférieures, repérer l'encombrement par l'auscultation, par des pressions manuelles thoraciques, par la présence d'artéfacts au niveau des courbes de ventilation mécanique (Fig. 90.1).

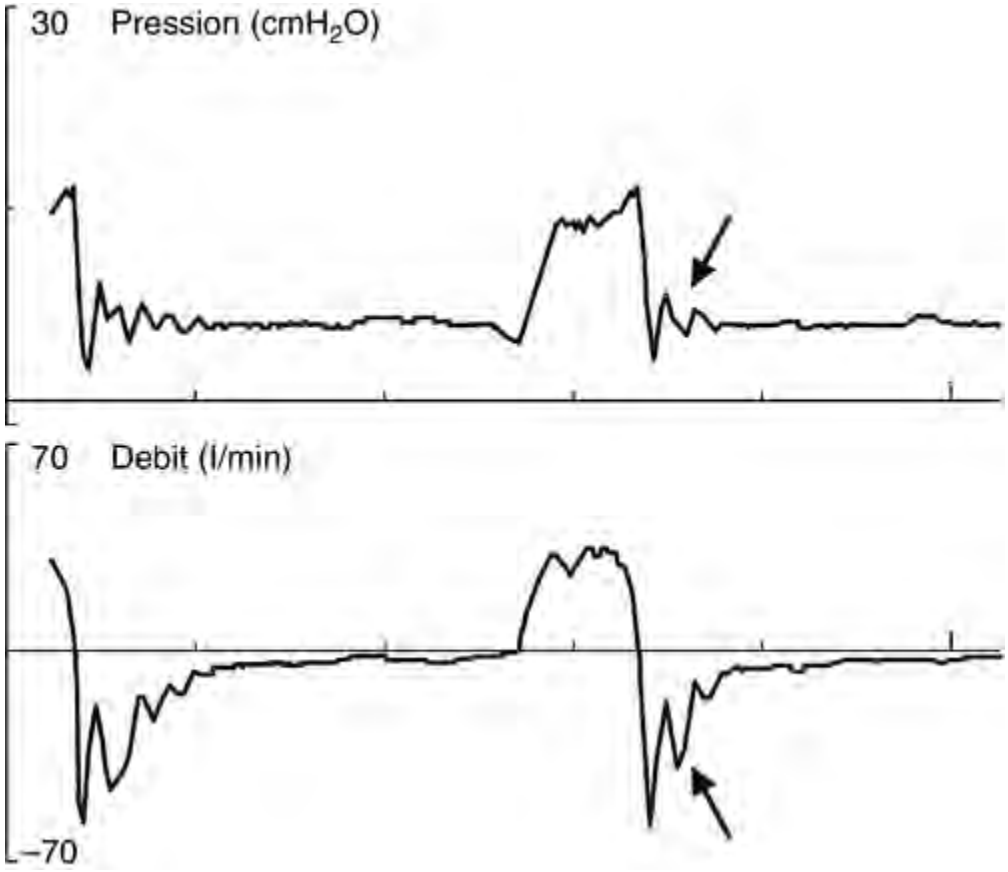


FIG. 90.1 Courbe de ventilation (pression en haut, débit en bas) présentant des artéfacts à la phase expiratoire dus à des sécrétions dans les voies aériennes.

L'encombrement bronchique peut être d'origine infectieuse, cardiaque ou lié au caractère invasif de la ventilation mécanique. L'analyse des sécrétions bronchiques, d'un point de vue qualitatif (couleur, consistance, odeur), quantitatif (abondance, fréquence) et microbiologique en confirmera l'origine.

La ventilation mécanique invasive majore le risque d'encombrement, tant pendant la ventilation qu'après son sevrage. Différents facteurs participent à l'augmentation du volume et de la viscosité des sécrétions. La pression positive, les hautes FiO_2 et l'humidification inadéquate des voies aériennes altèrent la clairance mucociliaire [13]. La présence d'une prothèse endotrachéale stimule la production de mucus et altère

le mécanisme de toux. Les aspirations endotrachéales à répétition augmentent le risque d'infections nosocomiales [14]. La monotonie ventilatoire, engendrée par les modes ventilatoires conventionnels, favorise la fermeture de territoires pulmonaires dépendants, qui ont alors tendance à s'encombrer [15, 16]. Après sevrage de la ventilation mécanique, les troubles de la déglutition sont courants et compliquent l'objectif d'autonomie respiratoire du patient [17, 18]. La dysphagie post-extubation s'explique par un certain nombre de facteurs : traumatismes oropharyngés ou laryngés, déficit de proprioception sous-glottique, perte de coordination, atrophie musculaire liées à la présence des voies aériennes artificielles et sédation [19]. De plus, un grand nombre de situations favorisent la stagnation des sécrétions et compliquent le désencombrement : altération de l'état de conscience, déficit neurologique, faiblesse musculaire, douleur post-chirurgicale, etc. Toutes ces situations augmentent également le risque de surinfection [20].

Techniques de désencombrement bronchique

Conditions optimales au désencombrement

La prise en charge de l'encombrement bronchique passe d'abord par le positionnement et l'optimisation de l'humidification des gaz inspirés. La mobilisation précoce du patient et le travail des muscles respiratoires sont également des éléments clés. Ce désencombrement peut être facilité chez certains patients par la mise en place d'une aérosolthérapie visant à réduire la viscosité des sécrétions (agents osmotiques ou mucolytiques) [13, 21, 22].

Prêter attention à la **posture** du patient de réanimation est indispensable pour protéger les voies aériennes [23], améliorer l'oxygénation (recrutement alvéolaire, redistribution de la ventilation et de la perfusion sanguine) et favoriser le drainage des sécrétions [24]. En cas d'atteinte pulmonaire unilatérale sévère, le décubitus latéral, sur le côté sain, semble améliorer la pression partielle en oxygène dans le sang artériel (PaO_2) par rapport au décubitus dorsal [25–27]. Le décubitus ventral est recommandé dans la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sévère. Il améliore l'oxygénation (PaO_2, PaO_2/FiO_2) [28], le recrutement alvéolaire et limite l'hyperdistension pulmonaire [29], ce qui améliore la survie de ces patients [30]. Une distribution plus homogène de l'aération pulmonaire semble expliquer les bénéfices de ces différents décubitus. Par contre, il n'y a pas de bénéfice démontré dans la normalisation du rapport ventilation-perfusion grâce au drainage postural des régions infiltrées, condensées ou obstruées par des sécrétions [26, 31, 32].

Le travail postural passe également par la **mobilisation active**. Un patient éveillé et mobilisé précocement est un patient plus facile à désencombrer, car plus à même de générer les variations de débit nécessaires à la mobilisation des sécrétions. En effet, un débit suffisant est indispensable pour mobiliser les sécrétions et désencombrer efficacement tant le patient en respiration spontanée que le patient ventilé. La position assise au lit, mais aussi la mobilisation au fauteuil, sur table de verticalisation, en station debout et jusqu'à la déambulation, entraînent une modification du *pattern* respiratoire, une mobilisation des sécrétions, et facilitent le désencombrement [33].

Le kinésithérapeute doit veiller à une **humidification adéquate** des gaz médicaux administrés au patient. L'humidification nécessaire au patient peut varier en fonction de différents facteurs : ventilation mécanique ou spontanée, durée de la ventilation mécanique, ventilation non invasive ou présence d'une prothèse endotrachéale, pathologie respiratoire sous-jacente, etc. [34]. Une humidification inadéquate, qu'elle soit insuffisante ou trop importante, aura des répercussions néfastes sur la fonction pulmonaire ainsi que sur les structures trachéobronchiques. L'air trop sec provoquera un assèchement, voire une obstruction des voies aériennes ou prothèses endotrachéales, alors que l'air trop humide provoquera une diminution de la viscosité des sécrétions, augmentant la couche périciliaire et altérant le transport du mucus [34, 35]. Pour une humidification optimale, il convient que les gaz entrant dans la trachée atteignent les conditions physiologiques des gaz, soit 32 à 34 °C et une humidité relative de 100 % [34]. Pour l'oxygénothérapie, aucune recommandation n'a pu être formulée de manière précise. Les « bulleurs » ne semblent pas aptes à effectuer un conditionnement adéquat [36]. De plus, il ne semble pas nécessaire de conditionner les gaz lors de l'apport de faibles débits *via* les voies aériennes supérieures, celles-ci sont en mesure de gérer l'augmentation du « travail » de conditionnement. En ventilation mécanique, deux techniques existent : le filtre HME (*heat and moisture exchanger*) et l'humidificateur chauffant [36]. Tous deux ont des avantages et des inconvénients (risque d'obstruction du filtre HME si les secrétions sont abondantes et collantes, risque de surhumidification avec l'humidificateur chauffant) [36]. Il n'existe pas de méthode universelle, applicable à tous les patients. Il revient au kinésithérapeute de trouver le système adéquat sur la base d'une surveillance régulière de la qualité des sécrétions [34, 36]. En effet, il n'existe aucun autre paramètre clinique permettant d'apprécier le conditionnement des gaz ou de juger des effets néfastes d'un conditionnement inadéquat [34]. En VNI, les voies aériennes supérieures ne sont pas court-circuitées. Une humidification semble être intéressante pour améliorer le confort des patients lorsque la VNI est utilisée au long court ou avec une fuite

buccale importante [34, 37, 38]. Celle-ci ne semble pas devoir être faite *via* un filtre HME, ne permettant pas, avec ce type de ventilation, une humidification adéquate, mais augmentant les résistances inspiratoires et l'espace mort [34, 37, 39].

Techniques manuelles de désencombrement

Actuellement, les techniques de désencombrement manuel disposent d'un faible niveau de preuve [40, 41]. L'évaluation de ces techniques est difficile, car beaucoup ne sont plus recommandées (vibrations manuelles, *clapping* [42] et postures de déclive [20, 43]) et manquent de standardisation (multiplicité des techniques, variabilité des pratiques, combinaison de plusieurs techniques). Les études ont une faible puissance statistique et reposent sur des critères d'évaluation variables et discutables.

Il n'existe pas de technique de désencombrement idéale, mais un arsenal thérapeutique à disposition du thérapeute qui choisira la plus adéquate. Le choix des techniques sera conditionné par le niveau de coopération du patient, son état de conscience, sa sédation, sa force musculaire, sa dyspnée et sa douleur [41]. Les techniques manuelles reposent sur des principes de mécanique respiratoire (débit et volumes gazeux adéquats, compression dynamique des voies aériennes, hyperinflation dynamique, collapsus, etc.). Elles utilisent la modulation du flux expiratoire pour drainer les sécrétions. Ces modulations se font suivant un mode opératoire précis (drainage autogène, augmentation de flux expiratoire [AFE], expirations lentes ou forcées, etc.). Les manœuvres sont adaptées à la ventilation, aux paramètres respiratoires et hémodynamiques du patient. L'aide à la toux, ainsi que la stimulation et la rééducation de celle-ci, permettent l'expectoration [41]. Le désencombrement, *via* des techniques manuelles, améliore les échanges gazeux et évite le recours à des techniques plus inconfortables et à risque de complications (comme l'aspiration endotrachéale ou la fibroscopie) [44].

Techniques instrumentales de désencombrement

En association ou en substitution aux techniques manuelles, les techniques instrumentales permettent de pallier le manque de coopération du patient.

La **ventilation à percussions intrapulmonaires** (VPI) fournit une pression oscillante. Un débit expiratoire de pointe, supérieur au débit inspiratoire de pointe, est obtenu. Celui-ci permet l'ascension des sécrétions vers la région trachéale [45, 46]. L'objectif de la VPI est triple : désencombrer, recruter les territoires pulmonaires visés et assurer les échanges gazeux [47]. Le dispositif et la stratégie d'utilisation sont décrits par Riffard et Toussaint [47]. La VPI est utilisée chez le patient en respiration spontanée et en ventilation mécanique. Elle semble améliorer les échanges gazeux dans l'exacerbation de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [48, 49] et chez le patient intubé [50, 51]. L'amélioration de la clairance des sécrétions est rapportée dans la prise en charge des maladies neuromusculaires [52]. Ne remplaçant pas la toux, l'évacuation des sécrétions doit être assurée par le kinésithérapeute [53].

L'**insufflation-exsufflation mécanique** (*cough-assist*) simule la toux en délivrant successivement une pression positive puis une pression négative. Ce dispositif optimise le volume pulmonaire inspiratoire puis génère un débit expiratoire de pointe pour reproduire une toux efficace [20]. Cette technique est particulièrement indiquée dans les pathologies neuromusculaires où la mécanique de toux est présente mais inefficace car elle implique un travail respiratoire trop important [54, 55]. Plusieurs études montrent également l'intérêt du *cough-assist* en réanimation dans la prise en charge de l'encombrement post-extubation [56–58]. Deux études rapportent une diminution du taux de réintubation pour hypoxémie sévère sur encombrement bronchique par l'utilisation du *cough-assist* par rapport aux techniques manuelles conventionnelles [57, 58]. En ventilation mécanique invasive, l'insufflation-exsufflation mécanique pallie l'absence de toux et permet ainsi de remonter les sécrétions à l'extrémité distale de la prothèse endotrachéale [57, 59–61]. Le paramétrage de ce type de dispositif doit encore être investigué chez le patient ventilé. Cette technique n'est pas recommandée chez le patient PEP dépendant (SDRA, obésité morbide, etc.), du fait du risque de dérecrutement lors de la déconnexion du respirateur et de la dépression importante générée par le *cough-assist* [62].

Chez le patient coopérant, il est possible d'utiliser des interfaces à **pression expiratoire positive continue** (PEPC) ou à **pression expiratoire positive oscillante** (PEPO) dans le but d'améliorer la clairance mucociliaire. Celle-ci est potentialisée grâce à l'ouverture et la stabilisation des voies aériennes. Les variations de la pression expiratoire positive avec la PEPO permettent de réduire la viscosité du mucus [63, 64]. Ces interfaces semblent faciliter l'évacuation des sécrétions dans la prise en charge de la BPCO, de la mucoviscidose et des bronchiectasies [65]. Un récent rapport de cas en réanimation décrit l'utilisation de la PEPO en post-extubation et rapporte l'intérêt de celle-ci dans le désencombrement, permettant le retour de l'autonomie respiratoire [66].

L'**aspiration endotrachéale** (AET) est un acte invasif, non systématique, guidé par l'examen clinique du kinésithérapeute. En respiration spontanée, l'AET est le dernier recours lorsque les techniques manuelles

ne permettent pas l'expectoration des sécrétions. En ventilation mécanique invasive, l'AET est l'étape permettant d'évacuer les sécrétions. Il est possible d'effectuer des manœuvres d'**hyperinflation manuelle** avant l'aspiration. Celles-ci ont pour but d'augmenter le volume courant et de simuler la toux chez le patient ventilé afin d'optimiser la mobilisation des sécrétions [67]. Cette manœuvre semble améliorer la compliance thoracopulmonaire [68], l'oxygénation [69, 70] et facilite le drainage des sécrétions [67] en post-chirurgie cardiaque ou sur des échantillons inhomogènes de patients. Toutefois, chez les patients en insuffisance respiratoire aiguë, ces bénéfices semblent être perdus [71]. La pratique de cette technique ne repose sur aucun standard. Le manque d'expertise du clinicien peut donc avoir des conséquences néfastes chez les patients les plus sévèrement atteints (hypoventilation, volotraumatisme, barotraumatisme, instabilité hémodynamique, atélectasie) [20, 72, 73]. Avec la même efficacité concernant la quantité de sécrétions drainées, l'hyperinflation manuelle peut être réalisée *via* certains respirateurs, permettant d'éviter la déconnexion du patient [68]. L'efficacité des **AFE** associées aux manœuvres d'hyperinflation manuelle reste encore à démontrer [74, 75]. Une étude récente montre que l'association d'AFE aux hyperinflations mécaniques (élévation de la pression inspiratoire de 10 cmH_2O) augmente la quantité de sécrétions aspirées, en comparaison à l'AET sans AFE [76]. L'**instillation de solution saline** précédant l'aspiration dans le but de fluidifier les sécrétions ou stimuler la toux ne montre aucun bénéfice évident. À ce jour, l'instillation systématique n'est pas recommandée en raison des risques potentiels d'infections nosocomiales et des nombreux effets indésirables observés (désaturation, bronchospasme, tachycardie, etc.) [77].

Réentraînement des muscles respiratoires

Il existe différentes modalités d'entraînement des muscles respiratoires. L'entraînement résistif consiste en une inspiration (ou expiration) à travers un orifice de diamètre variable. À débit constant, plus l'orifice est étroit, plus la charge de travail sera importante [78]. La pression inspiratoire qui doit être générée va être dépendante du débit inspiratoire. Dès lors, il est indispensable de fournir au patient un *feedback* de son débit pendant l'entraînement. Il est également possible de réentraîner les muscles respiratoires *via* un entraînement à seuil (*treshold*). Le patient doit générer une dépression suffisamment importante pour ouvrir une valve, permettant alors l'inspiration. La résistance étant constante, il n'y a pas besoin de monitorage pendant l'entraînement. De plus, le mécanisme étant petit et portable, c'est le système le plus couramment utilisé, à l'hôpital comme à domicile [78]. Enfin, il est possible d'effectuer un réentraînement des muscles respiratoires par hyperpnée normocapnique volontaire. Le patient doit maintenir une ventilation minute haute pendant 30 minutes. Pour éviter l'hypercapnie, la ventilation se fait à travers un espace mort. Cette technique est peu utilisée [78].

L'entraînement des muscles inspiratoires permet d'améliorer la force et l'endurance des muscles inspiratoires [78–81], le volume expiré maximal au cours de la première seconde (VEMs) et la capacité vitale forcée (CVF) [82]. Il permet de limiter la dyspnée, aussi bien au repos qu'à l'effort [78, 79, 81], ayant ainsi un impact sur les activités de la vie quotidienne chez le patient souffrant de BPCO. Chez le patient ventilé, l'entraînement des muscles inspiratoires induit une tendance à une plus courte durée de sevrage [80, 83, 84]. Toutefois, celle-ci n'est significative que dans une population de sujets âgés ventilés mécaniquement [85]. L'entraînement permet de récupérer plus rapidement les performances des muscles respiratoires après une chirurgie cardiaque [86]. Pour les muscles expiratoires, peu investigués, il permet d'améliorer la force, améliorant potentiellement la toux [79, 81].

Pour obtenir ces résultats, les modalités d'entraînement ont leur importance. Reyes *et al.* [81] conseillent, chez les patients présentant une pathologie neurodégénérative, un entraînement des muscles inspiratoires de 25 manœuvres par jour, 5 jours par semaine, pendant au moins 4 semaines à une intensité minimale de 40 % de la pression inspiratoire maximale (MIP). Pour l'entraînement des muscles expiratoires, les modalités conseillées sont de 30 manœuvres par jour, 6 jours par semaine, pendant 10 semaines, à au moins 30 % de la pression expiratoire maximale (MEP). Chez le patient BPCO, Crisafulli *et al.* [78] conseillent un entraînement de 30 minutes par jour, 3 à 5 fois par semaine, pendant 6 semaines. Chez le patient sous ventilation mécanique, les modalités utilisées sont moins contraignantes, mais il n'existe aucun consensus quant aux modalités les plus efficaces. Cader *et al.* [85] utilisent le réentraînement des muscles inspiratoires pendant 5 minutes, 2 fois par jour, pendant toute la durée du sevrage, et augmentent la charge de travail de 10 % de la MIP par session. Caruso *et al.* [83] utilisent également un entraînement de 5 minutes, 2 fois par jour, en augmentant progressivement le temps d'exercice de 5 à 30 minutes et l'intensité de travail de 10 % de la MIP dès que cela est possible. Toutefois, ils échouent à montrer un bénéfice quelconque de cet entraînement chez les patients ventilés. Martin *et al.* [84], quant à eux, utilisent une modalité comprenant 4 séries de 6 à 10 respirations par jour, 5 jours par semaine, pendant toute la durée du sevrage. Les auteurs concluent à l'amélioration de la force. Selon eux, cet entraînement, associé aux séances de ventilation spontanée pendant le sevrage, permettrait de sevrer un plus grand nombre de patients.

Rôles plus contestés du kinésithérapeute de réanimation

Asynchronies en ventilation mécanique

La ventilation mécanique, qu'elle soit invasive ou non, permet de faciliter les échanges gazeux, maintenir l'inflation pulmonaire et soutenir le travail respiratoire [87]. Pour se faire, il est indispensable que le respirateur soit capable de répondre de manière précise au *pattern* respiratoire du patient, aussi bien en termes de débit délivré qu'en termes de timing. En cas d'incapacité du respirateur à répondre exactement aux besoins du patient, des asynchronies entre le patient et le respirateur apparaissent [88]. Le kinésithérapeute, par sa présence régulière au lit du patient, doit être en mesure d'identifier ces asynchronies et de mettre en œuvre les mesures nécessaires à leur limitation [89].

Il est important de trouver le juste équilibre dans l'interaction entre le patient et le respirateur. En effet, une assistance trop importante de la part du respirateur entraînera une atrophie associée à une faiblesse musculaire, une augmentation de la durée de ventilation, soumettant plus longtemps le patient aux risques liés à cette ventilation (pneumonie acquise sous ventilation mécanique, syndrome de stress post-traumatique, etc.) et aggravant les déficits fonctionnels à sa sortie de réanimation [87]. D'autre part, une assistance insuffisante entraînera un travail respiratoire excessif, provoquant des lésions des muscles respiratoires, voire des lésions pulmonaires induites par la ventilation [87]. La dyspnée présente chez le patient, associée à sa lutte contre la ventilation mécanique, sera responsable d'une hyperinflation dynamique et d'un besoin excessif en agents sédatifs [87]. Tout signe de lutte ou d'inconfort ventilatoire doit être scrupuleusement monitoré par le kinésithérapeute.

Les asynchronies peuvent survenir à différents moments du cycle respiratoire. Elles sont de trois types en fonction de leur timing. Les asynchronies de trigger apparaissent en début d'inspiration. Le trigger est la sensibilité de la machine à détecter l'effort inspiratoire du patient. Dès lors, le respirateur peut être trop sensible, provoquant des autodéclenchements (pressurisations inspiratoires qui ne sont pas déclenchées par le patient), ou trop peu sensible, provoquant des efforts inefficaces (efforts inspiratoires du patient qui ne seront pas suivis par le respirateur) [90, 91]. Le réglage du trigger est souvent en cause dans ce type d'asynchronie, mais les efforts inefficaces peuvent également être liés à la présence d'une PEP intrinsèque ou d'efforts inspiratoires de faible intensité [90]. Les asynchronies de pressurisation réfèrent à la pente (vitesse de la pressurisation inspiratoire) ou au niveau d'aide inspiratoire. Ce sont des asynchronies qui provoquent une déformation de la courbe de pression. Elles peuvent être liées à une vitesse de pressurisation inadéquate : trop lente, le travail respiratoire du patient est majoré ; trop rapide, on peut voir une surpression au début de la phase inspiratoire (*overshoot*) liée au choc élastique appliqué aux poumons lorsque l'entrée d'air est trop brusque [92]. Elles peuvent également être liées à un niveau de pression d'aide inspiratoire insuffisant, entraînant un débit délivré inférieur à celui désiré par le patient et un « tirage » du patient sur le respirateur [93]. Enfin, on peut voir apparaître, en fin d'inspiration, des asynchronies de cyclage. Le cyclage est le moment où la pressurisation inspiratoire s'arrête, pour permettre l'expiration. Ces anomalies sont généralement liées à une inadéquation entre le temps inspiratoire du patient et celui du respirateur. Si le temps inspiratoire du patient est plus important que celui de la machine, le cyclage du respirateur apparaîtra précocement. Le patient étant toujours en phase inspiratoire, cet effort du patient déclenchera un second cycle inspiratoire, sans qu'il y ait d'expiration entre les deux cycles. On parlera alors de double déclenchement. Il conviendra de prolonger le temps inspiratoire de la machine en ajustant le cyclage de manière à atteindre un pourcentage plus bas du débit inspiratoire de pointe [90, 92, 93]. En revanche, si le temps inspiratoire du patient est plus court que celui du respirateur, le patient déclenchera activement l'expiration, provoquant une surpression de fin d'inspiration, augmentant son travail respiratoire. Il conviendra alors d'ajuster le cyclage de manière à ce que le cycle inspiratoire s'arrête quand le débit atteint un pourcentage plus haut du débit inspiratoire de pointe [90, 92, 93].

Ventilation non invasive

En VNI, la coopération du patient est un élément indispensable à la réussite du traitement. En effet, la non-coopération du patient, l'agitation ou l'intolérance à la technique sont des contre-indications de la VNI [94]. Pour s'assurer de la meilleure prise en charge possible, la présence régulière du kinésithérapeute pourra être un atout important [94, 95]. Pour se faire, un niveau soutenu de compétences ainsi qu'une formation spécifique sont indispensables [89, 94]. Au-delà du monitorage des asynchronies (*cf.* paragraphe précédent), le kinésithérapeute veillera au choix de l'interface la plus adaptée pour le patient, prenant en compte sa morphologie, son « *drive* » respiratoire, ainsi que les avantages, inconvénients et complications qui y sont liés [96]. De plus, il s'attachera à identifier de manière précoce les risques et effets indésirables associés à la VNI : fuites, altérations cutanées, sècheresse des voies aériennes, distension gastrique, etc. [94]. L'apparition de critères d'échec devra également être étroitement monitorée et la VNI interrompue si nécessaire [94].

Traitement locomoteur

Effets délétères de l'immobilisation

En réanimation, les patients se trouvent confrontés à des facteurs de risque de développement de pathologies neuromusculaires : inflammation systémique [97] (sepsis, brûlure, traumatisme, chirurgie lourde, etc.), exposition prolongée à certains médicaments (paralysants neuromusculaires [98], corticostéroïdes [99]), nutrition inadéquate et immobilisation musculaire [100]. Tous ces événements favorisent la perte de force, de masse musculaire et d'endurance ainsi que des dysfonctions nerveuses [101, 102]. Sont aussi rencontrés : des rétractions articulaires et musculotendineuses [103, 104], une perte de densité osseuse [105], une mauvaise perfusion des zones d'appui favorisant l'apparition d'escarres [106], une insulinorésistance [107] et un catabolisme musculaire accru [108]. De plus, un patient immobilisé développe souvent des troubles orthostatiques et cardiovasculaires [109, 110]. Au niveau respiratoire, une diminution des volumes d'air mobilisés entraîne un dérecrutement induisant une hypoxémie et un risque accru de développement de pneumonies [111, 112].

En cas de développement d'atteintes neuromusculaires, les patients nécessitent une prise en charge de réhabilitation à leur sortie de réanimation. Ces atteintes neuromusculaires engendrent une augmentation des coûts de santé [113], une mortalité et une morbidité accrues, une diminution de la qualité de vie et une diminution des capacités fonctionnelles et cognitives [114]. Tout ceci retarde la réinsertion socioprofessionnelle et le retour aux activités quotidiennes de ces patients [115, 116].

Faisabilité et bénéfices de la mobilisation précoce

La mobilisation précoce est un ensemble d'interventions visant à limiter les effets de l'immobilisation et à maintenir les fonctions physiques des patients de réanimation. Ces techniques montrent de meilleurs résultats quand elles sont appliquées très précocement [117]. À l'heure actuelle, il est démontré que la mobilisation est possible dès le début de l'hospitalisation avec des risques minimaux [118]. Ces bénéfices se répercutent à différents niveaux : diminution du processus inflammatoire, meilleure utilisation de glucose [119, 120], préservation de la masse et de la force musculaire [121], diminution des atélectasies et amélioration des échanges gazeux [122]. Ces effets se traduisent sur le plan clinique par une diminution de la durée de ventilation mécanique et une fréquence moindre de *delirium* [123]. De plus, une diminution de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital [124–126] ainsi qu'une meilleure autonomie fonctionnelle globale [127] sont rapportées. Enfin, des améliorations du statut psychologique et de la qualité de vie sont décrites chez les patients mobilisés précocement [128]. Tous ces bénéfices contribuent à diminuer les coûts de santé [129].

Méthodes de mobilisation précoce

La mobilisation précoce englobe différentes techniques, dont les indications varient selon la stabilité hémodynamique et respiratoire, l'état de conscience, et les facultés de mobilisation du patient [130]. Dans l'arsenal de ces techniques, on distingue la mobilisation passive, les exercices actifs ou contre-résistance avec ou sans aide mécanique, l'électrostimulation musculaire percutanée. On retrouve également les changements de position (mise au fauteuil ou verticalisation sur tilt-table) et les activités fonctionnelles (mise en station debout, exercices pré-ambulatoires et déambulation) [131]. Certains centres utilisent des protocoles internes de mobilisation précoce. La figure 90.2 montre un exemple de protocole utilisé dans notre institution, avec une gradation en fonction de l'état de conscience et de la force musculaire du patient.

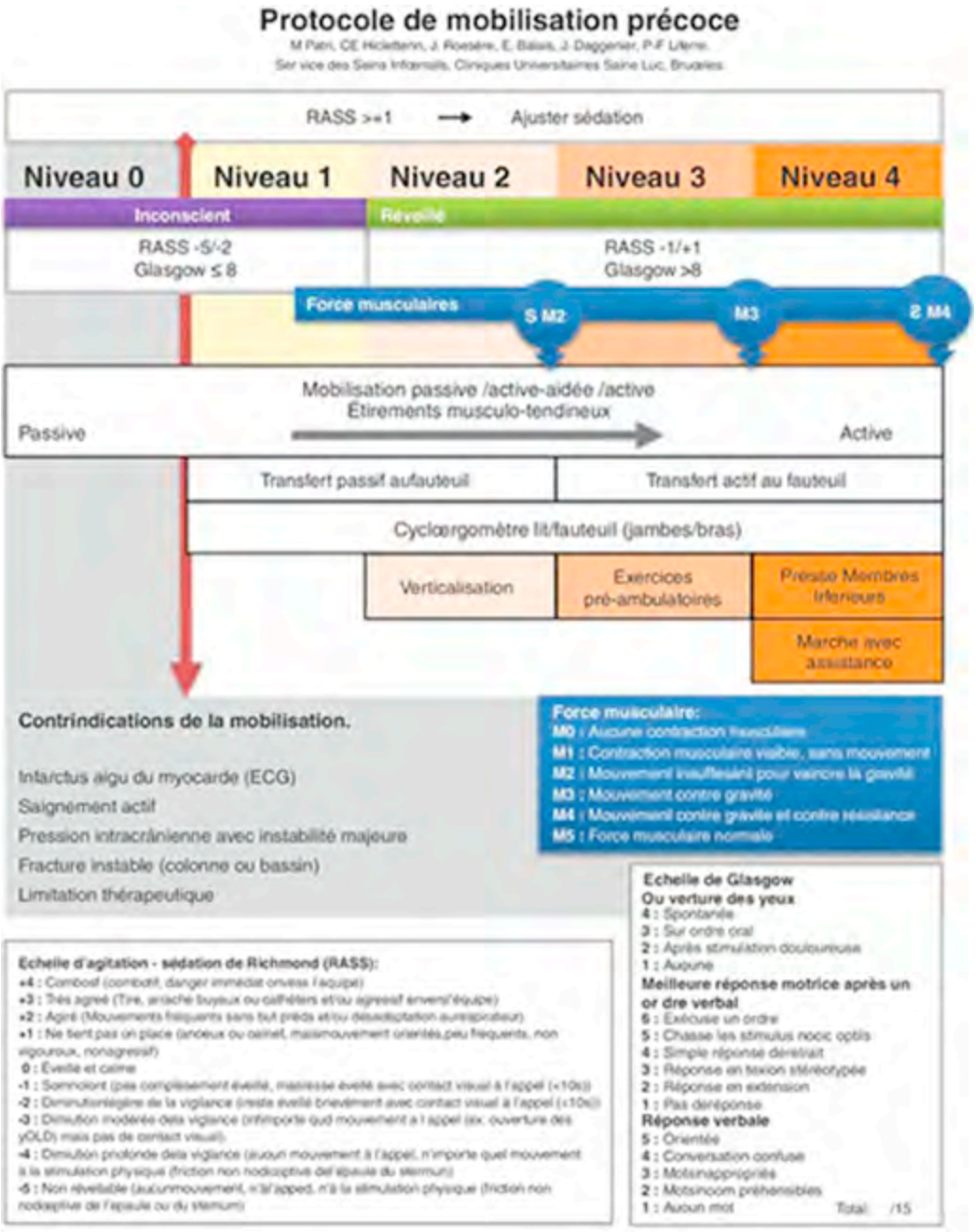


FIG. 90.2 **Algorithme de mobilisation utilisé au sein des cliniques universitaires Saint-Luc (Bruxelles, Belgique).**

Mobilisation articulaire manuelle et étirements musculotendineux

Il s'agit de techniques préventives visant à empêcher l'apparition de rétractions articulaires et maintenir la souplesse. Elles consistent à mobiliser les articulations des membres, dans toutes leurs amplitudes, et étirer les structures souples [132]. Ces deux techniques sont habituellement réalisées conjointement et quotidiennement, et indiquées pour tous patients dès le premier jour d'hospitalisation. Chez des patients neurochirurgicaux stables, elles ne modifient pas la pression intracrânienne [133]. En l'absence de participation du patient, la mobilisation est réalisée par le kinésithérapeute. Dès que le patient est capable de collaborer, sa participation est sollicitée. L'utilisation de résistances (manuelles ou avec des accessoires comme des poids, élastiques, ballons, etc.) est conseillée pour assurer une mobilisation la plus dynamique possible. Toutefois, même lors des séances d'exercices actifs, il faut assurer des amplitudes articulaires maximales afin d'empêcher toute limitation de mobilité.

Mobilisation avec cycloergomètre ou autre appareil de mobilisation

L'utilisation d'aides mécaniques permet d'optimiser la prise en charge en termes de durée et de continuité de la procédure. Des attelles mécaniques permettent de maintenir une mobilisation continue pour l'entretien des fibres musculaires [134]. Différents cycloergomètres permettent de réaliser des séances de mobilisation avec ou sans participation du patient. Ils sont utilisables au niveau des membres supérieurs ou inférieurs, en position couchée ou assise au fauteuil (Fig. 90.3). La mobilisation passive avec cycloergomètre n'implique aucune altération hémodynamique ou modification de la consommation en oxygène chez le patient ventilé [135, 136]. Cette technique peut donc être réalisée dès les premiers jours d'admission [137]. Les mobilisations passives ou actives avec cycloergomètre permettent d'améliorer la force isométrique du quadriceps, la distance de marche et la qualité de vie après la sortie de réanimation [118].



FIG. 90.3 Différentes sessions de mobilisation réalisées avec cycloergomètres.
A : cycloergomètre pour bras en position semi-assise au lit. B : cycloergomètre pour jambes en position assise au fauteuil. C : cycloergomètre pour jambes en position semi-assise au lit.

Électrostimulation musculaire

L'électrostimulation musculaire percutanée constitue une technique employée pour induire la contraction des muscles, avec ou sans la participation du patient. Cette contraction est induite par l'application de courants transcutanés au moyen d'électrodes subcutanées. Cette technique a des effets sur la perfusion périphérique [138], le maintien de la masse musculaire [139, 140], la force musculaire ainsi que les capacités fonctionnelles [141]. L'électrostimulation permet de réduire la survenue des polyneuropathies et des myopathies et est associée à une diminution de la durée du séjour hospitalier [142]. Toutefois, elle n'a pas pu établir de bénéfices chez les patients hospitalisés pour choc septique [143]. Ceci s'explique par le fait que les muscles de ces patients ne répondent pas à l'électrostimulation, car la traversée du courant électrique est perturbée par les œdèmes périphériques [144].

Le point faible des différentes études réalisées sur l'électrostimulation est le choix empirique des paramètres de stimulation (intensité, fréquence, rapport contraction/relaxation, forme de l'impulsion, etc.). Aucun consensus n'a été admis actuellement. Toutefois, pour atteindre une contraction musculaire efficace, l'impulsion doit être appliquée sur le point moteur. Celui-ci est parfois difficile à mettre en évidence. Une fois les électrodes placées, il convient d'augmenter progressivement l'intensité de l'impulsion de manière à obtenir une contraction musculaire visible. Cette intensité est très variable d'un sujet à l'autre. Idéalement,

les électrodes doivent être de taille suffisante pour éviter l'application de grands courants sur de petites surfaces, pouvant induire une mauvaise tolérance au traitement.

Position assise et mise au fauteuil

Le transfert précoce des patients au fauteuil peut être réalisé de façon passive (avec l'aide de « lève-personnes » ou d'alaises). Les patients collaborants et dont la force est suffisante sont aidés dans leur transfert entre les positions « assise au bord du lit », « debout », puis « assise au fauteuil ».

Les bénéfices de ce changement de position sont très larges, notamment au niveau neuromusculaire. La mise en station debout et les quelques pas pour s'assoir au fauteuil demandent une activité cognitive et une activation locomotrice. La position assise demande l'activation de la musculature axiale, également sollicitée lors de l'utilisation de la position assise au bord du lit. Il existe aussi des bénéfices respiratoires du changement de position : limitation de l'apparition des atélectasies, amélioration des échanges gazeux [145]. Ces bénéfices seraient dus à la diminution de la monotonie respiratoire, induisant la reventilation de zones non ventilées en position couchée. De plus, le changement des points d'appui réduit l'apparition des lésions cutanées.

En position assise au fauteuil, le kinésithérapeute insistera sur les mobilisations. La position assise, associée aux différentes modalités d'exercice physique, a un effet positif sur le recrutement alvéolaire et les échanges gazeux [146].

Verticalisation

Chez les patients non collaborants et plus à risque de développer des neuromyopathies, il est conseillé d'utiliser la position debout à l'aide d'une table de verticalisation. Cette position permet des stimulations proprioceptives et l'activation des chaînes musculaires. Chez les patients plus actifs, des exercices des membres supérieurs peuvent être réalisés (Fig. 90.4). Au niveau respiratoire, la verticalisation sur table entraîne des modifications transitoires de la ventilation [147].



FIG. 90.4 **Exercices des membres supérieurs réalisés lors d'une séance de verticalisation sur table.**

De la station debout à la marche

La déambulation des patients de réanimation est possible, même sous ventilation mécanique (Fig. 90.5) [148]. Cette technique doit être instaurée de manière progressive, en surveillant le bon déroulement de

chaque phase. Le patient doit être assisté pour atteindre la station debout. Des exercices pré-ambulatoires sont ensuite réalisés (répétition de la mise debout, réalisation de quelques pas sur place, maintien, puis transfert du poids du corps d'un pied puis sur l'autre, etc.). Finalement, une fois la posture tolérée, le patient pourra parcourir une certaine distance avec soutien (déambulateur, idéalement avec appui des avant-bras et coudes et assistance physique). Un fauteuil roulant ou une chaise doit suivre le patient afin qu'il puisse se reposer. Même si les distances sont courtes et les exercices pré-ambulatoires de courte durée, cela permet un travail progressif des différents groupes musculaires, de l'équilibre et de la proprioception. Ceci permettra un retour plus rapide de l'indépendance fonctionnelle [121, 123] et une diminution de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital [149]. Au niveau respiratoire, un changement de *pattern* respiratoire, permettant un meilleur recrutement alvéolaire, est également recherché [146].



FIG. 90.5 **Déambulation d'un patient intubé, sous ventilation mécanique.**

Limitations ou contre-indications de la mobilisation précoce

Pour la réalisation des techniques de mobilisation, il est nécessaire de maintenir une stabilité hémodynamique, neurologique et respiratoire, et d'assurer une surveillance continue par monitoring. La présence de ventilation mécanique ou de supports vasopresseurs n'est pas une contre-indication à la mobilisation si le patient est stabilisé. Cependant, il est nécessaire d'avoir une équipe expérimentée pour mettre en place des procédures de mobilisation chez des patients avec des thérapies de soutien complexes comme l'hémofiltration, l'oxygénation par membrane extracorporelle, la ventilation mécanique, les vasopresseurs, etc. [148, 150]. Des limites physiologiques à la mobilisation précoce sont très difficiles à établir. Des analyses de consensus sont actuellement réalisées [151]. Toutefois, dans la pratique courante, c'est la « clinique » de chaque patient qui autorisera la mobilisation et permettra d'estimer sa tolérance et sa progression. La perception de l'effort et la motivation des patients sont également des paramètres importants.

Facteurs pour faciliter la mobilisation précoce

Matériels et personnel

Certaines interventions nécessitent du matériel pour assurer le monitoring et le maintien des thérapies de soutien lors des déplacements (déambulateur, respirateur de transport, monitoring portable, etc.), tandis que d'autres nécessitent du matériel spécifique pour réaliser des sessions de réentraînement (cycloergomètres, poids, élastiques, électrostimulation, etc.) [131]. De plus, l'implémentation de ces thérapeutiques nécessite des kinésithérapeutes formés et attachés au service de réanimation. Pour faciliter la réalisation de la mobilisation précoce, une collaboration et une coordination multidisciplinaire sont capitales.

Sédation

La limitation de la sédation est recommandée en visant un état d'éveil calme des patients (*Richmond agitation sedation scale* (RASS) = 0 dès que possible). À l'heure actuelle, certaines équipes n'utilisent aucune sédation [152]. Pour qu'un patient soit confortable sans sédation, la gestion de la douleur et de l'anxiété est capitale.

Ventilation mécanique

Le diaphragme est un muscle squelettique qui doit être maintenu actif pour ne pas s'atrophier. La ventilation dans les modes spontanés doit être envisagée dès que le patient est capable de respirer par lui-même. De plus, l'entraînement des muscles respiratoires est conseillé lorsqu'une ventilation mécanique prolongée est envisagée.

Nutrition

Une nutrition optimale doit être administrée aux patients, afin de limiter l'utilisation des protéines musculaires comme substrat énergétique, spécialement durant la phase précoce de la maladie. Par ailleurs, une nutrition excessive doit aussi être évitée. En effet, elle induit des altérations métaboliques encore plus délétères. Dans ce contexte, un contrôle optimal de la glycémie doit être envisagé. Une faible variation de la dépense énergétique ne devrait pas limiter une mobilisation active précoce [135].

Références

[1] Norremberg M., Vincent J.L. A profile of european intensive care unit physiotherapists. *Intensive Care Med.* 2000;26:988–994.

[2] Fédération de la réanimation. *Référentiel : structures et organisation des unités de réanimation.* 2011.

[3] Stiller K. Physiotherapy in intensive care: an updated systematic review. *Chest.* 2013;144(3):825–847.

[4] Castro A.A., Calil S.R., Freitas S.A., et al. Chest physiotherapy effectiveness to reduce hospitalization and mechanical ventilation length of stay, pulmonary infection rate and mortality in ICU patients. *Respir Med.* 2013;107(1):68–74.

[5] Epstein S.K., Ciubotaru R.L., Wong J.B. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest.* 1997;112(1):186–192.

[6] Thille A.W., Richard J.C., Brochard L. The decision to extubate in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(12):1294–1302.

[7] Rello J., Diaz E. Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2003;31(10):2544–2551.

[8] Vincent J.L., Rello J., Marshall J., et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama.* 2009;302(21):2323–2329.

[9] Kallet R.H. Adjunct therapies during mechanical ventilation: airway clearance techniques, therapeutic aerosols, and gases. *Respir Care.* 2013;58(6):1053–1073.

[10] Stiller K., Geake T., Taylor J., et al. Acute lobar atelectasis. A comparison of two chest physiotherapy regimens. *Chest.* 1990;98(6):1336–1340.

[11] Ntoumenopoulos G., Presneill J.J., McElholum M., et al. Chest physiotherapy for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2002;28(7):850–856.

[12] Pattanshetty R.B., Gaude G.S. Effect of multimodality chest physiotherapy in prevention of ventilator-associated pneumonia: A randomized clinical trial. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine.* 2010;14(2):70–76.

[13] Fahy J.V., Dickey B.F. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med.* 2010;363(23):2233–2247.

[14] Topeli A., Harmanci A., Cetinkaya Y., et al. Comparison of the effect of closed versus open endotracheal suction systems on the development of ventilator-associated pneumonia. *J Hosp Infect.* 2004;58(1):14–19.
[15] Mutch W.A., Harms S., Ruth Graham M., et al. Biologically variable or naturally noisy mechanical ventilation recruits atelectatic lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):319–323.
[16] Spieth P.M., Carvalho A.R., Guldner A., et al. Pressure support improves oxygenation and lung protection compared to pressure-controlled ventilation and is further improved by random variation of pressure support. *Crit Care Med.* 2011;39(4):746–755.
[17] Moraes D.P., Sassi F.C., Mangilli L.D., et al. Clinical prognostic indicators of dysphagia following prolonged orotracheal intubation in ICU patients. *Crit Care.* 2013;17(5):R243.
[18] Macht M., Wimbish T., Clark B.J., et al. Postextubation dysphagia is persistent and associated with poor outcomes in survivors of critical illness. *Crit Care.* 2011;15(5):R231.
[19] Macht M., Wimbish T., Bodine C., et al. ICU-acquired swallowing disorders. *Crit Care Med.* 2013;41(10):2396–2405.
[20] Branson R.D. Secretion management in the mechanically ventilated patient. *Respir Care.* 2007;52(10):1328–1342 discussion 42–7.
[21] Kellett F., Redfern J., Niven R.M. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis. *Respir Med.* 2005;99(1):27–31.
[22] Heijerman H., Westerman E., Conway S., et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros.* 2009;8(5):295–315.
[23] American Thoracic S, Infectious Diseases Society of A. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388–416.
[24] Thomas P.J., Paratz J.D., Lipman J., et al. Lateral positioning of ventilated intensive care patients: a study of oxygenation, respiratory mechanics, hemodynamics, and adverse events. *Heart & lung : the journal of critical care.* 2007;36(4):277–286.
[25] Gillespie D.J., Rehder K. Body position and ventilation-perfusion relationships in unilateral pulmonary disease. *Chest.* 1987;91(1):75–79.
[26] Thomas P.J., Paratz J.D. Is there evidence to support the use of lateral positioning in intensive care? A systematic review. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35(2):239–255.
[27] Kim M.J., Hwang H.J., Song H.H. A randomized trial on the effects of body positions on lung function with acute respiratory failure patients. *Int J Nurs Stud.* 2002;39(5):549–555.
[28] Sud S., Sud M., Friedrich J.O., et al. Effect of mechanical ventilation in the prone position on clinical outcomes in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ : Canadian medical association journal (= Journal de l'Association médicale canadienne).* 2008;178(9):1153–1161.
[29] Galiatsou E., Kostanti E., Svarna E., et al. Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(2):187–197.
[30] Guérin C., Reignier J., Richard J.C., et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159–2168.
[31] Gillart T., Bazin J.E., Guelon D., et al. Effect of bronchial drainage on the improvement in gas exchange observed in ventral decubitus in ARDS. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2000;19(3):156–163.
[32] Guérin C. Prone ventilation in acute respiratory distress syndrome. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society.* 2014;23(132):249–257.
[33] Ciesla N.D. Chest physical therapy for patients in the intensive care unit. *Phys Ther.* 1996;76(6):609–625.
[34] Sottiaux T. Consequences of under- and over-humidification. *Respir Care Clin N Am.* 2006;12(2):233–252.
[35] Doyle A., Joshi M., Frank P., et al. A change in humidification system can eliminate endotracheal tube occlusion. *J Crit Care.* 2011;26(6):637 e1-4.
[36] Gross J.L., Park G.R. Humidification of inspired gases during mechanical ventilation. *Minerva Anestesiol.* 2012;78:496–502.
[37] Branson R.D., Gentile M.A. Is humidification always necessary in NIV in the hospital ? *Respir Care.* 2010;55(2):209–216.
[38] Tuggey J.M., Delmastro M., Elliott M.W. The effect of mouth leak and humidification during nasal non-invasive ventilation. *Respir Med.* 2007;101(9):1874–1879.
[39] Prat G., Renault A., Tonnelier J.M., et al. Influence of the humidification device during acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2003;29(12):2211–2215.

[40] Strickland S.L., Rubin B.K., Drescher G.S., et al. AARC clinical practice guideline: effectiveness of nonpharmacologic airway clearance therapies in hospitalized patients. *Respir Care.* 2013;58(12):2187–2193.
[41] Volsko T.A. Airway clearance therapy: finding the evidence. *Respir Care.* 2013;58(10):1669–1678.
[42] Ides K., Vissers D., De Backer L., et al. Airway clearance in COPD: need for a breath of fresh air? A systematic review. *COPD.* 2011;8(3):196–205.
[43] Giles D.R., Wagener J.S., Accurso F.J., et al. Short-term effects of postural drainage with clapping vs autogenic drainage on oxygen saturation and sputum recovery in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 1995;108(4):952–954.
[44] Marini J.J., Pierson D.J., Hudson L.D. Acute lobar atelectasis: a prospective comparison of fiberoptic bronchoscopy and respiratory therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119(6):971–978.
[45] Toussaint M., Guillet M.C., Paternotte S., et al. Intrapulmonary effects of setting parameters in portable intrapulmonary percussive ventilation devices. *Respir Care.* 2012;57(5):735–742.
[46] Kim C.S., Rodriguez C.R., Eldridge M.A., et al. Criteria for mucus transport in the airways by two-phase gas-liquid flow mechanism. *J Appl Physiol.* 1986;60(3):901–907.
[47] Riffard G., Toussaint M. Intrapulmonary percussion ventilation: operation and settings. *Rev Mal Respir.* 2012;29(2):347–354.
[48] Antonaglia V., Lucangelo U., Zin W.A., et al. Intrapulmonary percussive ventilation improves the outcome of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using a helmet. *Crit Care Med.* 2006;34(12):2940–2945.
[49] Vargas F., Bui H.N., Boyer A., et al. Intrapulmonary percussive ventilation in acute exacerbations of COPD patients with mild respiratory acidosis: a randomized controlled trial [ISRCTN17802078]. *Crit Care.* 2005;9(4):R382–R389.
[50] Tsuruta R., Kasaoka S., Okabayashi K., et al. Efficacy and safety of intrapulmonary percussive ventilation superimposed on conventional ventilation in obese patients with compression atelectasis. *J Crit Care.* 2006;21(4):328–332.
[51] Chelha R.W.C., Thille A., Memain N., et al. Intérêt du drainage par percussion intrapulmonaire au cours du sevrage ventilatoire en réanimation. *Rev Mal Respir.* 2001;18(1):S20.
[52] Toussaint M., de Win H., Steens M., et al. Effect of intrapulmonary percussive ventilation on mucus clearance in duchenne muscular dystrophy patients: a preliminary report. *Respir Care.* 2003;48(10):940–947.
[53] Riffard G., Toussaint M. Indications for intrapulmonary percussive ventilation (IPV): a review of the literature. *Rev Mal Respir.* 2012;29(2):178–190.
[54] Chatwin M., Simonds A.K. The addition of mechanical insufflation/exsufflation shortens airway-clearance sessions in neuromuscular patients with chest infection. *Respir Care.* 2009;54(11):1473–1479.
[55] Finder J.D., Birnkrant D., Carl J., et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):456–465.
[56] Chang J.E., Park S.H., Do S.H., et al. Successful weaning from mechanical ventilation in the quadriplegia patient with C2 spinal cord injury undergoing C2-4 spine laminoplasty -A case report. *Korean journal of anesthesiology.* 2013;64(6):545–549.
[57] Goncalves M.R., Honrado T., Winck J.C., et al. Effects of mechanical insufflation-exsufflation in preventing respiratory failure after extubation: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2012;16(2):R48.
[58] Vianello A., Arcaro G., Braccioni F., et al. Prevention of extubation failure in high-risk patients with neuromuscular disease. *J Crit Care.* 2011;26(5):517–524.
[59] Bach J.R., Saporito L.R., Shah H.R., et al. Decanulation of patients with severe respiratory muscle insufficiency: efficacy of mechanical insufflation-exsufflation. *J Rehabil Med.* 2014;46(10):1037–1041.
[60] Bach J.R., Sinquee D.M., Saporito L.R., et al. Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in extubating unweanable subjects with restrictive pulmonary disorders. *Respir Care.* 2015 Apr;60(4):477–483.
[61] Toussaint M. The use of mechanical insufflation-exsufflation via artificial airways. *Respir Care.* 2011;56(8):1217–1219.
[62] Esquinas Rodriguez A.M., Pravinkumar E. Mechanical insufflation-exsufflation in prevention of post-extubation acute respiratory failure: most welcome but must be used cautiously in critically ill patients. *Crit Care.* 2012;16(3):431.
[63] Ragavan A.J. Comparing performance of three oscillating positive expiratory pressure devices at similar amplitude and frequencies of oscillations on displacement of mucus inside trachea during cough. *Respiratory care.* 2012 Mar 13.

[64] App E.M., Kieselmann R., Reinhardt D., et al. Sputum rheology changes in cystic fibrosis lung disease following two different types of physiotherapy: flutter vs autogenic drainage. *Chest.* 1998;114(1):171–177.
[65] Myers T.R. Positive expiratory pressure and oscillatory positive expiratory pressure therapies. *Respir Care.* 2007;52(10):1308–1326 discussion 27.
[66] Narula D., Nangia V. Use of an oscillatory PEP device to enhance bronchial hygiene in a patient of post-H1NI pneumonia and acute respiratory distress syndrome with pneumothorax. *BMJ case reports.* 2014 Mar 7.
[67] Hodgson C., Denehy L., Ntoumenopoulos G., et al. An investigation of the early effects of manual lung hyperinflation in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care.* 2000;28(3):255–261.
[68] Choi J.S., Jones A.Y. Effects of manual hyperinflation and suctioning in respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with ventilator-associated pneumonia. *Aust J Physiother.* 2005;51(1):25–30.
[69] Blattner C., Guaragna J.C., Saadi E. Oxygenation and static compliance is improved immediately after early manual hyperinflation following myocardial revascularisation: a randomised controlled trial. *Australian journal of physiotherapy.* 2008;54:173–178.
[70] Patman S., Jenkins S., Stiller K. Manual hyperinflation – effects on respiratory parameters. *Physiotherapy research international : the journal for researchers and clinicians in physical therapy.* 2000;5(3):157–171.
[71] Barker M., Adams S. An evaluation of a single chest physiotherapy treatment on mechanically ventilated patients with acute lung injury. *Physiotherapy research international : the journal for researchers and clinicians in physical therapy.* 2002;7(3):157–169.
[72] Paulus F., Binnekade J.M., Vroom M.B., et al. Benefits and risks of manual hyperinflation in intubated and mechanically ventilated intensive care unit patients: a systematic review. *Crit Care.* 2012;16(4):R145.
[73] McCarren B., Chow C.M. Manual hyperinflation: a description of the technique. *Aust J Physiother.* 1996;42(3):203–208.
[74] Genc A., Gunerli A. The effects of manual hyperinflation with or without rib-cage compression in mechanically ventilated patients. *Int J Physiother.* 2011;1:48–54.
[75] Unoki T., Kawasaki Y., Mizutani T., et al. Effects of expiratory rib-cage compression on oxygenation, ventilation, and airway-secretion removal in patients receiving mechanical ventilation. *Respir Care.* 2005;50(11):1430–1437.
[76] Naue Wda S., Forgiarini Junior L.A., Dias A.S., et al. Chest compression with a higher level of pressure support ventilation: effects on secretion removal, hemodynamics, and respiratory mechanics in patients on mechanical ventilation. *J Bras Pneumol.* 2014;40(1):55–60.
[77] American Association for Respiratory C. AARC Clinical Practice Guidelines. Endotracheal suctioning of mechanically ventilated patients with artificial airways 2010. *Respir Care.* 2010;55(6):758–764.
[78] Crisafulli E., Costi S., Fabbri L.M., et al. Respiratory muscles training in COPD patients. *International journal of COPD.* 2007;2(1):19–25.
[79] Sheel A.W., Reid W.D., Townson A.F., et al. Effect of exercise training and inspiratory muscle training in spinal cord injury: a systematic review. *J SPinal Cord Med.* 2008;31:500–508.
[80] Moodie L., Reeve J., Elkins M. Inspiratory muscle training increases inspiratory muscle strength in patients weaning from mechanical ventilation: a systematic review. *J Physiother.* 2011;57(4):213–221.
[81] Reyes A., Ziman M., Nosaka K. Respiratory muscle training for respiratory deficits in neurodegenerative disorders: a systematic review. *Chest.* 2013;143(5):1386–1394.
[82] Strasser B., Siebert U., Schobersberger W. Effects of resistance training on respiratory function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung.* 2013;17(1):217–226.
[83] Caruso P., Denari S.D.C., Ruiz S.A.L., et al. Inspiratory muscle training is ineffective in mechanically ventilated critically ill patients. *Clinics.* 2005;60(6):479–484.
[84] Martin A.D., Smith B.K., Davenport P.D., et al. Inspiratory muscle strength training improves weaning outcome in failure to wean patients: a randomized trial. *Crit Care.* 2011;15(2):R84.
[85] Cader S.A., de Vale R.G.S., Castro J.C., et al. Inspiratory muscle training improves maximal inspiratory pressure and may assist weaning in older intubated patients: a randomised trial. *J Physiother.* 2010;56(3):171–177.
[86] Matheus G.B., Dragosavac D., Trevisan P., et al. Inspiratory muscle training improves tidal volume and vital capacity after CABG surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2012;27(3):362–369.
[87] Pierson D.J. Patient-ventilator interaction. *Respir Care.* 2011;56(2):214–228.

[88] Mellott K.G., Grap M.J., Munro C.L., et al. Patient ventilator asynchrony in critically ill adults: frequency and types. *Heart & lung : the journal of critical care.* 2014;43(3):231–243.
[89] Grandet P., Fourrier L., Guérot E., et al. Référentiel de compétences et d'aptitudes du masseur-kinésithérapeute de réanimation (MKREA) en secteur adulte. *Réanimation.* 2011;20(3 Supplement):725–736.
[90] Roeseler J., Michotte J.B., Sottiaux T. Asynchronies patient-machine en aide inspiratoire : intérêt des courbes affichées par le respirateur. *Réanimation.* 2010;19(1):62–65.
[91] Jolliet P., Tassaux D. Clinical review: patient-ventilator interaction in chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care.* 2006;10(6):236.
[92] Georgopoulos D., Prinianakis G., Kondili E. Bedside waveforms interpretation as a tool to identify patient-ventilator asynchronies. *Intensive Care Med.* 2006;32(1):34–47.
[93] de Wit M. Monitoring of patient-ventilator interaction at the bedside. *Respir Care.* 2011;56(1):61–68.
[94] SFAR, SPLF, SRLF. *Ventilation non invasive au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë (nouveau-né exclu).* In: Conférence de consensus commune; 2006.
[95] Simonelli C., Paneroni M., Vitacca M. An implementation protocol for noninvasive ventilation prescription: the physiotherapist's role in an Italian hospital. *Respir Care.* 2013;58(4):662–668.
[96] Schonhofer B., Kuhlen R., Neumann P., et al. Clinical practice guideline: non-invasive mechanical ventilation as treatment of acute respiratory failure. *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105(24):424–433.
[97] Weber-Carstens S., Deja M., Koch S., et al. Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14(3):R119.
[98] Garnacho-Montero J., Madrazo-Osuna J., Garcia-Garmendia J.L., et al. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med.* 2001;27(8):1288–1296.
[99] Larsson L., Li X., Edstrom L., et al. Acute quadriplegia and loss of muscle myosin in patients treated with nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids: mechanisms at the cellular and molecular levels. *Crit Care Med.* 2000;28(1):34–45.
[100] De Jonghe B., Lacherade J.C., Sharshar T., et al. Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention. *Crit Care Med.* 2009;37(10 Suppl):S309–S315.
[101] Suesada M.M., Martins M.A., Carvalho C.R. Effect of short-term hospitalization on functional capacity in patients not restricted to bed. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists.* 2007;86(6):455–462.
[102] Pandit L., Agrawal A. Neuromuscular disorders in critical illness. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108(7):621–627.
[103] Clavet H., Hebert P.C., Fergusson D., et al. Joint contracture following prolonged stay in the intensive care unit. *CMAJ : Canadian medical association journal (= Journal de l'association médicale canadienne).* 2008;178(6):691–697.
[104] Brower R.G. Consequences of bed rest. *Crit Care Med.* 2009;37(10 Suppl):S422–S428.
[105] Bloomfield S.A. Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(2):197–206.
[106] Engberg I.B., Lindell M., Nyren-Nolberger U. Prevalence of skin and genital mucous membrane irritations in patients confined to bed. *Int J Nurs Stud.* 1995;32(3):315–324.
[107] Hamburg N.M., McMackin C.J., Huang A.L., et al. Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(12):2650–2656.
[108] Puthucheary Z.A., Rawal J., McPhail M., et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA.* 2013;310(15):1591–1600.
[109] Convertino V.A. Cardiovascular consequences of bed rest: effect on maximal oxygen uptake. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(2):191–196.
[110] Nosova E.V., Yen P., Chong K.C., et al. Short-term physical inactivity impairs vascular function. *J Surg Res.* 2014;190(2):672–682.
[111] Loeb M., McGeer A., McArthur M., et al. Risk factors for pneumonia and other lower respiratory tract infections in elderly residents of long-term care facilities. *Arch Intern Med.* 1999;159(17):2058–2064.
[112] Teasell R., Dittmer D.K. Complications of immobilization and bed rest. Part 2: Other complications. *Canadian family physician (Médecin de famille canadien).* 1993;39:1440–1442 5-6.
[113] Jackson J.C., Ely E.W., Morey M.C., et al. Cognitive and physical rehabilitation of intensive care unit survivors: results of the RETURN randomized controlled pilot investigation. *Crit Care Med.* 2012;40(4):1088–1097.

[114] van der Schaaf M., Beelen A., Dongelmans D.A., et al. Functional status after intensive care: a challenge for rehabilitation professionals to improve outcome. *J Rehabil Med.* 2009;41(5):360–366.
[115] Latronico N., Shehu I., Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11(4):381–390.
[116] Hopkins R.O., Jackson J.C. Long-term neurocognitive function after critical illness. *Chest.* 2006;130(3):869–878.
[117] Calvo-Ayala E., Khan B.A., Farber M.O., et al. Interventions to improve the physical function of ICU survivors: a systematic review. *Chest.* 2013;144(5):1469–1480.
[118] Burtin C., Clerckx B., Robbeets C., et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med.* 2009;37(9):2499–2505.
[119] Weber-Carstens S., Schneider J., Wollersheim T., et al. Critical illness myopathy and GLUT4: significance of insulin and muscle contraction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4):387–396.
[120] Patel B.K., Pohlman A.S., Hall J.B., et al. Impact of early mobilization on glycemic control and ICU-acquired weakness in critically ill patients who are mechanically ventilated. *Chest.* 2014;146(3):583–589.
[121] Chiang L.L., Wang L.Y., Wu C.P., et al. Effects of physical training on functional status in patients with prolonged mechanical ventilation. *Phys Ther.* 2006;86(9):1271–1281.
[122] Mynster T., Jensen L.M., Jensen F.G., et al. The effect of posture on late postoperative oxygenation. *Anaesthesia.* 1996;51(3):225–227.
[123] Schweickert W.D., Pohlman M.C., Pohlman A.S., et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9678):1874–1882.
[124] Nava S. Rehabilitation of patients admitted to a respiratory intensive care unit. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79(7):849–854.
[125] Needham D.M., Korupolu R., Zanni J.M., et al. Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: a quality improvement project. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(4):536–542.
[126] Morris P.E., Goad A., Thompson C., et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2008;36(8):2238–2243.
[127] Thomsen G.E., Snow G.L., Rodriguez L., et al. Patients with respiratory failure increase ambulation after transfer to an intensive care unit where early activity is a priority. *Crit Care Med.* 2008;36(4):1119–1124.
[128] Martin U.J., Hincapie L., Nimchuk M., et al. Impact of whole-body rehabilitation in patients receiving chronic mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2259–2265.
[129] Lord R.K., Mayhew C.R., Korupolu R., et al. ICU early physical rehabilitation programs: financial modeling of cost savings. *Crit Care Med.* 2013;41(3):717–724.
[130] Stiller K. Safety issues that should be considered when mobilizing critically ill patients. *Crit Care Clin.* 2007;23(1):35–53.
[131] Roeseler J., Sottiaux T., Lemiale V., et al. Prise en charge de la mobilisation précoce en réanimation, chez l'adulte et l'enfant (électrostimulation incluse). *Réanimation.* 2013;22(2):207–218.
[132] Gosselink R., Bott J., Johnson M., et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Med.* 2008;34(7):1188–1199.
[133] Koch S.M., Fogarty S., Signorino C., et al. Effect of passive range of motion on intracranial pressure in neurosurgical patients. *J Crit Care.* 1996;11(4):176–179.
[134] Griffiths R.D., Palmer T.E., Helliwell T., et al. Effect of passive stretching on the wasting of muscle in the critically ill. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif).* 1995;11(5):428–432.
[135] Hickmann C.E., Roeseler J., Castanares-Zapatero D., et al. Energy expenditure in the critically ill performing early physical therapy. *Intensive Care Med.* 2014;40(4):548–555.
[136] Camargo Pires-Neto R., Fogaca Kawaguchi Y.M., Sayuri Hirota A., et al. Very early passive cycling exercise in mechanically ventilated critically ill patients: physiological and safety aspects – a case series. *PLoS One.* 2013;8(9) e74182.
[137] Stockley R.C., Hughes J., Morrison J., et al. An investigation of the use of passive movements in intensive care by UK physiotherapists. *Physiotherapy.* 2010;96(3):228–233.
[138] Gerovasili V., Tripodaki E., Karatzanos E., et al. Short-term systemic effect of electrical muscle stimulation in critically ill patients. *Chest.* 2009;136(5):1249–1256.
[139] Meesen R.L., Dendale P., Cuypers K., et al. Neuromuscular electrical stimulation as a possible means to prevent muscle tissue wasting in artificially ventilated and sedated patients in the

intensive care unit: a pilot study. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society.* 2010;13(4):315–320 discussion 21.
[140] Gerovasili V., Stefanidis K., Vitzilaios K., et al. Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: a randomized study. *Crit Care.* 2009;13(5):R161.
[141] Zanotti E., Felicetti G., Maini M., et al. Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation. *Chest.* 2003;124(1):292–296.
[142] Routsi C., Gerovasili V., Vasileiadis I., et al. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial. *Crit Care.* 2010;14(2):R74.
[143] Poulsen J.B., Moller K., Jensen C.V., et al. Effect of transcutaneous electrical muscle stimulation on muscle volume in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2011;39(3):456–461.
[144] Segers J., Hermans G., Bruyninckx F., et al. Feasibility of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients. *J Crit Care.* 2014;29(6):1082–1088.
[145] Richard J.C., Maggiore S.M., Mancebo J., et al. Effects of vertical positioning on gas exchange and lung volumes in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2006;32(10):1623–1626.
[146] Arriagada R., Jeria U., Hickmann C., et al. Effect of early physical exercise on pulmonary recruitment evaluated with electrical impedance tomography. In: *Reanimation.* 2014:S32–S33.
[147] Chang A.T., Boots R., Hodges P.W., et al. Standing with assistance of a tilt table in intensive care: a survey of Australian physiotherapy practice. *Aust J Physiother.* 2004;50(1):51–54.
[148] Pohlman M.C., Schweickert W.D., Pohlman A.S., et al. Feasibility of physical and occupational therapy beginning from initiation of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2010;38(11):2089–2094.
[149] Morris P.E., Goad A., Thompson C., et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2008;36(8):2238–2243.
[150] Turner D.A., Cheifetz I.M., Rehder K.J., et al. Active rehabilitation and physical therapy during extracorporeal membrane oxygenation while awaiting lung transplantation: a practical approach. *Crit Care Med.* 2011;39(12):2593–2598.
[151] Hodgson C.L., Stiller K., Needham D.M., et al. Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. *Crit Care.* 2014;18(6):658.
[152] Strom T., Martinussen T., Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet.* 2010;375:475–480.

CHAPITRE 91

Aérosolthérapie au cours de la ventilation artificielle

F. Réminiac; S. Ehrmann

Un aérosol est un ensemble de particules, liquides et/ou solides, en suspension dans un milieu gazeux. L'administration de médicaments sous cette forme permet leur inhalation au travers du système respiratoire et constitue l'aérosolthérapie. Cette modalité thérapeutique est fréquemment utilisée en réanimation, entre autres au cours de la ventilation artificielle qui induit alors des contraintes particulières faisant l'objet de ce chapitre [1].

Principes pharmacologiques

Le bénéfice théorique de l'aérosolthérapie pour le traitement des maladies pulmonaires est, en raison du dépôt médicamenteux direct au niveau du site d'action, un rapport efficacité/effets indésirables supérieur à l'administration systémique [2]. Les principes physiques et biologiques sous-tendant le transport de l'aérosol dans le circuit de ventilation artificielle et les voies aériennes, son dépôt dans le système respiratoire et son élimination, conditionnent ce profil pharmacologique favorable et les conséquences pratiques de mise en œuvre de l'aérosolthérapie.

Transport de l'aérosol

L'efficacité de l'aérosolthérapie dépend de la masse de médicaments déposée au site d'action. Cette masse, rapportée à la masse chargée dans le générateur d'aérosol, définit le rendement de la technique. Le rendement de l'aérosolthérapie au cours de la ventilation artificielle est globalement assez faible, dans la mesure où une part importante du médicament est perdue au cours du transport (Fig. 91.1). Pour les molécules à large index thérapeutique, comme les bronchodilatateurs, cette perte d'aérosol non délivré au site d'action ne remet pas en cause l'efficacité clinique ; en revanche, pour d'autres molécules (antibiotiques par exemple), il peut être nécessaire d'envisager des moyens d'augmenter le rendement de nébulisation afin d'assurer un dépôt de médicament en quantité suffisante au niveau du site d'action.

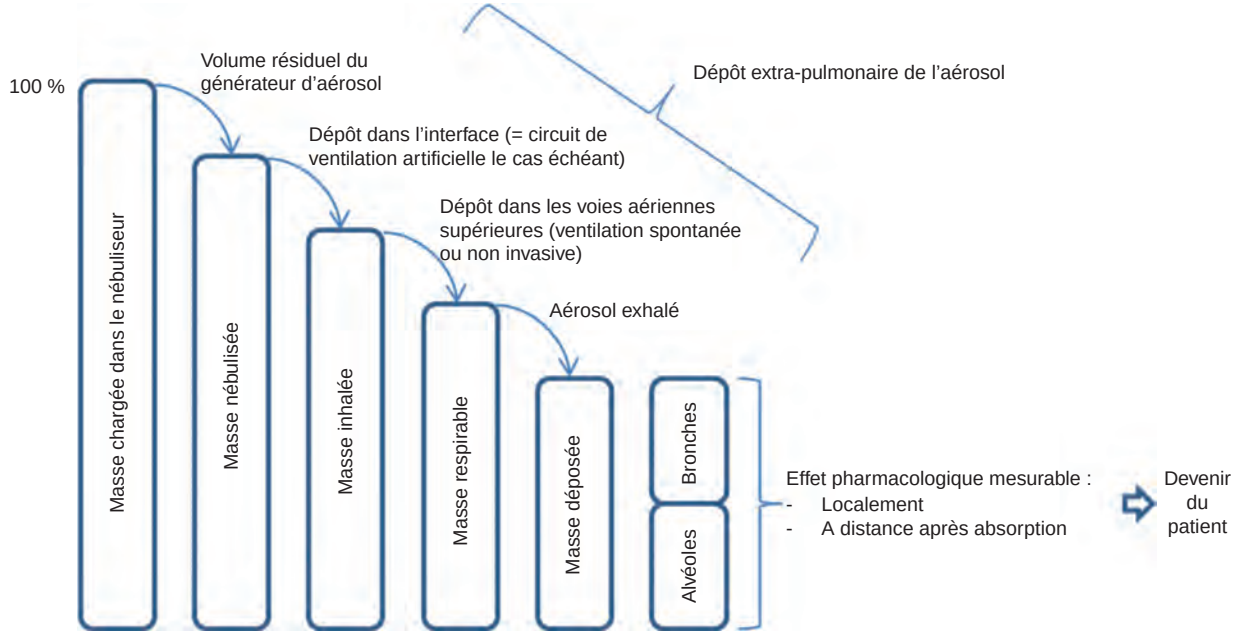


FIG. 91.1 Transport de l'aérosol du générateur au site d'action.

Les modalités de mise en œuvre de l'aérosolthérapie au cours de la ventilation artificielle (type de générateur, positionnement, réglages) influencent de façon importante la masse d'aérosol susceptible d'induire *in fine* un effet clinique.

Mécanismes de dépôt

Trois grands mécanismes peuvent entraîner le dépôt des particules d'aérosol, que ce soit dans le circuit de ventilation artificielle ou le système respiratoire :

- *l'impaction inertielle*, mécanisme quantitativement prédominant, résulte de la déviation d'une particule de sa ligne de courant au sein du flux gazeux en raison de son inertie. L'impaction est dépendante de la masse de la particule (taille et densité) et de sa vitesse, ces deux grandeurs conditionnant les forces inertielles ;
- *la sédimentation* résulte de la force gravitationnelle terrestre et dépend donc de la masse de la particule et donc de sa taille à densité constante ;
- *la diffusion*, enfin, résulte des forces d'agitation moléculaire « browniennes » et concerne essentiellement les particules de très petite taille.

Dans la mesure où l'importance relative de ces mécanismes de dépôt dépend en grande partie de la taille des particules, il est habituel de décrire la distribution en taille des particules d'un aérosol à l'aide du diamètre aérodynamique massique médian (MMAD pour *median mass aerodynamic diameter*) qui correspond au diamètre aérodynamique de particule de part et d'autre duquel se situe 50 % de la masse totale de l'aérosol [3]. Bien qu'il existe un *continuum*, il est habituellement considéré que les particules de diamètre aérodynamique supérieur à 5 µm se déposent dans les interfaces de ventilation ou les voies aériennes supérieures, celles entre 3 et 5 µm dans les bronches et celles entre 1 et 3 µm dans les alvéoles.

La quantité et la localisation du dépôt d'un aérosol dépendent donc principalement de son MMAD, mais aussi de la vitesse du gaz vecteur ainsi que des déviations des lignes de courants induites par la configuration du circuit de ventilation et l'anatomie des voies aériennes. Ainsi, les conditions d'inhalation (choix du générateur d'aérosol, débit et nature des écoulements gazeux, interfaces de ventilation artificielle, hygrométrie du gaz vecteur, anatomie fonctionnelle des voies respiratoires) vont influencer le dépôt de l'aérosol et conditionner le rendement et *in fine* l'efficacité et la sécurité de l'aérosolthérapie [4, 5].

Élimination

Une faible fraction d'aérosol est exhalée sans se déposer (particules de très faible taille). L'essentiel des particules déposées est éliminé par clairance mucociliaire. Au cours de la ventilation artificielle non invasive (mais pas chez le patient intubé), comme en ventilation spontanée, cette clairance mucociliaire donne potentiellement lieu à une absorption systémique secondaire après déglutition. L'aérosol déposé au niveau alvéolaire, en fonction de ses caractéristiques physicochimiques, diffuse au travers de la barrière

alvéolocapillaire. Cette diffusion induit des effets, qu'ils soient bénéfiques et/ou toxiques, au niveau systémique, et est potentiellement plus importante en cas d'altérations de la membrane alvéolocapillaire.

Mise en œuvre

Au cours de la ventilation artificielle, le rendement de l'aérosolthérapie est en premier lieu conditionné par le dépôt d'aérosol dans le circuit et donc par les multiples interactions entre le générateur d'aérosol (type, positionnement, fonctionnement continu ou uniquement inspiratoire), le circuit de ventilation (interface invasive ou non invasive, nombre de branches, humidification) et le réglage du ventilateur.

Choix du générateur d'aérosol

Au cours de la ventilation artificielle, les aérosols médicamenteux peuvent être produits par des nébuliseurs ou des aérosols doseurs. Les systèmes pour adapter un inhalateur de poudre sèche à un circuit de ventilation sont encore en phase de développement.

Aérosols doseurs

Ce sont des dispositifs prêts à l'emploi contenant une solution médicamenteuse et un gaz propulseur qui, par détente à la pression atmosphérique, génère l'aérosol médicamenteux. Pour une dispensation dans le circuit de ventilation artificielle, il est nécessaire d'utiliser un port d'accès (proscrire la déconnexion du patient et l'administration directe dans la sonde d'intubation associée à un très faible rendement). Certains raccords avec port d'accès pour aérosols doseurs sont couplés à une chambre d'inhalation, ce qui augmente le rendement ; leur utilisation est donc recommandée [6]. L'aérosol doseur doit être agité et réchauffé avant emploi, son activation au début de l'inspiration en fait un système par nature synchronisé sur l'insufflation.

Nébuliseurs

Nébuliseurs pneumatiques

Ils nécessitent une source de gaz comprimé pour fonctionner. Leur faible coût et leur caractère jetable, supprimant les opérations de décontamination et réduisant les risques infectieux, constituent un atout indéniable. Une large gamme de nébuliseurs pneumatiques permet de produire des aérosols de granulométrie très variée (0,1-30 µm de MMAD). Les nébuliseurs pneumatiques présentent un volume résiduel important en fin de nébulisation (fraction importante de médicament non nébulisé), dont l'impact financier est négligeable en dehors de la nébulisation de médicaments exceptionnellement coûteux ; néanmoins, ce volume résiduel pénalise « artificiellement » ces dispositifs lorsqu'ils sont comparés à d'autres systèmes en termes de rendement rapporté à la masse de médicament initialement placée dans le nébuliseur. L'interférence du gaz moteur du nébuliseur avec les gaz délivrés par le ventilateur constitue le principal inconvénient de ces systèmes au cours de la ventilation artificielle et impose le recours à des systèmes intégrés à certains ventilateurs permettant de contrôler le volume courant durant la nébulisation (ces systèmes visent en outre à synchroniser la nébulisation avec l'inspiration).

Nébuliseurs ultrasoniques

L'aérosol est généré par agitation ultrasonique de la solution médicamenteuse. L'intérêt principal de cette technique au cours de la ventilation artificielle est l'absence d'interférence avec les gaz délivrés par le ventilateur. En dehors d'un coût supérieur, l'inconvénient principal est l'augmentation de la température du médicament par les ultrasons, pouvant théoriquement en altérer les propriétés pharmacologiques. Néanmoins, la plupart des molécules utilisées ne sont pas altérées par les nébuliseurs ultrasoniques. Les systèmes disponibles sur le marché nébulisent de façon continue au cours du cycle respiratoire.

Nébuliseurs à membrane vibrante

L'aérosol est généré par pompage de la solution médicamenteuse au travers d'une membrane microperforée (« *vibrating mesh* »). À nouveau, l'intérêt principal de cette technique au cours de la ventilation artificielle est l'absence d'interférence avec les gaz délivrés par le ventilateur. D'un coût également supérieur aux nébuliseurs pneumatiques, les nébuliseurs à membrane vibrante existent sous forme jetable, n'imposant donc pas la décontamination. Néanmoins, la membrane s'altère au fil du temps et/ou est susceptible d'être obstruée par des solutions médicamenteuses visqueuses. Les systèmes disponibles sur le marché nébulisent de façon continue au cours du cycle respiratoire, mais des systèmes synchronisés, nébulisant uniquement durant l'inspiration, sont en cours de développement [7, 8].

Quel dispositif choisir ?

Pour les médicaments disponibles sous forme d'aérosol doseur (bronchodilatateurs et corticoïdes), ce mode d'administration s'avère simple et efficace en termes d'amélioration de la mécanique ventilatoire au cours de la ventilation artificielle invasive et non invasive [9]. La génération d'aérosols uniquement durant l'inspiration limite le dépôt d'aérosol dans le circuit, en particulier au niveau de la branche expiratoire, gage potentiel d'une plus grande sécurité (*cf.* ci-après). Ces systèmes simples doivent donc être utilisés chez le patient sous ventilation artificielle lorsqu'ils sont disponibles. À l'inverse, chez le patient non ventilé, l'utilisation d'un aérosol doseur peut s'avérer difficile, en raison de la difficulté pour les patients de réanimation en détresse respiratoire de coordonner leur inhalation avec l'activation du système ; l'utilisation d'un nébuliseur est alors préférable.

Pour les molécules non disponibles en aérosol doseur, le recours aux nébuliseurs est nécessaire. Au cours de la ventilation artificielle, afin de ne pas interférer avec les volumes gazeux délivrés par le ventilateur, l'usage de nébuliseurs pneumatiques ne peut se concevoir qu'à l'aide de systèmes de nébulisation pneumatique intégrés aux ventilateurs (proscrire le recours aux gaz muraux dans ce contexte). En l'absence d'un tel système, il est préférable de recourir à des nébuliseurs ultrasoniques ou à membrane vibrante qui seront également privilégiés en cas de nébulisation de médicaments coûteux, compte tenu de leur moindre volume résiduel.

Configuration du circuit de ventilation artificielle

Position du générateur d'aérosol

Nébulisation continue au sein d'un circuit bibranche

Cette configuration concerne les nébuliseurs ultrasoniques et à membrane vibrante, mais aussi les nébuliseurs pneumatiques dans la mesure où les systèmes intégrés aux ventilateurs ne permettent qu'une synchronisation imparfaite avec l'inspiration et ont donc un comportement proche d'une nébulisation continue [10]. Afin de réduire les pertes de l'aérosol généré durant l'expiration, le nébuliseur peut être placé en amont de la pièce en Y sur la branche inspiratoire (15 à 40 cm) et le *bias-flow* réglé, si possible, à 2 L/min au plus. Il se constitue ainsi durant la phase expiratoire un « bolus » d'aérosol délivré lors de l'inspiration suivante (la branche inspiratoire jouant le rôle de chambre de stockage) [11].

Nébulisation synchronisée sur l'inspiration au sein d'un circuit bibranche

Cette configuration concerne les aérosols doseurs, seuls dispositifs réellement synchronisés disponibles sur le marché à l'heure actuelle. En cas d'utilisation d'un port d'accès couplé à une chambre d'inhalation, le placement à demeure entre la branche inspiratoire et la pièce en Y est simple à mettre en œuvre et efficace. À noter que l'augmentation du volume de gaz compressible du circuit due à la chambre (quantitativement minime avec la plupart des modèles) impose théoriquement une recalibration de la compensation de compliance du circuit. Un positionnement en aval de la pièce en Y (théoriquement associé à un meilleur rendement) ne peut être que transitoire ou nécessiter l'utilisation d'une chambre collabable, compte tenu de l'augmentation significative de l'espace mort.

Cas particulier des circuits monobranches de ventilation non invasive

L'aérosol généré est susceptible d'être perdu au travers de l'orifice de fuite calibrée. L'importance de cette perte résulte d'interactions complexes entre la position relative de la fuite calibrée et du générateur d'aérosol par rapport au ventilateur et au patient, mais aussi de la pression inspiratoire et expiratoire au sein du circuit et de l'importance de la fuite calibrée. En général, une position distale, entre la fuite calibrée et le masque de ventilation, semblerait être associée à un meilleur rendement, particulièrement avec des systèmes synchronisés sur l'inspiration (aérosols doseurs) [12–15].

Humidification et réchauffement des gaz

L'humidification des gaz inspirés peut réduire de façon importante le rendement de l'aérosolthérapie en raison de l'augmentation hygroscopique de la taille des particules, favorisant le dépôt au sein du circuit de ventilation artificielle. En cas d'utilisation d'un humidificateur chauffant, il peut donc être proposé d'arrêter celui-ci pour optimiser le rendement de l'aérosolthérapie, bien que la pertinence clinique de cette attitude soit discutée [16]. En cas d'utilisation d'un échangeur de chaleur et d'humidité, celui-ci retiendra l'intégralité de l'aérosol le traversant ; il est donc indispensable de le retirer le temps de l'administration de l'aérosol s'il se situe entre le générateur d'aérosol et le patient.

Interfaces

Sonde d'intubation trachéale

Le rendement diminue au fur et à mesure que le diamètre de sonde diminue ; cependant, des sondes de diamètre 7 à 9 peuvent être utilisées sans impact clinique significatif [17, 18].

Ventilation non invasive

Seuls les masques nasobuccaux ont été évalués et il ne peut être fait de recommandations pour l'aérosolthérapie au travers de masques faciaux ou « *helmet* », exposant potentiellement à des effets secondaires oculaires [19]. Lors de l'utilisation d'un circuit monobranche, la position de la fuite calibrée au niveau du masque serait associée à un moindre rendement [13]. L'aérosolthérapie au cours de l'oxygénothérapie nasale à haut débit humidifié n'a été que peu étudiée. Sur banc, en plaçant le nébuliseur proche de la chambre d'humidification, dans des conditions simulant une administration pédiatrique ou adulte, des quantités significatives d'aérosol sont délivrées et susceptibles d'induire un effet clinique bronchodilatateur [20–22].

Réglages du ventilateur

L'optimisation des réglages du ventilateur a comme objectif de réduire la quantité d'aérosol perdue, soit par dépôt dans le circuit, soit par fuites dans la branche expiratoire (circuit bibranche) ou l'orifice de fuite calibrée (circuit monobranche). Pour les circuits bibranches, la plupart des études ont été menées avec un mode de ventilation en volume contrôlé qu'il faut donc privilégier. Il apparaît que la réduction du débit inspiratoire et l'allongement du temps inspiratoire augmentent le rendement en réduisant, respectivement, le dépôt par impaction dans le circuit et la perte d'aérosol généré durant l'expiration [23–26]. L'aérosolthérapie au sein de circuits monobranches de ventilation non invasive a surtout été étudiée avec des modes de ventilation régulés en pression. Dans ce cadre, le débit de gaz n'est pas contrôlé et résulte d'interactions complexes entre l'importance et la position de la fuite calibrée, les pressions expiratoires et inspiratoires réglées, les efforts du patient. Il ne peut être fait de recommandations fermes pour améliorer le rendement de l'aérosolthérapie dans ce contexte, la plupart des études ayant observé un rendement satisfaisant ont utilisé une pression expiratoire de 3 à 10 cm d'eau et une pression inspiratoire de 10 à 15 cm d'eau [27].

Sécurité et effets secondaires

Dysfonction du bloc expiratoire

Les particules perdues dans la branche expiratoire sont susceptibles d'induire un dysfonctionnement de la valve expiratoire du ventilateur [28]. Afin de protéger l'ensemble du bloc expiratoire, il est nécessaire de placer un filtre entre le ventilateur et la branche expiratoire. Ce filtre doit être changé régulièrement afin d'éviter son obstruction, source d'accidents graves [29, 30]. À cette fin, un filtre échangeur de chaleur et d'humidité peut être utilisé pour filtrer l'aérosol sur la branche expiratoire ; néanmoins un filtre simple, plus économique, remplira le même rôle. Il est important de ne pas confondre les deux types de filtres dans les procédures de soin au sein d'un service [31].

Contrôle du volume courant

L'utilisation des gaz muraux pour alimenter un nébuliseur pneumatique raccordé à un circuit de ventilation ne peut être recommandée en raison de l'absence de contrôle du volume courant alors délivré ; l'utilisation d'un système pneumatique intégré au ventilateur étant souhaitable [10]. En l'absence d'un tel système, l'utilisation d'un autre générateur d'aérosol (aérosol doseur, nébuliseur ultrasonique ou à membrane vibrante) est à privilégier.

Bronchospasme

Des cas de survenue d'un bronchospasme durant l'aérosolthérapie ont été décrits, notamment lors de la nébulisation d'antibiotiques [7, 32]. Ces événements indésirables sont favorisés par la présence d'excipients irritants (sulfites) et par l'osmolarité élevée de la solution nébulisée. Ils sont en général résolutifs après traitement bronchodilatateur inhalé.

Risque infectieux

L'aérosolthérapie par bronchodilatateurs au cours de la ventilation artificielle est apparue associée de façon indépendante à la survenue d'une pneumonie acquise sous ventilation artificielle [33]. Sans préjuger du lien de causalité et des mécanismes en cause, non évalués dans cette étude monocentrique rétrospective, il faut noter que le risque infectieux lié aux manipulations du circuit et/ou à la contamination des nébuliseurs est depuis longtemps documenté et impose le respect strict des procédures d'hygiène habituelles ainsi que de privilégier les systèmes jetables [34].

Humidification des voies aériennes

En cas d'utilisation d'un humidificateur chauffant et d'arrêt de celui-ci le temps de la nébulisation, le risque principal est, en l'absence de procédure de soins rigoureuse, de ne pas reprendre l'humidification une fois l'aérosol administré. De façon similaire, en cas d'utilisation d'un échangeur de chaleur et d'humidité, sa remise en place après administration de l'aérosol constitue un élément simple mais primordial de sécurité.

Bronchodilatateurs et corticostéroïdes

Molécules et indications

Agonistes β_2-adrénergiques

Ce sont les molécules les plus fréquemment prescrites par voie inhalée en réanimation [1]. C'est en premier lieu le salbutamol qui a fait la preuve de son efficacité en termes d'amélioration de la mécanique ventilatoire chez des groupes hétérogènes de patients souffrant de maladies pulmonaires obstructives, essentiellement d'exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive et dans une minorité de cas d'asthme aigu grave sous ventilation artificielle [35]. Par analogie avec la ventilation spontanée, le salbutamol inhalé constitue une pierre angulaire de la prise en charge des patients souffrant d'exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive et d'asthme aigu grave sous ventilation artificielle, avec un profil bénéfice/risque plus favorable que l'administration intraveineuse, sans qu'un bénéfice fort en termes de devenir des patients ait été démontré [36, 37]. L'adrénaline, relativement fréquemment prescrite en réanimation [1], n'a pas fait la preuve d'une supériorité par comparaison au salbutamol chez le patient asthmatique, mais son utilisation pourrait être discutée au cas par cas, le profil bénéfice/risque semblant être similaire [38, 39].

En dehors des effets bronchodilatateurs, le salbutamol inhalé est efficace en tant que traitement d'urgence de l'hyperkaliémie, et peut constituer une thérapeutique de sauvetage chez le patient sans accès veineux [40] ; en revanche, son utilisation à visée de modulation des échanges ioniques transmembranaires dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë s'est avérée décevante [41]. L'adrénaline inhalée est proposée comme traitement de l'œdème laryngé, en particulier dans les suites de l'extubation, sans qu'il y ait eu d'évaluation formelle de cette pratique [42, 43].

Anticholinergiques

Un effet additif a été observé lors de l'association de bromure d'ipratropium et de salbutamol chez le patient souffrant d'exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive et placé sous ventilation invasive [44].

Corticostéroïdes

Chez des patients obstructifs ventilés au long cours, le budésonide inhalé a permis une amélioration de la mécanique respiratoire [45]. Chez le patient en ventilation spontanée souffrant d'exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive, le budésonide inhalé s'est avéré non inférieur à la voie systémique en termes d'efficacité avec une meilleure tolérance [46, 47]. La transposition de ces résultats aux patients de réanimation soumis à la ventilation artificielle est discutable, compte tenu du bénéfice non démontré des corticostéroïdes par voie générale dans cette population [48]. Chez le nouveau-né prématuré, plusieurs études de la corticothérapie inhalée se sont avérées négatives pour la prévention et le traitement de la dysplasie bronchopulmonaire [49, 50].

Comment les administrer (*cf.* **Tableau 91.1**) (**Fig. 91.2**)

Tableau 91.1

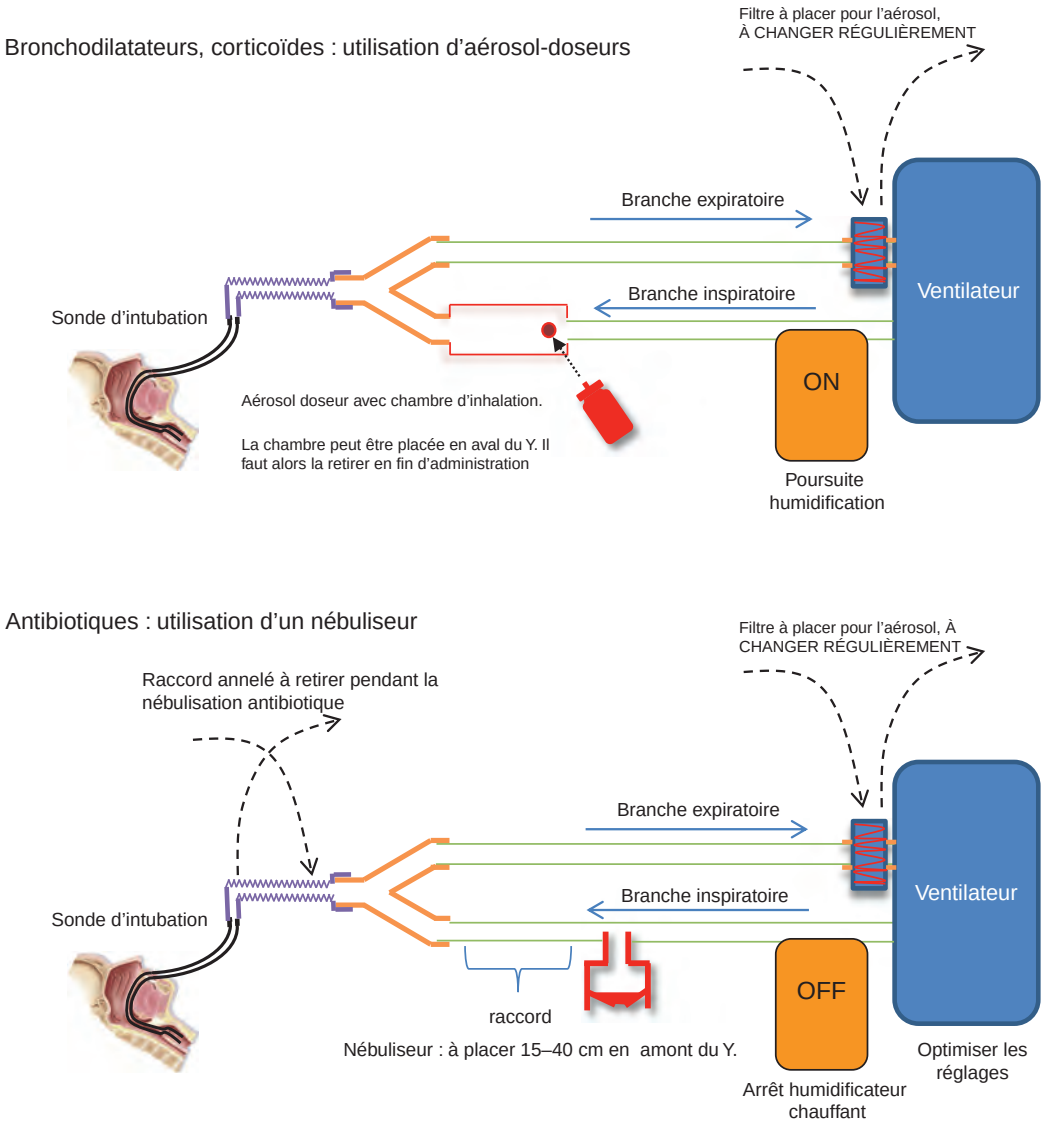
Mise en œuvre pratique de l'aérosolthérapie.

Molécule	Dose		Générateur d'aérosol	Position	Humidification	Réglages du ventilateur
Salbutamol	400 µg/3-4 h[1]		Aérosol doseur (à privilégier)	Chambre à demeure entre Y et branche inspiratoire ou placement temporaire en aval du Y	– Humidificateur chauffant laissé en marche – Retirer le filtre échangeur de chaleur et d'humidité si placé entre le générateur et le patient (ne pas oublier de le remettre en place)	Non modifiés
	2,5-5 mg/3-4 h[1]		Tout type de nébuliseur	Position libre		
Bromure d'ipratropium	40 µg/4 h		Aérosol doseur (à privilégier)	Chambre à demeure entre Y et branche inspiratoire ou placement temporaire en aval du Y		
	0,5 mg/4 h		Tout type de nébuliseur	Position libre		
Budésonide	1 mg/12 h		Aérosol doseur	Chambre à demeure entre Y et branche inspiratoire ou placement temporaire en aval du Y		
Colistine	1-2 MUI/8 h (en adjuvant d'un traitement par colistine intraveineuse)		– Préférer les nébuliseurs à membrane vibrante ou ultrasoniques – Augmentation de dose de 30-50 % avec un nébuliseur pneumatique (à alimenter par le ventilateur)	– Positionnement en amont dans la branche inspiratoire (15-40 cm) – Retire un éventuel raccord annelé placé entre la pièce en Y et la sonde d'intubation	– Interruption de l'humidificateur chauffant (ne pas oublier de le remettre en marche) – Retirer le filtre échangeur de chaleur (ne pas oublier de le remettre en place)	– Débit inspiratoire ≤ 20-30 L/min – Temps inspiratoire ≥ 1,5 s – Volume courant ≥ 8 mL/kg – *Bias flow* ≤ 2 L/min
	3-5 MUI/8 h (monothérapie)		– Utilisation d'un nébuliseur à membrane vibrante dans les études [59]. – Ultrasonique possible			
Amikacine	400 mg/8-12 h (en adjuvant d'un traitement intraveineux autre)	Envisage des adaptations posologiques en fonction de la concentration sérique résiduelle	– Utilisation de nébuliseurs pneumatiques alimentés par le ventilateur dans les études [61, 62] – Nébuliseurs à membrane vibrante ou ultrasonique également			

Molécule	Dose		Générateur d'aérosol	Position	Humidification	Réglages du ventilateur
			possible à la même dose			
	25 mg/kg/24 h (sans traitement intraveineux)		Utilisation d'un nébuliseur à membrane vibrante dans les études [30]			
Gentamicine	80 mg/8 h		– Utilisation de nébuliseurs pneumatiques alimentés par le ventilateur dans les études [61, 62] – Nébuliseurs à membrane vibrante ou ultrasonique également possible à la même dose			
Vancomycine	120 mg/8 h					

MUI : millions d'unités internationales de colistiméthate sodique.

[1] Les doses évaluées dans le cadre du traitement de l'hyperkaliémie chez le patient en ventilation spontanée sont plus élevées : 10–20 mg de salbutamol administrés à l'aide d'un nébuliseur ou 1 200 µg à l'aide d'un aérosol doseur.



Ne pas oublier de reprendre l'humidification des gaz inspirés si elle a été interrompue durant l'aérosol :
→ remettre filtre échangeur de chaleur et d'humidité / remettre en route l'humidificateur chauffant

FIG. 91.2 Aérosolthérapie au cours de la ventilation artificielle.
Les modalités de mise en œuvre diffèrent entre les molécules à large indice thérapeutique disponibles en aérosols doseurs (bronchodilatateurs, corticoïdes) et celles pour lesquelles l'obtention de concentrations pulmonaires élevées est importante pour induire une efficacité optimale, imposant donc des mesures d'optimisation de l'aérosolthérapie (antibiotiques).

Chez le patient soumis à la ventilation artificielle invasive ou non invasive, l'administration nébulisée de 2,5 mg de salbutamol ou de 400 µg à l'aide d'un aérosol doseur s'est avérée efficace de façon répétée pour induire un effet bronchodilatateur significatif sans bénéfice à augmenter la posologie ni à optimiser les conditions d'administration [35]. L'effet thérapeutique étant plus court que chez le patient ambulatoire, une administration toutes les 3 à 4 heures est préférable. Par analogie avec la ventilation spontanée, en cas d'obstruction bronchique sévère (asthme aigu grave), la posologie pourrait être augmentée (3 nébulisations de 5 mg de salbutamol la première heure ou nébulisation initialement réalisée en continue) [36, 51, 52].

En raison de l'effet additif, l'association de 0,5 mg de bromure d'ipratropium nébulisé (ou 40 µg délivrés à l'aide d'un aérosol doseur) toutes les 4 à 6 heures doit s'envisager chez le patient souffrant d'exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive [53].

Le budésonide a été évalué à la dose de 1 000 µg deux fois par jour en aérosol doseur chez les patients obstructifs ventilés au long cours.

Dans la mesure où ces molécules sont disponibles sous forme d'aérosols doseurs, cette modalité d'administration peut être considérée comme la plus simple et ainsi préférée à la nébulisation. Il est alors souhaitable d'utiliser un port d'accès couplé à une chambre d'inhalation, placés au plus simple sur la branche inspiratoire avant la pièce en Y (configuration la plus fréquemment utilisée dans les études) [35].

L'optimisation des réglages du ventilateur, associée à un meilleur rendement *in vitro*, n'a pas été associée à un bénéfice significatif *in vivo* et n'est donc pas recommandée, ce d'autant que ces réglages sont susceptibles d'aggraver l'hyperinflation dynamique des patients obstructifs [54–57]. De même, l'arrêt de l'humidificateur chauffant ne semble pas présenter d'intérêt particulier pour ces molécules à index thérapeutique large et comporte des risques potentiels (obstruction de sonde d'intubation, dysfonction mucociliaire) [16].

Antibiotiques

Molécules et indications

Colistiméthate sodique (colistine)

Cette molécule, peu utilisée en raison de sa toxicité, fait l'objet d'un regain d'intérêt en raison de l'émergence de bactéries multirésistantes ; elle constitue en effet chez certains patients l'unique traitement microbiologiquement efficace. Dans le cadre des pneumonies, en particulier acquises sous ventilation artificielle, la voie inhalée présente un intérêt potentiel en administration isolée ou en complément d'un traitement systémique par colistine. Des études hétérogènes, non randomisées, évaluant le traitement adjuvant par colistine inhalée comparé au traitement systémique seul, retrouvent un signal en faveur d'une meilleure efficacité clinique et microbiologique en cas de traitement combiné, sans effet sur la mortalité globale des patients [58]. Avec une approche conceptuelle différente, la colistine inhalée en monothérapie et à forte dose, chez des patients en situation d'impasse thérapeutique présentant une pneumonie acquise sous ventilation artificielle à germe multirésistant, s'est avérée d'une efficacité comparable au traitement classique de patients présentant une pneumonie à germes sensibles [59].

La colistine inhalée a donc une place chez un nombre limité de patients sous ventilation artificielle présentant une atteinte pulmonaire à germes multirésistants, soit en première ligne de traitement soit après échec d'un traitement systémique. Le choix entre un traitement inhalé exclusif et/ou associé à un traitement systémique ne peut être évalué qu'au cas par cas en fonction de la gravité de l'atteinte au sein du *continuum* entre colonisation et infection grave et de la probabilité d'une bactériémie associée [60].

Aminosides, glycopeptides et céphalosporines

L'association de ceftazidime et d'amikacine par voie inhalée exclusive a été comparée au traitement intraveineux chez des patients atteints de pneumonie acquise sous ventilation artificielle à *Pseudomonas aeruginosa* sans bactériémie [30]. D'autres études ont comparé, chez des patients souffrant de trachéobronchite ou de pneumonie acquise sous ventilation artificielle, le traitement intraveineux habituel à la nébulisation adjuvante de gentamicine ou d'amikacine parfois associée à de la vancomycine inhalée en complément du traitement intraveineux [7, 8, 61, 62]. L'ensemble de ces études tend à démontrer que la nébulisation d'aminosides, de vancomycine et/ou de ceftazidime permet d'induire des concentrations pulmonaires élevées d'antibiotique, de traiter avec succès des patients souffrant d'infection pulmonaire sans bactériémie, même en cas de sensibilité incomplète du germe à l'antibiotique nébulisé, et de réduire l'émergence pulmonaire de bactéries résistantes chez les patients traités. La place de ces molécules par voie inhalée n'est pas clairement définie à l'heure actuelle, leur utilisation peut se discuter au cas par cas, essentiellement au sein de services avec une forte prévalence d'infections nosocomiales et d'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques [63].

Comment les administrer (**Tableau 91.1**)

Le rendement de nébulisation est un déterminant majeur de la concentration d'antibiotique au niveau pulmonaire, conditionnant elle-même l'efficacité thérapeutique. Ainsi, les modalités d'optimisation de l'aérosolthérapie ont toute leur place et il est essentiel de nébuliser les antibiotiques dans des conditions et à des doses les plus proches possibles de celles utilisées dans les études. Les précautions de sécurité sont primordiales, compte tenu du fait que les accidents liés à la nébulisation au cours de la ventilation artificielle ont essentiellement été décrits lors de la nébulisation d'antibiotiques et que le niveau de preuve du bénéfice de cette pratique est relativement faible. Ainsi, il conviendra de placer les nébuliseurs en amont

dans la branche inspiratoire, d'utiliser plutôt un nébuliseur à membrane vibrante ou bien un nébuliseur pneumatique alimenté par le ventilateur et d'optimiser les réglages du ventilateur en réduisant le débit inspiratoire et en allongeant le temps inspiratoire (à cette fin, le bénéfice/risque d'une sédation ponctuelle est à discuter au cas par cas). La sécurité vise surtout à protéger le bloc expiratoire du respirateur par un filtre placé sur la branche expiratoire qu'il conviendra de changer fréquemment. Concernant la formulation des antibiotiques pour nébulisation, seules la colistine et la tobramycine (non étudiée en ventilation artificielle) sont disponibles dans une forme galénique destinée à la nébulisation. Pour les autres molécules, il convient d'utiliser les formulations destinées à la voie intraveineuse en évitant les conditionnements comportant des sulfites. Certains anti-infectieux existent sous forme galénique destinée à des inhalateurs de poudre sèche (colistine, tobramycine, zanamivir) : ces conditionnements ne se prêtent pas à une mise en solution pour nébulisation et des accidents graves ont été décrits ; il faut donc proscrire leur usage en dehors des inhalateurs de poudre sèche auxquels ils sont destinés [29, 64].

Autres molécules

Ces thérapeutiques, ayant fait l'objet d'évaluations très limitées dans le cadre de la ventilation artificielle adulte, sont présentées essentiellement à titre indicatif. Leur usage pourra éventuellement se discuter au cas par cas ou être amené à se développer à la lumière d'évaluations cliniques futures.

Muco-modulateurs

La désoxyribonucléase recombinante humaine (à noter qu'il s'agit d'une des rares molécules dont la dégradation par les nébuliseurs ultrasoniques a été documentée [65]) et le sérum salé hypertonique inhalés, thérapeutiques envisagées pour lever des atélectasies chez les patients sous ventilation artificielle, ont montré des résultats positifs chez l'enfant [66] et négatifs dans une étude adulte [67]. Le mannitol inhalé s'est montré bénéfique chez les patients souffrant de mucoviscidose, mais son conditionnement en poudre sèche ne permet pas son administration chez les patients ventilés à ce jour [68, 69]. D'autres mucolytiques, comme la N-acétyl-cystéine ou le mesna, n'ont été étudiés qu'en installation chez des patients en ventilation spontanée avec parfois la mise en évidence d'effets secondaires [70].

Prostaglandines

Les prostacyclines inhalées entraînent par vasodilatation une amélioration transitoire des rapports ventilation/perfusion et donc de l'oxygénation chez le patient souffrant de syndrome de détresse respiratoire aiguë [71]. En l'absence d'impact sur le devenir des patients, à l'instar du monoxyde d'azote inhalé, elles peuvent être considérées comme des thérapeutiques de sauvetage de l'hypoxémie réfractaire et/ou en cas d'hypertension artérielle pulmonaire sévère [72, 73].

Héparine

L'héparine inhalée pourrait avoir un effet favorable sur l'inflammation pulmonaire [74]. Son intérêt chez les patients souffrant de syndrome de détresse respiratoire aiguë, en particulier après inhalation de fumée, reste à définir [75].

Furosémide

Le furosémide inhalé améliore la sensation de dyspnée et la mécanique ventilatoire chez des patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive et d'asthme [76–78]. Cependant, son efficacité en réanimation chez le patient sous ventilation artificielle n'a pas été étudiée.

Sulfate de magnésium

Proposé comme bronchodilatateur, ce traitement n'a pas fait la preuve nette de son intérêt chez le patient en ventilation spontanée [79]. Il n'a pas été étudié chez le patient de réanimation sous ventilation artificielle.

Antifungiques et antiviraux

Amphotéricine B

Son administration inhalée chez des patients sous ventilation artificielle présentant une colonisation bronchique à *Candida spp.* a donné des résultats contrastés avec de potentiels effets toxiques [80, 81].

Pentamidine

Une autorisation de mise sur le marché pour son administration inhalée est disponible en France en seconde ligne thérapeutique pour la prophylaxie de la pneumocystose chez le patient immunodéprimé. Au cours de la ventilation artificielle, sa place reste à définir, mais pourrait s'envisager en traitement curatif d'infections graves [82].

Ribavirine

Cet antiviral a un spectre d'action large couvrant la plupart des virus respiratoires. Son autorisation de mise sur le marché français par voie inhalée lui confère une indication chez l'enfant pour le traitement de l'infection par le virus respiratoire syncytial. Une efficacité clinique a été mise en évidence chez l'enfant sous ventilation artificielle souffrant de forme grave [83]. Des succès thérapeutiques ont aussi été rapportés lors d'infections par le virus respiratoire syncytial chez l'adulte immunodéprimé [84, 85].

Conclusion

L'aérosolthérapie est une modalité thérapeutique séduisante pour le traitement de patients de réanimation sous ventilation artificielle souffrant de maladies pulmonaires, en raison de son profil pharmacocinétique favorable permettant d'envisager une efficacité importante au niveau pulmonaire avec des effets secondaires systémiques limités. Pour l'administration de molécules à index thérapeutique large comme les bronchodilatateurs, l'administration à l'aide d'un aérosol doseur est simple et permet un dépôt pulmonaire de médicament suffisant pour induire un effet thérapeutique, sans que des mesures d'optimisation du rendement de l'aérosolthérapie soient nécessaires. En revanche, pour l'administration d'antibiotiques inhalés, dont les indications pourraient être amenées à se développer compte tenu de l'augmentation de l'incidence des pneumonies à bactéries multirésistantes, un certain nombre de mesures d'optimisation de l'aérosolthérapie peuvent être envisagées pour améliorer le rendement de la technique et garantir le dépôt de médicament en quantités suffisantes au niveau du site infectieux. Au-delà, la mise au point de systèmes simples et efficaces pour administrer des médicaments inhalés aux patients sous ventilation artificielle est susceptible de conduire au développement de cette technique pour de nombreuses molécules et indications. Enfin, un certain nombre de précautions élémentaires de sécurité sont indispensables afin de limiter les risques infectieux et d'éviter les complications respiratoires potentiellement graves liées à l'aérosolthérapie chez le patient sous ventilation artificielle.

Références

[1] Ehrmann S., Roche-Campo F., Sferrazza Papa G.F., et al. Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey. *Intensive Care Med.* 2013 Jun;39(6):1048–1056.

[2] Dhand R. Basic techniques for aerosol delivery during mechanical ventilation. *Respir Care.* 2004 Jun;49(6):611–622.

[3] Darquenne C. Aerosol deposition in health and disease. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2012 Jun;25(3):140–147.

[4] Heyder J., Gebhart J., Rudolf G., et al. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0,005-15 μm. *J Aerosol Sci.* 1986 Oct 26;17(5):811–825.

[5] Miller D.D., Amin M.M., Palmer L.B., et al. Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: in vitro/in vivo evaluation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Nov 15;168(10):1205–1209.

[6] Boukhettala N., Porée T., Diot P., et al. In Vitro Performance of Spacers for Aerosol Delivery during Adult Mechanical Ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2015 Apr;28(2):130–136.

[7] Luyt C.E., Clavel M., Guntupalli K., et al. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Crit Care.* 2009;13(6):R200.

[8] Niederman M.S., Chastre J., Corkery K., et al. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med.* 2012 Feb;38(2):263–271.

[9] Dolovich M.B., Ahrens R.C., Hess D.R., et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest.* 2005 Jan;127(1):335–371.
[10] Ehrmann S., Lyazidi A., Louis B., et al. Ventilator-integrated jet nebulization systems: tidal volume control and efficiency of synchronization. *Respir Care.* 2014 Oct;59(10):1508–1516.
[11] Ari A., Atalay O.T., Harwood R., et al. Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation. *Respir Care.* 2010 Jul;55(7):845–851.
[12] Chatmongkolchart S., Schettino G.P.P., Dillman C., et al. In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during noninvasive positive pressure ventilation: effect of ventilator settings and nebulizer position. *Crit Care Med.* 2002 Nov;30(11):2515–2519.
[13] Branconnier M.P., Hess D.R. Albuterol delivery during noninvasive ventilation. *Respir Care.* 2005 Dec;50(12):1649–1653.
[14] Abdelrahim M.E., Plant P., Chrystyn H. In-vitro characterisation of the nebulised dose during non-invasive ventilation. *J Pharm Pharmacol.* 2010 Jul 21;62(8):966–972.
[15] White C.C., Crotwell D.N., Shen S., et al. Bronchodilator delivery during simulated pediatric noninvasive ventilation. *Respir Care.* 2013 Sep;58(9):1459–1466.
[16] Lin H.L., Fink J.B., Zhou Y., et al. Influence of moisture accumulation in inline spacer on delivery of aerosol using metered-dose inhaler during mechanical ventilation. *Respir Care.* 2009 Oct;54(10):1336–1341.
[17] Crogan S.J., Bishop M.J. Delivery efficiency of metered dose aerosols given via endotracheal tubes. *Anesthesiology.* 1989 Jun;70(6):1008–1010.
[18] Duarte A.G. Inhaled bronchodilator administration during mechanical ventilation. *Respir Care.* 2004 Jun;49(6):623–634.
[19] Hess D.R. The mask for noninvasive ventilation: principles of design and effects on aerosol delivery. *J Aerosol Med.* 2007;20(Suppl 1):S85–S98.
[20] Bhashyam A.R., Wolf M.T., Marcinkowski A.L., et al. Aerosol delivery through nasal cannulas: an in vitro study. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2008 Jun;21(2):181–188.
[21] Réminiac F., Vecellio L., Heuzé-Vourc'h N., et al. Aerosol therapy in adults receiving high flow nasal cannula oxygen therapy. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2015 Jul 21 epub ahead of print. PMID: 26196740 DOI:10.1089/jamp.2015.1219.
[22] Sunbul F.S., Fink J.B., Harwood R., et al. Comparison of HFNC? Bubble CPAP and SiPAP on aerosol delivery in neonates: an in-vitro study. *Pediatr Pulmonol.* 2014 Dec 9 epub ahead of print. PMID:25491434 DOI:10.1002/ppul.23123.
[23] Vecellio L., Guérin C., Grimbert D., et al. In vitro study and semiempirical model for aerosol delivery control during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2005 Jun;31(6):871–876.
[24] Hess D.R., Dillman C., Kacmarek R.M. In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during mechanical ventilation: pressure-control vs. volume control ventilation. *Intensive Care Med.* 2003 Jul;29(7):1145–1150.
[25] Fink J.B., Dhand R., Grychowski J., et al. Reconciling in vitro and in vivo measurements of aerosol delivery from a metered-dose inhaler during mechanical ventilation and defining efficiency-enhancing factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Jan;159(1):63–68.
[26] Fink J.B., Dhand R., Duarte A.G., et al. Aerosol delivery from a metered-dose inhaler during mechanical ventilation. An in vitro model. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Aug;154(2 Pt 1):382–387.
[27] Dhand R. Aerosol therapy in patients receiving noninvasive positive pressure ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2012 Apr;25(2):63–78.
[28] Mojoli F., Iotti G.A., Imberti R., et al. The importance of protecting the mechanical ventilator during colistin methanesulfonate nebulization. *Intensive Care Med.* 2013 Mar;39(3):535–536.
[29] Kiatboonsri S., Kiatboonsri C., Theerawit P. Fatal respiratory events caused by zanamivir nebulization. *Clin Infect Dis.* 2010 Feb 15;50(4):620.
[30] Lu Q., Yang J., Liu Z., et al. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Jul 1;184(1):106–115.
[31] Tonnelier A., Lellouche F., Bouchard P.A., et al. Impact of humidification and nebulization during expiratory limb protection: an experimental bench study. *Respir Care.* 2013 Aug;58(8):1315–1322.
[32] Michalopoulos A., Kasiakou S.K., Mastora Z., et al. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care.* 2005 Feb;9(1):R53–R59.

[33] Jaillette E., Nseir S. Relationship between inhaled β_2-agonists and ventilator-associated pneumonia: a cohort study. *Crit Care Med.* 2011 Apr;39(4):725–730.
[34] Craven D.E., Lichtenberg D.A., Goularte T.A., et al. Contaminated medication nebulizers in mechanical ventilator circuits. Source of bacterial aerosols. *Am J Med.* 1984 Nov;77(5):834–838.
[35] Ari A., Fink J.B., Dhand R. Inhalation therapy in patients receiving mechanical ventilation: an update. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2012 Dec;25(6):319–332.
[36] L'Her E. Revision of the 3rd Consensus Conference in Intensive Care and Emergency Medicine in 1988: management of acute asthmatic crisis in adults and chidren (excluding infants). *Rev Mal Respir.* 2002 Oct;19(5 pt 1):658–665.
[37] Salmeron S., Brochard L., Mal H., et al. Nebulized versus intravenous albuterol in hypercapnic acute asthma. A multicenter, double-blind, randomized study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Jun;149(6):1466–1470.
[38] Adoun M., Frat J.P., Doré P., et al. Comparison of nebulized epinephrine and terbutaline in patients with acute severe asthma: a controlled trial. *J Crit Care.* 2004 Jun;19(2):99–102.
[39] Zeggwagh A.A., Abouqal R., Madani N., et al. Comparative efficiency of nebulized adrenaline and salbutamol in severe acute asthma. A randomized, controlled prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2002 Nov;21(9):703–709.
[40] Mahoney B.A., Smith W.A.D., Lo D.S., et al. Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2: CD003235.
[41] National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Matthay M.A., Brower R.G., et al. Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized β_2-agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Sep 1;184(5):561–568.
[42] Wittekamp B.H.J., van Mook W.N.K.A., Tjan D.H.T., et al. Clinical review: post-extubation laryngeal edema and extubation failure in critically ill adult patients. *Crit Care.* 2009;13(6):233.
[43] MacDonnell S.P., Timmins A.C., Watson J.D. Adrenaline administered via a nebulizer in adult patients with upper airway obstruction. *Anaesthesia.* 1995 Jan;50(1):35–36.
[44] Fernandez A., Muñoz J., la Calle de B., et al. Comparison of one versus two bronchodilators in ventilated COPD patients. *Intensive Care Med.* 1994;20(3):199–202.
[45] Nava S., Compagnoni M.L. Controlled short-term trial of fluticasone propionate in ventilator-dependent patients with COPD. *Chest.* 2000 Oct;118(4):990–999.
[46] Gunen H., Hacievliyagil S.S., Yetkin O., et al. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2007 Apr;29(4):660–667.
[47] Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J., et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Mar 1;165(5):698–703.
[48] Abroug F., Ouanes-Besbes L., Fkih-Hassen M., et al. Prednisone in COPD exacerbation requiring ventilatory support: an open-label randomised evaluation. *Eur Respir J.* 2014 Mar;43(3):717–724.
[49] Shah S.S., Ohlsson A., Halliday H.L., et al. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5: CD002058.
[50] Shah S.S., Ohlsson A., Halliday H.L., et al. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5: CD002057.
[51] Camargo C.A., Spooner C.H., Rowe B.H. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;4: CD001115.
[52] Papiris S.A., Manali E.D., Kolilekas L., et al. Acute severe asthma: new approaches to assessment and treatment. *Drugs.* 2009;69(17):2363–2391.
[53] Dhand R. Inhalation therapy in invasive and noninvasive mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2007 Feb;13(1):27–38.
[54] Mouloudi E., Katsanoulas K., Anastasaki M., et al. Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients: influence of end-inspiratory pause. *Eur Respir J.* 1998 Jul;12(1):165–169.
[55] Mouloudi E., Katsanoulas K., Anastasaki M., et al. Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients: influence of tidal volume. *Intensive Care Med.* 1999 Nov;25(11):1215–1221.

[56] Mouloudi E., Prinianakis G., Kondili E., et al. Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients: influence of flow pattern. *Eur Respir J.* 2000 Aug;16(2):263–268.
[57] Mouloudi E., Prinianakis G., Kondili E., et al. Effect of inspiratory flow rate on beta2-agonist induced bronchodilation in mechanically ventilated COPD patients. *Intensive Care Med.* 2001 Jan;27(1):42–46.
[58] Valachis A., Samonis G., Kofteridis D.P. The Role of Aerosolized Colistin in the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia: A Systematic Review and Metaanalysis. *Crit Care Med.* 2015 Mar;43(3):527–533.
[59] Lu Q., Luo R., Bodin L., et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii. *Anesthesiology.* 2012 Dec;117(6):1335–1347.
[60] American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Fev 15;171(4):388–416.
[61] Palmer L.B., Smaldone G.C., Chen J.J., et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008 Jul;36(7):2008–2013.
[62] Palmer L.B., Smaldone G.C. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 May 15;189(10):1225–1233.
[63] Nair G.B., Niederman M.S. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. *Intensive Care Med.* 2015 Jan;41(1):34–48.
[64] Petersen E., Keld D.B., Ellermann-Eriksen S., et al. Failure of combination oral oseltamivir and inhaled zanamivir antiviral treatment in ventilator- and ECMO-treated critically ill patients with pandemic influenza A (H1N1)v. *Scand J Infect Dis.* 2011 Jul;43(6-7):495–503.
[65] Cipolla D., Gonda I., Shire S.J. Characterization of aerosols of human recombinant deoxyribonuclease I (rhDNase) generated by jet nebulizers. *Pharm Res.* 1994 Apr;11(4):491–498.
[66] Altunhan H., Annagür A., Pekcan S., et al. Comparing the efficacy of nebulizer recombinant human DNase and hypertonic saline as monotherapy and combined treatment in the treatment of persistent atelectasis in mechanically ventilated newborns. *Pediatr Int.* 2012 Feb;54(1):131–136.
[67] Youness H.A., Mathews K., Elya M.K., et al. Dornase alpha compared to hypertonic saline for lung atelectasis in critically ill patients. *J Aerosol Med and Pulm Drug Deliv.* 2012 Dec;25(6):342–348.
[68] Aitken M.L., Bellon G., de Boeck K., et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Mar 15;185(6):645–652.
[69] Tang P., Chan H.K., Rajbhandari D., et al. Method to introduce mannitol powder to intubated patients to improve sputum clearance. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2011 Feb;24(1):1–9.
[70] Zandstra D.F., Stoutenbeek C.P., Miranda D.R. Effect of mucolytic and bronchodilator aerosol therapy on airway resistance in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 1985;11(6):316–318.
[71] Putensen C., Hörmann C., Kleinsasser A., et al. Cardiopulmonary effects of aerosolized prostaglandin E1 and nitric oxide inhalation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jun;157(6 Pt 1):1743–1747.
[72] Siobal M.S., Hess D.R. Are inhaled vasodilators useful in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome? *Respir Care.* 2010 Feb;55(2):144–157.
[73] Kallet R.H. Adjunct therapies during mechanical ventilation: airway clearance techniques, therapeutic aerosols, and gases. *Respir Care.* 2013 Jun;58(6):1053–1073.
[74] Dixon B., Schultz M.J., Smith R., et al. Nebulized heparin is associated with fewer days of mechanical ventilation in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2010;14(5):R180.
[75] Elsharnouby N.M., Eid H.E.A., Abou Elezz N.F., et al. Heparin/N-acetylcysteine: an adjuvant in the management of burn inhalation injury: a study of different doses. *J Crit Care.* 2014 Feb;29(1):182.e1–182.e4.
[76] Nishino T., Ide T., Sudo T., et al. Inhaled furosemide greatly alleviates the sensation of experimentally induced dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jun;161(6):1963–1967.
[77] Sheikh Motahar Vahedi H., Mahshidfar B., Rabiee H., et al. The adjunctive effect of nebulized furosemide in COPD exacerbation: a randomized controlled clinical trial. *Respir Care.* 2013 Nov;58(11):1873–1877.
[78] Inokuchi R., Aoki A. Aoki Y, *et al*. *Effectiveness of inhaled furosemide for acute asthma exacerbation: a meta-analysis.* 2014 Nov 24;18(6):621.

[79] Goodacre S., Cohen J., Bradburn M., et al. Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3 Mg trial): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013 Jun;1(4):293–300.
[80] Van der Geest P.J., Dieters E.I., Rijnders B., et al. Safety and efficacy of amphotericin-B deoxycholate inhalation in critically ill patients with respiratory Candida spp. colonization: a retrospective analysis. *BMC Infect Dis.* 2014 Oct 28;14(1):575.
[81] Ong D.S.Y., Klein Klouwenberg P.M.C., Spitoni C., et al. Nebulised amphotericin B to eradicate Candida colonisation from the respiratory tract in critically ill patients receiving selective digestive decontamination: a cohort study. *Crit Care.* 2013;17(5):R233.
[82] Helweg-Larsen J., Benfield T., Atzori C., et al. Clinical efficacy of first- and second-line treatments for HIV-associated Pneumocystis jirovecii pneumonia: a tri-centre cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Dec;64(6):1282–1290.
[83] Smith D.W., Frankel L.R., Mathers L.H., et al. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med.* 1991 Jul 4;325(1):24–29.
[84] Li L., Avery R., Budev M., et al. Oral versus inhaled ribavirin therapy for respiratory syncytial virus infection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012 Aug;31(8):839–844.
[85] Chemaly R.F., Torres H.A., Munsell M.F., et al. An adaptive randomized trial of an intermittent dosing schedule of aerosolized ribavirin in patients with cancer and respiratory syncytial virus infection. *J Infect Dis.* 2012 Nov;206(9):1367–1371.

CHAPITRE 92

Ventilation mécanique au long cours

J. Gonzalez-Bermejo

La « ventilation mécanique au long cours » ou « ventilation mécanique à domicile » est définie par l'utilisation intermittente ou continue d'un ventilateur en dehors de l'hôpital et réalisée par l'intermédiaire d'un embout buccal, d'un masque nasal ou facial (ventilation non invasive) ou d'une canule de trachéotomie (ventilation invasive).

C'est un soin vital, dépendant d'un appareil, dont le réanimateur et le pneumologue restent les experts.

Organisation de la ventilation mécanique à domicile

En France, la prise en charge à domicile des patients insuffisants respiratoires chroniques graves a été possible grâce à l'action de médecins pneumologues et réanimateurs qui ont créé des associations régionales en mesure d'assurer la logistique à domicile (Association lyonnaise de logistique post-hospitalière et Association d'entraide des polios et handicapés pour les pionnières). Les techniques, habituellement utilisées dans les services hospitaliers, ont été mises à la disposition du patient à son domicile.

Le développement de la ventilation mécanique à domicile est plus particulièrement lié à l'épidémie de poliomyélite dans les années 1950. Cette dernière a entraîné un nombre élevé de recours à la trachéotomie, et donc de patients ventilés au long cours. Elle a aussi favorisé le développement de nouvelles modalités de ventilation mécanique comme la ventilation en pression négative. Les ventilateurs utilisés agissaient par voie externe en appliquant une pression négative intermittente à travers une chambre (poumon d'acier) ou une combinaison étanche (poncho). La ventilation en pression positive s'est développée à partir des années 1960 avec la mise en œuvre de la ventilation invasive chez des patients trachéotomisés. La ventilation non invasive, par l'intermédiaire d'un masque nasal, facial ou d'un embout buccal, s'est développée dès les années 1980 pour supplanter les ventilateurs corporels totaux ; la ventilation invasive sur trachéotomie s'est développée dans les années 1990, pour la première fois sur un malade atteint de la myopathie de Duchenne [1], et s'est ensuite étendue en réanimation comme à domicile.

Depuis 1999, le coût des prestations de l'insuffisance respiratoire est uniformisé sur le territoire français. Le système français de prise en charge à domicile des insuffisants respiratoires constitue autour du malade et de sa famille une « chaîne de santé » formée par le service hospitalier, les spécialistes libéraux, le médecin traitant, les infirmiers et kinésithérapeutes, et les prestataires de services à domicile. Les prestataires de services à domicile sont organisés autour d'un réseau associatif issu de l'Association nationale pour le traitement à domicile des insuffisants respiratoires (ANTADIR) ou d'un réseau commercial qui s'est énormément développé à partir des années 1990. Les secteurs associatif et commercial doivent assurer des prestations identiques au domicile des patients, telles que définies par décret, et tous les prestataires sont payés à la semaine de manière identique. Ce système est très performant et est considéré comme remarquable par nos collègues internationaux [2]. Mais l'efficacité de cette organisation, associée à une complexité inappropriée du matériel [3], a malheureusement entraîné des abus, et la place du prescripteur a été diluée dans cette chaîne de santé. Les réanimateurs et les pneumologues doivent, en tant qu'experts en ventilation mécanique, tenir une place centrale dans l'organisation de l'appareillage respiratoire à domicile.

Épidémiologie

Alors que la prise en charge à domicile des pathologies respiratoires concernait 11 000 patients en 1980, elle touche plus de 580 000 patients en 2011 [4]. Cette augmentation est liée à la prise en charge exponentielle du

syndrome d'apnées du sommeil par pression positive continue (PPC) qui est une pathologie bien distincte de l'insuffisance respiratoire chronique. Mais une augmentation du nombre de patients sous ventilation mécanique à domicile est à prévoir dans les années futures. Elle sera liée à la progression de l'épidémie d'obésité dans les pays développés, responsable du syndrome obésité-hypoventilation (SOH) (estimation : entre 370 000 et 740 000 patients, et 11 000 à 22 000 nouveaux cas par an), à l'augmentation du nombre de patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), conséquence du tabagisme chronique de la seconde moitié du XX^{e} siècle (estimation : entre 10 000 et 20 000 patients, et 3 500 nouveaux cas par an), et enfin à l'amélioration de la prise en charge des maladies neuromusculaires avec un plus grand nombre de patients éligibles à la ventilation mécanique.

Indications

Si la justification de la ventilation mécanique à domicile a pendant longtemps reposé sur des études anciennes, des études randomisées contrôlées récentes ont maintenant fortement consolidé le niveau de preuve [5–7]. La Haute Autorité de Santé (HAS) a ainsi pu proposer une simplification très pragmatique des indications de la ventilation mécanique à domicile en 2014 [8].

La ventilation mécanique est indiquée au long cours, tout simplement chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique avec hypoventilation alvéolaire (caractérisée par une hypercapnie).

Comme il est impossible de citer la totalité des pathologies responsables d'une hypoventilation alvéolaire, l'indication de mise en route d'une ventilation mécanique à domicile repose simplement sur l'hypercapnie. La ventilation mécanique est indiquée en présence d'une $PaCO_2$ diurne > 45 mmHg et/ou d'une $PtcCO_2$ nocturne moyenne > 50 mmHg, excepté dans le cas particulier de la BPCO où la ventilation mécanique est indiquée pour une PaCO2 > 55 mmHg, à distance d'un épisode aigu [7, 8] et dans un contexte d'hospitalisations fréquentes pour exacerbations (Encadré 92.1).

Encadré 92.1

Indications de la ventilation à domicile

Tout patient atteint d'insuffisance respiratoire chronique avec hypoventilation alvéolaire, caractérisée par une hypercapnie :

- $PaCO_2$ diurne > 45 mmHg et/ou $PtcCO_2$ nocturne moyenne > 50 mmHg pour tous les malades non atteints de BPCO ;
- $PaCO_2$ > 55 mmHg et hospitalisations fréquentes pour exacerbations pour les malades atteints de BPCO.

À ce jour, il n'existe pas d'alternative thérapeutique à la ventilation mécanique, à l'exception de la stimulation phrénique qui peut être proposée chez certains patients (lésions spinales traumatiques au-dessus de C4 ou hypoventilations alvéolaires centrales).

Syndrome obésité-hypoventilation (SOH)

Chez le patient atteint de SOH à l'état stable, le choix thérapeutique dépend en grande partie de la sévérité de l'hypercapnie. Une PPC corrige plusieurs des mécanismes entraînant une hypoventilation chez l'obèse et est souvent suffisante [6]. Malheureusement, la majorité des malades sont vus pour la première fois en situation d'acidose respiratoire et une VNI doit souvent être débutée en premier lieu et en urgence. Le réanimateur devra toujours prévoir une réévaluation à distance de l'indication de la VNI chez ces malades, et notamment la possibilité de repasser en PPC quelques mois plus tard en collaboration avec le pneumologue.

Bronchopneumopathie chronique obstructive

Les études cliniques contrôlées et randomisées chez le patient atteint de BPCO à l'état stable ont toujours retrouvé des bénéfices variables de la VNI à domicile. Les malades atteints de BPCO pouvant bénéficier de VNI au long cours semblent avoir été identifiés. Il s'agit du sous-groupe de patients présentant une hypoventilation marquée ($PaCO_2$ > 55 mmHg), à distance d'un épisode aigu [7, 9], et présentant de multiples hospitalisations pour exacerbations. La majorité des patients BPCO étant ventilés dans les suites d'une exacerbation, il est important pour le réanimateur, ici aussi, de prévoir une réévaluation à distance de

l'indication de la VNI chez ces malades. À 6 mois, plus de la moitié des malades ont corrigé leur hypoventilation et ne relèvent plus de la ventilation à domicile [9].

Pathologies neuromusculaires

Dans le cadre des pathologies neuromusculaires, dont la plus fréquente en France est la sclérose latérale amyotrophique, la ventilation mécanique a montré, avec un niveau de preuve élevé [5], un intérêt dans l'amélioration de la survie, mais surtout de la qualité de vie des malades. La ventilation mécanique chez ces malades ne doit jamais être censurée, bien qu'elle pose des problèmes logistiques, humains, voire éthiques difficiles (*cf. infra*).

Historiquement, les bénéfices ont également été démontrés dans la myopathie de Duchenne de Boulogne et toutes les autres myopathies, les paralysies diaphragmatiques bilatérales, le syndrome post-poliomyélitique, les amyotrophies spinales, la dystrophie myotonique de type 1 (maladie de Steinert), les polyradiculonévrites chroniques et plus récemment la sclérose en plaques avancée. Toutes ces pathologies, associées le plus souvent à un handicap moteur important, posent au réanimateur des questions importantes sur la faisabilité à domicile d'un traitement par ventilation mécanique qui serait débuté en situation aiguë.

Mucoviscidose

Les études contrôlées randomisées sur l'utilisation de la ventilation non invasive dans la mucoviscidose ont été réalisées avec de petits effectifs et sur de courtes périodes.

La ventilation non invasive est indiquée en cas d'hypoventilation nocturne permettant d'améliorer les symptômes, mais peut être aussi envisagée, en urgence, dans l'attente d'une transplantation.

Autres indications

Enfin, il n'existera jamais de larges études randomisées dans le cadre des syndromes ventilatoires restrictifs liés à une déformation thoracique ou une restriction parenchymateuse, des hypoventilations alvéolaires centrales acquises (tumeurs, accidents vasculaires cérébraux, chirurgies, blessures médullaires, sclérose en plaques, etc.) ou congénitales (syndrome d'Ondine), mais toutes ces pathologies conduisent à une hypoventilation alvéolaire associée à une altération de la qualité de vie et à une diminution de la survie. L'indication de mise en route d'une ventilation mécanique à domicile est reconnue dès lors que ces malades présentent une hypoventilation alvéolaire. Une introduction de ventilation mécanique en aiguë devra, le plus souvent, se poursuivre par une ventilation mécanique à domicile.

Aspects techniques

Dans un but commercial, les fabricants de ventilateurs à domicile souhaitent régulièrement présenter des innovations pour se distinguer des concurrents. Si certaines innovations sont remarquables (miniaturisation des turbines, autonomie, puissance, efficacité des *triggers*), d'autres ont répondu à une demande des utilisateurs (interface humain-machine [10, 11]) ; d'autres, enfin, perturbent inutilement la compréhension de la ventilation à domicile, faisant penser que la ventilation à domicile est fondamentalement différente de la ventilation en réanimation. Un ventilateur à domicile ventilera pourtant un malade de la même manière qu'un ventilateur en réanimation. Les deux seuls avantages notables du ventilateur en réanimation sont d'une part le contrôle de la FiO_2, et d'autre part la possibilité de monter à des pressions très élevées. Les autres différences ne sont que des détails techniques qu'il faut démystifier. La nomenclature des modes de ventilation, la classification des appareils, la complexité des interfaces sont trois exemples de cette inutile et néfaste complexification.

Ventilation en volume ou en pression

Comme en réanimation, il n'existe que deux modes de pressurisation sur les ventilateurs à domicile : des modes en pression et des modes en volumes. Les ventilateurs à domicile ont longtemps été classés selon leur capacité à fournir une ventilation à volume contrôlé ou à pression contrôlée (ventilateurs dits « volumétriques » ou « barométriques »). Cette distinction est devenue obsolète et des ventilateurs mixtes, comme en réanimation, fonctionnant en modes barométrique et volumétrique, sont maintenant disponibles (Tableau 92.1). Il existe par contre des ventilateurs dédiés à la VNI à domicile et ne proposant qu'un ou plusieurs modes en pression.

Tableau 92.1

Terminologie à abandonner en ventilation à domicile.

Termes à abandonner	Termes appropriés
« Ventilateur nasal à deux niveaux de pression (VNDP) » ; « BiPAP™ » ; « *Bi-level* » ; « Petit ventilateur » ; « Ventilateur barométrique »	Ventilateur de niveau 1 ou de niveau 2
« Ventilateur volumétrique » ; « Ventilateur mixte »	Ventilateur de niveau 3 ou « support de vie »

Les modes en pression sont actuellement les plus utilisés en Europe. Au fur et à mesure des années, les prescripteurs sont passés de la ventilation volumétrique vers des ventilations en pression [12]. Cette tendance correspond surtout à l'apparition de la ventilation non invasive où les modes en pression ont l'avantage de « compenser » les éventuelles fuites (absence de diminution du volume insufflé tant que le ventilateur est à même de maintenir la pression inspiratoire réglée malgré la fuite). De nombreuses études ont comparé l'efficacité à court ou moyen terme de la ventilation en pression et de la ventilation en volume sans démontrer de différence. Une conclusion récente et quasi définitive pour la sclérose latérale amyotrophique [13] a montré qu'il n'existe aucune différence de survie entre les malades ventilés en volume ou en pression. Actuellement, il est usuel de ventiler tous les malades en pression en VNI à domicile et de réserver les modes en volumétrique pour les malades ventilés sur trachéotomie, pour garantir une sécurité en cas d'obstacle sur la canule (maintien du volume courant tant que le ventilateur reste à même de pressuriser les voies aériennes avec la pression nécessaire).

Certains ventilateurs à domicile possèdent des modes hybrides qui combinent en théorie les avantages et les inconvénients des modes en pression et en volume. Ce sont des modes en pression, mais dont le réglage (pression inspiratoire) varie de manière automatique sur des intervalles de temps différents selon les fabricants afin d'atteindre un volume de consigne (réglé par le médecin). Ces modes hybrides n'ont pas démontré leur supériorité. La conclusion actuelle est plutôt que ces modes sont de l'ordre du gadget et surtout difficiles à régler. Il n'est pas recommandé de les utiliser en première intention [14].

Modalités de déclenchement et de cyclage (Tableau 92.2)

Tableau 92.2

Particularités techniques de la ventilation à domicile : la nomenclature des modes de contrôle.

Mode de contrôle	Nomenclature retrouvée sur les ventilateurs de domicile pour le même mode
Spontané (ou « aide inspiratoire ») Ti et fréquence respiratoire libres	PS (Pression Supportée), AI (Aide Inspiratoire), PSV (Pression Support Ventilation), S (Spontanée), PA (Pression Assistée)
Contrôlé Ti et fréquence respiratoire fixes	PC (Pression Contrôlée), P (Pression), T (contrôlé sur le temps) et en volume : VC (Volume contrôlé) ou C (Contrôlé)
Semi-contrôlé Assisté/contrôlé (fréquence respiratoire libre et Ti fixe) ou Ti borné (fréquence respiratoire libre et Ti borné)	PAC (Pression Assistée Contrôlée), PACV (Assiste Contrôle Pression Ventilation), PCV(A) (Pression Contrôle), et en volume : VAC (Ventilation Assistée), VACV (Assist Contrôle Volume Ventilation), VCA, VCV(A)
	S/T pour certains fabricants

L'initiation (déclenchement) et la fin (cyclage) de l'insufflation mécanique peuvent être contrôlées par le temps ou être variables et dépendre de l'activité inspiratoire du patient. Si le malade est parfaitement réveillé, conscient et qu'il participe à la ventilation, il pourra déclencher les cycles et en contrôler la durée. Il pourra être ventilé avec un mode « en liberté totale » (mode « spontané » ou « assisté ») ou « en liberté semi-conditionnelle » (mode « spontané/contrôlé »). Ce sont les modes à utiliser préférentiellement en VNI. À l'inverse et à l'extrême, s'il s'agit d'un malade qui n'a aucune autonomie ventilatoire et qui ne peut pas déclencher les cycles, le ventilateur contrôlera la fréquence et la durée des cycles (mode contrôlé). Ceci sera souvent le cas chez les malades trachéotomisés, mais pourra se rencontrer occasionnellement chez des malades sous VNI. Malheureusement, il existe de nombreuses appellations pour ces deux modes les plus simples. Les modes spontanés sont nommés selon les fabricants : PS (Pression Supportée), AI (Aide Inspiratoire), PSV (Pression Support Ventilation), S (Spontanée), PA (Pression Assistée). Les modes contrôlés

sont nommés, en pression : PC (Pression Contrôle), P (Pression) ou T (Timed), et en volume : VC (Volume Contrôlé) ou C (Contrôle). Malgré plusieurs appels à une standardisation, il n'existe à ce jour aucune règle de nomenclature.

En ce qui concerne les modes de « liberté conditionnelle », il y a trois manières, à ce jour, de contrôler le temps inspiratoire sur les machines de domicile :

- quelques fabricants proposent une fenêtre de temps inspiratoire ; ainsi, le patient a une certaine liberté, mais il est borné par un temps inspiratoire minimum (Ti mini) et un temps inspiratoire maximum (Ti max). Ce mode est appelé S/T ;
- d'autres fabricants, plus classiquement, proposent un Ti fixe. De cette manière, le malade déclenche le cycle, mais le Ti sera imposé par le ventilateur. Ce mode est connu en réanimation comme « assisté/contrôlé ». De la même manière et malheureusement, les dénominations de ce mode sont différentes selon le fabricant. En pression, il existe le mode PAC (Pression Assistée Contrôlée), PACV (Assiste Contrôle Pression Ventilation), PCV(A) (Pression Contrôle). En volume, pour certains fabricants, cela s'appelle VAC (Ventilation Assistée), VACV (Assiste Contrôle Volume Ventilation), VCA, VCV(A) ;
- enfin, certains fabricants ne contrôlent le Ti que si le cycle a été déclenché par le ventilateur (cycle de sécurité) et non par le malade. Ce mode est malheureusement aussi appelé S/T !

Interfaces

Comme en ventilation de réanimation, les masques bucconasaux sont très utilisés à domicile ; toutefois, pour des raisons de confort sur le long terme, le choix des masques est plus vaste. Il existe des masques narinaires, qui comportent des embouts qui s'appliquent très intimement au contact des narines. Le masque nasal recouvre le nez en prenant appui sur l'arête nasale, la face interne des pommettes et la lèvre supérieure. Une grande variété de modèles et de tailles est proposée. Le masque bucconarinaire permet de profiter des avantages du masque bucconasal tout en libérant l'arête du nez. Le masque facial complet recouvre l'ensemble du visage. Enfin, l'embout buccal est constitué d'une pièce en matière plastique mise à la bouche. Il peut être maintenu par la main, par un harnais de fixation placé autour de la tête, par un bras métallique orientable solidaire du fauteuil roulant ou en le serrant entre les dents à l'aide d'un moulage dentaire. Il est fréquemment utilisé pour la ventilation diurne des patients atteints de maladie neuromusculaire. Il permet la parole et assure un supplément de ventilation que le patient adapte à ses besoins pendant la journée.

Circuits (Tableau 92.3)

Tableau 92.3

Particularités techniques de la ventilation à domicile : les tuyaux.

Tuyau	Tuyau double		Tuyau avec valve expiratoire	Tuyau à fuite intentionnelle
Photo		 Coaxial		
Avantages	Mesure du volume expiré		Légèreté	Simplicité de connexion
Inconvénients	Encombrement		– Pas de mesure du volume expiré – Complexité de connexion	Pas de mesure du volume expiré
Recommandations d'usage	Patient trachéotomisé		Patient trachéotomisé	Ventilation non invasive

Une minorité de ventilateurs à domicile comportent une valve expiratoire intégrée comme en réanimation. Ces ventilateurs utilisent un circuit double branche avec séparation des gaz inspirés et des gaz expirés. Ils permettent un monitorage du volume expiré (débitmètre expiratoire). Ce sont les mêmes circuits que ceux utilisés classiquement en réanimation. Il existe une variante de ce circuit, où le circuit expiratoire est à l'intérieur du circuit inspiratoire (circuit coaxial), ce qui rend le tout plus léger et plus pratique au quotidien pour le malade.

D'autres ventilateurs ne permettent pas le retour des gaz expirés à la machine et leur évacuation au travers de l'appareil. Ces ventilateurs utilisent un circuit simple branche.

Deux types de circuits simple branche sont alors disponibles :

- avec **système de fuite intentionnelle** : les gaz expirés sont chassés par le biais d'une fuite intentionnelle dite « calibrée » au niveau du masque ou d'un petit raccord fenêtré placé entre le circuit monobranche et l'interface du patient. Une pression expiratoire minimale de + 3 mmHg est obligatoire pour le bon fonctionnement de cette expiration en fuite afin d'éviter la survenue d'un phénomène de « rebreathing » (inhalation d'un gaz riche en CO2 accumulé dans le circuit lors de l'expiration précédente) ;
- avec valve expiratoire externe (ou « valve expiratoire autopilotée ») : au cours de l'inspiration, la membrane est plaquée contre l'orifice interne de la valve (fermeture) et la totalité des gaz est insufflée au patient. Pendant l'expiration, la valve regagne sa position de repos (ouverture), libérant l'orifice interne de la valve et permettant l'évacuation de la totalité des gaz expirés. Ici, la pression expiratoire peut être réglée sur 0.

Autonomie des ventilateurs et niveau de sécurité

Depuis 2014, l'HAS ne propose plus qu'un classement des ventilateurs à domicile uniquement sur leur niveau de sécurité et d'autonomie [15] :

- ventilateurs de niveau 1 : ventilateurs sans batterie. Ils sont destinés aux patients ne se ventilant que la nuit et moins de 8 h/24 ;
- ventilateurs de niveau 2 : ventilateurs avec batterie interne, non-support de vie. Ils sont destinés aux patients se ventilant davantage que la nuit et entre 8 h et 16 h/24 ;
- ventilateurs de niveau 3 ou « ventilateurs support de vie » : ventilateurs avec batterie interne et alarmes multiples, destinés aux patients se ventilant plus de 16 h/24, ou dépendants de la ventilation même s'ils se ventilent moins de 16 h/24 (tétraplégique, patient trachéotomisé, hypoventilation centrale nocturne).

Le choix du ventilateur est fait par le médecin prescripteur en tenant compte de l'état clinique du patient, et plus particulièrement du niveau de dépendance du patient au ventilateur. Le réanimateur a donc une responsabilité importante à la sortie d'un malade lors de la prescription du ventilateur de domicile, et il doit vérifier que le choix du ventilateur est en adéquation avec la sévérité de l'état de son malade.

Problèmes éthiques

L'assistance ventilatoire au long cours doit être vue positivement comme une mesure capable de prolonger la vie et d'améliorer les symptômes d'insuffisance respiratoire. À ce titre, elle s'intègre dans un projet de vie. Néanmoins, dans certaines situations, et notamment pour certaines maladies neuromusculaires, elle peut être à double tranchant si elle entraîne des effets pervers comme :

- la prolongation d'une vie non désirée ;
- la suppression de la phonation et de la communication ;
- l'impossibilité de s'alimenter (à cause d'un masque sur le visage) ;
- la survenue de complications (escarres) ou l'induction de désagréments ou de douleurs ;
- l'augmentation non désirée ou impossible de la dépendance à des tiers ;
- la diminution de la qualité de vie des proches.

Une vision globale du malade dans son entourage est alors effectivement nécessaire. Le bénéfice potentiel (en termes de qualité de vie) peut être contrebalancé par les désagréments sus-cités.

Une discussion collégiale avec le patient, son entourage familial et l'équipe connaissant le patient et sa situation à domicile doit systématiquement être entreprise dans la mesure du possible. Malheureusement, des malades peuvent présenter une insuffisance respiratoire aiguë sans que le sujet ait été discuté et anticipé. Le réanimateur se trouve alors en première ligne. Plusieurs causes peuvent aboutir à cette situation :

- le refus par le malade de discuter de l'avenir. Cette situation n'est pas rare. Ainsi, à titre d'exemple, dans une enquête menée en 2011 au sein du centre « Sclérose latérale amyotrophique » (SLA) du CHU de Lille, 50 % des malades atteints de SLA ne souhaitaient pas ou se sentaient incapables de donner des directives anticipées ;
- l'entrée dans la maladie par une insuffisance respiratoire aiguë ;
- une évolution très rapide de la maladie n'ayant pas laissé le temps de discuter du sujet ;
- l'impossibilité pour le médecin urgentiste ou réanimateur d'accéder aux données anticipées.

Dans cette situation, un malade peut être dépendant d'une assistance respiratoire invasive sans préparation, au sein d'une structure d'urgence non expérimentée. Cette situation difficile ne doit pas être systématiquement considérée comme catastrophique. Il est alors recommandé de :

- récupérer les informations sur une éventuelle directive anticipée ;
- discuter systématiquement une tentative de VNI précoce impliquant souvent l'extubation du patient, alors que les critères classiques de cette décision ne sont pas réunis, sachant qu'ils peuvent ne jamais l'être ;

- recourir à l'avis téléphonique de centres experts des maladies neuromusculaires.

Si cette démarche débouche sur une impasse, c'est-à-dire que le patient ne souhaite pas le recours à la VNI ou à une trachéotomie au décours de l'épisode aigu ayant conduit à l'intubation, ou si une tentative de relais par VNI échoue, la situation devient complexe.

Doit alors se discuter de façon collégiale et avec l'entourage une extubation non suivie de ventilation mais de traitements médicamenteux de la dyspnée et de l'hypersécrétion, sachant que cette attitude peut conduire au décès.

L'encadrement d'une extubation suivie d'un traitement symptomatique est très différent selon les situations ou les habitudes locales, les pays concernés, l'expérience de l'équipe. Cet encadrement peut se faire au sein de l'unité de soins intensifs, mais des difficultés peuvent alors survenir au sein d'un milieu dont la culture est de nature différente. Il peut aussi avoir lieu dans des structures d'aval (soins palliatifs, salles de pneumologie ou de neurologie), mais les problèmes tiennent alors au manque de formation à la gestion de l'insuffisance respiratoire avec la possibilité d'un phénomène de rejet possible ressenti par la malade.

Particularités de la trachéotomie

La trachéotomie définitive est indiquée quasi exclusivement quand la ventilation non invasive n'est pas efficace ou pas tolérée à cause de dysfonctionnements ORL, comme une atteinte bulbaire dans les maladies neuromusculaires, ou quand l'échec des méthodes non invasives d'aide à la toux rend nécessaires de fréquentes aspirations trachéales par l'intermédiaire de la trachéotomie.

Le recours à la trachéotomie au cours de certaines maladies neurologiques évolutives pose principalement le problème du maintien de la vie, alors que le handicap et la dépendance physique progressent inexorablement pour atteindre à l'extrême des situations d'équivalent de « *locked-in syndrome* ». Cela peut conduire à de véritables drames familiaux et à des situations inextricables. Certains patients et leur entourage souhaitent malgré tout le recours à cette technique de soin ; il est alors nécessaire que leur information soit aussi complète que possible sur ce qui peut et va arriver. Cette information doit idéalement être faite le plus en amont possible, et il est capital d'éviter à tout prix que la trachéotomie ne soit proposée et discutée dans une situation aiguë sans qu'il n'ait pu y avoir de réflexion préalable.

Conclusion

La ventilation mécanique à domicile n'est pas fondamentalement différente de la ventilation en réanimation. Ce sont les mêmes malades en hypoventilation alvéolaire et les mêmes principes physiologiques. Les réanimateurs sont avec les pneumologues les experts de cette thérapeutique. Le réanimateur peut toutefois être perdu sur certains points de la ventilation à domicile : l'organisation des soins au domicile, les particularités techniques, modestes mais perturbantes, des ventilateurs à domicile, mais surtout par des malades qui poseront des problèmes de retour à domicile. Si le réanimateur reste l'expert de la ventilation mécanique, il faut savoir collaborer avec les différents intervenants autour du malade, médicaux ou paramédicaux, afin d'optimiser le retour à domicile.

Références

[1] Delaubier A., Guillou C., Mordelet M., et al. Early respiratory assistance by nasal route in Duchenne's muscular dystrophy. *Agressol Rev Int Physio-Biol Pharmacol Appliquées Aux Eff Agression.* 1987 Jun;28(7):737–738.

[2] Stuart M., Weinrich M. Integrated health system for chronic disease management: lessons learned from France. *Chest.* 2004 Feb;125(2):695–703.

[3] Gonzalez-Bermejo J., Rabec C., Janssens J.P., et al. Noninvasive ventilation inefficacy due to technically incompatible ventilator settings. *Intensive Care Med.* 2013 Jun;39(6):1154–1156.

[4] Veale D., Gonzalez-Bermejo J., Borel J.C., et al. Initiation of long-term non-invasive ventilation at home: current practices and expected issues. Surveys from the CasaVNI working party. *Rev Mal Respir.* 2010 Nov;27(9):1022–1029.

[5] Bourke S.C., Tomlinson M., Williams T.L., et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2006 Feb;5(2):140–147.

[6] Masa J.F., Corral J., Alonso M.L., et al. Efficacy of different treatment alternatives for obesity hypoventilation syndrome. Pickwick Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jul 1;192(1):86–95.

[7] Köhnlein T., Windisch W., Wegscheider K., et al. Non-invasive positive pressure ventilation for severe COPD : Authors' reply. *Lancet Respir Med,* 2014 Oct;2(10):e19.
[8] RAPPORT_VENTILATION_CNEDiMTS_2013 - rapport_ventilation_cnedimts_2013.pdf [Internet]. [cited 2015 Sep 5]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/rapport_ventilation_cnedimts_2013.pdf
[9] Struik F.M., Sprooten R.T.M., Kerstjens H., et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax.* 2014 Sep;69(9):826–834.
[10] Gonzalez-Bermejo J., Laplanche V., Husseini F.E., et al. Evaluation of the user-friendliness of 11 home mechanical ventilators. *Eur Respir J.* 2006 Jun;27(6):1236–1243.
[11] Senent C., Lepaul-Ercole R., Chiner E., et al. Home mechanical ventilators: the point of view of the patients. *J Eval Clin Pract.* 2010 Aug;16(4):832–834.
[12] Janssens J.P., Derivaz S., Breitenstein E., et al. Changing patterns in long-term noninvasive ventilation: a 7-year prospective study in the Geneva Lake area. *Chest.* 2003 Jan;123(1):67–79.
[13] Sancho J., Servera E., Morelot-Panzini C., et al. Non-invasive ventilation effectiveness and the effect of ventilatory mode on survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2014 Mar;15(1-2):55–61.
[14] Windisch W., Storre J.H. Target volume settings for home mechanical ventilation: great progress or just a gadget? *Thorax.* 2012 Aug;67(8):663–665.
[15] RAPPORT_VENTILATION_CNEDiMTS_2013 - rapport_ventilation_cnedimts_2013.pdf [Internet]. [cited 2015 Sep 5]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/rapport_ventilation_cnedimts_2013.pdf

CHAPITRE 93

Massage cardiaque externe

E. Wiel; L. Lamhaut; L.-M. Joly

Décrite à la fin du XIX^e^ siècle, l'idée de massage cardiaque externe (MCE) a été reprise en 1960 par Kouwenhoven [1]. C'est la principale manœuvre des gestes élémentaires de survie de la réanimation cardiopulmonaire (RCP) qui doivent être entrepris immédiatement en cas d'arrêt cardiaque (AC). Le massage cardiaque fait partie intégrante de la chaîne de survie, en s'intercalant entre l'alerte précoce par les témoins et la défibrillation précoce [2]. Quand elle est complète, cette chaîne de survie permet une amélioration réelle du pronostic des patients. Depuis sa description, de nombreuses études tant expérimentales que cliniques ont permis d'améliorer l'efficacité du MCE, dont la place et la technique sont régulièrement précisées dans des recommandations internationales [3, 4] et nationales.

En effet, des recommandations issues d'une analyse des travaux scientifiques publiés sont régulièrement mises en forme par le groupe ILCOR qui réunit différentes sociétés savantes, dont les deux principales sont l'*American Heart Association* (AHA) et l'*European Council of Resuscitation* (ERC). Les dernières recommandations datent de 2010 et les prochaines sont attendues en 2015. Comme les systèmes de santé et les pratiques sont différents de part et d'autre de l'Atlantique, une version européenne de ces recommandations est ensuite publiée en anglais [3, 4]. Enfin, une mise en adéquation avec les pratiques nationales est parfois réalisée par un groupe d'experts nationaux. Le groupe d'experts français est le Conseil Français de Réanimation Cardiaque (CFRC). Il n'a pas produit de traduction française pour les recommandations de 2010, mais l'on peut se reporter à un document simplifié réalisé en français par nos collègues canadiens [5].

Le terme MeSH pour une recherche dans PubMed est « *Heart Massage* », sans qu'il soit fait de différence entre le MCE (*closed Heart Massage*) et le massage cardiaque direct à thorax ouvert (*open Heart Massage*). Le terme de MCE est remplacé par celui de compressions thoraciques (CT) dans les dernières recommandations, mais reste très usité en pratique.

Physiopathologie

Théorie de la pompe cardiaque

Dans cette théorie initiale, c'est la compression directe du cœur entre le rachis, en arrière, et le sternum, en avant, qui fait circuler le sang. Le cœur ainsi comprimé peut éjecter le sang, car les valves cardiaques (en particulier la valve mitrale) jouent le même rôle qu'au cours d'une systole normale en se fermant lors de la compression du cœur (Fig. 93.1). Ainsi, le sang ne peut pas refluer et se dirige vers l'aorte pour le ventricule gauche et vers les artères pulmonaires pour le ventricule droit. Ce mécanisme a été observé *in vivo* par échographie transœsophagienne au cours d'un MCE [6].

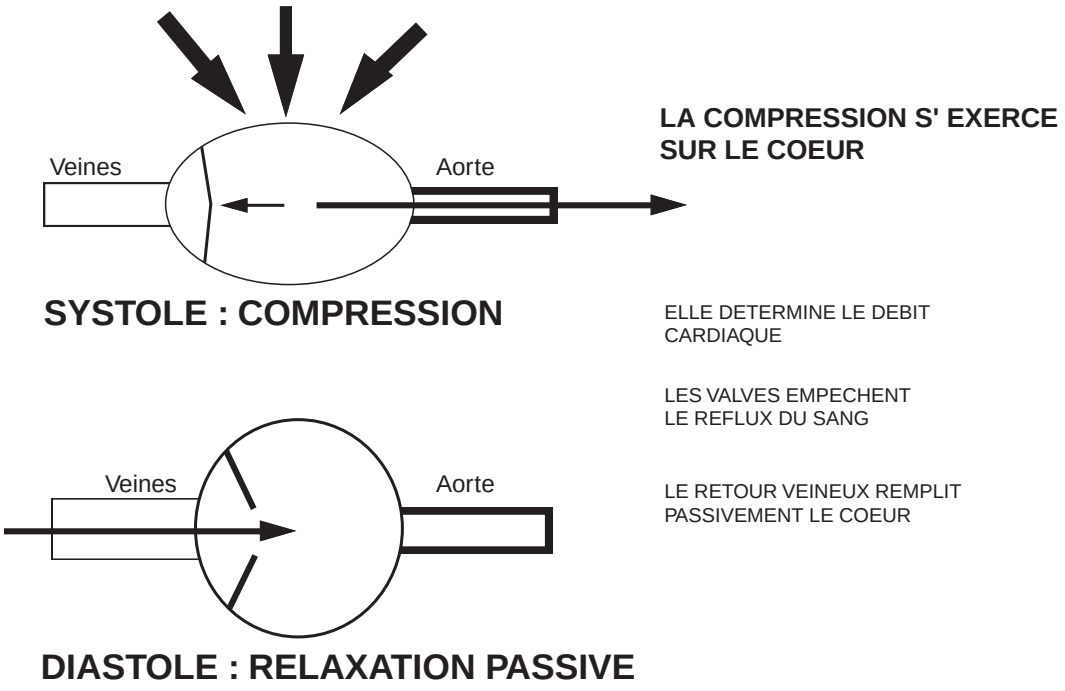


FIG. 93.1 **Théorie de la pompe cardiaque.**

Théorie de la pompe thoracique

Ce n'est plus la compression directe du cœur qui est responsable de la circulation du sang, mais l'augmentation de la pression à l'intérieur du thorax [7, 8]. C'est l'ensemble, associant le cœur (qui se comporte comme un conduit passif) et les gros vaisseaux, qui est comprimé par le MCE. Quand la pression augmente dans le thorax, le sang ne peut refluer ni vers le territoire cave supérieur du fait d'un collapsus veineux jugulaire pendant la phase de compression du MCE, ni vers le territoire cave inférieur où les veines sont valvulées (Fig. 93.2). Cette théorie explique la « RCP par la toux » : si on fait tousser un patient au début d'une fibrillation ventriculaire, l'augmentation de la pression intrathoracique suffit à maintenir le patient conscient pendant plusieurs secondes en attendant la défibrillation [9].

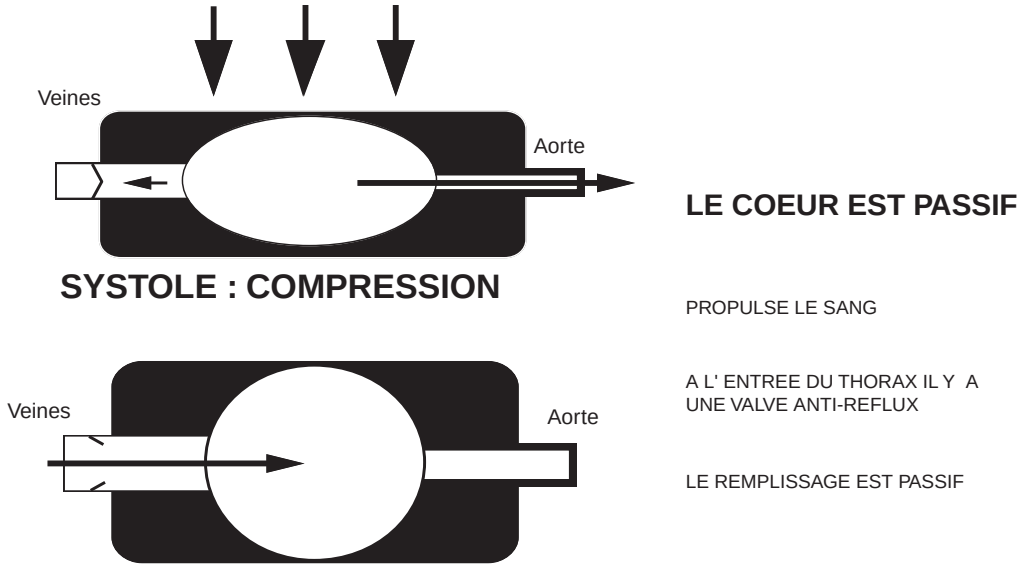


FIG. 93.2 **Théorie de la pompe thoracique.**

Les deux théories sont en fait complémentaires et leur prédominance peut varier à l'échelon individuel [10]. Il a été montré expérimentalement que plus la force de compression augmente, plus la théorie de la compression directe s'applique. À l'inverse, quand la force de compression diminue, le sang circule principalement par le mécanisme de la pompe thoracique [11] (Fig. 93.3).

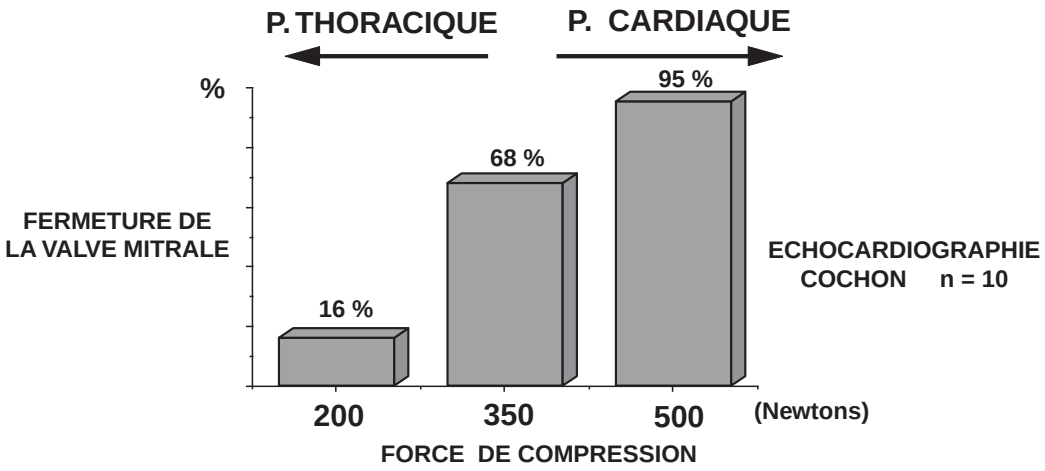


FIG. 93.3 **Interaction entre les deux théories du MCE.**

Hémodynamique au cours de l'AC

Le MCE standard est peu efficace en termes de débit cardiaque, atteignant au mieux 20 à 25 % des valeurs pré-AC, ainsi qu'en termes de débits régionaux. Le tableau hémodynamique pendant la RCP est comparable à celui d'un choc cardiogénique, avec une pression artérielle effondrée, un bas débit cardiaque et des pressions de remplissage élevées [12]. Quand elle est mesurable par voie sanglante, la pression artérielle systolique peut atteindre 70-80 mmHg. La pression artérielle diastolique reste souvent effondrée, et il a été montré que l'obtention de valeurs supérieures à 30-40 mmHg était corrélée à la survie. La pression de perfusion coronaire pendant la RCP (pression aortique diastolique − pression auriculaire droite) est un des meilleurs facteurs hémodynamiques prédictifs d'une reprise d'activité cardiaque chez l'animal et chez l'homme. Elle doit dépasser 15 mmHg (ce qui correspond à une pression diastolique aortique de 30 à 40 mmHg) pour assurer un débit sanguin myocardique nécessaire aux besoins métaboliques du cœur.

Recommandations sur la pratique des compressions thoraciques

Nous insisterons ici sur les aspects techniques des CT, mais il est clair que ce geste n'a de sens (et de chances de succès) que par son intégration dans la chaîne de survie [2]. L'algorithme décrivant la conduite de la RCP de base est présenté dans le chapitre 160,« Arrêt cardiorespiratoire », de cet ouvrage.

Réalisation des CT

Les CT sont réalisées en positionnant la paume des deux mains l'une sur l'autre au milieu de la poitrine, et en appliquant une pression sur le sternum à une fréquence d'au moins 100 compressions par minute. La profondeur des CT reste débattue, entre 4 et 5 cm. La relaxation, de durée égale à la compression, doit être complète sans détacher le talon de la main du thorax. Le rythme recommandé est de 30 CT suivies d'une pause pendant laquelle on réalise deux insufflations pulmonaires d'environ une seconde chacune. Dans le cadre de la chaîne de survie, les CT sont débutées dès le diagnostic d'AC, avant la ventilation et jusqu'à la défibrillation qui doit intervenir le plus tôt possible.

Toute interruption des CT est délétère [13, 14]. En effet, les pressions aortiques (qui sont le principal déterminant de la circulation coronaire) n'atteignent leur maximum qu'après 5-10 CT ininterrompues. Les CT sont donc à reprendre immédiatement après la défibrillation et sans attendre l'analyse du rythme qui n'est faite qu'après 2 minutes (sauf en cas de signes de réveil ou de reprise d'une ventilation spontanée). Il faut limiter au maximum les périodes sans CT jusqu'à la reprise de l'activité cardiaque. La réalisation

correcte des CT ininterrompues est néanmoins rapidement fatigante et un relai du masseur doit être envisagé après 2 minutes de CT si l'on veut maintenir l'efficacité [15]. Le manque d'entraînement et/ou la fatigue sont associés dans la pratique à des CT sous-optimales. Dans une étude où un logiciel intégré au défibrillateur positionné sur le patient permettait d'étudier l'efficacité des CT, la fraction de CT correctes (par rapport au temps disponible pour le réaliser) n'était que de 39 %, et jusqu'à 49 % quand les CT étaient guidées par les instructions orales du défibrillateur [16].

CT sans ventilation

Des études chez l'homme ont montré que les CT seules dans les premières minutes de la RCP de base étaient au moins aussi efficaces que les CT avec ventilation [17–20]. Ces études portaient sur des arrêts présumés d'origine cardiaque. Dans la première de ces études, le pourcentage de patients sortant vivants de l'hôpital était aussi élevé avec et sans bouche-à-bouche (15 % *vs* 10 %, p = 0,18) quand celui-ci était effectué par des témoins inexpérimentés [17]. Il a bien été montré que la réticence des témoins à initier un bouche à bouche était souvent associée à l'absence de toute RCP. Dans tous les cas, des CT sans ventilation sont largement préférables à l'absence de CT, et bien plus faciles à faire initier et monitorer par téléphone. Il est très probable que les recommandations 2015 feront réaliser des CT sans ventilation aux premiers témoins, et réserveront la ventilation avec ballon autoremplisseur à valve unidirectionnelle (BAVU) aux équipes entraînées après quelques minutes (pompiers ou ambulanciers en France). Cette technique de CT ininterrompue sans ventilation est néanmoins rapidement fatigante, et son efficacité se trouve vite réduite si l'opérateur n'est pas en bonne condition physique [21].

Ventilation au cours des CT

Deux insufflations par bouche-à-bouche ou par BAVU sont recommandées en alternance avec 30 CT. Ces insufflations interrompent et réduisent l'efficacité hémodynamique des CT [13, 14]. Il faut, dès que possible, ventiler en oxygène pur. On vérifie rapidement et sans s'y attarder la présence éventuelle d'un corps étranger visible dans l'oropharynx, dont les plus fréquents sont les dentiers mobiles. On assure ensuite la libération des voies aériennes en soulevant le menton vers le haut (qui évite l'obstruction de la filière pharyngée par la chute de la langue hypotonique) en évitant autant que possible la mobilisation du rachis cervical. La mise en place d'une canule de Guédel est recommandée. On veillera à ne pas insuffler l'estomac, ce qui augmente le risque de régurgitation et d'inhalation. Des volumes courants de l'ordre de 500 mL sont suffisants (correspondants au soulèvement du thorax) et réduisent le risque de distension gastrique. L'hyperventilation est à proscrire, elle augmente le risque d'insufflation gastrique et augmente la pression intrathoracique dont le retentissement sur le retour veineux et l'hémodynamique cérébrale est délétère. Dès que possible, le patient est intubé par voie oro-trachéale, sans induction. Dès l'intubation, les CT sont reprises de façon continue et les ventilations, au rythme de 10 cycles/min (avec un volume courant (Vt) de 6 à 8 $mL.kg^{-1}$) viennent alors s'y superposer sans les interrompre. En cas d'échec d'intubation, on applique les recommandations pour la gestion d'une intubation difficile et la mise en place d'un masque laryngé Fastrach® doit être entreprise. Il vaut mieux un patient correctement oxygéné au BAVU ou par dispositif laryngé qu'un patient non oxygéné et non massé pendant des tentatives d'intubation itératives. Il est fondamental d'éviter l'arrêt prolongé des CT.

L'ancienne séquence A-B-C (*Airway-Breathing-Circulation*) des Anglo-saxons a donc été remplacée par la séquence C-A-B. Ceci est valable pour l'adulte où la majorité des AC sont de cause cardiaque. En cas de cause asphyxique évidente ou chez le jeune enfant pour lequel les causes respiratoires sont prédominantes, la séquence A-B-C reste valable.

Sonde de Boussignac

Il s'agit d'une sonde d'intubation dans laquelle un flux d'oxygène à haute vélocité est conduit par cinq microcanaux qui débouchent dans la lumière de la sonde avant son extrémité distale. Il en résulte une pression expiratoire positive (PEP) de 5 cmH_2O pour un débit d'oxygène de 10 $L.min^{-1}$. L'autre extrémité de la sonde reste ouverte à l'air libre. Le débit continu d'oxygène permet une élimination satisfaisante du CO_2 grâce au lavage permanent de l'espace mort. Chez le cochon, cette technique s'est révélée aussi performante pour améliorer les gaz du sang et les paramètres hémodynamiques que la ventilation classique [22]. Dans une première étude randomisée chez l'homme, la technique montrait une tendance à l'augmentation des succès de la réanimation (21 % *vs* 27 %) et une nette réduction de l'acidose respiratoire [23]. Cependant, une deuxième étude randomisée sur deux groupes de 350 patients ne montrait pas d'augmentation de la survie à l'admission (20 % *vs* 21 %) ou à la sortie de réanimation (2,3 % *vs* 2,4 %) [24]. La sonde de

Boussignac pourrait néanmoins trouver un intérêt en association avec les machines de massage automatisé où la ventilation classique devient très difficile.

Techniques associées aux CT

Compression abdominale intermittente

Cette technique consiste à comprimer l'abdomen lors de la phase de relaxation du massage cardiaque standard. Chez l'animal, la compression abdominale augmente le retour veineux vers le thorax, ainsi que la pression aortique, en limitant la circulation dans la partie inférieure du corps [25]. Deux études intrahospitalières randomisées ont montré l'intérêt de cette technique chez l'homme [26, 27], avec une augmentation de la survie immédiate. Cette technique est cependant difficile à réaliser, nécessitant trois intervenants et imposant que le patient soit intubé et ventilé afin de permettre une expansion pulmonaire correcte et d'éviter une inhalation bronchique au cours d'épisodes de régurgitation. En l'absence d'étude sur la survie à long terme, cette technique n'est pas actuellement recommandée en préhospitalier.

Compression-décompression active (CDA)

Au cours des CT standards, la phase de relaxation est passive car liée à la seule élasticité thoracique. Cette relaxation n'est pas toujours complète [28]. La technique de CDA fait appel à l'utilisation d'une ventouse positionnée sur le thorax du patient [29]. On réalise, comme dans les CT standards, une compression active du thorax et, en tirant sur la ventouse, une décompression active du thorax (Fig. 93.4). L'adhérence de la ventouse est généralement bonne, sauf en cas d'anomalie pariétale ou de pilosité abondante. La phase de décompression active, qui correspond à la diastole cardiaque, améliore le retour veineux et s'accompagne d'un remplissage important des cavités cardiaques. Elle entraîne une élévation du débit cardiaque. Elle assure également une certaine ventilation, laquelle existe déjà a minima avec des CT standards [30].

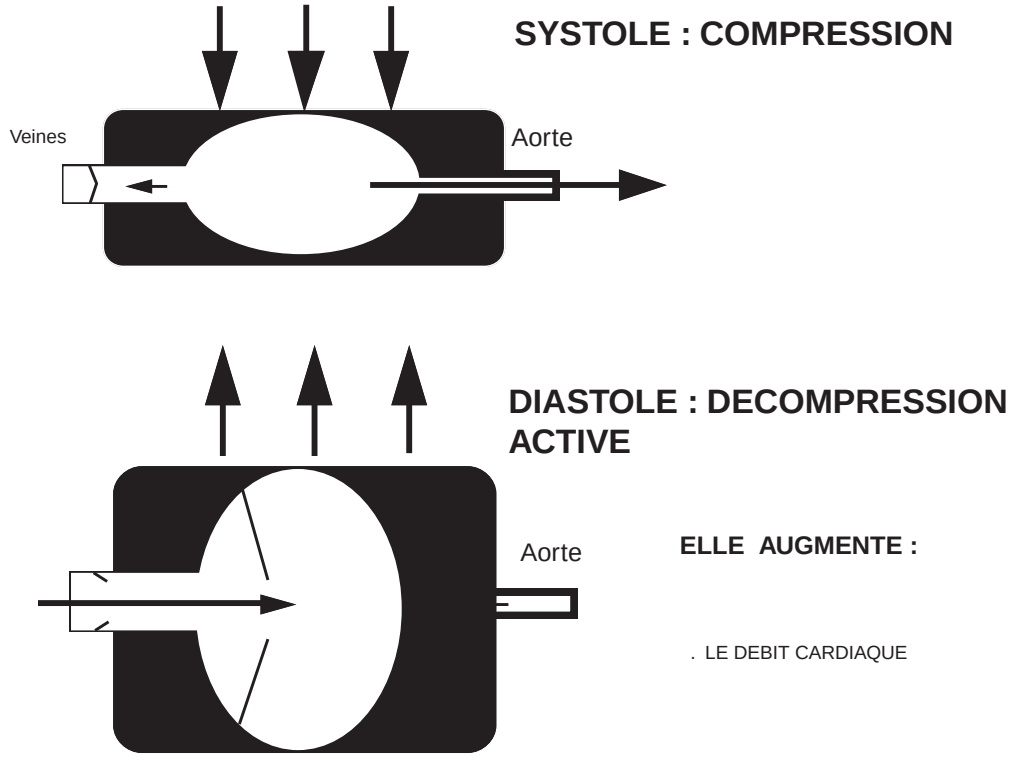


FIG. 93.4 **Théorie de la compression-décompression active.**

Alors que l'efficacité hémodynamique immédiate de la technique semble réelle chez l'homme [31–34], l'effet sur la survie est décevant. Le tableau 93.1 rassemble les études randomisées chez l'homme [35–43]. Dans tous les cas, la CDA est comparée aux CT standards réalisées selon la technique décrite dans les recommandations des différents consensus sur la RCP à l'époque de l'étude [3, 4]. Il s'agit d'études

randomisées ouvertes sur des AC intra- ou extrahospitaliers. Dans plusieurs de ces études, sauf dans les deux ayant inclus le plus grand nombre de patients [40, 41], il existe une amélioration du pourcentage de patients récupérant une activité cardiaque, arrivant vivants à l'hôpital ou vivants à la 24^{e} heure. Par contre, aucun bénéfice n'a pu être démontré pour la survie à la sortie de l'hôpital ou pour une amélioration de l'état neurologique à long terme. Dans les études où un bénéfice a été recherché *a posteriori* dans certains sous-groupes de patients, aucun profil de sujets pouvant bénéficier de la CDA n'a pu être dégagé. Seule l'étude multicentrique française a pu mettre en évidence une amélioration significative de la survie dans un sous-groupe de patients en asystolie initiale et réanimés tardivement [42].

Tableau 93.1

Études humaines randomisées CDA *vs* MCE standard avec la mortalité pour critère de jugement principal.

Référence	Nb	Contexte et intervenants	Critères de jugement et résultats (MCE-CDA *vs* MCE standard)
Cohen TJ, 1993, USA [35]	62	ACR-IH, médecins	– Reprise de l'activité cardiaque : 62 % *vs* 30 % ($p < 0,03$) – Survie à 24 h : 45 % *vs* 9 % ($p < 0,004$) – Survie à la sortie : 2 % *vs* 0 % (NS) – Score de Glasgow à 24 h : 8 % *vs* 3 % ($p < 0,02$)
Lurie KG, 1994, USA [36]	130	ACR-EH, pompiers	– Reprise de l'activité cardiaque : 45 % *vs* 31 % (NS) – Admission en réanimation : 40 % *vs* 26 % (NS) – Survie à la sortie : 23 % *vs* 17 % (NS) – Récupération neurologique à la sortie : 17 % *vs* 12 % (NS)
Tucker KJ, 1994, Californie [37]	53	ACR-IH, internes ou infirmières	– Reprise de l'activité cardiaque : 60 % *vs* 32 % ($p < 0,05$) – Survie à 24 h : 48 % *vs* 25 % ($p < 0,05$) – Survie à la sortie : 24 % *vs* 11 % (NS)
Schwab TM, 1995, Californie [38]	860	ACR-EH, *paramedics*	– Reprise de l'activité cardiaque : 18 % *vs* 21 % (NS) – Admission en réanimation : 15 % *vs* 18 % (NS) – Survie à la sortie : 5 % *vs* 7 % (NS) – Score neurologique à la sortie (NS)
Mauer D, 1996, Allemagne [39]	220	ACR-EH, *paramedics*	– Reprise de l'activité cardiaque : 51 % *vs* 60 % (NS) – Admission en réanimation : 33 % *vs* 33 % (NS) – Survie à la sortie : 16 % *vs* 14 % (NS)
Luiz T, 1996, Allemagne [40]	56	ACR-EH, médecins	– Reprise de l'activité cardiaque : 39 % *vs* 40 % (NS) – Survie à la sortie : 11 % *vs* 13 % (NS) – $EtCO_2$ per-MCE : 14 mmHg *vs* 12 mmHg (NS)
Stiell IG, 1998, Canada [41]	1 784	– ACR-IH, paramédicaux et médecins – ACR-EH, *paramedics*, pompiers, police	– Survie à 1 h: 35 % *vs* 35 % et 17 % *vs* 18 % (NS) – Survie à la sortie : 11 % *vs* 10 % et 4 % *vs* 5 % (NS) – Score neurologique à la sortie (NS)
Plaisance P, 1997, France [42]	512	ACR-EH, médecins	– Reprise activité cardiaque : 45 % *vs* 30 % ($p < 0,005$) – Survie à 1 h : 37 % *vs* 25 % ($p < 0,005$) – Survie à 24 h : 26 % *vs* 14 % ($p < 0,005$) – Survie à la sortie : 6 % *vs* 2 % (NS) – Score neurologique à 1 mois (NS)
Skogvoll E, 1999 [43]	302	ACR-EH, *paramedics*	– Survie à la sortie : 13 % *vs* 12 % (NS) – Score neurologique (NS)

ACR-IH : arrêt cardiaque intrahospitalier ; ACR-EH : arrêt cardiaque extrahospitalier ; MCE : massage cardiaque externe ; CDA : compression-décompression active.

Les explications de l'échec de la technique de CDA sont complexes : des effets hémodynamiques immédiats sur le terrain pourraient expliquer le nombre plus important de reprise d'activité cardiaque spontanée constaté dans certaines études. Par contre, l'absence d'effet sur la survie ou l'état neurologique dépendrait d'autres facteurs, comme les délais d'intervention, le niveau de médicalisation et les médicaments utilisés pendant la réanimation. L'augmentation de la force nécessaire pour assurer des CT

avec CDA par rapport à des CT standards, pouvant entraîner des CT non optimales, a pu aussi jouer un rôle [44]. En conclusion, la CDA n'est pas recommandée actuellement.

Valve d'impédance inspiratoire (VII)

Une VII peut être placée sur le BAVU, sur un système laryngé ou sur la sonde d'intubation. Elle laisse passer librement le flux expiratoire, mais s'oppose en partie à l'entrée de l'air dans les poumons lors de la décompression, et génère donc une pression intrathoracique négative. C'est l'équivalent d'une manœuvre de Müller. Cette pression négative augmente le retour veineux et donc le débit cardiaque [45–47], et favorise aussi le retour veineux jugulaire et donc l'hémodynamique cérébrale. Dans une étude physiologique, chez les dix patients randomisés CT-CDA-VII, la pression diastolique, la pression de perfusion coronaire et le taux de CO_2 expiré (témoignant du débit cardiaque) doublent par rapport au groupe CT-CDA [47]. La VII seule n'apporte pas de bénéfice [48]. Du fait d'un mécanisme physiologique identique à celui de la CDA, les deux dispositifs ont été testés conjointement dans quatre études randomisées [49–53] (Tableau 93.2). Les trois premières études montraient un bénéfice sur la survie à très court terme, qui était leur critère de jugement principal. Dans la dernière étude [53] qui incluait des AC extrahospitaliers d'origine *a priori* cardiaque, il existe un bénéfice réel : 5,8 % des 813 patients du groupe contrôle sont sortis de l'hôpital avec un état neurologique correct *vs* 8,9 % des 840 patients bénéficiant de la double technique (p = 0,03), au prix d'une augmentation du nombre de patients présentant un œdème aigu du poumon (6,2 % *vs* 11,2 %). Le bénéfice était maintenu à un an avec une survie de 5,9 % *vs* 8,8 % (p = 0,03). Une analyse étendue à l'ensemble des 2 738 AC non traumatiques recrutés dans cette étude montrait des résultats quasi similaires [54]. Cette association CDA et VII n'est pas pour l'instant recommandée, mais offre une piste intéressante qui nécessitera d'être confirmée.

Tableau 93.2

Études humaines randomisées MCE-VII *vs* MCE avec la mortalité pour critère de jugement principal dans les ACR extrahospitaliers.

Référence	Nb	Méthodes comparées, critères de jugement et résultats
Wolcke BB, 2003, Allemagne [50]	210	(MCE-CDA-VII *vs* MCE standard) – Reprise de l'activité cardiaque : 55 % *vs* 37 % (p < 0,05) – Survie à 1 h (**CJP**) : 51 % *vs* 32 % (p < 0,01) – Survie à 24 h : 37 % *vs* 22 % (p < 0,05) – Survie à la sortie : 23 % *vs* 17 % (NS)
Plaisance P, 2004, France [51]	400	(MCE-CDA-VII *vs* MCE-CDA) – Reprise de l'activité cardiaque : 48 % *vs* 39 % (p = 0,05) – Admission en réanimation : 40 % *vs* 29 % (p < 0,05) – Survie à 24 h (**CJP**) : 32 % *vs* 22 % (p < 0,05) – survie à la sortie : 5 % *vs* 4 % (NS)
Aufderheide T, 2005, USA [52]	230	(MCE-CDA-VII *vs* MCE standard) – Reprise de l'activité cardiaque : 38 % *vs* 32 % (NS) – Admission en réanimation (**CJP**) : 25 % *vs* 17 % (NS) – Survie à 24 h : 17 % *vs* 12 % (NS)
Frascone T, 2013, USA [54]	2 738	ACR non traumatiques (MCE-CDA-VII *vs* MCE standard) – Reprise de l'activité cardiaque : 40 % *vs* 42 % (NS) – Admission en réanimation : 28 % *vs* 31 % (NS) – Survie à la sortie avec bon état neurologique (**CJP**) : 5,7 % *vs* 7,9 % (p = 0,03) – Survie à 1 an : 5,7 % *vs* 7,9 % (p = 0,03)
Aufderheide T, 2011, USA [53]	dont 1 653	ACR présumés d'origine cardiaque (MCE-CDA-VII *vs* MCE standard) – Reprise de l'activité cardiaque : 40 % *vs* 41 % (NS) – Admission en réanimation : 39 % *vs* 39 % (NS) – Survie à la sortie avec bon état neurologique (**CJP**) : 5,8 % *vs* 8,9 % (p = 0,02) – Survie à 1 an : 5,9 % *vs* 8,8 % (p = 0,03)

ACR–IH : arrêt cardiaque intrahospitalier ; ACR–EH : arrêt cardiaque ; MCE : massage cardiaque externe ; VII : valve d'impédance inspiratoire ; CJP : critère de jugement principal.

CT mécaniques automatisées

CT par piston thoracique

Le dispositif de CT mécaniques par piston qui est actuellement commercialisé est le système LUCAS (*Lund University Cardiopulmonary Assist System*) [55]. Le piston est équipé d'une ventouse, réalise donc une CDA (la fonction « décompression active » n'est cependant pas reconnue actuellement par le fabricant) et fonctionne en accord avec la théorie de la pompe cardiaque. Dans une première version, le piston est alimenté par de l'air comprimé et son autonomie sur le terrain est donc dépendante de la disponibilité de bouteilles d'air (environ 45 minutes avec une bouteille). Une version avec alimentation électrique est maintenant disponible, dont l'autonomie est de 45 minutes sur batterie en dehors d'un accès au secteur. Son poids est de 8 kg. Le système de compression est adaptable à différentes corpulences et l'on peut régler la profondeur des compressions. Une limite d'utilisation est le diamètre de l'anneau du système contre-indiquant son utilisation chez les patients obèses. Le système LUCAS peut être responsable de lésions intrathoraciques ou abdominales sévères en cas de mauvais positionnement, ce qui peut arriver durant le trajet vers l'hôpital en cas de défaut de surveillance. Des études associant LUCAS et valve d'impédance sont en cours.

CT par veste ou bande thoracique

Ces dispositifs exploitent la théorie de la pompe thoracique en élevant de manière uniforme la pression à l'intérieur du thorax.

Un premier dispositif par veste thoracique gonflable testé dans les années 1990 a permis une amélioration des paramètres hémodynamiques chez l'animal [56]. Chez l'homme, les résultats sur une petite série d'AC intrahospitaliers confirmaient l'amélioration de la pression de perfusion coronaire, du débit cardiaque et du retour à une circulation spontanée [57]. Le dispositif actuellement commercialisé est composé d'une planche placée sous le dos du patient et d'une large bande enserrant le thorax et le comprimant (*AUTOPULSE resuscitation system*), l'ensemble pesant 10 kg. Une étude initiale a confirmé la fonctionnalité du système chez l'homme [58], puis une étude quasi expérimentale montrait une amélioration du nombre de patients sortant vivants de l'hôpital entre le groupe initial des 499 patients avec CT standards et celui de 284 patients de la deuxième période avec *AUTOPULSE* (9,7 % *vs* 2,9 % ; OR ajusté, 2,3 ; 95 % CI, 1,1-4,8) [59].

Mais une large étude randomisée sur plus de 1 000 patients n'a montré aucun bénéfice du système *AUTOPULSE* sur la survie précoce, avec même une tendance négative sur la survie tardive et un effet négatif sur l'état neurologique des survivants, au demeurant peu nombreux (7,5 % avec les CT standards *vs* 3,1 % avec l'*AUTOPULSE*) [60]. Enfin, une très récente étude montre une efficacité équivalente entre les CT standards et l'*AUTOPULSE* pour la survie à la sortie de l'hôpital (respectivement 11 % des 2 132 patients *vs* 9,4 % des 2 099 patients inclus) [61]. Les résultats de cette étude très bien menée sont cependant difficiles à extrapoler, car les équipes intervenant sur le terrain avaient été « hyperentraînées » avec un niveau de performance en termes de fraction de CT efficaces sur le temps disponible pour les CT égale à 80% dans les deux groupes, valeur qui n'est jamais retrouvée dans la littérature où une fraction des CT « dans la vraie vie » proche de 50 % est déjà considérée comme excellente [16].

L'espoir initialement placé dans ces dispositifs, qui peuvent pourtant assurer des CT de qualité sans les problèmes d'interruption et de fatigue que l'on rencontre avec les CT manuelles, a donc été déçu, au moins en ce qui concerne les CT par veste thoracique. Une grande étude randomisée est en cours comparant les CT par système LUCAS aux CT standards, mais le critère de jugement principal sera la survie à 4 heures après le retour à une circulation spontanée, critère très précoce qui permettra de conclure sur la performance du dispositif, mais non sur son utilité clinique [62].

Ces dispositifs de CT mécaniques pourraient néanmoins avoir un intérêt dans certaines situations où des CT prolongées sont indiquées : AC sur intoxication, AC sur hypothermie, embolie pulmonaire en attendant l'action de la thrombolyse, mise en place d'une circulation extracorporelle à visée thérapeutique ou pour le transport d'un donneur potentiel (donneur décédé après AC). De plus, ils ont certainement leur place en cas d'équipe réduite, de brancardage difficile ou un transport héliporté. Dans ces situations, les systèmes automatisés permettent de plus de positionner des patchs de défibrillation qui sont laissés en place « *per* massage » à titre prophylactique. Enfin, ils permettent une meilleure régularité et reproductibilité des mesures hémodynamiques dans les études chez l'homme ou l'animal. Le massage automatisé n'est donc pas recommandé pour un usage systématique, mais la majorité des SMUR français en sont néanmoins équipée.

Monitorage des CT

Mesure du CO_2 expiré

L'équilibre acide-base est peu modifié dans le sang artériel au cours de l'AC, alors qu'une acidose hypercapnique profonde apparaît au niveau du sang veineux mêlé prélevé dans l'artère pulmonaire [63]. Cette acidose est liée à l'accumulation dans les tissus périphériques du CO_2 produit localement qui n'est plus évacué vers les poumons du fait de l'absence de perfusion [64]. Les gaz du sang, tant artériels que veineux, restent normaux en cas d'AC non réanimé [65, 66]. L'acidose respiratoire est démasquée par la reprise d'une circulation sous l'effet des CT qui apporte dans le compartiment veineux central le CO_2 produit au niveau des tissus. En conséquence, l'acidose respiratoire apparaît comme un témoin de l'efficacité circulatoire et a pu être corrélée au succès de la réanimation.

La mesure du gaz carbonique expiré ($ETCO_2$) reflète directement l'apport de CO_2 au poumon, apport qui dépend essentiellement du débit cardiaque spontané ou généré par les CT (Fig. 93.5). L'$ETCO_2$ augmente progressivement avec la force de compression pendant des CT réalisées par un dispositif automatique [67]. Une éventuelle reprise de l'activité cardiaque spontanée s'accompagne d'un relargage brutal du CO_2 accumulé et crée un pic d'$ETCO_2$ [68]. Quatre études prospectives totalisant près de 400 AC montrent l'intérêt pronostique de l'$ETCO_2$: après 20 minutes de CT, les patients qui vont reprendre une activité cardiaque spontanée ont une $ETCO_2$ supérieure à 10 mmHg [69–72]. Cette valeur peut donc guider l'arrêt de la réanimation, mais il existe des causes d'erreurs limitant l'interprétation de l'$ETCO_2$ au cours de la RCP : modifications de la ventilation minute, modifications du rapport ventilation-perfusion, pneumothorax ou tamponnade cardiaque qui diminuent le débit cardiaque et donc l'élimination du CO_2. L'hyperthermie augmente l'$ETCO_2$ et l'hypothermie la diminue.

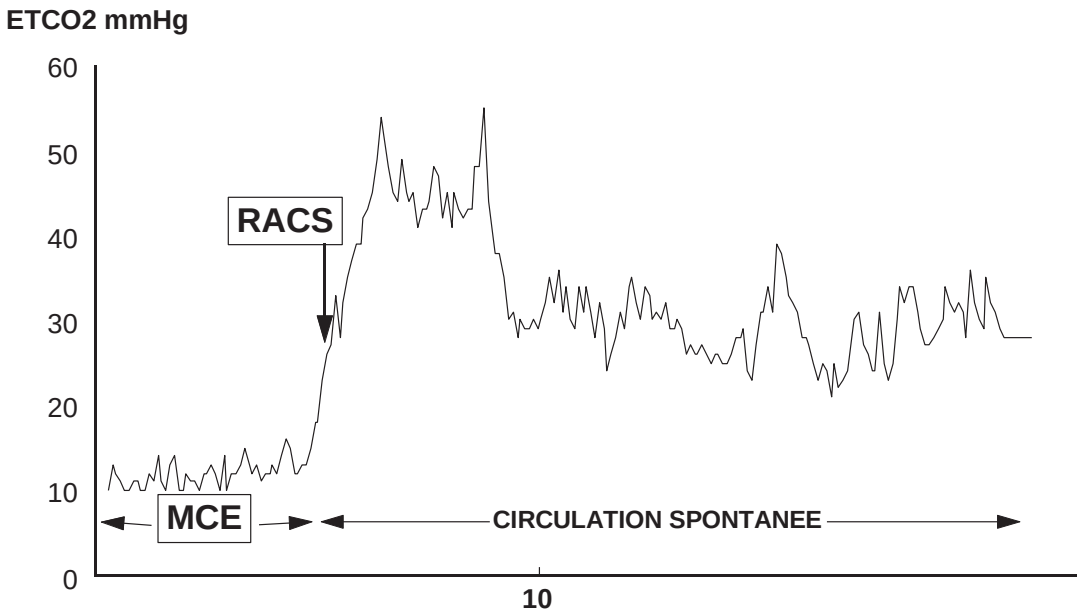


FIG. 93.5 **Courbe de CO_2 expiré ($ETCO_2$) au cours d'un MCE montrant une reprise d'activité cardiaque spontanée (RACS)**

Oxygénation

L'oxymétrie de pouls (SpO_2) est d'utilisation difficile au cours de la réanimation de l'AC du fait d'erreurs de mesure et de défauts d'enregistrement des capteurs (absence de circulation périphérique, hypothermie et vasoconstriction périphérique liée à l'adrénaline) [73].

Monitorage de la qualité des CT

Un monitorage de la fréquence par un tiers est facile à réaliser, mais celui de la profondeur n'est possible qu'avec des dispositifs automatisés positionnés sur le patient. Couplés au défibrillateur, ces dispositifs sont à même de déterminer le temps durant lequel le massage cardiaque est indiqué et donc de vérifier non

seulement la fréquence et la profondeur des compressions, mais aussi de calculer la fraction de CT correctes. La place de ces dispositifs lors de l'enseignement de la RCP sur mannequin semble intéressante [74]. Le concept fonctionne aussi lors de RCP réelles [75]. La généralisation de ces systèmes est recommandée.

Complications des CT

Les complications des CT semblent peu nombreuses et ont été rapportées avec précision dans certaines des études prospectives comparant la CDA et les CT standards. Les complications mineures de la CDA sont des hématomes, des ecchymoses et des pétéchies sur la partie du thorax où adhère la ventouse. Des complications mécaniques plus sérieuses comme des fractures de côtes, du sternum ou des hémoptysies sont plus fréquentes avec la CDA qu'avec les CT standards, mais ne semble pas influer de façon importante sur le pronostic des patients. Des lésions cardiaques majeures ont été décrites aussi bien avec la CDA qu'avec les CT standards [76, 77]. Il semble logique de contre-indiquer la CDA en cas de volet thoracique ou de traumatisme thoracique important, car la mobilisation des côtes et du sternum risquerait d'aggraver ces lésions. Les lésions éventuellement créées par les machines à masser restent à évaluer.

La ventilation par sonde de Boussignac est associée à une nette réduction des fractures de côtes [22].

Modèles animaux

Les modèles animaux ont tenu une large place dans la recherche réalisée pour améliorer la technique des CT. Eux seuls permettent une standardisation des conditions d'AC, notamment en ce qui concerne la durée, et ils assurent une bonne comparabilité des groupes des études randomisées. Pour des raisons éthiques évidentes, il est indispensable de tester chez l'animal chaque nouvelle hypothèse théorique et pratique visant à améliorer les CT avant de l'appliquer à l'homme.

Ces modèles posent néanmoins eux-mêmes un certain nombre de questions en ce qui concerne la fiabilité avec laquelle leurs résultats sont extrapolables chez l'homme. Parmi celles-ci, on relève le pourcentage de survie vers lequel doivent tendre ces modèles, le moyen d'induction initiale de l'AC, la place des agents anesthésiques, la durée ultérieure d'observation des animaux et les tests d'appréciation du devenir neurologique [78].

Conclusion

Le massage cardiaque externe (maintenant appelé compressions thoraciques) est un maillon essentiel de la RCP de base. Sa réalisation la plus précoce possible, correcte et ininterrompue autant que possible, améliore réellement les chances de survie. Bien que connu et enseigné depuis 1960, il fait encore aujourd'hui l'objet de nombreuses études et controverses. Des recommandations internationales régulièrement remises à jour précisent comment elles doivent être efficacement pratiquées et enseignées. Il doit en être de même pour toutes les modifications techniques ou organisationnelles de la RCP de base.

Références

[1] Kouwenhoven W.B., Jude J.R., Knickerbocker G.G. Closed-chest cardiac massage. *JAMA.* 1960;173:1064–1067.

[2] Cummins R.O., Ornato J.P., Thies W.H., et al. Improving survival from sudden cardiac arrest: the « chain of survival » concept. A statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee. *American Heart Association Circulation.* 1991;83:1832–1847.

[3] http://www.cprguidelines.eu/2010/.

[4] Nolan J.P., et al. *Resuscitation.* 2010;81:1219–1276. disponible à l'adresse http://static.skynetblogs.be/media/106933/4016684425.pdf.

[5] http://www.fmcoeur.com/atf/cf/%7B3CB49E24-0FB7-4CEE-9404-67F4CEE1CBC0%7D/CPR-HighlightsFrenchFINAL.pdf.

[6] Liu P., Gao Y., Fu X., et al. Pump models assessed by transesophageal echocardiography during cardiopulmonary resuscitation. *Chin Med J (Engl).* 2002;115:359–363.

[7] Rudikoff M.T., Maughan W.L., Effron M., et al. Mechanism of blood flow during CPR. *Circulation.* 1980;61:345–352.

[8] Werner J., Greene H.L., Janko C.L., et al. Visualization of cardiac valve motion in man during external chest compression using two-dimensional echocardiography. Implications regarding the mechanism of blood flow. *Circulation.* 1981;63:1417–1421.
[9] Niemann J.T., Rosborough J., Hausknecht M., et al. Cough-CPR: documentation of systemic perfusion in man and in an experimental model: a window to the mechanism of blood flow in external CPR. *Crit Care Med.* 1980;8:141–146.
[10] Paradis N.A., Martin G.B., Goetting M.G., et al. Simultaneous aortic, jugular bulb, and right atrial pressures during CPR in humans. *Circulation.* 1989;80:361–368.
[11] Hackl W., Simon P., Mauritz W., et al. Echocardiographic assessment of mitral valve function during mechanical cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Anesth Analg.* 1990;70:350–356.
[12] Ornato J.P. Hemodynamic monitoring during CPR. *Ann Emerg Med.* 1993;22:289–295.
[13] Berg R.A., Sanders A.B., Kern K.B., et al. Adverse hemodynamic effects of interrupting chest compressions for rescue breathing during cardiopulmonary resuscitation for ventricular fibrillation cardiac arrest. *Circulation.* 2001;104:2465–2470.
[14] Kern K.B., Hilwig R.W., Berg R.A., et al. Importance of continuous chest compressions during cardiopulmonary resuscitation: improved outcome during a simulated single lay-rescuer scenario. *Circulation.* 2002;105:645–649.
[15] Wik L., Kramer-Johansen J., Myklebust H., et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA.* 2005;293:299–304.
[16] Rea T.D., Stickney R., Doherty A., et al. Performance of chest compressions by laypersons during the Public Access Defibrillation Trial. *Resuscitation.* 2010;81:293–296.
[17] Hallstrom A., Cobb L., Johnson E., et al. Cardiopulmonary resuscitation by chest compression alone or with mouth-to-mouth ventilation. *N Engl J Med.* 2000;342:1546–1553.
[18] Bobrow B.J., Ewy G.A., Clark L., et al. Passive oxygen insufflation is superior to bag-valve-mask ventilation for witnessed ventricular fibrillation out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emergency Med.* 2009;54:656–662.
[19] Bobrow B.J., Clark L.L., Ewy G.A., et al. Minimally interrupted cardiac resuscitation by emergency medical services for out-of-hospital cardiac arrest free. *JAMA.* 2008;299:1158–1165.
[20] Bobrow B.J., Spaite D.W., Berg R.A., et al. Chest compression-only CPR by lay rescuers and survival from out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA.* 2010;304:1147–1154.
[21] Shin J., Hwang S.Y., Lee H.J., et al. Comparison of CPR quality and rescuer fatigue between standard 30:2 CPR and chest compression-only CPR: a randomized crossover manikin trial. *Scand J of Trauma, Resuscitation and Emergency Med.* 2014;22:59–67.
[22] Brochard L., Boussignac G., Adnot S., et al. Efficacy of cardiopulmonary resuscitation using intratracheal insufflation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1323–1329.
[23] Saissy J.M., Boussignac G., Cheptel E., et al. Efficacy of continuous insufflation of oxygen combined with active cardiac compression-decompression during out-of-hospital cardiorespiratory arrest. *Anesthesiology.* 2000;92:1523–1530.
[24] Bertrand C., Hemery F., Carli P., et al. Constant flow insufflation of oxygen as the sole mode of ventilation during out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 2006;32:843–851.
[25] Hoekstra O.S., van Lambalgen A.A., Groeneveld A.B., et al. Abdominal compressions increase vital organ perfusion during CPR in dogs: relation with efficacy of thoracic compressions. *Ann Emerg Med.* 1995;25:375–385.
[26] Sack J.B., Kesselbrenner M.B., Jarrad A. Interposed abdominal compression-cardiopulmonary resuscitation and resuscitation outcome during asystole and electromechanical dissociation. *Circulation.* 1992;86:1692–1700.
[27] Sack J.B., Kesselbrenner M.B., Bregman D. Survival from in hospital cardiac arrest with interposed abdominal counterpulsation during CPR. *JAMA.* 1992;267:379–385.
[28] Aufderheide T.P., Pirrallo R.G., Yannopoulos D., et al. Incomplete chest wall decompression: a clinical evaluation of CPR performance by EMS personnel and assessment of alternative manual chest compression-decompression techniques. *Resuscitation.* 2005;64:353–362.
[29] Cohen T.J., Tucker K.J., Lurie K.G., et al. Active compression-decompression, a new method of cardiopulmonary resuscitation. *JAMA.* 1992;267:2916–2923.
[30] Idris A.H., Banner M.J., Wenzel V., et al. Ventilation caused by external chest compression is unable to sustain effective gas exchange during CPR: a comparison with mechanical ventilation. *Resuscitation.* 1994;28:143–150.
[31] Pell A.C., Pringle S.D., Guly U.M., et al. Assessment of the active compression-decompression device (ACD) in cardiopulmonary resuscitation using transoesophageal echocardiography. *Resuscitation.* 1994;27:137–140.

[32] Malzer R., Zeiner A., Binder M., et al. Hemodynamic effects of active compression-decompression after prolonged CPR. *Resuscitation.* 1996;31:243–253.
[33] Orliaguet G., Carli P.A., Rozenberg A., et al. End-tidal carbon dioxide during out-of-hospital cardiac arrest resuscitation: comparison of active compression-decompression and standard CPR. *Ann Emerg Med.* 1995;25:48–51.
[34] Shultz J.J., Coffeen P., Sweeney M., et al. Evaluation of standard and active compression-decompression CPR in an acute human model of ventricular fibrillation. *Circulation.* 1994;89:684–693.
[35] Cohen T.J., Goldner B., Maccaro P., et al. A comparison of active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation with standard cardiopulmonary resuscitation for cardiac arrest occurring in the hospital. *N Eng J Med.* 1993;329:1918–1921.
[36] Lurie K.G., Shultz J.J., Callaham M.L., et al. Evaluation of active compression-decompression CPR in victims of out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA.* 1994;271:1405–1411.
[37] Tucker K.J., Galli F., Savitt M.A., et al. Active compression-decompression resuscitation: effect on resuscitation success after in-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:201–209.
[38] Schwab T.M., Callaham M.L., Madsen C.D., et al. A randomized clinical trial of active compression-decompression CPR vs standard CPR in out-of-hospital cardiac arrest in two cities. *JAMA.* 1995;273:1261–1268.
[39] Mauer D., Schneider T., Dick W., et al. Active compression-decompression resuscitation: a prospective randomized study in a two-tiered EMS system with physicians in the field. *Resuscitation.* 1996;33:125–134.
[40] Luiz T., Ellinger K., Denz C. Active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation does not improve survival in patients with prehospital cardiac arrest in a physician-manned emergency medical system. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996;10:178–186.
[41] Stiell I.G., Wells G.A., Spaite D.W., et al. The Ontario Prehospital Advanced Life Support (OPALS) Study: rationale and methodology for cardiac arrest patients. *Ann Emerg Med.* 1998;32:180–190.
[42] Plaisance P., Adnet F., Vicaut E., et al. Benefit of active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation as a prehospital advanced cardiac life support. A randomized multicenter study. *Circulation.* 1997;95:955–961.
[43] Skogvoll E., Wik L. Active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation: a population-based, prospective randomised clinical trial in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 1999;42:163–172.
[44] Skogvoll E., Wik L. Active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation (ACD-CPR) compared with standard CPR in a manikin model-decompression force, compression rate, depth and duration. *Resuscitation.* 1997;34:11–16.
[45] Lurie K., Voelckel W., Plaisance P., et al. Use of an inspiratory impedance threshold valve during cardiopulmonary resuscitation: a progress report. *Resuscitation.* 2000;44:219–230.
[46] Plaisance P., Soleil C., Lurie K.G., et al. Use of an inspiratory impedance threshold device on a facemask and endotracheal tube to reduce intrathoracic pressures during the decompression phase of active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med.* 2005;33:990–994.
[47] Plaisance P., Lurie K.G., Payen D. Inspiratory impedance during active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation: a randomized evaluation in patients in cardiac arrest. *Circulation.* 2000;101:989–994.
[48] Aufderheide T.P., Nichol G., Rea T.D., et al. A trial of an impedance threshold device in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2011;365:798–806.
[49] Plaisance P., Lurie K.G., Payen D. Inspiratory impedance during active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation: a randomized evaluation in patients in cardiac arrest. *Circulation.* 2000;101:989–994.
[50] Wolcke B.B., Mauer D.K., Schoefmann M.F., et al. Comparison of standard cardiopulmonary resuscitation versus the combination of active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation and an inspiratory impedance threshold device for out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation.* 2003;108:2201–2205.
[51] Plaisance P., Lurie K.G., Vicaut E., et al. Evaluation of an impedance threshold device in patients receiving active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation for out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2004;61:265–271.
[52] Aufderheide T.P., Pirrallo R.G., Provo T.A., et al. Clinical evaluation of an inspiratory impedance threshold device during standard cardiopulmonary resuscitation in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2005;33:734–740.

[53] Aufderheide T.P., Frascone R.J., Wayne M.A., et al. Comparative effectiveness of standard CPR versus active compression decompression CPR with augmentation of negative intrathoracic pressure for treatment of out-of-hospital cardiac arrest: results from a randomized prospective study. *Lancet.* 2011;377:301–311.
[54] Frascone R.J., Wayne M.A., Swor R.A., et al. Treatment of non-traumatic out-of-hospital cardiac arrest with active compression decompression cardiopulmonary resuscitation plus an impedance threshold device. *Resuscitation.* 2013;84:1214–1222.
[55] Steen S., Liao Q., Pierre L., et al. Evaluation of LUCAS, a new device for automatic mechanical compression and active decompression resuscitation. *Resuscitation.* 2002;55:285–299.
[56] Beattie C., Guerci A.D., Hall T., et al. Mechanisms of blood flow during pneumatic vest cardiopulmonary resuscitation. *J Appl Physiol.* 1991;70:454–465.
[57] Halperin H.R., Tsitlik J.E., Gelfand M., et al. A preliminary study of cardiopulmonary resuscitation by circumferential compression of the chest with use of a pneumatic vest. *N Engl J Med.* 1993;329:762–768.
[58] Krep H., Mamier M., Breil M., et al. Out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation with the AutoPulse TM system: a prospective observational study with a new load-distributing band chest compression device. *Resuscitation.* 2007;73:86–95.
[59] Ong M.E., Ornato J.P., Edwards D.P., et al. Use of an automated, load-distributing band chest compression device for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation. *JAMA.* 2006;295:2629–2637.
[60] Hallstrom A., Rea T.D., Sayre M.R., et al. Manual chest compression vs use of an automated chest compression device during resuscitation following out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *JAMA.* 2006;295:2620–2628.
[61] Wik L., Olsen J.A., Persse D., et al. Manual vs integrated automatic load-distributing band CPR with equal survival after out of hospital cardiac arrest. The randomized CIRC trial. *Resuscitation.* 2014;85:741–748.
[62] Rubertsson S., Silfverstolpe J., Rehn L., et al. The Study Protocol for the LINC (LUCAS in Cardiac Arrest) Study: a study comparing conventional adult out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation with a concept with mechanical chest compressions and simultaneous defibrillation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2013;21:5–13.
[63] Weil M.H., Rackow E.C., Trevino R., et al. Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med.* 1986;315:153–156.
[64] Von Planta M., Weil M.H., Gazmuri R.J., et al. Myocardial acidosis associated with CO_2 production during cardiac arrest and resuscitation. *Circulation.* 1989;80:684–692.
[65] Cohen T.J., Tucker K.J., Redberg R.F., et al. Active compression decompression resuscitation: a novel method of cardiopulmonary resuscitation. *Am Heart J.* 1992;124:1145–1150.
[66] Kette F., Weil M.H., Gazmuri R.J., et al. Intramyocardial hypercarbic acidosis during cardiac arrest and resuscitation. *Crit Care Med.* 1993;21:901–906.
[67] Ornato J.P., Levine R.L., Young D.S., et al. The effect of applied chest compression on systemic arterial pressure and $ETCO_2$ concentration in human beings. *Ann Emerg Med.* 1989;18:732–737.
[68] Falk J.L., Rackow E.C., Weil H.J. End-tidal carbon dioxide concentration during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med.* 1988;381:607–611.
[69] Sanders A.B., Kern K.B., Otto C.W. End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation: a pronostic for survival. *JAMA.* 1989;262:1347–1351.
[70] Wayne M.A., Levine R.L., Miller C.C. Use of end-tidal carbon dioxide to predict outcome in prehospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med.* 1995;25:762–767.
[71] Cantineau J.P., Lambert Y., Merckx P., et al. End-tidal carbon dioxide during cardiopulmonary resuscitation in humans presenting mostly with asystole: a predictor of outcome. *Crit Care Med.* 1996;24:791–796.
[72] Levine R.L., Wayne M.A., Miller C.C. End-tidal carbon dioxide and outcome of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1997;337:301–306.
[73] Rozenberg A., Carli P., Bousquet M., et al. Capnographie et oxymétrie pulsée au cours de la réanimation des arrêts cardiaques à l'extérieur de l'hôpital. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1989;8:R78.
[74] Buléon C., Parienti J.J., Halbout L., et al. Improvement in chest compression quality using a feedback device (CPRmeter): a simulation randomized crossover study. *Am J Emergency Med.* 2013;31:1457 14.
[75] Edelson D.P., Litzinger B., Arora V., et al. Improving in-hospital cardiac arrest process and outcomes with performance debriefing. *Arch Intern Med.* 2008;168:1063–1069.
[76] Klintschar M., Darok M., Radner H. Massive injury to the heart after attempted active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation. *Int J Legal Med.* 1998;111:93–96.

[77] Fosse E., Lindberg H. Left ventricular rupture following external chest compression. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996;40:502–504.
[78] Holliman C.J., Bates M.A. Review of all studies of cardiopulmonary resuscitation in animal models reported in the emergency medicine literature for the past 10 years. *Am J Emerg Med.* 1992;10:347–353.

CHAPITRE 94

Voies et techniques d'abord veineux

J. Maizel; M. Slama

Introduction

Il existe différents types d'abord veineux. On distingue classiquement les cathéters (KT) veineux périphériques, dont l'extrémité se trouve dans une veine périphérique, et les cathéters veineux centraux, dont l'extrémité se trouve dans une veine centrale (veine cave supérieure ou inférieure). On peut également classer les différents abords veineux en fonction de leur durée d'utilisation possible. Les cathéters périphériques peuvent être laissés en place quelques jours, les cathéters veineux centraux ont une durée moyenne d'utilisation de 1 à 2 semaines, les cathéters veineux centraux introduits par voie périphérique (PICC-lines) plusieurs mois (maximum : 3 mois) et les cathéters de très longue durée (cathéters tunnellisés ou chambre implantable) jusqu'à plusieurs années. Dans ce chapitre, nous n'aborderons pas les cathéters de très longue durée parce qu'ils n'ont pas leur place dans la prise en charge du patient de réanimation. Leur ablation est même souvent justifiée en cas de sepsis. Les accès vasculaires pour hémodialyse aiguë sont abordés dans le chapitre 121.

Vingt-cinq millions de cathéters veineux périphériques [1] sont mis en place chaque année en France. Du fait de leur simplicité et de leur rapidité de mise en place, les cathéters périphériques sont de loin les plus fréquemment utilisés avec près de 70 % des patients hospitalisés [2]. Mais, en réanimation, il est souvent nécessaire d'insérer un cathéter veineux central en raison de l'administration de produits particulièrement veinotoxiques (catécholamines, solutés hypertoniques, chimiothérapies, potassium) et du besoin de disposer de plusieurs lignes de perfusions indépendantes les unes des autres afin d'éviter toute interaction entres les traitements administrés (précipitation ou flush liés à des vitesses d'administration différentes). Par ailleurs, les cathéters veineux centraux permettent également d'enregistrer la pression veineuse centrale, la $ScvO_2$ ou de réaliser une thermodilution.

KT périphériques

Techniques de pose

La mise en place d'un cathéter veineux, qu'il soit périphérique ou central, est toujours une prescription médicale. Les accès périphériques peuvent être mis en place par une infirmière diplômée d'État ou par un médecin.

Une des principales complications des cathéters veineux périphériques étant l'infection, les règles d'asepsie lors de la pose et de l'entretien d'un cathéter doivent être rigoureuses. Des recommandations pour la pratique clinique ont été établies par la Haute autorité de santé en 2005 [1]. Les cathéters doivent être en polyuréthane ou en polymères fluorés. Les cathéters épicrâniens en acier inoxydable sont à éviter, notamment en raison d'un risque d'extravasation plus important. L'utilisation d'un système d'aiguille autorétractable permet d'améliorer la protection du personnel soignant vis-à-vis des accidents d'exposition au sang.

La pose d'un cathéter périphérique doit se faire préférentiellement sur les membres supérieurs plutôt qu'inférieurs. Il faut éviter de poser un cathéter en regard d'une articulation, d'une lésion dermatologique, sur un membre paralysé ou du côté d'un curage ganglionnaire. Il ne faut pas poser de cathéter sur un membre porteur d'une fistule artérioveineuse.

Le port d'une blouse stérile, d'un masque ou d'une charlotte n'est pas nécessaire. Par contre, l'hygiène des mains et l'antisepsie cutanée sont primordiales. Un lavage des mains au savon ou une application de solution hydro-alcoolique doit être réalisé. Le port de gants est recommandé, mais des gants stériles ne sont nécessaires qu'en cas de palpation du site de ponction après désinfection locale.

L'antisepsie locale ne nécessite pas forcément une dépilation de la zone d'insertion. Si c'est nécessaire, on privilégiera la tonte. Une détersion précédera l'application d'antiseptique. Cette détersion est réalisée par application d'un savon antiseptique (polyvidone iodée mousseuse ou savon doux) suivie d'un rinçage (eau stérile) puis séchage. Une fois la détersion terminée, on applique une solution antiseptique (polyvidone iodée alcoolique ou chlorhexidine alcoolique) qu'on laisse sécher avant ponction.

Un anesthésique local peut être utilisé, mais il faut privilégier les dispositifs à usage unique.

Le site de ponction doit être recouvert par un pansement stérile semi-perméable (type polyuréthane) transparent, permettant la surveillance du point de ponction. Les pommades antiseptiques ou antibiotiques ne sont pas recommandées sur le site de ponction.

La manipulation des robinets doit se faire à l'aide d'une compresse stérile imprégnée de chlorhexidine alcoolique ; il faut changer le bouchon du robinet après chaque ouverture. Les rampes ne doivent pas être en contact avec une source de contamination (literie, plaie, stomie). L'utilisation de boîtes de protection des rampes imprégnées en antiseptiques n'est pas recommandée. En effet, celles-ci pourraient favoriser la survenue d'infections.

L'utilisation d'un verrou antibiotique ou héparine des cathéters périphériques n'est pas recommandée.

La fréquence de changement des cathéters périphériques est encore débattue. Il est actuellement recommandé de ne pas garder un cathéter périphérique plus de 96 heures afin de limiter le risque de complications infectieuses ou thrombotiques [1, 3]. Cependant, plusieurs articles récents semblent remettre franchement en cause cette attitude systématique. Dans une revue de la littérature publiée en 2013, la Cochrane Database a repris les résultats de 7 études randomisées contrôlées (4 895 patients) comparant le retrait systématique à 72-96 heures et le remplacement uniquement guidé par l'examen clinique [4]. Cette revue ne retrouvait aucun résultat en faveur du remplacement systématique des cathéters, que ce soit en termes de risque de thrombose ou d'infection systémique liée au cathéter. Si le débat reste ouvert à ce jour, il ne fait pas de doute que le site de ponction d'un cathéter doit être examiné au moins une fois par jour et qu'un cathéter doit être enlevé en cas de suspicion d'infection, de thrombose ou dès qu'il est devenu inutile.

Utilisation de l'échographie

Plusieurs études ont démontré que l'échographie pouvait faciliter la mise en place des cathéters périphériques. La plupart de ces études ont été réalisées dans les services d'urgences sur des patients considérés comme difficiles à ponctionner (obésité, œdème, toxicomanie intraveineuse, déshydratation). Traditionnellement, la mise en place des cathéters veineux nécessite de voir et/ou de palper une veine périphérique pour guider la ponction. L'échographie permet de visualiser sur un écran le vaisseau à ponctionner et les structures anatomiques voisines (nerfs, artère, muscles). Cette visualisation directe du vaisseau et de l'avancée de l'aiguille permet d'améliorer le taux de succès. Plusieurs méta-analyses et revues de la littérature ont montré que l'utilisation de l'échographie améliore le taux de succès lors de la mise en place des cathéters veineux périphériques [5, 6]. En revanche, il n'est pas retrouvé de gain en termes de nombre de ponctions ou de durée de procédure.

Complications infectieuses

En ce qui concerne les abords périphériques, les incidences d'infection varient de 0 % en soins intensifs à 2 % en unité de traumatologie. Les bactériémies d'origine périphérique ont une incidence faible, moins de 1 ‰ [7]. La durée d'utilisation est le principal déterminant. Le risque augmente au-delà d'une durée supérieure à 72 heures pour certains, de façon linéaire avec le temps pour d'autres [7].

La prévention des accidents d'exposition au sang du personnel soignant commence par le respect des « précautions standards » avec, notamment, le port de gants et la gestion des matériels et surfaces souillés. L'utilisation de dispositifs médicaux dits « de sécurité » en est un élément : il s'agit, entre autres, d'unités de prélèvement sanguin, de protecteurs d'aiguille, de seringues de sécurité, de cathéters veineux périphériques protégés, d'accessoires de perfusion respectant le système clos (canules, sites d'injection), de collecteurs à objets souillés ou tranchants [8].

Même si le bénéfice des solutions antiseptiques à base de chlorhexidine alcoolique n'a pas fait la preuve formelle de sa supériorité pour les cathéters veineux périphériques, son utilisation est souvent recommandée [1, 9].

Complications thrombo-emboliques

Ces complications sont la conséquence des agressions mécaniques ou physico-chimiques de l'endoveine. Elles sont donc liées aux dispositifs (matériaux, rigidité et diamètre) ou aux infusats (osmolarité élevée et pH).

La thrombophlébite est la complication la plus fréquente des cathéters périphériques : son incidence peut dépasser 50 % après 3 jours de cathétérisme [7]. Le positionnement du cathéter à l'avant-bras plutôt qu'à la main ou au poignet accroît le risque. Les autres facteurs de risque sont les antécédents de phlébite sur cathéter, la qualité insuffisante de la prise en charge [8]. Le risque augmente avec la durée d'utilisation du cathétérisme, au-delà de 3 jours pour certains, de façon linéaire pour d'autres [10]. La coexistence d'une infection est souvent signalée.

En ce qui concerne la prévention, elle consiste surtout à changer l'abord veineux en cas de suspicion clinique, à éviter l'administration de solutés hypertoniques ou de médicaments toxiques pour l'endoveine. L'utilisation de flash d'héparine ou de sérum salé isotonique dans le cathéter a été proposée pour prévenir l'apparition de phlébite. Les nombreuses études et méta-analyses n'ont pas retrouvé de supériorité de l'héparine (10 UI/mL) sur le sérum physiologique [11]. Par conséquent, il n'y a pas lieu de recommander l'utilisation de flash d'héparine.

KT centraux

Choix du site d'insertion

Les abords veineux profonds nécessitent une bonne connaissance anatomique. Le choix du site d'insertion parmi les différentes voies d'abord possibles (jugulaire, sous-clavière, fémorale) dépendra de l'expérience du praticien, de l'anatomie du patient et de l'indication pour aboutir à l'approche la plus sûre et la plus efficace.

La voie sous-clavière est associée à un taux de complications infectieuses plus faible, notamment parce que les pansements sont mieux occlusifs, le site cutané et les cathéters sont moins colonisés. Elle est par conséquent recommandée en Europe et aux États-Unis [12, 13]. Mais la voie sous-clavière présente plusieurs contre-indications, comme les troubles graves de la coagulation ou l'insuffisance respiratoire grave, compte tenu des risques d'hématome non compressible et de pneumothorax [14]. L'utilisation de la voie sous-clavière est également difficile chez le patient en insuffisance rénale chronique terminale, car elle pourrait gêner la création ultérieure d'une fistule artérioveineuse de ce côté. Ces complications redoutées en cas de voie sous-clavière expliquent pourquoi elle est choisie dans moins de 50 % des cas en réanimation.

En cas de contre-indication à la voie sous-clavière, le choix se portera sur les voies jugulaire ou fémorale. Il n'y a pas de supériorité clairement démontrée entre ces deux sites malgré de nombreux essais et plusieurs méta-analyses dont les résultats sont difficiles à interpréter en l'absence de randomisation entre les sites ou en présence de nombreux facteurs confondants [15, 16]. À partir des données de deux essais multicentriques contrôlés randomisés, regroupant plus de 2 000 patients, l'analyse n'a pas retrouvé de différence de risque de colonisation, d'infection ou de septicémie entre les voies fémorale et jugulaire [17].

Dans tous les cas, on peut recommander de réaliser un repérage échographique afin de choisir le meilleur site d'introduction du cathéter en visualisant le diamètre de la veine, en éliminant une thrombose et en examinant les rapports de la veine avec les structures avoisinantes (artère, nerfs, plèvre, etc.). Ensuite, l'état cutané local permettra également de faire le meilleur choix entre les voies fémorale et jugulaire.

Check-list

La Haute autorité de santé (HAS) a publié une *check-list* décrivant les différentes étapes de mise en place d'un cathéter veineux central (CVC), disponible sur le site internet de l'HAS. À partir de ce document et des dernières données de la littérature scientifique, nous proposons une *check-list*.

Avant la mise en place

- En dehors des situations d'urgence, un consentement éclairé informant sur la balance bénéfice/risque doit être signé par le patient.
- Mise en place d'un monitorage continu (scope fixe ou de transport) durant le geste, permettant de surveiller la pression artérielle non invasive, la fréquence cardiaque et la saturation en oxygène.
- Réalisation d'un repérage échographique permettant de choisir le meilleur site de ponction, d'éliminer une thrombose et d'examiner les rapports de la veine avec les structures avoisinantes.

Pendant la pose

- Si nécessaire, une dépilation à l'aide d'une tondeuse électrique (pas de rasage mécanique).
- Détersion/désinfection du site opératoire à l'aide d'un antiseptique alcoolique (chlorhexidine ou bétadine alcoolique) en quatre temps.
- Désinfection chirurgicale des mains, de préférence par friction : lavage au savon doux puis deux frictions successives de solution hydro-alcoolique (jusqu'au coude puis jusqu'aux avant-bras).
- Habillage chirurgical (blouse stérile, coiffe, masque et gants stériles).
- Utilisation de champs stériles.
- Anesthésie locale à la lidocaïne, injectée au niveau du site d'insertion chez les patients conscients.
- Ponction échoguidée à l'aide d'une sonde d'échographie placée dans un manchon stérile et de gel stérile.
- Vérifier la présence d'un reflux sanguin veineux et l'absence de douleur ou de résistance à l'injection.
- Vérifier la solidité des connexions des lignes de perfusion avec le cathéter.
- Réalisation d'un pansement stérile.

Après la procédure

- En cas de site de ponction cave supérieur, vérification de la bonne position de l'extrémité du cathéter et de l'absence de pneumothorax à l'aide d'une radiographie de thorax ou de l'échographie [18, 19].
- Compte-rendu du geste consigné dans le dossier médical.

Technique de pose : repères anatomiques

Veine jugulaire interne

Classiquement, la veine est externe et légèrement antérieure par rapport à l'artère carotide interne qui peut servir de repère. En fait, elle la recouvre fréquemment, surtout après 60 ans et en cas de rotation externe de la tête qu'il faut éviter au profit d'une position neutre. Dans 54 % des cas, la veine recouvre d'au moins 75 % l'artère carotide [20] ; dans 1 % des cas, elle est complètement interne à l'artère [21].

La veine est abordée par une voie principale dite médiane ou latérale : les repères sont donnés par les chefs du muscle sternocléidomastoïdien et la ponction effectuée à la pointe du triangle formé par la séparation des deux chefs, avec une angulation de 30° par rapport à la peau, sagittalement et en direction caudale. La jugulaire interne peut aussi être ponctionnée en avant du muscle, au bord supérieur du cartilage thyroïde ou en dessous, avec une direction externe suivant Boulanger (voie antérieure), ou en arrière au niveau de son croisement avec la veine jugulaire externe en visant la fourchette sternale (voie postérieure). La palpation carotidienne et la ponction diminuent le calibre de la veine, ce qui rend parfois la ponction plus difficile, surtout en cas d'hypovolémie.

Veine sous-clavière

L'abord est effectué à 1 ou 2 cm sous le bord inférieur de la clavicule, au niveau de son tiers moyen, en dehors du ligament costoclaviculaire, voire en dehors de la ligne médioclaviculaire pour éviter un pincement costoclaviculaire, et en direction de la fourchette sternale. Des voies susclaviculaires peu usitées ont été décrites. Les facteurs d'échec sont l'obésité ou la maigreur, et des antécédents de chirurgie, de radiothérapie ou de cathétérisme dans la région [22]. Les complications mécaniques de la pose sont fréquentes et variées, notamment le risque de ponction artérielle et de pneumothorax. Toutefois, son utilisation semble entraîner globalement moins de complications infectieuses que les autres voies centrales.

Veine fémorale

Bien que l'extrémité des cathéters habituellement utilisés se situe au niveau des veines iliaques ou de la veine cave inférieure, la voie fémorale est incluse dans les voies centrales. L'abord est effectué chez un patient en position proclive, en dessous de l'arcade crurale, au niveau du triangle de Scarpa, en dedans des battements de l'artère fémorale et parallèlement à celle-ci.

Technique de pose : utilisation de l'échographie

Les échecs de ponction de la veine en repères anatomiques sont bien souvent liés à des variations anatomiques des structures vasculaires. Classiquement, la veine jugulaire est décrite externe à la carotide. Cependant, dans 54 % des cas, la veine recouvre d'au moins 75 % l'artère carotide [20] ; et dans 1 % des cas, elle est complètement interne à l'artère [21] (Fig. 94.1). Pour comprendre les raisons d'un échec de procédure, il faut connaître les nombreux facteurs de risque de complications mécaniques identifiés par les études : opérateur peu expérimenté (moins de 30 procédures), mis en place du CVC en période de garde, plus de

deux tentatives de ponction veineuse, IMC 30 kg/m^2, radiothérapie ou chirurgie au niveau du site de pose, troubles graves de l'hémostase, veine d'un diamètre < 5 mm [22–24].

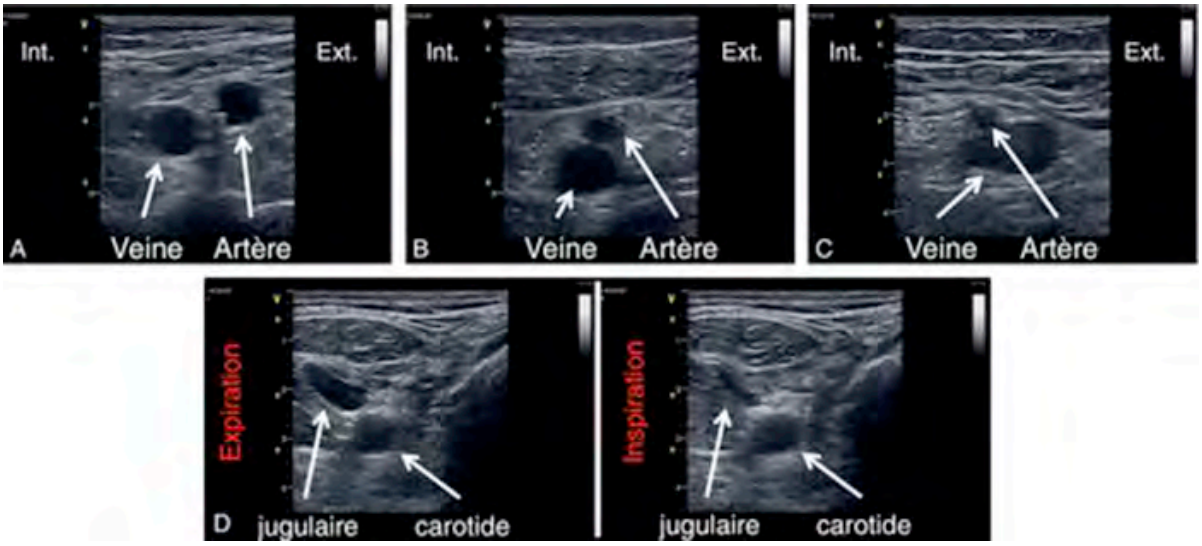


FIG. 94.1 Exemples de situations échographiques.
A. Situation « classique » : la veine et l'artère fémorales sont bien distinctes l'une de l'autre. B. Artère fémorale superposée avec la veine fémorale, mais restant du côté extérieur. C. Artère et veine fémorales superposées avec artère située en interne de la veine. D. Veine jugulaire interne gauche disparaissant au cours de l'inspiration chez un patient en ventilation spontanée.

L'utilisation de l'échographie permet de diminuer le nombre de complications en évitant certains des facteurs de risque. Les positions de la veine et de son artère sont visualisées sur l'échographie, permettant de détecter une variation anatomique, une thrombose de la veine ou une veine virtuelle (< 5 mm de diamètre) (Fig. 94.1). L'échographie permet également de voir les structures avoisinantes (plèvre, poumon, nerfs), sans pour autant générer un allongement du temps et du coût de la procédure.

Tous les appareils d'échographie peuvent être utilisés pour mettre en place un cathéter veineux central à condition de disposer d'une sonde vasculaire de fréquence suffisamment élevée pour obtenir une image de qualité permettant de distinguer les structures vasculonerveuses. Certains appareils sont équipés de sondes hautes fréquences spécialement conçues pour la mise en place des CVC et/ou l'anesthésie locorégionale. Ces appareils ont l'avantage d'être plus petits, plus mobiles, plus rapides à démarrer, beaucoup moins chers et pour certains de disposer d'un système d'attache de l'aiguille à la sonde. Par ailleurs, afin de respecter les conditions d'asepsie, il vous faudra également un kit stérile à usage unique contenant du gel d'écho et un manchon plastique dans lequel vous placerez la sonde.

Historiquement, les premières études utilisant les ultrasons sont apparues au début des années 1990. À cette époque, le mode bidimensionnel n'équipait que les appareils les plus chers. Le mode Doppler était bien plus répandu et devait permettre d'identifier grâce au son la position des structures vasculaires : l'artère avec un débit pulsatile, et la veine un débit continu. Le mode bidimensionnel a rapidement montré sa supériorité sur le mode Doppler en permettant de mieux étudier les vaisseaux et leurs structures adjacentes [25]. En comprimant les structures vasculaires à l'aide de la sonde, le médecin peut distinguer la veine (compressible et non pulsatile) de l'artère (non compressible et pulsatile) (Fig. 94.2). Cette technique permet également de détecter la présence d'une thrombose veineuse quand cette dernière ne se comprime pas.

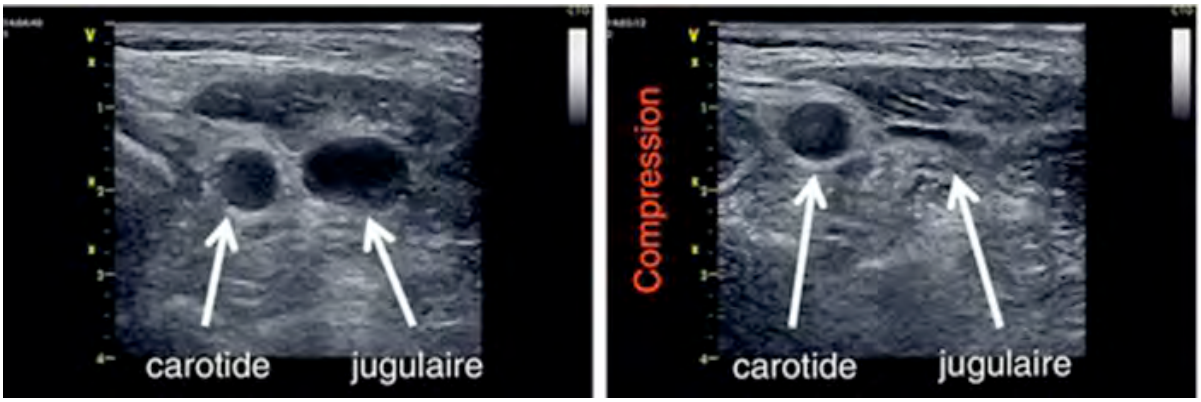


FIG. 94.2 Manœuvre de compression permettant de distinguer la jugulaire (compressible) de la carotide (non compressible).

Noter par ailleurs la compression complète de la jugulaire permettant d'exclure l'existence d'une thrombose.

À présent, seul le mode bidimensionnel est encore utilisé et l'on distingue deux techniques de pose des CVC. La première utilise l'échographie pour repérer et marquer sur la peau à l'aide d'un feutre la position de la veine par rapport à l'artère, ensuite l'opérateur réalise la ponction sans l'aide de l'échographe : c'est la technique d'échorepérage. La seconde utilise les ultrasons pour guider en temps réel la ponction, une main sur la sonde d'écho et l'autre tenant la seringue : c'est la technique échoguidée. Pour cette dernière, l'aiguille peut être fixée à la sonde à l'aide d'un support spécifique ou rester libre [26].

Chez l'enfant comme chez l'adulte, la technique échoguidée est apparue supérieure à l'échorepérage en termes de succès, mais elle demande un peu plus de dextérité dans la manipulation de la sonde d'échographie [27, 28].

Taux de succès

Le taux de succès des procédures réalisées à l'aide de l'échographie est supérieur aux repères anatomiques, quel que soit le site d'insertion (jugulaire, sous-clavier ou fémoral).

La voie la plus documentée est jugulaire. L'étude de Karakitsos *et al.* montre sur 900 CVC jugulaires un taux de succès de 100 % dans le groupe échoguidé contre 94 % en repères anatomiques [29]. Sur plus de 600 patients, Denys *et al.* démontrent également la supériorité de l'échoguidage (taux de succès de 100 %) sur les repères anatomiques (taux de succès de 88 %) [26]. Deux méta-analyses confirment cette donnée avec une réduction du risque relatif d'échec de 86 % [25, 30].

En sous-clavier, l'échographie est plus délicate à réaliser en raison de la proximité des structures osseuses gênant le positionnement de la sonde et de l'aiguille. Jusqu'en 2011, une seule étude comparative trouvait un avantage à l'utilisation de l'échographie [31]. L'amélioration de la qualité des sondes et l'utilisation de la voie sous-claviculaire ont permis de démontrer la supériorité de l'échographie [32]. En 2011, dans l'étude de Fragou *et al.* réalisée auprès de 401 patients, le taux de succès était de 100 % échoguidé contre 87 % en repères anatomiques [33]. Les auteurs utilisaient une technique échoguidée longitudinale par voie sous-claviculaire à l'aide d'une sonde de haute fréquence (7,5 MHz), l'aiguille restant libre par rapport à la sonde (pas de système de fixation), permettant d'obtenir une vue de qualité et d'identifier les structures vulnérables adjacentes (plèvre et artère sous-clavière) [32, 33].

En fémoral, les données sont plus rares. Une seule étude randomisée compare les deux techniques, repères anatomiques et échoguidée, chez l'adulte [34]. Cette étude regroupe 40 procédures réalisées au cours de réanimations cardiopulmonaires. Le taux de succès était significativement plus élevé dans le groupe échoguidé (90 %) que dans celui des repères anatomiques (65 %).

Nombre de ponctions

Le nombre de ponctions est significativement plus faible quand on utilise la technique échoguidée, que ce soit en jugulaire (1,1 *vs* 2,6 ponctions) [29], sous-clavier (1,1 *vs* 1,9 ponction) [33] ou fémoral (2,3 *vs* 5 ponctions) [34].

Taux de complications mécaniques

La méta-analyse de Hind *et al.* montre que le risque de complications mécaniques est diminué de 57 % en voie jugulaire [25]. Les études pour la voie sous-clavière et fémorale montrent également une diminution

des complications mécaniques, mais les données sont plus rares. L'équipe de Fragou *et al.* (400 procédures par voie sous-clavière) enregistre 2 % de complications mécaniques par technique échoguidée contre 25 % par la technique des repères anatomiques [33]. En fémoral, l'étude de Hilty *et al.* rapporte 0 % de ponction artérielle en échoguidé contre 20 % en repères anatomiques [34]. D'autres études en fémoral, mais qui concernaient une population d'enfants ou de cathéters de dialyse, ont montré une réduction du risque de ponction artérielle avec l'échographie [35, 36].

Taux de complications infectieuses

Sans échographie, le taux de complications infectieuses liées à la présence d'un CVC est habituellement rapporté entre 5 et 26 % [37]. Rares sont les études à s'être intéressées à l'apport de l'échographie dans ce domaine. Cependant, l'étude de Karakitsos *et al.* rapporte un taux de septicémie lié à la présence du CVC plus faible dans le groupe échoguidé (10,4 % contre 16 %), particulièrement grâce à la baisse significative de l'incidence des septicémies à staphylocoques *epidermidis* [29]. Le gain de temps et le plus petit nombre de ponctions nécessaires sont probablement des facteurs par lesquels l'échographie améliore le risque de colonisation des CVC [29].

Temps de pose

Le temps nécessaire à la mise en place du CVC est également diminué lorsqu'on utilise une technique échoguidée. Ce gain est en moyenne d'une minute en jugulaire [38].

Coût

L'achat d'un appareil d'échographie dédié à la mise en place de cathéter est de l'ordre de 10 000 à 15 000 euros, auxquels il faudra ajouter le prix de l'entretien. En plus de l'appareil, il faudra acquérir les kits stériles de protection de la sonde (environ 80 centimes d'euros par kit). En revanche, le peu d'échecs, le gain de temps et la diminution du nombre de complications permettent d'économiser de l'argent. Au total, l'évaluation économique publiée en 2004 par une équipe anglaise démontre le gain économique de la mise en place échoguidée des CVC. Cette équipe estime que, sur 1 000 procédures, on économisera plus de 2 000 euros en évitant 90 complications [39]. Cette évaluation démontre que l'utilisation de l'échographie reste rentable par rapport aux repères anatomiques tant que :

- le nombre d'échecs échoguidés est inférieur à 6 % ;
- le nombre de procédures par semaine est supérieur à 10 ;
- le prix de l'appareil n'excède pas 18 000 euros.

Ce qui pourra inciter les équipes à envisager la mutualisation de leur appareil.

Complications mécaniques des abords veineux centraux

Les principales complications mécaniques (incidence en repères anatomiques estimée entre 5 et 19 %) sont représentées par la ponction artérielle et les hématomes. De plus, pour le territoire cave supérieur (CVC jugulaire et sous-clavier), il faut ajouter le pneumothorax, l'hémothorax, les troubles du rythme et l'hémopéricarde qui sont bien moins fréquents.

De nombreux facteurs de risque de complications mécaniques ont été identifiés au cours d'études qui concernaient principalement les CVC en position sous-clavière : opérateur peu expérimenté (moins de 30 procédures), mise en place du CVC en période de garde, plus de deux tentatives de ponction veineuse, IMC < 20 ou > 30, radiothérapie ou chirurgie au niveau du site de pose, troubles graves de l'hémostase [22, 23]. Le diamètre de la veine est également à prendre en compte. Une veine d'un diamètre < 5 mm sera très difficile à cathétériser sans échographie [24].

L'utilisation de l'échographie, et plus particulièrement des techniques échoguidées, permet de diminuer significativement le nombre de complications mécaniques, quel que soit le site d'insertion.

Complications infectieuses des abords veineux centraux

Les infections locales ou systémiques sont les complications les plus fréquentes. Elles mettent directement en cause la qualité des soins pratiqués [29]. Les mécanismes classiques sont l'infection du cathéter lors de la mise en place, la progression des germes le long du cathéter à partir de l'orifice cutané, et la colonisation par voie endoluminale à partir des infusats ou des sites d'injection. Les infections par voie extraluminale (lors de la pose ou par progression des germes le long du cathéter à partir de l'orifice d'entrée) sont les causes les plus fréquentes en réanimation [40]. C'est pourquoi la prévention doit reposer sur la lutte contre la colonisation du site de ponction [41]. La voie hématogène est beaucoup plus rarement en cause en réanimation ; en

revanche, elle est beaucoup plus fréquente pour les cathéters de longue durée (chambres implantables, cathéters de dialyse, etc.). Difficile à évaluer, la contamination au cours de la pose est responsable des infections les plus précoces.

Les aspects bactériologiques, diagnostiques et thérapeutiques faisant l'objet du chapitre 224 de cet ouvrage, seuls seront ici abordés les données épidémiologiques et aspects techniques pertinents pour la prévention.

Données épidémiologiques

L'infection liée à la présence d'un cathéter veineux central est la complication grave la plus fréquente des cathéters veineux. Aux États-Unis, plus de 200 000 cas sont rapportés par an. L'IDSA (*Infectious disease society of America*) ne recommande d'envoyer le cathéter veineux central en culture au laboratoire de bactériologie qu'en cas de contexte infectieux [42]. Cependant, en réanimation, comme 80 % des patients-jours présentent un SIRS (syndrome de réponse inflammatoire systémique), il paraît raisonnable de recommander d'envoyer tous les cathéters. En France, les données du réseau REA-RAISIN montrent que près de 70 % des cathéters enlevés en réanimation sont envoyés en culture. Près de 11 % de ces cathéters présentaient une culture positive, mais seules 25 % de ces cultures positives étaient associées à une infection (le reste étant de la colonisation seule).

L'incidence des infections sur cathéter est dépendante des conditions d'utilisation.

Les incidences d'infection varient de 1,8 % en soins intensifs (2 à 5 infections/1 000 j-cathéter) à 30 % à 72 heures en unité de brûlés. Les facteurs de risque rapportés dans la littérature scientifique sont très nombreux : indices de gravité élevés, durée de ventilation artificielle, dépression immunitaire, nutrition parentérale, mesures de la pression veineuse centrale, rapport nombre de patients/nombre d'infirmier(e)s élevé [43]. Les sites d'insertion jugulaire et fémoral exposent à un risque plus élevé que le site sous-clavier [44–46]. L'incidence des infections augmente avec la durée et si le cathéter a été mis en place à l'occasion d'un changement sur guide métallique [47], en urgence [46], avec difficulté ou sans respect optimal des précautions de barrière [48]. Un pansement non occlusif du site d'insertion est également un facteur favorisant la survenue d'infections liées aux cathéters [16].

Chez le brûlé, le taux d'infection est inversement corrélé à la distance entre le point de ponction et la brûlure [49].

Le facteur de risque essentiel des infections sur cathéter artériel pulmonaire est une durée d'utilisation excédant 4 à 7 jours. Cette situation étant peu fréquente, les infections le sont également [8].

Prévention

La prévention repose sur une stratégie de formation des soignants et sur deux principes essentiels [8] :

- le respect des précautions d'asepsie lors de la pose, des pansements et de l'utilisation ;
- la limitation de la durée de cathétérisme au strict nécessaire.

La mise en place obéit à des procédures écrites et validées d'asepsie, quel que soit le contexte : dépilation sans rasage, désinfection cutanée, tenue de protection, masque, gants stériles [48]. L'utilisation d'une antibioprophylaxie systémique lors de la pose n'est pas recommandée [8].

La fixation des cathéters doit être solide. Le pansement stérile et occlusif y contribue [50]. Il est absorbant ou en film transparent semi-perméable à l'air, facilitant une inspection quotidienne [51]. La réfection n'a lieu que si le pansement est souillé ou non occlusif et comprend une désinfection, au mieux à la chlorhexidine alcoolique [52]. L'utilisation de topiques antibiotiques expose au risque de sélection de bactéries résistantes ou de levures [8].

Il est également important pour le clinicien, en collaboration avec les laboratoires de bactériologie, de disposer d'évaluations régulières de l'incidence des infections liées aux cathéters. Les nombreux facteurs de risque décrits plus haut ont amené les équipes à mettre en place des protocoles ou séries de mesures (« *bundle* ») permettant de diminuer l'incidence des infections liées aux cathéters veineux centraux (Tableau 94.1) [53–55]. L'équipe de Jean-François Timsit a analysé les données de 51 réanimations françaises (dans le cadre du réseau RAISIN) dont 46 disposaient d'un protocole de mise en place et de suivi des cathéters [56]. Parmi les mesures retrouvées le plus fréquemment dans ces protocoles de soins, on notait : la procédure de mise en place stérile des cathéters centraux, l'ablation systématique de tout cathéter central inutile, le choix préférentiel du site sous-clavier, la mise en culture systématique du cathéter et la réalisation systématique d'hémoculture en cas de sepsis. L'analyse des infections liées aux cathéters survenues dans cette population montrait l'effet protecteur de l'utilisation de solutions antiseptiques alcooliques (plutôt que aqueuse sans alcool) et de la voie sous-clavière.

Tableau 94.1

Mesures permettant de prévenir la survenue d'infections liées aux cathéters veineux centraux.

Rédaction d'un protocole de mise en place et de soin des cathéters veineux centraux
Asepsie rigoureuse lors de la préparation et de la mise en place
Privilégier l'utilisation de solutions antiseptiques alcooliques
Lavage chirurgical des mains et habillage chirurgical
Privilégier le site sous-clavier
Mise en place échoguidée du cathéter
Pansement stérile, transparent, occlusif
Surveillance régulière du point de ponction et de l'occlusion du pansement
Changement du pansement si non occlusif ou souillé
Pas de changement systématique des cathéters veineux centraux
Retirer dès que possible un accès veineux central inutile
Mise en culture systématique du cathéter
Réalisation d'hémocultures en cas de sepsis
Surveillance régulière du taux d'incidence des infections liées aux cathéters

De nombreuses études ont montré l'avantage des solutions antiseptiques à base de chlorhexidine comparé aux solutions de povidone iodée aqueuses, conduisant les sociétés savantes à recommander d'abandonner les solutions de povidone iodée aqueuse au profit de la chlorhexidine [52, 57]. Dans le même temps, il existe une supériorité de la povidone iodée alcoolique sur la povidone iodée aqueuse [58]. Enfin, une étude monocentrique française semble montrer la supériorité de la chlorhexidine alcoolique (sous la forme de Biseptine®) sur la polyvidone alcoolique (Bétadine alcoolique®) en termes de colonisation des cathéters [59]. Cette supériorité de la chlorhexidine alcoolique sur la polyvidone alcoolique devra être confirmée dans une étude multicentrique contrôlée randomisée actuellement en cours [60].

La ligne veineuse comprend habituellement une rampe ou un robinet à trois voies connecté au premier raccord ou pavillon du cathéter par l'intermédiaire d'un prolongateur. Elle est généralement porteuse d'un site d'injection, dont le bouchon doit être changé à chaque utilisation. Les dispositifs munis d'un système antiretour et ne nécessitant pas l'utilisation d'aiguilles métalliques réduisent les risques d'accidents d'exposition au sang du personnel soignant, mais un effet favorable sur le risque infectieux est plus inconstant [8, 61].

Le changement de la ligne veineuse est recommandé toutes les 72 heures [8]. Les tubulures sont changées en même temps que les lignes de perfusion, sauf celles affectées aux solutions lipidiques ou aux produits sanguins labiles qui sont changées en fin de perfusion, au maximum tous les jours. L'utilisation de boîtiers imprégnés d'antiseptiques pour protéger les raccords ne fait pas partie des recommandations habituelles [8].

Les manipulations sont réduites au strict nécessaire, mettent en pratique les précautions générales d'hygiène ou « précautions standards », commencent par une antisepsie des mains avec une solution hydro-alcoolique, incluent une désinfection des raccords ou sites d'injection et respectent le principe du système clos. Pour la mesure des pressions intravasculaires, l'utilisation de capteurs de pression à usage unique pendant une durée de 4 jours (voire plus) permet le respect du système clos.

Le changement systématique des cathéters centraux est déconseillé, car l'incidence des complications mécaniques sévères lors de leur insertion est supérieure au risque de complication infectieuse grave [8, 47]. En revanche, il est conseillé d'examiner quotidiennement la zone d'insertion du cathéter à la recherche de signes d'infection locale. Tous les jours, l'équipe médicale doit évaluer la nécessité de garder un cathéter veineux central pour limiter au maximum sa durée d'insertion. En cas de suspicion d'infection du cathéter, il est préférable de changer de site d'insertion plutôt que de réaliser un changement sur guide [62]. Le changement sur guide est indiqué en cas de dysfonction mécanique du cathéter. Pour les cathéters artériels pulmonaires, il est conseillé de limiter la durée d'insertion à 7 jours maximum [63].

La place d'autres mesures est encore discutée :

- la tunnellisation a été préconisée pour le long terme au vu des résultats fournis par l'utilisation des cathéters de type Hickman jusqu'en 1988. Des études ultérieures ont montré des taux d'infection équivalents en l'absence de tunnellisation [64, 65]. Cette technique pourrait avoir l'intérêt de réduire les complications infectieuses des abords jugulaires internes et fémoraux, particulièrement en cas

d'utilisation supposée supérieure à 7 jours [66, 67]. Cette opinion est controversée et les matériels disponibles n'offrent pas la même étendue de possibilités que les cathéters classiques, ce qui limite de fait leur utilisation en réanimation ;

- le recouvrement ou mieux l'imprégnation des cathéters centraux par des antiseptiques (gluconate de chlorhexidine et sulfadiazine d'argent) ou des antibiotiques (minocycline et rifampicine ou céfazoline) permet de diminuer les infections [68–70] avec un rapport coût/bénéfice favorable au-dessus d'un taux d'infection supérieur ou égal à 2 % ou 3 infections/1 000 j-cathéter [71] et à condition de diminuer ce taux de 50 %. Une méta-analyse et une étude coût/bénéfice vont dans le même sens avec diminution de la morbi-mortalité. L'imprégnation semble la meilleure option, en raison du positionnement des antibiotiques ou des antiseptiques sur les lumières des cathéters en sus de la surface externe [70, 72]. Leur utilisation peut être retenue dans les situations où il existe un taux résiduel d'infection trop élevé en dépit d'une adhésion maximale de l'équipe soignante aux procédures recommandées, avec en contrepartie un risque écologique ou de réactions anaphylactiques parfois graves [40, 73] ;
- l'utilisation de pansements imprégnés en antiseptique (chlorhexidine) permettrait de diminuer l'incidence des infections et des septicémies liées aux cathéters sans augmenter le risque de sélection de germe résistant ou d'intolérance au pansement [74]. Cependant, dans cette étude, la désinfection cutanée était réalisée par povidone iodée au lieu d'une solution de chlorhexidine comme actuellement recommandé. Ces résultats demandent donc à être confirmés par une étude qui utiliserait la chlorhexidine comme solution antiseptique cutanée.

Complications thrombo-emboliques

Ces complications sont la conséquence des agressions mécaniques ou physico-chimiques de l'endoveine. Elles sont donc liées aux dispositifs (matériaux, rigidité et diamètre) ou aux infusats (osmolarité élevée et pH). Les facteurs d'hypercoagulabilité en augmentent le risque. Il en est ainsi de l'utilisation d'antifibrinolytiques et des thrombophilies constitutionnelles ou acquises. Il peut s'agir d'un thrombus le long du cathéter ou d'un thrombus vasculaire mural [75, 76]. Les thrombophlébites, distales ou profondes, intéressent le système veineux cathétérisé, donc surtout le système veineux cave supérieur, mais aussi l'oreillette droite, les valves cardiaques, les artères pulmonaires [76].

L'expression clinique (œdème ou douleur) est très inconstante [77–81]. L'incidence réelle est donc connue par vérification systématique par écho-Doppler ou par un examen *post-mortem* ou phlébographie. Dans le territoire cave supérieur, l'échographie-Doppler aurait de bonnes sensibilité et spécificité diagnostiques (respectivement 93-94 % et 96 %) [79, 82].

Pour les cathéters veineux centraux, l'incidence est proche de 30 % [75, 83]. La thrombose est extensive dans 22 % des cas et occlusive dans 3 % des cas [83]. Elle est plus fréquente après 65 ans, et concerne plus souvent le site jugulaire (42 %) que le site sous-clavier (2 à 10 %). La fréquence des thromboses sur abord fémoral en réanimation varie de 9 à 25 % selon les séries [44, 77, 84].

En ce qui concerne les cathéters artériels pulmonaires non héparinés, les thromboses prédominent au niveau du site d'insertion où elles sont retrouvées dans 50 à 66 % des cas [76]. Les principaux facteurs de risque sont la durée du cathétérisme et la gravité du patient ou la durée de la défaillance circulatoire [76]. Des thrombi muraux sont retrouvés dans 33 % des autopsies ; le risque augmente avec la durée et, dans ce cas, est plus important en sous-clavier qu'en jugulaire interne.

Il existe un risque d'embolie pulmonaire associé aux thromboses veineuses caves supérieures [44, 76]. L'incidence, le plus souvent inférieure à 10 %, peut atteindre 20 % [81, 85].

Le risque thrombotique est lié au risque infectieux [86]. Les thrombophlébites septiques sont retrouvées dans 23 à 29 % des cas de bactériémies à Staphylococcus aureus et sont associées à un plus grand nombre de localisations septiques à distance.

Une thrombose jugulaire interne ou sous-clavière peut s'étendre au niveau du sinus longitudinal supérieur avec des conséquences redoutables, éventuellement retardées.

L'abord veineux central sous-clavier doit être privilégié et le choix des cathéters doit aller vers des matériaux souples, moins thrombogènes ou irritants, entraînant une adhésion bactérienne faible : le polyuréthane et l'élastomère de silicone ont de meilleures performances que le téflon puis le chlorure de polyvinyle ou le polyéthylène [87].

En cas de thrombose constituée d'une veine centrale, le traitement et le maintien du cathéter sont discutés au cas par cas en fonction du contexte, de l'évolution spontanée ou sous traitement anticoagulant de la thrombose, de l'existence de manifestations cliniques et du pronostic du patient.

PICC-lines

Les PICC (*peripherally inserted central catheters*) sont des cathéters centraux de 50 à 60 cm de long introduits par une veine basilique ou brachiale et dont l'extrémité est avancée jusqu'à la jonction veine cave supérieure/oreillette droite. Ils peuvent être utilisés pour des perfusions continues ou intermittentes chez des patients hospitalisés ou à domicile et laissés en place plusieurs mois. Ces cathéters disposent maintenant de 1 à 3 lumières d'un diamètre de 3 à 6 French. Au départ, les PICC étaient équipés de valves anti-retour, mais ces valves ayant disparu des cathéters, il est maintenant possible de mesurer la pression veineuse centrale et de faire des prélèvements sanguins [88]. Les cathéters en polyuréthane (plutôt qu'en silicone) ont une excellente résistance à la pression permettant de supporter une injection de produit de contraste iodé [89].

Il n'existe pas de données exactes, mais ce type de cathéter est probablement de plus en plus utilisé en réanimation parce qu'ils présentent plusieurs avantages [90]. Tout d'abord, leur facilité de mise en place par les médecins ou par des infirmières entraînées [91]. L'introduction par une veine périphérique du bras est simple avec peu de risques de complication mécanique. Le risque d'hématome est faible, si bien que la mise en place est possible même en cas de trouble important de la coagulation. L'utilisation de l'échographie permet de faciliter la ponction de la veine basilique ou brachiale et permet également de vérifier le bon positionnement du cathéter [92]. La fixation d'un PICC ne nécessite pas forcément la suture du dispositif à la peau. Une fixation par adhésif suffit (Fig. 94.3).

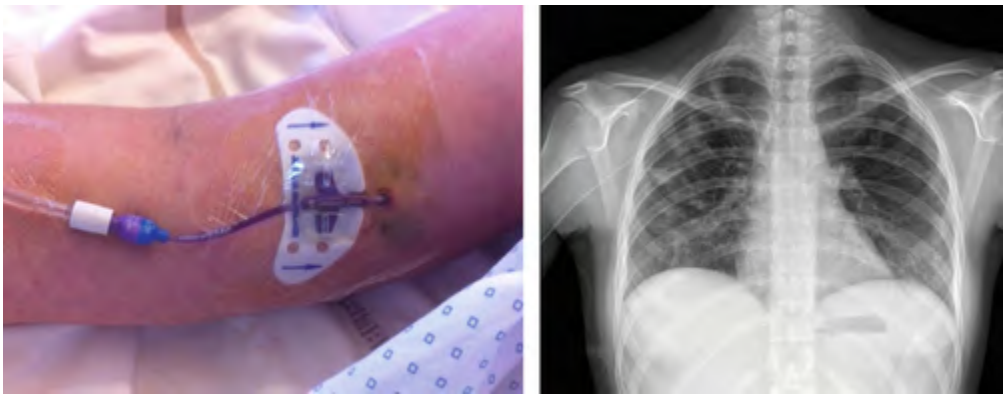


FIG. 94.3 ***Peripherally inserted central catheter*** **(PICC) monolumière introduit par la veine brachiale droite.**

Les contre-indications sont principalement un diamètre de veine brachiale ou basilique < 3 mm, un syndrome cave supérieur, des lésions locales du membre supérieur (brûlure, lésions cutanées, infection locale, parésie du membre, curage ganglionnaire axillaire homolatéral). En cas d'insuffisance rénale terminale, la ponction d'une veine du bras peut également compromettre la réalisation d'une fistule artérioveineuse plus tard. Les PICC ne sont pas des dispositifs qui peuvent être mis en place en urgence ; dans ce cas, l'insertion d'un cathéter veineux central classique reste la règle.

Complications infectieuses des PICC

Le site d'insertion des PICC au niveau du bras est un avantage théorique pour éviter les complications infectieuses : plus facile à nettoyer, pansement mieux occlusif, zone moins colonisé et plus à distance des sécrétions orales, nasales ou pharyngées qu'un cathéter jugulaire ou sous-clavier. Si bien que les PICC devraient permettre d'obtenir un taux de complications infectieuses plus faible que les cathéters veineux centraux classiques [93]. Plusieurs études prospectives non randomisées ont retrouvé des taux très faibles, voire nuls de septicémie liée aux PICC [93–95]. Cependant, aucun essai randomisé et encore moins en réanimation n'a démontré cette supériorité pour l'instant. De plus, l'analyse rétrospective des PICC de deux essais randomisés comparant l'efficacité de pansements imprégnés en chlorhexidine et dont 42 % de la population était en réanimation, retrouvait un taux de septicémie liée au PICC identique à celui rapporté dans la littérature pour les cathéters veineux centraux classiques [96]. Une revue de la littérature publiée en 2013 confirme également que les patients hospitalisés ont un taux d'incidence de septicémie liée aux cathéters PICC identique à celui des cathéters centraux classiques [97]. Au total, à l'heure actuelle, il n'existe pas d'argument suffisant pour considérer que les PICC ont un taux de complications infectieuses plus faible que les cathéters centraux classiques en réanimation [98].

Complications thrombotiques des PICC

Les résultats des études rapportant les taux de complications thrombotiques liées aux PICC sont contradictoires. Deux études en réanimation ont rapporté une incidence élevée de thromboses symptomatiques [94, 99]. Dans le même temps, une autre étude également en réanimation retrouvait une incidence faible (< 5 %) de thrombose [100]. Une méta-analyse souligne que le risque de développement d'une thrombose est plus important avec les PICC qu'avec les cathéters centraux classiques, particulièrement pour les patients de réanimation [101]. Cependant, certaines de ces études sont anciennes, alors que l'amélioration de la biocompatibilité des matériaux et l'utilisation de l'échographie lors de la mise en place (adéquation entre le diamètre de la veine et le calibre du cathéter) permettent peut-être de diminuer le taux d'incidence des thromboses.

Dans les situations à risques hémorragique ou infectieux élevés, les PICC présentent peut-être des avantages par rapport aux cathéters centraux classiques [100]. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe pas d'argument justifiant l'emploi de ce matériel en lieu et place d'un cathéter veineux central classique. D'autres études sont nécessaires pour clarifier la place que pourrait occuper ce type de matériel.

Conclusion

La mise en place d'un abord veineux est indispensable pour la prise en charge des patients de réanimation. Le choix du type de cathéter et de son site d'insertion doit prendre en compte les besoins de perfusion (veinotoxicité, risque de précipitation, de flush), la durée du cathéter et les risques de complications mécaniques, thrombotiques ou infectieuses. Le médecin doit connaître les avantages et les inconvénients des différents types d'abord veineux disponibles pour faire le bon choix. Dans le cadre de cette réflexion, le cathéter veineux central reste de loin le dispositif le plus utilisé en réanimation. La place des PICC-lines n'est pas encore établie. Des études supplémentaires chez le patient critique sont nécessaires pour préciser leurs indications.

La prévention des complications mécaniques, infectieuses et thrombotiques est un paramètre de qualité des soins. Cette prévention repose principalement sur la rédaction de procédures de mise en place, de soin et de surveillance des abords veineux centraux ou périphériques. L'asepsie rigoureuse, la mise en place échoguidée et l'ablation dès que possible d'un dispositif devenu inutile sont les principes de base. Le suivi du taux d'infection et de colonisation des cathéters centraux en collaboration avec le laboratoire de bactériologie est un point important permettant de surveiller l'évolution des pratiques et des complications.

Références

[1] HAS. *Prévention des infections liées aux cathéters veineux périphériques, recommandations pour la pratique clinique.* 2005. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Catheters_veineux_2005_rap.pdf.

[2] Maki D.G. Improving the safety of peripheral intravenous catheters. *BMJ.* 2008;337:a630.

[3] O'Grady N.P., Alexander M., Burns L.A., et al. Summary of recommendations: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis.* 2011, May;52(9):1087–1099.

[4] Webster J., Osborne S., Rickard C.M., et al. Clinically-indicated replacement versus routine replacement of peripheral venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4: CD007798.

[5] Egan G., Healy D., O'Neill H., et al. Ultrasound guidance for difficult peripheral venous access: Systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J.* 2013, Jul;30(7):521–526.

[6] Stolz L.A., Stolz U., Howe C., et al. Ultrasound-guided peripheral venous access: a meta-analysis and systematic review. *J Vasc Access.* 2015, Feb 4 0(0):0 (Epub ahead of print).

[7] Bregenzer T., Conen D., Sakmann P., et al. Is routine replacement of peripheral intravenous catheters necessary? *Arch Intern Med.* 1998, Jan 26;158(2):151–156.

[8] Pratt R.J., Pellowe C.M., Wilson J.A., et al. Epic2: National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect.* 2007, Feb;65(Suppl 1):S1–S64.

[9] *Use of chlorhexidine gluconate with alcohol for the prevention of peripheral intravenous device infections: a review of clinical and cost effectiveness, and guidelines.* Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014.

[10] Grüne F., Schrappe M., Basten J., et al. Cologne Quality Control Network. Phlebitis rate and time kinetics of short peripheral intravenous catheters. *Infection.* 2004, Feb;32(1):30–32.

[11] Randolph A.G., Cook D.J., Gonzales C.A., et al. Benefit of heparin in peripheral venous and arterial catheters: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 1998, Mar 28;316(7136):969–975.
[12] Timsit J.F. Updating of the 12th consensus conference of the Société de réanimation de langue française (SRLF): catheter related infections in the intensive care unit. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005, Mar;24(3):315–322.
[13] O'Grady N.P., Alexander M., Burns L.A., et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control.* 2011, May;39(4 Suppl 1):S1–S34.
[14] Timsit J.F. Central venous access in intensive care unit patients: is the subclavian vein the royal route? *Intensive Care Med.* 2002, Aug;28(8):1006–1008.
[15] Marik P.E., Flemmer M., Harrison W. The risk of catheter-related bloodstream infection with femoral venous catheters as compared to subclavian and internal jugular venous catheters: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2012, Aug;40(8):2479–2485.
[16] Parienti J.J., du Cheyron D., Timsit J.F., et al. Meta-analysis of subclavian insertion and nontunneled central venous catheter-associated infection risk reduction in critically ill adults. *Crit Care Med.* 2012, May;40(5):1627–1634.
[17] Timsit J.F., Bouadma L., Mimoz O., et al. Jugular versus femoral short-term catheterization and risk of infection in intensive care unit patients. Causal analysis of two randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013, Nov 15;188(10):1232–1239.
[18] Matsushima K., Frankel H.L. Bedside ultrasound can safely eliminate the need for chest radiographs after central venous catheter placement: CVC sono in the surgical ICU (SICU). *J Surg Res.* 2010, Sep;163(1):155–161.
[19] Weekes A.J., Johnson D.A., Keller S.M., et al. Central vascular catheter placement evaluation using saline flush and bedside echocardiography. *Acad Emerg Med.* 2014, Jan;21(1):65–72.
[20] Troianos C.A., Hartman G.S., Glas K.E., et al. Guidelines for performing ultrasound guided vascular cannulation: recommendations of the American society of echocardiography and the Society of cardiovascular anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011, Dec;24(12):1291–1318.
[21] Gordon A.C., Saliken J.C., Johns D., et al. US-guided puncture of the internal jugular vein: complications and anatomic considerations. *J Vasc Interv Radiol.* 1998;9(2):333–338.
[22] Mansfield P.F., Hohn D.C., Fornage B.D., et al. Complications and failures of subclavian-vein catheterization. *N Engl J Med.* 1994, Dec 29;331(26):1735–1738.
[23] Monnet X., Lefrant J.Y., Teboul J.L. Field 6. Safety practices for haemodynamic procedures (administration of vasoactive drugs, vascular and cardiac catheterization). French-speaking society of intensive care. French society of anesthesia and resuscitation. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008, Oct;27(10):e91–e99.
[24] Slama M., Novara A., Safavian A., et al. Improvement of internal jugular vein cannulation using an ultrasound-guided technique. *Intensive Care Med.* 1997, Aug;23(8):916–919.
[25] Hind D., Calvert N., McWilliams R., et al. Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: Meta-analysis. *BMJ.* 2003, Aug;327(7411):361.
[26] Denys B.G., Uretsky B.F., Reddy P.S. Ultrasound-assisted cannulation of the internal jugular vein. A prospective comparison to the external landmark-guided technique. *Circulation.* 1993, May;87(5):1557–1562.
[27] Milling T.J., Rose J., Briggs W.M., et al. Randomized, controlled clinical trial of point-of-care limited ultrasonography assistance of central venous cannulation: the third sonography outcomes assessment program (SOAP-3) trial. *Crit Care Med.* 2005, Aug;33(8):1764–1769.
[28] Hosokawa K., Shime N., Kato Y., et al. A randomized trial of ultrasound image-based skin surface marking versus real-time ultrasound-guided internal jugular vein catheterization in infants. *Anesthesiology.* 2007, Nov;107(5):720–724.
[29] Karakitsos D., Labropoulos N., De Groot E., et al. Real-time ultrasound-guided catheterisation of the internal jugular vein: a prospective comparison with the landmark technique in critical care patients. *Crit Care.* 2006;10(6):R162.
[30] Randolph A.G., Cook D.J., Gonzales C.A., et al. Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: a meta-analysis of the literature. *Crit Care Med.* 1996, Dec;24(12):2053–2058.
[31] Gualtieri E., Deppe S.A., Sipperly M.E., et al. Subclavian venous catheterization: greater success rate for less experienced operators using ultrasound guidance. *Crit Care Med.* 1995, Apr;23(4):692–697.
[32] Shiloh A.L., Eisen L.A., Yee M., et al. Ultrasound-guided subclavian and axillary vein cannulation via an infraclavicular approach: in the tradition of Robert Aubaniac. *Crit Care Med.* 2012, Oct;40(10):2922–2923.

[33] Fragou M., Gravvanis A., Dimitriou V., et al. Real-time ultrasound-guided subclavian vein cannulation versus the landmark method in critical care patients: a prospective randomized study. *Crit Care Med.* 2011, Jul;39(7):1607–1612.
[34] Hilty W.M., Hudson P.A., Levitt M.A., et al. Real-time ultrasound-guided femoral vein catheterization during cardiopulmonary resuscitation. *Ann Emerg Med.* 1997, Mar;29(3):331–336 discussion 337.
[35] Prabhu M.V., Juneja D., Gopal P.B., et al. Ultrasound-guided femoral dialysis access placement: a single-center randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010, Feb;5(2):235–239.
[36] Iwashima S., Ishikawa T., Ohzeki T. Ultrasound-guided versus landmark-guided femoral vein access in pediatric cardiac catheterization. *Pediatr Cardiol.* 2008, Mar;29(2):339–342.
[37] McGee D.C., Gould M.K. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med.* 2003, Mar;348(12):1123–1133.
[38] National institute for clinical excellence. *NICE technology appraisal n° 49: Guidance on the use of ultrasound locating devices for placing central venous catheters.* 2002. Available at: http://www.Nice.Org.Uk/nicemedia/live/11474/32461/32461.Pdf.
[39] Calvert N., Hind D., McWilliams R., et al. Ultrasound for central venous cannulation: economic evaluation of cost-effectiveness. *Anaesthesia.* 2004, Nov;59(11):1116–1120.
[40] Frasca D., Dahyot-Fizelier C., Mimoz O. Prevention of central venous catheter-related infection in the intensive care unit. *Crit Care.* 2010;14(2):212.
[41] Mermel L.A. What is the predominant source of intravascular catheter infections? *Clin Infect Dis.* 2011, Jan 15;52(2):211–212.
[42] Mermel L.A., Allon M., Bouza E., et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2009, Jul 1;49(1):1–45.
[43] Safdar N., Kluger D.M., Maki D.G. A review of risk factors for catheter-related bloodstream infection caused by percutaneously inserted, noncuffed central venous catheters: implications for preventive strategies. *Medicine (Baltimore).* 2002, Nov;81(6):466–479.
[44] Merrer J., De Jonghe B., Golliot F., et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001, Aug 8;286(6):700–707.
[45] Raad I., Darouiche R., Dupuis J., et al. Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. A randomized, double-blind trial. The Texas medical center catheter study group. *Ann Intern Med.* 1997, Aug 15;127(4):267–274.
[46] Goetz A.M., Wagener M.M., Miller J.M., et al. Risk of infection due to central venous catheters: effect of site of placement and catheter type. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998, Nov;19(11):842–845.
[47] Cook D., Randolph A., Kernerman P., et al. Central venous catheter replacement strategies: a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 1997, Aug;25(8):1417–1424.
[48] Raad I.I., Hohn D.C., Gilbreath B.J., et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994, Apr;15(4 Pt 1):231–238.
[49] Franceschi D., Gerding R.L., Phillips G., et al. Risk factors associated with intravascular catheter infections in burned patients: a prospective, randomized study. *J Trauma.* 1989, Jun;29(6):811–816.
[50] Timsit J.F., Bouadma L., Ruckly S., et al. Dressing disruption is a major risk factor for catheter-related infections. *Crit Care Med.* 2012, Jun;40(6):1707–1714.
[51] Tripepi-Bova K.A., Woods K.D., Loach M.C. A comparison of transparent polyurethane and dry gauze dressings for peripheral IV. Catheter sites: rates of phlebitis, infiltration, and dislodgment by patients. *Am J Crit Care.* 1997, Sep;6(5):377–381.
[52] Mimoz O., Pieroni L., Lawrence C., et al. Prospective, randomized trial of two antiseptic solutions for prevention of central venous or arterial catheter colonization and infection in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 1996, Nov;24(11):1818–1823.
[53] Berenholtz S.M., Pronovost P.J., Lipsett P.A., et al. Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2004, Oct;32(10):2014–2020.
[54] Warren D.K., Zack J.E., Mayfield J.L., et al. The effect of an education program on the incidence of central venous catheter-associated bloodstream infection in a medical ICU. *Chest.* 2004, Nov;126(5):1612–1618.
[55] Blot K., Bergs J., Vogelaers D., et al. Prevention of central line-associated bloodstream infections through quality improvement interventions: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014, Jul 1;59(1):96–105.

[56] Timsit J.F., L'Hériteau F., Lepape A., et al. A multicentre analysis of catheter-related infection based on a hierarchical model. *Intensive Care Med.* 2012, Oct;38(10):1662–1672.
[57] Chaiyakunapruk N., Veenstra D.L., Lipsky B.A., et al. Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2002, Jun 4;136(11):792–801.
[58] Parienti J.J., du Cheyron D., Ramakers M., et al. Alcoholic povidone-iodine to prevent central venous catheter colonization: a randomized unit-crossover study. *Crit Care Med.* 2004, Mar;32(3):708–713.
[59] Mimoz O., Villeminey S., Ragot S., et al. Chlorhexidine-based antiseptic solution vs alcohol-based povidone-iodine for central venous catheter care. *Arch Intern Med.* 2007, Oct 22;167(19):2066–2072.
[60] Goudet V., Timsit J.F., Lucet J.C., et al. Comparison of four skin preparation strategies to prevent catheter-related infection in intensive care unit (CLEAN trial): a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14:114.
[61] Bouza E., Muñoz P., López-Rodríguez J., et al. A needleless closed system device (CLAVE) protects from intravascular catheter tip and hub colonization: a prospective randomized study. *J Hosp Infect.* 2003, Aug;54(4):279–287.
[62] Cobb D.K., High K.P., Sawyer R.G., et al. A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters. *N Engl J Med.* 1992, Oct 8;327(15):1062–1068.
[63] Chen Y.Y., Yen D.H., Yang Y.G., et al. Comparison between replacement at 4 days and 7 days of the infection rate for pulmonary artery catheters in an intensive care unit. *Crit Care Med.* 2003, May;31(5):1353–1358.
[64] Andrivet P., Bacquer A., Ngoc C.V., et al. Lack of clinical benefit from subcutaneous tunnel insertion of central venous catheters in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 1994, Feb;18(2):199–206.
[65] Raad I., Davis S., Becker M., et al. Low infection rate and long durability of nontunneled silastic catheters. A safe and cost-effective alternative for long-term venous access. *Arch Intern Med.* 1993, Aug 9;153(15):1791–1796.
[66] Timsit J.F., Sebille V., Farkas J.C., et al. Effect of subcutaneous tunneling on internal jugular catheter-related sepsis in critically ill patients: a prospective randomized multicenter study. *JAMA.* 1996, Nov 6;276(17):1416–1420.
[67] Randolph A.G., Cook D.J., Gonzales C.A., et al. Tunneling short-term central venous catheters to prevent catheter-related infection: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med.* 1998, Aug;26(8):1452–1457.
[68] Civetta J.M., Hudson-Civetta J., Ball S. Decreasing catheter-related infection and hospital costs by continuous quality improvement. *Crit Care Med.* 1996, Oct;24(10):1660–1665.
[69] Raad I.I., Darouiche R.O., Hachem R., et al. Antimicrobial durability and rare ultrastructural colonization of indwelling central catheters coated with minocycline and rifampin. *Crit Care Med.* 1998, Feb;26(2):219–224.
[70] Darouiche R.O., Raad I.I., Heard S.O., et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. Catheter study group. *N Engl J Med.* 1999, Jan 7;340(1):1–8.
[71] Maki D.G., Stolz S.M., Wheeler S., et al. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997, Aug 15;127(4):257–266.
[72] Raad I., Darouiche R., Hachem R., et al. The broad-spectrum activity and efficacy of catheters coated with minocycline and rifampin. *J Infect Dis.* 1996, Feb;173(2):418–424.
[73] Hockenhull J.C., Dwan K.M., Smith G.W., et al. The clinical effectiveness of central venous catheters treated with anti-infective agents in preventing catheter-related bloodstream infections: a systematic review. *Crit Care Med.* 2009, Feb;37(2):702–712.
[74] Timsit J.F., Schwebel C., Bouadma L., et al. Chlorhexidine-impregnated sponges and less frequent dressing changes for prevention of catheter-related infections in critically ill adults: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009, Mar 25;301(12):1231–1241.
[75] Ducatman B.S., McMichan J.C., Edwards W.D. Catheter-induced lesions of the right side of the heart. A one-year prospective study of 141 autopsies. *JAMA.* 1985, Feb 8;253(6):791–795.
[76] Connors A.F., Castele R.J., Farhat N.Z., et al. Complications of right heart catheterization. A prospective autopsy study. *Chest.* 1985, Oct;88(4):567–572.
[77] Durbec O., Viviand X., Potie F., et al. A prospective evaluation of the use of femoral venous catheters in critically ill adults. *Crit Care Med.* 1997, Dec;25(12):1986–1989.

[78] Chastre J., Cornud F., Bouchama A., et al. Thrombosis as a complication of pulmonary-artery catheterization via the internal jugular vein: prospective evaluation by phlebography. *N Engl J Med.* 1982, Feb 4;306(5):278–281.
[79] Bonnet F., Loriferne J.F., Texier J.P., et al. Evaluation of doppler examination for diagnosis of catheter-related deep vein thrombosis. *Intensive Care Med.* 1989;15(4):238–240.
[80] Durbec O., Viviand X., Potie F., et al. Lower extremity deep vein thrombosis: a prospective, randomized, controlled trial in comatose or sedated patients undergoing femoral vein catheterization. *Crit Care Med.* 1997, Dec;25(12):1982–1985.
[81] Hingorani A., Ascher E., Lorenson E., et al. Upper extremity deep venous thrombosis and its impact on morbidity and mortality rates in a hospital-based population. *J Vasc Surg.* 1997, Nov;26(5):853–860.
[82] Köksoy C., Kuzu A., Kutlay J., et al. The diagnostic value of colour doppler ultrasound in central venous catheter related thrombosis. *Clin Radiol.* 1995, Oct;50(10):687–689.
[83] Timsit J.F., Farkas J.C., Boyer J.M., et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risks factors, and relationship with catheter-related sepsis. *Chest.* 1998, Jul;114(1):207–213.
[84] Trottier S.J., Veremakis C., O'Brien J., et al. Femoral deep vein thrombosis associated with central venous catheterization: Results from a prospective, randomized trial. *Crit Care Med.* 1995, Jan;23(1):52–59.
[85] Monreal M., Raventos A., Lerma R., et al. Pulmonary embolism in patients with upper extremity DVT associated to venous central lines : a prospective study. *Thromb Haemost.* 1994, Oct;72(4):548–550.
[86] Raad I.I., Luna M., Khalil S.A., et al. The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. *JAMA.* 1994, Apr 6;271(13):1014–1016.
[87] Larsson N., Stenberg K., Linder L.E., et al. Cannula thrombophlebitis: a study in volunteers comparing polytetrafluoroethylene, polyurethane, and polyamide-ether-elastomer cannulae. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989, Apr;33(3):223–231.
[88] Black I.H., Blosser S.A., Murray W.B. Central venous pressure measurements: peripherally inserted catheters versus centrally inserted catheters. *Crit Care Med.* 2000, Dec;28(12):3833–3836.
[89] Salis A.I., Eclavea A., Johnson M.S., et al. Maximal flow rates possible during power injection through currently available piccs: an in vitro study. *J Vasc Interv Radiol.* 2004, Mar;15(3):275–281.
[90] Griffiths V.R., Philpot P. Peripherally inserted central catheters (piccs): do they have a role in the care of the critically ill patient? *Intensive Crit Care Nurs.* 2002, Feb;18(1):37–47.
[91] Sainathan S., Hempstead M., Andaz S. A single institution experience of seven hundred consecutively placed peripherally inserted central venous catheters. *J Vasc Access.* 2014;15(6):498–502.
[92] Gallieni M., Pittiruti M., Biffi R. Vascular access in oncology patients. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(6):323–346.
[93] Garnacho-Montero J., Aldabó-Pallás T., Palomar-Martínez M., et al. Risk factors and prognosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients: a multicenter study. *Intensive Care Med.* 2008, Dec;34(12):2185–2193.
[94] Trerotola S.O., Stavropoulos S.W., Mondschein J.I., et al. Triple-lumen peripherally inserted central catheter in patients in the critical care unit: Prospective evaluation. *Radiology.* 2010, Jul;256(1):312–320.
[95] Cotogni P., Barbero C., Garrino C., et al. Peripherally inserted central catheters in non-hospitalized cancer patients: 5-year results of a prospective study. *Support Care Cancer.* 2015, Feb;23(2):403–409.
[96] Safdar N., Maki D.G. Risk of catheter-related bloodstream infection with peripherally inserted central venous catheters used in hospitalized patients. *Chest.* 2005, Aug;128(2):489–495.
[97] Chopra V., O'Horo J.C., Rogers M.A., et al. The risk of bloodstream infection associated with peripherally inserted central catheters compared with central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013, Sep;34(9):908–918.
[98] Cotogni P., Pittiruti M. Focus on peripherally inserted central catheters in critically ill patients. *World J Crit Care Med.* 2014, Nov 4;3(4):80–94.
[99] Bonizzoli M., Batacchi S., Cianchi G., et al. Peripherally inserted central venous catheters and central venous catheters related thrombosis in post-critical patients. *Intensive Care Med.* 2011, Feb;37(2):284–289.
[100] Pittiruti M., Brutti A., Celentano D., et al. Clinical experience with power-injectable piccs in intensive care patients. *Crit Care.* 2012;16(1):R21.

[101] Chopra V., Anand S., Hickner A., et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013, Jul 27;382(9889):311–325.

CHAPITRE 95

Mesure de la pression artérielle

P. Squara

Historique

La pression artérielle est un des éléments clés du raisonnement médical, utilisée dès l'antiquité, avant même qu'elle soit reconnue comme telle. L'histoire de la pression artérielle est évidemment couplée à celle des modèles théoriques de la circulation qui ont été progressivement proposés. La pulsologie liée au modèle cosmologique du Yin et du Yang était une des branches maîtresses de la médecine chinoise il y a vingt-cinq siècles [1]. Le papyrus d'Ebers nous apprend que les Égyptiens avaient fait le rapport entre les battements du cœur et la pulsation des artères et reconnaissaient le cœur comme l'organe central et les vaisseaux efférents comme le réseau de distribution des aliments et de l'eau [2]. Hérophile, vers 300 avant J.-C., reprenant les connaissances égyptiennes, fut probablement le premier à décrire qualitativement la pression artérielle par les variations de force et de vitesse du pouls. Sa conception du système circulatoire, à peine améliorée par Galien (IIe siècle), est restée utilisée jusqu'à la description de la fonction pompe et des mécanismes de la circulation (Harvey, 1628) qui devaient aboutir aux premiers instruments de mesure invasifs de la pression artérielle (Hales, 1733). Avec le développement du manomètre à mercure (Poiseuille, 1828), on devint capable d'évaluer quantitativement la pression artérielle (Ludwig, 1847), permettant d'affiner le modèle de la circulation (mise en évidence de l'onde dicrote : Landois, 1872). Cependant, ces techniques invasives étaient réservées au domaine expérimental. C'est la mise au point entre 1875 et 1905 du sphygmomanomètre (Potain, Riva-Rocci, Korotkoff) et de l'oscillomètre (Marey, Pachon) qui permit en clinique de quantifier la pression artérielle. Enfin, on put la mesurer en continu après la mise au point de la transduction électronique (transformation du signal de pression en signal électrique) et surtout du cathétérisme. Celui-ci rendit d'abord possible l'analyse des pressions droites (Cournand, 1941), mais fut rapidement étendu au système artériel (Seldinger, 1953). Avec l'introduction des cathéters permettant de placer *in situ* un micro transducteur haute fidélité (Millar, 1971), on a pu étudier les variations instantanées de pression et valider ainsi la plupart des modèles circulatoires en application aujourd'hui.

Ce bref rappel historique illustre le lien, commun aux médecins de toutes les époques, entre :

- la procédure d'évaluation d'une ou plusieurs grandeurs (mesurer) ;
- le modèle théorique dans lequel cette grandeur s'intègre (comprendre) ;
- l'objectif (guérir).

Les progrès sont venus de l'amélioration des outils de mesure, d'une plus grande pertinence des modèles et d'une meilleure efficacité des traitements. L'aboutissement de la procédure qui consisterait à connaître la pression artérielle en tous endroits du corps de manière fiable, simple et non invasive par un haut niveau de modélisation du système circulatoire n'est pas encore atteint, mais de nombreuses étapes ont été franchies.

Description et définitions

Une présentation commode des différentes composantes de la pression artérielle consiste à partir de la situation théorique de l'arrêt cardiaque et respiratoire. En l'absence de flux, la pression artérielle s'égalise avec la pression veineuse. La pression artérielle est alors une constante égale à la pression vasculaire moyenne, elle-même fonction de la volémie et de la compliance des vaisseaux ($C = \Delta V/\Delta P$ avec C = compliance, V = volume, P = pression). Puisque les compliances s'additionnent sous la forme 1/C (totale) = $1/C_1 + 1/C_2 + 1/C_3 + \ldots + 1/C_n$, c'est la plus haute compliance circulatoire et donc celle du système veineux qui détermine essentiellement la pression vasculaire moyenne en l'absence de flux.

Lors d'une activation cardiaque, une certaine quantité d'énergie est produite. Pour une activation donnée, la proportion de cette énergie dissipée et celle délivrée (éjection) dans le réseau circulatoire sous forme de

travail externe est déterminée par les caractéristiques du couplage ventriculo-artériel. L'éjection se compose d'une onde de flux et d'une onde de pression qui parcourent l'arbre artériel, chacune avec une vitesse propre (de l'ordre de 1 m/s pour le flux, 10 m/s pour la pression), atteignent un pic puis décroissent en fonction des caractéristiques physiques de l'arbre artériel. Aux changements de configuration de l'arbre artériel (bifurcations, rétrécissements, extrémités), les ondes de flux et de pression se réfléchissent, mais l'onde de pression vient s'additionner à l'onde incidente tandis que l'onde de flux vient se soustraire.

Si l'on ne s'intéresse qu'à l'onde de pression, elle passe par un maximum suivant l'éjection cardiaque puis décroît d'une manière schématiquement exponentielle jusqu'à la pression vasculaire moyenne. En général, une autre contraction intervient alors que cette décroissance n'a pas encore atteint la valeur initiale. Le pic de pression suivant est donc supérieur au précédent. Après plusieurs éjections, le système s'équilibre. Toutefois, la courbe de la pression artérielle n'est pas stable dans le temps et l'on peut reconnaître plusieurs cycles en dehors de toute pathologie. Un premier cycle, constant, de mise en évidence aisée, correspond aux interactions cœur-poumons. Les cycles de fréquence plus basse sont secondaires à des rythmes neuro-hormonaux, avec notamment une diminution physiologique nocturne de la pression artérielle. La pression artérielle se mesure en Pascals (Pa) dans le système universel MKSA et en mmHg en médecine avec un facteur de conversion : 136 Pa = 1 mmHg.

Sur une courbe de pression en fonction du temps, telle qu'on peut l'observer par un cathétérisme, on définit habituellement les composantes suivantes (Fig. 95.1) :

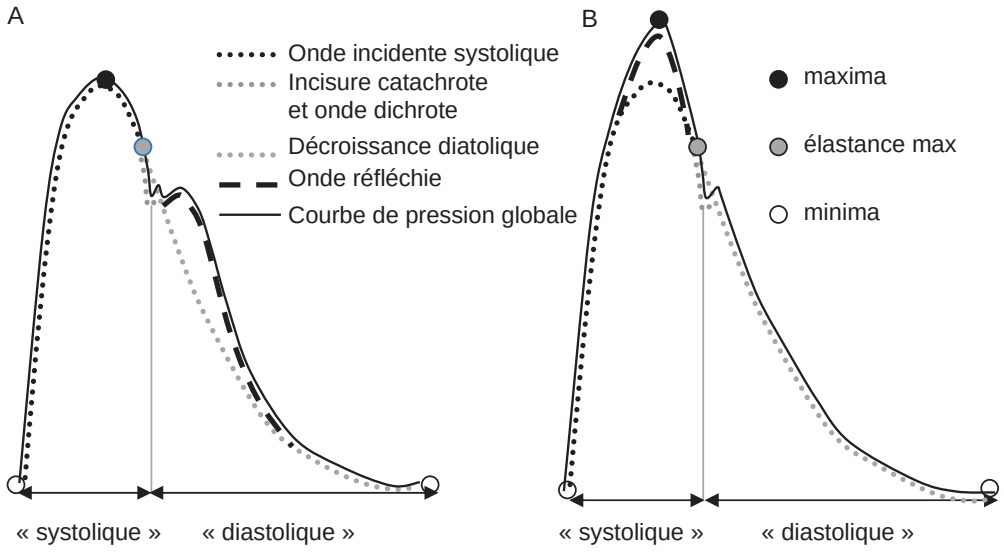


FIG. 95.1 Représentation schématique d'une courbe de pression artérielle.
A. Aorte proximale. B. Artère périphérique.
Le trait gris vertical marque la fin de l'éjection qui détermine la limite conventionnelle entre courbe systolique et diastolique. La courbe globale (trait plein) est légèrement décalée pour plus de lisibilité.

- *la pression artérielle systolique* est la courbe en dôme tracée entre l'ouverture et la fermeture de la valve aortique. Le terme « systolique », en référence à la systole du cœur est discutable dans la mesure où cette courbe de pression n'est ni contemporaine de la systole puisque la systole commence au moment de l'activation cardiaque et finit au point d'élastance maximale [3], ni véritablement consécutive à la systole. En revanche, elle est consécutive à l'éjection du cœur et contemporaine de celle-ci à la sortie du cœur puis forcément retardée à mesure qu'on s'éloigne du cœur. Trois phases peuvent être distinguées dans cette courbe :
  – phase 1 : le flux et la pression montent,
  – phase 2 : le flux diminue, mais la pression continue de monter,
  – phase 3 : flux et pression diminuent jusqu'à la fermeture de la valve aortique [4] ;
- *l'incisure dite catacrote* s'inscrit entre la pression systolique et la pression diastolique et correspond à la fermeture de la valve aortique et à la perte de charge qui en résulte dans l'arbre artériel. Elle est amortie et de moins en moins visible au fur et à mesure qu'on s'éloigne du cœur ;
- *la pression artérielle diastolique* est la courbe décrite par la pression artérielle entre la fermeture et l'ouverture de la valve aortique. Elle présente un bref mouvement ascendant : l'onde dicrote qui

correspond en fait au retour à la courbe en forme d'exponentielle qui relie le point d'élastance maximale et la pression *minima*. Elle est plus directement dépendante des caractéristiques physiques intrinsèques du lit artériel que la pression systolique qui dépend beaucoup de l'éjection cardiaque. Ce terme « diastolique », référence à la diastole du cœur, est également discutable dans la mesure où cette courbe de pression est également décalée par rapport à la diastole cardiaque ;
- *l'onde de pression artérielle incidente* antérograde créée par l'éjection cardiaque se réfléchit sur les ruptures de continuité artérielles, puis revient vers le cœur en créant une *onde de pression réfléchie*, rétrograde, souvent visible sur la courbe de pression artérielle sous forme d'un accident amorti dont l'amplitude et la position dépendent de l'amplitude de l'onde incidente, de sa vitesse de propagation dans l'arbre artériel (fonction de sa vitesse initiale et de la rigidité des parois artérielles) et enfin de la distance à parcourir. Elle sera donc d'autant plus précoce et ample que l'onde incidente est rapide et ample, que le sujet est petit et l'arbre artériel rigide. Au niveau de l'aorte, cette onde réfléchie se superpose le plus souvent à la pression artérielle diastolique, mais chez le sujet aux parois artérielles rigides, celle-ci peut se superposer à la pression systolique pouvant rendre compte de certaines formes d'hypertension systoliques. Dans les artères périphériques, l'onde réfléchie est précoce, superposée à la partie systolique de la courbe de pression. La position de l'onde réfléchie influence donc grandement l'aspect de la courbe de pression artérielle ;
- *la pression artérielle maxima* correspond au pic de pression systolique. Le terme de « pression systolique » est parfois utilisé pour désigner uniquement la *maxima* ;
- *la pression artérielle minima* correspond au pied du pic de pression systolique. Le terme de « pression diastolique » est parfois utilisé pour désigner uniquement la *minima* ;
- *la tension artérielle stricto sensu* (tension de la paroi artérielle) dérive de la pression par la loi de Laplace ($T = P \times r$, avec T = tension, P = pression, r = rayon de courbure). C'est la force qu'il faudrait appliquer aux deux berges d'une plaie artérielle pour les rapprocher. Elle a la dimension d'une force par unité de distance (Newton/m dans le système MKSA). Pour un rayon donné, la tension artérielle est directement proportionnelle à la pression artérielle. Elle augmente par exemple en cas d'anévrisme et explique le risque de rupture. Elle n'est habituellement pas mesurée en médecine et c'est par abus de langage qu'on utilise ce mot. Les sphygmomanomètres improprement appelés tensiomètres mesurent en fait la contre-pression circonférentielle, nécessaire à l'occlusion de l'artère.

Principaux modèles physiologiques

En fonction du contexte, la mesure de la pression artérielle peut requérir une méthode d'analyse spécifique qui conduit parfois à définir d'autres composantes de la pression artérielle. Celles-ci n'ont alors de sens que pour un modèle et pour une méthode donnés. Ces modèles sont bâtis en fonction de l'utilisation qu'on veut faire de la pression artérielle. Pour l'essentiel, à travers une connaissance de la pression artérielle, on cherche à apprécier soit l'éjection cardiaque, soit les caractéristiques de l'arbre artériel, soit enfin les maladies chroniques liées à une pression excessive.

Éjection cardiaque

Si les propriétés physiques de l'arbre artériel sont constantes (ce qui peut être admis d'une systole à l'autre), toute variation de l'éjection cardiaque (volume et fréquence) entraîne une variation du pic *maxima* par rapport à la base *minima* de la pression artérielle.

Si l'on se contente d'un modèle grossier, on peut évaluer qualitativement cette différence par la *variabilité du pouls*. Ces variations, qui ont fait l'objet d'une abondante littérature classique, ont un intérêt qui ne se dément pas en clinique : pouls paradoxal de la tamponnade, pouls dicrote de l'insuffisance cardiaque, pouls bondissant de l'insuffisance aortique, pouls pincé du choc, etc.

Si l'on est plus exigeant, le calcul de la *pression artérielle différentielle* = pression *maxima* − *minima* permet de quantifier cette variation. Elle peut être calculée sur les données d'un sphygmomanomètre ou sur les données d'un cathétérisme. Ce calcul permet d'aller plus loin que la séméiologie du pouls. Par exemple, la variation de la pression différentielle en fonction de la respiration permet d'apprécier le niveau de remplissage des cavités cardiaques [5, 6].

Si l'on envisage une représentation plus fine, on peut quantifier l'éjection cardiaque par la valeur de l'aire sous la courbe pression-temps au-dessus d'une ligne de référence égale à la pression diastolique. Bien que des outils de *monitoring* non invasifs aient été développés à cet effet [7], un cathéter relié à un transducteur de pression et à un intégrateur est souvent nécessaire. Cette méthode est à la base d'outils récents de *monitoring* semi-continu du débit cardiaque [8–10].

Caractéristiques physiques de l'arbre artériel

Elles déterminent notamment la postcharge du ventricule gauche, le couplage ventriculo-artériel et la perfusion tissulaire. La description des caractéristiques spécifiques de l'arbre artériel n'est pas simple et nécessite le choix d'un modèle théorique qui a été calqué sur le modèle d'un circuit électrique. Ce modèle nous permet de considérer le cœur comme élément actif générateur de débit (q) et le réseau artériel comme une suite d'éléments passifs dotés de propriétés caractéristiques entraînant une réponse du circuit sous forme de pression (P).

Si l'on se contente du modèle simple d'un circuit à débit continu, la loi d'Ohm appliquée au système circulatoire conduit à caractériser le circuit par une simple *composante résistive* : résistance = $\Delta P/q$. La réponse du circuit à un débit cardiaque moyen est donc une *pression artérielle moyenne*. Ce calcul de la pression artérielle moyenne dans le temps n'a de sens que pour ce modèle. Elle s'exprime en Ohms dans le système MKSA et en dynes/s.cm^{-5} en médecine. Un oscillomètre automatique effectuant ce calcul ou mieux un transducteur de pression avec un intégrateur relié à un cathéter artériel pourront alors permettre d'évaluer cette pression artérielle moyenne avec une précision suffisante.

Si l'on prend en considération la nature pulsatile du flux, la réponse est également de nature pulsatile et le circuit est nécessairement caractérisé par une impédance (perte d'énergie d'un phénomène ondulatoire dans un système). L'onde de pression artérielle et l'onde de flux sont l'une et l'autre un mouvement ondulatoire complexe, qui peut se décomposer suivant la méthode de Fourier en une sinusoïde fondamentale de fréquence égale à la fréquence cardiaque F et en une somme d'harmoniques de fréquence F/2, F/3, …, F/n, qui se propagent avec des vitesses différentes, variables de surcroît en fonction de la fréquence cardiaque. Dans ces conditions, en un point donné, plusieurs phénomènes ondulatoires de pression et de flux interagissent en fonction de leur phase. On peut imaginer un point où l'onde de flux passe par un minimum au moment où l'onde de pression passe par un maximum, ce qui correspondrait donc à une résistance très élevée. Inversement, la résistance serait très basse en cas de flux maximum et d'onde de pression minimum. L'impédance n'est donc pas une grandeur mais une caractéristique qui représente cette « résistance variable » en fonction de la phase entre les ondes de flux et les ondes de pression et en fonction de la fréquence. Elle se décompose en une partie réelle : la *résistance*, à laquelle s'ajoute une partie imaginaire, la *réactance* dépendante du temps (t). On parle de partie imaginaire en raison du fait que l'impédance ne peut s'exprimer que par un nombre complexe (avec donc une partie réelle et une partie imaginaire *i*). La réactance se décompose elle-même en une *compliance* (capacitance en électricité) = $(q.dt)/\Delta P$ lorsqu'elle induit un retard de l'onde de pression sur l'onde de débit et une *inertance* = $\Delta P/\Delta(q/dt)$ (inductance en électricité) dans le cas contraire. En termes plus pratiques, la compliance représente la perte de charge due à la variation de volume du système artériel, et l'inertance la perte de charge due à l'accélération du flux. Si l'on isole la diastole, le flux n'est plus accéléré et la composante inertielle devient négligeable, donnant la possibilité de représenter la pression diastolique à chaque instant (t) plus simplement par une courbe exponentielle décroissante dont la valeur d'origine est la pression en fin de systole : $Pd = Ps.exp^{-t/\tau}$ et la constante de temps τ est égale au produit résistance par compliance. L'impédance est dite « *caractéristique* » lorsque l'on ne tient pas compte de l'onde réfléchie. Cependant, l'impédance caractéristique est difficilement appréciable. En pratique, on ne peut éliminer l'onde réfléchie et on calcule l'*impédance d'entrée* du système à un point donné. Pour éviter l'utilisation des nombres complexes, on peut également représenter l'impédance graphiquement par son spectre (Fig. 95.2). Pour s'inscrire dans ce modèle, la variation de pression artérielle doit être mesurée par un capteur de pression *in situ* haute fidélité. Cette méthode n'a donc de sens que pour évaluer les caractéristiques artérielles dans le domaine fréquentiel.

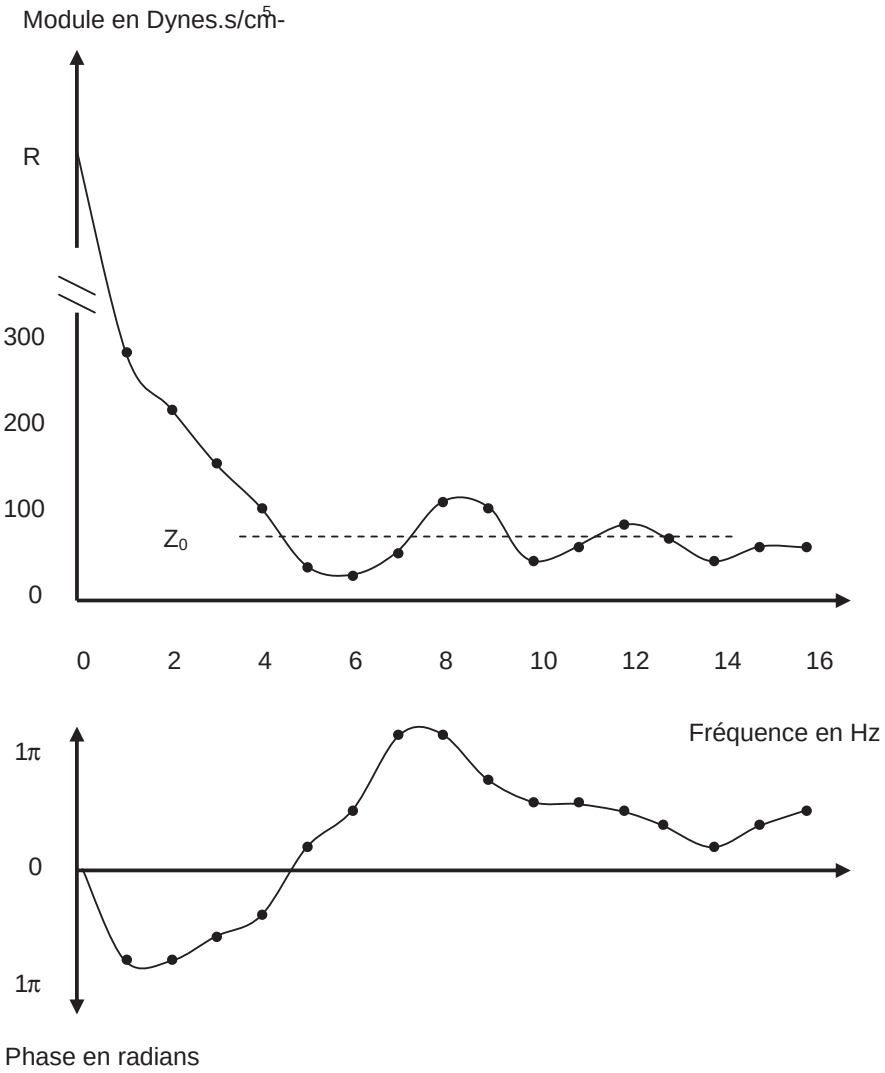


FIG. 95.2 L'impédance peut être représentée graphiquement par la superposition de 2 courbes.
Pour chaque courbe, l'axe des abscisses représente la fréquence (en Hz) découlant d'une transformation de Fourier avec donc une onde fondamentale et ses différentes harmoniques. Dans cet exemple, 16 harmoniques sont figurées. La fréquence cardiaque = 60/min et donc l'onde fondamentale = 1 Hz. L'impédance totale est obtenue par addition de toutes les harmoniques.
La courbe du haut représente le module d'amplitude de l'impédance qui est le rapport pression/flux pour chaque fréquence. Pour une fréquence nulle (flux continu), ce rapport est égal à la résistance (R). Plus la fréquence augmente, plus ce rapport diminue. En l'absence de réflexion d'onde, ce rapport pression/flux est égal à l'impédance caractéristique (Z_0). L'onde de flux réfléchie se retranchant à l'onde incidente et l'onde de pression s'ajoutant, on comprend que l'impédance d'entrée oscille autour de sa valeur caractéristique en fonction de l'onde réfléchie. L'amplitude des oscillations traduit l'importance de l'onde réfléchie.
La courbe du bas représente le déphasage entre l'onde de flux et l'onde de pression pour diverses fréquences. En cas de phase négative, l'onde de flux est en avance sur l'onde de pression et la perte de charge dans le circuit est principalement due à la compliance. En cas de phase positive, l'onde de pression est en avance sur le flux et la perte de charge dans le circuit est principalement due à l'inertance.

Si l'on envisage une représentation encore plus élaborée de l'arbre artériel, il faut ajouter une composante viscoélastique en série avec l'élastance, car les artères comme tous les tissus n'ont pas une élasticité parfaite (il existe une hystérésis dans la courbe pression-volume). Il faut également imaginer les relations ci-dessus non pas moyennées sur un segment d'artère (*modèle à constantes localisées*) mais distribués sur chaque point d'un espace artériel géométriquement modélisé (*modèle à constantes distribuées*), lui-même variable dans le

temps en fonction de divers *stimuli* (système sympathique, hormones, respiration, mouvements, etc.). On obtient alors un système d'équations aux dérivées partielles non linéaires, dont la résolution est à la limite de la capacité des ordinateurs les plus puissants. On est ici dans un domaine purement virtuel qui pourrait permettre un jour de « connaître » la pression artérielle en différents endroits sans avoir à la mesurer directement, simplement par modélisation [11–14].

Relations entre pression artérielle excessive et maladies chroniques

Enfin, la pression artérielle est aussi évaluée pour sa relation avec des maladies chroniques comme l'athérome, l'hypertrophie ventriculaire gauche et l'insuffisance rénale, la rétinopathie hypertensive, etc. Dans ce cas, le modèle théorique n'est pas toujours très élaboré et se limite à la connaissance d'un lien statistique entre la valeur de la pression artérielle et le risque considéré. Dans le cas de l'athérome, si l'on prend comme modèle théorique une régression logistique comme celle issue de l'étude de Framingham [15] ou d'une autre population déterminée [16], la simple valeur de la pression artérielle mesurée au brassard dans les conditions classiquement recommandées suffira à mesurer l'accroissement du risque. Si le modèle choisi est la modification du rythme nycthéméral de la tension artérielle, la méthode de choix sera la mesure ambulatoire continue de la tension artérielle (MAPA) et le calcul d'un certain nombre d'indices décrivant la courbe de pression artérielle dans le temps : *variabilité tensionnelle, moyenne diurne, moyenne nocturne, valeur pic, valeur vallée, rapport pic/vallée* [17].

Modèle physiopathologique

Une pathologie est identifiée à partir de constatations anormales. En ce qui concerne la pression artérielle, la modélisation pathologique est souvent triviale, identifiée par une valeur trop haute ou trop basse. Cependant, chaque variable définie au paragraphe précédent et explorant la pression artérielle renvoie à un modèle spécifique qui peut être altéré par un processus pathologique. On détermine conventionnellement une plage « normale », et des plages « pathologiques » aux bornes. En réalité, la distribution de ces valeurs dans la population (englobant sujets sains et malades) est souvent continue (courbe de Gauss, loi de Poisson, etc.) et la segmentation conventionnelle en trois plages entraîne toujours une perte d'information, même si les critères diagnostiques sont soigneusement sélectionnés en fonction de leur sensibilité et de leur spécificité.

La définition de l'hypertension artérielle illustre bien le lien entre seuil pathologique, modèle physiologique et méthode de mesure. La limite classique pour l'hypertension (160/95 mmHg prise au sphygmomanomètre) n'avait pas de véritable pertinence physiopathologique. Si l'on parle du risque lié à la maladie hypertensive, il existe pratiquement toujours une relation linéaire ou curvilinéaire entre la valeur de pression artérielle et le risque sans véritable point d'inflexion situé aux alentours de cette valeur conventionnelle [18, 19]. Si l'on prend comme seuil de l'hypertension la valeur qui double le risque [20], les cofacteurs prennent alors une grande importance et la valeur seuil est spécifique de chaque individu. On est donc conduit à rechercher et à utiliser un modèle de régression logistique approprié au patient. Ceci a conduit à diminuer la valeur acceptable de pression artérielle pour différentes populations de patients [21]. On peut également prendre comme définition la disparition de la baisse physiologique de pression artérielle nocturne qui est fortement corrélée aux atteintes d'organes [22], requérant donc une ou plusieurs mesures ambulatoires de la pression artérielle. Ici encore, la présence de cofacteurs est déterminante.

En dehors des extrêmes, la valeur d'un indice de pression n'a qu'une signification pathologique limitée. C'est la plupart du temps une donnée qu'il faut interpréter avec d'autres dans un cadre élargi associant plusieurs modèles.

Au total, choisir une procédure de mesure de la pression artérielle implique d'avoir répondu aux questions suivantes :

- **Quel est l'objectif ?** Celui-ci doit s'analyser en termes de pathologie dont on veut corriger les effets et non en termes de « normalisation » d'indices de pression.
- **Quel est le modèle théorique qui relie la pression artérielle et l'objectif ?** Les limites des modèles doivent être particulièrement bien connues.
- **Quelles sont les différentes méthodes possibles d'évaluation de la pression artérielle en fonction de 1 et 2 et quelles sont les limites des différentes méthodes** (précision, limites de validité, principales causes d'erreur) ?
- **Quel est le contexte ?** C'est-à-dire quelles sont les variables liées au praticien (connaissance des techniques, expérience pratique), au service (matériel et personnel disponible) et au malade (principaux accidents, facteurs de risque pour ces accidents) ?

Mesure invasive de la pression artérielle

En l'absence de valeur étalon comme en physique, la méthode de mesure dite de référence ne peut être basée que sur des considérations subjectives telles que l'accessibilité de la méthode et la confiance que les médecins ont dans le dispositif technologique qui effectue la mesure. La mesure non invasive de la pression artérielle est statistiquement bien corrélée à la pression invasive ; cependant, dépendante du flux, elle est sensible aux variations de la vasomotricité, ce qui en fait une méthode *a priori* inappropriée aux instabilités circulatoires. En réanimation, la méthode de référence pour la mesure de la pression artérielle en un point déterminé du système artériel est donc une mesure invasive. Cependant, aucune méthode n'est exempte d'erreurs potentielles.

La mesure invasive de la pression est un processus à 5 composants :

1. un dispositif de recueil du signal qui nécessite un abord artériel et le cathétérisme de l'artère jusqu'au site choisi de mesure de la pression ;
2. la transduction (transformation du signal de pression en signal électrique) ;
3. le système de connexion entre le patient et le transducteur ;
4. le signal délivré par le patient ;
5. le traitement du signal qui comporte l'amplification, le filtrage, l'affichage, l'impression souvent associés à des facilités de calcul et de stockage.

Abord artériel et cathétérisme

Le principe consiste à introduire un cathéter dans l'artère par la méthode décrite par Seldinger qui comporte une ponction à l'aiguille creuse dans le vaisseau, l'introduction dans cette aiguille d'un guide métallique souple avec une extrémité non traumatisante en J, le montage sur ce guide d'un cathéter après retrait de l'aiguille, et enfin le retrait du guide métallique, laissant le cathéter en place. On peut alors positionner le cathéter sous amplificateur de brillance au site exact où l'on veut mesurer la pression artérielle. Souvent, et notamment en réanimation, on se contente de mesurer la pression artérielle au site de ponction par la mise en place d'une simple canule. Cette méthode de mise en place est facile, mais requiert une technique parfaite ; en particulier, le cathéter ne doit être monté que si le guide métallique a pu être introduit sans aucune difficulté. La moindre résistance traduit une faute technique qui ne doit pas être aggravée : occlusion de l'artère, erreur de localisation, transfixion de l'artère ou angulation du guide métallique. Tout cathétérisme artériel comporte un certain nombre de risques : plaie de l'artère, communication artérioveineuse, *stripping* de l'*intima*, thrombose, embolie gazeuse dont les conséquences ont été étudiées [23, 24]. L'incidence d'une ischémie d'aval serait aux environs de 4 %, celle d'une hémorragie à 2 %. En revanche, le risque infectieux est moindre que pour le cathétérisme veineux, mais il n'est pas nul (0,5 %) et requiert les mêmes précautions d'asepsie.

De nombreux abords artériels sont possibles ; cependant, on recherche toujours l'abord le moins risqué en fonction du contexte en se posant les questions suivantes :

- existe-t-il une contre-indication d'ordre général à la ponction artérielle : trouble de la coagulation, fibrinolyse prévisible, agitation incontrôlable du patient, inexpérience du personnel soignant ?
- en cas de thrombose, existe-t-il une circulation collatérale suffisante ? Pour répondre à cette question, on ne se bornera pas au modèle anatomique, mais aux capacités fonctionnelles du patient en fonction de son état artériel (athérome, maladie systémique artérielle, etc.) et en s'aidant d'examens complémentaires (Doppler) ;
- en cas d'hémorragie, la mise en évidence et la compression seraient-elles aisées ? Là encore, il faut tenir compte du patient, d'une éventuelle obésité, d'un foyer douloureux, d'un site infecté, de troubles de la coagulation, etc. ;
- la manipulation sera-t-elle aisée pour le personnel soignant et confortable pour le patient et ne fera-t-elle pas courir de risque de déconnexion, de colonisation ?
- le site retenu est-il indemne de lésions : prothèse, athérome, anévrismes, fistules artérioveineuses, lésions cutanées diverses ?

Si l'abord artériel doit être maintenu en place, une grande attention doit être portée à sa maintenance. En plus des recommandations d'asepsie communes à tous les cathéters, un cathéter artériel doit être attaché à la peau pour éviter toute exclusion intempestive. Un robinet permettant les injections et les prélèvements sera disposé entre la canule et la tubulure. La tubulure doit être fixée sans possibilité de tension sur la canule. Un dispositif sécurisé doit assurer la perfusion continue sous pression de la canule. Toute manipulation doit se faire de manière aseptique en évitant soigneusement l'injection d'air et en évitant plus généralement toute injection. Une bonne habitude à prendre à cet égard consiste à toujours commencer une injection par une légère aspiration, la seringue en position verticale permettant de vérifier la perméabilité et de piéger

d'éventuelles bulles d'air. L'injection douce se fait alors la seringue verticale sans aller au bout de l'injection pour ne pas réinjecter l'air qui surnage.

L'artère radiale est fréquemment choisie. Elle a comme avantage d'être immédiatement sous-cutanée, facile à ponctionner et à comprimer en cas de saignement, habituellement sans risque d'ischémie en aval. Le risque de lésion nerveuse est faible ; en revanche, en cas de choc, elle peut être difficile à localiser. De plus, un spasme peut la rendre introuvable après une injection de xylocaïne ou après un premier échec de ponction. Si un léger échauffement cutané par frottement ne permet pas de lever le spasme, il vaut mieux alors renoncer quelques minutes plutôt que tenter une vaine recherche à l'aveugle qui ne peut qu'accroître les risques. La complication majeure de la ponction radiale est l'ischémie de la main en cas d'occlusion de l'artère radiale non compensée par l'artère cubitale. Normalement, il existe trois anastomoses entre l'artère radiale et l'artère cubitale, donc une seule suffit à assurer la suppléance, mais il existe un petit nombre d'individus pour lesquels ces anastomoses sont absentes ou non fonctionnelles, entraînant un risque d'ischémie grave totale ou partielle de la main peu accessible à la chirurgie de revascularisation compte tenu de la taille des vaisseaux en question. Il est donc absolument nécessaire de vérifier l'intégrité de l'arcade palmaire par un Doppler artériel.

Le test d'Allen consiste en une compression manuelle de l'artère cubitale et de l'artère radiale au poignet, jusqu'à entraîner une pâleur de la main. Lors de la décompression de l'artère cubitale uniquement, le temps de recoloration de la main doit être inférieur à 8 secondes si l'arcade palmaire est fonctionnelle. Cependant, le test d'Allen est entaché de 15 % de faux positifs et d'autant de faux négatifs. Compte tenu du risque encouru, il ne saurait se substituer au Doppler.

L'artère cubitale a les mêmes avantages et inconvénients que l'artère radiale. Elle est cependant plus profonde et plus difficile à aborder.

L'artère brachiale n'est pas un abord recommandé si une alternative est possible. Les conséquences d'une occlusion sont habituellement graves. De plus, le risque de lésion nerveuse est plus grand et l'abord est plus difficile que l'artère radiale. On la trouve quelques centimètres au-dessus du coude sur la face interne du bras, le long du bord interne du biceps (gouttière bicipitale).

L'artère axillaire reste généralement localisable au fond du creux axillaire lorsque les pouls plus distaux sont abolis. En raison d'anastomoses nombreuses, le risque d'ischémie est faible, mais le risque de ponction nerveuse élevé. Par ailleurs, l'abord est difficile et le maintien est peu confortable pour le patient. En cas de faute technique (purge rapide), le risque de reflux et d'embolie cérébrale devient possible. Le risque de colonisation bactérienne serait aussi plus grand.

L'artère fémorale est l'alternative habituellement retenue lorsque l'abord radial n'est pas possible. Elle peut être palpée, même en cas d'hypotension grave. L'abord est techniquement facile, même dans des conditions d'urgence, sauf en cas de grande obésité. Le risque ischémique est faible et habituellement accessible à une chirurgie de revascularisation en cas d'accident. En revanche, le risque de ponction nerveuse est élevé et les accidents hémorragiques peuvent être dramatiques, non tant par leur débit que par leur méconnaissance. En effet, un hématome important peut se constituer à bas bruit dans la cuisse, le rétropéritoine ou même dans le péritoine, responsable de diagnostic tardif surtout chez le sujet obèse. Le risque de fistule artérioveineuse est élevé, la perforation intestinale possible et des embolies distales de cholestérol ont été rapportées, en particulier en cas de montée rétrograde d'un cathéter le long de l'aorte. Le risque de colonisation bactérienne ne serait pas plus grand que pour l'abord radial [24].

L'artère dorsale du pied est d'un abord aisé lorsqu'elle est palpable, ce qui n'est pas toujours le cas. En effet, elle peut être absente ou variante anatomiquement ou non palpable en cas d'hypotension ou d'artérite évoluée des membres inférieurs. Elle est cependant d'accès facile, comporte un minimum de risque et est habituellement bien tolérée par le patient.

Transduction

La transduction est la conversion d'un signal (ici, une pression) en un autre signal (ici, un signal électrique). Cette opération est assurée par un transducteur dont il existe plusieurs types. Les transducteurs de type jauges sont les plus couramment utilisés en réanimation et établissent une différence de pression entre un point et l'atmosphère. Ils nécessitent donc une ouverture atmosphérique. Les transducteurs différentiels produisent une variation de courant proportionnelle à une variation de pression à partir de deux points. Ils sont inadaptés à une mesure de pression rapportée à la pression atmosphérique telle qu'on la souhaite en réanimation. Les transducteurs absolus mesurent la pression par rapport à une chambre hermétique calibrée.

Les propriétés recherchées des transducteurs sont les suivantes :

- *stabilité dans le temps* : une même pression et une même variation de pression correspondent à un même courant (ligne de base) et une même variation de courant (gain) en fonction du temps ;

- *linéarité* : un doublement du signal de pression correspond à un doublement du signal électrique ;
- *bande passante* : cette propriété correspond à l'aptitude du transducteur à reproduire la variation de pression en fonction de la fréquence de cette variation. Elle s'analyse en termes de distorsion d'amplitude (la valeur maximale et/ou minimale de la pression est altérée) et de distorsion de phase (le signal de variation de pression est décalé dans le temps). Ces distorsions peuvent être négligeables pour une plage de fréquence qui correspond à la bande passante (qui s'exprime donc en Hz) et inacceptables pour toute fréquence plus haute ou plus basse ;
- *hystérésis faible* : une variation de pression doit entraîner la même variation de courant, quel que soit le sens de cette variation ;
- *insensibilité aux bruits de fond* : chez un patient, l'appareillage extérieur et l'activité musculaire entraînent des signaux de pression et des signaux électriques qui peuvent perturber la qualité du signal de pression artérielle. Cette perturbation est analysée par le rapport signal/bruit qui doit être le plus grand possible.

Système de connexion entre le patient et le transducteur

Les propriétés du transducteur dans l'absolu n'ont que peu d'intérêt s'il n'est pas connecté au patient. Dans le cas des microtransducteurs haute fidélité situés sur le cathéter, la transduction se fait directement en intravasculaire au site choisi, la connexion est réduite au maximum, c'est-à-dire à la membrane du transducteur. Cependant, le prix de ces transducteurs et la législation sur l'usage unique les font réserver à des protocoles ou à des études expérimentales. La méthode de mesure invasive habituelle de la pression artérielle fait appel à un transducteur externe. L'ensemble du dispositif de connexion comprend donc : le cathéter lui-même, la connexion entre le cathéter et la tubulure, la tubulure, la connexion entre la tubulure et le transducteur, la membrane du transducteur. À cet ensemble sont souvent adjoints un ou deux robinets et un dispositif de rinçage (*flush*). Ce dispositif est une source d'erreur dont l'analyse fait appel aux notions suivantes :

- *la fréquence naturelle ou fréquence de résonance* : de la même manière que l'onde de pression à la sortie du cœur parcourt les conduits artériels et se réfléchit sur les ruptures de continuité, l'onde incidente de pression enregistrée par l'extrémité du cathéter parcourt le dispositif de connexion et se réfléchit sur la membrane du transducteur, donnant une onde réfléchie dont la fréquence dépend de la compliance de la tubulure, de son rayon, de sa longueur et de la densité du fluide conducteur. On peut définir ainsi pour chaque tubulure une fréquence naturelle : $Fn = 1/2\pi\ (\pi r^2/C\ \varrho\ L)^{1/2}$ avec C = compliance de la tubulure, r son rayon, L sa longueur et ϱ la densité du fluide ;
- *la résonance* : on a vu que l'onde de pression artérielle est un mouvement ondulatoire complexe qui peut se décomposer en une onde fondamentale et 6 à 10 harmoniques. La valeur de la pression artérielle transmise au transducteur peut être grandement augmentée lorsque la fréquence de l'onde fondamentale ou de l'une des harmoniques importantes est proche de la fréquence naturelle du dispositif de connexion. Il s'établit alors un phénomène de résonance : sommation récurrente de l'onde incidente et de l'onde réfléchie qui peut entraîner théoriquement un accroissement infini de la pression. Le phénomène de résonance est mesuré par le rapport d'amplitude du signal de sortie sur le signal d'entrée ;
- *l'amortissement et le décalage du signal* : la propagation de l'onde de pression dans le dispositif de connexion aboutit à un délai entre la pression réelle et la pression enregistrée par le transducteur ainsi qu'à un amortissement en raison de forces de friction, de la déformation des conduits et de la résistance aux déplacements du fluide (même si ce déplacement est infime). Le coefficient d'amortissement ζ (zêta) est égal à : $4\ \mu/r^3\ (C\ \varrho\ L/\pi)^{1/2}$ avec μ = viscosité du fluide. On s'aperçoit que les variables qui concourent à cet amortissement sont pour l'essentiel les mêmes que celles qui déterminent la fréquence de résonance naturelle. Cependant, Fn et ζ varient en sens inverse suivant des courbes non linéaires (polynomiales). Une tubulure rigide, large et courte aura une fréquence naturelle élevée mais un coefficient d'amortissement bas et *vice versa* ;
- *la fréquence naturelle amortie* : il s'agit d'une grandeur théorique que l'on peut calculer pour une tubulure idéale, mais qui est difficilement accessible pour un système de connexion complet avec toutes ses composantes. Il n'est alors possible de mesurer que la fréquence naturelle amortie. Un moyen simple a été proposé pour évaluer au lit du malade la fréquence naturelle et le coefficient d'amortissement de l'ensemble d'un dispositif de connexion à partir de l'analyse des oscillations suivant un *flush* rapide (Fig. 95.3).

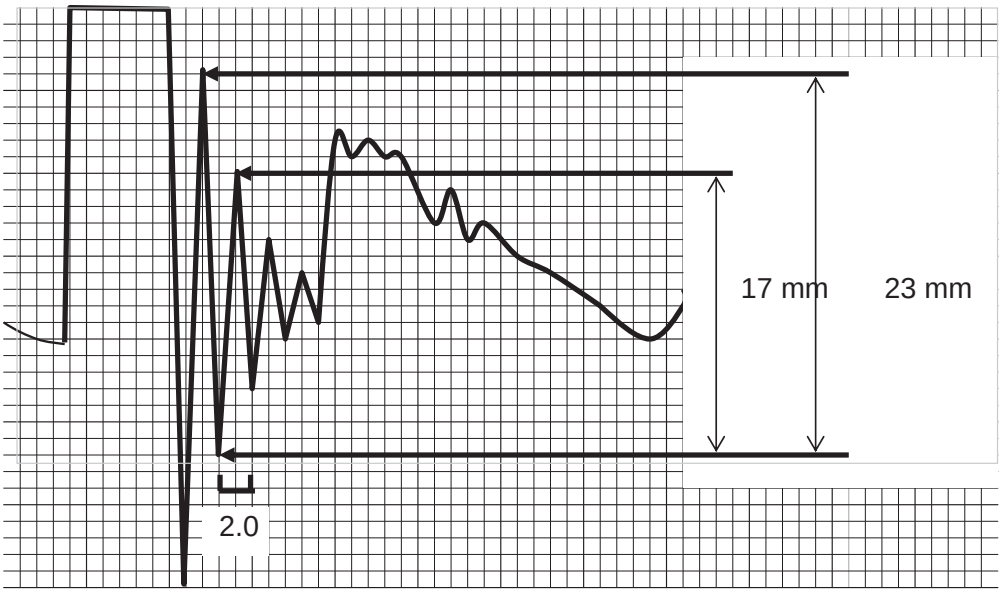


FIG. 95.3 Évaluation de la fréquence naturelle et du coefficient d'amortissement du dispositif de connexion.
La fréquence naturelle est évaluée par la mesure d'un cycle d'oscillations immédiatement après un *flush* rapide. En connaissant la vitesse du déroulement papier (ici 25 mm/s), on peut mesurer la fréquence des oscillations en divisant la vitesse par la distance séparant deux pics d'oscillation. La fréquence naturelle représentée ici est de 25/2 = 12,5 Hz. On peut également calculer le rapport d'amplitude (RA) entre deux oscillations successives : ici 17/23 = 0,74. Le coefficient d'amortissement se détermine par report sur une table ou par la formule : $\ln RA/[\pi^2 + (\ln RA)^{-2}]^{1/2}$ (d'après Gardner [25]).

Un dispositif de raccordement doit répondre à des critères de facilité d'utilisation. Dans ces conditions, il faut établir un compromis entre facilité d'usage et propriétés de transmission des pressions. Les matériaux disponibles, les longueurs et les calibres habituellement nécessaires imposent des systèmes de connexion dont la fréquence naturelle peut être proche de la fréquence cardiaque du patient. Dans ces conditions, le phénomène de résonance est inéluctable et un amortissement peut être utile pour en limiter les effets (Fig. 95.4). Un bon compromis permet d'aboutir à un signal de sortie par rapport au signal d'entrée = 1 ± 0,15 pour une plage de fréquences de l'onde incidente englobant les extrêmes de la fréquence cardiaque habituellement rencontrée en clinique. Dans ces conditions, le dispositif de connexion n'altère pas de manière significative la qualité du signal. Par ailleurs, on a pu montrer que l'ensemble des phénomènes dus au dispositif de connexion pouvait être modélisé de manière satisfaisante. Ainsi, des calculs correctifs peuvent être appliqués, aboutissant à reproduire le signal original avec une grande fidélité [26].

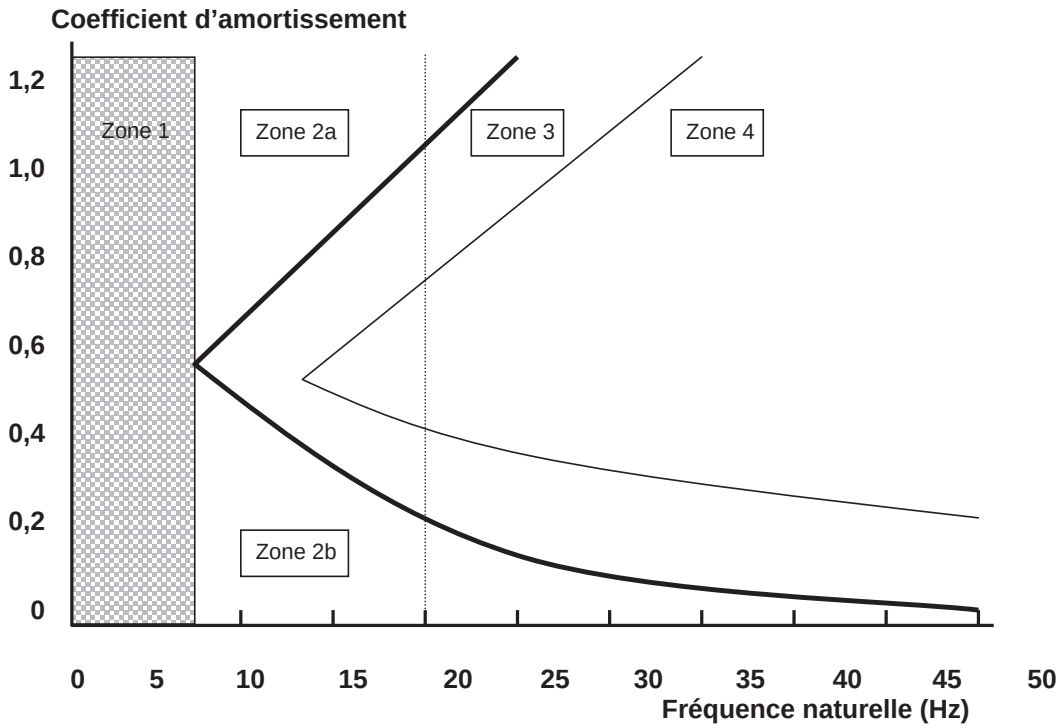


FIG. 95.4 **Représentation schématique des différentes combinaisons entre la fréquence naturelle et le coefficient d'amortissement.**

Une fréquence naturelle inférieure à 7 Hz est inappropriée à l'usage clinique (zone 1). Pour être raisonnablement à l'abri d'un phénomène de résonance, la fréquence naturelle amortie du système de connexion devrait être 10 fois supérieure à la fréquence cardiaque (> 20 Hz), ce qui est à la limite des produits dont on dispose. Aux alentours de 20 Hz, la zone de réponse dynamique optimale (zone 4) est étroite et requiert un coefficient d'amortissement entre 0,4 et 0,7. La zone de réponse adéquate (zone 3) est plus large avec un coefficient d'amortissement pouvant aller de 0,2 à 1. Au-dessus, le système est suramorti (zone 2a) ; en dessous, il est sous-amorti (zone 2b). Les plages d'amortissement acceptables en clinique sont réduites en dessous de 20 Hz, augmentées au-dessus (reconstruit d'après Gardner [25]).

La plupart des constructeurs de transducteur prennent soin de faire en sorte que leur matériel et ses connexions répondent à ces exigences de compromis. Cependant, des microbulles introduites dans la colonne de liquide emplissant la tubulure (notamment venant des dispositifs de *flush*) peuvent entraîner un amortissement excessif, ainsi que les dépôts de fibrine et les microthrombi. Par ailleurs, en cas de panachage de matériel, d'adjonction de matériel intempestif (robinets, double tubulure, etc.), on peut également altérer les propriétés du système et obtenir des profils de courbes caractéristiques qu'il est facile de reconnaître.

Un suramortissement se traduit par une élimination des harmoniques. La courbe de pression tend à prendre la forme d'une sinusoïde unique. La valeur de la pression *maxima* est sous-évaluée et la valeur *minima* surévaluée. Un suramortissement doit faire rechercher avant tout une bulle ou une occlusion partielle du dispositif de connexion. Un *flush* rapide ne suffit pas toujours à les éliminer, il faut alors soigneusement contrôler l'ensemble du dispositif de connexion, particulièrement aux sites de rupture de continuité.

Un sous-amortissement se traduit par une amplification de certaines harmoniques et donc par la présence d'oscillations qui rendent difficile l'appréciation de la valeur de pression à un instant donné. Un sous-amortissement est susceptible de survenir lorsque la fréquence cardiaque devient élevée, rapprochant certaines harmoniques de la fréquence de résonance. Après vérification du dispositif de connexion, notamment la rigidité du raccord, il peut être utile d'utiliser le filtrage électronique du moniteur (*cf.* paragraphe « Traitement du signal ») pour atténuer la résonance des harmoniques les plus hautes. L'insertion d'une microbulle qui « lisse » la courbe sous-amortie doit être évitée si l'on attend des valeurs précises de pression.

Le patient délivre le signal d'entrée du système. On a décrit précédemment la courbe de pression artérielle type. Cependant, la mesure des valeurs de chaque point de cette courbe dépend de deux autres considérations.

- *La valeur zéro prise en référence.*

Conventionnellement, le zéro correspond à la pression atmosphérique. Lorsque le transducteur est une jauge miniature placée sur le cathéter en position intravasculaire, le zéro se fait lors de la mise en place en plaçant la pointe du cathéter contenant le transducteur dans un récipient sous quelques millimètres de sérum physiologique. Le zéro est fixé une fois pour toutes lors de la mise en place. Cette contrainte pose le problème essentiel de la stabilité de la transduction. Celle-ci est souvent acceptable pour une courte période de temps, mais une dérive est inévitable après plusieurs jours et nécessite alors un second cathétérisme de calibrage. Après mise en place intravasculaire du transducteur, la pression mesurée est une valeur absolue établie par rapport à la référence externe. Cette valeur additionne la pression hydrostatique à la pression artérielle due à l'éjection du cœur. Ainsi, les zones déclives auront une pression plus élevée que les zones supérieures.

Lorsque le transducteur est une jauge reliée au patient par une colonne liquidienne, le poids de cette colonne s'ajoute ou se retranche à la pression artérielle transmise au transducteur selon que l'extrémité du cathéter ouverte dans la circulation est au-dessus ou au-dessous du plan de la membrane du transducteur. Il est donc nécessaire de fixer un niveau de référence pour établir une correspondance entre le zéro atmosphérique et le zéro de la colonne liquidienne. Ce point est conventionnellement le milieu du cœur que l'on assimile habituellement en position couchée à un niveau médio-axillaire. Le zéro se fait alors en positionnant la membrane du transducteur au même niveau que le cœur du patient. Lorsque l'ouverture atmosphérique se fait par l'intermédiaire d'une tubulure et d'un robinet, c'est le niveau d'ouverture de la tubulure à l'atmosphère qui devra être placé au niveau du cœur puisque cette colonne liquidienne pèse également sur la membrane. On a intérêt alors à solidariser le lit du patient avec le dispositif d'ouverture à l'air pour éviter les erreurs dues aux changements de position du lit. La valeur de pression artérielle que l'on mesure dans ces conditions est indépendante de la pression hydrostatique, car si l'extrémité du cathéter est placée en position déclive par rapport au cœur et donc au zéro de référence, la pression hydrostatique du sang est compensée par la dépression enregistrée par la colonne liquidienne qui relie le cathéter au transducteur. Il existe donc une différence dans les valeurs de pressions enregistrées *in situ* ou par un transducteur externe. Cependant, cette différence est modeste en position couchée, pour de gros vaisseaux situés sur un niveau proche de celui du cœur.

- *La position du cathéter par rapport au flux sanguin*.

La loi de Bernoulli établit que l'énergie totale d'un liquide par unité de volume est constante et égale à la somme de l'énergie potentielle et de l'énergie cinétique (si l'on néglige les frottements) : Et = Ep + Ec = constante. Cependant, une forme d'énergie peut être convertie en une autre. Ainsi, si la lumière du cathéter se trouve orientée face au flux sanguin, l'énergie cinétique du flux sanguin stoppé sur le cathéter sera transformée en pression et c'est donc l'énergie totale du flux sanguin qui sera mesurée. Au contraire, si la lumière du cathéter est orientée vers la périphérie, l'énergie cinétique sera pour l'essentiel retranchée de la pression en ce point. La valeur de pression mesurée est donc la plus juste lorsque la lumière du cathéter est positionnée perpendiculairement au flux sanguin. Ce phénomène, dont les conséquences sont habituellement faibles, peut être exagéré en cas de rétrécissement de l'artère entraînant une accélération de la vitesse et donc une forte composante énergétique sous forme cinétique. Il peut être accru également lorsque le diamètre du cathéter devient important par rapport au diamètre de l'artère, créant alors une résistance qui augmente artificiellement la pression artérielle d'amont.

Traitement du signal

Le signal électronique issu du transducteur est un microcourant électrique qu'il faut traiter pour le rendre lisible par l'utilisateur. Cette fonction est assurée par un moniteur connecté au transducteur. Elle comprend l'amplification, le filtrage, l'affichage d'une courbe sur un oscilloscope et d'une valeur par rapport au zéro de référence. Ces opérations sont le plus souvent effectuées par un ordinateur après une conversion analogique-digitale qui permet également l'intégration de la courbe pour la dérivation de la pression artérielle moyenne. Le risque d'erreur venant de ces opérations est réduit et les appareils actuellement commercialisés ne permettent pas d'avoir accès à un éventuel réglage de manière simple, à l'exception du filtrage. En général, il faut s'abstenir de filtrer le signal, sauf en cas de sous-amortissement manifeste et lorsque le contrôle soigneux du dispositif de connexion n'a pas montré d'anomalie à corriger. On commence alors par un filtrage des plus hautes fréquences qui altèrent le signal de pression systolique.

Le moniteur peut être couplé à une imprimante dans le but de reproduire l'onde de pression. Les imprimantes thermiques ou photographiques reproduisent avec une grande fidélité les données digitalisées. En revanche, les imprimantes à jet d'encre ont une bande passante plus réduite en raison de l'inertie du système en mouvement et sont source d'erreur. Elles tendent toutefois à disparaître.

Mesure non invasive de la pression artérielle

La mesure indirecte, non invasive, de la pression artérielle a pour avantage l'absence habituelle de complications liées à la mesure. En revanche, elle ne permet pas une mesure aussi fiable que la mesure directe lorsque celle-ci est effectuée avec toutes les précautions nécessaires. Cependant, au fur et à mesure que les modèles mathématiques de la circulation progressent, on peut, à partir d'un signal non invasif donné, soit recalculer une valeur plus fiable au même site ou bien recalculer la pression artérielle en un autre site par une fonction de transfert [5]. Il n'est pas douteux qu'un vaste champ de recherche et de progrès se situe à ce niveau.

Palpation

La mesure indirecte de la pression artérielle à l'aide d'un brassard, d'un manomètre et de la palpation du pouls correspond littéralement à la sphygmomanométrie et à la description *princeps* de Riva-Rocci. On mesure en fait la contre-pression nécessaire à l'occlusion de l'artère en négligeant la rigidité de la paroi artérielle. Le brassard est gonflé jusqu'à 30 mmHg au-dessus de la valeur permettant la disparition du pouls. En dégonflant lentement le brassard, la valeur notée lors de la réapparition du pouls correspond à la pression artérielle *maxima*. Il s'agit d'une méthode d'urgence, grossière, qui sous-estime de 25 % la valeur réelle de la pression artérielle [27]. Le débat sur la possibilité d'évaluer ou non la pression diastolique dans ces conditions apparaît hors de propos en réanimation.

Sphygmomanométrie couplée à l'auscultation

Cette méthode reste la méthode de référence de mesure indirecte de la pression artérielle. Un brassard adapté à la taille et à la corpulence du patient doit être soigneusement enroulé autour du bras, le bord inférieur à peu près 3 travers de doigt au-dessus du pli du coude. Le brassard doit avoir une longueur au moins égale à 140 % du tour de bras du patient ; à défaut, la compression de l'artère est inhomogène et la pression artérielle peut être surestimée. La tête du stéthoscope est alors placée sur le trajet de l'artère cubitale à la face antéro-interne du bras immédiatement sous le bord du brassard. Le brassard est gonflé rapidement, puis dégonflé lentement. On lit alors la valeur *maxima* et *minima* de pression sur un manomètre au fur et à mesure de la survenue des bruits de Korotkoff. Lorsqu'il s'agit d'un manomètre à colonne de mercure, il n'y a pas d'erreur de calibrage possible. En revanche, les autres manomètres doivent être calibrés une fois par an.

Si les membres supérieurs ne sont pas accessibles, la pression artérielle peut être prise aux membres inférieurs avec un dispositif de compression de taille adaptée. On peut ainsi comprimer la cuisse et ausculter le creux poplité (le patient est alors en décubitus ventral) ou comprimer le mollet et ausculter l'artère tibiale postérieure.

La pression artérielle peut être mesurée de manière satisfaisante en réanimation par cette méthode jusqu'à une valeur très basse de pression artérielle. Cependant, en cas d'hypotension, la corrélation entre la pression mesurée au sphygmomanomètre et la pression invasive devient moins bonne. Par ailleurs, en cas d'artère calcifiée, la force requise pour comprimer la paroi artérielle devient non négligeable, et l'on peut ainsi surestimer la pression artérielle de 30 mmHg. Ces deux limitations rendent inacceptable l'analyse de la pression artérielle au sphygmomanomètre en cas d'hypotension menaçant la vie.

Les bruits de Korotkoff permettent de décrire cinq phases auscultatoires lorsque, après l'occlusion de l'artère, le brassard est progressivement dégonflé. La phase 1 correspond à l'apparition de battements nets à l'auscultation, contemporains de la réapparition d'un pouls d'aval à la palpation. La valeur lue sur le manomètre correspond à la valeur du pic de pression systolique. Si l'on dégonfle encore un peu le brassard, un murmure doux apparaît correspondant au flux sanguin qui passe dans l'artère qui s'entrouvre (phase 2). Le murmure s'amplifie (phase 3) au fur et à mesure que le flux augmente dans l'artère. Les battements s'assourdissent brutalement en phase 4, lorsque l'artère est presque décomprimée, et c'est la valeur lue sur le manomètre à ce moment qui est corrélée à la pression diastolique *minima* mesurée de manière invasive. La phase 5 correspond à l'abolition de tout bruit, 10 mmHg environ en dessous de la valeur de la phase 4. Cependant, en cas de régurgitation aortique ou de souffle d'origine vasculaire, la phase 5 peut être beaucoup plus basse et la confusion entre phases 4 et 5 pour déterminer la pression diastolique conduit à la sous-évaluer. En cas de diminution de la vitesse circulatoire dans le membre étudié, un silence auscultatoire peut survenir pendant les phases 2 et 3. Dans ces conditions, le risque serait de prendre comme *maxima* la première apparition des bruits et comme *minima* le moment de disparition de ce premier bruit. C'est pourquoi on recommande toujours de balayer une plage de pression nettement au-dessus et en dessous de la plage d'apparition des bruits de Korotkoff.

Oscillométrie

Ce principe est celui retenu par la plupart des outils de mesure automatique de la pression artérielle. Les bruits de Korotkoff correspondent à un mouvement ondulatoire audible créé par les perturbations du flux sanguin liées à l'occlusion et à la décompression de l'artère. Ce mouvement ondulatoire audible ne représente qu'une partie des perturbations créées. D'autres oscillations, qui ne sont pas dans une fréquence audible, sont transmises au brassard et leur analyse peut conduire à la détermination de la pression artérielle (Fig. 95.5) [28]. La pression *maxima* correspond à l'apparition des oscillations après dégonflement du brassard. Le moment déterminant la pression *minima* est plus controversé [28]. Historiquement, le moment des oscillations d'amplitude maximale était admis comme représentant la *minima*. Il est admis aujourd'hui que les amplitudes maximales correspondent plutôt à la valeur de pression artérielle moyenne. Les appareils commercialisés déterminent la pression diastolique à partir de sa relation avec la valeur systolique et la valeur moyenne. En général, le calcul est affiné par un algorithme décisionnel prenant en compte d'autres variables, comme la fréquence cardiaque, la pression différentielle, l'amplitude maximale des oscillations, etc., visant à diminuer l'erreur potentielle dans l'appréciation de la pression *minima*.

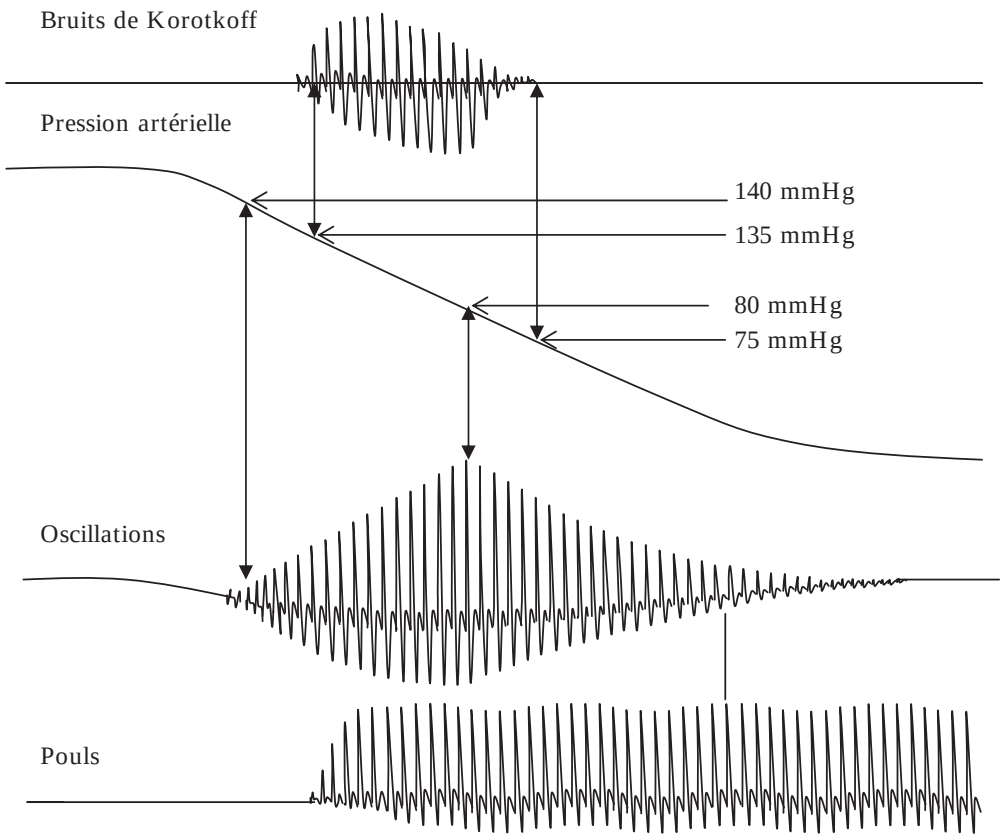


FIG. 95.5 **Schéma représentant la chronologie des événements perceptibles lors de la levée d'occlusion d'une artère (d'après Geddes [28]).**

La mesure indirecte de la pression artérielle par l'analyse des oscillations aboutit à des résultats satisfaisants comparés à la pression mesurée directement, sauf en cas de vasodilatation marquée où une différence de l'ordre de 10 mmHg a été notée, illustrant les limites de la détermination algorithmique [29]. Ainsi, en cas de choc septique ou au cours d'une anesthésie, la mesure indirecte par oscillométrie peut surestimer de 10 mmHg la pression artérielle au même site. L'arythmie ou les anomalies du pouls (pouls alternant, pouls paradoxal, pouls bifide, etc.) sont également une source d'imprécision dans la mesure où l'oscillomètre affiche la pression systolique la plus haute et la pression diastolique la plus basse au cours de cycles enregistrés pendant la déflation. Si la valeur précise de la pression artérielle peut être mise en défaut, la cinétique d'apparition des oscillations serait fidèlement corrélée à la variation de pression (dP/dt) et permettrait de disposer d'un indice fiable de variation aiguë de la contractilité [30].

L'analyse se fait au bout du doigt à l'aide d'un doigtier gonflable. Le principe consiste en l'émission d'un rayon infrarouge qui se réfléchit sur l'hémoglobine. La réflexion est donc proportionnelle à la quantité de sang présente dans le doigt, quantité qui normalement varie cycliquement avec le flux sanguin pulsatile. Le calibrage se fait automatiquement par l'émission de différentes quantités de rayon infrarouge. Ce signal permet le gonflement instantané du doigtier pour maintenir constant le volume du doigt. La valeur instantanée de la contre-pression dans le doigtier pour maintenir le volume constant trace une courbe qui suit la courbe de pression artérielle. Le principe de la photopléthysmographie permet l'analyse de la pression artérielle battement par battement et donc une surveillance véritablement continue. On a pu montrer que l'application d'une fonction de transfert permettait de recalculer la pression artérielle centrale à partir de ce signal [13]. Cependant, si la valeur mesurée par cette méthode est le plus souvent comparable à la valeur invasive [31], dans un nombre important de cas, la différence dépasse 10 mmHg et dans 5 % des cas dépasse 20 mmHg [32]. Ces constatations imposent donc une grande vigilance en réanimation, notamment en cas de choc.

Tonométrie

Le principe de la tonométrie est l'application d'un palpeur sur la paroi artérielle avec juste assez de force pour l'aplanir sur une petite partie de la circonférence sans l'occlure, de manière à ce qu'existe un parallélisme entre la membrane du palpeur et la paroi artérielle. Dans ces conditions, le rayon de courbure de l'artère à cet endroit est nul et la tension pariétale ($T = P \times r$) négligeable. La pression intra-artérielle se transmet donc directement au palpeur [33]. Un tel dispositif ne peut s'appliquer qu'à une artère superficielle comme l'artère carotide ou l'artère radiale. Cependant, on a pu montrer que le signal obtenu par tonométrie pouvait donner lieu à un traitement mathématique pour recalculer l'onde de pression aortique avec une précision acceptable [11]. La courbe de pression artérielle peut être reproduite avec une bonne précision dans la plupart des situations. Le calibrage pour mesurer la valeur de la pression se fait habituellement par oscillométrie. La corrélation entre les valeurs obtenues par tonométrie et par mesure invasive est statistiquement bonne ; cependant, la différence peut dépasser 20 mmHg dans certains cas du fait de l'addition des erreurs liées à la méthode et au calibrage par oscillations [34]. Sa simplicité peut en faire un outil de monitoring préhospitalier [35].

Surveillance continue de la pression artérielle

La surveillance continue de la pression artérielle est une préoccupation habituelle en réanimation. Ses avantages viennent de la possibilité de visualiser et d'analyser en permanence la morphologie des courbes, la valeur des différents points caractéristiques, le calcul des différentes variables utilisant la pression artérielle, et d'intégrer ces informations dans un raisonnement multiparamétrique incluant la clinique et les autres possibilités de monitorage, notamment l'électrocardiographie (ECG), la saturation artérielle en oxygène (SaO_2), le débit cardiaque, les pressions issues d'un cathétérisme droit, etc. Ces possibilités conduisent à une approche dynamique de la séméiologie dans laquelle les signes, la variation des signes et la variation des différentes combinaisons permettent une dimension supplémentaire dans la prise en charge du patient. Une telle démarche permet, non seulement une plus grande réactivité de l'équipe de réanimation face à une dégradation du patient, mais également la possibilité de vérifier plus rapidement l'intérêt d'un traitement ou les résultats d'un test. La complexité de l'analyse multiparamétrique est évidemment accrue, nécessitant un niveau plus élevé d'expertise [36, 37].

Le choix de l'outil approprié de surveillance de la pression artérielle dépend du patient.

En post-réanimation, ou dans le cas d'une surveillance générale sans risque circulatoire particulier, une surveillance continue n'est pas toujours nécessaire et une mesure semi-continue telle qu'elle peut être réalisée par la sphygmomanométrie ou par un oscillomètre automatique suffit. Les risques spécifiques à ces méthodes sont quasi nuls et la précision suffisante pour l'usage attendu.

En cas d'instabilité circulatoire avec ou sans utilisation de drogues vaso-actives, l'utilisation d'un oscillomètre automatique, même avec une mesure rapprochée de la pression artérielle, peut être insuffisante. La photopléthysmographie et la tonométrie offrent des possibilités de contrôle continu battement par battement qui arrivent à un niveau suffisant de fiabilité dans de nombreuses situations. Le risque de ces méthodes est également très bas en dehors du risque d'erreur qui peut dépasser 20 mmHg en cas de vasodilatation.

En cas de modification rapide de la vasomotricité, le cathétérisme artériel par une canule courte reste la méthode de référence, bien que la fiabilisation de la chaîne de mesure requière un nombre important de contrôles. Les éléments qui en font la méthode de référence sont la précision, le caractère continu, la visualisation réelle de la courbe de pression, la possibilité de mesure même en cas d'hypotension profonde.

Les risques iatrogènes (ischémie, hémorragie, infection) ne sont pas négligeables et imposent des mesures préventives et un contrôle strict. En revanche, le cathétérisme artériel permet un abord artériel intéressant pour une surveillance rapprochée des gaz du sang et du lactate. C'est souvent ce dernier avantage qui fait préférer la méthode pour les patients lourds.

Références

[1] Wong M. La médecine chinoise. In: Martigny M., Pecker A., Poulet J., Rullière R., Sournia J., eds. *Histoire de la Médecine, de la Pharmacie, de l'Art Dentaire et de l'Art Vétérinaire.* Paris: Albin Michel/ Laffont/Tchou; 1977:49–71.

[2] Leca A. La médecine égyptienne. In: Martigny M., Pecker A., Poulet J., Rullière R., Sournia J., eds. *Histoire de la Médecine, de la Pharmacie, de l'Art Dentaire et de l'Art Vétérinaire.* Paris: Albin Michel/ Laffont/Tchou; 1977:104–124.

[3] Sagawa K., Suga H., Shoukas A., et al. End systolic pressure volume ratio. *Am J Cardiol.* 1977;40:748–753.

[4] Perlini S., Solda P.L., Piepoli M., et al. Time course of pressure and flow in ascending aorta during ejection. *Int J Cardiol.* 1991;30(2):169–179.

[5] Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology.* 2005;103(2):419–428 quiz 49–5.

[6] Squara P., Dhainaut J.F., Schremmer B., et al. Decreased paradoxic pulse from increased venous return in severe asthma. *Chest.* 1990;97(2):377–383.

[7] O'Rourke M.F., Gallagher D.E. Pulse wave analysis. *J Hypertens Suppl.* 1996;14(5):S147–S157.

[8] Lu Z., Mukkamala R. Continuous cardiac output monitoring in humans by invasive and noninvasive peripheral blood pressure waveform analysis. *J Appl Physiol.* 2006;101(2):598–608.

[9] Kubitz J.C., Annecke T., Forkl S., et al. Validation of pulse contour derived stroke volume variation during modifications of cardiac afterload. *Br J Anaesth.* 2007;98(5):591–597.

[10] Gratz I., Kraidin J., Jacobi A.G., et al. Continuous noninvasive cardiac output as estimated from the pulse contour curve. *J Clin Monit.* 1992;8(1):20–27.

[11] Chen C.H., Nevo E., Fetics B., et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function [see comments]. *Circulation.* 1997;95(7):1827–1836.

[12] Diourté B., Siché J., Comparat V., et al. Modélisation de la pression artérielle par un modèle de type Windkessel. Influence des propriétés fonctionnelles artérielles. *Arch Mal Cœur Vaiss.* 1998;91:951–957.

[13] Karamanoglu M., Feneley M.P. On-line synthesis of the human ascending aortic pressure pulse from the finger pulse. *Hypertension.* 1997;30(6):1416–1424.

[14] Elstad M., Toska K., Walloe L. Model simulations of cardiovascular changes at the onset of moderate exercise in humans. *J Physiol.* 2002;543(Pt 2):719–728.

[15] Kannel W.B. Framingham study insights into hypertensive risk of cardiovascular disease. *Hypertens Res.* 1995;18(3):181–196.

[16] Ruidavets J.B., Cambou J.P., Esquirol Y., et al. Cardiovascular risk factors and shift work in men living in Haute-Garonne, France. *Arch Mal Cœur Vaiss.* 1998;91(8):957–962.

[17] Legras B. A software for comparing ambulatory blood pressure measurements (ABPM). *Arch Mal Cœur Vaiss.* 1998;91(8):975–978.

[18] Himmelmann A., Hedner T., Hansson L., et al. Isolated systolic hypertension : an important cardiovascular risk factor. *Blood Press.* 1998;7(4):197–207.

[19] Levy D., Anderson K.M., Savage D.D., et al. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy : prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1988;108(1):7–13.

[20] Kaplan N. *Clinical Hypertension.* 6th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994.

[21] Macfadyen R.J. The 2007 revised ESC/ESC Guidelines in the management of hypertension : clarifying individual patient care. *J Hum Hypertens.* 2007;21:757–761.

[22] Verdecchia P., Porcellati C., Schillaci G., et al. Ambulatory blood pressure : an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension.* 1994;34:793.

[23] Scheer B., Perel A., Pfeiffer U.J. Clinical review : complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care.* 2002;6(3):199–204.

[24] Frezza E.E., Mezghebe H. Indications and complications of arterial catheter use in surgical or medical intensive care units : analysis of 4932 patients. *Am Surg.* 1998;64(2):127–131.

[25] Gardner R. Direct blood pressure measurement-Dynamic response requirements. *Anesthesiology.* 1981;54:227–236.
[26] Lambermont B., Gerard P., Detry O., et al. Correction of pressure waveforms recorded by fluid-filled catheter recording systems : a new method using a transfer equation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42(6):717–720.
[27] Van Bergen F., Weatherhead D., Trolar A., et al. Comparision of direct and indirect method of measuring arterial blood pressure. *Circulation.* 1954;10:481–491.
[28] Geddes L. *Cardiovascular devices and their applications.* New York: Whiley; 1984.
[29] Hynson J., Sessler D., Moayeri A., et al. Thermoregulatory and anesthesis-induced alterations in the différences among femoral, radial and oscillometric blood pressures. *Anesthesiology.* 1994;81:1411–1421.
[30] German G., Angotti S., Muscolo M., et al. The (dP/dt) max derived from arterial pulse waveforms during 24 h blood pressure oscillometric recording. *Blood Press Monit.* 1998;3(3):213–216.
[31] Imholz B.P., Wieling W., van Montfrans G.A., et al. Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring : assessment of the technology. *Cardiovasc Res.* 1998;38(3):605–616.
[32] Gibbs N., Larach D., Derr J. The accuracy of Finapress non invasive arterial pressure measurements in anesthetized patients. *Anesthesiology.* 1991;74:647–652.
[33] Sato T., Nishinaga M., Kawamoto A., et al. Accuracy of a continuous blood pressure monitor based on arterial tonometry. *Hypertension.* 1993;21(6 Pt 1):866–874.
[34] Siegel L., Brock-Utne J.G., Brodsky J.B. Comparison of arterial tonometry with radial artery catheter measurmeent of blood pressure in anesthetized patients. *Anesthesiology.* 1994;81:578–584.
[35] Thomas S.H., Winsor G., Pang P., et al. Near-continuous, noninvasive blood pressure monitoring in the out-of-hospital setting. *Prehosp Emerg Care.* 2005;9(1):68–72.
[36] Gnaegi A., Feihl F., Perret C. Intensive care physicians' insufficient knowledge of right heart catheterization at the bedside : time to act ? *Crit Care Med.* 1997;25:213–220.
[37] Squara P., Fourquet E., Jacquet L., et al. A computer program for interpreting pulmonary artery catheterization data : results of the european HEMODYN resident study. *Intens Care Med.* 2003;29(5):735–741.

CHAPITRE 96

Pression veineuse centrale

S. Cabasson; J.-P. Frat; R. Robert

Introduction

Les premières mesures de la pression veineuse centrale (PVC) ont été obtenues en 1910 [1]. Le lien entre PVC et débit cardiaque a été suggéré par Patterson et Starling entre 1912 et 1914 [2, 3]. L'élévation de la PVC est considérée depuis plus de 50 ans comme le signe d'une insuffisance cardiaque, alors qu'une valeur abaissée de la PVC s'observe en cas d'hypovolémie [4, 5]. La corrélation entre l'évaluation clinique de la volémie et la valeur mesurée de la PVC est médiocre [6].

La PVC ou pression de l'oreillette droite (OD) est considérée comme un marqueur pouvant théoriquement permettre d'évaluer le profil hémodynamique des défaillances circulatoires aiguës et d'optimiser leur prise en charge thérapeutique, notamment en termes de remplissage vasculaire. Cependant, la relation entre la PVC, la volémie et la précharge ventriculaire est complexe.

L'évaluation de la volémie par la PVC est actuellement fortement contestée. En effet, les études montrant que la PVC en tant qu'indice statique n'est pas prédictive de réponse positive au remplissage vasculaire se multiplient [7–10], alors que son analyse dynamique semble plus intéressante [11–13] mais limitée au sujet en ventilation spontanée en raison de la prise en compte de l'interaction cœur-poumon.

Malgré les limites d'interprétation de la PVC et l'absence de preuve de son intérêt dans la pratique courante, les recommandations nord-américaines concernant la prise en charge des patients en état septique intègrent actuellement son monitorage qui peut être couplé à la mesure de la saturation veineuse centrale en oxygène ($ScvO_2$) [14].

Mais l'avènement d'outils de mesures à la fois non invasifs et plus performants va tendre à en éclipser les indications.

Définition et signification

La PVC est la pression qui règne à l'intérieur des gros troncs veineux intrathoraciques et dans l'OD. Elle est exprimée en millimètres de Hg (mmHg) ou en centimètres d'eau (cmH_2O) au-dessus de la pression atmosphérique (1,0 mmHg = 1,36 cmH_2O). En fait, elle devrait être exprimée par rapport à la pression régnant à l'extérieur des cavités cardiaques (pression transmurale).

Ainsi, la PVC est la résultante des conditions de travail cardiaque dans sa globalité dans un montage en série d'un système comprenant le cœur gauche (pression auriculaire gauche et fonction ventriculaire), les résistances artérielles (postcharge), le réservoir veineux (retour veineux ou précharge) et le cœur droit (pression auriculaire droite et fonction ventriculaire droite) [15].

La PVC est considérée comme un reflet du volume télédiastolique ventriculaire droit indexé, correspondant à la précharge du ventricule droit (VD) qui est un déterminant du débit cardiaque. Pour simplifier, on estime donc que la PVC reflète la précharge-dépendance [9].

L'effet bénéfique attendu d'une expansion volumique est l'augmentation du volume d'éjection et donc du débit cardiaque. Cependant, selon la loi de Frank-Starling, la relation entre la précharge et le volume d'éjection n'est pas linéaire mais curviligne. Ainsi, une augmentation de la précharge entraînera une augmentation du volume d'éjection si le ventricule opère sur la portion ascendante de la relation : on parlera alors de « précharge-dépendance » ou de « patient répondeur ». À l'opposé, si le ventricule opère sur la portion plate de la courbe, une telle augmentation de la précharge n'entraînera pas de modification significative du volume d'éjection.

Dans des conditions physiologiques, les deux ventricules fonctionnent sur la pente ascendante de la courbe de Frank-Starling. Ceci permet une réserve fonctionnelle en cas de stress aigu.

Limites d'interprétation

Cependant, dès lors qu'un élément du montage cardiaque est pathologique, la PVC devient rapidement ininterprétable, sa valeur pouvant augmenter alors même que la volémie peut être basse.

- Ainsi, en cas de dysfonction cardiaque gauche (ischémie coronarienne, myocardiopathie hypertrophique ou dilatée) ou de tamponnade, il existe une augmentation de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) puis secondairement de la PVC.
- En cas de dysfonction cardiaque droite (ischémie du ventricule droit, valvulopathie tricuspidienne, embolie pulmonaire, cœur pulmonaire aigu, hypertension artérielle pulmonaire ou cœur pulmonaire chronique, par exemple), seule la PVC sera augmentée [12].

Les éléments physiopathologiques précis correspondant aux relations entre retour veineux et fonction cardiaque ont été envisagés dans le chapitre 10.

D'autres situations entraînent une modification de l'interprétation de la PVC :

- une diminution de la PVC est attendue en cas d'hypovolémie, de veinodilatation (choc distributif par exemple), d'inspiration forcée (transitoirement) et d'augmentation de la compliance veineuse ;
- une augmentation de la PVC est également attendue en cas d'hypervolémie, d'expiration forcée (transitoirement), de ventilation en pression positive (PEP), de pneumothorax, d'épanchement pleural, de veinoconstriction et d'insuffisance cardiaque. L'élévation de la pression intra-abdominale au-dessus de 10 mmHg s'accompagne d'une augmentation parallèle de la PVC associée à une baisse du débit cardiaque et secondairement de la pression artérielle [16]. Cette augmentation de la PVC est secondaire à l'augmentation de la pression intrathoracique favorisée par l'ascension du diaphragme due à l'augmentation de la pression intra-abdominale. En fait, les pressions transmurales cardiaques sont diminuées et l'élévation de la PVC gêne le retour veineux avec pour conséquence une baisse du débit cardiaque. Les effets cardiovasculaires de l'hyperpression intra-abdominale sont aggravés par l'hypovolémie, alors que l'hypervolémie protège de ces effets, suggérant un bénéfice de l'expansion volémique. Ainsi, l'élévation de la PVC au cours de l'hyperpression intra-abdominale ne reflète pas la précharge cardiaque et ne doit donc pas inciter à diminuer le remplissage vasculaire.

En ventilation spontanée chez les patients ayant une expiration forcée (BPCO, asthmatiques), les variations de la PVC seront plus marquées et devront être préférentiellement interprétées au cours d'une phase inspiratoire non forcée.

À l'inverse, chez le sujet ventilé en pression positive, il est recommandé de pratiquer les mesures en période télé-expiratoire pour limiter le retentissement de l'élévation des pressions intrathoraciques sur les pressions cardiaques droites.

Mise en œuvre pratique

La mesure de la PVC est possible après mise en place d'un cathéter en position centrale, c'est-à-dire dont l'extrémité est placée dans l'OD. En effet, l'OD est le plus souvent considérée comme le site correspondant au point zéro. Le zéro est théoriquement l'endroit du système cardiovasculaire autour duquel la PVC est régulée étroitement, aboutissant à des modifications minimes lors de variations relatives de volume sanguin (passage en orthostatisme, par exemple).

La méthode manométrique est la plus couramment utilisée. La tubulure du cathéter est reliée à une colonne graduée remplie d'eau à l'aide d'un robinet à trois voies. La colonne est alors mise en communication avec le cathéter en ouvrant le robinet à trois voies. Le niveau d'eau de la colonne s'abaisse rapidement jusqu'à s'équilibrer avec la PVC. La valeur lue sur la colonne indique la valeur de la PVC. Normalement, le niveau d'eau sur la réglette doit osciller avec la respiration et s'élever lors de la compression hépatique. Cette technique comporte des manipulations qui exposent au risque infectieux. Cependant, celui-ci n'a pas été évalué spécifiquement avec ces dispositifs de mesure de PVC. Des méthodes électroniques avec ou sans enregistrement de la courbe de pression sont disponibles, permettant la lecture automatique de la PVC sans manipulation. La méthode manométrique est assez mal corrélée aux autres méthodes [17], en particulier lorsque l'abord est brachial ou sous-clavier droit [18]. Lors de l'utilisation de cathéters centraux multilumières, seule la voie distale paraît pouvoir être utilisée. Les mesures sur les voies proximales ou intermédiaires peuvent générer des erreurs significatives [19].

Repérage de la position zéro

Il s'agit de placer le zéro de la réglette de mesure ou du capteur de pression au même niveau que l'extrémité distale du cathéter ou en tout cas à un niveau reflétant le zéro de pression. Ce point devrait correspondre à la projection de l'OD. En fait, plusieurs points de référence ont été proposés, mais peu d'études permettent

de les justifier : 5 cm en dessous de la surface thoracique ou de l'angle sternal [1], 8 cm en arrière du sternum ou de l'angle sternal [4], sur la ligne médio-axillaire [5], 10 cm en avant de la peau du dos. La position axillaire moyenne est fréquemment utilisée, en décubitus dorsal, mais elle peut être influencée par la morphologie du patient. De plus, certains patients peuvent ne pas tolérer la position en décubitus dorsal strict. En comparant les références sternale et axillaire moyennes en décubitus dorsal et en position surélevée à 45°, des différences importantes ont été mises en évidence [20]. Aucune position de référence ne peut être strictement recommandée, mais il est important d'utiliser toujours la même. La plus utilisée est celle dont le repère est 5 cm en dessous de l'angle de Louis. Les valeurs normales de la PVC sont comprises entre 0 et 4 mmHg, soit 0 à 5 ou 6 cmH_2O. Il est donc physiologique d'avoir une PVC basse. En effet, ceci facilite le retour veineux. Au cours d'une défaillance hémodynamique, une PVC < 8 cmH_2O est considérée comme basse.

Interprétation de la valeur de la PVC et de ses courbes de pression

Chez un adulte sain, la valeur normale de **la PVC est comprise entre 0 et 7 mmHg**. Une **valeur de 0 mmHg est normale** car les veines centrales ont un rôle de capacitance, pouvant ainsi contenir de larges volumes de sang sans changement significatif de pression.

Des renseignements supplémentaires peuvent être fournis par l'enregistrement de la courbe de pression auriculaire (Fig. 96.1). Il est nécessaire de connecter le cathéter de PVC avec un capteur de pression. On enregistre ainsi la courbe « acxvy » de pression auriculaire (Tableau 96.1). Cependant, il n'est pas toujours possible d'obtenir un enregistrement de qualité des différentes ondes auriculaires.

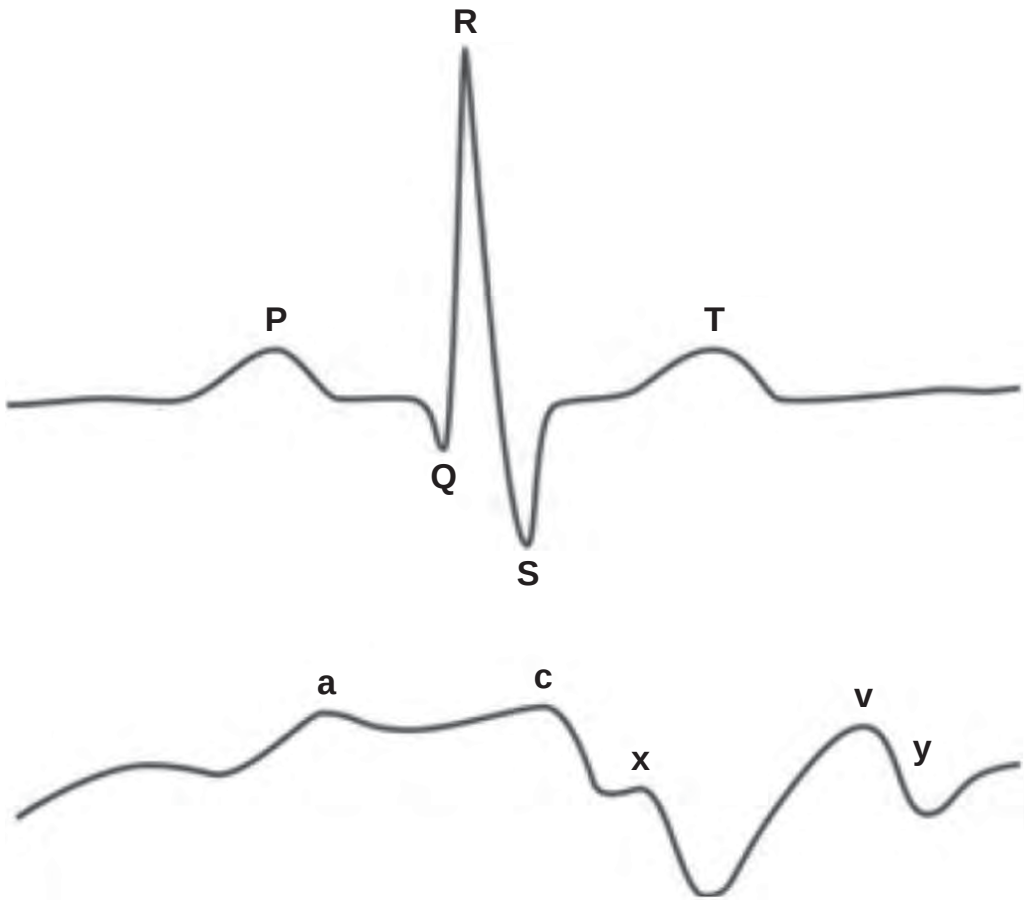


FIG. 96.1 **Enregistrement simultané du tracé ECG et de la courbe de pression auriculaire.**

Tableau 96.1

Courbe « acxvy » de pression auriculaire.

Aspect des courbes observé	Situations cliniques correspondantes
Absence d'onde *a*	Fibrillation auriculaire
Grande onde *a*	BAV-1
Onde *a* élargie et grande onde *x* descendante	Sténose tricuspidienne, myxome de l'OD, HTAP, sténose pulmonaire
Absence d'onde *x* descendante	Insuffisance tricuspidienne
Grandes ondes *c* et *v*	Insuffisance tricuspidienne, péricardite constrictive
Faible pente descendante de l'onde *y*	Sténose tricuspidienne, myxome de l'OD
Forte pente descendante de l'onde *y*	Péricardite constrictive, insuffisance cardiaque droite sévère, insuffisance tricuspidienne
Absence de partie descendante d'onde *y*	Tamponnade cardiaque

OD : oreillette droite ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; BAV : bloc auriculoventriculaire

Description des ondes :

- Onde a +: résulte de l'augmentation de la pression atriale durant sa contraction. Correspond à l'onde P sur l'ECG.
- Onde c +: résulte de l'élévation minime de la valve tricuspide durant la phase précoce de la contraction isovolumétrique ventriculaire. Correspond à la fin du segment QRS sur l'ECG.
- Onde x − : résulte du mouvement descendant du ventricule droit durant la contraction systolique. Correspond à la phase pré-onde T sur l'ECG.
- Onde v +: résulte de la pression produite quand le sang remplit l'oreillette droite contre une valve tricuspide fermée. Correspond à la fin de l'onde T sur l'ECG.
- Onde y − : résulte de l'ouverture de la valve tricuspide en diastole remplissant le ventricule droit. Correspond à la phase pré-onde P sur l'ECG.

Plusieurs situations cliniques perturbent la courbe de pression de la PVC. Elles sont résumées dans le tableau 96.1.

Complications

La mise en place d'un cathéter veineux central n'est pas anodine puisque 15 % des patients sont exposés à des complications diverses [21].

Les complications mécaniques (ponction artérielle, hématome, pneumothorax et hémothorax) sont rapportées dans 5 à 19 % des cas. La thrombose de cathéter est rapportée dans 2 à 26 % des cas, tandis que les infections liées au cathéter surviennent jusque dans 10 % des cas et sont un facteur aggravant de morbi-mortalité et d'allongement de la durée de séjour [22]. Par ailleurs, il faut noter le risque d'embolie gazeuse et d'arythmies cardiaques lors de la pose du dispositif.

Peut-on estimer la PVC cliniquement ?

Les données tirées de l'examen clinique ne permettent pas avec suffisamment de fiabilité l'évaluation de la valeur de la PVC et donc l'indication d'un remplissage vasculaire. On a proposé d'estimer la valeur de la PVC à partir de l'examen des veines jugulaires [23]. La perception clinique des veines jugulaires est possible chez 72 à 94 % des patients [23, 24]. La prédiction clinique d'une valeur de PVC basse, normale ou haute n'est correcte que dans 50 % des cas. Toutefois, cette prédiction est meilleure pour les diagnostics de PVC haute (77 à 80 % des cas) que pour celle des PVC basses (3 à 38 %) [6, 25]. La prédiction est meilleure en l'absence de ventilation artificielle [24]. Les valeurs de la PVC sont rarement basses quand l'évaluation clinique prédit une PVC élevée. Dans une étude réalisée lors de la mise en place d'un cathétérisme droit, la PVC était prédite comme basse, normale, élevée ou très élevée [26]. Les prédictions correctes étaient de 33 à 49 % selon les groupes. Elle était mieux prédite chez les malades ayant un bas débit cardiaque ou une PAPO > 18 mmHg et plus mal prédite en cas de coma ou de ventilation artificielle. En clair, la prédiction de la valeur de la PVC à partir de données cliniques est mauvaise.

Peut-on estimer la PVC échographiquement ?

Entre l'évaluation clinique médiocre et les contraintes liées aux dispositifs invasifs, l'échographie peut représenter une alternative séduisante. La veine cave inférieure (VCI) a fait l'objet de nombreuses études qui montrent une valeur prédictive acceptable de la PVC et une bonne reproductibilité [27–29]. L'évaluation basée sur la mesure de la taille de la veine cave et de sa collapsibilité avec des seuils habituels respectivement 50 % est proposée pour prédire une PVC basse (< 8 mmHg). Les veines jugulaires internes (VJI), par leur accessibilité, sont aussi des cibles de choix [30–32], notamment pour les internes peu formés à l'échographie mais habitués aux repères anatomiques lors de la pose de voies centrales. Des valeurs inférieures à 7 mm prédisaient une PVC 17 % du diamètre de la VJI prédisait une PVC > 12 mmHg. Une étude a montré que la mesure du ratio de la veine jugulaire, défini par sa hauteur (diamètre antéropostérieur) divisée par sa largeur, permettait d'identifier les patients avec une PVC basse. Un ratio < 0,83 prédisait une PVC < 8 mmHg de manière performante [33]. Une étude plus récente ayant comparé les différentes méthodes échographiques montre que, chez le sujet en ventilation spontanée, la taille maximale de la VCI est l'outil le plus robuste pour estimer la PVC, davantage que la mesure de sa collapsibilité ou la mesure de la taille des veines jugulaires [34]. Une VCI dont le diamètre est < 2 cm prédit une PVC < 10 mmHg avec une excellente valeur prédictive positive à 87 %.

Peut-on guider le remplissage vasculaire par la PVC ?

La réponse positive d'un remplissage vasculaire est évaluée, dans les différentes études cliniques, par l'augmentation du débit cardiaque ou du volume d'éjection systolique. La préoccupation du clinicien est de disposer d'un paramètre hémodynamique simple, capable de guider l'expansion volémique après l'optimisation de la précharge ventriculaire selon la loi de Starling. Magder a proposé de déterminer le profil hémodynamique et d'optimiser le traitement d'un patient en défaillance circulatoire aiguë selon les variations du débit cardiaque après une expansion volémique suffisante pour augmenter la PVC de 2 mmHg. Si le débit cardiaque augmente, le patient est répondeur et l'expansion volémique peut être poursuivie. Dans le cas contraire, un traitement vasopresseur est le plus adapté [15]. Cependant, cette attitude logique sur le plan physiopathologique n'est pas toujours soutenue par les études cliniques.

PVC : indice statique

De nombreuses études ont cherché en vain à trouver une valeur seuil de PVC permettant de prédire une réponse positive à l'expansion volémique. La mesure ponctuelle de la PVC ne serait pas un bon indice du volume sanguin intrathoracique circulant ou de la précharge dépendance, mais seulement un reflet de la réponse potentielle de la précharge au remplissage vasculaire. La méta-analyse de Marik en 2013, portant sur 43 études recherchant un lien entre niveau de PVC et réponse hémodynamique au remplissage chez des patients de réanimation et de bloc opératoire, démontre formellement son inutilité [10]. L'aire sous la courbe pour la prédiction d'une augmentation de 15 % du volume cardiaque indexé ou de l'index cardiaque est de 56 %. La corrélation entre la PVC et les modifications des marqueurs hémodynamiques précédents est extrêmement faible à 18 %. Même pour des valeurs basses < 5 mmHg, suggérant habituellement une réserve de précharge, 25 % des patients ne sont pas répondeurs [35].

Comment expliquer que ce concept pourtant logique de précharge-dépendance déterminé par un niveau de PVC soit incorrect ? Cela vient probablement du fait que la PVC est en réalité un raccourci très simplifié de la précharge-dépendance. En effet, on estime qu'il s'agit d'un indicateur du volume télédiastolique ventriculaire droit indexé, lui-même considéré comme un indicateur de précharge-dépendance. Mais ces notions sont fausses car, comme nous l'avons vu, en raison de la forme curviligne de la courbe pression-volume, il y a une faible corrélation entre les pressions de remplissage ventriculaire et le volume ventriculaire (précharge). Finalement, les études analysant les variations des paramètres statiques et du débit cardiaque au cours de l'expansion volémique montrent que la PVC n'est ni un indice fiable d'évaluation de la volémie, ni un indice prédictif de réponse positive à l'expansion volémique. En bref, une PVC basse permet de dire que l'expansion volémique l'augmentera sans présager de son effet sur le débit cardiaque.

PVC : indice dynamique

L'analyse dynamique de la PVC montre une meilleure pertinence dans l'évaluation de la réponse positive à l'expansion volémique, mais elle est peu utilisée en routine. Historiquement, la « règle des 5-2 » a été popularisée dans les années 1970 [36]. Il était admis qu'en cas d'insuffisance circulatoire aiguë, après un remplissage vasculaire, si la PVC était < 2 mmHg, il fallait poursuivre le remplissage ; si elle était entre 2 et 5 mmHg, il fallait attendre 10 minutes avant de réévaluer l'indication ; et si elle était > 5 mmHg, il fallait

arrêter le remplissage. Mais depuis, plus d'une centaine d'études sont parues et ont prouvé qu'il n'existait pas de corrélation entre les modifications de la PVC et une réponse au remplissage [37, 38]. La seule situation où la PVC, en tant qu'indice dynamique, a été validée pour prédire la réponse au remplissage est chez le sujet en ventilation spontanée. Physiologiquement, la pression pleurale et péricardique diminue pendant l'inspiration. Ce changement de pression intrathoracique se traduit par une diminution de la PVC, favorise le retour veineux et le débit cardiaque droit. Puis après quelques battements cardiaques, correspondant au temps de transit pulmonaire, l'élévation du débit cardiaque droit a pour conséquence une élévation du débit cardiaque gauche. Cette interaction sous-entend des ventricules droit et gauche compliants. Ainsi, une diminution inspiratoire de la PVC d'au moins 2 mmHg chez des patients de réanimation en ventilation spontanée (ou après brève déconnexion du respirateur) a été retenue par certains auteurs comme un indice prédictif positif de réponse à l'expansion volémique [12, 13, 39]. À l'opposé, l'absence de variation de la PVC au cours de l'inspiration indique que les possibilités d'expansion volémique sont limitées et que celle-ci ne s'accompagne pas d'une élévation du débit cardiaque [39]. Ces résultats n'ont pas été confirmés chez des patients de réanimation ventilés en pression positive avec une ventilation spontanée [40]. Ainsi, la variation respiratoire de la PVC est réalisable chez un nombre restreint de patients, mais elle est d'interprétation délicate en raison du risque d'erreurs de mesure [41]. La modification de la PVC a été utilisée pour valider l'utilisation des autres marqueurs de précharge-dépendance que sont le delta-PP et l'augmentation du débit cardiaque [42, 43]. Le lever de jambe passif est un moyen répandu d'évaluer la réponse au remplissage. Sensibilisée par le départ en position demi-assise permettant la mobilisation du volume sanguin des membres inférieurs ainsi que du territoire splanchnique, cette manœuvre doit permettre physiologiquement une augmentation de la PVC. Cependant, bien qu'il n'existe pas de corrélation entre la modification de la PVC et la réponse en termes d'augmentation du débit cardiaque [44], une augmentation de la PVC de 2 mmHg est nécessaire pour affirmer que la courbe de Frank-Starling a bien été modifiée vers une augmentation de précharge et que les modifications de la pression pulsée et du débit cardiaque sont exploitables.

PVC et $ScvO_2$: *early goal-directed therapy*

La mesure de la PVC et de la $ScvO_2$ sont des outils de première ligne, retenus dans les recommandations nord-américaines, pour la prise en charge précoce des patients en sepsis, sepsis sévère ou choc septique [14]. Ces recommandations se basent sur les résultats de l'étude de Rivers, développant le concept de *early goal-directed therapy* (EGDT) [45]. Cette étude monocentrique montrait une mortalité plus basse (30,5 % *vs* 46,5 %) lorsque ce protocole EGDT sur 6 heures était institué. Ce protocole nécessitait la mise en place d'un cathéter veineux central et le monitorage de la $ScvO_2$ et de la PVC permettant de guider la réanimation hémodynamique dans sa phase précoce. Le remplissage vasculaire (cristalloïde, colloïde) était recommandé pour une PVC < 8 mmHg, l'utilisation de drogues vasopressives lorsque les objectifs de PVC (entre 8 et 12 mmHg) étaient atteints mais la Pression Artérielle Moyenne (PAM) restait < 65 mmHg, la transfusion de culots globulaires si la $ScvO_2$ était < 70 % pour une cible d'hématocrite > 30 %, et enfin l'instauration de dobutamine si l'hématocrite était déjà > 30 %. Bien que n'expliquant pas quelles interventions étaient responsables des bénéfices démontrés, le concept d'EGDT fut rapidement adopté et une étude valida son applicabilité dans la pratique courante [46]. Les recommandations nord-américaines le mettent en avant depuis (2004, 2008, 2012). De nombreuses critiques ont été formulées depuis 2001 :

- la dobutamine n'améliore pas la perfusion dans le choc septique [47] ;
- une stratégie restrictive concernant la transfusion semble devenir un standard. La transfusion de concentrés globulaires n'améliore pas la survie des patients en choc septique au-delà d'objectifs de 7 g/dL d'hémoglobine (étude TRISS [48]) et d'un objectif d'hématocrite > 30 % [49] ;
- la mesure d'une clairance de lactates > 10 % pourrait être un substitut à un objectif de $ScvO_2$ > 70 % dont la mesure est invasive [50].

Surtout, ces données ont été remises en cause par deux études récentes : l'étude PROCESS, randomisée contrôlée multicentrique [51], dont l'effectif était cinq fois supérieur à celui de l'étude de Rivers, montrait qu'une prise en charge « standard » n'était pas inférieure à l'EGDT concernant la mortalité à 60 jours. Il n'y avait pas non plus de différence sur les objectifs secondaires (défaillance cardiaque, respiratoire, rénale, durée de séjour). L'étude multicentrique australienne et néozélandaise ARISE a confirmé ces résultats [52]. Ces études mettent en exergue les éléments clés de la prise en charge d'un sepsis que sont : la précocité de sa reconnaissance, de l'administration d'antibiotiques et d'un remplissage vasculaire adéquat utilisant des paramètres non invasifs tout en évitant une surtransfusion. Dans ces conditions, la mise en route d'un protocole impliquant une mesure de la PVC et de la $ScvO_2$ n'améliore pas le pronostic et leur caractère invasif va à l'encontre de leur utilisation.

Utilité de la PVC en pratique clinique

La PVC est utilisée par un certain nombre de médecins pour guider le remplissage vasculaire, mais rien ne permet d'affirmer qu'il est nécessaire de la mettre en place dans les situations de défaillance circulatoire aiguë. Contrairement aux recommandations nord-américaines, les recommandations françaises des « indicateurs du remplissage vasculaire au cours de l'insuffisance circulatoire aiguë » ne retiennent pas la PVC comme un paramètre majeur d'aide à la décision de remplissage vasculaire [53]. Les recommandations nord-américaines de 2012 [14] concernant la prise en charge précoce des états septiques (dès l'admission aux urgences) modifient peu leur position sur le sujet depuis celles de 2008. Celles-ci reposent sur le monitorage de la pression artérielle, de la PVC et de la $ScvO_2$ en plus des paramètres cliniques classiques pour guider l'expansion volémique. Les objectifs retenus de PVC et $ScvO_2$ sont respectivement d'au moins 8 mmHg et au moins 70 % dans les six premières heures en application de l'EGDT. Cependant, le niveau de preuve de ces recommandations est faible (C) et leur utilisation est surtout pertinente pour des valeurs basses. Les études PROCESS et ARISE citées plus haut remettent en question l'utilisation de la PVC dans cette indication, et ce d'autant que de nombreux outils, à la fois efficaces et souvent non invasifs, ont été développés [38].

La PVC a néanmoins montré son intérêt en tant qu'outil pronostique. Dans l'étude *Vasopressin in Septic Shock Trial* (VASST), la mesure de la PVC à 12 h d'un choc septique était associée avec la mortalité à J28. Ainsi, les patients avec une PVC < 8 mmHg avaient une meilleure survie que les groupes dont les valeurs étaient plus importantes (PVC entre 8 et 12 mmHg et PVC > 12 mmHg) [54]. Une PVC élevée est également un facteur indépendant associé au risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë au cours du sepsis [55].

Conclusion

La mesure de la PVC reste pour beaucoup depuis des décennies un indice simple à qui l'on prête volontiers des propriétés séduisantes pour guider le remplissage dans les situations d'insuffisance circulatoire aiguë. Pourtant, si l'on écarte déjà les nombreuses situations où sa mesure peut être prise en défaut, sa fiabilité à détecter une précharge-dépendance n'a été validée que dans quelques études chez des patients en ventilation spontanée. Dans toutes les autres situations, la PVC prédit uniquement qu'une expansion volémique l'augmentera et l'utiliser pour prédire l'augmentation du débit cardiaque est aussi efficace que de tirer à pile ou face. Elle ne doit encore son utilisation qu'aux recommandations américaines de 2012 de la *Surviving Sepsis Campaign*, mais avec un niveau de preuve faible, et les récentes études PROCESS et ARISE n'ont pas montré d'avantage à sa pratique dans le cadre d'un protocole.

Au final, la PVC est un outil intéressant dans l'analyse hémodynamique du système cardiovasculaire, mais son utilisation pratique, notamment dans la détection d'une précharge-dépendance, possède un niveau de preuve insignifiant qui devrait conduire son utilisation à être abandonnée progressivement au profit des méthodes d'évaluation hémodynamiques non invasives éprouvées.

Références

[1] Moritz F., von Tabora D. Ueber eine methode, beim menschen den druck in oberflächlichen venen exakt zu bestimmen. *Deut Arch Klin Med.* 1910;98:475–505.

[2] Patterson S.W., Starling E.H. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J Physiol.* 1914;48:357–379.

[3] Knowlton F.P., Starling E.H. The influence of variations in temperature and blood-pressure on the performance of the isolated mammalian heart. *J Physiol.* 1912;44:206–219.

[4] Griffith G.C., Chamberlain C.T., Kitchell J.R. Observation on the practical significance of venous pressure in health and disease with a review of the literature. *Am J Med Sci.* 1934;48:465–513.

[5] Taylor F.A., Thomas A.B., Schleiter H.G. A direct method for the estimation of venous blood pressure. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1930;27:867–871.

[6] Cook D.J. Clinical assessment of central venous pressure in the critically ill. *Am J Med Sci.* 1990;299:175–178.

[7] Bendjelid K., Romand J.A. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med.* 2003;29:352–360.

[8] Coudray A., Romand J.A., Treggiari M., et al. Fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: a review of indexes used in intensive care. *Crit Care Med.* 2005;33:2757–2762.

[9] Osman D., Ridel C., Ray P., et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med.* 2007;35:64–68.

[10] Marik P.E., Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med.* 2013;41:1774–1781.
[11] Dellinger R.P., Carlet J.M., Gerlach H., et al. The surviving sepsis guidelines: not another "groundhog day". *Crit Care Med.* 2004;32:1601–1602.
[12] Magder S.A. *Physiological foundations of critical care medicine.* In: Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1992:140–160.
[13] Magder S., Lagonidis D. Effectiveness of albumin versus normal saline as a test of volume responsiveness in post-cardiac surgery patients. *J Crit Care.* 1999;14:164–171.
[14] Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;4:580–637.
[15] Magder S. More respect for the CVP. *Intensive Care Med.* 1998;24:651–653.
[16] Malbrain M.L. Abdominal pressure in the critically ill. *Curr Opin Crit Care.* 2000;6:17–29.
[17] Verweij J., Kester A., Stroes W., et al. Comparison of three methods for measuring central venous pressure. *Crit Care Med.* 1986;14:288–290.
[18] Mann R.L., Carlon G.C., Turnbull A.D. Comparison of electronic and manometric central venous pressures. Influence of access route. *Crit Care Med.* 1981;9:98–100.
[19] Scott S.S., Giuliano K.K., Pysznik E., et al. Influence of port site on central venous pressure measurements from triple-lumen catheters in critically ill adults. *Am J Crit Care.* 1998;7:60–63.
[20] Haywood G.A., Joy M.D., Camm A.J. Influence of posture and reference point on central venous pressure measurement. *BMJ.* 1991;303(6803):626–627.
[21] Watson C.A., Wilkinson M.B. Monitoring central venous pressure, arterial pressure and pulmonary wedge pressure. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* 2002;13:116–120.
[22] McGee D.C., Gould M.K. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med.* 2003;348:1123–1133.
[23] McGee S.R. Physical examination of venous pressure: a critical review. *Am Heart J.* 1998;136:10–18.
[24] Davison R., Cannon R. Estimation of central venous pressure by examination of jugular veins. *Am Heart J.* 1974;87:279–282.
[25] Connors Jr. A.F., McCaffree D.R., Gray B.A. Evaluation of right-heart catheterization in the critically ill patient without acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1983;308:263–267.
[26] Eisenberg P.R., Jaffe A.S., Schuster D.P. Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients. *Crit Care Med.* 1984;12:549–553.
[27] Stawicki S.P., Braslow B.M., Panebianco N.L., et al. Intensivist use of hand-carried ultrasonography to measure IVC collapsibility in estimating intravascular volume status: correlations with CVP. *J Am Coll Surg.* 2009;209:55–61.
[28] Nagdev A.D., Merchant R.C., Tirado-Gonzalez A., et al. Emergency department bedside ultrasonographic measurement of the caval index for noninvasive determination of low central venous pressure. *Ann Emerg Med.* 2010;55:290–295.
[29] Fields J.M., Lee P.A., Jenq K.Y., et al. The interrater reliability of inferior vena cava ultrasound by bedside clinician sonographers in emergency department patients. *Acad Emerg Med.* 2011;18:98–101.
[30] Donahue S.P., Wood J.P., Patel B.M., et al. Correlation of sonographic measurements of the internal jugular vein with central venous pressure. *Am J Emerg Med.* 2009;27:851–855.
[31] Simon M.A., Kliner D.E., Girod J.P., et al. Detection of elevated right atrial pressure using a simple bedside ultrasound measure. *Am Heart J.* 2010;159:421–427.
[32] Deol GR, Collett N, Ashby A, *et al.* Ultrasound accurately reflects the jugular venous examination but underestimates central venous pressure. *Chest*, 201;139:95-100.
[33] Keller A.S., Melamed R., Malinchoc M., et al. Diagnostic accuracy of a simple ultrasound measurement to estimate central venous pressure in spontaneously breathing, critically ill patients. *J Hosp Med.* 2009;4:350–355.
[34] Prekker M.E., Scott N.L., Hart D., et al. Point-of-care ultrasound to estimate central venous pressure: a comparison of three techniques. *Crit Care Med.* 2013;41:833–841.
[35] Magder S., Bafaqeeh F. The clinical role of central venous pressure measurements. *J Intensive Care Med.* 2007;22:44–51.
[36] Weil M.H., Henning R.J. New concepts in the diagnosis and fluid treatment of circulatory shock. Thirteenth annual Becton, Dickinson and Company Oscar Schwidetsky Memorial Lecture. *Anesth Analg.* 1979;58:124–132.
[37] Marik P.E., Raghunathan K., Bloomstone J. Counterpoint: Are the best patient outcomes achieved when ICU bundles are rigorously adhered to? No. *Chest.* 2013;144:374–378.

[38] Marik P.E., Monnet X., Teboul J.L. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2011;1:1.
[39] Magder S.A., Georgiadis G., Tuck C. Respiratory variations in right atrial pressure predict response to fluid challenge. *J Crit Care.* 1992;7:76–85.
[40] Heenen S., de Backer D., Vincent J.L. How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted? *Crit Care.* 2006;10:R102.
[41] Hoyt J.D., Leatherman J.W. Interpretation of the pulmonary artery occlusion pressure in mechanically ventilated patients with large respiratory excursions in intrathoracic pressure. *Intensive Care Med.* 1997;23:1125–1131.
[42] Lakhal K., Ehrmann S., Runge I., et al. Central venous pressure measurements improve the accuracy of leg raising-induced change in pulse pressure to predict fluid responsiveness. *Intensive Care Med.* 2010;36:940–948.
[43] Thiel S.W., Kollef M.H., Isakow W. Non-invasive stroke volume measurement and passive leg raising predict volume responsiveness in medical ICU patients: an observational cohort study. *Crit Care.* 2009;13:R111.
[44] Jabot J., Teboul J.L., Richard C., et al. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change. *Intensive Care Med.* 2009;35:85–90.
[45] Rivers E., Nguyen B., Havstad S., et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–1377.
[46] Trzeciak S., Dellinger R.P., Abate N.L., et al. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest.* 2006;129:225–232.
[47] Hernandez G., Bruhn A., Luengo C., et al. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Intensive Care Med.* 2013;39:1435–1443.
[48] Holst L.B., Haase N., Wetterslev J., et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371:1381–1391.
[49] Hebert P.C., Wells G., Blajchman M.A., et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999;340:409–417.
[50] Jones A.E., Shapiro N.I., Trzeciak S., et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010;303:739–746.
[51] Lilly C.M. The ProCESS trial – a new era of sepsis management. *N Engl J Med.* 2014;370:1750–1751.
[52] Peake S.L., Delaney A., Bailey M., et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371:1496–1506.
[53] Recommandations d'experts de la SRLF. Indicateurs du remplissage vasculaire au cours de l'insuffisance circulatoire. *Réanimation.* 2004;13:255–263.
[54] Boyd J.H., Forbes J., Nakada T.A., et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2011;39:259–265.
[55] Legrand M., Dupuis C., Simon C., et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care.* 2013;17:R278.

CHAPITRE 97

Prédiction de la réponse à l'expansion volémique

X. Monnet; J.-L. Teboul

Conflits d'intérêts

X. Monnet et J.-L. Teboul sont membres du *Medical Advisory Board* de Maquet.

Chez un patient présentant une insuffisance circulatoire aiguë, une des premières options thérapeutiques choisies est souvent l'expansion volémique, destinée à augmenter le débit cardiaque. Cependant, le remplissage vasculaire pose deux types de problèmes thérapeutiques qui rendent indispensable une bonne évaluation de la balance bénéfice/risque de ce traitement. Le premier problème est que le remplissage vasculaire est susceptible d'entraîner des effets délétères. Le deuxième problème est que l'expansion volémique n'entraîne pas constamment d'augmentation significative du débit cardiaque. Ainsi, comme nous le verrons dans ce chapitre, l'expansion volémique ne doit être entreprise que si des critères objectifs laissent supposer *a priori* qu'elle résultera effectivement en une amélioration de l'état hémodynamique.

Concept de prédiction de la réponse à l'expansion volémique

Précharge-dépendance

Lorsqu'un remplissage vasculaire est entrepris, l'objectif recherché est d'augmenter le volume contenu dans le réseau veineux et ainsi la pression circulatoire moyenne, pression d'amont du retour veineux systémique. L'effet escompté de l'élévation de la précharge cardiaque droite qui en résulte est *in fine* une augmentation du volume d'éjection systolique. Cependant, cette « réponse » au remplissage vasculaire n'est pas constante. Ceci s'explique par le fait que la relation physiologique de Frank-Starling, qui existe entre la précharge cardiaque et le volume d'éjection systolique, n'est pas linéaire [1]. Elle décrit une courbe en deux parties (Fig. 97.1) :

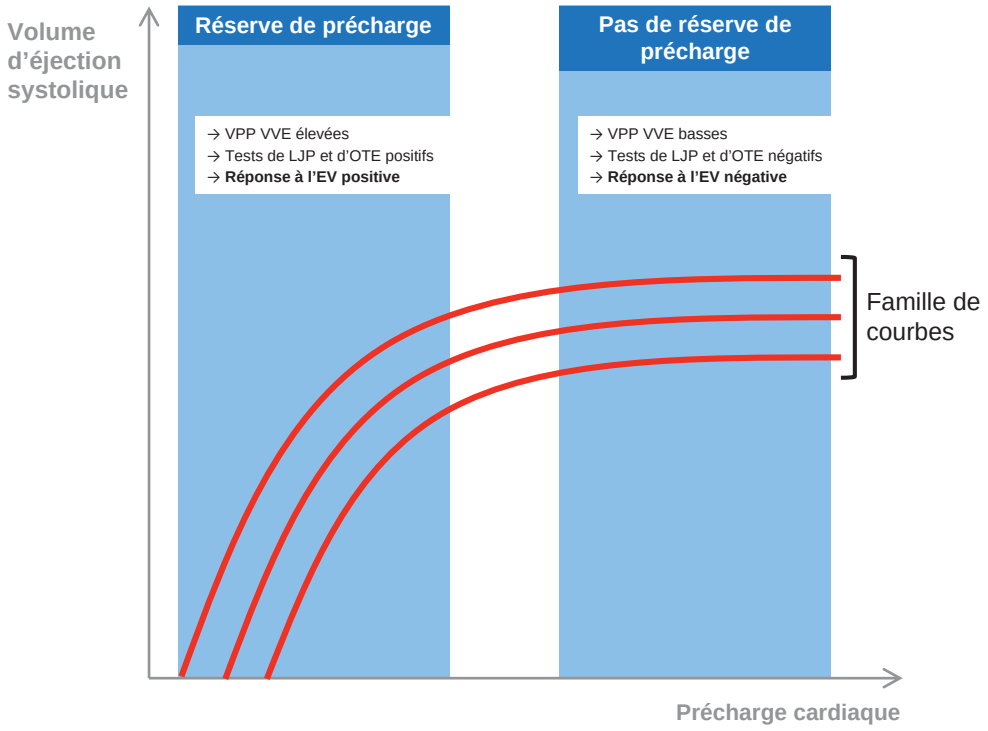


FIG. 97.1 Relation de Frank-Starling.

VPP : variabilité respiratoire de la pression artérielle pulsée ; VVE : variabilité respiratoire du volume d'éjection systolique ; LJP : lever de jambes passif ; OTE : occlusion télé-expiratoire ; EV : expansion volémique.

- dans la partie ascendante de la courbe, dite de « précharge-dépendance », un accroissement de précharge entraîne une faible augmentation de la pression télédiastolique ventriculaire transmurale pour une augmentation significative des dimensions diastoliques du ventricule et de son volume d'éjection systolique (réserve de précharge) ;
- dans la seconde partie dite de « précharge-indépendance », l'augmentation de la précharge résulte en une élévation marquée de la pression transmurale, sans augmentation significative des dimensions diastoliques du ventricule et du volume d'éjection systolique.

La réserve de précharge d'un ventricule – et la réponse à une expansion volémique – est d'autant plus marquée que le ventricule travaille sur la portion ascendante initiale de la courbe de fonction systolique et que la pente de cette portion ascendante est plus raide (fonction systolique conservée). La relation de Frank-Starling s'applique aussi bien au ventricule gauche qu'au ventricule droit. Ainsi, pour qu'une expansion volémique induise une augmentation de volume d'éjection systolique ventriculaire gauche, il faut que les deux ventricules aient une réserve de précharge [2].

Risques liés à l'expansion volémique

En cas de précharge-indépendance, l'expansion volémique est susceptible de n'exercer que des effets délétères sans aucun bénéfice hémodynamique. De ce point de vue, il est important de souligner que l'administration liquidienne excessive augmente la mortalité au cours du choc septique [3, 4] et prolonge la ventilation mécanique des patients présentant un SDRA [5]. Dans le même ordre d'idées, il est montré que le volume de l'eau extravasculaire pulmonaire, c'est-à-dire de l'œdème pulmonaire, est relié à la mortalité des patients de réanimation [6] et que c'est un facteur pronostique indépendant au cours du SDRA [7]. Ainsi, la réponse potentielle à l'expansion volémique doit être détectée avant d'administrer celle-ci, particulièrement chez les patients présentant un choc septique et/ou un SDRA, afin d'éviter une administration liquidienne inutile en cas de précharge-indépendance.

Critères prédictifs de l'efficacité de l'expansion volémique

Puisque l'expansion volémique n'entraîne pas constamment une augmentation significative du débit cardiaque et puisqu'elle est susceptible d'induire des effets délétères, le remplissage vasculaire ne doit être entrepris que si certains critères permettent *a priori* d'en prédire raisonnablement l'efficacité.

Contexte de survenue de l'insuffisance circulatoire aiguë

Le premier de ces critères est le contexte clinique dans lequel survient l'insuffisance circulatoire aiguë. En effet, on peut logiquement attendre une réponse positive au remplissage vasculaire chez un patient dont l'insuffisance circulatoire survient dans le contexte de pertes liquidiennes évidentes (déshydratation extracellulaire patente, hémorragie extériorisée par exemple). De même, à la phase initiale du choc septique avant toute réanimation, l'hypovolémie relative est constante et l'état de précharge-dépendance est certain. Dans de tels cas, il n'est pas nécessaire de rechercher des critères plus sophistiqués pour prédire la réponse à l'expansion volémique et celle-ci doit être administrée sans délai.

A contrario, lorsque l'hypovolémie vraie ou relative n'est pas certaine, ce qui correspond à la majorité des situations en réanimation, la décision d'administrer une expansion volémique doit être fondée sur des critères prédictifs de son efficacité hémodynamique. Ces critères sont de deux types : statiques, fondés sur la simple mesure de la précharge cardiaque, et dynamiques, fondés sur des tests physiologiques observant les effets d'une variation de précharge.

Indices statiques de précharge cardiaque

Il pourrait sembler intuitivement logique qu'une valeur basse d'un marqueur de précharge cardiaque prédise une réponse positive à un remplissage vasculaire à venir, et *vice versa* en cas de valeur élevée. Cependant, de très nombreuses études de la littérature ont très clairement démontré qu'une valeur donnée ou « statique » d'un indice de précharge ne permet pas de prédire si l'expansion volémique va ou non avoir un effet significatif sur le débit cardiaque [1, 2]. Ceci a été démontré pour tous les indices de précharge existants : pression veineuse centrale [8], pression artérielle pulmonaire d'occlusion, dimensions télédiastoliques du ventricule gauche, rapport des ondes E/A et E/Ea du flux et de l'anneau mitraux et durée de l'éjection aortique mesurée avec le Doppler œsophagien.

La principale explication en est fournie par l'analyse de la relation de Frank-Starling (*cf.* Fig. 97.1). En effet, à cause de la pente variable de la relation entre volume d'éjection systolique et précharge cardiaque, un niveau donné de précharge cardiaque peut être associé à une précharge-dépendance aussi bien qu'à une précharge-indépendance. C'est la raison pour laquelle une « approche dynamique » de prédiction de la réponse à l'expansion volémique a été développée [2]. Le concept est de rechercher la réserve de précharge en observant les effets sur le débit cardiaque de changements de précharge induits par différents tests.

Indices dynamiques

L'approche fonctionnelle de la réponse à l'expansion volémique est fondée sur une analyse dynamique de la relation de Frank-Starling afin de déterminer sur quelle portion de la courbe précharge-volume d'éjection systolique fonctionne le cœur d'un patient donné à un moment donné [1, 2]. Le principe en est que si une variation de la précharge entraîne une variation significative du volume d'éjection systolique, on peut prédire que le cœur fonctionne en état de précharge-dépendance et que l'expansion volémique sera efficace. À l'inverse, si le volume d'éjection systolique ne varie pas significativement en réponse à la variation de précharge, la précharge-dépendance est peu probable et l'expansion volémique n'aura probablement pas l'effet bénéfique escompté (*cf.* Fig. 97.1). Plusieurs méthodes reposant sur ce principe ont été développées.

Variabilité respiratoire du volume d'éjection systolique

Du fait des interactions cœur-poumons, chaque insufflation augmente la pression dans l'oreillette droite, tend à s'opposer au retour veineux systémique et, si le ventricule droit est précharge-dépendant, réduit le volume d'éjection ventriculaire droit. Une augmentation de la postcharge ventriculaire droite induite par l'augmentation du volume pulmonaire contribue à cette diminution du volume d'éjection systolique droit. *In fine*, il en résulte une diminution de la précharge cardiaque gauche qui se produit après les quelques cycles cardiaques nécessaires au transit sanguin à travers la circulation pulmonaire. Durant la ventilation mécanique conventionnelle, cette diminution se produit durant l'expiration. Si le ventricule gauche est précharge-dépendant, il en résulte une diminution transitoire du volume d'éjection systolique gauche. Ainsi,

une variation cyclique du volume d'éjection systolique durant la ventilation mécanique indique l'existence d'une précharge-dépendance des deux ventricules.

La pression artérielle pulsée (systolique – diastolique) est un reflet du volume d'éjection systolique. Un nombre important d'études conduites dans des situations cliniques variées ont démontré que la variation de la pression pulsée (VPP) permet de prédire la réponse à l'expansion volémique de façon fiable [9]. Parmi les différents indicateurs de précharge-dépendance, la VPP est celui qui possède le plus haut niveau de preuve. La VPP est désormais calculée automatiquement et affichée en temps réel par de nombreux outils de monitoring hémodynamique.

Presque tous les indices qui permettent une estimation battement par battement du volume d'éjection systolique ont montré leur capacité à prédire la réponse à l'expansion volémique *via* leurs variations respiratoires : le volume d'éjection systolique estimé par analyse du contour de l'onde de pouls, le débit aortique descendant mesuré par Doppler œsophagien et le pic de vélocité sous-aortique mesuré par échocardiographie. Le tableau 97.1 indique les seuils que l'on peut retenir pour indiquer la positivité de ces différents indices.

Tableau 97.1

Différentes variables hémodynamiques dont la variabilité respiratoire prédit la réponse à l'expansion volémique, et seuils rapportés pour cette prédiction.

Variables hémodynamiques	Seuils
Pression artérielle pulsée	9-17 %
Volume d'éjection systolique dérivé de l'onde de pouls	9-13 %
Vitesse maximale du flux sous-aortique	12 %
Débit aortique descendant	18 %
Onde de pléthysmographie	13-14 %
Diamètre de la veine cave inférieure	12 %
Diamètre de la veine cave supérieure	36 %

Les variations respiratoires du volume d'éjection systolique peuvent être également détectées de façon non invasive. C'est par exemple ce que permet la mesure de la VPP sur une courbe de pression artérielle obtenue de façon non invasive par la technique de *volume clamp* (manchon pneumatique autour d'un doigt) [10, 11] ou ce que permet la mesure de la variabilité respiratoire du signal de pléthysmographie [12]. Ces méthodes non-invasives requièrent des études confirmant leur fiabilité. Elles pourraient être particulièrement intéressantes dans le contexte péri-opératoire, lorsqu'aucun cathéter artériel n'est disponible pour obtenir la courbe de pression artérielle.

Variabilité respiratoire du diamètre des veines caves

Un autre indice dynamique qui permet de prédire la réponse à l'expansion volémique est l'analyse de la variabilité respiratoire du diamètre des veines caves. Le principe en est que lorsque la ventilation mécanique induit peu de variations du diamètre des veines caves, il est probable que le volume intravasculaire soit important et que l'expansion volémique soit inefficace. À l'inverse, une variabilité importante du diamètre des veines caves avec la ventilation mécanique devrait être associée à une probabilité importante de réponse à l'expansion volémique.

Des études ont confirmé cette hypothèse. Chez des patients présentant une insuffisance circulatoire sous ventilation mécanique, la variation du diamètre de la veine cave inférieure (en utilisant l'échographie transthoracique) [13] ou de la veine cave supérieure [14] (en utilisant l'échographie transœsophagienne) peut prédire la réponse à l'expansion volémique avec une bonne fiabilité.

Limites à l'utilisation de la variabilité respiratoire des signaux hémodynamiques

Les méthodes reposant sur la variabilité respiratoire des signaux hémodynamiques présentent des limites qu'il faut impérativement connaître pour les utiliser [1]. La première et la plus importante est la présence d'une activité respiratoire spontanée. Lorsqu'un patient effectue des efforts respiratoires sous ventilation mécanique, et plus encore lorsque le patient n'est pas intubé, les variations de pression intrathoracique ne sont pas régulières, ni en termes de fréquence ni en termes d'amplitude, de telle sorte que la variation

du volume d'éjection systolique n'est plus reliée à la précharge-dépendance [15–17]. Ainsi, la variabilité respiratoire du volume d'éjection systolique pour tester la précharge-dépendance n'est valide qu'en cas de coma ou de sédation profonde sous ventilation mécanique, situation qui est de moins en moins fréquente chez les patients de réanimation.

La seconde limite à l'utilisation de la variation respiratoire du volume d'éjection systolique est la présence d'une arythmie cardiaque. Dans ce cas, la variation du volume d'éjection systolique est évidemment plus liée à l'irrégularité de la durée de la diastole qu'aux interactions cœur-poumons.

La troisième limite concerne les situations dans lesquelles les variations de pression intravasculaire induites par la ventilation mécanique sont de faible amplitude. Dans le cas d'une ventilation à faible volume courant, les faibles variations de pression intrathoracique peuvent être insuffisantes pour déclencher une variation significative de la précharge cardiaque, même en cas de précharge-dépendance. En effet, certaines études ont montré que la VPP perd de sa valeur prédictive en cas de ventilation à faible volume courant [18, 19]. Les changements de pression intravasculaire induits par la ventilation mécanique peuvent également être diminués si la transmission des changements de pression alvéolaire aux structures intrathoraciques est atténuée, c'est-à-dire en cas de faible compliance pulmonaire (< 30 mL/cmH_2O) [20].

Une quatrième limite est l'utilisation d'une haute fréquence respiratoire. Si le rapport de la fréquence cardiaque sur la fréquence respiratoire est bas, c'est-à-dire si la fréquence respiratoire est élevée, le nombre de cycles cardiaques par cycle respiratoire peut être insuffisant pour permettre l'apparition d'une variation respiratoire du volume d'éjection systolique [21]. Néanmoins, ceci ne se produit que pour des fréquences respiratoires aussi élevées que 40 resp/min [21].

Une cinquième limite est la présence d'une pression intra-abdominale élevée [22, 23]. Dans ce cas, une valeur seuil plus élevée de VPP doit être prise en compte pour prédire la réponse à l'expansion volémique [22]. Enfin, la chirurgie à thorax ouvert est une autre situation dans laquelle les changements de signaux hémodynamiques induits par la ventilation perdent leur valeur pour prédire la réponse à l'expansion volémique [24].

À l'exception de la chirurgie à thorax ouvert, les limites à l'utilisation des variations respiratoires du volume d'éjection systolique concernent la réanimation plutôt que le contexte péri-opératoire. Au cours des dernières années, des méthodes alternatives ont été développées pour prédire la réponse à l'expansion volémique chez les patients de réanimation (Fig. 97.2).

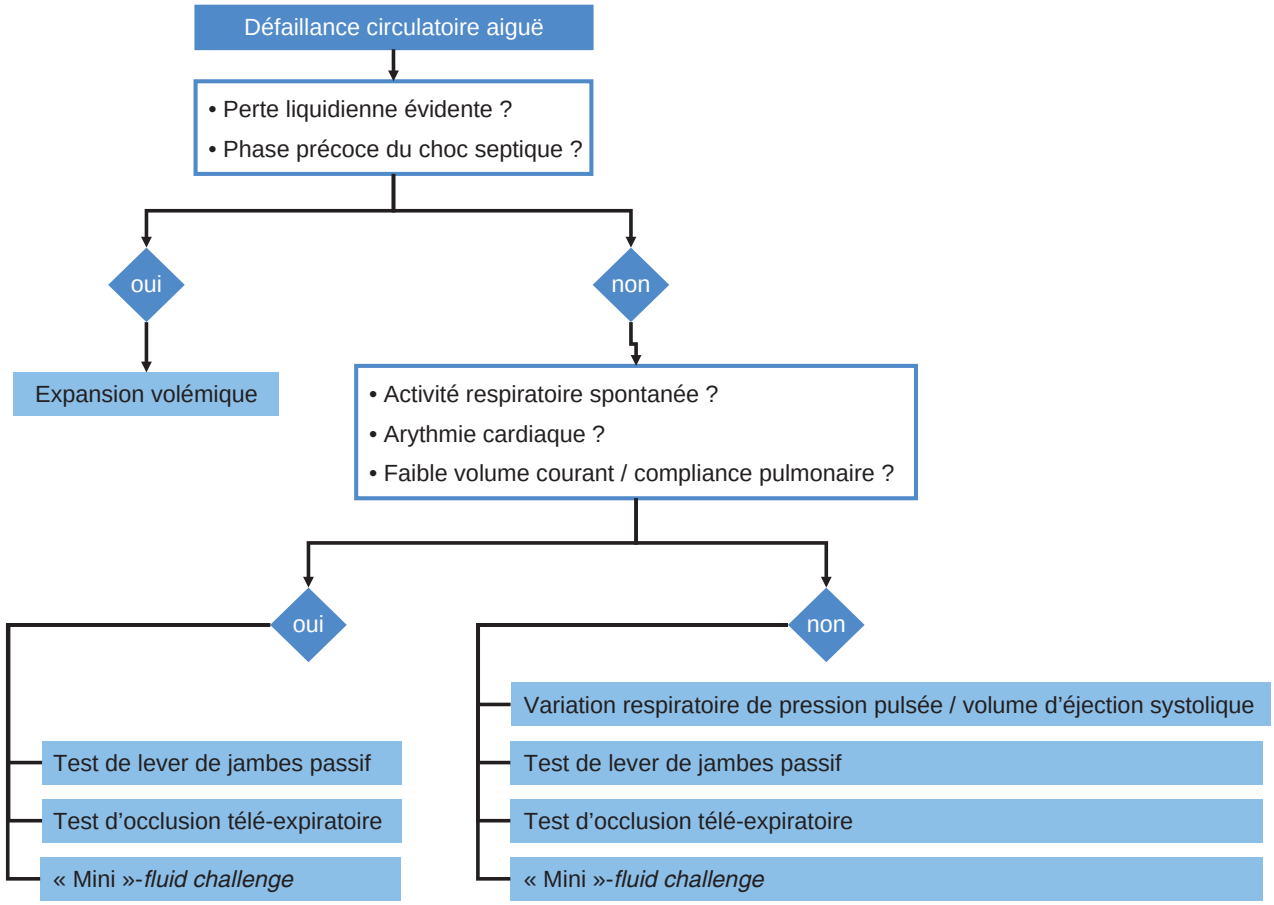


FIG. 97.2 **Processus décisionnel pour l'administration liquidienne.**

Test d'occlusion télé-expiratoire (OTE)

Il s'agit d'une autre méthode qui tire avantage des interactions cœur-poumons pour prédire la réponse à l'expansion volémique chez les patients ventilés mécaniquement. Durant la ventilation mécanique, chaque insufflation augmente la pression intrathoracique, ce qui gêne le retour veineux systémique. Ainsi, l'interruption du cycle respiratoire à la fin de l'expiration inhibe cette gêne cyclique au retour veineux. L'augmentation de la précharge cardiaque qui en résulte permet de prédire la réponse à l'expansion volémique (*cf.* Fig. 97.2). En effet, il a été démontré que si une OTE de 15 secondes augmente la pression artérielle pulsée ou le débit cardiaque estimé par analyse du contour de l'onde de pouls de plus de 5 %, la réponse du débit cardiaque à une administration de 500 mL de soluté salé isotonique peut être prédite avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité [25]. Ces résultats initiaux ont été ultérieurement confirmés [20].

Au-delà de la simplicité de sa réalisation, l'avantage du test d'OTE est qu'il exerce ses effets hémodynamiques sur plusieurs cycles cardiaques et donc qu'il reste valable en cas d'arythmie cardiaque [25]. De la même façon, le test d'OTE peut être utilisé chez les patients présentant une activité respiratoire spontanée, en tout cas si celle-ci est suffisamment faible pour ne pas interrompre l'OTE. Une limite du test d'OTE est que ses effets sont plus simples à observer sur un affichage continu du débit cardiaque que sur la pression artérielle pulsée, puisque la valeur de cette dernière n'est pas affichée automatiquement par les moniteurs de chevet.

Fluid challenge

À l'évidence, la méthode la plus simple pour tester la précharge-dépendance est d'administrer un certain volume de fluide et d'observer les effets qui en résultent sur le débit cardiaque. Néanmoins, l'inconvénient du *fluid challenge* classique est qu'il consiste en l'administration de 300 à 500 mL de liquide [26]. Puisqu'il n'est pas réversible, un tel *fluid challenge* peut contribuer à la surcharge volémique, particulièrement s'il est répété plusieurs fois en quelques heures [27].

De ce point de vue, une nouvelle méthode de *fluid challenge* a été proposée [28]. Elle consiste à administrer 100 mL de colloïde sur une minute et d'observer les effets de ce « mini »-*fluid challenge* sur le volume

d'éjection systolique, mesuré par l'intégrale temps-vitesse du flux sous-aortique en échographie transthoracique. Il a été rapporté que cette méthode permet de prédire la réponse à l'expansion volémique dans une étude qui doit être confirmée [28].

Le premier avantage de ce test par rapport au *fluid challenge* classique est d'utiliser un plus petit volume de fluide, de sorte qu'il est peu probable qu'il induise une surcharge volémique [27]. Un autre avantage est qu'il est facile à réaliser et qu'il peut être utilisé avec une mesure non invasive du débit cardiaque [28].

Néanmoins, une limite importante de ce test est qu'un si petit volume de liquide ne peut qu'induire de faibles changements du débit cardiaque. Ainsi, ce test nécessite une technique très précise pour mesurer le débit cardiaque. Il n'est pas certain que les techniques non invasives, telles que l'échocardiographie, soient suffisamment précises de ce point de vue. Enfin, cette méthode ne peut pas être utilisée en cas d'arythmie cardiaque.

Lever de jambes passif (LJP)

Chez un sujet allongé sur le dos, l'élévation des membres inférieurs depuis la position horizontale transfère passivement un volume significatif de sang depuis la partie inférieure du corps vers les cavités cardiaques. Le LJP vide une partie du réservoir veineux des membres inférieurs et du territoire splanchnique et convertit une partie du volume sanguin non contraint en volume contraint. *In fine*, l'augmentation de la précharge cardiaque résulte en une augmentation du débit cardiaque si les deux ventricules sont en état de précharge-dépendance. L'augmentation de précharge cardiaque induite par le LJP est totalement reversée lorsque les membres inférieurs sont repositionnés horizontalement [16, 29, 30], de sorte que le LJP agit comme un « auto »-*fluid challenge* réversible [31].

De nombreuses études ont rapporté que l'augmentation du débit cardiaque induite par le test de LJP permet de prédire la réponse à l'expansion volémique, plusieurs de ces études ayant été incluses dans une méta-analyse [32]. Ainsi, ce test est désormais bien établi pour prédire la réponse à l'expansion volémique au lit du patient [33]. De façon intéressante, puisque les effets hémodynamiques de ce test se produisent sur plusieurs cycles cardiaques et respiratoires, il reste un bon prédicteur de la réponse à l'expansion volémique chez les patients présentant une activité respiratoire spontanée (même non intubés) ou une arythmie cardiaque [16, 25].

Le changement postural utilisé pour réaliser le test de LJP est important à considérer [31]. Si le test commence depuis la position semi-assise à 45°, l'augmentation de pression veineuse centrale est plus importante que s'il commence depuis la position allongée à l'horizontale [30]. En effet, le LJP débutant depuis la position semi-assise mobilise non seulement le sang veineux contenu dans les membres inférieurs, mais aussi celui contenu dans le large compartiment splanchnique. En conséquence, le test de LJP commençant depuis la position semi-assise est plus sensible pour prédire la réponse à l'expansion volémique [30] et doit être considéré comme la méthode de référence.

Un autre point important concerne la méthode utilisée pour mesurer les effets du LJP sur le débit cardiaque [31]. Cette méthode doit permettre une mesure en temps réel du débit cardiaque, capable de mesurer ces changements sur une période de 30 à 90 secondes. En effet, l'augmentation du débit cardiaque induite par le LJP n'est pas toujours soutenue lorsque l'élévation des membres inférieurs est prolongée. Ceci est particulièrement vrai chez les patients présentant un choc septique, chez qui une fuite capillaire et une vasodilatation importantes peuvent contribuer à une atténuation des effets du LJP après une minute, comme ceci a déjà été décrit [16]. C'est la raison pour laquelle les études cliniques qui ont testé la valeur du LJP pour prédire la réponse à l'expansion volémique ont utilisé des mesures hémodynamiques en temps réel, telles que le débit aortique descendant mesuré par Doppler œsophagien [16, 34], l'analyse du contour de l'onde de pouls [11, 20, 35], le débit cardiaque mesuré par la bioréactance [36, 37] ou la bio-impédance endotrachéale [38], la vitesse du flux sous-aortique mesurée en échographie [39–41], la vitesse du flux aortique descendant mesurée par Doppler suprasternal [42] et, plus récemment, le dioxyde de carbone expiré [43].

Le test de LJP connaît néanmoins des limites [1]. Premièrement, ses effets ne peuvent pas être mesurés par observation de la simple pression artérielle. Les changements de pression artérielle pulsée induite par le LJP sont moins fiables que les changements de débit cardiaque ou du volume d'éjection systolique, ainsi que cela été démontré par plusieurs études [32]. Ceci s'explique par le fait que la pression artérielle pulsée n'est qu'un marqueur imprécis du volume d'éjection systolique. Ceci signifie que la réalisation du test de LJP nécessite un système qui permet une mesure directe du débit cardiaque. Deuxièmement, le test de LJP ne saurait être utilisé chez les patients ne pouvant être mobilisés, ainsi qu'au bloc opératoire ou chez les patients pour qui la position de LJP est contre-indiquée, comme en cas de traumatisme crânien.

Conclusion

Parce qu'elle n'entraîne qu'inconstamment l'amélioration attendue du débit cardiaque et parce qu'elle est susceptible d'induire des effets indésirables, l'expansion volémique ne doit être entreprise lors d'une insuffisance circulatoire aiguë que s'il existe des arguments prédisant un état de précharge-dépendance cardiaque. En dehors d'un contexte clinique très évocateur d'hypovolémie vraie ou relative, cette prédiction repose sur une évaluation hémodynamique fonctionnelle, au mieux par des critères dynamiques. Au cours des dernières années, de nombreux tests ont été développés pour détecter la précharge-dépendance avant d'administrer l'expansion volémique. Ceci sert également à détecter l'absence de réponse à l'expansion volémique, ce qui permet d'estimer le rapport bénéfice/risque de cette stratégie thérapeutique au fur et à mesure de son utilisation [44].

L'analyse des variations respiratoires du volume d'éjection systolique est l'indice qui possède le plus haut niveau de preuve, mais elle ne peut pas être utilisée dans de nombreuses circonstances cliniques, rencontrées notamment chez les patients de réanimation. Des tests développés plus récemment, comme le test d'OTE, le test de LJP et le mini-*challenge* peuvent être utilisés comme méthodes alternatives.

Références

[1] Monnet X., Teboul J.L. Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances. *Crit Care.* 2013;17:217.

[2] Marik P.E., Monnet X., Teboul J.L. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2011;1:1.

[3] Boyd J.H., Forbes J., Nakada T.A., et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2011;39:259–265.

[4] Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L., et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34:344–353.

[5] Wiedemann H.P., Wheeler A.P., Bernard G.R., et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354:2564–2575.

[6] Sakka S.G., Klein M., Reinhart K., et al. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest.* 2002;122:2080–2086.

[7] Jozwiak M., Silva S., Persichini R., et al. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2013;41:472–480.

[8] Marik P.E., Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med.* 2013;41:1774–1781.

[9] Marik P.E., Cavallazzi R., Vasu T., et al. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2009;37:2642–2647.

[10] Biais M., Stecken L., Ottolenghi L., et al. The ability of pulse pressure variations obtained with CNAPTM device to predict fluid responsiveness in the operating room. *Anesth Analg.* 2011;113:523–528.

[11] Monnet X., Dres M., Ferre A., et al. Prediction of fluid responsiveness by a continuous non-invasive assessment of arterial pressure in critically ill patients: comparison with four other dynamic indices. *Br J Anaesth.* 2012;109:330–338.

[12] Sandroni C., Cavallaro F., Marano C., et al. Accuracy of plethysmographic indices as predictors of fluid responsiveness in mechanically ventilated adults: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2012;38:1429–1437.

[13] Feissel M., Michard F., Faller J.P., et al. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med.* 2004;30:1834–1837.

[14] Vieillard-Baron A., Chergui K., Rabiller A., et al. Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med.* 2004;30:1734–1739.

[15] Heenen S., de Backer D., Vincent J.L. How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted? *Crit Care.* 2006;10:R102.

[16] Monnet X., Rienzo M., Osman D., et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med.* 2006;34:1402–1407.

[17] Soubrier S., Saulnier F., Hubert H., et al. Can dynamic indicators help the prediction of fluid responsiveness in spontaneously breathing critically ill patients? *Intensive Care Med.* 2007;33:1117–1124.

[18] De Backer D., Heenen S., Piagnerelli M., et al. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med.* 2005;31:517–523.
[19] Muller L., Louart G., Bousquet P.J., et al. The influence of the airway driving pressure on pulsed pressure variation as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med.* 2010;36:496–503.
[20] Monnet X., Bleibtreu A., Ferré A., et al. Passive leg raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance. *Crit Care Med.* 2012;40:152–157.
[21] De Backer D., Taccone F.S., Holsten R., et al. Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology.* 2009;110:1092–1097.
[22] Jacques D., Bendjelid K., Duperret S., et al. Pulse pressure variation and stroke volume variation during increased intra-abdominal pressure: an experimental study. *Crit Care.* 2011;15:R33.
[23] Tavernier B., Robin E. Assessment of fluid responsiveness during increased intra-abdominal pressure: keep the indices, but change the thresholds. *Crit Care.* 2011;15:134.
[24] De Waal E.E., Rex S., Kruitwagen C.L., et al. Dynamic preload indicators fail to predict fluid responsiveness in open-chest conditions. *Crit Care Med.* 2009;37:510–515.
[25] Monnet X., Osman D., Ridel C., et al. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2009;37:951–956.
[26] Vincent J.L., Weil M.H. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med.* 2006;34:1333–1337.
[27] Vincent J.L. "Let's give some fluid and see what happens" versus the "mini-fluid challenge". *Anesthesiology.* 2011;115:455–456.
[28] Muller L., Toumi M., Bousquet P.J., et al. An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: the mini-fluid challenge study. *Anesthesiology.* 2011;115:541–547.
[29] Boulain T., Achard J.M., Teboul J.L., et al. Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients. *Chest.* 2002;121:1245–1252.
[30] Jabot J., Teboul J.L., Richard C., et al. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change. *Intensive Care Med.* 2009;35:85–90.
[31] Monnet X., Teboul J.L. Passive leg raising. *Intensive Care Med.* 2008;34:659–663.
[32] Cavallaro F., Sandroni C., Marano C., et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med.* 2010;36:1475–1483.
[33] Antonelli M., Levy M., Andrews P.J., et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med.* 2007;33:575–590.
[34] Lafanechere A., Pene F., Goulenok C., et al. Changes in aortic blood flow induced by passive leg raising predict fluid responsiveness in critically ill patients. *Crit Care.* 2006;10:R132.
[35] Biais M., Vidil L., Sarrabay P., et al. Changes in stroke volume induced by passive leg raising in spontaneously breathing patients: comparison between echocardiography and Vigileo/FloTrac device. *Crit Care.* 2009;13:R195.
[36] Benomar B., Ouattara A., Estagnasie P., et al. Fluid responsiveness predicted by noninvasive bioreactance-based passive leg raise test. *Intensive Care Med.* 2010;36:1875–1881.
[37] Marik P.E., Levitov A., Young A., et al. The use of NICOM (Bioreactance) and Carotid Doppler to determine volume responsiveness and blood flow redistribution following passive leg raising in hemodynamically unstable patients. *Chest.* 2013;143:364–370.
[38] Fellahi J.L., Fischer M.O., Dalbera A., et al. Can endotracheal bioimpedance cardiography assess hemodynamic response to passive leg raising following cardiac surgery? *Ann Intensive Care.* 2012;2:26.
[39] Guinot P.G., Zogheib E., Detave M., et al. Passive leg raising can predict fluid responsiveness in patients placed on venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2011;15:R216.
[40] Lamia B., Ochagavia A., Monnet X., et al. Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Med.* 2007;33:1125–1132.
[41] Lukito V., Djer M.M., Pudjiadi A.H., et al. The role of passive leg raising to predict fluid responsiveness in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13:e155–e160.
[42] Thiel S.W., Kollef M.H., Isakow W. Non-invasive stroke volume measurement and passive leg raising predict volume responsiveness in medical ICU patients: an observational cohort study. *Crit Care.* 2009;13:R111.

[43] Monnet X., Bataille A., Magalhaes E., et al. End-tidal carbon dioxide is better than arterial pressure for predicting volume responsiveness by the passive leg raising test. *Intensive Care Med.* 2013;39:93–100.
[44] Teboul J.L., Monnet X. Detecting volume responsiveness and unresponsiveness in intensive care unit patients: two different problems, only one solution. *Crit Care.* 2009;13:175.

CHAPITRE 98

Cathétérisme artériel pulmonaire

T. Boulain; X. Monnet; J.-L. Teboul

Décrit par Swan et Ganz en 1970 [1], le cathéter artériel pulmonaire (CAP) a vu son utilisation se développer considérablement au cours des décennies suivantes. Cette popularité était sans doute expliquée par le fait que cette technique de monitorage permet une exploration hémodynamique particulièrement complète. D'ailleurs, son utilisation et la recherche clinique que cette technique a suscitées ont permis des progrès considérables dans la compréhension de la physiologie cardiovasculaire. Au fil du temps, le cathétérisme cardiaque droit a été concurrencé, notamment en Europe, par d'autres outils de monitorage, soit parce que ces derniers apportent des renseignements différents sur l'état hémodynamique, soit surtout parce qu'ils sont moins invasifs. Cependant, après quelques années de débat, il est désormais clairement démontré que l'utilisation du CAP n'influence pas négativement la mortalité [2–4]. De plus, il existe de nombreuses situations cliniques où son utilisation apporte des renseignements incomparables pour établir le diagnostic et guider le traitement. Ainsi, les variables hémodynamiques que le CAP permet de mesurer, la technologie qu'il utilise et les indications de son emploi font partie des connaissances utiles à tout réanimateur et à tout anesthésiste.

Paramètres disponibles à partir du CAP

Pressions

Le CAP permet la mesure directe de :

- la pression de l'oreillette droite (POD) ;
- la pression artérielle pulmonaire (PAP), systolique, diastolique et moyenne ;
- la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO).

Débit cardiaque

Le débit cardiaque (DC) est obtenu selon le principe de la thermodilution, en continu ou de façon discontinue (la mesure du DC par thermodilution est traitée dans le chapitre 99 de cet ouvrage).

Volumes ventriculaires droits

Une modification de la technique de thermodilution permet à certains modèles de cathéters équipés d'une thermistance dite « à réponse rapide » de mesurer la fraction d'éjection du ventricule droit (FEVD) et d'en déduire :

- le volume télédiastolique ventriculaire droit (VTDVD) ;
- le volume télésystolique ventriculaire droit (VTSVD).

Prélèvements de sang veineux mêlé

Les prélèvements de sang veineux mêlé permettent de mesurer :

- la pression partielle en oxygène du sang veineux mêlé (PvO_2) ;
- la saturation en oxygène du sang veineux mêlé (SvO_2). Il existe des CAP qui permettent cette mesure *in vivo* et en continu par spectrophotométrie de réflexion (*cf. infra*) ;
- la pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang veineux mêlé ($PvCO_2$).

Paramètres obtenus par le calcul

Index cardiaque (IC)

C'est le DC rapporté à la surface corporelle. Il est exprimé en $L.min^{-1}.m^{-2}$.

Résistances vasculaires

Grâce à l'équation reliant le gradient de pression (ΔP), la résistance (R) et le DC dans un segment du circuit vasculaire (ΔP = R × DC), on peut calculer :

- les résistances vasculaires systémiques :
  RVS = [pression artérielle moyenne (PAM) − POD]/DC
- les résistances vasculaires pulmonaires :
  RVP = [PAP moyenne − PAPO]/DC

Il faut noter que ces calculs n'apportent que des informations approximatives, car la formule ΔP = R × DC ne s'applique en théorie qu'aux régimes circulatoires à débit constant, ce qui n'est pas le cas chez l'homme où le débit est pulsatile.

Paramètres d'oxygénation

Le prélèvement de sang veineux mêlé permet de calculer le contenu en oxygène du sang veineux mêlé (CvO_2), selon la formule :

CvO_2 (mL/100 mL) = [Hb (g/dL) × SvO_2 (%)× 1,34] + (0,003 × PvO_2)

où Hb = taux d'hémoglobine ; 1,34 = pouvoir oxyphorique de l'Hb ; 0,003 = coefficient de solubilité de l'oxygène dans le sang.

Grâce à des prélèvements artériels simultanés et au calcul du contenu en oxygène du sang artériel systémique (CaO_2) selon la même formule, il est possible de calculer le transport artériel en oxygène (TaO_2) :

TaO_2 (mL/min) = DC (L/min) × CaO_2 (mL/100 mL) × 10

Selon le principe de Fick, on peut en déduire la consommation globale de l'organisme en oxygène (VO_2) :

VO_2 (mL/min) = DC × (CaO_2 − CvO_2)

Ce calcul, qui néglige la consommation pulmonaire en oxygène, donne des résultats imprécis et mal corrélés aux mesures effectuées par calorimétrie indirecte, méthode de référence.

On peut aussi calculer le coefficient d'extraction tissulaire globale en oxygène, exprimé en pourcentage :

$EO_2 = (CaO_2 - CvO_2)/CaO_2 = VO_2/TaO_2$

Gradient veino-artériel de PCO_2 ($\Delta PCO_2 = PvCO_2 - PaCO_2$)

Le gradient veino-artériel de PCO_2 est peu utilisé, mais pourrait s'avérer être un paramètre intéressant dans le suivi de la perfusion organique dans son ensemble [5].

Il y a une trentaine d'années, on a pu réaliser un grand nombre de mesures des paramètres physiologiques évoqués, et des valeurs normales pour certains d'entre eux ont pu être établies, par exemple pour l'IC. Cependant, il convient de rappeler qu'il n'y a pas de valeurs hémodynamiques normales, mais seulement des valeurs adaptées ou non aux besoins physiologiques dans des situations cliniques données. Par exemple, un IC de l'ordre de 2,5 $L.min^{-1}.m^{-2}$ peut être parfaitement adapté aux besoins chez un patient au repos ou sous sédatif, alors qu'une valeur de 3 $L.min^{-1}.m^{-2}$ peut être insuffisante chez un patient fébrile en état septique. Ainsi, la valeur de l'IC ne peut être interprétée isolément, sans tenir compte des données de l'examen clinique, de l'histoire médicale et des paramètres globaux de l'oxygénation accessibles par le CAP, comme l'EO_2, la SvO_2 ou le gradient veino-artériel de PCO_2.

Description du CAP

Il existe un grand nombre de modèles de CAP différents de par leur diamètre (de 5 F à 8 F) ou leur longueur, selon l'âge et la taille du malade. Chez l'adulte, les cathéters de diamètre 7 et 7,5 F sont les plus employés. Le modèle CAP le plus couramment utilisé comporte :

- une voie distale qui permet les mesures de PAP et les prélèvements de sang veineux mêlé ;
- un ballonnet de latex permettant d'occlure la circulation artérielle pulmonaire et de mesurer la pression en aval de cette occlusion (PAPO) ;
- une voie auriculaire droite qui permet les mesures de POD et les injections de bolus froids pour la mesure du DC par thermodilution ;
- une thermistance située à son extrémité qui mesure les variations instantanées de la température dans l'artère pulmonaire, à partir desquelles sera obtenu le DC selon le principe de thermodilution.

Sur la base de cette conception d'origine [1], de nombreux autres modèles de CAP ont été développés. Ils peuvent comporter :

- une voie auriculaire droite ou veineuse centrale supplémentaire, permettant l'injection ou la perfusion de médicaments ;
- une voie ventriculaire droite permettant l'entraînement électrosystolique ou l'injection du bolus froid pour la mesure du DC lorsque la voie auriculaire n'est pas disponible [6] et permettant le contrôle de la bonne position du CAP [7] ;
- à la fois une voie auriculaire et une voie ventriculaire supplémentaires pour permettre un entraînement électrosystolique séquentiel ;
- une thermistance dite « à réponse rapide » pour la mesure des volumes ventriculaires droits et de la fraction d'éjection du ventricule droit (FEVD) ;
- des fibres optiques permettant la mesure *in vivo* en continu de la SvO_2 [8] ;
- un filament thermique pour la mesure continue du débit cardiaque [9, 10].

Technique de mise en place du CAP

La mise en place du CAP s'effectue par voie veineuse transcutanée, au lit du malade et dans des conditions d'asepsie chirurgicales. Le CAP peut, en théorie, s'introduire par toute veine d'un calibre suffisant et susceptible de permettre sa progression vers le cœur droit et l'artère pulmonaire. Ainsi, les veines superficielles du bras, les veines jugulaires externes et internes, les veines sous-clavières, les veines fémorales, ainsi que les veines axillaires [11] peuvent être utilisées. Toutes ces voies ont leurs avantages et leurs inconvénients. C'est généralement par les veines sous-clavières et jugulaires internes que la progression du CAP est la plus aisée et la plus facilement réalisable au lit du malade sans nécessiter de contrôle radioscopique.

La ponction veineuse s'effectue par la méthode de Seldinger. Un introducteur d'un calibre suffisant pour permettre le passage du CAP est ensuite mis en place. Le CAP est introduit et avancé vers les cavités droites selon la technique décrite par Swan *et al.* [1] : le CAP est avancé alors que le ballonnet distal est dégonflé, tout en surveillant l'aspect de la courbe de pression mesurée à l'extrémité de la sonde. L'apparition sur cette courbe d'oscillations en rapport avec la fréquence respiratoire signifie que l'extrémité du CAP se situe dans une veine endothoracique. Le ballonnet doit alors être gonflé avec 1,5 mL d'air afin de permettre une meilleure progression du cathéter. En avançant progressivement le CAP, on observe l'apparition successive sur le moniteur de pression des courbes caractéristiques de l'oreillette droite (OD), du ventricule droit (VD), puis de l'artère pulmonaire (Fig. 98.1). La dernière étape de la progression du CAP est l'obtention d'une courbe de PAPO, d'aspect semblable à une courbe de pression d'oreillette gauche (POG) et très proche de l'aspect d'une courbe de POD (Fig. 98.1). Une fois cette courbe obtenue, on s'assure du bon positionnement du CAP en dégonflant le ballonnet, ce qui doit faire réapparaître la courbe de PAP (Fig. 98.2). Une fois en position correcte, le CAP doit être fixé à l'introducteur qui est lui-même fixé à la peau. Le point de ponction cutanée sera protégé par un pansement, comme pour tout cathéter veineux central.

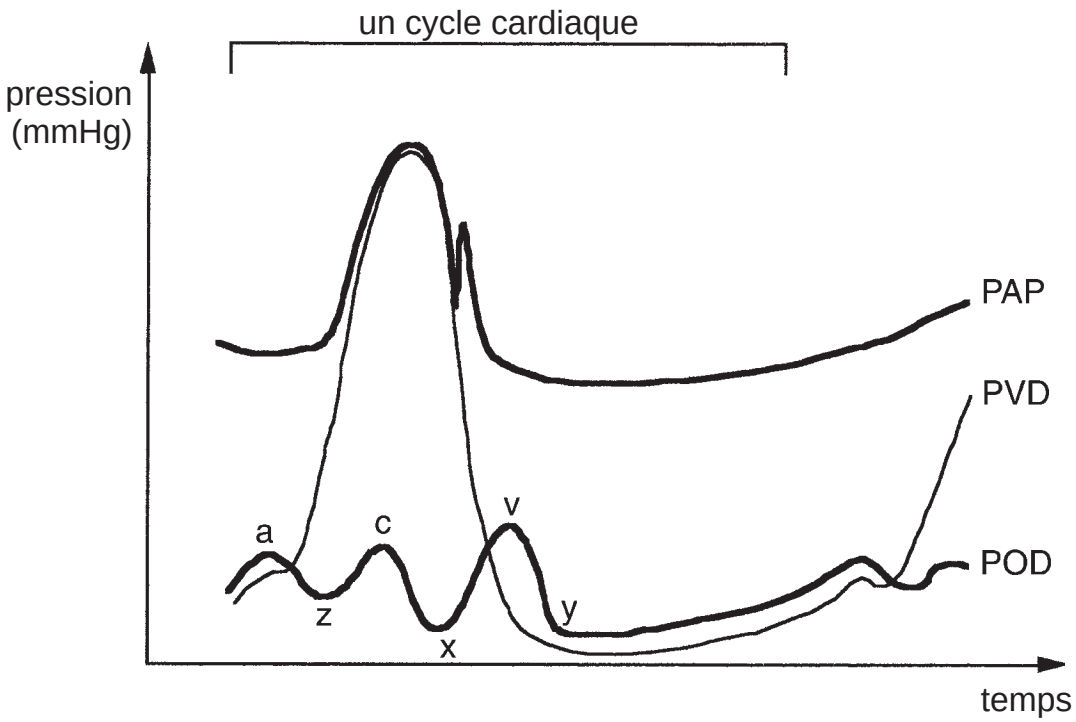


FIG. 98.1 Superposition des courbes de pressions auriculaire et ventriculaire droites et de l'artère pulmonaire.

POD : courbe de pression de l'oreillette droite ; PVD : courbe de pression ventriculaire droite ; PAP : courbe de pression de l'artère pulmonaire ; onde a : correspond à la systole auriculaire ; dépression z : correspond au relâchement auriculaire, contemporain de la fermeture de la valve tricuspide ; accident c : bombement des valves dans l'oreillette et du plancher auriculoventriculaire lors de la contraction ventriculaire isovolumétrique ; dépression x : attraction des valvules tricuspides vers la pointe du ventricule, elle permet le remplissage auriculaire ; onde v : elle correspond à l'afflux de sang veineux dans l'oreillette ; onde v survient peu après l'onde T sur l'électrocardiogramme. La dépression z et l'accident c se voient souvent mal sur le tracé. C'est la présence d'ondes a et v qui permet de parler de courbe de pression auriculaire.

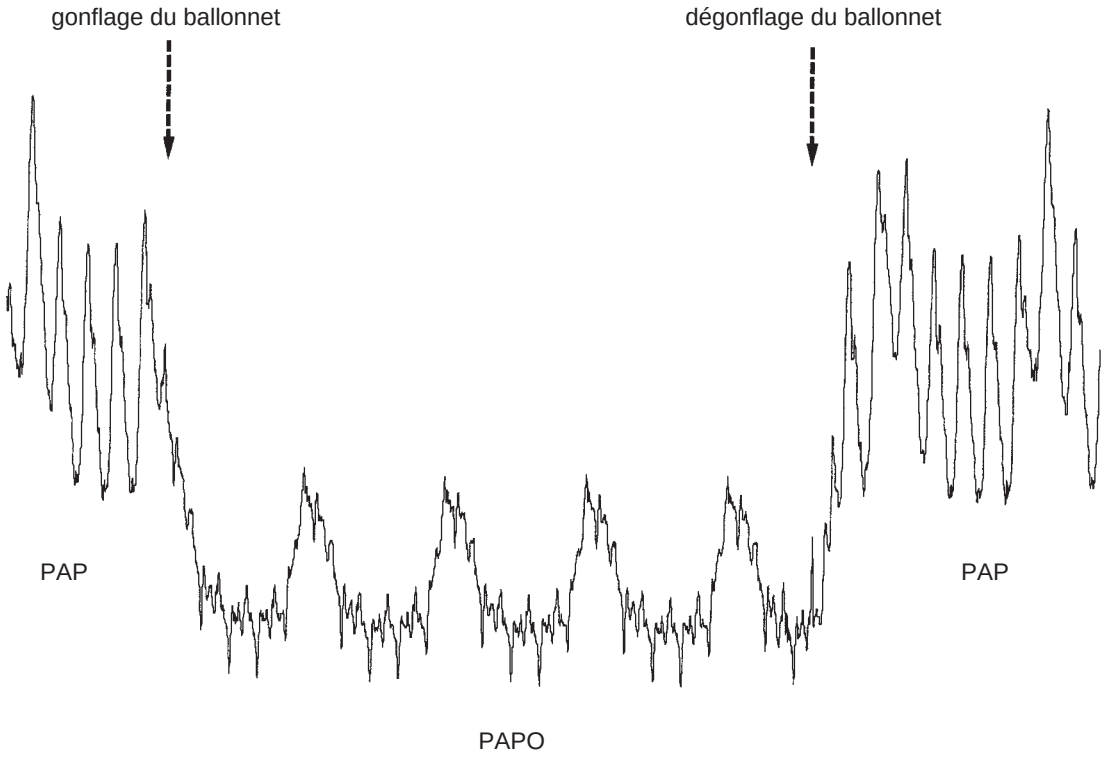


FIG. 98.2 Succession de la pression artérielle pulmonaire et de la PAPO au gonflage du ballonnet.
PAP : pression artérielle pulmonaire ; PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion. Lorsqu'on gonfle le ballonnet du cathéter artériel pulmonaire avec 1,5 mL d'air, l'occlusion d'une branche de l'artère pulmonaire doit entraîner une chute rapide de la pression mesurée à l'extrémité de celui-ci (transitoire de pression) puis l'apparition d'une courbe de PAPO. Le bon positionnement du cathéter est vérifié par la réapparition de la courbe de PAP au dégonflage du ballonnet, puis par l'obtention à nouveau d'une courbe de PAPO lorsqu'on regonfle le ballonnet.

La progression du CAP peut être rendue difficile à cause d'anomalies anatomiques du réseau veineux (persistance d'une veine cave supérieure gauche [12]), par un blocage dans le sinus coronaire [13], ou plus communément par une hypertension artérielle pulmonaire importante avec dilatation de l'oreillette et du ventricule droits, empêchant le CAP de franchir la valve tricuspide ou pulmonaire. Certains proposent dans ces cas un guidage échocardiographique [14].

Mesure et interprétation de la PAPO

Technique de mesure

En préambule, il faut rappeler que les mesures de pressions invasives doivent se faire sur le tracé des courbes du moniteur de pression, et en aucun cas en tenant compte des chiffres digitalisés délivrés par le moniteur. Les mesures précises doivent se faire en utilisant le mode « gel d'écran » et le curseur proposés par les moniteurs. En effet, les pressions vasculaires pulmonaires se mesurent au moment où les pressions intrathoraciques sont les plus proches de la pression atmosphérique, c'est-à-dire en fin d'expiration [15], et cet instant particulier doit être repéré avec précision.

La transmission de pression entre la lumière vasculaire et le capteur de pression doit être correcte pour limiter les phénomènes de suramortissement, et en particulier :

- le système hydraulique de mesure doit être vide de bulles d'air, sa compliance doit être basse (utiliser des tubulures courtes et rigides) ;
- l'obstruction même partielle du CAP doit être évitée par un rinçage régulier ;
- toute plicature ou compression des tubulures doit être évitée.

La pression que l'on mesure à l'extrémité du CAP après avoir gonflé le ballonnet avec 1,5 mL d'air est la PAPO, qui correspond à la pression régnant dans les veines pulmonaires de gros calibre, proches de l'oreillette gauche (OG) : s'il y a continuité entre les circulations artérielle et veineuse pulmonaires, l'occlusion d'une artère d'environ 13 mm de diamètre par gonflage du ballonnet immobilise une colonne sanguine « artériolo-capillaro-veineuse » qui permet de mesurer, dans la portion artérielle, une pression reflétant celle régnant dans la circulation veineuse à l'intersection entre la colonne immobilisée et le flux sanguin circulant (Fig. 98.3). Dans la mesure où le gonflage du ballonnet distal provoque l'occlusion d'une

artère de gros calibre, la PAPO représente la pression dans une veine de gros calibre. Il faut définitivement abandonner le terme de « pression capillaire pulmonaire (« *pulmonary capillary wedge pressure* »), car il est source de confusion et probablement d'erreurs conceptuelles qui font oublier que la PAPO n'est pas la pression capillaire pulmonaire (qui n'est pas réellement mesurable en clinique, mais seulement approchable : *cf. infra*), mais bien une pression veineuse pulmonaire.

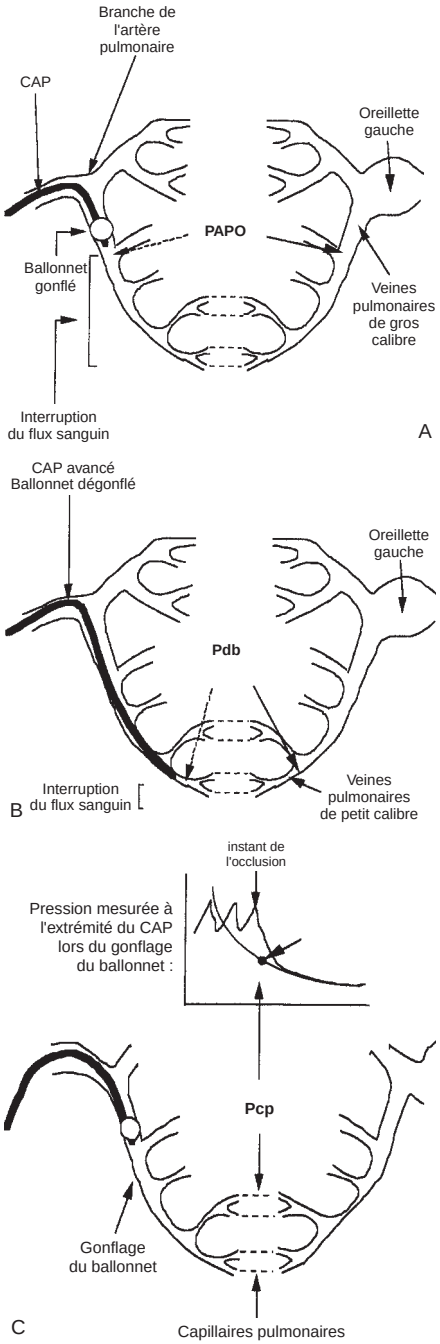


FIG. 98.3 Significations de la PAPO, de la Pdb et de la Pcp.

A. Mesure de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) par gonflage du ballonnet dans une artère pulmonaire de moyen calibre. La PAPO est une pression veineuse pulmonaire proche de l'oreillette gauche.

B. Mesure de la pression distale bloquée (Pdb), par occlusion d'une artère pulmonaire de petit calibre en avançant le cathéter artériel pulmonaire, ballonnet dégonflé. La Pdb représente en fait la pression dans une veine pulmonaire de petit calibre.

C. Estimation de la pression capillaire pulmonaire (Pcp) par extrapolation rétrograde à l'instant de l'occlusion, du transitoire de pression obtenu par gonflage du ballonnet du cathéter artériel pulmonaire (cathéter en position habituelle pour mesurer la PAPO).

On attend habituellement deux types d'informations de la mesure de la PAPO :

- une approche de la pression de remplissage et de la précharge du ventricule gauche (VG) ;
- une estimation de la pression microvasculaire pulmonaire ou pression capillaire pulmonaire (Pcp), et donc du risque d'œdème pulmonaire.

Pour que ces informations soient utilisables, il faut que la technique de mesure soit rigoureuse, et en particulier que les conditions de validité d'une telle mesure soient réunies. Comme la PAPO doit

représenter une pression veineuse pulmonaire proche de l'OG, la colonne de sang artériolo-capillaro-veineuse immobilisée par le gonflage du ballonnet doit être ininterrompue : elle doit se situer dans une zone circulante avant le gonflage du ballonnet où la pression veineuse pulmonaire est supérieure à la pression alvéolaire, condition garantissant sa continuité (zone 3 de West) [16]. Pour que l'extrémité du CAP se situe en zone 3, chez l'homme respirant spontanément en décubitus dorsal, il suffit en général que l'extrémité du CAP soit au même niveau ou plus bas que l'OG [17]. Cependant, chez le malade de réanimation, sous ventilation mécanique, plusieurs facteurs peuvent empêcher la position correcte du CAP en zone 3 de West et risquent donc de rendre invalide la mesure de la PAPO comme reflet de la pression veineuse pulmonaire :

- l'hypovolémie peut rendre la pression veineuse pulmonaire inférieure à la pression alvéolaire. Ainsi, l'extrémité d'un CAP, ballonnet gonflé, initialement en zone 3, peut se situer en zone « non 3 » en raison de la survenue d'une hypovolémie, même si sa localisation anatomique ne s'est pas modifiée ;
- l'utilisation de hauts niveaux de pression télé-expiratoire positive (PEP) entraîne une augmentation des pressions alvéolaires, et dans cette situation où la pression alvéolaire peut être alors supérieure à la pression veineuse pulmonaire, on peut s'interroger sur la validité de la PAPO comme reflet de la pression veineuse pulmonaire. En fait, dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), les microvaisseaux pulmonaires sont volontiers protégés de l'influence de la pression alvéolaire en raison de la basse compliance pulmonaire et de la présence de territoires alvéolaires mal ventilés. C'est pourquoi, chez les patients recevant une PEP pour SDRA, l'extrémité du CAP est souvent placée en zone 3, et la PAPO reflète bien la POG, même pour des niveaux de PEP allant jusqu'à 15 cmH_2O [18, 19], voire au-delà [20].

Classiquement, il était proposé chez le malade ventilé de vérifier régulièrement par une radiographie thoracique que le CAP se situait bien au niveau ou au-dessous de l'OG. Ceci n'est en fait ni possible à réaliser plusieurs fois par jour, ni parfaitement garant de la situation en zone 3, chez un malade hypovolémique et ventilé avec une PEP [21]. De plus, une position haute du CAP par rapport à l'OG ne signifie pas nécessairement qu'il se situe en zone « non 3 » [20, 21].

En revanche, la mesure du rapport des variations respiratoires de la PAPO (ΔPAPO) sur les variations respiratoires de la PAP (ΔPAP) fournit un indice fiable de position en zone 3 de l'extrémité du CAP [21]. Si le CAP est en zone 3, la PAPO en tant que pression veineuse pulmonaire est soumise aux mêmes variations respiratoires que la PAP, car toutes deux sont directement influencées par la pression intrathoracique (Pit), si bien que le rapport ΔPAPO/ΔPAP est inférieur à 1,5. Si, par contre, le CAP n'est pas en zone 3, la PAPO reflète plutôt la pression alvéolaire dont les variations respiratoires sont plus amples que la PAP, si bien que le rapport PAPO/PAP est supérieur à 1,5. Cet indice a l'avantage de pouvoir être mesuré aussi souvent qu'on le souhaite, et notamment à chaque modification ventilatoire ou chaque modification du DC ou de l'état volémique du malade.

Estimation de la précharge du VG par la mesure de la PAPO

Cette estimation est délicate et les conclusions que l'on en tire doivent être prudentes. La PAPO, qui représente la POG dans des conditions optimales de mesure, ne reflète malheureusement pas toujours la pression télédiastolique du VG (PTDVG). En effet :

- la POG surestime la PTDVG en cas d'insuffisance mitrale aiguë [22] ou de rétrécissement mitral [23] ;
- la POG sous-estime la PTDVG en cas d'insuffisance aortique aiguë sévère ou lorsque la compliance du VG est très basse, comme dans les cardiopathies hypertrophiques ou ischémiques [24].

Même lorsque la PAPO reflète correctement la PTDVG, elle est insuffisamment corrélée au volume télédiastolique du VG (VTDVG) [25, 26], qui représente la précharge du VG. En effet, la relation PTDVG-précharge du VG est imprévisible, car elle dépend d'une part de la pression externe s'exerçant sur le VG (pression extramurale), et d'autre part de la compliance du VG. La pression extramurale dépend en général de la Pit, sauf en cas de pression intrapéricardique élevée comme lors de la tamponnade. La Pit dépend elle-même de la pression alvéolaire et de la compliance thoracopulmonaire. La précharge du VG dépend donc essentiellement de la pression transmurale du VG en fin de diastole (PTDVG-pression extramurale) et de la compliance ventriculaire gauche.

Lorsque la PAPO est mesurée chez l'homme en ventilation spontanée ou sous ventilation mécanique en pression positive intermittente, la pression extramurale, voisine de la Pit, est proche de la pression atmosphérique et la PAPO (ou la POG) reflète une PTDVG sensiblement égale à la pression transmurale du VG.

Cependant, dans de fréquentes situations en réanimation, la POG (ou PTDVG) ne peut être aussi facilement assimilée à la pression transmurale du VG. Ainsi, en cas de ventilation mécanique avec PEP, la Pit reste positive en fin d'expiration et la PAPO surestime la PTDVG transmurale. Lorsque la compliance thoracopulmonaire est normale, environ 50 % de la PEP sont transmis aux structures vasculaires

thoraciques. L'influence de la valeur de la PEP sur la valeur mesurée de la PAPO est donc faible pour des niveaux de PEP de 5 cmH_2O [27] ou même de 10 cm H_2O [28]. Lorsque la compliance thoracopulmonaire est basse, comme dans l'œdème pulmonaire hydrostatique ou le SDRA, le taux de transmission de la PEP à la Pit n'est plus que de 25 à 35 % [29, 30], et la PAPO est souvent proche de la PTDVG transmurale. Cependant, lorsque de hauts niveaux de PEP sont appliqués ou lorsqu'il existe une forte PEP intrinsèque, une pression extramurale non négligeable peut s'exercer sur le VG ; or, elle peut être difficile à estimer et nécessiterait une mesure directe, impossible en pratique. Si les pressions intrapleurale ou œsophagienne s'approchent en théorie de la pression juxtacardiaque, leur mesure est souvent entachée d'erreurs techniques et de difficultés d'interprétation [31, 32].

Aussi, afin de s'affranchir de l'influence de la Pit en cas de PEP élevée, deux méthodes ont été proposées [27, 33]. La première consiste en un débranchement du respirateur, alors que le ballonnet du CAP reste gonflé : la PAPO diminue rapidement en raison de la suppression brutale de la Pit, puis remonte en 2 à 3 secondes sous l'effet d'une augmentation du retour veineux due à la suppression de la ventilation [27]. La PAPO la plus basse enregistrée est appelée PAPO nadir (Fig. 98.4) et représente la POG transmurale [27]. Cependant, la PAPO nadir ne reflète probablement plus la POG transmurale lors des situations d'hyperinflation pulmonaire dynamique avec auto-PEP, comme cela est fréquemment le cas chez les patients ventilés souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) : lors du débranchement du respirateur, les pressions vasculaires extramurales n'ont probablement pas le temps de diminuer suffisamment et la PAPO nadir n'est plus que le résultat de la baisse incomplète de la Pit, interrompue par la remontée du retour veineux [27]. Elle surestime donc la vraie PAPO transmurale. La deuxième méthode proposée pour mesurer la PAPO transmurale consiste à évaluer la part de la pression alvéolaire transmise au système vasculaire [33]. Un index de transmission (It) peut en effet être calculé entre ΔPAPO (PAPO télé-inspiratoire − PAPO télé-expiratoire) et ΔPalv (pression de plateau − PEP totale). La part de la PAPO attribuable à la transmission de la pression alvéolaire peut être calculée comme PAPO × It. Cette valeur doit être retirée à la PAPO télé-expiratoire afin d'en obtenir une valeur corrigée. Contrairement à la mesure de la PAPO nadir, cette méthode reste valable en cas de PEP intrinsèque avec hyperinflation pulmonaire dynamique.

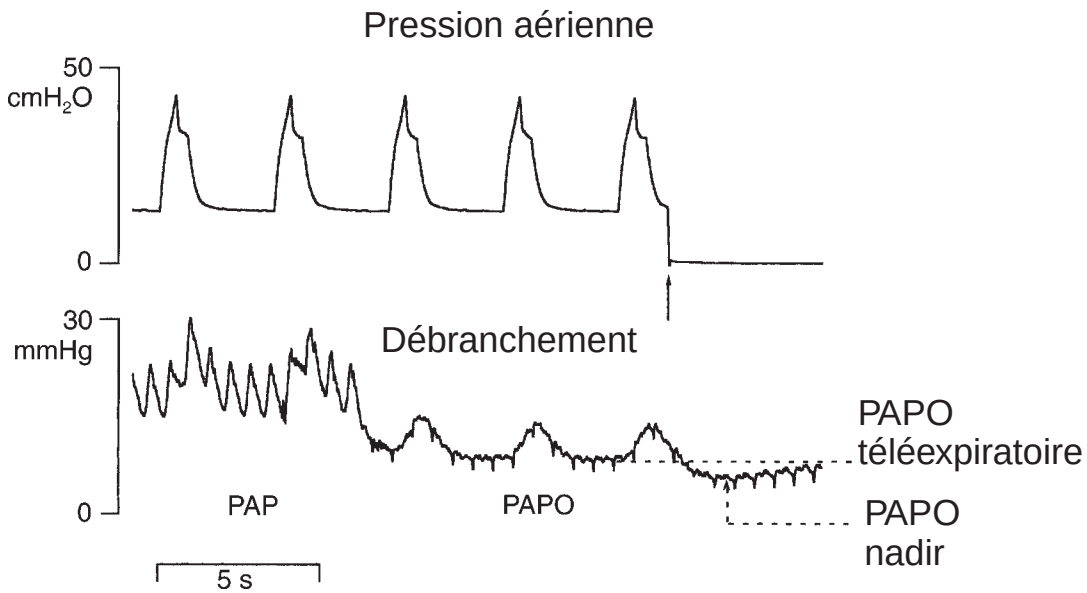


FIG. 98.4 **Détermination de la PAPO nadir après débranchement du ventilateur.**

Cependant, l'approche aussi précise soit-elle de la PTDVG transmurale n'est pas une estimation exacte de la précharge du VG. Dans les cardiopathies ischémiques et hypertrophiques, la compliance basse du VG fait qu'une PAPO élevée peut correspondre à une précharge ventriculaire gauche encore basse [24]. À l'inverse, la compliance ventriculaire gauche peut être élevée dans certaines cardiopathies dilatées, si bien qu'une PAPO même basse peut correspondre à une précharge ventriculaire gauche optimale [34]. De surcroît, dans les situations pathologiques complexes de réanimation, la compliance ventriculaire gauche n'est pas identique d'un moment à un autre, et les traitements utilisés sont susceptibles de la modifier. Tenter de construire des courbes de fonction cardiaque avec la PAPO pour indice de précharge est donc tout à fait illusoire. La fonction ventriculaire gauche est bien mieux approchée en clinique par l'échocardiographie.

PAPO et estimation de la pression microvasculaire pulmonaire

La filtration d'eau à travers la barrière vasculaire pulmonaire vers l'interstitium s'effectue principalement dans les capillaires pulmonaires, et la pression capillaire pulmonaire (Pcp) en est la force motrice essentielle.

La PAPO, qui est en fait une pression veineuse pulmonaire, n'est pas le reflet exact de la Pcp puisqu'il existe obligatoirement un gradient de pression des capillaires vers les veines pulmonaires pour que la circulation sanguine ait lieu. Le gradient Pcp-PAPO dépend d'une part du DC et d'autre part de la résistance des veines pulmonaires. Il est faible dans des conditions circulatoires normales où les pressions sont faibles. Dans ce cas, la Pcp peut être estimée par l'équation de Gaar [35], établie sur un modèle de poumon isolé de chien :

Pcp = PAPO + 0,4 (PAPmoyenne − PAPO)

À l'inverse, si le débit sanguin pulmonaire est élevé et/ou si les résistances veineuses pulmonaires sont augmentées, comme dans le SDRA, la PAPO sous-estime la Pcp [36–38].

Deux méthodes permettent d'approcher la Pcp à partir de la PAPO.

Estimation de la PCP par analyse du transitoire de pression

En pratique clinique, on peut estimer la Pcp en analysant le transitoire de pression observé lorsque l'on gonfle le ballonnet du CAP : la pression descend rapidement selon une courbe exponentielle puis s'infléchit pour tracer une deuxième exponentielle de pente plus faible, jusqu'à atteindre la PAPO. Selon un modèle simplifié de la circulation pulmonaire, et par analogie à un circuit électrique, le transitoire de pression peut être analysé comme la conséquence dans un premier temps de la vidange rapide du compartiment artériel résistif et peu compliant au travers des résistances artérielles, et dans un deuxième temps (2^{e} exponentielle) de la superposition de la vidange artérielle et de la vidange capillaire plus lente au travers des résistances veineuses (*cf.* Fig. 98.3). Le point d'inflexion ou d'intersection entre les deux exponentielles, considéré comme une estimation acceptable de la Pcp, peut être identifié par inspection visuelle, peu précise [39, 40]. Une estimation plus exacte serait l'extrapolation rétrograde à l'instant de l'occlusion de l'artère pulmonaire, du transitoire de pression [41], soit selon un modèle bi-exponentiel [42], soit mono-exponentiel, trois centièmes de seconde après l'occlusion [43]. Outre la nécessité du traitement informatisé, ces extrapolations nécessitent de reconnaître avec précision l'instant de l'occlusion artérielle, ce qui visuellement n'est pas chose facile. Même en optimisant les techniques informatisées, ces méthodes d'analyse du transitoire de pression souffrent de certaines limites :

- la circulation pulmonaire est pulsatile et l'aspect du transitoire de pression est différent selon que l'occlusion survient en diastole ou en systole [43], même si l'incidence de ce phénomène sur l'estimation de la Pcp semble faible [44] ;
- la réalité de la circulation pulmonaire correspond plus à un modèle complexe multicompartimental et multi-exponentiel qu'à un modèle trop simplifié bi- voire mono-exponentiel [42] ;
- enfin, il faut noter que cette méthode ne sépare pas les résistances capillaires des résistances veineuses et qu'il en résulte obligatoirement une surestimation de la Pcp [45].

Approche de la PCP par estimation des résistances des veines pulmonaires de gros et moyen calibre

Une autre manière d'approcher la valeur de la Pcp à partir de la PAPO est de mesurer simultanément une pression plus en amont dans la circulation veineuse pulmonaire que celle mesurée par la PAPO : lorsque l'on avance le CAP ballonnet dégonflé [46, 47], l'extrémité du CAP obstrue une artère pulmonaire de petit calibre (2 à 3 mm selon le diamètre du CAP) et permet de mesurer la pression distale bloquée (Pdb) reflétant la pression dans une veine pulmonaire de petit calibre (*cf.* Fig. 98.3) [46]. Le gradient de pression entre grosses et petites veines pulmonaires (Pdb-PAPO) permet ainsi de calculer la résistance des veines pulmonaires de gros et moyen calibre. Celles-ci sont élevées chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique comme chez ceux atteints de SDRA [36], en raison de facteurs multiples endogènes [40, 48] et exogènes (catécholamines [49]). Il est maintenant bien établi que, dans le SDRA, la pression microvasculaire pulmonaire régnant au niveau du site de filtration pulmonaire, qu'elle soit approchée par l'analyse du transitoire de pression [37, 38] ou par la mesure de la Pdb [21] est bien plus élevée que la PAPO en raison de résistances veineuses augmentées et parfois d'un état hyperdynamique. Cette constatation, concordant avec l'effet des multiples médiateurs vaso-actifs impliqués dans le SDRA, permet d'insister sur le fait qu'un patient atteint de SDRA court un fort risque d'aggraver un œdème pulmonaire par une composante hydrostatique s'ajoutant à la composante lésionnelle, et ce même lorsque la PAPO apparaît normale. Ceci rend probablement compte des résultats d'un grand essai randomisé ayant montré

la supériorité, en termes de durée de ventilation mécanique et de durée de séjour, d'une stratégie restrictive de remplissage vasculaire par rapport à une stratégie libérale [50].

Indications cliniques à la mesure de la PAPO

Détermination du mécanisme d'un œdème pulmonaire

En tant qu'estimation de la Pcp, la PAPO peut être utilisée pour déterminer le mécanisme hydrostatique ou lésionnel d'un œdème pulmonaire. Une valeur seuil de 18 mmHg est généralement retenue pour les différencier [51]. Néanmoins, un œdème pulmonaire hydrostatique peut persister alors que la PAPO s'est normalisée [52], et un authentique œdème pulmonaire lésionnel peut exister alors que la valeur de la PAPO est basse [53]. À ce titre, une mesure directe de l'eau pulmonaire, telle qu'elle est fournie par la thermodilution pulmonaire, pourrait permettre un diagnostic plus direct de la perméabilité alvéolo-capillaire [54].

Estimation du tonus vasomoteur pulmonaire

Le tonus vasomoteur pulmonaire peut être approché en divisant la différence entre PAP moyenne et PAPO par le DC. En cas d'hypertension artérielle pulmonaire, des résistances vasculaires pulmonaires comprises entre 2 et 3 unités Woods (ou entre 150 et 200 dynes.s.cm^{-5}) indiquent que l'hypertension artérielle pulmonaire est d'origine « postcapillaire », c'est-à-dire qu'elle résulte d'une insuffisance cardiaque gauche ou d'une pathologie de la valve mitrale. En général, le gradient entre la PAP diastolique et la PAPO est inférieur à 5 mmHg. En revanche, des résistances vasculaires pulmonaires élevées témoignent d'une hypertension artérielle « précapillaire » (primitive, par exemple). Néanmoins, la mesure des résistances vasculaires pulmonaires est sujette à de nombreuses erreurs, notamment parce que ces résistances sont susceptibles de varier d'une région pulmonaire à l'autre [55].

Diagnostic de l'œdème pulmonaire lié au sevrage de la ventilation mécanique

Au cours du sevrage de la ventilation mécanique, l'interaction entre les systèmes cardiovasculaire et pulmonaire est susceptible d'engendrer chez certains patients un œdème pulmonaire cardiogénique qui empêche le sevrage ventilatoire [25]. À l'heure actuelle, la mise en évidence d'une élévation significative de la PAPO au-delà de 18 mmHg reste la méthode de référence pour porter ce diagnostic [56].

Guide du remplissage vasculaire

Même si la PAPO peut être considérée comme un marqueur de précharge ventriculaire gauche, elle ne peut être utilisée pour guider le remplissage vasculaire. En effet, comme les autres marqueurs « statiques » de la précharge cardiaque [57], elle ne permet pas de prédire la réponse à l'expansion volémique avec fiabilité, sauf si elle se situe à des niveaux très bas, inférieurs à 5 mmHg [58] (*cf.* chapitre 98). Par ailleurs, la PAPO est fréquemment utilisée comme une mesure de sécurité lors d'une épreuve de remplissage vasculaire. La valeur de 18 mmHg étant souvent considérée comme la valeur au-delà de laquelle l'épreuve de remplissage vasculaire doit être interrompue sous peine de risquer d'entraîner un œdème pulmonaire [59], sans qu'aucune étude n'ait validé cette attitude. Le SDRA est une situation clinique pour laquelle les effets du remplissage vasculaire doivent être particulièrement surveillés. En effet, d'un côté le sepsis concomitant requiert fréquemment une expansion volémique, alors que d'un autre côté celle-ci risque d'aggraver l'œdème pulmonaire et les échanges gazeux du fait de l'altération de la perméabilité alvéolo-capillaire. Néanmoins, même s'il existe des arguments pour penser qu'une stratégie de remplissage vasculaire « conservatrice » est supérieure à une attitude libérale [50], il semble qu'un traitement guidé par la mesure de la PAPO n'apporte pas de bénéfice par rapport à une stratégie fondée sur la simple mesure de la pression veineuse centrale [60].

Utilisation des paramètres d'oxygénation

La possibilité de mesurer le CvO_2 grâce au CAP ainsi que la notion de dépendance « pathologique » VO_2/TaO_2 au cours de différentes pathologies, comme le choc septique ou le SDRA, ont fait naître dans les années 1980 le concept de maximisation du TaO_2 et de la VO_2 comme élément thérapeutique de ces pathologies. La possibilité de mesurer, selon le principe de Fick, la VO_2 de l'organisme grâce à l'analyse du sang veineux mêlé donnait alors au CAP un rôle indispensable pour le suivi thérapeutique dans ces situations. Depuis, la plupart des études contrôlées ont échoué à démontrer le bénéfice de ce concept de maximisation pour les malades de réanimation polyvalente. De surcroît, la mesure de la VO_2 par la

méthode de Fick est systématiquement entachée d'erreurs et l'étude des relations VO_2/TaO_2 se heurte à des biais mathématiques [61]. Ainsi, le concept d'optimisation individuelle de TaO_2 a remplacé celui de maximalisation systématique. Dans ce sens, l'appréciation d'un TaO_2 optimal ne rend pas obligatoire l'utilisation du CAP, et peut être aussi réalisée par d'autres critères moins invasifs comme le simple dosage du lactate artériel.

Néanmoins, l'utilisation du CAP pour la mesure des paramètres d'oxygénation peut trouver une place dans la prise en charge du malade de réanimation. En effet, la SvO_2, qui rend compte de l'adéquation globale entre apports en oxygène et VO_2 [8], apparaît comme un paramètre intéressant. La possibilité de mesurer *in vivo* la SvO_2 grâce au CAP à fibres optiques, couplée à la mesure continue du DC, renforce certainement son intérêt pour guider la conduite diagnostique et thérapeutique.

Utilisation de la SvO_2

Le CAP permet de recueillir le sang veineux mêlé de l'organisme, après le mélange du sang veineux de tous les territoires de l'organisme dans le ventricule droit. Ainsi, la SvO_2 du sang recueilli dans l'artère pulmonaire à l'extrémité du CAP est susceptible d'apporter des renseignements sur l'oxygénation de l'ensemble des tissus de l'organisme [62, 63].

La SvO_2 est un composant important du CvO_2 et lui est proportionnelle. Si l'on néglige la contribution de l'oxygène dissous dans le CvO_2, l'*équation (cf. supra)* devient :

$CvO_2 = (1{,}34 \times Hb) \times SvO_2$

Selon la même approximation, le contenu artériel en oxygène (CaO_2) est proportionnel à la saturation en oxygène du sang artériel (SaO_2) :

$CaO_2 = (1{,}34 \times Hb) \times SaO_2$

La consommation globale en oxygène de l'organisme peut ainsi être assimilée à :

$VO_2 = DC \times (SaO_2 - SvO_2) \times (1{,}34 \times Hb)$

D'où :

$SvO_2 = SaO_2 - [VO_2/(DC \times Hb \times 13{,}4)]$

La SvO_2 permet ainsi une vision globale des déterminants essentiels de l'oxygénation tissulaire, à savoir : le taux d'hémoglobine (Hb), l'oxygénation artérielle mesurée par la SaO_2, le débit cardiaque (DC) et la consommation en oxygène (VO_2).

Il n'existe pas de valeur normale de SvO_2, au moins en pathologie, car celle-ci est la résultante des influences intriquées du processus pathologique et des traitements employés sur chacun de ses déterminants. La SvO_2 n'est donc pratiquement jamais corrélée linéairement à l'un ou l'autre de ses déterminants. Son intérêt dans le suivi du malade instable réside précisément dans le fait que sa modification doit conduire à vérifier, contrôler ou éventuellement modifier la SaO_2, le DC, la VO_2 ou l'Hb.

Signification physiologique de la SvO_2 et de ses variations

- Une baisse de la SvO_2 peut être due d'une part à une augmentation de la VO_2 (qui influe sur la SvO_2 en augmentant l'extraction tissulaire) par le stress, l'hyperthermie ou l'emploi de certains médicaments, d'autre part à une désaturation artérielle brutale (dont les causes potentielles sont nombreuses) ou encore à une chute du DC ou bien enfin à la survenue d'une anémie.
- Une augmentation de la SvO_2 peut refléter l'augmentation du DC, une diminution des besoins en oxygène de l'organisme ou une augmentation du DC associée à une diminution de la consommation d'oxygène par anomalie de l'extraction de l'oxygène, comme cela s'observe dans les états septiques.
- La relation entre SvO_2 et DC, à VO_2, Hb et SaO_2 constantes, est curvilinéaire [64], comme l'indique l'équation de type $y = a - b/x$. Aussi, lorsque le DC est élevé, une chute même importante de ce dernier n'aura que de faibles répercussions sur la SvO_2. Ceci souligne le médiocre intérêt de la SvO_2 comme outil de monitorage dans les états hyperdynamiques. Il existe, par contre, une excellente sensibilité de réponse de la SvO_2 à une variation du DC, dans les états de bas débit circulatoire, lorsque la VO_2 est constante. En revanche, dans les états de dépendance TaO_2/VO_2, où les variations de DC induisent des variations simultanées et dans le même sens de la VO_2, la SvO_2 peut ne pas varier avec le DC.
- Il est important de rappeler que la SvO_2 ne mesure que la saturation en oxygène du mélange de tous les retours veineux de l'organisme et ne permet qu'une appréciation globale et grossière de l'utilisation de l'oxygène de l'ensemble de l'organisme. En aucun cas, elle ne permet de préjuger de la valeur des consommations et extractions régionales en oxygène : par exemple, la SvO_2 peut être stable et dans les valeurs hautes malgré l'existence d'une ischémie digestive.
- Enfin, il faut souligner que la SvO_2 ne peut être utilisée comme témoin du rapport entre consommation et apport d'oxygène lors des insuffisances respiratoires aiguës où la SaO_2 est basse et s'écarte sensiblement de 100 %. La SvO_2 est alors fortement dépendante de l'oxygénation artérielle, et ses

variations dépendent étroitement des variations de SaO_2. Dans ces situations, plutôt que de suivre la SvO_2, il est préférable d'utiliser l'EO_2 qui témoigne en toutes circonstances du rapport entre consommation et apport d'oxygène.

Mesure *in vitro* de la SVO_2

L'échantillon sanguin est analysé en laboratoire par spectrophotométrie de transmission [8]. Certains impératifs techniques doivent être respectés [65] :

- le ballonnet du CAP doit être dégonflé lors du prélèvement, faute de quoi le sang prélevé risque d'être fortement contaminé par le sang capillaire oxygéné ;
- pour éviter ce risque de contamination par du sang oxygéné, le flux aspiratif lors du prélèvement doit en théorie ne pas être trop puissant, ce qui incite à utiliser des seringues de petit calibre et à effectuer le prélèvement sanguin très lentement. Il semble cependant, lorsque l'extrémité du CAP est bien positionnée dans une artère pulmonaire de gros calibre, que la vitesse d'aspiration (1-2 min *vs* 5 s) n'influe pas sur la valeur mesurée de la SvO_2 [66].

La mesure *in vitro* de la SvO_2 a ses limites :

- les prélèvements sanguins itératifs exposent à la spoliation sanguine (surtout chez l'enfant) et à des risques infectieux du fait des manipulations multiples du CAP ;
- le sang doit être acheminé au laboratoire aussi vite que possible pour limiter la consommation d'oxygène par les éléments figurés du sang dans la seringue de prélèvement.

La mesure *in vitro* de la SvO_2 est donc contraignante, et de ce fait n'est jamais réalisée aussi souvent qu'une surveillance étroite d'un malade instable le nécessiterait, perdant ainsi sa valeur de témoin quasi instantané des variations de l'extraction tissulaire en oxygène.

Mesure *in vivo* de la SvO_2

Les CAP les plus couramment utilisés sont maintenant munis de fibres optiques permettant la mesure *in vivo* de la SvO_2 par spectrophotométrie de réflexion [8].

Les principes de cette technique sont exposés dans les figures 98.5 et 98.6.

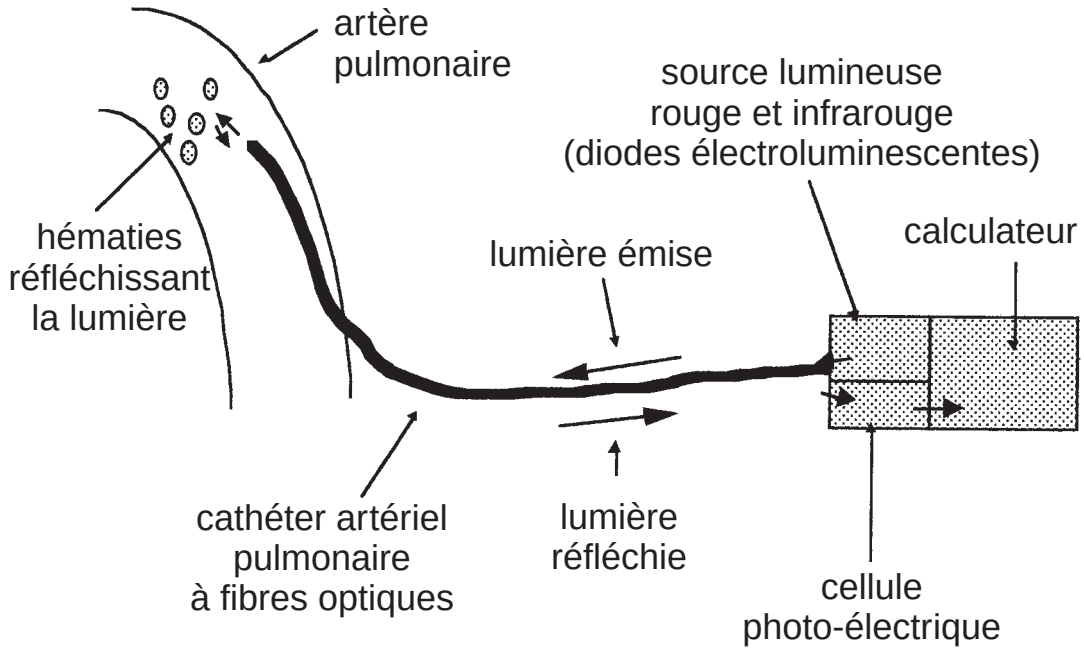


FIG. 98.5 **Appareillage nécessaire à la mesure *in vivo* de la SvO_2 par spectrophotométrie de réflexion.**

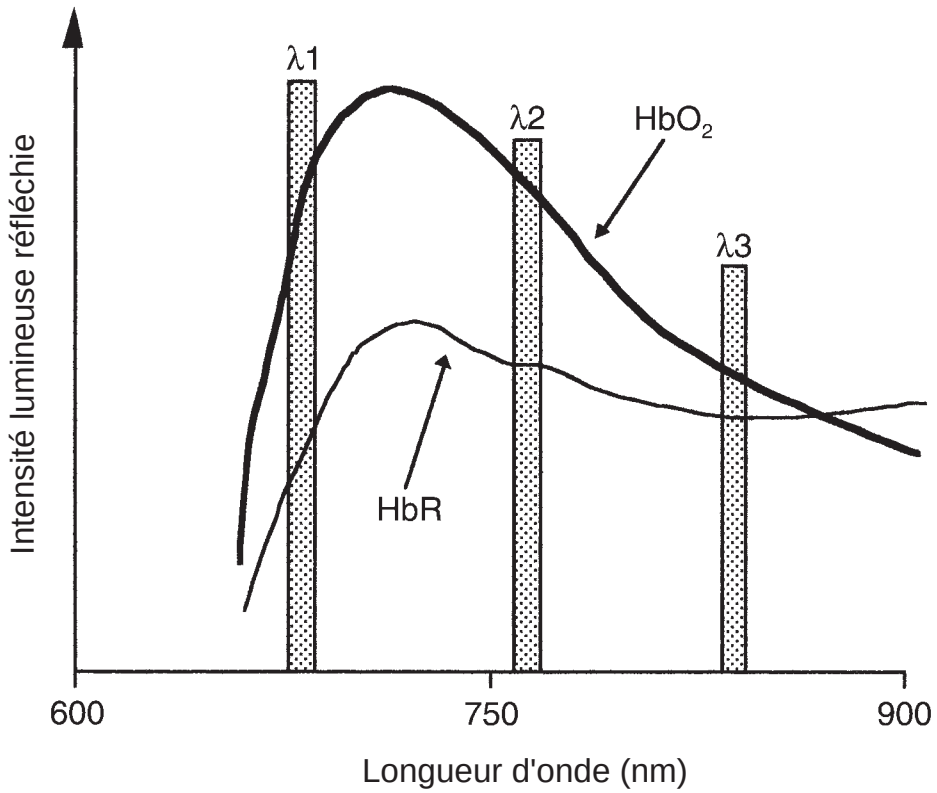


FIG. 98.6 Principe de la spectrophotométrie de réflexion.
L'hémoglobine non couplée à l'oxygène (HbR) et l'hémoglobine oxygénée (HbO_2) réfléchissent en quantités différentes l'intensité de lumière rouge et infrarouge qu'elles reçoivent. Les cathéters artériels pulmonaires transmettent au sang de l'artère pulmonaire trois longueurs d'onde lumineuse différentes (λ1, λ2 et λ3) entre 600 et 1 000 nm. Pour une intensité d'émission lumineuse connue, la mesure de l'intensité lumineuse réfléchie par les hématies pour chacune des trois longueurs d'onde utilisées permet de calculer le pourcentage d'hémoglobine couplée à l'oxygène (SvO_2) en s'affranchissant des erreurs (liées par exemple à un hématocrite ou à une vitesse d'écoulement du sang instables, à des taux élevés de bilirubine ou de carboxyhémoglobine) qui auraient pu être commises si une seule longueur d'onde avait été utilisée.

Utilisation clinique de la mesure continue de la SvO_2

La mesure continue de la SvO_2 a un intérêt pédagogique, en particulier pour la compréhension physiopathologique de situations complexes, par exemple l'intrication lors du sevrage de la ventilation mécanique d'une insuffisance ventriculaire gauche et d'anomalies de l'hématose [67]. Elle permet aussi de détecter précocement les désordres circulatoires survenant chez les malades instables de réanimation [31] ou dans la période postopératoire [68].

Un des effets bénéfiques attendus du monitorage de la SvO_2 est de détecter très tôt certaines modifications hémodynamiques qu'il est ainsi possible de traiter précocement [69]. Il faut cependant rappeler qu'une baisse de la SvO_2 ne signifie presque jamais une chute isolée du DC ou du taux d'Hb. Les causes sont souvent intriquées : chez le polytraumatisé par exemple, la SvO_2 peut s'abaisser pour plusieurs raisons, en dehors de la survenue d'un choc hémorragique. Une contusion pulmonaire ou une embolie graisseuse peut abaisser la SaO_2, un hémothorax massif peut diminuer la SvO_2 en abaissant la SaO_2 et/ou en réduisant le DC par obstacle au retour veineux.

Bien que, dans les états hyperdynamiques et les états avec dépendance TaO_2/VO_2, la faible sensibilité de la réponse à une variation de DC constitue une limite d'utilisation de la SvO_2 comme outil fiable de monitorage hémodynamique, il faut rappeler que, dans les situations de bas DC sans hypoxie tissulaire, la SvO_2 peut être plus appropriée que le DC pour ajuster une thérapeutique inotrope [70]. En effet, les agents adrénergiques [70, 71] ainsi que les inhibiteurs de la phosphodiestérase [72] peuvent avoir des effets thermogéniques qui, par l'augmentation excessive de la demande en oxygène, en limitent considérablement

l'intérêt. La SvO_2, comme paramètre jugeant du rapport entre consommation et apport d'oxygène, permet de détecter facilement les cas (absence d'augmentation de SvO_2) où l'emploi de l'agent thérapeutique (ou l'augmentation de sa dose) ne produit aucun bénéfice sur l'oxygénation périphérique globale.

Ainsi, si la stabilité de la SvO_2 au cours du traitement d'un bas DC ne signifie pas obligatoirement qu'une thérapeutique à visée inotrope a échoué [73], elle impose de réévaluer le bienfondé de ce traitement en termes d'oxygénation globale.

Lors des insuffisances circulatoires aiguës, il aurait été intéressant de pouvoir utiliser la surveillance continue de la SvO_2 comme marqueur éventuel d'une inadéquation entre apports et besoins en oxygène. Malheureusement, nous avons rappelé plus haut que, dans les états hyperdynamiques et/ou les états avec dépendance TaO_2/VO_2, la sensibilité de la réponse de la SvO_2 à une variation même importante du DC est tout à fait médiocre. Cela peut être le cas pour les états septiques, le SDRA, les hépatites aiguës, les brûlures graves et les pancréatites aiguës. Au demeurant, la SvO_2 s'est avérée être un marqueur individuel médiocre de l'existence d'une hypoxie tissulaire ou d'une hyperlactatémie [74]. Toutefois, même dans les états septiques, la connaissance de la valeur de la SvO_2 conserve l'intérêt de juger si, dans la stratégie thérapeutique à envisager, il existe ou non une place pour une augmentation de TaO_2. Par exemple, en présence d'une SvO_2 élevée (supérieure à 75 %), il est probablement inutile, voire dangereux, d'augmenter le DC ; à l'inverse, la découverte d'une SvO_2 basse (inférieure à 60 %) devrait faire accorder à l'élévation de TaO_2 une certaine place dans la démarche thérapeutique.

Parmi les limites à l'utilisation de la SvO_2, il faut citer le shunt intracardiaque gauche-droit en raison de la contamination du sang de l'artère pulmonaire par du sang artériel systémique oxygéné.

Enfin, l'interprétation des variations de SvO_2 peut s'avérer difficile lorsque coexistent une pathologie pulmonaire et une pathologie cardiovasculaire : une insuffisance circulatoire associée à un shunt intrapulmonaire élevé, comme au cours du SDRA, rend la SvO_2 dépendante du DC mais aussi de l'effet du DC sur le shunt intrapulmonaire. En effet, bien qu'augmentant la SvO_2 par le biais d'une augmentation de TaO_2, une augmentation de DC est susceptible d'abaisser la SaO_2 par aggravation du shunt intrapulmonaire.

Utilisation du gradient veino-artériel de PCO_2

Signification du gradient veino-artériel de PCO_2

Le gradient veino-artériel de PCO_2 (ΔPCO_2) est la différence entre la PCO_2 du sang veineux mêlé et la PCO_2 du sang artériel. L'équation de Fick appliquée au CO_2 indique que l'excrétion de CO_2 (VCO_2) (qui est équivalente à la production de CO_2 à l'équilibre) est égale au produit du DC par la différence des contenus en CO_2 ($CvCO_2$) du sang veineux mêlé et du sang artériel ($CvCO_2 - CaCO_2$). En faisant l'hypothèse qu'il existe une relation linéaire entre $CvCO_2$ et PCO_2 dans la gamme physiologique de $CvCO_2$, l'équation de Fick peut être réarrangée en substituant $CvCO_2$ par PCO_2. On peut donc obtenir : $\Delta PCO_2 = k\ VCO_2/DC$ où k représente une constante.

Déterminants du gradient veino-artériel de PCO_2

Ainsi, ΔPCO_2 est dépendant de la production de CO_2 et inversement corrélé au DC. La production de CO_2 peut être d'origine aérobie et anaérobie.

Production aérobie de CO_2

C'est un mécanisme normal directement relié à la consommation globale d'oxygène (VO_2) selon l'équation :

$VCO_2 = R \times VO_2$

où *R* est le quotient respiratoire.

Ainsi, la production aérobie de CO_2 peut augmenter, soit par augmentation du métabolisme oxydatif, soit pour une VO_2 constante lorsque le quotient respiratoire augmente, par exemple du fait du remplacement d'un régime alimentaire équilibré par un régime riche en hydrates de carbone.

Production anaérobie de CO_2

Elle s'élève en présence d'une hypoxie tissulaire, par tamponnement des ions H^+ produits en excès par des bicarbonates locaux. Les protons produits en excès sont générés par deux mécanismes : la production excessive d'acide lactique et l'hydrolyse de l'ATP et de l'ADP. Il est à noter que, dans les conditions hypoxiques, la production aérobie de CO_2 diminue, de sorte que la production globale de CO_2 n'est pas très modifiée.

Débit cardiaque

Le DC influence également considérablement le gradient veino-artériel de PCO_2 : pour une VCO_2 donnée, ΔPCO_2 augmente dans les mêmes proportions que le DC diminue, et inversement. Cette élévation de ΔPCO_2, consécutive à la réduction du DC dans des conditions de production stable de CO_2, peut être expliquée par le phénomène de stagnation au pôle veineux des cellules du CO_2 produit. Lorsque le débit circulatoire diminue, le débit veineux efférent diminue et le CO_2 aura tendance à stagner dans le sang veineux, de sorte que le gradient veino-artériel de CO_2 s'élargit.

Interprétation du gradient veino-artériel de PCO_2

Ainsi, un gradient veino-artériel de CO_2 élargi peut être interprété comme l'incapacité d'un débit veineux efférent à éliminer une charge globale en CO_2. Un gradient veino-artériel normal (4 à 6 mmHg) indique que ce débit efférent est suffisant pour éliminer la charge en CO_2, même si celle-ci est augmentée par excès de production.

L'utilisation clinique de ΔPCO_2 peut se coupler utilement à celle de l'EO_2 :

- la constatation d'un ΔPCO_2 normal et d'un EO_2 normal suggère qu'il n'y a probablement aucune place à l'élévation du DC, même si le patient présente des signes périphériques d'insuffisance circulatoire ;
- la constatation d'un ΔPCO_2 élevé et d'un EO_2 élevé suggère qu'une place peut être accordée à l'augmentation du débit circulatoire global, dans la stratégie thérapeutique ;
- enfin, il est possible que l'existence d'un ΔPCO_2 proportionnellement plus élevé que ne l'est l'EO_2 puisse témoigner d'un certain degré d'anaérobiose. En effet, dans ce cas, la VO_2 ainsi que la production aérobie de CO_2 diminuent, alors que la production anaérobie de CO_2 s'élève, ce qui doit résulter en une diminution du rapport VO_2/VCO_2. Au même titre que l'EO_2 (ou la SvO_2), reflet du rapport entre consommation et apport d'oxygène, ΔPCO_2, comme témoin du rapport entre la production de CO_2 et le débit circulatoire veineux, donc le DC, peut guider l'ajustement posologique de certains médicaments qui augmentent, par effet thermogénique, la consommation d'oxygène et la production de CO_2 [5]. Chez les patients en choc septique, un ΔPCO_2 élevé, persistant au décours de la phase précoce de réanimation malgré une SvO_2 et un débit cardiaque en apparence restaurés, semble être associé à une surmortalité et pourrait être un paramètre intéressant à manipuler [75–78].

Mesure des volumes ventriculaires droits

Les cathéters munis d'une thermistance dite « à réponse rapide », couplée à un calculateur différent de celui utilisé par la thermodilution simple, permettent de mesurer la fraction d'éjection ventriculaire droite (FEVD). Le temps de réponse faible de la thermistance permet au calculateur de reconnaître sur la courbe de dilution thermique les paliers de température correspondant à chaque cycle cardiaque. Grâce à l'intégration de la courbe systole par systole, la FEVD peut être calculée. Les volumes ventriculaires droits (VTDVD et VTSVD) sont calculés à partir de la FEVD, de la fréquence cardiaque mesurée par les électrodes du CAP, et à partir du DC obtenu par thermodilution classique.

La mesure des volumes ventriculaires droits par cette méthode donne des résultats concordants avec les mesures effectuées par ventriculographie [79], mais la mesure est rendue invalide si le rythme cardiaque est irrégulier et s'il existe une insuffisance tricuspide notable [80]. De plus, l'intérêt clinique de cette mesure n'a jamais été clairement établi depuis son apparition, même dans le contexte de l'insuffisance cardiaque droite.

Complications liées au CAP

Complications liées à l'insertion et à l'ablation du CAP

Comme toute ponction veineuse centrale, l'insertion du CAP peut provoquer une ponction artérielle, un hématome, une effusion médiastinale ou pleurale, un pneumothorax, une blessure du plexus brachial ou des chaînes ganglionnaires sympathiques cervicales, une embolie gazeuse, etc. [81]. L'introducteur utilisé pour la mise en place du CAP est rigide et de gros calibre. Son insertion accidentelle dans une artère peut avoir des conséquences graves [82].

De façon plus spécifique, le contact du CAP avec l'endocarde et le tissu conductif cardiaque est susceptible d'induire un bloc auriculoventriculaire, mais cette complication est rare [83]. Lors de son passage à travers la valve tricuspide, le CAP induit fréquemment des extrasystoles ventriculaires, mais la survenue d'une tachycardie ventriculaire est plus rare [83–86]. Ces complications sont reliées à la durée d'insertion du CAP et au risque préalable d'arythmies [83]. Elles sont spontanément réversibles dans la majorité des cas [83, 85].

Ce type de complication rend indispensable la surveillance scopique du rythme cardiaque lors de la mise en place du cathéter.

Le retrait du CAP expose aux mêmes complications rythmiques que la pose et justifie donc le même monitorage [86]. La formation de nœud sur le cathéter peut survenir à n'importe quel niveau de sa longueur [87] et évidemment gêner l'ablation du CAP. L'extraction du cathéter et du nœud est souvent possible par voie percutanée, mais peut parfois nécessiter une intervention chirurgicale [87].

Complications liées au gonflage du ballonnet distal

Une position trop distale du CAP dans l'artère pulmonaire ou un gonflage intempestif du ballonnet dans une branche artérielle de trop faible calibre peuvent générer des complications à type faux anévrismes [88], voire de rupture de l'artère pulmonaire [89]. Cette dernière complication est rare [90] et peut être traitée par embolisation [91]. Ce type de complication doit être prévenu par gonflage du ballonnet (jamais supérieur à 1,5 mL) sous contrôle visuel de la courbe de pression mesurée en distalité du CAP. Le gonflage prolongé du ballonnet, pendant plusieurs heures, peut conduire à l'infarctus du territoire pulmonaire d'aval. Ainsi, il faut prendre soin de dégonfler ce ballonnet dès que la PAPO a été mesurée.

Complications infectieuses et thrombotiques

Alors que la colonisation bactérienne du cathéter est fréquente [92], l'endocardite bactérienne liée à l'utilisation du CAP est rare et concerne par ordre de fréquence : la valve pulmonaire, la valve tricuspide, l'oreillette droite, le ventricule droit, le tronc de l'artère pulmonaire. Les accidents thrombo-emboliques rapportés sont surtout des thrombus muraux cardiaques droits qui, bien qu'assez fréquents [93], sont rarement associés à des évènements cliniques (embolie pulmonaire, thrombose vasculaire, thrombose valvulaire). L'emploi très répandu actuellement de cathéters revêtus d'héparine semble prévenir en partie la survenue des thromboses [94] et des infections [88]. La fréquence des complications infectieuses et thrombotiques est d'autant plus élevée que le CAP est laissé longtemps en place. Ainsi, le meilleur moyen de les prévenir est de procéder à l'ablation du CAP le plus tôt possible, dès que son usage n'est plus indispensable à la prise en charge du patient.

Pour conclure, les complications graves liées à l'insertion et à l'utilisation du CAP sont rares. Elles sont liées à l'inexpérience de l'utilisateur et à la durée de maintien en place du dispositif. Ainsi, le CAP ne doit qu'exceptionnellement être maintenu en place plus de trois ou quatre jours.

Influence du CAP sur le pronostic des patients de réanimation

Considérant les avantages et les inconvénients liés à l'utilisation du CAP, un débat est né il y a quelques années au sujet de l'influence de l'utilisation du CAP sur le pronostic des patients de réanimation. Ce débat avait surgi dans les suites de la publication d'une étude rapportant une augmentation de la mortalité, du coût et de la durée d'hospitalisation chez les patients pour lesquels un CAP avait été mis en place [95]. Cependant, cette étude observationnelle avait inclus une population très hétérogène de patients et sa méthodologie était éminemment critiquable. Depuis lors, deux grandes études multicentriques et randomisées (prise en charge avec CAP *versus* prise en charge sans CAP) concernant des patients de réanimation médicochirurgicale [3, 4] n'ont pas montré d'impact du CAP sur la mortalité. Les méta-analyses successives confirment ces résultats [2, 96, 97] qui peuvent s'expliquer par trois raisons. La première est qu'aucune des études examinées n'évaluait de protocole thérapeutique fondé sur les mesures effectuées par le CAP. Il faut noter cependant que, dans des études récentes randomisées, un traitement guidé par le CAP n'apportait pas de bénéfice par rapport à un traitement guidé par la simple évaluation clinique dans l'insuffisance cardiaque congestive [98], ou par rapport à un traitement guidé par la pression veineuse centrale recueillie par cathéter veineux central dans le SDRA [60]. La deuxième raison possible est que les traitements administrés suite à l'utilisation du CAP ont potentiellement influencé négativement la mortalité. À cet égard, il est désormais reconnu que l'emploi de traitements inotropes affecte négativement la mortalité dans l'insuffisance cardiaque aiguë [53]. La troisième raison pouvant expliquer le résultat négatif des méta-analyses est qu'une mauvaise interprétation des mesures effectuées au moyen du CAP a pu résulter en des décisions inappropriées. Ceci souligne encore la nécessité pour les utilisateurs de cet outil de monitorage d'en maîtriser parfaitement l'emploi et d'en interpréter correctement les données.

Le CAP est de moins en moins utilisé en réanimation [99–101] depuis la publication des différentes études randomisées « négatives » dans lesquelles son emploi n'influençait pas la mortalité [3, 4] ; par conséquent,

son utilisation est de moins en moins enseignée aux plus jeunes réanimateurs [102]. Pourtant, le débat autour de son utilité en réanimation n'est pas clos [103–105]. Une méta-analyse récente montre que des algorithmes thérapeutiques guidés par le CAP peuvent réduire la mortalité et les complications postopératoires chez les patients de chirurgie à haut risque de complications [106]. Plus récemment encore, une seconde analyse d'un grand registre prospectif de patients en choc cardiogénique semble montrer que l'utilisation du CAP pour ajuster les traitements vasopresseurs et inotropes réduit significativement la mortalité de ces patients [107]. Enfin, la mesure précise par échographie-Doppler de la PAP est souvent entachée d'erreurs qui peuvent conduire à ignorer une hypertension artérielle pulmonaire (voire à en faire le diagnostic par excès) [108–110]. Ainsi, parce que le CAP permet une mesure fiable de la PAP, les recommandations concernant la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire soulignent que la PAP doit être mesurée par le CAP [111]. Par ailleurs, chez les patients souffrant d'insuffisance ventriculaire droite, l'ajustement des thérapeutiques inotropes et vasodilatatrices est facilité par le *monitoring* de la PAP que permet le CAP [112, 113].

Conclusion

Malgré le développement de méthodes non invasives d'exploration cardiovasculaire, le CAP reste un outil de diagnostic et de monitorage de premier ordre par les informations qu'il apporte sur l'état hémodynamique, notamment par les paramètres d'oxygénation tissulaire, la PAPO et la mesure précise de la PAP. Ainsi, il encore très employé par certains pour le monitorage des patients en insuffisance circulatoire aiguë, notamment d'origine septique, pour le diagnostic d'une élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche, notamment dans le cadre du sevrage de la ventilation mécanique, et chez les patients avec insuffisance ventriculaire droite aiguë et/ou hypertension artérielle pulmonaire. Cependant, son caractère invasif justifie un respect rigoureux des recommandations d'emploi, rappelées dans ce chapitre, ainsi qu'une parfaite interprétation des mesures effectuées.

Références

[1] Swan H.J., Ganz W., Forrester J., et al. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med.* 1970;283:447–451.

[2] Shah M.R., Hasselblad V., Stevenson L.W., et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients : meta-analysis of randomized clinical trials. *Jama.* 2005;294:1664–1670.

[3] Richard C., Warszawski J., Anguel N., et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. *Jama.* 2003;290:2713–2720.

[4] Harvey S., Harrison D.A., Singer M., et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:472–477.

[5] Pesola G.R., Carlon G.C. Thermodilution cardiac output : proximal lumen versus right ventricular port. *Crit Care Med.* 1991;19:563–565.

[6] Santora T., Ganz W., Gold J., et al. New method for monitoring pulmonary artery catheter location. *Crit Care Med.* 1991;19:422–426.

[7] Birman H., Haq A., Hew E., et al. Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in hemodynamically unstable patients. *Chest.* 1984;86:753–756.

[8] Burchell S.A., Yu M., Takiguchi S.A., et al. Evaluation of a continuous cardiac output and mixed venous oxygen saturation catheter in critically ill surgical patients. *Crit Care Med.* 1997;25:388–391.

[9] Mihm F.G., Gettinger A., Hanson 3rd C.W., et al. A multicenter evaluation of a new continuous cardiac output pulmonary artery catheter system. *Crit Care Med.* 1998;26:1346–1350.

[10] Martin C., Auffray J.P., Saux P., et al. The axillary vein : an alternative approach for percutaneous pulmonary artery catheterization. *Chest.* 1986;90:694–697.

[11] Leibowitz A.B., Halpern N.A., Lee M.H., et al. Left-sided superior vena cava : a not-so-unusual vascular anomaly discovered during central venous and pulmonary artery catheterization. *Crit Care Med.* 1992;20:1119–1122.

[12] Hanson E.W., Hannan R.L., Baum V.C. Pulmonary artery catheter in the coronary sinus : implications of a persistent left superior vena cava for retrograde cardioplegia. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1998;12:448–449.

[13] Rimensberger P.C., Beghetti M. Pulmonary artery catheter placement under transoesophageal echocardiography guidance. *Paediatr Anaesth.* 1999;9:167–170.

[14] Berryhill R.E., Benumof J.L., Rauscher L.A. Pulmonary vascular pressure reading at the end of exhalation. *Anesthesiology.* 1978;49:365–368.
[15] West J.B., Dollery C.T., Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung; relation to vascular and alveolar pressures. *J Appl Physiol.* 1964;19:713–724.
[16] Lappas D., Lell W.A., Gabel J.C., et al. Indirect measurement of left-atrial pressure in surgical patients : pulmonary-capillary wedge and pulmonary-artery diastolic pressures compared with left-atrial pressure. *Anesthesiology.* 1973;38:394–397.
[17] Shasby D.M., Dauber I.M., Pfister S., et al. Swan-Ganz catheter location and left atrial pressure determine the accuracy of the wedge pressure when positive end-expiratory pressure is used. *Chest.* 1981;80:666–670.
[18] Rajacich N., Burchard K.W., Hasan F.M., et al. Central venous pressure and pulmonary capillary wedge pressure as estimates of left atrial pressure : effects of positive end-expiratory pressure and catheter tip malposition. *Crit Care Med.* 1989;17:7–11.
[19] Teboul J.L., Zapol W.M., Brun-Buisson C., et al. A comparison of pulmonary artery occlusion pressure and left ventricular end-diastolic pressure during mechanical ventilation with PEEP in patients with severe ARDS. *Anesthesiology.* 1989;70:261–266.
[20] Teboul J.L., Andrivet P., Ansquer M., et al. A bedside index assessing the reliability of pulmonary occlusion pressure during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure. *J Crit Care.* 1992;7:22–29.
[21] Roberts W.C., Braunwald E., Morrow A.G. Acute severe mitral regurgitation secondary to ruptured chordae tendineae : clinical, hemodynamic, and pathologic considerations. *Circulation.* 1966;33:58–70.
[22] Hugenholtz P.G., Ryan T.J., Stein S.W., et al. The spectrum of pure mitral stenosis. Hemodynamic studies in relation to clinical disability. *Am J Cardiol.* 1962;10:773–784.
[23] Crexells C., Chatterjee K., Forrester J.S., et al. Optimal level of filling pressure in the left side of the heart in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1973;289:1263–1266.
[24] Lemaire F., Teboul J.L., Cinotti L., et al. Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology.* 1988;69:171–179.
[25] Calvin J.E., Driedger A.A., Sibbald W.J. Does the pulmonary capillary wedge pressure predict left ventricular preload in critically ill patients ? *Crit Care Med.* 1981;9:437–443.
[26] Pinsky M., Vincent J.L., De Smet J.M. Estimating left ventricular filling pressure during positive end-expiratory pressure in humans. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:25–31.
[27] Downs J.B., Douglas M.E. Assessment of cardiac filling pressure during continuous positive pressure ventilation. *Crit Care Med.* 1980;8:285–290.
[28] Jardin F., Genevray B., Brun-ney D., et al. Influence of lung and chest wall compliances on transmission of airway pressure to the pleural space in critically ill patients. *Chest.* 1985;88:653–658.
[29] Venus B., Cohen L.E., Smith R.A. Hemodynamics and intrathoracic pressure transmission during controlled mechanical ventilation and positive end-expiratory pressure in normal and low compliant lungs. *Crit Care Med.* 1988;16:686–690.
[30] Skarvan K., Hasse J., Wolff G. Myocardial transmural pressure in ventilated patients. *Intens Care Med.* 1981;7:277–283.
[31] Marini J.J., O'Quin R., Culver B.H., et al. Estimation of transmural cardiac pressures during ventilation with PEEP. *J Appl Physiol.* 1982;53:384–391.
[32] Teboul J.L., Pinsky M.R., Mercat A., et al. Estimating cardiac filling pressure in mechanically ventilated patients with hyperinflation. *Crit Care Med.* 2000;28:3631–3636.
[33] Stevenson L.W., Tillisch J.H. Maintenance of cardiac output with normal filling pressures in patients with dilated heart failure. *Circulation.* 1986;74:1303–1308.
[34] Gaar Jr. K.A., Taylor A.E., Owens L.J., et al. Pulmonary capillary pressure and filtration coefficient in the isolated perfused lung. *Am J Physiol.* 1967;213:910–914.
[35] Teboul J.L., Andrivet P., Ansquer M., et al. Bedside evaluation of the resistance of large and medium pulmonary veins in various lung diseases. *J Appl Physiol.* 1992;72:998–1003.
[36] Nunes S., Ruokonen E., Takala J. Pulmonary capillary pressures during the acute respiratory distress syndrome. *Intens Care Med.* 2003;29:2174–2179.
[37] Her C., Mandy S., Bairamian M. Increased pulmonary venous resistance contributes to increased pulmonary artery diastolic-pulmonary wedge pressure gradient in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 2005;102:574–580.
[38] Holloway H., Perry M., Downey J., et al. Estimation of effective pulmonary capillary pressure in intact lungs. *J Appl Physiol.* 1983;54:846–851.

[39] Cope D.K., Allison R.C., Parmentier J.L., et al. Measurement of effective pulmonary capillary pressure using the pressure profile after pulmonary artery occlusion. *Crit Care Med.* 1986;14:16–22.
[40] Collee G.G., Lynch K.E., Hill R.D., et al. Bedside measurement of pulmonary capillary pressure in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology.* 1987;66:614–620.
[41] Dawson C.A., Bronikowski T.A., Linehan J.H., et al. On the estimation of pulmonary capillary pressure from arterial occlusion. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:1228–1236.
[42] Hakim T.S., Maarek J.M., Chang H.K. Estimation of pulmonary capillary pressure in intact dog lungs using the arterial occlusion technique. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:217–224.
[43] Maarek J.M., Hakim T.S., Chang H.K. Analysis of pulmonary arterial pressure profile after occlusion of pulsatile blood flow. *J Appl Physiol.* 1990;68:761–769.
[44] Cope D.K., Grimbert F., Downey J.M., et al. Pulmonary capillary pressure : a review. *Crit Care Med.* 1992;20:1043–1056.
[45] Zidulka A., Hakim T.S. Wedge pressure in large vs. small pulmonary arteries to detect pulmonary venoconstriction. *J Appl Physiol.* 1985;59:1329–1332.
[46] Parker R.E., Brigham K.L. Effects of endotoxemia on pulmonary vascular resistances in unanesthetized sheep. *J Appl Physiol.* 1987;63:1058–1062.
[47] Yoshimura K., Tod M.L., Pier K.G., et al. Role of venoconstriction in thromboxane-induced pulmonary hypertension and edema in lambs. *J Appl Physiol.* 1989;66:929–935.
[48] Teboul J.L., Douguet D., Mercat A., et al. Effects of catecholamines on the pulmonary venous bed in sheep. *Crit Care Med.* 1998;26:1569–1575.
[49] Wheeler A.P., Bernard G.R., Thompson B.T., et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354:2213–2224.
[50] Mchugh T.J., Forrester J.S., Adler L., et al. Pulmonary vascular congestion in acute myocardial infarction : hemodynamic and radiologic correlations. *Ann Intern Med.* 1972;76:29–33.
[51] Bindels A.J., Van Der Hoeven J.G., Meinders A.E. Pulmonary artery wedge pressure and extravascular lung water in patients with acute cardiogenic pulmonary edema requiring mechanical ventilation. *Am J Cardiol.* 1999;84:1158–1163.
[52] Bayram M., de Luca L., Massie M.B., et al. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96:47G–58G.
[53] Monnet X., Anguel N., Osman D., et al. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intens Care Med.* 2007;33:448–453.
[54] Pinsky M.R. Clinical significance of pulmonary artery occlusion pressure. *Intens Care Med.* 2003;29:175–178.
[55] Monnet X., Teboul J.L., Richard C. Cardiopulmonary interactions in patients with heart failure. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:6–11.
[56] Monnet X., Teboul J.L. Invasive measures of left ventricular preload. *Curr Opin Crit Care.* 2006, Jun;12(3):235–240.
[57] Teboul J.L. Recommandations d'experts de la SRLF – Indicateurs du remplissage vasculaire. *Réanimation.* 2004;13:255–263.
[58] Vincent J.L., Weil M.H. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med.* 2006;34:1333–1337.
[59] Wiedemann H.P., Wheeler A.P., Bernard G.R., et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354:2564–2575.
[60] Brandi L.S., Bertolini R., Santini L. Calculated and measured oxygen consumption in mechanically ventilated surgical patients in the early post-operative period. *Eur J Anaesthesiol.* 1999;16:53–61.
[61] Vincent J.L. Does central venous oxygen saturation accurately reflect mixed venous oxygen saturation ? Nothing is simple, unfortunately. *Intens Care Med.* 1992;18:386–387.
[62] Edwards J.D., Mayall R.M. Importance of the sampling site for measurement of mixed venous oxygen saturation in shock. *Crit Care Med.* 1998;26:1356–1360.
[63] Jain A., Shroff S.G., Janicki J.S., et al. Relation between mixed venous oxygen saturation and cardiac index. Nonlinearity and normalization for oxygen uptake and hemoglobin. *Chest.* 1991;99:1403–1409.
[64] Shapiro H.M., Smith G., Pribble A.H., et al. Errors in sampling pulmonary arterial blood with a Swan-Ganz catheter. *Anesthesiology.* 1974;40:291–295.
[65] Jaschke K., Brown D., Clark A., et al. Speed of blood withdrawal and accurate measurement of oxygen content in mixed venous blood. *Am J Crit Care.* 2014;23:486–493.
[66] Jubran A., Mathru M., Dries D., et al. Continuous recordings of mixed venous oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation and the ramifications thereof. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1763–1769.

[67] Guffin A., Girard D., Kaplan J.A. Shivering following cardiac surgery : hemodynamic changes and reversal. *J Cardiothorac Anesth.* 1987;1:24–28.
[68] Jastremski M.S., Chelluri L., Beney K.M., et al. Analysis of the effects of continuous on-line monitoring of mixed venous oxygen saturation on patient outcome and cost-effectiveness. *Crit Care Med.* 1989;17:148–153.
[69] Teboul J.L., Graini L., Boujdaria R., et al. Cardiac index vs oxygen-derived parameters for rational use of dobutamine in patients with congestive heart failure. *Chest.* 1993;103:81–85.
[70] Chiolero R., Flatt J.P., Revelly J.P., et al. Effects of catecholamines on oxygen consumption and oxygen delivery in critically ill patients. *Chest.* 1991;100:1676–1684.
[71] Teboul J.L., Annane D., Thuillez C., et al. Effects of cardiovascular drugs on oxygen consumption/ oxygen delivery relationship in patients with congestive heart failure. *Chest.* 1992;101:1582–1587.
[72] Richard C., Thuillez C., Pezzano M., et al. Relationship between mixed venous oxygen saturation and cardiac index in patients with chronic congestive heart failure. *Chest.* 1989;95:1289–1294.
[73] Astiz M.E., Rackow E.C., Kaufman B., et al. Relationship of oxygen delivery and mixed venous oxygenation to lactic acidosis in patients with sepsis and acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 1988;16:655–658.
[74] Teboul J.L., Mercat A., Lenique F., et al. Value of the venous-arterial PCO_2 gradient to reflect the oxygen supply to demand in humans : effects of dobutamine. *Crit Care Med.* 1998;26:1007–1010.
[75] Ospina-Tascón G.A., Bautista-Rincón D.F., Umaña M., et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care.* 2013;17:R204.
[76] Vallée F., Vallet B., Mathe O., et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med.* 2008 Dec;34(12):2218–2225.
[77] van Beest P.A., Lont M.C., Holman N.D., et al. Central venous-arterial pCO2 difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive Care Med.* 2013 Jun;39(6):1034–1039.
[78] Mesquida J., Saludes P., Gruartmoner G., et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Crit Care.* 2015 Mar 28;19:126.
[79] Spinale F.G., Smith A.C., Carabello B.A., et al. Right ventricular function computed by thermodilution and ventriculography. A comparison of methods. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99:141–152.
[80] Spinale F.G., Mukherjee R., Tanaka R., et al. The effects of valvular regurgitation on thermodilution ejection fraction measurements. *Chest.* 1992;101:723–731.
[81] Patel C., Laboy V., Venus B., et al. Acute complications of pulmonary artery catheter insertion in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1986;14:195–197.
[82] Kulkarni R., Moreyra A.E. Left internal mammary artery perforation during Swan-Ganz catheter insertion. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1998;44:317–319.
[83] Sprung C.L., Pozen R.G., Rozanski J.J., et al. Advanced ventricular arrhythmias during bedside pulmonary artery catheterization. *Am J Med.* 1982;72:203–208.
[84] Iberti T.J., Benjamin E., Gruppi L., et al. Ventricular arrhythmias during pulmonary artery catheterization in the intensive care unit. Prospective study. *Am J Med.* 1985;78:451–454.
[85] Davies M.J., Cronin K.D., Domaingue C.M. Pulmonary artery catheterisation. An assessment of risks and benefits in 220 surgical patients. *Anaesth Intensive Care.* 1982;10:9–14.
[86] Damen J. Ventricular arrhythmias during insertion and removal of pulmonary artery catheters. *Chest.* 1985;88:190–193.
[87] Koh K.F., Chen F.G. The irremovable swan : a complication of the pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1998;12:561–562.
[88] Randolph A.G., Cook D.J., Gonzales C.A., et al. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest.* 1998;113:165–171.
[89] Mullerworth M.H., Angelopoulos P., Couyant M.A., et al. Recognition and management of catheter-induced pulmonary artery rupture. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:1242–1245.
[90] Boyd K.D., Thomas S.J., Gold J., et al. A prospective study of complications of pulmonary artery catheterizations in 500 consecutive patients. *Chest.* 1983;84:245–249.
[91] Tayoro J., Dequin P.F., Delhommais A., et al. Rupture of pulmonary artery induced by Swan-Ganz catheter : success of coil embolization. *Intens Care Med.* 1997;23:198–200.
[92] Michel L., Marsh H.M., Mcmichan J.C., et al. Infection of pulmonary artery catheters in critically ill patients. *Jama.* 1981;245:1032–1036.

[93] Ducatman B.S., Mcmichan J.C., Edwards W.D. Catheter-induced lesions of the right side of the heart. A one-year prospective study of 141 autopsies. *Jama.* 1985;253:791–795.
[94] Zevola D.R., Dioso J., Moggio R. Comparison of heparinized and nonheparinized solutions for maintaining patency of arterial and pulmonary artery catheters. *Am J Crit Care.* 1997;6:52–55.
[95] Connors Jr. A.F., Speroff T., Dawson N.V., et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. Support Investigators. *Jama.* 1996;276:889–897.
[96] Harvey S., Young D., Brampton W., et al. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;3: CD003408.
[97] Rajaram S.S., Desai N.K., Kalra A., et al. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;2: CD003408.
[98] Binanay C., Califf R.M., Hasselblad V., et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness : the ESCAPE trial. *Jama.* 2005;294:1625–1633.
[99] Wiener R.S., Welch H.G. Trends in the use of the pulmonary artery catheter in the United States, 1993-2004. *JAMA.* 2007;298:423–429.
[100] Koo K.K., Sun J.C., Zhou Q., et al. Pulmonary artery catheters: evolving rates and reasons for use. *Crit Care Med.* 2011;39:1613–1618.
[101] Torgersen C., Dünser M.W., Schmittinger C.A., et al. Current approach to the haemodynamic management of septic shock patients in European intensive care units: a cross-sectional, self-reported questionnaire-based survey. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28(4):284–290.
[102] Tukey M.H., Wiener R.S. The current state of fellowship training in pulmonary artery catheter placement and data interpretation: a national survey of pulmonary and critical care fellowship program directors. *J Crit Care.* 2013 Oct;28(5):857–861.
[103] Richard C., Monnet X., Teboul J.L. Pulmonary artery catheter monitoring in 2011. *Curr Opin Crit Care.* 2011 Jun;17(3):296–302.
[104] De Backer D., Fagnoul D., Herpain A. The role of invasive techniques in cardiopulmonary evaluation. *Curr Opin Crit Care.* 2013 Jun;19(3):228–233.
[105] Marik P.E. Obituary: pulmonary artery catheter 1970 to 2013. *Ann Intensive Care.* 2013 Nov 28;3(1):38.
[106] Hamilton M.A., Cecconi M., Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg.* 2011 Jun;112(6):1392–1402.
[107] Sotomi Y., Sato N., Kajimoto K., et al. investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) Registry. Impact of pulmonary artery catheter on outcome in patients with acute heart failure syndromes with hypotension or receiving inotropes: from the ATTEND Registry. *Int J Cardiol.* 2014 Mar 1;172(1):165–172.
[108] Fisher M.R., Forfia P.R., Chamera E., et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:615–621.
[109] Rich J.D., Shah S.J., Swamy R.S., et al. Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice. *Chest.* 2011 May;139(5):988–993.
[110] D'Alto M., Romeo E., Argiento P., et al. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 9;168(4):4058–4062.
[111] McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B., et al. ACCF/AHA. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation.* 2009 Apr 28;119(16):2250–2294.
[112] Lahm T., McCaslin C.A., Wozniak T.C., et al. Medical and surgical treatment of acute right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1435–1446.
[113] Mebazaa A., Pitsis A.A., Rudiger A., et al. Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care.* 2010;14:201.

CHAPITRE 99

Débit cardiaque

S. Marqué; C. Vinsonneau; A. Cariou

La mesure du débit cardiaque constitue l'un des paramètres de surveillance hémodynamique les plus fréquemment utilisés chez les malades de réanimation. Malgré son incapacité à renseigner avec précision sur le retentissement de ses variations à l'étage tissulaire, il permet cependant d'estimer globalement les conséquences d'une agression systémique sur les performances de la pompe cardiaque et sur ses capacités d'adaptation.

Objectifs

Mesurer le débit cardiaque chez les patients de réanimation comporte le plus souvent un triple objectif :

- vérifier que sa valeur se situe dans une certaine fourchette de « normalité » ou qu'au contraire, cette valeur s'écarte de la normalité ; en ce sens, la mesure du débit cardiaque peut représenter une aide diagnostique à condition de coupler cette mesure de débit à la mesure de paramètres appréciant la perfusion tissulaire ;
- ajuster les thérapeutiques en fonction d'objectifs théoriques visant à adapter ces performances à une situation donnée ;
- détecter chez certains patients une variabilité respiratoire du volume d'éjection systolique (VES), témoignant d'un état de précharge-dépendance.

Toutefois, parce qu'il n'existe pas de valeur normale du débit cardiaque et parce que le débit cardiaque n'est normal que lorsqu'il est adapté à la demande métabolique, sa mesure ne constitue que rarement une aide diagnostique très performante. Chez certaines catégories de patients, le concept de dépendance entre transport et consommation en oxygène a présidé à l'élaboration de différentes stratégies thérapeutiques ayant pour objectif principal d'obtenir des valeurs supranormales de l'index cardiaque et du transport artériel en oxygène. Initialement établi dans la population des malades chirurgicaux à haut risque [1, 2], ce concept a cependant été appliqué sans succès à d'autres situations de défaillance hémodynamique observées en réanimation, en particulier au cours du sepsis [3]. En définitive, il n'est pas formellement démontré qu'un tel monitorage pourrait avoir une influence quelconque sur le devenir des patients. Cependant, la mesure et la surveillance du débit cardiaque sont habituellement considérées comme des éléments essentiels de la prise en charge hémodynamique des patients de réanimation, en association avec les autres éléments utiles à son interprétation [4, 5].

Quelles sont les différentes méthodes de mesure du débit cardiaque ?

De nombreuses méthodes de mesure du débit cardiaque sont aujourd'hui à la disposition des réanimateurs, mais aucune d'entre elles ne fait réellement l'unanimité. Si elle existait, la méthode idéale devrait en effet présenter les caractéristiques suivantes :

- être la moins invasive et la moins iatrogène possible ;
- fournir une information continue ;
- être automatique et ne pas nécessiter d'étalonnage par une autre méthode ;
- fournir une information instantanée, battement par battement ;
- permettre une mesure précise et non opérateur-dépendante ;
- engendrer un surcoût tolérable pour l'utilisateur.

Concernant la pratique clinique, cette méthode idéale n'existe malheureusement pas, et le choix qui sera fait pour une situation donnée sera nécessairement celui du meilleur compromis entre faisabilité, disponibilité, savoir-faire et précision.

Méthode de Fick

Principe

Ce principe, qui repose sur la loi de conservation de la masse, a été énoncé par Adolph Fick en 1870 et reste à la base de plusieurs méthodes utilisées pour la mesure du débit cardiaque. Le concept peut s'énoncer ainsi : la quantité d'une substance donnée, mesurée à la sortie d'un système, est égale à la quantité de la même substance qui y est entrée, à laquelle on aura soustrait (ou additionné) la quantité de substance produite (ou consommée) par ce système. Il est résumé par l'équation suivante :

$$DC_F = \text{consommation ou production / différence entre entrées et sorties} \quad \textbf{(1)}$$

où DC_F correspond au débit cardiaque mesuré par la méthode de Fick.

Application

Pour son application clinique, le principe de Fick nécessite donc l'emploi d'un indicateur dont les apports dans l'organisme se font à débit constant et connu, et dont la consommation (ou la production) est mesurable. Pour ces raisons, l'oxygène est l'indicateur habituellement utilisé, car il est possible de déterminer pour cet indicateur les trois paramètres utiles au calcul du débit cardiaque :

$$DC_F = \dot{V}O_2\,(\text{mL/min}) / CaO_2 - CvO_2\,(\text{mL/L}) \quad \textbf{(2)}$$

où VO_2 correspond à la consommation en oxygène de l'organisme, et où CaO_2 et CvO_2 correspondent respectivement aux contenus artériel et veineux en oxygène.

La détermination de la VO_2 est réalisable grâce à la mesure, d'une part des fractions inspirée et expirée en oxygène, et d'autre part du volume-minute du circuit respiratoire. Pour connaître la valeur exacte du volume-minute inspiré, il est cependant nécessaire de retrancher à la mesure du volume-minute expiré le volume de CO_2 expiré (équation d'Haldane). Le contenu artériel en O_2 est facilement mesuré sur un échantillon sanguin prélevé sur une artère périphérique. La mesure du contenu veineux en oxygène est plus problématique : elle requiert la réalisation d'un prélèvement sanguin au niveau de l'artère pulmonaire par l'intermédiaire d'un cathéter pulmonaire. Même automatisée, la mesure de débit cardiaque ainsi obtenue reste discontinue et nécessite de plus l'emploi d'un cathéter artériel pulmonaire pour le recueil du sang veineux mêlé. Conceptuellement importante mais sujette à des causes d'erreur multiples, cette méthode est désormais très peu utilisée en pratique courante chez les patients de réanimation.

Application du principe de Fick au monitorage continu du débit cardiaque

En dépit de ses nombreuses difficultés d'application, différentes évolutions technologiques récentes permettent désormais de suivre de manière continue les paramètres inclus dans l'équation de Fick (VO_2, CaO_2 et CvO_2). La VO_2 peut être mesurée à l'aide d'un analyseur de gaz, et les contenus artériel et veineux en oxygène peuvent être calculés avec plus ou moins de précision à partir des mesures continues des saturations artérielle et veineuse en oxygène (à condition de négliger l'oxygène dissous et de considérer que le taux d'hémoglobine est stable). Dans ces conditions, l'équation (2) peut être reformulée ainsi :

$$DC_{FC} = \dot{V}O_2 / 13,4 \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2) \quad (3)$$

où DC_{FC} correspond au débit cardiaque mesuré par la méthode de Fick « continue », et où SaO_2 et SvO_2 correspondent respectivement aux saturations artérielle et veineuse en O_2.

Sur le plan pratique, la mesure du débit cardiaque par cette méthode requiert un dispositif intégrant une mesure continue des trois paramètres (VO_2, SaO_2 et SvO_2). Leur combinaison à partir de trois dispositifs individuels a permis à différents investigateurs d'étudier la validité de ce type de monitorage en le comparant au débit cardiaque obtenu par thermodilution au sein de différentes populations de patients de réanimation [6–11]. Les résultats obtenus apparaissent satisfaisants (biais compris entre – 0,8 et + 0,32 L/min et précision comprise entre 0,4 et 1,85 L/min). Cependant, il faut noter que ces différentes études ont été effectuées chez des patients sans atteinte pulmonaire sévère, ventilés avec des FiO_2 basses (inférieures à 0,5) et stables sur le plan hémodynamique. De plus, il s'agit de mesures ponctuelles et les données manquent concernant la fiabilité d'un tel système en termes de détection des variations du débit cardiaque.

Principe de Fick modifié

Au sein de l'équation (3), il est possible de remplacer la valeur de la VO_2 par le rapport : VCO_2/R, pour obtenir l'équation suivante :

$$DC_{FM} = \dot{V}O_2 / 13,4 \times Hb \times R\,(SaO_2 - SvO_2) \quad (4)$$

dans laquelle DC_{FM} représente le débit cardiaque obtenu par la méthode de Fick modifiée, Hb le taux d'hémoglobine et R le quotient métabolique. Si Hb et R sont considérés stables au cours du temps, l'équation (4) peut être reformulée de la manière suivante :

$$DC_{FM} = \dot{V}CO_2 / k\,(SaO_2 - SvO_2) \quad (5)$$

dans laquelle k est une constante qui nécessite pour sa détermination une mesure du débit cardiaque d'étalonnage obtenue à l'aide d'une méthode différente (thermodilution ou autre). Une fois la valeur de k déterminée, il suffit d'intégrer en continu les valeurs de VCO_2, SaO_2 et SvO_2 pour obtenir un monitorage réel du débit cardiaque. Cette méthode permet d'éviter les difficultés relatives à la mesure de la VO_2, mais nécessite une parfaite stabilité de la constante k (et donc de R) au cours de la période considérée. Les résultats obtenus en pratique clinique apparaissent satisfaisants [10, 11], mais les études cliniques sont trop peu nombreuses pour pouvoir statuer clairement sur l'intérêt et la robustesse de cette méthode chez les patients de réanimation, en particulier dans les situations de haut débit [12].

Autre application de la méthode de Fick : réinhalation partielle intermittente de CO_2

Il est possible d'estimer la valeur du débit sanguin pulmonaire à partir des variations de VCO_2 et de $PaCO_2$ induites par une augmentation soudaine et brève (30 secondes environ) de l'espace-mort sur le circuit ventilatoire d'un malade sous ventilation mécanique. Cette augmentation de l'espace-mort, de l'ordre de 120 à 150 mL, peut être facilement obtenue en ajoutant une pièce supplémentaire sur le circuit respiratoire, couplée à une valve ouvrant ou fermant par intermittence l'accès à la boucle de réinhalation partielle. De plus, la mesure de la $PaCO_2$ peut être remplacée par un enregistrement capnographique avec mesure du CO_2 en fin d'expiration (*end-tidal* PCO_2 ou $ETPCO_2$), conférant ainsi à la méthode un caractère réellement non invasif (NICO™, Novametrix Medical Systems, Wallingford, Conn, United States). Ce caractère non invasif et la possibilité d'obtenir un monitorage quasi continu du débit cardiaque constituent des avantages

théoriques qui doivent toutefois être mis en balance avec le risque iatrogène lié à l'augmentation induite de la $PaCO_2$ à chaque mesure. Par comparaison avec la thermodilution, les résultats obtenus semblent très intéressants [13, 14], mais n'ont jamais été confirmés sur des collectifs de malades plus larges. De plus, l'$ETPCO_2$ ne constitue pas un reflet fiable de la $PaCO_2$ en cas de poumon pathologique, ce qui représente une limitation de l'applicabilité de la méthode chez les patients porteurs d'atteintes pulmonaires. Le débit calculé par le principe du NICO™ ne reflète que la portion du débit sanguin qui participe effectivement aux échanges gazeux. Au total, le NICO™ est une technique simple à mettre en œuvre, indépendante de l'opérateur, mais de fiabilité incertaine dès lors qu'il existe un shunt intrapulmonaire quantitativement important, ce qui est le cas chez de nombreux patients de réanimation [15–17].

Méthodes utilisant la dilution sanguine d'un indicateur

Principe

Le principe commun à cette catégorie de méthodes consiste à injecter un indicateur dans le compartiment sanguin veineux et à mesurer sa concentration (courbe d'apparition puis de disparition) dans le secteur sanguin artériel (systémique ou pulmonaire). Les caractéristiques de l'indicateur utilisable doivent être les suivantes :

- absence de propriétés intrinsèques pouvant interférer avec le système cardiovasculaire ;
- stabilité suffisante pour persister dans le compartiment sanguin ;
- indicateur facilement détectable et de concentration mesurable au site artériel ;
- absence de toxicité ou de risque d'accumulation.

Après injection rapide d'une quantité connue d'un indicateur, sa concentration connaît d'abord une augmentation rapide ; puis, après obtention de la concentration maximale, cette concentration diminue régulièrement (Fig. 99.1). L'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps est inversement proportionnelle au débit cardiaque, selon le principe de Stewart-Hamilton résumé par la formule suivante :

$$\text{Débit cardiaque} = m / \int_0^{\infty} C(t)\,dt \qquad \textbf{(6)}$$

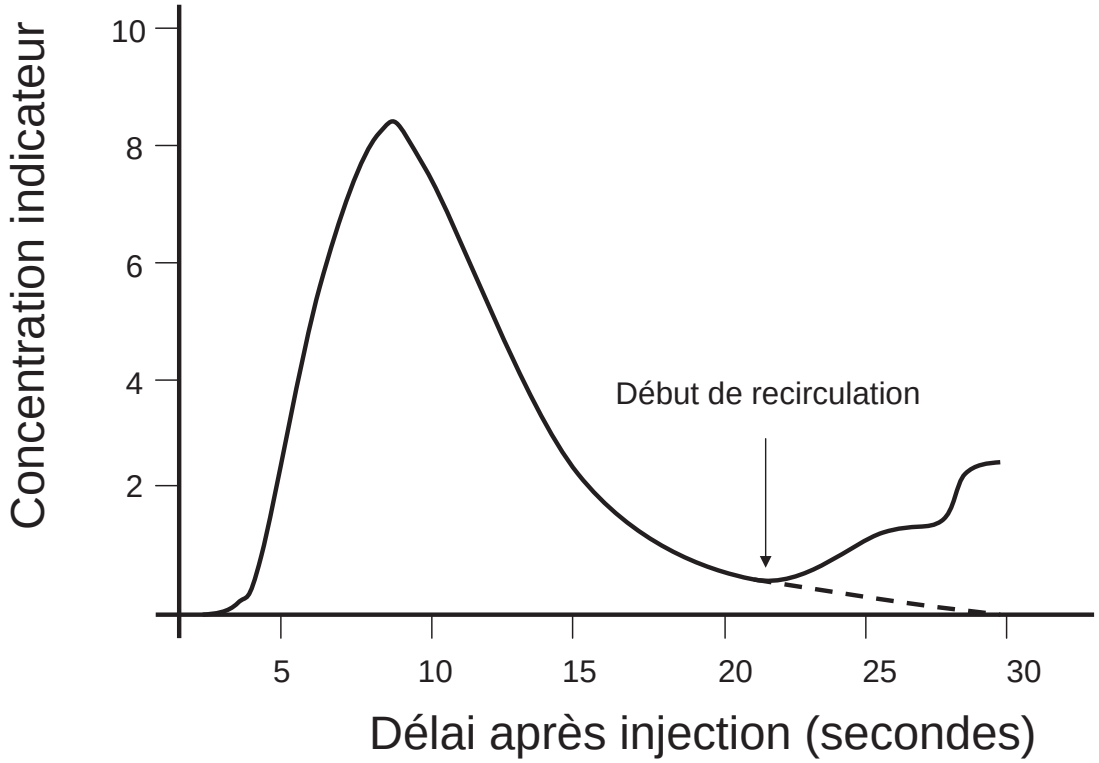


FIG. 99.1 **Représentation graphique de la courbe de concentration sanguine obtenue par la technique de dilution d'un indicateur.**

Après injection du bolus d'indicateur, sa concentration au site de détection atteint rapidement un pic maximal, puis décroît régulièrement ; sa recirculation éventuelle provoque une réélévation de sa concentration au site de détection.

où m est la quantité d'indicateur injecté, C est la concentration de cet indicateur, et t le temps en secondes. Le problème majeur reste celui de la recirculation de l'indicateur, qui affecte la fin de la courbe (Fig. 99.1) et gêne la mesure de l'aire sous la courbe. La méthode la plus couramment employée pour éliminer ce problème consiste à extrapoler la partie descendante, en considérant que la disparition de l'indicateur est mono-exponentielle. La précision de la méthode dépend également des conditions suivantes :

- il ne doit pas exister de perte d'indicateur entre le site d'injection et le site de détection ;
- le mélange sang-indicateur doit être complet ;
- dans le cas où l'indicateur utilisé serait présent préalablement dans le compartiment sanguin, la différence de concentration induite par l'injection doit produire une variation d'amplitude suffisante pour être détectable par rapport à la concentration de base (ainsi, si l'indicateur utilisé consiste en une variation de température, comme c'est le cas pour la thermodilution, la différence de température induite doit être suffisante pour être détectée au site de recueil).

Thermodilution

À ce jour, l'indicateur thermique, qui a pour propriété d'induire une variation mesurable de température dans le compartiment sanguin, reste l'indicateur le plus communément utilisé pour l'application de la méthode de dilution à la mesure du débit cardiaque. Le principe de base consiste à injecter un volume connu d'un indicateur froid (de température connue) en un site situé en amont de la pompe cardiaque, puis à enregistrer sa courbe d'apparition et de disparition en aval de la pompe cardiaque. Par comparaison avec un autre indicateur, le liquide injecté froid possède au moins deux avantages : il peut être employé *in vivo* sans difficulté ; sa recirculation est minime puisque l'indicateur disparaît rapidement et spontanément. Le concept a été initialement décrit par Fegler en 1954 [18], mais son utilisation a connu une expansion rapide avec la mise au point du cathéter artériel pulmonaire (CAP) à ballonnet. La technique la plus communément utilisée consiste en effet à injecter un volume connu de liquide froid par le port proximal du cathéter, au niveau de l'oreillette droite. La variation de température provoquée par l'injection est détectée par une thermistance située sur l'extrémité distale du cathéter, au niveau de l'artère pulmonaire. L'information est transmise à un microprocesseur externe capable de calculer le débit cardiaque par intégration de la variation de température sanguine en fonction du temps [19].

Bases théoriques

Dans l'équation (6), m correspond à une quantité de chaleur et C(t) à un profil de température, dont les valeurs sont régies par les formules suivantes :

$$m = (T_B - T_I) \times V_I \times \rho_I \times C_I \quad \textbf{(7)}$$

avec : T_B = température du sang ; T_I = température de l'injectat ; V_I = volume de l'injectat ; ϱ_I = poids spécifique de l'injectat ; C_I = chaleur spécifique de l'injectat, et :

$$C(t) = \left[T_B(t) - T_B(0) \right] \times \rho_B \times C_B \quad \textbf{(8)}$$

avec : $T_B(t)$ = température du sang au temps t ; $T_B(0)$ = température du sang au temps 0 ; ϱ_B = poids spécifique du sang ; C_B = chaleur spécifique du sang.

L'équation de Stewart-Hamilton [1] devient alors :

$$Dc_{TD} = \frac{T_B - T_I}{\int_0^{\infty} \left[T_B(t) - T_B(0) \right] dt} \times V_I \times \frac{\rho_I \times C_I}{\rho_B \times C_B} \quad \textbf{(9)}$$

qui peut également s'écrire :

$$DC_{TD} = \frac{T_B - T_I}{S} \times V_I \times \frac{\rho_I \times C_I}{\rho_B \times C_B} \quad \textbf{(10)}$$

où S correspond à la surface qui s'inscrit sous la courbe de thermodilution. Il faut de plus inclure dans cette équation un facteur k de correction dont la valeur dépend du cathéter utilisé, qui permet de prendre en considération le liquide présent dans le cathéter avant le début de l'injection qui est à température corporelle (espace mort du cathéter) ainsi que l'effet de réchauffement de l'injectat au cours de sa traversée du cathéter. L'équation finale est donc la suivante :

$$DC_{TD} = \frac{T_B - T_I}{S} \times V_I \times \frac{\rho_I \times C_I}{\rho_B \times C_B} \times k \quad \textbf{(11)}$$

Les microprocesseurs utilisent une formule simplifiée :

$$DC_{TD} = \frac{T_B - T_I}{S} \times CC \quad \textbf{(12)}$$

où CC (constante de calcul), spécifique de chaque type de cathéter et de son mode d'emploi (volume et température de l'injectat), correspond au produit des constantes présentes dans l'équation.

Enfin, il faut noter que la validité du principe de Stewart-Hamilton a été établie pour la mesure d'un flux continu. En régime pulsatile, elle constitue toutefois une approximation satisfaisante à condition que la durée du cycle cardiaque reste très inférieure au temps de transit de l'indicateur thermique (ce qui est pratiquement toujours le cas).

Sources d'erreurs

Les sources d'erreurs sont nombreuses et peuvent être classées en trois catégories.

Erreurs techniques en rapport avec l'injection

- Température de l'injectat : il n'est pas indispensable de recourir à l'utilisation d'un injectat très froid et il est possible de se contenter d'une température d'injectat égale à la température ambiante [20, 21] ; dans la plupart des cas, le rapport signal/bruit, et la précision qui en découle, restent corrects pour des températures ambiantes inférieures à 30 °C. Cependant, pour des valeurs de débit supérieures à 8 litres/minute ou inférieures à 3 litres/minute, la précision de la thermodilution semble meilleure lorsqu'un liquide refroidi est utilisé [22].
- Volume de liquide injecté : en termes de rapport signal/bruit, il existe une relation inverse entre le volume de liquide injecté et la précision de la méthode qui fait habituellement recommander l'emploi d'un volume d'injectat de 10 mL [23].
- Vitesse d'injection : pour obtenir un mélange complet et immédiat entre l'injectat et le sang, l'injection doit être rapide.
- Utilisation concomitante d'une perfusion centrale à fort débit : la réalisation d'un remplissage vasculaire simultanément à la mesure du débit peut aboutir à fausser le résultat par modification de la température sanguine au niveau de la circulation pulmonaire.
- Erreur sur la constante de calcul : cette constante est spécifique du cathéter employé et est indiquée par chaque fabricant de CAP. Elle doit donc être précisément indiquée au microprocesseur avant la réalisation des mesures.

Erreurs en rapport avec la situation clinique

- Variations respiratoires de la température sanguine pulmonaire : ces fluctuations de température modifient le signal de base et sont ainsi susceptibles d'affecter la précision des mesures. La méthode la plus couramment admise pour pallier ce problème consiste à effectuer 4 à 5 mesures qui seront moyennées après élimination des mesures aberrantes [21, 24].
- Irrégularités du rythme cardiaque : elles affectent la précision de la mesure et nécessitent de moyenner un plus grand nombre de valeurs.
- Fuite tricuspide ou pulmonaire : très fréquente, en particulier chez les malades de réanimation sous ventilation mécanique [25], l'existence d'un flux rétrograde significatif rend caduque la validité du principe de Stewart-Hamilton et peut conduire soit à une surestimation du débit cardiaque réel par prolongation du temps de passage de l'indicateur [26], soit à une sous-estimation par réchauffement de l'injectat avant son passage au niveau du site de détection.

- Présence d'un shunt intracardiaque : l'existence d'un shunt altère la précision de la mesure, soit par dilution et recirculation de l'indicateur (shunt gauche-droit), soit par perte d'indicateur (shunt droit-gauche).
- Patient sous ventilation mécanique : outre l'incidence particulièrement forte de fuites valvulaires tricuspidiennes ou pulmonaires dans cette situation, la ventilation mécanique en pression positive induit des variations cycliques parfois importantes du volume d'éjection systolique ; l'injection à un moment fixe du cycle respiratoire, quoique théoriquement préférable, n'améliore toutefois pas significativement la précision des mesures. La moyenne des mesures effectuées de manière aléatoire reste donc la méthode recommandée [21].

Erreurs portant sur l'analyse du signal

- Dans les situations de bas débit important, la vitesse de passage de l'indicateur est très ralentie et conduit à l'obtention de courbes de thermodilution très étalées, pour lesquelles la prise en compte de la partie distale de l'aire sous la courbe est souvent difficile.
- Dans les situations d'hypothermie, le rapport signal/bruit devient moins favorable et peut conduire à une sous-estimation du débit cardiaque réel.

Précision de la méthode

Malgré les nombreuses approximations qu'elle requiert pour son application, la thermodilution fournit des résultats dont la précision et la reproductibilité apparaissent suffisamment correctes pour permettre son utilisation dans de nombreuses situations cliniques. Stetz *et al.* ont analysé neuf études cliniques la comparant à une autre méthode de mesure de débit cardiaque. Ces auteurs ont conclu qu'en utilisant la moyenne de trois mesures, une modification d'au moins 12 % du débit devait être enregistrée en thermodilution pour correspondre à une variation significative du débit cardiaque réel. Lorsqu'une seule mesure est effectuée, ce seuil s'élève à 20 % [20]. Cependant, plusieurs réserves s'imposent :

- la thermodilution demeure une méthode invasive, dont les risques (en particulier infectieux) ne doivent pas être négligés ;
- l'information fournie est intermittente, et la répétition fréquente des mesures peut conduire à un remplissage vasculaire inadéquat ;
- le recueil de l'information nécessite un personnel expérimenté, apte à détecter une erreur dans la procédure d'utilisation du cathéter.

Thermodilution continue

Des modifications techniques portant à la fois sur les CAP et sur les microprocesseurs ont permis l'avènement d'une technologie offrant la mesure continue du débit cardiaque par thermodilution [27]. Cette technologie utilise comme indicateur thermique le réchauffement intermittent d'une faible quantité de sang à l'aide d'une résistance située sur l'enveloppe du cathéter (au niveau des cavités droites). Les systèmes actuellement commercialisés ont fait l'objet de différentes investigations cliniques qui ont permis de confirmer la validité de cette méthode par comparaison avec les méthodes plus classiques de mesure du débit cardiaque [28–33]. Par rapport à la méthode traditionnelle (bolus), ces systèmes présentent l'avantage de ne pas nécessiter d'injection et de fournir une mesure continue du débit cardiaque, la valeur affichée correspondant à la moyenne des valeurs mesurées sur des périodes de temps plus brèves (de 3 à 20 minutes).

Thermodilution transpulmonaire

Le principe de la thermodilution peut également être appliqué à la mesure du débit cardiaque par voie transpulmonaire dès lors que l'indicateur thermique est injecté par voie veineuse centrale et que sa détection est réalisée à l'aide d'une thermistance montée sur un cathéter artériel systémique modifié. Par comparaison avec la courbe de thermodilution obtenue à l'aide du CAP, la courbe de détection artérielle de l'indicateur thermique est moins ample et son pic est retardé, ce qui correspond au délai de passage de l'indicateur à travers le compartiment sanguin central (Fig. 99.2). La perte d'indicateur thermique, qui représente l'obstacle théorique majeur de la méthode, est finalement très limitée (3 à 4 %) et n'altère pas de manière significative la précision des mesures obtenues [34]. Cette méthode de mesure du débit cardiaque a été intégrée au sein de systèmes proposant une surveillance continue du débit cardiaque par analyse du signal de pression artérielle (système PICCO™, Pulsion Medical Systems AG, Munich, Allemagne ; et système VolumeView™/EV1000™, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, United States). Le couplage de ces deux méthodes (thermodilution transpulmonaire et analyse de l'onde de pouls) permet ainsi d'obtenir une surveillance continue entre les périodes de recalibration [35, 36].

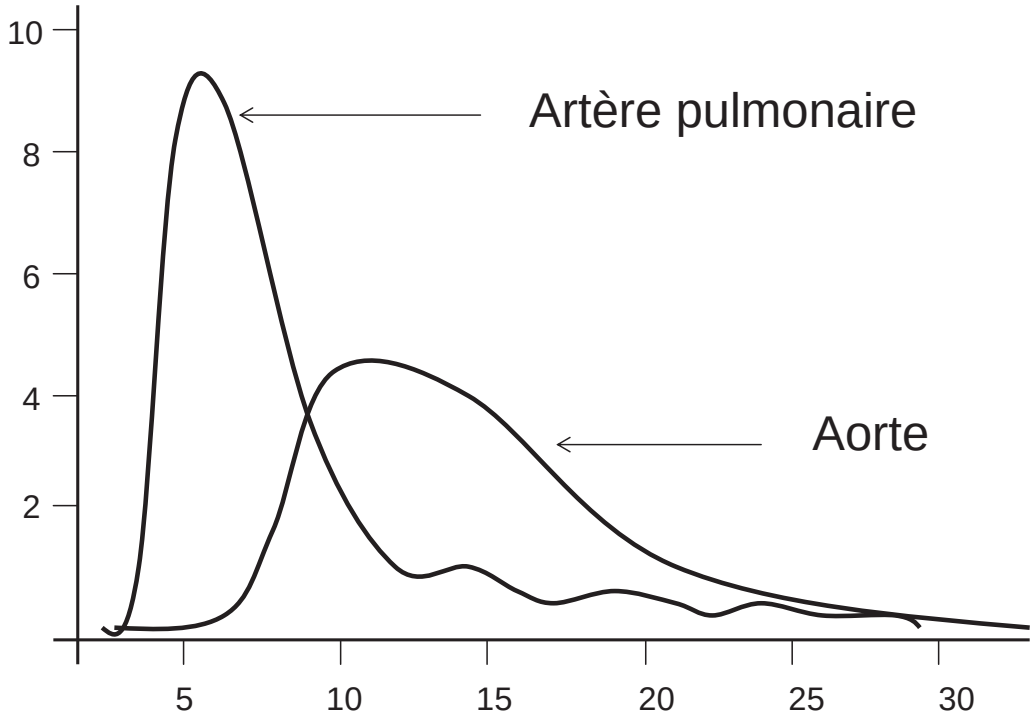


FIG. 99.2 Représentation graphique des courbes de thermodilution obtenues au niveau de l'artère pulmonaire et de l'aorte après injection d'un indicateur froid au niveau veineux central.
La courbe de détection artérielle de l'indicateur thermique est moins ample et son pic retardé (ce qui correspond au délai de passage de l'indicateur à travers le compartiment sanguin central), mais l'aire sous la courbe est la même dans les deux cas.

Dilution du vert d'indocyanine

Il est également possible de mesurer le débit cardiaque selon le principe de dilution en utilisant comme indicateur traçable un colorant tel que le vert d'indocyanine. Deux approches ont été initialement développées : une injection continue de l'indicateur et un recueil de concentration suffisamment prolongé dans le temps au site artériel de détection pour obtenir une concentration à l'état d'équilibre [37], ou une injection unique de l'indicateur suivie d'une mesure de concentration par densitométrie au site de détection [38]. Par comparaison avec la thermodilution continue, la précision des mesures obtenues apparaît correcte [39]. La principale limitation de la méthode réside dans la nécessité d'échantillonnage régulier au site artériel. Une méthode de mesure du taux circulant du vert d'indocyanine par spectrophotométrie transcutanée a également été proposée, mais ses performances semblent insuffisantes [40, 41]. Actuellement, la dilution du vert d'indocyanine demeure peu employée pour la mesure du débit cardiaque en pratique clinique courante.

Dilution du lithium

Il est également possible de remplacer l'indicateur thermique par le chlorure de lithium. Le principe consiste alors à injecter une très faible quantité (0,002-0,004 mmol.kg^{-1}) de ce traceur par voie veineuse périphérique ou centrale, et à mesurer la variation de concentration dans le secteur sanguin artériel à l'aide d'une électrode spécialement dédiée à cet effet située à l'extrémité d'un cathéter artériel (COLi™, LiDCO™, Ltd, London, UK). Entre les calibrations au lithium, le système proposé sur le plan commercial offre en outre la possibilité de surveiller les variations du débit cardiaque par analyse du contour de l'onde de pouls, sur un principe similaire à celui employé par les systèmes couplant thermodilution transpulmonaire et analyse de l'onde de pouls (LiDCO™ plus, Ltd, London, UK). Le caractère attractif de ce monitorage réside principalement dans son caractère continu qui s'allie au caractère peu invasif du système. La plupart des études cliniques de validation ont montré une concordance correcte avec la thermodilution dans différentes situations cliniques [42, 43]. Cependant, le nombre de recalibrations par « lithiodilution » est limité par la dose maximale quotidienne recommandée de lithium, fixée à 3 mmoles. Cette recalibration est nécessaire au moins une fois par 24 heures, et doit être répétée lors de variations rapides de l'état hémodynamique du patient [44]. Par ailleurs, le système ne peut pas être employé chez un patient préalablement traité par du lithium, la femme

enceinte ou les patients de poids inférieur à 40 kg. Enfin, l'usage du lithium n'est pas autorisé dans un but non thérapeutique en France, ce qui empêche l'utilisation de cette technique.

Méthode utilisant l'analyse de l'onde de pression artérielle

Cette méthode repose sur le principe de l'existence d'une relation de proportionnalité stable entre l'onde de pression artérielle et le volume d'éjection systolique (VES). Cette onde de pression, enregistrée à l'aide d'un cathéter artériel périphérique ou aortique, peut être schématiquement divisée en deux portions successives (Fig. 99.3) : la première correspond à l'onde de pression systolique générée par la pompe ventriculaire, et la seconde rend compte de la dissipation de l'énergie systolique à travers l'arbre vasculaire artériel. Ainsi, il apparaît possible d'établir une relation mathématique entre le VES et la portion systolique de cette onde de pression, à l'aide de différentes formules dont celle de Wesseling, couramment utilisée :

$$VES = As / Z \quad \textbf{(13)}$$

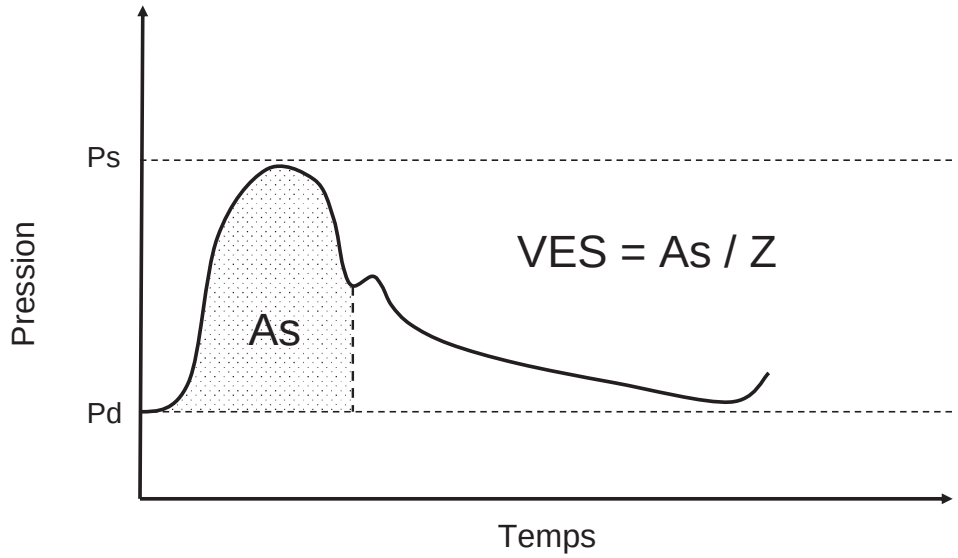


FIG. 99.3 Représentation graphique de la courbe de pression artérielle en fonction du temps.
Ps : pression systolique ; Pd : pression diastolique ; As représente la portion systolique de l'aire sous la courbe et est proportionnelle au VES.

Deux systèmes sont commercialement disponibles pour estimer et monitorer le débit cardiaque à partir du contour de l'onde de pouls (système ProAQT™/Pulsioflex™ Pulsion Medical Systems AG, Munich, Allemagne ; et système FloTrac™/Vigileo™ Edwards Life Sciences, Irvine, CA, USA). Pour déterminer la valeur initiale de Z et ses éventuelles variations, ces systèmes peuvent « s'autocalibrer » ou faire l'objet d'une calibration externe réalisée par une méthode d'étalonnage (échocardiographie ou thermodilution, par exemple).

L'analyse de l'onde de pouls repose ici sur un algorithme non divulgué intégrant de nombreux paramètres, dont les caractéristiques biométriques du patient et les variations morphologiques de la courbe de pression artérielle. La constante reliant la pression pulsée et la fréquence cardiaque au débit cardiaque est ainsi estimée et remise à jour à intervalles réguliers, autorisant en théorie un monitorage aisé du débit cardiaque. Les nombreuses études cliniques réalisées montrent cependant une concordance modérée (voire médiocre) entre les techniques de référence et ces nouveaux systèmes [45]. En particulier chez les patients présentant de grandes variations de résistance vasculaire, comme chez les malades en choc septique, le système FloTrac™/Vigiléo™ est souvent mis en défaut par rapport aux méthodes basées sur la thermodilution [46, 47].

Cette méthode de mesure du débit cardiaque est parfois intégrée au sein d'une plateforme qui regroupe d'autres fonctions, dont la mesure ponctuelle du débit cardiaque par une autre technique que celle du contour de l'onde de pouls. Ainsi, les moniteurs PICCO™, PICCO2™ (Pulsion Medical Systems AG, Munich, Allemagne) et EV1000™ (Edwards Lifescience, Irvine, CA, USA) couplent la mesure du débit cardiaque par thermodilution transpulmonaire (qui sert ici de méthode d'étalonnage itérative) et l'analyse du *pulse contour* comme moniteur de tendance. Testés initialement chez les patients de chirurgie cardiaque [48], le biais et la précision de ces systèmes comparés à la thermodilution se sont depuis révélés cliniquement acceptables dans de nombreuses situations cliniques [49–51]. En revanche, en période d'instabilité hémodynamique, lors des variations rapides de pression artérielle moyenne ou de résistances vasculaires systémiques, ils requièrent des calibrations rapprochées, sous peine de perdre en fiabilité [48, 52]. De même, chez les patients présentant des résistances vasculaires effondrées (en état de choc septique par exemple ou en anesthésie en transplantation hépatique), la précision du système PICCO™ comparé à la thermodilution reste modérée [53, 54]. Le système LiDCO™ plus (Ltd, Cambridge, UK) couple quant à lui la mesure du débit cardiaque par dilution transpulmonaire du lithium (méthode de calibration) et l'analyse du *pulse contour* comme moniteur de tendance ; ses caractéristiques et ses performances ont été décrites au paragraphe précédent.

Méthodes utilisant les ultrasons

L'utilisation des ultrasons permet la mesure du débit cardiaque de deux manières différentes :

- la première consiste à estimer les volumes ventriculaires télédiastoliques et télésystoliques, afin d'en déduire la valeur du VES ;
- la seconde exploite les capacités de l'effet Doppler à mesurer la vélocité sanguine à travers une surface vasculaire ou valvulaire, afin d'en déduire le débit à ce niveau.

Mesure des volumes ventriculaires

Le ventricule gauche (VG) possède une conformation anatomique compatible avec diverses modélisations géométriques, aboutissant à autant d'équations mathématiques permettant l'estimation de son volume à partir de paramètres facilement mesurables en échographie bidimensionnelle (longueur du grand axe ventriculaire et surface ou diamètre du petit axe). La mesure de ces paramètres à différents moments du cycle cardiaque autorise la mesure du volume VG en télédiastole et en télésystole, et permet d'en déduire le VES. Le débit cardiaque (DC_{ECHO}) est ensuite calculé à l'aide de la formule suivante :

$$DC_{ECHO} = VES \times \text{fréquence cardiaque} \quad \textbf{(14)}$$

La précision de la méthode repose sur deux conditions essentielles :

- l'imagerie bidimensionnelle doit être d'excellente qualité, et le recueil des variables nécessite habituellement un examen du VG selon deux incidences et deux plans de coupe différents (il existe des patients peu échogènes pour lesquels cette condition ne peut être remplie) ;
- les mesures réalisées doivent être précises : la mesure du diamètre et des surfaces ventriculaires est le plus souvent réalisable, mais nécessite parfois le recours à la voie transœsophagienne (ETO) chez les patients de réanimation ; cependant, la mesure de la longueur du grand axe VG est souvent moins facile, en raison de la mauvaise visualisation de l'apex ventriculaire.

À l'aide de l'ETO, la précision des mesures des volumes ventriculaires obtenues grâce à cette méthode a été étudiée par comparaison avec l'angiographie conventionnelle [55]. Quelle que soit la modélisation utilisée, ces volumes échocardiographiques apparaissent insuffisamment corrélés avec les volumes mesurés par angiographie biplane, aboutissant à une sous-estimation constante. En revanche, le calcul de la fraction d'éjection est peu altéré lorsqu'il est réalisé à l'aide de cette méthode. Toujours par ETO, mais cette fois par comparaison avec la thermodilution et/ou la méthode de Fick, les résultats des études cliniques ont montré que l'estimation des volumes du VG par échocardiographie demeurait trop peu précise pour permettre une mesure fiable du débit cardiaque [56, 57]. La détection automatique des contours, disponible sur certains appareils, semble cependant capable d'améliorer la précision des mesures, et fournit une approche intéressante en termes de monitorage sur des durées courtes.

Méthode écho-Doppler

Débit transvalvulaire

Le couplage des renseignements fournis par l'examen échographique bidimensionnel et par l'étude Doppler au niveau d'un des orifices valvulaires intracardiaques permet la mesure du débit cardiaque global (DC_{ED}). En effet, le débit sanguin à travers un orifice valvulaire peut être calculé à l'aide de la formule suivante :

$$DC_{ED} = ITV \times FC \times S \quad \textbf{(15)}$$

où l'ITV correspond à l'intégrale temps-vitesse des vélocités (recueillie en mode Doppler), S correspond à la surface de l'orifice (mesurée par planimétrie ou calculée à partir de la mesure du diamètre), et FC à la fréquence cardiaque.

À l'aide de cette équation, il est théoriquement possible de mesurer le DC_{ED} au niveau de n'importe lequel des sites valvulaires intracardiaques. Cependant, il est indispensable de respecter les conditions suivantes :

- l'angle formé entre l'axe du faisceau Doppler et l'axe de déplacement du flux sanguin étudié doit être le plus faible possible (en pratique inférieur à 20°) ; dans le cas contraire, le risque est grand de sous-estimer la vélocité réelle du flux étudié ;
- la mesure du diamètre doit être très précise, car toute erreur sera élevée au carré lors du calcul de la surface ;
- l'orifice valvulaire étudié ne doit pas subir de déformation au cours du cycle cardiaque, car sa surface doit être stable pour que la mesure soit valide (cette condition n'est pas respectée par exemple pour la valve mitrale dont la surface fonctionnelle subit des variations importantes au cours de la diastole) ;
- il ne doit pas exister de régurgitation au niveau de l'orifice étudié ; dans le cas contraire, le débit mesuré surestimera le débit réel, car il ne prendra pas en considération le débit régurgité ;
- le flux sanguin au niveau de l'orifice étudié doit être « plat » et laminaire, de telle sorte que l'échantillonnage de vitesse enregistré corresponde effectivement à la vitesse réelle en tout point de la surface considérée (cette condition exclut les flux turbulents présents au niveau d'un orifice valvulaire sténotique) ;
- il ne faut pas se contenter d'une mesure sur un seul cycle, mais au contraire moyenner plusieurs valeurs, en évitant de prendre en considération un cycle cardiaque anormal (extrasystole ou battement post-extrasystolique) ;
- chez les patients en arythmie complète, la méthode reste applicable à la condition de multiplier les mesures et de les moyenner.

Le choix du site valvulaire à utiliser a fait l'objet de nombreuses investigations [58–64]. Les résultats de ces différentes études montrent que l'orifice valvulaire aortique fournit les meilleurs résultats, à la fois en termes de faisabilité et de précision. Avec cette approche, la faisabilité dépasse 90 % et l'utilisation de la voie transgastrique en ETO permet d'utiliser cette méthode chez les patients sous ventilation mécanique, avec une précision très satisfaisante. Il est également possible d'utiliser la voie d'éjection pulmonaire (largement employée chez l'enfant), car sa précision est correcte, même si cette approche souffre d'une faisabilité moins satisfaisante chez l'adulte. Enfin, les études cliniques portant sur la mesure du débit cardiaque au niveau de la valve mitrale ont montré quant à elles des résultats décevants en termes de précision et de faisabilité [65–68].

Doppler œsophagien

Le Doppler œsophagien utilise le principe écho-Doppler en l'appliquant à la mesure du débit aortique descendant (DAD). Le débit cardiaque global, différent du DAD moyen, n'est bien sûr pas directement mesurable à l'aide de ce système, mais le DAD constitue un paramètre alternatif très utile pour analyser une situation hémodynamique. Sur le plan pratique, comme pour la mesure du débit transvalvulaire, la détermination du DAD nécessite l'intégration de deux variables, la surface aortique et la vélocité sanguine :

- la surface aortique est soit calculée à partir de la mesure directe du diamètre aortique mesuré par le capteur œsophagien (système A-scan intégré sur la sonde), soit estimée à partir de nomogrammes ;
- la vélocité sanguine est mesurée à l'aide d'un Doppler pulsé ou continu, en considérant l'œsophage parallèle à l'aorte au niveau du site de mesure (l'angle ainsi formé entre le flux aortique et le faisceau ultrasonore est connu car déterminé par le constructeur de la sonde).

La mauvaise précision des nomogrammes utilisés pour l'estimation de la surface aortique explique probablement en grande partie les résultats discordants obtenus avec les systèmes de première génération [69, 70]. Cependant, les dispositifs intégrant sur une même sonde un capteur Doppler et un capteur A-scan apparaissent suffisamment précis et sensibles pour détecter une variation cliniquement significative (supérieure à 15 %) du débit cardiaque global [71, 72]. La fiabilité, la simplicité et le caractère peu invasif du Doppler œsophagien constituent ses atouts principaux qui expliquent la généralisation de son emploi en situation d'anesthésie et de réanimation [73]. Les travaux cliniques ont montré qu'il constituait un outil très complet, capable d'offrir non seulement une surveillance continue du débit cardiaque, mais également une aide à la décision thérapeutique, par exemple pour guider le remplissage vasculaire en situation critique. Le déplacement fréquent de la sonde lors d'une utilisation prolongée et la difficulté d'utilisation de ces systèmes chez les patients non ventilés constituent cependant des obstacles à son utilisation large en réanimation. Les progrès techniques à venir, notamment dans le domaine de la miniaturisation des sondes et de l'amélioration des performances d'acquisition du signal, permettent peut-être d'envisager une utilisation facilitée de ce type de système.

Autre technique Doppler

Il est également possible d'estimer et de surveiller le débit cardiaque à l'aide d'une sonde Doppler adhésive de petite dimension, positionnée sur le thorax et orientée de façon à recueillir le flux d'éjection aortique ou pulmonaire par voie transpariétale. La surface de la valve correspondante est estimée à l'aide d'un nomogramme prenant en compte la taille et le poids du sujet. L'avantage principal réside dans la simplicité d'utilisation et le caractère non invasif ; en revanche, la précision des mesures fournies est modeste et la durée d'utilisation est faible [74, 75].

Méthodes utilisant les variations de volumes thoraciques

Bio-impédancemétrie

Son principe consiste à étudier les variations d'impédance thoracique en considérant que les propriétés électriques du thorax sont essentiellement régies par son contenu en particules électriquement chargées (ions Na^+ et Cl^- pour l'essentiel). Ces variations des propriétés électriques thoraciques sont essentiellement provoquées par les modifications du volume cardiaque rythmées par le cycle cardiaque. Après filtrage du signal, l'analyse des variations d'impédance thoracique peut ainsi permettre de déterminer le volume d'éjection systolique et d'en déduire la valeur du débit cardiaque.

Principe physique

Un courant électrique alternatif de faible amplitude (1 à 5 mA) et de haute fréquence (20 à 100 kHz) est appliqué entre deux paires d'électrodes, l'une placée sur le cou et l'autre sur l'abdomen ou la base du thorax. Deux autres paires d'électrodes sont placées à distance des premières afin de mesurer la différence de potentiel transthoracique. L'impédance électrique du thorax ou bio-impédance est donc :

$$Z = V / I \qquad \textbf{(16)}$$

où V désigne le voltage et I l'intensité du signal. Pour être applicable, le concept exige que le thorax et son contenu soient modélisés comme une structure associant en parallèle un tissu (thorax) d'impédance Z et un fluide (sang) de résistance R (Fig. 99.4). Deux modélisations géométriques sont utilisées, suivant que l'on considère le thorax comme un cylindre de longueur L (Kubicek) ou comme un cône tronqué de longueur L et de circonférence basale C (Sramek-Bernstein). La mesure continue de l'impédance du thorax (Fig. 99.5) permet de calculer le VES à l'aide de l'une des deux formules suivantes :

$$VES = \rho_{sang} \times L^2 / {Z_0}^2 \left(dZ / dt \right) \times TEV\left(\text{Kubicek}\right) \qquad \textbf{(17)}$$

$$VES = k \times (dZ / dt) / Z_0 \times TEV\ (Sramek - Bernstein) \quad \textbf{(18)}$$

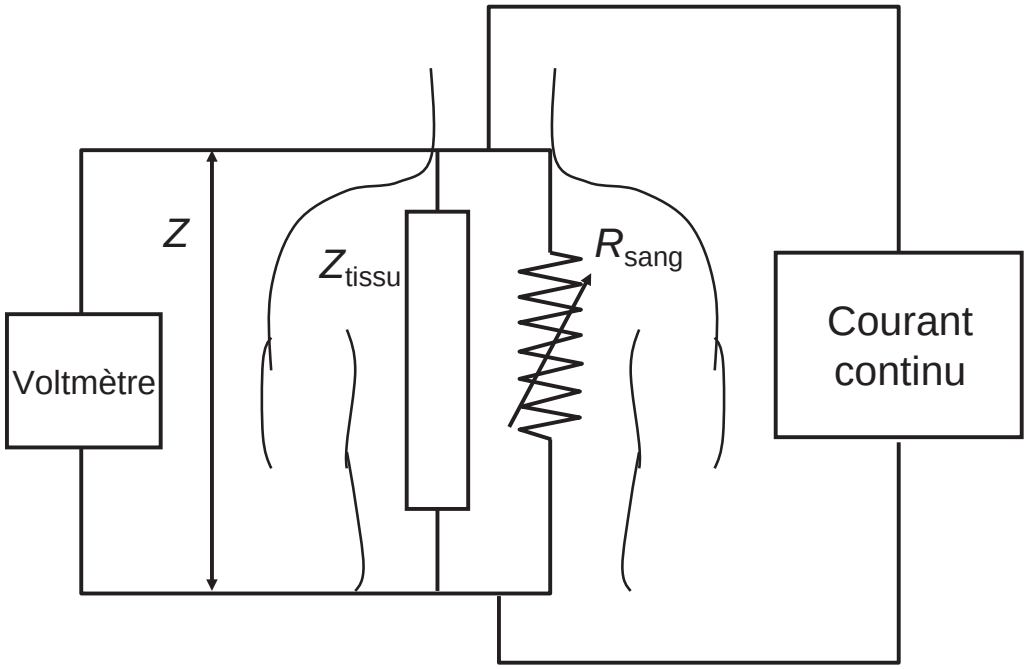


FIG. 99.4 **Modélisation physique du thorax utilisée en bio-impédance.**
Le thorax est assimilé à deux structures en dérivation : une structure tissulaire d'impédance Z_{tissu}, et un système circulatoire de résistance R_{sang}.

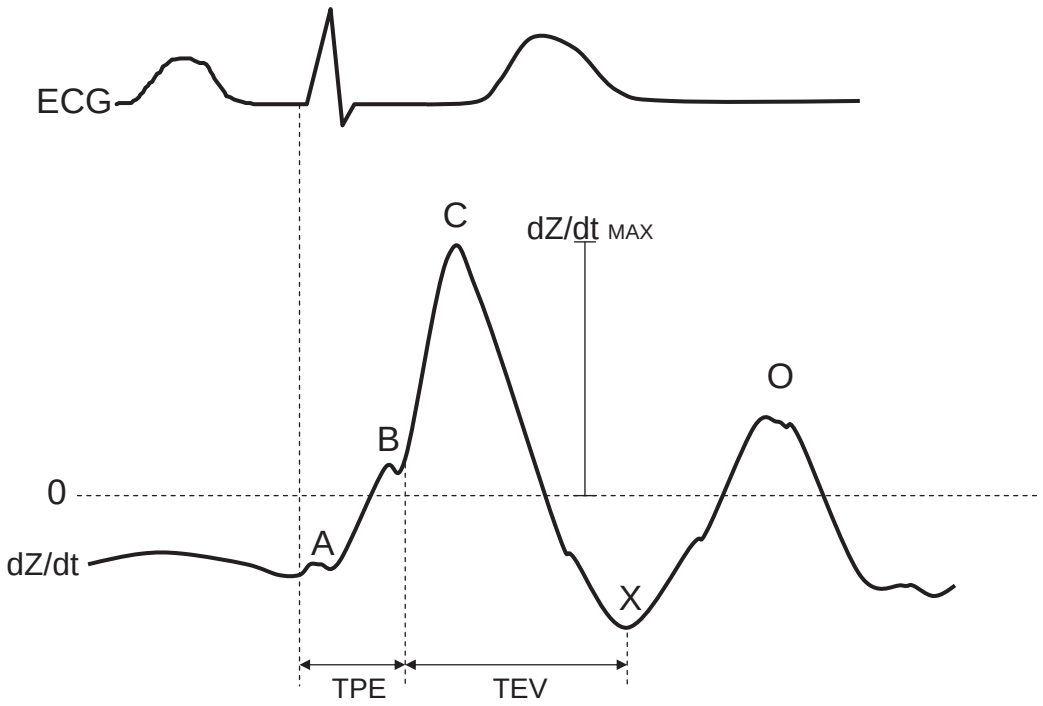


FIG. 99.5 **Représentation graphique de la dérivée première du signal d'impédance thoracique au cours d'un cycle cardiaque.**

Le point A correspond à la contraction auriculaire, le point B indique l'ouverture de la valve aortique et le point X sa fermeture. O correspond à l'onde diastolique. TPE : temps de pré-éjection ; TEV : temps d'éjection ventriculaire.

avec : TEV = temps d'éjection ventriculaire ; ρ_{sang} = résistivité du sang déterminée à partir de l'hématocrite ; k = constante obtenue par nomogramme à partir du sexe, de l'âge et de la taille.

Les limites de la technique sont liées soit à des difficultés d'acquisition du signal, soit au défaut de validité de la modélisation constaté dans certaines situations cliniques [76]. Dans le premier cas, il s'agit d'artéfacts perturbant le recueil du signal, liés aux mouvements du patient, à la présence de troubles conductifs ou rythmiques ou encore à la ventilation mécanique. Dans le second cas, la modélisation physique n'est plus valide, par déformation de la paroi thoracique ou par modifications de l'impédance propre de la cage thoracique (Z_0). C'est le cas en présence d'épanchements pleuraux ou péricardiques, d'œdème pulmonaire ou tissulaire, d'obésité, de grossesse, voire de ventilation mécanique. Enfin, des valeurs trop basses de l'hématocrite perturbent également les mesures. Les progrès réalisés dans l'acquisition et l'analyse du signal et l'affinement des algorithmes de calcul permettent de pallier progressivement certaines de ces limites.

Une nouvelle approche technologique, basée sur l'analyse de la bioréactance thoracique, a été développée récemment. Le principe appliqué est proche de celui du calcul de bio-impédance, à ceci près que le signal électrique appliqué entre les électrodes subit des variations rapides de fréquence, de phase et d'intensité permettant de mieux stratifier la mesure différentielle de l'impédance entre les secteurs extra- et intracellulaires [77].

Études cliniques

De nombreuses études ont comparé la bio-impédance à la thermodilution, avec des résultats discordants. Shoemaker *et al.* [78] retrouvent une concordance correcte entre thermodilution et bio-impédance sur 680 patients ($r = 0{,}85$ et $p < 0{,}001$) avec un biais et des limites d'agrément satisfaisantes ($-0{,}124 \pm 0{,}75$ L.min^{-1}.m^{-2}), résultats similaires à ceux de la méta-analyse de Fuller [79] (portant sur 26 études). En revanche, Marik *et al.* [76] retrouvent sur 24 patients une très mauvaise concordance avec un biais à 0,6 L/min, mais des limites d'agrément très larges (– 4,1 à 3,5 L/min). Enfin, dans ces premières études, la ventilation mécanique altérait nettement la précision de la méthode et sa capacité à détecter les variations de débit [80]. Des résultats plus encourageants ont été obtenus par Suttner *et al.* [81], qui ont comparé le système Aesculon™ (Osypka Medical, Berlin, Allemagne) à la thermodilution chez 74 patients de chirurgie cardiaque. Leurs travaux ont montré une bonne concordance entre les deux techniques, y compris chez les patients les plus instables, pour lesquels le biais s'élevait à 0,06 L/min/m^2 et la précision à 0,68 L/min/m^2.

Cependant, les données cliniques ultérieures ont montré que cette technique ne fournit pas une précision suffisante lorsqu'elle est employée chez les patients de réanimation [82, 83].

Concernant la bioréactance, les premières comparaisons réalisées entre le NICOM™ (Cheetah Medical, Wilmington, USA) et la thermodilution, réalisées dans une population de réanimation cardiothoracique, semblaient prometteuses, avec un biais de 0,16 L/min/m^2 et une précision de 0,52 L/min/m^2 [84]. Les résultats ultérieurs ont confirmé que la bioréactance permettait de mesurer et monitorer le débit cardiaque avec une bonne fiabilité [85–88]. Cette technique est cependant difficile à utiliser dans certaines situations, telles que l'obésité, les pathologies aortiques (prothèse, anévrysme, dissection), l'anémie importante et l'hypertension artérielle pulmonaire sévère. Sa place précise dans la panoplie des outils utilisables pour mesurer le débit cardiaque des patients de réanimation reste à préciser.

Thoracocardiographie

Cette méthode utilise le principe de la pléthysmographie d'inductance qui permet de mesurer les variations du volume thoracique au cours du temps à l'aide d'un équipement simple [89, 90]. Les variations de volume thoracique sont essentiellement le fait des modifications de volume pulmonaire liées à la respiration, mais les modifications de volume cardiaque contribuent également à ces variations, à une fréquence égale au rythme cardiaque. L'utilisation d'un filtre éliminant toutes les variations de volume de fréquences différentes de celles des battements cardiaques permet de reconstruire un signal renseignant sur la valeur relative du VES (Fig. 99.6). Le concept apparaît séduisant, en particulier du fait de son caractère continu et non invasif. Cependant, cette technique ne donne accès qu'aux variations relatives du VES. Pour connaître la valeur absolue du débit cardiaque, il est indispensable d'utiliser itérativement une méthode différente qui servira d'étalonnage. De plus, des artéfacts multiples liés à l'acquisition du signal affectent la faisabilité et la précision des mesures réalisées. Intéressante car non invasive, cette méthode n'a cependant pas encore fait la preuve de son intérêt en matière de monitorage hémodynamique des patients de réanimation.

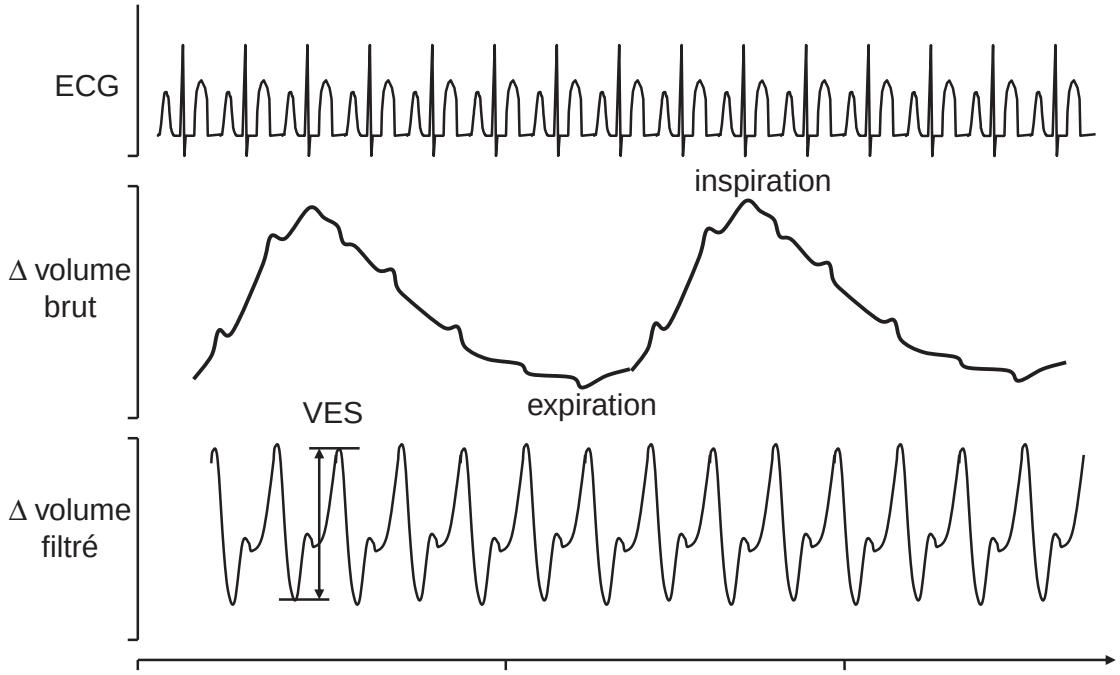


FIG. 99.6 Représentation graphique des signaux recueillis en pléthysmographie d'inductance.
VES : volume d'éjection systolique.

Conclusion

Malgré les doutes et critiques qui entourent la pratique d'un tel monitorage, la surveillance du débit cardiaque fait partie intégrante de la stratégie de prise en charge thérapeutique des patients présentant une défaillance circulatoire ou respiratoire sévère, mais devrait être complétée par une appréciation précise de la perfusion périphérique. La thermodilution, qui a longtemps tenu le rôle de *gold standard* clinique, se voit désormais contester cette place par des techniques moins invasives. Concernant ces nouvelles techniques, leur précision est d'autant plus difficile à évaluer de manière pertinente qu'elle a été le plus souvent

mesurée par rapport à la thermodilution. Enfin, il ne faut pas confondre la mesure du débit cardiaque avec son monitorage : certaines techniques, comme l'écho-Doppler valvulaire, fournissent des mesures dont la précision est tout à fait correcte, mais leur utilisation en tant qu'outil de surveillance sur des périodes de temps prolongées exigerait la disponibilité d'un opérateur compétent incompatible avec la réalité de nos pratiques.

Références

[1] Shoemaker W.C., Appel P.L., Kram H.B., et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest.* 1988;94:1176–1186.

[2] Boyd O., Grounds R.M., Bennett E.D. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA.* 1993;270:2699–2707.

[3] Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P., et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO_2 Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1025–1032.

[4] Vincent J.L., Rhodes A., Perel A., et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring – a consensus of 16. *Crit Care.* 2011 Aug 18;15(4):229 doi: 10.1186.

[5] Hollenberg S.M. Hemodynamic monitoring. *Chest.* 2013;143:1480–1488.

[6] Davies G.G., Jebson P.J., Glasgow B.M., et al. Continuous Fick cardiac output compared to thermodilution cardiac output. *Crit Care Med.* 1986;14:881–885.

[7] Doi M., Morita K., Ikeda K. Frequently repeated Fick cardiac output measurements during anesthesia. *J Clin Monit.* 1990;6:107–112.

[8] Quinn T.J., Weissman C., Kemper M. Continual trending of Fick variables in the critically ill patient. *Chest.* 1991;99:703–707.

[9] Keinänen O., Takala J., Kari A. Continuous measurement of cardiac output by the Fick principle: clinical validation in intensive care. *Crit Care Med.* 1992;20:360–365.

[10] Mahutte C.K., Jaffe M.B., Chen P.A., et al. Oxygen Fick and modified carbon dioxide Fick cardiac outputs. *Crit Care Med.* 1994;22:86–95.

[11] Brandi L.S., Bertolini R., Pieri M., et al. Comparison between cardiac output measured by thermodilution technique and calculated by O_2 and modified CO_2 Fick methods using a new metabolic monitor. *Intensive Care Med.* 1997;23:908–915.

[12] Gonzalez J., Delafosse C., Fartoukh M., et al. Comparison of bedside measurement of cardiac output with the thermodilution method and the Fick method in mechanically ventilated patients. *Crit Care.* 2003;7:171–178.

[13] Bosman R.J., Stoutenbeek C.P., Zandstra D.F. Non-invasive pulmonary blood flow measurement by means of CO_2 analysis of expiratory gases. *Intensive Care Med.* 1991;17:98–102.

[14] Österlund B., Gedeon A., Krill P., et al. A new method of using gas exchange measurements for the noninvasive determination of cardiac output : clinical experiences in adults following cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995;39:727–732.

[15] Rocco M., Spadetta G., Morelli A., et al. A comparative evaluation of thermodilution and partial CO_2 rebreathing techniques for cardiac output assessment in critically ill patients during assisted ventilation. *Intensive Care Med.* 2004;30:82–87.

[16] Alhashemi J.A., Cecconi M., Della Rocca G., et al. Minimally invasive monitoring of cardiac output in the cardiac surgery intensive care unit. *Curr Heart Fail Rep.* 2010;7:116–124.

[17] Gueret G., Kiss G., Rossignol B., et al. Cardiac output measurements in off-pump coronary surgery: comparison between NICO and the Swan-Ganz catheter. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23:848–854.

[18] Fegler G. Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermo-dilution method. *Q J Exp Physiol.* 1954;39:153–164.

[19] Weisel R.D., Berger R.L., Hechtman H.B. Measurement of cardiac output by thermodilution. *N Engl J Med.* 1975;292:682–684.

[20] Stetz C.W., Miller R.G., Kelly G.E., et al. Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:1001–1004.

[21] Jansen J.R. The thermodilution method for the clinical assessment of cardiac output. *Intensive Care Med.* 1995;21:691–697.

[22] Wallace D.C., Winslow E.H. Effects of iced and room temperature injectate on cardiac output measurements in critically ill patients with low and high cardiac outputs. *Heart Lung.* 1993;22:55–63.

[23] Pearl R.G., Rosenthal M.H., Nielson L., et al. Effect of injectate volume and temperature on thermodilution cardiac output determination. *Anesthesiology.* 1986;64:798–801.

[24] Nishikawa T., Dohi S. Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution. *Can J Anaesth.* 1993;40:142–153.
[25] Jullien T., Valtier B., Hongnat J.M., et al. Incidence of tricuspid regurgitation and vena caval backward flow in mechanically ventilated patients. A color Doppler and contrast echocardiographic study. *Chest.* 1995;107:488–493.
[26] Cigarroa R.G., Lange R.A., Williams R.H., et al. Underestimation of cardiac output by thermodilution in patients with tricuspid regurgitation. *Am J Med.* 1989;86:417–420.
[27] Cariou A., Monchi M., Dhainaut J.F. Continuous cardiac output and mixed venous oxygen saturation monitoring. *J Crit Care.* 1998;13:198–213.
[28] Yelderman M.L., Ramsay M.A., Quinn M.D., et al. Continuous thermodilution cardiac output measurement in intensive care unit patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1992;6:270–274.
[29] Böttiger B.W., Soder M., Rauch H., et al. Semi-continuous versus injectate cardiac output measurement in intensive care patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med.* 1996;22:312–318.
[30] Le Tulzo Y., Belghith M., Seguin P., et al. Reproducibility of thermodilution cardiac output determination in critically ill patients: comparison between bolus and continuous method. *J Clin Monit Comput.* 1996;12:379–385.
[31] Monchi M., Thebert D., Cariou A., et al. Clinical evaluation of the Abbott Qvue-OptiQ continuous cardiac output system in critically ill medical patients. *J Crit Care.* 1998;13:91–95.
[32] Hogue Jr. C.W., Rosenbloom M., McCawley C., et al. Comparison of cardiac output measurement by continuous thermodilution with electromagnetometry in adult cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1994;8:631–635.
[33] Jacquet L., Hanique G., Glorieux D., et al. Analysis of the accuracy of continuous thermodilution cardiac output measurement. Comparison with intermittent thermodilution and Fick cardiac output measurement. *Intensive Care Med.* 1996;22:1125–1129.
[34] Böck J.C., Barker B.C., Mackersie R.C., et al. Cardiac output measurement using femoral artery thermodilution in patients. *J Crit Care.* 1989;4:106–111.
[35] Monnet X., Persichini R., Ktari M., et al. Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care.* 2011;15:R204.
[36] Sakka S.G., Reinhart K., Meier-Hellmann A. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1999;25:843–846.
[37] Stewart G.N. Researches on the circulation time and on the influences which affect it. In: Warren J.V., ed. *Cardiovascular physiology.* Stroudsburg PA: Halsted Press; 1975:73–75.
[38] Kinsman J.M., Moore J.W., Hamilton W.F. Studies on the circulation : I. Injection method : physical and mathematical considerations. In: Warren J.V., ed. *Cardiovascular physiology.* Stroudsburg PA: Halsted Press; 1975:78–86 39.
[39] Haller M., Zollner C., Briegel J., et al. Evaluation of a new continuous thermodilution cardiac output monitor in critically ill patients : a prospective criterion standard study. *Crit Care Med.* 1995;23:860–866.
[40] He Y.L., Tanigami H., Ueyama H., et al. Measurement of blood volume using indocyanine green measured with pulse-spectrophotometry: its reproducibility and reliability. *Crit Care Med.* 1998;26:1446–1451.
[41] Sakka S.G., Reinhart K., Wegscheider K., et al. Comparison of cardiac output and circulatory blood volumes by transpulmonary thermo-dye dilution and transcutaneous indocyanine green measurement in critically ill patients. *Chest.* 2002;121:559–565.
[42] Garcia-Rodriguez C., Pittman J., Cassel C.H., et al. Lithium cardiac output measurement: a clinical assessment of central venous and peripheral venous indicator injection. *Crit Care Med.* 2002;30:2199–2204.
[43] Pittman J., Bar-Yosef S., SumPing J., et al. Continuous cardiac output monitoring with pulse contour analysis : a comparison with lithium indicator dilution cardiac output measurement. *Crit Care Med.* 2005;33:2015–2021.
[44] Costa M.G., Della Rocca G., Chiarandini P., et al. Continuous and intermittent cardiac output measurement in hyperdynamic conditions: pulmonary artery catheter vs. lithium dilution technique. *Intensive Care Med.* 2008;34:257–263.
[45] Suehiro K., Tanaka K., Matsuura T., et al. The Vigileo-FloTrac™ system: arterial waveform analysis for measuring cardiac output and predicting fluid responsiveness: a clinical review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28:1361–1374.
[46] Hamzaoui O., Monnet X., Richard C., et al. Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period. *Crit Care Med.* 2008;36:434–440.

[47] Slagt C., Helmi M., Malagon I., et al. Calibrated versus uncalibrated arterial pressure waveform analysis in monitoring cardiac output with transpulmonary thermodilution in patients with severe sepsis and septic shock: an observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32:5–12.
[48] Della Rocca G., Costa M.G., Pompei L., et al. Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br J Anaesth.* 2002;87:2310–2319.
[49] Friesecke S., Heinrich A., Abel P., et al. Comparison of pulmonary artery and aortic transpulmonary thermodilution for monitoring of cardiac output in patients with severe heart failure: validation of a novel method. *Crit Care Med.* 2009;37:119–123.
[50] Metzelder S.M., Coburn M., Stoppe C., et al. Accuracy and precision of calibrated arterial pulse contour analysis in patients with subarachnoid hemorrhage requiring high-dose vasopressor therapy: a prospective observational clinical trial. *Crit Care.* 2014;18:R25.
[51] Bendjelid K., Marx G., Kiefer N., et al. Performance of a new pulse contour method for continuous cardiac output monitoring: validation in critically ill patients. *Br J Anaesth.* 2013;111:573–579.
[52] Rodig G., Prasser C., Keyl C., et al. Continuous cardiac output measurement: pulse contour analysis versus thermodilution technique in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth.* 1999;82:525–530.
[53] Spöhr F., Hettrich P., Bauer H., et al. Comparison of two methods for enhanced continuous circulatory monitoring in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2007;33:1805–1810.
[54] Vilchez-Monge A.L., Tranche-Alvarez-Cagigas I., Perez-Peña J., et al. Cardiac output monitoring with pulmonary versus transpulmonary thermodilution during liver transplantation: interchangeable methods? *Minerva Anestesiol.* 2014;80:1178–1187.
[55] Smith M.D., MacPhail B., Harrison M.R., et al. Value and limitations of transesophageal echocardiography in determination of left ventricular volumes and ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:1213–1222.
[56] Axler O., Tousignant C., Thompson C.R., et al. Comparison of transesophageal echocardiographic, Fick, and thermodilution cardiac output in critically ill patients. *J Crit Care.* 1996;11:109–116.
[57] Izzat M.B.B., Regragui I.A., Wilde P., et al. Transesophageal echocardiographic measurements of cardiac output in cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg.* 1994;58:1486–1489.
[58] Labovitz A.J., Buckingham T.A., Habermehl K., et al. The effects of sampling site on the two-dimensional echo-Doppler determination of cardiac output. *Amer Heart J.* 1985;109:327–332.
[59] Darmon P.L., Hillel Z., Mogtader A., et al. Cardiac output by transesophageal echocardiography using continuous-wave Doppler across the aortic valve. *Anesthesiology.* 1994;80:796–805 discussion 25A.
[60] Perrino Jr. A.C., Harris S.N., Luther M.A. Intraoperative determination of cardiac output using multiplane transesophageal echocardiography: a comparison to thermodilution. *Anesthesiology.* 1998;89:350–357.
[61] Katz W.E., Gasior T.A., Quinlan J.J., et al. Transgastric continuous-wave Doppler to determine cardiac output. *Am J Cardiol.* 1993;71:853–857.
[62] Stoddard M.F., Prince C.R., Ammash N., et al. Pulsed Doppler transesophageal echocardiographic determination of cardiac output in human beings : comparison with thermodilution technique. *Am Heart J.* 1993;126:956–962.
[63] Savino J.S., Troianos C.A., Aukburg S., et al. Measurement of pulmonary blood flow with transesophageal two-dimensional and Doppler echocardiography. *Anesthesiology.* 1991;75:445–451.
[64] Maslow A., Comunale M.E., Haering J.M., et al. Pulsed wave Doppler measurement of cardiac output from the right ventricular outflow tract. *Anesth Analg.* 1996;83:466–471.
[65] Lewis J.F., Kuo L.C., Nelson J.G., et al. Pulsed Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output : clinical validation of two new methods using the apical window. *Circulation.* 1984;70:425–431.
[66] Dubin J., Wallerson D.C., Cody R.J., et al. Comparative accuracy of Doppler echocardiographic methods for clinical stroke volume determination. *Am Heart J.* 1990;120:116–123.
[67] Muhiudeen I.A., Kuecherer H.F., Lee E., et al. Intraoperative estimation of cardiac output by transesophageal pulsed Doppler echocardiography. *Anesthesiology.* 1991;74:9–14.
[68] Estagnasie P., Djedaini K., Mier L., et al. Measurement of cardiac output by transesophageal echocardiography in mechanically ventilated patients. Comparison with thermodilution. *Intensive Care Med.* 1997;23:753–759.
[69] Valtier B., Cholley B.P., Belot J.P., et al. Noninvasive monitoring of cardiac output in critically ill patients using transesophageal Doppler. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:77–83.
[70] Monnet X., Chemla D., Osman D., et al. Measuring aortic diameter is essential for assessing fluid challenge by esophageal Doppler. *Crit Care Med.* 2006;35:477–482.

[71] Cariou A., Monchi M., Joly L.M., et al. Noninvasive cardiac output monitoring by aortic blood flow determination : evaluation of the Sometec Dynemo-3000 system. *Crit Care Med.* 1998;26:2066–2072.
[72] Monnet X., Rienzo M., Osman D., et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med.* 2006;34:1402–1407.
[73] Dark P.M., Singer M. The validity of trans-oesophageal Doppler ultrasonography as a measure of cardiac output in critically ill adults. *Intensive Care Med.* 2004;30:2060–2066.
[74] Tan H.L., Pinder M., Parsons R., et al. Clinical evaluation of USCOM ultrasonic cardiac output monitor in cardiac surgical patients in intensive care unit. *Br J Anaesth.* 2005;94:287–291.
[75] Van Lelyveld-Haas L.E., van Zanten A.R., Borm G.F., et al. Clinical validation of the non-invasive cardiac output monitor USCOM-1A in critically ill patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25:917–924.
[76] Shoemaker W.C., Wo C.C., Bishop M.H., et al. Multicenter trial of a new thoracic electrical bioimpedance device for cardiac output estimation. *Crit Care Med.* 1994;22:1907–1912.
[77] Squara P. La bioréactance : une nouvelle technologie pour le monitorage non invasif du débit cardiaque. *Réanimation.* 2008;17:111–119.
[78] Shoemaker W.C., Belzberg H., Wo C.C., et al. Multicenter trial of noninvasive monitoring systems as alternatives to invasive monitoring of acutely ill emergency patients. *Chest.* 1998;114:1643–1652.
[79] Fuller H.D. The validity of cardiac output measurement by thoracic impedance : a meta-analysis. *Clin Invest Med.* 1992;15:103–112.
[80] Genoni M., Pelosi P., Romand J.A., et al. Determination of cardiac output during mechanical ventilation by electrical bioimpedance or thermodilution in patients with acute lung injury : effects of positive end-expiratory. *Crit Care Med.* 1998;26:1441–1445.
[81] Suttner S., Schöllhorn T., Boldt J., et al. Noninvasive assessment of cardiac output using thoracic electrical bioimpedance in hemodynamically stable and unstable patients after cardiac surgery : a comparison with pulmonary artery thermodilution. *Intensive Care Med.* 2006;32:2053–2058.
[82] Hirschl M.M., Kittler H., Woisetschläger C., et al. Simultaneous comparison of thoracic bioimpedance and arterial pulse waveform-derived cardiac output with thermodilution measurement. *Crit Care Med.* 2000;28:1798–1802.
[83] Petter H., Erik A., Björn E., et al. Measurement of cardiac output with non-invasive Aesculon impedance versus thermodilution. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2011;1:39–47.
[84] Squara P., Deanjean D., Estagnasie P., et al. Noninvasive cardiac output monitoring (NICOM): a clinical evaluation. *Intensive Care Med.* 2007;33:1191–1194.
[85] Marqué S., Cariou A., Chiche J.D., et al. Comparison between Flotrac-Vigileo and Bioreactance, a totally noninvasive method for cardiac output monitoring. *Crit Care.* 2009;13:159.
[86] Raval N.Y., Squara P., Cleman M., et al. Multicenter evaluation of noninvasive cardiac output measurement by bioreactance technique. *J Clin Monit Comput.* 2008;22:113–119.
[87] Squara P., Denjean D., Estagnasie P., et al. Noninvasing cardiac output monitoring (NICOM): a clinical validation. *Intensive Care Med.* 2007;33:1191–1194.
[88] Benomar B., Ouattara A., Estagnasie P., et al. Fluid responsiveness predicted by non-invasive bioreactance-based passive leg raise test. *Intensive Care Med.* 2010;36:1875–1881.
[89] Bloch K.E., Baumann P.C., Stocker R., et al. Noninvasive monitoring of cardiac output in critically ill patients with thoracocardiography. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:26–31.
[90] Bucklar G.B., Kaplan V., Bloch K.E. Signal processing technique for non-invasive real-time estimation of cardiac output by inductance cardiography (thoracocardiography). *Med Biol Eng Comput.* 2003;41:302–309.

CHAPITRE 100

Mesure de l'eau pulmonaire extravasculaire

M. Jozwiak; J.-L. Teboul; X. Monnet

Conflits d'intérêts

X. Monnet et J.-L. Teboul sont membres du *Medical Advisory Board* de *Maquet*.

Définition

L'eau pulmonaire extravasculaire (EPEV) correspond au volume d'eau contenu dans l'interstitium pulmonaire, le compartiment intracellulaire, les alvéoles, le surfactant et le système lymphatique, sans inclure le volume des épanchements pleuraux liquidiens [1].

Physiologiquement, il existe un gradient de pression hydrostatique et oncotique entre les capillaires et l'interstitium pulmonaires, conduisant à un transfert d'eau vers l'interstitium pulmonaire au travers de la barrière alvéolocapillaire [2]. Cette eau interstitielle est drainée par le système lymphatique dans la veine cave supérieure *via* le canal thoracique.

La valeur d'EPEV physiologique est < 7 mL/kg de poids corporel [3]. Un œdème pulmonaire apparaît lorsque l'EPEV augmente au-dessus de sa valeur physiologique. En cas d'œdème pulmonaire cardiogénique, l'augmentation de l'EPEV est liée à une augmentation de la pression hydrostatique dans les capillaires pulmonaires, à l'origine d'une accumulation de liquide dans l'interstitium puis dans les alvéoles dès lors que les capacités de drainage du système lymphatique sont dépassées. En cas d'œdème lésionnel, l'augmentation de l'EPEV est liée d'une part à une augmentation de la perméabilité de la barrière alvéolocapillaire, et d'autre part à une altération des capacités de drainage lymphatique du poumon.

Techniques de mesure de l'EPEV

Si l'examen clinique et la radiographie de thorax permettent de faire le diagnostic d'œdème pulmonaire [4, 5], ils ne permettent pas en revanche d'estimer avec fiabilité et précisément la quantité d'EPEV [6]. Pourtant, la valeur de l'EPEV est une variable physiologique importante en soins intensifs, à la fois facteur pronostique chez les patients de réanimation [7] et paramètre permettant de guider la gestion des apports liquidiens chez les patients atteints de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [8]. À cet égard, des techniques permettant de mesurer l'EPEV en pratique clinique se sont développées et ont été comparées à la gravimétrie, technique de référence.

Gravimétrie

La méthode de mesure de référence de l'EPEV est la gravimétrie [9]. Cette méthode de mesure *post-mortem* consiste à mesurer l'EPEV en comparant la mesure des poids humide et sec des poumons avant et après leur dessiccation. La part du poids humide revenant au volume sanguin pulmonaire peut être estimée à partir de la valeur de l'hématocrite, l'EPEV constituant la part restante. Néanmoins, cette technique de mesure *ex vivo* ne permet pas de répéter les mesures d'EPEV chez un individu et ne peut être utilisée en pratique clinique.

Techniques de dilution transpulmonaire

Ces techniques reposent sur l'injection d'un indicateur à l'entrée du thorax dans une veine du territoire cave supérieur et sur la détection de cet indicateur à la sortie du thorax, au niveau du système artériel. La mesure de l'EPEV repose sur le principe de Stewart-Hamilton, qui stipule que le volume (V) dans lequel se dilue l'indicateur injecté dans la circulation sanguine est proportionnel au débit cardiaque (DC) et au temps de transit moyen (Tm) mesuré sur la courbe de dilution de cet indicateur :

$$V = DC \times Tm$$

Technique de double dilution transpulmonaire

La double dilution transpulmonaire repose sur l'injection dans le système cave d'un indicateur thermique (soluté salé isotonique froid) et d'un indicateur colorimétrique (vert d'indocyanine). Le volume de dilution de l'indicateur thermique correspond au compartiment thoracique intra- et extravasculaire. Cet indicateur permet ainsi de mesurer le volume intrathoracique *total*. Quant à l'indicateur colorimétrique, son volume de dilution est uniquement intravasculaire. Cet indicateur permet ainsi d'obtenir une mesure du volume intrathoracique *sanguin*. Ainsi, la mesure de l'EPEV est obtenue par la simple soustraction du volume intrathoracique *sanguin* au volume intrathoracique *total*.

La mesure de l'EPEV par double dilution transpulmonaire a été validée en comparaison à la gravimétrie chez l'animal [10] et chez l'homme [11]. Néanmoins, cette technique n'est que peu utilisée en pratique clinique en raison du coût de l'indicateur colorimétrique et de la difficulté d'injecter simultanément les deux indicateurs dans le système cave.

Technique de simple dilution transpulmonaire

Avec cette technique, l'indicateur thermique est le seul utilisé. Le volume *intrathoracique total* est obtenu par dilution de l'indicateur thermique, comme pour la méthode de double dilution. En revanche, la mesure du volume *intrathoracique sanguin* ne peut être obtenue directement et repose sur le principe de Newman qui stipule que le volume (V) de la plus grande chambre dans laquelle se dilue l'indicateur thermique peut être estimé à partir du débit cardiaque (DC) et du temps de décroissance (Td) mesuré après transformation logarithmique de la courbe de dilution de l'indicateur :

$$V = DC \times Td$$

Dans le cadre de la dilution transpulmonaire, le plus grand volume de dilution de l'indicateur thermique est le volume *pulmonaire total*, qui est la somme du volume pulmonaire sanguin et de l'EPEV. La mesure de l'EPEV nécessite deux étapes. Premièrement, en soustrayant le volume *pulmonaire total* au volume *intrathoracique total*, on obtient le volume *télédiastolique global* qui correspond au volume sanguin contenu dans les quatre cavités cardiaques à la fin de la diastole. Deuxièmement, le volume *intrathoracique sanguin* est obtenu à partir du volume *télédiastolique global* selon la formule suivante : volume intrathoracique sanguin = 1,25 × volume télédiastolique global [12, 13]. Le volume de l'EPEV est alors obtenu par simple soustraction du volume *intrathoracique sanguin* au volume *intrathoracique total* (Fig. 100.1).

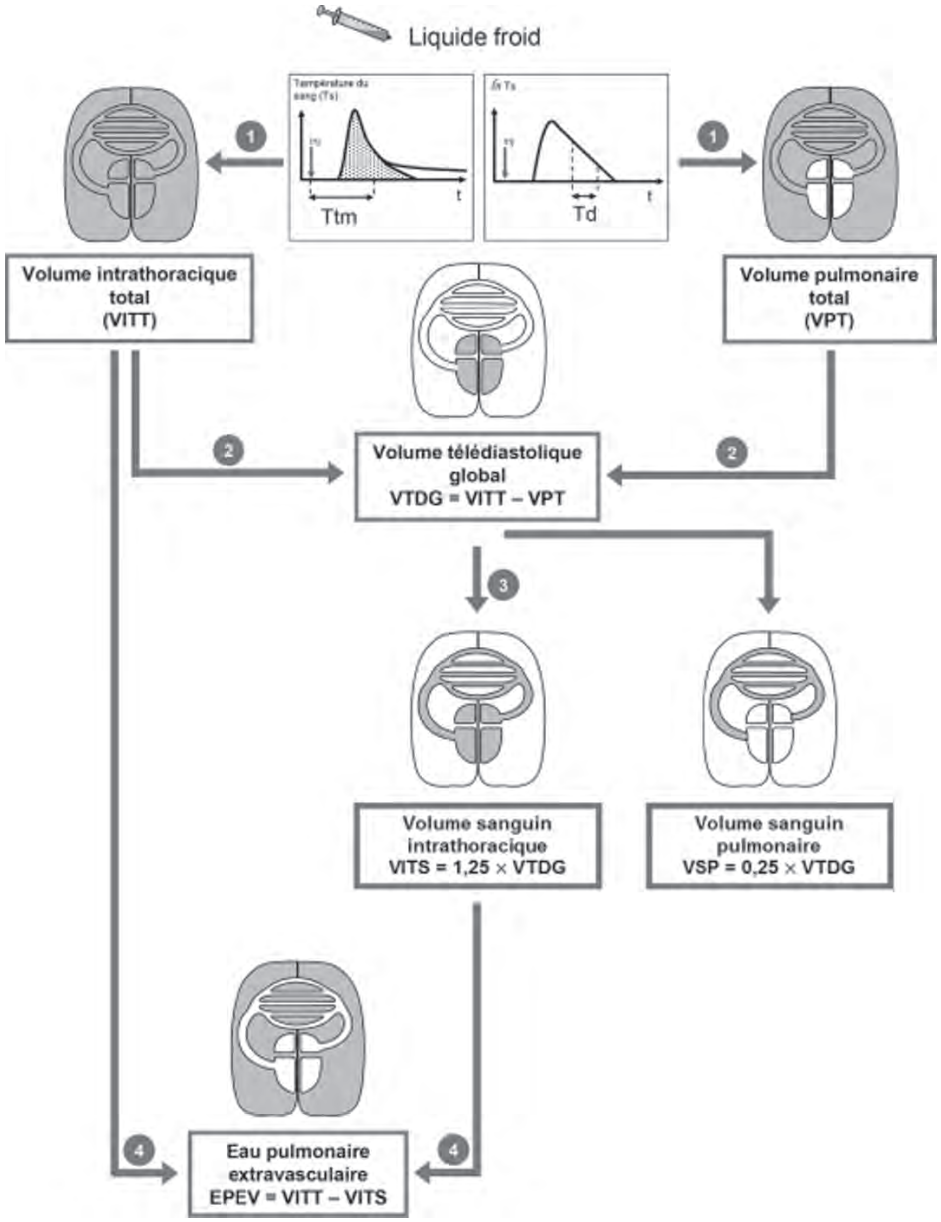


FIG. 100.1 **Technique de mesure de l'eau pulmonaire extravasculaire par la technique de thermodilution transpulmonaire.**

Ttm : temps de transit moyen ; Td : temps de décroissance.

La mesure de l'EPEV par simple dilution transpulmonaire a été validée en comparaison à la gravimétrie chez l'animal [14–16] et chez l'homme [3] et en comparaison à la double dilution transpulmonaire chez l'homme [12, 17]. Par ailleurs, il a été démontré que la simple dilution transpulmonaire est suffisamment sensible pour détecter les faibles variations d'EPEV, telles que celles survenant lors d'un lavage broncho-alvéolaire [18].

La thermodilution transpulmonaire nécessite que le patient soit équipé d'un cathéter veineux central dans le territoire cave supérieur [19, 20] et d'un cathéter artériel fémoral muni d'une thermistance [21]. Actuellement, les deux moniteurs permettant de mesurer l'EPEV par simple thermodilution transpulmonaire au lit du patient sont le moniteur PiCCO (Maquet Pulsion®, Munich, Allemagne) et le moniteur VolumeView (VolumeView/EV 1000 System®, Edwards Lifesciences, Irvine, États-Unis d'Amérique).

Limites des techniques de dilution transpulmonaire pour la mesure de l'EPEV

Sous-estimation liée à l'indexation de l'EPEV

Initialement, la valeur de l'EPEV était indexée au poids réel du patient, ce qui pouvait conduire à une sous-estimation de la mesure, en particulier chez le patient obèse. L'indexation de la valeur d'EPEV au poids corporel *théorique* et non pas *réel* du patient permet de diminuer l'incidence des cas où l'EPEV est normale en dépit d'un SDRA [22–24]. Une étude portant sur 200 patients a montré que seuls 2 % des patients atteints de SDRA avaient une valeur normale de l'EPEV indexée au poids *théorique* du patient [25].

Sous-estimation liée aux techniques de dilution transpulmonaire

La fiabilité de la mesure de l'EPEV nécessite que l'indicateur thermique diffuse dans l'ensemble du poumon. Ainsi, la mauvaise diffusion de l'indicateur thermique dans certaines régions du poumon conduit à une sous-estimation de la mesure du volume intrathoracique total et *in fine* de l'EPEV.

Effets de la pression expiratoire positive (PEP)

Les effets de la PEP sur la mesure de l'EPEV par la dilution transpulmonaire sont controversés et possiblement variables. D'un côté, la PEP pourrait réduire le volume de diffusion de l'indicateur thermique en comprimant les capillaires pulmonaires et conduire à une sous-estimation de l'EPEV [26]. *A contrario*, en recrutant certaines régions atélectasiées et en diminuant la vasoconstriction hypoxique, la PEP pourrait augmenter le volume de diffusion de l'indicateur thermique et conduire à une surestimation de la mesure de l'EPEV [27]. Néanmoins, une étude clinique menée chez des patients en SDRA a montré que la mesure de l'EPEV par double dilution transpulmonaire était fortement corrélée à la mesure scannographique de l'EPEV pour des niveaux de PEP allant de 10 à 20 cmH_2O [28]. Ainsi, les effets de la PEP sur la mesure de l'EPEV par dilution transpulmonaire semblent être en moyenne peu importants.

Effets de la forme clinique du SDRA

Dans une étude animale, la double dilution transpulmonaire sous-estimait l'EPEV par rapport à la gravimétrie en cas de SDRA inhomogènes, alors que ce n'était pas le cas dans les formes de SDRA homogènes [29]. Cette sous-estimation pourrait s'expliquer par le fait que, en cas de SDRA inhomogène, des zones pathologiques seraient inaccessibles à l'indicateur thermique et seraient dès lors « exclues » de la mesure. Néanmoins, l'influence du type de SDRA sur la mesure de l'EPEV par dilution transpulmonaire en pratique clinique reste sujette à débat [30].

Effets de la résection pulmonaire

La mesure de l'EPEV par dilution transpulmonaire doit être interprétée avec prudence en cas de résection pulmonaire [31, 32] ou de ventilation unipulmonaire [33]. En cas de résection pulmonaire, la précision de la mesure de l'EPEV semble dépendre de la technique de dilution transpulmonaire utilisée. Une étude expérimentale comparant la mesure de l'EPEV par gravimétrie et par double et simple dilution transpulmonaire après pneumonectomie a montré qu'il existait une bonne corrélation entre la mesure de l'EPEV par gravimétrie et double dilution transpulmonaire, alors que la simple dilution transpulmonaire surestimait systématiquement la mesure de l'EPEV par rapport à la gravimétrie [31].

Estimation de la perméabilité vasculaire pulmonaire par la thermodilution transpulmonaire

La thermodilution transpulmonaire permet, à partir de l'estimation de l'EPEV, de mesurer un indice de perméabilité vasculaire pulmonaire (IPVP). Cet indice correspond au rapport entre l'EPEV et le volume sanguin pulmonaire. Il est calculé automatiquement lors de chaque mesure de thermodilution.

Cet indice est censé refléter la perméabilité de la barrière alvéolocapillaire. Ceci était suggéré par une étude animale dans laquelle l'IPVP augmentait lorsqu'un œdème pulmonaire était induit par injection d'acide oléique (œdème pulmonaire *lésionnel*), mais n'augmentait pas lorsqu'il était induit par l'inflation d'un ballon dans l'oreillette gauche (œdème pulmonaire *hydrostatique*).

Deux études cliniques ont confirmé ces données. Une valeur d'IPVP > 3 permettait de distinguer avec une excellente spécificité un œdème lésionnel d'un œdème cardiogénique [34, 35]. Ainsi, la thermodilution transpulmonaire permet non seulement de quantifier et de mettre en évidence l'œdème pulmonaire, mais également d'approcher le mécanisme physiopathologique qui l'a créé. En cas d'œdème pulmonaire lésionnel, la mesure de l'IPVP fournit de plus une quantification de la fuite pulmonaire.

Autres techniques de mesure de l'EPEV

Échographie pulmonaire

Le diagnostic d'œdème pulmonaire à l'échographie pulmonaire repose sur la mise en évidence de « lignes B » qui résultent de la différence d'impédance acoustique entre les alvéoles et les septa interlobulaires chargés de liquide. Elles signent la présence d'un œdème pulmonaire interstitiel [36].

La mesure de l'EPEV par l'échographie pulmonaire n'a pas été validée par rapport à la gravimétrie. De plus, la question persiste de savoir comment l'échographie pulmonaire permet de quantifier l'œdème pulmonaire. Néanmoins, il a été montré qu'un score fondé sur le nombre de « lignes B » présentes à l'échographie pulmonaire était bien corrélé au score de sévérité de la radiographie de thorax et au poids et à la densité pulmonaire mesurés par tomodensitométrie [37].

Scanner et résonance magnétique pulmonaire

Il est maintenant possible de mesurer relativement précisément l'EPEV à l'aide du scanner [28] ou de la résonance magnétique [9]. Outre la mesure quantitative de l'EPEV, ces techniques ont également l'avantage de permettre une localisation spatiale précise des zones pulmonaires œdémateuses. Néanmoins, contrairement à la méthode de dilution transpulmonaire, ces techniques d'imagerie ne peuvent être utilisées pour effectuer des mesures répétées de l'EPEV.

Bio-impédance thoracique

L'air et les liquides offrent des résistances différentes à la circulation d'un courant électrique à travers le corps. La mesure de la bio-impédance électrique en réponse à un courant de faible amplitude circulant à travers le thorax permet de mesurer une résistance électrique liée au volume intrathoracique, ce qui permettrait d'approcher le volume de l'EPEV. C'est en tout cas ce qui a été suggéré par des études anciennes [9, 38], qui requièrent une confirmation.

Méthode isotopique

Cette technique repose sur l'administration successive de deux populations d'isotopes, l'une se distribuant dans l'ensemble du volume liquidien *pulmonaire* et l'autre se distribuant exclusivement dans le compartiment liquidien *intravasculaire*. Après détection des isotopes à la surface des poumons à l'aide d'une gamma-caméra ou d'un scanner à émission de positons, l'EPEV est alors soit directement mesurée, soit estimée à partir de la densité du tissu pulmonaire [9]. Il s'agit d'une technique d'utilisation lourde qui n'est pas adaptée à la mesure répétée de l'EPEV en pratique courante.

Intérêts cliniques de la mesure de l'EPEV

Intérêt pronostique

La valeur de l'EPEV est un facteur pronostique reconnu chez les patients de réanimation [7], notamment chez les patients atteints de SDRA [5, 25, 39] et de sepsis sévère ou de choc septique [40, 41]. Dans une étude incluant 200 patients en SDRA, non seulement la valeur de l'EPEV était plus élevée chez les non-survivants que chez les survivants, mais aussi la valeur de l'EPEV s'avérait prédire la mortalité indépendamment des autres facteurs de gravité. Des résultats similaires étaient obtenus avec l'IPVP. Ces données confirment indirectement l'importance physiopathologique de ces variables, ainsi que la validité de leur mesure.

Il est intéressant de noter que, dans cette étude [25], le rapport de la pression en oxygène artérielle sur la fraction inspirée en oxygène et l'EPEV prédisaient chacun la mortalité de façon indépendante. Ceci suggère que ces deux indices, qui témoignent de la gravité du SDRA, ont un sens physiopathologique qui leur est propre.

Il est aussi intéressant de noter que la valeur de l'EPEV mesurée le premier jour de l'épisode de SDRA n'était pas différente entre les non-survivants et les survivants, alors que la valeur maximale d'EPEV atteinte au cours de l'épisode était supérieure chez les non-survivants par rapport aux survivants [25]. Ainsi, au cours du SDRA, l'évolution dans le temps de l'EPEV pourrait être un facteur pronostique plus pertinent que la valeur initiale de l'EPEV.

Intérêt diagnostique

La définition consensuelle du SDRA ne comprend pas la mesure de l'EPEV [42]. On peut cependant faire l'hypothèse que la mesure de l'EPEV pourrait contribuer au diagnostic positif de SDRA, puisqu'elle quantifie

ce qui est le substratum physiopathologique du SDRA, c'est-à-dire l'œdème pulmonaire. À l'appui de cette hypothèse, une étude clinique a montré que la mesure de l'EPEV permettait de prédire l'évolution des patients à risque vers le SDRA près de trois jours avant qu'ils ne répondent à la définition du SDRA selon les critères de l'ancienne conférence de consensus européenne et américaine [43].

À l'appui de cette hypothèse également, les valeurs de l'EPEV mesurées par la méthode de dilution transpulmonaire augmentent avec la sévérité du SDRA défini selon la définition de Berlin [44]. Enfin, les dommages alvéolaires diffus, lésions histologiques pathognomoniques du SDRA, ne sont pas retrouvés chez tous les patients répondant à la définition de Berlin [45], alors qu'une augmentation de la valeur de l'EPEV permet de détecter les dommages alvéolaires diffus avec une forte valeur prédictive positive [46]. Ceci laisse supposer que la mesure de l'EPEV pourrait détecter des lésions pulmonaires précoces du SDRA, avant que les critères diagnostiques usuels n'apparaissent.

De la même façon, aucune estimation de la perméabilité alvéolocapillaire n'est incluse dans la définition actuelle du SDRA [42]. Or, l'altération de la perméabilité alvéolocapillaire représente bien l'anomalie substantifique qui caractérise le SDRA et qui permet de le différencier d'un œdème pulmonaire hydrostatique. La mesure d'un IPVP pourrait permettre d'affirmer cette anomalie et d'exclure l'hypothèse d'un œdème pulmonaire lié uniquement à une augmentation de la pression hydrostatique capillaire pulmonaire. Actuellement, il est recommandé d'exclure l'origine hydrostatique de l'œdème pulmonaire en éliminant toute augmentation de la pression de remplissage ventriculaire gauche, notamment à l'aide de l'échographie cardiaque [42]. Or, pas moins d'un tiers des patients atteints d'un SDRA authentique ont une pression de remplissage ventriculaire gauche élevée [47], ce qui n'est pas étonnant puisque la présence d'une altération de la barrière alvéolocapillaire n'empêche aucunement que la pression hydrostatique capillaire soit augmentée par ailleurs. C'est notamment ce qui survient chez les patients atteints de SDRA qui ont déjà reçu une expansion volémique significative. À ce titre, la mesure de l'IPVP par la thermodilution transpulmonaire pourrait sans doute permettre d'exclure l'œdème pulmonaire hydrostatique de façon plus pertinente.

Intérêt thérapeutique

Gestion des apports liquidiens

L'inflation hydrosodée est un facteur de mauvais pronostic chez les patients de réanimation [48], chez les patients atteints de sepsis sévère ou de choc septique [49] et chez les patients atteints de SDRA [25, 50]. De plus, dans une étude menée chez les patients atteints de SDRA, une stratégie de restriction liquidienne permettait d'améliorer les paramètres d'oxygénation et de réduire les durées de ventilation mécanique et de séjour en réanimation sans pour autant aggraver la défaillance hémodynamique et rénale [51].

Deux études rétrospectives ont confirmé que l'utilisation d'une stratégie de restriction liquidienne chez les patients atteints de SDRA permettait d'améliorer leur devenir et faisait diminuer l'EPEV [39, 52]. Enfin, il a été démontré que, chez les patients atteints de SDRA, une gestion des apports liquidiens basée sur la mesure de l'EPEV plutôt que sur la mesure de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion permettait de limiter l'inflation hydrosodée [8], améliorait la mortalité en réanimation [53], diminuait la durée de ventilation mécanique [8] et la durée de séjour en réanimation [54].

Ainsi, la mesure de l'EPEV et de l'IPVP pourrait être utile pour résoudre le conflit thérapeutique qui survient souvent chez les patients atteints de SDRA, entre la nécessité d'administrer des apports liquidiens suffisants pour contrer les effets hémodynamiques d'un niveau de PEP élevé et le risque d'aggravation de l'œdème pulmonaire lié au remplissage vasculaire [55]. Même si l'intérêt d'une telle stratégie thérapeutique reste à démontrer, une valeur élevée de l'EPEV ou, mieux encore, de l'IPVP, pourrait inciter à limiter le volume d'expansion volémique utilisé et à privilégier d'autres solutions pour restaurer l'état hémodynamique, telle l'administration de vasopresseurs.

Sevrage de la ventilation mécanique

Près de 40 % du temps passé sous ventilation mécanique invasive par les patients correspond au sevrage ventilatoire [56]. Une des principales causes d'échec de sevrage de la ventilation mécanique est la dysfonction cardiaque liée au sevrage, entraînant un œdème pulmonaire [57]. Un des problèmes posés par l'œdème pulmonaire lié au sevrage de la ventilation mécanique est celui de son diagnostic. Récemment, une stratégie de détection d'un œdème pulmonaire de sevrage basée sur la mesure de l'EPEV mesurée par thermodilution transpulmonaire a été comparée à une stratégie basée sur la mesure de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion. Une augmentation de l'EPEV > 6 % entre le début et la fin d'une épreuve de sevrage permettait de détecter un œdème pulmonaire de sevrage avec une bonne sensibilité et une

excellente spécificité [58]. Cette stratégie diagnostique était aussi efficace que les stratégies basées sur la recherche d'une hémoconcentration et sur le dosage du peptide natriurétique de type B [58].

Ces résultats ne sauraient suggérer qu'un appareil de thermodilution transpulmonaire doive être mis en place afin de faire le diagnostic d'œdème pulmonaire lié au sevrage de la ventilation mécanique chez un patient au sevrage difficile, puisque des méthodes diagnostiques aussi fiables et moins invasives existent. Ils suggèrent plutôt que, lorsqu'un appareil de thermodilution transpulmonaire est en place, il est intéressant de porter attention à la valeur de l'EPEV mesurée avant et à la fin de l'épreuve de sevrage afin de diagnostiquer l'apparition concomitante d'un œdème pulmonaire.

Conclusion

La thermodilution transpulmonaire est actuellement la technique de référence pour mesurer l'EPEV de façon fiable et reproductible au lit du patient. En estimant la perméabilité vasculaire pulmonaire, cette technique permet également de distinguer les œdèmes pulmonaires cardiogénique et lésionnel. Outre sa valeur pronostique chez les patients de réanimation et les patients atteints de SDRA, la mesure de l'EPEV et de l'IPVP pourrait être utile pour guider la prise en charge thérapeutique, en particulier pour la gestion des apports liquidiens chez les patients atteints de SDRA. Des études cliniques restent à conduire pour confirmer l'intérêt clinique de stratégies thérapeutiques fondées sur la mesure de l'eau et de la perméabilité vasculaire pulmonaires.

Références

[1] Perel A., Monnet X. *Extravascular lung water.* Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2011.

[2] Staub N.C. Pulmonary edema: physiologic approaches to management. *Chest.* 1978;74(5):559–564.

[3] Tagami T., Kushimoto S., Yamamoto Y., et al. Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study. *Crit Care.* 2010;14(5):R162.

[4] Ware L.B., Matthay M.A. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2005;353(26):2788–2796.

[5] Brown L.M., Calfee C.S., Howard J.P., et al. Comparison of thermodilution measured extravascular lung water with chest radiographic assessment of pulmonary oedema in patients with acute lung injury. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):25.

[6] Lichtenstein D., Goldstein I., Mourgeon E., et al. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 2004;100(1):9–15.

[7] Sakka S.G., Klein M., Reinhart K., et al. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest.* 2002;122(6):2080–2086.

[8] Mitchell J.P., Schuller D., Calandrino F.S., et al. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(5):990–998.

[9] Lange N.R., Schuster D.P. The measurement of lung water. *Crit Care.* 1999;3(2):R19–R24.

[10] Mihm F.G., Feeley T.W., Rosenthal M.H., et al. Measurement of extravascular lung water in dogs using the thermal-green dye indicator dilution method. *Anesthesiology.* 1982;57(2):116–122.

[11] Mihm F.G., Feeley T.W., Jamieson S.W. Thermal dye double indicator dilution measurement of lung water in man: comparison with gravimetric measurements. *Thorax.* 1987;42(1):72–76.

[12] Sakka S.G., Ruhl C.C., Pfeiffer U.J., et al. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med.* 2000;26(2):180–187.

[13] Reuter D.A., Felbinger T.W., Moerstedt K., et al. Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;16(2):191–195.

[14] Katzenelson R., Perel A., Berkenstadt H., et al. Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit Care Med.* 2004;32(7):1550–1554.

[15] Kirov M.Y., Kuzkov V.V., Kuklin V.N., et al. Extravascular lung water assessed by transpulmonary single thermodilution and postmortem gravimetry in sheep. *Crit Care.* 2004;8(6):R451–R458.

[16] Rossi P., Wanecek M., Rudehill A., et al. Comparison of a single indicator and gravimetric technique for estimation of extravascular lung water in endotoxemic pigs. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1437–1443.

[17] Neumann P. Extravascular lung water and intrathoracic blood volume: double versus single indicator dilution technique. *Intensive Care Med.* 1999;25(2):216–219.

[18] Dres M., Teboul J.L., Guérin L., et al. Transpulmonary thermodilution enables to detect small short-term changes in extravascular lung water induced by a bronchoalveolar lavage. *Crit Care Med.* 2014;42(8):1869–1873.
[19] Schmidt S., Westhoff T.H., Hofmann C., et al. Effect of the venous catheter site on transpulmonary thermodilution measurement variables. *Crit Care Med.* 2007;35(3):783–786.
[20] Saugel B., Umgelter A., Schuster T., et al. Transpulmonary thermodilution using femoral indicator injection: a prospective trial in patients with a femoral and a jugular central venous catheter. *Crit Care.* 2010;14(3):R95.
[21] Sakka S.G., Reuter D.A., Perel A. The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput.* 2012;26(5):347–353.
[22] Berkowitz D.M., Danai P.A., Eaton S., et al. Accurate characterization of extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2008;36(6):1803–1809.
[23] Phillips C.R., Chesnutt M.S., Smith S.M. Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival. *Crit Care Med.* 2008;36(1):69–73.
[24] Craig T.R., Duffy M.J., Shyamsundar M., et al. Extravascular lung water indexed to predicted body weight is a novel predictor of intensive care unit mortality in patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2010;38(1):114–120.
[25] Jozwiak M., Silva S., Persichini R., et al. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2013;41(2):472–480.
[26] Myers J.C., Reilley T.E., Cloutier C.T. Effect of positive end-expiratory pressure on extravascular lung water in porcine acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 1988;16(1):52–54.
[27] Carlile P.V., Lowery D.D., Gray B.A. Effect of PEEP and type of injury on thermal-dye estimation of pulmonary edema. *J Appl Physiol.* 1986;60(1):22–31.
[28] Patroniti N., Bellani G., Maggioni E., et al. Measurement of pulmonary edema in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2005;33(11):2547–2554.
[29] Roch A., Michelet P., Lambert D., et al. Accuracy of the double indicator method for measurement of extravascular lung water depends on the type of acute lung injury. *Crit Care Med.* 2004;32(3):811–817.
[30] Groeneveld A.B., Verheij J. Is pulmonary edema associated with a high extravascular thermal volume? *Crit Care Med.* 2004;32(3):899–901.
[31] Roch A., Michelet P., D'Journo B., et al. Accuracy and limits of transpulmonary dilution methods in estimating extravascular lung water after pneumonectomy. *Chest.* 2005;128(2):927–933.
[32] Kuzkov V.V., Suborov E.V., Kirov M.Y., et al. Extravascular lung water after pneumonectomy and one-lung ventilation in sheep. *Crit Care Med.* 2007;35(6):1550–1559.
[33] Haas S.A., Trepte C.J., Nitzschke R., et al. An assessment of global end-diastolic volume and extravascular lung water index during one-lung ventilation: is transpulmonary thermodilution usable? *Anesth Analg.* 2013;117(1):83–90.
[34] Monnet X., Anguel N., Osman D., et al. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Med.* 2007;33(3):448–453.
[35] Kushimoto S., Taira Y., Kitazawa Y., et al. The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to diagnose and characterize pulmonary edema: a prospective multicenter study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2012;16(6):R232.
[36] Lichtenstein D.A. Lung ultrasound in the critically ill. *Ann Intensive Care.* 2014;4(1):1.
[37] Baldi G., Gargani L., Abramo A., et al. Lung water assessment by lung ultrasonography in intensive care: a pilot study. *Intensive Care Med.* 2013;39(1):74–84.
[38] Kunst P.W., Vonk Noordegraaf A., Raaijmakers E., et al. Electrical impedance tomography in the assessment of extravascular lung water in noncardiogenic acute respiratory failure. *Chest.* 1999;116(6):1695–1702.
[39] Cordemans C., de Laet I., Van Regenmortel N., et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care.* 2012;2(Suppl 1):S1.
[40] Martin G.S., Eaton S., Mealer M., et al. Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2005;9(2):R74–R82.
[41] Chew M.S., Ihrman L., During J., et al. Extravascular lung water index improves the diagnostic accuracy of lung injury in patients with shock. *Crit Care.* 2012;16(1):R1.

[42] Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526–2533.
[43] LeTourneau J.L., Pinney J., Phillips C.R. Extravascular lung water predicts progression to acute lung injury in patients with increased risk. *Crit Care Med.* 2012;40(3):847–854.
[44] Kushimoto S., Endo T., Yamanouchi S., et al. Relationship between extravascular lung water and severity categories of acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition. *Crit Care.* 2013;17(4):R132.
[45] Thille A.W., Esteban A., Fernandez-Segoviano P., et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):761–767.
[46] Tagami T., Sawabe M., Kushimoto S., et al. Quantitative diagnosis of diffuse alveolar damage using extravascular lung water. *Crit Care Med.* 2013;41(9):2144–2150.
[47] National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network, Wheeler A.P., Bernard G.R., et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354(21):2213–2224.
[48] Boyd J.H., Forbes J., Nakada T.A., et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2011;39(2):259–265.
[49] Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L., et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):344–353.
[50] Sakr Y., Vincent J.L., Reinhart K., et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest.* 2005;128(5):3098–3108.
[51] Wiedemann H.P., Wheeler A.P., Bernard G.R., et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2564–2575.
[52] Cordemans C., de Laet I., van Regenmortel N., et al. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment. *Ann Intensive Care.* 2012;2(Suppl 1):S15.
[53] Eisenberg P.R., Hansbrough J.R., Anderson D., et al. A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136(3):662–668.
[54] Schuller D., Mitchell J.P., Calandrino F.S., et al. Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest.* 1991;100(4):1068–1075.
[55] Fougères E., Teboul J.L., Richard C., et al. Hemodynamic impact of a positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome: importance of the volume status. *Crit Care Med.* 2010;38(3):802–807.
[56] Perren A., Brochard L. Managing the apparent and hidden difficulties of weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2013;39(11):1885–1895.
[57] Teboul J.L., Monnet X., Richard C. Weaning failure of cardiac origin: recent advances. *Crit Care.* 2010;14(2):211.
[58] Dres M., Teboul J.L., Monnet X. Weaning the cardiac patient from mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(5):493–498.

CHAPITRE 101

Prise en charge échocardiographique des patients en réanimation

A. Vieillard-Baron

Intérêt de l'échographie

Ce chapitre est un prolongement du chapitre écrit sur le même sujet dans les deux premières éditions du livre du Collège des enseignants de réanimation. Depuis la première édition de ce livre en 2001 [1], les modalités et les raisons de l'utilisation de l'échocardiographie en réanimation se sont profondément modifiées, ainsi que l'organisation de son enseignement. Un certain nombre de conférences d'experts se sont tenues et ont fait l'objet de publications qui font référence [2–4]. Elles définissent entre autres le terme anglo-saxon de « *critical care echocardiography* », qui pourrait se traduire en français comme « échocardiographie destinée aux patients en état critique ». Cette échocardiographie doit être faite au lit du patient par le réanimateur lui-même, et potentiellement 24 heures sur 24, 7 jours sur 7. Cela nécessite donc impérativement la présence d'un échocardiographe dans le service de réanimation, dédié à ce dernier, avec ou sans sonde œsophagienne selon le niveau de compétence de l'équipe dans le domaine. En effet, deux niveaux ont été définis, l'un dit basique et l'autre avancé, ainsi que les compétences respectives requises et les modalités de formation pour les obtenir [2–4]. Le lecteur pourra se référer au texte initial [1] pour s'informer des conditions techniques de réalisation d'une échocardiographie, des principales coupes selon la voie utilisée et des valeurs normales des indices de fonction cardiaque. Nous n'y reviendrons pas ici. Nous avons également développé un site web dédié à la pratique de l'échocardiographie en réanimation et au sein duquel existent de nombreux films et illustrations permettant de mieux comprendre comment utiliser cet outil [5]. Les nouveaux indices échocardiographiques publiés ces dernières années y sont également présentés en détail [5]. L'objet de ce texte n'est pas de faire une revue exhaustive de la littérature, ce qui serait fastidieux. Cela est d'ailleurs facilement disponible sur Pubmed [6] en tapant « *Critical care* » [MeSH] AND « *Echocardiography* » [MeSH], ou « *Intensive care* » [MeSH] AND « *Echocardiography* » [MeSH]. Plus de 140 références sur le sujet y sont disponibles, dont des revues générales. Un ouvrage consacré à l'échocardiographie en réanimation est par ailleurs disponible en français [7], mais aussi en langue anglaise [8]. Dans ce dernier ouvrage [8], l'échocardiographie y est présentée comme un outil à part entière de *monitoring* hémodynamique dans les différentes situations cliniques courantes, comme l'état de choc et l'insuffisance respiratoire aiguë. L'objectif de ce texte est donc d'exposer brièvement le plus simplement possible pourquoi et comment l'échocardiographie est devenue incontournable en réanimation, non seulement pour faire des diagnostics, mais également pour monitorer l'hémodynamique des patients les plus graves.

L'enseignement de l'échocardiographie, et plus largement de l'étude ultrasonographique de la plèvre, du poumon, de l'abdomen, des abords veineux centraux et de la circulation cérébrale, devient une nécessité. En France, un diplôme interuniversitaire (DIU) dit « TUSAR » (techniques ultrasoniques en anesthésie et en réanimation), dédié aux anesthésistes-réanimateurs et aux réanimateurs, a vu le jour depuis 2008 grâce à la collaboration d'experts issus des deux spécialités. Il couvre l'ensemble du territoire grâce à la participation d'une petite dizaine d'universités. Ce diplôme sur un an nécessite, outre la validation d'un examen théorique, la réalisation sous la supervision d'un tuteur de 35 échocardiographies transœsophagiennes (ETO) et de 100 échocardiographies transthoraciques (ETT), idéalement en conditions d'exercice, à savoir en réanimation, en salle de surveillance postinterventionnelle ou au bloc opératoire. Ce diplôme forme au niveau avancé, le niveau basique ayant été considéré comme devant s'insérer dans la

formation normale et obligatoire de tout réanimateur ou anesthésiste-réanimateur. Il ne nécessite donc pas de diplôme spécifique [3]. Dans les mois qui viennent, un diplôme européen devrait également voir le jour pour permettre l'accès à la formation au plus grand nombre, notamment pour les nombreux praticiens pour lesquels il n'existe pas de diplôme national.

Pendant de nombreuses années, l'échocardiographie en réanimation s'est limitée à un examen diagnostique, réalisé par le cardiologue à la demande du réanimateur, à l'admission du patient ou à distance à la recherche d'une complication. Puis le développement des techniques Doppler et la publication de plusieurs études en cardiologie et en réanimation [9, 10] en ont fait presque exclusivement un outil de mesure non invasive du débit cardiaque, ce que la conférence de consensus international sur la prise en charge de l'état de choc a rappelé en 2007 [11]. Ce n'est que récemment que l'échocardiographie s'est imposée comme un outil de monitorage hémodynamique à part entière [12].

Un outil de monitorage, qu'il soit respiratoire ou hémodynamique, doit pouvoir guider le traitement grâce au recueil et à la surveillance de paramètres fiables, simples d'utilisation, pertinents et recueillis si possible de façon peu ou non invasive [12]. Lors de la prise en charge d'un état de choc, le monitorage hémodynamique *ad hoc* consiste d'abord à rechercher l'existence d'une hypovolémie, d'une dysfonction cardiaque droite ou gauche, ou d'une tamponnade cardiaque. Au niveau dit basique, l'objectif est d'éliminer rapidement des anomalies majeures ayant un impact immédiat sur le pronostic si elles ne sont pas corrigées rapidement (Fig. 101.1). Secondairement, l'échocardiographie à un niveau plus avancé permettra réellement d'en apprécier la correction après la mise en route du traitement (Fig. 101.2). Depuis quelques années, notamment grâce au développement de nouveaux indices échocardiographiques prédictifs de la réponse au remplissage, l'échocardiographie remplit parfaitement ce cahier des charges. Les patients de réanimation sont souvent complexes et les mécanismes d'un état de choc, notamment septique, peuvent être multiples et associés. Justement, l'échocardiographie est sans doute à l'heure actuelle une des seules techniques, si ce n'est la seule, permettant d'apprécier de façon simultanée et indépendante la fonction cardiaque droite, la fonction cardiaque gauche, systolique comme diastolique, et/ou la nécessité d'une expansion volémique [13]. Parallèlement, les techniques invasives ont démontré leurs limites [14]. Bien sûr, l'échocardiographie reste un examen diagnostique de premier plan en réanimation dans un certain nombre de situations aiguës, comme les lésions aortiques post-traumatiques, la dissection de l'aorte, l'embolie pulmonaire massive, la tamponnade cardiaque, l'endocardite ou les complications mécaniques de l'infarctus du myocarde, mais elle est maintenant devenue un outil fiable, rapide et non invasif de monitorage hémodynamique. Une publication récente permet également de comprendre pourquoi et comment l'étude de la fonction ventriculaire droite par l'échocardiographie au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë doit permettre d'optimiser les réglages du respirateur [15].

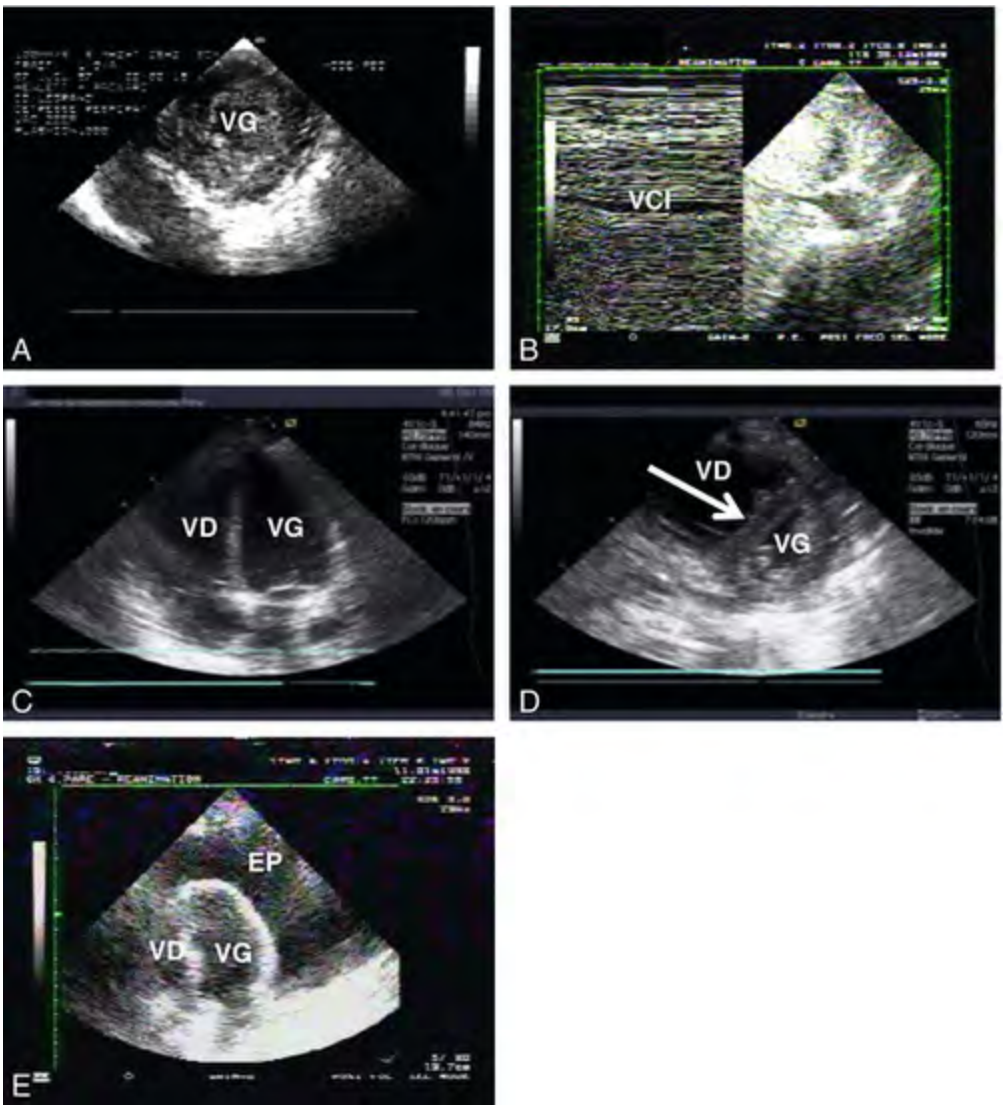


FIG. 101.1 Principales pathologies facilement détectables par le réanimateur grâce à une compétence au niveau basique.

Panel A : patient présentant une hypovolémie profonde avec une exclusion systolique du ventricule gauche (VG) sur la coupe petit axe (a) et une veine cave inférieure virtuelle (VCI) (b) sur la voie sous-costale.

Panel B : patiente présentant un aspect de cœur pulmonaire aigu avec une dilatation sévère du ventricule droit (VD) sur la coupe apicale 4 cavités (c) et un aspect de septum paradoxal (flèche) sur la coupe petit axe du ventricule gauche (d).

Panel C : patient présentant une tamponnade cardiaque (e) avec un épanchement péricardique (EP) très abondant sur la vue apicale.

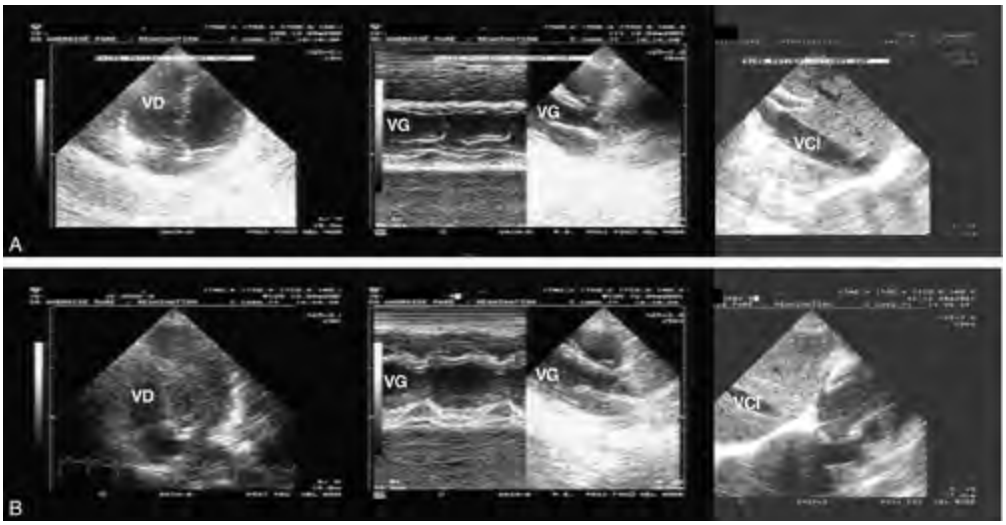


FIG. 101.2 Patiente hospitalisée pour un choc septique à point de départ urinaire et présentant initialement une défaillance biventriculaire.

Panel A : l'échocardiographie par voie transthoracique, réalisée lors de la prise en charge initiale, retrouvait une dilatation importante du ventricule droit (VD, à gauche), une hypokinésie des parois septale et postérolatérale du ventricule gauche (VG, au centre) en mode temps–mouvement, ainsi qu'une distension de la veine cave inférieure (VCI, à droite).
Panel B : la perfusion de dobutamine est responsable d'une correction de la pression artérielle associée à une normalisation des paramètres échographiques de fonction cardiaque.

Deux voies sont possibles pour la réalisation d'une échocardiographie : la voie transthoracique et la voie transœsophagienne. L'ETT est logiquement réservée aux patients en ventilation spontanée, elle est la technique exclusive des réanimateurs ayant un niveau dit basique. Elle devrait être accessible au réanimateur 24 heures sur 24, 7 jours sur 7 pour une évaluation hémodynamique et diagnostique *a minima* déjà riche en informations [16] : la veine cave inférieure paraît-elle très dilatée, ou au contraire virtuelle (Fig. 101.3) ? Existe-t-il un épanchement péricardique abondant ? Le ventricule droit est-il plus gros que le ventricule gauche ? La contractilité globale du ventricule gauche paraît-elle normale ou fortement diminuée ? La réponse à ces questions permet souvent de faire le diagnostic des causes d'un état de choc et de débuter un traitement adapté (*cf.* Fig. 101.1). L'ETO est sans conteste la voie de prédilection chez les patients les plus graves qui sont intubés-ventilés. Elle permet une prise en charge hémodynamique complète [17]. Elle nécessite cependant une formation plus poussée et fait partie du niveau dit avancé. Elle permet le recueil de nouveaux indices, non accessibles par voie transthoracique, comme les variations respiratoires de la veine cave supérieure, qui peuvent détecter une hypovolémie (Fig. 101.4) [18]. L'acquisition des coupes y est optimale dans presque toutes les situations cliniques, quels que soient la morphologie du patient ou les paramètres de la ventilation. Une évaluation hémodynamique reproductible et fiable est ainsi possible au cours du temps, quel que soit l'opérateur ; cette évaluation peut être semi-quantitative, voire qualitative, et donc plus accessible à des non-cardiologues [19]. Certes, l'ETO nécessite une intubation œsophagienne et peut engendrer des complications plus ou moins graves. Cependant, la majorité des complications surviennent chez des patients non sédatés en ventilation spontanée ou en cas de non-respect des contre-indications. Hüttemann *et al.* ont récemment publié une incidence de complications de 2,6 % dans une série de 2 508 ETO, dont un certain nombre étaient réalisées chez des patients en ventilation spontanée [20].

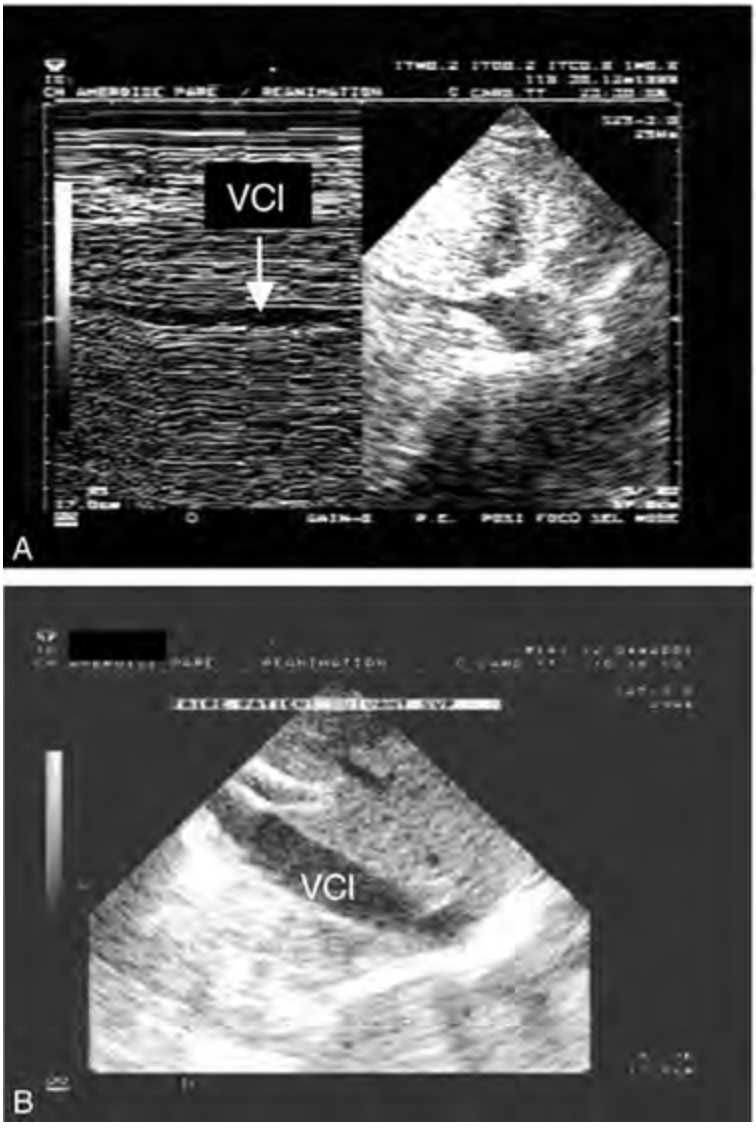


FIG. 101.3 Échocardiographie par voie sous-xiphoïdienne chez deux patients en état de choc, permettant de visualiser la veine cave inférieure (VCI).

Panel A : mode temps–mouvement couplé au mode bidimensionnel chez un patient présentant une VCI presque virtuelle, suggérant la nécessité d'une expansion volémique.
Panel B : patient présentant une VCI dilatée, paramètre peu évocateur de la nécessité d'une expansion volémique.

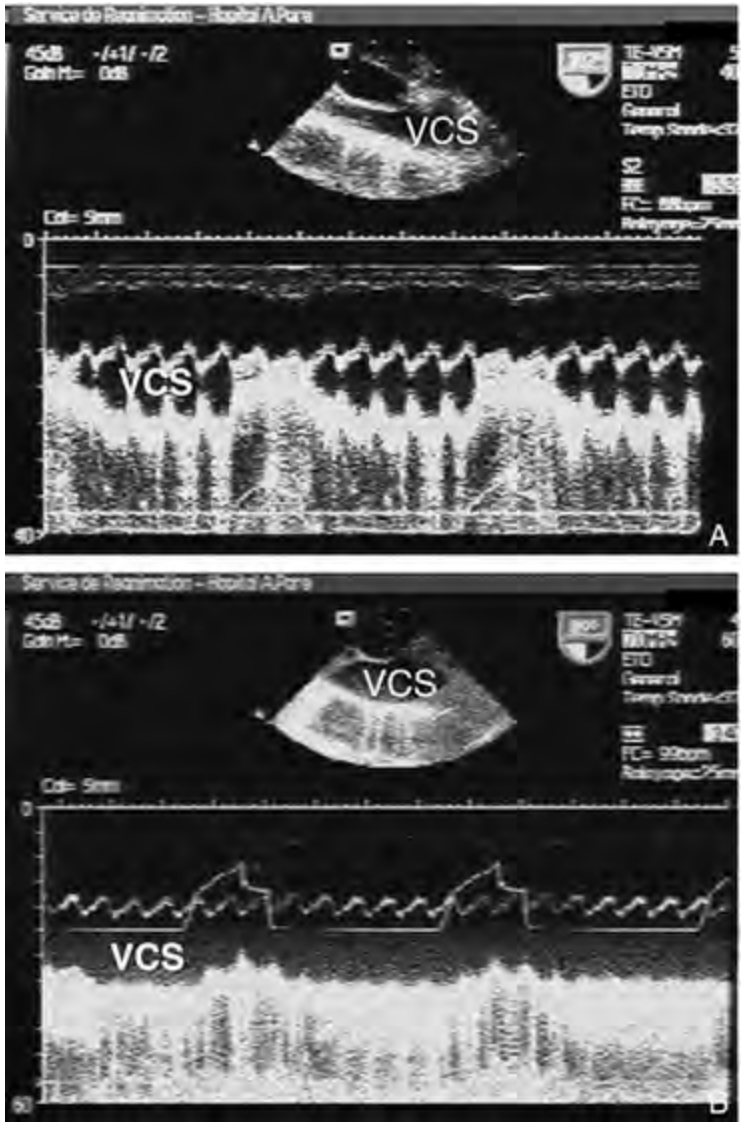


FIG. 101.4 **Patiente en ventilation contrôlée. Coupe longitudinale de la veine cave supérieure (VCS) par voie transœsophagienne. Mode bidimensionnel couplé au mode temps-mouvement.**

Panel A : à l'état basal, l'insufflation est responsable d'un collapsus de la VCS.
Panel B : l'expansion volémique de 1 000 mL de cristalloïdes entraîne une correction de l'hypotension, une augmentation du débit cardiaque et une disparition des variations respiratoires de la VCS.

Cependant, l'intérêt de l'échocardiographie ne se cantonne pas au diagnostic et au monitorage de l'hémodynamique. Nous avons mené ces dernières années des travaux sur le syndrome de détresse respiratoire aiguë qui expliquent pourquoi la réalisation d'une échocardiographie, de préférence par voie transœsophagienne, est indispensable à l'optimisation des paramètres de la ventilation [21]. L'échocardiographie permet de surveiller chez ces patients l'impact d'une pression de plateau ou d'un niveau de pression téléexpiratoire positive, voire d'un niveau de $PaCO_2$, sur la fonction ventriculaire droite et d'en tirer alors des conséquences thérapeutiques [15].

Pour conclure, compte tenu de l'intérêt et de l'impact grandissants de l'échocardiographie en réanimation, sa pratique doit être enseignée. La France est dans ce domaine plutôt en avance, comme cela a été brièvement décrit. En plus du DIU TUSAR, il persiste une formation complète sur deux ans en collaboration avec les cardiologues, au sein de leur DIU d'échocardiographie mais avec une deuxième année spécifique. Ce diplôme vise finalement à former des experts qui seront les futurs enseignants et les référents dans leurs services respectifs.

Références

[1] Vieillard-Baron A. Prise en charge échocardiographique des patients en réanimation. *Réanimation médicale.* Masson: CNERM; 2001.

[2] Mayo P.H., Beaulieu Y., Doelken P., et al. *Chest.* 2009;135:1050–1060.

[3] Expert round table on ultrasound in ICU. International expert statement on training standards for critical care ultrasonography. *Intensive Care Med.* 2011;37:1077–1083.

[4] Expert round table on echocardiography in ICU. International consensus statement on training standards for advanced critical care echocardiography. *Intensive Care Med.* 2014;40:654–655.

[5] Vieillard-Baron A, Jardin F. L'échocardiographie en réanimation. www.echo-rea.uvsq.fr.

[6] PubMed. www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed.

[7] Echo-on-ICU Group. *Échocardiographie Doppler chez le patient en état critique. Un outil de diagnostic et de monitorage.* Elsevier; 2008.

[8] De Backer D., Cholley B., Slama M., et al. *Hemodynamic monitoring using echocardiography in the critically ill.* Springer; 2011.

[9] Huntsman L., Stewart D., Barnes S., et al. *Circulation*, Noninvasive Doppler determination of cardiac output in man. *Clinical validation.* 1983;67:593–602.

[10] Levy B., Payen D., Tedgui A., et al. Non-invasive ultrasonic cardiac output measurement in intensive care unit. *Ultrasound Med Biol.* 1985;11:841–849.

[11] Antonelli M., Levy M., Andrews P., et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management : International Consensus Conference. *Intensive Care Med.* 2007;33:575–590.

[12] Vincent J.L., Rhodes A., Perel A., et al. Clinical review: update on hemodynamic monitoring-a consensus of 16. *Crit Care.* 2011;15:229.

[13] Vieillard-Baron A., Prin S., Chergui K., et al. Hemodynamic instability in sepsis : bedside assessment by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1270–1276.

[14] Richard C., Warszawski J., Anguel N., et al. French Pulmonary Artery Catheter Study Group. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2713–2720.

[15] Vieillard-Baron A., Price L.C., Matthay M.A. Acute cor pulmonale in ARDS. *Intensive Care Med.* 2013;39:1836–1838.

[16] Cholley B., Vieillard-Baron A., Mebazaa A. Echocardiography in the ICU: time for widespread use! *Intensive Care Med.* 2005;32:9–10.

[17] Vieillard-Baron A., Jardin F. « Bedside echocardiography evaluation of hemodynamics in sepsis: is qualitative evaluation sufficient? »: Reply to Russel. *Intensive Care Med.* 2007;33:1107.

[18] Vieillard-Baron A., Chergui K., Rabiller A., et al. Superior vena cava collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med.* 2004;30:1734–1739.

[19] Vieillard-Baron A., Charron C., Chergui K., et al. Bedside echocardiographic evaluation of hemodynamics in sepsis: is a qualitative evaluation sufficient? *Intensive Care Med.* 2006;32:1547–1552.

[20] Hüttemann E., Schelenz C., Kara F., et al. The use and safety of transesophageal echocardiography in the general ICU-a minireview. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:827–836.

[21] Jardin F., Vieillard-Baron A. Is there a safe plateau pressure in ARDS? The right heart only knows. *Intensive Care Med.* 2007;33:444–447.

CHAPITRE 102

Entraînement électrosystolique et défibrillation

L. Argaud; M. Cour

L'*entraînement électrosystolique* et la *défibrillation* sont des modalités thérapeutiques ayant comme point commun l'utilisation d'un dispositif électrique pour pallier un trouble du rythme cardiaque grave responsable d'une détresse cardiocirculatoire menaçant le pronostic vital.

Entraînement électrosystolique (EES)

Réalisé le plus souvent devant une bradycardie sévère à l'origine d'un état de mal syncopal, l'EES, parfois appelé « stimulation cardiaque », est un traitement qui peut être mis en place aussi bien en préhospitalier (dans une ambulance médicalisée) qu'aux urgences (en unité de soins intensifs cardiologiques, en unité de surveillance continue ou en réanimation). Nous n'envisagerons ici sous le terme d'EES que les aspects relatifs à l'*EES temporaire*, excluant la stimulation cardiaque définitive relevant d'indications cardiologiques.

Principes

Le principe de l'EES est d'appliquer à une cavité cardiaque (le plus souvent ventriculaire) une stimulation électrique, capable d'engendrer une activité cardiaque rythmée, hémodynamiquement efficace, à l'aide d'un générateur externe (stimulateur), par l'intermédiaire d'une (ou plusieurs) électrode(s) pouvant être facilement retirée(s) à l'issue de la période de stimulation, alors que la nécessité de maintenir un EES a disparu [1]. L'EES peut être assuré par une stimulation endocardique à l'aide d'une électrode mise en place par voie endocavitaire. Des électrodes épicardiques peuvent également être utilisées, de même qu'une stimulation non invasive par voie transœsophagienne ou externe (transcutanée).

Indications

À l'exception de l'infarctus du myocarde (IDM) [2], les indications d'EES sont davantage le fruit d'expériences cliniques que de recommandations des sociétés savantes [1, 3, 4]. Néanmoins, il est préconisé de n'avoir recours à l'EES qu'en cas d'échec des thérapeutiques médicamenteuses, en raison notamment des complications fréquentes liées à la technique [4]. Les indications de l'EES peuvent être divisées en deux grandes catégories en fonction de leur finalité, curative ou prophylactique (Tableau 102.1), ou de leur cause, cardiaque ou extracardiaque.

Tableau 102.1

Principales indications de l'EES.

Indications curatives (situations d'urgence)
Au cours de l'infarctus du myocarde (IDM)
– Bradycardie symptomatique – BAV complet sur IDM inférieur ne répondant pas à l'atropine, ou mal toléré, ou durable – BAV du second degré de type Mobitz II et BAV complet sur IDM antérieur – Apparition du BBG ou d'un bloc bifasciculaire associé à un BAV du premier degré – Asystolie
Autres situations
– BAV complet aigu symptomatique : • métabolique (hyperkaliémie), myocardites • toxique (digitaliques, imipraminiques, etc.) – BAV chronique avec bradycardie majeure ou état de mal syncopal dans l'attente d'un appareillage définitif – Autres BAV de haut grade symptomatiques – Bloc sino-auriculaire et bradycardie sinusale symptomatique – Torsade de pointe résistante au magnésium – Réduction de tachycardie supraventriculaire ou ventriculaire
Indications prophylactiques
Chirurgie cardiaque
– Chirurgie de la valve aortique et tricuspide – Chirurgie de communication interventriculaire – Chirurgie réparatrice d'*ostium primum* – Autre chirurgie cardiaque avec risque prévisible de trouble de conduction
Autres situations
– Remplacement d'un stimulateur implantable définitif – Anesthésie générale avec trouble de conduction de haut grade préexistant – Angioplastie coronaire droite à risque de complications – Autres procédures à haute probabilité de bradycardie chez des patients à risque

IDM : infarctus du myocarde ; BAV : bloc auriculoventriculaire ; BBG : bloc de branche gauche ; EES : entraînement électrosystolique.

Causes cardiaques

Que ce soit à l'occasion d'un syndrome coronarien aigu ou d'une autre situation clinique, la principale indication d'EES est la correction en urgence d'un trouble conductif du nœud sinusal et/ou de la jonction atrioventriculaire. Elle impose, dans l'attente de la mise en place de l'EES, de débuter un traitement médical dont l'efficacité présente une grande variabilité interindividuelle et peut être très limitée. L'atropine et l'isoprénaline sont les drogues les plus souvent utilisées dans cette indication. Ces deux drogues améliorent l'activité du nœud sinusal et la conduction du nœud auriculoventriculaire. L'isoprénaline, à utiliser avec précaution en cas de coronaropathie, peut également être efficace dans les blocs infranodaux [5].

Contrairement à la localisation postéro-inférieure de l'IDM, où les blocs de conduction sont volontiers de siège nodal, de survenue progressive, rarement syncopaux et transitoires, avec des rythmes d'échappement, l'IDM antérieur est une situation particulière où la gravité des blocs auriculoventriculaires (BAV) brutaux et infranodaux, souvent définitifs en l'absence de foyer d'échappement, amène fréquemment à discuter la stimulation temporaire préventive devant des troubles de la conduction de bas grade, tels qu'un bloc de branche gauche (BBG) associé à un BAV du premier degré (*cf.* Tableau 102.1) [5]. Une situation particulière est représentée par l'asystolie où l'EES est indiqué à la phase aiguë d'un IDM [2]. En dehors de ce cas précis, la constatation d'une asystolie lors de la prise en charge d'un arrêt cardiaque (AC) ne représente pas une indication d'EES [6].

Causes extracardiaques

Un nombre important d'indications d'EES est également issu de l'intrication de plusieurs facteurs iatrogènes, métaboliques, médicamenteux (cardiotropes : bêtabloquants, calcium-bloquants, digitaliques, antidépresseurs tricycliques), en particulier en cas de bloc sino-auriculaire. Le réanimateur doit également

être sensibilisé aux causes toxiques non médicamenteuses, en particulier par des végétaux (laurier-rose, *yellow oleander*, gui, if, etc.). L'EES permet d'attendre l'élimination des médicaments (ou toxiques) ou la correction des troubles métaboliques ou hydro-électrolytiques, afin d'éviter la mise en place hâtive d'une stimulation définitive. Dans tous les cas, cette prise en charge suppose l'arrêt, si possible, de toutes les thérapeutiques potentiellement en cause, et la correction des facteurs prédisposants.

La réduction des troubles du rythme supraventriculaires ou ventriculaires représente une indication marginale d'EES en réanimation. Le but est de « capturer » l'activité électrique et d'interrompre le circuit de la tachycardie, en utilisant une fréquence cardiaque de stimulation rapide (*overdrive*) [1, 6]. L'efficacité de cette technique est démontrée en cas de *flutter* auriculaire, de tachycardie atriale paroxystique ou de tachycardie ventriculaire (TV) et peut être renforcée par la prescription concomitante d'antiarythmiques ; elle est par contre totalement inefficace dans la fibrillation auriculaire.

Quelle que soit l'indication retenue, l'EES ne peut être utilisé de façon prolongée, au-delà de « quelques jours », en raison soit de la survenue d'une complication, soit d'une mauvaise tolérance (en fonction de la modalité utilisée), ce qui conduit un petit nombre de patients sélectionnés vers une stimulation cardiaque définitive [7, 8].

Entraînement électrosystolique endocavitaire

L'*EES endocavitaire* est la méthode d'entraînement cardiaque temporaire la plus communément utilisée en réanimation. Il s'agit d'une procédure invasive se prêtant davantage à une utilisation dans une salle technique, ou à défaut dans une salle de déchoquage ou un lit d'hospitalisation, qu'en préhospitalier. L'EES endocavitaire permet une stimulation directe du ventricule droit par voie endocardique. Il est contre-indiqué en cas de valve tricuspide prothétique et de pathologie valvulaire à risque embolique, telle que l'endocardite infectieuse.

Aspects techniques

L'électrode endocavitaire est mise en place à l'aide d'un abord veineux central, nécessitant une asepsie chirurgicale. La voie d'abord jugulaire interne droite ou sous-clavière gauche est à privilégier en première intention pour des raisons anatomiques d'accès direct aux cavités cardiaques droites [9]. Devant des troubles de la crase sanguine, la voie fémorale peut cependant être envisagée. Il existe une grande variété de sondes d'EES, de différents diamètres (4 à 7 F en général), souples ou rigides. Certaines sondes sont également équipées d'un ballonnet gonflable à leur extrémité afin de faciliter leur positionnement intracardiaque en urgence. La sonde d'EES est habituellement positionnée à la pointe du ventricule droit. Sa mise en place peut être effectuée sous contrôle radioscopique, surtout si la voie fémorale a été privilégiée. En urgence, l'échocardiographie peut être une alternative envisageable [10]. Quelle que soit la voie d'abord, le contrôle radiologique du bon positionnement initial de la sonde est indispensable, de même qu'un contrôle quotidien de la radiographie thoracique.

La plupart des sondes d'EES utilisées sont des électrodes bipolaires, reliées aux pôles positif et négatif du générateur. Elles permettent une détection proximale et une stimulation distale. Le *mode de stimulation « monochambre à la demande »* (ou VVI) est habituellement la règle. La sonde est positionnée dans le ventricule droit (signification du 1er V de VVI), le détecte (signification du 2nd V) et inhibe la stimulation (signification du I) si le stimulateur détecte une activité ventriculaire avant son intervalle de stimulation. Négligeant la contraction auriculaire, ce mode de stimulation peut engendrer un débit cardiaque inférieur à celui d'un rythme sinusal identique [1]. Pour cette raison, lorsque l'on compare les paramètres hémodynamiques avant et après stimulation, l'absence d'amélioration n'est pas exceptionnelle. Ces inconvénients peuvent être en partie compensés par une augmentation de la fréquence de stimulation [11]. Néanmoins, ceci impose d'être rigoureux sur les indications d'EES lorsque les troubles de conduction cardiaque sont peu ou pas symptomatiques. Lorsque persiste une activité sinusale, l'EES temporaire double chambre (appelé DDD) est une alternative [1, 11]. Dans ce cas, il est nécessaire de positionner deux électrodes (dans l'atrium et le ventricule droit), stimulant ces deux cavités (1er D de DDD), les détectant (2e D), avec une stimulation soit déclenchée, soit inhibée (3e D) en fonction de la détection atriale et/ou ventriculaire. Cette modalité de prise en charge, lourde en urgence pour une stimulation temporaire, ne doit être envisagée qu'en seconde intention chez des patients hypotendus malgré un traitement médical optimal et une stimulation monochambre insatisfaisante.

Réglages du stimulateur

En plus du mode de stimulation, les réglages de base concernent la fréquence de stimulation, l'amplitude de détection et l'amplitude de stimulation (tension et/ou intensité) qui conditionnent l'efficacité [1]. Quelle

que soit la modalité d'EES, la fréquence cardiaque imposée est déterminée en fonction du contexte clinique et des paramètres hémodynamiques. Le réglage des amplitudes de détection et de stimulation nécessite d'avoir au préalable déterminé le seuil de détection et le seuil de stimulation cardiaque [12]. Si le patient présente une fréquence cardiaque suffisante et qu'il tolère son rythme propre pendant plusieurs minutes, il faut déterminer le seuil de détection avant le seuil de stimulation. Afin de déterminer le seuil de détection, l'amplitude de stimulation doit être réglée sur la valeur la plus faible, avec une fréquence de base inférieure à celle du patient. La sensibilité est diminuée jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de détection (seuil de détection). Pour des raisons de sécurité, la sensibilité est réglée au double du seuil de détection. L'intensité de stimulation doit être supérieure au seuil de stimulation (en dessous duquel la stimulation n'est pas suivie d'une activité contractile), lui-même dépendant de la surface de contact, de la position de l'électrode, de la durée de stimulation et de paramètres liés à l'homéostasie tissulaire (oxygénation, composition du milieu intérieur, etc.). Le seuil de stimulation est déterminé en sélectionnant une fréquence de base supérieure à celle du patient d'environ dix par minute. L'amplitude de stimulation est diminuée jusqu'à ce qu'elle ne soit plus efficace ; puis elle est augmentée lentement jusqu'à ce que la stimulation soit à nouveau efficace, ce qui correspond au seuil de stimulation cardiaque. Afin d'assurer une marge de sécurité suffisante, l'amplitude de stimulation doit être réglée au double ou au triple de la valeur du seuil de stimulation. Celui-ci est à contrôler périodiquement : la première fois après quelques heures, puis au moins quotidiennement.

La constatation sur l'électrocardiogramme (ECG) ou le moniteur de surveillance d'un *artefact* de stimulation (ou *spike*), suivi d'un complexe QRS élargi, est caractéristique d'un rythme électro-entraîné, témoignant d'une position correcte de la sonde d'EES et d'une amplitude de stimulation suffisante. À l'inverse, l'apparition secondaire de *spikes* non suivis de complexes QRS peut être liée soit à une mauvaise position de l'électrode, soit à une augmentation significative des seuils de stimulation myocardique. Les problèmes d'alimentation (prévenus par une vérification quotidienne de la charge des batteries), de dysfonction du stimulateur ou de connectique conduisent à une absence de *spike*. Ceci impose l'utilisation du « mode stimulé » sur l'électrocardioscope pour distinguer les *spikes* des QRS.

Précautions particulières

Certaines précautions doivent être prises lors de l'utilisation de ces dispositifs transmettant par l'intermédiaire des sondes de stimulation temporaire (par définition instables) un courant au cœur par un conducteur direct de faible résistance. Ceci impose une surveillance ECG continue au moins pendant l'introduction de la sonde et lors de son positionnement, et par précaution pendant toute la durée de l'EES. Il est également important d'isoler l'ensemble des contacteurs, de façon à ce qu'ils ne soient jamais touchés à main nue ou au contact de surfaces électriquement conductrices ou humides. Toute source d'électricité statique doit également être tenue éloignée du système. La défibrillation et l'utilisation d'instruments électrochirurgicaux sont particulièrement à risque de dysfonctionnement du stimulateur. La défibrillation risque d'entraîner des courants dans le circuit stimulateur-sonde. Afin de protéger le patient, il est donc important d'ouvrir le circuit de stimulation en débranchant la sonde d'EES au moment du choc électrique. Il est, par ailleurs, absolument nécessaire que le patient soit placé sous une surveillance continue et de disposer des moyens de faire face à un dysfonctionnement du stimulateur, lors de l'utilisation d'un bistouri électrique par exemple. Il faut recommander au chirurgien d'utiliser un bistouri électrique bipolaire, en évitant le mode « section » et en privilégiant des courants les plus faibles possible, et ce d'autant que le champ opératoire se situe au niveau du thorax. L'EES endocavitaire représente également une contre-indication classique à l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM).

Complications

Les avantages de cette modalité d'EES, confort du patient et relative facilité (et rapidité) de mise en place en toute sécurité par une équipe entraînée, sont à nuancer par une incidence de complications estimée entre 4 et 20 % [1, 4, 5, 13]. Elles peuvent être *relatives à l'abord vasculaire lui-même*, qu'il s'agisse d'une impossibilité technique d'abord vasculaire, d'un pneumothorax ou d'un hémothorax (surtout lorsque la voie sous-clavière a été choisie), d'une plaie artérielle ou d'une embolie gazeuse. La sonde d'entraînement peut également être à l'origine de *complications cardiaques mécaniques*, en particulier à la phase aiguë de l'IDM, telles que des arythmies ventriculaires plus ou moins soutenues, imposant un repositionnement de l'électrode. Des lésions traumatiques des cavités cardiaques droites ont été décrites (principalement des perforations du septum, de la paroi auriculaire ou ventriculaire), dont la forme clinique la plus grave est la tamponnade. À distance, les complications les plus fréquentes sont de trois natures :

- une *diminution de performance* de la stimulation électrique, de causes multiples (*cf. supra*), mais le plus souvent liée à un déplacement de la sonde ou une augmentation progressive (temps-dépendante) des

seuils de stimulation, imposant un repositionnement de l'électrode et/ou des modifications des réglages du stimulateur ;
- une *complication infectieuse*, à redouter au-delà de trois jours de traitement, mais ne justifiant pas d'une antibioprophylaxie systématique ;
- une *complication thrombo-embolique*, probablement plus fréquente lorsqu'une voie fémorale a été utilisée.

Entraînement électrosystolique (transcutané) externe

Paul Zoll a été le premier à rapporter en 1952 l'efficacité d'un EES temporaire, en plaçant deux électrodes sur le thorax de patients, auxquelles était appliqué un courant pulsé [14]. La description *princeps* de cette technique est restée près de trente ans sans lendemain, en raison de sa mauvaise tolérance et surtout de l'importance des douleurs dues aux stimulations électriques des muscles squelettiques qu'elle occasionnait. D'importantes améliorations techniques ont permis à nouveau l'émergence de cette modalité d'EES dans les années 1980 [15] : augmentation de la taille des électrodes, amélioration du contact électrode-peau, utilisation de stimulus de faible voltage avec une durée d'impulsion prolongée (10-20 ms), optimisation de la forme de l'onde de stimulation. Une gamme complète de stimulateurs transcutanés est aujourd'hui disponible, la plupart dédiés à l'urgence préhospitalière et couplés à un défibrillateur doté d'une fonction semi-automatique (DSA).

Le mode de stimulation est de type VVI, le mode asynchrone étant à réserver à l'AC. Le positionnement correct des électrodes de stimulation est un élément important. Les seuils de stimulation les plus faibles sont obtenus avec un *positionnement antéropostérieur des électrodes* : l'électrode antérieure est placée en position apicale ou latérosternale gauche, alors que l'électrode postérieure est située à la pointe de l'omoplate gauche [1]. Dans cette configuration, la contraction simultanée des deux ventricules électro-entraînés, contrairement à un EES endocavitaire traditionnel, aurait l'avantage de limiter les effets secondaires hémodynamiques de la stimulation. Cependant, en cas d'inefficacité de la stimulation électrique, ou s'il faut recourir rapidement à la fonction défibrillation à l'aide du même moniteur multi-usage (EES externe et DSA), ainsi qu'en urgence dans l'AC, une position antérolatérale des électrodes (parasternale droite et apicolatérale) peut être envisagée [1].

Différentes études cliniques ont permis de valider l'utilisation de cette technique chez des patients présentant des troubles de conduction [6, 15, 16]. Son efficacité, évaluée sur sa capacité à générer un électro-entraînement, est de l'ordre de 80 à 90 %, même si une sédation des patients conscients peut parfois être nécessaire afin de poursuivre l'EES plusieurs heures, voire plusieurs jours. En effet, les principales limites d'utilisation restent avant tout liées aux *contractions douloureuses* des muscles de la paroi thoracique, ainsi qu'à de rares brûlures cutanées rencontrées après 30 minutes de stimulation chez les nouveau-nés ou les adultes en bas débit cardiaque. Un seuil de stimulation trop élevé peut également restreindre son utilisation. Ainsi, les cas les moins favorables sont : un diamètre thoracique important (distension, obésité), un contexte postopératoire de chirurgie cardiaque (ou thoracique), ou un syndrome de défaillance multiviscérale conjuguant défaillance circulatoire, ventilation artificielle, hypoxie et/ou autres désordres métaboliques. En dehors de ces cas précis, les meilleures indications retenues aujourd'hui pour l'EES transcutané sont les situations d'urgence où une indication curative d'EES est posée (*cf.* Tableau 102.1), alors qu'une stimulation invasive n'est pas immédiatement disponible.

Autres modalités d'entraînement électrosystolique

Moins utilisées en réanimation, d'autres méthodes d'EES sont cependant à considérer. L'EES épicardique est une modalité de stimulation très utilisée en chirurgie cardiaque, en particulier lorsqu'un trouble de conduction consécutif au geste chirurgical est à craindre (*cf.* Tableau 102.1) [12, 17]. Elle impose la mise en place chirurgicale d'une électrode (bipolaire) ou de deux électrodes à la surface externe du myocarde (ventricule droit et/ou oreillette), reliées à des connecteurs qui traversent la peau et sont branchés à un stimulateur identique à ceux utilisés pour l'EES endocavitaire. Les troubles de l'hémostase représentent la principale contre-indication (relative) à cette technique. Les différents modes habituels de stimulation peuvent être utilisés. Les performances électriques de ces électrodes, qui ont tendance à se détériorer assez rapidement avec le temps, les rendent moins opérationnelles après cinq à dix jours de stimulation. Elles sont habituellement enlevées par une simple traction douce, à l'origine de rares complications : tamponnade, arythmies ventriculaires, lésions d'anastomoses coronaires [12]. Enfin, l'*EES transœsophagien* pourrait être une alternative à l'EES endocavitaire [1]. Cette technique semi-invasive consiste à positionner par voie naso-œsophagienne une sonde dans l'œsophage ou l'estomac. La mise en place de l'électrode à la partie basse de l'œsophage (en regard de l'oreillette gauche) paraît bien adaptée à la réduction (par *overdrive*) des troubles du rythme supraventriculaires, voire ventriculaires. Elle permet de stimuler l'oreillette gauche,

mais reste peu utilisée comme modalité d'EES temporaire en raison de l'instabilité de positionnement de la sonde et de l'absence de protection qu'elle assure face à des troubles de conduction auriculoventriculaires. Le positionnement gastrique (fundique) de l'électrode permet, quant à lui, un entraînement ventriculaire transdiaphragmatique avec une probabilité de succès d'environ 90 %. Cependant, cette méthode d'EES demeure encore marginale.

Défibrillation

La défibrillation par choc électrique externe (CEE) est depuis plus de cinquante ans le traitement de choix de la fibrillation ventriculaire (FV), désordre électrique « anarchique » caractérisé par une désynchronisation du front de dépolarisation myocardique, faisant place à de multiples îlots d'activité électrique [18]. Survenant volontiers dans un contexte de coronaropathie, la FV est la principale forme électroclinique de l'AC inopiné, responsable d'environ 50 000 morts subites par an en France. Cependant, ce diagnostic n'est objectivé que dans 20 à 25 % des cas, en raison d'un délai de prise en charge souvent trop long, pendant lequel la FV fait progressivement place à une asystolie. Devant un AC en FV, la défibrillation par CEE est à la fois le *premier traitement spécialisé* à pratiquer, mais également celui qui a la plus grande probabilité de succès. En effet, la défibrillation immédiate permet une survie dans près de 90 % des cas, alors que les chances de survie diminuent par la suite de l'ordre de 10 % toutes les minutes. Par analogie, la tachycardie ventriculaire (TV), lorsque le patient est inconscient avec absence de pouls, représente une situation clinique proche répondant aux mêmes modalités de prise en charge par CEE que la FV. À l'inverse, en dehors de l'AC, les autres troubles du rythme cardiaque responsables d'une mauvaise tolérance hémodynamique, en raison d'une cadence ventriculaire trop rapide ou d'une cardiopathie sous-jacente, font l'objet de modalités spécifiques de prise en charge par CEE qui ne seront pas abordées ici. Ce chapitre, en limitant son propos à la défibrillation externe, n'envisagera pas le cas particulier des défibrillateurs automatiques implantables (DAI).

Principes

La FV associe un trouble de l'électrogenèse et de la conduction électrique au sein des fibres ventriculaires. En conséquence, il coexiste dans le myocarde de multiples circuits de réentrée, chacun d'entre eux étant parcouru par des impulsions indépendantes dont la progression s'effectue au gré de la rencontre de zones excitables [19]. La FV n'est jamais spontanément réversible chez l'homme. La défibrillation consiste à faire passer à travers le cœur un courant électrique qui entraîne la dépolarisation simultanée d'une masse critique de cellules myocardiques interrompant les phénomènes de réentrée et donc la FV. Le CEE resynchronise donc simultanément un grand nombre de cellules myocardiques, rendant le myocarde réfractaire à la conduction des ondes de FV. Ceci permet une reprise d'activité spontanée des cellules *pacemakers* à dépolarisation diastolique lente, suivie d'une contraction musculaire synchrone. La réorganisation de l'activité électromécanique cardiaque lors d'un CEE est d'autant plus aisée que la FV a été de courte durée et que les conditions métaboliques locales (troubles ioniques, hypoxie) et intramyocardiques (ischémie) sont plus physiologiques.

Le CEE délivré est un courant continu de très courte durée. Il correspond à la décharge d'un condensateur réalisée entre deux palettes métalliques (ou deux électrodes auto-adhésives) appliquées sur la paroi thoracique, de telle sorte que la droite virtuelle qui relie les deux palettes traverse le cœur. L'énergie réellement délivrée à partir de l'énergie stockée dans le condensateur est avant tout fonction de l'impédance transthoracique du patient. Les valeurs affichées par le défibrillateur correspondent à la quantité d'énergie qui serait administrée à un patient dont l'impédance thoracique serait de 50 %. En réalité, cette impédance varie de 60 à 100 % chez l'adulte. Peu de défibrillateurs affichent l'énergie réellement administrée au patient. Afin de réduire autant que possible l'impédance transthoracique, dont dépend l'intensité du courant délivré, le contact entre les palettes de défibrillation et la peau, assuré le plus souvent à l'aide d'un gel conducteur, doit être aussi étroit que possible.

Plusieurs formes d'onde de CEE ont été mises au point. Les défibrillateurs conventionnels proposaient une onde de défibrillation monophasique en forme de demi-sinusoïde, alors que tous les nouveaux défibrillateurs délivrent des ondes biphasiques pouvant être exponentielles, tronquées ou rectilignes. Ce type de courant permet une défibrillation avec un taux de succès au moins équivalent aux défibrillateurs monophasiques, mais avec une énergie moindre qu'il n'est pas nécessaire d'augmenter avec la répétition des CEE [20, 21]. En plus d'une diminution du seuil de défibrillation, ces défibrillateurs entraîneraient moins de dysfonctions ventriculaires post-défibrillation et permettraient de prolonger la période réfractaire protectrice [21]. Bien que recommandée en première intention dans l'AC, la défibrillation biphasique n'a toujours pas démontré sa supériorité sur la survie dans cette situation clinique [21].

Modalités pratiques

La connaissance des modalités pratiques de réalisation d'un CEE est un élément important d'efficacité et de sécurité.

La position des palettes (ou des électrodes) de défibrillation en position antérolatérale (parasternale droite et apicolatérale) est souvent utilisée en urgence devant un AC. Deux positions alternatives (antéropostérieure et apicopostérieure) peuvent également être envisagées, avec une efficacité équivalente de défibrillation [21]. Chez les patients porteurs de stimulateurs cardiaques implantés, il convient d'éloigner les électrodes d'au moins 12 à 15 cm du boîtier de stimulation sous-cutané. Les électrodes de grande taille (au minimum 8 cm, et si possible 12 cm) sont à privilégier ; les électrodes plus petites doivent être évitées en raison du risque de lésions myocardiques qu'elles sont susceptibles de provoquer. Les électrodes de défibrillation auto-adhésives représentent une alternative sûre et efficace aux traditionnelles palettes. Quel que soit le matériel utilisé, un gel conducteur spécifique doit être utilisé afin d'assurer la meilleure conduction du courant électrique. En fonction de sa composition chimique (parfois pauvre en électrolytes), un gel pour ultrasons peut ne pas convenir. Les électrodes auto-adhésives sont habituellement imprégnées en gel conducteur. Le contact peut encore être amélioré par un rasage rapide de la paroi thoracique en cas de pilosité abondante.

L'opérateur doit appliquer fermement les palettes de défibrillation sur le thorax du patient, de façon à limiter tout arc électrique et/ou brûlure cutanée. Il doit veiller également à la sécurité de l'équipe soignante en s'assurant de l'absence de contact de l'entourage avec le patient pendant le CEE. La survenue d'une FV induite chez l'opérateur (ou une personne assistant au CEE restée au contact du malade) est un événement rare auquel il faut savoir faire face. Elle est le résultat d'une faute de procédure et réclame elle-même une cardioversion par un CEE. Par ailleurs, aucun CEE ne doit être pratiqué dans une atmosphère potentiellement explosive (fuite de gaz, par exemple). Le niveau moyen d'énergie utilisé est de l'ordre de 3 $J.kg^{-1}$ pour un défibrillateur monophasique conventionnel. Après avoir chargé le condensateur du défibrillateur (opération accompagnée en général d'un signal lumineux et sonore), le CEE doit être délivré plutôt en fin d'expiration, période où l'impédance transthoracique est la plus faible. La répétition des CEE réduit également l'impédance transthoracique. La réalisation du CEE entraîne une brusque contraction musculaire du tronc et des membres. Elle est volontiers suivie de quelques secondes d'un tracé ECG « plat » (isoélectrique), avant que n'apparaisse une activité électrique cardiaque synchrone. Dans la mesure du possible, un tracé ECG (même monopiste) doit être enregistré avant et après chaque CEE.

La défibrillation constitue un des quatre maillons essentiels de la « chaîne de survie » dans la prise en charge de l'AC [22]. Plus que pour toute autre pathologie, le traitement de l'AC est parfaitement standardisé, encadré par les recommandations internationales récemment réactualisées [21, 23]. La défibrillation fait ainsi l'objet de recommandations spécifiques qui :

- soulignent l'importance d'une défibrillation précoce qui doit minimiser les périodes sans compression thoracique de façon à ne pas compromettre une réanimation cardiopulmonaire (RCP) efficace ;
- recommandent l'utilisation des défibrillateurs à ondes biphasiques avec une énergie de 150 à 200 J sous la forme d'un CEE unique, immédiatement suivi de 2 minutes de RCP [21, 23].

Défibrillateurs automatisés externes (DAE)

Les DAE ont fait leur apparition dans les années 1990 et constituent un réel progrès dans la prise en charge de la FV [24]. Il s'agit d'appareils simplifiés, procédant automatiquement à un diagnostic (notamment de FV) grâce à un logiciel d'analyse du tracé ECG. On parle de défibrillateur semi-automatique (DSA) lorsque le sauveteur doit appuyer sur un bouton pour que l'appareil délivre le CEE, et de défibrillateur entièrement automatique (DEA) lorsque l'appareil décide de lui-même de délivrer le choc (sans validation par le sauveteur). Les deux types d'appareils sont « automatisés », car l'analyse du rythme cardiaque est automatique ; la décision de délivrance du CEE est dans les deux cas prise par l'appareil, l'un dispose d'un bouton de sécurité, l'autre pas. Ainsi, ces deux appareils sont très proches ; l'automatisation complète de la procédure de défibrillation correspond le plus souvent à une simple mise à jour du logiciel, débrayable sur certains appareils.

Le DSA est le premier DAE à avoir été généralisé. Le geste de validation de la défibrillation assure une sécurité pour l'utilisateur et l'entourage. En effet, le sauveteur peut s'assurer que personne ne touche la victime avant d'autoriser l'appareil à délivrer le CEE, ce qui est souvent rappelé par un message vocal. Ces DSA sont munis d'un microprocesseur permettant d'analyser en quelques secondes l'activité électrique du cœur, renseignée par de larges électrodes auto-adhésives qui servent également à délivrer le CEE. À partir de cette interprétation automatique, le DSA conseille, en cas de FV, une défibrillation par une indication visuelle et/ou sonore utilisant le plus souvent une voix artificielle. Les appareils les plus évolués proposent

de nombreuses autres fonctions : moniteur ECG à cristaux liquides, mise en charge automatique sur la base de valeurs d'énergie préétablies en fonction des recommandations en vigueur, dispositif de synchronisation des CEE par rapport aux complexes QRS du patient (pour d'autres indications que la FV). La plupart des DSA contiennent une carte-mémoire enregistrant un certain nombre de paramètres (ECG, séquences de défibrillation, sons ambiants), ce qui peut avoir un intérêt pour analyser la situation *a posteriori* dans un but médical, pédagogique, voire médico-légal. Certains appareils multi-usages sont également dotés d'une fonction d'EES externe, particulièrement adaptée à la réanimation préhospitalière.

La diffusion des DSA auprès des secouristes professionnels non médicaux (ne nécessitant qu'une formation de quelques heures) a permis de réduire significativement les délais d'accès à la défibrillation. Ceci a été établi sur la base de méta-analyses américaines et d'études conduites chez les sapeurs-pompiers français [25, 26]. Leur utilisation s'intègre parfaitement dans les dernières recommandations de prise en charge de l'AC [21, 23]. Un autre intérêt des DSA est qu'ils peuvent être facilement disponibles et utilisés par des sauveteurs sensibilisés dans les lieux publics considérés à risque, tels que les aéroports ou les casinos. Une tendance à l'amélioration du pronostic des patients pris en charge pour un AC dans de tels lieux a d'ailleurs pu être constatée [27]. Ceci laisse penser que les efforts de santé publique doivent être poursuivis dans notre pays pour généraliser la disponibilité des DSA à l'ensemble des lieux accueillant du public en grand nombre. L'implantation large de DSA à l'intérieur des établissements hospitaliers doit également être soutenue, ceux-ci occupant désormais une place centrale dans la « *chaîne de survie intrahospitalière* » de l'AC [21]. Les DEA tendent également à se généraliser, dans le but d'élargir leur utilisation par le grand public, faute de quoi la diffusion de ces appareils risque d'être insuffisamment opérante [24]. L'utilisation d'un mode DEA plutôt que DSA pose le problème (non résolu) du danger que peut représenter la délivrance d'un CEE par l'appareil (sans validation par le sauveteur), avec pour seule sécurité des incitations vocales à ne plus toucher la victime avant le CEE. Cela représente une mise en danger théorique du sauveteur ou de l'entourage de la victime, notamment dans des ambiances sonores où le CEE peut être déclenché automatiquement. S'inscrivant jusqu'en 2007 dans un vide juridique en France, le DEA était peu utilisé dans notre pays. L'élargissement en 2007 du cadre législatif des autorisations existantes pour l'utilisation du DAE (incluant DSA mais aussi DEA) (décret n° 2007-705 du 4 mai 2007, modifiant les articles R6311-14 et R6311-15 du Code de la santé publique) permet désormais l'emploi de ces appareils par le grand public, faisant de l'utilisation d'un DEA un « acte citoyen » [24]. La formation du grand public à ces dispositifs, encadrée par un arrêté ministériel (du 6 novembre 2009), s'est largement développée ces dernières années. Pour être efficaces, ces démarches doivent s'accompagner, comme cela se fait déjà depuis plusieurs années aux États-Unis, d'une généralisation de la disponibilité en « libre-service » des DEA dans les lieux recevant du public, où les AC survenant devant témoins sont fréquents (supermarchés, transports en communs, aéroports, stades, etc.). Une organisation rigoureuse, en conjonction avec les secours institutionnels, est indispensable. Un tel programme de santé publique, capable de limiter sensiblement les délais de prise en charge de la mort subite par FV, accompagné d'une information large de la population sur les gestes de survie, représente un réel espoir d'amélioration du pronostic de l'arrêt cardiaque en France.

Références

[1] Gammage M.D. Tempory cardiac pacing. *Heart.* 2000;83:715–720.

[2] Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W., et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction : a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Commitee to Revise the, 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarctionn). *Circulation.* 1999;2004(110):e82–e292.

[3] Fitzpatrick A., Sutton R. A guide to temporary pacing. *BMJ.* 1992;304:365–369.

[4] Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., et al. ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2013;2013(34):2281–2329.

[5] Kaushik V., Leon A.R., Forrester Jr. J.S., et al. Bradyarrhythmias, temporary and permanent pacing. *Crit Care Med.* 2000;28:N121–N128.

[6] Morrison L.J., Deakin C.D., Morley P.T., et al. Part 8: Advanced Life Support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation.* 2010;2010(122):S345–S421.

[7] Morley-Davies A., Cobbe S.M. Cardiac pacing. *Lancet.* 1997;349:41–46.

[8] Mathien C., Pynn S., Le Maitre T., et al. Stimulateurs cardiaques et défibrillateurs automatiques implantés : connaissances basiques pour le réanimateur. *Réanimation.* 2006;15:137–144.

[9] British Cardiac Society. Choice of route for insertion of temporary pacing wires : recommendations of the Medical Practice Committee and Council of the British Cardiac Society. *Br Heart J.* 1993;70:592.
[10] Kaemmerer H., Kochs M., Hombach V. Ultrasound-guided positioning of temporary pacing catheters and pulmonary artery catheters after echogenic marking. *Clin Intensive Care.* 1993;4:4–7.
[11] Murphy P., Morton P., Murtagh J.G., et al. Hemodynamic effects of different temporary pacing modes for the management of bradycardias complicating acute myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1992;15:391–396.
[12] Reade M.C. Temporary epicardial pacing after cardiac surgery : a practical review – part 1: general considerations in the management of epicardial pacing. *Anaesthesia.* 2007;62:264–271.
[13] Austin J.L., Preis L.K., Crampton R.S., et al. Analysis of pacemaker malfunction and complications of temporary pacing in the coronary care unit. *Am J Cardiol.* 1982;49:301–306.
[14] Zoll P.M. Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation. *N Engl J Med.* 1952;247:768–771.
[15] Zoll P.M., Zoll R.H., Falk R.H., et al. External noninvasive temporary cardiac pacing : clinical trials. *Circulation.* 1985;71:937–944.
[16] Madsen J.K., Meibom J., Videbak R., et al. Transcutaneous pacing : experience with the Zoll noninvasive temporary pacemaker. *Am Heart J.* 1988;116:7–10.
[17] Lazarescu C., Mertes P.M., Longrois D. Temporary epicardial pacing following cardiac surgery: practical aspects. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013;32:592–601.
[18] Kouwenhoven W.B., Milnor W.R., Knickerbocker G.G., et al. Closed chest defibrillation of the heart. *Surgery.* 1957;42:550–561.
[19] Touboul P. Fibrillation ventriculaire. *EMC-Cardiologie Angéiologie.* 2004;1:68–79.
[20] Kudenchuk P.J., Cobb L.A., Copass M.K., et al. Transthoracic incremental monophasic versus biphasic defibrillation by emergency responders (TIMBER): a randomized comparison of monophasic with biphasic waveform ascending energy defibrillation for the resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Circulation.* 2006;114:2010–2018.
[21] Jacobs I., Sunde K., Deakin C.D., et al. Part 6: Defibrillation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with treatment recommendations. *Circulation.* 2010;2010(122):S325–S337.
[22] Cummins R.O., Ornato J.P., Thies W.H., et al. Improving survival from sudden cardiac arrest : the « chain of survival » concept. A statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. *Circulation.* 1991;83:1832–1847.
[23] Nolan J.P., Soar J., Zideman D.A., et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation.* 2010;2010(81):1219–1276.
[24] Vacheron A., Guize L., Groupe de Travail de la Commission IV (Maladies Cardiovasculaires). Recommandations de l'Académie Nationale de Médecine concernant la prise en charge extrahospitalière de l'arrêt cardiocirculatoire. *Rapport Académie Nationale de Médecine.* 2007.
[25] Aulbe T.E., Menegazzi J.J., Paris P.M. Effect of out-of-hospital defibrillation by basic life support providers on cardiac arrest mortality : a metaanalysis. *Ann Emerg Med.* 1995;25:642–648.
[26] Ould-Ahmed M., Jost D., Guiavarch M., et al. Défibrillation précoce et arrêt circulatoire extrahospitalier : devenir de 423 patients pris en charge avec défibrillateur semi-automatique. *Réanimation Urgences.* 2000;9:42–48.
[27] The Public Access Defibrillation Trial Investigators. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2004;351:637–646.

CHAPITRE 103

Monitorage ECG

T. Joseph

Au cours de ces dernières années, les améliorations du monitorage des patients hospitalisés en réanimation ont essentiellement porté sur la surveillance des paramètres respiratoires (oxymétrie, capnographie, impédance thoracique) et hémodynamiques (pression invasive et non invasive, débit cardiaque). En effet, depuis la création des unités de soins intensifs coronaires dédiées à la prévention, à la détection et au traitement des troubles du rythme à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, le monitorage ECG s'est longtemps limité à la détection des arythmies [1]. Depuis, les progrès technologiques ont permis de développer des algorithmes de quantification de ces arythmies, mais également des logiciels de surveillance et d'analyse du segment ST, de l'intervalle QT et de la variabilité sinusale [2]. L'intérêt de leur utilisation en routine pour améliorer la prise en charge des patients en réanimation reste toutefois à déterminer.

Principes généraux

Quels que soient ses objectifs (détection des arythmies, recherche d'une ischémie silencieuse, analyse de l'intervalle QT ou de la variabilité sinusale), le monitorage ECG en réanimation doit s'effectuer dans un environnement particulier contenant de nombreuses sources susceptibles de parasiter les signaux ECG, sans provoquer par lui-même un dysfonctionnement des autres appareillages électriques environnants. Les recommandations concernant le monitorage ECG, longtemps limitées à un domaine particulier [3–6], ont été l'objet de mises à jour [7, 8] portant à la fois sur les indications de la surveillance et les moyens pratiques de mise en œuvre (choix et mise en place des systèmes d'électrodes, performances techniques des moniteurs, caractéristiques des systèmes d'aide au diagnostic).

Le monitorage doit s'effectuer préférentiellement en simultané sur deux dérivations, le plus souvent les dérivations standard DII et précordiale V1 [7].

Les systèmes d'alarme automatique développés actuellement privilégient la sensibilité au détriment de la spécificité, afin de limiter le nombre d'événements réels non détectés, mais en augmentant en conséquence le nombre de fausses alarmes, représentant entre 31 et 55 % des alarmes ECG selon les études [9–13]. Elles sont souvent liées à un simple parasitage du signal ECG, provenant en particulier d'une manipulation par le personnel soignant ou le patient [12–14]. La valeur prédictive positive des alarmes ECG (principalement des alarmes de seuil), qui représentent entre 14 et 37 % des alarmes de monitorage en réanimation [9, 11, 14–16], est ainsi inférieure à 10 % [9, 13, 16]. Les événements doivent être enregistrés et stockés sur une période d'au moins 24 heures pour permettre une analyse rétrospective quotidienne, et doivent être systématiquement imprimés sur papier pour confirmer ou non le diagnostic initialement porté. Par ailleurs, l'analyse simultanée par des algorithmes dédiés des données ECG et d'autres paramètres (courbes de pression artérielle ou de saturation en oxygène) pourrait aider à l'appréciation de la pertinence clinique des alarmes [10, 11, 15].

La qualité du signal ECG dépend de la qualité du signal électrique recueilli au niveau des électrodes cutanées ; la mise en place de celles-ci doit donc être rigoureuse [7] : choix d'une surface non musculaire avec rasage des poils, abrasion et nettoyage par l'alcool pour éliminer les peaux mortes et les substances pouvant entraîner des interférences. Il a ainsi été proposé de changer les électrodes toutes les 24 heures, permettant de réduire le nombre d'alarmes de 46 % [17]. La position des électrodes doit être standardisée, afin de pouvoir comparer les enregistrements d'un moment à un autre et d'un patient à un autre. Une configuration avec cinq électrodes : sous-claviculaire droite et gauche, partie inférieure du thorax droite et gauche, et précordiale (le plus souvent en position V1 ou V5, la position V1 étant la plus adaptée pour le diagnostic des arythmies), est généralement utilisée, permettant d'analyser un événement sur plusieurs dérivations et ainsi d'éliminer les fausses alarmes. Cette configuration, adaptée au diagnostic des arythmies, est toutefois

insuffisante pour détecter une ischémie myocardique de façon fiable [18, 19], et d'autres configurations à cinq et six électrodes permettant la reconstruction d'un ECG 12 dérivations ont été développées, permettant une meilleure détection des variations du segment ST [20–22].

Arythmie

L'intérêt et la pratique du monitorage ECG pour la détection des arythmies ont été longtemps limités à la surveillance des patients en post-infarctus [1]. Depuis, les indications à cette surveillance ont été étendues à des patients admis en réanimation pour des pathologies non cardiaques, mais à haut risque de troubles rythmiques, incluant les patients avec polytraumatisme, insuffisance respiratoire aiguë, sepsis, état de choc, embolie pulmonaire, chirurgie non cardiaque majeure, insuffisance rénale avec désordres électrolytiques, surdosage médicamenteux [3, 7]. En effet, entre 20 et 25 % des patients hospitalisés en réanimation pour une pathologie non cardiaque présentent un trouble du rythme au cours de leur séjour [23, 24], le plus souvent une fibrillation auriculaire [23–25]. Actuellement, les anomalies détectées comprennent les fréquences lentes ou rapides, la survenue d'une pause ou d'une asystolie, les troubles du rythme ventriculaire (incluant les extrasystoles, la tachycardie et la fibrillation ventriculaire), un éventuel défaut d'entraînement des stimulateurs cardiaques. Les systèmes actuels permettent en outre la quantification de ces arythmies. Les arythmies supraventriculaires et les troubles de conduction auriculoventriculaire ne sont pas analysés. Les progrès technologiques, comme l'utilisation de filtres permettant de séparer en temps réel les signaux significatifs des bruits non pertinents [26] ou l'analyse simultanée par des algorithmes dédiés des données ECG et d'autres paramètres, en particulier de pression artérielle [10], ont permis d'améliorer la spécificité des systèmes. Les fausses alarmes s'observent particulièrement chez les patients présentant une fibrillation auriculaire rapide, ou porteurs d'un stimulateur cardiaque [13].

L'utilisation optimale des systèmes de détection d'arythmies nécessite toutefois la présence de personnels médical et infirmier formés à l'identification des troubles du rythme graves et à la mise en œuvre rapide des traitements appropriés (choc électrique externe).

Segment ST

La surveillance continue du segment ST à la recherche d'une ischémie silencieuse est peu pratiquée en routine en réanimation. Elle repose sur l'analyse de la variation du segment ST des complexes normaux dominants, mesuré 60 ms après le point J par rapport à un point de référence isoélectrique détecté 25 ms avant le début du QRS. Le diagnostic d'ischémie est défini par l'existence d'un sus ou sous-décalage du segment ST d'au moins 1 mm pendant au moins une minute, d'apparition et de disparition progressive sur une ou plusieurs dérivations [4, 7]. La valeur diagnostique des configurations actuelles à cinq ou six électrodes, permettant la reconstruction d'un ECG 12 dérivations (système EASI), est comparable à celle d'un ECG standard 12 dérivations [20–22].

Le monitorage du segment ST est actuellement recommandé en postopératoire de chirurgie non cardiaque aortique ou vasculaire périphérique majeure, et de chirurgie associée à des variations de la volémie ou à des pertes sanguines importantes, tout particulièrement chez les sujets âgés [7]. En effet, 20 à 41 % des patients en postopératoire de chirurgie non cardiaque présentent une ischémie silencieuse dans les 72 heures suivant l'intervention, l'incidence augmentant bien sûr chez les patients coronariens connus ou à haut risque de coronaropathie [27–29]. Cette ischémie s'accompagne de plus d'un risque d'événements cardiaques majeurs (décès, infarctus du myocarde, angor instable) 9 à 16 fois plus élevé [27, 28]. De même, d'autres situations de stress, comme le sevrage de la ventilation mécanique, peuvent s'accompagner d'une ischémie silencieuse. Son incidence lors du sevrage de la ventilation mécanique varie entre 6 et 35 % selon les études [30–33]. Cette ischémie est plus fréquente chez les patients coronariens et s'accompagne souvent d'un échec de sevrage [31, 32].

L'utilité d'une surveillance systématique du segment ST chez les patients hospitalisés en réanimation n'est toutefois pas démontrée, même si environ 10 % des patients admis pour une raison extracardiaque peuvent présenter une ischémie myocardique transitoire [34]. Un élément important à prendre en compte est en effet les limites de l'interprétation d'une modification du segment ST. Celle-ci peut en effet survenir dans des situations physiologiques (hyperventilation, changement postural, tachycardie, hypertension, trouble de conduction intraventriculaire), en cas de perturbations métaboliques ou lors de l'administration de drogues [4, 7]. Le nombre de faux positifs peut ainsi atteindre 40 %, essentiellement liés aux changements de position des patients [35].

Intervalle QT

Le monitorage de l'intervalle QT (mesuré entre le début du complexe QRS et la fin de l'onde T, habituellement sur les dérivations V3, V4 ou D2) est encore peu répandu en pratique en raison d'un manque de standardisation de la mesure (lié à la difficulté de déterminer avec précision la fin de l'onde T) et donc d'une mauvaise reproductibilité [5, 7, 36, 37]. La surveillance de l'intervalle QT pourrait être utile chez les patients à risque de torsades de pointes [5, 7], en particulier les patients âgés, de sexe féminin, présentant une bradycardie, des troubles métaboliques (hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie), avec prise de médicaments en particulier anti-arythmiques [7, 38]. Un allongement du QT a ainsi été retrouvé chez 24 % des patients hospitalisés en réanimation, associé à une mortalité multipliée par 3 [38].

Variabilité sinusale

L'étude de la variabilité sinusale, représentée par les fluctuations de la fréquence cardiaque et de l'intervalle RR dans le temps, permet d'apprécier l'activité du système nerveux autonome [6]. Elle est réalisée à partir d'enregistrements d'une durée de 5 minutes à 24 heures et nécessite des logiciels d'analyse ECG spécifiques. Deux méthodes sont habituellement utilisées. L'analyse temporelle permet de connaître la fréquence cardiaque moyenne, l'intervalle RR moyen, la déviation standard des intervalles RR reflétant la variabilité sinusale globale, la racine carrée des différences entre RR successifs et le pourcentage d'intervalles RR différant de plus de 50 ms de l'intervalle adjacent, marqueurs de l'activité parasympathique. L'analyse fréquentielle repose sur l'utilisation d'un algorithme de calcul (transformée de Fourier) qui permet de distinguer trois spectres de fréquence principaux : les très basses fréquences (0,003 à 0,04 Hz) dont l'interprétation reste discutée, les basses fréquences (0,04 à 0,15 Hz) considérées comme marqueurs de l'activité du système sympathique, et les hautes fréquences (0,15 à 0,4 Hz) liées au tonus vagal [6].

L'intérêt clinique de l'évaluation de la variabilité sinusale est désormais admis en cardiologie. Il a ainsi été montré que la diminution de la variabilité sinusale est associée à une mortalité plus élevée et à la survenue plus fréquente de complications (troubles du rythme ventriculaire) après un infarctus du myocarde [6]. Par ailleurs, la diminution de la variabilité sinusale chez les patients insuffisants cardiaques est corrélée à la sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche et est un facteur de mauvais pronostic [6].

En réanimation, l'intérêt de l'étude de la variabilité sinusale a été essentiellement évalué dans le domaine des pathologies neurologiques et infectieuses. Ainsi, chez les patients présentant une pathologie cérébrale traumatique ou non, ou en postopératoire de chirurgie neurologique, la diminution de la variabilité sinusale globale et de l'activité du tonus sympathique (diminution des composantes basses fréquences en analyse fréquentielle) est associée à une mortalité plus élevée et à un plus mauvais devenir neurologique [39–42]. En cas de mort cérébrale, il existe une disparition quasi complète de la variabilité sinusale [43]. La corrélation entre le dysfonctionnement du système nerveux autonome (diminution de la variabilité sinusale globale et de l'activité sympathique) et la mortalité a été également observée chez les patients en postopératoire de chirurgie non cardiaque [44], avec polytraumatisme [45], et chez les enfants admis en réanimation pour pathologies diverses [46]. Plusieurs études ont par ailleurs montré qu'il existe une diminution de la variabilité sinusale globale et de l'activité du tonus sympathique lors d'un sepsis [47–50] ou d'une défaillance multiviscérale [51], et que ces anomalies constituent un facteur prédictif de mortalité. Il a même été rapporté, chez les nouveau-nés, que la diminution de la variabilité sinusale survient avant l'apparition des signes cliniques de sepsis [52] et que l'utilisation systématique du monitorage pourrait ainsi réduire la mortalité de cette affection [53].

Bien que les résultats de ces différentes études semblent prometteurs en terme d'appréciation du pronostic des patients, le développement de l'analyse de la variabilité sinusale en réanimation ne pourra s'effectuer qu'après standardisation des méthodes de mesure et détermination des normes physiologiques, afin d'évaluer les éventuelles corrélations physiopathologiques observées et de mieux définir les futures implications cliniques.

Conclusion

Le monitorage ECG en réanimation s'est considérablement développé, à la fois dans la détection des arythmies, dont l'intérêt en routine est bien démontré, mais aussi plus récemment dans la recherche d'une ischémie silencieuse, l'analyse de l'intervalle QT ou de la variabilité sinusale, dont la place exacte en pratique quotidienne reste encore à déterminer. L'utilisation optimale de ces équipements de plus en plus sophistiqués repose toujours sur la présence d'un personnel formé, seul capable de transformer une donnée brute en une information utile, permettant d'identifier des anomalies graves, de mettre en œuvre les

traitements appropriés et de limiter le risque d'un traitement excessif et inutile lié à un nombre élevé de fausses alarmes, inhérent aux principes mêmes du monitorage ECG.

Références

[1] Lee T.H., Goldman L. The coronary care unit turns 25: historical trends and future directions. *Ann Intern Med.* 1988;108:887–894.

[2] Balaji S., Ellenby M., McNames J., et al. Update on intensive care ECG and cardiac event monitoring. *Cardiac Electrophys Review.* 2002;6:190–195.

[3] Jaffe A.S., Atkins J.M., Field J.M., et al. Recommended guidelines for in-hospital cardiac monitoring of adults for detection of arrhythmia. Emergency Cardiac Care Committee of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:1431–1433.

[4] Drew B.J., Krucoff M.W. Multilead ST-segment monitoring in patients with acute coronary syndromes: a consensus statement for healthcare professionals. ST-Segment Monitoring Practice Guideline International Working Group. *Am J Crit Care.* 1999;8:372–386.

[5] Moss A.J., Zareba W., Benhorin J., et al. ISHNE guidelines for electrocardiographic evaluation of drug-related QT prolongation and other alterations in ventricular repolarization: task force summary. Task Force of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology (ISHNE). *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2001;6:333–341.

[6] Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996;17:354–381.

[7] Drew B.J., Califf R.M., Funk M., et al. Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings. An American Heart Association scientific statement from the Councils on Cardiovascular Nursing, Clinical Cardiology, and Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation.* 2004;110:2721–2746.

[8] Kliglfield P., Gettes L.S., Bailey J.J., et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogramm. Part I: the electrocardiogram and its technology. A scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology, the American College of Cardiology Foundation, and the Heart Rythm Society. *Circulation.* 2007;115:1306–1324.

[9] Tsien C.L., Fackler J.C. Poor prognosis for existing monitors in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 1997;25:614–619.

[10] Aboukhalil A., Nielsen L., Saeed M., et al. Reducing false alarm rates for critical arrhythmias using the arterial blood pressure waveform. *J Biomed Inform.* 2008;42:442–451.

[11] Rosnan E.C., Blaufox A.D., Menco A., et al. What are we missing? Arrhythmia detection in the pediatric intensive care unit. *J Pediatr.* 2013;163:511–514.

[12] Siebig S., Kuhls S., Imhoff M., et al. Collection of annotated data in a clinical validation study for alarm algorithms in intensive care – a methodologic framework. *J Crit Care.* 2010;25:128–135.

[13] Drew B.J., Harris P., Zegre-Hamsey J.K., et al. Insights into the problem of alarm fatigue with physiologic monitor devices: a comprehensive observational study of consecutive intensive care unit patients. *PLoS One.* 2014;9:e110274–e110297.

[14] Chambrin M.C., Ravaux P., Calvelo-Aros D., et al. Multicentric study of monitoring alarms in the intensive care unit (ICU): a descriptive analysis. *Intensive Care Med.* 1999;25:1360–1366.

[15] Inokuchi R., Sato H., Nanjo Y., et al. The proportion of clinically relevant alarm decreases as patient clinical severity decreases in intensive care unit: a pilot study. *BMJ Open.* 2013;3:e003354–e003361.

[16] Lawless S.T. Crying wolf: false alarms in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 1994;22:981–985.

[17] Cvach M.M., Biggs M., Rothwell K.J., et al. Daily electrode change and effect on cardiac monitor alarms: an evidence-based practice approach. *J Nurse Care Qual.* 2012;28:265–271.

[18] Drew B.J., Adams M.G., Pelter M.M., et al. ST segment monitoring with a derived 12-lead electrocardiogram is superior to routine cardiac care unit monitoring. *Am J Crit Care.* 1996;5:198–206.

[19] Martinez E.A., Kim L.J., Faraday N., et al. Sensitivity of routine intensive care unit surveillance for detecting myocardial ischemia. *Crit Care Med.* 2003;31:2302–2308.

[20] Drew B.J., Pelter M.M., Wung S.F., et al. Accuracy of the EASI 12-lead electrocardiogram compared to the standard 12-lead electrocardiogram for diagnosing multiple cardiac abnormalities. *J Electrocardiol.* 1999;32(Suppl):38–47.

[21] Drew B.J., Pelter M.M., Bdodnick D.E., et al. Comparison of a new reduced lead set ECG with the standard ECG for diagnosing cardiac arrhythmias and myocardial ischemia. *J Electrocardiol.* 2002;325(Suppl):13–21.
[22] Chantad D., Krittayaphong R., Komoltri C. Derived 12-lead electrocardiogram in the assessment of ST-deviation and cardiac rythm. *J Electrocardiol.* 2006;39:7–12.
[23] Reinelt P., Karth G.D., Geppert A., et al. Incidence and type of cardiac arrhythmias in critically ill patients: a single center experience in a medical-cardiological ICU. *Intensive Care Med.* 2001;27:1466–1473.
[24] Kallmünzer B, Breuer L, Kahl N, *et al.* Serious cardiac arrhythmias after stroke. Incidence, time course and predictors – a systematic, prospective analysis. *Stroke*, 201, 43 : 2892-2897.
[25] Artucio H., Pereira M. Cardiac arrhythmias in critically ill patients : epidemiologic study. *Crit Care Med.* 1990;19:1383–1388.
[26] Borowski M., Siebig S., Wrede C., et al. Reducing false alarms of intensive care online-monitoring systems: an evaluation of two signal extraction algorithms. *Comput Math Methods Med.* 2011;2011:143480–143491.
[27] Mangano D.T., Browner W.S., Hollenberg M., et al. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 1990;323:1781–1788.
[28] Raby K.E., Creager B.J., Cook E.F., et al. Detection and significance of intraoperative and postoperative myocardial ischemia in peripheral vascular surgery. *JAMA.* 1992;268:222–227.
[29] Landesberg G., Mosseri M., Wolf Y., et al. Perioperative myocardial ischemia and infarction. Identification by continuous 12-lead electrocardiogram with online ST-segment monitoring. *Anesthesiology.* 2002;96:264–270.
[30] Abalos A., Leibowitz A.B., Distefano D., et al. Myocardial ischemia during the weaning period. *Am J Crit Care.* 1992;3:32–36.
[31] Hurford W.E., Favorito F. Association of myocardial ischemia with failure to wean from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1995;23:1475–1480.
[32] Chatila W., Ani S., Guaglione D., et al. Cardiac ischemia during weaning from mechanical ventilation. *Chest.* 1996;109:1577–1583.
[33] Frazier S.K., Brom H., Widener J., et al. Prevalence of myocardial ischemia during mechanical ventilation and weaning and its effects on weaning success. *Heart Lung.* 2006;35:363–373.
[34] Booker K.J., Holm K., Lanuza D.M., et al. Frequency and outcomes of transient myocardial ischemia in critically ill adults admitted for noncardiac conditions. *Am J Crit Care.* 2003;12:508–516.
[35] Drew B.J., Wung S.F., Adams M.G., et al. Bedside diagnosis of myocardial ischemia with ST-segment monitoring technology: measurement issues for real-time clinical decision and trial designs. *J Electrocardiol.* 1998;30(Suppl):157–165.
[36] Rimmer L.K. Bedside monitoring of the QT interval. *Am J Crit Care.* 1998;7:183–189.
[37] Malik M., Batchvarov V. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1749–1766.
[38] Pickam D., Helfenbein E., Shinn J.A., et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: results of the QT in practice (QTIP) study. *Crit Care Med.* 2012;40:394–399.
[39] Goldstein B., DeKing D., DeLong D.J., et al. Autonomic cardiovascular state following severe brain injury and brain death in children. *Crit Care Med.* 1993;21:228–233.
[40] Winchell R.J., Hoyt D.B. Analysis of heart rate variability: a non invasive predictor of death and poor outcome in patients with severe head injury. *J Trauma.* 1997;43:927–933.
[41] Biswas A.K., Scott W.A., Sommerauer J.F., et al. Heart rate variability after acute traumatic brain injury in children. *Crit Care Med.* 2000;26:3907–3912.
[42] Haji-Michael P.G., Vincent J.L., Degaute J.P., et al. Power spectral analysis of cardiovascular variability in critically ill neurosurgical patients. *Crit Care Med.* 2000;28:2578–2583.
[43] Baillard C., Vivien B., Mangin L., et al. Brain death assessment using instant spectral analysis of heart rate variability. *Crit Care Med.* 2002;30:306–310.
[44] Winchell R.J., Hoyt D.B. Spectral analysis of heart rate variability in the ICU: a measure of autonomic function. *J Surg Res.* 1996;63:11–16.
[45] Norris P.R., Ozdas A., Cao H., et al. Cardiac uncoupling and heart rate variability stratify ICU patients by mortality. A study of 2088 trauma patients. *Ann Surg.* 2006;243:804–814.
[46] Goldstein B., Fiser D.H., Kelly M.M., et al. Decomplexification in critical illness and injury: relationship between heart rate variability, severity of illness, and outcome. *Crit Care Med.* 1998;26:352–357.

[47] Garrard C.S., Kontoyanis D.A., Piepoli M. Spectral analysis of heart rate variability in the sepsis syndrome. *Clin Auton Res.* 1993;3:5–13.
[48] Korach M, Sharshar T, Jarrin I. Cardiac variability in critically ill adults: influence of sepsis. *Crit Care Med*, 200, 29 : 1380-1385.
[49] Pontet J., Contreras P., Curbelo A., et al. Heart rate variability as early marker of multiple organ dysfunction syndrome in septic patients. *J Crit Care.* 2003;18:156–163.
[50] Chen W.L., Chen J.H., Huang C.C., et al. Heart rate variability measures as predictors of in-hospital mortality in ED patients with sepsis. *Am J Emerg Med.* 2008;26:395–401.
[51] Schmidt H., Muller-Werdan U., Hoffmann T., et al. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med.* 2005;33:1994–2002.
[52] Griffin M.P., Moorman J.R. Toward the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis-like illness using novel heart rate analysis. *Pediatrics.* 2001;107:97–104.
[53] Fairchild K.D., Schelonka R.L., Kaufman D.A. Septicemia mortality reduction in neonates in a heart rate characteristics monitoring trial. *Pediatr Res.* 2013;74:570–575.

CHAPITRE 104

ECMO veino-artérielle

Nicolas Bréchot; Alain Combes

L'ECMO (acronyme pour *extracorporeal membrane oxygenation*) veino-artérielle périphérique (ECMO-VAP) est devenue la technique de première ligne pour de nombreux centres dans la prise en charge du choc cardiogénique réfractaire. Elle possède en effet des atouts essentiels pour la prise en charge des patients les plus sévères : implantable rapidement au lit du patient, éventuellement par le biais d'équipes mobiles pour les patients intransportables, elle permet un support circulatoire biventriculaire à haut débit, couplé à une assistance respiratoire. Elle reste cependant une technique très lourde, associée à une morbidité élevée, et de ce fait nécessite une coopération particulièrement étroite entre chirurgiens cardiaques, réanimateurs et perfusionnistes. Si elle n'a pas fait l'objet d'étude randomisée actuellement, son efficacité comme technique de sauvetage a été rapportée dans de nombreuses études de cohorte, avec une qualité de vie satisfaisante chez les survivants. Cependant, avec le relatif recul obtenu depuis quelques années sur cette technique, apparaissent d'importantes différences en termes d'indication, de conduite de l'assistance et de résultats en fonction de l'étiologie sous-jacente de la dysfonction myocardique.

Généralités sur l'ECMO veino-artérielle

Le circuit d'ECMO

Le circuit d'ECMO (fig. 104.1) comprend une canule veineuse, multiperforée, située dans la veine cave inférieure à l'abouchement de l'oreillette droite, le plus souvent par l'intermédiaire d'une canulation fémorale. Celle-ci est reliée à la ligne veineuse d'admission [1]. Le sang veineux est aspiré dans le circuit par l'intermédiaire d'une pompe centrifuge [3] puis passe dans la membrane d'échanges gazeux [4] permettant son oxygénation et sa décarboxylation. Il est ensuite réinjecté à rétro dans l'aorte par l'intermédiaire de la canule artérielle, positionnée dans l'artère iliaque *via* l'artère fémorale commune. La membrane d'échanges gazeux est balayée par ailleurs par un mélange air/oxygène régulé par le contrôleur de débit de gaz (« balayage de la membrane ») [5] et de la FiO_2 [6]. Le niveau de balayage régule l'épuration de CO_2 et la FiO_2 le niveau d'oxygénation du sang réadministré au patient [1]. L'ensemble est relié à un contrôleur central [7], affichant en particulier le nombre de tours par minute imposé à la pompe [8] et le débit sanguin résultant [9]. Certains contrôleurs possèdent d'autres fonctionnalités, comme le monitorage de la pression dans la ligne d'admission veineuse, la pression transmembranaire et la pression dans la ligne de réinjection artérielle, utiles au diagnostic en cas de chute du débit d'ECMO.

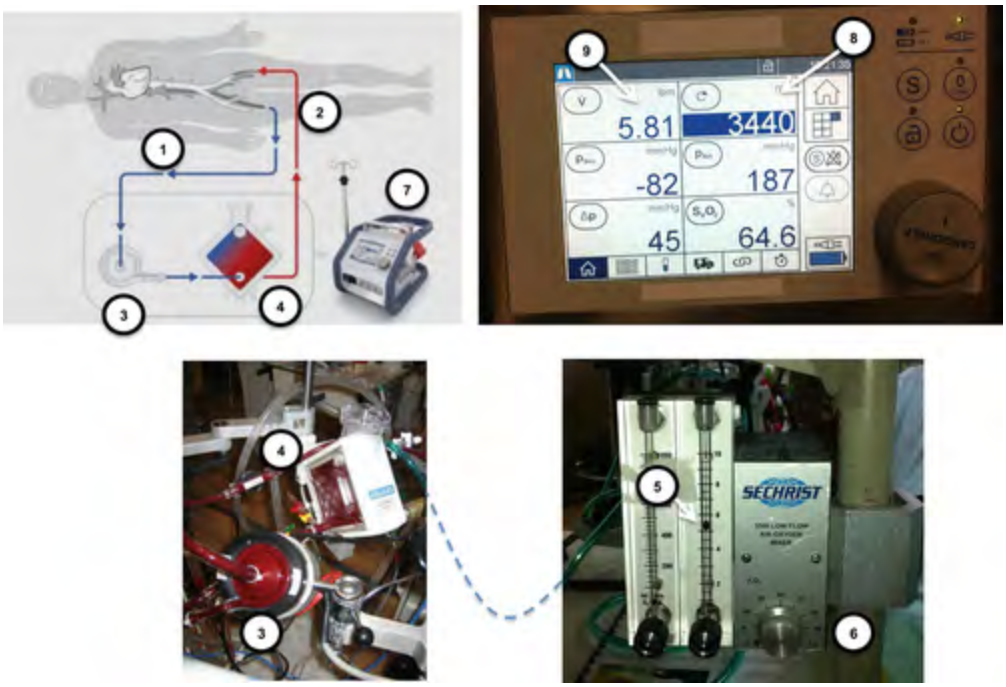


FIG. 104.1 **Représentation schématique du circuit d'ECMO et de ses différents composants.**

Indications de l'ECMO veino-artérielle

Classiquement, le recours à l'ECMO-VAP est à discuter devant un choc cardiogénique à débit cardiaque effondré (index cardiaque < 2,2 L/min/m^2, ou fraction d'éjection du ventriculaire gauche (FEVG) < 20 % et intégrale temps-vitesse (ITV) sous-aortique mesurée par échocardiographie < 8 cm) responsable d'une hypoperfusion tissulaire persistante (acidose lactique, défaillance rénale et/ou hépatique persistante) malgré l'administration de fortes doses de catécholamines (adrénaline > 0,2 µg/kg/min ou dobutamine > 20 µg/kg/min associée à la noradrénaline > 0,2 µg/kg/min) et l'optimisation de la volémie [2].

Le moment optimal pour l'implantation de l'ECMO a cependant considérablement évolué après les résultats des premières cohortes d'ECMO. En effet, les facteurs prédictifs d'échec de l'ECMO-VAP dans ces cohortes sont l'implantation de l'ECMO chez un patient déjà défaillant rénal (OR 6,5) ou hépatique (OR 3,9), ou plus tardivement sous massage cardiaque externe (OR 20) [3–5]. De ce fait, les critères d'implantation actuels tendent à privilégier une implantation précoce, essentiellement basée sur la profondeur de l'altération du débit cardiaque malgré un traitement médical maximal, les signes cliniques de bas débit sévère (troubles digestifs, obnubilation, allongement du temps de recoloration cutané) et l'apparition d'une acidose lactique modérée, mais avant la survenue d'une atteinte multiviscérale. Un essai randomisé multicentrique comparant l'implantation précoce de l'ECMO *versus* l'implantation en thérapeutique de sauvetage au cours du choc cardiogénique post-syndrome coronarien aigu, l'étude ANCHOR, permettra de mieux préciser le timing optimal de l'implantation de l'ECMO dans cette pathologie.

En dehors du malade moribond, la principale contre-indication au recours à l'ECMO-VAP est, chez des malades ayant une défaillance cardiaque irréversible, l'absence de projet raisonnable d'assistance ventriculaire gauche de longue durée (LVAD) ou de transplantation cardiaque. Les autres contre-indications classiques (âge, contre-indication à une anticoagulation…) ne sont que relatives du fait du pronostic extrêmement sombre du choc cardiogénique réfractaire en l'absence de traitement par assistance circulatoire.

Implantation de l'ECMO

L'implantation de l'ECMO-VAP se fait le plus souvent au lit du malade. La technique la plus utilisée actuellement est chirurgicale, nécessitant un abord à ciel ouvert des vaisseaux fémoraux (décrite fig. 104.2). La technique alternative est percutanée selon une méthode de Seldinger sous guidage échographique. Il n'existe pas actuellement de données claires comparant les deux techniques. Le choix du diamètre des canules est crucial. En effet, considérant la loi de Poiseuille, la variation de pression dans une canule est,

à débit constant, fonction de son diamètre à la puissance 4 (fig. 104.3). De fait, il existe une élévation de pression majeure en fonction du diamètre des canules, pour un débit donné (fig. 104.4). Des pressions trop importantes exposent à un risque important d'hémolyse ou de cavitation, et on estime de l'ordre de -100 mmHg la dépression maximale dans la ligne d'admission veineuse permettant une utilisation en sécurité de la machine. Si les objectifs de débit pour une canulation veino-artérielle sont un peu plus faibles que pour une utilisation veino-veineuse, il n'en reste pas moins que **l'utilisation de canules à large diamètre est un élément crucial lors de l'implantation**. S'il n'existe pas de recommandation officielle sur ce point, on peut recommander une canulation de l'ordre de 25 à 29 Fr pour la canule veineuse, et 15 à 21 Fr pour la canule artérielle. Le contrôle échographique lors de l'implantation apparaît utile. Il permet en particulier le contrôle de la bonne position du guide veineux dans la veine cave inférieure, évitant ainsi de potentiels faux trajets, ainsi que le positionnement d'emblée correct de la canule veineuse à l'abouchement de l'oreillette droite. Un bolus d'héparine de 5 000 UI est le plus souvent utilisé au branchement du circuit d'ECMO. Chez les patients non ventilés, l'ECMO-VAP peut être implantée sous anesthésie locale, évitant ainsi la morbidité liée à une intubation chez des patients en grande instabilité hémodynamique.

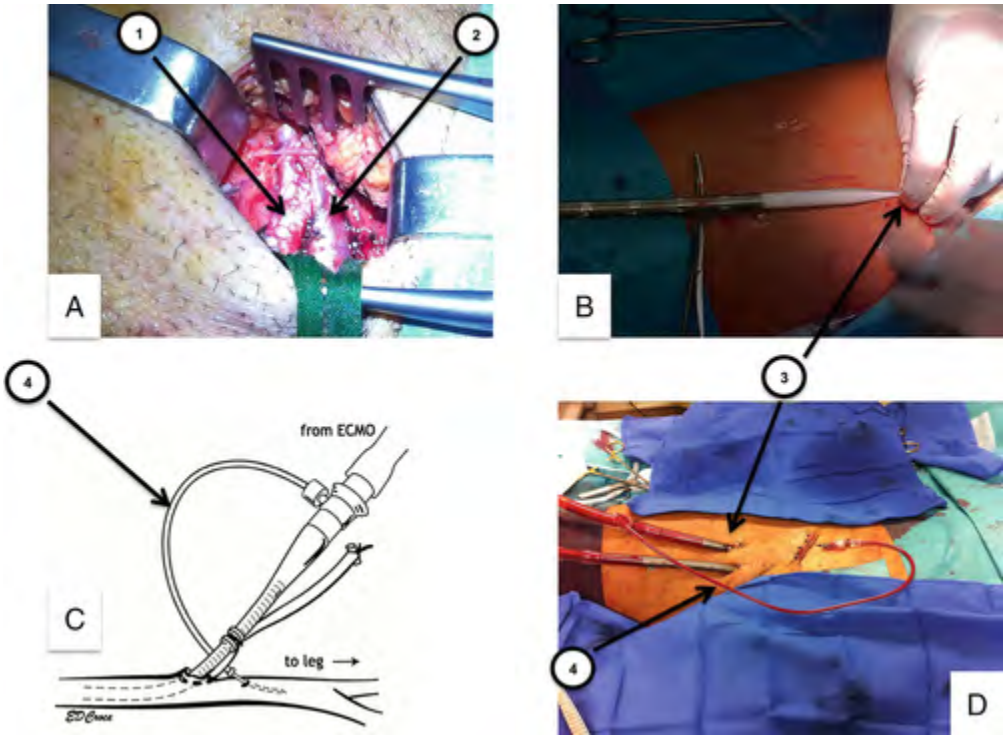


FIG. 104.2 Représentation de l'implantation d'une ECMO veino-artérielle.
Après abord du Scarpa (A) et exposition de l'artère (1) et de la veine (2) fémorales communes, celles-ci sont ponctionnées sous contrôle visuel direct après un trajet sous-cutané de quelques centimètres (3). Un guide est ensuite inséré. Sa position dans la veine cave inférieure est vérifiée par échographie pour la partie veineuse, évitant ainsi les faux trajets. Après dilatation, les canules veineuse et artérielle sont mises en place (B), jusqu'à l'abouchement de l'oreillette droite pour la canule veineuse, sous contrôle échographique, jusqu'à l'artère iliaque primitive pour la canule artérielle. Une voie de reperfusion est ensuite ajoutée dans l'artère fémorale superficielle après une nouvelle ponction (B et C, 4). Branchée en dérivation de la ligne artérielle, elle permet la vascularisation rétrograde du membre inférieur. Le Scarpa est ensuite suturé.

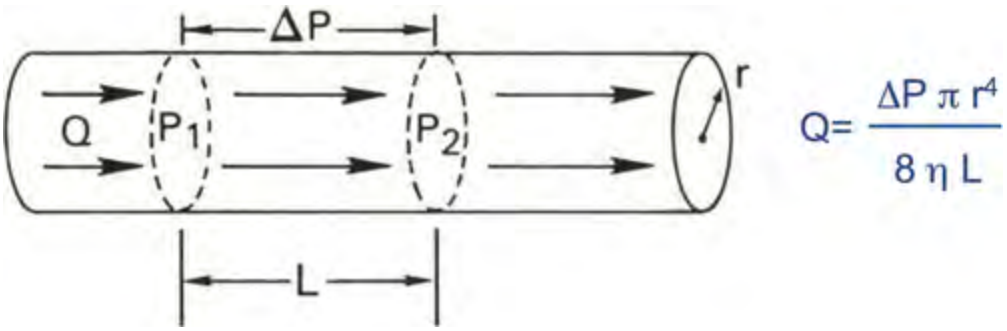


FIG. 104.3 **Loi de Poiseuille reliant le débit d'un fluide au travers d'un cylindre aux paramètres du fluide et du cylindre.**

Q, débit du fluide. Δ*p*, différence de pression entre l'entrée et la sortie du cylindre. *r*, rayon du cylindre. L, longueur du cylindre. *η*, viscosité du fluide.

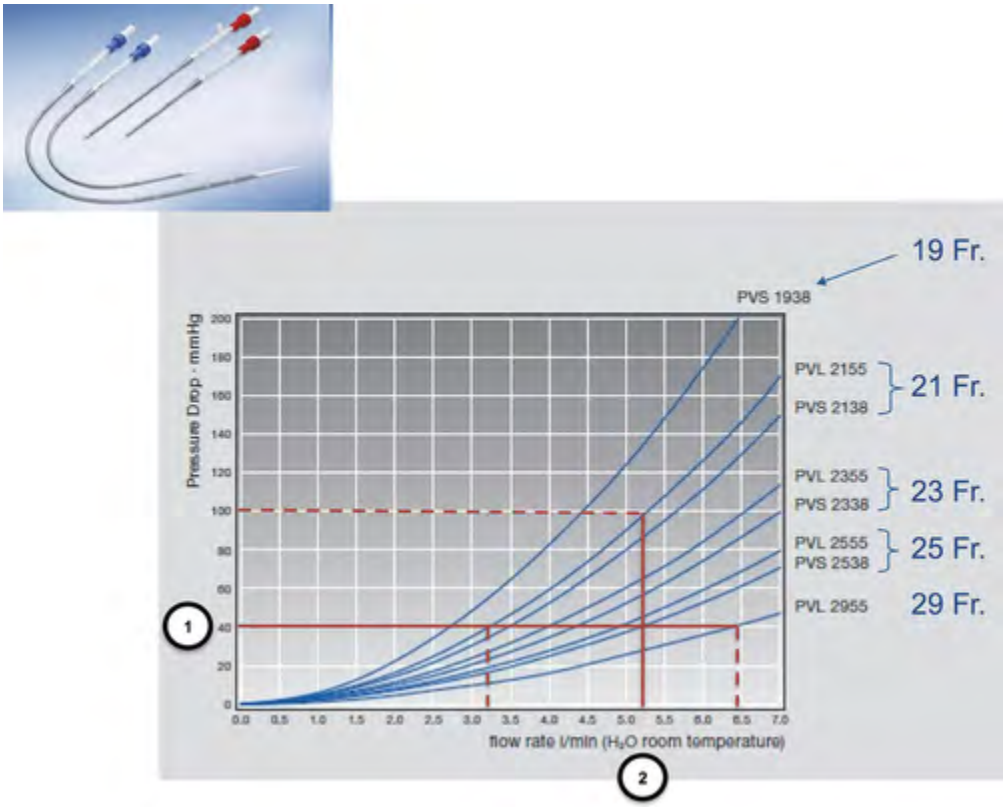


FIG. 104.4 **Exemple de courbes pression-débit de canules veineuses, en fonction de leur diamètre (en *French*).**

Notez l'importance de la variation de débit en fonction diamètre pour une même pression générée par la pompe, passant de 3,2 L/min pour une canule de 21 Fr à 6,5 L/min pour une canule de 29 Fr (1). Inversement, pour un même objectif de débit à 5,2 L/min (2) notez l'importance de la variation de pression dans la canule, passant de − 40 mmHg pour une canule de 25 Fr à − 100 mmHg pour une canule de 21 Fr.

Les unités mobiles d'assistance circulatoire (UMAC) ont une importance potentielle majeure dans l'implantation des ECMO veino-artérielles, chez des patients bien souvent intransportables vers les centres disposant de ces techniques. Elles permettent l'implantation de l'ECMO-VAP directement dans le service de réanimation où le malade est pris en charge, et son transfert vers le centre expert. Dans une large cohorte prospective de 210 patients, le pronostic des patients était similaire en analyse multivariée que l'ECMO-VAP soit implantée dans un centre expert, ou par l'UMAC [6].

Gestion du patient sous ECMO

Les seules recommandations disponibles actuellement pour la gestion du patient sous ECMO sont celles fournies par l'ELSO (*extracorporeal life support organization*), disponibles sur le site de la société : https://www.elso.org/Resources/Guidelines.aspx. Même si certains points restent discutés, les pratiques tendent à s'homogénéiser d'un centre à l'autre.

Débit d'assistance

Le débit d'assistance nécessaire est variable d'un patient à un autre. Il doit permettre de suppléer la défaillance circulatoire, mais doit rester le plus faible possible pour préserver l'éjection spontanée du patient et éviter la survenue d'un œdème pulmonaire hydrostatique sous ECMO (voir complications de l'ECMO *infra*). Le mode de survenue de la défaillance cardiaque est essentiel. Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque d'installation subaiguë ou chronique, on peut proposer un débit de l'ordre de 1,5 à 2 L/min/m^2. En cas d'installation aiguë, les débits cibles sont plus importants, de l'ordre de 2 à 3 L/min/m^2. On veillera cependant à respecter un débit supérieur à 2,5 L/min, afin d'éviter le risque de thrombose de circuit.

Ventilation mécanique

La gestion de la ventilation mécanique dépend de l'atteinte pulmonaire du patient. Les patients ne présentant pas ou peu d'œdème pulmonaire associé à la défaillance circulatoire peuvent être gérés avec une ventilation standard, et extubés en cas de réussite d'une épreuve de ventilation spontanée. Chez ces patients le support ventilatoire de l'ECMO sera réduit au minimum (débit de gaz autour de 2 L/min et FiO_2 autour de 50 %). Le débit de gaz ne peut par contre pas être complètement stoppé sur une ECMO veino-artérielle, contrairement à l'ECMO veino-veineuse, du fait de la création d'un shunt veino-artériel. Pour les patients présentant une atteinte pulmonaire sévère, on utilisera une ventilation ultra-protectrice (par exemple APRV 24-12 cm H_2O), et l'oxygénation et la décarboxylation du sang seront assurées par l'ECMO, avec un balayage autour de 8 à 12 L/min adapté au pH et la PCO_2, et une FiO_2 entre 50 et 100 %, adaptée à la saturation et la PO_2 [7].

Sédation

Il n'existe pas de consensus sur la gestion de la sédation sous ECMO. Les pratiques générales tendent à utiliser les mêmes algorithmes que pour un patient ventilé standard, à savoir une levée des sédations la plus précoce possible, basée sur une interruption journalière des sédations ou sur un objectif de sédation monitoré [8]. Même s'il n'existe pas de données claires chez le patient sous ECMO, cette attitude tend à obtenir, comme chez le patient ventilé standard, une diminution de la durée de ventilation mécanique et une protection vis-à-vis des pneumonies acquises sous ventilation mécanique, une réhabilitation précoce du patient, une meilleure interaction avec son entourage ainsi qu'avec l'équipe médicale, pour une meilleure adhérence aux projets de soins ultérieurs.

Anticoagulation sous ECMO

Les circuits d'ECMO bénéficient pour la plupart d'un traitement de surface par héparinoide permettant une anticoagulation modérée. La balance bénéfice/risque de l'anticoagulation reste cependant difficile à apprécier sous ECMO : il existe une activation importante de la coagulation, du fait de l'inflammation liée à la défaillance multiviscérale et au circuit d'ECMO lui-même, avec un risque important de thrombose, en particulier la survenue d'AVC ischémiques. Inversement, il existe également un risque hémorragique majeur, du fait de la consommation de facteurs de la coagulation sur le circuit d'ECMO [9, 10]. L'attitude générale est de maintenir une anticoagulation modérée par héparine non fractionnée, avec un objectif de TCA entre 1,5 à 2 fois le témoin. L'anticoagulation est stoppée en cas de saignement ou de thrombopénie importante (< 20 G/L).

Devenir sous ECMO veino-artérielle

La mise en place de l'ECMO-VAP permet le plus souvent la stabilisation clinique du malade, et sert de période de « triage » en vue d'une attitude thérapeutique ultérieure (*bridge to decision*). Les patients ayant une défaillance cardiaque rapidement réversible (myocardite, intoxication médicamenteuse, dysfonction primaire du greffon…) pourront le plus souvent être sevrés de l'ECMO (*bridge to recovery)*. Ceux évoluant vers une défaillance multiviscérale réfractaire ou dont l'état clinique ne permet pas qu'ils soient candidats à

la transplantation cardiaque ou à l'assistance de longue durée (en raison, par exemple, de lésions cérébrales sévères et irréversibles) seront sevrés de l'ECMO dans le cadre d'une limitation des thérapeutiques actives. Les patients non sevrables de l'ECMO-VAP et avec un projet thérapeutique curatif bénéficieront soit d'une assistance circulatoire de longue durée (*bridge to long term assist device*), soit d'une transplantation cardiaque (*bridge to transplant*) si leur état clinique le permet (récupération des différentes défaillances d'organes initiales, en particulier rénale). Un exemple d'algorithme décisionnel est présenté figure 104.5.

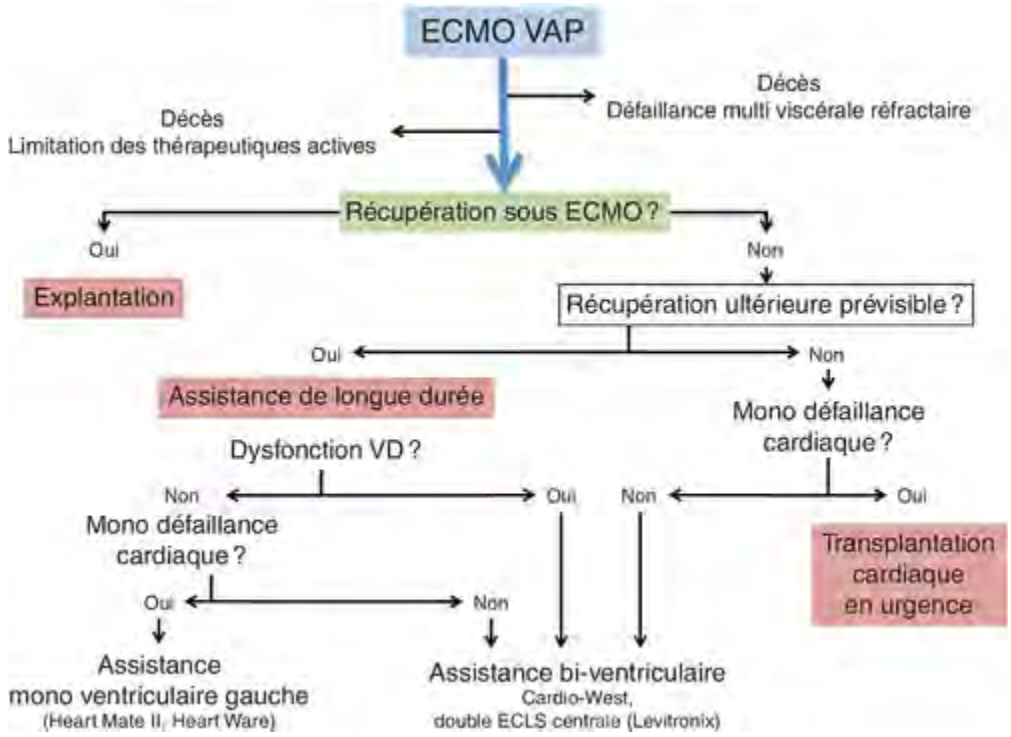


FIG. 104.5 **Proposition d'algorithme décisionnel pour le devenir après implantation d'une ECMO veino-artérielle périphérique.**

Les études de cohorte montrent qu'en suivant cet algorithme, représenté schématiquement figure 104.6, la survie à long terme des malades présentant un choc cardiogénique réfractaire est de l'ordre de 40 % [3, 11, 4]. La qualité de vie des survivants est bonne malgré quelques limitations dans les activités physiques et les interactions sociales [3, 12, 13].

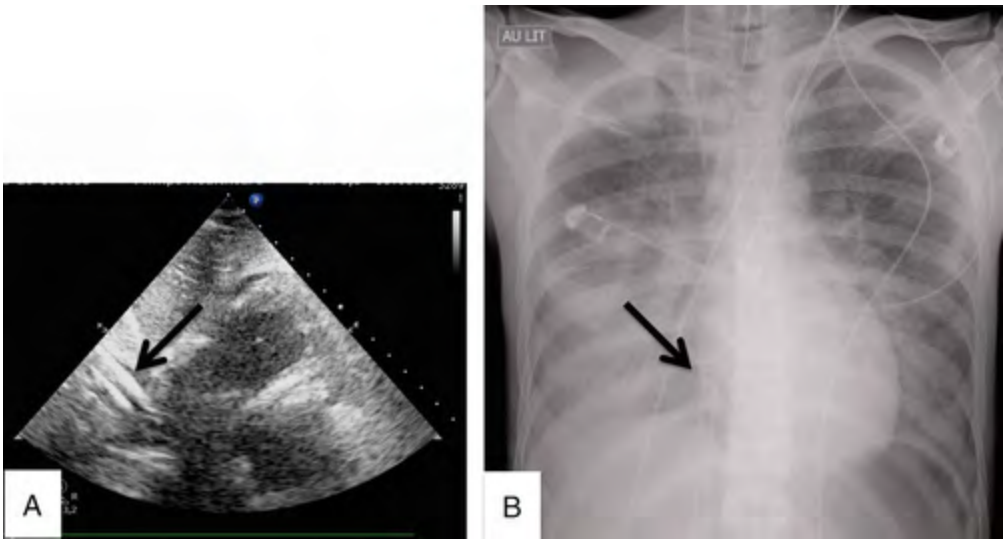


FIG. 104.6 Visualisation de la position correcte de la canule de drainage veineux dans la veine cave inférieure à l'abouchement de l'oreillette droite A) en ETT sur une coupe sous-costale B) sur un cliché de radiographie thoracique.

Là encore, l'évolution récente des pratiques vise à raccourcir ce temps de « triage », sachant que les différentes complications de l'ECMO-VAP commencent à s'accumuler après 7 à 15 jours d'assistance.

Sevrage de l'ECMO veino-artérielle

Il n'existe pas de critère consensuel de sevrage de l'ECMO-VAP. Le sevrage en catécholamines, la récupération d'une courbe de pression artérielle pulsée et l'amélioration des paramètres échocardiographiques (augmentation de la FEVG et de l'ITV sous-aortique) permettent d'évoquer la sevrabilité du patient. Une épreuve de sevrage doit alors être conduite. La seule méthode actuellement publiée consiste en la diminution du débit d'assistance à moins d'1 L/min pendant 15 minutes. L'absence de chute de la pression artérielle, une ITV sous-aortique > 12 cm, une FEVG > 20-25 % et une vitesse maximale du Doppler tissulaire à l'anneau mitral > 6 cm/s sont des critères prédictifs de la sevrabilité du patient [14]. Le sevrage se fait alors le plus souvent au bloc opératoire puisqu'il nécessite une chirurgie vasculaire de réfection de l'artère fémorale.

Les patients porteurs d'une dysfonction ventriculaire droite présentent un sevrage plus délicat. En effet, la dysfonction ventriculaire droite peut-être retardée ou masquée par un débit d'ECMO même minime, rendant le test de sevrabilité décrit précédemment moins efficace. Chez ces patients, le sevrage sera conduit par une baisse progressive des débits sur une dizaine de jours jusqu'à des débits autour de 2 L/min, et l'explantation sera guidé par 1) La récupération prédite du ventricule droit en fonction de l'étiologie sous-jacente (récupération en quelques jours lors de la dysfonction primaire du greffon, plus lente et plus incertaine en cas d'infarctus étendu au ventricule droit) ; 2) L'aspect échographique et la contractilité du VD lors du test de sevrabilité à 1 L/min ; 3) L'aspect échographique et la contractilité du VD lors d'une réelle épreuve de clampage de 20 minutes.

La fonction ventilatoire du patient doit également être évaluée avant sevrage, un grand nombre des patients assistés présentant des lésions de SDRA associées du fait de la défaillance multiviscérale initiale. L'arrêt du balayage, utilisé lors du sevrage de l'ECMO veino-veineuse, n'est pas possible sous ECMO veino-artérielle du fait de la création d'un shunt veino-artériel. Le test de sevrabilité consiste en la reprise d'une ventilation mécanique standard (Vt 6 à 8 mL/kg de poids idéal) et la diminution de l'assistance respiratoire sur l'ECMO : baisse du balayage à 2 L/min et baisse de la FiO_2 sur la membrane d'ECMO à 50 %. La compliance pulmonaire du patient (pression de plateau < 26 cm H_2O) et l'oxygénation sont évaluées. Les patients restant instables et non ventilables de façon simple avec ces réglages standards exigent le *switch* de l'assistance veino-artérielle vers une assistance veino-veineuse. La canule d'admission veineuse est laissée en place, et la réinjection est connectée à une canule veineuse mise en place dans la veine jugulaire.

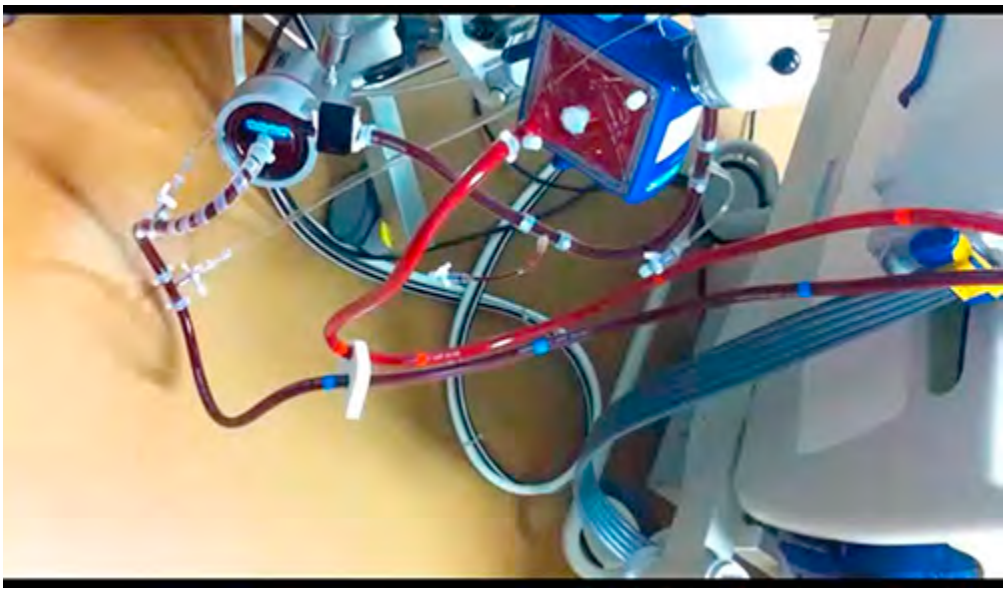
Incidents et complications sous ECMO

L'assistance par ECMO veino-artérielle reste un traitement lourd. On estime qu'environ un patient sur deux développe une complication sévère directement liée à la présence de l'ECMO [3, 12, 13]. La plupart nécessitent l'intervention isolée ou combinée d'un réanimateur, d'un chirurgien et/ou d'un perfusionniste, soulignant l'importance de prendre en charge ces patients dans des centres experts combinant ces différentes ressources. On note par ordre de fréquence : hémorragies au site d'implantation (10 à 30 %), infection du site d'implantation (15 à 20 %), œdème pulmonaire hydrostatique (10 à 20 %), ischémie de membre (environ 10 %), accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique (5 à 10 %) et complications liées au circuit de pompe (thrombose de circuit 3 %, hémolyse massive 2 %, décanulation 0,5 %).

Baisse de débit d'ECMO

Il s'agit d'un des incidents les plus fréquents, dont l'algorithme de prise en charge est le suivant :

- vérifier l'absence de plicature sur les lignes d'ECMO ;
- rechercher un « têtage » de l'ECMO. Le plus souvent évident, il est caractérisé par une fluctuation brutale du débit d'ECMO associé à un mouvement brutal saccadé de la ligne de drainage veineux (vidéo 104.1). Il traduit un défaut de drainage veineux, lié à un conflit avec la canule de drainage. Le plus souvent dû à une simple hypovolémie, il peut traduire un mauvais positionnement de la canule veineuse dans la veine cave inférieure, un épanchement péricardique, ou une tamponnade gazeuse sur un pneumothorax compressif ;



VIDÉO 104.1 Visualisation d'un « têtage » de l'ECMO, caractérisé par une fluctuation brutale du débit d'ECMO et des secousses saccadées de la ligne de drainage veineux.

http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm116.mp4/

- la prise en charge comprendra la baisse du nombre de tours sur la pompe de façon à restaurer un débit laminaire, un remplissage puis une tentative de remontée au débit cible. En cas de récidive, la recherche d'un saignement, le contrôle de la bonne position de la canule de drainage à l'abouchement de la veine cave inférieure (soit en échographie, soit avec une radiographie thoracique, fig. 104.6), la recherche d'un épanchement péricardique à l'ETT ou d'un pneumothorax compressif ;
- en l'absence de têtage, une baisse importante du débit peut traduire : soit une élévation de la postcharge (poussée hypertensive spontanée ou liée aux drogues vasoactives), soit une thrombose de la membrane ou d'une des canules. Il est important de souligner que la thrombose de la membrane peut se faire en l'absence complète de dépôt de fibrine visible extérieurement. La prise en charge consistera en un

changement du circuit d'ECMO avec vérification de la perméabilité des canules. En cas de thrombose de canule, une recanulation sera nécessaire.

L'apparition d'un monitorage des différentes pressions au long du circuit s'avère particulièrement utile pour le diagnostic lors d'une baisse de débit :

- baisse de la pression veineuse en cas de problème affectant le drainage veineux, saccadé en cas de conflit avec la canule de drainage ;
- augmentation importante de la pression transmembranaire en cas de thrombose de la membrane ;
- augmentation de la pression sur la ligne artérielle en cas d'élévation de la postcharge ou de thrombose de la ligne artérielle.

Hémolyse

L'hémolyse sous ECMO traduit une inadéquation entre le débit réglé et les possibilités du circuit. Elle est détectée par le monitorage quotidien de l'hémoglobine plasmatique, ou l'apparition d'urines « porto ». Elle est le plus souvent liée à l'utilisation de canules de trop petit diamètre par rapport au débit souhaité (voir « Implantation de l'ECMO » *supra*). En dehors de cette situation, l'apparition d'une hémolyse partage les mêmes causes et la même prise en charge que la baisse du débit d'ECMO, décrites au paragraphe précédent.

Ischémie de membre inférieur

L'ischémie critique de membre inférieur est une complication fréquente au cours de l'assistance veino-artérielle périphérique, et grave, pouvant entraîner une amputation majeure de membre (fig. 104.7). Cette complication traduit un défaut de vascularisation du membre inférieur, le plus souvent dû à la présence intraluminale de la canule artérielle, et normalement prévenu par la mise en place d'une voie de reperfusion du membre dans l'artère fémorale superficielle (voir « Implantation de l'ECMO » *supra*). Le contrôle du positionnement correct de la voie de reperfusion dans l'artère fémorale commune est essentiel pour prévenir la survenue d'une ischémie de membre inférieur sous ECMO. La prise en charge consiste en la réalisation d'une artériographie ou d'un angioscanner avec opacification de la ligne de réinjection (fig. 104.8). La ligne de réinjection est repositionnée dans l'artère fémorale superficielle en cas de malposition. En cas d'ischémie critique le site de canulation est changé, le plus souvent pour une canulation fémoro-axillaire. La canule axillaire (15 Fr maximum) est implantée par voie chirurgicale, sans ligne de reperfusion, et la canule veineuse dans la veine fémorale controlatérale par voie percutanée. Une embolectomie par sonde de Fogarty et une réparation soigneuse de l'artère devront être réalisées après la recanulation. Il est également important de réparer la veine fémorale rigoureusement pour ne pas surajouter une ischémie veineuse. En cas d'ischémie non critique, le maintien du site de canulation peut être discuté. En cas de syndrome des loges associé, des aponévrotomies de décharge sont indiquées, en respectant une incision cutanée limitée, du fait du risque hémorragique lié au geste.



FIG. 104.7 **Exemple d'une ischémie aiguë de membre inférieur sous ECMO veino-artérielle périphérique.**

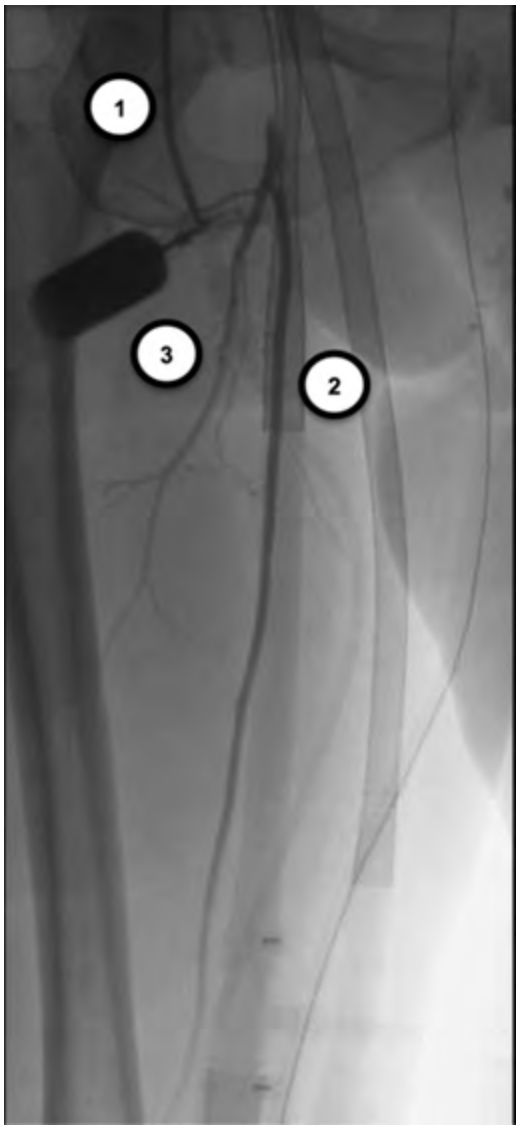


FIG. 104.8 **Exemple d'artériographie avec opacification de la voie de reperfusion (1), montrant son positionnement correct dans l'artère fémorale superficielle (2), avec opacification rétrograde de l'artère fémorale commune (3).**

Infection du site de canulation

L'infection du site de canulation de l'ECMO (fig. 104.9) est une complication fréquente, touchant plus de 10 % des patients [15]. Sa fréquence augmente avec la durée de l'assistance, avec un accroissement important du risque au-delà de 15 jours. L'utilisation de pansements imprégnés d'antiseptique et transparents pourrait permettre de réduire son incidence [16]. Les germes les plus fréquemment en cause sont les entérobactéries et les staphylocoques à coagulase négative. La prise en charge consiste en l'obtention d'un prélèvement spécifique le long de la canule infectée (et non un écouvillon, peu spécifique) et d'une hémoculture, et la mise en route d'une antibiothérapie adaptée à l'examen direct puis à l'antibiogramme. Le changement du site de canulation est recommandé, mais peut cependant être discuté en fonction de l'état local, du risque lié à un changement de canulation, et de la durée prévisible de l'ECMO.



FIG. 104.9 **Exemple d'une infection de site de canulation de l'ECMO.**

Saignements sous ECMO

Les saignements du site de canulation sont fréquents, et nécessitent une reprise chirurgicale s'ils sont abondants et persistants après compression manuelle. La reprise consistera en la réfection des bourses autour des canules, et la vérification du positionnement de la ligne de reperfusion.

En dehors des saignements locaux, l'assistance par ECMO expose à un risque accru de saignements diffus, du fait d'une consommation des facteurs de la coagulation par le circuit [9], et de l'apparition d'une activation dérégulée de la coagulation sur la membrane [17, 18]. Sa prévention passe par la surveillance rapprochée du taux de fibrinogène, des plaquettes et éventuellement des d-dimères, et le remplacement du circuit en cas de CIVD biologique. Par contre, l'apparition de fibrine sur la membrane n'est que peu prédictive de la survenue de troubles de la coagulation, et ne nécessite pas en soi le remplacement du circuit. En cas de saignements non contrôlés, l'utilisation de facteur VII activé peut être discutée [19].

OAP hydrostatique

La survenue d'un Œdème aigu du poumon (OAP) sous ECMO-VAP est également fréquente (7 à 20 % suivant les études [3, 4]). Celui-ci est dû à l'augmentation de la postcharge du ventricule gauche lié au flux rétrograde de l'ECMO dans l'aorte. Sa prévention passe par le maintien d'une éjection spontanée du cœur du patient, en utilisant le débit minimal d'ECMO nécessaire à la suppléance circulatoire. Le maintien de faibles doses de dobutamine peut également être discuté. Enfin, l'adjonction d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique pourrait avoir un intérêt dans cette indication, en favorisant la décharge du ventricule gauche [20].

En cas d'OAP avéré, malgré ces mesures, et résistant à un traitement diurétique simple, la prise en charge comprendra la décharge active du ventricule gauche, soit par pompe centrifuge transaortique (Impella®) [21, 22], soit par atrioseptostomie [23, 24], soit par la mise en place d'une double ECLS centrale.

Syndrome Arlequin

Le syndrome Arlequin est aussi une complication fréquente de l'ECMO veino-artérielle périphérique, qui se voit lors de la récupération myocardique du patient. Lors de la reprise d'une contractilité spontanée du cœur, se crée une compétition entre le flux du bloc cœur-poumons du patient, et le flux rétrograde de l'ECMO dans l'aorte. En cas de SDRA sévère associé, la partie proximale de l'aorte peut être le siège d'une hypoxémie très profonde, potentiellement délétère pour le cerveau (fig. 104.10). Le nom d'Arlequin donné à cette complication provient du contraste présenté par certains patients entre la coloration bleue de la partie supérieure du corps (vascularisée par le bloc cœur-poumons) et rosée de la partie inférieure (vascularisée par le flux d'ECMO). La détection précoce de cette complication est assurée par le monitoring de la SaO_2 et de la gazométrie artérielle au membre supérieur droit (le plus distal du flux d'ECMO). En cas de syndrome Arlequin avéré, la prise en charge va consister en l'optimisation des paramètres de ventilation du patient (augmentation de la PEP, de la FiO_2 sur le ventilateur). En cas d'échec, la prise en charge comprendra soit le *switch* pour une ECMO veino-veineuse si les critères de sevrabilité de la partie artérielle de l'ECMO sont réunis (voir « Sevrage de l'ECMO veino-artérielle » *supra*), soit en un *switch* pour une canulation veino-artério-veineuse si ce n'est pas de cas. La canulation veino-artério-veineuse consiste en l'ajout d'une canule veineuse, le plus souvent jugulaire, et le partage de la réinjection entre une partie artérielle (sur la canule artérielle en place) et une partie veineuse à l'aide d'une pièce en Y sur le circuit. Un monitorage du débit sur la ligne de réinjection artérielle et l'utilisation d'un clamp partiel progressif à vis sur cette ligne permet de régler la répartition des deux débits (fig. 104.11). La partie artérielle de la canulation est ensuite explantée une fois les critères de sevrage de l'ECMO VA réunis.

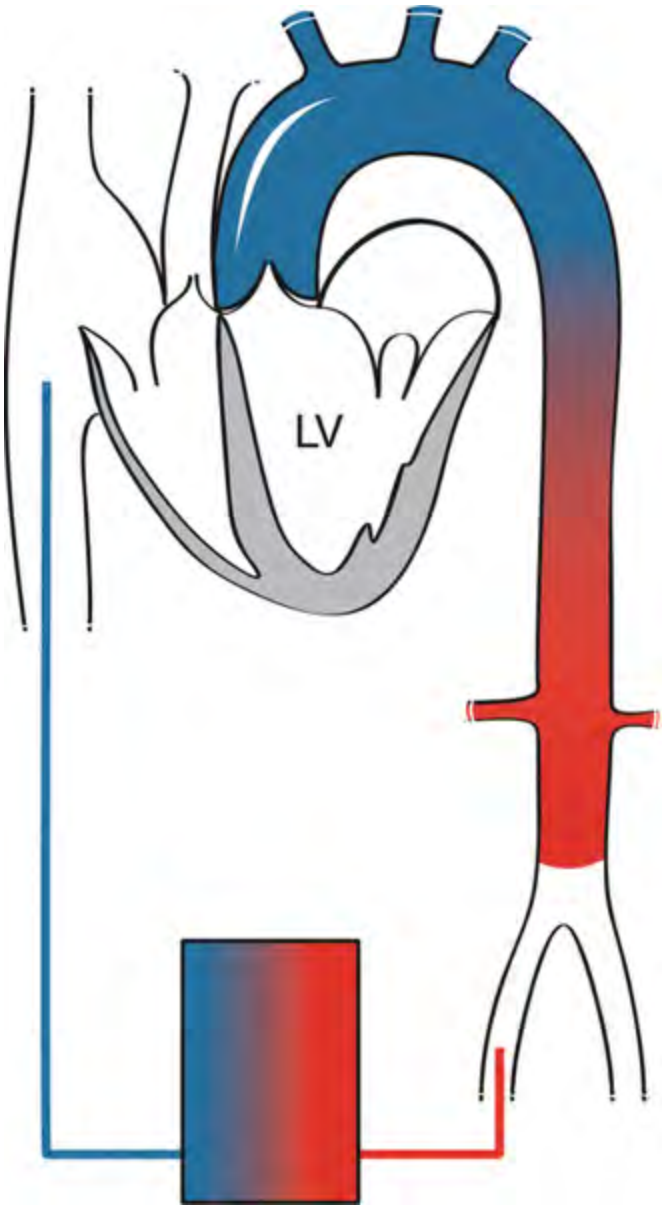


FIG. 104.10 **Représentation schématique du syndrome Arlequin sous ECMO veino-artérielle périphérique.**

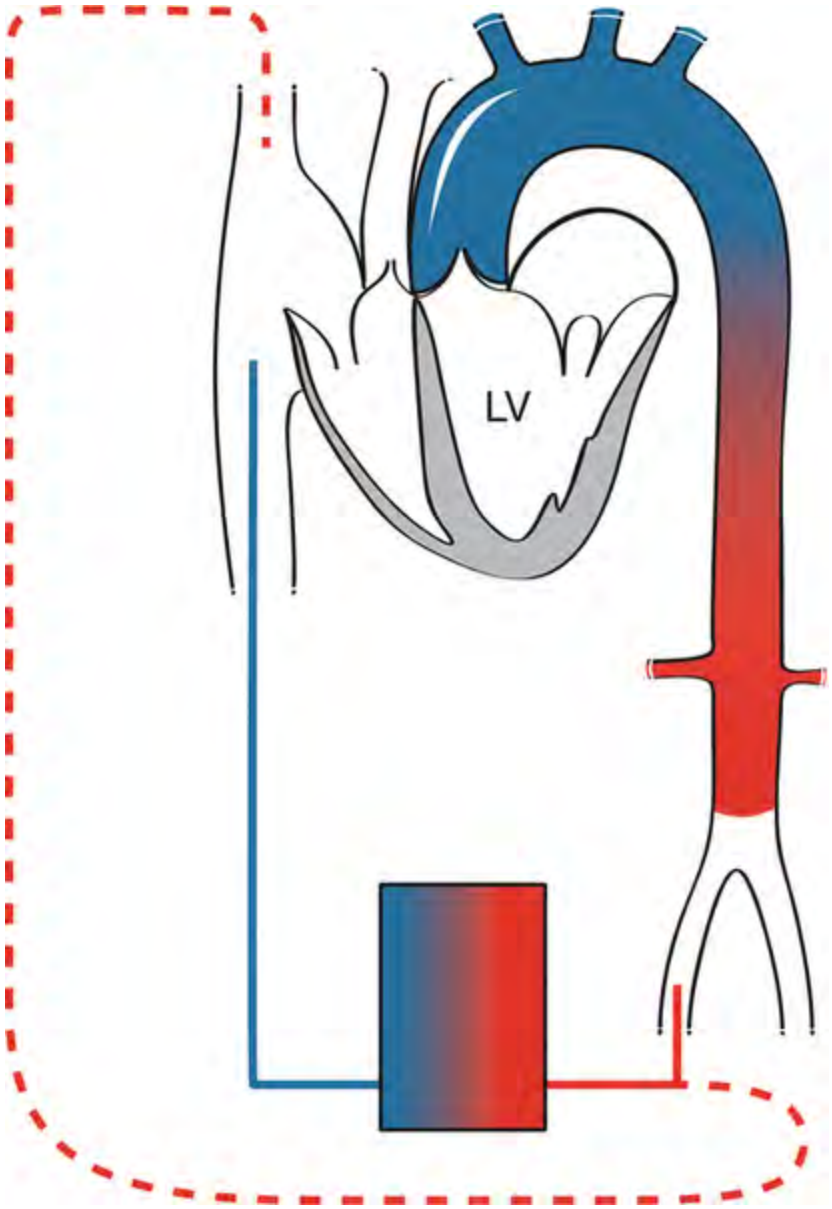


FIG. 104.11 **Représentation schématique de la canulation veino-artério-veineuse.**

Décanulation accidentelle

Complication rare mais redoutée, elle expose à la fois à la perte brutale de l'assistance circulatoire, et à un choc hémorragique. Sa prévention est essentielle, assurée par une surveillance étroite du site de canulation et des points de fixation des canules, et la mise en place des canules le long de l'axe du corps du patient avec des points de fixation à distance du site de canulation. En cas de décanulation accidentelle, la prise en charge comprend le **clampage immédiat du circuit**, la compression du site de canulation, la reprise d'amines inotropes, un remplissage vasculaire et la reventilation du patient. La prise en charge ultérieure consistera en la recanulation du patient et l'administration de produits dérivés du sang.

Dysfonction de pompe

La dysfonction brutale de pompe est rare. Elle nécessite la mise en place immédiate de la pompe centrifuge sur une pompe de secours manuelle, de façon à restaurer le débit d'assistance, puis au changement d'ECMO. Ce type de complication impose la présence 24 heures sur 24 d'un circuit d'ECMO débullé prêt à l'emploi, et de personnels aptes à prendre en charge ce type de complications.

Surveillance du patient sous ECMO

La surveillance provient de l'ensemble des complications potentielles décrites ci-dessus. Elle est assurée quotidiennement, en collaboration, par le réanimateur en charge du patient, le perfusionniste et le chirurgien.

Intégrité du circuit

- Surveillance journalière de la fixation des canules et des lignes, de l'intégrité des connecteurs, de l'absence de plicature et de la correcte disposition des dispositifs les prévenant.
- Surveillance également de la présence des dispositifs de secours (clamps et pompe de secours manuelle), et du circuit d'ECMO de secours.
- Monitorage journalier du nombre de tours de la pompe et du débit généré.

Efficacité

- Correction des signes cliniques et biologiques d'hypoperfusion tissulaire.
- Gazométrie artérielle et lactatémie.

Sevrabilité

La question de la sevrabilité du patient doit être évoquée quotidiennement, à l'aide des paramètres cliniques et échographiques permettant de prédire la sevrabilité du patient (voir « Sevrage de l'ECMO veino-artérielle » *supra*). Lors de cette manœuvre, le débit d'ECMO sera réadapté à la fonction myocardique du patient, de façon à favoriser le débit spontané du patient.

Prévention et détection des complications

- Monitorage continu de la SaO_2 et gazométrie artérielle quotidienne au membre supérieur droit du patient à la recherche d'un syndrome Arlequin.
- Aspect du site de canulation à la recherche d'une infection débutante.
- Monitorage journalier de l'hémoglobine plasmatique et des paramètres de l'hémostase, en particulier du fibrinogène.
- Position radiologique des canules plusieurs fois par semaine.

Résultats de l'ECMO

Les avancées récentes dans le domaine de l'assistance par ECMO viennent du relatif recul obtenu sur cette technique. Il apparaît que les résultats de l'assistance varient très fortement d'une pathologie à une autre, essentiellement sous la dépendance du potentiel de récupération myocardique qui lui est associé. De ce fait, l'étiologie sous-jacente du choc cardiogénique joue un rôle primordial dans l'indication et la conduite de l'assistance circulatoire.

Exemple d'une cohorte de la Pitié-Salpêtrière

Entre 2009 et 2011, 200 malades ont été implantés d'une ECMO-VAP dans le service de réanimation médicale de la Pitié-Salpêtrière, à Paris, 39 % des patients par l'UMAC de l'hôpital. Les indications, les taux d'explantation et les taux de survie en fonction des pathologies sous-jacentes sont représentés dans la figure 104.12. Dans cette série, les infarctus du myocarde, les myocardiopathies dilatées et les chocs cardiogéniques en postopératoire de chirurgie cardiaque représentaient la majorité des indications et étaient associés à un pronostic intermédiaire (survie 35-40 %). Les myocardites, les dysfonctions primaires du greffon, les dysfonctions myocardiques au cours du choc septique et les intoxications médicamenteuses étaient associées à un taux d'explantation et de survie élevé, supérieur à 70 %. Au contraire, les arrêts cardiaques réfractaires, et les dysfonctions tardives du greffon étaient associés à un pronostic très sombre. Le taux de survie global à la sortie de réanimation était de 43 %. La survie hospitalière et la survie à un an étaient respectivement de 40 % et 33 %. La durée moyenne de l'assistance par ECMO-VAP était de 6,3 ± 6,4 jours. L'ECMO-VAP a permis d'attendre la récupération myocardique de 37 % des malades. En relais de l'ECMO-VAP, 9 % des patients ont bénéficié d'une transplantation cardiaque et 22 % ont été implantés d'une assistance circulatoire de longue durée (22 ECMO centrales, 12 LVAD, 7 CardioWest® et 3 Bi-Thoratec®).

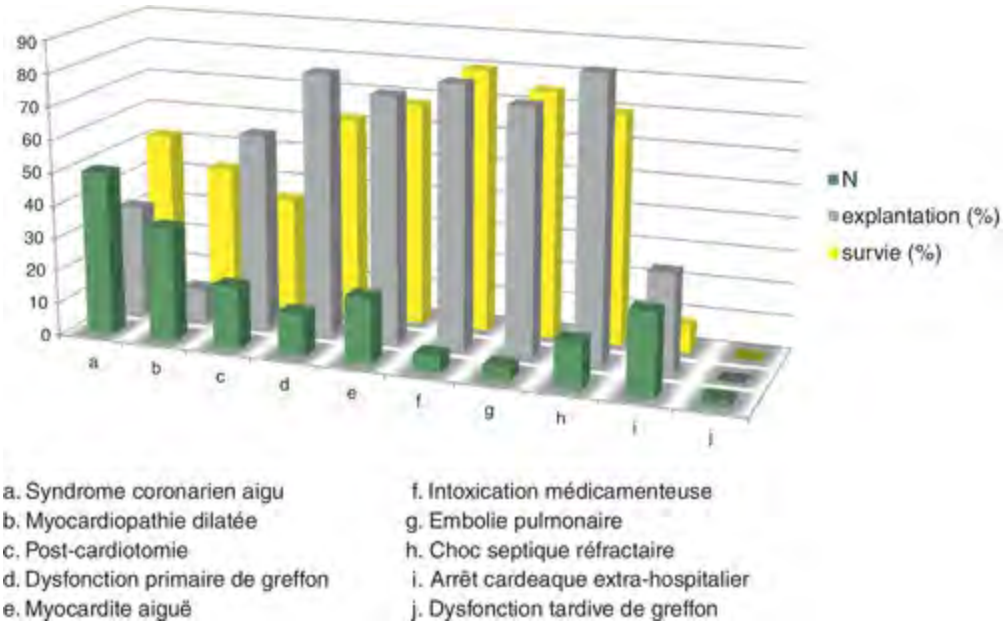


FIG. 104.12 **Nombre de cas par pathologie (N), taux d'explantation et de survie en réanimation d'une cohorte de 200 patients assistés d'une ECMO veino-artérielle périphérique entre 2009 et 2011 dans le service de réanimation médicale de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.**

Phase aiguë de l'infarctus du myocarde

Le choc cardiogénique réfractaire à la phase aiguë de l'infarctus est la principale indication d'assistance circulatoire. Cette indication n'a jamais fait l'objet d'étude randomisée puisque son évolution sans assistance circulatoire est quasi systématiquement fatale. Cependant, une récente étude rétrospective de type avant/après, réalisée à Taïwan entre 2004 et 2008 s'est intéressée au sujet [25]. Elle a évalué la faisabilité et l'impact de la réalisation de la coronarographie sous ECMO-VAP chez 58 patients admis pour un choc cardiogénique à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde. La population restant stable en termes de caractéristiques démographiques et de gravité sur les deux périodes de l'étude, la mortalité à un an a été fortement diminuée après l'introduction de l'ECMO-VAP (passant de 76 % à 37 %). Le pronostic des malades implantés d'une ECMO-VAP à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde a été récemment étudié dans un autre centre chez 77 patients [4]. La durée de l'assistance par ECMO-VAP était de 9,8 ± 7,1 jours. 19 malades (24 %) ont été sevrés de l'ECMO-VAP, 40 (52 %) sont morts sous ECMO-VAP, 5 (6,5 %) ont été transplantés, 9 (11,6 %) ont bénéficiés d'une LVAD et 4 (5,2 %) d'une assistance circulatoire de longue durée biventriculaire. La survie à 30 jours et hospitalière était respectivement de 38,9 % et 33,8 %.

Une des problématiques chez ces patients est de réussir à prédire le potentiel de récupération myocardique sous ECMO. En effet, les malades à faible potentiel de récupération doivent être précocement orientés vers une assistance circulatoire de longue durée (typiquement un LVAD) ou une transplantation cardiaque, avant la survenue de complications liées à l'ECMO. Les biomarqueurs cardiaques ont été évalués comme marqueurs prédictifs de la récupération myocardique dans une étude rétrospective sur 41 patients. Aucun marqueur ne s'est révélé utile dans cette situation [26].

Décompensation de myocardiopathie dilatée

L'intérêt de l'ECMO-VAP en cas de choc cardiogénique réfractaire chez un patient porteur d'une myocardiopathie dilatée a été peu étudié. Une étude récente a rapporté l'évolution de 74 malades implantés dans cette indication. 26 patients (35 %) étaient vivants à un an, 22 ayant été transplantés, 3 implantés d'une assistance de longue durée et un seulement a pu être sevré [27]. Le recours à l'ECMO-VAP dans cette indication nécessite donc l'existence d'un projet crédible de transplantation cardiaque ou d'assistance de longue durée.

Dysfonction primaire du greffon

La dysfonction primaire du greffon est une complication fréquente après transplantation cardiaque puisque sa fréquence rapportée est comprise entre 4 et 24 %. Elle dépend des politiques locales d'attribution des greffons « marginaux » (greffons de qualité limite) [28]. De nombreuses études rapportent l'efficacité de l'utilisation de l'ECMO-VAP dans cette indication. 60 à 80 % des malades sont sevrés de l'ECMO-VAP et la survie à long terme est comprise entre 50 et 82 %. La survie des patients ayant pu être sevrés de l'ECMO-VAP est comparable à celle des malades n'ayant pas nécessité l'implantation d'une ECMO-VAP [28, 29]. Là aussi, les résultats semblent être bien meilleurs lorsque l'implantation de l'ECMO-VAP est précoce, la survie des patients assistés tardivement étant seulement de 14 % [30].

Arrêt cardiaque réfractaire

L'utilisation de l'ECMO-VAP comme thérapeutique de sauvetage au cours d'un arrêt cardiaque réfractaire est très controversée [31–33]. De nombreuses études de cohorte ont rapporté l'utilisation de l'ECMO-VAP dans cette indication [34–40]. Les résultats varient de façon majeure selon le lieu de survenue de l'arrêt cardiaque (intrahospitalier ou hors hôpital).

En cas d'arrêt cardiaque intrahospitalier, le taux de survie s'est situé entre 34 et 58 % et le taux de survie prolongée avec bon pronostic neurologique (*cerebral performans category* [CPC] score 1-2) entre 24 à 38 %. L'âge médian de ces malades était de 65 ans, les temps de réanimation avant l'implantation de l'ECMO-VAP étaient relativement long (compris entre 40 et 60 min) et le taux de rythme initial non choquable était important (jusqu'à 50 % dans certaines études) [34–40]. La survie était inversement proportionnelle à la durée de la réanimation avant implantation de l'ECMO et passait de 30 % à 17 % au-delà de 60 minutes [39, 40].

En cas d'arrêt cardiaque extrahospitalier, les résultats de l'ECMO-VAP sont bien plus incertains. Dans une cohorte japonaise de 162 arrêts cardiaques extrahospitaliers, devant témoins, avec une durée de réanimation > 20 minutes, 53 malades ont été implantés d'une ECMO-VAP. La survie à 3 mois avec un bon pronostic neurologique était significativement améliorée dans le groupe ECMO-VAP, mais restait faible, 15 % contre 2,8 % dans le groupe traitement conventionnel. Les durées moyennes de *no-flow* et de *low-flow* étaient respectivement de 2 (0-8) minutes et 49 (41-59) minutes [37]. Dans une autre étude de cohorte de 51 malades ayant des durées moyennes de *no-flow* (3 minutes) et *low-flow* (120 minutes) plus longues, les résultats étaient décevants puisqu'il n'y avait que 2 survivants (4 %) avec bonne évolution neurologique à J28. Dans cette étude, 90 % des patients étaient morts dans les 48 premières heures de défaillance multiviscérale avec hémorragies massives [37]. Un *no-flow* > 5 minutes et une $ETCO_2$ < 10 mmHg avant l'implantation de l'ECMO-VAP étaient associés à une mortalité de 100 %.

L'implantation d'une ECMO-VAP semble donc raisonnable en cas d'arrêt cardiaque intrahospitalier réfractaire chez des malades sélectionnés, en bon état général et avec des durées de réanimation courtes [33]. L'utilisation de cette technique en cas d'arrêt cardiaque extrahospitalier réfractaire est très discutable et doit être réservée à des patients extrêmement bien sélectionnés, sans comorbidité et ayant un *no-flow* < 5 minutes, un *low-flow* < 60 minutes et un $ETCO_2$ > 10 mmHg au moment de l'implantation [40].

Défaillance cardiaque en postopératoire de chirurgie cardiaque

Le choc cardiogénique en postopératoire de chirurgie cardiaque est historiquement la première situation ayant justifié le développement de l'ECMO. Il survient après 0,5 % à 2,9 % des chirurgies cardiaques nécessitant une circulation extracorporelle (CEC) [5, 41–43]. Le recours à l'ECMO-VAP dans cette indication repose sur la capacité de récupération supposée du myocarde sidéré par la chirurgie cardiaque. Les résultats sont en pratique décevant en raison de : a) l'âge élevé des patients ; b) la fréquence et la lourdeur de leurs comorbidités ; et c) la préexistence fréquente d'une dysfonction myocardique.

Dans de grandes cohortes de malades implantés d'une ECMO-VAP en postopératoire de chirurgie cardiaque, plus de la moitié des malades ont pu être sevrés de l'ECMO-VAP, mais seulement 24 à 33 % ont pu retourner à domicile et la survie à un an était de 17 à 29 % [41]. Une étude récente chinoise incluant 87 malades (âge moyen = 65 ans), implantés d'une ECMO-VAP après une chirurgie valvulaire rapportait de meilleurs résultats [5]. 59 % des patients ont pu être sevrés de l'ECMO et 49 % ont pu regagner le domicile. Le délai entre la fin de la chirurgie et l'implantation de l'ECMO-VAP était plus court chez les survivants, soulignant encore une fois la nécessité d'implanter l'ECMO-VAP précocement, avant l'installation de la défaillance multiviscérale.

Myocardite aiguë

Le choc cardiogénique réfractaire au cours d'une myocardite aiguë est probablement l'indication de l'ECMO-VAP ayant le meilleur pronostic. En effet, la plupart des patients récupèrent rapidement de la dysfonction myocardique et sont sevrés avec succès de l'ECMO-VAP [44, 45]. Plusieurs grandes cohortes de malades ont rapporté l'efficacité de l'ECMO-VAP au cours de la myocardite fulminante. Dans une étude incluant 41 patients (âge moyen = 38 ans) présentant une myocardite fulminante compliquée d'un choc cardiogénique réfractaire, 33 malades ont bénéficié d'une ECMO-VAP avec une survie hospitalière de 70 % dans le groupe des patients assistés et une qualité de vie très satisfaisante [12]. Ce taux de survie élevé contraste avec la gravité extrême des malades avant l'implantation de l'ECMO-VAP (SAPS-II moyen = 56). La durée moyenne d'assistance était courte (10 jours), témoignant de la récupération rapide de la dysfonction myocardique chez ces patients. La FEVG était en moyenne de 57 % à 18 mois. Quatre malades ont dû être transplantés en raison d'une absence de récupération et sont sortis vivant de l'hôpital.

Intoxication médicamenteuse

L'ECMO-VAP est indiquée en cas de choc cardiocirculatoire réfractaire dans le cadre d'une intoxication médicamenteuse, et ce même en cas d'arrêt cardiaque réfractaire (grade IIB, niveau de preuve C) [33]. Le bénéfice de l'ECMO-VAP dans cette indication a été évoqué par plusieurs modèles expérimentaux et dans de nombreux cas cliniques publiés [46, 47]. Une étude observationnelle a comparé le pronostic de deux groupes de patients présentant un choc cardiocirculatoire réfractaire dans les suites d'une intoxication aux cardiotropes et implantés ou non d'une ECMO-VAP [47]. La survie était fortement augmentée dans le groupe ECMO-VAP par rapport au groupe sans ECMO-VAP (86 % contre 48 % p = 0,02). L'ECMO-VAP semble utile dans cette indication, mais là encore le moment opportun de l'implantation et l'efficacité, en fonction de chaque drogue, restent à déterminer.

Hypothermie profonde

L'ECMO-VAP est devenue la technique de référence pour le réchauffement des patients en arrêt cardiaque réfractaire dans un contexte d'hypothermie profonde (< 28 °C) depuis la publication de plusieurs cas isolés et de 15 survivants avec peu de séquelles neurologiques au sein d'une cohorte de 32 malades [32, 33, 48–50]. L'ECMO-VAP est en effet la technique de réchauffement la plus rapide et permet la prise en charge concomitante de l'insuffisance circulatoire. Puisque l'hypothermie augmente considérablement la tolérance cérébrale à l'ischémie, la réanimation des patients en arrêt cardiaque réfractaire sur une hypothermie profonde doit être agressive. Cependant, la mortalité des malades dans cette situation reste élevée, comprise entre 30 et 91 % [51–55]. La problématique dans cette situation est de savoir si l'hypothermie précède l'hypoxie ou si elle la complique. Le pronostic des patients en arrêt cardiaque hypoxique compliqué d'hypothermie est catastrophique (entre 0 et 6 % de survie) avec des séquelles neurologiques importantes chez les survivants [51–53]. Au contraire, les malades implantés d'une ECMO-VAP pour un arrêt cardiaque survenant après une hypothermie profonde ont un très bon pronostic, entre 60 et 100 % de survie avec des faibles séquelles neurologiques à long terme [51, 53].

Embolie pulmonaire grave

La place de l'ECMO-VAP dans l'arsenal thérapeutique de l'embolie pulmonaire grave reste encore à préciser, notamment par rapport à la thrombolyse. Dans l'embolie pulmonaire grave réfractaire, l'utilisation avec succès de l'ECMO-VAP comme technique de sauvetage a été décrite à plusieurs reprises [56–61], y compris chez des patients en arrêt cardiaque [59]. Une des autres questions est de savoir si les malades implantés d'une ECMO-VAP dans cette indication doivent bénéficier d'un traitement complémentaire de l'embolie pulmonaire. Après l'implantation de l'ECMO-VAP, certains préconisent la réalisation d'une embolectomie endovasculaire ou chirurgicale pour accélérer la récupération ventriculaire droite [58, 59]. D'autres, au contraire, proposent d'attendre, sous ECMO-VAP, la réalisation du processus naturel de fibrinolyse [56, 57, 60]. Les futures études dans le domaine nous permettront de préciser le pronostic à court et long terme de ces deux attitudes thérapeutiques différentes.

Choc septique

L'ECMO-VAP est une technique validée de sauvetage en cas de choc septique réfractaire chez l'enfant [62–65]. Chez l'adulte, la plupart des choc septiques réfractaires sont des chocs vasoplégiques avec hyperdébit cardiaque et le recours à l'ECMO-VAP s'est montré inefficace dans une étude Taïwanaise incluant

52 patients [66]. Cependant, certains patients développent un profil hémodynamique particulier au cours du choc septique, marqué par une profonde dysfonction ventriculaire gauche associée au sepsis. Plusieurs succès isolés de l'ECMO-VAP ont été rapportés chez ces patients [67–70]. Dans une étude rétrospective, nous avons récemment rapporté le devenir de 14 patients implantés d'une ECMO-VAP comme thérapeutique de sauvetage pour des dysfonctions myocardiques réfractaires avec défaillance multiviscérale sévère compliquant un choc septique d'origine bactérienne [13]. Les patients (âge médian = 45 ans) ont été implantés 24 heures en moyenne après le début du choc septique. Tous les patients présentaient une dysfonction myocardique lors de l'implantation avec une FEVG médiane de 16 % et un index cardiaque médian de 1,3 L/min/m^2, malgré de fortes doses de catécholamines (équivalent médian d'adrénaline de 2,5 µg/kg/min). Cette défaillance myocardique s'intégrait dans un tableau de défaillance multiviscérale sévère s'aggravant sous traitement médical maximal, avec un SOFA score médian à 18 et score SAPS-III médian à 84. Douze patients (86 %) ont pu être sevrés de l'ECMO-VAP après, en moyenne, 5,5 jours d'assistance et 10 malades (70 %) sont retournés au domicile et étaient vivants après un suivi médian de 13 mois. La FEVG de tous les survivants était redevenue normale et ils présentaient tous un haut niveau de qualité de vie. Sous réserve d'une confirmation de ces résultats sur de plus larges cohortes, l'ECMO-VAP apparaît donc comme une thérapeutique de sauvetage efficace chez ce type de patients.

Conclusion

L'ECMO-VAP est devenu le traitement de sauvetage de première ligne des patients présentant un choc cardiogénique réfractaire. Implantée au lit du malade, elle permet la correction rapide des dysfonctions cardiocirculatoire et/ou respiratoire. De plus, le développement d'UMAC permet l'accessibilité de cette technique à un nombre grandissant de malades. Cependant, l'ECMO veino-artérielle reste une technique lourde, dont les complications restent fréquentes et graves, imposant une prise en charge dans des centres multidisciplinaires regroupant réanimateurs, chirurgiens et perfusionnistes. L'efficacité de l'ECMO-VAP comme thérapeutique de sauvetage a été rapportée dans de nombreuses situations cliniques avec une bonne qualité de vie chez les survivants. Le pronostic des patients traités par ECMO-VAP varie cependant très fortement selon l'indication. De nouvelles études sont actuellement en cours pour mieux sélectionner les patients et pour mieux définir le moment opportun de l'implantation de l'ECMO-VAP dans chacune des indications.

Référence

[1] Schmidt M., Tachon G., Devilliers C., et al. Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive Care Med.* 2013;39:838–846.

[2] Guidelines for indications for the use of extracorporeal life support in refractory cardiac arrest. French Ministry of Health. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28:182–190.

[3] Combes A., Leprince P., Luyt C.E., et al. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2008;36:1404–1411.

[4] Demondion P., Fournel L., Golmard J.L., et al. Predictors of 30-day mortality and outcome in cases of myocardial infarction with cardiogenic shock treated by extracorporeal life support. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45:47–54.

[5] Wang J.G., Han J., Jia Y.X., et al. Outcome of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation for patients undergoing valvular surgery. *PLoS One.* 2013;8:e63924.

[6] Beurtheret S., Mordant P., Paoletti X., et al. Emergency circulatory support in refractory cardiogenic shock patients in remote institutions: a pilot study (the cardiac-RESCUE program). *Eur Heart J.* 2013;34:112–120.

[7] Peek G.J., Clemens F., Elbourne D., et al. CESAR: conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure. *BMC Health Serv Res.* 2006;6:163.

[8] Reade M.C., Finfer S. Sedation and delirium in intensive care. *N Engl J Med.* 2014;370:1567.

[9] Heilmann C., Geisen U., Beyersdorf F., et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS). *Intensive Care Med.* 2011;38:62–68.

[10] Geisen U., Heilmann C., Beyersdorf F., et al. Non-surgical bleeding in patients with ventricular assist devices could be explained by acquired von Willebrand disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:679–684.

[11] Paden M.L., Conrad S.A., Rycus P.T., et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO J.* 2013;59:202–210.
[12] Mirabel M., Luyt C.E., Leprince P., et al. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support. *Crit Care Med.* 2011;39:1029–1035.
[13] Brechot N., Luyt C.E., Schmidt M., et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med.* 2013;41:1616–1626.
[14] Aissaoui N., Luyt C.E., Leprince P., et al. Predictors of successful extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) weaning after assistance for refractory cardiogenic shock. *Intensive Care Med.* 2011;37:1738–1745.
[15] Schmidt M., Brechot N., Hariri S., et al. Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1633–1641.
[16] Timsit J.F., Mimoz O., Mourvillier B., et al. Randomized controlled trial of chlorhexidine dressing and highly adhesive dressing for preventing catheter-related infections in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:1272–1278.
[17] Lubnow M., Philipp A., Dornia C., et al. D-dimers as an early marker for oxygenator exchange in extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care.* 2014;29(473):e471–e475.
[18] Lubnow M., Philipp A., Foltan M., et al. Technical complications during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation and their relevance predicting a system-exchange--retrospective analysis of 265 cases. *PLoS One.* 2014;9:e112316.
[19] Repesse X., Au S.M., Brechot N., et al. Recombinant factor VIIa for uncontrollable bleeding in patients with extracorporeal membrane oxygenation: report on 15 cases and literature review. *Crit Care.* 2013;17:R55.
[20] Petroni T., Harrois A., Amour J., et al. Intra-aortic balloon pump effects on macrocirculation and microcirculation in cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation*. *Crit Care Med.* 2014;42:2075–2082.
[21] Beurtheret S., Mordant P., Pavie A., et al. Impella and extracorporeal membrane oxygenation: a demanding combination. *ASAIO J.* 2012;58:291–293.
[22] Cheng A., Swartz M.F., Massey H.T. Impella to unload the left ventricle during peripheral extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J.* 2013;59:533–536.
[23] Bignon M., Roule V., Dahdouh Z., et al. Percutaneous balloon atrioseptostomy for left heart discharge in extracorporeal life support patients with persistent pulmonary edema. *J Interv Cardiol.* 2012;25:62–67.
[24] Seib P.M., Faulkner S.C., Erickson C.C., et al. Blade and balloon atrial septostomy for left heart decompression in patients with severe ventricular dysfunction on extracorporeal membrane oxygenation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999;46:179–186.
[25] Tsao N.W., Shih C.M., Yeh J.S., et al. Extracorporeal membrane oxygenation-assisted primary percutaneous coronary intervention may improve survival of patients with acute myocardial infarction complicated by profound cardiogenic shock. *J Crit Care.* 2012;27(530):e531 511.
[26] Luyt C.E., Landivier A., Leprince P., et al. Usefulness of cardiac biomarkers to predict cardiac recovery in patients on extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiogenic shock. *J Crit Care.* 2012;27(524):e527 514.
[27] Dangers L.B.N., Lebreton G., et al. Pronostic à long terme des patients porteurs d'une cardiopathie dilatée et implantés d'une ecmo pour un choc et implantés d'une ecmo pour choc cardiogénique réfractaire. *Congrès SRLF.* 2015 2015.
[28] D'Alessandro C., Golmard J.L., Barreda E., et al. Predictive risk factors for primary graft failure requiring temporary extra-corporeal membrane oxygenation support after cardiac transplantation in adults. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40:962–969.
[29] Listijono D.R., Watson A., Pye R., et al. Usefulness of extracorporeal membrane oxygenation for early cardiac allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:783–789.
[30] Kittleson M.M., Patel J.K., Moriguchi J.D., et al. Heart transplant recipients supported with extracorporeal membrane oxygenation: outcomes from a single-center experience. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:1250–1256.
[31] Daubin C., Lehoux P., Ivascau C., et al. Extracorporeal life support in severe drug intoxication: a retrospective cohort study of seventeen cases. *Crit Care.* 2009;13:R138.

[32] Walpoth B.H., Walpoth-Aslan B.N., Mattle H.P., et al. Outcome of survivors of accidental deep hypothermia and circulatory arrest treated with extracorporeal blood warming. *N Engl J Med.* 1997;337:1500–1505.
[33] Cave D.M., Gazmuri R.J., Otto C.W., et al. Part 7: CPR techniques and devices: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2010;122:S720–S728.
[34] Avalli L., Maggioni E., Formica F., et al. Favourable survival of in-hospital compared to out-of-hospital refractory cardiac arrest patients treated with extracorporeal membrane oxygenation: an Italian tertiary care centre experience. *Resuscitation.* 2012;83:579–583.
[35] Chen Y.S., Yu H.Y., Huang S.C., et al. Extracorporeal membrane oxygenation support can extend the duration of cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med.* 2008;36:2529–2535.
[36] Kagawa E., Inoue I., Kawagoe T., et al. Assessment of outcomes and differences between in- and out-of-hospital cardiac arrest patients treated with cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal life support. *Resuscitation.* 2010;81:968–973.
[37] Maekawa K., Tanno K., Hase M., et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin: a propensity-matched study and predictor analysis. *Crit Care Med.* 2013;41:1186–1196.
[38] Le Guen M., Nicolas-Robin A., Carreira S., et al. Extracorporeal life support following out-of-hospital refractory cardiac arrest. *Crit Care.* 2011;15:R29.
[39] Kagawa E., Dote K., Kato M., et al. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiac arrest?: rapid-response extracorporeal membrane oxygenation and intra-arrest percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2012;126:1605–1613.
[40] Shin T.G., Choi J.H., Jo I.J., et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in patients with inhospital cardiac arrest: A comparison with conventional cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med.* 2011;39:1–7.
[41] Bakhtiary F., Keller H., Dogan S., et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock: clinical experiences in 45 adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:382–388.
[42] Hsu P.S., Chen J.L., Hong G.J., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after cardiac surgery: predictors of early mortality and outcome from 51 adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:328–333.
[43] Distelmaier K., Niessner A., Haider D., et al. Long-term mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease following extracorporeal membrane oxygenation for cardiac assist after cardiovascular surgery. *Intensive Care Med.* 2013;39:1444–1451.
[44] Pages O.N., Aubert S., Combes A., et al. Paracorporeal pulsatile biventricular assist device versus extracorporal membrane oxygenation-extracorporal life support in adult fulminant myocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:194–197.
[45] Asaumi Y., Yasuda S., Morii I., et al. Favourable clinical outcome in patients with cardiogenic shock due to fulminant myocarditis supported by percutaneous extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J.* 2005;26:2185–2192.
[46] Baud F.J., Megarbane B., Deye N., et al. Clinical review: aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. *Crit Care.* 2007;11:207.
[47] Masson R., Colas V., Parienti J.J., et al. A comparison of survival with and without extracorporeal life support treatment for severe poisoning due to drug intoxication. *Resuscitation.* 2012;83:1413–1417.
[48] Epstein E., Anna K. Accidental hypothermia. *BMJ.* 2006;332:706–709.
[49] Corneli H.M. Accidental hypothermia. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28:475–480 quiz 481–472.
[50] Brown D.J., Brugger H., Boyd J., et al. Accidental hypothermia. *N Engl J Med.* 2012;367:1930–1938.
[51] Farstad M., Andersen K.S., Koller M.E., et al. Rewarming from accidental hypothermia by extracorporeal circulation. A retrospective study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20:58–64.
[52] Mair P., Kornberger E., Furtwaengler W., et al. Prognostic markers in patients with severe accidental hypothermia and cardiocirculatory arrest. *Resuscitation.* 1994;27:47–54.
[53] Schaller M.D., Fischer A.P., Perret C.H. Hyperkalemia. A prognostic factor during acute severe hypothermia. *JAMA.* 1990;264:1842–1845.
[54] Silfvast T., Pettila V. Outcome from severe accidental hypothermia in Southern Finland--a 10-year review. *Resuscitation.* 2003;59:285–290.
[55] Champigneulle B., Bellenfant-Zegdi F., Follin A., et al. Extracorporeal life support (ECLS) for refractory cardiac arrest after drowning: An 11-year experience. *Resuscitation.* 2014;88:126–131.

[56] Davies M.J., Arsiwala S.S., Moore H.M., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:1801–1803.
[57] Omar H.R., Miller J., Mangar D., et al. Experience with extracorporeal membrane oxygenation in massive and submassive pulmonary embolism in a tertiary care center. *Am J Emerg Med.* 2013;31:1616–1617.
[58] Deehring R., Kiss A.B., Garrett A., et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to surgical embolectomy in acute fulminant pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2006;24:879–880.
[59] Hsieh P.C., Wang S.S., Ko W.J., et al. Successful resuscitation of acute massive pulmonary embolism with extracorporeal membrane oxygenation and open embolectomy. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:266–267.
[60] Maggio P., Hemmila M., Haft J., et al. Extracorporeal life support for massive pulmonary embolism. *J Trauma.* 2007;62:570–576.
[61] Malekan R., Saunders P.C., Yu C.J., et al. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: comprehensive therapy for high-risk massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:104–108.
[62] Bartlett R.H. Extracorporeal support for septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8:498–499.
[63] MacLaren G., Butt W., Best D. Pediatric septic shock guidelines and extracorporeal membrane oxygenation management. *Crit Care Med.* 2009;37:2143–2144 author reply 2144–2145.
[64] MacLaren G., Butt W., Best D., et al. Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:133–136.
[65] Maclaren G., Butt W., Best D., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children: one institution's experience. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8:447–451.
[66] Huang C.T., Tsai Y.J., Tsai P.R., et al. Extracorporeal membrane oxygenation resuscitation in adult patients with refractory septic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012.
[67] Firstenberg M.S., Abel E., Blais D., et al. The use of extracorporeal membrane oxygenation in severe necrotizing soft tissue infections complicated by septic shock. *Am Surg.* 2010;76:1287–1289.
[68] Vohra H.A., Adamson L., Weeden D.F., et al. Use of extracorporeal membrane oxygenation in the management of septic shock with severe cardiac dysfunction after Ravitch procedure. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:e4–e5.
[69] Rich P.B., Younger J.G., Soldes O.S., et al. Use of extracorporeal life support for adult patients with respiratory failure and sepsis. *ASAIO J.* 1998;44:263–266.
[70] MacLaren G., Pellegrino V., Butt W., et al. Successful use of ECMO in adults with life-threatening infections. *Anaesth Intensive Care.* 2004;32:707–710.

CHAPITRE 105

Assistances circulatoires percutanées

S. Manzo-Silberman; C. Spaulding

Les assistances circulatoires percutanées en cardiologie ont connu un véritable bouleversement technique ces dernières années. Dans ce chapitre, nous verrons les différentes assistances disponibles à l'heure actuelle et leurs indications en cardiologie.

Assistances percutanées

La figure 105.1 et le tableau 105.1 (en fin de chapitre) résument les différentes assistances qui peuvent être posées par voie percutanée.

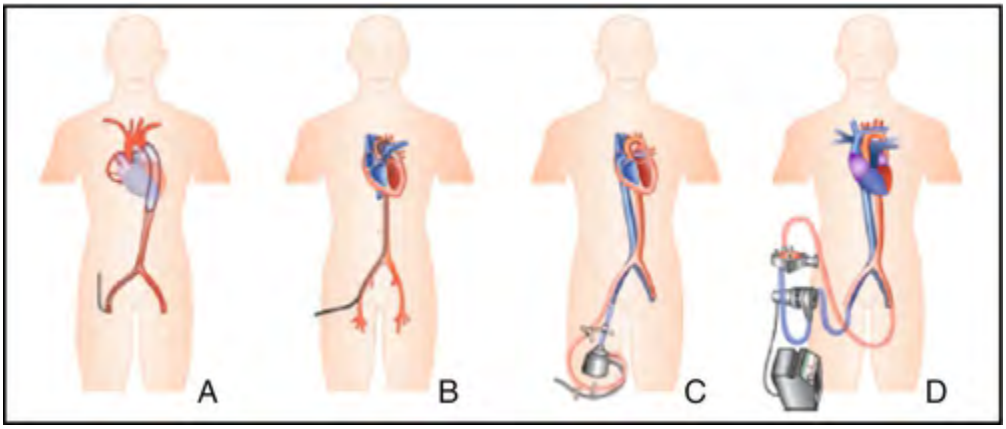


FIG. 105.1 Assistances circulatoires percutanées utilisées dans le choc cardiogénique (CC) (d'après [23]).
A. CPIAB ; B. IMPELLA 2,5™ ; C. Tandem Heart ; D. ECMO.

Tableau 105.1

Comparaison des assistances circulatoires percutanées (adapté de [22, 24]).

	CPIAB	Impella 2,5™	Tandem Heart	ECMO
Mécanisme de la pompe	Pneumatique	Rotation axiale	Centrifuge	Centrifuge
Taille du désilet d'insertion	7-9 French	13 French	21 French canule veineuse ; 15-17 French canule artérielle	18-21 French canule veineuse ; 15-22 French canule artérielle
Insertion	Aorte descendante par l'artère fémorale	Cathéter 12 French placé par voie rétrograde au travers de la valve aortique	Canule d'aspiration placée dans l'oreillette gauche par ponction trans-septale, réinjection dans l'aorte descendante à la bifurcation iliaque	Canule d'aspiration dans l'oreillette droite par la veine fémorale, réinjection après oxygénation dans l'aorte descendante
Support hémodynamique (L/min)	0,5-1	2,5	4	4,5
Durée d'implantation	+	+	+++	++
Risque d'ischémie de membre	+	+	+++	+++
Anticoagulation	+	+	+++	+++
Hémolyse	+	++	++	++
Complexité d'ablation	+	++	++++	+++
Effet sur la post-charge	Diminution	Diminution	Augmentation	Augmentation
Effet sur le volume d'éjection VG	Légère augmentation	Diminution	Diminution	Diminution
Effet sur la perfusion coronaire	Légère augmentation	Augmentation	Inconnue	Inconnue
Effet sur la précharge VG	Légère diminution	Diminution	Diminution	Diminution
Effet sur la pression capillaire	Légère diminution	Diminution	Diminution	Diminution

Contre-pulsion intra-aortique par ballonnet

La contre-pulsion intra-aortique par ballonnet (CPIAB) se compose d'un ballon ovalaire de polyuréthane de 30 à 50 cc monté sur un cathéter relié à une console de monitorage. L'insertion du ballon s'effectue par l'artère fémorale, en percutané. Le ballon est positionné sous l'artère sous-clavière gauche au niveau de son extrémité distale et au-dessus des artères rénales en proximal. Il est synchronisé au rythme cardiaque et consiste en une inflation brutale en diastole avec déflation rapide avant le début de la systole. L'augmentation de pression diastolique ainsi provoquée améliore les perfusions cérébrale et myocardique, et la déflation rapide permet de diminuer la post-charge et ainsi d'augmenter le débit cardiaque, jusqu'à 1 L/min, et de diminuer la tension pariétale du ventricule gauche (VG) et la demande en oxygène. Il en résulte une baisse de la pression télédiastolique du VG et une réduction des pressions pulmonaires.

ECLS

L'ECLS (*Extracorporeal Life Support*) est un oxygénateur extracorporel à membrane pouvant assurer une assistance de plusieurs jours en permettant une suppléance circulatoire extracorporelle. Il s'agit d'une pompe centrifuge à débit continu nécessitant une canulation veino-artérielle. La canulation se fait en abord le plus souvent fémoral et/ou jugulaire, voire axillaire. Le débit est limité par les dimensions des canules utilisées. Le sang est drainé du système veineux vers l'extérieur pour être oxygéné au niveau d'une membrane puis retourné vers le système artériel. L'ECLS peut délivrer un débit allant jusqu'à 5 L/min, mais avec une majoration des pré- et post-charges du VG, la demande en oxygène étant ainsi augmentée [1]. Les complications (10 à 15 %) sont principalement une réaction inflammatoire systémique et l'ischémie de membre, l'insuffisance rénale et le saignement, thrombose ou infection du site d'insertion.

Tandem Heart

Il s'agit d'une pompe centrifuge externe [2]. Elle se compose d'une canule positionnée dans l'oreillette gauche en trans-septal *via* l'oreillette droite après introduction par la veine fémorale, et d'une seconde canule placée par l'artère fémorale dans l'aorte distale renvoyant le sang préalablement aspiré dans l'oreillette gauche. Cette pompe centrifuge à flux continu permet de délivrer un débit allant jusqu'à 4 L/min. On observe une augmentation du débit cardiaque, de la pression artérielle moyenne, une diminution des pressions capillaire, veineuse centrale et artérielle pulmonaire. La diminution des pressions de remplissage ventriculaire, gauche et droite, se traduit par une réduction du travail cardiaque et de la demande en oxygène [2, 3]. Cependant, l'augmentation de la pression artérielle moyenne sans décharge directe du VG majore la post-charge et réduit ainsi l'effet de protection myocardique. Comparé à la CPIAB, le Tandem Heart a montré une amélioration des paramètres hémodynamiques [4]. Néanmoins, en termes de mortalité, aucune différence n'a pu être mise en évidence, avec cependant des complications vasculaires et hémorragiques plus fréquentes et une insertion du dispositif plus complexe.

Impella

L'Impella 2,5™ (Abiomed Inc) est constitué d'une canule de 12 French en nitinol avec à son extrémité une queue de cochon pour améliorer sa stabilisation dans le VG, et d'une pompe miniature comportant une turbine à moteur intégré de diamètre 4 mm ; l'ensemble de la portion insérée, hors cathéter, est de 130 ± 3 mm. La canule est positionnée à travers la valve aortique : le sang est aspiré en continu par la pompe miniature dans le VG et éjecté directement dans l'aorte ascendante. L'Impella 2,5™ est inséré par voie fémorale en percutané par un désilet de 12 French. Le débit d'aspiration-éjection est réglable selon l'état hémodynamique et peut atteindre 2,5 L/min. Avec un temps d'insertion rapide, il permet d'assurer un support hémodynamique pouvant aller jusqu'à 5 jours. Un nouveau modèle, le CP, disponible depuis 2012 et également inséré par voie fémorale par une canule légèrement supérieure de 14 F, assure un débit plus élevé entre 3,5 et 4 L/min. Il existe également un système permettant d'assurer un débit de 5 L/min (Impella 5™, *via* une canule de 21 F), nécessitant pour son insertion un désilet de 22 F mis en place chirurgicalement après dénudation de l'artère fémorale ou par abord sous-clavier. L'Impella™ permet une diminution efficace des pré- et post-charges du VG. Il réduit également le travail myocardique et la consommation d'oxygène du VG en augmentant le débit cardiaque et les perfusions coronaires et systémiques.

Les complications comprennent l'hémolyse et les saignements au point de ponction [5]. Le système de pompe micro-axiale trans-aortique Impella 2,5™ a montré dans un essai randomisé de faible effectif (26 patients inclus) un bénéfice sur des critères hémodynamiques précoces, en comparaison avec la CPIAB, sans toutefois modifier la mortalité à 30 jours [6].

L'analyse des 154 patients présentant un choc cardiogénique et assistés par Impella 2,5™ du registre américain USpella [7] a montré une amélioration de la survie hospitalière en cas d'implantation précoce (avant revascularisation), comparée à une implantation plus tardive : 65,1 % *vs* 40,7 % (p = 0,003).

Indications

Choc cardiogénique compliquant un infarctus du myocarde

Le choc cardiogénique apparaît dans 4 à 5 % des infarctus du myocarde (IDM). Dans deux tiers des cas, le choc apparaît après l'admission du patient. La mortalité reste élevée, aux environs de 50 %. La revascularisation coronaire précoce, le plus souvent par angioplastie, est la seule thérapeutique ayant prouvé son efficacité sur la mortalité dans ce contexte [8].

Alors que la CPIAB faisait partie du traitement du choc cardiogénique compliquant un IDM depuis plus de 40 ans, comptant plus d'un million de patients traités [9], une méta-analyse [10] ne retrouvait pas de bénéfice sur la mortalité, en particulier lorsque l'IDM était revascularisé précocement par angioplastie primaire. Cette absence de bénéfice a été confirmée par l'étude randomisée de grande ampleur IABP SHOCK [11]. Cette étude allemande multicentrique a inclus 600 patients entre juin 2009 et mars 2012. Le critère primaire est la mortalité toute cause à 30 jours, les critères secondaires sont nombreux incluant des paramètres hémodynamiques, le score de gravité SAPS-2, des paramètres biologiques lactates sériques, créatinine et clairance de la créatinine, et des marqueurs d'inflammations. Les deux groupes ont été revascularisés précocement, principalement par angioplastie primaire. Dans plus de 40 % des cas, ces patients avaient présenté un arrêt cardiaque ressuscité. À 30 jours, la mortalité entre les deux groupes ne diffère pas : 39,7 % dans le bras avec CPIAB et 41,3 % dans le groupe contrôle (p = 0,92 ; RR = 0,96 ; 95 % IC [0,79-1,17]). Le point rassurant est en revanche l'absence d'effet délétère de la contre-pulsion. L'absence de bénéfice sur la mortalité a été confirmée à 12 mois : 52 % *vs* 51 % (p = 0,91, RR = 1,01 ; 95 % IC [0,86-1,18]) [12].

Les recommandations de l'ESC de 2014 [13] ont ainsi rétrogradé l'utilisation en routine de la CPIAB dans le choc cardiogénique compliquant l'IDM à une contre-indication IIIA. Alors que l'ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*) était l'assistance temporaire recommandée en 2010 chez les patients qui continuent de se dégrader et dont on espère une récupération myocardique après revascularisation [14], les recommandations de 2014 [13] ne spécifient plus le type d'assistance percutanée à implanter. L'Impella peut être une solution temporaire (moins de 7 jours). Dans les autres cas, l'ECMO insérée par voie chirurgicale est le plus souvent choisie, notamment dans l'attente d'une décision d'assistance cardiaque permanente ou de transplantation.

Complications mécaniques de l'infarctus du myocarde

Les complications mécaniques (insuffisance mitrale par dysfonction ou rupture de pilier et rupture septale) de l'infarctus du myocarde sont rares mais graves ; elles s'accompagnent le plus souvent de choc cardiogénique et relèvent le plus souvent d'une intervention chirurgicale en urgence. Aucune étude randomisée n'a démontré l'efficacité des systèmes d'assistance circulatoire dans ce contexte ; la CPIAB est utilisée dans l'hypothèse d'une réduction de la post-charge permettant d'améliorer l'hémodynamique avant une intervention chirurgicale [15]. Elle est le plus souvent posée au cours d'une coronarographie en urgence qui permet de faire le bilan des lésions coronaires associées. La coronarographie précède la réparation chirurgicale, seule garante d'un résultat efficace.

Support prophylactique au cours des angioplasties coronaires

L'utilisation d'une assistance, initialement la CPIAB, comme support hémodynamique au cours d'angioplasties coronaires à risque ou lors d'occlusions coronaires survenant en per-procédure a été pendant longtemps une des rares techniques disponibles qui semblait améliorer la sécurité de l'angioplastie coronaire dans certaines circonstances particulières : angioplastie d'une artère coronaire fonctionnellement unique chez des patients à mauvaise fonction ventriculaire gauche, ou procédures réalisées chez des patients en angor très instable [16, 17]. Plus récemment, l'étude PROTECT II [18] a comparé le support hémodynamique par CPIAB à l'Impella 2,5™ chez 452 patients à haut risque présentant des lésions coronaires tritronculaires complexes et/ou une lésion non protégée du tronc commun, associées à une dysfonction ventriculaire gauche sévère, traités par angioplastie. À 30 jours, le critère principal combiné d'événements majeurs ne diffère pas significativement entre les deux groupes ; toutefois, il existe une nette tendance de réduction d'événement à 90 jours, en particulier dans l'analyse per-protocole, en faveur de l'Impella™ (40,0 % *vs* 51,0 %, p = 0,023). L'Impella 2,5™ est donc utilisé, notamment aux États-Unis, comme support au cours d'angioplasties à risque. Il est inséré avant l'angioplastie et retiré soit en fin de procédure, soit quelques heures après.

Angor instable réfractaire au traitement médical et non revascularisable par angioplastie coronaire

La découverte au cours d'une coronarographie effectuée pour un angor instable rebelle au traitement médical de lésions coronaires sévères, non revascularisables par angioplastie, peut conduire à la pose en fin de procédure d'une assistance percutanée, le plus souvent une CPIAB dans l'espoir d'une amélioration de la perfusion coronaire et pour transférer dans les meilleures conditions possibles le patient pour un pontage aortocoronarien. Cette stratégie n'a jamais été validée par une étude randomisée.

Sevrage de circulation extracorporelle

Le sevrage d'une circulation extracorporelle (CEC) au décours d'un pontage aorto-coronaire ou d'un remplacement valvulaire chirurgical s'avère parfois difficile dans certaines circonstances : dysfonction ventriculaire gauche majeure préexistante, clampage aortique prolongé, ou revascularisation incomplète. L'arrêt de la CEC est alors rapidement suivi d'un choc cardiogénique difficile à contrôler. La CPIAB est souvent utilisée dans ces situations pour diminuer les résistances à l'éjection du ventricule gauche et faciliter l'arrêt de la CEC.

Arrêt cardiaque

Un choc apparaît chez 30 à 40 % des survivants d'un arrêt cardiaque extrahospitalier, le plus souvent 6 à 8 heures après l'arrêt. Son étiologie est multifactorielle (vasodilatation et sidération myocardique) [19]. Une assistance cardiaque peut être indiquée à titre temporaire. L'Impella 2,5™ semble plus efficace que la CPIAB [5].

Des études non randomisées suggèrent un bénéfice de l'ECLS dans l'arrêt cardiaque réfractaire si cette dernière est insérée rapidement (moins de 30 minutes après l'arrêt) chez des patients ayant bénéficié d'un massage cardiaque quasi immédiat [20]. Récemment, une étude française a démontré la faisabilité de l'insertion de l'ECLS en préhospitalier [21].

Conclusion

L'assistance circulatoire idéale devrait assurer un débit cardiaque suffisant pour prévenir les atteintes d'organes périphériques, protéger le myocarde par une décharge adaptée sans augmentation de post-charge et assurer une prévention de l'ischémie myocardique avec des taux de complications acceptables [22]. Celle-ci devra en outre être d'implantation simple et rapide. Si des progrès majeurs ont été réalisés sur le plan technique avec l'arrivée de nouvelles assistances faciles à mettre en place et assurant des débits satisfaisants, aucune étude randomisée n'a démontré leur efficacité en termes de survie. Des essais cliniques supplémentaires de plus grande ampleur, avec des critères de jugement peut-être adaptés, sont nécessaires pour préciser la place éventuelle de ces dispositifs dans ce contexte.

Références

[1] Naidu S.S. Novel percutaneous cardiac assist devices: the science of and indications for hemodynamic support. *Circulation.* 2011;123(5):533–543.

[2] Thiele H., Sick P., Boudriot E., et al. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2005;26(13):1276–1283.

[3] Burkhoff D., Cohen H., Brunckhorst C., et al. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J.* 2006;152(3):469e1–469e8.

[4] Kar B., Gregoric I.D., Basra S.S., et al. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6):688–696.

[5] Manzo-Silberman S., Fichet J., Mathonnet A., et al. Percutaneous left ventricular assistance in post cardiac arrest shock: comparison of intra aortic blood pump and IMPELLA Recover LP2.5. *Resuscitation.* 2013;84(5):609–615.

[6] Seyfarth M., Sibbing D., Bauer I., et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1584–1588.

[7] O'Neill W.W., Schreiber T., Wohns D.H., et al. The current use of Impella 2.5 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the USpella Registry. *J Interv Cardiol.* 2014;27(1):1–11.

[8] Hochman J.S., Sleeper L.A., Webb J.G., et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 1999;341(9):625–634.

[9] Ferguson 3rd J.J., Cohen M., Freedman Jr. R.J., et al. The current practice of intra-aortic balloon counterpulsation: results from the Benchmark Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(5):1456–1462.

[10] Sjauw K.D., Engstrom A.E., Vis M.M., et al. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J.* 2009;30(4):459–468.
[11] Thiele H., Zeymer U., Neumann F.J., et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1287–1296.
[12] Thiele H., Zeymer U., Neumann F.J., et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet.* 2013;382:1638–1645.
[13] Windecker S., Kolh P., Alfonso F., et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541–2619.
[14] Wijns W., Kolh P., Danchin N., et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2010;31(20):2501–2555.
[15] Menon V., Hochman J.S. Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Heart.* 2002;88(5):531–537.
[16] Alcan K.E., Stertzer S.H., Wallsh E., et al. The role of intra-aortic balloon counterpulsation in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J.* 1983;105(3):527–530.
[17] Kahn J.K., Rutherford B.D., McConahay D.R., et al. Supported "high risk" coronary angioplasty using intraaortic balloon pump counterpulsation. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(5):1151–1155.
[18] O'Neill W.W., Kleiman N.S., Moses J., et al. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation.* 2012;126(14):1717–1727.
[19] Laurent I., Monchi M., Chiche J.D., et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(12):2110–2116.
[20] Chen Y.S., Lin J.W., Yu H.Y., et al. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *Lancet.* 2008;372(9638):554–561.
[21] Lamhaut L., Jouffroy R., Soldan M., et al. Safety and feasibility of prehospital extra corporeal life support implementation by non-surgeons for out-of-hospital refractory cardiac arrest. *Resuscitation.* 2013;84(11):1525–1529.
[22] Ouweneel D.M., Henriques J.P. Percutaneous cardiac support devices for cardiogenic shock: current indications and recommendations. *Heart.* 2012;98(16):1246–1254.
[23] Thiele H., Smalling R.W., Schuler G.C. Percutaneous left ventricular assist devices in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2007;28(17):2057–2063.
[24] Werdan K., Gielen S., Ebelt H., et al. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2013;35(3):156–167.

CHAPITRE 106

Assistances circulatoires et cœurs artificiels : techniques et évolutions

P. Leprince; T. Barreda; P. Demondion; M. Clément-Rigolet; P. Léger; A. Pavie; G. Lebreton

Au cours des dix dernières années, les techniques d'assistance circulatoire ont connu un bouleversement au moins comparable à celui qu'a constitué leur émergence dans les années 1980. Cette révolution a été possible avant tout grâce aux améliorations technologiques, qu'il s'agisse de l'amélioration des systèmes d'ECMO (*Extra corporeal membrane oxygenation*), de l'émergence de systèmes d'assistance temporaire percutanée (Impella®, TandemHeart®, etc.), du passage de l'assistance pulsée vers les pompes à débit continu, des consoles portables permettant le retour à domicile des patients sous cœur artificiel total, et enfin de l'apparition récente du cœur artificiel électrique total Carmat®. Ces modifications ont conduit et vont continuer à générer de nouveaux paradigmes concernant les indications d'utilisation de ces systèmes et de façon plus générale concernant la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

Matériel

Systèmes d'assistance temporaire

En dehors de l'ECMO (*cf.* Chapitre 104), les autres systèmes d'assistance temporaire sont constitués avant tout de deux assistances monoventriculaires gauches percutanées : le TandemHeart® et l'Impella®. Le premier est constitué d'une canule atriale trans-septale insérée par voie veineuse fémorale qui draine le sang vers une pompe centrifuge externe qui le réinjecte par une canule artérielle fémorale. L'Impella® est quant à elle une micropompe axiale insérée par voie artérielle périphérique à travers la valve aortique : l'orifice d'entrée est situé dans le ventricule gauche et l'orifice de sortie dans l'aorte ascendante. Elle se décline en trois tailles permettant de débiter au maximum 2,5, 3,5 et 5 L/min, seule l'implantation des deux premières étant complètement percutanée.

Ces pompes sont utilisées dans les chocs cardiogéniques de moyenne sévérité, ou encore pour l'Impella® dans les angioplasties à risque. Même si ces pompes arrivent à assurer des débits consistants, aucune étude n'a pour l'instant montré un bénéfice indiscutable à leur utilisation. À noter qu'il existe une version droite de l'Impella®.

Cœur artificiel total (CAT)

Le seul CAT actuellement sur le marché est le Syncardia® (ex-Jarvik-7®), dont les premières implantations remontent aux années 1980. Il s'agit d'un système pneumatique, constitué de deux ventricules en polyuréthane (Fig. 106.1). Ces ventricules sont implantés en position orthoptique et sont connectés entre les orifices atrioventriculaires et les gros vaisseaux. Les orifices d'entrée et de sortie sont munis de prothèses mécaniques. Les mouvements du sang sont assurés par la mobilisation d'un diaphragme en silicone situé à l'intérieur de chaque ventricule et séparant l'interface sanguine de l'air comprimé. L'efficacité de ce système n'est plus à prouver, notamment chez les patients présentant les dysfonctions biventriculaires les plus sévères. Il est le plus souvent utilisé en attente de transplantation et garde l'inconvénient d'être connecté à un compresseur externe qui, même s'il permet le retour des patients à domicile, reste encore encombrant et surtout bruyant (Fig. 106.2).



FIG. 106.1 **Ventricules du cœur artificiel Syncardia®**

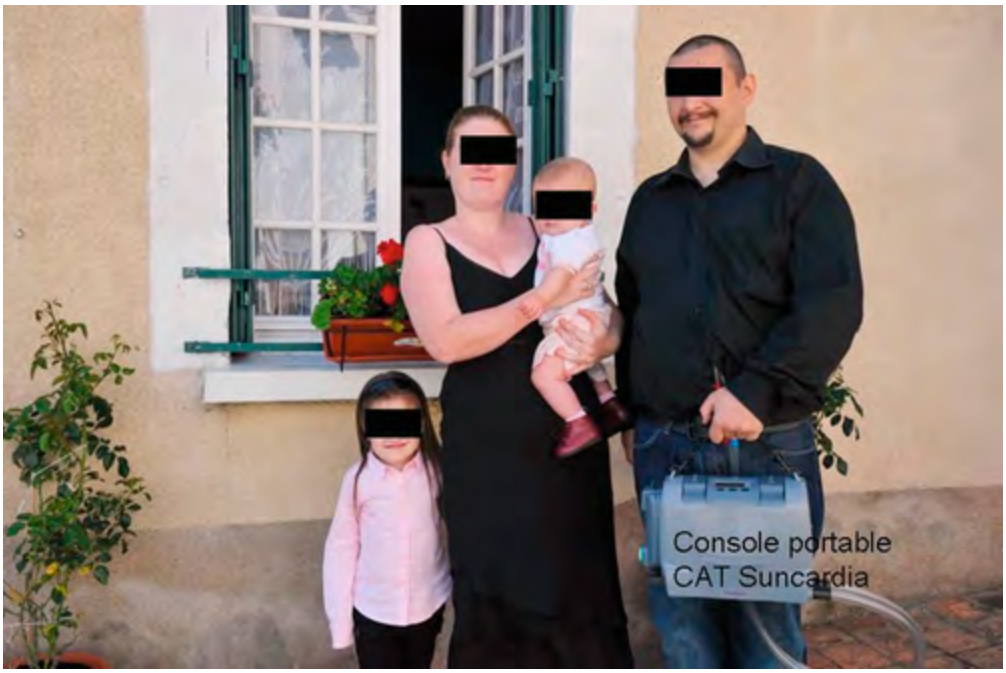


FIG. 106.2 **Console portable du cœur artificiel Syncardia®**

Le système Carmat® est lui aussi un cœur artificiel total. Il présente deux caractéristiques essentielles. Tout d'abord, il s'agit d'une prothèse électrique, ce qui permet une plus grande flexibilité et un potentiel nettement plus important en ce qui concerne son alimentation, sa capacité à être complètement implantable et l'utilisation de capteurs embarqués. Deuxièmement, les orifices sont munis de prothèses valvulaires biologiques et l'interface sanguine est complètement recouverte de péricarde afin d'en améliorer la biocompatibilité. Les premiers résultats cliniques sont encourageants, mais nécessitent d'être confirmés sur une série de patients plus importante.

Assistances monoventriculaires gauches

Les années 2000 ont connu une modification majeure du panorama des assistances ventriculaires gauches disponibles, passant progressivement des systèmes pulsés (Nocacor, TCI) aux pompes à débit continu.

Il s'agit de pompes non occlusives. Elles peuvent être classées en deux catégories : les pompes centrifuges (ou radiales) et les pompes axiales. Ces pompes génèrent un flux continu, non pulsatile. De ce fait, elles sont plus accessibles à la miniaturisation, ne comportent pas de valves unidirectionnelles et sont quasiment silencieuses.

Pompes axiales

De nombreuses pompes axiales ont été développées au cours des dernières années. Elles sont toutes constituées d'une turbine centrale, rotative, qui propulse le sang selon la direction axiale. Le support de la turbine peut être mécanique (Micromed Dabakey®, Jarvik 2000®, HeartMate II®) ou magnétique (Streamliner®, Incor®).

Les pompes axiales opèrent à des vitesses de rotation (de l'ordre de 10 000 tr/min) supérieures à celles utilisées pour les pompes centrifuges.

Toutes les pompes axiales ont été conçues pour être utilisées comme système d'assistance monoventriculaire gauche et sont implantées entre la pointe du ventricule gauche et l'aorte (ascendante ou descendante selon les cas). Elles mesurent entre 25 et 30 mm de diamètre et 55 à 75 mm de long. La pompe Jarvik 2000® (Fig. 106.3) a la particularité d'être placée à l'extrémité de la canule ventriculaire et donc d'être implantée directement dans le ventricule gauche. Seule la pompe Micromed® possède une sonde de mesure de débit, alors que pour les autres systèmes, le débit est calculé. La plus utilisée actuellement est le HeartMate II® (Fig. 106.4). Il s'agit de la seule pompe pour laquelle une étude randomisée montre un bénéfice significativement majeur par rapport aux pompes pulsées avec une survie sous assistance à 2 ans plus que doublée (58 % *vs* 24 %) [1].



FIG. 106.3 **Assistance mono-ventriculaire gauche Jarvik 2000 (Jarvik®)**



FIG. 106.4 **Assistance mono-ventriculaire gauche HeartMate II (Thoratec®)**

Pompes centrifuges

Au niveau des pompes centrifuges, le sang pénètre dans la pompe par un orifice central et est accéléré de façon radiale pour être éjecté par un orifice tangentiel. En comparaison des pompes axiales, les pompes centrifuges peuvent assurer des débits plus importants pour des vitesses de rotation moindres (de l'ordre

de 2 000 à 3 000 tr/min). Le HVAD de la compagnie Heartware (Fig. 106.5) est actuellement la seule pompe centrifuge d'assistance monoventriculaire gauche disponible sur le marché. L'essor de ce système au cours de ces dernières années a été spectaculaire. Tandis que la compagnie Thoratec arrive sur le marché avec une nouvelle pompe centrifuge, le HeartMate III®, la compagnie Heartware propose une nouvelle assistance axiale miniaturisée : le MVAD.



FIG. 106.5 **Assistance mono-ventriculaire gauche HVAD (Heartware®)**

Technique chirurgicale : vers des techniques moins invasives

Toutes ces pompes sont implantées entre la pointe du ventricule gauche et l'aorte, le plus souvent ascendante, mais aussi de plus en plus souvent descendante. La voie d'abord reste majoritairement la sternotomie médiane verticale, mais les thoracotomies plus ou moins étendues sont de plus en plus souvent utilisées. Au-delà de leur caractère potentiellement moins « invasif », ces dernières présentent un intérêt, notamment pour éviter une nouvelle sternotomie chez les patients aux antécédents de chirurgie cardiaque, mais aussi pour laisser cette voie d'abord vierge chez les autres. Dans ce cas, le tube d'éjection de l'assistance est le plus souvent anastomosé sur l'aorte thoracique descendante.

Évolution des indications et résultats

On ne peut parler de nouveaux systèmes d'assistance circulatoire sans parler de l'évolution des concepts d'utilisation. Pendant environ 20 ans, les systèmes d'assistance circulatoire ont été implantés essentiellement en urgence, voire en extrême urgence, chez des patients en choc cardiogénique sévère ou réfractaire, ou encore sous massage cardiaque. Il s'agissait donc avant tout d'une thérapeutique de sauvetage, utilisée dans la majeure partie des cas pour permettre aux patients d'attendre une transplantation. D'ailleurs, l'étude REMATCH, bien qu'elle ait été initialement conçue pour apprécier les résultats de l'assistance de longue durée, a surtout montré que, chez ce type de patients et avec un système de première génération, l'assistance faisait mieux que le traitement médical [2]. Toutefois, le taux de survie à 2 ans (20 %) soulignait la limite du système utilisé en l'absence de transplantation ultérieure.

Lorsque l'on parle de survie sous assistance circulatoire, il faut distinguer d'une part la survie hospitalière, essentiellement liée à l'état clinique du patient avant l'implantation et à la qualité du management postopératoire, et d'autre part la survie à distance, en grande partie liée à la fiabilité du système.

L'expérience des vingt dernières années nous a montré que la survie à court terme dépendait avant tout de la précocité de l'implantation et que l'implantation d'une assistance lourde chez un patient trop

instable ou ayant une dysfonction sévère de plusieurs organes était corrélée à une mortalité élevée [3]. De nombreux paramètres biologiques ont été décrits comme facteurs de risque de mortalité post-implantation. L'exacerbation, lors de l'implantation, d'un syndrome inflammatoire préexistant pourrait expliquer le décès de certains patients par défaillance multiviscérale malgré la restauration d'un débit efficace [4].

Il est actuellement clair que les assistances de longue durée n'ont pas leur place dans les situations de sauvetage et peu dans les chocs cardiogéniques sévères. Dans ces situations, on préférera essayer de stabiliser le patient avec un système temporaire peu invasif type ECMO, Impella® ou autre afin de réaliser l'implantation secondaire d'une assistance de longue durée dans de meilleures conditions. Cette évolution des indications ressort bien de l'analyse des données du registre nord-américain INTERMACS [5] : l'implantation chez des patients en choc cardiogénique sévère (INTERMACS 1) ne représente plus que 15 % des indications (contre 24 % avant 2010), alors que 36 % des implantations sont réalisées chez des patients progressivement instables sous inotropes (INTERMACS 2), 30 % chez des patients stables sous inotropes (INTERMACS 3) et 15 % chez des patients présentant des symptômes au repos sans inotropes (INTERMACS 4).

De ce fait, ce même registre montre une amélioration de la survie post-implantation, entre 75 et 90 % à 1 an, selon qu'il s'agisse d'implantations définitives ou d'attente de transplantation.

L'état des patients à l'implantation a de plus un impact sur la survie à plus long terme, comme le montre l'analyse de Boyle *et al.* [6] qui rapporte une survie à 36 mois de 98 % chez les patients INTERMACS 4 à 7 (patients ayant des symptômes à l'effort jusqu'à des patients en classe NYHA IIIb) contre 70 % chez les patients INTERMACS 2-3 et 52 % chez les patients INTERMACS 1.

Une autre modification récente concernant l'utilisation de ces systèmes est l'augmentation considérable des indications d'implantations définitives (*destination therapy*). Dans le registre INTERMACS, et du fait du remboursement de cette indication aux États-Unis, le nombre de patients implantés dans ce contexte est passé de moins de 25 à plus de 500 par an, ce type de concept devenant une alternative réelle à la transplantation dans certains pays à faible taux de transplantation cardiaque.

Même si l'utilisation de ces nouvelles pompes a été associée à une diminution de la survenue d'événements indésirables, les complications restent un facteur limitant. Le registre INTERMACS rapporte une survie à 1 an en l'absence de complications majeures (saignement, infection, dysfonction, AVC) de seulement 30 %. Ce taux est meilleur chez les patients présentant un état moins sévère à l'implantation, mais reste malgré tout inférieur à 40 %.

Quels que soient leurs inconvénients, ces systèmes assurent aux patients une bonne qualité de vie et leur permettent une éventuelle reprise d'activité professionnelle. L'amélioration de certains patients considérés comme non transplantables (cachexie, hypertension artérielle pulmonaire, etc.) est telle que les contre-indications peuvent parfois être levées. Enfin, il doit être intégré aux décisions que 5 à 10 % des patients vont probablement récupérer sous assistance une fonction ventriculaire suffisante pour pouvoir en être sevrés définitivement.

Références

[1] Slaughter M., Rogers J., Milano C., et al. for the HeartMate II Investigators. Advanced Heart Failure Treated with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device. *N Engl J Med.* 2009;361:2241–2251.

[2] Rose E.A., Gelijns A.C., Moskowitz A.J., et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1435–1443.

[3] Leprince P., Bonnet N., Rama A., et al. Bridge to transplantation with the Jarvik-7 (CardioWest) total artificial heart: a single-center 15-year experience. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22(12):1296–1303.

[4] Masai T., Sawa Y., Ohtake S., et al. Hepatic dysfunction after left ventricular mechanical assist in patients with end-stage heart failure: role of inflammatory response and hepatic microcirculation. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(2):549–555.

[5] http://www.uab.edu/medicine/intermacs/.

[6] Boyle A.J., Ascheim D.D., Russo M.J., et al. Clinical outcomes for continuous-flow left ventricular assist device patients stratified by pre-operative INTERMACS classification. *J Heart Lung Transplant.* 2011 Apr;30(4):402–407.

CHAPITRE 107

Mesure du CO_2 régional

E. Novy; B. Levy

CO_2 régional : pourquoi s'y intéresser ?

L'hypoperfusion tissulaire est une situation courante en réanimation pouvant conduire à la défaillance multiviscérale et au décès. Il est bien démontré qu'une prise en charge précoce et agressive du sepsis, en limitant l'hypoperfusion, permet de diminuer la mortalité [1]. L'étude de la macrocirculation (pression artérielle, fréquence cardiaque) est insuffisante pour détecter l'hypoperfusion tissulaire, et ce tout particulièrement dans le sepsis où un état hyperkinétique avec pression artérielle conservée peut être associé à une hypoperfusion locale. L'atteinte de la microcirculation dans les états de choc [2] est bien démontrée et est associée à un mauvais pronostic. Ainsi, son étude au lit du malade a un possible impact thérapeutique. Les méthodes d'évaluation de la microcirculation sont nombreuses. Parmi ces dernières, l'étude du CO_2 tissulaire est une des plus anciennes décrites. Elle est basée sur le fait que le CO_2 tissulaire s'élève lorsque la perfusion tissulaire baisse [3]. Ainsi, les techniques mesurant le CO_2 tissulaire ont pour but l'évaluation du gradient entre $PaCO_2$ et $PtCO_2$ (pression tissulaire en CO_2) dont la valeur normale est inférieure à 8 mmHg. L'objectif de ce chapitre est de présenter les différentes méthodes d'analyse du CO_2 régional.

Comment l'évaluer ?

Tonométrie gastrique

Il s'agit de la première méthode décrite d'évaluation du CO_2 régional. L'ensemble des techniques d'évaluation régionale du CO_2 a le même fondement. Ainsi, nous détaillerons volontairement davantage cette technique. Étymologiquement, la tonométrie est la mesure (*metron* en grec) d'une tension (*tonos*) dans un milieu donné (sanguin, oculaire, etc.). En physiologie, la tonométrie repose sur le principe de l'équilibration de la pression partielle d'un gaz de part et d'autre d'une membrane semi-perméable séparant deux compartiments de compositions différentes (qu'ils soient à l'état liquide ou gazeux). Après un temps d'équilibre, la pression partielle du gaz considéré est stable et proportionnelle dans les deux compartiments. La tonométrie gastrique ou intestinale consiste à mesurer la pression partielle en CO_2 (PCO_2) dans la lumière du tube digestif, en équilibre avec la PCO_2 de la muqueuse.

L'hypercapnie muqueuse évaluée par tonométrie correspond à une mesure régionale du gaz carbonique (CO_2) ou capnométrie régionale. Cette méthodologie repose sur le fait :

- que les tissus sont très perméables au CO_2 ;
- que la pression partielle en CO_2 (PCO_2) d'un milieu tampon introduit dans la lumière d'un organe creux s'équilibre avec la PCO_2 du tissu interstitiel et cellulaire des couches superficielles de ce tissu, par exemple une muqueuse digestive ($PgCO_2$ au niveau gastrique) ou sublinguale ($PslCO_2$).

En situation normale, le CO_2 intracellulaire produit par le métabolisme aérobie diffuse vers l'espace interstitiel, puis librement vers la lumière digestive ou le secteur vasculaire. Au niveau vasculaire, le CO_2 est transporté *via* les globules rouges et le plasma vers les poumons où il est éliminé par la ventilation. Dans une situation hémodynamique normale, la $PgCO_2$ reflète par exemple la balance entre le CO_2 tissulaire produit au niveau de la muqueuse de l'estomac et le CO_2 éliminé par le flux sanguin gastrique. Toute diminution du flux gastrique peut ainsi entraîner une élévation de la $PgCO_2$. Lorsque la perfusion digestive diminue suite à une diminution du transport en O_2 ou à des désordres microcirculatoires, la $PgCO_2$ augmente inversement à la diminution du débit muqueux [4, 5].

La mesure de la pression partielle en CO_2 par tonométrie est basée sur le principe suivant. De par sa haute solubilité, le dioxyde de carbone diffuse librement à travers les membranes biologiques. Ainsi, il existe une

relation linéaire entre la PCO_2 intracellulaire et la PCO_2 du milieu extracellulaire. Pour un organe creux, la PCO_2 intraluminale est en équilibre avec la PCO_2 des couches superficielles de la barrière muqueuse.

Lors de l'utilisation de la tonométrie gastrique, le CO_2 mesuré correspond au CO_2 du liquide plasmatique ou interstitiel des couches superficielles de la muqueuse gastrique.

Le tonomètre gastrique est formé d'une sonde gastrique à double lumière (aspiration, prise d'air), qui se termine par un ballonnet en silicone imperméable aux liquides et perméable au CO_2. L'extrémité proximale de la sonde se termine par un canal équipé d'un robinet à trois voies. Ce robinet permet la purge du ballonnet. Un tonomètre sigmoïdien, formé d'un tube monolumière d'une longueur de deux mètres et dont le diamètre extérieur est de 2,3 mm, a également été proposé. Son utilisation a été particulièrement testée pour le dépistage des complications coliques de la chirurgie de l'anévrisme de l'aorte abdominale [6]. Le tonomètre sigmoïdien peut également être utilisé par voie nasogastrique. Ce matériel est à usage unique chez l'homme.

La mesure, longtemps effectuée en utilisant le sérum salé, s'effectue aujourd'hui en phase gazeuse. L'arrivée des appareils permettant la mesure de la $PgCO_2$ en utilisant l'air comme milieu a bouleversé la pratique de la tonométrie. L'utilisation de l'air comme élément de mesure de la PCO_2 à la place du sérum salé est plus simple, car le temps d'équilibre est plus court et autorise une surveillance continue de la $PgCO_2$ [7]. Il a été démontré que la reproductibilité et la précision de la mesure étaient nettement améliorées en utilisant l'air. Il existe actuellement un appareil proposé par la société Datex-General Electrics (Tonocap®) dont le principe repose sur la mesure capnographique permettant la mesure de la $PgCO_2$ en semi-continu. Cet appareil permet d'éviter les erreurs de manipulation du sérum salé et les erreurs liées à l'analyseur de gaz du sang. Son utilisation est extrêmement simple. Le patient est relié au Tonocap® par l'intermédiaire d'un raccord se terminant par un filtre. Le ballonnet est rempli d'air qui est régulièrement prélevé pour l'analyse du CO_2 puis réinjecté. Le temps d'équilibration pour la première mesure est de 30 minutes puis des mesures toutes les 10 minutes sont possibles. Le Tonocap® a été validé *in vitro* en comparant la mesure obtenue avec la PCO_2 d'échantillon calibrée et avec la PCO_2 obtenue par la technique discontinue utilisant le sérum salé [7]. Le gain de temps et de charge de travail par rapport à la tonométrie en milieu salé, la possibilité de mesures quasi continues, la meilleure reproductibilité et la précision de la mesure font que la capnographie régionale doit être considérée aujourd'hui comme la méthode de référence en tonométrie.

Le tonomètre gastrique permet la mesure du CO_2 de la muqueuse gastrique. Pour s'affranchir de l'influence de la pression partielle artérielle en CO_2 ($PaCO_2$), la différence gastro-artérielle en CO_2, $PgCO_2$-$PaCO_2$ ou $P(g\text{-}a)CO_2$, est prise en compte.

La signification physiopathologique de l'élargissement du gradient en CO_2 est multifactorielle (Fig. 107.1) [8] :

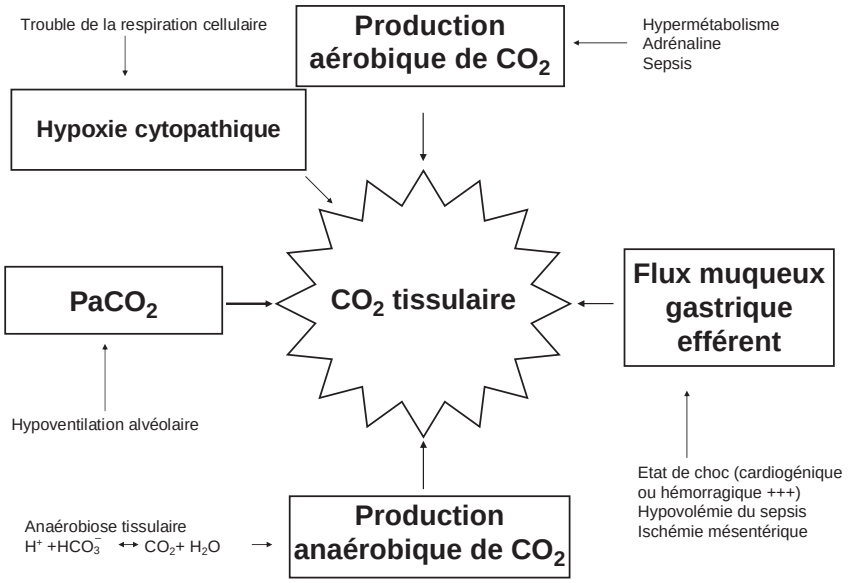


FIG. 107.1 **Facteurs associés à une modification du gradient de CO_2.**

- diminution de l'élimination du CO_2 produit par le métabolisme aérobie de la muqueuse digestive (bas débit muqueux) ;
- augmentation éventuelle de la production cellulaire de CO_2 secondaire à un état d'anaérobiose responsable d'une acidose métabolique locale ($H^+ + HCO_3^- \leftrightarrow CO_2 + H_2O$) ;
- augmentation de la production aérobique de CO_2 (hypermétabolisme) ;
- hypoxie cytopathique (troubles de la respiration mitochondriale).

Cependant, l'hypercapnie de la muqueuse reflète principalement la diminution du débit de la muqueuse et, dans tous les cas, une dissociation entre la production locale de CO_2 et l'élimination de celui-ci [9, 10]. Si le débit muqueux est préservé, comme en cas d'hypoxie d'anémie ou de cytopathie, l'augmentation de la PCO_2 muqueuse est fortement limitée.

Le calcul du pH intramuqueux (pH_{im}) peut être obtenu en intégrant la valeur de $PgCO_2$ et du pH artériel (pHa) dans l'équation d'Henderson-Hasselbalch [11], c'est-à-dire :

$pH_{im} = 6{,}1 + \log(,[\text{bicarbonates}]\text{-}PgCO_2 \times 0{,}03.)$

Dans cette équation, les bicarbonates de la muqueuse gastrique sont assimilés aux bicarbonates artériels.

Valeurs normales et pathologiques du gradient $P(g\text{-}a)CO_2$

Physiologiquement et en considérant la différence veino-artérielle systémique, le gradient en CO_2 est inférieur à 5 mmHg. Chez le volontaire sain traité par anti-H_2, ce gradient est inférieur à 1 mmHg [12]. Si on se réfère aux études pronostiques utilisant une valeur seuil de pH_{im} égale à 7,32, on obtient un gradient de 8 mmHg. Néanmoins, il existe peu d'études pronostiques utilisant le gradient de CO_2. Miller *et al.* [13], étudiant de façon rétrospective une population de polytraumatisés, ont trouvé une valeur seuil de 18 mmHg et une valeur de pHi de 7,25. Dans le choc septique, les valeurs rapportées de gradient sont de 13 à 20 mmHg [14]. Chez des patients de réanimation polyvalente, nous avons démontré qu'un gradient $P(g\text{-}a)CO_2$ supérieur à 20 mmHg, vingt-quatre heures après l'admission du patient, était un facteur indépendant de mortalité [15].

Le gradient $P(g\text{-}et)CO_2$ peut également être utilisé comme succédané du gradient $P(g\text{-}a)CO_2$; dans ce cas, la valeur seuil du gradient qui doit être retenue est de 25 mmHg [16].

Il est important de signaler que l'alimentation entérale augmente le gradient $P(g\text{-}a)CO_2$ et rend la mesure difficilement interprétable [17].

Il est certainement légitime de relier les modifications du gradient $P(g\text{-}a)CO_2$ à celles de la perfusion splanchnique. Chez 36 patients septiques stables hémodynamiquement, Créteur *et al.* [18] ont exploré si les changements de gradient gastro-artériel en CO_2 induits par une courte perfusion de dobutamine à 5 $\mu g.kg^{-1}.h^{-1}$ (D5) puis 10 $\mu g.kg^{-1}.h^{-1}$ (D10) pouvaient être révélateurs d'une hypoperfusion

hépatosplanchnique. Le débit sanguin hépatosplanchnique était déterminé par la technique de la perfusion continue du vert d'indocyanine. La diminution du gradient de CO_2 s'observait préférentiellement chez les patients qui présentaient une perfusion hépatosplanchnique inadéquate ou un gradient $\Delta SvhO_2$ important. Chez 11 patients avec un $\Delta SvhO_2$ supérieur à 20 % pour valeur de base, le gradient de PCO_2 diminuait de 12,1 mmHg à 6,2 mmHg (D5) puis 4,2 mmHg (D10), tandis que chez les 25 patients avec un $\Delta SvhO_2$ de moins de 20 % pour valeur de base, le gradient de PCO_2 ne changeait pas significativement. À aucun moment, le gradient de PCO_2 n'était corrélé avec le $\Delta SvhO_2$. Les auteurs concluaient :

- que le gradient de CO_2 n'était pas bien corrélé aux indices globaux d'oxygénation gastro-intestinale ;
- que l'analyse des effets d'un test par dobutamine sur le gradient en CO_2 pouvait aider à identifier les patients présentant une perfusion hépatosplanchnique inadaptée.

Tonométrie gastrique et objectif thérapeutique

Plusieurs études, dans la littérature, ont utilisé le pH_{im} comme objectif thérapeutique. Ainsi, Gutierrez *et al.* [19] ont choisi de comparer une thérapeutique guidée par le pH_{im} à une prise en charge conventionnelle dans une étude multicentrique portant sur 260 patients de réanimation. Après insertion du tonomètre gastrique, les patients étaient randomisés en deux groupes : le groupe protocole où les patients présentant un pH_{im} inférieur à 7,35 bénéficiaient de remplissage (750 mL au total) et/ou administration de dobutamine à la dose maximale de 10 $\mu g.kg^{-1}.h^{-1}$ et un groupe contrôle traité selon les pratiques courantes du service sans prise en compte du pH_{im}. Dans le groupe protocole, 85 % des patients avec un pH_{im} normal à l'admission présentaient une diminution de celui-ci inférieure à 7,35 pendant leur séjour en réanimation. Pour les patients admis avec un pH_{im} inférieur à 7,35, le taux de survie n'était pas modifié par le protocole et était identique entre les deux groupes (36 % *vs* 37 %). En revanche, pour les patients admis avec un pH_{im} supérieur à 7,35, le taux de survie était significativement plus élevé dans le groupe protocole (42 % *vs* 58% ; $p < 0,01$). Cette étude démontrait pour les auteurs l'intérêt d'une optimisation rapide de la perfusion gastro-intestinale dans les états d'insuffisance circulatoire avant que ne s'installe une souffrance irréversible du tractus gastro-intestinal.

Ivatury *et al.* [20] ont randomisé en deux groupes des patients polytraumatisés admis en unité de réanimation. Dans le premier groupe de 30 patients, l'objectif de la réanimation était d'obtenir un $pH_{im} > 7,3$; dans le second groupe de 27 patients, le but était de parvenir à des valeurs supranormales de transport en O_2. À la 24^e heure, 44 patients avaient un $pH_{im} > 7,3$ et seulement 3 patients décédaient. Parmi les 13 patients dont le pH_{im} restait < 7,3, malgré des valeurs supranormales de transport en O_2, 7 décédaient. Chez ces patients, le nombre d'organes défaillants apparaissait significativement augmenté (6,1 *vs* 2,5 ; $p = 0,03$).

Une étude publiée par Pargger *et al.* [21] montre que la thérapeutique guidée par le pH_{im} gastrique en postopératoire d'une chirurgie d'anévrisme de l'aorte abdominale ne semble pas améliorer le devenir du patient en termes de complications postopératoires et de durée de séjour. Il est possible que, pour ce type de chirurgie, la tonométrie sigmoïdienne puisse mieux convenir au suivi et à l'optimisation thérapeutique précoce. Enfin, pour Gomersall *et al.* [22], un traitement assisté par le suivi du pH_{im} ne permettait pas de modifier le pronostic de patients admis en réanimation, et ce en dépit de la confirmation de la valeur pronostique du pH_{im} par cette étude.

Dans les travaux précédemment cités :

- les auteurs ont utilisé le pH_{im} et non le $P(g\text{-}a)CO_2$ pour guider la thérapeutique ;
- ils ont employé la tonométrie non automatisée, technique rendue difficile par de nombreux aléas méthodologiques compliquant l'adaptation thérapeutique ;
- l'objectif thérapeutique n'était pas atteint (pHi identique entre les groupes optimisés et traitement classique).

Capnométrie sublinguale

La mesure sublinguale du CO_2 ($PslCO_2$) représente une autre méthode de capnométrie régionale [23–25].

L'appareil est composé d'un capteur à CO_2, d'un câble en fibre optique relié au capteur à CO_2 et d'une batterie. Le capteur est une optode sensible au CO_2. La fibre optique se termine par une membrane en silicone contenant un colorant fluorescent sensible au CO_2. Le CO_2 passe à travers la membrane en silicone et va au contact du colorant fluorescent. La lumière réfléchie par la fibre optique va au contact du colorant fluorescent qui émet une lumière proportionnelle à la quantité de CO_2 présente. Après conversion numérique, la valeur de CO_2 s'affiche. Le capteur est en général placé en position sublinguale. Le temps d'équilibre est d'environ quatre minutes.

Une des principales études cliniques ayant étudié la capnométrie sublinguale chez des patients de réanimation est celle de Créteur *et al.* [24] qui a clairement montré que $PslCO_2$ et $PgCO_2$ évoluaient

parallèlement au cours de l'amélioration de la perfusion associée à l'administration de dobutamine à 5 $\mu g.kg^{-1}.h^{-1}$ pendant 90 minutes chez 18 patients traités pour choc septique. L'amélioration de la perfusion tissulaire était authentifiée par imagerie OPS (*orthogonal polarization spectral imaging*) de la région sublinguale. L'augmentation de la perfusion capillaire s'accompagnait d'une diminution de $PslCO_2$, mais également d'une diminution de $PgCO_2$.

La capnométrie sublinguale est un bon marqueur pronostique, à l'instar de la tonométrie gastrique [25], mais son principal problème réside actuellement en l'absence de distribution commerciale des capteurs sublinguaux et donc l'impossibilité de les utiliser en routine clinique [26].

CO_2 transcutané ($PtcCO_2$)

Les premiers moniteurs de $PtcCO_2$ ont été commercialisés dans les années 1980. Les deux moniteurs les plus utilisés sont le TOSCA® 500 (Radiometer SAS, Suisse) et le SenTec® (SenTec, AG, Suisse) [27]. La mesure transcutanée de la $PaCO_2$ utilise les propriétés de diffusion du CO_2 au travers des tissus. Le CO_2 peut être détecté par une électrode posée sur la peau. En provoquant une hyperhémie locale par un capteur chauffant à 42°, le sang des capillaires est artérialisé. L'évaluation du CO_2 est indirecte par la mesure du pH à travers l'électrode de Severinghaus. Celle-ci comporte une électrode à pH miniaturisée et une électrode argent/chlorure d'argent servant de référence. On mesure le potentiel électrochimique entre les deux électrodes, permettant la détermination du pH qui est proportionnel au logarithme de la $PaCO_2$. Ainsi, la $PaCO_2$ est déduite du pH. L'algorithme de mesure prend en compte deux facteurs correctifs : l'augmentation du métabolisme cellulaire liée à l'augmentation de la température (gradient $PtCO_2$-$PaCO_2$ d'environ 4,5 mmHg), et l'augmentation locale de la production de CO_2 par le métabolisme des cellules cutanées elles-mêmes (augmentation du gradient de l'ordre de 5 mmHg) [28].

En pratique, un capteur appliqué au niveau du lobe de l'oreille mesure en temps réel, après une période de trois à cinq minutes (temps nécessaire à l'artérialisation locale), la $PtcCO_2$ en valeur absolue et la SpO_2. L'adéquation entre la $PtCO_2$ et la $PaCO_2$ a été validée par plusieurs études. Il existe une dérive au cours du temps justifiant une calibration toutes les quatre heures.

Cette technique est majoritairement employée en néonatologie [29, 30]. Chez l'adulte, elle est surtout utilisée comme monitorage d'une ventilation assistée ou non assistée [31, 32]. Sa première utilisation comme monitorage de la perfusion tissulaire a fait l'objet d'une étude dans les années 1980 [33]. Plus récemment, Vallée *et al.* se sont intéressés à l'étude de la $PtcCO_2$ chez des patients en choc septique [34]. La $PtcCO_2$ était mesurée à 37 °C parallèlement à la $PaCO_2$ artérielle afin d'établir un gradient Ptc-$PaCO_2$. Ce dernier était significativement plus élevé chez les patients au pronostic défavorable dans les 36 heures suivant le début du choc septique.

Conclusion

La mesure des débits régionaux, quelle qu'en soit la méthode, reste intéressante et informative pour le devenir des patients graves de réanimation. La littérature sur une réanimation et des objectifs thérapeutiques ciblant la microcirculation est de plus en plus importante. En revanche, la disponibilité des techniques au lit du malade reste le principal frein. À ce titre, le CO_2 transcutané semble le plus prometteur, mais nécessite plus d'investigations.

Références

[1] Rivers E., Nguyen B., Havstad S., et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–1377.

[2] De Backer D., Verdant C., Chierego M. Microcirculatory alterations in septic shock. *Reanimation.* 2004;13:120–125.

[3] Sato Y., Weil M.H., Tang W. Tissue hypercarbic acidosis as a marker of acute circulatory failure (shock). *Chest.* 1998;114:263–274.

[4] Vallet B. Regional capnometry. In: Vincent J.L., ed. *Yearbook of intensive care and emergency medicine.* Berlin: Springer; 1997:669 6.

[5] Neviere R., Mathieu D., Chagnon J.L., et al. The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1684–1688.

[6] Lebuffe G., Decoene C., Raingeval X., et al. Pilot study with air-automated sigmoid capnometry in abdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18:585–592.

[7] Créteur J., de Backer D., Vincent J.L. Monitoring gastric mucosal carbon dioxide pressure using gas tonometry: in vitro and in vivo validation studies. *Anesthesiology.* 1997;87:504–510.
[8] Créteur J., de Backer D., Vincent J.L. Does gastric tonometry monitor splanchnic perfusion? *Crit Care Med.* 1999;27:2480–2484.
[9] Vallet B. Influence of flow on mucosal-to-arterial carbon dioxide difference. *Crit Care.* 2002;6:463–464.
[10] Gutierrez G. Blood flow, not hypoxia, determines intramucosal PCO_2. *Crit Care.* 2005;9:149–150.
[11] Fiddian-Green R.G., Pittenger G.L., Whitehouse W.M. Back diffusion of CO_2 and its influence on the intramural pH gastric mucosa. *J Surg Res.* 1982;33:39–48.
[12] Parviainen I., Vaisanen O., Ruokonen E., et al. Effect of nasogastric suction and ranitidine on the calculated gastric intramucosal pH. *Intensive Care Med.* 1996;22:319–323.
[13] Miller P.R., Kincaid E.H., Meredith J.W., et al. Threshold values of intramucosal pH and mucosal-arterial CO_2 gap during shock resuscitation. *J Trauma.* 1998;45:868–872.
[14] Silva E., de Backer D., Créteur J., et al. Effects of vasoactive drugs on gastric intramucosal pH. *Crit Care Med.* 1998;26:1749–1758.
[15] Levy B., Gawalkiewicz P., Vallet B., et al. Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003;31:474–480.
[16] Lebuffe G., Vallet B., Takala J., et al. A european, multicenter, observational study to assess the value of gastric-to-end tidal PCO_2 difference in predicting postoperative complications. *Anesth Analg.* 2004;99:166–172.
[17] Levy B., Perrigault P.F., Gawalkiewicz P., et al. Gastric versus duodenal feeding and gastric tonometric measurements. *Crit Care Med.* 1998;26:1991–1994.
[18] Créteur J., de Backer D., Vincent J.L. A dobutamine test can disclose hepatosplanchnic hypoperfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:839–845.
[19] Gutierrez G., Palizas F., Doglio G., et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet.* 1992;339:195–199.
[20] Ivatury R.R., Simon R.J., Islam S., et al. A prospective randomized study of end points of resuscitation after major trauma: global oxygen transport indices versus organ-specific gastric mucosal pH. *J Am Coll Surg.* 1996;183:145–154.
[21] Pargger H., Hampl K.F., Christen P., et al. Gastric intramucosal pH-guided therapy in patients after elective repair of infrarenal abdominal aneurysm : is it beneficial ? *Intensive Care Med.* 1998;24:769–776.
[22] Gomersall C.D., Joynt G.M., Freebairn R.C., et al. Resuscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry : a prospective, randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2000;28:607–614.
[23] Marik P.E. Sublingual capnography: a clinical validation study. *Chest.* 2001;120:923–927.
[24] Créteur J., de Backer D., Sakr Y., et al. Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients. *Intensive Care Med.* 2006;32:516–523.
[25] Marik P.E. Sublingual capnography: a clinical validation study. *Chest.* 2001;120:923–927.
[26] Créteur J. Gastric and sublingual capnometry. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12:272–277.
[27] Bolliger D., Steiner L.A., Kasper J. The accuracy of noninvasive carbon dioxide monitoring : a clinical evaluation of two transcutaneaous systems. *Anesthesia.* 2007;62:394–399.
[28] Severinghaus J.W. A combined transcutaneous PO_2–PCO_2 electrode with electrochemical HCO_3^- (stabilization. *J Appl Physiol.* 1981;51:1027–1032.
[29] Wimberley P.D., Frederiksen P.S., Witt-Hansen J. Evaluation of a transcutaneous oxygen and carbon dioxide monitor in a neonatal intensive care department. *Acta Pediatr Scand.* 1985;74:352–359.
[30] Paiva R., Krivec U., Aubertin G. Carbon dioxide monitoring during long-term noninvasive respiratory support in children. *Intensive Care Med.* 2009;35:1068–1074.
[31] Gancel P.E., Roupie E., Guittet L. Accuracy of a transcutaneous carbon dioxide pressure monitoring device in emergency room patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2011;37:348–351.
[32] Storre J.H., Steurer B., Kabitz H.J. Transcutaneous PCO_2 monitoring during initiation of noninvasive ventilation. *Chest.* 2007;132:1810–1816.
[33] Abraham E., Smith M., Silver L. Continuous monitoring of critically ill patient with transcutaneous oxygen and carbon dioxide and conjunctival oxygen sensors. *Ann Emerg Med.* 1984;13:1021–1026.
[34] Vallée F., Mateo J., Dubreuil G., et al. Cutaneous ear lobe PCO at 37 degrees C to evaluate microperfusion in patients with septic shock. *Chest.* 2010;138:1062–1070.

CHAPITRE 108

Évaluation des circulations régionales et microcirculatoires

A. Durand; R. Favory

Introduction

Pour améliorer le pronostic des patients admis en soins intensifs, l'optimisation macrohémodynamique n'est probablement pas suffisante pour restaurer la perfusion tissulaire. Il paraît logique, afin d'optimiser les fonctions d'organes, d'évaluer au plus proche la perfusion et le métabolisme des organes d'intérêt. Nous allons ici décrire les principales techniques de monitorage régional et microcirculatoire utilisables en pratique clinique actuelle.

Mesure du débit afférent à l'organe

Mesure par le principe de Fick

On peut se servir du principe de Fick pour mesurer certains débits régionaux. La consommation d'une substance par un organe est égale au débit de l'organe considéré multiplié par la différence artérioveineuse de la substance. Par exemple, le flux sanguin hépatosplanchnique peut être estimé à partir de la clairance hépatique de substances exclusivement métabolisées par le foie, comme le vert d'indocyanine (ICG) qui, il faut le rappeler, contient de l'iode. Selon le principe de Fick, on peut, en positionnant un cathéter dans la veine sus-hépatique, déterminer le débit hépatosplanchnique selon la formule :

Débit hépatosplanchnique = débit d'ICG/(ICGartère − ICGveine) × (1 − hématocrite)

Le taux d'extraction est malheureusement variable (entre 15 et 95 %), rendant la mesure variablement fiable [1].

Une technique non invasive utilisant un spectrophotomètre permet, lors de bolus d'injection intraveineuse centrale ou périphérique de vert d'indocyanine (Limon®, Pulsion Medical System, Allemagne), de mesurer sa décroissance. Il existe, semble-t-il, une bonne corrélation avec les méthodes invasives, y compris en réanimation [2]. Il est utilisé par certaines équipes de transplantation hépatique [3].

Mesure par les techniques Doppler

Pour estimer une vitesse, le Doppler utilise la différence de fréquence entre des ondes émises et réfléchies par des cristaux piézo-électriques. Cette différence de fréquence (ΔF) est fonction de la vitesse de déplacement de la colonne sanguine (V), de l'angle formé entre les globules rouges en mouvement et la direction du faisceau d'ultrasons (θ), et de la vitesse de propagation des ultrasons dans les tissus (C), selon la formule :

$\Delta F = 2\ F\ V/C \cos \theta$

L'appareil d'écho-Doppler calcule le plus souvent les paramètres descriptifs : vélocité (ou vitesse) systolique maximale (Vsys), vélocité diastolique (Vdiast) et vélocité moyenne (Vmoy). Il est habituellement admis que les principaux déterminants de la Vsys sont les propriétés mécaniques du système vasculaire d'amont (pression artérielle et débit cardiaque), alors que la Vdiast est principalement modulée par les résistances vasculaires d'aval. Différents indices ont été définis à partir des vélocités mesurées :

- l'indice de résistance (IR) de Pourcelot :

  IR = (Vsys − Vdiast)/Vsys
- l'indice de pulsatilité (IP) de Gosling :

IP = (Vsys − Vdiast)/Vmoy

Ces indices augmentent si la résistance circulatoire en aval de la mesure augmente, et *vice versa*. À partir du Doppler, on peut estimer un débit selon la formule :

Q = Vmoy × surface

Toutefois, avant de réaliser ce calcul, plusieurs recommandations méthodologiques doivent être prises en compte :

- l'angle formé par la direction du faisceau ultrasonore et la direction de l'écoulement doit être précisément connu afin de pouvoir calculer les vitesses circulatoires à partir de la ΔF mesurée ; dans tous les cas, la fiabilité de la mesure sera d'autant plus grande que cet angle sera plus petit ($\cos \theta = 1$) ;
- si l'écoulement du sang est turbulent ou hétérogène dans un vaisseau, différents profils de vitesses instantanées peuvent être observés, l'inclusion de la totalité du vaisseau dans le volume de mesure du Doppler devient alors indispensable pour prendre en compte les différents flux ;
- la surface de section du vaisseau étudié (A) doit être connue pour calculer Q. Cette surface, de mesure souvent difficile en clinique, peut être estimée à partir de la mesure du diamètre du vaisseau (D) (sous réserve que le vaisseau soit considéré comme circulaire) selon la formule :

$A = \pi \times D^2/4$

Dans tous les cas, les appareils Doppler actuellement commercialisés ne permettent pas le calcul de débit dans les artères de petits calibres, dont le diamètre est très variable et non mesurable.

Doppler rénal

La physiopathologie de l'atteinte rénale septique est de mieux en mieux comprise ; ainsi, on peut actuellement affirmer qu'elle est un *continuum* de lésions présentes à différents étages (vasculaires intrarénales, microcirculatoires, mitochondriales, etc.) ; la caractérisation d'une altération isolée n'est donc pas suffisante pour prédire la diversité des mécanismes [4]. La diurèse, la créatinine ou même les biomarqueurs plasmatiques ou urinaires se modifient trop tardivement pour améliorer la prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë [5]. Les données expérimentales, y compris humaines, indiquent que le débit sanguin intrarénal est diminué lors de la nécrose tubulaire aiguë, même après restauration d'un statut hémodynamique normal, par modification de l'hémodynamique intrarénale (vasoconstriction) [6]. Le Doppler rénal permet d'appréhender l'hémodynamique intrarénale. Pour l'instant, c'est surtout l'index de résistance des artères interlobaires qui a été étudié. Pour mesurer l'index de résistance en pratique, on utilise la technologie échographique en mode B (2D) pour caractériser la morphologie rénale, idéalement avec une sonde abdominale de 5 MHz (Fig. 108.2A). Après avoir localisé en Doppler couleur les artères interlobaires (Fig. 108.1 pour le rappel anatomique) [7], on se met en mode Doppler pulsé et on aligne le « tir » sur une des artères interlobaires, permettant alors d'enregistrer les vélocités vasculaires artérielles en regard de l'échantillon Doppler (Fig. 108.2B). Le choix des artères interlobaires est basé sur l'augmentation des vélocités diastoliques à ce niveau, permettant de mesurer l'IR minimal. Ceci permet également l'homogénéisation des résultats, ainsi que leur validité externe. Pour la description des réglages optimaux, voir la référence [8]. Pour homogénéiser les mesures, on moyenne cet index (3-5 mesures par rein) sur des artères interlobaires différentes, de façon bilatérale. Par cette démarche protocolisée, l'agrément interobservateur est acceptable [9] et la courbe d'apprentissage rapide [10]. L'IR est un indice bien corrélé aux résistances vasculaires intrarénales chez le sujet sain, avec une compliance artérielle rénale normale [11] et des valeurs usuellement rencontrées de 0,6 ± 0,1 [12] (Fig. 108.2C).

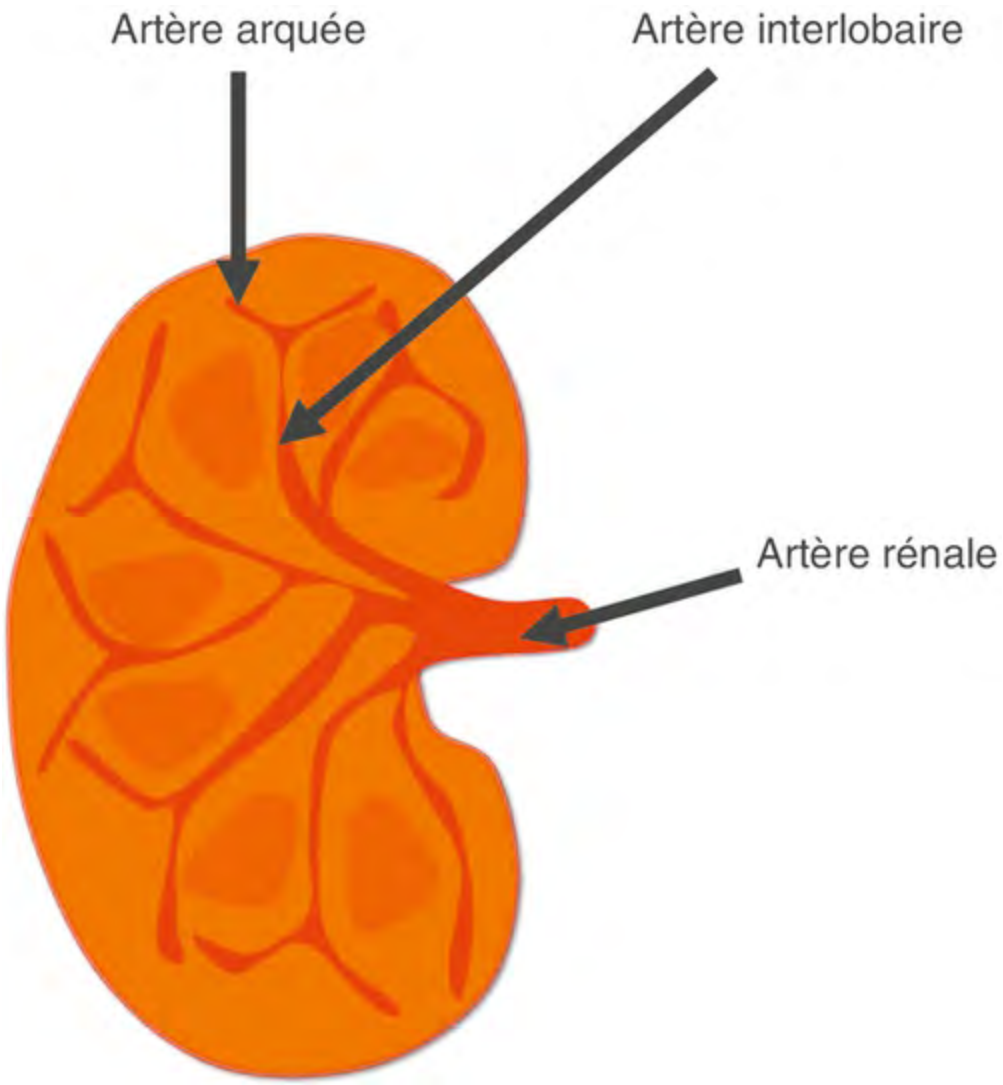


FIG. 108.1 **Rappel anatomique du rein.**

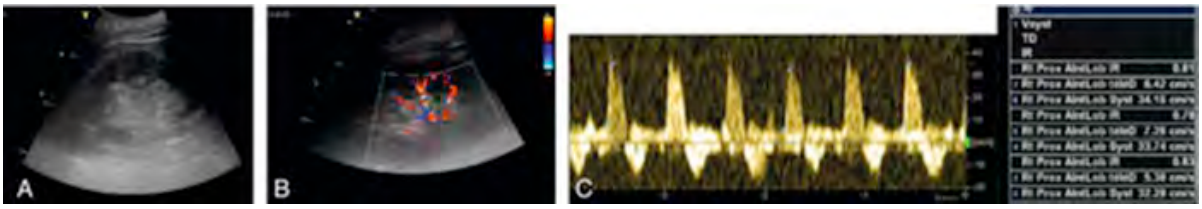


FIG. 108.2 **Mesure de l'index de résistance des artères interlobaires rénales par échographie-Doppler**
A. Échographie rénale 2D du rein droit.
B. Doppler couleur, visualisation des artères interlobaires.
C. Exemple de flux résistif, index de résistance moyenné sur une mesure à 0,8.

L'évaluation de la vascularisation intrarénale peut également être approchée par un score semi-quantitatif [13] où la perfusion est décrite visuellement selon un score en Doppler couleur. Sur un modèle de nécrose tubulaire aiguë induite par le glycérol chez le lapin, l'élévation précoce de l'IR était associée à la survenue d'une lésion parenchymateuse rénale, avec des modifications plus précoces que la créatinine [14]. Dans une étude humaine, des IR élevés distinguaient les lésions prérénales non fixées (IR bas) des lésions rénales parenchymateuses (IR élevé). Une spécificité de 100 % était retrouvée pour un seuil < 0,71 d'IR et < 1,44 d'IP, mesurés au moment de l'agression rénale, caractérisant alors un bon pronostic rénal [15]. La mesure à J0 la

plus précoce possible après stabilisation hémodynamique était corrélée pour un seuil > 0,74 à la meilleure classification des atteintes rénales classées I ou F selon la classification RIFLE à J5. Il n'a pas été démontré de rôle dans la prédiction de la réponse au remplissage par *fluid challenge* chez les patients septiques avec ou sans insuffisance rénale aiguë [16]. Dans le contexte de la chirurgie lourde, l'IR a également été évalué pour prédire la survenue postopératoire d'insuffisance rénale aiguë en chirurgie orthopédique chez des patients avec facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë [17] et après chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle [18, 19] (Tableau 108.1 pour rappel des différentes études cliniques).

Tableau 108.1

Doppler rénal : études cliniques – résumé de la littérature (meilleur seuil d'IR pour le diagnostic d'IRA).

Étude	Patients	Seuil d'IR	Risque d'IRA
Lerolle [20]	Choc septique N = 37	IR à J1 Seuil > 0,74	RVP 3,3 IC 95 % (1,1-35)
Bossart [18]	Chirurgie cardiaque N = 65	IR postopératoire immédiat Seuil > 0,74	AUC 0,91 IC 95 % (0,81-1,02)
Guinot [19]	Chirurgie cardiaque N = 82	IR postopératoire immédiat Seuil > 0,73	RVP 7,1 IC 95 % (3,7-13,7) RVN 0,08 IC 95 % (0,01-0,5)
Giustiniano [21]	Chirurgie à haut risque N = 205	IR postopératoire immédiat Seuil > 0,75	AUC 0,88 ω
Marty [17]	Chirurgie orthopédique N = 50	IR postopératoire immédiat Seuil > 0,705	RVP 3,19 ω RVN 0,09 ω
Darmon [22]	Patients aléatoires sous ventilation mécanique N = 51	IR seuil > 0,795 Risque insuffisance rénale aiguë persistante (> 3 jours)	RVP 10,25 ω RVN 0,2 ω

RVP : rapport de vraisemblance positif ; RVN : rapport de vraisemblance négatif ; AUC : aire sous la courbe Receiver Operating Curve (ROC).

ω Intervalles de confiance non fournis.

Différents facteurs modulent en fait l'IR, qu'ils soient rénaux [12] (résistance des artères rénales, compliance artérielle rénale, pression intrarénale, débit sanguin rénal) ou même extrarénaux (hémodynamique systémique [PAM – pression pulsée – FC] [23], vasopresseurs [24], FiO_2 – SpO_2 [25], ventilation mécanique en pression positive [26], pression intra-abdominale [27]). Ainsi, si la vasoconstriction rénale associée à l'agression du rein explique probablement l'association statistique entre élévation de l'IR et dysfonction rénale sur l'ensemble d'une cohorte de patients, la valeur prédictive individuelle de l'IR est altérée par tous les autres facteurs le modulant. Initialement, l'IR semblait être corrélé de façon fiable aux résistances vasculaires rénales, ceci n'étant linéaire qu'en cas de compliance artérielle normale [28]. Les raisons pour lesquelles l'insuffisance rénale s'accompagne d'une élévation précoce de l'IR restent à l'heure actuelle spéculatives. L'hypothèse commune étant que l'augmentation de l'IR révèle la vasoconstriction rénale, quelle qu'en soit la cause, [29]. Ainsi, bien que probablement prometteur, le Doppler intrarénal n'a pas encore une place clairement définie comme outil en pratique clinique quotidienne, notamment à cause d'une zone grise d'incertitude étendue.

Doppler transcrânien (DTC)

On utilise le mode Doppler pulsé qui permet de mesurer la vitesse des globules rouges des gros troncs artériels intracrâniens. Le crâne atténuant beaucoup les ultrasons, on utilise une sonde à basse fréquence (2 MHz, sonde de type cardiaque). L'artère cérébrale moyenne (70 % du débit hémisphérique homolatéral [30]) est l'artère la plus souvent étudiée, car la « fenêtre » temporale permet un accès facile avec une angulation moindre. La sonde est placée sur une ligne reliant le tragus au côté externe de l'orbite, perpendiculairement au crâne, pointeur de la sonde vers l'avant, avec une profondeur d'environ 5 cm. On distingue schématiquement trois positions : antérieure, médiane et postérieure. La position médiane, quand elle est accessible, est préférée car elle donne l'angulation la plus faible.

L'index de pulsatilité (IP), dont la valeur normale est de 1 ± 0,2, est le plus souvent utilisé. Le DTC peut servir à détecter précocement un bas débit cérébral – par exemple dans le contexte du traumatisme crânien

[31] –, un vasospasme ou une hyperhémie et ainsi guider d'éventuelles interventions thérapeutiques. Il peut également servir à évaluer l'autorégulation cérébrale et/ou la sensibilité au CO_2. Il est abordé plus en détail dans un autre chapitre du présent ouvrage (chapitre 107).

Étude de la microcirculation

La microcirculation inclut tous les vaisseaux de diamètre inférieur à 100 microns. Son implication dans les états pathologiques a pu être mise en évidence grâce aux avancées technologiques. Les altérations microcirculatoires sont indépendantes pour une grande part des variables macrocirculatoires, une macrocirculation « restaurée » n'étant pas synonyme de microcirculation « restaurée ». Deux mécanismes gouvernent le transport de l'oxygène aux tissus, définissant les paramètres de fonctionnement microcirculatoire. Le premier est la convection, basée sur le débit de globules rouges au sein d'un capillaire ; le second est la diffusion, basée sur la distance entre l'O_2 au sein du capillaire et sa distance de diffusion vers les mitochondries des cellules avoisinantes l'utilisant pour leur métabolisme aérobie. Ainsi, le flux des globules rouges et la densité des capillaires perfusés seront des déterminants importants à considérer. L'hétérogénéité de perfusion (caractéristique de la microcirculation septique) ne sera pas explorable par toutes les techniques disponibles [32].

Techniques vidéomicroscopiques

On utilise un vidéomicroscope manuporté associé à des techniques de réflexion de la lumière par les globules rouges [33]. On rend ainsi l'organe translucide par la réflexion d'une lumière par les couches plus profondes du tissu, l'objectif étant de créer un contraste entre la microcirculation superficielle et le tissu adjacent. Cette technique permet la visualisation des capillaires à la surface d'organes solides couverts d'une fine couche épithéliale jusqu'à une profondeur d'environ 300 microns. Elle est basée sur le principe de réflexion lumineuse d'une lumière polarisée verte (longueur d'onde de 548 nm) par les couches plus profondes du tissu et l'analyse de la partie réfléchie, *via* la transillumination des couches superficielles. La longueur d'onde de 548 nm est totalement absorbée par l'hémoglobine (indépendamment de sa condition d'oxygénation) contenue dans les globules rouges des vaisseaux superficiels. Les globules rouges sont alors visualisés comme des corps ronds noirs ou gris, qu'ils soient mobiles ou non. De façon anecdotique, la peau [34], les conjonctives [35], les gencives [36], les stomies digestives [37] et le rectum [38] ont été étudiés. De manière générale, c'est la microcirculation sublinguale qui a été la plus évaluée. C'est un territoire musculaire, relativement facile d'accès, moins sensible aux vasoconstricteurs que la peau, avec une origine embryologique commune avec l'intestin, mais malheureusement peut-être pas corrélé à ce dernier en pathologie [39]. Au lit du patient, des altérations ont été retrouvées lors du sepsis [40], du choc cardiogénique [41], du choc hémorragique [42]. Dans une étude récente multicentrique, elles sont décelées chez 17 % des patients de soins intensifs [43]. Le syndrome de dysfonction microcirculatoire est corrélé au pronostic des patients [44, 45] ; ainsi, l'objectif des thérapeutiques futures impliquerait un recrutement microcirculatoire pour préserver l'oxygénation tissulaire, avec un possible « *microcirculatory goal-directed therapy* ».

En pratique, la convection est approchée par l'analyse de la qualité du flux sanguin dans les capillaires, et la diffusion par la densité de capillaires perfusés [46]. On réalise au minimum trois enregistrements vidéo (dans l'idéal 5), à différents endroits au sein d'un même tissu. L'optimisation des réglages de l'image (intensité lumineuse et focus) est effectuée par l'opérateur pour acquérir l'image la plus nette et la plus interprétable secondairement. Il faut éviter les artéfacts liés à une pression trop importante pour éviter des variations erronées de flux et de densité capillaire. Sur un plan pratique, l'un des stigmates d'un artéfact de pression est la diminution, voire l'arrêt du flux dans plusieurs gros vaisseaux (veinules > 20-30 µm), habituellement peu affectés dans les états pathologiques de la microcirculation [41]. L'interprétation des vidéos se fait de façon randomisée et en aveugle des protocoles. Il existe deux techniques d'interprétation (Fig. 108.3). La première décrite par de Backer nécessite un quadrillage de l'écran. On compte le nombre de vaisseaux (petits et gros) qui croisent les lignes, et on détermine lesquels sont perfusés en permanence ou de façon intermittente (moins de 50 % du temps). On obtient ainsi la densité des capillaires perfusés, la proportion de capillaires perfusés et l'index d'hétérogénéité. La variabilité inter- ainsi qu'intra-observateur est relativement bonne [47]. La deuxième technique nécessite de qualifier chaque quart de cadran de l'écran selon le flux majoritaire entre 0 : absence de flux, 1 : flux intermittent, 2 : flux ralenti, 3 : flux continu, puis de faire la moyenne des quatre scores obtenus [48]. On obtient le score MFI : indice de flux microcirculatoire. On peut également calculer un index d'hétérogénéité avec ce score. Une équipe américaine a proposé de calculer un MFI au lit du patient (*point of care*) [49]. Les deux évaluations de la microcirculation sublinguale comportent des intérêts et des limites (Tableau 108.2)

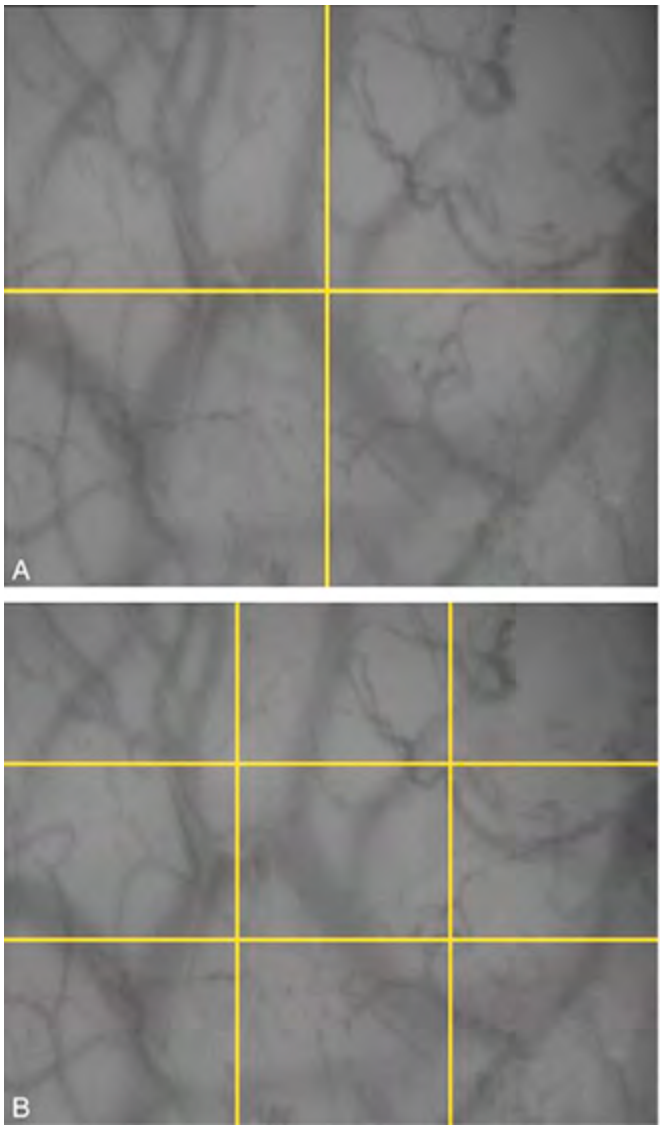


FIG. 108.3 **Les deux approches d'évaluation de la microcirculation sublinguale.**
A. Score MFI.
B. Score De Backer.

Tableau 108.2

Comparaison des deux approches d'évaluation de la microcirculation sublinguale.

	MFI	De Backer Score
Intérêts	Facilité de réalisation Reproductibilité	Exhaustif
Limites	Score discontinu (Passage de 3 à 2 (flux normal à flux intermittent) probablement moins grave que de 1 à 0 (flux ralenti à absence de flux)) Pas d'information sur la densité capillaire	Chronophage

L'hétérogénéité de perfusion est une donnée importante, car elle est augmentée dans tout choc dit « distributif ». Cette hétérogénéité de perfusion microcirculatoire est responsable du phénomène de shunt microcirculatoire, expliquant notamment la valeur normale de $ScvO_2$ et SvO_2 [50]. Ainsi, un flux homogène ralenti semble mieux toléré qu'un flux hétérogène rapide, grâce à l'extraction cellulaire pouvant s'adapter à une diminution du débit de perfusion [51].

L'enregistrement et l'analyse des images sont longs et sujets à certains problèmes techniques comme : l'interposition de salive (image floue), la non-coopération du patient (artéfacts de mouvement). Un stabilisateur d'image permettant aussi de limiter les artéfacts de pression a été proposé [52]. Un logiciel semi-automatique, l'AVA (pour *Automated Vascular Analysis* [53]), pourrait améliorer l'analyse des vidéos. Trois générations d'appareils ont été développées à ce jour, l'*orthogonal polarization spectral* (OPS), *Sidestream Dark-Fiel* (SDF) et l'*incident Dark-Field* (IDF). Ce dernier est plus léger avec une meilleure résolution d'image et une cadence d'enregistrement plus rapide [30]. À ce jour, ces techniques restent du domaine de la recherche scientifique mais, avec les avancées technologiques et l'automatisation des mesures, certaines équipes visent une applicabilité clinique quotidienne au lit du patient dans un futur proche.

Techniques de laser-Doppler

Il existe deux types de techniques accessibles au lit du patient de réanimation : laser-Doppler classique ou laser-Doppler « imageur » où les fibres optiques sont remplacées par un miroir qui se déplace pour couvrir une surface maximale de 12 × 12 cm. Les appareils sont généralement équipés d'une source Hélium-Néon avec des longueurs d'onde de l'ordre de 633 nm, les sondes sont petites explorant une surface de 1 mm^2. La profondeur de l'échantillonnage est comprise entre 1 et 3 mm, ce qui implique d'explorer au niveau de la peau presque seulement le réseau microcirculatoire servant à la thermorégulation et non les capillaires nutritionnels. On mesure grâce à l'effet Doppler la vélocité des globules rouges avec une unité arbitraire (UA) ou unité de perfusion. On mesure la perfusion tissulaire, mais on obtient aussi d'autres renseignements comme la présence ou non d'une vasomotion (contraction rythmique de la microcirculation) et de la participation respective du tonus sympathique, du tonus myogénique et de l'endothélium. On peut coupler une technique de iontophorèse qui permet d'administrer des substances pour tester la vasodilatation endothélium-dépendante (en faisant diffuser de l'acétylcholine, ce qui provoquera la synthèse de monoxyde d'azote [NO] par l'endothélium) ou endothélium-indépendante (en faisant diffuser des donneurs directs de NO). Contrairement aux techniques de vidéomicroscopie sublinguale, on peut « tester » la microcirculation en conditions de stress. Il est possible de faire un test thermique (obtenir une vasodilatation à la chaleur 42-44 °C) et/ou de tester la réponse d'hyperhémie post-ischémique. Pour réaliser cette dernière, il faut mesurer l'arrêt du flux puis sa reprise après un test d'occlusion vasculaire (en général de 2 ou 3 minutes) en gonflant un brassard au niveau du bras homolatéral 30-40 mmHg au-dessus de la pression artérielle systolique du patient (Fig. 108.4). Les différents paramètres (pente d'hyperhémie, valeur du pic, temps de normalisation) vont tester les capacités du système microcirculatoire cutané en situation ischémique, et donc probablement détecter des anomalies non encore visibles à l'état de base. D'autres localisations d'exploration sont possibles avec des électrodes implantables (par exemple musculaires) en étant un peu plus invasif [54].

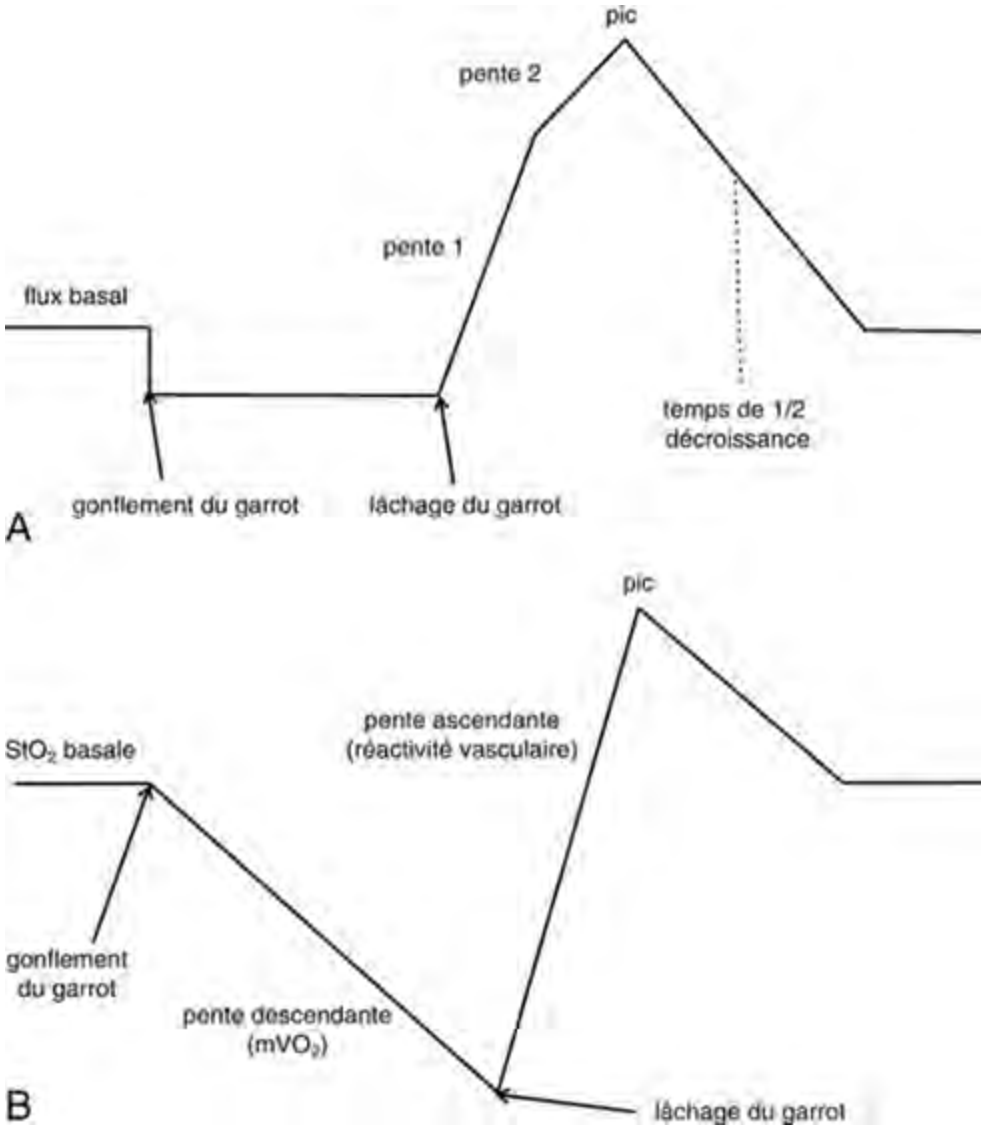


FIG. 108.4 Épreuves d'hyperhémie post-ischémique en laser-Doppler et NIRS.

A. Épreuve d'hyperhémie post-ischémique avec laser-Doppler.

B. Épreuve d'hyperhémie post-ischémique avec spectrophotométrie de proche infrarouge (NIRS).

Near infrared spectroscopy (NIRS)

La mesure de la saturation tissulaire musculaire en O_2 (StO_2) par la spectrophotométrie de proche infrarouge (*near infrared spectroscopy* [NIRS]) permet de mesurer en permanence (monitorage) et/ou de tester la réactivité vasculaire par un test d'occlusion vasculaire [55]. Le spectre proche infrarouge (680-800 nm) va explorer grâce à une lumière émettrice et un capteur de la lumière réfléchie : l'hémoglobine essentiellement, la myoglobine et la cytochrome oxydase du tissu. La StO_2 va dépendre du flux circulatoire, mais aussi de la consommation locale en oxygène. La StO_2 va être le reflet des trois compartiments vasculaires sans pouvoir les distinguer avec environ 10 % pour les artérioles, 20 % pour les capillaires et 70 % pour les veinules. Le système de mesure est placé sur l'éminence thénar, muscle dont la saturation tissulaire ne dépendra pas du sexe, de l'âge, de l'œdème ou de la graisse. De nouveaux modèles tiennent quasiment dans la main. Le principe technique repose sur le fait que le NIRS utilise un champ de longueurs d'ondes plus réduit que la mesure de la saturation périphérique en oxygène (SpO_2), permettant une pénétration plus profonde dans les tissus. La mélanine a peu d'impact, étant relativement superficielle, l'hyperbilirubinémie amortit le signal de StO_2 mais on peut encore suivre les tendances, un cathéter artériel radial homolatéral pourrait théoriquement altérer les résultats. Au décours du choc septique, la StO_2 peut être faussement rassurante, certains auteurs ont alors proposé par analogie aux techniques de laser-Doppler d'effectuer un

test d'occlusion vasculaire. Lors du test d'occlusion vasculaire, la pente de désaturation permet de mesurer la consommation en O_2 du muscle thénar, alors que la période de resaturation sera le reflet de la réactivité vasculaire/recrutement capillaire dans la période post-ischémique (Fig. 108.4). Les pentes de désaturation et de resaturation sont reliées au pronostic des patients au décours du choc septique [56].

Échographie de contraste

L'échographie de contraste, grâce à l'injection intraveineuse continue d'un agent de contraste adapté, permet de quantifier le flux sanguin régional au niveau d'un organe ou d'un tissu. Ces agents de contraste sont des solutés contenant des microbulles de gaz dissoutes de 3 à 5 µm, se distribuant de façon semblable aux globules rouges et oscillant après destruction par les ondes ultrasonores. Cette taille leur permet donc de ne pas diffuser au travers de l'endothélium, mais de pouvoir circuler dans les réseaux capillaires. Ces agents ne présentent pas d'effets indésirables décrits [57], la réflexion des ondes ultrasonores sur les microbulles créant ainsi un signal modélisable en courbes quantitatives grâce à l'utilisation de nouveaux modes échographiques dits « non linéaires ». L'analyse spectrale de la courbe ainsi obtenue permet d'extraire le volume circulant régional (plateau de la courbe) et la vélocité des bulles ou temps de transit (pente ascendante). En multipliant l'un par l'autre, on obtient le débit régional. L'échographie de contraste a été étudiée au niveau rénal [58], mais elle permet de caractériser d'autres circulations régionales, comme la circulation cérébrale. Les performances diagnostiques du Doppler transcrânien pour le diagnostic de l'état de mort encéphalique sont par exemple améliorées grâce à l'échographie de contraste [59]. Le compartiment microcirculatoire myocardique peut également être évalué grâce à cette technique, ainsi que la réserve coronaire [60]. Cette technique innovante est utilisée dans de nombreux pans de l'échographie, mais reste à l'heure actuelle expérimentale en réanimation [61].

Mesure de l'oxygénation/métabolisme

L'oxygénation tissulaire et/ou le métabolisme sont approchés en pratique par les saturations veineuses, les pressions en oxygène, le taux de lactate, les gradients de CO_2 et la microdialyse. Les saturations veineuses, les gradients de CO_2 et le lactate sont abordés dans le chapitre 107.

Mesure de la pression tissulaire en oxygène (ex : $PtiO_2$ cérébrale)

Cette technique permet une mesure locale, invasive et en continu de l'oxygénation (pression tissulaire en oxygène) en regard d'une fibre optique (électrode) placée dans le parenchyme cérébral. Ceci fait appel le plus souvent à des sondes composées d'une électrode polarographique de Clark, permettant de mesurer la pression locale en O_2 dans un volume d'échantillonnage de 7-15 mm^3, grâce à la diffusion des molécules d'oxygène à travers une membrane semi-perméable dans une solution électrolytique, une réaction chimique entraînant alors l'apparition d'un courant électrique (sonde Licox®). La $PtiO_2$ reflète alors les conditions locales d'oxygénation dans le milieu interstitiel sensible à la perfusion et à l'utilisation tissulaire d'oxygène.

Cette mesure reste donc invasive et pose le premier problème de la localisation de pose de l'extrémité de mesure, celle-ci pouvant avoir lieu dans la substance blanche, la substance grise, à proximité ou à distance de la lésion en cas de lésion focale. Même s'il paraît licite en premier lieu de la placer à la périphérie de la lésion, idéalement en zone de pénombre, avec comme objectif de limiter au maximum les dommages cérébraux, aucune supériorité n'a été prouvée. Les valeurs normales sont entre 25-30 mmHg pour la substance blanche, et un peu plus hautes pour le cortex [64]. Des valeurs inférieures à 25 mmHg définissent donc l'hypoxie cérébrale, une ischémie critique pour des valeurs inférieures à 15 mmHg, avec un pronostic corrélé à la profondeur de l'hypoxie et sa durée [65]. Sur le plan physiologique, la $PtiO_2$ est le reflet de la pression locale de l'échantillon en O_2, et représente donc un mélange des sangs artériolaires oxygénés et veinulaires désoxygénés [65]. La $PtiO_2$ évalue donc l'équilibre entre apport et consommation en oxygène, elle est déterminée par deux facteurs :

- l'apport tissulaire en oxygène (lui-même dépendant de la SaO_2, de la PaO_2, de l'hémoglobine et du débit sanguin cérébral [DSC]) ;
- la consommation cérébrale en oxygène ($CMRO_2$) locale.

Rosenthal démontre clairement sur 14 patients traumatisés crâniens sévères que la $PtiO_2$ représente le produit du DSC et de la différence artérioveineuse en O_2 [66]. La $PtiO_2$ est également fortement dépendante de la FiO_2 [67] ; en effet, après une augmentation de la FiO_2, les auteurs décrivent une augmentation de la $PtiO_2$, cette forte réponse à l'hyperoxémie pourrait être secondaire à une perte de l'autorégulation du DSC, avec perte de la vasoconstriction hyperoxique. Oddo *et al.* ont également montré l'importance du taux d'hémoglobine sur la $PtiO_2$ [68].

Les principaux facteurs faisant varier la $PtiO_2$ sont :

- $PtiO_2$ élevée : hyperoxie, augmentation de la perfusion cérébrale (PPC) ;
- $PtiO_2$ basse : SaO_2 basse, anémie, hypoperfusion cérébrale relative (hypocapnie, PPC trop basse, augmentation $CMRO_2$) ;
- $PtiO_2 = 0$: mort cérébrale.

La $PtiO_2$ s'intègre pour de nombreuses équipes dans le cadre d'une surveillance multimodale des patients cérébrolésés à haut risque d'ischémie cérébrale. En effet, elle pourrait surtout être utile pour détecter une ischémie cérébrale quand la pression intra-crânienne (PIC) est contrôlée et la PPC > 70 mmHg [69]. Elle peut permettre de titrer la pression artérielle moyenne (PAM) pour un objectif de PPC optimal [70], qui serait la PPC minimale pour laquelle la $PtiO_2$ est au-dessus du seuil ischémique, avec dans certaines études un bénéfice en termes de mortalité lors de l'intégration du monitorage de la $PtiO_2$ dans l'arsenal de surveillance multimodal [71].

Pression transcutanée en oxygène et CO_2

Grâce à une électrode polarographique, en chauffant la peau au-delà de 40 °C, on permet à l'oxygène de la traverser plus aisément ; on peut ainsi monitorer en continu et de manière non invasive la pression transcutanée en O_2 et en CO_2 [72, 73]. Le principal facteur faisant varier la $PtcO_2$ est l'adéquation du débit sanguin régional. Lors d'un épisode de bas débit, la diminution du flux avec la vasoconstriction périphérique cutanée observée au cours du choc dépasse l'effet vasodilatateur thermique du système d'évaluation. Certaines études proposent l'usage de l'index d'oxygénation transcutané (tc-index) représentant les changements relatifs de la $PtcO_2$ par rapport à la PaO_2 [74, 75]. La différence cutanéo-artérielle en CO_2 a également été évaluée, l'augmentation de celle-ci s'expliquant par l'accumulation du CO_2 local en lien avec le bas débit sanguin cutané, pour une norme de 23 mmHg. En raison de la diffusion 20 fois supérieure du CO_2 par rapport à l'oxygène, cette mesure s'est révélée moins sensible aux changements hémodynamiques que le tc-index $PtcO_2$ [76]. Dans plusieurs études, des valeurs basses et élevées de $PtcCO_2$ étaient retrouvées chez les non-survivants [77, 78]. La principale limitation de la technique est la nécessité de repositionner le dispositif toutes les 2 heures pour éviter les brûlures, avec un temps de calibrage de 15-20 minutes, ce qui limite son utilisation dans les situations d'urgence. Elle reflète l'adéquation de la perfusion cutanée, territoire rapidement sacrifié au moment des états de choc. C'est pour ces raisons que cette technologie n'a pas bénéficié d'une grande validation en pratique clinique.

Gradients de CO_2

Basés sur les principes physiologiques explicités précédemment, les gradients de CO_2 (veineux central – artériel ; ou régional – artériel) permettent d'appréhender l'adéquation du flux aux besoins métaboliques, étayant alors une possible inadéquation de la perfusion macrocirculatoire, régionale ou microcirculatoire. La tonométrie gastrique (qui n'est *a priori* plus utilisée à ce jour) et la capnométrie sublinguale ($PslCO_2$) sont abordées plus en détail dans le chapitre 107 concernant la mesure de CO_2 du présent ouvrage.

Microdialyse

C'est une technique qui permet de monitorer la composition biochimique d'un espace extracellulaire d'un tissu donné. L'avantage est d'avoir un temps d'avance sur des changements détectables de façon moins sensible dans le sang notamment. Une sonde est implantée dans le tissu d'intérêt (cerveau [79], muscle [80], péritoine [81]), une solution « physiologique » est perfusée *via* la sonde. Après équilibration, le dialysat récupéré qui traverse la membrane de microdialyse va être de la même composition que le liquide extracellulaire du tissu. Des molécules d'intérêt vont ainsi être suivies dans le temps : lactate, pyruvate, glucose, etc. Le gradient muscle/sang de lactate peut ainsi prédire l'aggravation d'un sepsis sévère vers un choc septique [80].

Un résumé des techniques évaluant la microcirculation est donné dans le Tableau 108.3

Tableau 108.3

Méthodes d'investigation de la microcirculation chez l'homme (d'après [62]).

Techniques	Mesures	Avantages	Limites
Cutanées : – marbrures – temps de recoloration cutané	Perfusion régionale et microcirculatoire cutanée	– Peu coûteux et facile d'accès – Score pronostique [63]	Influencé par la température, les amines, et pas d'objectifs chiffrés
$SvO_2/ScvO_2$	Balance entre consommation et transport d'oxygène	Peu invasif, facile d'accès, objectifs chiffrés	Affecté par le shunt microcirculatoire (la normalité n'exclut pas la dysfonction)
Lactate	Balance entre consommation et demande d'oxygène	Peu invasif, facile d'accès, objectifs chiffrés	Balance entre clairance et production, pas toujours d'origine hypoxique (ex. : bêta-2 stimulant)
Laser-Doppler	Vélocité des globules rouges, réactivité microcirculatoire	Facile et peu coûteux	Affecté par le shunt microcirculatoire, échantillon d'analyse large
Vidéomicroscopie	Évaluation visuelle de la perfusion microcirculatoire : densité/flux/hétérogénéité	Évaluation de l'hétérogénéité de perfusion	– Nécessité d'une collaboration ou d'une sédation, et d'un opérateur entraîné – Protocole d'interprétation
Gradient CO_2	Adéquation entre perfusion microcirculatoire et demande métabolique	Objectifs chiffrés, la mesure peut être continue	Impact de l'effet Haldane, choix de l'organe pour le monitorer, régional *vs* systémique
Tests d'occlusion vasculaire (VOT) : – NIRS – laser-Doppler	Réactivité microvasculaire	Facile et faisable chez nombre de patients	La réactivité microvasculaire peut mal évaluer la perfusion microcirculatoire

$SvO_2/ScvO_2$: saturation mixée ou veineuse centrale en O_2 ; VOT : *vascular occlusion test* (= test d'occlusion vasculaire assisté par laser–doppler ou NIRS).

Conclusion

Les techniques de monitorage régional/microcirculatoire ne modifieront probablement jamais par elles-mêmes le pronostic des patients ; la prise en compte et le type de traitement adapté seront plus importants. Cependant, un usage approprié des techniques de monitorage peut guider des interventions diagnostiques ou thérapeutiques qui pourraient améliorer le pronostic des patients. Les données macrocirculatoires systémiques sont parfois insuffisantes pour détecter des souffrances régionales organiques, d'où l'intérêt d'un *monitoring* régional de la perfusion. Les objectifs quantitatifs de la ressuscitation d'un état de choc sont parfois encore discutés, ainsi que les techniques pour les monitorer ; cependant, il reste clair qu'une perfusion organique adéquate reste la base de la prise en charge d'un état de choc. La stratégie de prise en charge doit probablement s'intégrer dans une combinaison ou un « *bundle* » de cibles thérapeutiques incluant des éléments de perfusion globale ou systémiques et régionaux.

Références

[1] Uusaro A., Ruokonen E., Takala J. Estimation of splanchnic blood flow by the Fick principle in man and problems in the use of indocyanine green. *Cardiovasc Res.* 1995;30(1):106–112.

[2] Sakka S.G., Reinhart K., Meier-Hellmann A. Comparison of invasive and noninvasive measurements of indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients with mechanical ventilation and stable hemodynamics. *Intensive Care Med.* 2000;26(10):1553–1556.

[3] Hsieh C.B., Chen C.J., Chen T.W., et al. Accuracy of indocyanine green pulse spectrophotometry clearance test for liver function prediction in transplanted patients. *World J Gastroenterol.* 2004;10(16):2394–2396.
[4] Gomez H., Ince C., de Backer D., et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock.* 2014;41(1):3–11.
[5] Legrand M., Jacquemod A., Gayat E., et al. Failure of renal biomarkers to predict worsening renal function in high-risk patients presenting with oliguria. *Intensive Care Med.* 2015;41(1):68–76.
[6] Alejandro V., Scandling Jr. J.D., Sibley R.K., et al. Mechanisms of filtration failure during postischemic injury of the human kidney. A study of the reperfused renal allograft. *J Clin Invest.* 1995;95(2):820–831.
[7] Platt J.F. Doppler ultrasound of the kidney. *Semin Ultrasound CT MR.* 1997;18(1):22–32.
[8] Schnell D., Darmon M. Renal Doppler to assess renal perfusion in the critically ill: a reappraisal. *Intensive Care Med.* 2012;38(11):1751–1760.
[9] Rud O., Moersler J., Peter J., et al. Prospective evaluation of interobserver variability of the hydronephrosis index and the renal resistive index as sonographic examination methods for the evaluation of acute hydronephrosis. *BJU Int.* 2012;110(8 Pt B):E350–E356.
[10] Schnell D., Reynaud M., Venot M., et al. Resistive Index or color-Doppler semi-quantitative evaluation of renal perfusion by inexperienced physicians: results of a pilot study. *Minerva Anestesiol.* 2014;80(12):1273–1281.
[11] Norris C.S., Barnes R.W. Renal artery flow velocity analysis: a sensitive measure of experimental and clinical renovascular resistance. *J Surg Res.* 1984;36(3):230–236.
[12] Tublin M.E., Bude R.O., Platt J.F. Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(4):885–892.
[13] Barozzi L., Valentino M., Santoro A., et al. Renal ultrasonography in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2007;35(5 Suppl):S198–S205.
[14] Yoon D.Y., Kim S.H., Kim H.D., et al. Doppler sonography in experimentally induced acute renal failure in rabbits. Resistive index versus serum creatinine levels. *Invest Radiol.* 1995;30(3):168–172.
[15] Izumi M., Sugiura T., Nakamura H., et al. Differential diagnosis of prerenal azotemia from acute tubular necrosis and prediction of recovery by Doppler ultrasound. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(4):713–719.
[16] Schnell D., Camous L., Guyomarc'h S., et al. Renal perfusion assessment by renal Doppler during fluid challenge in sepsis. *Crit Care Med.* 2013;41(5):1214–1220.
[17] Marty P., Szatjnic S., Ferre F., et al. Doppler renal resistive index for early detection of acute kidney injury after major orthopaedic surgery: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(1):37–43.
[18] Bossard G., Bourgoin P., Corbeau J.J., et al. Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 2011;107(6):891–898.
[19] Guinot P.G., Bernard E., Abou A.O., et al. Doppler-based renal resistive index can assess progression of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(5):890–896.
[20] Lerolle N., Guérot E., Faisy C., et al. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med.* 2006;32(10):1553–1559.
[21] Giustiniano E., Meco M., Morenghi E., et al. May Renal Resistive Index be an early predictive tool of postoperative complications in major surgery? Preliminary results. In: *Biomed Res Int.* 2014:917985.
[22] Darmon M., Schortgen F., Vargas F., et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2011;37(1):68–76.
[23] Tublin M.E., Tessler F.N., Murphy M.E. Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology.* 1999;213(1):258–264.
[24] Deruddre S., Cheisson G., Mazoit J.X., et al. Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med.* 2007;33(9):1557–1562.
[25] Darmon M., Schortgen F., Leon R., et al. Impact of mild hypoxemia on renal function and renal resistive index during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2009;35(6):1031–1038.
[26] Sharkey R.A., Mulloy E.M., Long M., et al. The effect of continuous positive airway pressure (CPAP) on renal vascular resistance: the influence of renal denervation. *Crit Care.* 1999;3(1):33–37.

[27] Umgelter A., Reindl W., Franzen M., et al. Renal resistive index and renal function before and after paracentesis in patients with hepatorenal syndrome and tense ascites. *Intensive Care Med.* 2009;35(1):152–156.
[28] Wan L., Yang N., Hiew C.Y., et al. An assessment of the accuracy of renal blood flow estimation by Doppler ultrasound. *Intensive Care Med.* 2008;34(8):1503–1510.
[29] Sutton T.A., Fisher C.J., Molitoris B.A. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 2002;62(5):1539–1549.
[30] Granry J.C. Transcranial Doppler in anesthesia and intensive care. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1991;10(2):127–136.
[31] Van Santbrink H., Schouten J.W., Steyerberg E.W., et al. Serial transcranial Doppler measurements in traumatic brain injury with special focus on the early posttraumatic period. *Acta Neurochir (Wien).* 2002;144(11):1141–1149.
[32] De Backer D., Créteur J., Preiser J.C., et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):98–104.
[33] Groner W., Winkelman J.W., Harris A.G., et al. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med.* 1999;5(10):1209–1212.
[34] Lupi O., Semenovitch I., Treu C., et al. Orthogonal polarization technique in the assessment of human skin microcirculation. *Int J Dermatol.* 2008;47(5):425–431.
[35] Schaser K.D., Settmacher U., Puhl G., et al. Noninvasive analysis of conjunctival microcirculation during carotid artery surgery reveals microvascular evidence of collateral compensation and stenosis-dependent adaptation. *J Vasc Surg.* 2003;37(4):789–797.
[36] Lindeboom J.A., Mathura K.R., Harkisoen S., et al. Effect of smoking on the gingival capillary density: assessment of gingival capillary density with orthogonal polarization spectral imaging. *J Clin Periodontol.* 2005;32(12):1208–1212.
[37] Boerma E.C., van der Voort P.H., Spronk P.E., et al. Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis. *Crit Care Med.* 2007;35(4):1055–1060.
[38] Dondorp A.M., Ince C., Charunwatthana P., et al. Direct in vivo assessment of microcirculatory dysfunction in severe falciparum malaria. *J Infect Dis.* 2008;197(1):79–84.
[39] Edul V.S., Ince C., Navarro N., et al. Dissociation between sublingual and gut microcirculation in the response to a fluid challenge in postoperative patients with abdominal sepsis. *Ann Intensive Care.* 2014;4:39.
[40] De Backer D., Créteur J., Preiser J.C., et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):98–104.
[41] De Backer D., Créteur J., Dubois M.J., et al. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J.* 2004;147(1):91–99.
[42] Dubin A., Pozo M.O., Ferrara G., et al. Systemic and microcirculatory responses to progressive hemorrhage. *Intensive Care Med.* 2009;35(3):556–564.
[43] Vellinga N.A., Boerma E.C., Koopmans M., et al. International Study on Microcirculatory Shock Occurrence in Acutely Ill Patients. *Crit Care Med.* 2015;43(1):48–56.
[44] Sakr Y., Dubois M.J., de Backer D., et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(9):1825–1831.
[45] Van Genderen M.E., Paauwe J., de Jonge J., et al. Clinical assessment of peripheral perfusion to predict postoperative complications after major abdominal surgery early: a prospective observational study in adults. *Crit Care.* 2014;18(3):R114.
[46] De Backer D., Hollenberg S., Boerma C., et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care.* 2007;11(5):R101.
[47] Boerma E.C., Mathura K.R., van der Voort P.H., et al. Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study. *Crit Care.* 2005;9(6):R601–R606.
[48] Boerma E.C., Mathura K.R., van der Voort P.H., et al. Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study. *Crit Care.* 2005;9(6):R601–R606.
[49] Arnold R.C., Parrillo J.E., Phillip D.R., et al. Point-of-care assessment of microvascular blood flow in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2009;35(10):1761–1766.
[50] Ince C., Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med.* 1999;27(7):1369–1377.
[51] Walley K.R. Heterogeneity of oxygen delivery impairs oxygen extraction by peripheral tissues: theory. *J Appl Physiol (1985).* 1996;81(2):885–894.

[52] Balestra G.M., Bezemer R., Boerma E.C., et al. Improvement of sidestream dark field imaging with an image acquisition stabilizer. *BMC Med Imaging.* 2010;10:15.
[53] Dobbe J.G., Streekstra G.J., Atasever B., et al. Measurement of functional microcirculatory geometry and velocity distributions using automated image analysis. *Med Biol Eng Comput.* 2008;46(7):659–670.
[54] Neviere R., Mathieu D., Chagnon J.L., et al. Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(1):191–195.
[55] Lipcsey M., Woinarski N.C., Bellomo R. Near infrared spectroscopy (NIRS) of the thenar eminence in anesthesia and intensive care. *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):11.
[56] Créteur J., Carollo T., Soldati G., et al. The prognostic value of muscle StO_2 in septic patients. *Intensive Care Med.* 2007;33(9):1549–1556.
[57] Raisinghani A., Rafter P., Phillips P., et al. Microbubble contrast agents for echocardiography: rationale, composition, ultrasound interactions, and safety. *Cardiol Clin.* 2004;22(2):171–180.
[58] Schneider A., Johnson L., Goodwin M., et al. Bench-to-bedside review: contrast enhanced ultrasonography – a promising technique to assess renal perfusion in the ICU. *Crit Care.* 2011;15(3):157.
[59] Welschehold S., Geisel F., Beyer C., et al. Contrast-enhanced transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of brain death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(8):939–940.
[60] Wei K., Kaul S. The coronary microcirculation in health and disease. *Cardiol Clin.* 2004;22(2):221–231.
[61] Wei K. Contrast echocardiography: applications and limitations. *Cardiol Rev.* 2012;20(1):25–32.
[62] De Backer D., Durand A. Monitoring the microcirculation in critically ill patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2014;28(4):441–451.
[63] Ait-Oufella H., Lemoine S., Boelle P.Y., et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med.* 2011;37(5):801–807.
[64] Bader M.K., Littlejohns L. Different brain tissue oxygen monitors have different thresholds. *J Neurosci Nurs.* 2005;37(4):180.
[65] Haitsma I.K., Maas A.I. Advanced monitoring in the intensive care unit: brain tissue oxygen tension. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8(2):115–120.
[66] Rosenthal G., Hemphill 3rd J.C., Manley G. Brain tissue oxygen tension is more indicative of oxygen diffusion than oxygen delivery and metabolism in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2009;37(1):379–380.
[67] Hlatky R., Valadka A.B., Gopinath S.P., et al. Brain tissue oxygen tension response to induced hyperoxia reduced in hypoperfused brain. *J Neurosurg.* 2008;108(1):53–58.
[68] Oddo M., Levine J.M., Kumar M., et al. Anemia and brain oxygen after severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2012;38(9):1497–1504.
[69] Longhi L., Pagan F., Valeriani V., et al. Monitoring brain tissue oxygen tension in brain-injured patients reveals hypoxic episodes in normal-appearing and in peri-focal tissue. *Intensive Care Med.* 2007;33(12):2136–2142.
[70] Marin-Caballos A.J., Murillo-Cabezas F., Cayuela-Dominguez A., et al. Cerebral perfusion pressure and risk of brain hypoxia in severe head injury: a prospective observational study. *Crit Care.* 2005;9(6):R670–R676.
[71] Spiotta A.M., Stiefel M.F., Gracias V.H., et al. Brain tissue oxygen-directed management and outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2010;113(3):571–580.
[72] Hasibeder W., Haisjackl M., Sparr H., et al. Factors influencing transcutaneous oxygen and carbon dioxide measurements in adult intensive care patients. *Intensive Care Med.* 1991;17(5):272–275.
[73] Phan C.Q., Tremper K.K., Lee S.E., et al. Noninvasive monitoring of carbon dioxide: a comparison of the partial pressure of transcutaneous and end-tidal carbon dioxide with the partial pressure of arterial carbon dioxide. *J Clin Monit.* 1987;3(3):149–154.
[74] Reed R.L., Maier R.V., Landicho D., et al. Correlation of hemodynamic variables with transcutaneous PO_2 measurements in critically ill adult patients. *J Trauma.* 1985;25(11):1045–1053.
[75] Tremper K.K., Shoemaker W.C. Transcutaneous oxygen monitoring of critically ill adults, with and without low flow shock. *Crit Care Med.* 1981;9(10):706–709.
[76] Tremper K.K., Shoemaker W.C., Shippy C.R., et al. Transcutaneous PCO_2 monitoring on adult patients in the ICU and the operating room. *Crit Care Med.* 1981;9(10):752–755.
[77] Tatevossian R.G., Wo C.C., Velmahos G.C., et al. Transcutaneous oxygen and CO_2 as early warning of tissue hypoxia and hemodynamic shock in critically ill emergency patients. *Crit Care Med.* 2000;28(7):2248–2253.

[78] Waxman K., Sadler R., Eisner M.E., et al. Transcutaneous oxygen monitoring of emergency department patients. *Am J Surg.* 1983;146(1):35–38.
[79] Bouzat P., Marques-Vidal P., Zerlauth J.B., et al. Accuracy of brain multimodal monitoring to detect cerebral hypoperfusion after traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2014;43(2):445–452.
[80] Lévy B., Pérez P., Gibot S., et al. Increased muscle-to-serum lactate gradient predicts progression towards septic shock in septic patients. *Intensive Care Med.* 2010;36(10):1703–1709.
[81] Konstantinos T., Apostolos K., Georgios P., et al. Intraperitoneal microdialysis as a monitoring method in the intensive care unit. *Int Surg.* 2014;99(6):729–733.

CHAPITRE 109

Exploration clinique de la microcirculation au cours du choc septique

H. Ait-Oufella; S. Bourcier; E. Maury

Le sepsis sévère est aujourd'hui une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde. Le choc septique, la manifestation la plus grave de l'infection, concerne 2 à 20 % des patients de réanimation [1]. Malgré une antibiothérapie appropriée et l'amélioration des stratégies de réanimation basées sur une prise en charge précoce, l'expansion volémique et une utilisation rationnelle des vasopresseurs, le taux de mortalité du choc septique reste compris entre 40 et 60 % [2]. Au cours des deux dernières décennies, de grandes avancées ont été réalisées dans la compréhension de la physiopathologie des états infectieux graves. Les anomalies microcirculatoires ont été identifiées comme la principale cause de l'hypoperfusion d'organe et des défaillances viscérales conduisant au décès [3, 4].

Anomalies microcirculatoires au cours du choc septique

Le développement d'outils morphologiques de précision, d'abord en recherche fondamentale [5] puis en recherche clinique, nous a permis récemment de mieux comprendre la physiopathologie du choc septique. Les désordres de la microcirculation ont pu être visualisés et quantifiés en soulignant les discordances qui existent entre les compartiments vasculaires macrocirculatoire et microcirculatoire [3, 6]. Dans un modèle expérimental de choc septique chez le mouton, il a été montré qu'après la restauration d'un état hémodynamique global satisfaisant, évalué par la pression artérielle moyenne et le débit cardiaque, des anomalies microcirculatoires persistaient. La perfusion des villosités intestinales était évaluée par vidéoscopie (imagerie OPS [*Orthogonal Polarization Spectral imaging*]) en calculant un indice de perfusion moyen. Le territoire vasculaire exploré était découpé en quadrants. Dans chaque quadrant, les auteurs utilisaient un score semi-quantitatif de perfusion (de 0 à 4) où 0 signifiait absence de perfusion, 1 flux intermittent, 2 flux continu mais ralenti, 3 flux continu, et 4 flux hyperdynamique. Cette analyse était faite séparément dans les vaisseaux de petits (10-25 μm), moyens (26-50 μm) et grands diamètres (51-100 μm). Dans ce travail, après réanimation et restauration d'une pression artérielle moyenne satisfaisante, l'indice de perfusion des petits vaisseaux restait bas (2,3 ± 0,4), alors qu'il s'était normalisé au niveau des gros vaisseaux (3,4 ± 0,7, $p < 0,05$) [7]. L'exploration de la perfusion villositaire intestinale est très difficile en pratique clinique, par contre la muqueuse sublinguale est plus accessible. Verdant *et al.*, sur un modèle de choc endotoxinique chez le cochon, ont rapporté une excellente concordance entre les anomalies microcirculatoires de la muqueuse jéjunale et celles observées au niveau sublingual [8], suggérant que l'analyse endobuccale serait un témoin fidèle d'anomalies viscérales plus profondes. Chez l'homme, en utilisant la technologie OPS puis SDF (*Sidestream Dark Field*), les anomalies microcirculatoires ont été confirmées au niveau sublingual avec l'identification de zones non perfusées, de zones où le flux est ralenti et/ou parfois intermittent. Les conséquences sont l'ischémie tissulaire, la défaillance d'organes et *in fine* potentiellement le décès. De Backer *et al.* ont retrouvé ces anomalies microcirculatoires dès l'admission pour sepsis. La proportion de petits vaisseaux (< 20 μm de diamètre) perfusés au niveau sublingual était de 48 % (33-61 %) chez les patients septiques contre 90 % (89-92 %) chez les patients contrôles ($p < 0,001$) [6]. De plus, l'évolution des paramètres de perfusion microcirculatoire au cours de la réanimation constitue un facteur pronostique intéressant [9]. Sakr *et al.* se sont intéressés à l'évolution de la perfusion sublinguale chez des patients admis pour choc septique après stabilisation hémodynamique. Ils ont montré que les patients qui

survivaient au 7e jour amélioraient leur score de perfusion sublinguale pendant la première semaine de leur séjour en réanimation, alors que ceux qui ne survivaient pas aggravaient leur score de perfusion (79 % [67-79 %] versus 64 % [32-66 %], p = 0,01). Ces données ont été confirmées chez l'enfant [10].

Choc distributif et hétérogénéité de perfusion

Les travaux menés sur le choc septique dans différentes structures de soins intensifs ont clairement identifié les anomalies microcirculatoires comme un facteur de risque de mortalité, indépendamment des paramètres macrocirculatoires comme la pression artérielle ou le débit cardiaque [11]. À cette discordance entre les états macrocirculatoire et microcirculatoire, il convient d'ajouter, pour illustrer toute la complexité physiopathologique du choc septique, une hétérogénéité spatiale de perfusion. Les physiologistes nous ont enseigné il y a longtemps qu'au cours du choc septique, la perfusion est préservée au niveau de certains organes comme le cerveau et le cœur, alors qu'elle est diminuée au niveau d'autres organes dits « moins nobles » comme le tube digestif [12] et la peau [13]. Les modèles animaux nous ont plus récemment montré qu'au sein d'un même organe coexistent des zones à perfusion conservée et des zones sans circulation sanguine, formant ainsi des plages tissulaires ischémiques. Ces anomalies sont en grande partie liées à des altérations de l'endothélium qui régule le tonus vasomoteur, l'adhésion leucoplaquettaire et l'activation de la coagulation [4], et ce de façon variable en fonction du territoire vasculaire [14, 15].

Au cours du choc septique, le rôle majeur des anomalies microcirculatoires dans les défaillances viscérales et les discordances entre les états macro- et microcirculatoire sont des arguments majeurs qui doivent nous inciter à développer, à côté de la surveillance des paramètres hémodynamiques globaux comme la pression artérielle moyenne (*Surviving Sepsis Campaign*) [16, 17], d'autres outils afin d'évaluer la microcirculation et la perfusion des organes. L'exploration morphologique sublinguale (OPS ou SDF) permet certes une analyse fine des petits vaisseaux, mais elle nécessite une analyse différée des données grâce à un support informatique, rendant son utilisation au lit du malade difficile. Par contre, certains paramètres cliniques moins précis mais plus faciles à utiliser, comme l'analyse de la peau du patient, semblent prometteurs pour évaluer l'état microcirculatoire.

La peau comme organe d'exploration microcirculatoire

La peau est, depuis longtemps, considérée comme un organe informatif au cours des états de choc. C'est un organe facilement accessible et richement vascularisé, de telle sorte que les anomalies microcirculatoires locales qui surviennent au cours du choc septique peuvent être facilement mises en évidence par des modifications de la température et/ou de la couleur cutanée.

Température

Il y a 60 ans, Ebert *et al.* décrivaient déjà des anomalies cutanées au cours des états de choc septique et parlaient de la peau « pâle, souvent couverte de sueur » [18]. Plus récemment, Altemeier *et al.* notaient qu'une peau humide et fraîche sur les patients septiques était un indice pronostique péjoratif [19]. Sur une cohorte de 264 patients de réanimation chirurgicale, la température froide de la peau, au niveau des extrémités et des genoux, était significativement associée à une saturation veineuse centrale plus basse (60,2 ± 4,4 *vs* 68,2 ± 7,8 %, p < 0,05) et un niveau plus élevé de lactate (4,7 ± 1,5 *vs* 2,2 ± 1,6 mmol/L, p < 0,05) par rapport aux patients dont la peau était perçue comme chaude [20]. De façon plus objective, plusieurs auteurs ont travaillé sur le gradient de température au cours des états de choc, entre la température des extrémités et la température ambiante d'une part [21], et la température centrale d'autre part [22]. Joly *et al.* ont rapporté une corrélation (r = 0,71) entre le gradient de température (centrale-extrémité du pied) et le débit cardiaque. Par contre, d'autres auteurs, comme Bailey *et al.*, n'ont pas retrouvé cette relation [23]. Parmi les explications avancées, les températures basses du patient ou de la pièce ambiante ont été mises en avant, ainsi que l'utilisation de certains vasodilatateurs [22]. La population étudiée, et plus précisément le type d'insuffisance circulatoire analysée, pouvait également expliquer les discordances. Vincent *et al.* ne retrouvaient pas de corrélation entre l'index cardiaque et le gradient de température périphérique-ambiante au cours du choc septique, alors qu'ils observaient une relation significative au cours du choc cardiogénique [24].

La valeur pronostique de la température cutanée (et des gradients) au cours des états de choc est, par contre, mieux documentée. Plus que la valeur initiale, c'est la valeur mesurée plusieurs heures après l'initiation de la réanimation qui semble informative. Dans le travail de Joly, si le gradient de température

périphérique-ambiante, mesuré à la 3e heure de la réanimation, était inférieur à 2 °C, le taux de mortalité dépassait 65 % [21].

Temps de recoloration cutanée

Le temps de recoloration cutanée (TRC) mesure le temps nécessaire à la recoloration de l'extrémité d'un doigt, en général l'index, et renseigne sur la perfusion cutanée et donc sur le statut microcirculatoire. Il s'agit d'un outil séduisant, car simple et facilement utilisable au lit du patient ; malheureusement, il est peu fiable. Dans une étude menée au Kenya, la reproductibilité inter-observateur du TRC était médiocre avec un coefficient kappa à 0,49 [25]. Un certain nombre de facteurs comme le sexe, l'âge, la température ambiante influencent le TRC et limitent son utilisation. Par contre, l'origine ethnique et les médicaments antihypertenseurs influencent peu le TRC [26].

La plupart des travaux sur le TRC ont été effectués en pédiatrie. La mesure visuelle du TRC, associée à d'autres signes cliniques « classiques » (tachycardie, sécheresse des muqueuses), aide au diagnostic de déshydratation chez l'enfant [27]. Lorsque la mesure du TRC est automatisée grâce à un outil informatique, sa performance diagnostique augmente considérablement [28]. Dans les pathologies aiguës et fréquentes comme la gastro-entérite ou l'accès palustre [29], le TRC constitue un outil intéressant de tri initial des patients les plus graves [30]. Par contre, aucune corrélation n'a été clairement identifiée entre le TRC et le débit cardiaque, que ce soit en pédiatrie ou chez les adultes [23, 31, 32]. Un travail ancien chez des donneurs de sang a même rapporté un raccourcissement du TRC après prélèvement de 500 mL de sang [33].

Lima *et al.* ont rapporté chez les patients de réanimation une relation positive entre le TRC et l'hyperlactatémie, un paramètre global de perfusion d'organe. Ils ont également montré que l'allongement du TRC était significativement associé à un score SOFA (Sequentiel Organ Failure Assessment) plus élevé et donc à un nombre d'organes lésés plus important [32]. Plus récemment, Ait-Oufella *et al.* ont évalué la valeur pronostique du TRC dans une population sélectionnée adulte de choc septique [34]. Ils ont mesuré le TRC au niveau de l'index et également au niveau du genou, là où se développent préférentiellement les marbrures. De façon intéressante, ils ont rapporté une meilleure reproductibilité des mesures au niveau du genou par rapport à l'index (concordance inter-observateur à 95 % [93-98] pour le genou et 80 % [73-86] pour l'index). Ils montré que le TRC mesuré après les premières heures de réanimation (H6) est un puissant outil prédictif du décès à J14 avec un seuil de 2,4 s au niveau de l'index (sensibilité 82 %, spécificité 73 %) et un seuil de 4,9 s au niveau du genou (sensibilité 82 %, spécificité 84 %).

Marbrures

Les marbrures, faciles à identifier cliniquement, correspondent à une coloration violacée hétérogène de la peau qui débute généralement au niveau des genoux et s'étend en périphérie. Bien que les marbrures soient connues de tous, leur physiopathologie est restée longtemps inconnue. Récemment, en utilisant la technologie NIRS (*Near infrared spectroscopy*) qui mesure la saturation tissulaire dans un petit échantillon de peau (15 mm de profondeur), il a été rapporté une relation inverse entre l'importance des marbrures et la saturation tissulaire en oxygène. Autrement dit, plus les marbrures étaient étendues et plus la StO_2 était basse [35]. Une autre étude utilisant un laser-Doppler à balayage a permis de cartographier la perfusion cutanée chez des patients en choc septique et a confirmé une diminution du débit sanguin cutané dans les zones de marbrures [36]. L'ensemble de ces éléments a conforté l'hypothèse clinique selon laquelle les marbrures sont le reflet d'une hypoperfusion tissulaire cutanée et qu'elles permettraient de caractériser le statut microcirculatoire des patients. Ce n'est que très récemment que leur intérêt dans le suivi des patients en réanimation a été mis en évidence.

Score de marbrures

Les marbrures apparaissent habituellement au niveau des membres inférieurs, plus précisément au niveau des genoux, et s'étendent en cas de persistance ou d'aggravation de l'insuffisance circulatoire. À partir de ces observations, un score clinique a été développé. Ce score de marbrures est semi-quantitatif (de 0 à 5), basé sur l'extension de ces placards violacés depuis le centre de la rotule vers la périphérie des membres inférieurs :

- stade 0 : pas de marbrures ;
- stade 1 : marbrures de la taille d'une pièce de monnaie ;
- stade 2 : marbrures ne dépassant pas la rotule ;
- stade 3 : marbrures ne dépassant pas la mi-cuisse ;
- stade 4 : marbrures ne dépassant pas le pli de l'aine ;
- stade 5 : marbrures étendues au-delà du pli de l'aine.

Pour valider ce score, trois réanimateurs, formés en quelques minutes, ont été interrogés séparément sur plus de 30 cas. Le coefficient kappa était à 0,87 (intervalle de confiance 95 % [0,72-0,97]), illustrant une excellente reproductibilité inter-observateur de ce score clinique [37].

Valeur pronostique des marbrures

Dans le cadre d'une étude prospective observationnelle menée sur 60 patients admis pour choc septique [37], Ait-Oufella *et al.* ont évalué la valeur pronostique de différents paramètres hémodynamiques. Ces paramètres étaient mesurés à la 6e heure d'admission, ce qui correspondait au temps nécessaire pour une prise en charge diagnostique et permettre une stabilisation de l'état hémodynamique globale du patient (optimisation de la volémie et stabilisation de la pression artérielle moyenne > 65 mmHg). Il a été montré que le score de marbrures était un puissant facteur pronostique du décès au 14e jour. En analyse univariée, l'*odds ratio* (OR) de mortalité à J14 était de 16 (IC 95 % [4-81]) pour les stades (2-3) et de 74 (IC 95 % [11-1568]), pour les stades (4-5). La mortalité était d'autant plus précoce que le score de marbrures à H6 était élevé, dans les 12 à 24 premières heures pour les stades (4-5), dans les 24 à 72 heures pour les stades (2-3) et au-delà de 72 heures pour les rares décès des patients ayant un score à 0 ou 1 (courbes de Kaplan-Meier, P < 0,0001). Le débit cardiaque (OR 1,4 ; IC 95 % (0,5-4,1) ; p = 0,53) et la pression artérielle (OR 1,9 ; IC 95 % (0,4-10,9) ; p = 0,43) n'étaient pas associés au pronostic, confirmant encore une fois la discordance qui existe entre les paramètres microcirculatoires et macrocirculatoires [37]. Par contre, il existait une relation positive entre le score de marbrures et le taux de lactate à la 6e heure et une relation négative entre le score de marbrures et la diurèse des 6 premières heures. Autrement dit, plus les patients étaient « marbrés », plus le taux de lactate artériel était élevé et plus la diurèse était faible.

Facteurs confondants et marbrures

L'influence d'une pathologie vasculaire préexistante sur la valeur pronostique du score de marbrures a été investiguée dans la même étude. Les patients « vasculaires » étaient définis comme ceux ayant un antécédent d'événement vasculaire symptomatique (accident vasculaire ischémique) ou ayant un traitement spécifique (médical, revascularisation endovasculaire ou chirurgicale). En analyse multivariée, il a été montré que le « terrain vasculaire » était associé à la présence plus fréquente de marbrures, mais après ajustement sur ce paramètre, la valeur pronostique du score de marbrures restait significative [37].

La cirrhose est une pathologie chronique du foie, associée à des anomalies vasculaires notamment au niveau cutané, comme l'attestent les angiomes stellaires ou l'érythrose palmaire. Il était donc important d'évaluer la valeur pronostique des marbrures dans une population de patients cirrhotiques ayant un choc septique, et ce d'autant que les infections sont fréquentes et graves dans cette population. Galbois *et al.* ont récemment recueilli différents paramètres hémodynamiques chez des patients cirrhotiques et des patients sans maladie hépatique souffrant de choc septique. Ils ont rapporté que l'étendue des marbrures après la réanimation initiale était associée à la mortalité à J14 chez les patients cirrhotiques. La mortalité était plus élevée chez les patients cirrhotiques par rapport aux patients non cirrhotiques, et ce quel que soit le stade de marbrures. Par contre, ils ont noté que les marbrures apparaissaient plus tardivement chez les patients cirrhotiques, probablement en raison d'une vasodilatation cutanée, objectivée par laser-Doppler et mesure de la saturation tissulaire en oxygène [38].

Compartiments macro- et microcirculatoires

Plusieurs travaux précédemment cités ont souligné la discordance qui existe entre les paramètres macrocirculatoires et la perfusion microcirculatoire. En utilisant l'OPS sublingual chez des patients ayant un choc septique réanimé, de Backer *et al.* ont évalué l'effet de la dobutamine sur la perfusion microcirculatoire. Ils n'ont pas trouvé de relation entre les modifications de débit sanguin induites par la perfusion de dobutamine et les modifications de perfusion sublinguale [39]. Concernant la peau, les études anciennes, comme celles décrites plus haut, n'ont pas mis en évidence de relation convaincante entre le débit cardiaque et les paramètres de perfusion cutanée microcirculatoire, comme le gradient de température ou le TRC. Parallèlement, il n'existe pas de relation statistique entre le score de marbrures et l'index cardiaque. Néanmoins, il serait simpliste et même faux de séparer complètement les deux compartiments vasculaires. Ait-Oufella *et al.* ont observé que l'amélioration de l'état hémodynamique global au cours des premières heures, basée sur l'optimisation du remplissage vasculaire et l'utilisation des catécholamines, s'accompagnait de modifications de l'étendue des marbrures. Plus précisément, les patients dont le score de marbrures s'améliorait au cours de la réanimation, entre l'admission et la 6e heure, avaient un bon pronostic (mortalité à J14 : 3/13), alors que ceux dont le score restait stable ou s'aggravait avaient un pronostic péjoratif (mortalité à J14 : 22/25). Ce dernier élément suggère qu'une partie de la dysfonction microcirculatoire est

dépendante de l'état hémodynamique global et qu'il est indispensable de l'optimiser le plus rapidement possible [37].

Pottecher *et al.* ont étudié l'effet du remplissage vasculaire sur les paramètres macro- et microcirculatoires en utilisant l'imagerie SDF sublinguale. Ils ont montré que, chez des patients « précharge-dépendants », le remplissage (par l'épreuve de lever de jambe ou par la perfusion de soluté de remplissage) s'accompagnait d'une augmentation du débit cardiaque et, de façon parallèle, d'une augmentation de la perfusion microcirculatoire [40]. L'équipe de De Backer a confirmé que le remplissage vasculaire s'accompagnait d'une augmentation significative de la densité des petits vaisseaux perfusés (de 3,5 [2, 9–4, 3] à 4,4 [3, 7–4, 9], $P < 0{,}01$). Par contre, les variations des indices de perfusion microcirculatoire n'étaient pas corrélées aux variations de débit cardiaque. D'autre part, l'effet-bénéfice du remplissage sur la perfusion des petits vaisseaux n'existait plus pour les états infectieux vus tardivement (> 48 heures du diagnostic), suggérant une « autonomisation » de la maladie microcirculatoire [41]. Dans ce dernier cas, d'autres stratégies thérapeutiques ciblant spécifiquement la microcirculation pourraient alors trouver leur place de façon ciblée. On peut citer le travail de Spronk *et al.* qui avaient montré, lors d'une étude préliminaire (8 patients), un bénéfice microcirculatoire à l'administration de dérivés nitrés aux patients en choc septique [42]. Un autre groupe a rapporté un effet bénéfique de l'administration de protéine C activée [43] qui agirait, entre autres, par une modulation directe de l'endothélium [4, 44].

Conclusion

Au cours des états infectieux graves, les anomalies microcirculatoires ont été identifiées comme la principale cause de l'hypoperfusion tissulaire et des défaillances viscérales conduisant au décès. Plusieurs outils techniques ont été développés afin de quantifier précisément ces anomalies, mais ils restent difficiles à utiliser en pratique clinique. Par contre, l'examen de la perfusion de la peau au travers de la mesure de la température cutanée, du temps de recoloration cutanée et plus récemment du score de marbrures constituent des moyens simples et reproductibles d'évaluer l'état microcirculatoire au lit du patient.

Références

[1] Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303–1310.

[2] Annane D., Aegerter P., Jars-Guincestre M.C., et al. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(2):165–172.

[3] Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care.* 2005;9(Suppl 4):S13–S19.

[4] Ait-Oufella H., Maury E., Lehoux S., et al. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010;36(8):1286–1298.

[5] Groner W., Winkelman J.W., Harris A.G., et al. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med.* 1999;5(10):1209–1212.

[6] De Backer D., Creteur J., Preiser J.C., et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):98–104.

[7] Dubin A., Edul V.S., Pozo M.O., et al. Persistent villi hypoperfusion explains intramucosal acidosis in sheep endotoxemia. *Crit Care Med.* 2008;36(2):535–542.

[8] Verdant C.L., de Backer D., Bruhn A., et al. Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis. *Crit Care Med.* 2009;37(11):2875–2881.

[9] Sakr Y., Dubois M.J., de Backer D., et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(9):1825–1831.

[10] Top A.P., Ince C., de Meij N., et al. Persistent low microcirculatory vessel density in nonsurvivors of sepsis in pediatric intensive care. *Crit Care Med.* 2011;39(1):8–13.

[11] De Backer D., Ospina-Tascon G., Salgado D., et al. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med.* 2010;36(11):1813–1825.

[12] Van Haren F.M., Sleigh J.W., Pickkers P., et al. Gastrointestinal perfusion in septic shock. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35(5):679–694.

[13] Antonsson J.B., Kuttila K., Niinikoski J., et al. Subcutaneous and gut tissue perfusion and oxygenation changes as related to oxygen transport in experimental peritonitis. *Circ Shock.* 1993;41(4):261–267.

[14] Morin M.J., Unno N., Hodin R.A., et al. Differential expression of inducible nitric oxide synthase messenger RNA along the longitudinal and crypt-villus axes of the intestine in endotoxemic rats. *Crit Care Med.* 1998;26(7):1258–1264.
[15] Aird W.C. Endothelial cell heterogeneity. *Crit Care Med.* 2003;31(4 Suppl):S221–S230.
[16] Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H., et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(3):858–873.
[17] Dellinger R.P., Lévy M.M., Carlet J.M., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36(1):296–327.
[18] Ebert R.V., Stead E.A. Circulatory failure in acute infections. *J Clin Invest.* 1941;20(6):671–679.
[19] Altemeier W.A., Cole W. Septic shock. *Ann Surg.* 1956;143(5):600–607.
[20] Kaplan L.J., McPartland K., Santora T.A., et al. Start with a subjective assessment of skin temperature to identify hypoperfusion in intensive care unit patients. *J Trauma.* 2001;50(4):620–627 discussion 7–8.
[21] Joly H.R., Weil M.H. Temperature of the great toe as an indication of the severity of shock. *Circulation.* 1969;39(1):131–138.
[22] Ibsen B. Treatment of shock with vasodilators measuring skin temperature on the big toe. Ten years' experience in 150 cases. *Dis Chest.* 1967;52(4):425–429.
[23] Bailey J.M., Lévy J.H., Kopel M.A., et al. Relationship between clinical evaluation of peripheral perfusion and global hemodynamics in adults after cardiac surgery. *Crit Care Med.* 1990;18(12):1353–1356.
[24] Vincent J.L., Moraine J.J., van der Linden P. Toe temperature versus transcutaneous oxygen tension monitoring during acute circulatory failure. *Intensive Care Med.* 1988;14(1):64–68.
[25] Otieno H., Were E., Ahmed I., et al. Are bedside features of shock reproducible between different observers? *Arch Dis Child.* 2004;89(10):977–979.
[26] Anderson B., Kelly A.M., Kerr D., et al. Impact of patient and environmental factors on capillary refill time in adults. *Am J Emerg Med.* 2008;26(1):62–65.
[27] Gorelick M.H., Shaw K.N., Murphy K.O. Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. *Pediatrics.* 1997;99(5):E6.
[28] Shavit I., Brant R., Nijssen-Jordan C., et al. A novel imaging technique to measure capillary-refill time: improving diagnostic accuracy for dehydration in young children with gastroenteritis. *Pediatrics.* 2006;118(6):2402–2408.
[29] Evans J.A., May J., Ansong D., et al. Capillary refill time as an independent prognostic indicator in severe and complicated malaria. *J Pediatr.* 2006;149(5):676–681.
[30] Gove S., Tamburlini G., Molyneux E., et al. Development and technical basis of simplified guidelines for emergency triage assessment and treatment in developing countries. WHO Integrated Management of Childhood Illness (IMCI) Referral Care Project. *Arch Dis Child.* 1999;81(6):473–477.
[31] Tibby S.M., Hatherill M., Murdoch I.A. Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients. *Arch Dis Child.* 1999;80(2):163–166.
[32] Lima A., Jansen T.C., van Bommel J., et al. The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2009;37(3):934–938.
[33] Schriger D.L., Baraff L.J. Capillary refill – Is it a useful predictor of hypovolemic states? *Ann Emerg Med.* 1991;20(6):601–605.
[34] Ait-Oufella H., Bige N., Boelle P.Y., et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med.* 2014;40(7):958–964.
[35] Ait-Oufella H., Joffre J., Boelle P.Y., et al. Knee area tissue oxygen saturation is predictive of 14-day mortality in septic shock. *Intensive Care Med.* 2012;38(6):976–983.
[36] Ait-Oufella H., Bourcier S., Alves M., et al. Alteration of skin perfusion in mottling area during septic shock. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):31.
[37] Ait-Oufella H., Lemoine S., Boelle P.Y., et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med.* 2011;37(5):801–807.
[38] Galbois A., Bige N., Pichereau C., et al. Exploration of skin perfusion in cirrhotic patients with septic shock. *J Hepatol.* 2015 Mar;62(3):549–555.
[39] De Backer D., Creteur J., Dubois M.J., et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med.* 2006;34(2):403–408.

[40] Pottecher J., Deruddre S., Teboul J.L., et al. Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. *Intensive Care Med.* 2010;36(11):1867–1874.
[41] Ospina-Tascon G., Neves A.P., Occhipinti G., et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010;36(6):949–955.
[42] Spronk P.E., Ince C., Gardien M.J., et al. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet.* 2002;360(9343):1395–1396.
[43] De Backer D., Verdant C., Chierego M., et al. Effects of drotrecogin alfa activated on microcirculatory alterations in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34(7):1918–1924.
[44] De Backer D., Donadello K., Taccone F.S., et al. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):27.

CHAPITRE 110

Apport du laboratoire de microbiologie

M.-L. Joly-Guillou

Introduction

Le laboratoire de bactériologie accompagne le clinicien dans le choix d'une antibiothérapie ciblée et adaptée, et ce le plus rapidement possible. Il est rare d'obtenir un antibiogramme en moins de 48 heures, ce délai dépendant quasiment exclusivement du bon vouloir de la bactérie.

Même s'il n'est que l'un des éléments d'une longue chaîne d'événements devant conduire à la bonne prise en charge du patient, un certain nombre d'études démontrent que le rôle du laboratoire est déterminant tant pour la survie du patient que sur le plan économique [1–4]. Ce chapitre tentera d'apporter quelques réponses à des questions que nous posent quotidiennement les cliniciens.

Rôle du laboratoire dans le diagnostic des infections

Le diagnostic bactériologique est un ensemble de moyens permettant de confirmer l'origine bactérienne d'une infection. Le diagnostic direct permet la mise en évidence de l'agent pathogène ; il représente la référence en matière de diagnostic. Le diagnostic indirect met en évidence la réponse de l'organisme à l'infection.

Le laboratoire de bactériologie doit être en mesure de proposer des techniques de diagnostic performantes, en phase avec les conférences de consensus des sociétés savantes. Les méthodes utilisées, en accord avec les règles de la Société française de microbiologie, sont variées [5]. Il est classique de dire que chaque laboratoire de bactériologie possède sa propre façon de fonctionner. Le choix des techniques utilisées détermine les modalités de prélèvement chez le patient ; exemple : un examen cytobactériologique des urines (ECBU) prélevé avec ou sans système de limitation de croissance bactérienne (par exemple, l'usage de tubes boratés), le type de flacon d'hémoculture, les modalités de prélèvement des bactéries anaérobies, la prise en charge des liquides broncho-alvéolaires, des cathéters ou encore la réalisation de techniques moléculaires (PCR [Polymerase chain Reaction]).

Il est donc indispensable d'instituer précocement un dialogue entre le clinicien et le microbiologiste, de façon à obtenir le maximum d'efficacité, tant sur la méthode de prélèvement que sur l'interprétation des résultats qui découlent des analyses. Ce dialogue peut également aider le clinicien dans le choix des stratégies de diagnostic. Certains examens sont demandés par excès et n'apportent aucun bénéfice au diagnostic. Par exemple, pour un patient suspect de légionellose, l'antigénémie urinaire a un intérêt majeur : le test est positif précocement et durablement, que le patient ait pris ou non des antibiotiques. Le test est rendu en moins de 30 minutes, mais n'est valable que s'il s'agit d'une *Legionella pneumophila* type 1 (80 % des cas). La culture est un complément utile à la confirmation du diagnostic et indispensable en cas d'enquête épidémiologique (recherche de la source). La sérologie est inutile si l'un des deux examens précédents est positif [6]. Trop souvent, les trois examens sont prescrits systématiquement. Un autre exemple porte sur la prescription des hémocultures. Celles-ci sont fréquemment prescrites en trop grand nombre et les quantités de sang introduites dans les flacons trop souvent inférieures à celles recommandées, ce qui diminue considérablement la sensibilité du diagnostic (la moyenne nationale de remplissage des hémocultures est aujourd'hui proche de 5 mL). En effet, en raison de la faible quantité de bactéries circulant dans le sang lors des épisodes bactériémiques, la quantité de sang prélevé par épisode bactériémique est la clé du diagnostic. Avec 60 mL de sang prélevé, soit 3 hémocultures (3 flacons aérobies et 3 flacons anaérobies) pour un épisode bactériémique, on obtient une sensibilité optimale du diagnostic (95 %). Augmenter le volume de sang

prélevé n'augmente pas la sensibilité du diagnostic et, par ailleurs, multiplier les flacons remplis avec 5 mL de sang encombre les automates et coûte beaucoup plus cher [5–7].

Nouvelles méthodes de diagnostic

Au cours des dix dernières années, le laboratoire de bactériologie s'est profondément transformé avec l'introduction d'automates. Même si ces automates n'ont qu'une fonction partielle dans l'analyse bactériologique, ils ont simplifié la prise en charge des prélèvements cliniques et parfois accéléré les délais de rendu des résultats. Ainsi, les laboratoires peuvent désormais s'équiper d'ensemenceurs automatiques, de cytométrie de flux (cytologie urinaire), d'automates de coloration de Gram qui viennent compléter les automates déjà existants (incubateurs d'hémocultures, automates d'antibiogramme en milieu liquide ou caméra de lecture des antibiogrammes en milieu solide). Ces appareils n'ont malheureusement pas modifié le temps de rendu des antibiogrammes qui reste aux alentours de 48 heures. La plus grande avancée technologique concerne la spectrométrie de masse (*Matrix assisted laser desorption ionization-time of flight* ou MALDI-TOF) qui a révolutionné les méthodes d'identification pastorienne et a permis de gagner 24 heures sur le rendu des identifications. Cette méthode ne permet pas de réaliser une identification directement à partir du prélèvement et nécessite une culture bactérienne préalable. Cependant, outre le gain de temps considérable qu'elle permet, le spectre des bactéries identifiées et la sensibilité de l'identification se sont considérablement améliorés et continueront à s'améliorer grâce à une base de données qui s'étoffe au fur et à mesure que les laboratoires s'équipent et utilisent cette technologie [6–12]. Certains laboratoires utilisent le MALDI-TOF pour réaliser une identification à partir du flacon d'hémoculture, moyennant un traitement préalable du bouillon d'hémoculture. La majorité des études publiées à ce jour ont donné des taux d'identification supérieurs à 80 % dans un délai de 20 minutes à 1 heure après le signal de positivité de l'hémoculture [13]. Plus récemment se sont développés des systèmes délocalisés permettant la réalisation de tests lorsque le laboratoire est à distance de l'établissement (cas des regroupements des laboratoires). Ce système appelé « *point of care* » ou POC fournit des résultats en 4 heures sur l'identification de certains agents pathogènes bactériens, viraux ou parasitaires, directement à partir du prélèvement. Ce système ne réalise pas de tests de sensibilité aux antibiotiques [9]. Il fait appel aux techniques de biologie moléculaire et pourrait à terme s'intégrer au processus de biologie délocalisée au sein des services de soins sous la responsabilité du bactériologiste.

Intérêts et limites des techniques de biologie moléculaire

On pourrait argumenter de la nécessité d'investir dans des technologies dévolues à la bactériologie classique face à l'avancée de la biologie moléculaire. Les techniques d'étude en biologie moléculaire se sont considérablement développées et sont désormais à la portée de nombreux laboratoires. Ces méthodes sont basées sur la PCR qui détecte des séquences bactériennes spécifiques. Cependant, ces techniques permettent l'étude du génome des micro-organismes et non de ses produits d'expression. Si ces techniques sont indépendantes des conditions de culture, elles ne font pas la différence entre un micro-organisme vivant et un micro-organisme mort et n'aboutissent pas aux tests de sensibilité aux antibiotiques. Il est donc difficile de mettre en concurrence les deux politiques de gestion bactériologique et moléculaire des prélèvements. Cependant, leur application devient intéressante dans le domaine de l'identification rapide des bactéries directement à partir d'un prélèvement comme cité précédement (hémocultures, prélèvements pulmonaires, méningites, coprocultures, etc.). Leur utilisation n'est donc plus restreinte aujourd'hui à certains domaines comme l'épidémiologie (comparaison du profil génétique de souches épidémiques) ou le diagnostic de bactéries à croissance difficile (*Chlamydia*, mycoplasme, rickettsies, etc.) [14]. Elles sont également utiles pour la détection spécifique de gènes de résistance, tels que le gène *mecA* dans la résistance de *Staphylococcus aureus* à la cloxacilline, les bêtalactamases à spectre étendu (BLSE), les carbapénémases ou chez les mycobactéries ; elles servent aussi à détecter par séquençage des mutations conférant la résistance à l'isoniazide, la rifampicine ou la pyrazinamide (gènes *katG* ; *rpoB*, *pmcA*) (cf. le chapitre 111 sur la biologie moléculaire) [15–18].

Pour un laboratoire de bactériologie, ces techniques sont encore trop coûteuses en consommable, comparativement aux tests de bactériologie classique, et ne sont que très rarement réalisées en période de garde. Sans les remplacer, les méthodes de biologie moléculaire sont destinées à être un complément incontournable des techniques classiques. L'avenir orienté vers les études protéomiques apportera quelques réponses, mais ne remplacera pas facilement les techniques de culture.

Détection des antigènes solubles dans les produits pathologiques

L'infection bactérienne entraîne la libération de constituants polysaccharidiques de la capsule bactérienne dans les liquides biologiques. On peut les mettre en évidence, même en l'absence de bactéries viables. Les applications sont limitées aux méningites, aux infections néonatales ou aux infections décapitées par antibiothérapie. La recherche est limitée à *N. meningitidis* des sérogroupes A, B et C, W135, *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae* (groupe B), *Haemophilus influenzae* de type b, *E. coli* K1.

Cette méthode de détection rapide utilise des anticorps monoclonaux dans des tests au latex et peut apporter un élément d'orientation dès le premier jour. Ces tests ont une très bonne spécificité avec une valeur prédictive positive de 90 %, mais une valeur prédictive négative faible : ils requièrent un nombre élevé de bactéries (> 10^5). C'est donc en cas de doute sur la coloration de Gram ou lorsque l'infection a été décapitée par une administration d'antibiotique préalable au prélèvement que cette analyse présente un intérêt. Ils peuvent, dans les mêmes conditions, être utilisés sur les hémocultures au 1er jour de positivité afin de conforter une hypothèse diagnostique [19]. Cependant, la PCR ciblée en temps réel a aujourd'hui largement remplacé ces derniers tests rapides. La recherche d'antigène soluble urinaire par méthode ELISA rapide peut être utilisée pour le diagnostic des pneumonies à pneumocoque ou à légionelle. Dans le cas des pneumonies communautaires bactériémiques à pneumocoque, la sensibilité de ce test varie de 77 à 89 % contre 44 à 64 % dans les pneumonies non bactériémiques. Les faux positifs sont rares chez l'adulte, même en situation d'exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). L'excrétion d'antigène n'est pas négativée par une antibiothérapie de 7 jours et persiste plusieurs semaines. La recherche d'antigènes urinaires de *Legionella* permet un diagnostic rapide de la légionellose due à *L. pneumophila* du sérogroupe 1 (80 % des cas). Cette excrétion apparaît 1 à 3 jours après le début de la maladie, ne disparaît pas avec le traitement antibiotique et peut durer plusieurs mois. La sensibilité de ce test est de 86 %, sa spécificité de 93 % [20, 21].

Expertise du diagnostic microbiologique

Il n'est pas inutile de rappeler que, même avec la présence d'automates, la bactériologie reste une discipline très manuelle dont les résultats dépendent d'un ensemble multifactoriel, le principal étant le bon vouloir d'un organisme vivant : la bactérie. Lorsqu'un prélèvement est réalisé dans un site à l'origine stérile, l'analyse est relativement simple et il faudra que l'expert puisse faire la part d'un contaminant éventuel et d'un agent responsable de l'infection [22, 23]. Par exemple, un contaminant dans une hémoculture sera suspecté parce que la culture répond à un ou plusieurs des critères suivants :

- un seul flacon est positif ;
- la bactérie isolée appartient à la flore cutanée (staphylocoque à coagulase négative [SCN], corynébactérie, etc.) ;
- la bactérie isolée est réputée de faible pathogénicité ;
- l'hémoculture présente un délai de positivité > 48 h ;
- plusieurs flacons sont positifs à staphylocoque à coagulase négative (SCN), mais chacun des SCN isolés est différent (antibiotype).

À l'inverse, une hémoculture positive avec une bactérie identifiée comme potentiellement pathogène « parlera » au microbiologiste et au clinicien, car il existe une relation étroite entre la bactérie isolée dans l'hémoculture et la porte d'entrée. L'expertise est plus complexe dans les prélèvements osseux où les SCN sont impliqués dans des infections au long cours et peuvent présenter pour un même SCN des morphologies différentes qui sont susceptibles d'induire en erreur un jeune bactériologiste inexpérimenté.

Lorsque le prélèvement concerne une flore commensale, le bactériologiste devra réaliser une expertise multifactorielle d'un prélèvement, prenant en compte les éléments cliniques, la cytologie, l'examen direct (Gram), la proportion des différentes bactéries présentes en culture et la présence éventuelle d'une bactérie pathogène dans la flore. Les prélèvements les plus complexes sont ceux qui concernent un site stérile (vessie, endomètre, site pulmonaire), mais qui ne peuvent être prélevés qu'au travers d'un site contenant une flore. Le problème de la contamination des urines oblige les laboratoires à édicter des règles strictes pour l'interprétation des prélèvements d'urines. Celles-ci prennent en compte à la fois le nombre de polynucléaires, la quantité de bactéries et le mono- ou polymorphisme microbien. Les règles sont définies par la Société française de microbiologie [5]. D'autres prélèvements nécessitent une bonne coordination entre microbiologiste et clinicien, comme la réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire (LBA). Il s'agit d'un examen invasif, ayant un coût important et dont la procédure de réalisation doit être rigoureuse. Pour que le laboratoire puisse réaliser la technique, il est nécessaire de filtrer ce LBA au travers d'une compresse tissée dès l'issue du patient afin d'éliminer le mucus présent qui va dans les minutes suivantes attirer et enchâsser cellules et bactéries présentes dans le milieu. La technique réalisée au laboratoire associe cytologie

quantitative, recherche de cellules infectées et culture quantitative du liquide [24]. Si ce LBA transmis n'est pas parfaitement homogène, les résultats rendus seront erronés et les lames de cytocentrifugation seront illisibles. Ceci conduit le laboratoire de bactériologie à préciser les règles suivantes : lorsque le LBA n'est pas filtré, il doit être traité comme une simple aspiration bronchique (Gram + simple culture quantitative).

La réalisation d'une bonne expertise microbiologique implique que le microbiologiste passe du temps chaque jour sur les prélèvements avec le technicien qui a réalisé ceux-ci. L'expertise microbiologique sera la résultante du travail d'équipe entre microbiologistes cliniques et techniciens du laboratoire ; ces derniers possèdent généralement une expérience technique solide et précieuse, car cette spécialité à la particularité d'avoir parmi les techniciens un faible taux de roulement.

Rôle du laboratoire dans la mise en route et le suivi de l'antibiothérapie

Antibiothérapie probabiliste

L'une des tâches irremplaçables du laboratoire de microbiologie consiste à apporter aux cliniciens les informations claires sur la sensibilité aux antibiotiques d'une bactérie reconnue responsable d'une infection prouvée. Lorsque l'antibiogramme n'est pas encore disponible, le laboratoire jouera un rôle dans l'élaboration de la décision thérapeutique probabiliste [15–26]. Dans ce dernier cas, l'examen direct prend toute son importance. Cette étape repose sur la coloration de Gram – qui divise en Gram positif (violet) ou Gram négatif (rouge) plus de 80 % de bactéries d'intérêt médical –, associée à la coloration de Giemsa, en cas d'analyse cytologique précise. Il doit être lu et interprété par des professionnels d'expérience, car il comporte des pièges qu'un microbiologiste expérimenté doit savoir déjouer. Par exemple, le pneumocoque est en théorie un diplocoque à Gram positif, mais il se décolore facilement, pouvant prendre la forme d'un diplobacille Gram négatif. La prise en compte des données cliniques permet d'être prudent et de déjouer ce piège. Il faut être vigilant lorsque l'examen direct est rendu aux heures de garde par un microbiologiste encore en formation. À l'inverse, la coloration bipolaire prise par *Klebsiella* et sa forme volontiers coccoïde risquent de le faire prendre à tort pour un pneumocoque mal coloré… Si la clinique est discordante, il faut savoir rediscuter les données de l'examen direct. *Haemophilus* est également une bactérie de petite taille, qui se colore mal par le Gram et dont la morphologie varie beaucoup en fonction du site. Il faut être très vigilant pour ne pas le manquer, en particulier dans le poumon et le LCR. *Acinetobacter* est un diplococcobacille à Gram variable, ce qui traduit bien la difficulté de son repérage à l'examen direct. La confusion avec le staphylocoque est possible. Il faut là encore confronter les données de l'examen direct avec le contexte clinique. L'antibiotique qui sera choisi en probabiliste prendra en compte l'ensemble de ces facteurs. L'examen direct doit donc être rendu très rapidement, dès qu'il y a décision thérapeutique et dans un contexte de discussion avec le clinicien.

Antibiothérapie spécifique

Pour les laboratoires qui ne sont pas encore équipés d'un MALDI-TOF, l'identification bactérienne est basée sur une série de tests extrêmement variés qui doivent être utilisés dans un ordre précis, faute de quoi l'identification n'a plus de sens. Le choix d'un test est lié directement au résultat du précédent. L'identification bactérienne par cette technique n'est possible qu'en 24 heures, alors qu'une identification en spectrométrie de masse prendra 10 minutes. L'antibiogramme ne pourra être obtenu au mieux qu'en 48 heures. Il représente l'aboutissement de l'examen bactériologique et nécessite, avant d'être transmis au clinicien, une expertise dite « analyse interprétative », réalisée par le biologiste et qui est fondée sur les recommandations de la Société française de microbiologie associée aujourd'hui à l'EUCAST (société européenne). Sur la base des résultats bruts de l'antibiogramme, le biologiste détecte la machinerie des mécanismes de résistance que la bactérie est capable d'exprimer (exemple : une pénicillinase, une céphalosporinase, etc.). Selon le mécanisme de résistance reconnu, le biologiste est autorisé à modifier les données brutes de l'antibiogramme, afin que les tests rendus ne présentent aucun risque lors du traitement : l'expression d'une sensibilité *in vitro* n'étant pas obligatoirement le témoin d'une efficacité *in vivo*. Ce travail demande la connaissance de tous les mécanismes de résistance, naturels et acquis, des bactéries et leurs effets sur tout substrat antibiotique [27]. Cette expertise microbiologique doit être couplée à la parfaite connaissance des recommandations dictées par le Comité français de l'antibiogramme (CASFM) qui publie chaque année ses recommandations en accord avec les recommandations européennes (EUCAST) [28]. Le suivi thérapeutique fait aussi partie des missions du laboratoire. Lorsque le patient n'est pas amélioré par une antibiothérapie adaptée ou s'aggrave après une période d'amélioration, le bactériologiste

peut être en mesure d'aider le clinicien en réalisant des tests complémentaires. L'échec bactériologique se traduit par la persistance de la souche dans le foyer infecté. Sur ce nouveau prélèvement, la souche est identique au premier prélèvement : on s'orientera vers l'exploration d'un foyer profond, disséminateur qui nécessite un acte chirurgical. Il faut aussi penser à une fausse sensibilité de la souche : l'antibiogramme n'a pas été interprété. Par exemple, une céphalosporine de 3e génération (C3G) peut apparaître active sur antibiogramme, alors que la souche produit une bêtalactamase à spectre étendu (BLSE). Dans ce dernier cas, l'utilisation de la céphalosporine de 3e génération ne peut se faire que sur la valeur d'une concentration minimale inhibitrice inférieure à 0,5 mg/mL (recommandation CASFM-EUCAST [28]). Si, sur un nouveau prélèvement, une même bactérie apparaît résistante, alors il peut y avoir eu sélection d'un mutant résistant, mutant naturellement présent dans certaines populations bactériennes vis-à-vis d'un antibiotique, en particulier lorsque l'*inoculum* est élevé (environ 10^6 à 10^7) ; par exemple, *Enterobacter* et céfotaxime, staphylocoque et rifampicine, *Pseudomonas aeruginosa* et imipénème. L'antibiotique de départ a tué la population sensible, mais a laissé la bactérie mutante qui se multiplie alors activement. L'*inoculum* joue donc un rôle majeur dans le choix de l'antibiotique. La discussion avec le bactériologiste permettra au clinicien de mieux évaluer le risque encouru qui dépend du couple antibiotique/espèce bactérienne. Le premier outil que peut proposer le laboratoire de bactériologie dans le suivi du traitement est la concentration minimale inhibitrice (CMI). La technique de mesure de la CMI par E-test est aujourd'hui diffusée et validée dans le monde entier et a simplifié la vie du laboratoire pour la mesure quantitative de la sensibilité aux antibiotiques. Néanmoins, son coût reste encore suffisamment élevé pour que cette technique ne soit pas faite systématiquement et que son usage reste réfléchi [29, 30]. La connaissance précise de la CMI d'un antibiotique utilisé en thérapeutique pour un patient donné peut être utile lorsque le diamètre sur l'antibiogramme est proche du point critique. De la même façon, la réalisation de la CMI peut être intéressante dans l'objectif de mesurer l'index thérapeutique dans le cas des méningites, des endocardites ou des infections osseuses ou toute infection grave au cours de laquelle les concentrations tissulaires doivent se situer largement au-dessus de la CMI de la bactérie pour être efficace. La CMI peut également être utilisée dans l'objectif de mettre en évidence un mécanisme de résistance, par exemple la résistance aux glycopeptides chez *Staphylococcus aureus* (GISA et GRSA [*glycopeptide intermediate* ou *resistant S. aureus*], VRE [*vancomycin resistant Enterococcus*]). Ici aussi, l'antibiogramme n'est pas une méthode suffisamment sensible pour mettre en évidence des variations de CMI ou des mécanismes de résistance hétérogène. En effet, les diamètres de sensibilité aux glycopeptides sont petits en raison de la taille de la molécule ; par ailleurs, lorsque seule une petite partie de la population exprime cette résistance (résistance hétérogène), il faut utiliser un *inoculum* plus lourd pour la mettre en évidence. Enfin, le CASFM recommande la technique du E-Test sur tout *Streptococcus pneumoniae* responsable d'infection invasive, pour les antibiotiques tels que pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime-ceftriaxone, en raison de l'évolution de la résistance des pneumocoques aux bêtalactamines. On a longtemps donné beaucoup d'importance à des tests comme le pouvoir bactéricide de sérum (PBS) ou le pouvoir bactéricide d'association d'antibiotiques (PBA). Ces tests, consommateurs de temps et peu standardisés, n'ont jamais démontré leur efficacité en raison des discordances importantes observées entre l'*in vitro* et l'*in vivo*. L'analyse du risque à partir de l'évaluation des mécanismes de résistance et la valeur exacte de la CMI représentent aujourd'hui les critères majeurs de la prise en charge de l'antibiothérapie

Rôle du laboratoire de bactériologie : épidémiologie-écologie

Le laboratoire de bactériologie a pour mission de venir en soutien des services cliniques et du service d'hygiène pour la surveillance des bactéries multirésistantes (BMR) ou hautement résistantes émergentes (BHRe) Les BMR sont soumises à des recommandations locales (précautions complémentaires contact) ; les BHRe sont soumises à une instruction ministérielle [31]. Les techniques classiques de dépistage (cultures sur milieux spécifiques), seules ou associées aux techniques moléculaires au coût beaucoup plus élevé, permettent une détection de plus en plus rapide des patients porteurs [15, 16, 32]. Le laboratoire de bactériologie a également pour mission de recenser chaque année les éléments d'écologie microbienne et d'en informer chaque service. Ces informations importantes peuvent être utilisées par les cliniciens afin de réévaluer chaque année leur politique d'antibiothérapie probabiliste. Les résistances anormalement élevées aux antibiotiques seront soulignées et si possible mises en parallèle avec les consommations d'antibiotique du service.

Les BMR et BHRe seront comptabilisées en faisant la distinction entre celles qui ont été isolées de prélèvements cliniques et celles qui ont été isolées de dépistage. Les premières permettent de calculer l'indicateur ministériel des staphylocoques *aureus* résistant à la méticilline (SARM) par exemple, les secondes correspondent à une politique volontariste du service et n'entrent pas dans la comptabilité de l'indicateur.

Les bactéries qui permettent de situer l'écologie bactérienne d'un service sont citées ci-dessous :

- SARM : staphylocoque *aureus* résistant à la méticilline ; BMR ;
- EBLSE : entérobactérie productrice de bêtalactamase à spectre étendu ; BMR ;
- EPC : enterobactéries productrices de carbapénémase ; BHRe ;
- VRE : *Enterococcus* résistant à la vancomycine ; BHRe ;
- *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes ou uniquement sensibles aux carbapénèmes ; BMR ;
- EHCase : entérobactérie hyperproductrice de céphalosporinase ;
- PSA : *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes, à la céflazidime, à la ciprofloxacine ;
- *Clostridium difficile*.

Le document d'écologie microbienne contiendra également des valeurs plus globales sur la résistance bactérienne : taux de résistance aux fluoroquinolones, aux molécules utilisées dans l'infection urinaire, taux de résistance de *Streptococcus pneumoniae* aux bêtalactamines, etc. Toutes ces informations seront si possible couplées au document de consommation des antibiotiques fourni par la pharmacie de l'établissement. Le laboratoire de microbiologie, par le simple fait de l'isolement de souches, possède un rôle d'alerte et/ou de validation en présence de toute suspicion d'épidémie. L'information du laboratoire, associée à un suivi régulier des souches bactériennes isolées, est un élément majeur de la surveillance épidémiologique. Au laboratoire, toutes les souches isolées pendant une épidémie seront conservées. En cas d'épidémie de souches, elles devront être typées. Le résultat du typage donnera des indications précieuses sur le mode de diffusion de l'épidémie. Le typage moléculaire est le plus discriminatif, mais sera souvent réalisé avec un certain délai. Il est donc nécessaire de réaliser une analyse à partir de toutes les données phénotypiques immédiatement disponibles au laboratoire, comme l'antibiogramme étendu, les tests biochimiques ou biotypiques ou le sérotypage.

Communication entre le laboratoire de bactériologie et le service clinique

La structure organisationnelle du laboratoire en secteur géographique d'activité favorise la communication avec les services cliniques, puisque tous les prélèvements d'une même unité de soins seront traités dans un même secteur de laboratoire par un même biologiste qui représente l'interlocuteur privilégié du clinicien. Cependant, l'automatisation partielle du laboratoire peut modifier cette organisation optimale. L'évolution d'avenir proche d'un laboratoire de bactériologie se tourne vers l'automatisation globale avec une expertise sur écran du dossier microbiologique complet du patient (visualisation des boîtes de cultures et d'antibiogrammes de différents prélèvements du même patient sur un même écran). Cette future organisation, basée sur l'arrivée des étuves intelligentes (étuves avec lecture intégrée par caméra des boîtes de culture), homogénéisera le fonctionnement des laboratoires de bactériologie et simplifiera la relation clinique. Dans ce contexte, le bactériologiste sera à même de venir discuter avec le clinicien du dossier microbiologique du patient, équipé d'une tablette tactile contenant toutes les données du patient en lien avec le laboratoire de bactériologie (résultats, Gram, antibiogrammes y compris sous forme d'image). Un laboratoire hospitalier de bactériologie qui travaille avec un ou plusieurs services de réanimation doit être en mesure de proposer une activité continue (garde de nuit et week-end), organisation qui a montré son intérêt dans le gain de temps sur les rendus de résultats [33, 34]. Les examens d'urgences doivent s'appuyer sur des compétences techniques et biologiques, puisqu'ils impliquent en général une prise en charge thérapeutique. Pour être efficace, ce sont donc des techniciens de bactériologie soutenus par des bactériologistes qui assurent cette activité.

Le système informatique doit être performant et le serveur de résultat doit permettre aux cliniciens un accès rapide et facile aux nouveaux résultats [35–37]. Il ne doit pas être un frein au rendez-vous quotidien physique ou téléphonique qui représente un atout important pour la rapidité de la prise en charge du patient et pour la compréhension mutuelle entre microbiologistes et cliniciens.

Cependant, les structures géographiques et organisationnelles ne permettent pas toujours le rendez-vous quotidien en « *staff* » de réanimation. Un interne ou un étudiant peut assurer ce lien dans le service. Il pourra prendre quotidiennement par téléphone les requêtes du clinicien et les discuter avec le biologiste puis faire un rendu d'informations en fin de matinée. En présence d'un dossier délicat, le bactériologiste senior prend le relais. La réunion des bactériologistes seniors avec les services de réanimation autour des dossiers patients se fait alors à un rythme défini (hebdomadaire ou mensuel). Ce lien est indispensable à la reconnaissance mutuelle des compétences et permet une prise en charge optimale du patient.

Conclusion

Au cours des dix dernières années, le profil des laboratoires de bactériologie a profondément évolué avec le développement de l'automatisation et les techniques de biologie moléculaire. Quelle que soit l'évolution technique, le dialogue entre bactériologistes et cliniciens reste indispensable, tout particulièrement en réanimation. Il devrait être quotidien, voire pluriquotidien, quelle que soit la forme qu'il prend et quelle que soit l'organisation du laboratoire. Il est enrichissant par l'amélioration réciproque des connaissances. Il améliore la pertinence de l'antibiothérapie probabiliste ou ciblée et réduit, de fait, la mortalité lors des infections bactériennes.

Références

[1] Byl B., Clevenberg G.P., Jacobs F., et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis.* 1999;29(1):60–66.

[2] Thuler L.C., Jenicek M., Turgeon J.P., et al. Impact of a false positive blood culture result on the management of febrile children. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(9):846–851.

[3] Genne D., Siegrist H.H. Diagnostic microbiologique : impact pour le praticien. In: *Rev Méd Suisse Romande.* 2004:295–297.

[4] Galar A., Leiva J., Epinoza M., et al. Clinical and economic evaluation of the impact of rapid microbiological diagnostic testing. *J Infect.* 2012;65:302–309.

[5] Société française de microbiologie. *Rémic. Référentiel en microbiologie médicale.* Société française de microbiologie; 2010.

[6] Tronel H., Hartemann P. Overview of diagnostic and detection methods for legionellosis and legionella spp. *Letters in Appl Microbiol.* 2009;48:653–656.

[7] Parikh K., Davis A.B., Pavuluri P. Do we need this blood culture? *Hosp pediatr.* 2014;4(2):78–84.

[8] Bizzini A., Greub G. Matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry, a revolution in clinical microbial identification. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1614–1619.

[9] Buchan B.W., Ledeboer N.A. Emerging technologies for the clinical microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(4):783–822.

[10] Descy J., Meex C., Melin P., et al. Spectrométrie de masse en MALDI-TOF en bactériologie clinique ou comment identifier une bactérie en une minute. *Rev Med Liege.* 2010;65:29–34.

[11] Moussaoui W., Bouakaze C., Prévost G. Application de la spectrographie de masse MALDI-TOF à l'identification bactérienne. In: *Bull Soc Franc Microbiol.* 2009:293–301.

[12] Seng P., Drancourt M., Gouriet F., et al. Ongoing revolution in bactériology: routine identification of bacteria by matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry. *Clin Infect Dis.* 2009;49:543–551.

[13] Martiny D., Debaugnies F., Gateff G., et al. Impact of rapid microbial identification directly from positive blood culture using matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry on patient management. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(12):E568–E581.

[14] Boulouis H.J., Haddad N., Maillard R. Techniques d'étude moléculaire des isolats : principe et fiabilité. In: *Épidemiol et Santé Amin.* 2001:21–29.

[15] Skov R.L., Pallesen L.V., Rikke L., et al. Evaluation of a new 3-h hybridization method for detecting the mecA gene in Staphylococcus aureus and comparison with existing genotypic and phenotypic susceptibility testing methods. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43:467–475.

[16] Braun S.D., Monecke S., Thürmer A., et al. Rapid identification of carbapenemase genes in Gram-negative bacteria with an oligonucleotide microarray-based assay. *Plos One.* 2014;9(7) e102232.

[17] Bang D., Andersen A.B., Thomsen V.O. Rapid genotypic detection of rifampin and isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis directly in clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2605–2608.

[18] Kirkup B.C., Mahlen S., Kallstrom G. Future generation sequencing and clinical microbiology. *Clin Lab Med.* 2013;33(3):685–704.

[19] Akoua-Koffi G., Faye-Kette Achi H., Sylla-Koko À., et al. Intérêt et limite des tests au latex comme moyen de diagnostic des liquides biologiques à Abidjan. *Med Afr Noire.* 1993;40(5).

[20] Bartlett J.G. Diagnostic tests for agents of community-acquired-pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2011;52(Suppl 4):S296–S304.

[21] Held J. Increasing the sensitivity of the BinaxNow Legionella urinary antigen immunochromatographic test by additional readings at later time points. *J Med Microbiol.* 2012;61:884–885.

[22] Ruimy R., Armand-Levevre L., Andremont A. Short time to positivity in blood culture with clustered gram-positive cocci on direct smear examination is highly predictive of Staphylocccocus aureus. *Am J Infect Control.* 2005;33:304–306.
[23] Rohner P., Auckenthaler R. Review on evaluations of currently available blood-culture systems. *Clin Microbiol Infect.* 1999;5(9):513–529.
[24] Jourdain B., Joly-Guillou M.L., Dombret M.C., et al. Usefulness of quantitative cultures of BAL fluid for diagnosing nosocomial pneumoniae in ventilated patients. *Chest.* 1997;111:411–418.
[25] Joly-Guillou M.L. Rôle du laboratoire de microbiologie dans la stratégie thérapeutique probabiliste. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004;23:622–625.
[26] Arbo M.D., Snydman D.R. Influence of blood culture results on antibiotic choice in the treatment of bacteremia. *Arch Intern Med.* 1994;154:2461–2465.
[27] Courvalin P., Leclercq R., Bingen E. *L'antibiogramme.* 2e éd Paris: ESKA; 2006.
[28] *Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie : Recommandations.* Éditions SFM; 2014.
[29] Joly-Guillou M.L. Intérêt du E-test dans le suivi de l'antibiothérapie, E-test method for guiding antibiotic therapy. *Réanimation.* 2006;15:237–240.
[30] Wilson M.P., Spencer R.C. Laboratory role in the management of hospital acquired infections. *J Hosp Infect.* 1999;42(1):1–6.
[31] Instruction n° DGOS/PF2/DGS/RI1/2014/08 du 14 janvier 2014 relative aux recommandations pour la prévention de la transmission croisée des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes. Ministère des Affaires sociales et de la Santé.
[32] Cronquist A.B., Mody R.K., Atkinson R., et al. Impacts of culture-independant diagnostic practices on public health surveillance for bacterial enteric pathogens. In: *Clin Infect Dis.* 2012:S432–S439 Suppl 5.
[33] Pailhories H., Lemarié C., Kouatchet A., et al. The impact of performing bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing on bronchoalveolar fluid cultures 24 h a day in a microbiology laboratory. *Diag Microbiol Infect Dis.* 2014;80:216–221.
[34] Éveillard M., Lemarié C., Cottin J., et al. Assessment of the usefulness of performing bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing 24 h a day in a clinical microbiology laboratory. *Clin Microbiol Infect.* 2009;16(8):1084–1089.
[35] Bruins M.J., Ruijs G.J., Wolfhagen M.J.H.M., et al. Does electronic clinical microbiology results reporting influence medical decision making: a pre- and post interview study of medical specialists. *BMC medic Informat Decison Making.* 2011;11:19–25.
[36] Callen J., Paolini R., Georgiou A., et al. The rate of missed test results in an emergency department: an evaluation using an electronic test order and results viewing system. *Methods Inf Med.* 2010;49(1):37–43.
[37] Galar A., Yuste J.R., Espinosa M., et al. Clinical and economic impact of rapid reporting of bacterial identification and antimicrobial susceptibility results of the most frequently processed specimen types. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(9):2445–2452.

CHAPITRE 111

Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic des infections bactériennes

I. Podglajen; J.-L. Mainardi

Introduction

Le diagnostic bactériologique basé sur des techniques de biologie moléculaire (BM), le plus souvent des techniques d'amplification d'acides nucléiques, repose sur la détection de gènes spécifiques d'espèces bactériennes, de gènes de résistance et de gènes de virulence, soit dans des cultures bactériennes, soit directement dans des échantillons provenant de patients. Il est particulièrement utile pour la recherche dans des échantillons biologiques de bactéries pathogènes de culture difficile, voire impossible, avec les techniques de culture conventionnelles (*Coxiella burnetii*, *Tropheryma whipplei*), et de bactéries non cultivables suite, par exemple, à une antibiothérapie préalable.

Initialement basé sur des techniques dites « maison » et réservé à quelques laboratoires, le diagnostic par BM s'est généralisé, malgré le surcoût engendré, avec la commercialisation de kits de maniement extrêmement simple permettant la détection de bactéries conjointement à la détection de gènes de résistance aux antibiotiques ou de gènes de virulence. Le délai de rendu des résultats peut être très court (à partir de 20 minutes), d'où l'utilité de ces tests dans le diagnostic d'infections nécessitant la mise en œuvre de mesures préventives d'hygiène et dans le diagnostic d'infections graves pour lesquelles la prescription d'une antibiothérapie rapidement adaptée est bénéfique. Enfin, il faut signaler l'évolution actuelle des technologies de BM vers la détection de multiples pathogènes possiblement en une seule analyse selon une approche dite « syndromique ». Dans ce contexte, la tendance est à la détection simultanée d'acides nucléiques de bactéries, de virus et, dans certains cas, de champignons.

Techniques de biologie moléculaire

En bactériologie, la cible la plus utilisée est l'ADN. Il existe un très large répertoire de techniques qui reposent essentiellement sur la réaction de polymérisation en chaîne (PCR), qu'elle soit en temps réel ou en point final, sur l'hybridation moléculaire et sur le séquençage des acides nucléiques. En fonction de l'existence ou non d'une suspicion de l'agent infectieux, deux types de demandes sont possibles pour rechercher dans un échantillon biologique l'agent causal d'une infection.

Dans le premier cas, une PCR spécifique, à la recherche par exemple de *Neisseria meningitidis* ou de *Bordetella pertussis* permettra de confirmer ou non la suspicion d'infection à l'agent évoqué [1, 2]. Théoriquement, toute PCR spécifique peut être mise au point dès l'instant où il existe une cible spécifique pour l'espèce recherchée. L'avènement du séquençage des génomes bactériens à large échelle contribue à cette reconnaissance de cible. Plusieurs PCR spécifiques ciblant plusieurs fragments d'ADN peuvent être réalisées en une seule réaction ; on parle alors de PCR multiplexes. Cette technique nécessite, entre autres, une grande rigueur dans le choix des amorces et des sondes et, même si les conditions sont optimisées, il est possible qu'en cas de co-infection, un ADN ne soit pas amplifié car présent en très faible quantité par rapport à un autre. Les techniques de PCR en temps réel permettent de quantifier ou semi-quantifier l'ADN et donc d'extrapoler au nombre de bactéries appartenant à une espèce donnée présent dans un échantillon. En clinique, cette quantification pourrait avoir un intérêt dans le cas d'une espèce commensale pouvant être associée à une pathologie. Toutefois, la détermination du seuil de bactéries nécessaires pour

différencier colonisation et infection n'est pas évidente à établir. Dans les prélèvements respiratoires, le seuil pour *Streptococcus pneumoniae* a été défini, par rapport à un groupe contrôle, à 10^5 copies d'ADN par mL, mais il est fonction, entre autres facteurs, de l'échantillon biologique et de la cible utilisée pour la PCR [3].

Dans les cas moins évocateurs, une PCR ayant pour cible le gène qui code pour l'ARN ribosomal 16S pourra être réalisée (encore appelée PCR ADNr 16S ou PCR universelle). Le gène qui code pour l'ARN 16S, dont le nombre de copies varie en fonction de l'espèce bactérienne, est composé de séquences nucléotidiques conservées chez les eubactéries. Ces séquences encadrent des séquences plus variables, dont certaines sont des signatures spécifiques d'espèce bactérienne (Fig. 111.1) [4]. L'amplification à l'aide d'amorces universelles (localisées dans les régions conservées, rendant ainsi possible la PCR sans avoir d'indication préalable sur l'identité de l'espèce) et le séquençage des fragments variables permettra, après analyse et comparaison avec des séquences compilées dans des banques de données, d'identifier l'espèce bactérienne (*BIBI Database*, *Ribosomal Data Project Release 11*, etc.). La taxonomie bactérienne a été revue sur la base du séquençage de l'ADNr 16S. L'essor de la PCR universelle est en partie lié à l'établissement d'une banque de données très fournie représentant plus de sept mille espèces bactériennes. Cependant, le séquençage du gène qui code pour l'ARN 16S ne permet parfois que l'identification de genre mais pas d'espèce, nécessitant alors l'analyse d'autres gènes plus discriminants, tels que *sodA* pour l'identification des streptocoques et des staphylocoques, *rpoB* pour les entérobactéries, etc. [5]. Avec l'utilisation des techniques d'identification MALDI-TOF, la PCR ADNr 16S est devenue moins utile pour préciser l'identification des isolats bactériens.

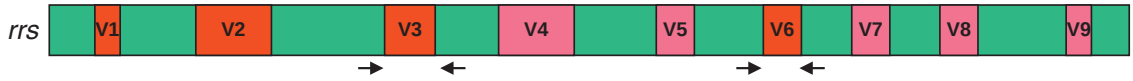


FIG. 111.1 Représentation schématique des alternances de séquences conservées (indiquées en vert) et variables (V1 à V9, indiquées en rouge et rose) dans les gènes codant pour l'ARN 16S (*rrs*).
Les régions signalées en rouge sont les plus discriminantes pour l'identification d'espèce. Les amorces universelles permettant d'amplifier les gènes *rrs* de toutes les bactéries (*a priori*) doivent être localisées dans des régions particulièrement conservées (dont quelques-unes sont indiquées par des flèches). D'après les travaux de Chakravorty *et al.* [4]

Le déroulement d'un diagnostic moléculaire et les principales applications sont schématisés dans la figure 111.2.

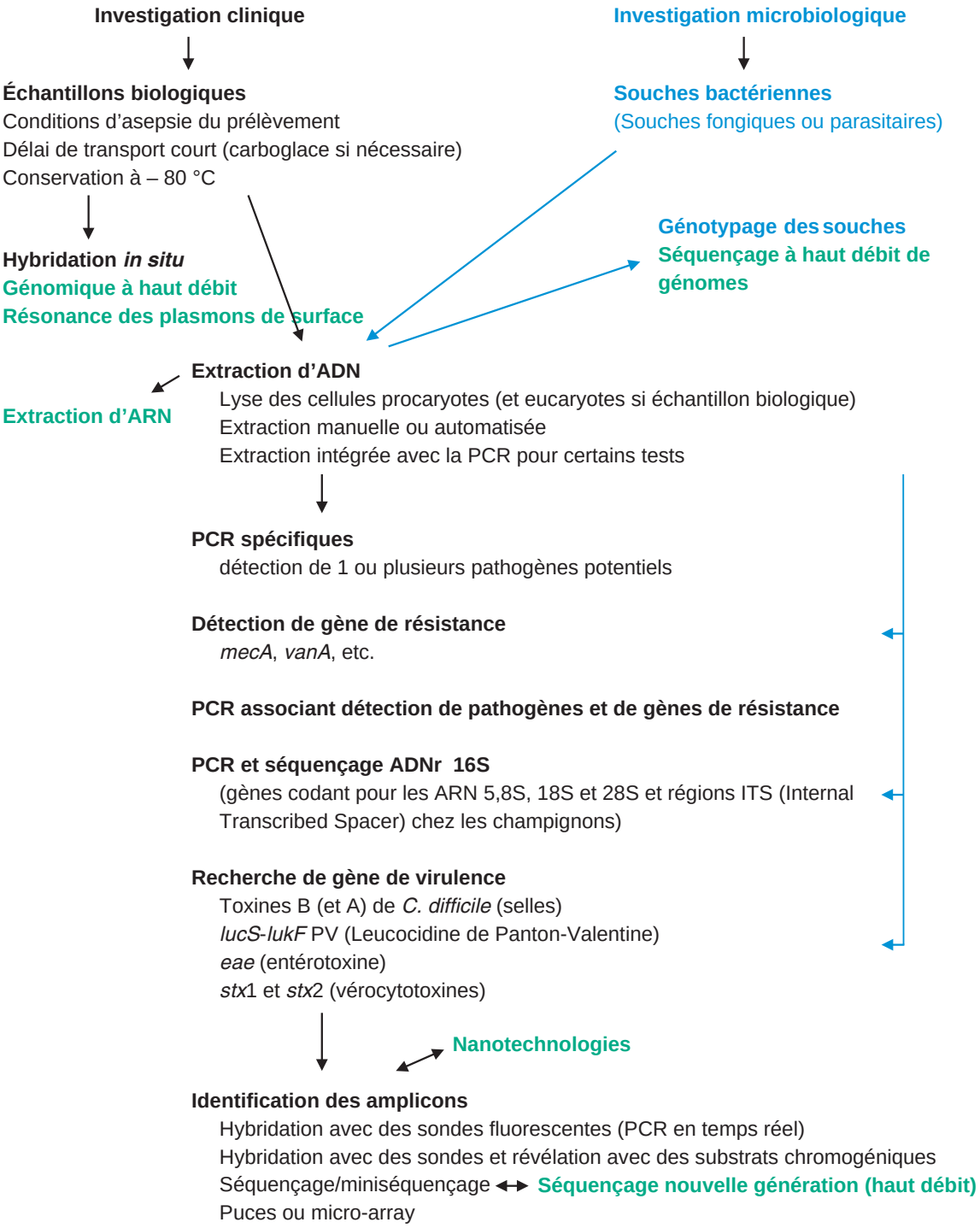


FIG. 111.2 Diagnostic moléculaire : étapes essentielles et principales applications.
En vert, les stratégies récentes ou en cours de développement.

Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic des pathologies infectieuses

Les publications mentionnant l'intérêt des techniques moléculaires dans le diagnostic des infections bactériennes sont très nombreuses et impossibles à toutes décrire. Nous citerons les principales applications.

PCR spécifiques

Le tableau 111.1 présente les bactéries pour lesquelles des tests de détection par BM dans les échantillons biologiques ont été décrits. Pour la majorité d'entre eux, il existe des kits commerciaux, mais les performances de certains n'ont pas été suffisamment évaluées. Parmi les germes pour lesquels l'intérêt d'une recherche par BM est indiscutable, citons ceux responsables des infections sexuellement transmissibles (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Mycoplasma genitalium*) [6], *B. pertussis* [7], *Bartonella spp.* [8], *C. burnetii* [8, 9] (dont la recherche peut être faite dans le sérum), et *T. whipplei* [10]. Toutes ces bactéries sont difficilement ou non cultivables avec les techniques standards. Toutefois, la sensibilité et la spécificité des tests sont extrêmement variables en fonction de la bactérie recherchée, des techniques utilisées et des échantillons. La PCR *Kingella kingae* a également montré une grande utilité dans le diagnostic des infections ostéo-articulaires, en particulier chez l'enfant [11]. Les tests permettant de détecter des bactéries responsables de méningites (*N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*) présentent, mais pas systématiquement, une meilleure sensibilité que la culture du LCR [12] ; cependant, l'absence de kits simples et rapides limite leur utilité à des fins thérapeutiques [13]. Des tests de BM simples et rapides ont été commercialisés pour la détection de *Staphylococcus aureus* dans les tissus et les hémocultures et la détection de *Mycobacterium* complexe *tuberculosis* dans les échantillons respiratoires (*cf.* paragraphe « Détection de gènes de résistance et de virulence »). Enfin, les trousses de BM (PCR en temps réel, puces à ADN, etc.), permettant de déceler la présence d'ADN bactérien directement dans le sang, n'ont pas montré les performances escomptées, essentiellement de par le nombre restreint de bactéries et de gènes de résistance détectés, le temps technique souvent long, la sensibilité modérée des tests liée à une charge bactérienne souvent faible dans le sang : en moyenne, une bactérie par mL au cours des bactériémies [14, 15]. Pour être utiles à la prise en charge des sepsis, les tests doivent être rapides, sensibles et, au-delà de l'identification du germe, détecter certains mécanismes de résistance pour aider à la prise en charge thérapeutique des patients. La biologie moléculaire se heurte à la multiplicité des cibles à rechercher.

Tableau 111.1

Principaux agents pathogènes détectables à l'aide de techniques moléculaires.

Pathologie	Agents pathogènes	Agents pathogènes
Infections méningées et respiratoires	*Listeria monocytogenes* *Neisseria meningitidis* *Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* *Mycoplasma pneumoniae* *Chlamydiae pneumoniae* *Legionella spp.*	*Nocardia spp.* *Actinomyces spp.* *Coxiella burnetii* *Mycobacterium spp.* *Bordetella pertussis* *Kingella kingae*
Infections digestives	*Campylobacter spp.* *Helicobacter pylori* Entérobactéries entéropathogènes	
Maladies sexuellement transmissibles	*Chlamydia trachomatis* *Neisseria gonorrhoeae* *Gardnerella vaginalis* *Haemophilus ducreyi*	*Mycoplasma genitalium* *Mycoplasma hominis* *Ureaplasma urealyticum* *Treponema pallidum*
Bioterrorisme	*Bacillus anthracis* *Yersinia pestis* *Francisella tularensis* *Clostridium botulinum*	*Escherichia coli* O157:H7 *Listeria spp* *Salmonella sp* *Brucella sp*
Autres	Streptocoque du groupe A et B *Staphylococcus aureus* *Pseudomonas aeruginosa* Bactéries parodontopathogènes (*Actinobacillus atinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, etc.)	*Borrelia burgdorferi* *Leptospira spp.* *Tropheryma whipplei* *Bartonella spp.* *Rickettsia spp.* Staphylocoques spp. *Corynebacterium spp.*

Des kits unitaires simples d'utilisation, ayant un délai de rendu des résultats très rapide et permettant de rechercher de nombreux pathogènes à partir d'une petite quantité d'échantillons, sont actuellement développés selon une approche syndromique : infections respiratoires, infections du système nerveux central, infections génitales, diarrhées. Celui concernant les infections respiratoires est en cours d'évaluation.

Amplification du gène codant pour l'ARN 16S

L'apport de la PCR et du séquençage du gène qui code pour l'ARN 16S, technique pour laquelle il existe à ce jour un kit commercial performant, est très documenté, mais cette technique doit faire partie d'une stratégie globale de diagnostic, en particulier en l'absence de donnée de bactériologie conventionnelle. Les indications générales sont les fortes suspicions d'infections cliniques et biologiques chez des patients sous antibiothérapie préalable au recueil de l'échantillon, chez des patients sans antibiothérapie mais pour lesquels les échantillons recueillis sont restés stériles (6 jours) et chez des patients suspects d'infection avec des germes de culture difficile (réaliser également des PCR spécifiques) [16]. Il existe peu de données sur l'impact de la durée de l'antibiothérapie sur le résultat de la PCR ADNr 16S. Il semblerait que la positivité de la PCR soit indépendante de la durée d'antibiothérapie [16], mais cela pourrait dépendre de l'espèce bactérienne en cause, du type d'antibiotique et du type d'échantillon ; la clairance de l'ADN est différente dans un LCR et dans un tissu.

L'intérêt de la PCR ADNr 16S n'est plus à démontrer dans le diagnostic des endocardites à hémocultures négatives [17], des empyèmes pleuraux [18, 19], des infections ostéo-articulaires [20], des endophtalmies infectieuses [21], des péricardites dans le contexte d'un bilan complet (incluant la recherche des virus) et dans les errances diagnostiques. Toutefois, la PCR ADNr 16S étant moins sensible que la PCR spécifique,

il est actuellement suggéré en fonction de la pathologie d'ajouter certains tests : PCR *Coxiella*, *Bartonella* et *T. whipplei* pour les endocardites, *S. pneumoniae* et *S. aureus* pour les empyèmes pleuraux, *K. kingae* pour les infections ostéo-articulaires chez les enfants et *S. aureus* pour les adultes, et la PCR fongique pour les endophtalmies infectieuses [22–25]. L'intérêt de la PCR ADNr 16S dans le diagnostic étiologique des méningites est très limité. Pour cette pathologie, il faut privilégier les PCR spécifiques, de même que pour les recherches de bactéries dans le sang ou le sérum. Enfin, l'analyse PCR ADNr 16S n'est pas adaptée aux échantillons plurimicrobiens, mais les nouvelles générations de séquençage, si elles peuvent s'adapter à des petites séries d'échantillons, pourront être d'une grande utilité [26].

Détection de gènes de résistance et de virulence

L'information sur le phénotype de sensibilité est disponible classiquement en 48 à 72 heures. L'émergence de bactéries multi- et hautement résistantes aux antibiotiques justifie le développement de tests rapides permettant la détection de certains gènes de résistance. Toutefois, la présence d'un gène n'implique pas qu'il soit exprimé. En parallèle aux kits de BM, ont été développés ces dernières années des tests simples, rapides et peu onéreux qui permettent de détecter les produits des gènes de résistance. Ils sont basés sur des réactions immunochromatographiques (détection de la PLP2a conférant la résistance à la méticilline chez les staphylocoques) ou colorimétriques avec la détection des carbapénémases et des BLSE, en particulier chez les entérobactéries, et de la résistance à la ceftazidime chez *Pseudomonas aeruginosa*. Ces tests peuvent être réalisés sur des cultures bactériennes, même ayant seulement 2 ou 3 heures d'incubation, et sur des échantillons biologiques comme les hémocultures et les urines [27–29].

En théorie, quasiment tous les gènes conférant la résistance aux différentes classes d'antibiotiques, dès l'instant qu'ils ont été décrits, peuvent être recherchés (pour des raisons diagnostiques ou épidémiologiques) [30]. En pratique, peu le sont en routine (Tableau 111.2), mais quelques tests rapides et simples de BM avec un délai de rendu inférieur à 2 heures sont utilisables : il s'agit essentiellement de tests permettant la détection de la résistance à la méticilline chez *S. aureus*, soit à partir d'isolats bactériens ou d'écouvillons nasaux, soit directement à partir de tissus ou d'hémocultures positifs à cocci à Gram positif à l'examen direct [27, 31]. En ce qui concerne les isolats bactériens et les hémocultures, des techniques récentes moins onéreuses associant l'identification par MALDI-TOF et la détection de la résistance à la méticilline par immunochromatographie permettent d'obtenir des résultats en moins de 4 heures [27]. Néanmoins, la recherche du gène *mecA* par BM reste la technique de référence pour les staphylocoques à coagulase négative [32]. D'autres tests permettent la détection à partir des selles ou des écouvillons rectaux des gènes *vanA* et *vanB* (conférant la résistance aux glycopeptides chez *Enterococcus faecium* et *E. faecalis*) et de certains gènes de carbapénémase. La détection de ces gènes n'est pas associée à l'identification des bactéries qui les portent, mais leur présence dans un échantillon de dépistage doit déclencher la mise en œuvre de mesures préventives d'hygiène, en dehors de *vanB* qui peut être présent dans des espèces autres qu'*Enterococcus*. Bien que coûteux, ces tests rapides se sont avérés très utiles lors de la prise en charge d'épidémies hospitalières ou pour le dépistage des bactéries hautement résistantes chez des patients revenant de pays étrangers et hospitalisés dans des services à haut niveau de soins [33]. Enfin, mentionnons l'existence d'un test rapide permettant la détection de *Mycobacterium* complexe *tuberculosis* et de la résistance à la rifampicine. Ce test a une sensibilité supérieure à l'examen microscopique, mais inférieure à la culture [34] ; son intérêt pour la détection des formes pulmonaires dans les pays à faible prévalence de tuberculose est discuté. Par contre, il a toute son indication pour les échantillons positifs à l'examen microscopique et pour la détection des formes extrapulmonaires de tuberculose [35].

Tableau 111.2

Principaux gènes de résistance détectables en routine par des techniques moléculaires.

Gènes de résistance	Espèces bactériennes	Antibiotiques
mecA, mecC	Staphylocoques	Méticilline
vanA, B, C, D, G, E	*Enterococcus faecalis*, *E. faecium*	Glycopeptides
rrl (code pour l'ARN 23S)	*Helicobacter pylori*	Clarithromycine
rpoB *catG, inhA*	*Mycobacterium spp.*	Rifampicine Isoniazide
NDM, VIM, IMP, KPC, OXA-48 type	Entérobactéries et bactéries aérobies	Carbapénèmes

La biologie moléculaire a également rendu possible la recherche de gènes de virulence comme les vérotoxines d'*E. coli* ou les toxines de *S. aureus* (toxine du choc toxique staphylococcique, leucocidine de Panton-Valentine), mais les tests ayant actuellement un délai de rendu des résultats trop long, ils sont essentiellement utilisés à des fins épidémiologiques. Seuls les tests de BM permettant de détecter les toxines bactériennes de *Clostridium difficile* dans les selles sont largement utilisés, malgré leur coût, car ils sont plus sensibles que les tests immunochromatographiques [36]. Utilisés directement ou en cas de positivité du test détectant la glutamate déshydrogénase (qui indique la présence de *C. difficile*), la rapidité du rendu de l'analyse a montré un véritable impact sur la prise en charge des patients [37]. Toutefois, cette recherche ne doit être prescrite qu'en cas de suspicion d'une infection à *C. difficile*, la présence d'ADN correspondant aux gènes de toxines ne signant pas forcément une infection ; le seuil pour distinguer infection de colonisation est, comme dit précédemment, difficile à définir.

Limites des techniques de biologie moléculaire

Le diagnostic moléculaire nécessite, même pour les tests unitaires « clés en main », des compétences et des connaissances de biologie moléculaire, des locaux et du matériel adaptés de façon à minimiser les risques de contamination externe et de contamination inter-échantillons qui sont majoritairement à l'origine des faux positifs. En ce qui concerne la PCR ADNr 16S à partir de prélèvements cliniques, il est reconnu que, même en ayant de très bonnes pratiques de laboratoire, des résultats faussement positifs peuvent être obtenus, certains réactifs commercialisés utilisés pour l'extraction et la PCR étant parfois contaminés. De nombreux contrôles doivent être réalisés (négatif, positif, interne). La validité des techniques est reliée à de nombreux facteurs, tels que :

- l'efficacité de la lyse des cellules eucaryotes et procaryotes ;
- le principe d'extraction de l'ADN retenu ;
- le fait que la répartition des bactéries dans un prélèvement est inhomogène, d'où la nécessité de multiplier les fragments tissulaires analysés ;
- la présence dans certains tissus d'inhibiteurs de la Taq polymérase rendant invalide le résultat ;
- les conditions de prélèvement, de transport et de conservation des échantillons biologiques [38].

Des résultats faussement négatifs peuvent être également obtenus en cas d'échantillons de quantité insuffisante ou présentant un *inoculum* bactérien faible. La sensibilité de la technique est liée en partie au nombre de copies de la cible à amplifier par bactérie. Plus le nombre est grand, plus la technique sera sensible. D'autres notions sont également à prendre en compte dans l'interprétation des résultats, comme la persistance de l'ADN dans un prélèvement. La présence d'un ADN bactérien dans un prélèvement ne signifie pas que la bactérie soit viable et donc ne signe pas forcément une infection bactérienne active. Rovery *et al.* ont montré que l'ADN de certains streptocoques, entérocoques et bartonelles pouvait persister jusqu'à 7 ans dans le tissu valvulaire cardiaque de patients préalablement traités de façon adaptée et efficace pour une endocardite infectieuse [39]. De même, van der Heijden *et al.* ont montré que, chez des patients présentant une arthrite traitée de façon adaptée, les ADN de *N. gonorrhoeae* et *N. meningitidis* et de *Peptostreptococcus anaerobius* pouvaient persister jusqu'à 10 jours dans le liquide articulaire et jusqu'à 20 jours pour *Streptococcus pyogenes* et *Escherichia coli* [40]. Pour éviter l'amplification de l'ADN ne provenant pas de bactéries vivantes ou tout au moins de bactéries entourées de leur paroi, une étape initiale de lyse par une DNase censée détruire l'ADN libre a été ajoutée dans certains protocoles, cependant souvent au détriment de la sensibilité ; dans d'autres kits, les échantillons biologiques sont filtrés avant l'étape d'extraction de l'ADN permettant en principe de se défaire de la majorité de l'ADN libre. À l'avenir, les technologies ayant

pour cible l'ARN pourraient aider à distinguer les bactéries viables des bactéries non viables. Les difficultés de mise au point sont essentiellement liées à l'instabilité des ARN.

Enfin, et ce n'est pas la moindre des limitations, la majorité des tests génotypiques ne permettent de mettre en évidence que « ce que l'on cherche ou connaît ». Pour exemple, la recherche du seul gène *mecA* exclut la détection de la résistance à la méticilline liée au gène *mecC* chez *S. aureus* (même si elle est anecdotique de nos jours), alors qu'il existe un test immunochromatographique permettant de détecter la PLP2a, qu'elle soit le produit de *mecA* ou de *mecC*. Plusieurs éléments génétiques mobiles portant le gène *mecA* (SSCmec) ont été décrits chez *S. aureus*. Ces éléments ne sont pas tous détectés par les kits commerciaux. Un résultat de *S. aureus* faussement sensible à la méticilline peut théoriquement être rendu. Cependant, un biologiste averti devrait être alerté par la détection de *mecA* associée à celle du gène spécifique de *S. aureus* en l'absence de SCCmec. À l'inverse, des résultats faussement positifs ont déjà été décrits en l'absence de SSCmec et de *mecA* mais en présence de fragments d'ADN ayant une forte identité de séquence avec l'extrémité de certaines régions SCCmec [41].

Conclusions

L'apport des techniques moléculaires dans le diagnostic des infections bactériennes, en particulier avec la commercialisation de kits techniquement innovants, d'utilisation simple et donnant rapidement les résultats, est indéniable. Si la place des tests de BM est/sera incontournable, leur juste prescription nécessite de connaître leurs limites, leurs coûts et le bénéfice pour le patient. La recherche d'un ADN bactérien ne doit jamais être réalisée dans le seul but d'exclure le diagnostic d'une infection ; les résultats doivent toujours être confrontés avec ceux des autres examens biologiques et anatomopathologiques, et surtout être évalués par rapport au contexte clinique.

Les tests coûteux répondant à une approche syndromique peuvent être utiles dans les urgences thérapeutiques et/ou épidémiologiques et les infections mixtes, en particulier si le résultat est positif et en adéquation avec les symptômes cliniques. Toutefois, ils ne doivent pas détourner le médecin de son raisonnement diagnostique. Par ailleurs, ils ne pourront pas être assumés financièrement s'ils sont employés de façon systématique. Les enjeux à venir seront de rationaliser l'utilisation des tests de BM et de les intégrer dans des algorithmes associant des tests rapides et moins onéreux basés sur la technologie MALDI-TOF pour l'identification des bactéries (voire de la résistance aux antibiotiques), les réactions colorimétriques pour la détection de certains mécanismes de résistance aux antibiotiques (BLSE, etc.) et les nouvelles générations de tests immunochromatographiques (par exemple, détection des antigènes urinaires de *Legionella pneumophila* sérogroupes 1 à 14). Biologistes et cliniciens doivent collaborer pour choisir le test le plus pertinent en fonction de l'urgence de la réponse et en intégrant sécurité collective (épidémie, bioterrorisme), organisation du laboratoire, quantité d'échantillons et enjeu économique.

Références

[1] Akhvlediani T., Bautista C.T., Shakarishvili R., et al. Etiologic agents of central nervous system infections among febrile hospitalized patients in the country of Georgia. *PLoS One.* 2014;9(11) e111393.

[2] Leber A.L. Pertussis: relevant species and diagnostic update. *Clin Lab Med.* 2014;34:237–255.

[3] Strålin K., Herrmann B., Abdeldaim G., et al. Comparison of sputum and nasopharyngeal aspirate samples and of the PCR gene targets lytA and Spn9802 for quantitative PCR for rapid detection of pneumococcal pneumonia. *J Clin Microbiol.* 2014;52:83–89.

[4] Chakravorty S., Helb D., Burday M., et al. A detailed analysis of 16S ribosomal RNA gene segments for the diagnosis of pathogenic bacteria. *J Microbiol Methods.* 2007;69:330–339.

[5] Mignard S., Flandrois J.P. 16S rRNA sequencing in routine bacterial identification: a 30-month experiment. *J Microbiol Methods.* 2006;67:574–581.

[6] Van der Pol B. Sexually transmitted infections in women. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2014;244:68–74.

[7] Leber A.L. Pertussis: relevant species and diagnostic update. *Clin Lab Med.* 2014;34:237–255.

[8] Sokhna C., Mediannikov O., Fenollar F., et al. Point-of-care laboratory of pathogen diagnosis in rural Senegal. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7: e1999.

[9] Lamoth F., Schrenzel J., Greub G. Diagnostic approach of intracellular bacteria and fastidious microorganisms. *Rev Med Suisse.* 2014;10:2130–2136.

[10] Fenollar F., Lagier J.C., Raoult D. Tropheryma whipplei and Whipple's disease. *J Infect.* 2014;69:103–112.

[11] Ilharreborde B., Bidet P., Lorrot M., et al. New real-time PCR-based method for Kingella kingae DNA detection: application to samples collected from 89 children with acute arthritis. *J Clin Microbiol.* 2009;47:1837–1841.
[12] Wang Y., Guo G., Wang H., et al. Comparative study of bacteriological culture and real-time fluorescence quantitative PCR (RT-PCR) and multiplex PCR-based reverse line blot (mPCR/RLB) hybridization assay in the diagnosis of bacterial neonatal meningitis. *BMC Pediatr.* 2014;14:224.
[13] Bahr N.C., Boulware D.R. Methods of rapid diagnosis for the etiology of meningitis in adults. *Biomark Med.* 2014;8:1085 1010.
[14] Josefson P., Strålin K., Ohlin A., et al. Evaluation of a commercial multiplex PCR test (SeptiFast) in the etiological diagnosis of community-onset bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30:1127–1134.
[15] Liesenfeld O., Lehman L., Hunfeld K.P., et al. Molecular diagnosis of sepsis: new aspects and recent developments. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2014;4:1–25.
[16] Rampini S.K., Bloemberg G.V., Keller P.M., et al. Broad-range 16S rRNA gene polymerase chain reaction for diagnosis of culture-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis.* 2011;53:1245–1251.
[17] Tattevin P., Watt G., Revest M., et al. Update on blood culture-negative endocarditis. *Med Mal Infect.* 2015;45:1–8.
[18] Insa R., Marín M., Martín A., et al. Systematic use of universal 16S rRNA gene polymerase chain reaction (PCR) and sequencing for processing pleural effusions improves conventional culture techniques. *Medicine (Baltimore).* 2012;91:103–110.
[19] Le Monnier A., Carbonnelle E., Zahar J.R., et al. Microbiological diagnosis of empyema in children: comparative evaluations by culture, polymerase chain reaction, and pneumococcal antigen detection in pleural fluids. *Clin Infect Dis.* 2006;42:135–140.
[20] Lévy P.Y., Fournier P.E., Fenollar F., et al. Systematic PCR detection in culture-negative osteoarticular infections. *Am J Med.* 2013;126:1143.
[21] Hong B.K., Lee C.S., van Gelder R.N., et al. Emerging techniques for pathogen discovery in endophthalmitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26:221–225.
[22] Morel A.S., Dubourg G., Prudent E., et al. Complementarity between targeted real-time specific PCR and conventional broad-range 16S rDNA PCR in the syndrome-driven diagnosis of infectious diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34:561.
[23] Blaschke A.J., Byington C.L., Ampofo K., et al. Species-specific PCR improves detection of bacterial pathogens in parapneumonic empyema compared with 16S PCR and culture. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:302–303.
[24] Lehours P., Freydière A.M., Richer O., et al. The rtxA toxin gene of *Kingella kingae*: a pertinent target for molecular diagnosis of osteoarticular infections. *J Clin Microbiol.* 2011;49:1245–1250.
[25] Ferroni A., Al Khoury H., Dana C., et al. Prospective survey of acute osteoarticular infections in a French paediatric orthopedic surgery unit. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:822–828.
[26] Kommedal Ø., Wilhelmsen M.T., Skrede S., et al. Massive parallel sequencing provides new perspectives on bacterial brain abscesses. *J Clin Microbiol.* 2014;52:1990–1997.
[27] Opota O., Croxatto A., Prod'hom G., et al. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: state of the art. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:313–322 Review.
[28] Dortet L., Poirel L., Nordmann P. Rapid detection of extended-spectrum-β-lactamase-producing enterobacteriaceae from urine samples by use of the ESBL NDP test. *J Clin Microbiol.* 2014;52:3701–3706.
[29] Gallah S., Decré D., Genel N., et al. The β-Lacta test for direct detection of extended-spectrum-β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in urine. *J Clin Microbiol.* 2014;52:3792–3794.
[30] Ploy M.C. *Antibiogramme.* ESKA; 2012.
[31] Valour F., Blanc-Pattin V., Freydière A.M., et al. Rapid detection of *Staphylococcus aureus* and methicillin resistance in bone and joint infection samples: evaluation of the GeneXpert MRSA/SA SSTI assay. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78:313–315.
[32] Tenover F.C., Jones R.N., Swenson J.M., et al. Methods for improved detection of oxacillin resistance in coagulase-negative staphylococci: results of a multicenter study. *J Clin Microbiol.* 1999;4051–4058.
[33] Birgand G., Ruimy R., Schwarzinger M., et al. Rapid detection of glycopeptide-resistant enterococci: impact on decision-making and costs. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2013;2:30.
[34] Detjen A.K., DiNardo A.R., Leyden J., et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;S2213–S2600.

[35] Maynard-Smith L., Larke N., Peters J.A., et al. Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary and pulmonary tuberculosis when testing non-respiratory samples: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2014;14:709.
[36] Le Guern R., Herwegh S., Courcol R., et al. Molecular methods in the diagnosis of *Clostridium difficile* infections: an update. *Expert Rev Mol Diagn.* 2013;13:681–692.
[37] Barbut F., Surgers L., Eckert C., et al. Does a rapid diagnosis of *Clostridium difficile* infection impact on quality of patient management? *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:136–144.
[38] Morshed M.G., Lee M.K., Jorgensen D., et al. Molecular methods used in clinical laboratory: prospects and pitfalls. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007;49:184–191.
[39] Rovery C., Greub G., Lepidi H., et al. PCR detection of bacteria on cardiac valves of patients with treated bacterial endocarditis. *J Clin Microbiol.* 2005;43:163–167.
[40] Van der Heijden I.M., Wilbrink B., Vije A.E., et al. Detection of bacterial DNA in serial synovial samples obtained during antibiotic treatment from patients with septic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;2198–2203.
[41] Stojanov M., Blanc D.S. Characterization of the staphylococcal cassette chromosome mec insertion site in 108 isolates lacking the mecA gene and identified as methicillin-resistant Staphylococcus aureus by the Xpert MRSA assay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33:1967–1971.

CHAPITRE 112

Apport des marqueurs biologiques de l'infection aux urgences et en réanimation

D. Barraud; J. Lemarié; S. Gibot

Introduction

Le sepsis et sa complication la plus grave, l'état de choc septique, représentent environ 15 % des motifs d'admission en réanimation, et y constituent la principale cause de morbimortalité [1, 2]. L'amélioration du pronostic du choc septique, permise par l'instauration urgente de mesures thérapeutiques maintenant bien codifiées [3], et en particulier une antibiothérapie précoce [4], n'est rendue possible que grâce à la réalisation d'un diagnostic rapide et fiable du caractère infectieux d'un tableau de réaction inflammatoire systémique. Si ce diagnostic, d'importance cruciale, est parfois aisé devant un tableau infectieux typique et sans équivoque, il est malheureusement souvent plus difficile dans un contexte d'urgence. La distinction entre une cause infectieuse active, et une cause non infectieuse de syndrome de réponse inflammatoire systémique (*systemic inflammatory response syndrome* [SIRS]), très courante en réanimation (Tableau 112.1), est en effet mise en défaut par le caractère très peu spécifique des signes cliniques et biologiques usuels, et ce d'autant plus que les patients sont âgés, atteints de comorbidités importantes et/ou qu'ils ont reçu des médications préalables (antibiothérapie, anti-inflammatoires, etc.), pouvant être à l'origine de tableaux trompeurs. À ces difficultés diagnostiques s'ajoute le fait que l'apport du laboratoire de bactériologie est souvent limité en urgence. En effet, les méthodes microbiologiques traditionnelles sont parfois de réalisation technique difficile, d'interprétation malaisée, présentent un rendement global souvent loin d'être optimal, et nécessitent un délai incompressible de 24 à 48 heures pour l'identification microbienne, déraisonnable en situation d'urgence, tandis que les méthodes modernes et prometteuses de bactériologie moléculaire, permettant une identification rapide du microbe et même éventuellement de sa sensibilité, n'ont pas encore à l'heure actuelle une place clairement définie dans ce contexte [5, 6]. Le risque est alors grand tantôt d'un retard de prise en charge grevant le pronostic, tantôt d'une « surprescription » d'antibiotiques, évidemment inefficace en cas de cause non infectieuse ou encore virale de SIRS, mais également à l'origine de risques de toxicité pour le patient, d'une augmentation de la pression de sélection et des risques de développement de résistances bactériennes, ainsi que d'une augmentation des coûts [7].

Tableau 112.1

Causes non infectieuses de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS).

Causes lésionnelles	Traumatisme Chirurgie Hématome/thrombose Nécrose tissulaire (infarctus du myocarde, infarctus pulmonaire, infarctus mésentérique, pancréatite aiguë, etc.) Coup de chaleur, brûlures Érythrodermie
Causes métaboliques	Insuffisance surrénalienne aiguë Crise aiguë thyrotoxique
Causes néoplasiques	Hémopathies malignes Syndrome de lyse tumorale Réaction du greffon contre l'hôte (GVH) Chimiothérapies
Causes iatrogènes	Complication transfusionnelle Facteurs de croissance Syndrome malin des neuroleptiques, hyperthermie maligne de l'anesthésie
Causes neurologiques	Souffrance cérébrale aiguë (hémorragie sous-arachnoïdienne, etc.)
Causes inflammatoires	Poussée aiguë de maladies inflammatoires Syndrome d'activation macrophagique Réanimation post-arrêt cardiorespiratoire Tout choc prolongé

Biomarqueurs

Généralités

Ces difficultés diagnostiques ont constitué les fondations d'un vaste domaine de recherche ces dernières années, en quête d'un marqueur diagnostique pathognomonique. Les progrès constants dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la réponse de l'hôte à l'infection, parallèlement aux avancées de la biologie moléculaire (« *-omics*[1] »), ont permis une mise en lumière plus systématique de nombreuses molécules candidates. Un biomarqueur se définit ainsi officiellement comme un indicateur objectivement mesuré de processus biologique normal, pathologique ou de réponse pharmacologique à une action thérapeutique [8]. Il peut s'agir d'un dosage (effectué sur différents types de fluides biologiques), ou encore de mesures électrophysiologiques, ou d'imagerie. Le cahier des charges du biomarqueur idéal est résumé dans le Tableau 112.2.

Tableau 112.2

Cahier des charges du biomarqueur idéal.

Intérêt diagnostique	Fiabilité, reproductibilité Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives élevées Détection précoce des patients à risque de complications *Différencie sepsis et SIRS non infectieux*
Intérêt pronostique	Reflet de l'intensité de la réaction = corrélé à la gravité, aux dysfonctions d'organes Prédiction de la mortalité
Intérêt thérapeutique	Suivi de l'efficacité du traitement (cinétique rapide, non influencée par les dysfonctions d'organes éventuelles, etc.)
Intérêt pratique	Disponible en routine Acceptable pour le patient (invasivité minimale) Résultat rapide (diagnostic en temps réel) Interprétation facile Coût faible *Modification de la prise en charge diagnostique et/ou thérapeutique*

SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique.

Cette revue exposera les différents biomarqueurs disponibles dans l'évaluation des états infectieux graves, en se focalisant sur les principaux marqueurs de sepsis, c'est-à-dire les marqueurs de la réponse de l'hôte à l'agression microbienne (Tableau 112.3). Notons d'emblée que l'analyse critique de la littérature dans ce domaine est difficile, et ce pour plusieurs raisons : hétérogénéité des études (de qualité méthodologique par ailleurs souvent insuffisante, et la plupart ne faisant aucun cas du théorème de Bayes), hétérogénéité des techniques de dosage, des seuils diagnostiques utilisés, et nombreux biais méthodologiques, au premier rang desquels figurent le choix approprié de la technique diagnostique de référence de l'infection, ainsi que celui du groupe contrôle, en l'occurrence de SIRS non infectieux. Ne pourront être abordés ici les marqueurs microbiens, les biomarqueurs de la dysfonction d'organe, ainsi que les marqueurs génétiques de la prédisposition à l'infection, également potentiellement utiles dans ce contexte.

Tableau 112.3

Marqueurs putatifs du sepsis (liste non exhaustive).

Marqueurs de surface	CD 14 CD 25 CD 40 monocytaire CD 48 CD 63 monocytaire CD 64 monocytaire CD 69 CD 80 E-sélectine TLR 4 TREM-1 HLA-DR monocytaire rTNF monocytaire CX3CR1	Cytokines Chémokines	IL-1, IL-6, TNF-α IL-1Ra IL-8 IL-10 IL-12 IL-18 TGF-β MIP-1 *Macrophage migration inhibitory factor* HMGB1 RANTES HGF MSH
Récepteurs solubles	sCD 14, sCD 14-ST sCD 25 sELAM-1 sTNF-RI sTNFRII sCD 163 sICAM-1 sTREM-1 suPAR sMD 2 sST 2 *s Decoy Receptor 3*	Marqueurs endothéliaux	sICAM 1 sE-Sélectine sL-Sélectine sVCAM-1 sELAM-1 Angiopoïétine VEGF Endothéline Endocan Adrénomédulline *Heparin binding protein* *growth arrest specific 6*
Protéines de la phase aiguë	CRP *LPS binding protein* α_1-antitrypsine Sérum amyloïde A Pentraxine 3	Marqueurs de lésion tissulaire	Lactate Hyaluronane *Pancreatic stone protein* *heat shock protein*
Complément	Fractions du complément	Processus cellulaires	Apoptose (Fas, Fas ligand, etc.)
Pro-hormones Hormonokines	Procalcitonine Pro-adrénomédulline Leptine Copeptine/ vasopressine Peptides natriurétiques Testostérone/estradiol	Enzymes	Élastases Métalloprotéinases Dipeptidylpeptidase PLA1 YKL-40 Granzyme A
Marqueurs de la coagulation	Fibrinogène D-Dimères Antithrombine Protéine C PAI-1 tPa Complexes T-AT Thrombomoduline Thrombospondine FlagA2	Marqueurs du stress oxydant	NO Nitrates/nitrites Péroxynitrite Peroxyde d'hydrogène Myélopéroxydase Produits de péroxydation lipidique
Alarmines	DNA HMGB-1 S100A 8/9 Galectine-3	Autres	Lactoferrine, Néoptérine Gelsoline Fibronectine Ostéopontine

Les principaux marqueurs biologiques de la réponse inflammatoire de l'hôte sont la *C-reactive proteine* (CRP), la procalcitonine (PCT), le TREM-1 soluble (sTREM-1 [*triggering receptor expressed on myeloid cells 1*])

et la presepsine (sCD14-ST). L'utilisation de tels marqueurs non spécifiques dans l'évaluation initiale des patients septiques a trois objectifs essentiels : 1) poser le diagnostic positif de l'existence d'un processus infectieux actif, en particulier dans certaines situations difficiles ; 2) évaluer la gravité de la situation, et ainsi prévoir le pronostic ; et 3) guider la thérapeutique, et en particulier la gestion de l'antibiothérapie (initiation, escalade, et arrêt) [9, 10].

CRP

La description initiale de la CRP, littéralement « protéine réagissant avec le polysaccharide C » du pneumocoque, a été réalisée dès les années 1930 sur une cohorte de patients atteints de pneumonie [11]. Il s'agit d'une protéine cyclique pentamérique de la *phase aiguë de l'inflammation*, de synthèse principalement hépatique, et retrouvée à l'état de trace chez le sujet sain (médiane 0,8 mg/l) [12]. Sa sécrétion débute dans les 4 à 6 heures après stimulation par les cytokines pro-inflammatoires, avec un pic pouvant aller jusqu'à 1000 fois la normale à 36 à 48 heures. Elle n'est pas soumise à variation en fonction de l'âge ou du nycthémère, mais peut être diminuée en cas de traitements immunosuppresseurs [13] et possiblement en cas d'hépatopathie [14, 15]. Sa demi-vie plasmatique de 19 heures est remarquablement constante (et non modifiée en cas d'atteinte rénale ni d'épuration extrarénale), le taux de CRP circulante étant par conséquent uniquement déterminé par sa synthèse, reflet de l'activité du processus inflammatoire [16]. Son rôle lors d'une inflammation aiguë n'est que partiellement élucidé, mais la CRP serait un acteur de la réponse innée plutôt protecteur et anti-inflammatoire.

Son dosage plasmatique est très largement pratiqué en routine dans le bilan initial d'une pathologie infectieuse ou inflammatoire et fait désormais partie intégrante des critères internationaux de sepsis [17]. De nombreux travaux cliniques se sont attachés à apprécier l'intérêt diagnostique de la CRP au cours des états infectieux, le plus souvent en tant que comparateur d'un marqueur plus « sophistiqué ». Quoi qu'il en soit, force est de constater que la CRP est classiquement décrite comme un marqueur inflammatoire sensible mais peu spécifique puisque toute situation caractérisée par des dégâts tissulaires et/ou de l'inflammation est capable de provoquer son élévation [13]. Ainsi, en termes de performance diagnostique, la CRP a pu montrer des sensibilités, spécificités, VPP et VPN (valeurs prédictives positive et négative) relativement médiocres, respectivement comprises entre 32 et 100 %, 40 et 100 %, 75 et 91 %, et 41 et 95 %, pour des seuils compris généralement entre 50 et 100 mg/l [18–22]. La CRP ne peut donc être considérée comme un bon marqueur pour distinguer sepsis et SIRS non infectieux, même si l'on peut noter que des taux très élevés (> 150 mg/l) se rencontrent peu en dehors de pathologies infectieuses sévères. Notons enfin la possibilité peu explorée de dosages in situ pouvant s'avérer rentables [23].

Sur le plan pronostique, les données de la littérature sont relativement contradictoires. Si certaines études mettent en évidence une corrélation entre taux de CRP et gravité de l'état septique, durée de séjour en réanimation et mortalité [15, 21, 22], d'autres ne retrouvent pas une telle corrélation, et montrent que la CRP n'est pas capable de prédire la mortalité en réanimation [24, 25]. De même, dans le cadre précis des pneumonies aiguës communautaires par exemple, la CRP ne permet pas de différencier les patients nécessitant hospitalisation et des patients pouvant être traités en ambulatoire [26]. Si un chiffre isolé de CRP manque de robustesse pour l'évaluation du pronostic, il semble néanmoins que le suivi évolutif puisse garder un intérêt. Ainsi, Povoa et al. ont pu montrer qu'une baisse de la CRP après le troisième jour d'une antibiothérapie pour bactériémie ou pneumonie témoignait d'un bon pronostic global [27, 28], alors que des taux supérieurs à 87 mg/l, associés à une ascension rapide de plus de 41 mg/l en 24 heures [29], étaient hautement prédictifs de la survenue d'un sepsis nosocomial.

Enfin, sur le plan thérapeutique, il est assez étonnant de constater que, malgré l'utilisation routinière de ce marqueur dans de nombreuses réanimations comme critère auxiliaire pour guider les décisions concernant l'antibiothérapie, peu de données probantes sont actuellement disponibles. L'ascension significative retardée de plus de 12 heures de la CRP aux urgences lors d'infections bactériémiques rappelle que son taux à l'admission ne peut en aucun cas guider de manière sûre l'initiation d'une antibiothérapie devant un tableau sévère [30]. Une seule étude, ayant inclus 94 patients de réanimation atteints de sepsis sévère ou de choc septique principalement d'origine pulmonaire, a intégré la CRP dans un algorithme d'arrêt de l'antibiothérapie, en comparaison à un groupe guidé par la PCT. Concernant l'objectif primaire de durée d'antibiothérapie du premier épisode infectieux, la CRP fait aussi bien que la PCT, avec des durées médianes d'antibiothérapie de 6,0 (5,0–7,0) et 7,0 (6,0–8,5) jours respectivement, avec un pronostic vital identique [31]. Il convient toutefois de noter que ces durées de traitement sont globalement basses, comme nous le verrons dans le paragraphe suivant, et qu'il est difficile de savoir si c'est lié à un réel apport des marqueurs, ou au fait que les algorithmes particulièrement bien suivis (moins de 15 % d'entorses au protocole) incluaient, tant pour la CRP que la PCT, un arrêt systématique à 7 jours de l'antibiothérapie en cas de bonne évolution clinique et quels que soient les taux mesurés de chaque marqueur.

Procalcitonine

La procalcitonine est une pro-hormone de 116 acides aminés, également qualifiée d'hormonokine, précurseur de la calcitonine. Sécrétée physiologiquement par les cellules C thyroïdiennes, sa synthèse par de nombreuses cellules parenchymateuses (en particulier hépatiques) et circulantes (monocytes) est largement majorée lors des processus inflammatoires d'origine bactérienne, parasitaire, ou fongique [32]. Dépourvue d'action endocrinienne chez le sujet sain, son rôle en situation pathologique est encore mal connu [33, 34] et sujet à controverse. Sa cinétique intéressante en a rapidement fait un candidat au titre de biomarqueur idéal du sepsis. La PCT est en effet sécrétée précocement dès la 4e heure après stimulation inflammatoire, avec un pic vers la 8e heure, un plateau d'environ 24 heures, suivi d'une décroissance rapide en cas de contrôle du processus inflammatoire, et qui plus est relativement indépendante d'une altération éventuelle de la fonction rénale, de l'existence d'une épuration extrarénale, ou encore de l'existence d'une immunosuppression, mais pourrait tout de même être influencée par l'existence d'une insuffisance hépatique [35].

Depuis la première publication établissant une relation entre les taux plasmatiques de PCT et le sepsis sur une cohorte d'enfants brûlés [36], la PCT a fait l'objet d'une littérature abondante évaluant son utilité dans de nombreuses situations cliniques, aux urgences ou en réanimation. Sur le plan diagnostique, les études cliniques encourageantes [22, 25, 36–40], appuyées par des méta-analyses [7, 41], permettaient de reconnaître la PCT comme le biomarqueur infectieux disponible le plus performant, en tout cas classiquement décrit comme supérieur aux outils usuels comme la CRP, avec des valeurs de sensibilité, spécificité, et un ratio de probabilité positif respectivement de 44–100 %, 54–100 %, et 14,69 (intervalle de confiance [IC] 95 % 7,12–30,2), pour des seuils très variables de 0,25 à 9,7 ng/ml. Ainsi, à l'image de la CRP, le dosage de la PCT a pu être intégré dans les critères diagnostiques internationaux de sepsis [17].

Mais la démonstration expérimentale de l'induction de PCT par l'injection de cytokines pro-inflammatoires, en particulier le TNF-α (*tumor necrosis factor alpha*) [42], laissait entrevoir la possibilité de nombreux faux positifs. Ainsi, l'enthousiasme initial entourant la PCT a été rapidement tempéré par la parution d'études subséquentes mettant en évidence de nombreuses situations pro-inflammatoires dans lesquelles son apport pouvait être pris en défaut. De très nombreuses publications ont alors vu le jour, essayant d'une part de faire le point sur l'évolution naturelle de la PCT dans ces différentes situations, et surtout d'autre part de définir des seuils permettant de suspecter ou de prédire la survenue d'une infection surajoutée [36, 43–50]. À l'inverse, certaines pathologies infectieuses peuvent ne pas s'accompagner d'une élévation de la procalcitonine, et constituent donc des faux négatifs (Tableau 112.4).

Tableau 112.4

Situations dans lesquelles le dosage de la procalcitonine est pris en défaut pour le diagnostic de sepsis.

Faux positifs	Faux négatifs
Arrêt cardiorespiratoire Brûlures Coup de chaleur Polytraumatisé Chirurgie lourde Syndrome d'activation macrophagique Transplantation d'organe Pancréatite aiguë Réaction du greffon contre l'hôte, allogreffe Tout choc prolongé	Foyers profonds/foyers localisés Infection à un stade précoce Infection à mycobactéries Infections à germes intracellulaires

Ainsi, un nombre croissant de travaux a rapidement laissé entrevoir que le rendement de la PCT pour *différencier sepsis et SIRS non infectieux* en réanimation n'était pas aussi intéressant que prévu [21, 28, 51]. Dans une méta-analyse déjà ancienne, colligeant les données de 18 études et de 2097 patients (dont 75 % de réanimation), Tang retrouvait une performance diagnostique décevante de la PCT, avec des sensibilité et spécificité globales de 71 % (IC 95 % 67–76], et une AUC ROC (*area under curve, receiver operating characteristic*) de 0,78 (IC 95 % 0,73–0,83). L'*odds ratio*, corrigé après détection des biais, n'était que de 5,71 (IC 95 % 3,62–9,03), valeur habituellement reconnue comme le témoin d'un test diagnostique non performant, et ne permettant pas d'influencer la prise en charge thérapeutique [52–54]. Plus récemment, Wacker regroupait 30 études et 3244 patients [55]. Malgré de nombreuses similitudes avec l'étude de Tang (proportion de patients de réanimation de 75 %, prévalence du sepsis confirmé d'environ 60 %, tests et seuils utilisés très variables, grande hétérogénéité), il aboutissait à une conclusion radicalement différente, alors que les sensibilité, spécificité et AUC ROC respectivement retrouvées de 0,77 (IC 95 % 0,72–0,81), 0,79

(IC 95 % 0,74–0,84), et 0,85 (IC 95 % 0,81–0,88) n'étaient finalement que marginalement améliorées et en tout cas insuffisantes pour considérer la PCT comme un excellent marqueur de sepsis en réanimation. Devant ces résultats contradictoires, la dernière *Surviving Sepsis Campaign* ne donne aucune recommandation quant à l'utilisation de la PCT, considérant que « l'utilité de la PCT […] pour distinguer le modèle d'inflammation aiguë du sepsis d'autres causes d'inflammation généralisée […] n'a pas été démontrée » [3].

Outre le diagnostic positif d'infection, la PCT a pu être utilisée afin de différencier infections bactériennes (ou parasitaires, ou fongiques) et infections virales, exercice souvent difficile à réaliser sur les seuls éléments cliniques ou biologiques standard. Le modèle prêtant le moins à discussion semble être la méningite de l'enfant et de l'adulte, pour laquelle des sensibilités de 70 à 100 % et des spécificités de 100 % ont pu être mises en évidence, rendant le dosage de la PCT très intéressant, surtout en cas d'examen direct négatif et de formule panachée [56, 57]. Enfin, de manière anecdotique, notons que l'élévation de la PCT a pu être mise en évidence localement dans des exsudats de plaies traumatiques [58].

Sur le plan du diagnostic de gravité et de l'évaluation du pronostique, les données sont également contradictoires. L'intérêt pronostique des taux de PCT à l'admission, pour distinguer les survivants des non-survivants dans des situations pathologiques extrêmement variées, est extrêmement controversé [24, 59–68]. L'analyse dynamique des taux de PCT au cours du séjour en réanimation semble être plus robuste pour prédire le pronostic. Un contrôle du processus infectieux sera marqué par une décroissance des taux de PCT à J3, et ce dans divers modèles [48, 61, 62, 69–72]. À l'inverse, des concentrations stables, voire croissantes de PCT, dès J1 [73], lors du séjour sont corrélées à la gravité de la pathologie, aux scores de défaillances d'organes, à la survenue de complications de tout type (et en particulier infectieuses) et à la mortalité, et ce de manière plus fidèle que la CRP, faisant de la PCT un bon marqueur du retentissement systémique de l'infection [13]. Ces données sur l'intérêt pronostique de la cinétique de PCT ont toutefois été remises en causes par plusieurs auteurs [24, 68].

Sur la base de la cinétique rapide de la PCT, et de ces études observationnelles montrant sa décroissance en cas de contrôle du processus infectieux, l'utilisation de la PCT dans le but de guider l'antibiothérapie, que cela soit pour décider de l'instauration ou de l'arrêt de celle-ci, a constitué le centre d'intérêt majeur de ce marqueur ces dernières années. Cette voie est explorée dès 2004 par l'équipe de Müller, dans deux études interventionnelles randomisées regroupant 243 et 302 patients de service d'urgence, atteints d'infections des voies respiratoires basses, et intégrant le dosage de la PCT de manière directe dans la décision d'instaurer et/ou de stopper une antibiothérapie. Dans ces travaux, outre une bonne corrélation entre la PCT et le PSI (*Pneumonia Severity Index*), on note une diminution du nombre de prescriptions d'antibiotiques à l'admission, une diminution de la durée d'antibiothérapie, sans altération de la réponse clinique ni du pronostic, dans des populations toutefois de gravité modeste [74, 75]. Depuis lors, plusieurs études, principalement européennes, se sont attachées à tester le concept du suivi de la PCT pour guider une antibiothérapie dans un groupe interventionnel, comparé à un groupe contrôle dont l'antibiothérapie est, elle, réalisée selon un « standard de soins ». Si les études réalisées aux urgences semblent confirmer l'intérêt potentiel de la PCT pour la décision de débuter une antibiothérapie chez des patients non sévères et à faible risque, force est de constater qu'il n'en est pas de même chez les patients de réanimation, le taux de faux négatifs mesurés entre 10 et 15 % paraissant de toute façon prohibitif pour décider de l'instauration d'un traitement d'urgence [63, 76, 77]. L'utilisation d'un algorithme proactif, scrupuleusement suivi, et reposant sur un dosage quotidien de la PCT pour guider une escalade des traitements anti-infectieux, a également été testée par une large étude multicentrique randomisée chez 1200 patients en réanimation [78]. Cette stratégie s'est révélée délétère, avec d'une part une majoration de l'exposition aux antibiotiques, et d'autre part un retentissement clinique sous la forme d'une majoration significative des durées de ventilation mécanique et de séjour en réanimation dans le groupe PCT, sans heureusement mettre en évidence d'effet néfaste sur la mortalité.

Plus intéressant et largement étudié est le rôle potentiel de la PCT pour décider de la désescalade et de l'arrêt d'une antibiothérapie. Fondées sur des algorithmes différents, dans des contextes variables (exacerbation de bronchopneumonie chronique obstructive [BPCO] ou d'asthme [79, 80], infections respiratoires basses communautaires ou nosocomiales [81–83], postopératoires [84], pancréatite aiguë [85], néonatologie [86]), comprenant des patients de réanimation en sepsis sévère ou choc septique [77, 87–89], plusieurs études, rapidement appuyées par des méta-analyses [90–93], vont sensiblement dans le même sens et sont de prime abord encourageantes : réduction de l'exposition aux antibiotiques (en termes de nombre de prescriptions pour les études réalisées principalement aux urgences, ou de durées pour celles réalisées en réanimation), sans altération du pronostic, que cela soit en termes de mortalité précoce ou tardive, de rechute, ou de surinfection secondaire [94], et avec par ailleurs des effets socioéconomiques incertains [95]. Il convient toutefois de rester prudent quant à la mise en place aveugle de telles stratégies, et un certain nombre de limitations notables à ces études et méta-analyses doivent être signalées. Outre des problèmes méthodologiques non négligeables (taux élevés d'exclusion, jusqu'à 80 % dans l'étude de

Svoboda [169], taux élevés d'entorses au protocole, jusqu'à 50 % dans l'étude de Bouadma [76], grande hétérogénéité retrouvée dans les méta-analyses), il faut tout d'abord constater que les résultats positifs concernant l'objectif primaire de diminution d'exposition aux antibiotiques est tempéré par la durée souvent excessive d'antibiothérapie des groupes contrôles, allant jusqu'à 10 jours dans l'étude PRORATA [76], à 12 voire 15 jours dans l'étude de Stolz [83]. Cela va à l'encontre des durées reconnues utiles au moins depuis Chastre en 2003 [96], et laisse penser que la réduction de durée d'antibiothérapie (généralement retrouvée aux alentours de 3 jours) pourrait ne plus apparaître significative si l'antibiothérapie du groupe contrôle était mieux maîtrisée. Concernant les objectifs secondaires de ces études, l'absence d'effet délétère apparent des stratégies fondées sur la PCT a également pu être remise en question en réanimation, compte tenu des seuils élevés de non-infériorité choisis concernant la mortalité, ne permettant pas d'exclure un excès de mortalité modeste mais plus réaliste [95, 97]. Deux études française et australienne récentes viennent par ailleurs renforcer les doutes sur l'intérêt de ces protocoles, en ne mettant quant à elles pas en évidence de réduction des durées d'antibiothérapie grâce au monitorage de la PCT en réanimation [98, 99]. En résumé, le dosage de la PCT peut être bénéfique pour diminuer l'exposition aux antibiotiques chez le patient peu sévère à faible risque de sepsis, sinon à l'échelon individuel, au moins à l'échelon collectif dans des pays à forte consommation d'antibiotiques et/ou de résistances endémiques. Ce dosage ne doit toutefois clairement guider ni l'instauration ni l'escalade thérapeutique chez le patient de réanimation, et son utilisation pour guider l'arrêt dans cette population nécessite d'autres études évitant les biais énoncés. Finalement, le bienfait le plus important de toutes ces données est de rappeler que les antibiotiques ne sont là que pour réduire voire annuler des inoculum bactériens et non traiter la réponse de l'hôte si grave soit-elle ; nos patients sont par conséquent souvent « surtraités », et il est possible et sûr de raccourcir les durées d'antibiothérapie en réanimation, simplement en suivant les recommandations disponibles.

TREM-1 soluble

Le *triggering receptor expressed on myeloid cells 1* (TREM-1) est une molécule membranaire appartenant à la superfamille des immunoglobulines. Son expression est spécifiquement up-régulée à la surface des phagocytes mono- et polynucléés matures en cas d'agression bactérienne et fongique [100, 101], contrastant avec l'absence de surexpression lors d'autres processus inflammatoires non septiques. Lors du développement d'une infection bactérienne ou fongique, TREM-1, après liaison avec son ligand naturel, va jouer le rôle d'*amplificateur* de la réponse inflammatoire, en augmentant l'activation des phagocytes, en amplifiant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires et en inhibant celle de l'interleukine 10 (IL-10), et en induisant la dégranulation des polynucléaires, aboutissant à l'explosion respiratoire et à la phagocytose [102]. Parallèlement à l'expression de TREM-1 membranaire, une forme soluble de TREM-1 est également produite au cours du sepsis [103].

Cette spécificité d'expression du TREM-1 lors de l'infection a conduit à évaluer les performances diagnostiques de cette molécule comme marqueur du sepsis. Dans le cas général de la distinction du sepsis d'une cause non infectieuse de SIRS en réanimation, la mesure plasmatique de sTREM-1 a pu montrer dans trois études un meilleur rendement diagnostique que la PCT et la CRP, avec des sensibilités, spécificités et AUC ROC allant respectivement de 83 à 96 %, 81 à 89 %, et 0,87 à 0,94 [104–106]. Malheureusement, ces résultats encourageants ne sont pas confirmés dans deux autres études incluant 246 patients de réanimation, ainsi qu'une méta-analyse, avec des performances diagnostiques retrouvées moindres, et inférieures à la PCT et la CRP [107–109]. De manière originale, Su a pu montrer sur un collectif de 104 patients de réanimation, que le dosage urinaire de sTREM-1 était supérieur aux dosages plasmatiques de CRP et PCT pour le diagnostic de sepsis [110]. La valeur diagnostique du dosage in situ de sTREM-1 a également été étudiée lors d'infections plus localisées, en particulier les infections pleuropulmonaires. Dans une étude prospective portant sur 148 patients sous ventilation mécanique pour lesquels un diagnostic de pneumopathie bactérienne était suspecté, sTREM-1 était mesuré dans le *liquide de lavage bronchoalvéolaire*. La présence de sTREM-1 était plus performante que n'importe quel autre paramètre clinique ou biologique dans l'identification de la présence de pneumopathie bactérienne avec, en régression logistique multiple, un *odds ratio* de 41,52 [103]. Ces résultats positifs étaient confirmés dans d'autres cohortes de pneumonies [111, 112], de pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) [113], de pneumonies d'inhalation [114], ou de pleurésies [115], et même dans la méningite [116]. Malheureusement, de la même façon que précédemment, des performances plus décevantes ont pu être mises en évidence, principalement dans le contexte de PAVM [117–121] et de sepsis urinaire [122]. Ainsi, il semble bien que l'intérêt de sTREM-1 soit supérieur lorsque celui-ci est mesuré au site infectieux (liquide alvéolaire, liquide pleural, liquide céphalorachidien), et non pas dans le sang périphérique lors d'une infection localisée [123]. Finalement, comme la PCT, des données cliniques et expérimentales récentes montrent que sTREM-1 circulant peut s'élever lors de nombreuses situations pro-inflammatoires, de réanimation (arrêt cardiorespiratoire [ACR]

[124], pancréatite aiguë [125–127], chirurgie lourde [124], etc.) ou non (maladie inflammatoire chronique de l'intestin [MICI] [128, 129], ulcère [130], vascularites [131], connectivites [132], etc.).

Outre l'intérêt diagnostique, la mesure de sTREM-1 pourrait s'avérer également utile pour apporter des renseignements pronostiques chez des patients infectés. Dans une étude prospective portant sur 63 patients septiques, il a pu être montré que les patients survivants pouvaient être détectés par des concentrations plasmatiques de sTREM-1 à l'admission significativement plus hautes, et diminuant au cours du séjour, contrairement aux non-survivants [24]. Ce rôle pronostique potentiel était confirmé dans la pneumonie, communautaire [133] ou nosocomiale [134, 135], le sepsis [136], mais également l'ACR [124]. Toutefois, Müller, dans une étude ancillaire sur un collectif déjà publié de 302 pneumonies communautaires peu sévères, et Bopp, en réanimation chirurgicale, n'aboutissaient pas aux mêmes conclusions [137, 138].

Enfin, aucune étude à l'heure actuelle n'a utilisé le dosage de sTREM-1 pour guider l'antibiothérapie.

Presepsine

Le CD14 est le récepteur membranaire de haute affinité pour le lipopolysaccharide (LPS) situé à la surface des phagocytes mononucléés. Après engagement par le motif bactérien et des corécepteurs, le CD14 active la réponse immunitaire via TLR-4 (*toll-like receptor 4*), mais est également internalisé, clivé, puis relargué, sous la forme d'un fragment soluble de 64 acides aminés ne liant pas le LPS, le CD14-ST ou *presepsine* [139]. La presepsine est donc un témoin de l'activation monocytaire en réponse à l'infection, et est donc considérée comme un marqueur hautement spécifique de sepsis bactérien. Ses taux circulants s'élèvent dès la deuxième heure dans un modèle expérimental de ponction ligature cæcale, mais sa cinétique ainsi que son rôle chez l'homme sont encore mal connus. La presepsine est mesurable en 20 minutes par des techniques immuno-enzymatiques automatisées délocalisées. Sa concentration est basse chez le sujet sain, mais non nulle en raison d'une activation permanente a minima de l'immunité innée, et est notablement influencée par l'âge et l'altération de la fonction rénale, en dehors de toute infection, suggérant la nécessité de mieux définir des seuils spécifiques, encore mal connus [140].

Dès 2005, Yaegashi montrait sur un collectif de 146 patients de réanimation et 75 sujets sains que les taux de presepsine étaient significativement plus élevés chez les patients infectés par rapport aux sujets sains, mais aussi par rapport aux patients atteints de SIRS non infectieux [141]. Sur ces bases physiopathologiques intéressantes, et ces données préliminaires, plusieurs auteurs ont étudié l'intérêt du dosage de la presepsine pour le diagnostic de sepsis tant aux urgences qu'en réanimation, dans des domaines aussi variés que la néonatologie, le brûlé [142], la pneumonie aiguë communautaire (PAC) [143], le contexte périopératoire [144], et même dans le cadre de la médecine légale [145]. En termes de performances diagnostiques, la presepsine a pu montrer des sensibilités, spécificités et AUC ROC variables, respectivement comprises entre 63,4 et 100 %, 62 et 100 % et 0,70 à 0,94, pour des seuils compris entre 400 et 600 pg/ml [142–144, 146–151]. Son apport en comparaison à celui de la PCT reste incertain [143, 146, 150]. De manière intéressante, il convient de signaler que Nakamura a pu montrer chez 247 patients critiques que la presepsine ne discriminait plus le sepsis au stade d'insuffisance rénale aiguë, occurrence malheureusement fréquente en réanimation [152]. Enfin, Urbonas a pu montrer les limites de la presepsine en réanimation oncopédiatrique, résultat néanmoins attendu en situation de cytopénies souvent chimio-induites [153].

La constatation par Shozushima, sur un faible effectif toutefois, d'une corrélation entre les taux de presepsine et la gravité de l'état septique a permis très tôt d'évoquer un intérêt pronostique potentiel de la presepsine [147–149]. Dans une grande série ancillaire reprenant les 997 patients de l'étude Albios, Masson et Caironi ont pu montrer, comme d'autres auparavant, que le taux de presepsine basal était corrélé aux dysfonctions d'organes et au score SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), à la durée de séjour en réanimation, et à la mortalité en réanimation ainsi qu'à J90 [68, 146, 147, 154]. Ces taux basaux plus élevés chez les non-survivants que chez les survivants le restaient significativement aux 2e et 7e jours, avec des cinétiques globalement stables entre les deux groupes.

Si aucune étude n'a encore utilisé la presepsine pour guider une antibiothérapie, la constatation précédente concernant sa cinétique n'en fait probablement pas un bon candidat à de telles stratégies.

Approches combinées

Considérés individuellement, aucun des biomarqueurs décrits plus haut ne fait preuve de performances statistiques suffisantes et indiscutables pour remplir à lui seul le cahier des charges attendu, même si certains sont déjà largement utilisés en routine. Plutôt que comparer ces marqueurs entre eux, une autre approche pourrait être de les associer pour définir un outil combiné plus performant. Cela est permis par la mise à disposition de technologies permettant une mesure simultanée et aisée de plusieurs marqueurs regroupés en « panels ». À l'heure actuelle, une quinzaine d'études sont publiées et associent ces marqueurs « habituels »,

éventuellement à d'autres marqueurs variés comme des interleukines (IL-6, IL-8, IL-10), des marqueurs de surface (CD64, HLA-DR), des récepteurs solubles (sCD25, sICAM), des fractions du complément, ou encore des marqueurs de la coagulation ou de lésions tissulaires (PSP, NGAL) [29, 37, 155–157]. Globalement, les résultats de ces études sont concordants pour montrer que l'approche combinée, parfois en « bioscore », présente des performances diagnostiques, voire pronostiques, supérieures à celle de chaque marqueur pris individuellement. Il convient toutefois de rappeler que ces approches nécessitent dans leur évaluation la même rigueur et les mêmes exigences que citées précédemment, et qu'une évaluation du rapport coût/efficacité semble nécessaire avant une utilisation routinière de tels kits.

Conclusion

Le clinicien a à sa disposition plusieurs outils diagnostiques non bactériologiques, dont l'intérêt principal est la rapidité d'obtention de résultats. Malgré cette rapidité, d'un grand intérêt dans l'approche du malade critique dont la prise en charge ne peut souffrir d'aucun retard, force est de constater qu'à l'heure actuelle aucun des biomarqueurs décrits n'a pu à lui seul résoudre le problème du diagnostic ou du pronostic de sepsis, soit à cause de performances diagnostiques insuffisantes, soit à cause de difficultés techniques. Considérant la complexité de la réponse immune de l'hôte à l'agression septique, il est d'ailleurs probablement irréaliste de penser qu'une molécule unique pourra un jour résoudre ce problème. La combinaison de plusieurs biomarqueurs, nouveaux ou déjà existants, dans des contextes cliniques précis, pourrait s'avérer plus efficace. Une approche plus moderne serait de se tourner vers des méthodes de haute technicité, plus directes, de génétique moléculaire microbienne. Quoi qu'il en soit, et quelle que soit la fiabilité de ces méthodes, il conviendra de se méfier d'une dérive trompeuse vers le « tout moléculaire » ; les progrès technologiques ne devant pas occulter l'approche médicale traditionnelle du malade infecté comprenant un examen clinique attentif, une recherche microbiologique usuelle, et le respect des recommandations [168]. Enfin, il convient également de garder à l'esprit que les mesures de laboratoire les plus complexes ne pourront être intéressantes que si leur mise en œuvre modifie la décision diagnostique ou thérapeutique, permettant ainsi de rationaliser les ressources. L'évaluation des futurs candidats moléculaires devra probablement s'intégrer dans une approche pragmatique, telle que celle réalisée avec la rationalisation de l'antibiothérapie aux urgences à l'aide de la PCT.

Références

[1] Annane D., Bellissant E., Cavaillon J.M. Septic shock. *Lancet.* 2005;365:63–78.

[2] Quenot J.P., Binquet C., Kara F., et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units : the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care Lond Engl.* 2013;17:R65.

[3] Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580–637.

[4] Kumar A., Haery C., Paladugu B., et al. The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of Escherichia coli septic shock : association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *J Infect Dis.* 2006;193:251–258.

[5] Cohen J., Brun-Buisson C., Torres A., Jorgensen J. Diagnosis of infection in sepsis : an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32:S466–S494.

[6] Dark P., Blackwood B., Gates S., et al. Accuracy of LightCycler(®) SeptiFast for the detection and identification of pathogens in the blood of patients with suspected sepsis : a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015;41:21–33.

[7] Simon L., Gauvin F., Amre D.K., et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection : a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2004;39:206–217.

[8] Vasan R.S. Biomarkers of cardiovascular disease : molecular basis and practical considerations. *Circulation.* 2006;113:2335–2362.

[9] Dupuy A.M., Philippart F., Péan Y., et al. Maurice Rapin Institute Biomarkers Group. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy : an expert panel review : I - currently available biomarkers for clinical use in acute infections. *Ann Intensive Care.* 2013;3:22.

[10] Quenot J.P., Luyt C.E., Roche N., et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy : an expert panel review II : clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy. *Ann Intensive Care.* 2013;3:21.

[11] Tillett W.S., Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of Pneumococcus. *J Exp Med.* 1930;52:561–571.
[12] Pepys M.B. C-reactive protein fifty years on. *Lancet.* 1981;1:653–657.
[13] Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2005;351:17–29.
[14] Mackenzie I., Woodhouse J. C-reactive protein concentrations during bacteraemia : A comparison between patients with and without liver dysfunction. *Intensive Care Med.* 2006;32:1344–1351.
[15] Bota D.P., Van Nuffelen M., Zakariah A.N., Vincent J.L. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med.* 2005;146:347–351.
[16] Vigushin D.M., Pepys M.B., Hawkins P.N. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest.* 1993;91:1351–1357.
[17] Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250–1256.
[18] Póvoa P., Coelho L., Almeida E., et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:101–108.
[19] Ugarte H., Silva E., Mercan D., et al. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 1999;27:498–504.
[20] Müller B., Becker K.L., Schächinger H., et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000;28:977–983.
[21] Suprin E., Camus C., Gacouin A., et al. Procalcitonin : a valuable indicator of infection in a medical ICU ? *Intensive Care Med.* 2000;26:1232–1238.
[22] Harbarth S., Holeckova K., Froidevaux C., et al. Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:396–402.
[23] Chen S.C., Chen W., Hsu W.H., et al. Role of pleural fluid C-reactive protein concentration in discriminating uncomplicated parapneumonic pleural effusions from complicated parapneumonic effusion and empyema. *Lung.* 2006;184:141–145.
[24] Gibot S., Cravoisy A., Kolopp-Sarda M.N., et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med.* 2005;33:792–796.
[25] Luzzani A., Polati E., Dorizzi R., et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med.* 2003;31:1737–1741.
[26] Flanders S.A., Stein J., Shochat G., et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med.* 2004;116:529–535.
[27] Póvoa P., Coelho L., Almeida E., et al. Pilot study evaluating C-reactive protein levels in the assessment of response to treatment of severe bloodstream infection. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1855–1857.
[28] Póvoa P., Teixeira-Pinto A.M., Carneiro A.H., Portuguese Community-Acquired Sepsis Study Group SACiUCI. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution : a multi-center prospective observational study. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15:R169.
[29] Póvoa P., Coelho L., Almeida E., et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein : a prospective observational study. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10:R63.
[30] Lee C.C., Hong M.Y., Lee N.Y., et al. Pitfalls in using serum C-reactive protein to predict bacteremia in febrile adults in the ED. *Am J Emerg Med.* 2012;30:562–569.
[31] Oliveira C.F., Botoni F.A., Oliveira C.R.A., et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis : a randomized trial. *Crit Care Med.* 2013;41:2336–2343.
[32] Hausfater P. Procalcitonin measurement in adult clinical practice. *Rev Med Interne.* 2007;28:296–305.
[33] Nylen E.S., Whang K.T., Snider R.H., et al. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med.* 1998;26:1001–1006.
[34] Matera G., Quirino A., Giancotti A., et al. Procalcitonin neutralizes bacterial LPS and reduces LPS-induced cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *BMC Microbiol.* 2012;12:68.
[35] Kutz A., Grolimund E., Christ-Crain M., et al. ProHOSP Study Group. Pre-analytic factors and initial biomarker levels in community-acquired pneumonia patients. *BMC Anesthesiol.* 2014;14:102.
[36] Assicot M., Gendrel D., Carsin H., et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341:515–518.

[37] Selberg O., Hecker H., Martin M., et al. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med.* 2000;28:2793–2798.
[38] Aouifi A., Piriou V., Bastien O., et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med.* 2000;28:3171–3176.
[39] Balcl C., Sungurtekin H., Gürses E., et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care Lond Engl.* 2003;7:85–90.
[40] Clec'h C., Fosse J.P., Karoubi P., et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:102–107.
[41] Uzzan B., Cohen R., Nicolas P., et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006;34:1996–2003.
[42] Whang K.T., Vath S.D., Becker K.L., et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock Augusta Ga.* 2000;14:73–78.
[43] Von Heimburg D., Stieghorst W., Khorram-Sefat R., Pallua N. Procalcitonin--a sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns.* 1998;24:745–750.
[44] Sponholz C., Sakr Y., Reinhart K., Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery : a systematic review of the literature. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10:R145.
[45] Mimoz O., Benoist J.F., Edouard A.R., et al. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med.* 1998;24:185–188.
[46] Oberholzer A., Keel M., Zellweger R., et al. Incidence of septic complications and multiple organ failure in severely injured patients is sex specific. *J Trauma.* 2000;48:932–937.
[47] Rau B., Steinbach G., Gansauge F., et al. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut.* 1997;41:832–840.
[48] Rau B.M., Frigerio I., Büchler M.W., et al. Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis : a prospective, international multicenter study. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 2007;142:134–142.
[49] Rau B.M., Kemppainen E.A., Gumbs A.A., et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg.* 2007;245:745–754.
[50] Geppert A., Steiner A., Delle-Karth G., et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock. *Intensive Care Med.* 2003;29:1384–1389.
[51] Giamarellos-Bourboulis E.J., Mega A., Grecka P., et al. Procalcitonin : a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient ? *Intensive Care Med.* 2002;28:1351–1356.
[52] Tang B.M.P., Eslick G.D., Craig J.C., McLean A.S. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients : systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:210–217.
[53] Deeks J.J. Systematic reviews in health care : Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *BMJ.* 2001;323:157–162.
[54] Jaeschke R., Guyatt G., Sackett D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 1994;271:389–391.
[55] Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F.M., Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:426–435.
[56] Viallon A., Zeni F., Lambert C., et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1313–1316.
[57] Gendrel D., Raymond J., Assicot M., et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis.* 1997;24:1240–1242.
[58] Forsberg J.A., Elster E.A., Andersen R.C., et al. Correlation of procalcitonin and cytokine expression with dehiscence of wartime extremity wounds. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90:580–588.
[59] Hausfater P., Juillien G., Madonna-Py B., et al. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care Lond Engl.* 2007;11:R60.
[60] Brunkhorst F.M., Al-Nawas B., Krummenauer F., et al. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8:93–100.

[61] Gaïni S., Koldkjaer O.G., Pedersen C., Pedersen S.S. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis : a prospective study. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10:R53.
[62] Clec'h C., Ferriere F., Karoubi P., et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1166–1169.
[63] Boussekey N., Leroy O., Georges H., et al. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection.* 2005;33:257–263.
[64] Boussekey N., Leroy O., Alfandari S., et al. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2006;32:469–472.
[65] Charles P.E., Tinel C., Barbar S., et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis : relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13:R38.
[66] Karlsson S., Heikkinen M., Pettilä V., et al. Finnsepsis Study Group. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis : a prospective observational study. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14:R205.
[67] Schuetz P., Suter-Widmer I., Chaudri A., et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy and hospitalisation in patients with lower respiratory tract infections (ProHOSP) study group. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2011;37:384–392.
[68] Masson S., Caironi P., Spanuth E., et al. ALBIOS Study Investigators. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis : data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit Care Lond Engl.* 2014;18:R6.
[69] Viallon A., Guyomarc'h P., Guyomarc'h S., et al. Decrease in serum procalcitonin levels over time during treatment of acute bacterial meningitis. *Crit Care Lond Engl.* 2005;9:R344–R350.
[70] Seligman R., Meisner M., Lisboa T.C., et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10:R125.
[71] Schuetz P., Maurer P., Punjabi V., et al. Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients. *Crit Care Lond Engl.* 2013;17:R115.
[72] Schuetz P., Suter-Widmer I., Chaudri A., et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy and hospitalisation in patients with lower respiratory tract infections (ProHOSP) study group. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2011;37:384–392.
[73] Jensen J.U., Heslet L., Jensen T.H., et al. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med.* 2006;34:2596–2602.
[74] Christ-Crain M., Jaccard-Stolz D., Bingisser R., et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections : cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet.* 2004;363:600–607.
[75] Christ-Crain M., Stolz D., Bingisser R., et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia : a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:84–93.
[76] Bouadma L., Luyt C.E., Tubach F., et al. PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:463–474.
[77] Layios N., Lambermont B., Canivet J.L., et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2012;40:2304–2309.
[78] Jensen J.U., Hein L., Lundgren B., et al. Procalcitonin And Survival Study (PASS) Group. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit : a randomized trial. *Crit Care Med.* 2011;39:2048–2058.
[79] Long W., Li L.J., Huang G.Z., et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma : a randomized controlled study with 12-month follow-up. *Crit Care Lond Engl.* 2014;18:471.
[80] Stolz D., Christ-Crain M., Bingisser R., et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD : a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest.* 2007;131:9–19.
[81] Schuetz P., Christ-Crain M., Thomann R., et al. ProHOSP Study Group. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections : the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302:1059–1066.
[82] Kristoffersen K.B., Søgaard O.S., Wejse C., et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission--a randomized trial. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:481–487.

[83] Stolz D., Smyrnios N., Eggimann P., et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia : a randomised study. *Eur Respir J.* 2009;34:1364–1375.
[84] Huang T.S., Huang S.S., Shyu Y.C., et al. A procalcitonin-based algorithm to guide antibiotic therapy in secondary peritonitis following emergency surgery : a prospective study with propensity score matching analysis. *PLoS One.* 2014;9:e90539.
[85] Qu R., Ji Y., Ling Y., et al. Procalcitonin is a good tool to guide duration of antibiotic therapy in patients with severe acute pancreatitis. A randomized prospective single-center controlled trial. *Saudi Med J.* 2012;33:382–387.
[86] Stocker M., Fontana M., El Helou S., et al. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis : prospective randomized intervention trial. *Neonatology.* 2010;97:165–174.
[87] Nobre V., Harbarth S., Graf J.D., et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients : a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:498–505.
[88] Schroeder S., Hochreiter M., Koehler T., et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis : results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg Dtsch Ges Für Chir.* 2009;394:221–226.
[89] Hochreiter M., Köhler T., Schweiger A.M., et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients : a randomized prospective controlled trial. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13:R83.
[90] Schuetz P., Briel M., Christ-Crain M., et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections : an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2012;55:651–662.
[91] Kopterides P., Siempos I.I., Tsangaris I., et al. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2010;38:2229–2241.
[92] Matthaiou D.K., Ntani G., Kontogiorgi M., et al. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012;38:940–949.
[93] Schuetz P., Müller B., Christ-Crain M., et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9: CD007498.
[94] Schuetz P., Briel M., Mueller B. Clinical outcomes associated with procalcitonin algorithms to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections. *JAMA.* 2013;309:717–718.
[95] Heyland D.K., Johnson A.P., Reynolds S.C., Muscedere J. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting : a systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med.* 2011;39:1792–1799.
[96] Chastre J., Wolff M., Fagon J.Y., et al. PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults : a randomized trial. *JAMA.* 2003;290:2588–2598.
[97] Tarnow-Mordi W., Gebski V. Procalcitonin in intensive care units : the PRORATA trial. *Lancet.* 2010;375:1605 author reply 1606–1607.
[98] Annane D., Maxime V., Faller J.P. *Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis : a randomised controlled trial BMJ Open.* 2013;3.
[99] Shehabi Y., Sterba M., Garrett P.M., et al. ProGUARD Study Investigators *, ANZICS Clinical Trials Group. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1102–1110.
[100] Bouchon A., Facchetti F., Weigand M.A., Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature.* 2001;410:1103–1107.
[101] Bouchon A., Dietrich J., Colonna M. Cutting edge : inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2000;164:4991–4995.
[102] Radsak M.P., Salih H.R., Rammensee H.G., Schild H. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in neutrophil inflammatory responses : differential regulation of activation and survival. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2004;172:4956–4963.
[103] Gibot S., Cravoisy A., Levy B., et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med.* 2004;350:451–458.
[104] Gibot S., Kolopp-Sarda M.N., Béné M.C., et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med.* 2004;141:9–15.

[105] Wang H.X., Chen B. Diagnostic role of soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 in patients with sepsis. *World J Emerg Med.* 2011;2:190–194.
[106] Su L., Han B., Liu C., et al. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units : a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2012;12:157.
[107] Barati M., Bashar F.R., Shahrami R., et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and the diagnosis of sepsis. *J Crit Care.* 2010;25:362 e1-6.
[108] Latour-Pérez J., Alcalá-López A., García-García M.A., et al. Diagnostic accuracy of sTREM-1 to identify infection in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem.* 2010;43:720–724.
[109] Wu Y., Wang F., Fan X., et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl.* 2012;16:R229.
[110] Su L., Feng L., Zhang J., et al. Diagnostic value of urine sTREM-1 for sepsis and relevant acute kidney injuries : a prospective study. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15:R250.
[111] Huh J.W., Lim C.M., Koh Y., et al. Diagnostic utility of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with bilateral lung infiltrates. *Crit Care Lond Engl.* 2008;12:R6.
[112] Ramirez P., Kot P., Marti V., et al. Diagnostic implications of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with acute respiratory distress syndrome and abdominal diseases : a preliminary observational study. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15:R50.
[113] Determann R.M., Millo J.L., Gibot S., et al. Serial changes in soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in the lung during development of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2005;31:1495–1500.
[114] El Solh A.A., Akinnusi M.E., Peter M., et al. Triggering receptors expressed on myeloid cells in pulmonary aspiration syndromes. *Intensive Care Med.* 2008;34:1012–1019.
[115] Liu C.L., Hsieh W.Y., Wu C.L., et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in pleural effusions : a marker of inflammatory disease. *Respir Med.* 2007;101:903–909.
[116] Bishara J., Hadari N., Shalita-Chesner M., et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 for distinguishing bacterial from aseptic meningitis in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26:647–650.
[117] Phua J., Koay E.S.C., Zhang D., et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in acute respiratory infections. *Eur Respir J.* 2006;28:695–702.
[118] Horonenko G., Hoyt J.C., Robbins R.A., et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 is increased in patients with ventilator-associated pneumonia : a preliminary report. *Chest.* 2007;132:58–63.
[119] Oudhuis G.J., Beuving J., Bergmans D., et al. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 in bronchoalveolar lavage fluid is not predictive for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2009;35:1265–1270.
[120] Anand N.J., Zuick S., Klesney-Tait J., Kollef M.H. Diagnostic implications of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in BAL fluid of patients with pulmonary infiltrates in the ICU. *Chest.* 2009;135:641–647.
[121] Palazzo S.J., Simpson T.A., Simmons J.M., Schnapp L.M. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as a diagnostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care.* 2012;57:2052–2058.
[122] Determann R.M., Schultz M.J., Geerlings S.E. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is not a sufficient biological marker for infection of the urinary tract. *J Infect.* 2007;54:e249–e250.
[123] Jiyong J., Tiancha H., Wei C., Huahao S. Diagnostic value of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bacterial infection : a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2009;35:587–595.
[124] Adib-Conquy M., Monchi M., Goulenok C., et al. Increased plasma levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and procalcitonin after cardiac surgery and cardiac arrest without infection. *Shock Augusta Ga.* 2007;28:406–410.
[125] Ferat-Osorio E., Wong-Baeza I., Esquivel-Callejas N., et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 expression on monocytes is associated with inflammation but not with infection in acute pancreatitis. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13:R69.
[126] Lu Z., Liu Y., Dong Y., et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in severe acute pancreatitis : a biological marker of infected necrosis. *Intensive Care Med.* 2012;38:69–75.

[127] Wang D.Y., Qin R.Y., Liu Z.R., et al. Expression of TREM-1 mRNA in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2004;10:2744–2746.
[128] Schenk M., Bouchon A., Seibold F., Mueller C. TREM-1--expressing intestinal macrophages crucially amplify chronic inflammation in experimental colitis and inflammatory bowel diseases. *J Clin Invest.* 2007;117:3097–3106.
[129] Tzivras M., Koussoulas V., Giamarellos-Bourboulis E.J., et al. Role of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG.* 2006;12:3416–3419.
[130] Koussoulas V., Vassiliou S., Spyridaki E., et al. Evidence for the role of gastric mucosa at the secretion of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (strem-1) in peptic ulcer disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13:4610–4614.
[131] Daikeler T., Regenass S., Tyndall A., et al. Increased serum levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:723–724.
[132] Collins C.E., La D.T., Yang H.T., et al. Elevated synovial expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in patients with septic arthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1768–1774.
[133] Tejera A., Santolaria F., Diez M.L., et al. Prognosis of community acquired pneumonia (CAP): value of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) and other mediators of the inflammatory response. *Cytokine.* 2007;38:117–123.
[134] Giamarellos-Bourboulis E.J., Zakynthinos S., Baziaka F., et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 as an anti-inflammatory mediator in sepsis. *Intensive Care Med.* 2006;32:237–243.
[135] Wu C.L., Lu Y.T., Kung Y.C., et al. Prognostic value of dynamic soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in bronchoalveolar lavage fluid of patients with ventilator-associated pneumonia. *Respirol Carlton Vic.* 2011;16:487–494.
[136] Su L., Liu C., Li C., et al. Dynamic changes in serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and its gene polymorphisms are associated with sepsis prognosis. *Inflammation.* 2012;35:1833–1843.
[137] Müller B., Gencay M.M., Gibot S., et al. Circulating levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM)-1 in community-acquired pneumonia. *Crit Care Med.* 2007;35:990–991.
[138] Bopp C., Hofer S., Bouchon A., et al. Soluble TREM-1 is not suitable for distinguishing between systemic inflammatory response syndrome and sepsis survivors and nonsurvivors in the early stage of acute inflammation. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26:504–507.
[139] Mallet-Coste T., Chenevier-Gobeaux C., Fissore-Magdelein C., et al. La présepsine (sCD14-ST), nouveau biomarqueur de la réponse anti-infectieuse. *Ann Fr Médecine Urgence.* 2013;3:305–309.
[140] Chenevier-Gobeaux C., Trabattoni E., Roelens M., et al. Presepsin (sCD14-ST) in emergency department : the need for adapted threshold values ? *Clin Chim Acta Int.* 2014;427:34–36.
[141] Yaegashi Y., Shirakawa K., Sato N., et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother.* 2005;11:234–238.
[142] Cakır Madenci Ö., Yakupoğlu S., Benzonana N., et al. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis. *Burns.* 2014;40:664–669.
[143] Liu B., Yin Q., Chen Y.X., et al. Role of Presepsin (sCD14-ST) and the CURB65 scoring system in predicting severity and outcome of community-acquired pneumonia in an emergency department. *Respir Med.* 2014;108:1204–1213.
[144] Novelli G., Morabito V., Ferretti G., et al. Pathfast presepsin assay for early diagnosis of bacterial infections in surgical patients : preliminary study. *Transplant Proc.* 2013;45:2750–2753.
[145] Palmiere C., Mussap M., Bardy D., et al. Diagnostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin for the postmortem diagnosis of sepsis-related fatalities. *Int J Legal Med.* 2013;127:799–808.
[146] Ulla M., Pizzolato E., Lucchiari M., et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department : a multicenter prospective study. *Crit Care Lond Engl.* 2013;17:R168.
[147] Behnes M., Bertsch T., Lepiorz D., et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit Care Lond Engl.* 2014;18:507.
[148] Kweon O.J., Choi J.H., Park S.K., Park A.J. Usefulness of presepsin (sCD14 subtype) measurements as a new marker for the diagnosis and prediction of disease severity of sepsis in the Korean population. *J Crit Care.* 2014;29:965–970.

[149] Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N., et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother.* 2011;17:764–769.
[150] Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother.* 2012;18:891–897.
[151] Sargentini V., Ceccarelli G., D'Alessandro M., et al. Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients. A preliminary study. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(4):567–573.
[152] Nakamura Y., Ishikura H., Nishida T., et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC Anesthesiol.* 2014;14:88.
[153] Urbonas V., Eidukaitė A., Tamulienė I. The predictive value of soluble biomarkers (CD14 subtype, interleukin-2 receptor, human leucocyte antigen-G) and procalcitonin in the detection of bacteremia and sepsis in pediatric oncology patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cytokine.* 2013;62:34–37.
[154] Masson S., Caironi P., Fanizza C., et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock : data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. *Intensive Care Med.* 2015;41:12–20.
[155] Messer J., Eyer D., Donato L., et al. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr.* 1996;129:574–580.
[156] Strait R.T., Kelly K.J., Kurup V.P. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 levels in febrile, young children with and without occult bacteremia. *Pediatrics.* 1999;104:1321–1326.
[157] Kellum J.A., Kong L., Fink M.P., et al. GenIMS Investigators. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis : results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med.* 2007;167:1655–1663.
[158] Perry S.E., Mostafa S.M., Wenstone R., et al. Is low monocyte HLA-DR expression helpful to predict outcome in severe sepsis ? *Intensive Care Med.* 2003;29:1245–1252.
[159] Venet F., Tissot S., Debard A.L., et al. Decreased monocyte human leukocyte antigen-DR expression after severe burn injury : Correlation with severity and secondary septic shock. *Crit Care Med.* 2007;35:1910–1917.
[160] Fischer J.E., Benn A., Harbarth S., et al. Diagnostic accuracy of G-CSF, IL-8, and IL-1ra in critically ill children with suspected infection. *Intensive Care Med.* 2002;28:1324–1331.
[161] Santana Reyes C., García-Muñoz F., Reyes D., et al. Role of cytokines (interleukin-1beta, 6, 8, tumour necrosis factor-alpha, and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr.* 2003;92:221–227.
[162] Edgar J.D.M., Gabriel V., Gallimore J.R., et al. A prospective study of the sensitivity, specificity and diagnostic performance of soluble intercellular adhesion molecule 1, highly sensitive C-reactive protein, soluble E-selectin and serum amyloid A in the diagnosis of neonatal infection. *BMC Pediatr.* 2010;10:22.
[163] Angeletti S., Battistoni F., Fioravanti M., et al. Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51:1059–1067.
[164] Gibot S., Béné M.C., Noel R., et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:65–71.
[165] Llewelyn M.J., Berger M., Gregory M., et al. Sepsis biomarkers in unselected patients on admission to intensive or high-dependency care. *Crit Care Lond Engl.* 2013;17:R60.
[166] Kofoed K., Andersen O., Kronborg G., et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections : a prospective study. *Crit Care Lond Engl.* 2007;11:R38.
[167] Shapiro N.I., Trzeciak S., Hollander J.E., et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37:96–104.
[168] Bedos J.P., Allaouchiche B., Armand-Lefèvre L., et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation. *Réanimation.* 2014;23:558–582.
[169] Svoboda P., Kantorova´ I., Scheer P., et al. Can procalcitonin help us in timing of reintervention in septic patients after multiple trauma or major surgery? *Hepatogastroenterology.* 2007;54:359–363.

[1] « genomique, proteomique, lipidomique… »

CHAPITRE 113

Prévention des bactéries multirésistantes en réanimation : les enjeux

J.-C. Lucet; G. Birgand

Bactéries multirésistantes

On définit habituellement la multirésistance bactérienne comme des bactéries ne conservant une sensibilité qu'à quelques antibiotiques d'utilisation courante, en raison de résistances acquises à la majorité de ceux disponibles. Aussi longtemps que de nouvelles familles d'antibiotiques sont apparues, le concept de multirésistance était dynamique, les résistances nouvellement acquises étant compensées par de nouveaux antibiotiques. Avec la diminution de la mise à disposition de nouvelles molécules, cette dynamique est nettement ralentie, et l'émergence de bactéries pan- ou toto-résistantes est une réalité, avec, en cas d'infection, des traitements antibiotiques difficiles, de moindre efficacité, plus toxiques, voire des impasses thérapeutiques, avec un retour à l'« ère pré-antibiotique » [1].

Les principales bactéries multirésistantes (BMR) responsables d'infections en 2015 sont au nombre de six : Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM), entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu (EBLSE) ou hyperproductrices de céphalosporinase (HPCase), Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii et entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG). On peut y ajouter Stenotrophomonas maltophilia, bactérie retrouvée de plus en plus fréquemment chez des patients exposés aux antibiotiques et séjournant longtemps en réanimation.

Situation épidémiologique en 2015

Principales menaces

Elles sont de trois ordres. Voyons tout d'abord les BMR dites « classiques » : SARM et EBLSE. Ces bactéries ont émergé au début des années 1970 (SARM) et 1990 (EBLSE), sont devenues endémiques dans les hôpitaux français, mais avec une évolution divergente : réduction du SARM et augmentation rapide des EBLSE. Ces bactéries sont commensales du tube digestif (EBLSE) ou du nez et de la peau (SARM), expliquant une durée de portage prolongée avec un risque de transmission croisée entre les patients [2].

À l'inverse, les bactéries saprophytes, telles que Acinetobacter baumannii et Pseudomonas aeruginosa, présentent fréquemment des multirésistances, voire parfois des totorésistances. Ces bactéries représentent un risque individuel d'infection chez les patients, mais pas vraiment un enjeu collectif dans la mesure où leur caractère saprophyte conduit à un portage de courte durée.

Enfin, les bactéries dites hautement résistantes émergentes aux antibiotiques (BHRe) comprennent les entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) et les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG). Ce sont des souches émergentes en France, généralement associées à des cas index chez des patients ayant acquis ces souches à l'étranger.

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline

Après que la France a été un des pays avec les taux de SARM les plus élevés au début des années 1990, les mesures d'hygiène et la généralisation des solutions hydro-alcooliques (SHA) expliquent la réduction des taux de SARM. Par exemple, la part des infections à SARM, parmi les infections à S. aureus dans les enquêtes

nationales de prévalence, est passée de 64 % en 2001 à 38 % en 2012. Une réduction du même ordre a été observée dans tous les pays ayant mis en place une politique active, mais nos taux de SARM et ceux des pays actifs restent plus élevés que les taux restés extrêmement faibles de certains pays du nord de l'Europe [3].

Jusqu'au début des années 2000, le SARM était exclusivement une bactérie hospitalière. Il est arrivé dans la communauté (SARM-Co) à la fin des années 1990, d'abord dans des pays à faible niveau d'hygiène, avec des souches qui ne dérivaient pas des SARM hospitaliers mais des SASM communautaires. Ces souches ont la caractéristique de porter fréquemment des facteurs de virulence, notamment la leucocidine de Panton-Valentine (LPV), avec une plus grande virulence que les SARM hospitaliers. La présentation clinique est superposable à celle des SASM, essentiellement des infections suppuratives de la peau et des tissus mous, rarement des infections pulmonaires nécrosantes, ostéomyélites chez l'enfant ou fasciites nécrosantes. Une souche de SARM-Co aux États-Unis, dite USA300, a largement diffusé dans la communauté, et actuellement plus des trois quarts des infections à S. aureus vues aux urgences des hôpitaux américains sont dues à ce SARM [4]. En Europe, la situation est moins rapidement évolutive, mais des SARM LPV + sont aussi décrits, ayant souvent comme origine des populations migrantes. Les données épidémiologiques françaises montrent que le taux de SARM-Co est stable et représente moins de 3 % des souches de SARM isolées à l'hôpital [5].

Entérobactéries productrices de BLSE

La situation des EBLSE au début des années 1990 était univoque : il s'agissait essentiellement de K. pneumoniae porteuses de plasmides contenant des gènes codant pour des BLSE, touchant les céphalosporines de troisième génération. Ces BLSE étaient principalement de deux types : SHV et TEM. Ces souches circulaient surtout dans les services de réanimation où quelques clones diffusaient de façon épidémique. Des services d'aval étaient aussi touchés, notamment les secteurs de réadaptation. La mise en place de mesures d'hygiène en réanimation (dépistage et précautions complémentaires contact) a permis de contrôler cette épidémie.

À cette épidémiologie purement hospitalière, est venue se superposer au début des années 2000 une épidémiologie communautaire. Les EBLSE sont trouvées chez toutes les espèces d'entérobactéries, mais principalement chez Escherichia coli, la résistance était médiée par des enzymes de type CTX-M, mécanisme de résistance venant probablement d'entérobactéries de l'environnement, naturellement productrices d'EBLSE. La prévalence de ces E. coli BLSE CTX-M dans la population générale est de l'ordre de 5 à 10 % dans les pays d'Europe de l'Ouest, 20 à 30 % dans les pays du Moyen-Orient, et supérieure à 50 % en Asie du Sud-Est [6]. Parallèlement à cette diffusion communautaire de E. coli BLSE CTX-M, il existe une diffusion hospitalière de ces souches, mais aussi la résurgence d'entérobactéries « hospitalières », comme K. pneumoniae et Enterobacter spp., dont l'incidence augmente dans les hôpitaux français [3].

Les données de surveillance européenne montrent que la prévalence des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3e génération (C3G) parmi les bactériémies à E. coli est passée en France de 2 % en 2002 à 10,8 % en 2012, et celle de K. pneumoniae était de 23,7 % en 2012 [3]. Cette évolution rapide et inquiétante fait des EBLSE un des enjeux majeurs de santé publique en maladies infectieuses pour les prochaines années.

Cette évolution récente est mal comprise. Elle est inquiétante d'abord parce qu'elle se produit alors que les mesures d'hygiène qui avaient permis de contrôler les premières épidémies à EBLSE et de SARM sont toujours en place et les mesures de prévention encore améliorées. De plus, E. coli est une bactérie commensale, présente en forte concentration dans la flore digestive du sujet sain et bien adaptée à cet écosystème. En raison de son émergence communautaire, une partie des moyens de contrôle échappent à l'hôpital. En revanche, il est maintenant bien montré que la diffusion hospitalière des souches d'E. coli BLSE est moins fréquente que d'autres EBLSE hospitalières, comme K. pneumoniae ou Enterobacter spp, sans que les raisons en soient comprises [7].

Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)

Il s'agit d'entérobactéries, habituellement E. coli et K. pneumoniae, qui portent des gènes plasmidiques codant pour des enzymes inactivant les carbapénèmes. Ces carbapénémases sont généralement accompagnées de corésistances, et le seul antibiotique restant encore régulièrement actif est la colimycine. Mais plus d'un tiers des EPC en Italie sont d'ores et déjà résistantes à cette molécule [8].

La situation épidémiologique des EPC est inquiétante au niveau mondial. Certains pays d'Europe du Sud, notamment la Grèce et l'Italie, sont impactés, avec des pourcentages de K. pneumoniae EPC pouvant dépasser 50 % des bactériémies à K. pneumoniae [3]. Certaines carbapénémases prédominent dans le sous-continent indien (NDM-1), d'autres dans le pourtour méditerranéen ou aux États-Unis (KPC). En France, les

carbapénémases de type OXA-48 sont les plus fréquentes, elles trouvent leur origine dans les populations migrantes venant d'Afrique du Nord ou d'Afrique subsaharienne. Les données épidémiologiques françaises sont pour l'instant rassurantes [3], mais le nombre de signalements à l'InVS augmente rapidement, les épisodes épidémiques ayant souvent pour origine les patients rapatriés ou ayant été hospitalisés à l'étranger durant l'année précédente [9].

Entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG)

Les ERG ont commencé à disséminer dans les hôpitaux à la fin des années 1980, d'abord aux États-Unis. Les taux de résistance dans l'espèce E. faecium sont supérieurs à 20 % dans certains pays européens, ils restent de l'ordre de 1 % en France [3]. Les ERG ont été responsables d'épidémies de grande ampleur en France, touchant parfois plusieurs centaines de patients. Elles ont été contrôlées par les mesures strictes.

Bacilles à Gram négatif saprophytes

Les deux principaux bacilles à Gram négatif aérobies stricts résistants aux antibiotiques sont Acinetobacter baumannii et Pseudomonas aeruginosa. Contrairement à d'autres pays du pourtour méditerranéen, A. baumannii représente une faible proportion, 1 à 2 % selon le site d'infection (P. aeruginosa : 15 à 20 %), des souches responsables d'infection en réanimation [10]. L'élément préoccupant est la description de souches d'Acinetobacter résistantes à l'antibiotique de référence, l'imipénème, résistance qui représentait 39 % des souches en réanimation en 2012. Pour P. aeruginosa, la résistance dans les hémocultures à au moins trois molécules est stable depuis 2010, aux environs de 14 % [3]. L'augmentation de la résistance à l'imipénème est devenue un enjeu majeur, puisque l'augmentation de la prévalence des souches des EBLSE est une incitation forte à l'utilisation large des carbapénèmes, avec en corollaire une pression de sélection sur P. aeruginosa et le risque d'émergence en France des EPC.

Impact de la résistance bactérienne aux antibiotiques

Ses conséquences sont de quatre ordres : elle peut augmenter la morbidité, la mortalité et les coûts des infections nosocomiales, favoriser l'évolution vers une résistance bactérienne plus importante, impacter sur les taux d'infections associés aux soins, et enfin disséminer en dehors des secteurs de réanimation et de l'hôpital.

La morbidité et la mortalité accrues des infections à bactéries résistantes par rapport à celles à germes sensibles ont longtemps été des arguments pour justifier les stratégies de maîtrise. De nombreux travaux et des méta-analyses s'intéressant aux infections à SARM et à ERG avaient en effet montré dans les années 1980 et 1990 que ces infections étaient plus graves [11]. Cependant, la comparaison entre infections à bactéries sensible et résistante est difficile : les patients avec infection à bactérie résistante ont des séjours plus prolongés et des comorbidités plus importantes que les patients avec des infections avec la même bactérie sensible aux antibiotiques, conduisant à une surestimation de la mortalité imputable aux infections à BMR. Les études récentes respectant les critères de qualité méthodologique [12] donnent des résultats beaucoup plus nuancés [13–15]. Deux éléments cependant peuvent augmenter la mortalité : d'une part le retard possible d'un traitement antibiotique approprié en cas d'infection à BMR, d'autre part les situations d'infection à bactérie totalement résistante. L'appréciation de l'impact d'une antibiothérapie inadaptée pose aussi des problèmes méthodologiques, mais les études retrouvent habituellement une surmortalité dans ce cas [16, 17]. En fait, la gravité accrue des infections à BMR, qu'elle soit réelle ou supposée, n'est pas la principale raison qui doit inciter à diminuer radicalement la pression de sélection. En effet, tant qu'il reste une molécule active, les échecs thérapeutiques resteront rares. Mais si la panrésistance émergeait de façon importante, ce serait l'efficacité même des antibiotiques qui serait en jeu et les débats sur leur moindre efficacité sur les souches de BMR apparaîtraient alors bien désuets.

L'impact écologique de la multirésistance est beaucoup plus clair. Les antibiotiques utilisés pour traiter ces infections sont à large spectre, exercent une pression de sélection et favorisent l'émergence des espèces naturellement résistantes (Acinetobacter, P. aeruginosa), mais aussi de nouveaux mécanismes de résistance. La résistance des EBLSE à l'imipénème est apparue dans les pays qui avaient aussi une forte prévalence des EBLSE et une utilisation importante de cette molécule [18]. L'émergence de SARM résistants à la vancomycine par intégration chromosomique du gène plasmidique vanA de l'ERG est survenue aux États-Unis chez une dizaine de patients, généralement co-colonisés à SARM et ERG et exposés de façon prolongée à la vancomycine.

Un autre impact à la résistance aux antibiotiques est l'augmentation globale des infections associées aux soins. La majorité des antibiothérapies curatives protégera un patient porteur de SASM d'une infection à ce

germe, alors que ces antibiotiques ne le protégeront pas d'une infection à SARM s'il en est préalablement porteur : les infections à SARM viennent s'ajouter et non se substituer aux infections à SASM [19].

Une crainte supplémentaire est la diffusion de la multirésistance d'abord hors de réanimation, puis de l'hôpital. Cette dissémination concerne uniquement les bactéries des flores commensales (SARM, EBLSE, ERG), et non les bactéries saprophytes, dont la diffusion nécessite des conditions « favorables », particulières à la réanimation : confinement des patients, présence de comorbidités, pression de sélection par les antibiotiques et densité en soins élevée. Les secteurs de réanimation constituent une « plaque tournante » de la résistance bactérienne pour un hôpital, et le transfert de patients entre hôpitaux joue un rôle amplificateur. Par exemple, lors d'une épidémie d'A. baumannii dans le nord de la France, les souches étaient clonales entre les hôpitaux [20]. Le rôle des transferts de patients porteurs entre services et établissements de soins a des conséquences évidentes pour la maîtrise de la diffusion : une stratégie limitée à un service d'un hôpital ou encore limitée à un hôpital dans un réseau de soins aura peu de chance de succès, alors qu'une stratégie régionale ou même nationale est un des éléments déterminants de réussite, permettant ainsi le contrôle de certaines épidémies récentes en France [21] et ailleurs [22, 23].

La diffusion en ville de bactéries hospitalières résistantes est finalement moins fréquente que prévu. C'est le phénomène inverse qui est plus inquiétant. Ainsi, les États-Unis connaissent la diffusion épidémique d'une souche de SARM communautaire (USA300), maintenant responsable de 60 à 70 % des infections cutanées à S. aureus dans les urgences de pédiatrie [4]. Ces souches ont d'abord diffusé dans des communautés non hospitalières (prisons, équipes sportives, etc.), puis hospitalières en pédiatrie et maternité [24, 25]. Les souches de SARM communautaires qui circulent en Europe sont de phylogénie différente, mais la souche USA300 y est aussi arrivée et a déjà remplacé une partie des SARM hospitaliers dans certains pays [26]. Le SARM communautaire est encore rarement isolé en France : ces souches sont plus sensibles aux antibiotiques, et portent des gènes de virulence, en premier lieu la leucocidine de Panton et Valentine (LPV) [27]. La LPV étant habituellement absente des souches de SARM hospitalier, on peut craindre le « succès » hospitalier qu'il aura, associant résistance, virulence, et, pour la souche USA300, des éléments génétiques d'adhésivité et de « diffusibilité » paraissant récupérés des staphylocoques à coagulase négative [28].

Déterminants bactériens de la résistance

On peut, pour être simple et même simpliste, placer les mécanismes de résistance dans trois catégories principales. Le premier mécanisme est la sélection de mutants résistants, le plus souvent par l'émergence sous antibiotique de mutants présents au préalable dans une population bactérienne. Ce mécanisme conduit à une sélection rapide de la résistance sous antibiotique (entérobactéries du groupe 3 hyperproductrices de céphalosporinase après exposition aux céphalosporines), et éventuellement à une diffusion clonale, manuportée entre patients. Le second mécanisme est l'acquisition de matériel génétique mobile transférable à partir d'une autre bactérie, plasmide ou transposons. Une différence importante entre les deux mécanismes est que la sélection n'implique qu'un seul antibiotique, alors que le matériel génétique transféré code souvent pour la résistance à plusieurs antibiotiques : stabilité donc mais aussi multirésistance, deux facteurs importants pour les conséquences épidémiologiques. Un troisième mécanisme va s'intriquer avec les deux premiers. En effet, une fois la résistance acquise par l'un ou l'autre mécanisme, l'exposition des bactéries résistantes aux antibiotiques va favoriser leur multiplication, et leur implantation sera d'autant plus facile que les antibiothérapies vont détruire les flores commensales qui s'opposent à l'implantation de bactéries exogènes (résistance à la colonisation). L'impact de certains antibiotiques sur les flores de barrière et l'émergence de bactéries résistantes a bien été montré [29].

Les conséquences épidémiologiques de ces trois mécanismes ont conduit à définir une épidémiologie « classique » des BMR hospitalières. En cas de sélection de mutants résistants, les antibiotiques jouent un rôle essentiel en permettant l'émergence de résistances au niveau individuel [30]. Une fois la résistance acquise, il est possible mais peu fréquent que ces souches circulent entre les patients. À l'inverse, en cas d'acquisition de matériel génétique et d'une relative stabilité des gènes de résistance, le principal mécanisme de diffusion est la dissémination manuportée. Pour rendre compte de ce phénomène de transmission horizontale de souche clonale, le concept de pression de colonisation a été développé pour faire pendant à celui de pression de sélection antibiotique [31, 32]. La pression de colonisation est exprimée en pourcentage de patients porteurs de la BMR à une période donnée, et reflète l'importance du réservoir d'une BMR dans une unité de soins. La pression de colonisation est un facteur de risque démontré d'acquisition de BMR, qu'il s'agisse du SARM, d'ERG, ou encore de C. difficile.

Une plus grande intrication des mécanismes ?

Cette description des déterminants de la résistance aux antibiotiques et ses conséquences pour l'épidémiologie des BMR est simple : la transmission croisée concerne SARM, ERG, et à un moindre degré les EBLSE et A. baumannii, alors que la pression de sélection antibiotique est le moteur de la résistance des entérobactéries HPCase, de P. aeruginosa à certains antibiotiques, et peut-être aussi des EBLSE. Le contrôle de la diffusion des SARM, obtenu en France grâce à des mesures d'hygiène et sans action visant au moindre usage des antibiotiques, est un argument important en faveur de ce mécanisme.

Les travaux visant à établir des liens entre antibiothérapie et résistance souffrent, comme ceux sur la relation entre résistance et mortalité, de réserves méthodologiques [12]. Par exemple, les études initiales réalisées après l'émergence de l'ERG avaient conclu à une relation entre utilisation de vancomycine et infection à ERG [33]. Si l'utilisation de la vancomycine administrée par voie orale a bien été le moteur de l'émergence de l'ERG, cette association semblait essentiellement due à des biais méthodologiques. Ainsi, ce sont plutôt les antibiotiques modifiant les flores digestives (céphalosporine, métronidazole, clindamycine) qui sont associés à l'infection à ERG et le mécanisme dominant n'est pas l'acquisition de l'ERG mais l'implantation et la multiplication d'un ERG transmis par manuportage et facilité par les antibiothérapies [34]. Les études de facteur de risque n'ont jamais abordé simultanément les deux volets, pression de sélection et pression de colonisation, mais des modélisations mathématiques suggèrent que les deux phénomènes coexistent avec, pour l'ERG (et pour le SARM), un rôle majeur de la transmission manuportée [35].

Certains antibiotiques jouent-ils un rôle particulier sur l'épidémiologie de SARM, en plus de leur impact sur les écosystèmes ? Des travaux sont en faveur d'un rôle spécifique des fluoroquinolones. Cet impact spécifique pourrait être expliqué par leur activité sur les flores staphylococciques de barrière, les fluoroquinolones étant parmi les rares antibiotiques capables d'éradiquer un portage de SASM, et d'autre part par des mécanismes génétiques, les quinolones favorisant l'adhésion du SARM par promotion d'une protéine de liaison à la fibronectine [36].

L'association entre entérobactéries HPCase ou P. aeruginosa et exposition aux antibiotiques est démontrée. En revanche, la transmission horizontale des entérobactéries HPCase n'a pas été décrite en réanimation adulte (elle est possible et même fréquente en réanimation néonatale). Le cas de P. aeruginosa est plus complexe. Tous les antibiotiques actifs sur P. aeruginosa ont été associés à l'émergence de résistances [37]. Mais l'épidémiologie de P. aeruginosa est plus complexe en réanimation. En s'appuyant sur les travaux utilisant l'analyse moléculaire systématique des souches, certains ont trouvé que les souches étaient en majorité d'origine endogène [38], et d'autres que la transmission croisée était fréquente [39, 40]. Les différences d'une étude à l'autre dépendent probablement des circonstances locales : des cas importés fréquents, une pression de sélection antibiotique élevée, une durée de séjour prolongée, une charge en soins élevée et/ou des précautions d'hygiène moins bien respectées sont des facteurs qui favorisent la transmission manuportée des souches. De plus, il existe des épidémies liées à une contamination de l'environnement, plus rares que la perception générale, mais indiscutables [41].

En raison de déterminants de la résistance associant pression de sélection et de colonisation, les épidémies à EBLSE posent des questions pour la stratégie de maîtrise. Ainsi, l'épidémie d'EBLSE dans les hôpitaux parisiens au début des années 1990 avait été contrôlée par les seules mesures d'hygiène [42]. En revanche, la majorité des travaux américains a utilisé une restriction de l'utilisation de céphalosporine pour en obtenir le contrôle [43].

Les outils de biologie moléculaire ont permis d'importants progrès pour la compréhension de l'épidémiologie des BMR. Mais les mécanismes d'« épidémiogénicité » de certaines souches nous échappent presque complètement. Si l'on comprend le « succès » de la souche de SARM communautaire USA300, nous ne savons pas pourquoi certaines souches de SARM se substituent à d'autres, par exemple le clone genta-S en France et les souches épidémiques EMRSA-15 et 16 en Grande-Bretagne [44].

Vers la panrésistance ?

L'évolution vers la panrésistance est donc une réalité. À ce jour, la panrésistance concerne deux bactéries, P. aeruginosa et A. baumannii. Les conditions pour leur émergence sont de plusieurs ordres, dont la première est l'utilisation large des antibiotiques de dernier recours. Il est donc nécessaire qu'il existe une « endémie » d'infections à souches résistantes. Si la diffusion horizontale de souche de P. aeruginosa panrésistante semble relativement rare, celle de l'Acinetobacter ou des EBLSE peut être dramatique. Ainsi, le principal pathogène responsable d'infections en réanimation dans des pays du pourtour méditerranéen est Acinetobacter, souvent résistant à tous les antibiotiques. En ce qui concerne les EBLSE résistantes à l'imipénème, la résistance par carbapénémase est maintenant largement implantée chez K. pneumoniae dans plusieurs pays, à un moindre degré chez E. coli [45]. Le transfert de patients porteurs de ces souches

venant d'hôpitaux étrangers en situation épidémique est pour le moment le principal mécanisme d'introduction en France.

Contrôle de la multirésistance bactérienne

Le contrôle va reposer sur deux types de mesures : d'une part l'interruption de la transmission horizontale manuportée de patient à patient, d'autre part la limitation de la pression de sélection antibiotique par leur meilleur usage. En ce qui concerne l'interruption de la transmission manuportée, le débat actuel est vif entre les tenants des précautions standard (ou universelles) qui pensent qu'il faut considérer tous les patients comme potentiellement porteurs de BMR, et ceux du dépistage et des précautions contact pour les patients porteurs de certaines bactéries résistantes aux antibiotiques [46]. La question n'est pour l'instant pas tranchée, mais il y a consensus sur la nécessité d'améliorer les conditions d'hygiène des mains en toutes situations par l'utilisation large des produits hydro-alcooliques (PHA). La nature des précautions contact a été revue en 2009, la modification essentielle étant de ne plus recommander le port de gants pour les contacts directs avec les patients, sauf exposition aux liquides biologiques. En effet, le port de gants constitue un obstacle à l'hygiène des mains plus qu'une barrière pour empêcher leur contamination. En revanche, le placement en chambre individuelle reste une mesure essentielle, de même que l'identification rapide du germe résistant et sa signalisation sur la porte de la chambre et sur le dossier de soins du patient [47].

Le contrôle des BHRe, ERG et EPC a fait l'objet de recommandations successives, récemment regroupées en un seul document. Le contrôle de ces épisodes repose sur quatre mesures essentielles [48] :

- d'abord, un niveau de suspicion élevé pour tout patient ayant été exposé potentiellement à ces souches dans un pays étranger, qui doit faire suspecter un portage de BHRe jusqu'à preuve du contraire ;
- ensuite, la mise en place dès la suspicion de précautions complémentaires contact strictes et, en cas d'épidémie, de mesures qui vont jusqu'au regroupement des patients et à l'affectation de personnel paramédical dédié à leur prise en charge ;
- la recherche extensive des patients dits « contact », c'est-à-dire ceux qui ont partagé la même équipe de soin, y compris chez des patients déjà transférés, dès lors que le cas index est identifié ;
- enfin, une politique très prudente de levée des précautions, d'une part chez les patients contact (nécessité de trois dépistages successifs négatifs), d'autre part chez des patients trouvés porteurs de BHRe.

L'autre volet du contrôle de la résistance est celui du meilleur et moindre usage des antibiotiques. L'amélioration des comportements en hygiène apparaissait comme un challenge il y a 15 ans : une politique a été définie, elle a été soutenue par des leaders et mise en œuvre grâce à la mise en place des CLIN et des équipes opérationnelles d'hygiène. Elle donne des résultats positifs en France. L'action sur le bon – et surtout moindre – usage des antibiotiques reste encore limitée, malgré des recommandations datant de plus de 15 ans. L'action visant à réduire les volumes antibiotiques hospitaliers sera plus difficile que celle sur l'hygiène des mains, pour de multiples raisons :

- on ne sait pas quelle réduction des consommations est nécessaire pour avoir un impact sur les résistances bactériennes ;
- la réduction des antibiotiques, utile à visée écologique, comporte en retour un risque individuel (traitement retardé ou insuffisant d'une infection grave) avec une perte de chance possible pour le patient ;
- le moindre usage des antibiotiques s'oppose parfois au meilleur usage, par exemple l'augmentation des posologies en cas d'infection grave pour répondre à des objectifs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ;
- les partenaires sur le thème sont nombreux (pharmaciens, infectiologues, microbiologistes, hygiénistes, etc.) et viennent de secteurs différents (« ville », hôpital et secteur vétérinaire) ; la mise en phase des collaborations est complexe ;
- la prescription antibiotique appartient au domaine médical, alors que l'hygiène est souvent déléguée au corps infirmier : il sera plus difficile de modifier les pratiques ;
- en réanimation, il existe une part peu compressible des traitements antibiotiques donnés avant l'arrivée en réanimation chez plus de la moitié des admis.

Conclusion

Les menaces de la multirésistance sont multiples : importation de souches multirésistantes de ville, augmentation progressive des résistances hospitalières et panrésistance, épidémies à partir de cas importés de pays en situation épidémique, description rapide de la résistance aux antibiotiques récemment mis

sur le marché (linézolide, tigécycline). Mais il y a quelques motifs d'optimisme en France. Le premier est le contrôle progressif du SARM en France. Le succès actuel a de nombreuses explications : programme identifié comme prioritaire, soutenu au niveau national par des leaders d'opinion, et mis en place dans la majorité des hôpitaux français. L'identification des taux de SARM et de la consommation de PHA comme indicateurs nationaux ont aidé à la poursuite de la décrue. Un deuxième motif d'optimisme est le contrôle de plusieurs épidémies récentes : C. difficile et A. baumannii dans le nord de la France, ERG dans plusieurs grosses structures hospitalières. Ces épidémies ont montré l'importance, mais aussi l'efficacité, d'une stratégie stricte de contrôle, d'un système de signalement national et d'une stratégie régionale.

En revanche, l'augmentation rapide des taux d'EBLSE en ville et à l'hôpital est extrêmement inquiétante, tout comme l'absence de mesures de contrôle ayant montré leur efficacité [49]. Les infections à EBLSE, ou la crainte de ces infections devant une situation infectieuse sévère, induisent une utilisation large de carbapénèmes en situation d'infection « nosocomiale » ou « associée aux soins », et génère mécaniquement la résistance à cette famille antibiotique.

L'enjeu est donc maintenant de développer des actions de même ampleur pour le contrôle de l'antibiothérapie : les recommandations nationales sont disponibles, mais les structures locales encore peu développées. Le challenge du SARM et des EBLSE paraissait insurmontable au début des années 1990, pourtant des résultats notables ont été obtenus. Le défi est du même ordre pour la mise en place d'actions effectives de réduction drastique de la consommation des antibiotiques. (Tableau 113.1).

Tableau 113.1

Principales caractéristiques épidémiologiques des BMR en réanimation en 2015.

	SARM	EBLSE	Acinetobacter baumannii	Pseudomonas aeruginosa	Eb HPCase	ERG
Caractéristique fonctionnelle	Commensale	Commensale	Saprophyte	Saprophyte	Commensale	Commensale
Marqueur de résistance	Méticilline	C3G	Ticarcilline, ceftazidime	Ticarcilline, ceftazidime	C3G	Vancomycine
Fréquence en réanimation	++ (diminution)	+++ (augmentation)	+ (stable)	+++ (stable)	++	Encore rare en France
Réservoir patient	++	++	++	++	+	++
Réservoir dans l'environnement	+	+/–	+++	Variable (+ à ++)	+/–	++
Rôle de l'environnement	+ ?	Très rare	+++	– à ++	–	+++
Diffusion : – transmission croisée – sélection sous antibiotiques	++ +	++ +	++ –	+ ++	– +++	++ –
Risque de panrésistance (molécule, occurrence en France)	+ (vancomycine, non identifiée)	++ (imipénème, cas importés de l'étranger)	+++ (imipénème, possible)	+++ (ceftazidime + imipénème, possible)	+ (imipénème, non identifiée)	++ (linézolide, non identifiée)
Pathogénicité	++ (+++ si LPV)	++	+	+ à +++	++	+
Caractéristiques épidémiologiques	Importations fréquentes, situation endémique	Souches communautaires (E. coli BLSE CTX-M) et hospitalières	Bouffées épidémiques à développement rapide	Épidémiologie très variable, rôle possible de l'environnement	Pas d'épidémie chez l'adulte	– Ratio portage/infection élevé – Dissémination rapide

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méticilline ; Eb : entérobactérie ; BLSE : bêtalactamase à spectre étendu ; HPCase : hyperproductrice de céphalosporinases ; ERG : entérocoque résistant aux glycopeptides ; C3G : céphalosporine de troisième génération ; LPV : leucocidine de Panton et Valentine.

Références

[1] Bratu S., Landman D., Haag R., et al. Rapid spread of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med.* 2005;165(12):1430–1435.

[2] Lucet J. Conseil scientifique de la Société française d'hygiène hospitalière. Transmission croisée : éléments de réflexion pour une analyse de risque. *HygièneS.* 2012;20:123–132.

[3] European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 20132014 20 janvier 2015.* Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx. 20 janvier 2015.

[4] Moran G.J., Krishnadasan A., Gorwitz R.J., et al. Methicillin-resistant S. aureus infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med.* 2006;355(7):666–674.

[5] Robert J., Tristan A., Cavalie L., et al. Panton-valentine leukocidin-positive and toxic shock syndrome toxin 1-positive methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a French multicenter prospective study in 2008. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(4):1734–1739 Epub 2011/01/12.

[6] Woerther P.L., Burdet C., Chachaty E., et al. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(4):744–758 Epub 2013/10/05.

[7] Thiebaut A.C., Arlet G., Andremont A., et al. Variability of intestinal colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae and antibiotic use in intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(6):1525–1536 Epub 2012/03/24.

[8] Monaco M., Giani T., Raffone M., et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Euro Surveill.* 2014;19:42 Epub 2014/10/31.

[9] Institut de Veille Sanitaire. *Entérobactéries productrices de carbapénèmases. 2014.* http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC/Episodes-impliquant-des-enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-en-France.-Situation-epidemiologique-du-14-mars-2014. 4 aout 2014. [Available from: http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC/.

[10] Réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN). *Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Réseau REA-Raisin, France, Résultats 2012. 2014.* Available from: http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Surveillance-des-infections-nosocomiales-en-reanimation-adulte2. 15 janvier 2015.

[11] Cosgrove S.E., Sakoulas G., Perencevich E.N., et al. Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia: A Meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2003;36(1):53–59.

[12] Harris A.D., Karchmer T.B., Carmeli Y., et al. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2001;32(7):1055–1061.

[13] Combes A., Luyt C.E., Fagon J.Y., et al. Impact of methicillin resistance on outcome of Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(7):786–792 Epub 2004 Jul 08.

[14] Combes A., Trouillet J.L., Joly-Guillou M.L., et al. The impact of methicillin resistance on the outcome of poststernotomy mediastinitis due to Staphylococcus aureus. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2004;38(6):822–829 Epub 2004 Feb 27.

[15] Harbarth S., Rutschmann O., Sudre P., et al. Impact of methicillin resistance on the outcome of patients with bacteremia caused by Staphylococcus aureus. *Arch Intern Med.* 1998;158(2):182–189.

[16] Kollef M.H. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2000;31(Suppl 4):S131–S138.

[17] Kang C.I., Kim S.H., Kim H.B., et al. Pseudomonas aeruginosa bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2003;37(6):745–751.

[18] Rahal J.J., Urban C., Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2002;34(4):499–503.
[19] Boyce J.M., White R.L., Spruill E.Y. Impact of methicillin-resistant Staphylococcus aureus on the incidence of nosocomial staphylococcal infections. *J Infect Dis.* 1983;148(4):763.
[20] Naas T., Coignard B., Carbonne A., et al. VEB-1 Extended-spectrum beta-lactamase-producing Acinetobacter baumannii, France. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(8):1214–1222.
[21] Fournier S., Brossier F., Fortineau N., et al. Long-term control of vancomycin-resistant Enterococcus faecium at the scale of a large multihospital institution: a seven-year experience. *Euro Surveill.* 2012;17(30) Epub 2012/08/04.
[22] Ostrowsky B.E., Trick W.E., Sohn A.H., et al. Control of vancomycin-resistant enterococcus in health care facilities in a region. *N Engl J Med.* 2001;344(19):1427–1433.
[23] Schwaber M.J., Carmeli Y. An ongoing national intervention to contain the spread of carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2014;58(5):697–703 Epub 2013/12/07.
[24] Otter J.A., French G.L. Nosocomial transmission of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an emerging threat. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(12):753–755.
[25] Seybold U., Kourbatova E.V., Johnson J.G., et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2006;42(5):647–656.
[26] Chini V., Petinaki E., Foka A., et al. Spread of Staphylococcus aureus clinical isolates carrying Panton-Valentine leukocidin genes during a 3-year period in Greece. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(1):29–34.
[27] Tristan A., Bes M., Meugnier H., et al. Global distribution of Panton-Valentine leukocidin--positive methicillin-resistant Staphylococcus aureus, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(4):594–600.
[28] Diep B.A., Gill S.R., Chang R.F., et al. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired meticillin-resistant Staphylococcus aureus. *Lancet.* 2006;367(9512):731–739.
[29] Donskey C.J., Chowdry T.K., Hecker M.T., et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patient. *N Engl J Med.* 2000;343(26):1925–1932.
[30] Harbarth S., Harris A.D., Carmeli Y., et al. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in gram-negative bacilli. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2001;33(9):1462–1468.
[31] Bonten M.J., Slaughter S., Ambergen A.W., et al. The role of "colonization pressure" in the spread of vancomycin-resistant enterococci: an important infection control variable. *Arch Intern Med.* 1998;158(10):1127–1132.
[32] Merrer J., Santoli F., Appere de Vecchi C., et al. "Colonization pressure" and risk of acquisition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a medical intensive care unit. Infection control and hospital epidemiology. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21(11):718–723.
[33] Carmeli Y., Samore M.H., Huskins C. The association between antecedent vancomycin treatment and hospital-acquired vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1999;159(20):2461–2468.
[34] Carmeli Y., Eliopoulos G.M., Samore M.H. Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant enterococcus. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(8):802–807.
[35] Austin D.J., Bonten M.J., Weinstein R.A., et al. Vancomycin-resistant enterococci in intensive-care hospital settings: transmission dynamics, persistence, and the impact of infection control programs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(12):6908–6913.
[36] Bisognano C., Vaudaux P., Rohner P., et al. Induction of fibronectin-binding proteins and increased adhesion of quinolone-resistant Staphylococcus aureus by subinhibitory levels of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(6):1428–1437.
[37] Paramythiotou E., Lucet J.C., Timsit J.F., et al. Acquisition of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clin Infect Dis.* 2004;38(5):670–677 Epub 2004 Feb 17.
[38] Bonten M.J., Bergmans D.C., Speijer H., et al. Characteristics of polyclonal endemicity of Pseudomonas aeruginosa colonization in intensive care units. Implications for infection control. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(4):1212–1219.
[39] Thuong M., Arvaniti K., Ruimy R., et al. Epidemiology of Pseudomonas aeruginosa and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2003;53(4):274–282.

[40] Bertrand X., Thouverez M., Talon D., et al. Endemicity, molecular diversity and colonisation routes of Pseudomonas aeruginosa in intensive care units. *Intensive Care Med.* 2001;27(8):1263–1268.
[41] Cuttelod M., Senn L., Terletskiy V., et al. Molecular epidemiology of Pseudomonas aeruginosa in intensive care units over a 10-year period (1998-2007). *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(1):57–62 Epub 2010/02/04.
[42] Lucet J.C., Decre D., Fichelle A., et al. Control of a prolonged outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in a university hospital. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 1999;29(6):1411–1418.
[43] Paterson D.L., Bonomo R.A. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(4):657–686.
[44] Edgeworth J.D., Yadegarfar G., Pathak S., et al. An outbreak in an intensive care unit of a strain of methicillin-resistant Staphylococcus aureus sequence type 239 associated with an increased rate of vascular access device-related bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2007;44(4):493–501.
[45] Bratu S., Brooks S., Burney S., et al. Detection and spread of Escherichia coli possessing the plasmid-borne carbapenemase KPC-2 in Brooklyn, New York. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2007;44(7):972–975.
[46] Talbot T.R. Two studies feed the debate on active surveillance for methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant enterococci carriage: to screen or not to screen? *J Infect Dis.* 2007;195(3):314–317.
[47] Société française d'hygiène hospitalière. *Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact. 2009.* Available from: http://www.sfhh.net/telechargement/recommandations_preventiontransmissioncroiseeSFHH.pdf. 3 mai 2012.
[48] Haut Conseil de la Santé Publique. *Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe).* Available from: http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372. 2013.
[49] Derde L.P., Cooper B.S., Goossens H., et al. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(1):31–39 Epub 2013/10/29.

CHAPITRE 114

Prévention de la transmission croisée en réanimation

Y. Le Tulzo; F. Uhel; J.-M. Tadié

La crainte de la contagion est ancienne, fruit de l'observation populaire, et justifiait les premières mesures d'isolement géographique : à savoir la mise à l'écart des lépreux et des pestiférés, ou la « quarantaine » des navigateurs ainsi que la signalisation du risque constituée par la clochette des lépreux ou le pavillon jaune de quarantaine. Cette notion d'isolement géographique a suscité, à partir de la fin du XIX^{e} siècle, la création de structures hospitalières pavillonnaires, regroupant les patients par maladie infectieuse. Toutefois l'isolement géographique, s'il pouvait espérer limiter la transmission directe de l'infection de malade à malade, n'agissait pas sur le vecteur constitué par les soins.

Le rôle des soins dans la transmission de l'infection fut démontré au siècle dernier par Ignaz Semmelweis lors de l'analyse d'épidémies hospitalières de fièvre puerpérale, affection dont le caractère nosocomial était déjà connu. Il découvrit une relation entre l'examen des patientes par les médecins et la survenue de la maladie. Soupçonnant le manuportage d'un élément pathogène alors inconnu, il en apporta la preuve en réduisant l'incidence de la maladie par le lavage et la désinfection des mains et des objets. Il appliquait ainsi, au milieu du XIX^{e} siècle, la première et principale mesure d'isolement technique à la prévention d'une infection nosocomiale [1] ! Très rapidement, la découverte du rôle des microorganismes dans l'infection par Louis Pasteur notamment, en 1875, des streptocoques dans les lochies et le sang de patientes victimes de fièvre puerpérale, et des principales voies de transmission ont conduit dès le début de ce siècle au principe des mesures « barrières » appliquées à chaque individu (asepsie, antisepsie de la peau et des muqueuses, puis habillement, gants, masques, etc.) qui constituent actuellement la clé de voûte de la prévention de la transmission croisée dans les services de soins.

Au concept d'isolement utilisé jusqu'à présent s'est progressivement substitué le concept de mesures barrières visant à prévenir la transmission croisée de micro-organismes intitulées précautions, dont le type (standard, complémentaires « contact », gouttelettes et air) varie en fonction de l'analyse qualitative et quantitative du risque de transmission. Ces stratégies, ont fait l'objet de recommandations nationales publiées par la Société française d'hygiène hospitalière [2, 3], qui sont proches des recommandations publiées par les Centers for disease control (CDC) et le Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Ces dispositions s'intègrent à un ensemble de mesures coordonnées dans chaque établissement par le comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) et l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) en collaboration avec le directeur de l'établissement, le directeur des soins infirmiers et le président de la commission médicale d'établissement. Depuis quelques années, les stratégies de prévention de la transmission croisée sont surtout axées sur la prévention de la transmission de bactéries résistantes aux antibiotiques, notamment dans des secteurs de soins à risque comme les réanimations. De plus, récemment, la crainte d'actes de bioterrorisme impliquant notamment l'agent de la variole et surtout l'émergence de pathologies virales susceptibles d'initier de grandes épidémies (syndrome respiratoire aigu sévère [SRAS], grippe aviaire, Ebola) ont conduit à un nouvel examen des mesures barrières à mettre en œuvre dans de telles situations (ces données sont consultables sur le site du ministère de la Santé [www.santé.gouv.fr]).

Mécanismes de transmission de l'infection

La transmission d'un agent infectieux nécessite un réservoir de microorganismes, un vecteur de transmission et un hôte. Les stratégies de prévention de la transmission vont donc tenir compte de ces quatre éléments. L'importance de l'usage des antibiotiques au niveau mondial, l'augmentation des actes médicaux et l'existence d'un nombre croissant de patients fragilisés ont contribué à faire de la résistance bactérienne

aux antibiotiques une préoccupation majeure dans tous les systèmes de santé. Si dans nos hôpitaux, les taux de staphylocoque doré résistant (SAMR) à la méticilline ont tendance à diminuer, nous assistons à l'apparition d'entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu (EBLSE) et à l'apparition de bactéries hautement résistantes aux antibiotiques (BHRe) [4, 5]. Les BHRe sont principalement représentées par les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) et par *E. faecium* résistant aux glycopeptides (ERV). Ces différents micro-organismes vont présenter des potentiels infectieux variés en fonction de leur virulence et de leur pouvoir de dissémination : soit restreints aux structures de santé soit diffusés à l'ensemble d'une population. De ce fait, les mesures de prévention de leur transmission devront prendre en compte ces données.

Réservoir et microorganisme

Le réservoir est constitué le plus souvent par les patients, parfois par le personnel soignant ou plus rarement par les visiteurs ou encore par des éléments de l'environnement du patient (eau, robinetterie, mobilier, dispositifs médicaux).

Dans l'infection virale, le caractère contagieux dépend du stade de la maladie du sujet-réservoir telles la charge virale, la durée de la phase d'excrétion virale [6], la voie d'excrétion, ou l'existence d'une immunodépression [7]. En pratique, ces données sont peu exploitables, car le stade évolutif n'est pas toujours connu, dans la mesure où l'infection n'est pas toujours identifiée ou l'est trop tardivement [8, 9]. Par contre la voie d'excrétion oriente le type de précautions à mettre en œuvre : ainsi par exemple les précautions prises chez un patient atteint de varicelle nécessitent de lutter contre une contamination aérienne et par contact, alors que celui d'un patient atteint d'une diarrhée à rotavirus nécessite avant tout d'éviter la transmission manuportée.

Dans l'infection nosocomiale bactérienne, les stratégies actuelles peuvent s'aider, au vu de certains facteurs de risque, d'une identification rapide des sujets porteurs colonisés ou infectés par des prélèvements microbiologiques précoces, l'intérêt d'un dépistage varie selon le caractère commensal ou saprophyte de la bactérie recherchée, la situation épidémique, endémoépidémique ou non et le risque présupposé de portage [10]. La connaissance des sites de colonisation les plus fréquents comme les fosses nasales, les aisselles, les plaies pour le staphylocoque doré méticilline-résistant (SDMR), le tube digestif, les voies urinaires et respiratoires pour les entérobactéries et *Pseudomonas*, permet d'orienter les prélèvements de détection s'ils sont pratiqués, et de choisir rapidement le type de précautions à mettre en œuvre.

Les difficultés à identifier à temps les réservoirs jouent un rôle certain dans les inadéquations et les échecs des procédures d'isolement et justifient la tendance actuelle visant à instaurer un niveau de procédure standard chez tous les patients, renforcé par des précautions ciblées et adaptées à la voie de transmission chez les malades présentant un risque épidémiologique particulier [10–13].

Par ailleurs, l'environnement immédiat du patient peut constituer un réservoir secondaire pour des microorganismes provenant de réservoirs humains, de l'eau ou de l'air. En milieu humide, nombre de bactéries non seulement survivent mais croissent (entérocoques, entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, etc.). En milieu « hostile » certaines comme *Acinetobacter baumanii*, *Clostridium difficile*, sont capables de subsister de façon prolongée. Ainsi, la durée de survie sur une surface sèche est de quatre à six jours pour les staphylocoques et les entérocoques et peut atteindre huit jours pour *Acinetobacter* [14–15]. Ces données conditionnent les procédures institutionnelles de traitement de l'air et de l'eau, les bonnes pratiques de désinfection et de stérilisation et, tout particulièrement pour l'équipe soignante, la gestion du matériel de soin.

Hôte

Plusieurs facteurs propres à l'hôte augmentent le risque d'acquisition d'une infection nosocomiale. L'immunodépression liée à une maladie chronique ou aiguë, ou à un traitement [16], son type, sa profondeur, ainsi que la crainte d'un microorganisme particulier (mycobactérie, *Aspergillus*, VZV, etc.) conditionnent le niveau et le type des mesures barrières, qui dans ce cas visent à protéger le patient.

D'autres facteurs de risque [17–19] sont à prendre en compte, comme la gravité du patient, l'existence d'une maladie sous-jacente, la durée d'exposition au risque, la densité des soins, les ruptures des barrières naturelles de l'organisme. Ces caractéristiques sont communément rencontrées chez les patients hospitalisés en réanimation et sont souvent attribuables à l'hôte, mais aussi à une activité de soins plus importante, donc à une augmentation des occasions de transmission.

Le rôle du traitement antibiotique est difficile à analyser dans la mesure où il sélectionne des bactéries multirésistantes au sein de la flore endogène du patient, mais aussi favorise, en diminuant la flore de barrière, la colonisation et l'infection du patient par une flore exogène.

Modes de transmission

Parmi les modes de transmission des microorganismes classiquement décrits, trois sont prédominants et font l'objet de mesures barrières : la transmission par contact, par aérosols de gouttelettes, et par microparticules aéroportées.

Transmission par contact

La transmission par contact est le mode de transmission prédominant des infections nosocomiales. La transmission s'effectue soit par contact direct entre le réservoir et le futur hôte, soit par l'intermédiaire des mains des soignants ou d'un objet (instrument, gants, linge, etc.). L'interruption de cette transmission requiert donc des précautions lors des contacts physiques, elles sont intitulées « précautions «contact» ».

Transmission par aérosol

La transmission par aérosol consiste en la transmission d'agents infectieux par des squames ou des gouttelettes de sécrétion des voies aériennes ou de salive émises lors de la parole, de la toux ou du mouchage. Certaines procédures diagnostiques ou thérapeutiques comme la kinésithérapie respiratoire, la réalisation d'endoscopie bronchique ou l'aspiration trachéale favorisent cette émission. Les gouttelettes, de taille assez grosse (plus de 5 microns), se déposent rapidement autour du sujet émetteur, dans un rayon d'un à deux mètres, et contaminent les surfaces inertes et les personnes, notamment par déposition sur les muqueuses, les mains et les vêtements. L'interruption de cette transmission requiert une protection des vêtements, des mains, et de la face lors des procédures citées ; l'ensemble de ces précautions est intitulé « précautions gouttelettes ».

Transmission aérienne

La transmission dite « aérienne » concerne le transport de microorganismes par des particules de petite taille (moins de 5 microns) constituées soit de microgouttelettes de condensation, soit de particules de poussière. À la différence du mode de transmission précédent, ces vecteurs peuvent rester en suspension pendant un temps prolongé et véhiculer l'agent pathogène sur de longues distances. C'est le cas de la transmission de *Mycobacterium tuberculosis*, de VZV, de *Paramyxovirus influenzæ*, ou des spores aspergillaires. L'interruption de cette transmission requiert un traitement particulier de l'air : « précautions air ».

Éléments propres aux unités de réanimation

Le regroupement dans une même unité de patients porteurs de maladies sous-jacentes graves ou immunodéprimés, présentant une pathologie aiguë sévère, favorise la constitution à la fois d'un réservoir de microorganismes et d'une population particulièrement sensible à l'infection. La prescription antibiotique y est forte et favorise la sélection et la dissémination de bactéries multirésistantes [19–21]. La densité de soins élevée et le nombre des actes invasifs augmentent le risque de transmission. Dans cette situation à risque, il est plus difficile d'appliquer les mesures barrières pour des raisons architecturales, organisationnelles (contexte d'urgence, charge en soins, difficulté d'élaboration de recommandations actualisées), ou culturelles [22, 23]. Ces particularités, ainsi que les variations méthodologiques des enquêtes, expliquent partiellement la plus forte prévalence des infections nosocomiales en réanimation, parfois touchant plus de 20 % des patients [24] comparée à celles mesurées dans l'ensemble de l'hôpital (6 à 13,3 %). La surmortalité, l'allongement de la durée de séjour et le surcoût [25–29] ainsi engendrés sont indéniables. De plus les unités de réanimation, où transitent des patients hospitalisés dans d'autres unités, jouent probablement un rôle dans la diffusion hospitalière des bactéries multirésistantes. Ces données ont donc justifié depuis longtemps l'attention portée aux programmes de contrôle de l'infection nosocomiale en réanimation [30].

Différents types de précaution

Nous n'aborderons dans ce chapitre ni la prise en charge des personnels, incluant la vaccination et la surveillance individuelle en cas de contamination, détaillée ailleurs dans cet ouvrage, ni les mesures institutionnelles comprenant la déclaration obligatoire ou facultative de certaines maladies et les mesures de santé publique qui les accompagnent. Ces mesures font l'objet d'une législation supposée connue de tous (art. L. 11 du Code de la santé publique, décret n° 86-770 du 10 juin 1986 modifié par les décrets n° 87-1012 du 11 décembre 1987 et n° 96-838 du 19 septembre 1996).

Il existe deux groupes de procédures : l'isolement géographique qui isole physiquement le patient, et les mesures barrières qui recouvrent un ensemble de moyens (hygiène des mains, gants, blouses, surblouses,

masques, etc.) visant à limiter les risques de contamination du personnel et de transmission croisée lors des gestes diagnostiques, thérapeutiques, ou d'entretien.

Isolement géographique

L'isolement géographique facilite les mesures barrières [31] mais ne les remplace pas. Le patient est placé en chambre individuelle, porte fermée, les déplacements sont limités aux actes de surveillance et de soins strictement nécessaires. Les contaminations aériennes et par aérosols sont donc limitées à la chambre. L'existence d'un poste de lavage des mains individuel, d'un distributeur de savon doux, d'un distributeur d'essuie-mains jetables, d'un distributeur de soluté hydroalcoolique et d'une poubelle sans couvercle est indispensable L'espace doit être suffisamment vaste (20 à 25 m^2) et dans certains cas être muni d'un sas (2,5 m^2). Chaque chambre doit comporter un matériel de soins et de surveillance individuel permettant de limiter les déplacements inutiles et d'éviter la contamination d'un patient à l'autre. Le plus souvent, le placement en chambre individuelle constitue un élément de confort, mais peut générer un sentiment d'isolement chez certains patients ou constituer une gêne à la surveillance et à la rapidité des soins. Les moyens de communication avec l'extérieur et entre les chambres doivent donc être étudiés d'un point de vue architectural (baies vitrées, rideaux amovibles, vision directe à partir des postes infirmiers, etc.) et d'un point de vue fonctionnel (télémétrie, télésurveillance, interphone, etc.).

Le traitement de l'air pose un réel problème [31], notamment en réanimation : en effet les patients chez qui un isolement de type respiratoire est requis nécessiteraient une chambre en dépression, à l'inverse des autres patients, surtout s'ils sont immunodéprimés, pour lesquels la mise en surpression de la chambre paraît logique. La coexistence de ces équipements n'est pas simple d'un point de vue technique, mais pourrait être recommandée pour les unités susceptibles de prendre en charge de tels patients [3, 33], avec création de sas en dépression. Dans tous les cas, l'air doit être suffisamment renouvelé. Par exemple, dans le cas de la prévention de la transmission de la tuberculose, le CDC recommande un renouvellement sans recyclage du volume d'air de la pièce 12 fois/heure) et dans certains cas filtré [32]. De plus, dans l'incertitude du devenir de pathologies comme la tuberculose multirésistante en Europe et devant le risque de bioterrorisme ou d'épidémies liées aux virus émergents, la possibilité de disposer de chambres, voire de secteurs entiers d'hospitalisation adaptés devrait être envisagée lors de la construction de nouveaux bâtiments. La récente épidémie à Ebola virus et la nécessité de prévoir des lieux d'hospitalisation spécifiques dans les centres de référence n'ont fait que renforcer cette nécessité.

L'efficacité de l'isolement géographique en réanimation est controversée. Certaines études n'ont pas retrouvé de bénéfice [33]. Deux études, l'une portant sur les brûlés [34], l'autre sur la colonisation par *Acinetobacter baumanii* [35] ont constaté une diminution du taux d'infections nosocomiales lors de la création d'unités comportant des chambres individuelles ; toutefois, il est difficile d'apprécier l'impact du facteur géographique par rapport aux autres mesures barrières. La mise en œuvre de mesures d'isolement comprenant l'isolement géographique a d'autre part été associée au contrôle d'épidémies d'infections à SDMR [36, 37] et est donc recommandée pour les patients porteurs de bactéries multirésistantes [2, 3]. Ces travaux ont conduit la plupart des experts à recommander (encore aujourd'hui) l'installation de chambres individuelles dans les unités de réanimation. Il est probable que les besoins varient en fonction du type de patients, du type de soins et de la durée moyenne de séjour.

Faute de chambre individuelle, le contrôle d'une épidémie nécessite le regroupement des patients dans un même secteur et l'affectation d'un personnel spécifique (*cohorting*), toutefois l'impact de ces mesures est faible face aux précautions complémentaires.

Limitation des déplacements

L'instauration de précautions complémentaires ou d'un isolement protecteur doit s'accompagner d'une limitation des déplacements. Si le patient quitte le service, il doit être muni des éléments de protection nécessaires (masque chirurgical, filtre antibactérien sur le circuit du respirateur de transport, système d'aspiration trachéal clos, surblouse, etc.). Les équipes amenées à transporter, à pratiquer des examens complémentaires ou à prodiguer des soins doivent être clairement informées des précautions à prendre, oralement et par une signalisation appropriée.

Précautions techniques

Hygiène des mains

Le but de cette procédure est de diminuer la fréquence des infections nosocomiales manuportées. Elle a fait l'objet de recommandations précises publiées par la Société française d'hygiène en 2009 [38].

On distingue classiquement la flore résidente, saprophyte, normalement non pathogène, présente dans les couches superficielles de la peau, et la flore transitoire dépendant de l'environnement du sujet (acquise lors des soins), et contenant des microorganismes pathogènes. La flore transitoire a une durée de vie limitée (largement suffisante toutefois pour être transmise d'un patient à l'autre), mais peut parfois remplacer la flore saprophyte, et persister pendant un temps prolongé ; elle est considérée comme à l'origine des infections nosocomiales manuportées.

Il existe trois types de lavage des mains :

- le lavage normal, au savon dépourvu d'antiseptique, d'une durée supérieure à 30 secondes, respecte la flore résidente, réduit la flore transitoire des mains mais ne la supprime pas. Il est la mesure de base nécessaire avant et après tout contact avec un patient ;
- le lavage antiseptique, au savon antiseptique, d'une durée au moins égale à 1 minute, supprime la flore transitoire ;
- le lavage chirurgical, au savon antiseptique, d'une durée de plus de 5 minutes, élimine la flore transitoire et réduit la flore résidente.

Ces données supposent un revêtement cutané intact, des ongles courts, l'absence de matériel étranger (bijoux, montre), des blouses à manches courtes et le respect des temps de lavage. Le poste de lavage doit comporter un lavabo adapté (profond, sans trop-plein, démontable, nettoyable et désinfectable), des distributeurs de produits de lavage et d'essuie-mains en papier à usage unique, et un collecteur de déchets. Les postes de lavage doivent être en nombre suffisant (un par lit), d'accès aisé, et être pourvus de commandes actionnables sans le contact des mains. Les savons en pain, le brossage de la peau, le séchage à l'air chaud, l'utilisation d'essuie-mains en tissu doivent être proscrits. Les savons doivent être régulièrement changés et les réservoirs nettoyés et désinfectés à chaque remplissage.

Le lavage des mains a donc constitué, et ce depuis Semmelweis en 1847, un élément essentiel de la prévention des infections nosocomiales, mais l'unanimité s'est faite au sujet des difficultés d'application de cette recommandation, aussi bien en termes quantitatifs que qualitatifs [39–45]. Cette mauvaise observance pourrait entraîner soit la persistance, soit même l'augmentation de la flore transitoire des mains [45, 46]. Le taux de base de lavage des mains était ainsi souvent inférieur à 50 % (moins bon encore chez les médecins !), s'améliorait en cas de perception évidente d'un contact avec un liquide biologique, d'un risque pour le personnel, du caractère infecté ou particulièrement vulnérable du patient, mais diminuait avec l'augmentation de la charge de travail [47]. L'usage des solutions antiseptiques hydroalcooliques [48], en remplacement du savon au cours de certains gestes, a considérablement amélioré l'observance de l'hygiène des mains, du fait du gain de temps obtenu. L'emploi de produits hydroalcooliques (PHA) a permis de réduire le risque d'acquisition de bactéries multirésistantes [49, 50]. Les recommandations actuelles font de l'antisepsie des mains par friction avec un produit hydroalcoolique (PHA) le geste de base de l'hygiène des mains. Celui-ci doit être effectué sur des mains propres, sans bijoux, aux ongles courts, sèches et non talquées avant et après tout contact avec un malade ou son environnement, avant tout geste aseptique, après risque de contact avec un liquide biologique, après un soin contaminant. Si des gants sont utilisés, l'usage du soluté hydroalcoolique (SHA) est requis avant l'usage et après le retrait des gants. Sa durée doit être d'au moins 20 secondes, permettant le séchage complet des mains, et la quantité utilisée doit permettre la friction des mains et des poignets. Le PHA doit être conforme à la norme EN1500, sa consommation au sein d'un établissement sert de marqueur de l'hygiène des mains et participe à ce titre au calcul de l'indicateur composite des activités de lutte contre les infections nosocomiales (ICALIN) utilisé dans l'évaluation et l'accréditation de nos hôpitaux.

En sus de la désinfection « routinière » des mains, il est maintenant recommandé de préférer la friction par PHA au lavage chirurgical des mains avant un geste chirurgical ou un geste équivalent nécessitant l'asepsie [38, 51–53]. La procédure est parfaitement codifiée : précédé d'un lavage simple au savon doux, 10 minutes auparavant suivi d'un rinçage et d'un séchage soigneux, elle comporte deux frictions, la première comprenant les coudes, la deuxième s'arrêtant aux avant-bras. Si deux gestes aseptiques se succèdent, seule la friction au PHA est nécessaire avant la deuxième procédure sauf si les mains sont souillées ou si des gants poudrés sont utilisés.

Port de gants

Certaines règles doivent être respectées : le lavage des gants est inefficace et la réutilisation des mêmes gants pour différents soins aboutit à la transmission d'infections [54, 55]. Les gants doivent donc être retirés et jetés après chaque soin et les mains décontaminées par une solution antiseptique. L'organisation du travail et l'ergonomie des chambres et des postes de soins doit donc tenir compte de ces impératifs.

Le port de gants ne doit donc pas être considéré comme un substitut au lavage des mains, il doit être précédé et suivi d'une friction avec une solution hydroalcoolique ; celle-ci obéit à des règles particulières (nombre, durée) si elle s'effectue avant un geste nécessitant l'asepsie et l'usage de gants stériles.

Le port de gants non stériles est donc recommandé chez tous les patients s'il y a un risque de contact avec les produits biologiques, que ce soit *via* un contact direct ou *via* du matériel contaminé ; en revanche, il ne doit pas être recommandé de façon systématique dès l'entrée dans la chambre ou lors de tous les contacts avec le patient [56], car il induit une fausse sensation de sécurité, véhicule plus facilement les bactéries que les mains imprégnées de PHA et participe à la contamination de l'environnement. Dans le cadre d'infection contagieuse à « virus émergeant », le port de gants non stériles obéit à des règles particulières.

Les gants stériles sont utilisés dès que l'asepsie est requise (pose de cathéter, sondage, drainage, etc.).

L'ensemble de ces mesures a fait la preuve de son efficacité dans la prévention des infections nosocomiales endémiques et le contrôle d'épidémies [57, 58] et est donc formellement recommandé dans les situations le nécessitant.

Port d'une surblouse

Qu'il s'agisse d'un vêtement usuel, d'une tenue hospitalière (blouse, pantalon et casaque), les vêtements portés en permanence, d'un patient à l'autre sont rapidement et durablement colonisés [59–62] et peuvent participer à la transmission croisée des microorganismes. Le port d'un vêtement adapté visant à éviter la contamination par des produits biologiques est donc recommandé [2]. le port de surblouse, ou de tabliers protecteurs imperméables à usage unique est recommandé lors des soins impliquant un contact direct entre le patient ou son environnement immédiat et les vêtements du soignant (lors d'un change par exemple). L'efficacité propre de ce type de protection est difficile à évaluer, toutefois ; couplée au port de gants, l'utilisation de surblouse à usage unique serait efficace dans la prévention d'infections bactériennes ou virales [63, 64]. Les autres mesures de protection, comme le port de calot ou de surchaussures, n'ont pas d'efficacité reconnue et ne sont pas recommandées en dehors de situations particulières (asepsie chirurgicale, contexte de bioterrorisme, virus émergent).

Usage d'une protection faciale et respiratoire

Les procédures varient selon que la protection recherchée est celle du patient ou de l'entourage et que le risque est lié à une contamination par aérosols ou par microparticules aéroportées. Ces mesures, dont l'effet n'est pas parfaitement mesuré, sont à considérer comme des recommandations d'experts. Les masques sont classés en différentes catégories selon leur domaine d'utilisation et leurs performances :

- les masques « visiteurs » n'ont aucun effet filtrant et n'ont donc aucun intérêt ;
- les masques « de soins » ou « chirurgicaux » sont destinés à éviter le passage de grosses particules supérieures à 3 ou 4 microns (gouttelettes de Pflügge) émises vers l'avant, mais présentent de nombreuses fuites latérales ; leur couche externe est déperlante pour limiter les conséquences d'une projection de liquide biologique. Ils sont confortables, car ils offrent peu de résistance au passage de l'air ;
- les masques « anti-projection » présentent des caractéristiques comparables, leur capacité filtrante est meilleure (plus de 1 micron), et ils sont imperméables et munis d'une visière. Ils sont destinés aux procédures à haut risque de projection ;
- les masques « respiratoire » sont destinés à protéger le porteur du masque contre toutes les formes de contamination aérienne. Ils doivent donc être adhérents au visage, présenter un minimum de fuites latérales, et retenir les particules de petite taille (moins de 1 micron). Leurs caractéristiques sont actuellement codifiées dans le cadre d'une norme européenne dite EN 149 qui les classe par ordre d'efficacité croissante en termes de pourcentage de « non-filtration » : FFP1 lorsque la « non-filtration » est inférieure à 22 % de l'air respiré, FFP2 lorsqu'elle est inférieure à 8 %, FFP3 lorsqu'elle est inférieure à 2 %. Cette étanchéité et l'augmentation du pouvoir filtrant les rendent moins confortables en termes de résistance au passage de l'air et peuvent même nécessiter l'adjonction d'une valve expiratoire (FFP3). Ils sont enfin beaucoup plus coûteux que les masques chirurgicaux ;
- la protection d'un patient en isolement protecteur ou subissant un geste nécessitant une asepsie chirurgicale nécessite le port d'un masque de type chirurgical par les soignants ;
- la protection des personnels et la prévention de la transmission croisée à partir d'un patient nécessitent, dans le cas d'un risque de contamination par aérosols, le port d'un masque chirurgical, et dans certains cas de lunettes de protection, ou d'un masque anti-projection muni d'une visière transparente ;
- dans le cas d'un risque de transmission aéroportée, outre les mesures de traitement de l'air, le port d'un masque type « respiratoire » classé au minimum FFP2 selon la norme européenne est recommandé pour les personnels et les visiteurs, que le patient soit ou non dans la chambre, les masques FFP1 apportant une protection considérée comme insuffisante ;
- dans tous les cas, le masque « respiratoire » ne doit pas être manipulé (risque de contamination des mains), est à usage unique, doit être porté avant l'entrée dans la chambre et son étanchéité doit être

vérifiée. Le masque doit être jeté après le soin et la fermeture de la porte, et avant une friction des mains par PHA, dans un réceptacle dédié aux déchets septiques situé à l'extérieur de la chambre. La durée d'utilisation doit être respectée : on considère, bien que la fiche technique mentionne une durée d'utilisation possible de 3, 4 heures, qu'en pratique une durée maximale d'une heure est recommandée, les personnels ayant tendance à desserrer le masque ou à les retirer au-delà de ce délai. Le patient sera muni d'un masque chirurgical s'il quitte l'unité.

Mention doit être faite de l'existence des systèmes d'aspiration trachéale clos, munis d'une gaine protégeant la sonde d'aspiration, qui permettent une aspiration trachéale sans ouverture du circuit respiratoire, donc sans aérosol contaminant. Ce matériel, associé à un filtre antibactérien sur le circuit expiratoire, pourrait constituer une protection vis-à-vis de la contamination par aérosol au cours des pneumopathies bactériennes et vis-à-vis de la contamination aérienne, notamment dans le cas de la tuberculose.

Manipulation et élimination du matériel souillé et des produits biologiques

Les mesures d'isolement technique concernent aussi le traitement du matériel et des produits biologiques [83]. Chaque lit doit comporter les appareils médicaux de base (stéthoscope, brassard à tension, Ambu, thermomètre, bassin, urinoir). Ce matériel doit être nettoyé et désinfecté entre chaque patient. Le petit matériel chirurgical doit être évacué vers le site de stérilisation dans un conteneur étanche. La plupart des services de réanimation possèdent un ou plusieurs endoscopes, ceux-ci doivent être nettoyés et décontaminés selon des procédures définies (circulaire DGS/DH n° 591 du 17 décembre 2003) qui sont disponibles sur le site de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). L'absence de moyen satisfaisant de désinfection de ce matériel vis-à-vis des « agents transmissibles non conventionnels » nécessite, si plusieurs endoscopes sont utilisés, la tenue d'un registre des patients pour chaque endoscope. D'une manière générale il faut s'assurer que le matériel réutilisable a subi un procédé d'entretien conforme aux dispositions légales, tenant compte au besoin des précautions à observer pour la prévention de la transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jacob (circulaire DGS/DH n° 100 du 11 décembre 1995, circulaire DGS/DH n° 97-672 du 20 octobre 1997).

Le matériel souillé coupant ou piquant doit être éliminé immédiatement après usage, sans manipulation, dans des conteneurs adaptés, disponibles en nombre suffisant, situés au plus près du soin et changés dès le niveau de remplissage maximum autorisé atteint.

L'évacuation des déchets souillés et du linge est faite après emballage en sac ou conteneur étanche et doit suivre une filière spécifique définie au sein de chaque établissement (décret n° 97-1048 du 6 novembre 1997).

Ces manipulations sont effectuées après avoir revêtu des gants non stériles, et s'il existe un risque de projections, une surblouse, ou un tablier de protection à usage unique, et une protection faciale. Le linge doit être placé dans des sacs étanches thermodégradables et quitter le service dans des conteneurs fermés. La manipulation des bassins, urinoirs et bocaux devrait être facilitée par l'usage de lave-bassins, à raison d'un par sous-unité. Toutes ces procédures sont obligatoirement suivies d'une procédure d'hygiène des mains. Dans le cas de certaines maladies à transmission orofécale, ou à virus émergent, le matériel souillé, les excreta et le linge doivent être désinfectés dans la chambre et/ou transportés sous double emballage vers leur lieu de traitement spécifique.

La contamination cutanée, muqueuse, ou percutanée par des produits biologiques doit être prise en charge immédiatement selon les procédures établies au sein de chaque établissement. Ces procédures doivent être affichées et connues dans chaque unité (circulaires DGS/DH/DRT/DSS, n° 98-228 du 9 avril 1998 et DGS/DH, n° 98-249 du 20 avril 1998, DGS/DH, n° 99-680 du 8 décembre 1999).

Environnement hospitalier, architecture

L'organisation et la conception d'un service de réanimation peuvent avoir un impact sur la lutte contre la transmission d'agents pathogènes [65]. Il est conseillé de disposer de chambres individuelles, de taille suffisante, munies de sas, pour partie ou en totalité. La compartimentation des services de réanimation en sous-unités pouvant fonctionner indépendamment est préconisée, le traitement de l'air doit être envisagé dès la conception architecturale du fait de sa complexité. La mise en évidence des réservoirs de micro-organismes dans les éléments de l'environnement des patients et plusieurs études faisant suspecter un lien entre l'environnement et l'acquisition de bactéries multirésistantes justifient l'importance des mesures de nettoyage de l'environnement [66–70]. L'environnement du patient (sol, mur, lit, ameublement, accessoires tels que rails de fixation, support de perfusion, etc.) doit donc pouvoir supporter l'usage des détergents industriels et être facilement accessible au nettoyage. Le nettoyage et la désinfection doivent être répétés pendant l'hospitalisation du patient et entre deux patients. La mise en suspension de poussière peut être limitée par la technique du balayage humide ; d'autre part, le nettoyage devrait être effectué du « plus

propre au plus sale », les locaux les plus septiques étant traités en dernier. L'organisation des soins doit espacer dans le temps les procédures de nettoyage et les procédures de soins surtout si elles nécessitent des mesures d'asepsie. Aucune précaution particulière, autre que l'usage des détergents ménagers usuels, n'est requise pour le nettoyage de la vaisselle des patients. Le nettoyage de l'environnement prend une importance accrue dans la prévention de la transmission de bactéries capables de survivre dans un environnement sec (*Acinetobacter*, ERV) ou peu sensible à l'effet des solutés hydroalcooliques (*Clostridium difficile*).

La surveillance des conditions d'hygiène alimentaire, de la qualité de l'eau et de l'air s'intègre à la politique d'hygiène globale de l'établissement (arrêté du 29 septembre 1997, circulaires DGS n° 97-311 du 24 avril 1997 et n° 98-771 du 31 décembre 1998).

Différentes catégories de précautions

L'ensemble des mesures précitées est regroupé en différentes catégories visant à prévenir la transmission de microorganismes aux personnels et aux patients [2, 3]. Les mesures barrières ne peuvent être correctement appliquées que si l'organisation des soins a été réfléchie de façon à intégrer un ensemble de mesures et comportements visant à réduire la transmission croisée. Ces mesures doivent faire l'objet de fiches techniques élaborées et actualisées par le service en collaboration avec l'unité d'hygiène hospitalière et le CLIN, être connues de tous, et être assorties d'une signalisation claire à l'entrée de la chambre ou du secteur isolé. Cette signalisation doit indiquer le type et le but de précaution : précautions complémentaires « contact », précautions gouttelettes, air si le patient est contaminant, ou isolement protecteur si le patient doit être protégé de l'environnement extérieur. Enfin, il faut s'assurer que l'organisation du travail dans le secteur de soin concerné permet l'application réelle de ces procédures. Ceci est particulièrement vrai en réanimation où la charge de travail peut varier de façon importante avec le temps et le secteur de soin. Une certaine souplesse organisationnelle en termes de répartition d'effectif et d'attribution des tâches facilite cette adaptation.

Précautions « standard »

Le niveau basal de précaution devant être appliqué chez tous les patients requiert l'usage de précautions dites « standard » (tableau 114.1) et s'applique à l'ensemble des patients, infectés ou non. Ces précautions concernent les gestes entraînant un contact potentiel (y compris par le biais d'un aérosol ou d'un contact indirect) avec les plaies, les muqueuses ou les produits biologiques humains (à l'exception de la sueur) (circulaire DGS/DH, n° 98-249 du 20 avril 1998).

Tableau 114.1

Les précautions « standard ».

Procédures	Situations
Lavage simple des mains – Désinfection hygiénique des mains avec solution (ou gel) hydroalcoolique	– À la prise de poste ou après souillure – Avant tout contact avec le patient, avant tout soin propre, après le retrait des gants, après le dernier contact direct avec le patient, après souillure par un liquide biologique
– Désinfection ou lavage chirurgical des mains	– Avant un geste nécessitant l'asepsie
Port de gants	– Uniquement si contact potentiel avec les produits biologiques humains, les plaies, les muqueuses, une peau lésée, ou le matériel souillé – Lésions des mains des soignants – Retirés entre chaque soin, avant de toucher l'environnement, entre chaque patient, suivi d'une friction au SHA – Stériles si asepsie requise
Port d'une tenue professionnelle à manches courtes – Port de surblouse ou de tablier imperméable à usage unique, d'une protection faciale (masque chirurgical, visière, lunettes)	Toujours – Uniquement si risque de projection ou d'aérosolisation au cours de gestes de soins (aspiration trachéale, endoscopie bronchique, intubation, kinésithérapie respiratoire), l'usage d'une surblouse imperméable à manches longues est préconisée en cas d'exposition majeure aux liquides biologiques
Isolement du matériel souillé – Conteneur étanche solide à usage unique – Conteneur étanche de transport – Conteneur ou sac étanche, fermé, solide	– Matériel piquant/tranchant à usage unique – Petit matériel chirurgical/de soin réutilisable – Transport des prélèvements biologiques et du linge
– Nettoyage et désinfection/ stérilisation	– Mobilier, surfaces, accessoires, matériel médical potentiellement souillé
– Lavage, antisepsie des plaies ou rinçage des muqueuses ± traitement	– Accident d'exposition au sang ou liquide biologique

Précautions particulières et isolement septique

En complément des précautions « standard » qui, répétons-le, s'appliquent à tous les patients, certaines infections nécessitent de mettre en œuvre des précautions supplémentaires (tableau 114.2) qui comportent des mesures communes et des mesures adaptées au mode de transmission, intitulées ici précautions complémentaires « contact », « aérosol ou gouttelettes » et « respiratoire ou air ».

Tableau 114.2

Les précautions complémentaires.

Procédures	Précautions « contact »	Précautions « aérosol »	Précautions « air »
Hygiène des mains	Standard	Standard	Standard
Gants	Standard	Standard	Standard
Surblouse ou tablier	Standard	Standard	Standard
Protection faciale	Standard	Standard	Masque respiratoire dès l'entrée dans la chambre
Traitement de l'air	Standard	Standard	Spécifique
Chambre individuelle, déplacements limités	Oui (ou regroupement)	Oui (ou regroupement)	Oui (pas de regroupement)
Transport du patient	Limité	Limité (+ masque chirurgical pour le patient)	Limité (+ masque chirurgical pour le patient)
Signalisation	Oui	Oui	Oui
Matériel, linge, déchets	Standard	Standard	Standard

Mesures communes à toutes les précautions complémentaires

Les mesures communes comportent : l'isolement en chambre individuelle, ou en cas d'impossibilité, le regroupement des malades atteints par la même infection, l'organisation des soins limitant les allées et venues, l'utilisation de matériel à usage unique ou réservé exclusivement au patient, la signalisation du type d'isolement, la limitation des déplacements du patient, la protection et la signalisation adéquates pendant ces déplacements.

Précautions « contact »

Les précautions « contact » concernent le risque de transmission par manuportage. Elles ajoutent les mesures suivantes : isolement du patient en chambre individuelle ou si cette disposition est impossible regroupement des patients. Les transports seront limités et une vigilance particulière sera portée à la signalisation du portage d'une bactérie multirésistante.

Précautions « aérosol »

Les précautions « aérosol », aussi dénommées précautions « gouttelettes », concernent le risque de transmission par des aérosols (gouttelettes de salives, sécrétions trachéales). Elles ajoutent les mesures suivantes : port d'un masque chirurgical pour le personnel intervenant autour du lit du malade (en pratique le plus souvent, dès l'entrée dans la chambre) et port d'un masque chirurgical par le patient en cas de déplacement s'il n'est pas ventilé.

L'usage du masque dans l'environnement d'un patient ventilé artificiellement pourrait probablement être limité aux périodes de débranchement du circuit (aspiration trachéale, ventilation spontanée sur pièce en T) et être limité par l'usage de système d'aspiration trachéale protégé et de filtre antibactérien sur le circuit expiratoire du ventilateur, mais il n'existe pas de recommandation à ce sujet.

Précautions « respiratoire »

Les précautions « respiratoire », aussi dénommées précautions « air », concernent le risque de transmission de l'infection par des particules aéroportées de taille inférieure à 5 microns (essentiellement la tuberculose pulmonaire). Elles ajoutent les mesures suivantes : chambre pourvue d'un système de traitement de l'air, port par le personnel d'un masque de type « respiratoire », classé au minimum FFP2 selon la norme européenne, dès l'entrée dans la chambre et port d'un masque chirurgical par le patient en cas de déplacement s'il n'est pas ventilé. Les séjours dans la chambre doivent être restreints en nombre et en durée, et être limités aux sujets vaccinés.

Isolement protecteur

Dans leur grande majorité, les études concernant l'isolement protecteur des patients immunodéprimés sont soit trop anciennes et ne correspondant plus aux mesures barrières utilisées actuellement, soit méthodologiquement discutables. Enfin, elles ont concerné essentiellement les transplantés cardiaques, les patients d'hématologie et les brûlés, les autres populations d'immunodéprimés n'ayant pas fait l'objet d'études. De ce fait, il est impossible d'élaborer des recommandations fortes sur le sujet, et d'ailleurs elles n'existent pas à ce jour. En dehors des précautions « standard » appliquées à tous les patients, les mesures qui peuvent être retenues pour ces patients quand ils sont hospitalisés en réanimation sont essentiellement :

- le placement en chambre individuelle assorti d'une restriction des allées et venues ;
- l'utilisation maximale d'instruments à usage unique ou réservés exclusivement au patient ;
- la limitation des déplacements du malade, et dans le cas des patients granulopéniques, le port par le patient d'un masque respiratoire FFP1 ou FFP2 ;
- l'utilisation d'une chambre en surpression, avec sas, et filtration de l'air par filtre « absolu » ou HEPA (*high efficiency particulate air*), associée à une ventilation à haut renouvellement d'air ou à un flux laminaire pour les patients présentant une neutropénie < 1 000 PN/mm^3 pendant plus de sept jours [71].

Le reste des mesures classiquement utilisées chez les transplantés d'organes solides ou chez les patients d'hématologie (blouse de protection, gants, masques, calots, surbottes… dès l'entrée dans la chambre) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et sont difficilement justifiables autrement que par la limitation des allées et venues et l'incitation aux précautions « contact » qu'elles entraînent. Face à cette faible efficacité des mesures d'isolement traditionnelles, le risque d'une diminution de la qualité de la surveillance, des soins, et la sensation d'isolement du patient sont à prendre en compte, surtout chez des patients de réanimation.

Indications

Les précautions complémentaires continuent d'être recommandées dans un certain nombre de situations, notamment dans la prévention de la transmission de bactéries multirésistantes ; dans ce cadre, elles sont considérées comme efficaces et rentables sur le plan financier [72]. Toutefois, l'isolement autre que celui décrit dans les précautions standard pourrait avoir un impact négatif sur la prise en charge des patients, en entravant les mesures de surveillance et en favorisant la survenue d'événements indésirables comme l'apparition de symptômes d'anxiété, de dépression ou la survenue d'erreurs de prescription [73–76]. La signalisation du type de précaution ou de l'isolement protecteur pose de plus le problème de la discrimination et de la rupture du secret professionnel ; enfin, elles peuvent être ressenties désagréablement par le malade ou son entourage. Si l'état du patient ne permet pas une information correcte, il est nécessaire d'expliquer l'intérêt de telles mesures à ses proches. La signalisation doit être à la fois claire et codée, de façon à informer du type d'isolement sans trahir le secret professionnel en révélant un diagnostic. Il faut rappeler à ce sujet que la protection contre les infections transmissibles par le sang (VHB, VHC, VIH, etc.) est du domaine des précautions « standard » et ne devrait nécessiter aucune signalisation particulière.

Isolement protecteur

Comme nous l'avons vu, l'efficacité de ces mesures chez des patients hospitalisés en réanimation, surtout en cas de ventilation assistée, est peu documentée – l'essentiel des travaux portant sur les patients brûlés ou granulopéniques. Dans ces situations [77], les éléments essentiels semblent être l'isolement géographique et le traitement de l'air ; les autres mesures décrites précédemment sont logiquement adjointes. Chez les transplantés d'organes solides ou dans les autres situations d'immunodépression connue (cirrhose, hémodialyse chronique, SIDA, ou traitement immunosuppresseur dans le cadre de maladies auto-immunes), aucune étude ne permet de conseiller ce type d'isolement.

Précautions complémentaires

Le caractère contraignant des précautions complémentaires en réanimation nécessite de suspecter puis de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de colonisation ou d'infection le plus précocement possible. Deux situations méritent une attention particulière en réanimation car fréquemment rencontrées : l'infection ou la colonisation par des bactéries multirésistantes (BMR) et la tuberculose.

Problème des bactéries multirésistantes

Les principales espèces bactériennes concernées sont les *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), *E. faecalis* résistant aux glycopeptides les entérobactéries productrices de bêtalactamases à « spectre

élargi » (EBLSE) ou hyperproductrices de céphalosporinases, *P. aeruginosa* et *Acinetobacter* selon leurs phénotypes de résistance et actuellement les bactéries hautement résistantes aux antibiotiques (BHRe) regroupant sous ce terme *E. faecium* résistant aux glycopeptides et les entérobactéries productrices de carbapénémases. Les BHRe font l'objet d'une vigilance toute particulière car commensales du tube digestif, elles peuvent persister durablement chez le patient, ont un fort pouvoir de diffusion et ne sont accessibles qu'à quelques antibiotiques [78].

Le diagnostic est porté soit à l'occasion d'une infection justifiant un prélèvement, soit d'un dépistage[79]. L'intérêt du dépistage, et donc de la mise en route de précautions complémentaires, varie en fonction de la prévalence d'infections à BMR au sein de l'hôpital ou de l'unité, du type de soin, et du type de patient admis [80, 81]. Une telle stratégie, coûteuse et lourde de conséquences pour le laboratoire de microbiologie, doit donc faire l'objet d'une stratégie d'établissement et de service définie conjointement avec le CLIN[82]. Le dépistage est effectué par écouvillonnage du nez et du périnée pour SARM et par écouvillonnage rectal pour les autres BMR. S'il est instauré, le dépistage doit cibler des patients à risque à l'admission (antécédents de portage de BMR, transfert d'un autre service ou institution, contact avec un patient porteur de BMR, transfert d'un hôpital étranger ou séjour hospitalier à l'étranger dans l'année précédente). Sa réalisation hebdomadaire chez les patients d'une unité de réanimation peut être proposée s'il existe une situation endémique ou épidémique.

Les mesures associent le séjour en chambre individuelle ou le *cohorting*, les précautions complémentaires adaptées au type de transmission ainsi qu'une vigilance accrue concernant les mesures de bionettoyage. Deux points sont à souligner : le premier est que l'instauration de précautions complémentaires n'est qu'un moyen de limiter la dissémination à partir d'un cas identifié ; cette mesure est complémentaire d'une stricte observance des précautions « standard », seules capables de limiter la transmission précoce à partir de cas non identifiés. Le deuxième point est que la prévention de la transmission croisée est le dernier maillon d'un système de lutte contre l'émergence des BMR qui repose avant tout sur la maîtrise et l'économie du traitement antibiotique.

Tuberculose

Seule la tuberculose pulmonaire fait l'objet de mesures d'isolement septique de type respiratoire (précautions « air »). La conjonction de facteurs de risques et de données cliniques et radiologiques doit faire instaurer empiriquement les mesures d'isolement avant la réception des données microbiologiques. Les critères d'isolement reconnus sont : l'existence de toux, de fièvre et d'un infiltrat du/des sommets pulmonaires chez un patient non immunodéprimé, ou d'un infiltrat quelle que soit sa localisation en cas d'immunodépression (infection VIH ou traitement immunosuppresseur), ou encore la présence de mycobactéries dans l'expectoration, le tubage gastrique ou les sécrétions trachéales.

Dans le cas d'un examen direct négatif, situation au cours de laquelle la contagiosité apparaît comme faible, la fin de l'isolement sera fixée au cas par cas, le plus souvent au bout de trois semaines de traitement.

Dans le cas d'un examen direct positif, on admet que la contagiosité à disparu et que l'isolement peut être levé quand les frottis sont négatifs pendant trois jours consécutifs chez un patient recevant un traitement efficace depuis environ 3 semaines. La persistance de frottis positifs (possible au cours de tuberculose très bacillifère) doit faire discuter l'efficacité du traitement et la durée des mesures d'isolement.

L'impact des moyens diagnostiques récents (PCR) sur la conduite des procédures d'isolement n'est pas connu.

Ces mesures d'isolement sont accompagnées d'une stratégie de dépistage et de prévention dans l'entourage du patient, et au sein de l'institution, et prennent une importance accrue devant l'émergence de tuberculoses multirésistantes.

Autres infections

Des précautions « contact » sont recommandées devant des risques « évidents » de contamination : abcès drainés, plaies, brûlures, ou foyer osseux infectés, infections cutanées staphylococciques ou streptococciques, diarrhées d'origine infectieuse, hépatite A, ou devant certaines infections virales rencontrées chez l'enfant : infections à adénovirus, VRS, rotavirus, entérovirus, *parainfluenza*, conjonctivite hémorragique ou rubéole congénitale.

Des précautions « aérosol » sont recommandées face à certaines infections bactériennes (infections à méningocoque, à *haemophilus influenzæ*, pneumonies à mycoplasme, à *chlamydiæ*, infections à streptocoque A de l'enfant, coqueluche, angine diphtérique, peste pulmonaire), certaines infections virales (grippe, rubéole, oreillons, infections à parvovirus B19, à adénovirus et à VRS) et possiblement les pneumocystoses florides.

Des précautions « contact » et « respiratoire » sont requises devant un cas de rougeole, de varicelle, ou d'infection à VZV chez l'immunodéprimé quel que soit son degré d'extension. Ces mesures sont

particulièrement importantes vis-à-vis des patients immunodéprimés hospitalisés dans l'unité et du personnel réceptif ou non vacciné qui dans la mesure du possible devrait être exclu des soins.

Dans les autres infections, seules les précautions « standard » sont recommandées.

Virus émergents et bioterrorisme

La crainte du terrorisme biologique, notamment de la variole et du charbon, l'émergence de nouveaux pathogènes : coronavirus du syndrome aigu respiratoire sévère (SARS-Cov), coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-Cov), ou la crainte de mutation de certains virus responsables d'épizootie (H5N1, H5N2, H5N8) et susceptibles de se transmettre à l'homme, a justifié la mise en place de plans nationaux et internationaux, au sein desquels l'isolement des patients et des sujets potentiellement contaminés est particulièrement renforcé. La crainte d'une contamination des personnels et d'une diffusion extrahospitalière est au premier plan dans l'élaboration de ces mesures et conduit à fixer un niveau de précaution maximum, couvrant toutes les voies de contamination possibles. Sans entrer dans le détail (cf. pour cela les sites gouvernementaux) on peut dire que les précautions associent les précautions « standard », « contact » et « respiratoire », avec dans les cas (hypothétiques de la variole), du SRAS, du MERS le recours à des chambres, voire des secteurs entiers en dépression atmosphérique et le port de masque FFP2 (voire FFP3 pour les gestes à risque). Le renforcement de ces précautions (double protection vestimentaire, tablier plastique, double paire de gants, masque respiratoire, lunettes de protection, surchaussures et calot) dans la chambre et lors du traitement des prélèvements biologiques, des excreta et du matériel souillé est considéré comme fondamental. L'utilisation de produit virucide, notamment d'eau de Javel à 0,05 %, est conseillée pour le nettoyage et la désinfection de l'environnement et des matériels. Les déchets doivent être véhiculés après désinfection et/ou double emballage et incinérés. Ces mesures sont actuellement connues, ont été expérimentées, notamment au cours de cas de SRAS. Elles sont lourdes à mettre en œuvre, mais ont un intérêt évident si les cas sont limités en nombre. La survenue d'une véritable épidémie les rendrait difficilement applicables et nécessiterait le recours à des isolements géographiques à grande échelle : secteur d'hospitalisation, voire hôpitaux complets ; en pareil cas, le bénéfice de telles mesures est pour l'instant inconnue.

Dans le même ordre d'idée, la réémergence très récente du virus Ebola en Afrique de l'Ouest (Guinée, Sierra Leone, Liberia, Congo), sa contagiosité et la gravité de l'infection qu'il provoque ont entraîné une littérature abondante concernant la maîtrise de l'épidémie en Afrique et le risque posé par les cas importés, mais paradoxalement peu de recommandations concernant les unités de réanimation [83–87]. L'ampleur de l'épidémie, l'importance des mouvements de population, et l'apparition de cas sporadiques importés ont entraîné une réflexion intense des pays développés visant à maîtriser l'épidémie et à planifier les stratégies à mettre en place face aux cas importés. La contamination semble être le fait de contact direct avec les fluides corporels des patients et devrait être évitée par le renforcement des précautions « contact » et du bionettoyage, mais les autres voies de transmission sont considérées comme possibles, justifiant ainsi le recours à un niveau maximum de précautions. Elles associent l'isolement géographique en chambre en dépression avec sas et filtration de l'air, aux précautions « standard », « contact » et « respiratoire ». L'accent est mis sur le risque encouru par le personnel soignant en cas de contact (direct ou par projection) avec les produits biologiques. Une des difficultés importantes est le possible retard diagnostique qui pourrait induire un nombre important de contacts avant que les mesures d'isolement soient correctement instaurées ; ceci est particulièrement vrai pour les prélèvements biologiques adressés dans les différents laboratoires. Ce problème ne peut être résolu que par une vigilance certaine et l'élaboration de procédures au sein des hôpitaux vis-à-vis des patients présentant une fièvre au retour d'une zone tropicale ou provenant de zones à risque de développement de maladies émergentes.

Conclusion

Il est parfois difficile d'évaluer l'impact de certaines mesures barrières que ce soit pour des raisons éthiques ou méthodologiques ; malgré tout, l'ampleur du problème posé par l'infection nosocomiale, l'émergence de bactéries multirésistantes, et la connaissance de leur mode de transmission, notamment par manuportage, incitent à une stricte application des précautions « standard » et à la mise en place de précautions complémentaires ciblées sur le type de micro-organisme et ses mécanismes de diffusion. L'efficacité des procédures proposées ici repose sur la prise de conscience, la réalisation de protocoles, la conduite d'une autoévaluation permanente et l'adaptation des effectifs à la charge de travail. Il est aussi très probable que certaines des stratégies proposées ici, parfois difficilement applicables, feront l'objet de modifications au fil du temps et au vu d'études ultérieures de type coût/efficacité.

Références

[1] Avril J.L. *Aux origines de la lutte contre les infections nosocomiales. Les infections nosocomiales et leur prévention.* In: Avril J.L., Carlet J., eds. Ellipses; 1998:33–37.

[2] Recommandations nationales – prevention de la transmission croisée. *Hygiènes.* Avril 2009;Vol XVII n°2.

[3] Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : air ou gouttelettes. *Hygiènes.* Mars 2013;volume XXI n° 1.

[4] *Reseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin) Surveillance des bacteries multirésistantes dans les établissement de santé en France. Reseau BMR-Raisin.* Résultats; 2009.

[5] *Rapport du Haut Conseil de la Santé Publique. Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe).* BHRe; Juillet 2013.

[6] Lot F., Laporte A. *Épidémiologie : situation actuelle et tendances. Sida.* In: Girard P.M., Katlama C., Pialoux G., eds. « Initiative Santé », Doin; 1998:47–71.

[7] Brummitt C.F., Cherrington J.M., Katzenstein D.A. Nosocomial adenovirus infections : molecular epidemiology of an outbreak due to adenovirus type 3a. *J Infec Dis.* 1988;158:423–432.

[8] Hall C.B., Douglas R.G., Geiman J.M., Messner M.K. Nosocomial respiratory syncytial virus infections. *N Engl J Med.* 1987;317:329–334.

[9] Chrystie I.L., Totterdell B., Banatvala J. Asymptomatic endemic rotavirus infections in the newborn. *Lancet.* 1978;1:1176–1178.

[10] Talbot T.R. Two studies feed the debate on active surveillance for methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant enterococci carriage: to screen or not to screen? *J Infect Dis.* 2007 Feb 1;195(3):314–317.

[11] Robotham J.V., Graves N., Cookson B.D., Barnett A.G., Wilson J.A., Edgeworth J.D., Batra R., Cuthbertson B.H., Cooper B.S. Screening, isolation, and decolonisation strategies in the control of meticillin resistant Staphylococcus aureus in intensive care units: cost effectiveness evaluation. *BMJ.* 2011 Oct 5;343:d5694.

[12] White A.H., Khatib R., Riederer K.M., Flood M. Resriratory isolation in a teaching hospital with low-to-moderate rate of tuberculosis : compliance with Centers for Disease Control and prevention guidelines for identifying patients who may have active tuberculosis. *Am J Infect Control.* 1997;25:467–470.

[13] Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Dépistage du portage digestif des bactéries commensales multirésistantes aux antibiotiques importées en France à l'occasion du rapatriement de patients en provenance de l'étranger et maîtrise de leur diffusion. www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20100518_bmrimportees.pdf

[14] Espinal P., Martí S., Vila J. Effect of biofilm formation on the survival of Acinetobacter baumannii on dry surfaces. *J Hosp Infect.* 2012 Jan;80(1):56–60.

[15] Getchell-White S.I., Donowitz L.G., Groschel D.H.M. The inanimate environment of an intensive care unit as a potential source of nosocomial bacteria : evidence for a long survival of Acinetobacter calcoaceticus. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1989;10:402–407.

[16] Conway Morris A., Anderson N., Brittan M., et al. Combined dysfunctions of immune cells predict nosocomial infection in critically ill patients. *Br JAnaesth.* 2013 Nov;111(5):778–787.

[17] Girou E., Stephan F., Novara A., Safar M., Fagon J.Y. Risk factors and outcome of nosocomial infections : results of a matched case control study of ICU patients. *Am J Resp Crit Care Med.* 1998;157:1151–1158.

[18] Archibald L., Phillips L., Monnet D., et al. Antimicrobial résistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States : Increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 1997;24:211–215.

[19] Lucet J.C. Facteurs de risques de colonisation-infection par les bactéries multirésistantes (BMR). *Rean Urg.* 1997;6:187–192.

[20] Calil R., Marba S.T., von Nowakonski A., Tresoldi A.T. Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins. *Am J Infect Control.* 2001 Jun;29(3):133–138.

[21] Goulenok T., Ferroni A., Bille E., Lécuyer H., Join-Lambert O., Descamps P., Nassif X., Zahar J.R. Risk factors for developing ESBL E. coli: can clinicians predict infection in patients with prior colonization? *J Hosp Infect.* 2013 Aug;84(4):294–299.

[22] Lepape A., Rufat P., Thomas R. *Enquête REANIS sur les pratiques de soins en réanimation L'infection acquise en réanimation. Société de Réanimation de Langue Française.* In: Paris: Arnette Blackwell; 1995:5–16.

[23] Moro M.L., Jepsen O.B., The EURONIS Study Group. Infection control practices in intensive care units of 14 european country. *Intensive Care Med.* 1996;22:872–879.
[24] Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M., et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive Care Units in Europe : results of the EPIC study. *JAMA-J Am Med Assn.* 1995;274:639–644.
[25] de Smet A.M., Kluytmans J.A., Cooper B.S., et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med.* 2009 Jan 1;360(1):20–31.
[26] Roquilly A., Marret E., Abraham E., Asehnoune K. Pneumonia prevention to decrease mortality in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2015 Jan 1;60(1):64–75.
[27] Bekaert (1) M., Timsit J.F., Vansteelandt S., et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Nov 15;184(10):1133–1139.
[28] Safdar N., Dezfulian C., Collard H.R., Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: asystematic review. *Crit Care Med.* 2005 Oct;33(10):2184–2193.
[29] Tabah A., Koulenti D., Laupland K. et coll. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med.* 2012 Dec;38(12):1930–1945.
[30] Goetz A., Yu V.L. The intensive care unit : the hottest zone. *Curr Opin Infect Dis.* 1997;10:319–323.
[31] Medical Advisory Secretariat. Air cleaning technologies: an evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series.* 2005;5(17).
[32] Jensen P.A., Lambert L.A., Iademarco M.F., Ridzon R., CDC. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep.* 2005 Dec 30;54:1–141 RR-17.
[33] Nauseef W.M., Maki D.G. A study of the value of simple protective isolation in patients with granulocytopenia. *N Engl J Med.* 1981;304:448–453.
[34] Shirani K.Z., Mc Manus A.T., Vaughan G.M., Mc Manus W.F., Pruitt B.A., Mason A.D. Effects of environment on infection in burn patients. *Arch Surg.* 1986;121:31–36.
[35] Mulin B., Rouget C., Clement C., et al. Association of private isolation rooms with ventilator-associated Acinetobacter baumanii pneumonia in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997;18:499–503.
[36] Selkon J.B., Stokes E.R., Ingham H.R. The role of an isolation unit in the control of hospital infection with methicillin-resistant staphylococci. *J Hosp Infect.* 1980;1:41–46.
[37] Shanson D.C., Johnstone D., Midgley J. Control of a hospital outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus Aureus infections : value of an isolation unit. *J Hosp Infect.* 1985;6:283–292.
[38] Recommandations pour l'hygiène des mains. *Hygiènes.* Juin 2009;Vol XVII n°3.
[39] Mallaret M.R., Le coz iffenecker A., Luu Duc D., et al. « Observance du lavage des mains en milieu hospitalier : analyse de la littérature ». *Med Mal Infect.* 1998;28:285–290.
[40] Albert A., Condie F. Hand-washing patterns in medical intensive care units. *N Engl J Med.* 1981;304:1465–1466.
[41] Quraishi Z.A., MC Guckin M., Blais F.X. Duration of hand-washing in intensive care units : a descriptive study. *Am J Infect Control.* 1984;12:83–87.
[42] Larson E.L., Kretzer E.K. Compliance with handwashing and barrier precaution. *J Hosp Infect.* 1995;30:88–106.
[43] Sproat L.J., Inglis T.J.J. A multicentre survey of hand hygiene practice in intensive care units. *J Hosp Infect.* 1994;26:137–148.
[44] Gould D. Nurses'hand decontamination practice : results of a local study. *Editeur.* 1994;28:15–30.
[45] Ojajärvi J., Mäkelä P., Rantasalo I. Failure of hand disinfection with frequent hand washing : a need for prolonged studies. *J Hyg Camb.* 1977;79:107–119.
[46] Lowbury E.J., Lilly H.A. Use of 4 % chlorexidine detergent solution (Hibiscrub) and other methods of skin desinfection. *Brit Med J.* 1973;1:510–515.
[47] Mayer J.A., Dubbert P.M., Miller M., Burkett P.A., Chapman S.W. Increasing hand-washing in an intensive care unit. *Infect Control.* 1986;7:259–262.
[48] Doebbeling B.N., Stanley G.L., Sheetz C.T., et al. Comparative efficacy of handwashing agents in reducing nosocomial infections in intensive care unit. *N Engl J Med.* 1992;327:88–93.
[49] Lucet J.C., Paoletti X., Lolom I., et al. Successful long-term program for controling methicillin-resistant Staphylococcus Aureus in intensive care units. *Intensive Care Med.* 2005;31:1051–1057.
[50] Girou E., Loyeau S., Legrand P., Oppein F., Brun-Buisson C. Efficacy of handrubbing with alcohol based solution versus standard handwashing with antiseptic soap : randomised clinical trial. *BMJ.* 2002;325(7360):362.

[51] Parienti J.J., Thibon P., Heller R., et al. Hand-rubbing with an aqueous alcoholic solution vs traditional surgical hand-scrubbing and 30-day surgical site infection rates: a randomized equivalence study. *JAMA.* 2002;288:722–727.
[52] Tavolacci M.P., Pitrou I., Merle V., Haghighat S., Thillard D., Czernichow P. Surgical hand rubbing compared with surgical hand scrubbing: comparison of efficacy and costs. *J Hosp Infect.* 2006;63:55–59.
[53] Jehle K., Jarrett N., Matthews S. Clean and green: saving water in the operating theatre. *Ann R Coll Surg Engl.* 2008;90:22–24.
[54] Doebbeling B.N., Pfaller M.A., Houston A.K., Wenzel R.P. Removal of nosocomial pathogens from the contaminated glove. Implications for glove reuse and hand-washing. *Ann Intern Med.* 1988;109:394–398.
[55] Patterson J.E., Vecchio J., Pantelick E.L., et al. Association of contaminated gloves with transmission of acinetobacter calcoaceticus var. anitratus in an intensive care unit. *Am J Med.* 1991;91:479–483.
[56] Harris A.D., Pineles L., Belton B. et coll. Universal glove and gown use and acquisition of antibiotic-resistant bacteria in the ICU: a randomized trial. *JAMA.* 2013 Oct 16;310(15):1571–1580.
[57] Johnson S., Gerding D.N., Olson M.M., et al. Prospective controlled study of vinyl glove use to interrupt clostridium difficile nosocomial transmission. *Am J Med.* 1990;88:137–140.
[58] Leclair J.M., Freeman J., Sullivan B.F., Crowley C.M., Goldman D.A. Prevention of nosocomial respiratory syncitial virus infections through compliance with glove and gown isolation precautions. *N Engl J Med.* 1987;317:329–334.
[59] Speers Jr. R., Shooter R.A., Gaya H., Patel N. Contamination of nurses'uniforms with Staphylococcus aureus. *Lancet.* 1969;2:235 235.
[60] Hambreus A. Transfert of Staphylococcus Aureus via nurses'uniforms. *J Hyg.* 1973;71:799–814.
[61] Nystrom B. The contamination of gowns in an intensive care unit. *J Hosp Infect.* 1981;2:167–170.
[62] Klein B.S., Perloff W.H., Maki D.G. Reduction of nosocomial infection during pediatric intensive care by protective isolation. *N Engl J Med.* 1989;320:1714–1721.
[63] Weinstein R.A., Kabin S.A. Strategies for prevention and control of multiple drug-resistant nosocomial infection. *Am J Med.* 1981;70:449–454.
[64] Boyce J.M., Opal S.M., Chow J.W., et al. Outbreak of multidrug-resistant enterococcus faecium with transferable vanB class vancomycin résistance. *J Clin Microbiol.* 1994;32:1148–1153.
[65] Levin P.D., Golovanevski M., Moses A.E., Sprung C.L., Benenson S. Improved ICU design reduces acquisition of antibiotic-resistant bacteria: a quasi-experimental observational study. *Crit Care.* 2011;15(5):R211.
[66] Huang S.S., Datta R., Platt R. Risk of acquiring antibiotic-resistant bacteria from prior room occupants. *Arch Intern Med.* 2006;166(18):1945–1951.
[67] Fournier P.E., Richet H. The epidemiology and control of Acinetobacter baumannii in health care facilities. *Clin Infect Dis.* 2006;42(5):692–699.
[68] Denton M., Wilcox M.H., Parnell P., et al. Role of environmental cleaning in controlling an outbreak of Acinetobacter baumannii on a neurosurgical intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2004;56(2):106–110.
[69] Datta R., Platt R., Yokoe D.S., Huang S.S. Environmental cleaning intervention and risk of acquiring multidrug-resistant organisms from prior room occupants. *Arch Intern Med.* 2011 Mar 28;171(6):491–494.
[70] O'Connell (1) N.H., Humphreys H. Intensive care unit design and environmental factors in the acquisition of infection. *J Hosp Infect.* 2000 Aug;45(4):255–262.
[71] Beyer J., Schwartz S., Heinemann V., Siegert W. Strategies in prevention of invasive pulmonary aspergillosis in immunocompromised or neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:911–917.
[72] Chaix C., Durand-Zaleski I., Alberti C., Brun-Buisson C. Control of endemic methicillin resistant Staphylococcus aureus : a cost-benefit analysis in an intensive care unit. *JAMA.* 1999;282:1745–1751.
[73] Tecchio C., Bonetto C., Bertani M., Cristofalo D., Lasalvia A., Nichele I., Bonani A., Andreini A., Benedetti F., Ruggeri M., Pizzolo G. Predictors of anxiety and depression in hematopoietic stem cell transplant patients during protective isolation. *Psychooncology.* 2013 Aug;22(8):1790–1797.
[74] Russell J.A., Poon M.C., Jones A.R., Woodman R.C., Ruether B.A. Allogeneic bone-marrow transplantation without protective isolation in adults with malignant disease. *Lancet.* 1992 Jan 4;339(8784):38–40.
[75] Zahar J.R., Garrouste-Orgeas M., Vesin A., Schwebel C., Bonadona A., Philippart F., Ara-Somohano C., Misset B., Timsit J.F. Impact of contact isolation for multidrug-resistant organisms on the occurrence of medical errors and adverse events. *Intensive Care Med.* 2013 Dec;39(12):2153–2160.

[76] Spence M.R., McQuaid M. The interrelationship of isolation precautions and adverse events in an acute care facility. *Am J Infect Control.* 2011 Mar;39(2):154–155.
[77] Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A., Boeckh M.J., Ito J.I., Mullen C.A., Raad I.I., Rolston K.V., Young J.A., Wingard J.R. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2011 Feb 15;52(4):e56–e93.
[78] HCSP. *Prévention de la transmission croisée des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes. Collection Document.* Juillet 2013.
[79] Girou E., Pujade G., Legrand P., Cizeau F., Brun-Buisson C. Selective screening of carriers for control of methicillin-resistant Staphylococcus. aureus (MRSA) in high-risk hospital areas with a high level of endemic MRSA. *Clin Infect Dis.* 1998;27:543–550.
[80] Cepeda J.A., Whitehouse T., Cooper B., et al. Isolation of patients in single rooms or cohorts to reduce spread of MRSA in intensive-care units : prospective two-centre study. *Lancet.* 2005;365:295–304.
[81] Nijssen S., Bonten M.J., Weinstein R.A. Are active microbiological surveillance and subsequent isolation needed to prevent the spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus ? *Clin Infect Dis.* 2005;40:405–409.
[82] Troillet N., Carmeli Y., Samore M.H., et al. Carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus at hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998;19:181–185.
[83] Hawkes N. Ebola outbreak is a public health emergency of international concern, WHO warns. *BMJ.* 2014 Aug 8;349:g5089.
[84] US Centers for Disease Control and Prevention. *Guidance on personal protective equipment to be used by healthcare workers during management of patients with Ebola virus disease in US hospitals, including procedures for putting on (donning) and removing (doffing).* 20 October 2014. www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/procedures-for-ppe.html.
[85] Decker B.K., Sevransky J.E., Barrett K., Davey R.T., Chertow D.S. Preparing for critical care services to patients with Ebola. *Ann Intern Med.* 2014 Dec 2;161(11):831–832.
[86] Burki T.K. Critical care of Ebola patients: a crisis situation. *Lancet Respir Med.* 2014 Nov;2(11):872.
[87] Fowler R.A., Fletcher T., Fischer 2nd W.A., Lamontagne F., Jacob S., Brett-Major D., Lawler J.V., Jacquerioz F.A., Houlihan C., O'Dempsey T., Ferri M., Adachi T., Lamah M.C., Bah E.I., Mayet T., Schieffelin J., McLellan S.L., Senga M., Kato Y., Clement C., Mardel S. Caring for critically ill patients with ebola virus disease. Perspectives from West Africa. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Oct 1;190(7):733–737.

CHAPITRE 115

Hygiène des équipements et des locaux

C. Arich; S. Parer

Les équipements et les locaux de réanimation ont des spécificités liées à la proximité de malades ayant des colonisations microbiennes multiples, à l'utilisation de matériels invasifs (cathéters et sondes) et de machines de suppléance ou de surveillance (ventilateurs, moniteurs, etc.) nombreuses, complexes, fragiles et difficiles à nettoyer. Par ailleurs, certains équipements des locaux (points d'eau, mobiliers, etc.) peuvent constituer des réservoirs de micro-organismes.

Les mesures d'hygiène des équipements et des locaux nécessitent des protocoles rédigés, diffusés et adoptés par l'ensemble du personnel. Ils doivent être réactualisés et leur application régulièrement évaluée. L'élaboration de ces protocoles est facilitée par la publication d'un « Guide de bonnes pratiques » sur la désinfection des dispositifs médicaux [1]. Ce guide a été complété par la publication, sous l'égide du Comité technique des infections nosocomiales (CTIN), d'un document concernant la « désinfection des dispositifs médicaux en anesthésie et en réanimation » [2].

Alors que ces protocoles étaient essentiellement basés sur des principes de bonnes pratiques cliniques, des études comparatives portant sur la désinfection des locaux en faveur d'un rôle important de l'environnement dans la transmission en réanimation commencent à être publiées [3, 4].

Hygiène des équipements

Le risque infectieux lié au matériel est bien documenté en réanimation. Il a été réduit par l'extension de l'utilisation de dispositifs à usage unique. La notion nouvelle de « patient unique » disposant d'un matériel attribué durant une durée parfois prolongée est proposée [2].

Définition et classification

Dispositifs médicaux (DM)

Le terme admis pour les équipements est celui de dispositif médical désignant « tout instrument, appareil, équipement, matériel, produit d'origine ni humaine ni animale, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens » [5].

On peut donc considérer que, dans une chambre de réanimation, tous les équipements sont des DM, y compris le lit. Les murs, sol et plafond font partie des locaux, et les tables et plans de travail sont du mobilier.

Les ordinateurs, de plus en plus présents dans les chambres de réanimation et dans les services, représentent un problème nouveau mal maitrisé.

Classification suivant la destination du dispositif médical [6]

Le *Center of Disease Control* a proposé une classification simple et pratique des DM selon leur destination.

Matériel critique

Le matériel critique est le matériel introduit dans le système vasculaire ou dans une cavité ou un tissu stérile, quelle que soit la voie d'abord (ex. : cathéter intraveineux, pince à biopsie, etc.).

Matériel semi-critique

Le matériel semi-critique est le matériel en contact avec une muqueuse ou une peau lésée superficiellement (ex. : lame de laryngoscope, sonde d'intubation, endoscope, etc.).

Matériel non critique

Le matériel non critique est le matériel en contact avec une peau intacte (ex. : tensiomètre, garrot, stéthoscope, etc.) ou sans contact avec le patient (ex. : respirateur, moniteur, etc.).

À cette classification, il faut ajouter, depuis la circulaire de 2001 sur le risque potentiel lié aux agents transmissibles non conventionnels (ATNC) [7], une catégorie particulière de DM en contact avec un tissu à haut potentiel d'infectiosité par des ATNC, soit essentiellement les lames de laryngoscope et les masques laryngés. Ces matériels doivent être soit à usage unique, soit stérilisés. L'instruction du 1er décembre 2011 n'a pas apporté de modification sur la gestion de ce matériel [8].

Techniques de stérilisation et de désinfection

Les définitions citées sont empruntées au Guide de bonnes pratiques sur la désinfection des DM [1].

Stérilisation

La stérilisation est un procédé qui rend un produit stérile (c'est-à-dire que la probabilité théorique qu'un micro-organisme viable soit présent est inférieure ou égale à 1 pour 10^6) et qui permet de conserver cet état pour une période de temps précisée. Elle s'effectue sous la responsabilité du pharmacien-chef, et est en règle générale centralisée. Plusieurs techniques de stérilisation sont possibles (chaleur humide, gaz plasma, oxyde d'éthylène, etc.). Les procédures de stérilisation ne concernent pas directement les unités de réanimation, en dehors de l'identification des patients suspects ou atteints de maladie de Creutzfeldt-Jakob [8].

Désinfection

Définition

La désinfection est une opération au résultat momentané, permettant d'éliminer ou de tuer les micro-organismes et/ou d'inactiver les virus indésirables portés par des milieux inertes contaminés en fonction des objectifs fixés. Le résultat de cette opération est limité aux micro-organismes présents au moment de l'opération. Son but est de réduire le nombre de micro-organismes à un niveau tel que le risque de transmission d'une infection puisse être éliminé dans une application particulière. Le terme « désinfection » devrait être accompagné d'un qualificatif correspondant à cette application particulière ; on devrait parler, par exemple, de :

- désinfection des DM ;
- désinfection des sols ;
- désinfection des surfaces par voie aérienne.

Ainsi, un objet désinfecté dans un certain but doit être sans danger pour cet usage, mais peut rester dangereux si on lui assigne un usage différent.

Différence entre antisepsie et désinfection

La désinfection est différente de l'antisepsie, opération au résultat momentané permettant au niveau des tissus vivants, dans la limite de leur tolérance, d'éliminer ou de tuer les micro-organismes et/ou d'inactiver les virus, en fonction des objectifs fixés. Le résultat de cette opération est limité aux micro-organismes présents au moment de l'opération.

Il est à noter qu'on parle actuellement de désinfectants pour les produits utilisés pour le lavage des mains et la préparation des champs opératoires (tissus sains) et d'antiseptiques pour les produits permettant de prévenir ou de limiter la gravité d'une infection tissulaire (tissus lésés).

Spectre d'activité des principales familles de désinfectants suivant le niveau de désinfection requis [1]

De très nombreux désinfectants sont proposés. Le tableau 115.1 permet un classement suivant le niveau de désinfection requis.

Tableau 115.1

Spectre d'activité des principales familles de désinfectants suivant le niveau de désinfection requis [1].

Niveau de désinfection requis	Spectre d'activité recherché	Principes actifs pouvant potentiellement répondre à ces spectres d'activité (à titre indicatif)	Facteurs influençant l'efficacité d'un désinfectant
Haut	– Sporicide – Mycobactéricide[1] – Virucide – Fongicide – Bactéricide	– Acide peracétique – Dioxyde de chlore – Formaldéhyde[2] – Glutaraldéhyde – Hypochlorite de sodium – Peroxyde d'hydrogène stabilisé – Succinaldéhyde (aldéhyde succinique)	– Concentration – Temps de contact – Température – Présence de matières organiques – pH – Présence d'ions calcium ou magnésium (ex. : dureté de l'eau de dilution) – Formulation du produit désinfectant utilisé
Intermédiaire	– Tuberculocide (± mycobactéricide en fonction des objectifs) – Virucide – Fongicide – Bactéricide	*Idem* + – Dérivés phénoliques – Alcools éthylique et isopropylique	
Bas	Bactéricide	*Idem* + – Ammoniums quaternaires – Amphotères	

[1] Il n'existe pas à l'heure actuelle de méthode normalisée permettant l'étude de l'activité mycobactéricide d'un produit ou d'un procédé. Des normes européennes sont en cours d'élaboration. L'activité mycobactéricide testée sur *Mycobacterium avium* serait considérée comme un bon marqueur d'efficacité dans le cadre d'une désinfection de haut niveau et l'activité tuberculocide sur *M. tuberculosis* ou *M. terrae*.

[2] L'utilisation de ce produit tend à disparaître en raison de sa toxicité.

Prédésinfection

La « prédésinfection » remplace le terme « décontamination ». Cette opération permet de diminuer, de façon temporaire, la population de micro-organismes et de faciliter le nettoyage en fonction des objectifs fixés. Le résultat de cette action est limité aux micro-organismes présents au moment de l'opération. Elle a une action bactériostatique. Elle consiste à faire tremper les DM immergeables dans une solution détergente-désinfectante après leur utilisation et au plus près du lieu d'utilisation. Elle facilite les étapes de nettoyage avant la désinfection ou la stérilisation. Elle est également destinée à protéger le personnel et l'environnement.

Application des procédures de désinfection en réanimation

Différentes étapes d'une procédure de désinfection [1]

La désinfection n'est qu'une des étapes de l'hygiène des DM qui en comprend quatre : prétraitement, nettoyage, désinfection et stockage (Tableau 115.2). Le « Guide pour le choix des désinfectants », publié en janvier 2015, décrit les différentes catégories de désinfectants disponibles, tant pour le matériel que pour les sols et les surfaces, ainsi que leurs caractéristiques principales [9].

Tableau 115.2

Les différentes étapes d'une procédure de désinfection [1].

Objectifs spécifiques	Étapes	Modalités
– Faciliter le nettoyage – Abaisser le niveau de contamination – Protéger le personnel et l'environnement	Prétraitement	En fonction du DM : – essuyage – ou rinçage à l'eau du réseau – ou immersion dans une solution impérativement détergente, éventuellement bactéricide, ne contenant pas d'aldéhyde
	↓	
– Éliminer les salissures	Rinçage	Eau du réseau
	↓	
	Nettoyage	Combinaison de 4 facteurs : – action chimique (détergent) – temps de contact – température – action mécanique
	↓	
	Rinçage	Eau du réseau
	↓	
– Détruire ou inactiver les micro-organismes	Désinfection	– Chimique par immersion ou application d'une solution désinfectante – Chimico-thermique – Thermique
	↓	
– Éliminer les résidus de produit désinfectant – Éviter la recontamination	Rinçage abondant	– Eau de qualité adaptée en fonction des objectifs
	↓	
– Protéger le matériel désinfecté de la contamination	Séchage	– Égouttage, essuyage, soufflage d'air
	↓	
	Stockage	– Sur un rayonnage ajouré dans un local spécifique ou dans un placard propre et fermé

Particularités en réanimation

Le prétraitement et le nettoyage se superposent pour beaucoup de DM en réanimation (lames de laryngoscope stérilisables, etc.).

Le lieu de la désinfection, en particulier chez les malades porteurs de bactérie multirésistante (BMR), est discuté entre la chambre du malade et un local commun d'entretien plus fonctionnel après transport du DM dans un conteneur fermé et propre extérieurement.

La désinfection des endoscopes, réglementée par une circulaire [10], pose un problème particulier en réanimation car, contrairement aux unités d'endoscopie, le geste est moins fréquent, les intervenants (infirmières) sont nombreux et leur fonction est rarement uniquement attribuée à la désinfection des endoscopes. Il est donc important de contrôler ces difficultés organisationnelles par des protocoles scrupuleusement suivis et évalués. L'alternative étant la centralisation de la désinfection des endoscopes dans quelques sites de l'établissement ou l'utilisation d'endoscopes bronchiques à usage unique. La stérilisation par du peroxyde d'hydrogène à basse température est probablement une solution d'avenir. Cette stérilisation permettrait de résoudre le problème de la désinfection obligatoire moins de 12 heures avant une utilisation.

Synthèse suivant le classement des DM

Classement des DM et niveau de traitement requis [1]

Le classement des DM suivant leur destination implique des niveaux de risque infectieux variables, nécessitant des traitements différents (Tableau 115.3). Dans le cas d'une suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob, le matériel devra subir des procédures d'inactivation du prion puis être séquestré dans l'attente d'une certitude diagnostique.

Tableau 115.3

Classement des DM et niveau de traitement requis (d'après [2]).

Dispositifs médicaux	Classement		Pratiques recommandées (en dehors des patients suspects ou atteints)
	Risque ATC	Risque ATNC (uniquement pour les patients suspects ou atteints)	
Abord vasculaire			
Cathéters veineux et artériels	Critique		UU stérile
Tubulures et robinets	Critique		UU stérile
Contrôle des voies aériennes			
Manche de laryngoscope	Non critique		Nettoyage désinfection de surface
Canule de Guedel ou Mayo	Semi-critique	Oui	UU
Pince de Magill	Semi-critique	Oui	Stérilisation 134 °C/18 min
Masque facial	Semi-critique		UU ou stérilisation 134 °C/ 18 min
Masque à oxygénothérapie haute concentration	Semi-critique		UU
Réchauffeur humidificateur	Semi-critique		UU ou stérilisation 134 °C/ 18 min
Filtre échangeur de chaleur et d'humidité	Semi-critique		UU
Raccords de ventilation	Semi-critique		UU
Tuyaux annelés	Semi-critique		UU
Circuits externes du respirateur	Semi-critique		UU ou stérilisation 134 °C/ 18 min
Sonde nasale d'oxygénothérapie	Semi-critique		UU
Sondes d'aspiration trachéobronchique	Semi-critique		UU stérile
Lame de laryngoscope	Semi-critique	Oui	UU ou stérilisation 134 °C/ 18 min
Mandrin d'intubation	Semi-critique		UU ou stérilisation 134 °C/ 18 min
Sondes d'intubation simples, armées et sélectives	Semi-critique		UU stérile
Masque laryngé	Semi-critique		UU ou stérilisation 134 °C/ 18 min
Canule de trachéotomie	Critique		UU stérile
Matériel de trachéotomie	Critique		UU ou stérilisation 134 °C/ 18 min
Matériel de cricothyroïdotomie	Critique		UU stérile
Matériel de trachéotomie percutanée	Critique		UU stérile

Dispositifs médicaux	Classement		Pratiques recommandées (en dehors des patients suspects ou atteints)
	Risque ATC	Risque ATNC (uniquement pour les patients suspects ou atteints)	
Fibroscope bronchique	Semi-critique	Oui, si biopsie ou contact avec les amygdales	Désinfection ou UU
Anesthésie locorégionale			
Aiguille à rachianesthésie	Critique	Oui	UU stérile
Aiguille à anesthésie péridurale	Critique	Oui	UU stérile
Aiguille à anesthésie périnerveuse	Critique	Oui	UU stérile
Cathéters pour anesthésie locorégionale	Critique	Oui	UU stérile
Dialyse			
Conventionnelle	Critique		UU stérile
Hémodiafiltration	Critique		UU stérile
Péritonéale	Critique		UU stérile
Drainage urinaire			
Sonde urinaire	Critique		UU stérile
Cathéter sus-pubien	Critique		UU stérile
Drainage digestif			
Sonde d'aspiration digestive	Semi-critique	Oui	UU stérile
Sonde d'alimentation entérale	Semi-critique	Oui	UU stérile
Sonde pour tamponnement de varices œsophagiennes	Semi-critique	Oui	UU stérile
Drainage thoracique			
Drain thoracique	Critique		UU stérile
Introducteur	Critique		UU stérile
Bocal et tuyau	Critique		UU stérile

UU : usage unique.

Particularités en réanimation

Matériel stérile à usage unique

Les matériels critiques et semi-critiques sont le plus souvent sous forme stérile à usage unique. Le principe de non-réutilisation des DM stériles à usage unique est absolu depuis 1994 [11].

Le problème persistant est celui du stockage de ce matériel dans les chambres de malades et de la conduite à tenir après le départ du malade, en particulier si celui-ci est porteur d'une BMR. Il paraît raisonnable de stocker dans la chambre le matériel prévisible pour les soins d'une journée.

Matériel semi-critique stérilisable ou non

La plupart de ces DM sont à usage unique (sondes d'intubation, sondes gastriques, etc.). D'autres sont soit à usage unique, soit facilement stérilisables (tuyau des respirateurs). Les endoscopes réutilisables sont classés en matériel semi-critique.

Matériel non critique

Le type de DM considéré comme matériel non critique est très hétéroclite en réanimation, comprenant des objets très proches des patients (tensiomètres, fils de scope, capteur d'oxymètre de pouls, etc.), des objets

qui doivent être attribués à chaque patient (stéthoscopes) et des objets à distance (moniteur, respirateur). Le lit et le matelas posent des problèmes particuliers : le lit car il est complexe et donc difficile à désinfecter, et le matelas car il doit être protégé par une housse imperméable pouvant être désinfectée. Les plaques de radiographie doivent être protégées par une housse ou désinfectées entre chaque patient. Des épidémies relayées par ce matériel de soins ont été décrites en réanimation, soulignant l'importance du traitement méticuleux du matériel non critique [12, 13].

De même, l'échographie est très utilisée en réanimation. Des épidémies à partir du gel d'échographie ont été décrites, des transmissions de germes à partir des sondes également. Le gel doit être changé tous les jours pour les examens sur peau saine. Il est à utiliser en conditionnement stérile en cas de plaie, cicatrice ou ponction [14]. Une gaine stérile de protection est à utiliser pour les actes invasifs échoguidés.

Hygiène des locaux

Dans le classement des locaux hospitaliers décrit dans le « Guide du bionettoyage » [15], la réanimation est classée, avec les autres secteurs d'hospitalisation de courte durée, dans la zone 3 (la zone 1 correspondant aux services type administratif, la zone 4 aux blocs opératoires, à la néonatalogie, aux services de brûlés, etc.).

Le but de l'hygiène des locaux et des surfaces dans les hôpitaux est la propreté visuelle, la maintenance et la désinfection. En réanimation, bien sûr, l'objectif principal est la désinfection.

En élargissant la classification des DM, les locaux et le mobilier peuvent être considérés comme non critiques, nécessitant une désinfection de bas niveau. Cependant, l'activité intense qui règne dans les chambres de réanimation rend indispensable un entretien pluriquotidien et après les gestes de réanimation. L'entretien des points d'eau mérite une attention particulière, ils peuvent être à l'origine de l'acquisition de pathogènes [16]. Des épidémies à points de départ variés ont également été décrites (siphons de lavabo, robinets à cellule photo-électrique, etc.), mettant l'accent sur la désinfection de ces dispositifs et la recherche de matériaux moins à risque [17].

Les produits à utiliser en routine sont des détergents-désinfectants en alternance avec des détergents qui permettent d'éliminer la pellicule superficielle liée à l'utilisation répétée de désinfectants. Certains détergents-désinfectants contenant de l'hypochlorite de sodium, de l'acide peracétique ou du peroxyde d'hydrogène sont actifs sur les spores. L'eau de Javel reste un produit de référence pour la désinfection, grâce à son spectre large ; elle nécessite des précautions d'emploi. Un récent guide pour le choix des désinfectants est disponible [8]. La persistance de certains pathogènes dans l'environnement (SARM, *Acinetobacter* multirésistant, etc.) pousse à intensifier, voire compléter le nettoyage par une désinfection des surfaces par voie aérienne [18]. Ainsi, à la sortie des patients particulièrement infectés (*a fortiori* s'ils sont porteurs de ces BMR) ou après un long séjour en réanimation, on peut ainsi proposer, après un nettoyage désinfectant de bas niveau minutieux, une désinfection des surfaces par voie aérienne des locaux et du mobilier.

Conclusion

Compte tenu des conditions de l'activité en réanimation, l'environnement d'exercice doit être particulièrement organisé et désinfecté pour compenser les inévitables « défauts d'hygiène » liés à la pratique en urgence.

À côté de l'infection associée aux soins d'origine endogène, de plus en plus de publications démontrent l'implication de réservoirs environnementaux à l'origine d'infections et d'épidémies. Tout particulièrement avec *P. aeruginosa*, mais aussi, ce qui est plus préoccupant, avec les BMR émergentes.

Références

[1] Baylet R., Bellon O., Brunet Ph Conseil supérieur d'hygiène publique de France – CTIN. *« Désinfection des dispositifs médicaux. Guide de bonnes pratiques ».* Paris: Ministère de l'Emploi et de la Solidarité; 1998.

[2] Conseil supérieur d'hygiène publique de France – CTIN. *« Désinfection des dispositifs médicaux en anesthésie et en réanimation ».* Paris: Ministère de l'Emploi et de la Solidarité; 2003.

[3] Goodman E.R., Platt R., Bass R. Impact of an environmental cleaning intervention on the presence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant enterococci on surfaces in intensive care unit rooms. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:593–599.

[4] Weber D.J., Anderson D., Rutala W.A. The role of the surface environment in healthcare-associated infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26:338–344.

[5] Ministère du Travail et des Affaires sociales. *Article L. 665-3 de la loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 sur les dispositifs médicaux.* Journal officiel; 19 janvier 1995.
[6] Center for Disease Control. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *Resp Care.* 1994;39:1191–1236.
[7] Circulaire DGS/5 C/DHOS/E 2, no 2001–138 du 14 mars 2001, relative aux précautions à observer lors de soins en vue de réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels.
[8] Ministère du Travail et des Affaires sociales. Instruction n° DGS/RI3/2011/449 du 1er décembre 2011 relative à l'actualisation des recommandations visant à réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels lors des actes invasifs.
[9] Baron R., Boulestreau H., Chaize P. Guide pour le choix des désinfectants. Produits de désinfection chimique pour les dispositifs médicaux, les sols et les surfaces. *Hygiènes.* 2015;22:1–102.
[10] Ministère du Travail et des Affaires sociales. Circulaire DGS/DH, no 591 du 17 décembre 2003, relative aux modalités de traitement manuel pour la désinfection des endoscopes non autoclavables.
[11] Ministère du Travail et des Affaires sociales. Circulaire DGS, no 51 du 29 décembre 1994, relative à l'utilisation des dispositifs médicaux stériles dans les établissements de santé publics et privés.
[12] Parer S., Lotthé A., Chardon P., et al. An outbreak of heterogeneous glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus related to a device source in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:167–174.
[13] Alfandari S., Gois J., Delannoy P.Y., et al. Management and control of a carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii outbreak in an intensive care unit. *Med Mal Infect.* 2014;44:229–231.
[14] Ministère des Affaires sociales, de la Ville et de l'Intégration. Lettre-circulaire DH/EM 1 n° 96-479 du 6 février 1996 relative à la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux : recommandations relatives à l'usage du gel échographique.
[15] GPEM. *Guide du bionettoyage.* Paris: Journal officiel; 1994.
[16] Venier A.G. Leroyer C, Slekovec C, et al.; DYNAPYO study group. Risk factors for Pseudomonas aeruginosa acquisition in intensive care units: a prospective multicentre study. *J Hosp Infect.* 2014;88:103–108.
[17] Roux D., Aubier B., Cochard H., et al. HAI Prevention Group of the Réseau des Hygiénistes du Centre. Contaminated sinks in intensive care units: an underestimated source of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the patient environment. *J Hosp Infect.* 2013;85:106–111.
[18] Blazejewski C., Wallet F., Rouzé A., et al. Efficiency of hydrogen peroxide in improving disinfection of ICU rooms. *Crit Care.* 2015;19:30.

CHAPITRE 116

Organisation du travail et formation dans la prévention des infections nosocomiales

B. Le Corre

Si l'une des caractéristiques principales des infections nosocomiales (IN) en réanimation est d'être directement ou indirectement associées aux techniques de suppléance invasives utilisées pour pallier une défaillance vitale [1], les déterminants de ces infections sont nombreux. Les patients hospitalisés dans les services de réanimation sont confrontés à des situations à risque compte tenu de leur gravité, du recours fréquent à des techniques invasives, des thérapeutiques utilisées, de la multiplicité des actes de soins et du nombre important de patients porteurs de bactéries multirésistantes. Alors que ceux directement liés aux dispositifs invasifs ont été bien étudiés, de nombreux déterminants ou facteurs contributifs de ces infections restent mal ou partiellement connus. Il est estimé qu'au moins un tiers des IN sont évitables [1–3]. Les stratégies de prévention doivent donc se fonder sur la compréhension de leurs mécanismes et de l'ensemble des facteurs contributifs. Dans le domaine de la gestion des risques, l'approche systémique recommandée pour l'analyse et la compréhension des mécanismes favorisant des standards de qualité des soins, met notamment l'accent sur des problématiques d'organisation des soins, de management, de ressources humaines et de structure. Un certain nombre de travaux attestent de leur importance dans le champ de la qualité des soins [4], et plus particulièrement de la prévention des IN [5–7]. La prise en compte des aspects comportementaux [2, 8–10] et la formation [11] des personnels de santé revêtent également une importance particulière dans toute stratégie de prévention des risques. Il s'agit bien de faire en sorte que les professionnels de santé adoptent des comportements conformes aux recommandations en matière de prévention des IN, l'organisation du travail devant faciliter cette observance en identifiant et en prenant en compte les éventuels obstacles.

Organisation du travail

Principes généraux

D'une manière générale, une implication managériale au plus haut niveau en faveur des mesures de prévention de l'infection, un climat institutionnel encourageant la sécurité du patient sont des prérequis à toute stratégie de prévention des IN. Le chef de service et le cadre de santé ont la responsabilité de définir la politique de service, l'organisation permettant de la mettre en œuvre et les moyens nécessaires pour en évaluer les résultats. Le programme de prévention du risque infectieux, élaboré en lien avec le Comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) doit s'intégrer dans le projet de service et faire l'objet d'un rapport d'activité annuel.

Le Comité technique national des infections nosocomiales [12] a émis un certain nombre de recommandations pour la réanimation. Certaines concernent directement l'organisation du travail. Ainsi, chaque membre de l'équipe, y compris le personnel temporaire et les prestataires extérieurs au service, doit être responsabilisé vis-à-vis de la politique de gestion du risque infectieux du service. Des protocoles de soins écrits concernant les procédures et techniques de soin doivent être disponibles. Les soins sont planifiés et organisés avec les différents membres de l'équipe en respectant le travail de chacun. Les circonstances de rupture possible de l'asepsie au cours de la chaîne des soins doivent être repérées afin de préciser les moyens de les maîtriser. L'évaluation de la charge en soins permet de vérifier l'adéquation entre le nombre, la qualification du personnel et l'activité du service.

Procédures et formalisation

L'organisation de la prise en charge des patients doit être réfléchie, formalisée et s'inscrire pleinement dans les programmes d'amélioration de la qualité. La formalisation des processus a pour objet de faciliter le travail de chacun, elle permet l'intégration et la diffusion des recommandations. D'une manière générale et selon les principes de l'*evidence-based medicine* (médecine fondée sur les preuves), les services de réanimation doivent intégrer les recommandations reconnues en matière de prévention des IN dans des procédures écrites, validées par les instances concernées, en l'occurrence le CLIN. Le manque de procédures écrites a été identifié comme pouvant contribuer à une mauvaise observance des recommandations en matière de prévention des IN [2]. Ces procédures doivent être simples, connues, accessibles et leur application régulièrement évaluée par des audits de pratiques [13].

« La procédure est une manière spécifiée d'accomplir une activité » (norme ISO 8402). Elle spécifie :

- l'objet et le domaine d'application d'une activité ;
- ce qui doit être fait ;
- qui doit le faire ;
- quand, où, comment cela doit être fait ;
- quels matériels, équipements et documents doivent être utilisés ;
- comment cela doit être maîtrisé et enregistré.

La procédure écrite est un document à usage interne servant de référence à tous les personnels du service et à l'évaluation de la conformité des pratiques. Les protocoles permettent l'harmonisation et la cohérence des pratiques de soins. Ils doivent être réactualisés en fonction de l'évolution des techniques et des données scientifiques.

La définition des responsabilités et la répartition des tâches doivent aussi être formalisées et connues de l'ensemble du personnel du service. La planification des soins se décide en concertation avec les différents acteurs de manière à répondre aux besoins des patients en tenant compte des contraintes de chacun. Un temps réservé à cet usage en début de journée permet d'optimiser l'organisation et évite en grande partie les ruptures dans l'activité des soins et le stress de l'équipe (planification des actes, programmation des sorties, etc.).

L'organisation du travail intègre des temps de réunion réguliers avec le personnel pour échanger sur les différents éléments du programme de prévention (difficultés d'application, informations, résultats de la surveillance des IN, transmissions de germes multirésistants, mise en évidence des situations à risque, protocoles de soins, évaluation des pratiques, nouvelles techniques, formation, etc.).

Le ou les référents dans le domaine de la prévention du risque infectieux doivent être identifiés et reconnus en tant que tels. La présence au sein des unités de réanimation d'une infirmière chargée de la lutte contre les IN a été identifiée comme significativement associée à la diminution du risque de bactériémies liées aux cathéters dans les services de réanimation pédiatriques [14]. Ceci est confirmé par une revue de la littérature [9] montrant que la moitié des études retenues incluait la constitution d'une équipe dédiée à l'amélioration de la qualité avec comme objectif de réduire les IN en influençant les comportements soignants.

Ressources humaines

Charge en soins et IN

Comme le montre le tableau 116.1, la relation entre les ratios de personnels, essentiellement infirmiers, la charge de travail et le risque d'IN est attestée par de nombreux travaux. De façon spécifique, une association a pu être démontrée entre des ratios relativement bas de personnels infirmiers, les taux d'infections urinaires [4], pulmonaires [4, 15, 16] et les bactériémies nosocomiales [15, 17]. Par ailleurs, un certain nombre d'études ont démontré le lien entre charge de travail et/ou sous-effectif et la transmission croisée de germes résistants [6, 18–20]. Les hypothèses invoquées sont qu'une charge de travail excessive rend difficile le respect des mesures de prévention de l'infection, par manque de temps essentiellement. Pittet *et al.* ont montré un lien entre la charge de travail et l'observance des recommandations en matière d'hygiène des mains [21, 22]. Dans une autre étude, ils ont montré que l'observance diminuait de 2 % quand le nombre d'opportunités de lavage des mains, donc la charge de travail, augmentait de 10% par heure [2].

Tableau 116.1

Association entre ratios de personnel, charge de travail et IN.

Année	Auteur, référence	Spécialité hospitalière	Association avec :
2007	Stone [15]	Réanimation adulte	Bactériémies associées aux cathéters
2007	Hugonnet [23]	Réanimation adulte	Pneumopathies
2006	Cimiotti [17]	Réanimation néonatale	Toutes IN
2006	Blatnik [6]	Réanimation adulte	Bactériémies associées aux cathéters
2003	Cho [16]	Chirurgie	Infections à SARM
2002	Needleman [4]	Hôpital (tous services)	Pneumopathies
2000	Farrington [18]	Hôpital (tous services)	Infections urinaires
1999	Vicca [19]	Réanimation adulte	Pneumopathies
1999	Harbarth [20]	Réanimation néonatale	Épidémies à SARM
1996	Fridkin [24]	Réanimation adulte	– Infections à SARM – Infections à *Enterobacter cloacæ* – Bactériémies associées aux cathéters

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

Les relations entre charge de travail et IN sont particulièrement complexes. Ainsi, une période de charge de travail importante peut contribuer à la survenue de phénomènes épidémiques, lesquels entraînent un accroissement de la charge de travail en lien avec les mesures destinées à endiguer et à éradiquer ce foyer épidémique.

Les ressources humaines ne sont pas illimitées et les exigences croissantes en termes de qualité de la prise en charge peuvent entrer en conflit avec la disponibilité des personnels dans un contexte de rationalisation des dépenses de santé. Comment, à partir de ces travaux, dans le contexte que nous venons d'évoquer, déterminer le ratio optimal de personnel ? Cho *et al.* ont montré qu'une augmentation de 1 h de travail infirmier par journée d'hospitalisation ou une augmentation de 10 % du nombre d'infirmiers étaient associées à une réduction du risque de pneumopathie nosocomiale, respectivement de 8,9 % et 9,5 % [16]. L'équipe des hôpitaux universitaires de Genève a montré qu'un ratio infirmier-patient supérieur à 2,2 (par patient et par jour, sachant que dans leur étude chaque infirmière travaille 8 h) réduit le risque d'IN de 30 % [23]. Le ratio optimal de 2,2 infirmiers proposé par Hugonnet *et al.* équivaut à 17,6 h de travail infirmier par 24 h auprès de chaque patient. En France, le décret qui régit l'organisation des services de réanimation [25] prévoit la présence de deux infirmiers pour cinq patients, quel que soit le moment de la journée, ce qui correspond à 9,6 h de travail infirmier par patient. Nous sommes donc loin du ratio optimal proposé par l'équipe de Genève. Il est cependant important de souligner que les études citées [23, 16] se sont déroulées respectivement à Genève et en Californie, l'organisation du travail étant différente en France avec notamment la présence d'un nombre plus important d'aides-soignants. Il importe donc que les dotations en personnel paramédical des services de réanimation soient au minimum en adéquation avec les recommandations de la législation, c'est-à-dire deux infirmiers pour cinq patients de réanimation et un aide-soignant pour quatre patients.

En situation à risque de diffusion épidémique, la prévention des transmissions croisées peut nécessiter un regroupement (*cohorting*) des patients colonisés et/ou infectés par certaines bactéries multirésistantes et l'affectation d'un personnel dédié [1]. Ces mesures peuvent justifier un recours à des renforts de personnel.

Les différences d'organisation des équipes paramédicales de soins intensifs observées entre les pays ou au sein d'un même pays doivent nous amener à engager une réflexion et des travaux, prenant notamment en compte la dimension économique des choix proposés, afin d'évaluer et de proposer une organisation et un dimensionnement optimaux des équipes paramédicales des services de réanimation. Ces travaux sont conditionnés par le développement d'outils d'évaluation de la charge en soins.

Mesure de la charge en soins

Il existe un certain nombre d'outils de mesure de la charge en soins en réanimation, le plus ancien est le *therapeutic intervention scoring system* (TISS) [26]. Le TISS ne reflétant pas réellement la charge en soins infirmiers, d'autres outils, tels que le *nursing care recording system* (NCR11) [27], ont été développés. Ce

dernier regroupe onze catégories de soins et est particulièrement utilisé dans les pays scandinaves. Le plus connu en France, le projet de recherche en nursing (PRN), système de mesure canadien, est globalement peu utilisé dans les services de réanimation [28–30]. Cet outil rassemble un certain nombre d'indicateurs de soins et produit pour chaque patient un indicateur exprimé en heures soignantes par 24 h. Le *nine equivalents of nurse manpower use score* (NEMS) [31] est le plus récent de ces instruments de mesure.

Une étude suédoise [32] a comparé trois de ces outils (TISS, NCR11 et NEMS) et conclut que le NCR11 est plus complet que les deux autres. Devant la multiplicité des outils de mesure de la charge en soins et la charge de travail induite par la collecte et le traitement des données, des travaux sont encore nécessaires afin de proposer un outil validé, intégrant les spécificités des différentes organisations paramédicales. Le calcul des indicateurs de charge en soins devrait être automatisé, notamment grâce à son intégration à un dossier patient informatisé, comme l'ont démontré Junger *et al.* avec le score de NEMS [33].

Si l'intérêt d'un tel outil peut sembler très relatif puisque les moyens alloués en ressources humaines sont partout limités, il est cependant important de pouvoir démontrer l'impact de la charge de travail sur la qualité des soins. Il peut également être intéressant d'optimiser l'organisation des soins et de proposer un dimensionnement des équipes plus adapté.

L'association entre charge de travail importante et accroissement du risque d'IN n'autorise pas à établir un lien de causalité directe entre ces deux éléments. En effet, les problèmes de charge de travail importante ou de sous-effectif peuvent être révélateurs de problèmes systémiques de type management et/ou organisation du travail non optimaux. S'il semble évident que le manque de temps pour respecter les recommandations des bonnes pratiques en matière de prévention des IN est un élément déterminant pour la survenue de ces infections, la démotivation, le *burn-out*, l'absentéisme, un *turn-over* important contribuent également à accroître ce risque. Ainsi, deux études ont montré un lien entre le risque de bactériémies liées aux cathéters et le fait pour les patients d'être pris en charge par des infirmiers remplaçants, faisant notamment partie d'équipes de suppléance [7, 34].

Aspects managériaux

Une vaste étude menée aux États-Unis a mis en exergue le fait que la perception positive du climat organisationnel par les infirmières était significativement corrélée avec un moindre risque d'infections urinaires [15]. Elle montre également que cette perception positive par les infirmières a un caractère déterminant sur leur intention de changer de service et contribue donc à la stabilité des équipes paramédicales. Parallèlement, Patricia Stone démontre que les services qui ont le moins recours aux heures supplémentaires ont des taux d'incidence de bactériémies liées aux cathéters plus bas [15]. Même s'il convient d'être prudent dans l'interprétation de ce résultat, le recours aux heures supplémentaires met souvent en lumière des difficultés de personnel (*turn-over*, postes vacants, arrêts maladie, etc.) qui peuvent elles-mêmes accroître les risques d'IN. Le recours aux heures supplémentaires pourrait être un bon indicateur de la qualité de l'environnement de travail. Les compétences managériales de l'encadrement et la conception même du management ont donc une influence indiscutable sur le bon déroulement de tout programme de prévention des IN.

La responsabilisation des différents personnels, recommandée par le Comité technique national des infections nosocomiales [12], dans cette stratégie globale, peut prendre différentes formes. Il a ainsi été démontré que confier aux infirmières la responsabilité (*empowerment*) de garantir l'adhésion aux protocoles et recommandations en contrôlant et interrompant au besoin les procédures de pose des cathéters si toutes les recommandations n'avaient pas été respectées par les opérateurs pouvait contribuer à la réduction des bactériémies liées aux cathéters [35].

Aspects architecturaux et matériels

Parallèlement aux aspects managériaux, organisationnels et humains, l'architecture des services de réanimation ainsi que les différents matériels et dispositifs utilisés doivent faire l'objet d'une attention particulière dans le cadre de toute stratégie de prévention des IN.

Architecture des services de réanimation

L'environnement peut constituer un réservoir pour certains germes, son entretien est donc un élément déterminant de la prévention de la transmission croisée et des IN. Les modalités de cet entretien doivent être prévues dès la conception des unités de réanimation. Il est par exemple important de veiller à éviter les angles morts difficiles d'accès lors des décontaminations, à utiliser des matériaux lessivables et résistants, tolérant de nombreuses décontaminations avec des produits agressifs. Il convient ensuite d'accorder une attention particulière au cahier des charges établi avec les sociétés prestataires chargées du bionettoyage,

ainsi qu'aux protocoles d'entretien et de décontamination des locaux et matériels par les équipes du service. S'il a été montré que la mise en place de chambres individuelles pouvait être associée à une réduction du taux de certaines IN [36, 37], il est difficile de déterminer quelle est la part réelle de ce changement dans un contexte plus global d'amélioration des conditions de prise en charge des patients (ergonomie, conditions générales de travail et d'hygiène).

Un élément important [14, 21, 38, 39] est l'accessibilité du matériel d'hygiène des mains (lave-mains et distributeurs de solutions hydro-alcooliques). Il est maintenant admis que l'on doit trouver dans chaque chambre ou box de réanimation ou auprès de chaque lit de soins intensif au moins un distributeur de solution hydro-alcoolique. L'utilisation des solutions hydro-alcooliques présente un intérêt clairement démontré (meilleure tolérance cutanée, rapidité, efficacité) qui doit conduire à augmenter encore leur utilisation [2].

Matériels et dispositifs médicaux

Si la substitution de procédures invasives par des procédures moins à risque chaque fois que possible est évidemment intéressante [40], elle n'est pas toujours possible. Le recours à des techniques invasives, qu'elles soient diagnostiques ou thérapeutiques, fait appel à une technologie médicale évolutive. Le choix des dispositifs médicaux doit tenir compte des dernières recommandations, il a par exemple été démontré que les cathéters en téflon ou en polyuréthane sont significativement moins associés à des complications infectieuses que d'autres types de cathéters [41]. L'introduction de nouvelles procédures ou dispositifs médicaux doit s'accompagner d'une révision des protocoles. À côté des recommandations concernant le choix des dispositifs médicaux et la mise en œuvre de certaines techniques, la désinfection des dispositifs médicaux en général a fait l'objet d'un certain nombre de recommandations nationales [42, 43]. Par ailleurs, la législation encadre le recours à plusieurs techniques particulièrement à risque concernant les IN et couramment utilisées dans les services de réanimation. Il s'agit principalement de l'endoscopie [44, 45] et de l'épuration extrarénale [46]. Là encore, ces recommandations et obligations réglementaires doivent être intégrées dans des protocoles et procédures de soins régulièrement mis à jour.

Apports des théories comportementales

L'un des objectifs d'un programme de prévention des IN est de permettre aux professionnels d'être en mesure d'adopter un ensemble de comportements adaptés face aux situations à risques. Le comportement est l'ensemble des réactions objectivement observables que l'individu va avoir dans une situation donnée. Les aspects psychosociologiques influençant les changements de comportements concernent les connaissances, la perception du risque infectieux, les habitudes en matière d'hygiène des mains, l'attitude envers le comportement, la perception du contrôle sur le comportement, l'intention et la motivation, mais aussi la perception des normes sociales et la perception du rôle de modèle. Ainsi, à côté de la politique institutionnelle, des ressources disponibles, de l'organisation des soins, des considérations architecturales, les croyances et convictions personnelles, mais aussi le comportement des autres professionnels sont autant d'éléments qui vont influencer le comportement individuel [10, 47].

À partir de la revue d'un ensemble de théories comportementales (le *health belief model*, la *theory of reasoned action*, la *theory of planned behavior*, la *self-efficacy* et le *transtheoretic model*), Kretzer et Larson [10] ont décrit les fondements théoriques des stratégies multimodales de prévention des IN. Ces auteurs proposent un modèle prenant en compte un ensemble de facteurs intervenant dans l'évolution des comportements.

Les facteurs individuels font appel aux notions de croyances, de perception du risque, de sentiment d'auto-efficacité, d'attitude, de norme subjective, au sentiment de pouvoir agir sur le phénomène. La formation, le management, le *feed-back* des résultats de la surveillance, mais aussi l'utilisation de rappels visuels (*reminders*) dans l'environnement, tels que des affiches ou l'utilisation des fonds d'écran d'ordinateur pour rappeler les messages importants, peuvent faire évoluer ces facteurs individuels. Ceci a été montré notamment pour favoriser le respect des recommandations en matière d'hygiène des mains [21, 38]. La réalisation d'audits de pratiques réguliers et le *feed-back* de ces observations aux équipes rentrent également dans ce cadre. L'efficacité de cette mesure a été démontrée à plusieurs reprises [21, 38, 48], mais ce *feed-back* doit être répété régulièrement si l'on souhaite voir l'observance poursuivre sa progression où se maintenir à un niveau satisfaisant.

Les facteurs sociaux font référence aux normes sociales environnementales qui impliquent de prendre en compte le fait que l'individu, le soignant, est intégré à un groupe (l'équipe) qui peut exercer une pression sociale favorisant ou non le respect des recommandations. Cette notion et l'importance du rôle de modèle sont confirmées par Lankford *et al.* qui montrent que la présence, au moment de l'opportunité de lavage des mains, d'un pair ou d'un supérieur hiérarchique ne se lavant pas les mains entraînait une

baisse significative de l'observance chez les soignants observés [49]. Ainsi, c'est plutôt le contre-modèle qui influencerait négativement l'observance. L'importance de la notion de modèle est confirmée par une étude de Pittet *et al.* dans laquelle l'observance de l'hygiène des mains au sein d'une population de médecins est significativement associée au sentiment d'être un modèle pour ses collègues [50]. Ils montrent également l'impact du sentiment d'être observé sur l'observance de ces recommandations. Sur le plan architectural, les conclusions de ces études peuvent faire penser que des unités ouvertes (murs en verre) pourraient permettre à ce rôle de s'exercer pleinement ; en effet, dans un tel environnement, les professionnels sont en permanence sous le regard les uns des autres [49, 50].

Comme le suggère une étude anglaise, si les attitudes, les intentions et le sentiment de contrôle de son comportement sont de bons précurseurs du comportement déclaré, il n'est pas évident que ce comportement déclaré soit un bon précurseur du comportement observé [47]. Les interventions destinées à agir sur les attitudes et les intentions ne sont donc pas suffisantes pour modifier les comportements. Les auteurs de cette étude suggèrent de les associer à un ensemble de mesures dans le cadre de stratégies de prévention multimodales.

Ces théories comportementales rappellent donc que l'individu évolue dans un groupe, lequel évolue lui-même dans un environnement, le service, l'hôpital. Au-delà de l'implication individuelle, il est donc primordial que toute stratégie de prévention s'attache à obtenir l'implication du groupe et de l'institution.

Formation

Il ne fait pas de doute que la formation est un élément important dans la prévention des IN, même si peu d'études l'attestent. Aiken *et al.* ont démontré, dans des secteurs de chirurgie, qu'une plus forte proportion d'infirmières de niveau universitaire était associée à une baisse de la mortalité de 5 % [11]. Needleman *et al.* ont démontré le lien entre le niveau de formation des infirmières et les conséquences en termes de taux d'infections urinaires et pulmonaires [4].

Au sein d'un service de réanimation, le programme de formation et la dynamique à mettre en place sont de la responsabilité de l'encadrement médico-infirmier. Il doit aussi tenir compte des orientations du CLIN et des actions de formation mises en place dans le domaine de l'hygiène hospitalière sur l'ensemble de l'hôpital. Il est particulièrement important que ces stratégies de prévention, incluant un programme de formation des personnels, bénéficient du soutien des autorités médicales et administratives reconnues de l'institution.

Les effets attendus de cette formation sont l'acquisition par l'ensemble du personnel de comportements conformes aux recommandations, et le respect d'une organisation des soins rationnelle et adaptée.

Modalités de la formation

La formation doit s'intégrer dans l'organisation du travail, tant à la prise de fonction en réanimation que de façon continue. L'efficacité d'un programme de formation repose en grande partie sur les principes de management d'équipe, d'organisation du travail et sur la prise en compte de la spécificité de la réanimation. Il a été démontré que l'observance des pratiques est améliorée lorsque l'on s'appuie sur les leaders d'un groupe [24]. Il est donc important de les impliquer en les responsabilisant pour motiver et former le personnel et en les reconnaissant en tant que tels. Toutes les catégories professionnelles doivent bénéficier d'une formation adaptée à leur spécificité.

Deux niveaux de formation doivent être pris en compte : une formation de base, proposée à la prise de poste en réanimation, et une formation continue, prodiguée durant tout l'exercice professionnel. Cette dernière peut prendre différents aspects (formation-action, information, cours, réunion, diffusion d'articles scientifiques, de recommandations, élaboration de protocoles, rétro-information, audit de pratiques, formations à l'extérieur, congrès, etc.). Les actions de formation doivent s'étendre aux personnels externes au service, consultants, manipulateurs radio, brancardiers et membres des plateaux techniques. Il est également nécessaire d'informer les familles pour qu'elles comprennent les impératifs des mesures et la nécessité de les appliquer. La formation doit être évaluée et réajustée.

Programme de la formation

Connaissances

Le but de la formation est d'encourager l'application du programme de prévention de l'IN. Le programme de formation doit permettre de comprendre les mécanismes d'acquisition de l'infection en réanimation et les mesures à mettre en œuvre pour réduire le risque infectieux. La formation doit avoir pour objectif d'augmenter les connaissances en matière de prévention des IN. Le contenu de la formation doit donc

s'appuyer sur des connaissances générales (microbiologie, clinique, épidémiologie, hygiène, surveillance des IN, etc.), des connaissances de savoir-faire (démonstrations pratiques, procédures, organisation du travail, etc.) et des connaissances favorisant l'adoption de comportements (repérage des situations à risque, réflexion sur les barrières, etc.). Il a été montré, à plusieurs reprises, que les attitudes concernant les règles de prévention des IN différaient en fonction des catégories professionnelles [2, 21]. Il est donc logique que, si l'ensemble des thèmes doit être abordé pour chaque catégorie professionnelle (agent hospitalier, aide-soignant, brancardier, infirmier, kinésithérapeute, manipulateur en radiologie, médecin, étudiant, etc.), les connaissances à apporter seront fonction des acquis et le contenu de la formation devra être adapté au public et aux spécificités liées à l'exercice de chacun.

Importance du risque

Un autre objectif de la formation doit être de favoriser la conscience du risque, la conscience que chacun est un acteur clé de la prévention. La perception du risque est favorisée par des informations concernant l'incidence des IN, les modalités de transmission, l'impact sur la mortalité et la morbidité, mais aussi l'impact économique. La conscience du rôle de chacun en tant qu'acteur du programme de prévention peut être encouragée par la diffusion et la discussion de résultats d'études et de travaux ayant permis de réduire significativement les taux d'IN. Ce type d'échange peut favoriser une évolution des croyances et des barrières individuelles qui pourraient préexister et influencer les comportements, par exemple en matière d'hygiène des mains [8].

Protocoles et recommandations

La formation est également une opportunité de diffusion et de discussion des protocoles établis en matière de prévention de l'infection (techniques de soin, désinfection des matériels, entretien de l'environnement, etc.).

Dynamique de groupe

La formation et l'information doivent non seulement permettre l'acquisition des connaissances nécessaires à la mise en œuvre du programme de prévention, mais aussi favoriser la dynamique d'équipe autour de l'objectif de prévention des IN en provoquant des échanges sur l'organisation du travail, les résultats obtenus et les axes de progrès identifiés. La comparaison des résultats de la surveillance des IN du service avec ceux d'un réseau de surveillance ou de publications reconnues peut contribuer à entretenir cette dynamique d'équipe. L'importance de la notion de modèle déjà évoquée [49–51] doit aussi être utilisée pour sensibiliser les différentes catégories de personnel au rôle et à l'influence qu'ils ont, ou plutôt qu'ont leurs comportements, sur ceux de leurs collègues.

Analyse des obstacles à la mise en œuvre des mesures préconisées

Si l'interdépendance des facteurs individuels (connaissances, attitudes), sociaux (implication du groupe, perception du rôle de modèle), des contraintes environnementales (disponibilité des matériels de prévention, par exemple), des facteurs organisationnels (*feed-back*, type de management) joue un rôle fondamental dans l'efficacité des projets ayant pour objectif de faire évoluer les comportements, la prise en compte d'autres aspects peut s'avérer décisive. La connaissance par les équipes des recommandations en matière de prévention des IN ne garantit pas automatiquement une observance satisfaisante. La faisabilité des mesures préconisées et les obstacles à leur mise en œuvre doivent être explorés et analysés, qu'il s'agisse d'obstacles pratiques et organisationnels ou bien d'obstacles liés à des croyances individuelles ou de groupes. Ainsi, pour ce qui concerne l'hygiène des mains, le recours à une technique, plus simple d'application, mieux tolérée, comme les solutions hydro-alcooliques, a pu permettre d'améliorer significativement l'observance des recommandations [21]. L'utilisation d'un guide visuel facilitant le respect des recommandations en matière d'inclinaison de la tête du lit pour la prévention des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique peut s'avérer déterminante [52]. Il importe donc de s'enquérir des difficultés que peuvent rencontrer les soignants dans la mise en œuvre d'un programme de prévention des IN. Il a été montré, dans le cadre d'un programme de prévention des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique, que l'observance des mesures de prévention perçues par les soignants comme difficilement réalisables n'a pas été améliorée après un programme éducationnel, alors que l'observance des mesures perçues comme plus facilement réalisables a été améliorée [53]. Suivant la même logique, l'analyse

des situations épidémiques doit également être l'occasion d'identifier un certain nombre d'obstacles au respect des recommandations.

Évaluation d'un programme de prévention des IN

Selon les principes de Donabédian, théoricien du concept de qualité des soins, l'évaluation d'un programme d'amélioration de la qualité des soins doit refléter trois domaines d'investigation, les structures et les moyens, les processus et les résultats.

Indicateurs de moyens

Les indicateurs concernant les ratios de personnel, le recours aux heures supplémentaires ou à du personnel intérimaire, le *turn-over* peuvent permettre d'identifier des situations de plus grande vulnérabilité et alerter sur les risques encourus.

Indicateurs de processus

Le suivi des commandes de solutions hydro-alcooliques (rapportées à 1 000 jours d'hospitalisation) doit permettre aux services de réanimation de comparer leur consommation à celle de services équivalents et aux standards attendus. Parallèlement, la réalisation d'audit des pratiques (hygiène des mains, cathéters, isolements, aspirations trachéales, inclinaison de la tête du lit pour la prévention de pneumopathies nosocomiales, etc.) peut conduire à la production d'indicateurs d'observance qui doivent faire l'objet d'une communication auprès des personnels et ainsi contribuer à valoriser les efforts accomplis, maintenir la mobilisation ou identifier des axes d'amélioration.

Indicateurs de résultats

Enfin, en matière de résultats, l'organisation d'une surveillance des principales IN est un élément capital de toute stratégie de prévention [1]. Les quatre sites d'infection les plus fréquemment concernés sont le site respiratoire, les urines, les bactériémies (liées aux dispositifs intravasculaires notamment) et le site opératoire. De manière à pouvoir comparer les résultats de cette surveillance (*benchmarking*), il importe d'adopter des définitions validées des infections, utilisées par un réseau de surveillance auquel peut (doit) s'intégrer le service, ainsi que la même définition des indicateurs. Les taux d'acquisition de certaines bactéries multirésistantes sont également des indicateurs intéressants [1].

Conclusion

Les liens entre organisation des soins, charge de travail, formation des personnels et IN ne sont pas une simple relation de cause à effet, mais s'intègrent dans une interaction complexe de nombreux facteurs se potentialisant. Ces aspects ne pouvant faire l'objet d'études randomisées et parfaitement contrôlées, il est difficile d'établir leur poids respectif dans la survenue des IN ou de phénomènes épidémiques. La diversité de ces facteurs, les aspects comportementaux, la formation des personnels, la perception du risque, les moyens matériels de prévention, les stratégies de communication, le *turn-over* du personnel mettent l'accent sur la nécessaire approche systémique permettant de mieux prévenir ces infections.

Les approches de prévention des IN doivent donc être une préoccupation multidisciplinaire (incluant les professionnels médicaux, paramédicaux, en collaboration avec les membres des unités opérationnelles d'hygiène), multimodale, inclure des mises à jour des protocoles, des programmes de formation, une interrogation quotidienne sur la nécessité des procédures invasives, une surveillance et un *feed-back* des résultats de cette surveillance pour sensibiliser les équipes. Si ceci est maintenant bien établi [21, 35, 37, 49, 54], il n'en reste pas moins pertinent d'évaluer autant que possible la part respective de chacune des interventions proposées de manière à maximiser les effets des stratégies proposées, aux meilleurs coûts [9].

Références

[1] Brun-Buisson C., le groupe de travail. Risques et maîtrise des infections nosocomiales en réanimation : texte d'orientation SRLF/SFAR. *Réanimation.* 2005;463–471.

[2] Pittet D. Improving adherence to hand hygiene practice : a multidisciplinary approach. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:234–240.

[3] Harbarth S., Sax H., Gastmeier P. The preventable proportion of nosocomial infections : an overview of published reports. *J Hosp Infect.* 2003;54:258–266 quiz 321.
[4] Needleman J., Buerhaus P., Mattke S., et al. Nurse-staffing levels and the quality of care in hospitals. *N Engl J Med.* 2002;346:1715–1722.
[5] Archibald L.K., Manning M.L., Bell L.M., et al. Patient density, nurse-to-patient ratio and nosocomial infection risk in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:1045–1048.
[6] Blatnik J., Lesnicar G. Propagation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* due to the overloading of medical nurses in intensive care units. *J Hosp Infect.* 2006;63:162–166.
[7] Alonso-Echanove J., Edwards J.R., Richards M.J., et al. Effect of nurse staffing and antimicrobial-impregnated central venous catheters on the risk for bloodstream infections in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24:916–925.
[8] Whitby M., Pessoa-Silva C.L., McLaws M.L., et al. Behavioural considerations for hand hygiene practices : the basic building blocks. *J Hosp Infect.* 2007;65:1–8.
[9] Aboelela S.W., Stone P.W., Larson E.L. Effectiveness of bundled behavioural interventions to control healthcare-associated infections : a systematic review of the literature. *J Hosp Infect.* 2007;66:101–108.
[10] Kretzer E.K., Larson E.L. Behavioral interventions to improve infection control practices. *Am J Infect Control.* 1998;26:245–253.
[11] Aiken L.H., Clarke S.P., Cheung R.B., et al. Educational Levels of hospital Nurses and Surgical Patient Mortality. *JAMA.* 2003;290:1617–1623.
[12] Comité technique national des infections nosocomiales, groupe de travail Réanis. *Recommandations pour la prévention des infections nosocomiales en réanimation, ministère des Affaires sociales, de la Santé et de la Ville, DGS, BEH, n° spécial.* janvier 1995.
[13] Fourcade A., Ricour L., Garnerin P., et al. *La démarche qualité dans un établissement de santé.* AP-HP, Doin; 1997.
[14] The UK Neonatal Staffing Study Group. Relationship between probable nosocomial bacteraemia and organisational and structural factors in UK neonatal intensive care units. *Qual Saf Health Care.* 2005;14:264–269.
[15] Stone P.W., Mooney-Kane C., Larson E.L., et al. Nurse Working Conditions and Patient Safety Outcomes. *Med Care.* 2007;45:571–578.
[16] Cho S.H., Ketefian S., Barkauskas V.H., et al. The effects of nurse staffing on adverse events, morbidity, mortality, and medical costs. *Nurs Res.* 2003;52:71–79.
[17] Cimiotti J.P., Haas J., Saiman L., et al. Impact of Staffing on Bloodstream Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:832–836.
[18] Farrington M., Trundle C., Redpath C., et al. Effects on nursing workload of different methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) control strategies. *J Hosp Infect.* 2000;46:118–122.
[19] Vicca A.F. Nursing staff workload as a determinant of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* spread in an adult intensive therapy unit. *J Hosp Infect.* 1999;43:109–113.
[20] Harbarth S., Sudre P., Dharan S., et al. Outbreak of *Enterobacter cloacae* related to understaffing, overcrowding, and poor hygiene practices. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20:598–603.
[21] Pittet D., Hugonnet S., Harbarth S., et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet.* 2000;356:1307–1312.
[22] Pittet D., Mourouga P., Perneger T.V., et al. Compliance with handwashing in a teaching hospital. *Ann Intern Med.* 1999;130:126–130.
[23] Hugonnet S., Chevrolet J.C., Pittet D. The effect of workload on infection risk in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2007;35:76–81.
[24] Fridkin S.K., Pear S.M., Williamson T., et al. The role of understaffing in central venous catheter-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996;17:150–158.
[25] Décret n° 2002-466 du 5 avril 2002 relatif aux établissements de santé publics et privés pratiquant la réanimation.
[26] Cullen D.J., Civetta J.M., Briggs B.A., et al. Therapeutic intervention scoring system : a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med.* 1974;2:57–60.
[27] Hjortso E., Buch T., Ryding J., et al. The nursing care recording system. A preliminary study of a system for assessment of nursing care demands in the ICU. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1992;36:610–614.
[28] Lambert P., Major L., Saint-Onge E., et al. L'intégration de la planification des soins et de la mesure de la charge de travail au service des démarches scientifiques du soignant et du gestionnaire : la

méthode PRN. In: Thibault C., ed. *Les systèmes de mesure de la charge de travail en soins infirmiers.* Montréal, Canada: Association des Hôpitaux du Québec; 1990:189–194.
[29] Saulnier F., Duhamel A., Descamps J.M., et al. Indicateur simplifié de la charge en soins spécifique à la réanimation : le PRN-Réa. *Rean Urg.* 1995;4:559–569.
[30] Saulnier F., Durocher A., Cadelis G., et al. Utilisation de la méthode PRN pour l'évaluation de la charge en soins dans un service de réanimation. *Rean Urg.* 1992;1:395–402.
[31] Reis Miranda D., Moreno R., Iapichino G. Nine equivalents of nursing manpower use score (NEMS). *Intensive Care Med.* 1997;23:760–765.
[32] Walther S.M., Jonasson U., Karlsson S., et al. Multicentre study of validity and inter-rate reliability of the modified Nursing Care Recording System (NCR11) for assessment of workload in the ICU. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:690–696.
[33] Junger A., Brenck F., Hartmann B., et al. Automatic calculation of the nine equivalents of nursing manpower use score (NEMS) using a patient data management system. *Intensive Care Med.* 2004;30:1487–1490.
[34] Robert J., Fridkin S.K., Blumberg H.M., et al. The influence of the composition of the nursing staff on primary bloodstream infection rates in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21:12–17.
[35] Berenholtz S.M., Pronovost P.J., Lipsett P.A., et al. Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2004;32:2014–2020.
[36] Mulin B., Rouget C., Clément C., et al. Association of private isolation rooms with ventilator-associated *Acinetobacter baumannii pneumonia* in a surgical intensive-care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997;18:499–503.
[37] Gastmeier P., Schwab F., Geffers C., et al. To isolate or not to isolate ? Analysis of data from the German Nosocomial Infection Surveillance System regarding the placement of patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus in private rooms in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:109–113.
[38] Naikoba S., Hayward A. The effectiveness of interventions aimed at increasing handwashing in healthcare workers – a systematic review. *J Hosp Infect.* 2001;47:173–180.
[39] Teare E.L., Cookson B., French G.L., et al. UK handwashing initiative. *J Hosp Infect.* 1999;43:1–3.
[40] Girou E., Schortgen F., Delclaux C., et al. Association of non-invasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA.* 2000;284:2361–2367.
[41] Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *MMWR.* 2002;51: (No. RR-10).
[42] Conseil supérieur d'hygiène publique de France, Comité technique national des infections nosocomiales. *Guide de bonnes pratiques de désinfection des dispositifs médicaux. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité-Secrétariat d'État à la Santé.* DGS-DH; 1998.
[43] Comité technique national des infections nosocomiales. *Désinfection des dispositifs médicaux en anesthésie et en réanimation. Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées.* DGS/DHOS; 2003.
[44] Circulaire DHOS/E 2/DGS/SD 5 C n° 2003-591 du 17 décembre 2003, relative aux modalités de traitement manuel pour la désinfection des endoscopes non autoclavables dans les lieux de soins.
[45] Instruction n° DGS/RI3/2011/449 du 1er décembre 2011 relative à l'actualisation des recommandations visant à réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels lors des actes invasifs.
[46] Circulaire DHOS/E4/AFSSAPS/DGS n° 2007-52 du 30 janvier 2007, relative aux spécifications techniques et à la sécurité sanitaire de la pratique de l'hémofiltration et de l'hémodiafiltration en ligne dans les établissements de santé.
[47] Jenner E.A., Fletcher B.C., Watson P., et al. Discrepancy between self-reported and observed hand hygiene behaviour in healthcare professionals. *J Hosp Infect.* 2006;63:418–422.
[48] Dubbert P.M., Dolce J., Richter W., et al. Increasing ICU staff handwashing : effects of education and group feedback. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1990;11:191–193.
[49] Lankford M.G., Zembower T.R., Trick W.E., et al. Influence of role models and hospital design on hand hygiene of healthcare workers. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:217–223.
[50] Pittet D., Simon A., Hugonnet S., et al. Hand hygiene among physicians : performance, beliefs, and perceptions. *Ann Intern Med.* 2004;141:1–8.
[51] Seto W.H., Ching T.Y., Yuen K.Y., et al. The enhancement of infection control in-service education by ward opinion leaders. *Am J Infect Control.* 1991;19:86–91.
[52] Mourvillier B., Bouadma L., Deiler V., et al. Pour passer de la position allongée à la position demi-assise, tendez le ruban ! *Réanimation.* 2007;16:S68.

[53] Bouadma L., Mourvillier B., Deiler V., et al. Compréhension de la compliance vis-à-vis de différentes mesures de prévention des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) après un programme éducationnel : étude qualitative. *Réanimation.* 2007;16:S69.
[54] Stephan F., Sax H., Wachsmuth M., et al. Reduction of urinary tract infection and antibiotic use after surgery : A controlled, prospective, before-after intervention study. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1544–1551.

CHAPITRE 117

Décontamination des patients

C. Camus; Y. Le Tulzo

Les principaux moyens de lutte contre les infections nosocomiales se résument à l'application des règles d'hygiène, telles que la désinfection et la stérilisation des équipements, le lavage des mains avec des antiseptiques ou des solutions alcooliques, l'évacuation aseptique des déchets contaminés et le respect des procédures d'isolement dans certains cas. Ces mesures ont surtout pour but de limiter la contamination par des micro-organismes exogènes d'origine environnementale ou véhiculés par l'ensemble du personnel soignant (par les mains, le plus souvent). Se fondant sur le principe que l'infection bactérienne ou fongique est le plus souvent précédée par une période plus ou moins longue de portage sans caractère invasif, appelée « colonisation », tout un ensemble de mesures pharmacologiques visant à s'opposer le plus précocement possible aux micro-organismes colonisants potentiellement pathogènes a pu être élaboré. Regroupées sous le terme de « décontamination », elles représentent un point d'impact supplémentaire dans la prévention des infections nosocomiales. Le principe était déjà mentionné par Finegold à la fin des années 1960 [1].

Plusieurs types de traitements permettent de décontaminer les patients et seront successivement envisagés. Parmi eux, la décontamination digestive sélective (DDS) représente la principale mesure évaluée à ce jour. Elle a fait l'objet d'un très grand nombre d'études de bonne qualité méthodologique qui ont donné lieu à l'une des plus grandes controverses en réanimation dans les trente dernières années, sans jamais être reconnue comme une mesure de prévention majeure universelle. Elle s'est appliquée le plus souvent aux patients médicaux ou chirurgicaux intubés sous ventilation mécanique, quelle que soit la pathologie initiale, et plus récemment à tous les patients de réanimation séjournant plus de 72 heures. Les traitements de décontamination utilisés chez les neutropéniques, bien qu'ayant largement influencé la conception de la DDS en réanimation, ne seront pas abordés dans ce chapitre.

Décontamination digestive sélective

Bases physiopathologiques

Flore oropharyngée

La flore oropharyngée est essentiellement constituée de bactéries anaérobies (sauf *Bacteroides fragilis*) et de streptocoques alpha hémolytiques (*S. viridans*). Certains individus peuvent être porteurs de bactéries pathogènes, telles que *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Neisseria* sp. et même *Candida* sp. [2]. La flore normale constitue une barrière à l'infection. Parmi les mécanismes susceptibles d'inhiber la croissance des micro-organismes pathogènes, le mieux caractérisé est la production de bactériocines. Ainsi, il a été montré que les streptocoques alpha hémolytiques représentaient une barrière efficace à la colonisation de l'oropharynx par *S. pneumoniae* [3], *Streptococcus pyogenes* [4–6] et même des bacilles à Gram négatif (BGN) [7]. Chez le patient hospitalisé, on considère déjà que la prédisposition à l'infection est davantage le fait de la maladie et/ou du traitement, faisant de celui-ci un hôte aux défenses altérées [1]. Dès 1969, Johanson a montré l'existence d'une modification de la flore bactérienne oropharyngée des patients hospitalisés caractérisée par l'émergence de BGN [8]. Les nouvelles bactéries présentes dans la flore oropharyngée incluent *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Morganella*, *Citrobacter*, *Serratia* et même des BGN non fermentants tels qu'*Acinetobacter* et *Pseudomonas*sp. De plus, Johanson montre que le portage oropharyngé anormal est un facteur de risque indépendant d'infections des voies respiratoires inférieures avec les mêmes BGN [9]. À la fin des années 1990, Ewig a montré que la colonisation préalable oropharyngée et nasale représentait un facteur indépendant de la colonisation trachéale pour des bactéries pathogènes de groupe I (*S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*), elle-même associée à un risque élevé de pneumonie précoce. Ceci est également vrai pour la colonisation secondaire par

des pathogènes de groupe II (entérobactéries, *Pseudomonas* et *Acinetobacter*), responsables de pneumonies plus tardives [10].

Flore intestinale

Elle contient plus de 400 espèces d'anaérobies obligatoires à une concentration de 10^{11} à 10^{12} UFC/g de selles [11, 12]. La concentration en bactéries aérobies est plus faible, avec un nombre d'espèces restreint. Chez les volontaires sains, il s'agit surtout d'*E. coli* et d'entérocoque à une concentration inférieure à 10^{8} UFC/g de selles, voire de levures (inférieure à 10^{3} UFC/g) [12, 13]. Certains sujets hébergent des staphylocoques et des streptocoques à des concentrations inférieures à 10^{5} UFC/g de selles. La flore digestive colique possède une propriété dénommée résistance à la colonisation, terme introduit par van der Waaij en 1971 pour décrire la résistance à la colonisation par des micro-organismes potentiellement pathogènes d'origine exogène [13]. Ce concept est fondé sur des travaux expérimentaux chez la souris et des observations non contrôlées chez l'homme. Ce sont surtout les bactéries anaérobies strictes, et plus accessoirement *Escherichia coli*, qui sont responsables de la résistance à la colonisation, selon les hypothèses de Vollaard et Clasener [12, 13]. Les bactéries anaérobies prédominantes de la flore digestive constituent une sorte d'écran vivant, occupent les récepteurs muqueux, inhibant ainsi l'adhérence des bactéries extérieures, sont en compétition pour les nutriments et « affament » les BGN aérobies exogènes. Les bactéries anaérobies produisent également des substances toxiques et des acides gras volatiles, qui contribuent à la clairance des bactéries étrangères. Vollaard et Clasener ont également montré que nombre d'antibiotiques systémiques affectaient à des degrés divers la résistance à la colonisation, notamment l'ampicilline et l'amoxicilline, plus que la céphradine ou le céfotaxime.

Acquisition d'une nouvelle flore de colonisation à l'hôpital

La première étude opérationnelle fut réalisée sur un petit groupe de 59 patients polytraumatisés qui servira de groupe contrôle pour les interventions ultérieures [14–17]. Aucune antibiothérapie prophylactique n'était administrée et seules les mesures d'hygiène standard étaient appliquées. À l'admission, au niveau de l'oropharynx, 37 % des patients étaient positifs pour *S. aureus* ou des BGN potentiellement pathogènes. Après 15 jours, 86 % des patients étaient colonisés à entérobactéries (*Klebsiella*, *Proteus*). Et après trois semaines, la colonisation à *Pseudomonas sp.* apparaissait. Au niveau de la flore fécale, 28 % des patients hébergeaient des BGN aérobies autres qu'*Escherichia coli* à l'admission, et la majorité des patients étaient colonisés à entérobactéries, *Pseudomonas* ou *Acinetobacter* à J15. Parmi les infections respiratoires basses, 75 % étaient primitivement endogènes (dues à une bactérie colonisant dès l'admission telle que *S. pneumoniae*, *S. aureus* ou *H. influenzae*), 20 % étaient secondairement endogènes et 5 % étaient exogènes. Les infections secondairement endogènes étaient dues essentiellement à *P. aeruginosa* ou à des entérobactéries, et les quelques infections exogènes à *Acinetobacter* et *Pseudomonas sp*. De ces observations est venue l'idée de prévenir l'acquisition de ces bactéries étrangères potentiellement pathogènes par des antibiotiques.

Protocoles de décontamination

Protocole princeps

Dans les années 1970, la polymyxine B en aérosol et la gentamicine en administration endotrachéale ont été utilisées dans la prévention des pneumonies à BGN, et notamment à *Pseudomonas*. Bien que le but primitif ait été atteint, l'émergence de bactéries résistantes isolées du tractus respiratoire fit abandonner ces méthodes qui, de plus, n'avaient pas eu d'impact favorable sur la mortalité des patients [18, 19]. En 1983, Stoutenbeek introduisit un nouveau protocole de prévention associant plusieurs anti-infectieux non absorbables administrés au niveau de l'oropharynx et du tube digestif et destinés à s'opposer à la colonisation microbienne impliquée dans la survenue des infections primitivement ou secondairement endogènes qui constituaient 50 % et 20 %, respectivement, des infections acquises [20, 21]. Les molécules requises devaient avoir une forte efficacité intraluminale *in vivo* contre les *Enterobacteriacæ* et les *Pseudomonadaceæ*, ne pas subir d'inactivation dans les fèces, avoir une action modérée ou nulle sur la résistance à la colonisation (flore anaérobie), une administration aisée, une bonne tolérance clinique et une absorption digestive limitée ou nulle. La polymyxine E (colistine) fut choisie du fait de son spectre sur les BGN aérobies, excluant cependant *Proteus*, *Serratia* et *Morganella*. La tobramycine fut associée pour compléter le spectre, et permettait de minimiser les conséquences de l'inactivation de la polymyxine E dans les fèces et donc de diminuer la dose utile en clinique [22]. Par rapport à d'autres aminoglycosides, la tobramycine était moins inactivée dans les fèces [22] et modifiait moins la résistance à la colonisation que l'amikacine, la gentamicine ou la paromomycine, expérimentalement [23]. La colistine et la tobramycine possèdent toutes deux un effet anti-endotoxine *in situ* [24, 25]. L'amphotéricine B fut adjointe comme

antifongique de préférence à la nystatine du fait de son spectre plus large, de concentrations minimales inhibitrices (CMI) plus basses pour *Candida* et de sa moindre inactivation fécale [26]. De plus, une prophylaxie systémique intraveineuse était donnée pour prévenir ou traiter de façon préemptive les infections endogènes en incubation à l'admission, telles que les pneumopathies précoces chez les patients polytraumatisés. En effet, certaines bactéries endogènes de la flore oropharyngée (streptocoque, pneumocoque) ne sont sensibles ni à la tobramycine ni à la colistine. Le céfotaxime fut choisi pour sa faible élimination biliodigestive sous forme active, son faible impact sur la flore digestive anaérobie et sa bonne tolérance. Son activité sur *S. aureus* sensible à la méticilline (SASM) était jugée acceptable. Ainsi a vu le jour le premier protocole de décontamination digestive, imaginé par l'équipe de jeunes chercheurs de Groningen (R. van Saene, C. Stoutenbeek et D. Zandstra). Ce protocole comportait typiquement :

- l'application d'une pâte contenant de la polymyxine E + tobramycine + amphotéricine B dans l'oropharynx (Orabase) ;
- plus l'administration d'une solution de polymyxine E (colistine) + tobramycine + amphotéricine B (PTA) au niveau du tube digestif (par l'intermédiaire de la sonde gastrique) ;
- plus l'administration de céfotaxime intraveineux pendant 4 jours.

Ces trois investigateurs furent les premiers à évaluer ce protocole dans la prévention des infections chez les patients polytraumatisés, mais dans une épidémiologie hospitalière totalement dépourvue de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) [14–17].

Autres protocoles

De nombreux autres schémas thérapeutiques, tous inspirés du premier, ont également été testés. Alors que la polymyxine a été constamment utilisée, la tobramycine a parfois été remplacée par la néomycine ou surtout la gentamicine. Pour renforcer l'activité antistaphylococcique, la vancomycine locale a parfois été adjointe. Concernant les antibiotiques systémiques, d'autres céphalosporines que le céfotaxime (ceftriaxone, ceftazidime), des pénicillines ou des quinolones (acide nalidixique, norfloxacine, ofloxacine ou ciprofloxacine) ont été utilisées. Pour certains d'experts, la prescription systématique de céfotaxime est apparue contraire au bon usage des antibiotiques, faisant craindre la sélection d'entérobactéries résistantes ou l'émergence d'autres germes naturellement résistants au céfotaxime. C'est pourquoi un certain nombre de protocoles n'ont comporté que des antibiotiques non absorbables. Récemment, les Néerlandais ont largement développé et utilisé la décontamination oropharyngée sélective (DOS), qui consiste à administrer les antibiotiques non absorbables (PTA) uniquement dans l'oropharynx sous forme de pâte, sans céfotaxime (ou ceftriaxone) intraveineux [27–29]. Cette diversité des schémas de décontamination utilisés a contribué à gêner l'évaluation et à accentuer la controverse.

Évaluation clinique

Généralités

Peu d'interventions thérapeutiques ont donné lieu à une évaluation par autant d'essais cliniques contrôlés ou non. Seuls les essais contrôlés, randomisés et publiés *in extenso* dans la littérature (Fig. 117.1) [27, 29–92] ainsi que les méta-analyses d'essais randomisés (Tableau 117.1) [93–108] ont été retenus dans ce chapitre. L'hétérogénéité de ces essais sur bien des points explique la complexité de l'analyse. Les populations de patients étudiés sont variables : patients chirurgicaux, médicaux ou mixtes. La distinction entre patients médicaux et chirurgicaux a souvent fait apparaître un bénéfice plus important chez les patients chirurgicaux [97, 109]. Certains essais se sont focalisés sur des groupes homogènes de patients chirurgicaux (chirurgie cardiaque, polytraumatisés, neurochirurgie) ou sur des pathologies très spécifiques (transplantation hépatique, pancréatite grave, brûlés), rendant les résultats difficilement extrapolables à l'ensemble de la population de réanimation. En quinze ans, 19 essais ont été réalisés en double aveugle contre placebo [40, 44, 45, 47, 49, 54, 55, 58, 60, 62, 67, 69, 71, 72, 74, 75, 78, 80, 81]. Les méta-analyses ont cumulé avec le temps un nombre de plus en plus grand de patients dans le groupe intervention et dans le groupe contrôle, mais n'ont pas pu analyser toutes les études en fonction du critère de jugement étudié. Elles diffèrent parfois entre elles sur les études sélectionnées. Une méta-analyse s'est focalisée sur la décontamination par les antiseptiques et les antibiotiques topiques [104] et une autre sur les études pédiatriques [105]. Une seule méta-analyse a revu le problème de l'émergence de bactéries résistantes [106].

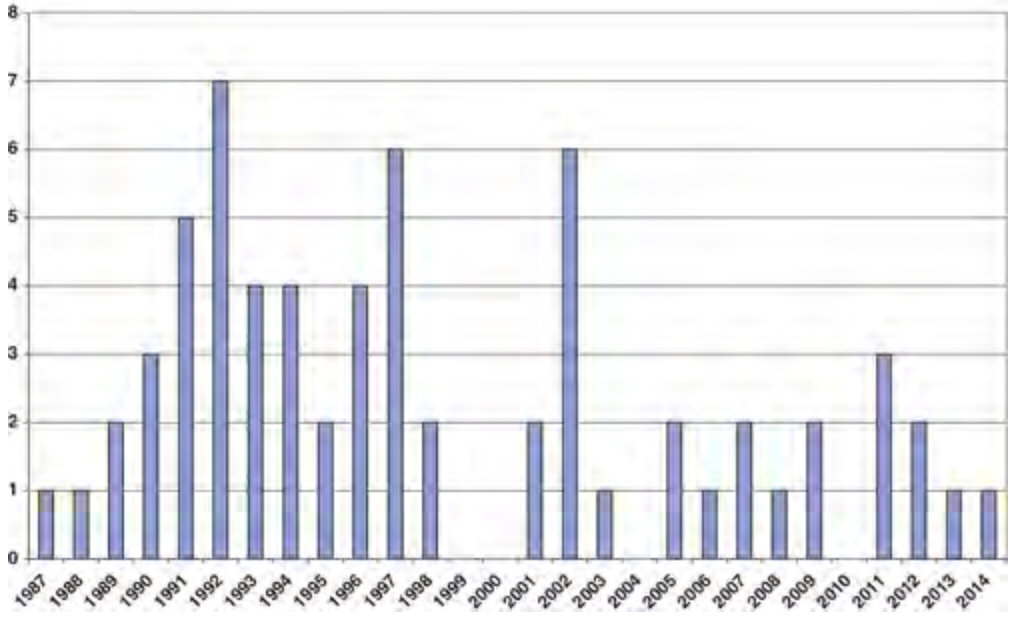


FIG. 117.1 **Nombre d'essais contrôlés randomisés publiés *in extenso* depuis 1987.**

Tableau 117.1

Caractéristiques et résultats des méta-analyses exprimant le risque d'infection, de dysfonction d'organe et de mortalité des patients sous décontamination digestive sélective par rapport aux contrôles.

Premier auteur	Année	Nombre d'essais	Effectif	Mesure de l'effet	Pneumonie	Bactériémie	Infection urinaire	Toutes infections	Dysfonctions d'organes multiples	Mortalité
Vandenbroucke-Grauls	1991	6	491	*Odds ratio*	0,12 (0,08–0,19)					0,92 (0,45–1,84)
Groupe collaboratif sur la DDS	1993	22	4 142	*Odds ratio*	0,37 (0,31–0,43)[1]					0,90 (0,79–1,04)[1] 0,80 (0,67–0,97)[2]
Kollef	1994	16	2 270	Différence du risque (contrôles moins décontaminés)	0,15 (0,12–0,17)[1]					0,019 (-0,016–0,054)[1]
Heyland	1994	25	3 395	Risque relatif	0,46 (0,39–0,56)[1]					0,87 (0,79–0,97)[1] 0,80 (0,68–0,95)[2] 0,86 (0,74–0,99)[3]
D'Amico	1998	33	5 727	*Odds ratio*	0,35 (0,29–0,41)[4] 0,56 (0,46–0,68)[5]					0,88 (0,78–0,98)[1] 0,80 (0,69–0,93)[2] 1,01 (0,84–1,16)[3]
Nathens	1999	11[6] et 10[1]		*Odds ratio*	0,19 (0,15–0,26)[7] 0,45 (0,33–0,62)[8]	0,19 (0,15–0,26)[7] 0,45 (0,33–0,62)[8]	0,51 (0,34–0,76)[7] 0,51 (0,32–0,82)[8]			0,70 (0,52–0,93)[7] 0,91 (0,71–1,18)[8] 0,60 (0,41–0,88)[7,2] 0,75 (0,53–1,06)[8,2]
Safdar	2004	4	259	Risque relatif				0,88 (0,73–1,90)[1] 0,16 (0,07–0,37)[9]		0,82 (0,22–2,45)
Silvestri	2007	51	8 065	*Odds ratio*		0,73 (0,59–0,90)[1] 0,39 (0,34–0,63)[9]				0,80 (0,69–0,94)[1]
Silvestri	2008	54	9 473	*Odds ratio*	0,07 (0,04–0,03)[9] 0,52 (0,34–0,78)[10]	0,36 (0,22–0,60)[9] 1,03 (0,75–1,41)[10]				
Liberati[1]	2009	36	6 914	*Odds ratio*	0,28 (0,20–0,38)[2] 0,44 (0,31–0,63)[3]					0,75 (0,65–0,87)[2] 0,97 (0,82–1,16)[3]
Silvestri	2010	7	1 270	*Odds ratio*					0,50 (0,34–0,74)	
Pileggi	2011	28		Risque relatif	0,64 (0,50–0,82)			0,71 (0,59–0,86)		1,02 (0,93–1,13)
Petros	2013	4	335	*Odds ratio*	0,31 (0,11–0,87)					1,18 (0,50–2,76)
Price	2014	29		*Odds ratio*						DDS : 0,73 (0,64–0,84) DOS : 0,85 (0,74–0,97)

[1] Résultats pour l'ensemble des patients;

[2] Essais avec antibiotiques non absorbables et systémiques ;

[3] Essais avec antibiotiques non absorbables seuls ;

[4] Essais avec groupe contrôle historique ;

[5] Essais contrôlés randomisés ;

[6] Il s'agit de la mise à jour de la méta-analyse de D'Amico *et al.* ;

[7] Patients chirurgicaux ;

[8] Patients médicaux ;

[9] Infections à bacilles à Gram négatif;.

[10] Infections à bactéries à Gram positif ; DDS : décontamination digestive sélective ; DOS : décontamination oropharyngée sélective.

Effet sur les pneumonies

L'effet bénéfique de la DDS sur la survenue des pneumonies a été retrouvé dans la grande majorité des essais et dans toutes les méta-analyses, que ce soit avec des antibiotiques topiques seuls ou en association à des antibiotiques systémiques (*cf.* Tableau 117.1). L'efficacité n'est pas la même selon l'étiologie. La diminution du risque de pneumonie acquise a été montrée pour les pneumonies à BGN ou à micro-organismes mixtes. Pour les infections respiratoires dues aux cocci à Gram positif, l'effet préventif n'a été retrouvé que dans une revue récente (*odds ratio* [OR] = 0,59 ; IC 95 % 0,40-0,89 ; P = 0,01) [101]. Néanmoins, les pneumonies impliquant les BGN restent les plus fréquentes.

Effet sur les infections hématogènes

Cet effet avait été mis en évidence dès 1991 par une étude française utilisant l'administration digestive de colistine, gentamicine et vancomycine [39]. En 1995, Hurley montrait dans une méta-analyse que le risque de bactériémie était diminué par la DDS aussi bien dans les études avec groupe contrôle historique (OR = 0,57 ; 0,39-0,83) que dans celles avec groupe contrôle simultané (OR = 0,35 ; 0,30-0,42) [110]. Les méta-analyses ont permis de confirmer un effet préventif sur les bactériémies [97, 100]. En 2009, la grande étude multicentrique néerlandaise a démontré à nouveau une diminution de l'ensemble des infections hématogènes, en particulier des bactériémies à *S. aureus* et à entérobactéries, avec la DDS ou la DOS, par rapport au groupe standard [27], et davantage avec la DDS qu'avec la DOS [27, 29]. Les auteurs néerlandais ont aussi montré que le risque de survenue de bactériémie à BGN était diminué par un facteur 3,07 (IC 95 % : 2,22-4,25) sous DDS et par un facteur 1,50 (IC 95 % : 1,14-1,98) sous DOS, et que la colonisation intestinale à BGN représentait un facteur de risque indépendant de bactériémie à BGN (*hazard ratio* : 2,49 [1, 4, 80]) [111].

Effet sur les infections urinaires

Les infections urinaires sur sonde vésicale sont dues à des BGN faisant partie de la flore digestive, qu'ils soient primitivement ou secondairement endogènes, dans environ deux tiers des cas. On pouvait donc s'attendre à une efficacité de la DDS sur leur prévention. Dans la méta-analyse de Nathens, un effet statistiquement significatif sur la prévention des infections urinaires a bien été retrouvé, qu'il s'agisse des patients chirurgicaux ou des malades médicaux [97].

Effet sur l'ensemble des infections et selon le spectre

Certaines études de grand effectif ont démontré un bénéfice sur toutes les infections, aussi bien pour les pneumonies, les bactériémies et les infections urinaires [75]. Sauf dans un essai [81], il n'a pas été précisé dans la plupart des cas si le recueil des infections acquises avait été exhaustif. D'autres études ont conclu à une différence significative en faveur de la DDS sur l'ensemble des infections rapportées, bien que les différences sur les catégories d'infections prises séparément (bactériémies, infections urinaires) ne le soient plus [60, 69, 80, 83]. Une méta-analyse a retrouvé une diminution significative du risque d'infection acquise (tous types confondus) sous décontamination par des antibiotiques topiques (risque relatif [RR] à 0,71 ; 0,59-0,86 ; P = 0,017) [104]. L'effet de la DDS sur les infections acquises à BGN a été montré, avec ou sans antibiotique systémique [95, 104], et à un moindre degré sur les infections à cocci à Gram positif [95]. L'impact de la DDS sur les infections fongiques n'a pas été évalué spécifiquement dans un essai particulier, mais a fait l'objet d'une revue de la littérature. Sur les données agrégées de quarante-deux essais randomisés, il ressort que le composant antifongique de la DDS (le plus souvent l'amphotéricine B) réduit le portage fongique (OR = 0,32 ; 0,19-0,53) et l'ensemble des infections fongiques (OR = 0,30 ; 0,17-0,53), mais pas les fongémies (OR = 0,89 ; 0,16-4,95) [99].

Effet sur la mortalité

La mortalité a été évaluée pendant le séjour en réanimation ou sur toute la durée du séjour hospitalier. En 1994 et 1995, deux méta-analyses avaient déjà montré une diminution du risque de mortalité [94, 110]. Une nouvelle analyse plus fine des essais disponibles permettait de montrer une réduction de mortalité chez les patients chirurgicaux mais pas les patients médicaux [97], et surtout une réduction de mortalité chez les patients recevant les antibiotiques systémiques en plus des antibiotiques topiques [102]. En 2003, de Jonge *et al.*, dans un essai randomisé utilisant le protocole de Stoutenbeek et portant sur 934 patients, montraient pour la première fois une diminution significative de la mortalité en réanimation (14,8 % *vs* 22,9 % : P = 0,002) et hospitalière (24,2 % *vs* 31,2 % ; P = 0,02) [79]. Mais ce fut surtout l'étude multicentrique néerlandaise qui démontra le bénéfice sur le risque de décès de la DDS (OR = 0,83 [0,72-0,97] ; P = 0,02) et de la DOS (0,86 [0,74-0,99] ; P = 0,045) par rapport aux soins standard [27]. Dans une revue systématique récente examinant l'effet sur la mortalité de différentes stratégies destinées à prévenir les pneumopathies acquises en réanimation, seule la DDS utilisant des antibiotiques systémiques était associée à une réduction significative de la mortalité (RR = 0,84 [0,76-0,92] ; P < 0,001) [112]. L'ensemble de ces données concordantes permet maintenant de conclure sans ambiguïté à un effet bénéfique de la DDS en termes de survie.

Effet sur des populations homogènes de patients

En transplantation hépatique, deux essais randomisés en double aveugle n'ont pas retrouvé d'effet significatif sur l'ensemble des infections [74, 78]. Dans la méta-analyse de Safdar, les résultats de quatre essais randomisés ont permis de conclure à une réduction non significative du risque infectieux global (RR = 0,88 ; 0,73-1,90) mais une à réduction significative du risque d'infection à BGN (RR = 0,16 ; 0,07-0,37) [98]. Une diminution des infections acquises a également été retrouvée après chirurgie cardiaque adulte et pédiatrique [34, 41]. Dans les pancréatites aiguës graves, il a été démontré à la fois une réduction de l'infection de la nécrose pancréatique et une réduction de la mortalité [57, 113]. C'est chez les polytraumatisés que les études ont régulièrement retrouvé l'effet favorable le plus marqué sur la prévention des infections, notamment des pneumonies [47, 56, 60, 62, 75, 76, 83]. C'est chez ce type de patient que Stoutenbeek a montré que la DDS prévenait efficacement la survenue de défaillances viscérales multiples [62], ce qui fut confirmé dans une revue ultérieure [103]. Les mêmes effets favorables ont également été rapportés chez les brûlés [80]. En chirurgie digestive, plusieurs études ont montré un avantage certain sur les complications infectieuses et le coût [36, 89, 91].

Autres effets de la décontamination digestive sélective

Un bénéfice sur la durée de ventilation mécanique [76] ou sur la durée de séjour [43] n'a été retrouvé que de façon isolée. Il s'agissait seulement d'une tendance dans l'étude néerlandaise [27]. La réduction de la durée d'utilisation des antibiotiques a été mise en évidence de façon moins exceptionnelle [36–38, 40, 62] et l'avantage de la DDS en terme de coût total d'hospitalisation a été rapporté dans quelques études [60, 63, 69]. L'effet rapporté initialement sur la diminution des concentrations sanguines d'endotoxine et de certaines cytokines circulantes dans la période postopératoire [65] n'a pas été confirmé par des études ultérieures [73, 114].

Tolérance et passage systémique des antibiotiques

En dehors de son mauvais goût, la tolérance de la DDS est en règle bonne. La présence de concentrations actives d'antibiotiques dans les sécrétions bronchiques peut gêner le diagnostic microbiologique des pneumonies survenant sous DDS [115]. Des concentrations sériques d'amphotéricine B dépassant 1 $mg.L^{-1}$ ont été rapportées, les concentrations les plus élevées étant observées chez les insuffisants rénaux [115]. Des concentrations sériques détectables ou même thérapeutiques de tobramycine ont été rapportées au cours d'essais cliniques [44] ou dans la pratique courante [116], en particulier chez 28 % des insuffisants rénaux [81]. Une insuffisance rénale aiguë en rapport avec l'absorption de la tobramycine topique a été exceptionnellement rapportée [117]. La concentration sérique de tobramycine doit être surveillée en cas d'administration prolongée et d'altération de la fonction rénale sans dialyse, l'interruption de la DDS étant préconisée pour des concentrations sériques supérieures à 2 $mg.L^{-1}$ [81, 116].

Limites de la DDS et utilisation pratique

Émergence de bactéries résistantes

Le risque d'émergence de micro-organismes résistants a été avancé par de nombreux opposants à la décontamination sans preuve tangible pendant 30 ans. Une des principales difficultés est de savoir si la mise

en évidence de micro-organismes sortant du spectre de la DDS est due à son utilisation ou à l'évolution de l'épidémiologie bactérienne du fait d'autres facteurs. D'autre part, la distinction entre colonisation et infection est importante. Dans des études déjà anciennes, les conséquences « néfastes » de la DDS se sont souvent résumées à l'observation d'isolements plus fréquents de *S. epidermidis* et d'entérocoque sous DDS par rapport au contrôle sur des prélèvements pouvant avoir valeur de colonisation, sans analyse précise parallèle des infections invasives [33, 42, 118–120]. En situation endémique, une augmentation de l'isolement des souches de SARM avait été mise en évidence dans les années 1990 [69, 121, 122], y compris dans un essai randomisé où il a été montré en analyse secondaire que la DDS sans céfotaxime intraveineux augmentait le risque d'infection acquise à SARM chez les patients intubés [123]. La méta-analyse de Daneman en 2013 ne retrouve qu'une tendance, statistiquement non significative, à l'augmentation de la prévalence du SARM sous décontamination par rapport au groupe contrôle (OR = 1,46 ; 0,90-2,37 ; P = 0,13). Malgré une grande disparité sur la prévalence du SARM, il y avait peu d'hétérogénéité entre les études [106].

Par contre, l'impact négatif de la DDS sur la résistance des BGN a été peu rapporté au cours des trente premières années. Hammond *et al.* avaient observé une augmentation de fréquence des infections à *Acinetobacter* et à *Pseudomonas* pendant la durée d'une étude évaluant la DDS, se poursuivant pendant l'année suivante, sans modification notable de profil de résistance aux antibiotiques [124] et Rocha *et al.* avaient rapporté un pourcentage de résistance à la tobramycine pour *Acinetobacter* significativement plus élevé dans le groupe traité [47]. D'autres études, qui se sont spécifiquement focalisées sur l'évolution de l'écologie bactérienne sous DDS, n'ont pas retrouvé de changement notable [79, 125–127]. L'isolement d'entérobactéries produisant une bêtalactamase à spectre étendu (BLSE) a été rapporté sous DDS [96], davantage attribué à l'utilisation du céfotaxime qu'aux antibiotiques topiques eux-mêmes [128]. En effet, la DDS a pu éradiquer les entérobactéries résistantes au céfotaxime au niveau de l'intestin chez 73 % des patients colonisés à l'admission [129]. Les causes d'échec de la décontamination digestive ont été évoquées dès les années 1990 [130] : colonisation par des bactéries résistantes aux antibiotiques de la DDS au préalable, troubles du transit, concentration d'antibiotiques dans les selles trop faible ou apparition de souches résistantes sous DDS. Tetteroo *et al.* avaient déjà montré que le bénéfice clinique de la DDS n'était retrouvé que chez les sujets pour lesquels la décolonisation digestive était réellement obtenue [131]. Une équipe néerlandaise a correctement évalué l'apparition de souches de BGN résistantes aux antibiotiques de la DDS, et en particulier à la colistine, bien que ce phénomène soit rare [132]. Le taux de conversion (définie comme l'apparition d'une résistance à la colistine pour une espèce de BGN initialement sensible, chez un patient donné au cours d'un même séjour) était estimé à environ 1 pour 1 000 jours de portage de BGN fécal, mais le risque était environ 15 fois plus élevé en cas de portage de BGN résistant à la tobramycine qu'en cas de portage de BGN sensible. L'identité génotypique des souches sensibles et résistantes n'était d'ailleurs pas constante. Pour autant, le corollaire en termes d'infection n'a pas été rapporté. La seconde étude néerlandaise multicentrique confirme le bas niveau de colonisation digestive par des BGN résistants aux antibiotiques sous DDS, encore plus que sous DOS, ainsi que la faible incidence des bactériémies à BGN résistants [29]. Daneman retrouve une prévalence plus basse de BGN résistants (infection ou colonisation) sous DDS par rapport au groupe contrôle pour la résistance à la colistine (OR = 0,58 ; 0,46-0,72) et aussi pour la résistance aux céphalosporines de 3^{e} génération (OR = 0,33 ; 0,20-0,52) et non l'inverse, les résultats pour les BGN résistants aux aminoglycosides étant proches de la signification statistique (OR = 0,73 ; 0,51-1,05 ; P = 0,09) [106]. L'expérience en routine de la décontamination dans les services de réanimation aux Pays-Bas a mis en évidence une tendance à l'augmentation du taux de résistance des entérobactéries aux céphalosporines de troisième génération et à la tobramycine avec le temps sur les prélèvements respiratoires de surveillance dans les services n'utilisant pas la décontamination, et une tendance à la diminution du taux de résistance des entérobactéries à des antibiotiques marqueurs (céphalosporines, ciprofloxacine, tobramycine, colistine) sur les mêmes prélèvements dans les services utilisateurs de la DDS ou de la DOS [28]. Il est donc possible que l'augmentation des taux de résistance traduise plutôt des modifications épidémiologiques temporelles et ne soit pas le fait de la décontamination elle-même.

Décontamination des bactéries multirésistantes

Le rôle de la DDS dans le contrôle des épidémies dues à des entérobactéries multirésistantes produisant une BLSE, résistantes aux céphalosporines de troisième génération [133] ou aux carbapénèmes [134], n'a pas été clairement défini, bien que certains auteurs aient voulu l'employer dans un but de décolonisation afin de réduire le réservoir et de limiter la transmission croisée. Dans l'étude de Brun-Buisson, le pourcentage de patients porteurs dans les selles de souches multirésistantes n'était pas significativement différent dans le groupe traité et le groupe contrôle contemporain [33]. Dans un essai contrôlé en double aveugle contre placebo, un protocole de DDS utilisant la gentamicine et la colistine s'est révélé efficace sur l'éradication du portage de *Klebsiella pneumoniae* résistant aux carbapénèmes [90]. Cependant, l'utilisation de la DDS pour contrôler une épidémie de *K. pneumoniae* produisant une BLSE aux Pays-Bas a été associée à l'apparition

et à la diffusion épidémique de souches résistantes à la colistine (0 sur 128 isolats avant l'institution de la DDS, 74 sur 106 isolats après), ainsi qu'une augmentation du taux de résistance à la tobramycine des BGN naturellement résistants à la colistine [135]. À l'occasion des mesures de contrôle d'une épidémie due à *K. pneumoniae* produisant la carbapénémase KPC-2 en Allemagne, l'apparition de souches résistantes à la colistine a été observée chez des patients recevant de la décontamination par colistine + gentamicine, mais pas chez des patients non décontaminés [136]. Ainsi, la décontamination digestive sélective de patients colonisés au préalable par des BGN multirésistants risque d'aboutir à un échec [137] et de sélectionner des souches résistantes à la colistine, notamment si la colistine est le seul antibiotique actif, et ne peut donc être recommandée. La résistance à la colistine a été rapportée pour des BGN épidémiques tels que *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* et *K. penumoniae*. Les mécanismes de résistance incluent des modifications structurelles de la membrane externe bactérienne, en particulier du lipopolysaccharide, surtout reliées aux deux composants régulatoires PmrA/PmrB et PhoP/PhoQ [138, 139]. Avec l'érythromycine-base, à la dose de 3 grammes par jour *per os*, il n'a pas été observé de réduction significative de la colonisation digestive par des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération par production de BLSE ou d'une céphalosporinase chromosomique [140]. L'expérience avec la polymyxine E, la néomycine ou l'érythromycine-base, associées deux à deux sur les entérobactéries produisant une BLSE, est restée décevante [141].

Utilisation pratique

Malgré l'abondance de la littérature, et le cumul de données attestant de son utilité, l'utilisation de la DDS a suscité une grande réticence. Peu utilisée aux États-Unis, elle l'a été davantage en Europe où elle a fait l'objet d'une conférence de consensus en 1991 [142] qui, en l'absence de preuves suffisantes d'efficacité, n'avait pas recommandé cette mesure de prévention à l'époque. La conférence n'eut cependant aucun impact sur les pratiques puisqu'une enquête ultérieure révéla que les utilisateurs préalables de la DDS poursuivaient la méthode [143]. Alors qu'elle ne figurait toujours pas parmi les mesures recommandées pour la prévention des pneumopathies acquises sous respirateur en 1999 [144], elle finit par faire partie des mesures d'intérêt potentiel en 2004 [145], figurer parmi les recommandations « basées sur des preuves » de la Surviving Sepsis Campaign 2012 (niveau de preuve IIB) [146] et représenter actuellement une mesure majeure de prévention des pneumopathies sous ventilation mécanique (niveau de preuve I) [147].

Autres variantes de la décontamination digestive sélective

Se focalisant sur la prévention des pneumonies, certains auteurs ont limité l'utilisation de la DDS à l'administration oropharyngée exclusive des antibiotiques topiques, avec ou sans antibiotiques systémiques associés. Dans tous les cas, l'efficacité sur la prévention des pneumonies a été montrée [35, 40, 63, 72, 76, 148]. L'impact sur les autres infections n'a pas été évalué dans ces essais. L'administration oropharyngée d'un gel de vancomycine associé à la DDS a permis de réduire les infections respiratoires (pneumonies et trachéo-bronchites) à SARM [149]. C'est à partir de 2009 que le protocole de décontamination oropharyngée sélective (DOS, sans céfotaxime) a été consacré suite à l'étude néerlandaise [27]. Par rapport à une prévention standard, la DOS a permis de réduire l'incidence des infections hématogènes, mais l'étude n'a pas évalué l'effet sur les pneumopathies.

Autres types de décontamination

Mupirocine

La mupirocine en application nasale permet de supprimer de façon durable et efficace le portage nasal de *S. aureus*, quelle que soit sa sensibilité aux antistaphylococciques usuels. Son efficacité est admise dans la prévention des infections d'hémodialyse, de dialyse péritonéale et après chirurgie cardiothoracique. Peu d'études sur la prévention des infections à staphylocoque, et notamment à SARM, ont été menées en réanimation jusqu'à présent. La décontamination repose sur le concept que l'infection invasive à SARM est très souvent précédée par une colonisation préalable (infection endogène) [150–155]. Un protocole de prévention comprenant la mupirocine a permis de réduire significativement la survenue des pneumonies à SARM acquises sous respirateur [156]. La mupirocine nasale a pu être utile dans le contrôle d'épidémies à SARM, mais son utilisation en routine pour prévenir les infections à SARM n'a pas été démontrée [157]. Enfin, la mupirocine réduit de façon efficace le portage de staphylocoque doré chez les soignants [158]. L'influence précise de cette mesure sur la survenue des infections chez les patients reste inconnue.

Chlorhexidine

La chlorhexidine est un biguanide actif sur les bactéries non sporulées et les levures [159, 160]. La toilette à la chlorhexidine est utilisée dans un but de décontamination cutanée en réanimation. Initialement en chirurgie cardiaque, il a été montré que l'utilisation de la chlorhexidine à 0,12 % en rinçage oropharyngé réduisait de 65 % l'ensemble des infections postopératoires, ainsi que la mortalité et l'utilisation des antibiotiques à but curatif [161]. Des études beaucoup plus récentes ont confirmé l'effet de la décontamination orale par la chlorhexidine (gel, pâte, solution à 0,12 %) sur la prévention des infections respiratoires [162–165]. Dans une méta-analyse récente, il apparaît que la chlorhexidine réduit efficacement les infections respiratoires chez les patients de chirurgie cardiaque (RR = 0,56 [0,41-0,77]), mais pas chez les autres types de patients [166]. La mortalité n'est cependant pas modifiée. La chlorhexidine est largement utilisée comme antiseptique pour la désinfection cutanée avant l'insertion de cathéters intravasculaires [167]. La toilette à la chlorhexidine a été utilisée en réanimation dans un but de décontamination cutanée des bactéries à Gram positif multirésistantes [168]. En réduisant la quantité bactérienne sur la peau, il a été montré que la toilette à la chlorhexidine réduisait le taux d'acquisition de bactéries multirésistantes à Gram positif et l'incidence des infections hématogènes acquises à l'hôpital dans des services de réanimation (tous germes confondus) [169]. Cependant, la réduction des infections hématogènes portait surtout sur les staphylocoques à coagulase négative et à un moindre degré sur *Candida*.

Association mupirocine et chlorhexidine

L'utilisation de la mupirocine nasale associée à la toilette cutanée à la chlorhexidine a montré son efficacité dans la prévention des infections postopératoires à SASM chez les sujets porteurs [170]. Cette association représente aussi le principal protocole de décontamination anti-SARM. L'application pendant 5 jours de mupirocine constitue le traitement le plus efficace pour éradiquer le SARM avec un taux de succès d'environ 90 % à une semaine et 60 % à plus long terme [171]. D'autres auteurs ont cependant rapporté un taux d'éradication beaucoup plus faible de seulement 25 % à la fin du suivi du fait de la persistance du SARM sur d'autres sites anatomiques, en particulier les cicatrices opératoires, les plaies et les escarres [172]. En dehors de la prévention des infections endogènes, la décolonisation permet potentiellement la réduction du réservoir et de la transmission croisée entre patients avec diminution du risque d'acquisition des SARM chez les patients initialement non porteurs [173, 174]. Une étude randomisée comparant une stratégie renforcée de prévention du SARM comportant des mesures d'isolement préventif et pendant la durée du portage, dépistage et décolonisation le cas échéant à une stratégie conventionnelle, n'a retrouvé aucun bénéfice individuel sur le taux d'acquisition de SARM, les infections ou la mortalité [175]. Dans cette étude, un audit avait montré un taux de compliance élevé aux règles d'hygiène et d'isolement (85,5 % dans le groupe « standard », 84,1 % dans le groupe « intervention »), soulignant le rôle vraisemblablement prépondérant des règles d'hygiène standard. Similairement, les résultats du STAR*ICU Trial (étude multicentrique randomisée clustérisée en réanimation portant sur 5 434 admissions dans 10 unités interventionnelles et 3 705 admissions dans 8 unités contrôle aux USA) n'ont montré aucune différence entre les mesures interventionnelles et le maintien des mesures standard existantes. Les taux d'incidence de colonisation ou d'infection à SARM/ERV pour 1 000 patients-jours à risque, ajustés sur l'incidence de base par unité, ne différaient pas significativement entre les 10 unités « interventionnelles » et les 8 unités « contrôles » (40,4 ± 3,3 ‰ et 35,6 ± 3,7 ‰ ; P = 0,35), les résultats restreints au SARM ne retrouvant pas davantage de différence (16,0 ± 1,8 ‰ et 13,5 ± 2,1 ‰, P = 0,39) [176]. Dans une autre étude randomisée de large effectif utilisant le dépistage rapide de SARM basé sur la PCR en temps réel, permettant donc un délai de rendu des résultats beaucoup plus court, associé à la décontamination par mupirocine nasale plus toilette cutanée à la chlorhexidine des sujets dépistés positifs, les taux d'acquisition de SARM étaient à peu près identiques pendant la période contrôle (N = 10 910) et pendant la période d'intervention (N = 10 844), soit un rapport de risque de 1,1 (0,8-1,4) [177]. Finalement, en situation endémique, on ne dispose pas réellement de preuve que le dépistage systématique suivi de l'isolement et de la décontamination éventuelle ait permis de contrôler l'acquisition de SARM. Enfin, le bénéfice de la décolonisation universelle, par rapport au *screening* avec isolement ou au *screening* avec décolonisation ciblée, sur le taux d'isolement de SARM basé sur les prélèvements cliniques a été montré en réanimation dans le REDUCE MRSA Trial [178]. Cet essai souligne l'importance de la décontamination sans délai comme mesure horizontale par rapport aux mesures de prévention verticales ciblées. Elle pose la question de la généralisation de son application, en particulier du bénéfice de l'utilisation universelle de la mupirocine face au risque déjà démontré d'émergence de souches de SARM résistantes à la mupirocine et épidémiques [179–182].

Décontamination multiple

Dans une étude réalisée selon un plan factoriel 2 × 2, l'association d'une DDS sans antibiotique systémique à la décontamination par mupirocine et chlorhexidine s'est révélée très efficace sur la prévention de l'ensemble des infections acquises chez les patients intubés, alors que chaque décontamination seule n'avait pas d'effet [81]. Les raisons de cet effet synergique, sans être complètement élucidées, reposent sur la complémentarité des spectres de chaque composant, et un effet plus marqué de l'association sur la prévention des infections à BGN par rapport à la DDS seule. Par la suite, l'efficacité de ce protocole utilisé en routine chez les patients intubés a été confirmée dans un centre, y compris sur la prévention des infections dues à des BGN multirésistants [183].

Conclusion

La décontamination digestive sélective est une mesure dont l'intérêt a été très controversé. Jusqu'au début des années 2000, il y a eu peu d'évolution dans son utilisation, en partie du fait de la prévalence élevée de la colonisation ou des infections à SARM dans beaucoup de pays européens, et aussi du fait de l'absence de conclusion claire sur le rapport bénéfice/risque de cette méthode. La décontamination, sous ses différentes formes, nécessite pourtant d'être reconsidérée, d'autant que la DDS figure maintenant de façon indiscutable au rang des mesures les plus efficaces de prévention des infections acquises en réanimation, en particulier des pneumopathies, et réduit la mortalité. Les effets respectifs des différentes combinaisons, et leur association aux autres mesures de prévention conventionnelles, nécessitent encore un complément d'évaluation. L'association de la DDS à la toilette cutanée à la chlorhexidine semble prometteuse chez les patients intubés. Par contre, la décolonisation des patients porteurs d'entérobactéries multirésistantes (BLSE et/ou carbapénémase) au niveau digestif par les antibiotiques de la DDS risque de faire apparaître des souches résistantes à la colistine, notamment pour *K. pneumoniae*, et par là même de favoriser l'émergence de micro-organismes ultrarésistants. Elle ne peut donc être conseillée en cas de prévalence élevée d'entérobactéries multirésistantes (BLSE ou carbapénémase). Cette indication ne correspond pas au principe fondamental d'utilisation de la DDS qui est théoriquement d'administrer des antibiotiques avant toute colonisation anormale afin de prévenir l'acquisition de nouveaux BGN résistants, puis les infections endogènes.

Références

[1] Feingold D.S. Hospital-acquired infections. *N Engl J Med.* 1970;283(25):1384–1391.

[2] Mackowiak P.A. The normal microbial flora. *N Engl J Med.* 1982;307(2):83–93.

[3] Johanson Jr. W.G., Blackstock R., Pierce A.K., et al. The role of bacterial antagonism in pneumococcal colonization of the human pharynx. *J Lab Clin Med.* 1970;75(6):946–952.

[4] Sanders C.C., Sanders Jr. W.E., Harrowe D.J. Bacterial interference: effects of oral antibiotics on the normal throat flora and its ability to interfere with group A streptococci. *Infect Immun.* 1976;13(3):808–812.

[5] Sanders E. Bacterial interference. I. Its occurrence among the respiratory tract flora and characterization of inhibition of group A streptococci by viridans streptococci. *J Infect Dis.* 1969;120(6):698–707.

[6] Crowe C.C., Sanders Jr. W.E., Longley S. Bacterial interference. II. Role of the normal throat flora in prevention of colonization by group A Streptococcus. *J Infect Dis.* 1973;128(4):527–532.

[7] Sprunt K., Leidy G.A., Redman W. Prevention of bacterial overgrowth. *J Infect Dis.* 1971;123(1):1–10.

[8] Johanson W.G., Pierce A.K., Sanford J.P. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med.* 1969;281(21):1137–1140.

[9] Johanson Jr. W.G., Pierce A.K., Sanford J.P., et al. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med.* 1972;77(5):701–706.

[10] Ewig S., Torres A., El-Ebiary M., et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):188–198.

[11] Moore W.E., Holdeman L.V. Human fecal flora: the normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. *Appl Microbiol.* 1974;27(5):961–979.

[12] Vollaard E.J., Clasener H.A. Colonization resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38(3):409–414.

[13] Van der Waaij D., Berghuis-de Vries J.M., Lekkerkerk L.V. Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. *J Hyg (Lond).* 1971;69(3):405–411.
[14] Stoutenbeek C.P., van Saene H.K., Miranda D.R., et al. A new technique of infection prevention in the intensive care unit by selective decontamination of the digestive tract. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1983;34(3):209–221.
[15] Stoutenbeek C.P., van Saene H.K., Miranda D.R., et al. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med.* 1984;10(4):185–192.
[16] Stoutenbeek C.P., van Saene H.K., Miranda D.R., et al. The effect of oropharyngeal decontamination using topical nonabsorbable antibiotics on the incidence of nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. *J Trauma.* 1987;27(4):357–364.
[17] Van Saene H.K., Stoutenbeek C.P., Miranda D.R., et al. A novel approach to infection control in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1983;34(3):193–208.
[18] Feeley T.W., Du Moulin G.C., Hedley-Whyte J., et al. Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. *N Engl J Med.* 1975;293(10):471–475.
[19] Klastersky J., Huysmans E., Weerts D., et al. Endotracheally administered gentamicin for the prevention of infections of the respiratory tract in patients with tracheostomy: a double-blind study. *Chest.* 1974;65(6):650–654.
[20] Silvestri L., Sarginson R.E., Hughes J., et al. Most nosocomial pneumonias are not due to nosocomial bacteria in ventilated patients. Evaluation of the accuracy of the 48 h time cut-off using carriage as the gold standard. *Anaesth Intensive Care.* 2002;30(3):275–282.
[21] Silvestri L., Monti Bragadin C., Milanese M., et al. Are most ICU infections really nosocomial? A prospective observational cohort study in mechanically ventilated patients. *J Hosp Infect.* 1999;42(2):125–133.
[22] Van Saene J.J., van Saene H.K., Stoutenbeek C.P., et al. Influence of faeces on the activity of antimicrobial agents used for decontamination of the alimentary canal. *Scand J Infect Dis.* 1985;17(3):295–300.
[23] Van der Waaij D., Aberson J., Thijm H.A., et al. The screening of four aminoglycosides in the selective decontamination of the digestive tract in mice. *Infection.* 1982;10(1):35–40.
[24] Falagas M.E., Kasiakou S.K. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis.* 2005;40(9):1333–1341.
[25] Van Saene J.J.M., Stoutenbeek C.P., van Saene H.K.F. Reduction of the intestinal endotoxin pool by three different SDD regimens in human volunteers. *J Endotoxin Res.* 1996;3:337–343.
[26] Clasener H.A., Vollaard E.J., van Saene H.K. Long-term prophylaxis of infection by selective decontamination in leukopenia and in mechanical ventilation. *Rev Infect Dis.* 1987;9(2):295–328.
[27] De Smet A.M., Kluytmans J.A., Cooper B.S., et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med.* 2009;360(1):20–31.
[28] Houben A.J., Oostdijk E.A., van der Voort P.H., et al. Selective decontamination of the oropharynx and the digestive tract, and antimicrobial resistance: a 4 year ecological study in 38 intensive care units in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(3):797–804.
[29] Oostdijk E.A., Kesecioglu J., Schultz M.J., et al. Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(14):1429–1437.
[30] Unertl K., Ruckdeschel G., Selbmann H.K., et al. Prevention of colonization and respiratory infections in long-term ventilated patients by local antimicrobial prophylaxis. *Intensive Care Med.* 1987;13(2):106–113.
[31] Kerver A.J., Rommes J.H., Mevissen-Verhage E.A., et al. Prevention of colonization and infection in critically ill patients: a prospective randomized study. *Crit Care Med.* 1988;16(11):1087–1093.
[32] Ulrich C., Harinck-de Weerd J.E., Bakker N.C., et al. Selective decontamination of the digestive tract with norfloxacin in the prevention of ICU-acquired infections: a prospective randomized study. *Intensive Care Med.* 1989;15(7):424–431.
[33] Brun-Buisson C., Legrand P., Rauss A., et al. Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant gram-negative bacilli. Study of an outbreak in an intensive care unit. *Ann Intern Med.* 1989;110(11):873–881.
[34] Flaherty J., Nathan C., Kabins S.A., et al. Pilot trial of selective decontamination for prevention of bacterial infection in an intensive care unit. *J Infect Dis.* 1990;162(6):1393–1397.
[35] Rodriguez-Roldan J.M., Altuna-Cuesta A., Lopez A., et al. Prevention of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of an antimicrobial pharyngeal nonabsorbable paste. *Crit Care Med.* 1990;18(11):1239–1242.

[36] Tetteroo G.W., Wagenvoort J.H., Castelein A., et al. Selective decontamination to reduce gram-negative colonisation and infections after oesophageal resection. *Lancet.* 1990;335(8691):704–707.
[37] Aerdts S.J., van Dalen R., Clasener H.A., et al. Antibiotic prophylaxis of respiratory tract infection in mechanically ventilated patients. A prospective, blinded, randomized trial of the effect of a novel regimen. *Chest.* 1991;100(3):783–791.
[38] Blair P., Rowlands B.J., Lowry K., et al. Selective decontamination of the digestive tract: a stratified, randomized, prospective study in a mixed intensive care unit. *Surgery.* 1991;110(2):303–309 discussion 9–10.
[39] Gaussorgues P., Salord F., Sirodot M., et al. Efficacité de la décontamination digestive sur la survenue des bactériémies nosocomiales chez les patients sous ventilation mécanique et recevant des bêtamimétiques. *Réan Soins Intens Med Urg.* 1991;7(4):169–174.
[40] Pugin J., Auckenthaler R., Lew D.P., et al. Oropharyngeal decontamination decreases incidence of ventilator-associated pneumonia. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *JAMA.* 1991;265(20):2704–2710.
[41] Zobel G., Kuttnig M., Grubbauer H.M., et al. Reduction of colonization and infection rate during pediatric intensive care by selective decontamination of the digestive tract. *Crit Care Med.* 1991;19(10):1242–1246.
[42] Cerra F.B., Maddaus M.A., Dunn D.L., et al. Selective gut decontamination reduces nosocomial infections and length of stay but not mortality or organ failure in surgical intensive care unit patients. *Arch Surg.* 1992;127(2):163–167 discussion 7–9.
[43] Cockerill 3rd. F.R., Muller S.R., Anhalt J.P., et al. Prevention of infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. *Ann Intern Med.* 1992;117(7):545–553.
[44] Gastinne H., Wolff M., Delatour F., et al. A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. The French Study Group on Selective Decontamination of the Digestive Tract. *N Engl J Med.* 1992;326(9):594–599.
[45] Hammond J.M., Potgieter P.D., Saunders G.L., et al. Double-blind study of selective decontamination of the digestive tract in intensive care. *Lancet.* 1992;340(8810):5–9.
[46] Jacobs S., Fowerkaer J.E., Roberts S.E. Effectiveness of selective decontamination of the digestive tract (SDD) in an ICU with a policy encouraging a low gastric pH. *Clin Intensive Care.* 1992;3:52–58.
[47] Rocha L.A., Martin M.J. Pita S, Paz J, Seco C, Margusino L, *et al.* Prevention of nosocomial infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Intensive Care Med.* 1992;18(7):398–404.
[48] Winter R., Humphreys H., Pick A., et al. A controlled trial of selective decontamination of the digestive tract in intensive care and its effect on nosocomial infection. *J Antimicrob Chemother.* 1992;30(1):73–87.
[49] Korinek A.M., Laisne M.J., Nicolas M.H., et al. Selective decontamination of the digestive tract in neurosurgical intensive care unit patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med.* 1993;21(10):1466–1473.
[50] Martinez-Pellus A.E., Merino P., Bru M., et al. Can selective digestive decontamination avoid the endotoxemia and cytokine activation promoted by cardiopulmonary bypass? *Crit Care Med.* 1993;21(11):1684–1691.
[51] Rolando N., Gimson A., Wade J., et al. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology.* 1993;17(2):196–201.
[52] Smith S.D., Jackson R.J., Hannakan C.J., et al. Selective decontamination in pediatric liver transplants. A randomized prospective study. *Transplantation.* 1993;55(6):1306–1309.
[53] Bion J.F., Badger I., Crosby H.A., et al. Selective decontamination of the digestive tract reduces gram-negative pulmonary colonization but not systemic endotoxemia in patients undergoing elective liver transplantation. *Crit Care Med.* 1994;22(1):40–49.
[54] Ferrer M., Torres A., Gonzalez J. Puig de la Bellacasa J, el-Ebiary M, Roca M, *et al.* Utility of selective digestive decontamination in mechanically ventilated patients. *Ann Intern Med.* 1994;120(5):389–395.
[55] Laggner A.N., Tryba M., Georgopoulos A., et al. Oropharyngeal decontamination with gentamicin for long-term ventilated patients on stress ulcer prophylaxis with sucralfate? *Wien Klin Wochenschr.* 1994;106(1):15–19.
[56] Georges B., Mazerolles M., Decun J.F., et al. Décontamination digestive sélective : résultats d'une étude chez les polytraumatisés. *Réanimation Urgence.* 1994;3:621–627.
[57] Luiten E.J., Hop W.C., Lange J.F., et al. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1995;222(1):57–65.

[58] Wiener J., Itokazu G., Nathan C., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination in a medical-surgical intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 1995;20(4):861–867.
[59] Arnow P.M., Carandang G.C., Zabner R., et al. Randomized controlled trial of selective bowel decontamination for prevention of infections following liver transplantation. *Clin Infect Dis.* 1996;22(6):997–1003.
[60] Quinio B., Albanese J., Bues-Charbit M., et al. Selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients. A prospective double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Chest.* 1996;109(3):765–772.
[61] Rolando N., Wade J.J., Stangou A., et al. Prospective study comparing the efficacy of prophylactic parenteral antimicrobials, with or without enteral decontamination, in patients with acute liver failure. *Liver Transpl Surg.* 1996;2(1):8–13.
[62] Stoutenbeek C.P., van Saene H.K.F., Zandstra D.F. Prevention of multiple organ system failure by selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients. In: Faist E., Baue A.E., Schildberg F.W., Faist E., Baue A.E., Schildberg F.W., eds. *The Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis.* Pabst Science Publishers; 1996:1055–1066.
[63] Abele-Horn M., Dauber A., Bauernfeind A., et al. Decrease in nosocomial pneumonia in ventilated patients by selective oropharyngeal decontamination (SOD). *Intensive Care Med.* 1997;23(2):187–195.
[64] Lingnau W., Berger J., Javorsky F., et al. Selective intestinal decontamination in multiple trauma patients: prospective, controlled trial. *J Trauma.* 1997;42(4):687–694.
[65] Martinez-Pellus A.E., Merino P., Bru M., et al. Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination. *Intensive Care Med.* 1997;23(12):1251–1257.
[66] Palomar M., Alvarez-Lerma F., Jorda R., et al. for the Catalan study group of nosocomial pneumonia prevention. Prevention of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients : selective decontamination versus sucralfate. *Clin Intensive Care.* 1997;8:228–235.
[67] Schardey H.M., Joosten U., Finke U., et al. The prevention of anastomotic leakage after total gastrectomy with local decontamination. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Ann Surg.* 1997;225(2):172–180.
[68] Verwaest C., Verhaegen J., Ferdinande P., et al. Randomized, controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multidisciplinary intensive care unit. *Crit Care Med.* 1997;25(1):63–71.
[69] Sanchez Garcia M., Cambronero Galache J.A., Lopez Diaz J., et al. Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(3):908–916.
[70] Ruza F., Alvarado F., Herruzo R., et al. Prevention of nosocomial infection in a pediatric intensive care unit (PICU) through the use of selective digestive decontamination. *Eur J Epidemiol.* 1998;14(7):719–727.
[71] Barret J.P., Jeschke M.G., Herndon D.N. Selective decontamination of the digestive tract in severely burned pediatric patients. *Burns.* 2001;27(5):439–445.
[72] Bergmans D.C., Bonten M.J., Gaillard C.A., et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(3):382–388.
[73] Bouter H., Schippers E.F., Luelmo S.A., et al. No effect of preoperative selective gut decontamination on endotoxemia and cytokine activation during cardiopulmonary bypass: a randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med.* 2002;30(1):38–43.
[74] Hellinger W.C., Yao J.D., Alvarez S., et al. A randomized, prospective, double-blinded evaluation of selective bowel decontamination in liver transplantation. *Transplantation.* 2002;73(12):1904–1909.
[75] Krueger W.A., Lenhart F.P., Neeser G., et al. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(8):1029–1037.
[76] Pneumatikos I., Koulouras V., Nathanail C., et al. Selective decontamination of subglottic area in mechanically ventilated patients with multiple trauma. *Intensive Care Med.* 2002;28(4):432–437.
[77] Rayes N., Seehofer D., Hansen S., et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation.* 2002;74(1):123–127.

[78] Zwaveling J.H., Maring J.K., Klompmaker I.J., et al. Selective decontamination of the digestive tract to prevent postoperative infection: a randomized placebo-controlled trial in liver transplant patients. *Crit Care Med.* 2002;30(6):1204–1209.
[79] De Jonge E., Schultz M.J., Spanjaard L., et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9389):1011–1016.
[80] De la Cal M.A., Cerda E., Garcia-Hierro P., et al. Survival benefit in critically ill burned patients receiving selective decontamination of the digestive tract: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Surg.* 2005;241(3):424–430.
[81] Camus C., Bellissant E., Sebille V., et al. Prevention of acquired infections in intubated patients with the combination of two decontamination regimens. *Crit Care Med.* 2005;33(2):307–314.
[82] Gosney M., Martin M.V., Wright A.E. The role of selective decontamination of the digestive tract in acute stroke. *Age Ageing.* 2006;35(1):42–47.
[83] Stoutenbeek C.P., van Saene H.K., Little R.A., et al. The effect of selective decontamination of the digestive tract on mortality in multiple trauma patients: a multicenter randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2007;33(2):261–270.
[84] Yu J., Xiao Y.B., Wang X.Y. Effects of preoperatively selected gut decontamination on cardiopulmonary bypass-induced endotoxemia. *Chin J Traumatol.* 2007;10(3):131–137.
[85] Farran L., Llop J., Sans M., et al. Efficacy of enteral decontamination in the prevention of anastomotic dehiscence and pulmonary infection in esophagogastric surgery. *Dis Esophagus.* 2008;21(2):159–164.
[86] Yilmazlar A., Ozyurt G., Kahveci F., et al. Selective digestive decontamination can be an infection prevention regimen for the intoxicated patients. *J Pharmacol Toxicol.* 2009;4:36–40.
[87] Diepenhorst G.M., van Ruler O., Besselink M.G., et al. Influence of prophylactic probiotics and selective decontamination on bacterial translocation in patients undergoing pancreatic surgery: a randomized controlled trial. *Shock.* 2011;35(1):9–16.
[88] Oudhuis G.J., Bergmans D.C., Dormans T., et al. Probiotics versus antibiotic decontamination of the digestive tract: infection and mortality. *Intensive Care Med.* 2011;37(1):110–117.
[89] Roos D., Dijksman L.M., Oudemans-van Straaten H.M., et al. Randomized clinical trial of perioperative selective decontamination of the digestive tract versus placebo in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2011;98(10):1365–1372.
[90] Saidel-Odes L., Polachek H., Peled N., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(1):14–19.
[91] Dijksman L.M., Roos D., Gerhards M.F., et al. Cost-effectiveness of perioperative selective decontamination of the digestive tract versus placebo in elective gastrointestinal surgery. *Dig Surg.* 2012;29(5):384–390.
[92] Aboelatta Y.A., Abd-Elsalam A.M., Omar A.H., et al. Selective digestive decontamination (SDD) as a tool in the management of bacterial translocation following major burns. *Ann Burns Fire Disasters.* 2013;26(4):182–188.
[93] Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Collaborative Group. *BMJ.* 1993;307(6903):525–532.
[94] Heyland D.K., Cook D.J., Jaeschke R., et al. Selective decontamination of the digestive tract. *Chest.* 1994;105(4):1221–1229 An overview.
[95] Kollef M.H. The role of selective digestive tract decontamination on mortality and respiratory tract infections. A meta-analysis. *Chest.* 1994;105(4):1101–1108.
[96] D'Amico R., Pifferi S., Leonetti C., et al. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 1998;316(7140):1275–1285.
[97] Nathens A.B., Marshall J.C. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: a systematic review of the evidence. *Arch Surg.* 1999;134(2):170–176.
[98] Safdar N., Said A., Lucey M.R. The role of selective digestive decontamination for reducing infection in patients undergoing liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl.* 2004;10(7):817–827.
[99] Silvestri L., van Saene H.K., Milanese M., et al. Impact of selective decontamination of the digestive tract on fungal carriage and infection: systematic review of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 2005;31(7):898–910.

[100] Silvestri L., van Saene H.K., Milanese M., et al. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. *J Hosp Infect.* 2007;65(3):187–203.
[101] Silvestri L., van Saene H.K., Casarin A., et al. Impact of selective decontamination of the digestive tract on carriage and infection due to Gram-negative and Gram-positive bacteria: a systematic review of randomised controlled trials. *Anaesth Intensive Care.* 2008;36(3):324–338.
[102] Liberati A., D'Amico R., Pifferi S., et al. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;4: CD000022.
[103] Silvestri L., van Saene H.K., Zandstra D.F., et al. Impact of selective decontamination of the digestive tract on multiple organ dysfunction syndrome: systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2010;38(5):1370–1376.
[104] Pileggi C., Bianco A., Flotta D., et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied antimicrobial or antiseptic agents: a meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units. *Crit Care.* 2011;15(3):R155.
[105] Petros A., Silvestri L., Booth R., et al. Selective decontamination of the digestive tract in critically ill children: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(1):89–97.
[106] Daneman N., Sarwar S., Fowler R.A., et al. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(4):328–341.
[107] Price R., MacLennan G., Glen J. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g2197.
[108] Vandenbroucke-Grauls C.M., Vandenbroucke J.P. Effect of selective decontamination of the digestive tract on respiratory tract infections and mortality in the intensive care unit. *Lancet.* 1991;338(8771):859–862.
[109] Melsen W.G., de Smet A.M., Kluytmans J.A., et al. Selective decontamination of the oral and digestive tract in surgical versus non-surgical patients in intensive care in a cluster-randomized trial. *Br J Surg.* 2012;99(2):232–237.
[110] Hurley J.C. Prophylaxis with enteral antibiotics in ventilated patients: selective decontamination or selective cross-infection? *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(4):941–947.
[111] Oostdijk E.A., de Smet A.M., Kesecioglu J., et al. The role of intestinal colonization with gram-negative bacteria as a source for intensive care unit-acquired bacteremia. *Crit Care Med.* 2011;39(5):961–966.
[112] Roquilly A., Marret E., Abraham E., et al. Pneumonia prevention to decrease mortality in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2015;60(1):64–75.
[113] Luiten E.J., Hop W.C., Lange J.F., et al. Differential prognosis of gram-negative versus gram-positive infected and sterile pancreatic necrosis: results of a randomized trial in patients with severe acute pancreatitis treated with adjuvant selective decontamination. *Clin Infect Dis.* 1997;25(4):811–816.
[114] Conraads V.M., Jorens P.G., de Clerck L.S., et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(4):483–491.
[115] Gastinne H., Wolff M., Lachatre G., et al. Antibiotic levels in bronchial tree and in serum during selective digestive decontamination. *Intensive Care Med.* 1991;17(4):215–218.
[116] Mol M., van Kan H.J., Schultz M.J., et al. Systemic tobramycin concentrations during selective decontamination of the digestive tract in intensive care unit patients on continuous venovenous hemofiltration. *Intensive Care Med.* 2008;34(5):903–906.
[117] Ramnarain D., de Lange D.W., Meulenbelt J. Acute renal failure due to tobramycin intoxication during selective digestive tract decontamination. *Intensive Care Med.* 2011;37(8):1386–1387.
[118] Humphreys H., Winter R., Pick A. The effect of selective decontamination of the digestive tract on gastrointestinal enterococcal colonization in ITU patients. *Intensive Care Med.* 1992;18(8):459–463.
[119] Saunders G.L., Hammond J.M., Potgieter P.D., et al. Microbiological surveillance during selective decontamination of the digestive tract (SDD). *J Antimicrob Chemother.* 1994;34(4):529–544.
[120] Bonten M.J., Gaillard C.A., van Tiel F.H., et al. Colonization and infection with Enterococcus faecalis in intensive care units: the role of antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(12):2783–2786.
[121] Nau R., Ruchel R., Mergerian H., et al. Emergence of antibiotic-resistant bacteria during selective decontamination of the digestive tract. *J Antimicrob Chemother.* 1990;25(5):881–883.

[122] Kaufhold A., Behrendt W., Krauss T., et al. Selective decontamination of the digestive tract and methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Lancet.* 1992;339(8806):1411–1412.
[123] Camus C., Sebille V., Legras A., et al. Mupirocin/chlorexidine to prevent methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: post hoc analysis of a placebo-controlled, randomized trial using mupirocin/chlorhexidine and polymyxin/tobramycin for the prevention of acquired infections in intubated patients. *Infection.* 2014;42(3):493–502.
[124] Hammond J.M., Potgieter P.D. Long-term effects of selective decontamination on antimicrobial resistance. *Crit Care Med.* 1995;23(4):637–645.
[125] Heininger A., Meyer E., Schwab F., et al. Effects of long-term routine use of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance. *Intensive Care Med.* 2006;32(10):1569–1576.
[126] Leone M., Albanese J., Antonini F., et al. Long-term (6-year) effect of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance in intensive care, multiple-trauma patients. *Crit Care Med.* 2003;31(8):2090–2095.
[127] Ochoa-Ardila M.E., Garcia-Canas A., Gomez-Mediavilla K., et al. Long-term use of selective decontamination of the digestive tract does not increase antibiotic resistance: a 5-year prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2011;37(9):1458–1465.
[128] Al Naiemi N., Heddema E.R., Bart A., et al. Emergence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria during selective decontamination of the digestive tract on an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(4):853–856.
[129] Oostdijk E.A., de Smet A.M., Kesecioglu J., et al. Decontamination of cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae during selective digestive tract decontamination in intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(9):2250–2253.
[130] Misset B., Kitzis M.D., Conscience G., et al. Mechanisms of failure to decontaminate the gut with polymixin E, gentamicin and amphotericin B in patients in intensive care. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994;13(2):165–170.
[131] Tetteroo G.W., Wagenvoort J.H., Mulder P.G., et al. Decreased mortality rate and length of hospital stay in surgical intensive care unit patients with successful selective decontamination of the gut. *Crit Care Med.* 1993;21(11):1692–1698.
[132] Oostdijk E.A., Smits L., de Smet A.M., et al. Colistin resistance in gram-negative bacteria during prophylactic topical colistin use in intensive care units. *Intensive Care Med.* 2013;39(4):653–660.
[133] Nijssen S., Florijn A., Bonten M.J., et al. Beta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more than 5000 European Enterobacteriaceae isolates. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;24(6):585–591.
[134] Munoz-Price L.S., Poirel L., Bonomo R.A., et al. Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(9):785–796.
[135] Halaby T., Al Naiemi N., Kluytmans J., et al. Emergence of colistin resistance in Enterobacteriaceae after the introduction of selective digestive tract decontamination in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(7):3224–3229.
[136] Lübbert C., Faucheux S., Becker-Rux D., et al. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae: a single-centre experience. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;42(6):565–570.
[137] Gutierrez-Urbon J.M., Feal-Cortizas B., Suarez-Lorenzo J.M., et al. Failure of a 5 day course of selective digestive decontamination solution in rectal decolonization of ESBL-producing Klebsiella pneumoniae in neonates. *J Antimicrob Chemother.* 2014;doi:10.1093/jac/dku399.
[138] Falagas M.E., Rafailidis P.I., Matthaiou D.K. Resistance to polymyxins: mechanisms, frequency and treatment options. *Drug Resist Updat.* 2010;13(4-5):132–138.
[139] Lopez-Camacho E., Gomez-Gil R., Tobes R., et al. Genomic analysis of the emergence and evolution of multidrug resistance during a Klebsiella pneumoniae outbreak including carbapenem and colistin resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(3):632–636.
[140] De Champs C.L., Guelon D.P., Garnier R.M., et al. Selective digestive decontamination by erythromycin-base in a polyvalent intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1993;19(4):191–196.
[141] Troche G., Joly L.M., Guibert M., et al. Detection and treatment of antibiotic-resistant bacterial carriage in a surgical intensive care unit: a 6-year prospective survey. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(2):161–165.
[142] Loirat P., Johanson W.G., van Saene H.K.F., et al. Selective digestive decontamination in intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 1992;18(3):182–188.

[143] Misset B., Artigas A., Bihari D., et al. Short-term impact of the European Consensus Conference on the use of selective decontamination of the digestive tract with antibiotics in ICU patients. *Intensive Care Med.* 1996;22(9):981–984.
[144] Kollef M.H. The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med.* 1999;340(8):627–634.
[145] Kollef M.H. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2004;32(6):1396–1405.
[146] Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580–637.
[147] Klompas M., Branson R., Eichenwald E.C., et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(Suppl 2):S133–S154.
[148] Li J., Xie D., Li A., et al. Oral topical decontamination for preventing ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Infect.* 2013;84(4):283–293.
[149] Silvestri L., van Saene H.K., Milanese M., et al. Prevention of MRSA pneumonia by oral vancomycin decontamination: a randomised trial. *Eur Respir J.* 2004;23(6):921–926.
[150] Safdar N., Bradley E.A. The risk of infection after nasal colonization with Staphylococcus aureus. *Am J Med.* 2008;121(4):310–315.
[151] Pujol M., Pena C., Pallares R., et al. Nosocomial Staphylococcus aureus bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med.* 1996;100(5):509–516.
[152] Corbella X., Dominguez M.A., Pujol M., et al. Staphylococcus aureus nasal carriage as a marker for subsequent staphylococcal infections in intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997;16(5):351–357.
[153] Davis K.A., Stewart J.J., Crouch H.K., et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis.* 2004;39(6):776–782.
[154] Honda H., Krauss M.J., Coopersmith C.M., et al. Staphylococcus aureus nasal colonization and subsequent infection in intensive care unit patients: does methicillin resistance matter? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(6):584–591.
[155] Fukuta Y., Cunningham C.A., Harris P.L., et al. Identifying the risk factors for hospital-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection among patients colonized with MRSA on admission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(12):1219–1225.
[156] Rumbak M.J., Cancio M.R. Significant reduction in methicillin-resistant Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia associated with the institution of a prevention protocol. *Crit Care Med.* 1995;23(7):1200–1203.
[157] Laupland K.B., Conly J.M. Treatment of Staphylococcus aureus colonization and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin: an evidence-based review. *Clin Infect Dis.* 2003;37(7):933–938.
[158] Doebbeling B.N., Breneman D.L., Neu H.C., et al. Elimination of Staphylococcus aureus nasal carriage in health care workers: analysis of six clinical trials with calcium mupirocin ointment. The Mupirocin Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis.* 1993;17(3):466–474.
[159] McDonnell G., Russell A.D. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(1):147–179.
[160] Milstone A.M., Passaretti C.L., Perl T.M. Chlorhexidine: expanding the armamentarium for infection control and prevention. *Clin Infect Dis.* 2008;46(2):274–281.
[161] DeRiso 2nd. A.J., Ladowski J.S., Dillon T.A., et al. Chlorhexidine gluconate 0,12 % oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest.* 1996;109(6):1556–1561.
[162] Segers P., Speekenbrink R.G., Ubbink D.T., et al. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(20):2460–2466.
[163] Koeman M., van der Ven A.J., Hak E., et al. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(12):1348–1355.
[164] Kola A., Gastmeier P. Efficacy of oral chlorhexidine in preventing lower respiratory tract infections. Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Infect.* 2007;66(3):207–216.
[165] Tantipong H., Morkchareonpong C., Jaiyindee S., et al. Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2 % chlorhexidine solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(2):131–136.

[166] Klompas M., Speck K., Howell M.D., et al. Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(5):751–761.
[167] Maki D.G., Ringer M., Alvarado C.J. Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet.* 1991;338(8763):339–343.
[168] Climo M.W., Sepkowitz K.A., Zuccotti G., et al. The effect of daily bathing with chlorhexidine on the acquisition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus, vancomycin-resistant Enterococcus, and healthcare-associated bloodstream infections: results of a quasi-experimental multicenter trial. *Crit Care Med.* 2009;37(6):1858–1865.
[169] Climo M.W., Yokoe D.S., Warren D.K., et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med.* 2013;368(6):533–542.
[170] Bode L.G., Kluytmans J.A., Wertheim H.F., et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of Staphylococcus aureus. *N Engl J Med.* 2010;362(1):9–17.
[171] Ammerlaan H.S., Kluytmans J.A., Wertheim H.F., et al. Eradication of methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2009;48(7):922–930.
[172] Harbarth S., Dharan S., Liassine N., et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(6):1412–1416.
[173] Harbarth S. Control of endemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus – recent advances and future challenges. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(12):1154–1162.
[174] Simor A.E. Staphylococcal decolonisation: an effective strategy for prevention of infection? *Lancet Infect Dis.* 2011;11(12):952–962.
[175] Camus C., Bellissant E., Legras A., et al. Randomized comparison of 2 protocols to prevent acquisition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: results of a 2-center study involving 500 patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(11):1064–1072.
[176] Huskins W.C., Huckabee C.M., O'Grady N.P., et al. Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med.* 2011;364(15):1407–1418.
[177] Harbarth S., Fankhauser C., Schrenzel J., et al. Universal screening for methicillin-resistant Staphylococcus aureus at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA.* 2008;299(10):1149–1157.
[178] Huang S.S., Septimus E., Kleinman K., et al. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med.* 2013.
[179] Leski T.A., Gniadkowski M., Skoczynska A., et al. Outbreak of mupirocin-resistant staphylococci in a hospital in Warsaw, Poland, due to plasmid transmission and clonal spread of several strains. *J Clin Microbiol.* 1999;37(9):2781–2788.
[180] Perez-Roth E., Lopez-Aguilar C., Alcoba-Florez J., et al. High-level mupirocin resistance within methicillin-resistant Staphylococcus aureus pandemic lineages. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(9):3207–3211.
[181] Abbasi-Montazeri E., Khosravi A.D., Feizabadi M.M., et al. The prevalence of methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolates with high-level mupirocin resistance from patients and personnel in a burn center. *Burns.* 2013;39(4):650–654.
[182] Hetem D.J., Bonten M.J. Clinical relevance of mupirocin resistance in Staphylococcus aureus. *J Hosp Infect.* 2013;85(4):249–256.
[183] Camus C., Salomon S., Bouchigny C., et al. Short-term decline in all-cause acquired infections with the routine use of a decontamination regimen combining topical polymyxin, tobramycin, and amphotericin B with mupirocin and chlorhexidine in the ICU: a single-center experience. *Crit Care Med.* 2014;42(5):1121–1130.

CHAPITRE 118

Prévention du risque infectieux chez les soignants

M. Lachâtre; J.-C. Lucet; Y. Yazdanpanah

Avant l'ère vaccinale, les personnels soignants ont payé un lourd tribut à l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB). Depuis, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), par le virus de l'hépatite C (VHC) et plus récemment les épidémies de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), de *Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus* (MERS-CoV) ou d'infection par le virus Ebola ont fait prendre conscience de l'importance de la prévention du risque infectieux chez les soignants.

Classiquement associé à la survenue d'un accident d'exposition au sang (AES), le risque de contamination du personnel soignant ne se limite pas à la seule exposition au sang ou aux liquides biologiques contenant du sang. Il existe différents modes de transmission des agents infectieux, parmi lesquels notamment la voie respiratoire ou la transmission par contact. La connaissance des micro-organismes en cause et de leur mode de transmission reste le fondement même de la prévention des infections professionnelles.

Nous évoquerons dans un premier temps les différents risques infectieux en fonction des modes de transmission et des pathogènes en cause. Nous aborderons dans un second temps les mesures préventives qui permettent de réduire ce risque.

Les différents risques infectieux pour le personnel soignant

Risque infectieux et micro-organismes transmis par AES

Un AES est défini comme tout contact percutané (piqûre ou coupure), appelé alors accident percutané (APC), muqueux (œil, bouche) ou sur une peau lésée (eczéma, plaie) avec du sang ou un liquide biologique contenant du sang [1, 2]. Le risque de transmission d'agents infectieux lors d'un AES concerne l'ensemble des micro-organismes véhiculés par le sang ou les liquides biologiques (bactéries, virus, parasites et champignons).

Prévalence et facteurs de risque des AES

En 2012, d'après les données du réseau AES-Raisin [1], plus de 18 800 AES avaient été recensés sur les 1 019 établissements de santé français que comptait le réseau. L'âge moyen des victimes était de 33,2 ans ± 10,3 ans. Le *sex-ratio* était de 0,23 : 3 377 hommes (17,9 %) contre 14 607 femmes (77,6 %). Plus de 60 % des AES étaient rapportés par des personnels paramédicaux (Fig. 118.1).

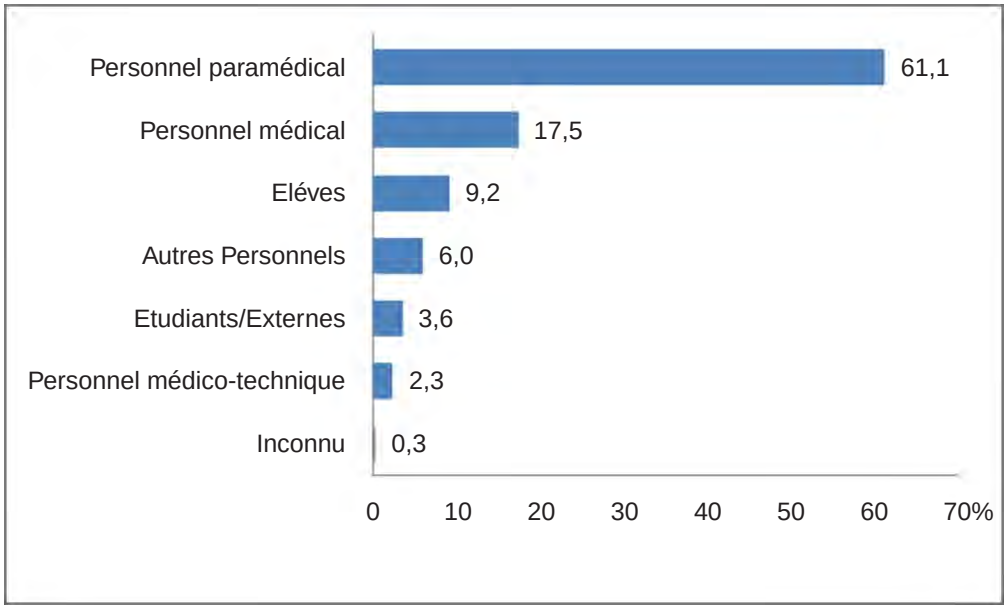


FIG. 118.1 **Taux d'AES et d'APC pour 100 ETP stratifiés sur la fonction de la victime (d'après les résultats du réseau AES-Raisin, 2011-2012 [1]).**

AES : accident d'exposition au sang ; APC : accident percutané ; ETP : équivalent temps plein.

Près de 80 % des AES étaient des APC, avec essentiellement des accidents par piqûre (68,2 %) (Fig. 118.2). Plus d'un tiers des victimes d'APC exerçaient dans un service de médecine. Près de 50 % des APC survenaient au décours d'un acte infirmier : dans 47 % des cas au décours d'une injection, dans 31,5 % des cas au décours d'un prélèvement sanguin et dans 13,8 % des cas au décours d'une perfusion. Les injections sous-cutanées représentaient 39,8 % des APC, avec essentiellement par ordre décroissant des accidents lors du recapuchonnage de l'aiguille, lors du retrait de l'aiguille ou lors de la désadaptation manuelle de l'aiguille. Les mécanismes évitables par le respect des précautions « standard » [2] représentaient 43,7 % de ces APC.

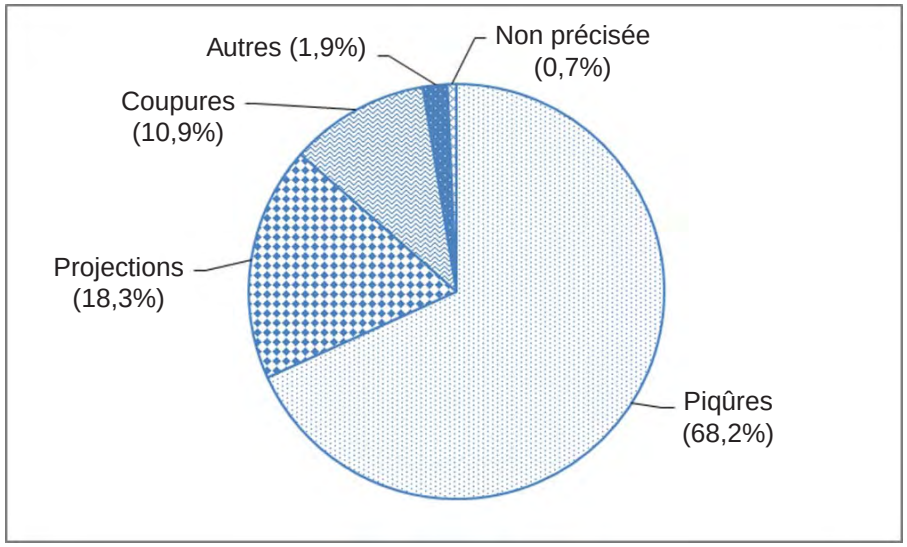


FIG. 118.2 **Répartition des AES en 2012 selon la nature de l'exposition (d'après les résultats du réseau AES-Raisin, 2011-2012 [1]).**

AES : accident d'exposition au sang.

Principaux pathogènes transmissibles par un AES

Le VIH, le VHB et le VHC représentent les principaux pathogènes transmissibles au décours d'un AES [1, 2]. Le risque moyen de contamination après une exposition percutanée au sang d'un patient infecté est de 0,32 % pour le VIH, 0,5 % pour le VHC et 19 à 37 % pour le VHB [3, 4].

En France, la surveillance des contaminations professionnelles des soignants par l'Institut de veille sanitaire (InVS), en lien avec le Groupe d'études sur le risque d'exposition aux soignants (GERES), a été mise en place en 1991 pour le VIH, en 1997 pour le VHC et en 2005 pour le VHB. Au 30 juin 2012, l'InVS recensait, chez les soignants, 14 séroconversions VIH, 70 séroconversions VHC et aucune séroconversion VHB (depuis 2005, date de la mise en place de la surveillance pour le VHB) [1].

Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Le premier cas de contamination par le VIH d'un soignant suite à un AES a été décrit en 1984 [5]. Depuis, de nombreuses études ont évalué le risque de transmission du VIH chez les soignants [6]. À partir d'une exposition percutanée au sang d'un patient infecté virémique, le risque de transmission est de 0,32 %. Il est réduit à 0,03 % lorsqu'il s'agit d'une exposition cutanéomuqueuse [3]. Cependant, ces valeurs moyennes peuvent être influencées par différents facteurs inhérents à l'*inoculum* viral, tels que sa charge en particules virales [7–9] et son volume [10, 11]. D'autres paramètres augmentent également de façon significative le risque de transmission du virus lors d'une exposition percutanée, parmi lesquels la profondeur de l'APC (OR : 15 ; IC 95 % [6–41]), un APC avec du matériel souillé par du sang visible à l'œil nu (OR : 6,2 ; IC 95 % [2, 2–21]), un APC secondaire à une procédure impliquant une aiguille placée directement dans la veine ou dans l'artère du patient infecté (OR : 4,3 ; IC 95 % [1, 7–12]), ou encore un APC à partir d'un patient-source en phase terminale de la maladie (stade SIDA, patient-source décédé dans les deux mois qui ont suivi l'AES) (OR : 5,6 ; IC 95 % [2–16]) [12]. Il est à noter qu'aujourd'hui, 80 % des patients de la file active française possèdent une charge virale indétectable sous traitement antirétroviral au long cours [13]. La survenue d'un AES auprès de ces patients expose le soignant à un risque très faible mais néanmoins présent de transmission du VIH. La prise en compte de paramètres tels que la profondeur de la blessure et l'implication d'une aiguille placée directement dans la veine ou dans l'artère du patient-source est importante pour la prise en charge de la victime, en particulier pour l'indication ou non d'un traitement post-exposition.

Virus de l'hépatite C (VHC)

Avec un risque moyen de contamination lors d'une exposition percutanée évalué à 0,5 % [4], le VHC reste pour le personnel soignant l'un des principaux agents infectieux, bien devant le VIH. La profondeur de l'APC reste le principal facteur de risque de contamination par le VHC, avec selon les études un OR évalué à 22 (IC 95 % [2-239,6]) [14] ou à 155,2 (IC 95 % [7,1-3417,2]) [15]. D'autres paramètres augmentent également de façon significative le risque de transmission du virus lors d'une exposition percutanée, parmi lesquels un APC secondaire à une procédure impliquant une aiguille placée directement dans la veine ou dans l'artère du patient infecté (OR : 100,1 ; IC 95 % [7,3-1365,7]) [15] ou un APC secondaire à un prélèvement sanguin (OR : 5,75 ; IC 95 % [1, 3–24, 9]) [14]. De façon identique au VIH, l'*inoculum* viral, *via* sa charge en particules virales, peut influer sur le risque de contamination : risque augmenté par 11 lorsque le patient-source possède une charge virale > 6 $\log_{10}$ copies/mL (IC 95 % [1,1-114,1]) [15].

Virus de l'hépatite B (VHB)

Si le risque moyen de contamination par le VHB après une exposition percutanée au sang d'un patient infecté est de loin le plus élevé [16, 17], il n'en demeure pas moins qu'aucune séroconversion VHB n'avait été recensée en France en date du 30 juin 2012 [1]. Ce résultat s'explique en grande partie par la politique vaccinale menée en France qui a rendu obligatoire la vaccination contre le VHB pour les personnels de santé depuis 1991. En 2012, plus de 95 % des soignants français étaient vaccinés contre l'hépatite B. Seuls 2,7 % des soignants n'étaient pas immunisés, parmi lesquels 2,3 % étaient vaccinés mais non répondeurs [1].

Autres pathogènes transmissibles par un AES

Les données de la littérature rapportent de rares cas de transmission de *Plasmodium falciparum* au décours d'un AES [18, 19].

Risque infectieux et micro-organismes transmis par voie respiratoire

Transmission « gouttelettes » et transmission aérienne

On distingue deux modes de transmission d'agents infectieux par voie respiratoire : la transmission aérienne ou aéroportée et la transmission par les gouttelettes [20].

La transmission aérienne est secondaire à l'émission par un patient infecté d'aérosols (fines gouttelettes < 5 µ) véhiculés par les flux d'air, parfois sur de longues distances. La contamination survient exclusivement par inhalation des gouttelettes contaminées qui se déposent dans les voies aériennes basses.

La transmission « gouttelettes » est secondaire à l'émission par un patient infecté de gouttelettes de salive ou de sécrétions des voies aériennes supérieures lors de la toux, de la parole ou d'un éternuement. Les particules transmises sont de grande taille (> 5 µ) et sédimentent rapidement dans l'environnement immédiat du patient [21, 22]. La contamination des soignants survient soit par projection des gouttelettes portant le virus sur les muqueuses, soit par contamination des mains au contact de l'environnement contaminé, mains secondairement portées aux muqueuses conduisant à la contamination.

Le tableau 118.1 indique les principales caractéristiques de la transmission aérienne *versus* transmission « gouttelettes ».

Tableau 118.1

Principales caractéristiques de la transmission aérienne *versus* transmission par les gouttelettes (d'après les Recommandations nationales « Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : air ou gouttelettes » [22]).

Caractéristiques	Transmission par aérosol	Transmission par gouttelettes
Définition	Infection par inhalation d'un aérosol contaminé par un pathogène	Infection par exposition des conjonctives ou des muqueuses à des gouttelettes projetées lors de la toux ou d'un éternuement
Vecteur de la transmission	Aérosol	Gouttelettes
Taille moyenne de la particule (diamètre) du vecteur de la transmission	< 5 µm de diamètre Cependant, il n'y a aucun consensus sur le critère de taille exact d'un aérosol	> 10 µm de diamètre Cependant, il n'y a aucun consensus sur le critère de taille exact des gouttelettes
Devenir des particules dans l'air	Particules suffisamment petites pour rester en suspension dans l'air pendant plusieurs minutes, voire plus	Les gouttelettes ne restent pas en suspension dans l'air et sédimentent rapidement
Distance à laquelle le micro-organisme peut être transporté	Partout dans une chambre ou un secteur, par les courants d'air	À courte distance
Site d'inoculation	Les voies respiratoires inférieures sont le site d'inoculation préférentiel	Conjonctives ou muqueuses de la face

Principaux agents infectieux transmissibles par voie aérienne

Mycobacterium tuberculosis

La tuberculose reste à l'heure actuelle un problème majeur de santé publique [23]. En 2013, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estimait à 9 millions la prévalence des cas de tuberculose dans le monde et à 480 000 (5 %) celle des cas de tuberculose multirésistante (MDR-TB ou *multidrug-resistant tuberculosis*) [23]. 9 % des cas de tuberculose MDR étaient des cas de tuberculose ultrarésistante (XDR-TB ou *extensively drug-resistant tuberculosis*) [23]. En France, les données épidémiologiques de l'InVS faisaient état de 4 934 nouveaux cas de tuberculoses en 2013, parmi lesquels plus de la moitié (56,1 %) étaient des personnes nées à l'étranger [24].

Transmis par voie aérienne [25], l'agent de la tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, peut être responsable d'infections professionnelles [26–28]. L'augmentation des cas de tuberculose MDR et l'émergence depuis ces dernières années de souches XDR [29, 30] exposent désormais les professionnels de santé à un risque de contamination professionnelle par des souches résistantes [31, 32].

Autres agents infectieux

Les virus de la rougeole et de la varicelle, l'un et l'autre hautement transmissibles, sont transmis par voie aérienne.

À la fin des années 2000, la recrudescence de la rougeole chez les personnes insuffisamment vaccinées, nées entre 1980 et 1990, a montré l'importance de la protection assurée par la vaccination chez les soignants jeunes et à risque de formes graves à l'âge adulte [33].

Plus de 95 % des personnes nées en France sont immunisées pour la varicelle, après l'avoir développée dans l'enfance. La pneumonie varicelleuse peut être grave chez l'adulte non immunisé, nécessitant une prise en charge dans un service de réanimation.

Pour ces différentes raisons, il importe de vérifier l'immunité contre la rougeole et la varicelle à l'embauche des personnels soignants.

Principaux agents infectieux transmissibles par voie « gouttelettes »

Grippe saisonnière et pandémique

L'agent de la grippe, le virus *influenza*, est responsable des épidémies saisonnières de grippe, parfois de pandémies grippales quand le virus évolue et touche une population non immunisée ni protégée par la vaccination. Il est transmis par les gouttelettes [22]. Il n'y a pas de contamination par voie aérienne, ou si elle existe, la voie aérienne est très minoritaire.

Neisseria meningitidis ou méningocoque

Neisseria meningitidis ou méningocoque est une bactérie capable de coloniser la muqueuse nasopharyngée de l'homme [34]. La prévalence du portage asymptomatique de ce micro-organisme varie selon l'âge entre 4,5 et 23,7 % [35]. La transmission interhumaine s'opère par des gouttelettes de sécrétions respiratoires ou salivaires et requiert un contact étroit et prolongé [36]. La transmission au personnel soignant de *Neisseria meningitidis* reste un événement très rare [37–40].

Autres agents infectieux

Le streptocoque A est une cause d'admission en réanimation : infections graves du *post-partum*, fasciites nécrosantes. L'importance de l'*inoculum* peut conduire à des transmissions au personnel soignant et à d'autres patients, justifiant le respect strict des précautions « gouttelettes » [22].

Risque infectieux et micro-organismes transmis par contact direct

Principaux agents bactériens transmissibles par contact direct

Le portage nasal de *Staphylococcus aureus* est un facteur de risque d'infection invasive à ce même micro-organisme [41–43]. Chez les soignants, le portage chronique de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) est bien décrit dans la littérature [44–46]. Les facteurs de risque sont essentiellement la présence de lésions cutanées ou de maladies ORL chroniques, l'utilisation récente d'antibiotiques, la prévalence élevée de porteurs de SARM parmi les patients pris en charge, le manque d'expérience professionnelle, ainsi que le non-respect des mesures de prévention/isolement [47]. Le risque d'infections invasives à SARM est de 5 % chez les soignants qui en sont porteurs, avec essentiellement des infections de la peau/tissus mous ou des voies aériennes supérieures [47].

Concernant le portage d'entérobactéries sécrétrices de bêtalactamases à spectre étendu (EBLSE), sa prévalence est faible chez les soignants [48]. L'origine de ces souches bactériennes de portage semble moins dépendre de l'exposition professionnelle que de sa prévalence dans la population générale. À notre connaissance, aucune contamination professionnelle de soignant n'a, à ce jour, été décrite dans la littérature. La prévalence du portage d'entérobactéries productrices de carbapénémases ou d'entérocoques résistants à la vancomycine est également faible chez les soignants.

Les professionnels de santé ont, par ailleurs, un risque accru d'infection par la bactérie *Helicobacter pylori* [49–51]. La transmission orofécale de la bactérie est bien décrite [50, 52].

Principal agent viral transmissible par contact direct

Dans les pays développés aux conditions sanitaires satisfaisantes, seule une minorité d'individus développent dans l'enfance une immunité contre le virus de l'hépatite A (VHA) [53]. Ces mêmes individus sont à l'âge adulte plus à risque de développer une infection symptomatique [54]. Des cas d'hépatites fulminantes peuvent survenir. La transmission orofécale du virus de l'hépatite A expose les soignants au risque de contamination [55].

Particularités du virus Ebola

Nous évoquerons tout particulièrement le virus Ebola, étant donné l'épidémie récente qui touche certains pays d'Afrique de l'Ouest.

L'épidémie de fièvre hémorragique à virus Ebola ou maladie à virus Ebola (MVE) s'est déclarée le 19 mars 2014 au sud-est de la Guinée [56]. En date du 22 décembre 2014, quatre pays d'Afrique de l'Ouest restaient classés « zones à risque » de transmission du virus, parmi lesquels la Guinée, le Liberia, la Sierra Leone et le Mali (district de Bamako) [57]. L'OMS rapportait un total de 19 348 cas (suspects/possibles/confirmés) et de 7 524 décès dans ces quatre pays affectés par l'épidémie et estimait la létalité à 70 % dans les trois pays les plus touchés par l'épidémie (Guinée, Liberia, Sierra Leone) [57].

Toujours en date du 22 décembre 2014, le nombre de professionnels de santé infectés par le virus Ebola dans l'ensemble des pays concernés par l'épidémie était de 632. Parmi ces soignants, 358 étaient décédés (56 %) [57]. Trois soignants avaient été contaminés en dehors du continent africain, un en Espagne [58] et deux aux États-Unis [59]. Aucun de ces soignants n'était décédé. Selon l'avis du Haut conseil de la santé publique (HCSP) publié le 24 octobre 2014, le risque de contamination du soignant après contact avec un patient ayant déclaré l'infection était défini selon trois niveaux de risque : « très faible », « faible » et « élevé » [60]. Un suivi actif était mis en œuvre pour les professionnels de santé exposés à un cas confirmé de maladie à virus Ebola et identifiés comme étant à risque « faible » ou « élevé » [60]. La contamination du personnel soignant se fait essentiellement par transmission par contact direct avec les sécrétions du patient infecté. Le risque de contamination par survenue d'un AES est cependant possible. Il n'y aurait en revanche pas de transmission par voie respiratoire. Le personnel soignant est d'autant plus exposé au risque de contamination qu'il prend en charge un patient « sécrétant » (contact avec les vomissures et selles diarrhéiques du patient) [60]. La fréquence et l'intensité de la symptomatologie digestive augmentent avec la gravité de la maladie. Par conséquent, le risque de transmission du virus Ebola aux soignants est plus élevé chez les patients hospitalisés dans les services de réanimation.

À l'heure de la rédaction de ce chapitre, il n'existe aucun vaccin préventif de la MVE ni aucun traitement spécifique ayant l'autorisation de mise sur le marché. Ainsi, la mise en œuvre et le respect des mesures de protection individuelles et collectives sont les seuls moyens de prévenir l'infection. À ce titre, un avis du HCSP relatif à la conduite à tenir et aux mesures de précaution à prendre devant tout patient suspect de MVE (avis complété par une note datée du 10 septembre 2014) [61] a été publié le 10 avril 2014 [62].

Mesures de prévention du risque infectieux pour le personnel soignant

Mesures de prévention des AES

Les recommandations nationales intitulées « Surveiller et prévenir les infections liées aux soins », publiées en septembre 2010 et rédigées sous l'égide du ministère de la Santé et des Sports et du HCSP, définissent les recommandations pour la prise en charge des AES [63].

Prévention primaire

Les mesures de prévention primaire du risque infectieux chez les soignants sont définies dans la circulaire n° DGS/DH/98/249 du 20 avril 1998 relative à la prévention de la transmission d'agents infectieux véhiculés par le sang ou les liquides biologiques lors des soins dans les établissements de santé [2]. Elles sont établies autour de huit principaux axes : la vaccination du personnel de santé, le respect des précautions générales d'hygiène (précautions dites « standard »), l'utilisation rationnelle d'un matériel adapté (dispositifs médicaux dits « de sécurité »), la prévention de l'exposition dans les blocs opératoires, la mise en place d'un dispositif de prise en charge des AES, l'interprétation des données de la surveillance, l'information et la formation du personnel, et enfin l'évaluation des actions entreprises [2]. Les études démontrent que l'utilisation de dispositifs médicaux de « sécurité » diminue l'incidence des APC [64].

En France, la loi n° 91-73 du 18 janvier 1991 a rendu obligatoire la vaccination contre le VHB pour tous les professionnels de santé des établissements ou organismes publics ou privés de prévention ou de soins « exerçant une activité professionnelle les exposant à des risques de contamination » [65].

Prévention secondaire

Premières mesures

Tout soignant doit connaître et savoir mettre en œuvre le plus rapidement possible après la survenue d'un AES les mesures de prévention de la transmission d'agents infectieux. Il doit effectuer immédiatement les soins locaux nécessaires, à savoir le lavage et la désinfection de la plaie ou de la zone contaminée [63].

En cas d'exposition percutanée, le soignant ne doit pas faire saigner la plaie. Il doit immédiatement la nettoyer à l'eau et au savon, puis effectuer une désinfection à l'aide d'une solution antiseptique (Dakin®, alcool 70° ou Bétadine® dermique) pendant au moins 5 minutes.

En cas d'exposition muqueuse, le soignant doit immédiatement nettoyer la zone exposée avec du sérum physiologique ou de l'eau pendant au moins 5 minutes.

L'évaluation du risque doit ensuite être établie par un médecin référent, le plus rapidement possible après la survenue de l'AES. Une déclaration d'accident du travail doit être faite dans les 24 heures qui suivent l'accident d'exposition au risque viral (AEV) [63].

Évaluer le risque de transmission en fonction de la nature de l'exposition

Le médecin référent doit déterminer l'heure de la blessure, la profondeur de celle-ci et le type de matériel en cause [63].

Évaluer le risque de transmission en fonction du statut sérologique du patient-source

Le médecin référent doit obtenir les informations concernant le statut sérologique du patient-source et du soignant pour le VIH, le VHB et le VHC.

Si le patient-source est séropositif pour le VIH, le médecin récupérera les informations concernant le stade clinique de la maladie (classification CDC), les traitements antérieurs ou en cours, le taux de lymphocytes T CD4 et surtout la dernière charge virale VIH du patient-source [63].

Si le patient-source est infecté par le VHC, le médecin devra obtenir sa charge virale VHC, ce qui conditionnera la suite de la prise en charge du soignant [63].

Si le patient-source est infecté par le VHB, le médecin devra connaître le statut sérologique du soignant [63].

Si le statut sérologique n'est pas connu, il faut demander en urgence une sérologie VIH du patient-source. Ce dépistage doit être effectué avec un test rapide (dont le résultat est disponible dans l'heure) et avec son accord (sauf dans les cas où le consentement ne peut être exprimé) [63].

Critères de choix de la mise en route d'un traitement post-exposition (TPE)

Si le patient-source est infecté par le VIH, l'indication d'un TPE est définie selon des critères bien précis, publiés dans le rapport Morlat [66] (Tableau 118.2), réactualisé annuellement. Le TPE doit être réservé aux situations à risque identifiable de transmission du VIH. Sa prescription nécessite de prendre en compte le bénéfice lié à la possibilité d'une réduction du risque de transmission du VIH et le risque d'effets indésirables graves liés au traitement. Le TPE fait appel aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), en association à un inhibiteur de protéase (IP). En cas de patient-source connu et infecté par le VIH, le choix du traitement antirétroviral se fera au cas par cas. Le TPE devra être initié au mieux dans les 4 heures qui suivent l'AEV, au plus tard dans les 48 heures. Il sera poursuivi pour une durée totale de 28 jours [66].

Tableau 118.2

Indications de TPE après exposition au sang (d'après le rapport Morlat publié en 2013 [66]).

Exposition au sang et aux liquides biologiques				
Statut VIH de la personne-source	Positif		Inconnu	
Risque et nature de l'exposition	CV détectable	CV indétectable[1]	Groupe à prévalence élevée[2]	Groupe à prévalence faible
Important : piqûre profonde, aiguille creuse et intravasculaire (artérielle ou veineuse)	TPE recommandé	TPE recommandé	TPE recommandé	TPE non recommandé
Intermédiaire : – coupure avec bistouri – piqûre avec aiguille intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC) – piqûre avec aiguille pleine – exposition cutanéomuqueuse avec temps de contact > 15 min	TPE recommandé	TPE non recommandé[3]	TPE recommandé	TPE non recommandé
Minime : – piqûres avec seringues abandonnées – crachats, morsures ou griffures – autres cas	TPE non recommandé			

TPE : traitement post-exposition.

[1] CV indétectable : < 50 copies/mL.

[2] Groupe à prévalence élevée : personne-source ayant des partenaires sexuels multiples, ou originaire de région à prévalence du VIH > 1 %, ou usager de drogue injectable.

[3] Dans le cas d'une personne-source connue comme infectée par le VIH, suivie et traitée, dont la charge virale plasmatique est indétectable depuis plusieurs mois, les experts considèrent qu'il est légitime de ne pas traiter. Si un TPE était instauré, il pourra être interrompu à 48-96 heures lorsque le référent reverra la personne exposée, si la charge virale de la personne-source s'avère toujours indétectable (contrôle fait juste après l'exposition).

Si le patient-source est infecté par le VHB, une sérovaccination par immunoglobulines anti-Hbs et une dose de vaccin doivent être proposées dans les 72 heures aux soignants non vaccinés et aux soignants vaccinés non répondeurs (immunoglobulines seules si non répondeur connu, prouvé) [63, 66].

En revanche, si le patient-source est infecté par le VHC, aucun TPE efficace ne peut être proposé au soignant à ce jour [63, 66].

Suivi après la survenue d'un AEV

Le médecin du travail assurera le suivi post-exposition du soignant. Une déclaration de contamination, si elle a lieu, devra être faite auprès de l'InVS. Le suivi sera effectué selon les recommandations éditées dans le rapport du HSCP publié en 2010 [63] et dans le rapport Morlat [66].

Mesures de prévention des infections transmises par voie respiratoire

Le tableau 118.3 indique quelle mesure d'isolement doit être instaurée en fonction du micro-organisme suspecté ou objectivé [22].

Tableau 118.3

Micro-organismes à transmission aérienne ou « gouttelettes » (d'après les Recommandations nationales « Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : air ou gouttelettes » publiées en mars 2013 [22]).

Pathogènes	Période d'incubation de la maladie	Période de contagiosité	Précautions G ou A	Levée des précautions complémentaires	Commentaires ou mesures spéciales
Adénovirus, infection respiratoire notamment des nourrissons et jeunes enfants	6 à 9 jours	Période des signes cliniques	G	À la guérison clinique	Respect strict de l'hygiène des mains (PS)
Bordetella pertussis Coqueluche	7 à 21 jours	48 heures avant le début des symptômes (contact oropharyngé, cuillère, sucette, tétine) à 3 semaines après le début des signes cliniques ou 3 à 5 jours d'antibiothérapie adaptée	G	Après 3 à 5 jours à partir de la première prise et selon le traitement antibiotique choisi	Vaccination préventive recommandée pour le personnel (*cf.* Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales en vigueur)
Coronavirus SRAS	2 à 11 jours		A	Jusqu'à 10 jours après guérison clinique	Précautions contact associées
Corynebacterium diphtheriae Diphtérie pharyngée	1 à 7 jours	2 semaines environ	G	À l'obtention de deux cultures négatives à 24 heures d'intervalle après arrêt du traitement antibiotique	– Déclaration obligatoire – Vaccination obligatoire du personnel de santé
Hæmophilus influenzae Épiglottite/ pneumopathie de l'enfant	Variable	Jusqu'à 24 heures après le début du traitement antibiotique	G	24 heures après le début du traitement antibiotique	
Morbillivirus Rougeole	10 à 14 jours	5 jours avant, jusqu'à 5 jours après l'éruption	A	5 jours après le début de l'éruption	– Vaccination préventive recommandée pour le personnel (*cf.* Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales en vigueur) – Déclaration obligatoire – Éviter tout contact avec des sujets à haut risque (immunodéprimés, femmes enceintes,

Pathogènes	Période d'incubation de la maladie	Période de contagiosité	Précautions G ou A	Levée des précautions complémentaires	Commentaires ou mesures spéciales
					enfant de moins de 1 an)
Mycobacterium leprae Lèpre	3 à 5 ans ou plus	Jusqu'à mise en route d'un traitement efficace	A	Jusqu'à mise en route d'un traitement efficace	Mêmes mesures que pour la tuberculose pulmonaire
Mycobacterium tuberculosis Tuberculose pulmonaire confirmée ou suspectée (*cf.* chapitre 211)	Minimum 6 semaines, jusqu'à plusieurs mois ou années	À partir du début des signes cliniques et au moins 15 jours après la mise en œuvre du traitement	A	Au moins 15 jours d'un traitement efficace pour les tuberculoses à bacilles sensibles aux antibiotiques	– Déclaration obligatoire – Enquête autour d'un cas en l'absence d'isolement approprié – Vaccination obligatoire du personnel de santé
Myxovirus influenzae Grippe saisonnière	1 à 3 jours	24 heures avant et 7 jours après le début des signes cliniques	G	7e jour inclus	– Respect strict de l'hygiène des mains (PS) – Vaccination préventive du personnel (*cf.* Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales en vigueur)
Myxovirus parotidis Oreillons	14 à 21 jours	3 à 6 jours avant les signes cliniques, jusqu'au 9e jour de la maladie	G	Au 9e jour après le début de la parotidite	Vaccination préventive recommandée pour le personnel (*cf.* Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales en vigueur)
Neisseria meningitidis Méningite Infection invasive	En moyenne 7 jours	10 jours avant les signes cliniques et 24 heures après le début du traitement antibiotique (*cf.* Instruction 2011) [72]	G	24 heures après le début du traitement antibiotique actif sur le portage nasopharyngé	– Déclaration obligatoire – Prophylaxie des sujets contact (*cf.* Instruction 2011) [72]
Rubivirus Rubéole	14 jours (12 à 23 jours)	– 1 semaine avant et jusqu'à 1 semaine après le début de l'éruption – Rubéole congénitale : enfant contagieux pendant 6 mois	G	2 semaines après le début de l'éruption	– Vaccination préventive recommandée pour le personnel (*cf.* Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales en vigueur) – Exclure les femmes enceintes non immunisées

Pathogènes	Période d'incubation de la maladie	Période de contagiosité	Précautions G ou A	Levée des précautions complémentaires	Commentaires ou mesures spéciales
Streptocoques groupe A Angine, scarlatine	Variable : 1 à 3 jours en moyenne	Jusqu'à 24 heures après le début du traitement antibiotique	G	24 heures après le début du traitement antibiotique	Prévention des infections du *post-partum* : port du masque chirurgical par le personnel à partir de la rupture des membranes
Varicella-zoster virus Varicelle	14 jours	2 jours avant les signes cliniques et jusqu'à la phase de décrustation (chute des croûtes)	A	À la chute des croûtes	– Vaccination préventive recommandée pour le personnel (*cf.* Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales en vigueur) – Précautions contact associées – Éviter tout contact avec les sujets immunodéprimés et les femmes enceintes non immunisées
Virus respiratoire syncytial (VRS) Bronchiolite	2 à 8 jours	7 jours en général	G	Jusqu'à guérison clinique	Respect strict de l'hygiène des mains (PS)
Yersinia pestis Peste pulmonaire	1 à 7 jours	Jusqu'à 3 jours après le début d'un traitement efficace	G	Jusqu'à 3 jours après le début d'un traitement efficace	Déclaration obligatoire

Prévention de la transmission aérienne ou aéroportée

Selon les recommandations nationales pour la pratique clinique publiées en mars 2013 [22], tout patient suspect ou atteint de pathologie à transmission aérienne doit être isolé en chambre individuelle, porte fermée [67]. Les mesures de prévention reposent également sur le port par le personnel soignant d'un masque de protection respiratoire de type FFP2 ou FFP3 [68]. L'étanchéité du masque doit être vérifiée (*fit check*) avant chaque utilisation. Le masque doit être porté avant l'entrée dans la chambre, y compris en l'absence du patient, et retiré après la sortie de la chambre, après fermeture de la porte [22]. Le patient suspect ou atteint de pathologie à transmission respiratoire doit porter un masque « chirurgical » (dès l'entrée à l'hôpital, au service des urgences, en consultation et lorsqu'il sort de sa chambre) [22, 69].

Prévention de la transmission professionnelle de la tuberculose

Elle repose sur des mesures individuelles et collectives. La vaccination par le BCG reste obligatoire pour les professionnels de santé (articles L.3112-1, R.3112-1 alinéa C et R.3112-2 du Code de santé publique). La transmission de la tuberculose aux soignants peut être également réduite par la mise en place d'un programme de contrôle de la tuberculose reposant sur des mesures géographiques et techniques : un isolement et le port du masque « chirurgical » par le patient, des mesures techniques (ventilation, pression négative de la chambre particulièrement recommandée chez les patients porteurs de tuberculose MDR ou XDR), des équipements de protection individuels (port de masque adapté par les soignants) et des mesures organisationnelles (limitation du nombre de soignants au contact du malade, limitation des procédures pouvant induire une toux) [63]. Une surveillance rapprochée du personnel soignant est effectuée par le médecin du travail selon les modalités indiquées dans les recommandations nationales intitulées « Surveiller et prévenir les infections liées aux soins », publiées en septembre 2010 [63]. La surveillance est basée sur l'IDR, réglementaire à l'embauche et répétée pour les personnels affectés dans des services à risque. Les tests

IGRA (Quantiferon GiT® et T-spot Tb®) peuvent être utilisés en complément de l'IDR, mais leur place n'est pas encore définie, compte tenu des fluctuations des résultats [70].

Prévention de la transmission « gouttelettes »

Selon les recommandations nationales pour la pratique clinique publiées en mars 2013 [22], tout patient suspect ou atteint de pathologie à transmission « gouttelettes » doit être isolé en chambre individuelle, porte fermée. Les mesures de prévention reposent sur le port par le personnel soignant d'un masque de soin dit « chirurgical » dès l'entrée dans la chambre du patient infecté. Aucune donnée dans la littérature ne démontre une supériorité du masque de protection respiratoire par rapport au masque « chirurgical » [71]. Le patient suspect ou atteint de pathologie à transmission respiratoire doit porter un masque « chirurgical » (dès l'entrée à l'hôpital, au service des urgences, en consultation et lorsqu'il sort de sa chambre) [22, 69].

Prévention de la transmission professionnelle de *Neisseria meningitidis*

Elle est définie dans l'instruction n° DGS/RI1/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque [72]. Deux grands axes s'articulent dans la prévention autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque (IIM) (cas index) : l'antibioprophylaxie et la vaccination. L'antibioprophylaxie repose essentiellement sur la prise de rifampicine en cas d'exposition directe et prolongée sans mesures de protection, avec des indications restreintes pour le personnel soignant exposé. La vaccination autour d'un cas d'IIM complète l'antibioprophylaxie lorsque la souche responsable du cas est d'un sérogroupe contre lequel il existe un vaccin (sérogroupes A, C, Y, W135). Ces deux mesures doivent être instaurées le plus rapidement possible et au plus tard dix jours après le dernier contact avec le cas index.

Vaccination

La vaccination par le BCG reste obligatoire pour les professionnels de santé (articles L.3112-1, R.3112-1 alinéa C et R.3112-2 du Code de santé publique). La vaccination contre la varicelle, la rougeole et la coqueluche (ou la vérification de l'immunité acquise) sont très fortement recommandées, notamment pour les personnels travaillant dans des services à haut risque, maternité et pédiatrie.

La vaccination antigrippale du personnel soignant est utile à la prévention de la grippe chez les patients, notamment dans les collectivités de personnes âgées, où la vaccination individuelle des patients est d'efficacité modeste. Cette vaccination des personnels soignants fait débat, en raison de la protection incomplète qu'elle assure, de la nécessite de refaire une injection annuelle et des doutes – non fondés – sur son innocuité.

Mesures de prévention des infections transmises par contact direct

Les mesures de prévention du risque infectieux secondaire à une transmission par contact direct sont définies dans la circulaire n° DGS/DH/98/249 du 20 avril 1998 relative à la prévention de la transmission d'agents infectieux véhiculés par le sang ou les liquides biologiques lors des soins dans les établissements de santé [2]. Il s'agit là des précautions générales d'hygiène ou précautions « standard » auxquelles s'ajoutent les précautions complémentaires « contact » définies dans les recommandations nationales intitulées « Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact », publiées en avril 2009 [73].

Ces mesures s'appliquent également pour la prévention de la transmission des infections nosocomiales [73].

Particularités en réanimation

L'exposition des personnels soignants à un risque infectieux est plus importante dans les services de réanimation. Cette différence tient au fait qu'un patient à risque de transmettre un agent infectieux au personnel est généralement plus « disséminateur » ou « excrétant » lorsque son état nécessite une prise en charge en réanimation que dans un service de médecine ou chirurgie « conventionnelle ». Nous retiendrons l'exemple des patients atteints de la maladie à virus Ebola, des patients porteurs d'une tuberculose bacillifère floride, ainsi que des patients présentant une pneumonie varicelleuse ou une infection étendue à streptocoque A.

Par ailleurs, les contraintes architecturales limitent parfois l'application des mesures de prévention, notamment dans les services de réanimation dépourvus de chambres en dépression ou de sas par exemple. Pour des raisons pratiques de surveillance des alarmes multiples, il peut être également nécessaire de laisser la porte de la chambre ouverte.

D'autre part, certaines manœuvres respiratoires sont particulièrement à risque de contamination des soignants en réanimation, comme l'a montré l'expérience de l'épidémie de SRAS : intubation, kinésithérapie, ventilation non invasive, endoscopie bronchique [74]. Bien que la transmission du SRAS, du MERS-CoV et de la grippe pandémique soit assurée essentiellement par des gouttelettes, il est recommandé de prendre des précautions de type respiratoire, incluant le masque FFP2, pour les manœuvres à risque chez ces patients. Cette recommandation prend en compte le risque hypothétique d'une transmission aérienne, mais aussi les conséquences potentiellement graves d'une contamination d'un soignant par ces agents infectieux. Cette recommandation est étendue, peut-être de façon excessive, à toutes les manœuvres à risque d'aérosolisation chez un patient suspect ou atteint d'une infection à transmission « gouttelettes » [22].

En cas d'infection suspectée ou avérée à un agent infectieux à transmission respiratoire, des mesures limitant la dispersion sont recommandées : utilisation de système clos d'aspiration chez le patient ventilé, utilisation systématique de filtres échangeurs de chaleur et d'humidité ou encore changement des tuyaux du ventilateur à l'arrêt de la ventilation du patient.

D'autres mesures techniques visant à limiter le risque d'AES sont aussi recommandées pour un agent infectieux à transmission sanguine possible : pas de prise de sang sur veine périphérique, mais sur un cathéter artériel ou veineux central. La Société de réanimation de langue française et la Société française d'anesthésie et de réanimation ont émis des recommandations sur les gestes et l'intensité de la réanimation chez un patient atteint de MVE [75].

Enfin, la quantité importante des soins que requiert un patient en réanimation constitue un risque supplémentaire d'infection des soignants, avec une technicité des soins qui peut faire oublier au soignant le risque de contamination. Le respect des précautions « standard » en toutes circonstances, notamment le port de masque de soin et de lunettes de sécurité en cas de risque de projections lors des gestes invasifs ou respiratoires chez un patient, qu'il soit suspect ou non de maladie transmissible, reste la mesure clé de la prévention du risque infectieux chez les soignants.

Conclusion

La prévention des infections professionnelles chez les soignants nécessite des connaissances épidémiologiques solides sur les maladies transmissibles et leur mode de contamination. Elle requiert l'élaboration et la diffusion de protocoles écrits définissant les conduites à tenir face au risque infectieux. Les efforts faits dans ce sens doivent être poursuivis pour maintenir et continuer à optimiser la sécurité des professionnels de santé.

Références

[1] Réseau AES-Raisin. *Surveillance des accidents avec exposition au sang dans les établissements de santé français – Résultats AES-Raisin 2011-2012.* InVS; 2014. http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2014/Surveillance-des-accidents-avec-exposition-au-sang-dans-les-etablissements-de-sante-francais (Consulté le 20 décembre 2014.).

[2] Circulaire n° DGS/DH/98/249 du 20 avril 1998. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/circulaire_249_20_avril_1998.pdf. (Consulté le 20 décembre 2014).

[3] Henderson D.K. Management of needlestick injuries : a house officer who has a needlestick. *JAMA.* 2012;307(1):75–84.

[4] Jagger J., Puro V., de Carli G. Occupationnal transmission of hepatitis C virus. *JAMA.* 2002;288(12):1469.

[5] Anonymous. Needlestick transmission of HTLV-III from a patient infected in Africa. *Lancet.* 1984;2(8416):1376–1377.

[6] Ippolito G., Puro V., Heptonstall J., et al. Occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers: worldwide cases through September 1997. *Clin Infect Dis.* 1999;28(2):365–383.

[7] Sperling R.S., Shapiro D.E., Coombs R.W., et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335(22):1621–1629.

[8] Cao Y., Krogstad P., Korber B.T., et al. Maternal HIV-1 viral load and vertical transmission of infection: the Ariel Project for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *Nat Med.* 1997;3(5):549–552.

[9] Saag M.S., Crain M.J., Decker W.D., et al. High-level viremia in adults and children infected with human immunodeficiency virus: relation to disease stage and CD4 + lymphocyte levels. *J Infect Dis.* 1991;164(1):72–80.

[10] Mast S.T., Woolwine J.D., Gerberding J.L. Efficacy of gloves in reducing blood volumes transferred during simulated needlestick injury. *J Infect Dis.* 1993;168(6):1589–1592.
[11] Bennett N.T., Howard R.J. Quantity of blood inoculated in a needlestick injury from suture needles. *J Am Coll Surg.* 1994;178(2):107–110.
[12] Cardo D.M., Culver D.H., Ciesielski C.A., et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med.* 1997;337(21):1485–1490.
[13] Mary-Krause M., Grabar S., Lievre L., et al. Cohort profile: french hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *Int J Epidemiol.* 2014;43(5):1425–1436.
[14] Tomkins S.E., Elford J., Nichols T., et al. Occupational transmission of hepatitis C in healthcare workers and factors associated with seroconversion: UK surveillance data. *J Viral Hepat.* 2012;19(3):199–204.
[15] Yazdanpanah Y., De Carli G., Migueres B., et al. Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure: a european case-control study. *Clin Infect Dis.* 2005;41(10):1–8.
[16] Seeff L.B., Wright E.C., Zimmerman H.J., et al. Type B hepatitis after needle-stick exposure: prevention with hepatitis B immune globulin. Final report of the Veterans Administration Cooperative Study. *Ann Intern Med.* 1978;88(3):285–293.
[17] Werner B.G., Grady G.F. Accidental hepatitis-B-surface-antigen-positive inoculations. Use of e antigen to estimate infectivity. *Ann Intern Med.* 1982;97(3):367–369.
[18] Tarantola A., Rachline A., Konto C., et al. Occupational Plasmodium falciparum malaria following accidental blood exposure: a case, published reports and considerations for post-exposure prophylaxis. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(2):131–140.
[19] Vareil M.O., Tandonnet O., Chemoul A., et al. Unusual Transmission of *Plasmodium falciparum*, Bordeaux, France, 2009. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(2):248–250.
[20] Ottawa (ON) : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Respiratory precautions for protection from bioaerosols or infectious agents : a review of the clinical effectiveness and guidelines.* 2014. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0070162/ (Consulté le 20 décembre 2014.).
[21] Ciotti C., Bouvet E., Abiteboul D. le GERES, l'INRS. Utilisation des masques de protection respiratoire chez les soignants. *Med Mal Infect.* 2008;38(8):452–456.
[22] Berger-Carbonne A., Croze B. *Recommandations nationales « Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : air ou gouttelettes ». Hygiènes – Revue officielle de la Société française d'hygiène hospitalière (SFHH).* 2013. http://www.sf2h.net/publications-sf2h.html (Consulté le 20 décembre 2014.).
[23] WHO. *Global tuberculosis report.* WHO; 2014. http://www.who.int/tb/publications/global_report/fr/ (Consulté le 20 décembre 2014.).
[24] InVS. *Données épidémiologiques/Tuberculose.* InVS; 2015. http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Tuberculose/Donnees-epidemiologiques (Consulté le 18 mars 2015.).
[25] Fennelly K.P., Martyny J.W., Fulton K.E., et al. Cough-generated aerosols of *Mycobacterium tuberculosis* : a new method to study infectiousness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(5):604–609.
[26] Muzzi A., Seminari E., Feletti T., et al. Post-exposure rate of tuberculosis infectionamong health care workers measured withtuberculin skin test conversion after unprotectedexposure to patients with pulmonary tuberculosis : 6-year experience in an Italian teaching hospital. *BMC Infect Dis.* 2014;14:324.
[27] Chu H., Shih C.J., Lee Y.J., et al. Risk of tuberculosis among healthcare workers in an intermediate-burden country: a nationwide population study. *J Infect.* 2014;69(6):525–532.
[28] Carbonne A., Poirier C., Antoniotti G., et al. Investigation of patient contacts of heath care workers with infectious tuberculosis: 6 cases in the Paris area. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(8):848–852.
[29] Abubakar I., Zignol M., Falzon D., et al. Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(6):529–539.
[30] Matteelli A., Roggi A., Carvalho A.C.C. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management. *Clin Epidemiol.* 2014;6:111–118.
[31] O'Donnell M.R., Jarand J., Loveday M., et al. High incidence of hospital admissions with multidrug resistant and extensively drug resistant tuberculosis among South African health care workers. *Ann Intern Med.* 2010;153(8):516–522.
[32] Bouvet E., Casalino E., Mendoza-Sassi G., et al. A nosocomial outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* among HIV-infected patients. A case-control study. *AIDS.* 1993;7(11):1453–1460.

[33] Baudon C., Parent du Châtelet I., Antona D., et al. *Caractéristiques de l'épidémie de rougeole démarrée en France depuis 2008 : bilan des déclarations obligatoires pour les cas survenus jusqu'au 30 avril 2011.* BEH/InVS; 2011. http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2011/BEH-n-33-34-2011 (Consulté le 18 mars 2015.).
[34] Pizza M., Rappuoli R. *Neisseria meningitidis*: pathogenesis and immunity. *Current Opin Microbiol.* 2014;23C:68–72.
[35] Christensen H., May M., Bowen L., et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(12):853–861.
[36] Chang Q., Tzeng Y.L., Stephens D.S. Meningococcal disease: changes in epidemiology and prevention. *Clin Epidemiol.* 2012;4:237–245.
[37] Pollard A.J., Begg N. Meningococcal disease and healthcare workers. *BMJ.* 1999;319(7218):1147–1148.
[38] Feldman H.A. Some recollections of the meningococcal diseases. The first Harry F. Dowling lecture. *JAMA.* 1972;220(8):1107–1112.
[39] Centers for disease control et prevention (CDC). Occupational transmission of *Neisseria meningitidis* – California, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(45):1480–1483.
[40] Puleston R., Beck C., Tahir M., et al. An unusual transmission event of *Neisseria meningitidis* serogroup W135 type 2a in a healthcare setting, England, 2012. *Euro Surveill.* 2012;17(44):1–3.
[41] Bode L., Kluytmans J., Wertheim H., et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2010 Dec 29;362(1):9–17.
[42] Wertheim H., Vos M.C., Ott A., et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet.* 2004;364(9435):703–705.
[43] Eiff von C., Becker K., Machka K., et al. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med.* 2001;344(1):11–16.
[44] Elie-Turenne M.C., Fernandes H., Mediavilla J.R., et al. Prevalence and characteristics of *Staphylococcus aureus* colonization among healthcare professionals in an urban teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(6):574–580.
[45] Boisseau D., Alfandari S., Gauzit R., et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage during the infectious diseases national congress in France. *Med Mal Infect.* 2012;42(9):435–439.
[46] Olsen K., Sangwik M., Simonsen G.S., et al. Prevalence and population structure of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in healthcare workers in a general population. The Tromsø Staph and Skin Study. *Epidemiol Infect.* 2013;141(1):143–152.
[47] Albrich W.C., Harbarth S. Health-care workers : source, vector, or victim of MRSA? *Lancet Infect Dis.* 2008;8(5):289–301.
[48] Adler A., Baraniak A., Izdebski R., et al. A multinational study of colonization with extended spectrum b-lactamase-producing Enterobacteriaceae in healthcare personnel and family members of carrier patients hospitalized in rehabilitation centres. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(8):O516–O523.
[49] Braden B., Duan L.P., Caspary W.F., et al. Endoscopy is not a risk factor for *Helicobacter pylori* infection, but medical practice is. *Gastrointest Endosc.* 1997;46(4):305–310.
[50] Nishikawa J., Kawai H., Takahashi A., et al. Seroprevalence of immunoglobulin G antibodies against *Helicobacter pylori* among endoscopy personnel in Japan. *Gastrointest Endosc.* 1998;48(3):237–243.
[51] Kugathasan S., Czinn S.J. Endoscopy personnel and the transmission of *Helicobacter pylori* infection. *Gastrointest Endosc.* 1998;48(3):317–318.
[52] De Schryver A., Van Winckel M., Cornelis K., et al. *Helicobacter pylori* infection: further evidence for the role of feco-oral transmission. *Helicobacter.* 2006;11(6):523–528.
[53] Pham B., Duval B., de Serres G., et al. Seroprevalence of hepatitis A infection in a low endemicity country: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2005;5:56.
[54] Steffen R. Changing travel-related global epidemiology of hepatitis A. *Am J Med.* 2005;118(Suppl 10A):46S–49S.
[55] Aasheim E.T., Seymour M., Balogun K., et al. Acute hepatitis A in an elderly patient after care worker travel to high endemicity country. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(11):2480–2482.
[56] Baize S., Pannetier D., Oestereich L., et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1418–1425.
[57] Fougère E., Loos S., Gauthier V., et al. *Maladie à virus Ebola – 2014 – Situation internationale.* InVS; 2014. http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Fievre-hemorragique-virale-FHV-a-virus-Ebola/Point-epidemiologique-Ebola-Afrique-de-l-Ouest (Consulté le 20 décembre 2014.).

[58] Parra J.M., Salmerón O.J., Velasco M. The first case of Ebola virus disease acquired outside Africa. *N Engl J Med.* 2014;371(25):2439–2440.
[59] Lyon G.M., Mehta A.K., Varkey J.B., et al. Clinical care of two patients with Ebola virus disease in the United States. *N Engl J Med.* 2014;371(25):2402–2409.
[60] HCSP. *Avis relatif à la conduite à tenir concernant : l'identification et le suivi des personnes contacts d'un cas possible ou confirmé de maladie à virus Ebola ; les professionnels de santé exposés à un cas confirmé de maladie à virus Ebola.* HCSP; 2014. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=458 (Consulté le 20 décembre 2014.).
[61] HCSP. *Avis relatif à une demande de précisions sur l'avis du HCSP concernant la conduite à tenir autour des cas suspects de maladie à virus Ebola du 10 avril 2014.* HCSP; 2014. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=456 (Consulté le 20 décembre 2014.).
[62] HCSP. *Avis relatif à la conduite à tenir autour des cas suspects de maladie Ebola.* HCSP; 2014. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=414 (Consulté le 20 décembre 2014.).
[63] Hajjar J., Aggoune M., Andremont A., et al. *Surveiller et prévenir les infections liées aux soins.* Hygiènes-Société française d'hygiène hospitalière (SFHH); 2010. http://www.sf2h.net/publications-sf2h.html (Consulté le 20 décembre 2014.).
[64] Tuma S.J., Sepkowitz K.A. Efficacy of safety-engineered device implementation in the prevention of percutaneous injuries: a review of published studies. *Clin Infect Dis.* 2006;42(8):1159–1170.
[65] Loi n° 91-73 du 18 janvier 1991 portant dispositions relatives à la santé publique et aux assurances. http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000535308&dateTexte. (Consulté le 20 décembre 2014.)
[66] Morlat P. *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH.* Rapport Morlat; 2013. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf (Consulté le 20 décembre 2014.).
[67] Beggs C.B., Kerr K.G., Noakes C.J., et al. Do N95 respirators provide 95%protection level against airborne viruses, and how adequate aresurgical masks? *Am J Infect Control.* 2008;36(4):250–259.
[68] Bałazy A., Toivola M., Adhikari A., et al. Do N95 respirators provide 95% protection level against airborne viruses, and how adequate are surgical masks? *Am J Infect Control.* 2006;34(2):51–57.
[69] Gralton J., Tovey E., McLaws M.L., et al. The role of particle size in aerosolised pathogen transmission: a review. *J Infect.* 2011;62(1):1–13.
[70] HCSP. *Avis relatif à l'utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma.* HCSP; 2011. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=220 (Consulté le 20 décembre 2014.).
[71] Ang B., Poh B.F., Win M.K., et al. Surgical masks for protection of health care personnel against pandemic novel swine-origin Influenza A (H1N1) – 2009: Results from an observational study. *Clin Infect Dis.* 2010;50(7):1011–1014.
[72] Instruction n° DGS/RI1/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Instruction_noDGS-RI1-2011-33_du_27_janvier_2011_relative_a_la_prophylaxie_des_infections_invasives_a_meningocoque.pdf. (Consulté le 20 décembre 2014.)
[73] Goetz M.L., Blanchard H., Grandbastien B. *Recommandations nationales « Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact ».* Hygiènes – Revue officielle de la Société française d'hygiène hospitalière (SFHH); 2009. http://www.sf2h.net/publications-sf2h.html (Consulté le 20 décembre 2014.).
[74] Scales D.C., Green K., Chan A.K., et al. Illness in intensive care staff after brief exposure to severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(10):1205–1210.
[75] SPILF. *Procédure SPILF – COREB – Fièvre à virus Ebola (FVE).* SPILF; 2014. http://www.infectiologie.com/site/medias/alertes/2014-COREB-EBOLA-6_8_14.pdf (Consulté le 18 mars 2015.).

CHAPITRE 119

Surveillance des infections nosocomiales en réanimation

A. Lepape

Les patients de réanimation sont les patients les plus exposés aux infections nosocomiales, du fait de la gravité de leur état et de l'utilisation de techniques de soins invasives (intubation, cathéters veineux, artériels et urinaires). De plus, les services de réanimation concentrent souvent les infections à germes résistants, ce qui engendre une prescription d'anti-infectieux majeure. Il est possible, pour beaucoup de ces infections acquises en réanimation (IAR), de les prévenir. Elles sont responsables d'une prolongation de séjour, de complications avec parfois des séquelles, voire d'une augmentation de la mortalité. Il est donc logique, quel que soit son processus, de mettre en place une surveillance, étant admis que celle-ci doit servir à l'amélioration de la prévention.

Définition de la surveillance

La surveillance des infections nosocomiales en réanimation relève de l'épidémiologie clinique. Elle se définit comme un processus dynamique de recueil, d'analyse et de restitution standardisée d'événements dans une population spécifique, ici les patients de réanimation. Plusieurs champs peuvent être explorés : le dénombrement des infections, la consommation des anti-infectieux, l'écologie bactérienne. Nous n'aborderons ici que le premier aspect de la surveillance : le dénombrement des infections.

Historique

La majorité des concepts originaux concernant la surveillance des infections nosocomiales provient des travaux du CDC (*Centers for Disease Control*) nord-américain : le « *Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control* » (SENIC) et surtout le « *National Nosocomial Infections Surveillance System* » (NNIS) débuté en 1970 [1, 2]. Depuis plus de 30 ans, le projet NNIS a solidement implanté la notion de surveillance dans ses deux aspects les plus fondamentaux : mesure des taux avec identification des problématiques et évaluation des actions de prévention mises en œuvre au cours du temps. Ces projets ont apporté la démonstration que la surveillance entraînait une diminution de la fréquence des infections.

Définitions des infections acquises en réanimation

La fréquence des infections nosocomiales en réanimation est difficile à établir avec certitude, tant elle est dépendante des définitions utilisées. Comme il est dit classiquement, « *if you cannot measure it, you cannot improve it* » (si vous ne pouvez pas le mesurer, vous ne pouvez pas l'améliorer). Lors de l'évaluation des nombreux travaux effectués dans ce domaine, le premier facteur de variation est sans doute le type de définition utilisée.

Deux difficultés font que la surveillance en réanimation est complexe :

- il est difficile d'affirmer la présence d'une infection du fait de la présence d'une flore bactérienne de colonisation. Par exemple, un patient intubé quelques jours a une flore bactérienne en provenance de l'oropharynx qui colonise la trachée. De plus, la flore normale peut être modifiée chez un patient qui a reçu des anti-infectieux ou à la suite de séjours hospitaliers antérieurs. Le même phénomène peut se produire chez le patient porteur d'une sonde urinaire, cas hautement fréquent en réanimation. Malgré

leur présence dans un milieu devant rester stérile (le sang), les cathéters peuvent se coloniser à partir des germes cutanés, sans qu'il y ait des signes cliniques d'infection ;

- il est également difficile pour le clinicien de raisonner en termes d'épidémiologie quand on est habitué à considérer le patient individuellement. La notion de critères d'inclusion dans une surveillance, de définitions standardisées conduit parfois à ne pas considérer comme « épidémiologiquement » infecté un patient que notre intime conviction nous a fait traiter par des antibiotiques. La clinique est probabiliste, l'épidémiologie est normative, parfois restrictive. Il faut bien sûr que les deux domaines d'activité soient les plus proches possible, mais une certaine standardisation est le prix à payer pour comptabiliser les infections de manière comparable.

Quelles définitions choisir ?

Ces définitions doivent être les plus proches possible des définitions européennes accessibles sur le site de l'*European Center for Disease Control* (ECDC) [3], utilisées en France par le réseau REA-Raisin et validées par le Haut Conseil de la santé publique [4]. Les infections surveillées sont en général les infections pulmonaires, les infections liées au cathétérisme veineux (surtout central, parfois artériel) et les infections urinaires. Ces infections présentent la caractéristique d'être associées aux dispositifs invasifs (intubation, cathéter, sondage urinaire) et posent la question de la possibilité d'une prévention. Sont mises à part les bactériémies qui sont des infections secondaires à une porte d'entrée pas toujours identifiée. À côté de ces infections majeures, au moins en termes de fréquence, tous les types d'infections peuvent apparaître en réanimation (oculaire, ORL, cutanée notamment), mais sont rarement surveillés. Les définitions utilisées sont celles proposées par le CDC. Dans le cas des infections les plus fréquentes, elles font appel à un compte de germes pour différencier au mieux infection et colonisation avec des degrés très différents de consensus. Les infections pulmonaires, au moins dans les études françaises, s'appuient souvent sur l'association d'une image radiologique à un examen semi-quantitatif obtenu par une méthode de prélèvement protégé (lavage broncho-alvéolaire, cathéter protégé [PSDP], beaucoup plus rarement maintenant brossage protégé) et avec des seuils semi-quantitatifs bactériens. La positivité au-dessus d'un certain seuil du prélèvement est pratiquement acceptée par tous pour les colonisations de cathéter. L'affirmation d'une infection liée au cathéter nécessite la présence d'éléments cliniques locaux ou généraux qui ne sont pas toujours faciles à attribuer avec certitude au cathéter. La définition de l'infection urinaire intègre complètement la numération de germes. Il faut noter que, dans un but d'allègement de la charge de travail, les infections urinaires ne font plus partie de la surveillance du réseau français depuis 2013, du fait d'une gravité moindre et d'une baisse majeure des taux au cours des dix dernières années.

Population surveillée

Les critères d'inclusion dans la surveillance sont importants pour l'interprétation des taux : certaines études incluent tous les patients, alors que d'autres ne surveillent que les patients hospitalisés en réanimation 48 heures ou plus. Le but est de diminuer la charge de travail en ne recueillant pas de données sur des patients considérés comme à risque faible. De plus, cette limite de 48 heures correspond à la notion classique de délai pour considérer l'infection comme acquise en réanimation, même si ce concept est discuté par certains. La description du collectif de patients surveillés comprend le plus souvent un indice de gravité (IGS II), les durées de séjour et d'exposition au risque invasif (ventilation artificielle, cathétérisme, sondage vésical). Des données plus précises, telles que des indications sur le diagnostic principal (présence ou non d'un acte chirurgical, d'un polytraumatisme, etc.), l'origine communautaire ou hospitalière du patient, une antibiothérapie antérieure, sont très utiles, mais alourdissent le recueil. Le débat oscille en permanence entre un recueil plus complet, permettant de mieux analyser les facteurs de risque, et l'inconvénient d'une charge de travail accrue. À l'avenir, les progrès prévisibles, bien que très lents, de l'informatique hospitalière permettront de croiser les fichiers pour enrichir l'information à la demande sur tel ou tel groupe diagnostique ou atteint par une bactérie particulière.

Modalités de la surveillance

La surveillance peut se faire dans un service isolé ou dans le cadre d'un programme national, souvent organisé dans les pays occidentaux en réseau. Il existe une surveillance au niveau européen (dans le cadre de l'*European Center for Disease Prevention and Control* [ECDC] qui compile les données de surveillance des réseaux nationaux européens).

Il peut s'agir d'enquêtes de prévalence comme celles qui sont organisées au niveau de l'hôpital entier en France environ tous les 5-6 ans, dans le cadre d'enquêtes nationales de prévalence (ENP), réalisées en 2006

et en 2012 [5]. Ces enquêtes de prévalence mobilisent certes des ressources importantes, mais dans un temps court, et permettent surtout de mettre en perspective l'importance de la réanimation par rapport aux autres secteurs de l'hôpital. Il existe plus de 5 000 lits de réanimation en France, plus de 10 000 si on compte les lits de surveillance continue. Plus de 20 % des patients ont été catégorisés comme ayant une IAR. Ceci justifie l'intérêt d'une attention particulière pour ce secteur.

La surveillance en incidence se fait sur des périodes variables, allant de quelques mois par an à une surveillance continue, comme le propose le réseau national REA-Raisin. Elle demande plus de travail et de moyens, ce qui peut être considéré comme rédhibitoire pour beaucoup de services : le réseau national ne couvre qu'environ la moitié des lits de réanimation. Par contre, elle permet une meilleure description des infections et d'ajuster les taux sur les facteurs de risque spécifiques comme l'exposition aux dispositifs invasifs ou les caractéristiques des patients. Des données françaises sont disponibles depuis plus de 15 ans et ont permis de mettre en évidence la baisse progressive des taux d'infections, malgré une gravité croissante des patients. Elle donne lieu à un rapport annuel accessible sur le site de l'Institut de veille sanitaire (InVS).

La surveillance peut se faire selon deux modalités. La première est classiquement celle du CDC américain et a le mérite de la simplicité. Chaque jour, les données d'exposition de l'unité sont enregistrées : par exemple, le nombre de patients sous respirateur ou cathétérisés. Les infections sont enregistrées sur une fiche individuelle. Cette technique, qui a fait ses preuves et que l'on peut appeler *surveillance par unité* (« *unit-based* »), ne permet pas un travail en profondeur sur les durées d'exposition puisqu'on ne dispose pas des durées d'exposition des patients non infectés. Par contre, elle a l'avantage de générer une moindre charge de travail. En Europe, c'est la technique utilisée par le réseau allemand KISS [6], qui regroupe une majorité de services de réanimation, la surveillance étant effectuée par les services d'hygiène. Des données plus précises sont recueillies pour les patients qui présentent une infection. Ce réseau a publié de très nombreux travaux.

D'autres réseaux européens effectuent une surveillance par patient (« *patient-based* ») avec recueils des durées d'exposition et des facteurs de risque individuels. Le réseau français REA-Raisin s'inscrit dans ce cadre. Ces réseaux montrent la variabilité des taux selon les unités, en relation avec le recrutement du service et sans aucun doute avec la qualité des soins dans chacune des unités participantes. Ce dernier facteur n'est pour l'instant pas accessible à l'évaluation, rendant la comparaison entre les unités difficile ; c'est probablement sur ce point que des progrès pourront être faits. En effet, depuis cette année, à l'instigation de l'ECDC, des données de processus sont recueillies dans chaque service, telles que la consommation de solution hydro-alcoolique, la densité de personnel (ratio patient/soignant) ou encore le suivi des antibiothérapies (réévaluation à la réception des données bactériologiques) et la surveillance des pansements des voies veineuses centrales. En France, le premier réseau de surveillance a été mis en place en 1994 dans le Sud-Est pour devenir national en 2004, intégré dans le Réseau d'alerte, d'investigations et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Il est coordonné par le CCLIN Sud-Est. La saisie des données de surveillance est effectuée directement sur un site qui permet également de générer des rapports locaux par l'unité elle-même. La surveillance est effectuée selon les services par l'unité d'hygiène ou l'unité de réanimation elle-même.

Expression des résultats de la surveillance

Les résultats de la surveillance sont exprimés sous la forme de taux.

La forme la plus élémentaire est le taux brut ou taux d'incidence. Un taux d'incidence est défini comme le rapport du nombre N des nouveaux cas d'infections survenant dans une population définie D, pendant une période de temps spécifiée :

Taux d'incidence = [N/D] % ou ‰ (pourcentage de patients infectés par unité de temps)

On peut également exprimer les taux bruts de manière plus spécifique : pourcentage d'infections chez les patients exposés à un risque invasif comme la ventilation artificielle ou le cathétérisme.

En réanimation, il est fréquent d'utiliser des taux spécifiques ramenés à la somme des durées d'exposition (densité d'incidence ou taux d'incidence). Ainsi, les densités ou taux d'incidence spécifiques liés à un risque s'expriment en :

- nombre d'infections urinaires pour 1 000 jours de sondage vésical ;
- nombre de pneumonies pour 1 000 jours de ventilation artificielle ;
- nombre de bactériémies pour 1 000 jours de séjour ;
- nombre d'infections de cathéter pour 1 000 jours de cathétérisme veineux central.

La signification de ces indicateurs n'est pas toujours simple :

- on peut soit compter tous les jours d'exposition comme dans la surveillance « *unit-based* », soit censurer ces jours sur la date d'apparition des infections comme dans le réseau français REA-Raisin qui est « *patient-based* », ce qui évite de compter comme une exposition ce qui est souvent une conséquence de l'infection (par exemple, la prolongation de la ventilation artificielle due à une infection pulmonaire) ;

- il existe un effet évident de la durée moyenne d'exposition (ex. : 2 × 10 jours ou 10 × 2 jours génèrent le même nombre de jours au dénominateur d'un taux d'incidence).

Principaux résultats de la surveillance en France

Fréquence globale des infections nosocomiales en réanimation

Les chiffres cités dans les rapports annuels du REA-Raisin permettent d'avoir un ordre de grandeur des infections associées à la réanimation. En 2013, dans le cadre des infections surveillées (pneumopathies, bactériémies, infections liées aux cathéters), environ 11 % des patients ont présenté un épisode infectieux au cours de leur séjour en réanimation. L'infection la plus fréquente est l'infection pulmonaire avec environ 13 infections pulmonaires pour 1 000 jours de ventilation, suivie par les bactériémies avec un taux d'incidence voisin de 4 bactériémies pour 1 000 jours de séjour en réanimation. La variabilité par unité est exprimée par la description de la répartition, permettant à chaque unité de se situer. Globalement, sur la période 2004-2013, la tendance est à la baisse avec en particulier une diminution d'environ 20 % des taux d'incidence des pneumopathies. Les taux de bactériémies sont bas et diminuent légèrement de 2,7 % (3,31-3,22 ; p = 0,92).

Épidémiologie bactérienne

L'épidémiologie bactérienne des infections nosocomiales est une dimension majeure de la surveillance. Ce dispositif fait partie intégrante de la surveillance de l'évolution de la résistance bactérienne et de la consommation d'anti-infectieux générée par les infections acquises en réanimation.

Elle se fait à partir de niveaux de résistance préétablis, susceptibles d'être modifiés en fonction de l'évolution des résistances. Ces marqueurs sont rappelés dans le tableau 119.1, tels qu'ils sont décrits en 2015. L'épidémiologie bactérienne a bien mis en évidence la diminution des infections à Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM) et l'augmentation importante des entérobactéries produisant des β-lactamases à spectre élargi.

Tableau 119.1

Indicateurs de résistance aux antibiotiques.

	0	1	2	3	9
Staphylococcus aureus	OXA-S & VAN-S	OXA-R & VAN-S	VAN-I/R	-	inconnu
Enterococcus faecalis* et *faecium	Ampi-S & VAN-S	Ampi- I/R & VAN-S	VAN-I/R	-	inconnu
Entérobactéries	CTX-S & IMP-S	CTX- I/R non BLSE & IMP-S	CTX-I/R BSLE+ & IMP-S	IMP-I/R	inconnu
Acinetobacter baumannii	CAZ-S & IMP-S	CAZ-I/R & IMP-S	CAZ-S & IMP-I/R	CAZ- I/R &IMP- I/R	inconnu
Pseudomonas aeruginosa	CAZ-S & IMP-S	CAZ- I/R & IMP-S	CAZ-S & IMP- I/R	CAZ- I/R &IMP- I/R	inconnu

Attention : pour cette surveillance, une souche I est assimilée résistante (I = R)
considérer **R** = résistant **I** = intermédiaire **S** = sensible

OXA = oxacilline (ou méticilline)
Ampi = ampicilline ou amoxicilline
VAN = vancomycine
CTX = céfotaxime (ou ceftriaxone)
CAZ = ceftazidime
IMP = imipénème
BLSE = bêta-lactamase à spectre étendu
non BLSE = BLSE négative ou non recherchée

L'écologie microbienne d'un service de réanimation est facile à décrire dans ses grands traits, mais plus difficile à exprimer de manière standardisée pour faciliter les comparaisons entre unités et dans le temps pour une même unité. Les seuls pourcentages de sensibilité à un antibiotique d'une espèce donnée sont insuffisants. Deux approches peuvent être définies :

- épidémiologie bactérienne à partir du laboratoire, au mieux avec dédoublonnage. La différenciation des souches nosocomiales et des souches communautaires se fait à partir de la date d'entrée en réanimation ;
- adjonction d'informations cliniques : les germes peuvent être ceux isolés dans des infections nosocomiales diagnostiquées selon des définitions admises.

Dans les deux niveaux d'information qui viennent d'être décrits, il est utile de ramener le nombre de souches résistantes à un dénominateur autre que le nombre de souches analysées. On utilise largement le nombre de patients infectés par un germe donné par rapport au nombre de patients de la période ou au nombre de jours d'hospitalisation. Les résultats du réseau REA-Raisin sont accessibles sur le site de l'InVS.

Mortalité liée aux infections nosocomiales

Ce problème a été particulièrement étudié pour les pneumopathies nosocomiales. L'évaluation de l'efficacité des mesures préventives ou curatives dépend du paramètre final évalué, qui peut être la fréquence des infections nosocomiales ou, en réanimation, le taux de décès.

On considère plusieurs manières d'exprimer la mortalité :

- le taux brut de mortalité des patients atteints d'infection nosocomiale pulmonaire est habituellement supérieur à celui des patients indemnes. Mais ce taux n'indique pas si les premiers décèdent avec une pneumopathie ou de leur pneumopathie ;
- la mortalité directement liée à l'infection pulmonaire est surtout utilisée dans les essais thérapeutiques pour mesurer l'efficacité d'un traitement anti-infectieux en termes de succès ou d'échec bactériologique ou clinique. Elle ne tient pas compte de l'impact sur la mortalité de la pathologie initiale ;
- la mortalité attribuable est la différence de mortalité brute entre deux populations appariées sur des critères habituellement de deux types : critères liés au patient (gravité, âge, diagnostic initial) et critères liés au séjour (durée d'hospitalisation et surtout de ventilation, traitement antibiotique initial approprié ou non). C'est le paramètre le plus intéressant en épidémiologie.

Les facteurs déterminants sont :

- une gravité initiale intermédiaire, l'infection pulmonaire semblant moins modifier la mortalité chez les malades peu ou au contraire très graves ;
- le type de bactérie : *Pseudomonas*, *Acinetobacter* et *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline dans certaines études ;
- l'adéquation de l'antibiothérapie initiale, paramètre recouvrant partiellement le précédent car ces germes sont ceux chez qui le « pari » de l'antibiothérapie empirique a le plus de risque d'être perdu. À noter que ce paramètre d'importance majeure n'est pas évalué dans la surveillance, car plus difficile à évaluer et de fait alourdissant le recueil ;
- les caractéristiques de la pathologie initiale de la population : mortalité supérieure chez les patients médicaux par rapport aux patients chirurgicaux.

En conclusion, la réponse raisonnable à la question de la surmortalité liée à la pneumopathie nosocomiale est que cette infection augmente la mortalité dans certaines populations [7]. On voit qu'on est loin des discours extrémistes de certains pour justifier des antibiothérapies maximalistes.

Communication et utilisation des résultats

Il faut répéter ici qu'une surveillance ne se conçoit qu'associée à une restitution des résultats à l'unité qui les a générés. La surveillance en réseau permet de mieux visualiser l'évolution au niveau régional ou national. Elle est indispensable pour les épidémiologistes, les autorités de santé et les professionnels intéressés par cette thématique.

Tableaux de bord des infections

Les résultats par unité doivent être présentés de manière synthétique et compréhensible, parfois retravaillés par les unités d'hygiène et/ou les services de réanimation eux-mêmes pour en faciliter la communication. Le réseau REA-Raisin permet, à partir de la saisie informatique, de générer ses propres rapports.

Détection des épidémies

De toute évidence, la surveillance en réseau n'est pas l'outil adapté à la détection des épidémies. Le délai de collecte, d'analyse, de validation et de publication des résultats est incompatible avec la détection des

épidémies. On ne peut attendre de la surveillance en réseau que des tendances lourdes, en particulier sur l'évolution des résistances bactériennes.

Comparaison des données de surveillance

Le recrutement des services de réanimation est très hétérogène et rend les comparaisons difficiles. La comparaison dans le temps des taux pour une unité donnée est la première étape indispensable. Les comparaisons entre unités sont beaucoup plus complexes et peuvent faire appel à des modèles statistiques sophistiqués qui tiennent compte des facteurs d'ajustement sur le recrutement (*case-mix*) des services, en particulier sur ce qui reste le premier facteur favorisant : l'exposition aux dispositifs invasifs. Le réseau REA-Raisin propose une approche par le ratio standardisé d'incidence (RSI), qui permet d'évaluer le nombre d'infections attendues en fonction des caractéristiques des patients hospitalisés dans une unité donnée par comparaison avec la totalité des unités composant le réseau. Le RSI est alors le rapport des infections observées sur le nombre d'infections attendues. Cette approche ciblant les infections pulmonaires est accessible par un rapport publié sur le site de l'InVS [8].

Diffusion publique des résultats (*public reporting*)

Il existe actuellement un débat sur la publicité des résultats [9]. En effet, actuellement, les données sont anonymisées au niveau de chaque service. Les rapports annuels donnent donc des résultats agrégés et des résultats par service, mais l'identité exacte du service est codée. Les tenants de la publicité arguent du fait que ces résultats sont importants à communiquer d'une part au public et d'autre part aux autorités de santé pour évaluer les politiques de prévention. À l'inverse, d'autres (souvent les réanimateurs eux-mêmes) préfèrent garder l'anonymat des services pour assurer un recueil le plus correct possible, d'autant plus que la participation est basée sur le volontariat qui pourrait s'amenuiser si les données deviennent publiques. Aux États-Unis, l'option a été prise de rendre publics les résultats, voire dans certains États de rendre obligatoire le recueil et la publicité pour certaines infections (bactériémies liées aux cathéters, pneumopathies, infections urinaires) [10]. La complexité des données en réanimation rend le débat moins aigu que dans certains secteurs de chirurgie.

Évolution de la surveillance

Aux États-Unis, le CDC propose actuellement une nouvelle approche de la surveillance. Le but est de simplifier le plus possible la surveillance en ciblant celle-ci sur deux événements considérés comme importants :

- les bactériémies associées aux cathéters, considérées comme susceptibles d'être prévenues par un ensemble de mesures simples (*bundle*) de prévention, comme cela a été montré dans le travail classique de Pronovost [11]. Le réseau espagnol a également initié une grande campagne de prévention de ces événements (programme *Bacteremia zero*). Il faut remarquer que les taux de départ dans les deux cas étaient élevés et donc susceptibles d'être drastiquement diminués, ce qui n'est pas le cas des données du réseau français REA-Raisin ;
- la surveillance des « événements » pulmonaires, moins clinique, réalisable par les services de prévention des infections sous la forme d'événements associés à la ventilation artificielle (*ventilator-associated conditions* [VAC]), à interpréter pour arriver à la notion d'*infection-related ventilator-associated conditions* (IVAC) si le patient présente un état septique et reçoit une antibiothérapie pour plus de 4 jours, puis au classement des IVAC en pneumonie possible ou probable [12]. Cette démarche a reçu un accueil très mitigé en Europe, au moins du côté des réanimateurs.

Ceci a le mérite de poser plusieurs questions :

- une surveillance ciblée sur certaines infections ;
- la charge de travail générée par la surveillance, qui n'a pas été diminuée (comme on pouvait l'espérer) par l'informatisation tant des résultats microbiologiques que de la prescription des anti-infectieux et des données cliniques par les logiciels cliniques. Le manque d'investissement des structures hospitalières et des éditeurs de logiciels dans la mise en correspondance de ces bases de données en est en partie responsable. Il est par contre possible de recueillir les données de surveillance plus aisément dans un dossier informatisé.

Conclusion

La surveillance des infections acquises en réanimation est une activité certes consommatrice de temps, mais permettant de mieux comprendre l'évolution de la situation, en particulier de la résistance bactérienne qui est le problème le plus important actuellement.

Références

[1] Emori T.G., Culver D.H., Horan T.C., et al. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): description of surveillance methods. *Am J Infect Control.* févr 1991;19(1):19–35.

[2] Haley R.W., Quade D., Freeman H.E., et al. The SENIC Project. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project). Summary of study design. *Am J Epidemiol.* mai 1980;111(5):472–485.

[3] Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance Protocol. Available from : http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/HAI/Documents/0409_IPSE_ICU_protocol.pdf.

[4] Savey A., Machut A., Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), DMI. *Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Réseau REA-Raisin, France, résultats 2012 [Internet].* 2013. Disponible sur http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11825.

[5] InVS. *Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012.* 2013. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-France-mai-juin-2012.

[6] Gastmeier P., Sohr D., Schwab F., et al. Ten years of KISS: the most important requirements for success. *J Hosp Infect.* oct 2008;70(Suppl 1):11–16.

[7] Lambert M.-L., Suetens C., Savey A., Palomar M., Hiesmayr M., Morales I., et al. Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* janv 2011;11(1):30–38.

[8] Institut de veille sanitaire. *Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Réseau REA-Raisin, France, Résultats 2013 [Internet].* 2015. [cité 11 avr 2015]. Disponible sur http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_12414.

[9] Lucet J.C., Parneix P., Grandbastien B., French Society for Hospital Hygiene (SF2H). Faut-il faire une diffusion publique des indicateurs de résultats d'infections associées aux soins ? *Médecine Mal Infect.* mars 2013;43(3):108–113.

[10] Haustein T., Gastmeier P., Holmes A., et al. Use of benchmarking and public reporting for infection control in four high-income countries. *Lancet Infect Dis.* juin 2011;11(6):471–481.

[11] Pronovost P., Needham D., Berenholtz S., et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med.* 28 déc 2006;355(26):2725–2732.

[12] Klompas M. Complications of mechanical ventilation : the CDC's new surveillance paradigm. *N Engl J Med.* 18 avr 2013;368(16):1472–1475.

CHAPITRE 120

Gestion d'une épidémie en réanimation

P.-F. Perrigault; A. Lotthé

Introduction

L'augmentation de l'incidence des bactéries multirésistantes (BMR), l'émergence de bactéries hautement résistantes (BHR) comme les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) ou les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC), et la multiplication des recommandations et textes réglementaires ont complexifié la gestion des épidémies. Le but de ce chapitre est de proposer les grandes lignes d'une stratégie pragmatique lors de la survenue d'une épidémie en réanimation.

Une épidémie peut être caractérisée sous deux angles différents. D'un point de vue épidémiologique, une épidémie est définie pour une pathologie donnée comme une augmentation du nombre de cas sur une période de temps par rapport à des valeurs de référence (ex. : augmentation du nombre d'infections urinaires dans une structure hospitalière). D'un point de vue microbiologique, une épidémie peut être définie comme une augmentation du nombre d'infections causées par un même agent infectieux (caractère clonal, sérotypique ou génotypique) lors d'une exposition à une même source ou par transmission croisée dans une même unité de temps et d'espace. Enfin, pour certains pathogènes rares, un seul cas peut représenter une épidémie (ex. : méningite nosocomiale à streptocoque du groupe A ou légionellose chez un patient hospitalisé depuis plus de 15 jours) et constituer une alerte d'autant plus pertinente qu'il s'agit d'un germe d'origine humaine ou environnementale stricte, laissant craindre la survenue de cas ultérieurs à partir d'un réservoir méconnu.

L'épidémiologie des épidémies nosocomiales n'est pas bien connue. De nombreuses publications sont regroupées dans une base de données internationale dont le site est coordonné par P. Gastmeier et en accès libre (3 160 articles, dont 1 202 en réanimation en décembre 2014) [1]. Ce recueil de données n'est pas l'exact reflet de la réalité, car les études publiées rapportent souvent une situation originale (sévérité importante, réservoir méconnu, micro-organisme inhabituel, méthode d'investigation particulière, etc.), mais il permet d'améliorer les connaissances et de proposer des conduites d'investigations adaptées aux différentes situations rencontrées. De fait, environ 75 % des publications sont des cas cliniques ; en 2007, un groupe d'experts a proposé une méthodologie précise comportant 22 items pour homogénéiser et standardiser les séries rapportées [2].

83 % des épidémies surviennent à l'hôpital, dont 46 % dans les unités de réanimation [3]. Dans 31 % des cas, les soignants deviennent infectés ou colonisés [4]. Une analyse reprenant 1 022 épidémies publiées recense les sites infectés et les germes les plus souvent rencontrés, ainsi que les sources de l'épidémie et les modes de transmission [3] (Tableaux 120.1 et Tableau 120.2).

Tableau 120.1

Sites et germes rencontrés lors d'épidémies nosocomiales (d'après [3]).

Sites infectés	Micro-organismes responsables
– Bactériémie : 37 % – Infection gastro-intestinale : 28,5 % – Pneumonie : 22,9 % – Infection urinaire : 13,6 % – Infection site opératoire : 12,4 % – Respiratoire autre que pneumonie : 9,9 % – Système nerveux central : 7,6 % – Infection cutanée : 6,6 %	– Bactéries (73 %) : • *S. aureus* : 14,8 % • *P. aeruginosa* : 8,9 % • *K. pneumoniae* : 7,1 % • *Serratia marcescens* : 6,6 % • *Legionella pneumophila* : 3,7 % – Virus (19 %) : • HVB et HCV : 10 % – Champignons (5 %)

Tableau 120.2

Sources d'épidémie et modes de transmission dans les séries publiées (d'après [3]).

Sources d'épidémie	Modes de transmission
– Patient : 25,7 % – Équipement ou dispositif : 11,9 % – Environnement : 11,6 % • dont repas contaminés : 3,3 % – Personnels : 10,9 % – Non retrouvée : 37 %	– Non élucidé : 28,3 % – Contact : 45,3 % – Techniques invasives : 16,1 % – Air : 15 %

Environ 2 à 10 % des infections nosocomiales acquises à l'hôpital (IN) sont d'origine épidémique [4]. Bien que ce chiffre soit faible, les conséquences d'une épidémie peuvent être redoutables, aussi bien en termes de morbi-mortalité qu'en termes médico-économiques [5]. La gestion d'une épidémie en réanimation repose sur quelques principes de base : la présence d'un système d'alerte, la mobilisation de différents acteurs de l'institution dans un double objectif d'investigation et de mise en place de mesures de maîtrise, à mener simultanément [6].

Investigation et maîtrise : phase initiale

Reconnaître et décrire l'épidémie

Cela suppose de connaître le taux de base (grâce à une surveillance continue des infections ou des BMR). À défaut de données de surveillance, on peut estimer un niveau de base en analysant des données rétrospectives d'une période passée récente (ex. : demander au laboratoire de lister tous les cas d'infections/colonisations par le germe en cause dans les trois derniers mois). Des analyses microbiologiques complémentaires peuvent alors être nécessaires pour mettre en évidence un lien épidémiologique entre les cas (transmission interhumaine ou à partir d'une même source). Quel que soit le mode d'alerte, dès qu'une situation épidémique est suspectée, le réanimateur doit pouvoir recueillir les éléments nécessaires à la phase descriptive, puis solliciter les ressources compétentes (équipe opérationnelle d'hygiène [EOH], ou, à défaut, membres du Comité de lutte contre les infections nosocomiales [CLIN] de l'établissement) pour mettre en place les mesures de maîtrise en fonction des hypothèses étiologiques envisagées.

Dès la phase initiale, il faut :

Vérifier le diagnostic d'infection (ou colonisation)

Attention aux « pseudo-épidémies » par contamination du prélèvement lors de sa réalisation ou de son analyse [7].

Établir l'existence de l'épidémie

Il s'agit de s'assurer que l'apparente augmentation du nombre de cas n'est pas due à un biais de détection (introduction d'une stratégie de dépistage, nouvelle méthode diagnostique plus sensible).

Élaborer une définition opérationnelle de cas

Cette définition doit inclure des données de temps, lieux et personnes, et en prévoir des niveaux de sensibilité/spécificité variables (cas possibles, probables, confirmés) [8].

Exemple : à partir du 15 décembre (temps), tout patient hospitalisé depuis plus de 48 h (personne) dans la réanimation X (lieu) et présentant une diarrhée (cas possible) avec recherche positive de toxine de *Clostridium. difficile* (cas probable) ou culture positive à *C. difficile* toxinogène (cas confirmé).

Rechercher activement et dénombrer les cas

Les premiers détectés ne sont pas nécessairement les cas « index », et une recherche d'abord rétrospective puis prospective de nouveaux cas doit être menée à partir de la définition opérationnelle et au moyen de dépistages actifs (interrogatoire, prélèvements microbiologiques, analyse de dossier). Cette recherche active de cas méconnus peut conduire à modifier le champ d'investigation (ex. : reculer la date de début de l'épidémie si des cas plus anciens sont détectés). Le dénombrement des cas permet de calculer un taux d'incidence ou d'attaque (et de confirmer l'augmentation inhabituelle).

Décrire l'épidémie

Connaître avec précision les circonstances de temps, lieux et personnes permet d'émettre les premières hypothèses sur les mécanismes de transmission et de mettre en place les mesures adaptées.

Description dans le temps : courbe épidémique et tableau synoptique

La classique courbe épidémique est construite sur une échelle de temps choisie en fonction de la fréquence de l'événement (nouveaux cas survenant tous les jours, toutes les semaines ou tous les mois). La méthode la plus simple emploie un tableur Excel avec une représentation graphique en histogramme.

En pratique, une courbe complète n'est pas toujours faisable à la phase initiale d'une épidémie. Le recueil de nouveaux cas peut toutefois être réalisé de manière graphique, toujours sur un tableau Excel, en remplissant, sur une ligne de temps, une cellule pour chaque cas et en attribuant une couleur de remplissage différente pour les cas confirmés et possibles (Fig. 120.1).

													Cas confirmé
													Cas probable
													36x = n° de chambre
							369						
					364	367	368						
			364	365	366	365	368						
Semaine	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	

FIG. 120.1 **Exemple de recueil épidémiologique.**

Une autre description utile des cas dans le temps est le **tableau synoptique**, mettant en évidence les durées de séjours communs des cas et les dates d'exposition et de diagnostic. Il se construit également à partir d'une feuille Excel (Fig. 120.2).

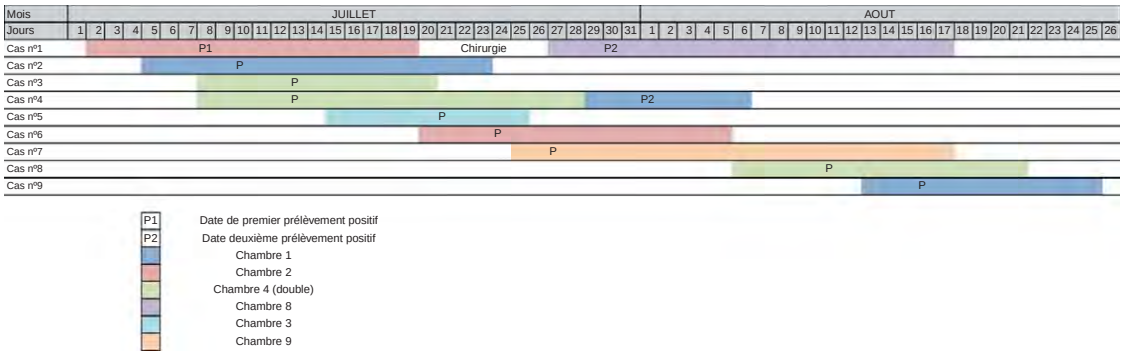


FIG. 120.2 Exemple de tableau synoptique.

Les périodes d'hospitalisation se chevauchent, avec toujours au moins un patient porteur présent dans le service, suggérant une transmission croisée à partir d'un réservoir persistant (humain ou environnemental).

Description dans l'espace

Des indications utiles peuvent être obtenues par l'analyse spatiale des cas, représentés sur un plan schématique du service concerné (ex. : cas survenant dans des chambres adjacentes, ou partageant un même poste de préparation des soins, ou répartis selon la sectorisation des équipes, etc.).

Description des personnes

L'histoire clinique des cas doit être recueillie avec précision, en notant tous les facteurs de risque ou d'exposition pertinents au problème (ex. : endoscopie bronchique en cas d'infections respiratoires, antibiothérapie si épidémie d'infections à Clostridium difficile (ICD), actes invasifs, traitements spécifiques, examen par un consultant externe, etc.), ainsi que leurs mouvements dans le service (changements de chambre, à reporter sur le tableau synoptique) ou à l'extérieur (passage en radiologie, au bloc, transfert d'un autre secteur, etc.). Parfois, l'analyse des dossiers permet de détecter un point commun qui orientera les recherches sur la source de contamination.

Formuler des hypothèses causales

Les descriptions détaillées ci-dessus permettent la plupart du temps d'émettre des hypothèses sur l'agent infectieux (le plus souvent connu dès l'alerte), son réservoir principal (sinon initial) et son mode de transmission. Ces hypothèses devront être validées aussi rapidement que possible par des enquêtes complémentaires qui feront appel à des ressources extérieures : laboratoire de référence, laboratoire d'hygiène hospitalière, équipe opérationnelle d'hygiène (*cf. infra*).

Mettre en œuvre les mesures de contrôle immédiates

Quels que soient l'origine et le mécanisme de transmission de l'épidémie, la réaffirmation des **précautions standard** d'hygiène est une **mesure générale** indispensable : l'hygiène des mains par tous les soignants, pour tous les patients et tous les actes de soins doit être renforcée (prévoir un approvisionnement suffisant en solution hydro-alcoolique [SHA]). En cas d'épidémie d'entérobactéries, une attention particulière doit être portée à la gestion des *excreta*, en se référant aux recommandations spécifiques [9]. Les tenues de travail doivent être protégées par un tablier plastique pour tous les soins mouillants ou souillants. L'entretien de l'environnement doit être minutieux, avec une attention particulière aux surfaces et points d'eau proches des patients.

En fonction des situations et hypothèses émises, des **mesures spécifiques** seront rapidement déployées :

- pour chaque patient concerné, mise en place des précautions complémentaires (PC) adaptées au problème (contact, air ou gouttelettes, « *clostridium* ») ;
- mesures conservatoires : si l'on suspecte une infection par exposition à un dispositif médical (ex. : endoscope bronchique), celui-ci doit être séquestré en attendant les examens complémentaires. Si une origine environnementale est évoquée d'emblée, des mesures de maîtrise de l'environnement peuvent être demandées : condamnation d'un point d'eau ou mise en place d'un filtre antibactérien, installation d'un épurateur d'air mobile dans une unité de greffe, etc. ;

- organisation des soins : à la phase initiale, une réorganisation majeure de l'activité est difficile à mettre en œuvre, mais en attendant de savoir comment va évoluer l'épidémie, il faut procéder à une « marche en avant » pour les soins aux patients concernés, de préférence en les regroupant dans un même secteur [10].

Organiser la recherche active de nouveaux cas

Le dépistage actif des patients potentiellement exposés au risque de transmission (sujets contacts des cas ou ayant les mêmes facteurs d'exposition) est à organiser rapidement, afin de stopper toute transmission persistante à partir de cas méconnus. Ce dépistage dépend naturellement de la nature du problème initial.

Encadré 120.1

Conseils pratiques

- Prévenir le laboratoire de microbiologie de l'afflux de prélèvements et de la nature de ce que l'on recherche.
- Prévoir la commande d'une quantité suffisante d'écouvillons, pots ou autres supports.
- Informer les équipes de la bonne manière de remplir les bons de demande (préciser les recherches non faites en routine).

Investigation et maîtrise : gestion de crise

Les étapes détaillées ci-dessus sont initiées dans les 48 heures après l'alerte, et peuvent pour la plupart être menées (ou du moins commencées) par l'équipe de réanimation. L'aide de l'EOH sera toutefois nécessaire pour la poursuite des investigations ; la gestion d'une situation épidémique persistant au-delà de trois jours va impliquer le recours à des ressources institutionnelles multiples qu'il convient donc de mobiliser rapidement.

Recherches étiologiques

La maîtrise durable d'un problème infectieux épidémique implique d'en connaître les mécanismes. Cette investigation étiologique est généralement l'affaire de spécialistes ; elle est menée parallèlement aux autres mesures de gestion de l'épidémie.

- Le typage moléculaire comparatif des souches bactériennes permet d'affirmer le caractère clonal de l'épidémie (ou au contraire d'infirmer l'hypothèse d'une transmission croisée en cas de souches non clonales) [11].
- Des prélèvements d'eau, d'air, de surfaces peuvent identifier un réservoir environnemental ; cette recherche est au mieux orientée par une observation de l'activité de soins permettant de repérer des sources de contamination potentielles [12].
- Une enquête cas-témoins peut être menée dès lors que les cas sont clairement identifiés, mais cette enquête rétrospective peut être difficile à mener tant que l'épidémie est active ou en l'absence d'hypothèse étiologique forte.
- Un audit des pratiques (par interrogatoire ou observation directe) permet d'identifier les facteurs favorisant une transmission croisée ou des contaminations récurrentes (ex. : épidémie de bactériémies liées à des soins de cathéter inadaptés) [13].

Le dépistage des soignants est controversé. Il existe de nombreuses publications de cas d'infections nosocomiales, voire d'épidémies, rapportées à une source chez un personnel soignant [4], mais il est difficile d'estimer l'incidence réelle du phénomène. En ce qui concerne la colonisation par *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), les soignants peuvent être sources, vecteurs ou victimes [14], avec une prévalence de portage d'environ 5 %. Dans une analyse de 191 épidémies à SARM publiées [15], un personnel soignant porteur asymptomatique était à l'origine de seulement 1,6 % des cas. Il est donc sans doute plus efficient de dépister les personnels porteurs d'infections évolutives (en général cutanéomuqueuses) que les sujets asymptomatiques. En outre, compte tenu de la possibilité de contaminations transitoires au contact de patients infectés, il faut dépister les soignants avant leur prise de service [14].

La diffusion communautaire globale des entérobactéries BLSE n'épargne pas les professionnels de santé, qui peuvent se trouver porteurs digestifs de ces BMR, d'autant plus qu'ils ont voyagé dans des pays de forte

endémicité ou ont des animaux domestiques [16, 17]. Toutefois, lorsque les précautions standard en hygiène sont respectées, le risque de transmission soignant-patient est faible pour ces entérobactéries [18].

En pratique, en France, il est recommandé de discuter le dépistage des soignants (médicaux et paramédicaux) à la recherche du pathogène incriminé en cas d'épidémie persistante ou non contrôlée. Ce dépistage est organisé avec la médecine du travail, garantissant l'anonymisation des résultats. Les mesures collectives ou individuelles à mettre en œuvre en cas de dépistage positif sont à définir au préalable [19].

Gestion de l'activité de réanimation

Pendant l'investigation, l'activité continue ; du moins, tout doit être mis en œuvre pour minimiser l'impact de l'épidémie sur le secteur de réanimation et les secteurs qui en dépendent.

Méthodes et outils à disposition du réanimateur et de l'EOH

Bon usage des antibiotiques

Quelle que soit la nature du problème épidémique, on peut craindre une surconsommation d'anti-infectieux. Si celle-ci peut être justifiée pour des infections avérées, il importe de veiller à ce que les colonisations ou portages ne soient pas mis sous traitement curatif (ou encore moins prophylactique), au risque d'amplifier le problème par pression de sélection. La restriction des antibiothérapies à large spectre devient même un élément de contrôle essentiel en cas d'épidémie d'ICD ou d'entérobactéries multirésistantes [20]. Une discussion pluridisciplinaire des traitements anti-infectieux (staff hebdomadaire) peut être instituée [21].

Organisation de l'activité (1) : sectorisation ou « *cohorting* »

Le regroupement des cas dans un secteur spécifique, pris en charge par une équipe dédiée de jour comme de nuit, est une mesure obligatoire en cas d'épidémie de BHR ; on rappelle que pour ces bactéries émergentes, un seul cas constituant une épidémie, cette mesure est à mettre en œuvre dès le premier cas [22]. Le *cohorting* s'avère également utile lors d'épidémies de BMR banales ou pour toute situation infectieuse transmissible [23]. Un deuxième secteur regroupant les sujets « contacts » dans l'attente des résultats de dépistage permet de sauvegarder un troisième secteur « indemne » dans lequel l'admission de nouveaux patients reste possible, à condition naturellement que des équipes soignantes soient dédiées à chaque secteur pour éviter tout risque de transmission croisée.

Organisation de l'activité (2) : augmentation du personnel ou réduction de l'activité

Le *cohorting* implique le plus souvent un renforcement des équipes soignantes pour garantir que celles-ci ne se partagent pas entre secteurs, notamment la nuit. À défaut, une réduction de l'activité devra être envisagée, soit dans la réanimation elle-même (fermeture partielle aux admissions), soit dans la filière de prise en charge des patients (ex. : réduction de l'activité opératoire programmée en chirurgie « lourde »). La mise en balance des coûts (heures supplémentaires d'IDE *versus* perte de recettes) est à discuter avec la direction (*cf. infra*).

Organisation de l'activité (3) : ouverture d'un secteur dédié

Si l'organisation de la réanimation en secteurs distincts (cas, sujets contacts, sujets indemnes) s'avère impossible, ou si les cas sont susceptibles de rester longtemps hospitalisés (en raison de leur état clinique ou de leur statut infectieux), il peut être nécessaire d'ouvrir une unité dédiée en délocalisant une équipe soignante [24]. Bien que lourde à mettre en œuvre, cette solution permet de maintenir les capacités d'accueil de la réanimation, ce qui peut être crucial pour certaines filières hautement spécifiques.

Sécurisation de l'environnement

Lorsqu'un réservoir environnemental persistant est suspecté, ou en cas d'épidémie de germes connus pour contaminer durablement les surfaces inertes (*C. difficile*, *Acinetobacter*, *S. aureus*), la désinfection des chambres après la sortie des patients est primordiale [25–27]. L'efficacité de cette désinfection peut être rapidement contrôlée au moyen de prélèvements de surfaces systématiques, après entretien, cultivés sur milieu spécifique de la bactérie épidémique : une réponse qualitative (présence ou absence de germes) peut être donnée en 24 h, autorisant la réouverture de la chambre aux admissions (ou au contraire imposant un nouveau bionettoyage) [12].

En cas d'infections liées à une source hydrique, la désinfection et/ou le remplacement des éléments de plomberie contaminés sont nécessaires [28]. De nombreux cas d'infections (voire d'épidémies) à

Pseudomonas aeruginosa ont été rapportés à une contamination des réseaux d'eau et justifient pour certains auteurs l'utilisation systématique de filtres antibactériens aux points d'usage en réanimation [29].

Fermeture partielle ou complète

L'échec des mesures ci-dessus peut conduire à la fermeture de tout ou partie de la réanimation pour « mise à blanc » de l'unité [30].

Suivi des indicateurs

Il est très important de recueillir, de manière prospective, les indicateurs d'activité pouvant être modifiés par l'épidémie :

- durées de séjour (DDS) : les patients porteurs de BMR, et *a fortiori* de BHR, peuvent être difficiles à transférer vers des secteurs d'aval. De même, les patients contacts de cas de BHR ne doivent pas, en principe, être mutés avant que trois dépistages les aient prouvés indemnes de portage. Il est utile, pour le calcul ultérieur de l'impact médico-économique, de monitorer les DDS de ces patients, idéalement en inscrivant dans le dossier la date à laquelle le patient serait sortant de réanimation ;
- consommation de SHA, de tabliers, de surblouses, etc. : le suivi hebdomadaire de ces consommations est à la fois un outil de gestion (calcul des coûts directs) et un indicateur de la bonne application des mesures recommandées (à communiquer aux équipes).

Audit continu de l'application des mesures correctives

Les mesures d'organisation (sectorisation, marche en avant, dépistages, etc.) et les pratiques de soins (respect des précautions standard et complémentaires, application des protocoles du service, etc.) doivent être régulièrement évaluées, par des observations répétées (effectuées par le cadre de santé du service [CDS] ou par l'EOH, ou encore par auto-évaluation des équipes) [31]. Idéalement, les résultats de ces évaluations sont restitués aux équipes, en même temps que leur sont communiqués les indicateurs d'évolution de l'épidémie. Cette restitution peut se faire en réunion de service ou par affichage (pour toucher également les équipes de nuit) [32].

Mobilisation institutionnelle

Face à une épidémie, le responsable de la réanimation ne doit pas rester seul, d'abord parce qu'il devra faire appel à des ressources humaines et matérielles ne dépendant pas de son service, mais aussi en raison des conséquences sur les services d'amont et d'aval dans l'établissement, voire au niveau du bassin de population. Dès l'alerte, l'**EOH**, le **CLIN**, le **laboratoire de microbiologie** doivent être prévenus et mobilisés, tant pour participer activement aux premières étapes de l'investigation et des mesures de maîtrise que pour organiser leurs activités propres de manière à contribuer à la gestion de crise. Le laboratoire doit pouvoir conserver ou reprendre certaines souches pour typage ou envoi au centre national de référence. Il peut aussi contribuer à l'enquête étiologique en détectant de nouveaux cas en dehors de la réanimation.

Dès l'épidémie confirmée, il faut prévenir la **direction des soins** qu'un renforcement de personnel sera sans doute nécessaire. Une évaluation quotidienne des besoins et des plannings doit être assurée par le CDS de la réanimation, en lien avec le praticien responsable qui indique le nombre de patients en isolement, regroupés, transférables, etc. On rappelle qu'en cas de BHR, une équipe paramédicale dédiée est nécessaire jour et nuit.

L'augmentation des besoins en consommables doit être anticipée par une alerte précoce à la **pharmacie** (SHA), aux **services logistiques, d'achats, d'hôtellerie** (tabliers et surblouses, sacs protège-bassin, matériel à usage unique, petit matériel médical [ex. : glucomètre, thermomètre] pour usage dédié au patient en isolement).

Même à un stade précoce, il est utile de prévenir les **directions des affaires médicales/qualité et gestion des risques/communication** (voire la **direction générale** dans un petit établissement) de la situation, afin qu'une information interne à l'établissement puisse être organisée. Si l'épidémie dure et/ou qu'elle impacte l'activité extrahospitalière, une communication externe devra être organisée.

En cas de blocage prévisible sur une filière spécifique d'importance régionale, ou de fermeture significative de lits, la situation doit être signalée à l'agence régionale de santé (ARS). Le signalement externe est fait au centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN/ARLIN) et à l'ARS par le biais du dispositif e-SIN (par le responsable de l'EOH ou le responsable du signalement externe des infections nosocomiales).

Investigation et maîtrise d'une épidémie : sortie de crise

Reconnaître la fin de l'épidémie

La fin de l'épidémie est caractérisée par l'absence de nouveaux cas pendant… un certain temps ! En effet, en raison du risque de rebond (après allègement des mesures de contrôle ou par relâchement des pratiques), la surveillance active doit être maintenue pendant une durée qui dépend de la nature et de l'ampleur du problème [24, 28]. Une épidémie brève d'infections cliniques sera considérée comme terminée si aucun nouveau cas (patient ni soignant) n'est survenu après une période de deux fois la durée maximale d'incubation. Une épidémie liée à l'exposition à une source unique sera facilement contenue par la suppression de la source. À l'inverse, une épidémie par transmission croisée de BMR nécessitera la poursuite des dépistages de tous les patients exposés jusqu'à ce qu'ils aient au moins trois dépistages hebdomadaires négatifs après la fin du dernier contact – soit après leur sortie de réanimation. En pratique, du moins pour les BMR usuelles, ce dépistage sera poursuivi sans limite pour tous les patients hospitalisés.

S'assurer de la maîtrise définitive de l'épidémie

Sortir d'une épidémie c'est bien, ne pas en connaître une nouvelle est encore mieux. Or, les facteurs structurels ou organisationnels favorisant la transmission peuvent persister et une nouvelle épidémie survenir, impliquant le même germe ou un autre. Dans le premier cas, il faudra s'attacher à rechercher un réservoir (humain ou environnemental) qui aurait échappé à la première investigation. Dans le deuxième, on aurait tort de penser qu'il n'y a aucun rapport avec le premier épisode : les mêmes causes produisant souvent les mêmes effets, la transmission croisée d'un nouveau pathogène est révélatrice de causes profondes qu'il faut analyser selon une méthodologie rigoureuse, avec l'aide de l'EOH.

Plans d'action à moyen et long termes

Une épidémie peut être l'occasion de mettre en place des organisations et ressources utiles à la prévention d'un nouvel épisode, et d'améliorer durablement les pratiques :

- surveillance prospective continue des infections acquises en réanimation, ciblées ou globales (RAISIN, CCLIN) ;
- surveillance des BMR : la transmission quotidienne par le laboratoire de microbiologie de toutes les BMR (dépistages et prélèvements cliniques) permet un suivi en temps réel, la détection rapide de cas groupés (même germe chez plusieurs patients dans un intervalle court) ;
- veille et alerte sur des situations cliniques ou microbiologiques particulières, à définir en fonction de l'activité (ex. : infections de site opératoire dans une réanimation chirurgicale, infections de dispositifs intracrâniens, etc.) ;
- rédaction de référentiels, fiches techniques ou protocoles de soins pour les actes à risques ;
- mise en œuvre concertée et simultanée de plusieurs mesures éprouvées de réduction du risque infectieux (« *bundles of care* »), pouvant entrer dans le cadre d'une démarche d'évaluation des pratiques professionnelles .

Conclusion

Au-delà des conséquences potentiellement dramatiques en termes de morbi-mortalité, une épidémie en réanimation a toujours un coût médical et financier lié à l'augmentation des dépenses (matériel, examens complémentaires, personnel) et à une diminution des recettes (baisse de l'activité par augmentation de la durée de séjour et éventuellement fermeture de lits) [33]. Ce coût est généralement plus élevé que les mesures nécessaires à sa prévention, mais cette réalité intuitive doit être étayée par des arguments objectifs pour guider les choix institutionnels d'allocations de ressources.

Références

[1] http//www.outbreak-database.com.

[2] Stone S.P., Cooper B.S., Kibbler C.C., et al. The ORION statement: guidelines for transparent reporting of outbreak reports and intervention studies of nosocomial infection. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:282–288.

[3] Gastmeier P., Stamm-Balderjahn S., Hansen S., et al. How outbreaks can contribute to prevention of nosocomial infection: analysis of 1,022 outbreaks. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26:357–361.

[4] Vonberg R.P., Weitzel-Kage D., Behnke M., et al. Worldwide Outbreak Database: the largest collection of nosocomial outbreak. *Infection.* 2011;39:29–34.
[5] Kanerva M, Blom M, Tuominen U, *et al.* Cost of an outbreak of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Hospital Infection*, 207, 66: 22-8.
[6] Berthelot P., Keita-Perse O., Antoniotti G. Investigation d'une épidémie. *Hygiènes.* 2007;15:7–10.
[7] Corne P., Godreuil S., Jean-Pierre H., et al. Unusual implication of biopsy forceps in outbreaks of *Pseudomonas aeruginosa* infections and pseudo-infections related to bronchoscopy. *J Hosp Infect.* 2005 Sep;61(1):20–26.
[8] Desenclos J.C., Vaillant V., Delarocque- Astagneau E., et al. Principles of an outbreak investigation in public health practice. *Med Mal Inf.* 2007;37:77–94.
[9] CCLIN Paris-Nord. *Conduite à tenir pour la gestion des excreta.* 2013. http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/cclin_arlin/cclinParisNord/2013_Excreta_CCLIN.pdf.
[10] Landelle C., Pagani L., Harbarth S. Is patient isolation the single most important measure to prevent the spread of multidrug-resistant pathogens? *Virulence.* 2013;4:163–171.
[11] Singh A., Goering R.V., Simjee S., et al. Application of molecular techniques to the study of hospital infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:512–530.
[12] Parer S., Lotthé A., Chardon P., et al. An outbreak of heterogeneous glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* related to a device source in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:167–174.
[13] Romano-Bertrand S., Filleron A., Mesnage R., et al. *Staphylococcus aureus* in a neonatal care center: methicillin-susceptible strains should be a main concern. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2014;3:21. doi:10.1186/2047-2994-3-21. eCollection 2014.
[14] Albrich W.C., Harbarth S. Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA? *Lancet Infect Dis.* 2008;8:289–301.
[15] Vonberg R.P., Stamm-Balderjahn S., Hansen S., et al. How often do asymptomatic healthcare workers cause methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreaks? A systematic evaluation. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27:1123–1127.
[16] Woerther P.L., Burdet C., Chachaty E., et al. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β-lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26:744–758.
[17] Meyer E., Gastmeier P., Kola A., et al. Pet animals and foreign travel are risk factors for colonisation with extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Infection.* 2012;40:685–687.
[18] Adler A., Baraniak A., Izdebski R., et al. A multinational study of colonization with extended spectrum β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in healthcare personnel and family members of carrier patients hospitalized in rehabilitation centres. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:O516–O523.
[19] Société française d'hygiène hospitalière. *Surveiller et prévenir les infections associées aux soins.* Septembre 2010. http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/sfhh/2010_recommandations_SFHH.pdf.
[20] Asensio A., Oliver A., González-Diego P., et al. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis.* 2000;30:55–60.
[21] Boyer A., Doussau A., Thiébault R., et al. *Pseudomonas aeruginosa* acquisition on an intensive care unit: relationship between antibiotic selective pressure and patients' environment. *Crit Care.* 2011;15(1):R55. doi:10.1186/cc10026. Epub 2011.
[22] Haut Conseil de Santé Publique. *Prévention de la transmission croisée des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe).* 2013. http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/hcsp/2013_bhre.pdf.
[23] Haut Conseil de Santé Publique. *Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination.* 2010. http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/hcsp/2010_enterobactBLSE_HCSP.pdf.
[24] Landelle C., Legrand P., Lesprit P., et al. Protracted outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* after intercontinental transfer of colonized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(2):119–124.
[25] Munoz-Price L.S., Namias N., Cleary T., et al. *Acinetobacter baumannii*: association between environmental contamination of patient rooms and occupant status. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(5):517–520.
[26] Nseir S., Blazejewski C., Lubret R., et al. Risk of acquiring multidrug-resistant Gram-negative bacilli from prior room occupants in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(8):1201–1208.

[27] Huang S.S., Datta R., Platt R. Risk of acquiring antibiotic-resistant bacteria from prior room occupants. *Arch Intern Med.* 2006;166(18):1945–1951.
[28] Knoester M., de Boer M.G., Maarleveld J.J., et al. An integrated approach to control a prolonged outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(4):O207–O215.
[29] Trautmann M., Lepper P.M., Haller M. Ecology of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism. *Am J Infect Control.* 2005;33:S41–S49. *Am J Infect Control.* 2011;39:172 Erratum in. *Am J Infect Control.* 2008;36:4.
[30] Hansen S., Stamm-Balderjahn S., Zuschneid I., et al. Closure of medical departments during nosocomial outbreaks: data from a systematic analysis of the literature. *J Hosp Infect.* 2007;65(4):348–353.
[31] Palmore T.N., Michelin A.V., Bordner M., et al. Use of adherence monitors as part of a team approach to control clonal spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a research hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32:1166–1172.
[32] Agodi A., Voulgari E., Barchitta M., et al. Containment of an outbreak of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy. *J Clin Microbiol.* 2011;49:3986–3989.
[33] Stone P.W., Gupta A., Loughrey M., et al. Attribuable cost and lenght of stay an extended-spectrum β-lactamase producing *klebsiella pneumoniae* outbreak in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24:601–606.

CHAPITRE 121

Accès vasculaires pour hémodialyse aiguë

B. Canaud; L. Chenine; H. Leray-Moragues

L'accès vasculaire est la pierre angulaire des méthodes de suppléance extrarénale de type extracorporel (hémodialyse, hémofiltration, hémodiafiltration, aphérèse thérapeutique) [1, 2]. L'instauration rapide d'une épuration extracorporelle est indiquée dans deux ordres de circonstances. D'une part, des *indications rénales*, représentées par l'insuffisance rénale aiguë organique avérée et l'insuffisance rénale chronique décompensée en l'absence d'accès vasculaire permanent (prise en charge non programmée d'une insuffisance rénale chronique, thrombose ou dysfonction d'un accès permanent chez un patient dialysé, transfert rapide en hémodialyse d'un patient traité par dialyse péritonéale ou d'un greffé rénal en phase de rejet). D'autre part, des *indications non rénales*, représentées par les situations cliniques critiques nécessitant des séances d'ultrafiltration isolée (insuffisance cardiaque chronique congestive décompensée, syndromes œdémateux réfractaires au traitement médical conventionnel) [3], d'aphérèse (plasmaphérèse, lipaphérése), d'immunoadsorption (transplantation d'organe) ou de photochimiothérapie (cancer, leucémies) [4, 5].

Face à ces situations d'urgence, les cathéters veineux centraux (CVC) représentent l'accès vasculaire de choix. Ils ont des caractéristiques idéales :

- insertion rapide et simple ;
- utilisation immédiate ;
- faibles risques de complications ou de dysfonctions dans des mains expertes ;
- matériau hémocompatible minimisant les risques ;
- performances adaptées aux besoins ; risques infectieux réduits ;
- utilisation prolongée possible (de quelques jours à plusieurs semaines) réduisant les coûts.

Dans ce chapitre, nous aborderons les aspects techniques et les complications des CVC utilisés chez les patients atteints d'une insuffisance rénale aiguë de réanimation.

Cathéters veineux centraux

Les cathéters veineux centraux sont indiqués chez les patients de réanimation nécessitant une épuration extracorporelle. À l'heure actuelle, ils représentent le seul type d'accès vasculaire utilisé chez les patients aigus, les shunts artérioveineux périphériques ayant été totalement abandonnés.

Les cathéters veineux centraux percutanés (CVC) sont le moyen le plus simple et le plus rapide d'établir la circulation sanguine extracorporelle indispensable à toute modalité d'épuration extracorporelle urgente [6]. Ils répondent parfaitement aux besoins des réanimateurs. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale aiguë, les CVC permettent de satisfaire indifféremment les besoins des modalités d'épuration intermittentes à « haut débit » ou des méthodes d'épuration continues à « bas débit ». Chez les urémiques chroniques, les CVC sont une alternative temporaire de choix aux accès vasculaires permanents en cas de dysfonctionnement ou de complications de l'accès vasculaire habituel.

Habituellement, il s'agit de cathéters percutanés veineux implantés dans les veines profondes fémorales, sous-clavières ou jugulaires. Exceptionnellement, il est fait appel à des cathéters artériels dans le cadre de modalités d'épuration artérioveineuse continue à bas débit. En fait, dans ce cas, le cathéter artériel est exclusivement inséré dans l'artère fémorale et le cathéter veineux assurant le retour est inséré dans la veine fémorale ipsilatérale.

Types de cathéters et indications (Fig. 121.1)

Cathéter *aigu* (double lumière) inséré dans la veine jugulaire interne droite

Cathéter *chronique tunnellisé* (double cathéter) inséré dans la veine jugulaire interne droite

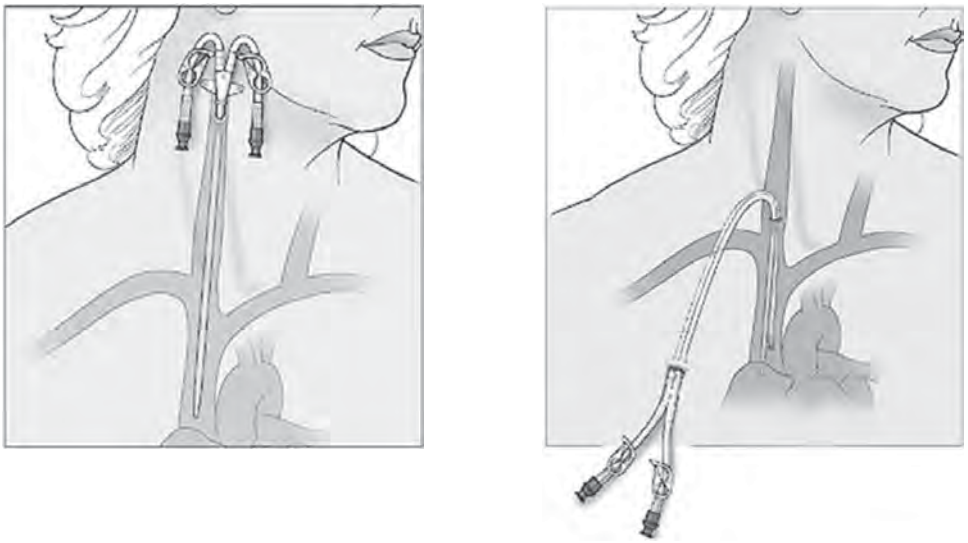


FIG. 121.1 Différents types de cathéters d'hémodialyse.
Deux variétés de cathéters insérés dans la veine jugulaire droite illustrant la dénomination : cathéter aigu à gauche et cathéter chronique tunnelisé à droite.

Les CVC d'hémodialyses disponibles sur le marché sont nombreux. Les propriétés et les performances des cathéters de dialyse reposent sur leurs caractéristiques physiques :

- nature du matériau (polyéthylène, téflon, polymère de polyuréthane, polymère de silicone) ;
- souplesse du cathéter ; longueur et diamètre des canules ;
- nombre et position des lumières internes (simple lumière, double lumière avec disposition coaxiale, en « canon de fusil » ou en « double D », double cathéter ou simple cathéter à extrémité séparée *split catheter*) ;
- présence, nombre et disposition des orifices perforés distaux ;
- distance du décalage des extrémités artérielle et veineuse ;
- présence ou non d'un système de fixation sous-cutanée (collerette en dacron, haubanage et suture sous-cutanée, etc.).

Le choix d'un CVC repose sur ses caractéristiques, sur le type d'indication, sur le contexte clinique et sur l'expérience de l'utilisateur [7]. En pratique, les CVC d'hémodialyse sont classés en fonction de leur souplesse (rigide, semi-rigide et souple) et de leur durée prévisionnelle d'utilisation (cathéters aigus dont la durée d'utilisation est inférieure à 7 jours et cathéters chroniques ou de longue durée dont la durée d'utilisation peut s'étendre à plusieurs semaines voire mois). Dans tous les cas, il est bon de rappeler que les performances et les complications des CVC dépendent de leurs caractéristiques physiques, mais également de leurs conditions d'utilisation et d'entretien.

Cathéters aigus non tunnelisés

Les cathéters aigus ou de courte durée sont de deux types : rigides et semi-rigides. Cette caractéristique physique permet une insertion percutanée selon la méthode de Seldinger sur guide métallique souple.

Les cathéters rigides sont habituellement en téflon ou en polyéthylène. Leur rigidité permet une insertion rapide percutanée sur guide métallique souple. Le modèle type est le cathéter dit « désilet » comportant un introducteur central et un dilatateur périphérique. Il n'est plus guère utilisé que pour faciliter l'insertion veineuse d'un cathéter chronique souple ou pour régler une situation critique aiguë en l'absence d'autres possibilités.

Les cathéters semi-rigides sont habituellement en polymère de polyuréthane relativement souple. Leur rigidité relative permet une implantation percutanée, directe sur guide métallique, facilitée ou non par

l'utilisation d'un introducteur avec dilatateur. L'utilisation de cathéter simple lumière, nécessitant l'insertion de deux cathéters dans la même veine, est possible mais non recommandée. Il est habituellement fait appel à des cathéters de type double lumière. Les voies fémorales ou jugulaires internes sont préférables en première intention avec ce type de matériel. La voie sous-clavière ne sera utilisée qu'en seconde intention du fait des risques accrus de sténose et de thrombose veineuse qui lui sont associés (Fig. 121.2). La longueur des cathéters conditionne leurs performances et notamment leur taux de recirculation : 30 à 35 cm apparaissent souhaitables pour les cathéters fémoraux et 20 à 25 cm pour les cathéters jugulaires et sous-claviers. Il est préférable d'utiliser des CVC incurvés en « J » ou en « Ω »pour l'insertion en position jugulaire interne, car ils sont plus confortables pour le patient, éloignent l'extrémité des cathéters des régions à risques infectieux et facilitent la réalisation de pansements. Ce type de CVC peut théoriquement être maintenu en place plusieurs jours (7 jours maximum). Leur utilisation est associée à un risque accru de complications (infections, thromboses). Le remplacement du CVC sur guide métallique en cas de dysfonctionnement est déconseillé dans la mesure où il accroit le risque de contamination bactérienne endoluminale et de mobilisation de biofilm [8].



FIG. 121.2 **Cathéters aigus, différents types et différentes géométries.**

Cathéters chroniques tunnelisés

Les cathéters chroniques ou de longue durée tunnelisés représentent un progrès considérable dans le domaine de l'accès vasculaire temporaire veineux [9]. Ils sont faits de polymères souples de type élastomère de silicone, de polyuréthane ou de carbothane. Les CVC chroniques ont comme caractéristiques communes

d'être souples, atraumatiques, hémocompatibles et tunnelisables [10]. L'implantation percutanée des CVC tunnelisables selon la méthode de Seldinger est maintenant la règle. Cela en facilite l'indication et l'utilisation chez les patients atteints d'une insuffisance rénale aiguë. La tunnelisation sous-cutanée est indispensable avec ce type de CVC. Elle assure une plus grande stabilité, une meilleure protection vis-à-vis d'une contamination bactérienne de surface et apporte confort au patient et au personnel soignant. Les CVC chroniques tunnelisés sont habituellement insérés dans le système veineux cave supérieur (synonyme de cathéters atriaux) par voie jugulaire interne (parfois externe) (Fig. 121.3 et 121.4) et plus rarement par voie sous-clavière [11]. Des travaux récents indiquent que l'insertion de ce type de CVC dans le système veineux cave inférieur par voie fémorale est possible avec de bons résultats lorsque l'extrémité distale se trouve flottante dans la veine cave inférieure [12–14].

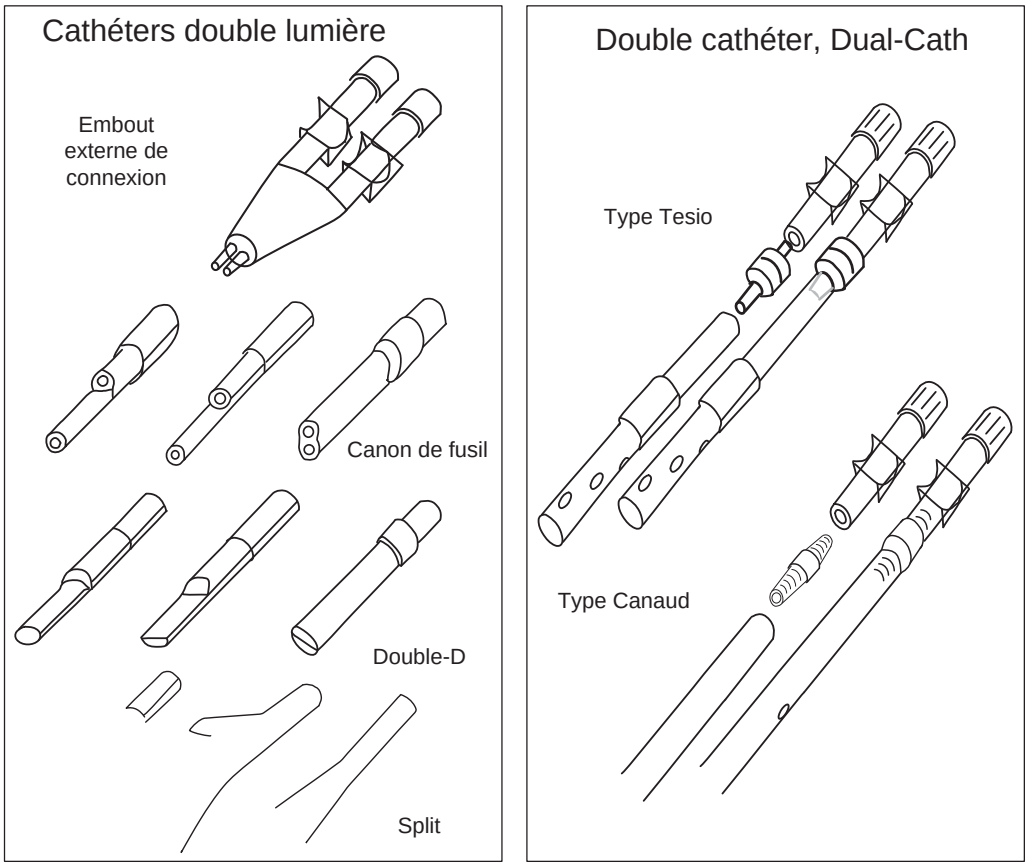


FIG. 121.3 **Cathéters chroniques, différents types et différentes géométries.**

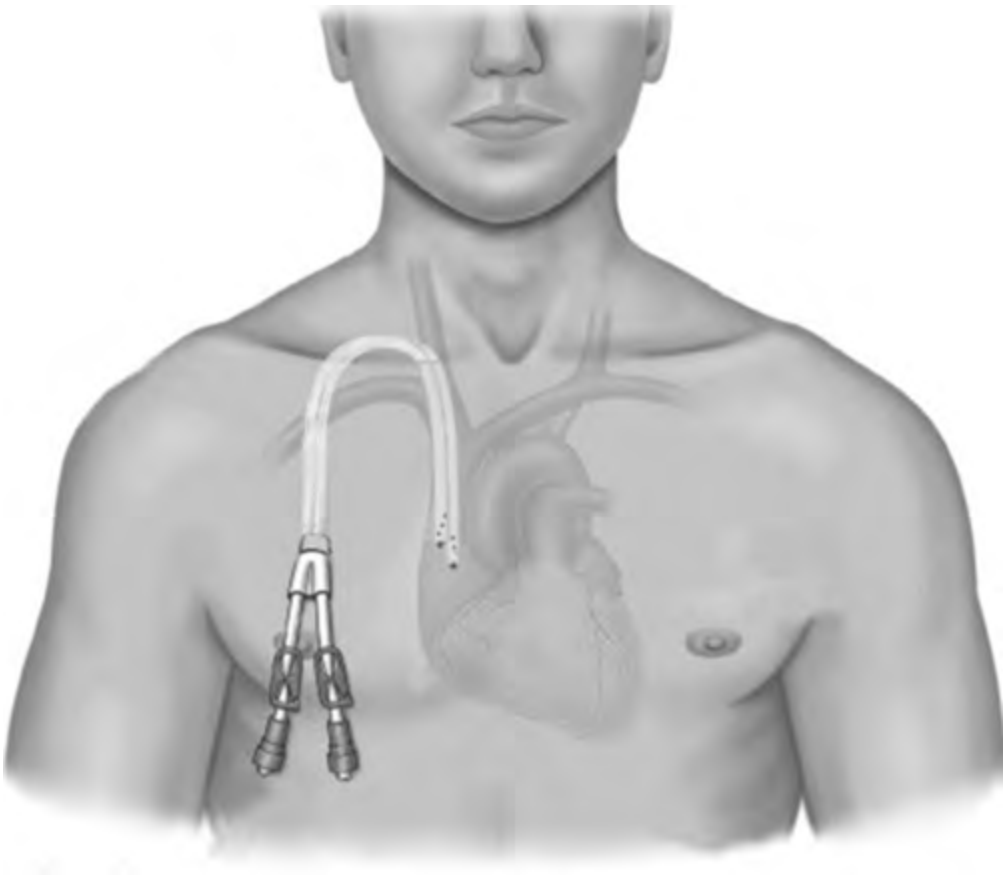


FIG. 121.4 **Cathéter chronique tunnelisé (double cathéter) inséré dans la veine jugulaire droite comportant un long trajet sous-cutané préthoracique.**

Sites veineux d'implantation

Les sites conventionnels d'implantation des CVC veineux sont de trois types : fémoral, jugulaire interne et sous-clavier.

Voie fémorale

La voie fémorale, proposée dans les années soixante, demeure un accès de choix dans les situations d'extrême urgence. Elle répond aux besoins des patients atteints d'une insuffisance rénale aiguë présentant une détresse respiratoire, une hyperkaliémie menaçante ou toutes autres conditions à risques. Un double cathéter (ou un cathéter double lumière) peut être inséré dans la veine fémorale le temps nécessaire à la correction de la situation critique. Afin de réduire le taux de recirculation, l'extrémité distale de ce type de cathéter doit se situer au niveau de la veine cave inférieure dans sa partie centrale.

Voie jugulaire interne

La voie jugulaire interne, introduite en hémodialyse dans les années quatre-vingt, est de plus en plus fréquemment indiquée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale aiguë. Les cathéters semi-rigides sont insérés par voie percutanée dans la veine jugulaire interne en position haute. Ils exposent le patient aux risques de contamination bactérienne et de thrombose de la veine hôte. Les cathéters précourbés facilitant la réalisation de pansements occlusifs apparaissent plus efficaces dans la prévention infectieuse. La veine jugulaire droite est préférée à la gauche pour des raisons anatomiques. Elle réduit les risques traumatiques (perforation veineuse) et thrombotiques. Les cathéters « long terme » sont insérés en revanche plus bas dans la jugulaire interne pour en optimiser le débit. Ils bénéficient de plus d'une tunnelisation sous-cutanée longue (10 à 12 cm) assurant leur stabilisation et leur protection. Ce type de CVC peut être implanté indifféremment dans la jugulaire droite ou gauche. L'extrémité distale de ces cathéters devra se situer idéalement à la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite.

D'autres voies non conventionnelles sont actuellement proposées. Elles permettent de résoudre ponctuellement des problèmes d'accès vasculaires devenus délicats. Nous ne ferons qu'évoquer les cathéters trans-caves inférieurs ou trans-hépatiques avec échoguidage [15, 16]. Il s'agit de cas particuliers qui ne doivent être envisagés que dans des situations extrêmes.

Voie sous-clavière

La voie sous-clavière, introduite dans les années soixante-dix, fut largement utilisée pendant la dernière décennie. Elle tend à perdre actuellement son attrait du fait de la morbidité qu'elle comporte (sténose et thrombose de la veine sous-clavière). Elle reste néanmoins indiquée en seconde ou troisième intention avec des cathéters souples de type long terme hémocompatible et atraumatique. Elle est contre-indiquée en cas de détresse respiratoire ou de suspicion de sténose ou de thrombose veineuse thoracique supérieure (circulation collatérale thoracique). L'extrémité distale des cathéters semi-rigides se situera de façon optimale à la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite.

Stratégie d'implantation, de soins, de surveillance et d'évaluation des CVC

L'implantation percutanée des cathéters veineux profonds est la méthode de référence. Habituellement, la ponction veineuse est réalisée « à l'aveugle » avec des repères anatomiques et sous anesthésie locale après préparation cutanée adéquate. Actuellement, il est recommandé de sécuriser ce geste en l'assistant d'un repérage échographique préalable ou continu de la veine. Le bon fonctionnement du cathéter dépend en grande partie de la position de son extrémité distale qui doit idéalement flotter dans la lumière centrale d'une grosse veine (veine cave supérieure ou inférieure, ou oreillette). Le positionnement satisfaisant de l'extrémité distale est également facilité par repérage radioscopique [17].

La voie fémorale représente la voie d'accès d'urgence chez les patients en situation de détresse respiratoire ou en situation critique. La voie jugulaire interne est la voie conseillée pour la mise en place d'un cathéter long terme tunnelisé ou d'un cathéter moyen terme double lumière. La voie sous-clavière doit demeurer la voie d'exception ou de recours en cas d'échec des autres voies.

La morbidité liée à l'utilisation des cathéters peut être considérablement réduite en respectant des règles strictes lors de la mise en place, de l'utilisation et des manipulations. L'implantation de cathéters veineux ne doit pas être considérée comme un geste simple et banal, mais au contraire être réservée aux médecins qualifiés. Le risque infectieux précoce doit être prévenu par une préparation cutanée adéquate et par une asepsie soigneuse du geste. Les complications infectieuses tardives seront prévenues efficacement en restreignant l'utilisation des CVC aux seules fins de dialyse et en appliquant des règles d'asepsie strictes à chacune de leurs manipulations. Un contrôle visuel de l'aspect des CVC, de l'orifice et du trajet sous-cutané est nécessaire à chaque séance de dialyse. Des hémocultures et des cultures du caillot distal du CVC sont indiquées dès lors qu'il existe un doute sur l'aspect cutané ou qu'un état subfébrile s'installe chez le patient.

Réduire la morbidité des cathéters d'hémodialyse passe ainsi impérativement par des soins et une vigilance permanente de tous les membres de l'équipe soignante. Le cathéter idéal, dont les qualités intrinsèques assureraient le succès sans soins, n'existe malheureusement pas. Les soins apportés à l'entretien et la surveillance des cathéters conditionnent ainsi directement leurs performances et l'incidence de leurs complications.

La prévention de la thrombose des CVC entre deux séances de dialyse nécessite leur remplissage par une solution « verrou » antithrombotique (héparine standard, héparine de bas poids moléculaire, citrate de sodium). En cas de dysfonctionnement (coagulation partielle, débit insuffisant, pression veineuse élevée), la désobstruction du CVC peut être réalisée, soit par des moyens chimiques (fibrinolyse, urokinase, altéplase ou autre activateur du tpHA), soit par des moyens mécaniques (guide métallique). La protection des CVC est assurée par un pansement étanche mais perméable à l'air, comportant idéalement un antiseptique intégré pour réduire le risque infectieux [18].

La bonne fonctionnalité des cathéters est vérifiée au cours des séances de dialyse. L'index de résistance circulatoire du cathéter, établi à partir des mesures de pressions artérielle ou veineuse affichées par le générateur de dialyse en fonction du débit sanguin utilisé, est très utile. Le taux de recirculation (R) doit être connu afin d'adapter la prescription du programme de dialyse (durée, débits sang, dialysat/ultrafiltrat) à la dose de dialyse requise pour satisfaire les besoins métaboliques du patient. La R peut être estimée par échantillonnage sanguin d'urée (artère, veine, artère à l'équilibre), mesurée directement grâce à des sondes Doppler en ligne (HD Monitor, *Transonics*) ou évaluée directement par le générateur d'hémodialyse (ex. : BTM) [19]. L'efficacité globale de la séance doit être surveillée périodiquement par des prélèvements sanguins pré- et postdialytiques permettant l'évaluation de la « dose de dialyse » (pourcentage de réduction

de l'urée, Kt/V, standard Kt/V) administrée au cours de la séance, voire par quantification directe en ligne sur le dialysat [20]. Dans les thérapies continues à bas débit (CVVHD, CVVHDF), le volume total de dialysat et d'ultrafiltrat produits par jour est souvent suffisant pour évaluer la dose de dialyse administrée dans la mesure où, dans ces modalités, la concentration des solutés est à l'équilibre entre le sang et le dialysat [21].

L'exploration morphologique des CVC est nécessaire en cas de dysfonctionnement répété. L'exploration échographique ou ultrasonique permet de détecter la présence de sténoses ou de thromboses des veines profondes. L'échocardiographie transthoracique ou mieux endo-œsophagienne est indispensable à la détection d'une thrombose auriculaire. La phlébographie des membres supérieurs (ou inférieurs selon les besoins) avec opacification du cathéter permet de diagnostiquer une sténose ou une thrombose veineuse et d'en permettre le traitement. L'angiotomodensitométrie thoracique ou abdominale est également en mesure de faire le diagnostic de thrombose veineuse profonde, de manchon fibrinocruorique péricathéter ou de sténose de la veine. La fibrinolyse par voie générale sera envisagée devant une thrombose récente, l'angioplastie transluminale avec recanalisation ou dilatation sera discutée en présence d'une sténose serrée ou d'une thrombose ancienne symptomatique. La présence d'un thrombus formant un manchon fibrinocruorique (*fibrin sleeve*) engainant l'extrémité distale des CVC est une éventualité de plus en plus souvent rapportée. La désobstruction du cathéter est réalisée par pelage externe (*stripping* du CVC) par voie transcutanée fémorale avec une sonde à lasso appropriée [22, 23] et/ou par fibrinolyse [24, 25]. En cas d'échec, les CVC seront alors retirés et une anticoagulation générale temporaire sera instaurée.

Complications des CVC d'hémodialyse

L'implantation et l'utilisation de CVC comportent dans tous les cas des risques [26, 27]. Des règles strictes et des procédures adéquates permettent d'en réduire l'incidence. À l'heure actuelle, il n'existe pas de cathéters dont l'emploi soit dénué de risques. Les complications observées avec les CVC sont de deux types : des complications précoces ou immédiates et des complications tardives ou retardées.

Complications précoces

Les complications précoces surviennent dans les minutes ou les heures suivant l'implantation du cathéter. Leur sévérité permet d'en distinguer des formes mineures et des formes majeures pouvant compromettre le pronostic vital. L'incidence de ces complications sera minimisée par une évaluation préalable et précise du patient, une prise en compte de ses facteurs de risques et le recours à une technique adéquate réalisée par un opérateur expérimenté. Ces complications sont résumées dans le tableau 121.1.

Tableau 121.1

Complications précoces des cathéters d'hémodialyse.

Complications mineures
– Difficultés d'insertion (anomalies anatomiques, thrombose ou sténose antérieure de la veine) – Douleurs persistantes (cervicalgie, scapulalgie, cruralgie) – Hémorragies, hématomes locaux – Inflammation ou infection de l'orifice cutané – Dysfonctionnement précoce (malposition, plicature)
Complications majeures
– Traumatiques (pneumothorax, hémothorax, hémopneumothorax, hémomédiastin et hématome rétropéritonéal) – Réactions anaphylactoïdes (allergie au matériel ou au désinfectant) – Troubles du rythme (extrasystolie ventriculaire, ou fibrillation ventriculaire) – Embolie gazeuse – Perforation d'une structure anatomique (oreillette, tronc veineux innominé, veine cave inférieure) – Infection aiguë (contamination du cathéter, faute d'asepsie …)

Complications tardives

Les complications tardives surviennent en fait après plusieurs jours d'utilisation du cathéter.

L'infection est un risque permanent lié à l'utilisation de tout cathéter veineux d'hémodialyse [28]. C'est la plus fréquente des complications observées avec les CVC [29, 30], représentant 50 à 70 % des causes d'ablation. L'infection résulte de la présence d'un matériau étranger inséré dans une veine facilitant la

fixation des germes locaux et de l'environnement. Différents types d'infections sont observés avec les CVC. On en distingue deux types : les formes localisées et les formes généralisées ou systématisées.

Les infections localisées de l'orifice cutané et/ou du trajet sous-cutané sont les plus fréquentes. Leur incidence peut être estimée entre 3 et 9 épisodes/1 000 jours patient. Elles peuvent faire la porte d'entrée de formes systématisées. Elles traduisent le plus souvent le passage sous-cutané de germes cutanés à partir de l'orifice de sortie du CVC. L'infection d'orifice est curable avec des soins locaux appropriés éventuellement complétés par une antibiothérapie générale [31]. La « tunnelite », infection étendue au trajet sous-cutané, nécessite en revanche l'ablation sans délai du CVC et l'instauration d'une antibiothérapie générale. Les germes rencontrés sont du type staphylocoque (*aureus* ou *epidermidis*) dans deux tiers des cas. Les autres germes de type à gram négatif notamment sont beaucoup plus rares. Ainsi, l'antibiothérapie de première intention doit être orientée vers des bactéries de type à gram positif du type staphylocoques.

Les infections généralisées, bactériémie ou septicémie, se traduisent par des tableaux septiques graves et brutaux. Les bactériémies « sans lendemain », marquées par un épisode fébrile fugace (24 à 48 heures), correspondent volontiers au passage intraluminal de bactéries dans la circulation sanguine. Leur incidence est comprise entre 3 et 5 épisodes/1 000 jours patient. Dans ce cas, le CVC peut être conservé avec un traitement adapté. La colonisation du cathéter par un biofilm emprisonnant les bactéries est cependant la règle. C'est la raison pour laquelle il est nécessaire de procéder, d'une part à un décapage de la lumière interne du cathéter par fibrinolyse (*urokinase*), d'autre part à l'application d'une antibiothérapie ou d'un antiseptique *in situ* à forte concentration (verrou antibiotique ou antiseptique par taurolidine), et enfin à la mise en place d'une couverture antibiotique générale [32]. Certains auteurs proposent dans ce cas, outre la prescription d'une antibiothérapie générale, le remplacement du cathéter sur guide métallique avec des résultats satisfaisants, mais cela doit être évité dans la mesure du possible [33, 34]. À l'opposé, les septicémies prouvées avec ou sans localisation métastatique imposent l'ablation du CVC et l'instauration d'une bi-antibiothérapie bactéricide adaptée par voie générale. Il en est de même des thrombus infectés qui associent dysfonctionnement du CVC et tableau septique. Dans ce cas, il est nécessaire d'associer à l'antibiothérapie générale un traitement anticoagulant efficace. Les soins apportés à la manipulation des CVC par les équipes soignantes et l'amélioration des matériaux, des cathéters utilisés et des manœuvres préventives de type « verrou antiseptique » sont en mesure de réduire considérablement le risque infectieux.

La thrombose veineuse est un risque commun à toute prothèse endovasculaire. L'introduction dans la circulation sanguine d'un matériau étranger s'accompagne de réactions hémobiologiques complexes prothrombotiques :

- activation des facteurs de la coagulation (à partir de l'adhésion et de l'activation des plaquettes) avec formation d'un dépôt de fibrine (biofilm) piégeant les cellules circulantes ;
- activation de la cascade du complément ;
- stimulation des phénomènes de la phase aiguë de l'inflammation.

Le risque de thrombose apparaît majoré dans certaines circonstances : matériau peu hémocompatible, état inflammatoire du patient, antécédents thrombotiques ou état d'hypercoagulabilité [35].

Les complications thrombotiques se révèlent volontiers par des problèmes de dysfonctionnement à répétition ou par l'apparition d'un œdème localisé et parfois d'une fièvre. Elles prennent plusieurs formes :

- la thrombose endoluminale du cathéter aboutissant à son occlusion est la plus commune. La reperméabilisation du CVC peut être assurée soit de façon mécanique (mandrin métallique ou brosse endoluminale), soit de façon chimique (fibrinolyse, *urokinase*, *altéplase*) [36]. La perméabilité du CVC sera maintenue par un « verrou anticoagulant » approprié (héparine ou autre anticoagulant) ;
- la thrombose externe du CVC due à un manchon fibrinocruorique engainant l'extrémité distale du cathéter nécessite, soit une fibrinolyse [37], soit un « pelage » (*stripping*) du CVC par voie percutanée endoluminale [38], soit l'ablation et le remplacement du CVC [39] ;
- la thrombose de la veine hôte (sous-clavière, jugulaire interne ou fémoro-iliaque) est la complication majeure la plus redoutée. Elle concerne, soit la partie proximale de la veine proche du point de pénétration veineuse, soit la partie distale du système veineux profond [40]. Dans ce cas, le thrombus peut être adhérent à la paroi veineuse assurant une obstruction partielle de la lumière du vaisseau, soit au contraire être massif obstruant la totalité du réseau veineux (système cave supérieur, intéressant le confluent brachiocéphalique droit, ou le tronc brachiocéphalique gauche ou système cave inférieur, intéressant les veines fémoro-iliaques). Dans ce contexte, le risque d'embolie pulmonaire massive est grand. L'ablation du cathéter est souhaitable après reperméabilisation par fibrinolyse. Le traitement anticoagulant sera réalisé avec prudence afin d'éviter tout risque de migration embolique ;
- la thrombose de l'oreillette droite représente un risque propre aux cathéters thoraciques. C'est une complication grave et potentiellement létale dont le traitement n'est pas parfaitement codifié [41, 42]. La survenue d'une telle complication sera prévenue par l'utilisation de cathéters souples et

hémocompatibles, le positionnement de l'extrémité distale à la jonction veine cave supérieure-oreillette droite et l'utilisation préventive d'antithrombotiques chez les patients à risques [43, 44].

La sténose de la veine hôte représente une complication gênante au long cours. Ce risque est plus fréquent avec les cathéters veineux semi-rigides qu'avec les cathéters souples. Il persiste néanmoins à un degré moindre avec tous les cathéters, y compris les CVC à long terme tunnelisés [45, 46]. Le risque thrombotique est plus grand cependant avec les veines sous-clavières qu'avec les veines jugulaires ou fémorales [47–49]. Précisons cependant que ce risque n'a été évalué dans les travaux rapportés qu'avec des cathéters rigides ou semi-rigides de faible hémocompatibilité et fortement traumatisants pour l'endothélium vasculaire. La présence d'une sténose veineuse avec retentissement fonctionnel doit conduire à discuter une angioplastie veineuse endoluminale [50].

La migration embolique des CVC est possible à l'occasion d'une rupture de canules. La récupération dans la circulation pulmonaire est cependant possible par cathétérisme fémoral et crochetage avec une sonde lasso.

Perspectives et développement des cathéters

En dépit des risques connus, le recours aux CVC de dialyse est une nécessité vitale, utilisée quotidiennement pour le traitement de l'insuffisance rénale aiguë. L'utilisation optimale des CVC permet néanmoins d'en réduire considérablement les risques. La recherche dans le domaine des biomatériaux et les développements techniques permettent d'entrevoir de plus à court terme des solutions susceptibles de sécuriser l'utilisation des CVC. Parmi les solutions envisagées, nous ne ferons qu'en évoquer les principales.

L'implantation des CVC, après repérage échographique ou sous contrôle continu échoguidé, est une pratique désormais classique qui réduit les échecs et les complications traumatiques précoces.

Les traitements de surface des canules et des cathéters (bombardement ionique, dépôts argentiques, adsorption d'antithrombotiques ou d'antibiotiques) sont destinés à prévenir l'adhésivité des plaquettes et l'activation locale de la coagulation (antithrombotique) mais aussi celle des bactéries (antibactérien) afin d'en réduire les risques thrombotiques et infectieux [51–53]. Une étude récente comparant l'incidence des complications infectieuses des cathéters imprégnés ou non d'antibiotiques confirme de façon nette l'action préventive de ce type de traitement de surface [54, 55]. Des travaux récents rapportent le développement de polymères traités par des peptides antimicrobiens de synthèse (SMAMP) qui leur confèrent des propriétés antibactériennes intrinsèques proches de celles développées naturellement contre l'invasion bactérienne [56]. Si cela était confirmé et applicable aux cathéters, un pas décisif vers la réduction du risque infectieux serait franchi.

Enfin, l'utilisation de « verrous» (antithrombotique et/ou antiseptique) pour la fermeture ou l'entretien des cathéters apparaît également très efficace, réduisant de façon significative le risque infectieux et les dysfonctionnements [57–62]. Une étude récente randomisée a également montré que l'utilisation d'un verrou fibrinolytique (tpHA) réduisait de façon très significative les dysfonctionnements et les infections de CVC de dialyse [63].

Toutes ces avancées techniques nécessitent une évaluation prospective pour confirmer leur place et justifier leur prix dans l'éventail des cathéters actuellement disponibles.

Conclusion

L'accès vasculaire pour hémodialyse bénéficie largement des progrès réalisés dans le domaine des CVC veineux profonds. Les CVC percutanés facilitent la gestion de l'accès vasculaire du patient atteint d'une insuffisance rénale aiguë. L'utilisation de CVC veineux comporte néanmoins toujours des risques qui doivent être connus. L'application de protocoles de soins et de surveillance rigoureux est en mesure d'en réduire considérablement l'incidence. Les CVC semi-rigides en polyuréthane sont la solution de choix de première intention dans une utilisation de courte durée (moins de 15 jours). Les CVC de type long terme en silicone souple représentent certainement la meilleure alternative dans le cas d'une utilisation prolongée (plusieurs jours à plusieurs semaines). Les nouveaux matériaux utilisés dans les CVC et les « solutions verrous » antithrombotiques-antiseptiques sont en mesure de réduire la morbidité des cathéters. La mise en place de protocoles stricts d'utilisation visant à préserver la stérilité des canules est en fait le principal garant des bons résultats obtenus avec les CVC.

Références

[1] Bander S.J., Schwab S.J. Central venous angioaccess for hemodialysis and its complications. *Semin Dialysis.* 1992;5(2):121–128.

[2] Canaud B., Formet C., Raynal N., et al. Vascular access for extracorporeal renal replacement therapy in the intensive care unit. *Contrib Nephrol.* 2004;144:291–307.

[3] Canaud B., Bowry S.K., Tetta C., et al. The case for treating refractory congestive heart failure with ultrafiltration. *Blood Purif.* 2014;37(Suppl 2):51–60.

[4] Golestaneh L., Mokrzycki M.H. Vascular access in therapeutic apheresis : update 2013. *J Clin Apher.* 2013;28(1):64–72.

[5] Vacca M., Perseghin P., Accorsi P., et al. Central venous catheter insertion in peripheral blood hematopoietic stem cell sibling donors: the SIdEM (Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation) point of view. *Transfus Apher Sci.* 2014;50(2):200–206.

[6] Clark E.G., Barsuk J.H. Temporary hemodialysis catheters: recent advances. *Kidney Int.* 2014 May 7 ePub.

[7] Ash S.R. Fluid mechanics and clinical success of central venous catheters for dialysis-answers to simple but persisting problems. *Semin Dial.* 2007;20(3):237–256.

[8] Vanholder R., Canaud B., Fluck R., et al. Catheter-related blood stream infections (CRBSI): a European view. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(6):1753–1756.

[9] Coryell L., Lott J.P., Stavropoulos S.W., et al. The case for primary placement of tunneled hemodialysis catheters in acute kidney injury. *J Vasc Interv Radiol.* 2009;20(12):1578–1581.

[10] Oliver M.J. Acute dialysis catheters. *Semin Dial.* 2001;14(6):432–435.

[11] Little M.A., O'Riordan A., Lucey B., et al. A prospective study of complications associated with cuffed, tunneled haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(11):2194–2200.

[12] Po C.L., Koolpe H.A., Allen S., et al. Trans-hepatic PermCath for hemodialysis. *Amer J Kidney Dis.* 1994;24(4):590–591.

[13] Gupta A., Karak P.K., Saddekni S. Translumbar inferior vena cava catheter for long term hemodialysis. *J Amer Soc Nephrol.* 1995;5:2094–2097.

[14] Klouche K., Amigues L., Deleuze S., et al. Complications, effects on dialysis dose, and survival of tunneled femoral dialysis catheters in acute renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(1):99–108.

[15] Herscu G., Woo K., Weaver F.A., et al. Use of unconventional dialysis access in patients with no viable alternative. *Ann Vasc Surg.* 2013;27(3):332–336.

[16] Powell S., Belfield J. Complex central venous catheter insertion for hemodialysis. *J Vasc Access.* 2014;15(Suppl 7):S136–S139.

[17] Selby J.B., Tegtmeyer C.J., Amodeo C., et al. Insertion of subclavian hemodialysis catheters in difficult cases : value of fluoroscopy and angiographic techniques. *Amer J Roentgenol.* 1989;152(3):641–643.

[18] Safdar N., O'Horo J.C., Ghufran A., et al. Chlorhexidine-impregnated dressing for prevention of catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014;42(7):1703–1713.

[19] Schneditz D., Kaufman A.M., Levin N. Surveillance of access function by the blood temperature monitor. *Semin Dial.* 2003;16(6):483–487.

[20] Daugirdas J.T., Tattersall J.E. Automated monitoring of hemodialysis adequacy by dialysis machines: potential benefits to patients and cost savings. *Kidney Int.* 2010;78(9):833–835.

[21] Garred L., Leblanc M., Canaud B. Urea kinetic modeling for CRRT. *Am J Kidney Dis.* 1997;30(5 Suppl 4):S2–S9.

[22] Crain M. Management of fibrin sheaths I : percutaneous fibrin sheath stripping. *Semin Dialysis.* 1998;11(6):336–341.

[23] Johnstone R.D., Stewart G.A., Akoh J.A., et al. Percutaneous fibrin sleeve stripping of failing haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(3):688–691.

[24] Lund G.B. Management of fibrin sheaths II : fibrinolytic therapy. *Semin Dialysis.* 1998;11(6):342–346.

[25] Kamper L., Piroth W., Haage P. Endovascular treatment of dysfunctional hemodialysis catheters. *J Vasc Access.* 2010;11(4):263–268.

[26] De Meester J., Vanholder R., De Roose J., et al. Factors and complications affecting catheter and technique survival with permanent single-lumen dialysis catheters. *Nephrol Dialysis Transplant.* 1994;9(6):678–683.

[27] Tokars J.I., Miller E.R., Alter M.J., et al. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1995. *ASAIO J.* 1998;44(1):98–107.

[28] Almirall J., Gonzalez J., Rello J., et al. Infection of hemodialysis catheters : incidence and mechanisms. *Amer J Nephrol.* 1989;9:454–459.

[29] Kessler M., Hoen B., Mayeux D., et al. Bacteremia in patients on chronic hemodialysis. A multicenter prospective survey. *Nephron.* 1993;64(1):95–100.
[30] Souweine B., Liotier J., Heng A.E., et al. Catheter colonization in acute renal failure patients: comparison of central venous and dialysis catheters. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5):879–887.
[31] Levin A., Mason A.J., Jindal K.K., et al. Prevention of hemodialysis subclavian vein catheter infections by topical povidone-iodine. *Kidney Int.* 1991;40(5):934–938.
[32] Krishnasami Z., Carlton D., Bimbo L., et al. Management of hemodialysis catheter-related bacteremia with an adjunctive antibiotic lock solution. *Kidney Int.* 2002;61(3):1136–1142.
[33] Marr K.A., Sexton D.J., Conlon P.J., et al. Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med.* 1997;127(4):275–280.
[34] Miller D.L., O'Grady N.P. Society of Interventional Radiology. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections: recommendations relevant to interventional radiology for venous catheter placement and maintenance. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23(8):997–1007.
[35] D'amelio L.F., Greco R.S. *Biologic properties of venous access devices. Vascular Access : Principles and Practice.* In: Wilson S.E., ed. St Louis: Mosby; 42–53. 1995;5.
[36] Twardowski Z.J. High-dose intradialytic urokinase to restore the patency of permanent central vein hemodialysis catheters. *Amer J Kidney Dis.* 1998;31(5):841–847.
[37] Hilleman D., Campbell J. Efficacy, safety, and cost of thrombolytic agents for the management of dysfunctional hemodialysis catheters: a systematic review. *Pharmacotherapy.* 2011;31(10):1031–1040.
[38] Johnstone R.D., Stewart G.A., Akoh J.G., et al. Percutaneous fibrin stripping of failing haemodialysis catheters. *Nephrol Dialysis Transplant.* 1999;14:688–691.
[39] Merport M., Murphy T.P., Egglin T.K., et al. Fibrin sheath stripping versus catheter exchange for the treatment of failed tunneled hemodialysis catheters: randomized clinical trial. *J Vasc Interv Radiol.* 2000;11(9):1115–1120.
[40] Madden B., Huisson A.P., Colhoun E.N., et al. Superior vena caval obstruction : a rare complication of Quinton double-lumen haemodialysis catheters. *Nephrol Dialysis Transplant.* 1989;4:586–587.
[41] Kingdon E.J., Holt S.G., Davar J., et al. Atrial thrombus and central venous dialysis catheters. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(3):631–639.
[42] Stavroulopoulos A., Aresti V., Zounis C. Right atrial thrombi complicating haemodialysis catheters. A meta-analysis of reported cases and a proposal of a management algorithm. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(7):2936–2944.
[43] Gilon D., Schechter D., Rein A.J., et al. Right atrial thrombi are related to indwelling central venous catheter position : insights into time course and possible mechanism of formation. *Amer Heart J.* 1998;135(3):457–462.
[44] Gilon D., Schechter D., Rein A.J., et al. Right atrial thrombi are related to indwelling central venous catheter position : insights into time course and possible mechanism of formation. *Amer Heart J.* 1998;135(3):457–462.
[45] Khanna S., Sniderman K., Simons M., et al. Superior vena cava stenosis associated with hemodialysis catheters. *Amer J Kidney Dis.* 1993;21(3):278–281.
[46] Kovalik E.C., Newman G.E., Suhocki P., et al. Correction of central venous stenoses : use of angioplasty and vascular Wallstents. *Kidney Int.* 1994;45(4):1177–1181.
[47] Hernandez D., Diaz F., Suria S., et al. Subclavian catheter-related infection is a major risk factor for the late development of subclavian vein stenosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8(3):227–230.
[48] Cimochowski G.E., Worley E., Rutherford W.E., et al. Superiority of the internal jugular over the subclavian access for temporary dialysis. *Nephron.* 1990;54:154–161.
[49] Schillinger F., Schillinger D., Montagnac R., et al. Post catheterisation vein stenosis in haemodialysis : comparative angiographic study of 50 subclavian and 50 internal jugular accesses. *Nephrol Dialysis Transplant.* 1991;6(10):722–724.
[50] Gray R.J. The role of stent deployement for central and peripheral venous stenois in the hemodialysis access. *Semin Dialysis.* 1998;11(6):365–373.
[51] Trerotola S.O., Johnson M.S., Shah H., et al. Tunneled hemodialysis catheters : use of a silver-coated catheter for prevention of infection-a randomized study. *Radiology.* 1998;207(2):491–496.
[52] Chatzinikolaou I., Finkel K., Hanna H., et al. Antibiotic-coated hemodialysis catheters for the prevention of vascular catheter-related infections : a prospective, randomized study. *Am J Med.* 2003;115(5):352–357.
[53] Wenzel R.P., Edmond M.B. The evolving technology of venous access. *N Engl J Med.* 1999;340(1):48–50.
[54] Darouiche R.O., Raad I.I., Heard S.O., et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters : Catheter Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340(1):1–8.

[55] Bambauer R., Latza R., Bambauer S., et al. Large bore catheters with surface treatments versus untreated catheters for vascular access in hemodialysis. *Artif Organs.* 2004;28(7):604–610.
[56] Al-Ahmad A., Laird D., Zou P., et al. Nature-inspired antimicrobial polymers : assessment of their potential for biomedical applications. *PLoS One.* 2013;8(9) e73812.
[57] Doorenbos C.J., Van den Elsen-Hutten M., Heuven M.J., et al. Estimation of trisodium citrate (Citra-Lock) remaining in central venous catheters after the interdialytic interval. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(2):543–545.
[58] Weijmer M.C., van den Dorpel M.A., Van de Ven P.J., et al. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30 % and heparin as catheter locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(9):2769–2777.
[59] Kim S.H., Song K.I., Chang J.W., et al. Prevention of uncuffed hemodialysis catheter-related bacteremia using an antibiotic lock technique : a prospective, randomized clinical trial. *Kidney Int.* 2006;69(1):161–164.
[60] Zhao Y., Li Z., Zhang L., et al. Citrate versus heparin lock for hemodialysis catheters : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(3):479–490.
[61] Carney E.F. Dialysis: Efficacy of catheter lock solutions. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(1):3.
[62] Parienti J.J., Deryckère S., Mégarbane B., et al. Quasi-experimental study of sodium citrate locks and the risk of acute hemodialysis catheter infection among critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(10):5666–5672.
[63] Hemmelgarn B.R., Moist L.M., Lok C.E., et al. Scott-Douglas N; Prevention of Dialysis Catheter Lumen Occlusion with rt-PA versus Heparin Study Group. Prevention of dialysis catheter malfunction with recombinant tissue plasminogen activator. *N Engl J Med.* 2011;364(4):303–312.

CHAPITRE 122

Membranes et liquides de substitution

A. Dewitte; G. Gbikpi-Benissan; C. Combe

Outre le débit sanguin et le débit de dialysat en hémodialyse (HD) ou de liquide de substitution en hémofiltration (HF), les propriétés des membranes d'échanges, de même que la composition des solutés, conditionnent l'efficacité et la tolérance de l'épuration extrarénale (EER) [1]. Les membranes de dialyse jouent le rôle de barrière semi-perméable, permettant une diffusion sélective des solutés de petit poids moléculaire entre le sang et le liquide de dialysat selon un gradient de concentration. L'eau plasmatique et les molécules de plus grand poids moléculaire, si leur encombrement stérique et la porosité de la membrane le permettent, diffuseront préférentiellement par convection selon un gradient de pression transmembranaire (PTM). Le troisième mécanisme mis en jeu dans l'EER et impliqué dans l'hémocompatibilité des membranes est l'adsorption. Elle permet une fixation des protéines ou des cellules à la surface de la membrane, variable selon les matériaux utilisés pour sa fabrication. La composition des bains de dialyse et des solutés de substitution est également un élément déterminant, permettant de pallier au mieux les désordres hydroélectrolytiques, acido-basiques et hémodynamiques liés à la technique d'épuration [2].

Membranes

En fonction de leur structure et de leurs propriétés, les membranes sont habituellement classées selon leur perméabilité aux solutés (Tableau 122.1) ou leur biocompatibilité. Il existe trois principales catégories de surfaces d'échanges, apparues chronologiquement. Les premières, développées à partir de la cellulose, ont vu leur biocompatibilité améliorée par plusieurs modifications chimiques ou structurelles. Les membranes synthétiques regroupent les polysulfones, polyéthersulfones, polyamides, polyacrylonitriles et polyméthylméthacrylates.

Tableau 122.1

Classification des membranes selon leur perméabilité en hémodialyse (HD), en hémofiltration (HF) et en hémodiafiltration (HDF).

	Membranes à faible perméabilité	Membranes à perméabilité moyenne	Membranes à haute perméabilité	Membranes « super-flux »
Modalités de traitement possible	HD	HD (HDF)	HD, HF, HDF	HD
Coefficient d'ultrafiltration (K_{UF}, en mL/h/mmHg)	< 10	10-20	> 20	> 20
Clairance plasmatique instantanée de β2-microglobuline (mL/min)	< 10	10-20	> 20	> 20
Perte en albumine par 4 h de traitement (g)	0	0	< 2	> 2

Composition des membranes

Membranes cellulosiques

Utilisées sous forme de cuprophane (cellulose traitée par des bains cupro-ammoniacaux), ces membranes à faible flux ont équipé les premiers reins artificiels à bobines ou à plaques jusqu'aux années 1990. Leur structure monomérique de base, composée d'esters cycliques insaturés et de groupements hydroxyles (OH), possède une forte hydrophilie, ce qui favorise la dialyse des substances dissoutes. Elles se caractérisent également par une grande résistance aux pressions transmembranaires. Leur texture possède un nombre élevé de pores, surtout de petite taille, ce qui permet une excellente diffusion des substances de faible poids moléculaire, telles que l'urée, la créatinine, ou la vitamine B_{12}. Les groupements hydroxyles (OH) du monomère de cellulose peuvent cependant provoquer des réactions d'activation du complément et l'apparition d'une neutropénie transitoire [3].

Membranes cellulosiques modifiées

Afin d'accroître la surface d'échanges des membranes cellulosiques et d'améliorer leur biocompatibilité, certaines modifications ont été introduites. Il s'agit, d'une part de la fabrication de fibres creuses de cuprophane, et d'autre part de la substitution totale ou partielle des groupements OH, par d'autres radicaux chimiques, tels que le polyéthylène glycol. Les bénéfices apportés par les membranes cellulosiques ainsi modifiées, que l'on dénomme sous le terme générique anglo-saxon de *synthetically modified cellulose* (SMC) ont permis, non seulement d'optimiser la dialyse des substances dissoutes, d'obtenir un transport relatif de moyennes molécules par l'augmentation de la taille des pores, mais aussi d'accroître la biocompatibilité des surfaces d'échanges. De plus, certaines membranes modifiées, telles que le diacétate et surtout le triacétate de cellulose, ont pu être employées pour réaliser des séances d'hémodialyse à haut débit associées ou non à une ultrafiltration. Cet avantage leur permet d'être encore présentes dans de nombreux centres d'EER. Néanmoins, les membranes cellulosiques ont été supplantées par les surfaces synthétiques dans les années 1990, ces dernières étant pratiquement les seules à être utilisées au sein des unités de réanimation.

Membranes synthétiques

La première membrane synthétique, la polyacrylonitrile (RP69, pour Rhône-Poulenc, renommée plus tardivement AN69), a été commercialisée dès le début des années 1970. Les membranes polysulfones (PS), polyéthersulfones (PES) et polyamides (PA) sont apparues ensuite. Elles possèdent, à l'inverse des membranes cellulosiques, une structure dite « asymétrique » qui comporte une fine épaisseur d'un polymère hydrophobe à pores relativement larges (PS par exemple) sur laquelle est appliqué un copolymère plus hydrophile, souvent du polyvinylpyrrolidone, améliorant le passage transmembranaire de solutés. Ainsi, les membranes synthétiques n'offrent qu'une faible résistance au passage des molécules. Du fait de ces propriétés, les transports convectifs transmembranaires sont facilités, permettant la réalisation de l'hémofiltration. Pour être employées en hémodialyse, les surfaces synthétiques ont dû faire l'objet de modifications de résistance et de perméabilité hydrique. Néanmoins, l'ultrafiltration doit être maîtrisée afin d'éviter une perte d'eau excessive. Cette procédure technique est théoriquement susceptible d'entraîner une rétrofiltration, c'est-à-dire un transport convectif de liquide de dialysat vers le sang, avec comme conséquence un risque potentiel de contamination par des bactéries ou résidus bactériens présents dans le dialysat, situation très rare avec les traitements d'eau actuels. Par ailleurs, le caractère chimiquement inerte des membranes synthétiques a réduit considérablement les réactions d'activation du complément qui étaient observées avec les membranes cellulosiques [3]. De nombreuses modifications de ces membranes hautement perméables en PS et en PES ont également été réalisées. Une répartition plus dense et une taille plus homogène des pores ont notamment permis une meilleure élimination des molécules de taille moyenne avec de faibles pertes en albumine [4]. Il existe un quatrième type de membrane synthétique réalisée en polyméthylméthacrylate (PMMA) dont certains modèles, de fabrication récente, possèdent une structure « symétrique » moins perméable. Ces membranes ont une capacité d'adsorption considérable pour les protéines de faible poids moléculaire [5]. Le copolymère éthylène-alcool vinylique permet également la fabrication de membranes « symétriques » qui ont la particularité de faiblement activer le système de coagulation, permettant leur utilisation sans héparine. Ces membranes présentent néanmoins une biocompatibilité plus proche de membranes cellulosiques modifiées [6].

Propriétés des membranes

Trois propriétés essentielles caractérisent les surfaces d'échanges : leur perméabilité, leur biocompatibilité et leur capacité d'adsorption.

Perméabilité

Les paramètres définissant le degré de perméabilité d'une membrane sont représentés par les coefficients d'ultrafiltration (K_{UF}) et de tamisage (*sieving coefficient*). K_{UF} traduit la perméabilité hydraulique de la membrane et correspond à la pente de la portion ascendante de la courbe d'ultrafiltration par rapport à la PTM. On notera que, pour les membranes *basse perméabilité*, la relation entre les deux variables n'est pas curvilinéaire comme pour les modèles *haute perméabilité*, mais linéaire ; ce fait traduit une faible capacité d'ultrafiltration, contrastant avec la haute perméabilité hydraulique des surfaces d'échanges synthétiques.

Le *coefficient de tamisage*, défini comme le rapport des concentrations d'une substance donnée, respectivement dans l'ultrafiltrat (ou le dialysat) et le plasma, soit UF/UP, sert à mesurer la perméabilité des surfaces d'échanges aux molécules dissoutes. Ainsi, une molécule dont la concentration dans l'ultrafiltrat devient identique à celle du plasma possède un coefficient de tamisage égal à l'unité. À l'inverse, un coefficient de tamisage de 0 signifie qu'il n'y a pas de transfert transmembranaire de la molécule considérée.

Au cours de l'HD, l'élimination des solutés s'effectue par un processus de *diffusion* en fonction de leurs gradients de concentration de part et d'autre de la surface d'échanges, tandis qu'en HF, le mécanisme de la convection dépend directement de la PTM. Les molécules de petit poids moléculaire, c'est-à-dire inférieur à 1 kDa ont un coefficient de tamisage égal à un, quel que soit le type de membranes qu'ils ont à traverser. Pour les solutés de poids moléculaire moyen, compris entre 1 kDa et 10 kDa, le coefficient de tamisage reste proche de l'unité, mais diminue progressivement avec l'augmentation de poids moléculaire. Avec une membrane polysulfone, UF/UP = 1 pour des molécules dont les poids moléculaires sont compris entre ceux de la vitamine B_{12} et l'inuline. Au-delà de 10 kDa, plusieurs membranes synthétiques conservent encore une relative perméabilité. Par exemple, le coefficient de tamisage de la membrane AN69 pour la myoglobine varie entre 0,48 et 0,55, celui du polysulfone haute perméabilité se situant entre 0,35 et 0,80 vis-à-vis de la bêta-2-microglobuline. En fait, la détermination du coefficient de tamisage est difficile du fait de l'adsorption fréquemment associée à la convection.

Plus récemment, des membranes dites à très haute perméabilité dites HCO (*high cut-off*) ont été développées dans le but d'éliminer les chaînes légères libres dans le plasma. En effet, des travaux préliminaires montrent que leur utilisation chez des patients ayant un myélome avec insuffisance rénale aiguë (IRA) due à une tubulopathie à cylindres myélomateux, permet une élimination efficace des chaînes légères libres, avec une récupération de l'IRA et une potentielle amélioration du pronostic vital [7]. Des essais randomisés sont en cours pour évaluer l'efficacité de ces membranes HCO dans l'indication de la néphropathie à cylindres myélomateux, en France, au Royaume-Uni, et en Allemagne.

Adsorption

Les membranes artificielles présentent la propriété de permettre l'adhérence de molécules sur la surface qui se trouve en contact avec le flux sanguin. Ce sont surtout les protéines ou les molécules de poids moléculaire élevé qui sont concernées par ce phénomène. La perméabilité de la membrane s'en trouve affectée, celle-ci diminue plus ou moins rapidement, altérant les échanges transmembranaires au cours de la séance. Il reste cependant difficile de déterminer avec précision la quantité de toxines ainsi adsorbée, d'autant que la baisse de concentration sanguine d'une même substance, en cours d'HF, peut relever des deux mécanismes, la filtration et l'adsorption. Bien que la part de l'adsorption dans la technique d'épuration par HF soit difficile à déterminer avec précision, plusieurs auteurs ont mis l'accent sur l'avantage que ce mécanisme serait susceptible d'apporter, en complément des effets de la filtration, notamment dans l'épuration de substances générées par la réaction inflammatoire systémique au cours des états septiques graves. Une autre explication à l'effet potentiellement bénéfique des membranes serait la normalisation de cette réaction [8]. À titre d'exemple, citons l'adsorption des cytokines pro-inflammatoires, TNFα et IL-1β, de poids moléculaire égal à 17 kDa [9].

Biocompatibilité

Il s'agit d'une qualité membranaire vis-à-vis de laquelle les progrès réalisés sont devenus tout à fait patents avec la production des surfaces synthétiques. Lors de l'utilisation des membranes cellulosiques non modifiées, en effet, une activation du système du complément doublée d'une agrégation leucocytaire et d'une leucopénie subséquente étaient constatées, se manifestant cliniquement par une chute de tension, une vasodilatation et une hyperthermie [10]. Ces anomalies apparaissent dès le début de l'HD, pour s'accentuer tout au long de la séance et disparaître en fin de traitement. Le rôle des membranes a été clairement démontré dans leur survenue [3]. Ainsi, les modifications observées au niveau du complément et de polynucléaires neutrophiles ont été considérées comme les critères fondamentaux de la biocompatibilité, à partir desquelles les membranes sont testées [11, 12]. La substitution des fonctions OH de la cellulose, telle qu'elle est réalisée pour obtenir les membranes SMC, a nettement amélioré leur compatibilité, cette dernière

devenant complète avec les membranes synthétiques [10, 13, 14]. Mais on sait, à l'heure actuelle, que d'autres anomalies membranaires et extramembranaires interviennent dans l'appréciation d'une biocompatibilité. Une activation du système contact, la production de dérivés réactifs de l'oxygène, l'activation plaquettaire et la formation d'agrégats cellulaires entre les plaquettes et les leucocytes ou les érythrocytes, l'activation du système de la coagulation, la rétrodiffusion de pyrogènes, de « produits » bactériens à partir des liquides et de la tuyauterie des appareils de dialyse ainsi qu'une production de cytokines par les membranes contribuent à la mauvaise tolérance de l'EER [13, 15–18]. Des réactions anaphylactiques à l'oxyde d'éthylène destiné à la stérilisation de certaines membranes, au tampon *acétate*, de même que des symptômes d'hypersensibilisation dus à la membrane AN69 (particulièrement chez les patients en acidose ou traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion) ont été décrits ; ces problèmes sont maintenant résolus [19]. Une version modifiée de l'AN69, l'AN69 ST, a ainsi été mise au point. La neutralisation de l'électronégativité de la membrane grâce à une couche de polyéthyléneimine a permis de réduire drastiquement la formation de bradykinine en cours d'EER, tout en diminuant considérablement les posologies d'héparine en cours de dialyse [20].

Liquides de substitution

Il convient d'envisager sous ce titre les solutés d'HF mais également ceux utilisés en HD, où les termes de « bains de dialyse » et de « dialysat » sont plus appropriés. Schématiquement, l'EER dans l'IRA vise la correction des désordres hydroélectrolytiques, acido-basiques et biochimiques accessibles à une épuration transmembranaire.

Substances tampons

Les substances tampons utilisables pour corriger l'acidose métabolique des patients en IRA sont l'acétate, le lactate, le bicarbonate et le citrate. En HD, le tampon *acétate* a été abandonné depuis la fin des années 1980, au profit des solutés bicarbonatés, compte tenu de ses effets délétères sur la fonction ventilatoire, manifestés par une hypoxémie secondaire à une baisse d'activité des centres respiratoires, et sur l'hémodynamique, liés à une production excessive d'oxyde nitrique et de cytokines [2]. En HF, le tampon initialement préconisé fut le *lactate*. Son efficacité est démontrée et son usage peu répandu, mais il est aussi susceptible d'entraîner des effets métaboliques indésirables, tels qu'un accroissement du catabolisme protéique et une diminution de production d'ATP [21]. Surtout, le lactate risque de ne pas être métabolisé rapidement en cas de défaillance multiviscérale, aggravant alors l'acidose du patient. Au cours de l'HF continue, une tendance à l'hyperlactatémie a ainsi été signalée chez les malades présentant une double insuffisance rénale et hépatique [22]. L'emploi du tampon *bicarbonate* s'est ainsi généralisé, tant en HD chronique que chez l'insuffisant rénal aigu, et tout particulièrement en soins intensifs au cours d'états septiques et de syndromes de défaillance multiviscérale. Les séances d'EER avec ce type de solution tampon sont en effet bien tolérées sur le plan hémodynamique. L'inconvénient principal du bicarbonate réside dans son mode d'administration, la solution étant instable en présence de calcium et de magnésium, et dans un risque de contamination bactérienne plus important. Plusieurs essais randomisés comparant les systèmes tampons chez des patients en IRA et essentiellement en HF continue ont confirmé des taux de lactate plasmatique plus élevés, particulièrement chez les patients en insuffisance hépatique, en cas d'utilisation du lactate. L'utilisation du bicarbonate permettait en revanche une meilleure correction de l'acidose lactique et une réduction des événements cardiovasculaires [23–25]. Enfin le *citrate*, utilisé pour l'anticoagulation régionale des circuits d'EER, permet d'éviter l'utilisation d'un tampon supplémentaire grâce à ses propriétés alcalines. La composition des principaux dialysats et liquides de substitution est répertoriée dans le tableau 122.2 où figurent également les concentrations en électrolytes.

Tableau 122.2

Étendues des concentrations en électrolytes et substances tampons des bains de dialyse (HD) et liquides de substitution (HP).

	HD	HF
Sodium (mmol/L)	135-145	135-145
Calcium (mmol/L)	1,25-1,75	1,50-1,75
Magnésium (mmol/L)	0,5-1	0,5-1
Potassium (mmol/L)	0-2	0-4
Chlore (mmol/L)	110-113	100-112
Bicarbonate (mmol/L)	35-40	33-44
Lactate (mmol/L)	–	33-45
Acétate (mmol/L)	3	3

Électrolytes

L'IRA entraîne généralement des modifications biochimiques, telles qu'hyperkaliémie, acidose, hypocalcémie, hyperphosphatémie modérée et hypermagnésémie. Toutefois, la cause de l'IRA peut modifier les désordres habituellement constatés. À titre d'exemple, l'hypocalcémie est très fréquente au cours de différents types d'IRA ; à l'inverse, une hypercalcémie peut être présente dans des IRA secondaires aux hémopathies, telles que le myélome multiple et, de façon moins fréquente, les leucémies et lymphomes [26]. Par ailleurs, l'état acido-basique des patients peut varier, parfois de façon rapide, avec des conséquences sur les concentrations sanguines de potassium et de phosphates. En HF, les concentrations de sodium des liquides de remplacement dépassent celles des dialysats. Enfin, les bains de dialyse contiennent du glucose à la concentration d'un gramme par litre et restent indiqués pour les malades présentant un hypercatabolisme ou un risque d'hypoglycémie en cours de traitement.

En synthèse, la composition des liquides de substitution tend à normaliser les concentrations sanguines d'électrolytes ; avec les méthodes d'épuration continues, des contrôles fréquents de l'ionogramme sanguin sont nécessaires, du fait des fluctuations de l'état morbide des patients.

Performance de l'EER

Au total, la performance de l'EER est basée non seulement sur les résultats de l'épuration sanguine, mais également sur la bonne tolérance au traitement. Si le transfert moléculaire repose sur la structure et sur les propriétés des surfaces d'échanges, la bonne tolérance dépend de la biocompatibilité des membranes et des liquides de substitution.

La comparaison des membranes a fait l'objet de nombreuses études qui objectivent une meilleure performance des surfaces synthétiques, sans qu'il puisse être noté toutefois de différence significative entre les différents modèles [11, 12, 27, 28]. Une méta-analyse de 10 essais randomisés ou quasi randomisés et portant sur un collectif de 1 100 patients en IRA n'a ainsi pas permis de démontrer de gain en terme de mortalité ou de récupération de la fonction rénale. Une tendance à la surmortalité était néanmoins observée lors de l'utilisation de membranes cellulosiques [29]. Les prérequis des membranes d'EER modernes sont ainsi une excellente biocompatibilité, une haute capacité de diffusion et de convection pour permettre l'élimination d'un large éventail de toxines, une perméabilité hydraulique autorisant leur utilisation en mode continu ou discontinu et des propriétés d'adsorption leur permettant de retenir d'éventuelles substances pyrogènes présentes dans le circuit.

En ce qui concerne les substances tampons, la généralisation du bicarbonate, aussi bien dans l'insuffisance rénale chronique qu'au cours de l'IRA, est justifiée par ses avantages en termes de tolérance hémodynamique, de correction de l'acidose et de réduction du lactate plasmatique. L'utilisation du citrate combinée à celle du bicarbonate a un potentiel intéressant d'anticoagulation, qui reste à évaluer dans l'IRA [30].

Références

[1] Kerr P.G., Huang L. Review: membranes for haemodialysis. *Nephrology.* 2010;15(4):381–385.

[2] Noris M., Todeschini M., Casiraghi F., et al. Effect of acetate, bicarbonate dialysis, and acetate-free biofiltration on nitric oxide synthesis: implications for dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(1):115–124.

[3] Tielemans C., Gastaldello K., Goldman M., et al. Acute haemodialysis membrane-associated reactions. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(Suppl 2):112–115.

[4] Krieter D.H., Morgenroth A., Barasinski A., et al. Effects of a polyelectrolyte additive on the selective dialysis membrane permeability for low-molecular-weight proteins. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(2):491–499.

[5] Aoike I. Clinical significance of protein adsorbable membranes : long-term clinical effects and analysis using a proteomic technique. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(Suppl 5):v13–v19.

[6] Ward R.A., Schaefer R.M., Falkenhagen D., et al. Biocompatibility of a new high-permeability modified cellulose membrane for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8(1):47–53.

[7] Hutchison C.A., Cockwell P., Stringer S., et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(6):1129–1136.

[8] Morgera S., Haase M., Rocktaschel J., et al. High permeability haemofiltration improves peripheral blood mononuclear cell proliferation in septic patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(12):2570–2576.

[9] Barrera P., Janssen E.M., Demacker P.N., et al. Removal of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor from human plasma by in vitro dialysis with polyacrylonitrile membranes. *Lymphokine Cytokine Res.* 1992;11(2):99–104.

[10] Walker R.J., Sutherland W.H., de Jong S.A. Effect of changing from a cellulose acetate to a polysulphone dialysis membrane on protein oxidation and inflammation markers. *Clin Nephrol.* 2004;61(3):198–206.

[11] Schiffl H., Lang S.M., Konig A., et al. Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective case-controlled study. *Lancet.* 1994;344(8922):570–572.

[12] Hakim R.M., Wingard R.L., Parker R.A. Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med.* 1994;331(20):1338–1342.

[13] Salmon J., Cardigan R., Mackie I., et al. Continuous venovenous haemofiltration using polyacrylonitrile filters does not activate contact system and intrinsic coagulation pathways. *Intensive Care Med.* 1997;23(1):38–43.

[14] Combe C., Pourtein M., de Précigout V., et al. Granulocyte activation and adhesion molecules during hemodialysis with cuprophane and a high-flux biocompatible membrane. *Am J Kidney Dis.* 1994;24(3):437–442.

[15] Frank R.D., Weber J., Dresbach H., et al. Role of contact system activation in hemodialyzer-induced thrombogenicity. *Kidney Int.* 2001;60(5):1972–1981.

[16] Sirolli V., Amoroso L., Pietropaolo M., et al. Platelet-leukocyte interactions in hemodialysis patients: culprit or bystander? *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006;19(3):461–470.

[17] Himmelfarb J., Ault K.A., Holbrook D., et al. Intradialytic granulocyte reactive oxygen species production: a prospective, crossover trial. *J Am Soc Nephrol.* 1993;4(2):178–186.

[18] Sirolli V., Strizzi L., Di Stante S., et al. Platelet activation and platelet-erythrocyte aggregates in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Thromb Haemost.* 2001;86(3):834–839.

[19] Brophy P.D., Mottes T.A., Kudelka T.L., et al. AN-69 membrane reactions are pH-dependent and preventable. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(1):173–178.

[20] Chanard J., Lavaud S., Maheut H., et al. The clinical evaluation of low-dose heparin in haemodialysis: a prospective study using the heparin-coated AN69 ST membrane. *Nephrology, dialysis.* 2008;23(6):2003–2009.

[21] Veech R.L. The untoward effects of the anions of dialysis fluids. *Kidney Int.* 1988;34(5):587–597.

[22] Levraut J., Ichai C., Petit I., et al. Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit Care Med.* 2003;31(3):705–710.

[23] Barenbrock M., Hausberg M., Matzkies F., et al. Effects of bicarbonate- and lactate-buffered replacement fluids on cardiovascular outcome in CVVH patients. *Kidney Int.* 2000;58(4):1751–1757.

[24] Tan H.K., Uchino S., Bellomo R. The acid-base effects of continuous hemofiltration with lactate or bicarbonate buffered replacement fluids. *Int J Artif Organs.* 2003;26(6):477–483.

[25] Zimmerman D., Cotman P., Ting R., et al. Continuous veno-venous haemodialysis with a novel bicarbonate dialysis solution: prospective cross-over comparison with a lactate buffered solution. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(10):2387–2391.

[26] Locatelli F., Pontoriero G., Di Filippo S. Electrolyte disorders and substitution fluid in continuous renal replacement therapy. *Kidney Int Suppl.* 1998;66:S151–S155.
[27] Jones C.H., Goutcher E., Newstead C.G., et al. Hemodynamics and survival of patients with acute renal failure treated by continuous dialysis with two synthetic membranes. *Artif Organs.* 1998;22(8):638–643.
[28] Locatelli F., Mastrangelo F., Redaelli B., et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. *Kidney Int.* 1996;50(4):1293–1302.
[29] Alonso A., Lau J., Jaber B.L. Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2008;1: CD005283.
[30] Grundstrom G., Christensson A., Alquist M., et al. Replacement of acetate with citrate in dialysis fluid: a randomized clinical trial of short term safety and fluid biocompatibility. *BMC Nephrol.* 2013;14:216.

CHAPITRE 123

Anticoagulation en épuration extrarénale

M. Monchi

Introduction

Le but de ce chapitre est de présenter les possibilités d'anticoagulation pour l'épuration extrarénale (EER) des patients de réanimation. Cependant, le faible nombre d'études dans ce domaine nous oblige à prendre en compte certaines études réalisées en hémodialyse chronique.

En l'absence d'épuration extrarénale, l'insuffisance rénale aiguë s'accompagne d'anomalies de l'hémostase primaire liées à l'accumulation des « déchets urémiques » [1]. L'épuration extrarénale s'accompagne d'une correction partielle de ces anomalies [1], mais nécessite une anticoagulation pour limiter les risques de coagulation du circuit d'épuration.

La coagulation inopinée du circuit d'EER est un événement indésirable ayant pour conséquences :

- une réduction de la « dose d'épuration » et de la perte de poids par diminution de la durée du traitement ;
- une perte de sang et de facteurs de coagulation menant à une augmentation des besoins transfusionnels [2] ;
- une augmentation de la charge en soins et des coûts d'EER.

À l'inverse, une anticoagulation systémique excessive expose le patient à un risque hémorragique proportionnel à l'intensité d'anticoagulation [3]. La maîtrise des différentes techniques d'anticoagulation est donc essentielle pour une bonne application de l'épuration extrarénale.

Méthodes d'anticoagulation en épuration extrarénale

Héparine et héparines de bas poids moléculaire

L'héparine non fractionnée a été la première méthode d'anticoagulation utilisée en épuration extrarénale. Sa courte demi-vie, son faible coût, sa bonne maîtrise par l'ensemble des soignants et la possibilité de l'antagoniser par la protamine constituent les principaux arguments pour son utilisation chez les patients de réanimation.

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), d'apparition plus récente, ont pour principal avantage une plus grande simplicité d'utilisation (possibilité d'utilisation de bolus IV sans perfusion continue) et un risque plus faible de développement de thrombopénie immune induite par l'héparine [4], contrebalancé par une demi-vie plus longue, des possibilités plus réduites d'antagonisation et une surveillance plus complexe.

La supériorité d'une HBPM sur l'héparine ou sur une autre HBPM, en termes de coagulation du circuit ou des complications hémorragiques, n'est pas établie. Une méta-analyse de 11 études randomisées en dialyse chronique ne trouve aucune différence significative entre les HBPM et l'héparine non fractionnée en termes d'hémorragie, de durée de compression de la fistule après dialyse ou de coagulation du circuit [5]. Le tableau 123.1 résume les études les plus représentatives comparant les HBPM à l'héparine en épuration extrarénale continue en réanimation.

Tableau 123.1

Principales études randomisées comparant l'héparine non fractionnée et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) en épuration extrarénale continue.

Référence	Nombre de patients	HBPM	Résultats
Reeves, 1999 [6]	47	Daltéparine	Durée de vie (médiane) des membranes à 46,8 h avec HBPM *vs* 51,7 h avec héparine (ns). Deux hémorragies importantes avec daltéparine *vs* 4 avec héparine.
Joannidis, 2007 [7]	40	Énoxaparine	Durée de vie moyenne des membranes avec HBPM à 30,6 h *vs* 21,7 h (p = 0,017). Une hémorragie majeure avec chaque traitement.

Il n'existe pas de supériorité évidente des HBPM par rapport à l'héparine. Contrairement à l'héparine, les HBPM ont une élimination exclusivement rénale. Chez l'insuffisant rénal, leur élimination est donc nettement ralentie. En épuration extrarénale, leur élimination est influencée par le type de membrane utilisé [8]. En effet, leur poids moléculaire (2 000 à 10 000 Da) est compatible avec une épuration par des membranes d'épuration à haute perméabilité, surtout avec une méthode convective (hémofiltration). Il semble donc logique de tenir compte des caractéristiques techniques de l'EER (type de membrane, mouvements convectifs) pour déterminer leur posologie. Cependant, on ne dispose pas d'étude pharmacologique claire sur ce sujet et la surveillance de l'activité anti-Xa constitue la seule méthode d'ajustement des doses (objectifs variant selon les études de 0,3 à environ 0,5 UI/mL).

Association héparine-protamine

L'anticoagulation dite régionale a pour but de dissocier l'anticoagulation du circuit d'EER de l'anticoagulation systémique du patient. La méthode la plus ancienne d'anticoagulation dite régionale consiste en une injection continue d'héparine avant la membrane d'EER, associée à une injection de protamine (environ 1 unité anti héparine par UI d'héparine) après la membrane (après le piège à bulle de préférence). Les doses d'héparine et de protamine sont ensuite ajustées pour obtenir un temps de céphaline activé (TCA) multiplié par 1,5 à 2,0 au contact de la membrane et un TCA proche de la normale chez le patient.

Il faut cependant noter que les ajustements de dose sont extrêmement complexes avec cette technique, du fait d'une épuration partielle de l'héparine sur la membrane d'EER et un relargage d'héparine chez le patient lors de la métabolisation des complexes héparine-protamine par le système réticulo-endothélial [9]. Ce relargage peut avoir lieu pendant 2 à 10 h après la fin de l'épuration extrarénale, prolongeant la période de risque hémorragique. Ainsi, dans une étude comparant l'anticoagulation régionale par l'association héparine-protamine (122 hémodialyses) à une simple réduction des doses d'héparine sans emploi de protamine (133 hémodialyses) chez des patients à haut risque, les complications hémorragiques ont été plus fréquentes avec l'association héparine-protamine (19 % *vs* 10 %, p = 0,037) [10].

Faibles doses d'héparine et épuration sans anticoagulant

La réduction des doses d'héparine a pour objectif de minimiser les risques hémorragiques en baissant d'au moins 50 % la posologie d'héparine (ou d'HBPM) injectée au patient.

Classiquement, une forte concentration d'héparine est utilisée lors de la préparation du circuit d'EER (1 000 à 5 000 UI d'héparine par litre dans le liquide de rinçage ou *priming*). Un bolus intraveineux de 5 à 10 UI/kg d'héparine est fait en début d'EER, suivi d'une perfusion continue de 5 à 10 UI/kg/h [11].

L'efficacité de ces méthodes dépend beaucoup des capacités d'adsorption d'héparine sur la membrane d'EER. En effet, les molécules d'héparine étant très électronégatives, leur adsorption est plus élevée sur les surfaces chargées positivement par rapport aux surfaces neutres [12]. Ainsi, les membranes cellulosiques (cuprophane ou celluloses modifiées), en polysulfone ou en AN69, ont une adsorption d'héparine 4 à 5 fois inférieure à l'AN69ST, du fait de la présence de polymères cationiques (polyéthylène-imine) sur les surfaces en AN69ST [12].

À l'extrême, la dose d'héparine injectée au patient peut être réduite à zéro. Ces techniques basées sur l'adsorption de l'héparine par la membrane ont cependant une efficacité limitée dans le temps (souvent inférieure à 4 h) [13].

L'EER sans anticoagulant a été décrite il y a plus de 30 ans [14]. Cette méthode est basée sur l'utilisation d'un débit sanguin extracorporel le plus élevé possible (classiquement 300 mL/min), une prédilution d'au moins 1 à 2 L/h [15] et parfois un rinçage du circuit d'EER par 100 mL de cristalloïdes toutes les 20 minutes [14]. Cette méthode induit donc une charge en soins assez importante, et s'accompagne d'un risque non négligeable de coagulation prématurée du circuit d'EER (risque ≥ 10 % pour des EER de moins de 4 h, en l'absence de déficit de la coagulation).

Influence de la prédilution et des rinçages intermittents

Le rôle spécifique de la prédilution pour réduire les phénomènes de coagulation sur la membrane d'EER, comparativement à une dialyse sans prédilution, a été fortement remis en cause depuis plusieurs années [16], avec la constatation d'une activation plus importante de la coagulation au niveau de la membrane (génération plus importante de D-dimères et de complexes thrombine-antithrombine). L'hypothèse souvent évoquée est que l'écoulement du sang dans la membrane d'EER reste laminaire en hémodialyse, alors que la prédilution implique une filtration qui crée des turbulences dans l'écoulement du sang, augmentant le contact entre les facteurs de coagulation et la surface de la membrane d'EER. Une hypothèse alternative a été également suggérée : les taux de prédilution utilisés jusqu'à présent diminuent insuffisamment le taux plasmatique des facteurs de coagulation (il est nécessaire de diminuer les facteurs de coagulation à < 30 % de leur valeur normale pour obtenir une anticoagulation efficace, mais les prédilutions utilisées ne représentent que 10 à 50 % du débit plasmatique), alors que ces mêmes taux de prédilution sont suffisants pour diminuer l'action des inhibiteurs physiologiques de la coagulation (antithrombine III, protéine C, protéine S, etc.).

De même, dans la seule étude randomisée publiée, l'utilisation des rinçages intermittents de sérum salé (*flushes*) pendant la dialyse ne réduit nullement l'activation de la coagulation dans le circuit d'EER [17].

Il faut noter que, comparée à la postdilution, la prédilution semble associée à une durée de vie plus élevée des circuits en hémofiltration continue, dans la majorité des études publiées [18–20].

Anticoagulation régionale par citrate

L'anticoagulation par citrate, décrite pour la première fois en 1961 par Morita [21] a été peu utilisée pendant plus de 20 ans du fait des difficultés de mesure des paramètres indispensables à sa surveillance. Une plus grande disponibilité des mesures de calcium ionisé plasmatique a été à l'origine d'un grand regain d'intérêt pour cette méthode depuis quelques années.

Le citrate exerce une activité anticoagulante par sa capacité à chélater le calcium (création de complexes citrate-calcium). Le calcium ionisé (forme active du calcium) est indispensable à la cascade de la coagulation, mais également à l'activation des plaquettes, des granulocytes et de la voie alterne du complément. Ainsi, l'absence de calcium ionisé au niveau du circuit d'EER empêche l'ensemble des interactions entre la membrane d'épuration et les éléments sanguins. Une anticoagulation efficace est obtenue par addition de 4 à 5 mmol de citrate par litre de sang, permettant de diminuer le calcium ionisé à moins de 0,3 mmol/L. L'emploi du citrate doit s'accompagner du maintien d'un taux de calcium ionisé normal chez le patient (environ 1,1 mmol/L), grâce à un apport adéquat de calcium (injection de citrate avant la membrane, injection de calcium au patient ou sur le circuit de retour après le piège à bulles).

Le citrate injecté au niveau du circuit d'EER forme des complexes calcium-citrate, dont une partie est éliminée au niveau de la membrane d'EER (≥ 60 % des complexes citrate-calcium en hémodialyse conventionnelle, 20 à 40 % en épuration continue) [22]. L'utilisation d'un débit de dialysat élevé par rapport au débit sanguin (> 2 fois le débit plasmatique) peut même permettre l'épuration extracorporelle de la quasi-totalité du citrate injecté. Une partie des complexes calcium-citrate est donc généralement injectée au patient. Chez le patient, le citrate est rapidement métabolisé par le cycle des acides tricarboxyliques au niveau du foie, des muscles et du cortex rénal. La métabolisation des complexes citrate-calcium s'accompagne d'un relargage du calcium chélaté et de bicarbonate (3 molécules pour chaque molécule de citrate métabolisé). Les apports de calcium nécessaires au maintien d'un calcium ionisé normal chez le patient dépendent donc de l'intensité d'épuration extracorporelle des complexes citrate-calcium (l'apport de calcium doit compenser le calcium éliminé au niveau de la membrane d'EER). De même, l'apport de bicarbonate (sa concentration dans le liquide utilisé pour l'EER) doit être réduit de manière proportionnelle à la quantité de citrate retournant au patient et métabolisée par le foie. Le tableau 123.2 résume le métabolisme du citrate chez des patients hospitalisés dans un service de réanimation [23]. On peut noter une réduction d'environ 50 % de la clairance plasmatique du citrate en cas de cirrhose.

Tableau 123.2

Métabolisme du citrate après injection IV chez des patients de réanimation (valeurs exprimées : moyennes ± écarts-types).

Pharmacocinétique du citrate	Patients non cirrhotiques (nombre = 16)	Patients cirrhotiques (nombre = 16)	p
Concentration plasmatique avant perfusion (mmol/L)	0,06 ± 0,13	0,51 ± 0,13	0,001
Concentration plasmatique maximale (mmol/L)	1,01 ± 0,39	1,60 ± 0,50	0,007
Demi-vie (min)	36 ± 18	69 ± 33	0,001
Clairance plasmatique (mL/min)	710 ± 397	340 ± 185	0,002

L'anticoagulation régionale au citrate permet de diminuer les phénomènes de coagulation au contact de la membrane, tout en minimisant les risques de saignement, même chez des patients sans risque hémorragique évident [24–27].

L'ensemble des publications semble démontrer la supériorité de l'anticoagulation au citrate chez les patients de réanimation, en cas d'utilisation d'une EER longue ou continue, en termes de coagulation du circuit et de risque hémorragique.

Une étude randomisée monocentrique hollandaise a constaté une amélioration de la survie chez les patients de réanimation traités par épuration extrarénale continue avec l'anticoagulation au citrate (*vs* nadroparine) [28]. Cette constatation n'a pas été confirmée par deux études multicentriques ultérieures qui, tout en constatant moins de coagulation des circuits et moins de saignement imposant l'arrêt de l'anticoagulation avec le citrate (meilleure balance entre l'efficacité et la sécurité), n'ont pas retrouvé de bénéfice en termes de survie des patients [29, 30]. Une comparaison du coût des deux types d'anticoagulation a été réalisée dans l'étude multicentrique hollandaise, avec constatation d'une réduction des coûts avec l'anticoagulation au citrate [30].

Une méta-analyse des études comparant l'anticoagulation au citrate à l'héparine en EER continue [31] a permis de constater un allongement de la durée du circuit avec le citrate, parallèlement à une division par 3 des risques de saignement, confirmant une meilleure balance entre l'efficacité et la sécurité avec l'anticoagulation régionale au citrate.

La plupart des études publiées ont eu pour objectif une réduction des taux sériques de calcium ionisé à < 0,3 mmol/L au contact de la membrane d'EER. En cas de risque d'accumulation du citrate (réduction de la fonction hépatique), les deux approches proposées sont de tolérer des taux de calcium ionisé proches de 0,5 mmol/L au contact de la membrane et/ou de rechercher une épuration quasi complète du citrate au niveau de la membrane (utilisation de débits de dialysat élevés par rapport au débit sanguin).

Le tableau 123.3 résume les principaux risques potentiels de l'anticoagulation au citrate.

Tableau 123.3

Effets secondaires possibles en cas d'utilisation du citrate.

Risque	Comment éviter le risque
Hypernatrémie en cas d'utilisation de solutés concentrés de citrate trisodique	– Diminution de la concentration en sodium du liquide de dialyse (d'hémofiltration) ou – Utilisation de solutés moins concentrés de citrate (dont le volume est plus élevé)
Alcalose métabolique (la métabolisation du citrate engendre la production de 3 molécules de bicarbonate par molécule de citrate)	– Diminution (parfois jusqu'à zéro) de la concentration en bicarbonate du liquide de dialyse (d'hémofiltration) – Maintien d'une dose d'épuration suffisante pour éliminer l'excès de bicarbonate
Hypomagnésémie (le citrate est également un chélateur du magnésium)	Augmenter les apports de magnésium IV ou son taux dans le liquide de dialyse (0,75 à 1 mmol/L)
Hypocalcémie ou hypercalcémie (en cas d'apports inappropriés de calcium)	Surveillance du taux de calcium ionisé chez le patient pour ajuster les apports de calcium
Accumulation de citrate en cas d'insuffisance hépatique (ou cirrhose même compensée)	– En cas de dysfonction hépatique, commencer par de faibles débits sanguins et de faibles doses de citrate (3 mmol/L) et augmenter lentement – Augmenter la clairance extracorporelle du citrate (débit dialysat ≥ 2 fois le débit sanguin). – Bien ajuster (augmenter) les apports de bicarbonate – Surveillance rapprochée du pH, du bicarbonate, du Ca ionisé du patient (ex. : toutes les 2 h initialement) et du rapport calcium sanguin total/calcium ionisé (ex. : toutes les 6 h). L'augmentation du rapport Ca total/Ca ionisé reflète l'accumulation du citrate non métabolisé

Une surveillance adaptée est indispensable à l'utilisation d'une anticoagulation régionale au citrate. La surveillance la plus communément admise en épuration continue est résumée dans le tableau 123.4 [26, 27]. Il est cependant préférable de renforcer ces éléments de surveillance si l'équipe médicale et paramédicale est peu habituée à l'emploi du citrate.

Tableau 123.4

Surveillance de l'utilisation du citrate en EER continue [26, 27, 32].

Paramètres		Intervalles de surveillance
Chez le patient	– Calcium ionisé – pH sanguin – Bicarbonate	– Toutes les 4 à 6 h les premières 24 h – Toutes les 6 à 8 h après les premières 24 h – Toutes les 1 à 2 h si hypocalcémie < 0,90 mmol/L ou acidose sévère
	Magnésémie, natrémie	Une fois par 24 h
	Calcium plasmatique total et rapport Ca total/Ca ionisé	– Toutes les 24 h en l'absence de cirrhose (valeur normale proche de 2, accumulation de citrate si ≥ 3) – Toutes les 2 à 6 h initialement en cas de dysfonction hépatique ou cirrhose
Au contact de la membrane	Calcium ionisé sanguin au contact de la membrane (circuit EER)	– Une fois par 24 h si valeur ≤ 0,3 mmol/L (< 0,5 si dysfonction hépatique) – Nécessité d'augmenter la dose de citrate et de recontrôler si valeur élevée

Logiquement, l'utilisation d'une anticoagulation au citrate impose l'emploi d'un liquide de dialyse ou d'hémofiltration sans calcium, sauf si le liquide d'hémofiltration est injecté après la membrane, en postdilution. En effet, tout apport de calcium au contact de la membrane peut réactiver la coagulation. L'emploi de liquides contenant du magnésium ne semble pas poser de problème [26].

Le protocole pratique de la plus grande série publiée à ce jour en hémodialyse intermittente (1 009 hémodialyses au citrate) est résumé dans le tableau 123.5 [33].

Tableau 123.5

Protocole d'anticoagulation au citrate utilisé lors de 1 009 hémodialyses intermittentes de 4 à 5 h [33].

Liquide de dialyse	
– Na – Ca – Mg – Bicarbonate	– 136 mmol/L (dose habituelle réduite de 2 à 5 mmol/L) – 0 – 0,5 mmol/L – Dose habituelle diminuée de 4 mmol/L, médiane = 29 mmol/L
Débit sanguin	Médiane à 320 mL/min, extrêmes : 150 à 400 mL/min
Débit de dialysat	500 mL/min
Dose de citrate	50 mmol/h (solution de citrate trisodique à 0,5 mmol/mL)
Dose de calcium initial	17,5 mmol/h, ajustement par modifications de 1,25 à 2,5 mmol/h pour maintenir le calcium ionisé à ± 10 % de la valeur de départ
Surveillance	– Calcium ionisé au début (H0), H + 15 min, puis toutes les 2 h – Contrôle du calcium ionisé 30 min après chaque modification de la dose de calcium

Autres molécules

Le danaparoïde, la lépirudine et le refludan sont les molécules utilisables en cas de thrombopénie immune à l'héparine [34–37].

Le danaparoïde et la lépirudine ayant une élimination rénale, leur utilisation s'accompagne d'un risque de surdosage (d'accumulation) [35]. En cas de surdosage avec insuffisance rénale, étant donné l'absence d'antidote pour ces molécules, une EER prolongée avec une membrane à haute perméabilité reste la seule thérapeutique possible [38].

Une utilisation prolongée de la lépirudine induit un risque de développement d'anticorps anti-lépirudine (44 % des patients sans une série de 196 patients) [39]. L'apparition de ces anticorps est corrélée à la durée d'utilisation du produit. Ces anticorps diminuent l'élimination de la lépirudine (par le rein ou l'EER) et augmentent les risques de surdosage en l'absence d'une surveillance stricte du TCA (objectifs de TCA : 1,5 à 2,0 fois le temps des témoins). La réintroduction de la lépirudine chez des patients porteurs d'anticorps anti-lépirudine s'est traduite dans de rares cas par des rashs cutanés sans aucun risque de thrombose.

Le fondaparinux a été utilisé avec succès chez un patient hémodialysé ayant une thrombopénie immune à l'héparine [40], mais peu d'études sur l'utilisation de cette molécule en EER sont disponibles à ce jour.

Chez les patients ayant un antécédent de thrombopénie induite par l'héparine, les anticorps anti-PF4-héparine disparaissent en environ 4 mois et l'emploi de l'héparine est à nouveau possible [41]. Il est cependant recommandé de réserver l'emploi de l'héparine aux thérapeutiques lourdes comme la chirurgie cardiaque et d'éviter autant que possible de réexposer ces patients à l'héparine [34]. L'emploi du citrate est dans ce cas une solution intéressante.

La prostacycline et ses dérivés (4 à 20 ng/kg/min) ont également été proposés en épuration extrarénale continue, parfois en association avec de faibles doses d'héparine [42]. Cependant, ce type d'anticoagulation est associé à des effets secondaires non négligeables (10 à 35 % d'hypotension artérielle), un coût important (environ 200 € par jour) et une faible durée de vie des circuits d'épuration extrarénale (souvent ≤ 24 h).

La supplémentation en antithrombine III a été proposée pour augmenter la durée de vie des circuits d'épuration extrarénale, cependant son rapport coût/efficacité et ses effets secondaires n'ont pas encore été bien évalués.

Rôle de la technique d'épuration

La voie d'abord vasculaire (le cathéter) joue un rôle fondamental [43]. Quelle que soit l'intensité de l'anticoagulation, un abord vasculaire de mauvaise qualité induit des irrégularités de débit sanguin aboutissant à une coagulation prématurée du circuit [44].

Il existe également des interactions entre la membrane d'épuration et l'anticoagulation, permettant parfois une réduction des doses d'héparine avec certaines membranes ayant une capacité d'adsorption d'héparine lors de la purge du circuit [14].

Nous ne disposons pas encore d'étude permettant d'évaluer objectivement la relation entre la largeur de la surface de la membrane et les probabilités de coagulation du circuit.

La durée de la technique d'épuration joue également un rôle important. Les techniques d'épuration intermittente permettent l'emploi de plus faibles doses d'anticoagulant [45].

Le rôle contesté de la prédilution et des rinçages a déjà été abordé (*cf.* paragraphe « Influence de la prédilution et des rinçages intermittents »).

Conclusion

L'héparine et ses dérivés ont été pendant une longue période la seule méthode d'anticoagulation en EER. Cependant, l'utilisation de l'anticoagulation régionale au citrate est de plus en plus fréquente et constitue l'une des techniques de référence chez les patients à risque hémorragique.

Références

[1] Di Minno G., Martinez J., McKean M.L., et al. Platelet dysfunction in uremia Multifaceted defect partially corrected by dialysis. *The American Journal of Medicine.* 1985;79:552–559.

[2] Cutts M.W., Thomas A.N., Kishen R. Transfusion requirements during continuous veno-venous haemofiltration : the importance of filter life. *Intensive Care Med.* 2000;26:1694–1697.

[3] Van de Wetering J., Westendorp R.G., van der Hoeven J.G., et al. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 1996;7:145–150.

[4] Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:311S–337S.

[5] Lim W., Cook D.J., Crowther M.A. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2004;15:3192–3206.

[6] Reeves J.H., Cumming A.R., Gallagher L., et al. A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med.* 1999;27:2224–2228.

[7] Joannidis M., Kountchev J., Rauchenzauner M., et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study. *Intensive Care Med.* 2007;33:1571–1579.

[8] McMahon L.P., Chester K., Walker R.G. Effects of different dialysis membranes on serum concentrations of epoetin alfa, darbepoetin alfa, enoxaparin, and iron sucrose during dialysis. *American Journal of kidney diseases : the official Journal of the National Kidney Foundation.* 2004;44:509–516.

[9] Blaufox M.D., Hampers C.L., Merrill J.P. Rebound anticoagulation occurring after regional heparinization for hemodialysis. *Transactions – American Society for Artificial Internal Organs.* 1966;12:207–209.

[10] Swartz R.D., Port F.K. Preventing hemorrhage in high-risk hemodialysis: regional versus low-dose heparin. *Kidney Int.* 1979;16:513–518.

[11] Swartz R.D. Hemorrhage during high-risk hemodialysis using controlled heparinization. *Nephron.* 1981;28:65–69.

[12] Lavaud S., Canivet E., Wuillai A., et al. Optimal anticoagulation strategy in haemodialysis with heparin-coated polyacrylonitrile membrane. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association.* 2003;18:2097–2104.

[13] Evenepoel P., Dejagere T., Verhamme P., et al. Heparin-coated polyacrylonitrile membrane versus regional citrate anticoagulation: a prospective randomized study of 2 anticoagulation strategies in patients at risk of bleeding. *American Journal of kidney diseases : the official Journal of the National Kidney Foundation.* 2007;49:642–649.

[14] Glaser P., Guesde R., Rouby J.J., et al. Haemodialysis without heparin is possible. *Lancet.* 1979;2:579–580.

[15] Tan H.K., Baldwin I., Bellomo R. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. *Intensive Care Med.* 2000;26:1652–1657.
[16] Klingel R., Schaefer M., Schwarting A., et al. Comparative analysis of procoagulatory activity of haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration with a polysulfone membrane (APS) and with different modes of enoxaparin anticoagulation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association.* 2004;19:164–170.
[17] Sagedal S., Hartmann A., Osnes K., et al. Intermittent saline flushes during haemodialysis do not alleviate coagulation and clot formation in stable patients receiving reduced doses of dalteparin. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association.* 2006;21:444–449.
[18] Uchino S., Fealy N., Baldwin I., et al. Pre-dilution vs post-dilution during continuous veno-venous hemofiltration: impact on filter life and azotemic control. *Nephron Clin Pract.* 2003;94:c94–c98.
[19] Van der Voort P.H., Gerritsen R.T., Kuiper M.A., et al. Filter run time in CVVH: pre- versus post-dilution and nadroparin versus regional heparin-protamine anticoagulation. *Blood Purif.* 2005;23:175–180.
[20] De Pont A.C., Bouman C.S., Bakhtiari K., et al. Predilution versus postdilution during continuous venovenous hemofiltration: a comparison of circuit thrombogenesis. *ASAIO J.* 2006;52:416–422.
[21] Morita Y., Johnson R.W., Dorn R.E., et al. Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate. *Am J Med Sci.* 1961;242:32–43.
[22] Faber L.M., de Vries P.M., Oe P.L., et al. Citrate haemodialysis. *Neth J Med.* 1990;37:219–224.
[23] Kramer L., Bauer E., Joukhadar C., et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003;31:2450–2455.
[24] Flanigan M.J., Von Brecht J., Freeman R.M., et al. Reducing the hemorrhagic complications of hemodialysis: a controlled comparison of low-dose heparin and citrate anticoagulation. *American Journal of kidney diseases : the official Journal of the National Kidney Foundation.* 1987;9:147–153.
[25] Hofbauer R., Moser D., Frass M., et al. Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis. *Kidney Int.* 1999;56:1578–1583.
[26] Monchi M., Berghmans D., Ledoux D., et al. Citrate vs heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med.* 2004;30:260–265.
[27] Kutsogiannis D.J., Gibney R.T., Stollery D., et al. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int.* 2005;67:2361–2367.
[28] Oudemans-van Straaten H.M., Bosman R.J., Koopmans M., et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med.* 2009;37:545–552.
[29] Hetzel G.R., Schmitz M., Wissing H., et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association.* 2011;26:232–239.
[30] Schilder L., Nurmohamed S., Bosch F.H., et al. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. *Crit Care.* 2014;18:472.
[31] Zhang Z., Hongying N. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2012;38:20–28.
[32] Meier-Kriesche H.U., Gitomer J., Finkel K., et al. Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med.* 2001;29:748–752.
[33] Apsner R., Buchmayer H., Gruber D., et al. Citrate for long-term hemodialysis: prospective study of 1 009 consecutive high-flux treatments in 59 patients. *American Journal of kidney diseases : the official Journal of the National Kidney Foundation.* 2005;45:557–564.
[34] Jang I.K., Hursting M.J. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 2005;111:2671–2683.
[35] Polkinghorne K.R., McMahon L.P., Becker G.J. Pharmacokinetic studies of dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Clexane), and danaparoid sodium (Orgaran) in stable chronic hemodialysis patients. *American Journal of kidney diseases : the official Journal of the National Kidney Foundation.* 2002;40:990–995.
[36] Saxer S.B., Smith B.S., Gandhi P.J., et al. Recommended and actual lepirudin doses in patients with renal insufficiency. *American Journal of health-system pharmacy (AJHP) : official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists.* 2003;60:2588–2593.

[37] Klingele M., Bomberg H., Lerner-Graber A., et al. Use of argatroban: experiences in continuous renal replacement therapy in critically ill patients after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:1918–1924.
[38] Frank R.D., Farber H., Stefanidis I., et al. Hirudin elimination by hemofiltration: a comparative in vitro study of different membranes. *Kidney Int.* 1999;56(Suppl 72):S41–S45.
[39] Eichler P., Friesen H.J., Lubenow N., et al. Antihirudin antibodies in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin: incidence, effects on aPTT, and clinical relevance. *Blood.* 2000;96:2373–2378.
[40] Haase M., Bellomo R., Rocktaeschel J., et al. Use of fondaparinux (Arixtra®) in a dialysis patient with symptomatic heparin-induced thrombocytopaenia type II. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association.* 2005;20:444–446.
[41] Warkentin T.E., Kelton J.G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2001;344:1286–1292.
[42] Kozek-Langenecker S.A., Kettner S.C., Oismueller C., et al. Anticoagulation with prostaglandin E1 and unfractionated heparin during continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med.* 1998;26:1208–1212.
[43] Monchi M. Cathéters d'épuration extrarénale aiguë. *Réanimation.* 2003;12:313–317.
[44] Baldwin I., Bellomo R., Koch B. Blood flow reductions during continuous renal replacement therapy and circuit life. *Intensive Care Med.* 2004;30:2074–2079.
[45] Kumar V.A., Yeun J.Y., Depner T.A., et al. Extended daily dialysis vs continuous hemodialysis for ICU patients with acute renal failure: a two-year single center report. *Int J Artif Organs.* 2004;27:371–379.

CHAPITRE 124

Hémodialyse intermittente en réanimation

C. Ridel; C. Vinsonneau

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une pathologie fréquente en réanimation s'inscrivant le plus souvent dans le cadre d'un tableau de défaillance multiviscérale [1]. La mortalité reste toujours très élevée, de l'ordre de 70 %, en particulier lorsque l'IRA apparaît dans un contexte de choc septique ou en période postopératoire [1]. Sa prise en charge nécessite l'utilisation des techniques d'épuration extrarénale (EER) dans environ 20 % des cas [2]. Les techniques d'EER doivent alors suppléer le rein natif défaillant en permettant l'épuration des toxines urémiques, le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et la gestion de la balance hydrosodée. Les différentes méthodes disponibles regroupent des thérapies continues (convectives ou diffusives) et intermittentes, principalement diffusives. Nous ne traiterons dans ce chapitre que des techniques intermittentes avec comme chef de file l'hémodialyse intermittente (HDI) et ses dérivées. Les méthodes continues ainsi que la dialyse péritonéale seront traitées dans d'autres chapitres.

Principes physicochimiques

L'hémodialyse a trois objectifs principaux :

- remplacer les fonctions d'épuration assumées par le rein, en particulier l'épuration des molécules issues du catabolisme azoté (urée, créatinine, acide urique) ;
- maintenir l'équilibre hydro-électrolytique permettant d'éviter les principales complications qui mettent en jeu le pronostic vital, telles que l'hyperkaliémie, les dysnatrémies ou l'acidose métabolique ;
- permettre une gestion adaptée du bilan « entrées-sorties », en particulier chez les patients oligo-anuriques chez lesquels l'ultrafiltration nette (« perte de poids ») est le seul moyen d'éviter la surcharge volémique.

Ceci doit être assuré sans effets délétères sur le rein, en particulier en évitant toute altération de l'état hémodynamique et toute activation des médiateurs de l'inflammation. Ces objectifs sont atteints grâce à la réalisation d'un échange de soluté et d'eau plasmatique au travers d'une membrane semi-perméable, appelé hémodialyseur. Les mécanismes physicochimiques qui régissent ce transfert sont essentiellement basés sur le principe de diffusion et de convection transmembranaire [3].

Principe de la diffusion

Le mécanisme de diffusion fait appel à un échange de solutés sous l'effet d'un gradient osmotique entre le plasma et le dialysat circulant à contre-courant au travers d'une membrane de dialyse semi-perméable (Fig. 124.1). Cet échange peut être bidirectionnel. L'épuration obtenue favorise plutôt le transfert de molécules de faible poids moléculaire comme les ions, l'urée ou la créatinine. La clairance de l'urée est de l'ordre de 200 $mL.min^{-1}$. L'efficacité de la méthode dépend surtout du gradient de concentration plasma-dialysat, mais également du poids moléculaire de la substance considérée, des interactions entre la molécule et la membrane (charge électrique), de la surface et de l'épaisseur de la membrane et des débits de dialysat et de sang utilisés. La clairance très élevée explique que le gradient de concentration diminue rapidement, de même que le taux d'épuration de l'urée, ce qui justifie le recours à des séances intermittentes relativement courtes. En revanche, il existe une redistribution plasmatique des stocks interstitiels d'urée qui entraîne une remontée précoce du taux d'urée (effet rebond) et des pics plasmatiques de concentration de toxines urémiques entre les séances, entraînant d'importantes variations d'osmolalité plasmatique [4].

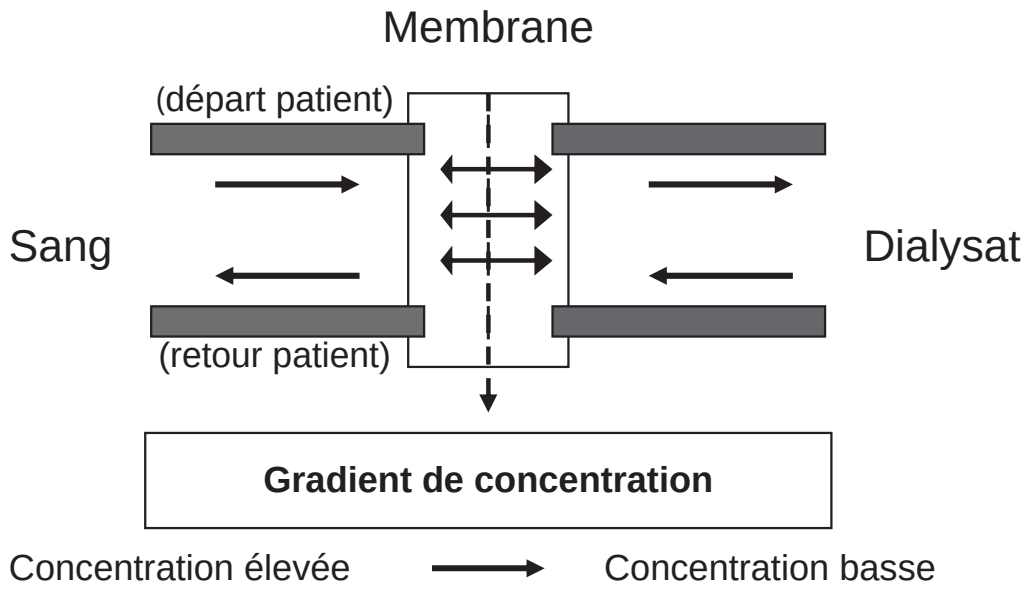


FIG. 124.1 Principe d'échange en hémodialyse.
Un échange bidirectionnel d'électrolyte se produit selon un gradient de concentration transmembranaire entre le secteur plasmatique et le dialysat.

Principe de la convection

Le mécanisme de convection est en rapport avec un gradient de pression hydrostatique de part et d'autre de la membrane réalisant une ultrafiltration (UF) du plasma, sans dialysat circulant (Fig. 124.2). On obtient ainsi l'ultrafiltrat correspondant à l'eau plasmatique accompagnée de toxines urémiques et des molécules dont le poids moléculaire est inférieur à la taille des pores de la membrane. L'échange se fait à concentration constante pour les petites molécules, ce qui explique que leur clairance est directement proportionnelle au volume d'UF réalisé (de l'ordre de 25 $mL.min^{-1}$ classiquement). C'est la raison pour laquelle, lorsque l'on souhaite utiliser ce principe d'échange pour permettre le contrôle métabolique (hémofiltration, hémodiafiltration), il est nécessaire de réaliser des volumes d'UF de plusieurs litres par heure et de réinjecter soit en amont du filtre (prédilution), soit en aval (postdilution), un volume équivalent afin de maintenir constante la volémie. Ainsi, l'efficacité des échanges dépend surtout du débit d'UF. Celui-ci dépend du débit sanguin utilisé, de la perméabilité hydraulique de la membrane, de sa surface et de la pression transmembranaire. L'efficacité des échanges convectifs dépend également du coefficient de tamisage de la membrane (perméabilité moléculaire, habituellement autour de 30 kΔa), ainsi que de l'interaction des solutés avec la membrane (charge électrique, capacité d'adsorption, etc.).

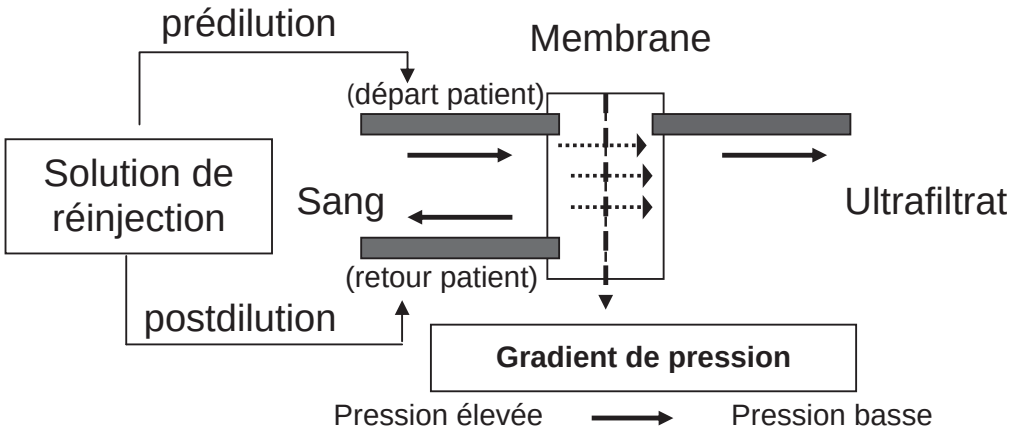


FIG. 124.2 Principe d'échange en hémofiltration.
Un ultrafiltrat (eau + électrolytes) unidirectionnel se produit selon un gradient de pression transmembranaire du secteur plasmatique vers le secteur d'ultrafiltration.

En hémodialyse intermittente, l'épuration fait appel essentiellement au principe diffusif. On y associe très souvent un faible niveau de convection, de l'ordre de 1 à 4 L pour une séance, afin de gérer le bilan « entrée-sortie », mais son rôle en matière d'épuration métabolique est mineur.

Aspects techniques

La réalisation de l'hémodialyse nécessite un générateur spécifique, une source d'eau osmosée ainsi que des concentrés ioniques. En complément, un certain nombre d'autres aspects techniques sont à considérer : l'accès vasculaire, la membrane de dialyse, l'anticoagulation et les paramètres de la séance (durée, débit, etc.).

Générateurs

Il existe assez peu de différences entre les fabricants concernant les principales caractéristiques des générateurs. Ceux-ci vont servir à la fois à la fabrication et à la circulation du dialysat, à la circulation du sang et à la maîtrise de l'UF. De plus, un certain nombre d'alarmes permettront la surveillance de la séance et ainsi sa sécurité. Les différences existantes concernent essentiellement la disponibilité de certaines fonctions récemment développées comme la surveillance de la dose de dialyse ou du volume sanguin circulant.

Eau pour dialyse

La préparation du dialysat demande une production continue d'eau en ligne qui constitue l'un des paramètres importants à maîtriser pour améliorer la tolérance de l'épuration. En effet, la qualité de l'eau produite est un élément important de la tolérance des séances, en particulier l'absence de micro-organismes ou d'endotoxines, car le passage de fragments microbiens dans le secteur vasculaire est toujours possible. À partir de l'eau du réseau, les substances inorganiques (ions, nitrates, sulfates, métaux lourds, etc.), organiques (chloramine) et agents microbiens doivent être éliminés afin d'obtenir une eau dite « pure ». Une chaîne de production comprenant des filtres, des adoucisseurs et une osmose inverse est alors nécessaire pour obtenir une eau purifiée [5]. Sa mise en application peut être réalisée par la création d'une centrale d'eau à l'instar de ce qui est fait en dialyse chronique. La production d'eau purifiée en grande quantité permet ainsi l'alimentation d'une boucle de dialyse sur laquelle différents points de puisage assurent l'apport d'eau pure dans les chambres. Une solution alternative est l'utilisation d'une centrale d'eau mobile qui permet de miniaturiser la production d'eau purifiée dans un seul appareil pouvant être déplacé d'une chambre à l'autre. Cependant, cet appareil couplé à un générateur d'hémodialyse ne permet de réaliser qu'une seule séance de dialyse à la fois et pose quelques soucis liés au contrôle microbiologique de l'installation et à sa robustesse en cas de mobilisation fréquente.

Dialysat

La composition poly-ionique adaptée du dialysat doit permettre d'obtenir en fin de séance l'équilibre électrolytique et l'épuration de toxines urémiques. Celui-ci est préparé par le générateur, à partir de l'eau

osmosée et de concentrés ioniques. Il est nécessaire d'utiliser deux types de solutés concentrés distincts séparés géographiquement pour prévenir la précipitation du bicarbonate avec le calcium. Le premier soluté concentré contient du bicarbonate de sodium actuellement sous forme de poudre contenue dans une cartouche. Il remplace les anciens bains d'acétate qui, bien que moins onéreux, induisaient des intolérances hémodynamiques liées à un effet vasoplégiant et inotrope négatif [6]. Le deuxième type de soluté concentré contient les autres ions (sodium, potassium, calcium, magnésium), sous forme de bidon ou de poche concentrée, mais également une faible concentration d'acide acétique de l'ordre de 3 $mmol.L^{-1}$ pour limiter la précipitation du bicarbonate et du calcium lors du bref temps de contact au sein du circuit du générateur. La composition poly-ionique finale du dialysat est en partie déterminée par le type de solution choisie. De nombreuses solutions existent dans le commerce permettant de sélectionner les concentrations définitives qui seront obtenues après reconstitution, pour le potassium (2 à 3 $mmol.L^{-1}$), le calcium (1,25 à 1,75 $mmol.L^{-1}$) et le glucose (5,5 $mmol.L^{-1}$). La concentration en sodium (140 à 150 $mmol.L^{-1}$) et en bicarbonate (30 à 36 $mmol.L^{-1}$) peut en revanche être réglée directement sur le générateur en fonction de l'objectif de balance sodée et acidobasique souhaité. Le dialysat ainsi obtenu circule à contre-courant du sang à travers la membrane d'hémodialyse à un débit en moyenne de 500 $mL.min^{-1}$, pouvant atteindre 750 $mL.min^{-1}$ lorsque l'on souhaite augmenter l'efficacité de l'épuration.

Abord vasculaire

La mise en application de la circulation extracorporelle avec les générateurs d'hémodialyse nécessite un double accès vasculaire veineux. Il existe ainsi une voie amenant le sang vers l'hémodialyseur, appelée conventionnellement voie artérielle, et une voie veineuse ramenant le sang épuré vers le patient. L'utilisation d'une seule voie veineuse par un système de pompes alternatives n'est pas recommandée. En effet, la recirculation est très importante dans cette situation et diminue ainsi l'efficacité de l'épuration [7]. La voie d'abord vasculaire utilisée est le plus souvent un cathéter double lumière qui peut être posé en voie veineuse jugulaire ou fémorale. L'utilisation d'une fistule artérioveineuse préexistante chez un patient dialysé chronique est possible, mais ne se conçoit qu'en cas de situation hémodynamique stable (afin d'obtenir un débit sanguin satisfaisant au sein de la fistule). Ceci nécessite une utilisation prudente par une infirmière expérimentée pour prévenir les complications de cet abord précieux.

Hémodialyseurs

Les membranes d'hémodialyse actuellement utilisées en réanimation se présentent sous forme de capillaires biocompatibles de nature synthétique ou semi-synthétique. Elles ont montré un bénéfice en termes de mortalité et de récupération de la fonction rénale, comparé aux membranes cellulosiques chez les patients aigus. En revanche, il ne semble pas que les membranes synthétiques soient préférables aux semi-synthétiques [8]. Trois paramètres sont importants à prendre en considération : la perméabilité moléculaire (coefficient de tamisage), la perméabilité hydraulique et la surface d'échange. Concernant la perméabilité moléculaire, il n'existe aucune étude montrant un bénéfice à l'emploi de membranes à haute perméabilité dans le traitement de l'insuffisance rénale aiguë. Concernant la perméabilité hydraulique, les faibles volumes d'UF réalisés ne requièrent pas de membranes à haut flux en HDI conventionnelle. La surface de la membrane doit être adaptée à la surface corporelle et à l'état métabolique du patient. Cependant, l'utilisation de grandes surfaces en HDI risque d'entraîner un phénomène de rétrofiltration (passage du dialysat dans le secteur plasmatique) à l'extrémité de la membrane lorsque la pression générée par le débit de sang chute (perte de charge) et que la perméabilité hydraulique de la membrane ne peut plus être compensée par le générateur. Ce phénomène est d'autant plus fréquent que la perméabilité hydraulique de la membrane est élevée. La surface utilisée habituellement est comprise entre 1,3 et 2,0 m^2.

Anticoagulation

La circulation extracorporelle du circuit d'hémodialyse conduit à l'interaction du sang avec divers biomatériaux aboutissant à l'activation de coagulation. Il est nécessaire par conséquent d'assurer le maintien de la perméabilité du circuit par l'utilisation d'anticoagulant. L'héparine reste historiquement l'anticoagulant le plus employé, mais conduit à une anticoagulation systémique avec un risque hémorragique inhérent. Cependant, les débits sanguins habituellement élevés et la courte durée des séances permettent de réduire la formation de caillot au sein du circuit, et de n'utiliser qu'une faible dose d'héparine [9]. Plusieurs options thérapeutiques ont pu être proposées pour éviter toute utilisation d'héparine chez des patients à haut risque hémorragique ou bien pour ceux ayant une allergie à cet anticoagulant.

La première solution est le rinçage intermittent du circuit d'hémodialyse par du sérum physiologique de l'ordre de 50 à 100 mL toutes les 15 à 30 minutes. Cependant, son efficacité peut être discutée en cas d'activation majeure des phénomènes de coagulation comme la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), ou lorsque l'on souhaite prolonger la durée de la séance au-delà de 4 heures [10]. La deuxième solution est l'utilisation de membrane hémocompatible, dite « sans héparine », ayant la propriété d'adsorber l'héparine au rinçage et qui ne nécessite plus aucun anticoagulant ou rinçage ultérieur [11]. Il n'existe pas d'étude positive en HDI chez des patients aigus ; en revanche, en épuration continue, il ne semble pas exister d'effets bénéfiques à l'utilisation de cette membrane sur la coagulation prématurée [12]. Une troisième solution consiste à mettre en œuvre une anticoagulation régionale, c'est-à-dire l'anticoagulation du circuit mais pas du patient. Il est possible d'utiliser l'héparinisation régionale en neutralisant sur la ligne veineuse l'héparine par du sulfate de protamine [13]. Cependant, la balance est parfois délicate à obtenir entre ces deux substances et il peut exister des effets rebond d'héparine en fin de séance du fait d'une demi-vie du sulfate de protamine beaucoup plus courte. Actuellement, l'anticoagulation régionale par le citrate semble beaucoup plus attrayante [14]. En effet, le citrate, par son effet chélateur du calcium, induit une anticoagulation et une anti-agrégation plaquettaire très efficace. Cependant, sa mise en application nécessite une connaissance de tous les effets métaboliques de cet anticoagulant pouvant conduire à des hypocalcémies profondes, des alcaloses métaboliques ou une hypernatrémie symptomatique en cas de mauvaise utilisation [15]. Un protocole préétabli et une équipe médicale entraînée semblent nécessaires pour son application sans risque.

Différents modes d'hémodialyse disponibles

Plusieurs modalités d'utilisation existent en hémodialyse pour permettre une meilleure épuration des toxines urémiques ou assurer une meilleure stabilité hémodynamique. Ces différents modes peuvent combiner convection et diffusion, ou bien un temps de dialyse prolongée.

Hémodialyse intermittente dite conventionnelle

Elle est directement dérivée de la pratique des néphrologues pour le traitement des dialysés chroniques. Classiquement, elle est réalisée tous les deux jours pendant 4 à 6 heures. Plus récemment, à la suite du travail de Schiffl *et al.* [16], le recours à des séances quotidiennes plus courtes est devenu habituel, et ce d'autant que la plupart des patients ont un catabolisme azoté important. Ces dialyses quotidiennes permettent aussi une gestion plus simple de la balance hydrique et des apports nutritionnels.

Hémodialyse séquentielle

Elle consiste à combiner l'UF et l'hémodialyse à deux temps différents, permettant ainsi de séparer les effets combinés de perte de poids et d'épuration de toxines urémiques [17]. En effet, il semble que l'UF isolée soit mieux tolérée sur le plan hémodynamique, car elle ne modifie pas l'osmolalité plasmatique, ce qui favoriserait le transfert de fluide du secteur interstitiel vers le secteur plasmatique. Cette modalité peut être intéressante chez les patients particulièrement instables, tolérant difficilement l'HDI conventionnelle.

Hémodialyse prolongée à efficacité réduite ou *sustained low efficiency dialysis* (SLED)

Cette méthode consiste à réaliser une séance d'hémodialyse avec un débit de dialysat diminué entre 200 et 350 $mL.min^{-1}$ et un débit sanguin de 150 à 200 $mL.min^{-1}$ sur une période pouvant se prolonger au-delà de 12 heures [18]. La moindre efficacité de l'épuration est compensée par un allongement du temps de dialyse, ce qui permet de diminuer plus progressivement le gradient de concentration de l'urée, laissant la possibilité au stock d'urée extravasculaire de se redistribuer dans le secteur plasmatique. On augmente ainsi la quantité d'urée épurée par séance et on améliore la tolérance hémodynamique des patients instables. Ce mode d'épuration hybride, entre hémodialyse intermittente et épuration extrarénale continue, séduit de plus en plus d'utilisateurs du fait du meilleur contrôle hémodynamique, métabolique et de son faible coût d'utilisation [19, 20].

D'autres modalités sont aussi disponibles : l'hémodiafiltration en ligne et la biofiltration.

Hémodiafiltration en ligne

Elle associe le transfert diffusif avec le transfert par convection pour le contrôle métabolique (Fig. 124.3) [21]. Elle nécessite une membrane de haute perméabilité, permettant ainsi l'amélioration de l'épuration des toxines de moyen poids moléculaire, dont certaines participent à l'immunomodulation. L'avantage réside dans la grande quantité de solution de réinjection qui peut être utilisée avec cette technique, permettant d'atteindre parfois des volumes réinjectés de l'ordre de 10 $L.h^{-1}$. En effet, le liquide produit par le générateur est utilisé à la fois comme dialysat et comme solution de réinjection, permettant d'éviter l'utilisation fastidieuse des poches d'hémofiltration. La qualité de l'eau produite par la centrale doit cependant répondre à des règles beaucoup plus strictes que pour l'HDI. La place de cette modalité reste à définir pour le traitement de l'IRA.

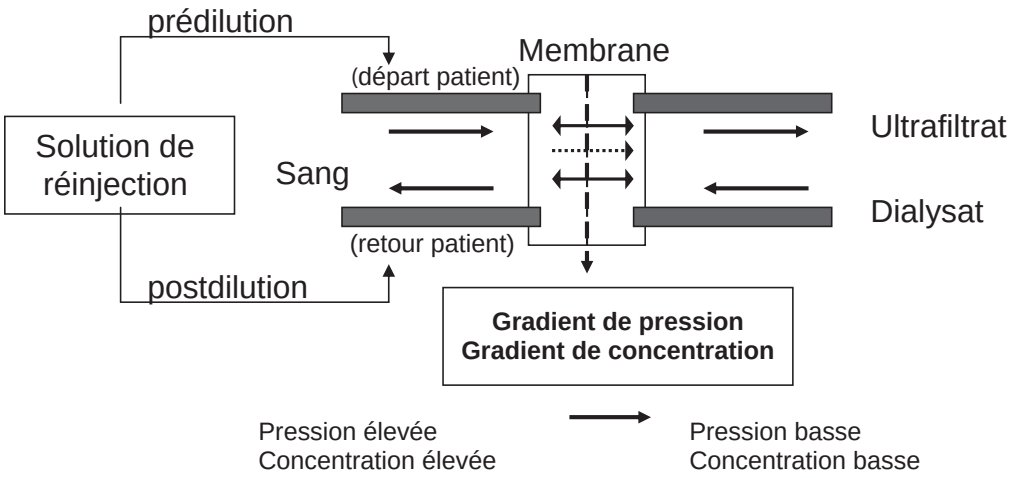


FIG. 124.3 **Principe d'échange en hémodiafiltration.**

Biofiltration

Elle a pour objectif d'éviter l'utilisation de l'acide acétique, qui comporte des effets indésirables, à l'instar de l'acétate, en termes de vasoplégie et d'effet inotrope négatif [6]. Le bain de dialyse est dépourvu de tampons et le bicarbonate est alors réinjecté en postdilution, de l'ordre de 4 à 6 L pour une séance en fonction du volume de sang traité [22]. Il convient par ailleurs de baisser la concentration du dialysat en sodium, car la solution de bicarbonate 14 % en contient à hauteur de 133 $mmol.L^{-1}$. La mise en application en réanimation est parfois difficile chez les patients instables du fait de l'adaptation de la concentration en bicarbonate et en sodium à paramétrer en cours de séance en fonction du bilan ionique plasmatique. Actuellement, une solution plus simple existe pour éviter l'utilisation de l'acide acétique. Il s'agit de l'acide chlorhydrique qui comporte moins d'effets indésirables hémodynamiques [23]. Cette solution adjuvante du tampon bicarbonate proposée est plus facile à mettre en application, car elle ne nécessite que le changement d'un type de concentré.

Spécificités en réanimation et utilisation pratique

Les différences physiopathologiques entre insuffisance rénale aiguë et chronique ainsi que les situations d'instabilité rencontrées chez les patients en réanimation font que le transfert du savoir du domaine de la dialyse chronique à la dialyse aiguë est particulièrement difficile. Une connaissance approfondie est requise pour réaliser une séance d'HDI, car différents paramètres sont à programmer en fonction des caractéristiques de la dialyse souhaitée, influençant l'efficacité et la tolérance de la séance. Les générateurs très fiables en termes de sécurité sont munis de nombreuses alarmes de pression et de conductivité et nécessitent une équipe infirmière entraînée pour faire face aux événements rencontrés en cours de séance.

Les objectifs principaux du traitement doivent être l'efficacité du contrôle métabolique, la tolérance hémodynamique afin d'éviter d'aggraver les défaillances d'organes, en particulier la défaillance rénale, tout en préservant l'efficacité des traitements pharmacologiques, en particulier les antibiotiques. Des recommandations formalisées d'expert (RFE), récemment publiées sous l'égide de la Société de réanimation

de langue française (SRLF), en collaboration avec la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), le Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP) et la Société Francophone de Dialyse (SFD), ont été élaborées afin de clarifier les règles de bonnes pratiques au regard des données scientifiques [24].

Contrôle métabolique et dose de dialyse

La dose de dialyse correspond à l'efficacité de la séance, exprimée par la quantification de l'épuration de l'urée. Elle est déterminée classiquement par la mesure du Kt/V (K : clairance de l'urée en mL/min^{-1}, t : temps effectif de séance en heures, V : volume de distribution de l'urée), soit à l'aide de formules issues de modélisations mathématiques de cinétique de l'urée (non validées chez les patients aigus [25]), soit par mesure directe en cours de séance. On peut aussi mesurer le taux de réduction de l'urée à chaque séance (TRU = Urée prédialytique − Urée postdialytique/Urée prédialytique). La plupart des générateurs actuellement disponibles permettent la mesure du Kt/V en temps réel grâce à la mesure de la dialysance ionique à intervalle régulier en cours de séance [26]. Cette mesure est parfaitement valide chez les patients de réanimation [27] et permet ainsi non seulement de connaître la dose délivrée, mais aussi de la monitorer durant le traitement. La dose de dialyse est une donnée importante, dont l'influence sur la mortalité au cours de l'insuffisance rénale chronique (IRC) est clairement démontrée [28]. Les recommandations actuelles pour ces patients sont l'obtention d'un Kt/V par séance minimal de 1,2 et/ou un TRU > 65 % par séance [29].

À partir des années 2000, plusieurs études ont rapporté un lien entre dose d'épuration et survie des patients aigus, qu'il s'agisse de l'HDI [16] ou des méthodes continues [30, 31]. L'étude de Schiffl *et al.*, réalisée de manière prospective sur 160 patients, comparait en termes de mortalité l'HDI quotidienne (six jours sur sept, séance de 3 h 20 min en moyenne) à l'HDI réalisée trois fois par semaine (séance de 3 h 22 min en moyenne). Cette étude retrouvait une différence significative de mortalité entre les deux groupes (28 % *vs* 46 %, P < 0,01), expliquée selon les auteurs par une dose de dialyse délivrée plus importante dans le groupe de patients hémodialysés quotidiennement (Kt/V hebdomadaire de 5,8 ± 0,4 contre 3,0 ± 0,6) [16]. Une limite importante de cette étude concerne la gestion de la balance des fluides. En effet, l'ultrafiltration horaire nette pendant les séances était de 1 L/h dans le groupe « faible dose » contre 400 mL dans l'autre groupe, ce qui conduisait à une augmentation des hypotensions artérielles (25 ± 5 % contre 5 ± 2 %) et potentiellement une aggravation du pronostic. Concernant les méthodes continues, l'étude prospective randomisée de Ronco *et al.* [30] retrouvait sur 425 patients une amélioration de la survie des patients traités par hémofiltration continue réalisée en postdilution à la dose d'effluent de 35 mL/kg/h contre 25 mL/kg/h (57 % *vs* 41 % p = 0,0007). Ces résultats étaient confirmés par Saudan *et al.* [31]. Depuis ces résultats, deux grandes études ont été publiées, remettant en cause l'intensification de la dose délivrée [32, 33]. L'étude VA/NIH incluant 1 126 patients comparait l'HDI quotidienne ou trihebdomadaire chez les patients hémodynamiquement stables et l'hémodialfiltration en prédilution à la dose d'effluent de 25 mL/kg/h ou de 35 mL/kg/h chez les patients hémodynamiquements instables. Concernant l'HDI, il n'y avait pas de différence significative de survie entre les groupes dialyse standard ou intensive. Le groupe standard recevait 3 séances de dialyse par semaine, correspondant à un Kt/V de 3,9 et un taux d'urée prédialytique de 25 mmol/L^{-1}. Concernant l'hémodialfiltration, il n'y avait pas de différence de survie entre le groupe standard (25 mL/kg/h) et le groupe intensif (35 mL/kg/h). Des résultats similaires étaient retrouvés par l'étude RENAL [33], en comparant sur 1 508 patients l'intensification de la dose délivrée en hémodiafiltration (40 mL/kg/h contre 25 mL/kg/h). Il apparaît donc que l'intensification de la dose délivrée ne semble pas apporter de bénéfice en termes de survie, mais une dose minimale est à respecter. Les recommandations actuelles SRLF/SFAR/GFRUP/SFD [24] en HDI sont les suivantes :

- 3 séances par semaine de 4 heures au moins avec un débit de sang > 200 mL/min^{-1} et un débit de dialysat > 500 mL/min^{-1} ;
- ou l'obtention d'un Kt/V > 3,9 par semaine ;
- ou le maintien d'une concentration en urée prédialytique de 20-25 mmol/L^{-1}.

Ces recommandations précisent que la dose de dialyse doit être adaptée aux besoins du patient en termes de contrôle métabolique, d'équilibre hydro-éléctrolytique et acidobasique en augmentant la durée et/ou la fréquence des séances en cas d'hypercatabolisme et/ou de désordres métaboliques sévères et/ou d'une indication à une déplétion sodée importante.

Tolérance hémodynamique

L'hypotension artérielle perdialytique reste un problème majeur en réanimation pouvant concerner jusqu'à 50 % des séances chez certains patients en défaillance multiviscérale. Cette mauvaise tolérance hémodynamique conduit non seulement à une réduction de la dose de dialyse par interruption précoce

d'une séance, mais aussi à l'aggravation du patient, notamment avec la persistance d'une hypoperfusion rénale aboutissant à la pérennisation de l'IRA. Ces hypotensions survenant en cours de séance sont expliquées à la fois par les variations volémiques (spoliation sanguine en début de séance et perte de poids programmée), les variations brutales d'osmolalité plasmatique par fluctuation du sodium et d'urée, ainsi que les modifications de la réactivité vasculaire. Diverses adaptations des réglages chez les patients chroniques victimes d'hypotension perdialytiques permettent d'améliorer la tolérance des séances. Il s'agit principalement de l'UF séquentielle, de l'augmentation de la conductivité en sodium dans le dialysat et de la réduction de la température du dialysat [34].

L'hémofiltration est connue pour être mieux tolérée que l'HDI sur le plan hémodynamique [35]. Les raisons évoquées pour expliquer cette meilleure tolérance sont un plus faible débit sanguin utilisé, une perte de poids horaire plus faible, une moindre variation de l'osmolalité plasmatique et une réduction de la température corporelle par l'apport de poches de substitution à température ambiante permettant de préserver les mécanismes de vasoconstriction.

Cependant, malgré la mauvaise réputation de l'HDI, plusieurs adaptations pour le traitement des patients aigus permettent de réduire l'incidence des hypotensions perdialytiques. En effet, l'étude de Shorgen *et al.* souligne le besoin d'adapter les prescriptions de la dialyse pour les patients instables [36] : augmentation de la conductivité du bain de dialyse, diminution de l'UF horaire en allongeant le temps de dialyse, branchement isovolémique, tampon bicarbonate, diminution de la température du dialysat (Tableau 124.1). On constate une diminution de l'incidence de l'hypotension artérielle perdialytique de 30 à 20 % avec ces prescriptions d'HDI optimisées. Ces réglages sont recommandés par la récente RFE SRLF/SFAR/GFRUP/SFD [24].

Tableau 124.1

Recommandations pour les réglages de l'HDI (selon Schortgen *et al.* [36]).

Recommandations à appliquer systématiquement
– Utilisation de membranes synthétiques – Connexion isovolémique (branchement simultané des deux lignes vasculaires) – Conductance en sodium ≥ 145 mmol.L^{-1} – Température du dialysat ≤ 37 °C – Durée minimale de la séance : 4 h – Débit sanguin limité à 150 mL.min^{-1}
Recommandations pour les patients instables
– Dialyse séquentielle en débutant sans ultrafiltration – Température du dialysat à 35 °C
Recommandations complémentaires
– Arrêt des vasodilatateurs – Adapter le débit d'ultrafiltration à l'état hémodynamique du patient – Définir les objectifs d'ultrafiltration à la volémie du patient

De nouveaux outils actuellement disponibles sont censés améliorer la tolérance hémodynamique des patients instables en hémodialyse. L'utilisation de courbe de profil d'UF et de conductivité permet de réaliser des pertes de poids plus importantes en un temps donné avec une meilleure tolérance hémodynamique [37]. En effet, une UF plus importante en début de séance, associée à une conductivité élevée, permet de soustraire plus rapidement l'eau plasmatique en favorisant le transfert du milieu interstitiel vers le milieu vasculaire. La décroissance par la suite de l'UF et de la conductivité au fur et à mesure de la séance limite les hypotensions artérielles et le bilan sodé positif.

Le monitorage en continu de l'hématocrite ou de l'hémoglobine permet de suivre durant une séance d'hémodialyse les variations du volume plasmatique en temps réel [38]. Ces variations sont corrélées aux événements d'hypotension artérielle à partir d'un certain seuil de réduction du volume plasmatique. L'UF et la conductivité pourraient dans l'absolu être paramétrées automatiquement par le générateur si ce seuil de réduction critique du volume plasmatique était connu d'avance. Cependant, même si des travaux utilisant ce procédé ont montré une efficacité sur la réduction du nombre d'hypotensions artérielles en dialyse chronique, il n'existe pas actuellement de moyen simple pour l'utilisation du monitorage du volume plasmatique *via* l'hématocrite en réanimation [39]. De plus, il semble que ces méthodes de monitorage n'apportent pas de bénéfice supplémentaire aux réglages précédemment recommandés (*cf.* Tableau 124.1) selon une étude monocentrique récente [40]

Indications et limites

Une abondante littérature comparant l'HDI et les méthodes continues pour la prise en charge de l'IRA est disponible. Force est de reconnaître que la qualité méthodologique de la majorité de ces études est médiocre. Le caractère souvent rétrospectif des études explique que les populations comparées ne sont souvent pas superposables et sont habituellement plus sévères dans les groupes traités par les méthodes continues. Les traitements délivrés ne sont le plus souvent pas contrôlés (dose de dialyse) et il n'existe quasiment jamais de standardisation (membranes, tampons, paramètres), en particulier dans les groupes traités par hémodialyse. La comparaison est d'autant plus difficile que les techniques utilisées ne sont le plus souvent pas optimisées. Ainsi, certaines études ont retrouvé une augmentation de la mortalité au détriment de l'HDI [41], ou bien l'absence de différence significative entre les deux techniques [42], ou encore une diminution de mortalité avec les techniques continues [43]. Actuellement, il existe huit études prospectives randomisées ayant comparé les deux méthodes [44–51]. L'une d'entre elles n'est malheureusement pas concluante puisque malgré la randomisation de 160 patients, il existe une absence de comparabilité des deux groupes [44]. Les sept autres ne retrouvent pas de différence de mortalité [45–51]. Celle ayant inclus le plus grand nombre de patients (360) [45] ne retrouve aucune différence de mortalité à J60 entre l'HDI et l'hémodiafiltration continue. Dans cette étude, l'HDI était optimisée en termes d'efficacité et de tolérance en utilisant les réglages recommandés par Schortgen *et al.* [36] et l'hémodiafiltration optimisée en termes d'efficacité. Ainsi, les taux moyens d'urée étaient comparables durant le traitement, et l'incidence des complications, en particulier les épisodes hypotensifs, était identique. Les données récentes semblent donc montrer que, réalisées dans des conditions optimales par des équipes entraînées, l'HDI et les méthodes continues offrent une efficacité et une tolérance comparables lors du traitement de l'IRA. L'analyse de la littérature ne retrouve pas de différence non plus en termes de récupération de la fonction rénale. Les recommandations SRLF/SFAR/GFRUP/SFD [24] indiquent que les techniques d'épuration continues et intermittentes peuvent être utilisées indifféremment, mais en tenant compte de la disponibilité de la technique et de l'expérience de l'équipe.

Le choix de la technique d'épuration doit donc surtout tenir compte des habitudes du service, du nombre de séances effectuées et de l'expertise de l'équipe médicale et paramédicale.

Pour autant, tenant compte des caractéristiques propres à chaque méthode (Tableau 124.2), on peut dégager des indications préférentielles pour l'HDI. Les situations où la nécessité se fait jour d'épurer rapidement de petites molécules – en cas de troubles ioniques aigus (hyperkaliémie, acidose métabolique avec hyperlactacidémie), d'hypercatabolisme azoté avec nécessité d'une épuration efficace et rapide [4], et pour certaines intoxications médicamenteuses [52] – représentent les indications préférentielles de l'HDI. On peut aussi ajouter la nécessité de réaliser un traitement sans anticoagulant, lorsque l'utilisation du citrate est contre-indiquée, ce qui est plus facile à réaliser en HDI [9]. Les méthodes d'épuration continues semblent plus appropriées en cas d'insuffisance cardiaque réfractaire aux diurétiques [53], ou lorsque l'on souhaite obtenir de faibles variations d'osmolalités plasmatiques comme en cas de risque d'œdème cérébral (traumatisés crâniens, intervention neurochirurgicale [54], encéphalopathie secondaire à une hépatite fulminante [55]). Les recommandations SRLF/SFAR/GFRUP/SFD [24] indiquent que, chez les patients cérébrolésés à risque d'hypertension intracrânienne, il faut probablement préférer une technique d'épuration continue ou prolongée à faible clairance (SLED).

Tableau 124.2

Différences entre l'hémodialyse intermittente et l'hémo(dia)filtration continue : avantages, limites et indications préférentielles.

Technique d'épuration	Hémodialyse intermittente	Hémo(dia)filtration continue
Mode d'épuration	Diffusion	Convection ± diffusion
Avantages	– Clairance élevée des petites molécules (200 mL.min^{-1}) – Mobilité conservée des patients – Plusieurs patients traités par jour avec un générateur – Peu ou pas d'anticoagulant à utiliser – Faible coût	– Contrôle métabolique continu – Bonne tolérance hémodynamique – Faible variation de l'osmolalité plasmatique – Meilleur contrôle de la balance hydrosodée
Limites	– Moindre tolérance hémodynamique chez patients instables – Variation brutale d'osmolalité – Contrôle balance hydrosodée limité par le temps – Production et contrôle de l'eau purifiée – Phase d'apprentissage plus longue	– Moindre efficacité d'épuration des petites molécules – Mobilité réduite des patients – Interruption fréquente des séances (coagulation) – Un moniteur par jour pour un seul patient – Anticoagulation continue et risque hémorragique – Manuportage des poches – Coût élevé
Indications préférentielles	– Hyperkaliémie menaçante – Acidose métabolique ± hyperlactacidémie – Hypercatabolisme azoté – Certaines intoxications médicamenteuses – Contre-indication aux anticoagulants	– Instabilité hémodynamique sévère – Insuffisance cardiaque réfractaire aux diurétiques – Risque d'œdème cérébral

Conclusion

Les techniques d'hémofiltration se sont progressivement imposées dans de nombreux services de réanimation, devenant pour certains la modalité de choix au cours de l'IRA. Ces techniques ont effectivement une efficacité au moins comparable à l'hémodialyse intermittente, mais leur supériorité n'est toujours pas clairement démontrée. De plus, les méthodes de dialyse intermittente ont vu leur tolérance améliorée par une meilleure connaissance des perturbations hémodynamiques au cours de l'EER. Ces deux techniques semblent donc sinon équivalentes, au moins complémentaires. En dehors de certaines situations favorables à chacune des deux techniques, il est ainsi difficile de proposer des recommandations rigoureuses, et le choix de la technique utilisée doit s'adapter à l'expérience des équipes et au cas particulier de chaque patient.

Références

[1] Lameire N., van Biesen W., Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet.* 2005;365:417–430.
[2] Clec'h C., Gonzalez F., Lautrette A., et al. Multiple-center evaluation of mortality associated with acute kidney injury in critically ill patients: a competing risks analysis. *Crit Care.* 2011;15:R128.
[3] Petitclerc T. Diffusion et convection simultanées du solvant à travers une membrane. In: *Biophysique.* 3e édition Paris: Flammarion; 2006.
[4] Clark W.R., Mueller B.A., Kraus M.A., et al. Extracorporeal therapy requirements for patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:804–812.
[5] Canaud B., Bosc J.Y., Leray H., et al. Microbiologic purity of dialysate : rationale and technical aspects. *Blood Purif.* 2000;18(3):200–213.
[6] Veech R.L. The untoward effects of the anions of dialysis fluids. *Kidney Int.* 1988;34:587–597.
[7] Schetz M. Vascular access for HD and CRRT. *Contrib Nephrol.* 2007;156:275–286.

[8] Alonso A., Lau J., Jaber B.L. Biocompatibility hemodialysis membranes for acute renal failure. *Cochrane Database Syst Rev.* janvier 2008;18(2) CD005283.
[9] McGill R.L., Blas A., Bialkin S., et al. Clinical consequences of heparin-free hemodialysis. *Hemodial Int.* 2005;9:393–398.
[10] Sagedal S., Hartmann A., Osnes K., et al. Intermittent saline flushes during haemodialysis do not alleviate coagulation and clot formation in stable patients receiving reduced doses of dalteparin. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Fev;21(2):444–449.
[11] Lavaud S., Paris B., Maheut H., et al. Assessment of the heparin-binding AN69 ST hemodialysis membrane : II Clinical studies without heparin administration. *ASAIO J.* 2005;51(4):348–351.
[12] Schetz M., van Cromphaut S., Dubois J., et al. Does the surface-treated AN69 membrane prolong filter survival in CRRT without anticoagulation? *Intensive Care Med.* 2012;38(11):1818–1825.
[13] Maher, et al. Regional heparinization for hemodialysis. *N Engl J Med.* 1963;243:421–456.
[14] Schneider M., Thomas K., Liefeldt L., et al. Efficacy and safety of intermittent hemodialysis using citrate as anticoagulant: a prospective study. *Clin Nephrol.* 2007;68(5):302–307.
[15] Kelleher S.P., Schulman G. Severe metabolic alkalosis complicating regional citrate hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1987;9(3):235–236.
[16] Schiffl H., Lang S.M., Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med.* 2002;346:305–310.
[17] Rouby J.J., Rottembourg J., Drande J.P., et al. Hemodynamic changes induced by regular hemodialysis and sequential ultrafiltration hemodialysis : a comparative study. *Kidney Int.* 1980 Jun;17(6):801–810.
[18] Fliser D., Kielstein J.T. Technology insight : treatment of renal failure in the intensive care unit with extended dialysis. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006;2(1):32–39.
[19] Berbece A.N., Richardson R.M. Sustained low-efficiency dialysis in the ICU : cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney Int.* 2006;70(5):963–968.
[20] Schwenger V., Weigand M.A., Hoffman O., et al. Sustained low efficiency dialysis using a singlepass batch system in acute kidney injury – a randomized interventional trial: the Renal Replacement Therapy Study in Intensive Care Unit Patients. *Crit Care.* 2012;16:R140.
[21] Canaud B., Bosc J.Y., Leray-Moragues H., et al. On-line hemodiafiltration. Safety and efficacy in long-term clinical practice. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(suppl 1):60–67.
[22] Bret M., Hurot J.M., Mercatello A., et al. Acetate-free biofiltration for acute renal failure. *Ren Fail.* 1998;20(3):493–503.
[23] Fournier G., Potier J., Thébaud H.E., et al. Substitution of acetic acid for hydrochloric acid in the bicarbonate buffened dialysate. *Artif Organs.* 1998;22(7):608–613.
[24] Vinsonneau C., Allain-Launay E., Blayau C., et al. Épuration extrarénale en réanimation adulte et pédiatrique. Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française (SRLF), avec la participation de la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR), du Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP) et de la Société francophone de dialyse (SFD). *Réanimation.* 2014;23:714–737.
[25] Clark W.R., Mueller B.A., Kraus M.A., et al. Renal replacement therapy quantification in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(suppl 6):86–90.
[26] Mercadal L., Petitclerc T., Jaudon M.C., et al. Is ionic dialysance a valid parameter for quantification of dialysis efficiency ? *Artif Organs.* 1998;22:1005–1009.
[27] Ridel C., Osman D., Mercadal L., et al. Ionic dialysance : a new valid parameter for quantification of dialysis efficiency in acute renal failure ? *Intensive Care Med.* 2007;33(3):460–465.
[28] Held P.J., Port F.K., Wolfe R.A., et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int.* 1996;50:550–556.
[29] K/DOQI. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Updates Hemodialysis adequacy Peritoneal Dialysis Adequacy Vascular Access. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(Suppl 1):S1.
[30] Ronco C., Bellomo R., Homal P., et al. Effects of different dose in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure : a prospective randomised trial. *Lancet.* 2000;356:26–30.
[31] Saudan P., Niederberger M., de Seigneux S., et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2006;70(7):1312–1317.
[32] VA/NIH. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *New Engl J Med.* 2008;359:7–20.

[33] Bellomo R., Cass A., Cole L., et al. RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;361:1627–1638.
[34] Dheenan S., Henrich W.L. Preventing dialysis hypotension : a comparison of usual protective meneuvers. *Kidney Int.* 2001;59:1175–1181.
[35] Bellomo R., Ronco C. Continuous renal replacement in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1999;25:781–789.
[36] Schortgen F., Soubrier N., Delclaux C., et al. Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in ICU : usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:197 20.
[37] Paganini E.P., Sandy D., Moreno L., et al. The effect of sodium and ultrafiltration modelling on plasma volume changes and haemodynamic stability in intensive care patients receiving hemodialysis for acute renal failure : a prospective, stratified, randomized, cross-over study. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(suppl 8):32–37.
[38] Chesterton L., Lambie S.H., Hulme L.J., et al. Online measurement of haemoglobin concentration. *Nephrol Dial Tansplant.* 2005;20(9):1951–1955.
[39] Tonelli M., Astephen P., Andeou P., et al. Blood volume monitoring in intermittent hemodialysis for acute renal failure. *Kidney Int.* 2002;62(3):1075–1080.
[40] Ducheyron D., Terzi N., Seguin A., et al. Use of online blood volume and blood temperature monitoring during haemodialysis in critically ill patients with acute kidney injury: a single-centre randomized controlled trial. *Nephro Dial Transplant.* 2013;28:430–437.
[41] Manns B., Doig C.J., Lee H., et al. Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit : clinical and resource implication of renal recovery. *Crit Care Med.* 2003;31:449–455.
[42] Van Bommel E., Bouvy N., So K., et al. Acute dialytic support for the critically ill : intermittent dialysis versus continuous arteriovenous hemofiltration. *Am J Nephrol.* 1995;15:192–200.
[43] Bellomo R., Farmer M., Parkin G., et al. Severe acute renal failure : a comparison of acute continuous hemodialfiltration and conventional dialytic therapy. *Nephron.* 1995;71:59–64.
[44] Mehta R.L., McDonald B., Gabbai F.B., et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int.* 2001;60:1154–1163.
[45] Vinsonneau C., Camus C., Combes A., et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome : a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2006;368:379–385.
[46] John S., Griesbach D., Baumgärtel M., et al. Effects of continuous haemofiltration vs intermittent heamodialysis on systemic heamodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients : a prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:320–327.
[47] Augustine J.J., Sandy D., Seifert T.H., et al. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:1000–1007.
[48] Uehlinger D.E., Jakob S.M., Ferrari P., et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1630–1637.
[49] Gasparovic V., Filipovic-Greie I., Merkler M., et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD) – What is the procedure of choice in critically ill patients ? *Ren Fail.* 2003;25:855–862.
[50] Lins R.L., Elseviers M.M., van der Niepen P., et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:512–518.
[51] Schefold J.C., Von Haehling S., Pschowski R., et al. The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. *Crit Care.* 2014;18:R11.
[52] Guo P.Y., Storsley L.J., Finkle S.N. Severe lactic acidosis treated with prolonged hemodialysis : recovery after massive overdoses of metformin. *Seminar Dial.* 2006;19:80–83.
[53] Bart B.A., Boyle A., Bank A.J., et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure. The Relief for Acutely Fluid-Overload Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2043–2046.
[54] Ronco C., Bellomo C., Brendolan A., et al. Brain density changes during renal replacement in critically ill patients with acute renal failure. Continuous hemofiltration versus intermittent hemodialysis. *J Nephrol.* 1999;12:173–178.
[55] Davenport A., Will E.J., Davison A.M. Effect of renal replacement therapy on patients with combined acute renal and fulminant hepatic failure. *Kidney Int Suppl.* 1993;41:S245–S251.

CHAPITRE 125

Hémofiltration continue en réanimation

R. Robert; O. Pourrat

Décrite par Kramer en 1977 [1], l'hémofiltration continue est une technique d'épuration extrarénale continue à faible débit qui utilise une membrane de haute perméabilité hydraulique. Son principe est basé sur celui des échanges convectifs. La technique initiale utilisait un accès artérioveineux réalisant l'hémofiltration continue artérioveineuse (HFAV). Elle a été remplacée par l'hémofiltration continue veinoveineuse (HFVV) qui ne nécessite pas d'abord vasculaire artériel et dont le débit est contrôlé par une pompe extracorporelle. Elle est de plus en plus utilisée comme technique d'épuration extrarénale chez les malades de réanimation [1–6]. Cependant, aucun avantage en termes de meilleure tolérance hémodynamique n'a pu être démontré [7]. Par ailleurs, cette technique ne nécessite pas d'installation particulière de circuit de distribution d'eau osmosée et de vidange. Elle peut donc être utilisée en dehors des structures pratiquant habituellement l'hémodialyse intermittente (HDI). Une méta-analyse récente incluant 10 essais contrôlés et 9 études en *cross-over* confirme l'absence de supériorité des méthodes continues comparées à la dialyse intermittente [8].

Principe

L'hémofiltration continue repose sur le principe des échanges convectifs. À partir d'une pression développée sur le circuit d'accès, la pression à travers une membrane (pression transmembranaire) de haute perméabilité (hémofiltre) génère de façon continue un ultrafiltrat (UFt) de plasma. Le volume d'UFt est compensé par la perfusion d'un soluté physiologique. La quantité de liquide substitué est programmée en modulant le volume de liquide compensé en fonction de la perte de poids souhaitée. Le transfert convectif d'un soluté Tc (S) dépend de la perméabilité hydraulique de la membrane d'hémofiltration (hémofiltre), de son coefficient de tamisage (K) pour le soluté considéré, de la surface de la membrane (s), de la pression transmembranaire (PTM) et de la concentration sanguine du soluté C (S). Ainsi, on peut écrire :

$$\mathrm{Tc}(S) = \dot{Q}\mathrm{UF} \times \mathrm{C}(S)\,\mathrm{UF} \text{ où } \mathrm{C}(S)\mathrm{UF} = \mathrm{C}(S)\mathrm{P} \times \mathrm{K} = \mathrm{C}(S)\,\mathrm{UF} / \mathrm{C}(S)$$

C (S) est la concentration du soluté dans l'eau plasmatique. Le débit d'ultrafiltration (QUF) est dépendant du débit sanguin, de la surface de l'hémofiltre et de son coefficient de perméabilité hydraulique. Pour un hémofiltre donné, ayant donc une surface et un coefficient de perméabilité donné, le QUF dépend directement du débit sanguin.

La clairance d'un tel système est directement liée au QUF. Ainsi, pour une ultrafiltration (UF) de 1 000 mL.h^{-1}, la clairance totale du système est égale à 17 mL.min^{-1}. Pour augmenter la performance, en termes de clairance du système, il suffit d'augmenter le QUF.

Le soluté de compensation est un soluté stérile apyrogène de composition hydroélectrolytique proche de celle du plasma et qui contient un soluté tampon. La réadministration du soluté de compensation peut se faire soit après l'hémofiltre (postdilution) soit en amont de l'hémofiltre (prédilution).

La différence entre le volume ultrafiltré et le volume compensé par unité de temps représente l'UF effective, c'est-à-dire la quantité soustraite au patient.

Il est possible d'associer à l'hémofiltration continue un procédé diffusif. Ainsi, un soluté (dialysat) est perfusé à contre-courant du circuit sanguin dans l'hémofiltre, permettant les échanges selon un gradient de concentration. Ceci réalise l'hémodiafiltration veinoveineuse (HDFVV).

Le fonctionnement de tels systèmes nécessite l'interposition de pompes. Au minimum deux pompes sont nécessaires pour une HFVV : une pompe occlusive sur le circuit « artériel » permettant de générer la pression nécessaire aux échanges convectifs et une pompe pour la restitution du soluté de compensation. On peut y adjoindre une pompe placée sur la ligne d'UF permettant de déterminer un QUF fixe et stable. L'utilisation d'une diafiltration nécessite également une pompe supplémentaire pour la circulation du dialysat. La figure 125.1 schématise les différentes méthodes utilisées (HFAV, HFVV, HDFVV).

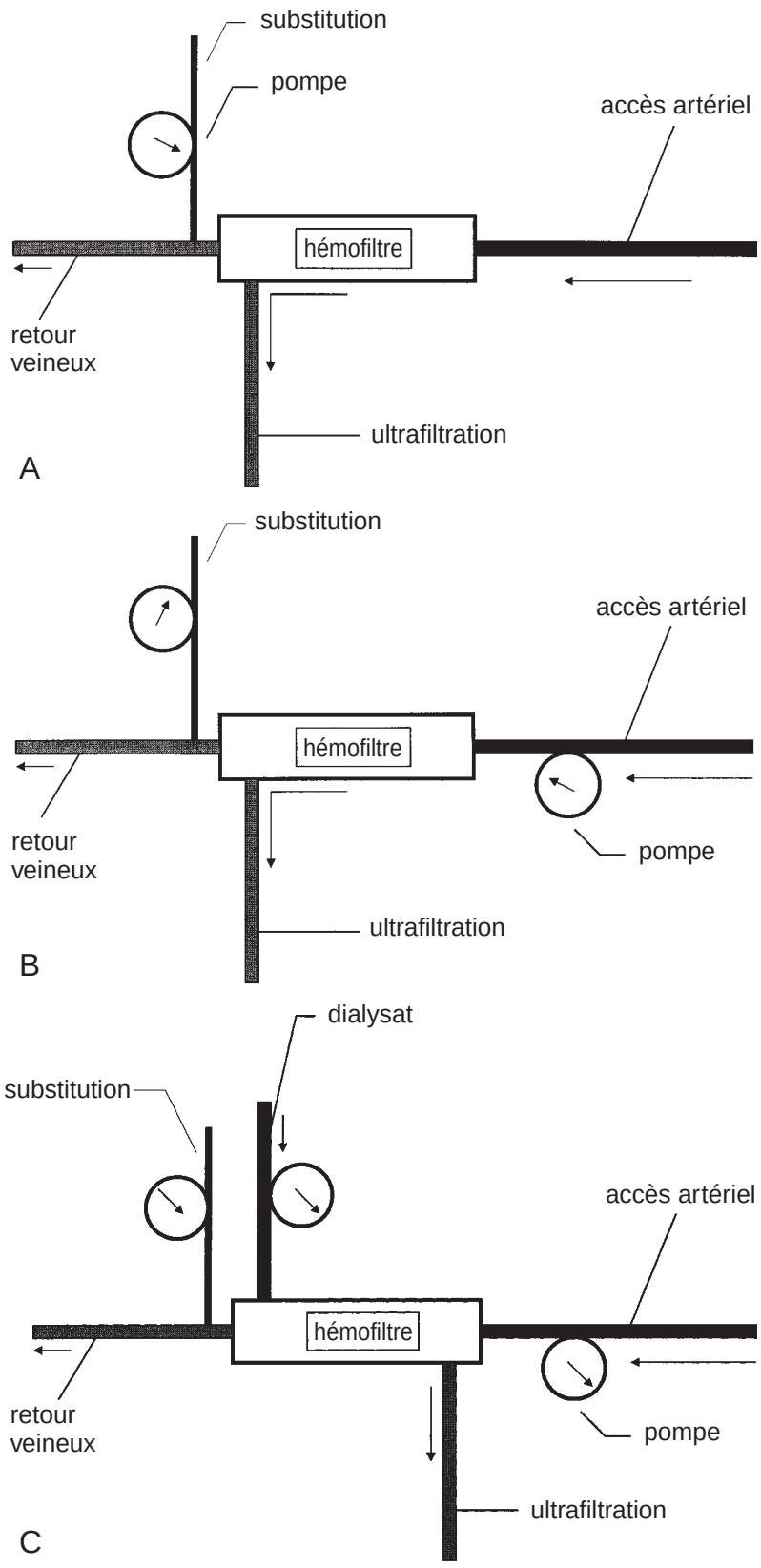


FIG. 125.1 Schéma des principaux types de circuits d'hémofiltration continue.
a) HFCAV, b) HFCVV et c) HDFVV.

Les machines actuelles mesurent les quantités ultrafiltrées et réinjectées par pesée.

Les machines d'hémofiltration sont contrôlées par des alarmes comportant : une détection d'air sur le circuit de réinjection, une alarme de pression sur le circuit de retour et une alarme de dépression sur le circuit d'accès. Dans les systèmes actuels, des détections supplémentaires ont été ajoutées : alarme de pression à l'entrée de l'hémofiltre informant de la survenue de thromboses du filtre et alarme de détection de sang au niveau de l'UFt traduisant une rupture de membrane de l'hémofiltre.

Circuits

Comme toute circulation extracorporelle, le circuit est composé d'un accès « artériel » et d'un retour veineux.

Le plus souvent, l'accès vasculaire est un cathéter veineux double lumière de gros calibre, minimum 12 F. Les cathéters doivent être positionnés soit par voie fémorale soit par voie jugulaire interne droite. La voie sous-clavière est fortement déconseillée en raison du risque accru de thrombose. Les cathéters doivent être posés sous contrôle échographique. Ils doivent être positionnés respectivement dans la veine cave inférieure, ce qui nécessite une longueur suffisante (souvent 25 cm), ou supérieure, voire l'oreillette droite(longueur : 15 à 20 cm). Le bon fonctionnement des cathéters est crucial pour la bonne performance de la technique. En cas de mauvais fonctionnement d'une des deux voies du cathéter, l'inversion des voies n'est pas recommandée en raison du risque de recirculation [9].

Hémofiltres (membranes)

Ils sont constitués de membranes de haute perméabilité biocompatibles (polysulfone, polyamide ou polyacryonitrile). L'utilisation de membranes à haut coefficient de perméabilité hydraulique est indispensable pour l'efficience des échanges convectifs. Les membranes biocompatibles limitent l'activation à leur contact des éléments figurés du sang, de facteurs du complément, de protéases et d'autres médiateurs [10]. Malgré certaines différences de coefficient de tamisage et de propriétés d'adhésion vis-à-vis de certains médiateurs [11], aucun matériel n'a clairement montré sa supériorité par rapport aux autres. Ces membranes laissent passer des molécules de petit et moyen poids moléculaire (< 40 kDa). L'épuration des moyennes molécules est plus grande en hémofiltration qu'en HDI. La quantité de molécules épurées par un hémofiltre est mesurée par le coefficient de partage. Ainsi, pour une molécule totalement filtrée, le coefficient de partage est égal à 1. Inversement, une molécule non totalement éliminée par hémofiltration aura un coefficient de partage inférieur à 1. Une molécule non filtrée a un coefficient de partage égal à zéro. L'utilisation de membranes à très haute perméabilité (*cut-off* de 60 à 100 kDa) permet en théorie de mieux épurer les molécules de taille moyenne (chaînes légères d'immunoglobuline, cytokines, etc.), au prix de pertes en albumine plus ou moins importantes. Mais il n'existe pas d'étude permettant de recommander l'utilisation de telles membranes actuellement.

Hémostase et anticoagulation

L'hémofiltration continue est une circulation extracorporelle qui fonctionne à faible débit pendant un temps qui peut être prolongé. Le contact du sang avec les matériaux artificiels, même biocompatibles, entraîne l'activation de facteurs procoagulants pouvant conduire à la thrombose de l'hémofiltre. Une anticoagulation continue est donc nécessaire. Celle-ci peut représenter un inconvénient de la technique chez des malades de réanimation à risque hémorragique. De plus, il existe, comme au cours de toute circulation extracorporelle, une activation des plaquettes lors du contact entre sang et matériaux artificiels. Celles-ci libèrent alors des substances qui entretiennent leur activation et leur adhésion, créant ensuite des micro-agrégats plaquettaires qui peuvent entraîner la thrombose du circuit. Parallèlement, une baisse importante du chiffre de plaquettes peut être observée dans 30 à 50 % des cas au bout de deux à cinq jours de traitement. Cependant, il est difficile de différencier le rôle de l'héparine dans ces thrombopénies induites [12] de celui du circuit proprement dit. Cependant, dans l'étude Hémodiaf, il n'y avait pas de différence significative du taux de plaquettes en fin de traitement [7].

L'héparinothérapie continue est la méthode de référence pour l'anticoagulation. L'héparine est peu ultrafiltrée par les membranes habituellement utilisées en réanimation. Il existe par contre une adsorption importante mais saturable de l'héparine à la surface des hémofiltres. Ceci est lié à son interaction avec des protéines qui recouvrent rapidement les membranes synthétiques lors du contact sang-hémofiltre. Ainsi, la quantité administrée d'héparine doit être importante lors des premières heures d'utilisation d'une hémofiltration. L'héparinisation du soluté de rinçage de l'hémofiltre n'est pas nécessaire. Les protocoles recommandent l'administration d'une dose de charge en amont de l'hémofiltre au branchement (15 $UI.kg^{-1}$) puis l'administration en continu de 10 à 15 $UI.kg^{-1}.h^{-1}$. Dans les situations où il existe un risque

hémorragique, plusieurs possibilités sont envisageables. La première est de réduire les posologies d'héparine.

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont un risque hémorragique réduit par rapport à l'héparine standard et ont été largement utilisées dans les protocoles d'héparinisation en HDI conventionnelle. En hémofiltration continue, le protocole proposé est le suivant: enoxaparine, administration d'un bolus initial de 30 à 40 UI.kg^{-1} puis de 4 à 5 UI.kg^{-1}.j^{-1} [13]. La cible est d'obtenir une activité anti-Xa entre 0,25 et 0,35. L'utilisation des autres héparines de bas poids moléculaire est également possible. Les études comparant héparine et HBPM au cours de l'hémofiltration n'ont pas mis en évidence de différence, ni en termes de durée de vie des filtres ni en termes de complications hémorragiques [14].

Les héparinoïdes sont proposés en cas de thrombopénies induites par l'héparine [15]. Elles sont éliminées par voie rénale et s'accumulent au cours de l'insuffisance rénale avec un risque hémorragique. Des doses réduites de 150 UI.h^{-1} paraissent suffisantes [16].

Les inhibiteurs des sérines protéases pourront peut-être apporter de nouvelles possibilités de traitement antithrombotique chez des malades à haut risque hémorragique. Une autre solution en cours de développement est représentée par les hémofiltres dont la membrane est recouverte par une substance antithrombogène [17].

L'utilisation d'antithrombine a été suggérée, en particulier chez les malades septiques [18]. Cependant, le bénéfice obtenu sur la durée de vie des filtres ne compense pas le surcoût du produit [18].

La solution de choix est l'anticoagulation régionale au citrate de sodium. Il est utilisé comme anticoagulant pour les échanges plasmatiques. Son utilisation en hémofiltration a été proposée par Metha *et al.* [19]. Celui-ci entraîne la chélation du calcium qui est un cofacteur de nombreux facteurs de coagulation. Une partie du citrate perfusé est éliminée par la circulation extracorporelle, le reste rejoint la circulation systémique et est rapidement métabolisé par le muscle, le foie ou le rein en libérant du calcium et en produisant du bicarbonate de sodium. Cependant, son utilisation nécessite un apprentissage spécifique car elle nécessite d'adapter le débit de citrate à la quantité de calcium à chélater. Des contrôles fréquents du pH et du calcium ionisés sont nécessaires. De plus, les apports associés de sodium peuvent être responsables d'hypernatrémie. Enfin, le citrate est contre-indiqué en cas de dysfonction hépatique. Toutes les études montrent un effet bénéfique du citrate sur la durée de vie des hémofiltres sans risque hémorragique accru [20, 21]. Pour une utilisation généralisée, les pompes pour l'administration de citrate et de calcium doivent être asservies et la surveillance biologique doit être réduite. La recommandation du groupe KDIGO (niveau 2B) est d'utiliser l'anticoagulation au citrate chez les patients n'ayant pas de contre-indication à son utilisation [22]. Cette recommandation a été confirmée par les recommandations formalisées d'experts de la SRLF,aussi bien chez les patients à risque hémorragique élevé (accord fort) qu'à risque hémorragique faible (accord faible) [23].

L'utilisation de l'hémofiltration sans héparine est possible chez des malades ayant des anomalies importantes de la coagulation [24]. Le positionnement des solutés de restitution en prédilution est un moyen théorique d'améliorer les conditions rhéologiques dans le filtre, mais son utilité en termes de prévention des thromboses du filtre n'est pas établie [25].

En cas de thrombopénie à l'héparine, les inhibiteurs directs de thrombine (argatroban)ou les inhibiteurs de thrombine dépendants du facteur X (danaparoïde ou fondaparinux)peuvent être utilisés. Les thrombopénies à l'héparine peuvent être révélées par des coagulations répétées précoces des circuits. L'anticoagulation régionale au citrate peut également être utilisée.

Liquide de substitution

Il s'agit d'un soluté salé isotonique ([Na^+] = 140 mmol.L^{-1}), pauvre en potassium ([K^+] = 0 à 1,5 mmol.L^{-1}) et qui contient une solution tampon. Après la période initiale de correction des troubles hydroélectrolytiques, des apports potassiques supplémentaires sont souvent nécessaires. L'administration de potassium dans les poches de substitution est recommandée. Le tampon est le plus souvent un tampon bicarbonate. En effet, l'acétate a une mauvaise tolérance hémodynamique et ne doit plus être utilisé. Le tampon lactate pourrait être employé, mais il n'est pas recommandé chez les patients en défaillance multiviscérale en raison de leur production de lactate endogène. Pour éviter la précipitation du mélange bicarbonate-calcium, l'addition du soluté bicarbonaté se fait le plus souvent de façon extemporanée. Des apports supplémentaires de phosphore sont souvent nécessaires.

Température du circuit

Les effets bénéfiques de la température sur la tolérance hémodynamique de l'épuration extrarénale (EER) ont surtout été étudiés lors des séances d'hémodialyse intermittente (HDI). La réduction des épisodes

hypotensifs pendant la dialyse par la baisse de la température du dialysat a été rapportée pour la première fois par Maggiore *et al.* dans les années 1980 [26]. Une revue systématique des études réalisées en dialyse confirme l'effet bénéfique de la réduction de la température du dialysat sur la tolérance hémodynamique [27].

Au cours de l'hémofiltration, les mécanismes de déperdition thermique sont différents de ceux rencontrés au cours de l'HDI. La perte de chaleur est essentiellement liée à la déperdition en rapport avec le circuit extracorporel, à l'importance du volume de soluté réinjecté et à l'absence éventuelle de réchauffeur sur le circuit de retour veineux. Elle dépend donc essentiellement du volume de liquide de substitution utilisé. En hémofiltration continue, l'utilisation classiquement recommandée d'un réchauffeur pour les solutés de substitution administrés en post-dilution pourrait altérer la réactivité vasculaire et favoriser les chutes tensionnelles [28]. Yagi *et al.* n'ont montré aucun effet significatif de l'hypothermie sur l'hémodynamique des patients traités par CVVHF, cependant dans cette étude, il existait une grande variabilité interindividuelle des données cliniques. De plus, les comparaisons étaient faites en fonction de la température corporelle obtenue, quelles que soient les modalités utilisées pour l'hémofiltration continue [29]. Plus récemment, il a été rapporté dans une étude randomisée avec *cross-over*que la baisse de la température en hémofiltration entraînait uneamélioration modérée des paramètres hémodynamiques [30].

Efficacité de la technique

Les clairances obtenues en HFVV sont comparables, voire supérieures, à celle d'une HDI conventionnelle réalisée toutes les 36 h. L'hypercatabolisme souvent observé chez le malade en défaillance multiviscérale n'est pas une limite à l'utilisation de la technique. Il suffit d'augmenter le QUF. Ainsi, l'HFVV peut même permettre une meilleure stabilisation des taux d'urée inférieurs à 25 mmol.L^{-1} que l'HDI [31]. L'utilisation d'HDFVV permet également d'augmenter les clairances du système. L'augmentation du débit du dialysat peut même permettre d'atteindre des clairances jusqu'à 100 mL.min^{-1}. En HFVV, les variations de l'urée sont progressives et n'entraînent pas de modifications brutales de l'osmolarité plasmatique. À l'opposé en HDI, ces variations rapides contribuent à des baisses parfois brutales de l'osmolarité plasmatique et à des mouvements d'eau vers le secteur intracellulaire. Ceci est à l'origine de nausées, de vomissements ou de céphalées. De plus, l'absence de variation trop rapide de l'osmolarité en hémofiltration contribue à la bonne tolérance de la méthode. Enfin, le caractère continu de la méthode permet d'éviter les remontées de l'urée sanguine que l'on observe entre les séances d'HDI. Ces pics interdialytiques d'urée pourraient jouer un rôle important dans la toxicité urémique [32].

L'efficacité de la technique d'hémofiltration dépend également de son caractère continu effectif sur 24 h. Les périodes d'interruption de la technique ou *down-time* peuvent être liées à une coagulation du circuit ou à sa suspension pour la réalisation d'examens complémentaires ou d'intervention chirurgicale éventuelle. Ces périodes peuvent représenter 3 à 8 h par 24 h [33]. Ainsi, il est recommandé de se baser sur une prescription d'un débit d'UF de 25-30 mL/kg/h afin d'obtenir la cible théorique recommandée de 20-25 mL/kg/h [22, 23].

Réglages pratiques

La première chose à régler est la quantité d'ultrafiltrat (UFt) souhaitée par heure. Elle correspond à la prescription de la dose de traitement. L'étude de Ronco *et al.*, publiée en 2001, a comparé trois groupes de patients traités par hémofiltration continue en post-dilution en comparant des UF réglées à 20, 35 et 45 mL.kg^{-1}.h^{-1}. Il existe une réduction significative de la mortalité des patients dans le groupe à 35 mL.kg^{-1}.h^{-1} sans bénéfice additionnel sur la mortalité pour le groupe à 45 mL.kg^{-1}.h^{-1} [34]. Une autre étude récente semblait confirmer l'impact d'une dose d'épuration suffisante sur la mortalité des malades traités par hémofiltration continue [35]. Cependant depuis 2006, quatre études ont remis en question l'utilisation de fortes doses en hémofiltration continue. En particulier, l'étude Renal Failure Trial Network du NIH [36] et l'étude Renal study du groupe ANZIC suggèrent que des doses entre 20 et 25 mL/kg/h sont suffisantes pour le traitement de l'insuffisance rénale aiguë en réanimation [37].

Le débit sanguin doit être suffisant pour générer de telles UF. Il doit tenir compte d'une part de la perte de charge le long de l'hémofiltre, réduisant la pression transmembranaire en fin de filtre. D'autre part, il doit tenir compte de l'hémoconcentration survenant en fin de filtre, liée au passage le long de l'hémofiltre de l'eau et des petites molécules. Cette hémoconcentration peut s'accompagner d'élévation de la viscosité sanguine dans les fibres en fin de filtre. La conjonction de ces deux phénomènes peut favoriser la thrombose des filtres. En pratique, une formule permet de respecter le ratio entre UF et débit sanguin :

$$\frac{UF}{Q \times 1 - Ht}$$

Ce ratio doit être inférieur à 25 %.

Le plus logique est d'administrer la restitution en post-dilution. Cependant, la restitution peut être répartie entre pré- et post-dilution. La restitution en prédilution a l'avantage théorique de diminuer l'hyperviscosité en fin de filtre et peut-être d'améliorer la durée de vie des hémofiltres. Cependant, ceci n'a jamais été démontré en clinique [38]. De plus, ceci réduit l'efficacité de la méthode. La quantité administrée en prédilution ne doit pas excéder 1 L/h ni être supérieure à un tiers du volume total d'UF prescrit.

L'utilisation de CVVHDF est préférée par certains. En rajoutant un processus diffusif au mécanisme convectif de l'hémofiltration, elle augmente la clairance du système. Cependant, aucune étude ne permet de démontrer un avantage clinique significatif de cette procédure. Il est possible que la durée des filtres soit plus longue quand on utilise CVVHDF par rapport à CVVHF. Il est important de souligner qu'en CVVHDF, il ne faut pas prescrire de substitution en prédilution car cela réduit les différences de concentrations entre le sang et le dialysat et donc réduit la performance des échanges convectifs.

Le réglage de la quantité de liquide de substitution permet d'obtenir la perte de poids souhaitée chez le patient sur 24 h. Elle dépend du calcul du bilan des entrées et des sorties. Celle-ci peut être réévaluée et modifiée en permanence.

Correction des désordres hydroélectrolytiques

L'équilibre métabolique est rapidement atteint en hémofiltration continue [31, 39]. Les variations hydroélectrolytiques obtenues sont progressives et n'entraînent pas les complications parfois observées en HDI, qui sont en rapport avec des variations trop rapides de kaliémie ou de l'osmolarité. Toutefois, il faut comprendre que les volumes et les quantités d'électrolytes utilisés au cours des techniques d'hémofiltration continue sont considérables : 30 à 50 L de solutés et 300 à 500 g de NaCl sont perfusés par 24 h. Ceci nécessite donc une surveillance régulière de l'équilibre hydroélectrolytique et de la volémie.

Les échanges ioniques en hémofiltration sont déterminés par le principe des transferts de masse. Ainsi, le flux de sodium (FlNa) en hémofiltration continue s'écrit de la façon suivante :

$$FlNa = \left(NaR \times \dot{Q}R \right) - NaUF \times \left(QS + \dot{Q}UF \right)$$

où :

NaR = concentration de sodium dans le liquide de substitution

QR = débit d'administration du liquide de substitution

NaUF = concentration de sodium dans l'UFt

QS = quantité ultrafiltrée

QUF = débit d'ultrafiltration

En cas d'hyponatrémie, si la quantité de liquide substituée est inférieure à la quantité ultrafiltrée (afin de permettre une déplétion liquidienne), la correction sodée peut nécessiter des apports supplémentaires en NaCl. À l'inverse, en cas d'hypernatrémie, le liquide de substitution doit être appauvri en sodium (en utilisant des solutés glucosés par exemple).

En phase aiguë de l'insuffisance rénale, il existe le plus souvent une hyperkaliémie. En dehors des hyperkaliémies intenses observées au cours de rhabdomyolyses ou de syndromes de lyse tumorale, l'hémofiltration continue permet le plus souvent de contrôler facilement l'hyperkaliémie. Une augmentation du QUF ou une diafiltration peuvent être nécessaires lors de la période initiale. En l'absence d'hyperkaliémie, des apports de 3 à 4 $mmol.L^{-1}$ de potassium doivent être ajoutés au liquide de restitution afin de prévenir la survenue d'une hypokaliémie.

En ce qui concerne les autres électrolytes, il faut également veiller à leur équilibration. Si le soluté de substitution ne contient pas de magnésium, des apports sont indispensables. En effet, 70 % du magnésium circulant est ultrafiltrable. Les apports en calcium sont fonction de la calcémie. Ils doivent être limités quand il existe une hyperphosphorémie afin d'éviter les précipitations phosphocalciques. Il est important de surveiller régulièrement l'ionogramme afin d'adapter les apports en électrolytes.

Contrôle de la volémieen hémofiltration continue

Le QUF et le réglage de la compensation permettent d'adapter en permanence le bilan des entrées et des sorties en fonction de la perte de poids souhaitée. Des bilans négatifs dépassant 5 $L.j^{-1}$ peuvent être obtenus sans détériorer la situation déjà précaire de patients en défaillance multiviscérale [40]. La possibilité de répartir la perte de volume souhaitée sur les 24 h permet de ne pas être limité dans la prescription de la nutrition parentérale.

Correction de l'équilibre acidobasique

Le bicarbonate de la solution de compensation permet le plus souvent le contrôle du déséquilibre acidobasique lié à l'insuffisance rénale. Au cours d'acidoses sévères, l'hémofiltration continue peut permettre l'utilisation de quantités supplémentaires importantes de solutés bicarbonatés lorsque ceux-ci sont indiqués. En effet, la grande quantité de sodium administrée en même temps que ces solutés peut être récupérée dans l'UFt. Par contre, l'HFVV ne permet pas d'éliminer des quantités significatives de lactate chez des patients ayant une acidose lactique sévère [41].

Hémofiltration continue et épuration des cytokines et autres médiateurs

Au cours du sepsis, de nombreux médiateurs pro- et anti-inflammatoires sont libérés dans la circulation sanguine. La libération en excès de médiateurs pro-inflammatoires peut contribuer au mauvais pronostic du sepsis sévère. Ainsi, la tentation d'épurer cet excès par le biais des systèmes d'épuration extrarénale est grande. En théorie, trois moyens peuvent être mis en jeu : convection, diffusion et/ou adsorption. Les membranes biocompatibles peuvent adsorber des médiateurs et en particulier des cytokines à leur surface [42]. Cependant, ce phénomène est rapidement saturable et plusieurs changements de filtres seraient nécessaires pour obtenir une « épuration » significative. Étant donné les possibilités d'élimination de moyennes molécules, l'hémofiltration paraît la méthode la plus adaptée pour cette élimination [43]. Des quantités variables de cytokines – *tumor necrosis factor alpha*(TNF-α), interleukine 1β (IL-1β), IL-6, IL-8 – ont été détectées dans l'UFt de patients septiques. Ainsi, il a été suggéré que les techniques d'hémofiltration continue pouvaient éliminer des quantités significatives de ces cytokines et avoir ainsi une fonction immunomodulatrice [11, 44–46]. Cependant, d'autres facteurs limitent le passage moléculaire : charge électrique, organisation multimérique, liaison à leur récepteur ou à des protéines porteuses. Le tableau 125.1 ci-dessous donne les poids moléculaires de certains médiateurs et leurs coefficients de partage.

Tableau 125.1

Poids moléculaires et coefficients de partage de certains médiateurs.

Médiateur	PM (kDa)	Cp
TNF-α	17	0-0,22
TNF-sr	30	0,003-0,09
IL-1β	17	0-0,42
IL-1ra	22	0,28-0,45
IL-6	26	0-0,18
IL-8	8	0-0,62
IL-10	14	0
C3a/C5a	13	0,2-0,77

PM : poids moléculaire ; Cp : coefficient de partage.

La plupart des études ont montré l'absence de variation significative des taux de cytokines chez les patients septiques traités par hémofiltration. De plus, la variation de ces taux doit être interprétée en tenant compte de leur pharmacocinétique et de leur libération transitoire dans la circulation. Cependant, l'impact éventuel de l'hémofiltration sur la réponse inflammatoire peut exister alors que la quantité de cytokine trouvée dans l'UFt est peu importante. Actuellement, l'effet bénéfique potentiel de « l'épuration » de cytokines repose sur trois hypothèses : la première est celle de l'écrêtage du pic de cytokines où seule la réduction de l'excès de cytokines libérées est utile et peut suffire pour influencer positivement l'évolution clinique [47]. La seconde hypothèse est celle de la modulation du seuil. Dans cette hypothèse, la déplétion de cytokines par hémofiltration entraînerait une redistribution des tissus vers la circulation, modifiant ainsi les processus de rétrocontrôle et atténuant la réponse inflammatoire [48]. Enfin, dans la troisième hypothèse, l'administration de très grandes quantités de liquide de substitution au cours de l'hémofiltration activerait la circulation lymphatique qui draine les médiateurs produits par les cellules et les transfère vers la circulation sanguine pour les amener sur leur site de métabolisation ou d'élimination, réalisant ainsi en quelque sorte une épuration tissulaire des cytokines [49].

Deux techniques permettraient d'augmenter significativement l'épuration de médiateurs. La première est l'utilisation d'hémofiltration à haut volume (*cf. infra*). Ainsi, Cole *et al.* ont comparé l'élimination de cytokines en hémofiltration standard avec un QUF de 1 $L.h^{-1}$ à une hémofiltration avec un QUF de 6 $L.h^{-1}$ chez 11 patients. Dans cette étude, les taux plasmatiques d'IL-10, IL-2 et IL-8 n'étaient pas différents dans les deux groupes. Par contre, les taux de C3a et C5a étaient réduits dans le groupe traité en haut volume [50]. La seconde façon est d'utiliser des membranes de très haute perméabilité avec des coefficients de partage permettant le passage de molécules de 60 à 100 kDa. Le coefficient de partage de l'IL-6 peut ainsi passer de 0,05 à 0,87 [51]. Des résultats prometteurs ont été obtenus chez l'animal avec de telles membranes [52]. Cependant, elles ont l'inconvénient de s'accompagner d'une perte protidique significative. Toutefois, chez les patients septiques, aucune clinique ne permet de recommander une stratégie basée sur une meilleure épuration de médiateurs pro-inflammatoires.

Pharmacocinétique des médicamentsen hémofiltration continue

L'élimination des médicaments en hémofiltration continue dépend de plusieurs facteurs : poids moléculaire, espace de diffusion, charge électrique, coefficient de partage, liaison aux protéines, surface de l'hémofiltre et QUF. Il existe de plus des phénomènes d'adsorption de certains produits au contact des membranes d'hémofiltration. Pour les produits ayant un large index thérapeutique, l'important est d'éviter le sous-dosage lié à une élimination accrue du médicament. Un calcul simple de l'adaptation posologique peut être réalisé en évaluant la quantité de médicament éliminé par 24 h [53]. On peut également, à partir des concentrations plasmatiques obtenues à l'équilibre (Cp), en connaissant la fraction libre du médicament (Fl) et le QUF, en déduire la quantité éliminée (Qe). Ainsi :

$$Qe = Cp\left(mg.L^{-1}\right) \times Fl(\%) \times \dot{Q}UF\left(mL.h^{-1}\right)$$

Pour les médicaments dont l'index thérapeutique est faible, il est nécessaire de se reporter aux données de la littérature pour initier la prescription [53–55]. Il existe des différences selon la technique utilisée, HFVV ou HDFVV, compliquant encore l'analyse des données. La surveillance des taux sanguins est recommandée, permettant l'adaptation posologique. Il est important de souligner que le rythme des administrations peut être très différent de celui préconisé en HDI. À titre d'exemple, la vancomycine est administrée une fois tous les 8 à 15 h jours en HDI, alors qu'elle doit être administrée de façon quotidienne en hémofiltration continue. L'utilisation d'hémofiltration à haut débit nécessite de nouvelles études pharmacocinétiques pour l'adaptation posologique chez ces patients.

Tolérance hémodynamique

Elle constitue un des avantages les plus souvent cités dans la littérature. Plusieurs éléments contribuent à cette bonne tolérance : la maîtrise de l'UF permet de répartir la perte de poids souhaitée sur le nycthémère et ainsi d'éviter des déplétions trop rapides. De plus, la quantité ultrafiltrée peut être réévaluée en permanence en fonction des données hémodynamiques du patient. Plusieurs études expérimentales ont montré une amélioration des conditions hémodynamiques dans des modèles animaux de choc septique [56, 57]. L'épuration de facteurs dépresseurs myocardiques a été suggérée. En effet, l'UFt provenant d'animaux septiques peut altérer la fonction myocardique d'animaux contrôles [58] ou déprimer la contractilité de cellules myocardiques *in vitro* [56]. Des résultats similaires avaient été mis en évidence par Coraim *et al.* chez l'homme, montrant une amélioration rapide de l'état hémodynamique de patients en postopératoire de chirurgie cardiaque dès la mise sous hémofiltration continue. De plus, l'injection de l'UFt de ces malades sur une préparation *in vitro* de muscle papillaire de cobaye entraînait une altération de la contractilité de ce muscle [59]. Toutefois, la caractérisation de ce facteur dépresseur myocardique n'a jamais pu être obtenue. La possibilité d'épurer au cours de l'hémofiltration continue des médiateurs impliqués dans la physiopathologie de l'hyporéactivité vasculaire du choc septique, en particulier TNF-αet IL-1, peut également contribuer à cet effet hémodynamique potentiellement bénéfique [4, 60]. Cependant, nous l'avons vu, la relation directe entre l'épuration de ces médiateurs et l'effet hémodynamique est difficile à apporter. Lors de l'HDI, le contact avec le dialysat filtré mais non stérile peut occasionner des passages endotoxiniques par rétrodiffusion, ce qui peut contribuer aux désordres hémodynamiques observés au cours de l'HDI. En hémofiltration continue, ce risque n'existe pas puisque les solutés utilisés pour la substitution ou le dialysat (en cas d'HDFVV) sont stériles.

En fait, les études cliniques de tolérance hémodynamique sont peu nombreuses [61–64]. Elles portent souvent sur des petits effectifs, ne sont en général pas comparatives et sont parfois discutables dans leur interprétation. Ainsi, les variations de volémie ne sont souvent pas prises en compte avec précision dans l'évaluation des variations hémodynamiques observées. De plus, le bilan des entrées et des sorties peut être mal estimé en l'absence de pesée de l'effluent ou de la compensation, ainsi le caractère constant de la volémie est difficile à affirmer avec certitude. Enfin, les valeurs hémodynamiques sont reportées avant la mise en route de l'hémofiltration puis 1, 2, 4, 24 h après le début, voire même à l'arrêt de l'hémofiltration, et on ne peut alors pas affirmer que les variations observées sont liées à l'application de la technique d'hémofiltration. Par exemple, Bellomo *et al.* rapportent une stabilité de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle moyenne et de l'index cardiaque chez 20 patients [61]. Mais dans cette étude, ni le taux de substitution volémique ni les variations de poids des malades ne sont précisés.

Les études anciennes comparant la tolérance des malades traités par hémofiltration et par hémodialyse conventionnelle ont été faites avec des matériaux peu biocompatibles utilisés en dialyse. Dans l'étude randomisée de Misset *et al.* comparant HFAV et HDI, les variations hémodynamiques étaient comparables dans les deux groupes [63]. La majorité des études récentes n'ont pas mis en évidence de différence significative pour la tolérance hémodynamique d'une méthode par rapport à l'autre [8]. Il n'y a cependant pas d'étude focalisée sur des malades ayant des états de choc particulièrement sévère.

En ce qui concerne l'épuration excessive des catécholamines exogènes, elle est négligeable en pratique et ne modifie pas l'équilibre hémodynamique [61].

En résumé, rien ne permet de dire que la tolérance hémodynamique au cours de l'épuration extrarénale soit meilleure en hémofiltration continue qu'en hémodialyse.

Hémofiltrationet pression intracrânienne

Il n'y a pas, au cours de l'hémofiltration continue, d'élévation de la pression intracrânienne. Cette méthode paraît donc devoir être utilisée chez des patients ayant une insuffisance rénale aiguë associée à une hépatite fulminante. Dans une étude portant sur 20 patients dont la pression intracrânienne avant l'épuration extrarénale était en moyenne de 17 mmHg, le traitement par HFAV ou HDFAV ne s'accompagnait jamais d'élévation de la pression intracrânienne. À l'inverse, il était observé des élévations de pression intracrânienne chez des malades ayant une insuffisance hépatocellulaire grave traités par HDI [64]. Chez les patients neurochirurgicaux, l'intérêt de l'hémofiltration sur la tolérance hémodynamique intracérébrale est contrebalancé par la nécessité du traitement anticoagulant.

Apports nutritionnelsen hémofiltration

La possibilité d'adapter en continu les sorties liquidiennes facilite la prescription de la nutrition artificielle sans limitation du volume administré. Bellomo *et al.* ont montré que 90 % des patients en hémofiltration continue recevaient l'intégralité de la nutrition prescrite contre 54 % en HDI [65]. L'importance potentielle de la nutrition artificielle chez les malades ayant une insuffisance rénale aiguë a été soulignée par Bartlett *et al.*, montrant que chez des malades traités par HFAV, la possibilité d'administrer des quantités optimales protéiques et caloriques s'accompagnait d'une tendance à la réduction de mortalité en comparaison de l'HDI [66]. La prescription de la nutrition en hémofiltration continue doit tenir compte des quantités éliminées par le système. En effet, les glucides et les acides aminés passent à travers les membranes utilisées en hémofiltration. La surveillance de la glycémie capillaire est donc nécessaire pour dépister la survenue d'hypoglycémie. La perte glycémique est estimée à 50 à 100 $g.j^{-1}$. Les apports glucidiques doivent être majorés. La perte calculée par 24 h pour les acides aminés est de 5 à 8 g [67]. Les lipides ne sont pas éliminés par le système. Les oligo-éléments sont peu épurés. Cependant, des quantités non négligeables de vitamines et oligo-éléments, en particulier de vitamines C et E, de zinc et de sélénium, sont éliminées par l'hémofiltration continue et justifient des apports supplémentaires [68].

Hémofiltration continue et guérison de l'insuffisance rénale

Plusieurs travaux ont suggéré que l'HDI pouvait contribuer à une prolongation de la durée de l'insuffisance rénale aiguë en rapport avec une altération des propriétés d'autorégulation rénale sur des reins ischémiés [69]. Ces phénomènes peuvent être favorisés par l'utilisation de membranes cellulosiques peu biocompatibles [70]. Quelques études ont comparé la durée de l'insuffisance rénale chez des malades en hémofiltration continue et en HDI, montrant une durée d'insuffisance rénale plus courte lors des traitements par HFAV ou HFVV [71, 72]. De plus, la fréquence de malades restant dépendants d'une épuration extrarénale était plus élevée chez les malades traités par HDI. Cependant dans ces études, les membranes utilisées en HDI étaient des membranes de cuprophane. Dans l'étude Hémodiaf, la technique d'EER employée n'influençait pas la cinétique de guérison de l'insuffisance rénale aiguë [6]. Les études sur le sujet sont discordantes avec des études observationnelles plutôt en faveur des techniques continues, mais des études randomisées sans différences observées [73]. Le nombre de patients restant dépendants de l'épuration extrarénale au sortir de la réanimation n'est pas influencé par la technique d'EER utilisée [8].

Coût

L'apparition des machines automatisées a été rendue nécessaire pour des raisons de fiabilité et de sécurité. Mais ceci a augmenté considérablement le coût de la technique. Le coût des hémofiltres est souvent élevé et on peut estimer que le coût actuel de l'hémofiltration continue est de deux à trois fois plus élevé que celui de l'HDI réalisée avec des membranes biocompatibles.

Charge en soins

L'utilisation des machines automatisées a considérablement réduit la charge en soins infirmiers. Ainsi actuellement, la charge en soins élevée du malade en hémofiltration est plus liée à la gravité globale du malade qu'à la gestion de la technique elle-même.

Indications

Hyperhydratation de l'insuffisance cardiaque

L'hémofiltration peut être indiquée chez certains malades ayant une insuffisance cardiaque réfractaire au traitement diurétique. Elle permet parfois la soustraction de volumes liquidiens importants, l'amélioration de la fonction ventriculaire gauche et la reprise de la diurèse [74, 75]. Une étude contrôlée comparant une séance d'hémofiltration de 8 h au traitement médicamenteux standard montre des résultats intéressants à court terme en termes de perte de poids et d'utilisation d'inotropes [76].

Hémofiltration pendant la chirurgie cardiaque

L'utilisation d'une circulation corporelle à haut débit au cours de la chirurgie cardiaque génère au moins deux effets délétères : la production d'une réaction inflammatoire parfois intense et la nécessité de réaliser une hémodilution, elle-même responsable d'une augmentation de l'eau extravasculaire. L'hémofiltration peropératoire peut contribuer au maintien de l'état hémodynamique d'une part, en évitant l'accumulation d'eau extravasculaire et donc en améliorant les conditions de charge ventriculaire, et d'autre part, en éliminant certains médiateurs potentiellement néfastes. Ceci a été démontré dans une étude chez l'enfant où l'hémofiltration peropératoire à fort débit permettait d'améliorer l'état hémodynamique des patients sans variation de leur volémie. Une étude contrôlée rapporte une réduction de la durée de ventilation artificielle dans le groupe traité par hémofiltration continue en postopératoire [77].

De nombreux médiateurs étaient éliminés par cette technique sans que l'on puisse clairement identifier ceux dont l'épuration avait été bénéfique [78].

Indications en toxicologie

L'hémofiltration est une mauvaise méthode pour l'épuration de toxiques. En effet, en toxicologie, l'objectif est l'épuration rapide du toxique en cause. Or dans les conditions habituelles, nous l'avons vu, les clairances en hémofiltration sont de l'ordre de 15 à 35 $mL.min^{-1}$, ce qui est très inférieur aux 150 $mL.min^{-1}$ obtenus en HDI. Il existe toutefois dans la littérature quelques observations ponctuelles d'intoxications aiguës traitées par hémofiltration ou hémodiafiltration continue (méthotrexate, lithium, etc.). Au cours d'intoxications au lithium, il est nécessaire d'obtenir des QUF élevés (4 $L.h^{-1}$) pour obtenir une clairance suffisante. Dans certains cas, l'hémofiltration a pour intérêt d'éviter les rebonds post-dialyse. L'hémofiltration continue a également été proposée dans le traitement du syndrome de lyse tumorale à condition d'utiliser, là encore, des QUF élevés [79].

Hémofiltration et défaillance multiviscérale

La mortalité des patients ayant une insuffisance rénale aiguë avec défaillance multiviscérale reste élevée. Malgré tous les avantages potentiels apportés par les techniques d'hémofiltration continue, il n'existe que peu d'études suggérant une réduction de la mortalité des malades en défaillance multiviscérale [80–84]. Quelques études expérimentales chez l'animal ont montré que l'hémofiltration continue pouvait réduire la mortalité [60].

Chez l'homme, les résultats sont d'interprétation plus délicate. Dans une méta-analyse, regroupant les études portant sur la mortalité des malades en insuffisance rénale aiguë traités par épuration extrarénale entre 1986 et 1993, aucune différence de mortalité entre patients hémofiltrés et dialysés n'était mise en évidence [84] ; ceci a été confirmé par une étude contrôlée récente [6]. La question d'actualité est celle de l'impact sur la mortalité de l'augmentation de la dose d'EER. L'augmentation supplémentaire du débit d'UF à 45 $mL.kg^{-1}.h^{-1}$ dans l'étude de Ronco *et al.* améliore la mortalité du sous-groupe « sepsis » [34]. Mais dans ce sous-groupe, l'effectif est réduit. D'autres études pilotes ont montré une baisse de mortalité chez des patients particulièrement graves traités par hémofiltration à haut volume pendant 4 à 6 h [85]. Il faut donc attendre le résultat des études contrôlées en cours pour mieux cerner l'indication de cette technique au cours du sepsis.

En pratique

Quels malades ?

L'hémofiltration continue est le plus souvent indiquée en cas d'insuffisance rénale aiguë avec défaillance multiviscérale associée, et en particulier en cas de troubles hémodynamiques. La place de l'hémofiltration

comme thérapeutique adjuvante du sepsis grave, indépendamment de la fonction d'épuration extrarénale, reste à préciser. L'hémofiltration continue n'est pas indiquée en cas d'insuffisance rénale aiguë isolée. Elle peut être utile dans le traitement de certaines insuffisances cardiaques en apparence réfractaires. Ses indications en toxicologie sont rares.

Quelle méthode préférer ?

Elle est surtout dépendante de l'habitude de l'équipe. L'HFVV n'a pas d'avantage démontré par rapport à l'HDI. Il n'y a pas d'argument suggérant d'ajouter un processus diffusif à la convection (HDFVV) à condition d'utiliser un QUF suffisant. Au cours de situations rares d'hypercatabolisme important, l'HDFVV permet d'augmenter les clairances du système. Les méthodes artérioveineuses doivent être évitées en raison de leurs clairances trop faibles et du risque inhérent à la ponction artérielle.

Quelle machine utiliser ?

Les machines automatisées actuelles assurent une sécurité indispensable en circulation extracorporelle (pièges à bulles, contrôle des pressions d'accès et de retour). De plus, l'asservissement de l'UF en fonction du poids des entrées et des sorties apporte une précision bien supérieure à celle des techniques utilisées antérieurement.

Quelle membrane utiliser ?

Des membranes biocompatibles avec un haut coefficient de perméabilité doivent être utilisées. Il n'y a pas d'étude clinique ayant montré la supériorité d'un type de membrane (polyacrylonitrile, polyamide, polysulfone) par rapport aux autres.

Quels réglages recommander ?

L'HFVV seule avec un QUF de 20 à 25 $mL.kg^{-1}.h^{-1}$ est recommandée par la plupart des auteurs. Le débit sanguin doit être suffisant pour générer cet UF avec un ratio $UF/Q_{plasmatique} < 25\ \%$. Le liquide de substitution peut être administré en post-dilution ou réparti en pré- et post-dilution. Si une partie du liquide de substitution est administrée en prédilution, la « dose » des 20-25 $mL.kg^{-1}$ doit être augmentée. En pratique, il est important de ne démarrer la convection que lorsque le débit sanguin cible est atteint afin d'éviter une hémoconcentration importante dans le filtre.

Surveillance du malade en hémofiltration

La surveillance porte sur : le circuit et en particulier le fonctionnement des cathéters, la machine (pressions et débits), le bilan des entrées et des sorties, l'équilibre électrolytique et acidobasique, le bilan de coagulation et la numération formule sanguine.

La surveillance du circuit comporte la surveillance non spécifique liée au risque infectieux sur les cathéters et le monitorage des alarmes de pression. Trois types d'alarmes de pression peuvent être placés sur le circuit. Sur le circuit d'accès, une pression trop négative traduit un dysfonctionnement de la ligne « artérielle » : si le cathéter n'est pas coudé, cela traduit le plus souvent une thrombose de la voie d'accès du cathéter. Une pression élevée sur le circuit de retour traduit, en l'absence de plicature du cathéter, un dysfonctionnement de la voie de retour du cathéter ou une thrombose veineuse sur cathéter. Les machines actuelles permettent de monitorer la pression à l'entrée de l'hémofiltre. En cas de dysfonctionnement de la voie de retour, l'élévation de pression est parallèle à l'élévation de la pression sur le circuit de retour. Si la pression à l'entrée du filtre est supérieure à la pression de retour, cela traduit une thrombose dans l'hémofiltre, imposant la restitution et le changement de filtre. Les changements systématiques d'hémofiltre sont recommandés toutes les 24 h pour éviter les phénomènes d'accumulation de certaines substances, en particulier médicamenteuses, à la surface des hémofiltres et le relargage de celles-ci.

Étant donné les grandes quantités de volumes manipulées lors de l'hémofiltration continue, la surveillance quotidienne du poids des malades est recommandée. L'évaluation du bilan des entrées et des sorties est particulièrement importante. Elle comporte en particulier le monitorage de la quantité ultrafiltrée nette par jour. Les autres moyens d'évaluation de la volémie peuvent être utiles. La mesure de l'ionogramme sanguin doit être faite de façon bi- ou triquotidienne. La détermination des valeurs de l'urée, la créatinine, la calcémie, la magnésémie et la phosphorémie est réalisée une à deux fois par jour. La numération sanguine doit être réalisée quotidiennement, permettant la surveillance du taux de plaquettes et de l'hématocrite. Pour un traitement héparinique standard, l'objectif est d'obtenir un TCA entre 1,5 et 2 fois le témoin. En cas de

thrombose du circuit, si la restitution n'est pas possible, la perte en globules rouges est estimée selon les circuits à 100 à 300 mL.

Enfin, il faut rappeler que la courbe thermique est ininterprétable chez les malades en hémofiltration continue.

Perspectives

Hémofiltration à haut volume

Si l'hémofiltration continue a des vertus d'épuration de médiateurs au cours du choc septique, cette épuration concerne *a priori* nombre de moyennes et petites molécules dont l'élimination est proportionnelle au QUF. Pour obtenir une épuration significative de certaines de ces molécules, des QUF importants sont nécessaires. Ainsi est né le concept d'hémofiltration à haut volume.

Il n'y a pas de définition précise du haut volume. Si on considère que le réglage « standard » en hémofiltration correspond à des QUF de 35 $mL.kg^{-1}.h^{-1}$, on peut considérer que le haut volume correspond à des QUF supérieurs à 70 $mL.kg^{-1}.h^{-1}$. Des QUF jusqu'à 120 $mL.kg^{-1}.h^{-1}$ ont été rapportés dans la littérature. Pour de tels volumes, il est nécessaire de disposer d'un système de génération d'eau ultrapure. La substitution se fait pour un tiers en prédilution et pour deux tiers en post-dilution. L'importance des clairances obtenues avec de tels débits permet une réalisation en discontinu avec des séances de 6 à 12 h.

Des porcs endotoxiniques traités par hémofiltration avec des débits QUF de 6 $L.h^{-1}$ pendant 4 h avaient de meilleures valeurs de pression artérielle, débit cardiaque et indices de fonction ventriculaire droite et gauche que des animaux contrôles [60]. L'administration de l'UFt des porcs endotoxiniques à des porcs sains reproduisait chez ceux-ci le syndrome septique, montrant bien l'épuration de substances médiatrices du sepsis par cette technique d'hémofiltration. Avec des QUF intermédiaires de 6 $L.h^{-1}$ pendant 8 h, on pouvait obtenir une réduction significative des doses de vasopresseurs [84]. Des études cliniques pilotes montrent des résultats intéressants [85, 86], mais doivent être confirmées par des études contrôlées. L'étude IVOIRE chez 137 patients,publiée récemment, montre l'absence de bénéfice pour le groupe de patients en choc septique traités avec 70 mL/kg/h par rapport au groupe recevant 35 mL/kg/h, ni pour la mortalité ni pour les critères de jugement secondaires [87].

Membranes recouvertes de substances adsorbantes

La surface des membranes peut être recouverte de substances capables de majorer l'adsorption de diverses substances, telles que des cytokines ou même de l'endotoxine [88]. Ainsi, le pouvoir d'épuration du système peut-il être majoré. Ainsi, des membranes recouvertes de charbon activé effectivement majorent l'adsorption des cytokines [89]. La polymyxine est un antibiotique qui ne peut être utilisé par voie systémique en raison de sa toxicité. Toutefois, il a la propriété de pouvoir neutraliser l'endotoxine bactérienne. Des membranes recouvertes de polymyxine ont montré expérimentalement une neutralisation endotoxinique et des résultats prometteurs [90]. Des études pilotes confirment l'intérêt potentiel de cette approche [91, 92]. Les résultats récents d'une large étude randomisée de patients ayant une péritonite au cours d'un choc septique n'ont pas confirmé ces résultats [93]. Enfin, il est possible d'intégrer des anticorps, anticytokine par exemple, au niveau des hémofiltres, ce qui permettrait leur neutralisation [94].

Conclusions

Malgré l'enthousiasme actuel pour cette technique, rien ne permet de dire que l'utilisation de cette technique influence favorablement le pronostic des malades en défaillance multiviscérale. De plus, la preuve de sa supériorité sur les techniques d'épuration extrarénale intermittente n'a pas été établie.

Références

[1] Kramer P., Wigger W., Rieger J., et al. Arteriovenous haemofiltration : a new and simple method for the treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wschr.* 1977;55:1121–1122.

[2] Robert R., Rouffineau J., Decoins P., et al. Traitement de l'insuffisance rénale aiguë par hémofiltration continue chez 29 patients de réanimation. *Press Med.* 1990;19:1615–1620.

[3] Bellomo R., Colman P.G., Caudwell J., et al. Acute continuous hemofiltration : a prospective study of 110 patients and a review of the litterature. *Am J Kidney Dis.* 1993;21:508–518.

[4] Bellomo R., Ronco C. Acute renal failure in the intensive care unit : adequacy of dialysis and the case for continuous therapies. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:424–428.
[5] Manns M., Sigler M.H., Teehan B.P. Continuous renal replacement therapies : an update. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:185–207.
[6] Ronco C., Barbacini S., Digito A., et al. Achievements and new directions in continuous renal replacement Therapies. *New Horiz.* 1995;3:708–716.
[7] Vinsonneau C., Camus C., Combes A., et al. Continuous venovenous hemofiltration versus intermittent hemodialysis for acute renal failure in patients with multiorgan dysfunction syndrome : a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2006;368:379–385.
[8] Friedrich J.O., Wald R., Bagshaw S.M., et al. Hemofiltration compared to hemodialysis for acute kidney injury : systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2012;16:R146.
[9] Canaud B., Formet C., Leray-Moragues H., et al. Cathéters et dispositifs veineux d'accès vasculaires pour traitement de suppléance extrarénal en soins intensifs. In: Robert R., Honoré P., Bastien O., eds. *Les circulations extracorporelles en réanimation.* Paris: Elsevier; 2006:1–24.
[10] Silvester W. Blood-membrane interaction in continuous renal replacement therapies. *Curr Opinion in Critical Care.* 1997;3:420–425.
[11] Van Bommel E.F., Hesse C.J., Jutte N.H., et al. Cytokine kinetics (TNF, IL-1, IL-6) during continuous hemofiltration : a laboratory and clinical study. *Contrib Nephrol.* 1995;116:62–75.
[12] Berlot G., Lucchese F. Heparin-associated thrombocytopenia during continuous venovenous hemofiltration. *Nephron.* 1996;74:241–242.
[13] Pepion C., Jacob L. Anticoagulation des circuits d'épuration extrarénale en réanimation. In: Robert R., Honoré P., Bastien O., eds. *Les circulations extracorporelles en réanimation.* Paris: Elsevier; 2006:1–24.
[14] Lim W., Cook D.J., Crowther M.A. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:3192–3206.
[15] Davenport A. Management of heparin-induced thrombocytopenia during continuous renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:E3.
[16] Lindhoff-Last E., Betz C., Bauersachs R. Use of a low-molecular-weight heparinoid (danaparoid sodium) for continuous renal replacement therapy in intensive care. *Clin Appl Throm Hemost.* 2001;7:300–304.
[17] Tong S.D., Hsu L.C. Non thrombogenic hemofiltration system for acute renal failure treatment. *ASAIO J.* 1992;38:M702–M706.
[18] DuCheyron D., Bouchet B., Bruel C., et al. Antithrombin supplementation for anticoagulation during continuous hemofiltration in critically ill patients with septic shock : a case-control study. *Crit Care.* 2006;10:R45.
[19] Metha R.L., McDonald B., Aguilard M., et al. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int.* 1990;38:976–981.
[20] Gupta M., Wadhwa N.K., Bukowsky R. Regional citrate anticoagulation for venovenous hemodiafiltration using calcium-containing dialysate. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:67–73.
[21] Oudemans-van Straaten H.M., Bosman R.J., Koopmans M., et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med.* 2009;37:545–552.
[22] Kellum J.A., Lammeire N., Aspelin P., et al. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int supplements.* 2012;2:1–141.
[23] Vinsonneau C., Allain-Launay E., Blayau C., et al. Épuration extrarénale en réanimation adulte et pédiatrique. Recommandations formalisées d'experts. *Réanimation.* 2014;23:714–737.
[24] Tan H.K., Baldwin I., Bellomo R. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. *Intensive Care Med.* 2000;26:1652–1657.
[25] De Pont A.C., Bouman C.S., Bakhtiari K., et al. Predilution versus post-dilution during continuous venovenous hemofiltration. *ASAIO J.* 2006;52:416–422.
[26] Maggiore Q., Pizzarelli F., Zoccali C., et al. Effect of extracorporeal blood cooling on dialytic arterial hypotension. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1981;18:597–602.
[27] Selby N.M., McIntyre C.W. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant.* 1883–1898;2006:21.
[28] Van Kuijk W.H.M., Hillion D., Savoiu C., et al. Critical role of the extracorporeal blood temperature in the hemodynamic response during hemofiltration. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:949–955.
[29] Yagi A., Leblanc C., Sakai K., et al. Cooling effect of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:1023–1030.
[30] Robert R., Mehaud J.E., Timricht N., et al. Benefits of an early cooling phase in continuous renal replacement therapy for ICU patients. *Ann Intensive Care.* 2012;2:40.

[31] Macias W.L., Clark W.R. Azotemia control by extracorporeal therapy in patients with acute renal failure. *New Horiz.* 1995;3:688–698.
[32] Keshaviah P., Nolph K., van Stone J. The peak concentration hypothesis : a urea kinetic approach to comparing the adequacy of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and hemodialysis. *Perit Dial Int.* 1989;9:257–260.
[33] Uschino S., Fealy N., Baldwin I., et al. Continuous is not continuous : the incidence on circuit « down-time » on uremic control during continuous venovenous hemofiltration. *Intensive Care Med.* 2003;29:565–570.
[34] Ronco C., Bellomo R., Homel P., et al. Effects of different doses in continuous venovenous haemofiltration on outcoms of acute renal failure : a prospective randomised trial. *Lancet.* 2000;356:26–30.
[35] Saudan P., Niederberger M., de Seigneux S., et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2006;70:1312–1317.
[36] Palevsky P.M., Zhang J.H., O'Connor T.Z., et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2008;359:7–20.
[37] RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R., Cass A., et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;361:1627–1638.
[38] Kooman J.P. Predilution hemofiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:171–172.
[39] Van Bommel E.F.H., Bouvy N.D., Vincent H.H., et al. High risk surgical acute renal failure treated by continuous arteriovenous hemodiafiltration : Metabolic control and outcome in sixty patients. *Nephron.* 1995;70:185–192.
[40] Grootendorst A.F., van Bommel E.F.H. The role of hemofiltration in the critically ill ICU patient : present and future. *Blood Purif.* 1993;11:209–223.
[41] Levraut J., Cibiera J.P., Jambou P., et al. Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1997;27:58–62.
[42] Schetz M., Ingels C. Épuration/adsorption de médiateurs durant l'épuration extrarénale. In: Robert R., Honoré P., Bastien O., eds. *Les circulations extracorporelles en réanimation.* Paris: Elsevier; 2006:299–318.
[43] Kellum J.A., Johnson J.P., Kramer D., et al. Diffusive vs convective therapy : effects on mediators of inflammation in patients with severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 1998;26:1995–2000.
[44] Bellomo R., Tipping P., Boyce N. Continuous venovenous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med.* 1993;21:522–526.
[45] Hoffmann J.N., Hartl W.H., Deppisch R., et al. Hemofiltration in human sepsis : evidence for elimination of immunomodulatory substances. *Kidney Int.* 1995;48:1563–1570.
[46] Schetz M., Ferdinande P., van den Berghe G., et al. P. Removal of pro-inflammatory cytokines with renal replacement therapy : sense or nonsense. *Intensive Care Med.* 1995;21:169–176.
[47] Ronco C., Tetta C., Mariano F., et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis : the peak concentration hypothesis. *Artif Organs.* 2003;27:792–801.
[48] Honnore P., Matson J.R. Extracorporeal removal for sepsis : acting at the tissue level – the beginning of a new area for this treatment modality in septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:896–897.
[49] Di Carlo J.V., Alexander S.R. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses : the mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs.* 2005;28:777–786.
[50] Cole L., Bellome R., Davenport P., et al. Cytokine removal during continuous renal replacement therapy : an ex vivo comparison of convection and diffusion. *Int J Artif Organs.* 2004;27:388–397.
[51] Morgera S., Haase M., Kuss T., et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med.* 2006;34:2099–2104.
[52] Lee P.A., Matson J.R., Pryor R.W., et al. Continuous arteriovenous hemofiltration therapy for Staphylococcus aureus induced septicemia in immature swine. *Crit Care Med.* 1993;21:914–924.
[53] Golper T.A., Wedel S.K., Kaplan A.A., et al. Drug removal during continuous arteriovenous hemofiltration : theory and clinical observations. *Int J Artif Organs.* 1985;8:307–312.
[54] Keller E. Pharmacokinetics during continuous renal replacement therapy. *Int J Artif Organs.* 1996;19:113–117.
[55] Kroh U. Drug administration in critically ill patients with acute renal failure. *New Horiz.* 1995;3:748–759.
[56] Gomez A., Wang R., Unruth H., et al. Hemofiltration reverses left ventricular dysfunction during sepsis in dogs. *Anesthesiology.* 1990;73:671–685.
[57] Grootendorst A.F., van Bommel E.F., van Leegoed L.A., et al. Infusion of ultrafiltrate from endotoxemic pigs depresses myocardial performance in normal pigs. *J Crit Care.* 1993;8:161–169.

[58] Coraim F.J., Fasol R., Stellwag F., et al. Continuous arteriovenous hemofiltration after cardiac surgery. In: *Continuous arteriovenous hemofiltration. Int Conf. on CAVH, Aachen.* Basel: Karger; 1984:116–124.
[59] Coraim F.J., Coraim H.P., Ebermann R., et al. Acute respiratory failure after cardiac surgery : clinical experience with the application of continuous arteriovenous hemofiltration. *Crit Care Med.* 1986;14:714–718.
[60] Grootendorst A.F., van Bommel E.F., van der Hoven B., et al. High volume hemofiltration improves hemodynamics of endotoxin-induced shock in pigs. *J Crit Care.* 1992;7:67–75.
[61] Bellomo R., McGrath B., Boyce N. Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on hormone and catecholamine clearance in critically ill patients with acute renal failure. *Crit Care Med.* 1994;22:833–837.
[62] Valy Y., Badia P., Ferrand E., et al. Stabilité hémodynamique au cours de l'hémofiltration veinoveineuse continue chez des patients présentant une insuffisance rénale aiguë avec défaillance multiviscérale. *Réanimation Urgences.* 1996;5:389–394.
[63] Misset B., Timsit J.F., Chevret S., et al. A randomized cross-over comparison of the hemodynamic response to intermittent hemodialysis and continuous hemofiltration in ICU patients with acute renal failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:742–746.
[64] Davenport A., Will E.J., Davidson A. Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Crit Care Med.* 1993;21:328–338.
[65] Bellomo R., Mansfield D., Rumble S., et al. Acute renal failure in critical illness : Conventional dialysis versus acute continuous hemodiafiltration. *ASAIO J.* 1992;38:M654–M656.
[66] Barlett R.B., Mault R.J., Dechert R.E., et al. Continuous arteriovenous hemofiltration : Improved survival in acute renal failure ? *Surgery.* 1986;100:400–408.
[67] Davenport A., Roberts N.B. Amino acid losses during haemofiltration. *Blood Purif.* 1989;7:192–196.
[68] Story D.A., Ronco C., Bellomo R. Trace element and vitamin concentrations and losses in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med.* 1999;27:220–223.
[69] Manns M., Sigler M.H., Teehan B.P. Interdialytic renal hemodynamics-potential consequences for the management of the patient with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:870–872.
[70] Hakim R.M., Wingard R.L., Lawrence P., et al. Use of biocompatible membranes improves outcome and recovery from acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1992;3:367.
[71] Bellomo R., Boyce N. Continuous venovenous hemodiafiltration compared with conventional hemodialysis in critically ill patients with acute renal failure. *ASAIO J.* 1994;42:M794–M797.
[72] Van Bommel E.F.H., Bouvy N.D., So K.L., et al. Acute dialytic support for the critically ill : Intermittent versus continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Am J Nephrol.* 1995;15:192–200.
[73] Schneider A.G., Bellomo R., Bagshaw S.M., et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2013;39:987–997.
[74] Agostini P., Marenzi G., Lauri G., et al. Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency : Failure of furosemide to provide the same result. *Am J Med.* 1994;96:191–199.
[75] Costanzo M.R., Saltzberg M., O'Sullivan J., et al. Early ultrafiltrate in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2047–2051.
[76] Bart B.A., Boyle A., Bank A.J., et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure : the relief for acutely fluid-overload patients with decompensated congestive heart failure (RAPID-CHF trial). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2043–2046.
[77] Olivier W.C., Nuttal G.A., Orszulak T.A., et al. Hemofiltration but not steroids results in earlier tracheal extubation following cardiopulmonary bypass : a prospective, randomized double-blind trial. *Anesthesiology.* 2004;101:327–339.
[78] Journois D., Israel-Biet D., Poupard P., et al. High volume zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology.* 1996;58:965–976.
[79] Pichette V., Leblanc M., Bonnardeaux A., et al. High dialysate flow rate continuous arteriovenous hemodialysis : a new approach for the treatment of acute renal failure and tumor lysis syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1994;23:591–596.
[80] Ronco C., Ratanarat R., Brendolan M., et al. Perspectives in renal replacement therapy in critically ill patients. In: Robert R., Honoré P., Bastien O., eds. *Les circulations extracorporelles en réanimation.* Paris: Elsevier; 2006:367–385.

[81] Kruczynski K., Irvine-Bird K., Toffelmire B., et al. A comparison of continuous arteriovenous hemofiltration and intermittent hemodialysis in acute renal failure patients in the intensive unit. *ASAIO J.* 1993;39:778–781.
[82] Bastien O., Saroul C., Hercule C., et al. Continuous venovenous hemodialysis after cardiac surgery. *Contrib Nephrol.* 1991;93:13–16.
[83] Jakob S.M., Frey F.J., Uehlinger D.E. Does continuous renal replacement therapy favourably influence the outcome of the patients ? *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:1250–1255.
[84] Lee P.A., Matson J.R., Pryor P.W. Continuous hemofiltration therapy for staphylococcus aureus-induced septicemia in immature swine. *Crit Care Med.* 1993;21:914–924.
[85] Honoré P.M., Jamez J., Wauthier M., et al. Prospective evaluation of short term, high-volume isovolemic hemofiltration in the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med.* 1998;28:3581–3587.
[86] Bellomo R., Baldwin I., Cole L., et al. Preliminary experience with high-volume hemofiltration in human septic shock. *Kindney Int.* 1998;53(suppl. 66):S182–S185.
[87] Joannes-Boyau O., Honoré P.M., Perez P., et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013;39:1535–1546.
[88] Tetta C., Cavaillon J.M., Camussi G., et al. Continuous plasma filtration coupled with sorbents. *Kidney Int.* 1998;53:S186–S189.
[89] Kaplan A.A. Extracorporeal blood purification in the treatment of acute renal failure with multiorgan involvement. *Blood Purif.* 1996;14:86–93.
[90] Hirasawa H., Sugai T., Ohtake Y., et al. Blood purification for prevention and treatment of multiple organ failure. *World J Surg.* 1996;20:482–486.
[91] Vincent J.L., Laterre P.F., Cohen J., et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock.* 2005;23:400–405.
[92] Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R., et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. 2445–2452. *JAMA.* 2009;301.
[93] Robert R., Payen D., Lucazewicz A.C., et al. Effect of early use of polymyxin B hemoperfusion on mortality in human abdominal septic shock: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med.* 2015;41:975–984.
[94] Jaber B.L., Pereira B.J. Extracorporeal adsorbent-based strategies in sepsis. *Am J Kidney Dis.* 1997;30(suppl 4):S44–S56.

CHAPITRE 126

Dialyse péritonéale en réanimation

C. Ridel; C. Vinsonneau

La « toilette péritonéale » a été utilisée pour la première fois en 1744 par Hales, dans le cadre du traitement des ascites réfractaires [1]. Il a fallu attendre près de deux siècles en 1920 pour que cette méthode soit proposée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) [2]. La dialyse péritonéale (DP) s'est ensuite généralisée pour être proposée dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique, au cours de laquelle elle reste largement utilisée. En réanimation, son utilisation est devenue marginale, compte tenu des risques infectieux potentiels, de sa faible efficacité chez des patients instables et surtout en raison de l'essor de nouvelles techniques plus efficaces (hémodialyse intermittente, hémofiltration continue).

Principe de la DP

Le péritoine est une membrane semi-perméable qui permet les échanges de solutés et de solvant entre le secteur plasmatique et le liquide de dialyse injecté dans la cavité péritonéale. L'échange de solutés répond à un gradient de concentration et l'échange de solvant à un gradient osmotique. La DP permet ainsi d'obtenir les objectifs de l'épuration extrarénale en cas d'insuffisance rénale, à savoir : épuration des toxines urémiques, maintien de l'équilibre électrolytique et gestion de la balance hydrique [3].

Rappels anatomiques

Le péritoine comporte un feuillet pariétal qui tapisse la cavité abdominale et un feuillet viscéral recouvrant les viscères. L'espace virtuel entre ses deux feuillets constitue la cavité péritonéale. La surface effective participant aux échanges est d'environ 1 m^2 chez l'adulte, proportionnellement plus importante chez l'enfant en regard de la surface corporelle. Les échanges ont lieu essentiellement au niveau du péritoine pariétal, qui ne représente que 10 % du péritoine total.

Le péritoine est constitué d'une couche monocellulaire pourvue de villosités, appelée le mésothélium, qui repose sur un tissu interstitiel riche en capillaires. Le péritoine pariétal est vascularisé essentiellement par les branches de division du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique. Celles-ci reçoivent environ 10 % du débit cardiaque, mais le débit sanguin des capillaires péritonéaux est beaucoup plus faible, compris entre 50 et 100 $mL.min^{-1}$ [4]. L'étude du comportement de la membrane péritonéale vis-à-vis des échanges de solvant et de solutés a permis de proposer un modèle comportant trois types de pores ayant des propriétés différentes (modèle des trois pores) [5]. Les pores ultrapetits interviendraient dans les transferts d'eau libre empruntant la voie des aquaporines, les pores de petite et de grande taille seraient impliqués respectivement dans le transfert des petites et moyennes molécules. Les pores de la membrane péritonéale sont en nombre moins important que les membranes d'hémodialyse (HDI), expliquant la faible clairance de la membrane péritonéale pour les petites molécules. En revanche la présence de pores de grande taille s'accompagne d'une clairance équivalente pour les molécules de taille moyenne [6].

Mécanismes des échanges

Les échanges entre le secteur plasmatique et le dialysat font appel aux mécanismes classiques mis en jeu au cours de l'HDI : la diffusion et la convection. La modélisation des trois pores permet d'expliquer sur le plan cellulaire la combinaison de la diffusion et de la convection appliquée en DP.

Principe de la diffusion

Le mécanisme diffusif permet le passage passif de molécules essentiellement de petite taille entre le plasma des capillaires et le dialysat contenu dans la cavité péritonéale selon un gradient de concentration. Les échanges peuvent s'établir de manière bidirectionnelle entre le plasma et le dialysat en fonction de la composition de celui-ci. Ainsi, il existe un transfert du plasma vers le dialysat pour l'urée, la créatinine et les ions tels que le phosphore et le potassium. Au contraire, on peut observer aussi un transport inverse du dialysat vers le plasma pour le glucose, le lactate, le bicarbonate et le calcium. Par ailleurs, les caractéristiques de la membrane péritonéale entraînent une perte protéique importante comprise entre 5 et 20 g par jour de traitement [7].

Un certain intervalle de temps est nécessaire pour obtenir l'état d'équilibre entre les deux compartiments en fonction du gradient de concentration et du poids moléculaire de la substance considérée. Par exemple, le temps de contact dialysat-plasma nécessaire à l'obtention d'un état d'équilibre pour l'urée est de 6 h en moyenne, et plus long pour les autres substances telles que la créatinine ou le phosphore.

Principe de la convection

Le mécanisme convectif permet le passage actif d'eau et de solutés, appelé ultrafiltrat, de manière unidirectionnelle vers la cavité péritonéale selon un gradient osmotique. Ce gradient dépend de la pression hydrostatique des capillaires péritonéaux et de la concentration en cristalloïdes (glucose, petits solutés solubles) ou en colloïdes (polymères de glucose ou icodextrine, soluté de poids moléculaire élevé) du dialysat. La différence entre le dialysat recueilli et le dialysat injecté correspond alors à l'ultrafiltration (UF) réalisée. Le dialysat recueilli résulte des mouvements d'eau induits par le gradient transcapillaire moins la quantité de liquide réabsorbé par le système lymphatique. L'UF varie en fonction de la concentration de l'agent osmotique contenu dans le dialysat, du temps de contact entre le dialysat et le sang, ainsi que de la pression hydrostatique intrapéritonéale. Son volume est difficilement prévisible pour un patient donné. À titre d'exemple, une concentration de glucose de 15 $g.L^{-1}$ entraînera en moyenne une UF de 300 $mL.cycle^{-1}$, alors que le dialysat hypertonique à 45 $g.L^{-1}$ s'accompagnera d'une UF de 1 000 $mL.cycle^{-1}$.

Efficacité de la DP

La DP est une méthode d'épuration extrarénale dont la clairance délivrée pour les petites molécules est relativement faible en conditions d'utilisation standard, ne dépassant habituellement pas 20 $mL.min^{-1}$. L'UF quant à elle est souvent comprise entre 1 000 et 2 000 $mL.j^{-1}$. Compte tenu des propriétés de la membrane péritonéale, les performances du traitement en situation aiguë sont difficilement prévisibles pour un patient donné et sont très difficiles à maîtriser en cours de traitement.

D'autres éléments interviennent pour limiter l'efficacité de la DP, liés aux caractéristiques de la membrane péritonéale : l'endothélium vasculaire, sa membrane basale, le tissu interstitiel, le mésothélium, le biofilm liquidien à la face interne de l'endothélium vasculaire, et la couche stagnante du dialysat au contact des cellules mésothéliales. Ces différents facteurs vont s'opposer aux transferts diffusifs entre la lumière capillaire et la cavité péritonéale [4]. Concernant la gestion de la balance hydrique, le réseau lymphatique très dense en sous-diaphragmatique est le lieu d'une réabsorption intense pouvant conduire à une diminution de l'UF.

La DP en pratique

En théorie, la DP peut être utilisée simplement à l'aide d'un abord péritonéal et d'un liquide d'échange (dialysat). Différentes modalités permettent de s'adapter aux différents patients et aux différentes situations (insuffisance rénale aiguë ou chronique, patient ambulatoire ou non, etc.).

Abord péritonéal

Il existe deux types de cathéters : ceux adaptés à une utilisation temporaire pour une mise en route rapide du traitement et une durée d'utilisation brève, et ceux pour un usage prolongé (appelés permanents) utilisés couramment pour les patients chroniques. Les cathéters temporaires sont des tubes simples, rigides, perforés à leurs extrémités et qui nécessitent un changement toutes les 48 à 72 h, conduisant à un risque infectieux non négligeable. Ils offrent des performances d'emblée maximales. Les cathéters permanents ont classiquement une longueur de 35 cm et sont munis de deux manchons en dacron dont une partie sera positionnée sous l'aponévrose des muscles grands droits et l'autre proche de l'orifice cutanée afin d'assurer leur fixation dans le trajet sous-cutané. Leurs performances maximales ne sont obtenues qu'après quelques

séances. Il est préférable, lors d'une utilisation prolongée et même en cas d'IRA, d'utiliser un cathéter permanent après avoir contrôlé la situation métabolique grâce à un abord temporaire.

La pose de ces cathéters se fait principalement par voie chirurgicale sous anesthésie générale, mais peut se réaliser au lit du malade par voie percutanée sous anesthésie locale par une équipe entraînée. Le cathéter est implanté dans la région sous-ombilicale par voie paramédiane au travers du muscle grand droit de l'abdomen. L'extrémité du cathéter multiperforée doit être placée dans le cul-de-sac de Douglas.

Liquide de DP

La composition du dialysat est proche de celui utilisé en dialyse conventionnelle, avec la particularité de contenir un agent osmotique à plus forte concentration. Il contient aussi, outre l'agent osmotique, une substance tampon et des électrolytes.

L'agent osmotique historique et qui reste encore le plus utilisé en DP est le glucose. Il existe différentes poches dont les concentrations électrolytiques ou osmotiques permettent de s'adapter aux différentes situations cliniques. On distingue les poches isotoniques avec une concentration de 15 $g.L^{-1}$ de glucose (osmolalité : 340 $mOsm.kg^{-1}H_2O$), permettant la diffusion, et les poches hypertoniques de 45 $g.L^{-1}$ (osmolalité : 480 $mOsm.kg^{-1}H_2O$), permettant l'UF. Les solutions à base de glucose peuvent concourir à l'agression de la membrane péritonéale à long terme, ce qui fait préférer l'utilisation d'autres agents osmotiques. On dispose de dialysat à base d'acides aminés, représentant l'avantage d'un apport protidique de l'ordre de 20 $g.L^{-1}$, utile pour les patients dénutris, et d'autres à base de polymère de glucose (ou icodextrine), permettant de maintenir une UF satisfaisante, ce qui limite l'utilisation de poche hypertonique riche en glucose.

La solution tampon actuellement utilisée associe les tampons bicarbonates et lactates en poche bicompartimentale. L'acétate a été progressivement abandonné en raison de péritonites encapsulantes constatées lors d'une utilisation au long court. Les solutions à base de lactates exclusives sont progressivement abandonnées en raison d'un pH acide de l'ordre de 5 $mmol.L^{-1}$, induisant des effets de bio-incompatibilité avec la membrane péritonéale [8].

La solution de dialyse contient entre 132 et 136 $mmol.L^{-1}$ de sodium, permettant le passage de sodium du sang vers le dialysat, transfert encore favorisé grâce à la dilution du dialysat induite par l'UF. La concentration de calcium utilisé en réanimation est plutôt de l'ordre de 1,75 $mmol.L^{-1}$ pour augmenter la calcémie ionisée.

Modalités d'utilisation

L'utilisation de la DP en situation aiguë répond aux mêmes règles que celles utilisées pour la dialyse chronique. Deux techniques sont disponibles : la méthode intermittente ou la méthode continue ; elles peuvent être réalisées de manière manuelle ou automatisée. Elles diffèrent essentiellement par la clairance délivrée, le temps d'utilisation nécessaire et la charge en soins. Ainsi, le choix de la technique dépend principalement de l'expérience de l'équipe, de l'objectif de la dose de dialyse ou d'UF souhaitée, et du temps disponible entre les différents soins ou examens prodigués [3].

La méthode continue, aussi appelée DP continue ambulatoire en dialyse chronique, est simple à utiliser et peu coûteuse, car elle diminue la quantité de dialysat utilisé. Elle nécessite cependant de nombreuses manipulations qui augmentent le risque infectieux. Elle consiste à injecter le dialysat dans la cavité péritonéale et à l'y laisser durant quelques heures afin d'obtenir l'équilibre souhaité entre les deux compartiments. La solution de dialyse d'une contenance de 2 L est instillée sur une durée de 30 min et changée toutes les 4 à 6 h. Classiquement, au cours des 24 h de traitement, on utilise trois poches isotoniques (glucose : 15 $g.L^{-1}$) pour assurer l'échange diffusif et une poche hypertonique (45 $g.L^{-1}$) pour obtenir l'UF. Une solution d'icodextrine peut être utilisée à la place du soluté hypertonique glucosé pour augmenter l'UF si besoin. L'utilisation du liquide de dialyse nécessite un réchauffement au préalable à 37 °C avant son instillation. L'utilisation d'un raccord en Y entre la poche de dialysat et la poche de recueil permet de diminuer les manipulations des poches.

La méthode de dialyse intermittente permet d'augmenter la clairance, de diminuer le temps infirmier et de permettre une plus grande mobilité des patients. Le principe consiste à faire circuler le dialysat dans la cavité péritonéale avec un débit relativement élevé sans attendre l'état d'équilibre, mais en le renouvelant rapidement afin de maintenir un gradient de concentration élevé (méthode appelée « *tidal peritoneal dialysis* »). On utilise alors des cycles courts d'une durée de 30 à 60 min en instillant 1 à 2 L de liquide à chaque cycle sur une durée totale de traitement comprise entre 8 et 10 h. Cette modalité nécessite l'utilisation d'une machine appelée cycleur et consomme davantage de liquides. Il s'agit d'un système sur lequel sont accrochées plusieurs poches de dialyse qui sont instillées en fonction de la programmation

souhaitée. Ces cycles courts peuvent être associés à un cycle long (12 h). Cette méthode automatisée permet d'augmenter les échanges, mais offre globalement une clairance équivalente à la méthode précédente au prix d'une durée de traitement plus courte [7].

Dose de dialyse

Il est possible de manière aisée de calculer la dose de dialyse en DP en dosant l'urée dans les poches de recueil. Ce calcul de dose permet d'optimiser le nombre de poches à instiller en fonction des besoins d'épuration et des objectifs fixés. La dose de dialyse délivrée en DP dépend du rapport d'équilibration et du temps de contact sang-dialysat, du volume du dialysat utilisé et des caractéristiques de la membrane péritonéale. On peut l'accroître en augmentant le volume de dialysat ou en utilisant des cycles courts avec changement fréquent de dialysat (*high volume peritoneal dialysis*). Quelle que soit la méthode utilisée, la clairance de l'urée dépasse rarement 20 $mL.min^{-1}$. Une des modalités de DP proposée en réanimation consiste à diminuer le volume du dialysat et à réaliser des cycles courts répétés. Ceci permet de limiter les effets indésirables respiratoires et d'augmenter la dose de dialyse délivrée [9].

Complications

Les complications de la DP sont essentiellement liées au cathéter ou aux complications infectieuses pouvant survenir.

Complications liées à la voie d'abord

Ces complications peuvent survenir à différents temps de son utilisation :

- lors de la pose : risque hémorragique, risque de perforation viscérale ou de plaie vasculaire ;
- lors des premières utilisations, il peut se produire un défaut de drainage lié à un mauvais positionnement du cathéter. Il peut par ailleurs se produire une fuite du dialysat par l'orifice cutané du cathéter. L'utilisation de petits volumes de dialyse est alors préconisée lors des premiers cycles ;
- les nombreuses utilisations du cathéter peuvent aboutir à des fissurations, perforations ou extériorisations du manchon pour les cathéters permanents.

Complications pariétales

L'hypertension intra-abdominale induite par l'instillation du dialysat peut conduire à l'apparition de complications à type de hernies ombilicales ou inguinales. Par ailleurs, cette hyperpression peut conduire à la réduction de la course diaphragmatique avec risques de trouble ventilatoire avec diminution de la compliance pulmonaire [10].

Complications infectieuses

Elles peuvent se manifester par des infections peu sévères, comme l'infection localisée à l'orifice du cathéter ou dans son trajet sous-cutané (tunnellite), mais aussi par de véritables péritonites aiguës avec choc septique. Les manifestations cliniques de la péritonite aiguë sont souvent frustes et les douleurs abdominales inconstantes. La couleur trouble du dialysat doit faire évoquer le diagnostic. Une recherche bactériologique du liquide effluent doit être réalisée quotidiennement. Les germes rencontrés sont le plus souvent les cocci gram positifs qui témoignent davantage de colonisation que de véritables péritonites, plus rarement les entérobactéries ou les anaérobies qui doivent alors faire craindre une perforation digestive. L'infection est presque toujours d'origine endoluminale par une manipulation aseptique du cathéter. Plus rarement, elle est d'origine cutanée à l'orifice du cathéter ou à point de départ digestif. L'infection péritonéale ne signe pas toujours l'abandon de la technique pour le patient, car le traitement repose sur des lavages péritonéaux et une antibiothérapie intrapéritonéale. Il n'en est pas de même de l'infection fongique qui doit toujours conduire à l'arrêt du traitement. Ces complications fongiques sont cependant très rares.

Les péritonites sclérosantes ne sont pas observées en réanimation, car elles représentent un risque à long terme de la DP chronique par l'utilisation de poches de dialyse bio-incompatibles.

Désordre métabolique

Différents troubles métaboliques et nutritionnels peuvent survenir en DP, particulièrement lors du traitement en réanimation :

- l'hypernatrémie peut être observée en cas d'utilisation massive de solutés hypertoniques avec des cycles courts, car le transfert de l'eau à travers la membrane péritonéale est plus rapide que celui du sodium ;
- les pertes protéiques peuvent atteindre plus de 20 $g.j^{-1}$ et aboutir à une dénutrition, d'autant plus qu'il existe un hypercatabolisme fréquent chez les patients de réanimation. Une supplémentation en acides aminés est indispensable ;
- l'apport glucidique par les poches de dialyse est important, pouvant conduire à une hyperglycémie [11]. Une insulinothérapie renforcée doit permettre de régler ce trouble glycémique.

La DP en réanimation

La DP n'est plus guère utilisée en réanimation dans les pays développés, au profit de l'HDI ou des méthodes d'épuration continues. Elle offre cependant certains avantages liés à la faible vitesse d'échange, entraînant une UF lente et progressive et de faibles variations d'osmolalité plasmatique. Ceci en fait une méthode dont la tolérance hémodynamique est très satisfaisante. Par ailleurs, elle est utilisée sans anticoagulant et l'équipement nécessaire est peu coûteux. Ces avantages doivent cependant être tempérés par sa faible efficacité en matière de clairance pour les petites molécules. Ainsi, elle peut être employée en cas de défaillance rénale isolée, mais son utilisation semble difficile en cas de défaillance multiviscérale ou dans un contexte postopératoire. Elle reste néanmoins encore utilisée pour l'épuration du nourrisson et dans les pays en voie de développement [12]. Quoi qu'il en soit, la connaissance des contre-indications est nécessaire afin de limiter les complications inhérentes à cette technique.

Contre-indications

Plusieurs situations ne permettent pas de recourir à la DP.

- **Les antécédents de chirurgie abdominale** sont source d'adhérence et de cloisonnement, et peuvent induire une difficulté à la pose du cathéter et conduire à une réduction de la surface d'échange péritonéale. La chirurgie abdominale ou vasculaire de l'aorte abdominale récente constitue habituellement une contre-indication formelle, même si quelques équipes rapportent l'utilisation de la DP dans ces situations [13].
- **L'obésité** est une contre-indication relative liée à la difficulté de la pose et aux nombreux dysfonctionnements du cathéter.
- **L'insuffisance respiratoire chronique décompensée ou les détresses respiratoires aiguës** constituent une limite à la DP qui augmente la pression intra-abdominale et réduit ainsi la course diaphragmatique [10].
- **Une dénutrition sévère** préalable à l'admission en réanimation constitue une contre-indication formelle du fait des pertes protéiques massives induites par la DP.

Indications potentielles

En néonatalogie et pédiatrie

La DP reste encore largement utilisée pour l'épuration du nourrisson, car la difficulté de l'abord vasculaire en hémofiltration/hémodialyse conduit à préférer cette technique [14]. La surface d'échange de la membrane péritonéale, proportionnellement plus grande chez l'enfant, permet d'avoir une certaine efficacité d'épuration. La DP est de préférence automatisée avec l'utilisation d'un cycleur pour délivrer et recueillir de manière précise le dialysat et l'effluent. Le faible volume de dialysat utilisé chez le nourrisson, de l'ordre de 10 à 20 $mL.kg^{-1}$ par cycle au début, nécessite une mesure précise automatisée, notamment pour l'UF. Une mesure de la pression intra-abdominale par le biais du cathéter peut être proposée pour éviter les complications mécaniques. Le dialysat contient au mieux le tampon bicarbonate pour éviter l'utilisation du lactate, difficilement métabolisable par le foie immature du nourrisson. La concentration en glucosé du dialysat est de préférence faible, tout du moins au commencement, pour éviter l'ultrafiltration rapide et les hyperglycémies. Par ailleurs, les apports nutritionnels doivent être finement régulés pour compenser les pertes protéiques induites par la DP. Elle peut être proposée chez le nourrisson en cas de défaillance hémodynamique [15] et même respiratoire [16] quand elle est réalisée de manière appropriée.

En dehors de l'insuffisance rénale aiguë, elle est aussi couramment utilisée pour traiter les désordres innés du métabolisme chez le nouveau-né. Les recommandations d'experts récemment publiées sous l'égide de la Société de réanimation de langue française (SRLF), en collaboration avec la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR), le Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP) et la Société

francophone de dialyse (SFD), retiennent comme indications potentielles de la DP en pédiatrie et néonatologie (accord faible) la période postopératoire de chirurgie cardiaque dans le but de réduire la surcharge hydrosodée et le traitement de l'insuffisance rénale aiguë isolée en dehors des situations d'urgence vitale [17]. Il est à noter qu'il existe très peu d'études disponibles, la plupart relevant d'analyses de cohortes en termes de faisabilité et d'efficacité sans groupe contrôle.

Chez l'adulte

La DP reste encore largement utilisée dans les pays en voie de développement. En effet, sa mise en œuvre est simple, ne nécessitant pas de générateur ou de moniteur, l'apprentissage est rapide, et le coût d'utilisation en théorie est moins important. La DP présente certains avantages théoriques en faveur de son utilisation en réanimation dans les situations suivantes :

- en cas d'instabilité hémodynamique, il s'agit d'une technique d'épuration rénale dite « douce » permettant une UF progressive, notamment en cas d'insuffisance cardiaque congestive réfractaire aux diurétiques [18]. L'avantage lié à la stabilité hémodynamique peut cependant également être obtenu par les autres techniques d'épuration, en particulier les méthodes d'hémofiltration continue mais aussi l'HDI lorsque celle-ci est adaptée aux patients instables [19, 20]. De plus, ces deux techniques d'épuration apportent l'avantage de maîtriser parfaitement la dose délivrée et le volume d'UF, qui est beaucoup plus aléatoire en DP ;
- dans les situations de traumatisme crânien ou d'hypoxie cérébrale, la lenteur de l'épuration apportée par la DP permet d'éviter le syndrome de déséquilibre, conduisant ainsi à une meilleure stabilité de la pression intracrânienne et de la perfusion cérébrale [21, 22] ;
- en cas d'insuffisance hépatique aiguë, la DP permet le contrôle hydro-électrolytique, l'évacuation d'une ascite réfractaire, la prévention de l'hypothermie et de l'hypoglycémie sans augmenter de manière majeure le risque infectieux [23, 24].

Concernant le traitement des pancréatites aiguës sévères, la DP a été proposée afin de réaliser des lavages péritonéaux, mais cette indication a été abandonnée à la suite de la publication d'une étude prospective randomisée négative [25].

Dans le cadre des indications en réanimation, peu d'études sont disponibles et leurs résultats sont contradictoires. Trois études prospectives randomisées de qualité méthodologique satisfaisante ont été publiées, regroupant au total seulement 240 patients [26–28]. L'étude de Phu *et al.*, menée au Vietnam sur 70 patients, retrouve une mortalité beaucoup plus importante avec la DP (47 % et 15 % respectivement, p = 0,005, risque relatif de décès 5,1 [IC 95 % ; 1,6-16]). Cette surmortalité est expliquée, selon les auteurs, par une plus faible efficacité d'épuration et un contrôle métabolique beaucoup plus lent que celui obtenu en hémofiltration. La majorité des décès dans le groupe DP étaient observés au cours des premières heures de traitement, en rapport essentiellement avec une acidose métabolique non contrôlée (73 % des décès) ou un choc réfractaire (41 %). En plus de la surmortalité observée, le délai de récupération de la fonction rénale chez les survivants était significativement plus long dans le groupe DP, et le coût du traitement plus élevé, probablement en rapport avec cette prolongation de l'épuration. Plusieurs facteurs méritent d'être pris en compte dans l'analyse de ces résultats [29] : la technique de DP utilisée était inappropriée pour la pratique en réanimation (technique manuelle, cathéter rigide, grand volume instillé sur une très courte période, dialysat bio-incompatible à l'acétate riche en glucosé hyperosmolaire), les péritonites en DP étaient probablement sous-diagnostiquées, et enfin la population étudiée était originaire du Vietnam, pays où les pratiques sont potentiellement différentes. Malgré les critiques sur cette étude, l'absence de données contradictoires dans la littérature ne plaide pas pour l'utilisation de la DP dans cette indication. Les deux études plus récentes [27, 28], l'une comparant la DP à l'hémodialfiltration continue [27], l'autre comparant la DP à l'HDI quotidienne [28], remettent clairement en cause les résultats précédents, probablement grâce à l'utilisation de méthodes de DP plus adaptées aux patients de réanimation. Ces deux études, comportant respectivement 38 % et 44,5 % de patients septiques, retrouvent en effet une mortalité équivalente dans les deux groupes avec des chiffres de mortalité comparables à ceux habituellement attendus chez des patients de réanimation. Une méta-analyse récemment publiée [30] a regroupé les résultats de 7 études de cohortes (714 patients) et 4 études prospectives (248 patients). Il n'existe pas de différence de mortalité entre les deux groupes traités, tant dans les études de cohortes (RR : 0,96 ; IC 95 % [0,53-1,71]) que dans les études prospectives randomisées (RR : 1,50 ; IC 95 % [0,46-4,86]), mais au prix d'une hétérogénéité importante. Quels que soient ces résultats, le petit nombre de patients étudiés et l'hétérogénéité des études ne permettent pas réellement d'apprécier l'efficacité et la tolérance de la DP par rapport aux méthodes usuelles. Les recommandations de la RFE (SRLF/SFAR/GFRUP/SFD) indiquent que chez l'adulte en réanimation, il ne faut probablement pas recourir à la DP en première intention [17].

Conclusion

Même si la DP fut la première technique d'épuration extrarénale utilisée en situation aiguë, elle est devenue marginale dans les pays industrialisés, préférant l'hémofiltration continue et l'HDI en réanimation adulte. Pourtant, sa facilité de mise en œuvre et l'absence d'abord vasculaire ou d'anticoagulation font que la DP est encore beaucoup utilisée en dialyse chronique. Elle reste toujours utilisée dans l'insuffisance rénale aiguë en néonatalogie ou dans les pays en voie de développement, au mieux en cas de défaillance rénale isolée. Les nombreuses complications pouvant survenir lors de son utilisation, telles que les péritonites et les difficultés liées au cathéter péritonéal, limitent sa réalisation en cas de défaillance multiviscérale. Par ailleurs, le faible niveau d'épuration obtenu ne permet pas toujours le contrôle rapide et optimal de l'hypercatabolisme et des troubles métaboliques aigus, conduisant à préférer l'hémofiltration continue et l'HDI.

Références

[1] Hales S. A method of conveying liquors into the abdomen during the operation tapping. *Philos Trans R Soc Lond.* 1744–1745;43–48.

[2] Frank H.A., Seligman A.M., Fine J. Treatment of uremia after acute renal failure by peritoneal irrigation. *JAMA.* 1946;130:703–706.

[3] Ryckelynck J.P., Lobbedez T., Hurault de Ligny B. Dialyse péritonéale. In: *Néphrologie et thérapeutique.* 2005:252–263.

[4] Ronco C., Clark W. Factors affecting hemodialysis and peritoneal dialysis efficiency. *Seminar in dialysis.* 2001;14:257–262.

[5] Rippe B. A three-pore model of peritoneal transport. *Perit Dial Int.* 1993;13(suppl. 2):S35–S38.

[6] Ash S.R. Peritoneal dialysis in acute renal failure of adults : the safe, effective, and low-cost modality. *Contrib Nephrol.* 2001;132:210–221.

[7] Gabriel D.P., Nascimento G.V., Caramori J.T., et al. High volume peritoneal dialysis for acute renal failure. *Perit Dial Int.* 2007;27(3):277–282.

[8] Topley N., Kaur D., Petersen M.M. In vitro effects of bicarbonate and bicarbonate-lactate buffered peritoneal dialysis solutions on mesothelial and neutrophil function. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(2):218–224.

[9] Chitalia V.C., Almeida A.F., Rai H., et al. Is peritoneal dialysis adequate for hypercatabolic acute renal failure in developing countries ? *Kidney Int.* 2002;61:747–757.

[10] Bunchman T.E., Meldrum M.K., Meliones J.E., et al. Pulmonary function variation in ventilator dependant critically ill infants on peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial.* 1992;8:75–78.

[11] Manji N., Shikora S., McMahon M., et al. Peritoneal dialysis for acute renal failure : overfeeding resulting from dextrose absorbed during dialysis. *Crit Care Med.* 1990;18:29–31.

[12] Ponce D., Berbel M.N., Regina de Goes C., et al. High volume peritoneal dialysis in acute kidney injury : indications and limitations. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:887–894.

[13] Maccario M., Da Vecchi A., Scalamogna A., et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in patients after intra-abdominal prosthetic vascular graft surgery. *Nephron.* 1997;77(2):159–163.

[14] Strazdins V., Watson A.R., Harvey B. Renal replacement therapy for acute renal failure in children : European Guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:199–207.

[15] Dittrich S., Vogel M., Dahnert I., et al. Acute hemodynamic effects of post cardiotomy peritoneal dialysis in neonates and infants. *Intensive Care Med.* 2000;26:101–104.

[16] Sagy M., Silver P. Continuous flow peritoneal dialysis as a method to treat severe anasarca in children with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1999;27(11):2532–2536.

[17] Vinsonneau C., Allain-Launay E., Blayau C., et al. Épuration extrarénale en réanimation adulte et pédiatrique. Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française (SRLF), avec la participation de la Société française d'anesthésie-réanimation (Sfar), du Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP) et de la Société francophone de dialyse (SFD). *Réanimation.* 2014;23:714–737.

[18] Hebert M.J., Falardeau M., Pichette V., et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis for patients with left severe ventricular systolic dysfunction and end stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(5):761–768.

[19] Schortgen F., Soubrier N., Delclaux C., et al. Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in ICU : usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:197 20.

[20] Vinsonneau C., Camus C., Combes A., et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome : a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2006;368:379–385.

[21] Davenport A. Renal replacement therapy in the patient with acute brain injury. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(3):457–466.
[22] Krane N.K. Intracranial pressure measurement in a patient undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1989;13(4):336–339.
[23] Mayer A.D., McMahon M.J., Corfield A.P., et al. Controlled clinical trial of peritoneal lavage for the treatment of severe acute pancreatitis. *New Engl J Med.* 1985;312:399–404.
[24] Poulos A.M., Howard L., Eisele G., et al. Peritoneal dialysis therapy for patients with liver or renal failure with ascites. *Amer J Gastroenterol.* 1993;88(1):109–112.
[25] De Vecchi A.F., Colucci P., Salerno F., et al. Outcome of peritoneal dialysis in cirrhotic patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(1):161–168.
[26] Phu N.H., Hien T.T., Mai N.T., et al. Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. *N Engl J Med.* 2002;347(12):895–902.
[27] Georges J., Varma S., Kumar S., et al. Comparing continuous veno-venous hemodiafiltration and peritoneal dialysis in critically ill patients with acute kidney injury : a pilot study. *Perit Dial Int.* 2011;31:422–429.
[28] Gabriel D.P., Caramori J.T., Martin L.C., et al. High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis : a randomised controlled trial in patients with acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2008;108:S87–S93.
[29] Daugirdas J.T. Peritoneal dialysis in acute renal failure – why the bad outcome ? *N Engl J Med.* 2002;347(12):933–935.
[30] Chionh C.Y., Soni S.S., Finkelstein F.O., et al. Use of peritoneal dialysis in AKI : a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1649–1660.

CHAPITRE 127

Drainages urinaires

P. Tauzin-Fin; G. Boulard

On définit le drainage urinaire comme toute méthode de drainage des urines, soit par les voies naturelles (sondage vésical), soit par des méthodes sanglantes (telles que le cathétérisme sus-pubien ou la néphrostomie percutanée). Le sondage vésical, méthode la plus « banalisée », est un geste invasif souvent considéré à tort comme inoffensif. Il expose à des complications mécaniques et infectieuses pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients. Globalement, l'infection urinaire nosocomiale et le syndrome de levée d'obstacle sont les principales complications rencontrées.

Indications du drainage urinaire

Indications du sondage vésical

Le sondage vésical en réanimation est fréquent. Il fait partie de la prise en charge globale du patient dans un contexte de polytraumatisme ou de défaillance multiviscérale. Il est ainsi réalisé des courbes horaires de pouls, de diurèse, de température et de tension artérielle. Ce monitorage de la diurèse, simple mais cependant invasif, permet déjà une surveillance optimale du malade, de son bilan hydrique et de son état hémodynamique et permet une adaptation thérapeutique ponctuelle et précise. Le sondage vésical en phase périopératoire est nécessaire dans de nombreux types de chirurgie : intervention longue, hémorragique, à péritoine ouvert, source de déperdition hydrique, ou intervention exposant à des insuffisances rénales postopératoires (prothèse aorto-bifémorale, pontage vasculaire, pancréatectomie, hépatectomie, péritonite, etc.). Ce geste simple, en permettant une surveillance de la diurèse horaire, facilite la réhydratation peropératoire et apprécie l'efficacité de la compensation des pertes sanguines.

Par ailleurs, les anesthésies locorégionales, telles que la rachianesthésie et l'anesthésie péridurale réalisées chez des sujets fragiles subissant une chirurgie vasculaire périphérique, exposent à des rétentions d'urines. Or un globe vésical, indolore dans ce contexte, peut compromettre le résultat fonctionnel par compression vasculaire. En phase postopératoire précoce, un globe vésical représente une épine irritative suffisante pour faire décompenser par exemple un patient porteur d'une myocardiopathie ischémique sur le mode d'une crise d'angor, d'un œdème aigu pulmonaire ou d'un trouble du rythme.

Cathétérisme sus-pubien : une alternative au sondage vésical

Les indications au cathétérisme sus-pubien sont :

- une impossibilité technique du sondage vésical par les voies naturelles ;
- un obstacle prostatique : hypertrophie bénigne de la prostate, cancer ou prostatite ;
- un traumatisme du bassin avec disjonction pubienne, l'hématurie initiale devant faire évoquer une rupture de l'urètre ;
- et classiquement les patients porteurs de prothèse cardiaque (valvulaire) ou nécessitant une intervention orthopédique ou vasculaire avec pose de prothèse, pour lesquels une sonde vésicale peut être un point de départ d'une infection, sous réserve que le risque infectieux soit moindre.

Néphrostomie percutanée

La place de la néphrostomie percutanée dans le traitement des insuffisances rénales aiguës obstructives hautes est actuellement bien définie. Le diagnostic passe par l'échographie rénale qui montre la dilatation des voies pyélocalicielles et apprécie l'index cortical, facteur pronostique. Il faut préalablement éliminer une rétention d'urines par pose d'une sonde vésicale et le bilan biologique apprécie la gravité de l'insuffisance

rénale. Cette dérivation externe permet une amélioration rapide de la fonction rénale, parfois au prix d'un syndrome de levée d'obstacle (*cf. infra*). L'opacification secondaire des voies urinaires permet une approche diagnostique (cancer du petit bassin, fibrose rétropéritonéale, lithiase rénale ou séquelle de radiothérapie). Ce geste évite dans la majorité des cas l'épuration extrarénale. Dès la normalisation de la fonction rénale, une sonde double J doit être installée afin de faciliter la prise en charge du patient.

Techniques et matériel

Toute instrumentation exige des mesures d'asepsie accomplies, car la vessie et les voies urinaires supérieures sont physiologiquement stériles.

Le sondage vésical est une technique de soins infirmiers, à « quatre mains » (un servant et un exécutant), réalisée dans des conditions d'asepsie chirurgicale (gants, champs, calots et masques stériles, etc.). Après toilette périnéale et antiseptiques locaux, le sondage vésical est fait par une sonde montée préalablement sur une ligne de drainage en système clos : pas de déconnexion, et prélèvements d'urine par ponction du site après asepsie avec aiguilles et seringues stériles. Des sondes de Foley siliconées 18 CH sont de préférence utilisées.

Le drainage sus-pubien se fait sur une vessie pleine avec une asepsie chirurgicale stricte. Après anesthésie locale, la ponction cutanée se fait deux doigts au-dessus de la symphyse pubienne sur la ligne médiane, en utilisant un trocard 9-12 CH et en privilégiant les sets prêts à l'emploi (Laboratoire Porges). La fixation cutanée par une collerette et un pansement protecteur complètent la procédure. En cas de vessie vide, un sondage préalable permet le remplissage avec du sérum physiologique ; sinon il est nécessaire d'attendre le remplissage physiologique de la vessie. Un repérage échographique peut s'avérer utile.

La néphrostomie percutanée est un geste réalisé le plus souvent en milieu chirurgical, sur patient en décubitus ventral sous anesthésie générale ou locale. Des sets prêts à l'emploi (Laboratoire Cook Urological) sont disponibles. Après repérage échographique des cavités rénales, le calice inférieur est ponctionné et un guide est placé sous contrôle radioscopique. Des dilatateurs 6 à 9 F permettent de faire coulisser la sonde « queue-de-cochon ». Après fixation à la peau par une collerette, la poche de drainage urinaire est raccordée. Une radiographie de l'abdomen vérifie la bonne position de la sonde.

Complications du drainage vésical

Infection urinaire

On définit l'infection urinaire nosocomiale (IUN) comme l'infection contractée à l'hôpital ou apparaissant en cours d'hospitalisation, en règle générale 48 h ou plus après l'admission. L'incidence des IUN dans les services de réanimation est de l'ordre de 3,5 à 6,5 %, mais est vraisemblablement sous-évaluée du fait de la pauvreté des signes d'appel dans ce contexte et du mode de surveillance (examen cytobactériologique urinaire [ECBU] sur signe d'appel ou ECBU systématique). Les infections urinaires représentent 35 à 55 % des infections nosocomiales et entraînent des septicémies essentiellement à bacilles à Gram négatif (BGN) dans 5 % des cas, majorant ainsi le risque de mortalité. La survenue d'une IUN constitue de plus un risque écologique majeur quand, par exemple, il existe une poche de recueil de 2 L avec 10^7 BGN.mL^{-1}.

En microbiologie, toutes les études montrent que les BGN arrivent largement en tête [1]. En affinant les résultats, les principaux germes rencontrés sont :

- *Escherichia coli* : 14 à 47 % des cas ;
- *Pseudomonas æruginosa* : 5 à 14 % ;
- *Klebsiella sp.* : 5 à 34 % ;
- *Enteroccus sp.* : 7 à 24 % ;
- *Proteus sp.* : 0 à 5 % ;
- *Staphylococcus aureus* : 2 à 13 % ;
- *Enterobacter sp.* : 0 à 13 % ;
- *Candida sp.* : 6 à 18 %.

En fonction de la durée de séjour, du type de recrutement, des habitudes et modalités de prescription des antibiotiques (écologie locale) et surtout en fonction de l'application ou non des mesures préventives, le pourcentage relatif de tel ou tel germe varie selon les hôpitaux et les services. Il faut noter cependant une tendance à l'augmentation des IUN à entérocoques et à *Candida sp*. Le diagnostic de certitude de candidose disséminée pose actuellement problème. Les bactéries responsables d'IUN sont souvent multirésistantes, en rapport essentiellement avec la pression de sélection exercée par l'antibiothérapie.

Facteurs de risque d'acquisition d'une IUN

Parmi les facteurs intrinsèques, le sexe féminin est exposé à deux fois plus de risque. Par contre, le risque de bactériémie à point de départ urinaire est plus élevé chez l'homme en raison de lésions et de saignements urétraux fréquents. L'âge augmente le risque à partir de 50 ans (six fois plus d'IUN chez les patients de 85 ans). Le contexte sous-jacent (diabète, corticothérapie, immunosuppresseur et vessie neurologique) est identifié comme facteur d'acquisition. Si un traitement antibiotique contemporain d'un sondage urinaire diminue le taux de bactériurie, cet effet ne persiste que pendant les quatre premiers jours. Passé ce délai, le risque devient identique pour tous les patients. Cette antibiothérapie favorise la survenue de bactériurie à bactéries multirésistantes et à levures. Le sondage vésical est le principal facteur de risque extrinsèque. Plusieurs éléments interviennent :

- la technique de pose, parfaite, doit être réalisée par un personnel formé, après nettoyage du méat urétral ;
- la durée de sondage : 5 à 10 % des patients sont bactériuriques au moment du sondage et sont à risque d'infection symptomatique. Même si les urines sont initialement stériles, chaque jour de drainage augmente le risque de bactériurie de 5 à 10 %. La prévalence d'une bactériurie significative est de 50 % au 11^{e} jour chez la femme et au 14^{e} jour chez l'homme, pour atteindre virtuellement 100 % après un mois de sondage [2, 3] ;
- la mauvaise utilisation du système de drainage : les déconnexions accidentelles annihilant le bénéfice du système clos, les manœuvres aboutissant à une mauvaise vidange et les fautes d'asepsie sont les facteurs de risque majeurs. Il faut insister sur la formation du personnel.

Physiopathologie

Chez les patients sondés, il existe deux portes d'entrée pour les germes vers la vessie : une voie extraluminale et une voie endoluminale. Le mécanisme de contamination endoluminale est celui d'une colonisation rétrograde de la vessie soit à partir de la sonde, soit lors de déconnexion, soit à partir d'une contamination du sac de recueil des urines. La contamination par voie extraluminale par migration des germes du méat urétral à l'interface muqueuse urétrale-sonde vésicale est la plus fréquente.

Dans les infections urinaires sur sonde, il existe deux types de bactéries : celles qui ont une croissance dans l'urine elle-même et celles qui vont se développer à la surface de la sonde. Certaines bactéries (*Escherichia coli*, *Serratia sp.*, *Pseudomonas sp.*) possèdent des adhésines et vont adhérer à la muqueuse vésicale et à la sonde urinaire. Elles vont ensuite former un dépôt de biofilm dans lequel elles vont s'encapsuler. Ce biofilm peut aboutir à une limitation de l'efficacité des antibiotiques et ainsi expliquer les échecs thérapeutiques. Plus que les facteurs de virulence des bactéries, il est probable que l'état des défenses immunitaires explique la genèse des IUN et la gravité de certains tableaux cliniques.

Diagnostic

Les IUN sur sonde sont asymptomatiques dans 80 % des cas. Le diagnostic ne peut se faire que par la recherche systématique de l'infection urinaire. Les conséquences sur le haut appareil urinaire sont très mal connues, l'atteinte rénale étant souvent asymptomatique. Il est probable que les atteintes rénales (pyélonéphrite), prostatiques (prostatite), testiculaires et épididymaires sont très largement sous-estimées et responsables d'un taux important de récidive de l'infection. En pratique, il faut retenir que :

- par convention, une IU est définie par la présence à l'ECBU d'au moins 10^{5} bactéries.mL^{-1} ;
- les chiffres inférieurs sont le signe d'une colonisation et non d'une infection ;
- une leucocyturie n'est pas indispensable au diagnostic ;
- les règles de prélèvement et d'acheminement au laboratoire sont strictes et doivent être respectées pour une bonne interprétation des résultats.

Traitement

Les modalités du traitement des IUN sur sonde ne sont pas clairement codifiées. Cependant, il existe quelques règles et principes à respecter :

- la prescription d'une antibiothérapie systématique préventive est contre-indiquée car son effet ne persiste que les cinq premiers jours de sondage. Elle représente un risque important de sélection de germes assorti d'un coût élevé ;
- en l'absence de signes généraux, il n'y a aucune indication à traiter tant que la sonde est en place ;
- en cas de découverte d'une bactériurie à l'ablation de la sonde, il faut instituer un traitement antibiotique uniquement si l'ECBU de contrôle à 48 h est positif ;

- une IUN symptomatique chez un patient sondé, ou avec des antécédents de sondage, doit être traitée par une antibiothérapie adaptée pendant cinq à sept jours. En cas de bactériurie, l'intérêt d'une antibiothérapie flash juste avant l'ablation ou un changement de sonde reste à démontrer.

Prévention

Un certain nombre de mesures préventives sont universelles et répertoriées dans l'encadré 127.1. Une liste précise des recommandations pour limiter les IUN est disponible [4, 5]. Il est très important de limiter les indications et les durées de sondage, c'est-à-dire de limiter l'exposition au risque. L'alternative représentée par les étuis péniens est possible chez l'homme. Le cathétérisme sus-pubien n'est envisageable qu'en cas de lésion de l'urètre. Il représente un risque non négligeable d'infections de l'espace de Retzius en cas de bactériurie. Parmi les mesures prophylactiques dont l'intérêt n'est pas prouvé, citons la toilette régulière du méat urétral aux antiseptiques, l'imprégnation des sondes par du sel d'argent qui a donné des résultats contradictoires, et enfin l'introduction d'antiseptiques ou d'antibiotiques dans le sac de drainage qui est inefficace sur l'incidence des IUN.

Encadré 127.1

Mesures de prévention des IUN ayant une efficacité prouvée ou probable

- Limitation des indications et de la durée de sondage.
- Utilisation de sonde siliconée ou en hydromère de polyuréthane (bien que l'intérêt n'ait jamais été prouvé).
- Sondage à demeure en système « clos ».
- Respect de l'asepsie (protocole écrit) :
  - pose ;
  - entretien de la sonde et vidange des urines ;
  - prélèvement d'urine.
- Maintien d'un drainage :
  - déclive ;
  - sans obstruction ;
  - clos.
- Respect des « indications » de traitement antibiotique.
- Isolement des patients infectés (germes multirésistants).

Syndrome de levée d'obstacle

Physiopathologie

L'obstruction des voies excrétrices induit des perturbations fonctionnelles rénales [6].

Modification hémodynamique rénale

Expérimentalement, l'obstruction des voies excrétrices entraîne une évolution biphasique du débit sanguin rénal. Dans un premier temps, il apparaît une phase d'hyperémie qui atteint son maximum en 2 h, mettant en jeu une vasodilatation rénale portant sur la vascularisation préglomérulaire. Dans un deuxième temps, il survient une phase de vasoconstriction portant sur les vaisseaux afférents et efférents du glomérule responsable d'une diminution du débit sanguin rénal (25 à 70 % des valeurs de base après 24 h d'obstruction). Il s'ensuit une redistribution du débit sanguin rénal vers les néphrons profonds juxtamédullaires avec augmentation de perfusion des *vasa recta*. Malgré la levée de l'obstacle, ces paramètres vont rester perturbés d'autant plus longtemps que l'obstruction aura été prolongée.

Modification de la filtration glomérulaire

On note une baisse de la filtration glomérulaire initiale de 55 % à la première heure jusqu'à 75 % à 24 h. Après la levée de l'obstacle, la récupération finale de la filtration glomérulaire peut être incomplète. Mais après une obstruction aiguë, inférieure à 24 h, la baisse du débit de filtration glomérulaire peut être corrigée par une expansion volémique, l'administration de vasodilatateurs ou par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (blocage de la synthèse de l'angiotensine II).

Modification des fonctions tubulaires

On note une augmentation de la fraction d'excrétion du sodium et de l'excrétion de l'eau libre, témoignant d'une diminution du pouvoir de concentration des urines. Les mécanismes envisagés mettent en jeu une souffrance de la branche ascendante large de l'anse de Henlé, l'incapacité de maintenir un gradient osmotique corticomédullaire et l'insensibilité des tubes collecteurs à l'hormone antidiurétique (HAD). L'aptitude du rein à excréter le potassium peut être réduite.

Rôle des facteurs extrarénaux

La rétention hydrosodée constituée pendant la période d'anurie rend partiellement compte de la diurèse observée après la levée de l'obstacle. La charge osmotique représentée par l'accumulation d'urée est à considérer.

Clinique

On note deux types de conséquences :

- **le diabète insipide néphrogénique** qui se caractérise par une diurèse augmentée (3 à 4 $L.j^{-1}$) avec une fonction rénale discrètement altérée et par une hypodensité urinaire entre 1 000 et 1 004 non modifiée par la vasopressine, la restriction hydrique et la perfusion de sérum salé hypertonique. Ce diabète peut persister plusieurs mois et nécessite des apports hydriques adaptés ;
- **la polyurie osmotique** qui succède à une levée d'obstacle aiguë totale responsable d'une anurie pendant une courte période. Les obstacles prostatiques donnent rarement un syndrome de levée d'obstacle important, contrairement aux obstructions urétérales ou pyélocalicielles. La polyurie se caractérise par un volume très abondant (8 à 20 $L.j^{-1}$), d'autant plus qu'une compensation abusive a été réalisée. Il s'ensuit une augmentation de l'excrétion de sodium, de chlore, de potassium, d'urée, de calcium, et de bicarbonate. Cette polyurie régresse en deux à huit jours.

Sur le plan thérapeutique, plusieurs schémas sont proposés. Le plus simple est d'apporter une base quotidienne de 4 L de sérum salé et de laisser le malade s'ajuster et éliminer la surcharge hydrosodée constituée au cours de la période d'anurie. Cela nécessite une surveillance biologique et clinique étroite et adaptée de la volémie, du poids et du bilan entrées-sorties. La compensation intégrale de la diurèse à l'aide de solutions iso-osmotiques (salée ou glucosée) risque de pérenniser la diurèse osmotique.

Inconfort lié à la sonde vésicale

Il faut différencier :

- l'inconfort vésical lié à la sonde vésicale en salle de soins post-interventionnelle se manifestant par une simple gêne, une envie d'uriner permanente et douloureuse avec agitation, confusion, voire tentatives de retrait de la sonde ;
- le syndrome d'hyperactivité vésicale se définissant par la survenue d'envies urgentes d'uriner avec ou sans incontinence urinaire, pollakiurie et nycturie.

Le support physiopathologique est très proche : contractions involontaires du détrusor liées à la stimulation des récepteurs muscariniques vésicaux (le sondage vésical, par exemple) et efficacité des médicaments bloquant ces récepteurs (oxybutynine) [7]. L'inconfort vésical peut exacerber la douleur postopératoire liée à l'effraction de la paroi abdominale et est résistant aux traitements conventionnels. L'oxybutynine (Ditropan®), antagoniste des récepteurs muscariniques, est le traitement de choix de l'hyperactivité vésicale [8]. Après chirurgie où la sonde vésicale est une nécessité, l'oxybutynine, par voie sous-linguale, réduit la douleur postopératoire et permet ainsi de diminuer la consommation morphinique [9].

Rétrécissement iatrogène de l'urètre (RIU)

On entend par ce terme de sténose iatrogène les rétrécissements consécutifs à des manœuvres instrumentales endo-urétrales.

Fréquence et conditions de survenue

La fréquence des RIU est estimée à 40 % dans une série récente englobant toutes les causes : cystoscopie, résection endoscopique de prostate, sonde à demeure ou circoncision. Le sondage urinaire à demeure représente 11 % de ces causes. Il s'agit alors d'une sténose secondaire à une sonde urétrale dans le cadre d'une réanimation lourde. La durée du sondage à demeure est de sept jours en moyenne.

Pathogénie

Les raisons sont difficiles à cerner. En fait, la technique de sondage est le principal facteur irritant : toute manœuvre traumatique entraîne une lésion de la muqueuse dont la cicatrisation « anarchique » peut être à l'origine de la sténose ; toute infection est un facteur aggravant. Le calibre des sondes intervient : le risque de blessures de l'urètre avec de grosses sondes est connu. Le siège des sténoses est rétroméatique ou pénobulbaire.

Prévention

La prévention découle de ce qui précède : éviter tout sondage inutile et traumatique, utiliser des sondes siliconées de calibre adéquat bien lubrifiées et stérilisées. Une fois la sonde en place, il est recommandé de fixer la sonde vésicale sur le ventre pour éviter toute compression de la muqueuse urétrale à l'angle pénoscrotal, source d'ischémie et d'abcès locaux. Enfin, l'indication du cathéter sus-pubien doit toujours être discutée.

Complications rares

Le phlegmon de l'espace rétropubien, l'hémorragie *a vacuo*, la perforation intestinale, la fistule vésicocutanée organisée sont d'exceptionnelles complications du cathétérisme sus-pubien.

L'uro-hématome périrénal, les perforations coliques et les épanchements pleuraux sont rarement décrits après une néphrostomie percutanée. Par contre, la fistule artérioveineuse intrarénale est une éventualité rare, mais qui peut mettre en jeu le pronostic vital du patient. Le diagnostic repose sur une déglobulisation itérative pouvant évoluer vers un choc hypovolémique et sur l'artériographie rénale. L'embolisation de la fistule est un moyen efficace et élégant de traitement. En cas d'échec, une néphrectomie d'hémostase est licite.

Conclusion

Le sondage vésical à demeure entraîne un risque élevé d'IUN. La décision du sondage très fréquemment nécessaire implique donc obligatoirement la mise en œuvre de mesures de prévention. Ces mesures comportent l'application stricte des règles d'asepsie lors du sondage, la gestion du sondage en système clos, la remise en question quotidienne de la nécessité de prolonger le sondage à demeure, ainsi que la qualité et la fréquence des changes. Ces mesures de prévention sont simples et efficaces en comparaison de celles requises pour lutter contre les pneumopathies nosocomiales par exemple. La néphrostomie percutanée est un moyen simple et élégant de prise en charge et peut éviter le recours à l'épuration extrarénale. Dans tous les cas, le drainage urinaire nécessite une analyse bénéfice/risque avant d'être proposé au patient.

Références

[1] Craven D.E., Kunches L.M., Lichtenberg D.A., et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med.* 1988;148:1161–1168.

[2] Garibaldi R.A. Catheter-associated urinary tract infection. *Curr Opin Infect Dis.* 1992;5:517–523.

[3] Stamm W.E. Catheter associated urinary tract infections : epidemiology, pathogenesis and prevention. *Amer J Med.* 1991;91(suppl. 3B):865–871.

[4] Comité technique national des infections nosocomiales. In: *100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales.* 2e éd 1999.

[5] Reanis. Prévention des infections urinaires nosocomiales. In: *Guide pour la prévention des infections nosocomiales en réanimation.* 2e éd 1999:75–87. *Ed EDK Glaxo Wellcome.* Paris.

[6] Yarger W.E., Harris R.H. Urinary tract obstruction. In: Seldin D.W., Giebish G., eds. *The kidney : physiology and pathophysiology.* New York: Raven Press; 1985:1963–1978.

[7] Tauzin-Fin P., Stecken L., Sztark F. Inconfort lié à la sonde vésicale en période postopératoire. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012;31:605–608.

[8] Agarval A., Dhiraaj S., Singhal V., et al. Comparison of efficacy of oxybutynin and tolterodine for prevention of catheter bladder discomfort : a prospective, randomized, placebo controlled double-blind study. *Br J Anaesth.* 2006;96:377–380.

[9] Tauzin-Fin P., Sesay M., Svartz L., et al. Sublingual oxybutynin reduces postoperative pain related to indwelling bladder catheter after radical retropubic prostatectomy. *Br J Anaesth.* 2007;99:572–575.

CHAPITRE 128

Évaluation de l'état nutritionnel en réanimation

P.-Y. Egreteau; J.-M. Boles

Un état nutritionnel normal est un des éléments clés dans l'aptitude à surmonter une maladie grave. Les fonctions métaboliques et immunitaires, et la composition de l'organisme sont entretenues chez l'adulte par un régime quotidien couvrant les besoins nutritionnels de base. En cas de diminution des ingesta, d'augmentation des besoins ou d'activation des processus nécessaires à la réparation tissulaire, on observe une perte de tissus organiques. Ces déséquilibres définissant la dénutrition sont à l'origine d'une augmentation de la mortalité et de la morbidité hospitalières [1]. Ainsi, l'évaluation de l'état nutritionnel apparaît justifiée chez certains patients de réanimation. Cependant, les marqueurs traditionnels de cet état, utilisables chez l'adulte, perdent de leur spécificité au cours des processus pathologiques et des états d'agression aiguë, comme bon nombre de facteurs non nutritionnels, ce qui implique une grande prudence dans l'interprétation de leurs résultats.

L'objectif de ce chapitre est de tenter de répondre aux questions simples qui se posent au clinicien dans l'exercice quotidien de la réanimation. Pourquoi évaluer l'état nutritionnel ? Chez quels patients ? Comment évaluer l'état nutritionnel en pratique courante ?

Pourquoi évaluer l'état nutritionnel ?

La nutrition et la maladie sont intriquées dans plusieurs situations (Tableau 128.1). Un ou plusieurs des processus suivants sont constants chez les patients de réanimation : une diminution des apports nutritionnels, une augmentation des besoins protéiques et énergétiques et une modification de l'utilisation des nutriments. Au cours des états d'agression aiguë, on observe une importante augmentation des dépenses énergétiques associée à un hypercatabolisme protidique contemporain de troubles de la régulation du métabolisme des glucides.

Tableau 128.1

Principales causes de dénutrition pure dans les pays industrialisés.

Carences d'apport	Pertes digestives accrues	Augmentation des besoins
– Anorexie mentale – Sujets âgés – Végétalisme – Croyances parareligieuses (ascétisme) – Régimes d'exclusion – Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) – Insuffisance cardiaque sévère – Alcoolisme	– Gastrectomies (totales) – Pancréatites chroniques – Syndromes de malabsorption – Résections intestinales étendues – *By-Pass* intestinaux	– Maladies inflammatoires/ infectieuses – Cancers – Traumatismes et brûlures – Stress chirurgical – Endocrinopathies – Maladies métaboliques

La fréquence de la malnutrition chez des patients hospitalisés a été estimée entre 30 et 50 % des patients médicaux aussi bien que chirurgicaux. Une relation directe entre l'état nutritionnel initial et la morbidité et la mortalité hospitalières semble aujourd'hui établie avec une incidence de complications graves postopératoires pouvant dépasser 30 % dans une population dénutrie, double de celle constatée chez les

patients non dénutris. La dénutrition liée à l'agression aiguë peut survenir soit sur un état nutritionnel sain, soit sur un état nutritionnel déjà défaillant et l'aggraver. Beaucoup de complications sont imputables à une malnutrition protéique et énergétique (MPE [2]) :

- l'augmentation des infections nosocomiales relatives à une défaillance du système immunitaire ;
- le retard ou l'incapacité de cicatrisation des tissus ;
- la prolongation de la ventilation mécanique en cas d'altération des fonctions vitales ;
- les syndromes dépressifs et autres troubles d'ordre psychologique sont également fréquents.

Les taux de mortalité sont deux à quatre fois supérieurs chez les patients avec MPE. De plus, une assistance nutritionnelle adéquate a été reconnue comme facteur de réduction des complications postopératoires chez des patients sévèrement dénutris [3].

L'évaluation de l'état nutritionnel a donc plusieurs objectifs :

- le dépistage des patients porteurs d'un état nutritionnel altéré et leur traitement, dans un souci de diminuer l'incidence des complications favorisées par la malnutrition ;
- l'évaluation de la nécessité d'une assistance nutritionnelle ;
- le suivi de l'efficacité de cette assistance, en termes de réponse thérapeutique et de tolérance, notamment l'apparition d'un syndrome de renutrition inappropriée.

Un comité international a proposé une nomenclature basée sur la reconnaissance de la réponse inflammatoire systémique aiguë [4]. Les définitions de la malnutrition en fonction de son étiologie comprennent :

- la malnutrition associée à la famine, lors d'une carence d'apport sans inflammation ;
- la malnutrition associée aux maladies chroniques, lors de phénomènes inflammatoires chroniques, d'intensité légère à modérée ;
- la malnutrition associée aux maladies aiguës ou aux agressions lors de phénomènes inflammatoires aigus et intenses [5, 6].

Chez quels patients évaluer l'état nutritionnel ?

Il est admis que les patients ayant une apparence et une activité physiques normales, une alimentation supposée normale et qui sont indemnes de toute cause préalable significative d'augmentation des besoins nutritionnels ne requièrent aucune enquête particulière. Cette catégorie de patients n'est pas considérée comme à risque de développer des complications liées à la malnutrition [3]. Cependant, les catégories de patients répertoriées dans le tableau 128.2 peuvent tirer bénéfice d'une telle évaluation, en conduisant à la mise en route d'une assistance nutritionnelle adéquate [7].

Tableau 128.2

Situations cliniques nécessitant une évaluation de l'état nutritionnel.

Évidence clinique de MPE	– Marasme – Hypoalbuminémie – Forme mixte – Kwashiorkor
Maladies chroniques	– Cancer – VIH – Alcoolisme – Néphropathie – Hépatopathie – Chimiothérapies anticancéreuses retentissant sur l'absorption et/ou l'utilisation des nutriments
Défaillances aiguës avec hypercatabolisme	– Sepsis sévères – Traumatismes sévères – Chirurgie d'urgence – Brûlés
Patients âgés	– Anorexie physiologique – Pauvreté de la dentition – Problèmes socio-économiques – Maladies chroniques

Comment évaluer l'état nutritionnel ?

L'évaluation de l'état nutritionnel doit porter sur les différents compartiments de l'organisme d'une part et sur l'existence et la durée d'une nutrition inadéquate d'autre part. Les marqueurs principaux d'évaluation de l'état nutritionnel chez l'adulte sain sont recensés dans le tableau 128.3. Tous ces marqueurs sont perturbés de façon non spécifique par de nombreuses situations pathologiques, ce qui rend complexe l'interprétation de leurs résultats. De plus, une maladie organique et la simple inactivité peuvent avoir le même retentissement sur ces marqueurs que la malnutrition elle-même.

Tableau 128.3

Paramètres d'évaluation de l'état nutritionnel.

Mesures anthropométriques	Masse corporelle (habituelle, actuelle, idéale) BMI = BM/T^2 (kg/m^2)		19-25	
		Femme		Homme
	Diamètre bicipital (MAC) (cm)	16,5		12,5
	Pli cutané tricipital (TSF) (mm)	28,5		29,3
	Circonférence musculaire du bras (MAMC) MAMC = MAC − (0,314 × PCT)	23,2		25,3
Valeurs biologiques	Protéines plasmatiques	Concentrations normales		Demi-vie (jours)
	Albumine ($g.L^{-1}$)	40 + 5		21
	Transferrine ($g.L^{-1}$)	2,8 + 0,3		10
	Préalbumine (TTr) ($mg.L^{-1}$)	307 + 36		2
	Retinol binding protein ($mg.L^{-1}$)	62 + 7		0,5
	IGF-1			0,08-0,16
	Index urinaires	Femme		Homme
	Index créatinine/taille ($mg/kg_{poids\ idéal}$)	18		23
	3-méthylhistidine urinaire/créatininurie		$23 \pm 7{,}10^{-3}$	
Fonction musculaire	Force développée au niveau de la main (dynamomètre) Courbe force/fréquence et relaxation de l'adducteur du pouce (EMG)			
Anamnèse nutritionnelle	– Apports nutritionnels habituels – Intolérances alimentaires – Capacités physiques et psychiques			
Composition du corps	Impédancemétrie bioélectrique			

En pratique courante, une évaluation objective de l'état nutritionnel repose sur une approche clinique pas à pas, associée à une interprétation prudente de certaines mesures et de certains résultats biologiques.

Évaluation clinique

Le recueil d'une anamnèse précise, dans la mesure du possible, associé à un examen physique incluant le poids du patient, constitue la première étape de l'évaluation nutritionnelle ordinaire.

Anamnèse nutritionnelle

L'histoire de la maladie doit comporter l'habitus alimentaire, ainsi que les relations possibles entre l'alimentation et la maladie elle-même. L'interrogatoire minutieux permettant de quantifier les ingesta est le plus souvent impossible chez les patients de réanimation ; un simple interrogatoire de la famille ou des proches doit permettre d'estimer globalement la ration calorique.

Examen physique

L'examen physique cherche les signes de malnutrition, tels que la fonte musculaire, la perte des réserves adipeuses sous-cutanées, la présence d'une pigmentation cutanée allant parfois jusqu'à la mélanodermie, ou plus simplement des pétéchies ou un acrosyndrome. On peut observer une atteinte des phanères avec des cheveux secs et cassants, une disparition de la queue des sourcils, une déformation des ongles (koïlonychie) qui prennent un aspect strié et sont cassants. L'examen des muqueuses recherchera une stomatite excoriante ou une glossite. L'existence d'œdèmes, d'ascite, voire d'une hépatomégalie peut être révélatrice de malnutrition protéique ou de décompensation d'une malnutrition par carence d'apport. L'apathie et la léthargie peuvent aussi être attribuées à la malnutrition. Enfin, les signes particuliers de déficiences nutritives spécifiques doivent aussi être notés. Au terme de l'examen clinique, deux grands types de dénutrition, parfois associés chez les malades hospitalisés, peuvent être distingués : le marasme et le kwashiorkor. Le marasme correspond à un état de dénutrition chronique causé par un déficit protéique et énergétique préalable, à la différence du kwashiorkor où il existe une dénutrition protéique sévère contrastant avec un apport calorique adéquat. Les principaux signes cliniques sont répertoriés dans le tableau 128.4.

Tableau 128.4

Principaux signes cliniques du marasme et du kwashiorkor.

Marasme **MPE hypocalorique et hypoprotidémique**	**Kwashiorkor** **MPE hypoprotidémique**
– Fonte musculaire du tronc et des extrémités – Faiblesse musculaire – Perte de tissu gras sous-cutané – Absence d'œdème	– Absence de fonte musculaire – Absence de perte de tissu gras sous-cutané – Masse grasse abaissée – Œdèmes déclives ou généralisés – Foie augmenté de volume

Estimation de la perte de poids

L'estimation de la perte de poids est un indice pertinent d'évaluation de l'état nutritionnel. En effet, la perte de poids constitue le premier signe de dénutrition et se traduit par un amaigrissement du patient qui précède l'installation de la dénutrition proprement dite. Une perte de 10 % du poids corporel habituel sur une période de six mois, ou de 5 % sur une période d'un mois est indicative d'un état nutritionnel altéré. Cependant, la sensibilité et la valeur prédictive positive d'évaluer correctement une perte de poids sont inférieures à 75 % [8]. De plus, en présence d'œdèmes ou de déshydratation, situations fréquentes chez les patients en réanimation, manifestes ou présents dans l'histoire de la maladie, le poids ou les variations de poids ne peuvent servir à évaluer l'état nutritionnel du patient.

Mesures anthropométriques

Les mesures anthropométriques, permettant de définir l'état nutritionnel chez des individus sains, peuvent être affectées par des facteurs non nutritionnels. Par exemple, on observe une perte de masse musculaire chez les patients alités en dehors de toute malnutrition. L'interprétation de ces mesures doit donc rester prudente. Toutefois, il s'agit d'un outil non invasif et peu coûteux, d'utilisation très simple entre des mains expérimentées.

Ces mesures comprennent, outre le poids (P) et la taille (T) des patients permettant de calculer l'index de masse corporelle (IMC = P/T^2), la mesure du diamètre bicipital (MAC) et l'épaisseur du pli cutané tricipital (PCT) à l'aide d'un compas spécifique dit de Harpenden (adipomètre). Ces mesures sont réalisées sur le bras non dominant et permettent le calcul de la circonférence musculaire du bras (MAMC), reflet de la masse maigre. Le PCT est corrélé à la masse grasse. Un MAC inférieur au 15^e percentile définit une malnutrition sévère et est prédictif d'une mortalité et d'un taux de complication important chez des patients de réanimation [9]. Une malnutrition protéino-énergétique sévère peut aussi être définie par une valeur de la MAMC inférieure au 10^e percentile. L'existence d'une grande variabilité interindividuelle suggère que les mesures devraient toujours être enregistrées par le même observateur [8]. Les valeurs obtenues sont moyennées et comparées à des tables issues de populations contrôles normales, appariées en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique. La confrontation des valeurs mesurées chez un individu à des valeurs normales permet d'identifier la personne comme « malnutrie » ou « normale ». Il n'existe pas de

tables pour toutes les catégories de populations, en particulier pour les sujets âgés ou pour les patients ayant une musculature développée. Ces mesures n'ont aucune valeur en cas d'emphysème sous-cutané, de syndrome œdémateux généralisé, ou en cas d'anomalies de l'élasticité cutanée. L'existence d'un risque élevé d'erreurs dans l'acquisition et l'interprétation des mesures anthropométriques doit conduire à une grande prudence afin d'éviter de classer des patients normaux comme étant dénutris. Ce risque a été estimé à plus de 20 %. Enfin, en raison de leur lenteur de variation, peu significative en deçà de trente jours, les mesures anthropométriques ne peuvent être utilisées pour surveiller l'efficacité d'une assistance nutritionnelle à court terme.

Tests évaluant la fonction musculaire

Des modifications fonctionnelles telles qu'une diminution de la force musculaire secondaire à une nutrition insuffisante apparaissent bien avant les variations objectives des mesures anthropométriques [10]. Elles constituent souvent de meilleurs indices prédictifs de complications que les autres paramètres anthropométriques [11, 12]. Ainsi, la fonction musculaire peut être considérée comme une mesure spécifique des effets de la dénutrition et de l'efficacité d'une assistance nutritionnelle. Deux méthodes peuvent être employées chez les patients de réanimation, selon leur état de conscience :

- **l'évaluation de la force développée au niveau de la main** du côté non dominant à l'aide d'un dynamomètre manuel est surtout employée en période périopératoire. Ce test, de réalisation simple chez le patient conscient, est reconnu comme équivalent à la mesure de la circonférence du bras en termes de prédiction des complications postopératoires [11] ;
- **l'étude de la contraction du muscle adducteur du pouce** en réponse à un stimulus électrique du nerf médian au niveau du poignet est réalisable chez des patients inconscients. Elle fait appel aux techniques d'enregistrement électromyographique (EMG). La courbe force/fréquence d'un muscle exprime le rapport des amplitudes de contractions musculaires développées en réponse à une stimulation nerveuse électrique de fréquence croissante (10 Hz à 100 Hz). Normalement, l'élévation de la fréquence de stimulation est suivie d'une augmentation de la force de contraction du muscle, créant un tétanos. En cas de dénutrition, le tétanos n'est pas observé. Ce phénomène a été rattaché à une diminution de la production énergétique par les muscles. Dans le même registre, on peut évaluer la relaxation musculaire après stimulation, dont l'altération témoigne d'une fatigue musculaire. Il s'agit d'un phénomène actif (ATP-dépendant) basé sur un efflux de calcium du réticulum sarcoplasmique. Chez le patient dénutri, une lenteur à la décontraction traduit un dysfonctionnement des pompes calciques. L'association d'une courbe force/fréquence anormale et d'une lenteur à la décontraction est le facteur prédictif le plus spécifique et le plus sensible, chez des patients en préopératoire, de complications associées à un déséquilibre nutritionnel [12].

L'analyse électromyographique de la contraction-relaxation musculaire est de réalisation plus lourde que l'étude dynamométrique, mais reste facilement utilisable en routine au lit du patient.

Dosages des protéines plasmatiques

Les protéines plasmatiques reflètent la masse viscérale des protéines. Elles comprennent l'albumine, la transferrine, la transthyrétine ou préalbumine (TTr ou *Thyroxin-binding pre-albumin*) et, chez les patients à fonction rénale normale, la protéine vectrice du rétinol (RBP). Le taux d'albumine sérique est le marqueur plasmatique le plus utilisé, bien qu'une diminution de l'albuminémie reflète généralement une augmentation de son catabolisme et traduit plus la sévérité et la durée de l'agression métabolique que le statut nutritionnel lui-même. Si plusieurs études ont montré qu'un taux d'albumine sérique inférieur à 30 $g.L^{-1}$ était corrélé avec une augmentation nette du nombre de complications postopératoires [13], d'autres travaux plus réservés considèrent ce marqueur comme moins prédictif que le seul examen clinique [14]. En termes de prédiction des complications, la sensibilité de l'albuminémie s'accroît si son dosage est combiné avec celui de la transferrine. Bien que la transferrine soit couplée au métabolisme du fer, elle répond mieux que l'albumine à une renutrition. Les marqueurs à demi-vie brève que sont la TTr et le RBP sont surtout utiles dans le suivi d'une assistance nutritionnelle. Il en est de même pour la somatomédine C (ou IGF-1, pour *insulin-like growth factor 1*), dont les taux peuvent se normaliser en huit jours [15]. Les autres marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation renseignent sur la réaction de l'organisme à l'agression plutôt que sur l'état nutritionnel et n'ont pas leur place dans son évaluation.

Indices urinaires

L'excrétion urinaire quotidienne de créatinine est étroitement liée à la masse maigre du corps, comme cela a été démontré par dilution de potassium marqué (^{40}K). On estime que 1 g de créatinine est synthétisé à partir d'une masse musculaire de 17 à 20 kg, pour être totalement excrété par le rein. Le dosage de la créatinine urinaire répété trois jours consécutifs et comparé à des valeurs témoins appariées en fonction du sexe et de la taille permet de calculer un index créatininurie/taille (ICT). Celui-ci est un indice fiable de la masse musculaire, mais il est soumis à de grandes variations tant en conditions physiologiques que pathologiques, ce qui le rend en pratique d'intérêt très limité. Il est inutilisable en cas d'insuffisance rénale ou de rhabdomyolyse [13].

La 3-méthylhistidine (3-MH) est issue de la dégradation des protéines fibrillaires. Intégralement excrétée, son élimination urinaire est un bon reflet théorique du catabolisme musculaire. Pour être interprétable, son dosage doit être précédé d'un régime non carné de plusieurs jours et rapporté à la créatininurie des 24 h. Ce dosage répété permet de suivre l'efficacité d'une assistance nutritionnelle qui, en diminuant le catabolisme protéique musculaire, conduit à une réduction de l'excrétion urinaire de 3-MH [13].

Évaluation de la fonction immunitaire

L'immunité à médiation cellulaire est un élément particulièrement sensible à la malnutrition et à la renutrition. Cependant, l'altération de la compétence immunitaire n'étant pas spécifique de la malnutrition, son analyse ne constitue qu'un outil médiocre dans l'évaluation de l'état nutritionnel. Deux types de tests interviennent dans l'évaluation de l'immunité : le comptage lymphocytaire et les réactions cutanées d'hypersensibilité retardée.

L'infection constitue une des causes majeures d'élévation de la morbidité et de la mortalité en réanimation. La lymphopénie s'associe à une sensibilité accrue aux infections en cas de MPE [16]. Le compte des lymphocytes totaux (CLT) est calculé par la relation suivante :

CLT = (% lymphocytes × leucocytes totaux)/100

Le CLT permet une approche satisfaisante du statut immunitaire des patients. Un CLT compris entre 800 et 1 200 reflète un déficit immunitaire modéré, tandis qu'un CLT inférieur à 800 témoigne d'un déficit sévère [17]. Toutefois, le CLT a été abandonné en tant qu'évaluation nutritionnelle en raison d'une grande sensibilité à des facteurs non nutritionnels d'une part, et devant l'absence de corrélation démontrée avec le devenir des patients d'autre part. De même, le comptage des sous-populations lymphocytaires, parfaitement corrélé avec la sous-nutrition dans le marasme où le stress métabolique est absent, n'est pas utilisable chez les patients de réanimation.

Les réactions cutanées d'hypersensibilité retardée (HCR) sont provoquées par injections intradermiques séparées de quatre à huit solutions antigéniques comprenant des substrats protéiques purifiés, des levures et des solutions de streptokinase-streptodornase. La taille de la réaction inflammatoire est mesurée à 24 et 48 h. Une induration supérieure à 5 mm témoigne d'une fonction immunitaire préservée. L'absence totale de réaction pour la totalité des antigènes définit l'anergie. De nombreux facteurs altèrent de manière non spécifique l'HCR, et ce même en dehors de toute malnutrition :

- les infections virales, bactériennes, et autres granulomatoses ;
- l'urémie, les cirrhoses et hépatopathies ;
- les traumatismes, brûlures et hémorragies ;
- les médicaments tels que les stéroïdes, les immunosuppresseurs et la cimétidine ;
- la chirurgie et l'anesthésie générale.

Si l'anergie cutanée résultant de malnutrition peut être inversée par une assistance nutritionnelle, l'existence d'un ou plusieurs de ces facteurs chez le patient de réanimation rend équivoque l'interprétation des HCR dans ce contexte. De plus, le simple drainage d'un abcès peut inverser une anergie cutanée. Pour ces raisons, l'étude des réactions cutanées d'hypersensibilité retardée n'est pas recommandée dans l'évaluation de l'état nutritionnel des patients de réanimation.

Évaluation globale subjective

L'évaluation globale subjective (EGS) répertorie les six caractéristiques suivantes fondées uniquement sur l'histoire et l'examen physique du patient :

- variations de poids :
  - poids perdu dans les six derniers mois (0 ou < 5 %, > 10 %),
  - variations durant les deux dernières semaines (augmentation, stabilité ou diminution (en cas de prise de poids récente, la perte précédente n'est pas considérée) ;

- alimentation : aucun changement ou nutrition surabondante, régime amaigrissant, préparations hypocaloriques ou famine ;
- symptômes gastro-intestinaux depuis plus de deux semaines : aucun, anorexie et écœurement, vomissement, diarrhée ;
- aptitude fonctionnelle : normale, activité subnormale, ambulatoire, ou alitement ;
- stress : aucun, minime ou élevé ;
- signes physiques :
  – perte des réserves adipeuses sous-cutanées sur les triceps et/ou la poitrine,
  – atrophie des muscles deltoïdes, temporaux et/ou quadriceps,
  – rétention hydrique : œdèmes et ascite,
  – lésions muqueuses : glossite, mélanodermie,
  – autres signes suggestifs de déficience.

La confrontation des différentes réponses permet de dépister les discordances entre les données recueillies. Après compilation de celles-ci, le patient est classé dans l'une de trois catégories suivantes :

- état nutritionnel normal : restriction minime ou nulle de l'apport nutritionnel et/ou de l'absorption des nutriments avec retentissement fonctionnel minime et absence de modification du poids corporel ;
- malnutrition modérée : évidence claire d'alimentation restreinte avec modifications fonctionnelles mais faible retentissement sur le poids du corps ;
- malnutrition sévère : modification de l'alimentation et du poids du corps avec retentissement fonctionnel.

Plusieurs études contrôlées ont montré que l'EGS permet d'identifier de façon reproductible des patients présentant des risques de développer des complications secondaires à la dénutrition [18]. Mais la sensibilité de la méthode est variable en fonction de l'atteinte clinique et de la population étudiée. Sur une population de patients de réanimation, l'EGS a montré sa fiabilité, sa simplicité et sa reproductibilité [19].

Calculs d'indices nutritionnels

Aucun des paramètres et mesures précédents pris isolément ne s'avère suffisamment performant pour apprécier la gravité d'une dénutrition. C'est pourquoi l'utilisation d'indices nutritionnels multivariés est actuellement préconisée. Plusieurs indices ont été développés, faisant appel à des méthodes statistiques et mathématiques pour identifier les patients à risque de complications liées à la malnutrition. Ces indices, utilisant des paramètres nutritionnels significatifs, ont été conçus et validés généralement sur des groupes spécifiques de patients, habituellement de cancérologie ou de chirurgie. Leur utilisation ne peut donc être généralisée sans réserve.

Le plus largement étudié est le *prognosis nutritional index* (PNI) [20] développé chez des patients subissant une chirurgie gastro-intestinale :

PNI (% risque) = 158 − 16,6 (albumine) − 0,78 (PCT) − 0,2 (transferrine) − 5,8 (HCR)

Cette équation prédit correctement le risque de complications postopératoires, notamment dans des populations ayant une forte incidence de malnutrition. Une assistance nutritionnelle adéquate a été reconnue capable d'améliorer le devenir postopératoire de patients ayant un PNI élevé [21]. Cependant, il ne permet pas de dépister les patients pouvant bénéficier d'une assistance nutritionnelle périopératoire.

Les concentrations plasmatiques des protéines dites nutritionnelles sont très influencées par le syndrome inflammatoire ; cette notion a donné lieu à l'élaboration d'un index pronostique inflammatoire et nutritionnel (PINI). Le PINI a été proposé pour corriger les fluctuations des principales protéines nutritionnelles (albumine et transthyrétine) par rapport aux protéines plus spécifiques de l'inflammation que sont la protéine C réactive (CRP) et l'orosomucoïde, selon la formule suivante [22] :

PINI = [CRP ($mg.L^{-1}$) × orosomucoïde ($mg.L^{-1}$)]/[(albumine ($g.L^{-1}$) × transthyrétine ($mg.L^{-1}$)]

Normalement proche de l'unité, le PINI représente un indice pronostique permettant de différencier des groupes de patients dénutris en fonction du risque de complications encouru :

- 1 à 10 = faible ;
- 11 à 20 = modéré ;
- 21 à 30 = élevé ;
- au-delà de 30 = risque vital.

Buzby *et al.* ont proposé un autre indice très simple pour les patients de chirurgie viscérale et thoracique, le *nutritional risk index* (NRI), utilisant la concentration plasmatique d'albumine et les variations de poids [22] :

NRI = [1,519 × albuminémie ($g.L^{-1}$)] + 0,417 % poids usuel

Cet indice, répartissant les patients en trois classes de façon fiable, s'est avéré pertinent pour identifier des malades pouvant bénéficier d'une nutrition périopératoire [3].

Si les indices multivariés sont nombreux, ils sont plus souvent adaptés à des groupes de population répondant à des exigences épidémiologiques, et ne permettent pas l'appréciation d'un risque individuel. Le NRI semble pourtant faire exception à cette règle. Notons enfin que de nombreux patients de réanimation sont susceptibles d'avoir plusieurs indices anormaux.

D'autres outils ont été développés, prenant en compte des paramètres cliniques ainsi que l'existence et la sévérité d'une maladie associée. Il s'agit du *Malnutrition universal screening tool* (MUST) proposé par la *British Association for Parental and Enteral Nutrition* [23] ou du *Nutritional risk screening tool 2002* (NRS-2002) formulé par l'*European Society for Clinical Nutrition* [24]. Le NRS-2002 a été évalué dans des populations médicales et chirurgicales ; son calcul inclut un premier *screening* comportant la recherche d'une perte de poids récente, d'un IMC inférieur ou égal à 20,5, l'existence d'une maladie sous-jacente grave et l'évaluation des ingesta. La présence de l'un de ces paramètres conduit à calculer ensuite un score en fonction de l'importance de la perte de poids, de la valeur de l'IMC, de la gravité de la maladie en cours et de la réduction des ingesta. La valeur du score permet de classer les patients en trois catégories, respectivement à haut risque, à risque modéré et à absence de risque nutritionnel [24].

Une étude portant sur 995 patients hospitalisés a testé la sensibilité et la spécificité du NRS-2002, du MUST et du NRI, comparées à l'évaluation nutritionnelle par l'EGS. Le NRS-2002 semble être l'indice le plus performant [25].

Plus récemment, le score NUTRIC a été développé pour les patients de réanimation. Celui-ci comprend l'âge, la sévérité de la maladie (APACHE II, SOFA), les comorbidités, la durée d'hospitalisation avant l'admission en réanimation et le dosage d'*interleukin-6*. L'augmentation du score est corrélée avec une augmentation de la mortalité et de la durée de ventilation mécanique [26].

Évaluation de la composition du corps

Analyse de l'impédancemétrie bioélectrique (BIA)

Cette technique, basée sur l'impédance électrique des tissus du corps, est utilisable au lit du patient. Elle repose sur l'étude des compartiments hydriques intra- et extracellulaires déterminés au mieux par une analyse à plusieurs fréquences (1 à 5 kHz pour les basses fréquences ; 1 MHz pour les plus élevées). Les quantités de masses grasse et maigre peuvent être estimées à partir d'équations utilisant les valeurs mesurées par impédancemétrie. La BIA a été validée pour l'analyse de la composition du corps chez des individus sains et dans nombre de conditions pathologiques, notamment en réanimation [27]. Toutefois, en cas de déséquilibre entre les différents compartiments hydriques, situation particulièrement fréquente chez les patients de réanimation, l'interprétation de ses résultats doit rester prudente [28]. La BIA a été corrélée avec un état de malnutrition et la mortalité des patients ventilés pour décompensation de bronchopneumopathie chronique obstructive [29].

Une étude a démontré la validité de la BIA monofréquence (50 kHz), n'autorisant qu'une mesure imparfaite de l'eau extracellulaire, au cours de situations critiques [27]. Ce travail, basé sur l'existence d'une relation linéaire entre la composition du corps et le métabolisme énergétique des individus, comparait la pente de la relation obtenue dans une population de patients de réanimation à celle issue d'un groupe contrôle. Ces résultats, bien qu'encourageants, ne peuvent être extrapolés à tous les patients de réanimation, du fait d'une importante restriction dans l'inclusion des patients avec probablement l'exclusion des patients qui auraient le plus tiré profit d'une évaluation nutritionnelle.

Autres méthodes

Des méthodes sophistiquées de mesure de l'état nutritionnel ont été développées, telles que la dilution d'isotopes multiples, l'absorptiomètre biphotonique ou l'activation neutronique [28]. Cependant, leur complexité technique et leur surcoût rendent inopérante leur utilisation en routine.

La tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique permettent aussi une estimation du tissu adipeux et de la masse musculaire squelettique. Le tissu adipeux peut également être estimé par méthode ultrasonique.

Recommandations

Avant l'initiation d'une nutrition artificielle, une évaluation minimale de l'état nutritionnel doit être faite : elle associe l'évaluation de la perte de poids et des ingesta avant l'admission, l'IMC, la sévérité de la maladie, les comorbidités et la fonctionnalité du tractus gastro-intestinal [6, 7, 30–32].

L'évaluation est identique chez le patient obèse. Les recommandations insistent alors sur l'importance de considérer le poids (habituel, actuel et idéal) et l'IMC comme des paramètres vitaux. Les biomarqueurs

du syndrome métabolique (triglycérides, cholestérol, glucose) et l'intensité de la réponse inflammatoire peuvent également être utilisés [33].

Un algorithme a été développé pour dépister la malnutrition en réanimation. Il comprend l'IMC, la perte de poids, les dosages de TTr et CRP, le NRI et la sévérité de la maladie. Il est utilisable à l'admission et durant le séjour en réanimation (Fig. 128.1).

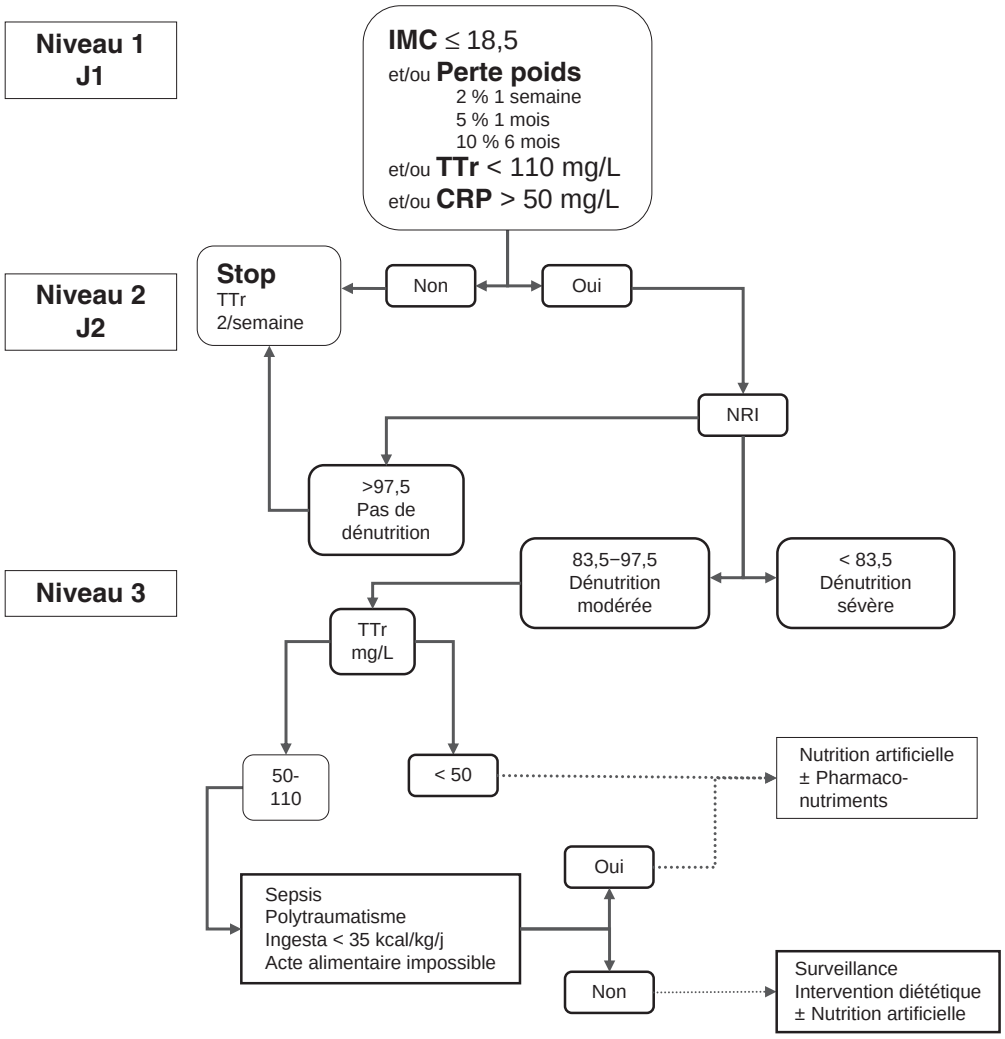


FIG. 128.1 **Dépistage de la dénutrition chez l'adulte en soins intensifs ou en réanimation.**

Source : www.nutrimetre.org/PDF/noticeAlgorea.pdf

Conclusion

L'état nutritionnel initial des patients et la pérennisation du processus d'hypercatabolisme lié à la maladie sont les principaux facteurs de risque de complications liées à la malnutrition. L'évaluation globale subjective incluant l'anamnèse nutritionnelle, un examen clinique approfondi et la pesée apparaissent suffisants pour estimer l'état nutritionnel et le classer. L'albumine et la préalbumine sériques, dosages biologiques les plus utiles, et le calcul d'un index nutritionnel adapté à la maladie du patient peuvent servir à quantifier le risque de complications justifiant ainsi l'utilisation d'un support nutritionnel adéquat. Si un état limite de malnutrition est souvent difficile à dépister, un haut niveau de suspicion demeure le meilleur indice d'un déficit nutritionnel potentiellement néfaste.

Références

[1] Hiesmayr M. Nutrition risk assessment in the ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15:174–180.

[2] Boles J.M. Assessing nutritional status. In: Webb A.R.Z., Shapiro M.J., Singer M., Suter P.M., eds. *Oxford Textbook of Critical care.* New York: Oxford university press; 1999:390–393.

[3] The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med.* 1991;325:525–532.

[4] Jensen G.L., Wheeler D. A new approach to defining and diagnosing malnutrition in adult critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18:206–211.

[5] Jensen G.L., Mirtallo J., Compher C., et al. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *Clin Nutr.* 2010;29:151–153.

[6] White J.V., Guenter P., Jensen G., et al. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:275–283.

[7] Chambrier C., Sztark F. French clinical guidelines on perioperative nutrition. Update of the 1994 consensus conference on "Perioperative artificial nutrition after elective surgery in adults". *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011;30:381–389.

[8] Jeejeebhoy K.N., Detsky A.S., Baker J.P. Assessment of nutritional status. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1990;14:193S–196S.

[9] Ravasco P., Camilo M.E., Gouveia-Oliveira A., et al. A critical approach to nutritional assessment in critically ill patients. *Clin Nutr.* 2002;21:73–77.

[10] Lopes J., Russell D.M., Whitwell J., et al. Skeletal muscle function in malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 1982;36:602–610.

[11] Klidjian A.M., Foster K.J., Kammerling R.M., et al. Relation of anthropometric and dynamometric variables to serious postoperative complications. *Br Med J.* 1980;281:899–901.

[12] Zeiderman M.R., McMahon M.J. The role of objective measurement of skeletal muscle function in the pre-operative patient. *Clin Nutr.* 1989;8:161–166.

[13] Ruiz-Santana S., Arboleda Sanchez J.A., Abiles J. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: nutritional assessment. *Nutr Hosp.* 2011;26(Suppl 2):12–15.

[14] Baker J.P., Detsky A.S., Wesson D.E., et al. Nutritional assessment: a comparison of clinical judgement and objective measurements. *N Engl J Med.* 1982;306:969–972.

[15] Raguso C.A., Dupertuis Y.M., Pichard C. The role of visceral proteins in the nutritional assessment of intensive care unit patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003;6:211–216.

[16] Bistrian B.R., Blackburn G.L., Scrimshaw N.S., et al. Cellular immunity in semistarved states in hospitalized adults. *Am J Clin Nutr.* 1975;28:1148–1155.

[17] Laksham K., Blackburn G.L. Monitoring the nutritional status in the critically ill adult. *J Clin Monitor Comput.* 1986;2:114–120.

[18] Sungurtekin H., Sungurtekin U., Oner O., et al. Nutrition assessment in critically ill patients. *Nutr Clin Pract.* 2008;23:635–641.

[19] Sheean P.M., Peterson S.J., Gurka D.P., et al. Nutrition assessment: the reproducibility of subjective global assessment in patients requiring mechanical ventilation. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:1358–1364.

[20] Buzby G.P., Mullen J.L., Matthews D.C., et al. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg.* 1980;139:160–167.

[21] Ingenbleek Y., Carpentier Y.A. A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. *Int J Vitam Nutr Res.* 1985;55:91–101.

[22] Buzby G.P., Knox L.S., Crosby L.O., et al. Study protocol: a randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients. *Am J Clin Nutr.* 1988;47:366–381.

[23] MAG. MAG-guidelines for detection and management of malnutrition. *British Association for Parenteral and Enteral Nutrition.* 2000.

[24] Kondrup J., Allison S.P., Elia M., et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr.* 2003;22:415–421.

[25] Kyle U.G., Kossovsky M.P., Karsegard V.L., et al. Comparison of tools for nutritional assessment and screening at hospital admission: a population study. *Clin Nutr.* 2006;25:409–417.

[26] Heyland D.K., Dhaliwal R., Jiang X., et al. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care.* 2011;15:R268.
[27] Frankenfield D.C., Cooney R.N., Smith J.S., et al. Bioelectrical impedance plethysmographic analysis of body composition in critically injured and healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:426–431.
[28] Lee S.Y., Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11:566–572.
[29] Faisy C., Rabbat A., Kouchakji B., et al. Bioelectrical impedance analysis in estimating nutritional status and outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2000;26:518–525.
[30] Kreymann K.G., Berger M.M., Deutz N.E., et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr.* 2006;25:210–223.
[31] Martindale R.G., McClave S.A., Vanek V.W., et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. *Crit Care Med.* 2009;37:1757–1761.
[32] Lefrant J.Y., Hurel D., Cano N.J., et al. Guidelines for nutrition support in critically ill patient. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014;33:202–218.
[33] McClave S.A., Kushner R., Van Way 3rd C.W., et al. Nutrition therapy of the severely obese, critically ill patient: summation of conclusions and recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35:88S–96S.

CHAPITRE 129

Évaluation des besoins nutritionnels et surveillance de l'efficacité d'une nutrition artificielle

C. Hauw-Berlemont; C. Faisy

Introduction

Le patient admis en réanimation est souvent dénutri et a toujours un métabolisme affecté par la maladie, les agressions (traumatismes, chirurgie) ou les traitements. La réponse métabolique à une agression sévère comporte deux phases classiquement décrites par Cuthbertson en 1942 [1]. Une première phase (*ebb phase*) est dominée par une diminution de la production énergétique. Pendant l'*ebb phase*, la température, le débit cardiaque, l'extraction en O_2 et la consommation en oxygène (VO_2) sont diminués. L'*ebb phase* peut évoluer vers la mort lorsque les réserves énergétiques accessibles sont épuisées. Bien plus souvent, fait suite à l'*ebb phase* une phase catabolique : la *flow phase*. La *flow phase* correspond à une augmentation globale du métabolisme de l'organisme et dure beaucoup plus longtemps (plusieurs jours) que l'*ebb phase* (plusieurs heures dans le cas où le phénomène d'agression est rapidement maîtrisé). L'amplitude et la durée de ces fluctuations de la dépense énergétique sont fonction de la maladie sous-jacente, de la composition corporelle et de facteurs génétiques. De même, au cours de la dénutrition, il se produit une adaptation métabolique avec une réduction de la dépense énergétique. Le type de pathologie affectant le patient ne semble pas être le facteur le plus important dans la modulation de la dépense énergétique [2], mais l'ensemble des facteurs d'agression, des modifications de la composition corporelle et des traitements mis en œuvre dans la prise en charge, en particulier la ventilation mécanique ou le type d'assistance nutritionnelle, influencent cette dépense [3]. Dans des conditions d'agression aiguë et notamment chez les malades les plus graves, le but de la nutrition artificielle est de maintenir les fonctions spécifiques de la masse maigre, notamment immunitaires et musculaires. L'estimation précise des besoins nutritionnels est nécessaire pour optimiser l'assistance nutritionnelle des patients réanimés. En effet, l'excès ou l'insuffisance d'apports protéino-énergétiques ont des conséquences délétères et favorisent la morbi-mortalité des patients présentant des défaillances d'organe [4, 5].

Déterminants des besoins énergétiques du malade réanimé

Dépense énergétique globale

Chez un sujet normal, la dépense énergétique globale est la somme de plusieurs composantes : le métabolisme basal, l'effet thermique des nutriments, la thermorégulation et l'activité musculaire. La masse cellulaire active, un des compartiments de la masse maigre correspondant à l'ensemble des cellules métaboliquement actives capables de produire de l'énergie à partir de substrats, détermine en majeure partie le métabolisme basal qui permet de maintenir les fonctions vitales et le *turn-over* protéique [6]. Après l'ingestion d'aliments, la dépense énergétique augmente du fait du coût énergétique des processus de digestion, absorption, stockage et transformation des nutriments. Cet effet thermique des nutriments est plus important pour assimiler les protides (20 à 25 % de l'énergie apportée) que les glucides (6 à 8 % de l'énergie apportée) ou les lipides (2 à 3 % de l'énergie apportée). Chez un sujet malade, la dépense

énergétique de repos correspond au métabolisme basal et à l'effet des pathologies et des traitements ou procédures de soins.

Facteurs influençant la dépense énergétique en réanimation

Différents facteurs spécifiques à la réanimation sont à prendre en compte pour interpréter les variations de dépense énergétique des patients agressés : la diminution de la masse maigre et surtout la diminution relative de la masse cellulaire active créant une situation paradoxale où la dépense énergétique est très souvent augmentée, alors que le compartiment corporel assurant le métabolisme et la production d'énergie est entamé [3]. La thermogenèse est le plus souvent augmentée. Par exemple, les catécholamines, les agonistes β_2-adrénergiques et les séances d'hémodialyse augmentent la dépense énergétique *via* l'augmentation de la VO_2, alors que la sédation, les curares et les morphiniques réduisent la dépense énergétique [7–10].

Méthodes de mesure de la dépense énergétique en réanimation

Les principes thermodynamiques font que toute énergie créée par des réactions chimiques est transformée en chaleur et/ou en travail. En mesurant la chaleur produite par un individu au repos et dans des conditions de neutralité thermique, on peut en déduire l'énergie produite par son métabolisme. C'est le principe de la calorimétrie directe. En fait, l'énergie provenant de l'oxydation des nutriments ne peut être utilisée directement par les processus métaboliques. Ceux-ci utilisent l'énergie provenant de l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP). La synthèse de l'ATP est couplée avec l'oxydation des nutriments (3 molécules d'ATP synthétisées par atome d'oxygène consumé). Il existe un rapport très étroit entre la VO_2 (témoin de l'oxydation des nutriments) et la synthèse (régénération) d'ATP. Ce rapport est d'autant plus étroit que les réserves d'oxygène sont très limitées dans l'organisme : la quantité d'oxygène respiré à un moment donné par un sujet est le reflet précis de la VO_2 des tissus à cet instant. La mesure de la VO_2 représente une méthode précise pour estimer la synthèse de l'ATP, mais également son hydrolyse puisqu'il existe un couplage synthèse-hydrolyse de l'ATP. La VO_2 constitue ainsi le déterminant le plus important de la dépense énergétique. L'autre déterminant de la dépense énergétique est la production de CO_2 (VCO_2) qui dépend du niveau du métabolisme et de la composition en nutriments de la diète. La calorimétrie indirecte détermine la dépense énergétique par le principe de la mesure de la VO_2 : la différence entre la quantité d'oxygène inspiré et expiré représente la VO_2. La calorimétrie indirecte permet également d'obtenir VCO_2. La calorimétrie directe mesure donc la chaleur dissipée par l'organisme, alors que la calorimétrie indirecte mesure la chaleur produite par le métabolisme oxydatif de l'organisme : il s'agit là de deux énergies différentes. Pourtant, leur quantité, mesurée par chacune des méthodes pour un individu donné, est équivalente. La mesure de la VO_2 peut également s'effectuer à partir des données recueillies par un cathéter de Swan-Ganz (méthode de Fick). La méthode de Fick ne prend pas en compte l'oxygène dissous dans le sang et est dépendante de la qualité de la précision de la mesure du débit cardiaque. Par ailleurs, elle ne tient pas compte de la VO_2 du poumon et sous-estime la dépense énergétique [11]. Enfin, il s'agit d'une technique invasive qui ne mesure pas la VCO_2. La dépense énergétique peut aussi être estimée par la mesure du débit d'oxydation des nutriments en utilisant des molécules marquées par un isotope du carbone stable ^{13}C ou radioactif ^{14}C (mesure de l'élimination du $^{13}CO_2$ et du $^{14}CO_2$ dans les gaz expirés) ou par les méthodes isotopiques à l'eau marquée. Cependant, ces méthodes sont irréalisables en pratique courante en réanimation, car elles requièrent un équilibre du *pool* de CO_2 et de l'eau durant les mesures. De même, la calorimétrie directe, nécessitant d'isoler le malade dans une enceinte étanche, est incompatible avec la réanimation. Il faut savoir également que l'augmentation de chaleur produite par les réactions oxydatives du métabolisme ne s'accompagne pas immédiatement d'une dissipation de chaleur (temps de latence). Ceci signifie que la calorimétrie directe ne permet pas d'évaluer à très court terme l'effet de procédures ou de médicaments modifiant la dépense énergétique. La calorimétrie indirecte est donc la seule méthode disponible en réanimation pour mesurer la dépense énergétique des patients agressés [12, 13].

Calorimétrie indirecte

La calorimétrie indirecte détermine la quantité de chaleur libérée lors des processus oxydatifs du métabolisme par l'intermédiaire de la mesure de VO_2, VCO_2 et l'excrétion urinaire d'azote. La calorimétrie indirecte mesure le taux d'oxydation des glucides, des lipides et des protides à partir de VO_2, VCO_2 et de l'excrétion urinaire d'azote. On en déduit, comme il existe un couplage entre l'oxydation des nutriments

et la synthèse d'ATP, l'énergie libérée lors de l'hydrolyse de l'ATP. Chez un individu au repos et dans les conditions de neutralité thermique, la dépense énergétique mesurée par calorimétrie indirecte correspond à la dépense énergétique totale de l'organisme à un moment donné. La mesure précise de VO_2 peut donc permettre d'estimer la synthèse d'ATP et son hydrolyse, la VO_2 constituant ainsi le principal déterminant de la dépense énergétique [14, 15]. Un calorimètre est un système intégrant des analyseurs très précis d'O_2 et de CO_2 permettant l'estimation de l'oxydation des substrats métaboliques (quotient respiratoire des glucides, lipides et protides). C'est un dispositif le plus souvent mobile (l'encombrement est variable mais non négligeable) qui se connecte sur le circuit respiratoire des patients ventilés artificiellement.

Mesures de VO_2 et VCO_2

Les équations proposées par Haldane lient la consommation d'oxygène au débit de gaz expirés et aux fractions inspirées et expirées d'O_2 et de CO_2 :

$VO_2 = Vi \times FiO_2 - Ve \times FeO_2$ et $VCO_2 = Ve \times FeCO_2$

où *Vi*/*Ve* est le débit inspiratoire/expiratoire de gaz ; *Fi*/*Fe* est la concentration fractionnelle de gaz inspiré/expiré.

L'hypothèse de Haldane admet que le débit d'azote gazeux entrant dans l'organisme est égal à celui qui en sort :

$Vi \times FiN_2 = Ve \times FeN_2$

Le gaz inspiré ne contient que de l'oxygène et de l'azote en réanimation (patients ventilés) :

$FiN_2 + FiO_2 = 1$ et $FeN_2 + FeO_2 + FeCO_2 = 1$

On peut alors conclure :

$VO_2 = Ve \times ([1 - FeO_2] \times FiO_2 - FeCO_2/[1 - FiCO_2])$

Pour connaître les valeurs de VO_2 et VCO_2, il faut donc mesurer le débit expiratoire Ve et les trois concentrations fractionnelles FiO_2, FeO_2 et $FeCO_2$. En admettant que la participation des protéines à la dépense énergétique du sujet sain soit de l'ordre de 12 %, il est possible d'estimer la dépense énergétique en utilisant l'équation de de Weir et en mesurant uniquement VO_2 et VCO_2 à partir de l'hypothèse de Haldane [16] :

Dépense énergétique (kcal) = 3,9 VO_2 (L) + 1,1 VCO_2 (L)

Limitations de la calorimétrie indirecte en réanimation

Précision des mesures

La précision des mesures diminue quand la FiO_2 augmente dans les systèmes utilisés lors de la ventilation mécanique, car la différence entre les concentrations inspirées et expirées d'O_2 devient très petite à FiO_2 élevée. Au-dessus d'une FiO_2 supérieure à 60-80 %, la précision des mesures de VO_2 devient insuffisante [17]. Par ailleurs, au moins une étude montre une mauvaise concordance des mesures de dépense énergétique entre plusieurs systèmes de calorimétrie couramment répandus, ce qui justifie d'autant plus d'exiger des critères de qualité des mesures calorimétriques pour s'assurer de leur précision [18, 19].

Fuites de gaz

Toute fuite de gaz, qu'elle soit sur le circuit du respirateur, au niveau de la sonde d'intubation ou au niveau d'un drain thoracique, fera diminuer le débit expiratoire et la $FeCO_2$, ce qui conduira à sous-estimer la VO_2, la VCO_2 et la dépense énergétique.

Variation des stocks corporels de CO_2

Le stock corporel d'O_2 est faible et constant, facilement échangeable. En revanche, les stocks de CO_2 sont plus importants, compartimentés, avec des vitesses d'échange variables. On ne peut donc pas toujours assimiler la VCO_2 à une grandeur métabolique s'il existe des variations de stock entre la cellule qui produit le CO_2 et le poumon qui le rejette. Il faut un certain temps de stabilité ventilatoire pour obtenir un équilibre entre VCO_2 métabolique et VCO_2 respiratoire. En pratique, il faut plus d'une heure sans variation de ventilation alvéolaire pour qu'une valeur de VCO_2 mesurée soit valable [19, 20]. Une augmentation de la ventilation alvéolaire conduit à une surestimation transitoire de VCO_2, alors qu'une diminution de la ventilation alvéolaire mène à une sous-estimation. De même, les désordres acidobasiques consécutifs à des pertes rénales et/ou digestives de bicarbonates et l'épuration extracorporelle de CO_2 peuvent conduire à des estimations erronées de VCO_2 du fait d'une hypoventilation alvéolaire compensatrice.

Variation du stock d'azote

Dès que la FiO_2 est modifiée, la FiN_2 varie. Cette variation du *pool* d'azote peut conduire à une estimation erronée du quotient respiratoire (QR) protéique et de la VO_2. L'étude de l'évolution dynamique des stocks d'azote montre que l'erreur faite sur la mesure de VO_2 est négligeable au-delà de 15 minutes après une modification de FiN_2.

Accumulation ou perte de métabolites intermédiaires

La production de lactate par métabolisme anaérobie, la lipogenèse, la néoglucogenèse ou la cétogenèse peuvent faire varier le QR. C'est pourquoi il est intéressant de connaître le QR lorsque l'on mesure VO_2 et VCO_2 : un QR dans les limites « normales » (entre 0,7 et 1), correspondant en fait à un état de stabilité métabolique, est un bon indice de qualité des mesures [19]. En effet, la calorimétrie indirecte ne permet pas d'évaluer les processus d'interconversion métabolique comme la néoglucogenèse. La calorimétrie indirecte permet seulement de calculer le débit d'oxydation total (ou apparent) des substrats, mais pas leurs débits réels d'oxydation (Fig. 129.1). Pour le glucose, par exemple, le débit total d'oxydation peut s'exprimer ainsi :

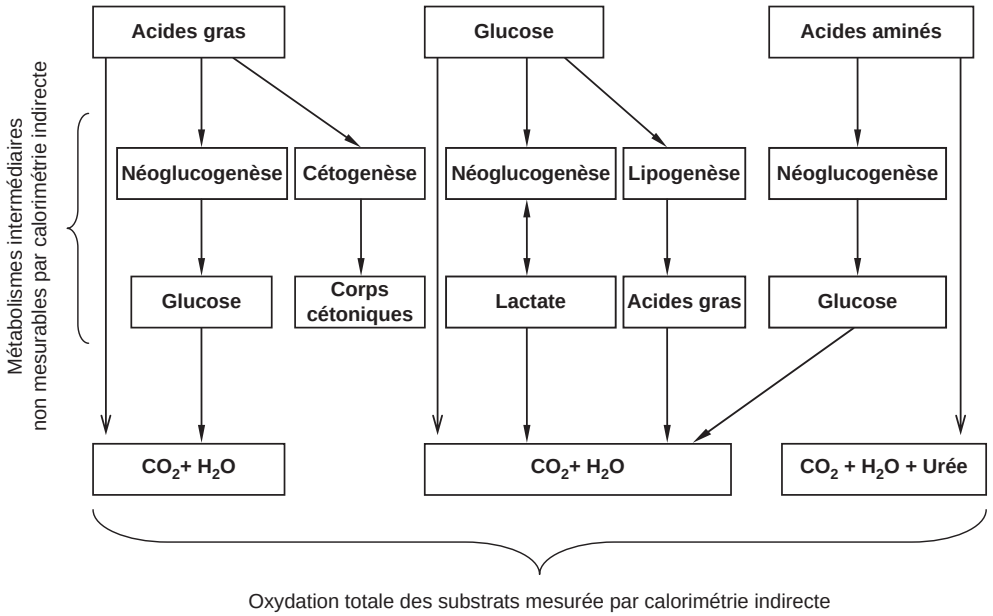


FIG. 129.1 La calorimétrie indirecte permet de mesurer le débit total d'oxydation des substrats, mais pas les débits d'oxydation s'effectuant lors des métabolismes intermédiaires. L'accumulation de métabolites intermédiaires, si elle est méconnue, peut ainsi biaiser les mesures effectuées par calorimétrie indirecte.

$$Qox\ (total) = Qox\ (réel) + Qox\ (lipogenèse) - Qox\ (néoglucogenèse)$$

Le débit total d'oxydation du glucose mesuré par calorimétrie indirecte peut ainsi être nul, alors qu'il existe paradoxalement une oxydation réelle du glucose. En d'autres termes, la calorimétrie indirecte ne permet pas d'évaluer l'oxydation des substrats et des métabolites intermédiaires. L'accumulation de métabolites intermédiaires (corps cétoniques, lactate) est donc une source classique d'erreur dans l'estimation de la dépense énergétique par calorimétrie indirecte.

Stabilité de VO_2

Un autre critère de qualité des mesures effectuées par calorimétrie indirecte est la stabilité de VO_2. Des variations inférieures à 5 % entre deux valeurs de VO_2 mesurées à une minute d'intervalle constituent un critère de stabilité sur le plan métabolique [19].

Variations des mesures liées aux procédures de soins

Les soins quotidiens, les visites, ainsi que les mouvements du patient peuvent faire varier la VO_2 et la VCO_2 dans une proportion importante (Fig. 129.2) [7]. Il convient donc de réaliser les mesures de calorimétrie indirecte en tenant compte de ces facteurs et sur une durée assez prolongée (au moins 30 minutes).

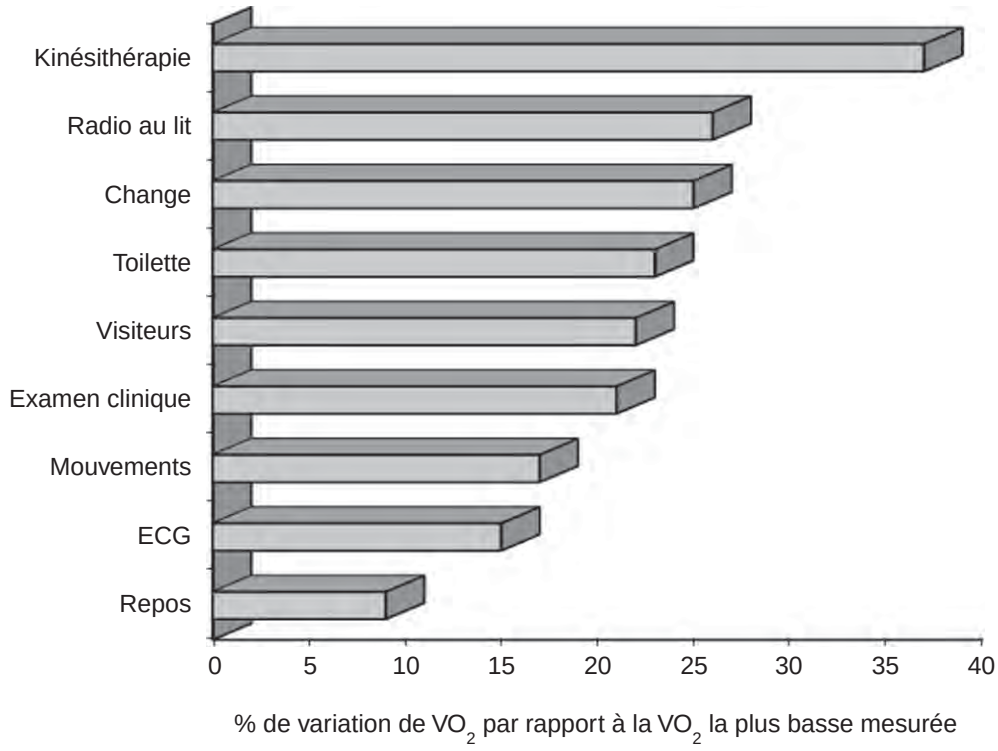


FIG. 129.2 **Variations de la VO_2 enregistrée par calorimétrie indirecte au cours des soins, procédures ou événements survenant en réanimation.**

Équations prédictives multiparamétriques

La calorimétrie indirecte est le seul outil utilisable en réanimation au quotidien pour estimer précisément les besoins énergétiques des patients, mais son utilisation demande de bien en connaître les limites. Cette méthode n'est pas toujours disponible, est coûteuse (un calorimètre coûte plusieurs dizaines de milliers d'euros sans compter les consommables) et les conditions requises pour son utilisation en réanimation ne sont pas toujours réunies [19]. Au moins 40 % des patients intubés et ventilés en réanimation médicale n'ont pas les critères requis pour réaliser des mesures calorimétriques fiables [19]. Une étude montre que la calorimétrie indirecte est utilisée chez seulement 0,5 % des patients pour l'évaluation de la dépense énergétique [21]. De plus, il faut souligner qu'il existe une variation importante de la dépense énergétique d'un jour à l'autre chez les malades de réanimation et qu'il convient idéalement d'estimer tous les jours ou tous les deux jours la dépense énergétique [22], ce qui rend l'utilisation de la calorimétrie indirecte problématique sur une population entière de patients réanimés compte tenu des limitations décrites ci-dessus. Par ailleurs, on sait que la prédiction de la dépense énergétique par des équations fondées uniquement sur l'âge, le sexe et le poids n'est pas fiable chez les patients de réanimation, principalement à cause des variations de composition corporelle, et que les facteurs de correction employés usuellement accroissent souvent l'imprécision de ces équations [19, 23–25]. Ainsi, les équations de Harris et Benedict proposées en 1919 pour des sujets sains ne sont pas fiables chez les malades graves de réanimation [19, 25]. En revanche, l'emploi d'équations multiparamétriques modernes permet une estimation plus fiable de la dépense énergétique en réanimation [19, 24–26]. Les variables incluses dans ces équations sont habituellement des grandeurs physiologiques liées au métabolisme (VO_2, VCO_2, CO_2 expiré, ventilation minute, température, fréquence cardiaque) ou anthropométriques, une maladie ou un traitement. Elles sont pondérées par des coefficients et additionnées à une constante qui reflète la variabilité du modèle prédictif. Il existe plus de 200 équations et des travaux montrent qu'elles seraient inexactes dans plus de 30 % des situations en réanimation [27, 28]. En effet, leur précision est variable selon l'âge, des conditions de poids extrême, ou même des situations d'agression particulière telles que les traumatismes ou les brûlures. Les équations validées par la calorimétrie indirecte sont rapportées dans le tableau 129.1 [26]. La comparaison de ces équations pose un vrai problème méthodologique, notamment dans le choix de la population de patients étudiés et le non-respect des limites de la calorimétrie indirecte [24, 27]. Ce dernier point s'avère critique : la plupart des travaux comparant les équations multiparamétriques modernes avec la calorimétrie

indirecte ne rapportent pas les critères de qualité garantissant l'établissement de mesures calorimétriques fiables [19, 25]. Cela pose la question de savoir si les différences observées entre mesures calorimétriques et méthodes calculées sont liées à l'imprécision des équations ou au non-respect des limitations de la calorimétrie indirecte. En pratique, lorsque la calorimétrie indirecte est disponible et que les conditions requises pour son utilisation sont présentes, alors cette méthode conserve tout son intérêt pour estimer précisément la dépense énergétique, à condition de connaître les limites de cette méthode (critères de qualité des mesures, durée minimale d'acquisition des données). Dans le cas contraire et pour une évaluation systématique des patients nécessitant une assistance nutritionnelle en réanimation, l'emploi des équations multiparamétriques modernes permet d'évaluer quotidiennement et objectivement, plus que de déterminer parfaitement, l'apport calorique de ces malades. La simplicité d'utilisation de certaines équations multiparamétriques constitue un critère de choix important pour le clinicien.

Tableau 129.1

Équations multiparamétriques utilisées pour le calcul de la dépense énergétique et validées par calorimétrie indirecte en réanimation.

Équations multiparamétriques	Développement actuel
DER = 945 × BSA – 6,4 × Âge + 108 × Temp + 24,2 × FR + 817 × Vt – 4 349	Swinamer (1990) Validée (MacDonald, 2003)
DER = 5 × Poids + 10 × Âge + 281 × (H = 1, F = 0) + 292 × (Trauma = 1) + 851 × (Brûlure = 1) + 1 925	Ireton-Jones (1992) Validée (Frankenfield, 2004)
DER = 1,3 × HB + 100 × Ve + 300 × MSOF – 1 000	Frankenfield (1994) Validée (Frankenfield, 2004)
DER = 1,1 × HB_{poids} + 140 × $Temp_{max}$ + 32 × Ve – 5 340	Frankenfield (1998) Validée (Frankenfield, 2004)
DER = 0,96 × HB + 7 × FC + 48 × Ve – 702	Brandi (1999) Validée (Frankenfield, 2009)
DER = 0,85 × HB + 175 × $Temp_{max}$ + 33 × Ve – 6 344	Frankenfield (2003) Validée (Frankenfield, 2004)
DER = 8 × Poids + 14 × Taille + 32 × Ve + 94 × Temp – 4 834	Faisy (2003) Validée (Savard, 2008)

DER : dépense énergétique de repos (kcal/24 h) ; BSA : surface cutanée (m^2) ; Temp : température (°C) ; $Temp_{max}$: température maximale sur 24 heures (°C) ; FR : fréquence respiratoire (cycle/min) ; Vt : volume courant (L) ; H : homme ; F : femme ; HB : équations de Harris–Benedict (kcal/24 h) ; HB_{poids} : équations de Harris–Benedict ajustées au poids (kcal/24 h) ; MSOF : *septic multi-organ failure* ; Ve : ventilation minute (L) ; FC : fréquence cardiaque (cycle/min).

Le poids est exprimé en kg et la taille en cm.

Prescription de la diète chez le malade réanimé

Quelle quantité d'énergie prescrire ?

Il est actuellement recommandé de commencer l'assistance nutritionnelle chez les patients réanimés le plus tôt possible [12]. En effet, durant le séjour en réanimation, un déficit énergétique précoce, associé à une augmentation de la protéolyse et une perte de masse maigre, s'installe [29, 30]. La dénutrition protéino-énergétique favorise la morbi-mortalité, en particulier un retard à la cicatrisation des tissus et une augmentation des infections, et impacte aussi les durées de ventilation mécanique et de séjour en réanimation ou à l'hôpital [31–38]. L'établissement du bilan énergétique, c'est-à-dire la différence entre les calories réellement administrées (en tenant compte des apports « non nutritionnels » comme les perfusions glucosées et le propofol) et la dépense énergétique, permet d'estimer le risque de survenue de certaines complications : les infections deviennent plus fréquentes lorsque le déficit énergétique cumulé dépasse

plus de 100 kcal/kg ou 8 000 kcal, voire moins pour certains [30, 35, 36]. Limiter plus que corriger le déficit énergétique précoce semble être un choix raisonnable. En effet, tenter de combler totalement le déficit énergétique expose au risque de suralimentation, entraînant aussi des complications comme les perturbations du fonctionnement hépatique et la prolongation de la ventilation mécanique [39]. Plusieurs études montrent que le ratio entre énergie réellement administrée et dépense énergétique de repos atteint à peine 50 % chez les malades les plus graves [34–36, 40]. Une meilleure adéquation entre apports précoces et besoins énergétiques réduirait la mortalité des patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) entre 25 et 35 [41]. Il existe une controverse sur les effets de la réduction du déficit énergétique précoce par une alimentation parentérale dite de complément, la voie entérale ne permettant pas toujours d'administrer la totalité de la ration énergétique [42–44]. Des problèmes méthodologiques (inclusion de patients non à risque de dénutrition, calculs de la dépense énergétique avec des méthodes inadaptées, non-prise en compte des apports non nutritionnels et des calories prescrites mais non administrées) expliquent probablement les résultats discordants de ces études qui alimentent cette controverse. Certains travaux indiquent que le bénéfice de l'assistance nutritionnelle sur la morbi-mortalité en réanimation ne se retrouve que chez les patients recevant un apport énergétique compris entre 33 et 65 % des apports recommandés [45] et que seul un déficit énergétique profond (> 1 200 kcal/j) aurait un impact sur la mortalité des malades les plus graves (ventilés au moins 96 heures) [34]. Cela suggère encore une fois que le ciblage des patients dont la réduction du déficit énergétique par une assistance nutritionnelle personnalisée permettrait de diminuer leur morbi-mortalité est incontournable. Par ailleurs, les études promouvant l'innocuité d'une « hypo-alimentation » permissive (moins de 50 % des besoins caloriques recommandés) ou dite fonctionnelle pour le tube digestif se heurtent à la réalité d'un autre élément incontournable chez les malades réanimés : le calcul rigoureux d'un bilan énergétique réaliste (*cf.* ci-dessus). En effet, ces études comparent malheureusement des patients pratiquement pas nourris avec d'autres patients ayant certainement un déficit énergétique conséquent, ce qui limite forcément la portée des résultats de ces travaux [46–48]. La Société de réanimation de langue française recommande d'ajuster les apports caloriques à la dépense énergétique mesurée si la calorimétrie indirecte est disponible [12]. En l'absence de calorimétrie indirecte ou en présence de conditions invalidant les mesures calorimétriques, l'objectif initial est de 20 à 25 kcal/kg/j, puis 25 à 30 kcal/kg/j dans un second temps après stabilisation du patient. Il faut prendre en compte le poids habituel du patient pour des IMC entre 20 et 35 kg/m^2, le poids ajusté (*cf.* paragraphe « Situations particulières ») au-delà de 35 kg/m^2.

Répartition des nutriments et composition de la diète

L'apport énergétique non protéique est idéalement réparti en apports glucidiques à 70 % et lipidiques à 30 % [12]. Le glucose est la source principale d'énergie pour le métabolisme cellulaire, utilisable par la quasi-totalité des cellules. Un gramme de glucose apporte 4 kcal. L'apport minimum de glucose devrait être de 160 à 200 g/j pour couvrir les besoins du système nerveux central (120 à 150 g/j) dont le fonctionnement dépend uniquement du glucose. La quantité de glucose administrée ne doit pas dépasser 300 à 350 g/j pour tenir compte des capacités maximales d'oxydation de ce substrat. Un apport trop important de glucose expose au risque d'augmentation de VCO_2 (charge en CO_2) et de stéatose hépatique. En effet, la charge en glucose administrée aux patients hypermétaboliques réalise un véritable « stress métabolique ». L'excès de glucose stimule aussi la lipogenèse et la thermogenèse dépendante du système sympathique. L'hyperglycémie aurait également un effet délétère sur les fonctions de chimiotactisme, de phagocytose et de bactéricidie des polynucléaires neutrophiles [49, 50]. Les lipides apportent 9 kcal/g. Ils ont un rôle structural au niveau des membranes cellulaires. Chez les patients agressés, les acides gras sont utilisés essentiellement par les hépatocytes, les cellules myocardiques et les muscles squelettiques. L'apport recommandé en lipides est de 0,5 à 1,5 g/kg/j. L'apport protéique chez un patient agressé non dénutri est compris entre 1,2 et 1,5 g/kg/j, ce qui correspond à un apport azoté de 0,2 g/kg/j [12]. Avec de tels apports, la synthèse protéique semble maintenue. Le risque de la surcharge protéique est l'augmentation de l'uréogenèse et de la thermogenèse, sans gain sur la synthèse protéique.

Apports hydro-électrolytiques, micronutriments et vitamines

Les apports en eau, électrolytes, oligo-éléments et vitamines sont indispensables et sont quantifiés par la prescription de nutrition artificielle. Ils doivent être adaptés à chaque patient et à chaque situation pathologique. L'apport hydrique est généralement compris entre 20 et 30 mL/kg/j.

Électrolytes ou macro-minéraux

Il s'agit du sodium, du potassium, du chlore, du magnésium, du calcium et du phosphore. Les besoins journaliers de chacun de ces ions minéraux sont connus (Tableau 129.2), mais les apports devraient toujours

être personnalisés. Le sodium et le chlore sont essentiellement extracellulaires, alors que le potassium est intracellulaire. Ces ions régulent la répartition de l'eau entre les différents compartiments, l'équilibre acidobasique et osmotique, ainsi que l'excitabilité musculaire. Certaines situations sont à risque de déplétion profonde de ces ions : pertes rénales, digestives (diarrhées, vomissements, réduction des capacités d'absorption intestinale) ou sudorales (hyperthermie). Le calcium intervient essentiellement dans la conduction et l'excitabilité nerveuse, et la contraction musculaire. Le magnésium joue un rôle important dans l'excitabilité neuromusculaire. Le phosphore est essentiel à la synthèse des acides nucléiques, à la régulation enzymatique ou encore aux processus de transfert d'énergie. L'apport de phosphore par les solutions de nutrition entérale est souvent suffisant, mais une hypophosphorémie majeure peut apparaître au cours d'une renutrition, en particulier chez les patients très dénutris, associée à une hypokaliémie et une hypomagnésémie réalisant alors un syndrome de renutrition dont les conséquences peuvent conduire au décès par défaillance multiviscérale [51]. Il convient alors de stopper ou limiter temporairement la nutrition et de corriger les déficits en électrolytes. La surveillance de la kaliémie, de la phosphorémie et de la magnésémie s'effectue régulièrement au cours d'une renutrition. Les solutions de nutrition entérale contiennent des électrolytes, mais en quantité variable, et il convient de vérifier la formulation des poches pour personnaliser la prescription de chaque électrolyte.

Tableau 129.2

Apports journaliers moyens en électrolytes, oligo-éléments et vitamines recommandés chez le sujet sain.

	Apports journaliers recommandés
Ions	
Sodium	70-100 mEq (2 300 mg)
Potassium	70-100 mEq (2 300 mg)
Calcium	10-200 mEq (400-8 000 mg)
Magnésium	15-200 mEq (360-4 800 mg)
Phosphore	40-600 mEq (1 200-18 000 mg)
Oligo-éléments	
Fer	7-30 mg
Zinc	6-19 mg
Cuivre	0,8-2 mg
Iode	80-200 µg
Sélénium	20-80 µg
Chrome	25-70 µg
Fluor	0,1-2 mg
Vitamines	
A	800 µg
D3	5 µg
E	12 mg
K	45 µg
B1	1,1 mg
B2	1,4 mg
B3	16 mg
B5	6 mg
B6	1,4 mg
B9	200 µg
B12	2,5 µg
C	80 mg
H ou B8	50 µg

Oligo-éléments ou éléments trace ou microminéraux

Il s'agit du fer, du zinc, du cuivre, du chrome, du sélénium, du manganèse, du fluor, du cobalt, de l'iode et du molybdène. Ces éléments ne sont pas toujours présents dans les poches de nutrition entérale et un supplément parentéral est parfois nécessaire. Ces éléments sont essentiels à de nombreuses fonctions vitales, notamment la régulation de la synthèse de nombreuses enzymes et la modulation des mécanismes oxydatifs. Il n'existe pas de recommandations spécifiques concernant la quantité d'oligo-éléments à apporter aux patients de réanimation.

Vitamines

L'apport de vitamines doit également faire partie de la prescription de nutrition artificielle. Elles sont essentielles à l'homéostasie et ont des fonctions multiples : croissance et développement, coagulation, anti-oxydation, métabolisme énergétique, absorption du calcium et du fer. Le tableau 129.2 résume les

recommandations d'apports journaliers en vitamines chez le sujet sain. Les apports de base sont le plus souvent couverts par les solutions commerciales utilisées en réanimation. En dehors de situations très particulières, il est rarement utile de pratiquer des dosages sanguins de vitamines.

Situations particulières

En cas d'obésité, les apports énergétiques devant être adaptés à la masse cellulaire active, on prendra en compte le poids ajusté du patient [52] :

poids idéal théorique + ¼ (poids réel – poids idéal théorique)

Basée sur ce poids ajusté, la recommandation est d'apporter 20 kcal/kg/j, avec 2 g/kg/j de protéines [12]. Chez le patient sévèrement dénutri, l'apport énergétique est débuté à 10 kcal/kg/j pour prévenir le syndrome de renutrition, puis est augmenté de façon progressive, avec supplémentation systématique en vitamines, éléments trace et phosphore. Chez le patient en épuration extrarénale, il est recommandé de majorer les apports protéiques avec une cible de 1,7 à 2,0 g/kg/j, les pertes protéiques étant majorées dans cette situation. De même, l'épuration extrarénale diminue la disponibilité des vitamines hydrosolubles, notamment les vitamines B1 et C, et les éléments trace comme le sélénium et le cuivre dont il faudra augmenter les apports. Le risque d'hypoglycémie étant plus important chez le malade insuffisant hépatique, on pourra augmenter l'apport de glucose de 2 à 3 g/kg/j en cas d'hypoglycémie. Certains diminuent transitoirement l'apport protéique en cas d'encéphalopathie ou d'hyperammoniémie, mais cette attitude n'a jamais démontré de bénéfice clinique. Enfin, le patient brûlé a des besoins énergétiques fortement augmentés les deux premières semaines suivant la brûlure. L'augmentation du métabolisme basal semble être proportionnelle à la surface brûlée et atteint un niveau maximal pour 60 % de surface corporelle brûlée.

Surveillance de l'efficacité d'une nutrition artificielle

Le sujet agressé est caractérisé par une perturbation sévère de sa capacité d'adaptation au jeûne. Alors que le sujet sain met en route dès 24 heures de jeûne une série de mécanismes protecteurs qui aboutissent à une limitation du catabolisme dès le troisième jour, avec une cétogenèse à partir du tissu adipeux et une bascule de l'utilisation des substrats vers une épargne azotée, il n'en va pas de même chez le sujet agressé. Le catabolisme protéique est soutenu, entretenu par une libération continue et prolongée de cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation, ainsi que par les hormones de stress, aboutissant rapidement à une érosion (autocannibalisme) de la masse maigre et d'une de ses composantes, la masse cellulaire active responsable de la production d'énergie. Il y a ainsi une tendance à l'inadéquation entre les besoins et la production d'énergie (rapport VO_2/masse cellulaire active) qui entretient des cercles vicieux. L'assistance nutritionnelle, même bien conduite, ne peut pas renverser ce phénomène, qui ne s'arrête qu'avec le traitement de la cause de la maladie aiguë. Néanmoins, l'assistance nutritionnelle freine cette érosion et peut limiter la sévérité des complications. La relation entre dépense énergétique et masse cellulaire active est curvilinéaire chez les mammifères, y compris le malade réanimé [53]. Lorsque la masse cellulaire est très entamée (dénutrition), la dépense énergétique est, en proportion, plus élevée. En effet, le fonctionnement des organes vitaux (cœur, foie, reins, cerveau) constitue un poste de dépense énergétique incompressible, quel que soit le niveau d'entame de la masse cellulaire active. Ce paradoxe suggère que la masse cellulaire active (compartiment métaboliquement actif du corps) pourrait constituer un marqueur nutritionnel et pronostique ainsi que l'outil idéal pour la surveillance de l'efficacité de l'assistance nutritionnelle chez le malade de réanimation [54, 55].

Les scores usuels fondés sur les protéines circulantes (albumine, transthyrétine, orosomucoïde) et sur les mesures anthropométriques (poids, plis cutanés, circonférences musculaires) ne sont pas fiables en réanimation pour dépister la malnutrition ou surveiller l'efficacité de l'assistance nutritionnelle. En effet, la réponse inflammatoire modifie généralement vers le bas les concentrations plasmatiques de protéines indépendamment de la nutrition (détournement des synthèses hépatiques au profit de la réponse inflammatoire), et le poids ou les plis cutanés sont complètement faussés par les œdèmes liés à la réanimation liquidienne, donnant des valeurs faussement rassurantes. L'estimation de la masse maigre ou de la masse musculaire est aussi biaisée par les variations importantes de répartition de l'eau corporelle chez les malades réanimés et requiert un transport en dehors de l'unité de réanimation pour effectuer les examens d'imagerie permettant sa détermination. L'étude de la composition corporelle des malades de réanimation par impédance bioélectrique devrait se limiter à l'estimation des compartiments hydriques [53, 56]. En revanche, il a été montré que la masse cellulaire active, estimée par une méthode calculée disponible au lit du patient, était moins influencée par les variations des compartiments hydriques en réanimation que la masse maigre [53, 56].

Références

[1] Cuthbertson D.P. Post-shock metabolic response. *Lancet.* 1942;239:433–437.
[2] Raurich J.M., Ibáñez J., Marsé P., et al. Resting energy expenditure during mechanical ventilation and its relationship with the type of lesion. *J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31:58–62.
[3] Roza A.M., Shizgal H.M. The Harris Benedict equation reevaluated: resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr.* 1984;40:168–182.
[4] Griffiths R.D. Too much of a good thing: the curse of overfeeding. *Crit Care.* 2007;11:176.
[5] Artinian V., Krayem H., Di Giovine B. Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients. *Chest.* 2006;129:960–967.
[6] Moore F.D. Energy and the maintenance of the body cell mass. *J Parenter Enteral Nutr.* 1980;4:228–260.
[7] Weissman C., Kemper M., Damask M.C., et al. Effect of routine intensive care interactions on metabolic rate. *Chest.* 1984;86:815–818.
[8] Rokyta R., Matejovic M., Krouzecky A., et al. Effects of continuous venovenous haemofiltration-induced cooling on global haemodynamics, splanchnic oxygen and energy balance in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:623–630.
[9] Breitenstein E., Chioléro R.L., Jéquier E., et al. Effects of beta-blockade on energy metabolism following burns. *Burns.* 1990;16:259–264.
[10] Swinamer D.L., Phang P.T., Jones R.L., et al. Effect of routine administration of analgesia on energy expenditure in critically ill patients. *Chest.* 1988;93:4–10.
[11] Brandi L.S., Grana M., Mazzanti T., et al. Energy expenditure and gas exchange measurements in postoperative patients: thermodilution versus indirect calorimetry. *Crit Care Med.* 1992;20:1273–1283.
[12] Lefrant J.Y., Hurel D., Cano N.J., et al. Recommandations formalisées d'experts. Nutrition artificielle en réanimation. *Nutrition clinique et métabolisme.* 2014;28:102–119.
[13] McClave S.A., Martingale R.G., Vanek V.W., et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the critically ill patient. *J Parent Enteral Nutr.* 2009;33:277–316.
[14] Jequier E., Felber J.P. Indirect calorimetry. *Clin Endocrinol Metabol.* 1987;4:911–935.
[15] Singer P., Singer J. La calorimétrie indirecte : un outil précis trop peu utilisé. *Réanimation.* 2012;21:406–410.
[16] Bursztein S., Elwyn D.H., Askanazi J., et al. *Energy metabolism, indirect calorimetry and nutrition.* Baltimore: Williams and Wilkins; 1989.
[17] Mann S., Westenskow D.R., Houtchens B.A. Measured and predicted caloric expenditure in the acutely ill. *Crit Care Med.* 1985;13:173–177.
[18] Singer P., Pogrebetsky I., Attal-Singer J., et al. Comparison of metabolic monitors in critically ill, ventilated patients. *Nutrition.* 2006;22:1077–1086.
[19] Faisy C., Guerot E., Diehl J.L., et al. Assessment of resting energy expenditure in mechanically ventilated patients. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:241–249.
[20] Brandi L.S., Bertolini R., Santini I., et al. Effects of ventilator resetting on indirect calorimetry measurement in the critically ill surgical patient. *Crit Care Med.* 1999;27:531–539.
[21] Heyland D.K., Cahill N., Day A.G. Optimal amount of calories for critically ill patients: depends on how you slice the cake! *Crit Care Med.* 2011;39:2619–2626.
[22] Vermeij C.G., Feenstra B.W., Van Lanschot J.J., et al. Day-to-day variability of energy expenditure in critically ill surgical patients. *Crit Care Med.* 1989;7:623–626.
[23] Langouche L., Perre S.V., Thiessen S., et al. Alterations in adipose tissue during critical illness: an adaptative and protective response? *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:507–516.
[24] Frankenfield D.C., Coleman A., Alam S., et al. Analysis of estimation methods for resting metabolic rate in critically ill adults. *J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33:27–36.
[25] Savard J.F., Faisy C., Lerolle N., et al. Validation of a predictive method for an accurate assessment of resting energy expenditure in medical mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2008;36:1175–1183.
[26] Faisy C., Taylor S.J. Dépense énergétique en réanimation. *Réanimation.* 2009;18:477–485.
[27] Walker R.N., Heuberger R.A. Predictive equations for energy needs for critically ill. *Resp Care.* 2009;54:509–521.
[28] Reid C.L. Poor agreement between continuous measurements of energy expenditure and routinely used prediction equations in intensive care unit patients. *Clin Nutr.* 2007;26:649–657.
[29] Shizgal H.M. Surgical nutrition. *Body composition.* Boston: Little Brown; 1983.

[30] Villet S., Chiolero R.L., Bollmann M.D., et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr.* 2005;24:502–509.
[31] Gupta R., Knobel D., Gunabushanam V., et al. The effect of low body mass index on outcome in critically ill surgical patients. *Nutr Clin Pract.* 2011;26:593–597.
[32] Rubinson L., Diette G.B., Song X., et al. Low caloric intake is associated with nosocomial bloodstream infections in patients in the medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2004;32:350–357.
[33] Heyland D.K., Stephens K.E., Day A.G., et al. The success of enteral nutrition and ICU-acquired infections: a multicenter observational study. *Clin Nutr.* 2011;30:148–155.
[34] Faisy C., Lerolle N., Dachraoui F., et al. Impact of energy deficit calculated by a predictive method on outcome in medical patients requiring prolongated acute mechanical ventilation. *Br J Nutr.* 2009;101:1079–1087.
[35] Faisy C., Candela Llerena M., Savalle M., et al. Early ICU energy deficit is a risk factor for Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2011;140:1254–1260.
[36] Ekpe K., Novara A., Mainardi J.L., et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infections are associated with a higher energy deficit than other ICU-acquired bacteremia. *Intensive Care Med.* 2014;40:1878–1887.
[37] Goiburu M.E., Goiburu M.M., Bianco H., et al. The impact of malnutrition on morbidity, mortality and length of stay in trauma patients. *Nutr Hosp.* 2006;21:604–610.
[38] Barr J., Hecht M., Flavin K.E., et al. Outcomes in critically ill patients before and after implementation of a evidence-based nutritional management protocol. *Chest.* 2004;125:1446–1457.
[39] Taylor S.J. *Energy and nitrogen requirements in disease states.* London: Smith-Gordon and Company; 2007.
[40] De Jonghe B., Appere-De-Vechi C., Fournier M., et al. A prospective survey of nutritional support practices in intensive care unit patients: what is prescribed? What is delivered? *Crit Care Med.* 2001;29:8–12.
[41] Alberda C., Gramlich L., Jones N., et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med.* 2009;35:1728–1737.
[42] Singer P., Anbar R., Cohen J., et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2011;37:601–609.
[43] Casaer M.P., Mesotten D., Hermans G., et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2011;365:506–517.
[44] Heidegger C.P., Berger M.M., Graf S., et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet.* 2013;381:385–393.
[45] Krishnan J.A., Parce P.B., Martinez A., et al. Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. *Chest.* 2003;124:297–305.
[46] Charles E.J., Petroze R.T., Metzger R., et al. Hypocaloric compared with eucaloric nutritional support and its effect on infection rates in a surgical intensive care unit: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:1337–1343.
[47] National Heart, Lung, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA.* 2012;307:795–803.
[48] Arabi Y.M., Tamin H.M., Dhar G.S., et al. Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:569–577.
[49] Black C.T., Hennessey P.J., Andrassy R.J. Short-term hyperglycemia depresses immunity through nonenzymatic glycosylation of circulating immunoglobulin. *J Trauma.* 1990;30:830–832.
[50] Delamaire M., Maugendre D., Moreno M., et al. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med.* 1997;14:29–34.
[51] Barras-Moret A.C., Guex E., Coti P., et al. Le syndrome de renutrition inappropriée : la clé du traitement est la prévention. *Nutrition clinique et métabolisme.* 2011;25:86–90.
[52] Glynn C.C., Greene G.W., Winkler M.F., et al. Predictive versus measured energy expenditure using limits-of-agreement analysis in hospitalized, obese patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 1999;23:147–154.
[53] Savalle M., Gillaizeau F., Maruani G., et al. Assessment of body cell mass at bedside in critically ill patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;303:389–396.

[54] Faisy C., Rabbat A., Kouchakji, et al. Bioelectrical impedance analysis in estimating nutritional status and outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2000;26:518–525.
[55] Fiaccadori E., Morabito S., Cabassi A., et al. Body cell mass evaluation in critically ill patients: killing two birds with one stone. *Crit Care.* 2014;18:139.
[56] Ismael S., Savalle M., Trivin C., et al. The consequences of sudden fluid shifts on body composition in critically ill patients. *Crit Care.* 2014;18:49.

CHAPITRE 130

Nutrition entérale

A. Ait Hssain; J. Bohé

L'adage anglo-saxon : « *If the gut works, use it* » montre l'importance de la voie entérale dans le support nutritionnel [1]. La nutrition entérale (NE) est le traitement le plus prescrit en réanimation. Elle permet de subvenir aux besoins physiologiques du patient incapable de couvrir totalement ou partiellement ses besoins en énergie et en micronutriments. La NE répond également à une demande protéino-énergétique accrue lors des différentes situations d'agressions observées au cours du séjour en réanimation. Toutes les sociétés savantes recommandent de privilégier la NE comme support nutritionnel [2–4]. En effet, la voie intestinale est physiologique et permet de conserver une intégrité fonctionnelle intestinale. En stimulant le flux sanguin du grêle, la NE maintient l'activité immunitaire des cellules intestinales et diminue les risques d'endotoxinémie.

Produits

Depuis une vingtaine d'années, l'alimentation entérale artisanale a été complètement abandonnée pour laisser place aux mélanges industriels. Ces produits sont aseptiques et possèdent des caractéristiques de composition ou de texture qui sont précises et constantes. Ils sont conditionnés en poches prêtes à l'emploi sous forme stérile avec des conditions de manipulation simple pour les soignants et d'administration sécuritaire et hygiénique pour les patients. Leur délai de péremption de plusieurs mois autorise un stockage aisé à température ambiante. Les groupes industriels de nutrition proposent aujourd'hui des gammes pouvant aller jusqu'à une dizaine de produits différents avec des caractéristiques spécifiques pour chacun d'entre eux. Ces mélanges nutritifs apportent l'ensemble des macronutriments représentés par les hydrates de carbone, les protéines et les lipides, mais aussi des micronutriments composés de vitamines, d'éléments traces et de fibres. Les tableaux 130.1 et 130.2 permettent de classer les différents mélanges nutritifs selon leur composition en nutriments.

Tableau 130.1

Produits polymériques.

Propriétés	Produits	Laboratoires	Énergie (kcal/L)	Protéines (g/L)	Conditionnement
Normo-énergétiques					
Normo-énergétique et normoprotéique	Nutrison® standard	Nutricia	1 000	40	500 mL, 1 000 mL, 1 500 mL
	Fresubin® original	Fresenius Kabi	1 000	38	500 mL, 1 000 mL, 1 500 mL
	Sondalis® Iso	Nestlé	1 000	39	500 mL, 1 000 mL, 1 500 mL
	Realdiet® standard	Lactalis	1 000	37,5	500 mL, 1 000 mL
Hyperénergétiques					
Hyperénergétique et normoprotéique	Nutrison® energy	Nutricia	1 500	60	500 mL, 1 000 mL, 1 500 mL
	Fresubin® energy	Fresenius Kabi	1 500	56	500 mL, 1 000 mL
	Sondalis® 1,5	Nestlé	1 570	61	500 mL, 1 000 mL, 1 500 mL
	Realdiet® HC	Lactalis	1 500	56	500 mL, 1 000 mL
Hyperénergétique et hyperprotéique	Megareal® (ω3)	Fresenius Kabi	1 400	69	500 mL, 1 000 mL
	Nutrison® Protein +	Nutricia	1 250	63	500 mL, 1 000 mL
	Fresubin® HP energy	Fresenius Kabi	1 500	75	500 mL, 1 000 mL
	Sondalis® HP	Nestlé	1 340	68	500 mL, 1 000 mL, 1 500 mL
	Realdiet® HP/HC	Lactalis	1 400	70	499 mL, 1 000 mL
	Fresubin® 2.0 HP	Fresenius Kabi	2 000	100	500 mL
Hypo-énergétiques					
Hypo-énergétique	Nutrison® Low energy	Nutricia	750	30	1 000 mL
	Nutrison® low energy multifibres		750	30	1 000 mL
	Realdiet® Low energy	Lactalis	750	28	500 mL, 1 000 mL
	Sondalis® 0,75 plus	Nestlé	750	28	500 mL, 1 000 mL
Enrichies en fibres alimentaires					
Normo-énergétique	Nutrison® Multifibres	Nutricia	1 000	40	500 mL, 1 000 mL, 1 500 mL
	Fresubin® original fibres	Fresenius Kabi	1 000	38	500 mL, 1 000 mL, 1 500 mL
	Sondalis® fibres	Nestlé	1 030	39	500 mL, 1 000 mL
	Realdiet® fibres	Lactalis	1 000	38,5	500 mL, 1 000 mL
Hyperénergétique	Nutrison® energy multifibres	Nutricia	1 500	60	500 mL, 1 000 mL
	Sondalis® energy Fibres	Nestlé	1 600	61	500 mL, 1 000 mL

Propriétés	Produits	Laboratoires	Énergie (kcal/L)	Protéines (g/L)	Conditionnement
	Fresubin® energy fibres	Fresenius Kabi	1 500	56	500 mL, 1 000 mL
Hyperénergétique et hyperprotéique	Fresubin® Megareal Fibres (ω3)	Fresenius Kabi	1 400	69	500 mL, 1 000 mL
	Nutrison® Protein plus fibres	Nutricia	1 250	63	500 mL, 1 000 mL
	Sondalis® HP Energy Fibres	Nestlé	1 330	67	500 mL, 1 000 mL, 1 500 mL
	Realdiet® HP Fibres	Lactalis	1 300	65	500 mL, 1 000 mL
	Fresubin® 2.0 HP Fibre (ω3)	Fresenius Kabi	2 000	100	500 mL

Tableau 130.2

Solutés nutritifs semi-élémentaires.

Propriétés	Produits	Laboratoires	Énergie (kcal/L)	Protéines (g/L)	Conditionnement
Normo-énergétique	Peptisorb®	Nutricia	1 000	40	500 mL/1 000 mL
	Survimed® OPD	Fresenius Kabi	1 000	45	500 mL
	Peptamen®	Nestlé	1 000	40	500 mL
	Realdiet® Peptide	Lactalis	1 000	37,5	500 mL
Hyperénergétique	Peptamen® HN	Nestlé	1 330	66	500 mL
Hyperprotéique	Peptamen® AF	Nestlé	1 500	94	500 mL

On distingue les produits polymériques qui sont composés d'aliments non dégradés (hydrates de carbone, protéines et lipides) et les solutions dites semi-élémentaires qui apportent des aliments dégradés. Tous ces produits vont subir un processus de digestion dans le tube digestif avant d'être absorbés.

Solutés polymériques

Les mélanges polymériques sont constitués de polymères de glucose (amidon et dextrine maltose), de triglycérides à chaînes longues (TCL) et à chaînes moyennes (TCM) en proportions variables selon les produits et de protéines entières issues du lait de vache ou du soja. Les TCM, peu présents dans l'alimentation habituelle (moins de 5 %), ont l'avantage d'être absorbés directement dans le système veineux portal sans nécessiter de dégradation par le système enzymatique biliopancréatique. Ils constituent donc un apport énergétique immédiat en cas d'insuffisance digestive biliopancréatique. Les solutés contiennent également des électrolytes, des vitamines et des oligo-éléments. On considère que, pour un sujet sain, les besoins quotidiens de base en micronutriments sont couverts avec un apport minimal de 1 500 $mL.j^{-1}$. La répartition des substrats énergétiques correspond aux recommandations pour l'homme sain (protéines : 12 à 15 % ; lipides : 30 à 40 % ; glucides : 45 à 60 %). Les produits polymériques diffèrent selon le taux calorique et le taux protéique. Ces solutés peuvent être iso-énergétiques (1 $kcal.mL^{-1}$), hyperénergétiques (> 1,2 $kcal.mL^{-1}$, certains sont hyperprotidiques avec des apports azotés de plus de 19 %) ou hypo-énergétiques (< 1 $kcal.mL^{-1}$). L'utilisation en réanimation des produits hyperénergétiques et hyperprotidiques permet d'atteindre plus aisément les objectifs caloriques et protéiques recommandés par les sociétés savantes sans apporter des volumes d'eau trop importants. Des études ont montré que l'obtention des objectifs caloriques et protéiques comparée à l'obtention seule des objectifs caloriques réduit la mortalité [2, 3]. Néanmoins, l'intérêt spécifique de ces produits est encore débattu. L'apport protéique à un niveau supérieur aux recommandations n'a pas montré de bénéfice.

Solutés semi-élémentaires

Les mélanges semi-élémentaires sont constitués d'oligomères de glucose sous forme de maltodextrine ou de disaccharides, de lipides sous forme d'acides gras essentiels et de triglycérides à chaînes moyennes (TCM), et d'oligopeptides (di- ou tripeptides). Ces mélanges amélioreraient l'absorption et la digestion intestinales dans certaines pathologies touchant essentiellement l'intestin grêle, notamment en postopératoire de résection étendue grélique ou de maladie de Crohn. Ils diffèrent aussi par le taux calorique et le taux protéique par millilitre. Plusieurs études ont testé ces produits. Certaines ont montré une amélioration de critères biologiques et du bilan azoté, mais aucune n'a pu démontrer un impact clinique évident en réanimation [4].

Produits spécifiques

La découverte d'effets spécifiques de certains nutriments en recherche fondamentale a poussé les industriels à les proposer pour améliorer le pronostic des patients. Ainsi, de nombreux produits de NE ont été développés pour des groupes de patients présentant un diagnostic ou un terrain particulier (Tableau 130.3). Sur des données théoriques, la plupart des produits spécifiques ont fait l'objet d'études en dehors de la réanimation et sont proposés en réanimation avec les mêmes indications. En l'absence d'étude clinique concluante en réanimation, ces produits ne peuvent pas actuellement faire l'objet de recommandations en réanimation.

Tableau 130.3

Produits spécifiques.

Situations pathologiques	Produits	Laboratoires	Énergie (kcal/L)	Protéines (g/L)	Conditionnement
Diabète	Diason®	Nutricia	1 030	43	500 mL, 1 000 mL
	Fresubin® DB control	Fresenius Kabi	1 050	45	500 mL, 1 000 mL
	Sondalis® G	Nestlé	1 062	48	500 mL
Hémodialyse	Realdiet® renal	Lactalis	1 800	67	500 mL
Diarrhées	Fresubin® GI control	Fresenius Kabi	1 060	41	500 mL
	Sondalis® T	Nestlé	1 120	41	500 mL
	Sondalis® T energy	Nestlé	1 550	60	500 mL
Escarres	Cubison®	Nutricia	1 030	55	1 000 mL
Immunonutrition	Impact® enteral	Nestlé	1 010	56	500 mL
Insuffisants respiratoires	Respalis®	Nestlé	1 500	68	500 mL, 1 000 mL

L'arginine est un acide aminé semi-essentiel impliqué dans de nombreux mécanismes cellulaires dans la cicatrisation, la synthèse protéique et l'activité thymique. De nombreuses études ont été réalisées et n'ont pas permis de montrer un bénéfice clair en réanimation en termes de mortalité et de diminution des infections [5].

La glutamine est l'acide aminé le plus abondant dans le corps humain. Elle joue un rôle clé dans la régulation du statut redox et contribue aux systèmes de protection tissulaire lors d'agression chirurgicale *via* son effet sur les protéines de *heat-shock*. Elle intervient dans le métabolisme du glutathion, ce qui lui confère une activité anti-oxydante. Elle exerce également un rôle primordial dans le métabolisme azoté par le transport d'azote entre les différents organes vitaux. La glutamine est un précurseur métabolique énergétique de l'entérocyte et des lymphocytes, dont elle constitue un substrat préférentiel. La récente étude réalisée par l'équipe de Heyland portant sur 1 223 patients sous ventilation mécanique avec dysfonction d'organe a mis un frein net à l'intérêt de la glutamine en réanimation [6]. Dans cette étude, la glutamine a été administrée par voie intraveineuse et également par voie digestive à des doses qui étaient au-dessus des recommandations habituelles. L'ajout de glutamine entérale à la NE n'a pas prouvé son intérêt en réanimation [7, 8].

Les acides gras poly-insaturés oméga 3 sont contenus en grandes quantités dans les huiles de poisson. Ils entrent dans la constitution des membranes cellulaires et possèdent une activité de stabilisation des membranes et de régulation immunitaire. Par plusieurs voies de signalisation complexes, ils possèdent des effets anti-inflammatoires qui ont été utilisés initialement en cardiologie puis en peropératoire. Après l'alternance d'études positives et négatives dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), une méta-analyse a conclu à l'absence de bénéfice alors qu'une autre méta-analyse portant sur 1 208 patients inclus dans 12 essais cliniques randomisés suggère qu'il existe un bénéfice effacé par la négativité de l'étude de Rice *et al.* [9–11]

301 patients sous ventilation mécanique ont été randomisés dans une étude internationale multicentrique pour recevoir un produit de NE enrichi en protéine et en un mélange de nutriments immunomodulateurs (glutamine, acides gras oméga 3 et antioxydants) ou un produit de NE standard enrichi en protéines [12]. Cette étude n'a pas permis de montrer de bénéfice en termes de diminution des infections nosocomiales. Un taux de mortalité plus important a même été observé dans le bras intervention à six mois pour le sous-groupe des patients médicaux, remettant en cause l'intérêt de ce type de soluté enrichi en immunomodulateurs.

Solutés pour terrain particulier

Les produits de NE développés en dehors de la réanimation pour des affections chroniques comme le diabète, l'insuffisance rénale chronique et l'insuffisance respiratoire chronique n'ont pas fait l'objet d'études particulières en réanimation. De ce fait, ils ne sauraient être recommandés [13].

Fibres

L'utilisation de formules enrichies en fibres alimentaires (FA) reste très controversée en réanimation, bien qu'il existe des preuves scientifiques de leur intérêt en dehors de la réanimation. Outre leurs propriétés fonctionnelles mécaniques dans la régulation du transit, les FA sont également intéressantes pour les effets métaboliques générés par leurs métabolites provenant de la fermentation colique, les acides gras à chaîne courte (AGCC). Un type de FA, dites prébiotiques, favorise l'émergence de souches bactériennes coliques bénéfiques sur le plan métabolique. Les fibres utilisées sont plus ou moins solubles et modulent la motricité colique. La très grande diversité des FA les rend peu comparables les unes aux autres et a comme conséquence une discordance des résultats des études cliniques réalisées en réanimation. Il est nécessaire d'avoir plus d'études mécanistiques avant d'exclure tout bénéfice. Les nouvelles FA avec solution de gomme de guar partiellement hydrolysée semblent avoir un intérêt prometteur en réanimation [14]. Les résultats prometteurs concernant le contrôle glycémique par des FA solubles mettent en perspective les effets bénéfiques éventuels attendus en réanimation [15]. À la lueur des données actuelles, les solutés de NE riches en FA ne peuvent être recommandés systématiquement chez les patients de réanimation pour prévenir les troubles du transit [16].

Indications et contre-indications

Alors que des études comparant la place de la NE et de la nutrition parentérale (NP) en réanimation sont toujours en cours [17], débuter précocement la nutrition par voie entérale chez le patient de réanimation fait depuis plusieurs années partie de nos bonnes pratiques. « Il faut administrer dans les 24 premières heures un support nutritionnel entéral aux patients dénutris ou jugés incapables de s'alimenter suffisamment dans les trois jours qui suivent l'admission. » [13] En 2009, une méta-analyse portant sur six études randomisées aux effectifs réduits (234 patients au total) a montré que, par rapport à une NE débutée plus tardivement, une NE débutée au cours des 24 premières heures en réanimation s'accompagnait d'une réduction de la mortalité (OR = 0,31 ; IC 95 % [0,14-0,85] ; p = 0,02) [18].

Les contre-indications de la NE sont peu nombreuses et doivent se limiter aux occlusions digestives, à l'administration en amont de fistules à haut débit et aux hémorragies digestives actives [19].

Modalités pratiques

Sonde d'alimentation

La pose de sonde gastrique est un acte infirmier délégué sur prescription médicale. La prescription doit préciser le calibre, la longueur et le type de matériau de la sonde. Les matériaux conseillés pour les sondes d'alimentation sont le silicone ou le polyuréthane. Les sondes en chlorure de polyvinyle (PVC) ne doivent

plus être utilisées. Le diamètre de la sonde d'alimentation doit être réduit. On recommande en général un diamètre compris entre 12 et 14 F. Les sondes de plus gros calibre sont souvent plus traumatisantes. Les sondes lestées facilitent la progression dans l'estomac. Le site d'insertion de la sonde gastrique est classiquement nasal, mais certains centres utilisent actuellement la voie orale qui a l'avantage de diminuer les risques de traumatismes des choanes et probablement de sinusites. L'insertion de la sonde gastrique peut se faire à l'aveugle, mais certains proposent aujourd'hui de sécuriser la technique à l'aide de vidéolaryngoscopes [20]. Plusieurs études ont montré l'intérêt de l'utilisation de l'échographie gastrique pour positionner la sonde gastrique. La technique demande néanmoins un bon entrainement de l'opérateur et n'est pas réalisable dans toutes les circonstances, comme en cas d'obésité, de distension abdominale ou après une chirurgie [21]. L'aspiration du contenu gastrique, l'auscultation épigastrique de l'insufflation d'air sont des manœuvres permettant d'éliminer une malposition évidente de la sonde (boucle dans la bouche, plicature), mais n'affirment en aucun cas la bonne position de celle-ci. Le contrôle radiographique après insertion reste la règle. Les différents sites de positionnement de l'extrémité de la sonde peuvent être gastrique, duodénal ou jéjunal. Il n'existe pas d'intérêt à positionner chez tous les patients de réanimation l'extrémité de la sonde gastrique en post-pylorique [22]. Une technique électromagnétique a été rapportée pour suivre le cheminement de la sonde et sa position finale, notamment pour le positionnement en post-pylorique dans les situations d'intolérance persistante [23]. Cette technique a l'avantage de diminuer les irradiations causées par la radiographie. Néanmoins, le contrôle final est radiographique pour confirmer le bon positionnement.

La NE peut également être administrée par une sonde de gastrostomie lorsqu'une assistance nutritionnelle est envisagée pour une durée prolongée, de plus d'un mois. La gastrostomie peut être mise en place par technique endoscopique, radiologique ou chirurgicale en fonction de l'expérience du centre. Elle peut être utilisée dès les premières heures après sa mise en place s'il n'existe pas de contre-indications à la NE.

Position du patient

La position du patient est importante en réanimation, mais elle est primordiale quand une NE est administrée. En dehors d'une contre-indication à le faire, il est recommandé de surélever le dossier du lit à un minimum de 30°, et de préférence à 45°, chez tous les patients recevant une NE [24, 25]. Drakulovic a rapporté une diminution de la fréquence de survenue d'une pneumopathie suspectée d'un point de vue clinique (8 % *vs* 34 %, p = 0,003) ou microbiologiquement documentée (5 % *vs* 23 %, p = 0,018) chez les patients où la tête était surélevée de 45° par rapport à ceux où la tête était maintenue dans le plan du lit à l'horizontale [25]. Van Niewenhoven *et al.* ont conduit une étude randomisée où la tête des patients était surélevée de 45° ou de 10°. Plus de 80 % des patients recevaient une NE. Chez les patients du groupe 45°, cette position n'était en fait obtenue que pendant 15 % du temps et la comparaison portait sur une élévation de la tête du lit seulement de 28° *vs* 10°. Il n'était pas trouvé de différence significative entre les groupes 28° et 10° en termes de possibilité de nourrir les patients par voie entérale (87 % *vs* 82 %) et de survenue de pneumopathie d'inhalation (10,7 % *vs* 6,5 %) [26]. On peut utiliser la position anti-Trendelenburg pour surélever la tête de lit, sauf si cela est contre-indiqué ou si le patient ne peut tolérer un dossier surélevé. Dans les cas où il est nécessaire d'abaisser la tête de lit, par exemple lors de la réalisation d'une procédure, il faut réinstaller le patient en position surélevée dès que cela est possible.

Le décubitus ventral est une manœuvre qui diminue la mortalité des patients atteints de SDRA [27]. La poursuite de l'administration de la NE lors du décubitus ventral semble réalisable dans cette position, à condition de bien surélever la tête du lit de 25° en position anti-Trendelenburg et d'administrer des agents prokinétiques [28].

Débit d'administration

La NE est généralement administrée en réanimation à débit continu pour améliorer la tolérance et limiter les fluctuations de la glycémie. Pour limiter le déficit calorique cumulé au cours du séjour, il est recommandé de débuter d'emblée à la cible calorique du patient. En effet, dans une étude française multicentrique incluant 100 patients sous ventilation mécanique, il a été montré que l'utilisation du débit visant 100 % des apports caloriques comparé au débit progressif permettait de réduire significativement le déficit calorique cumulé sans augmenter les effets adverses [29]. Les pompes autopulsées doivent être utilisées pour l'administration de nutrition entérale en continu sur 24 heures. Elles permettent de délivrer de façon précise la quantité souhaitée et de calculer la quantité totale reçue par le patient sur 24 heures, notamment s'il y a eu des pauses sur le nycthémère. De plus, elles ont l'avantage de disposer d'alarmes de pression et de fin indiquant une

obstruction ou la fin de la poche. Enfin, si elles sont connectées à un logiciel informatique de prescription, elles envoient les données nécessaires au calcul des bilans hydrique et calorique sur 24 heures [30].

Soins de la sonde

Les sites d'insertion des sondes doivent faire l'objet d'une attention particulière. Il faut vérifier régulièrement le repère à la narine ou à la bouche, mais aussi réaliser des soins locaux pour éviter toute ulcération de l'aile du nez ou des commissures labiales. Les adhésifs permettant la fixation doivent être changés s'ils ne permettent pas un ancrage suffisant.

Le rinçage des sondes d'alimentation se réalise avec 30 mL d'eau toutes les 4 heures pendant l'alimentation continue pour éviter toute obstruction, et avant et après l'administration de médicaments. L'utilisation d'eau stérile est recommandée pour le rinçage des sondes chez des patients immunodéprimés quand l'hygiène de l'eau du robinet ne peut être raisonnablement garantie [31].

Administration de médicaments

Aucun supplément ou médicament ne doit être ajouté directement dans la solution d'alimentation entérale. Il est également déconseillé de mélanger les médicaments à administrer par la sonde d'alimentation entérale, étant donné les risques d'incompatibilités physiques et chimiques, d'obstruction de la sonde et d'interactions médicamenteuses.

Protocoles, rôle des soignants

Il est bien démontré que la mise en place d'un protocole de nutrition en réanimation améliore la prise en charge nutritionnelle des patients, et tout particulièrement la NE [32–35].

Une large cohorte internationale incluant 5 497 patients ventilés dans 269 unités de réanimation a évalué l'impact d'un protocole d'assistance nutritionnelle [32]. Les services possédant un protocole de nutrition ont été comparés aux services n'en possédant pas. Les services de réanimation « protocolisés » utilisaient plus de NE seule (70,4 % des patients contre 63,6 % ; p = 0,0036), débutaient la NE plus tôt (41,2 heures après l'admission en réanimation contre 51,7 heures ; p = 0,0003) et utilisaient plus d'agents prokinétiques gastriques en cas de volumes de résidus gastriques élevés (64,3 % des patients contre 49,0 % ; p = 0,0028) que les services « non protocolisés ». Par ailleurs, 61,2 % des besoins caloriques totaux étaient pourvus dans le groupe « protocolisés » contre 51,7 % dans le groupe « non protocolisés » (p = 0,0003).

L'étude ACCEPT a étudié à l'échelle d'un service de réanimation la mise en place d'une stratégie pour optimiser l'assistance nutritionnelle des patients (privilégier la NE et adopter des recommandations pour améliorer la tolérance digestive de la NE) [34]. Cette stratégie comportait la sensibilisation des personnels du service sur les bonnes pratiques de nutrition artificielle et l'intérêt à les appliquer, et la mise à disposition des équipes soignantes d'outils pour aider à appliquer ces bonnes pratiques (affiches, mémentos). Enfin, les diététiciens qui participaient activement à ce travail récupéraient quotidiennement les données qualitatives et quantitatives du support nutritionnel administré aux patients et informaient directement médecins et infirmiers sur le suivi des recommandations. Dans cette étude, 14 réanimations étaient randomisées. Sept services bénéficiaient de la stratégie d'optimisation de la nutrition et sept services servaient de témoin. Deux services qui avaient changé de groupe ont été exclus de l'analyse. Par rapport aux 214 patients des hôpitaux témoins, les 248 patients des hôpitaux qui bénéficiaient d'une stratégie d'optimisation de la nutrition recevaient de la NE pendant une durée plus longue (6,7 *vs* 5,4 jours ; p = 0,042). En revanche, la NE chez ces patients n'était pas débutée plus précocement et les apports caloriques par patient et par jour passé en réanimation n'étaient pas plus élevés de façon statistiquement significative. Si les patients des services qui avaient bénéficié de l'intervention avaient une durée de séjour à l'hôpital plus courte de façon significative, la mortalité hospitalière (critère de jugement principal) était réduite, mais de manière non significative (27 % *vs* 37 % ; p = 0,058).

Avec une méthodologie proche de celle de l'étude ACCEPT, Doig *et al.* ont étudié la mise en place d'une stratégie d'optimisation de la nutrition basée sur la sensibilisation et la formation des soignants à l'application d'un protocole de nutrition [33]. Cette étude en *cluster* a randomisé 27 unités de réanimation (1 118 patients). Par rapport aux unités témoins, celles qui avaient bénéficié de la stratégie d'optimisation de la nutrition démarraient plus précocement la nutrition entérale (en moyenne 0,75 jour *vs* 1,37 jour ; p < 0,001) et atteignaient plus fréquemment l'objectif calorique fixé (6,10/10 jours de patients nourris *vs* 5,02/10 jours de patients nourris ; p = 0,03). En revanche, il n'était pas trouvé de différence en termes de mortalité hospitalière (critère de jugement principal, 28,9 % pour le groupe intervention *vs* 27,4 % pour le groupe témoin ; p = 0,75).

Plus récemment, Heyland *et al.* ont étudié la mise en place d'une stratégie d'optimisation de la NE chez 1 059 patients sous ventilation mécanique dans des unités de réanimation où les apports caloriques étaient jugés insuffisants (inférieurs à 50 % des calories prescrites [36]) [35]. Dix-huit services étaient randomisés pour bénéficier ou non de cette stratégie. La proportion d'énergie prescrite effectivement délivrée aux patients par voie entérale était de façon significative plus importante dans le groupe intervention que dans le groupe témoin (+ 12 % ; IC 95 % [+ 5 %-+ 20 %] ; p = 0,004).

Tolérance de la NE et gestion des effets indésirables

La sous-utilisation de la NE ou son utilisation avec des apports caloriques insuffisants reposent principalement sur des problèmes liés à sa tolérance. Au cours d'une étude rétrospective portant sur 1 888 patients dans 167 unités de réanimation, une intolérance de la NE était trouvée chez 30,5 % des patients [37]. Elle survenait en médiane trois jours après l'initiation de la NE. Plusieurs circonstances sont sources d'une intolérance de la NE et entraînent son interruption. Parmi celles-ci, on trouve : un volume de résidus gastriques excessif, une distension abdominale, des vomissements ou des diarrhées, ou encore un dysconfort du patient.

L'intolérance de la NE repose principalement sur une gastroparésie responsable d'un retard de la vidange gastrique. La vidange gastrique est compromise soit du fait de la pathologie du patient (coma, traumatisme crânien, pathologie abdominale, troubles hydro-électrolytiques), soit par l'utilisation de certains médicaments (morphiniques, sédatifs, catécholamines) [38]. Cette gastroparésie s'accompagne d'une augmentation du volume de résidu gastrique, et ainsi d'un risque de régurgitation et de pneumopathie d'inhalation. L'appréciation du volume du résidu gastrique n'est pas très précise. Le volume mesuré est influencé par la position et le diamètre de la sonde de nutrition, la taille de la seringue, la fréquence des mesures et l'expérience de l'opérateur [39]. Les seuils retenus dépendent des équipes, de 50 mL jusqu'à 500 mL. Des résidus gastriques importants sont mêmes retrouvés lorsque la sonde est positionnée pour délivrer la NE en post-pylorique [39]. La surveillance régulière du volume de résidu gastrique a été remise en question récemment. Dans une étude multicentrique, Reigner *et al.* ont étudié la survenue de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) et de signes d'intolérance de la NE chez 542 patients sous NE et ventilation mécanique. Les patients étaient randomisés pour avoir ou non un monitorage du volume de résidu gastrique toutes les six heures [40]. La survenue de PAVM ne différait pas entre les deux groupes de façon significative : 16,7 % dans le groupe où le résidu gastrique n'était pas mesuré et 15,8 % dans l'autre groupe. La survenue d'autres infections, la durée de séjour en réanimation et la mortalité étaient également comparables entre les deux groupes. En revanche, la proportion de patients qui recevaient l'intégralité de leur objectif calorique sous forme entérale était supérieure lorsque le volume du résidu gastrique n'était pas mesuré (*odds ratio* : 1,77 ; IC 90 % [1,25-2,51] ; p = 0,008). Il est important de noter que, dans cette étude, les patients qui avaient présenté dans le mois précédent une chirurgie ou une hémorragie digestive ne pouvaient pas être inclus.

Le débit d'administration de la NE pourrait également influencer la tolérance. Une étude multicentrique a comparé une NE classique débutée à 25 mL/h et augmentée rapidement pour atteindre la cible calorique de 25-30 kcal/kg/j (calories non protéiques) à une NE « trophique » où le débit de la NE était seulement de 20 kcal/h pendant les six premiers jours [41]. Cette étude a inclus 1 000 patients présentant un SDRA avec un rapport PaO_2/FiO_2 < 300 mmHg. Au cours des six premiers jours, les apports caloriques étaient de façon significative plus réduits dans le groupe « trophique » que dans l'autre groupe (400 kcal/j *vs* 1 300 kcal/j, p < 0,001). Si le groupe recevant la NE « trophique » présentait moins de signes d'intolérance digestive comme des vomissements ou une augmentation du volume de résidu gastrique, il n'était en revanche pas trouvé de différence entre les deux groupes en termes de nombre de jours passés sans ventilation mécanique ou de mortalité au 60^{e} jour.

L'érythromycine et le métoclopramide sont deux médicaments qui possèdent des propriétés de stimulation de la motricité digestive. En dehors de leurs autorisations respectives de mise sur le marché, ils ont été proposés pour améliorer la tolérance de la NE en augmentant la vidange de l'estomac [42]. Nguyen *et al.* ont comparé métoclopramide et érythromycine dans le traitement de l'intolérance de la NE [43]. 90 patients sous ventilation mécanique qui présentaient une intolérance à la NE définie par un résidu gastrique de plus de 250 mL ont été randomisés pour recevoir de l'érythromycine (200 mg/12 heures) ou du métoclopramide (10 mg/6 heures). La NE pouvait être poursuivie de façon efficace chez 87 % des patients ayant reçu de l'érythromycine et chez 62 % de ceux ayant reçu du métoclopramide, avec un avantage significatif pour l'érythromycine. Lors de l'échec du traitement initial, les patients recevaient les deux traitements de façon concomitante. Cette association permettait de poursuivre la NE de façon efficace dès le premier jour chez 92 % des patients. Le bénéfice s'estompait néanmoins rapidement puisqu'au sixième jour, la NE n'était poursuivie de façon efficace que chez 67 % des patients. Ce risque de rapide tachyphylaxie

rappelle que ces prokinétiques ne doivent pas être prescrits de façon préventive, mais seulement pour traiter une intolérance de la NE pendant une période courte. En raison de ses effets indésirables neurologiques et cardiaques, l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et l'*european medicines agency* (EMA) ont restreint depuis 2013 l'utilisation de la métoclopramide. La dose quotidienne maximale est de 30 mg pour une durée ne devant pas dépasser cinq jours. L'érythromycine expose également à des effets indésirables comme l'allongement de l'espace QT et la sélection de bactéries résistantes. Les doses habituellement utilisées sont de 200-250 mg, trois fois par jour. Des doses unitaires plus réduites comme 70 mg auraient une efficacité comparable en termes de vidange gastrique [44].

Même si leur incidence exacte n'est pas bien précisée, les diarrhées sont des effets secondaires fréquemment rapportés au cours de la NE. Seuls les produits de NE polymérique enrichis en fibres dérivées de la gomme de guar partiellement hydrolysée ont démontré une efficacité clinique sur des études de faibles effectifs [14, 45].

Conclusion

La NE reste le support nutritionnel privilégié en réanimation. Elle permet de limiter les complications liées à la sarcopénie et à la dénutrition secondaires aux agressions. Elle nécessite une bonne connaissance des produits actuellement disponibles. Le respect des bonnes pratiques sécurise l'administration de la nutrition en évitant ses effets adverses. L'utilisation de protocoles établis par les équipes améliore la qualité de la prise en charge nutritionnelle en optimisant la quantité de calories et de protéines délivrées aux patients.

Références

[1] Livingston A., Seamons C., Dalton T. If the gut works use it. *Nurs Manage.* 2000;31(5):39–42.

[2] Weijs P.J.M., Stapel S.N., de Groot S.D.W., et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(1):60–68.

[3] Allingstrup M.J., Esmailzadeh N., Wilkens Knudsen A., et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr.* 2012;31(4):462–468.

[4] Ziegler F., Tamion F., Dechelotte P. Solutions entérales semi-élémentaires : pour quels patients de réanimation ? *Réanimation.* 2011;20(4):304–311.

[5] Marik P.E., Zaloga G.P. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med.* 2008;34(11):1980–1990.

[6] Heyland D., Muscedere J., Wischmeyer P.E., et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2013;368(16):1489–1497.

[7] Schulman A.S., Willcutts K.F., Claridge J.A., et al. Does the addition of glutamine to enteral feeds affect patient mortality? *Crit Care Med.* 2005;33(11):2501–2506.

[8] Chen Q.H., Yang Y., He H.L., et al. The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2014;18(1):R8.

[9] Zhu D., Zhang Y., Li S., et al. Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2014;40(4):504–512.

[10] Chen W., Jiang H., Zhou Z.Y., et al. Is omega-3 fatty acids enriched nutrition support safe for critical ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2014;6(6):2148–2164.

[11] Rice T.W., Wheeler A.P., Thompson B.T., et al. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA.* 2011;306(14):1574–1581.

[12] Van Zanten A.R.H., Sztark F., Kaisers U.X., et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(5):514–524.

[13] Lefrant J.Y., Hurel D., Cano N.J., et al. Guidelines for nutrition support in critically ill patient. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* 2014;33(3):202–218.

[14] Rushdi T.A., Pichard C., Khater Y.H. Control of diarrhea by fiber-enriched diet in ICU patients on enteral nutrition: a prospective randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2004;23(6):1344–1352.

[15] Livesey G., Tagami H. Interventions to lower the glycemic response to carbohydrate foods with a low-viscosity fiber (resistant maltodextrin): meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):114–125.

[16] Zeanandin G., Schneider S.M., Hébuterne X. Intérêt des fibres en nutrition entérale en réanimation : de la théorie à la pratique. *Réanimation.* 2011;20(4):312–318.

[17] Brisard L., Le Gouge A., Lascarrou J.B., et al. Impact of early enteral versus parenteral nutrition on mortality in patients requiring mechanical ventilation and catecholamines: study protocol for a randomized controlled trial (NUTRIREA-2). *Trials.* 2014;15:507.
[18] Doig G.S., Heighes P.T., Simpson F., et al. Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med.* 2009;35(12):2018–2027.
[19] Mazuski J.E. Feeding the injured intestine: enteral nutrition in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14(4):432–437.
[20] Okabe T., Goto G., Hori Y., et al. Gastric tube insertion under direct vision using the King VisionTM video laryngoscope: a randomized, prospective, clinical trial. *BMC Anesthesiol.* 2014;14:82.
[21] Vigneau C., Baudel J.L., Guidet B., et al. Sonography as an alternative to radiography for nasogastric feeding tube location. *Intensive Care Med.* nov 2005;31(11):1570–1572.
[22] Davies A.R., Morrison S.S., Bailey M.J., et al. A multicenter, randomized controlled trial comparing early nasojejunal with nasogastric nutrition in critical illness. *Crit Care Med.* 2012;40(8):2342–2348.
[23] Boyer N., McCarthy M.S., Mount C.A. Analysis of an electromagnetic tube placement device versus a self-advancing nasal jejunal device for postpyloric feeding tube placement. *J Hosp Med.* 2014;9(1):23–28.
[24] Niël-Weise B.S., Gastmeier P., Kola A., et al. An evidence-based recommendation on bed head elevation for mechanically ventilated patients. *Crit Care.* 2011;15(2):R111.
[25] Drakulovic M.B., Torres A., Bauer T.T., et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet.* 1999;354(9193):1851–1858.
[26] Van Nieuwenhoven C.A., Vandenbroucke-Grauls C., van Tiel F.H., et al. Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):396–402.
[27] Guérin C., Reignier J., Richard J.C., et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159–2168.
[28] Reignier J., Dimet J., Martin-Lefevre L., et al. Before-after study of a standardized ICU protocol for early enteral feeding in patients turned in the prone position. *Clin Nutr.* 2010;29(2):210–216.
[29] Desachy A., Clavel M., Vuagnat A., et al. Initial efficacy and tolerability of early enteral nutrition with immediate or gradual introduction in intubated patients. *Intensive Care Med.* 2008;34(6):1054–1059.
[30] O'Keefe S.J.D. A guide to enteral access procedures and enteral nutrition. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(4):207–215.
[31] Padula C.A., Kenny A., Planchon C., et al. Enteral feedings: what the evidence says. *Am J Nurs.* juill 2004;104(7):62–69.
[32] Heyland D.K., Cahill N.E., Dhaliwal R., et al. Impact of enteral feeding protocols on enteral nutrition delivery: results of a multicenter observational study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(6):675–684.
[33] Doig G.S., Simpson F., Finfer S., et al. Effect of evidence-based feeding guidelines on mortality of critically ill adults: a cluster randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300(23):2731–2741.
[34] Martin C.M., Doig G.S., Heyland D.K., et al. Southwestern Ontario Critical Care Research Network. Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2004;170(2):197–204.
[35] Heyland D.K., Murch L., Cahill N., et al. Enhanced protein-energy provision via the enteral route feeding protocol in critically ill patients: results of a cluster randomized trial. *Crit Care Med.* 2013;41(12):2743–2753.
[36] Cahill N.E., Dhaliwal R., Day A.G., et al. Nutrition therapy in the critical care setting: what is « best achievable » practice? An international multicenter observational study. *Crit Care Med.* 2010;38(2):395–401.
[37] Gungabissoon U., Hacquoil K., Bains C., et al. Prevalence, risk factors, clinical consequences, and treatment of enteral feed intolerance during critical illness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39(4):441–448.
[38] Mentec H., Dupont H., Bocchetti M., et al. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med.* 2001;29(10):1955–1961.
[39] Metheny N.A., Stewart J., Nuetzel G., et al. Effect of feeding-tube properties on residual volume measurements in tube-fed patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2005;29(3):192–197.

[40] Reignier J., Mercier E., Le Gouge A., et al. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309(3):249–256.
[41] Rice T.W., Wheeler A.P., Thompson B.T., et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA.* 2012;307(8):795–803.
[42] Van der Meer Y.G., Venhuizen W.A., Heyland D.K., et al. Should we stop prescribing metoclopramide as a prokinetic drug in critically ill patients? *Crit Care.* 2014;18(5):502.
[43] Nguyen N.Q., Chapman M.J., Fraser R.J., et al. Erythromycin is more effective than metoclopramide in the treatment of feed intolerance in critical illness. *Crit Care Med.* 2007;35(2):483–489.
[44] Ritz M.A., Chapman M.J., Fraser R.J., et al. Erythromycin dose of 70 mg accelerates gastric emptying as effectively as 200 mg in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2005;31(7):949–954.
[45] Homann H.H., Kemen M., Fuessenich C., et al. Reduction in diarrhea incidence by soluble fiber in patients receiving total or supplemental enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1994;18(6):486–490.

CHAPITRE 131

Sondes digestives

X. Hébuterne; K. Arab; S.-M. Schneider

Sondes hémostatiques

Les sondes hémostatiques sont proposées depuis de nombreuses années pour l'hémostase des ruptures de varices œsophagiennes. Celles-ci (sonde de Blackemore pour l'œsophage, sonde de Linton pour les varices cardiotubérositaires) peuvent paraître désuètes face aux récents progrès de l'endoscopie thérapeutique et de la radiologie interventionnelle. Cependant, il reste des indications bien précises pour leur utilisation, surtout pour la sonde de tamponnement de Blackemore.

Sonde de Blackemore

Le traitement actuel de la rupture de varices oesophagiennes repose largement sur l'endoscopie thérapeutique, la sclérose et de plus en plus la ligature des cordons variqueux. D'autre part, les agents médicamenteux vasoactifs comme la terlipressine, la somatostatine et l'octréotide ont, eux aussi, fait la preuve de leur efficacité. Néanmoins, même combinées, l'efficacité de ces méthodes n'est jamais totale, ce qui justifie parfois l'usage de la sonde hémostatique de Blackemore.

Indications

L'indication de la sonde de tamponnement de Blackemore est donc actuellement l'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes non contrôlée. La mise en place d'une sonde de Blackemore dans les premières heures d'une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes est donc justifiée dans les situations suivantes :

- chez un malade dont l'état hémodynamique trop instable contre-indique d'emblée une endoscopie d'hémostase, malgré la mise en route d'un traitement par des drogues vasoactives ;
- lorsque la réalisation d'une endoscopie d'hémostase n'est pas possible (pas de médecin endoscopiste rapidement disponible) ;
- en cas d'échec de l'hémostase initiale endoscopique et des drogues vasoactives.

Après une hémostase initiale obtenue habituellement par sclérose (essentiellement au polidocanol, plus rarement à la colle acrylique butyl 2-cyanoacrylate) ou ligature des varices œsophagiennes, une récidive hémorragique précoce des cordons variqueux dans les 48 premières heures peut imposer la mise en place d'une sonde de Blackemore, dans la mesure où :

- les drogues vasoactives sont manifestement inefficaces ;
- un deuxième geste de sclérose précoce est potentiellement dangereux pour le malade en favorisant l'apparition d'escarres post-sclérose (surtout si l'hémostase initiale a nécessité l'injection de plus de 20 mL de polidocanol) ;
- la récidive hémorragique est due à une escarre post-sclérose, ce qui survient dans 20 % des cas.

Si la chirurgie de dérivation portale demeure le traitement ultime en cas d'échec des autres méthodes, le shunt transhépatique portosystémique radiologique (TIPS) tend à être utilisé en seconde intention après échec des traitements endoscopiques.

Mise en place et surveillance

L'utilisation de la sonde de tamponnement œsophagien est contre-indiquée en cas de sténose œsophagienne néoplasique ou peptique, et de chirurgie de l'œsophage de moins d'un mois. En pratique, la sonde de Blackemore se compose de trois canaux gradués en centimètres : deux reliés aux ballonnets gastrique et œsophagien, et le dernier réservé à l'aspiration gastrique (Fig. 131.1). Il est important de tester préalablement

la porosité des deux ballonnets en les gonflant puis en les vidant totalement. Sa mise en place est délicate et a été bien décrite dans l'article original de Senstaken et Blackemore [1]. Le malade est placé en position semi-assise si son état de conscience et son état hémodynamique le permettent, ou en décubitus latéral gauche pour éviter tout risque d'inhalation. Après l'avoir lubrifiée à l'aide de xylocaïne en gel, la sonde est prudemment introduite dans le nez du patient, puis descendue dans l'estomac jusqu'à 60 cm. Cette manœuvre est parfois délicate car la sonde a souvent tendance à s'enrouler dans la bouche du malade. Il faut ensuite gonfler le ballonnet gastrique avec 80 à 120 mL d'air (120 mL si le malade est porteur d'une hernie hiatale connue ou si des varices cardiotubérositaires sont suspectées) avec une seringue de 50 mL (l'eau est déconseillée car l'effet de la pesanteur aura tendance à faire redescendre la sonde qui doit être appliquée contre le cardia). Il est ensuite nécessaire de tracter la sonde jusqu'à son blocage au cardia et de la fixer solidement au niveau du visage du malade. On doit ensuite gonfler très lentement le ballonnet œsophagien avec 80 à 100 mL d'air. Le gonflage œsophagien entraîne souvent chez le malade de violentes douleurs thoraciques, une sensation d'étouffement et parfois un malaise vagal. Une radiographie du thorax au lit vérifiera le bon positionnement de la sonde. Elle montre l'ombre des deux ballons gonflés : celui rond au niveau du cardia, l'autre oblongue dans l'œsophage. La principale cause d'échec d'hémostase de la sonde de Blackemore est son mauvais positionnement ou son déplacement secondaire, le ballon œsophagien ayant tendance à glisser dans l'estomac. Une bonne technique de pose, une bonne fixation de la sonde et un contrôle radiologique sont indispensables et garantissent le succès de la méthode.

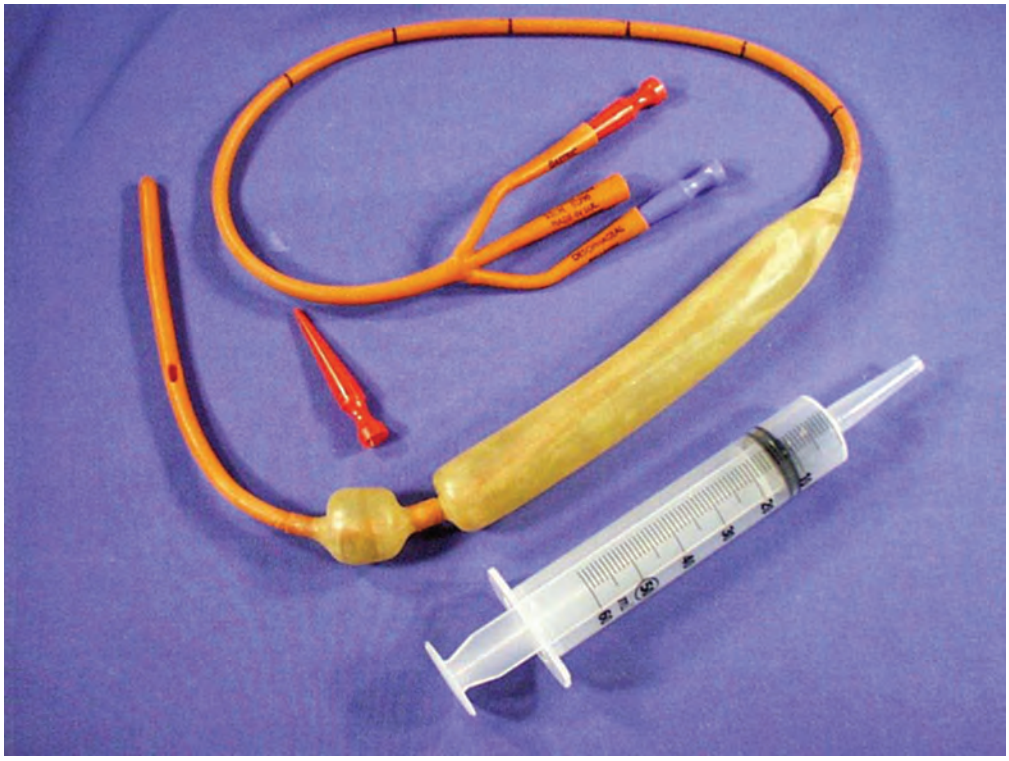


FIG. 131.1 **Sonde de Blackemore.**

Une fois la sonde en place, il est habituel de laver le tube digestif avec une solution laxative de Polyéthylène glycol ou de mannitol, ce qui permet de réduire le risque d'encéphalopathie hépatique secondaire à l'hémorragie digestive. La sonde œsophagienne est ensuite placée en aspiration ou en siphonnage, ce qui permet d'apprécier l'efficacité du tamponnement des cordons variqueux et de mesurer la déperdition sanguine. Afin d'éviter la survenue de nécrose œsophagienne, la sonde de Blackemore n'est laissée en place gonflée que 24 heures au maximum. À partir de la 24e heure, le ballonnet œsophagien doit, toutes les deux heures, être dégonflé pendant 15 minutes puis regonflé. Au terme de la 48e heure, la sonde doit être retirée idéalement en endoscopie et une ligature des varices œsophagiennes pourra être effectuée immédiatement. Sinon, la sonde de Blackemore sera dégonflée et laissée en position 12 heures supplémentaires pour être éventuellement réutilisée en cas de récidive hémorragique.

Efficacité et complications

L'hémostase initiale par tamponnement œsophagien seul est habituellement satisfaisante, avec un pourcentage de succès de 80 à 90 % [2]. Cependant, pour d'autres, l'hémostase définitive est moindre [3]. Les complications de la sonde de Blackemore résultent le plus souvent d'une mauvaise technique, d'un mauvais positionnement ou d'une utilisation trop prolongée. Plusieurs complications ont été rapportées : rupture de l'œsophage par gonflage du ballonnet gastrique dans l'œsophage, dyspnée par compression pharyngée ou intubation trachéale, nécrose ou ulcération de l'œsophage, nécrose gastrique [4].

En conclusion, la prise en charge d'une rupture de varices œsophagiennes ne repose plus à l'heure actuelle d'emblée sur la sonde de Blackemore. Celle-ci a cependant encore sa place dans l'arsenal thérapeutique. Son efficacité est bonne et probablement proche de 80 % d'hémostase primaire, mais elle reste délicate à utiliser : efficace et sûre entre des mains entraînées, inefficace et dangereuse entre des mains inexpérimentées.

Sonde de Linton-Nachlas

Son principe repose sur la mise en place d'un ballon dans l'estomac qui est ensuite tracté pour assurer la compression des varices cardiotubérositaires [5]. Après introduction nasale, la sonde est poussée dans l'estomac et gonflée avec 500 à 600 mL d'air. Elle est alors retirée pour venir buter sur le cardia, puis mise en traction par un poids de 0,5 à 1 kg. Elle est évidemment supérieure à la sonde de Blackemore pour le traitement des ruptures de varices cardiotubérositaires. Cette sonde est actuellement très rarement utilisée, car les hémorragies digestives par rupture des varices cardiotubérositaires sont rares et elles ne sont diagnostiquées qu'au cours d'une endoscopie où un geste hémostatique est alors naturellement réalisé (le plus souvent injection de colle acrylique butyl 2-cyanoacrylate). En pratique, ce n'est qu'en cas d'échec du traitement endoscopique que l'utilisation de la sonde de Linton se discute, elle doit être mise en balance avec le TIPS.

Sonde de Rüsch

L'utilisation de la sonde de tamponnement anorectale, commercialisée par la firme Rüsch (Kemen, Allemagne), est anecdotique. Elle est réservée aux hémorragies massives du canal anal, comme les ulcérations thermométriques, non contrôlées endoscopiquement.

Son principe est le même que celui de la sonde de Blackemore. Elle se compose de deux ballonnets identiques, gonflables à l'air, et d'un canal d'aspiration colique. Il convient de laisser en place la sonde anorectale au maximum 24 à 48 heures, afin d'éviter les dommages de la muqueuse. Le canal d'aspiration colique permet lui aussi de s'assurer de l'efficacité de l'hémostase.

Sondes et abords pour nutrition entérale

Alimentation par sonde

L'abord par sonde est la méthode la plus couramment utilisée pour délivrer la nutrition entérale (NE). En général, la sonde est utilisée pour des nutritions entérales de courte ou de moyenne durée chez des patients hospitalisés, mais elle peut dans certains cas être utilisée de manière plus prolongée chez des patients en nutrition entérale à domicile (NED). La durée de vie d'une sonde d'AE en silicone ou en polyuréthane peut être de deux, voire trois mois sous réserve d'un rinçage avec un grand volume d'eau après chaque utilisation. Il est préférable d'utiliser exclusivement les sondes en silicone ou en polyuréthane de 8 à 12 French (Fig. 131.2) qui n'entraînent que peu de traumatismes directs sur la muqueuse œsophagienne et qui ne favorisent pas le développement d'un reflux gastro-œsophagien, à la place des grosses sondes en chlorure de polyvinyle habituellement utilisées pour les aspirations gastriques. Les sondes de NE sont placées *via* l'orifice nasal et l'œsophage dans l'estomac, le duodénum ou le jéjunum. On distingue ainsi les sondes nasogastriques (SNG), les sondes nasoduodénales (SND) ou les sondes nasojéjunales (SNJ).

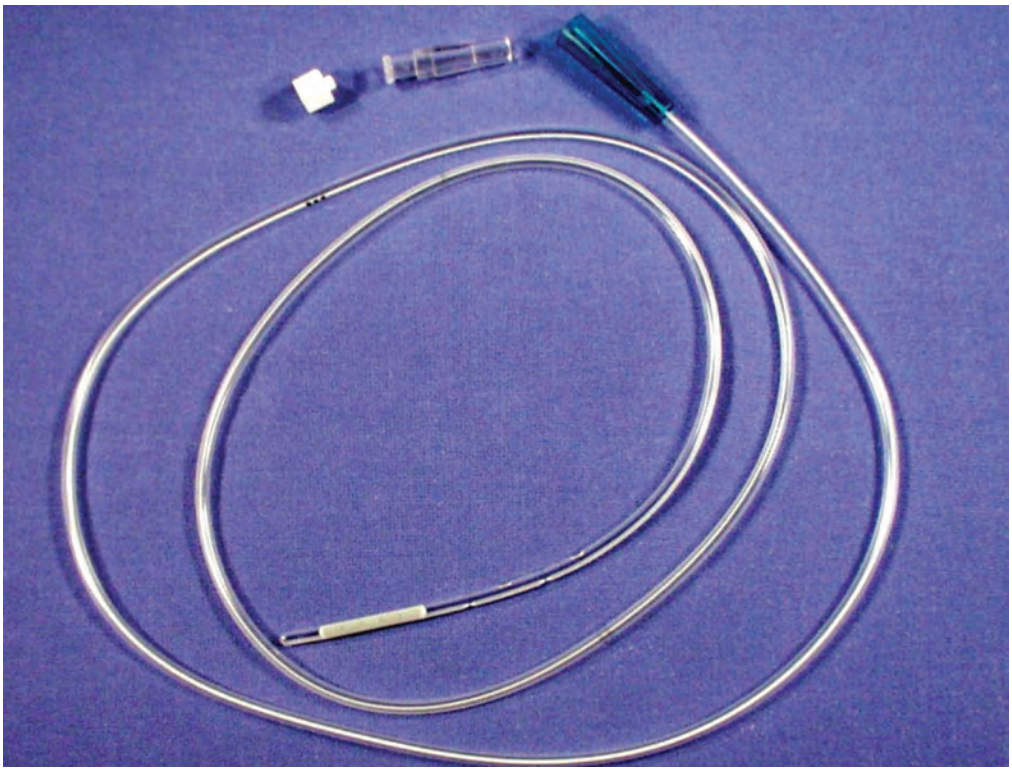


FIG. 131.2 **Sonde nasogastrique lestée en polyuréthane.**

Sondes nasogastriques

La pose d'une SNG est un acte infirmier effectué sur prescription médicale. Cette dernière doit préciser le matériau choisi, le calibre et la longueur de la sonde. La pose de la sonde d'alimentation doit être réalisée en position assise. Après avoir introduit la sonde préalablement lubrifiée dans une narine jusqu'au niveau du carrefour oropharyngé, on demande au malade de déglutir puis la sonde est ensuite poussée jusqu'à 50 à 60 cm. La mise en place d'une sonde de NE peut se révéler difficile chez un malade peu coopérant ou inconscient ; d'autre part, le positionnement de la sonde dans la trachée ne se traduit pas toujours par un réflexe de toux. Il a été proposé, dans les cas difficiles, d'avancer la sonde jusqu'à 25 cm de l'aile du nez (le niveau de la caréna) et de vérifier son positionnement en plaçant l'extrémité dans l'eau à la recherche de bulles. Si aucun signe n'apparaît, la sonde est alors poussée plus bas [6]. Chez le sujet âgé, la mise en place de la SNG peut parfois être délicate du fait de difficultés de déglutition, d'une sténose œsophagienne, d'un diverticule de Zencker, d'une volumineuse hernie hiatale, d'une cyphose ou de la protrusion d'ostéophytes cervicaux. Sa mise en place nécessite la plus grande prudence, en s'étant assuré de la liberté de l'œsophage. Des cas de perforation de l'œsophage avec pneumothorax ou pneumomédiastin ont en effet été rapportés, en particulier lors de l'utilisation de mandrins métalliques qui doivent être maniés avec précaution. Une fois la sonde mise en place, un contrôle radiologique doit être systématiquement effectué afin d'en vérifier le bon positionnement. Pour les SNG, la position antrale prépylorique doit être obtenue et il semble que, dans un grand nombre de cas, la survenue d'un reflux soit favorisée par un mauvais positionnement de la sonde (sonde enroulée dans la grosse tubérosité ou sus-cardiale). Il a été montré que, dans 20 % des cas, la position de la sonde était mauvaise [7] (le plus souvent dans l'œsophage) ; ce chiffre justifie à notre avis largement le contrôle radiologique systématique de la position de l'extrémité distale de la sonde [8]. La fixation de la sonde doit être réalisée en deux endroits distincts, au niveau de l'aile du nez et sur la joue, une courbe harmonieuse étant réalisée au-dessus de l'oreille. Une marque indélébile doit être placée sur la sonde à 2 ou 3 cm de l'aile du nez, ce qui permettra à l'infirmière de vérifier ensuite son bon positionnement d'un simple coup d'œil avant d'administrer le mélange nutritif [9]. Récemment, une équipe britannique a proposé une méthode originale afin de fixer la sonde et d'éviter son déplacement chez les malades inconscients ou confus. Une gaze est utilisée pour réaliser une boucle nasale à laquelle est fixée la SNG. Initialement, une petite sonde est introduite par une narine puis récupérée à l'aide d'une pince de Magyl. La gaze est fixée à l'extrémité de la sonde, l'autre extrémité étant ensuite introduite par l'autre narine, la gaze forme alors une

boucle derrière le cavum et est ensuite récupérée. Il ne reste plus qu'à poser la SNG et la fixer à cette boucle nasale qui préviendra son déplacement (Fig. 131.3) [10].

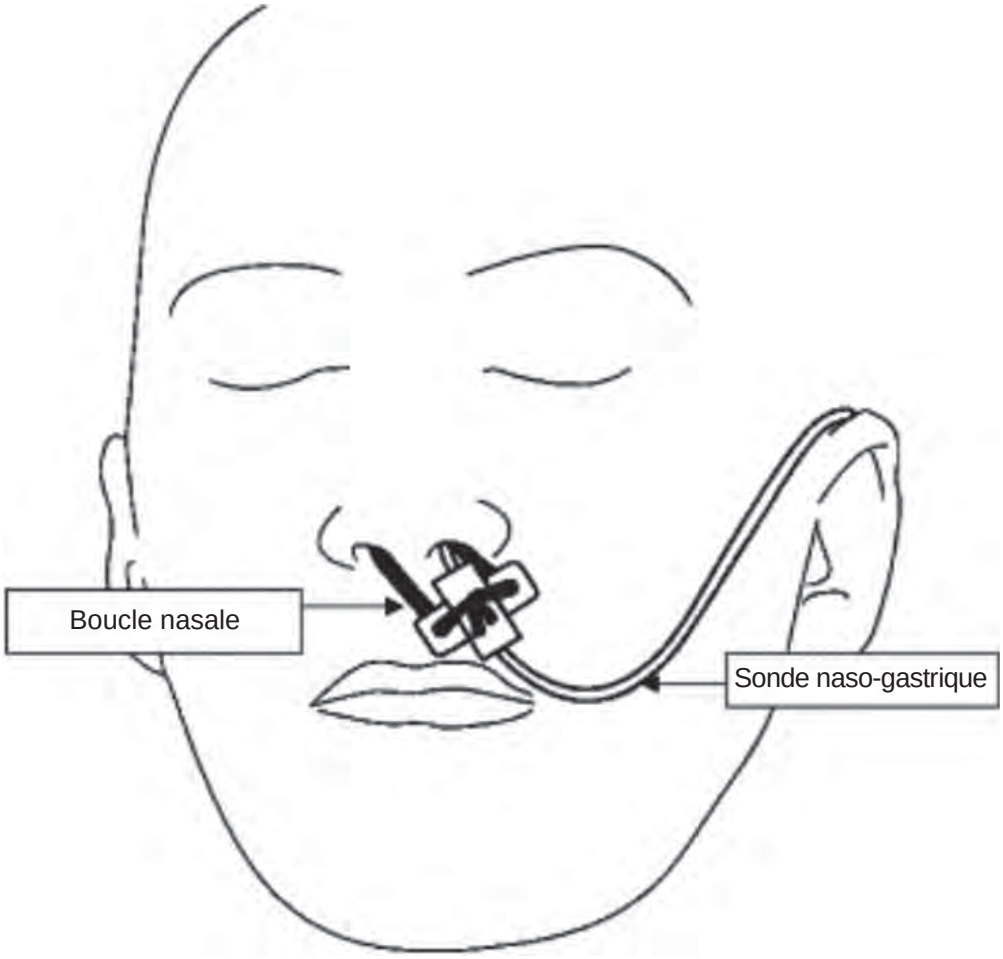


FIG. 131.3 **La boucle nasale.**

Sondes nasoduodénales

Il paraît logique de penser que la mise en place d'une sonde en position duodénale puisse permettre de réduire l'incidence des complications dues au reflux. Il n'existe cependant pas à notre connaissance d'étude qui confirme cette hypothèse. D'autre part, l'administration intraduodénale d'un mélange nutritif peut être responsable d'un certain nombre de complications, telles que des diarrhées, des douleurs abdominales et des ballonnements du fait d'une sécrétion hydro-électrolytique augmentée en réponse à l'infusion rapide de nutriments directement dans le duodénum, le « frein pylorique » n'existant plus [11]. Ainsi, il semble que l'administration intraduodénale des nutriments ne présente pas d'intérêt particulier.

Sondes nasojéjunales

Chez les malades à très haut risque d'inhalation, la réalisation d'une AE intrajéjunale pourrait réduire le risque d'inhalation. D'autre part, la NE intrajéjunale a été proposée comme alternative à la nutrition parentérale au cours des pancréatites aiguës [12] et est maintenant très souvent utilisée dans les services de réanimation, où la gastroparésie est un facteur limitant pour la NE intragastrique [13]. Cependant, pour certains, les résultats des NE intragastrique et intrajéjunale sont identiques chez les malades de réanimation [14], y compris au cours de la pancréatite aiguë [15]. Un travail récent suggère que la NE intrajéjunale par sonde est possible chez des malades cancéreux en cours de chimiothérapie émétisante [16]. La mise en place d'une sonde nasojéjunale pose parfois de difficiles problèmes techniques. Chez des malades fragilisés ou en réanimation, la mise en place de la sonde jéjunale « au lit du malade » est la méthode de choix.

Plusieurs techniques ont été décrites. Ugo *et al.* [17] ont proposé de placer le patient en décubitus latéral droit et de suivre le cheminement du tube par une méthode auscultatoire. Avec leur technique, ils ne décrivent aucune intubation trachéale sur 103 tentatives, 83 % de positionnements au-delà du pylore, mais seulement 43 % au-delà du troisième duodénum. L'utilisation de drogues prokinétiques a été proposée pour faciliter le positionnement de la sonde d'AE dans le duodénum ou le jéjunum. Les résultats obtenus avec le métoclopramide sont discordants ; pour certains, celui-ci faciliterait le passage de la sonde dans le duodéno-jéjunum, mais pour d'autres il serait inefficace [18]. L'érythromycine, un agoniste de la motiline, administrée à la dose de 3 mg/kg dans l'heure qui précède la mise en place de la sonde, semble très efficace pour réaliser une intubation post-pylorique [19]. L'extrémité enroulée en « queue de cochon » de la sonde de Bengmark [20] pourrait favoriser le passage spontané du pylore. Pour beaucoup, la mise en place de la sonde dans le jéjunum sous contrôle radiologique semble être la technique de choix. Dans une étude rétrospective de 448 patients, adressés pour 882 mises en place de sonde naso-entérale pendant une période d'un an, la sonde a été placée plus loin que le troisième duodénum dans 87 % des cas [21]. De plus, il était possible, chez les malades de réanimation, de placer la sonde directement au lit, grâce à un amplificateur de brillance portable. La mise en place des sondes jéjunales par voie endoscopique sur fil guide hydrophile est aussi possible et a été plusieurs fois rapportée [22]. La durée moyenne de mise en place est de 13 minutes et la mise en place au-delà de l'angle de Treitz est possible dans plus de 80 % des cas [23]. Le choix de la technique (radiologique ou endoscopique) dépend en général des possibilités techniques locales. Si la pose par voie radiologique semble moins agressive que la pose par voie endoscopique, il est possible de profiter d'une endoscopie diagnostique pour mettre en place une sonde dans le même temps. Des sondes comportant une triple lumière (aspiration gastrique, prise d'air et instillation jéjunale des nutriments), dont la pose est réalisée soit endoscopiquement, soit sous contrôle radiologique, représentent une alternative intéressante chez les malades en période postopératoire où il peut être souhaitable d'assurer une aspiration gastrique tout en débutant précocement la NE. Une revue générale récente décrit les avantages et inconvénients respectifs de l'apport par voie intragastrique ou intrajéjunale chez le malade agressé [14].

Alimentation par stomie

Lorsque la NE doit être prolongée au-delà d'un mois, la mise en place d'une gastrostomie ou d'une jéjunostomie doit être considérée [22]. Traditionnellement, les gastrostomies et les jéjunostomies étaient posées par les chirurgiens et la méthode proposée par Stamm en 1894 fait encore référence aujourd'hui [24] ; cependant, depuis une dizaine d'années, d'importants progrès technologiques ont rendu possible la pose de ces sondes par les endoscopistes et les radiologues.

Gastrostomie percutanée endoscopique (GPE)

La première description de pose d'une GPE a été rapportée chez l'enfant en 1980 par Gauderer *et al.* [25], qui ont mis en place avec succès une sonde de Pezzer de 14 F. Cette technique a connu rapidement un grand succès et la méthode s'est considérablement développée, devenant la méthode de choix pour la NE de longue durée [26]. De nombreux kits commerciaux sont disponibles et de multiples variations de la technique ont été proposées [27]. La technique « *pull* », initialement décrite par Gauderer *et al.* [25], est encore la plus utilisée en raison de sa sécurité. Le plus souvent sous simple sédation et après anesthésie oropharyngée, une endoscopie permet l'insufflation de l'estomac, ce qui applique sa face antérieure à la paroi abdominale et repousse le côlon. Le repérage du point de ponction se fait par transillumination pariétale et est confirmé par palpation digitale. Après anesthésie locale de la peau, un trocart est introduit dans l'estomac par voie transcutanée, permettant l'introduction d'un fil dans la cavité gastrique. Celui-ci est récupéré à l'aide d'une pince passée par le canal opérateur de l'endoscope. L'extrémité distale de la sonde est alors fixée au fil et la traction (*pull*) de son extrémité abdominale permet l'application de la sonde dont la collerette se place au niveau de la paroi gastrique. Cette technique nécessite deux opérateurs ; son apprentissage est rapide, la clé du succès résidant dans un bon repérage du point de ponction. L'utilisation de sondes graduées permet d'éviter une seconde endoscopie pour vérifier le positionnement de la sonde. La pose d'une sonde de GPE doit être faite dans des conditions d'asepsie chirurgicale. Neuf études randomisées, comparant une antibioprophylaxie à un placebo ou à l'absence de traitement, ont été publiées dans la littérature internationale [28–36] (Tableau 131.1). Dans toutes les études, le nombre d'infections péristomiales était moindre chez les malades sous antibiotiques et, dans sept d'entre elles, la différence était significative. Globalement, dans ces neuf études, l'incidence des infections péristomiales était de 6,2 % chez les malades traités contre 22,5 % chez les malades non traités ou sous placebo. Une méta-analyse des sept premiers essais publiés conclut que l'antibioprophylaxie permet de réduire significativement le risque d'infection péristomiale après la pose d'une GPE [37]. L'étude la plus récente [30] a également évalué le risque d'infection péristomiale chez les malades sous antibiotiques pour une autre raison au

moment du geste et qui n'ont pas reçu d'antibioprophylaxie, qu'ils ont comparé d'une part aux malades sous placebo, d'autre part à ceux qui ont reçu une antibioprophylaxie. Dans ce travail, l'incidence de l'infection péristomiale était de 3 % chez les malades qui recevaient une antibioprophylaxie, également de 3 % chez les malades déjà sous antibiotiques, contre 18 % chez les malades sous placebo. On peut conclure que l'administration d'une dose d'antibiotique (amoxicilline-acide clavulanique ou céphalosporine) 30 minutes avant la pose d'une GPE permet de réduire significativement le risque d'infection péristomiale. L'antibioprophylaxie est inutile chez les malades déjà sous antibiotiques pour une autre raison au moment du geste. L'antibioprophylaxie ne dispense pas des règles élémentaires d'hygiène à respecter au cours de la pose d'une GPE.

Tableau 131.1

Principales études contrôlées ayant comparé l'antibioprophylaxie au placebo ou à l'absence de traitement au cours de la pose d'une GPE.

Référence	Nombre de sujets	Traitement	Infection péristomiale
Jonas *et al.* [32]	17 *vs* 16	Céfoxitine 1 g IV *vs* placebo	5 *vs* 5
Jain *et al.* [31]	27 *vs* 28	Céfazoline 1 g IV *vs* placebo	2 *vs* 9
Akkersdijk *et al.* [28]	36 *vs* 60	Amoxicilline-acide clavulanique 1,2 g IV *vs* rien	5 *vs* 21
Stugis *et al.* [36]	30 *vs* 31	Céfazoline 1 g IV *vs* placebo	4 *vs* 6
Gossner *et al.* [33]	201 *vs* 106	Céfotaxime 2 g IV ou pipéracilline 4 g IV + tazobactam 0,5 g IV *vs* rien	2 *vs* 8
Preclik *et al.* [34]	41 *vs* 43	co-amoxiclav 2,2 g IV *vs* placebo	6 *vs* 19
Dormann *et al.* [29]	69 *vs* 72	ceftriaxone 1 g IV	4 *vs* 17
Panigrahi *et al.* [35]	29 *vs* 29	co-amoxiclav *vs* placebo	2 *vs* 7
Ahmad *et al.* [30]	50 *vs* 51	Céfuroxime 0,75 g IV *vs* placebo	1 *vs* 6

Sacks et Vine [38] ont modifié la technique *pull* en remplaçant le fil par un guide métallique sur lequel la sonde est poussée (technique « *push* »). Bien que la technique « *pull* » soit plus utilisée, il ne semble pas exister d'importantes différences de résultats entre ces deux méthodes. Un système totalement différent a été proposé par Russell *et al.* [39]. Toujours sous contrôle endoscopique, la sonde est insérée de dehors en dedans à travers la paroi abdominale (système « *introducer* »). Son avantage est d'éviter le contact préalable de la sonde avec la bouche, ce qui pourrait diminuer les infections locales. Malheureusement, cette technique est parfois limitée par l'impossibilité de pénétrer dans l'estomac, la canule trop courte repoussant la paroi gastrique donnant en endoscopie l'aspect du « toit de tente ». Les boutons de gastrostomie sont en général placés lorsque la sonde de gastrostomie doit être changée et que la fistule gastrocutanée est mature (au moins deux mois après la pose initiale de la GPE). Initialement proposés chez l'enfant, les « boutons » sont conseillés dans les AE de très longue durée chez des patients jeunes et ambulatoires, du fait de leur avantage pratique et esthétique (Fig. 131.4). Le placement d'un « bouton » en un temps a été récemment proposé, mais cette technique n'a pas été comparée aux autres méthodes.



FIG. 131.4 **Boutons de gastrostomie.**

La pose d'une GPE est actuellement couronnée de succès dans 95 à 99 % des cas selon les séries [27]. Même si les études contrôlées qui ont comparé la GPE à la gastrostomie chirurgicale n'ont pas montré de réels avantages en terme de morbidité et de mortalité en faveur de la GPE [40, 41], la GPE a largement supplanté la gastrostomie chirurgicale du fait de sa simplicité. Le bénéfice apporté par la GPE, comparativement à la SNG, n'est actuellement pas contestable pour les NE de longue durée et particulièrement lorsqu'elles sont prolongées à domicile. Park *et al.* [42] ont, au cours d'une étude contrôlée, comparé la GPE à la SNG chez 40 sujets âgés présentant des troubles de la déglutition. Les patients avec GPE recevaient 93 % des apports prescrits contre 55 % dans le groupe SNG, et la NE par SNG a été un échec chez tous les patients sauf un, alors qu'elle a pu être poursuivie chez tous les patients du groupe GPE malgré trois complications (deux pneumopathies d'inhalation et une infection de paroi). Une étude suggère l'intérêt de la mise en place précoce d'une GPE plutôt que d'une SNG [43]. Trente malades présentant toujours des troubles de la déglutition au 14^{e} jour d'un accident vasculaire cérébral ont été randomisés pour recevoir une AE par SNG (14 patients) ou par GPE (16 patients). Les patients nourris par SNG ne recevaient que 63 % des apports prescrits contre 100 % pour ceux porteurs d'une GPE. Ainsi, l'état nutritionnel ne s'améliorait que dans le groupe GPE et la mortalité à six semaines était plus élevée dans le groupe SNG (57 %) que dans le groupe GPE (12 %). Cette différence était liée principalement à un nombre plus important de pneumopathies d'inhalation dans le groupe SNG. Si l'incidence du reflux gastro-œsophagien mesuré par pHmétrie est identique avec sonde nasogastrique ou GPE [44] et la pression du sphincter inférieur de l'œsophage n'est pas modifiée par la pose de la GPE [45], on peut penser qu'une des raisons majeures de la pneumopathie d'inhalation en AE intragastrique est le déplacement accidentel ou volontaire de la sonde par le patient. Ceci pourrait expliquer l'incidence moindre de reflux chez les patients nourris par GPE. Dans le travail de Norton *et al.* [43], la SNG a dû être reposée en moyenne six fois (1-10), alors qu'il n'a jamais été nécessaire de repositionner la GPE. Le bénéfice de la GPE est aussi évident, bien que peu documenté, chez les patients présentant des séquelles de néoplasie ORL ou en cours de radiothérapie. La

Société européenne de nutritition clinique et métabolique (ESPEN) a récemment publié un travail collectif afin d'établir un consensus européen [46]. Les recommandations qui émanent de ce travail sont résumées dans le tableau 131.2.

Tableau 131.2

Recommandations pour la préparation avant la pose d'une GPE et les soins après la pose (adapté d'après [46]).

Préparation et pose	Soins post-GPE
– Consentement éclairé du malade obtenu – Vérification de la coagulation : INR 50 %, plaquettes > 50 000/mm^3 – Voie veineuse en place – Patient à jeun depuis au moins 8 heures – Préparation chirurgicale de la paroi abdominale – Geste réalisé sous anesthésie ou sous sédation – Placement de la sonde dans des conditions d'asepsie chirurgicale – Antibioprophylaxie (céfazoline IV 2 g)	– Faible traction sur la sonde – Vérifier à la 12^e heure que le tube peut se déplacer librement sur 5 mm – Placer des compresses stériles sur l'orifice externe – Refaire un pansement stérile tous les 2-3 jours – La NE peut être débutée une heure après la pose de la GPE – Prévoir un programme personnalisé d'apport progressif des nutriments – Explication et éducation des patients et de leur entourage

Gastrostomie percutanée par guidage fluoroscopique

Une autre technique radiologiquement aidée, pour la mise en place d'une gastrostomie, a été décrite [47]. La procédure débute par un repérage échographique du bord inférieur gauche du foie. L'estomac est ensuite dilaté avec de l'air administré par un petit cathéter de 5 F introduit sur un guide hydrophile. Après anesthésie locale, trois points d'ancrage sont mis en place sous guidage fluoroscopique, à la jonction 1/3 inférieur-2/3 supérieurs de l'estomac. Une quatrième ponction est ensuite réalisée au centre de ces trois points d'ancrage et l'orifice est ensuite progressivement dilaté jusqu'à ce qu'une sonde de 10 à 12 F puisse être positionnée dans l'estomac [48]. La morbidité et la mortalité liées à la technique sont respectivement de 5 % et 0,8 % [49]. La plus grosse série publiée sur 500 malades fait état d'une faisabilité de 99 % [50]. Le taux de complications mineures et majeures semble identique à celui observé après GPE. Cette technique n'a cependant pas connu le succès de la GPE pour deux raisons. Chez les patients nécessitant une gastrostomie, la réalisation préalable d'une endoscopie diagnostique à la recherche d'une pathologie œso-gastro-duodénale est souvent nécessaire, la GPE pouvant alors être placée dans le même temps endoscopique. D'autre part, le phénomène du « toit de tente » décrit plus haut pour le système « *introducer* » peut entraîner l'échec de la pose de la gastrostomie pour des équipes moins entraînées. Le choix de cette technique par rapport à la GPE dépend souvent de la disponibilité locale de telle ou telle méthode. L'indication de choix de la gastrostomie par voie radiologique est constituée par les malades qui présentent une sténose œsophagienne infranchissable par le gastroscope.

Jéjunostomies chirurgicales

La première jéjunostomie fut réalisée par Surmay en 1878. De nombreuses techniques qui sont décrites en détail par ailleurs [51] sont actuellement utilisées. La jéjunostomie selon Witzel représente pour certains la méthode de référence pour la NE post-pylorique de longue durée [51] et a démontré qu'elle réduisait les risques de pneumopathies d'inhalation. Après repérage du ligament de Treitz, une entérotomie est réalisée 25 cm en aval, permettant l'introduction d'une sonde de 12 à 14 F qui est ensuite enfouie grâce à une séromyotomie. Une incision cutanée permet ensuite de faire ressortir la sonde dans l'hypocondre gauche 2 à 3 cm sous le rebord costal. La technique du cathéter de jéjunostomie est très utilisée en raison de sa simplicité et de sa rapidité. Elle utilise la technique du cathéter pelable et de nombreux kits sont maintenant à la disposition des chirurgiens. Son principal inconvénient réside dans le faible diamètre des sondes ainsi mises en place, ce qui contre-indique cette technique pour des NE de longue durée. Elle est par contre très intéressante pour la réalisation de NE postopératoires précoces, d'autant que l'ablation de la sonde ne nécessite pas de laparotomie. Chin *et al.* [52] ont réalisé le suivi prospectif d'une cohorte de 84 malades consécutifs à qui ils ont posé une jéjunostomie en postopératoire. La jéjunostomie était proposée dans les suites des interventions suivantes : œsogastrectomie en deux temps chez 24 patients (28,6 %), gastrectomie totale chez 29 patients (34,5 %), résection hépatique chez 7 patients (8,3 %), résection pancréatique chez 6 patients (7,1 %), reconstruction biliaire chez 8 patients (9,5 %) et autres interventions chez 10 patients

(12 %). La NE était débutée à J1 chez 98 % des malades et l'apport énergétique moyen a été de 1 791 ± 31 kcal/j. Les objectifs nutritionnels étaient atteints à J3 chez 68 % des malades. La mortalité liée à la jéjunostomie était nulle et la morbidité due à la sonde et à la NE était respectivement de 12,9 % et 20 %. Les complications liées à la sonde étaient un déplacement de la sonde (n = 5), une occlusion (n = 4) et des fuites autour de l'orifice (n = 5). Gorman *et al.* [53] ont proposé d'utiliser la technique du bouton de jéjunostomie. Le rationnel de cette technique repose sur le fait que les principales complications de la jéjunostomie sont dues à la protrusion externe de la sonde qu'il faut fixer à la peau qui peut se couder, voire être arrachée. Dans une étude contrôlée, ils ont comparé le bouton (2,4 cm 18 F, ou 3,4 cm 18 F) à une jéjunostomie classique avec une sonde de 14 F chez 42 patients. 29 % des patients avec la sonde classique ont présenté des complications liées au système, alors que seulement 5 % des patients avec un bouton ont présenté de telles complications [53]. Cette technique semble particulièrement intéressante pour les NE intrajéjunales de longue durée. La technique de jéjunostomie perlaparoscopique possède les avantages habituels de la chirurgie vidéo-assistée sur la chirurgie conventionnelle dans des mains entraînées. Citons enfin la jéjunostomie sur anse en Y à la Roux qui ne paraît pas présenter d'avantage par rapport aux autres techniques.

Gastrojéjunostomie percutanée endoscopique

La mise en place d'une sonde jéjunale chez des malades porteurs d'une GPE et à risque de pneumopathie d'inhalation est possible [54, 55]. En général, il est nécessaire de changer la sonde de gastrostomie pour mettre en place une sonde plus grosse (de 20 à 28 F). Sous contrôle fluoroscopique et à l'aide d'une pince passée à travers le canal opérateur de l'endoscope, une sonde jéjunale de 8 à 12 F est poussée le plus loin possible dans le duodéno-jéjunum par l'orifice de la GPE. Si besoin, il est ainsi possible à la fois d'administrer la NE dans l'intestin et d'aspirer l'estomac par la GPE [55]. Cependant, cette technique n'est pas toujours aisée à mettre en œuvre et la position de la sonde est le plus souvent duodénale plutôt que jéjunale ; d'autre part, son faible diamètre expose à son obstruction relativement fréquente au cours des AE prolongées et exclusives. Différentes variantes de la technique ont été proposées pour améliorer la mise en place [56–59].

Jéjunostomie percutanée endoscopique directe

Les difficultés techniques rencontrées avec les gastrojéjunostomies percutanées endoscopiques ont entraîné le développement des jéjunostomies percutanées endoscopiques directes (JPE), essentiellement par une équipe nord-américaine [60–62]. Cette technique trouve son application chez les patients porteurs d'une gastrectomie partielle ou totale où l'abord direct du jéjunum peut se faire avec un simple gastroscope du fait de l'accessibilité du jéjunum. Dans notre expérience, chez des patients gastrectomisés, la mise en place de la sonde a toujours été possible et les complications immédiates ont été identiques à celles de la GPE. Un travail récent [60] utilisant la technique « *pull* » avec des cathéters de GPE standard et un endoscope long de 160 cm, chez 150 patients dont la moitié n'étaient pas gastrectomisés, montre une faisabilité de 86 %. Les échecs étaient dus à une obstruction gastrique ou à un défaut de transillumination. Ainsi, même chez des patients non gastrectomisés, la mise en place directe d'une jéjunostomie par voie percutanée endoscopique est possible. Les complications étaient sensiblement identiques à celles de la GPE (10 % de complications mineures et 2 % de complications majeures). Par contre, 12,3 % des patients ont présenté au cours du suivi une fuite du produit d'AE par l'orifice, complication rarement observée avec les GPE. L'équipe de la *Mayo Clinic* a récemment publié son expérience de la JPE [63]. Entre 1996 et 2004, 307 tentatives de JPE ont été tentées chez 286 patients. Les indications étaient le plus souvent un cancer du bas œsophage ou de l'estomac, la JPE étant proposée à la place de la GPE dans le but de ne pas aborder l'estomac avant l'intervention chirurgicale. Les autres indications étaient une gastropésie ou un risque élevé d'inhalation. Un succès a été obtenu dans 209 cas (68 %). Au total, 81 effets secondaires ont été associés à la JPE, dont 14 sévères : sept perforations intestinales, trois volvulus, trois hémorragies sévères et une inhalation. Neuf patients ont par la suite présenté une fistule entérocutanée. La morbidité de la JPE nous semble plus élevée que celle de la GPE ; par contre, elle est certainement plus facile à réaliser qu'une gastrojéjunostomie percutanée endoscopique. Dans l'état actuel des données publiées, il nous semble que cette technique doit être réservée à quelques centres experts et que les indications d'une JPE doivent être bien pesées. Une étude comparative avec la jéjunostomie chirurgicale est nécessaire.

Gastrojéjunostomie par voie radiologique

Comme par voie endoscopique, il est possible de réaliser une gastrojéjunostomie percutanée par voie radiologique. Le taux de succès est proche de 100 % et les complications ne sont pas différentes de celles de la GPE.

Sondes rectales

Le syndrome d'Ogilvie se définit comme une dilatation colique aiguë sans obstacle organique, facilement objectivée sur un abdomen sans préparation. La distension abdominale est souvent considérable et se constitue parfois brutalement. Le traitement médical repose sur la recherche et le traitement du facteur déclenchant, la rééquilibration hydro-électrolytique, la mobilisation régulière du malade, la mise en place d'une sonde d'aspiration digestive et d'une sonde rectale [64]. Ces sondes rectales n'ont pas de particularités techniques, il est cependant souhaitable d'utiliser des sondes de gros calibre afin d'éviter leur obstruction par les matières fécales. La mise en place d'une sonde de Faucher permet souvent une amélioration de la symptomatologie. Parallèlement, il est habituel d'utiliser une thérapeutique médicamenteuse (trimébutine, prostigmine). L'efficacité de la prostigmine, agent parasympathomimétique, qui a été récemment évaluée est de l'ordre de 80 % [65]. Un traitement par bêtabloquants, une acidose et un antécédent d'infarctus du myocarde constituent les principales contre-indications à ce traitement. En raison des risques de bradycardie, une surveillance électrocardiographique est nécessaire pendant l'injection (2,5 mg dans 100 mL de chlorure de sodium isotonique). En cas d'échec du traitement médical et/ou si la dilatation cæcale est supérieure à 12 cm, une exsufflation colique doit être réalisée. Le risque de récidive après l'exsufflation conduit à mettre en place une sonde d'aspiration colique. Le set d'exsufflation colique, commercialisé par la firme *Wilson Cook*, se compose d'une sonde d'aspiration d'une longueur de 175 cm d'un calibre de 14 French, d'un fil-guide et d'un cathéter-guide. La coloscopie-exsufflation est réalisée prudemment par un opérateur entraîné, idéalement sous radioscopie pour s'assurer de l'absence de boucle colique. La coloscopie doit être la plus complète possible pour positionner la sonde d'aspiration si possible au niveau du cæcum. L'endoscope est retiré en laissant en place le fil-guide dans le canal opérateur. Le cathéter-guide est monté sur le fil-guide, puis la sonde d'aspiration est mise en place sur le cathéter-guide, toujours sous scopie. Une radiographie d'abdomen sans préparation avec coupoles vérifiera l'efficacité de la coloscopie-exsufflation, le bon positionnement de la sonde et surtout l'absence de perforation colique. L'inconvénient de la sonde colique est son risque d'obstruction par les matières fécales, malgré le large calibre. La récidive de la colectasie varie selon les séries, mais peut atteindre 50 %. Une nouvelle coloscopie-exsufflation devra alors être tentée.

Références

[1] Sengstaken R., Blakemore A. Balloon tamponnade for the control of hemorrhage from esophageal varices. *Ann Surg.* 1950;131:781–789.

[2] Pitcher J. Safety and effectiveness of the modified Sengstaken-Blackemore tube: a prospective study. *Gastroenterology.* 1971;61:291–298.

[3] Chojkier H., Conn H. Esophageal tamponnade in the treatment of bleeding varices. A decadal progress report. *Dig Dis Sci.* 1980;25:267–272.

[4] Conn H. Hazards attending the use of esophageal tamponnade. *N Engl J Med.* 1959;259:701–707.

[5] Michel H. Rupture des varices œsogastriques. Traitement par une nouvelle sonde hémostatique. *Nouv Presse Med.* 1978;7:3245–3248.

[6] Raff M., Cho S., Dale R. A technique for positioning naso-enteral feeding tubes. *JPEN.* 1987;11:210–213.

[7] Benya R., Langer R., Morbarhan S. Flexible nasogastric feeding tube tip malposition immediately after placement. *JPEN.* 1990;14:108–109.

[8] Stroud M., Duncan H., Nightingale J. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut.* 2003;52(Suppl 7):vii1–vii12.

[9] Hébuterne X., Rampal P. L'alimentation entérale cyclique. *Presse Med.* 1996;25:202–206.

[10] Anderson M.R., O'Connor M., Mayer P., et al. The nasal loop provides an alternative to percutaneous endoscopic gastrostomy in high-risk dysphagic stroke patients. *Clin Nutr.* 2004;23:501–506.

[11] Silk D. Toward the optimization of enteral nutrition. *Clin Nutr.* 1987;6:61–74.

[12] McClave S., Greene L., Snider H., et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN.* 1997;21:14–20.

[13] Berger M., Chioléro R., Pannatier A., et al. A 10-year survey of nutritional support in a surgical ICU: 1986-1995. *Nutrition.* 1997;13:870–877.

[14] Jabbar A., McClave S.A. Pre-pyloric versus post-pyloric feeding. *Clin Nutr.* 2005;24:719–726.

[15] Eatock F.C., Chong P., Menezes N., et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:432–439.

[16] Boulton-Jones J.R., Lewis J., Jobling J.C., et al. Experience of post-pyloric feeding in seriously ill patients in clinical practice. *Clin Nutr.* 2004;23:35–41.
[17] Ugo P., Mohler P., Wilson G. Bedside postpyloric placement of weighted tube feeding. *Nutr Clin Pract.* 1992;7:284–287.
[18] Kittinger J., Sandler R., Heizer W. Efficacy of metoclopramide as an adjunct to duodenal placement of small-bore feeding tubes: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *JPEN.* 1987;11:33–37.
[19] Kalliafas S., Choban P., Ziegler D., et al. Erythromycin facilitates postpyloric placement of nasoduodenal feeding tubes in intensive care unit patients: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *JPEN.* 1996;20:385–388.
[20] Bengmark S. Progress in perioperative enteral tube feeding. *Clin Nutr.* 1998;17:145–152.
[21] Guttierez E., Balfe D. Fluoroscopically guided nasoenteric feeding tube placement: results of a 1-year study. *Radiology.* 1991;178:759–762.
[22] American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on tube feeding for enteral nutrition. *Gastroenterology.* 1995;108:1282–1301.
[23] Mathus-Vliegen E., Tytgat G., Merkus M. Feeding tubes in endoscopic and clinical practice: the longer the better? *Gastrointest Endosc.* 1993;39:537–542.
[24] Stamm M. Gastrostomy by a new method. *Med News.* 1894;65:324–326.
[25] Gauderer M., Ponsky J., Izant R. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. *J Pediatr Surg.* 1980;15:872–875.
[26] Ponsky J., Gauderer M., Stellato T. Percutaneous approaches to enteral alimentation. *Am J Surg.* 1985;149:102–105.
[27] Bouteloup-Demange C. Gastro- et jéjunostomies percutanées endoscopiques : aspects techniques. *Nutr Clin Metab.* 2000;14:116–121.
[28] Akkersdijk W.L., van Bergeijk J.D., van Egmond T., et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG): comparison of push and pull methods and evaluation of antibiotic prophylaxis. *Endoscopy.* 1995;27:313–316.
[29] Dormann A.J. Antibiotic prophylaxis after percutaneous endoscopic gastrotomy insertion. Long acting antibiotic is superior in reducing systemic complication. *Bmj.* 2000;320:871 author reply 871–2.
[30] Ahmad I., Mouncher A., Abdoolah A., et al. Antibiotic prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy : a prospective, randomised, double-blind trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:209–215.
[31] Jain N.K., Larson D.E., Schroeder K.W., et al. Antibiotic prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy. A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Ann Intern Med.* 1987;107:824–828.
[32] Jonas S.K., Neimark S., Panwalker A.P. Effect of antibiotic prophylaxis in percutaneous endoscopic gastrostomy. *Am J Gastroenterol.* 1985;80:438–441.
[33] Gossner L., Keymling J., Hahn E.G., et al. Antibiotic prophylaxis in percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG): a prospective randomized clinical trial. *Endoscopy.* 1999;31:119–124.
[34] Preclik G., Grune S., Leser H.G., et al. Prospective, randomised, double-blind trial of prophylaxis with single dose of co-amoxiclav before percutaneous endoscopic gastrostomy. *BMJ.* 1999;319:881–884.
[35] Panigrahi H., Shreeve D.R., Tan W.C., et al. Role of antibiotic prophylaxis for wound infection in percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG): result of a prospective double-blind randomized trial. *J Hosp Infect.* 2002;50:312–315.
[36] Sturgis T.M., Yancy W., Cole J.C., et al. Antibiotic prophylaxis in percutaneous endoscopic gastrostomy. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:2301–2304.
[37] Sharma V.K., Howden C.W. Meta-analysis of randomized, controlled trials of antibiotic prophylaxis before percutaneous endoscopic gastrostomy. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3133–3136.
[38] Sacks B., Vine H., Plestrant A., et al. A nonoperative technique for establishment of a gastrostomy in the dog. *Invest Radio.* 1983;18:485–487.
[39] Russell T., Brotman M., Norris F. Percutaneous gastrostomy. *Am J Surg.* 1984;148:132–137.
[40] Stiegmann G., Goff J., Van Way C., et al. Endoscopic versus operative gastrostomy: final results of a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 1990;36:1–5.
[41] Tanker M., Schneifeldt B., Steerman P., et al. A prospective randomized study comparing surgical gastrostomy and percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gastrointest Endosc.* 1986;32:144–146.

[42] Park R., Allison M., Lang J., et al. Randomised comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with persisting neurologic dysphagia. *Br Med J.* 1992;1992:1406–1409.
[43] Norton B., Homer-Ward M., Donnelly M.T., et al. A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. *Br Med J.* 1996;312:13–16.
[44] Guédon C., Ducrotté P., Hochain P., et al. Does percutaneous endoscopic gastrostomy prevent gastro-oesophageal reflux during the enteral feeding of elderly patients? *Clin Nutr.* 1996;15:179–183.
[45] Coben R., Weintraub A., DiMarino A., et al. Gastroesophageal reflux during gastrostomy feeding. *Gastroenterology.* 1994;106:13–18.
[46] Loser C., Aschl G., Hebuterne X., et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition : percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clin Nutr.* 2005;24:848–861.
[47] Willis J., Oglesby J. Percutaneous gastrostomy. *Radiology.* 1983;149:449–453.
[48] De Baere T. Gastrostomie percutanée par guidage fluoroscopique. Expérience sur 500 patients consécutifs. *Nutr Clin Metab.* 2000;14:122–125.
[49] Keymling M. Technical aspects of enteral nutrition. *Gut.* (Supplement 1):1994;S77–S80.
[50] De Baere T., Chapot R., Kuoch V., et al. Percutaneous gastrostomy with fluoroscopic guidance. *Radiology.* 1999;210:651–654.
[51] Gorman R., Nance M., Morris J. Enteral feeding techniques. In: Torosian M., ed. *Nutrition for the hospitalized patient.* Hong Kong: Marcel Dekker, Inc; 1995:329–351 New York. Basel.
[52] Chin K.F., Townsend S., Wong W., et al. A prospective cohort study of feeding needle catheter jejunostomy in an upper gastrointestinal surgical unit. *Clin Nutr.* 2004;23:691–696.
[53] Gorman R., Morris J., Metz C., et al. The button jejunostomy for long-term jejunal feeding: results of a prospective randomized trial. *JPEN.* 1993;17:428–431.
[54] Ponsky J., Aszondi A. Percutaneous endoscopic jejunostomy. *Am J Gastroenterol.* 1984;79:113.
[55] Van Stiegmann G., Liechty R. Endoscopic jejunal feeding tube through decompressing gastrostomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1985;160:173–177.
[56] McFadyen B., Catalano M., Raijman I., et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy with jejunal extension: a new technique. *Am J Gastroenterol.* 1992;87:725–728.
[57] Leichus L., Patel R., Johlin F. Percutaneous endoscopic gastrostomy/jejunostomy (PEG/PEJ) tube placement: a novel approach. *Gastrointest Endosc.* 1997;45:79–81.
[58] DeLegge M., Patrick P., Gibbs R. Percutaneous endoscopic gastrojejunostomy with a tapered tip, nonweighted jejunal feeding tube improved placement success. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:1130–1134.
[59] DeLegge M., Duckworth P., McHenry L., et al. Percutaneous endoscopic gastrojejunostomy: a dual center safety and efficacy trial. *JPEN.* 1996;91:1130–1134.
[60] Shike M., Latkany L., Gerdes H., et al. Direct percutaneous endoscopic jejunostomies for enteral feeding. *Nutr Clin Pract.* 1997;12:S38–S42.
[61] Shike M., Wallach C., Likier H. Direct percutaneous endoscopic jejunostomies. *Gastrointest Endosc.* 1991;37:62–65.
[62] Shike M., Latkany L., Gerdes H., et al. Direct percutaneous endoscopic jejunostomies for enteral feeding. *Gastrointest Endosc.* 1996;44:536–540.
[63] Maple J.T., Petersen B.T., Baron T.H., et al. Direct percutaneous endoscopic jejunostomy: outcomes in 307 consecutive attempts. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2681–2688.
[64] Hudziak H. Syndrome d'Ogilvie : prise en charge thérapeutique. *La lettre de l'hépato-gastroentérologue.* 1999;2:29–31.
[65] Turégano-Fuentes F., Munoz-Jiménez F., Del Valle-Hernandez E., et al. Early resolution of Ogilvie's syndrome with intravenous neostigmine. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:1353–1357.

CHAPITRE 132

Complications de la nutrition entérale : troubles du transit, intolérance digestive, pneumopathie d'inhalation

J. Reignier; J.-B. Lascarrou

Introduction

La nutrition artificielle, traitement le plus fréquemment prescrit en réanimation, est une pierre angulaire de la prise en charge du patient traité par ventilation mécanique. Les recommandations s'accordent sur un début précoce, dans les 24 à 48 heures après l'admission en réanimation et, en l'absence de contre-indication digestive, sur la voie entérale en première intention [1–3]. Cependant, la mise en œuvre et la bonne conduite de la nutrition entérale précoce peuvent être contrariées par de nombreux obstacles. Les premiers sont les dysfonctionnements du tractus digestif, fréquemment observés chez les patients en état critique traités par ventilation mécanique. Il est usuel de distinguer les dysfonctionnements hauts intéressant l'œsophage, l'estomac et la partie proximale du grêle, et les dysfonctionnements du tractus digestif inférieur intéressant le grêle et le côlon. Schématiquement, les principales complications des dysfonctionnements gastro-intestinaux sont des régurgitations et vomissements suspectés d'accentuer le risque de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique [4], alors que les principales complications des dysfonctionnements du tractus digestif inférieur sont les diarrhées et constipations suspectées d'accentuer le risque d'ischémie digestive et/ou de translocation bactérienne et/ou d'aggraver ou pérenniser un syndrome de défaillance multiviscérale [5]. En fait, la principale conséquence visible de ces dysfonctionnements digestifs est leur retentissement sur les apports de nutrition entérale en raison des stratégies mises en place par les soignants pour les traiter ou même les prévenir [6–8]. Il est néanmoins à l'heure actuelle impossible de déterminer si ces dysfonctionnements digestifs sont la cause des complications évoquées ou un marqueur de sévérité de l'état du patient [5, 7].

Troubles du transit

Chez le patient de réanimation traité par ventilation mécanique, un transit « normal » n'est pas un prérequis pour débuter la nutrition entérale. Les recommandations précisent que l'absence de bruits hydro-aériques ou d'émission de gaz ou de selles ne contre-indique pas l'instauration de la nutrition entérale qui, en elle-même, peut contribuer à stimuler la motricité digestive [2]. Après la phase d'initiation de la nutrition entérale, des symptômes digestifs sont fréquemment observés [9]. Considérant le total des séjours d'une cohorte de patients nourris par voie entérale et ventilés plus de 7 jours, van der Spoel a rapporté que des selles normales n'étaient observées que pendant 12 % des jours d'hospitalisation en réanimation (aucune selle ou une diarrhée pendant respectivement 57 % et 31 % des jours) [10].

Diarrhée

Très peu d'études se sont spécifiquement focalisées sur la question.

Dans l'étude NUTRIREA1, portant sur l'intérêt de la mesure du résidu gastrique chez le patient ventilé nourri par voie entérale, 23 % des 442 patients inclus ont présenté au moins un épisode de diarrhée (définie par la présence d'au moins 300 mL de selles liquides ou quatre selles molles) [11].

Dans l'étude de Reintam, portant sur les symptômes gastro-intestinaux observés lors de la première semaine d'hospitalisation en réanimation, 21,5 % des patients (tous ventilés) ont présenté au moins un épisode de diarrhée (définie par la présence d'au moins trois selles molles ou liquides par 24 heures) [9]. De façon intéressante, la diarrhée n'était pas associée à un risque accru de mortalité.

L'étude de Thibault publiée en 2013 a spécifiquement porté sur la question de la diarrhée en réanimation [12]. Celle-ci était définie par la survenue d'au moins trois selles molles ou liquides par 24 heures. Les critères d'inclusion étaient larges ; seuls les patients ayant une durée de séjour en réanimation inférieure à un jour ou ayant une hémorragie digestive ou une stomie digestive étaient exclus. Il faut noter aussi que, l'objectif étant d'analyser les impacts respectifs de la nutrition entérale et d'une antibiothérapie administrées en réanimation, les épisodes de diarrhée survenus le premier jour, ceux secondaires à la prise de laxatif et ceux attribués à *Clostridium difficile* n'étaient pas pris en compte dans l'analyse. Enfin, il faut aussi préciser que seulement 67 % des patients inclus dans l'étude étaient traités par ventilation mécanique invasive. Les principaux résultats de cette étude montrent que 14 % des patients inclus et 17 % des patients ventilés ont présenté au moins un épisode de diarrhée pendant la période d'observation (au maximum jusqu'au 14^{e} jour en réanimation). Le pic de survenue des épisodes était le 6^{e} jour d'hospitalisation en réanimation (valeur médiane). 86 % des épisodes de diarrhée duraient trois jours ou moins. Si l'on considère le total des 1 595 jours étudiés, l'incidence de la diarrhée était de 5,2 pour 100 jours d'observation. Les facteurs de risque de diarrhée étaient une antibiothérapie, un traitement antifungique et la nutrition entérale, mais uniquement lorsque le patient recevait plus de 60 % de la cible calorique prescrite. La nutrition entérale en soit n'était pas associée à un risque accru de diarrhée (risque relatif 0,87 ; 0,46-1,66). Il faut enfin noter que seulement deux patients (0,7 %) ont présenté une diarrhée à *Clostridium difficile*, un taux comparable à celui de 0,9 % observé dans l'étude NUTRIREA1 [11].

En conclusion, la survenue d'une diarrhée est un événement fréquent chez le patient de réanimation. Elle semble avoir très peu d'impact sur le devenir du patient. L'imputation d'une diarrhée à la nutrition entérale ne doit être envisagée qu'après avoir éliminé une cause organique requérant un traitement spécifique ou la prise de médicaments accélérateurs du transit ; en gardant à l'esprit que les causes organiques (en particulier les infections à *Clostridium difficile*) sont rares. Après avoir éliminé ces causes puis testé l'efficacité d'un ralentisseur du transit, une intolérance au soluté de nutrition peut être évoquée et faire proposer de changer de soluté. Ce n'est qu'en dernier recours, si la diarrhée persiste et pose problème, qu'il faudra se résoudre à diminuer puis éventuellement interrompre temporairement la nutrition par voie entérale. Un algorithme tel que celui proposé par Doig et repris dans d'autres études sur la nutrition artificielle du patient de réanimation peut être utilisé au chevet du malade comme aide diagnostique et thérapeutique à la prise en charge d'une diarrhée [13, 14].

Constipation

L'observation d'une constipation est fréquente en réanimation, mais les rares études sur la question rapportent des taux variant de 5 à 83 % [15]. Ces écarts sont liés à une absence de définition claire de la constipation. Si tous les auteurs s'accordent pour la définir par l'absence d'émission de selles pendant une période donnée, la durée de cette période varie selon les auteurs de 3 à 6 jours après l'admission en réanimation (aucune étude n'a pris en considération l'absence de selles constatée après une phase de transit « normal »).

L'étude observationnelle prospective de van der Spoel publiée en 2006 montrait que chez des patients ventilés au moins 7 jours et nourris par voie entérale, la première selle survenait en moyenne 6,2 jours après l'admission en réanimation [10]. Les patients ayant leur première selle au-delà de 6 jours après leur admission étaient ventilés et restaient plus longtemps en réanimation. Aucun lien de causalité ne pouvait cependant être établi à partir des résultats obtenus.

Dans la plus récente étude prospective publiée sur le sujet, le taux de patients constipés était de 58 %, la constipation étant définie par l'absence d'émission de selles pendant les 6 jours après l'admission en réanimation [16]. Les facteurs indépendamment associés à un risque accru de constipation étaient une hypoxémie sévère (PaO_2/FiO_2 < 150 mmHg) et une hypotension artérielle (systolique < 90 mmHg) observées pendant les 5 premiers jours d'hospitalisation en réanimation. Les patients constipés présentaient plus de complications infectieuses et avaient un score de défaillances d'organes plus élevé au 9^{e} jour que les patients ayant émis des selles avant le 6^{e} jour d'hospitalisation. De façon intéressante, les pneumopathies nosocomiales tardives (au-delà du 7^{e} jour) étaient plus fréquentes chez les patients constipés, alors que ces patients ne vomissaient pas plus et n'étaient pas plus intolérants à la nutrition entérale que les non constipés.

Il faut noter, à nouveau, que ces résultats ne permettent d'établir aucun lien de causalité entre constipation et risque accru de complications ou même altération du pronostic. Néanmoins, la fréquence élevée de la constipation et les risques potentiellement associés ont conduit des auteurs a proposé une prise en charge prophylactique, en particulier par l'administration systématique de laxatifs au-delà d'une certaine durée de séjour en réanimation. En reprenant ce seuil de 6 jours, l'équipe de van der Spoel a montré dans une étude ultérieure l'efficacité de laxatifs (lactulose ou polyéthylène glycol) administrés de façon prophylactique pour réduire le taux de constipation comparativement à un placebo. Dans le groupe lactulose, la durée de séjour était significativement moindre que dans les groupes polyéthylène glycol et placebo [15]. Mais il n'y avait aucun autre impact significatif des laxatifs. De même, si une défécation « précoce » (dans les 6 jours après l'admission) était associée à une plus courte durée de séjour en réanimation, aucun autre effet n'était observé, en particulier sur la mortalité [15].

Plus récemment, Masri a rapporté les résultats d'une étude randomisée où les patients ayant reçu du lactulose à visée prophylactique étaient moins souvent constipés (absence de selles dans les 72 heures après l'intubation) que ceux ayant reçu le placebo, mais sans aucune différence sur les autres critères (durée de séjour, mortalité) [17]. Et avec un résultat inattendu, puisque les patients n'ayant pas eu de selles pendant au moins 5 jours avaient une durée de séjour plus courte que les autres. Enfin, une étude publiée en 2013 n'a quant à elle pas réussi à montrer d'impact significatif sur les taux de constipation et de diarrhée d'un protocole visant à normaliser le transit des patients [18].

En conclusion, la définition et la pathogénicité d'une constipation restent à définir chez le patient de réanimation. La place des traitements laxatifs, curatifs ou préventifs reste aussi à déterminer. Il est par ailleurs tout à fait concevable qu'un ralentissement du transit puisse être la résultante de phénomènes adaptatifs visant, par exemple, à favoriser l'absorption de nutriments. Enfin, l'innocuité digestive des traitements laxatifs chez le patient de réanimation n'est pas certaine. Le lactulose favoriserait peut-être les pseudo-obstructions coliques [15]. En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il ne semble pas licite de recommander un traitement prophylactique d'une constipation, *a fortiori* médicamenteux. Pour les mêmes raisons, un traitement curatif ne doit être envisagé qu'avec prudence, par exemple en présence d'un inconfort avéré du patient ou d'une distension abdominale, et uniquement après avoir écarté une complication ou un obstacle organique.

Intolérance digestive à la nutrition entérale

Définition et physiopathologie

L'intolérance digestive à la nutrition entérale n'a pas de définition univoque dans la littérature. Une revue générale publiée en 2013 a ainsi identifié 43 définitions parmi les 72 études analysées [7]. Les critères les plus constamment utilisés étaient un volume gastrique résiduel important, la présence de diarrhée ou vomissements, et une administration inadéquate de la nutrition entérale. Selon les études et les critères utilisés, la prévalence de l'intolérance à la nutrition entérale variait de 2 à 75 %, avec un taux moyen à 38 %. Or, comme nous l'avons vu précédemment, une diarrhée, symptôme relativement fréquent chez le patient ventilé nourri, n'est que rarement reliée à une intolérance à la nutrition entérale. De même, une administration de la nutrition entérale inadéquate ou non conforme aux objectifs prescrits peut avoir d'autres causes que l'intolérance digestive, telles que la gestion des voies aériennes, les examens complémentaires ou autres procédures [6, 19]. Enfin, comme nous le verrons plus loin, la fiabilité et la pertinence de la surveillance du résidu gastrique ont été récemment remises en question. Il convient donc, conformément aux recommandations les plus récentes, de définir l'intolérance digestive à la nutrition entérale comme un trouble de la vidange gastrique dont la principale manifestation clinique est la survenue de régurgitations (émissions passives, sans contraction musculaire manifeste, du contenu gastrique) ou vomissements (émissions actives par la bouche du contenu gastrique) [3]. Cette intolérance digestive haute est attribuée à un dysfonctionnement œso-gastro-intestinal caractérisé par une hypokinésie de l'antre gastrique associée à une hypertonie pylorique conduisant à un ralentissement de la vidange gastrique puis à une augmentation du volume de l'estomac [20–23]. Celle-ci, associée chez ces patients à une hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage, est incriminée dans la survenue des épisodes de régurgitations et vomissements observés chez 30 à 70 % des patients ventilés [4, 11]. Les stratégies mises en œuvre par les soignants pour prévenir ou traiter l'intolérance digestive à la nutrition entérale constituent les principaux responsables de la constitution d'un déficit énergétique [6]. Régurgitations et vomissements ont en effet été associés à un risque accru de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique [4]. De plus, sans qu'il soit possible d'établir de lien de causalité, certains travaux ont indiqué que les patients intolérants à la nutrition entérale présentaient plus de complications et avaient une durée de séjour et une mortalité plus importante que ceux sans intolérance [7]. Enfin, il faut rappeler que la survenue de signes d'intolérance digestive à la

nutrition entérale doit toujours faire rechercher des signes orientant vers une cause organique (occlusion, ischémie digestive, ulcère gastroduodénal, entérocolite) qui nécessitera un traitement approprié.

Prévention et traitement de l'intolérance digestive à la nutrition entérale

La surveillance du volume gastrique résiduel n'est pas justifiée

La surveillance régulière du volume gastrique résiduel par aspiration intermittente du contenu de l'estomac était préconisée dans les recommandations comme moyen de détection de l'intolérance digestive haute à la nutrition entérale [1, 2]. L'objectif était, devant la constatation d'une élévation du résidu gastrique, de mettre en œuvre préventivement les mesures correctrices permettant de réduire le risque de pneumopathies nosocomiales en prévenant régurgitations, vomissements et inhalations du contenu gastrique [24–27]. Cependant, la technique de mesure du résidu gastrique n'a jamais été standardisée et il n'a jamais été possible de déterminer une valeur seuil associée à un risque accru d'inhalation ou de pneumopathie [28]. Enfin, l'étude multicentrique randomisée NUTRIREA1 a montré des taux similaires de pneumopathie, que l'on surveille ou pas le volume gastrique résiduel, confirmant ainsi l'hypothèse que le *monitoring* du résidu gastrique n'est pas un moyen efficace pour prévenir les pneumopathies nosocomiales chez le patient ventilé nourri par voie entérale [11]. Les recommandations publiées depuis NUTRIREA1 ne recommandent plus la surveillance du résidu gastrique [3].

Variations du débit du soluté de nutrition entérale

Lors de l'instauration de la nutrition entérale, les recommandations préconisent une augmentation progressive du débit pour atteindre la cible en 48 à 72 heures [2]. Cette pratique n'a jamais été étayée par des études. Le seul travail prospectif randomisé sur le sujet montre des taux de complications identiques, quelle que soit la manière de débuter la nutrition entérale : débit maximal d'emblée ou augmentation progressive [29]. C'est pourquoi les protocoles utilisés dans les études récemment publiées sur la nutrition des patients de réanimation utilisent un débit maximal d'emblée [11, 14]. Lorsque la nutrition est en cours et que le patient vomit ou régurgite, il n'apparaît pas légitime d'arrêter d'emblée la nutrition, mais plutôt d'en réduire le débit par paliers successifs en cas de persistance des régurgitations ou vomissements malgré l'instauration d'un traitement prokinétique. Dans ces circonstances, l'objectif est en effet que le volume délivré atteigne au minimum 50 à 65 % des objectifs théoriques prescrits pendant la première semaine de prise en charge (20 à 25 kcal/kg/j), permettant ainsi d'obtenir tout ou partie des effets attendus de la nutrition en termes de réduction du risque infectieux et de préservation de la masse musculaire [2]. À l'extrême, il faut garder en mémoire les résultats de l'étude EDEN, indiquant que les patients ventilés pour une pathologie pulmonaire aiguë toléraient mieux une nutrition entérale administrée à un débit jugé « trophique » (400 kcal/j), sans faire plus de complications infectieuses que ceux recevant la nutrition entérale avec un objectif de 25 à 30 kcal/kg/j [30]. Ces résultats, qui nécessitent d'être confirmés, suggèrent qu'il est probablement inutile d'être trop « agressif » chez les patients très intolérants à la nutrition entérale.

Administration de prokinétiques gastriques

Les prokinétiques ont pour but d'augmenter la contractilité défaillante de l'estomac [31]. L'utilisation du métoclopramide ou de l'érythromycine est recommandée en réanimation chez le patient intolérant à la nutrition entérale [1, 2]. L'un et l'autre ont fait l'objet de nombreuses publications qui ont montré leur efficacité pour améliorer la vidange gastrique et réduire la fréquence des vomissements ou régurgitations [31–34]. Un travail a suggéré une meilleure efficacité de l'érythromycine [35]. Un autre a montré que l'association des deux pouvait être utile chez des patients très intolérants [36]. Malgré la fréquence relativement élevée de l'intolérance digestive, l'utilisation prophylactique d'un prokinétique chez tous les patients ventilés n'est pas recommandée. Elle peut être envisagée chez des populations sélectionnées, particulièrement à risque d'intolérances, telles que les patients admis pour un sepsis, les cérébrolésés, les polytraumatisés, les brûlés ou ceux positionnés en décubitus ventral [37, 38]. Chez ces derniers, un travail a montré l'intérêt d'une administration prophylactique d'érythromycine (250 mg IVL toutes les 6 heures) permettant une meilleure administration de la nutrition entérale [39]. Il faut noter enfin qu'à ce jour, l'utilisation d'érythromycine à ces doses prokinétiques ne semble pas favoriser l'apparition de germes résistants [11].

Sonde transpylorique en position jéjunale

L'utilisation d'une sonde transpylorique positionnée dans le jéjunum a pour objectif de shunter l'estomac parétique, et ainsi de limiter distension gastrique, risque de régurgitations et par conséquent risque de pneumopathie nosocomiale. La gestion de ces sondes plus coûteuses est parfois compliquée par la difficulté

de passage du pylore, la nécessité de contrôler par radio ou échographie le bon positionnement de la sonde, le risque de déplacements secondaires, générant surveillance accrue et consommation de temps parfois importante. De plus, si les sondes transpyloriques permettent effectivement d'augmenter les apports nutritionnels, elles ne sont pas plus efficaces qu'un traitement prokinétique [40]. Enfin, leur impact sur le risque de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique semble nul [41]. En conséquence, l'utilisation des sondes transpyloriques ne doit être réservée qu'aux rares patients continuant de vomir sans cause organique décelée et malgré un traitement prokinétique bien conduit.

Pneumopathies d'inhalation

Les patients traités par ventilation mécanique et nourris par voie entérale semblent faire plus de pneumopathies nosocomiales, notamment précoces, avant le 7e jour de ventilation mécanique [42]. Des travaux observationnels ont suggéré un lien entre intolérance digestive à la nutrition, vomissements, inhalation du contenu gastrique et pneumopathies nosocomiales [4, 43, 44]. Il est acquis que le mécanisme principal de survenue des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) est l'inhalation de sécrétions issues de la sphère ORL par fuites entre le ballonnet de la sonde d'intubation et la paroi trachéale. Ces sécrétions « issues de la sphère ORL » proviennent des sinus, de l'oropharynx et potentiellement de l'estomac en cas de reflux. Comme vu précédemment, les caractéristiques des altérations de la motricité digestive haute observées chez le patient en état critique conduisent à favoriser reflux gastro-oesophagien et régurgitations, qui pourraient conduire à un risque accru d'inhalations du contenu gastrique et de pneumopathies. Cependant, un lien de causalité entre intolérance à la nutrition entérale et pneumopathies nosocomiales paraît difficile à établir. D'une part, l'origine gastrique des germes en cause dans les pneumopathies nosocomiales est fortement contestée. Les résultats des travaux évaluant la séquence de contamination orientent vers une origine primitivement ORL plutôt que gastrique des bactéries en causes [45]. De plus, si les études ont montré un réel impact de la décontamination oropharyngée ou des soins de bouche sur les taux de PAVM, les travaux sur la modulation du pH gastrique en vue de réduire la pullulation microbienne dans l'estomac n'ont montré aucun impact sur les taux de pneumopathie. Enfin, la séquence distension gastrique, reflux, inhalation, pneumopathie a été fortement remise en cause par les études sur le résidu gastrique. MacClave avait montré l'absence de lien entre volume gastrique, taux de régurgitation et taux d'inhalation. Dans l'étude NUTRIREA1, les patients dont le débit de nutrition était ajusté en fonction du volume gastrique résiduel vomissaient nettement moins, mais ne faisaient pas moins de pneumopathies que ceux sans surveillance du résidu. Ces résultats indiquent que non seulement le *monitoring* du résidu gastrique est inutile, mais aussi que le fait de vomir n'accroît pas le risque de pneumopathie liée à la ventilation mécanique. En conclusion, un lien de causalité entre nutrition entérale et pneumopathie nosocomiale n'est pas établi. Et à ce jour, aucun moyen préventif ou curatif de l'intolérance à la nutrition entérale n'est efficace pour réduire le risque de pneumopathie acquise sous ventilation. L'objectif doit donc être l'élaboration de protocoles ayant pour objectif d'atteindre les objectifs calorico-protidiques fixés.

Références

[1] Kreymann K.G., Berger M.M., Deutz N.E., et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr.* 2006;25:210–223.

[2] McClave S.A., Martindale R.G., Vanek V.W., et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33:277–316.

[3] Hurel D., Lefrant J.Y., Cano N.J., et al. Nutrition artificielle en réanimation. Guidelines for nutrition support in critically ill patient. *Réanimation.* 2014;23:332–350.

[4] Mentec H., Dupont H., Bocchetti M., et al. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med.* 2001;29:1955–1961.

[5] Mutlu G.M., Mutlu E.A., Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest.* 2001;119:1222–1241.

[6] De Jonghe B., Appere-De-Vechi C., Fournier M., et al. A prospective survey of nutritional support practices in intensive care unit patients: what is prescribed? What is delivered? *Crit Care Med.* 2001;29:8–12.

[7] Blaser A.R., Starkopf J., Kirsimagi U., et al. Definition, prevalence, and outcome of feeding intolerance in intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58:914–922.
[8] Rice T.W., Swope T., Bozeman S., et al. Variation in enteral nutrition delivery in mechanically ventilated patients. *Nutrition.* 2005;21:786–792.
[9] Reintam Blaser A., Poeze M., Malbrain M.L., et al. Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicentre study. *Intensive Care Med.* 2013;39:899–909.
[10] Van der Spoel J.I., Schultz M.J., van der Voort P.H., et al. Influence of severity of illness, medication and selective decontamination on defecation. *Intensive Care Med.* 2006;32:875–880.
[11] Reignier J., Mercier E., Le Gouge A., et al. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309:249–256.
[12] Thibault R., Graf S., Clerc A., et al. Diarrhoea in the ICU: respective contribution of feeding and antibiotics. *Crit Care.* 2013;17:R153.
[13] Doig G.S., Simpson F., Finfer S., et al. Effect of evidence-based feeding guidelines on mortality of critically ill adults: a cluster randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300:2731–2741.
[14] Brisard L., Le Gouge A., Lascarrou J., et al. Impact of early enteral versus parenteral nutrition on mortality in patients requiring mechanical ventilation and catecholamines: study protocol for a randomized controlled trial (NUTRIREA-2). *Trials.* 2014;15:507.
[15] Van der Spoel J.I., Oudemans-van Straaten H.M., Kuiper M.A., et al. Laxation of critically ill patients with lactulose or polyethylene glycol: a two-center randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 2007;35:2726–2731.
[16] Gacouin A., Camus C., Gros A., et al. Constipation in long-term ventilated patients: associated factors and impact on intensive care unit outcomes. *Crit Care Med.* 2010;38:1933–1938.
[17] Masri Y., Abubaker J., Ahmed R. Prophylactic use of laxative for constipation in critically ill patients. *Annals of thoracic medicine.* 2010;5:228–231.
[18] Knowles S., McInnes E., Elliott D., et al. Evaluation of the implementation of a bowel management protocol in intensive care: effect on clinician practices and patient outcomes. *J Clin Nurs.* 2014;23:716–730.
[19] Passier R.H., Davies A.R., Ridley E., et al. Periprocedural cessation of nutrition in the intensive care unit: opportunities for improvement. *Intensive Care Med.* 2013;39:1221–1226.
[20] Deane A., Chapman M.J., Fraser R.J., et al. Mechanisms underlying feed intolerance in the critically ill: implications for treatment. *World J Gastroenterol.* 2007;13:3909–3917.
[21] Fruhwald S., Holzer P., Metzler H. Intestinal motility disturbances in intensive care patients pathogenesis and clinical impact. *Intensive Care Med.* 2007;33:36–44.
[22] Nind G., Chen W.H., Protheroe R., et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in critically ill mechanically ventilated patients. *Gastroenterology.* 2005;128:600–606.
[23] Chapman M.J., Deane A.M. Gastrointestinal dysfunction relating to the provision of nutrition in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18:207–212.
[24] Metheny N.A. Preventing respiratory complications of tube feedings: evidence-based practice. *Am J Crit Care.* 2006;15:360–369.
[25] Cook D.J., Kollef M.H. Risk factors for ICU-acquired pneumonia. *JAMA.* 1998;279:1605–1606.
[26] Kollef M.H. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2004;32:1396–1405.
[27] Chastre J., Fagon J.Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:867–903.
[28] McClave S.A., Lukan J.K., Stefater J.A., et al. Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2005;33:324–330.
[29] Desachy A., Clavel M., Vuagnat A., et al. Initial efficacy and tolerability of early enteral nutrition with immediate or gradual introduction in intubated patients. *Intensive Care Med.* 2008;34:1054–1059.
[30] Rice T.W., Wheeler A.P., Thompson B.T., et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA.* 2012;307:795–803.
[31] Chapman M.J., Nguyen N.Q., Fraser R.J. Gastrointestinal motility and prokinetics in the critically ill. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:187–194.
[32] Chapman M.J., Fraser R.J., Kluger M.T., et al. Erythromycin improves gastric emptying in critically ill patients intolerant of nasogastric feeding. *Crit Care Med.* 2000;28:2334–2337.
[33] Reignier J., Bensaid S., Perrin-Gachadoat D., et al. Erythromycin and early enteral nutrition in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2002;30:1237–1241.

[34] Jooste C.A., Mustoe J., Collee G. Metoclopramide improves gastric motility in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1999;25:464–468.
[35] Nguyen N.Q., Chapman M.J., Fraser R.J., et al. Erythromycin is more effective than metoclopramide in the treatment of feed intolerance in critical illness. *Crit Care Med.* 2007;35:483–489.
[36] Nguyen N.Q., Chapman M., Fraser R.J., et al. Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: One drug or two? *Crit Care Med.* 2007 Nov;35(11):2561–2567.
[37] Nguyen N.Q., Ng M.P., Chapman M., et al. The impact of admission diagnosis on gastric emptying in critically ill patients. *Crit Care.* 2007;11:R16.
[38] Reignier J., Thenoz-Jost N., Fiancette M., et al. Early enteral nutrition in mechanically ventilated patients in the prone position. *Crit Care Med.* 2004;32:94–99.
[39] Reignier J., Dimet J., Martin-Lefevre L., et al. Before-after study of a standardized ICU protocol for early enteral feeding in patients turned in the prone position. *Clin Nutr.* 2010;29:210–216.
[40] Davies A.R., Froomes P.R., French C.J., et al. Randomized comparison of nasojejunal and nasogastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002;30:586–590.
[41] Marik P., Zaloga G. Gastric versus post-pyloric feeding: a systematic review. *Crit Care.* 2003;7:R46–R51.
[42] Reignier J., Darmon M., Sonneville R., et al. Impact of early nutrition and feeding route on outcomes of mechanically ventilated patients with shock: a post hoc marginal structural model study. *Intensive Care Med.* 2015 May;41(5):875–886.
[43] Metheny N.A., Clouse R.E., Chang Y.H., et al. Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube-fed patients: frequency, outcomes, and risk factors. *Crit Care Med.* 2006;34:1007–1015.
[44] Hubmayr R.D., Burchardi H., Elliot M., et al. Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia : Chicago, Illinois, May 2002. *Intensive Care Med.* 2002;28:1521–1536.
[45] Garrouste-Orgeas M., Chevret S., Arlet G., et al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1647–1655.

CHAPITRE 133

Nutrition parentérale

M. Hasselmann; C. Kummerlen; T. Khouri; J. Boisramé-Helms

Modalités pratiques d'administration

M. Hasselmann, C. Kummerlen, T. Khouri

La nutrition parentérale est une thérapeutique éminemment technique nécessitant une bonne connaissance des protocoles d'administration élaborés au fil des décennies. Le respect rigoureux des procédures d'administration est un gage de fiabilité et d'efficacité de ce mode d'alimentation souvent incontournable en réanimation. L'analyse de ses aspects techniques constitue le sujet de la première partie de ce chapitre.

Abord vasculaire

La tolérance et la longévité d'une nutrition parentérale sont en grande partie liées à la qualité de l'abord vasculaire. Celle-ci dépend du type de cathéter, de son lieu d'implantation, de sa technique de pose et d'entretien. La désinfection du lieu d'implantation d'un cathéter de nutrition artificielle obéit aux mêmes règles que celles de tout cathéter veineux (*cf.* Chapitre 34). Le débat sur les mérites respectifs des divers antiseptiques cutanés reste ouvert, mais il ne semble pas y avoir de différence significative entre la chlorhexidine alcoolique et la polyvidone iodée, ces deux produits étant recommandés par la Société française d'hygiène hospitalière [1]. Les matériaux mis en œuvre pour la fabrication des cathéters de nutrition sont actuellement de deux types : le polyuréthane (poly-isocyanates + polyols) qui présente une bonne tolérance tissulaire et de remarquables performances mécaniques, et les élastomères de silicone (chlorosilanes) qui sont parfaitement biocompatibles, mais de mauvaise tenue mécanique.

Cathéters veineux périphériques

Grâce à l'utilisation de mélanges ternaires prêts à l'emploi de faible osmolalité, la nutrition parentérale sur veine périphérique est parfaitement réalisable. Cette technique réduit l'incidence des complications mécaniques et septiques, tout en minorant le coût de la nutrition. Pour une meilleure tolérance locale, le cathéter court ne doit jamais occlure complètement la veine. Les canules fines réduisent l'irritation veineuse et prolongent la durée de vie de la perfusion, mais rendent difficile l'administration de grands volumes. En pratique, ce sont les canules de calibre G18 à G22 qui sont utilisées.

Kohlhardt *et al.* [2] ont proposé l'utilisation de cathéters pédiatriques qui combinent les avantages des voies centrale et périphérique et peuvent être recommandés pour des nutritions de longue durée. Les cathéters implantés dans la veine basilique ou céphalique sur leur trajet brachial sont des cathéters pédiatriques en silicone G23 de 30 cm, introduits dans la veine au travers d'une aiguille métallique G19 sur une longueur d'environ 15 cm, ou des cathéters en polyuréthane G22 de 20 cm de long, mis en place selon la technique de Seldinger. Ils sont bien tolérés car leur extrémité flotte dans un vaisseau de gros diamètre, ce qui réduit l'irritation mécanique de l'endothélium veineux [3]. Malgré ces avantages théoriques, leur taux de thrombophlébite reste élevé [4], mais le risque infectieux est diminué avec une densité d'incidence d'infection liée au cathéter de 0,8/1 000 j-cathéter [5]. Cette technique à été supplantée par les cathéters centraux à insertion périphérique (*PICC – line*) qui seront décrits dans le paragraphe suivant.

Abords veineux centraux

Les caractéristiques des matériels mis en œuvre pour l'abord veineux central sont fonction de la durée de la nutrition parentérale.

Nutrition parentérale temporaire

La nutrition parentérale temporaire est réalisée sur des cathéters classiques utilisés en réanimation. Les cathéters multilumières sont préférables, car ils permettent de réserver spécifiquement une voie à la nutrition ; les autres traitements étant administrés sur les voies adjacentes pour éviter les interactions médicamenteuses qui favorisent l'obstruction du cathéter. La veine sous-clavière est la plus utilisée en nutrition parentérale. Elle permet une tunnellisation aisée, dont l'intérêt n'est pas démontré pour cette voie, et des soins de *nursing* de qualité qui réduisent l'incidence des complications infectieuses. Cependant, c'est une voie réputée dangereuse qu'il convient de laisser réaliser par un opérateur expérimenté. La veine jugulaire interne à l'avantage, par rapport à la veine sous-clavière, d'exposer à moins de complications immédiates. Cependant, le risque d'infection liée au cathéter qu'elle fait encourir est plus important, en raison notamment de la difficulté à réaliser des pansements étanches et à immobiliser correctement le cathéter. La tunnellisation minimise ce risque [6]. Pour des nutritions n'excédant pas une dizaine de jours, les cathéters brachiaux peuvent être utilisés. Ils assurent une bonne protection contre l'infection et les pansements sont faciles à réaliser.

Les cathéters imprégnés de chlorhexidine et de sulfadiazine argent sur leur face externe n'ont pas d'effets significatifs sur la réduction d'infections liées au cathéter [7] ; et ceux imprégnés sur les faces externe et interne ne sont efficaces sur l'incidence des infections que pour des durées d'implantation inférieure à quinze jours [8, 9]. Des cathéters libérant de façon prolongée des ions métalliques de leur surface interne et externe ont été proposés [10]. Bien que le concept soit intéressant, il n'y a pas de données dans la littérature permettant de valider la supériorité de ce type de matériau.

La ponction vasculaire peut être sécurisée par une méthode échoguidée. Deux méta-analyses [11, 12] montrent une diminution significative du nombre d'échecs de ponction, mais dans l'étude de Hind *et al.*, la supériorité de l'insertion sous écho-Doppler n'est retrouvée que pour la voie jugulaire. Les coûts de cette technique qui ne sont pas évalués, ainsi que son apprentissage, restent des obstacles à sa généralisation [13]. Toutefois, dans une recommandation formalisée d'expert récente, la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) reconnaît pour la majorité des abords vasculaires une supériorité de l'échoguidage sur les techniques traditionnelles de repérage [14].

Nutrition parentérale de longue durée

La nutrition de longue durée requiert l'utilisation de matériels et de techniques de protection contre l'infection spécifiques. Chez l'adulte, deux types de dispositifs sont utilisables : les cathéters centraux et les chambres implantables.

Cathéters centraux

Les cathéters de nutrition artificielle de longue durée sont implantables par voie percutanée ou par voie chirurgicale, cette dernière ayant été considérée comme la méthode de référence. Avant le geste, un écho-Doppler veineux peut être réalisé pour repérer le vaisseau et évaluer sa bonne perméabilité. Par principe, tous les cathéters pour utilisation de longue durée doivent être tunnellisés.

L'abord percutané est réalisé par voie sous-clavière ou jugulaire sous contrôle échographique. Les cathéters sont en polyuréthane mou ou en élastomère de silicone de type Broviac® ou Hickman® d'un diamètre interne de 0,5 mm à 2 mm. Ces cathéters doivent être tunnellisés sur le thorax, soit au moyen d'une aiguille indépendante, soit en utilisant des cathéters munis à leur extrémité d'une aiguille de tunnellisation solidaire. L'abord chirurgical se fait en salle d'opération, par dénudation d'une collatérale de la veine sous-clavière dans la région sous-claviculaire. Le cathéter est positionné dans la veine cave supérieure sous amplificateur de brillance afin de contrôler sa bonne position. Sa partie proximale est tunnellisée sous la peau grâce à une aiguille ou une pince chirurgicale ; elle émerge dans la région pectorale à la partie moyenne du thorax. Les cathéters de Hickman® ou de Broviac® sont munis d'un manchon en dacron imprégné de substances antibactériennes et qui doit être positionné à la partie terminale externe du tunnel sous-cutané. Ce manchon est envahi en quelques semaines par du tissu collagène qui obstrue hermétiquement l'orifice cutané. Sur le plan infectieux, l'efficacité de ces manchons est surtout observée pour les cathétérismes de courte durée, mais pas pour les cathéters de longue durée [15]. Leur ablation nécessite un petit geste chirurgical.

Chambres implantables

Ces dispositifs, conçus initialement pour la chimiothérapie anticancéreuse, sont bien adaptés à la nutrition parentérale de plusieurs mois. Ils doivent être réservés pour la nutrition de longue durée en centre agréé et ne doivent pas être utilisés lorsque le nombre de perfusions hebdomadaires est supérieur à quatre [16]. Ils ont l'avantage de réduire le risque infectieux, d'éviter l'arrachement accidentel, de permettre la baignade tout en étant d'une grande discrétion. Les points faibles de cette technique sont la nécessité d'une mise en place chirurgicale, les lésions cutanées et la douleur provoquées par les ponctions quotidiennes, enfin le prix élevé du matériel. Le branchement des perfusions et leur retrait, les injections intravasculaires et la désobstruction du système sont des gestes bien codifiés, à réaliser par des personnels compétents et respectant rigoureusement les règles d'hygiène et d'asepsie (*cf.* Chapitre 34).

Peripherally inserted central catheter (PICC)

Le PICC est un cathéter veineux central inséré par voie périphérique dans une veine profonde du bras, de préférence la veine céphalique, et dont l'extrémité distale est située à la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite. Le repérage et la ponction de la veine sont faits de préférence par échographie et la bonne position du cathéter est vérifiée en scopie. Le cathéter est en silicone ou en polyuréthane, mesure de 30 à 60 cm, comporte de une à trois lumières, de calibre 4 à 7 F. Souple et flexible, il est raccordé à un segment de tubulure plus épais et renforcé qui reste extravasculaire. Les lumières sont munies d'un connecteur bidirectionnel à pression positive ou neutre, permettant les injections, les transfusions et les prélèvements, ainsi que la fermeture. Ce dispositif évite l'utilisation de bouchons obturateurs et d'aiguilles. Les avantages du PICC sont l'absence de complication à la pose par rapport à la voie veineuse centrale, une utilisation possible de moyenne à longue durée avec un confort pour le patient équivalent à une veine périphérique, et le retour rapide du patient à domicile possible. Le risque infectieux est proche de celui des cathéters centraux : dans une méta-analyse portant sur 20 études entre le 1er janvier 1996 et le 1er juillet 2005, Maki [17] retrouve une incidence d'ILC de 2,4 pour 1 000 j-cathéter avec un PICC, de 2,5 avec une voie veineuse centrale (et de 0,4 avec une voie périphérique et 3,6 avec un site implantable). Le risque thrombotique est de 3,9 % et augmente en cas de veine de faible diamètre, de calibre > 6 F, avec les cathéters multilumières et chez les patients cancéreux ou en réanimation. L'occlusion du cathéter, qui survient dans 10 % des cas, nécessite le retrait et le changement du PICC.

Fixation et pansement des cathéters

La fixation du cathéter central à la peau est un élément important pour sa longévité. Les cathéters sont fixés par deux points de suture au fil non résorbable. L'utilisation de rubans adhésifs stériles n'est pas recommandée, car exposant à la migration ou à l'arrachement accidentel du cathéter. Les cathéters manchonnés permettent une fixation interne de bonne qualité à partir de la troisième semaine suivant la pose et la fixation par un fil devient alors inutile [16]. Le pansement, qui assure en partie la fixation du cathéter, joue un rôle essentiel dans la prévention des infections. Les films adhésifs en polyuréthane semi-perméable, qui permettent l'inspection du site de ponction, sont préconisés dans les dernières recommandations de la Société française d'hygiène hospitalière [1]. Ils sont aussi performants que la gaze stérile dans la lutte contre les infections nosocomiales [18], mais pour une bonne efficacité, ils ne doivent être utilisés que lorsque le suintement sanguin émanant du point de ponction s'est tari [19]. La gaze stérile, fixée par un tissu adhésif d'au moins dix centimètres de côté, reste une méthode efficace et est conseillée en cas de saignement ou d'exsudation. Qu'il soit en gaze ou en polyuréthane, le pansement ne doit être renouvelé que s'il est souillé ou décollé ou si l'inspection du site est nécessaire, et ceci dans les mêmes conditions d'asepsie que celles de la pose.

Complications des voies d'abord

L'abord périphérique est moins souvent responsable de bactériémies que les cathéters centraux, probablement du fait du retrait précoce de la canule au moindre signe local. La thrombophlébite superficielle est la principale complication de ce mode de nutrition [20]. Son risque augmente avec la longueur et le diamètre externe de la canule, et avec la durée de perfusion. Les dérivés nitrés transdermiques et les gels anti-inflammatoires appliqués localement réduisent l'intensité des signes inflammatoires locaux et semblent avoir un intérêt dans la prévention de la thrombophlébite [21]. Le renouvellement régulier systématique des canules pour prévenir les complications n'est pas validé. En revanche, le retrait dès l'apparition des premiers signes cliniques de thrombophlébite est unanimement recommandé. L'osmolalité, quand elle dépasse 850 mOsm/kg, et l'acidité de la solution nutritive sont des facteurs d'agressivité reconnus. Elles dépendent surtout des concentrations en glucides et en acides aminés. L'adjonction

d'électrolytes, de calcium et d'oligo-éléments majore l'osmolalité ; il faudra en tenir compte pour choisir la voie d'administration. Les émulsions lipidiques la diminuent et assurent un effet protecteur direct sur l'endothélium. L'adjonction d'héparine et/ou d'hydrocortisone dans la solution nutritive, préconisée pour allonger la durée de vie des canules [22], ne doit pas être systématique pour des raisons de stabilité des mélanges.

Les complications liées à la voie veineuse centrale sont fréquentes et doivent être mises en balance avec l'efficacité nutritionnelle de la nutrition parentérale. Elles peuvent être précoces et survenir, comme pour tout type de cathéter, lors de sa mise en place, mais en matière de nutrition parentérale, ce sont les complications tardives qui sont le plus à craindre, en particulier l'infection liée au cathéter et la thrombose vasculaire. Un rapport détaillé sur l'ensemble de ces complications figure dans le chapitre XXX.

Systèmes de perfusion

Les tubulures de perfusion pour la nutrition parentérale sont comparables à celles utilisées pour les autres thérapeutiques intraveineuses. Les raccords représentent une source importante de contamination et d'infection liée au cathéter. Pour en réduire l'incidence, il est recommandé de les remplacer toutes les 72 à 96 heures si les mélanges perfusés ne contiennent pas de lipides. En présence de lipides, classiquement, elles doivent être renouvelées toutes les 24 heures, mais l'intérêt de cette périodicité n'est pas actuellement démontré [23]. L'emploi d'un cathéter multilumières permet de réserver une voie à la nutrition parentérale.

La mise en place d'un filtre antiparticulaire ou anti-infectieux sur la ligne de perfusion a été proposée en cas de nutrition de longue durée, mais son intérêt n'est pas clairement démontré et reste discuté. Dans une étude prospective randomisée, Rubin *et al.* [24] montrèrent que des filtres de 5 µ placés chez des patients recevant 5 à 6 g de lipides par heure pendant 5 à 9 jours n'avaient pas d'effet significatif sur la fonction pulmonaire. Driscoll *et al.* [25] ont montré que les filtres de 1,2 µ permettaient le blocage des particules de phosphate de calcium et des agrégats lipidiques. Ces filtres peuvent être utilisés avec bénéfice pour les nutritions prolongées, mais leur obstruction rapide oblige à un renouvellement fréquent. Sur le plan théorique, les filtres antibactériens de 0,22 µ sont susceptibles de réduire le risque infectieux, mais leur efficacité n'a jamais été démontrée par une étude clinique et ils sont inutilisables si le mélange nutritif contient des émulsions lipidiques.

Bien que les sites de connexion et de supplémentation des poches de mélanges nutritifs soient stériles, il est conseillé de les désinfecter selon les procédures en vigueur avant leur utilisation, notamment avant la mise en place de la tubulure de perfusion.

La nutrition parentérale sur cathéter central doit toujours être administrée au moyen de pompes de perfusion qui sont les mêmes que celles utilisées pour toute perfusion intraveineuse. Elles doivent pouvoir fonctionner sur accumulateurs avec une autonomie suffisante pour éviter les risques d'obstruction du cathéter. Des systèmes d'alarme indiquent la fin de perfusion, l'obstruction du cathéter ou la décharge des accumulateurs.

Modalités d'administration

Détermination des besoins

La détermination des besoins en nutrition artificielle est décrite en détail au chapitre 118 de cet ouvrage. On peut dire, de façon simplifiée, que la calorimétrie indirecte est la méthode de référence pour déterminer la dépense énergétique réelle au lit du malade. Cette technique, d'une grande précision, est encore peu répandue en raison du coût élevé de l'appareillage nécessaire. Elle nécessite par ailleurs une grande rigueur méthodologique et implique que le patient soit en état stable. En l'absence de calorimètre, la dépense énergétique de repos (DER) peut être estimée avec une précision satisfaisante dans la plupart des cas par les formules de Harris et Benedict. Elles prennent en compte le sexe, l'âge (A), le poids (P [kg]) et la taille (T [cm]) du sujet, et s'écrivent :

DER = 66,47 + 13,75P + 5,00 T – 6,76A pour l'homme

DER = 655,10 + 9,56P + 1,85 T – 4,68A pour la femme

Chez le sujet agressé, des facteurs de correction ont été proposés pour tenir compte de l'hypermétabolisme et s'approcher ainsi de la dépense énergétique réelle. Plus simplement, un apport ne dépassant pas 20-25 $kcal.kg^{-1}.j^{-1}$ est actuellement recommandé chez le sujet agressé à la phase aiguë, puis 25-30 $kcal.kg^{-1}.j^{-1}$ après stabilisation [26]. Pour les sujets obèses, le poids retenu est le poids ajusté à un IMC de 30 ou calculé selon la formule :

poids actuel – (poids actuel – poids idéal) × 0,25

À l'inverse, chez les sujets très dénutris, pour éviter le syndrome de renutrition inappropriée, les recommandations préconisent de débuter par un apport de 10 $kcal.kg^{-1}.j^{-1}$ et d'atteindre 25-30 $kcal.kg^{-1}.j^{-1}$ au bout d'une semaine avec un dosage régulier des électrolytes K, P et Mg.

Les apports caloriques sont fournis par les glucides et les lipides. Chez le sujet agressé, les hydrates de carbone sont à privilégier et doivent représenter 70 % des calories glucido-lipidiques. En pratique, les recommandations sont de 15 à 18 $kcal.kg^{1}.j^{1}$ (3,8 à 4,5 $g.kg^{1}.j^{1}$) sous forme de glucose et 6 à 8 $kcal.kg^{-1}.j^{-1}$ (0,7 à 0,9 $g.kg^{-1}.j^{-1}$) sous forme de lipides [26]. Les apports azotés doivent être adaptés à l'importance de l'hypercatabolisme. L'obtention d'un équilibre de la balance azotée est cependant impossible au cours de la phase aiguë de l'agression, car l'hypercatabolisme est incontrôlable tant que perdure la production de cytokines. Pour réduire le déficit protéique, il est recommandé, chez un sujet non dénutri au préalable, d'apporter 0,20 à 0,25 $g.kg^{1}.j^{1}$ d'azote. Ces apports peuvent être augmentés jusqu'à 0,35 $g.kg^{-1}.j^{-1}$ en cas de dénutrition préalable ou de catabolisme très élevé [27].

Il existe quelques spécificités en fonction du contexte pathologique. Chez le brûlé, il est nécessaire d'apporter jusqu'à 7 $g.kg^{1}.j^{1}$ de glucose et les besoins doivent être adaptés à la surface brûlée. Dans le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, les apports énergétiques élevés, qui augmentent la production de gaz carbonique, doivent être évités, ainsi que la perfusion rapide de lipides qui risque d'augmenter l'hypertension artérielle pulmonaire et le shunt intrapulmonaire [28]. En cas d'insuffisance rénale aiguë traitée par épuration extrarénale, les apports de glucose et d'azote doivent être augmentés pour compenser les pertes lors de l'hémodialyse ou de l'hémofiltration [29]. En cas d'insuffisance hépatocellulaire, l'intolérance au glucose est à mettre en balance avec les risques d'hypoglycémie. Les apports lipidiques et protidiques ne doivent être limités qu'en cas d'encéphalopathie. Dans le calcul des apports caloriques, les apports « cachés » doivent être pris en compte : sérum glucosé vecteur de perfusion, dilution des drogues et éventuelle administration de propofol pour l'anesthésie ou la sédation. L'hyperglycémie doit être évitée par un contrôle régulier des glycémies et l'administration éventuelle d'insuline pour maintenir la cible entre 1,50 et 1,80 g/L [30]. Des glycémies cibles plus basses augmentent le risque d'hypoglycémie.

Conditionnement des produits

Pour administrer la nutrition parentérale, on peut recourir aux poches binaires ou ternaires, ou aux flacons séparés. Les poches, plus onéreuses, ont l'avantage de réduire la charge de travail infirmier, la dépense en matériel et le nombre de manipulations. Cependant, en réanimation, la réduction du risque de contamination bactérienne n'est pas établie de façon certaine. L'utilisation de flacons séparés peut être préférée chez les malades où les prescriptions sont susceptibles de changer en cours de journée. Dans ce cas, les trois nutriments doivent être perfusés simultanément sur 24 heures, en particulier les solutions de glucose, pour éviter les risques d'hyper- ou d'hypoglycémie. Les électrolytes, vitamines et oligo-éléments sont alors rajoutés dans la solution de glucose.

Voie d'administration

La veine périphérique peut être utilisée pour des nutritions de durée brève, inférieure à vingt jours, mais elle ne permet pas l'administration de mélanges hypercaloriques en raison du risque de thrombophlébite. Ses contre-indications sont l'insuffisance rénale et les anomalies du métabolisme lipidique en raison des volumes hydriques et de la ration lipidique importants qui sont perfusés. Elle peut trouver des indications en péri-opératoire chez des malades à risque de dénutrition important ou dénutris, comme complément d'une alimentation entérale ou orale débutante ou insuffisante, lorsque la voie veineuse centrale est contre-indiquée ou impossible, lorsque la voie veineuse centrale est réservée à un traitement continu lourd non compatible avec la nutrition parentérale. Les autres indications relèvent de la nutrition parentérale sur cathéter central qui permet de perfuser des solutions nutritives beaucoup plus concentrées.

Séquences d'administration

Qu'elle soit réalisée sur veine périphérique ou sur veine centrale, la nutrition parentérale peut être administrée de façon continue sur vingt-quatre heures sans interruption, ou de façon cyclique sur une partie seulement du nycthémère. L'administration continue est particulièrement indiquée chez les malades instables, car elle évite les à-coups glycémiques et lipidiques, et répartit les apports hydriques sur le nycthémère. La perfusion des acides aminés en flacon séparé doit se faire, en raison de l'osmolalité importante de ces solutions, à un débit d'azote n'excédant pas 1,5 gN/h. Certains auteurs préconisent, pour améliorer la tolérance hépatique de la nutrition parentérale, de perfuser les émulsions lipidiques en dehors du temps de perfusion des glucides et des acides aminés [31]. Quoi qu'il en soit, l'apport de lipides ne doit pas excéder 1,5 $g.kg^{-1}.j^{-1}$, soit environ 110 $mg.kg^{1}.h^{-1}$. Pour tenir compte des capacités métaboliques du patient, il est indispensable de contrôler la triglycéridémie en début de traitement. Si elle est supérieure

à 6,5 mmol/L, les émulsions lipidiques sont contre-indiquées. Pour améliorer le confort et la vie sociale du patient et pour le libérer de toute dépendance technique pendant la journée, la solution nutritive peut également être perfusée la nuit, pendant huit à douze heures. La dépense énergétique mesurée des vingt-quatre heures est comparable en nutrition parentérale continue et en nutrition cyclique [32]. Cette technique, intéressante en nutrition à domicile, n'a pas de réelles indications en réanimation où elle risque de compliquer les plans de soins et expose à la sous-nutrition. Par ailleurs, chez le malade agressé, la nutrition cyclique semble moins performante que la nutrition continue sur la balance azotée [33]. Sa contre-indication principale est l'insuffisance cardiaque en raison de la surcharge hydrique importante liée à la perfusion de grands volumes hyperosmolaires sur un laps de temps court. Quel que soit l'état cardiaque du patient, la nutrition parentérale cyclique est exclue quand les apports journaliers dépassent 3 500 mL.

Nutrition combinée entérale et parentérale

S'il est admis aujourd'hui que la nutrition entérale précoce est la meilleure méthode d'administration de nutrition artificielle en réanimation et qu'il faut la privilégier, le constat est fait cependant que, souvent, pour des raisons techniques, elle n'est pas ou difficilement réalisable. Dès lors, un déficit d'apports nutritionnels va s'installer, entraînant, comme ceci a été montré dans plusieurs travaux [34–36], un risque de complications, en particulier infectieuses si la dose de nutrition n'est pas au moins de 66 % des apports souhaités [37]. De ce constat naît l'idée qu'il devrait être bénéfique d'associer une nutrition parentérale complémentaire permettant de couvrir rapidement les besoins du patient. Mais à ce niveau, les recommandations nord-américaines diffèrent de celles des Européens. Pour l'*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN), si l'on décide d'instaurer une nutrition complémentaire, ce ne doit pas être avant le 8e jour d'hospitalisation. Pour *l'European Society for Clincal Nutrition and Metabolism* (ESPEN) [38], en revanche, cette complémentation doit intervenir dès le 3e jour si la nutrition entérale (NE) ne couvre pas à ce moment 60 % des besoins du patient. Aujourd'hui, le débat n'est pas tranché et deux publications récentes n'ont pas permis de conclure. En effet, pour Casaer *et al.* [39], une supplémentation tardive est préférable en termes d'infection et de durée de séjour, alors que Heidegger *et al.* [40] montrent exactement le contraire, à savoir qu'une supplémentation dès J4 réduit les infections et les durées de ventilation et de séjour. L'avis d'expert formalisé, publié conjointement en 2014 par trois sociétés savantes françaises (SRLF, SFAR, SFNP), prend une position que l'on peut qualifier au minimum de consensuelle écrivant : « *Il faut instaurer une nutrition parentérale de complément lorsque la nutrition entérale n'atteint pas la cible calorique choisie au plus tard après une semaine de séjour en réanimation.* » [41]

Produits

C. Kummerlen, M. Hasselmann, J. Boisramé-Helms

L'efficacité et la facilité d'emploi de la nutrition parentérale (NP) sont actuellement unanimement reconnues grâce, en particulier, au développement par l'industrie pharmaceutique de produits nutritionnels innovants tant sur le plan de leurs caractéristiques chimiques que sur celui de leur conditionnement. Mais pour atteindre la pleine efficacité de cette technique largement utilisée en réanimation, et ce en minimisant au maximum ses effets adverses, il est impératif de bien connaître la composition des produits mis à la disposition du clinicien et leur présentation galénique. Ces deux aspects sont abordés dans cette deuxième partie. Les modalités d'administration, dont la qualité est également un facteur de réussite de la NP, font l'objet d'un autre chapitre (voir chapitre XXX).

Produits de base

Glucides

Dans les mélanges nutritifs parentéraux, l'apport de glucides se fait uniquement sous forme de solutions de glucose. L'industriel utilise des solutions de concentration variable (20 % à 70 %), permettant de moduler le volume hydrique de la poche de NP. Le glucose ainsi perfusé suit les mêmes voies métaboliques que celui qui provient de la digestion des glucides alimentaires ou de la gluconéogenèse. Les mélanges riches en glucose, du fait de leur osmolarité élevée, nécessitent leur perfusion sur veine centrale.

Lipides

Les lipides sont apportés sous forme d'émulsions lipidiques (EL) constituées de deux éléments principaux, les triglycérides et les phospholipides, dispersés en phase aqueuse. Ces émulsions se différencient les unes

des autres essentiellement par leur composition en acides gras qui dépend de la nature de l'huile utilisée pour leur fabrication. Outre leur valeur énergétique importante (2 000 kcal/L pour les émulsions à 20 %) et leur faible osmolalité permettant une réduction du volume de la nutrition parentérale et de les perfuser sur une veine périphérique, les EL ont des effets métaboliques propres qui dépendent de leur composition en acides gras. Dans certaines circonstances, en particulier chez le malade agressé, le choix de l'EL de nutrition parentérale pourrait permettre de tirer profit de ces effets, en particulier sur l'immunité et la réaction inflammatoire, et/ou de minimiser leurs effets adverses [42]. C'est la nature de l'huile utilisée pour la fabrication des EL qui détermine leurs effets métaboliques. Les premières EL mises sur le marché étaient à base d'huile de soja. Actuellement, plusieurs émulsions lipidiques injectables alternatives sont proposées sur le marché français, dont certaines enrichies en acides gras à longues chaînes de la série oméga-3 (Tableau 133.1).

Tableau 133.1

Émulsions lipidiques injectables de nutrition parentérale proposées sur le marché français.

Par litre	Intralipide® 20 %	Médialipide® 20 %	Clinoléic® 20 %	Omégaven® 10 %	Lipidem® 20 %
Huile de soja	200 g	100 g	40 g		80 g
TCM	–	100 g	–		100 g
Huile d'olive	–	–	160 g		–
Huile de poisson	–	–	–	100 g	20 g
Phospholipides	12 g	12 g	12 g	12 g	12 g
Glycérol	22,5 g	25 g	22,5 g	25 g	25 g
Flacon (mL)	250, 500	100, 250, 500	100, 250, 500	50, 100	100, 250, 500
Poche (mL)	100, 333, 250, 500		100, 250, 500		
Laboratoire	Fresenius Kabi	B. Braun	Baxter	Fresenius Kabi	B. Braun
Année de commercialisation	1962	1989	1996	1998	2006

TCM : triglycérides à chaînes moyennes.

Émulsions d'huile de soja

Ces émulsions contiennent uniquement des triglycérides à chaînes longues (TCL), composés principalement d'acides gras en C16 et C18. Elles renferment 54 % d'acide linoléique, 8 % d'acide α-linolénique, 26 % d'acide oléique et 12 % d'acides gras saturés. Les phospholipides qui servent d'émulsifiant sont le plus souvent des lécithines d'œuf purifiées. Quelle que soit la concentration en triglycérides, la teneur en phospholipides est toujours de 12 g/L et les rapports phospholipides/triglycérides sont de 0,06 et 0,04 pour les émulsions à 20 % et 30 %. L'homogénéisation permet d'obtenir des globules lipidiques d'un diamètre moyen de 0,3 µm, constitués d'une matrice centrale de TCL, entourée d'une couronne de phospholipides.

Sur le plan métabolique, après acquisition dans le sang circulant des apoprotéines A, CII, CIII provenant des lipoprotéines plasmatiques, la gouttelette lipidique est hydrolysée par la lipoprotéine lipase vasculaire (LPL) et la lipase hépatique [43]. L'hydrolyse par la LPL libère des acides gras à chaînes longues (AGCL), dont une fraction est transportée par l'albumine jusqu'au foie où elle est réestérifiée au sein de VLDL. La majeure partie de ces acides gras est captée par les tissus périphériques où elle est β-oxydée dans les mitochondries pour produire de l'énergie. Une petite quantité de l'émulsion lipidique est captée par le système réticulo-endothélial hépatique, pulmonaire et splénique, où elle est stockée.

Les émulsions d'huile de soja ont été rendues responsables de certaines complications métaboliques de la nutrition parentérale. C'est le cas en particulier de la cholestase, très fréquente au cours de la nutrition parentérale de longue durée. En fait, les déterminants de celle-ci sont complexes et le rôle propre joué par les lipides reste un sujet de controverse. En revanche, une charge calorique glucido-lipidique élevée et prolongée, habituellement retrouvée, joue certainement un rôle important dans la cholestase. Les acides gras interviennent dans la structure et la fluidité membranaire. Ils sont à l'origine de médiateurs de l'inflammation et modulent l'activation de certaines voies, telles que l'apoptose, l'inflammation et la réponse immune à médiation cellulaire.

Les malades agressés sont plus particulièrement exposés à ces réactions. Chez les brûlés, la diminution de la ration lipidique quotidienne, de 35 % à 15 %, réduit le nombre d'infections nosocomiales et raccourcit la durée d'hospitalisation [44]. La nature chimique des lipides intervient également sur les réponses immunitaires et inflammatoires, et les huiles riches en acide linoléique sont réputées les plus immunodépressives. Elles majorent la synthèse de PGE_2 immunodépressive et celles du TXA_2 et du LTB_4 pro-inflammatoires [45]. Le nombre élevé de doubles liaisons de ces EL expose également à une augmentation du stress oxydant par la peroxydation lipidique. Sur le plan respiratoire, une dégradation de l'hématose avec augmentation du shunt intrapulmonaire (Qs/Qt) a été rapportée chez des patients atteints de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) recevant des émulsions de soja [46].

Triglycérides à chaînes moyennes

Les premières émulsions lipidiques à base de triglycérides à chaînes moyennes (TCM) sont un mélange physique à parts égales de TCL et de TCM. Les émulsions mixtes TCM/TCL comportent des acides gras à chaînes moyennes (AGCM) de 6 à 10 atomes de carbone avec une prépondérance du C8 (25 %). Elles apportent 54 % d'AGCL, notamment les acides gras essentiels. Comme les émulsions de TCL, elles contiennent 12 g/L de lécithine d'œuf comme émulsifiant. Bien que les phénomènes d'acquisition des apoprotéines à partir des lipoprotéines naturelles et d'hydrolyse par la LPL soient identiques à ce qui est décrit pour les TCL, la clairance plasmatique des TCM/TCL est plus rapide que celle des TCL, en raison vraisemblablement d'un meilleur accès de ces particules au site hydrolytique de l'enzyme. Leur demi-vie plasmatique est environ la moitié de celle des TCL et, au sein du mélange TCM/TCL, les TCM sont hydrolysés plus rapidement que les TCL [47]. Ces lipides, principalement producteurs d'énergie, n'interviennent pas directement dans la synthèse des eicosanoïdes, ce qui pourrait rendre compte de leur plus faible interférence avec le système immunitaire. Cependant, des travaux expérimentaux récents suggèrent que ces acides gras ont des effets pro-apoptotiques sur des monocytes en culture, stimulés par du LPS, et qu'ils modifient, dans ces conditions, le phénotype des microparticules émises par ces cellules [48, 49]. Au cours du SDRA, les émulsions lipidiques à base de TCM ont acquis la réputation d'avoir moins d'effets sur les échanges gazeux que les EL à base de TCL. En réalité, au cours du SDRA, pour des débits de perfusion lents et des doses de lipides n'excédant pas les recommandations actuelles, l'impact sur l'hémodynamique intrapulmonaire et l'hématose des EL de TCL riches en acides linoléique et α-linolénique est faible et similaire à celui des EL à base de TCM/TCL [50].

Émulsion d'huile d'olive

L'émulsion d'huile d'olive est réalisée à partir d'un mélange de 80 % d'huile d'olive et de 20 % d'huile de soja, ce qui permet de réduire sa teneur en acides gras polyinsaturés (AGPI) à 20 % contre 60 % dans une émulsion de soja. Les phénomènes de peroxydation lipidique sont de ce fait réduits, d'autant que l'émulsion est enrichie en α-tocophérol. L'épuration plasmatique est plus lente que celle de l'émulsion classique, la lipase hépatique jouant un rôle plus important dans son métabolisme. Ses effets sur la fonction hépatobiliaire ne sont pas clairement démontrés. Grâce à la réduction des teneurs en AGPI, cette émulsion lipidique a potentiellement moins de répercussions immunologiques que les EL de soja, mais les travaux cliniques le confirmant restent parcellaires. Dans une étude comparant une EL à base d'huile d'olive à une EL de soja, les complications infectieuses, le taux de mortalité et la durée de séjour en réanimation étaient similaires dans les deux groupes [51].

Huiles de poisson

Les émulsions d'huiles végétales ne contiennent pas d'AGPI supérieurs à C18 de la série n-3, en particulier pas d'acide eicosapentaénoïque (EPA) ni d'acide docosahexaénoïque (DHA). Bien que ces acides gras ne soient pas essentiels car synthétisables à partir de l'acide α-linolénique, leur production peut être limitée ou insuffisante au cours des états d'agression ou de prématurité [52]. Apportés par l'alimentation ou par une EL, une partie est intégrée dans les phospholipides des membranes cellulaires. Ils en modifient la structure et la fluidité et par là même modulent les activités des protéines membranaires et certaines fonctions cellulaires. Cette modulation de la composition des phospholipides membranaires modifie également l'organisation moléculaire des radeaux lipidiques qui tiennent une place majeure dans la signalisation cellulaire et les réponses immunitaires [53]. Plusieurs études expérimentales ont mis en évidence le rôle des radeaux lipidiques dans la médiation de l'immunodépression induite par les AGPI n-3 à la suite de leur incorporation dans la membrane des cellules immunitaires [53, 54]. Par ailleurs, l'enrichissement par des AGPI n-3 d'une EL, en abaissant le rapport n-6/n-3 de celle-ci, module la nature et la production des eicosanoïdes dans le sens d'une moindre réactivité inflammatoire. Ceci est montré au cours du psoriasis [55] et de la maladie de Crohn [56] et, de façon moins nette, lors de la chirurgie lourde et des polytraumatismes

[57]. Chez des malades septiques, l'administration parentérale d'une EL supplémentée en huile de poisson diminue de 30 % les sécrétions d'IL-1β, IL-6, IL-8 et de TNF-α [58].

Plusieurs études cliniques avaient montré qu'au cours du SDRA, une alimentation entérale de quatre jours enrichie en acide γ-linolénique et EPA entraînait une réduction importante de la cellularité totale et du pourcentage de polynucléaires dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire une amélioration du rapport PaO_2/FiO_2, des besoins ventilatoires moindres et une réduction de la durée de ventilation artificielle et de séjour en réanimation [59–61]. Depuis, ces travaux ont été remis en cause par une étude multicentrique randomisée, en double aveugle et contrôlée portant sur 272 adultes atteints de SDRA admis en réanimation [62]. Comme dans les études historiques, les patients traités recevaient par voie entérale une nutrition enrichie en AGPI de la série n-3, de l'acide γ-linolénique et des antioxydants. Le groupe témoins était nourri par une alimentation entérale standard isocalorique et iso-azotée. Les résultats montrent que chez les malades traités, bien que les taux plasmatiques d'AGPI de la série n-3 et d'antioxydants augmentent de façon significative, il n'y a aucun effet sur les marqueurs inflammatoires ni sur l'évolution clinique, en particulier les taux d'infections acquises et la durée de ventilation. Il y a même une tendance à l'augmentation de la mortalité à 60 jours dans le groupe traité (26,6 % *vs* 16,3 %, $p < 0,054$). Les auteurs concluaient que la supplémentation par voie entérale en acides gras n-3, acide γ-linolénique et antioxydants chez les patients atteints de « *acute lung injury* » ou de SDRA n'avait pas d'intérêt et pouvait même être délétère.

Dans une étude réalisée chez 63 patients opérés d'un cancer digestif, la perfusion durant trois jours en préopératoire de 0,2 g/kg/j d'un mélange EPA/DHA (Omegaven®, Fresenius-Kabi), améliore la réponse immunitaire postopératoire biologique, mais sans modifier de manière significative les infections postopératoires ou la durée de séjour en soins intensifs et d'hospitalisation [63]. Les auteurs d'une méta-analyse récente de 21 études randomisées contrôlées concluent que la supplémentation de la NP en huile de poisson après chirurgie entraîne une diminution significative de la durée d'hospitalisation et des infections et une diminution non significative de la mortalité et du coût postopératoire [64].

Si de l'huile de poisson est ajoutée à une nutrition parentérale, sa posologie devra se situer entre 0,1 et 0,2 $g.kg^{-1}.j^{-1}$, sans dépasser une vitesse de perfusion de 0,05 $g.kg^{-1}.j^{-1}$.

Mélanges d'émulsions

Les derniers développements se sont faits vers des émulsions lipidiques composées de plusieurs huiles de nature différente dans l'idée d'associer les bénéfices respectifs de chacune d'entre elles et de limiter les effets secondaires. Ces mélanges semblent plus particulièrement adaptés aux malades en état d'agression pour lesquels une diminution du rapport n-6/n-3 de l'ordre de 4/1 est préconisée. Wichmann *et al.* ont montré qu'une nutrition parentérale apportant un mélange d'émulsions lipidiques constitué de 50 % de TCM, 40 % de TCL et 10 % d'huiles de poisson (Lipidem®, B. Braun) entraînait une réduction significative de la durée d'hospitalisation d'environ 21 % par rapport au groupe témoin recevant une nutrition à base d'huile de soja (17,2 *vs* 21,9 j ; $p = 0,0061$) [65].

Pourtant, malgré ces données intéressantes, il n'est pas encore clairement démontré que les stratégies développées pour réduire les quantités d'acide linoléique apportées par les émulsions d'huile de soja ont des effets cliniques pertinents. Ainsi, dans une méta-analyse agrégeant 12 études réalisées entre 1980 et 2013, portant sur un total de 806 patients, les auteurs ont montré que les stratégies de réduction de l'acide linoléique étaient certes associées à une réduction des complications infectieuses, de la mortalité, de la durée de la ventilation et de la durée de séjour en soins intensifs, mais aucune des différences n'était statistiquement significative [66].

Acides aminés

En nutrition parentérale, les apports d'azote se font sous forme de solutions cristallines d'acides aminés lévogyres. Les solutions commerciales se différencient les unes des autres par leur aminogramme et par leur concentration en azote qui atteint 30 g/L pour la plus concentrée (Hyperamine®, B. Braun). Dans les poches « tout-en-un », les concentrations en azote vont de 4 à 9 g/L. L'osmolalité augmente avec la concentration en azote, les solutions de faible osmolalité pouvant être perfusées sur une veine périphérique, les autres nécessitant une voie veineuse centrale. Les premières solutions commercialisées prenaient comme référence l'aminogramme établi par Rose en 1957 [67]. Actuellement, certaines solutions commerciales se réfèrent à la composition protéique de l'œuf entier ou à celle du lait de femme, d'autres reproduisent l'aminogramme établi en 1973 par l'OMS/FAO visant à couvrir les besoins de l'enfant d'âge préscolaire. Les huit acides aminés essentiels (AAE) sont présents dans toutes les solutions, leur teneur variant de 38 à 48 % des acides aminés totaux. Pour les acides aminés non essentiels, il n'existe pas de norme bien établie. Certains d'entre eux peuvent devenir indispensables dans certaines situations physiopathologiques ; il faudra en tenir compte dans le choix de la solution : cystéine (précurseur du glutathion), tyrosine, histidine, proline.

L'histidine et l'arginine sont présents dans toutes les solutions ; d'autres, à l'inverse, sont toujours absents pour des raisons de galénique. C'est le cas en particulier de la glutamine qui n'est jamais apportée par une solution standard d'acides aminés. Quelques fabricants ajoutent de la sérine ou de la tyrosine en quantité variable et des formules pédiatriques sont supplémentées en petites quantités de taurine.

Dipeptide de glutamine

La glutamine représente 30 à 40 % des acides aminés produits par le muscle, alors qu'elle n'entre que pour 5 à 6 % dans la composition de la plupart des protéines. Il s'agit de l'acide aminé libre le plus abondant de l'organisme et, avec l'alanine, il est le principal transporteur d'azote entre le muscle et les autres organes. Cet acide aminé joue un rôle majeur dans la régulation du métabolisme azoté et dans l'homéostasie acidobasique, et représente le substrat énergétique préférentiel des cellules à multiplication rapide comme les entérocytes, les fibroblastes et les cellules immunitaires, macrophages et lymphocytes activés. Au cours du stress, sa production endogène peut devenir insuffisante et les réserves sont réduites de 50 % à la deuxième semaine des états d'agression [68]. Cet acide aminé étant peu soluble en milieu aqueux et instable à la chaleur, on ne peut l'administrer que sous forme de dipeptides de glutamine, en particulier alanyl-glutamine, solubles et stables en solution (Dipeptiven®). Fürst *et al.* suggèrent qu'en postopératoire, des apports en glutamine d'environ 13 g/j couvrent les besoins de l'intestin et du muscle et qu'après agression ou traumatisme sévère, les besoins augmentent jusqu'à 40 g/j [69]. Une revue de la littérature montre qu'en phase postopératoire de chirurgie abdominale, une supplémentation de la nutrition parentérale par 0,18 à 0,25 $g.kg^{-1}.j^{-1}$ de glutamine améliore le bilan azoté [70], diminue le catabolisme musculaire et, *in vitro*, améliore la réponse immunitaire des lymphocytes T [71]. Des effets sur la trophicité et l'absorption intestinale sont également rapportés [72]. Scheid *et al.* ont montré, dans une étude randomisée, contrôlée en double aveugle, que la supplémentation de la nutrition parentérale par 20 $g.j^{-1}$ de glutamine chez des patients en leucémie aiguë, traités par chimiothérapie intensive, entraînait une normalisation plus rapide des neutrophiles par rapport à un groupe témoin [73]. Dans une méta-analyse de 26 études menées entre 1997 et 2013, incluant 2 484 patients de réanimation sous nutrition parentérale et supplémentés par glutamine seule, Wischmeyer *et al.* [74] montrent que la supplémentation en glutamine tend à réduire la mortalité globale (RR : 0,88) et réduit significativement la mortalité hospitalière (RR : 0,68). De plus, la supplémentation est associée à une forte tendance à la baisse des complications infectieuses (RR : 0,86), y compris les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique. Les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital sont significativement abaissées.

Les dernières recommandations des sociétés savantes européenne et nord-américaine préconisent, pour les malades de réanimation, une supplémentation parentérale de 0,2 à 0,4 g/kg/j de L-glutamine ou de 0,3 à 0,6 g/kg/j de dipeptide alanine-glutamine [75, 76]. Mais en 2013, ces recommandations ont été remises en cause après l'étude REDOXS qui a montré une augmentation de la mortalité chez les patients présentant au moins deux défaillances viscérales [77]. Ces résultats sont cependant controversés puisque les doses de glutamine administrées étaient plus élevées que celles des recommandations et les patients recevaient une ration énergétique et protéique insuffisante. Des résultats bénéfiques ont par ailleurs été retrouvés dans d'autres groupes de patients de réanimation, sans défaillance multiviscérale, traumatisés ou brûlés [78, 79]. Au total, si un effet bénéfique d'une supplémentation en glutamine est suggéré par toutes ces études, la dose optimale et le moment d'introduction de la supplémentation restent à préciser. Il semble que la glutamine ne doive pas être administrée à la phase aiguë de l'agression chez les malades en défaillance multiviscérale ou en choc non contrôlé requérant de fortes doses de vasopresseurs ; les doses ne devraient pas, dans ces cas, excéder 0,5 g/kg/j [77].

Mélanges binaires et ternaires

Il existe, depuis plusieurs années, des mélanges nutritifs prêts à l'emploi, conditionnés en poches souples, destinés à faciliter la prescription et la mise en œuvre de la nutrition parentérale. Certaines préparations, fabriquées par des pharmacies hospitalières, contiennent d'emblée les trois nutriments dans une même poche ; d'autres, industrielles, sont à reconstituer par mélange extemporané des trois composants stockés séparément dans une poche multicompartimentée. La gamme proposée par les industriels est actuellement bien garnie et couvre la majorité des besoins nutritionnels standards de l'adulte.

Poches multicompartimentées

Ces poches bi- ou tricompartimentées peuvent être conservées 24 mois à température ambiante. Chaque compartiment, séparé de son voisin par une thermosoudure, contient un macronutriment. Au moment de l'utilisation, les thermosoudures sont rompues et le mélange des nutriments se fait par agitation. Les poches

reconstituées se conservent 48 heures. Certaines présentations contiennent des électrolytes, mais il n'y a jamais d'éléments traces qu'il faut ajouter avant la perfusion. Les poches bicompartimentées contiennent des acides aminés et du glucose. Les lipides sont ajoutés si nécessaire au moment de l'utilisation, ce qui offre l'avantage du choix qualitatif et quantitatif de l'émulsion lipidique. Les poches tricompartimentées délivrent, après reconstitution, un mélange ternaire d'une excellente qualité microbiologique et de composition nutritionnelle équilibrée, dont la composition et le volume varient selon les présentations. Elles se différencient sur le plan qualitatif par les solutions d'acides aminés et les émulsions lipidiques utilisées. Pour la gamme Olimel et OliClinomel® (Baxter), l'apport lipidique est assuré par une émulsion de TCL à base d'huile d'olive. Dans la gamme Kabiven® (Fresenius Kabi), les lipides sont des TCL de soja. Le même laboratoire commercialise également la gamme, SMOFKabiven® contenant un mélange de lipides : huile de soja et d'olive, TCM et huile de poisson. Le laboratoire B. Braun propose quant à lui la gamme Nutriflex Lipide®, dans laquelle les lipides sont un mélange de TCL d'huile de soja et de TCM, et, plus récemment, la gamme Nutriflex Oméga Plus® enrichie en huile de poissons.

Poches monocompartimentées

Certaines pharmacies hospitalières fabriquent elles-mêmes les mélanges ternaires en poche. Il s'agit, le plus souvent, de préparations magistrales réalisées à façon sur prescription médicale et sous la responsabilité du pharmacien. Il peut s'agir également de préparations faites à l'avance selon des formules préétablies. Cette procédure implique un personnel compétent et une infrastructure matérielle importante, en particulier des locaux en atmosphère contrôlée, dont les qualités microbiologique et particulaire de l'air sont maîtrisées. Ces poches permettent d'adapter les apports aux besoins très spécifiques d'un patient auquel les mélanges industriels ne peuvent pas répondre. Il est obligatoire de respecter la chaîne du froid, ce qui alourdit les modalités de distribution. De telles poches ternaires sont également proposées par des façonniers qui ont une production semi-industrielle.

Produits de supplémentation

Les produits de nutrition parentérale ne contiennent pas ou peu d'électrolytes, ce qui permet d'adapter les apports au contexte clinique. Ils ne contiennent jamais d'oligo-éléments ni de vitamines et la supplémentation est impérative pour toute nutrition parentérale.

Solutions d'électrolytes

Il est possible d'ajouter chaque électrolyte (sodium, potassium, calcium, phosphore et magnésium) en fonction des besoins respectifs du patient. Cette méthode, qui laisse une grande souplesse dans la prescription, nécessite de nombreuses manipulations, ce qui peut favoriser la contamination bactérienne du mélange nutritif. Des mélanges d'électrolytes prêts à l'emploi sont disponibles, mais ils sont de composition prédéfinie et de ce fait moins maniables.

Éléments traces

Les poches de nutrition parentérales industrielles ne contiennent pas d'éléments traces. Elles doivent par conséquent être systématiquement supplémentées, même pour des nutritions de courte durée, pour éviter des complications neurologiques qui peuvent être sévères [80]. Mais les besoins sont mal connus chez le sujet agressé et ce sont ceux du sujet sain qui ont servi à les établir. Les apports sont habituellement réalisés sous forme de mélanges complets et prêts à l'emploi qui existent actuellement sous quatre formulations : Nonan®, Decan®, Tracitrans® et Tracutil®. Certains besoins spécifiques, en particulier en sélénium et en zinc, peuvent être couverts par des ampoules ne contenant que cet oligo-élément.

Pour l'apport vitaminique, il existe différents mélanges qui ne contiennent jamais de vitamine K pour ne pas interférer avec les traitements anticoagulants. Une supplémentation spécifique en cette vitamine peut être justifiée. Des présentations en ampoules séparées pour injection parentérale existent pour certaines vitamines du groupe B et pour les vitamines C et D, ainsi que pour l'acide folinique. La vitamine A existe sous forme injectable IM.

Dans une méta-analyse regroupant 21 études, Manzanares *et al.* [81] montrent que l'apport de certains éléments traces à doses élevées, supraphysiologiques, est associé à une réduction significative de la mortalité (RR : 0,82), une réduction significative de la durée de la ventilation mécanique (− 0,67 j), une tendance à la réduction des infections (RR : 0,88), mais n'a pas d'effet sur les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital. Il y a par ailleurs une réduction significative de la mortalité globale chez les patients ayant le risque le plus élevé de décès (RR : 0,79).

Références

[1] *Recommandations pour la pratique clinique. Prévention des infections liées aux cathéters veineux périphériques.* Société française d'hygiène hospitalière, Haute Autorité de santé; 2005. www.sfhh.net.

[2] Kohlhardt S.R., Smith R.C. Fine-bore silicone catheters for peripheral intravenous nutrition in adults. *Brit Med J.* 1989;229:1380–1381.

[3] Madan M., Alexander D.J., McMahon M.J. Influence of catheter type on occurence of thrombophlebitis during peripheral intravenous nutrition. *Lancet.* 1992;339:101–103.

[4] Plusa S. Peripheral versus central intravenous nutrition : comparison of two delivery systems. *Br J Surg.* 1994;81:920–921.

[5] Mermel L.A., Parenteau S., Tow S.M. The risk of midline catheterization in hospitalized patients. A prospective study. *Ann Intern Med.* 1995;123:841–844.

[6] Timsit J.F., Sebille V., Farkas J.C., et al. Effect of subcutaneous tunneling on internal jugular catheter-related sepsis in critically ill patients : a prospective randomized multicenter study. *J Am Med Ass (JAMA).* 1996;17:1416–1420.

[7] Maki D.G., Stolz A.M., Wheeler S., et al. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. *Ann Intern Med.* 1997;127:257–266.

[8] Logghe C., Van Ossel C., D'Hoore W., et al. Evaluation of chlorhexidine and silver-sulfadiazine impregnated central venous catheters for the prevention of bloodsream infections in leukemia patients : a randomized controlled trial. *J Hosp Infect.* 1997;37:145–157.

[9] Osma S., Kahveci S.F., Kaya F.N., et al. Efficacy of antiseptic-impregnated catheters on catheter colonization and catheter-related bloodstream infections in patients in an intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2006;62:156–162.

[10] Kalfon P., de Vaumas C., Samba D., et al. Comparison of silver-impregnated with standard multi-lumen central venous catheters in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2007;35:1027–1031.

[11] Randolph A.G., Cook D.J., Gonzales C.A., et al. Ultrasound guidance for placement of central venous catheters : a meta-analysis of the literature. *Crit Care Med.* 1996;24:2053–2058.

[12] Hind D., Calvert N., McWilliams R., et al. Ultrasonic locating devices for central venous cannulation : meta-analysis. *BMJ.* 2003;327:361 Review.

[13] Merrer J., Lefrant J.Y., Timsit J.F. Comment optimiser l'utilisation des cathéters veineux centraux en réanimation ? *Ann Fr Anesth Reanim.* 2006;25:180–188.

[14] Zetlaoui P.J., Bouaziz H., Pierre S., et al. *RFE : Recommandations sur l'utilisation de l'échographie lors de la mise en place des accès vasculaires.* http://www.sfar.org/article/1209/rfe-recommandations-sur-l-rsquo-utilisation-de-l-rsquo-echographie-lors-de-la-mise-en-place-des-acces-vasculaires. 05 Décembre 2014 Mis en ligne le.

[15] Groeger J.S., Lucas A.B., Coit D., et al. A prospective, randomized evaluation of the effect of silver-impregnated subcutaneous cuffs for preventing tunneled chronic venous access catheter infections in cancer patients. *Ann Surg.* 1993;218:206–210.

[16] Guide de bonne pratique de nutrition artificielle à domicile. Comité scientifique Société francophone de nutrition entérale et parentérale. *Éditions K'noé.* 2005.111 Paris.

[17] Maki D.G., Kluger D.M., Gnich C.J. The risk of bloodsream infection in adults with different intravascular devices : a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1159–1171.

[18] Collins E., Lawson L., Lau M.T., et al. Care of central venous catheters for total parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract.* 1996;11:109–115.

[19] Taylor D., Myers S.T., Monarch K., et al. Use of occlusive dressings on central venous catheter sites in hospitalized children. *J Pediat Nurs.* 1996;11:169–174.

[20] Maddox R.R., Rush D.R., Rapp R.P., et al. Double-blind study to investigate methods to prevent cephalothin-induced phlebitis. *Amer J Hosp Pharm.* 1977;34:29–34.

[21] Payne-James J.J., Bray M.J., Kapadia S., et al. Topical nonsteroidal anti-inflammatory gel for the prevention of peripheral vein thrombophlebitis. *Anaesthesia.* 1992;47:324–326.

[22] Messing B., Leverve X., Rigaud D., et al. Peripheral venous complications of a hyperosmolar (960 mosm.) nutritive mixture : the effect of heparin and hydrocortisone. A multicenter double-blinded random study in 98 patients. *Clin Nutr Pract.* 1986;5:57–61.

[23] Gillies D., O'Riordan L., Wallen M., et al. Optimal timing for intravenous administration set replacement. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;19: CD003588.

[24] Rubin M., Bilik R., Mor R., et al. Alteration of pulmonary function by filtration of intravenous nutrient mixture. *Nutrition.* 1993;9:153–155.

[25] Driscoll D.F., Bacon M.N., Bistrian B.R. Effects of in-line filtration on lipid particle size distribution in total nutrient admixtures. *J Parent Enter Nutr.* 1996;20:296–301.
[26] Singer P., Berger M.M., van den Berghe G., et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr.* 2009;28:387–400.
[27] Beaufrère B., Petit J. Besoins quantitatifs en azote chez le patient agressé. *Nutr Clin Metab.* 1998;12(suppl 1):127–135.
[28] Venus B., Prager R., Patel C.B., et al. Cardiopulmonary effects of intralipid infusion in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1988;16:587–5908.
[29] Bellomo R., Martin H., Parkin G., et al. Continuous arteriovenous hemofiltration in the critically ill. Influence on major nutrient balances. *Intens Care Med.* 1991;17:399–402.
[30] The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283–1297.
[31] Just B., Messing B., Darmaun D., et al. Comparison of substrate utilization by indirect calorimetry during cyclic and continuous total parenteral nutrition. *Amer J Clin Nutr.* 1990;51:107–111.
[32] Lerebours E., Rimbert A., Hecketsweiler B., et al. Comparison of the effects of continuous and cyclic nocturnal parenteral nutrition on energy expenditure and protein metabolism. *J Parent Enter Nutr.* 1988;12:360–364.
[33] Messing B., Pontal P.J., Bernier J.J. Metabolic study during cyclic total parenteral nutrition in adult patients with and without corticosteroid-induced hypercatabolism : comparison with standard total parenteral nutrition. *J Parent Enter Nutr.* 1983;7:21–25.
[34] Villet S., Chiolero R.L., Bollmann M.D., et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr.* 2005;24:502–509.
[35] Dvir D., Cohen J., Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients : an observational study. *Clin Nutr.* 2006;25:37–44.
[36] Faisy C., Candela Llerena M., Savalle M., et al. Early ICU energy deficit is a risk factor for *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2011;140:1254–1260.
[37] Heyland D.K., Cahill N., Day A.G. Optimal amount of calories for critically ill patients : depends on how you slice the cake ! *Crit Care Med.* 2011;39:2619–2626.
[38] Singer P., Berger M.M., van den Berghe G., et al. Guidelines on parenteral nutrition : intensive care. *Clin Nutr.* 2009;33:387–400.
[39] Casaer M.P., Mesotten D., Hermans G., et al. EPaNIC study Early versus Late Parenteral Nutrition (PN) in Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2011;365:506–517.
[40] Heidegger C.P., Berger M.M., Graf S., et al. Optimisation of energy provision with Supplemental Parenteral Nutrition in critically ill patients : a randomised controlled clinical trial. *Lancet.* 2013;381:385–393.
[41] Lefrant J.Y., Hurel D., Cano N.J., et al. Nutrition artificielle en réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014;33:202–218.
[42] Calder P.C., Jensen G.L., Koletzo B.V., et al. Lipide mulsions in parenteral nutrition of intensive care patients : current thinking and future directions. *Int Care Med.* 2010;36:735–749.
[43] Iriyama K., Tonouchi H., Azuma T., et al. Capacity of high-density lipoprotein for donating apolipoproteins to fat particles in hypertriglyceridemia induced by fat infusion. *Nutrition.* 1991;7:355–357.
[44] Garrel D.R., Razi M., Lariviere F., et al. Improved clinical status and length of care with low-fat nutrition support in burn patients. *J Parent Ent Nutr.* 1995;19:482–491.
[45] Kinsella J.E., Lokesh B., Broughton S., et al. Dietary polyunsaturated fatty acids and eicosanoids : potential effects on modulation of inflammatory and immune cells : an overview. *Nutrition.* 1990;6:24–44.
[46] Venus B., Smith R.A., Patel C.B., et al. Hemodynamic and gas exchange alterations during intralipid infusion in patients with adult respiratory distress syndrome. *Chest.* 1989;95:1278–1281.
[47] Hultin M., Mullertz A., Zundel M.A., et al. Metabolism of emulsions containing medium-chain and long-chain triglycerides or interesterified triglycerides. *J Lip Res.* 1994;35:1850–1860.
[48] Boisramé-Helms J., Delabranche X., Klymchenko A., et al. Lipid emulsions differentially affect LPS-induced acute monocytes inflammation: in vitro effects on membrane remodeling and cell viability. *Lipids.* 2014;49:1091–1099.
[49] Boisramé-Helms J., Said A., Burban M., et al. Medium-Chain Triglycerides Supplementation Exacerbates Peritonitis-Induced Septic Shock in Rats: Role on Cell Membrane Remodeling. *Shock.* 2014;42:548–553.
[50] Planas M., Masclans J.R., Iglesia R., et al. Eicosanoids and fat emulsions in acute respiratory distress syndrome patients. *Nutrition.* 1997;13:202–205.

[51] Mateu de Antonio J., Grau S., Luque S., et al. Comparative effects of olive oil-based and soybean oil-based emulsions on infection rate and leucocyte count in critically ill patients receiving parenteral nutrition. *Br J Nutr.* 2008;99:846–854.
[52] Koletzko B. Long chain polyunsaturated fatty acids in the diets of premature infants. *Polyunsaturated fatty acids in human nutrition.* 1992;28:135–146.
[53] Zeyda M., Stulnig T.M. Lipid Rafts & Co.: an integrated model of membrane organization in T cell activation. *Prog Lipid Res.* 2006;45:187–202.
[54] Yaqoob P., Shaikh S.R. The nutritional and clinical significance of lipid rafts. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13:156–166.
[55] Grimminger F., Mayser P., Papavassilis C., et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of n-3 fatty acid based lipid infusion in acute extended guttate psoriasis. Rapid improvement of clinical manifestations and neutrophil leukotriene profile. *Clin Investig.* 1993;71:634–643.
[56] Ikehata A., Hiwatashi N., Kinouchi Y. Effect of intravenously infused eicosapentaenoic acid on the leukotriene generation in patients with acute Crohn's disease. *Amer J Clin Nutr.* 1992;56:938–942.
[57] Wachtler P., König W., Senkal M., et al. Influence of total parenteral nutrition enriched with omega-3 fatty acids on leukotriene synthesis of peripheral leukocytes and systemic cytokine levels in patients with major surgery. *J Trauma.* 1997;42:191–198.
[58] Mayer K., Fegbeutel C., Hattar K., et al. Omega-3 vs. omega-6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation. *Intensive Care Med.* 2003;29:1472–1481.
[59] Gadek J.E., DeMichele S.J., Karlstad M.D., et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1999;27:1409–1420.
[60] Singer P., Theilla M., Fisher H., et al. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2006;34:1033–1038.
[61] Pontes-Arruda A., Aragão A.M., Albuquerque J.D. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:2325–2333.
[62] Todd W.R. MD, MSc Enteral Omega-3 Fatty Acid, gamma-Linolenic Acid, and Antioxidant Supplementation in Acute Lung Injury. *JAMA.* 2011;306:1574–1581.
[63] De Miranda Torrinhas R.S., Santana R., Garcia T., et al. Parenteral fish oil as a pharmacological agent to modulate post-operative immune response: a randomized, double-blind, and controlled clinical trial in patients with gastrointestinal cancer. *Clin Nutr.* 2013;32:503–510.
[64] Li N.N., Zhou Y., Qin X.P., et al. Does intravenous fish oil benefit patients post-surgery? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr.* 2014;33:226–239.
[65] Wichmann M.W., Thul P., Czarnetzki H.D., et al. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): data from a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med.* 2007;35:700–706.
[66] Manzanares W., Dhaliwal R., Jurewitsch B., et al. Alternative lipid emulsions in the critically ill: a systematic review of the evidence. *Intensive Care Med.* 2013;39:1683–1694.
[67] Rose W.C. The amino acid requirements of adult man. *Nutr Abst Rev.* 1957;27:631–647.
[68] Hammarqvist F., Jacks J., Wernerman J. Effects on skeletal muscle amino acids and whole body nitrogen metabolism of total parenteral nutrition following laparoscopic cholecystectomy and giving to healthy volunteers. *Amer J Clin Nutr.* 1998;17:205–210.
[69] Fürst P., Albers S., Stehle P. Glutamine-containing dipeptides in parenteral nutrition. *J Parent Ent Nutr.* 1990;14(Suppl 4):118S–124S.
[70] Stehle P., Zander J., Mertes N., et al. Effects of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. *Lancet.* 1989;1:231–233.
[71] Palmer T.E.A., Griffiths R.D., Jones C. Effects of parenteral L-glutamine on muscle in the very severely ill. *Nutrition.* 1996;12:316–320.
[72] Tremel H., Kienle B., Weilemann L., et al. Glutamine dipeptide supplemented parenteral nutrition maintains intestinal function in the critically ill. *Gastroenterology.* 1994;107:1595–1601.
[73] Scheid C., Hermann K., Kremer G., et al. Randomized, double-blind, controlled study of glycyl-glutamine-dipeptide in the parenteral nutrition of patients with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy. *Nutrition.* 2004;20:249–254.
[74] Wischmeyer P.E., Rupinder D., McCall M., et al. Parenteral glutamine supplementation in critical illness : a systematic review. *Crit Care.* 2014;18:R76.

[75] Martindale R.G., McClave S.A., Vanek V.W., et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient : society of critically ill medicine and american society for parenteral and enteral nutrition : executive summary. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1757–1761.
[76] Singer P., Berger M., van den Berghe G., et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition : intensive care. *Clin Nutr.* 2009;28:387–400.
[77] Heyland D.K., Muscedere J., Wischmeyer P.E., et al. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxydants in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2013;368:1489–1497.
[78] Wernerman J. Glutamine supplementation to critically ill patients ? *Crit Care.* 2014;18:214.
[79] Rousseau A.F., Losser M.R., Ichai C., et al. ESPENendorsed recommandations : nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr.* 2013;23:497–502.
[80] Attard O., Dietemann J.L., Diemunsch P., et al. Wernicke encephalopathy: a complication of parenteral nutrition diagnosed by magnetic resonance imaging. *Anesthesiology.* 2006;105:847–848.
[81] Manzanares W., Dhaliwal R., Jiang X., et al. Antioxydant micronutrients in the critically ill : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2012;16:R66.

CHAPITRE 134

Stratégie générale du support nutritionnel

F. Tamion; B. Raynard

Rappels physiologiques

Dans les situations aiguës, telles qu'on les observe en réanimation, le changement métabolique peut être un profond bouleversement et correspondre à une véritable redistribution des priorités permettant à l'organisme une adaptation aux nouvelles conditions. L'une des principales difficultés de l'optimisation des apports nutritionnels consiste à distinguer les changements métaboliques bénéfiques de ceux qui sont délétères. La question est d'autant plus complexe que selon l'intensité, la durée ou le contexte clinique, une même modification peut être successivement bénéfique ou délétère. Dans ce contexte, les ambitions thérapeutiques peuvent se limiter à une approche nutritionnelle simple en s'attachant seulement à couvrir *a minima* les besoins énergétiques et à limiter les pertes protéiques. Elles peuvent être plus ambitieuses en essayant d'adapter le plus exactement possible les apports aux différents besoins, d'un point de vue quantitatif comme qualitatif. Enfin, essayer d'interférer avec la réponse métabolique à l'agression (immunomodulation, manipulations pharmacologiques des voies métaboliques, de la synthèse protéique, etc.) représente le degré d'intervention métabolique le plus élaboré, et si les données physiopathologiques ont été encourageantes, il n'est pas possible d'affirmer que cet objectif soit totalement démontré en pratique clinique. Il est important de garder à l'esprit que la réponse optimale à l'agression a pour but « de donner les moyens métaboliques » et non de maintenir « normales » de grandes constantes dites physiologiques, caractéristiques d'un organisme en bonne santé. Dans ces situations d'agression sévère, le support nutritionnel doit être au service de la stratégie thérapeutique globale de prise en charge. Des apports trop élevés ou effectués chez des patients en état de choc réfractaire peuvent être délétères, alors qu'il sera important de prévenir la dénutrition protéino-énergétique dans d'autres circonstances.

Modification métabolique au cours de l'agression

Adaptation au jeûne

L'organisme humain est bien adapté pour faire face à la conjonction de besoins énergétiques élevés et permanents avec des apports discontinus, les différentes voies métaboliques permettant tour à tour de stocker et d'utiliser les nutriments. Après un repas, l'élévation de la concentration plasmatique des nutriments (glucose, triglycérides et acides aminés) est responsable d'une sécrétion parallèle d'insuline favorisant l'oxydation des glucides et leur stockage sous forme de glycogène, tandis que l'oxydation des lipides est fortement inhibée, amplifiant l'efficacité de leur stockage. Dans cet état sain et « nourri », le substrat énergétique principal est le glucose et son oxydation est généralisée à l'ensemble des tissus. Au fur et à mesure que l'on s'éloigne du repas, la concentration plasmatique des nutriments diminue parallèlement à celle de l'insulinémie. Ceci entraîne une réduction de l'oxydation des hydrates de carbone dans les tissus insulinodépendants, tandis que l'oxydation des acides gras est progressivement activée. Ainsi, on observe une bascule progressive de l'utilisation exclusive des glucides vers une utilisation prédominante des lipides. Ce phénomène est bien mis en évidence par les variations du quotient respiratoire qui, de l'utilisation exclusive des hydrates de carbone et proche de 1 en situation postprandiale, tend progressivement vers 0,7 (utilisation exclusive des graisses) lorsque l'on s'éloigne des repas. Lorsque le jeûne se prolonge plusieurs jours (> 4 jours), d'autres mécanismes se mettent en place, permettant une adaptation à la situation de jeûne [1]. Il s'agit essentiellement de la cétogenèse qui permet de couvrir les besoins énergétiques et de limiter le catabolisme protéique. Cette adaptation au jeûne prolongé est liée à l'installation d'une hypothyroïdie

fonctionnelle ou syndrome de basse T3, permettant une réduction des dépenses énergétiques. Au maximum, cette adaptation permet une utilisation quasi exclusive des lipides, même pour les tissus totalement glycolytiques, car le recyclage de glucose, soit à partir du lactate (cycle de Cori), soit de l'alanine (cycle de Felig), permet l'utilisation d'acides gras comme source énergétique [2].

Adaptation à l'agression et au processus inflammatoire

La réponse métabolique à l'agression s'oppose totalement au jeûne : non seulement il n'y a pas de réduction des dépenses énergétiques ni du catabolisme protéique, mais on observe au contraire une importante augmentation de ces deux paramètres. Il n'y a pas de réduction de l'insulinémie, mais une augmentation, parallèlement à un état d'insulinorésistance, en rapport avec l'élévation des hormones dites de contre-régulation (glucagon, cortisol et catécholamines) [3]. En fait, si la réponse générale à l'agression est opposée à l'adaptation au jeûne, les différentes voies métaboliques ne sont pas impliquées de manière similaire. Ainsi, la production hépatique et le renouvellement du glucose (*turn-over*) sont augmentés, alors que son oxydation relative (par rapport au niveau de la glycémie) est diminuée. L'absence de cétogenèse ne permet pas de réduire le catabolisme protéique responsable de la perte de masse musculaire au cours des états d'agression. La réponse métabolique à l'agression est caractérisée par une accélération importante du métabolisme, en particulier protéique, allant dans le sens du catabolisme aux dépens de l'anabolisme.

Classiquement, on distingue trois phases dans cette réponse métabolique :

- la phase initiale, de sidération, ou « *ebb phase* », caractérisée entre autres par une réduction du métabolisme de base ;
- la phase hypercatabolique ou « *flow phase* » qui survient au décours de la phase d'agression initiale, de durée et d'intensité très variables en fonction de l'agression initiale, de la thérapeutique et des complications ;
- la phase anabolique, qui survient après la réanimation, et correspond à la restauration progressive de l'intégrité de l'organisme selon une cinétique parfois très longue.

Si les hormones dites de contre-régulation telles que le glucagon, le cortisol, les catécholamines ont longtemps été seules impliquées dans ce désordre métabolique, l'identification des cytokines et de leur rôle a permis de mieux préciser la place du processus inflammatoire dans cette réponse métabolique. Ainsi, le TNF, associé au cortisol, joue un rôle clé dans l'induction de l'hypercatabolisme protéique. Ces médiateurs sont également impliqués dans les altérations du métabolisme du glucose : effet inhibiteur du TNF et de IL-1 sur la néoglucogenèse et sur le métabolisme lipidique.

Modifications des grandes voies métaboliques : les hydrates de carbone

L'agression perturbe largement le métabolisme du glucose, contribuant au développement d'une hyperglycémie chez les patients de réanimation, en rapport avec une insulinorésistance. Si la glycémie des patients traumatisés est comparable à celle des volontaires, ceci est obtenu au prix d'une concentration plasmatique d'insuline plus importante, ce qui témoigne de l'insulinorésistance [4]. Ces patients ont une production accrue de glucose par activation de la gluconéogenèse hépatique à partir de précurseurs tels que le lactate, le glycérol, mais surtout les acides aminés. La glycogénogenèse est également diminuée sous l'effet des hormones de stress [5]. L'élévation des concentrations circulantes du glucagon, du cortisol et des catécholamines explique l'augmentation du *turn-over* du glucose.

Les cytokines stimulent la captation du glucose, principalement au niveau des cellules immunes (macrophages, rate, foie, poumons), sous la dépendance de l'insuline et du transporteur de type GLUT1, le transporteur de glucose, préférentiellement activé au cours du sepsis. Par ailleurs, l'activité des différents récepteurs insuliniques est diminuée de près de 50 %, ce qui conduit parallèlement à une altération de l'entrée de glucose dans les tissus insulinodépendants (muscle, foie, tissus adipeux) [6]. L'inhibition de l'action de l'insuline au niveau de ces tissus, grands consommateurs de glucose, proviendrait d'un effet inhibiteur de certains médiateurs de l'inflammation sur la voie intracellulaire de l'insuline et d'une diminution de la translocation des transporteurs de glucose de type GLUT4. Ainsi, il a été démontré que les cytokines pro-inflammatoires inhibent la cascade de phosphorylations au niveau de la protéine kinase B, indispensable à l'action de l'insuline.

Parallèlement, l'oxydation du glucose est altérée [7]. En fait, il s'agit d'une modification relative, c'est-à-dire que l'augmentation de l'oxydation du glucose est faible (voire absente), alors que l'augmentation du métabolisme global du glucose est conséquente [8]. Ceci indique que l'inflammation est responsable d'une augmentation importante du renouvellement du glucose qui ne porte pas sur son métabolisme oxydatif, mais sur la part non oxydative.

Modifications des grandes voies métaboliques : les lipides

L'agression va s'accompagner d'une augmentation de la dépense énergétique. En retour, les triglycérides endogènes stockés dans le tissu adipeux et les triglycérides exogènes sont hydrolysés afin de libérer des acides gras et du glycérol. La majorité des travaux retrouve une augmentation de l'oxydation lipidique qui coexiste avec une réduction de l'activité de la lipoprotéine lipase endothéliale, l'ensemble étant responsable d'une élévation des triglycérides plasmatiques [9]. La lipolyse accrue a pour conséquence une augmentation des concentrations plasmatiques en acides gras libres et en glycérol. En fait, la production endogène d'acides gras libres excède le plus souvent leur utilisation. Du fait de la variété des atteintes organiques potentielles (fonction hépatique, insulinorésistance, hypoalbuminémie, hypoperfusion, hypoxie), on peut rencontrer soit une élévation importante des triglycérides soit, au contraire, des valeurs faibles dans le cas d'une déchéance hépatique ne permettant plus leur synthèse [10]. Le glycérol libéré sera transformé en glucose au niveau hépatique grâce à la néoglucogenèse. Les acides gras sont en partie réestérifiés en triglycérides libérés dans la circulation sous forme de lipoprotéines de type VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) pour atteindre les tissus périphériques. Tous ces intermédiaires métaboliques sont utilisés comme substrats énergétiques dans différents tissus. Ainsi, il existe une augmentation de l'oxydation des acides gras libres au sein du muscle squelettique.

Modifications des grandes voies métaboliques : les protéines

L'hypercatabolisme protéique au cours de l'agression a été très anciennement mis en évidence par l'augmentation des pertes d'azote dans les urines. L'origine musculaire de cet azote dans le contexte de la réponse à l'agression démontre bien la redistribution du matériel protéique du territoire musculaire [11] vers d'autres organes comme le foie ou les tissus agressés. Ce phénomène est sous la dépendance des modifications endocrines et du processus inflammatoire. L'augmentation du *turn-over* protéique s'accompagne d'une augmentation du catabolisme des acides aminés, comme en témoigne l'augmentation des pertes azotées urinaires, proportionnelles à l'intensité de l'agression. Ainsi, le bilan protéique net est négatif avec une perte protéique corporelle, notamment au niveau musculaire. Aussi, la perte de masse musculaire est systématique au cours de l'agression. Les acides aminés ainsi libérés par la protéolyse sont utilisés par certains tissus comme le foie, le rein ou l'intestin comme une source énergétique en tant que précurseurs de la néoglucogenèse.

Les modifications des concentrations plasmatiques des acides aminés ont fait l'objet de nombreux travaux. Comme dans le cas du jeûne, il existe une diminution de la concentration plasmatique des acides aminés non essentiels, tandis que les essentiels sont, dans l'ensemble, peu modifiés [12]. Mais, à l'opposé de la situation de jeûne où le catabolisme protéique est réduit, la coexistence d'un hypercatabolisme avec une réduction des concentrations circulantes des acides aminés montre bien l'avidité avec laquelle ils sont métabolisés au cours de l'agression. La concentration plasmatique de la glutamine est le plus souvent réduite ; ce point semble important, en particulier au niveau du métabolisme de l'entérocyte, des cellules immunologiquement compétentes et peut-être aussi dans la régulation de la synthèse protéique en général [13]. Les acides aminés ramifiés, valine leucine et isoleucine, sont catabolisés au niveau des muscles squelettiques, leur concentration plasmatique est peu modifiée en règle générale par l'agression [14]. À l'opposé, la méthionine, dont le catabolisme est uniquement hépatique, peut être augmentée parallèlement au degré d'insuffisance hépatique. Alors que la concentration de tyrosine est le plus souvent diminuée, celle de la phénylalanine est augmentée et le rapport phénylalanine/tyrosine peut être utilisé comme index catabolique.

Au total, la fonte musculaire induite par une perte protéique nette va avoir des répercussions sur la fonction de contraction de ce tissu, notamment au niveau des muscles respiratoires. La préservation du capital protéique est essentielle chez le patient agressé.

En résumé, les agressions sévères comme les traumatismes multiples, les interventions chirurgicales majeures, les brûlures étendues, les états infectieux sévères s'accompagnent d'un ensemble de phénomènes métaboliques dont la durée et l'intensité dépendent de la sévérité du stress, pouvant aboutir à une dénutrition très rapide. Différents phénomènes neuro-hormonaux et inflammatoires vont se succéder et déterminer les changements suivants :

- une augmentation de la dépense énergétique ;
- un état d'insulinorésistance, résultat d'une élévation simultanée de l'insuline et des hormones dites contre-régulatrices (glucagon, cortisol, catécholamines) ;
- une augmentation de l'oxydation des lipides qui coexiste avec une réduction de l'activité de la lipoprotéine lipase adipocytaire. La conséquence de ces deux modifications est une élévation des triglycérides plasmatiques ;
- un catabolisme protéique intense, non compensé par l'augmentation des synthèses protéiques.

Ainsi, l'agression va rapidement dégrader l'état nutritionnel et être à l'origine de conséquences délétères multiples en termes de morbi-mortalité, soutenant la nécessité d'une prise en charge métabolique pour tout patient agressé. Ainsi, le monitorage de cette réponse métabolique va être un enjeu majeur des prochaines années puisqu'il n'existe aucun marqueur clinique ou biologique. C'est dans cette recherche que le profil « métabolomique » a été rapporté comme une approche prometteuse pour caractériser les changements métaboliques au cours de l'agression [15].

Besoins en énergie et protéines chez le patient agressé

Dépense énergétique et apports énergétiques

Dépense énergétique en situation d'agression

En cas d'agression sévère, la dépense énergétique peut varier de 10 à 100 % d'un individu à un autre en fonction de paramètres intrinsèques ou extrinsèques [16]. La fièvre, l'agitation, la douleur, la toux sont, entre autres, des facteurs augmentant la dépense énergétique. Certaines situations pathologiques sont clairement hypermétaboliques. Chez les patients cérébrolésés, la dépense énergétique peut augmenter de 20 à 30 % ; chez le polytraumatisé sans atteinte cérébrale, cette augmentation sera de 20 à 50 %. Les grands brûlés ont une augmentation de la dépense énergétique de 25 à 80 % selon les études et l'étendue des lésions. Il est cependant difficile de faire une corrélation statistiquement satisfaisante entre les indices de gravité utilisés en réanimation et l'augmentation de la dépense énergétique à l'échelle individuelle.

Par ailleurs, de nombreuses thérapeutiques influencent positivement ou négativement la dépense énergétique. Ainsi, la sédation profonde utilisée chez les neurotraumatisés ou en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) pourrait réduire la dépense énergétique de repos (DER) de plus de 25 %. La ventilation mécanique réduirait la dépense énergétique de près de 10 %. Mais cette variabilité dépend du mode ventilatoire et de l'interface utilisée. Les catécholamines élèvent le métabolisme, alors que les bêtabloquants le diminuent. Par contre, nous n'avons pas d'informations sur la dépense énergétique au cours du contrôle glycémique strict, au cours de l'hémodialyse continue ou à débit élevé, au cours de la ventilation non invasive, ou après certaines thérapeutiques chirurgicales lourdes comme les chimiothérapies hyperthermiques intrapéritonéales. Mais le problème majeur reste de savoir comment combiner tous ces déterminants de variabilité. En effet, quelle est la résultante métabolique chez un patient intubé, ventilé, fortement sédaté, fébrile, mais traité par refroidissement externe, sous épuration extrarénale discontinue, sous noradrénaline, et nourri par voie entérale ? Il est bien difficile de savoir s'il existe des priorités parmi ces événements métaboliques, ou si nous devons tout simplement faire la somme de tous ces éléments. Les facteurs de correction utilisés pour les équations de type Harris-Benedict découlent de ces déterminants de variation de la DER. Ils sont probablement peu fiables, étant donné la complexité de ces situations. De plus, la dépense énergétique évolue dans le temps. Toutes conditions étant égales par ailleurs, il existe une variabilité importante de la dépense énergétique durant la journée et d'un jour à l'autre.

La dépense énergétique des malades agressés évolue aussi de façon phasique. En effet, l'équipe de Plank et Hill a montré que la dépense énergétique évolue au cours du temps chez les patients admis en réanimation pour traumatismes multiples ou en postopératoire de péritonite [17–20]. Elle se situait aux environs de 20 à 25 kcal/kg/jour de J3 à J5, puis augmentait jusqu'au 10^{e} jour pour atteindre 30 kcal/kg/jour. Par contre, il n'existe pas de donnée fiable concernant la dépense énergétique durant les 48 premières heures post-agression chez les patients les plus graves, étant donné les contraintes techniques de mesure par calorimétrie indirecte. Enfin, en phase de réhabilitation post-agressive, la dépense énergétique est évidemment considérablement augmentée. Les besoins énergétiques quotidiens se situent probablement au-delà de 40 kcal/kg, mais sont extrêmement variables d'un patient à l'autre et en fonction des efforts musculaires produits, de la masse musculaire résiduelle, des comorbidités et de nombreux autres facteurs. Une évaluation individuelle systématique de la dépense énergétique de repos et une estimation de la dépense d'activité doivent permettre de mieux adapter les apports caloriques.

Recommandations pour les apports caloriques

Les dernières recommandations de la SFAR-SRLF-SFNEP tiennent compte de l'ensemble des données précédemment discutées [21]. Elles indiquent donc que :

- pour évaluer précisément la dépense énergétique d'un patient de réanimation, il faut utiliser la calorimétrie indirecte (méthode de référence en tenant compte de ses limites d'utilisation) plutôt que les équations prédictives (accord faible) ;
- en cas d'utilisation de calorimétrie indirecte, il ne faut probablement pas dépasser la dépense énergétique mesurée (accord faible) ;

- en l'absence de calorimétrie indirecte, il faut probablement avoir un objectif calorique total de 20-25 kcal/kg par jour à la phase aiguë et 25-30 kcal/kg par jour après stabilisation (accord faible).

On considère dans ces recommandations que les besoins caloriques, et donc les apports recommandés, correspondent à la dépense énergétique de base ou de repos. Mais ceci peut être discuté, car la surnutrition est au moins aussi dangereuse que la sous-nutrition.

Il existe une corrélation positive entre l'augmentation du déficit énergétique au cours du séjour en réanimation et la fréquence de complications telles que les infections liées aux soins, le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, l'insuffisance rénale, le recours à la chirurgie et la survenue d'escarres [22, 23]. Ceci est d'autant plus vrai que le patient présentait une dénutrition à l'admission en réanimation [24].

Parallèlement, il est primordial d'éviter la surnutrition et ses complications métaboliques : hyperglycémie, hépatopathie dont la stéatose hépatique, associées à une augmentation de la morbi-mortalité. Ceci est soutenu par l'échec de certaines études d'optimisation des apports caloriques [25].

Apports protéiques en réanimation

Les données concernant les besoins protéiques en réanimation sont beaucoup plus rares. L'étude la plus pertinente a été réalisée en 1998 chez 23 patients de réanimation (15 patients polytraumatisés et 5 traités pour sepsis) [26]. L'évolution de la masse protéique totale, mesurée par DEXA, était moins défavorable chez les patients recevant 1,47 g de protéines par kg de masse maigre et par jour, en comparaison à ceux recevant 1,14 ou 1,86 g. Dans l'étude de Shaw *et al.*, la balance de l'azote était moins négative chez les patients recevant 1,5 g de protéines par kg de poids total et par jour [27, 28]. Mais aucune de ces études n'a analysé l'impact pronostique de l'apport protéique chez le patient agressé. Les nombreuses disparités entre les différentes études suggèrent qu'il n'existe pas à ce jour de ratio calorie/protéine fixe pouvant être appliqué à tous les patients et dans toutes les conditions pathologiques. Par ailleurs, l'inflammation et l'inactivité peuvent induire ou exacerber la résistance anabolique, responsable de l'atrophie musculaire, l'augmentation de la masse grasse et la diminution du niveau de catabolisme. C'est dans ce contexte que le développement de biomarqueurs ou de techniques évaluant la composition corporelle (échographie, scanner) pourrait être une aide à la prise en charge métabolique sous réserve de sa démonstration.

Les recommandations de la SFAR-SRLF-SFNEP indiquent [21] : il faut apporter 1,2 à 1,5 g/kg par jour de protéines (accord fort).

Couverture des besoins nutritionnels : quelle modalité d'administration ?

Les conséquences potentiellement graves de la dénutrition, en particulier chez les sujets âgés et/ou déjà dénutris à leur admission, justifient la mise en place d'un support nutritionnel dans les trois premiers jours suivant l'admission en réanimation. Ainsi, en réanimation, la nutrition artificielle doit faire partie intégrante de la prise en charge du patient, au même titre que la ventilation, l'assistance circulatoire, la suppléance rénale et l'antibiothérapie. Ainsi, le support métabolique devra être initié chez le patient de réanimation selon différentes modalités d'administration.

Nutrition entérale (NE) : avantages et inconvénients

Lorsque l'alimentation orale est impossible et que le tube digestif est fonctionnel, la NE doit être le support nutritionnel privilégié, ce qui est une pratique standard et maintenant recommandée par de nombreuses sociétés savantes. En effet, par rapport à la nutrition parentérale (NP), la NE offre les avantages suivants : elle est plus physiologique, moins invasive avec notamment moins de complications infectieuses, préservant la trophicité et la fonction absorptive de la muqueuse intestinale ; enfin, elle est aussi moins coûteuse [29]. Plusieurs méta-analyses confirment la réduction de la morbi-mortalité avec l'instauration d'une nutrition entérale précoce [30, 31]. Une nutrition entérale instaurée précocement permet de limiter le déficit énergétique, tout en protégeant la trophicité du tube digestif [32, 33]. La nutrition parentérale est associée à un risque infectieux plus élevé [34–37]. En ce qui concerne la mortalité, les données sont plus contrastées et discutées. En effet, les résultats des méta-analyses ne montrent pas de différence significative entre les nutritions entérale et parentérale. Si l'apport entéral peut être prescrit chez des patients recevant des amines vasopressives, à l'inverse, les patients avec une instabilité hémodynamique et/ou des vasopresseurs en hausse sont généralement considérés comme des patients avec contre-indication de l'apport entéral. Dans une étude, les patients avec vasopresseurs et une alimentation entérale dans les 48 premières heures ont une survie significativement meilleure, comparativement aux patients avec délai de mise en route du support

nutritionnel entérale [33]. Le *timing* de mise en route de la NE est un facteur essentiel. Il a été montré une diminution significative de la durée totale de séjour et de la mortalité entre une NE débutée dans les 48 heures suivant l'intubation, comparativement à l'absence de NE précoce [37]. Cependant, une étude, menée chez 150 patients sous ventilation mécanique, a montré que la tentative d'atteindre l'objectif calorique avec de la NE dès le premier jour induisait un nombre plus élevé d'infections et prolongeait la durée de séjour hospitalier par rapport à une augmentation progressive des apports caloriques réalisée sur cinq jours [38]. Toutefois, dans cette étude, la NE précoce était loin d'atteindre l'objectif calorique prescrit et optimal.

La mise en route optimale de la NE n'est pas toujours aisée. En effet, la NE est fréquemment retardée ou interrompue pour différentes raisons, comme des examens radiologiques ou endoscopiques, un acte chirurgical, des problèmes mécaniques (obstruction ou mauvais positionnement de la sonde nasogastrique, dysfonction de la pompe de nutrition) ou une intolérance digestive (vomissements, diarrhée, distension abdominale), survenant chez 46 % des patients recevant une NE [39]. L'absence ou l'inadéquation de protocoles de nutrition peut également entraîner un retard d'administration de la NE [40]. Le fait que la cible énergétique soit rarement atteinte chez les patients recevant une NE exclusive entraîne l'apparition progressive de déficits nutritionnels, impliqués dans la morbi-mortalité des patients [41]. Il faut noter que le déficit énergétique ainsi cumulé ne peut plus être compensé dans les suites du séjour [42].

On peut retenir que plusieurs méta-analyses ont confirmé un pronostic meilleur chez des patients recevant une NE précoce, comparativement à ceux ne recevant pas de NE, et ce malgré quelques déficiences méthodologiques pour certaines études.

Nutrition parentérale : avantages et inconvénients

La NP exclusive est indiquée pour les patients qui ne tolèrent pas et/ou présentent des contre-indications absolues à la NE. Jusqu'à récemment, il était considéré que la mise en place d'une NP précoce en phase aiguë n'apportait aucun bénéfice, du fait des complications métaboliques (hyperglycémie, hypertriglycéridémie), endocriniennes et infectieuses observées [43]. L'atrophie de la muqueuse intestinale, à l'origine du risque de translocation bactérienne, a notamment été incriminée dans l'augmentation de l'incidence des infections et des septicémies sous NP. Cependant, de nombreuses études menées chez l'homme ont montré que la NP exclusive n'induisait pas d'atrophie intestinale, même après un mois de mise au repos complet du tube digestif [44]. Les complications associées à l'utilisation de la NP semblent généralement être plutôt le résultat d'une administration excessive de calories, associée à un contrôle glycémique insuffisant. La NP peut être administrée sans complications si elle est utilisée par une équipe entraînée avec des apports énergétiques en adéquation avec la cible [45]. La méta-analyse compilant onze études comparant la NE et la NP exclusive confirme cette hypothèse en montrant un bénéfice de la NP exclusive en termes de mortalité, et ce malgré une augmentation du taux de complications infectieuses dans le groupe recevant la NP [46]. Le bénéfice de la NP était encore plus marqué lorsqu'étaient pris en compte les essais comparant l'utilisation de la NP exclusive précoce à la NE retardée (> 24 heures). En revanche, cette étude ne révélait aucun bénéfice de la NP sur la survie quand la NE était débutée précocement (< 24 heures). Les auteurs concluaient que le bénéfice clinique de la NP précoce était supérieur à celui d'une NE retardée. Cette méta-analyse confirmait les résultats de méta-analyses précédentes indiquant que la NP n'est pas associée à une surmortalité, en dépit d'une augmentation du nombre d'infections.

Nutrition parentérale complémentaire

Récemment, une étude épidémiologique, menée chez 1 209 patients de soins intensifs, a démontré que la mise en place d'une nutrition artificielle précoce, entérale ou parentérale, couvrant les besoins énergétiques dès les trois premiers jours de l'hospitalisation, était associée à une diminution de la morbi-mortalité [47]. Limiter le déficit énergétique dès les premiers jours suivant l'admission pourrait donc améliorer le devenir clinique des patients agressés, ainsi qu'avoir un impact économique positif important sur les coûts de santé [48].

L'ensemble de ces résultats plaide pour le « concept de NP complémentaire » dans le but d'optimiser la NE lorsque cette dernière n'assure pas une couverture satisfaisante des besoins énergétiques et induit alors un déficit énergétique. Suite aux recommandations discordantes entre les différentes sociétés, des travaux ont été réalisés pour tenter de répondre à l'intérêt et aux modalités d'administration de cette nutrition parentérale complémentaire. Dans l'état actuel des travaux publiés, il semble préférable de ne pas chercher à compenser trop vite et trop rigoureusement par une parentérale de complément le déficit calorico-azoté observé chez un patient intolérant à la nutrition entérale [49]. Lorsqu'une NP de complément est administrée, les apports caloriques doivent être ajustés au déficit énergétique (évaluable par calorimétrie indirecte) [50]. Dans ce travail, il est proposé d'initier la NP complémentaire dès le quatrième jour suivant

l'admission en réanimation, lorsque la NE ne permettait pas de couvrir au moins 60 % de la cible énergétique, évaluée par calorimétrie indirecte. Dans l'étude TICACOS, l'optimisation des apports caloriques, ajustés à la mesure par calorimétrie indirecte, permettait d'obtenir une balance calorique positive de 2 000 kcal à J14 de l'admission, mais sans effet significativement positif sur la mortalité, la durée de séjour ou le taux d'infections [51]. Enfin, deux études récentes ont montré que des apports entéraux *a minima*, dits trophiques, de l'ordre de 300 kcal par jour pendant les cinq premiers jours de réanimation (*versus* 1 400 kcal par jour dans le groupe contrôle), n'induisaient ni surmorbidité ni surmortalité [52, 53]. L'urgence est donc plus à utiliser le tube digestif qu'à optimiser les apports caloriques.

Les recommandations de la SFAR-SRLF-SFNEP se sont donc adaptées à ces dernières données [21] :

- il faut administrer dans les 24 premières heures un support nutritionnel entéral aux patients dénutris ou jugés incapables de s'alimenter suffisamment dans les trois jours après l'admission (accord fort) ;
- il faut utiliser la nutrition entérale (NE) plutôt que la nutrition parentérale (NP), en l'absence de contre-indication formelle (accord fort) ;
- il faut instaurer une NP de complément lorsque la NE n'atteint pas la cible calorique choisie, au plus tard après une semaine de séjour en réanimation (accord fort).

Conclusion

Le support métabolique au cours de l'agression reste un sujet complexe. Les récentes études, notamment les travaux sur la régulation glycémique, ont considérablement changé notre compréhension à la fois sur la physiopathologie du métabolisme de l'agressé et sur les différents aspects de sa prise en charge, incluant le monitorage de la réponse métabolique, la détermination des besoins protéino-énergétiques, les modalités d'administration et autres supports. Face à des patients de plus en plus âgés, dénutris ou avec de nombreuses comorbidités, la prise en charge nutritionnelle optimale s'annonce comme un enjeu primordial. Ainsi, les recommandations mises à jour représentent un des meilleurs outils pour guider la prise en charge métabolique du patient.

Références

[1] Cahill G.F. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:1–22.
[2] Leverve X.M. Energy metabolism in critically ill patients: lactate is a major oxidizable substrate. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1999;2:165–169.
[3] Dhar A., Castillo L. Insulin resistance in critical illness. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23:269–274.
[4] Fahy B.G., Sheehy A.M., Coursin D.B. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37:1769–1776.
[5] Virkamaki A., Puhakainen I., Koivisto V., et al. Mechanisms of hepatic and peripheral insulin resistance during acute infections in humans. *J Clin Endocr Met.* 1992;74:673–679.
[6] Weber-Carstens S., Schneider J., Wollersheim T., et al. Critical illness myopathy and GLUT4: significance of insulin and muscle contraction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:387–396.
[7] Tappy L., Chioléro R. Substrate utilization in sepsis and multiple organ failure. *Crit Care Med.* 2007;35:S531–S534.
[8] Gladden L.B. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol.* 2004;1:5–30.
[9] Marik P.E. Dyslipidemia in critically ill. *Crit Care Clin.* 2006;22:151–159.
[10] Wolfe R.R. Sepsis as a modulator of adaptation to low and high carbohydrate and low and high fat intakes. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53(Suppl 1):S136–S142.
[11] Biolo G. Protein metabolism and requirements. *World Rev Nutr Diet.* 2013;105:12–20.
[12] Cartwright M.M. The metabolic response to stress: a case of complex nutrition support management. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2004;16:467–487.
[13] Cynober L., de Bandt J.P. Glutamine in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17:98–104.
[14] Batch B.C., Hyland K., Svetkey L.P. Branch chain amino acids: biomarkers of health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17:86–89.
[15] Mickiewicz B., Duggan G.E., Winston B.W., et al. Metabolic profiling of serum samples by 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy as a potential diagnostic approach for septic shock. *Crit Care Med.* 2014;42:1140–1149.
[16] Chioléro R., Revelly J.P., Tappy L. Energy metabolism in sepsis and injury. *Nutrition.* 1997;13:45S–51S.

[17] Ishibashi N., Plank L.D., Sando K., et al. Optimal protein requirements during the first 2 weeks after the onset of critical illness. *Crit Care Med.* 1998;26:1529–1535.
[18] Plank L.D., Connolly A.B., Hill G.L. Sequential changes in the metabolic response in severely septic patients during the first 23 days after onset of peritonitis. *Ann Surg.* 1998;228:146–158.
[19] Plank L.D., Hill G.L. Sequential metabolic changes following induction of systematic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J Surg.* 2000;24:630–638.
[20] Plank L.D., Hill G.L. Energy balance in critical illness. *Proc Nutr Soc.* 2003;62:545–552.
[21] Lefrant J.Y., Hurel D., Cano N.J., et al. Recommandations formalisées d'experts. Nutrition artificielle en réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014;33:202–218.
[22] Dvir D., Cohen J., Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients : An observational study. *Clin Nutr.* 2006;25:37–44.
[23] Villet S., Chiolero R.L., Bollmann M.D., et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr.* 2005;24:502–509.
[24] Alberda C., Gramlich L., Jones N., et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2009;35:1728–1737.
[25] Casaer M.P., Mesotten D., Hermans G., et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2011;365:506–517.
[26] Ishibashi N., Plank L.D., Sando K., et al. Optimal protein requirements during the first 2 weeks after onset of critical illness. *Crit Care Med.* 1998;26:1529–1535.
[27] Shaw J., Wildbore M., Wolfe R. Whole body protein kinetics in severely septic patients. The response to glucose infusion and total parenteral nutrition. *Ann Surg.* 1987;205:288–294.
[28] Koretz R.L., Avenell A., Lipman T.O., et al. Does enteral nutrition affect clinical outcome ? A systematic review of the randomized trials. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:412–429.
[29] Marik P.E. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med.* 2001 Dec;29(12):2264–2270.
[30] Heyland D.K., Dhaliwal R., Drover J.W., et al. Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 2003;27(5) 355e73.
[31] Doig G.S., Heighes P.T., Simpson F., et al. Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med.* 2009;35:2018–2027.
[32] Artinian V., Krayem H., DiGiovine B. Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients. *Chest.* 2006;129:960e7.
[33] Khalid I., Doshi P., DiGiovine B. Early enteral nutrition and outcomes of critically ill patients treated with vasopressors and mechanical ventilation. *Am J Crit Care.* 2010;19:261–268.
[34] Martindale R.G., McClave S.A., Vanek V.W., et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: executive summary. *Crit Care Med.* 2009;37:1757 6.
[35] Gramlich L., Kichian K., Pinilla J., et al. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition.* 2004;20:843–848.
[36] Cahill N.E., Narasimhan S., Dhaliwal R., et al. Attitudes and beliefs related to the Canadian critical care nutrition practice guidelines: an international survey of critical care physicians and dietitians. *JPEN (J Parenter Enteral Nutr).* 2010;34:685–696.
[37] Ibrahim E.H., Mehringer L., Prentice D., et al. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients : Results of a clinical trial. *JPEN (J Parenter Enteral Nutr).* 2002;26:174–178.
[38] Mentec H., Dupont H., Bocchetti M., et al. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients : Frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med.* 2001;29:1955–1961.
[39] McClave S.A., Sexton L.K., Spain D.A., et al. Enteral tube feeding in the intensive care unit : factors impeding adequate delivery. *Crit Care Med.* 1999;27:1252.
[40] Roberts S.R., Kennerly D.A., Keane D., et al. Nutrition support in the intensive care unit. Adequacy, timeliness, and outcomes. *Crit Care Nurse.* 2003;23:49–57.
[41] De Jonghe B., Appere-De-Vechi C., Fournier M., et al. A prospective survey of nutritional support practices in intensive care unit patients : What is prescribed ? What is delivered ? *Crit Care Med.* 2001;29:8–12.
[42] Villet S., Chiolero R.L., Bollmann M.D., et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr.* 2005;24:502–509.
[43] Marik P.E., Pinsky M. Death by parenteral nutrition. *Intensive Care Med.* 2003;29:867–869.

[44] Jeejeebhoy K.N. Total parenteral nutrition : Potion or poison ? *Am J Clin Nutr.* 2001;74:160–163.
[45] Nardo P., Dupertuis Y.M., Jetzer J., et al. Clinical relevance of parenteral nutrition prescription and administration in 200 hospitalized patients : A quality control study. *Clin Nutr.* 2008;27:858–864.
[46] Simpson F., Doig G.S. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient : A meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med.* 2005;31:12–23.
[47] Pirlich M., Schutz T., Norman K., et al. The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr.* 2006;25:563–572.
[48] Amaral T.F., Matos L.C., Tavares M.M., et al. The economic impact of disease-related malnutrition at hospital admission. *Clin Nutr.* 2007;26:778–784.
[49] Casaer M.P., Wilmer A., Hermans G., et al. Role of disease and macronutrient dose in the randomized controlled EPaNIC trial: a post hoc analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:247–255.
[50] Heidegger C.P., Berger M.M., Graf S., et al. Optimization of energy provision with supplemental parenteral nutrition (SPN) improves the clinical outcome of critically ill patients: a randomized controlled clinical trial. *Lancet.* 2012;381:385–393.
[51] Singer P., Anbar R., Cohen J., et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2011;37:601–609.
[52] Rice T.W., Wheeler A.P., Thompson B.T., et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA.* 2012;307:795–803.
[53] Rice T.W., Mogan S., Hays M.A., et al. Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2011;39:967–974.

CHAPITRE 135

Contrôle glycémique

J. Bohé

Introduction

L'élévation de la glycémie est une réponse physiologique de l'organisme adaptée à l'agression qui est fréquemment retrouvée à l'admission en réanimation. Jusqu'au début des années 2000, seules les hyperglycémies les plus élevées étaient traitées ; les hyperglycémies aux alentours de 180 $mg.dL^{-1}$ étaient respectées. Cette attitude a été fortement remise en question par la publication en 2001 d'une étude monocentrique montrant le bénéfice très net en termes de morbi-mortalité d'un contrôle plus agressif de l'hyperglycémie [1]. Si le contrôle glycémique est entré par la suite dans les bonnes pratiques en réanimation, plusieurs études cliniques bien conduites n'ont pas confirmé les premiers résultats et la normalisation de la glycémie n'est plus recommandée. Des interrogations importantes subsistent sur la cible glycémique optimale, les effets délétères des hypoglycémies et des fluctuations glycémiques, et sur les méthodes du suivi glycémique en réanimation.

Hyperglycémie et insulinorésistance chez le patient de réanimation

L'hyperglycémie est très fréquente chez les patients en réanimation, que le patient soit diabétique ou non [2]. Elle représente une réponse physiologique à l'agression et résulte de différentes perturbations métaboliques. Les hormones dites de contre-régulation comme le glucagon, le cortisol et les glucocorticoïdes, qui sont produites en grandes quantités lors d'une agression, s'opposent aux effets de l'insuline et stimulent la lipolyse périphérique et la protéolyse musculaire. Les substrats libérés (glycérol, lactate et alanine) contribuent à la néoglucogenèse hépatique et ainsi à l'élévation de la glycémie. Les catécholamines stimulent la glycogénolyse hépatique qui libère du glucose.

L'insulinorésistance est une autre cause importante d'hyperglycémie [3]. Elle se caractérise par un tableau métabolique de déficit en insuline malgré des concentrations plasmatiques d'insuline élevées. Les capacités de l'insuline à stimuler la captation de glucose par le muscle et à inhiber la néoglucogenèse hépatique sont réduites. De même, l'hyperinsulinémie ne parvient pas à limiter la lipolyse dans le tissu adipeux et le catabolisme protéique musculaire.

Enfin, certains traitements de réanimation comme les glucocorticoïdes, les catécholamines ou la nutrition artificielle, en particulier lorsqu'elle est administrée par voie parentérale, participent à l'hyperglycémie.

Cible glycémique en réanimation

D'une glycémie normalisée à une hyperglycémie modérée

La présence d'une hyperglycémie à l'admission à l'hôpital et en réanimation est un facteur de mauvais pronostic qui a été observé dans des situations cliniques variées [4]. Jusqu'au début des années 2000, une hyperglycémie modérée était tolérée en réanimation. L'objectif était de corriger seulement les glycémies les plus élevées pour les ramener aux alentours de 180 $mg.dL^{-1}$. Ce niveau de 180 $mg.dL^{-1}$ permettait d'éviter une hyperdiurèse osmotique entretenue par une hyperglycémie importante, sans risquer d'exposer le patient à des épisodes d'hypoglycémie. Cette attitude conservatrice a été fortement remise en question par une étude publiée par van den Berghe *et al.* en 2001. Cette étude monocentrique a montré chez 1 548 patients chirurgicaux en réanimation qu'une normalisation de la glycémie (entre 80 et 110 $mg.dL^{-1}$) au moyen d'un protocole d'insulinothérapie intensive administrée par voie intraveineuse réduisait de façon significative la

mortalité en réanimation par rapport à une prise en charge plus conservatrice de la glycémie (entre 180 et 200 mg.dL^{-1}) (4,6 % *vs* 8,0 %) [1]. Le bénéfice observé était attribué à la baisse de la glycémie et non aux doses plus élevées d'insuline administrées ou à l'augmentation de l'insulinémie [5].

Plusieurs mécanismes étaient proposés pour expliquer les bénéfices cliniques obtenus par le contrôle de la glycémie, parmi lesquels une réduction de la toxicité du glucose sur les structures et les fonctions des cellules hépatiques, des cellules endothéliales et des cellules immunitaires. Le contrôle glycémique réduisait également la résistance à l'insuline des cellules musculaires [6].

Le groupe de van den Berghe a conduit une deuxième étude tout à fait comparable d'un point de vue méthodologique chez des patients de réanimation médicale [7]. Cette étude, qui a inclus 1 200 patients, n'a pas trouvé de différence de mortalité à l'hôpital entre les deux groupes de patients (40,0 % dans le groupe insulinothérapie conventionnelle *vs* 37,3 % dans le groupe insulinothérapie intensive, p = 0,33). En revanche, l'insulinothérapie intensive réduisait de manière significative la durée de ventilation mécanique, l'incidence des insuffisances rénales aiguës et la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital. Le regroupement des données des deux études précédentes [1, 7] a permis d'obtenir une puissance statistique suffisante pour montrer un bénéfice en termes de mortalité et de morbidité de l'insulinothérapie intensive sur l'ensemble des patients de réanimation, avec le bénéfice clinique le plus important observé chez les patients hospitalisés plus de trois jours [8].

Plusieurs études cliniques multicentriques menées par la suite n'ont pas permis de confirmer ces résultats. Trois études ont été stoppées prématurément alors que la mortalité n'était pas réduite dans le groupe insulinothérapie intensive par rapport au groupe contrôle :

- la première (étude VISEP, 537 patients en sepsis sévère) en raison d'une incidence beaucoup plus importante des hypoglycémies sévères dans le groupe insulinothérapie intensive par rapport au groupe contrôle (17,0 % *vs* 4,1 %, p < 0,0001) [9] ;
- la deuxième (étude GLUCONTROL, 1 101 patients) en raison d'un taux trop important de violations de protocole [10] ;
- la troisième (étude CGAO-REA, 2 684 patients) en raison de l'absence d'efficacité de l'intervention trouvée lors de la première analyse intermédiaire [11].

Une étude multicentrique (étude NICE-SUGAR, 42 hôpitaux en Australie, Nouvelle-Zélande, Canada et États-Unis) [12] a trouvé un résultat opposé aux études publiées par van den Berghe. Dans cette étude, qui a inclus 6 022 patients, la mortalité à J90 était plus élevée de façon significative dans le groupe insulinothérapie intensive où l'objectif était de maintenir la glycémie entre 81 et 108 mg.dL^{-1} que dans le groupe contrôle où l'objectif était de maintenir la glycémie au-dessous de 180 mg.dL^{-1} (27,5 % *vs* 24,9 %, p = 0,02). Ce résultat était obtenu alors que les hypoglycémies sévères étaient moins fréquentes dans le groupe insulinothérapie intensive (6,8 % des patients) que dans les études publiées auparavant.

Plusieurs explications peuvent être données sur des résultats très différents, voire opposés. Seules des études monocentriques ont trouvé un bénéfice à une insulinothérapie intensive. Il est possible que la participation de plusieurs centres ait rendu plus difficile l'application d'un protocole de contrôle strict de la glycémie avec ainsi un risque plus important d'hypoglycémies. La nutrition des patients joue certainement aussi un rôle important. Dans les études de van den Berghe [1, 7], les patients recevaient une nutrition principalement administrée par voie parentérale avec un apport glucosé important au cours des premiers jours, alors que dans l'étude NICE-SUGAR [12], les apports nutritionnels étaient en termes de calories au-dessous de ceux recommandés actuellement. Dans une méta-analyse, Marik montrait une relation entre la proportion de calories apportées par voie parentérale et la mortalité [13].

Les recommandations actuelles des sociétés savantes internationales, nord-américaines et francophones sont de maintenir la glycémie des patients pendant le séjour en réanimation au-dessous de 150 mg.dL^{-1} [14] ou 180 mg.dL^{-1} [15, 16].

Contexte diabétique : personnalisation de la cible glycémique ?

La prévalence du diabète a augmenté au cours des dernières années. Aux États-Unis actuellement, près de 13 % de la population est diabétique, avec dans 40 % des cas une méconnaissance de ce diagnostic. Près de 30 % de la population est au stade de prédiabète [17]. Parmi les patients hospitalisés, la prévalence du diabète est encore plus importante, estimée entre 12 et 25 % [18].

Des données de plus en plus nombreuses suggèrent qu'en réanimation, l'hyperglycémie liée au diabète et l'hyperglycémie liée à l'agression sont deux entités bien différentes avec des valeurs pronostiques différentes [19]. Egi *et al.* ont étudié de façon rétrospective une cohorte de 4 946 patients de réanimation parmi lesquels 728 étaient diabétiques [20]. Les auteurs ont montré qu'il n'existait une relation forte entre contrôle de la glycémie et mortalité que chez les patients non diabétiques. Les patients non diabétiques dont la glycémie moyenne pondérée par le temps était entre 144 et 180 mg.dL^{-1} avaient un risque de décès en réanimation

multiplié par 1,7 par rapport aux patients diabétiques dont la glycémie se situait au même niveau. Le risque de décès était multiplié par trois lorsque la glycémie moyenne pondérée se situait à des valeurs plus élevées, entre 180 et 200 mg.dL^{-1}. En régression logistique multivariée, l'hyperglycémie était fortement associée de façon indépendante au pronostic, seulement chez les patients non diabétiques. Plus récemment, Lanspa *et al.* ont étudié de façon rétrospective 3 529 patients dans 12 unités de réanimation. En analyse multivariée, une cible glycémique modérée (90-140 mg.dL^{-1}) était associée de façon indépendante à une augmentation du risque de décès chez les patients non diabétiques (OR : 1,36 ; IC 95 % [1,01-1,84] ; p = 0,05) et à une diminution du risque de décès chez les patients diabétiques (OR : 0,65 ; IC 95 % [0,45-0,93] ; p = 0,01) [21]. Dans les deux études randomisées de van den Berghe, une analyse de sous-groupes a montré que le bénéfice de la normalisation de la glycémie était retrouvé chez les patients non diabétiques, mais pas chez les patients diabétiques [1, 7, 8].

D'après ces données, le patient de réanimation pourrait tirer profit d'un contrôle glycémique individualisé avec une cible glycémique adaptée à ses glycémies habituelles avant son admission en réanimation. Une étude multicentrique qui prévoit d'inclure 4 200 patients est actuellement conduite en France pour tester cette hypothèse (étude CONTROLING, NCT02244073). Cette étude s'appuie sur une application web qui pilote la prescription de l'insulinothérapie et de la nutrition des patients de réanimation (https://extranet.chu-lyon.fr/cpg). Les patients sont randomisés en double aveugle dans deux groupes : un groupe où la cible glycémique est personnalisée pour chaque patient à partir de la mesure de l'hémoglobine glyquée réalisée à l'admission en réanimation, et un groupe où l'objectif est de maintenir la glycémie au-dessous de 180 mg.dL^{-1} pendant tout le séjour en réanimation.

Effets secondaires du contrôle glycémique et impact pronostique

Risque d'hypoglycémie

Le contrôle de la glycémie, c'est-à-dire l'administration éventuelle d'insuline, expose le patient à un risque d'hypoglycémie. La littérature retient comme seuil d'hypoglycémie la valeur de 70 mg.dL^{-1} et comme seuil d'hypoglycémie sévère la valeur de 40 mg.dL^{-1}. Dans les principales études, 5 à 20 % des patients présentaient au moins un épisode d'hypoglycémie. Le risque d'hypoglycémie est d'autant plus élevé que la cible glycémique est basse. Ce risque est source d'appréhension pour l'équipe soignante lors de la mise en place d'un protocole de contrôle de la glycémie. En effet, les symptômes classiques de l'hypoglycémie, bien connus des patients diabétiques, sont souvent difficiles, voire impossibles à reconnaître chez les patients comateux et en état de choc. S'il est admis qu'une hypoglycémie prolongée peut entraîner des crises convulsives et un coma avec des séquelles neurologiques, ou encore des troubles du rythme cardiaque, voire le décès, les relations exactes entre la profondeur et la durée de l'épisode d'hypoglycémie et les conséquences sur la morbi-mortalité restent à déterminer.

Certaines circonstances prédisposent à la survenue d'une hypoglycémie : l'épuration extrarénale continue, la réduction des apports caloriques sans réduction concomitante de l'insulinothérapie et l'administration d'insuline [22]. Le risque d'hypoglycémie semble plus particulièrement élevé chez les patients diabétiques et septiques [22]. Différentes études ont relié la survenue d'hypoglycémies sévères à la sévérité de la pathologie sous-jacente [7, 9, 12].

D'autres conditions pourraient prévenir la survenue d'une hypoglycémie : la formation du personnel médical et paramédical au contrôle de la glycémie, le choix du protocole et son appropriation par l'équipe soignante, voire son utilisation sous forme informatique.

Dans les principales études publiées, la mortalité est augmentée d'un facteur de 2 à 3,3 chez les patients qui présentent au cours de l'étude une glycémie inférieure ou égale à 40 mg.dL^{-1} [23]. La relation de causalité directe entre hypoglycémie et mortalité reste néanmoins encore débattue [24].

Variabilité glycémique

Même si le contrôle glycémique est protocolisé, les contrôles glycémiques rapprochés, l'insulinothérapie et la nutrition administrées en continu, la glycémie du patient de réanimation fluctue au cours du temps. Plusieurs études ont montré que ces fluctuations glycémiques étaient liées à un pronostic défavorable [25–27].

Modalités pratiques du contrôle glycémique

Technique de mesure de la glycémie

La technique de mesure de la glycémie est un point important à considérer, d'autant plus que la cible glycémique choisie est basse. En effet, toute surestimation de la glycémie expose à méconnaître de véritables épisodes hypoglycémiques potentiellement graves. La glycémie de référence est celle mesurée au laboratoire ou par un analyseur de gaz du sang disposant d'une électrode pour le glucose. En l'absence d'un analyseur de gaz du sang délocalisé dans l'unité de réanimation, le nombre quotidien de glycémies imposées par le protocole de contrôle glycémique et les délais de rendu des résultats par le laboratoire font souvent préférer la mesure au lit du patient par un lecteur de glycémie. Des travaux ont attiré l'attention sur la précision insuffisante de ces appareils dans les conditions de réanimation [28]. Les mesures qui sont réalisées sur sang total surestiment la glycémie des patients anémiés. Des études ont également montré la précision insuffisante des glucomètres pour mesurer des glycémies sur des échantillons sanguins capillaires prélevés au bout du doigt, mais aussi dans les conditions d'état de choc [29], de dysoxie ou d'interactions avec certains médicaments [30]. Le clinicien doit connaître les limites d'utilisation de son lecteur de glycémie et vérifier très régulièrement la fiabilité des glycémies mesurées.

La réduction des épisodes d'hypoglycémie et des fluctuations glycémiques impose un rapprochement des prélèvements sanguins et des mesures de la glycémie, dont les limites sont la charge de travail infirmier et l'inconfort du patient que cela occasionne. Depuis quelques années, se développent des dispositifs médicaux de monitorage plus ou moins continu de la glycémie [31]. Ces dispositifs réalisent des mesures espacées de moins d'une seconde à plusieurs minutes. Ils sont plus ou moins invasifs, allant d'une mesure réalisée dans le sang ou le plasma au travers d'un cathéter artériel ou veineux à une mesure transdermique, en passant par une mesure sur le liquide interstitiel au moyen d'un cathéter sous-cutané. Des calibrages sont nécessaires durant l'utilisation pour assurer la qualité de la mesure. Les résultats sont affichés par le dispositif avec des délais qui varient suivant la technique de la mesure : sous forme de valeurs moyennées successives ou de tendances. La précision de ces dispositifs médicaux dans le contexte de la réanimation est en cours d'évaluation. Il en est de même de leur intérêt sur la survenue d'hypoglycémies, les fluctuations glycémiques et le pronostic du patient par rapport à la technique classique de mesure discontinue par prélèvements sanguins répétés et mesure au lit du patient [32].

Moyens pour limiter les effets secondaires du contrôle glycémique

La mise en place dans un service d'un contrôle de la glycémie nécessite une formation préalable de tout le personnel médical et infirmier. Dans la mesure où la meilleure cible glycémique n'a pas encore été déterminée, celle-ci doit être choisie selon des critères qui tiennent principalement à l'organisation des soins dans le service. Pour limiter les déviations du protocole, le maniement de celui-ci doit être aisé et parfaitement maîtrisé par les utilisateurs paramédicaux [33]. Il ne doit présenter aucune ambiguïté. Lorsque l'algorithme est complexe et fait intervenir plus de paramètres que le simple recueil de la glycémie pour déterminer le débit d'insuline, son intégration dans un logiciel est indispensable [34].

L'insuline, de durée d'action courte, est administrée par voie intraveineuse en continu de préférence sur une voie dédiée. Lorsque l'administration sur une voie dédiée n'est pas possible, il faudra s'assurer que le volume mort qui existe entre la perfusion d'insuline et l'accès vasculaire est le plus faible possible. Ceci est important pour limiter l'inertie des variations du débit de l'insulinothérapie et ainsi les fluctuations de la glycémie. Certains protocoles préconisent l'administration de bolus d'insuline pour les valeurs de glycémie les plus hautes. Ces bolus ne paraissent néanmoins pas indispensables, car ramener la glycémie dans la cible n'est pas une urgence.

Afin de limiter les fluctuations glycémiques, les apports nutritionnels, par voie entérale ou parentérale, sont administrés à un débit constant et sans interruption sur le nycthémère. Ces apports nutritionnels sont clairement séparés des apports hydro-électrolytiques ; les solutions nutritionnelles les plus concentrées sont préférées et l'éventuel complément hydro-électrolytique apporté par d'autres solutions contenant au maximum 2,5 % de glucose. Toute interruption de la nutrition expose à un risque d'hypoglycémie, même lorsque l'interruption est de courte durée ou lorsque l'insulinothérapie est interrompue de façon concomitante. On préférera utiliser un protocole qui ajuste l'insulinothérapie aux modifications des apports nutritionnels. Certains médicaments comme les glucocorticoïdes perturbent l'équilibre glycémique et leur administration en continu sur le nycthémère sera dans la mesure du possible privilégiée. La figure 135.1 présente les déterminants importants qui assurent un contrôle glycémique efficient et sûr en réanimation.

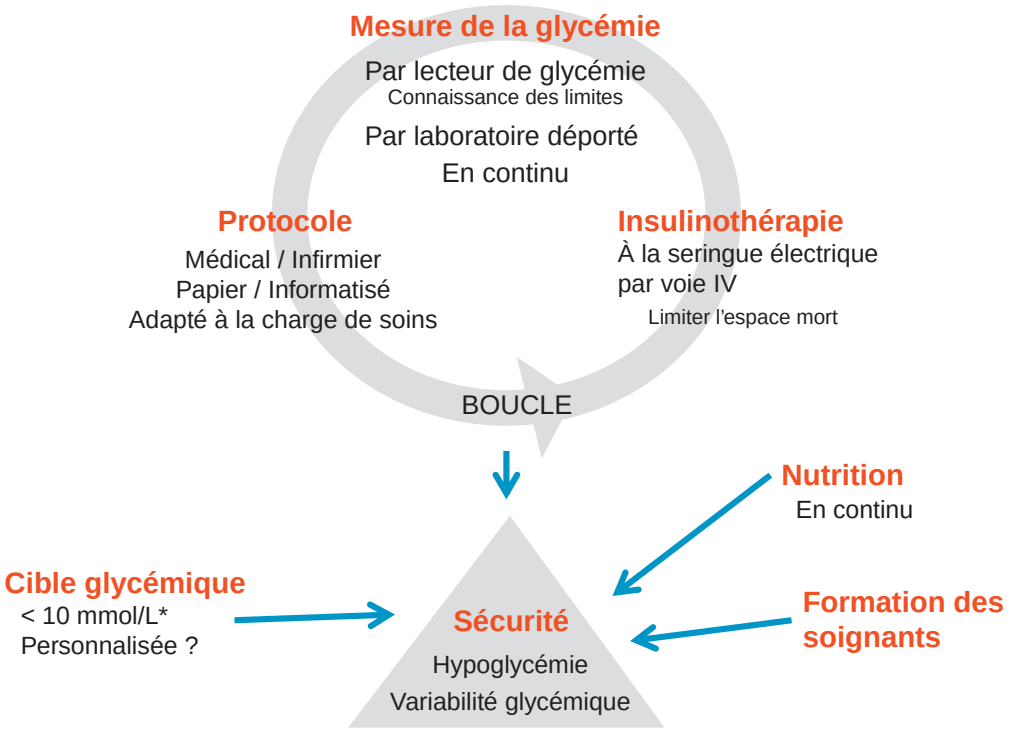


FIG. 135.1 **Déterminants d'un contrôle glycémique efficient et sûr en réanimation.**
La « boucle » représente une automatisation de l'administration de l'insuline en fonction de la glycémie (idéalement mesurée en continu).
* Sur la base de l'étude NICE-SUGAR [12].

Conclusion

Alors que le contrôle glycémique fait partie des bonnes pratiques en réanimation, des questions importantes subsistent. Si le seuil glycémique a été revu à la hausse après l'étude NICE-SUGAR [12], des études sont en cours pour évaluer des cibles glycémiques plus personnalisées. Un *monitoring* plus précis et en continu de la glycémie est également en cours d'évaluation. Ceci pourrait permettre de limiter les effets secondaires inhérents au contrôle glycémique.

Références

[1] Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 8 nov 2001;345(19):1359–1367.
[2] Cely C.M., Arora P., Quartin A.A., et al. Relationship of baseline glucose homeostasis to hyperglycemia during medical critical illness. *Chest, sept.* 2004;126(3):879–887.
[3] Robinson L.E., van Soeren M.H. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control. *AACN Clin Issues, mars.* 2004;15(1):45–62.
[4] Dungan K.M., Braithwaite S.S., Preiser J.C. Stress hyperglycaemia. *Lancet.* 23 mai 2009;373(9677):1798–1807.
[5] Van den Berghe G., Wouters P.J., Bouillon R., et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med.* févr 2003;31(2):359–366.
[6] Vanhorebeek I., Langouche L. Molecular mechanisms behind clinical benefits of intensive insulin therapy during critical illness: glucose versus insulin. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* déc 2009;23(4):449–459.
[7] Van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G., et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2 févr 2006;354(5):449–461.
[8] Van den Berghe G., Wilmer A., Milants I., et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes.* nov 2006;55(11):3151–3159.

[9] Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F., et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 10 janv 2008;358(2):125–139.
[10] Preiser J.C., Devos P., Ruiz-Santana S., et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med.* oct 2009;35(10):1738–1748.
[11] Kalfon P., Giraudeau B., Ichai C., et al. Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* févr 2014;40(2):171–181.
[12] NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S., Chittock D.R., et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 26 mars 2009;360(13):1283–1297.
[13] Marik P.E., Preiser J.C. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* mars 2010;137(3):544–551.
[14] Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* janv 2008;36(1):296–327.
[15] Moghissi E.S., Korytkowski M.T., DiNardo M., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* juin 2009;15(4):353–369.
[16] Ichai C., Cariou A., Léone M., et al. Expert's formalized recommendations. Glycemic control in ICU and during anaesthesia: useful recommendations. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* août 2009;28(7-8):717–718.
[17] Cowie C.C., Rust K.F., Ford E.S., et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care.* févr 2009;32(2):287–294.
[18] Clement S., Braithwaite S.S., Magee M.F., et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care.* févr 2004;27(2):553–591.
[19] Plummer M.P., Bellomo R., Cousins C.E., et al. Dysglycaemia in the critically ill and the interaction of chronic and acute glycaemia with mortality. *Intensive Care Med.* juill 2014;40(7):973–980.
[20] Egi M., Bellomo R., Stachowski E., et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med.* août 2008;36(8):2249–2255.
[21] Lanspa M.J., Hirshberg E.L., Phillips G.D., et al. Moderate glucose control is associated with increased mortality compared with tight glucose control in critically ill patients without diabetes. *Chest.* mai 2013;143(5):1226–1234.
[22] Vriesendorp T.M., van Santen S., deVries J.H., et al. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Crit Care Med.* janv 2006;34(1):96–101.
[23] Preiser J.C. NICE-SUGAR: the end of a sweet dream? *Crit Care Lond Engl.* 2009;13(3):143.
[24] Finfer S. Hypoglycemia in critically ill adults : association yes, causation not proven. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(6):1012.
[25] Krinsley J.S. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* nov 2008;36(11):3008–3013.
[26] Bagshaw S.M., Bellomo R., Jacka M.J., et al. The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13(3):R91.
[27] Hermanides J., Vriesendorp T.M., Bosman R.J., et al. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med.* mars 2010;38(3):838–842.
[28] Critchell C.D., Savarese V., Callahan A., et al. Accuracy of bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients. *Intensive Care Med.* déc 2007;33(12):2079–2084.
[29] Garingarao C.J.P.A., Buenaluz-Sedurante M., Jimeno C.A. Accuracy of point-of-care blood glucose measurements in critically ill patients in shock. *J Diabetes Sci Technol.* sept 2014;8(5):937–944.
[30] Fahy B.G., Coursin D.B. Critical glucose control: the devil is in the details. *Mayo Clin Proc.* avr 2008;83(4):394–397.
[31] Wernerman J., Desaive T., Finfer S., et al. Continuous glucose control in the ICU: report of a 2013 round table meeting. *Crit Care Lond Engl.* 2014;18(3):226.
[32] Zhu W., Jiang L., Jiang S., et al. Real-time continuous glucose monitoring versus conventional glucose monitoring in critically ill patients: a systematic review study protocol. *BMJ Open.* 2015;5(1) e006579.
[33] Malesker M.A., Foral P.A., McPhillips A.C., et al. An efficiency evaluation of protocols for tight glycemic control in intensive care units. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses.* nov 2007;16(6):589–598.
[34] Rood E., Bosman R.J., van der Spoel J.I., et al. Use of a computerized guideline for glucose regulation in the intensive care unit improved both guideline adherence and glucose regulation. *J Am Med Inform Assoc (JAMIA).* avr 2005;12(2):172–180.

CHAPITRE 136

Épuration extra-hépatique : la dialyse à l'albumine par le système MARS®

F. Saliba; P. Ichaï; D. Samuel

Introduction

L'insuffisance hépatocellulaire aiguë ou chronique avancée demeure dans l'état actuel une menace vitale à court terme. De grands progrès sont survenus au cours de ces dernières années dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des maladies du foie. Le traitement de référence des formes sévères est la transplantation hépatique. Cependant, la transplantation souffre de pénurie d'organes aggravée dans cette indication d'urgence de la demande. Dans un contexte de pénurie de greffons, une grande partie de ces patients ne sont pas inscrits sur une liste d'attente de transplantation du fait de la gravité de leur maladie, des longs délais d'attente pour la disponibilité d'un greffon ou de la présence de contre-indications (âge, pathologies extra-hépatiques associées, comorbidités et risque opératoire). De plus, parmi ceux qui sont inscrits, près de 10 % des patients décèdent dans l'attente d'un greffon. De nombreux systèmes de suppléance hépatique se sont développés au cours des cinq dernières décennies [1] :

- **les systèmes de suppléance hépatique dits biologiques** se sont développés depuis le début des années 1960 dans le but de remplacer la fonction globale de l'hépatocyte (fonctions de synthèse, de métabolisme et d'épuration). Elles comportent les circulations croisées, les perfusions de foie *ex vivo* (veau, singe, porc, babouin), la transplantation d'hépatocytes et les foies dits « bio-artificiels » utilisant un bioréacteur comportant des cellules animales (hépatocytes porcins) ou des cellules humaines (hépatome C3A) [2, 3]. Le grand frein de ces systèmes est la difficulté de cultiver et de produire en quantité suffisante des hépatocytes humains et leur faible capacité de synthèse ;
- **les systèmes non biologiques** ont un rôle d'épuration ou de détoxification du sang et comportent l'hémoperfusion sur des colonnes de charbon ou sur des résines échangeuses de cations, les échanges transfusionnels de sang total ou de plasma, la plasmaphérèse à haut volume, l'hémofiltration sur membrane de polyacrylonitrile, la combinaison de la plasmaphérèse à l'hémodialyse ou l'hémofiltration, et plus récemment l'hémodiabsorption sur membrane cellulosique. Ces systèmes, techniquement lourds, n'ont jamais été largement évalués ; ils ont peu (ou pas) apporté de véritables bénéfices cliniques et ont été pour la plupart rapidement abandonnés. Les techniques d'épuration rénale conventionnelle utilisées actuellement en réanimation (hémodialyse aiguë, hémofiltration continue, hémodiafiltration continue) n'ont pas d'effets sur l'épuration hépatique ;
- **les techniques de dialyse à l'albumine**. Parmi celles-ci, on trouve le système MARS® (Baxter), le Prometheus® (Fresenius) et le SPAD® (*single pass albumin dialysis*, Fresenius) ; le MARS® est actuellement le plus utilisé dans le monde. Introduit en 1993 par Mitzner *et al.*, le concept consiste à épurer spécifiquement les toxines fixées à l'albumine chez les patients en insuffisance hépatique (Tableau 136.1). L'albumine humaine a pour principales fonctions de fixer, grâce à de nombreux sites de liaison, les différentes substances non solubles dans l'eau comme les acides biliaires, les acides gras, la bilirubine, le mercaptan, les phénols, les acides aminés aromatiques et leurs dérivés, le monoxyde d'azote, mais également d'assurer une fonction de transport grâce à un pouvoir de fixation de différentes substances toxiques, dès lors qu'elles sont sous forme libre dans le sang [4, 5].

Tableau 136.1

Substances présentes ou augmentées chez les patients présentant une insuffisance hépatique aiguë pouvant être réduite au cours du traitement par le système MARS®.

Acides biliaires
Bilirubine totale et conjuguée
Acides aminés aromatiques
Métabolites indoles, phénols, thiols
Acides gras à chaînes courtes et moyennes
Digoxine
Benzodiazépines et substances dérivées
Ammoniac
Lactates
Tryptophane
Monoxyde d'azote
Créatinine
Urée
Électrolytes
Cuivre
Prostacyclines
Paracétamol
Autres substances exogènes liées à l'albumine
TNF-alpha et cytokines pro-inflammatoires

Le système MARS®

Principe de fonctionnement

Le moniteur MARS® (*Molecular adsorbent recirculating system*) complète un appareil d'épuration extrarénal conventionnel, qu'il s'agisse d'un générateur de dialyse ou d'un moniteur d'hémofiltration et d'hémodiafiltration continue (Fig. 136.1). Il comporte une membrane MarsFlux à fibres creuses permettant les échanges de toxines entre le circuit sang et le circuit albumine (500 mL d'albumine 20 %), qui est perméable aux molécules et toxines dont le poids moléculaire est inférieur à 50 kDa, une résine d'absorption des toxines par échanges anioniques, une colonne d'absorption par charbon actif et une membrane DiaFlux d'épuration complémentaire du sang entre le circuit albumine et le circuit dialysat.

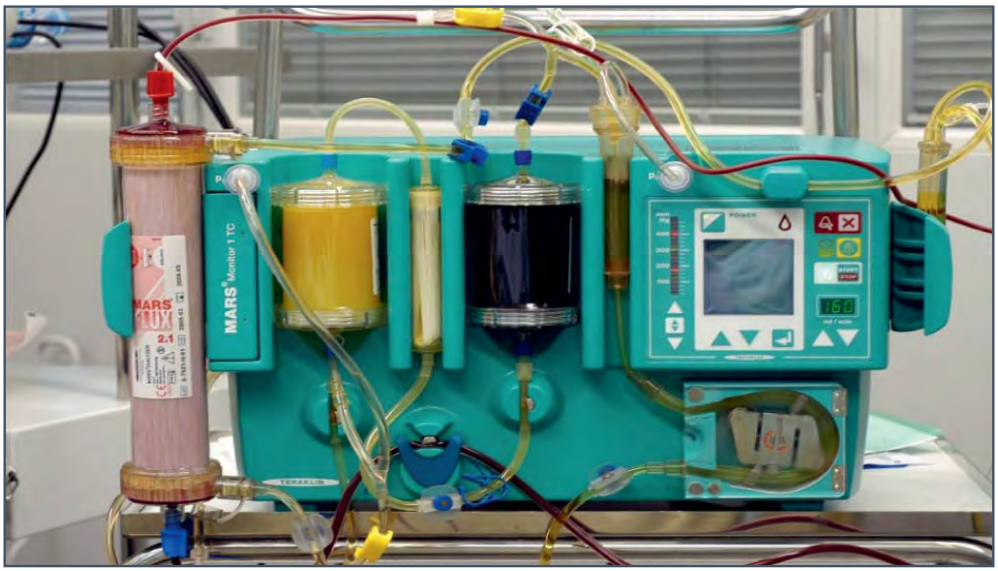


FIG. 136.1 **Le moniteur MARS® comportant la membrane MarsFlux, une résine d'anion et une colonne de charbon.**

Traitement et surveillance

Les séances de MARS® doivent être réalisées de préférence dans un service de réanimation. Elles peuvent être réalisées dans des unités ayant l'expertise de la dialyse. La durée moyenne recommandée d'une séance de traitement est de 8 h (6-12 h en fonction de l'intensité de l'ictère). Dans la plupart des indications, trois séances de traitement sont réalisées à 12-24 h d'intervalle. En fonction de la réponse au traitement, d'autres séances peuvent s'avérer nécessaires, à raison de 2-3 séances par semaine. Au cours du traitement de l'hépatite fulminante, les traitements doivent de préférence se succéder dans l'attente de la régénération hépatique ou de la transplantation.

Risques et tolérance

La surveillance du MARS® est identique à celle d'une hémodiafiltration continue (CCVHDF) et les risques observés sont comparables. La tolérance du traitement est généralement bonne. Une thrombopénie modérée est souvent observée. Les médicaments qui ont une forte liaison protidique doivent être préférablement administrés en fin de séance.

Anticoagulation et coagulation du circuit

Des précautions sont à prendre pour l'héparinisation du circuit, particulièrement chez le cirrhotique grave. Ces risques peuvent être liés à des problèmes de cathéter, à une anticoagulation inadéquate avec de l'héparine pouvant être à l'origine d'une coagulation du circuit de dialyse, ou à des signes de fibrinolyse biologique, voire de saignements cliniques, d'autant plus que la coagulation de ces patients est toujours très altérée. Les cirrhotiques graves ont souvent un taux d'antithrombine III effondré, exposant à la coagulation de la membrane. Une supplémentation en antithrombine III préalablement à la séance est parfois nécessaire. L'héparinothérapie en cours de dialyse, souvent administrée à de faibles doses, voire absente, est fonction du taux de prothrombine, de l'INR, du taux de plaquettes et de la présence de D-dimères. En cas de présence de ces derniers, l'administration d'un antifibrinolytique (acide tranexamique) est nécessaire. Quelques rares expériences avec le citrate ont été rapportées. L'anticoagulation par le citrate ne peut être recommandée que dans des centres experts où le personnel soignant est habitué à l'utilisation et la surveillance spécifique des traitements sous citrate. Du fait de l'absence de données, l'usage du citrate chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère est à éviter.

Indications du système MARS®

La dialyse à l'albumine par le système MARS® est généralement indiquée chez tout patient présentant une insuffisance hépatique aiguë grave sur un foie antérieurement sain (hépatite fulminante), après décompensation aiguë d'une maladie chronique du foie (cirrhose), ou plus rarement dans diverses situations d'insuffisance hépatique après transplantation ou chirurgie hépatique majeure (Tableau 136.2).

Tableau 136.2

Principales indications du traitement par le système MARS®.

Hépatite aiguë grave
Hépatite fulminante, subfulminante, subaiguë ayant les critères de transplantation
Décompensation aiguë d'une maladie chronique du foie (*Acute on chronic liver failure*)
– Ictère cholestatique (bilirubine > 340 µmol/L ou 20 mg/dL) – Hépatite alcoolique aiguë résistante aux corticoïdes – Encéphalopathie hépatique ne répondant pas au traitement médical – Syndrome hépatorénal ne répondant pas à la terlipressine/noradrénaline plus albumine
Après transplantation hépatique
– Non-fonctionnement primaire du greffon – Dysfonction primaire du greffon – Cirrhose sur le greffon en attente de retransplantation – Rejet chronique en attente de retransplantation – Prurit réfractaire au traitement médical – Autres situations rares d'insuffisance hépatique
Après hépatectomie majeure
Insuffisance hépatique après hépatectomie majeure pour tumeur du foie
Prurit réfractaire
Maladies cholestatiques, cirrhoses biliaires primitives ou secondaires
Intoxication aiguë médicamenteuse
Surdosage avec des substances toxiques ou médicamenteuses liées à l'albumine
Défaillance hépatique secondaire
– Foie hypoxique – Ictère survenant suite à un état de choc prolongé (chirurgie, sepsis, traumatisme)

Hépatite fulminante, subfulminante et subaiguë

En l'absence de transplantation, 85 à 100 % des patients décèdent par décérébration secondaire à une hypertension intracrânienne favorisée par un œdème cérébral massif. Les critères actuels de l'indication du MARS® sont ceux qui sont reconnus pour l'indication à la transplantation hépatique. Il s'agit des critères de Clichy [6] (existence d'une confusion ou d'un coma et un facteur V inférieur à 20 % chez des sujets âgés de moins de 30 ans ou un facteur V inférieur à 30 % chez des sujets âgés de plus de 30 ans) ou des critères du « *King's College* » [7]. Le MARS® a permis une amélioration de l'encéphalopathie hépatique [8], de l'état hémodynamique [9], une diminution de la pression intracrânienne et de l'œdème cérébral [10], une amélioration de la perfusion cérébrale [11], une épuration de certaines cytokines augmentées au cours des hépatites fulminantes (TNF-α, interleukine 6, interleukine β) [12]. Dans l'étude Fulmar, la première étude randomisée multicentrique (française) dans cette indication, 102 patients atteints d'une hépatite fulminante (49 dans le groupe conventionnel CONV et 53 dans le groupe MARS®) ont été inclus. La cause principale de l'hépatite était une intoxication au paracétamol (38 %, 19 CONV, 20 MARS®). Les résultats ont montré une amélioration non significative de la survie à 6 mois dans le groupe MARS® (84,9 % *versus* 75,5 %), particulièrement dans le groupe d'hépatite due au paracétamol (85 % *versus* 68,4 %). La probabilité d'être transplanté était significativement meilleure dans le groupe MARS® (73,6 % *versus* 55,1 %). L'accès à la transplantation de ces patients inscrits en super-urgence en France était de façon inattendue rapide, rendant difficile l'analyse du réel bénéfice du MARS®. Les 66 patients (sur 102) qui ont été transplantés l'ont été dans

un délai médian « randomisation-transplantation » de 16 h (41,0 % dans le groupe paracétamol et 79,4 % dans le groupe non-paracétamol). La survie sans transplantation était significativement meilleure ($p < 0,001$) quand on compare les patients qui ont eu 3 séances ou plus (57,1 %) aux patients qui ont eu de 0 à 2 séances (17 %). Les effets secondaires indésirables graves analysés par un comité scientifique indépendant étaient comparables. Cette étude a montré un intérêt du MARS®, pouvant améliorer la survie sans transplantation des hépatites fulminantes dues au paracétamol avec une très bonne tolérance ; ceci nécessite d'être évalué à plus grande échelle [13].

Décompensation aiguë de maladie chronique du foie (*acute on chronic liver failure*)

Le MARS® est indiqué dans les suites d'une décompensation aiguë grave d'une maladie chronique du foie (ACLF), faisant suite à une hémorragie digestive, une infection d'ascite, une infection systémique, une alcoolisation aiguë, une encéphalopathie hépatique ou une prise médicamenteuse ou toxique. Ces patients ont souvent une défaillance d'organe associée et un taux de mortalité élevé [14, 15]. La technique d'épuration hépatique par MARS® améliore significativement la survie à court terme de ces patients avec une efficacité démontrée sur l'encéphalopathie hépatique, la bilirubinémie, les acides biliaires, la pression artérielle et la créatininémie [16–18]. Les indications du MARS® chez le cirrhotique ont pour objectifs de rétablir la phase aiguë de décompensation et éventuellement de permettre l'accès à une transplantation hépatique ; elles sont résumées dans le tableau 136.2.

Récemment, deux études randomisées multicentriques réalisées chez des patients ayant une ACLF, comparant le MARS® ou le Prometheus® au traitement médical standard (TMS) n'ont pas montré de bénéfice sur la survie à 28 et 90 jours [19, 20]. L'étude sur le MARS® (RELIEF) a inclus 189 patients ayant un ictère (bilirubine > 5 mg/dL) et au moins un des éléments suivants : encéphalopathie hépatique stade 3-4, syndrome hépatorénal ou bilirubine > 20 mg/dL). Le nombre moyen de séances de MARS® était de 6,5 ± 3,1. La survie des patients en intention de traiter était respectivement dans le groupe MARS® et dans le groupe TMS comparable à 28 jours (n = 179 patients : 60,7 % *versus* 58,9 % ; p = 0,79) et à 90 jours (46,1 % *versus* 42,2 % ; p = 0,71). Dans le groupe MARS®, la proportion de patients ayant une amélioration de l'encéphalopathie hépatique ou du syndrome hépatorénal était supérieure à celle du traitement médical.

Ce groupe de patients cirrhotiques graves reste cependant très hétérogène avec souvent une ou plusieurs défaillances d'organes associées conjointement à la présence d'un SIRS ou d'un sepsis. Récemment, l'étude CANONIC a permis de définir l'ACLF et de bien identifier des groupes de patients de différents pronostics [15], pouvant être le support de futures études sur lessuppléances hépatiques.

Autres indications

- **Après transplantation hépatique** : la dialyse à l'albumine par le système MARS® est parfois indiquée chez le transplanté qui développe un non fonctionnement ou un dysfonctionnement primaire du greffon, ou plus tardivement un rejet chronique ou une cirrhose sur le greffon, et ce dans l'attente d'une retransplantation hépatique.
- **Intoxications aiguës ou surdosage en médicaments** potentiellement liés à l'albumine, comme l'intoxication aux champignons, au paracétamol, au cuivre au cours de la maladie de Wilson, aux benzodiazépines endogènes et exogènes, au midazolam, au fentanyl, à la phénytoïne.
- **Prurit réfractaire rebelle au traitement médical** : il s'agit de patients ayant un prurit sévère avec des lésions intenses de grattage secondaires à une cirrhose biliaire primitive ou secondaire ou toute autre cholestase chronique. La réponse au traitement par le MARS® est souvent spectaculaire pour le patient ; l'effet s'observe dès la fin de la séance chez près de 80 % des patients. Un traitement quotidien de deux à trois séances successives par le MARS® permet une réduction du taux des acides biliaires et une amélioration clinique souvent durable sur le prurit [21]. En fonction de l'indication, d'autres séances s'avèrent nécessaires à 1-3 mois d'intervalle.
- **Autres situations pathologiques** : le MARS® a été utilisé comme traitement de sauvetage dans diverses indications plus rares, comme l'insuffisance hépatique aiguë sévère après hépatectomie majeure, l'insuffisance hépatique aiguë secondaire à un traumatisme grave du foie, à un foie hypoxique après un choc cardiogénique ou après chirurgie cardiaque [22]. Peu de données ont été rapportées sur ces indications.

Contre-indications du MARS®

- La présence d'une hémorragie active, de coagulation intravasculaire disséminée, d'un choc septique ou d'un sepsis non contrôlé et de toute instabilité hémodynamique.
- Deux contre-indications relatives : une thrombopénie inférieure à 50 000/mm^3 et un INR supérieur à 2,3.

Synthèse et points clés

- L'utilisation du MARS® concerne des équipes multidisciplinaires regroupant réanimateurs, hépatologues et chirurgiens transplanteurs.
- Le MARS® doit être utilisé préférentiellement dans des centres de transplantation, des services de réanimation en lien avec des centres de transplantation ou des centres experts de dialyse pour certaines indications.
- Le MARS® est un traitement de suppléance hépatique temporaire de quelques jours ou semaines, souvent dans l'attente d'un traitement définitif (transplantation hépatique).
- Le MARS® permet à la fois une épuration hépatique et rénale. L'efficience de la membrane, particulièrement sur la bilirubine, les acides biliaires et l'ammoniémie, a bien été démontrée.
- Les indications les plus fréquentes sont : prurit réfractaire, encéphalopathie hépatique, hépatite fulminante, voire syndrome hépatorénal.
- Le bénéfice du MARS® sur la survie sans transplantation chez le cirrhotique nécessite des études plus robustes avec des populations bien homogènes.
- Le MARS®, comme toute thérapeutique, doit être utilisé à un stade précoce de la maladie, en l'absence de sepsis grave ou non contrôlé et de défaillance multi-organes terminale.
- Le MARS® est en général bien toléré. Cependant, des précautions sont à prendre chez les patients ayant des troubles majeurs de la coagulation.
- Comparativement à la dialyse rénale, le coût actuel de la dialyse hépatique à l'albumine reste élevé.
- Des études d'efficacité ainsi que des études pharmaco-économiques s'avèrent encore nécessaires pour mieux préciser les indications et bien évaluer le rapport coût/bénéfice.

Références

[1] Saliba F., Samuel D. Artificial liver support: a real step forward. *Minerva Med.* 2015;1062(1):35–43.

[2] Samuel D., Ichaï P., Feray C., et al. Neurological improvement during bioartificial liver session in patients with acute liver failure awaiting transplantation. *Transplantation.* 2002;73(2):257–264.

[3] Demetriou A.A., Brown Jr. R.S., Busuttil R.W., et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg.* 2004;239(5):660–667.

[4] Mitzner S., Klammt S., Stange J., et al. Albumin regeneration in liver support-comparison of different methods. *Ther Apher Dial.* 2006;10(2):125–131.

[5] Saliba F., Samuel D. Foie artificiel. Concepts et développements actuels. In: *Encyclopédie médico-chirugicale.* Traité d'Hépatologie; 1–19. 2011;7-043-B-15, 1.

[6] Bernuau J., Rueff B., Benhamou J.P. Fulminant and subfulminant liver failure : definitions and causes. *Semin Liver Dis.* 1986;6(2):97–106.

[7] Bernal W., Donaldson N., Wyncoll D., et al. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure : a cohort study. *Lancet.* 2002;359(9306):558–563.

[8] Schmidt L.E., Tofteng F., Strauss G.I., et al. Effect of treatment with the Molecular Adsorbents Recirculating System on arterial amino acid levels and cerebral amino acid metabolism in patients with hepatic encephalopathy. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39(10):974–980.

[9] Schmidt L.E., Wang L.P., Hansen B.A., et al. Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure : A prospective controlled trial. *Liver Transpl.* 2003;9(3):290–297.

[10] Abraham R.B., Szold O., Merhav H., et al. Rapid resolution of brain edema and improved cerebral perfusion pressure following the molecular adsorbent recycling system in acute liver failure patients. *Transplant Proc.* 2001;33(6):2897–2899.

[11] Schmidt L.E., Svendsen L.B., Sorensen V.R., et al. Cerebral blood flow velocity increases during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Transpl.* 2001;7(8):709–712.

[12] Auth M.K., Kim H.S., Beste M., et al. Removal of metabolites, cytokines and hepatic growth factors by extracorporeal liver support in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(1):54–59.

[13] Saliba F., Camus C., Durand F., et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2013;159(8):522–531.
[14] Saliba F., Ichai P., Levesque E., et al. Cirrhotic patients in the ICU: prognostic markers and outcome. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19(2):154–160.
[15] Moreau R., Jalan R., Gines P., et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1426–1437 1437.e1-9.
[16] Mitzner S.R., Stange J., Klammt S., et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS : results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl.* 2000;6(3):277–286.
[17] Heemann U., Treichel U., Loock J., et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective controlled study. *Hepatology.* 2002;36:949–958.
[18] Hassanein T., Tofteng F., Brown R., et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology.* 2007;46(6):1853–1862.
[19] Bañares R., Nevens F., Larsen F.S., et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology.* 2013;57(3):1153–1162.
[20] Kribben A., Gerken G., Haag S., et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology.* 2012;142(4):782–789.
[21] Parés A., Herrera M., Avilés J., et al. Treatment of resistant pruritus from cholestasis with albumin dialysis: combined analysis of patients from three centers. *J Hepatol.* 2010;53(2):307–312.
[22] Banayosy A., Kizner L., Schueler V., et al. First use of the Molecular Adsorbent Recirculating System technique on patients with hypoxic liver failure after cardiogenic shock. *ASAIO J.* 2004;50(4):332–337.

CHAPITRE 137

Surveillance postopératoire en chirurgie abdominale

N. Belhadj-Tahar; J. Lefèvre; T. Lescot

Introduction

La chirurgie abdominale, qu'elle soit digestive, gynécologique ou vasculaire, expose plus particulièrement aux risques partagés de douleurs intenses, d'insuffisance respiratoire aiguë, liés à l'état nutritionnel, d'infection intra-abdominale, de syndrome du compartiment abdominal, de complications hémorragiques et ischémiques. Dans ce contexte, la surveillance postopératoire s'attachera donc de façon plus spécifique à détecter précocement la survenue de ces événements qui s'accompagnent d'un plus mauvais devenir en réanimation et à l'hôpital.

Drainages et stomies

Après chirurgie abdominale, la surveillance des systèmes de drainage doit être pluriquotidienne. Le volume et l'aspect des liquides drainés devront être régulièrement relevés afin de permettre la détection rapide d'une complication intra-abdominale dans ce contexte. À l'inverse, des drains non ou peu productifs doivent être retirés, car ils exposent à des complications propres : érosion des tissus de voisinage, douleur, infection par contamination rétrograde, notamment lorsque le drainage n'est pas aspiratif.

Systèmes de drainage

On distingue classiquement deux indications de drainage dans le cadre de la chirurgie abdominale : les drainages prophylactiques et les drainages thérapeutiques. Les drains prophylactiques sont positionnés en fin d'intervention et favorisent l'écoulement des liquides septiques ou aseptiques. Ils préviennent la formation des collections et permettent le diagnostic précoce d'une complication hémorragique, infectieuse ou digestive (fistule). Leurs indications sont de plus en plus limitées. Ils ne sont d'ailleurs plus indiqués après une cholécystectomie, une colectomie, une appendicectomie pour appendicite, une splénectomie ou une hépatectomie mineure (moins de trois segments). Les drains thérapeutiques servent à drainer un épanchement liquidien collecté ou non. Dans ce dernier cas, le drainage constitue également le premier temps thérapeutique. Les systèmes de drainage peuvent être passifs ou actifs. Dans le cas d'un drainage passif, le dispositif de recueil est situé en dessous de la cavité abdominale et c'est donc la différence de pression hydrostatique qui permet l'évacuation des liquides de la cavité drainée. Le placement déclive du drain est indispensable à son efficacité. Les systèmes de drainage actif utilisent quant à eux une source de dépression extérieure.

Drainages passifs

Plusieurs types de drains sont utilisés afin de diriger les liquides vers l'extérieur de la cavité abdominale. Les drains tubulaires correspondent à un simple tube en silicone dont l'extrémité est le plus souvent multiperforée (Fig. 137.1). Les lames sont habituellement plus courtes, en caoutchouc ou bien en silicone, ondulées ou multitubulaires, et drainent par capillarité. Les tubes et lames peuvent être associés, constituant ce qui est communément nommé « module drain-lame ». Les faisceaux de crins ou crins de Florence sont d'utilisation moins fréquente. Ce sont des fils de nylon monobrin préférentiellement utilisés pour le drainage par capillarité des parties molles. Le sac de Mikulicz constitue un système de drainage par capillarité utilisé en cas de péritonite ou de pancréatite nécrosante (Fig. 137.2).



FIG. 137.1 **Les drains tubulaires correspondent à un simple tube en silicone dont l'extrémité est le plus souvent multiperforée.**

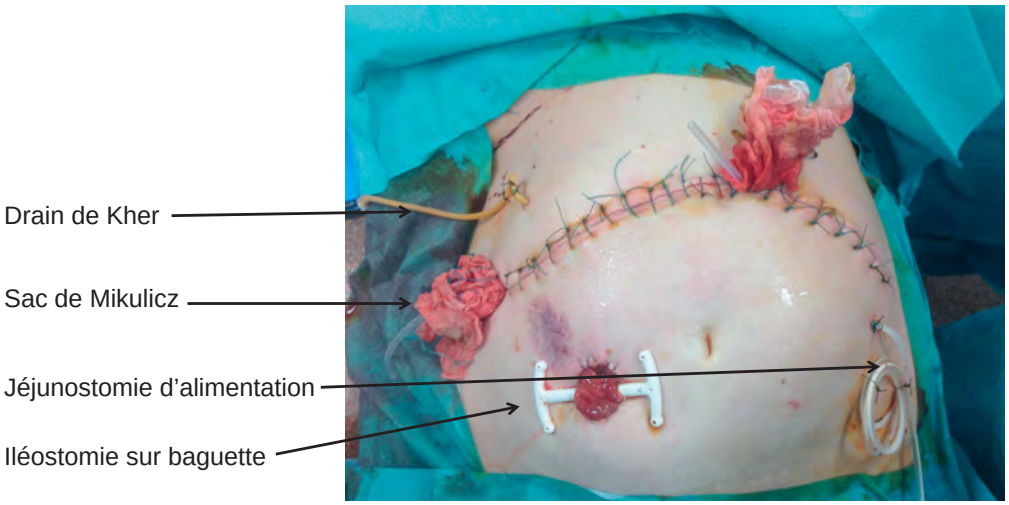


FIG. 137.2 **Appareillage abdominal postopératoire après nécrosectomie pancréatique (infection de nécrose compliquant une pancréatite aiguë sévère nécrosante).**

Il est constitué d'un disque de gaz et de plusieurs mèches de types « mèches à prostates ». Un drain silicone de petit calibre dont l'extrémité est placée au fond du sac permet son irrigation avant ablation. Le sac de Mikulicz est laissé en place de 7 à 14 jours. Après irrigation par du sérum salé isotonique, les mèches sont progressivement enlevées quelques jours avant l'ablation du sac. Le drain de Kehr est un drain en caoutchouc positionné chirurgicalement dans la voie biliaire principale. Son extrémité se termine en « T » et il est utilisé pour le drainage de la bile (Fig. 137.3). Le drain d'Escat ou de Pidinielli est un drain de petit calibre à bout rond pouvant être utilisé pour le drainage du canal cystique ou bien encore du canal de Wirsung.

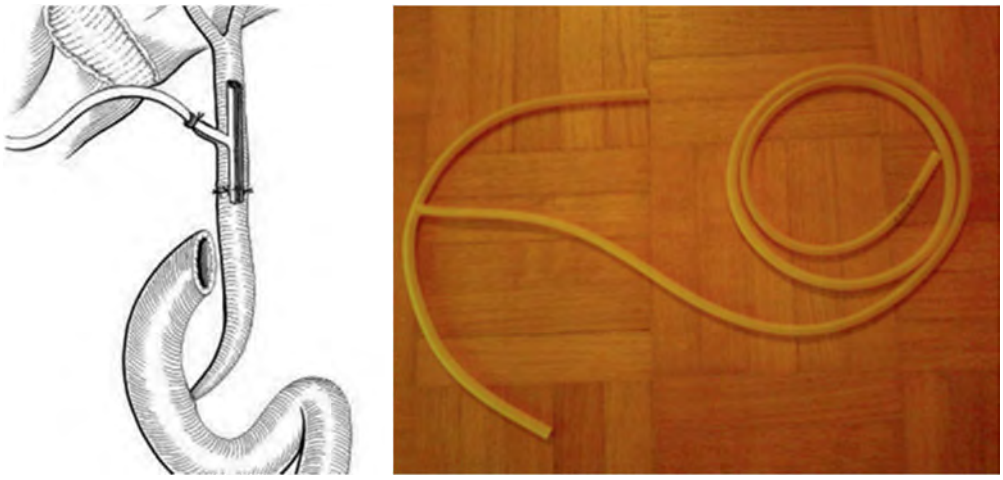


FIG. 137.3 Drain en caoutchouc positionné chirurgicalement dans la voie biliaire principale.
Son extrémité se termine en « T » et il est utilisé pour le drainage de la bile.

Drainages actifs

Les drainages actifs nécessitent une source de dépression. Le drain aspiratif simple de type « Jost-Redon », communément appelé « Redon », est relié à un bocal dont le vide aspiratif est renouvelé régulièrement (Fig. 137.4). Les systèmes de drainage aspiratifs sont composés d'un drain muni d'une prise d'air ou bien de deux drains parallèles dont l'un est relié à une source de pression continue. Les drains spiralés ou drains de « Levy » sont utilisés en cas de nécessité d'intubation d'un segment du tube digestif perforé (œsophage, duodénum) et/ou de lavage/irrigation continue de la cavité abdominale (Fig. 137.5). Le drain spiralé est constitué de trois canaux : un canal principal aspiratif et deux canaux latéraux (prise d'air et canal d'irrigation). Les drains de Levy sont retirés progressivement. Ils permettent une cicatrisation dirigée.

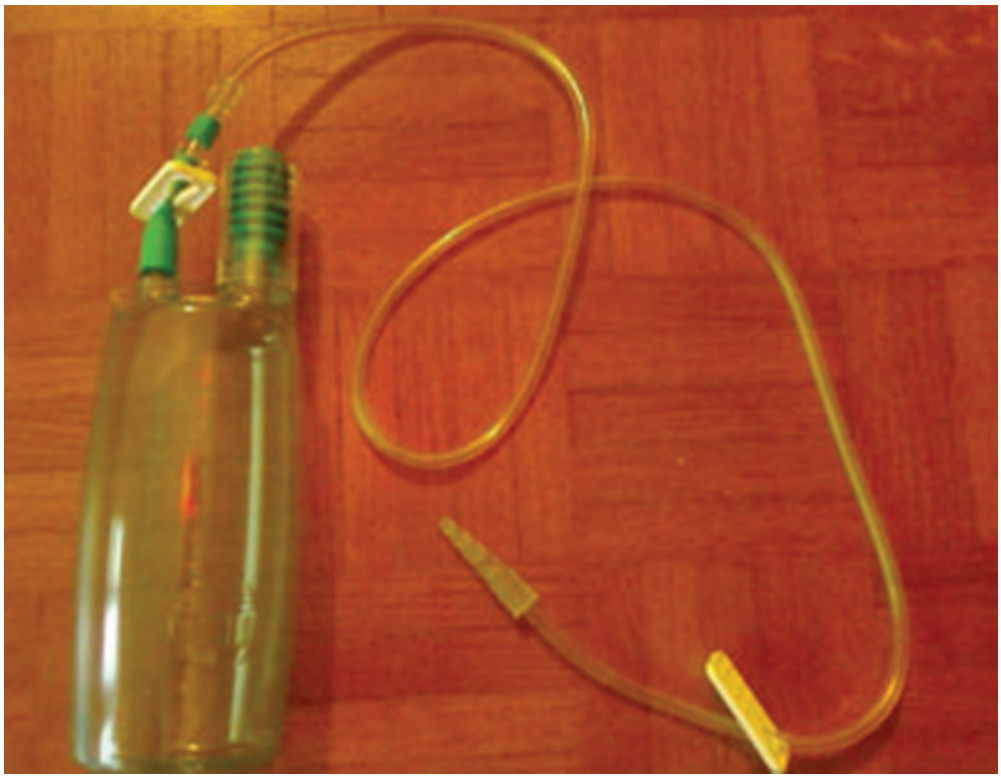


FIG. 137.4 **Drain aspiratif simple de type « Jost-Redon ».**

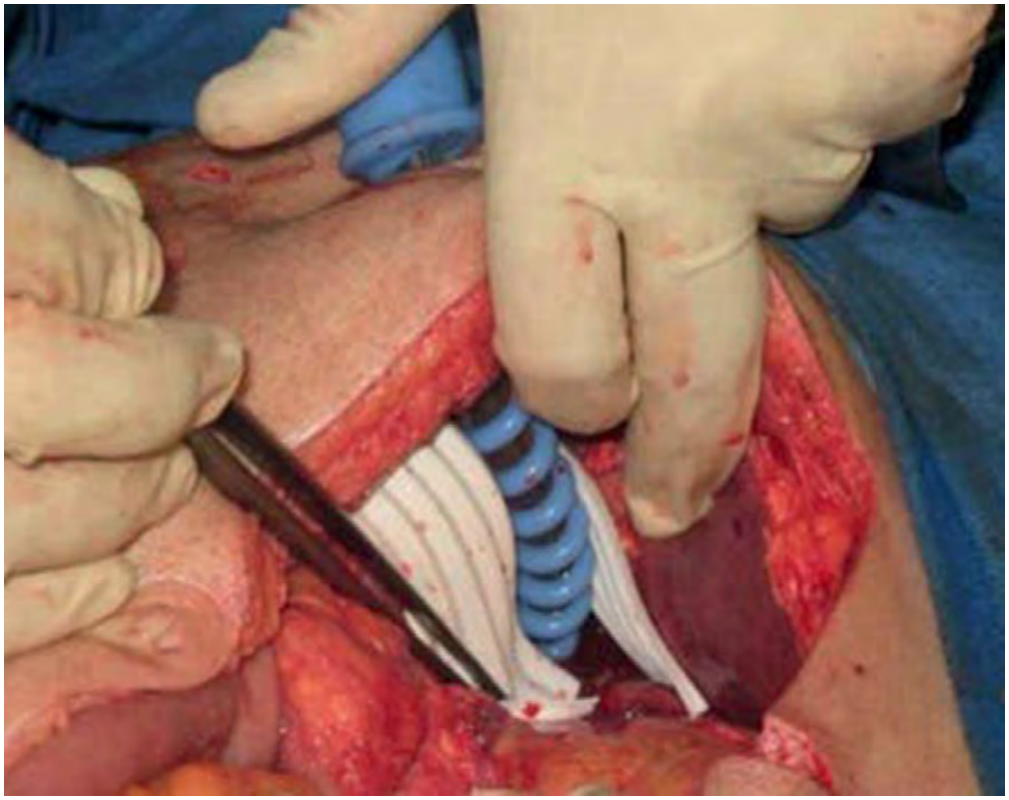


FIG. 137.5 **Drain spiralé ou drain de Levy.**

Stomies

On notera scrupuleusement le schéma opératoire, la nature, le nombre et la localisation des stomies. La surveillance postopératoire des stomies est quotidienne. Une stomie normale est bien vascularisée (rose) et son accolement à la peau est circonférentiel. La distance entre l'angle de Treitz et la stomie sera reportée. Dans tous les cas, la surveillance comportera le débit et l'aspect de l'écoulement. Un écoulement sanglant n'est pas normal et impose un examen local qui pourra être complété par un toucher stomial prudent par le chirurgien. Des débits importants (plusieurs litres par jours) peuvent être observés en cas de stomie proximale. Une attention toute particulière sera dans ce cas accordée à la prévention et à la correction des troubles hydro-électrolytiques. Le recueil précis des pertes permettra une compensation efficace. Une supplémentation en vitamines devra être envisagée, en particulier si les sels biliaires sont détournés, entraînant de fait une malabsorption des vitamines liposolubles. Des enzymes pancréatiques pourront également être prescrites.

Prise en charge respiratoire

L'insuffisance respiratoire aiguë est la première complication après chirurgie abdominale [1], survenant chez près de 30 % des patients, préférentiellement en cas de comorbidité (bronchopneumonie chronique, obésité, dénutrition, grand âge) [2]. Elle résulte d'une dysfonction ventilatoire décrite depuis plusieurs dizaines d'années et à présent bien caractérisée [3]. Sur le plan physiopathologique, ce phénomène correspond à un syndrome restrictif responsable d'une réduction du volume courant, de la capacité vitale et de la capacité résiduelle fonctionnelle. La réduction des volumes pulmonaires, la douleur limitant la toux et la dysfonction diaphragmatique concourent à la survenue d'atélectasies et d'hypoventilation alvéolaire. Plusieurs travaux ont souligné le rôle bénéfique d'une ventilation non invasive en cas d'insuffisance respiratoire survenant après chirurgie abdominale. Ces études non contrôlées rapportaient une réduction de la fréquence des atélectasies, une amélioration de l'oxygénation et du confort permettant de réduire le recours à une réintubation [4–6]. Plus récemment, une étude randomisée démontrait l'intérêt de l'application d'une pression positive continue CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) de façon prophylactique en cas d'hypoxémie (PaO_2/FiO_2 < 250 mmHg) après chirurgie abdominale [7]. De façon plus large, la prévention et le traitement de l'insuffisance respiratoire après chirurgie abdominale s'appuient sur une stratégie multimodale incluant également la kinésithérapie respiratoire incitative et la mobilisation du patient avec mise en position semi-assise puis au fauteuil. Ceci sera facilité par une prise en charge efficace de la douleur postopératoire. Dans ce contexte, l'analgésie péridurale peut certainement réduire le risque de complications respiratoires après chirurgie abdominale en comparaison avec une analgésie parentérale, en améliorant la fonction respiratoire et en limitant la dysfonction diaphragmatique et la nécessité d'une ventilation artificielle prolongée [8].

Prise en charge nutritionnelle

Stratification du risque nutritionnel

La chirurgie représente pour l'organisme une situation d'agression. Dans cette situation, les propriétés métaboliques de l'organisme sont réorientées vers les processus immunitaires et de cicatrisation notamment. La dégradation des protéines musculaires permet la synthèse de nouvelles protéines impliquées dans la réaction inflammatoire, ainsi que la production par le foie de glucose à partir de la voie de la néoglucogenèse. Il en résulte un catabolisme musculaire important dont les conséquences fonctionnelles peuvent être prolongées.

La prise en charge nutritionnelle périopératoire a pour objectif de limiter les conséquences d'une dénutrition induite ou préexistante dans un contexte d'agression. Le dépistage de la dénutrition est une étape clef de la prise en charge nutritionnelle périopératoire. Il doit être systématiquement effectué à l'aide d'outils cliniques et biologiques simples. Il consiste en premier lieu à rechercher et quantifier une perte de poids récente. Le diagnostic de dénutrition est retenu lorsque la perte de poids en un mois dépasse 5 %, ou 10 % en six mois. Les mesures du poids et de la taille permettent le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC). L'IMC correspond au rapport entre le poids corporel (exprimé en kg) et la taille (exprimée en mètre) élevée au carré. Le diagnostic de dénutrition est posé lorsque l'IMC est inférieur à 18,5 (< 21 chez le sujet âgé de plus de 70 ans). Les dosages biologiques peuvent également constituer une aide au diagnostic de dénutrition qui sera évoqué lorsque l'albuminémie est inférieure à 30 g/L, cette limite étant élevée à 35 g/L dans un contexte de chirurgie digestive non oncologique. En dehors des situations dans lesquelles un état de dénutrition est avéré, un risque de dénutrition cliniquement pertinent peut néanmoins être présent.

C'est le cas par exemple des patients âgés, présentant des pathologies chroniques graves (insuffisance d'organes), des antécédents de chirurgie digestive majeure, ou bien encore des symptômes réduisant les apports énergétiques. Il en est de même en cas de traitements à visée carcinologique (chimiothérapie, radiothérapie), de corticothérapie prolongée ou encore de polymédication définie par la prise de plus de cinq agents pharmacologiques. La nature de l'acte chirurgical ainsi que son risque de morbidité doivent être évalués, notamment en cas de risque de dénutrition postopératoire induit, par exemple lorsque la reprise des apports énergétiques est retardée, limitée, ou bien quand l'absorption des nutriments est altérée.

La dernière actualisation des recommandations de bonne pratique clinique sur la nutrition périopératoire, coordonnée par la Société francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP) et la Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR), préconise de classer les patients selon un grade nutritionnel (GN) de 1 à 4 permettant de stratifier le risque global périopératoire [9] :

- *grade nutritionnel 1* : patient non dénutri, sans facteur de risque de dénutrition et dont la chirurgie ne présente pas risque élevé de morbidité ;
- *grade nutritionnel 2* : patient non dénutri, mais présentant soit au moins un facteur de risque de dénutrition, soit un acte chirurgical dont la morbidité est élevée ;
- *grade nutritionnel 3* : patient dénutri et dont l'acte chirurgical ne représente pas de risque élevé de morbidité ;
- *grade nutritionnel 4* : patient dénutri et dont le risque chirurgical est élevé.

Stratégies de prise en charge nutritionnelle périopératoire

La stratégie nutritionnelle doit être définie dans la période périopératoire et vise à organiser les différentes actions à mener en fonction du grade nutritionnel du patient.

Patients GN 1 et GN 2

Dans la période postopératoire, une alimentation orale sera reprise précocement (dans les premières 24 heures) selon la tolérance du patient et en dehors de contre-indication chirurgicale. Une récente méta-analyse rassemblant 14 études randomisées, comparant une reprise précoce par rapport à une reprise tardive de la nutrition orale, confirme l'absence d'avantage lié au maintien des patients à jeun après chirurgie colorectale ; il semble même qu'une reprise précoce puisse être associée à un meilleur devenir [10]. L'instauration d'une nutrition artificielle ne sera envisagée que si les apports énergétiques demeurent inférieurs à 60 % des besoins au cours des sept premiers jours postopératoires.

Patients GN 3 et GN 4

Chez ces patients, la reprise de l'alimentation sera également précocement envisagée et une prescription de compléments nutritionnels oraux pourra être envisagée. Une nutrition artificielle sera précocement débutée si les apports oraux demeurent inférieurs à 60 % de la cible énergétique dès la 24^{e} heure. Chez les patients de grade nutritionnel 4, une nutrition artificielle devra être systématiquement débutée précocement dans la période postopératoire.

Mise en œuvre de la nutrition artificielle

Objectifs de la nutrition artificielle

L'objectif de la nutrition artificielle vise à assurer un apport énergétique compensant la dépense énergétique. Celle-ci correspond à l'énergie utilisée pour le maintien du métabolisme de base, l'effet thermique des nutriments, la thermogenèse et l'activité physique. L'évaluation précise de la dépense énergétique est au mieux réalisée à l'aide d'un dispositif de calorimétrie indirecte dont le coût et le temps nécessaire à la mesure représentent des obstacles qui expliquent son absence d'utilisation en pratique clinique. Pour un sujet dont l'IMC est compris entre 18 et 25, les apports énergétiques seront donc fixés entre 25 et 30 kcal/kg/jour [11]. Chez les patients obèses, il convient d'utiliser le poids normalisé avec un calcul du poids pour un IMC théorique de 25 à 30.

Présentations de nutrition artificielle

La nutrition artificielle peut-être administrée par voie entérale ou bien parentérale. Lorsque cela est possible, la voie entérale devra systématiquement être privilégiée [12]. Les mélanges de nutrition entérale sont composés de protéines, lipides, glucides, électrolytes, vitamines et minéraux avec ou sans fibres. Les mélanges polymériques se distinguent des mélanges semi-élémentaires (prédigérés) à base de peptides et de triglycérides à chaînes moyennes et réservés à des situations pathologiques particulières (grêle court,

insuffisance pancréatique exocrine). Les mélanges polymériques sont normocaloriques (1 kcal/mL) ou bien hypercaloriques (de 1,25 à 2 kcal/mL) et peuvent êtres normo- ou hyperprotidiques. Les mélanges de nutrition entérale seront administrés par une sonde digestive (nasogastrique, nasojéjunale, jéjunostomie, gastrostomie) de petit calibre en silicone à l'aide d'une pompe à débit continu réglable.

Les solutions de nutrition parentérale sont composées de glucides, d'acides aminés et de lipides avec ou sans électrolytes, mais sont dépourvues de vitamines et d'oligo-éléments dont l'ajout devra systématiquement être envisagé. Les différentes préparations disponibles présentent des compositions et des volumes distincts. Il est particulièrement important de noter que les solutions commerciales de nutrition parentérale contiennent jusqu'à 250 grammes de glucose dans un volume proche de 2 000 mL, ce qui représente en charge glucidique l'équivalent de 5 000 mL de solution glucosée à 5 %. Les conséquences d'une surcharge en glucose (déséquilibre du diabète, syndrome de renutrition inapproprié, déficit en thiamine) devront être attentivement prévenues.

Complications de la nutrition artificielle

Syndrome de Gayet-Wernicke

Le syndrome de Gayet-Wernicke survient lors de la perfusion de glucose chez les sujets dont les réserves en thiamine (vitamine B1) sont diminuées, la thiamine intervenant dans le métabolisme du glucose. Cette situation est fréquemment retrouvée chez les patients obèses, dénutris ou consommant une quantité excessive d'alcool. La symptomatologie associe un syndrome confusionnel, des signes oculomoteurs (nystagmus, ophtalmoplégie), un syndrome cérébelleux et une hypertonie oppositionnelle. Le diagnostic repose sur l'existence d'hypersignaux des corps mamillaires visibles en IRM (séquence FLAIR) et sur la correction des troubles après l'instauration du traitement qui repose sur une supplémentation intraveineuse en vitamine B1 (500 mg). En l'absence de traitement, cette situation peut évoluer vers un syndrome de Korsakoff responsable d'un syndrome amnésique combiné à des signes frontaux, de fausses reconnaissances et fabulations. À ce stade, la symptomatologie est le plus souvent irréversible.

Syndrome de renutrition inappropriée

Le syndrome de renutrition inappropriée correspond à un ensemble de symptômes survenant en cas d'apports énergétiques excessifs chez des sujets sévèrement dénutris dont l'adaptation métabolique est caractérisée par une augmentation du glucagon endogène, une diminution de l'insulinémie, une protéolyse et une glucogénolyse accrues et une adaptation du métabolisme de la masse grasse [13]. Dans cette situation, un apport exogène soudain de glucose provoque une sécrétion importante d'insuline responsable de troubles métaboliques parfois profonds (hypokaliémie, hypophosphorémie) et l'effondrement des réserves de thiamine (B1), une réabsorption rénale du sodium se traduisant par une hypervolémie et un syndrome œdémateux. L'ensemble de ces anomalies s'accompagne de manifestations cliniques (confusion, asthénie, paresthésie, spasmes, arythmies) pouvant entraîner le décès.

La prévention de ce syndrome impose en premier lieu d'identifier les situations à risque : dénutrition sévère, importante perte de poids récente, nutrition entérale prolongée préalable, alcoolisme chronique, introduction d'une nutrition parentérale. Dans ces situations, le dosage de la natrémie, de la kaliémie, de la phosphorémie et de la magnésémie sera effectué quotidiennement lors de la réintroduction d'une nutrition artificielle, *a fortiori* en cas de nutrition parentérale dont les apports glucosés sont importants. Les apports énergétiques seront initialement fixés à 10 kcal/kg/jour pendant 3 à 5 jours avant d'être progressivement augmentés par palier de 5 à 10 kcal/kg au cours de la semaine suivante et adaptés en fonction de l'évolution des signes biologiques (kaliémie, phosphorémie). Une supplémentation en vitamine sera systématique. En l'absence de données fiables concernant les posologies, on peut conseiller un apport intraveineux de vitamine B1 compris entre 100 et 500 mg/jour, et de vitamine B6 compris entre 100 et 250 mg/jour. Le dosage des vitamines dans ce contexte ne revêt que peu d'intérêt en raison du nombre restreint de laboratoires le proposant et des délais d'obtention des résultats.

Syndrome du compartiment abdominal

Les valeurs normales de pression intra-abdominale (PIA) sont comprises entre 5 et 12 mmHg, mais peuvent s'élever de façon transitoire lors d'un effort de toux par exemple [14]. Une hyperpression intra-abdominale est définie par une PIA comprise entre 12 et 20 mmHg de façon prolongée. Le syndrome du compartiment abdominal (SCA) correspond à une PIA > 20 mmHg associée à une nouvelle dysfonction d'organe [14]. Les étiologies du syndrome du compartiment abdominal peuvent être classées en quatre catégories selon le mécanisme en cause. Un SCA peut résulter d'une diminution de la compliance pariétale abdominale

(chirurgie abdominale, polytraumatisme, brûlures), d'une augmentation du volume intra-abdominal (pancréatite, hémo/pneumopéritoine, ascite, péritonite, tumeurs), d'une augmentation du volume digestif intraluminal (gastroparésie, iléus), d'une fuite capillaire (polytransfusion, expansion volémique importante, acidose, hypothermie). Dans tous les cas, l'augmentation prolongée de la PIA au-delà de 20 mmHg expose au développement de dysfonctions d'organes. Sur le plan hémodynamique, l'augmentation de la PIA entraîne une compression de la veine cave inférieure responsable d'une baisse de la précharge. La compression thoracique induite par l'augmentation du volume intra-abdominal est responsable d'une réduction du volume d'éjection systolique. Il en résulte une diminution du débit cardiaque, expliquant la défaillance cardiocirculatoire observée en cas d'élévation importante et prolongée de la PIA. Cette défaillance apparaît plus prononcée en situation d'hypovolémie. Dans ce cas, une expansion volémique permet, jusqu'à un certain niveau de PIA, de limiter les conséquences hémodynamiques [15]. Le retentissement respiratoire s'explique par la transmission intrathoracique de l'augmentation de la PIA, la limitation de la course diaphragmatique, la diminution de la capacité pulmonaire totale et, chez les patients artificiellement ventilés, par une augmentation des pressions d'insufflation [16]. Dans ce contexte, plusieurs études se sont intéressées à l'augmentation de la pression télé-expiratoire positive (PEEP), parfois nécessaire afin de limiter les répercussions pulmonaires décrites, mais pouvant à son tour contribuer à l'augmentation de la pression abdominale. Les résultats sont discordants. Si pour certains auteurs, l'augmentation de la PEEP ne s'accompagne pas d'une élévation concomitante de la PIA [17], pour d'autres, l'augmentation de PIA peut atteindre 5 mmHg en réponse à une variation de PEEP comprise entre 0 et 12 mmHg [15]. La dysfonction rénale observée en cas de SCA s'explique par une diminution du débit sanguin rénal, une augmentation des résistances vasculaires rénales, une augmentation de la pression veineuse rénale induisant une réduction de la filtration glomérulaire [16].

L'augmentation de pression intra-abdominale n'est pas rare en réanimation. Dans une étude monocentrique incluant 252 patients, une hyperpression intra-abdominale (PIA comprise entre 12 et 20 mmHg) était retrouvée chez 32 % des patients, mais seuls 4 % des patients inclus présentaient un syndrome du compartiment abdominal (PIA > 20 mmHg associée à une dysfonction d'organe). Déterminer la PIA nécessite de la mesurer. L'examen clinique de l'abdomen est peu informatif et ne permet pas d'évaluer le degré d'hyperpression intra-abdominale. La corrélation entre l'impression subjective du médecin et la PIA est mauvaise [18]. La mesure de la pression intravésicale demeure la méthode la plus simple et la plus usitée pour mesurer la PIA. D'autres sites de mesure peuvent en théorie être utilisés : intragastrique, intrarectal. La pression veineuse mesurée à l'aide d'un cathéter veineux fémoral ne reflète pas de façon suffisamment précise la pression intra-abdominale [19]. En pratique, pour mesurer la PIA, une aiguille reliée à une tubulure contenant un capteur de pression est installée dans la chambre de prélèvement du dispositif de recueil des urines. À partir de cette tubulure, 25 mL de chlorure de sodium à 0,9 % sont injectés de façon à créer une colonne d'eau transmettant l'onde de pression, et l'accès au collecteur d'urine est clampé. Le capteur de pression doit être situé au niveau du pubis. Cette méthode possède la particularité d'être peu coûteuse et réalisable au lit du patient de façon itérative [14]. La mesure de la pression intra-abdominale doit être réservée aux patients à risque. Il ne semble pas que la mesure étendue à tous les patients artificiellement ventilés en réanimation permette d'augmenter la détection du SCA [20]. En pratique, il semble intéressant de mesurer régulièrement la PIA en cas de dysfonction d'organe dans les situations suivantes : chirurgie abdominale, polytraumatisme, brûlures étendues, péritonite, ascite, pancréatite, pneumo/hémopéritoine, ascite, acidose, hypothermie, expansion volémique de haut volume, polytransfusion.

Le traitement du SCA consiste à augmenter la compliance de la paroi abdominale (sédation, voire curarisation), réduire le volume intra-abdominal intraluminal (aspiration gastrique, colonoscopie d'exsufflation), réduire le volume de la cavité abdominale (drainage des collections, ascite, abcès) et corriger les fuites capillaires. En cas d'échec du traitement médical, une décompression chirurgicale peut être envisagée. Il s'agit d'effectuer soit des incisions pariétales de relaxation, soit une laparotomie sans fermeture de la cavité abdominale : l'abdomen sera laissé ouvert ou bien fermé à l'aide d'un pansement en mousse aspiratif (VAC® : *Vacuum Assisted Closure*).

Complications infectieuses intra-abdominales

Les péritonites postopératoires représentent la principale cause de réintervention précoce (50 à 83 % des cas) et se caractérisent par une mortalité élevée, comprise entre 30 et 50 % [18]. Le plus souvent, la péritonite postopératoire est la conséquence d'une désunion anastomotique (50 à 70 % des cas) ou de la perforation d'un viscère creux, parfois non directement impliqué dans le geste chirurgical initial (10 à 20 % des cas). L'étiologie n'est cependant pas retrouvée dans 5 à 15 % des cas. L'analyse des facteurs de risque de survenue d'une péritonite postopératoire est complexe. Le type de chirurgie initiale conditionne notamment le risque de désunion anastomotique compris entre 2 et 15 % pour la chirurgie colorectale. Ce risque est multiplié

par 5 lorsque l'anastomose se situe à moins de 5 cm de la marge anale [21]. Une corticothérapie, un état de dénutrition, une maladie inflammatoire du tube digestif ainsi qu'une chirurgie carcinologique, en zone irradiée ou dans un contexte septique, constituent également des facteurs de risque de désunion anastomotique.

Le diagnostic de péritonite postopératoire demeure difficile, compte tenu le plus souvent de l'absence de signes spécifiques. Le tableau peut être marqué par une fièvre associée à des manifestations abdominales souvent au second plan devant des signes extradigestifs fréquents. Le diagnostic est simple devant un patient fébrile ou hypotherme présentant des troubles du transit (vomissements, gastroparésie), un abdomen distendu, des douleurs abdominales mal soulagées par les antalgiques et une tachycardie, parfois associées à une extériorisation de liquides digestifs par les drains ou les cicatrices, voire une éviscération. Il est parfois possible d'objectiver indirectement une perforation lorsque les liquides de drainages sont colorés après l'ingestion de bleu de méthylène (voie orale ou par la sonde gastrique). Les manifestations extra-abdominales sont fréquentes dans ce contexte : insuffisance respiratoire aiguë, encéphalopathie, insuffisance rénale aiguë, instabilité hémodynamique. L'apport diagnostique de la tomodensitométrie abdominale est le plus souvent faible lorsque l'infection se déclare dans les jours suivant la chirurgie initiale. À ce stade, la présence d'un épanchement liquidien intrapéritonéal ainsi qu'un pneumopéritoine peuvent être aussi bien rapportés au geste chirurgical initial qu'au développement d'une infection postopératoire. La mise en évidence d'une fuite de produit de contraste après ingestion (sonde gastrique ou *per os*) permet d'affirmer le diagnostic de perforation digestive et d'en préciser la localisation. À l'inverse, la normalité de l'examen tomodensitométrique n'élimine pas le diagnostic de péritonite postopératoire. Ce dernier repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques et de contexte. En cas de suspicion clinique de péritonite postopératoire par perforation d'organe chez un patient présentant des signes de gravité, il ne faut probablement pas faire d'imagerie pouvant retarder la prise en charge chirurgicale [22].

La prise en charge des péritonites postopératoires repose sur le contrôle de la source infectieuse, associé à une antibiothérapie adaptée, initialement probabiliste, dans un contexte d'infection nosocomiale. La prise en charge chirurgicale repose sur une laparotomie exploratrice permettant d'effectuer le bilan des lésions et de traiter la source infectieuse. Des prélèvements bactériologiques sont systématiquement effectués. Les segments digestifs désunis sont extériorisés à la peau à l'étage sous-mésocolique et un drainage transorificiel ou en regard des sutures est réalisé à l'étage sus-mésocolique. Un drainage du site opératoire est nécessaire et une jéjunostomie d'alimentation peut compléter le geste. Van Ruler *et al.* ont montré en 2007, dans un essai multicentrique randomisé, que les stratégies de relaparotomies programmées systématiques toutes les 24 à 48 h prolongent la durée d'hospitalisation sans bénéfice sur la morbidité et la mortalité. Ainsi, lorsque le traitement chirurgical a été jugé satisfaisant, il convient de ne pas reprogrammer de laparotomie [23]. En cas de collection, un drainage percutané radioguidé, par échographie ou tomodensitométrie, peut être réalisé, évitant le recours à une nouvelle intervention chirurgicale. Un contrôle suboptimal de la source infectieuse, les zones difficiles d'accès et l'inefficacité en cas d'abcès multiples et de petite taille constituent les principales limites à l'utilisation de cette technique. Le recours à un drainage radioguidé ne doit pas différer l'indication chirurgicale si l'évolution dans les 24 à 36 h n'est pas satisfaisante.

Complications hémorragiques et ischémiques postopératoires

Les complications hémorragiques après chirurgie abdominale sont facilement identifiées en cas d'extériorisation de sang par les systèmes de drainage. En dehors de ce contexte, la recherche d'une anémie doit être systématiquement effectuée à l'aide d'une hémoglobinémie capillaire ou bien d'un hémogramme en cas d'hypotension artérielle, de malaise, de tachycardie. Une échographie abdominale pourra confirmer la présence d'un épanchement liquidien intra-abdominal, mais sans en confirmer avec certitude la nature. Au mieux, lorsque l'état clinique du patient le permet, un scanner abdominal avec une injection de produit de contraste au temps artériel permettra de déterminer la localisation de l'hémorragie et de discuter la stratégie thérapeutique : traitement endovasculaire ou chirurgical.

L'ischémie mésentérique postopératoire constitue une urgence vitale. Les causes sont habituellement divisées en deux grandes catégories : les ischémies mésentériques occlusives (embolies artérielles, thromboses artérielles, thromboses veineuses) et les ischémies non occlusives (hypoperfusion lors d'une anomalie vasculaire ou d'une diminution importante et prolongée du débit cardiaque). Le diagnostic est difficile, car la symptomatologie clinique tout comme les anomalies biologiques ne sont pas spécifiques. Les anomalies scanographiques apparaissent tardivement et témoignent le plus souvent d'une ischémie digestive constituée. Le diagnostic doit néanmoins être évoqué en cas de syndrome douloureux abdominal (défense généralisée, contracture abdominale). Une diarrhée et des rectorragies peuvent témoigner de

l'atteinte muqueuse. Le bilan biologique retrouvera le plus souvent une acidose métabolique hyperlactatémique, bien que son absence n'écarte pas le diagnostic. Une rectosigmoïdoscopie complétée par une colonoscopie peut aider au diagnostic en cas de mise en évidence de signes de colite. Le diagnostic de certitude repose sur les constatations peropératoires expliquant que les indications chirurgicales demeurent larges en cas de suspicion d'ischémie mésentérique, compte tenu de la difficulté du diagnostic et du pronostic sombre en cas de retard dans la prise en charge.

Conclusion

La surveillance d'un patient opéré de l'abdomen doit s'attacher à dépister les complications spécifiques et fréquentes dans ce contexte (Tableau 137.1). La surveillance quotidienne de l'abdomen et des drainages et stomies est indispensable. Cette étape permet le diagnostic précoce de complications hémorragiques, de complications infectieuses et de fistules digestives. En cas de nouvelle dysfonction d'organe, une mesure de la pression intra-abdominale permettra la recherche d'un syndrome du compartiment abdominal. Le recours à une ventilation non invasive est fréquent dans ce contexte afin de prévenir et traiter une insuffisance respiratoire aiguë dont l'origine est le plus souvent multifactorielle.

Tableau 137.1

Principaux éléments de surveillance spécifiques après chirurgie de l'abdomen et complications recherchées.

	Surveillance	Complication
Abdomen	Sensibilité Transit Bruits hydro-aériques	Péritonite Ischémie mésentérique
Drains	Volume des liquides	Hémorragie Fistule
	Aspect des liquides	Abcès
Stomies	Couleur	Ischémie digestive
	Insertion	Défaut d'insertion
Pression intravésicale	Pression	Syndrome du compartiment abdominal

Références

[1] Warner D.O. Preventing postoperative pulmonary complications: the role of the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2000 May;92(5):1467–1472.

[2] Qaseem T. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications. *Ann Intern Med.* 2006 Oct 3;145(7):553 3.

[3] Dureuil B., Cantineau J.P., Desmonts J.M. Effects of upper or lower abdominal surgery on diaphragmatic function. *Br J Anaesth.* 1987 Oct;59(10):1230–1235.

[4] Jaber S., Delay J.M., Chanques G., et al. American College of Chest Physicians. Outcomes of patients with acute respiratory failure after abdominal surgery treated with noninvasive positive pressure ventilation. *Chest.* 2005 Oct;128(4):2688–2695.

[5] Wallet F., Schoeffler M., Reynaud M., et al. Factors associated with noninvasive ventilation failure in postoperative acute respiratory insufficiency: an observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2010 Mar;27(3):270–274.

[6] Kindgen-Milles D., Müller E., Buhl R., et al. Nasal-continuous positive airway pressure reduces pulmonary morbidity and length of hospital stay following thoracoabdominal aortic surgery. *Chest.* 2005 Aug;128(2):821–828.

[7] Squadrone V., Coha M., Cerutti E., et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA (American Medical Association).* 2005 Feb 2;293(5):589–595.

[8] Lawrence V.A., Cornell J.E., Smetana G.W. American College of Physicians. Strategies to reduce postoperative pulmonary complications after noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2006 Apr 18;144(8):596–608.
[9] Chambrier C.C., Sztark F. la Société francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP) et la Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR). Recommandations de bonnes pratiques cliniques sur la nutrition périopératoire. Actualisation 2010 de la conférence de consensus de 1994 sur la nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte. *Nutrition clinique et métabolisme, Elsevier Masson.* 2010 Dec 1;24(4):145–156.
[10] Andersen H.K., Lewis S.J., Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006;4. http://doi.org/10.1002/14651858.CD004080.pub2.
[11] Braga M., Ljungqvist O., Soeters P., et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery. *Clinical Nutrition, Elsevier Ltd.* 2009 Aug 1;28(4):378–386.
[12] Bozzetti F., Braga M., Gianotti L., et al. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *The Lancet.* 2001 Nov;358(9292):1487–1492.
[13] Mehanna H.M., Moledina J., Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *Br Med J.* 2008 Jun 28;336(7659):1495–1498.
[14] Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., de Waele J., et al. *Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome.* 2013.1190–1206.
[15] Verzilli D., Constantin J.M., Sebbane M., et al. Positive end-expiratory pressure affects the value of intra-abdominal pressure in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients: a pilot study. *Crit Care, BioMed Central Ltd.* 2010;14(4):R137.
[16] Mohmand H., Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *J Am Soc Nephrol (American Society of Nephrology).* 2011 Apr;22(4):615–621.
[17] Sussman A.M., Boyd C.R., Williams J.S., et al. Effect of positive end-expiratory pressure on intra-abdominal pressure. *South Med J.* 1991 Jun;84(6):697–700.
[18] Roehrborn A., Thomas L., Potreck O., et al. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis.* 2001 Nov 1;33(9):1513–1519.
[19] De Keulenaer B.L., Regli A., Dabrowski W., et al. Does femoral venous pressure measurement correlate well with intrabladder pressure measurement? A multicenter observational trial. *Intensive Care Med.* 2011 Jul 8;37(10):1620–1627.
[20] Blaser A.R., Sarapuu S., Tamme K., et al. Expanded measurements of intra-abdominal pressure do not increase the detection rate of intra-abdominal hypertension: a single-center observational study. *Crit Care Med.* 2014 Feb;42(2):378–386.
[21] Chambers W.M., Mortensen N.J.M. Postoperative leakage and abscess formation after colorectal surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004 Oct;18(5):865–880.
[22] Montravers P., Dupont H., Leone M., et al. Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR). Management of intra-abdominal infections. Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2015 Apr;34(2):117–130.
[23] Van Ruler O., Mahler C.W., Boer K.R., et al. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: a randomized trial. *JAMA (American Medical Association).* 2007 Aug 22;298(8):865–872.

CHAPITRE 138

Monitorage de l'activité encéphalique

E. Azabou

Introduction

L'électroencéphalogramme (EEG) et les potentiels évoqués (PE) sensoriels permettent une évaluation fonctionnelle objective et quantifiée du système nerveux central [1, 2]. Dans les atteintes cérébrales sévères, leur monitorage présente des intérêts diagnostiques avec de potentielles implications thérapeutiques. Leur utilité est démontrée pour le diagnostic, le pronostic et le suivi de plusieurs affections cérébrales en réanimation : épilepsie, coma, mort cérébrale, accidents vasculaires cérébraux, traumatismes crâniens et différentes formes d'encéphalopathies (infectieuses, métaboliques ou toxiques). Ces examens neurophysiologiques présentent l'avantage d'être réalisables au lit du patient, non invasifs, peu coûteux et facilement répétables. Le recours à un monitorage continu des examens neurophysiologiques est actuellement en plein développement et devient partie intégrante de la prise en charge des patients de réanimation. L'objectif est d'abord la détection précoce de toute défaillance ou aggravation neurologique afin d'y apporter la réponse thérapeutique adaptée à un stade où les anomalies sont encore potentiellement réversibles [3, 4]. Ensuite, le monitorage continu permet une surveillance de l'efficacité des mesures thérapeutiques en cours, par exemple lors de la prise en charge d'un état de mal épileptique [5, 6]. Une utilisation multimodale des tests neurophysiologiques combinant l'EEG et les différentes modalités de PE sensoriels est recommandée, car cela offre une exploration fonctionnelle plus complète de l'encéphale [7].

Monitorage électroencéphalographique

Principes de base et méthodes

L'EEG explore « en temps réel » l'activité spontanée des neurones du cortex cérébral et les modulations de cette activité par les afférences d'origines périphériques ou sous-corticales. En réanimation, on enregistre l'EEG au moyen d'électrodes, disposées sur le scalp. La disposition des électrodes s'effectue suivant les repères du système 10/20. Plusieurs types de montages sont possibles (montage longitudinal, montage transversal, etc.). Un enregistrement d'EEG standard dure environ 20 à 30 minutes. Mais le monitorage par une surveillance EEG continue est parfois nécessaire. L'EEG continu permet d'évaluer les fluctuations temporelles de l'activité cérébrale et de détecter la survenue de *patterns* pathologiques à caractère épisodique. La modification à long terme de la fréquence de base, la perte de la réactivité du tracé, l'apparition d'une asymétrie d'amplitude, d'une discontinuité, la survenue, l'aggravation ou la disparition de *patterns* pathologiques peuvent permettre de mieux suivre l'évolution d'une pathologie cérébrale et d'adapter au mieux les mesures thérapeutiques. Cette approche d'EEG continu reste très utile dans la détection précoce des crises épileptiques infracliniques (non convulsives) et des complications neurologiques centrales chez les patients de réanimation [2, 5, 8].

L'interprétation de l'EEG repose en premier lieu sur l'analyse de paramètres élémentaires de l'activité de base : la fréquence dominante, l'amplitude, la continuité et la réactivité des rythmes. La réactivité se teste par des stimulations sonores ou nociceptives et se manifeste par l'apparition de rythmes lents delta ou thêta généralisés, de complexes K, ou parfois par un aplatissement ou une accélération du tracé. Dans ce dernier cas, on parle de réactivité paradoxale. En fonction de leur fréquence, on distingue les rythmes suivants : delta (< 4 Hz), thêta (4–8 Hz), alpha (8–12 Hz), bêta (12–30 Hz) et gamma (30–60 Hz). Ensuite vient la description des éventuelles anomalies qui s'inscrivent sur cette activité de base. Les grapho-éléments ou

figures paroxystiques (pointes, pointes ondes, polypointes et polypointes ondes) peuvent être transitoires, isolés, répétitifs de façon rythmique ou périodique. Ces figures peuvent siéger sur un seul hémisphère cérébral ou sur les deux hémisphères et peuvent être focalisées ou généralisées. Elles peuvent survenir de façon sporadique ou s'organiser sous forme de bouffées ou de décharges périodiques. La description de ces figures précise leur aspect rythmique ou non rythmique, périodique ou non périodique, polymorphe ou monomorphe. La Figure 138.1 montre la survenue d'une décharge de pointes-ondes diffuses. Une meilleure description des anomalies permet souvent d'orienter assez rapidement le diagnostic. Certaines figures paroxystiques sont sans signification pathologique ; c'est le cas des figures physiologiques du sommeil (fuseaux, pointes vertex, complexes K), et d'autres pathologiques (les pointes, polypointes et pointes ondes épileptiques, les ondes triphasiques, etc.). En général, les anomalies d'origine corticale s'entremêlent aux rythmes de fond et les désorganisent, tandis que les anomalies sous-corticales apparaissent plutôt en bouffées et ne désorganisent pas le rythme de fond. Par ailleurs, les figures aiguës et bien réactives ont en général une origine ischémique ou épileptique, et les figures ayant une morphologie émoussée et peu réactive sont plutôt liées à une origine dégénérative ou tumorale.

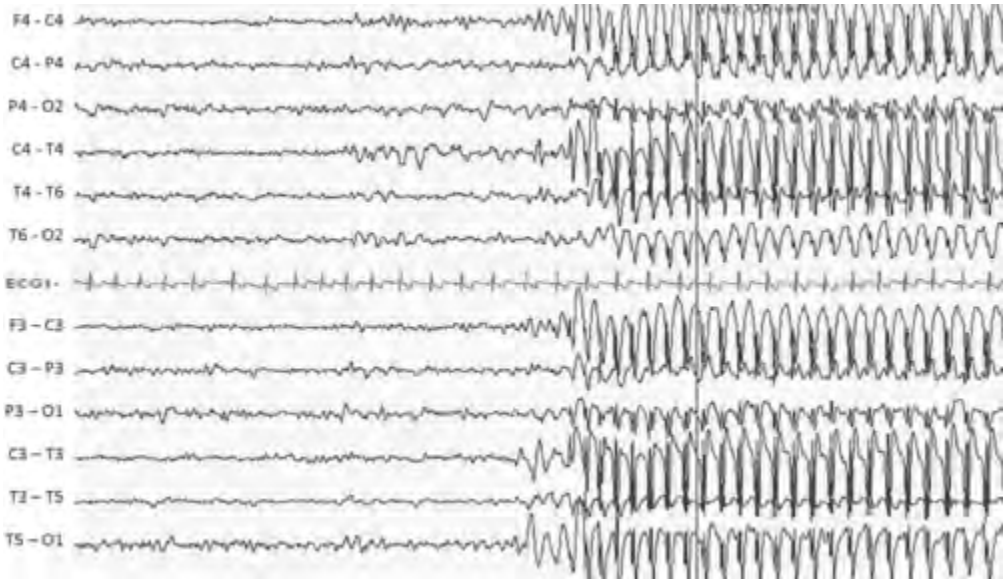


FIG. 138.1 **EEG montrant la survenue d'une décharge de pointe-ondes rythmiques diffuses de fréquence de 3 Hz, chez une patiente de 30 ans présentant un syndrome confusionnel.**

Il existe également diverses méthodes d'analyse automatique de l'EEG. L'analyse informatisée utilise des algorithmes numériques, bien que les mêmes variables influencent l'analyse informatique et l'interprétation visuelle du neurophysiologiste. Après traitement de chaque époque (en anglais *epoch*) de données, le résultat s'affiche d'une manière utilisable pour les applications cliniques. Le but de l'analyse informatisée de l'EEG étant de fournir une information en temps réel qui puisse être immédiatement interprétée d'une manière conviviale et être utilisée pour le traitement du patient. Les données traitées peuvent être présentées à l'écran sous différentes formes, décrites ci-après. La sortie analogique de l'EEG brut peut être présentée sur l'écran en temps réel en deux ou huit canaux (dérivations), fondés sur le système international des 10–20 électrodes. Le *compressed spectral array* (CSA) est une représentation pseudo-tridimensionnelle de spectres de puissance de l'EEG sous la forme de lignes successives (une pour chaque époque). Le *density spectral array* (DSA) utilise une échelle d'intensité de gris pour représenter la puissance de l'EEG pour chaque fréquence et pour chaque époque. La *spectral edge frequency* (SEF) représente la fréquence significative la plus élevée présente pour chaque époque dans le spectre EEG enregistré. La limite est habituellement fixée à 90 à 97 % de la puissance de l'EEG enregistré. Une diminution de la SEF suggère que le spectre général des fréquences évolue vers les fréquences plus basses. Un changement unilatéral suggère un dysfonctionnement cortical focalisé. La *median power frequency* est une représentation de la fréquence de puissance moyenne EEG telle que la moitié de la fréquence enregistrée est au-dessous et l'autre moitié au-dessus de cette fréquence. La *peak power frequency* représente la fréquence de crête de l'EEG dans laquelle se produit le maximum de puissance au cours de chaque époque. Les bandes de puissance sont des histogrammes de la puissance d'EEG dans chacune des bandes de fréquences, alpha, bêta, thêta et delta. L'analyse bispectrale est un

traitement plus évolué du signal, nécessitant d'importants besoins en calculs, utilisé pour la quantification de l'EEG. Les autres méthodes d'analyse informatisée supposent que l'EEG est un système linéaire avec une superposition d'ondes dont les composantes seraient statistiquement indépendantes, c'est-à-dire que les ondes sinusoïdales idéales produites par le cortex cérébral ne seraient pas interactives. Cependant, le cerveau, de même que d'autres systèmes naturels biologiques, n'est pas un modèle linéaire et les ondes produites sont interactives et entraînent la formation d'ondes additionnelles. L'analyse bispectrale quantifie cette interaction entre les différentes composantes. Ce degré d'interaction (*phase-coupling*) peut être exprimé comme un pourcentage qui est appelé l'index bispectral (*bispectral index* [BIS®]). Depuis les dernières années, d'autres méthodes d'analyse informatisée de l'EEG ont été introduites. L'*entropy* – procurant deux valeurs différentes, notamment le *state entropy* (SE) et le *response entropy* (RE) – a notamment été utilisé pour la quantification de l'effet des anesthésiants (intraveineux ou volatils) et a résulté en des données comparables au BIS® [9]. Plus récemment, d'autres paramètres comme le *patient state index* (PSI), ou encore le SNAP® index ont été introduits comme possible suivi numérique (obtenu par algorithme informatisé de l'EEG) de l'état de l'anesthésie (en peropératoire) ou de l'état de sédation (en réanimation) [10, 11]. Tous ces travaux ont montré que l'index bispectral reste le meilleur indicateur disponible pour évaluer la profondeur de la partie hypnotique de l'anesthésie chirurgicale et surtout pour prévenir un état d'éveil peropératoire.

Enfin, il est important de souligner que l'interprétation fiable d'un EEG de réanimation exige la connaissance des renseignements cliniques et des traitements reçus par le patient. La présence d'une hypothermie et/ou d'une sédation profonde doit être prise en compte lors de l'interprétation des altérations EEG. En effet, l'hypothermie et les agents sédatifs peuvent altérer l'activité EEG et produire des *patterns* d'aspect hautement pathologique comme les *suppression-bursts* ou un « tracé plat ». Par ailleurs, la signification à accorder à un *pattern* EEG donné en réanimation doit tenir compte de l'étiologie sous-jacente. En fonction de l'étiologie en cause, les altérations observées à l'EEG peuvent être le résultat d'un dysfonctionnement primaire des neurones du cortex cérébral, une réaction du cortex cérébral à une agression métabolique, infectieuse, toxique ou iatrogène ; ou une réaction du cortex cérébral à une atteinte des structures sous-corticales ou du tronc cérébral [12].

Intérêt du monitorage EEG en réanimation

Patterns EEG à forte signification diagnostique en réanimation

L'utilisation du monitorage EEG en réanimation présente plusieurs intérêts potentiels. Certains *patterns* EEG en réanimation ont des significations diagnostic bien précises [2].

- *Les activités paroxystiques périodiques ou pseudo-périodiques* : les activités paroxystiques périodiques ou pseudo-périodiques sont des anomalies fréquentes en réanimation. Leur description tient compte de leur localisation (généralisées ou focales), de leur durée et de leur période (longue > 4 secondes ou courte < 4 secondes). Les activités paroxystiques périodiques d'expression diffuse et à période longue évoquent la pan-encéphalite sclérosante subaiguë (PESS), la trypanosomiase ou l'intoxication à la phencyclidine. Les activités paroxystiques périodiques généralisées à période courte sont rencontrées au cours de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, des encéphalopathies toxiques ou métaboliques, des encéphalopathies post-anoxiques et parfois au cours du sida. La Figure 138.2 montre un exemple d'activité paroxystique pseudo-périodique généralisée, de courte période, constituée de pointes et polypointes avec un début d'aspect de *burst-suppression*, chez un patient présentant un coma post-anoxique.

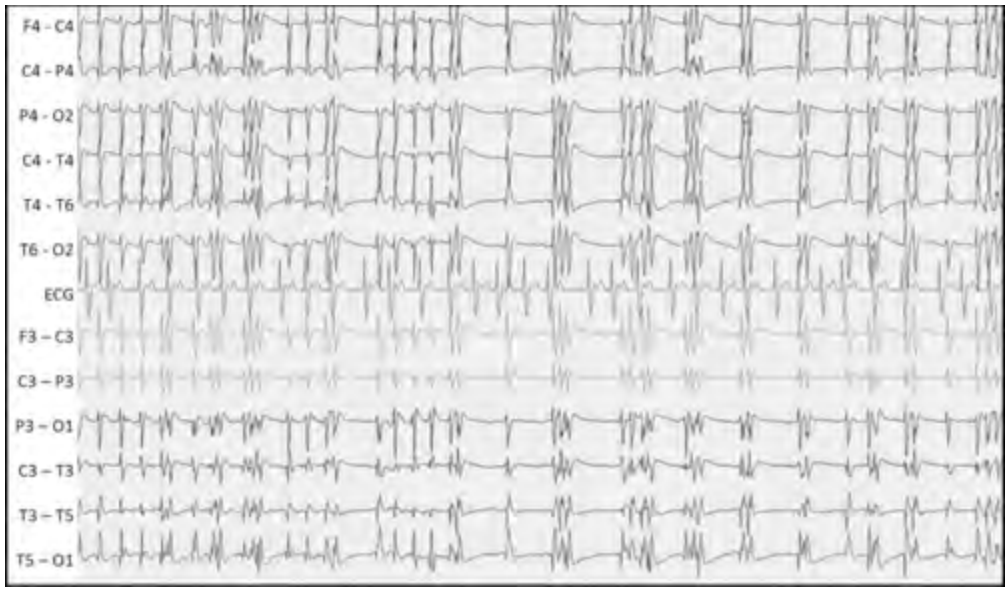


FIG. 138.2 **EEG montrant une activité paroxystique pseudo périodique généralisée, constituée de pointes et poly pointes avec un début d'aspect de burst-suppression, chez un patient présentant un coma post-anoxique.**

- *Les ondes lentes triphasiques* : la présence d'ondes lentes triphasiques diffuses oriente en général vers une encéphalopathie métabolique, notamment hépatique (Fig. 138.3) ou une intoxication au valproate de sodium (Dépakine®).



FIG. 138.3 **EEG montrant une activité paroxystique pseudo périodique généralisée, constituée d'ondes lentes triphasiques chez un patient présentant un coma métabolique.**

- *Les PLEDS (paroxystic lateralized epileptic discharges)* : les PLEDS sont des activités paroxystiques périodiques focalisées (Fig. 138.4). Elles sont associées principalement aux accidents vasculaires cérébraux (AVC), à l'encéphalite herpétique, aux crises d'épilepsie, mais peuvent être rencontrées aussi au cours de la migraine.



FIG. 138.4 **EEG montrant une activité de décharges épileptiformes périodiques latéralisées (PLEDs) gauches chez une patiente présentant une confusion fébrile révélant une méningo-encéphalite herpétique.**

- *Les bouffées suppressives* : les bouffées suppressives (*burst-suppressions*) peuvent être observées dans l'encéphalopathie post-anoxique sévère et en cas de sédations profondes en anesthésiologie et en réanimation (Fig. 138.5).

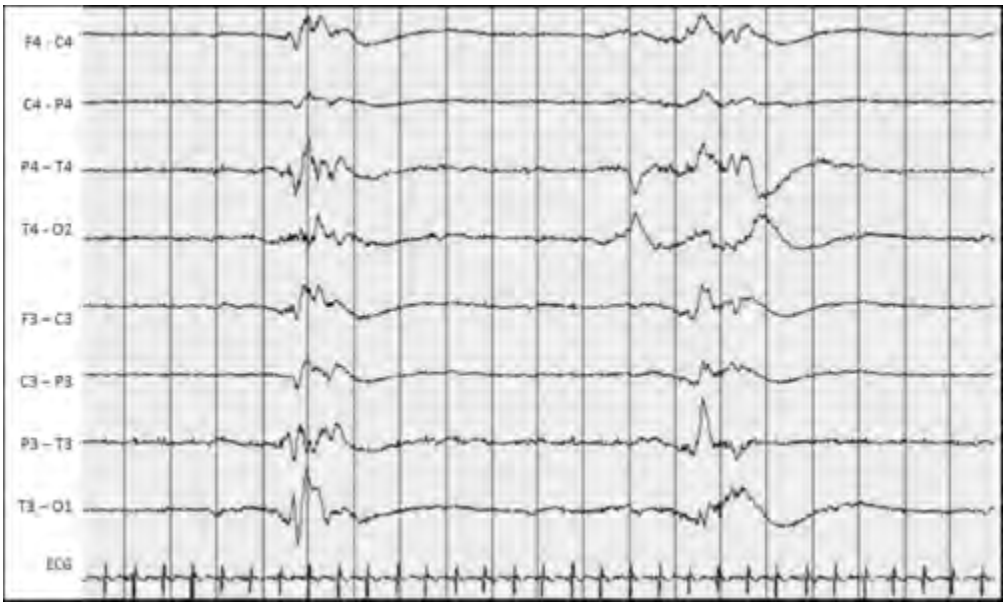


FIG. 138.5 **EEG montrant un pattern de « burst-suppression »**
Alternance de courtes périodes d'aplatissement (suppressions) et de complexes lents périodiques diffus (bursts) chez une patiente en état de coma induit par une forte dose de thiopental.

- *Les FIRDA (frontal intermittent rhythmic delta activity)* : ce sont des bouffées lentes rythmiques intermittentes frontales. Leur présence doit inciter à rechercher des perturbations métaboliques ou toxiques et des lésions structurelles (en particulier s'il existe une asymétrie).
- *Les patterns de coma* : chez le comateux, l'évolution des *patterns* de l'EEG permet de suivre et d'évaluer la profondeur d'un coma. Quand le coma s'approfondit, dans un premier temps, l'EEG se ralentit progressivement et son amplitude augmente ; ensuite, l'amplitude décroît, le signal devient d'abord

discontinu, puis disparaît : tracé plat ou silence électrocérébral. Différentes échelles EEG de coma ont été mises au point dont les principales sont l'échelle de Synek et l'échelle de Young [13, 14].

- *Classification EEG de Young :* en 1992, Young et al. ont étudié les EEG de 62 patients bactériémiques non sédatés et ont décrit cinq catégories d'aspects EEG par ordre de sévérité croissante. On distingue : grade 0, tracé normal ; grade 1, tracé ralenti s'inscrivant dans la bande de fréquence thêta ; grade 2, tracé très ralenti, surchargé d'ondes lentes delta ; grade 3, présence d'ondes triphasiques ; et grade 4, apparition de silences électriques ou de tracé « suppression ».
- *Classification EEG de Synek :* en 1988, Synek et ses collaborateurs avaient proposé une classification EEG en grades de sévérité croissante pour les patients atteints d'encéphalopathie post-anoxique ou de traumatisme crânien grave. On distingue : grade 0, activité alpha normale ; grade 1, activité alpha normale plus ou moins associée à quelques rares rythmes thêta-delta, ; grade 2, activité thêta-delta dominante avec persistance d'une petite activité alpha ; grade 3, présence d'une activité thêta-delta et absence totale de rythme alpha ; grade 4, activité delta de bas voltage, tracé alternant, dépressions transitoires, alpha coma, thêta coma, paroxysmes, périodiques sur une activité de fond massivement hypovoltée ; et grade 5, tracé plat ou isoélectrique, absence d'activité électrique d'origine cérébrale. La Figure 138.6 représente un exemple de tracé isoélectrique qu'on peut rencontrer notamment dans les états de mort cérébrale.



FIG. 138.6 EEG de mort cérébrale

On observe un tracé isoélectrique (tracé plat) avec une absence totale d'activité électrique d'origine cérébrale et une diffusion de l'artefact du signal ECG sur les dérivations encéphaliques.

Principales indications de l'EEG en réanimation

Surveillance et pronostic des comas

La signification pronostique d'un *pattern* EEG donné dans le coma est étroitement liée à l'étiologie du coma. Les *patterns* EEG de grades 4 et 5 selon la classification de Synek et de grades 3 et 4 selon la classification de Young sont considérés comme malins et de mauvais pronostic. Cette signification pronostique présente une spécificité assez forte (90 à 100 %) dans les comas anoxiques. Pour les comas anoxiques, il s'agit d'une atteinte diffuse primaire du cortex cérébral. Les altérations EEG reflètent l'ampleur de la détérioration corticale. En cas de comas métaboliques, toxiques ou iatrogènes, il s'agit de perturbations cérébrales en rapport avec une cause métabolique ou toxique (non primitivement cérébrale). Les altérations EEG reflètent plutôt l'évolution de la pathologie sous-jacente. En ce qui concerne les comas post-traumatiques, l'atteinte traumatique peut toucher le cortex mais aussi le tronc cérébral. Les altérations EEG sont beaucoup plus

complexes à interpréter. La valeur pronostique des anomalies EEG doit tenir compte des résultats de l'imagerie cérébrale.

Diagnostic de la mort cérébrale

La législation sur la place de l'EEG dans le diagnostic de mort cérébrale varie d'un pays à l'autre. L'EEG participe au diagnostic de mort cérébrale, en complément de l'examen clinique et d'autres tests comme les potentiels évoqués et l'artériographie cérébrale. Il apporte une confirmation au diagnostic. L'EEG n'est fiable dans le diagnostic de la mort cérébrale qu'en l'absence de sédation profonde, d'hypothermie ou de trouble métabolique sévère. Pour le diagnostic de la mort cérébrale, notamment en cas de projet de prélèvement d'organe, il est nécessaire d'avoir recours à au moins deux EEG nuls (isoélectriques ou plats) et aréactifs (voir Fig. 138.6), réalisés à un intervalle d'au moins 4 heures, à amplitude maximale et d'une durée d'au moins 30 minutes. La place de l'EEG dans les dispositions légales en vigueur en France concernant la mort cérébrale, notamment le décret n° 96-1041 du 2 décembre 1996, est résumée dans un article de revue publié par Fischer en 1997 [15].

Crise d'épilepsie et état de mal épileptique

L'EEG permet le diagnostic, la surveillance thérapeutique et le suivi évolutif des crises d'épilepsie et de l'état de mal épileptique en réanimation. Plus précisément, l'EEG est particulièrement utile dans la détection des crises infracliniques et de l'état de mal non convulsif chez le patient de réanimation, notamment les patients sédatés et/ou curarisés. Par ailleurs, l'EEG participe au diagnostic différentiel des mouvements anormaux épileptiques et non épileptiques. Le diagnostic de la paralysie de Todd, déficit moteur persistant pendant quelques heures après une crise d'épilepsie focale, reste un des grands points d'utilité de l'EEG en réanimation.

Détection précoce de complications neurologiques en réanimation

Une modification significative de signaux EEG est observée lors de la survenue des complications neurologiques telles que l'hypertension intracrânienne, les AVC ischémiques ou hémorragiques, l'encéphalopathie septique ou métabolique, et en cas de développement de vasospasmes secondaires sur hémorragie méningée. Un EEG doit être systématiquement réalisé en cas de retard de réveil plusieurs heures après l'arrêt de la sédation en réanimation.

Investigation étiologique de comas inexpliqués

En cas de coma inexpliqué, lorsque les données de la biologie et de l'imagerie cérébrale ne sont pas très contributives, un contrôle de l'EEG peut apporter des renseignements utiles pour l'élucidation des pistes étiologiques. Ainsi, dans les pseudo-comas d'origine hystérique, l'EEG est strictement normal, et bien réactif. La présence de rythme bêta peut révéler une intoxication médicamenteuse.

Au total, le monitorage de l'EEG permet de contrôler de façon assez facile et non invasive l'activité électrique cérébrale spontanée chez les patients comateux. Depuis les années 1960, cette technique, de même que les potentiels évoqués introduits en 1970, a suscité un grand intérêt dans le monitorage des patients comateux et une abondance de données est disponible dans la littérature [1–4, 6, 7]. Le grand avantage de l'EEG en continu (cEEG) semble la possibilité de détecter des atteintes neurologiques secondaires, qui surviennent fréquemment chez des patients admis en réanimation et qui sont souvent difficiles à détecter précocement. Le cEEG permet d'évaluer par la détection d'une activité critique (pointes-ondes) le diagnostic d'état de mal épileptique non convulsif ou de crise épileptique chez les patients paralysés. Récemment, plusieurs travaux ont souligné l'importance et la fréquence de survenue d'états de mal épileptique non convulsifs [4, 8]. Le cEEG est le seul moyen de détecter (et donc de traiter) ces états convulsifs infracliniques ; d'évaluer l'effet des médicaments et leur titration au cours du traitement de l'état de mal épileptique ou au cours de la neuroprotection (monitorage des tracés de *burst-suppression* induits par les barbituriques par exemple) [4, 8] ; d'analyser l'activité de base et sa réactivité aux stimuli en vue d'une évaluation plus pertinente du pronostic. Ainsi, l'utilisation de paramètres dérivés comme l'*EEG silence ratio* (ESR) permet avec une bonne fiabilité de prévoir l'état neurologique final [16], et de confirmer l'absence complète d'activité électrique corticale en cas de mort cérébrale. Le récent intérêt du monitorage de l'EEG par analyse informatisée, comme l'index bispectral (ou encore l'*entropy* ou le *patient state index*), a montré une corrélation satisfaisante entre les valeurs du BIS® et tous les scores cliniques de sédation (la *Ramsay sedation scale*, l'*Agitation sedation scale*). Certaines études ont révélé que l'utilisation du BIS® permettait notamment de détecter un niveau de sédation trop profond, ce qui pourrait avoir des implications sur la morbidité et la mortalité des patients ainsi que sur la durée de séjour en réanimation [17].

Monitorage des potentiels évoqués

Principes de base et méthodes

Par opposition à l'EEG, les potentiels évoqués (PE) sensoriels ne sont pas des activités spontanées du cerveau. Ils résultent de la propagation le long des voies nerveuses périphériques et centrales d'un l'influx sensoriel généré par l'activation du récepteur périphérique de la voie sensorielle concernée, jusqu'aux aires corticales primaires et associatives correspondantes. La morphologie et les caractéristiques en termes de latence et d'amplitude de chaque PE est en étroite liaison avec la localisation de la source ou structure nerveuse génératrice dudit potentiel et la disposition des électrodes de recueil [18, 19]. Par convention, les potentiels sont nommés en fonction de leur polarité : les pics vers le bas sont des positivités (P) et les pics vers le haut sont des négativités (N). La lettre N ou P est suivie d'un chiffre qui symbolise grossièrement la latence moyenne normale habituelle de culmination de ladite réponse. Les PE sensoriels sont complémentaires de l'EEG qui n'explore que le cortex cérébral mais pas directement le tronc cérébral. Le monitorage des PE est indispensable pour tester la fonctionnalité des voies sensorielles centrales et corticales dans toutes les situations où l'examen clinique est inopérant ou faiblement informatif : patients sous anesthésie générale en cours d'intervention chirurgicale, ou patients présentant un trouble de la conscience en rapport ou non avec une sédation en réanimation. Différentes modalités de PE sensoriels sont validées et actuellement utilisées en pratique clinique courante en réanimation. En fonction des voies sensorielles testées, on distingue : les PE somesthésiques (PES) par stimulation d'un nerf sensitif ou mixte, les PE auditifs (PEA) par stimulation de l'oreille interne, et les PE visuels (PEV) par stimulation du nerf optique. Il faut cependant signaler que l'utilisation des PEV est peu répandue en réanimation en raison notamment des troubles de vigilance et de conscience qui rendent les patients incapables de fixer le stimulus visuel. Par ailleurs, au sein d'une même modalité, en fonction de la latence des réponses enregistrées, les PE peuvent être classés comme étant de latences courtes ou précoces (autour de 10 ms), moyennes (autour de 20 à 50 ms) et de longues ou tardives (après 60 ms). Les potentiels tardifs dépendent de l'état de vigilance du sujet et sont modulés par les processus attentionnels et les tâches cognitives. On les appelle encore PE cognitifs ou potentiels liés à l'événement : *event related potentials* (ERP). En général, les potentiels sont analysés par comparaison avec des normes établies au niveau de chaque laboratoire d'exploration fonctionnelle, sur un échantillon de sujets sains témoins [18–20]. On peut alors détecter la présence et la localisation approximative des zones de lésions affectant la voie qui est explorée. Nous nous limitons ici à la description des PE les plus largement utilisés et les plus utiles en réanimation.

Potentiels évoqués somesthésiques

Les potentiels évoqués somesthésiques (PES) sont induits par la stimulation des nerfs sensitifs périphériques. Un stimulus électrique est utilisé, étant donné qu'il produit les PE les mieux définis et les plus stables. Les potentiels sont générés par la transmission à travers la voie des fibres sensitives de gros diamètre, spécifiquement les cordons postérieurs et les voies du lemnisque médian. Les PES permettent donc d'explorer la fonctionnalité des voies somesthésiques depuis le nerf périphérique stimulé jusqu'au cortex sensitif primaire (l'aire S1), en passant par les cordons postérieurs de la moelle et le tronc cérébral (la voie lemniscale) [20–23]. La Figure 138.7 représente un exemple de PES normaux obtenus après stimulation du nerf médian gauche au poignet. Lorsqu'on stimule le nerf médian au poignet, on obtient successivement les réponses N9, N13, P14 et N20 qui correspondent chacune aux différentes structures et niveaux neuroanatomiques suivants :

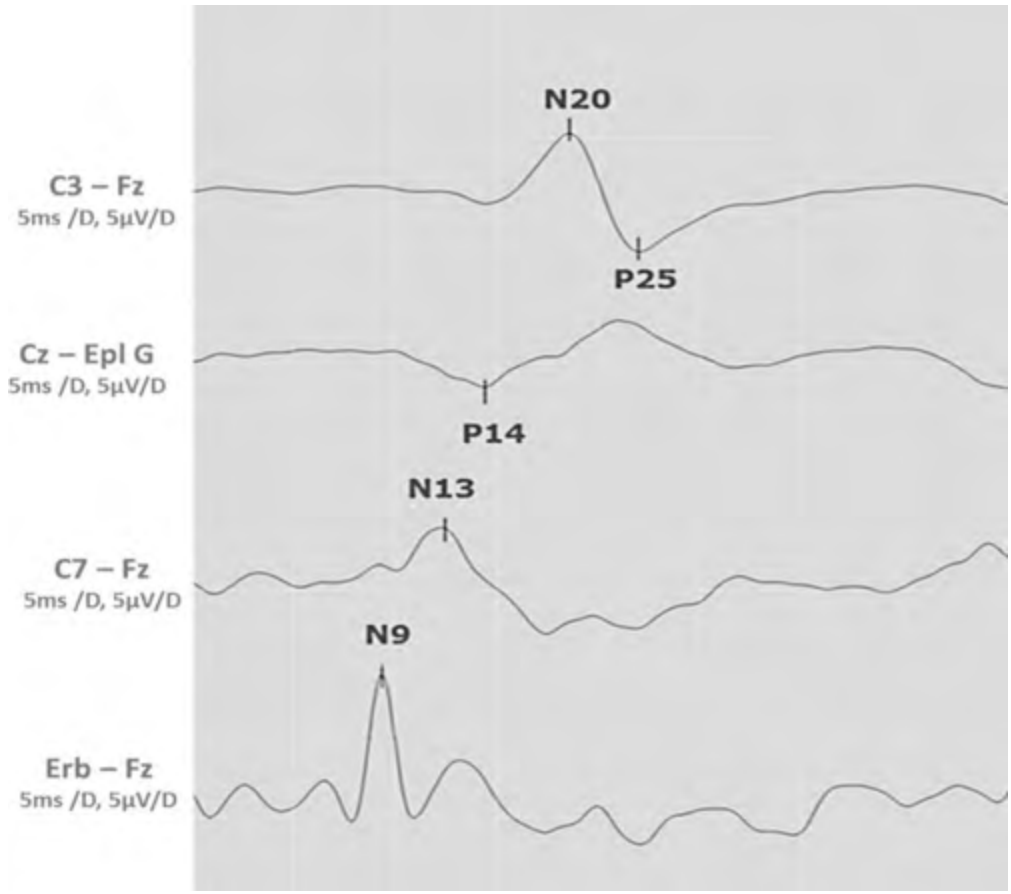


FIG. 138.7 **Potentiels évoqués somesthésiques (PES) normaux obtenus après stimulation du nerf médian droit au poignet à 10 mA chez un sujet sain.**

- la réponse N9 est une réponse périphérique. Elle est enregistrée au niveau du point d'Erb ; c'est la réponse du plexus brachial ;
- l'activité postsynaptique des neurones de la corne postérieure de la moelle cervicale est représentée par la réponse N13 ;
- le potentiel cervicobulbaire, P14, prend origine dans la partie basse du tronc cérébral et reflète essentiellement l'activité du neurone bulbothalamique de la voie lemniscale (néanmoins, ses sources sont probablement multiples : arrivée de la volée afférente cordonale à la jonction cervicobulbaire ; réponse postsynaptique des neurones du noyau cunéiforme bulbaire ; potentiels d'action dans les fibres du lemnisque médian), et ce potentiel P14 renseigne sur l'état fonctionnel de la partie basse du tronc cérébral ;
- la réponse N20 reflète l'activité postsynaptique la plus précoce des neurones de l'aire corticale somatosensitive primaire (SI). Sa source est située dans la berge postérieure du sillon rolandique (aire 3b de Brodmann) [18–20]. La réponse N20 avec une latence normale indique indirectement une bonne transmission de l'influx somesthésique par le tronc cérébral et la région sous-corticale. Elle est peu influencée par l'utilisation des anesthésiques et reste dans la plupart des cas enregistrable sous sédation.

Potentiels évoqués auditifs précoces

Les potentiels évoqués auditifs précoces (PEAP) sont encore appelés potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral. Ils sont obtenus dans un délai de 10 ms après une stimulation auditive. Dans cette technique, la stimulation sonore par clics brefs est délivrée par un écouteur et produit une activation séquentielle des voies auditives périphériques et centrales. D'un point de vue anatomique, les PEAP représentent le cheminement de l'influx le long des voies auditives à partir de l'oreille interne, puis dans le tronc cérébral via la jonction bulboprotubérantielle et la protubérance [24]. Les réponses obtenues et les interlatences entre les potentiels donnent des informations sur la huitième paire crânienne, le noyau cochléaire, le complexe olivaire supérieur, la partie médiane et supérieure du pont et le noyau genouillé médian. La Figure 138.8

représente un exemple de PEAP normaux. Le pic I correspond à l'activité électrique de la cochlée et de la partie distale du nerf auditif. Le pic II reflète l'activité de la partie proximale du nerf cochléaire. Le pic III est généré à la jonction bulboprotubérantielle. Les pics IV et V, pouvant être groupés en un complexe IV/V ou dissociés, reflètent l'activité électrique liée à la propagation de la volée afférente le long du lemnisque latéral jusqu'au tubercule quadrijumeau postérieur (colliculus inférieur).

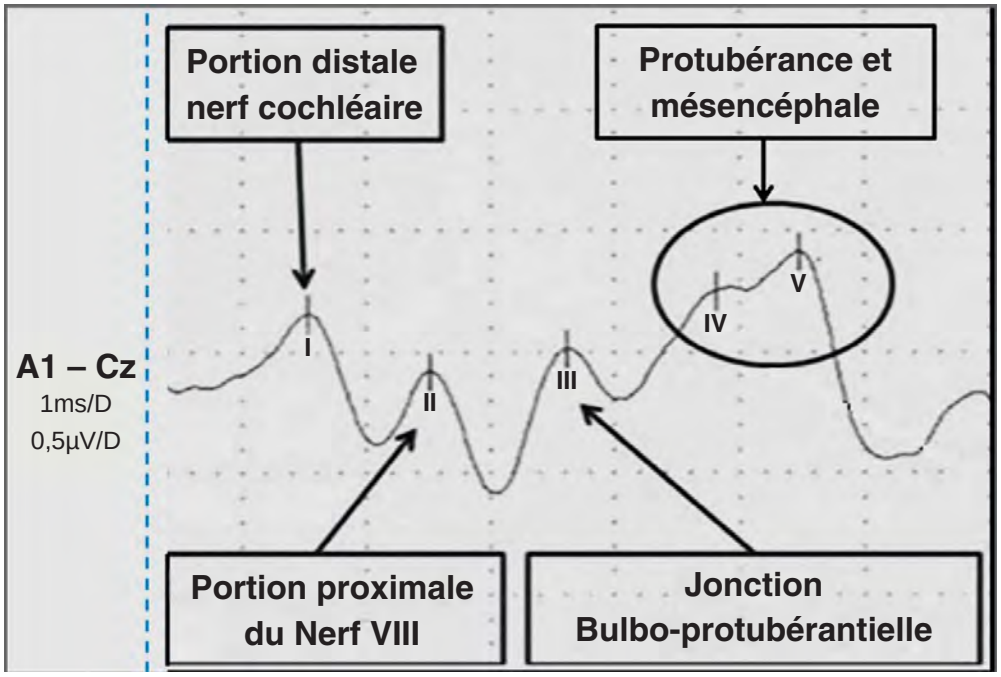


FIG. 138.8 **Potentiels évoqués auditifs précoces (PEAP) normaux obtenus après stimulation de l'oreille gauche à 70 dB chez un sujet sain.**

Potentiels évoqués auditifs de latences moyennes

Les potentiels évoqués auditifs de latences moyennes (PEALM) sont obtenus dans l'intervalle de 10 à 60 ms après la stimulation auditive [25]. La Figure 138.9 représente un exemple de PEALM normaux obtenus après stimulation de l'oreille gauche à 70 dB. La réponse Na représente l'activité postsynaptique du relais auditif mésodiencéphalique. L'onde Pa est la réponse du cortex auditif primaire (temporal : gyrus transverse de Heschl). À ce titre, cette réponse représente l'équivalent de la réponse N20 des PES de la modalité somesthésique.

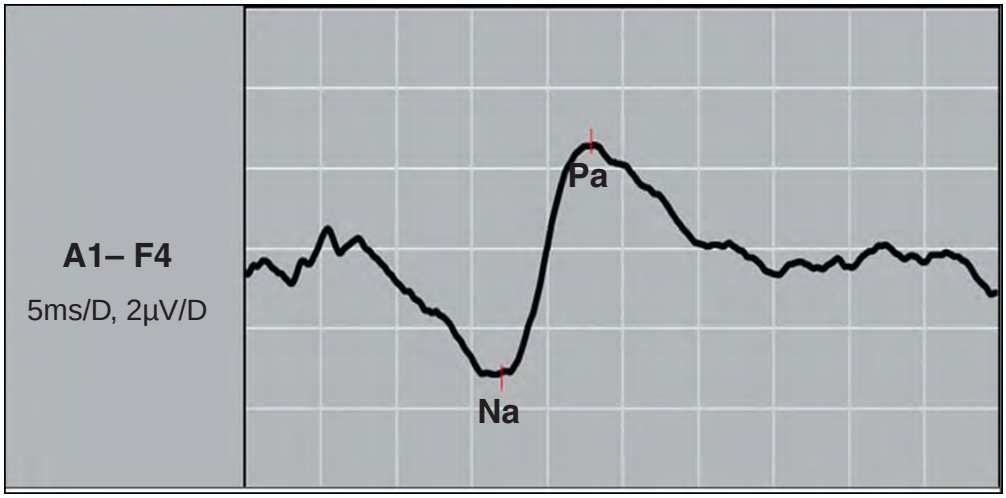


FIG. 138.9 **Potentiels évoqués auditifs de latences moyennes (PEALM) normaux obtenus après stimulation de l'oreille gauche à 70 dB chez un sujet sain.**

Potentiels évoqués auditifs de longues latences

Les PEA de longues latences ou tardifs évaluent le fonctionnement des aires associatives corticales, et des structures corticales impliquées dans les processus cognitifs [26, 27]. Ils sont encore appelés potentiels cognitifs ou liés à l'événement (*event related potentials* [ERP]). Ils sont évalués entre 60 ms et 600 ms après une stimulation auditive paramétrée de façon un peu complexe, appelée paradigme *oddball* auditif, utilisant un stimulus standard ou fréquent et un stimulus rare ou déviant aléatoire. Plusieurs types de paradigmes *oddball* sont actuellement disponibles ; certains sont dits passifs (ne demandent pas une participation active du sujet) ; d'autres sont dits actifs car ils sollicitent la participation active du patient via une tâche cognitive ou manuelle. La Figure 138.10 représente un exemple de PEA tardifs normaux. Les ondes tardives, N1 (N100), culminant entre 75 et 200 ms après la stimulation, représentent le traitement de l'influx auditif au niveau du cortex auditif supratentoriel. La MMN (*mismatch negativity* ou négativité de discordance) reflète le fonctionnement des processus cognitifs automatiques. L'onde P300 est en rapport avec les processus cognitifs mettant en jeu les ressources pré-attentionnelles, puis attentionnelles du sujet. On peut dire que la présence de la composante P300 témoigne pratiquement de l'éveil cortical et de la conscience.

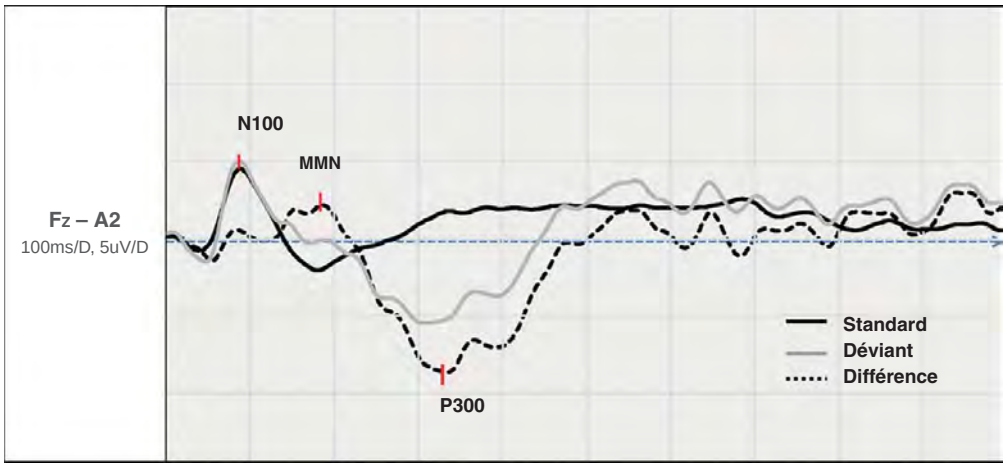


FIG. 138.10 **Potentiels évoqués auditifs de longues latences (cognitifs) normaux obtenus par stimulation auditive de type paradigme oddball passif à 70 dB chez un sujet sain.**

Intérêt du monitorage des potentiels évoqués en réanimation

Anomalies des potentiels évoqués à forte signification diagnostique en réanimation

PES

Le calcul des interlatences entre les réponses P14 et N20 permet d'évaluer et de surveiller le temps de conduction intracrânien (intervalle P14–N20). L'abolition bilatérale de la réponse N20 chez le patient de réanimation est associée à un pronostic assez péjoratif. Il est maintenant bien établi que l'abolition des composantes corticales N20 des PES chez le comateux post-anoxique est associée à la perspective d'absence d'éveil avec une spécificité et une valeur prédictive positive très élevées avoisinant les 100 %. À titre indicatif, lorsque les réponses corticales (N20) sont préservées, dans les comas post-traumatiques et les comas post-anoxiques, il y a respectivement 77,6 % et 60 % des patients qui se réveillent. En revanche, en cas d'abolition bilatérale des réponses corticales (N20) avec préservation de la réponse N13, il y a 90 % des comas post-traumatiques et 100 % des comas post-anoxiques qui évoluent vers une absence de réveil ou un état végétatif.

PEAP

Le monitorage des PEAP en réanimation permet la détection précoce de la défaillance des structures du tronc cérébral. Chez les comateux, sédatés ou non, des PEAP normaux n'ont pas de valeur pronostique en soit. En revanche, des PEAP anormaux ont une valeur pronostique défavorable concernant la survie et l'éveil. En particulier, à la phase aiguë d'un coma anoxique, des PEAP anormaux soulignent un dysfonctionnement du tronc cérébral et sont indicateurs de chances de survie limitées et notamment augurent des difficultés d'autonomisation ventilatoire.

PEALM

L'absence des composantes (Na-Pa) des PEALM est associée à un pronostic d'éveil assez réservé. Dans les comas post-anoxiques, l'abolition bilatérale des réponses Na-Pa signifie une absence d'éveil avec une spécificité de 100 % comme avec l'absence des composantes N20 des PES [28].

PE de longues latences

En réanimation, l'absence des PE cognitifs (N100, MMN ou P300) ne signifie pas que le patient ne s'éveillera pas. Mais leur présence signifie que le patient va se réveiller. Les premiers enregistrements de la MMN chez les patients comateux ont été réalisés par Kane dans des comas post-traumatiques [29]. En réalisant des enregistrements itératifs tous les 3 jours, Kane a mis en évidence que lorsque la MMN devenait présente, cela indiquait toujours une évolution vers l'éveil. Fischer et al. ont enregistré systématiquement tous les PE dont la MMN chez 62 patients comateux post-anoxiques. La MMN a montré une spécificité et une valeur prédictive positive d'éveil de 100 % [30].

Principales indications du monitorage des potentiels évoqués en réanimation

Les PE fournissent une évaluation quantitative du système nerveux. Un monitorage « continu » des PE sensoriels est particulièrement utile dans la détection rapide des aggravations neurologiques dans les processus pathologiques instables ou susceptibles de se détériorer plus ou moins rapidement : coma, choc septique, AVC, hémorragie méningée, traumatisme crânien, surveillance postneurochirurgicale, différentes formes d'encéphalopathies aiguës ou subaiguës. Alors que l'EEG ne permet qu'une analyse globale de l'activité électrique cérébrale spontanée, les PE permettent d'analyser l'activité électrique dans une voie sensitivosensorielle spécifique activée par une stimulation contrôlée d'un nerf périphérique ou crânien. Ainsi, les PE ont l'avantage d'explorer une partie plus importante du système nerveux central : les PES fournissent une information sur presque tout l'axe nerveux allant des nerfs périphériques au tronc cérébral puis au cortex cérébral. Un avantage important du monitorage des PE en réanimation est que, contrairement aux données électroencéphalographiques, les informations obtenues ne sont pas influencées par les sédatifs ou les autres médicaments agissant sur le système nerveux central [18]. L'utilisation d'un monitorage continu multimodal, associant les PE au monitorage de l'EEG [31], est de plus en plus recommandée en réanimation neurologique. Plusieurs travaux ont montré que les PE avaient un intérêt dans l'évaluation pronostique des traumatismes crâniens sévères et de l'anoxie cérébrale [30, 32], en particulier lorsque des données cliniques complètes sont difficiles à obtenir. Par ailleurs, le nombre d'erreurs de pronostic faussement pessimiste était beaucoup plus faible avec les données des PE qu'avec les indicateurs cliniques

habituels. Quelques erreurs de pronostic faussement optimiste étaient néanmoins inévitables en raison de la survenue de lésions secondaires.

L'intérêt pronostique des PE est lié au fait qu'ils permettent, précocement après un traumatisme crânien, de différencier les populations de neurones viables et non viables, et d'évaluer les modifications fonctionnelles qui affectent l'évolution ultérieure. Les études comparant l'examen clinique, les PE, la mesure de la pression intracrânienne et les données du scanner cérébral ont montré que l'examen clinique était le meilleur indicateur pronostique, mais que les autres données, en particulier les PE, permettaient d'améliorer fortement la valeur prédictive. En général, des anomalies de PE, lorsqu'ils sont réalisés 3 jours après le traumatisme, sont étroitement associées à un mauvais pronostic, alors que des patients avec des PE normaux ont une évolution satisfaisante, sauf en cas de survenue de lésions neurologiques ou systémiques secondaires [33, 34]. Les PE répétés peuvent aussi fournir des informations utiles quant à la récupération de zones qui étaient initialement intactes mais non fonctionnelles, en particulier au cours de la période initiale suivant le traumatisme, mais aussi sur l'évolution en termes de pronostic d'éveil ou de non-éveil [29, 35]. En effet, les PE sont un moyen très sensible d'évaluer le risque de lésions secondaires. Des anomalies modérées persistantes des potentiels hémisphériques permettraient de prévoir une récupération plus lente ou des séquelles modérées. Un autre point important en faveur du monitorage des PE en réanimation est que les indices des PE précèdent habituellement les manifestations cliniques de l'intégrité fonctionnelle. Ainsi, le monitorage continu des PE hémisphériques pourrait être une méthode d'évaluation très sensible de la fonction cérébrale et avoir une importance dans la prévention de lésions secondaires.

Conclusion

Le monitorage neurophysiologique en routine peut fournir des informations utiles dans le traitement des lésions neurologiques aiguës, le diagnostic et le pronostic des complications neurologiques en réanimation. Le monitorage informatisé continu de l'EEG permet prioritairement la détection d'états épileptiques non convulsifs chez des patients comateux (par exemple après intervention neurochirurgicale) ou chez des patients souffrant de traumatisme crânien. Il a cependant une place de choix dans la titration des médicaments, notamment les barbituriques, qui induisent un tracé de *burst-suppression*, et dans les comas inexpliqués. Le monitorage des PE semble être aujourd'hui la meilleure méthode de monitorage neurophysiologique en réanimation (surtout concernant le pronostic final du patient) étant donné qu'il donne des informations utiles sur l'intégrité (ou non) de pratiquement tout le système nerveux central. Une intégration du monitorage continu de l'EEG et des PE dans un monitorage neurophysiologique multimodal est de plus en plus recommandée [7], car cela permet une détection plus globale des éventuelles anomalies de la fonction cérébrale au cours des lésions neurologiques aiguës et, ainsi, d'améliorer le traitement et le pronostic final.

Références

[1] American Electroencephalographic Society Guidelines in electroencephalography, evoked potentials, and polysomnography. *J Clin Neurophysiol.* 1994;11:1–147.

[2] Guerit J.M., Amantini A., Amodio P., et al. Consensus on the use of neurophysiological tests in the intensive care unit (ICU): electroencephalogram (EEG), evoked potentials (EP), and electroneuromyography (ENMG). *Neurophysiol Clin.* 2009;39:71–83.

[3] Kull L.L., Emerson R.G. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit : technical and staffing considerations. *J Clin Neurophysiol.* 2005;22:107–118.

[4] Hirsch L.J., Kull L.L. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit. *Am J Electroneurodiagnostic Technol.* 2004;44:137–158.

[5] Claassen J., Taccone F.S., Horn P., et al. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients : consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med.* 2013;39:1337–1351.

[6] Freye E. Cerebral monitoring in the operating room and the intensive care unit : an introductory for the clinician and a guide for the novice wanting to open a window to the brain. Part III : Spinal cord evoked potentials. *J Clin Monit Comput.* 2005;19:169–178.

[7] Le Roux P., Menon D.K., Citerio G., et al. The international multidisciplinary consensus conference on multimodality monitoring in neurocritical care : a list of recommendations and additional conclusions : a statement for healthcare professionals from the neurocritical care society and the European society of intensive care medicine. *Neurocrit Care.* 2014;21(Suppl 2):282–296.

[8] Rossetti A.O., Reichhart M.D., Schaller M.D., et al. Propofol treatment of refractory status epilepticus : a study of 31 episodes. *Epilepsia.* 2004;45:757–763.
[9] Bein B. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20:101–109.
[10] Bischoff P., Schmidt G. Monitoring methods : SNAP. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20:141–146.
[11] Drover D., Ortega H.R. Patient state index. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20:121–128.
[12] Guerit J.M., Fischer C., Facco E., et al. Standards of clinical practice of EEG and EPs in comatose and other unresponsive states. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1999;117–131 Suppl 52.
[13] Synek V.M. Prognostically important EEG coma patterns in diffuse anoxic and traumatic encephalopathies in adults. *J Clin Neurophysiol.* 1988;5:161–174.
[14] Young G.B., Bolton C.F., Archibald Y.M., et al. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol.* 1992;9:145–152.
[15] Fischer C. The use of EEG in the diagnosis of brain death in France. *Neurophysiol Clin.* 1997;27:373–382.
[16] Theilen H.J., Ragaller M., Tscho U., et al. Electroencephalogram silence ratio for early outcome prognosis in severe head trauma. *Crit Care Med.* 2000;28:3522–3529.
[17] LeBlanc J.M., Dasta J.F., Kane-Gill S.L. Role of the bispectral index in sedation monitoring in the ICU. *Ann Pharmacother.* 2006;40:490–500.
[18] Freye E. Cerebral monitoring in the operating room and the intensive care unit - an introductory for the clinician and a guide for the novice wanting to open a window to the brain. Part II : Sensory-evoked potentials (SSEP, AEP, VEP). *J Clin Monit Comput.* 2005;19:77–168.
[19] Mauguiere F., Grand C., Fischer C., et al. Aspects of early somatosensory and auditory evoked potentials in neurologic comas and brain death. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin.* 1982;12:280–285.
[20] Yamada T. The anatomic and physiologic bases of median nerve somatosensory evoked potentials. *Neurol Clin.* 1988;6:705–733.
[21] Kimura J., Ishida T., Suzuki S., et al. Far-field recording of the junctional potential generated by median nerve volleys at the wrist. *Neurology.* 1986;36:1451–1457.
[22] Yamada T., Ishida T., Kudo Y., et al. Clinical correlates of abnormal P14 in median SEPs. *Neurology.* 1986;36:765–771.
[23] Yamada T., Kimura J., Nitz D.M. Short latency somatosensory evoked potentials following median nerve stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1980;48:367–376.
[24] Hashimoto I. Auditory evoked potentials from the human midbrain : slow brain stem responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1982;53:652–657.
[25] Kaseda Y., Tobimatsu S., Morioka T., et al. Auditory middle-latency responses in patients with localized and non-localized lesions of the central nervous system. *J Neurol.* 1991;238:427–432.
[26] Luaute J., Fischer C., Adeleine P., et al. Late auditory and event-related potentials can be useful to predict good functional outcome after coma. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86:917–923.
[27] Fischer C., Morlet D., Bouchet P., et al. Mismatch negativity and late auditory evoked potentials in comatose patients. *Clin Neurophysiol.* 1999;110:1601–1610.
[28] Fischer C., Morlet D., Luaute J. Sensory and cognitive evoked potentials in the prognosis of coma. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2004;57:656–661.
[29] Kane N.M., Curry S.H., Butler S.R., et al. Electrophysiological indicator of awakening from coma. *Lancet.* 1993;341:688.
[30] Fischer C., Luaute J., Nemoz C., et al. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Crit Care Med.* 2006;34:1520–1524.
[31] Fossi S., Amantini A., Grippo A., et al. Continuous EEG-SEP monitoring of severely brain injured patients in NICU : methods and feasibility. *Neurophysiol Clin.* 2006;36:195–205.
[32] Narayan R.K., Greenberg R.P., Miller J.D., et al. Improved confidence of outcome prediction in severe head injury. A comparative analysis of the clinical examination, multimodality evoked potentials, CT scanning, and intracranial pressure. *J Neurosurg.* 1981;54:751–762.
[33] Rappaport M., Hopkins H.K., Hall K., et al. Evoked potentials and head injury. 2. Clinical applications. *Clin Electroencephalogr.* 1981;12:167–176.
[34] Rappaport M., Hall K., Hopkins H.K., et al. Evoked potentials and head injury. 1. Rating of evoked potential abnormality. *Clin Electroencephalogr.* 1981;12:154–166.
[35] Moulton R., Kresta P., Ramirez M., et al. Continuous automated monitoring of somatosensory evoked potentials in posttraumatic coma. *J Trauma.* 1991;31:676–683 discussion 683–675.

CHAPITRE 139

Surveillance neurologique du patient sédaté en réanimation

B. Rohaut; T. Sharshar

Introduction

La prise en charge hypnotique et analgésique, souvent résumée sous le terme de « sédation », a connu d'importantes avancées ces dix dernières années. En effet, jusqu'au début des années 2000, le recours à une sédation profonde était préconisé afin de réduire le métabolisme de base et de pouvoir dispenser des soins invasifs tout en assurant le confort physique et psychologique du patient [1, 2]. Cette pratique a été remise en question par une série d'études qui ont démontré les bénéfices d'une sédation plus légère et courte, notamment en termes de durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation, voire de mortalité [3–7]. Si la sédation profonde doit être évitée, elle demeure en pratique souvent nécessaire dans les pathologies les plus graves de réanimation, tels qu'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, un état de choc ou encore d'une hypertension intracrânienne sévère.

La défaillance neurologique, qu'elle soit un motif d'admission ou une complication du séjour en réanimation, est un déterminant majeur de la gravité, de la mortalité et de la morbidité. Le recours à une sédation profonde pose dans ce contexte plusieurs problèmes :

- celui de l'appréciation du pronostic initial qui, par exemple dans le score SAPS-II (*Simplified Acute Physiology Score*) [8] repose sur des variables mesurées dans les 48 premières heures de l'admission en réanimation. La défaillance neurologique y est évaluée par l'échelle de Glasgow dont les principales limites sont de détecter de manière imprécise un syndrome confuso-délirant (ou delirium) et de ne pas être applicable aux patients sédatés (en effet, il est recommandé de prendre en compte la valeur du score de Glasgow avant le début de la sédation, donnée qui est souvent manquante) ;
- celui de la détection d'une aggravation d'une pathologie neurologique (soit préexistante, soit motivant l'admission en réanimation) ou d'une complication neurologique. A titre d'exemple, nous avons montré qu'une défaillance neurologique pouvait survenir chez 30 % des patients en choc septique et était en rapport avec un accident ischémique dans 30 % des cas.

Si la détection d'une détérioration neurologique des patients profondément sédatés est un enjeu majeur, force est de constater que la sédation est malheureusement souvent un motif d'absence de surveillance de l'état neurologique au motif que l'examen clinique serait ininterprétable. Les scores de sédation, tels que le RASS (*Richmond Agitation-Sedation Scale*), se limite à une évaluation de la réactivité, qui est insuffisante pour détecter une souffrance neurologique. Le FOUR score (*Full Outline of UnResponsiveness score*) – qui est une échelle récente de la profondeur du coma intégrant, au contraire du score de Glasgow, certains réflexes du tronc cérébral – n'a pas été évalué chez les patients sédatés et il est probable que l'effet de la sédation sur les réponses du tronc cérébral ne soit pas comparable à ceux observés dans l'anoxie ou le traumatisme crânien (perte des réflexes dans le sens rostrocaudal).

Par ailleurs, les scores développés pour le diagnostic du delirium ne sont pas applicables aux patients profondément sédatés et sont d'interprétation critiquable chez ceux l'étant légèrement [9, 10]. Il y a donc un « *hiatus neurologique* » concernant la détection d'une souffrance neurologique pendant la période où le patient est profondément sédaté. L'enjeu de répondre à cette question réside également dans le fait que la sédation a été incriminée dans la survenue du delirium et, par ce biais, de déficit cognitif à long terme ou de troubles psychologiques, tels qu'un syndrome post-traumatique [11–13].

Les moyens dont nous disposons pour détecter une souffrance neurologique sont essentiellement cliniques et neurophysiologiques. Nous présenterons dans ce chapitre les données disponibles sur l'effet

de la sédation chez les patients de réanimation sur les réponses neurologiques, sur l'activité électroencéphalographique et les potentiels évoqués.

Intérêt de l'examen neurologique des patients sédatés

Les effets de la sédation sur les réflexes du tronc cérébral n'ont été que peu étudiés chez les patients de réanimation, alors qu'ils sont une des composantes essentielles de l'examen neurologique des patients comateux et qu'ils sont parfois évalués au cours de la phase d'induction de l'anesthésie [14]. Une étude portant sur 144 patients de réanimation, non cérébrolésés et nécessitant une sédation profonde par midazolam et sufentanyl, a mis en évidence que la reproductibilité interobservateurs de l'examen neurologique était très satisfaisante et que l'effet de la sédation sur les réflexes du tronc cérébral n'était pas aléatoire. Les réflexes cornéens et photomoteurs étaient ainsi préservés chez plus des trois quarts des patients alors que la grimace à la manœuvre de Pierre-Marie Foix et le réflexe de toux étaient présents dans deux tiers des cas, et les réflexes oculocéphalogyre (ROC) et photopalpébral dans la moitié des cas (Tableau 139.1). Cette répartition ne dépendait de la dose perfusée de midazolam ou de sufentanyl. Si l'ensemble des réflexes du tronc cérébral peuvent être abolis au-delà d'une certaine dose, cette étude indique qu'aux posologies prescrites en réanimation, les réflexes de défense sont les plus résistants. De surcroît, l'abolition précoce du réflexe de toux était indépendamment associée au décès dans les 28 jours de l'admission (*odds ratio* [OR] = 5,44) et l'absence de ROC à un retard de réveil ou la survenue d'un delirium à l'arrêt de la sédation (OR = 6,10) [15].

Tableau 139.1

Réponses neurologiques observées à J1 sous sédation en réanimation.

Réponse neurologique	
Score de Glasgow	3 (3–5)*
Glasgow oculaire	1(1–2)*
Glasgow moteur	1(1–3)*
Abolition des réflexes rotuliens	40 %
Abolition des réflexes bicipitaux	41 %
Signe de Babinski	11 %
Photopalpébral présent	41 %
Pupilles en myosis	59 %
Réflexe photomoteur présent	77 %
Réflexe cornéen présent	91 %
Réflexe oculocéphalique présent	47 %
Réflexe de toux présent	67 %
Grimace à la manœuvre de PMF	63 %

Adapté de Sharshar et al. [15].

* Médiane (interquartiles) ; PMF : Pierre Marie et Foix.

Ces résultats nous indiquent à la fois que l'examen neurologique est interprétable, qu'une défaillance neurologique est détectable chez les patients de réanimation nécessitant une sédation, et qu'un dysfonctionnement spécifique du tronc cérébral contribuerait ou serait associé au delirium et au décès. Le tronc cérébral contrôle en effet des fonctions vitales, notamment cardiocirculatoires, respiratoires, mais aussi l'éveil par le biais de la substance réticulée activatrice ascendante (SRAA). Le système nerveux autonome (SNA) module également la réponse immunitaire [16]. Le système vagal aurait une action anti-inflammatoire alors que le système sympathique serait pro-inflammatoire par le biais des récepteurs α1 et β1 et anti-inflammatoires par le biais des récepteurs β2 [16]. L'altération de la variabilité de la fréquence cardiaque serait associées à une surmortalité, notamment chez les patients septiques [17], et celles de la fréquence respiratoire à un échec de sevrage de la ventilation mécanique [18]. Ces anomalies pourraient témoigner d'une anomalie fonctionnelle des centres bulbaires cardiocirculatoires et respiratoires. Plusieurs

études anatomiques sont en faveur d'une susceptibilité particulière du tronc cérébral des patients septiques, qui peut être ainsi le siège de lésions de leucoencéphalopathie multifocale nécrosante [19] et d'une apoptose neuronale, notamment dans les centres neurovégétatifs et le locus cœruleus [20] (de manière intéressante, l'administration de dexmédétomidine, agent hypnotique agissant sur les neurones adrénergiques du locus cœruleus, réduirait l'incidence du delirium chez les patients septiques comparativement aux benzodiazépines [21]. En revanche, les liens entre dysfonctionnement du tronc cérébral et réponse immune n'ont pas été étudiés à notre connaissance.

L'intérêt de l'examen neurologique est de rechercher un signe de localisation qui ne peut être par définition expliqué par la sédation. Nous avons ainsi observé qu'un signe focal était détecté chez 18 % des patients en choc septique, la plupart profondément sédatés, et révélait quasi constamment un accident vasculaire cérébral [22].

Techniques neurophysiologiques de monitorage du patient sédaté

L'électroencéphalogramme (EEG) est un moyen non invasif et accessible de surveillance neurologique en réanimation. Les situations indiquant classiquement le monitorage de l'EEG sont essentiellement l'état de mal épileptique réfractaire, les troubles de la conscience non expliqués et les états d'agressions cérébrales sévères [23]. L'enregistrement continu de l'EEG permettrait, comparativement à celui standard de 20 minutes, une meilleure détection de crises ou d'états de mal épileptiques infracliniques (objectivée dans 8 à 20 % des cas), mais également d'autres anomalies potentiellement pro-épileptogènes. Le développement de méthodes automatiques de détection aiderait à la généralisation de l'enregistrement électroencéphalographique continu. Ainsi, les méthodes d'analyse spectrale ou l'EEG d'amplitude (aEEG, pour *amplitude-integrated electroencephalography*) amélioreraient la rentabilité diagnostique de l'EEG puisqu'elles permettent de détecter entre 60 et 80 % de crises d'épilepsies [24, 25]. Par ailleurs la valeur pronostique de l'EEG a été démontrée dans diverses pathologies de réanimation, qu'il s'agisse du coma post-anoxique du traumatisme crânien ou des encéphalopathies [23, 26–28].

Les principaux effets de la sédation sur le tracé EEG consistent en des modifications spectrales (augmentation des rythmes rapides dans la bande bêta à faible doses, puis ralentissement progressif des fréquences au profit de l'apparition d'ondes lentes delta avec au maximum un tracé de *burst-suppression*), une diminution de la variabilité spontanée et une augmentation (sous forme de *burst*) ou une diminution de la réactivité aux stimulations. L'EEG permet donc d'évaluer la profondeur de la sédation. S'ils sont d'utilisation courante en anesthésie, les outils simplifiés de monitorage EEG comme le BIS® (*Bispectral index*) se sont avérés insuffisamment précis pour le monitorage de la sédation en réanimation [28–31]. L'analyse spectrale ou l'EEG d'amplitude pourraient en revanche ici être utiles [28, 32]. Des études indiquent que l'EEG permet également de détecter une souffrance cérébrale chez les patients sédatés. Ainsi, l'absence de réactivité, la présence de crises électriques ou de décharges périodiques pseudo-épileptiformes sembleraient-elles corrélées au décès chez les patients septiques indépendamment de la sédation [26]. Nous avons aussi mis en évidence que la sévérité de la souffrance cérébrale, évaluée par la classification électroencéphalographique de Synek [33], permettrait également de détecter une lésion cérébrale chez les patients en choc septique ayant des troubles de la conscience en rapport ou non avec une sédation [22]. Notre avis est que l'EEG, standard ou continu, devrait être davantage préconisé chez les patients de réanimation nécessitant une sédation profonde et à risque élevé de développer une souffrance cérébrale [31, 34]. En attendant que des méthodes de lecture automatisée soient disponibles, l'interprétation d'un tracé électroencéphalographique requiert un neurophysiologiste chevronné, en raison des nombreux artéfacts et pièges diagnostiques. Il peut s'avérer difficile de différencier des tracés d'état de mal épileptique non convulsif et d'encéphalopathie métabolique/toxique. Une lecture centralisée par des neurophysiologistes organisés en réseau est un moyen actuellement envisagé pour faciliter la réalisation d'EEG en réanimation et améliorer leur interprétation.

L'enregistrement des potentiels évoqués somesthésiques (PES) permet l'étude des voies somesthésiques tant périphériques (nerf et racines) que centrales (du bulbe au cortex somesthésique primaire). L'enregistrement des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (PEA-TC) permet l'étude des voies auditives, notamment des relais se faisant dans la protubérance du tronc cérébral. Un des principaux intérêts de potentiels évoqués est la possibilité d'évaluer de manière passive la fonctionnalité de structures neuroanatomiques proches de la SRAA et des centres neurovégétatifs. Un des autres avantages notables est que, contrairement à l'EEG, les réponses neurophysiologiques des PES et PEA-TC sont relativement peu modifiées par la sédation [31]. La valeur pronostique des PES (valeur prédictive négative proche de 100 % en cas d'abolition bilatérale des N20) est bien établie dans l'anoxie cérébrale [35] qui se caractérise par une souffrance encéphalique diffuse. L'extrapolation de ces résultats à d'autres étiologies n'est pas

légitime. La mise en évidence d'un allongement des temps de conduction centrale (interlatences N13-N20 et N20-N70) permettrait de détecter l'encéphalopathie associée au sepsis [36]. L'utilité des PES et PEA-TC dans la détection d'une souffrance neurologique chez les patients sédatés de réanimation est en cours d'évaluation [37]. Le monitorage des potentiels évoqués au moyen de techniques automatisées en réanimation semble envisageable si leur utilité potentielle se confirmait [38].

Conclusion

Le recours à une sédation profonde ne doit en aucun cas dispenser le médecin réanimateur d'effectuer un examen neurologique. Celui-ci doit être au minimum quotidien et intégrer l'évaluation des réponses du tronc cérébral. Son intérêt est d'abord diagnostique, car une modification aiguë non expliquée par la sédation pourrait indiquer des investigations complémentaires. A contrario, la possibilité d'une surveillance neurologique ne doit pas aboutir à prolonger inutilement une sédation. Son autre apport est pronostique puisque l'abolition précoce notamment du réflexe de toux est associée à une surmortalité. L'électroencéphalogramme standard ou continu offrirait les mêmes intérêts que l'examen clinique mais se heurte encore à des difficultés pratiques pour être préconisé en routine chez les patients de réanimation.

Références

[1] Shapiro B.A., Warren J., Egol A.B., et al. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit : an executive summary. Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 1995;23(9):1596–1600.

[2] Reade M.C., Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2014;370(5):444–454.

[3] Brook A.D., Ahrens T.S., Schaiff R., et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1999;27(12):2609–2615.

[4] Kress J.P., Pohlman A.S., O'Connor M.F., et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1471–1477.

[5] Kress J.P., Pohlman A.S., Hall J.B. Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(8):1024–1028.

[6] Girard T.D., Kress J.P., Fuchs B.D., et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9607):126–134.

[7] Strøm T., Martinussen T., Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation : a randomised trial. *Lancet.* 2010;375(9713):475–480.

[8] Le Gall J.R., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270(24):2957–2963.

[9] Bergeron N., Dubois M.J., Dumont M., et al. Intensive Care Delirium Screening Checklist : evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001;27(5):859–864.

[10] Ely E.W., Inouye S.K., Bernard G.R., et al. Delirium in mechanically ventilated patients : validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA.* 2001;286(21):2703–2710.

[11] Dowdy D.W., Eid M.P., Sedrakyan A., et al. Quality of life in adult survivors of critical illness : a systematic review of the literature. *Intensive Care Med.* 2005;31(5):611–620.

[12] Pandharipande P.P., Girard T.D., Jackson J.C., et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1306–1316.

[13] Iwashyna T.J., Ely E.W., Smith D.M., et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010;304(16):1787–1794.

[14] Brown E.N., Lydic R., Schiff N.D. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med.* 2010;363(27):2638–2650.

[15] Sharshar T., Porcher R., Siami S., et al. Brainstem responses can predict death and delirium in sedated patients in intensive care unit. *Crit Care Med.* 2011;39(8):1960–1967.

[16] Tracey K.J. The inflammatory reflex. *Nature.* 2002;420(6917):853–859.

[17] Annane D., Trabold F., Sharshar T., et al. Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock : a spectral analysis approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):458–465.

[18] Wysocki M., Cracco C., Teixeira A., et al. Reduced breathing variability as a predictor of unsuccessful patient separation from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2006;34(8):2076–2083.

[19] Sharshar T., Gray F., Poron F., et al. Multifocal necrotizing leukoencephalopathy in septic shock. *Crit Care Med.* 2002;30(10):2371–2375.
[20] Sharshar T., Gray F., Lorin de la Grandmaison G., et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *Lancet.* 2003;362(9398):1799–1805.
[21] Pandharipande P.P., Pun B.T., Herr D.L., et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients : the MENDS randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298(22):2644–2653.
[22] Polito A., Eischwald F., Maho A.L., et al. Pattern of brain injury in the acute setting of human septic shock. *Crit Care Lond Engl.* 2013;17(5):R204.
[23] Roux P.L., Menon D.K., Citerio G., et al. Consensus summary statement of the international multidisciplinary consensus conference on multimodality monitoring. *Neurocrit Care.* 2014;21(2):1–26.
[24] Stewart C.P., Otsubo H., Ochi A., et al. Seizure identification in the ICU using quantitative EEG displays. *Neurology.* 2010;75(17):1501–1508.
[25] Dericioglu N., Yetim E., Bas D.F., et al. Non-expert use of quantitative EEG displays for seizure identification in the adult neuro-intensive care unit. *Epilepsy Res.* 2015;109:48–56.
[26] Gilmore E.J., Gaspard N., Choi H.A., et al. Acute brain failure in severe sepsis : a prospective study in the medical intensive care unit utilizing continuous EEG monitoring. *Intensive Care Med.* 2015;41(4):686–694.
[27] Laccheo I., Sonmezturk H., Bhatt A.B., et al. Non-convulsive status epilepticus and non-convulsive seizures in neurological ICU patients. *Neurocrit Care.* 2015;22(2):202–211.
[28] André-Obadia N., Parain D., Szurhaj W. Continuous EEG monitoring in adults in the intensive care unit (ICU). *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* 2015;45(1):39–46.
[29] Vivien B., Di Maria S., Ouattara A., et al. Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology.* 2003;99(1):9–17.
[30] Absalom A.R., Menon D.K. BIS and spectral entropy monitoring during sedation with midazolam/remifentanil and dexmedetomidine/remifentanil. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13(2):137.
[31] Guérit J.M., Amantini A., Amodio P., et al. Consensus on the use of neurophysiological tests in the intensive care unit (ICU): electroencephalogram (EEG), evoked potentials (EP), and electroneuromyography (ENMG). *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* 2009;39(2):71–83.
[32] Roustan J.P., Valette S., Aubas P., et al. Can electroencephalographic analysis be used to determine sedation levels in critically ill patients ? *Anesth Analg.* 2005;101(4):1141–1151 table of contents.
[33] Synek V.M. EEG abnormality grades and subdivisions of prognostic importance in traumatic and anoxic coma in adults. *Clin EEG Electroencephalogr.* 1988;19(3):160–166.
[34] Friedman D., Claassen J., Hirsch L.J. Continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. *Anesth Analg.* 2009;109(2):506–523.
[35] Young G.B. Clinical practice. Neurologic prognosis after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2009;361(6):605–611.
[36] Zauner C., Gendo A., Kramer L., et al. Impaired subcortical and cortical sensory evoked potential pathways in septic patients. *Crit Care Med.* 2002;30(5):1136–1139.
[37] Assistance Publique–Hôpitaux de Paris. Prognosis of Brainstem Reflexes (PRORETRO). *ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD) : National Library of Medicine (US) 2000 [Internet].* 2015. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02395861.
[38] Fossi S., Amantini A., Grippo A., et al. Continuous EEG-SEP monitoring of severely brain injured patients in NICU : methods and feasibility. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* 2006;36(4):195–205.

CHAPITRE 140

Exploration électroneuromyographique des neuromyopathies de réanimation

J.-P. Lefaucheur

Introduction

Les pathologies neuromusculaires acquises en réanimation sont fréquentes et se présentent comme des difficultés de sevrage du ventilateur et/ou un déficit moteur diffus des membres, pouvant aller jusqu'à une tétraplégie flasque aréflexique [1–3]. Ces atteintes sont d'origine myopathique [4–6], neuropathique [7–9], ou mixte [10, 11].

L'examen clinique neurologique est de peu d'utilité pour distinguer une myopathie d'une neuropathie chez des patients très déficitaires et dans l'impossibilité de coopérer [12, 13]. Aussi, l'examen électroneuromyographique (ENMG), comprenant l'étude des vitesses de conduction nerveuse (VCN) et l'analyse de l'activité électromyographique (EMG) à l'aiguille, apparaît plus pertinent que la clinique pour ce diagnostic différentiel. Une technique, introduite plus récemment, la stimulation musculaire directe (SMD), peut s'ajouter aux techniques conventionnelles d'ENMG pour remplir cet objectif. Dans ce chapitre, nous décrirons ces différentes techniques.

Étude des conductions nerveuses

L'étude des conductions nerveuses est fondée sur l'enregistrement des potentiels d'action moteurs (PAM) et sensitifs (PAS) à la stimulation électrique de troncs nerveux. Elle est réalisée à l'aide d'électrodes de surface. Seules les fibres myélinisées les plus rapides (fibres motrices, fibres sensitives du tact et de la sensibilité profonde) peuvent être évaluées par les méthodes électrophysiologiques conventionnelles. De façon usuelle, les principaux nerfs explorés sont les nerfs médians et ulnaires (cubitaux) aux membres supérieurs, et les nerfs fibulaire (sciatique poplité externe [SPE]) et tibial (sciatique poplité interne [SPI]) aux membres inférieurs.

Pour les conductions motrices, le nerf est généralement stimulé en deux points, distal et proximal, le long de son trajet et les réponses musculaires sont recueillies par une électrode active placée au centre du muscle, avec une référence au niveau du tendon. Les PAM ont une amplitude de plusieurs millivolts et on distingue la latence distale motrice (entre le site de stimulation nerveuse distale et le recueil musculaire) des VCN segmentaires (entre deux sites de stimulation nerveuse). Les VCN motrices sont supérieures à 48 mètres par seconde aux membres supérieurs et à 40 mètres par seconde aux membres inférieurs. La stimulation distale du nerf moteur provoque également une réponse tardive (réponse F) due à la remontée antidromique de l'influx vers la moelle, à la réexcitation des motoneurones au niveau des cornes antérieures et au retour de l'influx vers le muscle. La latence F explore ainsi la partie proximale du nerf moteur et la racine motrice.

Pour les conductions sensitives, les électrodes de stimulation et de recueil sont toutes situées sur le même tronc nerveux, qui correspond à une branche nerveuse sensitive cutanée à l'un ou l'autre des deux sites. Il n'existe qu'un seul niveau anatomique de stimulation (pas de mesure de VCN sensitive segmentaire en dehors des segments distaux) et le PAS est évoqué par voie orthodromique ou antidromique. L'amplitude du PAS est nettement inférieure à celle du PAM (quelques dizaines de microvolts au mieux). Les VCN sensitives distales doivent être supérieures à 40 mètres par seconde aux quatre extrémités.

Une diminution de l'amplitude des réponses reflète une atteinte axonale, tandis qu'un ralentissement de vitesse témoigne plutôt d'une atteinte myélinique. Dans le cadre des polyneuropathies acquises en réanimation, il s'agit essentiellement d'atteintes axonales, longueur-dépendantes (c'est-à-dire prédominant sur les fibres les plus longues, au niveau des pieds), et altérant plus précocement et plus sévèrement les paramètres sensitifs que les paramètres moteurs.

L'altération diffuse des PAS prédominant aux membres inférieurs est donc un argument très pertinent en faveur de l'existence d'une axonopathie distale. Cependant, la fiabilité de l'étude des PAS dépend de la qualité des conditions techniques de recueil, ce qui peut être problématique chez les patients de réanimation, notamment en raison de la présence d'œdèmes importants au niveau des extrémités. Aussi, l'enregistrement des PAS par une technique d'enregistrement « proche du nerf » utilisant des électrodes-aiguilles sous-cutanées peut être pratiqué pour pallier le problème des œdèmes et confirmer ou non une diminution d'amplitude des PAS obtenus par électrodes de surface [6, 12]. En ce qui concerne les PAM, leur amplitude reflète intrinsèquement le nombre de fibres musculaires innervées excitables à la stimulation électrique, et non le nombre de fibres nerveuses motrices présentes dans le nerf. Dans un contexte de réanimation où surviennent des phénomènes d'inexcitabilité des fibres musculaires, la diminution de l'amplitude des PAM peut être liée aussi bien à un processus neuropathique qu'à un processus myopathique, ce qui ne permet pas d'établir avec certitude le diagnostic différentiel entre ces deux entités [5, 14]. Ce point est absolument fondamental dans l'interprétation des données ENMG chez un patient de réanimation.

Détection électromyographique

L'électromyographie de détection est réalisée au moyen d'une fine aiguille-électrode concentrique insérée dans le muscle. L'activité est alors enregistrée au repos et lors de la contraction volontaire.

Au repos complet, le muscle est normalement silencieux, dépourvu d'activité électrique, sauf parfois et brièvement lors de l'enfoncement de l'aiguille (potentiels d'insertion et potentiels de plaque motrice). Lors de la contraction volontaire, l'EMG enregistre la décharge des unités motrices (UM) sous forme de potentiels (PUM), dont il faut caractériser la morphologie et le recrutement. Pour des efforts de force croissante, le recrutement des PUM s'enrichit progressivement (tracé élémentaire, simple, pauvre, intermédiaire, puis riche interférentiel pour une contraction maximale).

En cas d'atteinte neurogène, l'EMG peut recueillir des activités spontanées anormales : des potentiels de fibrillation et/ou potentiels positifs à front raide liés à l'état de dénervation des fibres musculaires, ou des potentiels de fasciculations liés à la décharge spontanée, involontaire d'UM pathologiques. La morphologie des PUM n'est pas altérée, mais le nombre d'UM recrutables est diminué, ce qui conduit à une augmentation compensatrice de la fréquence de décharge des PUM à une force de contraction croissante (tracés appauvris et accélérés par augmentation du recrutement temporel). En cas de réinnervation par bourgeonnement, les PUM deviennent plus polyphasiques, leur durée augmente et à terme aussi leur amplitude. Il est ainsi possible d'apprécier la sévérité et l'évolutivité d'un processus de dénervation-réinnervation.

En cas d'atteinte myogène, des potentiels de fibrillation peuvent également s'observer, liés à l'état de non-innervation de fibres musculaires en régénération. Cela sous-entend bien sûr un phénomène préalable et intense de dégénérescence (nécrose) musculaire. Lors de la contraction volontaire, les PUM ont une taille et éventuellement une durée réduite, liée à la perte en fibres musculaires au sein des UM. Pour compenser la diminution de la force unitaire de chaque UM, un plus grand nombre d'UM est recruté à un niveau de force donné, aboutissant à des tracés trop riches pour un effort faible (par augmentation du recrutement spatial). En cas de perte majeure en fibres musculaires, le nombre d'UM peut se trouver affecté, et les tracés de contraction volontaire peuvent s'appauvrir, tout en restant composés de PUM petits et brefs. Cela permet de distinguer un processus myopathique sévère d'un phénomène de dénervation.

Dans le contexte de la réanimation, à l'instar de la diminution d'amplitude des PAM, on soulignera donc que la présence d'une activité spontanée anormale à type de fibrillation n'est pas discriminante dans l'établissement d'un diagnostic différentiel entre myopathie et neuropathie [6, 12], surtout si l'on ne tient pas compte de la prédominance proximale ou distale. Par ailleurs, l'analyse de l'EMG en contraction volontaire est parfois impossible chez le patient en réanimation, s'il n'est pas vigil ou s'il est extrêmement déficitaire [15].

Ainsi, les méthodes ENMG conventionnelles peuvent être prises à défaut pour faire le diagnostic différentiel entre myopathie et neuropathie à l'origine d'un déficit moteur sévère et diffus, acquis en réanimation. Pour pallier ce problème, on peut faire appel à la technique de SMD, qui a fait ses preuves dans ce contexte particulier [16].

Stimulation musculaire directe

Les myopathies acquises en réanimation se caractérisent pour la plupart d'entre elles par une réduction de l'excitabilité des fibres musculaires selon des mécanismes variés [17]. Ces mécanismes comprennent une accélération de l'inactivation des canaux sodiques musculaires [18–21], qui peut être liée à des modifications d'expression génique (surexpression de l'isoforme embryonnaire $Na_v1.5$ à la place de l'isoforme adulte $Na_v1.4$) [22], secondaire à la réduction de l'activité musculaire, aux effets délétères des curares ou des corticoïdes, ou à différents facteurs toxiques ou cytokiniques. Ces derniers, comme l'interleukine 6, ont été corrélés à un plus grand risque de développement de myopathie de réanimation par inexcitabilité musculaire [23].

Au milieu des années 1990, Rich et al. [24–26] ont appliqué la technique de SMD pour explorer l'excitabilité musculaire chez les patients de réanimation. Par la suite, dans les années 2000, seules deux autres études avaient été publiées utilisant cette technique [27, 28]. Les résultats obtenus apparaissaient très encourageants pour distinguer une atteinte myopathique d'une atteinte neuropathique (Fig. 140.1) ; cependant, l'intérêt et les modalités d'intégration de la SMD dans l'examen électrophysiologique usuel restaient à établir. C'est pourquoi, dans un travail portant sur une série de 30 patients souffrant d'un déficit moteur diffus et sévère acquis en réanimation, nous avons repris la technique de SMD en confrontant ses résultats aux données électroneuromyographiques conventionnelles [29]. Nous avons montré que la combinaison des deux approches électrophysiologiques améliorait ainsi la possibilité d'établir un diagnostic différentiel entre atteinte myopathique et neuropathique en réanimation et nous avons par la suite proposé un algorithme d'interprétation des données de la SMD [16], qui est illustré ici avec certaines modifications (Fig. 140.2). Depuis, la technique a été reprise par différentes équipes [23, 30–34] et elle est maintenant pleinement intégrée à la stratégie d'exploration des pathologies neuromusculaires de réanimation [35].

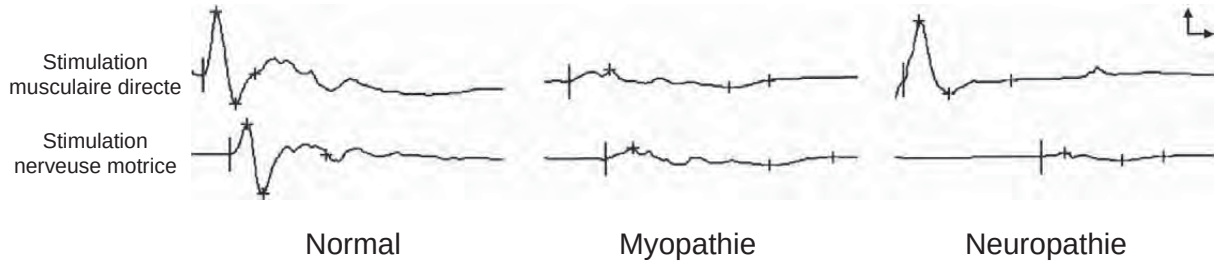


FIG. 140.1 Exemples de réponses évoquées par la stimulation musculaire directe (SMD) et par la stimulation nerveuse motrice (SNM) au même site d'enregistrement.

Un profil « myopathique » est défini par une baisse d'amplitude marquée pour la SMD. Un profil « neuropathique » est défini par une baisse d'amplitude marquée pour la SNM, alors que la réponse à la SMD est normale. Flèche horizontale (balayage) : 3 m/s. Flèche verticale (gain) : 2 mV.

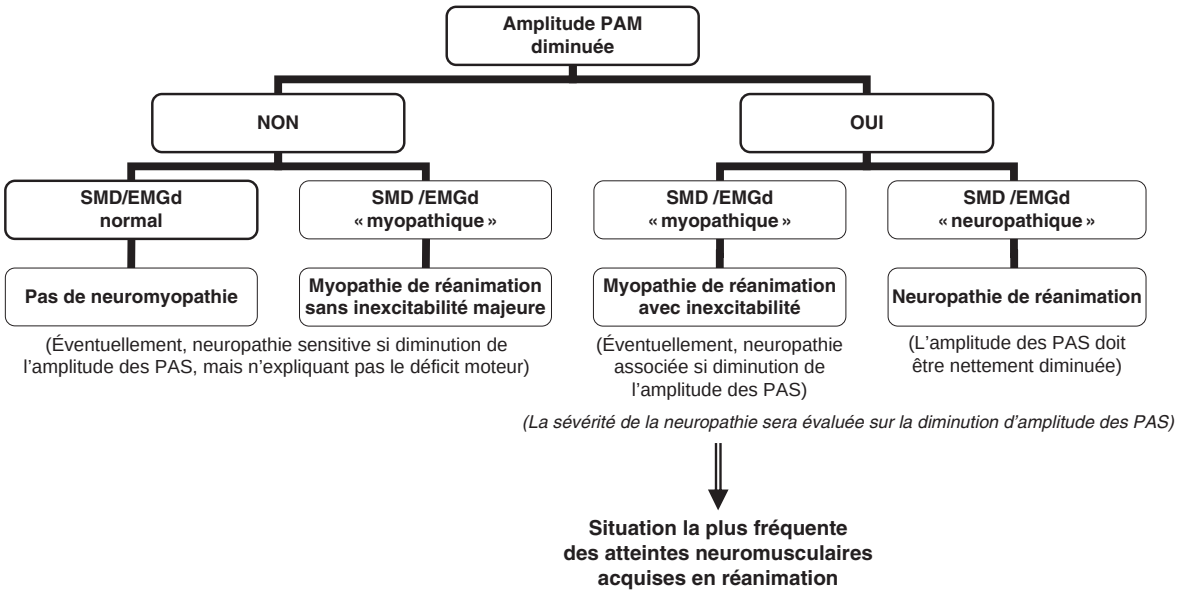


FIG. 140.2 Algorithme permettant de faire le diagnostic d'une myopathie ou d'une neuropathie de réanimation à partir des données électroneuromyographiques chez un patient en réanimation ayant un déficit moteur diffus.

EMGd : électromyographie de détection ; PAM : potentiels moteurs ; PAS : potentiels sensitifs ; SMD : stimulation musculaire directe.

La SMD se réalise en délivrant une stimulation électrique par une aiguille monopolaire insérée dans un muscle, à distance de la zone des plaques motrices, et en recueillant à proximité du point de stimulation les réponses directes des fibres musculaires à l'aide d'une aiguille concentrique monofilaire [25, 26]. L'origine primitivement musculaire des réponses obtenues, indépendantes du contingent nerveux, a été démontrée chez des patients curarisés [36]. Cette technique nécessite une expérience spécifique, car elle n'est pas exempte de difficultés de réalisation et d'interprétation. L'écueil le plus important est lié à la stimulation inopinée des terminaisons axonales au sein du muscle. Cela peut être décelé par l'observation de la morphologie des réponses, et surtout de leur latence. En effet, la latence est nettement plus courte lorsque la réponse est due à la stimulation des terminaisons axonales que lorsqu'il s'agit d'une stimulation des fibres musculaires elles-mêmes, compte tenu de la vitesse très lente (3,5 à 7 m/s) de propagation des potentiels d'action musculaires. Ainsi, pour une distance moyenne de 15 mm entre l'aiguille de stimulation et l'aiguille de recueil, des latences variant entre 2 à 4,5 m/s sont attendues. Une fois la réponse directe des fibres musculaires enregistrée, il faut compléter l'exploration par une stimulation du nerf moteur (SNM), l'aiguille de recueil étant maintenue en place. Les valeurs absolues d'amplitude des réponses obtenues par SMD et SNM, ainsi que le rapport d'amplitude SNM/SMD contribuent à faire la part entre myopathie et neuropathie (voir Fig. 140.1). Il faut bien évidemment souligner que, comme pour toute technique d'investigation, il est impératif que des normes spécifiques soient établies dans chaque laboratoire. Par ailleurs, l'étude par SMD doit obligatoirement s'accompagner d'une étude ENMG conventionnelle, comprenant l'étude des VCN sensitives et motrices, ainsi que l'étude de l'activité EMG de détection aux quatre membres.

Enfin, par des techniques de doubles chocs, la SMD peut également être utilisée pour étudier le cycle de récupération de l'excitabilité musculaire. Ces techniques ont été appliquées pour caractériser les atteintes myopathiques en réanimation et confirmer l'existence d'anomalies des propriétés d'excitabilité membranaire des fibres musculaires s'apparentant à des canalopathies musculaires acquises chez les patients déficitaires [37, 38].

Stratégie d'interprétation des données électroneuromyographiques

Comme nous l'avons souligné précédemment, les polyneuropathies acquises en réanimation (sur terrain de sepsis ou de défaillance multiviscérale notamment) sont a priori axonales, longueur-dépendantes, et sensitivomotrices à prédominance sensitive. Aussi, l'altération de l'amplitude des PAS se doit d'être déjà très franche au stade des répercussions motrices si la neuropathie est à l'origine du déficit moteur [7–9].

Une neuropathie à prédominance motrice, avec une altération plus marquée ou sélective de l'amplitude des PAM, est peu envisageable, en dehors de formes spécifiques de polyradiculonévrites aiguës de type AMAN (*acute motor axonal neuropathy*), qui ne font pas partie du cadre habituel des complications de réanimation. Différents auteurs avaient conclu à une forte prévalence de neuropathies motrices en réanimation, en négligeant la possibilité d'une atteinte primitivement musculaire par altération de l'excitabilité des fibres musculaires [8, 39–41]. Pourtant, il avait été clairement établi que l'association d'une diminution globale et marquée de l'amplitude des PAM avec une conservation de l'amplitude des PAS pouvait être la marque d'un processus myopathique et non neuropathique [4, 5, 42, 43], dont le diagnostic était redressé par la biopsie musculaire [5, 44].

La normalité des PAS permet donc en principe d'exclure toute participation neuropathique à un déficit moteur sévère acquis en réanimation. Cela ne signifie pas en revanche qu'une diminution significative de l'amplitude des PAS distaux des membres inférieurs, qui authentifie l'existence d'une axonopathie distale, permette d'affirmer l'origine neuropathique du déficit. En effet, les conséquences cliniques d'une polyneuropathie axonale sont souvent purement ou essentiellement sensitives et distales, sans retentissement moteur diffus ou proximal. Ainsi, il est improbable qu'un déficit moteur sévère en réanimation soit d'origine neuropathique si l'amplitude des PAM reste normale ou peu altérée (voir Fig. 140.2).

En fait, analyser en premier lieu l'amplitude des PAM est fondamental dans la stratégie d'interprétation des données ENMG chez un patient en réanimation suspect de déficit moteur d'origine neuromusculaire (voir Fig. 140.2). Si les PAM, comme les PAS, sont d'amplitude normale, il est possible que le déficit ne soit pas lié à une pathologie neuromusculaire (mais d'origine centrale par exemple), mais on ne peut pas éliminer un processus myopathique. Une myopathie sera diagnostiquée formellement par la diminution de l'amplitude des réponses évoquées par la SMD et/ou par une augmentation du rapport d'amplitude SNM/SMD. Cependant, il faut signaler que certains processus myopathiques, notamment nécrosants, ne s'accompagnent pas d'une altération diffuse de l'excitabilité des fibres musculaires. Dans ces cas, une myopathie pourra être suspectée sur la base de l'existence de signes myogènes en détection EMG, pouvant s'accompagner d'une activité spontanée diffuse, notamment dans la musculature proximale, et/ou d'une élévation franche des taux sériques de créatine kinase (CK).

Lorsque l'amplitude des PAM est diminuée, alors que l'amplitude des PAS est normale, et s'il n'existe ni neuropathie motrice spécifique ni atteinte de la jonction neuromusculaire, l'origine myopathique du déficit moteur doit être envisagée. Cela témoigne du fait que l'amplitude des PAM est liée aux propriétés d'excitabilité et de conduction des fibres musculaires tout autant que des fibres nerveuses [14]. L'hypothèse d'une atteinte musculaire sera confirmée par la mise en évidence d'une diminution de l'amplitude des réponses évoquées par la SMD, s'accompagnant ou non d'une augmentation du rapport d'amplitude SNM/SMD. Le retentissement du processus myopathique sur l'amplitude des PAM semble particulièrement marqué dans les atteintes musculaires acquises en réanimation, qui se caractérisent donc le plus fréquemment par la sévérité des modifications d'excitabilité des fibres musculaires [25, 26].

Enfin, lorsque l'amplitude des PAM est altérée conjointement à celle des PAS, la contribution d'une neuropathie axonale au déficit moteur devient envisageable. Cependant, dans notre expérience, la neuropathie concomitante de l'atteinte myopathique reste assez souvent essentiellement sensitive et ne peut donc pas être impliquée directement dans la genèse du déficit moteur. La SMD va permettre à nouveau de faire la part des mécanismes physiopathologiques impliqués. Si les réponses à la SMD sont réduites, un processus myopathique est présent de façon certaine. La valeur du rapport d'amplitude SNM/SMD prendra alors une importance particulière. Si ce rapport est anormalement élevé, la participation myopathique est au premier plan de l'atteinte. Si ce rapport se situe dans les limites de la normale, il s'agit d'une neuromyopathie, sans qu'il soit possible d'incriminer davantage le processus myopathique que la dénervation motrice. Enfin, si le rapport est diminué, alors il est possible de conclure à une neuropathie prédominante. Si les réponses à la SMD restent normales en cas d'altération des PAM et PAS distaux, il s'agit d'une polyneuropathie sensitivomotrice pure, sans participation myopathique, qui dans notre expérience, s'accompagnera systématiquement d'une diminution du rapport d'amplitude SNM/SMD.

L'interprétation combinée des données de SNM/SMD et des paramètres de VCN permet ainsi de préciser très clairement le ou les mécanismes en cause dans les déficits moteurs acquis en réanimation. L'analyse de l'activité EMG de détection est nécessaire et complémentaire de cette démarche, pouvant révéler des myopathies, notamment nécrosantes, non mises en évidence par les techniques de stimulation.

Conclusions

Il apparaît de plus en plus évident qu'un grand nombre de déficits moteurs diffus acquis en réanimation peut être lié à un processus myopathique, probablement de façon majoritaire et plus précoce par rapport

aux atteintes neuropathiques [29–31], même si les deux processus peuvent évidemment se combiner. La concomitance d'une neuropathie avec la myopathie aggrave par ailleurs très significativement le pronostic fonctionnel à long terme [31, 34].

La pratique de la technique de SMD, associée aux méthodes ENMG conventionnelles, permet d'améliorer significativement la rentabilité diagnostique de l'examen neurophysiologique en réanimation. Ainsi, le diagnostic d'une myopathie acquise résultera de la diminution d'amplitude des PAM et d'anomalies observées à la SMD, voire de signes EMG myogènes et d'une activité spontanée au repos. La participation neuropathique au déficit moteur ne devra pas être retenue sur la simple constatation d'anomalies des PAS, voire sur l'altération des PAM, qui peut tout aussi bien révéler un processus myopathique, mais sur une stratégie d'interprétation globale des résultats électrophysiologiques, intégrant les données de la SMD. La technique de SMD permet ainsi d'éviter le recours à la biopsie musculaire, geste invasif, difficile à répéter pour un suivi longitudinal et parfois non disponible dans l'environnement de certains services de réanimation. De plus, la technique de SMD peut révéler des anomalies musculaires fonctionnelles non associées à des changements structurels du muscle, et donc non décelables en biopsie [26]. Enfin, le diagnostic différentiel entre myopathie et neuropathie peut être difficile à établir sur certains critères histologiques, comme la présence de fibres atrophiques ou en cible, nécessitant alors la réalisation d'un examen par microscopie électronique pour mettre en évidence une myosinolyse [45]. Ainsi, grâce aux progrès de l'expertise neurophysiologique, la biopsie musculaire est maintenant limitée à quelques cas litigieux ou s'il y a nécessité de préciser le type d'atteinte musculaire.

Cependant, il reste encore à déterminer si la caractérisation précise des mécanismes physiopathologiques à l'origine des atteintes neuromusculaires acquises en réanimation a de réelles conséquences pratiques sur l'adaptation des stratégies de prise en charge des patients.

Références

[1] Bolton C.F. Neuromuscular conditions in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1996;22:841–843.

[2] DeJonghe B., Cook D., Sharshar T., et al. Acquired neuromuscular disorders in critically ill patients : a systematic review. *Intensive Care Med.* 1998;24:1242–1250.

[3] Magistris M.R. Neuropathies de reanimation. *Rev Neurol (Paris).* 2002;158:293–299.

[4] Lacomis D., Giuliani M.J., Van Cott A., et al. Acute myopathy of intensive care : clinical, electromyographic, and pathological aspects. *Ann Neurol.* 1996;40:645–654.

[5] Latronico N., Fenzi F., Recupero D., et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet.* 1996;347:1579–1582.

[6] Lacomis D., Zochodne D.W., Bird S.J. Critical illness myopathy. *Muscle Nerve.* 2000;23:1785–1788.

[7] Bolton C.F., Gilbert J.J., Hahn A.F., et al. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984;47:1223–1231.

[8] Bolton C.F., Lavery D.A., Brown J.D., et al. Critical illness polyneuropathy : electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986;49:563–573.

[9] Zochodne D.W., Bolton C.F., Wells G.A., et al. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain.* 1987;110:819–841.

[10] Op de Coul A.A., Verheul G.A., Leyten A.C., et al. Critical illness polyneuromyopathy after artificial respiration. *Clin Neurol Neurosurg.* 1991;93:27–33.

[11] Op de Coul A.A., Verheul G.A. Critical illness polyneuromyopathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 1994;96:261–263.

[12] Bolton C.F. Critical illness polyneuropathy. A useful concept. *Muscle Nerve.* 1999;22:419–422.

[13] Gutmann L., Gutmann L. Critical illness neuropathy and myopathy. *Arch Neurol.* 1999;56:527–528.

[14] Breuer A.C. Critical illness polyneuropathy. An outdated concept. *Muscle Nerve.* 1999;22:422–424.

[15] Lacomis D., Petrella J.T., Giuliani M.J. Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit : a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve.* 1998;21:610–617.

[16] Nordine T., Lefaucheur J.P. Prédominance des atteintes myopathiques à l'origine des parésies acquises en réanimation. Intérêt de la technique de stimulation musculaire directe. *Rev Neurol (Paris).* 2007;163:181–187.

[17] Ruff R.L. Why do ICU patients become paralyzed ? *Ann Neurol.* 1998;43:154–155.

[18] Rich M.M., Pinter M.J., Kraner S.D., et al. Loss of electrical excitability in an animal model of acute quadriplegic myopathy. *Ann Neurol.* 1998;43:171–179.

[19] Rich M.M., Pinter M.J. Sodium channel inactivation in an animal model of acute quadriplegic myopathy. *Ann Neurol.* 2001;50:26–33.

[20] Rich M.M., Pinter M.J. Crucial role of sodium channel fast inactivation in muscle fibre inexcitability in a rat model of critical illness myopathy. *J Physiol (London).* 2003;547:555–566.
[21] Filatov G.N., Rich M.M. Hyperpolarized shifts in the voltage dependence of fast inactivation of Nav1.4 and Nav1.5 in a rat model of critical illness myopathy. *J Physiol (London).* 2004;559:813–820.
[22] Rich M.M., Kraner S.D., Barchi R.L. Altered gene expression in steroid-treated denervated muscle. *Neurobiol Dis.* 1999;6:515–522.
[23] Weber-Carstens S., Deja M., Koch S., et al. Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness : a prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14:R119.
[24] Rich M.M., Raps E.C., Bird S.J. Distinction between acute myopathy syndrome and critical illness polyneuropathy. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:198–200.
[25] Rich M.M., Teener J.W., Raps E.C., et al. Muscle is electrically inexcitable in acute quadriplegic myopathy. *Neurology.* 1996;46:731–736.
[26] Rich M.M., Bird S.J., Raps E.C., et al. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve.* 1997;20:665–673.
[27] Trojaborg W., Weimer L.H., Hays A.P. Electrophysiologic studies in critical illness associated weakness : myopathy or neuropathy--a reappraisal. *Clin Neurophysiol.* 2001;112:1586–1593.
[28] Bednarik J., Lukas Z., Vondracek P. Critical illness polyneuromyopathy : the electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med.* 2003;29:1505–1514.
[29] Lefaucheur J.P., Nordine T., Rodrigues P., et al. Origin of ICU acquired paresis determined by direct muscle stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:500–506.
[30] Weber-Carstens S., Koch S., Spuler S., et al. Nonexcitable muscle membrane predicts intensive care unit-acquired paresis in mechanically ventilated, sedated patients. *Crit Care Med.* 2009;37:2632–2637.
[31] Koch S., Spuler S., Deja M., et al. Critical illness myopathy is frequent : accompanying neuropathy protracts ICU discharge. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:287–293.
[32] Bierbrauer J., Koch S., Olbricht C., et al. Early type II fiber atrophy in intensive care unit patients with nonexcitable muscle membrane. *Crit Care Med.* 2012;40:647–650.
[33] Bagnato S., Boccagni C., Sant'angelo A., et al. Neuromuscular involvement in vegetative and minimally conscious states following acute brain injury. *J Peripher Nerv Syst.* 2011;16:315–321.
[34] Koch S., Wollersheim T., Bierbrauer J., et al. Long-term recovery in critical illness myopathy is complete, contrary to polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2014;50:431–436.
[35] Lacomis D. Electrophysiology of neuromuscular disorders in critical illness. *Muscle Nerve.* 2013;47:452–463.
[36] Troni W., Cantello R., Rainero I. Conduction velocity along human muscle fibers in situ. *Neurology.* 1983;33:1453–1459.
[37] Allen D.C., Arunachalam R., Mills K.R. Critical illness myopathy : further evidence from muscle-fiber excitability studies of an acquired channelopathy. *Muscle Nerve.* 2008;37:14–22.
[38] Z'Graggen W.J., Brander L., Tuchscherer D., et al. Muscle membrane dysfunction in critical illness myopathy assessed by velocity recovery cycles. *Clin Neurophysiol.* 2011;122:834–841.
[39] Hund E., Genzwürker H., Böhrer H., et al. Predominant involvement of motor fibres in patients with critical illness polyneuropathy. *Br J Anaesth.* 1997;78:274–278.
[40] Zifko U.A., Zipko H.T., Bolton C.F. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci.* 1998;159:186–193.
[41] Geller T.J., Kaiboriboon K., Fenton G.A., et al. Vecuronium-associated axonal motor neuropathy : a variant of critical illness polyneuropathy ? *Neuromuscul Disord.* 2001;11:579–582.
[42] Hirano M., Ott B.R., Raps E.C., et al. Acute quadriplegic myopathy : a complication of treatment with steroids, nondepolarizing blocking agents or both. *Neurology.* 1992;42:2082–2087.
[43] Zochodne D.W., Ramsay D.A., Saly V., et al. Acute necrotizing myopathy of intensive care : electrophysiologic studies. *Muscle Nerve.* 1994;17:285–292.
[44] De Jonghe B., Sharshar T., Lefaucheur J.P., et al. Paresis acquired in the intensive care unit : a prospective multicenter study. *JAMA.* 2002;288:2859–2867.
[45] Sander H.W., Golden M., Danon M.J. Quadriplegic areflexic ICU illness : selective thick filament loss and normal nerve histology. *Muscle Nerve.* 2002;26:499–505.

CHAPITRE 141

Pression intracrânienne

B. Vigué

La pression intracrânienne (PIC) mesure la pression régnant dans la boîte crânienne. Le contenu de la boîte crânienne est séparé en deux par la tente du cervelet, constituée de dure-mère, très rigide, qui empêche toute transmission de pression de part et d'autre. La PIC est donc seulement le témoin de la pression régnant dans le tissu encéphalique, la partie supérieure du cerveau. Sa valeur normale est comprise entre 0 et 15 mmHg. Si une composante du contenu cérébral augmente (hématome, œdème, rétention du liquide céphalorachidien [LCR]), le volume cérébral contraint dans la boîte crânienne fera rapidement augmenter la pression selon un rapport exponentiel (Fig. 141.1) [1]. Son augmentation au-dessus de 20 mmHg définit l'hypertension intracrânienne (HTIC) ; supérieure à 40 mmHg, l'HTIC devient critique pour les structures cérébrales. Les risques encourus à l'augmentation de la PIC sont de deux ordres : l'écrasement des artérioles dans le tissu empêchant la perfusion cérébrale et les risques d'engagement des tissus, déplaçant la ligne médiane sous la faux du cerveau et surtout le lobe temporal vers le tronc cérébral, entraînant l'écrasement de gros troncs intracrâniens (artères cérébrales postérieures) et bloquant la circulation cérébrale de ces vaisseaux dès l'origine.

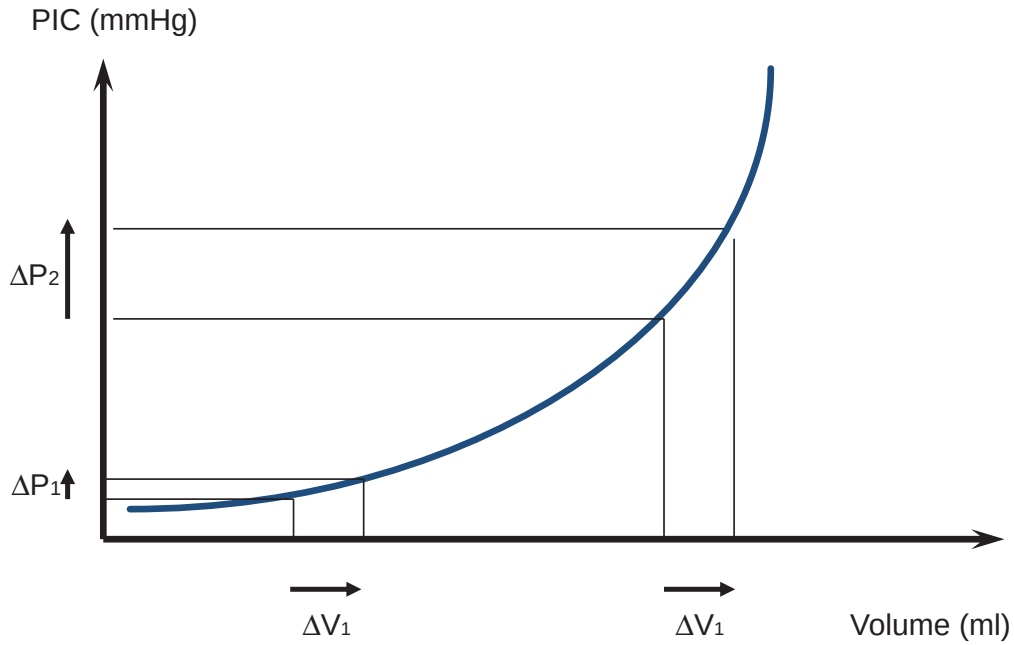


FIG. 141.1 Courbe d'élastance (ΔV/ΔP).

Variation (ΔP) de la pression intracrânienne (PIC) en fonction de la variation du volume (ΔV) dans la boîte crânienne. Pour une même variation de volume (ΔV1), la variation de PIC est faible quand le volume total est bas (ΔP1) et forte quand le volume total est élevé (ΔP2) [1].

La mesure de la PIC est donc une surveillance indirecte de la perfusion cérébrale. Celle-ci est définie par la pression de perfusion cérébrale (PPC), différence entre la pression artérielle moyenne (PAM) et la PIC (PPC = PAM – PIC) [2].

Sa relative facilité de pose, sa réactivité instantanée et sa mesure continue ont fait de ce moyen de surveillance un outil central de la réanimation des patients victimes de lésions cérébrales aiguës, notamment ceux pour lesquels une sédation, gênant l'examen clinique, est nécessaire.

La pose est indiquée chez les patients à haut risque d'HTIC. Les indications reconnues sont dites « neurochirurgicales » : traumatisme crânien, tumeurs, rupture d'anévrisme et accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques, mais, en respectant la contre-indication d'une perturbation de l'hémostase, d'autres causes d'HTIC dites « médicales » doivent pouvoir bénéficier de cette surveillance : méningites et encéphalites, coma hépatique, thrombophlébites cérébrales [3, 4].

Mesure de la PIC

Il existe deux façons fiables de mesurer la PIC : la dérivation ventriculaire externe (DVE) et la fibre intraparenchymateuse [5, 6]. Avant la pose, une hémostase contrôlée et normalisée si besoin est impérative. Dans ces conditions, le risque d'hématome est faible, supérieur avec la DVE qui peut nécessiter plusieurs ponctions. Néanmoins, la situation où, après la pose, le volume d'un hématome impose une chirurgie est exceptionnelle.

La DVE est la technique historique qui consiste à introduire un cathéter en position intraventriculaire (en général à partir de la droite jusqu'au ventricule latéral droit). Ce geste est un geste neurochirurgical pratiqué au bloc opératoire. Ce cathéter autorise la prise de pression au centre de la boîte crânienne mais permet aussi l'évacuation du LCR qui peut être un acte thérapeutique diminuant la PIC. Le risque principal est le risque infectieux provoquant méningites nosocomiales et ventriculites. Les facteurs de risques infectieux sont le nombre de manipulation du cathéter de DVE et de ses robinets et une longue durée d'utilisation [7]. Ces risques sont tels (de 2 à 15 %) qu'en cas de mise en place d'une DVE, les équipes spécialisées préfèrent y adjoindre une mesure continue par fibre intraparenchymateuse pour limiter les manipulations du cathéter de DVE.

La fibre intraparenchymateuse se pose au lit du patient en réanimation. Les risques infectieux sont extrêmement faibles. Des équipes de réanimation ont publié leur expérience de pose autorisant ce geste aux non-neurochirurgiens [8, 9]. La pose suit toujours les mêmes principes : positionnée le plus souvent en frontal droit à distance du sinus veineux longitudinal. Les techniques de mesure de la pression divergent suivant les produits (fibre électromagnétique ou fibre optique), mais la fiabilité est comparable et la dérive du zéro faible après 10 jours. Les avantages sont une mesure continue sans manœuvres de robinets et des risques infectieux que l'on peut qualifier d'inexistants. L'inconvénient est l'absence de rôle thérapeutique direct.

Techniques non invasives d'estimation de la PIC

Les images scannographiques sont reconnues comme reflétant mal le réel niveau de la PIC [10]. La disparition des citernes de la base est le meilleur signe retrouvé d'HTIC [10].

Plusieurs techniques non invasives ont été proposées pour estimer la PIC. Le Doppler transcrânien, qui mesure le flux sanguin (vitesse des globules rouges en cm/s) des gros troncs intracrâniens extracérébraux comme l'artère cérébrale moyenne, permet une très bonne évaluation d'un bas débit sanguin cérébral mais évalue mal PIC et PPC (voir paragraphe « Une PIC basse peut être faussement rassurante »).

Le nerf optique est engainé par un repli de dure-mère sensible aux variations de PIC. La mesure échographique par voie oculaire du diamètre du nerf optique est une technique fiable et simple d'évaluation de la PIC [11]. Elle permet dans toutes les situations cliniques où l'œdème cérébral peut devenir problématique (causes neurologiques mais aussi insuffisance hépatique, prééclampsie, etc.) d'apprécier le niveau de PIC et d'orienter vers un centre spécialisé.

Examen de la forme de la courbe de PIC

La forme de la courbe de la PIC et ses modifications ont été étudiées. La courbe de PIC montre la transmission de la courbe de variations de la pression artérielle après passage dans le tissu cérébral. L'intensité de cette transmission va dépendre de la compliance du cerveau. Plus le cerveau sera rigide (compliance faible), moins la transmission sera réduite et la courbe de PIC ressemblera alors à la courbe artérielle. La forme de la courbe de PIC et notamment l'importance de la pulsée (PIC systolique – PIC diastolique) sont donc un témoin de la compliance du cerveau. Si la pulsée est élevée, proche de la courbe artérielle, alors le cerveau transmet facilement la pression et la moindre élévation de volume augmentera rapidement la PIC. Si la courbe de la PIC est plate, avec des accidents de résonance visibles, il existera une

marge de sécurité avant une montée de la PIC. Regarder la forme de la courbe et juger de la compliance cérébrale, même à PIC basse, peut être intéressant avant un changement thérapeutique à risque potentiel d'HTIC, comme arrêter la sédation d'un patient.

Discussions et controverses

Comme pour tout moyen de surveillance, son intérêt doit être discuté et réévalué. Cependant, juger de l'intérêt d'un dispositif en soi, isolément, sans discuter en termes d'objectifs ou de moyens thérapeutiques, peut brouiller le débat. La très grande mortalité précoce du traumatisme crânien renforce la confusion. Cet exemple est important pour comprendre les discussions autour de l'intérêt de la PIC. La mortalité totale des traumatisés crâniens graves est extrêmement lourde (25 à 50 %) et dépend de l'intensité des traitements mis en œuvre [12–15]. L'étude de la mortalité montre que deux tiers des décès ont lieu dès les premières 48 heures, la mortalité observée diminuant très fortement après ce délai. L'analyse des traitements mis en œuvre et notamment l'intérêt de la PIC, toujours positionnée très tôt dans la prise en charge, peuvent être facilement caricaturés si l'on exclut de l'étude ces décès précoces [16–18]. Les patients les plus graves sans PIC décèdent plus rapidement avant le début de l'observation, alors que les patients graves mais monitorés avec PIC survivent plus initialement. Du fait de ce biais de sélection, les patients avec PIC semblent avoir alors un risque de mortalité plus élevé. Ces biais méthodologiques peuvent même contribuer à démontrer l'aggravation du pronostic après pose d'une PIC [18]. Ce qu'il faut retenir, c'est qu'il existe de très nombreuses études démontrant que la survie des patients et l'importance des séquelles dépendent de l'intensité du traitement (divisant par deux la mortalité [12]), du suivi des recommandations (dont la pose de PIC), et que les moyens de surveillance sont surtout intéressants s'ils sont précoces [3–5, 12–15]. En revanche, l'intérêt d'une pose isolée de PIC, même après randomisation, dans un système de prise en charge incomplet (aucun réseau préhospitalier, pas de respect des recommandations), ne démontre, en soi, aucun bénéfice pour les patients [19].

La mesure continue de la PIC ne s'envisage donc qu'intégrée à un ensemble de mesures et de thérapeutiques dans une chaîne de soins précise. C'est l'ensemble de ces mesures qui améliore mortalité et morbidité chez les patients cérébrolésés en situation aiguë [3–5, 12–15, 20]. À l'avenir, des moyens de surveillance plus efficaces peuvent émerger et rendre obsolètes les thérapeutiques fondées sur le contrôle des différences de pression. Mais, à ce jour, la PIC, parce qu'elle est un outil continu, simple de surveillance, et qu'elle permet une mesure aisée et fiable de la PPC, reste au centre des logiques de traitement de la neuroréanimation aiguë.

Traitement d'une PIC élevée

Le chiffre de 40 mmHg de PIC est admis comme un chiffre non acceptable du fait des risques d'engagement qu'il implique et pour lesquels un traitement d'urgence s'impose. En dessous de ce seuil, le consensus d'un niveau de PIC maximal acceptable n'est pas défini clairement. La limite, définie pour l'HTIC, de 20 mmHg est souvent citée mais peu appliquée en pratique. Les chiffres de 25 ou 30 mmHg sont les niveaux maximaux les plus souvent admis comme limite où il faut modifier les traitements en cours [6].

Les premiers réflexes thérapeutiques sont de contrôler la meilleure position de la tête, du buste, la gêne au retour veineux d'une minerve, de rectifier l'apparition d'une hypo-osmolarité (hyponatrémie dite « vrai »), de corriger une hyperthermie, de vérifier que la pose d'une DVE, permettant la diminution directe d'un volume intracrânien de LCR, soit possible (la seule présence visible des ventricules au scanner en cas d'HTIC indique la DVE).

D'autres traitements susceptibles de baisser le niveau de PIC sont contre-indiqués pour les risques qu'ils induisent. Il s'agit de l'utilisation de l'hyperventilation qui, par l'effet vasoconstricteur de l'hypocapnie induite, provoque une augmentation importante des zones d'ischémie cérébrale [21], et l'entretien chronique d'une hyperosmolarité plasmatique qui entraîne l'apparition d'une hyperosmolarité cellulaire réflexe faisant revenir le volume cérébral à son point de départ mais à haut niveau d'osmolarité, ce qui sera difficilement contrôlable par la suite [22].

L'hyperosmolarité aiguë est utilisée en urgence pour des HTIC dangereuses en attente de la mise en route d'une thérapeutique pérenne contrôlant la PIC. L'augmentation brutale de l'osmolarité plasmatique provoque une attraction d'eau à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) importante ; une variation de 1 milli-osmole dans le plasma provoque une attraction équivalente à 19 mmHg à travers la BHE, diminuant ainsi la PIC dans un délai de 15 minutes pour une durée d'action de 4 heures [23]. Ce traitement ne peut être conçu comme une fin en soi ; il permet juste un gain de temps. Il permet au débit sanguin

cérébral de se normaliser pendant le laps de temps utile à l'organisation, après scanner, d'une thérapeutique chirurgicale ou médicale plus permanente.

Une PIC basse peut être faussement rassurante

Il est très important de comprendre qu'une PIC basse peut être faussement rassurante. L'hyperventilation forcée provoquant une hypocapnie franche ou la mise en position assise d'un patient sédaté dont le baroréflexe est perturbé feront baisser le chiffre de PIC par diminution du volume vasculaire cérébral aux dépens d'une baisse importante du DSC provoquant de l'ischémie cérébrale [21]. Il sera noté alors la présence d'une PIC basse et d'une PPC rassurantes, mais le Doppler transcrânien objectivera un bas DSC à traiter, justifiant l'intérêt d'un monitorage multimodal chez les patients neurolésés. L'objectif thérapeutique n'est pas d'obtenir une PIC la plus basse possible. Il est impératif d'introduire les notions de maintien du débit sanguin cérébral et de « meilleure » PPC dans le traitement quotidien de ces patients.

Autorégulation cérébrale

Le contrôle de la PIC peut se faire en agissant sur la PAM permettant de favoriser la PPC. L'utilisation de variations de PAM qui permet une variation contraire de PIC est due à l'autorégulation du système vasculaire cérébral [24].

L'autorégulation est la capacité pour le débit sanguin cérébral (DSC) de rester constant malgré des variations de pression artérielle périphérique. Les variations de PAM dans une plage définie de 50 à 150 mmHg, chez un volontaire sain, n'influent pas sur le DSC parce qu'il existe une vasoréactivité des artérioles cérébrales, donc des résistances (Fig. 141.2). Cette variation des résistances locales, vasodilatation en cas d'hypotension et vasoconstriction en cas d'hypertension, permet de maintenir constant le DSC (DSC = PAM/résistances). C'est une régulation essentielle qui permet au cerveau, dans des bornes larges, d'être indépendant de la situation hémodynamique périphérique et de conserver les fonctions cérébrales adaptées et adaptables dans certaines situations pathologiques graves.

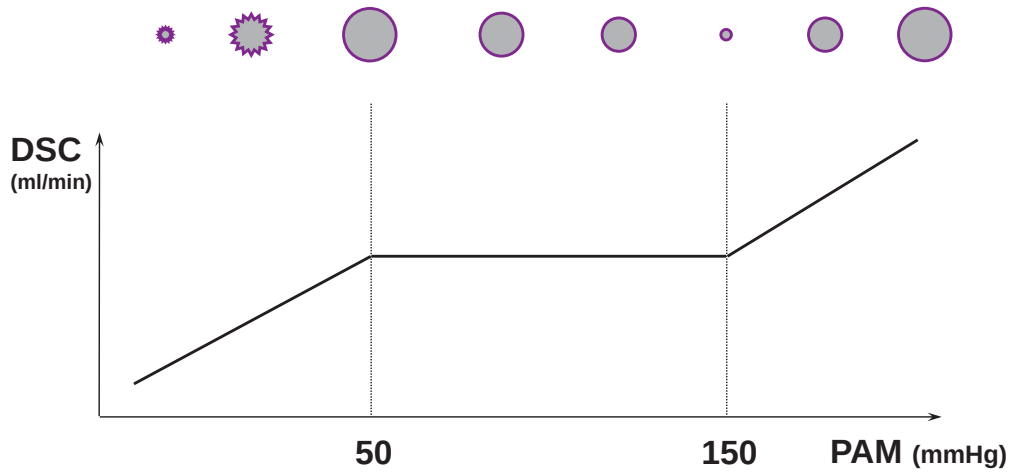


FIG. 141.2 Le débit sanguin cérébral (DSC) d'un volontaire sain est soumis à une autorégulation.
Le DSC est constant sur une plage de pression artérielle moyenne (PAM) de 50 à 150 mmHg. La modification des artérioles cérébrales explique cette régulation. L'augmentation de la PAM engendre une vasoconstriction réflexe qui augmente les résistances vasculaires et maintient constant le DSC. La diminution de la PAM provoque une vasodilatation qui maintient le DSC. Au-delà des bornes du plateau, le DSC est proportionnel à la PAM.

Une conséquence de l'autorégulation, en cas de compliance cérébrale faible, est que la PIC est modifiée par des variations de PAM. En effet, quand la PIC est élevée, elle est sensible à toute variation du volume intracérébral. Augmenter la PAM provoque, en cas d'autorégulation, une vasoconstriction qui diminue le volume intracérébral et diminue la PIC. PAM et PIC vont avoir alors des variations opposées. Quand la PAM baisse (hypotenseurs mais aussi sédation ou analgésique), elle provoque une vasodilatation qui augmente le volume vasculaire et va ainsi augmenter la PIC et baisser la PPC. Ce phénomène contrôlant les mouvements de PPC, bénéfique ou « cercle vertueux » si la PAM augmente, ou délétère si la PAM diminue, est valable si

et seulement si l'autorégulation persiste [25]. Il est largement utilisé en pratique clinique pour le contrôle de la PPC et de la PIC car l'autorégulation est très souvent présente au moins en zones saines, mais perturbée dans les situations aiguës d'atteinte cérébrale avec, le plus souvent, un seuil inférieur déplacé à gauche et un seuil supérieur déplacé à droite présentant donc un plateau d'autorégulation plus étroit (Fig. 141.3).

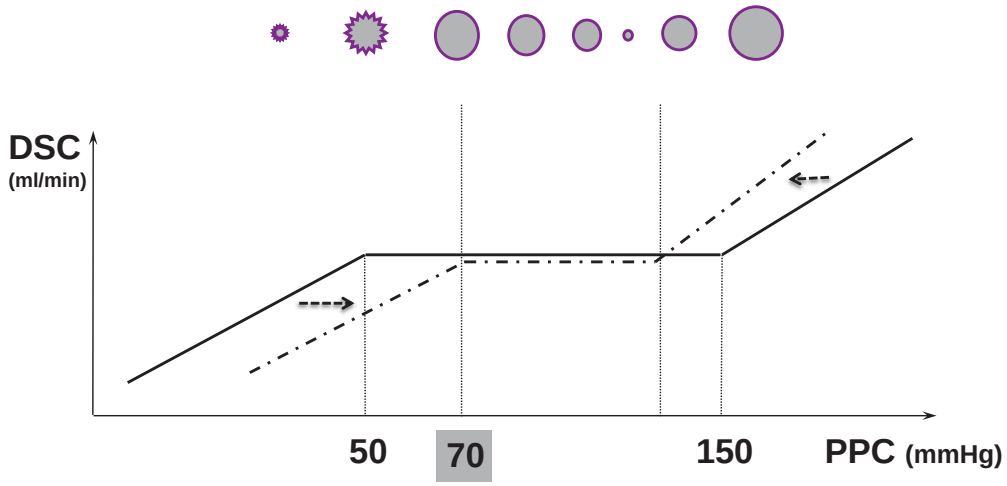


FIG. 141.3 En cas de lésions cérébrales, comme un traumatisme crânien, la PIC est élevée et ne peut plus être négligée.

Ce sont les variations de pression de perfusion cérébrale (PPC) et non de PAM qui régissent le rapport entre pression et DSC. L'autorégulation existe mais est perturbée. Le plateau est plus court avec un seuil inférieur plus élevé, variable suivant les patients. Sur le plateau, l'augmentation de la PAM, et donc de la PPC, provoque une baisse de la PIC par diminution du volume sanguin cérébral suite à la vasoconstriction réflexe. La réanimation s'attache à trouver la PIC la plus basse à la meilleure PPC située sur le plateau d'autorégulation (voir le texte).

Le contrôle de la PAM se fait avec la noradrénaline, agoniste α qui provoque une vasoconstriction périphérique et a peu d'effet direct au niveau des artérioles cérébrales permettant à l'autorégulation de jouer pleinement son rôle.

Trouver la meilleure PPC

La recherche de la meilleure PPC ou de la PPC optimale pour un patient est quotidienne, et permet de fixer pour un patient à un moment donné l'équilibre hémodynamique le meilleur pour limiter l'ischémie et diminuer mortalité et morbidité. Il s'agit là de s'appuyer sur le monitorage pour individualiser un traitement lourd.

Le meilleur équilibre est d'abord celui qui place la PPC et l'hémodynamique cérébrale du patient au-delà du seuil inférieur du plateau d'autorégulation. Cela permet de rendre le DSC indépendant des variations de PAM, d'éviter le risque d'ischémie, et ce pour la PIC la plus basse. Il est aussi nécessaire d'éviter des PPC trop hautes, car une pression hydrostatique élevée dans le réseau artériolaire est un facteur d'œdème vasogénique surtout dans les zones ou la BHE est perturbée par la pathologie en cours. La réanimation s'attache donc à définir la meilleure PPC.

Le seuil inférieur de l'autorégulation peut être variable d'un patient à l'autre et, pour le même patient, d'un jour à l'autre de son évolution (voir Fig. 141.3). L'étude mathématique de la relation entre PAM et PIC permet de définir la pente (PRx) de cette relation [26] : positive, elle signifie que PAM et PIC varient ensemble et qu'il n'y a pas d'autorégulation au niveau de PAM où cette relation est mesurée ; une PRx négative ou nulle signifie que l'autorégulation est présente. La PRx la plus négative définie la meilleure PPC pour le patient à un moment donné et permet de connaître le niveau de PAM à imposer au patient [26]. Dans les situations les plus aiguës, la mise en place d'un multimonitorage (PAM et PIC mais aussi surveillance de l'oxygénation cérébrale : $SvjO_2$ ou $PtiO_2$ [saturation veineuse jugulaire en oxygène et pression tissulaire en oxygène]) et Doppler transcrânien) facilite l'adaptation individuelle du niveau de PPC optimal pour le patient. Le lien entre PRx la plus basse et $PtiO_2$ autour de 25 mmHg a ainsi été démontré, permettant l'utilisation du monitorage multimodal pour définir la meilleure PPC [27].

Avant la mise en place du monitorage multimodal, la recommandation minimaliste est de maintenir la PPC autour de 60 mmHg pour éviter un œdème ischémique pour des PPC plus basses et un œdème vasogénique pour des PPC plus hautes [5].

Conclusion

La PIC reste l'outil majeur du contrôle de l'hémodynamique cérébrale pour limiter l'évolution des œdèmes ischémique (PPC trop basses) ou vasogénique (PPC trop hautes) dans les situations d'agression aiguë du cerveau où l'HTIC domine le pronostic du patient. Même s'il s'agit d'un monitorage invasif, sa simplicité et sa capacité d'informer en continu avec une très grande réactivité les variations en pression des volumes intracrâniens facilitent une surveillance, notamment infirmière, irremplaçable à ce jour.

À partir d'études soulignant le rôle de la PAM dans le contrôle de la PIC et du DSC, la réanimation s'est orientée vers un contrôle étroit de la PPC plutôt qu'un contrôle strict de la PIC. À l'image de tous les outils de surveillance, la PIC ne sert à rien sans objectifs thérapeutiques précis. De plus, une PIC basse peut être faussement rassurante si elle est concomitante d'une baisse importante du DSC. Ce sont donc l'intensité du soin, le respect des recommandations des sociétés savantes et le monitorage multimodal qui ont amélioré ces dernières années, dans les centres spécialisés, la mortalité et la morbidité des patients.

Références

[1] Leech P., Miller J.D. Intracranial volume-pressure relationships during experimental brain compression in primates. 1. Pressure responses to changes in ventricular volume. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1974;37(10):1093–1098.

[2] Miller J.D., Stanek A., Langfitt T.W. Concepts of cerebral perfusion pressure and vascular compression during intracranial hypertension. *Prog Brain R.* 1972;35:411–432.

[3] Le Roux P., Menon D.K., Citerio G., et al. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care : a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(9):1189–1209.

[4] Stocchetti N., Maas A.I. Traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2121–2130.

[5] Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2007;27:S1–S117.

[6] Chesnut R., Videtta W., Vespa P., et al. The Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring. Intracranial pressure monitoring : fundamental considerations and rationale for monitoring. *Neurocrit Care.* 2014;21(Suppl 2):S64–S84.

[7] van Mourik M.S., Groenwold R.H., Berkelbach van der Sprenkel J.W., et al. Automated detection of external ventricular and lumbar drain-related meningitis using laboratory and microbiology results and medication data. *PLoS One.* 2011;6(8):e22846.

[8] Artru F., Terrier A., Gibert I., et al. Monitoring of intracranial pressure with intraparenchymal fiberoptic transducer. Technical aspects and clinical reliability. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1992;11(4):424–429.

[9] Sadaka F., Kasal J., Lakshmanan R., et al. Placement of intracranial pressure monitors by neurointensivists : case series and a systematic review. *Brain Inj.* 2013;27(5):600–604.

[10] Eisenberg H.M., Gary Jr. H.E., Aldrich E.F., et al. Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *J Neurosurg.* 1990;73:688–698.

[11] Geeraerts T., Launey Y., Martin L., et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med.* 2007;33(10):1704–1711.

[12] Bulger E.M., Nathens A.B., Rivara F.P., et al. Brain Trauma Foundation. Management of severe head injury : institutional variations in care and effect on outcome. *Crit Care Med.* 2002;30:1870–1876.

[13] Tilford J.M., Aitken M.E., Anand K.J., et al. Hospitalizations for critically ill children with traumatic brain injuries : a longitudinal analysis. *Crit Care Med.* 2005;33:2074–2081.

[14] MacKenzie E.J., Rivara F.P., Jurkovich G.J., et al. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. *N Engl J Med.* 2006;354:366–378.

[15] Alali A.S., Fowler R.A., Mainprize T.G., et al. Intracranial pressure monitoring in severe traumatic brain injury : results from the American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program. *J Neurotrauma.* 2013;30(20):1737–1746.

[16] Lavinio A., Menon D.K. Intracranial pressure : why we monitor it, how to monitor it, what to do with the number and what's the future ? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24:117–123.
[17] Cremer O.L., van Dijk G.W., van Wensen E., et al. Effect of intracranial pressure monitoring and targeted intensive care on functional outcome after severe head injury. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2207–2213.
[18] Shafi S., Diaz-Arrastia R., Madden C., et al. Intracranial pressure monitoring in brain-injured patients is associated with worsening of survival. *J Trauma.* 2008;64:335–340.
[19] Chesnut R.M., Temkin N., Carney N., et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2012;367(26):2471–2481.
[20] Davis D.P., Koprowicz K.M., Newgard C.D., et al. The relationship between out-of-hospital airway management and outcome among trauma patients with Glasgow Coma Scale scores of 8 or less. *Pre-hospital Emergency Care.* 2011;15:184–192.
[21] Coles J.P., Fryer T.D., Coleman M.R., et al. Hyperventilation following head injury : effect on ischemic burden and cerebral oxidative metabolism. *Crit Care Med.* 2007;35:568–578.
[22] McManus M.L., Churchwell K.B., Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med.* 1995;333(19):1260–1266.
[23] Francony G., Fauvage B., Falcon D., et al. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Crit Care Med.* 2008;36(3):795–800.
[24] Czosnyka M., Miller C. Monitoring of cerebral autoregulation. *Neurocrit Care.* 2014;21(Suppl 2):S95–S102.
[25] Rosner M.J., Rosner S.D., Johnson A.H. Cerebral perfusion pressure : management protocol and clinical results. *J Neurosurg.* 1995;83(6):949–962.
[26] Czosnyka M., Smielewski P., Kirkpatrick P., et al. Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. *Neurosurgery.* 1997;41(1):11–17.
[27] Jaeger M., Dengl M., Meixensberger J., et al. Effects of cerebrovascular pressure reactivity-guided optimization of cerebral perfusion pressure on brain tissue oxygenation after traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2010;38(5):1343–1347.

CHAPITRE 142

Neuro-imagerie

J.-P. Pruvo

Techniques d'imagerie

Tomodensitométrie

Principes

Le principe de la tomodensitométrie (TDM ou scanner) repose sur la mesure de l'atténuation d'un faisceau de rayons X qui traverse une région déterminée. Cette valeur d'atténuation est obtenue par soustraction entre l'intensité du faisceau avant et après la traversée du corps. Elle est ensuite transformée et présentée sous la forme d'une échelle de densité qui est exprimée en unité Hounsfield : chaque pixel de l'image est représenté en fonction de sa densité par un certain niveau sur une échelle de gris.

Les différents aspects techniques ont considérablement évolué ces dernières années. La première évolution a consisté au passage de l'acquisition séquentielle à l'acquisition hélicoïdale ou spiralée, qui est devenue un standard, avec une émission de rayons X et une acquisition continues, associées à un avancement de table à vitesse fixée. La deuxième évolution correspond au scanner multibarrettes qui associe, en plus de la technique hélicoïdale, une multitude de couronnes de détecteurs permettant l'acquisition simultanée de plusieurs coupes. Ces nouveautés technologiques ont une incidence sur la qualité de l'image, particulièrement la résolution spatiale et la résolution temporelle, permettant ainsi des coupes plus fines et l'utilisation de reconstructions tridimensionnelles [1]. Ces évolutions techniques ont enrichi ces dernières années les indications du scanner en neuroradiologie, notamment dans l'étude de la vascularisation cérébrale lors du bilan étiologique des hémorragies méningées ou pour la confirmation de la mort encéphalique.

Précautions

Chez la femme enceinte, le rapport bénéfice/risque du scanner doit être évalué en fonction de la date de gestation. Pour l'exploration de l'encéphale, le contexte gravidique ne doit pas contre-indiquer l'examen lorsque celui-ci est nécessaire compte tenu de la très faible irradiation reçue par l'utérus (faisceau de rayon X très limité en dispersion avec les scanners actuels) [2].

L'utilisation d'un produit de contraste iodé entraîne deux risques principaux : réaction allergique et insuffisance rénale. La néphropathie induite par les produits de contraste iodés survient dans les jours suivant l'examen et est définie par une élévation de plus de 42 $\mu mol.l^{-1}$ et/ou de plus de 25 % du taux de base de la créatininémie. Les facteurs de risque sont une insuffisance rénale préexistante, le diabète, le myélome, la déshydratation, les médicaments néphrotoxiques, l'âge supérieur à 65 ans et l'injection d'un produit de contraste iodé les jours précédents. Lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 60 $ml.min^{-1}$, il convient de rechercher une alternative à l'injection d'iode, d'hydrater le patient avant et après l'examen et d'utiliser des produits de basse osmolalité. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 $ml.min^{-1}$, l'injection est a priori récusée en l'absence de nécessité absolue.

Les produits de contraste iodés sont susceptibles d'entraîner des réactions allergiques immédiates (survenant jusqu'à une heure après l'injection) et tardives (entre une heure et une semaine après l'injection). Les réactions immédiates font intervenir les médiateurs de l'inflammation et se manifestent par des effets secondaires souvent mineurs (cutanés) mais parfois graves, pouvant aller jusqu'au collapsus cardiovasculaire. Deux mécanismes interviennent dans ces réactions immédiates : histaminolibération (qui peut être prévenue par une prémédication et responsable d'effets secondaires peu sévères) et mécanisme d'anaphylaxie à immunoglobulines E (IgE ; non prévenu par la prémédication). Chez les patients ayant

présenté une réaction allergique, la prémédication ne peut que prévenir des réactions peu sévères et ne permet pas d'être à l'abri d'une réaction sévère [3].

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Principes

Le principe de résonance magnétique nucléaire a été observé par Bloch et Purcell en 1946. Les premiers travaux ont été réalisés dans le domaine de la spectroscopie, puis progressivement, l'IRM s'est développée. En l'absence de champ magnétique, les protons d'hydrogène ont un moment magnétique aléatoire, dans n'importe quelle direction de l'espace. La somme de ces moments magnétiques est alors nulle. Placés sous l'influence d'un champ magnétique statique, les noyaux du proton tournent autour de celui-ci à une fréquence caractéristique, appelée fréquence de Larmor. La somme des moments magnétiques est alors définie à partir de deux composantes : l'aimantation longitudinale et l'aimantation transversale [4]. Pour pouvoir détecter ces deux aimantations, il faut appliquer une onde de radiofréquence afin d'obtenir un phénomène de résonance. À la fin de cette impulsion de radiofréquence, il va y avoir un retour progressif à l'état d'équilibre qui se caractérise par la repousse de l'aimantation longitudinale et la décroissance progressive de l'aimantation transversale. Le temps de relaxation T1 caractérise cette repousse longitudinale et le temps de relaxation T2 correspond à la décroissance de l'aimantation transversale. Le temps d'écho caractérise la durée qui sépare le milieu de l'onde de radiofréquence et le milieu du temps de lecture. Schématiquement, une séquence avec un temps de relaxation et un temps d'écho courts est pondérée en T1 ; une séquence avec un temps de relaxation et un temps d'écho longs est pondérée en T2.

Séquences

T1

La séquence en pondération T1 (Fig. 142.1A) est considérée comme une séquence anatomique de référence pour permettre une bonne localisation des lésions. Sur cette séquence, le liquide cérébrospinal (LCS) apparaît en hyposignal, la substance blanche en hypersignal par rapport à la substance grise. La plupart des lésions apparaissent en isosignal par rapport au cortex en pondération T1. Cette séquence est réalisée avant ou après injection. En effet, les produits de contraste utilisés en IRM (chélates de gadolinium) entraînent un raccourcissement du T1 se traduisant par un hypersignal (Fig. 142.1B). Les nouvelles séquences de type 3D *turbo spin echo* améliorent encore la performance diagnostique.

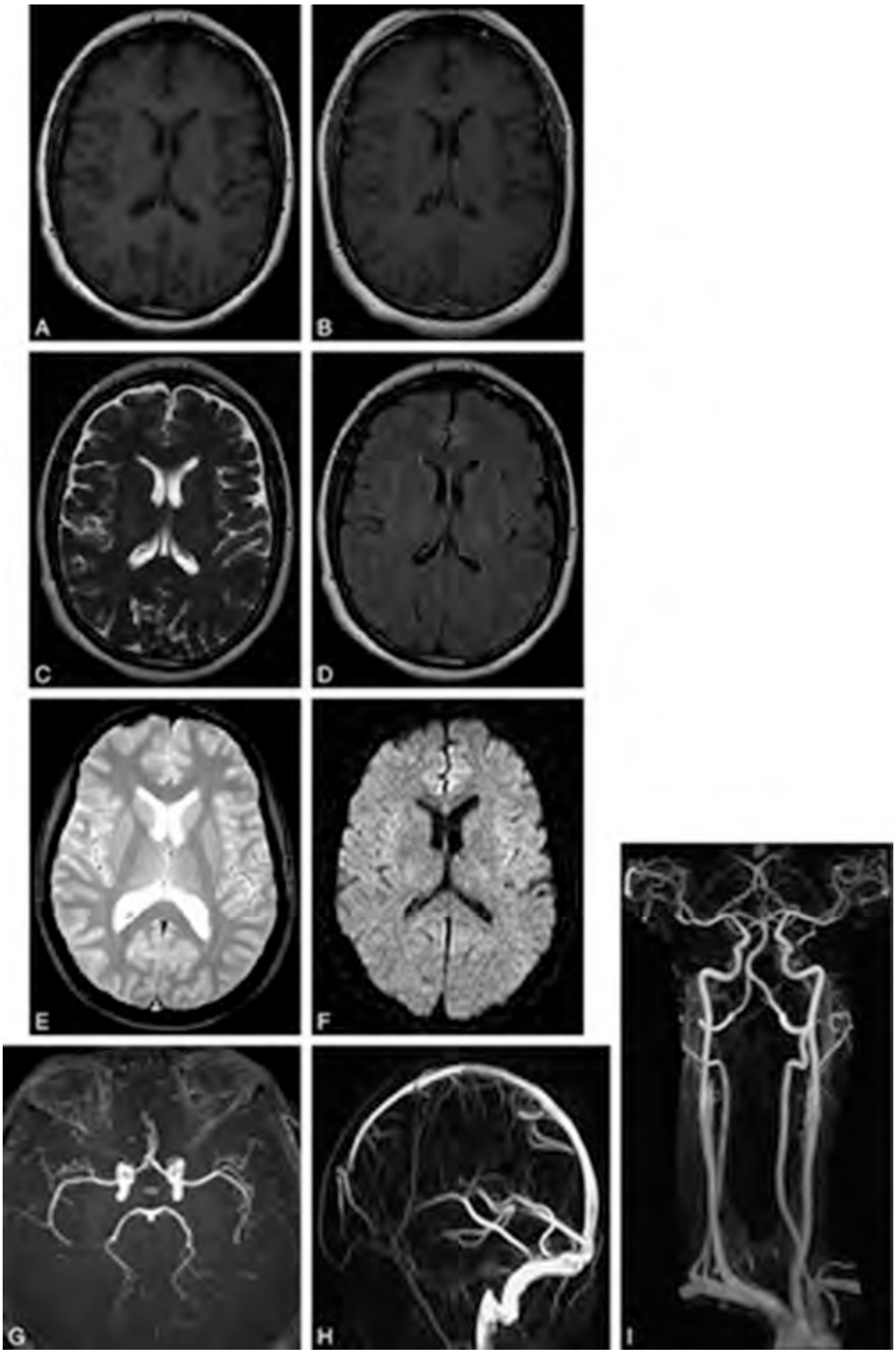


FIG. 142.1 Principales séquences IRM.
A. Séquence axiale spin écho T1 sans injection de gadolinium. **B.** Séquence axiale spin écho T1 après injection de gadolinium. **C.** Séquence axiale spin écho T2. **D.** Séquence axiale FLAIR. **E.** Séquence axiale écho de gradient T2 (T2*). **F.** Séquence de diffusion en pondération b1000. **G.** Séquence en temps de vol sans injection du polygone de Willis. **H.** Séquence en contraste de phase du système veineux. **I.** Séquence d'ARM après injection de gadolinium des troncs supra-aortiques.

T2

Les séquences pondérées en écho de spin T2 (Fig. 142.1C) sont plus sensibles que les séquences pondérées T1 pour dépister les lésions cérébrales. Le contraste est différent de la séquence pondérée T1 : la substance grise apparaît en hypersignal par rapport à la substance blanche. La majorité des lésions apparaissent en hypersignal en pondération T2.

FLAIR

Il s'agit d'une séquence de type inversion-récupération pondérée T2 sur laquelle on a « supprimé » le signal de l'eau libre, qui apparaît alors en hyposignal (Fig. 142.1D). Cette séquence est très utilisée en neuroradiologie car elle dépiste mieux les lésions à proximité du LCS (périventriculaires et sous-corticales) ainsi que l'œdème intraparenchymateux.

T2* (T2 écho de gradient) et séquences pondérées en susceptibilité magnétique (SWI)

Par rapport aux séquences en écho de spin, les séquences en écho de gradient se caractérisent par l'absence d'impulsion de refocalisation. Il s'agit d'une séquence où l'angle de bascule est réduit, permettant de diminuer le temps de répétition, donc la durée d'acquisition. Cette séquence (Fig. 142.1E), très sensible aux inhomogénéités du champ magnétique, est utilisée pour le dépistage des lésions hémorragiques récentes ou anciennes souvent non visibles sur les autres séquences, ce qui lui confère une grande importance en pathologie traumatique et vasculaire.

Les séquences dites « SWI » (*susceptibility-weighted imaging*) sont des séquences 3D écho de gradient qui permettent une meilleure sensibilité pour la détection des produits de dégradation de l'hémoglobine par rapport au T2*. Elles seront donc systématiquement préférées au T2* en l'absence de mouvements du patient.

Diffusion

Il s'agit d'une séquence étudiant les mouvements microscopiques des molécules d'eau au sein de l'organisme. Elle est déterminée par son facteur *b* de diffusion, qui s'exprime en s/mm^2. On utilise en général un facteur b = 1000 s/mm^2 en pathologie cérébrale. Cette séquence se présente en général sous forme de deux séquences : imagerie de diffusion b1000 (qui correspond à une séquence pondérée en diffusion et en T2, Fig. 142.1 F) et cartographie du coefficient de diffusion apparent (cartographie ADC, qui est uniquement pondérée en diffusion).

Cette technique est particulièrement sensible pour la détection précoce de l'infarctus cérébral, mais beaucoup d'autres affections du système nerveux central s'accompagnent d'une modification de la diffusion de l'eau et peuvent donc bénéficier de l'IRM de diffusion. Il s'agit d'une méthode simple, rapide, permettant d'apporter des éléments importants pour le diagnostic précoce, pour expliquer le mécanisme physiopathologique et pour apporter des arguments pronostiques.

Perfusion

L'imagerie de perfusion permet une approche de la perfusion cérébrale qui est définie par la quantité de sang qui passe par unité de temps pour 100 g de tissus. Cette technique étudie les changements d'intensité de signal observés au niveau du parenchyme cérébral au cours du premier passage dans le réseau capillaire du gadolinium injecté en bolus par voie intraveineuse. Pour suivre la modification de signal liée au passage du produit de contraste, il est nécessaire d'utiliser une séquence ultrarapide de type *echo planar imaging* pondérée T2 ou T2*. Elle est essentiellement utilisée en pathologie tumorale pour mieux définir la nature des lésions et en pathologie vasculaire pour dépister les zones d'hypoperfusion cérébrale.

De nouvelles techniques de perfusion sont désormais disponibles dont la perfusion ASL (*arterial spin labeling*) qui permet de mesurer le débit sanguin cérébral par le marquage des protons artériels sans injection de gadolinium.

Angiographie par résonance magnétique (ARM)

Ces séquences sont réalisées sans ou avec injection de gadolinium pour étudier les flux veineux et artériels (cervicaux à destinée encéphalique et intracrâniens). Il existe actuellement trois types de séquences :

- *ARM en temps de vol* (3D TOF pour *time of flight*, Fig. 142.1G), qui étudie l'arrivée dans le plan de coupe de protons circulants non saturés après avoir supprimé le signal des protons stationnaires contenus dans les tissus environnants (séquence utilisée pour l'étude des flux veineux et artériels) ;
- *ARM en contraste de phase* (Fig. 142.1H), qui étudie le décalage de phase entre les protons intravasculaires et les protons stationnaires. En effet, si l'on réalise deux modifications de phase identiques mais inversées, les protons immobiles garderont leur phase initiale, alors que les protons circulants subiront

une modification de phase proportionnelle à la vitesse de circulation, se traduisant par une baisse du signal. Pour montrer ce déphasage, il est ensuite appliqué un gradient calibré en fonction du type de flux que l'on veut mettre en évidence (lent ou rapide) qui va rephaser les protons circulants et déphaser les protons stationnaires ;

- *ARM après injection de gadolinium* (Fig. 142.1I), qui étudie le raccourcissement du T1 du sang secondaire à l'injection intraveineuse de gadolinium.

Tenseur de diffusion et tractographie

Le phénomène de diffusion correspond au déplacement aléatoire des molécules d'eau (mouvements browniens) dans l'espace en raison de l'agitation thermique du milieu. Néanmoins, le tissu cérébral présente de nombreuses contraintes au déplacement des molécules d'eau : cellules, membranes, prolongements axonaux. Il apparaît alors que le mouvement de l'eau sera plus rapide dans une direction préférentielle (celle présentant le moins de contraintes possible), en l'occurrence dans l'axe d'orientation des fibres de myéline (diffusion anisotropique). Pour réaliser un tenseur de diffusion, il faut mesurer le déplacement des molécules dans au moins six directions. L'application du tenseur de diffusion permet ainsi d'obtenir des cartographies d'anisotropie. À partir de ces cartographies, on peut réaliser une tractographie en reconstituant un faisceau de fibres. Le tenseur de diffusion est utilisé dans le bilan préthérapeutique des épilepsies et des tumeurs.

Spectroscopie

La spectroscopie par résonance magnétique est une technique d'imagerie récente permettant une étude du métabolisme cérébral. Son concept repose sur la détection de métabolites cérébraux et l'étude des variations de leur concentration pour caractériser différentes pathologies. Cette technique utilise le même principe que l'IRM mais exploite différemment les propriétés magnétiques du noyau. Elle procure une analyse de plusieurs métabolites participant au cycle énergétique cellulaire cérébral en utilisant les propriétés magnétiques de certains atomes (on utilise le plus souvent en pathologie cérébrale le noyau d'hydrogène). En recherche, cette technique est réalisée dans de nombreux domaines des neurosciences pour évaluer les processus physiopathologiques et s'implante progressivement dans l'activité clinique, notamment dans le domaine de la neuro-oncologie.

IRM fonctionnelle

L'IRM fonctionnelle d'activation cérébrale est une imagerie indirecte de l'activité cérébrale par le biais des modifications de la perfusion locale secondaire à l'activité neuronale. En utilisant le contraste BOLD (*blood oxygenation level-dependant*), l'IRM fonctionnelle d'activation permet de suivre les modifications hémodynamiques induites par l'activité neuronale pour explorer les régions cérébrales fonctionnellement impliquées dans certaines tâches cognitives. Ainsi, en réponse à une activité neuronale, la variation de la concentration en désoxyhémoglobine s'accompagne d'une augmentation de signal. Le principe de cette technique est d'alterner, au cours de la même acquisition, deux états cognitifs différents de façon à pouvoir déterminer les régions cérébrales dont le signal est modifié lors d'un état par rapport à un autre (paradigme d'activation). L'IRM fonctionnelle est essentiellement utilisée lors du bilan préopératoire en pathologie tumorale et épileptique pour repérer les zones fonctionnelles à risque.

Précautions

La présence d'un champ magnétique intense et permanent impose de respecter certaines règles de sécurité afin d'éviter la survenue d'accidents, qui restent exceptionnels. Le champ magnétique (1,5 ou 3 teslas en pratique clinique) représente un pouvoir d'attraction sur les objets métalliques ferromagnétiques, appelé « effet projectile ». Il convient donc de retirer tous les objets personnels (stylos, pinces, ciseaux, pièces de monnaie, stéthoscope, etc…) avant de rentrer dans la salle d'examen. Des autoblindages sont utilisés pour diminuer cet effet projectile et le limiter à la salle de l'IRM. Les contraintes appliquées aux matériels de réanimation seront envisagées dans un paragraphe spécifique.

Les contre-indications de l'examen sont représentées par le pacemaker, les stimulateurs neurosensoriels, les implants cochléaires et les corps étrangers ferromagnétiques intraorbitaires, intracrâniens et proches des structures vasculonerveuses. La plupart des matériaux utilisés récemment ne sont pas des contre-indications, comme les clips chirurgicaux, les prothèses cardiaques ou les stents. Il convient néanmoins de s'assurer au préalable de leur innocuité. Les effets secondaires chez la femme enceinte sont mal connus. En pratique, il est conseillé d'éviter l'examen lors du premier trimestre de grossesse ; au-delà, l'IRM peut être réalisée sans injection de gadolinium. Si une injection de produit de contraste est indispensable (risque vital de la mère), on préconise plutôt la réalisation d'un scanner avec produit de contraste iodé.

Les risques liés à l'injection de gadolinium sont exceptionnels, avec des accidents anaphylactiques survenant dans 0,2 à 1 cas pour 100 000 examens. Des cas de fibrose systémique néphrogénique ont été décrits chez des patients en insuffisance rénale sévère ayant reçu une triple dose de gadolinium. En pratique, il est conseillé de ne pas injecter lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 $ml.min^{-1}$ [5].

Spécificités en réanimation

La présence d'un champ magnétique intense et permanent dans la salle d'examen est capable d'attirer tout objet ferromagnétique, mais également de dérégler de nombreux appareils contenant des circuits électroniques. Le matériel de réanimation standard (obus à oxygène, respirateur et moniteurs conventionnels) doit être proscrit au profit de matériel adapté. Pour tous les patients, il convient de vérifier qu'il ne reste absolument pas de dispositifs ferromagnétiques avant d'entrer en salle d'acquisition des images IRM. Ainsi, habituellement, on préparera le patient en dehors de la salle d'examen, mais à proximité, dans un site aménagé comportant notamment dispositif d'aspiration, source permanente d'oxygène, chariot dit de réanimation et défibrillateur. C'est là que l'on mettra en place circuits, respirateurs et monitorage spécifiques, compatibles avec l'utilisation en salle d'IRM. La présence d'électrodes et de pinces métalliques (clamps ou autre) dans l'environnement du patient représente un piège classique. Il faut donc procéder à une substitution au profit d'électrodes amagnétiques et de pinces non ferromagnétiques. Un problème particulier est posé par les pousse-seringues qui accompagnent fréquemment ce type de patients. En l'absence de matériel spécifique compatible avec l'IRM, l'attitude pratique peut être la suivante : arrêter le temps du séjour en salle d'IRM l'administration continue des substances qui tolèrent une interruption d'une demi-heure ; prévoir des prolongateurs d'une longueur suffisante pour externaliser les dispositifs pousse-seringues (en passant ces prolongateurs par des « guides-ondes », sortes de perforations traversant en certains points précis la paroi de la salle d'acquisition) ; enfin, on peut utiliser, lorsqu'ils existent, les dispositifs compatibles d'administration contrôlée de substances en salle d'IRM, tels que ceux qui servent à l'injection des produits de contraste, mais il faut alors tenir compte des caractéristiques de ces matériels, en particulier du caractère approximatif du débit (le plus souvent, des fluctuations de l'ordre de plus ou moins 10 % sont observées) et de la difficulté relative que représente la maîtrise d'utilisation d'un matériel inhabituel ; une bonne communication avec l'ensemble de l'équipe radiologique est, comme toujours, primordiale.

Concernant l'accès aux sites d'injection intraveineux, des prolongateurs seront mis en place préalablement à l'entrée en salle d'acquisition IRM. Ils tiendront impérativement compte de la nécessité de pouvoir, le cas échéant, injecter des produits de contraste sans provoquer de phénomène de chasse d'une quantité importante de substances actives, notamment vasopressives, dans les tubulures. En pratique, on mettra en place une tubulure spécifique pour les injections de produits de contraste, s'abouchant au plus près du patient, mais dont l'accès sera déporté d'environ 1,5 mètre pour permettre l'administration en cours d'examen sans avoir à mobiliser le patient. Une autre tubulure présentant un accès également à 1,5 mètre du site de ponction sera réservée à l'administration des autres substances.

Une immobilité absolue étant requise pour assurer une bonne qualité des images, une sédation sera parfois nécessaire. Le raccordement du patient en salle d'acquisition à un moniteur multiparamétrique amagnétique pour surveiller les paramètres vitaux est de règle. Le médecin qui accompagne le patient peut ainsi le plus souvent se tenir en dehors de la salle d'acquisition, près de l'équipe radiologique, en disposant d'un écran de rappel du monitorage, d'une image transmise par caméra du patient et/ou d'une visibilité directe au travers de la fenêtre grillagée aménagée au niveau de la console de commande en dehors de la salle d'acquisition.

La surveillance du patient est toutefois rendue difficile pendant la durée de l'examen. L'accès à la tête du patient est impossible à cause de l'étroitesse du tube. En cas d'urgence, il faut interrompre l'examen et sortir le patient du tunnel. En cas d'arrêt cardiorespiratoire, il convient de sortir le patient de la salle d'examen car le champ magnétique permanent ne permet pas d'utiliser de laryngoscope métallique ou de défibrillateur. Ces dernières années, les IRM à champ ouvert se sont nettement améliorées, avec augmentation de la puissance du champ magnétique et amélioration de la qualité des images. Celles-ci présentent une ouverture plus large, très utile pour les patients claustrophobes, les patients obèses et les enfants. Dans le contexte de réanimation ou de l'urgence, ce type d'IRM facilite l'installation et la surveillance avec un accès beaucoup plus aisé, notamment à la tête du patient. Avec la multiplication à venir des IRM dédiées aux urgences, les différents constructeurs travaillent également sur l'amélioration du transfert et de l'installation des patients, souvent difficiles aujourd'hui. Des améliorations sont également prévues afin de faciliter le transport du matériel de monitorage et la surveillance.

Principales pathologies

Pathologie traumatique

Plusieurs recommandations ont été émises pour la prise en charge des traumatismes crâniens (TC) graves à la phase précoce [6] :

- la radiographie du crâne est inutile chez le TC grave car elle ne permet pas de prédire l'existence ou non d'une lésion cérébrale ;
- un bilan tomodensitométrique cérébral sans injection doit être réalisé pour tout patient victime d'un TC grave. Techniquement, la TDM doit être réalisée avec un double fenêtrage, l'un adapté au système nerveux central et l'autre aux os du crâne (charnière cervico-occipitale, base, voûte et face) ;
- la réalisation d'une nouvelle TDM cérébrale est indiquée dans les 24 premières heures lorsque la TDM initiale a été réalisée moins de 3 heures après le traumatisme, lors de l'apparition de signes de détérioration clinique, lors d'une augmentation des valeurs de la pression intracrânienne, ou en l'absence d'amélioration clinique ;
- l'indication d'une exploration vasculaire (angioscanner, angiographie conventionnelle ou IRM) peut se poser à la phase aiguë d'un TC grave. La suspicion d'une dissection artérielle ou d'une fistule carotidocaverneuse doit inciter à réaliser un bilan angiographique en privilégiant d'abord les méthodes moins invasives ;
- l'examen radiologique du rachis s'impose pour tout TC grave (score de Glasgow [GCS] ≤ 8) puisque l'examen clinique est toujours incomplet. Dans le contexte du polytraumatisé, une TDM « corps entier » sera pratiquée.

Principales lésions cérébrales

Hématome extradural

L'hématome extradural (HED) traduit une lésion artérielle secondaire à un choc direct avec une fracture en regard quasi systématique et une plaie artérielle dans 90 % des cas. En imagerie, il se présente classiquement sous la forme d'une lentille biconvexe spontanément hyperdense au scanner (Fig. 142.2A). L'HED est caractérisé par l'absence de franchissement des sutures. Rarement, il n'est pas visible lors du premier bilan d'imagerie lorsque celui-ci est réalisé précocement et se révèle par une aggravation neurologique secondaire imposant la réalisation d'un contrôle scannographique [7].

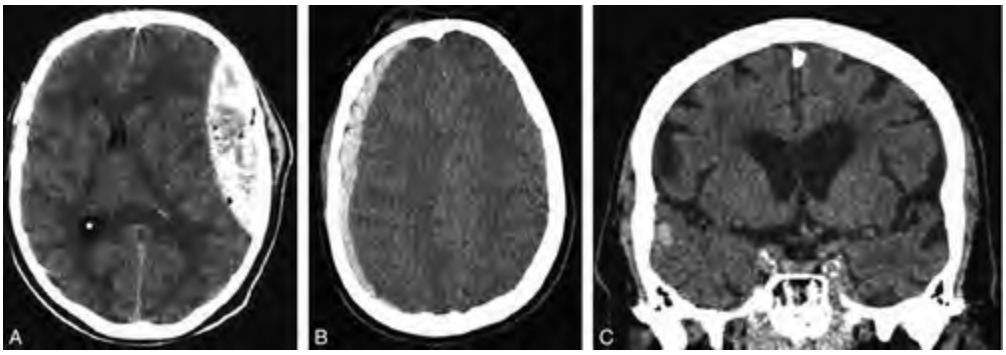


FIG. 142.2 Lésions traumatiques cérébrales.

A. Hématome extradural. Le scanner sans injection montre une hyperdensité spontanée péricérébrale de la convexité gauche, biconvexe. L'hématome extradural est caractérisé par l'absence de franchissement des sutures. Présence de bulle d'air au sein de la lésion témoignant d'une fracture sous-jacente. **B.** Hématome sous-dural. Hyperdensité spontanée péricérébrale de la convexité droite, très étendue, à bord interne concave. L'hématome sous-dural franchit les sutures. **C.** Scanner cérébral sans injection en reconstruction coronale. Hyperdensité ovalaire corticale, de topographie temporale externe droite.

La rapidité d'évolution clinique dépend essentiellement de la vitesse d'expansion de l'HED et de sa topographie (détérioration clinique plus rapide lorsqu'il se situe en fosse postérieure).

Hématome sous-dural

L'hématome sous-dural (HSD) aigu est situé entre le feuillet interne de la dure-mère et l'arachnoïde et traduit en général une lésion de décélération. Le taux de mortalité est plus élevé car les lésions cérébrales associées sont plus fréquentes. Au scanner, on retrouve une lésion hyperdense à la phase aiguë avec un bord interne concave (Fig. 142.2B). Par rapport à l'HED, il est souvent plus étendu, franchit les sutures et ne décolle pas les sinus veineux. L'épaisseur et l'importance de l'effet de masse sont des paramètres importants dans l'indication chirurgicale. À un stade plus tardif, l'hématome devient progressivement iso- puis hypodense.

Hémorragie intraventriculaire et sous-arachnoïdienne

L'hémorragie sous-arachnoïdienne est très fréquente, alors que l'hémorragie intraventriculaire se rencontre généralement lorsqu'il existe une contusion parenchymateuse ou une lésion des veines sous-épendymaires. La mise en évidence de ces lésions impose de rechercher leurs complications : vasospasme et hydrocéphalie.

Contusions parenchymateuses

Les contusions cérébrales se situent généralement dans la substance grise très vascularisée. Les zones les plus touchées sont les pôles temporaux et les régions basifrontales, traduisant un mécanisme de choc direct. Elles sont souvent bilatérales (mécanisme de coup et de contrecoup). Elles se présentent sous la forme de lésions focales souvent hypodenses initialement, puis elles sont mieux visibles après quelques jours, apparaissant hyperdenses avec un œdème périlésionnel (Fig. 142.2C).

Lésions axonales diffuses

Ces lésions correspondent à un cisaillement des axones aux endroits où ils sont les plus vulnérables (commissures, voie longue) et traduisent un phénomène de décélération. Elles prédominent dans la substance blanche à la jonction substance blanche–substance grise, au niveau du corps calleux et dans le tronc cérébral. Elles sont très mal étudiées au scanner, notamment lorsqu'elles sont de petite taille et non hémorragiques. En IRM, elles apparaissent œdémateuses (hypersignal en T2 ou FLAIR) ou hémorragiques (hyposignal en T2 écho de gradient). L'imagerie de diffusion permet de dépister plus de lésions précocement en différenciant l'œdème cytotoxique (irréversible) de l'œdème vasogénique (réversible) [8]. Les séquences T2* ou, mieux, SWI permettent également un bilan précis des lésions axonales diffuses en montrant la composante hémorragique.

Complications

La mise en évidence de lésions intra- ou extracérébrales impose de rechercher leurs complications. L'engagement sous-falcoriel est très fréquent en cas de lésions supratentorielles unilatérales et se définit par un déplacement du septum interventriculaire par rapport aux attaches antérieure et postérieure de la faux du cerveau. L'engagement temporal correspond au passage de l'uncus de l'hippocampe et du gyrus parahippocampique à travers la fissure transverse du cerveau (fente de Bichat), entraînant une compression du tronc cérébral, du troisième nerf crânien et de l'artère cérébrale postérieure. Les engagements cérébelleux (descente des amygdales à travers le foramen magnum) et central (déplacement rostrocaudal du diencéphale) sont plus rares.

Des lésions ischémiques peuvent être secondaires à un engagement responsable d'une compression des artères cérébrales antérieure, moyenne ou postérieure.

Enfin, en cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou intraventriculaire, il faut rechercher des signes d'hydrocéphalie qui entraînent, au même titre que l'hypertension intracrânienne, une aggravation secondaire des lésions initiales.

Apport de l'IRM

L'IRM est plus performante que le scanner pour la mise en évidence des lésions cérébrales chez un traumatisé crânien, à l'exception des fractures [9]. Néanmoins, à la phase aiguë, la priorité est donnée à la TDM qui garde une très bonne sensibilité pour l'hémorragie, permet de détecter les fractures et est utile pour le bilan « corps entier » du polytraumatisé. L'IRM apparaît nettement supérieure au scanner dans le dépistage des contusions et des lésions axonales diffuses, que ce soit pour les lésions non hémorragiques ou pour les lésions hémorragiques, avec l'utilisation de la séquence en T2 écho de gradient [10, 11]. Ce type de lésions peut entraîner des altérations graves de la conscience et l'IRM apparaît utile lorsque le scanner est normal.

Toute suspicion de lésion artérielle nécessite une IRM avec étude des artères à destinée encéphalique afin d'éliminer une dissection artérielle. Avec l'évolution du scanner, cette recherche peut également être réalisée par angio-TDM.

Enfin, les nouvelles techniques comme la spectroscopie cérébrale permettent une évaluation plus précise de l'atteinte cérébrale chez les patients dans le coma après un traumatisme crânien grave. Chez ces patients, la spectroscopie peut mettre en évidence une atteinte axonale diffuse intervenant dans le retentissement neurologique des patients, alors que l'IRM morphologique est normale [12]. Ces données métaboliques sont complémentaires aux anomalies morphologiques et auront probablement un rôle déterminant dans l'évaluation du pronostic afin d'adapter la réanimation.

Pathologie vasculaire

Il survient chaque année 2400 accidents vasculaires cérébraux (AVC) par million d'habitants. 80 % des AVC correspondent à des infarctus cérébraux, 20 % à des hémorragies cérébrales. L'imagerie a révolutionné la prise en charge diagnostique, initialement avec le scanner qui permet de différencier accident ischémique et accident hémorragique, puis avec l'avènement de l'IRM qui montre très précocement les lésions ischémiques et permet, quel que soit le type d'AVC, un bilan étiologique très précis.

Accident vasculaire ischémique

Devant une suspicion d'AVC ischémique, l'imagerie cérébrale a plusieurs objectifs à la phase initiale : éliminer un autre diagnostic, en particulier un accident hémorragique, détecter et évaluer l'étendue des lésions ischémiques, préciser le niveau d'occlusion artérielle, évaluer les anomalies de perfusion cérébrale et la réversibilité des lésions mises en évidence, et enfin rechercher la cause de l'ischémie [13]. La prise en charge radiologique des AVC ischémiques nécessite de nombreux impératifs, notamment en cas d'indication de thrombolyse : examen de réalisation rapide, disponible 24 heures/24 et IRM située à proximité du service d'accueil des urgences neurovasculaires. L'IRM est actuellement la technique recommandée en urgence ; si elle est contre-indiquée, le scanner (éventuellement réalisé avec des séquences de perfusion) et les ultrasons doivent remplir ces impératifs diagnostiques.

IRM

L'IRM encéphalique est très supérieure au scanner pour la détection précoce des lésions, notamment avec la séquence de diffusion qui montre des anomalies quelques minutes après l'accident sous la forme d'un œdème cytotoxique en hypersignal b1000 et avec restriction du coefficient apparent de diffusion. Elle apporte également de nombreuses informations pour le bilan étiologique et pronostique. Les autres séquences d'IRM ne permettent pas de dépister précocement l'infarctus cérébral (Fig. 142.3A, B, C). Les modifications d'intensité parenchymateuse sont rares avant la 8^{e} heure en séquence pondérée en T2 et avant la 16^{e} heure en séquence pondérée en T1. Un effet de masse peut être visible plus précocement, avant toute modification de signal parenchymateux. Par rapport à la séquence T2, la séquence FLAIR permet de mieux reconnaître les lésions ischémiques subcorticales lorsque les sillons corticaux sont très larges ; les séquences T2 sont en revanche indispensables pour évaluer les lésions de la fosse postérieure. La séquence pondérée en T1 ne démontre que tardivement l'œdème sous forme d'un hyposignal, jamais avant la 16^{e} heure et de façon beaucoup moins sensible que la séquence pondérée en T2.

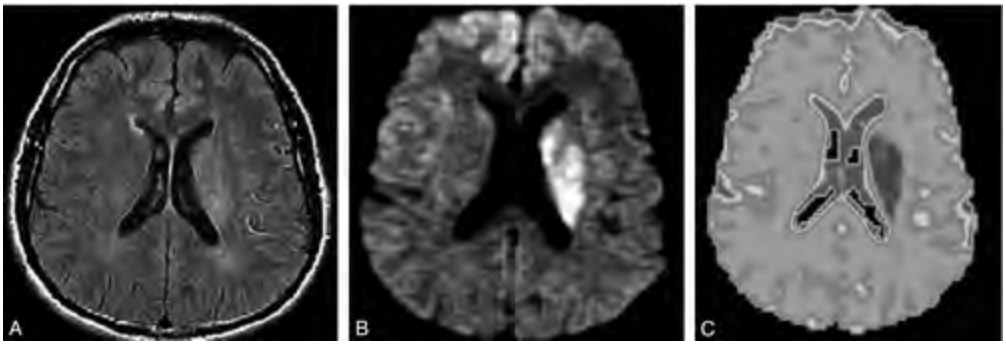


FIG. 142.3 Accident vasculaire cérébral ischémique.
La séquence FLAIR en coupe axiale (**A**) retrouve un discret hypersignal en regard du noyau caudé gauche. Les séquences de diffusion confirment le diagnostic en montrant des anomalies franches en hypersignal sur la séquence b1000 (**B**), avec restriction de la diffusion sur la cartographie ADC en couleur (couleur froide, **C**), en faveur d'un accident ischémique à la phase aiguë.

Lorsque l'IRM est le premier examen neuroradiologique, il est impératif de réaliser une séquence T2* en écho de gradient sensible aux modifications locales de la susceptibilité magnétique pour ne pas méconnaître une hémorragie. Les remaniements hémorragiques secondaires dans la zone d'infarctus, presque constants au 3e ou 4e jour, sont bien mis en évidence sur cette séquence.

Il peut être utile d'associer des séquences de diffusion et de perfusion car elles permettent un diagnostic très précoce des anomalies de signal et aident à dater les lésions lorsqu'elles sont multiples [14]. Ces séquences évaluent la zone de pénombre ischémique, ce qui est important à la phase aiguë pour décider de l'utilisation des fibrinolytiques. L'imagerie de diffusion permet en effet de détecter très précocement les zones qui souffrent d'ischémie irréversible, mais ne permet pas de déterminer les zones pour lesquelles l'ischémie est encore réversible. L'association à l'IRM de perfusion permet théoriquement de faire cette différence [15]. En comparant les anomalies de signal détectées en IRM de diffusion (œdème cytotoxique) et en IRM de perfusion (zone hypoperfusée), il est théoriquement possible de séparer la zone de nécrose visible en diffusion de la zone hypoperfusée mais non nécrosée appelée pénombre ischémique, de volume souvent plus important. Cette zone à risque appelée *mismatch* est l'enjeu des prochaines perspectives thérapeutiques et en particulier de la fibrinolyse intracérébrale.

Il est important de réaliser également des séquences vasculaires au cours du même examen. La réalisation d'une angiographie en séquence 3D TOF, très rapide et sans injection, étudiera la perméabilité des vaisseaux intracrâniens. L'examen pourra être complété par une ARM avec injection de gadolinium étudiant la perméabilité des vaisseaux cervicaux à la recherche d'une sténose ou d'une thrombose des axes artériels.

Enfin, une suspicion clinique de dissection artérielle devra faire réaliser, en plus des séquences précédentes, une IRM cervicale en pondération T1 avec saturation graisseuse qui montre, en cas de dissection, une augmentation de calibre de l'artère, un hématome de paroi sous forme d'un croissant en hypersignal et la lumière résiduelle excentrée et rétrécie [16]. L'ARM complète l'examen en mettant en évidence certaines anomalies comme des irrégularités de parois, des sténoses, une occlusion ou un anévrisme. Quand il s'agit d'une dissection de l'artère carotide sous-pétreuse, ces signes peuvent commencer dès la bifurcation et se terminer à la base du crâne. Les dissections vertébrales sont plus rares et intéressent le plus souvent le segment atlanto-axoïdien (V3).

Scanner

Dans le cas où l'IRM n'est pas réalisable en urgence, l'imagerie de l'encéphale fait appel au scanner. Lors des premières heures, le scanner sans injection est le plus souvent normal, mais montre parfois de discrets signes précoces d'ischémie au sein du parenchyme (effacement du noyau lenticulaire, effacement du ruban insulaire, dédifférenciation substance blanche/substance grise, effacement localisé des sillons corticaux), traduisant habituellement des infarctus cérébraux étendus [17]. Cette technique détecte mal les lésions de la substance blanche et de la fosse postérieure, en particulier à la période aiguë. Le thrombus peut parfois être identifié en TDM sous la forme d'une hyperdensité spontanée intravasculaire (signe de l'artère cérébrale moyenne hyperdense ou de l'artère basilaire hyperdense). Lorsque le territoire pathologique dépasse un tiers du territoire de l'artère cérébrale moyenne, le risque de la thrombolyse apparaît alors très élevé en raison du risque de transformation hémorragique [18].

L'angioscanner permet d'évaluer la perméabilité des vaisseaux cervico-encéphaliques et le scanner de perfusion permet une évaluation de la perfusion cérébrale [19].

Hématome intracérébral

Les hématomes intracérébraux sont le plus souvent liés à la rupture de vaisseaux perforants fragilisés par l'hypertension artérielle chronique. Plus rarement, et selon le contexte, l'hémorragie peut être secondaire à une angiopathie amyloïde, une rupture d'une malformation vasculaire, une tumeur, une thrombose veineuse ou encore à la transformation hémorragique d'un infarctus artériel. L'objectif de l'imagerie est de faire le diagnostic d'hématome, de préciser son stade évolutif et de reconnaître les causes sous-jacentes en raison du risque de récidive hémorragique et des possibilités de traitement. En urgence, le diagnostic d'hématome peut être réalisé par scanner ou IRM, mais la recherche de la cause de l'hématome nécessite une IRM cérébrale précoce. On distingue classiquement les hémorragies profondes associées à l'hypertension artérielle et ne nécessitant pas de traitement spécifique en dehors de celui des facteurs de risque vasculaire, des hémorragies lobaires pouvant être le témoin d'une pathologie vasculaire sous-jacente nécessitant souvent un diagnostic rapide afin de mettre en place un traitement spécifique. En fonction de l'âge du patient, de ses antécédents, de la localisation de l'hématome et des résultats de l'IRM, il peut parfois être nécessaire de réaliser une angiographie cérébrale afin d'éliminer une malformation vasculaire (un nidus angiomateux de petite taille, une fistule artérioveineuse ou un petit anévrisme peuvent être méconnus par l'IRM).

Diagnostic de l'hématome

Au scanner, l'hématome apparaît hyperdense par rapport au parenchyme cérébral dès le stade hyperaigu. Plus rarement, il peut apparaître isodense (lorsque l'examen est réalisé très précocement au moment de la constitution de l'hématome, en cas d'anémie sévère ou de trouble de la coagulation [20]). Au stade aigu, l'hématome est typiquement hyperdense et l'œdème périlésionnel hypodense. L'effet de masse est souvent à son maximum. Après quelques jours d'évolution, la densité de l'hématome commence à diminuer.

En IRM, la sémiologie des hématomes est complexe car l'intensité du signal dépend de plusieurs facteurs : modifications de la relaxivité induites par l'hématome, effets de susceptibilité magnétique provoqués par les particules ferriques, sensibilité des différentes séquences aux produits de dégradation de l'hémoglobine [21]. Au cours des phases hyperaiguë, aiguë et subaiguë précoce, l'hémoglobine se transforme respectivement en oxyhémoglobine, désoxyhémoglobine puis méthémoglobine intracellulaire. Secondairement, les membranes cellulaires se lysent et la méthémoglobine devient extracellulaire (stade subaigu tardif). Enfin, au stade chronique, la paroi de l'hématome contient des macrophages remplis d'hémosidérine. L'hématome en T2 écho de gradient présente une couronne en hyposignal, bien visible aux stades hyperaigu, aigu et chronique dont la taille ne préjuge pas du volume de l'hématome.

Étiologies

À la phase aiguë, l'identification de la lésion sous-jacente peut être difficile au sein de l'hématome, tant au scanner qu'à l'IRM ; cela impose donc la réalisation à distance d'un contrôle en imagerie (de préférence en IRM, au-delà de 3 mois) afin de pouvoir identifier et préciser la topographie de la lésion si celle-ci n'a pas été mise en évidence lors du premier bilan.

L'*hypertension artérielle* induit une microangiopathie cérébrale touchant les artères proximales, perforantes, de petit calibre. Les lésions spécifiques induites par l'hypertension artérielle comprennent les lésions de lipohyalinose et de nécrose fibrinoïde qui entraînent une fragilité vasculaire et peuvent être à l'origine d'hémorragies (soit directes par rupture pariétale, soit indirectes suite au développement et à la rupture d'anévrismes de Charcot et Bouchard) et de manifestations ischémiques par occlusion d'une artère perforante (infarctus lacunaire) [22]. En imagerie, deux types de manifestations hémorragiques sont individualisables dans l'hypertension artérielle chronique : l'hématome aigu focal et les microhémorragies multiples visibles en T2 écho de gradient (*microbleed*). Le putamen est touché dans les deux tiers des cas, puis le thalamus (un cas sur cinq), le pont et plus rarement la localisation est cérébelleuse ou lobaire.

L'*angiopathie amyloïde cérébrale* est caractérisée par le dépôt de protéines amyloïdes au niveau de la média et de l'adventice des petites artères corticales et des artères leptoméningées. Elle est due à une surproduction ou à un défaut de dégradation des précurseurs de ces protéines et elle est reconnue comme une cause fréquente d'hémorragie intracérébrale récidivante du sujet âgé non hypertendu et sans coagulopathie [23]. L'incidence de cette affection augmente avec l'âge (retrouvée chez près de 50 % des patients âgés de plus de 80 ans). En imagerie, deux arguments essentiels sont en faveur du diagnostic : hématomes multiples de siège lobaire (intéressant le cortex ou la substance blanche sous-corticale et respectant les noyaux gris centraux, le thalamus, la protubérance et le cervelet) et microhémorragies en T2* intéressant les régions cortico-sous-corticales [24].

Le *cavernome* est un hamartome vasculaire défini histologiquement par des capillaires dilatés, entourés par une couche simple d'endothélium, sans tissu musculaire ou parenchyme cérébral en son sein. Il peut

siéger à tous les niveaux du système nerveux central et peut être associé à des anomalies veineuses de développement [25]. On distingue la forme sporadique et la forme familiale (caractérisée par l'existence de lésions multiples et un mode de transmission autosomique dominant). L'IRM est l'examen le plus sensible pour le diagnostic de cavernome. La lésion apparaît typiquement sur les séquences pondérées T1 et T2 sous forme d'une zone arrondie hétérogène d'aspect « poivre et sel » [26]. Des lésions multiples se rencontrent plus fréquemment dans les formes familiales et chez les patients âgés. Le bilan IRM doit systématiquement rechercher une anomalie veineuse de développement associée, compte tenu de son association fréquente avec le cavernome.

Les *malformations artérioveineuses* (MAV) cérébrales sont des malformations vasculaires congénitales constituées de shunts artérioveineux court-circuitant le lit capillaire normal du tissu cérébral. L'incidence globale est d'environ 1/100 000. L'hémorragie intracrânienne constitue le mode de révélation habituel et tout hématome intraparenchymateux chez un patient jeune doit faire rechercher une MAV quelle que soit sa localisation. L'angiographie cérébrale est la technique de référence pour l'étude de l'angioarchitecture de la malformation. L'angioscanner est une technique intéressante pour le dépistage de la malformation en phase hémorragique tout comme l'IRM cérébrale. Il est souvent nécessaire de réaliser des reconstructions en coupes fines dans les trois plans afin de rechercher des vaisseaux anormaux en hypersignal au contact de l'hématome. En T2, on recherchera des hyposignaux d'aspect serpigineux en périphérie de l'hématome pouvant correspondre au nidus angiomateux et au drainage veineux [27]. L'étude hémodynamique de la MAV est également réalisable à l'aide de séquence d'ARM dynamique après injection de gadolinium permettant de mieux définir les différentes composantes (afférences artérielles, nidus, drainage veineux) [28].

Les *anévrismes artériels intracrâniens* sont généralement responsables d'hémorragies méningées ou cérébroméningées. Plus rarement, la rupture anévrismale peut être responsable d'un hématome intraparenchymateux pur. Il peut s'agir d'un hématome frontal interne par rupture d'anévrisme de l'artère communicante antérieure, d'un hématome temporal en regard de la vallée sylvienne par rupture d'un anévrisme de la trifurcation sylvienne ou, plus rarement, d'un hématome profond capsulolenticulaire par rupture d'un anévrisme de la bifurcation carotide intracrânienne.

Les *transformations hémorragiques* des infarctus artériels sont très fréquentes, retrouvées dans 20 à 50 % des cas, favorisées par les traitements fibrinolytiques. La transformation hémorragique est suspectée lorsque l'hématome est hétérogène et intéresse un territoire vasculaire artériel, mais le diagnostic est parfois difficile à la phase aiguë, imposant la recherche d'autres causes.

Les *thromboses veineuses cérébrales* sont responsables d'infarctus veineux très fréquemment hémorragiques. Ces remaniements hémorragiques s'expliquent par la rupture des vaisseaux capillaroveineux fragilisés par l'hypertension veineuse. Une thrombose du sinus transverse peut ainsi être à l'origine d'un hématome temporal ; une thrombose du sinus sagittal supérieur peut entraîner un hématome pariétal postérieur, parfois bilatéral.

Les *tumeurs cérébrales* sont parfois responsables d'hématomes intraparenchymateux en cas de nécrose tumorale rapide, de rupture de néovaisseaux ou lorsqu'il existe un envahissement des vaisseaux parenchymateux adjacents à la tumeur [29]. L'hémorragie est plus fréquente dans les métastases que dans les tumeurs primitives et se rencontre plus fréquemment dans les mélanomes, les cancers papillaires de la thyroïde, les carcinomes hépatocellulaires et les carcinomes rénaux. Devant un hématome intraparenchymateux, le diagnostic de métastase hémorragique doit être évoqué lorsqu'il existe un œdème important de la substance blanche ou un rehaussement d'intensité en périphérie de l'hématome sur la séquence T1 après injection de gadolinium, et naturellement lorsqu'il existe d'autres lésions rehaussées par le gadolinium. Les tumeurs cérébrales primitives peuvent également subir des remaniements hémorragiques intratumoraux (surtout l'astrocytome pilocytique, le glioblastome, l'épendymome et le méningiome). Une tumeur hémorragique primitive doit être suspectée en IRM lorsque l'hématome est de signal hétérogène, lorsque la couronne périphérique d'hémosidérine est absente ou incomplète ou lorsqu'il existe un rehaussement de l'hématome après injection de gadolinium. Un retard de résorption de l'hématome est également un argument important [30].

Hémorragie méningée

Devant une céphalée aigue, brutale, continue et de siège le plus souvent occipital, l'hémorragie sous-arachnoïdienne est le diagnostic à évoquer en priorité [31]. Elle s'accompagne en général d'un syndrome méningé avec nausées et vomissements. Le scanner sans injection de produit de contraste confirme le diagnostic en montrant une hyperdensité spontanée des espaces liquidiens subarachnoïdiens (Fig. 142.4A, B). Sa sensibilité est élevée le jour du saignement (95 %), mais diminue dans les premiers jours (74 % à J3, 50 % à J7 et inférieure à 1 % à 3 semaines) [32]. Des études ont montré une plus grande sensibilité de la séquence FLAIR à la phase aiguë et de la séquence T2 écho de gradient à la phase subaiguë [33]. Si

l'IRM est réalisée, la séquence de diffusion est utile pour rechercher des lésions de vasospasme secondaires à l'hémorragie subarachnoïdienne. En fonction de la présentation clinique, la pratique d'une ponction lombaire peut s'avérer nécessaire lorsque l'imagerie n'est pas contributive.

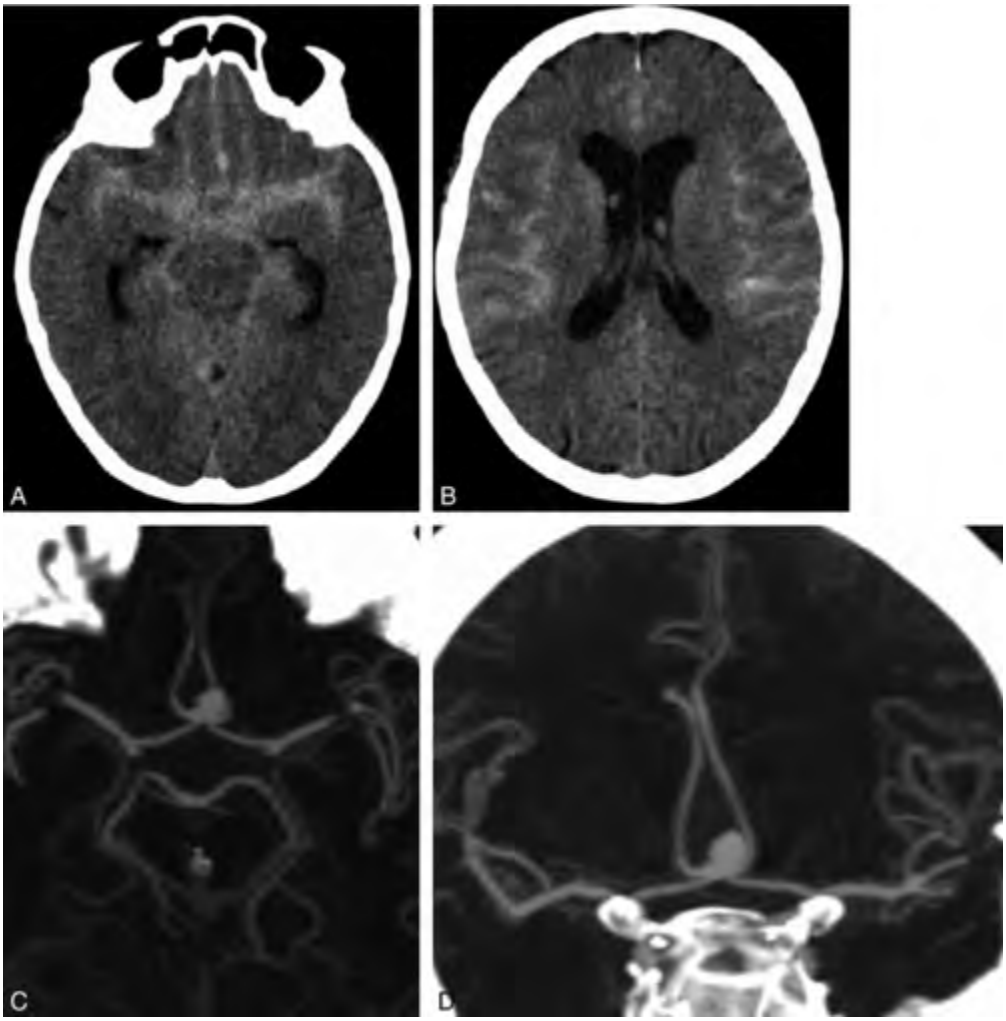


FIG. 142.4 Hémorragie sous-arachnoïdienne.
Présence d'une hyperdensité spontanée des espaces liquidiens sous-arachnoïdiens sur le scanner sans injection (**A** et **B**), bilatérale et symétrique, correspondant à une hémorragie sous-arachnoïdienne. L'angioscanner du polygone de Willis montre un anévrisme situé au niveau de l'artère communicante antérieure (**C** et **D**).

L'étiologie principale des hémorragies subarachnoïdiennes non traumatiques est la rupture d'anévrisme intracrânien. L'angioscanner du polygone artériel de la base du crâne (de Willis) s'est imposé ces dernières années comme l'examen de référence en première intention devant la mise en évidence d'une hémorragie méningée (voir Fig. 142.4 C, D). En effet, il présente une excellente sensibilité pour la détection des anévrismes intracrâniens (proche de l'artériographie pour les anévrismes dépassant 3 mm, un peu moins pour les anévrismes de petite taille [34]) et ne possède pas les complications potentielles de l'angiographie conventionnelle. Il permet dans une grande majorité des cas d'apporter les informations nécessaires à la décision thérapeutique (traitement endovasculaire, traitement chirurgical ou abstention) [35] qui doit être prise conjointement par le neuroradiologue et le neurochirurgien. Le choix du traitement tient compte essentiellement de la morphologie de l'anévrisme, de ses dimensions, de la taille du collet et de sa topographie. L'artériographie conventionnelle reste indiquée à visée diagnostique lorsque l'angioscanner est négatif.

L'imagerie joue également un rôle important dans le suivi des patients, notamment pour le dépistage des trois complications principales à la phase aiguë. Devant une aggravation brutale de la symptomatologie,

elle recherchera une récidive de saignement qui survient dans environ 15 % des cas lors des 15 premiers jours en montrant une majoration significative de l'hémorragie subarachnoïdienne. L'hydrocéphalie est fréquente lorsqu'il existe une hémorragie intraventriculaire associée (anévrismes des artères communicante antérieure, cérébelleuse postéro-inférieure et extrémité de l'artère basilaire) avec, au scanner, une dilatation du système ventriculaire par rapport aux imageries antérieures et l'apparition de signes de résorption transépendymaire. Enfin, le vasospasme peut être détecté par le scanner devant l'apparition de déficits neurologiques en montrant des signes d'infarctus. Néanmoins, l'IRM est plus sensible, notamment avec les séquences de diffusion. Ce vasospasme sera idéalement dépisté très précocement, avant la survenue des lésions ischémiques, par la réalisation d'écho-Doppler transcrâniens répétés recherchant une accélération des vitesses artérielles.

Thrombose veineuse cérébrale

La présentation clinique des thromboses veineuses cérébrales est très variable, pouvant aller jusqu'au coma, notamment en cas de thromboses veineuses profondes. Ce diagnostic est important car, malgré une présentation initiale parfois très inquiétante, la récupération sans aucune séquelle est possible si le traitement est instauré précocement. La symptomatologie clinique traduit d'une part l'hypertension intracrânienne par troubles de la résorption du LCS au niveau des villosités arachnoïdiennes, et d'autre part les infarctus veineux qui sont souvent secondairement hémorragiques.

Le drainage veineux de l'encéphale comprend un système superficiel (régions cortico-sous-corticales des hémisphères cérébraux) qui se draine dans le sinus sagittal supérieur et dans le sinus sagittal inférieur, et un système profond (noyaux gris centraux, substance blanche profonde, parois ventriculaires) se drainant dans les veines cérébrales internes et basales puis la grande veine cérébrale (de Galien) et le sinus droit. La fosse postérieure a un drainage mixte, superficiel et profond.

Le diagnostic de thrombose veineuse cérébrale repose sur l'IRM cérébrale [36]. Le protocole d'imagerie associe des séquences pour étudier le système veineux (temps de vol, contraste de phase, T1 écho de gradient 3D après injection, angio-IRM veineuse) et des séquences parenchymateuses afin de rechercher des signes d'infarctus veineux (T1, FLAIR, diffusion, T2 écho de gradient) (Fig. 142.5 A, B,C,D). Les signes directs comprennent la mise en évidence du thrombus (qui présente un signal variable au cours du temps), l'absence de flux dans la structure veineuse (sur les séquences en contraste de phase ou temps de vol) et l'absence d'opacification de la veine avec signe du delta (séquence T1 3D en écho de gradient). Les signes indirects recherchent le retentissement de la thrombose veineuse sous la forme d'un infarctus veineux marqué par un œdème vasogénique et/ou cytotoxique (signal souvent mixte sur la séquence de diffusion), d'une hémorragie intra- ou péricérébrale (sous-durale, sous-arachnoïdienne) et d'une dilatation des veines transcérébrales.

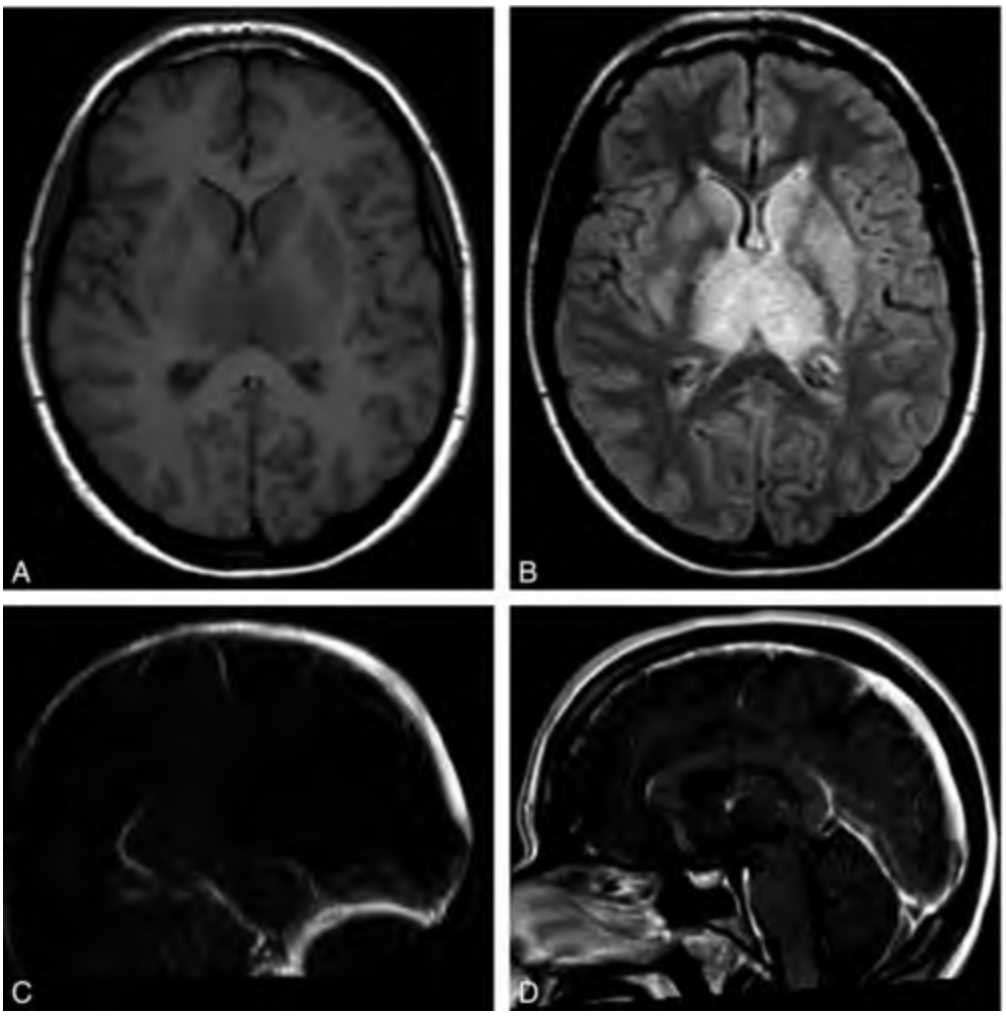


FIG. 142.5 Thrombose veineuse cérébrale profonde.

A, B. Atteinte bilatérale et symétrique des noyaux gris centraux en hyposignal sur la séquence T1 et hypersignal sur la séquence FLAIR touchant les noyaux lenticulaires, caudés et les thalamus. **C, D.** Absence de flux individualisé sur la séquence en contraste de phase réalisée sans injection (**C**) au niveau du sinus droit, de l'ampoule de Galien et des veines cérébrales internes, confirmée par l'absence d'opacification sur la séquence T1 écho de gradient après injection de gadolinium (**D**).

En TDM, le thrombus se traduit par le signe du delta, correspondant à l'absence d'opacification du sinus veineux associée à une prise de contraste de la dure-mère adjacente. Cet examen peut également visualiser le retentissement parenchymateux (hypodensité parenchymateuse non systématisée à un territoire artériel correspondant à l'infarctus veineux, parfois associée à des hyperdensités spontanées traduisant la transformation hémorragique), mais présente une sensibilité inférieure à l'IRM.

Encéphalopathie hypoxo-ischémique

Les lésions ischémiques sont la conséquence d'une perturbation diffuse et sévère de l'oxygénation ou de la perfusion cérébrale. L'encéphalopathie hypoxo-ischémique affecte préférentiellement les régions pariéto-occipitales (à la confluence des territoires des artères cérébrales antérieure, moyenne et postérieure), les noyaux gris centraux et le cervelet. La neuro-imagerie peut jouer un rôle important juste après l'état post-anoxique, notamment avec la séquence de diffusion qui permet de visualiser très précocement l'extension des lésions ischémiques [37]. En imagerie, il existe un hypersignal sur la séquence FLAIR touchant préférentiellement le cortex, les noyaux gris centraux, mais également la substance blanche périventriculaire, le corps calleux et la capsule interne [38]. La séquence de diffusion apparaît plus sensible pour montrer l'atteinte cérébrale et permet d'évaluer la gravité des lésions et donc le pronostic, d'une part en appréciant le volume des anomalies et d'autre part en distinguant l'œdème cytotoxique et l'œdème vasogénique [39].

Pathologie infectieuse

Méningite

Devant un syndrome méningé fébrile, l'imagerie en urgence est indiquée en cas de signes neurologiques focaux, de signes d'hypertension intracrânienne ou de doute avec une hémorragie méningée [40]. En dehors de ces situations d'urgence, l'imagerie a pour objectif de confirmer l'atteinte méningée, d'orienter le diagnostic étiologique et surtout de dépister les complications.

L'IRM apparaît plus sensible que le scanner pour montrer cette atteinte méningée. Elle peut être normale au début puis montrer un épaississement et une prise de contraste leptoméningés non spécifiques (pouvant se rencontrer également en cas de carcinomatose méningée, de sarcoïdose, ou de lymphome). Cet examen permet aussi de rechercher des complications (hydrocéphalie, encéphalite, ventriculite, abcès, empyème, artérite, thrombose veineuse, labyrinthite) et de dépister un foyer infectieux locorégional responsable de la méningite (otite, mastoïdite, sinusite, infection orbitaire).

Encéphalite

Méningo-encéphalite herpétique

La méningo-encéphalite herpétique est une urgence thérapeutique et l'imagerie ne doit pas retarder la prise en charge. Les lésions apparaissent tardivement en scanner ; il est donc indiqué uniquement pour éliminer une éventuelle contre-indication à la ponction lombaire. En IRM, il existe des plages en hyposignal T1, hypersignal T2 pouvant présenter des remaniements hémorragiques et une prise de contraste gyriforme. Ces anomalies sont typiquement bilatérales, asymétriques et prédominent au niveau du système limbique (partie interne des lobes temporaux, insula, gyrus cingulaire et thalamus ; Fig. 142.6 A, B, C) en cas d'infection par l'herpès virus de type I. L'imagerie de diffusion est plus sensible et plus précoce que les séquences conventionnelles pour détecter ces anomalies [41] ; à la phase aiguë, l'encéphalite herpétique peut d'ailleurs mimer un accident ischémique avec un franc hypersignal b1000. L'atteinte thalamique serait corrélée au risque de rechutes cliniques [42].

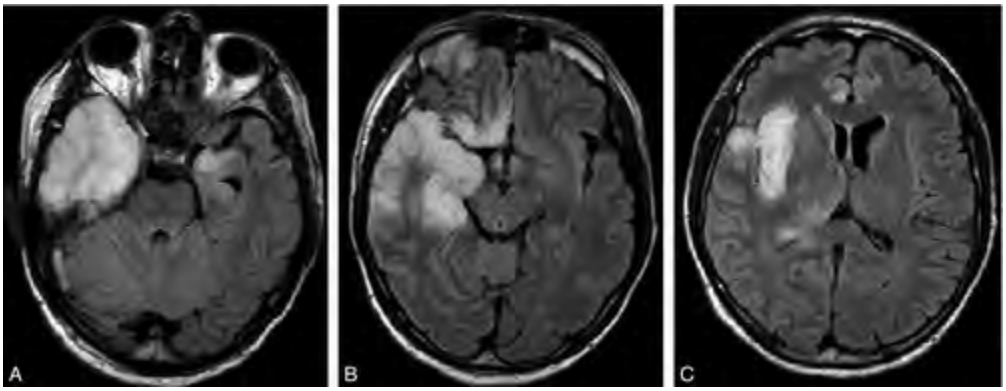


FIG. 142.6 Encéphalite herpétique.

Lésion en plage en hypersignal sur la séquence FLAIR hémisphérique droite avec atteinte élective du système limbique (**A, B, C)** (hippocampe, insula, cingulum et partie postérieure du thalamus), évocatrice du diagnostic.

Encéphalite à *Listeria*

Listeria monocytogenes est souvent responsable de tableaux cliniques graves se traduisant par un syndrome méningé fébrile suivi d'une atteinte des nerfs crâniens pouvant aller jusqu'au coma. L'IRM montre les signes de méningite associés à des lésions caractéristiques du tronc cérébral prédominant dans la région bulboprotubérantielle traduisant la rhombencéphalite [43, 44]. Cette atteinte se traduit par des anomalies de signal en plage correspondant à un œdème, en association avec des prises de contraste focales en rapport avec des micro-abcès [45].

Autres agents pathogènes

Le cytomégalovirus atteint essentiellement le nourrisson et l'adulte immunodéprimé mais peut toucher exceptionnellement les sujets immunocompétents. Il entraîne une atteinte élective de la substance blanche périventriculaire avec des signes de ventriculite associés [46].

La méningo-encéphalite tuberculeuse se présente généralement sous la forme d'un tableau d'évolution progressive, avec en imagerie l'association d'une méningite (souvent de la base du crâne) et de tuberculomes.

La maladie de Lyme se révèle par des tableaux cliniques très variés avec, en IRM, des anomalies de signal non spécifiques pouvant simuler une sclérose en plaques, associées à une atteinte méningée et du nerf facial [47].

D'autres agents pathogènes, le plus souvent viraux, peuvent entraîner des tableaux d'encéphalite grave, notamment lorsque l'atteinte prédomine au niveau du tronc cérébral, des noyaux gris centraux ou des thalamus (encéphalite japonaise, virus West-Nile, virus d'Epstein-Barr, virus varicelle-zona, encéphalite à tique, etc …). Le diagnostic repose le plus souvent sur la ponction lombaire.

Abcès cérébral

Origine bactérienne

L'imagerie joue un rôle primordial pour le diagnostic d'abcès cérébral bactérien. En effet, La distinction entre un abcès et une tumeur nécrotique primitive ou secondaire est délicate sur le plan clinique car les signes infectieux peuvent être absents. L'imagerie de diffusion a révolutionné la démarche étiologique car l'abcès présente une restriction de la diffusion en rapport avec le liquide très épais de celui-ci, permettant de le différencier d'une lésion tumorale dans la très grande majorité des cas (Fig. 142.7 A, B, C, D, E). En cas de doute, la spectroscopie peut confirmer le diagnostic en montrant des métabolites spécifiques comme les acides aminés, l'acétate et le succinate [48]. Ce diagnostic préopératoire permet de réaliser un traitement chirurgical approprié en première intention [49].

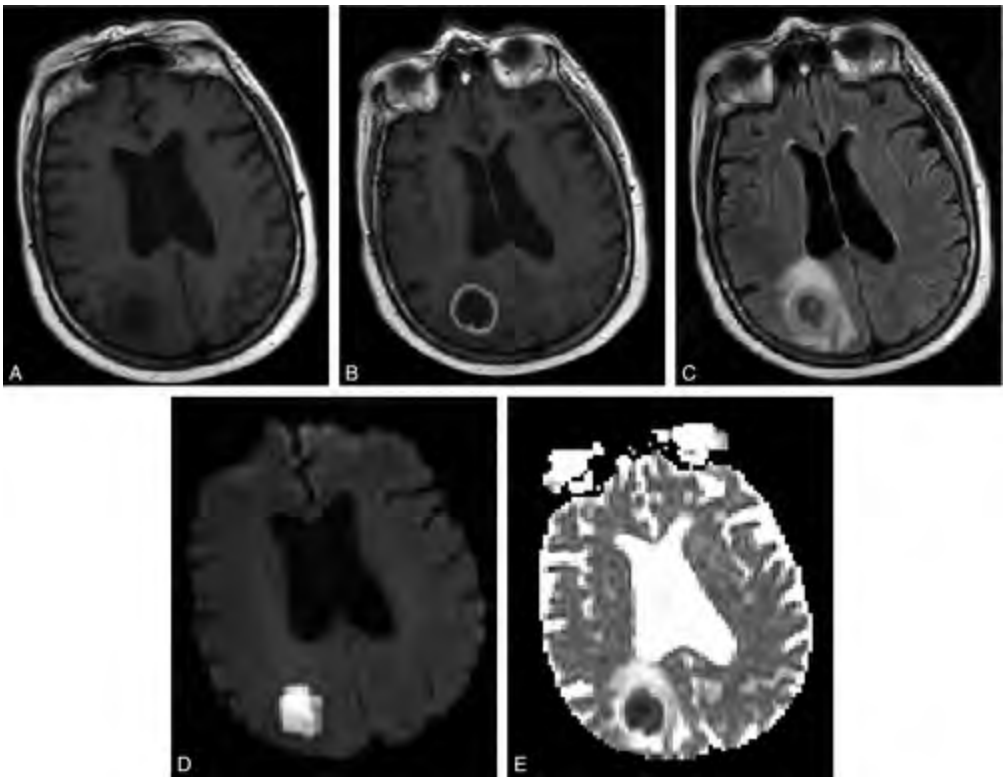


FIG. 142.7 Abcès cérébral.

A. Séquence axiale T1. **B.** Séquence axiale T1 après injection de gadolinium. **C.** Séquence axiale FLAIR. **D.** Séquence axiale b1000. **E.** Cartographie ADC. Lésion pariétale droite arrondie présentant un centre nécrotique avec une prise de contraste annulaire (**A, B**) et un œdème périlésionnel (**C**). Sur les séquences de diffusion, il existe un hypersignal sur la séquence b1000 (**D**) de la partie centrale de la lésion, se présentant en hyposignal sur la cartographie ADC (**E**), traduisant une restriction de la diffusion.

Origine parasitaire ou fongique

La *toxoplasmose cérébrale* se rencontre essentiellement chez le sujet immunodéprimé. L'imagerie montre des lésions focales de la région des noyaux gris centraux, du cortex et de la substance blanche sous-corticale avec prise de contraste annulaire ou nodulaire, semblable à un abcès bactérien ou une tumeur nécrotique sur les séquences conventionnelles. La présence de zones en hyposignal T2, traduisant des remaniements hémorragiques, est fréquente, notamment lorsque le traitement a été instauré [50]. La diffusion élimine un abcès à pyogènes en montrant l'absence de restriction des mouvements des molécules d'eau au centre de la lésion [51] ; en revanche, la distinction avec un lymphome cérébral de l'immunodéprimé reste souvent difficile en imagerie [52, 53].

Le *neuropaludisme* se traduit parfois en imagerie par des micro-infarctus de la substance blanche, des noyaux gris centraux ou du cortex, des lésions hémorragiques et des anomalies en plage de la substance blanche évoluant le plus souvent vers des plages de démyélinisation séquellaire [54–56].

L'*aspergillose* cérébrale survient dans 10 à 20 % des aspergilloses invasives de l'immunodéprimé et dans plus de 50 % des cas sur les séries autopsiques [57]. L'atteinte cérébrale représente un des critères pronostiques les plus graves [58]. L'imagerie montre des abcès avec une paroi qui apparaît fréquemment en hyposignal T2 et des remaniements hémorragiques. Ces abcès se situent dans la substance blanche, les noyaux gris centraux et les thalamus. Il peut également exister des signes de méningite aspécifique et une invasion vasculaire se traduisant par des thromboses artérielles, des infarctus et des micro-anévrismes mycotiques responsables d'accidents hémorragiques. Cette atteinte artérielle est particulièrement fréquente au niveau des artères lenticulostriées et thalamoperforantes responsables d'infarctus thalamiques [59, 60].

Empyème cérébral

L'empyème cérébral correspond à une collection suppurée sous-durale ou extradurale, le plus souvent secondaire à une sinusite ou une infection otologique. L'imagerie retrouve une collection liquidienne sous-

durale ou extradurale présentant une prise de contraste sur sa paroi située au contact du parenchyme cérébral. En cas de doute avec un hématome sous-dural chronique, il faut réaliser une IRM qui montrera dans ce cas des séquelles hémorragiques sur la séquence T2 écho de gradient. Il faut toujours réaliser une exploration du système veineux pour éliminer une thrombophlébite qui est fréquemment associée [61].

Mucormycose rhinocérébrale

La mucormycose est une infection fongique opportuniste responsable d'une sinusite invasive chez les patients immunodéprimés ou diabétiques. En imagerie, il existe des signes de sinusite agressive caractérisée par des lyses osseuses et des extensions orbitaires. Un envahissement intracrânien est fréquent par extension de contiguïté, vasculaire ou nerveuse [62] : extension méningée, abcès cérébraux et thrombose veineuse ou artérielle [63]. L'IRM est l'examen le plus sensible pour faire le bilan des lésions intraorbitaires, cérébrales et vasculaires.

Pathologie métabolique et toxique

Coma hypoglycémique

L'IRM peut montrer des anomalies de signal du cortex (prédominant dans les régions temporales, notamment hippocampiques) et des noyaux gris centraux, similaires à celles observées au cours des lésions hypoxiques. Dans cette pathologie, l'IRM n'intervient pas pour le diagnostic qui est fait très rapidement, mais pour faire un bilan lésionnel et évaluer le pronostic en cas d'hypoglycémie prolongée. La séquence de diffusion est particulièrement intéressante car elle montre des anomalies de signal plus précocement. De plus, lorsqu'elle est réalisée plusieurs heures après la survenue de l'accident, une atteinte radiologique marquée et une restriction de la diffusion au sein des lésions (œdème cytotoxique) seraient un facteur de mauvais pronostic [64–66].

Encéphalopathie postérieure réversible

Cette entité survient dans des contextes particuliers : poussées hypertensives, éclampsie, syndrome hémolytique et urémique, prises médicamenteuses (ciclosporine, tacrolimus, cyclophosphamide, etc…), porphyrie aiguë ou maladie cœliaque. Elle est responsable d'une dysrégulation du système sympathique (moins développé au niveau des lobes pariétaux et occipitaux) entraînant une hyperperfusion cérébrale et une ouverture de la barrière hémato-encéphalique dans ces territoires. Les conséquences sont un œdème vasogénique du cortex et de la substance blanche sous-corticale, plus rarement un œdème cytotoxique avec risque d'infarctus secondairement hémorragique.

L'imagerie permet de poser le diagnostic en montrant des hypersignaux sur la séquence FLAIR prédominant dans les régions cortico-sous-corticales pariéto-occipitales, caractéristiques de cette pathologie. Parfois, il existe des lésions associées au niveau des noyaux gris centraux, du tronc cérébral et du cervelet. L'imagerie de diffusion permet de distinguer l'encéphalopathie postérieure réversible d'une ischémie artérielle [67] en confirmant l'œdème vasogénique (hypersignal sur la cartographie ADC avec une séquence de diffusion b1000 le plus souvent normale ; Fig. 142.8 A, B, C, D). Rarement, cette séquence montre une restriction de la diffusion (hyposignal sur la cartographie ADC et hypersignal sur la séquence de diffusion), traduisant un œdème cytotoxique avec risque d'infarctus. Après injection de gadolinium, il peut exister une prise de contraste transitoire traduisant la rupture de la barrière hémato-encéphalique. En cas de doute, le diagnostic est confirmé par la régression complète ou quasi complète des anomalies de signal lors de l'imagerie de contrôle.

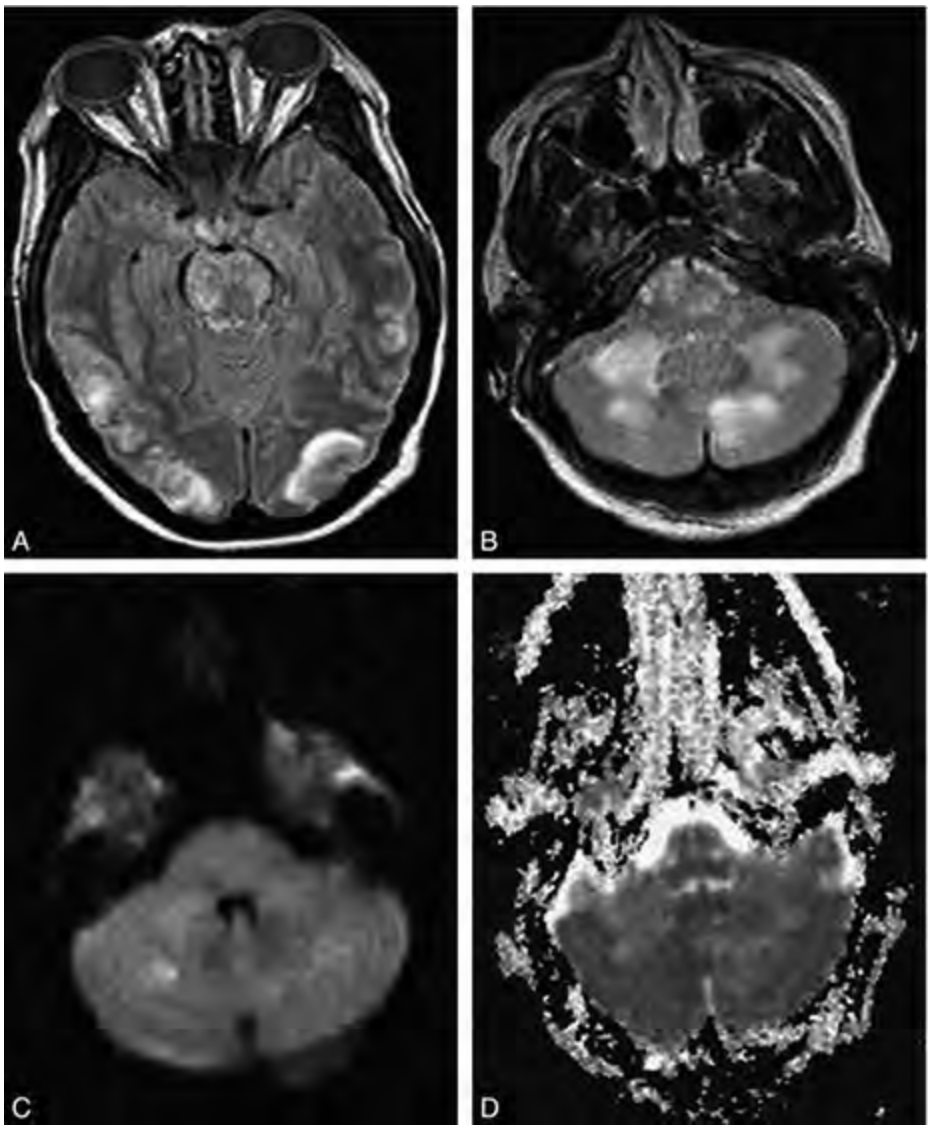


FIG. 142.8 **Encéphalopathie postérieure réversible.**
Anomalies de signal en plage en hypersignal FLAIR touchant la substance blanche sous-corticale et le cortex adjacent, prédominant au niveau des régions postérieures (**A**) et du cervelet (**B**). Les séquences de diffusion montrent de discrètes anomalies sur la séquence b1000 (**C**), apparaissant en hypersignal sur la cartographie ADC (**D**), traduisant un œdème vasogénique évocateur du diagnostic.

Status epilepticus

L'état de mal épileptique entraîne une souffrance du parenchyme cérébral visible en IRM. Il peut ainsi apparaître des lésions initialement réversibles puis constituées si l'état de mal se prolonge. L'IRM montre des lésions en plage corticales (et parfois de la substance blanche sous-corticale adjacente) et des noyaux gris centraux [68, 69]. Cependant, la distinction en IRM entre lésions causales et lésions secondaires à l'état de mal est parfois difficile. La séquence de diffusion apporte des informations complémentaires. En effet, une restriction de la diffusion au sein des lésions traduit des phénomènes de nécrose neuronale sélective [70, 71].

Encéphalopathies liées à l'alcool

Encéphalopathie de Gayet-Wernicke

Cette encéphalopathie est causée par un déficit en vitamine B_1 dans un contexte de malnutrition, le plus souvent alcoolique. Un diagnostic précoce permet d'éviter une évolution létale ou l'installation irréversible d'un syndrome de Korsakoff. Le diagnostic repose sur l'imagerie cérébrale qui met en évidence des lésions

caractéristiques. Celles-ci se traduisent par un hypersignal T2 ou FLAIR touchant la région périaqueducale, la partie médiale des thalamus, le plancher du quatrième ventricule, le vermis et les corps mamillaires [72] (Fig. 142.9A,B). Un rehaussement après injection de gadolinium est possible, traduisant la rupture de la barrière hémato-encéphalique à la phase initiale de la maladie [73]. En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers l'atrophie des corps mamillaires et des thalamus avec cliniquement un syndrome de Korsakoff.

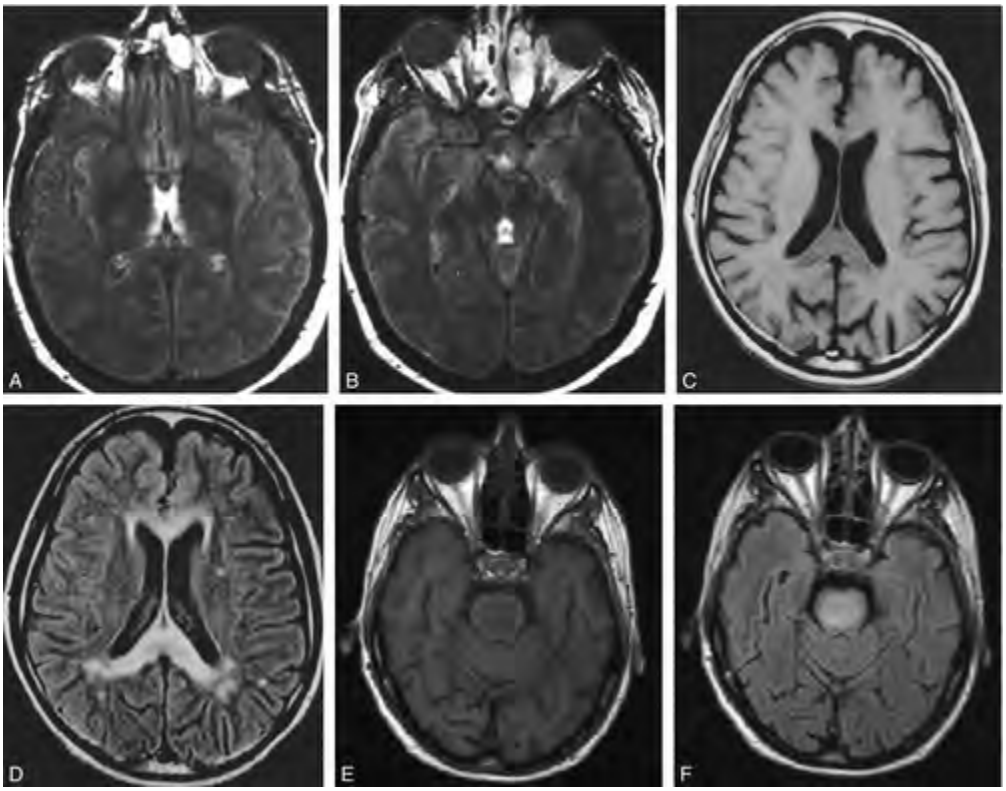


FIG. 142.9 Lésions cérébrales liées à l'alcool.

A, B. Encéphalopathie de Gayet–Wernicke. Hypersignaux sur la séquence FLAIR autour du troisième ventricule (**A**) et de l'aqueduc du mésencéphale (**B**). **C, D.** Maladie de Marchiafava–Bignami. Lésion en plage en hyposignal T1 (**C**) et hypersignal FLAIR (**D**) touchant les parties antérieures et postérieures du corps calleux. **E, F.** Myélinolyse centropontine. Lésion hypo–intense en T1 (**E**) et hyperintense en FLAIR (**F**) centropontique respectant la partie périphérique.

Maladie de Marchiafava-Bignami

La maladie de Marchiafava-Bignami représente une complication fréquente par toxicité directe de l'alcool, responsable de tableaux cliniques variables pouvant aller jusqu'au coma ou au décès du patient lors de la phase aiguë. Les lésions de la maladie de Marchiafava-Bignami correspondent à une démyélinisation évoluant vers la nécrose respectant les fibres les plus superficielles ventrales et dorsales du corps calleux. L'IRM est l'examen le plus sensible pour dépister l'atteinte du corps calleux. Elle retrouve une atteinte de la quasi-totalité de celui-ci sous la forme d'un hypersignal T2 ou FLAIR avec une prédominance des lésions le plus souvent antérieure, parfois en association avec des anomalies de signal de la substance blanche adjacente (Fig. 142.9 C, D).

Myélinolyse centropontine

La myélinolyse centropontine se présente sous la forme d'une démyélinisation massive du pont (protubérance) respectant un fin liseré périphérique évoluant vers une gliose fibrillaire [74]. Elle se traduit en IRM par des anomalies de signal symétriques touchant la partie centrale du pont [75] (Fig. 142.9 E, F). Un élargissement du tronc cérébral et une prise de contraste sont possibles à la phase initiale. Il peut s'y associer une atteinte extrapontine touchant les thalamus, les noyaux gris centraux, la substance blanche sous-corticale frontale et pariétale et le cervelet [76]. Rarement, cette atteinte extrapontine précède les lésions centropontiques, rendant le diagnostic radiologique plus difficile [77].

Encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique représente l'ensemble des signes neuropsychiques survenant lors de l'évolution d'une hépatopathie. Elle associe histologiquement l'apparition de cellules d'Alzheimer de type II, une dégénérescence neuronale et une nécrose laminaire corticale. En IRM, il existe un hypersignal T1 bilatéral et symétrique des noyaux lenticulaires (prédominant sur le pallidum), du mésencéphale autour des noyaux rouges et de l'antéhypophyse, non visible en pondération T2 ou FLAIR, correspondant à un dépôt de manganèse [78–80]. La spectroscopie peut montrer un profil pathologique avec baisse de la choline et présence de glutamine/glutamate alors que les séquences conventionnelles morphologiques sont normales.

Intoxication au monoxyde de carbone

Cette intoxication entraîne une encéphalopathie anoxo-ischémique associant des lésions de démyélinisation, d'œdème et de nécrose. Elle atteint préférentiellement les pallidums, mais peut toucher également la substance blanche supratentorielle et plus rarement les autres noyaux gris centraux et la région hippocampique.

En IRM, on retrouve un hypersignal en FLAIR et T2 ovalaire bipallidal cerclé par un hyposignal en pondération T2 (probablement secondaire à des remaniements hémorragiques), parfois associé à un œdème de la substance blanche périventriculaire et des centres semi-ovales, des autres noyaux gris centraux ou de l'hippocampe.

Intoxication au méthanol

Le méthanol est utilisé en usage domestique comme antigel, solvant ou alcool à brûler. Il entraîne une nécrose hémorragique de la substance blanche et du putamen. Cette atteinte se traduit en IRM par un hypersignal en diffusion, T2 et FLAIR prédominant au niveau des putamens caractéristique de cette intoxication, associé à des anomalies de signal au niveau de la substance blanche des centres semi-ovales, pariéto-occipitale et cérébelleuse. Les remaniements hémorragiques sont fréquents (Fig. 142.10 A, B, C, D, E) [81, 82].

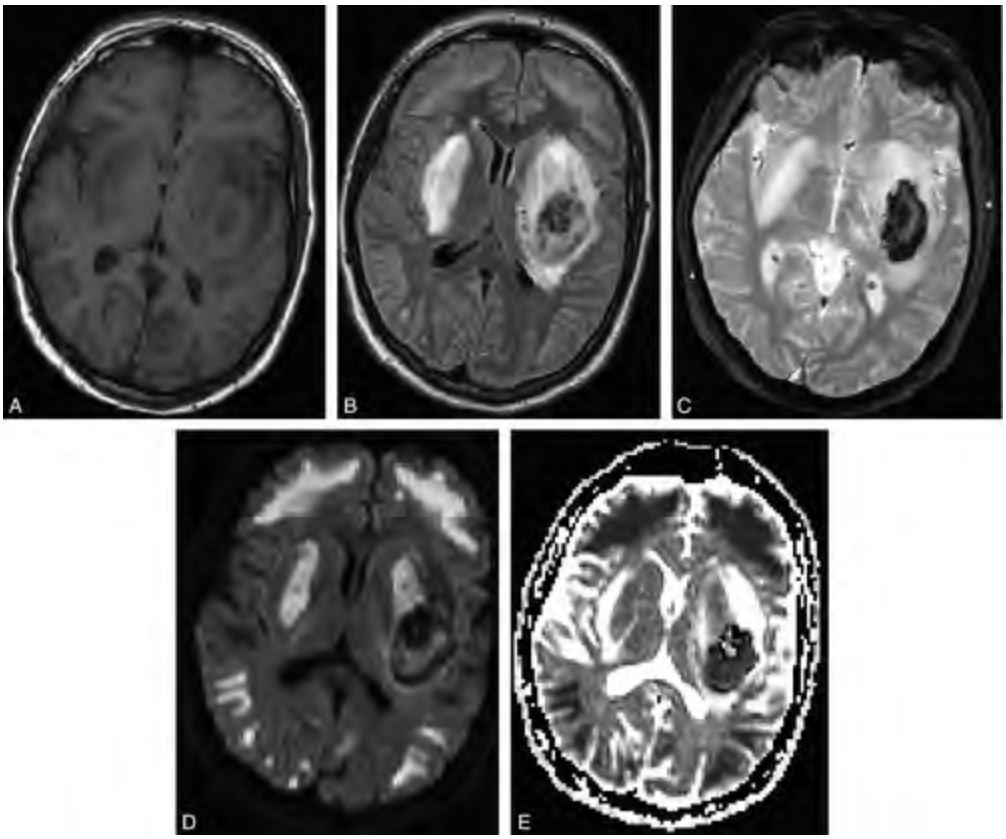


FIG. 142.10 Intoxication au méthanol.
Atteinte bilatérale des putamens et de la substance blanche sous-corticale (**A, B**). La séquence en T2 écho de gradient (**C**) montre un hyposignal franc du noyau lenticulaire gauche témoignant d'un remaniement hémorragique massif. **D, E** : Les séquences de diffusion permettent de mieux visualiser l'atteinte de la substance blanche sous-corticale en hypersignal sur la séquence b1000 (**D**) et hyposignal sur la cartographie ADC (**E**) (œdème cytotoxique).

Intoxication à l'éthylène glycol

L'éthylène glycol est un toxique utilisé comme dégivrant ou solvant dans l'industrie et entraîne une atteinte rénale et cérébrale. L'imagerie peut montrer des anomalies de signal des noyaux gris centraux, du tronc cérébral et du cortex frontal [83].

Autres toxiques

Les différentes drogues (cocaïne, héroïne, amphétamines) entraînent des accidents vasculaires ischémiques ou hémorragiques par des phénomènes de vascularite et de spasme artériel. L'héroïne est responsable d'infarctus cérébraux, le plus souvent dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne et des pallidums. Lorsqu'elle est inhalée, elle entraîne une leucopathie toxique sévère touchant la substance blanche du cervelet, la substance blanche sus-tentorielle postérieure (respectant les fibres en U sous-corticales) et le bras postérieur de la capsule interne.

La cocaïne se caractérise par la grande fréquence des accidents hémorragiques (parenchymateux, subarachnoïdien ou intraventriculaire).

Pathologie inflammatoire

Formes pseudo-tumorales de sclérose en plaques

Le tableau clinique des formes pseudo-tumorales de sclérose en plaques est parfois très sévère, pouvant aller jusqu'au coma. Le diagnostic est difficile, surtout lorsqu'il s'agit de l'épisode inaugural et qu'il n'existe qu'une lésion à l'IRM. Au sein des lésions inflammatoires pseudo-tumorales, il existe trois cadres anatomopathologiques différents (la forme de Marburg, la forme de Schilder et la sclérose concentrique de Baló). L'IRM retrouve généralement une ou plusieurs lésions rehaussées partiellement par le produit

de contraste. En cas de sclérose concentrique de Baló, il existe un aspect strié en IRM correspondant à l'alternance de myéline saine et de myéline pathologique, retrouvée également en anatomopathologie [84].

Encéphalomyélite aiguë disséminée

Cette affection touche généralement l'adulte jeune ou l'enfant dans un contexte post-infectieux ou post-vaccinal. Le tableau clinique est rapidement progressif, parfois sévère, avec une atteinte médullaire fréquemment associée. L'IRM retrouve plusieurs lésions inflammatoires focales de même âge (à la différence de la sclérose en plaques) en hypersignal T2, avec une prise de contraste survenant après quelques jours. Ces lésions touchent préférentiellement la substance blanche mais des atteintes des noyaux gris sont possibles. L'évolution est en général monophasique, même si des récidives sont possibles les premiers mois, voire une évolution vers une sclérose en plaques [85].

Neuro-Behçet

La maladie de Behçet est une vascularite systémique dont l'atteinte neurologique, parfois grave, est retrouvée dans environ 15 % des cas [86]. La lésion cérébrale la plus fréquente et la plus évocatrice est l'atteinte diencéphalo-mésencéphalique qui est retrouvée une fois sur deux, suivie de l'atteinte bulboprotubérantielle dans 40 % des cas [87]. Cette topographie lésionnelle traduit une vascularite touchant les petits vaisseaux prédominant sur le compartiment veineux. Les lésions mésencéphalo-diencéphaliques sont souvent bilatérales, asymétriques, avec une prise de contraste à la phase initiale (Fig. 142.11 A, B, C, D). L'atteinte médullaire associée est possible, caractérisée par des lésions étendues en hauteur.

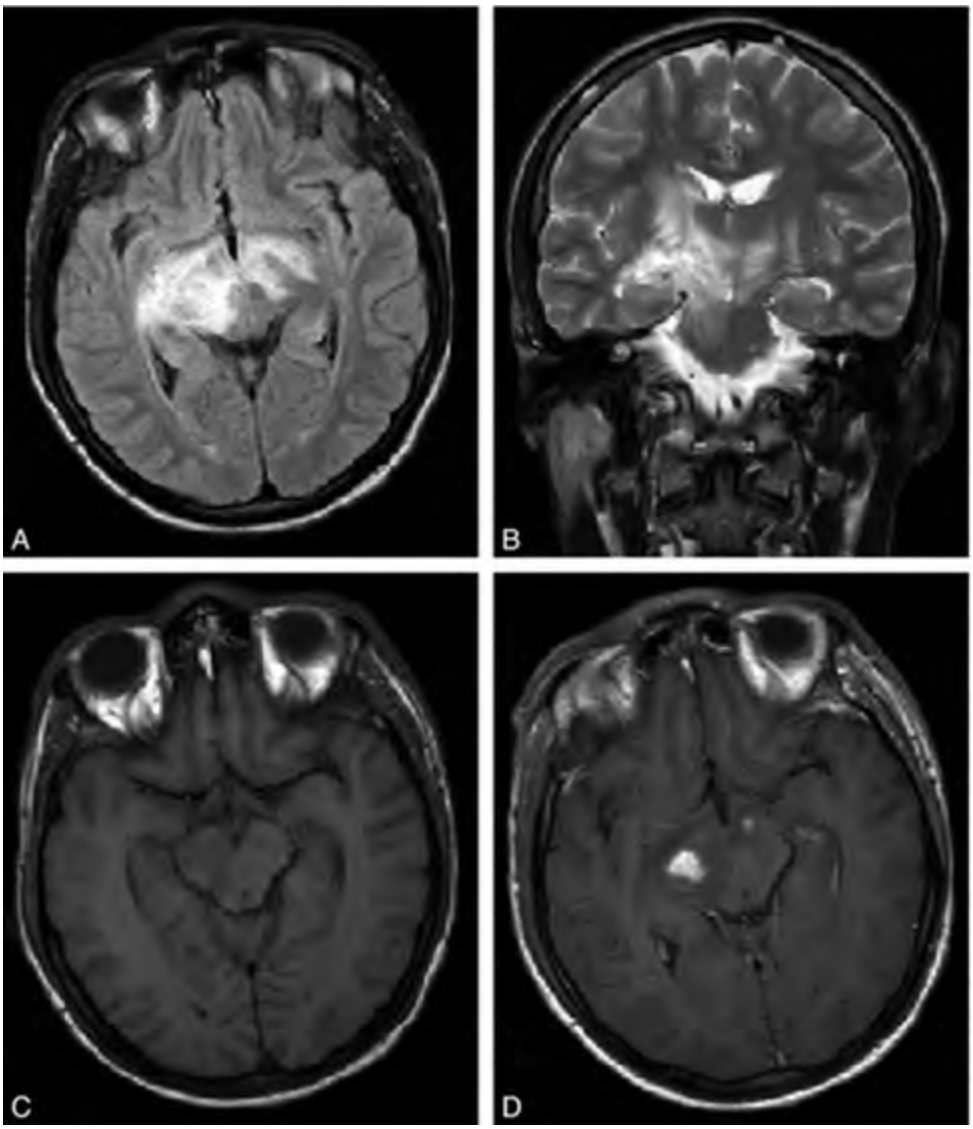


FIG. 142.11 Neuro-Behçet.

Anomalies de signal en plage de la région diencéphalo–mésencéphalique bilatérale prédominant à droite, en hypersignal sur les séquences FLAIR (**A**) et T2 (**B**), caractéristique de l'atteinte du système nerveux central au cours de la maladie de Behçet. Comparativement à la séquence T1 avant injection (**C**), il existe des prises de contraste après injection (**D**), correspondant à des lésions récentes.

Lupus érythémateux disséminé

Certaines formes de neurolupus sont responsables d'une leuco-encéphalopathie aiguë avec troubles de la conscience. En imagerie, il existe dans ces formes des anomalies de signal touchant le tronc cérébral et les noyaux gris centraux d'allure vasculaire [88].

Neurosarcoïdose

L'atteinte cérébrale au cours de la sarcoïdose survient dans 5 à 10 % des cas, précédant parfois les autres manifestations systémiques. La présentation clinique est très polymorphe : céphalées, hypertension intracrânienne, déficits moteurs, atteinte des nerfs crâniens, crises convulsives, tableau d'encéphalopathie [89]. L'imagerie met en évidence des lésions focales multiples rehaussées par le gadolinium, de topographie parenchymateuse ou méningée, parfois associées à des anomalies en plage de la substance blanche. Comme pour les autres granulomatoses, les lésions apparaissent en hyposignal sur la séquence spin écho T2. Les lésions leptoméningées prédominent au niveau des citernes de la base, expliquant l'atteinte fréquente des

nerfs crâniens et pouvant poser un problème diagnostique avec des lésions de tuberculose. Ces lésions sont similaires au niveau spinal, à la fois parenchymateuses et méningées.

Encéphalite de Bickerstaff

Le syndrome de Miller-Fischer et l'encéphalite de Bickerstaff sont des syndromes dysimmunitaires se caractérisant par l'association d'une ataxie, d'une ophtalmoplégie et d'une aréflexie généralisée qui se rapproche du syndrome de Guillain et Barré. En cas d'encéphalite de Bickerstaff, il existe également des signes centraux par atteinte du tronc cérébral, associant des troubles de la vigilance, un syndrome pyramidal et des troubles sensitifs. Le diagnostic est confirmé par la présence d'anticorps antigangliosides de type GQ1b qui sont retrouvés dans 70 % des cas. L'imagerie retrouve au cours de l'encéphalite de Bickerstaff des anomalies de signal en fosse postérieure au niveau de la moelle allongée, du pont, du mésencéphale, des pédoncules cérébelleux et du cervelet [90–92].

Mort encéphalique

Introduction

Des recommandations pour le diagnostic de la mort encéphalique (ME) par angioscanner ont été émises par la Société française de neuroradiologie [93]. Le constat de ME repose sur l'absence totale de conscience et de mouvement volontaire, l'absence de ventilation spontanée et l'abolition complète de tous les réflexes du tronc cérébral. Il s'agit d'un diagnostic avant tout clinique qui doit être posé en l'absence de médicaments dépresseurs du système nerveux central dans le sang, de relaxants musculaires, d'hypotension artérielle et d'hypothermie. Si le sujet est assisté par ventilation mécanique, l'absence de ventilation spontanée doit être confirmée par une épreuve d'hypercapnie qui est fondée sur l'absence de mouvements respiratoires déclenchés par un stimulus hypercapnique.

Le Code de la santé publique exige un test de confirmation qui peut être soit deux électroencéphalogrammes (EEG) nuls réalisés à 4 heures d'intervalle montrant un tracé plat et aréactif pendant 30 minutes, soit une angiographie objectivant l'arrêt de la circulation encéphalique. La circulaire du 4 décembre 1996 précise les conditions de réalisation de cet examen : l'angiographie doit être effectuée par un radiologue expérimenté et peut être réalisée par voie veineuse ou artérielle. Les résultats doivent être consignés immédiatement par écrit et montrer, en cas de ME, un arrêt circulatoire sur des images réalisées à 60 secondes au moins après l'injection de produit de contraste [94]. Les conditions d'application ont donc été volontairement assez larges afin de pouvoir s'adapter à l'évolution des techniques angiographiques.

En 2003, une conférence d'experts organisée sous l'égide de la Société de réanimation de langue française (SRLF), de la Société française d'anesthésie réanimation (SFAR) et de l'Agence de la biomédecine a publié un texte sur la prise en charge des sujets avant explantation et a recommandé l'angioscanner comme moyen de confirmation de l'arrêt circulatoire encéphalique [95]. Cet examen est aujourd'hui préférable à l'angiographie conventionnelle en raison du gain de temps et de l'absence de mobilisation du sujet vers une salle d'angiographie à l'origine d'une possible instabilité hémodynamique pouvant compromettre la viabilité du greffon.

Préparation du sujet en état de mort encéphalique

- L'examen doit être réalisé chez un patient stable sur le plan hémodynamique afin de reproduire systématiquement les mêmes conditions d'examen. La pression artérielle moyenne doit être supérieure à 65 mmHg et la diurèse au moins égale à 100 $ml.h^{-1}$. Il est également conseillé de maintenir une volémie suffisante (pression veineuse centrale : 6 à 8 mmHg) afin de prévenir l'insuffisance rénale liée à l'injection de produit de contraste iodé [96].
- Il est conseillé de respecter un délai d'observation d'au moins 6 heures entre le diagnostic clinique de ME et la réalisation de l'angioscanner. Le scanner est en effet beaucoup plus sensible que l'angiographie conventionnelle pour la détection d'un passage intracrânien, même minime, du produit de contraste dans les artères cérébrales.
- Un Doppler transcrânien est utile pour déterminer le moment de passage en ME.

Technique de réalisation de l'angioscanner

Le principe de l'examen consiste à prouver l'arrêt circulatoire sur des acquisitions répétées après injection de produit de contraste [97, 98]. L'utilisation d'un scanner équipé d'au moins 16 rangées de détecteurs est recommandée car ce type d'appareil permet une exploration rapide de l'ensemble du crâne et la réalisation de coupes fines inframillimétriques.

Il est nécessaire de réaliser des acquisitions d'une durée inférieure à 15 secondes avec un volume d'acquisition couvrant le crâne depuis la selle turcique jusqu'au vertex. Une série sans injection doit être systématiquement réalisée et servira de référence. Il est conseillé de programmer ensuite au moins trois acquisitions successives et identiques après injection intraveineuse de produit de contraste afin d'obtenir des informations hémodynamiques et de montrer le niveau d'arrêt circulatoire. La dernière acquisition doit être réalisée 60 secondes après le début d'injection.

L'injection de 2 $ml.kg^{-1}$ de produit de contraste est suffisante et doit être réalisée au niveau d'une veine du pli du coude à un débit de 3 $ml.\ s^{-1}$. Il est conseillé de débuter l'acquisition par déclenchement manuel de l'hélice à l'arrivée du produit de contraste dans les artères carotides après avoir programmé une coupe de référence à hauteur de C5–C6. Cette coupe de référence est répétée toutes les secondes et permet de déterminer le moment exact d'arrivée du produit de contraste dans les artères et d'évaluer ainsi plus précisément l'état hémodynamique du sujet.

Présentation des images TDM

Les images de l'hélice sans injection et de la dernière hélice réalisée 60 secondes après injection doivent être présentées sur des planches séparées avec des fenêtres suffisamment larges pour apprécier le rehaussement de densité des vaisseaux après injection.

La hauteur et la largeur de la fenêtre doivent être identiques sur les différentes hélices afin de pouvoir comparer le rehaussement vasculaire sur chaque niveau de coupe à différents moments après injection.

Une coupe épaisse sagittale est recommandée pour apprécier un éventuel rehaussement des veines profondes après injection.

Critères diagnostiques de mort encéphalique au scanner

Un rehaussement de densité de certains éléments vasculaires peut être observé à 60 secondes après injection de produit de contraste chez les sujets en état de ME. Il s'agit des artères vertébrales, de l'artère basilaire, des artères cérébrales postérieures, des artères péricalleuses, des sinus caverneux, des veines ophtalmiques et des sinus veineux superficiels. Ces éléments ne doivent pas être pris en compte pour le diagnostic de ME.

Le diagnostic de ME nécessite :

- l'absence de rehaussement des veines profondes (veines cérébrales internes et grande veine cérébrale) ;
- l'absence d'opacification bilatérale des branches corticales (M4) des artères cérébrales moyennes sur l'hélice réalisée 60 secondes après injection.

En cas de doute sur une opacification artérielle distale ou veineuse profonde, le radiologue doit s'aider des hélices intermédiaires réalisées avant 60 secondes afin de juger le niveau d'arrêt circulatoire.

Une opacification des segments M2 (branches insulaires) et M3 (branches operculaires) des artères cérébrales moyennes est fréquente et ne doit pas faire récuser le diagnostic de ME.

En cas d'opacification unilatérale d'une ou de deux branches corticales de l'artère cérébrale moyenne, le diagnostic de ME peut être affirmé à condition de s'être assuré de l'absence d'opacification des veines profondes (veines cérébrales internes et grande veine cérébrale).

Il faut préciser dans le compte rendu l'existence ou non d'une opacification des veines profondes (veines cérébrales internes et grande veine cérébrale) et l'existence ou non d'une opacification des branches distales des artères cérébrales moyennes. La conclusion doit être sans ambiguïté et mentionner : « absence d'arrêt circulatoire » ou « arrêt circulatoire ».

En cas d'opacification du réseau veineux profond et/ou d'opacification des artères corticales des artères cérébrales moyennes, l'examen scannographique doit être répété dans un délai d'au moins 6 heures.

Références

[1] Blum A., Walter F., Ludig T., et al. Multislice CT : principles and new CT-scan applications. *J Radiol.* 2000;81(11):1597–1614.

[2] Cordoliani Y.S., Foehrenbach H., Dion A.M., et al. Risk from prenatal exposure to ionizing radiation. *J Radiol.* 2005;86(5 Pt 2):601–606.

[3] Clement O. Iatrogenic complications from contrast materials. *J Radiol.* 2005;86(5 Pt 2):567–572.

[4] Kastler B., Vetter D. *Comprendre l'IRM. Manuel d'auto-apprentissage.* 7e éd Paris: Masson; 2011.

[5] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. *Produits de contraste IRM à base de sels de gadolinium. Modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP).* 2007.

[6] NAAEH recommendations. Management of severe cranial injuries in the early phase. Text of the recommendations. National Agency of Accreditation and Evaluation in Health. *J Radiol.* 2000;81(6):643–648.

[7] Poon W.S., Rehman S.U., Poon C.Y., et al. Traumatic extradural hematoma of delayed onset is not a rarity. *Neurosurgery.* 1992;30(5):681–686.
[8] Huisman T.A., Sorensen A.G., Hergan K., et al. Diffusion-weighted imaging for the evaluation of diffuse axonal injury in closed head injury. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(1):5–11.
[9] Orrison W.W., Gentry L.R., Stimac G.K., et al. Blinded comparison of cranial CT and MR in closed head injury evaluation. *Am J Neuroradiol.* 1994;15(2):351–356.
[10] Yanagawa Y., Tsushima Y., Tokumaru A., et al. A quantitative analysis of head injury using T2*-weighted gradient-echo imaging. *J Trauma.* 2000;49(2):272–277.
[11] Parizel P.M., Ozsarlak, Van Goethem J.W., et al. Imaging findings in diffuse axonal injury after closed head trauma. *Eur Radiol.* 1998;8(6):960–965.
[12] Sinson G., Bagley L.J., Cecil K.M., et al. Magnetization transfer imaging and proton MR spectroscopy in the evaluation of axonal injury : correlation with clinical outcome after traumatic brain injury. *Am J Neuroradiol.* 2001;22(1):143–151.
[13] Dousset V., Menegon P., Rouanet F., et al. Ischemic vascular accidents in the acute phase. *J Neuroradiol.* 1999;26(3):200–208.
[14] Chong J., Lu D., Aragao F., et al. Diffusion-weighted MR of acute cerebral infarction : comparison of data processing methods. *Am J Neuroradiol.* 1998;19(9):1733–1739.
[15] Schlaug G., Benfield A., Baird A.E., et al. The ischemic penumbra : operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology.* 1999;53(7):1528–1537.
[16] Trystram D., Dormont D., Gobin Metteil M.P., et al. Imaging of cervical arterial dissections : multi-center study and review of the literature. *J Neuroradiol.* 2002;29(4):257–263.
[17] Hamon M., Oppenheim C., Leclerc X., et al. Neuroimaging characteristics of cerebral infarcts. *Rev Neurol (Paris).* 2005;161(11):1131–1140.
[18] von Kummer R., Nolte P.N., Schnittger H., et al. Detectability of cerebral hemisphere ischaemic infarcts by CT within 6 h of stroke. *Neuroradiology.* 1996;38(1):31–33.
[19] Kloska S.P., Nabavi D.G., Gaus C., et al. Acute stroke assessment with CT : do we need multimodal evaluation ? *Radiology.* 2004;233(1):79–86.
[20] Pierce J.N., Taber K.H., Hayman L.A. Acute intracranial hemorrhage secondary to thrombocytopenia : CT appearances unaffected by absence of clot retraction. *Am J Neuroradiol.* 1994;15(2):213–215.
[21] Leclerc X., Khalil C., Silvera S., et al. Imaging of non-traumatic intracerebral hematoma. *J Neuroradiol.* 2003;30(5):303–316.
[22] Kato H., Izumiyama M., Izumiyama K., et al. Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI : correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke.* 2002;33(6):1536–1540.
[23] Caulo M., Tampieri D., Brassard R., et al. Cerebral amyloid angiopathy presenting as nonhemorrhagic diffuse encephalopathy : neuropathologic and neuroradiologic manifestations in one case. *Am J Neuroradiol.* 2001;22(6):1072–1076.
[24] Labovitz D.L., Sacco R.L. Intracerebral hemorrhage : update. *Curr Opin Neurol.* 2001;14(1):103–108.
[25] Sigal R., Krief O., Houtteville J.P., et al. Occult cerebrovascular malformations : follow-up with MR imaging. *Radiology.* 1990;176(3):815–819.
[26] Zabramski J.M., Wascher T.M., Spetzler R.F., et al. The natural history of familial cavernous malformations : results of an ongoing study. *J Neurosurg.* 1994;80(3):422–432.
[27] Leclerc X., Gauvrit J.Y., Trystram D., et al. Cerebral arteriovenous malformations : value of the non invasive vascular imaging techniques. *J Neuroradiol.* 2004;31(5):349–358.
[28] Gauvrit J.Y., Leclerc X., Oppenheim C., et al. Three-dimensional dynamic MR digital subtraction angiography using sensitivity encoding for the evaluation of intracranial arteriovenous malformations : a preliminary study. *Am J Neuroradiol.* 2005;26(6):1525–1531.
[29] Lieu A.S., Hwang S.L., Howng S.L., et al. Brain tumors with hemorrhage. *J Formos Med Assoc.* 1999;98(5):365–367.
[30] Atlas S.W., DuBois P., Singer M.B., et al. Diffusion measurements in intracranial hematomas : implications for MR imaging of acute stroke. *Am J Neuroradiol.* 2000;21(7):1190–1194.
[31] Ramirez-Lassepas M., Espinosa C.E., Cicero J.J., et al. Predictors of intracranial pathologic findings in patients who seek emergency care because of headache. *Arch Neurol.* 1997;54(12):1506–1509.
[32] Evans R.W. Diagnostic testing for the evaluation of headaches. *Neurol Clin.* 1996;14(1):1–26.
[33] Yuan M.K., Lai P.H., Chen J.Y., et al. Detection of subarachnoid hemorrhage at acute and subacute/chronic stages : comparison of four magnetic resonance imaging pulse sequences and computed tomography. *J Chin Med Assoc.* 2005;68(3):131–137.
[34] Teksam M., McKinney A., Casey S., et al. Multi-section CT angiography for detection of cerebral aneurysms. *Am J Neuroradiol.* 2004;25(9):1485–1492.

[35] Villablanca J.P., Achiriolaie A., Hooshi P., et al. Aneurysms of the posterior circulation : detection and treatment planning using volume-rendered three-dimensional helical computerized tomography angiography. *J Neurosurg.* 2005;103(6):1018–1029.
[36] Bonneville F. Imaging of cerebral venous thrombosis. *Diagn interv imaging.* 2014 Dec;95(12):1145–1150.
[37] McKinney A.M., Teksam M., Felice R., et al. Diffusion-weighted imaging in the setting of diffuse cortical laminar necrosis and hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Neuroradiol.* 2004;25(10):1659–1665.
[38] Chalela J.A., Wolf R.L., Maldjian J.A., et al. MRI identification of early white matter injury in anoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology.* 2001;56(4):481–485.
[39] Singhal A.B., Topcuoglu M.A., Koroshetz W.J. Diffusion MRI in three types of anoxic encephalopathy. *J Neurol Sci.* 2002;196(1-2):37–40.
[40] Ben Salem D., Perouse De Montclos E., Couaillier J.F., et al. Neuroradiologic emergencies in infectious pathology. *J Neuroradiol.* 2004;31(4):301–312.
[41] Heiner L., Demaerel P. Diffusion-weighted MR imaging findings in a patient with herpes simplex encephalitis. *Eur J Radiol.* 2003;45(3):195–198.
[42] Panisset S., Adamsbaum C., Heron B., et al. Imaging in pediatric Herpes simplex virus type I encephalitis. *J Radiol.* 1999;80(1):31–35.
[43] Illanes S., Araya P., Ferrer S., et al. Rhomboencephalitis caused by listeria monocytogenes infection in the central nervous system. *Rev Med Chil.* 2003;131(8):921–928.
[44] Sahin S., Arisoy A.S., Topkaya A.E., et al. Brain-stem listeriosis : a comparison of SPECT and MRI findings. *MedGenMed.* 2006;8(4):47.
[45] Lever N., Haas L. Serial MRI in listeria mesenrhombencephalitis : a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59(5):524–527.
[46] Guerini H., Helie O., Leveque C., et al. Diagnosis of periventricular ependymal enhancement in MRI in adults. *J Neuroradiol.* 2003;30(1):46–56.
[47] Boukobza M., Guichard J.P., Merland J.J., et al. Facial diplegia in the course of childhood Lyme disease : bilateral enhancement of the facial nerve and MRI after injection of gadolinium. *J Neuroradiol.* 1997;24(4):270–273.
[48] Grand S., Ternier J., Rousseau N., et al. Cerebral abscess : MRI, DWI and MRS features. *J Neuroradiol.* 2004;31(2):145–147.
[49] Fichten A., Toussaint P., Bourgeois P., et al. Diagnostic problems in brain abscess : 45 cases. *Neurochirurgie.* 2001;47(4):413–422.
[50] Miguel J., Champalimaud J.L., Borges A., et al. Cerebral toxoplasmosis in AIDS patients, CT and MRI images and differential diagnostic problems. *Acta Med Port.* 1996;9(1):29–36.
[51] Chong-Han C.H., Cortez S.C., Tung G.A. Diffusion-weighted MRI of cerebral toxoplasma abscess. *Am J Roentgenol.* 2003;181(6):1711–1714.
[52] Kupfer M.C., Zee C.S., Colletti P.M., et al. MRI evaluation of AIDS-related encephalopathy : toxoplasmosis vs. lymphoma. *Magn Reson Imaging.* 1990;8(1):51–57.
[53] Schroeder P.C., Post M.J., Oschatz E., et al. Analysis of the utility of diffusion-weighted MRI and apparent diffusion coefficient values in distinguishing central nervous system toxoplasmosis from lymphoma. *Neuroradiology.* 2006;48(10):715–720.
[54] Millan J.M., San Millan J.M., Munoz M., et al. CNS complications in acute malaria : MR findings. *Am J Neuroradiol.* 1993;14(2):493–494.
[55] Cordoliani Y.S., Sarrazin J.L., Felten D., et al. MR of cerebral malaria. *Am J Neuroradiol.* 1998;19(5):871–874.
[56] Patankar T.F., Karnad D.R., Shetty P.G., et al. Adult cerebral malaria : prognostic importance of imaging findings and correlation with postmortem findings. *Radiology.* 2002;224(3):811–816.
[57] Kleinschmidt-DeMasters B.K. Central nervous system aspergillosis : a 20-year retrospective series. *Hum Pathol.* 2002;33(1):116–124.
[58] Lin S.J., Schranz J., Teutsch S.M. Aspergillosis case-fatality rate : systematic review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2001;32(3):358–366.
[59] Keyik B., Edguer T., Hekimoglu B. Conventional and diffusion-weighted MR imaging of cerebral aspergillosis. *Diagn Interv Radiol.* 2005;11(4):199–201.
[60] DeLone D.R., Goldstein R.A., Petermann G., et al. Disseminated aspergillosis involving the brain : distribution and imaging characteristics. *Am J Neuroradiol.* 1999;20(9):1597–1604.
[61] Osborn M.K., Steinberg J.P. Subdural empyema and other suppurative complications of paranasal sinusitis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(1):62–67.

[62] Orguc S., Yuceturk A.V., Demir M.A., et al. Rhinocerebral mucormycosis : perineural spread via the trigeminal nerve. *J Clin Neurosci.* 2005;12(4):484–486.
[63] Mnif N., Hmaied E., Oueslati S., et al. Imaging of rhinocerebral mucormycosis. *J Radiol.* 2005;86(9 Pt 1):1017–1020.
[64] Yanagawa Y., Isoi N., Tokumaru A.M., et al. Diffusion-weighted MRI predicts prognosis in severe hypoglycemic encephalopathy. *J Clin Neurosci.* 2006;13(6):696–699.
[65] Garambois K., Grand S., Jaillard A., et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in hypoglycemic coma. *Rev Neurol (Paris).* 2004;160(5 Pt 1):575–578.
[66] Lo L., Tan A.C., Umapathi T., et al. Diffusion-weighted MR imaging in early diagnosis and prognosis of hypoglycemia. *Am J Neuroradiol.* 2006;27(6):1222–1224.
[67] Covarrubias D.J., Luetmer P.H., Campeau N.G. Posterior reversible encephalopathy syndrome : prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *Am J Neuroradiol.* 2002;23(6):1038–1048.
[68] Didelot A., Kremer S., Schmitt E., et al. MRI findings in a case of prolonged status epilepticus. *J Neuroradiol.* 2006;33(2):121–125.
[69] Lansberg M.G., O'Brien M.W., Norbash A.M., et al. MRI abnormalities associated with partial status epilepticus. *Neurology.* 1999;52(5):1021–1027.
[70] Wieshmann U.C., Symms M.R., Shorvon S.D. Diffusion changes in status epilepticus. *Lancet.* 1997;350(9076):493–494.
[71] Engelhorn T., Hufnagel A., Weise J., et al. Monitoring of acute generalized status epilepticus using multilocal diffusion MR imaging : early prediction of regional neuronal damage. *Am J Neuroradiol.* 2007;28(2):321–327.
[72] Unlu E., Cakir B., Asil T. MRI findings of Wernicke encephalopathy revisited due to hunger strike. *Eur J Radiol.* 2006;57(1):43–53.
[73] D'Aprile P., Gentile M.A., Carella A. Enhanced MR in the acute phase of Wernicke encephalopathy. *Am J Neuroradiol.* 1994;15(3):591–593.
[74] Martin P.J., Young C.A. Central pontine myelinolysis : clinical and MRI correlates. *Postgrad Med J.* 1995;71(837):430–432.
[75] Cambier J., Masson M., Dairou R., et al. Centro-pontine myelinolysis associated with diffuse lesions of the white matter. Water-electrolyte disturbances associated with diuretic therapy. *Rev Neurol (Paris).* 1977;133(2):89–99.
[76] Koci T.M., Chiang F., Chow P., et al. Thalamic extrapontine lesions in central pontine myelinolysis. *Am J Neuroradiol.* 1990;11(6):1229–1233.
[77] Chen C.J., Huang C.C., Ro L.S. Evolution of pontine and extrapontine myelinolysis : clinical correlation with serial CT and MRI studies. *Eur Neurol.* 1996;36(3):179–180.
[78] Vargas M.I., Lenz V., Bin J.F., et al. Brain MR imaging of chronic alcoholism. *J Radiol.* 2003;84(4 Pt 1):369–379.
[79] Jog M.S., Lang A.E. Chronic acquired hepatocerebral degeneration : case reports and new insights. *Mov Disord.* 1995;10(6):714–722.
[80] Hazell A.S., Butterworth R.F. Hepatic encephalopathy : An update of pathophysiologic mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999;222(2):99–112.
[81] Server A., Hovda K.E., Nakstad P.H., et al. Conventional and diffusion-weighted MRI in the evaluation of methanol poisoning. *Acta Radiol.* 2003;44(6):691–695.
[82] Hantson P., Duprez T., Mahieu P. Neurotoxicity to the basal ganglia shown by magnetic resonance imaging (MRI) following poisoning by methanol and other substances. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35(2):151–161.
[83] Ohmori K., Kumada K., Kimura F., et al. Ethylene glycol poisoning complicated by central nervous system abnormalities. *Chudoku Kenkyu.* 2004;17(4):365–370.
[84] De Seze J. Borderlines types of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* 2006;162(1):137–143.
[85] Mader I., Stock K.W., Ettlin T., et al. Acute disseminated encephalomyelitis : MR and CT features. *Am J Neuroradiol.* 1996;17(1):104–109.
[86] Benamour S., Naji T., Alaoui F.Z., et al. Neurological involvement in Behcet's disease. 154 cases from a cohort of 925 patients and review of the literature. *Rev Neurol (Paris).* 2006;162(11):1084–1090.
[87] Kocer N., Islak C., Siva A., et al. CNS involvement in neuro-Behcet syndrome : an MR study. *Am J Neuroradiol.* 1999;20(6):1015–1024.
[88] Shibata M., Kibe T., Fujimoto S., et al. Diffuse central nervous system lupus involving white matter, basal ganglia, thalami and brainstem. *Brain Dev.* 1999;21(5):337–340.

[89] Spencer T.S., Campellone J.V., Maldonado I., et al. Clinical and magnetic resonance imaging manifestations of neurosarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34(4):649–661.
[90] Odaka M., Yuki N., Yamada M., et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis : clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barre syndrome. *Brain.* 2003;126(Pt 10):2279–2290.
[91] Mondejar R.R., Santos J.M., Villalba E.F. MRI findings in a remitting-relapsing case of Bickerstaff encephalitis. *Neuroradiology.* 2002;44(5):411–414.
[92] Hagenkotter B., Forster J., Ferbert A. Bickerstaff encephalitis. Clinical and magnetic resonance follow-up studies. *Nervenarzt.* 1998;69(10):892–895.
[93] Leclerc X. Diagnostic par angioscanner de la mort encéphalique : recommandations de la SFNR. *J Neuroradiol.* 2007;34(4):217–219.
[94] Décret n° 96-1041 du 02/12/96 relatif au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques et modifiant le Code de la Santé Publique.
[95] Boulard G., Guiot P., Pottecher T., et al., eds. *Prise en charge des sujets en état de mort encéphalique dans l'optique du prélèvement d'organes et de tissus.* Paris: Elsevier; 2003.
[96] Société française d'anesthésie et de réanimation en collaboration avec l'Établissement français des greffes et la Société française de transplantation. *Réanimation du sujet en état de mort encéphalique en vue de prélèvements d'organes.* Paris: Elsevier; 1998.
[97] Dupas B., Gayet-Delacroix M., Villers D., et al. Diagnosis of brain death using two-phase spiral CT. *Am J Neuroradiol.* 1998;19(4):641–647.
[98] Leclerc X., Taschner C.A., Vidal A., et al. The role of spiral CT for the assessment of the intracranial circulation in suspected brain-death. *J Neuroradiol.* 2006;33(2):90–95.

CHAPITRE 143

Sédation en réanimation

N. Bruder; L. Velly

Le séjour du malade en réanimation et les maladies qui le justifient, induisent une situation obligatoire de stress physiologique et psychique. Le défi pour l'équipe soignante de réanimation est de procurer la sédation adéquate, adaptée aux besoins individuels du patient, sans accroître la morbidité ou retarder la guérison. La réalisation d'audits de pratique de la sédation en réanimation a permis de constater une évolution vers une certaine homogénéisation des pratiques et une meilleure définition des objectifs. Dans les années 1980, le niveau de sédation idéal était un patient profondément endormi et seulement la moitié des unités avaient un protocole de sédation. Les curares étaient utilisés de manière routinière [1]. Une enquête, réalisée en 1987, révélait un changement important des pratiques : le niveau idéal de sédation était moins profond (patient endormi mais facilement réveillable) et un protocole de sédation était plus fréquemment utilisé [2].

Depuis le début des années 1990, les raisons d'administrer une sédation ont été plus précisément définies. Le terme de sédation, issu de *sedare* qui signifie calmer, apaiser, peut se définir comme l'utilisation de moyens médicamenteux ou non, destinée à assurer le confort physique et psychique du patient et à faciliter les techniques de soins. En 1991, l'étude américaine de Hansen-Flaschen *et al.*, réalisée auprès de 164 centres, a montré que l'indication retenue de la sédation était la ventilation mécanique avec pour objectifs d'améliorer l'oxygénation et limiter les pics de pression (94,5 %), traiter l'anxiété (93 %) et l'agitation (89 %), et améliorer le sommeil (55,5 %). En moyenne, 4,9 agents étaient utilisés, avec par ordre décroissant la morphine, le lorazépam, puis le midazolam le plus souvent administré en intraveineux discontinu (pour plus de 75 % des cas). Les curares étaient prescrits occasionnellement dans 70 % des cas, fréquemment dans 26 % et en routine dans 2 % des services. Un protocole écrit existait dans 6 % des unités [3]. Plus récemment, la distinction entre sédation (hypnose) et analgésie a permis de préciser les objectifs thérapeutiques [4]. Malgré ses avancées importantes, un audit réalisé en 2012 dans 66 services de réanimation en France montrait que le monitorage de la sédation était réalisé chez seulement 24 % des patients éligibles, contrairement aux recommandations [5]. Une meilleure compréhension des effets à court et à long terme de la sédation a permis de préciser les stratégies thérapeutiques, non seulement sur le choix des agents, mais également sur la manière de les utiliser. Une attention particulière a été portée aux effets secondaires de la sédation, principalement la prolongation de la ventilation artificielle et la survenue d'un syndrome confusionnel (*delirium*). Chez la grande majorité des patients, une sédation légère est associée à un meilleur pronostic.

Des objectifs généraux peuvent donc être définis, mais il est nécessaire d'adapter le traitement à chaque situation. Ces objectifs et les moyens de les atteindre peuvent s'articuler autour de quatre axes principaux :

- améliorer le confort et la sécurité du patient et de son entourage, notamment par le traitement de la douleur ;
- permettre la réalisation d'actes thérapeutiques ou d'investigations dans des conditions optimales de confort et de sécurité pour le patient ;
- limiter certaines perturbations ou conséquences physiopathologiques liées à des situations spécifiques ;
- assurer dans certains cas une myorelaxation.

Objectifs de la sédation

Améliorer le confort et la sécurité du patient et de son entourage – Traitement de la douleur

Les enquêtes du vécu du séjour en réanimation constituent surtout une approche psychologique, où l'expérience subjective du vécu (douleur, angoisse) a été recueillie à distance du séjour (2 jours à 4 ans) et

parfois reconstituée secondairement. La diversité de ces études (populations différentes, degrés de vigilance variés), l'amalgame entre la réminiscence d'impressions et de souvenirs plus précis de perceptions et d'expériences, ne permettent pas une approche quantitative réelle du vécu, mais leur intérêt est de pouvoir identifier les situations de « stress » afin d'en minimiser les effets délétères.

Environ 50 % des patients ne se souviennent pas du séjour en réanimation, ce qui complique l'analyse des sources d'inconfort *a posteriori* [6]. La douleur (ou son souvenir) est notée par 22 à 70 % des patients. Près de la moitié d'une cohorte de 5 000 patients ont rapporté une expérience douloureuse pendant le séjour en réanimation, et pour 15 % d'entre eux, cette douleur était qualifiée de sévère [7]. En dehors des douleurs liées à la maladie, les situations douloureuses sources d'inconfort et d'angoisse les plus fréquentes sont la période postopératoire et les actes thérapeutiques ou d'investigation (Encadré 143.1). La méconnaissance des effets des analgésiques participe à une mauvaise prise en charge. Le manque de communication patient-médecin-infirmière est également en cause. Choinière *et al.* ont trouvé une faible corrélation entre l'estimation de l'intensité de la douleur par les patients et par les infirmières : l'intensité de la douleur était soit sous-estimée soit surestimée, et l'efficacité du traitement souvent surestimée [8]. La mise en place de protocoles écrits incluant l'évaluation des besoins devrait permettre une meilleure prise en charge de la douleur. Dans l'enquête Dolorea, l'intensité de la douleur était mesurée chez 40 % des patients, alors que 80 % recevaient des antalgiques. Au cours d'un soin douloureux, l'évaluation de la douleur n'était effectuée que dans 35 % des cas [4]. En dehors des pathologies pouvant entraîner une agitation (pathologies psychiatriques ou organiques) et des causes médicamenteuses, l'environnement du patient peut jouer un rôle. Les nuisances induites par l'environnement de la réanimation et le manque de sommeil, rapporté par 18 à 62 % des patients, peuvent induire un état d'anxiété et d'irritabilité, favoriser l'apparition d'un syndrome confusionnel en 2 à 5 jours et pourraient contribuer à une fatigue des muscles respiratoires et à une hypoventilation alvéolaire [9]. Les personnes âgées sont plus sujettes à développer un syndrome confusionnel. Le bruit est la cause principale du manque de sommeil. Le niveau sonore des alarmes atteint en moyenne 50 dB avec des pics de 70 à 80 dB, dans une gamme de fréquences de 2 000 à 4 000 Hz [10]. La majorité de ces alarmes ne témoigne pas d'un problème réel et pourrait être évitée. Le bruit causé par le personnel génère un bruit de fond de 60 à 70 dB. L'isolement sensoriel semble jouer un rôle. Dans des études non contrôlées, les délires étaient deux fois plus fréquents lorsque les chambres ne comportaient pas de fenêtre [11]. Contrairement à une idée reçue, l'interruption quotidienne de la sédation et le réveil des patients n'ont pas de conséquences psychologiques délétères. La diminution de la profondeur de la sédation diminue la fréquence des signes cliniques du syndrome de stress post-traumatique, améliore la qualité de vie [12, 13] et pourrait diminuer l'incidence des troubles cognitifs 3 mois après la sortie de réanimation [14].

Encadré 143.1

Principaux gestes (ou situations) diagnostiques et/ou thérapeutiques douloureux

- Soins de *nursing*, mobilisation, kinésithérapie respiratoire et fonctionnelle.
- Ponctions veineuses et artérielles.
- Pose de cathéters centraux et périphériques.
- Cathétérisme sus-pubien.
- Ponction lombaire, ponction d'ascite, biopsie cutanée ou neuromusculaire, ponction biopsie hépatique, rénale, pleurale, médullaire, ganglionnaire et ponction d'abcès ou de drains thoraciques.
- Intubation endotrachéale, prothèse endotrachéale, aspiration endotrachéale.
- Endoscopie ORL, bronchique, digestive, génito-urinaire.
- Radiologie interventionnelle avec injection de produit de contraste, électromyogramme, échographie transœsophagienne.
- Transport inter- et intrahospitalier.
- Pansement chirurgical complexe.
- Cardioversion.
- Trachéotomie, extubation.

Conséquences de la douleur, de l'anxiété et de l'agitation

Réponse au stress

La réponse au stress, induite par la chirurgie ou la douleur postopératoire, est une réaction endocrinométabolique qui s'effectue *via* la sécrétion d'hormones et de médiateurs pro-inflammatoires (kinines, leucotriènes et prostaglandines) en réponse à une stimulation du système nerveux périphérique, central et autonome. Elle se caractérise par une augmentation du tonus sympathique, une stimulation hypothalamique, une augmentation des catécholamines et de la sécrétion d'hormones catabolisantes (cortisol, glucagon) et une baisse de la sécrétion des hormones anabolisantes (insuline et testostérone). Ceci entraîne un hypermétabolisme avec perte rapide du capital protéique, et une hyperglycémie avec *turn-over* accéléré des glucides. L'augmentation de la consommation globale en oxygène (VO_2) et de la dépense énergétique (DE) est souvent utilisée comme marqueur de cette réponse. L'hypothèse de la douleur comme composante principale de la réponse au stress rend compte de l'importance croissante de l'analgésie dans sa prévention.

Effets respiratoires et cardiovasculaires

La douleur altère la fonction respiratoire et augmente le risque de complications pulmonaires. Elle entraîne une respiration rapide, superficielle et une diminution de l'ampliation thoracique qui favorisent les troubles de ventilation et le risque d'atélectasie, de surinfection et d'hypoxémie. L'analgésie, notamment locorégionale, après chirurgie ou traumatisme, permet une kinésithérapie efficace.

La douleur est souvent associée à une stimulation adrénergique et une inhibition du système vagal avec une augmentation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, et une vasoconstriction périphérique. Cette réponse à la douleur est étroitement liée à la réponse au stress dont elle est difficilement dissociable. L'hypertension artérielle postopératoire est liée à une hyperactivité sympathique qui est atténuée par l'analgésie épidurale. La part précise de la douleur dans la réponse au stress est difficile à déterminer, mais les effets favorables de l'analgésie sont démontrés.

Autres conséquences de l'anxiété et de l'agitation – Contention physique

L'anxiété et l'agitation peuvent être à l'origine de refus de soins et d'agressivité mettant en danger le malade et l'entourage. Ceci expose au risque de discontinuité des soins (auto-extubation, arrachement ou déconnexion des cathéters centraux, traumatisme). Le risque d'auto-extubation à ballonnet gonflé est le plus documenté dans la littérature (2 à 13 %). La présence d'une agitation notée dans 48 à 78 % des cas est un des facteurs prédictifs [15].

Mis à part une situation d'urgence et de manière ponctuelle, la contention mécanique du patient agité n'est pas recommandée en raison des conséquences délétères physiques (compressions vasculonerveuses) et psychiques (majoration de l'agitation). Cependant, les enquêtes de pratique ont montré une utilisation fréquente de la contention, liée en partie au ratio infirmier/patients [16]. En France, la contention était utilisée chez plus de 50 % des patients dans un tiers des unités de réanimation, le plus souvent lors de l'arrêt de la sédation ou en cas de sédation légère [17]. La prévention de la confusion mentale et le traitement de l'agitation permettent de limiter l'usage de la contention.

Permettre la réalisation d'actes thérapeutiques ou d'investigations dans des conditions optimales de confort et de sécurité pour le patient

Certaines procédures réalisées en réanimation chez un patient vigile sont vécues comme douloureuses et/ou anxiogènes, et une sédation légère, de confort peut être préconisée. D'autres gestes relèvent d'une sédation profonde, voire d'une anesthésie. Les principaux gestes (ou situations) douloureux sont indiqués dans l'encadré 143.1. Les principaux gestes douloureux sont la ponction artérielle, ressentie comme douloureuse par 48 % des patients, la présence de drains thoraciques, la kinésithérapie respiratoire et les pansements chirurgicaux. La présence d'une prothèse endotrachéale, les aspirations trachéobronchiques et les fibroscopies sont plus décrites comme angoissantes que douloureuses.

Les particularités d'une sédation adéquate sont l'intensité variable selon le geste réalisé et son caractère ponctuel dans le temps. Les conditions requises pour la réalisation de ces actes brefs sont une évaluation précise des besoins du patient, la prise en compte des délais d'action des agents utilisés et la connaissance des effets secondaires potentiels.

Améliorer certaines perturbations ou conséquences physiopathologiques liées à des pathologies spécifiques

Cet objectif concerne essentiellement des atteintes sévères respiratoires et neurologiques. Cette « sédation-traitement » a pour but l'obtention d'une sédation profonde (score RASS « -4 ou -5 »).

Ventilation mécanique

C'est l'indication la plus fréquente de la sédation en réanimation [3]. Les buts recherchés sont la facilitation de la ventilation artificielle et l'amélioration de l'hématose en contrôlant l'agitation et l'effort respiratoire du patient. Mais le bénéfice d'une sédation sur la prévention des complications pulmonaires (atélectasie, surinfection) n'est pas démontré. Un patient confortable, sans contrainte ventilatoire importante, ne nécessite pas une sédation. Une étude a montré la possibilité de l'absence de sédation, sous couvert d'une analgésie par morphine, chez des patients ventilés sélectionnés, sans effet adverse et avec une diminution de la durée de la ventilation artificielle [18]. Les modes ventilatoires actuels (ventilation assistée contrôlée intermittente ou VACI, pression contrôlée, aide inspiratoire, ventilation assistée proportionnelle ou PAV) devraient permettre une meilleure synchronisation entre le patient et le ventilateur et un meilleur confort. Chez les patients ventilés souffrant d'une asynchronie respiratoire, le réglage des paramètres de ventilation permet de réduire nettement plus l'asynchronie que l'approfondissement de la sédation [19]. En cas de désadaptation du patient au respirateur avec anxiété, agitation et signes de détresse respiratoire, il faut rechercher une complication liée au patient (obstruction des voies aériennes, pneumothorax, bronchospasme, œdème pulmonaire, etc.) ou en rapport avec le respirateur (fuite, FIO_2 inadéquate, support ventilatoire inadéquat), avant de conclure à un inconfort lié à la ventilation mécanique.

Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA)

Le SDRA est une situation où les contraintes ventilatoires sont très importantes en raison de l'hypoxémie majeure. La sédation a d'abord pour objectifs de limiter le baro-volotraumatisme et diminuer les répercussions cardiovasculaires liées au mode ventilatoire. L'utilisation de modes ventilatoires « non physiologiques » (ventilation à rapport I/E inversé, ventilation en hypercapnie permissive, ventilation à haute fréquence) nécessite en général une sédation profonde pour adapter le patient au respirateur. Les effets hémodynamiques de hauts niveaux de PEP sont à prendre en compte lors de l'instauration d'une sédation.

La sédation a également pour objectif de diminuer la VO_2 globale et ainsi d'améliorer le rapport transport/consommation d'oxygène. La sédation par benzodiazépine ou par propofol diminue très significativement la VO_2 lorsqu'on passe d'un état éveillé ventilé à un état endormi ventilé. L'administration de morphine chez un patient ventilé diminue la VO_2, d'autant plus qu'elle était préalablement élevée, avec une diminution de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, du débit cardiaque, mais sans augmentation de l'extraction périphérique. La curarisation diminue la VO_2 et s'accompagne d'une amélioration de la perfusion mésentérique [20], abolit l'asynchronie patient-respirateur, limite le risque de baro- et volotraumatisme, limite la réaction inflammatoire systémique et pulmonaire, améliore le rapport ventilation/perfusion [21, 22]. Une curarisation profonde pendant les 38 premières heures d'un SDRA sévère diminue la durée de la ventilation mécanique et la mortalité à 3 mois [23].

Asthme aigu grave

La ventilation de l'asthme sévère, par l'hyperinflation dynamique sur l'obstruction des voies aériennes qu'elle occasionne, présente des risques importants de barotraumatisme et de retentissement circulatoire. La sédation améliore le confort du patient, évite les efforts respiratoires inutiles et diminue le risque de barotraumatisme. La mise au repos des muscles diminue la consommation d'oxygène et la production de CO_2. Cependant, il n'existe que peu d'études dans la littérature permettant de confirmer l'intérêt clinique de ces données théoriques. Une curarisation est indiquée lorsqu'en dépit d'une sédation bien conduite, le patient reste désadapté du ventilateur. L'association de curares à une corticothérapie à forte dose et prolongée expose au risque de neuromyopathie [24].

Pathologies neurologiques centrales et périphériques

La seule pathologie neurologique nécessitant une sédation spécifique est l'hypertension intracrânienne (HIC). L'impossibilité de réaliser une évaluation neurologique fiable chez un patient sous sédatif présentant une défaillance neurologique pose un problème supplémentaire.

Traumatisé crânien grave avec hypertension intracrânienne

L'objectif de la sédation est de diminuer l'HIC en agissant sur l'agitation et la douleur, en facilitant la ventilation artificielle et en supprimant les efforts de toux spontanés ou déclenchés par les soins, notamment les aspirations trachéales. Aucune étude n'a fait la preuve de son efficacité ou d'un effet délétère, en particulier en termes de devenir du patient. La prise en charge comporte une oxygénation adéquate (saturation proche de 100 %) avec normocapnie. Les curares ne sont préconisés qu'en deuxième intention, devant une HIC réfractaire liée à une mauvaise adaptation au ventilateur et non contrôlée malgré une sédation optimale. Dans les formes d'HIC sévères, seuls les barbituriques ont une efficacité prouvée pour diminuer la pression intracrânienne, mais sans preuve d'un bénéfice réel sur le pronostic. Leurs effets secondaires cardiovasculaires thrombogènes et de dépression immunitaire doivent être pris en compte. En l'absence d'HIC, une sédation profonde n'est pas justifiée. Elle pourrait même être délétère en masquant les manifestations cliniques d'une aggravation neurologique.

Autres situations neurologiques

Les difficultés d'évaluation de la douleur et de l'anxiété ainsi que du suivi de l'état neurologique en cas de sédation sont particulièrement importantes. Elles sont encore accentuées par les troubles fréquents de la conscience et parfois la présence d'une dysautonomie. Le motif de l'intubation et de la ventilation mécanique est souvent une hypoventilation alvéolaire d'origine centrale ou périphérique, la protection des voies aériennes et la prévention de l'encombrement bronchique.

Dans les atteintes périphériques (polynévrites), une sédation de confort peut être préconisée pour soulager des paresthésies douloureuses ou des douleurs liées à l'immobilisation prolongée, calmer un état d'anxiété et plus rarement pour faciliter la ventilation mécanique.

Autres situations

Analgésie postopératoire

La prise en charge de la douleur en postopératoire est très documentée. Elle est une réalité dans presque tous les types de chirurgie. La sédation des patients en postopératoire est nécessaire le temps du réchauffement, l'analgésie étant l'élément important de cette sédation. Des effets favorables de l'analgésie postopératoire ont été rapportés : prévention du risque postopératoire d'ischémie myocardique chez les patients à risque [14], facilitation de la kinésithérapie et amélioration de la fonction respiratoire.

Aspects spécifiques au nouveau-né

L'expérience antérieure d'actes douloureux (circoncision ou autres gestes en réanimation) modifie la réponse comportementale ultérieure à la douleur chez le nouveau-né. Une analgésie importante en phase per- et postopératoire de chirurgie cardiaque chez le nouveau-né diminue l'incidence de la mortalité et des complications postopératoires [25]. Les agents morphiniques diminuent expérimentalement la réponse biologique, physiologique et comportementale au stress chez le nouveau-né en ventilation mécanique, mais pourraient augmenter la durée de la ventilation. Le midazolam diminue également la réponse comportementale au stress chez le nouveau-né en ventilation mécanique [26]. Il est donc clair que le nouveau-né ressent la douleur et une certaine forme d'anxiété qui justifient un traitement.

Aspects spécifiques aux brûlés

Outre le traumatisme physique et psychologique durable que représente une brûlure grave, les douleurs inhérentes à toute brûlure imposent le recours à une sédation continue, laquelle doit être renforcée lors de la réalisation de gestes ponctuels algogènes. La sédation de ces patients fragiles doit être adaptée au retentissement physiopathologique de la brûlure grave : instabilité hémodynamique majeure au cours des premiers jours, puis complications septiques, dénutrition constante et accoutumance du patient aux sédatifs et aux analgésiques.

Assurer une myorelaxation

Depuis les années 1980, l'utilisation des curares en réanimation a fortement diminué. La publication des effets secondaires de la curarisation prolongée a certainement contribué à cette diminution. Il faut distinguer la curarisation de courte durée, largement utilisée pour la réalisation de gestes ponctuels, de la curarisation prolongée. L'intérêt principal d'une injection unique d'un curare est d'éviter la toux, l'agitation, la désadaptation au respirateur ou une poussée d'hypertension intracrânienne lors d'un stimulus nociceptif, lorsque l'approfondissement de l'analgésie ou de la sédation n'est pas possible pour des raisons hémodynamiques. Les deux indications principales de la curarisation prolongée sont la ventilation du

patient en détresse respiratoire (SDRA ou asthme aigu grave) et la neurotraumatologie. Dans le cadre du SDRA, l'intérêt de la curarisation pour réduire le risque de barotraumatisme et améliorer la survie a été validé par une étude prospective et une méta-analyse [23, 27]. En neurotraumatologie, les curares sont utilisés pour limiter les conséquences de la toux et de l'agitation sur la pression intracrânienne. Une autre indication est la diminution de la température corporelle chez les patients ayant une hyperthermie sévère résistante à la sédation et aux moyens de refroidissement conventionnels ou pour induire une hypothermie. Les curares sont souvent utilisés pour induire une hypothermie après arrêt circulatoire sans que ceci soit clairement validé [28].

Bénéfices et risques de la sédation

Effets métaboliques

L'anesthésie et l'analgésie profondes diminuent la réponse neuroendocrinienne au stress chirurgical. Il a été montré qu'une sédation postopératoire intense diminuait la réponse neuroendocrinienne après chirurgie cardiaque. Cependant, après l'arrêt de la sédation, la réponse hormonale était identique chez les patients sous sédatif et chez ceux du groupe contrôle. Une sédation profonde diminue, voire annule l'augmentation de la consommation d'oxygène, marqueur de l'hypermétabolisme post-traumatique [29]. L'analgésie et la sédation diminuent certains effets de la réponse au stress, essentiellement par un mécanisme d'inhibition sympathique. Mais toutes les composantes de cette réponse, en particulier la libération de facteurs tissulaires et notamment de cytokines, ne peuvent être inhibées et il n'est pas licite de faire un parallèle entre la profondeur de l'analgésie et la prévention de la réponse au stress. De plus, l'inhibition de la réponse sympathique joue un rôle prépondérant dans la redistribution du flux sanguin selon les besoins métaboliques des tissus. Ceci risque d'altérer les capacités d'extraction en oxygène de l'organisme, ce qui a été démontré expérimentalement avec la plupart des agents anesthésiques utilisés pour la sédation. Cette modification des capacités d'extraction en oxygène pourrait aboutir à une augmentation de la valeur critique du transport d'oxygène pour laquelle la VO_2 devient directement dépendante de la DO_2.

En conclusion, la diminution de la libération de certaines hormones et de la VO_2 par la sédation et l'analgésie est probablement un effet favorable, mais ne peut constituer un objectif en soi. En effet, la relation entre les modifications des marqueurs de la réponse au stress induites par la sédation et la morbidité n'est pas entièrement élucidée.

Effets sur la morbidité et la mortalité

Quelques travaux chez l'adulte ont montré qu'une analgésie-sédation efficace per- et postopératoire diminuait la morbidité postopératoire. Une étude réalisée chez 30 nouveau-nés en chirurgie cardiaque a montré que l'utilisation de fortes doses de sufentanil permettait de diminuer la morbidité (sepsis, acidose métabolique, CIVD) et la mortalité postopératoire par rapport à une anesthésie comportant de faibles doses de morphiniques [25]. Chez l'adulte, l'analgésie intensive après chirurgie cardiaque permettait aussi de diminuer la fréquence des ischémies myocardiques [30]. L'effet favorable des curares dans le cadre du SDRA sévère a également été mentionné.

À l'inverse, de nombreux travaux ont mis l'accent sur les risques liés à une sédation profonde. La première étude de Kress *et al.* en 2000 sur l'interruption quotidienne de la sédation montrait que cette stratégie s'accompagnait d'une diminution de la durée de la ventilation artificielle et du séjour en réanimation [31]. Ceci était confirmé ultérieurement dans une étude couplant l'arrêt de la sédation à une épreuve de ventilation spontanée [32]. Le même bénéfice était rapporté avec un protocole de sédation piloté par les infirmiers pour éviter le surdosage [33]. Les deux protocoles pour éviter l'accumulation des agents sédatifs (interruption journalière ou protocole infirmier) étaient équivalents en termes de durée de ventilation et de séjour en réanimation [34]. Plus récemment, Shehabi *et al.* ont montré qu'une sédation profonde pendant les 48 premières heures du séjour en réanimation était un facteur indépendant de retard d'extubation et de surmortalité [35]. Ces données ont conduit à recommander une sédation légère et à centrer la pratique de la sédation sur la prévention et la prise en charge de la douleur, de l'agitation, de la confusion, tout en facilitant le sommeil et la mobilisation précoce [36, 37]. Cette stratégie d'interruption précoce de la sédation et de mobilisation avec une participation des patients permettait, dans une étude, de diminuer la durée de ventilation artificielle, la durée de la confusion et d'accélérer la récupération fonctionnelle des patients [38].

Moyens de la sédation

Moyens thérapeutiques non médicamenteux

Les moyens non médicamenteux sont des traitements d'appoint de la sédation. Ils ont pour objectifs de diminuer l'anxiété par des approches psychologiques ou comportementales, et aussi d'agir sur la douleur par deux voies : l'action antalgique propre de certaines techniques (stimulations électriques) et l'action sur la composante affective et émotionnelle de la douleur. Cette dernière approche a surtout été étudiée chez le brûlé, chez qui cette composante subjective de la douleur est particulièrement intense.

La communication et l'information ont pour but d'améliorer le vécu des expériences douloureuses. Le patient doit pouvoir comprendre le déroulement des procédures, le type de douleur attendue et les moyens thérapeutiques pour la calmer. La communication verbale étant souvent difficile, le développement des moyens non verbaux doit être encouragé (toucher, écriture). Parmi les différentes techniques de conditionnement et de relaxation, l'hypnose a été la plus étudiée. Son efficacité est controversée et repose le plus souvent sur des cas anecdotiques. Cette technique est coûteuse en personnel et des études complémentaires sont nécessaires pour la valider [39]. L'écoute de musique est une technique plus simple qui diminue l'anxiété et le besoin en agents pharmacologiques chez les patients de réanimation [40].

Le maintien du rythme nycthéméral et de l'orientation temporelle par la présence de fenêtres et d'horloges et l'extinction des lumières la nuit, la limitation de la fréquence et de l'amplitude des pics sonores et la facilitation des visites des familles sont autant de mesures qui permettent de limiter le recours aux agents médicamenteux de la sédation.

La stimulation électrique est une technique qui repose sur des bases scientifiques. Chez l'homme, cette technique diminue les besoins en morphiniques lors d'actes chirurgicaux mineurs. Mais les études cliniques sont rares et l'effet placebo est important. Les quelques études réalisées chez le brûlé ou après chirurgie thoracique sont contradictoires et ne permettent pas de conclure.

La prise en charge chez l'enfant ne présente pas de particularités, mises à part les mesures spécifiques à la période néonatale. Néanmoins, la participation des proches en milieu pédiatrique est mieux intégrée dans les soins que la présence de la famille pour les patients adultes [41].

Moyens pharmacologiques

Modifications de la pharmacocinétique des médicaments chez les patients de réanimation

Il existe une littérature très abondante sur la pharmacocinétique des agents anesthésiques utilisés pour la sédation en réanimation. Cependant, la quasi-totalité des études a été réalisée en anesthésie après administration unique ou perfusion de courte durée. Ces données peuvent être utilisées en réanimation pour prédire l'évolution des concentrations plasmatiques d'un agent après une administration brève (moins de 12 heures : sédation postopératoire, traumatisme de gravité moyenne). Pour des perfusions de plus longue durée, l'extrapolation aux patients de réanimation des données pharmacocinétiques issues d'études réalisées en anesthésie est hasardeuse, voire erronée. Les altérations fréquentes de la fonction hépatique et rénale, les modifications de la protidémie et du volume extracellulaire et l'évolution de l'état clinique du patient représentent des facteurs de variation difficilement modélisables. Une adaptation des posologies à l'effet obtenu est donc indispensable pour éviter les sous-dosages et surtout les surdosages.

Facteurs modifiant la distribution, le métabolisme et l'élimination

Les variations de la protidémie modifient la fraction libre, diffusible des agents. Mais il ne faut pas conclure que cette fraction libre est toujours augmentée lorsque la protidémie diminue. Les agents faiblement acides (midazolam, propofol) sont liés à l'albumine. Le plus souvent, l'albuminémie diminue chez les patients de réanimation, ce qui augmente la fraction libre de ces agents. Mais les agents faiblement basiques (morphiniques) sont liés à l'alpha1-glycoprotéine acide (α1-GPA), dont la concentration plasmatique est à l'inverse souvent augmentée. L'acidose métabolique peut modifier le degré d'ionisation et la distribution : c'est le cas pour les agents morphiniques. Dans l'hypovolémie et l'état de choc, les circulations cérébrale et coronaire sont préservées aux dépens du reste de l'organisme. L'agent administré va donc se retrouver préférentiellement dans le cerveau, y exerçant un effet accru.

La plupart des médicaments de la sédation nécessitent, pour être éliminés, une métabolisation principalement hépatique. Ce métabolisme dépend d'une part des capacités métaboliques du foie (système oxydatif des cytochromes P450 notamment), et d'autre part du débit sanguin hépatique. L'importance relative de ces deux facteurs dépend du coefficient d'extraction hépatique. Certains agents ont un métabolisme extrahépatique par les estérases plasmatiques ou tissulaires.

Les agents de la sédation sont en général liposolubles et ne peuvent donc pas être éliminés à l'état natif par le rein. Leurs métabolites hydrosolubles sont éliminés par voie rénale. Si ces métabolites sont pharmacologiquement actifs, leur accumulation en cas d'insuffisance rénale entraînera une prolongation de l'action difficilement prévisible par référence à la pharmacocinétique de la substance mère. C'est le cas du midazolam et de la morphine.

Interprétation des données pharmacocinétiques

La demi-vie d'élimination est le paramètre pharmacocinétique le plus souvent cité et le plus connu. Cependant, il a bien été montré que cette valeur n'avait pratiquement aucun intérêt pour prédire le délai de réveil après l'arrêt de l'administration d'un agent anesthésique [42]. La raison en est que la décroissance plasmatique de la concentration sanguine d'un médicament est due à l'élimination de l'agent par les processus de métabolisation et d'excrétion, mais aussi aux phénomènes de redistribution. C'est pour cette raison qu'une autre notion pharmacocinétique, la demi-vie contextuelle (*context-sensitive half time*) a été développée. Cette demi-vie tient compte à la fois de l'élimination et des taux de transfert entre les différents compartiments de l'organisme. Le « contexte » est la durée de la perfusion. La figure 143.1 montre que la demi-vie contextuelle du fentanyl est toujours plus longue que celle du sufentanil malgré une demi-vie d'élimination plus courte, et que la demi-vie contextuelle augmente très rapidement avec la durée de la perfusion pour le fentanyl. Cependant, il existe de nombreuses limitations à l'utilisation clinique de cette notion en réanimation. La simulation informatique dépend étroitement du modèle pharmacocinétique utilisé qui peut s'écarter d'autant plus de la réalité que la population étudiée est différente de la population ayant servi à bâtir le modèle, cas fréquent en réanimation. Il n'existe pas de modèle pharmacocinétique permettant de prédire le comportement pharmacocinétique des agents anesthésiques au-delà de 8 heures. Enfin, la différence entre la concentration sanguine à laquelle survient le réveil et la concentration sanguine à l'arrêt de la perfusion n'est pas forcément de 50 %. Deux demi-vies « contextuelles » ne prédisent pas nécessairement que la concentration sanguine diminue de 75 %, la relation entre le pourcentage de décroissance et la durée pouvant être exponentielle. Malgré ces limitations, ce type d'approche pharmacocinétique est certainement plus utile que la demi-vie d'élimination pour tenter de prédire les effets sédatifs ou analgésiques d'un agent, surtout pour des durées brèves d'administration (jusqu'à 12 heures).

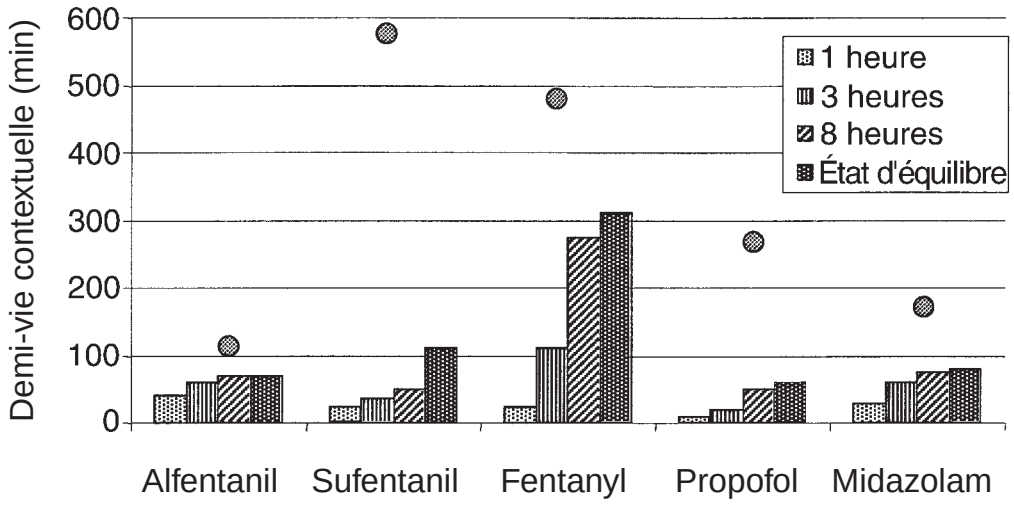


FIG. 143.1 **Demi-vie contextuelle et demi-vie d'élimination des principaux agents morphiniques et hypnotiques (d'après [42]).**

Modifications de la pharmacocinétique chez le brûlé

Les perturbations métaboliques au cours des brûlures modifient la biodisponibilité, la liaison protéique, le volume de distribution et la clairance des médicaments. L'importance de ces altérations dépend du médicament, de l'étendue et de la gravité de la brûlure et du temps écoulé entre l'agression et la prescription médicamenteuse. La biodisponibilité des médicaments par voie entérale peut être augmentée du fait d'une plus grande perméabilité intestinale, essentiellement dans les jours suivant la brûlure et en cas d'infection associée.

Les modifications du volume de distribution dépendent de la phase d'évolution. Au cours du premier jour, le volume du compartiment central est diminué en raison d'une hypovolémie avec diminution du débit cardiaque. Une injection intraveineuse unique provoque donc un pic de concentration sérique marqué avec une durée d'action prolongée. De ce fait, des injections répétées de faibles doses, voire une perfusion titrée d'agents sédatifs, sont préférables. À partir du deuxième jour, il existe une phase hyperdynamique avec un débit cardiaque élevé et une réaction œdémateuse majeure qui concerne non seulement les zones brûlées, mais aussi les tissus et les organes sains, lorsque la surface brûlée est supérieure à 20 % de la surface corporelle. Le volume de distribution est augmenté soit par la modification de la liaison protéique, soit par l'augmentation du volume des liquides extracellulaires. Ce dernier facteur n'a cependant une incidence réelle que pour les médicaments ayant un faible volume de distribution (moins de 30 L). Les modifications de la clairance métabolique sont multifactorielles. Pour les médicaments à faible coefficient d'extraction hépatique et à forte liaison protéique, la clairance augmente proportionnellement à la fraction libre et une adaptation de la posologie n'est en général pas nécessaire. Pour les médicaments dont le coefficient d'extraction hépatique est élevé, la clairance dépend du débit sanguin hépatique qui est souvent augmenté. L'élimination rénale, dépendante de la filtration glomérulaire, est diminuée pendant les 48 premières heures et augmentée par la suite. Enfin, le métabolisme et l'élimination peuvent être modifiés par une insuffisance hépatique ou rénale susceptible de compliquer les états septiques sévères.

Hypnotiques

Les benzodiazépines sont les agents hypnotiques les plus largement prescrits dans les unités de réanimation [3]. Le propofol a fait l'objet de nombreuses études du fait des avantages liés à son élimination rapide, et il représente actuellement une alternative aux benzodiazépines. Les autres agents ont un cadre d'utilisation plus restreint, mais gardent des indications spécifiques. Cependant, les benzodiazépines ont fait l'objet de nombreuses critiques. Leur utilisation a été associée à une prolongation de la nécessité d'une ventilation mécanique, à une prolongation du séjour en réanimation et à une plus grande fréquence de la confusion. C'est la raison pour laquelle les recommandations nord-américaines suggèrent de manière explicite d'éviter ou de limiter l'utilisation des benzodiazépines et de leur préférer le propofol ou la dexmédétomidine [43].

Benzodiazépines

Propriétés physicochimiques

Les benzodiazépines (BZD) ont un faible poids moléculaire et sont liposolubles au pH physiologique, ce qui explique un volume de distribution élevé. Les solutions injectables de diazépam et de flunitrazépam sont solubilisées dans le propylène glycol, solvant hyperosmolaire, qui peut causer, surtout en cas d'insuffisance rénale, des effets secondaires : hémolyse intravasculaire, acidose lactique, neutralisation de l'héparine et phlébite au site d'injection. La solution injectable de midazolam ne contient pas ce solvant.

Pharmacocinétique (Tableau 143.1)

Tableau 143.1

Paramètres pharmacocinétiques des principaux agents hypnotiques.

	Liaison protéique (%)	Volume de distribution Vdss (L/kg)	Demi-vie d'élimination (h)	Clairance ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$)	Métabolites actifs	Accumulation	Accumulation si IR	Accumulation si IH
Diazépam	97	1,2	20-50	0,2-0,5	+	+++	–	++
Flunitrazépam	80	3,6	25	4-8	–	+++	–	++
Lorazépam		0,8-1,3	11-22	0,8-1,8	–	++	–	+
Midazolam	96	0,7-2,3[1] 3,12	2-4[1] 5,4-10[2]	6-11	+	+	++ α-OHMDZ	+
Propofol	98	2-10[1] 26[2]	2-4[1] 25-30[2]	25-35	–	–	–	–
Étomidate	75	2,5-4,5	3-5	18-25	–	–	–	–
Kétamine	20	3	3	16	+			
Dexmédétomidine	94	1,6	3	1,12	–	–	–	++
Halopéridol	92	18	15-25	12				

IR : insuffisance rénale ; IH : insuffisance hépatique ; α-OHMDZ : α-hydroxymidazolam.

[1] Après injection unique ou perfusion courte.

[2] Après perfusion de longue durée ($T_{1/2}$ = (0,693 ´ Vd)/Cl)

L'absorption digestive des benzodiazépines est aléatoire chez les patients de réanimation et modifiée par de nombreuses pathologies (chirurgie digestive récente, pancréatite, iléus). Pour le midazolam, la biodisponibilité n'est que de 40 % du fait d'un effet de premier passage hépatique. Par voie intramusculaire, la résorption du diazépam et du flunitrazépam est aléatoire. Celle du midazolam est plus fiable. Les BZD utilisables par voie intraveineuse sont le diazépam, le flunitrazépam, le midazolam et, dans certains pays (États-Unis, Royaume-Uni), le lorazépam.

Toutes les BZD sont fortement liées à l'albumine.

Après une injection unique, le réveil est dû presque exclusivement aux phénomènes de redistribution du cerveau vers les tissus périphériques, ce qui explique le peu de différences dans les délais de réveil après diazépam ou midazolam lors de la sédation pour des actes brefs, alors que la demi-vie d'élimination du diazépam est bien plus longue que celle du midazolam.

En fonction de la demi-vie, on distingue les BZD injectables de durée d'action courte (midazolam), intermédiaire (lorazépam) et longue (flunitrazépam, diazépam). Toutes les BZD sont métabolisées par le foie. De nombreux métabolites sont pharmacologiquement actifs et ont une demi-vie parfois plus longue que celle de la substance mère. C'est le cas du diazépam qui est métabolisé en oxazépam et desméthyl-diazépam. Les métabolites du midazolam sont l'α-hydroxymidazolam (puissance équivalente à celle du midazolam, demi-vie de 45 min) et son composé glucuroconjugué (10 fois moins puissant, d'élimination rapide). Une accumulation du composé glucuroconjugué avec expression clinique est cependant possible lors d'une administration prolongée, lorsque le débit de filtration glomérulaire est réduit.

En raison de sa demi-vie courte et de l'élimination le plus souvent rapide de ses métabolites actifs, le midazolam est la BZD la mieux adaptée à la sédation en réanimation.

Effets pharmacologiques

Effet sur le système nerveux central

Les BZD ont des propriétés anxiolytiques, amnésiques, hypnotiques, myorelaxantes et anticonvulsivantes. L'anxiolyse et l'amnésie sont obtenues à de faibles doses, alors que l'effet hypnotique est observé à des doses plus élevées et est dose-dépendant. Bien que le midazolam soit environ 5 fois plus puissant que le diazépam, son délai d'action est plus long. Quoique l'intensité de l'effet pharmacologique soit proportionnelle à la dose administrée, il existe une grande variabilité interpatients de la relation dose-concentration plasmatique,

alors que la relation entre concentration et effet est plus reproductible. La mesure des concentrations plasmatiques pourrait donc être un indicateur pour ajuster la posologie. Son intérêt pratique reste à évaluer.

Les benzodiazépines diminuent de manière proportionnelle le débit sanguin cérébral (DSC) et la consommation en oxygène du cerveau ($CMRO_2$). La pression intracrânienne (PIC) et la pression de perfusion cérébrale (PPC) sont en général peu modifiées par l'injection de midazolam, mais chez des patients traumatisés crâniens, l'injection d'un bolus de 0,15 mg/kg peut provoquer une baisse sévère de la PPC [44].

Effets circulatoires

Les BZD utilisées isolément ont des effets hémodynamiques modérés : diminution de la pression artérielle de 10 à 25 % par vasodilatation, diminution du débit cardiaque lié à une baisse du retour veineux, de la consommation en oxygène du myocarde, du tonus sympathique et du baroréflexe. L'ensemble de ces effets hémodynamiques explique la mauvaise tolérance aux BZD des patients hypovolémiques. L'association de BZD et d'autres agents hypnotiques ou de morphiniques potentialise l'effet hypotenseur.

Effets respiratoires

Les BZD entraînent une dépression respiratoire centrale dose-dépendante. À forte dose, elles entraînent une hypoventilation alvéolaire avec hypercapnie puis hypoxémie due à l'apparition d'épisodes d'apnée. Par ailleurs, on note un accroissement de la résistance des voies aériennes supérieures et du travail respiratoire. Les morphiniques potentialisent cet effet dépresseur respiratoire.

Modifications liées au terrain

Âge

Les sujets âgés sont particulièrement sensibles à l'action des benzodiazépines. Chez des sujets de plus de 70 ans, un effet sédatif peut être obtenu avec de très faibles doses de midazolam (moins de 1 mg) et le risque de dépression respiratoire est accru.

Chez l'enfant, il existe aussi une grande variabilité des posologies nécessaires à l'obtention d'un niveau de sédation désiré. Chez le nouveau-né, la demi-vie des BZD est plus longue que chez l'adulte en raison de l'immaturité des fonctions de biotransformation hépatique. La diminution de la clairance plasmatique du midazolam est particulièrement marquée chez le prématuré et dépend du poids de naissance. Chez le nourrisson et l'enfant, la demi-vie est plus courte et la clairance plasmatique plus élevée que chez l'adulte (Tableau 143.2).

Tableau 143.2

Paramètres pharmacocinétiques des principaux agents de la sédation chez le nouveau-né ([45]).

	Demi-vie élimination moyenne (h)	Clairance moyenne ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$)	Volume moyen de distribution Vdss (L/kg)	Métabolites actifs
Diazépam	75[1] 31[2]			+
Flunitrazépam	?	?	?	–
Lorazépam	40,2[2]	0,23[2]	0,76[2]	–
Midazolam	9,8	1,8[2] 0,94[1]	1,1[2] 1,15[1]	+
Propofol	?	?	?	–
Morphine	3,7-10	2,4-23,8	1,8-5,2	–
Fentanyl	1,25-15,9	17,9-19,2	5,1-8,5	–
Sufentanil	12,3	6,7	4,2	–
Alfentanil	4,1-8,7	0,87-3,2	0,5-1	–

[1] Nouveau-né prématuré.

[2] Nouveau-né à terme.

Insuffisance rénale ou hépatique

En cas d'insuffisance rénale, la fraction libre du midazolam est augmentée (6,5 % par rapport 3,9 %), mais les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés si on tient compte de cette augmentation de la fraction libre. Par contre, l'élimination des métabolites est ralentie. Chez l'insuffisant rénal, la demi-vie de l'α-hydroxymidazolam glucuronide peut atteindre 50 à 77 heures, ce qui entraîne une accumulation importante et explique des retards de réveil observés après perfusion prolongée (*cf.* Tableau 143.1).

Chez les patients atteints de cirrhose hépatique, la demi-vie est augmentée et la clairance diminuée. Ceci est particulièrement vrai pour le diazépam. L'accumulation est moins importante avec le midazolam.

Autres situations

Chez le sujet obèse, le volume de distribution rapporté au poids est augmenté. Pour le midazolam, il est 2,7 fois plus élevé que chez le sujet normal, mais la clairance n'est pas modifiée étant donné que la demi-vie est augmentée par un facteur trois. La nutrition parentérale ne modifie pas la pharmacocinétique du midazolam, car il ne s'accumule pas dans les lipoprotéines.

Chez le patient brûlé, la fraction libre du diazépam est augmentée, mais sa clairance est diminuée, ce qui peut accroître l'accumulation de cet agent. La pharmacocinétique du lorazépam est moins modifiée ; de ce fait, cette BZD est préférée dans cette situation.

Antagonisation des effets des benzodiazépines par le flumazénil

Le flumazénil est une benzodiazépine antagoniste compétitive. Utilisé seul, cet agent est dépourvu d'activité et possède un index thérapeutique élevé. Le flumazénil permet d'annuler les effets neurologiques, respiratoires et les modifications de l'EEG dues aux BZD. Son délai d'action est de 5 minutes environ, mais la dose efficace dépend de la quantité de BZD présente dans l'organisme. Du fait d'une demi-vie d'environ 1 heure, l'utilisation du flumazénil après une perfusion prolongée ou l'injection de fortes doses de benzodiazépines comporte un risque de resédation nécessitant une perfusion prolongée de flumazénil et une surveillance clinique étroite. Chez les patients traumatisés crâniens, l'injection de flumazénil peut provoquer une augmentation sévère de la PIC.

Propofol

Propriétés physicochimiques

Le propofol, diisopropyl-2,6-phénol, est pratiquement insoluble dans l'eau et très liposoluble. Son solvant est une émulsion d'huile de soja purifiée. En France, le propofol est présenté en solution à 1 et 2 %. Le mélange avec la lidocaïne n'est pas stable pour des durées prolongées.

Pharmacocinétique (*cf.* Tableau 143.1)

Après injection unique ou perfusion de courte durée, la cinétique du propofol est caractérisée par une clairance métabolique très élevée. Les principaux métabolites du propofol sont des dérivés sulfo- et glycuroconjugués dénués d'activité. Le site de ce métabolisme est principalement hépatique. Le propofol est très fortement lié à l'albumine et a un volume de distribution élevé. La demi-vie de distribution du propofol est comprise entre 2 et 8 minutes. L'augmentation de la demi-vie constatée chez les patients de réanimation (25 à 30 heures) n'entraîne pas de retard de réveil important. Ceci est lié à la redistribution rapide du propofol du cerveau vers les autres tissus. Dans une étude, le délai d'extubation était plus de 10 fois plus important après sédation par midazolam que par propofol, malgré des demi-vies d'élimination similaires pour les deux produits [46].

Effets pharmacologiques

Effets sur le système nerveux central

Le propofol a des effets anxiolytiques et amnésiants mal évalués. Il est dénué d'action analgésique. L'effet sédatif et hypnotique est dose-dépendant. Après injection d'un bolus, l'effet sédatif est rapide, survenant en 1 minute. Le propofol diminue le DSC et la $CMRO_2$ et diminue la PIC, mais la PPC peut s'effondrer après injection d'un bolus. Les modifications de l'EEG sont similaires à celles observées avec les barbituriques avec un ralentissement de l'activité électrique et, à fortes doses, apparition d'un tracé isoélectrique. Le propofol a été utilisé pour le traitement des états de mal épileptique.

Effets cardiovasculaires

Le propofol diminue la pression artérielle, surtout lors de l'injection en bolus. Pour des doses d'induction d'environ 2,5 mg/kg, la diminution de la pression artérielle systolique est de 25 à 40 %. Le propofol est

peu dépresseur myocardique, la baisse du débit cardiaque étant la conséquence de la diminution du retour veineux et de l'activité sympathique. La fréquence cardiaque est peu modifiée. Chez les patients de réanimation, le propofol injecté en bolus peut provoquer une baisse sévère de la pression artérielle, même pour des doses faibles (inférieures à 1 mg/kg). En perfusion continue, la diminution de la pression artérielle est moins importante et identique à celle observée sous perfusion de midazolam.

Effets respiratoires

Le propofol provoque une dépression respiratoire marquée. Lors de l'administration en bolus, la fréquence des apnées est élevée et potentialisée par l'administration de morphiniques. La réponse au CO_2 et à l'hypoxie est diminuée. Le propofol est bronchodilatateur chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive et chez les patients présentant une hyperréactivité bronchique.

Autres effets – *Propofol infusion syndrome*

Le propofol ne modifie pas la sécrétion de cortisol ou la réponse à la stimulation par l'ACTH et n'a pas d'effet histaminolibérateur. Il ne majore pas l'action des curares. Des complications liées au solvant lipidique ont été rapportées. L'hypertriglycéridémie est rare lorsque la durée de perfusion est inférieure à 72 heures et le taux de triglycérides se normalise en général rapidement à l'arrêt de la perfusion. L'apport de lipides doit donc être pris en compte dans la prescription d'un apport nutritionnel, mais ce n'est pas le seul facteur expliquant l'hypertriglycéridémie sous propofol. L'utilisation de propofol 2 % permet de limiter l'élévation des triglycérides. Sa fréquence diminuait de 20 % sous propofol 1 % à 4 % sous propofol 2 % pour une durée moyenne de sédation de 5 jours [31–33]. Les émulsions lipidiques étant un milieu favorable au développement microbien, il existe un risque infectieux potentiel lors de perfusion prolongée [47]. Il est donc nécessaire de préparer les perfusions de propofol dans des conditions stériles et de changer fréquemment (toutes les 12 heures au minimum) les seringues du produit. Une augmentation de la consommation d'oxygène de l'organisme, de la pression artérielle pulmonaire, et une diminution de la PaO_2, dues à l'apport de lipides ont été décrites, principalement chez des patients atteints de SDRA, mais pour des apports lipidiques nettement supérieurs ($3\ mg.kg^{-1}.min^{-1}$) à ceux liés au propofol lors de la sédation. De rares cas de pancréatite sous perfusion de propofol ont été décrits sans relation de cause à effet prouvée. Des phénomènes de tolérance après perfusion prolongée (plus de 5 jours) ou de syndrome de sevrage ont été évoqués.

Le « *propofol infusion syndrome* » est une complication rare, mais souvent fatale d'une sédation prolongée au propofol. Initialement décrit chez des enfants recevant de fortes doses (> 4 mg/kg/h) pendant plus de 48 heures, ce syndrome associe une défaillance cardiaque, des troubles du rythme, une acidose métabolique sévère, une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale aiguë [48]. Il n'existe pas de traitement spécifique, mais un cas de succès après utilisation d'oxygénation extracorporelle (ECMO) a été publié [49]. Lorsqu'une administration prolongée de propofol est jugée nécessaire, il est recommandé de surveiller régulièrement le statut acidobasique, la troponine I, la créatine-kinase et la myoglobine.

Modifications selon le terrain

Âge

La sensibilité au propofol des sujets âgés est augmentée, nécessitant une diminution des doses.

Chez l'enfant de 1 à 3 ans, le volume du compartiment central, le volume de distribution à l'état d'équilibre et la clairance sont plus élevés que chez l'adulte. Par rapport à l'enfant plus grand ou à l'adulte, il est donc nécessaire d'augmenter la dose initiale et le débit de perfusion pour obtenir un effet hypnotique.

Insuffisance rénale ou hépatique

La pharmacocinétique du propofol est peu modifiée au cours de l'insuffisance rénale ou de la cirrhose non décompensée [40]. L'hémofiltration continue modifie peu les besoins en propofol, sauf au moment du branchement du circuit qui entraîne une augmentation du volume de distribution et diminue la concentration sanguine.

Étomidate

Propriétés physicochimiques

L'étomidate, insoluble dans l'eau, est disponible en solution alcoolique à 125 % ou en solution à 2 % avec comme solvant le propylène glycol.

Pharmacocinétique (*cf.* Tableau 143.1)

L'étomidate est fortement lié à l'albumine (94 %). Il est hydrolysé par les estérases hépatiques, et sa clairance (18 à 25 $mL.kg^{-1}.min^{-1}$) est proche du débit sanguin hépatique ; elle est donc dépendante de celui-ci. Les métabolites n'ont pas d'activité pharmacologique et sont éliminés par voie rénale. La demi-vie de distribution initiale est de 3 minutes environ, la demi-vie de redistribution de 29 minutes et la demi-vie d'élimination de 3 à 5 heures.

Pharmacologie

Effet sur le système nerveux central

L'étomidate est un hypnotique sans effet analgésique. Il diminue le DSC et la $CMRO_2$, diminue la PIC et augmente la PPC. Les modifications EEG sont similaires à celles observées sous barbituriques et l'étomidate à forte dose a permis de traiter des états de mal épileptiques. Cependant, à plus faible dose, l'étomidate peut provoquer des crises d'épilepsie chez les patients prédisposés. L'étomidate doit donc être utilisé avec une grande prudence chez l'épileptique.

Effets cardiovasculaires

L'étomidate a une excellente tolérance hémodynamique. Après une dose de 0,3 mg/kg, il n'y a pratiquement pas de modification de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et capillaire pulmonaire et de l'index cardiaque. Cette stabilité hémodynamique pourrait être liée à l'absence d'effet sur le système sympathique et sur le baroréflexe.

Effets respiratoires

L'étomidate est peu dépresseur respiratoire. Il est peu histaminolibérateur et peut donc être utilisé chez l'asthmatique. Cependant, il peut provoquer une toux ou un hoquet.

Effets endocriniens

L'étomidate inhibe de façon dose-dépendante et réversible la 11-β-hydroxylase qui transforme le 11-désoxycortisol en cortisol et également, à un degré moindre, la 17-α-hydroxylase. Il diminue ainsi la production des hormones gluco- et minéralocorticoïdes. Aucun effet délétère lié à cet effet n'a été rapporté après une injection en dose unique. Il faut noter toutefois qu'après une injection de 0,3 mg/kg, le retour à la normale de la fonction corticosurrénalienne demande au moins 4 heures chez le sujet anesthésié et parfois plusieurs jours. Une surmortalité a été attribuée à ces effets endocriniens après perfusion continue [50]. Ceci a conduit à bannir l'utilisation prolongée de l'étomidate en réanimation.

Autres effets

En anesthésie, l'étomidate est associé à de nombreux effets secondaires, tels que myoclonies, hoquets, toux, nausées, vomissements et douleur à l'injection. Lorsqu'il est administré dans une veine de petit calibre, il peut provoquer une thrombophlébite locale.

Kétamine

Propriétés physicochimiques

La kétamine, dérivée de la phencyclidine, est hydrosoluble et est commercialisée en solution à 1, 5 et 10 % avec un conservateur, le chlorobutanol.

Pharmacocinétique (*cf.* Tableau 143.1)

La kétamine a une demi-vie de distribution courte (5 à 17 minutes) et un volume de distribution élevé (3 L/kg) lié à sa liposolubilité. La demi-vie d'élimination est d'environ 3 heures. La clairance élevée est très dépendante du débit sanguin hépatique. La kétamine est métabolisée par le foie. La principale voie métabolique est une N-déméthylation qui aboutit à la norkétamine qui a une demi-vie de 6 heures environ et possède une activité pharmacologique équivalente à environ un tiers de celle de la kétamine. La pharmacocinétique est similaire chez l'enfant et chez l'adulte.

Pharmacologie

Effet sur le système nerveux central

La kétamine entraîne une perte de conscience et une analgésie dose-dépendante. Le délai d'action de la kétamine est bref après bolus intraveineux (moins d'une minute) et la durée d'action est de l'ordre de 10 à

15 minutes. La kétamine augmente le débit sanguin cérébral, la $CMRO_2$ et la PIC. Ces effets sont atténués, voire supprimés par l'injection concomitante de thiopental, de benzodiazépines ou de propofol et lorsque la $PaCO_2$ est maintenue constante. La kétamine a des effets excitateurs cérébraux et peut déclencher des crises convulsives chez le patient épileptique. Expérimentalement, la kétamine possède des effets protecteurs cérébraux liés à son action antagoniste des récepteurs NMDA, d'où son intérêt potentiel chez les patients ayant une souffrance cérébrale.

Des effets indésirables sont fréquemment observés au réveil d'une anesthésie par la kétamine (rêves effrayants, expériences extracorporelles, hallucinations, agitation, confusion). Ces manifestations sont moins fréquentes chez l'enfant, le sujet âgé et chez l'homme que chez la femme. Ces effets secondaires sont fortement diminués par les benzodiazépines ou le propofol.

Effets cardiovasculaires

La kétamine a des effets sympathomimétiques avec augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et du débit cardiaque. Ces effets sont atténués par les benzodiazépines, les barbituriques ou l'administration en perfusion continue. *In vitro*, la kétamine a un effet inotrope négatif qui pourrait expliquer la dépression cardiovasculaire lorsque la réponse sympathique est inhibée. Cependant, les effets sympathomimétiques compensent habituellement l'action inotrope négative. Néanmoins, chez les patients ayant une fonction ventriculaire gauche altérée, la kétamine diminue l'index cardiaque et elle n'est donc pas recommandée dans cette situation.

Effets respiratoires

La kétamine a un effet dépresseur respiratoire peu important, mais peut cependant entraîner une apnée lors de l'injection en bolus ou en association avec d'autres agents dépresseurs respiratoires. La kétamine est bronchodilatatrice et prévient le bronchospasme expérimental. À faible dose (1 mg/kg), elle entraîne moins d'obstruction des voies aériennes supérieures que le midazolam (0,08 mg/kg), d'où son intérêt potentiel chez les patients non intubés.

Autres effets

La kétamine entraîne une augmentation des sécrétions lacrymales et une hypersalivation qui peuvent être responsables de laryngospasme, voire de bronchospasme malgré ses effets respiratoires directs favorables. La kétamine augmente le tonus musculaire et peut induire des mouvements anormaux.

Neuroleptiques

Les principaux neuroleptiques injectables sont : les phénothiazines (clorpromazine : Largactil® ; lévomépromazine : Nozinan® ; cyamémazine : Tercian® ; alimémazine : Théralène®), les butyrophénones (dropéridol : Droleptan®, halopéridol : Haldol®), les benzamides (amilsulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), la clozapine, les thioxanthènes, la loxapine.

Pharmacocinétique

L'halopéridol, le plus étudié dans le cadre de la sédation, a un volume de distribution de 18 L/kg, une demi-vie de distribution de 10 minutes, une demi-vie d'élimination d'environ 18 heures et une clairance de 12 $mL.kg^{-1}.min^{-1}$. Par voie orale, sa biodisponibilité est de 65 % et le pic plasmatique est atteint en 2 heures. La demi-vie de distribution du dropéridol est de 10 minutes et sa demi-vie d'élimination de 134 minutes. Par voie intramusculaire, l'absorption est très rapide et la cinétique comparable à celle mesurée par voie intraveineuse. Après administration parentérale, le délai du pic de concentration plasmatique est de 20 minutes environ.

Pharmacologie

Effets sur le système nerveux central

Les neuroleptiques diminuent l'agitation, le délire, les hallucinations, notamment dans les états psychotiques. Ils ont un effet antiémétisant d'origine centrale. Ils peuvent induire un syndrome extrapyramidal parfois sévère et des dyskinésies. Bien qu'ils abaissent le seuil épileptogène, ils n'ont pas d'effet convulsivant.

Effets cardiovasculaires

Les neuroleptiques ont un effet vasodilatateur par blocage des récepteurs alpha-adrénergiques qui peut être responsable d'une hypotension, surtout chez les patients hypovolémiques. Le dropéridol et l'halopéridol allongent l'espace QT de l'ECG et des torsades de pointes ont été rapportées. L'association à des

médicaments bradycardisants ou allongeant l'espace QT est donc contre-indiquée. En raison de ce risque cardiaque, l'AMM du dropéridol par voie intraveineuse a été retirée, mais l'utilisation de l'halopéridol par cette voie reste possible.

Effets respiratoires

Les neuroleptiques ont peu d'effets respiratoires, ce qui permet leur utilisation chez les patients en ventilation spontanée.

Autres effets

Une complication rare mais grave est le syndrome malin des neuroleptiques dont le diagnostic doit être évoqué en cas d'apparition de fièvre et de troubles végétatifs.

Agents par inhalation

Les agents anesthésiques halogénés, et en particulier l'isoflurane et le sévoflurane, ont des propriétés intéressantes pour la sédation. L'administration est facilement modulable, la concentration expirée est un reflet fidèle de la concentration cérébrale et peut être surveillée de manière continue. Il n'y a pas d'accumulation et une très faible partie de ces agents est métabolisée (0,2 % pour l'isoflurane). Comparé au midazolam, l'isoflurane permet une sédation plus stable et un réveil plus rapide. La qualité de la sédation et les délais de réveil avec l'isoflurane et le propofol sont comparables. De plus, ces agents sont bronchodilatateurs et peuvent être utilisés à faible dose chez les patients en ventilation spontanée. Bien que ces agents présentent des risques théoriques d'hépatotoxicité et de néphrotoxicité, des durées d'utilisation de plusieurs jours en réanimation ont été décrites sans effet secondaire important [51]. Par ailleurs, les agents halogénés expirés par le patient posent un problème de pollution qui peut être résolu par une ventilation adéquate des locaux ou par l'utilisation d'un respirateur équipé en « circuit fermé » permettant de délivrer un faible débit de gaz frais ou l'utilisation d'un dispositif médical particulier (AnaConda®). Ce dispositif seul augmente le travail respiratoire lors d'une épreuve de sevrage, mais cet effet disparaît sous sédation légère par le sévoflurane, ce qui permet dans ces conditions l'utilisation dans des modes de ventilation spontanée [52]. Une limite importante à l'utilisation est liée aux effets vasodilatateurs cérébraux des agents halogénés, pouvant provoquer une augmentation importante de la pression intracrânienne et une diminution de la pression de perfusion cérébrale chez les patients cérébrolésés [53].

Thiopental

Le thiopental est un barbiturique soufré, très liposoluble. Il est lié à l'albumine à 90 %. Après injection d'un bolus, la distribution et l'effet clinique sont très rapides (1 minute environ), la durée d'action est courte du fait de la redistribution, mais après perfusion prolongée, l'accumulation est très importante. La demi-vie est de l'ordre de 12 heures, mais peut atteindre 70 heures en cas d'utilisation prolongée, ce qui peut provoquer des retards de réveil de plusieurs jours. L'effet pharmacologique principal est une narcose. Chez le sujet sain, après une dose de 3 à 8 mg/kg, la durée de la narcose est de 3 à 5 minutes, mais la somnolence persiste 45 minutes et les tests psychomoteurs sont perturbés pendant plus d'une heure. Le thiopental est un antiépileptique puissant. Il diminue la pression intracrânienne, mais également la pression artérielle par un effet inotrope négatif direct et une diminution du tonus sympathique. L'effet de l'injection d'un bolus de thiopental sur la pression de perfusion cérébrale est variable, mais en général celle-ci augmente.

Analgésiques morphiniques

Les morphiniques utilisés en réanimation sont principalement les agents agonistes purs : la morphine, le fentanyl, le sufentanil, l'alfentanil et le rémifentanil. Les agents agonistes-antagonistes (nalbuphine, buprénorphine) n'ont qu'une place très limitée dans la sédation, notamment en raison d'un effet plafond. La puissance analgésique des morphiniques est habituellement rapportée à celle de la morphine. L'alfentanil, le fentanyl et le sufentanil sont respectivement 10, 50 et 500 fois plus puissants que la morphine.

Pharmacocinétique (Tableau 143.3)

Tableau 143.3

Paramètres pharmacocinétiques des agents morphiniques.

	Liaison protéique (%)	Volume de distribution Vdss (L/kg)	Demi-vie élimination (h)	Clairance ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$)	Métabolite actif	Accumulation	Accumulation si IR	Accumulation si IH
Fentanyl	80	2,3-6	2-4	10-20	–	+++	–	–
Sufentanil	93	2,5-3	2-3	10-15	–	+	–	–
Alfentanil	90	0,4-1[1] 1,5[2]	1-2[1] 4,5[2]	4-9[1] 4[2]	–	+	–	++
Morphine	20-40	3-5	1,7-4,5	15-30	+	+++	++ (dérivés glucuroconjugués)	+
Rémifentanil	70	0,7	0,1	44	–	0	0	0

IR : insuffisance rénale ; IH : insuffisance hépatique compensée.

[1] Après injection unique ou perfusion courte.

[2] Après perfusion de longue durée : alfentanil.

La morphine est peu liée à l'albumine. Le fentanyl et ses dérivés sont fixés de manière importante et préférentielle sur l'α1-glycoprotéine acide. La morphine a un délai d'action long, de l'ordre de 20 minutes. Le fentanyl et le sufentanil ont un délai d'action plus bref, de l'ordre de 5 minutes. L'alfentanil a un délai d'action plus court. Le rémifentanil a le délai d'action le plus court (< 1 min).

Le métabolisme des morphiniques est presque exclusivement hépatique. La morphine-6-glucuronide ne représente que 10 % du métabolisme de la morphine, mais elle a une activité analgésique supérieure à celle-ci. Sa demi-vie d'élimination du liquide céphalorachidien est longue (10,5 heures), ce qui peut conduire à une accumulation après administration répétée ou chez l'insuffisant rénal.

Le rémifentanil a une durée d'action très courte qui s'explique par une métabolisation très rapide par des estérases non spécifiques. Le métabolite principal du rémifentanil possède une activité clinique négligeable. Après une administration en bolus, le pic de concentration au site d'action est très rapide, ce qui explique les effets adverses (apnée, rigidité thoracique, bradycardie) observés. Il est donc conseillé d'injecter les bolus en 1 minute ou d'administrer le rémifentanil en perfusion continue. La demi-vie contextuelle est inférieure à 10 minutes, quelle que soit la durée de perfusion. L'inconvénient de cette métabolisation rapide, qui n'est pas influencée par l'âge, l'insuffisance hépatique ou rénale, est l'absence d'analgésie résiduelle quelques minutes après l'arrêt de la perfusion. L'utilisation de ce morphinique ne se conçoit donc qu'en administration continue à la posologie de 0,1 à 0,5 $mg.kg^{-1}.min^{-1}$. Initialement, des posologies faibles (0,05 $mg.kg^{-1}.min^{-1}$) peuvent suffire, mais des posologies beaucoup plus élevées (0,6-0,8 $mg.kg^{-1}.min^{-1}$) ont été rapportées en association avec du propofol [54].

Effets pharmacologiques

Effets sur le système nerveux central

Les morphiniques ont peu d'effet hypnotique, même à forte dose. Ils peuvent augmenter la PIC de manière importante, mais cet effet est prévenu lorsque la pression artérielle est maintenue constante par des catécholamines [55].

Effets cardiovasculaires

Les morphiniques sont, parmi les agents de la sédation, ceux qui modifient le moins l'état hémodynamique. La bradycardie par stimulation parasympathique est l'effet le plus fréquent. Elle est plus marquée avec le fentanyl et ses dérivés qu'avec la morphine. Les morphiniques sont très peu dépresseurs myocardiques, même à très forte dose. Ils diminuent le tonus sympathique et cet effet, associé à la stimulation vagale, peut provoquer une hypotension chez les patients de réanimation. Mais ils peuvent majorer les effets hypotenseurs des agents hypnotiques, ce qui impose une administration titrée en cas d'association.

Effets respiratoires

Les morphiniques provoquent une dépression respiratoire dose-dépendante avec diminution de la fréquence respiratoire et éventuellement apnée. Ils diminuent la réponse ventilatoire à l'hypercapnie et à l'hypoxie et inhibent la toux. Ces effets sont majorés par les benzodiazépines et les barbituriques. Une dépression respiratoire tardive dose-dépendante peut survenir avec tous les morphiniques, en perfusion comme par voie locorégionale (péridurale, anesthésie rachidienne). Les morphiniques à forte dose peuvent également provoquer une fermeture en adduction des cordes vocales qui rend difficile une ventilation au masque.

Autres effets

Les morphiniques réduisent l'activité des muscles lisses et peuvent provoquer une constipation ou une rétention urinaire. Cette dernière a peu d'importance clinique, la majorité des patients sous sédatif en réanimation ayant un sondage vésical. Une rigidité musculaire peut être un effet secondaire diminuant la compliance de la paroi thoracique. Elle est surtout observée après injection de doses élevées en bolus.

Modifications selon le terrain

Âge

Les posologies doivent être diminuées chez le sujet âgé du fait d'une sensibilité accrue à l'action des morphiniques.

Chez l'enfant de plus de 1 an, la pharmacocinétique des morphiniques est peu modifiée. Chez le nouveau-né, la demi-vie de la morphine et du fentanyl est allongée et la clairance est diminuée du fait d'une diminution des capacités de métabolisation hépatique. Chez le jeune enfant, le volume de distribution du fentanyl et de ses dérivés est augmenté du fait de l'augmentation de la fraction libre liée à une concentration basse d'α1-GPA. Le volume de distribution de l'alfentanil et la demi-vie sont diminués chez l'enfant entre 4 et 8 ans.

Insuffisance rénale et hépatique

La pharmacocinétique de la morphine, du fentanyl et du sufentanil est peu modifiée par l'insuffisance rénale ou hépatique. Par contre, les dérivés glucuroconjugués de la morphine s'accumulent chez l'insuffisant rénal, ce qui explique une durée d'action prolongée. La pharmacocinétique de l'alfentanil est peu modifiée en cas d'insuffisance rénale, mais la demi-vie d'élimination est multipliée par 2 chez le patient cirrhotique. L'insuffisance rénale ne modifie pas la pharmacocinétique du rémifentanil. L'érythromycine et la cimétidine inhibent son métabolisme et diminuent de manière significative son élimination.

Dexmédétomidine

La dexmédétomidine est un agoniste des récepteurs alpha-2 qui a des effets sédatifs, anxiolytiques, analgésiques et sympatholytiques, sans effet anticonvulsivant. La sédation procurée par cet agent est très différente de celle des autres hypnotiques. Les patients sont facilement réveillables et coopérants et peuvent communiquer avec l'entourage. La dépression respiratoire est modérée, permettant de débuter un sevrage du respirateur sans interrompre la perfusion.

Pharmacocinétique

La dexmédétomidine est un agent hydrosoluble métabolisé par le foie. Les données pharmacocinétiques sont notées dans le tableau 143.1. Du fait d'une fixation protéique importante, l'albuminémie joue un rôle important sur les paramètres pharmacocinétiques en augmentant la fraction libre [56]. La clairance de la dexmédétomidine diminue avec l'âge, mais cet effet ne devient significatif qu'au-delà de 60 ans. L'insuffisance rénale ne modifie pas les paramètres pharmacocinétique. La dexmédétomidine ayant un fort coefficient d'extraction hépatique, la diminution du débit sanguin hépatique diminue son métabolisme. L'insuffisance hépatique altère également l'élimination de cet agent mais de manière difficilement prévisible, sans relation avec la bilirubinémie.

Effets pharmacologiques

Effets sur le système nerveux central

La dexmédétomidine induit une sédation et une amnésie dose-dépendante. Elle altère les tests psychomoteurs avec une récupération cognitive complète 4 heures après la perfusion de posologies élevées [57]. L'index bispectral (BIS) diminue de manière dose-dépendante, comme avec les autres hypnotiques.

Mais, contrairement aux autres hypnotiques, un réveil clinique avec un retour à une valeur de BIS d'éveil est obtenu à l'appel. Il existe un effet analgésique supérieur à celui de la clonidine avec une potentialisation de l'effet des morphiniques d'environ 50 %. Ceci s'accompagne d'une diminution du risque de nausées et de vomissements [58].

Effets cardiovasculaires

La dexmédétomidine a des effets sympatholytiques responsables d'une diminution de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, du travail myocardique et du débit sanguin coronaire [59]. Les effets sur la pression artérielle sont modérés et comparables à ceux d'une sédation par morphine sur les besoins en catécholamines [60]. En revanche, la bradycardie peut être sévère chez certains patients et nécessiter parfois la diminution de la posologie ou l'interruption de la perfusion. Ceci contre-indique l'injection en bolus rapide, la perfusion continue étant le seul mode d'administration possible.

Effets respiratoires

La dexmédétomidine a des effets respiratoires modestes. Aux posologies moyennes utilisées pour la sédation, il n'y a pas d'effet dépresseur respiratoire cliniquement significatif. Les effets respiratoires sont comparables à ceux observés dans le sommeil physiologique.

Curares

On distingue deux classes de curares selon leur mode d'action : les curares dépolarisants et les curares non dépolarisants. Le suxaméthonium (Célocurine®) est le seul curare dépolarisant. Les curares non dépolarisants sont classés en deux sous-groupes selon leur parenté chimique : les benzylisoquinolines (atracurium, cisatracurium) et les stéroïdiens (pancuronium, vécuronium, rocuronium). Ces deux groupes diffèrent essentiellement par leur métabolisme.

Suxaméthonium (Célocurine®)

La vitesse d'installation de la curarisation et la courte durée d'action de cet agent restent inégalées. Après une dose de 1 mg/kg, une curarisation complète des muscles du larynx est obtenue en moins d'une minute, permettant l'intubation trachéale dans des délais très brefs. La décurarisation rapide en 4 à 8 minutes avec une reprise de la ventilation spontanée représente une sécurité importante en cas d'intubation impossible. Le suxaméthonium est hydrolysé par les pseudocholinestérases plasmatiques. Chez les patients ayant un déficit congénital homozygote en pseudocholinestérases (fréquence 1/2 500), la durée d'action peut être de 1 à 5 heures. Le principal effet secondaire en réanimation est une hyperkaliémie sévère, dont le risque est particulièrement élevé dans les pathologies neurologiques ou musculaires : accident vasculaire récent, para- ou tétraplégie, hémiplégie, polytraumatismes, dystrophies musculaires, myotonies, brûlures. Le risque débute 24 à 48 heures après l'accident aigu et dure plusieurs semaines. Par son analogie structurale avec l'acétylcholine, le suxaméthonium peut induire, surtout lors de réinjections, une bradycardie sévère. Enfin, il peut déclencher une crise d'hyperthermie maligne. Le suxaméthonium est donc réservé exclusivement à l'intubation trachéale dans certaines circonstances : l'intubation du patient à l'estomac plein ayant un risque d'inhalation important, le laryngospasme sévère et les situations où une curarisation est nécessaire pour faciliter l'intubation tout en gardant la possibilité d'une reprise rapide de la ventilation spontanée.

Curares non dépolarisants (CND)

Pharmacocinétique

Atracurium bésylate (Tracrium®) et cisatracurium (Nimbex®)

L'atracurium bésylate est métabolisé dans le plasma par la voie de Hoffman en laudanosine et en monoacrylate. Une autre voie de métabolisation est l'hydrolyse plasmatique ou hépatique par des estérases non spécifiques. La laudanosine, métabolite principal, est éliminée par voie rénale. Elle n'a pas d'action curarisante, mais peut provoquer des convulsions chez l'animal. Cependant, aucune convulsion n'a été rapportée chez l'homme et les concentrations sanguines de laudanosine mesurées sous perfusion d'atracurium bésylate chez l'insuffisant rénal sont inférieures au seuil convulsivant observé chez l'animal.

Le cisatracurium est un isomère de l'atracurium bésylate et est métabolisé principalement par la voie de Hoffman. Il est environ cinq fois plus puissant que l'atracurium bésylate et, à dose curarisante équivalente, la production de laudanosine est inférieure à celle induite par l'atracurium bésylate.

Vécuronium (Norcuron®), Rocuronium (Esmeron®), Pancuronium (Pavulon®)

Le vécuronium est métabolisé par le foie en 3-désacétylvécuronium. Par rapport au vécuronium, il a un effet curarisant moitié moindre, mais il est éliminé plus lentement et s'accumule chez l'insuffisant rénal. Cela peut induire une curarisation prolongée. Seuls 20 à 30 % du vécuronium sont éliminés par voie rénale. Sa clairance peut varier de manière importante et imprévisible au cours d'une administration de plusieurs jours.

Le rocuronium est dérivé du vécuronium. Il est éliminé par métabolisation hépatique (70 %) et par voie rénale (30 %). Les métabolites ont une activité pharmacologique très faible. Chez les patients de réanimation, l'augmentation du volume de distribution et de la demi-vie rendent compte d'une prolongation modérée de la durée d'action.

Le pancuronium est éliminé essentiellement par le rein sous forme inchangée. 30 % sont métabolisés par le foie. Un des métabolites, le 3-hydroxy-pancuronium a un effet curarisant deux fois plus faible que celui du pancuronium. Le pancuronium et son métabolite ne sont pas éliminés par dialyse.

Effets pharmacologiques

Effets bloquants neuromusculaires

Le profil pharmacodynamique d'un curare est défini par la dose active 95 % (DA 95), le délai d'installation du bloc moteur, la durée d'action et l'index de récupération. La DA 95, qui définit la puissance d'action, est la dose nécessaire pour obtenir une diminution de 95 % de la force musculaire. On considère que la dose nécessaire pour l'intubation trachéale est égale à deux fois la DA 95. La durée d'action est l'intervalle de temps entre la fin de l'injection et la récupération spontanée de 25 ou 75 % de la force musculaire initiale. L'index de récupération (TH 25-75) est l'intervalle de temps entre la récupération de 25 et 75 % de la force musculaire initiale. En fonction de ces paramètres, on distingue un curare d'action longue, le pancuronium, et des curares d'action intermédiaire, l'atracurium bésylate, le cisatracurium, le vécuronium et le rocuronium (Tableau 143.4). Le mivacurium, curare d'action brève, n'a pas été étudié en réanimation.

Tableau 143.4

Dose active 95 (DA 95) et principaux paramètres pharmacodynamiques après l'injection d'une dose égale à deux fois la DA 95.

Curare	DA 95 (µg/kg)	Délai d'installation (min)	Durée d'action (90 %) (min)	Index T25-T75 (min)	Accumulation si IR	Accumulation si IH
Atracurium	250	3-5	50-60	12	– (+ laudanosine)	–
Cisatracurium	50	4-5	70-80	14	–	–
Vécuronium	40	3-5	50-60	12	++ (désacétylvécuronium)	+
Rocuronium	300	2-3	60-70	14	+	+
Pancuronium	50	3-5	120	50	+++	++

IR : insuffisance rénale ; IH : insuffisance hépatique.

La grande majorité des études sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie des curares ont été conduites en anesthésie après injection unique ou perfusion de courte durée. Les profils respectifs des différents curares observés au cours de ces études ne peuvent être extrapolés aux patients de réanimation recevant une perfusion prolongée. Par ailleurs, de nombreuses interactions pharmacologiques médicamenteuses peuvent modifier de manière significative (mais non prévisible) la durée d'action des curares (Tableau 143.5).

Tableau 143.5

Interactions médicamenteuses avec les curares.

Agents potentialisant l'action des curares	Agents antagonisant l'effet des curares
– *nesthésiques halogénés* (isoflurane, halothane) – *Anesthésiques locaux* – *Antibiotiques* : • aminoglycosides • polypeptides • clindamycine – *Antiarythmiques* : • procaïnamide • quinidine • magnésium – *Inhibiteurs calciques* – *Bêtabloquants* – *Antimitotiques* : • cyclophosphamide • dantrolène – *Diurétiques* : • furosémide • thiazidiques • lithium • ciclosporine	– *Antiépileptiques* : • phénytoïne • carbamazépine • théophylline • corticostéroïdes

Effets cardiovasculaires

Ils sont en général modérés et peuvent être liés à des effets directs sur le système cardiovasculaire ou à une histaminolibération non spécifique. L'atracurium bésylate entraîne le plus de libération d'histamine et donc d'hypotension. Les autres curares (cisatracurium, vécuronium, rocuronium) sont pratiquement dénués d'effet hémodynamique.

Variations selon le terrain

Âge

L'enfant est plus résistant que l'adulte à l'action des curares, ce qui nécessite en général d'augmenter les doses. Cependant, le jeune nourrisson et le nouveau-né ont une sensibilité accrue du fait de l'immaturité de la jonction neuromusculaire. Chez le vieillard, les durées d'action de l'atracurium bésylate et du cisatracurium sont identiques à celles notées chez l'adulte jeune. Par contre, chez le sujet de plus de 70 ans, la durée d'action des curares stéroïdiens est prolongée en raison des altérations hépatique et rénale.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale ne modifie pas significativement la durée d'action de l'atracurium bésylate ou du cisatracurium. Il existe un risque important de curarisation prolongée lié à l'accumulation du vécuronium et de ses métabolites, en particulier le 3-désacétylvécuronium [61] (Fig. 143.2). La durée d'action du rocuronium n'est que modérément augmentée chez l'insuffisant rénal, même après administration répétée.

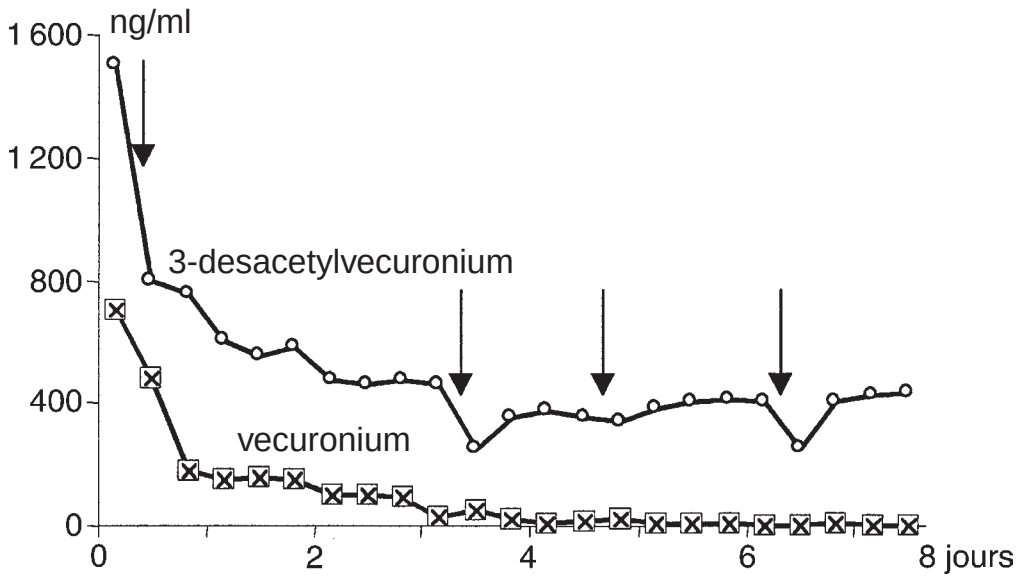


FIG. 143.2 Concentrations sanguines de vécuronium et de 3-désacétylvécuronium après l'arrêt d'une perfusion de 7 jours chez un patient insuffisant rénal.

Les flèches représentent les séances de dialyse. Le taux de 3-désacétylvécuronium est au-dessus du seuil curarisant (180 ng/mg) pendant les 8 jours suivant l'arrêt de la perfusion (d'après [61]).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'atracurium bésylate et du cisatracurium n'est pas modifiée. La clairance de la laudanosine est diminuée en cas d'insuffisance hépatique sévère, mais sans incidence clinique mesurable. Pour le vécuronium, la demi-vie d'élimination est augmentée et la clairance diminuée avec un risque d'accumulation. La durée d'action du rocuronium n'est que modérément allongée du fait d'une augmentation du volume de distribution et d'une diminution modérée de la clairance ; il existe néanmoins un risque d'accumulation lors d'administration prolongée.

Patient brûlé

Bien que la pharmacocinétique soit comparable à celle du sujet sain, les patients brûlés sont moins sensibles à l'action des curares. Ainsi, la concentration effective 50 % (EC50) de l'atracurium bésylate est 3,4 fois plus élevée que chez le sujet sain et des doses égales à 10 fois la dose habituelle peuvent être nécessaires. Cette résistance est en partie due à une diminution de la fraction libre suite à l'augmentation du taux de l'alpha-1-glycoprotéine acide, mais elle est surtout liée à des modifications pharmacodynamiques car l'EC50 de la fraction libre est 2,7 fois plus élevée chez le patient brûlé que chez le sujet sain. Par ailleurs, cette résistance est très variable et dépend de la surface brûlée et du temps écoulé depuis la brûlure. Les causes de cette baisse de la sensibilité aux curares sont incomplètement élucidées. Il est possible que l'augmentation du nombre des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine en soit un des mécanismes.

Complications liées à l'emploi des curares

Curarisation prolongée

La curarisation prolongée, complication la plus fréquente, se caractérise par un délai supérieur à 2 heures pour la récupération d'une réponse au train-de-quatre après arrêt des curares. Elle est liée à l'accumulation du curare ou de l'un de ses métabolites actifs et peut être favorisée par un surdosage. Cette curarisation résiduelle peut persister de quelques heures à 7 jours après l'arrêt des curares. Tous les curares peuvent potentiellement être en cause, mais les cas rapportés concernaient le plus souvent le vécuronium utilisé chez des patients en insuffisance rénale ou hépatique. Le monitorage de la curarisation devrait permettre de limiter cette complication.

Neuromyopathie de réanimation

La neuromyopathie aiguë de réanimation est d'origine multifactorielle et le rôle exact des curares n'est pas élucidé, des cas ayant aussi été rapportés en l'absence de curarisation. Elle se caractérise par une faiblesse musculaire qui peut durer plusieurs semaines ou plusieurs mois. Dans un grand nombre de cas, les patients

avaient également reçu des corticostéroïdes ou des aminoglycosides. L'association de doses élevées de curares et de corticoïdes est un facteur de risque élevé [24]. Dans la plupart des études, le facteur curare disparaît en analyse multivariée. Néanmoins, du fait de leur rôle potentiel dans la survenue de ce syndrome, il est prudent d'arrêter les curares dès que possible. Dans une étude rétrospective, une diminution du risque de dysfonction neuromusculaire a été rapportée lorsqu'un monitorage de la curarisation était réalisé [62].

Mémorisation d'événements indésirables

L'insuffisance de la sédation chez un patient curarisé et conscient peut être à l'origine d'un stress considérable et potentiellement de troubles neuropsychiques graves (syndrome de stress post-traumatique) à distance de la réanimation. Une étude a montré des signes d'éveil sur l'EEG pendant 22 % du temps sous curarisation en réanimation [63]. Ceci justifie donc le maintien d'une sédation profonde en s'aidant d'un monitorage instrumental de type BIS.

Évaluation de la sédation, de l'analgésie et de la curarisation

Monitorage de la sédation et de l'analgésie

L'importance des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques observées chez les patients de réanimation ne permet pas de proposer un schéma de posologies applicable à tous les patients. La titration en fonction des effets recherchés est la meilleure méthode pour obtenir une sédation adéquate et éviter un surdosage. De nombreux scores d'évaluation clinique de la sédation ou de l'analgésie ont été décrits. Il faut distinguer les échelles évaluant le domaine de la conscience des échelles d'évaluation de la douleur.

Échelles d'évaluation de la douleur

Les échelles unidimensionnelles (échelle verbale simple, échelle numérique, échelle visuelle analogique) sont limitées par les possibilités de communication du patient. Les échelles comportementales sont plus adaptées aux patients de réanimation. En France, l'échelle BPS (*Behavioral Pain Scale*) était la plus utilisée dans l'enquête DOLOREA [4, 64] (Tableau 143.6).

Tableau 143.6

Échelle BPS d'évaluation de la douleur en réanimation.

Critères	Aspects	Score
Expression du visage	Détendu	1
	Plissement du front	2
	Fermeture des yeux	3
	Grimace	4
Tonus des membres supérieurs	Aucun	1
	Flexion partielle	2
	Flexion complète	3
	Rétraction	4
Adaptation au respirateur	Agité	1
	Effort inspiratoire ponctuel	2
	Lutte contre le respirateur	3
	Non ventilable	4

Échelles d'évaluation du niveau de conscience

Le score le plus utilisé est le score RASS (*Richmond Agitation Sedation Scale*) (Tableau 143.7) [65]. Un score RASS à − 1 ou 0 est considéré comme le niveau à atteindre dans la majorité des cas. Les niveaux − 4 et − 5 correspondent à une sédation profonde dans des situations d'hypoxémie ou d'hypertension intracrânienne sévère ou pour la réalisation de gestes courts nécessitant une anesthésie. Les scores SAS (*Sedation Agitation*

Scale) et MAAS (*Motor Activity Assessment Scale*) évaluent les niveaux d'agitation (Tableau 143.8) [66, 67]. Leur principal avantage est une définition claire de chaque palier et une validation méthodologique rigoureuse. Le score ATICE (*Adaptation to the Intensive Care Environment*) explore à la fois le niveau de conscience et la tolérance à l'environnement. Le domaine « conscience » comprend les items « état d'éveil » et « niveau de compréhension ». Le domaine « tolérance » comprend trois items : le degré d'agitation, l'adaptation au respirateur, l'expression du visage. Le score total s'échelonne de 0 à 20 [68].

Tableau 143.7

Échelle de vigilance-agitation de Richmond (RASS).

Niveau	Description	Définition
+ 4	Combatif	Combatif ou violent, danger immédiat envers l'équipe
+ 3	Très agité	Tire, arrache tuyaux et cathéters et/ou agressif envers l'équipe
+ 2	Agité	Mouvements fréquents sans but précis et/ou désadaptation au respirateur
+ 1	Ne tient pas en place	Anxieux ou craintif, mais mouvements orientés, peu fréquents, non vigoureux, non agressifs
0	Éveillé et calme	
– 1	Somnolent	Non complètement éveillé, mais reste éveillé avec contact visuel à l'appel (> 10 secondes)
– 2	Diminution légère de la vigilance	Ne reste éveillé que brièvement avec contact visuel à l'appel (< 10 secondes)
– 3	Diminution modérée de la vigilance	N'importe quel mouvement à l'appel, mais sans contact visuel
– 4	Diminution profonde de la vigilance	Aucune réponse à l'appel, mais n'importe quel mouvement à la stimulation physique (secousse ou friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)
– 5	Non réveillable	Aucune réponse, ni à l'appel ni à la stimulation physique (secousse ou friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)

Tableau 143.8

Score SAS (*Sedation agitation scale*)

Score	Description	Définition
7	Agitation dangereuse	Traction sur la sonde d'intubation et les cathéters, essaie d'enjamber les barrières
6	Très agité	Non calmé par la voix, mord la sonde d'intubation, nécessite d'être attaché
5	Agité	Anxieux ou modérément agité, essaie de s'asseoir, calmé par la voix
4	Calme et coopérant	Calme, facile à réveiller, répond à l'ordre
3	Sédaté	Difficile à réveiller, répond à l'ordre
2	Très sédaté	Réagit aux stimuli douloureux, mais ne communique pas et ne répond pas à l'ordre
1	Non réveillable	Réponse minime ou absente aux stimuli douloureux

Procédure d'application de l'échelle RASS

Observez le patient. Est-il éveillé et calme ? (score 0) ; le patient est-il agité ? (score de + 1 à + 4 selon les critères de description) ; si le patient n'est pas éveillé, demandez au patient d'ouvrir les yeux et de vous regarder :

- le patient ouvre les yeux avec un contact visuel > 10 secondes : score – 1 ;

- le patient ouvre les yeux avec un contact visuel bref (< 10 secondes) : score – 2 ;
- le patient réagit à la voix, mais sans contact visuel : score – 3.

Si le patient ne réagit pas à la voix, appliquez une stimulation physique (secousse de l'épaule puis friction non nociceptive du sternum) :

- le patient réagit à la stimulation physique : score – 4 ;
- le patient ne réagit ni à la voix, ni à la stimulation physique : score – 5.

Le score de Cook et Palma, dérivé du score de Glasgow (Tableau 143.9), a été utilisé pour comparer la sédation par propofol et midazolam. Il paraît bien adapté à l'évaluation des patients ayant une pathologie encéphalique. Le score à atteindre est compris entre 8 et 11. Chez l'enfant, le score COMFORT a été validé du point de vue méthodologique et clinique [69]. Il était très significativement corrélé au niveau de sédation jugé adéquat par les cliniciens. Une autre échelle pédiatrique est le *Vancouver Sedative Recovery Scale* (VSRS), évaluant l'état de vigilance et d'agitation à l'aide de 12 items, aboutissant à un score de 0 (non stimulable) à 22 (éveil complet). Sa reproductibilité a été démontrée.

Tableau 143.9

Score de Cook et Palma.

Critères	Aspects	Score
Ouverture des yeux	Spontanée	4
	À la parole	3
	À la douleur	2
	Aucune	1
Toux	Spontanée forte	4
	Spontanée faible	3
	À l'aspiration trachéale	2
	Aucune	1
Réponse à l'ordre	Obéit à l'ordre	5
	Mouvement orienté	4
	Flexion non orientée	3
	Extension	2
	Aucune	1
Respiration	Spontanée	5
	Spontanée intubé	4
	Lutte contre le respirateur	3
	SIMV	2
	Pas d'effort respiratoire	1

Monitorage instrumental de la sédation

Étant donné les difficultés d'une évaluation clinique satisfaisante de la sédation, des mesures dérivées des paramètres physiologiques ont été proposées. La mesure des variations de l'espace R-R sur l'ECG a fait l'objet d'études préliminaires. Les méthodes basées sur l'activité électroencéphalographique spontanée, analyse spectrale (étude des fréquences) et analyse bispectrale (étude du degré de synchronisation), semblent plus adaptées. Néanmoins, l'analyse spectrale semble peu discriminante pour classer les patients dans un niveau donné de sédation, probablement parce que pour un même degré de sédation, les effets EEG varient selon l'agent sédatif choisi. L'utilisation de l'analyse bispectrale (BIS) pour évaluer la profondeur de la sédation est controversée. Quelques études montrent une corrélation entre un niveau de sédation sur une échelle clinique et la valeur du BIS, ce qui est le minimum que l'on puisse attendre d'un outil

de monitorage de la sédation. Malheureusement, il existe un chevauchement très large des valeurs de BIS pour un même niveau de sédation clinique, ne permettant pas de prédire un niveau de sédation à partir d'un chiffre affiché. Une limite technique importante est la contamination électromyographique du signal qui augmente faussement la valeur du BIS. Il a été montré qu'un bolus de curare diminuait de manière importante la valeur du BIS, exposant au risque de surdosage en hypnotique si la sédation était titrée grâce au BIS [70]. Le BIS paraîtrait donc plus intéressant pour évaluer les patients profondément sédatés ou curarisés, mais ceci reste à étudier. D'autres types d'analyses de l'EEG basées sur l'amplitude des activités, les décalages de phase (analyse bispectrale), les relations non linéaires entre les activités neuronales (dimension de corrélation) (Fig. 143.3) ou l'analyse des potentiels évoqués sont prometteurs, mais n'ont pas encore été validés en réanimation.

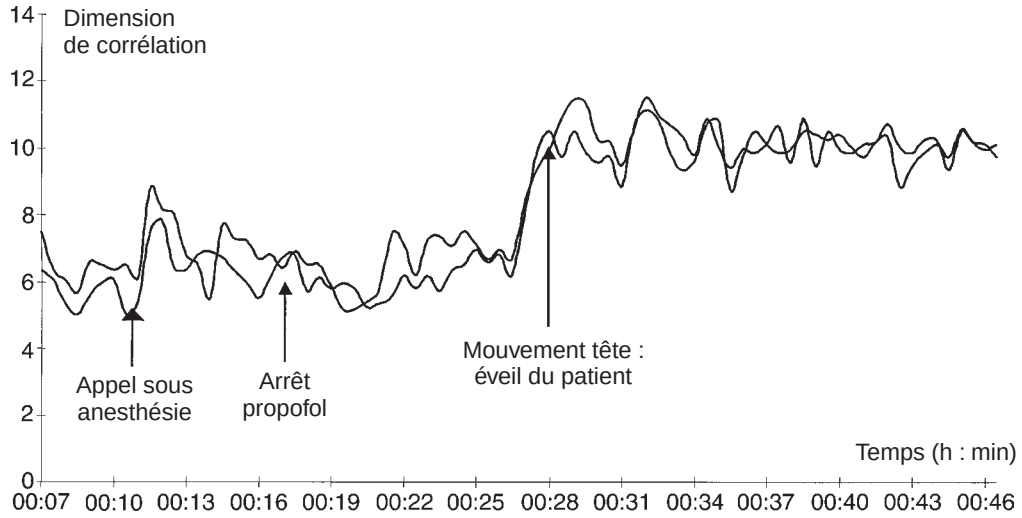


FIG. 143.3 Évolution de la dimension de corrélation, calculée à partir de l'EEG, lors de l'arrêt d'une anesthésie.

Les deux tracés représentent les côtés droit et gauche. À l'appel du patient, la dimension de corrélation augmente, témoignant d'un éveil. Après l'arrêt du propofol, la dimension de corrélation augmente avant l'apparition des mouvements du patient (M. Rey et N. Bruder, données personnelles).

Monitorage de la curarisation

Le monitorage de la curarisation est recommandé par tous les auteurs et son intérêt est démontré [71]. Cependant, le monitorage diminue mais ne supprime pas le risque de curarisation prolongée.

Malgré sa simplicité apparente, le monitorage pose quelques problèmes techniques. Il n'y a pas de consensus concernant le site du monitorage. La résistance électrique peut changer en cas de surveillance au long cours, ce qui modifie la réponse musculaire à une stimulation électrique constante. La profondeur de la curarisation souhaitable n'est pas définie et dépend probablement des indications. La fréquence des mesures n'est pas définie. Le risque de lésion neurologique pour les stimulations fréquentes et de longue durée n'a pas été évalué.

La méthode la plus utilisée est le « train-de-quatre » (TOF, *train-of-four* en anglais) qui consiste à provoquer 4 stimulations nerveuses en 2 secondes et à mesurer le nombre de réponses obtenues. Celles-ci peuvent être évaluées simplement de manière tactile ou par l'accéléromyographie qui mesure le nombre de réponses à l'aide d'un capteur sensible au mouvement (Fig. 143.4). Le site le plus utilisé est le nerf cubital au poignet. Le monitorage au niveau du nerf facial est une autre possibilité, mais présente le risque de confondre la réponse liée à la stimulation nerveuse et celle liée à la stimulation directe du muscle. Si aucune réponse n'est obtenue, l'intensité du courant est progressivement augmentée de 50 à 70 mA. La peau doit être bien dégraissée et il est recommandé de choisir le côté le moins œdémateux.

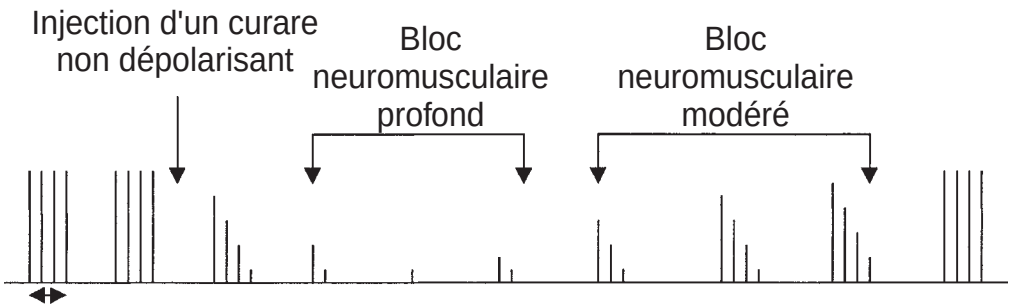


FIG. 143.4 Les quatre réponses motrices après stimulation par train-de-quatre sont représentées par les barres verticales.

Après injection d'un curare non dépolarisant, il ne persiste qu'une réponse au train-de-quatre, la réapparition d'une quatrième réponse ne témoignant pas d'une décurarisation complète.

L'obtention d'une ou deux réponses au train-de-quatre est considérée comme cliniquement suffisante [57] et permet de limiter le risque de surdosage. Une curarisation plus profonde (0 réponse au train-de-quatre) a été proposée, mais expose au risque de surdosage et d'accumulation. En période stable, une surveillance toutes les 4 heures semble suffisante, mais elle doit être réalisée toutes les heures jusqu'à l'obtention d'un nouvel état stable lorsque le débit du curare est modifié.

Éléments de choix d'un agent médicamenteux

Éléments de choix d'un agent hypnotique ou morphinique

En fonction de la pharmacocinétique

Pour la sédation administrée à débit continu pendant plusieurs heures, le choix de l'agent tient compte de la balance entre le délai de réveil et le coût qui doit inclure le coût médicamenteux et celui d'une prolongation de la durée de séjour en réanimation liée à un retard de réveil. Ce problème a été particulièrement étudié pour étayer le choix entre le propofol et le midazolam. Dans toutes les études comparant ces deux agents, le délai de réveil était soit identique soit plus court avec le propofol. La différence était d'autant plus importante que la durée de perfusion était longue. Dans l'une des études, après une durée moyenne de perfusion de 140 heures, l'extubation chez les patients traités par le propofol était possible en moyenne 63 heures plus tôt que chez ceux traités par le midazolam, mais ceci représente une valeur extrême [72]. Par ailleurs, le délai de réveil est moins variable avec le propofol qu'avec le midazolam et les retards de réveil importants observés après perfusion prolongée de midazolam sont exceptionnels avec le propofol. En moyenne, la durée de ventilation artificielle et la durée de séjour en réanimation sont plus courtes avec la dexmédétomidine [73]. Le gain sur le délai d'extubation est d'environ deux jours comparé avec le midazolam, et un jour avec le propofol [74]. L'avantage d'un réveil plus rapide est à mettre en balance avec un coût plus élevé du produit. Cependant, les études coût/bénéfice montrent un avantage médico-économique lié à la diminution de la durée de séjour [75, 76].

Il n'y a pas suffisamment de données dans la littérature permettant de choisir un morphinique pour la sédation. L'intérêt théorique du sufentanil pour les perfusions de courte durée est extrapolé des données recueillies en anesthésie, mais n'a pas été confirmé par des études cliniques en réanimation. Dans une étude récente comparant la morphine au fentanyl chez 163 nouveau-nés ventilés, la seule différence était une intolérance digestive plus fréquente sous morphine (47 % des patients) que sous fentanyl (23 % des patients) [77]. Plusieurs études ont comparé le rémifentanil au fentanyl ou à la morphine, associé au midazolam ou au propofol chez des patients de réanimation. Dans toutes les études sauf une, le délai d'extubation et la durée de ventilation artificielle sont plus courts et plus prédictibles avec le rémifentanil.

En présence d'une insuffisance rénale ou hépatique, certains agents ou leurs métabolites actifs s'accumulent. Ceci est à l'origine de nombreux cas de retard de réveil rapportés dans la littérature. Ceci impose donc soit une administration adaptée (diminution de la vitesse de perfusion, espacement des injections) en fonction de l'effet clinique recherché, soit le choix d'un autre agent moins sensible à l'altération de la fonction rénale ou hépatique.

Lorsqu'un approfondissement ponctuel de la sédation est nécessaire (agitation, kinésithérapie, examen douloureux, pansement), les agents à délai d'action court (propofol, alfentanil) seront préférés aux agents à délai d'action intermédiaire ou long (midazolam, morphine). Le risque d'accumulation éventuel passe alors au second plan.

En fonction des objectifs de la sédation

Lorsqu'il existe une indication de sédation profonde (SDRA, hypertension intracrânienne), l'association de midazolam ou de propofol et d'un morphinique (sufentanil ou rémifentanil) est le choix le plus logique. Dans toutes les autres situations, la question de l'utilisation de midazolam, de propofol ou de dexmédétomidine se pose. Les recommandations nord-américaines suggèrent d'éviter l'utilisation des benzodiazépines, celles-ci étant associées à une prolongation de la durée de ventilation artificielle et du risque de syndrome confusionnel [43]. Il n'y a pas de différence entre la dexmédétomidine et le propofol ou le midazolam pour obtenir une valeur cible de score RASS entre 0 et − 3 [74]. La dexmédétomidine permet d'accélérer le processus de sevrage du respirateur en raison de son faible pouvoir dépresseur respiratoire. Chez certains patients, une analgésie seule est parfois suffisante. Les protocoles de sédation doivent permettre d'arrêter l'administration d'hypnotique lorsque l'objectif est atteint en diminuant progressivement les doses. Ceci n'exclut pas l'administration de faibles doses d'hypnotiques pour faciliter le sommeil et éviter l'inversion du cycle nycthéméral ou le manque de sommeil, source de confusion.

En fonction de la durée prévisible de la sédation

Sédation de moins de 24 heures

Chez l'adulte, le propofol est indiqué lorsqu'un réveil et une extubation rapides sont prévus après l'arrêt de la sédation ou lorsqu'une évaluation neurologique rapide et fiable est nécessaire (sédation postopératoire, sédation du patient traumatisé crânien). Cette sédation de durée brève a surtout été étudiée dans le cadre de la chirurgie cardiaque. Une étude rétrospective a montré une association entre la sédation par dexmédétomidine et la diminution des complications et de la mortalité hospitalière, différence qui persistait à 1 an [78].

Parmi les morphiniques, le sufentanil et le rémifentanil, surtout d'après leur profil pharmacocinétique, paraissent les plus indiqués. C'est probablement dans cette situation que le rémifentanil paraît l'agent morphinique le plus intéressant. Une diminution de la durée de ventilation artificielle de quelques heures peut éviter dans certains cas une journée supplémentaire en réanimation. Dans tous les cas, un relais analgésique par un morphinique de longue durée d'action est à prévoir.

Sédation pour les actes brefs

La sédation dans ce type d'indication s'apparente à l'anesthésie pour la réalisation d'actes brefs et doit associer une analgésie, une hypnose et parfois une curarisation. Les gestes douloureux de courte durée peuvent être réalisés sous anesthésie locale (lidocaïne), mais une analgésie morphinique est souvent nécessaire. Le risque majeur de dépression respiratoire inhérent aux benzodiazépines et aux morphiniques chez un patient non ventilé doit être évalué avant leur utilisation. Les critères de choix d'un médicament pour la sédation des actes brefs sont un délai et une durée d'action courts, une stabilité hémodynamique et une titration simple. Lorsque les patients reçoivent une sédation par l'association d'une benzodiazépine et d'un morphinique, l'injection en bolus d'un de ces deux produits est la méthode la plus simple pour approfondir la sédation, mais il faut tenir compte du délai d'action afin de la synchroniser avec l'acte thérapeutique. Dans tous les cas, une anesthésie locale permet de diminuer les posologies des agents anesthésiques.

Le propofol a un délai et une durée d'action courts, mais comporte un risque d'hypotension élevé lorsqu'il est injecté en bolus. Il est donc préférable d'utiliser une perfusion continue (3 à 9 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$) en associant des bolus de faibles doses (10 à 20 mg) en fonction de l'effet recherché. Chez le patient traumatisé crânien, l'injection de thiopental en bolus (1 à 3 mg/kg) immédiatement avant les soins permet de juguler les poussées d'hypertension intracrânienne (Fig. 143.5). La posologie est à titrer en fonction de l'effet sur la PIC et sur la pression artérielle. La répétition des injections présente un risque d'accumulation et de retard de réveil. La kétamine, en raison des effets hypnotiques et d'analgésie de surface, peut être indiquée pour la réalisation des pansements complexes, par exemple chez le brûlé. La kétamine peut être utilisée chez l'enfant (1 à 2 mg/kg) et les patients en ventilation spontanée.

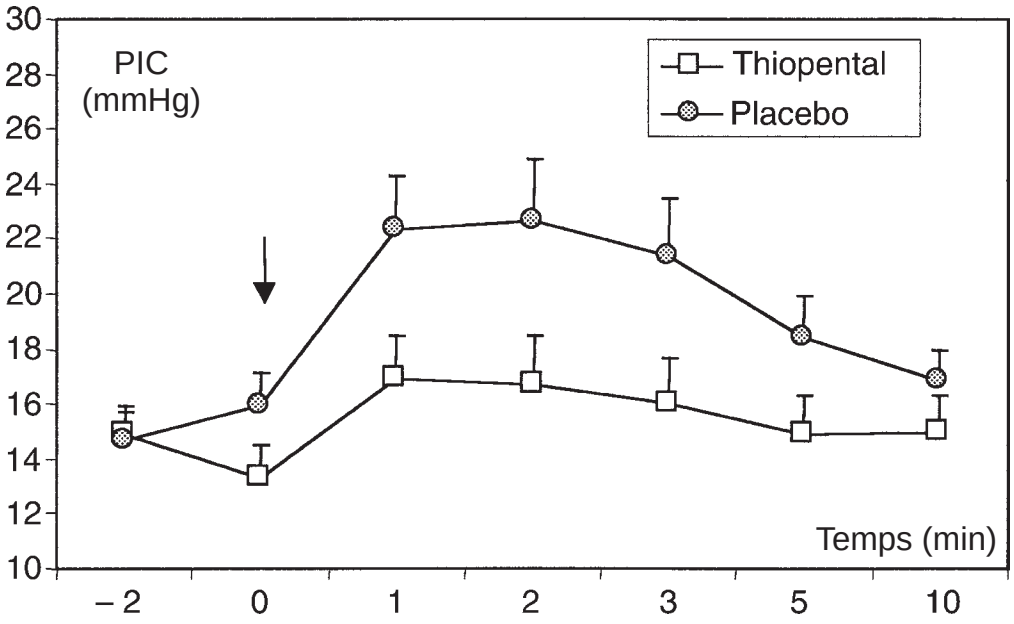


FIG. 143.5 Modifications de la PIC après une aspiration trachéale (flèche) chez 25 patients après injection d'un placebo ou de 1 mg/kg de thiopental.

L'injection de thiopental annule l'augmentation de la pression intracrânienne (N. Bruder, données personnelles).

Pour les actes justifiant une analgésie profonde chez un patient ventilé, le rémifentanil est théoriquement le morphinique de choix en raison de son délai d'action bref et d'une durée d'action limitée à la période du stimulus algique. L'injection en bolus expose au risque de bradycardie, d'hypotension et de rigidité musculaire. Des posologies de l'ordre de 0,5 à 1 µg/kg sont recommandées et la posologie en perfusion continue est de 0,1 à 0,2 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$.

Mode d'administration et posologies

Sur le plan pharmacocinétique, il est évident que l'administration continue de sédatifs sans objectif précis et sans surveillance peut entraîner une accumulation importante des agents utilisés. Ceci montre la nécessité d'un monitorage répété de la profondeur de la sédation. L'analgésie contrôlée par le patient (PCA) est une modalité bien adaptée aux patients conscients et est utilisée depuis de nombreuses années dans le cadre de l'analgésie postopératoire. En réanimation, ce mode d'administration a surtout été utilisé chez le brûlé.

Enfin, l'intensité de la sédation étant proportionnelle à la concentration quel que soit l'agent choisi, il est recommandé d'éviter les surdosages (source de retard de réveil) en maintenant les concentrations plasmatiques à la valeur minimum nécessaire pour l'effet recherché (Tableau 143.10). Cette sédation « à objectif de concentration » est pour l'instant du domaine de la recherche clinique, mais constitue probablement une méthode d'avenir. Elle a été développée en anesthésie avec le propofol. Le débit de perfusion est calculé par un logiciel intégré au pousse-seringue en fonction de la concentration sanguine choisie et d'un modèle pharmacocinétique publié. Cependant, ces logiciels développés pour l'anesthésie ne sont pas adaptés aux modifications de la pharmacocinétique chez les patients de réanimation et les concentrations sanguines nécessaires pour la sédation en réanimation sont mal définies. Cette méthode a été utilisée pour la sédation postopératoire qui est probablement la situation de réanimation la plus simple sur le plan pharmacocinétique [79].

Tableau 143.10

Posologies et concentrations plasmatiques efficaces des principaux agents hypnotiques et morphiniques.

	Posologies	Concentration plasmatique efficace (ng/mL)	Adaptation des posologies			
			Enfant Nouveau-né	Sujet âgé	Insuffisance rénale	Insuffisance hépatique
Midazolam	B : 0,03 à 0,1 mg/kg P : 2 à 5 mg/h	100 à 300	– NN + enfant	–	–	–
Propofol	B : 0,05 à 0,2 mg/kg P : 1 à 5 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$	1 000 à 4 000	+	–	0	0
Étomidate	B : 0,2 à 0,3 mg/kg P : 0,25 à 1,5 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$	100 à 300		–	0	0
Kétamine	B : 1 à 2 mg/kg P : 0,15 à 3,5 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$	100 à 1 000	0	–		
Dexmédétomidine	P : 0,4 à 1,4 $\mu g.kg^{-1}.h^{-1}$	300 à 1 200	–	–	0	–
Morphine	B : 0,03 à 0,1 mg/kg P : 1 à 5 mg/h		– NN	–	–	–
Fentanyl	B : 1 à 3 µg/kg P : 1 à 5 $\mu g.kg^{-1}.h^{-1}$	1 à 2	– NN	–	0	0
Sufentanil	B : 0,1 à 0,3 µg/kg P : 0,1 à 0,5 $\mu g.kg^{-1}.h^{-1}$	0,05 à 0,2	– NN	–	0	0
Alfentanil	B : 3 à 10 µg/kg P : 20 à 50 $\mu g.kg^{-1}.h^{-1}$	25-75	– NN	–	0	–
Rémifentanil	B : 0,5 à 1 µg/kg P : 0,05 à 0,6 $\mu g.kg^{-1}.min^{1}$	2-8		–	0	0

B : bolus ; P : perfusion ; 0 : posologie inchangée ; – : diminution de la posologie ; + : augmentation de la posologie.

Quel que soit l'agent utilisé, la meilleure stratégie actuelle pour limiter le risque d'accumulation et de surdosage est la titration constante de la posologie en fonction de l'effet clinique souhaité.

En fonction de situations spécifiques

Asthme aigu grave

Le propofol et le midazolam peuvent être utilisés. La kétamine, du fait de ses propriétés bronchodilatatrices, a été utilisée, à des posologies comprises entre 0,15 et 3,5 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$, dans la sédation de l'état de mal asthmatique chez l'adulte et l'enfant avec des résultats satisfaisants. L'association de faibles doses de midazolam (1 à 2 mg/h) permet de limiter les effets psychodysleptique et hémodynamique. Mais une étude prospective randomisée, comparant la kétamine à un placebo, réalisée dans 53 cas d'asthme aigu en ventilation spontanée, n'a pas montré de bénéfice de la kétamine [80]. L'utilisation du sévoflurane est logique du fait de ses effets bronchodilatateurs ; il a été utilisé avec succès dans de petites séries de cas [81].

L'indication d'une curarisation doit être discutée en raison des complications neuromusculaires fréquentes rapportées dans cette situation.

SDRA

Le but de la sédation du patient souffrant d'un SDRA est à la fois d'assurer le confort de celui-ci et d'améliorer son adaptation au respirateur afin de limiter le risque de barotraumatisme ou de dérecrutement. Un objectif secondaire est la diminution de la consommation d'oxygène et de la production de CO_2 afin d'améliorer l'oxygénation et de limiter l'hypercapnie. Lorsque ces objectifs ne peuvent pas être réalisés par une sédation profonde, la curarisation peut être indiquée. Ceci peut contribuer à la réalisation d'une ventilation « protectrice » en limitant la pression de plateau en dessous de 30 cmH_2O, et ainsi limiter la réaction inflammatoire pulmonaire [21]. Cette sédation profonde comporte des effets secondaires qui ne doivent pas être négligés : hypotension, risque de prolongation de la ventilation artificielle, risques cutanés, musculaires ou squelettiques liés à l'immobilisation prolongée. L'évaluation quotidienne du niveau de sédation en fonction de l'évolution respiratoire est donc essentielle.

Délires et syndrome de sevrage alcoolique

De très nombreux protocoles de traitement des syndromes délirants en réanimation ou du syndrome de sevrage alcoolique ont été décrits. Les neuroleptiques et les benzodiazépines ont été les plus utilisés. L'halopéridol (5 à 20 mg/h) a pour inconvénient de nombreux effets secondaires (syndromes extrapyramidaux, troubles du rythme, hypotension, syndrome malin des neuroleptiques). Des syndromes de sevrage avec tremblements et mouvements anormaux ont été décrits à l'arrêt du traitement. L'association de benzodiazépines permet de réduire la posologie et de diminuer l'intensité des symptômes extrapyramidaux. L'association de neuroleptiques et de benzodiazépines est donc la référence pour le traitement du syndrome de sevrage alcoolique [82, 83].

Traumatisés crâniens

La sédation du traumatisé crânien comporte deux objectifs : un objectif général qui ne diffère pas de celui des autres patients de réanimation et un objectif spécifique de neuroprotection. Cette neuroprotection consiste à prévenir ou à traiter l'hypertension intracrânienne, à limiter le risque d'ischémie cérébrale secondaire et à prévenir le risque d'épilepsie. Ces objectifs se heurtent à une nécessité clinique qui doit être la possibilité d'évaluer l'état neurologique du patient. Ce problème ressort clairement de l'étude de Cremer *et al.* [84]. Dans cette étude, les auteurs comparaient deux centres de neurotraumatologie. Dans l'un des centres, la pression intracrânienne était largement monitorée et le protocole de traitement reposait en partie sur sa valeur (n = 211). Dans l'autre centre, la pression intracrânienne n'était pas mesurée (n = 122) et la prise en charge reposait sur l'examen clinique et l'imagerie répétée. Il n'y avait pas de différence de morbidité ou de mortalité entre les centres, mais il existait une différence majeure de durée de ventilation artificielle dont la médiane était de 5 jours en l'absence de monitorage et de 12 jours dans le cas contraire. Bien que cette étude soit critiquable sur le plan méthodologique, elle montre bien qu'un protocole de sédation basé sur le chiffre de pression intracrânienne prolonge très largement la durée nécessaire de ventilation artificielle. La technique la plus classique est l'association de midazolam et d'un morphinique à débit continu. Le propofol peut être utilisé, principalement chez les traumatisés crâniens de gravité intermédiaire qui nécessitent une réévaluation neurologique clinique après quelques heures de sédation. Chez les traumatisés crâniens plus graves, les effets hypotenseurs du propofol et le risque de « *propofol infusion syndrome* » limitent son utilisation. Les barbituriques peuvent être utilisés de manière ponctuelle pour traiter ou prévenir les épisodes d'hypertension intracrânienne secondaires à un stimulus (*cf.* Fig. 143.5). L'utilisation à débit continu n'est justifiée que dans le traitement de l'hypertension intracrânienne réfractaire en raison d'effets secondaires graves : accumulation et prolongation de la ventilation artificielle, hypotension, augmentation du risque infectieux, effet thrombogène. L'enregistrement EEG continu doit être recommandé afin d'éviter un surdosage. L'objectif est d'obtenir des périodes de silence électrique (*burst suppression*) d'environ 10 secondes. Les indications de la curarisation sont controversées et il faut tenir compte des effets secondaires de ces agents. La toux provoquée par l'aspiration trachéale augmente la PIC. Une curarisation avant les aspirations peut être indiquée ponctuellement lorsque cette augmentation de la PIC est prolongée.

Les patients traumatisés crâniens sont souvent sous sédation profonde avec l'idée de « mettre le cerveau au repos ». Ceci est probablement justifié lorsqu'il existe une hypertension intracrânienne sévère. Dans les autres situations, cette attitude ne repose sur aucun fondement scientifique. Une sédation profonde ne permet pas l'évaluation clinique, aggrave l'hypotension et expose au risque de syndrome de sevrage à l'arrêt. Chez les patients traumatisés crâniens ayant une pression intracrânienne stable, les modalités de la sédation ne diffèrent donc pas de celles des autres patients de réanimation.

Patients brûlés

L'association d'une benzodiazépine et d'un morphinique reste le traitement de référence, mais on ne peut proposer un schéma précis de posologies étant donné les variations très importantes des besoins. L'hypotension est le risque principal à la phase initiale de la brûlure et les agents comportant ce risque sont à éviter. La kétamine, par sa bonne tolérance hémodynamique et son action analgésique superficielle, est intéressante pour approfondir la sédation de manière ponctuelle. Cependant, la désorientation et les hallucinations décrites en phase de réveil peuvent être un facteur limitant son utilisation. La kétamine est largement utilisée chez l'enfant brûlé : l'injection intramusculaire (1 à 2 mg/kg) ou intrarectale (2 à 3 mg/kg) permet la réalisation de gestes brefs et peu douloureux, comme la pose d'une voie veineuse centrale, dans de bonnes conditions de sécurité. L'alfentanil (chez le patient ventilé) ou la kétamine sont indiqués pour l'analgésie lors de la réalisation des pansements.

Sédation du nouveau-né

Chez le nouveau-né prématuré, des techniques comportementales (peau à peau, massage, etc.) pourraient diminuer la réponse au stress. Quoiqu'insuffisamment documentée, l'utilisation de l'EMLA (*Eutectic Mixture of Local Anesthetics*) pour les douleurs liées aux ponctions vasculaires est largement préconisée. Il n'existe pas d'argument scientifique formel pour recommander l'utilisation de morphinique ou d'hypnotique chez le nouveau-né en ventilation mécanique. Cependant, des réponses métaboliques et hormonales à la douleur peuvent être limitées par l'administration d'agents anesthésiques et leur utilisation à dose élevée dans ce but en chirurgie cardiaque a permis de diminuer la morbidité postopératoire. Ces effets bénéfiques doivent être mis en balance avec le risque de prolongation de la ventilation mécanique, d'hypotension, de rétention urinaire ou d'anomalie du transit digestif imputable à la sédation. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de morphiniques ou de benzodiazépines dans le contexte des nouvelles stratégies thérapeutiques de ventilation ou d'oxygénation : extubation précoce et CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) nasale, ventilation asservie, extubation précoce après traitement par surfactant. Chez le nouveau-né, le risque de surdosage des benzodiazépines est très important en raison des particularités pharmacocinétiques. Pour le midazolam, la posologie est d'environ 60 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$ si l'âge gestationnel est supérieur à 33 semaines. Si l'âge gestationnel est inférieur, la posologie est d'environ 25 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$ initialement et doit être réduite à 13 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$ après 24 heures de perfusion. La posologie de la morphine chez le nouveau-né à terme est comprise entre 7 et 20 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$. Chez le nouveau-né prématuré, la posologie doit être diminuée de manière importante (autour de 2 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$). Compte tenu de la variabilité extrême de la pharmacocinétique de la morphine dans ce contexte, une titration est indispensable. La morphine peut être remplacée par le fentanyl (posologies 10 à 20 fois plus faibles) avec des effets comparables, mais moins de retentissement sur la motilité gastro-intestinale. L'alfentanil n'est pas recommandé chez le nouveau-né en raison d'une pharmacocinétique imprévisible.

Éléments de choix d'un curare

Les curares d'action intermédiaire (vécuronium, rocuronium, atracurium, cisatracurium) peuvent tous être utilisés. Chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques, le cisatracurium ou éventuellement l'atracurium bésylate doivent être préférés en raison d'un métabolisme indépendant de la fonction hépatique et rénale et de la moindre accumulation de métabolites actifs. Chez les patients à risque d'hypotension, l'atracurium bésylate en bolus doit être évité au profit des autres curares n'ayant pas de retentissement hémodynamique.

Finalement, pour la curarisation prolongée, le cisatracurium semble un choix logique, quels que soient les patients. La posologie du cisatracurium est un bolus de 0,1 mg/kg suivi d'une perfusion continue de 0,19 à 0,23 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$.

Cette posologie n'est qu'indicative et doit être adaptée en fonction du monitorage, du fait d'une très importante variabilité interindividuelle.

Arrêt de la sédation

Prévention et traitement du syndrome de sevrage

Malgré de nombreux cas cliniques rapportés de syndrome de sevrage après arrêt de la sédation, la fréquence précise et les facteurs de risque de ce syndrome sont mal connus. Dans une étude rétrospective chez des patients sous sédatif pendant plus de 7 jours, un syndrome de sevrage était survenu chez 9 patients sur 28 (32 %). Les facteurs de risque étaient des doses élevées d'hypnotiques ou de morphiniques et la durée de la

sédation et de la ventilation artificielle [78]. Chez des enfants ayant eu du fentanyl en continu, un syndrome de sevrage était observé dans 57 % des cas [79].

Le syndrome de sevrage survenant lors de l'arrêt d'un traitement chronique par les benzodiazépines associe des tremblements, un état confusionnel, une agitation, une anxiété, une insomnie, des hallucinations et plus rarement des convulsions ou un état psychotique. En réanimation, il est difficile de distinguer les symptômes liés à l'arrêt de la sédation, à la pathologie de la réanimation ou aux traitements associés, de ceux d'un syndrome de sevrage. Cependant, la survenue des symptômes à l'arrêt des benzodiazépines et leur disparition lors de leur réintroduction sont fortement évocatrices.

Le traitement du syndrome de sevrage n'est pas codifié. L'utilisation des alpha-2 agonistes, la clonidine et la dexmédétomidine, semble intéressante dans les syndromes de sevrage aux morphiniques, malgré des effets hypotenseurs. Chez l'enfant, Anand et Yaster ont proposé un schéma de sevrage des morphiniques et des benzodiazépines comportant une réduction progressive des doses et une administration discontinue avant l'arrêt [80]. Ce protocole n'a pas été validé. Les autres méthodes sont la réintroduction de la sédation à dose plus faible et diminuée progressivement ou l'introduction d'un traitement neuroleptique.

Arrêt brutal ou progressif ?

L'arrêt brutal de la sédation après une sédation prolongée peut provoquer un syndrome de sevrage, mais l'arrêt quotidien, en évitant l'accumulation, n'expose pas à ce risque. À l'inverse, une sédation prolongée sans objectif précis expose à un risque majeur d'accumulation et de syndrome de sevrage à l'arrêt. Cet arrêt peut alors s'accompagner d'une augmentation importante de la consommation d'oxygène, du débit cardiaque et de la pression artérielle [85]. Chez les patients dont les réserves cardiaques ou respiratoires sont limitées, il existe un risque de décompensation lié à cette augmentation brutale de la demande en oxygène. Dans ce cas, il paraît logique de réaliser un sevrage progressif, mais il n'y a pas d'étude comparative ayant évalué cette stratégie.

Le flumazénil peut être indiqué à titre diagnostique en cas de troubles de la conscience persistants pour différencier une sédation prolongée d'une autre atteinte neurologique, mais n'est pas un moyen de raccourcir le délai de réveil.

Incidences économiques de la sédation

Les coûts des agents de la sédation varient dans des proportions très importantes pouvant aller d'un facteur de 1 à 10. Mais les coûts indirects liés à la prolongation de la durée de ventilation artificielle et de séjour en réanimation induits par une sédation mal conduite ou insuffisamment évaluée sont de loin supérieurs [81]. Des enquêtes multicentriques ont mis en évidence le caractère souvent irrationnel, voire abusif, de la prescription et la méconnaissance des propriétés de ces médicaments. Plusieurs études ont montré que la mise en place d'un protocole de sédation s'accompagnait d'une réduction de la durée de ventilation mécanique d'environ 50 % et souvent d'une diminution de la durée de séjour en réanimation [31, 33]. Il a également été démontré que le monitorage de la curarisation par stimulation nerveuse périphérique entraînait une diminution de la quantité totale de curares prescrite et donc les coûts, tout en permettant une récupération neuromusculaire plus rapide [66]. Il n'y a cependant pas de données pharmaco-économiques validant précisément l'impact d'un protocole sur le coût global de séjour. L'information des prescripteurs sur les coûts des médicaments semble en mesure d'influencer la prescription dans le sens d'une plus grande économie, mais ceci risque d'être transitoire si elle n'est pas répétée.

Les études pharmaco-économiques comparant différents protocoles de sédation sont peu nombreuses. Actuellement, la question du coût de la sédation se pose avec acuité pour la dexmédétomidine. Le coût médicamenteux de la dexmédétomidine est nettement supérieur à celui d'une sédation par benzodiazépine ou propofol. Néanmoins, les études pharmaco-économiques montrent un avantage pour la dexmédétomidine du fait d'une durée plus courte de ventilation artificielle, de la réduction du nombre de jours de syndrome confusionnel et de la diminution de la durée de séjour en réanimation [75, 86].

Stratégie thérapeutique

L'instauration d'une sédation en réanimation doit répondre à des objectifs précis : analgésie, anxiolyse, sommeil léger ou profond avec ou sans relâchement musculaire. La prescription d'agents doit être guidée par l'évaluation des effets recherchés et par les effets indésirables potentiels dans une situation clinique donnée. L'élément le plus important de la stratégie d'utilisation de la sédation est l'utilisation d'un algorithme qui permet de réduire très significativement la durée de la ventilation mécanique. Dans la majorité des cas, l'objectif doit être une sédation légère (score RASS 0 ou − 1). Lorsqu'il existe un risque

d'accumulation (insuffisance rénale ou hépatique, sujet âgé), l'arrêt quotidien de la sédation peut être une stratégie efficace. L'utilisation d'une échelle de sédation et d'une évaluation de l'analgésie est indispensable. Dans les études rapportant le bénéfice d'un algorithme, les agents hypnotiques ou morphiniques utilisés étaient variables, montrant que l'évaluation de la sédation était plus importante que le choix de l'agent. La mise en place d'un protocole de sédation n'est pas simple et demande un engagement important de l'ensemble des soignants. L'instauration d'un programme qualité sur la sédation permet de se rapprocher d'un objectif de score RASS de 0 à − 1, de diminuer les posologies d'hypnotiques et de diminuer l'incidence de la confusion [87].

Choix d'un algorithme de sédation

Il existe essentiellement deux types d'algorithmes de sédation dans la littérature. Le premier, popularisé par Kress *et al.*, consiste à interrompre quotidiennement la sédation pour évaluer les patients [31]. Le second est une adaptation de la sédation en fonction d'un protocole basé sur un score clinique pour obtenir un niveau prédéfini sur le score [33]. Cette stratégie repose largement sur le personnel infirmier qui doit être capable d'adapter les posologies des agents sédatifs. L'avantage de l'interruption quotidienne est sa simplicité et son applicabilité *a priori* universelle. On peut craindre à l'occasion de l'arrêt un inconfort important du patient, de l'anxiété, de la douleur, voire l'apparition d'effets adverses tels qu'ischémie myocardique, hypertension intracrânienne, désadaptation du respirateur et hypoxémie selon les terrains. À long terme, il ne semblait pas y avoir plus de perturbations psychologiques (syndrome de stress post-traumatique) chez les patients soumis à une interruption quotidienne de la sédation [13]. Intuitivement, l'adaptation de la profondeur de la sédation en fonction d'un protocole semble plus séduisante. L'algorithme doit être bien sûr accepté par l'ensemble des médecins, mais aussi et surtout par les infirmiers qui vont avoir la charge de l'appliquer (Fig. 143.6).

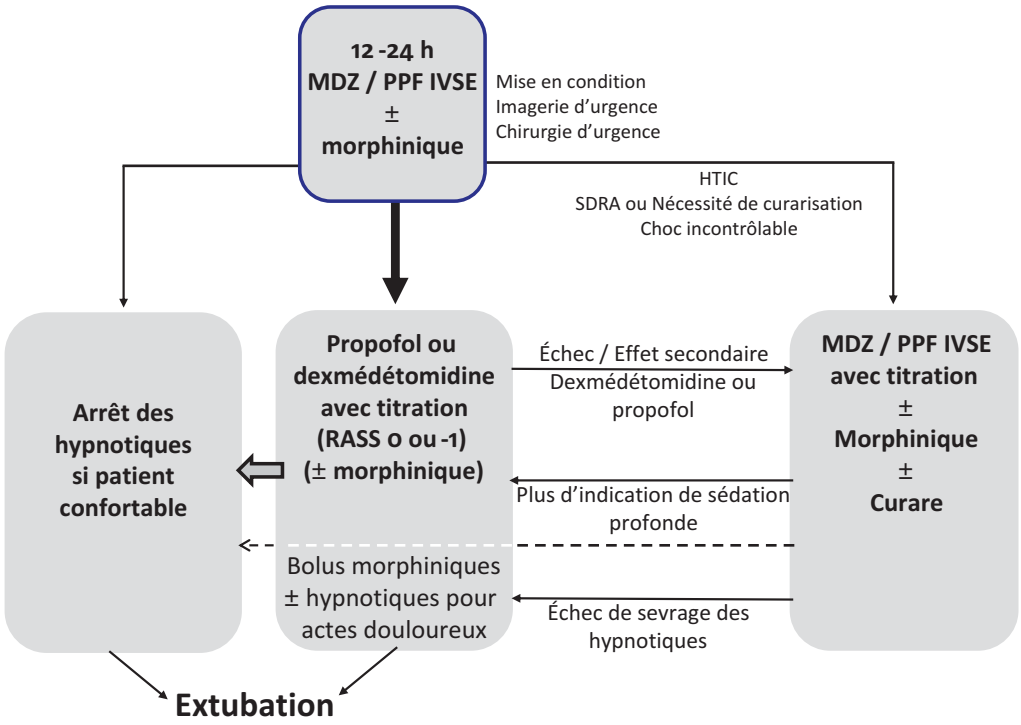


FIG. 143.6 Exemple d'une stratégie de sédation en fonction de l'évolution de l'état clinique du patient (d'après un schéma de Bernard de Jonghe).

Après les premières heures de la prise en charge, la question de la profondeur de la sédation doit être posée pour le choix d'un algorithme en fonction des objectifs recherchés. Ce schéma peut être associé à des arrêts quotidiens de sédation pour limiter l'accumulation des hypnotiques, en particulier chez l'insuffisant rénal.
MDZ : midazolam ; PPF : propofol.

Choix d'une échelle d'évaluation de la sédation et de l'analgésie

Idéalement, il faut disposer d'une échelle d'évaluation de la douleur et d'une échelle d'évaluation de la sédation proprement dite. Certaines échelles, comme le score ATICE, combinent les deux éléments. Pour évaluer l'analgésie, une échelle visuelle numérique peut être utilisée chez les patients conscients. Dans la plupart des cas, le score BPS semble préférable, car son utilisation est possible chez la majorité des patients. L'échelle de sédation peut être le score RASS, le plus souvent utilisé dans la littérature. Le choix de deux échelles distinctes permet de régler séparément les posologies d'agent hypnotique et sédatif. La limite est l'accroissement de la complexité des protocoles, ce qui nécessite un investissement important de l'équipe soignante dans le réglage de la sédation. L'intervalle de temps entre deux évaluations est rarement précisé, mais un délai de 3 à 4 heures semble raisonnable, un intervalle plus court pouvant être proposé en cas de modification de la posologie d'un agent hypnotique ou analgésique.

Sédation pour les actes brefs

Puisque le principe de la titration est d'éviter le surdosage médicamenteux et donc de pouvoir « réveiller » le patient, il est nécessaire, dans un algorithme de sédation, de prévoir l'approfondissement de la sédation ou de l'analgésie avant un acte programmé, qu'il soit douloureux ou non (*nursing*, aspiration trachéale, mise en place d'un cathéter, etc.). Le choix de l'agent dépend de son délai d'action, de ses effets hémodynamiques et de ses effets secondaires éventuels. Dans tous les cas, il est important de synchroniser l'acte thérapeutique avec l'injection de l'agent. Les agents anesthésiques d'élimination rapide trouvent là une indication logique.

Balance entre l'hypnotique et l'analgésique

L'apparition du rémifentanil, du fait de son absence d'accumulation, a relancé l'intérêt d'une sédation basée sur l'analgésie. L'intérêt du rémifentanil dans les études comparatives est de permettre une extubation trachéale plus rapide et une évaluation neurologique rapide. Ceci est intéressant dans le cadre de la sédation postopératoire où la diminution du délai d'extubation est un objectif souhaitable pour accélérer la sortie des patients de l'unité de réanimation [88]. Dans tous les cas, un relais par un analgésique de longue durée d'action est nécessaire lors de l'arrêt du rémifentanil. En l'absence d'insuffisance rénale, la morphine peut être un choix intéressant du fait de son effet sédatif et peut permettre de se passer d'hypnotiques et de réduire la durée de la ventilation artificielle [18].

Choix de l'hypnotique

L'utilisation des benzodiazépines est déconseillée, sauf chez les patients ayant un risque d'épilepsie élevé (atteintes cérébrales aiguës, antécédent d'épilepsie) et lors du sevrage alcoolique. Le propofol peut être utilisé en ayant à l'esprit le risque de « *propofol infusion syndrome* », ce qui justifie l'utilisation de faibles doses ($< 4\ mg.kg^{-1}.h^{-1}$), la surveillance du pH artériel et de la lactatémie, et l'arrêt en cas de modification non expliquée de l'ECG [48, 89]. L'intérêt de la dexmédétomidine est principalement de faciliter le sevrage de la ventilation mécanique et d'avoir un patient coopérant pour la kinésithérapie. Au cours des premières heures, une sédation par l'association d'un hypnotique et d'un morphinique est probablement plus facile à gérer. Dès que le patient est stabilisé, si un processus de sevrage ventilatoire est envisageable dans les jours suivants, l'utilisation de la dexmédétomidine peut être proposée. En revanche, l'utilisation en relais d'une sédation prolongée par benzodiazépine n'est probablement pas une bonne indication, l'arrêt du traitement et la gestion du syndrome de sevrage pouvant faire appel à d'autres techniques.

Curarisation en réanimation

Une curarisation ne se conçoit que chez un patient correctement sédaté. Les indications sont la facilitation de la ventilation artificielle (SDRA, état de mal asthmatique), certains traumatismes crâniens graves (hyperthermie sévère résistant aux techniques de refroidissement, hypertension intracrânienne rebelle). L'indication doit donc être fréquemment réévaluée et sa durée doit être la plus courte possible. La curarisation peut aussi être indiquée lors d'actes ponctuels réalisés dans la réanimation ou au bloc opératoire. Le monitorage de la curarisation est indispensable.

Références

[1] Merriman H.M. The techniques used to sedate ventilated patients. *Intensive Care Med.* 1981;7:217–224.

[2] Bion J.F., Ledingham I.M. Sedation in intensive care – a postal survey. *Intensive Care Med.* 1987;13:215–216.
[3] Hansen-Flaschen J.H., Brazinsky S., Basile C., et al. Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *Jama.* 1991;266:2870–2875.
[4] Payen J.F., Chanques G., Mantz J., et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology.* 2007;106:687–695.
[5] Leone M., Ragonnet B., Alonso S., et al. Variable compliance with clinical practice guidelines identified in a 1-day audit at 66 French adult intensive care units. *Crit Care Med.* 2012;40:3189–3195.
[6] Turner J., Briggs S., Springhorn H., et al. Patients' recollection of intensive care unit experience. *Crit Care Med.* 1990;18:966–968.
[7] Desbiens N.A., Wu A.W., Broste S.K., et al. Pain and satisfaction with pain control in seriously ill hospitalized adults: Findings from the SUPPORT research investigations. *Crit Care Med.* 1996;24:1953–1961.
[8] Choinière M., Melzack R., Girard N., et al. Comparison between patients' and nurses' assessment of pain and medication efficacy in severe burn injuries. *Pain.* 1990;40:143–152.
[9] Parthasarathy S., Tobin M.J. Sleep in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2004;30:197–206.
[10] Venhard J., Orrillard M., Perrotin D., et al. Étude du bruit dans un service de réanimation. *Réanimation Urgences.* 1997;6:613–619.
[11] Keep P., James J., Inman M. Windows in the intensive therapy unit. *Anaesthesia.* 1980;35:257–262.
[12] Davydow D.S., Gifford J.M., Desai S.V., et al. Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30:421–434.
[13] Kress J.P., Gehlbach B., Lacy M., et al. The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1457–1461.
[14] Jackson J.C., Girard T.D., Gordon S.M., et al. Long-term cognitive and psychological outcomes in the awakening and breathing controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:183–191.
[15] Boulain T. Unplanned extubations in the adult intensive care unit: a prospective multicenter study. Association des Réanimateurs du Centre-Ouest. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1131–1137.
[16] Benbenbishty J., Adam S., Endacott R. Physical restraint use in intensive care units across Europe: the PRICE study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2010;26:241–245.
[17] De Jonghe B., Constantin J.M., Chanques G., et al. Physical restraint in mechanically ventilated ICU patients: a survey of French practice. *Intensive Care Med.* 2013;39:31–37.
[18] Strom T., Martinussen T., Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet.* 2010;375:475–480.
[19] Chanques G., Kress J.P., Pohlman A., et al. Impact of ventilator adjustment and sedation-analgesia practices on severe asynchrony in patients ventilated in assist-control mode. *Crit Care Med.* 2013;41:2177–2187.
[20] Marik P.E., Kaufman D. The effects of neuromuscular paralysis on systemic and splanchnic oxygen utilization in mechanically ventilated patients. *Chest.* 1996;109:1038–1042.
[21] Forel J.M., Roch A., Marin V., et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2006;34:2749–2757.
[22] Hraiech S., Yoshida T., Papazian L. Balancing neuromuscular blockade versus preserved muscle activity. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21:26–33.
[23] Papazian L., Forel J.M., Gacouin A., et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363:1107–1116.
[24] De Jonghe B., Cook D., Sharshar T., et al. Acquired neuromuscular disorders in critically ill patients: a systematic review. Groupe de réflexion et d'étude sur les neuromyopathies en réanimation. *Intensive Care Med.* 1998;24:1242–1250.
[25] Anand K., Phil D., Hickey P. Halothane-morphine compared with high dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med.* 1992;326:1–9.
[26] Jacqz-Aigrain E., Daoud P., Burtin P., et al. Placebo-controlled trial of midazolam sedation in mechanically ventilated newborn babies. *Lancet.* 1994;344:646–650.
[27] Alhazzani W., Alshahrani M., Jaeschke R., et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2013;17:R43.

[28] Lascarrou J.B., Le Gouge A., Dimet J., et al. Neuromuscular blockade during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: observational study of neurological and infectious outcomes. *Resuscitation.* 2014;85:1257–1262.
[29] Bruder N., Raynal P., Pellissier D., et al. Influence of body temperature, with or without sedation, on energy expenditure in severe head-injured patients. *Crit Care Med.* 1998;26:568–572.
[30] Mangano D.T., Siliciano D., Hollenberg M., et al. Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *Anesthesiology.* 1992;76:342–353.
[31] Kress J.P., Pohlman A.S., O'Connor M.F., et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2000;342:1471–1477.
[32] Girard T.D., Kress J.P., Fuchs B.D., et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:126–134.
[33] Brook A.D., Ahrens T.S., Schaiff R., et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1999;27:2609–2615.
[34] Mehta S., Burry L., Cook D., et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308:1985–1992.
[35] Shehabi Y., Chan L., Kadiman S., et al. Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 2013;39:910–918.
[36] Barr J., Kishman Jr. C.P., Jaeschke R. The methodological approach used to develop the 2013 Pain, Agitation, and Delirium Clinical Practice Guidelines for adult ICU patients. *Crit Care Med.* 2013;41:S1–S15.
[37] Barr J., Pandharipande P.P. The pain, agitation, and delirium care bundle: synergistic benefits of implementing the 2013 Pain, Agitation, and Delirium Guidelines in an integrated and interdisciplinary fashion. *Crit Care Med.* 2013;41:S99–S115.
[38] Schweickert W.D., Pohlman M.C., Pohlman A.S., et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:1874–1882.
[39] Van der Does A., Van Dyck R. Does hypnosis contribute to the care of burn patients ? Review of the evidence. *Gen Hosp Psychiatry.* 1989;11:119–124.
[40] Chlan L.L., Weinert C.R., Heiderscheit A., et al. Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309:2335–2344.
[41] Bauchner H., Vinci R., Bak S., et al. Parents and procedures: A randomized controlled trial. *Pediatrics.* 1996;98:861–867.
[42] Hughes M.A., Glass P.S., Jacobs J.R. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology.* 1992;76:334–341.
[43] Barr J., Fraser G.L., Puntillo K., et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013;41:263–306.
[44] Papazian L., Albanese J., Thirion X., et al. Effect of bolus doses of midazolam on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with severe head injury. *Br J Anaesth.* 1993;71:267–271.
[45] Jacqz-Aigrain E., Burtin P. Clinical pharmacokinetics of sedatives in neonates. *Clin Pharmacokinet.* 1996;31:423–443.
[46] McMurray T., Collier P., Carson I., et al. Propofol sedation after open heart surgery. A clinical and pharmacokinetic study. *Anaesthesia.* 1990;45:322–326.
[47] Webb S., Roberts B., Breheny F., et al. Contamination of propofol infusions in the intensive care unit: incidence and clinical significance. *Anaesth Intens Care.* 1998;26:162–164.
[48] Wysowski D.K., Pollock M.L. Reports of death with use of propofol (Diprivan) for nonprocedural (long-term) sedation and literature review. *Anesthesiology.* 2006;105:1047–1051.
[49] Culp K.E., Augoustides J.G., Ochroch A.E., et al. Clinical management of cardiogenic shock associated with prolonged propofol infusion. *Anesth Analg.* 2004;99:221–226.
[50] Watt I., Ledingham I. Mortality amongst multiple trauma patients admitted to an intensive therapy unit. *Anaesthesia.* 1984;39:973–981.
[51] Stevens J.J., Griffin R.M., Stow P.J. Prolonged use of isoflurane in a patient with tetanus. *Br J Anaesth.* 1993;70:107–109.

[52] Chabanne R., Perbet S., Futier E., et al. Impact of the anesthetic conserving device on respiratory parameters and work of breathing in critically ill patients under light sedation with sevoflurane. *Anesthesiology.* 2014;121:808–816.
[53] Purrucker J.C., Renzland J., Uhlmann L., et al. Volatile sedation with sevoflurane in intensive care patients with acute stroke or subarachnoid haemorrhage using AnaConDa(R): an observational studydagger. *Br J Anaesth.* 2015;114:934–943.
[54] Muellejans B., Matthey T., Scholpp J., et al. Sedation in the intensive care unit with remifentanil/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. *Crit Care.* 2006;10:R91.
[55] Werner C., Kochs E., Bause H., et al. Effects of sufentanil on cerebral hemodynamics and intracranial pressure in patients with brain injury. *Anesthesiology.* 1995;83:721–726.
[56] Iirola T., Ihmsen H., Laitio R., et al. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term sedation in intensive care patients. *Br J Anaesth.* 2012;108:460–468.
[57] Hall J.E., Uhrich T.D., Barney J.A., et al. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg.* 2000;90:699–705.
[58] Blaudszun G., Lysakowski C., Elia N., et al. Effect of perioperative systemic alpha2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2012;116:1312–1322.
[59] Snapir A., Posti J., Kentala E., et al. Effects of low and high plasma concentrations of dexmedetomidine on myocardial perfusion and cardiac function in healthy male subjects. *Anesthesiology.* 2006;105:902–910.
[60] Shehabi Y., Grant P., Wolfenden H., et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COmpared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology.* 2009;111:1075–1084.
[61] Segredo V., Caldwell J., Matthay M., et al. Persistent paralysis in critically ill patients after long term administration of vecuronium. *N Engl J Med.* 1992;327:524–528.
[62] Frankel H., Jeng J., Tilly E., et al. The impact of implementation of neuromuscular blockade monitoring standards in a surgical intensive care unit. *Ann Surg.* 1996;62:503–506.
[63] Hardin K.A., Seyal M., Stewart T., et al. Sleep in critically ill chemically paralyzed patients requiring mechanical ventilation. *Chest.* 2006;129:1468–1477.
[64] Payen J.F., Bru O., Bosson J.L., et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med.* 2001;29:2258–2263.
[65] Chanques G., Jaber S., Barbotte E., et al. Validation of the french translated Richmond vigilance-agitation scale. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2006;25:696–701.
[66] Devlin J.W., Boleski G., Mlynarek M., et al. Motor Activity Assessment Scale: a valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit [see comments]. *Crit Care Med.* 1999;27:1271–1275.
[67] Riker R.R., Fraser G.L., Simmons L.E., et al. Validating the Sedation-Agitation Scale with the Bispectral Index and Visual Analog Scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med.* 2001;27:853–858.
[68] De Jonghe B., Cook D., Griffith L., et al. Adaptation to the Intensive Care Environment (ATICE): development and validation of a new sedation assessment instrument. *Crit Care Med.* 2003;31:2344–2354.
[69] Marx C., Smith P., Lowrie L. Optimal sedation of mechanically ventilated pediatric critical care patients. *Crit Care Med.* 1994;22:163–170.
[70] Vivien B., Di Maria S., Ouattara A., et al. Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology.* 2003;99:9–17.
[71] Rudis M.I., Sikora C.A., Angus E., et al. A prospective, randomized, controlled evaluation of peripheral nerve stimulation versus standard clinical dosing of neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1997;25:575–583.
[72] Barrientos-Vega R., Mar Sanchez-Soria M., Morales-Garcia C., et al. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs [see comments]. *Crit Care Med.* 1997;25:33–40.
[73] Pasin L., Greco T., Feltracco P., et al. Dexmedetomidine as a sedative agent in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013;8:e82913.
[74] Jakob S.M., Ruokonen E., Grounds R.M., et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA.* 2012;307:1151–1160.

[75] Bioc J.J., Magee C., Cucchi J., et al. Cost effectiveness of a benzodiazepine vs a nonbenzodiazepine-based sedation regimen for mechanically ventilated, critically ill adults. *J Crit Care.* 2014;29:753–757.
[76] Dasta J.F., Jacobi J., Sesti A.M., et al. Addition of dexmedetomidine to standard sedation regimens after cardiac surgery: an outcomes analysis. *Pharmacotherapy.* 2006;26:798–805.
[77] Saarenmaa E., Huttunen P., Leppäluoto J., et al. Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth; a randomized trial. *J Pediatrics.* 1999;134:144–150.
[78] Ji F., Li Z., Nguyen H., et al. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation.* 2013;127:1576–1584.
[79] Somma J., Donner A., Zomorodi K., et al. Population pharmacodynamics of midazolam administered by target controlled infusion in SICU patients after CABG surgery. *Anesthesiology.* 1998;89:1430–1443.
[80] Howton J.C., Rose J., Duffy S., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ketamine in acute asthma. *Ann Emerg Med.* 1996;27:170.
[81] Schutte D., Zwitserloot A.M., Houmes R., et al. Sevoflurane therapy for life-threatening asthma in children. *Br J Anaesth.* 2013;111:967–970.
[82] Spies C.D., Otter H.E., Huske B., et al. Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-orientated adjusted bolus therapy in the ICU. *Intensive Care Med.* 2003;29:2230–2238.
[83] Awissi D.K., Lebrun G., Fagnan M., et al. Alcohol, nicotine, and iatrogenic withdrawals in the ICU. *Crit Care Med.* 2013;41:S57–S68.
[84] Cremer O.L., van Dijk G.W., van Wensen E., et al. Effect of intracranial pressure monitoring and targeted intensive care on functional outcome after severe head injury. *Crit Care Med.* 2005;33:2207–2213.
[85] Bruder N., Lassegue D., Pelissier D., et al. Energy expenditure and withdrawal of sedation in severe head-injured patients. *Crit Care Med.* 1994;22:1114–1119.
[86] Dasta J.F., Kane-Gill S.L., Pencina M., et al. A cost-minimization analysis of dexmedetomidine compared with midazolam for long-term sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2010;38:497–503.
[87] Hager D.N., Dinglas V.D., Subhas S., et al. Reducing deep sedation and delirium in acute lung injury patients: a quality improvement project. *Crit Care Med.* 2013;41:1435–1442.
[88] Soltesz S., Biedler A., Silomon M., et al. Recovery after remifentanil and sufentanil for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery. *Br J Anaesth.* 2001;86:763–768.
[89] Fong J.J., Sylvia L., Ruthazer R., et al. Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome. *Crit Care Med.* 2008;36:2281–2287.

CHAPITRE 144

Mesure et surveillance de la température centrale

Y. Camus; H. Deriaz; A. Lienhart

La température centrale fait partie des paramètres vitaux mesurés en routine et de façon pluriquotidienne chez les patients hospitalisés en réanimation. Sa mesure renseigne sur la présence d'une infection, d'une réaction inflammatoire systémique, de perturbations de la thermorégulation ou sur la réponse à un traitement. La fiabilité de cette mesure est donc fondamentale, d'autant qu'elle peut conduire à des investigations et des décisions thérapeutiques lourdes de conséquences en cas d'erreur (prescription erronée d'une antibiothérapie probabiliste, examens complémentaires inutiles, donc potentiellement dangereux et coûteux). Pour le réanimateur, trois questions se posent : que mesure la température, quelle température surveiller, et avec quel matériel ?

Que mesure la température centrale ?

La distribution des températures n'est pas homogène dans le corps. En physiologie, il est habituel de considérer qu'il y a schématiquement deux compartiments de chaleur séparés par le tonus vasoconstricteur, permanent à l'état de veille. D'une part, un compartiment central, correspondant à l'axe cerveau-médiastin-abdomen, dont la température, dite « température centrale », est étroitement régulée, ne variant normalement que de quelques dixièmes de degré autour d'une valeur moyenne de 37 °C. C'est la température optimale de fonctionnement de la plupart des systèmes enzymatiques. D'autre part, un compartiment périphérique représenté essentiellement par les muscles des membres, dont la température n'est pas régulée et peut varier de plusieurs degrés en quelques heures en fonction de nombreux paramètres : tonus vasomoteur, activité musculaire, température ambiante et température centrale (Fig. 144.1) [1, 2].

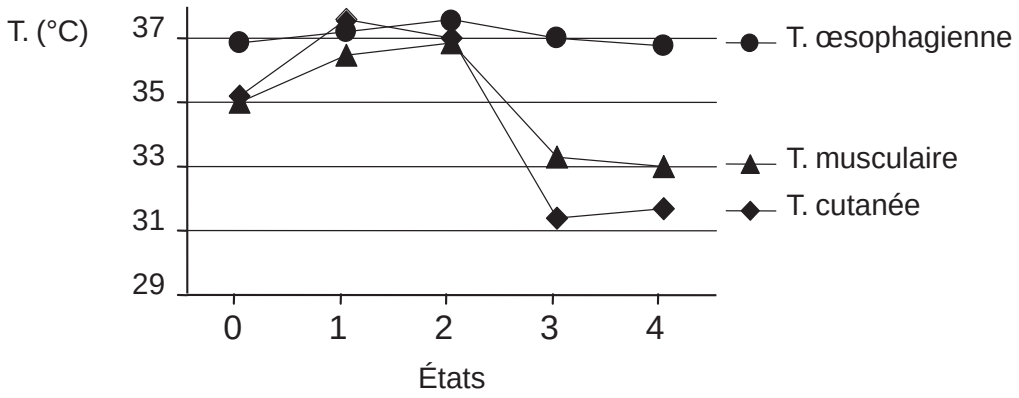


FIG. 144.1 Inhomogénéité des températures corporelles (d'après Webb [1]).
Évolution des températures (T) moyennes œsophagienne, cutanée (front) et musculaire (muscle sacrospinal à 2 cm de profondeur) dans différentes situations thermiques ambiantes (durée d'exposition : 2–3 h pour chaque situation).
0 : confort thermique (T ambiante 27 °C) ; température ambiante élevée (45 °C) : (1) apparition de sueurs, (2) fin d'exposition au chaud ; température ambiante basse (15 °C) : (3) apparition du frisson (4) fin d'exposition au froid.
La température centrale (œsophagienne) ne varie que de quelques dixièmes de degré alors que les températures musculaire et cutanée varient de plusieurs degrés.

Quel matériel utiliser ?

Quatre types de thermomètres sont proposés pour mesurer la température centrale : les thermomètres en verre, électroniques, à infrarouge et à cristaux liquides [3].

Thermomètre à mercure

Ce matériel a longtemps fait référence pour la mesure de la température en médecine. Les risques liés à la toxicité environnementale et le risque de blessures par bris de verre ont fait abandonner son utilisation en pratique clinique.

Thermomètres électroniques

Les thermistors sont des résistances dont la résistivité varie en fonction de la température. Les thermocouples génèrent un faible courant électrique quand deux métaux différents entrent en contact. Ces deux dispositifs sont suffisamment précis pour l'usage clinique et peu coûteux, permettant l'usage unique. La lecture de la température se fait à distance du point de mesure. Le boîtier de lecture peut recueillir les données de plusieurs sondes thermiques et fonctionner sur batterie autonome. Par ailleurs, la conformation de la sonde thermique peut être adaptée pour différents sites de mesure (*cf.* infra), voire intégrée à un autre instrument de surveillance (sonde de Swan-Ganz, sonde urinaire). Les sondes à usages multiples, qui nécessitent une désinfection-décontamination conforme aux protocoles de l'établissement, tendent à disparaître grâce au faible coût de l'usage unique. Les thermomètres électroniques sont les mieux adaptés pour la surveillance en continu de la température des patients.

Thermomètres à infrarouge

Les thermomètres à infrarouge permettent de mesurer la température à partir du rayonnement dans le spectre infrarouge émis par une surface corporelle. Des thermomètres à lecture directe et d'utilisation simple ont été développés pour la mesure de la température tympanique et de l'artère temporale. Ils utilisent des algorithmes pour estimer la température centrale à partir de la température mesurée par le matériel utilisé.

Thermomètres à cristaux liquides

Ces thermomètres utilisent la variation d'orientation et donc de couleur de certains cristaux en fonction de la température. Un mélange gradué de différents types de cristaux permet d'observer le déplacement

d'un index coloré le long d'une échelle de température. Ces thermomètres sont proposés pour mesurer la température centrale par extrapolation à partir de la température cutanée au niveau du front.

Où et comment mesurer la température centrale ?

Le choix du site de mesure dépend de la situation clinique du patient. La mesure continue est ainsi nécessaire, par exemple, dans la prise en charge d'une hypothermie grave accidentelle ou d'une hyperthermie d'effort. Dans la majorité des situations, la mesure de la température est ponctuelle, pluriquotidienne. La facilité d'apprentissage et d'utilisation du matériel, la rapidité du recueil des données sont alors essentielles, sans être au détriment d'une mesure fiable de la température centrale. Les choix du type de matériel et du site de mesure sont ici déterminants pour la fiabilité des mesures. La fiabilité d'un matériel doit avoir été évaluée avec une méthodologie reposant sur une analyse de Bland et Altman qui permet d'en évaluer le biais, la précision et les limites d'agrément par rapport à une méthode de référence [4]. Le risque de contamination bactérienne doit être pris en compte. La présence d'un germe multirésistant ou de germes à virulence élevée doit entraîner l'application de mesures rigoureuses. Le choix d'un matériel à usage unique qui sera éliminé dans la filière DASRI est à préférer. En cas d'impossibilité de recours à l'usage unique, le matériel doit être dédié à un seul patient infecté ou colonisé, le matériel maintenu en permanence dans sa chambre jusqu'à levée des mesures générales appliquées dans ces situations et désinfecté au moins une fois par jour selon les procédures en vigueur dans l'établissement [5].

Méthodes fiables de la mesure de la température centrale

Température cardiaque

Le cœur droit reçoit le mélange des sangs provenant du noyau et de la périphérie : sa température est considérée comme étant la température centrale de référence (« *gold standard* »). Cette température peut être mesurée directement au niveau de l'artère pulmonaire par la thermistance d'une sonde de Swan-Ganz [6, 7]. Dans les études d'évaluation clinique, la précision de la mesure de la température centrale au niveau d'autres sites et d'autres matériels est comparée à cette température de référence. Ce monitorage s'impose en cas d'hypothermie accidentelle grave en raison des risques liés à l'hypothermie myocardique (à 30 °C : inefficacité circulatoire ; à 28 °C : fibrillation ventriculaire). Ses autres indications tendent à se réduire avec les nouveaux moyens non ou peu invasifs de monitorage hémodynamique (doppler œsophagien, échographie trans-œsophagienne).

Température œsophagienne

La mesure de la température centrale par une sonde thermique œsophagienne est la méthode la plus proche de la température cardiaque et peut également être considérée comme température de référence [8–10]. L'extrémité de la sonde est descendue en rétrocardiaque à environ 35 cm des arcades dentaires. Sa position peut être vérifiée radiologiquement ou par stéthoscope œsophagien (la sonde doit être descendue 15 cm au-delà de l'endroit où s'entendent le mieux les bruits, tant du cœur que de la respiration [8]). Les risques pour le patient sont les fausses routes (sous-muqueuse ou bronchique) et l'ulcération d'un œsophage fragile (œsophagite caustique et varices). Cette méthode est à privilégier chez les patients sous sédation, mais est mal acceptée chez les patients éveillés.

Températures buccale et pharyngée

La température buccale est mesurée par un thermomètre électronique dont la sonde doit être placée dans la fossette sublinguale, la bouche étant fermée pour éviter une pollution de la mesure par l'air ambiant. De même, en cas d'intubation, la sonde thermique doit être placée dans la fossette sublinguale du côté opposé à la sonde d'intubation pour éviter les erreurs entraînées par la température du mélange gazeux qui y circule. La mesure de la température par cette méthode est très acceptable par rapport à la mesure de référence et en fait un moyen fiable, simple d'utilisation et d'apprentissage [6, 7, 10, 11]. Le matériel est réutilisable, une protection en plastique à usage unique recouvrant la sonde lors de chaque mesure. La mesure de la température nasopharyngée permet un monitorage continu chez les patients sédatés avec les mêmes précautions que pour la mesure par voie buccale. L'évaluation de sa fiabilité repose toutefois sur une étude ancienne avec une méthodologie non appropriée [12].

Température de la vessie

La sonde thermique est intégrée à la sonde vésicale, posée pour la surveillance de la diurèse. Ce site offre une très bonne alternative au cathéter artériel pulmonaire, en l'absence de celui-ci, quand une surveillance continue de la température est souhaitée [9, 10].

Température auriculaire

Placé dans le conduit auditif externe, ce nouveau dispositif, semblable à une oreillette de téléphone mobile, utilise la technologie infrarouge pour mesurer la température tympanique.

Très confortable, ce matériel peut être utilisé pour le monitorage continu de la température centrale chez le patient non sédaté. Les premières études concluent à une bonne fiabilité ; mais peu nombreuses, elles demandent à être confirmées. Le délai de plusieurs minutes nécessaire pour stabiliser la température en est un inconvénient relatif [13, 14].

Méthodes peu fiables de mesure de la température centrale

Température tympanique

Seule la mesure de la température tympanique par une sonde au contact direct du tympan et isolée de la température ambiante assure une très bonne fiabilité par rapport à la température de référence. Mais les conditions d'utilisation (inconfort du patient, risque de déplacement, etc.) la réservent aux études cliniques [3]. La température peut être mesurée avec un thermomètre à infrarouge introduit dans le canal auditif et qui mesure la température du tympan. Ce type de matériel, s'il est facile d'utilisation, apparaît peu fiable. Dans la majorité des études publiées, les divergences avec la température de référence sont trop importantes pour en recommander l'utilisation [10, 15–17]. L'entraînement des personnels à l'utilisation de ce matériel n'en améliore pas les performances [18].

Température rectale

La faible vascularisation du rectum est responsable d'une inertie thermique qui rend ce site inapproprié quand des variations rapides de la température centrale sont attendues. La présence de fèces agissant comme isolant thermique diminue la fiabilité des mesures recueillies. Cette fiabilité est inférieure à celle obtenue au niveau des sites œsophagien, buccal et vésical [9].

Température axillaire et inguinale

La mesure de la température centrale au niveau de sites où des artères de gros diamètre sont proches de la peau (creux axillaire avec le bras collé au corps, pli inguinal avec la cuisse en adduction) présente trop de variations par rapport à la température de référence pour pouvoir être recommandée [9, 10, 19].

Température cutanée

La mesure de la température de l'artère temporale à l'aide d'un thermomètre à infrarouge par voie transcutanée est une nouvelle méthode non invasive mais dont les performances sont médiocres [7, 20]. Des thermomètres reposant sur ce principe permettent la mesure de la température frontale sans contact avec le patient, donc sans risque pour le personnel soignant, mais avec les mêmes réserves en termes de fiabilité. Ils sont notamment utilisés comme l'un des moyens du dépistage de patients en provenance d'une zone d'endémie et susceptibles d'avoir été contaminés par le virus Ebola [21].

L'utilisation de dispositifs à cristaux liquides qui, appliqués sur le front, extrapolent la température centrale à partir de la température cutanée via un facteur de correction, est logiquement peu performante en termes de fiabilité [22].

La température cutanée dépend en effet de plusieurs facteurs indépendants de la température centrale, tels que le tonus vasomoteur des vaisseaux sous-cutanés et la température ambiante.

Conclusion

Le choix du matériel doit être dicté par sa fiabilité par rapport à une méthode de référence évaluée par une méthodologie adaptée. Le choix du site et du caractère continu ou pluriquotidien de la mesure dépend de la situation clinique du patient.

Si la mesure continue de la température centrale est au mieux assurée par l'utilisation d'une sonde de Swan-Ganz, elle est limitée par les indications de ce monitorage. Aussi, le plus souvent, le monitorage continu de la température centrale peut être assuré par l'utilisation d'une sonde thermique œsophagienne.

Quand une simple surveillance pluriquotidienne de la température centrale est indiquée, l'utilisation du thermomètre électrique buccal est une méthode simple et fiable.

Les autres méthodes n'assurent pas une fiabilité suffisante pour être généralement recommandées en réanimation.

Enfin, le risque de contamination croisée doit faire privilégier l'usage unique et respecter les protocoles de décontamination et désinfection, ce qui est encore plus évident en présence d'un patient infecté ou colonisé par un germe virulent ou multirésistant.

Références

[1] Webb P. Temperatures of skin, subcutaneous tissue, muscle and core in resting men in cold, comfortable and hot conditions. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1992;64(5):471–476.

[2] Camus Y., Delva E., Lienhart A. Hypothermie peropératoire non provoquée chez l'adulte. In: *EMC Anesthésie-réanimation.* Paris: Elsevier; . 2007;36-413-A-10.

[3] Lienhart A., Deriaz H. Monitorage de la température et lutte contre l'hypothermie. In: Samii K., ed. *Anesthésie-Réanimation Chirurgicale.* 2e édition Paris: Flammarion; 1995:414–418.

[4] Myles P.S., Cui J. Using the Bland-Altman method to measure agreement with repeated measures. *Br J Anaesth.* 2007 Sep;99(3):309–311.

[5] Ministère de la Santé et des Solidarités. Note DHOS/E2/DGS/5C/2006/335 du 1er septembre 2006 relative aux recommandations de maîtrise de la diffusion des infections à Clostridium difficile dans les établissements de santé. [http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nosoco/clostridium/note_dhosdgs.Pdf].

[6] Giuliano K.K., Scott S.S., Elliot S., et al. Temperature measurement in critically ill orally intubated adults: a comparison of pulmonary artery core, tympanic, and oral methods. *Crit Care Med.* 1999 Oct;27(10):2188–2193.

[7] Hooper V.D., Andrews J.O. Accuracy of noninvasive core temperature measurement in acutely ill adults: the state of the science. *Biol Res Nurs.* 2006 Jul;8(1):24–34.

[8] Kaufman R.D. Relationship between esophageal temperature gradient and heart and lung sounds heard by esophageal stethoscope. *Anesth Analg.* 1987 Oct;66(10):1046–1048.

[9] Lefrant J.Y., Muller L., de La Coussaye J.E., et al. Temperature measurement in intensive care patients: comparison of urinary bladder, oesophageal, rectal, axillary, and inguinal methods versus pulmonary artery core method. *Intensive Care Med.* 2003 Mar;29(3):414–418.

[10] Forbes S.S., Eskicioglu C., Nathens A.B., et al. McLeod RS; Evidence-based guidelines for prevention of perioperative hypothermia. Best Practice in General Surgery Committee, University of Toronto. *J Am Coll Surg.* 2009 Oct;209(4):492–503.

[11] Giuliano K.K., Giuliano A.J., Scott S.S., et al. Temperature measurement in critically ill adults: a comparison of tympanic and oral methods. *Am J Crit Care.* 2000 Jul;9(4):254–261.

[12] Cork R.C., Vaughan R.W., Humphrey L.S. Precision and accuracy of intraoperative temperature monitoring. *Anesth Analg.* 1983 Feb;62(2):211–214.

[13] Kiya T., Yamakage M., Hayase T., et al. The usefulness of an earphone-type infrared tympanic thermometer for intraoperative core temperature monitoring. *Anesth Analg.* 2007 Dec;105(6):1688–1692.

[14] Masamune T., Yamauchi M., Wada K., et al. The usefulness of an earphone-type infrared tympanic thermometer during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: clinical report. *J Anesth.* 2011 Aug;25(4):576–579.

[15] Stavem K., Saxholm H., Smith-Erichsen N. Accuracy of infrared ear thermometry in adult patients. *Intensive Care Med.* 1997 Jan;23(1):100–105.

[16] Moran J.L., Peter J.V., Solomon P.J., et al. Tympanic temperature measurements: are they reliable in the critically ill? A clinical study of measures of agreement. *Crit Care Med.* 2007 Jan;35(1):155–164.

[17] Sessler D.I. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology.* 2008 Aug;109(2):318–338.

[18] Petersen M.H., Hauge H.N. Can training improve the results with infrared tympanic thermometers? *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997 Sep;41(8):1066–1070.

[19] Lawson L., Bridges E.J., Ballou I., et al. Accuracy and precision of noninvasive temperature measurement in adult intensive care patients. *Am J Crit Care.* 2007 Sep;16(5):485–496.

[20] Suleman M.I., Doufas A.G., Akça O., et al. Insufficiency in a new temporal-artery thermometer for adult and pediatric patients. *Anesth Analg.* 2002 Jul;95(1):67–71.

[21] Hausfater P., Zhao Y., Defrenne S., et al. Cutaneous infrared thermometry for detecting febrile patients. *Emerg Infect Dis.* 2008 Aug;14(8):1255–1258.

[22] Patel N., Smith C.E., Pinchak A.C., et al. Comparison of esophageal, tympanic, and forehead skin temperatures in adult patients. *J Clin Anesth.* 1996 Sep;8(6):462–468.

CHAPITRE 145

Imagerie au lit du malade

L. Monnier-Cholley; E. Maury; L. Arrivé

Les patients hospitalisés en réanimation sont généralement difficilement transportables du fait de la nécessité d'une surveillance permanente, des multiples dispositifs de monitorage et de la ventilation assistée dont ils sont souvent dépendants. Les examens d'imagerie sont donc fréquemment réalisés au lit du patient. Nous aborderons dans ce chapitre les différents examens d'imagerie diagnostique et interventionnelle réalisables au lit du malade en évoquant les difficultés techniques, les avantages et les limites des différentes méthodes et les possibilités d'avenir avec le développement des réseaux d'images.

Imagerie diagnostique

Examens standards

Radiographie du thorax

La radiographie du thorax est l'examen radiologique le plus prescrit dans une unité de soins intensifs. Sa prescription systématique journalière était habituelle dans la plupart des services de réanimation chez les malades bénéficiant d'une ventilation mécanique. L'utilité de réaliser des clichés journaliers chez des patients en soins intensifs a été étudiée par plusieurs équipes. On a longtemps considéré que dans les unités de soins intensifs à orientation cardiopneumologique et surtout chez les patients intubés-ventilés, cette pratique était justifiée puisque jusqu'à 65 % des examens peuvent montrer des anomalies significatives influençant la thérapeutique [1–3]. Plusieurs essais randomisés et une méta-analyse ont bien montré qu'il n'était plus indispensable de réaliser une radiographie du thorax systématique quotidienne, même chez des patients bénéficiant d'une ventilation mécanique [4–7]. Une des difficultés majeures rencontrées lors de l'interprétation des clichés de thorax en réanimation est la comparaison avec les radiographies antérieures lorsque les conditions techniques et le positionnement sont trop différents d'un cliché à l'autre. Ces radiographies imposent donc une grande rigueur de réalisation malgré les difficultés pratiques que pose un patient alité, difficile à déplacer. Les clichés sont réalisés avec une distance foyer-film non fixe, en dos-plaque et le plus souvent en décubitus dorsal. Tout changement dans la technique entre deux radiographies successives doit être mentionné sur le film pour être pris en compte lors de l'interprétation [1]. Même si les conditions sont optimales, les radiographies faites au lit du patient sont souvent de qualité inférieure à celles réalisées dans le service de radiologie. Les raisons principales sont les variations importantes d'exposition, les artefacts de mouvements et le rayonnement diffusé [1].

La numérisation des images permet de faire disparaître les grandes variations d'exposition, ce qui explique le développement rapide de cette technique pour la réalisation des radiographies de thorax au lit. En effet, un des avantages principaux des clichés numérisés est la possibilité d'obtenir une qualité d'image relativement homogène malgré de grandes variations dans les paramètres d'exposition grâce aux traitements ultérieurs de l'image. Ceci entraîne une quasi-disparition des clichés à refaire [1, 8]. D'autre part, le médiastin et les différents cathéters ou sondes sont mieux visibles que sur une radiographie standard (Fig. 145.1). Les autres avantages comprennent les possibilités de stockage et de transmission.

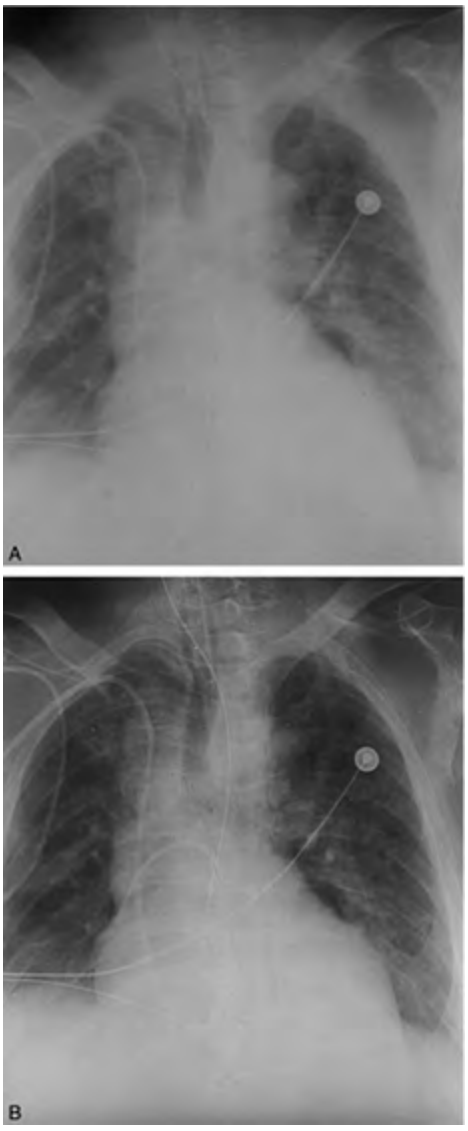


FIG. 145.1 Radiographie thoracique au lit.
a) Le cliché classique analogique n'est pas assez pénétré, il est trop « blanc ». L'analyse du médiastin et des sondes en projection du médiastin est difficile.
b) Le contraste est nettement amélioré sur le cliché numérisé.

Le rayonnement diffusé est la cause principale du faible contraste des clichés au lit [1, 8]. Les effets liés au rayonnement diffusé prédominent dans les zones de densité élevée (médiastin et régions rétrodiaphragmatiques). La visibilité des cathéters et drains ainsi que de la pathologie rétrocardiaque ou rétrodiaphragmatique est donc diminuée, en particulier chez les patients obèses. L'utilisation de grilles antidiffusantes est très efficace pour réduire la fraction de rayonnement diffusé. Néanmoins, l'utilisation de ces grilles pour les radiographies au lit est encore très limitée, principalement du fait du poids supplémentaire et des difficultés de positionnement et d'alignement qu'elles imposent au technicien [8]. Plusieurs compagnies ont maintenant mis sur le marché des grilles incorporées dans les cassettes permettant une bonne qualité d'image pour un poids acceptable. Certains procédés électroniques ou à rayons laser sont proposés pour permettre un alignement satisfaisant [8, 9].

L'efficacité de la radiographie du thorax pour détecter les anomalies pleuro-parenchymateuses est bonne, mais souvent non spécifique. En effet, atélectasie, inhalation, pneumopathie, hémorragie intra-alvéolaire, œdème aigu du poumon atypique ou SDRA asymétrique peuvent être difficiles à différencier.

Cliché d'abdomen sans préparation (ASP)

Le cliché d'ASP est souvent le premier demandé face à un tableau abdominal aigu. Les principales structures qui doivent être analysées sont les cathéters et drains, le squelette, la répartition de l'air et la présence de

calcifications anormales. L'étude de l'air intra-abdominal comprend l'analyse d'une répartition anormale de l'air intradigestif (signes d'occlusion digestive) et la recherche d'air extradigestif. Parmi les nombreuses causes d'air extradigestif, on recherche un pneumopéritoine, une collection abcédée, une pneumatose intestinale, une aéroportie, une aérobilie, une cholécystite, une pyélonéphrite gangréneuse, etc. Parmi les calcifications anormales, on peut voir des phlébolithes extrêmement fréquents, chez les sujets de plus de 50 ans, qu'il ne faut pas confondre avec un calcul urétéral, un stercolithe appendiculaire, une lithiase vésiculaire et des calcifications pancréatiques ou des calcifications vasculaires [10].

Transmission d'images (téléradiologie)

La téléradiologie a pour but de transmettre des clichés numérisés d'un lieu à un autre, en particulier au sein d'un même hôpital. Le transfert d'images dans le service de réanimation permet un accès immédiat aux clichés, entraînant une prise en charge plus rapide du patient [11, 12]. Les radiographies peuvent être acquises directement par une technique numérisée ou être secondairement numérisées. La transmission au sein d'un réseau implique néanmoins quelques exigences techniques. Deux moyens sont utilisés : la capture directe des données brutes de l'image initiale ou la capture du signal vidéo. La première méthode n'entraîne aucune perte d'information, mais impose un standard DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*). La deuxième méthode ne procure pas une aussi bonne qualité d'image que la première du fait d'une perte d'information lors de la conversion de l'image numérisée initiale en image analogique (avec retour à un support numérique) [8]. Les images ainsi numérisées peuvent être transférées par ligne téléphonique ou mieux par réseaux d'ordinateurs. Le système de transfert d'images va souvent de pair avec un système de stockage appelé PACS (*Picture Archiving and Communication System*).

Imagerie interventionnelle

La radiologie interventionnelle voit régulièrement croître ses indications. Au lit du malade, sa singularité est que la seule méthode de guidage utilisable soit l'échographie. Ainsi il faut, avant d'envisager un geste de radiologie interventionnelle au lit du malade, peser les avantages respectifs de ne pas déplacer un malade fragile et l'intérêt de bénéficier d'un plateau technique complet centré sur le scanner qui réalise en quelques minutes un bilan détaillé des lésions et oriente de façon optimale un geste interventionnel. Cela étant dit, plusieurs techniques peuvent être réalisées au lit du malade.

Ponction et biopsie percutanées

Il n'y a pas d'inconvénient majeur à la réalisation d'une ponction ou d'une biopsie percutanée au lit du malade.

Il existe de nombreuses sondes d'échographie spécifiquement étudiées pour effectuer des ponctions. Certaines ont un système de guidage adaptable à la sonde. D'autres sont percées en leur centre pour permettre le passage de l'aiguille à biopsie. Il est également possible de réaliser une biopsie guidée par échographie sans système de guidage spécifique. Lorsque la ponction paraît difficile, il est parfois utile de travailler à deux, l'un réalisant la ponction, l'autre optimisant la position de la sonde pour contrôler en permanence le trajet de l'aiguille.

Il existe deux contre-indications principales, communes à l'ensemble des organes et aux ponction et biopsie percutanées :

- la première est un trouble sévère de l'hémostase (TP inférieur à 50 % ou taux de plaquettes inférieur à 50 000/mL) ;
- la deuxième est l'absence de voie d'abord permettant d'éviter des structures vasculaires ou digestives [13].

Concernant les biopsies hépatiques, la présence d'ascite est également une contre-indication.

Le matériel de ponction varie en fonction de l'organe, des résultats attendus et de l'opérateur. L'obtention d'un prélèvement histologique de bonne qualité nécessite l'utilisation d'aiguilles de relativement gros calibre (16 ou 18 G), même si l'on peut obtenir de petits prélèvements qui peuvent être analysés en anatomopathologie avec des aiguilles de 20 G [14]. Les aiguilles inframillimétriques (21 ou 22 G) permettent des prélèvements cytologiques. Lorsqu'il s'agit d'un prélèvement bactériologique, le calibre de l'aiguille dépend principalement de la viscosité du matériel à prélever. On peut parfaitement ponctionner de façon satisfaisante une collection séreuse ou sérohématique à l'aide d'aiguilles inframillimétriques (20 à 22 G). S'il s'agit d'abcès au contenu épais, il est généralement nécessaire d'utiliser des aiguilles de plus gros calibre (19 ou 18 G) [15] (Fig. 145.2).

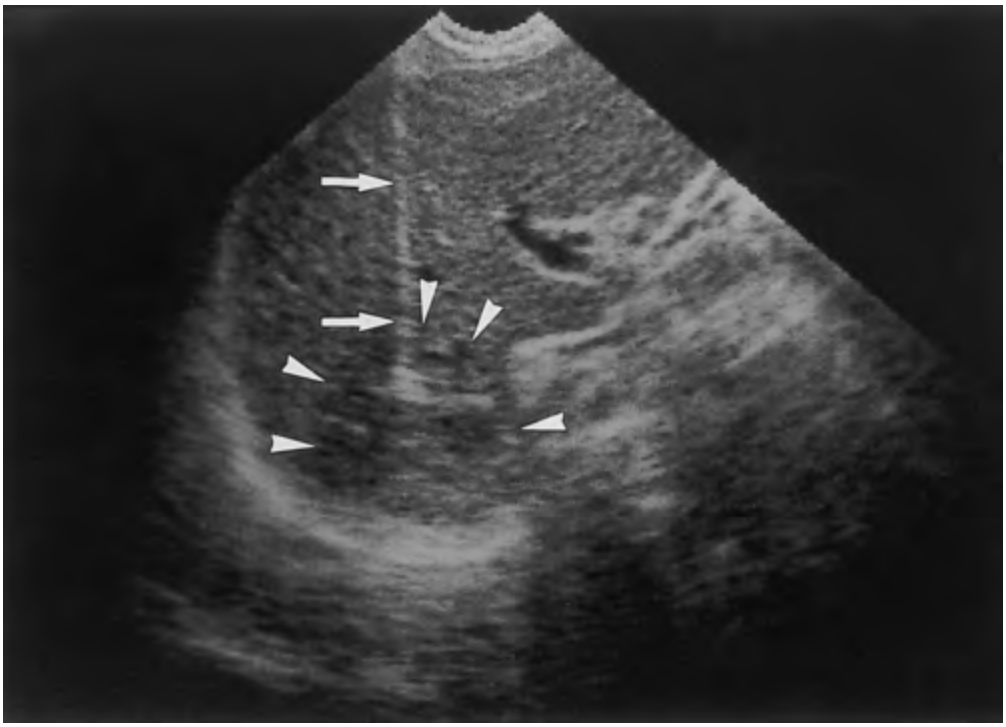


FIG. 145.2 **Ponction à l'aide d'une aiguille 19 G (flèches) d'un abcès hépatique au stade précollecté (têtes de flèches).**

Ponction drainage

Il existe deux techniques pour le drainage percutané d'une collection : la technique du trocart et la technique d'échange sur guide. Avec la technique du trocart, le cathéter de drainage est monté directement sur un trocart et la ponction se fait en un seul temps. Après mise en place du cathéter dans la collection, le mandrin est retiré progressivement et le cathéter de drainage est poussé et enroulé dans la collection (Fig. 145.3). Cette technique très simple, permettant d'éviter les échanges de cathéter et de guide, est facilement utilisable au lit du malade. Par contre, elle nécessite un trajet parfaitement établi [16].



FIG. 145.3 **Contrôle de la position correcte du drain (flèches) au sein d'une volumineuse collection postopératoire sérohématique.**

La technique d'échange sur guide comprend plusieurs gestes. Dans un premier temps, on ponctionne la cavité à drainer à l'aide d'une aiguille-cathéter téflonnée 5 F. Une fois l'aiguille-cathéter mise en place au sein de la collection, on passe un guide qui vient s'enrouler dans la collection. Il est ensuite nécessaire de dilater progressivement le trajet de ponction en utilisant des dilatateurs de taille croissante qui sont échangés sur le guide. Lorsque la dilatation est arrivée jusqu'à la taille du cathéter de drainage, il est finalement mis en place. La manipulation des guides, des dilatateurs et des cathéters complique nettement cette technique. Par contre, elle présente moins de risques dans le cas d'abcès profonds grâce au faible calibre de la première aiguille de ponction [17].

Néphrostomie percutanée

Il est tout à fait exceptionnel mais techniquement réalisable d'effectuer une néphrostomie percutanée au lit du malade. Le principe est d'introduire par voie percutanée transrénale une sonde de drainage externe dont l'extrémité multiperforée est placée dans le bassinet. La ponction initiale du calice adéquat s'effectue sous guidage échographique. Lorsque l'aiguille a atteint le calice, un guide est introduit dans les cavités pyélocalicielles. Sur ce guide sont échangés des dilatateurs, jusqu'au calibre prévu pour la sonde de drainage [18].

Fibrinolyse en cas d'occlusion artérielle aiguë

Les indications de la fibrinolyse *in situ*, en cas d'occlusion artérielle aiguë, sont largement discutées. On se limitera ici à rappeler qu'il est possible, après que la sonde de fibrinolyse ait été mise en place en salle de cathétérisme ou en salle d'angiographie, de vérifier l'efficacité du traitement thrombolytique au lit du malade en réalisant une simple radiographie au lit avec une injection de 10 cm^3 de produit de contraste. Il est évident que ce cliché au lit ne remplace pas l'artériographie de contrôle, mais il permet de juger de l'efficacité de la fibrinolyse.

Références

[1] Henschke C.I., Yankelevitz D.F., Wand A., et al. Chest radiography in the ICU. *Clin Imag.* 1997;21:90–103.

[2] Henschke C.I., Yankelevitz D.F., Wand A., et al. Accuracy and efficacy of chest radiography in the intensive care unit. *Radiol Clin N Amer.* 1996;34:21–31.
[3] Hall J.B., White S.R., Karrison T. Efficacy of daily routine chest radiographs in intubated, mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 1991;19:689–693.
[4] Clec'h C., Simon P., Hamdi A., et al. Are daily routine chest radiographs useful in critically ill, mechanically ventilated patients ? A randomized study. *Intensive Care Med.* 2008;34:264–270.
[5] Kripoval M., Shlobin O.A., Schwartzstein R.M. Utility of daily routine portable chest radiographs in mechanically ventilated patients in the medical ICU. *Chest.* 2003;123:1607–1614.
[6] Hejblum G., Chalumeau-Lemoine L., Ioos V., et al. Comparison of routine and on-demand prescription of chest radiographs in mechanically ventilated adults: a multicentre, cluster-randomised, two-period crossover study. *Lancet.* 2009;374:1687–1693.
[7] Oba Y., Zaza T. Abandoning daily routine chest radiography in the intensive care unit: metaanalysis. *Radiology.* 2010;255:386–395.
[8] MacMahon H., Giger M. Portable chest radiography techniques and teleradiology. *Radiol Clin N Amer.* 1996;34:1–20.
[9] Korhola O., Bondestam S., Savikurki S., et al. Improvement of bedside chest radiograph quality using a high ratio grid and an electronic angle meter for alignment. *Acta Radiol.* 1994;35:244–246.
[10] Roszler M.H. Plain film radiologic examination of the abdomen. *Crit Care Clin.* 1994;10:277–296.
[11] Tucker D.M., Barnes G.T., Koehler R.E. Picture archiving communication systems in the intensive care unit. *Radiology.* 1995;196:297–304.
[12] Kundel H.L., Seshadri S.B., Langlotz C.P., et al. Prospective study of a PACS : information flow and clinical action in a medical intensive care unit. *Radiology.* 1996;199:143–149.
[13] Little A.F., Ferris J.V., Dodd 3rd G.R., et al. Image-guided percutaneous hepatic biopsy : effect of ascites on the complication rate. *Radiology.* 1996;199:79–83.
[14] Yu S.C., Lau W.Y., Leung W.T., et al. Percutaneous biopsy of small hepatic lesions using an 18 gauge automated needle. *Brit J Radiol.* 1998;71:621–624.
[15] Yu C.S., Lo H.R., Kan P.S., et al. Pyogenic liver abscess : treatment with needle aspiration. *Clin Radiol.* 1997;52:912–916.
[16] Goletti O., Lippolis P.V., Chiarugi M., et al. Percutaneous ultrasound-guided drainage of intra-abdominal abscesses. *Brit J Surg.* 1993;80:336–339.
[17] Malangoni M.A., Shumate C.R., Thomas H.A., et al. Factors influencing the treatment of intra-abdominal abscesses. *Amer J Surg.* 1990;159:167–171.
[18] Lynch W., Doust B., Golovsky D. Percutaneous dilatation of difficult nephrostomy tracts. *Brit J Urol.* 1992;70:455–456.

CHAPITRE 146

Échographie générale en réanimation

É. Maury; J.-L. Baudel; H. Ait-Oufella

Quelques notions essentielles

Principes des ultrasons

On peut comparer le phénomène des ultrasons utilisés en imagerie médicale à la propagation d'une onde à la surface de l'eau. Ce signal présente, au cours du temps en un même point, des variations sinusoïdales périodiques (caractérisées par une période –inverse de la fréquence). En outre, le signal, se déplaçant dans le milieu, présente une variation sinusoïdale dans l'espace définie par la longueur d'onde. Une sonde d'échographie est un émetteur récepteur qui va émettre des ultrasons et analyser les ultrasons qui seront réfléchis par les structures rencontrées. La fréquence des ultrasons utilisés en imagerie médicale est comprise entre 1 et 10 MHz. Une fréquence élevée (5 à 10 MHz) permet d'améliorer la résolution axiale, mais ne permet que d'explorer la superficie (vaisseau, glissement pleural). Il sera par contre nécessaire d'utiliser des sondes à basse fréquence (1,5 à 3,5 MHz) pour explorer des organes profonds (cœur, abdomen) au détriment de la résolution axiale. Il est possible d'améliorer la résolution latérale en diminuant le champ (la largeur de l'image) et en utilisant les images de seconde ou troisième harmonique. La qualité de l'image est d'autant meilleure que la fréquence est élevée. L'image apparaît selon une échelle de gris. Les structures noires sont dites anéchogènes, les structures grises hypo-échogènes et les structures blanches hyperéchogènes. L'eau conduit très bien les ultrasons et apparaîtra noire (anéchogène), les muscles sont plutôt hypo-échogènes et la graisse hyperéchogène. Les lithiases calciques, les gaz arrêtent les ultrasons en leur donnant un aspect hautement hyperéchogène. L'air ne transmettant pas les ultrasons, il est nécessaire d'appliquer une substance hydratée (gel) sur la sonde afin d'avoir un contact total entre la sonde et la peau. Les ultrasons s'utilisent selon plusieurs modalités.

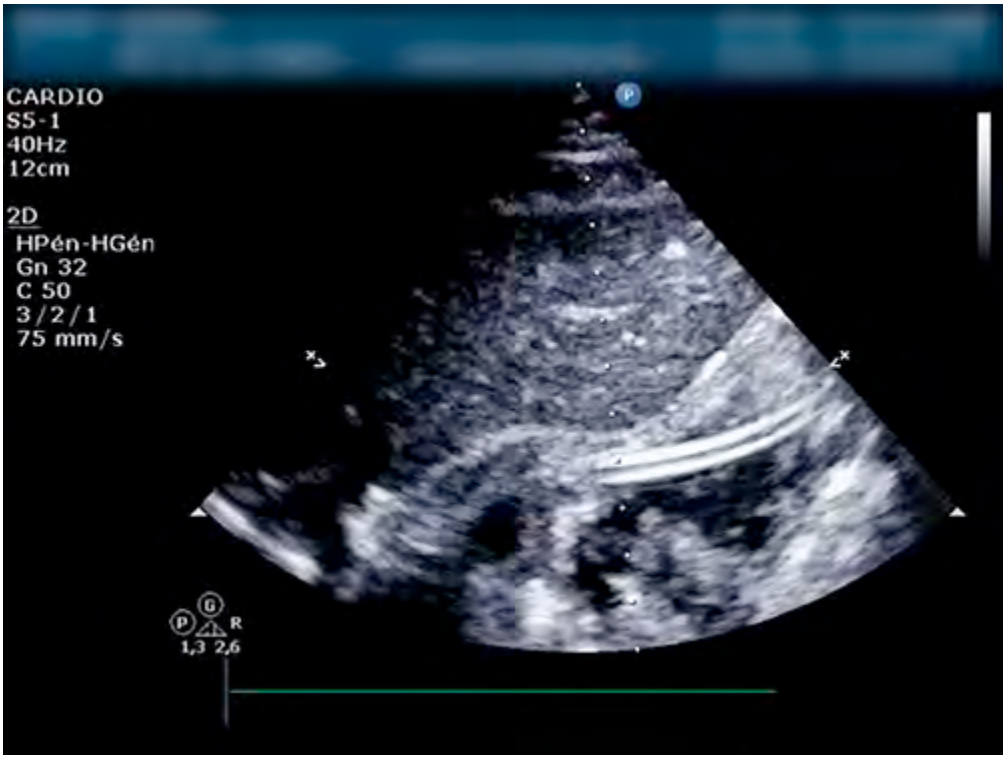
- L'échographie bidimensionnelle (écho 2D) permet d'analyser des structures mobiles ou pas, situées dans un plan défini par deux dimensions :
  – la profondeur, distance séparant la structure du point de contact de la sonde avec la peau ;
  – la hauteur (axe céphalo-caudal pour une coupe longitudinale) ou la largeur (axe droit gauche pour une coupe transversale). Il est indispensable de savoir s'orienter sur l'écran.
- Le mode temps-mouvement (TM) permet de visualiser le mouvement de structures situées sur une même ligne (l'axe du tir TM). Le mode TM donne une représentation du mouvement en deux dimensions :
  – la profondeur, distance séparant la structure du point de contact de la sonde avec la peau ;
  – le temps.
- Le Doppler est basé sur l'effet Doppler lié aux modifications de fréquence (entre le signal émis et le signal reçu) induites par les mouvements des structures sur lesquelles se réfléchissent les ultrasons (globules rouges, parois cardiaques). Il y a plusieurs applications de l'effet Doppler. En Doppler continu, l'émetteur récepteur émet des ultrasons et analyse le signal réfléchi de **façon continue**. Ce mode permet de détecter des vélocités très élevées (jusqu'à 5 m/s) et d'en connaître le sens et la direction, mais pas d'apprécier la profondeur à laquelle elles se situent. En Doppler pulsé, la sonde émet et reçoit **alternativement** des ultrasons qui vont analyser des vélocités au niveau d'un volume d'échantillonnage défini. Il est donc possible de définir la valeur, la profondeur, le sens et la direction pour des vélocités qui ne sont pas trop élevées (car survient alors une **ambiguïté de vitesse** se traduisant par le phénomène d'*aliasing*). Le Doppler couleur correspond à une analyse en Doppler pulsé multisites et donne le sens du flux : rouge pour un flux se dirigeant vers la sonde, bleu pour un flux s'en

éloignant, vert pour les vitesses élevées. Le Doppler énergie recueille des vélocités beaucoup plus basses que le Doppler couleur et n'analyse ni le sens ni la direction dans la détection du flux. Le Doppler tissulaire évalue les déplacements des parois cardiaques.

L'échographie : une extension qualitative de l'examen clinique

Initialement pratiquée par les radiologues, l'échographie est aujourd'hui pratiquée par les cliniciens au lit du malade [1]. Les applications de l'échographie sont multiples et intéressent aussi bien la pneumologie [2], la gastro-entérologie, la rhumatologie, l'anesthésie et l'ensemble des spécialités qui continuent à garder un intérêt pour la médecine clinique. L'échographie est pour certains appelée à totalement remplacer le stéthoscope (ce qui est sans doute excessif) et doit être maintenant enseignée à tous les étudiants en médecine [3]. L'échographie est un examen de réalisation rapide, fournissant un résultat immédiat, non irradiant, reproductible, peu coûteux et qui, à la différence du scanner ou de l'IRM, ne nécessite pas de transporter le patient. Ce point justifie à lui seul que chaque unité de réanimation, destinée par essence à prendre en charge des patients instables, possède ou ait un accès rapide à l'échographie et que les médecins réanimateurs aient une compétence en échographie générale [4]. Il s'agit d'une part de fournir un diagnostic rapide, et d'autre part de sécuriser les nombreuses procédures invasives auxquelles sont soumis les patients de réanimation.

Au plan diagnostique, l'apport de l'échographie est considérable au prix d'une sémiologie extrêmement simple. La réponse immédiate va induire un gain de temps substantiel [5]. La sécurisation des procédures concerne la mise en place des cathéters et autres dispositifs intravasculaires (cf chapitre 94, voies et techniques d'abord veineux), mais aussi les ponctions pleurales [6], péritonéales [7], péricardiques et la mise en place des sondes nasogastriques d'alimentation (Vidéo 146.1) [8].



VIDÉO. 146.1 **Coupe transversale abdominale médiane sous xyphoïdienne.**

On distingue parfaitement la sonde naso gastrique dans l'estomac.
http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm212.mp4/

L'échographie est un examen dynamique et opérateur-dépendant. Il faut savoir s'orienter, toujours multiplier les incidences, ne pas se satisfaire d'une image unique arrêtée, modifier le plan de coupe (longitudinal => transversal et *vice versa*), utiliser le Doppler couleur pour identifier les structures vasculaires.

L'échographie est la prolongation de l'examen clinique et confirme les données de l'anamnèse, de l'interrogatoire et de l'examen clinique qu'elle ne doit pas remplacer [9]. La pratique de cet examen pourrait même à terme redonner valeur et vigueur à l'examen clinique [10]. L'échographie pratiquée par le réanimateur est une échographie ciblée et non un examen exhaustif. Le clinicien ayant interrogé et examiné le patient connaît l'anomalie qu'il doit chercher. La réponse à la question posée sera : oui, non ou je ne sais pas. L'impossibilité de conclure conduit à demander la compétence d'un médecin plus chevronné (expert réanimateur ou radiologue). Il ne faut pas faire d'échographie pour « voir ». La sémiologie nécessaire pour conduire ce type d'examen étant limitée, il ne sera possible que de répondre à un certain nombre de questions que le clinicien doit se poser avant de faire l'examen. Ces questions simples (existence d'un épanchement intrapéritonéal, pleural, ponction possible, existence d'un globe vésical ou d'une uropathie obstructive) représentent cependant plus de 90 % des questions auxquelles l'échographie peut répondre dans la prise en charge d'un patient de réanimation [11].

L'échographie pratiquée par le réanimateur est un examen d'évaluation qualitative pour lequel le recueil de mesures chiffrées (taille, débit, etc.) sera l'exception plutôt que la règle. À l'exception de situations caricaturales, les mesures de la flèche hépatique ou du grand axe du rein sont de peu d'intérêt dans la prise en charge d'un patient de réanimation. Elles sont par contre souvent assez peu reproductibles dans des mains non expertes et conduiront à des erreurs de raisonnement.

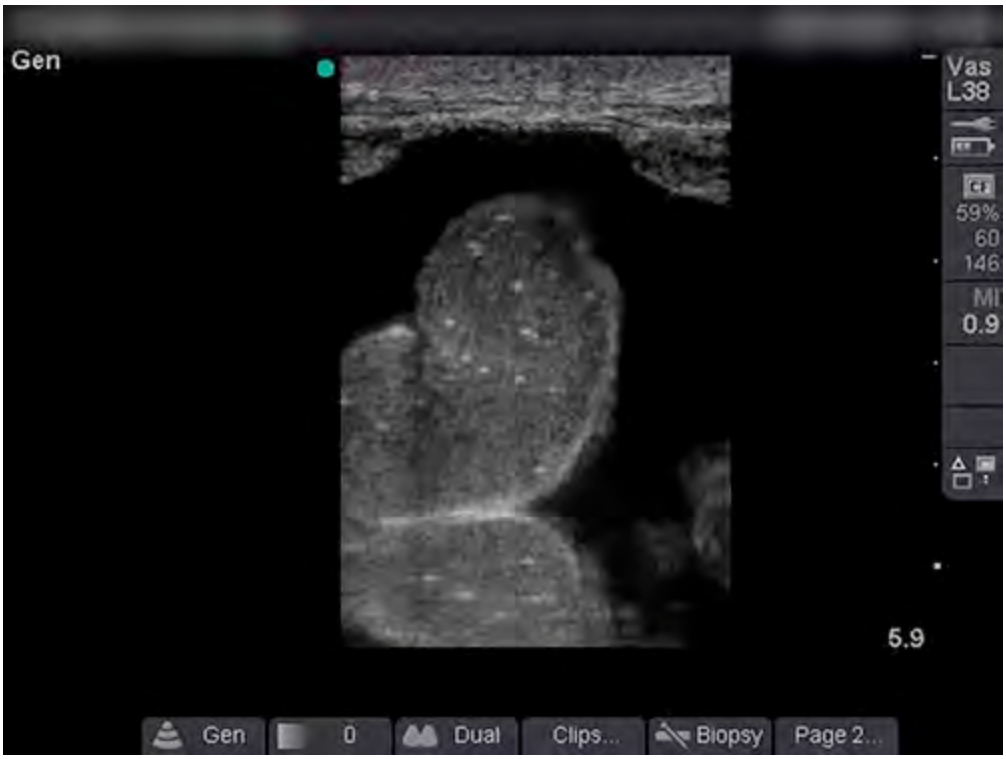
Échographie abdominale

Les informations simples qu'un examen ciblé de l'abdomen peut fournir sont multiples [4]. Tout réanimateur doit pouvoir être capable d'identifier au minimum :

- un épanchement intrapéritonéal ;
- une uropathie obstructive ;
- une dilatation de l'aorte abdominale.

Épanchement intrapéritonéal

La présence d'un épanchement intrapéritonéal abondant se traduit dès l'application de la sonde sur l'abdomen par la présence sous la paroi abdominale d'une collection anéchogène (voir vidéo 146.2 : transit). Comme toute collection liquidienne, celle-ci doit être recherchée électivement dans les régions déclives (éventuellement en mobilisant le patient) et dans les classiques espaces anatomiques virtuels situés entre des structures très échogènes (espace de Morison, espace splénorénal, cul-de-sac de Douglas). Certaines erreurs doivent être évitées. Il faut individualiser, sur la ligne axillaire moyenne, la coupole diaphragmatique (image hyperéchogène arciforme ayant un déplacement céphalo-caudal lors de la respiration). La position de l'épanchement par rapport au diaphragme permet de différencier une collection pleurale d'une collection péritonéale. Mais une image anéchogène sous-diaphragmatique ne correspond pas toujours à un épanchement. L'existence d'anses intestinales dilatées (iléus, colite), surtout si elles sont immobiles, peut parfois prêter à confusion. Enfin, la confusion avec la vessie, la vésicule biliaire, le duodénum et la veine cave inférieure sont des erreurs de néophytes [12] qui peuvent être facilement évitées en multipliant les incidences et en s'aidant du Doppler couleur. Lors d'une paracentèse, l'identification de la région où l'épanchement est le plus important, l'appréciation de l'épaisseur de la paroi et la visualisation des anses digestives augmentent le taux de réussite et sécurisent le geste [5, 7]. Dans le contexte de la traumatologie abdominale, savoir rechercher un épanchement intrapéritonéal au niveau de 4 ou 6 zones de l'abdomen est à la base de la FAST-écho (*Focused Assessment Sonography for Trauma*). La possibilité d'explorer la cavité péritonéale d'un patient traumatisé instable sans avoir à le déplacer au scanner est un avantage majeur. Cependant, certaines lésions graves du foie ou de la rate (contusions, hématome intraparenchymateux, lacérations, etc.) peuvent à la phase initiale ne pas s'accompagner d'hémopéritoine. L'échographie ne permet pas de diagnostiquer les plaies des organes creux (duodénum, côlon, etc.). Enfin, la FAST-écho méconnaît l'existence des lésions sous- et rétropéritonéales. Il est par contre admis que chez les patients les plus graves (existence d'une hypotension artérielle associée à des lésions évocatrices de traumatisme sévère : fracture de la 6^{e} à la 12^{e} côte, fracture du rachis, fracture du pelvis où l'hémopéritoine est fréquent), l'échographie est l'examen de choix pour poser l'indication d'une laparotomie (FAST positif) sans avoir à pratiquer d'examen tomodensitométrique.



VIDÉO. 146.2 **Ascite et transit.**

Coupe obtenue à l'aide d'une sonde linéaire (noter la forme rectangulaire de l'image). On distingue la paroi abdominale l'ascite et une anse digestive.
http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm313.mp4/

Uropathie obstructive

L'échographie permet de diagnostiquer en quelques minutes une dilatation des cavités pyélocalicielles (CPC) ou un globe vésical. Schématiquement, le rein normal apparaît légèrement moins échogène que le foie ou la rate. Le parenchyme rénal comporte une zone corticale périphérique et une zone médullaire interne comportant les pyramides médullaires (zones hypo-échogènes triangulaires) séparées les unes des autres par les colonnes de Bertin (prolongement médullaire du cortex rénal entre les pyramides rénales). Le parenchyme rénal entoure le sinus rénal très échogène qui contient les vaisseaux et les voies excrétrices. Celles-ci ne sont normalement pas visibles. Leur visibilité ne signifie cependant pas nécessairement qu'il existe un obstacle. La visibilité des CPC, surtout si la dilatation apparaît modérée, peut correspondre à une atonie ou hypotonie des voies excrétrices (grossesse, infection, hypotonie persistante après levée d'un obstacle). Par contre, la dilatation des CPC peut être affirmée quand on observe dans la région sinusale des images rondes anéchogènes confluentes en oreille de Mickey ou en boule de gui confluant vers un uretère dilaté (Fig. 146.1). Certains auteurs exigent que le plus grand diamètre des bassinets soit supérieur à 15 mm pour affirmer l'obstacle, ce qui est discutable quand on connaît l'absence de reproductibilité des mesures. Il est sans doute plus raisonnable de garder en tête que les CPC ne doivent pas être visibles chez un patient anurique. Ce type d'approche pratiqué par des urgentistes s'avère aussi efficient que lorsqu'il est pratiqué par des radiologues [13].

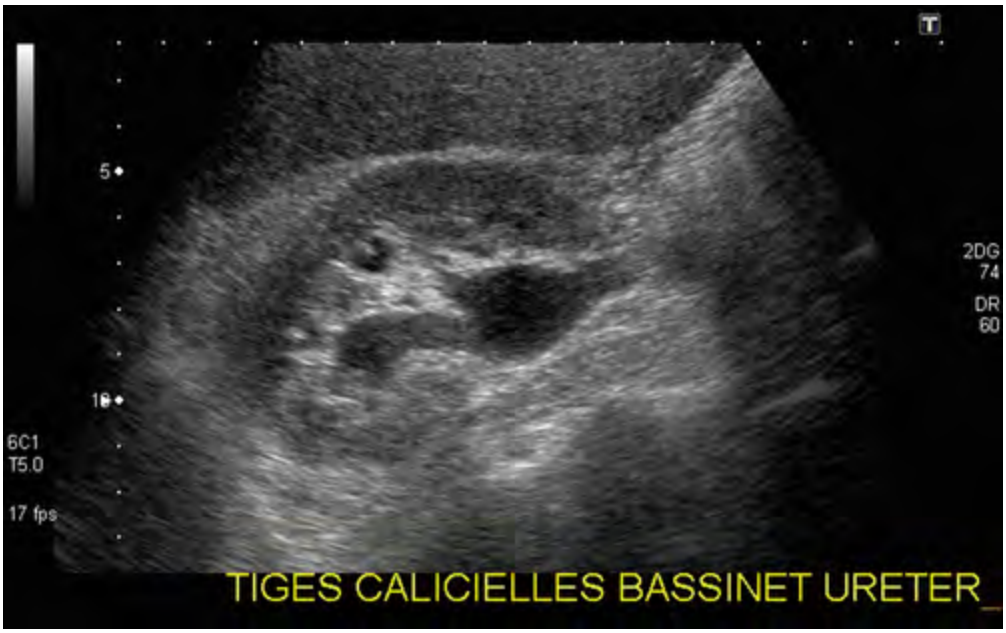


FIG. 146.1 **Dilatation des cavités excrétrices du rein droit (images anéchogènes confluentes siégeant dans la région sinusale) aboutissant dans l'uretère.**

La confirmation par les ultrasons d'un globe vésical est utile quand l'examen clinique est peu contributif (période postopératoire, agitation, obésité, présence d'une ascite). Pour affirmer la présence d'un globe (et décider de la mise en place d'une sonde vésicale), il n'est pas nécessaire de calculer le volume vésical mais de rechercher une vessie de forme sphérique (Fig. 146.2). Enfin, en cas de sondage vésical fonctionnel, le volume de la vessie se limite au volume du ballonnet de la sonde. La visualisation de liquide autour du ballonnet signifie que la sonde dysfonctionne.

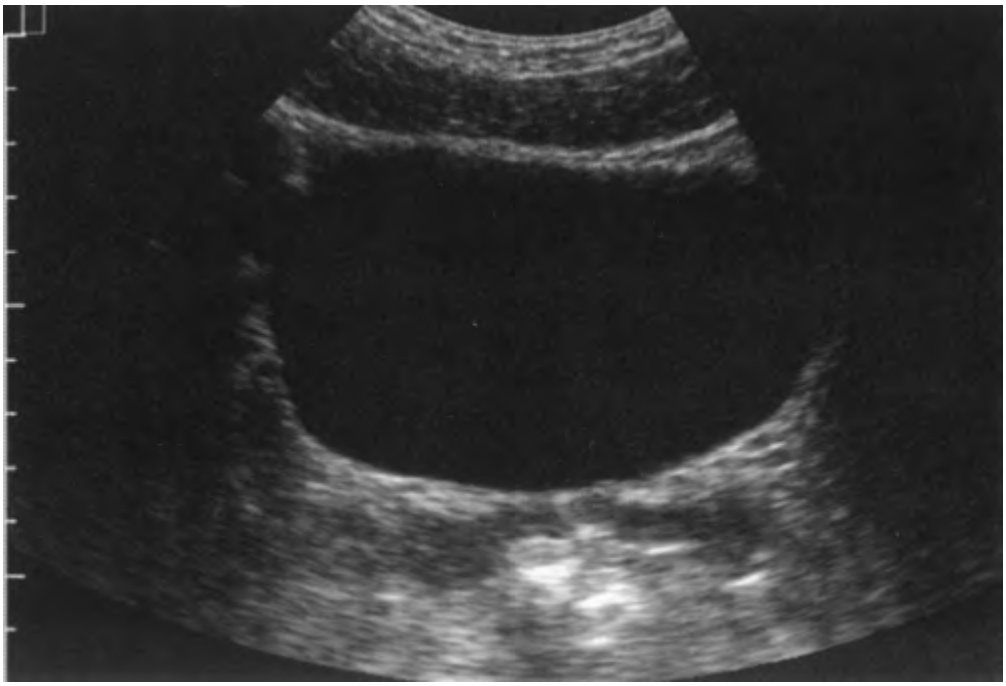


FIG. 146.2 **Coupe transversale sus-pubienne dirigée vers le rectum du patient : réplétion vésicale incomplète, la vessie n'est pas sphérique.**

Anévrisme de l'aorte abdominale

Une coupe transversale médiane (sonde placée sous la xiphoïde orientée dans une direction antéropostérieure) fait apparaître en arrière du foie la veine cave inférieure à gauche de l'écran et l'aorte abdominale à droite de l'écran (Fig. 146.3). L'échographie permet, en l'absence d'interposition de gaz intestinaux, de visualiser l'aorte abdominale chez un patient mince dans presque tout son trajet abdominal (jusqu'à la bifurcation iliaque). En tournant la sonde sur elle-même de 90°, on obtient une coupe longitudinale qui identifie ces vaisseaux de façon longitudinale. L'aorte apparaît comme une structure anéchogène, cylindrique, battante, à parois épaisses, non compressible et ayant un trajet strictement rétro- et extra-hépatique dans sa portion haute (Vidéo 146.3).

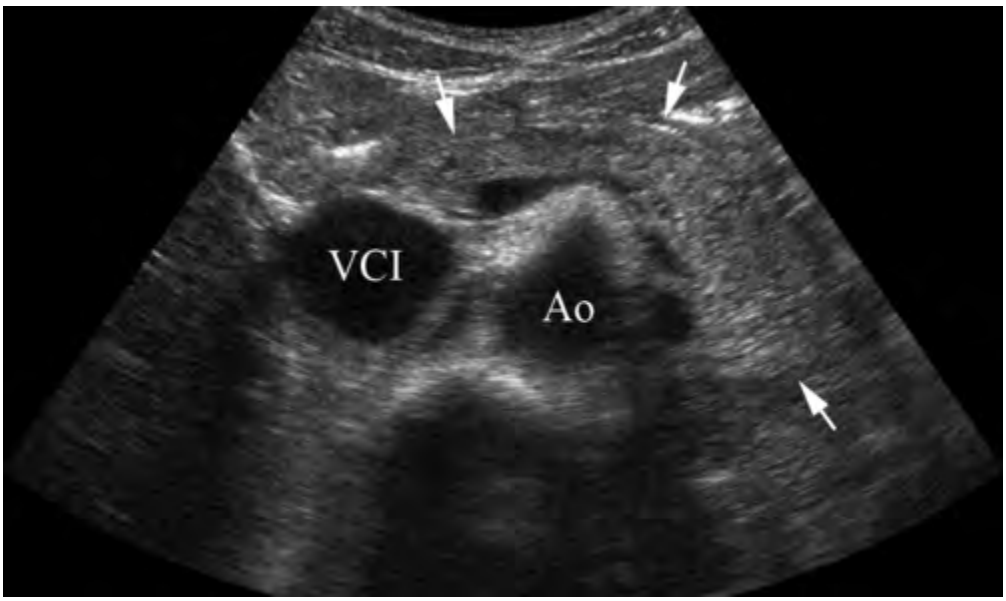


FIG. 146.3 Coupe transversale abdominale médiane.

La sonde est appliquée à 4 cm de la xiphoïde et dirigée vers le dos du patient. On distingue la veine cave inférieure (VCI), l'aorte (Ao). On distingue, issue de l'aorte, la naissance de l'artère mésentérique supérieure et le pancréas (flèches blanches) situé en avant de la veine splénique (étoile blanche).



VIDÉO. 146.3 **Aorte et artère mésentérique supérieure.**
Coupe longitudinale para médiane gauche. On distingue l'aorte dans une grande partie de son trajet intra-abdominal et la naissance et la partie initiale de l'artère mésentérique supérieure.
http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm416.mp4/

D'autres éléments qu'il est facile de repérer

Veine porte

Deux types de gros vaisseaux qu'il est aisé de distinguer sont visibles au niveau du foie : le système porte et le système cave. La veine porte et ses branches sont entourées d'une structure fine très hyperéchogène (blanche) :l'espace porte. Le système des veines sus-hépatiques se drainant dans la veine cave inférieure ne présente pas cette particularité, sauf lorsque le faisceau ultrasonore est strictement perpendiculaire à la veine sus-hépatique (Fig. 146.4). En s'aidant du Doppler couleur (en ayant soin d'utiliser une gamme de vitesse adéquate de 20 cm/s), il sera possible de détecter un flux porte hépatofuge (flux s'éloignant de la périphérie du foie) ou une thrombose porte (absence totale de flux).

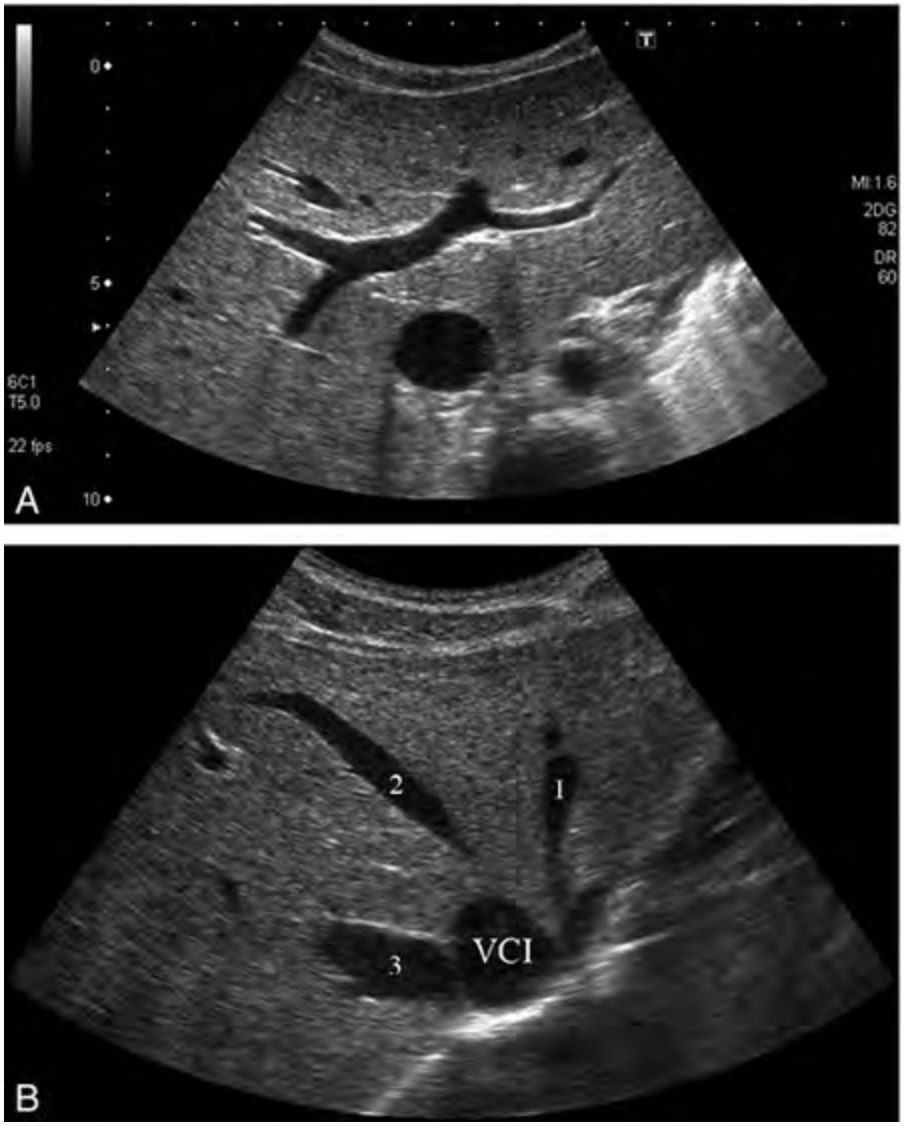


FIG. 146.4 **Coupe transversale abdominale**

A. Coupe transversale abdominale médiane. On distingue la structure tissulaire du foie, la veine porte (entourée d'une fine structure hyperéchogène) avec la bifurcation portale. En arrière, la veine cave inférieure à gauche et l'aorte à droite (de plus petit diamètre) et au tout dernier plan, le rachis lombaire. B. Coupe transversale abdominale discrètement orientée vers l'épaule droite. On distingue la structure tissulaire du foie, la veine cave inférieure (VCI) et les veines sus-hépatiques gauche (1), médiane (2) et droite (3). Noter qu'à la différence de la veine porte, le système cave n'est pas entouré de structure hyperéchogene, sauf lorsque le faisceau d'ultrasons est perpendiculaire au vaisseau (3).

Stéatose macrovésiculaire diffuse

Le foie est normalement discrètement plus hyperéchogène que le rein droit. En cas de stéatose diffuse, le foie devient très hyperéchogène et le contraste en résultant donnera un aspect du rein droit très hyperéchogène (noir) par rapport au foie adjacent (Fig. 146.5).



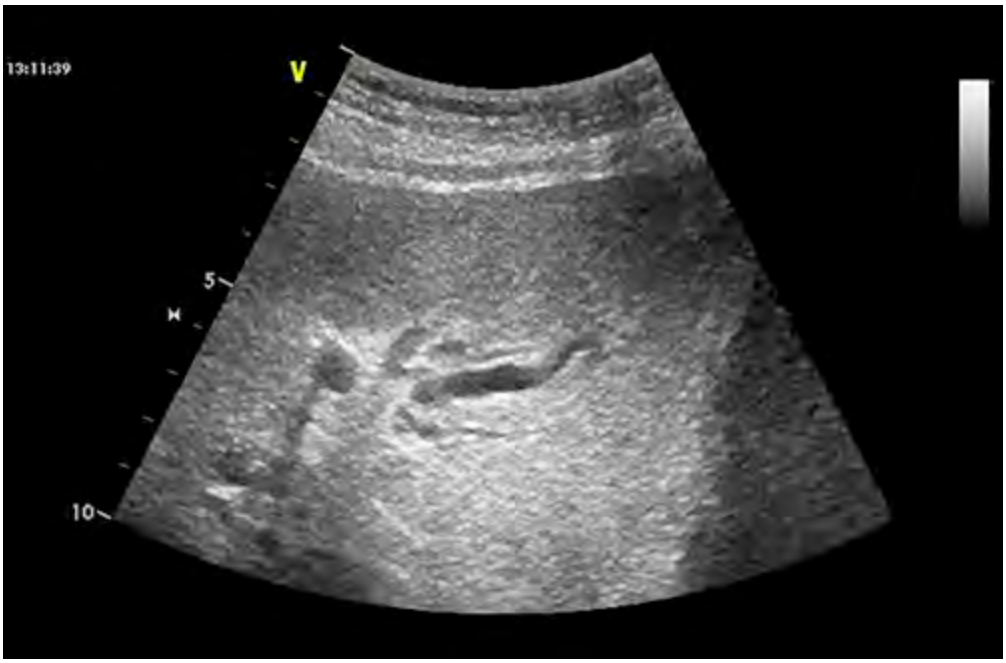
FIG. 146.5 Coupe longitudinale abdominale sur la ligne axillaire moyenne droite : stéatose.
Le rein droit en coupe longitudinale apparaît beaucoup plus hypo-échogène (noir) que le foie.

Voies biliaires

L'espace porte ne comporte à l'état normal qu'une structure vide d'écho qui correspond à la branche portale. L'existence d'une dilatation des voies biliaires *intra-hépatique*s (situées dans l'espace porte) conduira à l'apparition d'une deuxième structure vide d'écho (Fig. 146.6) et donc à un aspect de double conduit (image en canon de fusil) (Vidéo 146.4). L'identification de la branche de la veine porte s'appuie dans ce cas sur l'utilisation du Doppler couleur.



FIG. 146.6 Dilatation des voies biliaires intra-hépatiques.
Il n'y a plus une structure anéchogène entourée de structure hyperéchogène, mais deux. Au premier plan, on distingue la voie biliaire dilatée à l'intérieur de laquelle on distingue plusieurs lithiases (matériel hyperéchogène) et en arrière accolée à la voie biliaire, la branche portale.



VIDÉO. 146.4 **Dilatation des voies biliaires intra hépatiques.**
Coupe tronquée mettant en évidence deux systèmes anéchogène entourés d'un liseré hyperéchogène. L'un correspond au système porte, l'autre à la voie biliaire intra hépatique dilatée.
http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm513.mp4/

Le diagnostic de cholécystite (lithiasique ou alithiasique) est complexe chez le patient de réanimation. La présence d'une lithiase n'a aucune spécificité, 90 % des lithiases vésiculaires étant asymptomatiques. La classique augmentation du diamètre de la paroi à plus de 4 mm est en fait également observée en cas d'hypoprotidémie d'inflation hydrosodée et d'hypertension portale. Le signe le plus spécifique est le signe de Murphy échographique qui correspond au déclenchement de la douleur quand la sonde appuie sur la vésicule.

Existence d'une néphropathie chronique

Devant une insuffisance rénale dont on ignore l'ancienneté, l'échographie peut fournir des informations orientant vers une néphropathie préexistante. On recherchera des reins de petite taille sans différenciation corticomédullaire (Fig. 146.7), voire très difficilement discernables. Il faut néanmoins savoir analyser les mesures du rein avec discernement (erreur de mesure, grande variabilité inter- et intra-observateur) et garder à l'esprit que la taille du rein doit être rapportée au morphotype du patient (la hauteur du rein en tomographie est classiquement égale à trois vertèbres et demie). En pratique, on peut retenir qu'un axe longitudinal du rein inférieur à 80 mm est vraisemblablement en faveur d'une néphropathie préexistante.

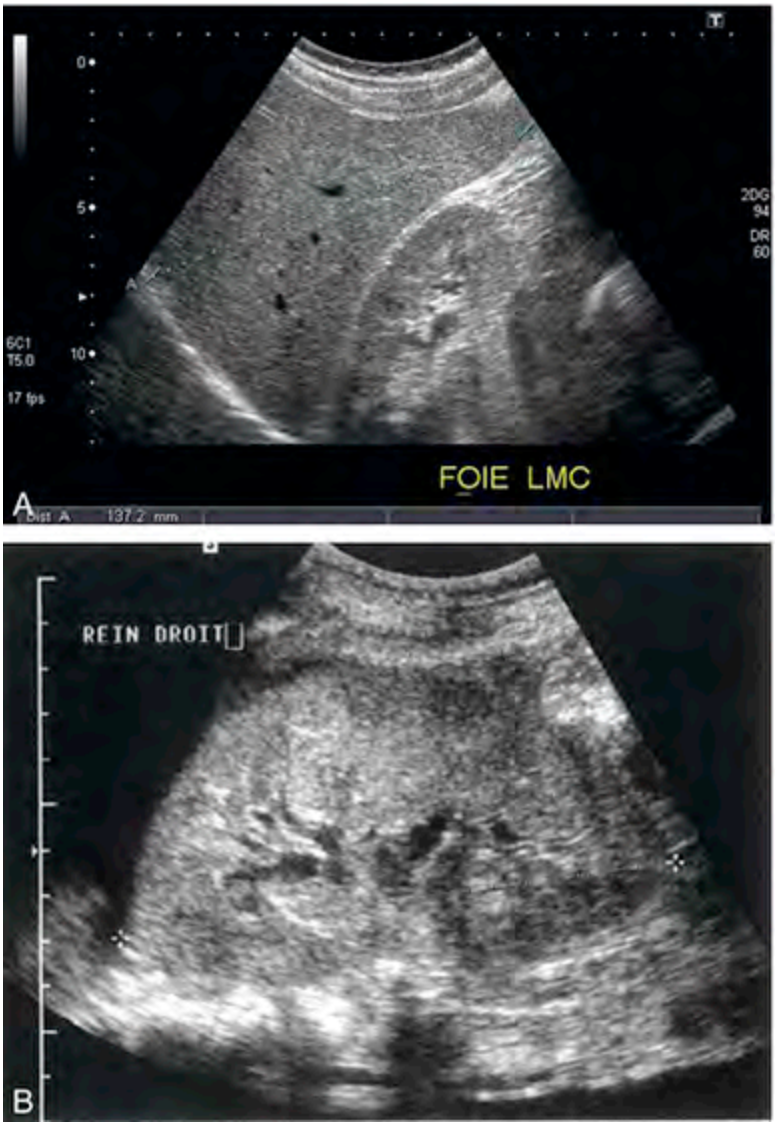


FIG. 146.7 Coupe longitudinale abdominale sur la ligne axillaire moyenne droite
A Rein normal. On distingue clairement (en gris) le cortex et la médullaire et le sinus rénal (en blanc)
B Néphropathie chronique. Perte complète de la différentiation cortico médullaire

Échographie pleuropulmonaire

L'échographie est de plus en plus utilisée en pneumologie [2] et permet de diagnostiquer, quantifier et aider à la ponction d'un épanchement liquidien, de détecter la présence d'un pneumothorax. Elle permet enfin d'analyser l'état du parenchyme pulmonaire et la réaération pulmonaire.

Épanchement pleural liquidien

Il s'agit d'une application directe des ultrasons [14], qu'il s'agisse du diagnostic ou de l'aide à la thoracocentèse. L'épanchement libre apparaît sous la forme d'une collection anéchogène ou hypo-échogène située au-dessus du diaphragme (qu'il est important d'individualiser) et délimitée par les plèvres. En cas d'épanchement abondant, le poumon peut avoir l'aspect d'une structure tissulaire flottant dans le liquide (Fig. 146.8).

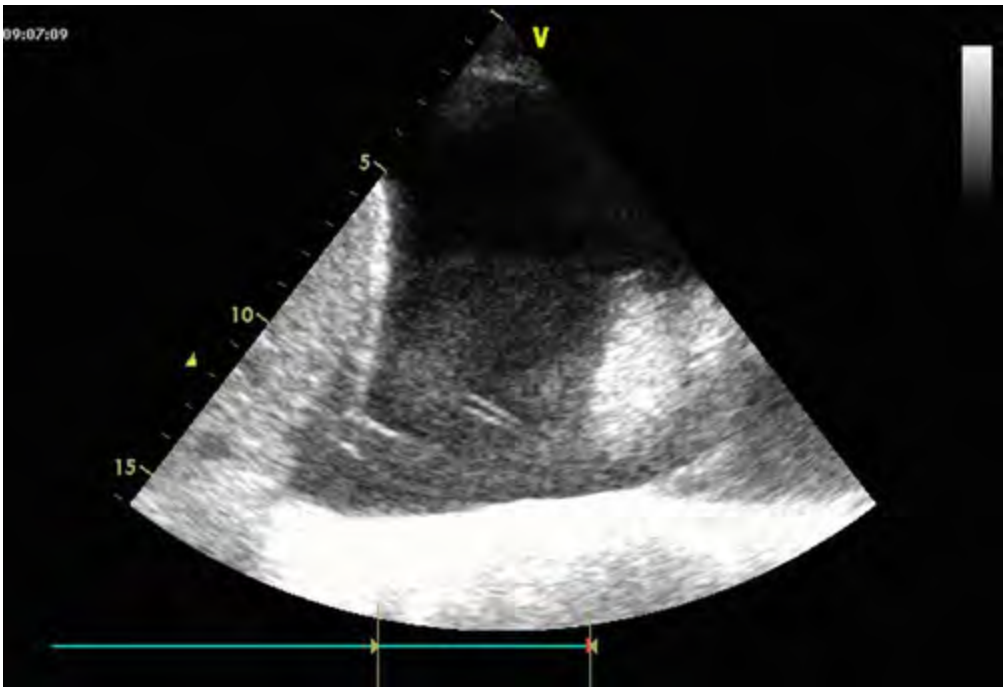


FIG. 146.8 Coupe longitudinale sur la ligne axillaire moyenne droite : épanchement pleural droit de grande abondance.

On distingue à gauche de l'écran le foie surmonté du diaphragme, structure arciforme très hyperéchogène (blanche). À droite du diaphragme, on distingue l'épanchement (collection anéchogène) dans laquelle flotte du parenchyme pulmonaire tassé.

En appliquant le transducteur sur la ligne axillaire postérieure au niveau des espaces intercostaux inférieurs, pour repérer le foie ou la rate, puis en le déplaçant vers l'apex, l'épanchement apparaît comme un croissant anéchogène ou hypo-échogène situé au contact de la paroi. La détection d'un épanchement sur plus de trois espaces intercostaux contigus ayant une profondeur d'au moins 15 millimètres confirme la faisabilité de la ponction exploratrice [6]. De nombreuses formules plus ou moins complexes permettent de prédire le volume de l'épanchement [15]. Un transsudat est toujours anéchogène, mais un exsudat peut être anéchogène. La présence de cloisons correspond souvent à un liquide très inflammatoire.

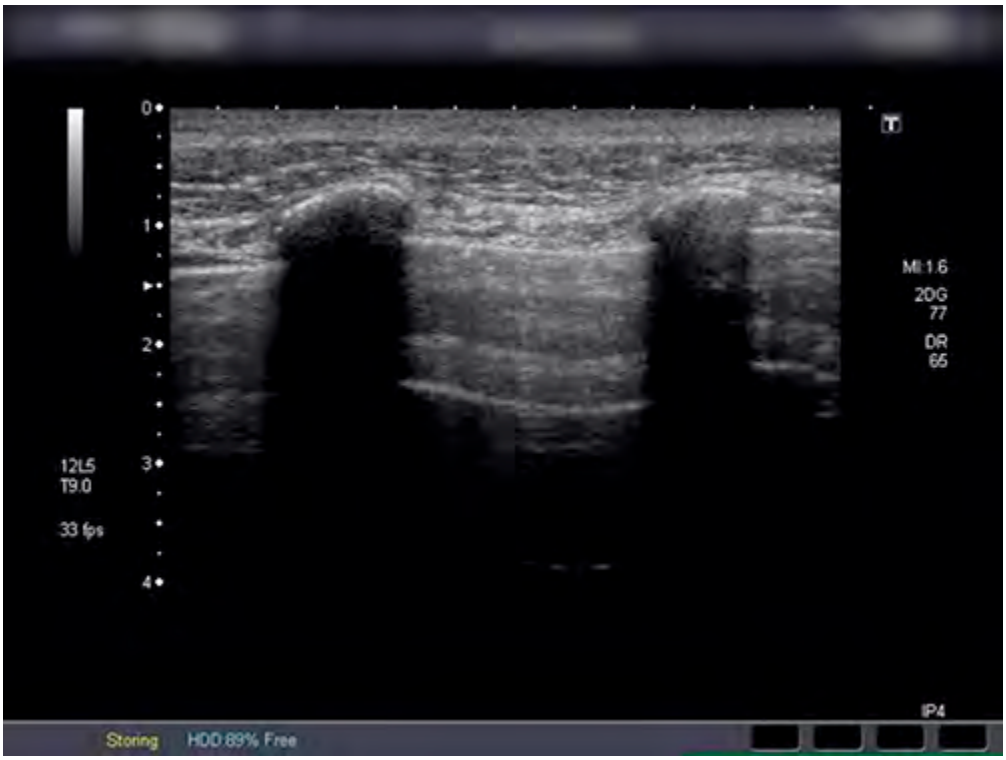
Pneumothorax

L'échographie est supérieure à la radiographie de thorax de face, surtout lorsque le pneumothorax est antérieur [16]. La sémiologie du pneumothorax s'appuie non pas sur la visualisation directe du tissu pleuropulmonaire, mais sur la détection de trois artefacts :

- le glissement pleural ;
- la présence de ligne B ;
- le point poumon.

L'examen s'intéresse à des structures relativement superficielles et peut être mené au mieux avec une sonde dont la bande passante inclut 5 MHz. Le transducteur sera appliqué sur chaque espace intercostal au niveau de la ligne axillaire antérieure, moyenne et postérieure (plus de 95 % des pneumothorax sont localisés au niveau antérieur). Le glissement pleural correspond à la visualisation du glissement des deux feuillets pleuraux l'un sur l'autre (Vidéo 146.5). *Sa présence exclut le pneumothorax* à l'endroit où la sonde a été appliquée. Son absence peut correspondre à de multiples situations (atélectasie, pneumothorax, apnée, intubation sélective, bulle d'emphysème, etc.) et ne permet donc pas de conclure. Le glissement pleural peut être recherché en mode bidimensionnel ou en mode temps-mouvement. On observera alors l'aspect du bord de mer (glissement pleural présent) ou du code barre si le glissement pleural est absent (Fig. 146.9). Lorsque le glissement pleural est absent, il est nécessaire d'avoir recours à d'autres signes pour éliminer le pneumothorax. La présence de ligne B (artefacts verticaux naissant de la ligne pleurale et se prolongeant jusqu'à la partie inférieure de l'écran sans diminution d'intensité traduisant la présence d'un syndrome interstitiel) exclut le pneumothorax (Fig. 146.10). L'absence de ligne B doit conduire à rechercher un point poumon. Le point poumon correspond à la détection en un point du glissement pleural pendant

l'inspiration, alors qu'il disparaît à l'expiration. En mode TM, on observe l'alternance du signe de la plage et du signe de la stratosphère. Le point poumon correspond à la zone où la plèvre viscérale n'est plus accolée à la plèvre pariétale. La spécificité du point poumon à prédire un pneumothorax est de 100 %. Cependant, en cas d'épanchement aérien majeur (pneumothorax complet avec un poumon rétracté au hile), il ne sera jamais observé de point poumon. L'intérêt majeur des ultrasons est de pouvoir éliminer rapidement (moins d'une minute) un pneumothorax chez un patient (balayage antérieur du thorax montrant un glissement pleural).



VIDÉO. 146.5 **Glissement pleural.**

Coupe longitudinale obtenue avec une sonde linéaire (noter la forme rectangulaire de l'image) on distingue deux côtes avec les cônes d'ombre qu'elles génèrent. Noter la ligne pleurale et le glissement pleural.

http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm614.mp4/

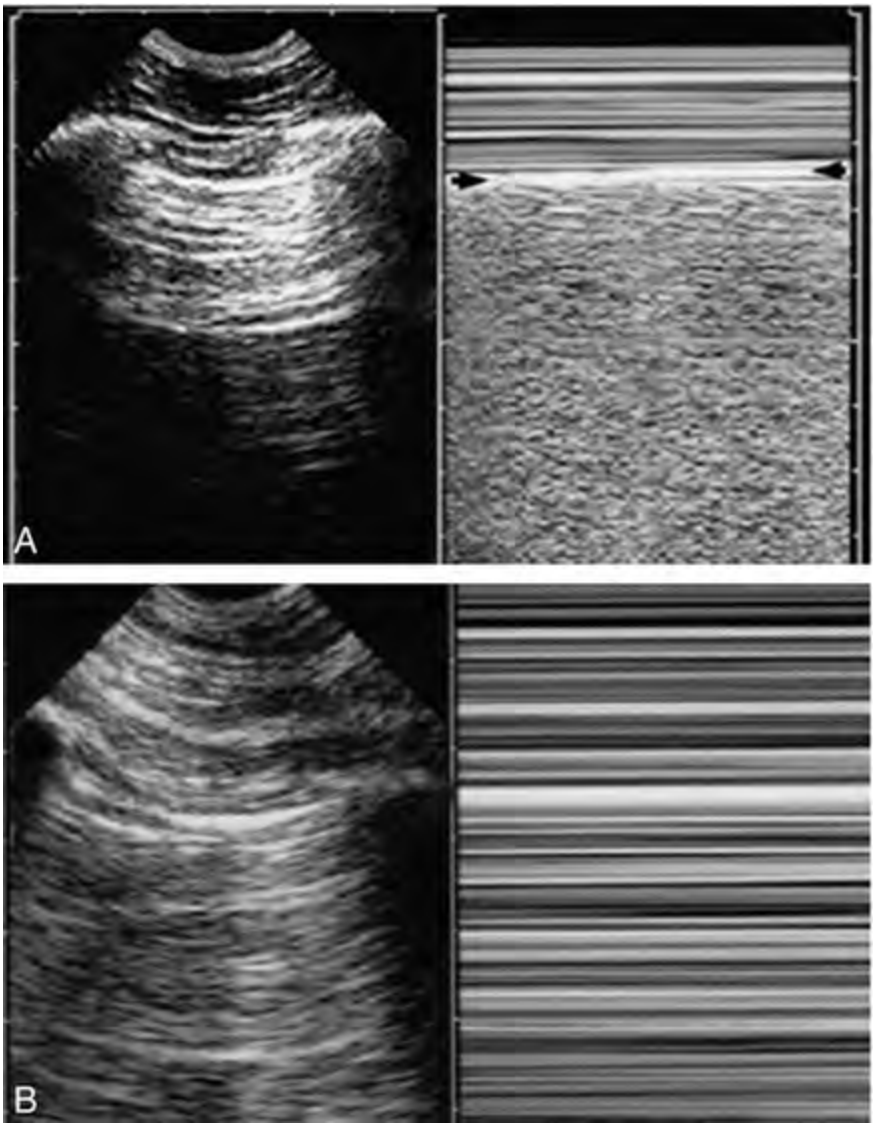


FIG. 146.9 A : Signe du bord de mer (*seashore sign*) en mode TM

Les structures du tissu sous-cutané apparaissent comme des structures linéaires parfaitement parallèles et ininterrompues (les vagues). Le poumon situé sous la ligne pleurale (flèche noire) apparaît comme des structures granitées irrégulières (la plage avec le sable). Le signe du bord de mer est la traduction en mode TM de la présence du glissement pleural.

B. : Signe de la stratosphère en mode TM.

Les structures du tissu sous-cutané apparaissent toujours comme des structures linéaires parfaitement parallèles et ininterrompues. Par contre, le poumon situé sous la ligne pleurale apparaît également comme constitué de structures linéaires et régulières. Le signe de la stratosphère est la traduction en mode TM de l'absence du glissement pleural.

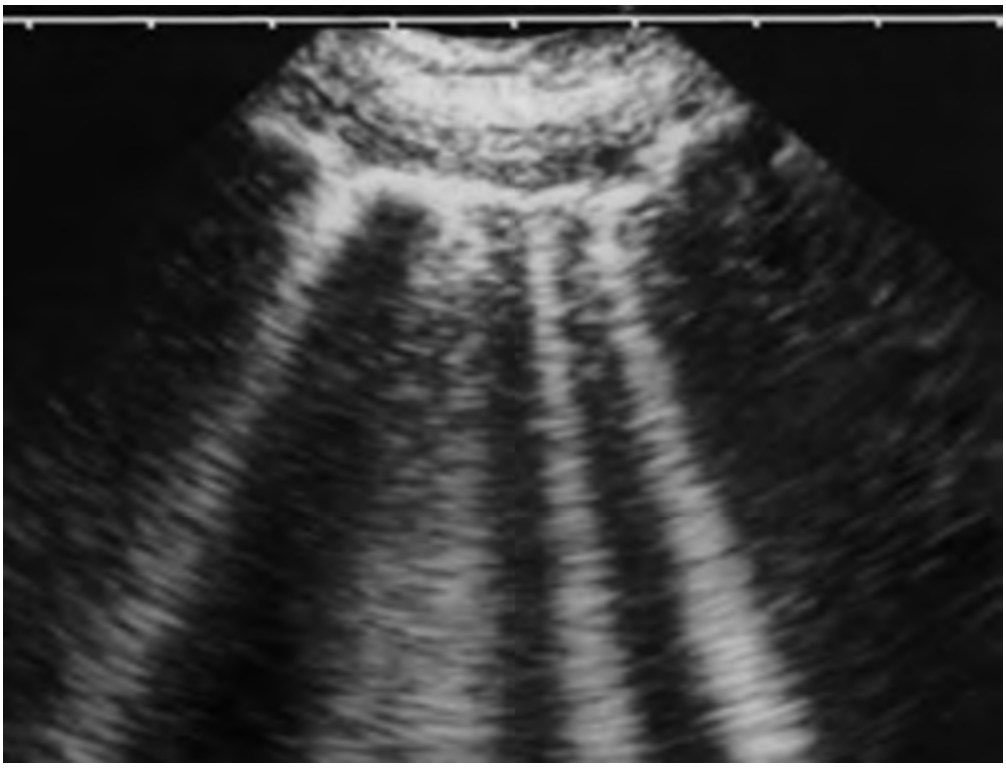


FIG. 146.10 **Ligne B.**

Les lignes B sont des signaux hyperéchogènes de forte intensité naissant de la ligne pleurale diffusant vers le bas de l'écran sans perte d'intensité et animés de mouvements de déplacement latéral synchrone du glissement de la ligne pleurale. Leur présence élimine l'existence d'un pneumothorax au point où est appliquée la sonde.

Analyse du parenchyme pulmonaire et de l'aération pulmonaire

Si l'on excepte les situations où les anomalies parenchymateuses ne sont pas en contact avec la paroi thoracique, l'échographie est supérieure à la radiographie de face pour détecter un syndrome interstitiel ou une condensation alvéolaire [17, 18]. Il a été proposé de quantifier, au cours du SDRA ou des pneumonies, le degré de l'atteinte parenchymateuse en évaluant la perte d'aération pulmonaire. On peut ainsi distinguer du moins sévère au plus sévère :

- le poumon normal : moins de deux lignes B par champ ;
- la perte modérée d'aération : plus de deux lignes B par champ ;
- la perte sévère d'aération quand les lignes B sont coalescentes ;
- la condensation.

En analysant l'atteinte la plus sévère dans chaque espace intercostal au niveau des lignes axillaires antérieure moyenne et postérieure, et lui faisant correspondre un score de 0 à 3, il est possible d'établir un score d'aération ou de réaération qui est étroitement corrélé aux modifications d'aération observées sur un examen scannographique [19, 20]. L'intérêt et l'impact de ces travaux extrêmement prometteurs doivent être confirmés.

Quel matériel ?

Les échographes portables d'encombrement très réduit facilitent la réalisation d'examens chez des patients instables ou peu mobilisables. La qualité de l'image obtenue avec ces appareils est parfois moindre qu'avec les machines conventionnelles, mais tout à fait suffisante pour obtenir les informations essentielles à l'interprétation d'un examen ciblé. Il est important de disposer d'une machine opérationnelle en moins de 30 secondes et disposant d'un Doppler couleur de qualité. La possibilité d'enregistrer des boucles et de les exporter simplement (port USB) est un avantage certain (relecture, enseignement). L'équipement minimal en sondes comporte une sonde *Phased Array* avec une bande passante incluant 2,5 MHz (abdomen, cœur,

plèvre et poumon, appareil urinaire, Doppler transcrânien) et une sonde linéaire ou microconvexe de 5 ou 7,5 MHz pour l'exploration vasculaire.

Quelle formation ?

Si la formation théorique (qui doit comporter un minimum de rappel anatomique) est indispensable, il est fondamental de rapidement s'approprier la sonde et d'examiner le plus de patients possible. Des formations de volume horaire inférieur à 10 heures comportant 6 à 8 heures de manipulation (*hands-on*) permettent à des novices d'acquérir la compétence suffisante pour reconnaitre un pneumothorax [21], un épanchement pleural ou péritonéal, une uropathie obstructive, un globe vésical ou une phlébite des membres inférieurs [5, 22].

Références

[1] Moore C.L., Copel J.A. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med.* 2011;364(8):749–757.

[2] Rahman N.M., Singanayagam A., Davies H.E., et al. Diagnostic accuracy, safety and utilisation of respiratory physician-delivered thoracic ultrasound. *Thorax.* 2010;65(5):449–453.

[3] Solomon S.D., Saldana F. Point-of-care ultrasound in medical education : stop listening and look. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1083–1085.

[4] Mayo P.H., Beaulieu Y., Doelken P., et al. American College of Chest Physicians/La Société de Réanimation de Langue Française statement on competence in critical care ultrasonography. *Chest.* 2009;135(4):1050–1060.

[5] Chalumeau-Lemoine L., Baudel J.L., Das V., et al. Results of short-term training of naive physicians in focused general ultrasonography in an intensive-care unit. *Intensive Care Med.* 2009;35(10):1767–1771.

[6] Lichtenstein D., Hulot J.S., Rabiller A., et al. Feasibility and safety of ultrasound-aided thoracentesis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 1999;25(9):955–958.

[7] Nazeer S.R., Dewbre H., Miller A.H. Ultrasound-assisted paracentesis performed by emergency physicians vs the traditional technique: a prospective, randomized study. *Am J Emerg Med.* 2005;23(3):363–367.

[8] Vigneau C., Baudel J.L., Guidet B., et al. Sonography as an alternative to radiography for nasogastric feeding tube location. *Intensive Care Med.* 2005;31(11):1570–1572.

[9] Mayo P.H., Maury E. Echography is mandatory for the initial management of critically ill patients: We are not sure. *Intensive Care Med.* 2014;40(11):1760–1762.

[10] Karabinis A., Fragou M., Karakitsos D. Whole-body ultrasound in the intensive care unit: a new role for an aged technique. *J Crit Care.* 2010;25(3):509–513.

[11] Manno E., Navarra M., Faccio L., et al. Deep impact of ultrasound in the intensive care unit: the "ICU-sound" protocol. *Anesthesiology.* 2012;117(4):801–809.

[12] Udobi K.F., Rodriguez A., Chiu W.C., et al. Role of ultrasonography in penetrating abdominal trauma: a prospective clinical study. *J Trauma.* 2001;50(3):475–479.

[13] Smith-Bindman R., Aubin C., Bailitz J., et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. *N Engl J Med.* 2014;371(12):1100–1110.

[14] Doelken P., Strange C. Chest ultrasound for "Dummies". *Chest.* 2003;123(2):332–333.

[15] Balik M., Plasil P., Waldauf P., et al. Ultrasound estimation of volume of pleural fluid in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2006;32(2):318–321.

[16] Lichtenstein D.A., Meziere G., Lascols N., et al. Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. *Crit Care Med.* 2005;33(6):1231–1238.

[17] Lichtenstein D., Goldstein I., Mourgeon E., et al. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 2004;100(1):9–15.

[18] Agricola E., Arbelot C., Blaivas M., et al. Ultrasound performs better than radiographs. *Thorax.* 2011;66(9):828–829 author reply 9.

[19] Bouhemad B., Brisson H., Le-Guen M., et al. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(3):341–347.

[20] Bouhemad B., Liu Z.H., Arbelot C., et al. Ultrasound assessment of antibiotic-induced pulmonary reaeration in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2010;38(1):84–92.

[21] Galbois A., Ait-Oufella H., Baudel J.L., et al. Pleural ultrasound compared with chest radiographic detection of pneumothorax resolution after drainage. *Chest.* 2010;138(3):648–655.

[22] Vignon P., Dugard A., Abraham J., et al. Focused training for goal-oriented hand-held echocardiography performed by noncardiologist residents in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2007;33(10):1795–1799.

CHAPITRE 147

Techniques d'hypothermie

N. Deye; V. Lemiale; A. Cariou

Les effets protecteurs de l'hypothermie sont connus de longue date. Ces effets ont été étudiés et décrits dès la fin des années 1950, puis semblent être tombés dans l'oubli pendant une vingtaine d'années avant que les réanimateurs ne fassent à nouveau preuve d'un regain d'intérêt vis-à-vis de cette méthode thérapeutique [1, 2]. Actuellement, l'application d'une hypothermie légère à modérée ou le maintien de la normothermie sont fréquemment employés en réanimation pour essentiellement tenter de prévenir ou limiter l'apparition de lésions neurologiques supplémentaires au décours d'une agression cérébrale. Ces méthodes de contrôle ciblé de la température correspondent à une thermomodulation contrôlée de la température centrale du patient [3]. Dans cette mise au point, nous développerons les mécanismes d'action, les indications potentielles, la mise en pratique et les effets indésirables de l'hypothermie thérapeutique dans le contexte de son utilisation actuelle en réanimation. Les autres aspects relatifs à son emploi, notamment en période périopératoire, ne seront par conséquent pas abordés.

Mécanismes d'action

D'après les données expérimentales animales, l'hypothermie définie par un abaissement de la température corporelle centrale ≤ 35 °C permet d'exercer des effets principalement neuroprotecteurs par le biais de plusieurs mécanismes d'action :

- diminution du métabolisme cérébral qui permettrait de rétablir un couplage normal avec le débit sanguin cérébral, lui-même souvent diminué au décours d'une agression cérébrale [4, 5] ;
- diminution de l'hypertension intracrânienne ;
- limitation des phénomènes d'initiation de l'apoptose, notamment de la voie d'activation des caspases, et de la nécrose [6] ;
- diminution du relargage local d'acides aminés neuro-excitateurs, tels que le glutamate et le lactate, notamment liée au dysfonctionnement des canaux calciques lors de l'ischémie [7–9] ;
- diminution de la réponse inflammatoire et du syndrome de réponse inflammatoire systémique [9, 10] ;
- diminution de la production de radicaux libres [9, 11] ;
- diminution de la perméabilité vasculaire et membranaire, habituellement augmentée lors des phénomènes d'ischémie [12, 13].

Utilisation actuelle en réanimation

L'hypothermie thérapeutique, correspondant à l'abaissement intentionnel et contrôlé de la température centrale le plus souvent ciblé entre 32 et 35 °C, est actuellement utilisée dans de nombreuses situations de réanimation [3, 9, 14]. Seules les indications validées ou faisant l'objet d'une évaluation clinique en cours seront abordées dans ce chapitre.

Anoxie post-arrêt cardiaque

La survie des patients après un arrêt cardiaque (AC) extrahospitalier est très faible, essentiellement en raison des lésions cérébrales post-anoxiques. L'hypothermie induite et entretenue pendant 12 à 24 h à la phase initiale de la prise en charge, constitue actuellement un des seuls traitements susceptible d'améliorer le pronostic de ces patients [15, 16]. L'hypothermie thérapeutique a ainsi prouvé son bénéfice en termes de neuroprotection, comparativement à une absence de contrôle thermique, et elle est donc recommandée par les sociétés savantes depuis 2003 [3, 17] : les recommandations de prise en charge de l'AC extrahospitalier

chez l'adulte comportent l'emploi d'une hypothermie thérapeutique légère, particulièrement lorsqu'il est lié à une arythmie ventriculaire [18]. De plus, pour la plupart des experts, la réalisation d'une hypothermie thérapeutique peut être discutée pour toutes les victimes d'AC, quels que soient le lieu de survenue ou le rythme cardiaque initial [18, 19]. La récente publication d'une large étude randomisée multicentrique comparant deux niveaux de contrôle thermique différents appliqués pendant 28 heures a permis de conclure à la similitude d'effet entre l'application d'un contrôle thermique ciblé à 36 °C (correspondant à un abaissement modéré de la température centrale) et celle d'un contrôle thermique ciblé à 33 °C (correspondant à une hypothermie thérapeutique légère) [20]. Les indications respectives de ces deux niveaux de thermomodulation contrôlée restent à définir dans ce contexte.

Traumatisme craniocérébral

De nombreuses évaluations cliniques portant sur la neuroprotection conférée par l'hypothermie ont été réalisées dans le domaine du traumatisme craniocérébral (TCC), avec des résultats parfois contradictoires [21–24]. Même si son emploi systématique ne peut être recommandé en routine et doit rester l'apanage de centres expérimentés, l'hypothermie pourrait occuper une place importante dans la stratégie thérapeutique au cours de la réanimation du TCC, sous contrôle de la pression intracrânienne (PIC) et de l'hémodynamique cérébrale. Il demeure cependant difficile de conclure quant à sa profondeur et sa durée optimales et des essais sont en cours dans ce domaine.

Anoxo-ischémie néonatale

De nombreuses études multicentriques randomisées contrôlées et méta-analyses concordantes ont maintenant confirmé l'intérêt de l'hypothermie au décours de l'anoxie néonatale [25–27]. Cette thérapeutique est ainsi recommandée en cas d'encéphalopathie post-anoxique du nouveau-né et utilise le plus souvent 72 heures d'hypothermie thérapeutique ciblée entre 32,5 et 35,5 °C [3].

Accident vasculaire cérébral ischémique

Plusieurs arguments plaident en faveur de l'utilisation de l'hypothermie au décours d'un accident vasculaire cérébral (AVC) d'origine ischémique [28–30]. Cependant, les études cliniques disponibles ne permettent pas de porter de conclusions définitives sur son efficacité thérapeutique.

Contrôle de la fièvre en neuroréanimation

Indépendamment des effets bénéfiques potentiels de l'hypothermie dans les situations précédemment décrites, le contrôle de l'hyperthermie nécessite parfois de mettre en œuvre des moyens thérapeutiques similaires, avec un objectif ciblé cette fois sur l'obtention et le maintien d'une normothermie (classiquement entre 36,5 et 37,5 °C). Cela est particulièrement vrai lorsque les moyens médicamenteux usuels (paracétamol ou autre antipyrétique) ne sont pas efficaces, comme dans les hyperthermies d'origine centrale. Dans ces situations, la principale difficulté réside dans le niveau d'éveil des patients concernés qui peut rendre l'utilisation d'une hypothermie délicate. En effet, l'emploi des procédés physiques de refroidissement entraîne immanquablement un inconfort important chez tout patient conscient, majoré par le phénomène des frissons.

Autres indications potentielles

L'emploi d'un contrôle thermique ou d'une hypothermie pourrait s'avérer utile dans différentes situations cliniques. Il s'agit essentiellement des hémorragies méningées, du choc hémorragique, du sepsis [31], de l'infarctus du myocarde en phase aiguë ou du choc cardiogénique [32]. Cependant, les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour recommander l'emploi de l'hypothermie dans ces indications. À l'inverse, son emploi dans le cadre des méningites bactériennes s'est avéré décevant [33].

Comment pratiquer le refroidissement ?

Physiologiquement, la température centrale de l'organisme est régulée par un transfert de chaleur entre le compartiment corporel central et le compartiment périphérique. Cette thermorégulation, équilibre entre production (thermogenèse) et élimination de chaleur (thermolyse) sous contrôle hypothalamique, est essentiellement réalisée, en dehors des frissons, par la vasodilatation et la vasoconstriction cutanées. Les échanges de chaleur avec l'extérieur sont alors réalisés grâce à la production d'une quantité plus ou moins

importante de sueur, par évaporation, convection et/ou conduction (le transfert de chaleur par radiation étant beaucoup moins important chez les patients de réanimation qu'en physiologie normale). L'importance des échanges est déterminée par un coefficient de diffusion de chaleur dépendant des caractéristiques du tissu cutané. Il existe de nombreuses méthodes de refroidissement (Tableau 147.1). Ces méthodes peuvent être combinées entre elles et être associées à l'usage de traitements médicamenteux antipyrétiques, en particulier lorsque la température cible est difficile à atteindre. Certaines techniques ont même été associées dans l'accident vasculaire cérébral avec l'emploi simultané d'une technique endovasculaire permettant le refroidissement interne avec un réchauffement cutané externe pour diminuer le phénomène de frissons réactionnels [34]. Indépendamment de la (ou les) méthode(s) utilisée(s), il est nécessaire de combattre les frissons qui empêchent d'atteindre l'objectif thermique et entraînent une augmentation du métabolisme, néfaste en cas de lésion neurologique [35]. Leur survenue peut être empêchée à l'aide de différents agents pharmacologiques, tels que les morphiniques (mépéridine), la clonidine, la kétansérine, la buspirone ou la néostigmine. La curarisation, associée à une sédation-analgésie, est cependant le moyen le plus efficace pour parvenir à supprimer le frisson, mais elle doit être employée avec les précautions habituelles, notamment en termes de surveillance. De nombreuses méthodes de contrôle thermique sont actuellement disponibles. On en distingue plusieurs catégories tenant compte de leurs différentes caractéristiques : usage interne ou externe, méthodes périphériques ou centrales, techniques invasives ou non invasives, précises et stables ou plus variables, rapides ou lentes notamment pour l'induction de la température ciblée. On oppose également les dispositifs « avancés » aux systèmes « basiques ». Les dispositifs « avancés » permettent de réguler en continu la température du patient, via une mesure de la température centrale permettant d'asservir le dispositif selon la température du patient en temps réel. À l'opposé, les systèmes « basiques » n'autorisent pas ce « rétrocontrôle » automatisé et nécessitent donc une procédure précise pour s'adapter régulièrement aux variations thermiques du patient via le monitorage permanent de la température (refroidissements conventionnels, packs de glace, etc.).

Tableau 147.1

Comparaison entre les principales méthodes de refroidissement.

Méthodes	Vitesse (°C.h^{-1})	Maintien de l'hypothermie	Utilisable pour réchauffement	Surcoût
Couverture à air froid	Lent	+/−	+++	+
Packs de glace	Lent	++	0	0
Tunnel glacé	Max. 1,1	++	0	0
Casque réfrigérant	1,5	+	0	++
Lit à liquide froid circulant	1,0-3,0	+++	+++	++
Bain froid	9,3	+++	0	?
Lit à air refroidissant	Semi-lent	++	+++	?
Perfusion de sérum froid	0,6-2,5	0	0	+
Cathéters endovasculaires	1,4-2,0	+++	+++	+++
Circuits extracorporels	> 4	+++	+++	+++

Méthodes de refroidissement externe

Peu ou non invasives, elles sont basées sur la perte de chaleur principalement obtenue par convection et conduction.

Application d'air froid

Cette méthode, qui repose sur la mise en contact de la plus grande surface cutanée possible avec de l'air refroidi permet d'abaisser la température au mieux de 1,1 °C par heure [14, 36]. Elle consiste à envelopper le patient d'une couche d'air froid continuellement renouvelée qui entraîne un refroidissement par convection. Ce système est très fréquemment employé, car il peut être mis en œuvre facilement et avec des moyens techniques réduits. Il suffit de réaliser un véritable « tunnel glacé » autour du patient à l'aide de draps régulièrement humidifiés, tendus sur des arceaux adaptés. Un large récipient, rempli de glace régulièrement renouvelée et sur laquelle souffle un ventilateur, est disposé aux pieds du patient, à l'entrée de ce tunnel

pour y associer un refroidissement par évaporation. L'ensemble forme ainsi un tunnel enveloppant le patient et dans lequel s'écoule un air froid (Fig. 147.1). Ce même principe est à la base du fonctionnement des systèmes de refroidissement comportant un matelas et une couverture à l'intérieur desquels circule de l'air froid pulsé à température contrôlée par une console externe, rendant parfois les soins de *nursing* délicats (Therakool®, Kinetic Concepts, Wareham, UK). Si la vitesse de refroidissement de ce dispositif décrit en 2002 n'était cependant que de 0,3 °C/h [16], d'autres systèmes à air refroidi permettent actuellement d'atteindre 0,6 à 0,8 °C/h.

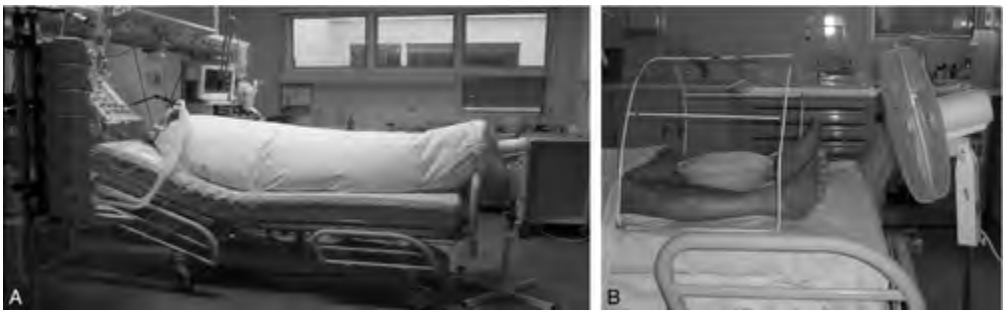


FIG. 147.1 **Technique du « tunnel glacé » (refroidissement par convection et évaporation, pouvant être associé à la conduction).**

Application de glace

Des packs de glaces peuvent être posés sur le trajet des gros vaisseaux, l'aisselle, l'aine, la nuque, et le torse ; le refroidissement s'effectue alors essentiellement par conduction. Cette méthode induit un refroidissement relativement lent, mais peut être parfois associée à la précédente pour atteindre plus rapidement l'objectif. Elle est utilisable en période préhospitalière à l'aide de packs de glace conservés à cet effet dans les ambulances [15]. Cependant, cette méthode n'est pas dénuée de dangers, car la glace peut entraîner des brûlures locales, en particulier en cas de contact direct avec la peau. Aussi, pour tenter d'allier efficacité (taux de refroidissement pouvant atteindre environ 3 °C par heure), simplicité (principalement pour le préhospitalier) et sécurité d'emploi, des « couvertures » refroidissantes et autocollantes, constituées de cellules de glace mêlées à du graphite (ce qui améliore considérablement la conductivité thermique de la glace) sont actuellement commercialisées (Emcools®, EmcoolsPad, Vienne, Autriche).

Application de liquide froid

L'immersion complète dans l'eau froide ou glacée est extrêmement efficace (de 6,6 °C/h jusqu'à 9,7 °C par heure), mais n'est pas utilisée en pratique en raison de la difficulté de sa mise en place. Elle consiste à immerger le patient dans un bain glacé jusqu'à obtention de la température souhaitée. Fonctionnant sur un principe proche mais plus simples à utiliser, différents systèmes sont actuellement commercialisés. Les systèmes Arctic Sun® (Medivance, États-Unis) et Blanketrol III® (Arcomedic, France) intègrent une technique dérivée de ce principe en faisant circuler au contact du patient de l'eau refroidie. Avec le système Arctic Sun®, l'eau refroidie circule dans des coussins adhésifs très fins (3 mm d'épaisseur) qui adhèrent à la peau grâce à une fine couche d'hydrogel. Ces coussins, qui permettent de recouvrir jusqu'à 40 % de la surface cutanée totale, sont reliés à une console externe comportant une pompe qui assure la circulation du liquide froid dans le circuit. Avec le système Blanketrol III®, l'eau refroidie circule au contact de la peau dans des « couvertures » placées tout autour du patient. La vitesse de refroidissement de ces dispositifs s'étend de 0,9 °C/h à 1,4 ± 0,9 °C/h environ.

Casque réfrigérant

Compte tenu du ratio entre débit sanguin cérébral et surface cutanée concernée, le refroidissement par casque réfrigérant est théoriquement peu efficace chez l'adulte, tandis qu'il serait beaucoup plus performant chez le nouveau-né et le nourrisson. Très peu de données cliniques permettent d'évaluer clairement l'efficacité de ces systèmes. Néanmoins, dans une étude randomisée publiée en 2001 comparant quatorze patients en normothermie et seize patients en hypothermie thérapeutique par casque réfrigérant, les auteurs ont montré que le refroidissement corporel pouvait être obtenu en moyenne 3 h après le retour à une activité circulatoire spontanée [37]. Ce délai est comparable aux délais de refroidissement observés avec d'autres

systèmes de refroidissement. Ce casque réfrigérant souple contenant une solution aqueuse réfrigérée et s'appliquant sur la tête du patient permet ainsi une baisse de température de 0,5 à 0,7 °C/h [29]. Son inconvénient est de nécessiter son remplacement régulier. Des dispositifs proches, destinés à refroidir le cerveau, ont été décrits plus récemment [38].

Méthodes de refroidissement interne

Plusieurs méthodes permettant un refroidissement central sont disponibles : les agents antipyrétiques, les perfusions de fluides froids, le refroidissement par cathéter endovasculaire, le refroidissement endonasal, œsophagien, péritonéal et/ou pleural, la circulation extracorporelle veinoveineuse (épuration extrarénale) ou artérioveineuse (ECLS, ECMO) [14].

Refroidissement endovasculaire

Plusieurs firmes mettent à disposition des systèmes endovasculaires qui permettent d'obtenir une vitesse de refroidissement supérieure à celle qui peut être atteinte avec un refroidissement externe. Plusieurs systèmes sont actuellement commercialisés (Celsius Control System®, Innercol Therapies, San Diego, USA et Thermogard XP®, ZollMedical Corp., MA, USA), fonctionnant tous deux sur un principe similaire. La méthode consiste à insérer dans la veine cave le plus souvent inférieure (par voie veineuse fémorale) un cathéter doté d'une enveloppe externe, dans laquelle circule un liquide refroidi par l'intermédiaire d'un circuit externe (Fig. 147.2). Le système permet de refroidir rapidement le flux sanguin veineux cave inférieur, puis de maintenir la température au niveau souhaité et de réchauffer le patient en fin de traitement. Après AC ou TCC, plusieurs études cliniques ont montré que la technique était d'utilisation simple et permettait d'obtenir des délais de refroidissement raccourcis par rapport aux délais habituellement nécessaires avec le refroidissement externe [39–41]. De plus, l'implantation du cathéter ne semble pas induire de complication particulière, même si l'effet rebond et le sepsis sont relativement fréquents [40]. En post-AC, la méthode endovasculaire semble significativement supérieure en termes de maintien de la température cible (32-34 °C) par rapport au refroidissement externe, avec moins de fluctuations de températures et d'*overcooling* (refroidissement trop important), moins d'échecs d'obtention de la température cible et un meilleur contrôle du réchauffement [42, 43].

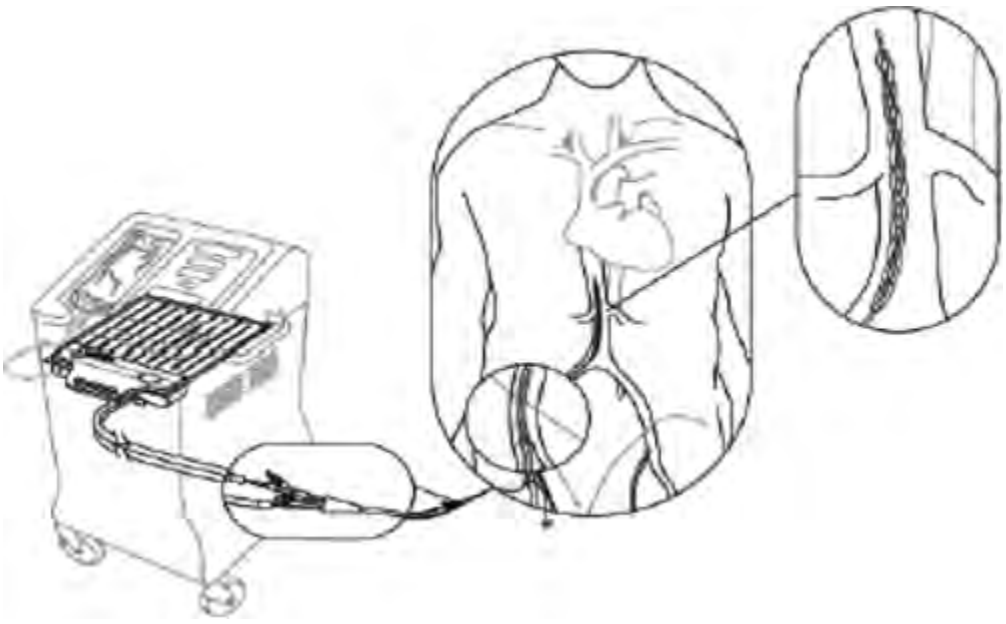


FIG. 147.2 Refroidissement endovasculaire. Le cathéter, inséré par voie veineuse fémorale, comporte un manchon externe dans lequel circule le liquide refroidi.

Des études cliniques sont en cours pour évaluer la place précise de ces techniques par rapport au refroidissement conventionnel dans différents domaines, notamment en post-AC et après un AVC ischémique. Enfin, certains travaux récents ont évalué la faisabilité d'un refroidissement cérébral sélectif par voie endovasculaire, et suggèrent qu'une perfusion intracarotidienne d'une solution saline froide à une

vitesse de 33 mL/min pendant 10 min permettrait d'abaisser la température cérébrale (mesurée dans la veine jugulaire interne au niveau du bulbe) d'environ 0,76 ± 0,18 °C [44].

Perfusion de liquide froid

En fonction des vitesses de perfusion employées, l'administration rapide d'environ 30 à 40 mL.kg^{-1} de sérum froid à 4 °C permet, par conduction, de diminuer la température corporelle de 0,6 à 3,2 °C [14, 45]. Les vitesses de refroidissement peuvent atteindre 3,5 °C/h avec 60 mL/kg/h de perfusion de fluides froids, voire 5 °C/h avec 80 mL/kg/h chez le volontaire sain. Décrite dès 2003, cette méthode permet de diminuer la température de 1,6 °C en 25 min [46], mais ne permet pas son maintien, qui nécessite donc d'employer une seconde méthode relayant la première [47, 48]. Dans une étude randomisée multicentrique nord-américaine, l'induction préhospitalière de l'hypothermie réalisée avec cette méthode (2 litres de sérum salé) réduisait significativement la température corporelle à l'arrivée à l'hôpital mais n'avait aucun effet significatif sur le pronostic [49]. À l'inverse, certaines complications (récidives d'AC, acidoses, hypoxies, désaturations en oxygène à l'admission, œdèmes pulmonaires radiologiques) étaient significativement plus fréquentes dans le groupe hypothermie préhospitalière.

Autres méthodes internes

Il s'agit de méthodes invasives (ou semi-invasives) qui demeurent actuellement peu utilisées ou appartiennent encore au domaine de la recherche. Parmi ces techniques, la méthode de refroidissement cérébral sélectif par voie endonasale, basée sur l'expansion adiabatique des gaz, paraît particulièrement intéressante. L'étude de faisabilité PRINCE a montré l'efficacité de cette technique en termes de refroidissement cérébral et général, de facilité d'emploi, de possibilité d'utilisation dès le préhospitalier et son possible intérêt sur le pronostic en comparaison avec le groupe contrôle [50]. Certains événements indésirables secondaires ont cependant été rapportés avec, sur les 32 patients traités, 18 incidents recensés en lien avec le dispositif (1 emphysème péri-orbital, 3 épistaxis, 1 hémorragie péri-orale et 13 décolorations nasales). On en rapproche le refroidissement par lavage péritonéal et/ou pleural, rarement utilisé et non dénué de risque. Enfin, la ventilation liquidienne totale hypothermisante a également été évaluée expérimentalement et permettrait d'induire un refroidissement profond de manière très rapide [51].

Traitements médicamenteux antipyrétiques

Il s'agit essentiellement du paracétamol et de ses analogues. Par leurs effets sur la régulation thermique, ces traitements permettent de limiter l'hyperthermie lorsqu'elle existe et favorisent ainsi indirectement l'induction de l'hypothermie. Leur place précise est mal évaluée en traitement adjuvant des techniques d'hypothermie. De plus, ils apparaissent peu efficaces dans un grand nombre de cas, probablement en raison des lésions cérébrales qui perturbent la régulation thermique et sont donc considérés comme peu efficaces en cas d'hyperthermie d'origine centrale.

Circuits extracorporels

Toute circulation sanguine extracorporelle réalisée sans réchauffement du circuit de restitution est susceptible d'induire ou d'accélérer une hypothermie, qu'il s'agisse d'une circulation extracorporelle veinoveineuse ou artérioveineuse comme pratiquée dans certains AC réfractaires [52]. Il est ainsi possible d'utiliser une circulation veinoveineuse extracorporelle avec refroidissement du circuit pour obtenir très rapidement une hypothermie [53]. Plus simplement, lorsqu'il est nécessaire de réaliser une épuration extrarénale, il est aisé d'obtenir le refroidissement par l'intermédiaire du circuit extracorporel, en particulier lorsque le circuit de restitution est lui-même refroidi pendant la séance [54]. Cette méthode permet d'obtenir un refroidissement rapide (environ 1,5 °C par heure) et de maintenir ensuite une température constante. On peut en rapprocher les travaux sur la « *réanimation suspendue* » qui utilise une hypothermie réalisée par voie rétrograde aortique (*flush* froid par voie extracorporelle) avant même d'obtenir la reprise d'activité circulatoire et avec laquelle des résultats expérimentaux très prometteurs ont été obtenus [55].

Réchauffement

Au terme de la phase d'hypothermie, le réchauffement doit être impérativement progressif et contrôlé. La prudence recommande un réchauffement lent, entre 0,2 et 0,5 °C/h, essentiellement en raison du risque de retentissement cardiovasculaire. Chez le traumatisé crânien, le risque d'augmentation brutale de la PIC (par production accrue de CO_2) incite à utiliser un réchauffement encore plus lent, entre 0,1 et 0,2 °C/h

(cette vitesse de réchauffement pourrait même descendre jusqu'à 0,2 °C/12 h). Le frisson doit être contrôlé avec arrêt de la curarisation au-dessus d'une température de 35,5 à 36 °C. Le réchauffement s'effectue soit activement par l'intermédiaire du système de contrôle de température (cathéter endovasculaire, dispositifs externes avancés), soit passivement ou en s'aidant éventuellement d'une couverture chauffante. Une fois le réchauffement à 37 °C obtenu, il est préférable d'éviter la survenue d'une hyperthermie « rebond », même si aucune étude clinique n'a formellement montré l'impact clinique de cette mesure.

Principaux effets secondaires

Le refroidissement expose à la survenue de différents effets secondaires, qui sont résumés dans le tableau 147.2. Ces effets ont été particulièrement décrits dans l'hypothermie légère après AC, et ne semblent pas avoir de conséquences majeures [14–16, 36, 56].

Tableau 147.2

Principales complications et effets indésirables de l'hypothermie.

Période concernée	Complications	Traitement
Refroidissement	Hypovolémie par augmentation de la diurèse	Remplissage adapté
	Troubles hydroélectrolytiques par dysfonction tubulaire	Perfusion de Mg^{2+} au début du refroidissement Contrôles fréquents de K^+, Mg^{2+}, P, Ca
	Frissons, rhabdomyolyse	Sédation profonde et curarisation
	Arythmies cardiaques	Vérifier la T° > 31 °C ; réchauffer si besoin Perfuser $MgSO_4$ 2 g ± amiodarone
	Diminution du métabolisme (baisse des besoins en O_2 et de la production de CO_2)	Diminution ventilation-minute ; adaptation FiO_2
Phase d'hypothermie	Infections Diminution de sécrétion et de sensibilité à l'insuline, hyperglycémie	Prévention et détection précoce Apport adapté au contrôle régulier de la glycémie Éviter apports glucosés pendant les 24 premières heures, insulinothérapie
	Bradycardie	Vérifier respect de température cible, voire modifier température cible Isoprénaline si bradycardie sinusale Vérifier l'absence de trouble de conduction
	Acidose métabolique modérée	Pas de traitement
	Augmentation de l'amylase	Pas de traitement
	Cytolyse modérée	Pas de traitement
	Thrombopénie modérée	Transfusion si hémorragie ou thrombopénie < 30 000/mm^3
	Augmentation du risque hémorragique	Pas de traitement
	Leucopénie modérée	Pas de traitement
	Escarre	Prévention accrue
	Iléus	Pas de traitement
	Diminution de clairance des médicaments	Adaptation posologique (drogues sédatives, etc.)

Cardiovasculaires

Physiologiquement, une tachycardie apparaît entre 36 et 35 °C. En dessous de 35 °C, l'hypothermie induit une bradycardie, puis en dessous de 33 °C, des anomalies électriques surviennent (allongement de l'espace PR et du QT). Des troubles du rythme peuvent apparaître en dessous de 32 °C et ils sont particulièrement fréquents en deçà de 30 °C. Fréquente au-dessous de 32 °C, l'apparition d'une onde J, conséquence d'une

modification du courant des canaux K^+ épicardiques par rapport au courant endocardique (gradient de voltage transmural), peut masquer ou mimer un infarctus, une hyperkaliémie ou une repolarisation précoce. Des complications rythmiques sont survenues dans 30 % des cas dans l'étude multicentrique européenne [16]. Ces troubles du rythme sont particulièrement difficiles à traiter car le muscle myocardique hypotherme est alors peu sensible aux anti-arythmiques, tout comme aux catécholamines [19]. Par ailleurs, l'hypothermie réalisée chez des patients sains, non sédatés, peut également induire une diminution du volume d'éjection systolique d'environ 25 % [57]. En pratique, l'effet réel de l'hypothermie légère sur la contractilité myocardique demeure débattu, notamment via l'effet parfois bénéfique de la bradycardie. Enfin, l'impact précis de la vasoconstriction induite par le refroidissement reste à préciser dans ce domaine [58].

Métaboliques

Le principe d'utilisation de l'hypothermie thérapeutique réside en partie sur la diminution du métabolisme au niveau de tous les organes [4, 9]. Cependant, l'hypothermie engendre des effets métaboliques multiples dont certains doivent être parfaitement connus :

- au niveau respiratoire, la diminution de la consommation en oxygène et la baisse de production de CO_2 entraînent une diminution des besoins ventilatoires (*cf. supra*) ;
- pendant l'hypothermie, les besoins alimentaires sont réduits, et ce d'autant qu'il existe une diminution de sécrétion d'insuline et une certaine insulinorésistance [14]. L'hyperglycémie, délétère en cas de lésion cérébrale, peut apparaître lors de la phase d'hypothermie et doit être évitée [59] ;
- de même, on peut noter une élévation modérée de l'amylase et des transaminases ;
- enfin, physiologiquement, il est possible d observer un certain degré d'acidose lactique qui, lorsqu'il est modéré, n'a pas de conséquence clinique.

Coagulation

Bien décrits au cours de la chirurgie, les effets sur la coagulation existent, car l'hypothermie induit à la fois une thrombopénie modérée (habituellement comprise entre 100 000 et 150 000 plaquettes/mm^3), altère les fonctions plaquettaires, la cinétique des enzymes de la coagulation et des inhibiteurs de l'activateur du plasminogène [60]. Les tests de coagulation *in vitro* restent habituellement normaux, car ils sont effectués au laboratoire à 37 °C. Cependant, s'il existe théoriquement, le risque hémorragique reste limité [14]. Son incidence est de l'ordre de 3 %, tous sites confondus [36]. Ce risque est cependant à considérer lors de l'utilisation de l'hypothermie au décours d'une hémorragie méningée, d'un traumatisme crânien ou lors d'un processus hémorragique non contrôlé.

Infections

L'hypothermie diminue de façon physiologique le nombre et la fonction des leucocytes. Ce phénomène, surajouté à l'insulinorésistance et l'hyperglycémie fréquentes, favorise également la survenue des infections, principalement pulmonaires. Dans les études cliniques randomisées, la fréquence des infections semble plus importante dans le groupe hypothermie, sans que ce surnombre atteigne la significativité [15, 16, 56]. Cependant, seules les infections pulmonaires précoces seraient favorisées par l'hypothermie thérapeutique [61].

Troubles hydroélectrolytiques

L'induction de l'hypothermie entraîne une augmentation de la diurèse liée à des dysfonctions tubulaires apparaissant pour des températures inférieures à 35 °C. Cette hyperdiurèse (dite « froide ») peut entraîner une hypovolémie et des pertes électrolytiques importantes, notamment de magnésium et de potassium, si elles ne sont pas compensées [14, 20, 56].

Monitorage au cours de l'hypothermie

L'application thérapeutique d'une hypothermie expose à la survenue de complications iatrogènes qui peuvent souvent être prévenues grâce à des modalités de surveillance adaptées, en addition aux procédures de monitorage usuelles.

Surveillance de la température

Lorsque l'objectif de température est accidentellement dépassé, il est possible d'observer les complications habituelles de l'hypothermie profonde [62]. Les études majeures concernant le contrôle thermique après AC ont toutes utilisé une surveillance continue de la température, indiquant l'importance de monitorer en continu la température centrale des patients traités [15–20]. Le monitorage continu de la température apparaît donc indispensable, spécialement lors des phases de refroidissement et de réchauffement. Il doit être réalisé soit grâce à des thermomètres adaptés à des mesures de températures inférieures à 35 °C, soit préférentiellement à l'aide de systèmes intracorporels dédiés à cet usage (sonde vésicale, œsophagienne, voire rectale, cathéter vasculaire, etc.). Quelle que soit la technique de refroidissement utilisée, le contrôle de la température doit être immédiatement entrepris dès la reprise d'activité circulatoire par voie tympanique, axillaire ou mieux par voie nasopharyngée ou œsophagienne, puis poursuivi en continu pendant les phases de refroidissement et de réchauffement par voie vésicale et/ou œsophagienne pour optimiser la surveillance thermique [63]. La valeur de la température centrale est très proche de celle de la température de l'artère pulmonaire, du bas œsophage ou de la vessie, territoires pour lesquels une surveillance continue est possible à l'aide du matériel adéquat. La surveillance discontinue de la température tympanique est théoriquement possible, mais impose une méthodologie irréprochable qui rend son utilisation difficile en routine dans ce contexte.

Surveillance du niveau de sédation et de curarisation

Chez le patient sous ventilation mécanique, cas de figure le plus fréquent, l'administration concomitante d'une sédation, d'une analgésie et d'une curarisation est quasi systématique pour concilier confort et prévention du frisson. Une adaptation des posologies à chaque situation individuelle, notamment grâce à un monitorage de la curarisation, constitue un élément important de la prise en charge afin d'éviter les complications propres à ces traitements. Compte tenu des modifications pharmacocinétiques induites par l'hypothermie pour la plupart des médicaments, une adaptation des doses de ces médicaments paraît souhaitable.

Surveillance neurologique

Les moyens d'évaluation neurologique sont souvent difficiles à mettre en œuvre pendant la phase d'hypothermie thérapeutique. La surveillance clinique est indispensable, mais est considérablement gênée par la sédation et la curarisation. Désormais disponible mais peu évaluée, la surveillance continue de l'électroencéphalogramme (EEG) pourrait permettre d'apporter des informations supplémentaires, par exemple pour détecter des épisodes de convulsions infracliniques [64].

Surveillance de la capnie et de l'oxygénation

La capnie est un stimulus du tonus vasculaire cérébral très puissant, bien connu des réanimateurs neurochirurgicaux [65]. Elle doit être maintenue le plus proche possible de sa valeur normale si l'on veut éviter une aggravation des lésions cérébrales primaires. En effet, l'hypocapnie, responsable d'une vasoconstriction cérébrale importante, permet de diminuer la PIC mais entraîne un risque d'ischémie cérébrale [66]. De la même façon, l'hypercapnie, responsable d'une vasodilatation artériolaire cérébrale et d'une augmentation du débit sanguin cérébral, peut entraîner une hypertension intracrânienne. Lors de la mise en hypothermie puis du réchauffement, les modifications de température entraînent le plus souvent des variations importantes de la production de CO_2 [67]. Le niveau de capnie, totalement régulé par les réglages ventilatoires chez un patient sédaté et curarisé, doit être particulièrement surveillé à l'aide de mesures gazométriques artérielles régulières pendant les phases de refroidissement et de réchauffement. Il est également possible de surveiller en continu le niveau de CO_2 de fin d'expiration ($EtCO_2$). Les limites de ce monitorage sont bien connues, mais son emploi est le plus souvent valide chez un patient sédaté et curarisé, et permet de détecter facilement toute variation brutale de la $PaCO_2$. L'oxygénation est elle aussi modifiée par l'hypothermie (hypoxie) qui abaisse par ailleurs la consommation en oxygène et déplace la courbe de dissociation de l'hémoglobine. Compte tenu des risques potentiels de l'hypoxie et de l'hypercapnie chez les patients cérébrolésés, il est souhaitable d'effectuer un monitorage régulier de ces deux paramètres.

Conclusion

L'hypothermie est désormais couramment employée au décours d'un certain nombre d'agressions cérébrales, particulièrement au décours de l'arrêt cardiorespiratoire et de l'anoxie néonatale. Son intérêt reste à démontrer dans d'autres domaines (AVC ischémique, traumatisme crânien, sepsis, etc.), mais son utilisation en pratique clinique est désormais facilitée par différentes techniques qui permettent de réaliser et de maintenir aisément le niveau de température souhaité. La meilleure compréhension de ses mécanismes d'action et l'amélioration des techniques de refroidissement devraient permettre d'affiner ses indications et ses modalités d'emploi.

Références

[1] Benson D.W., Williams Jr. G.R., Spencer F.C., et al. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg.* 1959;38:423–428.

[2] Rosomoff H.L. Hypothermia in management of cerebrovascular lesions. *South Med J.* 1961;54:498–505.

[3] Nunnally M.E., Jaeschke R., Bellingan G.J., et al. Targeted temperature management in critical care: a report and recommendations from five professional societies. *Crit Care Med.* 2011;39:1113–1125.

[4] Rosomoff H.L., Holaday D.A. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol.* 1954;179:85–88.

[5] Lemiale V., Huet O., Vigué B., et al. Cerebral blood flow and oxygen extraction during post resuscitation syndrome. *Resuscitation.* 2008 Jan;76(1):17–24 Epub 2007 Aug 21.

[6] Xu L., Yenari M.A., Steinberg G.K., et al. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons *in vitro* early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002;22:21–28.

[7] Busto R., Globus M.Y., Dietrich W.D., et al. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke.* 1989;20:904–910.

[8] Siesjo B.K., Bengtsson F., Grampp W., et al. Calcium, excitoxins and neuronal death in brain. *Ann NY Acad Sci.* 1989;568:234–251.

[9] Polderman K.H. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet.* 2008;371:1955–1969.

[10] Adrie C., Laurent I., Monchi M., et al. Post-resuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome ? *Curr Opin Crit Care.* 2004;10:208–212.

[11] Globus M.Y., Alonso O., Dietrich W.D., et al. Glutamate release and free radical production following brain injury : effects of posttraumatic hypothermia. *J Neurochem.* 1995;65:1704–1711.

[12] Chi O.Z., Liu X., Weiss H.R. Effect of mild hypothermia on blood-brain barrier disruption during isoflurane or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology.* 2001;95:933–938.

[13] Chopp M., Knight R., Tidwell C.D., et al. The metabolic effects of mild hypothermia on global cerebral ischemia and recirculation in the cat: comparison to normothermia and hyperthermia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1989;9:141–148.

[14] Polderman K.H., Herold H. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: Practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med.* 2009;37:1101–1120.

[15] Bernard S.A., Gray T.W., Buist M.D., et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346:557–563.

[16] HACA Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346:549–556.

[17] Nolan J.P., Morley P.T., Vanden Hoek T.L., et al. International Liaison Committee on Resuscitation. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation.* 2003;108:118–121.

[18] Morrison L.J., Deakin C.D., Morley P.T., et al. Advanced Life Support Chapter Collaborators. Part 8: Advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation.* 2010;122(Suppl 2):S345–S421.

[19] Carli P. Prise en charge de l'arrêt cardiaque (Recommandation formalisée d'experts SRLF-SFAR). *Réanimation.* 2008;17:297–307.

[20] Nielsen N., Wetterslev J., Cronberg T., et al. TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013;369:2197–2206.

[21] Clifton G.L., Miller E.R., Choi S.C., et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med.* 2001;344:556–563.
[22] Marion D.W., Penrod L.E., Kelsey S.F., et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med.* 1997;336:540–546.
[23] Sydenham E., Roberts I., Alderson P. Hypothermia for traumatic head injury. 2009. *Cochrane Database Syst Rev.* CD001048.
[24] McIntyre L.A., Fergusson L.A., Hebert P.C., et al. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury. *Jama.* 2003;289:2992–2999.
[25] Shankaran S., Laptook A.R., Ehrenkranz R.A., et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005;353:1574–1584.
[26] Gluckman P.D., Wyatt J.S., Azzopardi D., et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy : multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005;365:663–670.
[27] Jacobs S.E., Berg M., Hunt R., et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1: CD003311.
[28] Kammersgaard L.P., Rasmussen B.H., Jorgensen H.S., et al. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling : A case-control study : the Copenhagen Stroke Study. *Stroke.* 2000;31:2251–2256.
[29] Wu T.C., Grotta J.C. Hypothermia for acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2013;12:275–284.
[30] Wang H., Olivero W., Lanzino G., et al. Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet. *J Neurosurg.* 2004;100:272–277.
[31] Schortgen F., Clabault K., Katsahian S., et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:1088–1095.
[32] Erlinge D., Götberg M., Grines C., et al. A pooled analysis of the effect of endovascular cooling on infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction. *EuroIntervention.* 2013;8:1435–1440.
[33] Mourvillier B., Tubach F., van de Beek D., et al. Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2174–2183.
[34] Diringer M.N., Neurocritical Care Fever Reduction Trial Group. Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Crit Care Med.* 2004;32:559–564.
[35] Horvath S.M., Spurr G.B., Hutt B.K., et al. Metabolic cost of shivering. *J Appl Physiol.* 1956;8:595–602.
[36] Arrich J. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2007;35:1041–1047.
[37] Hachimi-Idrissi S., Corne L., Ebinger G., et al. Mild hypothermia induced by a helmet device : a clinical feasibility study. *Resuscitation.* 2001;51:275–281.
[38] Harris O.A., Muh C.R., Surles M.C., et al. Discrete cerebral hypothermia in the management of traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *J Neurosurg.* 2009;110:1256–1264.
[39] Holzer M., Mullner M., Sterz F., et al. Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest : cohort study and Bayesian approach. *Stroke.* 2006;37:1792–1797.
[40] Pichon N., Amiel J.B., François B., et al. Efficacy and tolerance of mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system. *Crit Care.* 2007;11:R71.
[41] Al-Senani F.M., Graffagnino C., Grotta J.C., et al. A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard System and Icy catheter following cardiac arrest. *Resuscitation.* 2004;62:143–150.
[42] Gillies M.A., Pratt R., Whiteley C., et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a retrospective comparison of surface and endovascular cooling techniques. *Resuscitation.* 2010;81:1117–1122.
[43] Tømte Ø1., Drægni T., Mangschau A., et al. A comparison of intravascular and surface cooling techniques in comatose cardiac arrest survivors. *Crit Care Med.* 2011;39:443–449.
[44] Neimark M.A., Konstas A.A., Lee L., et al. Brain temperature changes during selective cooling with endovascular intracarotid cold saline infusion: simulation using human data fitted with an integrated mathematical model. *J Neurointerv Surg.* 2013;5:165–171.
[45] Rajek A., Greif R., Sessler D.I., et al. Core cooling by central venous infusion of ice-cold (4 degrees C and 20 degrees C) fluid: isolation of core and peripheral thermal compartments. *Anesthesiology.* 2000;93:629–637.
[46] Bernard S., Buist M., Monteiro O., et al. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest : a preliminary report. *Resuscitation.* 2003;56:9–13.

[47] Kim F., Olsufka M., Longstreth Jr. W.T., et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation.* 2007;115:3064–3070.
[48] Kliegel A., Janata A., Wandaller C., et al. Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2007;73:46–53.
[49] Kim F., Nichol G., Maynard C., et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:45–52.
[50] Castrén M., Nordberg P., Svensson L., et al. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation.* 2010 Aug 17;122(7):729–736.
[51] Chenoune M., Lidouren F., Adam C., et al. Ultrafast and whole-body cooling with total liquid ventilation induces favorable neurological and cardiac outcomes after cardiac arrest in rabbits. *Circulation.* 2011;124:901–911.
[52] Nagao K. Therapeutic hypothermia following resuscitation. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18:239–245.
[53] Testori C., Holzer M., Sterz F., et al. Rapid induction of mild therapeutic hypothermia by extracorporeal veno-venous blood cooling in human. *Resuscitation.* 2013;84:1051–1055.
[54] Laurent I., Adrie C., Vinsonneau C., et al. High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest : a randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:432–437.
[55] Janata A., Weihs W., Schratter A., et al. Cold aortic flush and chest compressions enable good neurologic outcome after 15 mins of ventricular fibrillation in cardiac arrest in pigs. *Crit Care Med.* 2010;38:1637–1643.
[56] Xiao G., Guo Q., Shu M., et al. C. Safety profile and outcome of mild therapeutic hypothermia in patients following cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J.* 2013;30:91–100.
[57] Frank S.M., Satitpunwayscha P., Bruce S.R., et al. Increased myocardial perfusion and sympathoadrenal activation during mild core hypothermia in awake human. *Clin Sci.* 2003;104:503–508.
[58] Zobel C., Adler C., Kranz A., et al. Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome. *Crit Care Med.* 2012;40:1715–1723.
[59] Daviaud F., Dumas F., Demars N., et al. Blood glucose level and outcome after cardiac arrest: insights from a large registry in the hypothermia era. *Intensive Care Med.* 2014;40:855–862.
[60] Rundgren M., Engström M. A thromboelastometric evaluation of the effects of hypothermia on the coagulation system. *Anesth Analg.* 2008;107:1465–1468.
[61] Perbet S., Mongardon N., Dumas F., et al. Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1048–1054.
[62] Merchant R.M., Abella B.S., Peberdy M.A., et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest : Unintentional overcooling is common using ice packs and conventional cooling blankets. *Crit Care Med.* 2006;34:S490–S494.
[63] Sterz F., Behringer W., Holzer M. Global hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest. *Acute Card Care.* 2006;8:25–30.
[64] Rundgren M., Rosen I., Friberg H. Amplitude-integrated EEG (aEEG) predicts outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Intensive Care Med.* 2006;32:836–842.
[65] Vigue B. Update on medical management of severe head trauma. *Neurochirurgie.* 2003;49:583–594.
[66] Fortune J.B., Feustel P.J., de Luna C., et al. Cerebral blood flow and blood volume in response to O_2 and CO_2 changes in normal humans. *J Trauma.* 1995;39:463–471 discussion 471–462.
[67] Polderman K.H., Tjong Tjin Joe R., Peerdeman S.M., et al. Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive Care Med.* 2002;28:1563–1573.

CHAPITRE 148

Échanges plasmatiques et épuration du plasma : techniques, indications et complications

F. Heshmati

Les échanges plasmatiques (EP) et l'épuration du plasma sont des techniques thérapeutiques permettant l'élimination des molécules pathogènes du plasma (allo- ou auto-anticorps, complexes immuns, cryoglobulines, toxines, etc.), par la séparation du plasma du sang total suivie soit par son élimination et remplacement par un fluide de substitution (EP), soit par l'épuration du plasma séparé par des colonnes d'adsorption et la restitution de ce plasma traité au patient. Ces techniques ont fait la preuve de leur efficacité dans de nombreuses pathologies et ont fait l'objet d'évolutions technologiques importantes ces dernières années.

Historique

La première expérience d'EP remonte à 1914 quand Abel et ses collègues [1] ont traité un chien atteint d'insuffisance rénale aiguë par la soustraction de son sang hépariné ; ce dernier a été ensuite centrifugé pour la séparation du plasma de ses composants cellulaires, puis les globules rouges ont été suspendus dans du sérum physiologique et réinjectés au chien. Abel l'a mentionné dans son rapport comme « *plasma removal with return of corpuscles* ».

Ils ont inventé le mot « plasmapheresis » issu du mot grec « *aphairesis* : αφαιρεσζ » qui signifie la séparation, le retrait par la force ou la soustraction.

Ce mot de plasmaphérèse a pris son usage actuel depuis environ 50 ans, mais avec une confusion d'usage résultant de l'utilisation de ce mot par les auteurs tantôt pour les échanges plasmatiques et tantôt pour la collecte du plasma.

En réalité, il faut distinguer la plasmaphérèse qui est une procédure de collecte d'au maximum 15 % du plasma d'un individu sans la nécessité de remplacement (en France, le mot de plasmaphérèse est utilisé pour la collecte de plasma d'un donneur sain) des aphérèses plasmatiques thérapeutiques consistant en EP et épuration du plasma par filtration ou adsorption [2].

C'est dans les années 1950 que les échanges plasmatiques répétés ont été réalisés avec succès dans le traitement des macroglobulinémies de Waldenström et certains myélomes multiples. Dans ces pathologies, la disparition des symptômes pendant plusieurs années sous EP répétés a été publiée [3].

Le développement des dispositifs plastiques (sets) dans les années 1960 a rendu la réalisation de cette technique plus facile pour un traitement de routine.

Techniques

Comme signalé précédemment, la plasmaphérèse thérapeutique fait appel à deux techniques différentes :

- soit l'extraction du plasma d'un patient et son remplacement par un soluté de substitution. Dans ce cas-là, on parle d'échange plasmatique (EP) ;
- soit l'extraction d'une substance pathogène du plasma (ou du sang) par des colonnes d'adsorption. Dans cette dernière technique, il n'y a pas d'élimination du plasma, mais simplement son épuration sélective (ou semi-sélective).

En ce qui concerne l'EP, il peut être réalisé par deux types de procédures : l'une basée sur la densité (centrifugation), et l'autre sur la taille (filtration). La technique de centrifugation est la technique dominante en France et dans la plupart des pays [4].

On ne pratique plus en France et dans les pays développés des EP « manuels », la technique historique avant l'arrivée des séparateurs de cellules automatisés. Dans les pays non développés, cette technique, qui consiste en la centrifugation d'une poche de sang anticoagulé suivie de l'extraction et l'élimination de son plasma puis l'addition d'une quantité équivalente d'un soluté de substitution et la réinjection au patient, est encore utilisée pour le traitement des pathologies nécessitant un petit nombre d'EP.

Techniques d'EP

EP par centrifugation

Cette technique fait appel à des séparateurs de cellules de plus en plus sophistiqués. Ces appareils ont été plus récemment l'objet d'évolutions techniques considérables, avec un volume extracorporel réduit, jusqu'à 140 mL chez certains fabricants, capables d'assurer plusieurs techniques d'aphérèse, possédant de multiples systèmes d'alarme, capteurs de pression, pièges d'air, et surtout des systèmes de centrifugation réduisant le risque d'élimination des plaquettes. Le principe est de séparer les éléments figurés du sang selon leur densité.

Ces appareils fonctionnent dans la majorité des cas en flux continu nécessitant deux abords veineux. Certains fabricants proposent aussi des dispositifs (kits) nécessitant une seule voie d'abord vasculaire (uniponction), en intégrant un compartiment de réserve du sang permettant d'assurer une séparation en flux continu en même temps que le prélèvement et la réinjection par alternance sur la même veine. La séparation du plasma se fait dans une partie du dispositif, sous la forme d'un anneau en centrifugation continue.

Une autre technique de séparation du plasma par centrifugation est l'utilisation d'un bol. Il s'agit d'un système avec flux discontinu et la séparation du plasma par cycle, nécessitant une seule voie d'abord vasculaire. L'inconvénient de ce système est le volume extracorporel du sang plus important, qui est variable (entre la phase de prélèvement et la phase de réinjection), parfois mal toléré au point de vue hémodynamique et peu adapté aux patients de réanimation.

EP par filtration

Le principe est basé sur la séparation des éléments figurés du sang selon leur taille. Dans cette technique, le sang anticoagulé (normalement hépariné) est poussé à l'aide d'une pompe vers un filtre dont les porosités ne permettent que le passage du plasma. Les cellules rejoignent ensuite le soluté de substitution avant d'être réinjectées au patient, tandis que le plasma est éliminé.

Ces filtres peuvent être adaptés sur une grande majorité des dialyseurs actuels possédant une pompe de prélèvement, une pompe de restitution et des capteurs de pression. Il s'agit de filtres à fibres creuses ou de membranes planes en matériaux variables.

Technique d'épuration du plasma par des filtres ou des colonnes d'adsorption

Théoriquement, c'est la technique idéale pour épurer sélectivement le plasma. Les avantages sont :

- éviter l'élimination inutile des protéines plasmatiques, dont celles de la coagulation et l'albumine ;
- ne pas avoir besoin de substituts plasmatiques (chers et parfois avec des risques importants) ;
- enfin, augmenter l'efficacité de l'épuration car par cette technique, il est possible de traiter un volume plus important de plasma (normalement deux masses).

Avec ces techniques, à l'aide d'une colonne d'adsorption ou d'un filtre, on élimine spécifiquement la substance pathogène sans toucher aux autres constituants du plasma. Les colonnes d'adsorption sont appelées « primaire » quand l'épuration est pratiquée sur le sang total, et secondaire quand l'épuration se fait sur le plasma déjà séparé du sang par un filtre ou par centrifugation.

Pour pouvoir être plus efficaces et traiter une quantité plus importante de plasma, certains systèmes proposent deux colonnes régénérables qui sont utilisées alternativement pendant la séance. Certaines colonnes sont à usage unique, d'autres à usage multiple, réutilisables pour le même patient.

Certains séparateurs de cellules disposent d'une pompe et d'un capteur de pression spécialement réservé pour l'adaptation à ces filtres et colonnes.

Il existe trois techniques : l'épuration mécanique (physique), l'épuration chimique et l'épuration immunologique (immuno-adsorption)

Épuration physique du plasma

Dans cette technique, le plasma est séparé des éléments cellulaires du sang, soit par un premier filtre dont les porosités laissent passer la totalité du plasma, soit par centrifugation suivie d'un passage à travers un second filtre (d'où l'appellation de double filtration) avec des porosités dont les diamètres ne laissent passer que certaines molécules et retiennent les molécules de grande dimension, comme les immunoglobulines [5]. C'est une épuration semi-sélective qui peut éliminer des anticorps avec un filtre secondaire dont la taille des pores sera comprise entre 0,01 et 0,015 µ, inférieure à la taille des IgG et des immuns complexes pathogènes ; en même temps, les autres immunoglobulines non pathogènes et les molécules de grande taille (comme le fibrinogène et les IgM) sont aussi éliminées.

Épuration chimique du plasma

Dans cette technique, le plasma (ou le sang hépariné) traverse une colonne d'adsorption pour être épuré par affinité. Ce n'est pas une technique sélective.

Les colonnes sont constituées d'une matrice sur laquelle un ligand est fixé.

Il existe différents types de colonnes :

- *les colonnes de sulfate de dextran* fixé sur des billes de cellulose. L'efficacité de cette colonne pour LDL-aphérèse est basée sur la structure proche du sulfate de dextran avec le récepteur au LDLc, ainsi que sa charge électrique négative qui fixe les molécules de LDLc. Il y a des colonnes pour le sang total et pour le plasma. Il y a aussi des colonnes avec des billes de cellulose, avec des pores de plus petite taille, au fond desquelles sont fixées des molécules de dextran. Ces colonnes peuvent fixer les complexes immuns, les anticorps anticardiolipides et anti-DNA natifs cationiques présents dans le lupus, la polymyosite et la pemphigoïde bulleuse [6–8] ;
- *les colonnes d'acrylamide* fixée sur des particules de silice. Les billes couvertes par du polyacrylate chargé négativement retiennent les molécules d'apolipoprotéine B chargées positivement qui transportent les LDLc. Ces colonnes sont aussi utilisées dans le traitement du syndrome néphrotique idiopathique réfractaire aux traitements usuels [9] ;
- *les colonnes secondaires* avec matrice en polyvinyl alcool, sur lesquelles sont fixés soit de la phénylalanine soit du tryptophane. Ces colonnes sont proposées dans le traitement du lupus, de la myasthénie, de la polyarthrite rhumatoïde et du syndrome de Guillain-Barré [10] ;
- *les colonnes d'adsorption par liaison ionique*, proposées dans le traitement du choc septique. Ces colonnes primaires disposent des ligands (**polymyxin B**, **albumine**, **polyvinylpyrolidon** ou **hexadecyl**) pour adsorber les cytokines pro-inflammatoires ou les endotoxines [11].

Épuration immunologique (immuno-adsorption)

Dans cette technique, les substances pathogènes sont éliminées par chromatographie d'affinité. La colonne est constituée d'une matrice (sépharose CL-4B, silice, polystyrène, polyvinyle alcool) sur laquelle un ligand est fixé (protéine A, anticorps de mouton de spécificité anti-IgG, anti-LDL-cholestérol).

Pour plus d'efficacité, deux colonnes sont parfois utilisées alternativement (une colonne est rincée pendant l'utilisation de l'autre), car les colonnes sont réutilisables. L'avantage de cette technique est la sélectivité et la possibilité d'utiliser la colonne plusieurs fois pour le même patient. L'inconvénient est le coût élevé des colonnes.

- *Colonnes de billes de sépharose recouvertes de protéine A de staphylocoque*. Cette protéine a une forte affinité pour les IgG 1, 2 et 4, une faible affinité pour IgG 3 et une affinité variable pour les IgA et les IgM [12]. La protéine A peut aussi interférer avec certaines cytokines et induire l'IFN avec un effet antitumoral [13, 14].
- *Colonnes d'immuno-adsorption utilisant des antigènes ou des peptides synthétiques* :
  - *colonnes de billes de sépharose recouvertes des trisaccharides* présents à la partie terminale des antigènes A et B de groupe sanguin. Ces colonnes sont utilisées pour l'épuration des anticorps anti-A ou anti-B de groupe sanguin pour les greffes ABO incompatibles ;
  - *colonnes de billes de sépharose recouvertes par des peptides synthétiques* (*Peptide-Goat-Antimouse*) qui fixent toutes les immunoglobulines de façon indépendante de leur activité antigénique (non spécifique). Ces colonnes sont utilisées dans le traitement des maladies auto-immunes et dans la transplantation [15] ;
  - *colonnes de billes couvertes de peptides synthétiques mimant le* ***récepteur β1-adrénergique*** pour le traitement des cardiopathies dilatées idiopathiques [16] ;
  - *colonnes contenant des peptides synthétiques du* ***récepteur de l'acétylcholine*** pour le traitement de la myasthénie [17] ;

– *colonnes d'immuno-adsorption utilisant des* ***protéines C1q*** *porcines* purifiées pour fixer les anticorps anti-C1q, les complexes immuns, les anti-DNA natifs double et simple brin ainsi que les IgG 1 à 3 dans la maladie lupique [18] ;
– *colonnes d'adsorption de billes de sépharose couvertes de* ***pentapeptides*** (glycine-proline-arginine-proline-lysine) qui lient le fibrinogène et la CRP utilisés pour fluidifier le sang en cas d'ischémie tissulaire par atteinte de la microcirculation [19] ;
– *colonnes de billes de sépharose couvertes par des Ac polyclonaux de mouton anti-Ig humaines* utilisés pour élimination des auto- ou allo-anticorps, des IgG, M, A, E, des complexes immuns circulants [20].

Il existe aussi des colonnes qui adsorbent uniquement les IgE.

Techniques combinées d'épuration plasmatique

Dans ces techniques, le plasma est séparé par filtration. Il subit ensuite un traitement par modification de pH (précipitation du LDLc dans un milieu acide) ou par modification de température (cryofiltration qui peut retenir certaines macromolécules dans le cryogel, et thermofiltration à 40 °C pour la dissolution des LDL). À la fin, ce plasma passe par un deuxième filtre ou est traité par des colonnes d'adsorption.

Finalement, il faut citer les techniques de traitement de défaillance hépatique qui combinent une technique de séparation du plasma à une technique d'adsorption par des colonnes d'albumine [21] ou de résine échangeuse d'anions [22].

Solutés de substitution

Dans un EP, le plasma éliminé doit obligatoirement être remplacé par des solutés de substitution. Un soluté idéal doit être iso-osmolaire, isotonique et iso-oncotique.

Ces solutés doivent avoir la capacité d'expansion volémique identique ou très proche du plasma, maintenir le taux des protéines à un niveau acceptable, et finalement ne pas engendrer la baisse du taux de certaines protéines (surtout les facteurs de coagulation) au-dessous de seuils acceptables.

Dans l'EP, le plasma est recueilli en continu, pendant que les solutés de substitution sont injectés. De ce fait, il y a une élimination progressive des solutés de substitution, de sorte qu'à la fin, seulement 1/3 des solutés injectés au démarrage restent administrés au patient. Par conséquent, en cas d'utilisation de colloïdes de synthèse, il faut qu'ils soient administrés au début de la procédure et avant l'administration de l'albumine. De même, en cas d'administration d'albumine et du plasma, il faut que le plasma soit administré en fin de procédure.

Trois types de solutés peuvent être utilisés pendant l'échange plasmatique : les cristalloïdes, les colloïdes et le plasma.

Cristalloïdes

Ce ne sont pas des solutés de substitution du plasma. Les deux cristalloïdes utilisés sont le sérum physiologique et les solutions d'anticoagulant.

Le sérum physiologique est utilisé pour la purge des sets, en tant que garde-veine en cas d'arrêt de séance, et finalement pour le rinçage du dispositif en fin de procédure.

Par contre, en cas d'hypotension ou de collapsus, il peut être utilisé efficacement pour le remplissage vasculaire.

Dans certains centres, le sérum physiologique est utilisé en début d'EP (maximum : 1 litre), suivi par la solution d'albumine. Cette pratique est justifiée par le fait qu'une grande partie des solutés de substitution utilisés au démarrage est éliminée à la fin de la procédure. Cette pratique augmente le risque d'hypotension et de malaise et n'est pas recommandée.

L'autre cristalloïde utilisé est la solution d'ACD qui n'a d'autre rôle que l'anticoagulation. La quantité finale d'ACD injectée dépend du ratio choisi. Une grande partie de cette quantité est éliminée et se retrouve dans la poche de plasma collecté.

Colloïdes

En dehors des micro-angiopathies thrombotiques, les colloïdes constituent le principal soluté de substitution dans les EP. Il existe des colloïdes de synthèse et des colloïdes naturels.

Colloïdes de synthèse

Dextran

Il s'agit de polymères de glucose. Il a été utilisé en tant que soluté de substitution au début des EP et jusqu'en 2008, mais les effets secondaires de ces produits (toxicité rénale et réactions immunologiques sévères) ont conduit les autorités sanitaires à abroger son utilisation.

Gélatines fluides modifiées (GFM)

Elles sont préparées à partir de cartilage bovin. Ces gélatines ne sont pas métabolisées chez l'homme.

La distribution et l'élimination de la gélatine fluide modifiée injectée dépend de la taille des particules, de leur poids moléculaire, de leur charge électrique, du volume administré et de la vitesse d'administration. Les molécules de bas poids moléculaire sont responsables de l'augmentation de la diurèse. Leur élimination est rapide (75 % en 24 heures) et s'effectue essentiellement au niveau du rein.

Ces GFM peuvent être utilisées au début d'un EP en tant que soluté de substitution, avec une expansion volémique proche du plasma qui persiste pendant la durée de l'EP. En effet, comme les autres solutés de substitution administrés au début d'un EP, une grande partie de la solution est éliminée au fur et à la mesure de l'avancement de la procédure.

Plasmion®

Ce soluté contient du chlorure de sodium, de potassium, de magnésium, du lactate de sodium et de la gélatine fluide modifiée. Il est isotonique et iso-osmotique avec un poids moléculaire moyen compris entre 22 600 et 25 000, une osmolalité totale de 295 mOsm/kg et un pH de 5,8 à 7,0.

Son pouvoir d'expansion volémique dépend du volume perfusé et assure un remplissage vasculaire efficace pendant les quatre à cinq heures suivant sa perfusion. Il peut être utilisé au début d'un EP jusqu'à un volume maximal de 1/3 de volume échangé.

Il est contre-indiqué dans l'hypersensibilité connue ou suspectée aux solutions de gélatine, l'hyperhydratation principalement extracellulaire, l'hyperkaliémie, l'alcalose métabolique et à la fin de la grossesse (pendant le travail et l'accouchement).

Les effets secondaires sont rares (1/1 000 à 1/10 000) : choc anaphylactique, réactions cutanées allergiques, ou très rarement (< 1/10 000) hypotension, bradycardie, dyspnée, fièvre et frisson.

Il augmente légèrement la diurèse.

Gélaspan®

C'est une gélatine fluide modifiée contenant 20 g de gélatine succinylée dans une poche ou un flacon de 500 mL, avec une osmolarité théorique de 284 mosmol/L et un pH de 7,4 +/− 0,3.

Elle est composée de : sodium (151 mmol/L), chlorure (103 mmol/L), potassium (4 mmol/L), calcium (1 mmol/L), magnésium (1 mmol/L) et acétate (24 mmol/L). Son osmolarité est de 284 mOsm/L.

Les indications et les contre-indications sont les mêmes que pour le Plasmion®.

Gélofusine® 4 %

Elle est présente dans des poches de 500 mL contenant de la gélatine fluide modifiée dans une solution de chlorure de sodium. Elle contient du sodium (154 mmol/L) et du chlore (125 mmol/L). Son osmolarité est de 279 mOsm/L avec un pH de 7,4.

Les indications et contre-indications sont les mêmes que pour les autres GFM en dehors du fait qu'elle ne contient pas de potassium ni de calcium.

Hydroxyéthylamidon (HEA)

Les HEA ou HES (*hydroxyethyl starch* en anglais) sont des dérivés de l'amidon, préparés par traitement chimique. Ils contiennent plus de 90 % d'amilopectine (amidon). Ils sont utilisés dans les solutés de remplissage vasculaire succédanés du plasma, lors du traitement des états de choc et quand il faut compenser la diminution du volume sanguin, mais aussi au début des échanges plasmatiques [23].

L'expansion volémique de cette solution est au moins égale au volume perfusé et permet de maintenir le volume sanguin pendant une période de 6 heures.

Les HEA de haut poids moléculaire ont été responsables de complications importantes et ne sont plus utilisés. Les HEA de 2^{e} génération ont montré un rapport bénéfice/risque acceptable. Cependant, ils peuvent être responsables d'atteintes rénales, surtout dans les cas où la fonction rénale est déjà altérée.

L'efficacité de ce produit par rapport aux autres produits disponibles n'est pas prouvée [24].

Ses effets secondaires ont fait que l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ce produit est suspendue dans certains pays, et l'ANSM (Agence nationale de sécurité des médicaments) a donné une alerte au sujet de son utilisation le 14 juin 2013.

Le CMDh (Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human) de l'Agence européenne du médicament a confirmé [25] l'avis de la Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) [26] et a émis les recommandations suivantes :

- les solutions d'HEA ne doivent pas être utilisées chez les malades présentant un sepsis ou des brûlures ou étant dans un état critique, en raison d'une augmentation du risque de problèmes rénaux et de mortalité ;
- les études à l'origine de ces recommandations ne concernent pas l'utilisation de ces solutions pendant les EP dans lesquels une partie importante de cette solution utilisée seulement dans la première partie de la procédure est éliminée vers la fin de la procédure.

Les contre-indications sont :

- hypersensibilité connue aux hydroxyéthylamidons ;
- surcharge circulatoire ;
- patients insuffisants rénaux chroniques en cours d'hémodialyse ;
- troubles de l'hémostase constitutionnels ou acquis, en particulier hémophilie et maladie de Willebrand connue ou suspectée ;
- femme enceinte en fin de grossesse.

Colloïdes naturels : l'albumine

L'albumine est le constituant majeur des protéines plasmatiques et représente plus de la moitié des protéines totales du plasma. Sa fonction physiologique majeure est sa contribution à la pression oncotique du sang et ensuite au transport (des médicaments et des substances endogènes comme des hormones, des enzymes, des acides gras, des toxines, du calcium ionisé, de la bilirubine, etc.).

L'extraction de l'albumine (fractionnement à l'éthanol de Cohn) est réalisée de telle sorte que le risque de transmission des agents pathogènes conventionnels devient nul ; avec son excellente tolérance, cette solution devient le soluté de remplissage majeur dans les EP (sauf pour les MAT).

Chez les sujets sains, la teneur physiologique en albumine est de 4 à 5 g/kg de poids corporel, dont 55 à 60 % dans l'espace extravasculaire.

Dans les conditions normales, la demi-vie moyenne de l'albumine est d'environ 19 jours. Un mécanisme de rétrocontrôle permet de maintenir l'équilibre entre sa synthèse et sa dégradation. L'élimination est essentiellement intracellulaire et est assurée par les protéases lysosomales.

Chez le sujet sain, pendant les deux premières heures suivant sa perfusion, moins de 10 % de l'albumine perfusée quitte le compartiment intravasculaire. Les effets sur le volume plasmatique varient considérablement d'un patient à l'autre.

Les solutions commerciales d'albumine sont dépourvues de calcium ionisé et risquent de provoquer une hypocalcémie lors des EP par restauration à partir du *pool* plasmatique de Ca^{++}.

L'albumine utilisée pour les EP en France est une solution dans du sérum physiologique avec une concentration de 5 % (il existe des concentrations de 4 % et de 20 % qui ne sont plus utilisées pour les EP), en flacons de 100, 250 et 500 mL.

C'est un soluté moins cher que le plasma, avec une très bonne tolérance et de très faibles risques de transmission d'agents infectieux. Dans certains pays, pour diminuer le coût du traitement, on peut commencer l'EP par 30 % de colloïdes de synthèse suivis par de l'albumine pour les 70 % du reste de la procédure. Certains centres, dans les indications pour lesquelles un nombre limité (un ou deux) d'EP est prescrit (comme pour le traitement de syndrome d'hyperviscosité), utilisent ces deux solutions avec une proportion de 50 % chacune.

L'utilisation répétée de solution d'albumine pendant les EP rapprochés est responsable de dilution des autres protéines plasmatiques, dont celles de la coagulation. Il est recommandé de vérifier le bilan d'hémostase, en particulier le taux de fibrinogène après la séance à partir de la 2^{e} ou la 3^{e} séance d'EP. Il y a un consensus pour ne pas laisser le taux de fibrinogène descendre à moins de 1 g/L après la séance. En cas d'altération importante du bilan de la coagulation, on peut terminer la dernière partie de l'EP (1/3 de la fin) par du plasma.

Effets indésirables : les effets secondaires de l'utilisation de soluté d'albumine sont très rares. Normalement, il n'y a pas de risque de transmission des agents pathogènes conventionnels (mais théoriquement, il peut transmettre des prions). Rarement, bouffées vasomotrices, urticaire, fièvre et nausées ont été rapportées. Ces réactions peuvent disparaître en diminuant le débit de perfusion ou avec son arrêt. Des réactions graves allergiques (choc) sont très rares.

Plasma

Le plasma est théoriquement le soluté idéal de substitution lors des EP, mais les risques de transmission des agents infectieux et les risques immunologiques ont conduit les autorités sanitaires à restreindre ses indications par un arrêté (arrêté du 3 décembre 1991). Cet arrêté a été abrogé en 2011 et remplacé par les recommandations de l'ANSM de 2012 qui indiquent que la prescription du plasma doit être guidée par le rapport risque/bénéfice qui découle de la connaissance des effets thérapeutiques et de l'incidence et/ou la gravité des effets indésirables.

Formes disponibles en France

Le plasma est obtenu soit à partir d'un don du sang total, soit par plasmaphérèse chez un donneur bénévole et volontaire sain. Il est testé comme tout autre PSL pour la sérologie des maladies infectieuses transmissibles (Ag HBs, Ac HBc, Ac HCV, Ac HIV1 et 2, HTLV1 et 2, sérologie de la syphilis) et la détection du génome du HIV, du HCV et du HBV. La sérologie de HEV est testée depuis peu sur certains plasmas (prévention d'hépatite E chez les transplantés) et peut devenir systématique.

En France, le plasma est sécurisé vis-à-vis du risque de transmission d'agents infectieux soit par mise en quarantaine, soit par inactivation des agents pathogènes par un traitement physicochimique (PVA). Par contre, la possibilité de transmission des prions ou des agents infectieux émergents ou non identifiés n'est pas écartée. Pour éviter le risque de *transfusion related acute lung injury* (TRALI), le plasma issu d'aphérèse est collecté soit chez les hommes, soit chez des femmes nullipares ou multipares sans anticorps anti-HLA.

PFC sécurisé par quarantaine (PFC-Se)

C'est un plasma déleucocyté issu de plasmaphérèse ou d'un don de sang total sans aucun traitement physicochimique.

La sécurisation est assurée par la mise en quarantaine (> 60 jours) et la conservation du plasma (période de séroconversion pour les virus faisant l'objet d'un dépistage biologique systématique). Après ce délai, ce plasma peut être utilisé si les examens biologiques réglementaires sont vérifiés à l'occasion d'un nouveau don. Le volume de ce plasma est compris entre 200 et 850 mL.

PVA-SD (solvant détergent)

Il est préparé à partir d'un mélange de 100 plasmas issus de plasmaphérèse en France.

L'inactivation des agents pathogènes est réalisée par congélation-décongélation (qui détruit les cellules) en utilisant un solvant et un détergent. Les filtrations multiples entraînent une élimination totale des cellules et des pathogènes intracellulaires, des débris cellulaires (donc des antigènes de globules blancs, des globules rouges et des plaquettes) et des bactéries. L'utilisation de solvant et de détergent est responsable de l'élimination des virus enveloppés (VIH, VHB, VHC, HTLV-I/II), mais le risque de transmission des virus non enveloppés comme le parvovirus B19 et HAV reste inchangé.

Ce plasma est conditionné dans des poches de 200 mL A, B, AB, et O sans indication de rhésus.

Il ne contient pas les multimères de très haut poids moléculaire du facteur Willebrand [27], avec une activité fonctionnelle de la protéine ADAMTS13 conservée [28].

Les éventuels anticorps anti-HLA sont dilués par le mélange de plusieurs dons de plasma.

Une recherche d'anticorps anti-HLA et leuco-agglutinants est systématiquement effectuée sur chaque lot. La préparation de ce plasma a été arrêtée en France et il n'est pas disponible depuis janvier 2015. Par contre, un autre plasma SD aura son AMM (en tant que médicament dérivé du sang) et sera disponible fin 2015. L'intérêt de ce plasma est sa sécurité vis-à-vis de l'HEV.

PFC inactivé par amotosalen

C'est un plasma issu de plasmaphérèse et déleucocyté. Le plasma est traité par l'addition d'une molécule synthétique de psoralène (amotosalen) qui s'intercale entre les deux brins d'ADN. Cette molécule, après réception des rayons UVA, forme des liaisons stables avec les bases pyrimidiques des acides nucléiques. Ainsi, les génomes des agents pathogènes et des leucocytes ne peuvent plus fonctionner ni se répliquer.

Les molécules résiduelles d'amotosalen sont ensuite éliminées par une adsorption. Cette technique est responsable de l'inactivation des virus (enveloppés et non enveloppés), des bactéries, des leucocytes et de toute cellule ou micro-organisme possédant de l'ADN et de l'ARN.

Le plasma est conditionné dans deux poches de 200 à 300 mL.

Les teneurs en facteurs de coagulation (fibrinogène notamment) et en inhibiteurs de la coagulation (protéine C, protéine S, antithrombine) et en métalloprotéase ADAMTS13 [29, 30] de ce plasma sont bien conservées.

Plasma lyophilisé (PLYO)

Ce plasma est préparé à partir d'un mélange de 10 PFC-IA de groupe sanguin A, B et AB, exempts d'anticorps immuns anti-A ou anti-B, par lyophilisation.

C'est un plasma à usage universel pour le groupe sanguin.

Le PLYO se présente sous la forme d'une poudre conditionnée en flacon de verre stérile et apyrogène. Son volume est de 210 mL, après reconstitution avec 200 mL d'eau PPI.

Il est utilisé par l'armée en opération extérieure. Ce plasma peut être utilisé dans les établissements de santé civils présentant des difficultés logistiques majeures ne permettant pas d'assurer une chaîne du froid ou dans les situations d'extrême urgence en attendant que le plasma frais congelé soit décongelé et disponible.

Ce plasma n'est pas utilisé pendant les EP.

Indications du plasma

Les indications du plasma pendant les EP sont :

- le risque d'hémorragie lié à la dilution des facteurs de coagulation en utilisant les solutés de colloïdes. La dilution et la baisse sont plus marquées pour le fibrinogène, surtout dans les EP rapprochés. En l'absence du délai nécessaire pour le renouvellement du taux de ces protéines et pour éviter le risque hémorragique, la transfusion de plasma devient indispensable. Dans cette situation, le plasma doit être utilisé à la fin de la procédure et après l'utilisation de l'albumine ; mais dans certaines situations, le plasma doit être utilisé pour l'ensemble de la séance. Quand les EP sont rapprochés (3 ou 4 séances par semaine) et chez les patients sans facteur de risque associé (ulcère digestif, etc.), il faut éviter que le taux de fibrinogène après la séance d'EP descende au-dessous de 1 g/L. Parfois, au bout de 2 ou 3 séances avec des colloïdes, il faut terminer la séance par quelques unités de plasma ;
- en cas de biopsie à risque hémorragique programmée (rénale ou hépatique par exemple). On peut alors d'emblée et par prudence utiliser le plasma pour la totalité de volume échangé ;
- en cas d'hémorragie intra-alvéolaire (Wegener, GoodPasture, etc.) et selon la gravité, le besoin en plasma augmente et, dans certains cas, l'EP doit être entièrement fait avec du plasma ;
- dans les EP avant transplantation (cardiaque, rénale et autres) chez les patients immunisés, il faut aussi faire la totalité des EP avec du plasma ;
- dans le cas des micro-angiopathies thrombotiques (MAT), en particulier le PTT. Actuellement, le traitement repose sur les échanges plasmatiques quotidiens qui permettent l'apport de quantités importantes de plasma (et donc d'ADAMTS13). Le plasma préféré des centres français est le PVA-SD, mais, en cas d'indisponibilité de ce plasma, on peut utiliser le plasma sécurisé, ou plasma IE. L'utilisation d'albumine à 5 % au début de la séance (maximum 1/3 de volume échangé) n'est pas conseillée, sauf en cas de pénurie de plasma et si un inhibiteur d'ADAMTS13 est soupçonné ou détecté. En cas d'impossibilité des EP, en attendant, des perfusions de grands volumes de plasma (30 mL/kg/jour) pourront être effectuées (avec cependant des risques de surcharge volémique, de protéinurie de surcharge et de syndrome d'hyperviscosité).

Effets indésirables

Les effets indésirables pour le receveur lors de l'utilisation de plasma sont [31, 32] : réaction allergique, réaction fébrile non hémolytique, allo-immunisation, possibilité de transmission de certains agents infectieux. Le risque de TRALI est devenu exceptionnel, car ils sont testés pour l'absence des Ac Anti-HLA et préparés (pour les plasmas non poolés) à partir des donneurs de sexe masculin ou féminin nullipare.

Anticoagulation

Lors d'une circulation extracorporelle (CEC), le sang doit être anticoagulé. Dans les techniques par centrifugation, l'anticoagulation se fait par chélation du calcium. L'anticoagulant le plus utilisé est une solution d'acide citrique, citrate et dextrose ou ACD (ACD-A ou ACD-B selon la concentration) qui a l'avantage d'être métabolisée très vite *in vivo* et donc de ne pas générer de risque hémorragique.

Dans les EP, c'est la formule ACD-A qui est utilisée ; sa composition est :

Acide citrique monohydrate : 8 g, citrate de sodium : 22 g, dextrose : 24,5 g, eau : QSP 1000 mL, pH : 5

Dans les séparateurs de cellules actuellement utilisés, l'ACD-A est mélangé au sang de prélèvement, dès sa sortie, avec un débit réglé par une pompe. Ce débit est automatiquement réglé par rapport au débit du sang avec un ratio proposé par le séparateur qui est souvent de 1 pour 10 (ratio 10). Ce ratio est réglable par l'IDE qui peut diminuer le débit d'ACD-A en augmentant le ratio ou l'inverse selon besoin. L'avantage majeur de ce type d'anticoagulation est que la CEC est simplement anticoagulée. Le sang, dès le retour au

patient, récupère son calcium et redevient coagulable, il n'y a donc pas de risque hémorragique. Au fur et à mesure de la procédure, le calcium ionisé du sang baisse, d'où le risque d'hypocalcémie et d'intoxication au citrate, surtout en cas d'insuffisance hépatique. Si le patient est anticoagulé pour d'autres raisons (patient en CEC pour rejet de greffe cardiaque, sous CEC assistance respiratoire, etc.) et qu'en même temps un EP doit être réalisé, dans ce cas-là, aucune perfusion d'ACD-A ne sera nécessaire (pompe à anticoagulant à débit 0).

Du fait de la baisse régulière du Ca ionisé et du cumul de citrate, certains centres modifient le débit d'ACD-A à la baisse au cours de la procédure.

L'ACD étant chélateur du calcium, il est indispensable de réaliser un apport continu de calcium par seringue électrique sur la voie veineuse de retour (on peut utiliser le gluconate de calcium sur une voie périphérique ou centrale, mais le chlorure de calcium ne doit être utilisé que sur une voie centrale).

Dans les techniques utilisant des filtres et des colonnes, le sang doit normalement être hépariné. Certains injectent au patient, en IV, une quantité d'héparine au démarrage (par exemple 50 UI/kg de poids) et renouvellent les injections toutes les heures avec 10 UI/kg. La dose nécessaire n'est pas bien connue. Avec certains dialyseurs, l'héparine est diluée avec du sérum physiologique et rejoint le sang de prélèvement avec un débit réglé par une pompe ou par une seringue électrique. L'inconvénient majeur de cette anticoagulation est le risque hémorragique pour le patient dans les heures qui suivent l'acte. Pour diminuer ce risque ou en cas d'hémorragie, on peut neutraliser l'héparine par son antidote qui est le sulfate de protamine (1 mg pour 1 mg d'héparine) en IV.

Certains fabricants proposent l'utilisation d'un mélange d'ACD-A et d'héparine, voire ACD-A seul pour diminuer le risque hémorragique. Il ne faut pas négliger le risque de thrombopénie liée à l'héparine (*Heparine induced thrombopenia* ou HIT), une complication immunologique qui contre-indique l'utilisation ultérieure d'héparine. Dans ce cas, il faut utiliser les appareils ne nécessitant pas d'héparine. En cas de besoin d'héparine chez ces patients, on peut utiliser un anti-facteur Xa (Orgaran®).

Abords vasculaires

Pour la réalisation d'une aphérèse thérapeutique, un débit correct de sang est nécessaire. La voie périphérique est privilégiée. Dans les techniques à flux continu, on a besoin d'une voie de prélèvement et d'une voie de retour, tandis que dans les techniques à flux discontinu, on peut n'utiliser qu'une seule voie, pour le prélèvement et le retour alternativement.

Certains séparateurs de cellules à flux continu disposent aussi de dispositifs permettant l'utilisation d'une seule voie d'abord pour une centrifugation continue grâce à un compartiment de réserve du sang.

Les veines des membres supérieurs sont normalement sollicitées (antécubitale ou au pli du coude). Des cathéters courts veineux de 14 à 18 gauges sont posés pour le prélèvement, tandis que pour le retour, un cathéter plus petit (de 16 à 20 gauges) peut être utilisé. Normalement, après chaque séance, le cathéter sera enlevé. Mais chez certains patients nécessitant des actes rapprochés, voire quotidiens, un cathéter posé stérilement peut être utilisé jusqu'à 4 jours.

Quand les voies d'abord périphériques ne sont pas accessibles, les voies centrales seront utilisées. On procède dans ces cas à la pose d'un cathéter central double lumière (type dialyse), en condition stérile et sous anesthésie locale par un médecin qualifié. La voie centrale la plus simple à utiliser est la veine fémorale sans obligation de contrôle radiologique. L'inconvénient est le risque d'infection, ce qui limite la durée d'utilisation de ce cathéter. Par conséquent, le cathéter fémoral est posé pour des actes de courte durée. Un cathéter jugulaire peut être utilisé pour une durée plus longue (4 à 6 semaines), sous réserve de respect d'hygiène (nettoyage, rinçage, changement régulier de pansement). La date de pose du cathéter doit être notée dans le dossier de soin et sur le pansement du cathéter. La pose d'un cathéter jugulaire nécessite un contrôle radiologique avant son utilisation.

Plus rarement, on peut utiliser la veine sous-clavière avec plus de risques (hémorragiques, pneumothorax, etc.) et de sténose.

La pose d'un cathéter central augmente les risques d'effets indésirables [33, 34]. Il y a même des rapports de décès par hémopneumothorax après l'installation d'un cathéter sous-clavier [35].

Chez les patients dont les EP seront prescrits pour une longue période et en l'absence des abords périphériques, il est possible de poser un cathéter double lumière tunnellisé. Pour ce type de cathéter, l'entrée cutanée est distante de l'entrée veineuse d'environ 20 centimètres (ces cathéters sont plus longs), de façon à pouvoir garder le cathéter pendant plusieurs mois.

Dans tous les cas d'utilisation d'un cathéter central, les règles d'hygiène sont primordiales. Les cathéters (KT) doivent être manipulés stérilement (champ stérile, masque IDE, masque patient, etc.) par des IDE expérimentées et formées. Après chaque séance, on rince les deux voies, et on introduit dans chaque lumière du sérum physiologique ou de l'héparine spéciale cathéter (100 UI/mL). En cas de besoin, les lumières

peuvent être remplies par des antibiotiques ou, en cas de dysfonctionnement, un KT obstrué peut de nouveau être perméabilisé grâce à l'incubation et au rinçage par des fibrinolytiques (urokinase).

Il faut respecter la voie de prélèvement (artérielle, clamp rouge) de celle du retour (veineuse, clamp bleu) pour éviter la recirculation du liquide réinjecté.

Une fistule artérioveineuse (FAV), déjà installée pour la réalisation de dialyses, peut être utilisée pour les PP thérapeutiques avec les mêmes règles et précautions que pour la dialyse. Il est exceptionnel de demander la réalisation d'une FAV pour une simple PP thérapeutique.

Il existe aussi d'autres types de dispositifs : les « chambres implantables d'hémodialyse » et les cathéters tunnellisés percutanés, qui peuvent être utilisés principalement pour l'hémodialyse, mais aussi pour les aphérèses chroniques.

Les cathéters dits *PICC-lines* (cathéter central inséré en périphérie) en double lumière sont introduits dans une veine périphérique profonde (au niveau du bras), puis guidés vers une veine centrale (terminaison de la veine cave supérieure). Ils ne sont pas adaptés pour l'aphérèse thérapeutique, car leur débit est faible et le risque de thrombose important.

Mécanismes d'action et indications

L'objectif, dans la majorité des situations pathologiques, est d'épurer une substance pathogène et indésirable, sauf dans deux circonstances : le syndrome d'hyperviscosité dans lequel l'objectif principal est la diminution du taux de protéines (les immunoglobulines), et les micro-angiopathies thrombotiques (MAT) dans lesquels l'objectif principal est l'apport d'un enzyme déficitaire (ADAMTS13) par le plasma qui reste la seule source disponible de cet enzyme actuellement.

Dans les EP, les substances pathogènes comme les allo- ou auto-anticorps, immun-complexes, LDL-cholestérol, substances toxiques ou pathogènes et certaines cytokines sont épurées. Les effets bénéfiques sont attribués aux éliminations de ces substances. Dans les maladies auto-immunes, ces effets bénéfiques perdurent parfois plus longtemps que prévu, suggérant qu'un effet immunomodulateur supplémentaire peut probablement entrer en jeu. Ainsi, la balance de th1/th2 vers une réponse th2 [38], la suppression de la sécrétion des IFN-gamma et de l'IL-2 [39, 40] et l'augmentation de la prolifération des cellules suppresseurs [41, 42] ont été évoquées.

Indications en général

Les EP sont indiqués dans de nombreuses affections, hématologiques, neurologiques, immunologiques, néphrologiques, neurologiques et autres. En France, les indications recommandées sont soit proposées par le CEDIT, soit établies par consensus des professionnels. Finalement, les meilleures recommandations sont celles de la société américaine d'aphérèse (American Society of Apheresis [ASFA]), publiées tous les 3 ans (Tableau 148.1).

Tableau 148.1

Indications des EP d'après l'AFSA (mise à jour en 2013) [36, 43].

Nom de la maladie	Acte	Condition	Catégorie	Grade
Acute disseminated encephalomyelitis	EP		II	2C
Acute inflammatory demyelinisating polyneuropathy (syndrome de Guillain-Barré)	EP		I	1A
Acute inflammatory demyelininating polyneuropathy (syndrome de Guillain-Barré)	EP	Post-IVIG	III	2C
Acute liver failure	EP		III	2B
Amyloidosis, systemic	EP		IV	2C
Amyotrophic lateral sclerosis	EP		IV	1C
ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis (*Granulomatosis with polyangiitis ; Wegener's Granulomatosis*)	EP	Dialyse-dépendant	I	1A
ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis (*Granulomatosis with polyangitis ; Wegener's Granulomatosis*)	EP	Hémorragie intra-alvéolaire diffuse	I	1C
ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis (*Granulomatosis with polyangitis ; Wegener's Granulomatosis*)	EP	Dialyse-indépendant	III	2C
Anti-glomerular basement membrane disease (*Goodpasture's syndrome*)	EP	Dialyse-dépendant	III	2B
Anti-glomerular basement membrane disease (*Goodpasture's syndrome*)	EP	Hémorragie intra-alvéolaire diffuse	I	1C
Anti-glomerular basement membrane disease (*Goodpasture's syndrome*)	EP	Dialyse-indépendant	I	1B
Aplastic anemia ; pure red cell aplasia	EP		III	2C
Autoimmune hemolytic anemia : WAHA ; *cold agglutinin disease*	EP	*Autoimmune hemolytic anemia*	III	2C
Autoimmune hemolytic anemia : WAHA ; *cold agglutinin disease*	EP	*cold agglutinin disease*	II	2C
Burn shock resuscitation	EP		III	2B
Cardiac transplantation	EP	Ac Anti-HLA, *cross match* +, désensibilisation, rejet humoral	III	2C
Catastrophic antiphospholipid syndrome	EP		II	2C
Chronic focal encephalitis (*Rasmussen Encephalitis*)	EP		III	2C
Chronic focal encephalitis (*Rasmussen Encephalitis*)	IA		III	2C
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	EP		I	1B

Nom de la maladie	Acte	Condition	Catégorie	Grade
Coagulation factor inhibitors	EP	Allo Ac	IV	2C
Coagulation factor inhibitors	IA	Allo Ac	III	2B
Coagulation factor inhibitors	EP	Auto Ac	III	2C
Coagulation factor inhibitors	IA	Auto Ac	III	1C
Cryoglobulinemia	EP	Sévère et symptomatique	I	2A
Cryoglobulinemia	IA	Sévère et symptomatique	II	2B
Dermatomyositis or polymyositis	EP		IV	2A
Dilated cardiomyopathy, idiopathic	EP		III	2C
Dilated cardiomyopathy, idiopathic	IA		II	1B
Familial hypercholesterolemia	LDL-aphérèse	Homozygote	I	1A
Familial hypercholesterolemia	LDL-aphérèse	Hétérozygote	II	1A
Familial hypercholesterolemia	EP	Homozygote avec petit volume sanguin	II	1C
Focal segmental glomerulosclerosis	EP	Rechute après la greffe rénale	I	1B
HSCT, ABO incompatible	EP	Moelle osseuse	II	1B
HSCT, ABO incompatible	EP	Cellules souches périphériques	II	2B
Hemolytic uremic syndrome, atypical	EP	Mutation du complément	II	2C
Hemolytic uremic syndrome, atypical	EP	Ac Anti-H	I	2C
Hemolytic uremic syndrome, atypical	EP	MCP mutation	IV	1C
Henoch-Schonlein purpura	EP		III	2C
Heparin induced thrombocytopenia	EP		III	2C
Hypertriglyceridemic pancreatitis	EP		III	2C
Hyperviscosity in monoclonal gammopathies	EP	Symptomatique	I	1B
Hyperviscosity in monoclonal gammopathies	EP	Prophylactique avant rituximab	I	1C
Immune complexe rapidly progressive glomerulonephritis	EP		III	2B
Immune thrombocytopenia	EP	Réfractaire	IV	2C
Immune thrombocytopenia	IA	Réfractaire	III	2C
Immunoglobin A nephropathy	EP	*Crescentic*	III	2B
Immunoglobin A nephropathy	EP	*Chronic progressive*	III	2C
Inclusion body myositis	EP		IV	2C
Lambert-Eaton myasthenic syndrome	EP		II	2C
Liprotein (a) hyperlipoproteinemia	LDL-aphérèse		II	1B
Liver transplantation, ABO incompatible	EP	Désensibilisation donneur vivant	I	1C
Liver transplantation, ABO incompatible	EP	Désensibilisation donneur décédé	III	2C
Liver transplantation, ABO incompatible	EP	Rejet humoral	III	2C
Lung allograft rejection	EP	Rejet humoral	II	2C

Nom de la maladie	Acte	Condition	Catégorie	Grade
Multiple Sclerosis	EP	Démyélinisation aiguë	II	1B
Multiple Sclerosis	IA	Démyélinisation aiguë	III	2C
Multiple Sclerosis	EP	Progressive chronique	III	2B
Myasthenia gravis	EP	Sévère ou modérée	I	1B
Myasthenia gravis	EP	Avant thymectomie	I	1C
Myeloma cast nephropathy	EP		II	2B
Nephrogenic sytemic fibrosis			III	2C
Neuromyelitis optica (*Devic's syndrome*)	EP	Aiguë	II	1B
Neuromyelitis optica (*Devic's syndrome*)	EP	Maintenance	III	2C
Overdose, envenomation and poisoning	EP	Champignon	II	2C
Overdose, envenomation and poisoning	EP	Empoisonnement	III	2C
Paraneoplastic neurological syndromes	EP ou IA		III	2C
Paraproteinemic demyelinating polyneuropathies	EP	IgG/IgA	I	1B
Paraproteinemic demyelinating polyneuropathies	EP	IgM	I	1C
Paraproteinemic demyelinating polyneuropathies	EP	Myélome	III	2C
Paraproteinemic demyelinating polyneuropathies	IA	IgG/IgA/IgM	III	2C
PANDAS			I	1B
Pemphigus vulgaris	EP ou IA		III	2C
Peripheral vascular diseases	LDL-aphérèse		III	2C
Phytanic acid storage disease (*Refsum's disease*)	EP ou LDL-aphérèse		II	2C
POEMS *syndrome*	EP		IV	1C
Post-transfusion *purpura*	EP		III	2C
Psoriasis	EP		IV	2C
Red cell alloimmunization in pregnancy	EP		III	2C
Renal transplantation, ABO compatible	EP	Rejet humoral	I	1B
Renal transplantation, ABO compatible	EP	Désensibilisation donneur vivant	I	1B
Renal transplantation, ABO compatible	EP	Désensibilisation, *high* PRA donneur décédé	III	2C
Renal transplantation, ABO incompatible	EP	Désensibilisation donneur vivant	I	1B
Renal transplantation, ABO compatible	EP	Rejet humoral	II	1B
Renal transplantation, ABO compatible	EP	Donneur décédé	IV	1B
Schizophrenia	EP		IV	1A
Scleroderma (*Progressive systemic sclerosis*)	EP		III	2C
Sepsis with multiorgan failure	EP		III	2B
Stiff-person syndrome	EP		III	2C
Sudden sensorineural hearing loss	LDL-aphérèse		III	2A

Nom de la maladie	Acte	Condition	Catégorie	Grade
Sudden sensorineural hearing loss	EP		III	2C
Systemic lupus erythematosus	EP	Sévère	II	2C
Systemic lupus erythematosus	EP	Néphropathie	IV	1B
Thrombotic microangiopathy, drug associated	EP	Ticlopidine	I	1B
Thrombotic microangiopathy, drug associated	EP	Clopidogrel	III	2B
Thrombotic microangiopathy, drug associated	EP	Cyclosporine/Tacrolimus	III	2C
Thrombotic microangiopathy, drug associated	EP	Gemcitabine	IV	2C
Thrombotic microangiopathy, drug associated	EP	Quinine	IV	2C
TMA post-HSCT	EP		III	2C
Thrombotic thrombocytopenic purpura	EP		I	1A
Thyroid storm	EP		III	2C
Toxic epidermal necrolysis	EP		III	2B
Voltaged gated potassium channel antibodies	EP		II	1C
Wilson disease	EP	Fulminante	I	1C

PANDAS : *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptoccal infections*.

Les grades de recommandation sont : 1. recommandations fortes pour faire ou ne pas faire l'aphérèse (dépendant des catégories) ; 2. recommandations faibles. Chaque grade est divisé en 3 niveaux : A. qualité d'évidence élevée ; B. qualité d'évidence moyenne ; C qualité d'évidence faible.

Les catégories sont : I. l'aphérèse est acceptée comme traitement de 1re ligne seule ou associée aux autres traitements ; II. l'aphérèse est acceptée comme traitement de 2e ligne seule ou associée aux autres traitements ; III. le rôle optimal de l'aphérèse n'est pas connu, la décision sera individuelle. IV. l'aphérèse est inefficace ou nocive.

Dans ce chapitre, nous ne traitons pas les autres actes d'aphérèses thérapeutiques : leuco-adsorption, LDL-aphérèse, rhéophérèse et différentes cytaphérèses.

Cas particuliers

Micro-angiopathies thrombotiques (MAT)

En France, les recommandations concernant le traitement des MAT ont été rédigées sous l'autorité de la Haute autorité de santé (HAS).

C'est une pathologie qui nécessite un traitement en urgence ; la fréquence et la gravité des complications viscérales et l'évolution potentiellement grave en dehors du traitement de ces complications justifient une hospitalisation dans les unités de soins intensifs.

Une MAT est définie par l'association d'une thrombopénie périphérique, une anémie hémolytique mécanique (avec test de Coombs direct négatif et présence de schizocytes sur les frottis) et un taux de LDH élevé. Différentes pathologies sont regroupées sous ce terme : purpura thrombopénique thrombotique (PTT), syndrome hémolytique et urémique (SHU), syndrome de HELLP, MAT de l'hypertension artérielle maligne, MAT associée au VIH, MAT post-allogreffe de CSH, MAT médicamenteuse, etc.

L'indication formelle et principale reste le PTT. Dans ce cas, les EP doivent être instaurés le plus tôt possible, de façon quotidienne, et avec du plasma comme soluté de substitution. Le bilan pour la quantification de l'ADAMTS13 et le titrage de son éventuel inhibiteur doivent être effectués avant toute transfusion de plasma ou EP. On évite les transfusions de CGR et des concentrés de plaquettes qui peuvent aggraver la symptomatologie, sauf indications vitales.

La transfusion des plaquettes est autorisée dans deux circonstances : hémorragie grave et pose de cathéter central en cas de thrombopénie importante. Dans ce dernier cas, on peut passer par exemple 2 poches de plasma (400 mL) avant la transfusion de plaquettes et la pose de KT, et commencer l'EP immédiatement après. En dehors d'un bilan diagnostic, il faut un bilan d'évolution quotidien comportant entre autres le

nombre de plaquettes et le taux de LDH. Dans les cas graves, certains proposent des séances biquotidiennes ou la transfusion de 2 à 3 poches de plasma pendant les 2 séances d'EP.

La durée du traitement est très variable, il faut poursuivre les EP quotidiens jusqu'à un compte des plaquettes à 150 000 maintenu pendant 3 jours. La décroissance du rythme des EP est progressive en surveillant l'absence de signes de reprise. Le volume de plasma à échanger est de 1,5 masse plasmatique au départ, ce volume peut être réduit à 1,3 et ensuite 1 masse avec l'amélioration des symptômes. L'amélioration est jugée en particulier sur l'augmentation du nombre de plaquettes. Dans certains cas, avec la présence d'anticorps contre ADAMTS13, on trouve une amélioration transitoire pendant les premiers jours (augmentation du nombre de plaquettes) suivie d'une baisse du nombre de plaquettes, puis de nouveau une amélioration lente.

Le diagnostic sera confirmé par le résultat des bilans biologiques. En cas de déficit d'ADAMTS 13 et en présence de son inhibiteur, un traitement par des anti-CD20 sera justifié en poursuivant les EP.

L'EP est le traitement de première ligne des SHU atypiques, malgré l'absence d'études comportant des essais thérapeutiques. L'EP avec du plasma apporte des facteurs H, I, B et C3 et élimine les facteurs mutants et des facteurs pro-agrégants, des cytokines et d'autres facteurs pathogènes. Un traitement par éculizumab peut être proposé. Si une perfusion d'Endoxan® ou d'anti-CD20 est prescrite, il faut la faire immédiatement après la séance d'EP, puis attendre un à deux jours avant la reprise des EP.

Les EP sont poursuivis de façon quotidienne jusqu'à la disparition des signes cliniques et la normalisation des chiffres des plaquettes. Selon la situation, on peut arrêter définitivement les EP, les pratiquer en alternance (1 jour sur 2) pendant quelques jours ou donner un peu de plasma quotidiennement pendant quelques jours.

Vascularites nécrosantes systémiques

On se réfère aux recommandations du groupe d'experts de l'HAS, sous la forme d'un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de novembre 2007, disponible sur le site www.has-sante.fr.

L'EP est prescrit en association aux traitements par antiviraux en cas de périartérite noueuse (PAN) liée au VHB, aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.

- En cas de PAN liée au VHB, on associe au traitement des EP de 1,5 masse plasmatique, de l'albumine, 3 à 4 fois par semaine pendant 3 semaines, puis sevrage progressif (3 fois par semaine pendant 1 à 2 semaine(s), puis 2 fois par semaine pendant 2 semaines). L'objectif est d'épurer les immuns-complexes.
- Au cours des vascularites associées aux ANCA :
  – en cas d'atteinte rénale sévère (créatinine > 500 µmol/L, nécessité de dialyse et/ou oligurie) ou d'hémorragie intra-alvéolaire grave sur le plan clinique (hémoptysie, dyspnée stade II ou plus, détresse respiratoire) et/ou biologique ;
  – en cas d'anémie en rapport avec l'hémorragie alvéolaire, avec imagerie évocatrice et confirmée par le LBA.

Le schéma consiste à associer au traitement des EP de 1,5 masse plasmatique, de l'albumine, de préférence sur des voies veineuses périphériques, avec un rythme de 3 séances par semaine pendant 2 à 3 semaines (7 échanges répartis sur 14 jours en cas d'atteinte rénale et au moins jusqu'à arrêt de l'hémorragie en cas d'hémorragie alvéolaire).

On déconseille la substitution du plasma par des HEA. Le plasma est indiqué dans les 48-72 heures encadrant une éventuelle biopsie (rénale ou hépatique) et/ou en cas d'hémorragie alvéolaire ou en cas de baisse des facteurs de coagulation par les EP successifs.

Spécificités pédiatriques

Les particularités des actes d'aphérèse chez les enfants sont les suivantes.

La première est le faible volume sanguin total de l'enfant et son rapport avec le volume sanguin extracorporel. Selon les recommandations de l'AABB, le volume extracorporel (VEC) du sang (volume du kit et de l'ensemble des tubulures) doit être inférieur à 15 % du volume sanguin de l'enfant et l'opérateur doit faire les calculs avant le début de la procédure.

Il faut tenir compte de la balance des fluides : selon le séparateur de cellules, il y aura une balance négative (déplétion) à l'amorçage et une balance positive (surcharge) pendant la restitution.

Ce VEC est calculé ainsi :

- chez le nouveau-né jusqu'à 4 semaines, 100 mL/kg ;
- chez l'enfant de 1 mois à 1 an, 80 mL/kg ;
- chez l'enfant de 1 an à 18 ans, 70 mL/kg.

Chez les petits enfants, si ce VEC est supérieur à 15 % du volume sanguin total, l'amorçage de séparateur sera fait par du sang reconstitué (CGR et l'albumine pour disposer de sang avec un hématocrite identique à celui de l'enfant). Dans ce cas, à la fin de la procédure et pour éviter la surcharge volémique, on ne doit pas restituer le volume résiduel du kit.

Lorsque l'abord veineux chez le petit enfant pose un problème, on a souvent recours à la pose d'un cathéter central (par exemple, fémoral).

Il faut tenir compte de la sensibilité des petits enfants vis-à-vis de l'hypothermie et de l'hypocalcémie.

La compliance de l'enfant est un autre problème : ces actes sont pratiqués dans des unités de soins intensifs pédiatriques, et nécessitent du personnel expérimenté et qualifié.

Les indications des EP dans la majorité des cas correspondent aux recommandations de l'ASFA. Ces indications sont de catégories I et II de la classification de l'ASFA : purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), syndrome de Goodpasture, myasthénie, etc. [37].

Fréquence des EP et volume de plasma à traiter

L'élimination des substances pathogènes dépend de :

- la masse plasmatique traitée ;
- l'intervalle entre les séances et leur nombre ;
- la cinétique de la substance pathogène :
  - – synthèse, catabolisme, liaison aux protéines,
  - – espace de diffusion et sa mobilisation entre les compartiments,
  - – déplétion progressive d'IgG, car synthèse lente.

Normalement, dans les EP, on commence par une épuration de 1,5 masse plasmatique par séance. Il est possible de diminuer la masse traitée à 1,3, voire 1 masse si les paramètres de réponse biologique et clinique le permettent.

Dans l'épuration du plasma par des colonnes d'adsorption, 2 masses plasmatiques sont traitées.

La fréquence des EP thérapeutiques dépend de la pathologie à traiter.

Au cours des EP, puisque d'emblée un soluté de substitution remplace le plasma épuré, l'efficacité de l'épuration diminue au fur et à mesure de la procédure. Normalement, 1 à 1,5 masse plasmatique est épurée. Il est bien établi que l'épuration de quantités plus importantes de plasma présente peu de bénéfices pour l'épuration des molécules pathogènes ; en revanche, elle augmente la durée de la procédure avec l'utilisation de plus de solutés de substitution et plus d'anticoagulants, ce qui augmente les risques d'effets indésirables chez le patient.

La plupart des molécules sont à la fois intra- et extravasculaires, comme les IgG, l'alpha 1-antitrypsine, les C4, C3 et l'alpha 2-macroglobuline. De ce fait, la diminution du taux résiduel de ces molécules après EP est inférieure à celle attendue. En revanche, du fait que le taux plasmatique de ces substances diminue moins avec la poursuite de la procédure, la concentration de ces molécules reste plus élevée dans la poche de plasma recueilli et peut être responsable de plus d'efficacité clinique, car la quantité totale recueillie à partir des deux compartiments extra- et intravasculaire est plus importante [44].

Pour qu'ils soient efficaces, les EP doivent normalement être associés aux traitements des pathologies causales. De plus, le volume de plasma à traiter à chaque séance, le rythme, la fréquence et la durée des séances dépendent de la pathologie en cause.

Dans certaines situations pathologiques, de petits nombres de séances peuvent être suffisants. C'est le cas du syndrome de Guillain-Barré dans lequel, selon la gravité de la symptomatologie, 2 ou 4 séances de 1,5 masse plasmatique 1 jour sur 2 sont recommandées (4 séances si le patient est sous assistance respiratoire). Dans la myasthénie, avant une thymectomie, on peut procéder à une ou deux séances d'EP. Il en est de même pour le syndrome d'hyperviscosité avant le début d'une chimiothérapie.

Dans les vascularites à ANCA, le plus souvent, sept EP sur deux semaines sont prescrits. Pour les PAN HBV +, 3 à 4 fois par semaine pendant 3 semaines, puis décroissance et arrêt. En cas d'hémorragie intra-alvéolaire, certains recommandent des EP quotidiens jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie.

Dans les MAT, en particulier le PTT, les EP sont quotidiens jusqu'à la normalisation du chiffre des plaquettes (150 000/µL). À ce stade, normalement les autres paramètres, comme la LDH, sont redevenus normaux. On décidera, selon les cas, d'espacer (un jour sur deux), puis d'arrêter et prescrire quelques PFC par jour pendant quelques jours ou d'arrêter complètement les EP et de surveiller le patient.

Dans certaines pathologies et en l'absence d'un traitement efficace, des EP chroniques sont utiles, comme dans l'hyperviscosité de la maladie de Waldenström qui peut être contrôlée par des séances mensuelles, ou chez certains patients présentant une cryoglobulinémie qui ont besoin d'une séance tous les 10 à 14 jours pendant des années.

L'EP enlève le plasma en entier avec tous ses composants, pathologiques ou normaux. C'est une procédure non sélective [45].

L'échange d'une masse plasmatique et son remplacement par un soluté de colloïdes diminue significativement le taux des facteurs de coagulation (facteurs V, VII, VIII, IX, X, et l'activité du facteur Willebrand [VWF]) et perturbe donc le bilan d'hémostase [46, 47].

L'activité des facteurs VII, IX et VWF se normalise dans les 4 heures suivant l'EP, et les autres facteurs retrouvent leur taux initial dans les 24 heures [48], tandis que le fibrinogène remonte simplement à 66 % de son taux initial après 3 jours [49].

D'autres facteurs, comme ATIII [50, 51], pseudocholinestérase (indispensable pour le métabolisme de certains médicaments), sont aussi diminués après l'EP [52, 53].

L'épuration des anticorps peut rendre certains tests biologiques, comme les sérologies infectieuses ou la recherche des anticorps irréguliers (RAI), faussement négatifs, d'où l'importance des prélèvements pour ces tests avant l'EP.

Finalement, les médicaments peuvent être aussi épurés par les EP, et certains de façon significative [54] : basiliximab, ceftriaxone, ceftazidime, chloramphénicol, cisplatine, diltiazem, INF-alpha, IVIG, palivizumab, propoxyphène, propranolol, rituximab, tobramycine, vérapamil, vincristine.

Réalisation pratique des EP

Bilan clinique et biologique

Avant chaque plasmaphérèse thérapeutique, en dehors du bilan biologique diagnostique, il est indispensable de faire un bilan biologique initial comprenant un ionogramme sanguin, une calcémie, un bilan de coagulation (TP, TCA, fibrine), une NFS et le groupe sanguin. À ce bilan, il faut ajouter les examens nécessaires pour l'évaluation de l'efficacité des EP : protéinémie et taux des immunoglobulines en cas de syndrome d'hyperviscosité ; LDH, créatinine, taux des schizocytes et des métalloprotéases en cas de MAT, titrage des anticorps en cas d'allogreffe, etc.

Le bilan d'évaluation de l'efficacité peut être effectué après la séance ou à distance. Certains examens sont utiles à effectuer après la séance pour pouvoir prévenir les effets indésirables (hémostase, et en particulier le taux de fibrinogène).

Aphérèse plasmatique en urgence

Dans certaines situations, quand le pronostic vital du patient est engagé, les EP ne peuvent pas attendre 24 ou 36 heures (le week-end en particulier), si d'autres alternatives thérapeutiques ne sont pas disponibles. Normalement, ce sont des patients admis en service de réanimation.

Les principales indications d'EP en urgence sont :

- purpura thrombotique thrombocytopénique ;
- syndrome d'hyperviscosité ;
- syndrome d'antiphospholipide catastrophique ;
- vascularites avec hémorragie intra-alvéolaire ;
- pancréatite de l'hypertriglycéridémie ;
- hépatite fulminante ;
- syndrome de Guillain-Barré et certaines myasthénies ;
- intoxication par amanite phalloïde et métaux lourds ;
- intoxications médicamenteuses (L-thyroxine, vérapamil, diltiazem, carbamazépine, théophylline, cisplatine, vincristine, phénylbutazone), mais pas pour les barbituriques, antidépresseurs tricycliques, benzodiazépines, phénytoïne et aminoquinoléines.

Contre-indications des plasmaphérèses thérapeutiques

Les contre-indications sont :

- septicémie et processus infectieux ;
- troubles importants de la crase sanguine ;
- coronaropathie non stabilisée ;
- accident vasculaire cérébral récent ;
- instabilité hémodynamique

Mais aussi :

- absence d'abord vasculaire et impossibilité de pose d'un cathéter central ;

- allergie au plasma, pour les EP nécessitant l'administration de plasma.

Effets indésirables (EI) et prévention [55]

La fréquence des effets indésirables au cours des aphérèses plasmatiques est très variable et dépend de la qualification des EI liés directement à cette technique. Dans certaines études, les complications liées à la pose de KT central ont été incluses, augmentant ainsi la fréquence de ces EI. Il faut aussi distinguer les EI attendus et inattendus.

Les actes effectués par du personnel bien entraîné et avec des séparateurs de cellules de plus en plus sophistiqués ont bien diminué les risques liés à ces procédures. Basic-Jukic *et al.* [56] rapportent un taux de 4,7 % d'EI sur 4 857 procédures, dont 0,12 % graves (paresthésie 2,7 %, hématome au point de piqûre 2,4 %, thrombose 1,7 %, réaction allergique 1,6 %, hémorragie 0,06 %). Ils trouvent que les EI les plus fréquents sont soit liés au colmatage et à la coagulation dans les filtres, soit à des réactions allergiques liées à l'utilisation du plasma.

Dans les EP par centrifugation, il est possible qu'une certaine quantité de plaquettes soit éliminée en même temps que le plasma, menant ainsi à une thrombopénie post-EP [7]. Les séparateurs de cellules les plus récents sont conçus de telle sorte que ce risque devienne minime.

Hypotension

La baisse du volume intravasculaire (hypovolémie) peut-être due au VEC du séparateur de cellules par rapport au volume total de sang (enfants). Il peut aussi s'agir d'un déséquilibre de balance entre le plasma prélevé et les solutés de substitution injectés.

Si la fréquence cardiaque baisse en même temps, on peut parler de réaction vasovagale.

Il ne faut pas oublier que, dans les échanges plasmatiques, par élimination des molécules vasoactives, en cas d'hypovolémie, il n'y a pas de tachycardie compensatrice.

La prise de médicaments antihypertenseurs peut favoriser cette complication.

Devant une baisse de la pression artérielle, il faut arrêter la procédure, positionner la tête plus bas et les pieds surélevés, mettre en place une perfusion de sérum physiologique et en cas de besoin l'oxygène. Il faut en trouver la cause et la corriger. Cette hypotension peut être le prodrome de réactions plus sévères. Si la bradycardie est importante et n'a pas été corrigée par la perfusion, on peut recourir à l'injection d'atropine et appeler les réanimateurs si l'acte est effectué dans une unité de soins.

Dyspnée

En cas de dyspnée, il faut rechercher une surcharge hydrique ou un œdème pulmonaire (prise de la tension artérielle, auscultation des poumons).

Dans ce cas, il faut arrêter la procédure, mettre le patient en position demi-assise et faire le traitement nécessaire (traitement de l'hypertension, diurétiques, oxygène, etc.).

Une autre cause de dyspnée est l'embolie pulmonaire due à une mauvaise anticoagulation.

Une réaction allergique peut s'accompagner d'un bronchospasme et d'une dyspnée. C'est une réaction qui peut survenir plus fréquemment quand on utilise du plasma. Elle peut être accompagnée d'hypotension et de douleurs thoraciques. La biocompatibilité des filtres ou de l'oxyde d'éthylène utilisé pour la stérilisation des sets peut aussi être à l'origine de ce type de réaction [56, 57]. Le traitement est l'emploi d'antihistaminiques, d'adrénaline, ou de corticostéroïdes, l'arrêt de la perfusion de plasma, le changement de lot d'albumine.

TRALI (*transfusion-related acute lung injury*)

C'est une complication grave liée à la présence d'Ac anti-HLA ou antineutrophiles qui peuvent exister dans certaines formes de plasma. Ces Ac sont dirigés contre les leucocytes du patient qui sont agglutinés dans la circulation pulmonaire et endommagent la barrière vasculopulmonaire. Les symptômes sont : dyspnée soudaine, hypotension, toux, cyanose, et parfois nécessitent une ventilation mécanique. Le pronostic de la TRALI est sévère avec 10 à 15 % de mortalité.

Hypocalcémie et hypomagnésémie

Dans les EP par centrifugation et certaines filtrations, le circuit extracorporel est anticoagulé par la solution d'ACD qui est un chélateur du calcium. L'administration d'une quantité importante et rapide d'ACD peut être responsable d'une hypocalcémie, le citrate contenu dans le plasma pouvant aggraver cette situation : le citrate fixe le calcium ionisé du sang et baisse son taux. L'albumine administrée pendant l'EP est dépourvue de calcium ; après son injection, elle peut fixer le calcium du sang et aggraver l'hypocalcémie.

Les premiers symptômes commencent par les picotements des lèvres et des extrémités ; la diminution de la perfusion d'ACD ou l'administration de calcium peuvent corriger ce problème. Une hypercalcémie sévère peut entraîner des spasmes musculaires et une tétanie, voire des troubles du rythme cardiaque (espacement de QT).

Ce problème peut être prévenu par une perfusion par seringue électrique de gluconate de Ca sur la voie de retour (ou chlorure de Ca qui ne peut être utilisé que sur une voie centrale). Le citrate peut aussi chélater le magnésium et provoquer ainsi les mêmes symptomatologies. Il faut penser à ce problème, en particulier quand l'administration du calcium ne corrige pas les symptômes. Dans ce cas, une injection de sulfate de Mg (10 mL, 10 mg) peut être utile.

Hypokaliémie

L'administration d'albumine, par dilution, peut entraîner une diminution du potassium plasmatique [58].

Alcalose métabolique

Une autre complication de l'excès de citrate est l'augmentation de bicarbonate ; ce dernier, mal éliminé en cas d'insuffisance rénale, peut provoquer une alcalose métabolique [59].

Anomalies de la coagulation

L'échange plasmatique avec des colloïdes entraîne une baisse des facteurs de la coagulation. Cette baisse est d'autant plus importante que le nombre de séances est élevé et les séances rapprochées [60]. Pour éviter les risques hémorragiques, on peut terminer l'EP avec l'administration de plasma (parfois, l'administration du fibrinogène après la séance peut être suffisante). Dans certaines situations, comme la pratique d'une biopsie rénale ou une hémorragie intra-alvéolaire, il faut utiliser du plasma comme solution de substitution pour la totalité des premières séances.

Risques infectieux

Malgré la baisse des immunoglobulines après l'EP, les patients ne deviennent pas susceptibles aux infections opportunistes [61]. La perfusion des immunoglobulines après l'EP n'est donc plus d'actualité.

Transmission des agents infectieux

Le mode de préparation de l'albumine en fait un produit sûr du point de vue de la transmission des agents infectieux. En revanche, le plasma peut transmettre ces agents.

Le risque de transmission des prions existe pour l'albumine et tous les plasmas.

Certaines études indiquent que les EP par le plasma peuvent être à l'origine de contamination par le virus de l'hépatite E.

Réaction allergique au plasma et aux gélatines

L'administration de plasma et de gélatines (et beaucoup moins l'albumine) peut provoquer des réactions allergiques, de simples prurits, érythèmes, urticaires, œdèmes des lèvres, une hypotension, voire un œdème de Quincke et un choc anaphylactique [62, 63].

Ce sont les causes les plus fréquentes de réactions graves, voire mortelles. Dans ces cas, il faut arrêter la procédure, changer le soluté responsable et faire les traitements nécessaires (antihistaminiques, corticoïdes).

Élimination des médicaments

Prednisone et prednisolone ne sont pas éliminées de façon significative [64].

Dans le traitement de nombreuses affections d'origine immunitaires (immunité humorale), l'EP est associé à l'emploi d'anticorps antilymphocyte B (rituximab). Il faut rappeler que l'administration de ces anticorps doit être effectuée au moins 3 jours avant l'EP suivante pour éviter son élimination par l'EP [65].

Complications liées aux abords vasculaires

Infection, douleurs, lésion des nerfs, thrombose, perforation, hématomes, hémorragies.

Réactions liées à l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'angiotensine

Réaction de type flush, hypotension et crampes abdominales peuvent survenir en cas d'administration d'albumine si ces médicaments sont administrés dans les 24-30 heures précédant l'EP.

Mortalité

Le taux de mortalité lié aux EP est devenu très faible. Les troubles cardiaques et respiratoires, en particulier chez les patients prédisposés, sont les causes les plus fréquentes. L'anaphylaxie, surtout au cours de l'utilisation du plasma, est aussi une cause rapportée de mortalité.

Références

[1] Abel J.J., Rowntree L.C., Turner B.B. Plasma removal with return of corpuscles. *J Pharmacol Exp Ther.* 1914;5:625–641.

[2] Szczepiorkowski Z.M., Winters J.L., Bandarenko N., et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2010;25:83–177.

[3] Kambic H., Nose Y. Historical perspective on plasmapheresis. *Ther Apher.* 1997;1(1):83–108.

[4] Gurland H.J. Status of therapeutic apheresis in Europe. *J Clin Apher.* 1991;6:93–94.

[5] Siami G.A., Siami F.S. Membrane plasmapheresis in the United States: a review over the last 20 years. *Ther Apher.* 2001;5(4):315 320.

[6] Braun N., Jünger M., Klein R., et al. Dextran Sulfate (Selesorb) Plasma Apheresis Improves Vascular Changes in Systemic Lupus Erythematosus. *Ther Apher.* 2002 Dec;6(6):471–477.

[7] Maruyama T., Koh C.S., Inoue A., et al. Successful treatment of « steroid-immunosuppressant resistant » polymyositis with immunoadsorption. *Rinsho Shinkeigaku.* 1991 Nov;31(11):1208–1213.

[8] Ino N., Kamata N., Matsuura C., et al. Immunoadsorption for the treatment of bullous pemphigoid. *Therapeutic Apheresis: Official Journal of the International Society for Apheresis and the Japanese Society for Apheresis.* novembre 1997;1(4):372–376.

[9] Kuhn C., Kuhn A., Markau S., et al. Effect of immunoadsorption on refractory idiopathic focal and segmental glomerulosclerosis. See comment in PubMed Commons below. *J Clin Apher.* 2006 Dec;21(4):266–270.

[10] Yoshida M., Tamura Y., Yamada Y., et al. Basics of design and features of functions. *Ther Apher.* 1998 Aug;2(3):185–192.

[11] Taniguchi T., Kurita A., Yamamoto K., et al. Comparison of a cytokine adsorbing column and an endotoxin absorbing column for the treatment of experimental endotoxemia. *Transfus Apher Sci.* 2009 Feb;40(1):55–59.

[12] Sasso E.H., Silverman G.J., Mannik M. Human IgM molecules that bind staphylococcal protein A contain VHIII H chains. *J Immunol.* 1989;142(8):2778–2783.

[13] Messerschmidt G.L., Henry D.H., Snyder Jr. H.W., et al. Protein A immunotherapy in the treatment of cancer: an update. *Semin Hematol.* 1989 Apr;26(2 Suppl 1):19–24.

[14] Messerschmidt G.L., Henry D.H., Snyder Jr. H.W., et al. Protein A immunoadsorption in the treatment of malignant disease. *J Clin Oncol.* 1988 Feb;6(2):203–212.

[15] Rönspeck W., Brinckmann R., Egner R., et al. Peptide based adsorbers for therapeutic immunoadsorption. *Ther Apher Dial.* 2003 Feb;7(1):91–97.

[16] Dörffel W.V., Wallukat G., Dörffel Y., et al. Immunoadsorption in idiopathic dilated cardiomyopathy, a 3-year follow-up. *Int J Cardiol.* 2004 Dec;97(3):529–534.

[17] Nakaji S., Hayashi N. Adsorption column for myasthenia gravis treatment: Medisorba MG-50. *Therapeutic Apheresis and Dialysis: Official Peer-Reviewed Journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy.* février 2003;7(1):78–84.

[18] Pfueller B., Wolbart K., Bruns A., et al. Successful treatment of patients with systemic lupus erythematosus by immunoadsorption with a C1q column: a pilot study. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1962–1963.

[19] Julius U., Tselmin S., Fischer S., et al. The Dresden Apheresis Center – Experience with LDL Apheresis and Immunoadsorption. *Atheroscler Suppl.* 2009;10(5):12–16.

[20] Knöbl P., Derfler K., Korninger L., et al. Elimination of Acquired Factor VIII Antibodies by Extracorporal Antibody-Based Immunoadsorption (Ig-Therasorb). *Thrombosis Haemostasis.* 1995;74(4):1035–1038.

[21] Stange J., Hassanein T.I., Mehta R., et al. The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of preclinical investigations, prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience from 19 centers. *Artif Organs.* 2002 Feb;26(2):103–110.

[22] Falkenhagen D., Strobl W., Vogt G., et al. Fractionated Plasma Separation and Adsorption System: A Novel System for Blood Purification to Remove Albumin Bound Substances. *Artif Organs.* 1999;23(1):81–86.
[23] Guidet B., Jaudinot E.O., Nivet C., et al. Utilisation d'un amidon de bas poids moléculaire comme produit de substitution initial au cours des échanges plasmatiques. In: *Abstract in Ann Med Int.* 6e Congrès de la Société française d'hémaphérèse, Paris, 19-21 janvier 1994; janvier 1994:17 suppl 1.
[24] Gattas D.J., Dan A., Myburgh J., et al. Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4) in acutely ill patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2012;114:159–169.
[25] Hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients-CMDh endorses PRAC recommendations (25/10/2013), www.ema.europa.eu. Consulté le 15/11/2013.
[26] PRAC confirms that hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients (11/10/2013). www.ema.europa.eu. Consulté le 15/11/2013.
[27] Wieding J.U., Hellstern P., Köhler M. Inactivation of viruses in fresh-frozen plasma. *Ann Hematol.* 1993;6756:259–266.
[28] Heger A., Kannicht C., Römisch J., et al. Normal levels of ADAMTS 13 and factor H are present in the pharmaceutically licensed plasma for transfusion (Octaplas) and in the universally applicable plasma (Uniplas) in development. *Vox Sang.* 2007 Apr;92(3):206–212.
[29] Schlenke P., Hervig T., Isola H., et al. Photochemical treatment of plasma with amotosalen and UVA light: process validation in three European blood centers. *Transfusion.* 2008 Apr;48(4):697–705.
[30] Naegelen C., Isola H., Dernis D., et al. Évolution des techniques de préparation des produits sanguins labiles (PSL): inactivation des pathogènes dans les PSL. *Transfus Clin Biol.* 2009 May;16(2):179–189.
[31] *Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Analyse du risque de transmission de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par le sang et ses dérivés.* Saint-Denis: ANSM; 2000. Disponible sur, dans « Documentation et publications ». http://www.ANSM.sante.fr.
[32] Horowitz B., Bonomo R., Prince A.M., et al. Solvent/detergent-treated plasma: a virus inactivated substitute for fresh frozen plasma. *Blood.* 1992 Feb 1;79(3):826–831.
[33] Shemin D., Briggs D., Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1 727 procedures. *J Clin Apher.* 2007;22:270–276.
[34] Basic-Jukic N., Kes P., Glavas-Boras S., et al. Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4 857 treatments. *Ther Apher Dial.* 2005;9:391–395.
[35] Couriel D., Weinstein R. Complications of therapeutic plasma exchange: a recent assessment. *J Clin Apher.* 1994;9:1–5.
[36] Walsh M., Catapano F., Szpirt W., et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:566–574.
[37] Weiss P.F., Klink A.J., Friedman D.F., et al. Pediatric therapeutic plasma exchange indications and patterns of use in US children's hospitals. *J Clin Apher.* 2012;27(6):287–294. doi:10.1002/jca.21242 Epub 2012 Jul 19.
[38] Shariatmadar S., Nassiri M., Vincek V. Effect of plasma exchange on cytokines measured by multianalyte bead array in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2005;79:83–88.
[39] De Luca G., Lugaresi A., Iarlori C., et al. Prednisone and plasma exchange improve suppressor cell function in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol.* 1999;95:190–194.
[40] Burgstaler E.A. Current instrumentation for apheresis. In: McLeod B.C., Szczepiorkowski Z.M., Weinstein R., Winters J.L., eds. *Apheresis: Principles and Practice.* 3rd ed Bethesda, MD: AABB Press; 2010:95–130.
[41] Derksen R.H., Schuurman H.J., Meyling F.H., et al. The efficacy of plasma exchange in the removal of plasma components. *J Lab Clin Med.* 1984;104:346–354.
[42] Mousson C., Rifle G. *Techniques et mécanismes d'action des épurations plasmatiques.* In: Actualités en réanimation et Méd Urgence, SRLF; 1994:191–203.
[43] Schwartz J., Winters J.L., Padmanabhan A., et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue. *J Clinical Apheresis.* 2013;28:145–284.
[44] Orlin J.B., Berkman E.M. Partial plasma exchange using albumin replacement: removal and recovery of normal plasma constituents. *Blood.* 1980;56:1055–1059.

[45] Weinstein R. Reduction of blood constituent levels with therapeutic plasma exchange. In: McLeod B.C., Price T.H., Drew M.J., eds. *Apheresis : principles and practice.* Bethesda, Maryland: AABB Press; 1997:270–286.
[46] Chirnside A., Urbaniak S.J., Prowse C.V., et al. Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III. *Br J Haematol.* 1981;48:627–634.
[47] Naik B., Hirshhorn S., Dharnidharka V.R. Prolonged neuromuscular block due to cholinesterase depletion by plasmapheresis. *J Clin Anesth.* 2002;14:381–384.
[48] Chirnside A., Urbaniak S.J., Prowse C.V., et al. Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III. *Br J Haematol.* 1981;48:627–634.
[49] Volkin R.L., Starz T.W., Winkelstein A., et al. Changes in coagulation factors, complement, immunoglobulins, and immune complex concentrations with plasma exchange. *Transfusion.* 1982;22:54–58.
[50] Naik B., Hirshhorn S., Dharnidharka V.R. Prolonged neuromuscular block due to cholinesterase depletion by plasmapheresis. *J Clin Anesth.* 2002;14:381–384.
[51] Wood G.J., Hall G.M. Plasmapheresis and plasma cholinesterase. *Br J Anaesth.* 1978;50:945–949.
[52] Ibrahim R.B., Liu C., Cronin S.M., et al. Drug removal by plasmapheresis: an evidence-based review. *Pharmacotherapy.* 2007;27:1529–1549.
[53] Kintzel P.E., Eastlund T., Calis K.A. Extracorporeal removal of antimicrobials during plasmapheresis. *J Clin Apher.* 2003;18:194–205.
[54] Kale-Pradhan P.B., Woo M.H. A review of the effects of plasmapheresis on drug clearance. *Pharmacotherapy.* 1997;17:684–695.
[55] Basic-Jukic N., Kes P., Glavas-Boras S., et al. Complications of therapeutic plasma exchange: Experience with 4857 treatments. *Ther Apher Dial.* 2005;9:391–395.
[56] Huestis D.W. Mortality in therapeutic haemapheresis. *Lancet.* 1983;1:1043.
[57] Jørstad S. Biocompatibility of different hemodialysis and plasmapheresis membranes. *Blood Purif.* 1987;5:123.
[58] Orlin J.B., Berkman E.M. Partial plasma exchange using albumin replacement: removal and recovery of normal plasma constituents. *Blood.* 1980;56:1055.
[59] Pearl R.G., Rosenthal M.H. Metabolic alkalosis due to plasmapheresis. *Am J Med.* 1985;79:391.
[60] Gelabert A., Puig L., Maragall S., et al. Coagulation alterations during massive plasmapheresis. In: Sieberth H.G., ed. *Plasma Exchange.* Stuttgart: Schattauer Verlag; 1980:71.
[61] Pohl M.A., Lan S.P., Berl T. Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Ann Intern Med.* 1991;114:924.
[62] Ring J., Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet.* 1977;1:466.
[63] Bambauer R., Jutzler G.A., Albrecht D., et al. Indications of plasmapheresis and selection of different substitution solutions. *Biomater Artif Cells Artif Organs.* 1989.
[64] Stigelman Jr. W.H., Henry D.H., Talbert R.L., et al. Removal of prednisone and prednisolone by plasma exchange. *Clin Pharm.* 1984;3:402.
[65] Puisset F., White-Koning M., Kamar N., et al. Population pharmacokinetics of rituximab with or without plasmapheresis in kidney patients with antibody-mediated disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2013 Nov;76(5):734–740.

CHAPITRE 149

Aphérèse thérapeutique en urgence : cytaphérèses thérapeutiques et échange érythrocytaire

A. Léon; M. de Montalembert; M.-P. Lemonnier; M. Mohty

Soustraire une population cellulaire sanguine anormale, quantitativement ou qualitativement, apparaît comme une idée simple pour en limiter le retentissement physiopathologique. L'utilisation des séparateurs de cellules, réservée au départ à la collecte des donneurs de sang, a permis de répondre de façon efficace à cette demande. Les séparateurs de cellules permettent d'effectuer, grâce à des procédures automatisées, des prélèvements sélectifs des différents composants sanguins.

La cytaphérèse thérapeutique permet de réaliser, chez un patient, un prélèvement sanguin enrichi pour une population donnée de cellules (globules blancs, plaquettes ou globules rouges) tout en lui restituant les autres constituants.

L'échange érythrocytaire consiste à remplacer les globules rouges d'un patient par des globules rouges homologues en lui restituant ses plaquettes et son plasma. Nous aborderons dans ce chapitre les techniques, indications et résultats de l'aphérèse thérapeutique en urgence.

Cytaphérèses thérapeutiques

Aspects techniques

Voies d'abord

Dans ce contexte, le choix des voies d'abord est guidé par plusieurs considérations : la mise en place de deux accès veineux (un pour la sortie du sang et un pour le retour), la nécessité d'établir un débit de prélèvement suffisant (idéalement au moins 60 mL/min) et stable (indispensable pour une séparation optimale des éléments), la possibilité de renouveler cette technique plusieurs jours de suite et enfin les voies d'abord déjà en place chez le patient. En fonction de ce bilan, on utilisera deux voies périphériques, une voie centrale et une périphérique ou une voie centrale à double courant.

Les voies veineuses périphériques sont privilégiées car elles permettent d'intervenir rapidement et réduisent les risques d'infections, de thromboses et d'hémorragies. La gauge minimum pour la voie de sortie est 18 et 20 pour le retour.

Si nécessaire, un cathéter central est mis en place. Le choix du matériel prendra en compte la nécessité d'intervenir rapidement, la durée limitée de son utilisation dans cette indication (moins de 10 jours) et les prérequis pour une aphérèse de qualité : une rigidité suffisante pour ne pas s'aplatir et déstabiliser la couche de cellules, un diamètre important permettant le mélange rapide du sang et de l'anticoagulant, une distance suffisante entre l'extrémité veineuse et artérielle pour limiter la recirculation des éléments (cathéter à double courant).

En pratique, les cathéters centraux, utilisables en dialyse, répondent aux exigences des équipes pratiquant l'aphérèse thérapeutique [1, 2]. En revanche, les cathéters souples, mis en place pour des traitements chroniques, sont uniquement utilisables pour la voie de retour.

Choix du séparateur de cellules

Les indications d'aphérèse thérapeutique sont rares et le choix du séparateur est avant tout guidé par la disponibilité du matériel utilisé dans le site d'aphérèse pour les prélèvements de cellules souches hématopoïétiques et/ou les échanges plasmatiques.

En France, on utilise dans cette indication des systèmes de centrifugation à flux continu (Cobe Spectra [Gambro BCT®], bientôt remplacé par la nouvelle génération de séparateurs OPTIA, Comtec. AS 204 [Fresenius®], Amicus [Baxter®]) ou à flux discontinu (MCS 3 pompes, MCS plus [Haemonetics®]). Le flux continu permet de traiter un volume de sang important (2 à 3 masses sanguines), dans un temps raisonnable (2 à 4 heures), avec une sélection efficace et rapide des éléments cellulaires, une concentration cellulaire élevée dans le produit et un faible volume de circulation extracorporelle (200 mL) [3].

Récemment, des systèmes de filtration sur colonnes de billes absorbantes ont été développés : Adacolumn (Takasaki®, Japan Immunoresearch), Prosorba Column et CS 100 Cellsorba EX. LCAP filter. Ils permettent d'éliminer rapidement et sélectivement les granuleux et les monocytes.

Fluides et produits sanguins

L'anticoagulation du circuit est assurée par une solution de citrate (ACD-A) dans 92 % des cas [1] et pour des indications particulières par l'héparine ou l'association des deux. Le volume d'anticoagulant réinjecté au patient dépend du ratio d'anticoagulant programmé (1/8^{e} à 1/14^{e}), du volume de sang traité et du volume de cellules prélevé (environ 1 000 mL ACD-A pour 10 L de sang traités).

Des produits de remplissage vasculaire sont utilisés pour compenser le volume du produit de la cytaphérèse. On préférera les colloïdes de synthèse, et parmi eux les hydroxyéthylamidons qui ont des effets secondaires inférieurs aux gélatines [4]. L'albumine reste justifiée en cas de contre-indication à l'utilisation des colloïdes, d'hypoalbuminémie et en pédiatrie.

Pour les échanges érythrocytaires, on utilise des concentrés érythrocytaires phénotypés et compatibilisés : on recommande de faire un phénotypage étendu avant la première transfusion (Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, etc). On se limitera ensuite, sauf indications particulières, à l'antigénocompatibilité Rh-Kell.

Effets secondaires

Les effets secondaires sont peu fréquents et réversibles chez des patients qui sont souvent dans des états critiques : 4,25 % de l'ensemble des procédures d'aphérèse thérapeutique (3 429 procédures, échanges plasmatiques compris) avec 5,71 % [5] et 6,9 % [6] des procédures de leucophérèses et 0 % (0 sur 18) des thrombaphérèses [5]. On observe des manifestations liées à la toxicité du citrate (1,4 %) : fourmillements, angoisse, nausées et/ou vomissements, hypocalcémie symptomatique. On recherchera les cofacteurs prédisposant à l'hypocalcémie (diurétiques). L'hémodilution induite par l'anticoagulant doit être prise en compte chez des patients fragiles. L'injection préventive, en continu, de gluconate de calcium peut être indiquée pendant la durée de la cytaphérèse.

Des complications à type d'arythmie cardiaque, de thrombose, d'hypervolémie ou d'hémorragie sont rapportées, mais leurs survenues restent exceptionnelles [5, 7].

Thrombaphérèse

La thrombaphérèse thérapeutique consiste à prélever les plaquettes du patient en lui restituant les érythrocytes, les leucocytes et son plasma.

Indications

L'hyperplaquettose est définie par un taux de plaquettes circulantes supérieur à 500 giga/L.

L'hyperplaquettose « réactive » est secondaire à une hémorragie, une hémolyse, une infection, une asplénie, un cancer ou un déficit en fer. Les accidents vasculaires (thromboses ou hémorragies) sont rares (4 % des cas) et le traitement est en règle celui de l'étiologie [8].

L'hyperplaquettose primitive apparaît dans les syndromes myéloprolifératifs (SMP) : thrombocytémie essentielle (TE), maladie de Vaquez (PV) ou leucémie myéloïde chronique (LMC). Elle est associée à une thrombopathie à l'origine des complications vasculaires. Dans les LMC, l'hyperplaquettose est le plus souvent asymptomatique [9, 10]. En revanche, thrombose et hémorragie constituent les risques majeurs de l'hyperplaquettose persistante dans les TE et PV [11]. Leur incidence est difficile à établir. Le risque global de thromboses et saignements est de 6,6 % patient (TE)-année et 0,33 % patient (TE)-année *versus* 1,2 % et 0 % dans le groupe contrôle [12]. Dans une étude rétrospective (24 séries, 1 000 dossiers de SMP), la fréquence des thromboses (artérielles, veineuses et dans la microcirculation) est supérieure à celle des hémorragies, ce

au diagnostic et pendant le suivi des patients [13] : au diagnostic de 11-25 % *versus* 3,6-37 % pour les TE et 12-39 % *versus* 1,7-20% pour les PV.

Le risque thrombotique n'est pas directement lié au taux de plaquettes. Cependant, la majorité des événements thrombotiques surviennent au-delà de 600.10^9/L. Il est plus fréquent chez les patients âgés de plus de 60 ans et ceux présentant des facteurs de risques cardiovasculaires ou des antécédents de thrombose. L'augmentation de l'hématocrite dans la maladie de Vaquez majore ce risque [14].

Les hémorragies décrites sont le plus souvent des saignements cutanés muqueux. Le risque hémorragique est augmenté au-delà de 1 500 giga/L (apparaît chez 12 % des TE et 23 % des PV). Il est en partie expliqué par l'apparition d'un déficit en facteur Willebrandt de haut poids moléculaire [15].

Résultats attendus

L'indication de thrombaphérèse est exceptionnelle. En effet, dans la majorité des cas, une cytoréduction pharmacologique est suffisante. Elle est donc réservée aux patients qui présentent un syndrome myéloprolifératif avec des signes thrombo-emboliques ou hémorragiques évolutifs malgré les traitements de première intention [16, 17].

Elle permet de réduire le taux de plaquettes de 40 à 50 % par séance en traitant 1,5 à 2 masses sanguines. Il est parfois nécessaire de renouveler la technique plusieurs jours consécutifs en initiant le plus rapidement possible le traitement adapté (Hydrea). La réduction immédiate du taux de plaquettes reste une indication (non prouvée) à proposer à des patients à risques, dès lors que le taux de plaquettes est supérieur à 1 500 giga/L [15].

L'objectif à atteindre est un taux inférieur à 600 giga/L.

Leucophérèse

La leucophérèse thérapeutique consiste à prélever des leucocytes au patient en lui restituant les érythrocytes, les plaquettes et son plasma.

Indications

L'hyperleucocytose est définie par un taux de globules blancs circulants ou de cellules blastiques leucémiques supérieur à 100.10^9/L.

Sa gravité est liée au risque d'apparition d'un syndrome de lyse et/ou d'une leucostase.

Le syndrome de lyse est à l'origine d'anomalies complexes associant des troubles de la coagulation (CIVD) à des troubles métaboliques (hyperuricémie/phosphorémie/kaliémie) pouvant conduire à une insuffisance rénale aiguë et/ou un syndrome hémorragique non contrôlable. Il peut se majorer à l'initiation de la chimiothérapie.

La leucostase est responsable de dysfonctionnements multi-organes. Elle peut être expliquée par une hyperviscosité sanguine secondaire à l'augmentation des cellules blastiques de la lignée myéloïde, de grande taille, peu déformables, avec des besoins en oxygène augmentés [18] ou à l'augmentation des capacités d'adhésion à l'endothélium des monoblastes [19].

En général, la leucostase apparaît dans les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM-M1/M2) lorsque les leucocytes sont supérieurs à 100.10^9/L et dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) lorsque les leucocytes sont supérieurs à 400.10^9/L.

Elle est responsable d'une augmentation de la mortalité précoce chez les patients leucémiques hyperleucocytaires [20, 21], d'autant plus que le patient présente une atteinte pulmonaire (73,3 %) ou neurologique (69,3%) [19]. Cependant, la survenue et les complications de la leucostase ne sont pas directement liées à l'importance de l'hyperleucocytose [19].

Les patients peuvent être répartis en quatre groupes en fonction de l'existence de critères de gravité (aucun, possible, probable et hautement probable syndrome de leucostase) [22]. Dans le groupe « hautement probable » des LAM 1-2, les taux de leucocytes, de blastes et des blastes plus promyélocytes circulants (90,7 *vs* $53,3.10^9$/L) sont significativement plus élevés que ceux des groupes à « bas risque ». Cette différence n'est pas retrouvée dans les leucémies qui touchent la lignée monocytaire LAM 4-5 et LMMC et souligne les différences physiopathologiques des cellules impliquées (monocytaires ou myéloïdes).

La morbidité et la mortalité précoce justifient l'indication en urgence de la leucophérèse [23], à partir de l'existence de signes cliniques et/ou radiologiques de leucostase ou pour prévenir le syndrome de lyse, même si l'hyperleucocytose est asymptomatique. Dans les LAM, l'objectif souhaité est moins de 100.10^9 GB/L si l'hyperleucocytose est asymptomatique et moins de 50.10^9 GB/L avec résolution des signes cliniques si elle est associée à une leucostase. Pour deux tiers des patients classés dans les groupes à « haut risque », les signes de leucostase disparaissent rapidement [22].

Dans les LAL, les cytaphérèses sont recommandées au-delà de 400.10^9 GB/L. En dessous de ce seuil, la cytaphérèse prophylactique n'apporte pas de bénéfice par rapport à une chimiothérapie d'induction agressive et les soins de supports adaptés. Au-delà, elle permet comme dans les LAM d'améliorer les signes cliniques pulmonaires et neurologiques [24].

Si nécessaire, la cytaphérèse est renouvelée dans les 12 à 24 heures jusqu'à disparition des symptômes. La chimiothérapie doit être initiée sans retard afin d'éviter l'effet rebond (réaccumulation des cellules blastiques).

Résultats attendus

La réduction du nombre de leucocytes dans le sang périphérique varie de 50 à 86 % [17]. Cette diminution est fonction du volume sanguin traité (1,5-2 masses sanguines), du volume du concentré de cellules prélevées et de la mobilisation des cellules du secteur extravasculaire.

En cas d'anémie profonde, il est préférable de ne pas transfuser les patients avant la cytaphérèse pour ne pas augmenter la viscosité et d'amorcer le circuit du séparateur avec un concentré de globules rouges ou du sang reconstitué.

Échange érythrocytaire

L'échange érythrocytaire consiste à prélever les érythrocytes d'un patient en lui restituant ses plaquettes, son plasma et des érythrocytes homologues.

Indications

Il est réalisé principalement chez les patients atteints de drépanocytose [25]. Au regard de la grande fréquence de la maladie causale, il s'agit de loin de l'activité d'aphérèse thérapeutique la plus fréquente en comparaison avec les indications ci-dessus.

La drépanocytose est une maladie autosomique récessive, caractérisée par une anémie chronique, émaillée d'épisodes douloureux, infectieux et vaso-occlusifs, selon une fréquence et une sévérité très variables d'un patient à l'autre. Le principal mécanisme physiopathologique est la polymérisation intra-érythrocytaire de la désoxyhémoglobine S (HbS). La traduction cellulaire de cette polymérisation est la falciformation, qui réduit la déformabilité érythrocytaire. On a décrit, en outre, une augmentation de l'adhésion des réticulocytes drépanocytaires à l'endothélium vasculaire, qui ralentit le flux sanguin et concourt aux phénomènes vaso-occlusifs [20]. Ces phénomènes sont observés chez les patients porteurs d'un syndrome drépanocytaire majeur, qui regroupe 3 génotypes principaux : SS, SC, et S-thalassémique. La transfusion permet d'apporter des hématies déformables, susceptibles de normaliser le flux vasculaire. Elle augmente en revanche l'hématocrite, et donc la viscosité sanguine, alors que celle-ci est déjà élevée chez les patients drépanocytaires [21]. Le principe de l'échange érythrocytaire est d'associer une saignée et une transfusion, afin de diminuer le taux d'HbS tout en n'augmentant pas, ou peu, l'hématocrite (Hte).

Échange transfusionnel unique en urgence

L'indication la plus incontestée est la survenue d'un accident vasculaire cérébral ischémique. Cet événement grave atteint avec prédilection les enfants. L'indication est plus débattue, mais largement retenue, dans les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques qui touchent essentiellement les jeunes adultes. L'expérience a fixé à 30 % le taux d'hémoglobine S que l'on souhaite obtenir en cas de complication neurologique, et l'échange sera répété si ce taux n'a pas été obtenu après la première procédure.

Les syndromes thoraciques aigus sont une autre indication fréquente. Ils sont définis par l'association d'un nouvel infiltrat à la radiographie pulmonaire et d'au moins un des signes suivants : douleur thoracique, hyperthermie supérieure à 38,5 °C, tachypnée, sifflement respiratoire, toux. On réalise souvent une transfusion simple initialement si le taux d'hémoglobine est inférieur à 8-9 g/dL, en se gardant la possibilité de faire un échange secondairement en l'absence d'amélioration clinique. Il nous semble que c'est l'évolution clinique plus que le taux d'HbS qui indique la répétition ou non d'un échange, la corrélation entre le taux d'HbS et l'amélioration clinique étant imparfaite.

Les autres indications, moins fréquentes, faisant discuter la réalisation d'un échange transfusionnel en urgence, sont listées dans le tableau 149.1. Elles sont fondées sur un consensus professionnel fort. Il s'agit avant tout des défaillances multiviscérales. Le recours à l'échange transfusionnel en cas de priapisme ou de crise vaso-occlusive se limite maintenant aux situations d'échec des traitements médicamenteux : antalgiques et étiléfrine en cas de priapisme.

Tableau 149.1

Principales indications d'un échange transfusionnel.

En urgence	Programme mensuel	Programme court (ulcère de jambe, retard pubertaire, grossesse)
Accident vasculaire cérébral (AVC)	Prévention primaire et secondaire d'AVC	Encadrement de greffes d'organes
Syndrome thoracique aigu (STA)	Crises douloureuses et STA si échec ou refus d'hydroxyurée	
Défaillance viscérale (rein, foie, cœur, etc.)	Défaillance viscérale (rein, foie, cœur, etc.)	
Cholestase intra-hépatique aiguë	HTAP	
Crise douloureuse résistante aux antalgiques		
Thrombose de l'artère centrale de la rétine		
Vertige vestibulaire aigu		

De façon programmée en préparation à une anesthésie

La pratique des équipes spécialisées est de procéder à un échange transfusionnel préparatoire abaissant le taux d'HbS en dessous de 30 à 40 %, selon la longueur du temps d'anesthésie.

Il arrive qu'une transfusion simple soit effectuée dans des situations d'occlusion vasculaire sans majoration de l'anémie, où un échange serait en fait indiqué plutôt qu'une transfusion, parce que l'équipe soignante n'a pas la possibilité de pratiquer un échange transfusionnel. Le risque dans ce cas est de majorer la viscosité sanguine, avec un risque iatrogène, notamment neurologique.

Programmes transfusionnels mensuels

Programmes de longue durée

Il s'agit avant tout de la prévention des AVC chez l'enfant, des crises douloureuses, des syndromes thoraciques aigus répétés et des insuffisances organiques chez l'adulte. Les principales indications sont listées dans le tableau 149.1. La seule indication où l'efficacité de ces programmes a été démontrée par une étude randomisée est la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les enfants ayant des vitesses des artères cérébrales accélérées au doppler trans-crânien [26].

La prévention primaire et secondaire des AVC est la principale indication des régimes transfusionnels mensuels chez les enfants drépanocytaires. Chez les adultes, la vasculopathie cérébrale est une indication moins fréquente. La grande majorité des échanges est pratiquée chez des patients souffrant de crises vaso-occlusives et/ou de syndromes thoraciques aigus répétés, ou présentant une insuffisance organique (insuffisance rénale, respiratoire, cardiaque, hépatique), essentiellement en cas d'échec ou de refus de l'hydroxyurée.

Enfin, on a récemment montré la fréquence et la gravité pronostique de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients drépanocytaires ; cette complication fait recommander la mise en œuvre de transfusions ou d'échanges transfusionnels [27].

Programmes de courte durée (inférieure à 1 an)

La grossesse est une situation à risque, tant pour le bébé que pour la mère drépanocytaire. Un consensus existe sur l'intérêt de la transfusion systématique à partir de la 22^{e} semaine d'aménorrhée, voire dès la fin du premier trimestre chez les patientes ayant les antécédents les plus sévères ; en revanche, la ligne de conduite est moins claire chez les patientes peu ou pas symptomatiques [28].

Enfin, une greffe d'organe (rein, foie, cœur) est généralement encadrée par un programme d'échanges transfusionnels.

Références

[1] Stegmayr B., Ptak J., Wikström B. World apheresis registry report. *Transfus Apher Sci.* 2007;36(1):13–16.

[2] Burgstaler E., Pineda A. Therapeutic cytapheresis: continuous flow versus intermitent flow apheresis systems. *J Clinical Apheresis.* 1994;9:205–209.

[3] Burgstaler E., Pineda A. Therapeutic cytapheresis: continuous flow versus intermittent flox apheresis systems. *J Clin Apher.* 1994;9:205–209.

[4] Référentiel. Texte de recommandation. Remplissage vasculaire au cours des hypovolémies relatives ou absolues. *Reanimation-Urgences.* 1997;6(3 bis):333–341.

[5] Mc Leod B.C., Sniecinski I., Ciavarella D., et al. Frequency of immediate adverse effects associated with therapeutic apheresis. *Transfusion.* 1999 Mar;39(3):282–288.

[6] Norda R., Berseus R., Stegmayr B. Adverse events and problems in therapeutic hemapheresis. A report from the swedish registry. *Transfus Apher Sci.* 2001 aug;25(1):33–417.

[7] Westphal R.G. Complications of hemapheresis. In: Westphal R.G., Kaprisin D.O., eds. *Current Status oh hemapheresis: indications, technology and complications.* Arlington: American Association of Blood Banks; 1987:87–104.

[8] Buss D.H., Cashell A.W., O'Connor M.L., et al. Occurrence, etiology, and clinical significance of extreme thrombocytosis : a study of 280 cases. *Am J Med.* 1994;96(3):247–253.

[9] Pelloso L.A., Baiocchi O.C., Chauffaille M.L., et al. Megacaryocitic blast crisis as first presentation of chronic myeloid leukaemia. *Eur J Haematol.* 2002;69:58–61.

[10] Campiotti L., Grandi A.M., Biotti M.G., et al. Megacaryocitic blast crisis as first presentation of chronic myeloid leukaemia. *Am J Haematol.* 2007;82:231–233.

[11] Eliott M.A., Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol.* 2005;128:275–290.

[12] Cortelazzo S., Viero P., Finazzi G., et al. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocytopenia. *J Clin Oncol.* 1990;8:556–562.

[13] Schafer A.I. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood.* 1984;64:1–12.

[14] Huang P.Y., Hellums J.D. Aggregation and disaggregation kinetics of human blood platelets : part II. The disaggregation under shear stress of platelet agregates. *Biophys J.* 1993;65:345–361.

[15] Van Genderen P.J. Decreased half-life time of plasma von Willebrandt factor collagen binding activity in essential thrombocythaemia : normalization after cytoreduction of the increased platelet count. *Br J Haematol.* 1997;99:832–836.

[16] Greist A. The role of blood component removal in essential and reactive thrombocytosis. *Ther Apher.* 2002;6:36–44.

[17] Schwartz J., et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher.* 2013;28(3):145–284.

[18] Lichtman M.A. Rheology of leucoleucocytes, leucocytes suspension and blood in leukemia: possible relationship to clinical manifestation. *J Clin Invest.* 1973;52:350–358.

[19] Porcu P., Danielson C.F., Orazzi A., et al. Therapeutic leukapheresis in hyperleucocytic leukemia : lack of correlation between degree of cytoreduction and early mortality rate. *Brit J Haematol.* 1997;98:433–436.

[20] Dutcher J.P., Schiffer C.A., Wiernik P.H. Hyperleucocytosis in adult acute non lymphocytic leukemia: impact of remission rate and duration, and survival. *J Clin Oncol.* 1987;5:1364–1372.

[21] Lester T., Johnson J., Cuttner J. Pulmonary leukostasis as the single worst prognosis factor in patient with acute myelocitic leukemia and hyperleucocytosis. *Am J Haematol.* 1988;27:34–37.

[22] Novotny J.R., Muller-Beissenhirtz H., Herget-Rosenthal S., et al. Grading of symptoms in hyperleukocytic leukemia : a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the develpment of leukostasis syndrome. *Eur J Haematol.* 2005;74:501–510.

[23] Gile F.J., Shen Y., Kantarjian H.M., et al. Leukapheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemai with high white cell counts but does not improve long term survival. *Leuk Lymphoma.* 2001;42:67–73.

[24] Porcu P., Farag S., Marcucci G., et al. Leukocytoreduction for acute leukemia. *Ther Apher.* 2002;6:15–23.

[25] Wayne A.S., Kery S.V., Nathan D.G. Transfusion managemant of sickle cell desease. *Blood.* 1993;81:1109–1133.

[26] Adams R.J., McKie V.C., Hsu L., et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasononography. *N Engl J Med.* 1998;339:5–11.
[27] Machado R.F., Gladwin M.T. Chronic sickle cell lung disease : new insights into the diagnosis, pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Br J Haematol.* 2006;129:449–464.
[28] Berkane N., Stefanescu D., Haddad B., et al. Complications et prise en charge de la grossesse chez la femme drépanocytaire. In: Girot R., Bégué P., Galactéros F., eds. *La drépanocytose.* Paris: John Libbey Eurotext; 2003:237–246.

CHAPITRE 150

Purification sanguine extracorporelle

T. Girardot; T. Rimmelé

Introduction

Le choc septique est une pathologie fréquente en réanimation, motivant 13,7 % des admissions en France, et son incidence est en constante augmentation. En dépit de progrès manifestes, la mortalité reste particulièrement élevée avec 42 % de décès à J28 [1], représentant la première cause de mortalité en réanimation [2].

En complément du traitement symptomatique des défaillances d'organes, d'une antibiothérapie précoce adaptée et du contrôle du foyer infectieux par un geste chirurgical s'il est indiqué, les thérapeutiques « adjuvantes » visant à moduler la réponse inflammatoire sont à l'étude depuis plusieurs décennies dans le sepsis. Les thérapeutiques ciblées sur un médiateur inflammatoire spécifique n'ont pas eu l'efficacité escomptée [3]. À titre d'exemple, la protéine C activée a finalement montré un effet néfaste dans le sepsis [4]. Son efficacité étant aujourd'hui très discutée, l'hémisuccinate d'hydrocortisone ne serait plus indiqué qu'en cas de choc septique réfractaire [5, 6]. D'autres thérapeutiques, comme les anti-TNFα, sont toujours sujettes à controverses, malgré de nouvelles données récentes [7]. Enfin, les anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PDL-1 ont montré récemment des résultats intéressants dans une étude animale [8].

Une prise en charge plus globale des perturbations immunitaires du choc septique peut être également proposée. Cette action vise à contrôler l'« orage cytokinique » de la phase initiale du sepsis, en agissant sur les deux versants (pro et anti) de la réponse inflammatoire [9–13]. Cette approche pourrait permettre de limiter l'immunoparalysie réactionnelle au sepsis, phase où surviennent les complications infectieuses tardives qui représentent une part importante des décès imputables au choc septique [14]. Diverses molécules sont en cours d'évaluation (GM-CSF, IL-7) chez des patients bien sélectionnés.

Certaines techniques d'épuration extracorporelle sont également proposées pour aboutir à une immunomodulation non spécifique de la réponse inflammatoire observée lors d'un choc septique. L'ensemble de ces techniques reposent sur le concept de purification sanguine ou « *blood purification* » [10]. Ces techniques peuvent agir non seulement sur les médiateurs de l'inflammation mais aussi sur des composantes de l'agent infectieux lui-même [15, 16].

Grâce aux progrès technologiques récents réalisés dans le domaine des membranes et des circuits extracorporels, différentes techniques de purification sanguine sont aujourd'hui proposées. Nous détaillerons ces techniques après avoir exposé les différentes théories physiopathologiques en lien avec ce concept de purification sanguine extracorporelle.

Mécanismes d'action des techniques de purification sanguine extracorporelle

Les états inflammatoires sévères comme le choc septique s'accompagnent de profondes perturbations du système immunitaire. La réponse inflammatoire systémique de l'hôte, bénéfique à bien des égards, peut néanmoins devenir délétère si elle est excessive ou incontrôlée. La production intense de certaines cytokines anti-inflammatoires (IL-10) [17], l'incapacité de produire du TNF-α en présence d'endotoxine [18], et l'immunoparalysie secondaire au relargage prolongé de médiateurs inflammatoires sont trois exemples de ces perturbations immunologiques [19]. Du fait de cette « immuno-incompétence », le risque de complications à type d'infection nosocomiale ou de réactivation virale s'accroît significativement. La

majorité des décès dus au choc septique survient d'ailleurs dans cette seconde phase, quelques jours après l'agression infectieuse initiale [14].

Au cours de la dernière décennie, plusieurs théories ont été avancées pour tenter d'expliquer le(s) mécanisme(s) d'action des techniques de purification sanguine. Ronco *et al.* ont d'abord proposé le modèle du « pic de concentration cytokinique ». L'épuration des cytokines pro- et anti-inflammatoires peut permettre d'aboutir à des concentrations plasmatiques en cytokines inférieures à un seuil « toxique » à la phase initiale du sepsis [11] (Fig. 150.1). L'épuration pourrait également intéresser l'agent pathogène lui-même, par exemple le lipopolysaccharide bactérien [16]. En effet, la perfusion d'ultrafiltrat obtenu à partir de porcs infectés à des animaux sains entraînait leur mort, ce qui suggère la transmission soit de l'agent infectieux, soit des cytokines éliminées dans cet ultrafiltrat, entraînant des défaillances d'organes fatales à ces animaux [20]. Honoré et Matson, dans l'hypothèse du « seuil d'immunomodulation », suggèrent que l'épuration des cytokines dans le sang mobilise les cytokines présentes depuis les tissus infectés vers les vaisseaux, ce qui pourrait limiter leurs effets délétères locaux [13]. Une troisième hypothèse, le modèle « cytokinétique », explique comment l'élimination des cytokines du compartiment sanguin circulant permet de rétablir un gradient cytokinique important entre le sang et le tissu infecté, et favorise ainsi le chimiotactisme des leucocytes [10] (Fig. 150.2). L'augmentation du débit lymphatique, du fait des hauts volumes de solutés de substitution utilisés en hémofiltration à haut volume, pourrait également augmenter la clairance des médiateurs inflammatoires en les mobilisant depuis les tissus vers le compartiment sanguin, les rendant ainsi éliminables par purification sanguine extracorporelle [21]. Enfin, une théorie « cellulaire », plus récente, avance que le mode d'action pourrait se situer au niveau des cellules immunitaires elles-mêmes via des interactions complexes entre la cellule et le matériau adsorbant/hémofiltre, aboutissant à une modification de l'expression des molécules de surface ayant un rôle dans l'adhésion et la migration cellulaire, la présentation antigénique et l'apoptose [22, 23].

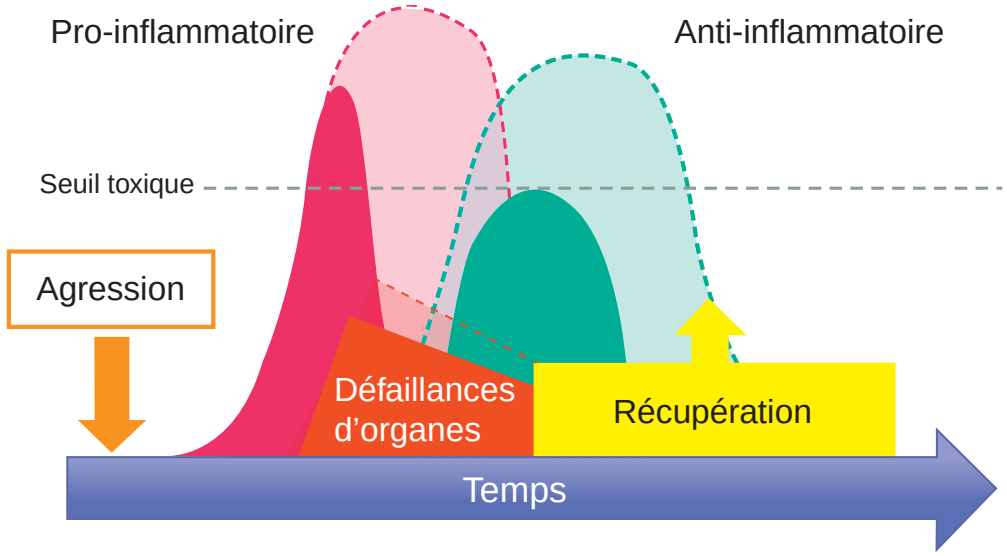


FIG. 150.1 **Diminution des pics cytokiniques par purification sanguine extracorporelle.**

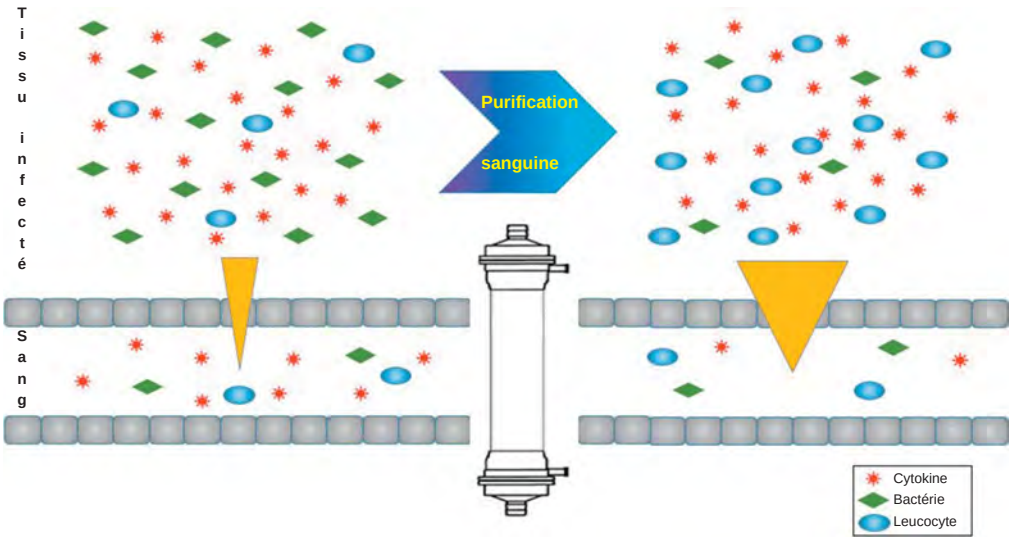


FIG. 150.2 **Modèle « cytokinétique » : rétablissement du gradient de cytokines entre le sang et le tissu infecté.**

Le(s) mécanisme(s) d'action précis des techniques de purification sanguine est (sont) donc toujours mal connu(s), et par conséquent le sujet de travaux de recherche expérimentale. Par ailleurs, le moment optimal pour initier une technique de purification sanguine extracorporelle chez un patient en choc septique ainsi que la durée nécessaire de cette thérapie n'ont pas encore été clairement déterminés. Il est possible que les progrès récents concernant l'« immunomonitorage » des patients septiques de réanimation (avec notamment HLA-DR comme marqueur immunitaire) aideront à répondre à ces questions.

Techniques de purification sanguine extracorporelle

Hémofiltration à haut volume

L'hémofiltration à haut volume (HVHF) se caractérise par l'utilisation de débits d'ultrafiltration supérieurs à ceux utilisés pour le traitement d'un AKI (*acute kidney injury*), soit plus de 50 mL/kg/h en continu [24]. L'HVHF « pulsée » est une variante qui utilise des débits d'ultrafiltration encore plus élevés, de l'ordre de 100 à 120 mL/kg/h sur des durées de 4 à 8 heures. Le reste du temps, le patient est épuré en hémofiltration continue avec des débits standards. L'augmentation du débit d'ultrafiltration permet d'accroître l'épuration des molécules hydrosolubles de poids moléculaire moyen (< 60 kDa), réputées comme bien accessibles aux techniques convectives [25].

Les premiers résultats animaux encourageants, notamment sur la fonction cardiaque de porcs septiques, ont été obtenus dans les années 1990 [26]. Plus tard, dans un modèle de pancréatite aiguë compliquée de sepsis chez le porc, l'HVHF améliorait les paramètres hémodynamiques, la survie à 60 heures, ainsi que l'immunoparalysie, et ce d'autant plus que le débit d'ultrafiltration était important et le changement de l'hémofiltre fréquent [27, 28].

Chez l'homme, de nombreuses études ont montré une amélioration des paramètres hémodynamiques [29, 30], ventilatoires [31], et une diminution de la mortalité observée par rapport à celle prédite par les scores de gravité à l'admission [32–34]. Cependant, l'essai randomisé multicentrique IVOIRE, comparant des débits d'ultrafiltration de 35 et 70 mL/kg/h sur une période de 96 heures chez 140 patients en choc septique depuis moins de 24 heures et ayant développé un AKI, n'a montré aucune différence en termes de mortalité à J28, J60 et J90. Les critères de jugement secondaires (jours sans ventilation mécanique, sans épuration extrarénale, sans amines, durées de séjour, paramètres hémodynamiques et biologiques standards, évolution des scores de gravité) n'étaient pas non plus améliorés par l'HVHF [35]. Une méta-analyse récente ne retrouve pas non plus de bénéfice sur la mortalité à J28 de l'HVHF comparée à la CVVH (hémofiltration veino-veineuse continue) standard chez des patients présentant un AKI septique [36]. Une autre méta-analyse du groupe Cochrane ne retrouvait pas non plus de bénéfice de l'HVHF dans le sepsis par rapport aux techniques usuelles d'épuration extrarénale des services ou à des techniques d'épuration notablement différentes de l'HVHF [37]. On peut regretter ici que ce groupe « témoin » soit très hétérogène, ce qui limite la portée des conclusions des auteurs.

Par ailleurs, les inconvénients de l'HVHF sont nombreux, représentés notamment par l'épuration également importante de molécules de petit poids moléculaire (nutriments, vitamines, éléments traces, médicaments tels que certains antibiotiques). Le coût du traitement et la charge de travail en soins infirmiers sont également augmentés, en lien avec le remplacement très régulier des poches de liquide de substitution [38].

Hémofiltration en cascade

Afin de s'affranchir de ces inconvénients tout en conservant les avantages théoriques de l'HVHF que sont les clairances élevées des moyennes molécules, un circuit d'hémofiltration en cascade peut être proposé [39]. L'intérêt est d'épurer spécifiquement les moyennes molécules tout en épargnant les petites (oligo-éléments, vitamines, médicaments dont antibiotiques, etc.). Le principe est d'utiliser deux hémofiltres montés en série et dont les points de coupure sont différents (Fig. 150.3). Le premier hémofiltre, avec un point de coupure élevé, envoie les petites et moyennes molécules vers un deuxième filtre. Ce deuxième hémofiltre a un point de coupure beaucoup plus faible. Ainsi, seules les molécules de poids moléculaire moyen seront éliminées dans l'effluent définitif, alors que les petites molécules sont réinjectées vers le premier filtre en prédilution, pour être finalement redirigées vers le patient. La différence de débit d'ultrafiltration entre les deux filtres est compensée par un soluté de substitution selon la perte de poids horaire souhaitée. Les volumes infusés sont donc bien inférieurs à ceux décrits précédemment pour l'HVHF classique [40].

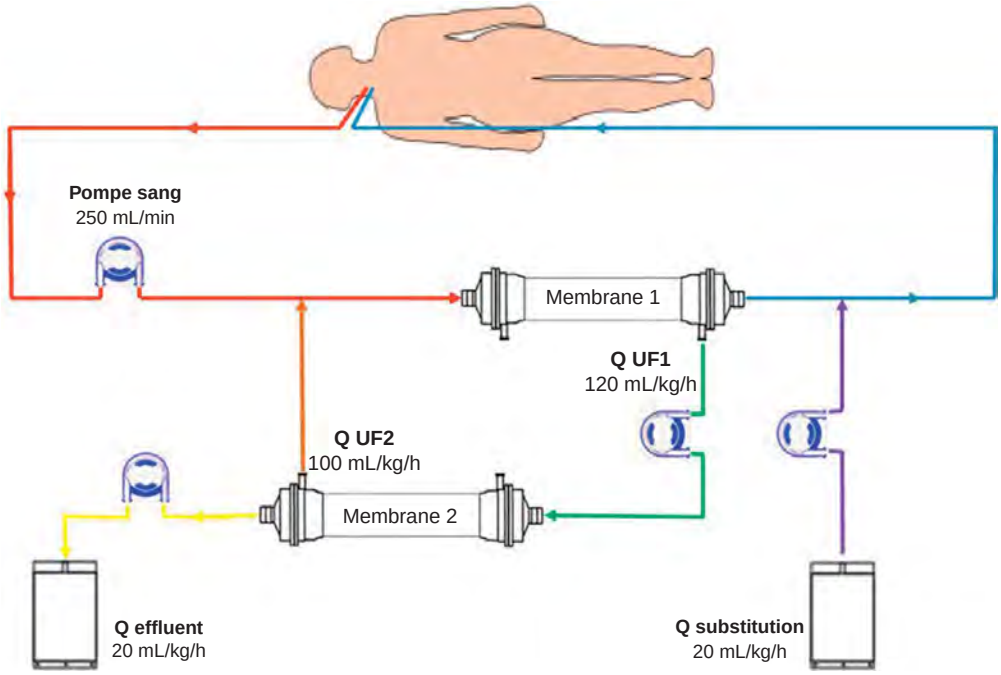


FIG. 150.3 **Circuit d'hémofiltration en cascade.**

Une étude animale sur un modèle porcin de choc septique à *Pseudomonas aeruginosa* a montré une amélioration des paramètres biologiques standards et une diminution des doses nécessaires d'adrénaline chez des porcs traités par hémofiltration en cascade par rapport à des porcs traités par HVHF pendant 6 heures [40]. Ce circuit original est actuellement en cours d'évaluation chez l'homme.

Hémoperfusion

L'hémoperfusion consiste à mettre en contact le sang du patient avec des matériaux ayant des propriétés adsorbantes. Certaines molécules vont alors se fixer sur ces matériaux, grâce à des interactions physicochimiques associant des forces de van der Waals, des interactions électrostatiques et des interactions avec le pôle hydrophobe du matériau [41]. Ainsi, l'épuration de molécules de gros poids moléculaire devient possible. Si les problèmes majeurs de biocompatibilité de ces matériaux semblent aujourd'hui résolus, l'un des inconvénients réside dans le fait qu'il ne s'agit pas d'une technique de suppléance rénale.

La polymyxine B est l'un des matériaux adsorbants les plus utilisés, notamment au Japon où cette technique est largement développée dans le traitement des infections à Gram négatif. L'essai EUPHAS, randomisant des patients en sepsis sévère ou choc septique à point de départ abdominal, a démontré une amélioration des paramètres hémodynamiques et ventilatoires, et même une diminution de mortalité à J28, bien que cela ne fût pas le critère de jugement principal et que cet essai fût stoppé prématurément, avec une justification toujours sujette à débat [42]. Une étude rétrospective avec score de propension n'a en revanche pas retrouvé de bénéfice sur la survie dans le choc septique postopératoire à point de départ abdominal [43]. Une autre étude pilote montrait une amélioration des paramètres hémodynamiques et du transport de l'oxygène [44]. Enfin, dans une méta-analyse très récente, les effets bénéfiques des techniques de purification sanguine étaient principalement imputables aux résultats des études menées au Japon et portant sur l'hémoperfusion avec la polymyxine B [45].

Deux essais randomisés, EUPHRATES actuellement en cours de recrutement (NCT 01046669), et ABDO-MIX (NCT 01222663) dont les résultats sont attendus, devraient apporter des données complémentaires sur l'intérêt de cette technique dans le choc septique en termes de mortalité à J28.

D'autres matériaux adsorbants sont également utilisés, par exemple aux États-Unis où le divinylbenzène (CytoSorb®) est souvent préféré à la polymyxine B. Une récente étude *ex vivo* a montré que cette membrane était capable d'éliminer les leucocytes et monocytes activés, ainsi que de modifier l'expression de cytokines (TNF-α, IL-8) [23]. Chez le rat en choc septique traité avec ce matériau adsorbant, la baisse de l'IL-6 et de l'IL-10 était associée à une diminution de la mortalité [46].

Échanges plasmatiques

Les techniques dérivées de la plasmaphérèse ont été étudiées dans le choc septique avec des résultats intéressants, notamment en cas de sepsis secondaire à des bactéries à Gram négatif. L'efficacité semble plus nette en cas d'instauration précoce de cette thérapeutique [47]. Une étude randomisée avait montré initialement une diminution des marqueurs inflammatoires de la phase précoce du sepsis, ainsi qu'une tendance à moins de défaillances d'organes chez les patients ayant été traités par plasmaphérèse [48]. Un autre essai clinique chez une centaine de patients en sepsis sévère ou choc septique, suggère même une diminution de la mortalité en associant des échanges plasmatiques à une prise en charge conventionnelle [49]. Cependant, cette étude est critiquable sur plusieurs points. Tout d'abord, les groupes n'étaient pas totalement comparables avant traitement, puisque dans le groupe contrôle les patients étaient plus âgés et présentaient plus souvent une défaillance ventilatoire. De plus, ces résultats positifs étaient fortement influencés par le sous-groupe des infections intra-abdominales ; dans les autres types d'infection, la plasmaphérèse n'était pas plus efficace que le traitement standard. Une étude pédiatrique sur une cinquantaine d'enfants, bien que sous-dimensionnée, n'a pas montré d'effet positif de la filtration plasmatique [50].

Filtration et adsorption plasmatique couplée (CPFA)

Dans le circuit de CPFA, le plasma est séparé du sang en début de circuit, puis circule à faible vitesse au travers d'une cartouche contenant une résine adsorbante. Le faible débit de circulation du plasma permet un temps de contact augmenté avec le matériau, optimisant ainsi l'adsorption des molécules. Le plasma est ensuite réintégré au sang avant de passer dans un hémofiltre standard (Fig. 150.4). Cette seconde partie du circuit fonctionne exactement comme une épuration extrarénale continue classique, et permet donc d'associer une technique de suppléance rénale à l'épuration du plasma.

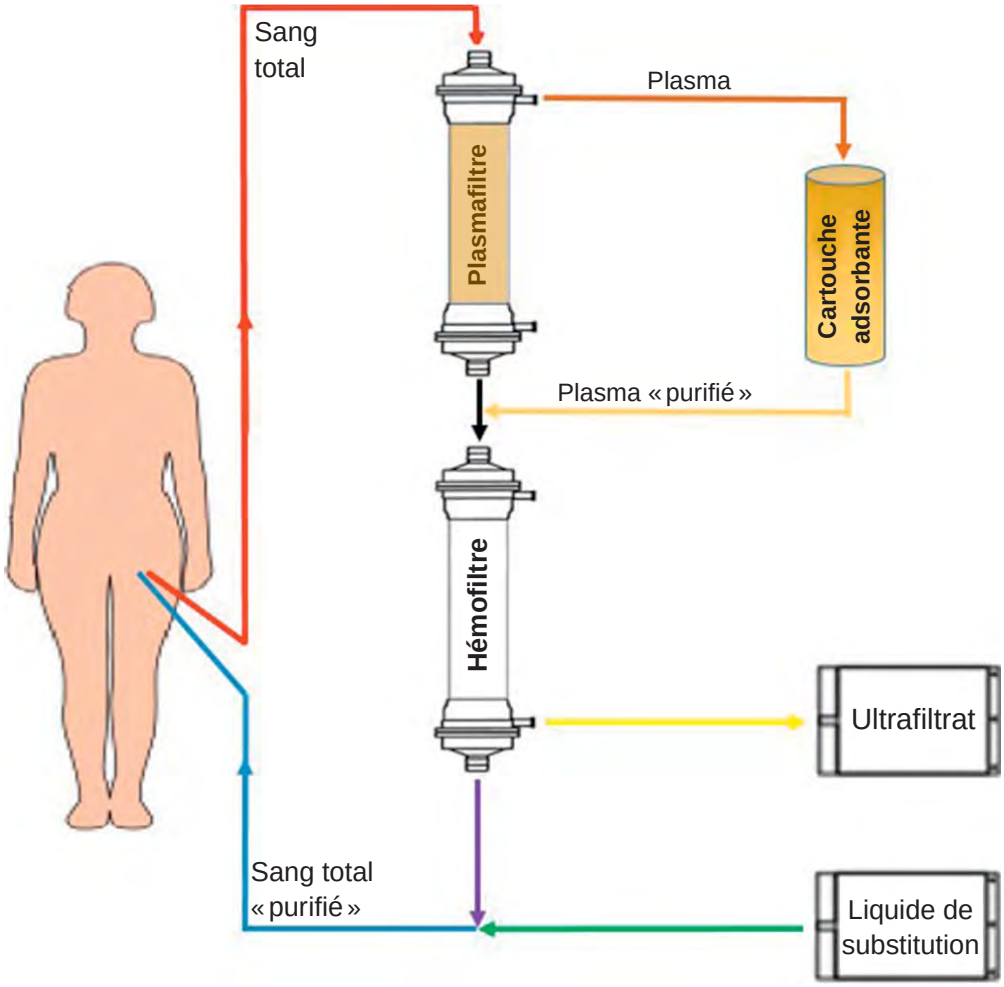


FIG. 150.4 **Circuit de CPFA.**

La CPFA, bien qu'assez peu étudiée à ce jour, montre des résultats comparables à l'HVHF, tant sur le plan hémodynamique [51, 52] que sur la modulation de la fonction immunitaire, reflétée par le niveau d'expression d'HLA-DR [53]. Il pourrait exister une relation dose-réponse [54]. En effet, dans l'essai randomisé COMPACT 1, les auteurs n'ont pas réussi à démontrer une amélioration de la mortalité ni d'autres paramètres en ajoutant cinq jours de CPFA au traitement standard chez des patients en choc septique. Cependant, le recrutement a été stoppé précocement pour raison de futilité, et il faut déplorer quasiment 50 % de violation du protocole, avec un volume de plasma traité en deçà des quantités prévues, notamment du fait de problèmes de coagulation du circuit. Or, dans le sous-groupe des patients recevant la plus importante « dose » de CPFA, on note un effet bénéfique sur la mortalité par rapport au groupe contrôle [55]. Cette même équipe a donc lancé il y a peu l'étude COMPACT 2 (NCT 01639664) qui utilise une anticoagulation régionale au citrate pour pouvoir évaluer l'effet des hautes doses de CPFA (> 0,2 L/kg/j de plasma) dans le choc septique. L'épuration des molécules d'intérêt avec cette technique reste à déterminer, afin par exemple d'adapter les doses d'antibiotiques [56].

Hémofiltration avec membranes hautement adsorbantes

L'effet synergique des différentes techniques de purification sanguine est peut-être l'une des voies d'amélioration de cette stratégie thérapeutique dans le futur [57]. Plusieurs associations ont été expérimentées, soit *ex vivo*, soit sur des modèles animaux, mais sont encore à ce jour du domaine de la recherche [58].

À titre d'exemple, une membrane classique d'hémofiltration en polyacrilonytrile à laquelle a été ajouté un polymère chargé positivement, capable d'adsorber les endotoxines et les médiateurs inflammatoires (Oxiris®), a récemment été développée. Comparée à une membrane classique, elle a montré un effet bénéfique sur la réanimation hémodynamique dans un modèle expérimental de choc septique porcin : les

besoins en remplissage vasculaire étaient réduits, et l'acidose hyperlactatémique diminuée après 6 heures d'HVHF avec cette membrane [59]. D'autres membranes de ce type sont commercialisées par l'industrie, citons à titre d'exemple AN69 ST® ou encore les membranes en polyméthylmétacrylate [60].

Membranes à haut point de coupure

L'augmentation du point de coupure des membranes a comme rationnel l'élargissement du spectre des molécules de masse moyenne épurées. Initialement utilisées en hémofiltration, ces membranes ont montré une amélioration hémodynamique dans le sepsis, tant expérimental [20] que chez l'homme [61]. L'inconvénient majeur est la fuite massive d'albumine dans l'effluent, pouvant atteindre 15 g en 4 heures de traitement [62].

L'utilisation de ces membranes en mode diffusif et non plus convectif limite la perte d'albumine [63]. L'optimisation du point de coupure et d'autres paramètres de la membrane (surface, composition, homogénéité de la taille des pores) est une autre solution à ces difficultés [60]. Ainsi apparaissent des membranes dites « *super high-flux* », avec des propriétés similaires aux membranes à haut point de coupure malgré un *cut-off* légèrement plus faible, permettant de limiter la perte d'albumine tout en épurant les médiateurs inflammatoires [23].

Conclusion

La purification sanguine extracorporelle fera-t-elle partie un jour du traitement standard du choc septique ? À ce jour (en 2015), les données des différentes études animales et cliniques ne sont pas assez robustes pour permettre de l'affirmer avec certitude. En effet, si des améliorations hémodynamiques et respiratoires ont été rapportées avec ces techniques, le bénéfice en termes de survie des patients n'a pas (encore ?) été clairement montré.

Les mécanismes d'action précis de ces techniques restent également à éclaircir.

La place de chacune des techniques de purification sanguine, les indications, le *timing* idéal, la durée du traitement, sont autant de paramètres restant également à préciser. Ainsi, la poursuite de la recherche fondamentale et clinique de manière active dans ce domaine devrait permettre d'apporter des éléments de réponse à toutes ces questions dans les années à venir.

Références

[1] Quenot J.P., Binquet C., Kara F., et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care.* 2013 Apr 25;17(2):R65.

[2] Bossi P., Grimaldi D., Caille V., et al. Diagnosis of sepsis, severe sepsis and septic shock. *Presse Med.* 2004 Feb 28;33(4):262–264 discussion 269.

[3] Volk H.D., Reinke P., Krausch D., et al. Monocyte deactivation-rationale for a new therapeutic strategy in sepsis. *Intensive Care Med.* 1996 Oct;22(Suppl 4):S474–S481.

[4] Martí-Carvajal A.J., Solà I., Lathyris D., et al. Human recombinant activated protein C for severe sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3: CD004388.

[5] Sprung C.L., Annane D., Keh D., et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008 Jan 10;358(2):111–124.

[6] Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013 Feb;39(2):165–228.

[7] Lv S., Han M., Yi R., et al. Anti-TNF-α therapy for patients with sepsis: a systematic meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2014 Apr;68(4):520–528.

[8] Chang K.C., Burnham C.A., Compton S.M., et al. Blockade of the negative co-stimulatory molecules PD-1 and CTLA-4 improves survival in primary and secondary fungal sepsis. *Crit Care.* 2013;17(3):R85.

[9] Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis.* 2013 Mar;13(3):260–268.

[10] Rimmelé T., Kellum J.A. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit Care.* 2011;15(1):205.

[11] Ronco C., Tetta C., Mariano F., et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs.* 2003 Sep;27(9):792–801.

[12] Kellum J.A., Venkataraman R. Application of blood purification to non-renal organ failure. *Int J Artif Organs.* 2005 May;28(5):445–449.

[13] Honoré P.M., Matson J.R. Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level – the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit Care Med.* 2004 Mar;32(3):896–897.
[14] Venet F., Lukaszewicz A.-C., Payen D., et al. Monitoring the immune response in sepsis: a rational approach to administration of immunoadjuvant therapies. *Curr Opin Immunol.* 2013 Aug;25(4):477–483.
[15] Lukaszewicz A.C., Payen D. Purification methods: a way to treat severe acute inflammation related to sepsis? *Crit Care.* 2013;17(3):159.
[16] Ronco C. Endotoxin removal: history of a mission. *Blood Purif.* 2014;37(Suppl 1):5–8.
[17] Kasten K.R., Muenzer J.T., Caldwell C.C. Neutrophils are significant producers of IL-10 during sepsis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010 Feb 26;393(1):28–31.
[18] Astiz M., Saha D., Lustbader D., et al. Monocyte response to bacterial toxins, expression of cell surface receptors, and release of anti-inflammatory cytokines during sepsis. *J Lab Clin Med.* 1996 Dec;128(6):594–600.
[19] Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013 Dec;13(12):862–874.
[20] Lee P.A., Matson J.R., Pryor R.W., et al. Continuous arteriovenous hemofiltration therapy for Staphylococcus aureus-induced septicemia in immature swine. *Crit Care Med.* 1993 Jun;21(6):914–924.
[21] Di Carlo J.V., Alexander S.R. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs.* 2005 Aug;28(8):777–786.
[22] Peng Z., Singbartl K., Simon P., et al. Blood purification in sepsis: a new paradigm. *Contrib Nephrol.* 2010;165:322–328.
[23] Rimmelé T., Kaynar A.M., McLaughlin J.N., et al. Leukocyte capture and modulation of cell-mediated immunity during human sepsis: an ex vivo study. *Crit Care.* 2013 Mar 26;17(2):R59.
[24] Rimmelé T., Kellum J.A. High-volume hemofiltration in the intensive care unit: a blood purification therapy. *Anesthesiology.* 2012 Jun;116(6):1377–1387.
[25] Kellum J.A., Johnson J.P., Kramer D., et al. Diffusive vs convective therapy: effects on mediators of inflammation in patient with severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 1998 Dec;26(12):1995–2000.
[26] Grootendorst A.F., van Bommel E.F., van der Hoven B., et al. High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. *Intensive Care Med.* 1992;18(4):235–240.
[27] Wang H., Zhang Z.H., Yan X.W., et al. Amelioration of hemodynamics and oxygen metabolism by continuous venovenous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2005 Jan 7;11(1):127–131.
[28] Yekebas E.F., Eisenberger C.F., Ohnesorge H., et al. Attenuation of sepsis-related immunoparalysis by continuous venovenous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis. *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7):1423–1430.
[29] Cole L., Bellomo R., Journois D., et al. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med.* 2001 Jun;27(6):978–986.
[30] Boussekey N., Chiche A., Faure K., et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med.* 2008 Sep;34(9):1646–1653.
[31] Tapia P., Chinchón E., Morales D., et al. Effectiveness of short-term 6-hour high-volume hemofiltration during refractory severe septic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 May;72(5):1228–1237 discussion 1237–8.
[32] Honoré P.M., Jamez J., Wauthier M., et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med.* 2000 Nov;28(11):3581–3587.
[33] Joannes-Boyau O., Rapaport S., Bazin R., et al. Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock. *ASAIO J.* 2004 Jan-Feb;50(1):102–109.
[34] Ratanarat R., Brendolan A., Piccinni P., et al. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care.* 2005 Aug;9(4):R294–R302.
[35] Joannes-Boyau O., Honoré P.M., Perez P., et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013 Sep;39(9):1535–1546.
[36] Clark E., Molnar A.O., Joannes-Boyau O., et al. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014 Jan 8;18(1):R7.

[37] Borthwick E.M.J., Hill C.J., Rabindranath K.S., et al. High-volume haemofiltration for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1: CD008075.
[38] Srisawat N., Lawsin L., Uchino S., et al. Cost of acute renal replacement therapy in the intensive care unit: results from The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) study. *Crit Care.* 2010;14(2):R46.
[39] Rimmelé T., Wey P.-F., Bernard N., et al. Hemofiltration with the Cascade system in an experimental porcine model of septic shock. *Ther Apher Dial.* 2009 Feb;13(1):63–70.
[40] Rimmelé T., Hayi-Slayman D., Page M., et al. Cascade hemofiltration: principle, first experimental data. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009 Mar;28(3):249–252.
[41] Winchester J.F., Kellum J.A., Ronco C., et al. Sorbents in acute renal failure and the systemic inflammatory response syndrome. *Blood Purif.* 2003;21(1):79–84.
[42] Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R., et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA.* 2009 Jun 17;301(23):2445–2452.
[43] Iwagami M., Yasunaga H., Doi K., et al. Postoperative polymyxin B hemoperfusion and mortality in patients with abdominal septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* 2014 May;42(5):1187–1193.
[44] Vincent J.L., Laterre P.F., Cohen J., et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock.* 2005 May;23(5):400–405.
[45] Zhou F., Peng Z., Murugan R., et al. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2013 Sep;41(9):2209–2220.
[46] Peng Z.Y., Carter M.J., Kellum J.A. Effects of hemoadsorption on cytokine removal and short-term survival in septic rats. *Crit Care Med.* 2008 May;36(5):1573–1577.
[47] Hjorth V., Stenlund G. Plasmapheresis as part of the treatment for septic shock. *Scand J Infect Dis.* 2000;32(5):511–514.
[48] Reeves J.H., Butt W.W., Shann F., et al. Continuous plasmafiltration in sepsis syndrome. Plasmafiltration in Sepsis Study Group. *Crit Care Med.* 1999 Oct;27(10):2096–2104.
[49] Busund R., Koukline V., Utrobin U., et al. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med.* 2002 Oct;28(10):1434–1439.
[50] Long E.J., Shann F., Pearson G., et al. A randomised controlled trial of plasma filtration in severe paediatric sepsis. *Crit Care Resusc.* 2013 Sep;15(3):198–204.
[51] Ronco C., Brendolan A., Lonnemann G., et al. A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med.* 2002 Jun;30(6):1250–1255.
[52] Formica M., Olivieri C., Livigni S., et al. Hemodynamic response to coupled plasmafiltration-adsorption in human septic shock. *Intensive Care Med.* 2003 May;29(5):703–708.
[53] Mao H.J., Yu S., Yu X.B., et al. Effects of coupled plasma filtration adsorption on immune function of patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Int J Artif Organs.* 2009 Jan;32(1):31–38.
[54] Berlot G., Agbedjro A., Tomasini A., et al. Effects of the volume of processed plasma on the outcome, arterial pressure and blood procalcitonin levels in patients with severe sepsis and septic shock treated with coupled plasma filtration and adsorption. *Blood Purif.* 2014;37(2):146–151.
[55] Livigni S., Bertolini G., Rossi C., et al. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomised controlled clinical trial. *BMJ Open.* 2014;4(1):e003536.
[56] Page M., Cohen S., Ber C.E., et al. In vivo antibiotic removal during coupled plasma filtration adsorption: a retrospective study. *ASAIO J.* 2014 Jan-Feb;60(1):70–75.
[57] Joannes-Boyau O., Honoré P.M., Boer W., et al. Are the synergistic effects of high-volume haemofiltration and enhanced adsorption the missing key in sepsis modulation? *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Feb;24(2):354–357.
[58] Uchino S., Bellomo R., Goldsmith D., et al. Super high flux hemofiltration: a new technique for cytokine removal. *Intensive Care Med.* 2002 May;28(5):651–655.
[59] Rimmelé T., Assadi A., Cattenoz M., et al. High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption properties in septic pigs. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Feb;24(2):421–427.
[60] Honoré P.M., Jacobs R., Joannes-Boyau O., et al. Newly designed CRRT membranes for sepsis and SIRS – a pragmatic approach for bedside intensivists summarizing the more recent advances: a systematic structured review. *ASAIO J.* 2013 Mar-Apr;59(2):99–106.

[61] Morgera S., Haase M., Kuss T., et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med.* 2006 Aug;34(8):2099–2104.
[62] Morgera S., Rocktäschel J., Haase M., et al. Intermittent high permeability hemofiltration in septic patients with acute renal failure. *Intensive Care Med.* 2003 Nov;29(11):1989–1995.
[63] Haase M., Bellomo R., Baldwin I., et al. Hemodialysis membrane with a high-molecular-weight cutoff and cytokine levels in sepsis complicated by acute renal failure: a phase 1 randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2007 Aug;50(2):296–304.

CHAPITRE 151

Bases et modalités de l'oxygénothérapie hyperbare

D. Mathieu; F. Wattel

L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) est une modalité thérapeutique par laquelle de l'oxygène est administré à un patient par voie respiratoire sous une pression supérieure à la pression atmosphérique. Son but est d'obtenir une élévation des pressions tissulaires d'oxygène, soit pour compenser une diminution de la délivrance tissulaire d'oxygène, soit pour recruter des effets liés à l'hyperoxie. Utilisée dès le XIX^{e} siècle, elle a connu des fortunes diverses en raison notamment du manque de rigueur qui a parfois prévalu dans son emploi. Réintroduite en thérapeutique il y a plus de 40 ans par Boerema, l'OHB a acquis maintenant une pleine reconnaissance [1]. Celle-ci est liée d'une part aux progrès accomplis dans la mise en évidence des conséquences physiologiques de l'hyperbarie du fait de l'essor de la plongée industrielle, et d'autre part à son caractère irremplaçable dans certaines affections, en particulier en situation de réanimation [2], comme l'ont montré la validation expérimentale et l'évaluation clinique.

Après un rappel des bases physiologiques, seront traitées les indications, les limites d'utilisation et la réalisation pratique de l'OHB.

Bases physiologiques de l'oxygénothérapie hyperbare

Longtemps, les effets thérapeutiques de l'OHB ont été expliqués par les actions combinées de l'élévation de la pression barométrique et de l'augmentation du transport sanguin de l'oxygène [3].

Effet de l'élévation de la pression en elle-même

L'élévation de la pression barométrique réduit le volume des amas gazeux en vertu de la loi de Mariotte liant, à température constante, le volume d'un gaz (V) à sa pression (P) :

$P \times V = \text{constante}$

L'application de cette propriété physique est utilisée pour réduire le volume des bulles gazeuses pathogènes comme dans les embolies gazeuses et les accidents de décompression.

Effet de l'élévation de la pression d'oxygène

Effets sur le transport et la délivrance tissulaire d'oxygène

L'augmentation du transport sanguin d'oxygène est directement liée à l'élévation de la pression inhalée d'oxygène et se fait essentiellement par l'augmentation du contenu sanguin transporté sous forme dissoute. En effet, sous OHB à 3 Ata[1], pour une FiO_2 égale à 1, la quantité d'oxygène dissoute dans le plasma atteint 6 mL/100 mL et est suffisante pour couvrir les besoins des tissus. L'OHB peut donc suppléer un défaut de transport sanguin d'oxygène, que celui-ci soit dû à un manque absolu (anémie) ou à une altération fonctionnelle de l'hémoglobine (intoxication au monoxyde de carbone) ou encore à un défaut de perfusion tissulaire (insuffisance vasculaire aiguë ou chronique). Cette action d'augmentation du transport périphérique d'oxygène est de plus complétée par l'amélioration des caractéristiques rhéologiques sanguines du fait de l'augmentation de la déformabilité érythrocytaire induite par l'OHB.

Cependant, plus que l'augmentation du transport sanguin d'oxygène, c'est l'augmentation de la délivrance tissulaire d'oxygène qui importe. En effet, au niveau tissulaire, l'oxygène diffuse à partir des artérioles terminales et des capillaires vers les tissus selon le gradient de pression. Selon le modèle de Krogh-Erlang, la quantité d'oxygène transportée dans un tissu dépend du nombre de capillaires, de la distance

intercapillaire moyenne et des coefficients de diffusion de la paroi capillaire et du tissu pour l'oxygène. La distance de diffusion de l'oxygène varie en fonction directe de la pression. Ainsi, lorsqu'un sujet passe de la condition atmosphérique normale en OHB à 3 Ata, la pression d'oxygène à l'extrémité artériolaire du capillaire passe de 100 mmHg à 2 000 mmHg, et à l'extrémité veineuse de 40 mmHg à 100 mmHg. La distance de diffusion moyenne de l'oxygène est ainsi multipliée par quatre à l'extrémité artérielle et par deux à l'extrémité veineuse (Fig. 151.1). Sous réserve que la distance intercapillaire moyenne ne soit pas trop augmentée, cet accroissement de la distance de diffusion de l'oxygène sous OHB permet de restituer des pressions d'oxygène normales au sein de zones préalablement hypoxiques. Cette hypothèse basée sur des considérations théoriques est confirmée par plusieurs études expérimentales mesurant directement la pression d'oxygène tissulaire.

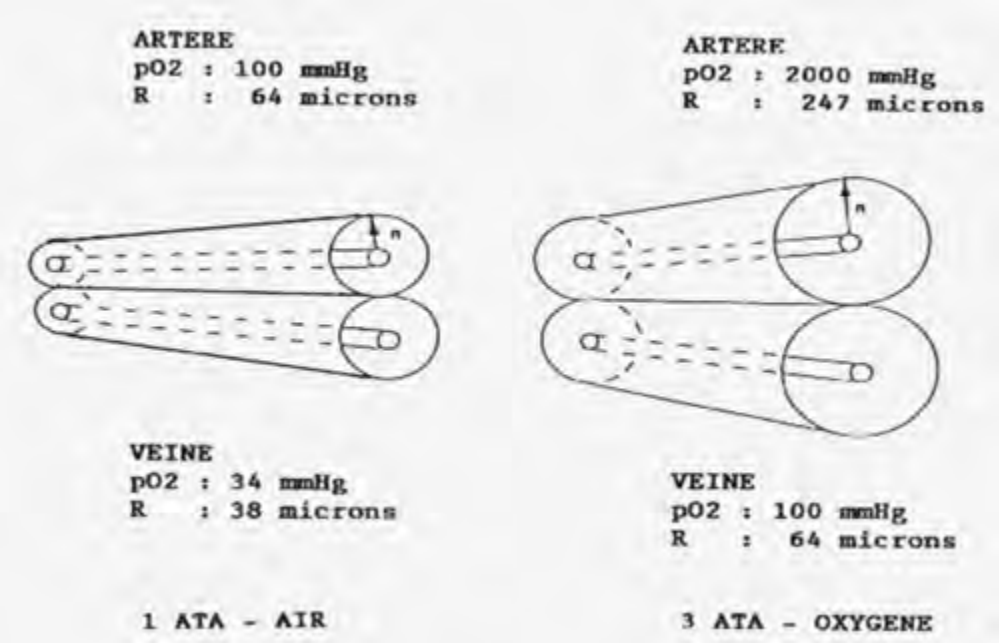


FIG. 151.1 **Volume de diffusion théorique péricapillaire de l'oxygène selon le modèle de Krogh-Erlang en fonction des pressions inhalées d'oxygène.**

Effets induits par l'hyperoxie tissulaire

À ces effets classiques, les travaux de biologie fondamentale et les études expérimentales ont ajouté de nouveaux mécanismes mettant en jeu les effets de l'OHB médiés par son action sur les radicaux libres oxygénés (RLO) [4]. La figure 151.2 résume les idées actuelles sur ce point.

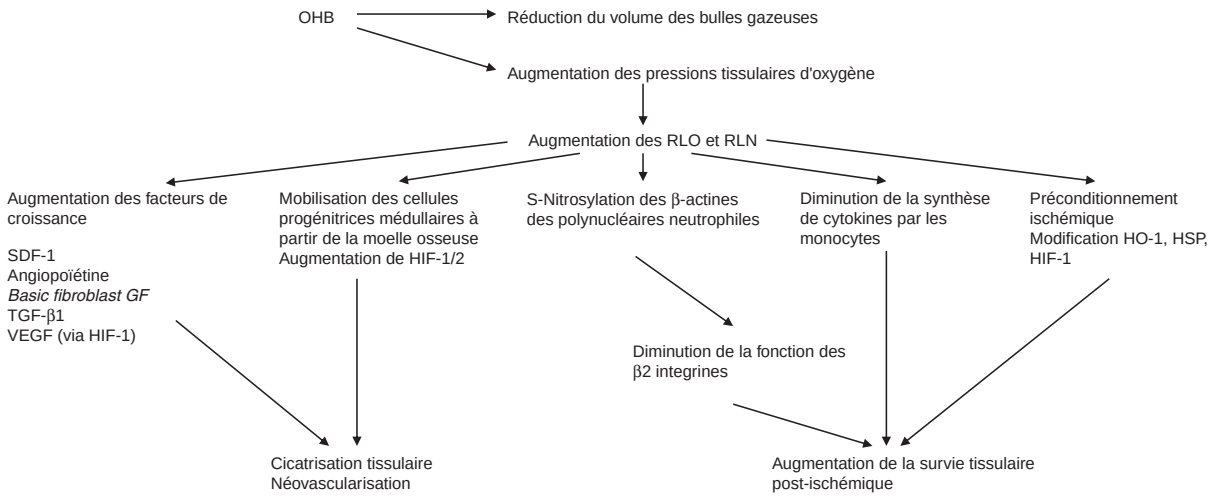


FIG. 151.2 Vue synthétique des effets thérapeutiques de l'oxygénothérapie hyperbare (OHB).
Les deux effets physiologiques immédiats sont la réduction du volume des bulles gazeuses présentes dans l'organisme et l'élévation des pressions tissulaires d'oxygène. La figure souligne les effets liés à l'augmentation de production des radicaux libres de l'oxygène (RLO) et des espèces radicalaires nitrées (RNS) liés à l'hyperoxie (d'après Thom [4]).
GF : facteurs de croissance (*growth factors*) ; VEGF : *vascular endothelia growth factor* ; HIF-1 : *hypoxic inducible factor-1* ; SDF-1 : *stromal-derived growth factor 1*; HO-1 : *Heme oxygenase-1* ; HSP : *heat shock proteins*.

Effets anti-infectieux

L'élévation de la pression d'oxygène augmente la production de radicaux libres de l'oxygène (RLO) au sein du cytosol bactérien induisant une oxydation des protéines cytoplasmiques et des lipides membranaires, une altération de l'ADN microbien et une inhibition des fonctions métaboliques de la bactérie. Cette action est particulièrement marquée chez les bactéries anaérobies, totalement ou partiellement dépourvues de défense anti-oxydante, mais elle existe également chez des bactéries aérobies quand la pression partielle d'oxygène dépasse une certaine valeur seuil (ex. : arrêt de la croissance pour le *Pseudomonas Aeruginosa* et le *Staphylococcus Aureus* quand la pression partielle d'oxygène dépasse 1,3 Ata).

Cette action antibactérienne est complétée par les effets de l'oxygène sur les capacités microbicides des polynucléaires neutrophiles. En effet, environ 60 % du pouvoir microbicide des polynucléaires neutrophiles est oxygène-dépendant, lié à la production de RLO au sein des vésicules phagolyzosomiales. Dans des conditions d'hypoxie localisée, telles que celles rencontrées au sein d'abcès, ce pouvoir est considérablement abaissé et seule la restitution d'une pression partielle d'oxygène élevée est capable de rendre aux polynucléaires neutrophiles des capacités microbicides satisfaisantes.

Enfin, il existe un effet synergique de l'oxygène avec certains antibiotiques comme les aminoglycosides.

Effets sur la réaction inflammatoire

À côté de ses effets antibactériens, l'OHB diminue l'intensité de la réponse inflammatoire déclenchée par l'injection d'endotoxine ou de zymosan avec une diminution de la mortalité des animaux, de la production de TNF-α, de NO et d'anion superoxyde, et une amélioration de la vasoréactivité. Ces effets passent au moins en partie par une modulation de l'activation du NF-κB et également par une induction rapide de la production de HO-1.

D'autres modèles d'animaux (encéphalite allergique expérimentale, lupus induit, colite inflammatoire, etc.) ont également mis en évidence des effets anti-inflammatoires de l'OHB.

Effet sur les microcirculations

L'élévation importante de la pression partielle d'oxygène induit une vasoconstriction réflexe, particulière en ce sens qu'elle ne s'accompagne pas d'une baisse de la quantité d'oxygène délivrée aux tissus, contrairement à une vasoconstriction provoquée, par exemple, par les catécholamines. Cette vasoconstriction entraîne une réduction du débit de trans-sudation capillaire et donc prévient la formation d'œdème. Cet effet est utilisé dans le traitement des syndromes compartimentaux musculaires, cérébraux et médullaires.

Lors des syndromes d'ischémie/reperfusion, il a été montré que l'élévation importante de la pression partielle d'oxygène diminuait les phénomènes d'adhérence leucocytaire à l'endothélium vasculaire par

inhibition de la fonction des β2 intégrines leucocytaires. Cette moindre adhérence diminue l'invasion tissulaire par les polynucléaires neutrophiles, diminuant la libération locale de protéases et de radicaux libres oxygénés et donc réduisant les phénomènes d'ischémie secondaire et les dégâts tissulaires.

Effets sur les processus de cicatrisation

L'élévation de la pression partielle d'oxygène stimule les processus de néovascularisation en augmentant la production de plusieurs cytokines, telles que le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), l'angiopontine et le *stromal-derived growth factor 1* (SDF-1), agissant à la fois sur l'angiogenèse à partir des cellules endothéliales locales et la vasculogenèse en mobilisant les cellules progénitrices médullaires et en les attirant localement. Elle agit également dans la maturation du néoréseau vasculaire. Elle restitue des conditions d'oxygénation satisfaisantes aux fibroblastes présents dans le foyer cicatriciel, augmentant ainsi leur potentiel de prolifération, notamment par le biais de la stimulation du *basic fibroblast growth factor* et du *transforming growth factor β1*. Elle stimule également la synthèse d'un collagène de bonne qualité mécanique en agissant sur les processus d'hydroxylation.

Ainsi, au regard de ses différents effets, l'oxygène doit être considéré d'un point de vue pharmacologique [5] : l'évaluation de l'efficacité de l'OHB implique non seulement la prise en compte de critères cliniques, mais aussi la reconnaissance de modifications au niveau des mécanismes intimes d'action. Enfin, l'utilisation de l'OHB est subordonnée à l'appréciation du rapport bénéfices attendus sur risques encourus.

Limites de l'utilisation de l'OHB

Elles se situent au niveau de la toxicité de l'oxygène et sur le plan barotraumatique.

Deux grands risques limitent l'utilisation des pressions partielles d'oxygène élevées [6] (Fig. 151.3) :

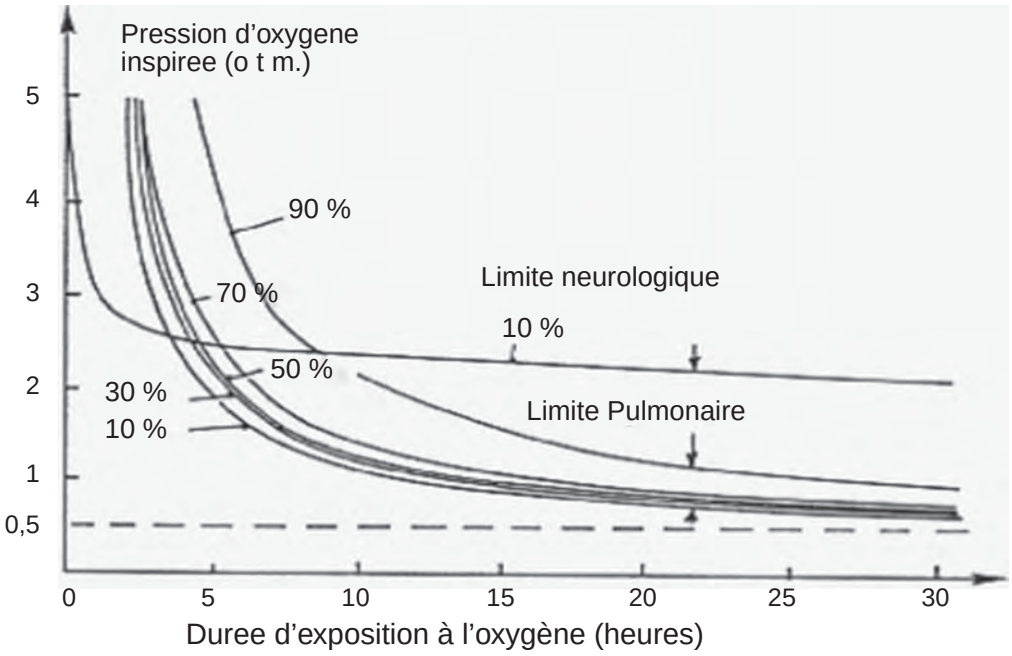


FIG. 151.3 Courbes de tolérance à l'oxygène chez l'homme sain.

Variation individuelle (pourcentage de la population normale) de la sensibilité à l'oxygène. Les courbes représentent la relation durée d'exposition–pression d'oxygène inspirée entraînant une diminution de 4 % de la capacité vitale pour une proportion de la population masculine normale. La courbe notée « limite neurologique » représente la relation durée d'exposition–pression d'oxygène inspirée entraînant des convulsions chez 10 % de la population masculine normale [6].

- le risque neurologique (effet Paul Bert) se révèle par une crise convulsive précédée de signes prémonitoires qui doivent alerter, tels que pâleur, sueurs, troubles sensoriels, fasciculations, contractions musculaires du visage et accès de tachycardie. Directement fonction de la pression partielle en oxygène, son seuil de survenue varie avec les individus. Ce risque fait limiter la durée des séances

d'administration d'oxygène pur. Aussi est-il peu fréquemment rencontré dans les utilisations thérapeutiques de l'OHB ; il peut être, en outre, prévenu par l'utilisation de drogues sédatives ;

- le risque pulmonaire (effet Lorrain-Smith) consiste en la survenue d'un œdème pulmonaire générateur de lésions pouvant évoluer vers la fibrose pulmonaire. Redouté par les premiers expérimentateurs, il ne survient que lors d'expositions prolongées à de fortes pressions partielles d'oxygène. Les protocoles actuels d'OHB ont quasiment exclu ce risque. Il en est de même du risque oculaire (fibroplasie rétrolentale).

Cette toxicité trouve son explication dans l'action de radicaux libres dérivés de l'oxygène lorsqu'ils sont produits en excès. En effet, si ces espèces radicalaires de l'oxygène sont produites de façon normale par le métabolisme cellulaire et possèdent de nombreuses fonctions physiologiques, un excès de production ou de persistance peut conduire à des lésions entraînant une nécrose cellulaire. Leur production et leur durée de vie sont donc étroitement régulées par les systèmes de défense anti-oxydante cellulaire. Ces systèmes de défense sont capables d'adaptation en présence d'un excès de radicaux libres, conduisant aux phénomènes de tolérance à l'oxygène.

Dans la pratique médicale de l'OHB, les protocoles thérapeutiques sont choisis de façon à laisser les patients en deçà des limites de toxicité de l'hyperoxie.

La survenue d'un accident barotraumatique (otite barotraumatique, rupture tympanique, pneumothorax par rupture d'une bulle d'emphysème pulmonaire méconnue, etc.), théoriquement possible, est en pratique rendue exceptionnelle par les précautions prises chez les patients avant le passage en caisson (examen otoscopique et radiographie de thorax) et par les modalités utilisées lors de la mise en pression.

Indications de l'oxygénothérapie hyperbare

Au cours des années, l'OHB a été proposée dans de multiples indications. Actuellement, un grand effort de validation est en cours, faisant appel aux méthodes reconnues d'évaluation médicale. Ainsi, des conférences de consensus sont régulièrement organisées, regroupant des équipes européennes pour actualiser une liste d'indications de l'OHB tant dans des affections relevant de la réanimation que dans d'autres plus chroniques (Tableau 151.1) [7].

Tableau 151.1

Indications de l'oxygénothérapie hyperbare retenues par la Conférence européenne de consensus sur la médecine hyperbare de Lille en 2004 [7].

Indications	Niveau de preuve		
	A	B	C
Type I : indications fortement recommandées			
Intoxication au CO		X	
Écrasement de membres		X	
Prévention de l'ostéoradionécrose après extraction dentaire		X	
Ostéoradionécrose mandibulaire		X	
Radionécrose des tissus mous (cystite)		X	
Accident de décompression			X
Embolie gazeuse			X
Infections à bactéries anaérobies ou mixtes			X
Type II : indications recommandées			
Lésions sur pied diabétique		X	
Greffe et lambeau musculo-cutané de vascularisation compromise			X
Ostéoradionécrose (autre localisation)			X
Entérite/proctite radio-induite			X
Lésions des tissus mous radio-induites			X
Chirurgie et implant en territoire irradié (action préventive)			X
Surdité brusque			X
Ulcère artériel			X
Ostéomyélite chronique réfractaire			X
Neuroblastome stade IV			X
Type III : indications optionnelles			
Encéphalopathie post-anoxique			X
Radionécrose laryngée			X
Syndrome de reperfusion après revascularisation			X
Réimplantation de segment de membre			X
Brûlure du second degré de plus de 20 % de la surface corporelle			X
Pathologie oculaire ischémique aiguë			X
Ulcérations secondaires à certains processus inflammatoires chroniques			X
Pneumatose kystique colique			X

Niveaux de preuve : A. Au moins deux études randomisées, contrôlées en double aveugle, de grande taille et concordantes avec aucun ou peu de biais méthodologiques ; B. Plusieurs études randomisées, contrôlées en double aveugle, mais avec certains biais méthodologiques ou études ayant inclus de faibles effectifs ou une seule étude ; C. Consensus d'experts.

Dans les indications relevant de la réanimation, l'hypoxie tissulaire aiguë et ses conséquences sont un dénominateur commun aux indications de l'OHB qui est tantôt l'élément essentiel et primordial du traitement, tantôt un élément d'appoint important mais toujours intégré au sein de protocoles thérapeutiques hiérarchisés.

Intoxications par monoxyde de carbone

L'oxycarbonisme est dangereux (environ 8 000 cas par an en France et plusieurs centaines de décès) et souvent méconnu (30 % d'erreurs diagnostiques) [8]. La négligence des symptômes mineurs (céphalées, asthénie, nausées et vertiges), la méconnaissance des risques d'exposition (feux à charbon, chauffe-eau au gaz, mais aussi toute source de combustion incomplète) et le polymorphisme du tableau clinique impliquent que seule l'évocation de principe du diagnostic fera rechercher les arguments permettant de l'affirmer.

Physiopathologie

La toxicité de l'oxyde de carbone (CO) s'explique par trois formes d'actions :

- une hypoxie secondaire à la formation de carboxyhémoglobine (HbCO), forme impropre au transport de l'oxygène ;
- une anoxie par effet inhibiteur direct, conséquence de la fixation du CO sur les hémoprotéines intracellulaires, telles que la myoglobine, entraînant une chute du débit cardiaque, ou le cytochrome a3, enzyme terminale de la chaîne respiratoire mitochondriale, entraînant une chute du contenu énergétique et du pH intracellulaire ;
- des lésions tissulaires, apparaissant en phase de réoxygénation, liées à des phénomènes de type ischémie-reperfusion.

La détoxication de l'organisme dépend donc de la vitesse de dissociation des complexes formés entre CO et hémoprotéines. La dissociation de la carboxyhémoglobine, qui débute dès la cessation de l'exposition au CO, se fait de façon exponentielle et avec une demi-vie de 320 minutes en air ambiant. Cette dissociation est très accélérée par l'oxygène puisque la demi-vie de l'HbCO est de 90 minutes en oxygène pur à 1 Ata et 20 minutes en oxygène pur à 3 Ata. La vitesse de dissociation des autres hémoprotéines dépend essentiellement des pressions tissulaires d'oxygène et est donc d'autant plus lente que la vitesse de dissociation de la carboxyhémoglobine est faible.

La mise sous OHB permet ainsi :

- immédiatement, la fourniture aux tissus d'une quantité d'oxygène suffisante à partir de l'oxygène dissous ;
- ultérieurement, la restauration d'une capacité de transport sanguin d'oxygène normale et la possibilité pour les tissus d'utiliser cet oxygène ;
- enfin, plusieurs études expérimentales ont montré que les lésions de la phase de réoxygénation étaient annihilées lorsque les animaux étaient traités par OHB.

Indications

Bien qu'il existe de nombreuses études expérimentales en faveur de l'OHB, son indication en pratique clinique a fait l'objet d'une controverse, tranchée actuellement de façon positive pour l'OHB par une étude randomisée contrôlée montrant une réduction du risque de séquelles cognitives à 6 semaines et à 12 mois [9].

Cependant, toutes les formes d'intoxication au CO ne bénéficient probablement pas de l'OHB. Les critères d'indication retenus sont :

- tous les patients présentant un trouble de conscience à l'admission ;
- tous les patients ayant au moins une anomalie objective à l'examen neurologique, même si leur conscience est conservée ;
- tous les patients ayant perdu connaissance, même s'ils ne présentent plus de signes cliniques à l'admission.

Les patients ne se plaignant que de troubles subjectifs seront placés sous oxygénothérapie normobare pendant 12 heures.

Les modalités de l'OHB (2,5 Ata, 90 min) seront adaptées à la situation clinique, comme les autres mesures thérapeutiques : ventilation contrôlée, drogues anti-œdémateuses cérébrales, etc. La séance sera répétée s'il persiste un trouble de conscience ou au moins un signe objectif à l'examen clinique.

Deux cas particuliers méritent attention :

- chez la femme enceinte, l'extrême gravité de l'intoxication par CO pour le fœtus (augmentation du risque de mort fœtale) et l'absence de parallélisme strict entre l'état clinique de la mère et la gravité de l'intoxication de l'enfant font que toute intoxication par le CO chez la femme enceinte commande une séance d'OHB, quelles que soient les données de l'examen clinique de la mère ;
- l'existence d'un œdème pulmonaire rend l'efficacité de l'OHB problématique (effet shunt pulmonaire) et son application délicate, voire dangereuse (hyperoxie). L'œdème pulmonaire d'origine cardiaque, fréquent dans les intoxications au CO chez les personnes âgées et facilement réductible par les moyens médicamenteux, constitue plutôt une indication de l'OHB (détoxication de la myoglobine). L'œdème

pulmonaire lésionnel nécessite la poursuite dans la chambre hyperbare de l'assistance ventilatoire selon les modalités spécifiques à cette pathologie.

Infections à anaérobies

Les infections à anaérobies augmentent en fréquence encore actuellement du fait de la traumatologie routière, d'une attitude chirurgicale plus conservatrice et d'une antibiothérapie préventive souvent mal adaptée.

Physiopathologie

Que la contamination soit d'origine interne par dissémination de germes anaérobies à partir des flores normales, surtout digestives, ou d'origine extérieure par le biais de plaies souillées, le développement d'une infection à anaérobies requiert un certain nombre de conditions prédisposantes. L'attrition tissulaire, le défaut de vascularisation et l'association avec d'autres germes aérobies sont des facteurs aboutissant tous à l'abaissement du potentiel d'oxydoréduction tissulaire jusqu'à des niveaux permettant le maintien et la multiplication des germes anaérobies. La production d'exotoxines aboutit à une destruction des structures de soutien des tissus conjonctifs et permet l'extension de l'infection.

L'OHB va exercer un triple effet :

- un effet vis-à-vis du développement des germes avec inhibition de leur multiplication, inhibition de la synthèse des exotoxines et effet bactéricide ;
- un effet de restauration des capacités de défense de l'organisme en restituant aux polynucléaires des conditions d'oxygénation satisfaisantes et donc des capacités microbicides et de phagocytose normales ;
- un effet synergique avec certains antibiotiques.

Indications dans le traitement curatif

Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études randomisées contrôlées, l'indication de l'OHB dans le traitement curatif des infections nécrosantes anaérobies repose sur de nombreuses séries cliniques montrant une réduction de la mortalité et du nombre d'interventions chirurgicales, d'autant plus marquée que la sévérité de l'infection est plus grande [10]. Cependant, l'OHB ne peut se concevoir qu'intégrée à un protocole thérapeutique médico-chirurgical, dont les modalités dépendent du siège de l'infection.

En ce qui concerne les infections des parties molles (myonécrose et dermo-hypodermite nécrosante), l'excision des tissus nécrosés, le drainage par de larges incisions et l'irrigation par des solutions antiseptiques sont des gestes à réaliser en urgence. Les gestes mutilants ou délabrants peuvent souvent être retardés devant l'efficacité de la thérapeutique hyperbare. Par contre, les pansements doivent être quotidiens, au besoin sous anesthésie générale, pour éliminer les débris nécrotiques, les sécrétions purulentes, les caillots, etc.

L'antibiothérapie associe des agents actifs sur les germes anaérobies (association bêtalactamine-inhibiteur des bêtalactamases, imidazoles, etc.), mais également sur les germes à Gram négatif (aminosides), compte tenu du synergisme bactérien.

L'oxygénothérapie hyperbare doit être réalisée en urgence, mais seulement après le traitement chirurgical et la mise en route de l'antibiothérapie. Ses modalités sont variables selon les auteurs, en pression (2 à 3 Ata) et en durée (60 à 120 minutes). Tous s'accordent cependant pour préconiser des séances répétées : trois pendant les premières 24 heures, puis deux séances par jour ultérieurement, les deux premières encadrant l'acte chirurgical. La durée totale du traitement varie, certaines équipes arrêtant l'OHB après 5 à 7 jours, d'autres, dont nous sommes, continuant jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation satisfaisante.

Les facteurs influençant le résultat sont la rapidité de la prise en charge (la réalisation conjointe du geste chirurgical et de la première séance d'OHB doivent intervenir dans un délai maximum de 24 heures) et le siège du processus infectieux : dans les formes limitées à un membre, au cou ou aux organes génitaux masculins, le pronostic est bon par rapport à celui qui caractérise les localisations et extensions au périnée, à l'abdomen et au médiastin (11 % de mortalité pour 138 patients dans le premier cas à comparer à 39 % pour 122 patients dans le second cas, sur une série personnelle de 260 cas observés sur 10 ans).

Indications dans le traitement préventif

L'efficacité de l'OHB dans le traitement curatif de ces infections incite actuellement à traiter de façon préventive les patients à risque : plaie délabrante, souillée (terre, matières fécales) ou ischémique. L'OHB est donc réalisée de principe, en association avec une antibiothérapie préventive et durant 48 à 72 heures (cinq à sept séances, à raison de deux séances quotidiennes). Cette attitude demande cependant à être validée.

Embolies gazeuses

Regroupant l'ensemble des troubles secondaires à la migration de bulles gazeuses dans les vaisseaux, les embolies gazeuses sont actuellement essentiellement d'origine iatrogène (ponction des gros troncs veineux, perfusion, chirurgie sous cœlioscopie, neurochirurgie, radiographie vasculaire, circulation extracorporelle, etc.) [11].

Physiopathologie

Plusieurs facteurs jouent un rôle dans la gravité d'une embolie gazeuse : vitesse d'injection plus que volume injecté, lieu d'injection, nature du gaz (le risque est d'autant plus grand que le gaz est moins soluble), position du patient.

Les manifestations cliniques dépendent du territoire embolisé, mais sont essentiellement cardiocirculatoires et neurologiques (coma et convulsions).

L'OHB agit du fait de l'action conjuguée de l'apport immédiat d'oxygène au niveau des tissus ischémiés, par réduction des bulles (effet Mariotte) et par dénitrogénation rapide avec substitution de l'azote par de l'oxygène.

Indications

Toute embolie gazeuse symptomatique doit bénéficier le plus rapidement possible de l'OHB, en plus des manœuvres de réanimation immédiate (mise en position tête basse, massage cardiaque externe, ventilation contrôlée, etc.). Le pronostic sera d'autant meilleur que le délai entre l'accident et la recompression sera plus court.

En cas d'embolie gazeuse détectée tôt (délai inférieur à 12 heures), les tables utilisées sont des tables à haute pression qui comportent une compression rapide et brève à 4 ou 5 Ata suivie d'une oxygénation prolongée à des pressions entre 2 et 2,8 Ata.

En cas d'embolie gazeuse détectée tardivement (délai supérieur à 12 heures), la recompression ne peut plus avoir comme but la réduction du volume des bulles. Seule une oxygénothérapie selon les protocoles habituels (2,5 Ata/100 % d'O_2 pendant 90 minutes) est utilisée comme dans le cadre des anoxies cérébrales.

Accidents de décompression

On regroupe sous ce terme l'ensemble des accidents liés à un retour trop rapide en surface après un séjour plus ou moins prolongé en atmosphère comprimée [12]. Variés dans leurs manifestations, ils surviennent généralement peu après le retour en surface, mais parfois de façon retardée après plusieurs heures.

Physiopathologie

Le mécanisme essentiel des accidents de décompression est la formation de bulles intratissulaires puis circulantes lors de la désaturation des tissus en azote au cours de la remontée. Cependant, à l'obstruction mécanique des vaisseaux par les bulles s'associent les conséquences du traumatisme endothélial et les altérations des divers constituants du sang : plaquettes, globules rouges, facteurs contacts, etc., qui viennent surajouter leurs effets et accroître l'hypoxie et la souffrance tissulaire.

Indications

Les indications d'OHB ont fait l'objet d'une Conférence de consensus, consacrée aux accidents de décompression de la plongée de loisirs [13].

Tout accident de décompression en dehors des accidents cutanés commande la mise immédiate en chambre hyperbare. Les tables de décompression utilisées varient en fonction du type d'accident, de la pression maximale atteinte, de la pression où l'accident est survenu et du mélange respiré (air ou héliox).

Les accidents cutanés ne nécessitent qu'une oxygénothérapie normobare, mais doivent inciter à se rapprocher d'une chambre hyperbare.

Les accidents articulaires requièrent l'utilisation de tables courtes (Table V de l'US Navy, Table Comex 12 ou 18, etc.).

Les accidents vestibulaires ou neurologiques nécessitent l'emploi de tables longues (Table VI de l'US Navy et Table Comex 30).

Écrasements de membres et syndromes de loge

Au cours des traumatismes graves des membres, l'apparition de complications (infection, ischémie et absence de consolidation) est fréquente, dès lors qu'à la fracture ouverte s'associent une importante contusion musculaire et/ou une atteinte artérielle (fracture ouverte de type IIIb et IIIc de la classification de Gustillo).

Physiopathologie

Trois raisons justifient l'usage de l'OHB dans les traumatismes graves des membres [14] :

- son action d'augmentation des pressions tissulaires d'oxygène qui permet de combattre l'ischémie locale, de prévenir l'apparition de complications infectieuses et de favoriser la cicatrisation ;
- son effet anti-œdémateux, par la vasoconstriction hyperoxique qui entraîne une limitation de l'augmentation de pression hydrostatique caractéristique du syndrome de loge ;
- son action de réduction des phénomènes d'adhésion leucocytaire à l'endothélium vasculaire qui explique la diminution des lésions secondaires dues au phénomène d'ischémie-reperfusion.

Indications

L'intérêt clinique de l'OHB dans les traumatismes graves des membres a été démontré par une étude randomisée en double aveugle, quoique portant sur une petite série. Actuellement, sont considérées comme indications les fractures ouvertes stade IIIb et IIIc de la classification de Gustillo ainsi que certaines fractures IIIa si elles surviennent sur des terrains fragiles. Le protocole comprend des séances d'OHB (2,5 Ata, 90 min) au rythme de trois séances les premières 24 heures, la première ayant lieu en postopératoire immédiat, puis deux séances par jour ultérieurement pendant 1 à 2 semaines. Intégrée à la prise en charge médico-chirurgicale habituelle, l'OHB peut être l'élément permettant d'éviter l'amputation.

Anoxie cérébrale

On regroupe sous ce terme toutes les manifestations neurologiques survenant dans les suites immédiates d'un arrêt circulatoire cérébral (encéphalopathie post-ischémique).

On distingue les anoxies cérébrales secondaires à un arrêt circulatoire au niveau cervical (pendaison et strangulation), celles consécutives à des arrêts cardiaques ayant répondu aux manœuvres de réanimation et celles résultant d'une asphyxie (noyade).

Physiopathologie

L'action de l'OHB dans cette indication est fondée sur [15] :

- l'apport de l'oxygène au niveau cellulaire, permettant la réparation métabolique et enzymatique ;
- l'effet anti-œdémateux cérébral dû à la vasoconstriction induite par les hautes pressions d'oxygène, et ce sans diminution de l'apport d'oxygène aux cellules ;
- la limitation des lésions tissulaires dues au phénomène d'ischémie-reperfusion.

Indications

L'OHB s'intègre dans l'ensemble des mesures visant à la protection ou la restauration des activités cérébrales. Elle s'associe donc aux thérapeutiques anti-œdémateuses cérébrales : hyperventilation imposée et barbituriques, mais est d'autant plus efficace que précocement entreprise.

Les protocoles utilisés comprennent des séances d'OHB à 2 ou 2,5 Ata/100 % d'O_2 pendant 90 minutes répétées au rythme de trois séances les premières 24 heures puis de deux séances quotidiennes. La persistance d'un état de coma après les cinq premières séances est un signe de mauvais pronostic.

Indications potentielles en réanimation

L'OHB a été utilisée dans de nombreuses indications où son efficacité a plus ou moins été démontrée, sans qu'une validation objective puisse être apportée. L'insuffisance hépatocellulaire aiguë grave et les accidents vasculaires cérébraux à la phase aiguë en constituent deux exemples.

Actuellement, deux situations font l'objet d'une évaluation avec des résultats encourageants.

Brûlures étendues

Les brûlures étendues provoquent une situation complexe associant nécrose de coagulation, œdème, stase vasculaire et risque infectieux majeur. La phase primaire est caractérisée par une exsudation massive au

niveau des zones brûlées, liée à un trouble de la perméabilité capillaire. Les anomalies microcirculatoires associées (*sludge* et coagulation intravasculaire) donnent lieu à une ischémie progressive du derme avec majoration des phénomènes nécrotiques qui se poursuit après la fin de l'agression thermique. L'utilisation de l'OHB est fondée sur son effet vasoconstricteur, donc diminuant l'exsudation extravasculaire, et ses actions sur la déformabilité érythrocytaire et sur les métabolismes locaux.

Plusieurs équipes ont ainsi traité des patients atteints de brûlures étendues, peu après le traumatisme, par des séances répétées d'OHB (2 à 2,5 Ata/100 % d'O_2 pendant 60 à 90 minutes au rythme de deux séances par jour).

À la phase de réparation, l'OHB trouve également une place dans la préparation et dans le suivi immédiat des greffes cutanées.

Les résultats des études contrôlées s'expriment en termes de diminution de la quantité de fluides perfusés, et en termes de réduction significative du nombre de complications, de la surface à greffer, de la durée d'hospitalisation et de la mortalité.

Abcès cérébraux

Les abcès cérébraux sont une pathologie rare, dont la morbidité (séquelles dans 30 à 70 % des cas) et la mortalité (5 à 20 %) restent importantes. Les agents pathogènes responsables sont multiples, mais comportent presque toujours des bactéries anaérobies, soit comme agent unique, soit le plus souvent au sein d'une flore mixte. Le traitement conventionnel associe une antibiothérapie et un drainage chirurgical par ponction ou plus rarement craniotomie. Cependant, les échecs sont encore assez nombreux et plusieurs équipes ont associé à ce traitement conventionnel une OHB avec des résultats parfois impressionnants.

Réalisation pratique de l'OHB

Installations d'oxygénothérapie hyperbare

L'OHB s'administre en chambre hyperbare (communément appelée caisson), c'est-à-dire dans des enceintes étanches et résistantes aux pressions élevées. Il en existe de plusieurs types selon la forme, les matériaux et les pressions utilisées, mais on en distingue deux types selon le mélange gazeux mis en pression.

Chambres hyperbares monoplaces à oxygène pur

Longtemps les seules à être utilisées dans les hôpitaux, elles sont actuellement remplacées, en raison des risques d'incendie et d'explosion, par des chambres hyperbares à air comprimé. De plus, du fait des pressions partielles élevées d'oxygène dans lesquelles se trouve le patient, celui-ci est particulièrement exposé aux risques de l'hyperoxie ; des crises convulsives ne sont pas exceptionnelles. Or, le personnel soignant est à l'extérieur et ne peut accéder au malade pendant le temps de la séance, même s'il existe des possibilités de surveillance électrocardiographique ou électroencéphalographique. Ces chambres hyperbares monoplaces à oxygène pur ne sont pas adaptées à la réanimation où les patients sont par définition en état critique et requièrent une permanence dans la surveillance et une continuité dans l'application des techniques d'assistance (respiratoire, circulatoire, etc.).

Chambres hyperbares à air comprimé

La mise en pression se fait par de l'air comprimé et le risque théorique d'incendie lié à l'oxygène reste minime si la concentration d'oxygène est contrôlée et la ventilation de l'enceinte réglée pour la maintenir à moins de 23,5 %. Les malades respirent de l'oxygène pur par un circuit respiratoire étanche par rapport à l'ambiance du caisson. L'administration de l'oxygène se fait soit par un masque facial, soit par la sonde d'intubation. L'expiration utilise un circuit relié à l'extérieur par l'intermédiaire de déverseurs. Tous les types de chambres hyperbares sont possibles, de la chambre hyperbare monoplace avec sas à personnel, permettant l'accompagnement du patient pendant la séance, aux chambres multiplaces autorisant le traitement simultané de plusieurs malades sous la surveillance directe du personnel soignant qui les accompagne. Ces chambres, moyennant des adaptations prévues au moment de leur fabrication, peuvent être équipées pour la pratique de la réanimation ; certaines sont si vastes qu'elles autorisent le déroulement d'interventions chirurgicales. Les chambres ont au moins deux sas, l'un pour le passage de médicaments ou du petit matériel, l'autre de grand diamètre, qui permet au personnel d'entrer ou de sortir du caisson en cours de séance, sans faire varier la pression de traitement.

Selon le volume des chambres hyperbares, l'alimentation en air est fournie par des bouteilles d'air comprimé ou par des compresseurs qui remplissent un réservoir. Cette réserve peut être à haute pression (150 à 200 bars) ou à moyenne pression (15 à 20 bars). Un dispositif approprié filtre l'air. Une pression de

service de 5 bars est habituellement suffisante pour satisfaire la quasi-totalité des indications de l'OHB. Certaines installations particulièrement performantes peuvent atteindre une pression de service de 10 bars.

L'alimentation en oxygène provient de bouteilles ou d'un évaporateur. L'oxygène est délivré en hyperpression par rapport à la pression de traitement choisie. Suivant les circonstances, on peut être amené à utiliser différents mélanges gazeux comme de l'oxygène-azote à 60-40 %, voire de l'hélium, les circuits d'alimentation étant spécifiques à chaque gaz.

Déroulement d'une séance d'OHB – Surveillance du patient

Une séance d'OHB comprend trois phases : une phase de compression lente (1 à 1,5 m/min), une phase de palier où le patient respire de l'oxygène pur, une phase de décompression lente également. La pression et le temps de palier varient en fonction des indications. En règle générale, pour éviter une éventuelle hyperoxie (essentiellement la survenue d'une crise convulsive), la durée de l'administration d'oxygène n'excède pas 90 minutes en palier, à une pression maximale de 3 Ata. Une surveillance permanente est nécessaire pendant toute la séance : vue directe, interphone et surtout fréquence cardiaque. En effet, l'accélération du rythme cardiaque est un signe d'hyperoxie aiguë (contractions musculaires du visage, gêne respiratoire, angoisse, etc.) et commande d'interrompre transitoirement l'inhalation d'oxygène.

Un intervalle libre de 4 heures minimum doit être respecté entre deux séances de caisson hyperbare.

La prévention des convulsions liées à l'hyperoxie peut être effectuée soit par l'introduction de coupures (respiration en air pendant 5 minutes, toutes les 20 minutes), soit par l'administration de drogues anticonvulsivantes de type benzodiazépines avant la séance. Il faut cependant avoir présent à l'esprit que la pharmacologie des drogues, en particulier anesthésiques, peut être modifiée en hyperbarie.

La prévention des barotraumatismes, dont la fréquence peut être estimée à 0,7 %, incluant les formes mineures, est assurée à deux niveaux. Avant le premier passage en caisson hyperbare sont pratiqués un examen otoscopique, qui doit être normal, et une radiographie de thorax afin d'éliminer le risque d'une bulle d'emphysème. Lors des phases de compression et de décompression, les patients conscients doivent effectuer des manœuvres d'équilibrage transtympanique (Valsalva lors de la compression et déglutition forcée lors de la décompression). Chez les malades comateux, l'obtention de quelques mouvements de déglutition provoquée suffit le plus souvent. La pratique d'une paracentèse bilatérale est rarement nécessaire, mais possible.

Malade en état critique et OHB

L'utilisation d'une chambre monoplace est contre-indiquée chez la plupart des patients de réanimation, du fait de l'inaccessibilité du sujet durant la séance. Pour être traité dans ce type de chambre hyperbare, il convient que les malades présentent un état stable ou stabilisé, en dehors de tout encombrement bronchique, de toute insuffisance respiratoire, d'une tendance au collapsus cardiovasculaire ou de l'existence de troubles du rythme cardiaque.

Dans la pratique [16], seule une chambre hyperbare multiplace équipée pour la réanimation autorise la prise en charge de sujets en état critique. Le personnel soignant qui accompagne le malade peut ainsi poursuivre une assistance ventilatoire, réaliser les aspirations nécessaires et contrôler l'état hémodynamique. La lecture des paramètres affichés sur les différentes consoles de monitorage (ECG, EEG, pressions, etc.), qui se trouvent à l'extérieur de la chambre hyperbare, est rendue possible pour les intervenants auprès du patient grâce à un hublot de visualisation de grand diamètre ou un écran de rappel. Perfusions et administration de drogues sont poursuivies à l'intérieur du caisson (pompes et seringues autopulsées alimentées en courant de 12 volts).

La chambre hyperbare dispose en outre du petit matériel et des médicaments utilisés habituellement dans les situations d'urgence. La liaison phonique est maintenue constamment avec l'extérieur et le chef d'opération hyperbare qui conduit la séance et garde la possibilité de modifier les modalités de son déroulement. À tout moment, grâce aux différents sas, personnel et matériel supplémentaires peuvent être acheminés auprès des malades.

Techniques de réanimation en ambiance hyperbare

Les techniques de réanimation en ambiance hyperbare sont :

- les surveillances électrocardiographique et électroencéphalographique sont aisées à réaliser par le relais d'une boîte à multiples conducteurs avec renvoi à l'extérieur ;
- la prise de pression (TA par voie sanglante et pressions intracardiaques) nécessite pour les capteurs, placés à côté du malade, un fonctionnement par référence à l'ambiance ;

- la fiabilité des différents types d'aspiration doit être particulièrement contrôlée (aspirations trachéobronchiques, pleurales, médiastinales, abdominales, digestives, etc.). La dépression créée par une fuite entre l'atmosphère hyperbare et la pression atmosphérique est de régulation délicate : la constance du niveau choisi est très difficile à maintenir lors des variations de pression. Aussi est-il préférable d'utiliser une aspiration créée par un effet Venturi puis régulée ensuite. Chacune des aspirations nécessaires est mise en place dans la chambre hyperbare, leur efficacité contrôlée avant la mise en pression, puis vérifiée tout au long de la séance ;
- la réalisation d'une assistance ventilatoire passe par l'utilisation, à l'intérieur de la chambre hyperbare, d'un respirateur spécialement homologué pour cet usage en milieu hyperbare. Ces respirateurs permettent de maintenir la constance des réglages, quelles que soient les variations de la pression ambiante. Les constantes de ventilation sont déterminées avant la mise en pression ; elles peuvent être modifiées à tout moment par le personnel soignant en poste auprès du patient ;
- enfin, la réalité de la délivrance d'oxygène au malade est contrôlée par des mesures de pression d'oxygène, soit directes par des électrodes tissulaires implantées, soit indirectes par des électrodes transcutanées, effectuées à l'aide de dispositifs adaptés à l'hyperbarie.

Situations à risques

Les situations à risques sont :

- les situations d'insuffisance respiratoire aiguë requièrent une attention spéciale. La présence d'un bronchospasme contre-indique temporairement l'hyperbarie. Toute atélectasie doit être levée avant le passage en caisson. L'existence d'une pneumopathie étendue, ou *a fortiori* d'un œdème pulmonaire, nécessite la prise en compte de l'effet shunt induit par ces pathologies afin d'apprécier, dans une indication impérative d'OHB (intoxication au monoxyde de carbone, embolie gazeuse, etc.), l'efficacité potentielle de l'administration d'oxygène par rapport au risque lié à une éventuelle hyperoxie. Une $PtcO_2$ qui n'atteint pas 1 000 mmHg sous OHB en référence sous-claviculaire laisse présager une oxygénation tissulaire insuffisante ;
- la présence d'un pneumothorax n'est pas une contre-indication à l'oxygénothérapie hyperbare à partir du moment où un drainage pleural est effectué et une aspiration pleurale fiable peut être poursuivie pendant toute la séance ;
- l'existence de cavités aériennes intrapulmonaires en évolution (abcès du poumon ou pneumopathies nécrosantes) ou séquellaires doit inciter à la prudence si l'indication de l'oxygénothérapie hyperbare est impérative :
  – existence d'un drainage perméable de la cavité (vomique, expectoration abondante déclenchée par une position particulière du patient et niveau liquide intracavitaire à la radiographie du thorax, bronche de drainage visualisée en endoscopie) ou mise en place d'un drain intracavitaire,
  – compression et décompression lente,
  – inhalation d'oxygène pur pendant la phase de décompression,
  – surveillance par un personnel entraîné capable de mettre en place un drainage pleural à tout instant ;
- la présence d'une insuffisance coronarienne incite également à prendre certaines précautions. En effet, l'hyperoxie provoque une vasoconstriction qui n'aura de conséquences que lors de la décompression quand, la pression partielle d'oxygène diminuant, la vasoconstriction induira une chute de la délivrance périphérique de l'oxygène. La décompression doit donc être précédée par l'administration de vasodilatateur coronarien (trinitrine) et s'effectuer pendant que le patient inhale de l'oxygène pur. Revenu à pression atmosphérique, le sevrage devra être très progressif ;
- la femme enceinte doit également bénéficier d'inhalation permanente d'oxygène pur pendant toute la séance, décompression comprise, en raison des vitesses différentes de désaturation chez la mère et chez le fœtus.

Conclusion

L'oxygénothérapie hyperbare est une méthode thérapeutique dont l'efficacité est incontestable dans certaines situations rencontrées en réanimation. L'effort d'évaluation doit être poursuivi afin de définir plus précisément encore la place qui lui revient au sein de l'arsenal thérapeutique habituellement utilisé en réanimation. Cependant, elle ne peut être utilisée seule. Elle doit s'intégrer dans un protocole thérapeutique hiérarchisé dont elle est tantôt l'élément principal tantôt un élément complémentaire à d'autres traitements médicaux ou chirurgicaux.

Ouvrages généraux

Broussolle B, Méliet JL. *Physiologie et médecine de la plongée*. 2e édition. Ellipses, Paris, 2006, vol. 1.

Neuman T, Thom S. *Physiology and medicine of hyperbaric oxygen therapy*. Saunders, Philadelphia (USA), 2008, vol. 1.

Mathieu D. *Handbook on hyperbaric medicine*, Springer, Dordrecht, 2006, vol. 1.

Weaver L. *Hyperbaric oxygen Indications*, 13th edition, Best Publishing Company, North Palm Beach (USA), 2015, vol. 1.

Références

[1] HAS. *Oxygénothérapie hyperbare: rapport.* 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1498758/fr/oxygenotherapie-hyperbare (consulté le 1er avril 2015).

[2] Weaver L.K. Hyperbaric oxygen in the critically ill. *Crit Care Med.* 2011;39:1784–1791.

[3] Hammarlund C. The physiologic effects of hyperbaric oxygenation. In: Kindwall E.P., Whelan H.T., eds. *Hyperbaric Medicine Practice.* Flagstaff (USA): Best Publishing Company; 1999.

[4] Thom S.R. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol.* 2009;106:988–995.

[5] Bitterman H. Bench-to-bedside review: oxygen as a drug. *Crit Care.* 2009;13:205. doi:10.1186/cc7151.

[6] Clarck J.M., Lambertsen C.J. Pulmonary oxygen toxicity: a review. *Pharmacol Rev.* 1971;23:37–133.

[7] Mathieu D. 7th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Recommendations of the jury. *European J Underwater Hyperbaric Med.* 2005;6:29–38.

[8] Mathieu D., Mathieu-Nolf M., Linke J.C., et al. Carbon monoxide poisoning. In: Mathieu D., ed. *Handbook on hyperbaric medicine.* Dordrecht: Springer; 2006:239–261.

[9] Weaver L.K., Hopkins R.O., Chan K.J., et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med.* 2002;347:1057–1067.

[10] Soh C.R., Pietrobon R., Freiberger J.J., et al. Hyperbaric oxygen therapy in necrotizing soft tissue infections: a study of patients in the United States Nationwide Inpatients sample. *Intensive Care Med.* 2012;38:1143–1151.

[11] Moon R.E. Hyperbaric oxygen treatment for air or gas embolism. *Undersea Hyperb Med.* 2014;41:159–166.

[12] Vann R.D., Butler F.K., Moon R.E. Decompression illness. *Lancet.* 2001;377:153–164.

[13] European Committee for Hyperbaric Medicine. Treatment of recreational diving decompression accidents. In: *ECHM collection.* Recommendations of the second European Consensus Conference; Flagstaff: Best publishing company; 237–246. 2005;Volume 1.

[14] Buettner M.F., Wolkenhauer D. Hyperbaric oxygen in the treatment of open fractures and crush injuries. *Emerg Med Clin North Am.* 2007;25:177–188.

[15] Martchett G.A., Martin R.D., Zhang J.H. Hyperbaric oxygen therapy and cerebral ischemia: neuroprotective mechanisms. *Neurol Res.* 2009;31:114–121.

[16] Mathieu D., Ratzenhofer-Komenda B., Kot J. Hyperbaric oxygen therapy for intensive care patients : position statement by the European Committee for Hyperbaric Medicine. *Diving Hyperb Med.* 2015;45:42–46.

[1] L'unité de mesure communément employée est l'atmosphère absolue ou Ata. En première approximation, on considère les équivalences suivantes : 1 Ata au niveau de la mer = 100 kPa = 1 bar = 1 kg/cm^2 = 10 m d'eau = 14,5 psi (*pound per square inch*). Les pressions sont exprimées par référence au vide (pression absolue) ou par rapport à la pression ambiante autour de la chambre hyperbare (pression relative).

CHAPITRE 152

Risques du transport

P. Le Conte

Les transports sont fréquents, à la fois intrahospitaliers pour se rendre dans un service de radiologie ou au bloc opératoire, en préhospitalier pour se rendre du lieu de prise en charge initial vers l'hôpital et en interhospitalier pour transférer le patient vers un service adapté au niveau de soins.

Le transport de patients de réanimation est potentiellement à risque en particulier pour ceux bénéficiant d'une ventilation mécanique. De nombreux travaux ont étudié les transports intrahospitaliers (TIH). Le risque de survenue d'un effet indésirable bénin ou grave a été exploré dans une étude prospective et évalué à 45,8 % [1]. Parmi ceux-ci, 26 % étaient en rapport avec le patient et 16,8 % étaient graves réclamant une intervention thérapeutique. Il s'agissait essentiellement de désaturation et d'instabilité hémodynamique. L'analyse multivariée retrouvait l'utilisation de noradrénaline et les modifications thérapeutiques pour le transport comme facteurs de risque [1]. Plusieurs autres travaux concernant des patients de réanimation ont été publiés et retrouvaient des chiffres comparables.

Un autre travail multicentrique rétrospectif a analysé 3 006 TIH et a analysé ces patients par rapport à ceux n'en ayant pas subi [2]. Après ajustement, les transports étaient associés à une fréquence accrue de complications (odds ratio = 1,9 ; 95 % CI, 1,7–2,2 ; p < 10–4) avec une durée de séjour plus longue en réanimation sans augmentation de la mortalité. Les complications observées étaient variées : pneumothorax, atélectasie, hypo-et hyperglycémie, hypernatrémie.

L'incidence des pneumopathies associées à la ventilation mécanique (PAVM) a été étudiée chez des patients bénéficiant d'un TIH matchés avec d'autres n'en ayant pas eu. Les TIH étaient grevés d'une augmentation des PAVM avec un odds ratio de 3,1 [3].

Les TIH des patients instables des urgences ont été également étudiés dans un travail prospectif [4]. Sur 339 TIH, 230 ont été associés à au moins un événement indésirable. Ils étaient attribués au matériel (45,9 %), à l'instabilité du patient (26,2 %), aux lignes de perfusion (25,8 %). Les plus fréquents étaient un manque de signal de capteur de SpO_2, une angulation des lignes de perfusion et la levée de sédation.

Ainsi, les TIH, bien qu'indispensables pour la prise en charge de nombreux patients de réanimation et des urgences, en particulier pour se rendre dans des services de radiologie ou au bloc opératoire, demeurent des procédures à risque d'effets indésirables parfois graves et d'une augmentation de la durée de séjour. Ce risque est d'autant plus grand que la situation hémodynamique ou ventilatoire est instable ou que des amines vasomotrices sont nécessaires.

Répercussions physiopathologiques

Répercussions hémodynamiques

L'instabilité hémodynamique, en compromettant l'oxygénation tissulaire, est la complication la plus fréquente et la plus redoutée. Elle se traduit par de brefs épisodes d'hypotension artérielle et d'extrasystoles, par une hypotension ou un trouble de l'excitabilité cardiaque soutenus réclamant une intervention médicamenteuse, ou par un arrêt cardiaque.

Lors d'un transport à haute vitesse (70 $km.h^{-1}$ de moyenne) avec accélération et freinage, sources de bruit majoré par le recours aux sirènes, des variations significatives de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique sont observées. Elles ne sont pas observées si le transport se fait à vitesse régulière (40 $km.h^{-1}$) sans freinage ni accélération [5].

Les variations de vitesse agissent sur le système cardiovasculaire, assimilable à une colonne liquidienne, en induisant des variations de la volémie et de la pression sanguine. La décélération due au freinage a l'effet le plus intense. Il se situe entre 0,6 et 1,85 g. L'effet d'inertie vers la tête d'un sujet couché dans l'axe du

véhicule, tête vers l'avant, est très bref, de 3 à 7 secondes. L'effet provoqué par un virage est moins intense : 0,4 g, mais dure 10 secondes.

Les faibles accélérations verticales des hélicoptères n'ont pas d'effet cardiovasculaire [6].

Les phénomènes d'accélération-décélération sont susceptibles d'augmenter la morbidité des polytraumatisés et des patients en insuffisance coronarienne aiguë. Le risque chez les patients en insuffisance coronarienne aiguë est la survenue de troubles du rythme et d'hypotension. Cependant, ces effets apparaissent plus liés au risque évolutif d'un infarctus du myocarde dans les 12 heures suivant le début de la douleur qu'à un effet spécifique du mode de transport [5, 6]. Le risque majeur du transport des polytraumatisés est le désamorçage veineux majoré par la mobilisation des foyers de fracture.

Répercussions ventilatoires

Les répercussions ventilatoires sont la conséquence des difficultés liées à un contrôle adéquat de la liberté des voies aériennes et de la ventilation manuelle chez les patients comateux. Des incidences d'obstruction des voies aériennes et d'hypoxémie de 20 à 40 % ont été rapportées. Le risque principal est représenté par l'hypoventilation due à une décision tardive d'intubation endotrachéale, ou par extubation intempestive lors de la mobilisation [7].

Lors du transport de patients de soins intensifs sous ventilation manuelle, le risque de ventilation excessive génératrice d'alcalose respiratoire arythmogène peut s'élever à 50 %. Chez le patient sous ventilateur portable, le risque d'hypoventilation ou d'hyperventilation est beaucoup plus faible, la ventilation manuelle devant donc être éliminée. Aucune conséquence sur l'avenir du patient n'a été mise en évidence, même si des modifications ventilatoires persistant pendant plus de 24 heures ont été rapportées [8].

La basse altitude de vol des hélicoptères n'entraîne aucune diminution de la pression partielle en oxygène. En revanche, elle existe lors des transports en avion. La pressurisation ramène la pression partielle de l'oxygène à celle correspondant à une altitude de 1 800 m [6]. À cette altitude, la pression partielle en oxygène dans l'air inspiré est de 112 mmHg et dans l'air alvéolaire de 70 mmHg. La saturation artérielle en oxygène est de 90 %. Ces modifications sont sans conséquence sur un patient à la fonction ventilatoire efficace. Chez le patient avec une fonction altérée par une pathologie pulmonaire, le risque est rendu nul par une simple augmentation de la concentration en oxygène dans l'air inspiré ou la mise en place d'une pression positive résiduelle expiratoire (PEP).

Douleur

Les vibrations brèves et répétées et les phénomènes d'accélération-décélération accentuent les phénomènes douloureux en mobilisant les foyers de fracture. Une analgésie de bonne qualité est donc un élément indispensable en particulier en préhospitalier.

Répercussions sur le système nerveux central

Les lésions cérébrales peuvent être aggravées par l'hypoxémie, l'hypercapnie et l'hypotension, qu'elles soient dues à la pathologie prise en charge ou à un incident. Le risque est majeur si elles sont associées. Il est annihilé si la liberté des voies aériennes permet une ventilation adéquate et si la volémie est maintenue.

Répercussions gastro-intestinales

La baisse de la pression ambiante lors d'un vol en avion est susceptible de favoriser les vomissements et le risque d'inhalation. Ils sont prévenus par la pose d'une sonde nasogastrique ou l'administration d'antiémétiques. Elle est aussi susceptible, chez le patient avec un iléus postopératoire, de créer une expansion des gaz intraluminaux intestinaux ou intrapéritonéaux, responsable de coliques abdominales.

Répercussions thermiques

Une baisse non significative (− 0,45 °C) de la température centrale a été rapportée. Elle est majorée par un remplissage vasculaire non réchauffé, ce qui est le cas le plus fréquent.

Femme enceinte

Lorsqu'elle est couchée sur le dos, la compression de la veine cave et de l'aorte par l'utérus gravide peut entraîner une insuffisance utéro-placentaire ou une hypotension sévère. Il est donc nécessaire de placer la patiente en décubitus latéral gauche.

Risques des transports interhospitaliers (TEH)

Un travail réalisé aux USA démontre que les patients de réanimation issus de TEH présentent une gravité, une morbidité et une mortalité supérieures à celles des patients de l'établissement. [9]. Une autre étude dans un centre tertiaire retrouvait une gravité plus importante des patients transférés avec une mortalité et une durée de séjour augmentée [10]. Le transfert de patients de réanimation a été étudié dans un travail prospectif en Hollande et retrouvait 34 % de variations significatives de paramètres vitaux [11].

De façon plus globale, les TEH sont justifiés pour se rapprocher d'un centre de traitement adapté à la pathologie qu'elle soit médicale ou traumatologique. Une revue récente fait le point sur les indications et les impératifs techniques et organisationnels [12].

Recommandations générales

La prévention des risques du transport repose sur la stabilisation raisonnée des fonctions vitales avant le transport, l'anticipation des complications potentielles et la prise en charge des risques de la mobilisation et des mouvements induits par le déplacement. Le transport d'un patient ne peut être un vide thérapeutique.

Plusieurs recommandations ont été produites par des sociétés savantes de réanimation et par un travail conjoint de sociétés de réanimation et de médecine d'urgence [8, 13–15].

Avant le transport

L'indication doit être mûrement pesée en en déterminant la balance bénéfice/risque. Le service receveur doit être prêt à accueillir le patient sans délai d'attente et l'équipe de sécurité présente si nécessaire.

Les grandes fonctions physiologiques doivent être stabilisées au mieux en tentant d'éviter les modifications de dernier moment, sources d'effets indésirables accrus.

Si le transfert est réalisé par une équipe indépendante, des transmissions claires et précises doivent être organisées entre les médecins et les infirmiers avec établissement d'un document.

L'établissement d'une check-list est hautement recommandé.

Conditionnement du patient

Les voies veineuses, les drains et la sonde d'intubation seront rendus étroitement solidaires du corps du patient. Le membre de l'équipe chargé de donner l'ordre de mobilisation aura préalablement vérifié que rien n'entrave leur solidarité avec le patient lors des différentes phases du déplacement. La fraction inspirée d'oxygène (FiO_2) sera augmentée. Une valve de Heimlich sera insérée sur les lignes de drainage thoracique, la sonde urinaire sera clampée si la poche de recueil est située sur le lit du patient.

Le matériel (surveillance continue de l'ECG, oxymètre de pouls, capnographie, seringues autopulsées, etc.) sera fixé sur une tablette solidaire du brancard et du patient.

Le patient sera immobilisé sur son lit, une sédation médicamenteuse sera mise en place ou approfondie pour prévenir des gestes inadaptés et favoriser une ventilation mécanique efficace.

Une bonne immobilisation du patient sur le brancard préviendra la douleur. Elle sera associée à la mise en place d'attelles s'il existe des fractures et au maintien de la rectitude de l'axe tête-cou chez le patient inconscient. Elle sera complétée par une analgésie médicamenteuse et par une sédation si le patient est agité.

Pendant le transport

L'équipement biomédical comportant un respirateur, un monitorage de transport et des seringues électriques doit bénéficier de batteries suffisamment chargées. De même les réserves d'oxygène doivent être vérifiées en fonction du mode ventilatoire et de la FiO_2.

L'équipe médicale doit associer un médecin, un infirmier et un brancardier. La fréquence des incidents est inversement proportionnelle à l'expérience de cette équipe.

La ventilation doit être assurée par un respirateur et non de façon manuelle pour éviter une hypo- ou hyperventilation fréquente avec cette modalité.

Le monitorage continu doit être surveillé.

Une attention toute particulière sera nécessaire au moment des changements de brancard ou de lit pour éviter les extubations accidentelles ou les désinsertions de voie veineuses. Un des membres de l'équipe doit se charger de la tête en tenant fermement la sonde d'intubation.

Après le transport

Lorsque le patient est installé dans son lieu d'hospitalisation, le monitorage, le respirateur et les seringues électriques sont changés. En cas d'équipe de transport dédiée, les transmissions sont faites et un document remis. Notons que la responsabilité de l'équipe de transport ne s'arrête que lorsque l'équipe receveuse a pris le relais.

Références

[1] Parmentier-Decrucq E., Poissy J., Favory R., et al. Adverse events during intrahospital transport of critically ill patients: incidence and risk factors. *Ann Intensive Care.* 12 avr 2013;3:10.

[2] Schwebel C., Clec'h C., Magne S., et al. Safety of intrahospital transport in ventilated critically ill patients: a multicenter cohort study*. *Crit Care Med.* août 2013;41(8):1919–1928.

[3] Bercault N., Wolf M., Runge I., et al. Intrahospital transport of critically ill ventilated patients: a risk factor for ventilator-associated pneumonia--a matched cohort study. *Crit Care Med.* nov 2005;33(11):2471–2478.

[4] Papson J.P.N., Russell K.L., Taylor D.M. Unexpected events during the intrahospital transport of critically ill patients. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* juin 2007;14(6):574–577.

[5] Witzel K., Hoppe H., Raschka C. The influence of the mode of emergency ambulance transportation on the emergency patient's outcome. *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med.* juin 1999;6(2):115–118.

[6] Bellinger R.L., Califf R.M., Mark D.B., et al. Helicopter transport of patients during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1 avr 1988;61(10):718–722.

[7] Waydhas C., Schneck G., Duswald K.H. Deterioration of respiratory function after intra-hospital transport of critically ill surgical patients. *Intensive Care Med.* oct 1995;21(10):784–789.

[8] Fanara B., Manzon C., Barbot O., et al. Recommendations for the intra-hospital transport of critically ill patients. *Crit Care.* 2010;14(3):R87.

[9] Arthur K.R., Kelz R.R., Mills A.M., et al. Interhospital transfer: an independent risk factor for mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg.* sept 2013;79(9):909–913.

[10] Golestanian E., Scruggs J.E., Gangnon R.E., et al. Effect of interhospital transfer on resource utilization and outcomes at a tertiary care referral center. *Crit Care Med.* juin 2007;35(6):1470–1476.

[11] Ligtenberg J.J.M., Arnold L.G., Stienstra Y., et al. Quality of interhospital transport of critically ill patients: a prospective audit. *Crit Care Lond Engl.* août 2005;9(4):R446–R451.

[12] Blakeman T.C., Branson R.D. Inter- and intra-hospital transport of the critically ill. *Respir Care.* juin 2013;58(6):1008–1023.

[13] Warren J., Fromm R.E., Orr R.A., et al. American College of Critical Care Medicine. Guidelines for the inter- and intrahospital transport of critically ill patients. *Crit Care Med.* janv 2004;32(1):256–262.

[14] The Intensive Care Society — Guidelines and Standards [Internet]. [cité 10 janv. *Disponible sur.* http://www.ics.ac.uk/ics-homepage/guidelines-and-standards/. 2015.

[15] Quenot J.-P., Milési C., Cravoisy A., et al. Intrahospital transport of critically ill patients (excluding newborns) recommendations of the Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), the Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), and the Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU). *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):1.

CHAPITRE 153

Organisation des transports extrahospitaliers

P. Le Conte; J.-C. Auneau

L'activité de médecine d'urgence préhospitalière française possède une organisation particulière reposant sur une régulation médicale centralisée au SAMU/centre 15 départemental et une effection adaptée au niveau d'urgence de la situation allant du conseil médical à l'envoi d'une équipe médicale SMUR incluant un médecin, un infirmier et un ambulancier. L'activité de régulation des SAMU/centre 15 a explosé depuis 2001 coïncidant avec la grève de la permanence des soins des médecins généralistes libéraux et la réorganisation de la permanence des soins libéraux. L'activité des SMUR a également évolué mais dans une proportion moindre. De nouvelles modalités de transport sont apparues avec la mise en place des transferts interhospitaliers paramédicalisés.

Textes législatifs

De nombreux textes législatifs définissent et encadrent l'activité des SAMU et des SMUR. La loi n° 86-11 du 6 janvier 1986 [1] met en place les CODAMUPS (comité de l'aide médicale urgente et des transports sanitaires), comités départementaux réunissant tous les intervenants de l'aide médicale urgente, définit les SAMU comme centres de réception et de régulation des appels (CRRA) et précise les caractéristiques des transports sanitaires. Le décret n° 87-1005 [2] décline les fonctions des SAMU : écoute permanente, régulation médicale, envoi du moyen adapté à l'urgence de la situation et crée le 15, numéro d'appel unique pour toutes les urgences médicales. Par ailleurs, les SAMU sont tenus de participer à la couverture sanitaire des grands rassemblements et à la formation des professions médicales et paramédicales aux gestes et situations d'urgence. Le décret n° 97-620 du 30 mai 1997 [3] précise les conditions techniques de fonctionnement des SMUR, notamment la composition des équipes qui doivent comprendre un médecin, un infirmier et un ambulancier. Le décret n° 88-622 [4] portant sur l'organisation de la sécurité civile fait mention des SAMU dans l'organisation des plans rouges et autres plans de secours. La circulaire DHOS/O1/2003, n° 195, du 16 avril 2003 [5] détaille un certain nombre d'axes de travail comme la centralisation des appels au 15 avec régulation par des médecins hospitaliers et libéraux en fonction de la gravité, le rôle pivot du SAMU dans l'organisation de l'aide médicale urgente grâce à l'interconnexion avec le 18 et la mise en réseau des SAMU départementaux. Par ailleurs, la place des médecins correspondants de SAMU dans les zones blanches est affirmée, la création de filières spécialisées (syndrome coronarien aigu, traumatisé grave…) est encouragée et la mise en œuvre des transferts paramédicalisés recommandée.

Organisation des SAMU/centre 15

Les SAMU/centre 15 ont un rôle central dans la prise en charge des urgences et de la permanence des soins. Ils sont implantés le plus souvent au sein d'un hôpital général ou universitaire et il en existe généralement un par département. Leur rôle principal est l'écoute des appels, la régulation médicale hospitalière ou libérale et la décision de l'effection qui peut être un simple conseil médical, l'envoi d'un médecin généraliste, l'envoi d'une ambulance ou d'une équipe SMUR. À côté de cette activité de régulation des appels de médecine d'urgence, les SAMU organisent les transferts interhospitaliers (également qualifiés de secondaires) pour les patients nécessitant une prise en charge médicale ou paramédicale durant leur transport.

Activité de régulation

La régulation médicale constitue la mission principale des SAMU et peut être définie comme « la réception et la gestion des appels à caractère médical urgent ou vécu comme tel par une structure d'écoute médicale centralisée » [6]. Il s'agit d'un acte médical au sens plein du terme, réalisé à distance du patient. Il comporte plusieurs étapes et ne se termine qu'à la fin de l'effection, quelle qu'elle soit. Lors du décroché de l'appel, l'assistant de régulation médicale (ARM) prend les premiers renseignements médicaux, saisit la localisation précise du patient et transfère l'appel au médecin régulateur hospitalier en cas d'urgence médicale ou d'intervention sur la voie publique ou au médecin régulateur libéral, si l'appel concerne la permanence des soins.

La régulation proprement dite comporte un interrogatoire avec une analyse sémiologique peu différente de celle réalisée en médecine usuelle. L'absence d'examens cliniques ou complémentaires simples empêche généralement d'aller au-delà de la suspicion diagnostique. Cependant, cet entretien téléphonique a pour but de l'obtenir, mais surtout d'évaluer la gravité présente ou potentielle de la situation clinique pour prendre une décision d'effection adaptée. En effet, il n'est ni possible ni souhaitable de déclencher une équipe SMUR devant toute situation sans analyse préalable. Des conseils de prise en charge peuvent être donnés au requérant (mise en position latérale de sécurité…) dans l'attente de l'arrivée des secours. Le médecin régulateur continuera à suivre le dossier du patient grâce au bilan passé par l'équipe d'effection et pourra prévoir l'admission du patient dans le service adapté. L'exercice de la régulation médicale est rendu difficile par l'absence de contact visuel, le stress du requérant, la fréquente difficulté d'obtenir des informations fiables et le nombre d'affaires à traiter simultanément. L'utilisation d'aides diverses comme le guide de régulation de SAMU de France [7], de divers scores prédictifs et de bases de données est hautement souhaitable.

Moyens matériels

Les SAMU sont des centres de réception et de régulation des appels et nécessitent donc une infrastructure matérielle semblable aux centres de téléopérateurs en termes de lignes téléphoniques, d'autocommutateur et d'informatique avec une sécurisation maximale. Le dimensionnement de ces équipements dépend du volume d'appels reçus. Les ressources informatiques constituent un élément majeur pour la constitution d'un dossier médical comprenant l'ensemble des données de régulation ; de même la présence de bases de données sur les moyens de secours du département, les coordonnées téléphoniques de l'ensemble des intervenants potentiels est un préalable indispensable à l'activité des SAMU. Des moyens de transmission radiophoniques sont également présents pour contacter les équipes, les sapeurs-pompiers et les forces de police.

Moyens humains

Les SAMU nécessitent stricto sensu des ARM et des médecins pour l'activité de prise d'appel et de régulation, mais ils sont le plus souvent également le siège de SMUR et doivent donc comprendre des infirmiers et des ambulanciers. Une fois encore, les effectifs en personnel doivent être attribués en fonction de l'activité actuelle, mais une anticipation d'une hausse prévisible est souhaitable. La réorganisation de la permanence des soins rend la présence de médecins généralistes libéraux nécessaire puisqu'il n'existe plus qu'un seul numéro de téléphone en dehors des heures d'ouverture des cabinets médicaux. De plus, les appels concernant la permanence des soins représentent plus de 70 % de l'ensemble des appels. La participation des médecins généralistes libéraux à la régulation du centre 15 s'est progressivement mise en place après la circulaire de 2003, mais de façon variée d'un département à l'autre, en particulier en termes de plage horaire couverte. La présence 24 heures/24, 7 jours/7 de médecins généralistes constitue un objectif à terme, puisqu'une part croissante de l'activité non programmée de médecine générale est difficilement prise en charge par les médecins traitants, en particulier du fait de la démographie médicale.

Données d'activité

L'activité globale des SAMU a considérablement augmenté avec la réorganisation de la permanence des soins initiée en 2002, celle du SAMU 44 a connu par exemple une augmentation du nombre d'appels de 140 % entre 2001 et 2005. Les requérants sont essentiellement des particuliers (70 %) et les sapeurs-pompiers (21 %), très loin devant les médecins (3 %) et les hôpitaux (2 %) [8]. Les décisions prises à l'issue de la régulation sont un conseil médical (37 %), l'envoi d'un moyen non médical (34 %), l'envoi d'un médecin à domicile (13 %). L'envoi d'une équipe SMUR représentait 9 % des décisions dans une étude parisienne

réalisée en 2005 [8]. Malgré des particularités locales, ces chiffres sont globalement similaires sur l'ensemble du territoire national.

Moyens et fonctionnement des équipes SMUR

Moyens

Les équipes SMUR composées d'un médecin urgentiste, d'un infirmier et d'un ambulancier sont équipées de matériel et de médicaments permettant la prise en charge initiale des défaillances vitales quelle qu'en soit l'origine. Les respirateurs, moniteurs et seringues électriques doivent être légers, robustes et économes en énergie. Elles disposent également de quelques appareils à visée diagnostique comme un électrocardiogramme, un dispositif de mesure de la glycémie capillaire et de l'hémoglobine. De nouveaux kits de dosage comme ceux des marqueurs de souffrance myocardique sont en cours d'évaluation. La majorité des interventions sont réalisées en véhicule, mais un nombre important de SMUR sont également dotés d'hélicoptères pour des missions primaires ou secondaires distantes.

Fonctionnement

Sorties primaires

Une équipe SMUR est déclenchée par le médecin régulateur du SAMU de rattachement devant une situation de défaillance vitale présente ou potentielle. L'objectif principal est de réaliser un diagnostic le plus précis possible avec un examen clinique et quelques examens complémentaires, de suppléer aux défaillances vitales et de débuter le traitement étiologique, essentiellement dans les pathologies médicales. Les principales catégories sont maintenant dominées par les pathologies cardiovasculaires, en particulier les syndromes coronariens aigus, loin devant la traumatologie. Le SAMU doit donner les informations les plus précises possibles en termes de renseignements cliniques, mais également en termes de localisation du lieu d'intervention. Après avoir examiné le patient, l'équipe va mettre en œuvre les thérapeutiques adaptées à la situation clinique et transmettre le bilan au médecin régulateur du SAMU. Les deux médecins vont alors décider du lieu d'accueil adapté à la pathologie présentée, service d'urgence, de réanimation, de soins intensifs cardiologiques ou autre. Le transport se fera sous surveillance constante, dans les meilleures conditions de confort et de sécurité. Les données cliniques ainsi que les actes réalisés doivent être consignés dans un dossier écrit et transmis oralement à l'équipe recevant le patient.

Transferts secondaires

Les transferts secondaires ou transferts interhospitaliers concernant les patients graves font partie des missions des SAMU/SMUR. La décision de transfert est prise par les trois médecins impliqués : médecin du service d'origine, médecin du service d'accueil et médecin assurant le transfert. Le médecin régulateur du SAMU décide quant à lui du mode de transport (véhicule terrestre, hélicoptère ou avion) et du niveau de médicalisation. Il peut s'agir d'une équipe complète, médecin et infirmier ou plus simplement d'un infirmier si le niveau de gravité avérée ou potentielle est plus faible. Le matériel de réanimation et les médicaments disponibles sont similaires à ceux utilisés dans les interventions primaires, hormis ceux adaptés à la pathologie en cours. Le médecin réalisant le transfert va évaluer l'état clinique du patient dans le service d'origine, assurer la prise en charge durant le transport, colliger les données cliniques et paracliniques dans un dossier dont le double sera confié au service d'accueil et transmettre ces informations au médecin du service d'accueil. La responsabilité du patient est confiée au médecin du SMUR pendant toute la durée du transfert. Dans un certain nombre d'établissements, le SMUR assure les TIH lorsqu'il s'agit d'hôpitaux pavillonnaires ; ces transferts, parfois intitulés transferts tertiaires ne présentent pas de particularité en termes de moyens ou d'organisation.

Conclusion

L'organisation française de la médecine préhospitalière reposant sur la médicalisation et l'accueil téléphonique centralisé est profondément différente d'autres organisations comme aux USA où elle est réalisée par des paramédicaux et encadrée par des référentiels stricts de régulation, aboutissant de façon univoque à l'admission dans le service d'urgence le plus proche. L'absence d'étude comparant ces deux systèmes dans la littérature ne permet pas de conclure définitivement en faveur de l'un ou de l'autre, mais il est hautement vraisemblable que le système français permet une prise en charge plus précoce et mieux adaptée aux diverses pathologies, en particulier les plus graves. La récente refonte de la permanence

des soins ainsi que la diversité géographique de la démographie médicale posent de nouveaux défis organisationnels à la médecine préhospitalière, défis qui ne pourront être relevés que grâce à la participation de tous les intervenants.

Références

[1] Loi n° 86-11, 6 janv. 1986, relative à l'aide médicale urgente et aux transports sanitaires, JO 7 janv. 1986.

[2] Décret n° 87-1005, 16 déc. 1987, relatif aux missions et à l'organisation des unités participant au service d'aide médicale urgente appelées SAMU, JO 17 déc. 1987.

[3] Décret n° 97-620, 30 mai 1997, relatif aux conditions techniques de fonctionnement auxquelles doivent satisfaire les établissements de santé pour être autorisés à mettre en œuvre des services mobiles d'urgence et de réanimation et modifiant le Code de la santé publique (IIIe partie, Décrets), JO 1er juin 1997.

[4] Décret n° 88-622, 6 mai 1988, relatif aux plans d'urgence, pris en application de la loi n° 87-565 du 22 juillet 1987, relative à l'organisation de la sécurité civile, à la protection de la forêt contre l'incendie et à la prévention des risques majeurs, JO 8 mai 1988.

[5] Circulaire DHOS/O1, no 2003–195, 16 avr. 2003, relative à la prise en charge des urgences. http://www.sante.gouv.fr/adm/dagpb/bo/2003/03-20/a0201409.htm. accédé le 31 juillet 2007.

[6] Facon A., Goldstein P. *« Régulation médicale » in Urgences médico-chirurgicales de l'adulte.* In: Carli P., Riou B., Tellion C., eds. Arnette; 2004:23–29.

[7] SAMU de France. *Guide d'aide à la régulation au SAMU, centre 15.* SFEM éditions; 2004.

[8] Agence régionale de l'hospitalisation d'Île-de-France. « Bilan de l'activité des services d'urgence en 2006. Suivi du SROS Urgence ». http://www.smamif.org/pages/03_etudes_stats/1_etudes/02_etablissements/Urgences_05/Urgences_05.htm. Accédé le 30 juillet 2007.

CHAPITRE 154

Transports intrahospitaliers

P. Le Conte

Le but du transfert d'un patient d'un site de soins à un autre site de soins est une amélioration des soins et de leurs résultats. Pendant le transfert, l'objectif est d'assurer la continuité des soins et de la surveillance pour que ce laps de temps, de durée moyenne de 76 minutes (15 à 225 min) ne soit pas un vide thérapeutique.

Morbidité et mortalité

Les patients à risque d'incidents sont ceux présentant une affection médicale ou chirurgicale, un traumatisme crânien ou un polytraumatisme, ou quittant le bloc opératoire, autrement dit tous les patients en instabilité hémodynamique ou respiratoire patente ou latente.

La morbidité de ces transferts se situe autour de 5 % [1]. Elle est représentée par des épisodes d'hypotension ou d'hypertension artérielle, des troubles du rythme, ou une désaturation artérielle en oxygène. La majorité de ces perturbations sont transitoires. Elles durent 5 à 10 minutes. Si elles perdurent, le remplissage vasculaire, les médicaments vasoactifs, et la réadaptation de la FiO_2 permettent au patient de retrouver en fin de transfert son état clinique antérieur. La mortalité, directement imputable au seul transfert, est très faible. Les cas rapportés sont anecdotiques.

Morbidité et mortalité sont dues à un manque de rigueur dans la préparation du transport, dans la stabilisation hémodynamique et respiratoire, et à des extubations intempestives. La cause principale est l'inexpérience des accompagnateurs et un équipement insuffisant en quantité et en qualité. Cette pathologie iatrogène, donc évitable, a conduit des sociétés savantes à édicter des recommandations de bonne pratique clinique spécifiques [2–4].

Utilité du transport

L'utilité du transport a été peu étudiée. Elle est incontestable lorsqu'il s'agit d'un transfert vers un bloc opératoire, le seul justifié pour un patient en instabilité hémodynamique. Elle est toujours discutable lorsqu'il s'agit d'un transport vers un plateau d'imagerie médicale. Les examens radiologiques avec TIH ne sont pas tous suivis de modifications thérapeutiques mais ces résultats ne signent pas leur inutilité. S'ajoutant aux risques de morbidité et de mortalité, ils conduisent à insister sur la pertinence de la décision de transport, du choix de l'examen, par rapport au choix d'un examen de radiodiagnostic ou ultrasonographique, ou d'un geste diagnostique fibroscopique ou chirurgical (trachéotomie) réalisés au lit du malade.

Circonstances du transport

Cinq types de transport peuvent être individualisés. Chacun a ses spécificités.

Patient stabilisé quittant le service de réanimation

Le patient stabilisé ne nécessite plus de soins aigus. Le risque principal est représenté par un encombrement trachéobronchique ou une hypoxémie. Ce transport sous surveillance avec un oxymètre de pouls et sous oxygénothérapie est adapté. Il peut être paramédicalisé.

Patient en cours de soins dans le service d'urgence ou le service de réanimation

Le patient en cours de soins est par définition encore instable, ou en cours de stabilisation. Le risque d'aggravation est réel. Ce transfert ne diffère du TEH que parce qu'il se produit au sein du même site hospitalier. Une procédure claire sera établie définissant les responsabilités : équipe du SMUR, du service de réanimation ou du service d'urgence. Elle doit avoir le matériel adapté aux besoins actuels ou potentiels du patient.

Transfert vers un plateau d'imagerie

Les risques sont les plus élevés. Ils sont liés à la longue durée du déplacement, à l'inadaptation du site et du personnel technique pour le monitorage et la surveillance, et aux difficultés d'accessibilité au malade en cas d'événement. Le médecin qui a prescrit l'examen, qu'il soit réanimateur médical ou médecin urgentiste, reste responsable de sa décision et de la continuité des soins. Un état clinique instable impose sa présence.

Transfert depuis ou vers le bloc opératoire

La décision du transfert vers le bloc opératoire sera prise lorsque le patient sera autant que possible stabilisé. Il se fera sous surveillance médicale si le patient est encore instable. La décision de sortie du bloc opératoire sera prise après un passage en salle de réveil permettant l'obtention d'un état clinique stable et une analgésie.

Matériel pour le transfert

Le matériel de transfert doit être approprié à la prise en charge des modifications hémodynamiques, respiratoires et neurologiques. Il doit permettre la prise en charge de la réanimation cardio-respiratoire de base. Il doit être approprié à la poursuite des soins, donc être performant, fiable, autonome et miniaturisé.

On peut distinguer (tableau 154.1) le matériel minimal, quelles que soient les circonstances du transport et la pathologie transportée, et le matériel adapté à la pathologie transportée, en pratique identique à celui utilisé dans l'unité où le patient est traité.

Tableau 154.1

Matériel de transport intrahospitalier.

Matériel de base	Matériel spécifique
• Source d'oxygène • Ventilation manuelle (avec masque adapté au patient) • Monitorage non invasif (TA, cardioscope, SpO_2, capnométrie) • Matériel d'abord vasculaire • Adrénaline, atropine, analgésiques	• Ventilateur avec alarme de débranchement et spirométrie • Intubation endotrachéale • Aspirateur de mucosités • Tensiomètre automatique • Moniteur CO_2 expiratoire • Défibrillateur semi-automatique • Entraînement électrosystolique • Couverture isotherme • Perfuseur électrique • Accélérateur de perfusion • Médicaments en cours d'administration • Mesure de glycémie, hématocrite ou hémoglobine • Valve anti-retour (drainage pleural)
Pédiatrique	
• Brancard spécialisé avec incubateur	• Incubateur avec thermosonde • Moniteur PCO_2 et PO_2 transcutanés • Dispositif à NO

Il doit comprendre dans tous les cas un oxymètre de pouls permettant de détecter, sauf s'il existe une insuffisance circulatoire, une hypoxémie avant ses manifestations cliniques. La quantité d'oxygène disponible doit être adaptée aux besoins théoriques correspondant à la durée estimée du déplacement plus 30 minutes. Certains recommandent une quantité égale au double de cette durée. Les médicaments

sont l'adrénaline et l'atropine, un analgésique et ceux en cours d'administration pour réapprovisionner la seringue à débit constant, si le transport devait se prolonger. Si le patient transporté présente un syndrome coronarien aigu, un défibrillateur semi-automatique complétera le matériel de base.

L'objectif est de rendre le patient solidaire du matériel. Il doit être situé sur une tablette adaptable au lit ou au brancard, placée au niveau des pieds du patient pour libérer l'accès à la tête et au thorax. La lecture des écrans de monitorage sera visible des accompagnateurs. L'alternative est de placer ce matériel sur un chariot de transport spécifique. Son inconvénient est d'imposer un accompagnateur supplémentaire. Une procédure imposera la vérification quotidienne du matériel de transport.

Moyen de transport

Le moyen de transport est dicté par l'architecture du bâtiment. Si l'hôpital est pavillonnaire, l'ambulance du SMUR sera utilisée. Si l'hôpital est vertical, le patient sera transporté dans son lit, à défaut sur un brancard spécialisé.

Composition de l'équipe

L'équipe de transport comprend :

- un brancardier de niveau aide-soignant ;
- un médecin aux compétences adaptées à la prise en charge des patients instables, aux circonstances de transport, et à l'âge du patient (pédiatrie, néonatalogie) ;
- une infirmière compétente à la prise en charge des patients instables en milieu hostile. Si l'état clinique du patient est jugé suffisamment stable, le transport peut être paramédicalisé. Il reste sous la responsabilité du médecin qui devra être disponible, sur appel, pendant toute la durée du déplacement.

En pratique, le médecin et l'infirmière seront ceux en charge du malade. Un médecin et une infirmière en formation peuvent leur être associés. Ils ne peuvent être seuls en charge du patient pendant la durée du déplacement.

Des procédures propres à certains hôpitaux transfèrent la responsabilité de la totalité du déplacement à l'équipe médicale spécialisée du SMUR. Ce transfert de responsabilité peut s'appliquer au seul transport, ce qui implique que pendant la durée de l'examen, le médecin du service d'urgence ou de réanimation soit présent.

Particularités du transport pédiatrique

Le haut degré de dépendance du patient pédiatrique, notamment en période néonatale, les modes d'expression particuliers des événements pathologiques, la spécificité des gestes thérapeutiques, et la nature des structures sanitaires entre lesquelles le transfert assure la liaison, en particulier entre la salle de naissance et le service de réanimation néonatologique, ont conduit à écrire des recommandations spécifiques [5, 6].

Les risques du transfert sont hémodynamiques, respiratoires et thermiques. Aussi, l'incubateur sera-t-il certes mobile, fixé sur un chariot spécifique, mais aussi à double paroi, avec alarme thermique. Le matériel sera adapté à l'âge de l'enfant. Il se répartit en matériel minimal de base et en matériel spécifique à la pathologie prise en charge. Si le déplacement est de longue durée, le matériel de base sera enrichi, même si le nouveau-né est stable avant de quitter l'unité de soins intensifs : matériel d'intubation, défibrillateur et ventilateur.

L'objectif est d'assurer le même niveau de soins spécialisés pendant le transport que dans l'unité de soins intensifs. Malgré les problèmes posés, le personnel médical et paramédical sera prélevé sur celui destiné au fonctionnement habituel de l'unité.

Conduite pratique du transport

La conduite pratique du transport repose sur une planification précise. La décision prise intégrera l'état clinique du patient, l'utilité médicale du transfert et l'architecture de l'hôpital.

Le transfert se déroule en quatre phases. Entre chacune d'entre elles et après chaque mobilisation du patient, une réévaluation clinique sera réalisée.

Phase de prétransfert

Elle comprend l'évaluation :

- de l'état clinique du patient et des risques médicaux de la mobilisation, ainsi que des exigences diagnostiques ou thérapeutiques avec transmission personnalisée au médecin responsable de la réalisation du ou des gestes techniques pour éviter toute erreur dans leurs modalités techniques ;
- des précautions d'hygiène, par l'identification du patient porteur d'une bactérie multirésistante pour prévenir toute dissémination ;
- de la disponibilité immédiate du site receveur pour éviter tout temps mort, de son lieu précis et des modalités d'accès ;
- des conséquences algiques de la mobilisation et du geste technique, anticipées par la prescription d'une analgésie, complétée chez le polytraumatisé par une stabilisation des foyers fracturaires.

Les signes de surveillance, surtout si la stabilisation hémodynamique et respiratoire n'a pu être obtenue, seront précisés à l'équipe chargée de l'accompagnement du patient. Le dossier médical sera joint. Moyen de transport et composition de l'équipe d'accompagnement seront définis. Les coordonnées du médecin responsable du patient seront connues.

Phase de transfert

La phase de transfert comprend :

- la connaissance du circuit. Il doit être préétabli. Le circuit choisi n'est pas nécessairement le plus court, mais le plus sécurisant ;
- la surveillance clinique par la mesure des fréquences cardiaque et respiratoire, de la pression artérielle et du score de Glasgow ou de Ramsay chez le patient sous sédation. Une diminution d'amplitude de la cage thoracique et la survenue de signes de tirage seront recherchées ;
- la surveillance par monitorage. La base en est l'oxymètre de pouls, un électrocardioscope, une mesure non invasive de la pression artérielle ainsi qu'une mesure du CO_2 expiré et chez le nouveau-né, la prise de température ;
- la surveillance de la quantité d'oxygène disponible, des tuyaux du ventilateur et du drainage, et des lignes d'accès vasculaire.

Phase d'examen

Le patient et les appareils de monitorage doivent rester sous contrôle visuel. Les modalités d'accès au patient seront connues. Le fonctionnement des appareils de suppléance sera vérifié. Après réévaluation clinique de la stabilité du patient, l'examen d'imagerie sera réalisé. Le patient admis au bloc opératoire sera confié au médecin anesthésiste, et à lui seul.

Phase post-transfert

À son arrivée ou à son retour dans l'unité de réanimation, l'état clinique et le fonctionnement des appareils de suppléance seront réévalués. Le compte rendu opératoire ou de l'examen d'imagerie sera lu. Le déroulement du transfert sera décrit dans le dossier médical.

Références

[1] Szem J.W., Hydo L.J., Fischer E., et al. High-risk intrahospital transport of critically ill patients: safety and outcome of the necessary « road trip ». *Crit Care Med.* oct 1995;23(10):1660–1666.

[2] Warren J., Fromm R.E., Orr R.A., et al. American College of Critical Care Medicine Guidelines for the inter- and intrahospital transport of critically ill patients. *Crit Care Med.* janv 2004;32(1):256–262.

[3] Fanara B., Manzon C., Barbot O., et al. Recommendations for the intra-hospital transport of critically ill patients. *Crit Care.* 2010;14(3):R87.

[4] *The Intensive Care Society — Guidelines and Standards [Internet].* cité 10 janv 2015. Disponible sur http://www.ics.ac.uk/ics-homepage/guidelines-and-standards/.

[5] Day S., McCloskey K., Orr R., et al. Pediatric interhospital critical care transport: consensus of a national leadership conference. *Pediatrics.* oct 1991;88(4):696–704.

[6] Care C., On H. Guidelines for Air and Ground Transportation of Pediatric Patients. *Pediatrics.* 11 janv 1986;78(5):943–950.

CHAPITRE 155

Prise en charge des urgences intrahospitalières

P. Le Conte

Les progrès dans la prise en charge initiale des patients en détresse vitale ont rapidement révélé l'existence de morts indues dans les services de court séjour ou au cours de procédures diagnostiques ou thérapeutiques, et une prise en charge inadéquate de ces urgences intrahospitalières. Une attention particulière y a donc été portée, l'organisation des urgences intrahospitalières faisant désormais partie du manuel de certification des établissements de santé. Le pronostic des arrêts cardiorespiratoire étant hautement déterminé par la rapidité de prise en charge, la mise en place d'une chaîne de survie intrahospitalière est donc nécessaire et doit être adaptée à chaque établissement en prenant en compte les particularités locales [1, 2]. Celle-ci est constituée de quatre maillons : alerte, réanimation cardiopulmonaire (RCP) de base, défibrillation, réanimation médicalisée.

L'alerte, la réanimation cardiopulmonaire de base ainsi que la défibrillation sont du domaine de compétence du corps infirmier (décret n° 2002-194 du 11 février 2002). Les procédures d'alerte doivent être simples, écrites, diffusées et adaptées à chaque unité de soins ; le numéro de téléphone d'alerte doit être affiché avec une signalétique particulière. Il incombe à chaque établissement d'organiser la prise en charge des urgences vitales en tenant compte de ses particularités. En cas d'établissement sans permanence de soins médicale, l'appel doit être dirigé vers le SAMU et traité comme une urgence extrahospitalière.

L'équipe de recours est constituée d'un médecin anesthésiste/réanimateur/urgentiste et d'un infirmier formés à la réanimation spécialisée et doit être mobilisable sans délai 24 heures/24. Elle est équipée du matériel et des drogues nécessaires à la prise en charge des arrêts cardiorespiratoires.

Prise en charge des urgences intrahospitalières

Principales recommandations de l'European resuscitation council de 2010 [3]

Les principales modifications par rapport à celles de 2005 concernant la réanimation de base sont les suivantes :

- priorité absolue à un massage cardiaque externe de qualité avec le moins possible d'interruptions ;
- rythme 30 massages/2 insufflations par le personnel de soins ;
- défibrillation la plus précoce possible avec un défibrillateur entièrement automatique par le personnel soignant.

Les facteurs favorisant la survie sont une durée courte de l'arrêt cardiorespiratoire, la réalisation de la réanimation cardiorespiratoire dans les 3 minutes, un trouble du rythme causal, l'âge inférieur à 70 ans, et les capacités techniques des témoins [3].

Une vaste étude multicentrique aux USA a démontré que la survie après arrêt cardiorespiratoire (ACR) entre 2000 (13,7 % tous rythmes confondus) et 2009 (22,3 %) était supérieure dans les rythmes choquables avec un bien meilleur pronostic fonctionnel [4].

Résultats principaux de ces travaux

- la nécessaire rapidité d'intervention de l'équipe médicale d'urgence. Elle est de 3 à 5 minutes. Dans un hôpital universitaire, elle intervient en moyenne une fois tous les trois jours pour arrêt cardiorespiratoire ;

- la nécessité d'une procédure d'appel claire par une ligne directe, avec un numéro court ;
- l'existence d'appels pour des morts attendues, la décision de non-réanimation n'ayant pas été au préalable clairement affichée auprès du personnel paramédical du service d'hospitalisation ;
- l'existence de signes annonciateurs respiratoires ou neurologiques de la détresse vitale dans les 8 heures précédentes ;
- l'excellent pronostic de l'arrêt cardiorespiratoire si la réanimation de base par le premier intervenant a permis une restauration de la circulation.

Ces constatations soulignent l'importance de la formation du personnel hospitalier.

Modalités et procédures d'alerte

Le premier témoin devant un patient ou un visiteur inconscient, ne respirant pas, doit alerter le numéro d'appel sans obligatoirement en faire part à sa hiérarchie pour gagner du temps. L'appel doit être pris en compte immédiatement avec possibilité de parler à un médecin. En fonction des établissements, mais en suivant une procédure validée, cet appel peut être dirigé vers le SAMU ou un médecin anesthésiste/réanimateur/urgentiste de garde.

Dans l'attente de l'arrivée de l'équipe de secours, les premiers gestes de survie doivent être commencés, ceci mettant en exergue la nécessité de formation du personnel.

Formation du personnel hospitalier

La formation du personnel hospitalier a pour objectif la reconnaissance précoce des urgences intrahospitalières et leur prise en charge. Elle s'adresse au personnel médical et paramédical de tous les services hospitaliers de court séjour et des plateaux médico-techniques. Le législateur a récemment modifié la nature de cette formation en instituant les attestations de formations aux gestes de secours et d'urgence (AFGSU) de niveau 1 et 2 (arrêté du 3 mars 2006). Tous les membres du personnel soignant devront être titulaires de l'AFGSU de niveau 2 qui inclut une formation à l'utilisation des défibrillateurs semi-automatiques (DSA).

Prise en charge initiale

Les équipes de soins doivent, après la reconnaissance et l'appel, mettre en œuvre les mesures de réanimation cardiopulmonaire de base et mettre en place le DEA, car la précocité du premier choc est essentielle. Un chariot d'urgence doit être présent dans chaque unité de soins et son contenu, clairement indiqué, respecter une dotation minimale, identique dans tout l'établissement ; un modèle de cette dotation est celui proposé par la conférence d'experts de la SFAR (annexe I *in* [1]), qui comporte le matériel nécessaire à la ventilation, les drogues pour les urgences vitales mais pas de matériel d'intubation. Ces chariots doivent être scellés, utilisés uniquement en cas d'urgence vitale et vérifiés de façon régulière dans le respect d'une procédure écrite.

Matériel et composition de l'équipe d'intervention

L'équipe médicalisée d'intervention comprend un médecin, un(e) infirmier(ère). Dans certains hôpitaux, celle-ci est complétée par un chariot d'urgence amené par deux autres personnes. Cette équipe provient du service d'urgence, du service de réanimation ou du SMUR. Dans beaucoup d'hôpitaux généraux, ces personnels sont communs. Le détachement de ces personnels à cette mission a comme inconvénient d'interférer avec les tâches auxquelles ils sont affectés dans leur structure d'origine. Mais une équipe spécifique n'est pas envisageable. Le choix est fonction de la taille de l'établissement et de la charge de travail au sein de ces structures.

La composition du matériel du sac à dos d'intervention est identique à celle du SMUR. Pour des raisons de coût, de maintenance et d'utilisation adaptée aux besoins réels du patient, ce matériel ne peut être démultiplié dans tous les services hospitaliers. Par contre, un défibrillateur semi-automatique doit figurer parmi le matériel de ces services.

Références

[1] SFAR. *Recommandations formalisées d'experts?: Prise en charge de l'arrêt cardiaque [Internet].* 2006. [cité 12 janv 2015]. Disponible sur http://www.sfar.org/article/91/prise-en-charge-de-l-rsquo-arret-cardiaque-rfe-2006.

[2] SFAR SRLF, SFMU. Critères dévaluation et d'amélioration des pratiques professionnelles?: prise en charge de l'arrêt cardiaque en établissement de soins [Internet]. [cité 12 janv 2015]. Disponible sur: http://www.sfmu.org/fr/formation/consensus#cat11

[3] Nolan J.P., Soar J., Zideman D.A., et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation.* oct 2010;81(10):1219–1276.

[4] Girotra S., Nallamothu B.K., Spertus J.A., et al. Trends in survival after in-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 15 nov 2012;367(20):1912–1920.

CHAPITRE 156

Transports extrahospitaliers : sociétés d'assistance

E. Obadia; O. Cha; D. Boulanger; J.-P. Tourtier

Définition de l'assistance médicale

Les sociétés d'assistance sont des entreprises de service dont une partie de l'activité consiste à fournir une aide médicale à leurs abonnés pendant un déplacement en règle générale à plus de 50 kilomètres du domicile principal. Elles interviennent auprès de clients ayant préalablement, le plus souvent, souscrit un contrat. Pour fournir ces prestations contractuelles, elles disposent d'un plateau d'assistance composé, entre autres, de médecins régulateurs et de transporteurs salariés, qui définissent et mettent en œuvre 24 heures sur 24, sept jours sur sept et dans le monde entier, le service approprié au problème médical rencontré [1–4]. Contrairement à la compagnie d'assurance qui indemnise un sinistre, la société d'assistance fournit un service en supportant le coût financier des prestations qu'elle organise [4]. Le champ d'action médical d'une société d'assistance représente à peine 10 % du volume de son activité [2]. Le reste des prestations d'assistance est constitué de l'assistance technique aux véhicules, l'assistance au domicile, l'assistance informatique, l'assistance à la personne, etc. [5]

Historique de l'assistance médicale

La première évacuation sanitaire aérienne par ballon remonterait au siège de Paris en 1870. En 1917, le commandant Chassaing du Service de santé de l'armée française crée le premier avion-ambulance. En mai 1929, se tient à Paris le premier Congrès international de l'aviation sanitaire réunissant des représentants de 41 pays. Le concept d'assistance médicale et de rapatriement sanitaire civil date de 1963. Pierre Desnos, impressionné par les difficultés rencontrées par un couple d'amis victimes d'un accident à l'étranger, fonde à Paris, avec l'aide d'André Rosa (Président de la compagnie d'assurance « La Concorde »), la société Europ Assistance. Les compagnies d'assistance se sont par la suite multipliées et ont fait évoluer le concept initial, assurant le rapatriement médicalisé de l'abonné à destination du centre hospitalier de son choix en cas de problème médical survenu pendant un déplacement, en France comme à l'étranger [5, 6].

Accompagnant ce mouvement commercial, les compagnies aériennes françaises ont été parmi les premières à permettre le voyage, sur ligne régulière commerciale, des blessés et des malades [4].

Sur les avions modernes, l'utilisation d'une partie de la cabine en version sanitaire est prévue dès la conception des appareils. Ces facilités, mises à la disposition du corps médical des sociétés d'assistance par les compagnies aériennes internationales, sont réglementées par l'Organisation de l'aviation civile internationale (OACI).

Sociétés d'assistance

Les sociétés d'assistance médicale sont principalement européennes. En France, les sociétés d'assistance sont régies par le Code des assurances et adhèrent presque toutes au Syndicat national des sociétés d'assistance (SNSA). Créé en 1981, le SNSA assure la représentation professionnelle du métier d'« assisteur » vis-à-vis des pouvoirs publics français et du public plus généralement. La commission médicale du SNSA produit un rapport annuel sur les statistiques d'activité médicale des sociétés adhérentes. Pour l'année 2013, près de 140 000 dossiers de demande d'assistance médicale ont été traités par les médecins régulateurs de ces sociétés. Un transport sanitaire non médicalisé a été réalisé dans 37 % des cas et dans 5 % des cas environ l'organisation d'un rapatriement sanitaire médicalisé s'est avérée nécessaire. La spécificité des rapatriements

sanitaires réalisés par les sociétés d'assistance est principalement liée aux distances couvertes pour ces transports médicalisés. Dans bon nombre de cas, le rapatriement de patients ayant déclaré une pathologie médicale ou accidentelle au cours d'un voyage à l'étranger doit s'effectuer par avion compte tenu des distances.

Sur les dossiers médicaux traités en 2013 par les sociétés d'assistance adhérentes au SNSA, la moitié des sinistres environ trouve son origine à l'étranger (ou hors métropole). Depuis plusieurs années, les sociétés d'assistance, en plus de leur mission originelle qui est de veiller au rapatriement des Français blessés ou malades à l'étranger, s'inscrivent pleinement dans le paysage sanitaire national en assurant bon nombre de transports secondaires médicalisés interdépartementaux, à la manière des SAMU. Dans ce contexte, les services de réanimation en France sont régulièrement contactés par une société d'assistance qui propose de réaliser le transport secondaire d'un patient abonné, une fois stabilisé, vers un autre service de réanimation, pour rapprochement du domicile, comme le contrat avec son client l'y oblige.

Liste des sociétés adhérentes au SNSA

- Acta.
- Axa Assistance.
- Europ Assistance.
- Fidélia Assistance.
- Garantie Assistance.
- Inter Mutuelles Assistance.
- Mondial Assistance.
- Mutuaide Assistance.

Contrat d'assistance

La souscription à un contrat d'assistance se fait soit par un abonnement temporaire pour la durée d'un voyage par exemple, soit à l'année avec reconduction tacite par inclusion dans un contrat d'assurance automobile ou d'habitation ou encore *via* une carte de crédit [7]. Contrairement à la relation classique entre un patient et son médecin, en médecine d'assistance, cette relation s'effectue à distance par téléphone. Les clauses du contrat déterminent le cadre dans lequel le patient bénéficiera des prestations d'assistance. À l'étranger, si l'état du patient nécessite des soins ou des examens ne pouvant pas être réalisés sur place, la société d'assistance organise dans un premier temps le transport sanitaire vers un centre hospitalier régional ou vers un pays proche susceptible d'assurer une prise en charge appropriée [8]. Dans un second temps, après un traitement adapté, le patient sera rapatrié vers la France. Dans bon nombre de pays où la prise en charge médicale initiale est d'emblée satisfaisante, le rapatriement du patient, s'il est nécessaire, peut se faire directement vers la France. La société d'assistance ne se substitue évidemment pas aux secours et soins locaux d'urgence pour la prise en charge initiale lors de la survenue de l'accident de santé. Elle peut par ailleurs apporter une aide financière en faisant l'avance de frais médicaux, pharmaceutiques ou d'hospitalisation.

Rôles et enjeux de la régulation médicale en assistance

La régulation médicale est un acte de télémédecine par téléphone effectué par un médecin régulateur, le plus souvent urgentiste ou réanimateur, maîtrisant les contraintes du transport sanitaire, en particulier aéroporté. Il contacte l'équipe médicale en charge du patient en France ou à l'étranger afin d'obtenir un bilan médical précis et complet. Lors d'une assistance à l'étranger, ce contact peut nécessiter l'aide d'un chargé d'assistance traducteur. Le correspondant médical de la société d'assistance dans le pays concerné sera parfois missionné pour obtenir un bilan médical détaillé et surtout fournir les renseignements sur les possibilités de prise en charge par le plateau technique médical existant sur place. Dans tous les cas, la décision et les modalités de transfert vers une destination adaptée aux soins appartiennent au seul médecin régulateur de la société d'assistance après contact avec le médecin traitant sur place et la famille du patient. Les considérations d'ordre médical et le respect des règlements sanitaires en vigueur dans le pays concerné sont les seuls éléments pris en compte par le médecin régulateur pour décider des modalités du rapatriement. Pour une même pathologie survenant à l'étranger, la décision du médecin régulateur quant au transfert dépendra surtout des possibilités locales en matière d'investigations et de prise en charge. Par contre, sur le territoire métropolitain, le transfert secondaire d'un patient vers une structure sanitaire plus proche du domicile ne sera réalisé qu'une fois l'état de santé parfaitement stabilisé, afin de minimiser les risques du transport.

Physiologie et transport aérien

En avion, la pression baisse avec la montée en altitude. Cette baisse de pression atmosphérique est corrigée partiellement par la pressurisation des cabines des avions commerciaux [9]. L'idéal serait de disposer d'une pression cabine identique à celle du niveau de la mer, quelle que soit l'altitude de croisière de l'avion ; or cela est impossible en raison de contraintes technologiques et économiques. La réglementation internationale oblige tout avion de transport public volant à une altitude supérieure à 6 000 m (20 000 pieds) à être pressurisé à une valeur maximale réglementaire équivalente à 2 438 m (8 000 pieds), quelle que soit l'altitude de vol. Le système de pressurisation est aussi conçu pour approvisionner la cabine en air et évacuer les gaz respiratoires. L'air froid extérieur (− 56 °C à 10 000 m) est réchauffé en passant par les réacteurs, ce qui lui enlève toute sa vapeur d'eau, puis il est refroidi avant d'être délivré en cabine. Alors qu'au sol le degré d'hygrométrie de l'air respiré est d'environ 70 %, il s'abaisse dans une cabine en vol autour de 10 à 20 %, bien en dessous de 40 %, valeur à partir de laquelle surviennent les premières sensations d'inconfort. Cette sécheresse de l'air en avion a pour conséquence une déperdition hydrique et un assèchement des muqueuses qui doivent être compensés par une bonne hydratation. La baisse de pression dans la cabine d'avion en vol engendre essentiellement deux conséquences : le *dysbarisme* et l'*hypoxie* [9–11].

Dysbarisme

Selon la loi de Boyle-Mariotte, un volume gazeux varie en proportion inverse de la pression (PV = constante). Ainsi, un volume gazeux se dilate avec la montée en altitude et se contracte en descente, exposant en vol à une expansion des gaz contenus dans les cavités closes de l'organisme dans une proportion d'environ 20 à 30 % aux altitudes des avions commerciaux. Cette modification de volume des gaz des cavités closes rend compte de phénomènes pathologiques en avion : otite ou sinusite barotraumatique, spasmes digestifs. Au cours des rapatriements par avion, du fait de l'augmentation de volume des gaz en altitude, certaines précautions sont indispensables : tout pneumothorax, même minime au sol, doit voyager drainé avec un système aspiratif d'urgence ou une valve antiretour de type Heimlich. Chez un patient ventilé, le ballonnet de la sonde d'intubation doit être rempli avec du sérum physiologique pour éviter une lésion trachéale ischémique. Le risque de lâchage de suture digestive chez un patient opéré du tube digestif est important la première semaine qui suit l'intervention. Les actes de chirurgie ophtalmologique avec introduction de gaz dans le globe oculaire contre-indiquent pour environ deux mois un voyage aérien. Lorsqu'il existe une hypertension intracrânienne, et quelle qu'en soit sa cause, une évacuation sanitaire aérienne est contre-indiquée tant que celle-ci n'a pas été traitée. Enfin, le risque d'accident de décompression avec aéroembolisme chez le plongeur sous-marin est majoré quand il ne respecte pas l'interdiction de tout voyage aérien pendant les 24 heures qui suivent la dernière plongée [12].

Hypoxie d'altitude

La composition de l'air reste fixe, quelle que soit l'altitude, et l'oxygène en représente toujours près de 21 %. Par contre, en altitude, du fait de la baisse de la pression atmosphérique, la pression partielle de l'oxygène dans l'air inspiré chute. Elle passe de 159 mmHg au sol à 118 mmHg à 8 000 pieds (2 438 m). La pression partielle artérielle en oxygène (PaO_2) baisse ainsi d'environ 100 mmHg au sol à 68 mmHg vers 8 000 pieds et la saturation de l'hémoglobine s'abaisse alors chez tous les passagers des avions de ligne autour de 93 %. Si cette hypoxémie n'a pas de conséquence sur le sujet sain, en revanche, elle peut décompenser certaines pathologies, notamment chez l'insuffisant respiratoire, le sujet ayant une cardiopathie ischémique ou une anémie. Toute hypoxie préexistante devra donc être supplémentée en oxygène au cours d'un voyage en avion, surtout si celui-ci est d'une durée supérieure à une heure [9].

Indications et contre-indications à un rapatriement sanitaire

Près de deux milliards de voyageurs internationaux prennent l'avion chaque année. On estime à près de dix millions les voyageurs qui vont présenter un problème de santé en voyage. Pour les sociétés d'assistance adhérentes au SNSA, un tiers des 50 000 rapatriements réalisés chaque année a lieu entre juin et septembre. Sur les 7 000 patients qui ont justifié en 2013 un transport médicalisé, 30 à 40 % des cas relèvent de la traumatologie (moyenne d'âge : 30 ans), 20 % d'une pathologie cardiovasculaire (moyenne d'âge : 49 ans), 15 % d'accidents vasculaires cérébraux (patients de plus de 70 ans), 8 à 10 % de pneumopathies aiguës, 6 à 8 % de cas psychiatriques et 8 à 10 % de pathologies diverses (digestive, infectieuse, obstétricale ou néonatale). Les indications d'un rapatriement sanitaire sont souvent liées à l'impossibilité de mise en œuvre, dans bon nombre de pays, d'une prise en charge sanitaire adaptée. Dans les autres cas, la durée prévisible

de l'hospitalisation en dehors de sa région ou de son pays d'origine impose, du fait des clauses du contrat avec la société d'assistance, le rapatriement vers une structure de soins adaptée proche de la résidence principale. Les contre-indications médicales formelles à un rapatriement sanitaire aérien par avion de ligne commerciale ou par avion sanitaire sont peu nombreuses. En dehors des pathologies non stabilisées susceptibles de décompensation en vol mettant en jeu le pronostic vital comme les hémorragies actives, les états de choc persistant sous traitement adapté, les fractures du rachis instables, les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques en phase évolutive, les menaces d'accouchement dystocique, qui contre-indiquent tout rapatriement avant stabilisation, il n'y a le plus souvent que des contre-indications relatives, surtout lorsque le rapatriement est réalisé pour insuffisance du plateau technique médical local [13–19]. Le médecin régulateur met alors en balance les risques inhérents au rapatriement sanitaire médicalisé et les risques de survenue de complications sur place en l'absence de retour rapide.

Moyens et modalités de transport

Une fois la décision de transfert prise, se pose le choix du moyen de transport. Pour les transferts de moins de 500 km, la voie terrestre est privilégiée quand elle est praticable ; au-delà, le transfert est aéroporté. L'avion de ligne commerciale est utilisé si l'état du patient ne met pas en péril la sécurité du vol et si la compagnie peut fournir les aménagements nécessaires : civière, oxygène thérapeutique aéronautique, source d'énergie électrique [17–19]. Dans la plupart des cas, le transport d'un patient de réanimation est tout à fait envisageable par avion de ligne, à condition de disposer du matériel médical adapté et de l'équipe de médecins et infirmiers urgentistes ou réanimateurs habilités à de tels transports. Un plateau technique sanitaire aéroporté s'avère nécessaire et comprend de l'oxygène dans des conditionnements spéciaux agréés pour le transport aérien, des civières agréées par l'aviation civile adaptables aux sièges des avions, des rideaux afin d'isoler des autres passagers le patient sur civière, mais également l'assistance technique d'un personnel navigant sensibilisé. Pour pratiquer ce type de transport, la plupart des sociétés d'assistance ont d'ailleurs un agrément des compagnies aériennes leur permettant d'organiser les rapatriements sanitaires sans recourir à un accord ponctuel au travers de formulaires spécifiques (formulaire MEDIF). Cet agrément leur évite, comme c'est la règle pour les particuliers ou les services hospitaliers, d'effectuer ces formalités auprès du service médical de la compagnie aérienne concernée. Dans certains cas (risque contagieux, grand brûlé, patient en phase terminale, patient présentant un aspect physique susceptible de déranger les autres passagers, comportement potentiellement agressif d'un patient psychiatrique, nécessité d'une pressurisation de la cabine à altitude zéro pour les accidentés de décompression), un avion sanitaire spécialement affrété est la seule solution possible en dépit de son coût élevé, de l'ordre de 1 000 à 2 000 euros l'heure de vol pour les avions biturbopropulseurs et de 2 000 à 4 000 euros pour les jets. Depuis le 9 mai 2012, en raison des risques sanitaires encourus dans certains pays, les médecins régulateurs des sociétés d'assistance ont l'obligation de déclarer auprès de l'Agence régionale de santé (ARS) tout rapatriement sanitaire organisé vers la France métropolitaine et ultramarine de patients porteurs de maladies transmissibles et/ou contagieuses [20]. Chaque cas doit faire l'objet d'une déclaration sur un formulaire de signalement adressé par courriel (alerte@sante.gouv.fr) en temps réel à l'ARS [21]. L'hôpital receveur sera soumis à certaines obligations : patient en chambre seule, contact réduit à son arrivée avec transfert en milieu spécifique sans passage par un service d'urgence, prélèvements biologiques spécifiques à la recherche de bactéries multirésistantes (BMR) et de bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe). En pratique, il s'agit de déclarer tous les patients hospitalisés à l'étranger avant leur retour en France afin de mettre en œuvre les mesures d'un isolement spécifique temporaire. Bien à part, on retrouve la problématique du rapatriement aérien de patients présentant des pathologies qui nécessitent un transfert en caisson d'isolement du fait d'un risque épidémique majeur : SRAS, fièvres virales hémorragiques, virus grippal à risque pandémique [22], etc. Dans ce cas, l'autorisation administrative des autorités du pays de départ, d'arrivée et parfois même des pays survolés est requise et toute demande de rapatriement, qu'elle soit isolée ou collective, d'un ou de plusieurs ressortissants français ou étrangers, est organisée à l'initiative de l'État français avec des moyens militaires et/ou sous-traités à des sociétés d'assistance.

Matériel médical

La spécificité du matériel utilisé en rapatriement est d'être peu encombrant, autonome sur batterie, peu consommateur en énergie et agréé par les compagnies aériennes. Les progrès techniques de ces dernières années permettent d'utiliser en vol des respirateurs de transport à étalonnage automatique suivant l'altitude cabine, autorisant différents modes ventilatoires en volume comme en pression avec des pressions expiratoires positives (PEP) jusqu'à 20 cmH_2O. Ces respirateurs sont connectés à des bouteilles d'oxygène

agréées pour l'aéronautique, seules autorisées en avion [23]. Des restrictions de plus en plus sévères sur le volume d'emport maximum en oxygène gazeux sont mises en œuvre depuis ces dernières années par certains États en raison des risques accidentels ou criminels. Ces restrictions compliquent singulièrement le rapatriement sur de longues distances des patients intubés et ventilés. Des extracteurs d'oxygène fonctionnant sur secteur ou sur batterie sont également utilisables en vol et agréés par Air France et de nombreuses compagnies aériennes, mais ces extracteurs délivrent des débits d'oxygène faibles de l'ordre de deux à quatre litres par minute et ne peuvent en aucun cas alimenter un respirateur. Les cardioscopes de transport permettent une surveillance multiparamétrique incluant la capnographie, une pression artérielle invasive, un entraînement électrosystolique externe. On utilise également des pousse-seringues compacts, des matériels de contention avec possibilité de traction d'un segment de membre à poids constant et des appareils d'investigation biologique portables réalisant notamment gazométrie artérielle, natrémie, kaliémie et hémoglobine par microdosage [19]. Les seules réelles contraintes dans l'embarquement et l'utilisation de ces matériels sont le volume, le poids et la nécessité d'une autonomie électrique importante par batteries amovibles, indispensables à prendre en compte dans l'organisation logistique du rapatriement.

Problématique des rapatriements militaires

La doctrine de prise en charge des blessés de guerre de l'armée française repose sur la médicalisation de l'avant. Elle consiste à délivrer des soins médicaux au plus près du combattant. De cette doctrine résulte toute une chaîne de santé médicalisée à trois niveaux :

- la médicalisation de l'avant ;
- la réanimation-chirurgie de l'avant ;
- l'évacuation sanitaire stratégique : évacuation médicale (d'un patient stabilisé) réalisée à partir d'un théâtre d'opération, vers le pays d'origine ou un pays allié.

Une évacuation sanitaire stratégique se définit par des caractéristiques médicales, aéronautiques et militaires :

- sur le plan médical, les patients sont graves, à un stade précoce du traumatisme avec une instabilité potentielle ;
- sur le plan aéronautique, il existe des contraintes météorologiques, des escales techniques, un temps de vol pouvant être long ;
- sur le plan militaire, les conditions du théâtre des opérations peuvent devenir une contrainte prégnante.

Le Commandement européen de transport aérien (EATC – *European Air Transport Command)* à Eindhoven aux Pays-Bas a été déclaré opérationnel le 11 mai 2011. Issu d'un projet initié en 1999 par le couple franco-allemand, ce commandement permet aux armées participantes de capitaliser leurs moyens de transport aérien. L'objectif principal est de rationaliser les moyens aéronautiques en les mutualisant. Outre le besoin de transport de chaque nation engagée, cette structure permet également de répondre à celui des opérations militaires de l'Union européenne ou de l'OTAN. Toutefois, les États sont autorisés à employer leurs avions pour des missions particulières (évacuation de ressortissants).

À ce jour, la France n'a pas voulu mutualiser les moyens concernant les avions à usage gouvernemental que sont les Falcon 50 et 900, ni les C-135 d'évacuation collective destinés à la réalisation des opérations « MORPHEE » (Module de réanimation pour patients à haute élongation d'évacuation).

Sur Falcon, les équipes sont constituées d'un médecin aéronautique, d'un convoyeur de l'air et d'un infirmier du centre médical. Cette équipe peut être renforcée par un médecin spécialiste en fonction des besoins.

Sur MORPHEE, l'équipe est composée de 11 personnels médicaux et paramédicaux, issus du service de santé des armées : 2 anesthésistes-réanimateurs, 2 médecins titulaires du brevet de médecine aéronautique, 3 infirmiers anesthésistes, 2 infirmiers convoyeurs de l'air, 2 infirmiers d'unités aéronautiques. Une douzième place est disponible pour un spécialiste en fonction des besoins (neurochirurgien, orthopédiste, etc.). L'avion utilisé est un gros porteur : Boeing 707 C-135 FR. Le parc aéronautique français comprend 11 avions de ce type. L'avion n'est pas dédié uniquement à cette fonction. Il est transformé avec un équipement répondant aux normes aéronautiques et médicales dans un délai de 24 heures depuis la base militaire d'Istres, où l'équipe d'astreinte doit se rendre. Il peut être configuré de deux façons différentes :

- uniquement par modules de soins intensifs : 6 blessés intubés-ventilés ;
- modules de soins intensifs et « légers » (LCM) : 4 blessés intubés-ventilés et 8 patients perfusés sous oxygène.

Au cours de la période 2001-2011, 173 évacuations sanitaires stratégiques (STRAT AE) ont été réalisées au départ du théâtre d'opération Afghanistan à destination de la France : 135 blessés de nature traumatique (78 %, 106 avec une blessure de guerre), 38 patients présentant une pathologie médicale (22 %).

Aspects juridiques

Il ne faut pas confondre médecin de société d'assistance et médecin de société d'assurance [2]. Le médecin régulateur ou transporteur d'une société d'assistance agit comme un « médecin traitant occasionnel » et participe de plein droit à la séquence de soins du patient dont il va assurer le rapatriement. Dans ce cadre, il jouit d'un secret médical partagé, l'accès au dossier du patient lui est permis et un compte-rendu de l'hospitalisation pourra lui être transmis. Des données médicales précises et régulièrement actualisées par le médecin régulateur sur l'état de santé de l'abonné sont indispensables au bon déroulement de l'assistance, depuis la régulation téléphonique du dossier jusqu'à la réalisation du rapatriement sanitaire [2–5].

Le contrat d'assistance passé entre le bénéficiaire et la société d'assistance lie les deux parties par des obligations. Le bénéficiaire est tenu d'appeler ou de faire prévenir la société dès que son état laisse supposer la nécessité d'un recours à une prestation d'assistance, il est aussi tenu de se conformer aux solutions préconisées par la société d'assistance sous peine de refus de prise en charge des frais qu'il aurait engagés de sa propre initiative. Pour sa part, la société d'assistance est tenue à une obligation de moyens ; elle s'engage à apporter une aide dans les conditions prévues au contrat [7, 24, 25]. La responsabilité contractuelle de l'assisteur sera recherchée si le bénéficiaire estime que celui-ci a été défaillant dans l'exécution de ses obligations. L'étude d'affaires jugées montre que les griefs portent le plus souvent sur la décision du rapatriement et sur ses conditions d'exécution : délai avant mise en œuvre du rapatriement, modalités du transport, choix des moyens déployés [25].

Conclusion

Né il y a plus de quarante ans, le concept d'assistance médicale est partagé par bon nombre de pays industrialisés. Depuis la démocratisation des voyages lointains avec des passagers du troisième et même du quatrième âge [26], la prise en compte des accidents de santé pendant les déplacements loin du domicile est encadrée par les sociétés d'assistance. La mise à disposition, pour les équipes médicales de transport, de matériels médicaux de plus en plus performants et miniaturisés permet des prises en charge adaptées lors des rapatriements sanitaires. La formation des praticiens aux techniques particulières du transport, notamment aérien, commence à être diffusée au travers d'enseignements spécifiques, comme le diplôme d'université des transports aériens et rapatriements sanitaires, organisé dans le cadre de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI) à l'hôpital Saint-Antoine à Paris.

Un site internet (http://tars.saintantoine.free.fr) relatif à cet enseignement complète les informations dans le domaine de l'assistance médicale.

Références

[1] Delmas J.J. *L'aventure mondiale de l'assistance.* Renaudot & Cie; 1990.

[2] Pariente I. *Assistance et assurance.* 1990 Thèse de l'Université Paris 5.

[3] Ricou H. *L'assistance en France, réalités et perspectives à l'heure de la réglementation européenne.* 1986 Thèse de l'Université de droit, Grenoble.

[4] Lavernhe J.P., Ivanoff S. Medical assistance to travelers : a new concept in insurance – cooperation with an airline. *Aviat Space Environ Med.* 1985;56:367–370.

[5] Europ Assistance. *L'assistance aux voyageurs : se déplacer en toute tranquillité en France et à l'étranger.* Paris: Nathan; 1984.

[6] Obadia E. Rapatriement sanitaire : quelle assistance choisir ? *Vie Med.* 1987;17:581–585 juin 2-3.

[7] Piganeau-Desmaisons B. *L'assistance touristique.* Presses Universitaires de France; 1996 « Que sais-je ? », n° 2983.

[8] Leggat P.A., Fischer P.R. Accidents and repatriation. *Travel Med Infect Dis.* 2006;4:135–146.

[9] Marotte H. *Physiologie aéronautique.* Éditions SEES; 2004.

[10] Bendrick G.A., Nicolas D.K., Krause B.A., et al. Inflight oxygen saturation decrements in aeromedical evacuation patients. *Aviat Space Environ Med.* 1995;66:40–44.

[11] Humphreys S., Deyermond R., Bali I., et al. The effect of high altitude commercial air travel on oxygen saturation. *Anaesthesia.* 2005;60:458–460.

[12] Vann R.D., Denoble P., Emmerman M.N., et al. Flying after diving and decompression sickness. *Aviat Space Environ Med.* 1993;64:801–807.

[13] Essebag V., Halabi A.R., Churchill-Smith M., et al. Air medical transport of cardiac patients. *Chest.* 2003;124:1937–1945.

[14] AMA commission on emergency medical services. Medical aspects of transportation aboard commercial aircraft. *JAMA.* 1982;247:1007–1011.
[15] Siah S., Dimou M., Bargues L., et al. Evasan d'un polytraumatisé : prévention des effets de l'altitude. *La revue des SAMU.* mars 2004;13:108–110.
[16] Essebag V., Halabi A.R., Churchill-Smith M., et al. Air medical transport of cardiac patients. *Chest.* 2003;72:1937–1945.
[17] Fretard J.L. *Évacuations sanitaires aériennes lourdes longue et moyenne distances : expérience du SAMU de la Réunion de 1980 à 1989.* Thèse de médecine, Université de Bordeaux II; 1990 n° 207.
[18] Veldman A., Diefenbach M., Fischer D., et al. Long-distance transport of ventilated patients : advantages and limitations of air medical repatriation on commercial airlines. *Air Med J.* 2004;23:24–28.
[19] Teichman P.G., Donchin Y., Kot R.J. International aeromedical evacuation. *N Engl J Med.* 2007;356:262–270.
[20] Circulaire DGS/DUS/CORRUSS n° 2012/188 du 9 mai 2012 relative à l'organisation des rapatriements sanitaires vers la France de patients porteurs de maladies transmissibles nécessitant un isolement ou des bactéries multirésistantes.
[21] Annexe n° 1 à la circulaire DGS/DUS/CORRUSS n° 2012/188 du 9 mai 2012.
[22] Christopher G.W., Eitzen Jr. E.M. Air evacuation under high-level biosafety containment : the aeromedical isolation team. *Emerg Infect Dis.* 1999;5:241–246.
[23] Chazalon P., Clapson P., Koulmann P., et al. *Mise à disposition du BREAS LTV 1 000 pour les EVASAN.* Reanoxyo; 2003 n° 14.
[24] Piganeau B. L'assistance aux personnes en difficulté. *« Les Grandes Thèses du droit français ».* Presses Universitaires de France; 1993.
[25] Piganeau-Desmaisons B. *Assistance médicale à l'étranger, recherche des responsabilités.* Éditions du Jurisclasseur; avril 2005.
[26] Dedouit F., Tournel G., Barguin P., et al. Medical liabilities of the French physician passenger during a comercial air flight. *Med Sci Law.* 2007;47:45–50.

CHAPITRE 157

Transfusion en réanimation

Y. Ozier; C. Aubron

En France, plus de 3 millions d'unités de produits sanguins labiles (PSL) sont délivrées chaque année, et le taux de patients transfusés était de 8,3/1000 habitants en 2012 [1]. En réanimation, de 17 à 44 % des patients reçoivent au moins une transfusion de PSL au cours de leur séjour en réanimation [2, 3]. Alors que le bénéfice de la transfusion de PSL est indiscutable dans certaines situations cliniques, leur administration peut aussi être associée à des effets secondaires délétères. La connaissance de ces PSL, de leurs indications cliniques et biologiques et des complications associées à leur administration est un élément majeur de l'optimisation de la prise en charge des patients de réanimation.

Il s'agit d'un domaine très encadré au plan réglementaire. Bien qu'en France sa réalisation pratique soit souvent déléguée au personnel infirmier, la transfusion est un acte médical engageant la responsabilité du médecin dans toutes les étapes du processus : information du patient, prescription des examens immuno-hématologiques et des produits sanguins, réalisation de l'acte transfusionnel, et suivi post-transfusionnel. Elle nécessite qu'un médecin puisse intervenir à tout moment.

Ce chapitre s'intéresse à la transfusion de PSL homologues chez l'adulte. Les différents produits, leurs indications ainsi que les complications associées à leur utilisation sont décrits successivement. Les bases immunologiques de la transfusion sont abordées ainsi que ses aspects pratiques. Les transfusions autologues, les transfusions en pédiatrie, les concentrés de facteurs de la coagulation ainsi que les méthodes d'épargne transfusionnelle ne sont pas abordés dans ce chapitre.

Produits sanguins labiles disponibles

Concentrés de globules rouges (CGR)

Les CGR sont préparés à partir de don de sang total ou à partir d'aphérèse. En France, ils sont tous déleucocytés depuis 1998. Le milieu de conservation des CGR est la solution SAGM, solution contenant du sodium, de l'adénine, du glucose et du mannitol. Les CGR sont conservés à une température comprise entre 2 et 6 °C pour une durée maximale de 42 jours. Le CGR-SAGM a un contenu en hémoglobine (Hb) qui varie entre 49 et 60 g par unité selon les méthodes de préparation. Il contient une quantité résiduelle de plasma (jusqu'à 25 ml), de plaquettes et de leucocytes ($\leq 1{,}10^6$). Différentes qualifications peuvent être appliquées aux CGR selon leurs caractéristiques (phénotypé, compatibilisé et CMV [cytomégalovirus] négatif) et des transformations peuvent être effectuées (irradiation, déplasmatisation, cryoconservation). Les principales indications de ces produits chez l'adulte sont résumées dans le Tableau 157.1.

Tableau 157.1

Principales indications des CGR déleucocytés transformés chez l'adulte.

Transformation	Principales indications
Déplasmatisation	Antécédents de réactions transfusionnelles anaphylactiques majeures Déficit en IgA sériques avec anticorps anti-IgA chez le receveur Antécédents de purpura post-transfusionnel
Cryoconservation	Phénotype érythrocytaire rare Patient poly-immunisé
Irradiation	Avant et pendant un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques autologues Patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues et allogéniques, pendant au moins 1 an après autogreffe et à vie après allogreffe Certaines polychimiothérapies anticancéreuses intensives Dons dirigés intrafamiliaux (encadrés réglementairement) Déficit immunitaire congénital cellulaire
Qualifications	
Phénotypé	Patients avec allo-anticorps érythrocytaires (réglementaire) Patientes de la naissance à la fin de la période procréatrice (réglementaire) Patients transfusés de façon itérative Phénotype érythrocytaire rare
Compatibilisé	Patients présentant ou ayant présenté ou suspecté de présenter un ou plusieurs allo-anticorps érythrocytaires (réglementaire)

CGR phénotypés

Le terme de *CGR phénotypé* signifie que le CGR n'apporte pas d'antigène que le patient ne possède pas dans les systèmes du groupe sanguin RH et KEL. Le phénotypage s'applique à tous les CGR antigéno-compatibles avec le receveur pour les 5 antigènes : RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) du système RH (Rh) et KEL1 du système KEL (Kell). Le phénotypage est « étendu » lorsque, en plus du phénotype RH-KEL, au moins un antigène d'autres systèmes (Duffy [FY], Kidd [JK], MNS, Lewis, etc.) est antigéno-compatible avec le receveur. Les CGR phénotypés sont indiqués chez les femmes non ménopausées, les patients transfusés de façon itérative et les patients de groupe sanguin rare. Le phénotypage étendu est indiqué chez les patients avec allo-anticorps érythrocytaire(s) (voir Tableau 157.1).

CGR comptabilisés

Il s'agit d'une analyse complémentaire de la recherche des anticorps irréguliers (RAI) anti-érythrocytaires par la mise en contact du sérum du patient avec des érythrocytes du CGR à transfuser. Le CGR est dit compatibilisé si l'épreuve de mise en contact est négative. Les CGR compatibilisés sont indiqués chez les patients présentant, ou ayant présenté, ou suspectés de présenter un ou plusieurs allo-anticorps érythrocytaires, et chez les sujets atteints de drépanocytose (voir Tableau 157.1).

CGR cytomégalovirus (CMV)-négatif

Il s'agit de CGR provenant de donneurs chez lesquels la recherche d'anticorps anti-CMV est négative au moment du don. Le CGR CMV-négatif est rare du fait de la haute prévalence de donneurs CMV-positifs (50 à 80 %). Indiqué jusqu'à une période récente chez les sujets sévèrement immunodéprimés CMV-négatifs, il n'a plus guère d'indications à l'heure actuelle quels que soient le terrain, l'âge ou la pathologie du patient, la déleucocytation systématique assurant une prévention [4].

CGR irradiés

L'irradiation avec une dose de 25 à 45 Gy a pour but de prévenir la réaction du greffon contre l'hôte (*graft-versus-host* [GVH]). Cette complication rare mais gravissime est sous-tendue par la présence de lymphocytes qui pourraient agir contre les antigènes d'histocompatibilité du receveur et proliférer. L'irradiation prévient la prolifération des cellules mononucléées immunocompétentes sans altérer la qualité des autres constituants sanguins. Les indications des CGR irradiés sont résumées dans le Tableau 157.1.

CGR déplasmatisés

Les CGR déplasmatisés contiennent moins de 0,5 g de protéines extracellulaires et ont un contenu très réduit en plaquettes. Ils sont recommandés chez les patients ayant des antécédents de réactions transfusionnelles anaphylactiques majeures et des antécédents de purpura post-transfusionnel (compte tenu de la déplaquettisation associée). Ils sont aussi indiqués en cas de déficit en immunoglobuline A (IgA) sérique avec anticorps anti-IgA. Le délai de préparation est de 45 minutes. Ils doivent être utilisés dans les 6 heures qui suivent la déplasmatisation.

CGR et cryoconservation

La cryoconservation des CGR à des températures inférieures à −30 °C permet de conserver les CGR pour une durée variant de 4 mois à 20 ans. Après décongélation, les CGR doivent être utilisés dans les 7 jours.

Plasma thérapeutique

Le plasma est obtenu soit lors d'un don de sang total, soit lors d'un don d'aphérèse. Le plasma est déleucocyté et habituellement congelé dans de brefs délais afin de maintenir l'activité biologique des facteurs de coagulation thermolabiles. Le plasma fait l'objet de dépistage de certaines maladies infectieuses transmissibles comme les autres PSL, et de sécurisation dont la méthode diffère selon le type de plasma [5].

Les types de plasma thérapeutique disponibles

En dehors d'une exception, il s'agit de plasma frais congelé (PFC).

PFC sécurisé par quarantaine (PFC-Se)

Le PFC-Se est issu d'aphérèse ou de sang total et congelé dans les 24 heures qui suivent le prélèvement sans aucun traitement physicochimique. Le plasma est conservé pendant un minimum de 60 jours, ce qui permet de couvrir la phase de silence biologique des virus faisant l'objet de dépistage systématique obligatoire. Le volume est compris entre 200 et 850 ml [5].

PFC traité par amotosalen (PFC-IA)

Le PFC-IA est préparé à partir d'un plasma unitaire déleucocyté traité par un psoralène, l'amotosalen-HCI, puis illuminé par les rayons ultraviolets A. Le plasma est secondairement filtré afin d'éliminer l'amotosalen et congelé dans les 8 heures qui suivent le prélèvement. Le volume des PFC-IA est compris entre 200 et 300 ml [5].

PFC viro-atténué par solvant détergent (PFC-SD)

Le PFC-SD est préparé à partir d'un mélange de plus de 100 dons du même groupe ABO. L'inactivation des virus enveloppés est effectuée par un solvant et un détergent qui sont ensuite éliminés. Ce procédé industriel a conféré récemment au PFC-SD un statut juridique différent des autres plasmas, le classant dans la catégorie des médicaments dérivés du sang. Il n'est plus élaboré par l'Établissement français du sang (EFS).

Plasma lyophilisé (PLYO)

Ce plasma n'est pas congelé mais cryodesséché. Élaboré par le Centre de transfusion sanguine des Armées, il est destiné aux unités militaires déployées en opérations extérieures. Il provient d'un mélange d'au maximum 10 dons différents de groupes sanguins A, B et AB exempts d'anticorps immuns anti-A ou anti-B pour obtenir un plasma à usage « universel » du point de vue du groupe ABO. Le PLYO est préparé à partir de plasma traité par amotosalen. Il doit être reconstitué au lit du patient avec 200 ml d'eau pour préparation injectable afin d'obtenir un volume final de 210 ml [5].

Composition

La déleucocytation des PFC élimine la quasi-totalité des éléments figurés du sang. Le plasma contient l'ensemble des facteurs de la coagulation et les fractions du complément. Une concentration minimale après décongélation de 2 g/l pour le fibrinogène et d'au moins 0,5–0,7 UI/ml pour le facteur VIII garantit la préservation de l'activité des facteurs de coagulation.

Le plasma est le seul produit apportant du facteur V, du plasminogène, de la protéine S, de la métalloprotéase clivant le facteur Von Willebrand (ADAMTS13) et certaines fractions du complément.

Conservation

Les PFC sont conservés à une température inférieure à −25 °C pour une durée maximale d'un an. Après décongélation au bain-marie à 37 ± 2 °C sur une durée variant entre 30 et 50 minutes et dépendant du volume de la poche, les PFC doivent être transfusés dans les 6 heures [5]. Le PLYO est conservé à l'abri de la lumière pour une durée maximale de 2 ans à une température comprise entre 2 et 25 °C.

Contre-indications

En cas d'allergie après transfusion d'un lot de PFC-SD, il est recommandé d'utiliser un autre lot. Une allergie connue à l'amotosalen et aux psoralènes contre-indique l'utilisation de PFC-IA.

Concentrés de plaquettes (CP)

Types de CP

Il existe deux types de CP : ceux obtenus par séparation de dons de sang total et mélangés, et ceux obtenus par aphérèse (CPA).

Les CPA sont recueillis à partir d'un seul don et contiennent en moyenne $4{,}8 \times 10^{11}$ plaquettes par CP dont le volume varie entre 200 et 650 ml. Les CPA sont la seule thérapeutique efficace en cas d'allo-immunisation du receveur dans le système HLA (*human leucocytes antigen*) et/ou HPA (*human platelet antigen*).

Les mélanges de concentrés de plaquettes standard déleucocytés (MCPS) proviennent de 4 à 8 produits de même groupe ABO (entre 2 et 12 donneurs). Ils contiennent une quantité moyenne de $4{,}1 \times 10^{11}$ plaquettes par CP dans un volume variant de 80 à 720 ml.

En France, CPA et MCPS sont déleucocytés depuis avril 1998 et contiennent moins de 10^6 leucocytes. Des transformations peuvent être effectuées en plus de la déleucocytation (irradiation, déplasmatisation et cryoconservation). Des qualifications (phénotypé, compatibilisé et CMV-négatif) peuvent être attribuées selon leurs caractéristiques. Les indications chez l'adulte sont résumées dans le Tableau 157.2.

Tableau 157.2

Principales indications chez l'adulte des transformations et qualifications des concentrés plaquettaires.

Transformations	Indications
Irradiation	Prévenir la GVH post-transfusionnelle : – chez les patients porteurs d'un déficit immunitaire congénital cellulaire avant et pendant un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques autologues, médullaires ou sanguines – chez les patients traités par greffes de cellules souches hématopoïétiques autologues ou allogéniques dès le début du conditionnement jusqu'à un an après autogreffe et à vie après allogreffe – chez les patients traités par analogues des purines et pyrimidines, immunoglobulines antilymphocytaires et antithymocytaires – immunosuppression T profonde hors VIH (par exemple traitement de maladie de Hodgkin de stade IIIB ou IV) – en cas de transfusion de CPA issus d'un don intrafamilial quel que soit le degré de parenté entre le donneur et le receveur – en cas de transfusion de CP HLA-compatibles quel que soit le degré d'immunocompétence du receveur si le donneur est HLA identique ou approchant
Déplasmatisation	Antécédents de réactions transfusionnelles anaphylactiques majeures Déficit en IgA sériques avec présence d'anticorps anti-IgA chez le receveur
Cryoconservation	CPA de phénotype (HPA et éventuellement HLA) rare
Qualifications	
Phénotypé	État réfractaire avec allo-immunisation anti-HLA ou anti-HPA
Compatibilisé	Mêmes indications que pour les CP phénotypes avec échec des CPA phénotypés État réfractaire avec allo-immunisation anti-HLA polyspécifique

CPA : concentrés de plaquettes d'aphérèse ; GVH : réaction du greffon contre l'hôte ; HLA : *human leukocyte antigen* ; HPA : *human platelet antigen* ; IgA : immunoglobulines A.

- *CP irradiés* : les CP irradiés sont exposés à une dose de rayonnements ionisants de 25 à 45 Gy afin de prévenir la GVH post-transfusionnelle.

- *Déplasmatisation* : l'objectif de la déplasmatisation est de ramener la quantité de protéines extracellulaires inférieure à 0,5 g par unité. Le temps de mise à disposition des CP déplasmatisés varie de 2 à 24 heures car la déplasmatisation ne peut pas être effectuée dans tous les sites transfusionnels. La déplasmatisation entraîne une diminution du rendement post-transfusionnel.
- *Cryoconservation* : la cryoconservation qui entraîne une déplasmatisation simultanée permet une conservation prolongée des CPA ; cependant, le rendement transfusionnel est inférieur de 50 % à celui obtenu avec des CPA frais. Ils sont indiqués pour les phénotypes rares.
- *Phénotypage* : un CPA est dit phénotypé quand en plus des déterminations du groupe ABO et de l'antigène RH1 qui sont systématiques, la détermination d'antigènes dans les systèmes HLA et HPA est effectuée. Par définition, les MCP ne peuvent pas avoir la qualification de phénotypés. Ils sont indiqués en cas d'état réfractaire avec allo-immunisation anti-HLA ou anti-HPA et thrombopénie centrale chez des patients allo-immunisés.
- *Compatibilisé* : il s'agit de CPA phénotypés pour lesquels une épreuve de compatibilité a démontré que le sérum du patient ne contenait pas d'anticorps HLA et/ou HPA dirigés contre le donneur. Les indications des CPA compatibilisés sont celles des CPA phénotypés lorsque la transfusion de CPA phénotypés ne permet pas d'obtenir un bon rendement transfusionnel ou lorsque la spécificité des anticorps anti-HLA et/ou anti-HPA est trop large et ne permet donc pas de sélectionner des CPA phénotypés compatibles.
- *CMV-négatif* : comme pour les CGR, cette qualification n'a plus d'indication, la déleucocytation étant censée assurer une prévention de la transmission du CMV par transfusion pour tous les patients.

Conservation

Les CP contiennent un anticoagulant dont la nature varie selon le type de CP. La durée de validité des CP en France est de 5 jours. Au cours de la conservation des CP, la concentration de lactate augmente dans le milieu de conservation et est responsable d'une acidification du milieu, ce qui peut influencer le rendement plaquettaire. En cas de causes surajoutées de consommation plaquettaire (infection, splénomégalie, coagulation intravasculaire disséminée [CIVD], complication d'une allogreffe), il serait théoriquement préférable de transfuser des CP ayant une durée de conservation la plus courte possible, bien qu'il n'y ait pas d'évidence pour supporter cette pratique.

Les CP sont conservés à une température comprise entre 20 et 24 °C sous agitation permanente. Après réception dans le service de soins, les plaquettes peuvent être conservées à température ambiante et sans agitation pour une durée maximale de 6 heures.

Bases immuno-hématologiques simplifiées de la transfusion

Groupes sanguins érythrocytaires

Système ABO

Il s'agit d'un système tissulaire présent sur de nombreuses cellules de l'organisme. Il comporte deux antigènes génétiquement induits : A et B. Le groupe sanguin est défini par les antigènes présents à la surface des cellules, donc des érythrocytes. Il y a quatre possibilités d'expression, donc quatre groupes (Tableau 157.3). Les sujets du groupe O ne présentent ni l'antigène A, ni l'antigène B. La fréquence des différents groupes du système ABO en France est indiquée dans le Tableau 157.3. Elle varie selon les populations, et d'autant plus avec l'éloignement génétique.

Tableau 157.3

Phénotypes de groupe sanguin dans le système ABO et fréquence approximative dans la population française.

Groupe	A	B	AB	O
Antigène	A	B	A et B	ni A, ni B
Anticorps	Anti-B	Anti-A	Absence	Anti-A et anti-B
Fréquence approximative en France	45 %	9 %	3 %	42 %

Chaque sujet possède dans son sérum les anticorps dirigés contre les antigènes qu'il ne possède pas sur les érythrocytes (voir Tableau 157.3). Ce sont des immunoglobulines de classe IgM, agglutinantes. Ces anticorps

sont naturels (existant en dehors de toute stimulation antigénique) et réguliers (constants, présents chez tous les individus un peu après la naissance, persistant toute la vie). Ainsi, un sujet de groupe A possède des anticorps anti-B, un sujet de groupe B des anticorps anti-A, un sujet de groupe O possède à la fois des anticorps anti-A et anti-B, et un sujet de groupe AB ne possède aucun anticorps (voir Tableau 157.3).

Pour la transfusion de CGR, la compatibilité dans le système ABO est une règle impérative liée à la dangerosité des anticorps anti-A et anti-B du receveur. Elle est représentée sur la Figure 157.1.

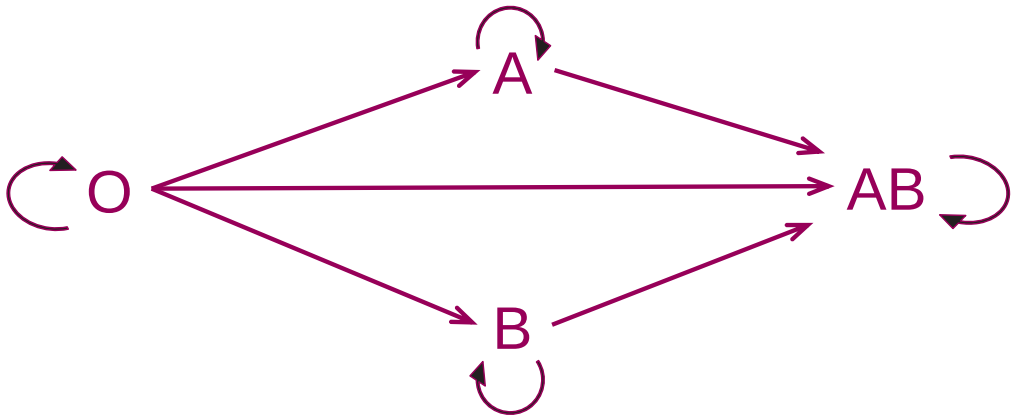


FIG. 157.1 **Règles de compatibilité pour la transfusion de concentrés de globules rouges (CGR).**

Système RH

Il s'agit d'un système antigénique strictement érythrocytaire. Il comprend environ 60 antigènes, dont 5 principaux, d'intérêt transfusionnel car très immunogènes : les antigènes usuellement dénommés D, C, E, c, e. L'antigène D est le plus immunogène. Traditionnellement, les sujets porteurs de l'antigène D sont dits « Rh positif », et des sujets non porteurs « Rh négatif » (environ 15 % de la population française). Il est à noter qu'il n'existe pas d'antigène d, même si certains jeux d'écriture font apparaître ainsi l'absence d'antigène D.

Il existe plusieurs nomenclatures et écritures des systèmes de groupes sanguins en général, et de ce système en particulier [6]. La terminologie usuelle (dite de Fisher et Race) des phénotypes du système RH utilise des lettres de l'alphabet (D, C, E, c, e) et y adjoint un signe + ou –. À cette nomenclature tend à se substituer sur les cartes de groupe et l'étiquetage des PSL une terminologie internationale alphanumérique (Tableau 157.4). Dans cette dernière, D + est RH1, D– est RH-1, C + est RH2, E + est RH3, c + est RH4, e + est RH5.

Tableau 157.4

Correspondance des nomenclatures usuelles et internationales du système RH, ainsi que la fréquence approximative des principaux phénotypes dans la population française.

Nomenclature usuelle (Fisher et Race)	Nomenclature internationale alphanumérique	Fréquence en France
D + C + E- c + e +	RH : 1, 2, –3, 4, 5	34 %
D + C + E- c- e +	RH : 1, 2, –3, –4, 5	20 %
D + C + E + c + e +	RH : 1, 2, 3, 4, 5	13 %
D + C– E + c + e +	RH : 1, –2, 3, 4, 5	12 %
D– C– E- c + e +	RH : –1, –2, –3, 4, 5	15 %

Les autres phénotypes D + (RH1) représentent moins de 6 % de la population, et les autres phénotypes D– (RH–1) moins de 1 %.

Les anticorps développés contre ces antigènes sont immuns, acquis et irréguliers. Autrement dit, l'absence de l'antigène n'entraîne pas la présence naturelle de l'anticorps correspondant (contrairement au système ABO). Les anticorps sont des immunoglobulines de classe IgG et peuvent apparaître après

sensibilisation, même chez des patients immunodéprimés. La cause peut être une transfusion antigéno-incompatible, une grossesse, ou une greffe d'organe.

L'antigène D (RH1) est le plus immunogène. En cas de transfusion d'un PSL de donneur D + (RH1) à un receveur D– (RH-1), un anticorps anti-D apparaîtra dans 50 à 80 % des cas. Ce phénotype doit toujours être respecté lors d'une transfusion de CGR. Lorsqu'on transfuse un CGR phénotypé compatible, l'ensemble des 5 antigènes majeurs du système RH est respecté.

L'allo-immunisation peut être responsable d'hémolyse immédiate ou retardée en cas de transfusion antigéno-incompatible. L'allo-immunisation d'une mère de phénoype D– (ou RH-1) peut induire une maladie hémolytique du nouveau-né par passage des allo-anticorps chez un fœtus de phénotype D + (RH1). En cas de stimulus antigénique D (RH1), de la naissance à la ménopause, une femme D– (RH-1) doit recevoir dans les 48 heures (ou 72 heures au plus tard) des immunoglobulines anti-D (RH1) qui préviennent la possible allo-immunisation afin de pouvoir mener sans danger une grossesse ultérieure. D'autres allo-immunisations maternofœtales peuvent être responsables d'hémolyse, notamment avec les allo-anticorps anti-c (RH4) et anti-KEL1.

Il est à noter que, d'une part, l'association allélique du système RH fait que les sujets de phénotype D– (RH-1) présentent toujours l'antigène c (RH4), et que, d'autre part, environ 25 % des sujets de phénotype D + (RH1) ne présentent pas l'antigène c (RH4) (voir Tableau 157.4). Cela signifie que si des sujets RH D + sont transfusés avec des CGR de phénotype RH D–, environ un quart d'entre eux sont exposés au risque d'allo-immunisation anti-c. Donc, la prétendue innocuité de la transfusion de CGR de groupe O RH-1 (dit O « négatif ») en urgence vitale immédiate à des receveurs dont le phénotype érythrocytaire est inconnu est contestable, tout particulièrement quand il s'agit de femmes susceptibles d'avoir une grossesse ultérieure.

Le système KEL

Le système Kell (ou KEL dans la nomenclature internationale) comporte plusieurs antigènes dont un majeur, l'antigène K (ou KEL1), très immunogène. Les anticorps anti-KEL1, sont acquis (immuns) et irréguliers. Environ 10 % des sujets présentent cet antigène en France. Cet antigène est pris en compte dans le phénotype érythrocytaire standard et figure systématiquement sur les documents immuno-hématologiques. On évite l'allo-immunisation anti-KEL1 en transfusant du sang phénotypé KEL-1.

Autres systèmes de groupe sanguin

Il en existe plusieurs [6], notamment les systèmes Duffy (FY), Kidd (JK), MNSs (MNS), fonctionnant indépendamment. Moins fréquemment en cause dans une allo-immunisation, ils peuvent avoir des implications cliniques, notamment chez les patients transfusés de façon itérative, et leur identification est intégrée au phénotype érythrocytaire étendu.

Examens immuno-hématologiques prétransfusionnels

Les examens immuno-hématologiques effectués systématiquement avant une transfusion sanguine comprennent :

- deux déterminations des antigènes du système ABO et du phénotype érythrocytaire standard RH et KEL, donc des 6 antigènes : D (RH1), C (RH2), E (RH3), c (RH4), e (RH5) et K (KEL1). Afin d'éviter toute erreur d'identification, ce groupage sanguin doit être effectué sur deux échantillons distincts (résultant de deux actes de prélèvement différents, par deux personnes différentes si possible) ;
- une recherche d'anticorps irréguliers, encore dénommée agglutinines irrégulières (RAI) : elle est obligatoire avant transfusion. Son délai de validité est de 3 jours dans la majorité des cas. Ce délai peut être raccourci à 24 heures en cas de transfusion itérative, ou allongé à 21 jours en l'absence de stimulation antigénique dans les 6 mois précédents. En règle, hors système ABO, tous les anticorps irréguliers sont acquis, mais il y a des exceptions. Les situations d'urgence vitale peuvent conduire à ne pas attendre les résultats de ces examens, mais ils devront de toute façon être réalisés pour adapter dès que possible le choix des PSL.

D'autres examens peuvent occasionnellement s'avérer nécessaires :

- l'épreuve directe de compatibilité (*cross-matching*) est un examen complémentaire de la RAI. De réalisation longue, il est effectué en cas de positivité de celle-ci et consiste à tester un échantillon de plasma/sérum du receveur vis-à-vis des érythrocytes du CGR à transfuser ;
- phénotype érythrocytaire étendu : au phénotype érythrocytaire standard est associée la recherche du phénotype dans certains autres systèmes (JK, FY, MNS). Cette recherche est importante chez les patients appelés à être transfusés de façon itérative ou ayant une allo-immunisation multiple.

Transfusion de PFC

La règle est de transfuser des PFC isogroupe ABO [5]. Les impératifs de la compatibilité sont rappelés dans la figure 157.2. Dans les cas d'urgence vitale où les résultats de la détermination du groupe ABO du patient ne peuvent être attendus avant transfusion, le plasma de groupe AB peut être transfusé avant obtention du résultat. Il ne contient pas d'anticorps anti-A ou anti-B, est compatible avec le sang de patients de groupes sanguins A, B, AB et O. Le groupe AB est relativement rare (3 % en France). Afin d'augmenter le stock de PFC potentiellement disponible en cas d'urgence vitale, la transfusion de plasma de groupe A a été proposée et récemment rapportée comme acceptable en termes de morbidité [7]. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer cette alternative [8].

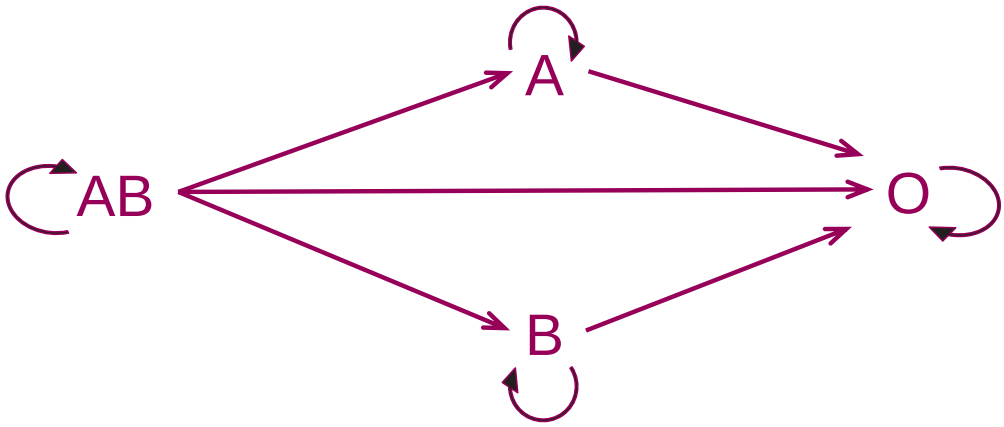


FIG. 157.2 **Règles de compatibilité pour la transfusion de plasma.**

Transfusion de CP

Compatibilité ABO

La transfusion CP de même groupe ABO que le receveur est recommandée. Elle permet d'augmenter le rendement transfusionnel. Elle n'est pas toujours possible et dépend de la disponibilité des CP.

Selon le groupe sanguin ABO du donneur et du receveur, deux types d'incompatibilité transfusionnelle peuvent survenir :

- l'incompatibilité mineure : les plaquettes de donneur de groupe sanguin O transfusées à des patients de groupe A (ou B ou AB). Le rendement transfusionnel plaquettaire est habituellement bon. Le problème réside dans la présence résiduelle de plasma contenant des anticorps anti-A (et/ou anti-B) pouvant être à l'origine d'une hémolyse chez le receveur en cas de taux élevé d'anticorps dans le CP ;
- l'incompatibilité majeure : les anticorps ABO du patient reconnaissent des antigènes plaquettaires ABO (par exemple plaquettes de donneur A transfusées à un patient de groupe O). Les conséquences d'une telle incompatibilité sont un mauvais rendement transfusionnel dont le degré est variable selon le taux d'anticorps du receveur (taux qui peut augmenter au cours du temps) et du type d'antigène (plus ou moins exprimé à la surface plaquettaire).

Compatibilité RH

La transfusion de CP RH1-compatible est recommandée. Les CP contiennent des hématies résiduelles qui peuvent induire une allo-immunisation érythrocytaire en cas de plaquettes de donneurs RH1 transfusées à un patient RH-1. Cela peut avoir des conséquences importantes chez une femme non ménopausée. Si la transfusion de CP RH1 est inévitable chez une receveuse RH-1 non ménopausée, une injection d'immunoglobulines anti-D est effectuée dans les 72 heures suivant la transfusion de CP afin de prévenir l'allo-immunisation.

Compatibilité HLA et HPA

Le phénotypage HLA et HPA des CP et du receveur ainsi que la compatibilité doivent être réalisés quand une allo-immunisation est découverte chez le receveur afin d'assurer l'efficacité transfusionnelle et d'éviter des impasses thérapeutiques.

La recherche d'anticorps anti-HLA est systématique chez la femme ayant eu des enfants et chez le sujet ayant des antécédents de transfusion. La recherche d'anticorps anti-HPA sera effectuée si la transfusion HLA-compatible ne permet pas d'obtenir un bon rendement transfusionnel.

Principales indications des produits sanguins

Indications des CGR

L'anémie est fréquente chez les patients de réanimation. Au troisième jour de leur séjour, 90 % des patients en présentent une [2, 9]. Elle est associée à une augmentation de la mortalité chez certains patients en contexte périopératoire [10, 11] et chez les patients de réanimation ayant une pathologie cardiaque [12]. L'objectif de la transfusion de CGR est d'optimiser le transport artériel en oxygène (TaO_2) afin de satisfaire les besoins tissulaires et cellulaires en oxygène (VO_2). Le TaO_2 est directement dépendant du débit cardiaque (Qc) et de la concentration artérielle en O_2 (CaO_2) selon l'équation :

$TaO_2 = Qc \times CaO_2$

La CaO_2 dépend de la concentration en Hb ([Hb]) et de la saturation de l'Hb en oxygène (SaO_2), la quantité d'O_2 sous forme dissoute étant négligeable :

$CaO_2 = ([Hb] \times SaO_2 \times 1{,}39) + (0{,}03 \times PaO_2)$

La disponibilité en O_2 est donc liée à la SaO_2, à la [Hb], au débit cardiaque, à la distribution du sang dans la microcirculation et à l'affinité de l'Hb pour l'O_2 (elle-même dépendante du pH, de la PCO_2, de la température et de la concentration en 2,3-diphosphoglycérate). En cas d'anémie, des mécanismes compensateurs sont développés afin de satisfaire les besoins tissulaires et cellulaires en O_2. Ces capacités d'adaptation dépendent de l'état du patient et des pathologies associées. Ainsi, le seuil au-dessous duquel l'anémie peut être délétère ou le seuil de [Hb] pour lequel la transfusion de CGR est bénéfique doit théoriquement prendre en compte différents facteurs qui incluent les capacités d'adaptation à l'anémie, la maladie sous-jacente, les pathologies associées générales ou locales (par exemple hypoxémie, anomalie de l'extraction de l'O_2, insuffisance cardiaque, hypoperfusion cérébrale). C'est pour cette raison que l'application de recommandations définissant les indications de CGR en fonction de la [Hb] pour une population donnée doit tenir compte d'un faisceau d'éléments qui incluent les comorbidités du patient, les médications, le contexte périopératoire ou non, la volémie, les perspectives de saignement persistant et la tolérance clinique de l'anémie. Bien qu'un seul essai randomisé ait intégré des symptômes de mauvaise tolérance de l'anémie dans les indications de transfusion [13], il est recommandé que la prescription de CGR repose à la fois sur la tolérance de l'anémie et la [Hb] [14].

Seuil transfusionnel dans la population générale de réanimation

Un seuil transfusionnel de 7 g/dl chez la majorité des patients de réanimation est recommandé [15]. L'étude TRICC (*Transfusion Requirements In Critical Care*), randomisée contrôlée, incluant 838 patients euvolémiques, a montré l'absence de différence de mortalité entre patients transfusés de façon restrictive avec comme seuil de [Hb] 7 g/dl (et objectif transfusionnel compris entre 7 et 9 g/dl) et ceux transfusés de façon « libérale » au seuil de 10 g/dl avec un objectif compris entre 10 et 12 g/dl d'Hb (mortalité : 18,7 % versus 23,3 % ; $p = 0{,}11$) [16]. Dans les sous-groupes de patients âgés de moins de 55 ans et chez les moins graves (score APACHE II < 20), une pratique transfusionnelle restrictive était associée à une diminution significative de la mortalité. Outre que cet essai excluait les patients qui avaient un saignement actif, il n'avait pas la puissance nécessaire pour certaines analyses de sous-groupe, notamment celle des patients atteints de pathologie cardiovasculaire.

Patients en choc septique

Les patients en choc septique présentent des anomalies de la microcirculation et de l'extraction tissulaire de l'oxygène qui pourraient les rendre plus sensibles à l'anémie que d'autres patients de réanimation. Les études cliniques supportant un seuil transfusionnel plus élevé au cours du choc septique sont controversées. Un essai randomisé contrôlé a montré le bénéfice de la transfusion de CGR chez les patients anémiques ([Hb] < 9 g/dl) à la phase aiguë du choc septique lorsqu'elle était associée à d'autres traitements permettant d'atteindre une $SvO_2 > 70$ % dans les six premières heures de la prise en charge [17]. La *Surviving Sepsis Campaign* recommande de maintenir un hématocrite > 30 % en cas d'hypoperfusion dans les six premières heures d'un choc septique [18]. Toutefois, cette étude présente des limites (monocentrique, mortalité très élevée dans le groupe témoin), posant le problème de la validité externe de ses résultats. Le bénéfice d'une telle attitude n'a d'ailleurs pas été confirmé par des essais randomisés contrôlés ultérieurs [19, 20]. Dans un de ces essais incluant 998 patients en choc septique, il a été montré qu'un seuil transfusionnel de 7 g/dl était

comparable en termes de pronostic et d'accident cardiaque ischémique à un seuil de 9 g/l [21]. Toutefois, cette étude incluait toute la période du séjour en réanimation et n'a pas étudié spécifiquement l'impact des six premières heures de la prise en charge [21].

Patients neurolésés

Chez les patients neurolésés, plusieurs facteurs peuvent altérer l'apport en O_2 aux cellules cérébrales, notamment : une hypoxie associée, une hypovolémie concomitante, une augmentation de la pression intracrânienne, un vasospasme ou une altération de l'autorégulation du débit sanguin cérébral. L'augmentation du ratio d'extraction de l'O_2 par les cellules cérébrales va compenser en partie cette diminution du TaO_2. Une optimisation du TaO_2 par la transfusion de CGR permettrait de diminuer l'ischémie cérébrale. Cependant, l'augmentation de la viscosité sanguine post-transfusionnelle pourrait avoir l'effet inverse. Les résultats des études cliniques sont équivoques et le bénéfice de la transfusion reste controversé. Des experts recommandent le maintien d'une [Hb] > 7 g/dl en cas de traumatisme crânien et d'une [Hb] > 9 g/dl en cas de traumatisme crânien grave avec ischémie cérébrale [15]. Ces recommandations ne reposent pas sur les résultats d'essais randomisés ; le seul essai de ce type effectué chez les patients ayant un traumatisme crânien comparant les seuils de 7 g/dl de [Hb] et de 10 g/dl n'a pas montré de bénéfice sur le pronostic fonctionnel à 6 mois de la stratégie libérale [22]. Il n'y a pas d'essai randomisé permettant de justifier un seuil transfusionnel plus qu'un autre chez les patients ayant une hémorragie sous-arachnoïdienne. Dans cette population, les études observationnelles rapportent des résultats contradictoires ; le maintien d'une [Hb] entre 8 et 10 g/dl est recommandé par des experts [15].

Antécédents et facteurs de risque de cardiopathie ischémique

Afin de satisfaire les besoins tissulaires en oxygène, un des moyens adaptatifs de l'organisme à l'anémie est l'augmentation du Qc, notamment par augmentation de la fréquence cardiaque. Celle-ci est responsable d'une augmentation des besoins myocardiques en O_2. En cas de cardiopathie ischémique, cette augmentation des besoins en O_2 va aggraver l'inadéquation entre apports et besoins et aggraver l'ischémie myocardique. Des études observationnelles montrent une sensibilité accrue à l'anémie des patients ayant des maladies cardiovasculaires, suggérant que cette population bénéficierait d'un seuil transfusionnel supérieur à celui recommandé pour la population générale de réanimation [10, 12]. Aucun essai randomisé large n'est actuellement disponible chez les patients de réanimation ayant des pathologies cardiovasculaires. Les recommandations proviennent d'analyses de sous-groupes d'essais randomisés contrôlés ou d'essais effectués dans un contexte périopératoire. Une analyse de sous-groupe de patients inclus dans l'étude TRICC et ayant un antécédent de cardiopathie ischémique ne montrait pas de différence de mortalité entre les patients ayant une [Hb] comprise entre 7 et 9 g/dl et ceux ayant une [Hb] entre 10 et 12 g/dl (mortalité de 20,5 % dans le groupe stratégie restrictive versus 22,9 % dans le groupe stratégie libérale) [16]. Dans ce même essai, le nombre d'accidents cardiaques ischémiques était supérieur dans le groupe « stratégie libérale » (2,9 % versus 2 %, p= 0,02). Toutefois, il est possible que les patients souffrant de pathologie cardiovasculaire les plus à risque aient été exclus de cette étude car 20 % des patients éligibles et non randomisés souffraient de pathologies cardiaques. Deux larges essais randomisés n'ont pas retrouvé d'effet délétère de pratique transfusionnelle restrictive chez les patients ayant des cardiopathies ischémiques en chirurgie [13, 23]. L'étude FOCUS a comparé le pronostic de patients de plus de 50 ans ayant des antécédents ou des facteurs de risque de cardiopathie ischémique et transfusés, soit de façon restrictive (seuil de [Hb] < 8 g/l), soit de façon libérale (seuil de [Hb] < 10 g/l) en postopératoire d'une chirurgie de fracture de hanche [13]. Il n'y avait pas de différence de mortalité ni d'événements cardiovasculaires indésirables entre les deux groupes de patients. Toutefois, un biais de sélection est probable dans cette étude. L'essai TRACS (*Transfusion Requirements After Cardiac Surgery*) a comparé le pronostic des patients après chirurgie cardiaque programmée transfusés en CGR pour maintenir un hématocrite ≥ 30 % ou ≥ 24 % [23]. Il n'y avait pas de différence de pronostic (critère de jugement composite incluant la mortalité et des défaillances d'organes) entre les deux groupes [23]. Il est recommandé, chez les patients de réanimation ayant des antécédents de cardiopathie, mais en l'absence de syndrome coronarien aigu (SCA), de transfuser à un seuil de 7 g/dl de [Hb] [4].

Syndrome coronarien aigu

En cas de SCA, un seuil transfusionnel de 10 g/dl est recommandé [4]. Cependant, d'autres experts internationaux recommandent un seuil > 8–9 g/dl [15]. Il n'y a pas de large essai randomisé comparant des pratiques transfusionnelles libérale et restrictive dans cette population. Deux études randomisées pilotes incluant 110 patients et 45 patients avec SCA ou infarctus du myocarde rapportent des résultats contradictoires [24, 25]. Après ajustement sur l'âge, Carson et al. notent une augmentation d'événements

indésirables (décès, infarctus du myocarde, revascularisation coronarienne non programmée) dans le groupe de patients transfusés de façon restrictive ([Hb] 10 g/dl) (25,9 % versus 10,9 % ; risque relatif [RR] = 2,38 ; intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,99–5,73) [24]. Cooper et al. montrent moins d'événements indésirables incluant le décès, la récidive d'accident ischémique myocardique dans le groupe « restrictif » (hématocrite-seuil < 24 %) que dans le groupe « libéral » (hématocrite-seuil < 30 %) (38 % versus 13 % des patients ; p= 0,046) [25]. Aucune recommandation ne peut être faite à partir des résultats de ces études compte tenu de leur faible effectif. Dans une large étude observationnelle rétrospective incluant 78 974 patients de plus de 65 ans et hospitalisés pour infarctus du myocarde, le taux d'hématocrite à l'admission était directement lié à la mortalité à J + 30 [26] ; la transfusion avait un effet protecteur pour un hématocrite < 33 % comme seuil transfusionnel.

En périopératoire

Un seuil transfusionnel de 7 g/dl de [Hb] chez les patients sans antécédent particulier est recommandé. En cas d'antécédents cardiovasculaires, le maintien de la [Hb] > 8–9 g/dl en périopératoire est recommandé [4]. Un seuil transfusionnel de 10 g/l est recommandé en cas de mauvaise tolérance clinique de l'anémie, en présence d'un SCA, d'insuffisance cardiaque avérée, d'un traitement par bêta-bloquants [4, 27]. Alors que des études observationnelles montrent une association entre volume de CGR et mauvais pronostic des patients ayant un cancer et traités par chirurgie, un essai randomisé monocentrique incluant 198 patients ayant une chirurgie pour cancer a récemment rapporté le bénéfice d'une stratégie transfusionnelle libérale ([Hb] ≥ 9 g/dl) en comparaison avec une stratégie restrictive (7 g/dl). D'autres évidences sont nécessaires avant de pouvoir recommander une stratégie libérale de transfusion périopératoire chez des patients opérés pour un cancer [28].

Hémorragie digestive

L'étude TRICC a exclu les patients ayant une hémorragie digestive. Les résultats de cet essai ne sont pas simplement transposables aux patients souffrant de saignement digestif du fait de plusieurs facteurs qui incluent : une possible instabilité circulatoire, la présence d'une hypovolémie, une [Hb] qui ne reflète pas la perte sanguine à la phase aiguë, la présence fréquente de comorbidités cardiovasculaires et la présence possible d'une hypertension portale en raison de laquelle la transfusion pourrait favoriser la pérennisation du saignement [16, 29]. Chez des patients souffrant de saignement digestif haut, un large essai randomisé a comparé l'impact sur la mortalité à 45 jours d'une stratégie transfusionnelle restrictive (seuil à 7 g/dl avec objectif situé entre 7 et 9 g/dl) et d'une stratégie libérale (seuil à 9 g/dl, avec un objectif compris entre 9 et 11 g/l) [30]. Le rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) de décès était de 0,55 (IC95 % : 0,33–0,92), en faveur de la stratégie transfusionnelle restrictive [30].

Traumatismes graves

Hors traumatisme crânien et hors transfusion massive, le seuil transfusionnel recommandé est de 7 g/dl [4].

Patients d'onco-hématologie

Les patients d'onco-hématologie ont des causes surajoutées d'anémie en comparaison aux autres patients de réanimation du fait d'une infiltration médullaire ou de l'exposition aux traitements cytotoxiques. Quand une thrombopénie est associée, un seuil transfusionnel à 8 g/dl de [Hb] est justifié du fait du retentissement de l'anémie sur le temps de saignement. Ce seuil peut être modulé en cas de saignement ou d'infection sévère. Ces recommandations ne reposent pas sur des résultats d'essais randomisés.

Indications du plasma thérapeutique

Les indications de PFC homologues ont récemment été révisées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Haute autorité de santé (HAS) [5]. La chute du taux des facteurs de coagulation en cas de défaillance multiviscérale sans saignement ou sans geste invasif envisagé n'est pas une indication à l'administration de PFC. Différentes situations clinicobiologiques sont envisagées ci dessous.

- En cas d'hémorragie d'intensité modérée, peu évolutive ou contrôlée, des PFC sont administrés si les tests de la coagulation montrent un ratio temps de Quick patient/témoin > 1,5 ou un taux de prothrombine (TP) < 40 %. Un volume de PFC égal à 10–15 ml/kg sera transfusé initialement.
- Hémorragie majeure, choc hémorragique ou situation à risque d'hémorragie massive : dans ce cas, la transfusion de PFC est intense, précoce et non restrictive. Les PFC sont prescrits en association aux CGR

avec un ratio PFC/CGR compris entre 1:2 et 1:1, sans se fonder sur les résultats de test biologiques [5]. Cette situation fait l'objet d'un paragraphe spécifique plus loin.

- En neurochirurgie, les patients traumatisés crâniens graves sont à haut risque de coagulopathie [31]. En l'absence de transfusion massive, le seuil transfusionnel pour le PFC dans cette situation est un TP < 50 %. Ce seuil est de 60 % en cas de pose d'un capteur de pression intracrânienne. En cas de transfusion massive, les mêmes règles s'appliquent en neurotraumatologie.
- En chirurgie cardiaque, la transfusion de PFC est envisagée en cas d'association de saignement microvasculaire et d'un déficit en facteurs de la coagulation (TP ≤ 40 % ou TCA > 1,8 × témoin et temps de thrombine normal). En cas de saignement chirurgical, la prise en charge inclut une reprise chirurgicale et une transfusion de PFC guidée par les résultats des tests de coagulation et des algorithmes.
- Une CIVD avec effondrement de facteurs de la coagulation (TP < 35–40 %) associée à une hémorragie active ou à un risque hémorragique est une indication à la transfusion de PFC (10–15 ml/kg). En cas d'hypofibrinogénémie (< 1 g/dl) persistante malgré la transfusion de PFC, du fibrinogène sous forme de concentrés purifiés de fibrinogène sera administré. En l'absence de saignement, aucun produit sanguin ne sera administré quelles que soient les valeurs biologiques [32]. Dans tous les cas, le traitement de la cause est une priorité.
- En cas de déficit en protéines plasmatiques intervenant dans l'hémostase et celles-ci ne pouvant être apportées sous forme purifiée telle que le facteur V, l'administration de PFC permettra de corriger transitoirement ce déficit s'il existe un syndrome hémorragique ou bien avant un geste invasif. Il en est de même pour un déficit en facteurs de la coagulation dont une forme purifiée existe mais n'est pas disponible immédiatement [5].
- Au cours des micro-angiopathies thrombotiques – purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et syndrome hémolytique et urémique (SHU) –, les échanges plasmatiques sont le seul traitement ayant fait preuve d'efficacité. Ce traitement est une urgence. L'administration de plasma sous forme d'échanges plasmatiques (40 à 60 ml/kg/j) se fait quotidiennement puis à intervalle progressivement décroissant [33]. En cas de PTT, ce volume apporte une quantité importante de la protéase ADAMTS 13 ; en cas de SHU, les PFC apportent les protéines du complément.
- En cas d'échanges plasmatiques utilisant l'albumine, en l'absence de risque hémorragique associé, il est recommandé de maintenir une fibrinogénémie > 1 g/l en administrant des PFC en fin de séance à 10 à 20 ml/kg.
- Prévention de saignement lors de procédures à risque : l'altération mineure des troubles de l'hémostase n'est pas une indication à l'administration de PFC. L'abaissement du taux des facteurs de la coagulation à moins de 30 % justifie la correction par l'administration de PFC avant la réalisation d'un geste invasif.
- En cas de surdosage en antivitamine K (AVK) ou en cas de saignement sous AVK, les concentrés de complexe prothrombinique (CCP ou PPSB) associés à la vitamine K sont les traitements indiqués et les plus appropriés. Les PFC sont indiqués dans deux situations : 1) hémorragie grave et absence de disponibilité des CCP chez un patient sous AVK ; 2) hémorragie grave et absence de disponibilité des CCP ne contenant pas d'héparine chez un patient sous AVK et aux antécédents de thrombopénie induite par l'héparine.
- Insuffisance hépatocellulaire : chez les patients souffrant d'insuffisance hépatocellulaire chronique, l'administration de PFC systématique en l'absence de saignement, ou préventive avant un geste invasif, n'est pas recommandée. En cas d'insuffisance hépatocellulaire aiguë, en l'absence de saignement, la transfusion de PFC n'a pas montré de bénéfice et gêne le monitorage de la fonction hépatique. L'administration de PFC est alors indiquée avant une éventuelle pose de capteur intracrânien et après décision de transplantation hépatique [5].

Indications des concentrés de plaquettes

La difficulté de la prescription des CP réside dans l'estimation du risque hémorragique, la définition de la dose optimale à transfuser, et l'appréciation du rendement transfusionnel. La numération plaquettaire ne constitue pas l'unique facteur de risque hémorragique. Ce dernier dépend des circonstances cliniques (chirurgie, procédures invasives) et des maladies sous-jacentes et associées (patients d'onco-hématologie, présence d'infection concomitante, anomalies de la coagulation associées, etc.). La gravité peut être appréciée par la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui propose quatre grades permettant de classer et de comparer les accidents hémorragiques dans les études cliniques.

Doses de plaquettes à transfuser

La posologie minimale initiale préconisée chez l'adulte est de 0,5 à 0,7 × 10^{11} plaquettes pour 7 à 10 kg de poids. L'efficacité d'une transfusion plaquettaire doit être appréciée par une numération plaquettaire effectuée dans les 24 heures. L'inefficacité transfusionnelle est définie par un rendement transfusionnel plaquettaire (RTP) inférieur à 20 %. Le RTP est calculé par la formule suivante :

RTP (%) = (nombre de plaquettes après CP – nombre de plaquettes avant CP) × 10^{9}/l × poids (kg) × 0,075/ nombre de plaquettes transfusées × 10^{11}

Un état réfractaire est défini par un RTP inférieur à 5 % constaté dans les 24 heures après deux transfusions successives, ABO-compatibles, de CP conservés moins de 48 heures et dont la dose est adaptée au poids [34].

Transfusion prophylactique de plaquettes

Les patients asymptomatiques ayant une thrombopénie secondaire à des traitements hypoprolifératifs ou des chimiothérapies bénéficient de transfusions prophylactiques de plaquettes afin de maintenir une numération plaquettaire > 10 G/l [35–37]. La transfusion prophylactique de plaquettes chez ces patients réduit le risque de saignements spontanés de grade 2 ou plus sévères selon l'échelle modifiée de l'OMS [37]. Un seuil transfusionnel supérieur, déterminé sur la numération quotidienne (20 ou 30 G/l), en l'absence de facteurs aggravant le risque hémorragique n'est pas associé à une meilleure prévention des saignements de grade 2 ou plus sévères [38]. La présence d'une fièvre excédant 38,5 °C, un sepsis évolutif, des anomalies mineures de la coagulation, une thrombopathie associée, une héparinothérapie à dose isocoagulante, un envahissement médullaire blastique avant traitement, une anémie sévère, une hyperleucocytose > 100 G/l, une mucite, un purpura extensif, une hémorragie au fond d'œil, une hypertension artérielle et une chute de plus de 50 % de la numération des plaquettes dans les 72 heures précédentes sont des facteurs justifiant de maintenir une numération > 20 G/l).

Prophylaxie d'un saignement lors de procédures à risque

L'administration prophylactique de plaquettes est indiquée avant la pose d'un cathéter veineux central si le compte de plaquettes est inférieur à 20 G/l [37]. Ce seuil ne repose que sur des données d'études observationnelles et un seuil transfusionnel à 50 G/l avant la pose d'un cathéter veineux central est habituellement recommandé. Avant tout autre geste invasif incluant la ponction lombaire et le lavage bronchoalvéolaire, un compte de plaquettes > 50 G/l est recommandé [37].

Transfusion de plaquettes en cas de geste chirurgical

Pour la neurochirurgie et la chirurgie ophtalmique, un seuil transfusionnel de 100 G/l est recommandé. Pour les autres chirurgies et en l'absence de thrombopathie associée, le risque de saignement serait faible pour une numération plaquettaire > 50 G/l. Toutefois, le seuil transfusionnel doit tenir compte des potentiels facteurs de risque hémorragique associés et de l'état clinique (présence ou non de saignement). En cas de thrombopathie associée, un seuil transfusionnel de 100 G/l est recommandé.

Un seuil de 80 G/l est recommandé pour la pose d'un cathéter péridural, mais les autres facteurs de risque hémorragique doivent être pris en compte, ainsi que l'évolutivité de la thrombopénie.

Coagulation intravasculaire disséminée

L'indication de CP est retenue si la thrombopénie et les manifestations hémorragiques sont au premier plan. Cependant, au cours des leucémies aiguës associées à une CIVD, la transfusion de CP est recommandée : 1) en présence de signes hémorragiques, quel que soit le seuil de plaquettes, et 2) pour maintenir le compte des plaquettes > 50 G/l.

Non-indications et contre-indications

Les CP ne sont pas indiqués en cas de thrombopénie secondaire à un hypersplénisme. Les CP sont contre-indiqués en cas de micro-angiopathie thrombotique (exception faite d'actes invasifs indispensables ou de syndrome hémorragique menaçant lorsqu'une insuffisance de production plaquettaire est associée).

Transfusion et hémorragie massive

La transfusion massive est traditionnellement définie comme la transfusion d'au moins 10 unités de CGR en moins de 24 heures. À cette définition large incluant des situations très différentes se sont récemment substituées d'autres fondées sur le caractère critique d'une spoliation sanguine rapide. La plus sensible est

la transfusion de 5 unités de CGR en moins de 4 heures [39]. Ces situations de compensation rapide d'une hémorragie aiguë exposent à de nombreuses complications, notamment des troubles de l'hémostase, où la part de la transfusion est souvent difficile à distinguer de celle du contexte causal.

Les troubles de l'hémostase en cas d'hémorragie massive

Les troubles endogènes de l'hémostase spécifiques du traumatisé grave

Une coagulopathie aiguë précoce a été identifiée au début de la dernière décennie chez les traumatisés graves. D'emblée, avant toute expansion volémique, environ 25 % des blessés parvenant à l'hôpital après un traumatisme grave ont des anomalies de l'hémostase [40]. Celles-ci influent sur les besoins transfusionnels et le pronostic du patient. Cette coagulopathie endogène a reçu de nombreuses dénominations (notamment *trauma-induced coagulopathy* ; *acute coagulopathy of trauma* ; *acute coagulopathy of trauma shock*). Elle pourrait aggraver la spoliation sanguine et, potentiellement, les lésions hémorragiques intracrâniennes et/ou celles résultant de contusions pulmonaires. Une définition opérationnelle de cette coagulopathie a été proposée en se fondant sur une large étude rétrospective multicentrique [41]. Un seuil de TQ ratio (TQ patient/TQ témoin) > 1,2 est associé à un accroissement net de la mortalité et de la demande transfusionnelle [41]. Le délai d'obtention du résultat d'un TQ a conduit certains à préférer les techniques thromboélastographiques, avec des performances similaires [42].

Cette coagulopathie apparaît associer de façon variable une hypocoagulabilité et une hyperfibrinolyse [43, 44]. Les facteurs de coagulation dont l'abaissement est le plus notable sont le fibrinogène et le facteur V [45]. L'incidence d'une hyperfibrinolyse au cours des traumatismes sévères varie avec les critères utilisés. Une étude récente a montré qu'environ les deux tiers des traumatisés graves ont une hyperfibrinolyse modérée, et qu'environ 5 % ont une hyperfibrinolyse sévère [43].

La compréhension de la pathogénie est encore incomplète. La survenue d'une coagulopathie aiguë des traumatismes graves apparaît avoir deux déterminants : l'étendue des lésions tissulaires d'une part, et l'existence d'un état de choc d'autre part [41]. Une hypothèse implique la voie de la protéine C [46]. Celle-ci exerce une activité anticoagulante en inactivant le facteur V et le facteur VIII. De plus, elle a un effet profibrinolytique en inactivant le PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor 1*), l'inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). Une autre hypothèse fait appel à des lésions de l'endothélium et de son revêtement de glycocalyx, conduisant au largage dans la circulation de substances héparinoïdes [47]. Si les études ont essentiellement concerné les traumatismes graves, il n'est pas exclu que des phénomènes similaires existent dans d'autres situations de choc hémorragique.

Les troubles de l'hémostase communs aux transfusions massives

Perte et dilution des facteurs de coagulation

Si l'hémorragie entraîne par elle-même une perte de facteurs de coagulation et de plaquettes, la baisse de leur taux par dilution est une conséquence inévitable du remplacement initial des pertes sanguines par des solutions cristalloïdes ou colloïdes artificielles et par des CGR. La contribution à la défaillance hémostatique de cette coagulopathie de perte/dilution, en partie iatrogène, est probable. Le taux des facteurs est supposé décroître selon un modèle exponentiel en fonction des pertes sanguines substituées. Cette baisse est particulièrement marquée si la restauration de la volémie intervient tardivement, après une spoliation sanguine abondante.

Hypothermie

Si elle est profonde, l'hypothermie contribue à la survenue de désordres de l'hémostase et a une signification péjorative en cas de traumatisme grave. Elle est constitutive du contexte causal, mais peut aussi être induite ou aggravée par l'apport massif de solutions de remplissage et de produits sanguins insuffisamment réchauffés. Elle induit des anomalies de la fonction plaquettaire. De plus, les réactions enzymatiques intervenant dans la coagulation sont ralenties, phénomène non détecté par les tests conventionnels de laboratoire habituellement effectués à 37 °C.

Acidémie

Conséquence du choc hémorragique et de la transfusion de sang conservé, l'acidose ralentit la génération de thrombine. C'est aussi un facteur prédictif de coagulopathie chez le traumatisé grave.

Autres mécanismes pouvant contribuer à une défaillance hémostatique

En dehors des altérations non spécifiques liées à la dilution, les colloïdes artificiels ont des effets délétères propres sur l'hémostase primaire et, surtout, sur la solidité du caillot. L'impact des hydroxy-éthyl-amidons sur la polymérisation de la fibrine a été montré in vitro. La baisse du calcium ionisé résultant de l'apport de citrate par la transfusion ou par des solutions colloïdes pourrait jouer un rôle dans les phénomènes de coagulopathie.

Gestion de la transfusion en cas d'hémorragie massive

Le contrôle mécanique du saignement par une intervention chirurgicale, endoscopie ou angio-embolisation, est essentiel, prioritaire, et ne doit pas être retardé sous prétexte de stabilisation hémodynamique. Le lien existant entre hypoperfusion prolongée et défaillance d'organe impliquerait que l'objectif premier de la réanimation circulatoire du choc hémorragique soit la restauration rapide d'un état circulatoire « normal ». En fait, cette vision doit parfois être nuancée par le contexte (hémorragie contrôlée ou non, présence ou non d'un traumatisme crânien grave).

Afin de réduire les délais de prise en charge, une procédure locale de gestion de la transfusion et des troubles de l'hémostase en cas d'hémorragie massive doit être élaborée dans tout centre potentiellement concerné. Le bénéfice d'un protocole de prise en charge de transfusion massive en collaboration entre cliniciens et site de transfusion est démontré.

Transfusion de CGR

Les indications de la transfusion de CGR issues des recommandations pour la pratique clinique se fondent, ainsi que les études qui les alimentent, sur la notion de seuils de [Hb]. La [Hb] ou l'hématocrite reflètent mal l'abondance d'une hémorragie car leur abaissement est dépendant des processus de dilution par les mouvements liquidiens transcapillaires ou par les apports de solution de remplissage. Pour les mêmes raisons, leur valeur diagnostique pour détecter une hémorragie active occulte est sujette à caution. L'utilisation de chiffres seuils de [Hb] est délicate en situation d'instabilité circulatoire hémorragique, et il faut avoir recours à la notion de fourchette de valeurs, entre 7 et 10 g/dl. En effet, les chiffres de [Hb] ne permettent pas d'estimer la perte érythrocytaire absolue tant que l'hypovolémie n'est pas corrigée. La décision transfusionnelle ne peut se réduire au traitement d'un chiffre. La décision transfusionnelle est complexe dans un environnement d'urgence et doit faire intervenir de nombreux éléments tels que les perspectives d'évolution et les caractéristiques morbides du malade. Il est important d'anticiper en permanence les fluctuations de la [Hb] en cas d'hémorragie persistante et d'intégrer la logistique d'acheminement des produits sanguins pour éviter de descendre au-dessous des seuils. L'évaluation répétée de la [Hb] est facilitée par les appareils miniaturisés (type HemoCue®).

La délivrance de CGR en situation d'urgence pose le problème des délais nécessaires à l'obtention du résultat des examens immuno-hématologiques. L'ordonnance de demande de CGR doit mentionner le degré d'urgence en utilisant les termes consacrés recommandés [4]. Un contact téléphonique préalable avec le site transfusionnel (ou le dépôt de sang) est nécessaire et permet d'activer le protocole local de transfusion massive. En l'absence de résultats de groupage ABO disponibles, la transfusion de CGR doit être effectuée dans le groupe O. En l'absence de toute donnée immuno-hématologique, les CGR seront, en première intention, de phénotype O RH-1 KEL-1 (chez la femme de la naissance jusqu'à la ménopause) et de phénotype O RH1 KEL-1 dans les autres cas. Rappelons que tout CGR RH-1 porte l'antigène RH4 et que, en France, environ 25 % des sujets RH1 ne possèdent pas l'antigène RH4 (ou antigène c). Par conséquent, pour ne pas l'exposer à un risque d'allo-immunisation, il n'est pas recommandé de transfuser des CGR RH-1 chez une femme RH1 lorsque son phénotype RH4 est négatif (sur une seule détermination ou sur un document de groupage) ou inconnu, de la naissance jusqu'à la ménopause.

Réanimation hémostatique

La réanimation hémostatique doit être précoce, active, et globale. Les schémas d'administration de PFC et de CP dans les hémorragies massives ont changé au cours de la dernière décennie. L'administration dépendante de résultats biologiques ou de la notion du remplacement d'un équivalent-masse sanguine par des solutions dépourvues de facteurs de coagulation/plaquettes et des CGR a fait place à une transfusion de PFC et de CP précoce et intensive, asservie au nombre de CGR en rapport fixe tendant vers la parité. Cette nouvelle tendance vient de la réanimation des traumatismes graves et fait suite à la conjonction de modélisations mathématiques dans le choc hémorragique, de la découverte de la coagulopathie du traumatisé grave, et d'analyses de registres militaires et civils.

La réanimation hémostatique des hémorragies massives ne se limite pas à l'administration de plasma et de plaquettes. Il est recommandé d'administrer un antifibrinolytique, l'acide tranexamique, dans les 3 heures suivant un traumatisme grave. Le bénéfice de cette molécule est en cours d'évaluation dans d'autres domaines. Dans tous les cas, la correction de facteurs aggravant la coagulopathie (hypothermie, acidose, hypocalcémie, thrombopathie) doit être considérée.

Transfusion de PFC

Des analyses rétrospectives suggèrent que la mortalité des traumatisés est plus élevée lorsque l'apport de plasma est faible en regard du nombre de CGR [48]. Ces premières études ont des limites méthodologiques, dont une est majeure : le biais de survie. Il est impossible de savoir si les patients ont survécu parce qu'ils ont reçu du PFC en quantité importante, ou s'ils en ont reçu parce qu'ils ont survécu. L'étude multicentrique et prospective PROMMTT en traumatologie civile montre bien que les ratios PFC:CGR et CP:CGR varient au cours du temps [49]. En utilisant un modèle de Cox, elle montre qu'une administration de plasma dans un ratio PFC:CGR > 1:2 est associée à une réduction de la mortalité hospitalière quand elle est précoce [49]. Ces résultats sont en accord avec les recommandations actuelles [5, 50]. Récemment, l'essai randomisé multicentrique PROPPR (pour *Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios Trial*) a inclus 680 traumatismes graves pour comparer deux stratégies hémostatiques, l'une comportant un ratio PFC:CP:CGR de 1:1:1 et l'autre de 1:1:2 [51]. Elle permet de conclure que l'administration précoce de PFC, de CP et de CGR dans un ratio 1:1:1 est associée à une mortalité hémorragique significativement moindre à la 24e heure, sans différence de mortalité globale [51]. Toutefois, le rôle propre du PFC ne peut être distingué de celui des plaquettes.

L'extrapolation aux situations d'hémorragie non traumatique peut s'appuyer sur des spéculations et quelques études dont une concerne les ruptures d'anévrisme de l'aorte abdominale [52]. Notons que la transfusion large de plasma aurait aussi des effets bénéfiques de protection endothéliale en situation de choc hémorragique [53]. En l'absence de modèle validé de prédiction d'une hémorragie massive, cette stratégie peut être mise en œuvre abusivement et exposer à un gaspillage d'une ressource rare, le plasma de groupe AB, et à l'exposition non justifiée des patients à des PSL. L'urgence se heurte au délai de décongélation du PFC. Diverses solutions sont proposées pour surmonter ce problème, dont le recours au PLYO préparé par le Centre de transfusion sanguine des Armées, et principalement distribué aux unités médicochirurgicales militaires déployées en opérations extérieures. Une autre limite est la difficulté, voire l'impossibilité de corriger une hypofibrinogénémie avec uniquement du plasma [45]. Il est donc nécessaire de surveiller la fibrinogénémie, et d'adjoindre des concentrés de fibrinogène lorsqu'un niveau critique est atteint.

Transfusion de concentrés de plaquettes

Plusieurs études suggèrent qu'un apport précoce de CP doit aussi être envisagé. Il n'y a pas de réponse claire à la question de savoir si cet apport large doit obéir à un ratio paritaire, forme de reconstitution du sang total, ou peut être guidé par la numération de plaquettes [54]. L'étude PROMMTT ne met pas en évidence d'association significative entre un ratio CP:CGR proche de 1 et une amélioration de la survie, mais relativement peu de patients ont reçu une transfusion plaquettaire précoce [49]. L'essai randomisé multicentrique PROPPR invite, certes, à l'administration précoce de PFC, de CP et de CGR dans un ratio 1:1:1, mais ne distingue pas le rôle propre des plaquettes de celui du PFC, et 17 % des patients seulement ont une thrombopénie < 150 G/l [51]. Il est admis que l'objectif minimal est le maintien d'une valeur > 50 G/l. Ce nombre doit être porté à 100 G/l en cas de traumatisme crânien grave associé, car une valeur inférieure a été identifiée comme un facteur de risque de mortalité [55]. Par sécurité, une valeur-cible plus élevée que 50 G/l est préférable en cas d'hémorragie massive pour ne pas descendre en dessous du seuil.

En l'absence de thrombopénie, la question de la transfusion plaquettaire peut se poser chez des patients traités par agents antiplaquettaires (AAP), bien que son efficacité dans ce contexte n'ait pas été établie. Sachant qu'aucun antidote n'existe, la transfusion de plaquettes est le traitement le plus approprié en cas de saignement sévère et doit être envisagée pour les AAP ayant un risque hémorragique bien reconnu en chirurgie (clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor).

Risques associés à la transfusion de produits sanguins

La prise de conscience des risques de la transfusion sanguine a motivé des efforts importants pour les réduire au cours des 25 dernières années. Des textes réglementaires normatifs encadrent les différentes étapes de la transfusion et un système d'observation permanente des complications de la transfusion, l'hémovigilance, a été mis en place. À une démarche d'évaluation des complications connues s'est ajoutée

une dimension de contrôle a priori, selon le principe de précaution, pour faire face aux risques supposés et émergents.

Les risques auxquels expose la transfusion sont très variés. Ils peuvent être présentés selon une segmentation physiopathologique (Tableau 157.5), selon la fréquence ou la gravité des complications, ou bien selon le processus (produit, profil du receveur, organisation des soins). Les complications pertinentes pour le réanimateur sont celles qui peuvent conduire les malades en réanimation, ainsi que celles favorisant les infections.

Tableau 157.5

Classification des risques de la transfusion sanguine selon le mécanisme physiopathologique.

Risques immunologiques
- – Incompatibilité érythrocytaire
  - • Erreur ABO
  - • Allo-anticorps immuns ou naturels
- – Incompatibilité leucoplaquettaire ; purpura post-transfusionnel
- – Allergie/anaphylaxie
- – Réaction du greffon contre l'hôte (GVH)
- – TRALI
- – Immunomodulation

Risques infectieux
- – Viraux (VIH, VHB, VHC, HTLV I/II, CMV, parvovirus B19, EBV, West Nile virus, chikungunya, dengue, VHE)
- – Bactériens, syphilis
- – Parasitaires (paludisme, trypanosomiase américaine)
- – Agents transmissibles non conventionnels (vMCJ)
- – Complications de surcharge
- – Œdème pulmonaire
- – Hémochromatose

CMV : cytomégalovirus ; EBV : virus d'Epstein–Barr ; TRALI : *transfusion-related acute lung injury* ; VHB, VHC, VHE : virus de l'hépatite B, C, E ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; vMCJ : variante de la maladie de Creutzfeldt–Jakob.

Accidents immuno-hémolytiques par incompatibilité érythrocytaire

Incompatibilité dans le système ABO

Accident évitable, l'incompatibilité ABO érythrocytaire se rencontre lors de la transfusion de CGR (ou de sang total) quand les anticorps anti-A ou anti-B présents dans le plasma du receveur entrent en conflit avec les antigènes A ou B portés par les érythrocytes transfusés. Les anticorps entraînent une hémolyse intravasculaire dans 70 à 90 % des cas. L'accident survient dans 85 % des cas chez un receveur de groupe O [56]. Les signes et la gravité du tableau clinique sont très variables. Les manifestations non spécifiques générales comme une fièvre avec frissons, une sensation de malaise, peuvent être les premiers et parfois les seuls signes [56]. Très banale, une réaction fébrile non hémolytique, aussi dénommée réaction frissons-hyperthermie, est une complication mineure et très fréquente de la transfusion (1 % pour les CGR), mais doit être un diagnostic d'exclusion. L'existence de douleurs lombaires est évocatrice d'hémolyse, de même que la couleur porto des urines. Au maximum, il existe un collapsus et une CIVD. Ce sont les seuls signes sous anesthésie générale ou sédation. Le tableau peut évoluer vers l'insuffisance rénale aiguë, la défaillance multiviscérale et le décès. Les examens biologiques objectivent une hémolyse intravasculaire. Les examens immuno-hématologiques faits chez le receveur, précocement après l'accident transfusionnel, montrent une double population d'érythrocytes sur le contrôle de groupage post-transfusionnel et un plasma hémolysé. Le diagnostic d'incompatibilité érythrocytaire est confirmé par un Coombs direct positif et la mise en évidence de l'anti-A ou de l'anti-B sur l'éluat des globules rouges du receveur. Le pronostic dépend de la précocité du diagnostic, de la quantité de CGR incompatibles transfusés, de la puissance de l'anticorps, des pathologies associées et de la prise en charge. L'évolution peut être fatale. Très importante il y a quelques décennies, la mortalité est actuellement inférieure à 10 %.

L'incompatibilité ABO plasmatique est liée à la transfusion d'une quantité importante de plasma incompatible ou à la présence d'anticorps anti-A ou anti-B de type IgG (hémolysines) dans les produits transfusés. En règle, il s'agit d'une transfusion de plasma O à des patients A, B ou AB. Le contexte est souvent une situation d'hémorragie massive, ou le mélange de PSL incompatibles dans un circuit de circulation extracorporelle (par exemple, mélange de CGR de groupe O et A, les anticorps anti-A du plasma résiduel des CGR de groupe O se fixant alors sur les antigènes A des érythrocytes des CGR de

groupe A). Notons que les CP de groupe O apportent aussi, avec le plasma, des anti-A et anti-B. Les signes de l'incompatibilité ABO plasmatique sont habituellement moins intenses que ceux de l'incompatibilité érythrocytaire.

L'incidence annuelle de l'incompatibilité ABO varie dans le temps et selon les pays. Elle tend à baisser en France d'environ 30 à 10 depuis le début des années 2000 [57].

Dans tous les cas, l'incompatibilité ABO est consécutive à, au minimum, deux erreurs humaines : celle qui l'enclenche (erreur d'étiquetage des tubes pour examens immuno-hématologiques, d'attribution, de transport) et celle qui ne la récupère pas (erreur de concordance des identités, non-respect des procédures transfusionnelles). En France, les contrôles ultimes prétransfusionnels au lit du patient comportent deux étapes : le contrôle de l'identité du receveur et la pratique obligatoire d'un test de compatibilité biologique ABO en cas de transfusion de CGR [58]. La faiblesse de ce double verrou ultime a été maintes fois montrée dans les accidents ABO en France : la vérification de l'identité du receveur et des concordances est souvent négligée devant le test biologique, difficile, qui demande technicité et raisonnement. L'incompatibilité ABO plasmatique résulte en règle d'une interprétation erronée de la notion simpliste d'« universalité » du groupe sanguin O. Cette notion doit être bannie dans le vocabulaire transfusionnel car le plasma de groupe O, qui contient des anticorps A et B, n'est pas universel.

Incompatibilité érythrocytaire non-ABO

Un conflit antigène–anticorps dans un système de groupe sanguin autre qu'ABO résulte le plus souvent de l'existence chez le receveur d'un (ou de plusieurs) anticorps acquis, immun(s), à la suite d'une transfusion antérieure, d'une grossesse ou d'une greffe d'organe (par exemple anticorps anti-RH1, anti-RH4, anti-RH3, anti-KEL1, anti-FY1, anti-JK1).

Le tableau clinique peut être une hémolyse intravasculaire, mais est plus souvent une hémolyse extravasculaire, les hématies incompatibles étant détruites par le système monomacrophagique. Une réaction immédiate de type frissons, hyperthermie est présente dans environ 50 % des cas. Dans le cas d'une restimulation d'un anticorps irrégulier par une transfusion incompatible, l'hémolyse peut être retardée de plusieurs jours par rapport à la transfusion. Le tableau clinique se résume alors à une transfusion peu efficace, ou à une hémoglobinurie ou à un ictère apparu vers le 7^{e} jour post-transfusionnel.

La RAI prétransfusionnelle vise à éviter une incompatibilité érythrocytaire non-ABO. Ce type d'incident peut se rencontrer dans un contexte d'urgence où le résultat de la RAI ne peut être attendu, mais peut aussi être le résultat d'un dysfonctionnement ou d'un non-respect des règles transfusionnelles.

Œdèmes pulmonaires

Œdème aigu pulmonaire de surcharge

L'œdème aigu pulmonaire (OAP) de surcharge transfusionnelle, couramment désigné aujourd'hui par l'acronyme TACO, de l'anglais *transfusion-associated circulatory overload*, est une complication anciennement connue de la transfusion de PSL. Il n'a guère bénéficié d'une grande attention jusqu'à une période récente où il a été identifié comme une complication fréquente et grave, à l'origine de la majorité des décès en lien avec une transfusion.

Données épidémiologiques

Les systèmes d'hémovigilance ont révélé que l'OAP transfusionnel de surcharge est la principale cause apparente de mortalité liée à la transfusion aujourd'hui. Les études récentes confirment l'association de cette complication avec un excès de mortalité, ainsi qu'avec des durées d'hospitalisation allongées [59–61].

L'incidence globale du TACO rapportée est extrêmement variable selon la définition utilisée, la population étudiée et, surtout, le mode de recueil des données. Elle varie de 8 à 775 cas pour 10^5 PSL [60, 62–64]. La différence existant entre les données des systèmes de recueil à déclaration passive et celles issues de recherche active témoignent d'une large sous-déclaration [64]. En France, de 250 à 300 cas sont notifiés annuellement au réseau national d'hémovigilance.

Les facteurs de risque liés au patient sont un âge avancé, le sexe féminin, une insuffisance ventriculaire gauche, une valvulopathie mitrale ou aortique, une hypertension artérielle [59, 60, 65]. Les autres situations pathologiques prédisposantes sont l'existence d'une insuffisance rénale, notamment en cas de nécessité d'une épuration extrarénale [59, 66]. D'une façon générale, l'existence avant la transfusion d'une inflation hydrosodée expose à la survenue d'un TACO [59–61].

Les CGR apparaissent être associés à un risque beaucoup plus important que les autres PSL. Contrairement à une idée répandue, le contexte le plus fréquemment rapporté n'est pas celui d'une transfusion de larges volumes, bien que ce puisse être le cas. En France, la moitié des cas déclarés en

hémovigilance sont survenus pour la transfusion d'une seule unité. Toutefois, la proportion d'événements graves et mortels tend à augmenter avec le nombre d'unités transfusées. Il s'agit souvent d'une anémie subaiguë ou chronique. Dans les pays tels que les États-Unis où les CCP ne sont pas disponibles, la transfusion de PFC dans le but d'antagoniser les effets anticoagulants des AVK est un facteur de risque important d'OAP de surcharge transfusionnelle [60].

Le débit de transfusion joue aussi un rôle important. Cette information, difficile à recueillir, est absente de la plupart des études rétrospectives, mais est bien identifiée comme facteur de risque de TACO dans une étude cas-témoin, prospective, effectuée en réanimation [60].

Prévention

La réduction du risque et de la gravité des OAP de surcharge transfusionnelle repose uniquement sur les équipes médico-soignantes. Elle passe par des mesures simples incluant l'identification des patients à risque, des modalités prudentes de prescription de la transfusion et de diurétiques de l'anse, et une surveillance orientée.

En dehors des conditions particulières aux hémorragies abondantes, la transfusion de CGR chez un patient à risque doit être prescrite de façon prudente, restrictive, unité par unité, avec un examen de la situation après chaque unité. Par ailleurs, l'augmentation attendue de l'hémoglobinémie doit faire intervenir l'estimation du volume sanguin théorique. En pratique, pour une unité de CGR, cette augmentation est de 1 g/dl chez un individu pesant 70 à 75 kg, mais voisine de 1,5 g/dl quand le poids est de 45 à 50 kg. Un élément essentiel de la prescription est celle du débit de la transfusion. Il est classiquement admis que le débit habituel, chez l'adulte, est de 5 ml/min pendant les 15 premières minutes puis de 10 ml/min, ce qui correspond à la transfusion d'un CGR en 40 minutes environ. On peut supposer qu'il doit être réduit à environ 2 ml/min, ou 2 ml/kg/h chez un patient à risque.

La prescription d'un diurétique de l'anse est fréquente en dehors du contexte d'hémorragie abondante chez les sujets âgés [61, 63, 67]. Son efficacité est vraisemblable, mais les modalités optimales de prescription (avant, pendant, dose) n'ont pas fait l'objet d'études.

La transfusion chez un patient à risque demande une vigilance particulière afin d'éviter l'évolution vers une forme grave. L'élévation de la pression artérielle systolique (PAs) est un signal d'alerte fréquent permettant d'identifier la cause d'une dyspnée débutante et d'entreprendre sans délai le traitement adapté. Une étude cas-témoin portant sur 21 cas note qu'une élévation de la PAs excédant 20 mmHg au cours ou au décours de la transfusion est un facteur pertransfusionnel associé à un OAP de surcharge [63, 67, 68].

Œdème aigu pulmonaire lésionnel post-transfusionnel ou TRALI

Le TRALI est l'acronyme anglais de *transfusion-related acute lung injury*, dénomination universellement utilisée aujourd'hui. Cette complication à type d'OAP inflammatoire est identifiée depuis plus de 50 ans et a reçu diverses appellations. Longtemps considérée comme exceptionnelle, elle a émergé comme l'une des complications graves les plus fréquentes de la transfusion au début des années 2000.

Définition et critères diagnostiques

En 2004, une conférence de consensus internationale a défini le TRALI comme un ALI/ARDS (*acute lung injury/acute respiratory distress syndrome* ; selon les critères de l'*American-European Consensus Conference* de 1994) survenant dans les 6 heures suivant la fin de la transfusion d'un produit sanguin et dont toute autre cause a été écartée [69]. Le diagnostic, purement clinique et radiologique, repose sur la conjonction de trois éléments : 1) apparition d'un œdème pulmonaire, 2) absence d'une hyperpression auriculaire gauche, 3) survenant au cours ou au décours d'une transfusion. Il s'agit d'une définition large, clinique, s'appuyant sur des critères simples et facilement utilisables, ne faisant pas référence à un mécanisme étiopathogénique particulier [69]. Une distinction est faite entre TRALI et possible TRALI selon la solidité du lien entre l'œdème lésionnel et la transfusion.

Le tableau clinique est celui d'une détresse respiratoire de survenue rapidement progressive, par définition dans les 6 heures suivant le début d'une transfusion, accompagnée d'un aspect radiologique d'œdème pulmonaire. La distinction avec un œdème de surcharge repose sur des éléments cliniques et paracliniques d'orientation. Les éléments en faveur d'un TRALI sont :

- un syndrome inflammatoire avec fièvre ;
- une hypotension artérielle ;
- l'absence d'antécédents de cardiopathie gauche, ou d'altération de la fonction systolique ou diastolique ventriculaire gauche et de valvulopathie en échocardiographie ;
- l'absence de réponse clairement favorable à un traitement diurétique ;

- des valeurs basses des concentrations plasmatiques des peptides natriurétiques de type B (BNP) ou de son extrémité N-terminale (NT-proBNP) ;
- une pression artérielle pulmonaire d'occlusion basse ;
- un rapport des concentrations protéiques liquide d'œdème/plasma proche de 1.

Mécanismes physiopathologiques

Le TRALI résulte de l'activation des polynucléaires neutrophiles au contact de l'endothélium des capillaires pulmonaires sous l'influence de facteurs présents dans un ou plusieurs PSL. La physiopathologique du TRALI est complexe, incomplètement connue. Le déclenchement d'un TRALI dépend à la fois de facteurs du donneur (ou du PSL) et du receveur.

Le rôle d'un anticorps présent dans le plasma du donneur et trouvant sa cible spécifique sur les leucocytes du receveur a été identifié depuis longtemps. Il s'agit essentiellement d'anticorps anti-HLA de classe II, plus rarement d'anticorps antineutrophiles (anti-HNA). La responsabilité des anticorps anti-HLA de classe I est controversée [70]. Le donneur apportant cet anticorps est en règle une donneuse, sensibilisée à des antigènes fœtaux lors de grossesses antérieures. L'hypothèse du conflit immunitaire s'appuie aussi sur des modèles animaux. Elle est également très étayée par la mise en évidence, dans de nombreux cas de TRALI, d'un anticorps anti-HLA ou anti-HNA dans le plasma d'un produit transfusé associé à l'antigène correspondant chez le receveur. Les anticorps dirigés contre les antigènes HNA-3a seraient plus particulièrement impliqués dans certains cas sévères suivis de décès. Un mécanisme immunologique est en cause dans environ deux tiers des cas de TRALI [71, 72]. Il justifie la nécessité de notifier tout cas de TRALI au réseau d'hémovigilance. Dans les autres cas, aucun conflit immunitaire n'est identifié. L'hypothèse d'agents « modificateurs de la réponse inflammatoire » est alors avancée [73]. Si leur rôle est soutenu par des modèles expérimentaux, aucun facteur de ce type n'a encore été formellement identifié chez l'homme. Il est habituellement considéré que la dangerosité de ces facteurs non spécifiques est moindre que celle de certains anticorps spécifiques, mais cette notion mérite d'être nuancée en fonction de l'état clinique du receveur.

Une prédisposition, acquise ou congénitale, module la constitution et/ou la sévérité d'un TRALI. La gravité des manifestations cliniques induites par les dons issus d'une même donneuse est variable selon les receveurs différents [74]. Certaines situations cliniques ont été identifiées comme plus souvent associées à la survenue de TRALI, comme les hémopathies malignes, les états septiques, la transplantation hépatique [70].

Il existe trois modèles physiopathologiques du TRALI : le modèle de l'agression unique (*antigen-antibody hypothesis*), le modèle de la double agression (*two hits model*), et le modèle du seuil de déclenchement (*threshold model*). Le premier permet d'expliquer qu'un anticorps puisse à lui seul déclencher un TRALI chez un receveur de PSL n'ayant pas de facteurs prédisposants. Le deuxième modèle requiert la conjonction séquentielle de deux facteurs indépendants [75] : le premier est une stimulation (ou *priming*) des polynucléaires et/ou une activation endothéliale pulmonaire avec expression de molécules d'adhésion générant une leucostase intrapulmonaire ; le second est l'agression de l'endothélium capillaire par la libération de radicaux oxydants et d'enzymes lysosomiales des polynucléaires neutrophiles déjà stimulés. Le premier de ces deux événements successifs est une circonstance clinique de séquestration intrapulmonaire de polynucléaires neutrophiles (par exemple un sepsis, une hémopathie maligne, un traumatisme grave). Cette phase ne s'accompagne pas de lésion de la membrane alvéolocapillaire mais constitue un état prédisposant, sur lequel la transfusion va induire le facteur (conflit immunitaire ou agent non spécifique) activant les polynucléaires et déclencher l'agression de la membrane microvasculaire pulmonaire. Le troisième modèle physiopathologique, dit du « seuil de déclenchement », permet de concilier les deux précédents. Il stipule que le déclenchement d'un TRALI suppose un seuil minimal d'activation des polynucléaires [76]. Ce seuil est franchi lors de la sommation de facteurs variables de prédisposition et des facteurs plus ou moins agressifs apportés par la transfusion.

Épidémiologie

Dans la première décennie du millénaire, le TRALI a représenté une cause majeure de mortalité et de morbidité grave liées à la transfusion. Les estimations du risque variaient dans de larges proportions. Celles qui sont issues des systèmes passifs, déclaratifs, d'hémovigilance sont très inférieures, d'un facteur 10 environ, aux chiffres issus d'études prospectives de recherche active systématique des cas. Les systèmes d'hémovigilance européens chiffraient le risque entre 10^{-4} et 10^{-5} PSL [71, 72, 77]. Les recherches actives estimaient le risque entre 1/1000 et 1/5000 produits [70, 78]. L'incidence est plus élevée dans les unités de réanimation [79]. Depuis ces estimations, la plupart des pays développés ont mis en place des mesures d'éviction des donneuses de plasma porteuses d'anticorps anti-HLA. Ces mesures ont été efficaces pour réduire le taux de TRALI « immunologiques » [70, 71]. En 2010, l'EFS a adopté la stratégie suivante : seuls les hommes, les femmes nullipares et les femmes avec enfant dont la recherche d'anticorps anti-HLA I et II est négative sont admis au don de plasma unitaire.

Le TRALI survient après transfusion de plasma, ou de produits contenant du plasma. Les plus vecteurs de risque sont les produits monodonneurs riches en plasma. En France, l'incidence des cas de TRALI impliquant un CPA ou un PFC monodonneur était 6 fois plus élevée que les cas impliquant un CGR [72]. Du fait qu'il est obtenu par mélange d'un grand nombre de dons, le PFC-SD suppose une dilution d'éventuels anticorps antileucocytes spécifiques d'un antigène donné, et donc un risque moindre ou nul de TRALI. Ces spéculations sont confortées par l'absence de cas de TRALI en lien avec la transfusion de ce produit [72].

Pronostic

La gravité des manifestations cliniques est variable, allant de la détresse respiratoire rapidement fatale à des manifestations respiratoires mineures. Dans environ 75 % des cas, une ventilation mécanique est nécessaire. En cas d'évolution favorable, la guérison spontanée est acquise en 3 à 4 jours. Classiquement, la mortalité directement liée au TRALI est de 5 à 10 %. Les constatations de systèmes européens d'hémovigilance estiment que le TRALI a contribué au décès du patient dans environ 20 % des cas [71, 77]. La mortalité attribuable au TRALI est difficile à estimer. Deux études montrent que, après ajustement sur les facteurs confondants, la mortalité à 3 et 6 mois est de 20 à 30 % plus élevée en cas de TRALI [80, 81]. Deux éléments interviennent dans la notion de gravité d'un TRALI. Le premier est le facteur inhérent à la transfusion ; ce sont, par exemple, la quantité apportée et la dangerosité d'un anticorps spécifique ou d'un facteur non spécifique de stimulation des polynucléaires. Le deuxième est le facteur inhérent au receveur ; c'est le problème de l'impact sur le devenir d'un patient en état déjà critique d'une altération, même peu profonde, de sa fonction respiratoire.

Traitement

Il n'y a pas de spécificité thérapeutique du TRALI. Il s'agit d'un traitement symptomatique de la défaillance respiratoire. La corticothérapie n'a pas d'intérêt établi. En revanche, la distinction entre un TRALI et un OAP de surcharge a des implications thérapeutiques, le traitement de ce dernier pouvant aggraver l'état circulatoire fréquemment compromis en cas de TRALI. La transfusion sanguine peut être poursuivie, la seule précaution étant l'exclusion d'éventuels autres PSL du même don, ce qui implique une déclaration au réseau d'hémovigilance. Celle-ci revêt une importance particulière. Elle conduit à la recherche d'un conflit immunitaire dont l'enjeu est la protection d'autres receveurs contre d'éventuels dons contenant des anticorps cytotoxiques. Un cas de TRALI reconnu et déclaré au réseau national d'hémovigilance peut directement conduire à en éviter d'autres.

Allergie et anaphylaxie

Ces réactions post-transfusionnelles regroupent des réactions d'hypersensibilité de type I, médiées par une dégranulation des mastocytes et des basophiles secondaire à la présence d'allergènes (par exemple anticorps dirigés contre certaines protéines plasmatiques du donneur ou présence d'antibiotiques dans le PSL). Elles associent de façon diverse un état de choc, un bronchospasme, une éruption urticarienne, un angio-œdème et un œdème de Quincke. Elles peuvent survenir du début de la transfusion jusqu'à 2 heures après celle-ci. La diversité clinique rend parfois difficile le diagnostic qui pourra être orienté par un dosage d'histamine dans les 6 heures et de tryptase dans les 2 heures suivant la réaction. Ces réactions sont importantes à reconnaître car la prise en charge des patients présentant de telles allergies peut nécessiter l'utilisation de PSL déplasmatisés.

Risques infectieux liés à la contamination de produits sanguins

Différents types d'agents infectieux peuvent être transmis par la transfusion de produits sanguins.

Infections bactériennes transmises par transfusion (IBTT)

Les IBTT sont des accidents rares mais graves et potentiellement mortels. Ils sont secondaires à la présence de bactéries et de leur toxine dans les PSL. Les manifestations sont le plus souvent immédiates et brutales. La symptomatologie associe fréquemment une fièvre (> 38 °C), des frissons, une tachycardie, une hypotension avec au maximum un état de choc. Des signes digestifs aspécifiques peuvent aussi être associés [82]. L'arrêt immédiat de la transfusion est une urgence vitale afin de limiter l'inoculum bactérien et toxinique. Le risque d'IBTT dépend directement du type de PSL et de son mode de conservation. Les CP sont le plus souvent en cause compte tenu de leur conservation à 22 °C favorable à la multiplication bactérienne (13 accidents par million de CP) alors que les PFC ne sont pas des produits à risque d'IBTT. Les bactéries en cause sont préférentiellement des bactéries commensales de la peau ou de la flore digestive. *Yersinia enterolitica*, bactérie thermorésistante, a été rapportée comme pathogène d'IBTT secondaire à l'administration de CGR [83].

Paludisme transfusionnel

Le paludisme transfusionnel est un problème essentiellement dans les zones d'endémie, mais a aussi été rapporté hors des zones impaludées. Il doit être évoqué devant des signes infectieux et neurologiques dans les 15 jours suivant une transfusion (des accès palustres post-transfusionnels peuvent survenir jusqu'à 4 semaines de la transfusion pour tout type de PSL). La gravité réside dans le retard diagnostique. Les mesures préventives incluant la sélection des donneurs ont diminué le risque à 1 cas pour 10 millions de dons [84, 85].

Infections virales transmises par transfusion

En raison de la sélection des donneurs et du dépistage biologique, le risque de contamination transfusionnelle par les virus majeurs (virus de l'immunodéficience humaine [VIH], de l'hépatite C [VHC], de l'hépatite B [VHB], virus des leucémies et lymphomes T humains [*human T cell leukemia virus*, ou HTLV-I et II]) est devenu si ténu qu'il ne peut être mesuré. Cependant, un certain nombre de virus transmissibles par transfusion, habituellement responsables d'infections paucisymptomatiques chez les sujets immunocompétents, peuvent avoir chez des patients de réanimation immunodéprimés des conséquences plus graves. Il en est ainsi, notamment, du CMV et du virus de l'hépatite E (VHE).

Le CMV se trouve quasi exclusivement dans les leucocytes. La déleucocytation systématique des PSL permet de réduire considérablement le risque de transmission du CMV. Les infections à CMV chez les patients de réanimation sont associées à un excès de mortalité. Bien qu'une infection à CMV chez un patient transfusé en réanimation ne soit pas obligatoirement liée à une contamination transfusionnelle, cette dernière doit être évoquée [86].

La transmission transfusionnelle du VHE est un problème émergent. Les infections au VHE sont habituellement asymptomatiques, sauf chez le patient immunodéprimé et la femme enceinte. De plus, elles peuvent conduire à l'aggravation d'une insuffisance hépatocellulaire chez un sujet ayant une hépatopathie chronique. Une transmission transfusionnelle du VHE (génotype 3) a été démontrée. La séroprévalence IgG et la prévalence de l'ARN du VHE sont élevées en Europe ; des stratégies de dépistage du génome viral à grande échelle sont en cours d'investigation [87, 88].

Complications métaboliques de la transfusion massive

Hypothermie

La transfusion rapide, sans réchauffement, de sang conservé entre 2 et 6 °C expose à un risque vital immédiat : dépression myocardique, puis fibrillation ventriculaire et asystole. Le réchauffement insuffisant des produits transfusés et des solutions d'expansion volémique majore la négativité du bilan calorique à laquelle les traumatisés graves et les patients anesthésiés sont exposés. Outre ses effets sur l'hémostase, l'hypothermie a de nombreuses conséquences délétères : vasoconstriction, diminution de l'inotropisme et du seuil arythmogène ventriculaires, augmentation de la viscosité sanguine, déviation de la courbe de dissociation de l'hémoglobine vers la gauche réduisant ainsi la délivrance périphérique de l'O_2. Elle ralentit le métabolisme du citrate. La vasoconstriction et la dépense énergétique thermorégulatrices sont des facteurs reconnus de morbidité cardiaque. De plus, l'hypothermie favorise les infections pariétales postopératoires.

La première nécessité est le réchauffement des produits transfusés, au mieux pendant la transfusion par des systèmes d'échangeurs thermiques avec accélération du débit spécifiquement conçus dans ce but. Le réchauffement direct de l'unité de CGR expose à des risques d'hémolyse et ne doit pas être employé. La deuxième nécessité est la surveillance de la température centrale, habituellement par une thermistance œsophagienne. La troisième est le réchauffement du patient, ce qui peut être obtenu par une couverture à convection forcée d'air chaud en recrutant la plus grande surface corporelle possible.

Hypocalcémie ionisée

L'hypocalcémie ionisée est surtout le fait de la transfusion rapide de PFC, responsable de la majeure partie des apports de citrate [89]. Le citrate entraîne une chélation des cations divalents. Il en résulte une baisse de la concentration du calcium ionisé, biologiquement actif, dont l'expression clinique prédominante est une incompétence myocardique pouvant aller jusqu'à l'asystolie. L'augmentation des concentrations de citrate dépend des capacités de métabolisme (essentiellement hépatique) de l'organisme. Certains facteurs favorisent son accumulation, comme l'hypothermie et l'insuffisance circulatoire avec diminution du débit sanguin hépatique. La transplantation hépatique est une situation exemplaire qui conjugue des capacités nulles ou réduites de métabolisme hépatique et des désordres de la coagulation pouvant motiver l'apport de PFC. Du calcium (au mieux sous forme de chlorure) doit être apporté en cas de transfusion rapide et abondante en PFC, notamment si apparaît un tableau de défaillance circulatoire ou un allongement

progressif de l'intervalle QT sur la tracé électrocardioscopique. Idéalement, la détermination répétée du calcium ionisé sérique par une électrode sélective permet de guider les apports.

Hyperkaliémie et acidose

Une hyperkaliémie peut compliquer le cours d'une transfusion abondante de CGR [90]. Au cours de leur conservation, la concentration en K^+ dans la poche de CGR augmente significativement (concentration moyenne en K^+ de 3,9 mmol/l le premier jour et de 46,6 mmol/l au 42^e jour de conservation) [91]. L'irradiation des CGR augmente la concentration en K^+ alors que le lavage la diminue [90]. L'augmentation du potassium est due à un dysfonctionnement réversible de la pompe Na^+/K^+ des érythrocytes et à une hémolyse au cours de la conservation des CGR. L'hyperkaliémie est d'autant plus susceptible de survenir que le débit de transfusion est élevé et le volume sanguin circulant du patient est faible, que coexistent une acidémie et une hyperglycémie [92]. D'autres facteurs tels que la présence d'une insuffisance rénale peuvent jouer un rôle. L'hypocalcémie ionisée et l'hypothermie aggravent les conséquences électromyocardiques de l'hyperkaliémie et sont des facteurs favorisant d'arrêt cardiaque [92]. Cela implique la nécessité d'un monitorage régulier de la kaliémie, et de prévenir l'hypocalcémie ionisée. Le lavage des CGR dans un système de type Cell Saver® peut constituer une aide à la prévention. Le traitement n'a pas de spécificité. Après la fin de l'épisode transfusionnel, l'hyperkaliémie s'amende car la pompe Na^+/K^+ se rétablit et la charge potassique est redistribuée.

Une acidose métabolique résulte de la charge acide que représente la transfusion de CGR, qui augmente avec le délai de conservation. Elle est liée au métabolisme des érythrocytes (production d'acide lactique) et à l'acide citrique de la solution de conservation. Elle est rarement importante, une franche acidémie témoignant plutôt d'une hypoperfusion.

Hyperkaliémie et acidémie sont des complications transitoires, contemporaines de la transfusion et disparaissant au décours. Elles font alors place à une alcalose avec hypokaliémie.

Risques silencieux

Une association entre transfusion sanguine et infections nosocomiales chez les patients de réanimation ou en période postopératoire (dans des interventions variées, notamment de chirurgie colorectale) a été suggérée par plusieurs études observationnelles [93–95], avec un lien proportionnel au volume de sang transfusé [96, 97]. Les infections rapportées sont variées et incluent, entre autres, les pneumonies, les bactériémies, les infections de cathéter, les infections du site opératoire dont les médiastinites. L'augmentation observée du taux d'infections postopératoires en cas de transfusion homologue est souvent très importante (d'un facteur de 4 ou 5 dans certaines études). Toutefois, il est difficile d'affirmer qu'il y a un lien causal entre transfusion et infection postopératoire, dans la mesure où les deux événements ont des déterminants communs comme l'âge, l'anémie, la gravité de la maladie sous-jacente, ou des événements peropératoires particuliers. Même les études comportant des méthodes d'ajustement sur des facteurs de risque identifiés ne permettent probablement pas de gommer la totalité des facteurs confondants et d'établir un lien de causalité, et donc leurs résultats restent équivoques. Plus convaincante, une méta-analyse de 18 essais randomisés comparant une stratégie transfusionnelle restrictive à une stratégie libérale montre une incidence significativement réduite des infections nosocomiales sévères (RR = 0,84 [IC 95 % : 0,73–0,96]) [98]. Cet effet bénéfique d'une stratégie restrictive persiste quand l'analyse est restreinte aux essais avec sang déleucocyté [98].

Une dépression immunitaire post-transfusionnelle pourrait expliquer cette association, mais les mécanismes physiopathologiques restent incompris. Le rôle joué par la durée de conservation des PSL a aussi été évoqué.

Une immunomodulation induite par la transfusion sanguine, phénomène connu en littérature anglaise sous l'acronyme TRIM (*transfusion-related immunomodulation*), intègre un ensemble complexe, très débattu, d'hypothèses et d'observations in vitro et in vivo suggérant que la transfusion sanguine génère des effets pro-inflammatoires, mais aussi des effets immunodépresseurs, qui pourraient avoir des conséquences morbides chez certains groupes de receveurs. Les mécanismes putatifs sont nombreux, et font intervenir principalement le rôle des leucocytes allogéniques et des médiateurs solubles s'accumulant au cours de la conservation des concentrés de globules rouges et de plaquettes. Une dépression immunitaire induite par la transfusion homologue est suspectée depuis près de 50 ans devant l'amélioration de la survie des greffons rénaux après transfusion, avant l'ère des traitements immunosuppresseurs modernes [99]. La question d'un effet favorable au développement d'infections bactériennes ou virales latentes et à la récurrence de cancers reste très discutée depuis de nombreuses années. Elle est d'une grande importance, car si cet effet est réel et important, il pèse lourd dans la balance bénéfices/risques de la transfusion, tout en restant totalement invisible pour les systèmes d'hémovigilance.

La durée de conservation des CGR en France est de 42 jours et le CGR le plus âgé est transfusé en priorité afin de maintenir le stock de CGR disponibles. Cette durée de conservation a été déterminée sur les deux paramètres suivants : 1) plus de 75 % des érythrocytes transfusés toujours présents dans la circulation du receveur 24 heures après la transfusion des CGR, et 2) moins de 1 % des érythrocytes hémolysés dans le CGR lui-même à la fin de la période de conservation. En dépit des progrès effectués dans le processus, et notamment la composition du milieu de conservation, les érythrocytes subissent des modifications responsables de changements morphologiques et biochimiques. Ces changements et ceux du milieu de conservation sont regroupés en anglais sous le terme de *storage lesion*. Les modifications biochimiques érythrocytaires comprennent une déplétion en adénosine triphosphate (ATP) et en 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG), des réactions d'oxydation des protéines et de peroxydation des lipides membranaires qui contribuent à la perte de déformabilité des érythrocytes et à la fragilité osmotique [100, 101]. Au cours de la période de conservation, les érythrocytes accumulent des vésicules membranaires, perdent leur forme biconcave et leurs capacités de déformabilité pour devenir des échinocytes et des sphérocytes [100, 101]. Ces changements de forme et cette perte de déformabilité pourraient participer à des altérations de la microcirculation et à des interactions érythrocytes–cellules endothéliales qui, secondairement, activent les cascades de l'inflammation. La diminution des concentrations en 2,3-DPG et du pH est responsable d'une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Les autres conséquences des *storage lesions* sont une hémolyse responsable d'une augmentation des concentrations en potassium, en hémoglobine libre et en fer, ces deux dernières substances étant hautement réactives [91, 101]. L'hémoglobine libre interagit avec le monoxyde d'azote (NO), pouvant entraîner une dysfonction endothéliale, des thrombus intravasculaires, une vasoconstriction et une adhésion leucocytaire [102]. D'autres substances bioréactives telles que les lipides s'accumulent dans le milieu de conservation [100].

Les patients de réanimation pourraient être particulièrement sensibles aux conséquences de la *storage lesion* du fait d'altérations préexistantes de la microcirculation et de leucocytes neutrophiles déjà activés par un stress systémique préalable tel que le sepsis ou un traumatisme [103]. Les conséquences cliniques de la durée de conservation des CGR sont indéterminées. De nombreuses études observationnelles ont rapporté des résultats contradictoires [104, 105]. La majorité d'entre elles ont de nombreuses limites méthodologiques (effectifs réduits, études monocentriques, définition arbitraire du sang « jeune » et « âgé ») [106]. Un essai randomisé comparant le pronostic (score de défaillance d'organes) de patients ayant une chirurgie cardiaque et recevant soit du sang « jeune » (temps de conservation de 10 jours ou moins), soit du sang « âgé » (temps de conservation d'au moins 21 jours) n'a pas montré d'association entre temps de conservation des CGR et pronostic des patients [107]. Parmi les deux larges essais randomisés évaluant l'impact du temps de conservation des CGR chez les patients de réanimation, l'un est en cours d'analyse [108], l'autre en cours d'inclusion [109]. À ce jour, aucune évidence ne permet de changer les pratiques transfusionnelles.

Hémovigilance

Les termes de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance sont souvent confondus, mais recouvrent des réalités distinctes. La sécurité transfusionnelle englobe l'ensemble des normes et recommandations de bonnes pratiques encadrant les différentes étapes de la chaîne transfusionnelle (approvisionnement, fabrication des PSL, qualification et analyses biologiques, distribution et utilisation des PSL). L'hémovigilance, telle que définie par la loi du 4 janvier 1993 qui lui a donné naissance, est « l'ensemble des procédures de surveillance organisées depuis la collecte du sang et de ses composants jusqu'au suivi des receveurs, en vue de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus et indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des PSL et d'en prévenir l'apparition ». Il s'agit donc d'un système de surveillance épidémiologique adapté à la transfusion sanguine, du donneur au receveur, des centres de transfusion aux établissements de soins. Historiquement, le système mis en place en France a été précurseur, mais d'autres systèmes existent aujourd'hui dans de nombreux pays, avec des modes de fonctionnement différents, même si une certaine harmonisation tend à se mettre en place dans l'Union Européenne.

L'objectif est de recueillir et d'analyser les complications observées afin de détecter au plus tôt d'éventuels risques, défaillances ou insuffisances justifiant une enquête spécifique et des actions correctrices, selon un schéma en roue de Deming. Les éléments opérationnels de l'hémovigilance française sont : 1) une organisation de la traçabilité des PSL qui, pour préserver l'anonymat du don, passe par un numéro de PSL qui est unique et permet d'éventuelles enquêtes ascendantes ou descendantes ; 2) une information et un suivi des patients transfusés (suivi actuellement limité à une RAI entre 3 semaines et 3 mois suivant la transfusion) ; 3) une organisation du recueil et de la transmission des informations qui repose sur une règle et des acteurs. En France, tout incident transfusionnel doit être obligatoirement signalé dans un délai de 8 heures (tout acteur du système de soins peut le faire). Le signalement est fait à un des correspondants locaux d'hémovigilance. Il en existe toujours deux : l'un représente l'établissement de soins, et l'autre le site

de transfusion sanguine. Ces deux correspondants enquêtent et rédigent une fiche d'événement indésirable receveur (FEIR), transmise à un coordonnateur régional et à une unité spécifique de l'ANSM ainsi chargés d'animer un réseau national. La sécurité transfusionnelle doit être une réalité sous surveillance continue, et l'hémovigilance vise à construire la sécurité transfusionnelle de demain. Pour cela, il est important que ce soit un système vivant et réactif.

Par ailleurs, chaque établissement de soins est en devoir d'organiser un Comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance dont la mission est d'adapter les directives nationales, de mettre en place des procédures locales pour sécuriser la chaîne de la transfusion, d'organiser localement les outils de l'hémovigilance, d'actualiser la formation des médecins et soignants, et d'œuvrer à la rationalisation des prescriptions de PSL.

Références

[1] ANSM. *Rapport d'activité hémovigilance.* 2012. http://www.ansm.sante.fr.

[2] Corwin H.L., Gettinger A., Pearl R.G., et al. The CRIT Study : Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med.* 2004;32:39–52.

[3] Westbrook A., Pettila V., Nichol A., et al. Transfusion practice and guidelines in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med.* 2010;36:1138–1146.

[4] HAS. *Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives.* 2015. http://www.has-sante.fr.

[5] ANSM/HAS. *Recommandations : Transfusion de plasma thérapeutique : produits, indications.* 2012. Actualisation http://www.ansm.sante.fr.

[6] Peyrard T., Pham B.N., Rouger P. Les nomenclatures de groupes sanguins érythrocytaires. *Transfus Clin Biol.* 2009;16:388–399.

[7] Chhibber V., Greene M., Vauthrin M., et al. Is group A thawed plasma suitable as the first option for emergency release transfusion ? *Transfusion.* 2014;54:1751–1755.

[8] Cooling L. Going from A to B : the safety of incompatible group A plasma for emergency release in trauma and massive transfusion patients. *Transfusion.* 2014;54:1695–1697.

[9] Vincent J.L., Baron J.F., Reinhart K., et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA.* 2002;288:1499–1507.

[10] Carson J.L., Duff A., Poses R.M., et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet.* 1996;348:1055–1060.

[11] Wu W.C., Schifftner T.L., Henderson W.G., et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2007;297:2481–2488.

[12] Hebert P.C., Wells G., Tweeddale M., et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients ? Transfusion Requirements in Critical Care. (TRICC) Investigators and the Canadian CriticalCare Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1618–1623.

[13] Carson J.L., Terrin M.L., Noveck H., et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med.* 2011;365:2453–2462.

[14] Carson J.L., Grossman B.J., Kleinman S., et al. Red blood cell transfusion : a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med.* 2012;157:49–58.

[15] Retter A., Wyncoll D., Pearse R., et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol.* 2013;160:445–464.

[16] Hebert P.C., Wells G., Blajchman M.A., et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999;340:409–417.

[17] Rivers E., Nguyen B., Havstad S., et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–1377.

[18] Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al. Surviving Sepsis Campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165–228.

[19] Peake S.L., Delaney A., Bailey M., et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371:1496–1506.

[20] Yealy D.M., Kellum J.A., Huang D.T., et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1683–1693.

[21] Holst L.B., Haase N., Wetterslev J., et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371:1381–1391.

[22] Robertson C.S., Hannay H.J., Yamal J.M., et al. Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury : a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:36–47.

[23] Hajjar L.A., Vincent J.L., Galas F.R., et al. Transfusion requirements after cardiac surgery : the TRACS randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304:1559–1567.
[24] Carson J.L., Brooks M.M., Abbott J.D., et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J.* 2013;165:964–971 e1.
[25] Cooper H.A., Rao S.V., Greenberg M.D., et al. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardiol.* 2011;108:1108–1111.
[26] Wu W.C., Rathore S.S., Wang Y., et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;345:1230–1236.
[27] Le Manach Y., Collins G.S., Ibanez C., et al. Impact of perioperative bleeding on the protective effect of beta-blockers during infrarenal aortic reconstruction. *Anesthesiology.* 2012;117:1203–1211.
[28] Pinheiro de Almeida J., Vincent J.L., Barbosa Gomes Galas F.R., et al. Transfusion requirements in surgical oncology patients : a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2015;122:29–38.
[29] Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J., et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2010;152:101–113.
[30] Villanueva C., Colomo A., Bosch A., et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368:11–21.
[31] Epstein D.S., Mitra B., O'Reilly G., et al. Acute traumatic coagulopathy in the setting of isolated traumatic brain injury : a systematic review and meta-analysis. *Injury.* 2014;45:819–824.
[32] Levi M., Toh C.H., Thachil J., et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2009;145:24–33.
[33] Coppo P., Veyradier A. Current management and therapeutical perspectives in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Presse Med.* 2012;41:e163–e176.
[34] Rioux-Masse B., McCullough J. The role of the pretransfusion platelet count in platelet refractoriness. *Transfusion.* 2011;51:2258–2259.
[35] Wandt H., Schaefer-Eckart K., Wendelin K., et al. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies : an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet.* 2012;380:1309–1316.
[36] Stanworth S.J., Walsh T.S., Prescott R.J., et al. Thrombocytopenia and platelet transfusion in UK critical care : a multicenter observational study. *Transfusion.* 2013;53:1050–1058.
[37] Kaufman R.M., Djulbegovic B., Gernsheimer T., et al. Platelet transfusion : a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.* 2015;162(3):205–213.
[38] Diedrich B., Remberger M., Shanwell A., et al. A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of 10 x 10(9) per L versus 30 x 10(9) per L in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients. *Transfusion.* 2005;45:1064–1072.
[39] Zatta A.J., McQuilten Z.K., Mitra B., et al. Elucidating the clinical characteristics of patients captured using different definitions of massive transfusion. *Vox Sang.* 2014;107:60–70.
[40] Brohi K., Singh J., Heron M., et al. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma.* 2003;54:1127–1130.
[41] Frith D., Goslings J.C., Gaarder C., et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy : clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1919–1925.
[42] Davenport R., Manson J., De'Ath H., et al. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med.* 2011;39:2652–2658.
[43] Raza I., Davenport R., Rourke C., et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost.* 2013;11:307–314.
[44] Chin T.L., Moore E.E., Moore H.B., et al. A principal component analysis of postinjury viscoelastic assays : Clotting factor depletion versus fibrinolysis. *Surgery.* 2014;156:570–577.
[45] Rourke C., Curry N., Khan S., et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1342–1351.
[46] Brohi K., Cohen M.J., Ganter M.T., et al. Acute traumatic coagulopathy : initiated by hypoperfusion - Modulated through the protein C pathway ? *Ann Surg.* 2007;245:812–818.
[47] Johansson P.I., Sørensen A.M., Perner A., et al. Disseminated intravascular coagulation or acute coagulopathy of trauma shock early after trauma ? An observational study. *Crit Care.* 2011;15:R272.
[48] Borgman M.A., Spinella P.C., Perkins J., et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma.* 2007;63:805–813.

[49] Holcomb J.B., Del Junco D.J., Fox E.E., et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study : comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg.* 2013;148:127–136.
[50] Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V., et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma : an updated European guideline. *Crit Care.* 2013;17:R76.
[51] Holcomb J.B., Tilley B.C., Baraniuk S., et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma : the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313:471–482.
[52] Johansson P.I., Stensballe J., Rosenberg I., et al. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm : evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion.* 2007;47:593–598.
[53] Holcomb J.B., Pati S. Optimal trauma resuscitation with plasma as the primary resuscitative fluid : the surgeon's perspective. *Hematology.* 2013;2013:656–659.
[54] Hallet J., Lauzier F., Mailloux O., et al. The use of higher platelet : RBC transfusion ratio in the acute phase of trauma resuscitation : a systematic review. *Crit Care Med.* 2013;41:2800–2811.
[55] Downey D.M., Monson B., Butler K.L., et al. Does platelet administration affect mortality in elderly head-injured patients taking antiplatelet medications ? *Am J Surg.* 2009;75:1100–1103.
[56] Le Pennec P.Y., Tissier A.M., Mannessier L., et al. Les accidents immuno-hémolytiques transfusionnels III. Etude de 61 cas. *Transfus Clin Biol.* 1996;3:157–165.
[57] ANSM. *Rapport d'activité hémovigilance.* 2011. http://www.ansm.sante.fr.
[58] DGS/DHOS/AFSSAPS. Circulaire n° 2003-582 du 15 janvier 2003 relative à la réalisation de l'acte transfusionnel. JO 2004.
[59] Murphy E.L., Kwaan N., Looney M.R., et al. Risk factors and outcomes in transfusion-associated circulatory overload. *Am J Med.* 2013;126:357 e29-e38.
[60] Li G., Rachmale S., Kojicic M., et al. Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion.* 2011;51:338–343.
[61] Lieberman L., Maskens C., Cserti-Gazdewich C., et al. A retrospective review of patient factors, transfusion practices, and outcomes in patients with transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Med Rev.* 2013;27:206–212.
[62] Rana R., Fernandez-Perez E.R., Khan S.A., et al. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients : a retrospective study. *Transfusion.* 2006;46:1478–1483.
[63] Alam A., Lin Y., Lima A., et al. The prevention of transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Med Rev.* 2013;27:105–112.
[64] Narick C., Triulzi D.J., Yazer M.H. Transfusion-associated circulatory overload after plasma transfusion. *Transfusion.* 2012;52:160–165.
[65] Menis M., Anderson S.A., Forshee R.A., et al. Transfusion-associated circulatory overload (TACO) and potential risk factors among the inpatient US elderly as recorded in Medicare administrative databases during 2011. *Vox Sang.* 2013;106:144–152.
[66] Li G., Daniels C.E., Kojicic M., et al. The accuracy of natriuretic peptides (brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic) in the differentiation between transfusion-related acute lung injury and transfusion-related circulatory overload in the critically ill. *Transfusion.* 2009;49:13–20.
[67] Andrzejewski C., Casey M.A., Popovsky M.A. How we view and approach transfusion-associated circulatory overload : pathogenesis, diagnosis, management, mitigation, and prevention. *Transfusion.* 2013;53:3037–3047.
[68] Zhou L., Giacherio D., Cooling L., et al. Use of B-natriuretic peptide as a diagnostic marker in the differential diagnosis of transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion.* 2005;45:1056–1063.
[69] Kleinman S., Caulfield T., Chan P., et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury : statement of a consensus panel. *Transfusion.* 2004;44:1774–1789.
[70] Toy P., Gajic O., Bacchetti P., et al. Transfusion-related acute lung injury : incidence and risk factors. *Blood.* 2012;119:1757–1767.
[71] Chapman C.E., Stainsby D., Jones H., et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. *Transfusion.* 2009;49:440–452.
[72] Ozier Y., Muller J.Y., Mertes P.M., et al. Transfusion-related acute lung injury : reports to the French Hemovigilance Network 2007 through 2008. *Transfusion.* 2011;51:2102–2110.
[73] Silliman C.C., Boshkov L.K., Mehdizadehkashi Z., et al. Transfusion-related acute lung injury : epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood.* 2003;101:454–462.

[74] Kopko P.M., Marshall C.S., MacKenzie M.R., et al. Transfusion-related acute lung injury : report of a clinical look-back investigation. *JAMA.* 2002;287:1968–1971.
[75] Silliman C.C. The two-event model of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med.* 2006;34:S124–S131.
[76] Bux J., Sachs U.J. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol.* 2007;136:788–799.
[77] van Stein D., Beckers E.A., Sintnicolaas K., et al. Transfusion-related acute lung injury reports in the Netherlands : an observational study. *Transfusion.* 2010;50:213–220.
[78] Finlay H.E., Cassorla L., Feiner J., et al. Designing and testing a computer-based screening system for transfusion-related acute lung injury. *Am J Clin Pathol.* 2005;124:601–609.
[79] Gajic O., Rana R., Winters J.L., et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill : prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:886–891.
[80] Vlaar A.P., Binnekade J.M., Prins D., et al. Risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill : A nested case-control study. *Crit Care Med.* 2010;38:771–778.
[81] Li G., Kojicic M., Reriani M.K., et al. Long-term survival and quality of life after transfusion associated pulmonary edema in critically ill medical patients. *Chest.* 2010;137:783–789.
[82] Blajchman M.A. Bacterial contamination and proliferation during the storage of cellular blood products. *Vox Sang.* 1998;74(Suppl 2):155–159.
[83] Guinet F., Carniel E., Leclercq A. Transfusion-transmitted Yersinia enterocolitica sepsis. *Clin Infect Dis.* 2011;53:583–591.
[84] Mungai M., Tegtmeier G., Chamberland M., et al. Transfusion-transmitted malaria in the United States from 1963 through 1999. *N Engl J Med.* 2001;344:1973–1978.
[85] Bruneel F., Thellier M., Eloy O., et al. Transfusion-transmitted malaria. *Intensive Care Med.* 2004;30:1851–1852.
[86] Kalil A.C. A silent killer : cytomegalovirus infection in the nonimmunocompromised critically ill patient. *Crit Care Med.* 2008;36:3261–3264.
[87] Hewitt P.E., Ijaz S., Brailsford S.R., et al. Hepatitis E virus in blood components : a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet.* 2014;384:1766–1773.
[88] Gallian P., Piquet Y., Assal A., et al. Virus de l'hépatite E, implications en transfusion sanguine. *Transfus Clin Biol.* 2014;21:173–177.
[89] Ho K.M., Leonard A.D. Concentration-dependent effect of hypocalcaemia on mortality of patients with critical bleeding requiring massive transfusion : a cohort study. *Anaesth Intensive Care.* 2011;39:46–54.
[90] Vraets A., Lin Y., Callum J.L. Transfusion-associated hyperkalemia. *Transfus Med Rev.* 2011;25:184–196.
[91] Karam O., Tucci M., Toledano B.J., et al. Length of storage and in vitro immunomodulation induced by prestorage leukoreduced red blood cells. *Transfusion.* 2009;49:2326–2334.
[92] Smith H.M., Farrow S.J., Ackerman J.D., et al. Cardiac arrests associated with hyperkalemia during red blood cell transfusion : a case series. *Anesth Analg.* 2008;106:1062–1069.
[93] Taylor R.W., Manganaro L., O'Brien J., et al. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2002;30:2249–2254.
[94] Taylor R.W., O'Brien J., Trottier S.J., et al. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2006;34:2302–2308.
[95] Hill G.E., Frawley W.H., Griffith K.E., et al. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection : a meta-analysis. *J Trauma.* 2003;54:908–914.
[96] Shorr A.F., Jackson W.L., Kelly K.M., et al. Transfusion practice and blood stream infections in critically ill patients. *Chest.* 2005;127:1722–1728.
[97] Shorr A.F., Jackson W.L. Transfusion practice and nosocomial infection : assessing the evidence. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:468–472.
[98] Rohde J.M., Dimcheff D.E., Blumberg N., et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion : a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014;311:1317–1326.
[99] Opelz G., Terasaki P.I. Improvement of kidney-graft survival with increased numbers of blood transfusions. *N Engl J Med.* 1978;299:799–803.
[100] Chin-Yee I., Arya N., d'Almeida M.S. The red cell storage lesion and its implication for transfusion. *Transfus Sci.* 1997;18:447–458.
[101] Tinmouth A., Fergusson D., Yee I.C., et al. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion.* 2006;46:2014–2027.
[102] Lee J.S., Gladwin M.T. Bad blood : the risks of red cell storage. *Nat Med.* 2010;16:381–382.

[103] Vlaar A.P., Hofstra J.J., Levi M., et al. Supernatant of aged erythrocytes causes lung inflammation and coagulopathy in a “two-hit” in vivo syngeneic transfusion model. *Anesthesiology.* 2010;113:92–103.
[104] Wang D., Sun J., Solomon S.B., et al. Transfusion of older stored blood and risk of death : a meta-analysis. *Transfusion.* 2012;52:1184–1195.
[105] Lelubre C., Vincent J.L. Relationship between red cell storage duration and outcomes in adults receiving red cell transfusions : a systematic review. *Crit Care.* 2013;17:R66.
[106] Aubron C., Nichol A., Cooper D.J., et al. Age of red blood cells and transfusion in critically ill patients. *Ann Intensive Care.* 2013;3:2.
[107] Steiner M.E., Triulzi D.J., Assmann S.F., et al. *Red cell storage age is not associated with a significant difference in multiple-organ dysfunction score or mortality in transfused cardiac surgery patients.* In: The AABB Annual Meeting ; October 25-28, 2014; Transfusion: Philadelphia, PA; 2014.
[108] Lacroix J., Hebert P., Fergusson D., et al. The Age of Blood Evaluation (ABLE) randomized controlled trial : study design. *Transfus Med Rev.* 2011;25:197–205.
[109] Kaukonen K.M., Bailey M., Ady B., et al. A randomised controlled trial of standard transfusion versus fresher red blood cell use in intensive care (TRANSFUSE): protocol and statistical analysis plan. *Crit Care Resusc.* 2014;16:255–261.

CHAPITRE 158

Variabilité pharmacocinétique en fonction des états pathologiques

G. Ubeaud-Séquier; J. Kopferschmitt; J.-C. Koffel

Les défaillances mono- et pluriviscérales modifient la cinétique de nombreux médicaments. Toutes les étapes sont concernées : l'absorption ou résorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination. Autant les phases métaboliques et d'élimination ont fait l'objet d'une attention particulière, autant les premières étapes apportent une forte incertitude sur le passage du médicament. Cependant, les dysfonctionnements hépatiques et rénaux sont dominants en pratique clinique. Ainsi, l'usage de traitements essentiels en réanimation ne peut laisser de place au risque de réduction d'efficacité, évolutive avec l'ampleur des défaillances. Les nombreuses altérations cinétiques d'une même étape sont multifactorielles [1, 2].

Ce chapitre apporte les éléments de référence au clinicien, en gardant à l'esprit que l'application pratique de critères de variation cinétique entre habituellement dans une modélisation de défaillance simple et concerne peu l'éventualité d'interactions médicamenteuses, liées à la complexité des traitements. L'adaptation de posologie est essentielle en réanimation, d'autant que de nombreuses réponses aux traitements ne sont pas constamment prévisibles.

Insuffisance rénale

C'est de loin le facteur de variation le plus étudié, et dont les aspects pratiques doivent être connus par le réanimateur [3].

L'élimination rénale d'un médicament est possible sous forme inchangée ou métabolisée. Elle dépend du débit sanguin rénal qui permet de définir un coefficient d'extraction rénale.

Cette élimination est modulée par les caractéristiques spécifiques physicochimiques du médicament, par l'association simultanée de plusieurs produits, mais aussi par le statut pathologique.

Toutes les grandes fonctions du néphron sont concernées.

La *filtration glomérulaire* occupe une place prioritaire, car elle est le reflet principal du débit sanguin rénal et de l'état du parenchyme. La fonction glomérulaire des médicaments dépend aussi à l'évidence du poids moléculaire, de la liaison protéique, du pKa, etc. L'estimation de cette fonction par la clairance de la créatinine souffre d'imprécisions dans le cas de situations aiguës.

La *fonction tubulaire* dépend aussi indirectement du débit sanguin rénal, mais directement du pH de l'urine et des interactions médicamenteuses locales.

L'insuffisance rénale a ainsi de fortes incidences sur la pharmacocinétique des médicaments.

L'insuffisance rénale modifie la liaison aux protéines plasmatiques. La diffusion des médicaments en est ainsi considérablement changée. Chez l'insuffisant rénal, le volume de distribution des médicaments (VD) peut être augmenté, diminué ou constant. Cette modification du VD suit les modifications des liaisons protéiques.

L'impact de l'atteinte rénale sur l'élimination des médicaments dépend du pourcentage de médicaments inchangés dans les urines.

On peut simplement conclure que l'insuffisance rénale réduit l'élimination des médicaments à fort tropisme rénal et ainsi augmente leur demi-vie. La surveillance thérapeutique prend toute son importance avec les produits dont le risque cumulatif du médicament natif ou surtout d'un métabolite toxique a une incidence clinique.

En tenant compte de la clairance d'un médicament chez un patient donné, il convient de choisir la posologie la plus appropriée en vue d'obtenir la concentration thérapeutique désirée en jouant sur la dose à administrer et sur l'intervalle de temps entre deux doses. En effet, la concentration moyenne à l'état

d'équilibre est inversement proportionnelle à l'intervalle d'administration et à la clairance, et directement proportionnelle à la dose. Si la clairance est diminuée, un nouvel état d'équilibre est atteint et, pour compenser ces variations, on peut adapter la posologie par modification de la dose et/ou de l'intervalle d'administration pour atteindre une concentration efficace.

Selon les médicaments, deux buts peuvent être recherchés chez l'insuffisant rénal :

- soit obtenir dans l'organisme, entre deux administrations, la même quantité de médicaments que celle obtenue chez le sujet normal ;
- soit atteindre les mêmes concentrations maximales et minimales que celles obtenues chez le sujet normal.

Degré de l'insuffisance rénale

Les modifications de la dose et/ou de l'intervalle sont fonction du degré d'insuffisance rénale apprécié par la créatinine sérique voire par la clairance de la créatinine. La formule de Cockcroft et Gault permet d'évaluer cette valeur de clairance de la créatinine à partir de la créatininémie sérique, le poids corporel, l'âge et le sexe du patient. Pour un homme, l'équation est la suivante :

Clcréat = k × [(140 – âge en années) × Poids corporel (kg)]/créat sérique

avec Clcréat : clairance de la créatinine en ml/min

créat sérique : concentration de la créatinine sérique (mmol/L)

k = 1,23 pour un homme et k = 1,04 pour une femme.

La créatininémie en mmol/L s'obtient en multipliant par 8,85 la créatininémie en mg/l.

Mais il est difficile en clinique d'apprécier correctement le taux de filtration glomérulaire à partir de la créatininémie, particulièrement en cas de fonction rénale instable, notamment chez des patients de réanimation.

Cependant, cette formule tend à sous estimer fortement le débit de filtration glomérulaire (DFG) chez les patients âgés de plus de 65 ans et à surestimer le DFG chez les patients obèses (avec un indice de masse corporelle [IMC] > 30 kg/m^2) car le poids corporel ne reflète pas la masse musculaire qui produit la créatinine. De plus, cette formule de Cockroft et Gault n'est pas applicable aux sujets dont l'IMC est inférieur à 18,5 kg/m^2, ni aux enfants, ni aux patients cirrhotiques avec ascite ou atteints de toute pathologie aiguë comme l'insuffisance rénale aiguë.

Ainsi, chez les enfants, la formule de Schwartz est mieux adaptée :

Clcréat (ml/min) = k × taille (cm)/créatininémie (mmol/L)

k = facteur en fonction de l'âge peut prendre différentes valeurs.

k = 29 (prématuré) ; 40 (nouveau né à terme et < 1 an) ; 49 (1 an < âge < 12 ans) ; 49 (filles < 21 ans) et 62 (garçons < 21 ans)

Une formule utilisée dans l'étude MDRD (*Modification of the Diet in Renal Diseases*) permet d'obtenir une formule plus fiable chez les malades adultes jeunes insuffisants rénaux, chez les sujets âgés de plus de 65 ans, chez les obèses (IMC > 30 kg/m^2) et les patients cancéreux ; c'est la formule de MDRD simplifiée ou aMDRD :

DFG (ml/min/1,73 m^2) = 175 × (créatinémie en mg/dl)$^{-1,154}$ × (âge en années)$^{-0,203}$ × Kgenre × Kethnie

Créatininémie en mg/dl (si résultat en mmol/l, diviser par 88,4)

Avec Kgenre = 1 pour un homme ; Kgenre = 0,742 pour une femme ; Kethnie = 1 pour tous les sujets excepté les sujets d'afrique subsaharienne ou des antilles et Kethnie = 1,21 pour les sujets afro-américains.

Cette formule, dans sa version complète, inclut les concentrations en urée et en albumine.

Dans cette formule, le DFG est exprimé en ml/min/1,73 m^2 de surface corporelle moyenne. Il faut donc corriger la valeur du résultat en fonction de la surface corporelle (SC) du patient selon l'équation SC = racine carrée du (poids [kg]/taille [cm])/3600.

Plus récemment, l'équation CKD-EPI a remplacé la formule MDRD en clinique de routine car la formule est plus précise dans l'évaluation de la clairance de la créatinine, en particulier lorsque la clairance de la créatinine est > 60 ml/min/1,73 m^2.

DFG (ml/min/1,73 m^2) = 141 × min(Scr/k,1)$^{\alpha}$ × max (Scr/k,1)$^{-1,209}$ × 0,993$^{\text{Âge}}$ × 1,018 [si femme] × 1,159 [si Afro-Américain]

avec Scr : créatininémie en mg/dl

Pour un homme k = 0,9 et α = –0,411

Pour une femme k = 0,7 et α = –0,329

min = choisir la valeur minimale entre Scr/k et 1

max = choisir la valeur maximale entre Scr/k et 1

De nombreuses études ont été réalisées afin d'établir une corrélation entre l'état de la fonction rénale et les modifications posologiques à envisager. Ces méthodes permettent l'ajustement de posologies à différents stades de l'insuffisance rénale en tenant compte de l'élimination extrarénale des médicaments.

C'est le cas notamment de la méthode de Guinti et Haytson qui estime la fraction Q de la constante de vitesse d'élimination chez le patient insuffisant rénal. Cette approche peut être utilisée dans la mesure où l'on connaît la fraction du médicament excrétée sous forme inchangée dans les urines chez un individu normal et que l'on peut évaluer la modification de la fonction rénale. En effet, l'équation suivante sera établie :

$Q = kIR/kN = ClIR/ClN = 1 – fe\ (1 – ClcréatIR/ClcréatN)$

avec Cl : clairance plasmatique du médicament

fe : fraction du médicament excrétée sous forme inchangée dans les urines chez le sujet normal

Clcréat : clairance de la créatinine

k : constante de vitesse d'élimination totale

La lettre N se rapporte au sujet normal et les lettres IR renvoient au patient insuffisant rénal.

Cette équation est valable en admettant que les volumes de distribution sont identiques.

Plusieurs nomogrammes ont été proposés à partir de ces données afin d'évaluer l'influence précise d'insuffisance rénale sur l'élimination d'un médicament.

C'est le cas du *nomogramme de Dettli* permettant d'évaluer la fraction Q à partir des valeurs de créatininémie ou de clairance de la créatinine.

On détermine Q représentant la vitesse d'élimination chez le patient insuffisant rénal exprimée en fraction de la valeur observée chez l'individu à fonction rénale normale.

Le principe du nomogramme est fondé sur les équations suivantes :

Sachant que $k = kNR + kR = kNR + aClcréat$,

avec : k : constante de vitesse d'élimination totale

kNR : constante de vitesse d'élimination extrarénale

kR : constante de vitesse d'élimination rénale

Clcréat : clairance de la créatinine

a : constante reliant la vitesse d'excrétion à la clairance de la créatinine.

Alors, $Q = kIR/kN = kNR/kN + (a/kN) \times Clcréat$

avec kN : constante de vitesse d'élimination pour une fonction rénale normale

kIR : constante de vitesse d'élimination chez le patient insuffisant rénal

$Q = Qo + |1 – Qo/ClN| \times Clcréat$ ClN : clairance de la créatinine physiologique

Qo : fraction de la constante de vitesse d'élimination extrarénale normale

Clcréat : clairance de la créatinine chez le sujet insuffisant rénal.

Sur le nomogramme (Fig. 158.1), cette détermination de Q se fait en différentes étapes :

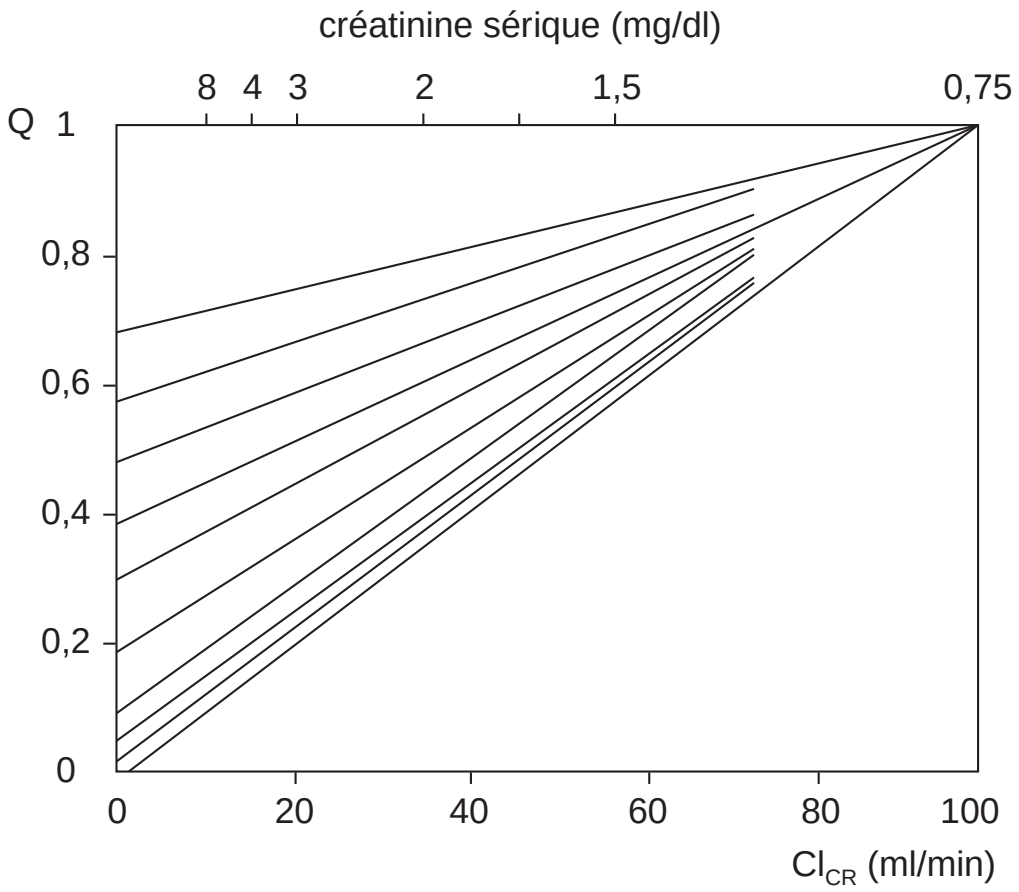


FIG. 158.1 **Nomogramme de Dettli.**

- porter la valeur de Qo sur l'ordonnée de gauche ;
- la droite reliant Qo au coin supérieur droit du nomogramme est la droite d'évaluation ;
- le point d'intersection de cette droite avec l'ordonnée tirée à partir de la valeur Clcréat ou de créatininémie (Cr) indique la valeur de Q sur l'ordonnée de gauche.

La valeur individuelle de kIR et la demi-vie peuvent donc être calculées :
$kIR = Q \times kN$ et $t_{1/2} = 0{,}693/Q \times kN$

Méthodes d'ajustement de posologie

Différentes méthodes d'ajustement de posologie sont proposées. Toutes ces méthodes supposent que l'on se trouve dans des conditions d'équilibre lorsque la fonction rénale est stabilisée, ce qui n'est pas toujours le cas en réanimation.

Règle 1 : modification de la fréquence d'administration

Cette méthode consiste à *modifier la fréquence d'administration (en général augmenter l'intervalle d'administration) en maintenant les doses d'entretien*.

Une telle méthode implique que la modification de la clairance liée à l'insuffisance rénale est inversement proportionnelle à la variation de la demi-vie. Cela suppose donc que la modification de la demi-vie reflète une modification de la clairance d'élimination et non une modification du volume de distribution. Le temps durant lequel la concentration plasmatique va se situer au-dessus et au-dessous d'un taux prédéterminé dépendra de la demi-vie d'élimination du médicament, mais aussi de la dose à administrer. Avec cette méthode, on obtient, par rapport au sujet à fonction rénale normale, les mêmes concentrations plasmatiques maximales et minimales mais la quantité de médicaments dans l'organisme est plus faible.

Cette méthode est applicable pour des médicaments à demi-vie courte.

Dans le cas des médicaments totalement éliminés sous forme inchangée par voie rénale, l'équation suivante peut être établie : $T_{IR} = (t_{1/2IR}/t_{1/2\,N}) \times T_N$ avec T : intervalle d'administration et $t_{1/2}$: temps de demi-vie d'élimination ; les lettres IR renvoient au patient insuffisant rénal et la lettre N au sujet normal.

Règle 2 : modification de la posologie

Cette méthode consiste à *faire varier la dose d'entretien tout en maintenant le même intervalle de temps* afin de compenser la diminution de la clairance du médicament chez l'insuffisant rénal.

Avec cette méthode, la concentration maximale plasmatique (Cmax) sera inférieure, la concentration minimale (Cmin) supérieure et la quantité de médicaments dans l'organisme (surface sous la courbe [AUC]) identique pour le patient en insuffisance rénale par rapport au patient ayant une fonction rénale normale.

Dans le cas des médicaments totalement éliminés sous forme inchangée par voie rénale, l'équation suivante peut être établie :

$D_{IR} = D_N \times (t_{1/2N}/t_{1/2\,IR}) = DN \times (Cl_{IR}/Cl_N)$

avec : D_{IR} : dose à administrer chez le sujet insuffisant rénal

D_N : dose administrée chez le sujet normal

$t_{1/2}$: demi-vie d'élimination

Cl : clairance plasmatique

Les lettres IR renvoient au patient insuffisant rénal et la lettre N au sujet normal.

Cette équation est utilisable si les volumes de distribution sont identiques.

Ce mode de calcul permet de prévenir toute accumulation du médicament, d'éviter des grandes fluctuations entre Cmax et Cmin et de diminuer le temps pendant lequel on se trouve au-dessus de la concentration minimale thérapeutique.

De plus, avec cette méthode, il faudra administrer une dose de charge plus importante au début, le plus souvent identique à celle d'un patient ayant une fonction rénale normale de façon à éviter une longue période d'attente avant d'atteindre un équilibre stationnaire. En effet, pour un patient insuffisant rénal, la concentration à l'équilibre obtenue après 4 à 5 demi-vies d'élimination est atteinte plus lentement que chez un sujet à fonction rénale normale. On peut choisir une dose permettant d'obtenir d'emblée une même Cmax que chez des patients à fonction rénale normale et de nombreux nomogrammes sont établis selon cette méthode.

Règle 3 : modification de la posologie et de la fréquence d'administration

Une autre méthode d'adaptation de posologie proposée par Kunin consiste à *administrer la moitié de la dose habituelle pour un patient à fonction rénale normale chez le patient insuffisant rénal. Cette dose est répétée régulièrement à un intervalle de temps équivalent à la demi-vie d'élimination du médicament propre à ce même malade*. Cette méthode permet d'obtenir des valeurs fixes pour les Cmax, Cmin indépendamment de la fonction rénale. Toutefois, le profil pharmacocinétique va différer de celui observé chez un malade à fonction rénale normale, car l'intervalle de réadministration chez ce dernier était supérieur ou inférieur à la demi-vie du médicament. Avec cette méthode, on obtient ainsi chez le sujet insuffisant rénal une concentration plasmatique maximale identique, une concentration minimale plus élevée (égale à la moitié de la concentration maximale) et une quantité de médicaments dans l'organisme plus faible par rapport au patient à fonction rénale normale.

Choix des règles posologiques

Ces règles sont résumées dans le Tableau 158.1.

Tableau 158.1

Règles de posologie.

Règle 1	Règle 2	Règle 3
$D^* = D^*_N$	$D^* = D^*_N$	$D^* = D^*_N$
$D_{IR} = D_N$	$D_{IR} = Q \times D_N$	$D_{IR} = 1/2D^*_N$
$T_{IR} = T_N/Q$	$T_{IR} = T_N$	$T_{IR} = t_{1/2\,IR} = t_{1/2\,N}/Q$

Quand D_{*N} est inconnue, $D_{*IR} = 1{,}5 \times D_N \times t_{1/2N}/T_N$

avec : D_* = dose de charge

D = dose d'entretien

Q = fraction du médicament éliminée chez un insuffisant rénal donné par rapport à l'élimination du composé chez un sujet à fonction rénale normale

T = intervalle d'administration

$t_{1/2}$ = temps de demi-vie d'élimination

Les symboles accompagnés de la lettre N se réfèrent aux patients à fonction rénale normale et ceux dotés des lettres IR renvoient aux patients insuffisants rénaux.

Les règles posologiques à choisir dépendent de quatre facteurs : le médicament, sa demi-vie d'élimination, le rythme normal d'administration et le degré d'insuffisance rénale.

Médicament

Pour certains médicaments, il est souhaitable d'obtenir la même quantité de médicaments dans l'organisme. On utilisera la règle 1. C'est le cas par exemple des anticoagulants, des hypoglycémiants ou des antihypertenseurs.

Pour d'autres, comme les antibiotiques, on préférera obtenir une concentration plasmatique maximale identique mais une concentration minimale supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI). On utilisera alors les règles 2 ou 3.

Demi-vie d'élimination $t_{1/2}$ du médicament, rythme normal d'administration T et degré d'insuffisance rénale (IR) (Tableau 158.2)

Tableau 158.2

Recommandations sur l'administration de divers antibiotiques en cas d'insuffisance rénale.

Anti-infectieux	Fonction rénale normale	Clairance créatinine(10–30 ml/min/ 1,73 m²)	Clairance créatinine (< 10 ml/min/ 1,73 m²)
Pénicillines			
Amoxicilline IV	2–12 g/j	1–6 g/j	500 mg à 3 g/j
Oxacilline IV	50–100 mg/kg/24 h	Pas d'adaptation	Pas d'adaptation
Pipéracilline + Tazobactam IV	4 g/6–8 h	4 g/8 h	4 g/12 h
Ticarcilline + Acide clavulanique	3 g/4 h, 6 h–8 h	3 g/12 h (en g de ticarcilline)	3 g/24 h (en g de ticarcilline)
Carbapénèmes			
Imipémène IV	0,25–0,5 g/6–8 h	0,25–0,5 g/8–12 h	0,25–0,5 g/12 h
Ertapénème IV	1 g/24 h	0,5 g/24 h	0,5 g/24 h
Méropénème IV	0,5–2 g/8 h	0,25–1 g/12 h	0,25–1 g/24 h
Céphalosporines		50 % posologie normale	20–30 % posologie normale
Céfamandole	3–12 g/24 h (+ inj)	0,75 g/24 h à 0,75 g/6 h ou 1,5 g/8 h	0,75 g/48 h à 0,75 g/8 h à 12 h
Céfazoline IV	0,5 g/6 h ou 1 g/ 12 h	0,25 g/12 h ou 0,5 g/24 h	0,5 g 3 ×/sem
Céfotaxime	3–12 g/24 h	0,75 g/12 h à 2 g/8 h	0,75–3 g/24 h
Céfotiam	0,2–0,4 g/12 h	0,2–0,4 g/24 h	0,2–0,4 g/48 h
Ceftazidime IV	1–2 g/8 h	1–2 g/24 h	1–2 g/48 h
Ceftriaxone IV	1–2 g/24 h	1–2 g/24 h	1–2 g/48 h
Céfuroxime IV	1,5–2 g/24 h	0,75–1 g/24 h	0,75–1 g/24–48 h
Céfuroxime PO	0,25–0,5 g/12 h	0,25–0,5 g/24 h	0,25–0,5 g/48 h
Céfalotine	0,5–1 g/4–6 h	0,5–1 g/6 h	0,5 g/6–8 h
Céfépime IV	1–2 g/12 h	0,5–1 g/24 h	0,25–0,5 g/24 h
Monobactam			
Aztréonam	1 g/8–12 h	0,33 g/8–12 h ou 1 g/24–36 h	0,25 g/8–12 h ou 1 g/72 h
Inhibiteurs des bêta-lactamases			
Ampicilline + sulbactam IV	2–12 g/24 h sans dépasser Dmax sulbactam 4 g/ 24 h	1 à 6 g/24 h	0,5–3 g/24 h
Macrolides et apparentés			
Érythromycine IV	1 g/6–12 h	Pas d'adaptation	1 g/8–24 h
Lincomycine IV	0,6 g/8–12 h	0,6 g/12–24 h	0,6 g/24 h
Clarithromycine PO/IV	0,25–1 g/12 h	0,25–1 g/24 h	0,25–1 g/24 h
Clindamycine PO/ IV	0,6—2,4 g/24 h en 2, 3 ou 4 adm.	Pas d'adaptation	Pas d'adaptation
Aminosides			

Anti-infectieux	Fonction rénale normale	Clairance créatinine(10–30 ml/min/ 1,73 m²)	Clairance créatinine (< 10 ml/min/ 1,73 m²)
Amikacine	15 mg/kg/24 h en 1 ×	5–7,5 mg/kg/24 h	5–7,5 mg/kg/24 h
Gentamicine	3–8 mg/kg/24 h 1 à 3 inj.	1,5–2 mg/kg et adaptation	1,5–2 mg/kg puis adaptation
Nétilmicine	4–6 mg/kg/24 h 2 à 3 inj.	1,5–2,5 mg/kg et adaptation	1,5–2,5 mg/kg et adaptation
Tobramycine	3 mg/kg/24 h en 3 inj.	1,5–2 mg/kg et adaptation	1,5–2 mg/kg et adaptation
Quinolones			
Ciprofloxacine PO	250–750 mg/12 h	250–750 mg/24 h	250–750 mg/24 h
Ciprofloxacine IV	200–400 mg/8–12 h	200–400 mg/24 h	200 mg/24 h ou 400 mg/48 h
Norfloxacine PO	400 mg /12 h	400 mg/24 h	400 mg/24 h
Péfloxacine IV	400 mg/12 h	400 mg/24 h	400 mg/24 h
Ofloxacine PO	400 mg/12 h	400 mg/24 h	200 mg/24 h ou 400 mg/48 h
Ofloxacine IV	400 mg/12 h	100 mg/8 h	150 mg/24 h
Lévofloxacine PO/IV	500 mg–1 g/24 h	D*500 mg + 250 mg/24 h	D*500 mg + 250 mg/48 h
Moxifloxacine PO	400 mg/24 h	Pas d'adaptation	Pas d'adaptation
Cyclines			
Doxycycline PO/IV	100 mg/12 h	Pas d'adaptation	Pas d'adaptation
Minocycline PO	100 mg/24 h	Pas d'adaptation	Pas d'adaptation
Glycopeptides			
Vancomycine	500 mg/6 h ou 1 g/ 12 h	D*10–15 mg/kg puis STP (20–25 mg/ l) ou D*20-30 mg/kg puis 7–10 mg/kg/24 h (Cmin 15–20 mg/ l)	D*10–15 mg/kg puis STP (20–25 mg/ l) ou D*20–30 mg/kg puis 10 mg/ kg/48 h (Cmin15–20 mg/l)
Teicoplanine (septicémie, endocardites, etc.)	J1–J3 : 400 mg (6 mg/kg)/12 h J4 : 400 mg (6 mg/ kg)/24 h	J1–J3 : 400 mg (6 mg/kg)/12 h J4 : 400 mg (6 mg/kg)/72 h ou 130 mg (2 mg/kg)/24 h	J1–J3 : 400 mg (6 mg/kg)/12 h J4 : 400 mg (6 mg/kg)/72 h ou 130 mg (2 mg/kg)/24 h
Sulfamides et associés			
Triméthoprime + sulfamétoxazole	800 mg/8 h–12 h	800 mg/24 h	800 mg/48 h
Imidazoles			
Métronidazole PO/ IV	500 mg/8 h–12 h	Pas d'adaptation	250 mg/8–12 h
Rifampicine PO/IV	8–12 mg/kg/24 h (tuberculose) 20–30 mg/kg/jour (infection à Gram +/–)	Pas d'adaptation	Pas d'adaptation
Antifongiques			
Amphotéricine B IV	3–5 mg/kg/24 h	Pas d'adaptation	Pas d'adaptation
Fluconazole PO/IV	50–400 mg/24 h	50–400 mg/48 h ou (dose/2)/24 h	50–400 mg 3 ×/sem
Flucytosine	100–200 mg/kg/ 24 h	25–50 mg/kg/12 h	25 mg/kg 3 ×/sem
Itraconazole	100–400 mg/24 h	Contre-indiqué (excipient)	Contre indiqué (excipient)

Anti-infectieux	Fonction rénale normale	Clairance créatinine(10–30 ml/min/ 1,73 m²)	Clairance créatinine (< 10 ml/min/ 1,73 m²)
Kétoconazole	200–400 mg/24 h	Pas d'adaptation	Pas d'adaptation
Voriconazole IV	J1 : 6 mg/kg/12 h et 4 mg/kg/12 h	Préférer forme PO	Préférer forme PO
Voriconazole PO	200–400 mg/12 h et 100–200 mg/ 12 h	Pas d'adaptation	Pas d'adaptation
Posaconazole PO	400 mg/12 h ou 200 mg/6 h	Pas d'adaptation	Pas d'adaptation
Antiviraux			
Aciclovir	5 mg/kg/8 h	5 mg/kg/24 h	2,5 mg/kg/24 h
Valaciclovir	1000 mg/8 h	100 mg/24 h	500 mg/24 h
Foscarnet	40–60 mg/kg/ 8–12 h	À éviter	À éviter
Ganciclovir	5 mg/kg/12 h 2 à 3 semaines et 5 mg/kg/ 24 h7 jours/ semaine	2,5 mg/kg/24 h et 1,25 mg/kg/24 h	1,25 mg/kg 3 ×/sem et 0,625 mg/kg 3 ×/sem
Valganciclovir	900 mg/12 h 21 j puis 900 mg/j	450 mg/48 h et 450 mg 2 ×/sem	200 mg, 3 ×/sem et 100 mg 3 ×/sem
Zidovudine PO	250–300 mg/12 h	Pas d'adaptation	100 mg/8 h
Zidovudine IV	1–2 mg/kg/4 h	Pas d'adaptation	1–2 mg/kg/8 h
Ribavirine	800–1200 mg/24 h	200 mg 4 ×/sem ou 400 mg 3 ×/sem	200 mg 3 ×/sem

(D'après Jaumain H, Clapson D, Allavena MC, Allaouchiche B. Pharmacokinetics of antimicrobial agents in continuous hemofiltration, Press Med 1998, 27 : 1536–1544 et d'après le site www.gpr.com, mise à jour décembre 2014.)

- Si T ≤ $t_{1/2}$ N, utiliser la règle 1 ou 2 selon le médicament.
- Si T > $t_{1/2}$ N et si IR est modérée ($t_{1/2}$ IR ≤ T), utiliser la règle 1 ou 2 selon le médicament.
- Si T > $t_{1/2}$ N et si IR est sévère ($t_{1/2}$ IR > T), utiliser la règle 1 ou 3 selon le médicament. L'utilisation de la règle 2 en cas d'insuffisance rénale sévère aboutirait à un intervalle d'administration trop long et, pour un antibiotique, les concentrations plasmatiques seraient inférieures aux CMI pendant plusieurs jours.

Ces différentes méthodes d'individualisation posologique présentent des avantages et des inconvénients. Il n'existe pas de méthode universelle d'adaptation appliquée à toutes les situations. De plus, les nomogrammes sont sujets à des erreurs dues à une simplification des processus physiopathologiques.

Compte tenu de la variabilité de ces méthodes et de l'imprécision des résultats, l'outil informatique s'avère nécessaire dans l'adaptation de posologie.

Insuffisance hépatique

Les conséquences pharmacocinétiques de l'insuffisance hépatique sont complexes à prévoir car le type de dysfonctionnement hépatique est difficile à évaluer et à quantifier.

En effet, l'insuffisance hépatique réduit le débit sanguin hépatique et donc le fonctionnement hépatocytaire (captation intracellulaire et activité enzymatique), altère les fonctions des protéines sériques et modifie le débit biliaire.

Ainsi, les changements du métabolisme de l'insuffisance hépatique vont réduire les réactions couplées au complexe du cytochrome P450 et les réactions de conjugaison. Ce ralentissement métabolique peut s'accompagner d'une surcharge médicamenteuse, et donc d'un risque accru d'effet indésirable, voire d'intoxication. La classe de médicament conditionne l'ampleur de cet effet.

Médicament à coefficient d'extraction hépatique élevé

Ces médicaments sont quasi totalement extraits par le foie : le débit sanguin hépatique est le principal facteur régulateur. On comprend facilement l'implication large des défaillances circulatoires ou de tout

facteur d'hypovolémie sur ce type de traitement. Pour la plupart des médicaments à coefficient hépatique fort, la modification de la clairance ne s'accompagne pas d'un changement du volume de distribution. Par conséquent, après administration du médicament par voie intraveineuse rapide ou en perfusion courte, la dose initiale sera la même que celle des sujets sans atteinte hépatique. Cependant, les doses d'entretien nécessaires pour obtenir l'état d'équilibre devront être réduites en fonction de la variation de la clairance sous peine de surdosage. De plus, le temps de demi-vie d'élimination étant prolongé, le temps nécessaire à l'obtention de l'état d'équilibre sera allongé. Les médicaments concernés sont les morphiniques, les bêta-bloquants, le vérapamil, la lidocaïne, etc.

Médicament à coefficient d'extraction hépatique faible

Cela concerne de nombreux médicaments. Dans ce cas, la clairance hépatique dépend de la liaison aux protéines plasmatiques et de la valeur de la clairance intrinsèque. Il peut être admis qu'aucune modification de posologie n'est nécessaire pour des médicaments à faible coefficient d'extraction hépatique lorsque la seule variation observée est la modification de la fraction libre. Les médicaments concernés sont les benzodiazépines, les barbituriques, le furosémide, etc.

Mais il existe une importante variabilité dans l'altération des paramètres pharmacocinétiques induits par une atteinte hépatique aiguë ou chronique. Une demi-vie allongée avec une réduction de la clairance totale sont les deux observations essentielles. Cependant, il est impossible de proposer des règles précises d'adaptation posologique de ces médicaments. S'il est préconisé de suivre les concentrations plasmatiques pour les produits à marge thérapeutique étroite, la diminution des posologies n'a pas les mêmes repères qu'avec l'insuffisance rénale.

Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque et plus largement les défaillances circulatoires génèrent un tableau de perturbation diffuse des circulations locales qui cumule l'ensemble des éléments de variation en pharmacocinétique. C'est ainsi qu'aux altérations du débit rénal se rajoute une réduction du débit splanchnique (par stase veineuse ou artérielle). Modifications d'absorption et retard d'élimination se conjuguent.

La cinétique de distribution peut ainsi être modifiée. Cet effet est bien démontré avec les médicaments cardiotropes. Les produits à distribution rapide ont une concentration de départ plus élevée dans les minutes qui suivent l'injection : le risque immédiat de surdosage est réel. Ce phénomène ne s'observe pas quand la distribution est plus lente Dans les défaillances circulatoires et quel que soit le type de molécule, l'augmentation des concentrations sanguines et des perturbations de la distribution, et les précautions d'administration des médicaments sous perfusion lente de quelques minutes limitent les risques.

La diminution du volume central de distribution conduit à réduire de moitié les doses de charge à administrer. Cela concerne par exemple les médicaments anti-arythmiques de type I ou la théophylline.

Ainsi, l'insuffisance cardiaque peut affecter les clairances hépatique ou rénale.

L'atteinte cardiaque réduit le débit sanguin hépatique et altère la capacité de métabolisation où se conjuguent les effets du bas débit de perfusion et de l'hypoxie tissulaire. La réduction de la clairance hépatique nécessite une réduction de posologies, mais il existe une importante variabilité interindividuelle du métabolisme, ce qui complique l'adaptation de posologie.

L'insuffisance cardiaque peut affecter la clairance rénale par réduction du débit sanguin rénal. Cela peut diminuer la filtration glomérulaire mais aussi augmenter la réabsorption tubulaire ou réduire le débit urinaire, ou bien être à l'origine des deux phénomènes. Il y aura donc très généralement un ralentissement de l'élimination du ou des médicaments.

En complément, l'utilisation d'un circuit extracorporel altère la pharmacocinétique des médicaments (augmentation de la clairance et du volume de distribution).

On comprend bien la complexité des situations en réanimation où les risques thérapeutiques et d'accidents iatrogènes prennent une ampleur notable (Fig. 158.2).

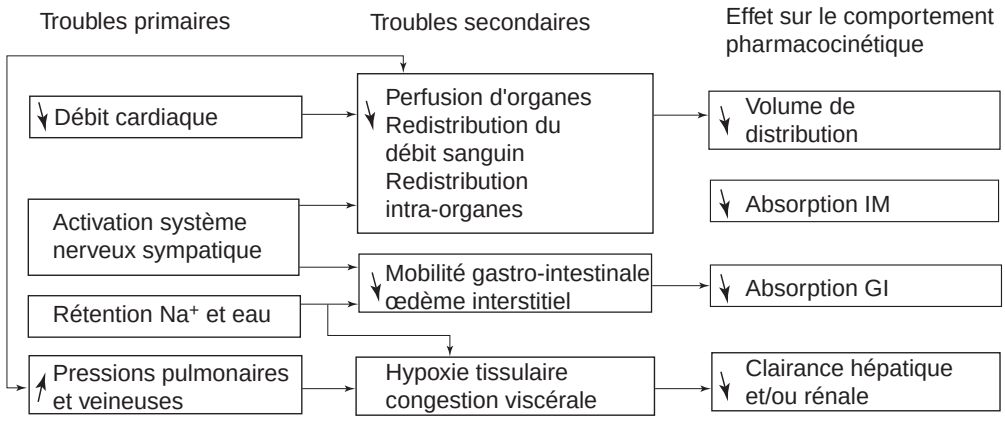


FIG. 158.2 **Conséquences pharmacocinétiques de l'insuffisance cardiaque.**

Insuffisance respiratoire. Effets directs et indirects de la ventilation artificielle

Irrigué par la quasi-totalité du débit cardiaque, contrairement au foie, le poumon peut intervenir à un degré variable dans les biotransformations dépendantes du flux sanguin. Ainsi, on peut estimer que toute pathologie qui affecte soit le débit sanguin, soit la capacité métabolique du poumon pourra conduire à une modification de la cinétique.

L'hypoxie des affections respiratoires aiguës et chroniques est le dénominateur commun des variations pharmacocinétiques dans le cadre de la pathologie respiratoire. Mais les effets métaboliques, s'ils sont bien décrits, n'ont pas encore été cernés dans leur globalité. Les deux situations de majoration et de diminution métaboliques ont été démontrées ; cependant, peu de travaux étayent les constatations cliniques.

Les troubles respiratoires peuvent modifier de façon importante la pharmacocinétique de certains médicaments par différents mécanismes isolés ou cumulatifs :

- une hypoxie secondaire pourrait avoir un effet sur la capacité métabolique hépatique des médicaments. En effet, les fonctions enzymatiques peuvent être touchées par un phénomène dénommé *drug switch* où un médicament donné est métabolisé en métabolite A en situation normoxique, mais sera métabolisé en métabolite B en cas d'hypoxie ;
- une alcalose ou une acidose, en affectant le pH, modifie la clairance rénale. Les changements du pH peuvent ainsi influencer la proportion de forme ionisée de médicament ou métabolite ;
- l'hypercapnie associée à une acidose respiratoire a également en théorie une action délétère sur la liaison protéique de médicaments ;
- les mécanismes de ventilation peuvent augmenter l'eau extra- et intravasculaire et donc les volumes de distribution ;
- le travail respiratoire génère une modification des flux sanguins régionaux avec diminution de la perfusion rénale et hépatique. L'influence exacte de la ventilation mécanique est peu étudiée. Les modes ventilatoires ont bien sûr leur rôle propre dont l'effet indirect de la pression expiratoire positive (PEP).

En outre, le poumon peut stocker certains médicaments comme les bêta-bloquants ou la lidocaïne. Ces médicaments se fixent lors de leur transit pulmonaire, s'y accumulent et peuvent être secondairement libérés. Le poumon possède une capacité métabolique dont le sens physiologique reste imparfaitement déterminé.

Tous ces phénomènes expliquent les larges variations pharmacocinétiques inter- et intra-individuelles et rendent la réponse thérapeutique difficile. En effet, chez les patients de réanimation, les paramètres pharmacocinétiques sont souvent méconnus car la pharmacocinétique se caractérise essentiellement par une très grande variabilité dans la fixation protéique, les volumes de distribution et les conditions d'élimination des médicaments. Ces modifications peuvent être générées par l'état de choc, la défaillance multiviscérale ou un état septique, et compliquées par la multiplicité des thérapeutiques.

L'augmentation de la fraction libre peut être responsable de toxicité.

En fonction des conditions de réanimation, une variabilité de ces paramètres pharmacocinétiques très rapide est mise en évidence, une variabilité d'un jour à l'autre, voire d'une heure à l'autre notamment en fonction de l'état hémodynamique ou de la fonction rénale. Par exemple, à l'amélioration des conditions

physiopathologiques à la sortie d'un choc septique, on observe une diminution du volume de distribution des aminosides.

En général, en cas d'amélioration, les paramètres pharmacocinétiques se rapprochent des paramètres de population, donc des paramètres standard. Pour une adaptation de posologie, il ne faut prendre en compte que les derniers dosages qui sont les plus représentatifs puisque les paramètres ne sont pas constants dans le temps.

Aussi, une adaptation de posologie individuelle en temps réel fondée sur le comportement pharmacocinétique propre à chaque malade s'impose en réanimation [1, 2].

Mais il ne faut pas oublier que la pharmacologie des médicaments utilisés dans les situations aiguës a été réalisée dans des conditions standardisées reproductibles et difficilement transposables en pratique.

Références

[1] Park G.R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the critically ill patients. *Xenobiotica.* 1993;23(11):1195–1230.

[2] Power B.M., Millar-Forbes A., Van Heerden P.V., et al. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet.* 1998;34(1):25–56.

[3] Charbit-Bues M., Granthil C., Rochaix T., et al. *Données générales de pharmacocinétique en réanimation. Pharmacocinétique appliquée en réanimation.* In: Paris: Expansion Scientifique Française; 1985:9–41.

CHAPITRE 159

Aide et modélisation en pharmacocinétique clinique, apport de l'informatique

G. Ubeaud-Séquier; J.-C. Koffel

Adaptation de posologie

L'adaptation de posologie est un compromis entre les objectifs thérapeutiques clairement définis et la réalité pharmacocinétique. Elle repose sur le principe de la prise en compte des variabilités interindividuelles d'ordre pharmacocinétique afin de déterminer la posologie du malade à traiter qui permettra d'atteindre des concentrations circulantes efficaces puis de moduler cette posologie en fonction de la réponse pharmacologique propre du malade. Cette approche nécessite la connaissance des principaux paramètres pharmacocinétiques dont dépendent les concentrations circulantes ainsi que les mécanismes physiologiques responsables de ces paramètres.

Il est donc indispensable pour adapter la posologie d'estimer précisément les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament chez un patient donné.

L'adaptation de la posologie est indiquée quand une relation est possible entre les concentrations plasmatiques du médicament et la réponse thérapeutique. Une zone thérapeutique devient un outil de suivi du traitement.

Chez un patient de réanimation, les paramètres pharmacocinétiques sont très fluctuants en fonction du temps et des conditions de réanimation. Une posologie standard peut être soit inefficace, soit toxique. L'adaptation de posologie en réanimation est superposable aux autres situations rencontrées en clinique. La différence essentielle tient au caractère dynamique et habituellement multiviscéral des situations pathologiques. La nécessité d'une rapide adéquation du traitement est un ultime impératif [1].

Notions d'état d'équilibre et de concentrations circulantes efficaces

État d'équilibre

L'état d'équilibre ou stationnaire est obtenu lors de l'administration chronique du médicament. Il est atteint lorsque les quantités de substances injectées ou résorbées après administration deviennent égales aux quantités éliminées entre deux administrations. Les concentrations plasmatiques sont alors constantes et oscillent entre deux valeurs : l'une maximale (Cmax) et l'autre minimale (Cmin).

Une concentration moyenne (Cmoy) correspond à la valeur médiane de la concentration plasmatique à cet état d'équilibre (Fig. 159.1).

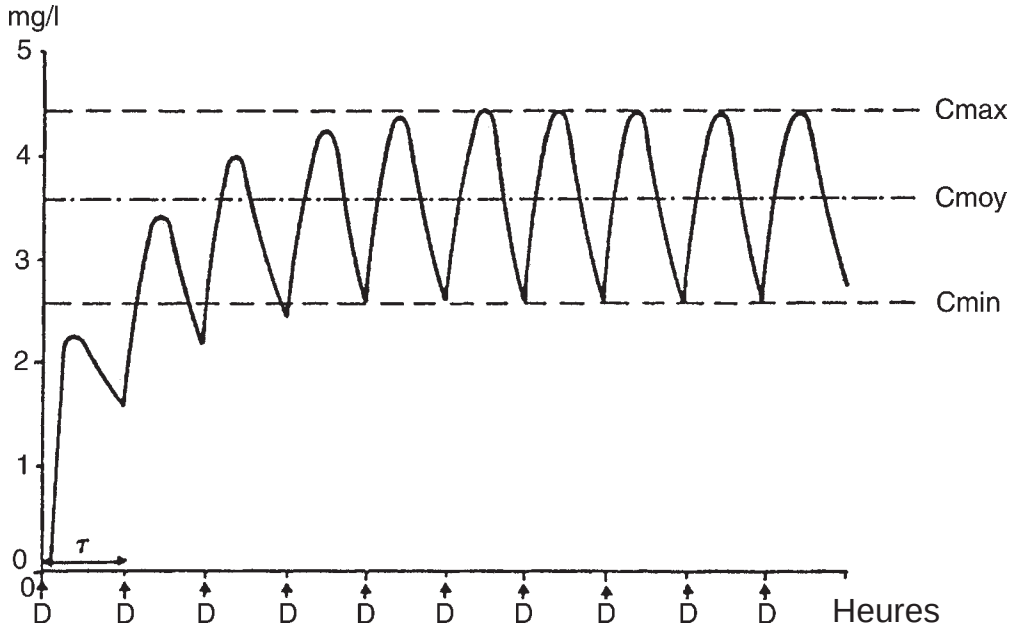


FIG. 159.1 **Variation des concentrations plasmatiques pendant l'administration chronique du médicament.**

Cet état d'équilibre dépend :

- de la dose à administrer ;
- de la fraction résorbée (cas d'une administration orale) ;
- de l'intervalle de temps séparant les administrations ;
- de la demi-vie d'élimination et du volume de distribution de la substance.

Pour pouvoir interpréter les concentrations circulantes en termes d'efficacité thérapeutique, il est nécessaire d'atteindre cet état d'équilibre. Le temps nécessaire pour parvenir à cet état d'équilibre ne dépend que de la demi-vie d'élimination du médicament. En pratique, il faut attendre 4 à 5 fois le temps de demi-vie d'élimination pour pouvoir interpréter une concentration circulante.

Concentrations efficaces circulantes

Le but thérapeutique est de définir une zone de concentrations plasmatiques efficaces pour un médicament donné appelé zone thérapeutique. Cette zone d'efficacité thérapeutique est liée à une relation entre dose efficace et concentrations plasmatiques. À la limite supérieure apparaissent des effets indésirables qui, lorsqu'ils sont significatifs, définissent la zone toxique.

Après administration d'une dose standard, les taux peuvent varier dans de grandes proportions chez les différents patients et entraîner des signes de toxicité ou à l'inverse une inefficacité.

Compte tenu de cette variabilité interindividuelle d'ordre pharmacologique, il n'est jamais possible de définir une zone de concentrations pour laquelle l'ensemble des malades sera correctement équilibré. La zone des concentrations circulantes efficaces correspond aux valeurs permettant d'obtenir une efficacité thérapeutique chez 95 % des malades traités. Il s'agit donc d'une notion statistique où 5 % des malades ne présenteront aucune réponse ou, au contraire, des signes de surdosage alors que leurs concentrations se situent dans la zone précédemment définie.

Les méthodes d'adaptation de posologie présentent des limites. Elles ont pour objectif de proposer une posologie adaptée au malade qui sera probablement efficace et non toxique et elles devront être complétées en les intégrant au contexte clinique. Il est toutefois possible de définir pour une grande majorité des médicaments une zone de concentrations thérapeutiques plasmatiques efficaces (Tableau 159.1).

Tableau 159.1

Exemples de zones de concentrations thérapeutiques plasmatiques efficaces.

Médicaments	Zones de concentrations thérapeutiques plasmatiques
Digoxine	0,8–2,2 ng/ml
Digitoxine	10–30 ng/ml
Gentamicine	2 µg/ml
Lidocaïne	1,5–2 µg/ml
Phénytoïne	10–20 µg/ml
Salicylate	200–400 µg/ml
Théophylline	10–20 µg/ml

L'adaptation de posologie à partir des concentrations plasmatiques est un outil permettant une amélioration de l'utilisation des médicaments les plus difficiles à manier. En particulier, les médicaments potentiellement toxiques avec une marge thérapeutique étroite nécessitent un monitorage de leurs concentrations plasmatiques et une posologie adaptée chez les patients hautement instables.

Principes de l'adaptation de posologie

Afin d'obtenir une réponse pharmacologique présentant un effet thérapeutique maximal sans risque de toxicité, il suffit souvent de calculer des schémas de posologies dits « optimaux » visant à maintenir des concentrations médicamenteuses dans une zone thérapeutique prédéterminée. Après la description du comportement pharmacocinétique du médicament et la définition des objectifs cliniques, seul le schéma d'administration reste à connaître en fonction du rythme d'administration ou de la dose à administrer.

Notion de dose de charge

Cette notion est définie comme la dose initiale à administrer lors d'un traitement chronique (en général supérieure à la dose d'entretien) pour obtenir d'emblée une efficacité thérapeutique constante.

Cette dose de charge D* est calculée par l'équation suivante :

D*(mg) = (Vd × Pc) × C

avec : Vd, le volume de distribution (l/kg)

C : la concentration plasmatique désirée (mg/l)

Pc : poids corporel du patient (kg)

Exemple pour la tobramycine :

Vd = 0,23 l/kg ; C = 6 mg/l et D* = 0,23 × 6 = 1,4 mg/kg

Notion de dose d'entretien

La dose d'entretien est définie comme la dose administrée à intervalles de temps constants lors de l'administration chronique permettant de maintenir le niveau d'équilibre.

Cette dose d'entretien maximale (DEmax) est calculée par l'équation suivante :

DEmax = Vd/F × (Cmax-Cmin)

Avec : Vd, volume de distribution

F : biodisponibilité

Cette dose d'entretien peut se calculer comme la dose de charge :

DE = (Cdésirée – Cmin mesurée) × Vd × Pc

avec : Vd, le volume de distribution (l/kg)

C : la concentration plasmatique (mg/l)

Pc : poids corporel du patient (kg)

Méthodes d'adaptation de posologie

Deux types d'approche sont possibles : approche non pharmacocinétique ou approche pharmacocinétique

Approche non pharmacocinétique

Pour faciliter l'usage de médicaments, des tables ou règles simplifiées sont proposées en pratique clinique [2]. C'est cette méthode qui est décrite dans le paragraphe du chapitre 159 sur le degré d'insuffisance rénale : par exemple, le nomogramme de Dettli [3] (voir Fig. 159.1) permet d'évaluer la vitesse d'élimination à partir des valeurs de la créatinimémie ou de la clairance de la créatinine. Nous avons déjà décrit les modalités de détermination de la fréquence d'administration et de la posologie optimale pour un malade donné. Cette approche pharmacocinétique a le mieux été utilisée avec les aminosides [4, 5].

Cependant, si ce concept simple peut paraître séduisant au lit du malade, il souffre de sa généralisation. En effet, il ne tient pas compte de l'ensemble des dysfonctionnements, ce qui est particulièrement important en réanimation. Utile en début de traitement, la méthode d'approche non pharmacocinétique est insuffisante. Le suivi clinique devient nécessaire avec l'aide de dosages.

Approche pharmacocinétique

La posologie proposée dépendra directement des paramètres pharmacocinétiques du médicament chez le malade à traiter. Ces paramètres pharmacocinétiques ont été définis dans le chapitre 43.

Seuls trois paramètres importants sont à prendre en considération :

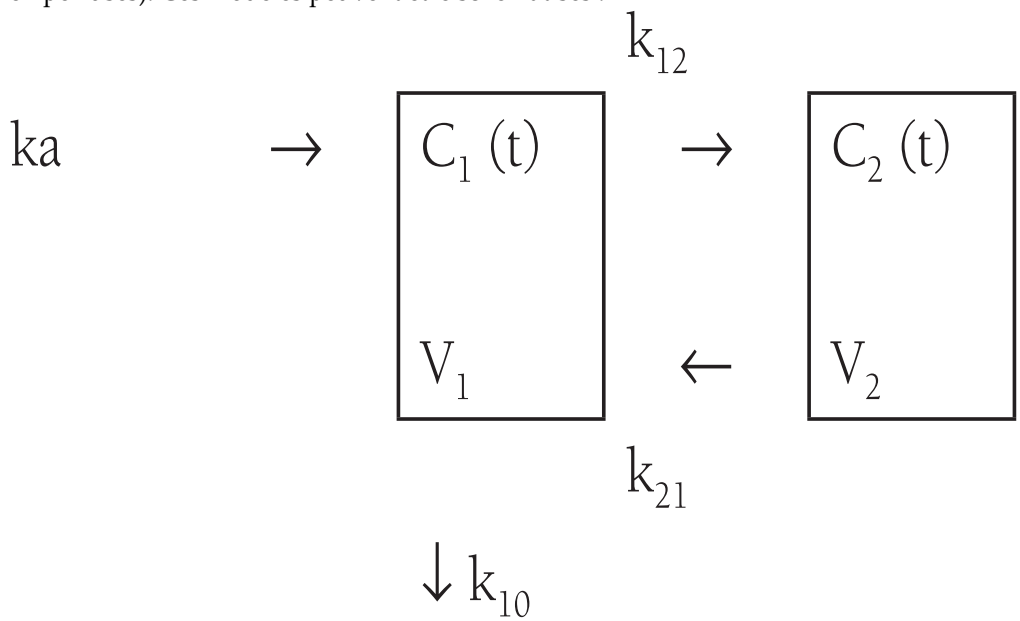
- le volume de distribution ;
- la clairance ;
- la demi-vie d'élimination.

À partir des données spécifiques à un malade précis, les paramètres pharmacocinétiques seront déterminés selon des modélisations ou des concepts différents.

Concepts classiques de modélisation en pharmacocinétique

En pharmacocinétique clinique, un modèle mathématique décrit le comportement du médicament dans l'organisme du patient en calculant les quantités appropriées de médicaments à administrer afin de simuler et de prédire les réponses pharmacologiques à efficacité thérapeutique maximale tout en évitant les risques de toxicité, en fonction des propriétés des processus impliqués. Dans le cas d'une représentation compartimentale, le modèle mathématique peut être représenté par un ensemble d'équations différentielles propres à la cinétique du médicament, des conditions initiales et des limites physiologiques en fonction des connaissances disponibles. Des premières tentatives d'adaptation de posologie par des logiciels utilisent des modèles pharmacocinétiques : modèles compartimentaux linéaires à un ou deux compartiments, etc.

Avec ces modèles, il est possible de prédire les concentrations sanguines (compartiment central) et éventuellement périphériques (compartiment périphérique, correspondant en général aux tissus et organes bien perfusés). Ces modèles peuvent être schématisés :



avec : ka, constante d'absorption – vitesse d'absorption entre le site d'absorption et le compartiment central

k_{12} et k_{21} : microconstantes de transfert

k_{10} : constante d'élimination
C_1 (t) : concentration dans le compartiment 1
= Quantité (t)/Volume de distribution du compartiment 1 (V_1)
C_2 (t) : concentration dans le compartiment 2
= Quantité (t)/Volume de distribution du compartiment 2 (V_1)

En régime stationnaire et linéaire, on décrit trois étapes d'adaptation individuelle de posologie :

- l'identification pharmacocinétique, après administration du médicament et détermination d'un profil spécifique après dosages plasmatiques itératifs ;
- l'évaluation des paramètres pharmacocinétiques individuels, puis détermination des doses selon le modèle retenu ;
- la réalisation de contrôles pour vérifier la concordance entre les résultats prédits et les résultats expérimentaux.

Cette méthode classique a son intérêt avec les aminosides [6]. Mais en pratique, la multiplication des prélèvements sanguins n'apporte pas nécessairement une meilleure réponse avec des contraintes techniques, financières et éthiques, etc. La détermination de paramètre plus simples (voir paragraphe sur l'état d'équilibre et les exemples en fin de chapitre) est réalisable en routine, sous réserve d'une rigueur du respect des temps de prélèvement [7].

Pharmacocinétique de population et méthode bayesienne

Pour améliorer la connaissance des paramètres pharmacocinétiques d'une substance, la pharmacocinétique de population propose d'adjoindre aux informations provenant d'un sujet des informations provenant d'une *population représentative* du patient [8, 9]. La pharmacocinétique de population a pour objet d'estimer la distribution statistique des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament donné dans une population afin de quantifier la variabilité inter- et intra-individuelle de la cinétique [10–14]. La pharmacocinétique de population va devoir estimer la distribution statistique des différentes fonctions (V_1, k_{10}, k_{12}, k_{21}, etc.) dans la population considérée [15].

Divers prérequis à l'estimation de la variabilité interindividuelle sont nécessaires :

- les données pharmacocinétiques ;
- les éléments statistiques (moyenne, écart-type, variance, covariance des différents paramètres pharmacocinétiques considérés comme des variables aléatoires) ;
- les covariables d'ordre biologique, physiologique ou démographique (poids, sexe, âge, taille, clairance de la créatinine, etc.) ;
- les modèles pharmacostatistiques et de probabilités multidimensionnelles.

De nombreuses méthodes sont capables d'estimer les caractéristiques pharmacocinétiques d'une population à partir des données expérimentales.

Pour quantifier une grandeur aléatoire, il est habituel de s'intéresser à sa moyenne et à sa variance. Le critère d'optimisation peut être représenté par les moindres carrés pondérés ou étendus, ou bien par un autre critère d'ordre bayésien [16].

L'analyse des données fait appel à deux types de méthodes :

- la première consiste à moyenner les données telle la *naive averaging of data approach* (NAD). Cette méthode n'est pas recommandée, car elle tend à gommer la variabilité ne permettant pas d'obtenir une estimation de la variabilité interindividuelle. Parmi les méthodes de population, il faut inclure la méthode des observations rassemblées, la *naive pooled data method* (NPD), qui présente une approche plus générale que celle de la méthode NAD mais avec les mêmes inconvénients ;
- la deuxième approche utilise des méthodes en deux étapes (*two stages methods*).

Dans une première étape, les paramètres individuels sont estimés par la méthode du maximum de vraisemblance.

Dans une deuxième étape, les estimations sont ensuite combinées avec estimation des valeurs moyennes et de la matrice de variances–covariances des paramètres pharmacocinétiques dans la population étudiée.

Les caractéristiques de population sont déterminées par :

- calcul de moyenne dans la méthode STS (*standard two stages*) ;
- optimisation de la fonction objective représentée par les moindres carrés étendus dans les méthodes globales (*global two stages* [GTS]).

Les méthodes en une étape raisonnent sur l'ensemble des données obtenues chez tous les patients. Les prélèvements peuvent être répartis chez plusieurs patients.

Dans les méthodes en deux étapes, chaque patient doit subir la totalité des prélèvements sanguins nécessaires à la détermination d'une cinétique individuelle.

Mais en utilisant l'estimation bayésienne, un seul prélèvement suffit en théorie et seuls les patients participant à la constitution de la population de référence subiront tous les prélèvements.

Les cinétiques individuelles peuvent être estimées par la méthode bayésienne.

On peut distinguer les méthodes paramétriques avec des méthodes dites en deux étapes (STS, GTS) et les méthodes en une étape : NONMEN, P-Pharm [17].

Leur avantage principal est la simplicité. L'inconvénient principal est qu'une distribution de paramètres non gaussienne imposera de créer des sous-populations.

Les méthodes non paramétriques, comme NPML, Popkan ou NPEM [18] ne dépendent pas d'hypothèses sur la nature de la fonction de distribution des paramètres et sont donc bien adaptées à l'étude de distribution non gaussienne. Elles peuvent fournir des informations a priori sur des populations très hétérogènes. Il reste toutefois à poser des hypothèses sur la forme du modèle pharmacocinétique et du modèle d'erreur résiduelle.

Cette méthode est particulièrement adaptée aux situations aiguës, en suivant sans délai les variations des conditions physiologiques ou pathologiques [19].

Logiciels en pharmacocinétique

De nombreux logiciels conviviaux utilisables sur micro-ordinateurs ont été mis au point pour des applications pratiques en clinique : Monolix®, USC® Pack, PKS Abbott®, APIS®, CAPCIL®, WinNonLin®, NONMEM®, MW/PHARM®, etc. Ces programmes reposent sur des algorithmes prédictifs associés à des techniques de régressions linéaires ou non linéaires et à des méthodes bayésiennes. Ces logiciels sont utilisables en routine dans le cas d'adaptation de posologie de certains anticancéreux, aminosides, digitaliques, anti-épileptiques, immunosuppresseurs, glycopeptides, etc.

CAPCIL® (*Continuous assessment of pharmaceutical care to improve life*) est un logiciel permettant d'évaluer, outre les paramètres pharmacocinétiques, l'utilisation des médicaments et de gérer les réactions secondaires indésirables.

À l'heure actuelle, les logiciels WinNonLin®, Monolix®, PKS Abbot® et USC® PACK (du Pr Jelliffe, Université de Californie du Sud) semblent les mieux adaptés pour des traitements médicamenteux spécifiques [20, 21].

Le logiciel PKS® peut être exploité selon ses deux modes de fonctionnement [22] :

- *initial parameters* : les simulations sont réalisées sans tenir compte des dosages réalisés. Dans ce cas, le programme assigne à chaque paramètre la valeur moyenne de la population ;
- *fit parameters* : dans ce cas, les dosages plasmatiques sont pris en compte et les paramètres prennent des valeurs comprises dans l'intervalle de confiance des constantes de population.

Le premier mode ne doit être utilisé que pour l'initiation du traitement.

PKS® est un logiciel capable de traiter des cinétiques non linéaires, comme celle de la phénytoïne [11].

USC® PACK a les mêmes performances que PKS®, mais en plus il permet de traiter des données supplémentaires (patients aux âges extrêmes, fonction rénale instable, variation de poids, dialyse).

Il permet aussi de visualiser les concentrations dans le compartiment périphérique, site de l'activité pharmacologique.

Le programme NPEM, inclus dans le logiciel USC® PACK, présente une application de la méthode non paramétrique et a été étendu à des modèles pharmacocinétiques plus complexes : modèle monocompartimental avec phase d'absorption et bicompartimental (IV) dans NPEM 2 et modèle tricompartimental dans NPEM3.

Le logiciel APIS® (Dr A. Illiadis, faculté de pharmacie/MIIPS à Marseille) est développé et utilisé pour des applications très larges en clinique [23, 24]. Ce logiciel s'applique aussi bien dans les traitements de longue durée après avoir atteint l'état d'équilibre en concentration (on parle alors d'adaptation de posologie statique) que dans les situations d'urgence en mode dynamique. Le logiciel APIS® emploie la pharmacocinétique bayésienne afin d'utiliser des données de population pour déterminer les paramètres pharmacocinétiques d'un nouveau patient. Ces paramètres estimés permettent de déterminer la posologie optimale propre à ce patient. Les calculs sont fondés sur l'emploi de modèles compartimentaux linéaires mamillaires associés à des administrations uniques ou répétées du médicament par voie intra- ou extravasculaire. Ce logiciel APIS® autorise ainsi :

- l'estimation de paramètres pharmacocinétiques par ajustement du modèle sur la cinétique observée selon un critère du maximum de vraisemblance ou de Bayes ;
- la simulation de divers protocoles d'administrations périodiques ou apériodiques ;
- l'adaptation de posologie en tenant compte de la variabilité inter-sujet de la réponse cinétique qui satisfait les contraintes cliniques d'efficacité et de toxicité pendant ou après l'établissement de l'état d'équilibre. En adaptation de posologie dynamique, la méthode calcule les doses optimales en un schéma séquentiel correspondant à un contexte d'adaptation de posologie en temps réel. De plus, la méthode permet d'adapter la posologie dans le cas où les contraintes cliniques sont reliées aux

concentrations du médicament dans un compartiment de distribution et pas toujours dans le compartiment de circulation centrale.

Le logiciel WinNonLin® (Pharsight Corporation) est développé et utilisé pour des applications standard de pharmacocinétique, pharmacodynamie et d'analyse non compartimentale [25, 26].

Les logiciels NONMEN® (SL Beal and LB from GloboMax) et MW/PHARM® (Mediware, Gromingen) sont développés pour des applications de pharmacocinétique de population avec estimateur bayésien [27–30].

Le logiciel Monolix® (Lixoft) est développé pour des applications d'analyse pharmacocinétique et de modèles PK/PD de population, pour des modèles complexes biochimiques et physiologiques, et pour aider à la simulation des essais cliniques et précliniques. Ce logiciel permet d'estimer des paramètres fondés sur des modèles non linéaires à effets mixtes et permet ainsi de calculer des paramètres pharmacocinétiques (clairance ou AUC [exposition cible]) nécessaires à des adaptations de posologie.

Afin de mieux prendre en compte la toxicité et l'efficacité de certains médicaments, ces modèles pharmacocinétiques devront être complétés par des modèles physiopathologiques sous la forme d'un compartiment de diffusion connecté au compartiment central ou périphérique et par des modèles pharmacodynamiques. Certains essais ont été initiés en infectiologie, pour la recherche de paramètres PK/PD.

Situations cliniques

Antibiotiques

Aminosides

Les aminosides ont un Vd faible, une fixation protéique plasmatique faible et une excrétion extrarénale négligeable.

Leur index thérapeutique étant faible, une adaptation de posologie s'avère nécessaire.

Les aminosides sont des antibiotiques dits essentiellement concentration-dépendants car l'activité bactéricide augmente de façon continue avec la concentration. Un objectif satisfaisant avec une posologie conventionnelle est que le rapport Cmax/CMI (concentration minimale inhibitrice) soit au moins supérieur à 8.

Mais cela suggère des concentrations plasmatiques très élevées. Aussi, le concept d'une administration unique journalière est développé. Cela justifie l'utilisation d'une première dose élevée massive d'environ 20 mg/kg/j d'amikacine voire 30 mg/kg/j chez un neutropénique [31].

Bêta-lactamines

Pour les pénicillines, le Vd est faible et la fixation protéique plasmatique varie entre 16 et 92 %. Les pénicillines sont principalement éliminées par le rein. Compte tenu de modifications métaboliques, l'adaptation de posologie est nécessaire. L'index thérapeutique est élevé et donc une erreur par excès est de faible conséquence. Le sous-dosage peut être un facteur de résistance.

Pour les céphalosporines, le Vd est faible et la fixation protéique plasmatique varie entre 20 et 95 %. L'élimination est principalement rénale, excepté pour la ceftriaxone qui est également excrétée par la bile. L'index thérapeutique est élevé.

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques temps-dépendants et le paramètre prédictif de l'efficacité bactérioclinique est le temps pendant lequel les concentrations sériques sont supérieures à la CMI (T > CMI).

Quinolones

Ces médicaments ont une faible fixation protéique plasmatique, un Vd élevé, une clairance corporelle totale importante avec une élimination extrarénale importante.

Sur le Tableau 159.2 figurent les recommandations sur l'administration de divers anti-infectieux en cas d'insuffisance rénale (liste non exhaustive).

Tableau 159.2

Recommandations sur l'administration de divers antibiotiques en cas d'insuffisance rénale.

Anti-infectieux	Fonction rénale normale	Clairance créatinine(10–30 ml/min/ 1,73 m^2)	Clairance créatinine (< 10 ml/min/ 1,73 m^2)
Pénicillines			
Amoxicilline IV	2–12 g/j	1–6 g/j	500 mg–3 g/j
Oxacilline IV	50–100 mg/kg/24 h	Pas d'adaptation	Pas d'adaptation
Pipéracilline + tazobactam IV	4 g/6–h	4 g/8 h	4 g/12 h
Ticarcilline + acide clavulanique	3 g/4 h, 6 h ou 8 h	3 g/12 h (en g de ticarcilline)	3 g/24 h (en g de ticarcilline)
Carbapénèmes			
Imipémène IV	0,25–0,5 g/6–8 h	0,25–0,5 g/8–12 h	0,25–0,5 g/12 h
Ertapénème IV	1 g/24 h	0,5 g/24 h	0,5 g/24 h
Méropénème IV	0,5–2 g/8 h	0,25–1 g/12 h	0,25–1 g/24 h
Céphalosporines		50 % posologie normale	20–30 % posologie normale
Céfamandole	3–2 g/24 h (+ inj.)	0,75 g/24 h à 0,75 g/6 h ou 1,5 g/8 h	0,75 g/48 h–0,75 g/8–12 h
Céfazoline IV	0,5 g/6 h ou 1 g/ 12 h	0,25 g/12 h ou 0,5 g/24 h	0,5 g 3 ×/sem
Céfotaxime	3–12 g/24 h	0,75 g/12 h–2 g/8 h	0,75–3 g/24 h
Céfotiam	0,2–0,4 g/12 h	0,2–0,4 g/24 h	0,2–0,4 g/48 h
Ceftazidime IV	1–2 g/8 h	1–2 g/24 h	1–2 g/48 h
Ceftriaxone IV	1–2 g/24 h	1–2 g/24 h	1–2 g/48 h
Céfuroxime IV	1,5–2 g/24 h	0,75–1 g/24 h	0,75–1 g/24–48 h
Cefuroxime PO	0,25–0,5 g/12 h	0,25–0,5 g/24 h	0,25–0,5 g/48 h
Céfalotine	0,5–1 g/4–6 h	0,5–1 g/6 h	0,5/6–8 h
Céfépime IV	1–2 g/12 h	0,5–1 g/24 h	0,25–0,5 g/24 h
Monobactam			
Aztréonam	1 g/8–12 h	0,33 g/8–12 h ou 1 g/24–36 h	0,25 g/8–12 h ou 1 g/72 h
Inhibiteurs des bêta-lactamases			
Ampicilline + sulbactam IV	2–12 g/24 h sans dépasser D_{max} sulbactam 4 g/ 24 h	1–6 g/24 h	0,5–3 g/24 h
Macrolides et apparentés			
Érythromycine IV	1 g/6–12 h	Pas d'adaptation	1 g/8–24 h
Lincomycine IV	0,6 g/8–12 h	0,6 g/12–24 h	0,6 g/24 h
Clarithromycine PO/IV	0,25–1 g/12 h	0,25–1 g/24 h	0,25–1 g/24 h
Clindamycine PO/ IV	0,6–2,4 g/24 h en 2, 3 ou 4 adm.	Pas d'adaptation	Pas d'adaptation
Aminosides			
Amikacine	15 mg/kg/24 h en 1 ×	5–7,5 mg/kg/24 h	5–7,5 mg/kg/24 h

Anti-infectieux	Fonction rénale normale	Clairance créatinine(10–30 ml/min/ 1,73 m²)	Clairance créatinine (< 10 ml/min/ 1,73 m²)
Gentamicine	3–8 mg/kg/24 h 1 à 3 inj.	1,5–2 mg/kg et adaptation	1,5–2 mg/kg puis adaptation
Netilmicine	4–6 mg/kg/24 h 2 à 3 inj.	1,5–2,5 mg/kg et adaptation	1,5–2,5 mg/kg et adaptation
Tobramycine	3 mg/kg/24 h en 3 inj.	1,5–2 mg/kg et adaptation	1,5–2 mg/kg et adaptation
Quinolones			
Ciprofloxacine PO	250–750 mg/12 h	250–750 mg/24 h	250–750 mg/24 h
Ciprofloxacine IV	200–400 mg/8–12 h	200–400 mg/24 h	200 mg/24 h ou 400 mg/48 h
Norfloxacine PO	400 mg/12 h	400 mg/24 h	400 mg/24 h
Péfloxacine IV	400 mg/12 h	400 mg/24 h	400 mg/24 h
Ofloxacine PO	400 mg/12 h	400 mg/24 h	200 mg/24 h ou 400 mg/48 h
Ofloxacine IV	400 mg/12 h	100 mg/8 h	150 mg/24 h
Lévofloxacine PO/ IV	500 mg–1 g/24 h	D*500 mg + 250 mg/24 h	D*500 mg + 250 mg/48 h
Moxifloxacine PO	400 mg/24 h	Pas d'adaptation	Pas d'adaptation
Cyclines			
Doxycycline PO/IV	100 mg/12 h	Pas d'adaptation	Pas d'adaptation
Minocycline PO	100 mg/24 h	Pas d'adaptation	Pas d'adaptation
Glycopeptides			
Vancomycine	500 mg/6 h ou 1 g/ 12 h	D*10–15 mg/kg puis STP (20–25 mg/l) ou D*20–30 mg/kg puis 7–10 mg/ kg/24 h (Cmin 15–20 mg/l)	D*10–15 mg/kg puis STP (20–25 mg/ l) ou D*20-30 mg/kg puis 10 mg/ kg/48 h (Cmin 15–20 mg/l)
Téicoplanine (septicémie, endocardites, etc.)	J1–J3 : 400 mg (6 mg/kg)/12 h J4 : 400 mg (6 mg/ kg)/24 h	J1–J3 : 400 mg (6 mg/kg)/12 h J4 : 400 mg (6 mg/kg)/72 h ou 130 mg (2 mg/kg)/24 h	J1–J3 : 400 mg (6 mg/kg)/12 h J4 : 400 mg (6 mg/kg)/72 h ou 130 mg (2 mg/kg)/24 h

D'après Jaumain H, Clapson D, Allavena MC, Allaouchiche B. Pharmacocinétique des anti–infectieux en hémofiltration continue. Press Med 1998 ; 27 : 1536–1544 ; et d'après le Site GPR®, mise à jour décembre 2014.

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques concentration-dépendants doués d'effets persistants prolongés. Le paramètre prédictif de l'efficacité bactérioclinique est le rapport de l'aire sous la courbe des concentrations sériques sur la CMI (AUC/CMI)

Glycopeptides

Ces médicaments administrés par voie IV ont une distribution rapide, un passage limité dans le système nerveux central, une élimination principalement rénale (80 %) et une demi-vie longue pour la teicoplanine (40–70 h) par opposition à la vancomycine ($t_{1/2}$ = 4–6 h). Ce sont des antibiotiques temps-dépendants avec peu d'influence sur la concentration mais des effets persistants prononcés. Le paramètre prédictif de l'efficacité bactérioclinique est le rapport AUC/CMI.

Pour les anti-infectieux récents, en cas d'insuffisance rénale, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire pour la caspofungine ; pour le voriconazole, il se produit, en cas de Clcr < 50 ml/min, une accumulation du véhicule et la voie orale doit être utilisée. Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire pour le linézolide, mais il est uniquement à utiliser chez le patient hémodialysé lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels.

Exemple des hétérosides cardiotoniques : la digoxine [5]

La digoxine est un hétéroside cardiotonique utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et des troubles supraventriculaires. La zone thérapeutique est comprise entre 0,8 et 2 ng/ml, bien que certains auteurs aient montré une efficacité thérapeutique pour des concentrations inférieures à 0,8 ng/ml. Sa toxicité

est fréquente et sévère. Sa pharmacocinétique est largement modifiée par les conditions physiopathologiques

Il est préférable de perfuser lentement la digoxine pour éviter une augmentation rapide des résistances vasculaires systémiques pouvant être à l'origine d'une diminution du débit cardiaque.

La digoxine est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 90 %). Son volume de distribution étant fortement diminué dans l'insuffisance rénale, il est recommandé de réduire la dose de charge à administrer de 30 à 50 %.

Anesthésiques

L'insuffisance rénale modifie la pharmacocinétique du thiopental. Comme la plupart des acides faibles, l'insuffisance rénale augmente la fraction libre du thiopental (28 % chez l'insuffisant rénal et 15 % chez le sujet normal). Par ailleurs, en cas d'acidose, le thiopental est présent en plus grande quantité sous forme active. Aussi, la dose d'induction doit être injectée plus lentement et doit être réduite de moitié voire de 75 % en cas d'insuffisance rénale.

En revanche, la pharmacocinétique du propofol n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale.

Le midazolam est fortement lié aux protéines plasmatiques (94 à 98 %), a un faible volume de distribution. La fraction libre du midazolam est presque doublée en cas d'insuffisance rénale chronique (IRC) qui s'accompagne d'une augmentation significative du volume de distribution. Cela indique que la dose de midazolam doit être diminuée chez le patient atteint d'IRC.

L'halothane, l'isoflurane et le desflurane peuvent être administrés sans danger en cas d'IRC.

En revanche, le sévoflurane n'est pas recommandé en cas de fonction rénale altérée car, chez des patients anesthésiés au sévoflurane et ayant des concentrations de fluorures supérieures à 50 M/l, une diminution du pouvoir de concentration des urines a été observée.

Parmi les myorelaxants, la succinylcholine, l'atracurium et le mivacurium ne présentent pas de modification de leur pharmacocinétique en cas d'insuffisance rénale. Quant au pancurium et au vécuronium, la demi-vie d'élimination est allongée (augmentation de 2 à 5 en cas d'insuffisance rénale pour le pancuronium).

Parmi les morphiniques, la pharmacocinétique du fentanyl et de ses dérivés est peu modifiée en cas d'IRC. La fraction libre de l'alfentanil et son volume de distribution sont modérément augmentés par l'IRC. Le rémifentanil, métabolisé par des estérases non spécifiques, n'est pas influencé par l'IRC et les métabolites pipéridiniques sont inactifs.

Cependant, la morphine et la péthidine doivent être administrés avec précaution en cas d'IRC. En cas d'IR sévère (Cl créatinine < 30 ml/min/1,73 m^2), il faut débuter le traitement au quart de la dose normale ; la réadministration des doses unitaires se fera avec prudence en fonction de la tolérance et de l'efficacité cliniques. La morphine est métabolisée dans le foie par glucurono-conjugaison en morphine 3 glucuronide (M3G) inactif mais toxique et en morphine 6 glucuronide (M6G) actif. En effet, le métabolite M6G est 10 à 20 fois plus affine sur les récepteurs que la morphine. Après métabolisation, on retrouve également, de façon minoritaire, de la codéine active et de la normorphine active. Chez le patient insuffisant rénal (IR), la pharmacocinétique des métabolites est modifiée alors que celle de la morphine est stable du fait de l'élimination hépatique qui compense la diminution de l'élimination rénale. Ainsi, les métabolites M6G et M3G peuvent s'accumuler dans le sang et le LCR. L'accumulation de M6G actif peut entraîner de la sédation prolongée et de la dépression respiratoire. La normorphine peut aussi s'accumuler lors d'insuffisance rénale pouvant être à l'origine de myoclonies qui peuvent être considérées comme un signe d'alerte précoce d'un surdosage. La péthidine est transformée en métabolites actifs, notamment en norpéthidine à action convulsivante. Lors d'une IR même légère (Cl créatine < 89 ml/min/1,73 m^2), les métabolites actifs de la péthidine s'accumulent, nécessitant donc une adaptation de posologie. Si le contexte clinique l'autorise, il faudra éviter de répéter les administrations sur une période prolongée à cause de l'accumulation des métabolites et du risque de surdosage.

Exemple des antiépileptiques : la phénytoïne

La phénytoïne est un médicament antiépileptique fortement lié aux protéines plasmatiques, en particulier à l'albumine, et est soumis à un métabolisme saturable de type Michaelien, ce qui lui confère une cinétique non linéaire et est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses. La faible marge thérapeutique (10 à 20 mg/l) rend nécessaires le dosage plasmatique et l'adaptation de posologie.

Chez le sujet IR, le Vd augmente par diminution de la liaison protéique plasmatique (diminution de 88 % à 74 %) et par augmentation de la fraction libre disponible pour la distribution. De plus, l'altération de la liaison aux protéines plasmatiques est à l'origine d'une diminution de la demi-vie d'élimination et

d'une augmentation de la clairance plasmatique totale. La dose à administrer chez le patient IR doit être identique à celle du sujet normal, bien que les concentrations plasmatiques soient plus faibles. En raison du pourcentage d'augmentation de la fraction libre malgré des concentrations totales plus faibles, cette fraction sera identique à celle des sujets normaux.

De nombreux progrès conceptuels et informatiques permettent de suivre les traitements dans les situations aiguës. La collaboration entre les réanimateurs et les pharmacocinéticiens devient une réalité, encore peu concevable ou utile il y a peu. Une prudence extrême doit conduire le médecin à utiliser des sources documentaires et des instruments validés. La maîtrise des outils de suivi des thérapeutiques, un véritable « monitorage biologique », vient maintenant en complément de l'excellence des techniques instrumentales déjà utilisées.

Références

[1] Leader W.G., Chandler M.H.H., Castiglia M. Pharmacokinetic optimisation of vancomycin therapy. *Clin Pharmacokinet.* 1995;28:327–342.

[2] Chan R.A., Benner E.J., Hoeprich R.D. Gentamycin therapy in renal failure : a nomogram for dosage. *Ann Intern Med.* 1978;76:775–778.

[3] Dettli L.C. Drug dosage in patients with renal disease. *Clin Pharmacol Ther.* 1974;16:274–280.

[4] Sarrubi F.A., Hull J.H. Amikacin serum concentrations : prediction of levels and dosage guidelines. *Ann Inter Med.* 1978;89(5 Pt 1):612–618.

[5] Scheiner L.B., Halkin B., Peck C., et al. Improved computer-assisted digoxin therapy. A method using feedback of measured serum digoxin concentrations. *Ann Inter Med.* 1975;82:619–627.

[6] Lacarelle B., Granthil C., Crevat-Pisano P., et al. Variabilité des paramètres pharmacocinétiques de l'amikacine chez les malades en réanimation. *J Pharm Clin.* 1987;6:109–116.

[7] Sumirtapura Y.C., Cano J.P., Rigault J.P., et al. Clinical pharmacokinetic of flunitrazepam in intensive care unit patients. Standard dosage regimen versus individualization. *J Pharm Clin.* 1982;1:17–29.

[8] Tod M., Padoin C., Minozzi C., et al. Population pharmacokinetic study of isepemacin with intense care unit patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40:983–987.

[9] Wu G., Cossettini P., Furlanut M. Prediction of blood cyclosporin concentrations in haematologica patients with multidrug resistance by one, two or three compartiments models using Bayesian and non-linear least square methods. *Pharmacol Res.* 1996;34:47–57.

[10] El Desky E., Meinshausen J., Bühl K., et al. Generation of pharmacokinetic data during routine therapeutic drug monitoring : bayesian approach vs. pharmacokinetic studies. *Ther Drug Monit.* 1993;15(4):281–288.

[11] Feldman D., Trout H., Scherrmann J.M., et al. Adaptation de posologie de digoxine, phenytoïne et ganciclovir : évaluation de trois logiciels d'ajustement bayésien. *J Pharm Clin.* 1996;15:192–195.

[12] Garrelts J.C. Exploration of once daily dosing of amino-glycosids through Bayesian simulation. *Pharmacotherapy.* 1996;16:286–294.

[13] Hurst A.K., Yoshimaga M.A., Mitani G.H., et al. Application of a Bayesian method to monitor and adjust vancomycion dosage regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34:1165–1171.

[14] Pignon T., Lacarelle B., Duffaud F., et al. Dosage adjustment of high-dose methotrexate using Bayesian estimation : a comparative study of two different concentrations at the end of 8-H infusions. *Ther Drug Monit.* 1995;17:471–478.

[15] Beringer P.M., Wong-Beringer A., Rho J.P. Predictive performance of a vancomycin-aminoglycoside population model. *Ann Pharmacother.* 1998;32:176–181.

[16] Roux T., Lacarelle B., Alasia M., et al. Évaluation d'un logiciel bayésien d'adaptation de posologie de la vancomycine chez des patients de réanimation. *J Pharm Clin.* 1992;11:225–230.

[17] Maire P., Barbaut X., Girard P., et al. Preliminary results of three methods for population pharmacokinetic analyses (Nonmem, NPTIL, HPEM) of amikacin in geratric and general medecine patients. *Int J Bio-Med Comput.* 1994;36:139–141.

[18] Debord J., Sabot C., Charmes J.P., et al. Pharmacocinétique de population. Application du logiciel NPEM à l'amikacine. *J Pharm Clin.* 1997;16:111–116.

[19] Bottger H.C., Oellerich M., Sybriech G.W. Use of aminoglycosides in critical ill patients : individualization of dosage using bayesian statistics and pharmacokinetics principles. *Ther Drug Monit.* 1988;10:280–286.

[20] Jelliffe R.W. Open-loop feedback control of serum drug concentrations : pharmacokinetic approaches to drug therapy. *Med Instrum.* 1983;17:380–393.

[21] Jelliffe R.W., Schumitzky D., Bayard M., et al. Model based, goal oriented individualised drug therapy – linkage of population modelling, new "multiple model" dosage design, Bayesian feedback and individualised target goals. *Clin Phamacokinet.* 1998;34:57–77.
[22] Lacarelle B., Pisano P., Gauthier T., et al. Abbott PKS system : a new version for applied pharmacokinetic including Bayesian estimation. *Int J Biomed Comput.* 1994;36:127–130.
[23] Illiadis A. *L'adaptation de posologie assistée par ordinateur en pharmacocinétique clinique. Informatique et santé 2.* Paris: Springer-Verlag; 1989.
[24] Illiadis A., Brown A.C., Huggins M.L. Computer methods and programs. *Biomedecine.* 1992;38:227–239.
[25] Landersdorfer C.B., Kirkpatrick C.M., Kinzig-Schippers M., et al. *Population pharmacokinetics at two dose levels and pharmacodynamic profiling of flucloxacillin.* Antimicrob Agents Chemother; 2007.
[26] Sheiner L.B., Beal S.L. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters : II. Biexponential model and experimental pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1981;9(5):635–651.
[27] Bayard D.S., Jelliffe R.W. A Bayesian approach to tracking patients having changing pharmacokinetic parameters. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2004;31(1):75–107.
[28] Proost J.H., Meijer D.K. MW/Pharm, an integrated software package for drug dosage regimen calculation and therapeutic drug monitoring. *Comput Biol Med.* 1992;22(3):155–163.
[29] Pullen J., Stolk L.M., Degraeuwe P.L., et al. Pharmacokinetics of intravenous rifampicin (rifampin) in neonates. *Ther Drug Monit.* 2006;28(5):654–661.
[30] Schoemaker R.C., Cohen A.F. Estimating impossible curves using NONMEM. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;42(3):283–290.
[31] Pivot-Dumarest C., Deweerdt C., Troncy J., et al. Estimation des paramètres pharmacocinétiques de l'amikacine dans une population de patients neutropéniques en onco-hématologie. *Path Biol.* 1996;44:259–305.

IV - Affections Et Leurs Traitements

CHAPITRE 160

Arrêt cardiaque (de l'adulte)

L. Lamhaut; E. Wiel; L.-M. Joly

L'arrêt cardiaque (AC) est un arrêt des contractions cardiaques ; le débit cardiaque est nul avec absence de perfusion des organes, dont le cerveau et le cœur lui-même. Les lésions d'anoxie cérébrale sont irréversibles en quelques minutes. L'anoxie cardiaque est à l'origine de l'irréversibilité spontanée de l'AC. Le pronostic dépend de la précocité et de l'efficacité de la réanimation cardiopulmonaire (RCP) et du succès de la défibrillation. Le terme « arrêt cardiaque » remplace les termes synonymes « arrêt cardiocirculatoire » ou « arrêt cardiorespiratoire ».

La prise en charge de l'AC est aujourd'hui bien codifiée. C'est l'une des rares pathologies à bénéficier de recommandations internationales régulièrement remises à jour sous l'égide de l'ILCOR (*International Liaison Committee on Resuscitation*) [1, 2], puis déclinées par continent (*European Resuscitation Council*) et finalement par pays, en France par le Conseil français de réanimation cardiopulmonaire (CFRC) [3]. Il existe en effet des variantes entre pays dans la prise en charge des AC, principalement en raison de l'organisation des systèmes de soins et des ressources disponibles. Les prochaines recommandations issues du congrès ILCOR de janvier 2015 seront disponibles pour la France en fin d'année.

Quelle que soit sa cause, le pronostic d'un AC dépend avant tout de la durée de l'ischémie cérébrale et myocardique et donc de la rapidité avec laquelle une circulation efficace est rétablie. La stratégie de rétablissement précoce de la circulation a été décrite sous la forme d'une « chaîne de survie » (Fig. 160.1) initialisée par le premier intervenant, où qu'il soit, et se prolongeant jusqu'au service de réanimation [4]. L'optimisation des quatre maillons de cette chaîne et son intégrité sans erreur ni perte de temps sont les facteurs essentiels de survie des patients.

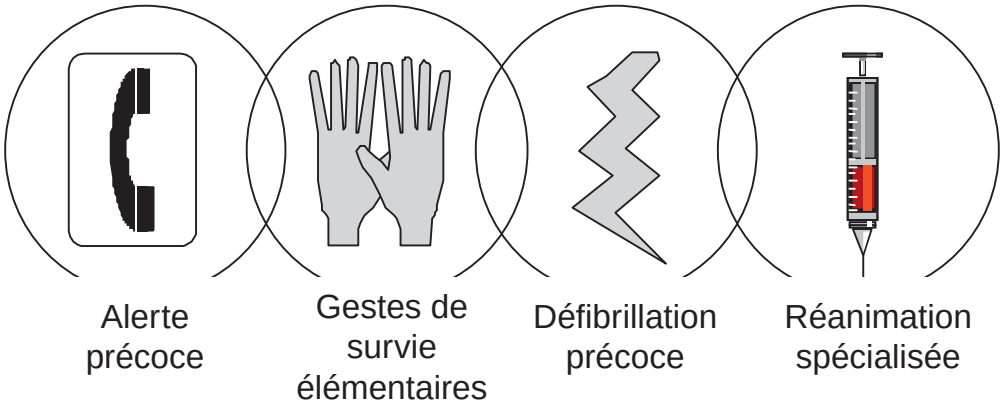


FIG. 160.1 Chaîne de survie (d'après [3]).
Diagnostic rapide de l'AC et déclenchement des secours, RCP de base, défibrillation précoce, RCP médicalisée, réanimation post–AC (et traitement de la cause).

Le premier maillon de prise en charge comporte la reconnaissance d'un AC par le premier intervenant et l'alerte précoce du SAMU-Centre 15 : selon la localisation, le SAMU décide de l'envoi d'un SMUR et de sapeurs-pompiers de proximité et organise l'accueil hospitalier du patient. Le deuxième maillon comporte l'engagement par le premier intervenant de la RCP, fondée sur des compressions thoraciques (CT). Le troisième maillon est celui de la défibrillation précoce, qui n'est plus un geste exclusivement médical. Les défibrillateurs automatisés externes (DAE) peuvent être utilisés par les infirmiers, les secouristes ou le public

(arrêté de janvier 2007). Le quatrième maillon intègre la RCP spécialisée, avant et après récupération d'une activité cardiaque. L'intervention précoce d'un médecin pour les AC extrahospitaliers semble bénéfique, du moins en zone urbaine à forte densité de population [5].

La prise en charge dans un service de réanimation fait suite à ces quatre maillons, afin de stabiliser les grandes fonctions vitales, d'optimiser la récupération neurologique qui conditionne le pronostic et de rechercher la cause de l'AC pour éviter une récidive à court ou moyen terme.

Les publications scientifiques doivent adopter une présentation uniformisée des données de l'AC (modèle d'Utstein) [6], qui seule permet une comparaison des différents résultats.

Épidémiologie

L'épidémiologie varie d'un pays à un autre. En France, les dernières données disponibles font état d'environ 40 000 morts par an avec un taux de survie de 7 % à la sortie de l'hôpital, tous rythmes confondus, en région urbaine. Le registre français RéAC, ouvert en 2012, a déjà recruté plus de 15 000 AC [7]. Les premiers résultats montrent que 73,5 % sont retrouvés en asystolie. Le taux de retour à une activité cardiaque spontanée (RACS) est de 21 %, avec 17 % de patients admis à l'hôpital et 4,6 % de survivants (dont 85 % avec bon état neurologique). Le pronostic de l'AC semble s'améliorer ces dernières années dans les pays industrialisés [8–10]. Si l'on prend l'exemple des AC survenant chez les sportifs, il existe en France une disparité de survie importante en fonction des régions [11]. Cette variation est directement liée au taux d'engagement des manœuvres de RCP.

Causes

Environ trois quarts des AC sont d'origine cardiaque ; les deux tiers d'entre eux surviennent dans un contexte de syndrome coronarien aigu. Il peut s'agir de la première manifestation de la maladie coronarienne (mort subite de l'adulte) ou d'une complication d'un syndrome coronarien aigu, parfois méconnu [12]. Les insuffisants cardiaques sont également à risque d'AC, et le risque lié aux médicaments diurétiques doit être connu [13, 14]. Les AC d'origine non cardiaque sont liés à des causes métaboliques, iatrogènes ou variées (Tableau 160.1).

Tableau 160.1

Causes d'AC chez l'adulte.

Origine cardiaque	Origine non cardiaque
– Syndrome coronarien aigu (SCA) – Insuffisance cardiaque chronique – Troubles du rythme (syndrome de Brugada, Wolf-Parkinson-White, dysplasie arythmogène du VD, etc.) ou de la conduction (QT long congénital) – Embolie pulmonaire – Tamponnade péricardique – Traumatisme cardiaque (parfois mineur)	– Causes métaboliques : hypo- ou hyperkaliémie, hypercalcémie, acidose – Causes toxiques : • cardiotropes (anticalciques, bêtabloquants, etc.) • antidépresseurs tricycliques, nivaquine, digitaliques • drogues illicites (cocaïne, héroïne, etc.) – Asphyxie (noyade, pendaison, strangulation), arrêt respiratoire – États de choc – Hémorragie méningée – Électrisation

Physiopathologie

Une fibrillation ventriculaire (FV) est observée dans environ 20 % des AC au moment où l'on obtient le premier tracé électrique au scope. Ce rythme est plus souvent observé en cas de syndrome coronarien aigu. La FV et la tachycardie ventriculaire sans pouls (beaucoup plus rare) sont des rythmes potentiellement réversibles par la défibrillation et donc de « bon » pronostic. Dans la majorité des cas, on observe une

asystolie (tracé électrique plat) ou rarement une dissociation électromécanique (complexes électriques d'apparence normale sans pouls), de pronostics très péjoratifs car non réversibles par la défibrillation.

L'AC est responsable d'un arrêt de la perfusion cérébrale et myocardique. L'énergie nécessaire au fonctionnement neuronal est épuisée en 3 secondes (perte de conscience). Les lésions tissulaires surviennent en 30 secondes et sont irréversibles après 3-5 minutes (mort cérébrale). La circulation cérébrale doit donc être préservée par les CT dès les premières minutes pour prévenir la mort cérébrale. L'énergie nécessaire au fonctionnement musculaire est épuisée en 10-15 minutes. Les lésions tissulaires définitives surviennent après plusieurs dizaines de minutes. L'activité cardiaque peut être relancée par défibrillation tant que le myocarde dispose d'énergie suffisante. On peut modéliser l'évolution d'un AC débutant par une FV en trois phases en fonction du temps (Tableau 160.2) [15].

Tableau 160.2

Les trois phases de l'AC.

	Phase électrique	Phase circulatoire	Phase métabolique
Délai	< 4 min	4-10 min	> 10 min
Ischémie	Flux sanguin persistant par gradient de pression	– Amorcer la pompe cardiaque par les compressions thoraciques – Égalisation des pressions – Distension VD	– Ischémie prolongée – SIRS (Syndrome inflammatoire ou infectieux sévère) – Sepsis-like phase ?
Survie	– Efficacité de la défibrillation – Survie très élevée	Survie corrélée à la qualité du MCE et à la précocité de la défibrillation	Survie très faible

Réanimation cardiopulmonaire de base

On établit le diagnostic d'AC devant une perte de conscience (« ne bouge pas, ne répond pas ») avec état de « mort apparente » (ne ventile pas ou respire anormalement). La survenue de brèves convulsions inaugurales est possible, mais ne doit pas faire errer le diagnostic. La respiration est absente ou anormale ; des gasps sont possibles. La reconnaissance des gasps doit faire partie de l'enseignement auprès du public pour le diagnostic d'AC. Les gasps sont des respirations séparées par plusieurs secondes d'apnée. Affirmer l'absence de pouls demande de l'expertise et n'est plus indispensable.

Alerter est indispensable en appelant le SAMU-Centre 15 : le médecin régulateur déclenche une équipe SMUR et de premiers secours, et fournit une aide vocale aux CT. Il importe que le régulateur commence par calmer le témoin, positive son action et garde le contact jusqu'à l'arrivée des secours sur place. Il doit utiliser des phrases courtes et simples. Dans l'idéal, le SAMU devrait disposer d'une base de géolocalisation du défibrillateur le plus proche du lieu de l'AC afin de le signaler aux intervenants. L'association ARLOD recense actuellement tous les défibrillateurs disponibles en France et devrait être en mesure de fournir cette information aux SAMU, charge à eux de l'interfacer avec leurs logiciels.

Les CT et la défibrillation par un DAE forment la RCP de base (RCPB) qui doit être réalisée par tout témoin. L'alerte donnée, les CT sont débutées immédiatement et poursuivies sans interruption, associées à une ventilation éventuelle (bouche à bouche ou masque et ballon autoremplisseur à valve unidirectionnelle [BAVU]) jusqu'à l'arrivée d'une équipe spécialisée. Tous les détails sur la pratique du massage cardiaque sont décrits dans le chapitre 93. Malheureusement, moins de 50 % des AC en France bénéficient de CT débutées par les témoins.

Défibrillation

La défibrillation par choc électrique externe (CEE) consiste à faire passer un courant de durée brève et de forte énergie à travers le thorax et le cœur. On utilise une onde biphasique en aller et retour entre les deux palettes de choc dont la supériorité a été démontrée. Le courant interrompt la FV en resynchronisant les impulsions électriques anarchiques des cellules musculaires cardiaques et permet aux foyers d'automatismes encore fonctionnels d'en reprendre le contrôle.

Cette défibrillation représente le traitement radical de la FV (et de la TV sans pouls, autre rythme déchoquable plus rare). Elle n'a pas d'effet sur les autres rythmes. Le succès du CEE, et donc le pronostic,

dépendent à la fois de la précocité de la tentative de défibrillation et, lorsque la défibrillation n'est pas immédiate, du maintien préalable de la perfusion coronaire par le MCE. Il est donc recommandé de choquer dès que possible, les CT n'étant administrées que dans l'attente de ce choc. Pour être clair : pas de défibrillation = pas de survie.

L'automatisation des défibrillateurs grâce à un logiciel d'analyse du rythme cardiaque a rendu possible et fiable la défibrillation précoce sans présence médicale par DAE. Une défibrillation précoce par le premier intervenant doit être tentée si les témoins disposent d'un DAE [16, 17]. Le gain est encore plus net quand les intervenants ont été formés [18–20]. Le DAE analyse automatiquement le rythme et pose l'indication du choc en cas de TV ou FV. Il se charge automatiquement et soit propose au témoin de choquer (défibrillateur semi-automatique), soit choque de lui-même après avoir prévenu l'entourage de ne plus toucher au patient durant le choc.

Le DAE sauvegarde toutes les données de la RCP, ce qui permettra en particulier à l'équipe médicalisée de connaître *a posteriori* le rythme initial. Les CT sont reprises immédiatement après l'analyse sans défibrillation ou après la défibrillation et sans attendre l'analyse du rythme qui n'est refaite qu'après deux minutes de CT (sauf en cas de signes de réveil ou de reprise d'une ventilation spontanée).

Le protocole actuellement recommandé préconise un choc unique de 200 joules immédiatement suivi d'une RCP de 2 minutes, séquence renouvelée toutes les 4 minutes (correspondant à 2 cycles de RCP) tant que la FV persiste. Les patchs autocollants sont à préférer aux palettes car ils sont plus pratiques et la surface de contact avec la peau optimisée améliore l'impédance. Le risque de contact avec le patient lors du choc est diminué. Enfin, l'utilisation des patchs permet un monitorage continu du patient pendant l'intervention et de réduire les interruptions pour l'analyse du rythme. Les électrodes sont en position sous-claviculaire droite et sous-axillaire gauche et leur surface de contact avec la peau doit être maximale. Une position antérieure et postérieure de part et d'autre du cœur est aussi possible et préférable en présence d'un stimulateur cardiaque implanté [21].

Il faut mettre à part l'entraînement électrosystolique externe qui n'a pas sa place dans la prise en charge des AC, mais peut être utilisé en cas de bradycardie sévère résistante à l'isoprénaline.

Réanimation cardiopulmonaire spécialisée

Dans les cas où la circulation n'est pas rétablie par la (ou les) défibrillation(s) éventuellement réalisée(s) en l'absence de médecin, on s'engage à l'arrivée de l'équipe SMUR dans la RCP spécialisée (RCPS) (Fig. 160.2). Il s'agit toujours de rétablir dans les plus brefs délais une circulation efficace et de combattre les conséquences de l'anoxie cardiocérébrale.

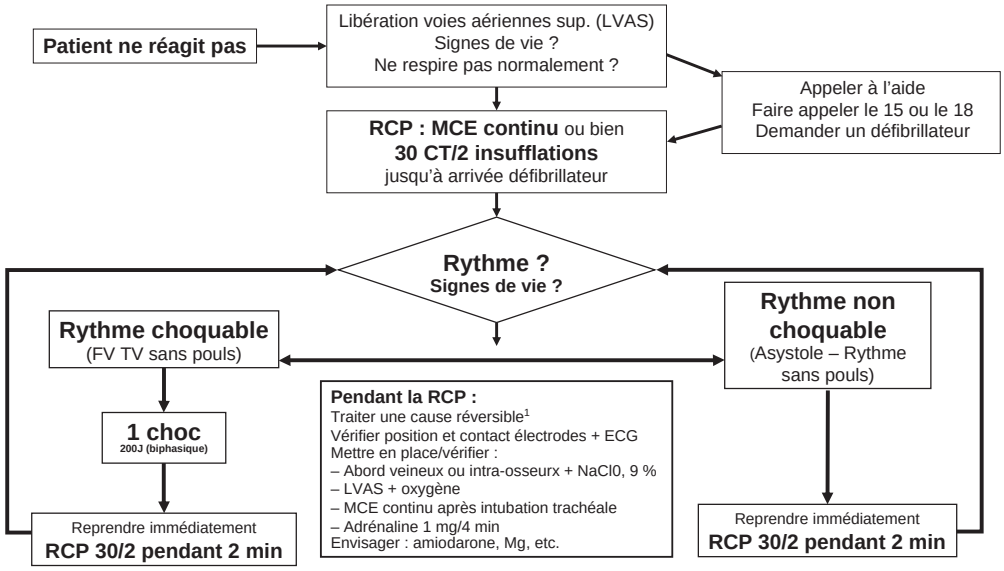


FIG. 160.2 **Algorithme de la réanimation cardiopulmonaire (RCP) de l'adulte (adapté des recommandations européennes, 2010).**

MCE : massage cardiaque externe ; CT : compression thoracique ; FV : fibrillation ventriculaire ; TV : tachycardie ventriculaire.

1. Causes réversibles d'arrêt cardiaque : hypoxie, hypovolémie, troubles métaboliques/hyper–hypokaliémie, hypothermie, pneumothorax compressif, tamponnade, embolie pulmonaire, IDM, intoxication cardiotrope.

L'apport en oxygène doit être le plus précoce possible, initialement réalisé par BAVU. Dans le cadre de la prise en charge par des équipes médicales entraînées, comme dans les équipes de réanimation intra- ou extrahospitalières en France, le relais est pris par une intubation orotrachéale. Elle doit éviter au maximum les interruptions des CT (au maximum : 30 secondes). Face à une difficulté d'intubation, il est possible d'assurer la ventilation par des dispositifs supraglottiques (Fastrach®, masque laryngé), mais ces dispositifs protègent mal du risque d'inhalation. Dès l'intubation à ballonnet gonflé, les CT sont reprises de façon continue et les ventilations au rythme de 10 c/min viennent s'y superposer sans les interrompre. Le respirateur est réglé pour délivrer un Vt de 6 à 7 mL/kg, en mode volume contrôlé, avec une FiO_2 à un 1 et une alarme de Pmax au maximum. Le monitorage de la capnie est fondamental, apprécie la qualité des CT et dépiste plus précocement le RACS (brusque augmentation de l'$EtCO_2$ car l'ensemble du CO_2 qui s'était accumulé au niveau des tissus est de nouveau ramené vers les poumons par la circulation). L'association dans une série épidémiologique entre « contrôle des voies aériennes » (quelle qu'en soit la modalité) et un taux de survie et un pronostic neurologique défavorable incite à penser de nouveau que la priorité doit être donnée à des CT continues de qualité et à une défibrillation la plus précoce possible et que le contrôle des voies aériennes ne doit pas interférer avec ces objectifs [22].

Suivant le nombre d'intervenants, la voie veineuse périphérique est posée en même temps que l'intubation ou lors du cycle suivant « CEE + 2 minutes de CT ». La voie intra-osseuse est la solution à envisager face à une difficulté d'accès veineux (tentative de 30 s). La voie veineuse centrale doit rester exceptionnelle et n'est utilisée que si elle est déjà en place. On utilise le sérum salé isotonique. Un remplissage vasculaire important n'est nécessaire qu'en cas d'hypovolémie patente, surtout si elle est responsable de l'AC (AC sur choc hémorragique). On évite les solutés glucosés, en raison de l'effet potentiellement délétère de l'hyperglycémie sur le pronostic neurologique.

Adrénaline

Agissant principalement par effet alphamimétique, l'adrénaline a longtemps été recommandée en cas d'asystolie ou de rythme choquable réfractaire à la défibrillation. En effet, ce médicament augmente la pression intra-aortique et donc la pression de perfusion coronaire, déterminant important de l'apport de sang au cœur lors du MCE. Elle améliore le débit sanguin cérébral en redistribuant le flux carotidien vers la carotide interne aux dépens de sa branche externe. D'autre part, elle augmente le succès de la défibrillation dans les modèles animaux. Cependant, plusieurs études ont nettement questionné son intérêt.

Dans un essai quasi expérimental avant (sans adrénaline)/après (avec adrénaline pour 44 % des patients) sur 1 296 patients réalisé entre 2002 et 2004 à Singapour, il n'y avait pas de bénéfice avec l'adrénaline (survie sans : 1 % ; survie avec : 1,6 %) [23]. Sur une série de 1 556 AC extrahospitaliers à Paris entre 2000 et 2012, 1 134 avaient reçu de l'adrénaline. Malgré un ajustement sur les principaux facteurs pronostiques, l'utilisation d'adrénaline était associée à une réduction de survie (OR 0,48 ; IC 95 % [0,27-0,84]) chez ceux ayant reçu 1 mg, et avec une relation dose-effet puisque le pronostic était encore aggravé pour ceux ayant reçu 2 ou plus de 2 mg [24]. Une série japonaise de plus de 417 000 AC extrahospitaliers entre 2005 et 2008, analysée avec un ajustement sur les principaux facteurs pronostiques par score de propensité, montre que l'utilisation d'adrénaline favorise le RACS (*adjusted* OR 2,5 ; IC 95 % [2,24-2,8]), mais est associé à un pronostic plus défavorable à un mois pour la survie (*adjusted* OR 0,54 ; IC 95 % [0,43-0,68]) ou le devenir neurologique (*adjusted* OR 0,21 ; IC 95 % [0,1-0,44]) [25]. Enfin, une étude randomisée en Norvège, dans laquelle la qualité de la prise en charge préhospitalière était optimisée, ne retrouve aucun bénéfice de l'adrénaline, et ce malgré un ajustement sur le rythme initial, la présence d'un témoin et la durée sans CT : survie à la sortie de l'hôpital des 418 patients avec adrénaline de 10,5 % *versus* 9,2 % chez les 433 patients sans adrénaline, sans différence non plus en termes de bonne performance cérébrale (9,8 % *versus* 8,1 %) [26]. Quoi qu'il en soit, la dose actuellement recommandée reste de 1 mg en bolus, répétée toutes les 2 minutes (soit 0,01 mg/kg environ). De plus fortes doses sont sans intérêt [27–30] (Tableau 160.3). L'administration endobronchique est abandonnée en raison d'une absorption aléatoire de l'adrénaline par cette voie.

Tableau 160.3

Études humaines randomisées comparant l'adrénaline dose standard *versus* forte dose dans l'AC chez l'adulte.

Référence	Nombre de sujets	Doses	Résultats
[27]	1 280 AC extrahospitaliers	0,02 *vs* 0,2 mg/kg 1re dose	Circulation spontanée : 30 *vs* 33 % (NS) Admission en réanimation : 22 *vs* 22 % (NS) Sortie de l'hôpital : 4 *vs* 5 % (NS)
[28]	650 AC intra- et extrahospitaliers	1 *vs* 7 mg doses répétées	Survie à 1 heure : 23 *vs* 18 % (NS) Sortie de l'hôpital : 5 *vs* 3 % (NS)
[29]	816 AC extrahospitaliers	1 *vs* 15 mg	Circulation spontanée : 8 *vs* 13 % (p = 0,01) Admission en réanimation : 10 *vs* 18 % (p = 0,02) Sortie de l'hôpital : 5,5 *vs* 9,2 % (NS)
[30]	3 327 AC extrahospitaliers	1 *vs* 5 mg doses répétées	Circulation spontanée : 36 *vs* 40 % (p = 0,02) Admission en réanimation : 24 *vs* 26 % (p = 0,05) Sortie de l'hôpital : 2,8 *vs* 2,3 % (NS)

La vasopressine, seule ou en association avec l'adrénaline, ne s'est pas révélée supérieure dans cette indication dans plusieurs études randomisées [31–33]. Une étude récente est néanmoins positive, mais le faible nombre de patients par groupe et l'association à une injection d'hydrocortisone *versus* placebo en cas de choc doivent rendre prudent face à ce résultat [34].

Antiarythmiques

L'amiodarone a remplacé la lidocaïne dans les FV persistantes ou récidivantes [35, 36]. Dans une étude randomisée sur les patients avec échec de trois CEE ou FV récidivantes, 23 % des 180 patients recevant l'amiodarone (5 mg/kg) sortaient vivants de l'hôpital *versus* 12 % dans le groupe lidocaïne (p = 0,009). En pratique, 300 mg d'amiodarone sont injectés en IVD après le troisième choc. En cas de FV/TV récidivantes, une nouvelle dose de 150 mg IVD est injectée, associée à 900 mg IVSE sur 24 h. Une étude américaine randomisée est en cours pour mieux préciser la place de ce médicament [37].

Alcalinisants

Le bénéfice de la correction de l'acidose par les bicarbonates n'est pas démontré et seul le retour à une circulation efficace permettra de normaliser l'équilibre acidobasique [38]. Un certain degré d'acidose n'est pas forcément néfaste au cours de la réanimation, associé à une meilleure tolérance cellulaire à l'hypoxie. À l'inverse, un excès de bicarbonates présente des inconvénients : l'alcalose déplace la courbe de dissociation

de l'hémoglobine qui libère moins facilement l'oxygène aux tissus, provoque après transformation en CO_2 une acidose intracellulaire paradoxale, en particulier cérébrale et myocardique ; il est aussi responsable d'une hyperosmolarité et d'une hypernatrémie. D'autres alcalinisants produisant ou non du CO_2 (THAM, carbicarb, etc.) ne se sont pas révélés plus intéressants que les bicarbonates. En pratique, l'administration de bicarbonates est réservée aux AC avec hyperkaliémie avérée, acidose métabolique avérée, ou lors des intoxications aux médicaments avec effet stabilisant de membrane (comme les tricycliques par exemple).

Causes curables d'AC

Il existe une série de causes d'AC qui peuvent répondre à un traitement spécifique : elles doivent être systématiquement évoquées et recherchées, en s'appuyant sur le contexte. Elles sont présentées avec leurs modalités thérapeutiques (Tableau 160.4).

Tableau 160.4

Causes réversibles et/ou curables d'AC : à rechercher et traiter.

Cause	Action
Hyperkaliémie	Chlorure de Ca^{++} 1 amp IVD, bicarbonate de Na molaire
Hypokaliémie, torsade de pointe	Chlorure de Mg^{++}
Hypovolémie	Remplissage vasculaire NaCl 0,9 %
Syndrome coronarien aigu	Antiagrégant plaquettaire, anticoagulation Angioplastie coronaire immédiate si pronostic favorable
Embolie pulmonaire	Fibrinolyse, thrombectomie
Pneumothorax sous tension	Exsufflation
Tamponnade cardiaque	Péricardiocentèse par ponction sous-xiphoïdienne
Antidépresseurs tricycliques	Sel de sodium molaire
Bêtabloquant/Anticalciques	Glucagon + dobutamine, CEC
Cyanure	Hydroxocobalamine
Hypothermie	MCE prolongé automatique, CEC

La thrombolyse n'est indiquée que dans deux cas particuliers : embolie pulmonaire massive très probable, en particulier si le contexte est évocateur et si l'on peut disposer d'une échographie montrant une dilatation importante du VD après le RACS. En cas d'IDM, ce n'est que quand une angioplastie de désobstruction ne peut être réalisée pour des raisons techniques ou d'éloignement que l'on tentera une thrombolyse. Pour tous les autres cas d'AC, il a été montré qu'une thrombolyse systématique n'avait pas d'intérêt [39].

Réanimation post-AC

Elle débute dès le RACS durant la phase préhospitalière avec l'équipe de SMUR qui va ramener le patient en réanimation. Elle fait donc partie du dernier maillon de la chaîne de survie. Il s'agit initialement d'optimiser l'état hémodynamique du patient et d'assurer une neuroprotection. Une fois en réanimation, les objectifs seront de stabiliser les fonctions vitales défaillantes, d'optimiser la neuroprotection, de rechercher et traiter la cause de l'AC si cela n'a pas été fait auparavant, et de réunir les éléments permettant de prédire le pronostic neurologique [40]. Cette réanimation doit être menée par des équipes habituées à la prise en charge de cette pathologie.

Ventilation

Le patient est ventilé avec un objectif de normoxie. L'hyperoxie est délétère. L'objectif de SpO_2 est de 94-96 % et celui d'$EtCO_2$ de 35-40 mnHg. Une sédation par benzodiazépines et morphiniques est débutée s'il s'avère nécessaire d'adapter le patient au ventilateur. Une pression expiratoire positive n'est adjointe que si les objectifs d'oxygénation ne peuvent être atteints en FiO_2 à 1.

Contrôle hémodynamique

L'objectif est d'obtenir une PAM entre 60 et 70 mmHg, en dehors d'antécédent d'hypertension. Dès l'arrivée en réanimation, le patient va bénéficier d'une voie veineuse centrale et d'un monitorage complet incluant un accès artériel et une échographie cardiaque. En cas d'hypovolémie, un remplissage vasculaire est réalisé par sérum salé isotonique.

La défaillance hémodynamique n'est cependant pas constante [41] et ses causes sont multiples (Tableau 160.5). On constate souvent une période de sidération myocardique d'environ 24 h, associée à une intense vasodilatation persistant souvent, imposant la poursuite de la perfusion continue d'adrénaline ou de noradrénaline [42]. Le profil hémodynamique de ces patients ressemble à celui d'un choc infectieux, avec libération de médiateurs inflammatoires [43, 44].

Tableau 160.5

Étiologies des défaillances hémodynamiques post-AC.

1. Complication mécanique du massage cardiaque
2. Phénomènes associés à une cardiopathie causale : – persistance de la cause initiale : IDM, ischémie myocardique, troubles du rythme – récurrence de la cause initiale : spasme coronaire, réocclusion coronaire, troubles du rythme – décompensation d'une cardiopathie préexistante
3. Phénomènes liés à l'arrêt cardiocirculatoire : – troubles du rythme post-ischémique – effet secondaire des catécholamines – sidération myocardique – choc distributif : souffrance ischémique digestive, pneumopathie d'inhalation – désordres hydro-électrolytiques et acidobasiques
4. Autres : – mort cérébrale – insuffisance surrénalienne

L'étiologie la plus fréquente de l'AC est le syndrome coronarien aigu (SCA). Dans une étude *princeps* où les patients victimes d'AC bénéficiaient d'une coronarographie immédiate lors de leur arrivée à l'hôpital, des occlusions coronaires aiguës ont été retrouvées chez 50 % des patients [12]. La présence d'une douleur thoracique précédant l'AC ou l'existence d'une onde de Pardee sur l'ECG après récupération d'une activité électrique avaient une sensibilité médiocre pour détecter ces occlusions coronaires aiguës. En cas d'indication, le succès d'une angioplastie coronaire immédiate était associé à une diminution de mortalité. En cas de SCA ST + sur l'ECG post-RACS, le patient doit bénéficier d'une désobstruction coronarienne la plus précoce possible : il est donc amené directement en salle de cathétérisme par l'équipe SMUR. En cas de SCA ST − dont le diagnostic ne peut être certain en préhospitalier, une coronarographie est également recommandée, mais après un « stop » en réanimation permettant de stabiliser le patient et de rechercher une cause non coronarienne (réalisation d'un TDM thoracocéphalique, échographie). En cas d'absence de diagnostic, la coronarographie doit alors être réalisée dans les deux heures suivant l'admission. Cette stratégie doit être adaptée à la situation locale. Le registre PROCAT, qui a fait suite à cette étude, a validé l'intérêt de la coronarographie, y compris en cas de SCA ST − dans lesquels on retrouve dans 50 % des cas une lésion coronarienne causale, avec une incidence sur le pronostic des patients [45].

Neuroprotection

L'encéphalopathie post-anoxique est liée au dysfonctionnement des neurones, dont certains sont d'emblée définitivement détruits par l'anoxie cérébrale initiale, tandis que d'autres sont simplement en état de non-fonctionnement. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la mort cérébrale sont complexes et intriqués. On peut retenir le rôle des acides aminés neuro-excitateurs (acide glutamique, acide aspartique et récepteur du N-Méthyl-D-Aspartate), le rôle du calcium ionisé (perte de la régulation du transport transmembranaire de calcium qui entre massivement dans les neurones) et la libération de radicaux libres. Malgré de nombreux résultats encourageants sur des modèles animaux, aucune de ces hypothèses n'a pour l'instant conduit à l'utilisation d'un traitement neuroprotecteur pharmacologique efficace en clinique humaine.

L'hyperglycémie pourrait n'être qu'un marqueur de pronostic péjoratif sans jouer par elle-même un rôle pathologique. Il est recommandé de contrôler toute hyperglycémie par l'introduction précoce d'insuline.

Le contrôle ciblé de la température est au centre de la neuroprotection en pratique clinique. Les recommandations proposent une hypothermie thérapeutique modérée entre 32 et 34 °C pendant 12 à 24 h en post-RACS pour les patients comateux débutée dès l'arrivée en réanimation. Cette recommandation repose sur deux études concernant des AC par FV et persistance d'un coma après la phase de ressuscitation [46, 47]. Dans l'étude européenne, 136 patients refroidis dès la phase préhospitalière avaient un pronostic favorable *versus* 39 % dans le groupe contrôle (p < 0,001) [48]. La température des patients à l'arrivée à l'hôpital était de 36 °C en moyenne et l'objectif de 32-34 °C était atteint en 8 heures et maintenu pendant 24 heures. On notera que, pour diverses raisons, seuls 8 % des patients présentant un AC ont pu être inclus dans l'étude. Ces résultats ont cependant été remis en question par deux études récentes. Chez 939 patients randomisés entre un objectif d'hypothermie à 33 °C *versus* 36 °C, il n'y avait aucune différence de survie (50 % *versus* 52 %, HR 1,06 ; IC 95 % [0,9-1,3]) ou de survie avec bon état neurologique (46 % *versus* 48 %, HR 1,02 ; IC 95 % [0,88-1,16]) [48]. Étonnamment, dans un sous-groupe de patients pour lesquels plusieurs cytokines pro-inflammatoires avaient été étudiées, il n'existe pas de réduction du niveau d'inflammation dans le groupe 33 °C [44]. Une deuxième étude a testé l'intérêt d'un refroidissement actif dès la phase préhospitalière par 2 litres de sérum salé isotonique à 4 °C [49]. La température était plus basse de 1,2 °C dans le groupe refroidi à l'arrivée en réanimation où les deux groupes étaient ensuite refroidis avec un objectif de 34 °C. La survie à la sortie de l'hôpital était similaire dans les deux groupes : 62,7 % *versus* 64,3 % (p = 0,7) en cas de FV comme rythme initial, et 19,2 % *versus* 15,6 % (p = 0,3) en l'absence de FV. Il faut savoir que l'hypothermie a des effets secondaires propres (infection, trouble de l'hémostase, inflammation, hyperglycémie, etc.) qui peuvent influer négativement sur la mortalité. Il semble donc au minimum raisonnable d'éviter l'hyperthermie > 36 °C en post-RACS immédiat et d'instaurer un monitorage continu de la température le plus précocement possible. Le site de monitorage reste débattu : urinaire, œsophagien reflétant une température thoracique moyenne mais influencée par la ventilation, ou tympanique reflétant au mieux la température cérébrale.

Pronostic des AC

Le pronostic des AC est globalement mauvais. La mortalité dépasse 90 %. Les taux de survie constatés dans les études randomisées ne reflètent en rien la réalité, car il s'agit de populations sélectionnées. Seuls les registres exhaustifs comme le registre français RéAC pourront apporter des chiffres fiables [7].

Facteurs pronostiques préhospitaliers

En cas d'AC, les deux déterminants majeurs du pronostic sont l'intervalle séparant l'AC du début de la RCP (*no-flow*) et celui séparant le début de la RCP du RACS après la défibrillation (*low flow*). Chaque minute sans RCP réduit la probabilité de survie de 10 %, alors qu'avec RCP cette diminution n'est que de 3 % [50]. La persistance d'une mydriase au décours immédiat de la RCP n'a pas de valeur pronostique et peut être liée à l'effet des catécholamines. La survenue de l'AC après l'arrivée du SMUR ou en présence d'un témoin, et d'autant plus qu'une RCP de base a été mise en route, sont des facteurs de bon pronostic [51, 52]. Les patients présentant un AC en l'absence de témoin ou avec un délai de plus de 15 minutes sans RCP de base et un tracé plat à l'arrivée de l'équipe médicale (sans hypothermie) n'ont aucune chance de survie et ne devraient pas être réanimés [53, 54]. La présence de comorbidités n'améliore pas le pronostic, mais leur introduction dans un modèle multivarié a peu d'influence car le facteur « délai de RACS » reste prépondérant pour expliquer la survie [55].

Parmi les AC d'origine cardiaque, les FV ont la meilleure évolution, tandis que les tracés plats (asystolie) ou les dissociations électromécaniques sont de très mauvais pronostic. Sur une série de 2 400 AC, les FV et tachycardies ventriculaires (41 %) avaient un taux de survie à la sortie de l'hôpital de 16 %, tandis que les tracés plats (36 %), les rythmes idioventriculaires (16 %) et les dissociations électromécaniques (6 %) avaient des taux de survie respectivement de 2, 5 et 6 % [56]. Dans le registre parisien comportant plus de 3 800 AC, la survie est de 7,5 % (dont 96 % avec bon état neurologique) [57]. En analyse multivariée, les facteurs de bon pronostic sont la présence d'un témoin réalisant des CT (OR 2,1 ; IC 95 % [1,5-3,1]) et un rythme initial choquable (OR 11,5 ; IC 95 % [7,6-17,3]), tandis que l'âge (OR 0,97 par année ; IC 95 % [0,96-0,98]), un temps prolongé avant le MCE (OR 0,93 par minute ; IC 95 % CI [0,89-0,97]), la survenue à domicile (OR 0,4 ; IC 95 % [0,3-0,6]) et l'utilisation d'adrénaline à une dose > 3 mg (OR 0,05 ; IC 95 % [0,03-0,08]) sont de mauvais pronostic.

L'arrêt de la RCP est une décision médicale qui intègre l'étiologie, les comorbidités et des directives éventuelles du patient ou de ses proches. En dehors de certaines circonstances (hypothermies, intoxications par cardiotropes), une RCP sans RACS après 30 minutes est arrêtée et le décès constaté par le médecin.

La réanimation peut être prolongée en présence d'un facteur de protection cérébrale (hypothermie, médicaments narcotiques, etc.) préalable à l'AC. Des récupérations inespérées ont été rapportées chez des patients hypothermes. Pour les AC, le coût pour le système de santé associé à une vie sauvée est très élevé, et notablement supérieur à celui de la prise en charge d'autres pathologies de gravité et de pronostic équivalents [58].

Facteurs pronostiques en réanimation

Il est nécessaire de disposer de facteurs prédictifs dont la spécificité soit proche de 100 % afin de ne pas risquer d'arrêter les soins à tort, et d'une forte sensibilité afin de ne pas poursuivre des soins sans espoir d'évolution favorable. L'association des critères cliniques, électrophysiologiques, biochimiques et d'imagerie devrait permettre d'obtenir ces éléments, alors que la mise en hypothermie sous sédation complique clairement la tâche initialement [59].

Le score de Glasgow, bien qu'initialement développé chez les traumatisés crâniens, se révèle assez performant pour prédire la survie après AC [60, 61], mais il n'est valable que chez le sujet normotherme et non sédaté. La présence des réflexes du tronc cérébral et une réaction à la douleur sont de bon pronostic [62, 63].

Les potentiels évoqués corticaux somesthésiques du nerf médian réalisés à 24-72 heures après l'AC ont une sensibilité et une spécificité > 90 % (absence bilatérale de la composante N20) [64]. La performance de cet examen est conservée en cas d'hypothermie [65]. L'absence de réflexes pupillaires ou cornéens, ou l'absence de réponse motrice à la douleur au 3e jour, un tracé électroencéphalographique isoélectrique avec *burst suppression* ou état de mal épileptique sont des facteurs prédictifs puissants d'évolution défavorable, et dont l'association apporte une certitude permettant l'arrêt des soins [66, 67]. Le dosage de l'énolase neuronale dans le LCR, un temps prometteur, n'a pas confirmé son intérêt. Le taux de cette enzyme est bien réduit chez les patients avec une bonne évolution à 6 mois, mais sans qu'un seuil puisse être dégagé pour assurer un pronostic fiable [68]. Les techniques d'imagerie IRM doivent encore se préciser [69].

Arrêt cardiaque réfractaire

Il est donc admis qu'après 30 minutes de réanimation, il n'y a plus d'espoir d'obtenir un RACS et une récupération neurologique correcte. L'AC devient « réfractaire » et le patient est considéré comme décédé, physiologiquement et légalement. Cependant, depuis quelque temps, deux autres options s'offrent au médecin.

Patient décédé sur place

Le patient est laissé décédé sur place après l'arrêt des CT. La constations de décès est faite par le médecin après en avoir informé la famille et les autres professionnels de santé impliqués (paramédicaux, secouriste, etc.). Chez les patients jeunes sans antécédent, il est important de rechercher la cause du décès par une demande d'autopsie qui peut être automatisée par l'inscription d'un obstacle médico-légal sur le certificat de décès. En effet, des causes familiales peuvent être retrouvées, ce qui permettra de mettre en place des mesures de dépistage chez les proches.

Mise en circulation extracorporelle de sauvetage

Suite à l'épidémie de grippe H1N1, des budgets ont été alloués aux établissements publics pour s'équiper de machine d'ECMO (*Extra Corporeal Membrane Oxygenation*). Ce type d'assistance de la fonction circulatoire va être mis en place en cas d'AC réfractaire pour se laisser le temps d'évaluer la fonction cérébrale et de traiter l'étiologie de l'AC, tout en maintenant une perfusion d'organes satisfaisante. L'ECMO pour AC réfractaires intra- et extrahospitaliers a montré une amélioration de la survie dans des études non randomisées. Les patients doivent être rigoureusement sélectionnés ; une recommandation d'experts français propose que les patients ayant un facteur de neuroprotection (intoxication, hypothermie < 32 °C, anesthésie générale, etc.) ou présentant des signes de vie per-RCP (respiration, mouvement, pupilles), quelle que soit l'étiologie de l'AC, soient éligibles à l'ECMO. Les patients présentant une FV réfractaire avec « *no-flow* » inférieur à 5 min peuvent être discutés. L'un des critères de réussite de l'ECMO est le délai entre l'AC et la mise en place de l'ECMO qui doit être au mieux < 60 minutes et au maximum < 100 minutes. On retrouve également des cas rapportés de patients transférés sous massage automatisé vers une coronarographie.

Donneurs décédés après AC (DDAC)

Il s'agit d'un protocole de l'Agence de biomédecine française (seuls quelques centres ont été habilités) destiné à réaliser des prélèvements d'organes (reins et foie en France) chez des patients en AC réfractaire sans espoir thérapeutique. Les critères d'inclusion sont très stricts : moins de 55 ans, « *no-flow* » de moins de 30 minutes, pas de traumatisme à haute énergie, sans antécédent de diabète, HTA, ou maladie rénale, et ne présentant aucune des contre-indications classiques au don d'organe antécédents carcinologiques, infections virales, etc.). En plus de ces contraintes liées au patient, les délais impartis sont très courts avec l'obligation d'une mise en circulation régionale normothermique moins de 150 minutes après l'AC. La problématique de l'information de la famille est complexe, en situation préhospitalière.

Les receveurs de ces greffes sont aussi sélectionnés et informés de la provenance du greffon. Les résultats de ces greffes sont comparables aux autres greffons cadavériques au prix d'une augmentation du taux de non-reprise initiale de la fonction rénale.

Conclusion

Les patients victimes d'un AC doivent bénéficier d'une prise en charge agressive, avec mise en œuvre de l'ensemble des techniques modernes de suppléance des grandes fonctions organiques. L'hypothermie induite améliore significativement le pronostic neurologique des patients hospitalisés en réanimation, mais ceux-ci ne représentent qu'une fraction des patients. Le pronostic des AC est en fait essentiellement lié à la précocité de réalisation de la RCP et de la défibrillation. Les plus grands gains de survie sont donc à rechercher en améliorant la formation du public au diagnostic de l'AC, à la RCP et à l'utilisation de DAE [70, 71]. Les spécificités de la pratique en pédiatrie, peu abordées ici, font l'objet d'un développement spécial dans les recommandations [72].

Références

[1] http://www.cprguidelines.eu/2010/.

[2] Nolan J.P., Soar J., Zideman D.A., et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation. *Resuscitation.* 2010. ;81:1219–1276. disponible à l'adresse http://static.skynetblogs.be/media/106933/4016684425.pdf.

[3] http://www.fmcoeur.com/atf/cf/%7B3CB49E24-0FB7-4CEE-9404-67F4CEE1CBC0%7D/CPR-HighlightsFrenchFINAL.pdf.

[4] Cummins R.O., Ornato J.P., Thies W.H., et al. Improving survival from sudden cardiac arrest : the « Chain of survival » concept. *Circulation.* 1991;83:1832–1847.

[5] Soo L.H., Gray D., Young T., et al. Resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest : is survival dependent on who is available at the scene ? *Heart.* 1999;81:47–52.

[6] Langhelle A., Nolan J., Herlitz J., et al. Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on post-resuscitation care : the Utstein style. *Resuscitation.* 2005;66:271–283.

[7] Hubert H., Tazarourte K., Wiel E., et al. Rationale, methodology, implementation, and first results of the French out-of-hospital cardiac arrest registry. *Prehosp Emerg Care.* 2014;18:511–519.

[8] Blom M.T., Beesems S.G., Homma P.C., et al. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest and use of automated external defibrillators. *Circulation.* 2014;130:1868–1875.

[9] Chan P.S., McNally B., Tang F., et al. Recent trends in survival from out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Circulation.* 2014;130:1876–1882.

[10] Wong M.K., Morrison L.J., Qiu F., et al. Trends in short- and long-term survival among out-of-hospital cardiac arrest patients alive at hospital arrival. *Circulation.* 2014;130:1883–1890.

[11] Marijon E., Bougouin W., Celermajer D.S., et al. Major regional disparities in outcomes after sudden cardiac arrest during sports. *Eur Heart J.* 2013;34:3632–3640.

[12] Spaulding C.M., Joly L.M., Rosenberg A., et al. Immediate angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1997;336:1629–1633.

[13] Siscovick D.S., Raghunatan T.E., Psaty B.M., et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1994;330:1852–1857.

[14] Pitt B., Zannad F., Remme W.J., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709–717.

[15] Weisfeldt M.L., Becker L.B. Resuscitation after cardiac arrest: a 3-phase time-sensitive model. *JAMA.* 2002;288:3035–3038.

[16] The Public Access Defibrillation Trial Investigators. Public access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2004;351:637–646.

[17] Caffrey S.L., Willoughby P.J., Pepe P.E., et al. Public use of automated external defibrillators. *N Engl J Med.* 2002;347:1242 147.
[18] Valenzuela T.D., Roe D.J., Nichol G., et al. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med.* 2000;343:1206–1209.
[19] Zafari A.M., Zarter S.K., Heggen V., et al. A program encouraging early defibrillation results in improved in-hospital resuscitation efficacy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:846–852.
[20] Cusnir H., Tongia R., Sheka K.P., et al. In hospital cardiac arrest : a role for automatic defibrillation. *Resuscitation.* 2004;63:183–188.
[21] Manegold J.C., Israel C.W., Ehrlich J.R., et al. External cardioversion of atrial fibrillation in patients with implanted pacemaker or cardioverter-defibrillator systems: a randomized comparison of monophasic and biphasic shock energy application. *Eur Heart J.* 2007;28:1731–1738.
[22] Hasegawa K., Hiraide A., Chang Y., et al. Association of prehospital advanced airway management with neurologic outcome and survival in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA.* 2013;309:257–266.
[23] Ong M.E., Tan E.H., Ng F.S., et al. Survival outcomes with the introduction of intravenous epinephrine in the management of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med.* 2007;50:635–642.
[24] Dumas F., Bougouin W., Geri G., et al. Is epinephrine during cardiac arrest associated with worse outcomes in resuscitated patients? *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2360–2367.
[25] Hagihara A., Hasegawa M., Abe T., et al. Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA.* 2012;307:1161–1168.
[26] Olasveengen T.M., Sunde K., Brunborg C., et al. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *JAMA.* 2009;302:2222–2229.
[27] Brown C.G., Martin D.R., Pepe P.E., et al. A comparison of standard-dose and high-dose epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. *N Engl J Med.* 1992;327:1051–1055.
[28] Stiell I.G., Hebert P.C., Weitzman B.N., et al. High-dose epinephrine in adult cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1992;327:1045–1050.
[29] Callaham M., Madsen C.D., Barton C.W., et al. A randomized clinical trial of high-dose epinephrine and norepinephrine vs standard-dose epinephrine in prehospital cardiac arrest. *JAMA.* 1992;268:2667–2672.
[30] Gueugniaud P.Y., Mols P., Goldstein P., et al. A comparison of repeated high doses and repeated standard doses of epinephrine for cardiac arrest outside the hospital. European Epinephrine Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339:1595–1601.
[31] Stiell I.G., Hebert P.C., Wells G.A., et al. Vasopressin versus epinephrine for inhospital cardiac arrest : a randomised controlled trial. *Lancet.* 2001;358:105–109.
[32] Wenzel V., Krismer A.C., Arntz H.R., et al. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med.* 2004;350:105–113.
[33] Aung K., Htay T. Vasopressin for cardiac arrest : a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;165:17–24.
[34] Mentzelopoulos S.D., Malachias S., Chamos C., et al. Vasopressin, Steroids, and Epinephrine and Neurologically Favorable Survival After In-Hospital Cardiac Arrest A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2013;310:270–279.
[35] Kudenchuk P.J., Cobb L.A., Copass M.K., et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med.* 1999;341:871–878.
[36] Dorian P., Cass D., Schwartz B., et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;346:884–890.
[37] Kudenchuk P.J., Brown S.P., Daya M., et al. Resuscitation Outcomes Consortium-Amiodarone, Lidocaine or Placebo Study (ROC-ALPS): Rationale and methodology behind an out-of-hospital cardiac arrest antiarrhythmic drug trial. *Am Heart J.* 2014;167:653–659.
[38] Kette F., Weil M.H., Planta M., et al. Buffer agents do not reverse intramyocardial acidosis during cardiac resuscitation. *Circulation.* 1990;81:1660–1666.
[39] Böttiger B.W., Arntz H.R., Chamberlain D.A., et al. Thrombolysis during resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2008;359:2651–2662.
[40] Mongardon N., Bouglé A., Geri G., et al. Syndrome post-arrêt cardiaque : aspects physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013;32:779 6.
[41] Chang W.T., Ma M.H., Chien K.L., et al. Postresuscitation myocardial dysfunction: correlated factors and prognostic implications. *Intensive Care Med.* 2007;33:88–95.
[42] Laurent I., Monchi M., Chiche J.D., et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:2110–2116.

[43] Adrie C., Adib-Conquy M., Laurent I., et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a « sepsis-like » syndrome. *Circulation.* 2002;106:562–568.
[44] Bro-Jeppesen J., Kjaergaard J., Wanscher M., et al. Systemic Inflammatory Response and Potential Prognostic Implications After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Substudy of the Target Temperature Management Trial. *Crit Care Med.* 2015 Mar 9 [Epub ahead of print].
[45] Dumas F., Cariou A., Manzo-Silberman S., et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac ArresT) registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:200–207.
[46] Bernard S.A., Gray T.W., Buist M.D., et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346:557–563.
[47] Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346:549–556.
[48] Nielsen N., Wetterslev J., Cronberg T., et al. TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013;369:2197–2206.
[49] Kim F., Nichol G., Maynard C., et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:45–52.
[50] Waalewijn R.A., de Vos R., Tijssen J.G.P., et al. Survival models for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation from the perspectives of the bystander, the first responder, and the paramedic. *Resuscitation.* 2001;51:113–122.
[51] Weston C.F., Wilson R.J., Jones S.D. Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest : a multivariate analysis. *Resuscitation.* 1997;34:27–34.
[52] Fischer M., Fischer M.J., Schuttler J. One year survival after out-of-hospital cardiac arrest in Bonn city : outcome report according to the « Utstein style ». *Resuscitation.* 1997;33:233–243.
[53] Kuisma M., Jaara K. Unwitnessed out-of-hospital cardiac arrest : is resuscitation worthwhile ? *Ann Emerg Med.* 1997;30:69–75.
[54] Reynolds J.C., Frisch A., Rittenberger J.C., et al. Duration of resuscitation efforts and functional outcome after out-of-hospital cardiac arrest: when should we change to novel therapies? *Circulation.* 2013;128:2488–2494.
[55] Hallstrom A.P., Cobb L.A., Ben Hui Yu. Influence of comorbidity on the outcome of patients treated for out-of-hospital ventricular fibrillation. *Circulation.* 1996;93:2019–2022.
[56] Pepe P.E., Levine R.L., Fromm R.E., et al. Cardiac arrest presenting with rhythms other than ventricular fibrillations : contribution of resuscitative efforts toward total survivorship. *Crit Care Med.* 1993;21:1838–1843.
[57] Bougouin W., Lamhaut L., Marijon E., et al. Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris: population-based approach from the Paris Sudden Death Expertise Center (Paris-SDEC). *Intensive Care Med.* 2014;40:846–854.
[58] Lee K.H., Angus D.C., Abramson N.S. Cardiopulmonary resuscitation : what cost to cheat death. *Crit Care Med.* 1996;24:2046–2052.
[59] Prohl J., Rother J., Kluge S., et al. Prediction of short-term and long-term outcomes after cardiac arrest : a prospective multivariate approach combining biochemical, clinical, electrophysiological and neuropsychological investigations. *Crit Care Med.* 2007;35:1230–1237.
[60] Mullie A., Buylaert W., Michem N., et al. Predictive value of Glasgow coma score for awakening after out-of-hospital cardiac arrest. *Lancet.* 1988;1(8578):137–140.
[61] Edgren E., Hedstrand U., Kelsey S., et al. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. *Lancet.* 1994;343:1055–1059.
[62] Levy D.E., Caronna J.J., Singer B.H., et al. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA.* 1985;253:1420–1426.
[63] Longstreth W.T., Diehr P., Inui T.S. Prediction of awakening after out-of-hospital cardiac arrest. *New Engl J Med.* 1983;308:1378–1382.
[64] Gendo A., Kramer L., Hafner M., et al. Time-dependency of sensory evoked potentials in comatose cardiac arrest survivors. *Intensive Care Med.* 2001;27:1305–1311.
[65] Tiainen M., Kovala T.T., Takkunen O.S., et al. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit Care Med.* 2005;33:1736–1740.
[66] Wijdicks E.F., Hijdra A., Young G.B., et al. Practice parameter : prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;67:203–210.
[67] Zandbergen E.G., Hijdra A., Koelman J.H., et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology.* 2006;66:62–68.

[68] Tiainen M., Roine R.O., Pettilä V., et al. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke.* 2003;34:2881–2886.
[69] Luyt C.E., Galanaud D., Perlbarg V., et al. Neuro Imaging for Coma Emergence and Recovery Consortium. Diffusion tensor imaging to predict long-term outcome after cardiac arrest: a bicentric pilot study. *Anesthesiology.* 2012;1311–1321.
[70] Wik L., Kramer-Johansen J., Myklebust H., et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA.* 2005;293:299–304.
[71] Abella B.S., Alvarado J.P., Myklebust H., et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest. *JAMA.* 2005;293:305–310.
[72] Biarent D., Binghan R., Eich C., et al. European Ressucitation Council Guidelines for Ressuscitation : paediatric life support. *Ressuscitation.* 2010;80:1364–1388.

CHAPITRE 161

Infarctus du myocarde et ses complications

J. Abtan; P.-G. Steg

Épidémiologie et rappels physiopathologiques de l'infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde (IDM) se définit par l'occlusion aiguë, le plus souvent thrombotique, d'une artère coronaire entraînant une ischémie puis une nécrose du tissu myocardique sous-jacent.

Épidémiologie

L'athérosclérose est l'une des pathologies les plus fréquentes dans les pays développés et ses complications constituent la première cause de mortalité dans le monde. En France, on estime que l'incidence de l'athérosclérose est de 298/100 000 chez les hommes et 69/100 000 chez les femmes, et à environ 100 000 le nombre de décès annuels dus à un infarctus du myocarde [1].

En conséquence, la prise en charge de cette pathologie est l'une des activités les plus courantes des services d'urgence et du SAMU : on estime que les douleurs thoraciques représentent 2 % des appels et 20 % des sorties.

Sous l'effet conjoint de l'organisation des systèmes de soins et des évolutions sur le plan pharmacologique et sur le plan technique avec le développement notamment de la cardiologie interventionnelle, la létalité de l'infarctus a largement diminué, mais reste toujours élevée : près de 50 % en préhospitalier et près de 6 % en intrahospitalier [2].

Rappels physiopathologiques

Il s'agit donc d'une occlusion coronaire aiguë, le plus souvent thrombotique. Dans la très grande majorité des cas, cette occlusion est secondaire à l'érosion ou à la rupture d'une plaque d'athérome et, dans des cas plus rares, à une migration embolique intracoronaire, voire à une dissection spontanée de l'artère.

L'évolution d'une plaque d'athérome vers sa rupture dépend d'un certain nombre de facteurs qui définissent sa vulnérabilité. L'un des facteurs identifié comme l'un des plus importants est sa taille : plus celle-ci est importante, plus la plaque a de chance d'être fragile ; néanmoins, la plupart des infarctus surviennent sur des plaques peu ou pas sténosantes. Parmi les autres facteurs de vulnérabilité, on retiendra l'importance du noyau lipidique et l'épaisseur de la chape fibreuse [3] (Fig. 161.1 à 161.2).

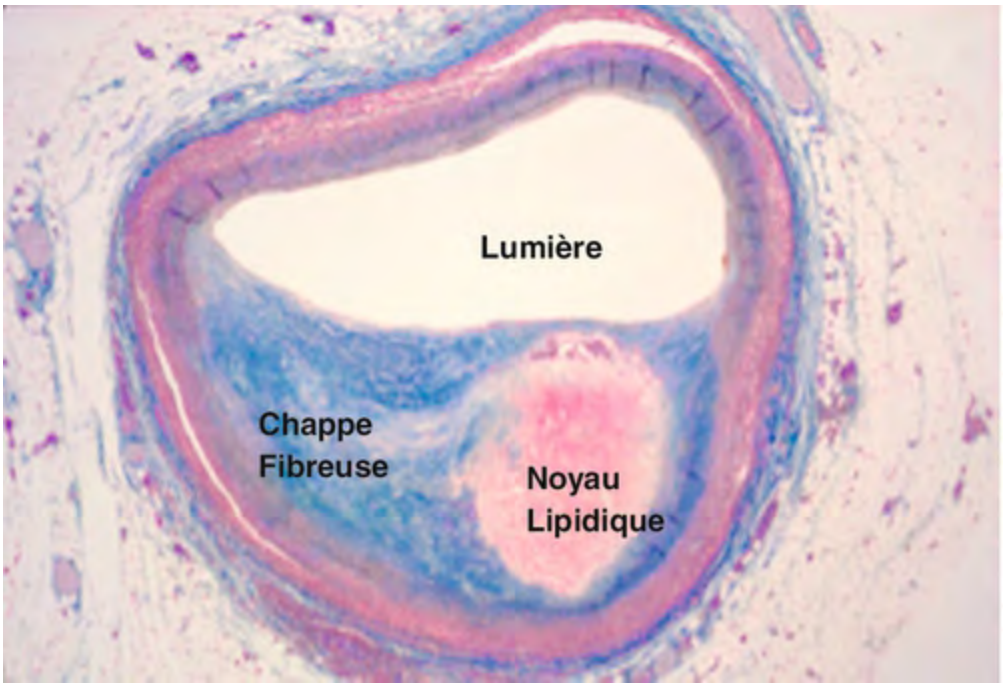


FIG. 161.1 **Vue anatomopathologique d'une plaque d'athérome.**

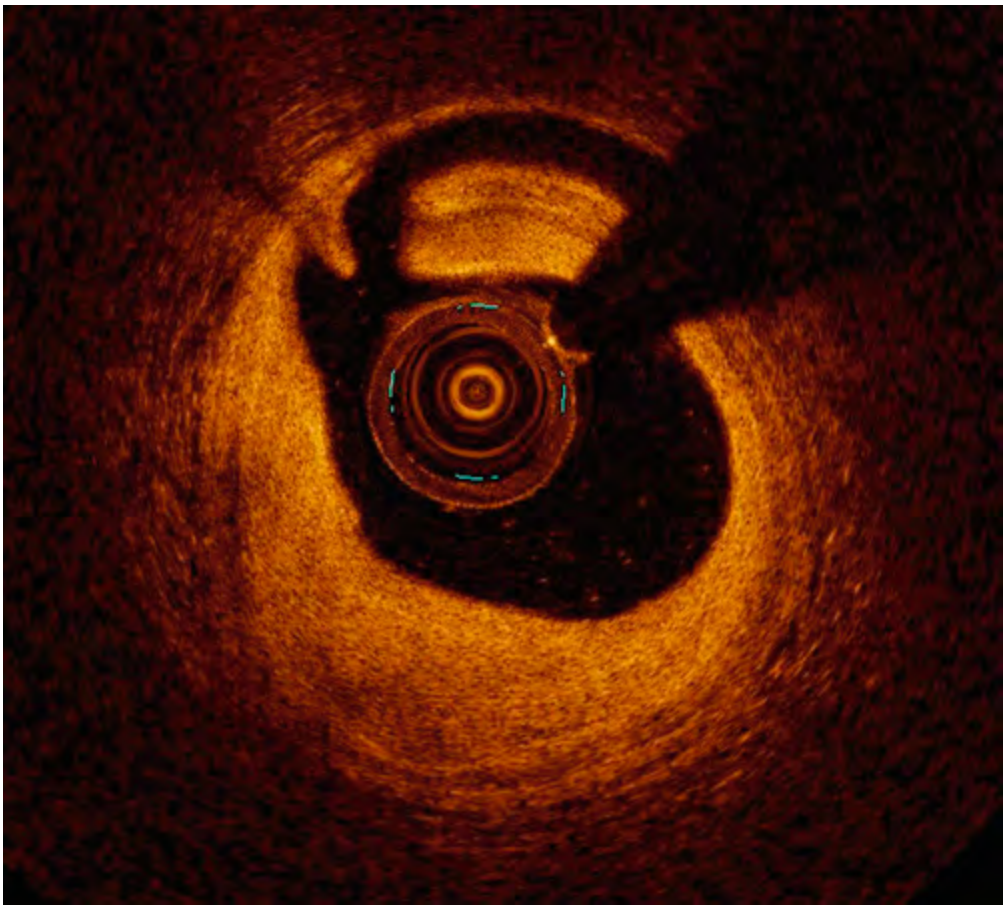


FIG. 161.2 **Image d'une plaque d'athérome rompue en communication avec la lumière artérielle en OCT (tomographie à cohérence optique).**

Lors de la rupture de la plaque, le cœur lipidique et les protéines du sous-endothélium sont mis en contact avec la circulation sanguine avec deux conséquences principales :

- l'induction d'un vasospasme local, qui peut à lui seul entraîner une occlusion coronaire complète ;
- l'activation des mécanismes thrombotiques mettant en jeu à la fois l'activation de la coagulation fibrino-plaquettaire et la thrombine.

C'est la raison pour laquelle les traitements de l'infarctus visent soit à éliminer le thrombus formé, mécaniquement en angioplastie coronaire, ou chimiquement avec la thrombolyse, soit à limiter l'activation plaquettaire et la génération de thrombine : c'est le cas, d'une part de l'aspirine et des inhibiteurs du récepteur $P2Y_{12}$ plaquettaire, et d'autre part des héparines non fractionnées, de bas poids moléculaire ou de la bivalirudine.

Diagnostic de l'infarctus du myocarde

Présentation clinique

La présentation la plus classique de l'infarctus du myocarde est celle d'un syndrome coronarien aigu, constituée d'abord et avant tout par une douleur thoracique : celle-ci est classiquement rétrosternale, constrictive, avec une irradiation dans les mâchoires et/ou dans le membre supérieur gauche, mais il existe une variabilité de présentation et toute douleur atypique de la partie supérieure du tronc ou des membres supérieurs doit faire évoquer le diagnostic imposant au minimum la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) en urgence. Une attention toute particulière est à porter aux patients diabétiques ou âgés qui présentent très régulièrement des symptômes très atypiques, voire parfois manquants.

Les caractéristiques importantes de cette douleur sont :

- son mode de survenue : de façon brutale, au repos ;
- son caractère résistant aux dérivés nitrés ;
- sa durée : plus de 20 à 30 minutes.

Des signes d'accompagnement sont fréquemment retrouvés : sensation d'angoisse, sueurs, nausées/vomissements.

Examens complémentaires

Électrocardiogramme (ECG)

Toute suspicion d'infarctus du myocarde impose la réalisation (et l'interprétation) *immédiate* d'un électrocardiogramme 18 dérivations, c'est-à-dire comprenant en plus des dérivations précordiales classiques (V_1 à V_6), des dérivations droites (V_3R, V_4R) et postérieures (V_7, V_8, V_9).

Forme ECG typique

- Dans les premières minutes, de grandes ondes T amples.
- Puis rapidement un sus-décalage du segment ST horizontal ou descendant, de plus de 2 mm dans les dérivations précordiales et 1 mm dans les dérivations frontales, englobant l'onde T, associé à un sous-décalage du segment ST en miroir : il s'agit de l'onde de Pardee, pathognomonique de l'infarctus.

Ces anomalies sont localisées dans au moins deux dérivations contiguës formant un territoire coronaire (Tableau 161.1).

Tableau 161.1

Concordance entre les dérivations ECG et les territoires coronaires et les artères présumées responsables.

Dérivations	Territoire coronaire	Artère atteinte
V_1 V_2 V_3	Antéro-septal	IVA proximale ou moyenne
V_3 V_4	Apical	IVA distale
V_1 V_2 V_3 V_4	Antérieur	IVA moyenne
$D_{I\,a}VL$	Latéral haut	Diagonale ou circonflexe/marginale
V_5 V_6	Latéral bas	Circonflexe/marginale
V_1 à V_6 et $D_{I\,a}VL$	Antérieur étendu	IVA proximale
V_7 V_8 V_9	Basal	IVA ou circonflexe
D_{II} $D_{III\,a}VF$	Inférieur	CD ou circonflexe dominante
V_1 V_2 V_3 V_4 et D_{II} $D_{III\,a}VF$	Septal profond	IVA dominante
D_{II} $D_{III\,a}VF$ et V_8 V_9 et V_5 V_6 et/ou $D_{I\,a}VL$	Inféro-latéro-basal	CD ou circonflexe dominante
V_3R V_4R	Ventricule droit	CD

IVA : interventriculaire antérieure ; CD : coronaire droite.

Formes ECG atypiques

- L'apparition nouvelle d'un bloc de branche gauche.
- Un sus-décalage franc dans la dérivation aVr associée avec un sous-décalage diffus dans toutes les dérivations électriques : c'est le cas des infarctus mettant en jeu le tronc commun coronaire gauche ou survenant chez des patients présentant des lésions diffuses tritronculaires.
- Un ECG de surface normal : c'est le cas de certains infarctus portant sur le territoire latéral, mettant en particulier en cause l'artère coronaire circonflexe ou ses branches marginales. Une douleur thoracique typique persistante doit faire poursuivre les explorations malgré un ECG normal.

Autres examens complémentaires

En cas de confirmation ECG du diagnostic, aucun autre examen complémentaire n'est recommandé en pratique et ne doit retarder la mise en route du traitement. Toutefois, les situations suivantes peuvent nécessiter des explorations annexes :

- ECG non interprétable : en cas de rythme électro-entraîné ou de bloc de branche gauche complet préexistant ;

- absence de signe électrique malgré une persistance de symptômes typiques d'une ischémie myocardique.

Dans ces situations, et dans celles-ci uniquement, d'autres examens seront prescrits avant la mise en route du traitement.

Biologie

La confirmation du diagnostic de l'infarctus du myocarde repose essentiellement sur l'élévation du taux sérique des marqueurs musculaires myocardiques, relargués dans la circulation après la nécrose tissulaire, en particulier la troponine I ou T et, plus rarement désormais, les CK-MB. La principale limite est que leur apparition est retardée, au minimum à partir de la 3e heure, et que leur dosage nécessite un délai qui peut s'avérer long (Tableau 161.2), même si l'apparition des kits de dosage de troponine dite « hypersensible » permet de raccourcir quelque peu ces délais.

Tableau 161.2

Caractéristiques des principaux marqueurs de nécrose myocardique.

Enzyme	Délai d'apparition	Pic d'activité	Spécificité
Myoglobine	2 heures	6 à 8 heures	Non (muscle strié)
CK-MB	3 à 4 heures	8 à 10 heures	Non (muscle strié)
ASAT	12 heures	36 heures	Non (muscle, foie)
Troponine Ic	3 à 6 heures	16 heures	Oui

Ce nouveau dosage de troponine très sensible permet d'éliminer le diagnostic avec certitude si leur taux reste négatif à 4 heures du début des symptômes.

L'autre intérêt éventuel du dosage de ces enzymes est d'apprécier la taille de l'infarctus, et donc d'apporter une information pronostique.

Compte tenu de la très grande sensibilité et spécificité de la nécrose myocardique, la troponine est un marqueur presque idéal pour le dépistage de l'ischémie myocardique. Néanmoins, il est important de noter que sa sensibilité est responsable d'une augmentation de son taux sérique dans de nombreuses affections responsables d'ischémie en dehors de l'infarctus du myocarde, comme le résume le tableau 161.3.

Tableau 161.3

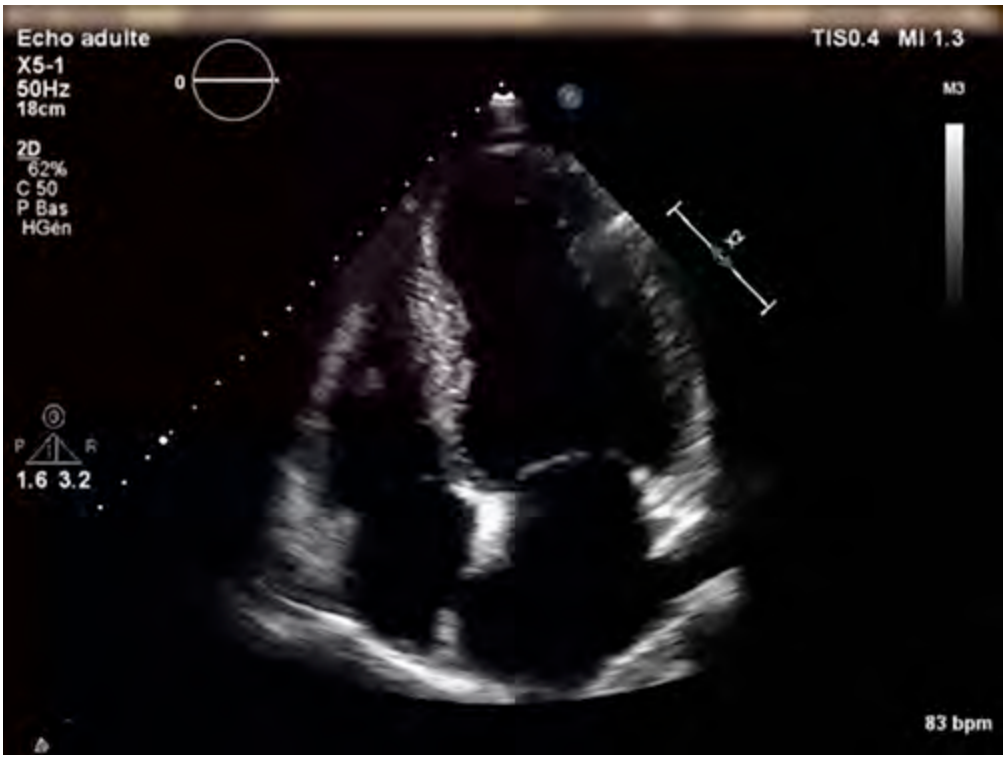
Causes d'élévation de la troponine en dehors des syndromes coronariens.

Extracardiaque	Cardiaque
Rhabdomyolyse Crise comitiale Sepsis sévère/choc septique Insuffisance rénale aiguë/chronique	Poussée hypertensive Myocardite Insuffisance cardiaque aiguë/chronique Embolie pulmonaire Dissection aortique Traumatisme thoracique

Échocardiographie

Si le diagnostic s'avère impossible et que l'échographie peut être pratiquée par un spécialiste en urgence, cette dernière peut s'avérer utile dans les situations ambiguës.

Dans ce cas précis, la cinétique segmentaire sera appréciée avec attention. L'apparition de nouveaux troubles (hypo- ou akinésie) est très évocatrice d'ischémie myocardique aiguë et présente l'avantage d'apporter une information localisatrice qui devrait correspondre au territoire coronarien non irrigué (Vidéo 161.1).



VIDÉO 161.1 **Occlusion totale thrombotique de l'artère interventriculaire antérieure.**

http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm712.mp4/

Dans un second temps, tout infarctus du myocarde doit bénéficier d'une évaluation du retentissement par la réalisation d'une échographie.

L'exploration des complications mécaniques de l'infarctus du myocarde est une autre indication de l'échographie cardiaque transthoracique et sera traitée en fin de chapitre (*cf.* paragraphe « Complications mécaniques de l'infarctus du myocarde »).

Diagnostics différentiels

Embolie pulmonaire

L'embolie pulmonaire peut parfois mimer certains signes de l'infarctus du myocarde sur le plan clinique, électrique et biologique. En effet, la douleur thoracique persistante accompagnée de modifications électriques à l'électrocardiogramme et d'une augmentation de la troponine peut, à tort, être interprétée comme un infarctus évolutif. Néanmoins, les caractéristiques de la douleur sont bien différentes, plutôt basithoracique, augmentée à l'inspiration profonde dans le cas de l'embolie pulmonaire, il n'y a jamais de sus-décalage du segment ST avec un miroir et l'élévation de la troponine est généralement modérée.

Dissection aortique

La dissection aortique, bien que rare, est souvent fatale en quelques heures et les mauvaises orientations diagnostiques ne sont pas rares. Elles sont d'autant plus graves que les traitements antiagrégants et anticoagulants, préconisés dans l'infarctus, en précipitent l'aggravation. La douleur est très intense, transfixiante, migratrice chez un patient hypertendu et/ou porteur d'une pathologie aortique prédisposante et l'ECG ne doit pas montrer de signe confondant avec un infarctus.

Prise en charge en urgence

Réseau de soin

Une fois le diagnostic posé, chaque minute compte [5], la revascularisation la plus précoce permettant la perte de fonction myocardique la plus modeste : c'est le fameux adage « *time is muscle* ». La prise en charge nécessite donc une parfaite coordination entre les équipes de transport médicalisé (SAMU, SMUR) ou d'urgentistes, de cardiologues et de cardiologues interventionnels, comme le rappellent les recommandations européennes [6]. Cette coordination doit s'inscrire dans le cadre d'une politique locale de santé afin de permettre le diagnostic, le triage, l'orientation et la mise en route des thérapeutiques les plus rapides et adéquats possible pour les patients. C'est précisément cette organisation qui a permis l'amélioration du pronostic de cette maladie au cours des dernières années (tableau 161.11).

Les éléments nécessaires à la bonne prise en charge des patients sont :

- une équipe de transport médicalisée entraînée au diagnostic et à l'instauration du traitement, équipée d'une machine ECG, d'un scope de transport et d'un défibrillateur ;
- un réseau composé d'un système d'appel et d'équipes de salle de cathétérisme cardiaque, disponibles 24 heures sur 24, 7 jours sur 7 et mobilisables en moins d'une heure.

Un protocole local de prise en charge doit être rédigé en coopération entre les équipes préhospitalières et hospitalières d'urgence et de cardiologie et régulièrement réactualisé.

Les objectifs optimaux de qualité déterminés par la Société européenne de cardiologie sont les suivants :

- délais entre le premier contact médical et un premier ECG dans les 10 minutes ;
- délais entre le premier contact médical et le traitement de reperfusion de :
  - 30 minutes pour la fibrinolyse intraveineuse ;
  - 90 minutes pour l'angioplastie coronaire, voire 60 minutes si l'infarctus du myocarde se présente dans les 120 premières minutes après le début des symptômes.

Thérapies de reperfusion

Dès le diagnostic posé, l'urgence est de procéder à la reperfusion myocardique. Se pose alors la question de son indication et de la méthode à employer. En effet, si dans les premières heures le bénéfice est d'autant plus important que le traitement est rapide, au-delà d'une douzaine d'heures le bénéfice devient incertain, une revascularisation très tardive pouvant même avoir un effet délétère.

Indications de reperfusion devant un infarctus du myocarde

Un traitement de reperfusion est indiqué préférentiellement dans les cas où les symptômes évoluent depuis moins de 12 heures avec une persistance des signes ECG. C'est à ce moment précis que l'efficacité et le bénéfice sont les plus importants.

Au-delà des 12 premières heures et jusqu'à la 24^{e} heure, un traitement de reperfusion ne sera envisagé que s'il existe des signes persistants d'ischémie. La persistance de la douleur angineuse est donc le facteur déterminant de l'indication de revascularisation. Dans ce cas précis, l'angioplastie coronaire sera préférée à la thrombolyse intraveineuse.

En revanche, au-delà de ce délai et sans signe d'angor réfractaire, aucune thérapie de revascularisation ne sera envisagée, certaines études ayant même démontré un effet délétère du traitement.

Méthodes de reperfusion dans l'infarctus du myocarde

En pratique, deux types de thérapeutiques sont disponibles : la thrombolyse intraveineuse et l'angioplastie coronaire percutanée. Aujourd'hui, en Europe, l'angioplastie primaire est devenue la méthode de référence.

Angioplastie coronaire

Elle représente actuellement le traitement de choix de l'infarctus du myocarde en phase aiguë. De nombreuses études [7, 8] ont démontré sa supériorité à la condition d'être réalisable dans les 120 minutes après le premier contact médical, par une équipe entraînée. Le diagramme suivant résume les modalités de prise en charge (Fig. 161.3).

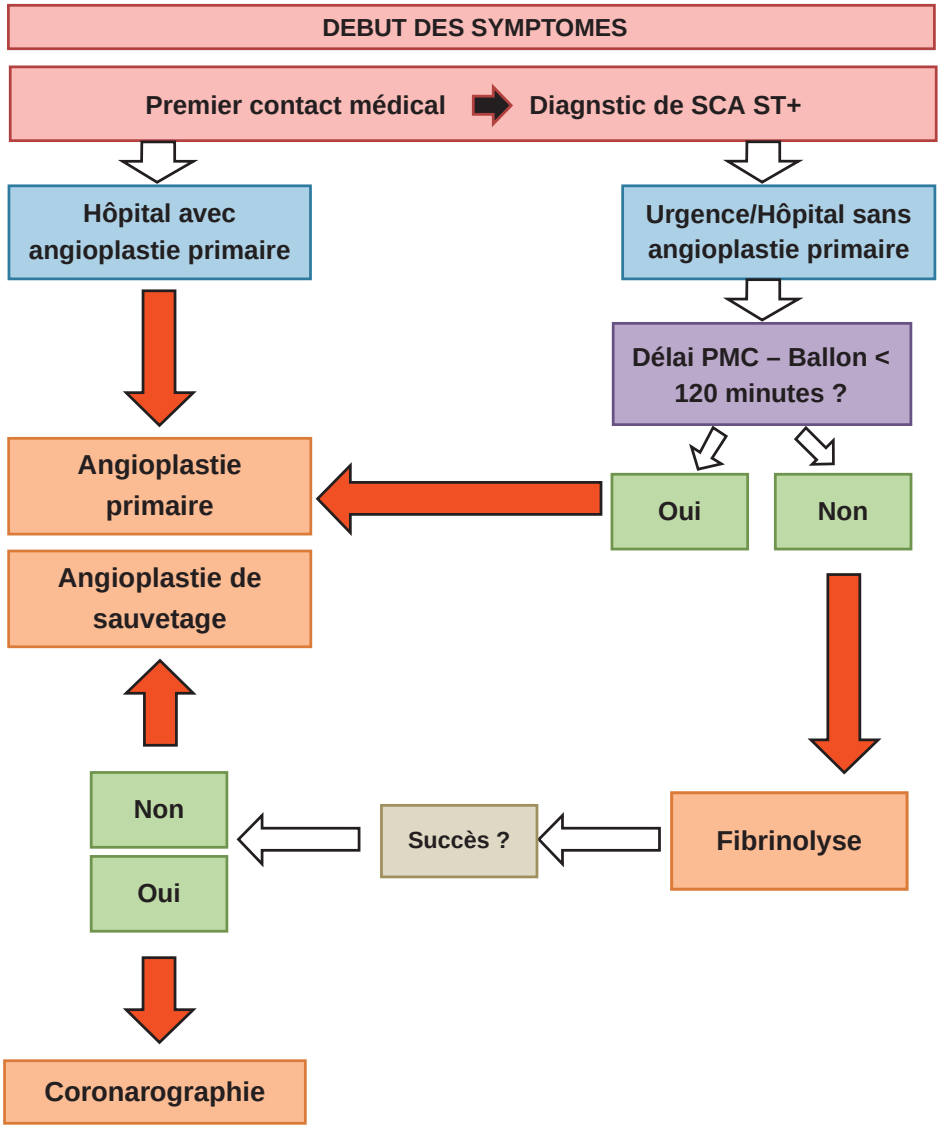


FIG. 161.3 **Algorithme de décision du mode de revascularisation lors d'une prise en charge d'un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST.**

L'angioplastie consiste en une désobstruction artérielle mécanique. Plusieurs étapes sont nécessaires :

- identification de l'artère occluse ;
- passage d'un guide d'angioplastie dans la coronaire, au travers du thrombus ;
- réouverture de l'artère, soit par un cathéter de thrombo-aspiration, soit par angioplastie au ballon ;
- stabilisation de la lésion à l'aide d'une endoprothèse ou stent.

Thrombolyse intraveineuse

Historiquement la première à avoir démontré son efficacité, elle a peu à peu laissé sa place à l'angioplastie primaire, partout où l'organisation logistique le permet. Néanmoins, elle garde une part non négligeable dans le traitement de l'infarctus du myocarde lorsqu'une angioplastie ne peut être réalisée dans les 120 minutes suivant le premier contact médical, son efficacité étant même souvent comparable, en particulier chez les patients pris en charge précocement (dans les trois premières heures) (Fig. 161.4).

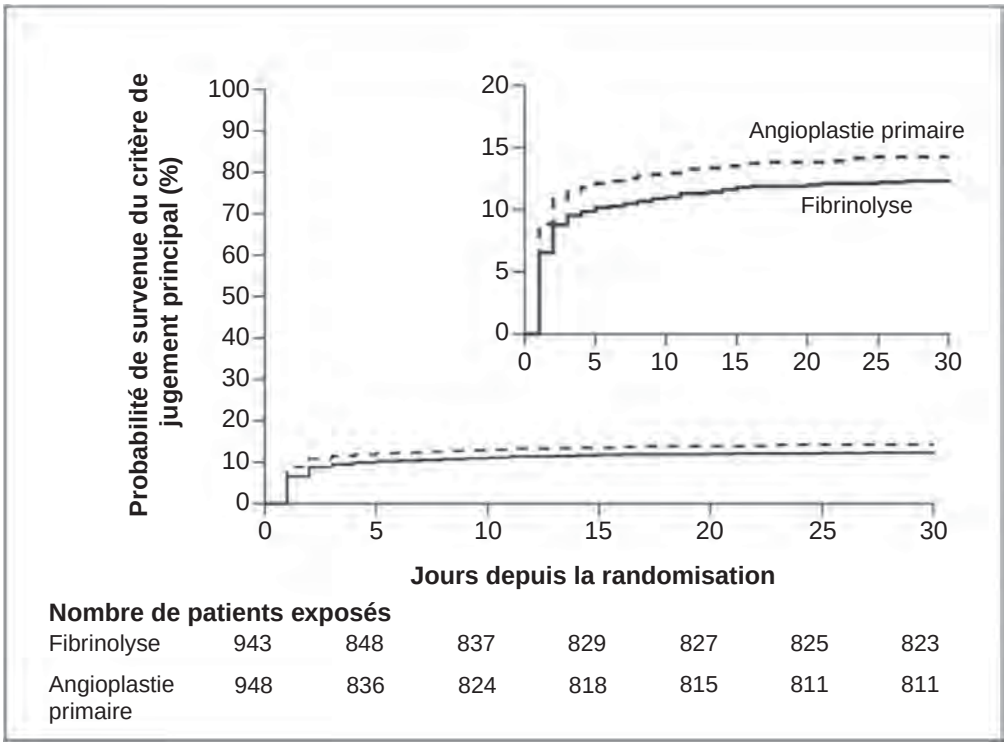


FIG. 161.4 Résultats de l'étude STREAM comparant la fibrinolyse intraveineuse à l'angioplastie primaire dans le cadre de l'infarctus du myocarde sur le critère de jugement principal (mortalité, état de choc, insuffisance cardiaque ou nouvel infarctus dans les 30 jours) [9].

Le critère de jugement principal était un composite de mortalité, état de choc, insuffisance cardiaque ou nouvel infarctus dans les 30 jours, p = 0,21.

En pratique, quatre molécules sont disponibles, aucune n'ayant clairement démontré de supériorité sur les autres ; elles partagent, en outre, les mêmes contre-indications. Les tableaux 161.4 et 161.5 résument les modalités d'emploi et les contre-indications de ces molécules.

Tableau 161.4

Contre-indications à la fibrinolyse.

Contre-indications absolues à la fibrinolyse	Contre-indications relatives à la fibrinolyse
– Suspicion de dissection aortique ou péricardite – Hémorragie en cours ou récente – Intervention chirurgicale récente (10 jours) – Intervention intracrânienne ou médullaire dans les 6 mois – Accident vasculaire cérébral hémorragique (quelle qu'en soit l'ancienneté) – Accident vasculaire cérébral ischémique de moins de 2 ans – Traumatisme crânien récent – Néoplasie ou malformation vasculaire intracrânienne – Ponction biopsie profonde non compressible datant de moins de 15 jours (rénale, hépatique) – Ulcère digestif évolutif – Pathologie sévère de l'hémostase – Grossesse et post-partum – HTA sévère non contrôlée (> 180 de systolique ou 110 de diastolique)	– Insuffisance hépatique ou rénale sévère – Massage cardiaque externe ou traumatisme récent – Tumeur à potentiel hémorragique – Traitement par antivitamines K

Tableau 161.5

Posologie des différentes molécules utilisables pour la fibrinolyse intraveineuse.

Molécules	Posologie
Streptokinase (SK)	1,5 MU sur 30 à 60 minutes en IV
Alteplase (t-PA)	15 mg en bolus IV puis 0,75 mg/kg sur 30 minutes (jusqu'à 50 mg) puis 0,5 mg/kg sur 30 minutes en IV
Reteplase (r-PA)	10 unités en bolus renouvelées à 30 minutes
Tenecteplase (TNK-tPA)	Bolus IV en fonction du poids : – 30 mg si ≤ 60 kg – 35 mg si > 60 kg et ≤ 70 kg – 40 mg si > 70 kg et ≤ 80 kg – 45 mg si > 80 kg et ≤ 90 kg – 50 mg si > 90 kg

En cas de traitement par thrombolyse intraveineuse, il est nécessaire de débuter des traitements antithrombotiques adjuvants, dont la posologie diffère de celle de l'angioplastie primaire. Les modalités d'emploi des différentes molécules sont résumées dans le tableau 161.6.

Tableau 161.6

Traitements antithrombotiques adjuvants en cas de thrombolyse.

Antiagrégants plaquettaires	
Aspirine	150-500 mg *per os* ou 250 mg IV
Clopidogrel	300 mg en dose de charge (si âge ≤ 75 ans) puis 75 mg par jour
Prasugrel/ Ticagrelor	Aucune donnée disponible
Anticoagulants	
HNF	60 UI/kg en dose de charge (maximum 4 000 UI) puis 12 UI/kg/h (maximum 1 000 UI/h pour une durée de 24 à 48 h. TCA entre 1,5 et 2 fois le témoin jusqu'à la sortie de l'hôpital
Enoxaparine	Si âge ≤ 75 ans : 30 mg/kg en bolus IV puis 1 mg/kg SC toutes les 12 h (ne jamais dépasser 100 mg par injection) jusqu'à la sortie Si âge > 75 ans : pas de bolus IV, 0,75 mg/kg SC (maximum : 75 mg) En cas de clairance de la créatinine < 30 mL/min, injecter les doses SC une fois par 24 heures
Fondaparinux	2,5 mg IV en bolus puis 2,5 mg SC jusqu'à la sortie de l'hôpital

Traitements antithrombotiques

Pour entourer le geste de reperfusion, en particulier en cas d'angioplastie coronaire, il convient d'y associer un traitement antithrombotique composé d'antiagrégants plaquettaires et d'anticoagulants.

Antiagrégants plaquettaires

Si l'**aspirine** [10] orale ou intraveineuse reste incontournable en phase aiguë, il convient d'y associer un second antiagrégant, inhibiteur du récepteur $P2Y_{12}$. Pendant de nombreuses années, le **clopidogrel** était la seule option disponible et a permis de limiter considérablement le taux de thrombose de stents et de récidives ischémiques. Mais son efficacité modeste, retardée et variable en fait désormais un médicament de second choix. C'est la raison pour laquelle deux nouvelles molécules anti-$P2Y_{12}$ plaquettaires sont venues peu à peu la supplanter dans cette indication : le **prasugrel** [11, 12] et le **ticagrelor** [13, 14]. Elles ont l'avantage d'être toutes les deux plus puissantes, plus rapides d'action et sans variabilité d'action interindividuelle. En pratique, l'une ou l'autre des molécules peut être utilisée indifféremment, aucune étude n'ayant testé la supériorité de l'une ou l'autre, en prenant garde aux contre-indications, en particulier

concernant le prasugrel (antécédent d'accident vasculaire cérébral, poids inférieur à 60 kg et âge supérieur à 75 ans). Le tableau 161.7 résume les modes d'action et les posologies.

Tableau 161.7

Mode d'action et posologie des différents antiagrégants plaquettaires indiqués dans les syndromes coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST.

	Aspirine	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Classe	Anti-inflammatoire non stéroïdien	Thiénopyridine de 2e génération	Thiénopyridine de 3e génération	Cyclo-pentil- triazolo pyrimidine
Mécanisme	Inhibition irréversible de la COX-1	Inhibition irréversible du récepteur $P2Y_{12}$ à l'ADP	Inhibition irréversible du récepteur $P2Y_{12}$ à l'ADP	Inhibition réversible du récepteur $P2Y_{12}$ à l'ADP
Dose de charge	150 à 300 mg	300 à 900 mg	60 mg	180 mg
Posologie	75-300 mg par jour	75 mg par jour	10 mg par jour	90 mg deux fois par jour
Biodisponibilité	≈ 75 %	≈ 50 %	≈ 80 %	≈ 40 %
Pic plasmatique	1 heure	6 heures	4 heures	2 heures
Élimination	Hépatique	Hépatique (CYP 450)	Hépatique (CYP 450)	Hépatique (CYP 450)
Demi-vie	3 heures	0,5 heure	7 heures	9 heures
Métabolisation hépatique	Non	CYP2C19	CYP3A4	CYP3A4
Contre-indications			Âge > 75 ans, poids < 60 kg, antécédent d'accident vasculaire cérébral	

Quand utiliser le clopidogrel en phase aiguë d'infarctus ?

- En cas d'indication à un traitement anticoagulant au long cours associée (pour de la fibrillation atriale, la présence de valves mécaniques ou une pathologie thrombo-embolique).
- En cas de non-disponibilité des autres molécules ou de leur contre-indication (en particulier pour le prasugrel).

Place des inhibiteurs du récepteur GPIIb/IIIa

Les anti-GpIIb/IIIa (abciximab, eptifibatide ou tirofiban) sont les inhibiteurs les plus puissants et les plus rapides de l'agrégation plaquettaire. Ils ont été testés dans de grands essais cliniques remontant aux années 1990 [15, 16], avant l'avènement des nouveaux antiplaquettaires oraux. S'ils sont très efficaces, leur utilisation est néanmoins associée à une augmentation substantielle des complications hémorragiques. Pour ces raisons, leur place dans la prise en charge des infarctus du myocarde est devenue limitée. Les recommandations internationales considèrent que leur place se limite désormais aux situations de thrombus intracoronaire massif ou en traitement de sauvetage en cas de résultat insuffisant de l'angioplastie primaire.

Anticoagulants

Trois molécules sont actuellement disponibles dans le cadre de l'angioplastie coronaire dans l'infarctus du myocarde. Longtemps prédominante, l'héparine non fractionnée, quoique toujours très employée en pratique, a laissé sa place dans les recommandations à la bivalirudine [17] (traitement recommandé en première intention) d'une part et à l'énoxaparine [18] (par voie IV) d'autre part. Le tableau 161.8 résume les mécanismes d'action et les posologies recommandées.

Tableau 161.8

Mode d'action et posologie des différents anticoagulants indiqués dans les syndromes coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST.

	Héparine non fractionnée	Énoxaparine	Bivalirudine
Mécanisme	Catalyse l'inactivation de la thrombine par l'antithrombine III : activité anti-IIa et anti-Xa	Catalyse l'inactivation de la thrombine par l'AT III : activité anti-Xa seulement	Inhibiteur direct et réversible de la thrombine (II et IIa)
Posologie	50 à 70 UI/kg en bolus IVD	0,5 mg/kg en bolus IVD	0,75 mg/kg en bolus puis 1,75 mg/kg
Administration	Intraveineuse continue	Intraveineuse	Intraveineuse continue 4 heures de perfusion post-angioplastie
Antidote	Sulfate de protamine	Sulfate de protamine	Aucun
Pic plasmatique		3 à 5 heures	Immédiat
Élimination	Hépatique	Rénale	Rénale
Demi-vie	90 minutes	7 heures	25 minutes

Traitements associés

Prise en charge de la douleur et de l'anxiété

La douleur de l'infarctus du myocarde peut s'avérer très importante, et être responsable d'une hyperactivité sympathique délétère. C'est la raison pour laquelle un traitement antalgique doit être prescrit dès que possible. Dans ce cadre, les opiacés sont d'une grande utilité, d'autant qu'ils agissent de façon concomitante sur l'anxiété associée. Dans le cas où cette dernière serait résistante au traitement morphinique, on pourra y associer un traitement anxiolytique par benzodiazépine.

Dérivés nitrés

L'utilisation des dérivés nitrés injectables n'est pas indiquée à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Leur indication est restreinte à la phase toute initiale de l'IDM aigu non compliqué et plutôt confinée aux formes associées à une poussée hypertensive ou à une insuffisance cardiaque aiguë. Le traitement est habituellement maintenu quelques heures, puis graduellement sevré.

Bêtabloquants

Les bêtabloquants ont la capacité de réduire la mortalité et vraisemblablement de réduire la taille de l'infarctus, lorsqu'ils sont administrés précocement en phase aiguë [19, 20]. En outre, ils permettent, lorsqu'ils sont administrés lors de la phase subaiguë et à la convalescence, une réduction encore supérieure de la mortalité et du risque de récidive. De nombreux essais ont établi le bénéfice de la prescription précoce et prolongée de bêtabloquants à la phase aiguë de l'infarctus, le bénéfice étant d'autant plus marqué que les sujets avaient eu une évolution initialement compliquée. Ainsi, le traitement est surtout bénéfique chez les sujets qui ont le risque maximal de mauvaise tolérance : infarctus étendus, signes débutants d'insuffisance du VG. Il faut néanmoins rappeler que la quasi-totalité de ces essais date d'avant l'ère de l'utilisation large du traitement thrombolytique et qu'il n'est pas certain que l'ampleur du bénéfice thérapeutique de la classe soit la même aujourd'hui. L'administration intraveineuse est ainsi restreinte aux patients indemnes d'insuffisance cardiaque et avec des signes d'activation sympathique franche. En présence de signes d'insuffisance cardiaque même modérée, il est prudent de retarder l'initiation du traitement et de commencer par voie orale avec un bêtabloquant à courte demi-vie qui pourra être rapidement interrompu en cas d'apparition ou d'aggravation des signes d'insuffisance cardiaque, surveillés attentivement pendant l'hospitalisation. Les modalités d'utilisation sont résumées dans le tableau 161.9.

Tableau 161.9

Modalités d'utilisation des bêtabloquants par voie intraveineuse à la phase aiguë de l'infarctus.

Critères d'exclusion	– Fréquence cardiaque < 65/min – PA systolique < 105 mmHg – Insuffisance cardiaque – Notion d'asthme ou de BPCO sévère
Aténolol intraveineux (Ténormine®)	Une ampoule de 5 mg IV en 5 minutes (éventuellement renouvelée une fois si la fréquence cardiaque reste > 70/min), suivie d'un demi-comprimé à 20 mg par voie orale après 15 min, puis d'un comprimé par jour
Métoprolol intraveineux (Lopressor® ou Seloken®)	3 injections de 5 mg à intervalles de 2 min, suivies d'un demi-comprimé *per os* toutes les 12 heures pendant 24 à 48 heures, puis d'un comprimé par jour

PA : pression artérielle ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.

Inhibiteurs calciques

Les essais d'utilisation d'inhibiteurs calciques dans le but de réduire la mortalité à la phase aiguë de l'IDM ont été dans l'ensemble très décevants, une méta-analyse mettant même en avant un effet potentiellement délétère [21]. Leur utilisation en phase aiguë doit donc être évitée. Bien entendu, les inhibiteurs calciques restent très utiles pour traiter les récidives ischémiques en post-infarctus, en préférant le vérapamil [22], essentiellement en cas de contre-indication des bêtabloquants.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Les grands essais cliniques des années 1990 ont établi de façon claire qu'après IDM, l'utilisation des IEC était bénéfique, dès lors qu'il existait des signes d'insuffisance du VG objectifs, tels qu'une fraction d'éjection (FE) du VG inférieure à 40 %, des signes d'insuffisance cardiaque clinique ou lorsque l'IDM touche le territoire antérieur [23]. Il est donc de règle de prescrire largement les IEC chez ces patients, en veillant néanmoins à ne pas entraîner de chute tensionnelle brutale, compromettant la perfusion coronaire. Le moment optimal du début du traitement reste, par contre, incertain. Il est à peu près acquis qu'une grande partie du bénéfice lié aux IEC passe par la prévention du remodelage dilatant du VG, processus dont le début est précoce. Il est donc logique de débuter le traitement tôt. Plusieurs essais cliniques randomisés ont testé l'effet des IEC administrés dans les 24 premières heures du début des symptômes et deux d'entre eux ont démontré une réduction de mortalité à plus d'un mois, même chez les patients ayant un infarctus inférieur. En pratique, il est légitime de débuter pendant la phase hospitalière un traitement par IEC chez tous les patients ayant des signes de dysfonction ventriculaire gauche ou un infarctus étendu. Il faut cependant respecter des règles de prudence : le traitement doit toujours être commencé à faibles doses, avec augmentation progressive et en surveillant attentivement kaliémie et fonction rénale. Il faut particulièrement veiller à ne pas associer déplétion hydrosodée brutale et introduction de fortes doses d'IEC, ce qui accroît le risque d'insuffisance rénale. Il faut par contre savoir apprécier la tolérance tensionnelle de façon pragmatique : il est courant d'observer des chiffres tensionnels bas après un infarctus antérieur, et les IEC tendent à abaisser encore ceux-ci. Il faut parfois accepter des chiffres de pression systolique légèrement inférieurs à 100 mmHg, sous réserve qu'il n'y ait pas de signes de mauvaise tolérance clinique et notamment d'hypotension orthostatique, ce qui correspond à une post-charge adaptée à l'état du VG. En revanche, après un gros infarctus antérieur, le maintien de chiffres tensionnels à la limite haute de la normale peut correspondre à une post-charge inadaptée qui stimule le remodelage dilatant du VG. Par la suite, chez tout malade stabilisé pour lequel aucun traitement par IEC n'a été initialement introduit, les études suggèrent fortement l'intérêt d'une prescription « universelle » chez tous les coronariens pour limiter le développement d'une insuffisance cardiaque et réduire la survenue d'événements cardiaques majeurs à long terme.

Statines

Le bénéfice de la prescription de statines en prévention primaire et secondaire de la maladie coronaire est clairement établi [24]. Le début précoce du traitement par statines avait l'avantage d'améliorer la probabilité de traitement et de compliance à long terme par rapport à une stratégie de traitement diététique initial suivi de réévaluation secondaire. Plus récemment, son utilité a été démontrée dans le cadre de la prise en charge des syndromes coronaires aigus (SCA) avec l'utilisation de fortes doses d'atorvastatine (80 mg/j) qui permet

de réduire les événements cardiovasculaires [25] dès les premières semaines après l'infarctus. En pratique, aujourd'hui, tout coronarien, et en particulier tout patient hospitalisé pour un événement coronaire aigu, doit recevoir une statine dès la phase hospitalière, sauf en cas d'intolérance démontrée aux statines.

Anti-aldostérone

Lorsque la fonction rénale le permet, il convient de traiter tous les patients ayant présenté un infarctus du myocarde avec une altération importante de la fraction d'éjection (inférieure à 40 %) et présentant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque par un anti-aldostérone (spironolactone ou éplérénone). En effet, une étude récente a démontré que leur adjonction, en vérifiant l'absence d'hyperkaliémie, permettait de réduire la mortalité à un mois [26].

Diagnostic et prise en charge des complications de l'infarctus du myocarde

Troubles du rythme à la phase aiguë de l'infarctus

L'incidence des troubles du rythme et de la conduction est d'autant plus élevée que le patient est vu précocement. Ces troubles peuvent être menaçants, soit par eux-mêmes en cas d'arythmie ventriculaire maligne (en raison du risque de survenue d'un arrêt circulatoire par TV ou FV), soit indirectement par le biais d'une altération de l'état hémodynamique.

Troubles du rythme supraventriculaire

Extrasystoles auriculaires

Très fréquentes, les extrasystoles auriculaires ont également une origine multifactorielle et ne nécessitent le plus souvent aucun traitement anti-arythmique, mais imposent de vérifier l'absence d'hypokaliémie.

Tachycardies auriculaires

La fibrillation auriculaire (FA) est la plus fréquente des tachycardies auriculaires, avec une incidence de 10 à 15 % au cours de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Le *flutter* auriculaire est plus rarement observé (de 1 à 3 %), de même que les tachysystolies auriculaires. Leur survenue est habituellement précoce au cours des 24 premières heures, souvent transitoire, mais volontiers récurrente. Les tachycardies auriculaires traduisent parfois une complication : insuffisance cardiaque, réaction péricardique ou atteinte ischémique des oreillettes (nécrose auriculaire). En réalité, dans la majorité des cas, les FA paraissent simplement favorisées par la distension auriculaire sous l'effet d'un trouble de compliance ventriculaire aigu induit par l'ischémie myocardique. Leur traitement est similaire à celui des troubles du rythme supraventriculaire survenant dans d'autres contextes et comporte la correction des facteurs déclenchants, l'anticoagulation, et les anti-arythmiques. La FA très rapide et mal tolérée sur le plan hémodynamique impose une cardioversion, débutant par des chocs de faible énergie (50 J), progressivement incrémentés jusqu'à obtenir la réduction. En présence d'une FA récente et bien tolérée cliniquement, une réduction pharmacologique sous couvert d'une anticoagulation efficace pourra être tentée par une dose de charge d'amiodarone par voie orale (30 mg/kg en une prise chez l'adulte, diminuée de moitié chez le sujet âgé), plutôt que par voie veineuse du fait du risque d'hypotension artérielle liée au solvant contenu dans la préparation injectable. En cas d'échec ou en cas de FA ancienne, l'objectif principal consiste à ralentir la cadence ventriculaire, par renforcement du frein nodal, par l'intermédiaire des bêtabloquants ou des digitaliques, voire du vérapamil. Les digitaliques n'ont en principe pas d'effet délétère sur la balance en O_2 myocardique, car leur action inotrope est ici largement compensée par le ralentissement de la fréquence cardiaque. En revanche, ils peuvent être dangereux en cas d'hyperexcitabilité ventriculaire associée. *Flutter* et tachysystolie auriculaires peuvent bénéficier d'une tentative de réduction non pharmacologique par la technique de l'*overdriving* auriculaire (stimulation auriculaire rapide) par voie œsophagienne ou endocavitaire. Après réduction spontanée ou thérapeutique, un traitement d'entretien au long cours est réservé aux formes multirécidivantes et fait appel essentiellement à l'amiodarone.

Troubles du rythme jonctionnel

Les accès de tachycardie jonctionnelle rapide (cadence ventriculaire comprise entre 160 et 220/min), à début et fin brutaux, sont rares au cours de la phase aiguë de l'IDM (1 ou 2 % des cas). Ils entraînent les mêmes conséquences hémodynamiques et ischémiques que les tachycardies auriculaires. Leur réduction,

justifiée par leur mauvaise tolérance clinique en cas de cadence ventriculaire très rapide, fait appel avant tout aux manœuvres vagales cliniques, voire à l'adénosine triphosphate (ATP) : Striadyne® ou Krenosin® administrée en bolus intraveineux à la dose de 20 mg (1 ampoule).

Troubles du rythme ventriculaire

Fibrillation ventriculaire (FV)

La FV est la complication rythmique la plus grave de l'IDM, responsable de la plupart des morts subites de la phase préhospitalière. En préhospitalier, elle survient dans 2 % des IDM aigus diagnostiqués, mais elle est responsable de 50 à 80 % des morts subites de l'adulte. Durant la phase hospitalière, l'incidence de la FV diminue mais reste encore élevée, notamment au cours des premières heures, et impose donc le monitorage ECG le plus précoce possible de tous les infarctus. Il est classique d'opposer les FV primaires (les plus fréquentes), très précoces (dans les 4 premières heures et pratiquement toujours au cours des 12 premières heures), survenant inopinément au cours de l'infarctus et en tout cas sans défaillance hémodynamique notable, et les FV secondaires compliquant des infarctus étendus avec défaillance ventriculaire (œdème pulmonaire, choc cardiogénique ou hypotension prolongée). Les premières, si elles sont immédiatement détectées et réduites par choc électrique, ne modifient guère le pronostic ultérieur ; en revanche, le pronostic des secondes est davantage lié à la déchéance myocardique qu'à l'arythmie elle-même.

Tachycardies ventriculaires (TV)

Les TV sont définies par une succession d'au moins trois extrasystoles ventriculaires (ESV) à une fréquence supérieure à 100/min. Elles peuvent être non soutenues (moins de 30 secondes) ou soutenues. L'incidence des TV à la phase aiguë de l'IDM est d'environ 10 %. Elles nécessitent un traitement d'urgence du fait du risque de dégradation en FV. Comme pour les FV primaires, si le cap de la phase aiguë est passé, le pronostic ultérieur ne paraît pas affecté.

Rythme idioventriculaire accéléré (RIVA)

Le RIVA est également improprement dénommé « TV lente ». Cette arythmie, caractérisée par une activité ventriculaire répétitive relativement lente de 60 à 120/min, est fréquemment observée à la phase aiguë de l'IDM (de 8 à 20 % des cas), particulièrement pendant les 48 premières heures. Ce trouble du rythme, en règle générale transitoire et bien toléré, ne semble pas avoir une signification pronostique défavorable : le RIVA ne se complique pas en général de TV rapide ni de FV et ne justifie pas de traitement particulier dans la plupart des cas.

Traitement préventif des arythmies ventriculaires graves

Le traitement préventif des arythmies ventriculaires graves est discuté devant l'apparition d'ESV complexes, avec polymorphisme, couplage court (phénomène R/T), formes répétitives et au décours d'une TV ou FV. Il faut d'abord corriger tout facteur favorisant, tel qu'une hypokaliémie ou une hypoxie. L'initiation systématique, en l'absence de contre-indication, d'un traitement bêtabloquant doit limiter leur survenue en s'opposant à l'état d'adrénergie avec comme résultat une meilleure stabilité électrique.

Cependant, en cas de persistance, l'indication d'un recours à une autre molécule se pose. L'utilisation de lidocaïne permet de limiter très significativement la survenue d'une FV chez les patients traités, sans effets secondaires sur la conduction sino-atriale ou auriculoventriculaire. Lorsqu'elle est utilisée, la lidocaïne se prescrit sous forme d'une dose de charge de 30 mg/kg (sans dépasser 100 mg), suivie d'une perfusion de 30 mg/kg/j sans dépasser 24 à 48 heures de traitement.

D'autres anti-arythmiques, tels que le magnésium ou l'amiodarone, peuvent être utilisés. Si l'utilisation systématique de magnésium ne peut être recommandée, elle peut être efficace dans le cadre de FV récidivantes. Dans ce cas, il paraît logique de se référer au protocole [27] qui a montré le plus grand bénéfice : 2 g de magnésium en intraveineux lent sur 5 minutes, puis 16 g/24 h en intraveineux continu.

Traitement curatif des arythmies ventriculaires

Fibrillation ventriculaire

Le seul traitement curatif de la FV est le choc électrique externe, qui a d'autant plus de chances d'être efficace qu'il est pratiqué sans délai ; il peut être précédé d'un coup de poing sternal, qui peut être efficace dans les toutes premières secondes de la fibrillation [28].

Tachycardie ventriculaire

Les TV mal tolérées sur le plan hémodynamique et menaçant de dégénérer rapidement en FV imposent leur réduction d'urgence. Elles nécessitent, en cas d'échec du coup de poing sternal, le recours à une cardioversion en débutant par des chocs de faible énergie (50 J), progressivement incrémentés jusqu'à l'obtention de la régularisation du rythme. Lorsque les TV sont soutenues et hémodynamiquement bien tolérées, une réduction médicamenteuse par de l'amiodarone peut être tentée. On utilise alors la voie intraveineuse à la dose de 300 mg (2 ampoules) sur une durée de 20 à 30 minutes, suivie d'une perfusion à 900 mg/j. Une autre alternative est la stimulation ventriculaire au moyen d'une sonde endocavitaire mise en place par voie veineuse percutanée (technique de l'*overdriving*). En cas d'échec, on envisagera une réduction par cardioversion.

Il importe également de corriger chaque fois que possible un facteur précipitant : contrôle de l'ischémie myocardique, supplémentation potassique d'une hypokaliémie et traitement d'une insuffisance du VG.

Arythmies de reperfusion

Un des critères de reperfusion d'une artère coronaire présumée responsable de l'IDM est la survenue de troubles du rythme, essentiellement ventriculaires, et de bradycardie. L'expression clinique de la reperfusion coronaire est extrêmement variée sur le plan rythmique. Si l'incidence des fibrillations ventriculaires ne paraît pas accrue au cours de la reperfusion coronaire, il n'en va pas de même en ce qui concerne les extrasystoles ventriculaires, les épisodes de RIVA et les tachycardies ventriculaires non soutenues qui sont beaucoup plus fréquents en cas de reperméabilisation de l'artère de l'infarctus qu'en cas de persistance de l'occlusion coronaire. Ces troubles du rythme ventriculaire (hormis la survenue d'une fibrillation ventriculaire qui nécessiterait une défibrillation par choc électrique externe) ne requièrent en règle générale aucun traitement. À noter que l'association syndromique : bradycardie sinusale, hypotension artérielle, fréquemment observée, pourrait être liée à un mécanisme réflexe de type Bezold-Jarisch au cours de reperfusion d'un infarctus postérodiaphragmatique.

Troubles de conduction

La gravité immédiate des troubles conductifs de la phase aiguë de l'infarctus est liée au risque de mort subite par asystolie, mais aussi, et plus fréquemment, au risque d'altération de l'état hémodynamique et de la perfusion myocardique, pouvant ainsi compromettre la qualité de la reperfusion de la zone de myocarde à risque.

Bradycardie sinusale

La bradycardie sinusale est le trouble conductif le plus fréquent à la phase aiguë de l'IDM, particulièrement chez les patients présentant un infarctus inférieur ou postérieur. Elle correspond à une fréquence cardiaque inférieure à 60/min chez l'adulte. Les observations préhospitalières ont montré que 25 à 40 % des patients présentent une bradycardie sinusale au cours des premières heures. Après la 4^{e} heure, l'incidence de la bradycardie sinusale n'est plus que de 15 à 20 %. Cette bradycardie, ainsi que tous les autres troubles de conduction, peut être une des manifestations de la reperfusion coronaire (surtout coronaire droite). Elle est parfois favorisée par les opiacés, les dérivés nitrés ou la douleur précordiale.

Blocs auriculoventriculaires (BAV)

Il est classique et justifié de distinguer les BAV selon la topographie de l'IDM et selon leur délai de survenue par rapport au début de la douleur. L'ère de la thrombolyse a permis d'abaisser substantiellement l'incidence des BAV autour de 10 à 12 % pour l'infarctus inférieur, de 4 à 5 % pour l'infarctus antérieur. Le pronostic des BAV de haut degré dépend du siège anatomique du bloc dans le système de conduction, de la taille et surtout du siège de l'IDM.

BAV compliquant un infarctus inférieur

- Les blocs précoces (dans les 6 premières heures) sont les plus fréquents (8 %). Ils correspondent en général à un BAV du 2^{e} ou du 3^{e} degré, de siège nodal, d'installation brutale, non précédée par un BAV du 1er degré. Ils s'intègrent habituellement dans le cadre d'un syndrome vagal, réagissant bien à l'atropine. Ils peuvent, lorsqu'ils sont très précoces, témoigner d'une lésion ischémique directe du nœud AV et sont alors peu sensibles aux vagolytiques. Ces blocs précoces ne durent que quelques heures et régressent sans trouble conductif séquellaire.
- Les blocs tardifs (4 %) surviennent en règle générale de façon progressive avec apparition d'un BAV du 1er degré qui évolue vers un bloc du 2^{e} degré type Mobitz I, avant d'aboutir à un BAV du 3^{e} degré. Ces

blocs sont classiquement peu sensibles à l'atropine. La lésion se situe en général au niveau nodal ou prénodal. En cas de BAV complet sur infarctus inférieur, le rythme d'échappement est stable, souvent jonctionnel, à une fréquence supérieure à 45/min avec des complexes QRS fins. Cette forme de BAV complet est transitoire, résolutive en quelques heures ou jours depuis l'avènement de la thrombolyse. La mortalité hospitalière est d'environ 15 % en l'absence d'infarctus du VD associé. Ces patients ont des nécroses plus étendues et des fonctions ventriculaires plus altérées que les patients présentant un infarctus inférieur sans BAV complet [29]. En cas d'infarctus du VD associé, l'existence d'un BAV complet constitue un facteur extrêmement péjoratif.

BAV compliquant un infarctus antérieur

Il s'agit de BAV de siège infranodal, survenant en général 12 à 24 heures après le début de la douleur, mais d'emblée de haut degré (Mobitz II ou BAV III) et le plus souvent précédés par un trouble de conduction bifasciculaire, bloc de branche droit (BBD) + hémibloc antérieur gauche (HBAG). Le BAV du 2e degré, type Mobitz II, est relativement rare à la phase aiguë de l'infarctus. Son incidence est de moins de 1 %. Il est en général secondaire à une lésion du tissu de conduction située en aval du faisceau de His, s'associe souvent à des complexes QRS larges, évolue volontiers vers le BAV complet et est pratiquement toujours associé à un infarctus antérieur. En cas de BAV complet sur infarctus antérieur, le rythme d'échappement est en général instable avec des complexes QRS larges et une fréquence inférieure à 40/min. Le risque de survenue brutale d'une asystolie ventriculaire est important. La mortalité hospitalière est accrue, témoignant d'une nécrose septale étendue englobant les branches de division du faisceau de His, souvent accompagnée d'une insuffisance du VG sévère ou d'un choc cardiogénique.

Troubles de conduction fasciculaire

Les troubles de conduction fasciculaire qui compliquent un infarctus inférieur sont représentés par le BBD, le plus fréquent (4 %). Ces troubles de conduction intraventriculaire peuvent être transitoires ou permanents. La survenue d'un BBD est associée à une surmortalité.

Les troubles de conduction fasciculaire compliquant un infarctus antérieur surviennent en général sur des nécroses étendues, chez des patients âgés et sont associés à un risque accru d'arythmies ventriculaires graves :

- l'HBAG a une incidence de 3 à 5 % en phase aiguë. Il se complique rarement de BAV complet et n'accroît que faiblement la mortalité ;
- l'incidence de l'hémibloc postérieur gauche (HBPG) est de 1 à 2 %. Il témoigne habituellement d'un infarctus plus large et accroît nettement la mortalité ;
- le BBD survient dans 2 % des cas environ. La mortalité est accrue, même en l'absence de BAV complet ;
- les blocs bifasciculaires : ce terme regroupe différentes associations de blocs intraventriculaires (BBD-HBPG, BBD-HBAG ou HBPG-HBAG correspondant au BBG complet). Les associations récentes BBD-HBPG, BBD-HBAG et les blocs alternants augmentent considérablement le risque de survenue d'un BAV complet (d'autant que l'intervalle HV est supérieur à 65 ms). La mortalité est élevée, car ces troubles conductifs sont associés à une nécrose étendue. Il s'y associe souvent une insuffisance du VG sévère. Un BBG survient dans environ 5 % des cas. Il évolue moins souvent que le BBD vers le BAV complet. Cependant, il est associé à une mortalité aussi élevée que le BBD et que les deux autres formes de blocs bifasciculaires. Cette surmortalité s'explique par l'altération concomitante de la fonction VG, secondaire à l'étendue de l'infarctus. L'existence d'un bloc bifasciculaire associé à un PR long est pour certains auteurs le témoin d'un allongement de l'intervalle HV ;
- l'asystolie, selon la définition qui lui est donnée, survient chez 1 à 8 % des patients hospitalisés pour IDM. L'incidence la plus faible n'inclut que les patients présentant une asystolie primaire ou faisant suite à des troubles de conduction auriculoventriculaire ou intraventriculaire, tandis que l'incidence la plus élevée inclut les patients présentant une asystolie en tant que complication terminale. Dans ces deux cas, la mortalité est très importante, se situant autour de 90 %.

Traitement des troubles de conduction

Les indications d'entraînement électrosystolique (EES) temporaire sont résumées dans le tableau 161.10.

Tableau 161.10

Indications d'entraînement électrosystolique temporaire en phase aiguë d'infarctus.

Non indiqué	Discuté	Indiqué formellement
– Bradycardie sinusale sans hypotension, hyperexcitabilité ventriculaire ou IVG	– Pauses sinusales	– Bradycardie sinusale symptomatique malgré l'atropine
– BAV du 1er degré		
– BAV du 2e degré Mobitz I sans bradycardie ou hypotension	– BAV du 2e degré Mobitz I avec bradycardie ou hypotension	– BAV du 2e degré Mobitz II sur IDM antérieur
		– BAV du 3e degré sur IDM antérieur – BAV de haut degré mal toléré sur IDM inférieur
– HBAG, HBPG ou BBD, récents ou préexistants, isolés	– BBG récent	– Bloc bifasciculaire récent – Bloc de branche alternant
– Bloc bifasciculaire préexistant		
		– Asystolie

Blocs auriculoventriculaires

BAV du 2e degré type Mobitz I

Ce type de BAV ne nécessite habituellement aucun traitement particulier. Ce n'est qu'en cas de bradycardie importante mal tolérée (syncope, angor, insuffisance cardiaque) que l'on aura recours à l'EES transitoire.

BAV du 2e degré type Mobitz II

Le BAV du 2e degré évolue beaucoup plus fréquemment vers le BAV complet et impose la mise en place systématique d'un entraînement temporaire lorsqu'il vient compliquer une nécrose antérieure, en réglant la fréquence de stimulation autour de 60/min. En présence d'une insuffisance cardiaque, la cadence de stimulation doit être supérieure.

BAV du 3e degré

Les indications de *pacing* transitoire en phase aiguë sont à moduler en fonction du siège de l'infarctus. Pour certains, l'EES temporaire n'est nécessaire dans l'infarctus inférieur qu'en présence de syncope, d'angor ou d'insuffisance cardiaque [30]. Il est, en revanche, impératif dans l'infarctus antérieur, pour prévenir la survenue d'une hypotension soudaine susceptible d'aggraver l'ischémie, mais également la survenue d'une asystolie, particulièrement redoutée chez les patients présentant un bloc infranodal. Cependant, la stimulation temporaire n'améliore pas de façon spectaculaire la survie des patients développant un trouble conductif grave en post-infarctus. En effet, un BAV complet venant compliquer un infarctus antérieur témoigne habituellement d'une nécrose étendue de très mauvais pronostic, quelles que soient les modalités thérapeutiques.

Blocs intraventriculaires

Comme dans le cas du BAV du 3e degré, l'EES n'a pas fait la preuve de son efficacité pronostique chez les patients présentant des troubles de conduction intraventriculaire en post-infarctus. Néanmoins, la stimulation est indispensable en cas de bloc bifasciculaire récent (BBD-HBPG, BBD-HBAG, BBD alternant avec BBG) en raison du risque élevé de BAV complet. L'existence d'un PR long majore le risque de survenue d'un BAV III. L'installation récente d'un bloc monofasciculaire, même en présence d'un allongement du PR ou d'un bloc bifasciculaire préexistant, est de meilleur pronostic [31]. Ces conditions imposent un monitorage continu.

Asystolie

La constatation d'une asystolie sur les tracés de monitorage peut être trompeuse, la cause de loin la plus fréquente d'arrêt cardiocirculatoire restant la FV. C'est pourquoi son traitement initial doit comporter un

choc électrique externe de 200 à 400 J. En cas de documentation certaine de l'asystolie, la stimulation transthoracique externe en extrême urgence est requise si elle est disponible, relayée par un EES par voie transveineuse mise en place parfois sous massage cardiaque externe.

La stimulation permanente en post-infarctus est indiquée si le BAV complet persiste au-delà de trois semaines, si la fonction sinusale reste sévèrement altérée ou si un BAV de haut degré survient de façon récurrente.

Complications mécaniques de l'infarctus du myocarde

Les complications mécaniques représentent les complications les plus graves et souvent fatales de l'infarctus du myocarde en phase aiguë. L'amélioration de la chaîne de soin et l'efficacité accrue des techniques de reperfusion coronaire a permis d'en limiter l'incidence, mais leur pronostic propre n'a malheureusement pas évolué au cours des dernières années (tableau 161.11).

Tableau 161.11

Récapitulatif des signes cliniques, échographiques des complications mécaniques de l'infarctus du myocarde.

	Dysfonction ventriculaire gauche	Insuffisance mitrale aiguë	CIV	Extension au VD
État de choc	+	+	+	+
OAP	+	+	–	–
RHJ/TJ	–	–	+	+
HTAP	+/–	+/–	+	–
FEVG altérée	+	+/–	–	–
FEVD altérée	–	–	–	+

CIV : communication interventriculaire ; VD : ventricule droit ; OAP : œdème aigu du poumon ; RHJ : reflux hépatojugulaire ; TJ : turgescence jugulaire ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; FEVD : fraction d'éjection ventriculaire droite.

Insuffisance mitrale aiguë

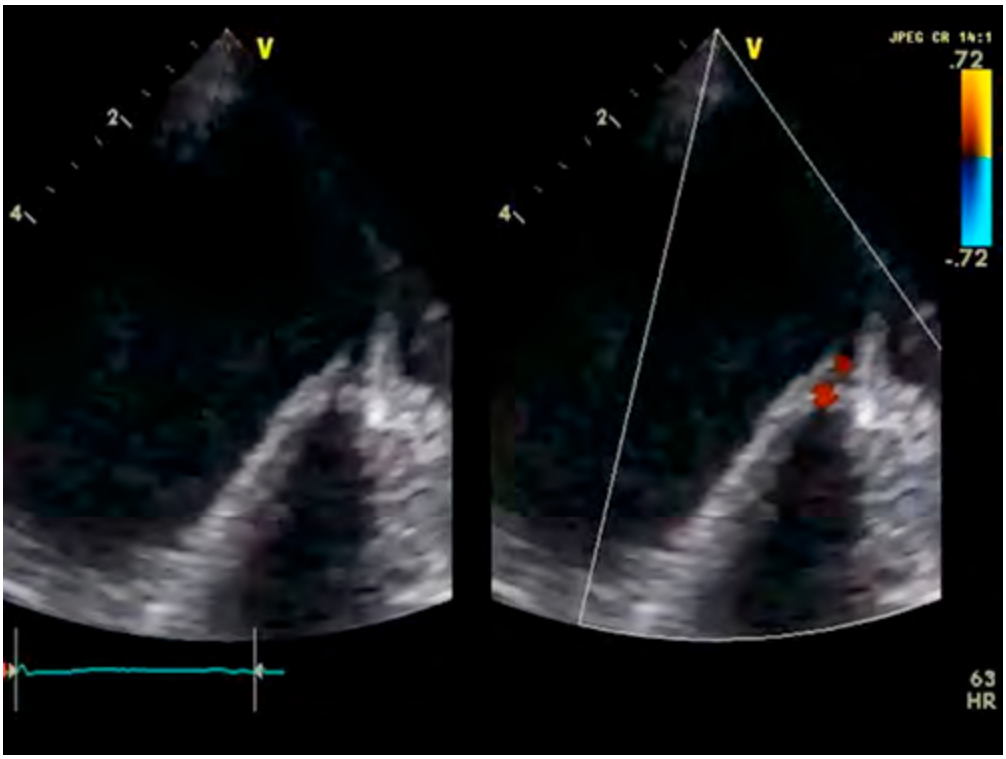
Il s'agit d'une atteinte myocardique primitive retentissant sur l'appareil sous-valvulaire et entraînant un défaut de coaptation des feuillets valvulaires et non d'une atteinte directe de cette dernière. Les insuffisances mitrales ischémiques se classent donc en type 3 de la classification de Carpentier. Sur le plan physiopathologique, deux mécanismes peuvent donc être en cause :

- la dilatation ou la rétractation du ventricule gauche ischémié en regard du muscle papillaire et du pilier, entraînant une rétraction du feuillet valvulaire concerné avec déplacement du point de coaptation de l'anneau mitral vers l'apex, responsable d'une fermeture mitrale incomplète (appelé « *tenting* » de la valve) ;
- la rupture du muscle papillaire lui-même.

Il s'agit d'une complication grave puisque dans le premier cas, la mortalité atteint jusqu'à 50 % à un an, quand la seconde situation est responsable d'une mortalité de près de 95 % à 48 heures.

Sur le plan clinique, elle se manifeste par la survenue d'un œdème aigu pulmonaire et/ou d'un état de choc cardiogénique. L'auscultation cardiaque révèle alors un souffle holosystolique mitral, dont, à l'inverse des insuffisances mitrales chroniques organiques, l'intensité n'est pas en rapport avec l'importance de la fuite. Dans le cas de la rupture du muscle, les manifestations sont en général très aiguës et bruyantes. Dans les autres situations, le diagnostic peut parfois être plus difficile, et tout souffle, même minime à l'auscultation, impose l'exploration par la réalisation d'une échocardiographie en urgence, seul examen à même de porter le diagnostic.

Le traitement est dans un premier temps médical : diurétiques intraveineux, vasodilatateur et/ou support inotrope par dobutamine, voire ballon de contre-pulsion intra-aortique dans le but de stabiliser le patient et d'optimiser ses chances de survie opératoire. La chirurgie, si elle est à haut risque, est indiquée chaque fois que l'IM est jugée moyenne ou sévère et consiste en une réparation ou un remplacement valvulaire [32] (Vidéo 161.2).



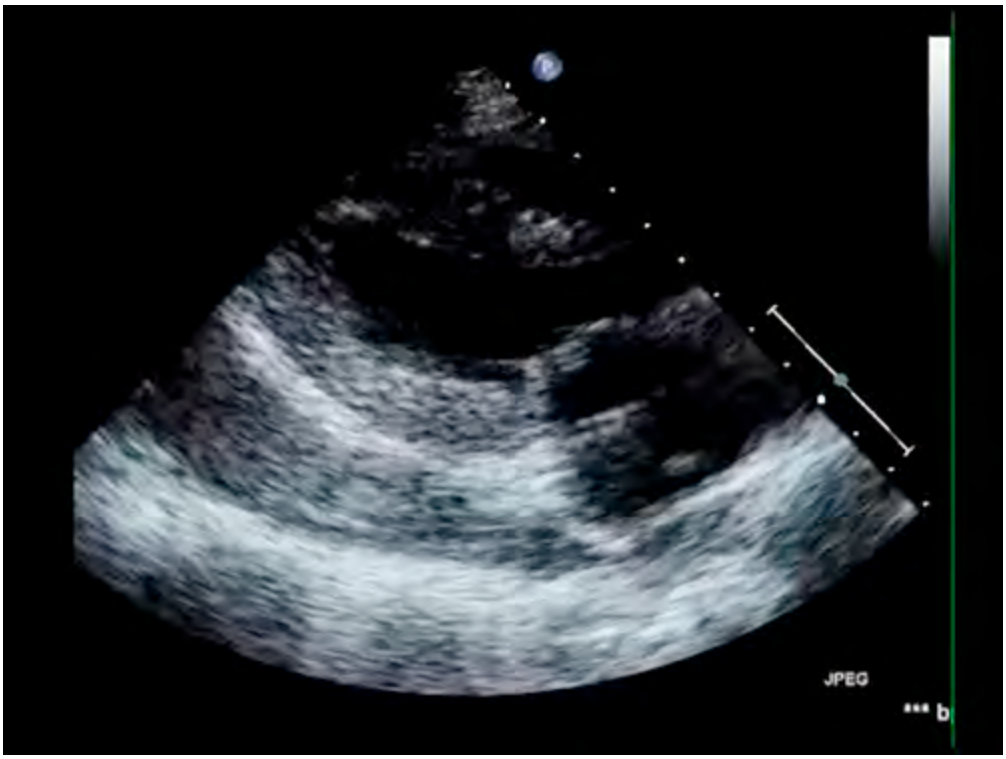
VIDÉO 161.2 **Passage d'un guide d'angioplastie coronaire et rétablissement d'un flux coronaire.**

http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm813.mp4/

Rupture en paroi libre

La rupture cardiaque aiguë se manifeste par la survenue d'une douleur thoracique intense, transfixiante, rapidement suivie d'un arrêt cardiorespiratoire avec une dissociation électromécanique à l'ECG. Elle survient généralement sur des infarctus de grande taille non revascularisés ou revascularisés tardivement. L'échocardiographie permet de porter le diagnostic, objectivant des signes d'hémopéricarde compressif en regard de la rupture. Son évolution est très rapidement fatale.

La rupture peut parfois être subaiguë, permettant d'organiser une cure chirurgicale en urgence avec la pratique d'une péricardiocentèse et d'une réparation myocardique par apposition d'un patch péricardique. Les chances de survie malgré une prise en charge précoce restent très faibles [33] (Vidéo 161.3).



VIDÉO 161.3 **Mise en place d'un stent.**

http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm916.mp4/

Communication interventriculaire (CIV)

La rupture du septum interventriculaire peut être responsable d'une CIV. Cette dernière réalise un shunt gauche-droit, diminuant de façon drastique le volume d'éjection du ventricule gauche et donc le débit cardiaque.

Le tableau clinique est marqué par une dégradation rapide de l'état hémodynamique responsable d'un état de choc cardiogénique accompagné de signes d'insuffisance cardiaque droite. À l'auscultation, il existe un souffle systolique, très intense, entendu à l'ensemble des foyers. L'échocardiographie est là encore l'outil paraclinique indispensable au diagnostic.

Le traitement médical préconisé dans un premier temps, en attendant la chirurgie, repose sur la dobutamine afin de rétablir une hémodynamique satisfaisante et l'injection de diurétiques intraveineux.

Le traitement chirurgical est indiqué afin de réparer la fuite ventriculaire, mais celui-ci s'avère extrêmement périlleux. À la phase aiguë, l'état hémodynamique précaire augmente le risque opératoire en circulation extracorporelle (CEC) et le myocarde lésé est difficilement accessible à une suture chirurgicale se compliquant fréquemment de lâchage de suture et de nouvelle CIV. D'un autre côté, la mise en attente pendant quelques jours, voire quelques semaines, avec un support inotrope et/ou mécanique par circulation extracorporelle, si elle permet une suture plus solide, fait prendre le risque d'une altération de l'état dans l'intervalle d'attente et une extension de la rupture. Les chances de survie sont, quelle que soit la stratégie envisagée, extrêmement minces.

Extension au ventricule droit

L'infarctus du myocarde étendu au ventricule droit complique classiquement les infarctus inférieurs. La réalisation systématique d'un ECG 18 dérivations permet de porter précocement le diagnostic avec la constatation d'un sus-décalage du segment ST en V3R et V4R.

Sur le plan physiopathologique, le ventricule droit ischémié altère sa fraction d'éjection et son débit propre et, par voie de conséquence, le débit du ventricule gauche. Cette altération de la FEVD est responsable d'une surcharge de volume (tandis que la pression reste basse, il n'y a donc pas d'HTAP associée), entraînant une

stagnation du retour veineux en amont des cavités droites : dilatation de la veine cave et des veines sus-hépatiques.

Cliniquement, le patient est donc susceptible de présenter des signes de choc cardiogénique associés à des signes d'insuffisance cardiaque droite. À l'échographie, le ventricule droit est dilaté, hypotonique, mais la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) est classiquement normale et la veine cave inférieure est très dilatée.

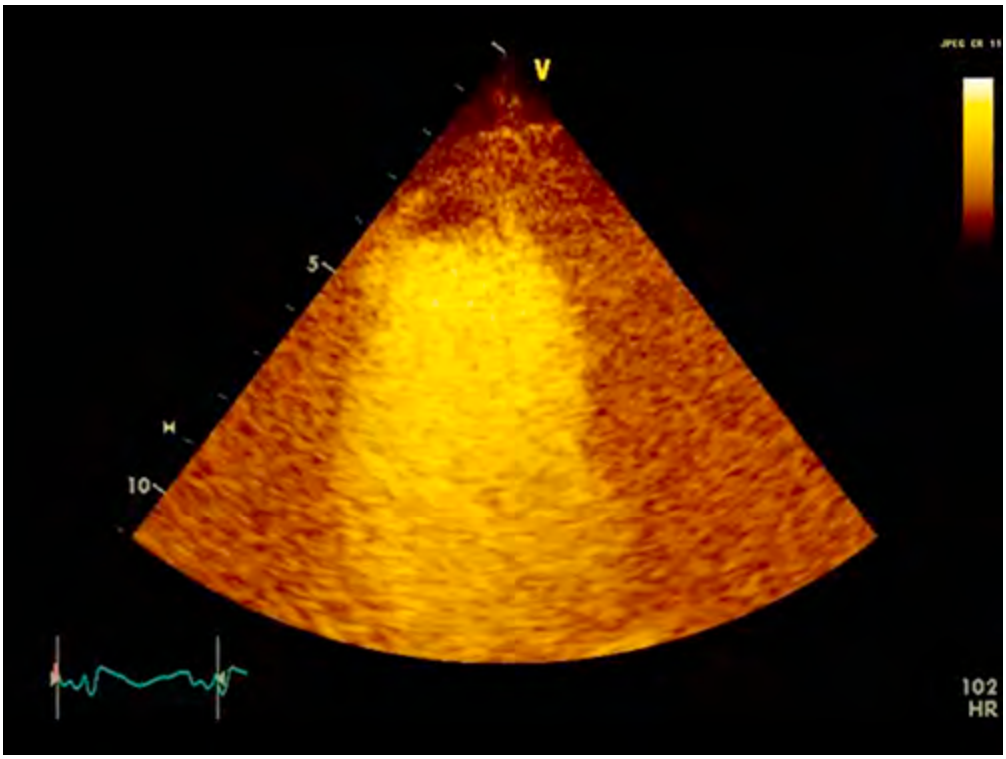
Le traitement repose sur le maintien d'une hémodynamique stable, au besoin à l'aide d'un support inotrope. Le risque est le désamorçage de la pompe cardiaque si le volume d'éjection du ventricule droit diminue trop. En conséquence, et malgré les signes de surcharge droite, il est recommandé d'éviter à tout prix les médicaments susceptibles de diminuer le retour veineux et la précharge : les diurétiques et les vasodilatateurs, tels que les dérivés nitrés. Au contraire, le remplissage vasculaire permet de maintenir un volume éjectionnel du ventricule droit et donc un débit cardiaque correct.

Anévrisme ventriculaire et thrombus

Le remodelage ventriculaire gauche négatif survenant dans les suites d'un infarctus du myocarde de grande taille, en particulier en antérieur, peut être responsable de la formation d'un anévrisme du ventricule gauche. Celui-ci va alors entraîner une dysfonction ventriculaire gauche, à la fois systolique et diastolique, délétère pour la survie à long terme du patient. Cliniquement, le patient présente alors des signes d'insuffisance cardiaque à traiter comme tels. L'administration rapide en post-infarctus des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et d'anti-aldostérone en limite la survenue.

De façon non exceptionnelle, des thrombus intracardiaques peuvent se former, souvent au sein d'un anévrisme, mais parfois en dehors de celui-ci. L'échocardiographie réalisée de façon systématique en post-infarctus s'attache donc à les dépister, le risque étant la survenue d'une embolie périphérique, en particulier cérébrale. Au besoin, une échographie de contraste peut être réalisée, plus sensible pour le dépistage, ou bien des techniques d'imagerie alternatives telles que le scanner ou l'IRM cardiaque.

Une fois diagnostiqués, leurs traitements reposent sur l'adjonction d'un traitement anticoagulant par antivitamine K (AVK), en plus du double traitement antiagrégant plaquettaire. La durée empirique de ce traitement puissamment hémorragique est de 6 mois en règle générale. Il convient alors de ne pas utiliser en plus des AVK un antiagrégant de nouvelle génération et de préférer l'association avec le clopidogrel et l'aspirine. Une réévaluation par imagerie fréquente (tous les 3 mois) est recommandée afin de vérifier l'efficacité du traitement (Vidéo 161.4).



VIDÉO 161.4 **Image finale, artère coronaire ouverte et plaque stabilisée par le stent.**

http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm1016.mp4/

Insuffisance ventriculaire gauche

L'insuffisance ventriculaire gauche est une complication fréquente des infarctus du myocarde évolués, d'autant plus si celui-ci est antérieur, de grande taille et non revascularisé. L'ischémie puis la nécrose myocardique entraînent une altération à la fois systolique et diastolique de la fonction ventriculaire gauche [34].

Les signes cliniques sont ceux de l'insuffisance ventriculaire gauche classique (dyspnée, désaturation, râles crépitants bilatéraux) et le traitement repose, comme pour toute poussée d'insuffisance cardiaque, sur des diurétiques de l'anse et les vasodilatateurs en intraveineux. L'échographie cardiaque montre, en règle générale, une dysfonction ventriculaire gauche en rapport avec des troubles de la cinétique segmentaire (hypokinésie, akinésie, dyskinésie) et une augmentation des pressions de remplissages ventriculaires gauches. En cas d'altération sévère de la FEVG (inférieure à 35 %) et de signe clinique d'insuffisance cardiaque, il convient d'introduire de façon précoce un traitement anti-aldostérone (Aldactone® 25 mg ou Inspra® 25 mg). Par la suite, le traitement bêtabloquant et surtout les inhibiteurs de l'enzyme de conversion permettent de limiter le remodelage négatif du ventricule gauche.

Sur le plan respiratoire, une oxygénothérapie est nécessaire afin de maintenir une saturation en oxygène supérieure à 95 % et, dans les cas les plus sévères, une ventilation non invasive avec une pression d'expiration positive et/ou une aide inspiratoire peut s'avérer utile. Son efficacité repose sur le recrutement de l'espace mort alvéolaire, un débit en oxygène accru permettant une oxygénation et une clairance de dioxyde de carbone accrues, ainsi qu'une augmentation relative de la pression intrathoracique ayant comme conséquence une diminution du retour veineux et une amélioration du débit cardiaque.

L'évolution de la dysfonction ventriculaire gauche peut amener à la constitution d'un véritable bas débit cardiaque puis d'un état de choc cardiogénique. Dans ce cadre, en plus des thérapeutiques précédemment indiquées (oxygénation, diurétiques, dérivés nitrés, voire ventilation non invasive), un support inotrope peut s'avérer nécessaire. En pratique, la dobutamine est la drogue de choix, car elle est à la fois inotrope positive, chronotrope positive et vasodilatateur périphérique, entraînant une augmentation du débit cardiaque. Dans certains cas, une assistance mécanique peut s'avérer nécessaire ; le ballon de contre-pulsion intra-aortique n'a pas démontré son efficacité lors d'une utilisation systématique en cas de choc

cardiogénique post-infarctus, mais il peut s'avérer utile au cas par cas. En cas d'évolution défavorable, il ne reste plus comme option que les systèmes d'assistance ventriculaire gauche, en particulier l'ECMO (*Extra Corporeal Membrane Oxygenation*), système de circulation extracorporelle nécessaire pour décharger le ventricule gauche transitoirement avant une éventuelle amélioration ou, dans les situations les plus graves, dans l'attente d'une transplantation cardiaque.

Références

[1] Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mähönen M., et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet.* 1999 May 8;353(9164):1547–1557.

[2] Mandelzweig L., Battler A., Boyko V., et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006 Oct;27(19):2285–2293.

[3] Stary H.C., Chandler A.B., Glagov S., et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994 May;89(5):2462–2478.

[4] Davies M.J. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart.* 2000;83:361–366.

[5] Steg P.G., Bonnefoy E., Chabaud S., et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation.* 2003 Dec 9;108(23):2851–2856.

[6] Authors/Task Force Members, Steg P.G., James S.K., et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2012 Oct;33(20):2569–2619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215 Epub 2012 Aug 24.

[7] Boersma E., Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J.* 2006 Apr;27(7):779–788.

[8] Zijlstra F., Hoorntje J.C., de Boer M.J., et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1999 Nov 4;341(19):1413–1419.

[9] Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P., et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013;368:1379–1387.

[10] Zijlstra F., Ernst N., de Boer M.J., et al. Influence of prehospital administration of aspirin and heparin on initial patency of the infarct-related artery in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *J Am Chem Soc.* 2002 Jun 5;39(11):1733–1737.

[11] Montalescot G., Wiviott S.D., Braunwald E., et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2009 Feb 28;373(9665):723–731 Elsevier Ltd.

[12] Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2001–2015.

[13] Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009 Sep 10;361(11):1045–1057.

[14] Steg P.G., James S., Harrington R.A., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation.* 2010 Nov 23;122(21):2131–2141.

[15] Ellis S.G., Tendera M., de Belder M.A., et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008 May 22;358(21):2205–2217.

[16] De Luca G., Navarese E., Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2009 Nov;30(22):2705–2713.

[17] Mehran R., Lansky A.J., Witzenbichler B., et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Oct 3;374(9696):1149–1159.

[18] Montalescot G., Zeymer U., Silvain J., et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet.* 2011 Aug 20;378(9792):693–703.
[19] Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet.* 1986 Jul 12;2(8498):57–66.
[20] Roberts R., Rogers W.J., Mueller H.S., et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation.* 1991 Feb;83(2):422–437.
[21] Yusuf S., Held P., Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Clin Pathol.* 1991 Jun 1;67(15):1295–1297.
[22] Secondary prevention with verapamil after myocardial infarction. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. *Am J Clin Pathol.* 1990 Dec 18;66(21):33I–40I.
[23] ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1995 Mar 18;345(8951):669–685.
[24] Baigent C., Keech A., Kearney P.M., et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005 Oct 8;366(9493):1267–1278.
[25] Cannon C.P., Murphy S.A., Braunwald E. Intensive lipid lowering with atorvastatin in coronary disease. *N Engl J Med.* 2005 Jul 7;353(1):93–96.
[26] Pitt B., White H., Nicolau J., et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Chem Soc.* 2005 Aug 2;46(3):425–431.
[27] Woods K.L., Fletcher S. Long-term outcome after intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction : result of the second Leicester intravenous magnesium intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet.* 1994;343:816–819.
[28] Guidelines of cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. *JAMA – J Am Med Assn.* 1992;268:2171–2303.
[29] Nicod P., Gilpin E., Dittrich H., et al. Long-term outcome in patients with inferior myocardial infarction and complete atrioventricular block. *J Amer Coll Cardiol.* 1988;12:589.
[30] Gregoratos G., Abrams J., Epstein A.E., et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarythmic devices : summary article : a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to update the 1998 pacemakers guidelines). *Circulation.* 2002;106:2145–2161.
[31] Pagnoni F., Finzi A., Valentini R., et al. Long-term prognostic significance and electrophysiological evolution of intraventricular conduction disturbances complicating acute myocardial infarction. *Pace-Pac Clin Electrophys.* 1986;9:91–100.
[32] Chevalier P., Burri H., Fahrat F., et al. Perioperative outcome and long-term survival of surgery for acute post-infarction mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Aug;26(2):330–335.
[33] Lemery R., Smith H.C., Giuliani E.R., et al. Prognosis in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction and role of early surgical intervention. *Am J Clin Pathol.* 1992 Jul 15;70(2):147–151.
[34] McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012 Jul;33(14):1787–1847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104 Epub 2012 May 19, No abstract available. Erratum in: Eur Heart J, 2013 Jan;34(2):158.

CHAPITRE 162

Myocardites aiguës

C.-É. Luyt; N. Bréchot; A. Combes

Introduction

Le terme myocardite regroupe toutes les atteintes inflammatoires du muscle cardiaque. Elles sont caractérisées par une atteinte histologique avec infiltrat de cellules inflammatoires et nécrose myocytaire. Les myocardites aiguës se caractérisent par un développement rapide, sur quelques jours à quelques semaines. L'évolution peut parfois être fulminante, évoluant en quelques jours vers le choc cardiogénique.

Épidémiologie

Il est difficile d'estimer l'incidence des myocardites aiguës, aucun registre n'ayant évalué la fréquence de cette maladie avec précision. Des études autopsiques portant sur des populations non sélectionnées estiment entre 1 et 3,5 % la prévalence des myocardites [1, 2]. Cette prévalence est nettement plus élevée, environ 10 %, dans la population de patients subissant une biopsie endomyocardique dans le cadre du bilan étiologique d'une cardiopathie non ischémique et non valvulaire [3, 4]. Parmi les patients ayant une cardiopathie avec insuffisance cardiaque congestive évoluant depuis moins de quatre semaines, 60 % auraient les critères histologiques de myocardites [5]. Enfin, lors de certaines épidémies virales (ex. : poliomyélite, grippe, coxsackie B), l'incidence des myocardites est également plus élevée.

Les myocardites semblent plus fréquentes chez le sujet jeune et chez l'homme (sexe ratio de 1,5 pour 1) [6]. Les myocardites aiguës concernent les sujets les plus jeunes (âge moyen : 20 ans), essentiellement des hommes (sexe ratio de 6 pour 1), et sont presque toujours précédées d'un épisode d'allure virale. Les formes subaiguës et chroniques surviennent chez des sujets plus âgés (en moyenne la trentaine). Les premières concernent le plus souvent les hommes (sexe ratio de 14 pour 4), alors que les formes chroniques touchent plus volontiers les femmes (sexe ratio de 2 pour 7) [7].

Cependant, certaines causes sont sous-estimées ; par exemple, des études récentes montrent qu'il existe dans le choc septique de l'adulte une dysfonction myocardique transitoire chez 40 % des patients [8, 9].

Causes

Il existe de multiples causes de myocardites aiguës (Tableau 162.1) : elles peuvent être infectieuses, toxiques, immuno-allergiques ou auto-immunes [10]. Les myocardites virales sont la cause principale des myocardites aiguës, même si un virus n'est retrouvé que rarement dans les causes d'origine virale suspectées. Parmi les causes virales, le parvovirus B19, le virus herpès du groupe 6 (HHV6), le virus de l'hépatite C, les virus grippaux, le cytomégalovirus (CMV), le virus Epstein-Barr (EBV) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont les plus fréquemment en cause [11–14].

Tableau 162.1

Principales causes de myocardites aiguës.

Causes	Agents responsables
Virales	Virus coxsackie, VIH, CMV, HSV, VZV, EBV, *influenza* A ou B, dengue, HAV, HCV, rougeole, oreillons, parvovirus, poliovirus, VRS, rubéole, fièvre jaune, chorioméningite lymphocytaire, virus Junin, rage
Bactériennes	– Borrélioses (maladie de Lyme), leptospirose – *Corynebacterium diphteriae* – Tous les pyogènes et autres bactéries responsables de choc septique
Fungiques	*Actinomyces*, *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Coccidiodes*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, mucormycoses, *Nocardia*, *Sporothrix*
Parasitaires	*Ascaris*, *Ecchinococcus granulosus*, *Paragonimus westermani*, *Schistosoma*, *Taenia solium*, *Trichinella spiralis*, *Larva migrans*, *Wucheria bancrofti*
Auto-immunes	Sarcoïdose, sclérodermie, lupus, syndrome de Churg-Strauss, myocardite à cellules géantes, polymyosite, maladie de Kawaski, maladie de Wegener, thyrotoxicose, myasthénie, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
Immuno-allergiques	Acétazolamide, amitriptyline, colchicine, furosémide, isoniazide, lidocaïne, pénicilline, phénytoïne, thiazidiques, tétracyclines
Toxiques	– Médicaments : amphétamines, anthracyclines, catécholamines, cocaïne, cyclophosphamide, éthanol, fluorouracile, lithium, trastuzumab – Métaux lourds : plomb, cuivre, fer – Agents physiques : irradiation, hyperthermie, choc électrique – Divers : arsenic, phosphore, monoxyde d'azote, piqûres de scorpion, d'araignée, de guêpe ou d'abeille, morsure de serpent

Abbréviations : VIH, virus de l'immunodéficience humaine. CMV, cytomégalovirus. HSV, herpes simplex virus. VZV, virus varicelle zona. EBV, Epstein–Barr virus. HAV, virus de l'hépatite A. HCV, virus de l'hépatite C. VRS, virus respiratoire syncytial.

Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques des myocardites sont aussi variés que les causes le sont : il peut s'agir d'une toxicité directe (ex. : les myocardites toxiques) ou indirecte (mécanisme immuno-allergique), d'une atteinte inflammatoire directe ou indirecte, d'un mécanisme immunologique direct ou indirect. Le modèle physiopathologique des myocardites virales est celui qui a été le mieux décrit : dans cette pathologie, l'atteinte myocardique n'est pas liée uniquement à l'atteinte directe du myocarde par le virus ; il est maintenant bien admis que les myocardites virales sont en fait une maladie auto-immune induite par les virus. L'utilisation de modèles animaux a aussi démontré qu'il pouvait exister une évolution de la myocardite virale vers une cardiopathie dilatée [15, 16].

Lors de la phase initiale de l'infection, la virémie s'accompagne d'une lyse des cardiomyocytes, qui active la réponse innée *via* les cellules *natural killers* (NK), l'interféron gamma et le monoxyde d'azote (NO). Les cellules présentatrices d'antigènes phagocytent les particules virales et les protéines relarguées lors de la lyse cellulaire, puis migrent vers les ganglions lymphatiques régionaux. La plupart des patients guérissent sans séquelles ; cependant, certains évoluent vers une seconde phase caractérisée par une réponse immunitaire adaptative ayant des effets délétères sur le myocarde. Ces derniers développent un répertoire de lymphocytes T et d'anticorps dirigés contre des épitopes viraux et cardiaques, tels que la myosine et les récepteurs bêta-1 (véritables « auto-anticorps antimyocarde ») qui vont être responsables d'une réaction inflammatoire [17–19]. Chez la plupart des patients, le pathogène est éliminé et la réaction inflammatoire s'éteint spontanément. Cependant, le virus et la réaction inflammatoire peuvent persister chez certains malades, contribuant au développement d'une « cardiomyopathie inflammatoire » qui peut évoluer vers une cardiopathie dilatée.

Certaines études ont montré que, chez des patients ayant développé une myocardite virale, 21 % pouvaient évoluer vers une cardiopathie dilatée [20]. De plus, certains auteurs ont retrouvé dans le myocarde la présence de génome viral par Polymerase Chain Reaction (PCR) dans 67 % des cas de

cardiopathie dilatée dite « idiopathique », confirmant l'origine virale de cette maladie dans un grand nombre de cas [21].

Le mécanisme précis de transition d'une myocardite aiguë à une cardiopathie dilatée n'est pas connu, mais il est probable que les réponses innée et adaptative jouent un rôle prédominant. L'existence d'une prédisposition génétique a aussi été évoquée [16].

Classification clinique

Les myocardites sont habituellement classées en quatre catégories en fonction de leur présentation clinique et de leur sévérité : myocardite fulminante, myocardite aiguë, myocardite chronique active et myocardite chronique persistante [22]. Les myocardites fulminantes ont une évolution rapide vers le choc cardiogénique, mais récupèrent habituellement. Les patients ayant une myocardite aiguë ont une dysfonction ventriculaire, peuvent évoluer favorablement sous traitement immunosuppresseur, mais le plus souvent évoluent vers un tableau de cardiopathie dilatée. Les patients avec une myocardite chronique active évoluent initialement favorablement sous traitement immunosuppresseur, mais présentent des rechutes cliniques et histologiques et développent une dysfonction ventriculaire associée à une inflammation myocardique chronique (et le plus souvent des cellules géantes). Enfin, la myocardite chronique persistante est caractérisée par des lésions histologiques persistantes (infiltrat inflammatoire, foyers de nécrose myocytaire), mais sans dysfonction ventriculaire malgré l'existence de symptômes cardiovasculaires tels que douleurs thoraciques ou palpitations [22].

Le principal intérêt de cette classification est pronostique [23] : les myocardites fulminantes ont un excellent pronostic, avec une récupération *ad integrum* ; les myocardites aiguës et chroniques actives évoluent en règle générale vers une cardiopathie dilatée [23].

Quand et comment faire le diagnostic de myocardite ?

Présentation clinique

La présentation clinique est extrêmement variable, pouvant aller d'une simple précordialgie à un choc cardiogénique ou une mort subite. La présentation clinique dépend de la gravité de l'atteinte myocardique : plus elle est grave, plus les symptômes le seront. L'apparition de signes d'insuffisance cardiaque aiguë chez un sujet sans antécédents (*a fortiori* jeune) doit faire évoquer le diagnostic.

Les symptômes d'appel sont divers et non spécifiques : il peut s'agir de précordialgies (souvent liées à l'atteinte péricardique, fréquente), de palpitations, de signes infectieux généraux (l'atteinte myocardique est alors découverte de façon « fortuite »), de signes d'insuffisance cardiaque gauche. La présentation clinique d'une myocardite d'origine virale est la plus caractéristique ; il s'agit d'un syndrome pseudo-grippal (ou d'une simple rhinite) dans les jours ou les semaines précédents, avec secondairement l'apparition de signes en rapport avec l'atteinte cardiaque : dyspnée, troubles du rythme, précordialgies, palpitations. Les signes d'insuffisance cardiaque gauche apparaissent lorsqu'il existe une dysfonction ventriculaire gauche sévère. Il peut s'agir soit d'une simple dyspnée d'effort, soit dans la forme la plus grave d'un œdème pulmonaire cardiogénique. Rarement, le tableau est celui d'une insuffisance cardiaque droite, et il faut alors rechercher une autre étiologie (embolie pulmonaire, dysplasie arythmogène du ventricule droit, etc.). Le choc cardiogénique est la forme ultime ; il est le plus souvent associé à une myocardite fulminante.

Enfin, la myocardite peut être découverte fortuitement, devant une altération de la fonction ventriculaire gauche chez un patient bénéficiant d'une échographie cardiaque, quelle qu'en soit la raison.

L'électrocardiogramme est le plus souvent anormal. Le plus souvent, il retrouve une tachycardie sinusale et des troubles de la repolarisation non spécifiques. Il peut aussi montrer des troubles du rythme (auriculaires ou ventriculaires) ou de la conduction (bloc sino-auriculaire, bloc auriculoventriculaire), un élargissement des complexes QRS. Parfois, un aspect pseudo-infarctoïde peut être observé, des ondes Q ayant même été décrites [16].

Devant toute suspicion de myocardite, il faut rechercher des signes extracardiaques pouvant faire évoquer une cause à la myocardite ; on peut citer de façon non exhaustive l'*erythema chronicum migrans* (maladie de Lyme), une éruption cutanée (lupus ou autre maladie de système, toxicité médicamenteuse dans le cadre d'un syndrome d'encephalopathie postérieur réversible (PRES), atteinte virale type human herpes virus 6 (HHV6)), une atteinte nerveuse périphérique (maladie de Churg et Strauss), etc.

Biologie

Les examens biologiques usuels sont en général non pertinents : on peut observer une hyperleucocytose ou une leucopénie, un syndrome inflammatoire biologique. En fonction du degré de l'atteinte myocardique et de l'existence ou non d'un choc cardiogénique, pourront exister une cytolyse hépatique, une insuffisance rénale, une hyperlactacidémie, une baisse du taux de prothrombine. Bien que ces examens n'aient pas de valeur diagnostique, ils permettent d'évaluer le retentissement de l'atteinte myocardique. D'autres permettent d'orienter vers telle ou telle pathologie : l'existence d'une hyperéosinophilie orientera par exemple vers une myocardite immuno-allergique, une parasitose ou une maladie de Churg et Strauss.

Les enzymes et protéines cardiaques (CK, troponine Ic et T, BNP) sont en général élevées, traduisant l'atteinte myocardique, et leur élévation est proportionnelle au degré de l'atteinte myocardique [24, 25].

Outre la biologie standard, des examens spécifiques doivent être effectués afin de rechercher l'étiologie : la recherche d'une étiologie virale (sérologies virales, recherche directe de virus dans le sang, les selles, la cavité oropharyngée), la recherche d'une infection bactérienne (hémocultures, sérologies Lyme, *Chlamydia*, mycoplasme, légionelle, *Coxiella burnetti*), un bilan immunologique « minimum » (incluant la recherche de facteurs antinucléaires, d'anticorps anti-DNA natifs et anti-ENA, d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires, le dosage du complément), la réalisation d'une immuno-électrophorèse des protéines plasmatiques, et le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Enfin, un bilan thyroïdien (T3, T4, TSHus) devra aussi être systématiquement effectué. En fonction de l'histoire, de l'examen clinique et des résultats des autres examens, d'autres étiologies devront être recherchées (*cf.* Tableau 162.1).

Cependant, la rentabilité du bilan étiologique est faible ; en particulier en cas de myocardite virale, le bilan est rarement concluant [6, 26, 27].

Imagerie

La radiographie de thorax n'a pas d'intérêt diagnostique, hormis pour rechercher un œdème pulmonaire.

L'échographie cardiaque est pratiquée systématiquement chez tout patient suspect de myocardite ; elle permet d'objectiver la dysfonction myocardique systolique, de rechercher une atteinte péricardique associée, et permet surtout le suivi. Cependant, cet examen n'est pas très spécifique, car il n'existe pas de signes spécifiques échocardiographiques de myocardite. Les atteintes de la fonction ventriculaire peuvent être globales ou systématisées [26, 28]. Il peut exister une hypertrophie ventriculaire gauche (en rapport avec l'inflammation et l'œdème myocardique) ou une dilatation du ventricule gauche sans hypertrophie. Une étude a d'ailleurs retrouvé que l'existence d'une hypertrophie sans dilatation des cavités cardiaques était plutôt retrouvée dans les myocardites fulminantes, alors que l'existence d'une dilatation de la cavité ventriculaire gauche sans hypertrophie était plutôt retrouvée dans les myocardites aiguës [29].

L'IRM cardiaque est probablement la technique la plus sensible pour le diagnostic de myocardite [30]. Les critères diagnostiques recommandés pour une myocardite active (*Lake Louise Criteria*) sont basés sur une séquence en T2 pour détecter l'œdème myocardique et des séquences précoces et tardives après injection de gadolinium retrouvant un rehaussement [31]. Outre le diagnostic de myocardite, l'IRM permet de localiser les zones de myocarde où l'atteinte est prédominante afin de guider la biopsie myocardique [32, 33]. La réalisation d'une IRM cardiaque devrait faire partie du bilan systématique de toute myocardite ; dans la réalité, elle peut être difficilement réalisable en phase aiguë, en raison de la tachycardie, d'un œdème pulmonaire ou de l'instabilité hémodynamique. Dans ces situations, la réalisation d'une IRM dès que l'état clinique du malade le permet doit tout de même être envisagée, les anomalies persistant jusqu'à 4 semaines après le début des symptômes [34]. Enfin, l'IRM permet d'apporter des éléments pronostiques sur l'évolution à long terme des malades [35, 36] ; la présence d'un rehaussement tardif après injection de gadolinium étant le meilleur facteur pronostic de mortalité [35].

Anatomopathologie

En dépit d'une faible rentabilité (elle permet le diagnostic dans moins de 10 % des cas) [37], la biopsie myocardique reste l'examen de référence permettant de faire le diagnostic positif et parfois étiologique [21, 38, 39].

Les sociétés européennes et américaines de cardiologie recommandent la réalisation de biopsies en cas d'insuffisance cardiaque aiguë évoluant depuis plus de 2 semaines, en cas de troubles du rythme et/ou de la conduction et/ou en cas de suspicion de certaines maladies spécifiques (collagénose, sarcoïdose, immuno-allergie) [38, 40].

L'intérêt de la biopsie myocardique est double : elle permet à la fois de faire le diagnostic de myocardite aiguë (avec cependant un nombre de faux négatifs non négligeable [41, 42]), mais aussi de faire le diagnostic étiologique, soit par l'histologie (myocardite à cellules géantes par exemple [43]), soit en combinant à

l'histologie la recherche de virus par PCR [21, 44, 45]. La classification histologique de Dallas est la plus utilisée : elle se base sur l'existence d'un œdème myocardique, d'un infiltrat de cellules inflammatoires (plus de 14 cellules/mm^2 qui peuvent être des lymphocytes, plus rarement des éosinophiles, des macrophages ou des cellules géantes) et de plages de nécrose myocytaire [46]. Lorsque les trois éléments sont présents, on parle de myocardite active, alors que s'il n'existe qu'un infiltrat inflammatoire, on parle de myocardite *borderline* [6, 27].

Il existe cependant des limites à cet examen : des travaux ont retrouvé, sur des études autopsiques de patients atteints de myocardite et décédés, qu'une biopsie isolée ne permettait le diagnostic que dans 25 % des cas, et que la réalisation de cinq biopsies consécutives ne permettait de faire le diagnostic que dans 2/3 des cas [41, 42]. Cette faible sensibilité est expliquée par le caractère focal et sous-endocardique des lésions de myocardite [32].

La réalisation de biopsies endomyocardiques doit être recommandée pour toute myocardite d'évolution défavorable (évolution > 2 semaines, myocardite fulminante) dont l'étiologie n'est pas retrouvée par un bilan approfondi ; au mieux, les biopsies doivent être guidées par une imagerie (IRM) préalable (mais qui n'est pas toujours réalisable chez un patient présentant une myocardite fulminante) [32], et elles doivent être multiples. En l'absence d'IRM réalisable, les biopsies seront faites à l'aveugle en intraventriculaire gauche.

Traitement

Traitement symptomatique

Le traitement repose sur un traitement symptomatique, associant repos au lit, oxygénothérapie, restriction hydrosodée, diurétiques de l'anse et catécholamines. Il faut éviter (à la phase aiguë) les traitements inotropes négatifs (bêtabloquants et inhibiteurs calciques) qui peuvent aggraver l'état hémodynamique.

En cas de choc cardiogénique réfractaire, la mise en place d'une assistance circulatoire peut se discuter. Il n'existe pas de consensus sur le *timing* de la mise en place d'une assistance circulatoire ; cependant, les patients présentant une myocardite fulminante peuvent évoluer très rapidement vers une incompétence myocardique avec arrêt cardiaque. L'apparition de signes cliniques ou paracliniques de bas débit cardiaque malgré un traitement optimal, l'existence d'un bas débit cardiaque à l'échographie (avec une intégrale temps-vitesse (ITV) sous-aortique < 8 cm/s), l'augmentation rapide des doses de catécholamines pour maintenir une hémodynamique sont autant de signes qui doivent faire discuter l'implantation d'une assistance circulatoire en urgence. Parmi les signes de bas débit, l'apparition de signes digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements), l'apparition d'une cytolyse hépatique ou d'une insuffisance rénale sont de très mauvais pronostic et doivent faire discuter l'implantation d'une assistance circulatoire en urgence. Quoi qu'il en soit, l'implantation d'une assistance circulatoire doit être envisagée avant l'apparition d'une défaillance multiviscérale. Il n'existe pas de consensus sur le type d'assistance à implanter ; cependant, l'ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) ou ECLS (*extracorporeal life support*) est l'assistance de première ligne qui permet de stabiliser l'état hémodynamique [25, 47, 48]. Si l'état du malade est jugé trop précaire pour être transporté vers un centre pratiquant ce genre de technique, il est préférable de recourir à une unité mobile d'assistance circulatoire qui ira implanter l'ECMO dans le service où est pris en charge le malade avant de le transporter secondairement dans un centre expert. Dans une étude récente sur 41 malades implantés pour une myocardite fulminante, 33 avaient bénéficié d'une ECMO en première intention avec des résultats favorables [25]. L'utilisation de l'ECMO en première intention semble donc être la meilleure stratégie en cas de choc cardiogénique réfractaire [49].

Une fois la phase aiguë passée, le traitement doit être un traitement d'insuffisance cardiaque standard suivant les recommandations internationales, associant en fonction du stade de la NYHA un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), un bêtabloquant, un diurétique épargneur du potassium et/ou un diurétique de l'anse [50]. En cas de récupération myocardique, un traitement par bêtabloquant semble associé à un meilleur pronostic [51]. Bien que l'association IEC-bêtabloquant semble justifiée sur le plan physiopathologique, aucune donnée évaluant l'intérêt de cette stratégie n'est disponible.

Traitement spécifique

Lorsque la cause de la myocardite est reconnue et curable, un traitement spécifique doit être administré le plus précocement possible. Il peut s'agir d'un antibiotique, d'un antiviral (s'il existe) ou d'un antifungique en cas de myocardite associée à une infection ; d'un traitement par corticoïdes en cas de myocardite d'hypersensibilité (*cf. infra*) ou immunosuppresseur en cas de connectivite, etc. Cela souligne l'importance d'effectuer devant toute myocardite un bilan étiologique le plus complet possible.

Traitement immunosuppresseur

Différents traitements ont été testés dans les myocardites aiguës, et tous se sont révélés être des échecs. Ainsi, la corticothérapie n'est pas efficace et semble même aggraver le pronostic des malades présentant une myocardite virale [52, 53]. Elle est en revanche efficace et donc indiquée dans certaines étiologies : par exemple, en cas de myocardite d'hypersensibilité ou de myocardite due à certaines maladies inflammatoires (lupus, Churg et Strauss, polymyosites, etc.).

Les autres immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, azathioprime) ne sont pas non plus efficaces, une étude randomisée ayant prouvé leur inefficacité [4]. En revanche, ces traitements sont efficaces chez les patients présentant une myocardite à cellules géantes : un traitement incluant la ciclosporine permet de retarder la transplantation [43]. Dans le registre myocardite à cellules géantes, les patients traités par ciclosporine, corticoïdes et éventuellement un anticorps monoclonal anti-CD3 avaient une durée médiane de survie sans transplantation de 12,6 mois *vs* 3 mois chez les patients non traités [43, 54].

Immunoglobulines polyvalentes

Dans une étude randomisée contre placebo, l'utilisation d'immunoglobulines polyvalentes chez les patients présentant une insuffisance cardiaque d'apparition récente n'a pas montré de bénéfices par rapport au placebo [55]. Cependant, seuls 16 % des patients présentaient au moment de l'inclusion des signes histologiques d'inflammation myocardique [55]. Quoi qu'il en soit, ce traitement n'est pas recommandé en dehors de causes spécifiques.

Perspectives

De nombreuses molécules ont été testées dans les myocardites aiguës. S'il existe des arguments dans des modèles animaux ou dans des études pilotes chez l'homme pour l'utilisation d'interféron dans les myocardites aiguës virales [15, 56], aucune donnée solide n'existe chez l'homme. L'immuno-absorption (en raison de l'existence « d'auto-anticorps » dans certains cas de myocardite virale) est en cours d'évaluation [16, 19]. L'hypothèse de l'utilisation de thérapie par cellules souches a aussi été évoquée (surtout au stade tardif de cardiopathie dilatée), mais là encore, aucune donnée solide n'existe chez l'homme.

Pronostic

Il est maintenant bien démontré que le pronostic est inversement proportionnel à la gravité initiale de la maladie : les formes fulminantes ont un meilleur pronostic que les formes aiguës. Dans une série de 147 malades ayant une myocardite, la survie sans transplantation à 10 ans était de 90 % pour les patients ayant une myocardite fulminante *vs* 45 % pour les patients ayant une myocardite aiguë [23]. Pour ces formes fulminantes, la nécessité d'implanter une assistance circulatoire est cependant associée à un pronostic moins bon : dans une série de 41 patients ayant développé une myocardite fulminante nécessitant une assistance circulatoire par Thoratec® ou ECMO, la survie en réanimation était de 68 %, mais 4 malades avaient dû être transplantés en raison d'une absence de récupération [25]. À long terme, 43 % des survivants avaient récupéré une fonction systolique normale avec une qualité de vie proche de la population générale [25].

D'autres facteurs ont été identifiés comme étant des facteurs de mauvais pronostic chez des patients présentant une suspicion clinique de myocardite aiguë virale : un stade NYHA III ou IV, des signes immunohistologiques d'inflammation et l'absence de traitement par bêtabloquants étaient associés à un pronostic défavorable [51].

Des travaux récents retrouvent que l'évolution à long terme d'une myocardite aiguë peut se compliquer, non seulement de dilatation ventriculaire avec insuffisance cardiaque systolique, mais aussi d'insuffisance cardiaque diastolique : dans une étude ayant suivi pendant 6 ans des malades ayant fait un épisode de myocardite aiguë, 49 % d'entre eux développaient des signes d'insuffisance cardiaque liés à une dysfonction diastolique [57].

Références

[1] Gore I., Saphir O. Myocarditis : a classification of 1402 cases. *Am Heart J.* 1947;34:827–830.

[2] Gravanis M.B., Sternby N.H. Incidence of myocarditis. A 10-year autopsy study from Malmo, Sweden. *Arch Pathol Lab Med.* 1991;115:390–392.

[3] Herskowitz A., Campbell S., Deckers J., et al. Demographic features and prevalence of idiopathic myocarditis in patients undergoing endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol.* 1993;71:982–986.

[4] Mason J.W., O'Connell J.B., Herskowitz A., et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1995;333:269–275.
[5] Dec Jr. G.W., Palacios I.F., Fallon J.T., et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. Clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med.* 1985;312:885–890.
[6] Baughman K.L., Wynne J. Myocarditis. In: Saunders W., ed. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* Philadelphia; 2005:1697–1717.
[7] Fenoglio Jr. J.J., Ursell P.C., Kellogg C.F., et al. Diagnosis and classification of myocarditis by endomyocardial biopsy. *N Engl J Med.* 1983;308:12–18.
[8] Charpentier J., Luyt C.E., Fulla Y., et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med.* 2004;32:660–665.
[9] Brechot N., Luyt C.E., Schmidt M., et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med.* 2013;41:1616–1626.
[10] Feldman A.M., McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2000;343:1388–1398.
[11] Cooper Jr. L.T. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2009;360:1526–1538.
[12] Bock C.T., Klingel K., Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. *N Engl J Med.* 2010;362:1248–1249.
[13] Kuhl U., Pauschinger M., Seeberg B., et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation.* 2005;112:1965–1970.
[14] Tschope C., Bock C.T., Kasner M., et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation.* 2005;111:879–886.
[15] Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation.* 1999;99:1091–1100.
[16] Shauer A., Gotsman I., Keren A., et al. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J.* 2013;15:180–185.
[17] Caforio A.L., Goldman J.H., Haven A.J., et al. Evidence for autoimmunity to myosin and other heart-specific autoantigens in patients with dilated cardiomyopathy and their relatives. *Int J Cardiol.* 1996;54:157–163.
[18] Rose N.R. Viral damage or "molecular mimicry"-placing the blame in myocarditis. *Nat Med.* 2000;6:631–632.
[19] Maisch B., Pankuweit S. Standard and etiology-directed evidence-based therapies in myocarditis: state of the art and future perspectives. *Heart Fail Rev.* 2013;18:761–795.
[20] D'Ambrosio A., Patti G., Manzoli A., et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart.* 2001;85:499–504.
[21] Kuhl U., Pauschinger M., Noutsias M., et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2005;111:887–893.
[22] Lieberman E.B., Hutchins G.M., Herskowitz A., et al. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:1617–1626.
[23] McCarthy 3rd. R.E., Boehmer J.P., Hruban R.H., et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med.* 2000;342:690–695.
[24] Smith S.C., Ladenson J.H., Mason J.W., et al. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation.* 1997;95:163–168.
[25] Mirabel M., Luyt C.E., Leprince P., et al. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support. *Crit Care Med.* 2011;39:1029–1035.
[26] Combes A. Acute myocarditis. *Presse Med.* 2012;41:621–627.
[27] Combes A. Acute myocarditis. *Rev Prat.* 2013;63:611–616.
[28] Pinamonti B., Alberti E., Cigalotto A., et al. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol.* 1988;62:285–291.
[29] Felker G.M., Boehmer J.P., Hruban R.H., et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:227–232.
[30] Friedrich M.G., Marcotte F. Cardiac magnetic resonance assessment of myocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:833–839.
[31] Chu G.C., Flewitt J.A., Mikami Y., et al. Assessment of acute myocarditis by cardiovascular MR: diagnostic performance of shortened protocols. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013;29:1077–1083.

[32] Mahrholdt H., Goedecke C., Wagner A., et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation.* 2004;109:1250–1258.
[33] Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J., et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1475–1487.
[34] Friedrich M.G., Strohm O., Schulz-Menger J., et al. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation.* 1998;97:1802–1809.
[35] Grun S., Schumm J., Greulich S., et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1604–1615.
[36] Schumm J., Greulich S., Wagner A., et al. Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16:14.
[37] Baughman K.L. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation.* 2006;113:593–595.
[38] Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H., et al. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;2009(53):e1–e90.
[39] Leone O., Veinot J.P., Angelini A., et al. consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol.* 2011;2012(21):245–274.
[40] Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M., et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation.* 2007;116:2216–2233.
[41] Chow L.H., Radio S.J., Sears T.D., et al. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:915–920.
[42] Hauck A.J., Kearney D.L., Edwards W.D. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. *Mayo Clin Proc.* 1989;64:1235–1245.
[43] Blauwet L.A., Cooper L.T. Idiopathic giant cell myocarditis and cardiac sarcoidosis. *Heart Fail Rev.* 2013;18:733–746.
[44] Martin A.B., Webber S., Fricker F.J., et al. Acute myocarditis. Rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation.* 1994;90:330–339.
[45] Bowles N.E., Ni J., Kearney D.L., et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. Evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:466–472.
[46] Aretz H.T., Billingham M.E., Edwards W.D., et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol.* 1987;1:3–14.
[47] Fayssoil A., Nardi O., Orlikowski D., et al. Percutaneous extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock due to acute fulminant myocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:614–616.
[48] Combes A., Leprince P., Luyt C.E., et al. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2008;36:1404–1411.
[49] Pages O.N., Aubert S., Combes A., et al. Paracorporeal pulsatile biventricular assist device versus extracorporal membrane oxygenation-extracorporal life support in adult fulminant myocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:194–197.
[50] Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;2013(128):e240–e327.
[51] Kindermann I., Kindermann M., Kandolf R., et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation.* 2008;118:639–648.
[52] Tomioka N., Kishimoto C., Matsumori A., et al. Effects of prednisolone on acute viral myocarditis in mice. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:868–872.
[53] Frishman W.H., O'Brien M., Naseer N., et al. Innovative drug treatments for viral and autoimmune myocarditis. *Heart Dis.* 2002;4:171–183.
[54] Cooper Jr. L.T., Berry G.J., Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis – natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1997;336:1860–1866.

[55] McNamara D.M., Holubkov R., Starling R.C., et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2001;103:2254–2259.
[56] Kuhl U., Pauschinger M., Schwimmbeck P.L., et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2003;107:2793–2798.
[57] Escher F., Westermann D., Gaub R., et al. Development of diastolic heart failure in a 6-year follow-up study in patients after acute myocarditis. *Heart.* 2011;97:709–714.

CHAPITRE 163

Physiopathologie et mécanismes généraux des états de choc

A. Lanceleur; A. Cariou; J.-F. Dhainaut

L'état de choc est la conséquence d'une insuffisance circulatoire aiguë, qui altère de façon durable l'oxygénation et le métabolisme des différents tissus et organes. Il se traduit cliniquement par une tachycardie, une tachypnée, une hypotension, une oligurie, une altération de la conscience et, parmi les anomalies biologiques, la classique acidose lactique est souvent le témoin de l'hypoxie tissulaire qui en résulte [1].

Les états de choc sont habituellement classés en fonction du mécanisme hémodynamique initial : diminution du remplissage ventriculaire pour les chocs hypovolémique et anaphylactique, diminution de la performance cardiaque pour le choc cardiogénique, altération de la distribution du volume ventriculaire éjecté pour le choc septique, etc. En fait, ces mécanismes, qui aboutissent du point de vue hémodynamique à une hypoperfusion tissulaire, sont presque constamment associés entre eux.

Une seconde approche de la physiopathologie des états de choc réside dans l'observation et l'analyse de la réponse inflammatoire qui l'accompagne, voire l'initie [2]. L'hypoperfusion et le syndrome d'ischémie-reperfusion lors de la réanimation sont à l'origine d'une réponse inflammatoire systémique. En fonction de la cause initiale et de la gravité de l'état de choc, de la réponse génétiquement programmée de l'hôte et de la rapidité de la mise en route de la réanimation, la réponse inflammatoire varie aussi bien en intensité qu'en composants intervenant dans cette cascade. Par exemple, la correction hémodynamique rapide d'un choc hypovolémique ou cardiogénique est suivie d'une réponse inflammatoire habituellement limitée ; en revanche, un traumatisme majeur ou une hypoperfusion prolongée, quelle qu'en soit la cause, provoquent une réponse systémique inflammatoire importante. N'oublions pas enfin qu'une réponse inflammatoire systémique majeure peut à elle seule être à l'origine d'un état de choc (poussée aiguë des collagénoses, administration de cytokines, etc.). Ainsi, la réponse inflammatoire qui accompagne les états de choc peut être partiellement tenue pour responsable des anomalies du métabolisme et du fonctionnement des organes, au même titre que les anomalies hémodynamiques qui conduisent à l'hypoperfusion.

Cependant, si l'intensité de la réaction inflammatoire est classiquement considérée comme la principale responsable des défaillances d'organes et de la mortalité au cours des états de choc, il est désormais établi que la réponse immune ne peut pas se résumer à une inflammation exacerbée. Elle inclut également une composante anti-inflammatoire dont le rôle apparaît de plus en plus important et qui traduit une dysrégulation profonde du système immunitaire [3].

Approche hémodynamique

Classification historique

On reconnaît classiquement quatre grandes causes à l'origine de la constitution de l'état de choc [1].

Le choc hypovolémique est la forme la plus fréquente de choc, correspondant à une insuffisance circulatoire aiguë conduisant à l'hypoxie tissulaire par stagnation. La présentation hémodynamique habituelle est celle d'un débit cardiaque abaissé malgré la tachycardie, associé à des pressions de remplissage effondrées (réduction du volume sanguin circulant) et des résistances vasculaires systémiques élevées (traduites cliniquement par une vasoconstriction cutanée). Les étiologies les plus fréquentes sont représentées par des pertes sanguines survenant dans le cadre d'un traumatisme, d'hémorragie digestive, d'hémorragies postopératoires, d'anévrisme rompu de l'aorte, etc. Le choc hypovolémique peut également

être le résultat de pertes non hémorragiques en cas de déshydratation sévère : brûlures étendues, diarrhées profuses, vomissements incoercibles, coma prolongé, etc.

Le choc cardiogénique, du fait d'une altération de la contraction myocardique, conduit aussi à une hypoxie tissulaire par stagnation. Sa présentation hémodynamique classique correspond à un débit cardiaque effondré avec une élévation des pressions de remplissage (œdème pulmonaire) et des résistances vasculaires systémiques (vasoconstriction cutanée). Il est le plus souvent secondaire à un infarctus myocardique étendu, mais peut aussi être dû soit à une cardiomyopathie d'une autre origine, soit à une sidération myocardique transitoire (période postopératoire d'une chirurgie cardiaque, myocardite, hémorragie méningée, arrêt cardiaque récupéré, etc.) ou à une arythmie sévère empêchant une contraction myocardique organisée.

Le choc obstructif est dû à la constitution rapide d'un obstacle sur le système cardiovasculaire. Le tableau hémodynamique comporte un tableau voisin du choc cardiogénique avec un débit cardiaque diminué, associé à des pressions de remplissage et des résistances vasculaires systémiques augmentées. Les causes les plus fréquentes sont l'embolie pulmonaire massive et la tamponnade.

Le choc distributif est bien différent des autres types sus-décrits, du fait de la libération précoce de médiateurs de l'inflammation. Le choc septique en représente l'exemple type. Le tableau hémodynamique le plus fréquemment rencontré est celui d'un débit cardiaque normal ou élevé après correction de l'hypovolémie, avec des pressions de remplissage ventriculaire et des résistances vasculaires systémiques fortement diminuées. Cette diminution des résistances à l'éjection ventriculaire gauche permet de maintenir un volume d'éjection systolique voisin de la normale en dépit d'une atteinte fréquente de la contraction cardiaque. De plus, et à la différence des autres types de chocs, la consommation d'oxygène est augmentée et l'extraction en oxygène limitée du fait de troubles de la microcirculation, expliquant qu'un débit cardiaque même augmenté dans ce type de choc n'est pas forcément adapté à la situation métabolique.

Une réalité plus complexe

Cependant, si cette classification hémodynamique est un bon outil pédagogique, la réalité est bien plus complexe, car les états de choc associent au cours de leur évolution plusieurs mécanismes physiopathologiques. Ainsi, les états anaphylactiques, les traumatismes sévères, les brûlures étendues et les pancréatites extensives associent les aspects de chocs distributif et hypovolémique. De même, le choc septique combine des aspects de chocs distributif, hypovolémique et cardiogénique [1].

En fait, quelle qu'en soit l'étiologie, il existe des conséquences communes à tous les états de choc. En effet, la phase initiale se caractérise par une hypoperfusion tissulaire, induisant une série de mécanismes cellulaires compensatoires visant à maintenir un équilibre entre la production d'ATP et les besoins métaboliques. Dans un premier temps, l'augmentation de l'extraction en oxygène (EO_2) jusqu'à un certain seuil permet de maintenir une consommation tissulaire en oxygène (VO_2) constante [4]. Au-delà de ce seuil critique, la cellule utilise le métabolisme anaérobie pour assurer une production minimale d'ATP, ce qui se traduit par la formation de lactate et de protons. En dépit de ces phénomènes adaptatifs, l'association d'une diminution brutale des apports en oxygène, en glucose et d'une acidose locale expose à des lésions cellulaires. Ultérieurement, la réanimation du choc, en permettant la revascularisation des tissus hypoperfusés, s'accompagne de phénomènes d'ischémie-reperfusion qui peuvent accélérer et exacerber les lésions initiales. Ainsi, tout type de choc, surtout s'il est sévère et prolongé, va induire une réaction inflammatoire systémique qui ajoutera ses propres conséquences au tableau hémodynamique initial : troubles de perméabilité capillaire à l'origine de l'œdème interstitiel, aggravant l'hypovolémie et altérant la diffusion de l'oxygène, activation de la coagulation à l'origine de microthromboses vasculaires, modifications médiateurs-dépendantes des propriétés systoliques et diastoliques ventriculaires entravant l'adaptation cardiaque à la situation hémodynamique, et altérations de la microcirculation changeant la répartition du débit cardiaque non seulement entre les différentes circulations, mais aussi à l'intérieur même des tissus et organes.

Réaction inflammatoire

Initialisation

L'inflammation est une réponse physiologique normale, immédiate et transitoire à toute agression compromettant l'intégrité de l'organisme. Si le résultat final de la plupart des chocs est une réponse inflammatoire apparemment excessive, participant à son tour à l'entretien des troubles microcirculatoires (vasodilatation, œdème, obstructions capillaires) et à la dysoxie cellulaire, les facteurs déclenchants sont nombreux et divers : infection par des micro-organismes (bactéries, virus, parasites, champignons), agents

physiques (traumatismes, chaleur, froid, radiations), agents chimiques (caustiques, toxiques, venins), corps étrangers, défaut de vascularisation (nécrose ischémique), agression dysimmunitaire (allergies, auto-immunité) [5, 6].

La réponse de l'hôte à une agression fait appel à des mécanismes de défense variés et coordonnés, regroupés en deux grands systèmes biologiques, l'immunité innée et l'immunité adaptative. L'étape clé de la réponse immunitaire innée, qui représente la première ligne de défense, est la reconnaissance de « motifs » moléculaires exprimés par les pathogènes (*Pathogen-Associated Molecular Patterns* [PAMPs]) ou des molécules endogènes libérées lors de dommages cellulaires (*Danger-Associated Molecular Patterns* [DAMPs]), tels que des composants de la matrice extracellulaire (acide hyaluronique, fibronectine) ou des composants intracellulaires normalement absents du milieu extracellulaire (ATP, acide urique, protéines nucléaires, ARN endogène, ADN cellulaire, mitochondries, etc.) [6, 7]. La reconnaissance des PAMPs et des DAMPs s'effectue par des récepteurs spécifiques (*Pattern-Recognition Receptors* [PRRs]) qui peuvent être solubles ou cellulaires, et dans ce cas présents soit à la surface, soit dans les compartiments intracytoplasmiques des cellules de l'immunité innée et de certains épithéliums [8]. Si les récepteurs cytosoliques sont assez restreints dans leur capacité de reconnaissance et leur expression tissulaire, la découverte des récepteurs membranaires de type *Toll* (*Toll-Like Receptors* [TLRs]) a constitué un progrès majeur dans la compréhension des mécanismes d'initiation de la réponse inflammatoire [9]. L'expression des TLRs est quasi-ubiquitaire ; ils sont notamment exprimés par les cellules de l'immunité innée, par les lymphocytes, les cellules endothéliales et par les cellules épithéliales naturellement en contact avec le milieu extérieur (épiderme, épithélium respiratoire et digestif) [10]. Schématiquement, les TLRs sont des récepteurs transmembranaires de type I qui activent des voies de signalisation aboutissant à l'engagement de plusieurs facteurs de transcription, tels que NF-κB, contrôlant l'expression de centaines de gènes impliqués dans l'inflammation et l'immunité [11]. Ils induisent notamment l'expression de molécules impliquées dans le recrutement et l'activation cellulaire au site de l'infection, telles que des cytokines, des chimiokines ou des molécules d'adhésion. L'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est également sous la dépendance de NF-κB.

La stimulation des TLRs aboutit ainsi à une sécrétion rapide et importante de cytokines pro-inflammatoires. Il est donc crucial que les voies de signalisation des TLRs puissent être régulées afin de limiter leur activation non contrôlée et permettre la résolution de la réponse inflammatoire lorsque l'agression initiale est éradiquée. Les mécanismes de régulation négative sont multiples et ils interviennent à presque tous les niveaux des voies de signalisation dépendantes des TLRs.

Étapes

Les étapes qui succèdent à l'initialisation ont été schématisées par Bone [12]. La réponse de l'organisme à toute agression s'effectue en cinq étapes d'intensité progressive qui vont se succéder.

Au cours de la première étape, les médiateurs pro-inflammatoires, libérés de façon précoce suite à l'agression, exercent leurs effets bénéfiques localement, en augmentant la perméabilité vasculaire, l'adhésion, la migration et l'action des polynucléaires et en favorisant la reconstruction tissulaire. Pour contrôler leur action, l'organisme réagit en initiant une réaction anti-inflammatoire.

La deuxième étape intervient lorsque l'agression initiale est suffisamment sévère ou prolongée. Les défenses locales sont insuffisantes, les médiateurs apparaissent alors dans la circulation systémique et ont pour but de solliciter de nouvelles défenses.

La troisième étape correspond à une réaction inflammatoire systémique massive et les premiers signes du syndrome de réponse inflammatoire systémique (*Systemic Inflammatory Response Syndrome* [SIRS]) apparaissent (tachycardie, tachypnée, fièvre ou hypothermie, etc.). La traduction clinique sera l'état de choc, avec apparition d'une ou plusieurs défaillances d'organe, entraînant potentiellement le décès. À ce niveau :

- soit la quantité de médiateurs pro-inflammatoires libérés est trop importante, et la réponse anti-inflammatoire est dépassée ;
- soit la quantité de médiateurs pro-inflammatoires n'est pas excessive, mais la réponse anti-inflammatoire est insuffisante ;
- soit une deuxième agression intervient, ne permettant pas la maîtrise de la balance pro- et anti-inflammatoire.

La quatrième étape est définie par une réaction anti-inflammatoire trop intense, la balance pro- et anti-inflammatoire étant perturbée, ou la production de médiateurs anti-inflammatoires étant excessive. Cette phase d'immunosuppression (*Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome* [CARS]) augmente la fréquence des infections secondaires.

La cinquième phase, étape finale, correspond au développement du syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV). Il peut être secondaire, soit à l'existence d'une inflammation non contrôlée et persistante (SIRS prédominant), soit à la persistance de l'immunosuppression (CARS prédominant), soit à

des périodes d'inflammation sévère et d'immunosuppression, pouvant aboutir à la guérison si un équilibre de la balance pro- et anti-inflammatoire peut être restauré.

Médiateurs de l'inflammation

La reconnaissance d'un pathogène par les PRRs des macrophages et cellules dendritiques tissulaires induit l'activation et la translocation nucléaire de facteurs de transcription, dont NF-κB qui contrôle la transcription de nombreux médiateurs de l'inflammation. Les médiateurs inflammatoires peuvent être séparés en différentes classes selon leurs propriétés biochimiques : les amines vasoactives (histamine, bradykinine, sérotonine), les peptides vasoactifs (substance P, produits de dégradation de la fibrine), les cytokines (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, INF-γ, IFN-β), les chimiokines (IL-8, KC, MCP-1 CXCL5), les molécules d'adhésion (VCAM, ICAM, P-selectin), les médiateurs lipidiques (PAF, eicosanoïdes), les anaphylatoxines du complément (C3a et C5a) et la NO-synthase inductible (iNOS) qui augmente la production du NO, molécule qui entraîne une relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires et donc une vasodilatation. Ces différents médiateurs contribuent de manière complémentaire à l'initiation et à l'entretien de la réaction inflammatoire locale : augmentation du débit sanguin local, chimiotactisme, adhésion aux cellules endothéliales et diapédèse des polynucléaires neutrophiles, activation de mécanismes microbicides humoraux (anticorps naturels, complément) et cellulaires (phagocytose et bactéricidie).

Cytokines

Les cytokines sont des messagers protéiques intercellulaires impliqués dans des processus biologiques très variés : croissance et différenciation cellulaire, réparation et remodelage tissulaire et régulation de la réponse immunitaire. Au cours d'une agression, les cytokines jouent un rôle crucial dans l'amplification de la réponse immunitaire innée et dans le développement de la réponse immunitaire adaptative. Les cytokines pro-inflammatoires contribuent au déclenchement, à l'entretien et à l'amplification de la réaction inflammatoire de par leurs fonctions biologiques pléiotropiques : adhésion et activation des polynucléaires neutrophiles, perméabilisation sélective de l'endothélium, induction de la production de nouveaux médiateurs inflammatoires, etc.

Les cytokines TNF-α et IL-1β sont des médiateurs primaires de la réaction inflammatoire et de nombreuses études ont mis en évidence leur rôle crucial dans la pathogenèse des défaillances d'organe secondaires à une inflammation systémique. Après injection d'endotoxine bactérienne, les concentrations plasmatiques de TNF-α et l'IL-1β augmentent rapidement mais transitoirement [13]. L'administration de TNF-α ou d'IL-1β est capable de reproduire les caractéristiques biologiques du challenge endotoxinique. L'IL-6 est également une cytokine précoce de la réponse inflammatoire qui est sécrétée après administration d'endotoxine, de TNF-α ou d'IL-1β [14]. Elle est donc un médiateur secondaire et démontre des propriétés à la fois pro- et anti-inflammatoires. D'une part, l'IL-6 augmente l'expression de molécules d'adhésion, le recrutement des leucocytes au site de l'infection et la production de PAF par les macrophages ; d'autre part, elle exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TNF-α et d'IL-1β, et promeut la synthèse de médiateurs anti-inflammatoires comme le TGF-β, les récepteurs solubles du TNF-α (sTNF-R), ou le récepteur antagoniste de l'IL-1 (IL-1ra) [15]. En pathologie humaine, les taux circulants de cytokines pro-inflammatoires sont relativement peu élevés chez les patients septiques et apparaissent déjà en décroissance au moment de la consultation initiale. La persistance de concentrations élevées de TNF-α ou d'IL-6 semble être mieux corrélée au pronostic défavorable qu'une seule mesure élevée [16].

Effecteurs solubles de l'immunité

Après les barrières cutanées et muqueuses, les médiateurs solubles sont la première ligne de défense contre l'agression. Ils agissent immédiatement par interaction moléculaire avec l'agent pathogène et peuvent induire des lésions cellulaires aboutissant à la mort du pathogène, ou faciliter sa phagocytose (opsonisation) et recruter les cellules de l'immunité innée sur le site de l'agression (effet chémo-attractant).

Le système du complément, premier effecteur de l'immunité innée découvert au début du XX^{e} siècle, est constitué par un ensemble de protéines s'activant en cascade par clivage enzymatique. L'initiation se fait soit par fixation de C1 au domaine constant d'immunoglobulines au sein d'un complexe immun circulant (voie classique), soit par activation directe par des motifs moléculaires présents au sein des parois bactériennes (sucres, lipopeptides), dite voie alterne. Quelle que soit la voie utilisée, l'activation du complément aboutit à la formation d'une C3 convertase qui clive le facteur C3 en C3a et C3b. Le facteur C3b permet la formation de la C5 convertase qui clive le facteur C5 en C5a et C5b. Le facteur C5b se lie à la paroi bactérienne et recrute les facteurs C6-9 pour former le complexe d'attaque membranaire qui crée un pore dans la paroi bactérienne aboutissant à la mort du pathogène par choc osmotique. Par ailleurs, le facteur C3b peut également se

fixer sur les parois des bactéries et faciliter alors leur opsonisation par sa fixation avec des récepteurs membranaires au complément situés à la surface des cellules phagocytaires. Enfin, les protéines C3a et C5a, appelées anaphylatoxines, ont des propriétés chimiotactiques et pro-inflammatoires aboutissant au recrutement de cellules de l'immunité innée au site de l'infection [15].

Activation cellulaire

Les défenses de l'homme comprennent :

- les cellules endothéliales et les molécules qu'elles expriment (adhésion) ou qu'elles sécrètent (chémokines, cytokines, médiateurs lipidiques, NO, etc.) ;
- les macrophages et les produits qu'ils sécrètent (TNF, IL-1, IL-6, IL-8) ;
- les neutrophiles et les produits résultant de leur dégranulation ;
- les plaquettes et leur fonction de coagulation ;
- les lymphocytes T et B et de nombreuses autres substances.

Tous ces médiateurs interagissent entre eux de manière complexe, pouvant amener dans des cas favorables à la guérison, et dans d'autres cas au SDMV et au décès.

Cellules endothéliales

Les cellules endothéliales, en réponse à un stimulus, expriment à leur surface des molécules d'adhésion (sélectines et intégrines) permettant l'ancrage puis le passage des neutrophiles au niveau du site inflammatoire, attirés par différents médiateurs (chémokines, lipides, cytokines, NO) [17]. Ces cellules produisent également du *platelet-activating factor*, qui attire les plaquettes et active les neutrophiles, des facteurs de dégranulation des neutrophiles, et des facteurs liant ou hydrolysant l'endotoxine bactérienne. Ainsi, l'endothélium est un participant très actif de la réponse inflammatoire, mais aussi de la régulation du flux sanguin. Le NO, vasodilatateur libéré à partir de l'endothélium vasculaire, permet le maintien du flux sanguin organique à des valeurs physiologiques ; mais dans des conditions pathologiques de choc, une forme inductible de NO (iNOS), stimulée par le TNF ou l'IL-1, peut produire une grande quantité de NO responsable des dysfonctions cellulaires pouvant conduire à un SDMV [18]. En effet, le NO est également un médiateur intervenant aussi bien au niveau de l'adhésion que de l'activation des neutrophiles.

Granulocytes

Les granulocytes sont caractérisés par leur noyau polylobé et sont séparés en polynucléaires basophiles, éosinophiles et neutrophiles (PNN). Ces cellules contiennent également des granules intracytoplasmiques dont le contenu peut être extériorisé (exocytose). Les PNN représentent la plus grande population des leucocytes circulants et jouent un rôle central dans la défense contre les bactéries, comme en témoigne la susceptibilité particulière des patients neutropéniques aux infections bactériennes sévères. En présence de stimuli inflammatoires locaux, les cellules endothéliales expriment des molécules d'adhésion qui permettent l'adhérence des PNN puis le franchissement de l'endothélium vasculaire par diapédèse et la migration par chimiotactisme jusqu'au site de l'infection. Ils exercent alors une activité antimicrobienne par de multiples mécanismes :

- phagocytose et destruction des pathogènes après fusion du phagosome avec les lysosomes au contenu acide et contenant des enzymes capables de produire des dérivés radicalaires de l'oxygène ;
- sécrétion de nombreuses molécules cytotoxiques par l'exocytose de leurs granules cytoplasmiques (myéloperoxydase, élastase, défensines, cathélicidines, cathepsine G) ;
- extériorisation de l'ADN sous forme de fibres organisée en réseau [19]. Ces NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*), riches en serine protéases et peptides antimicrobiens, forment un réseau dense qui ralentit la dissémination bactérienne [20].

Il faut préciser que certaines des substances microbicides excrétées par les PNN sont toxiques pour les tissus ou les cellules de l'hôte (myéloperoxydase, élastase) et qu'elles contribuent aux dommages tissulaires consécutifs à une agression.

Monocytes-macrophages

Les monocytes sont des cellules mononucléées circulantes dérivées de la lignée myéloïde et sont les précurseurs des macrophages tissulaires. Lors d'un stimulus inflammatoire, les monocytes sont de plus capables de se différencier en cellules dendritiques dites inflammatoires [21]. Ces cellules expriment de nombreux TLRs et sont capables de sécréter des cytokines pro- et anti-inflammatoires. Il existe plusieurs sous-populations de monocytes qui se distinguent par l'expression de la molécule CD16 et par une sécrétion différentielle de cytokines, les monocytes CD16 + sécrétant plutôt des cytokines pro-inflammatoires, les

monocytes CD16 − ayant un profil de sécrétion plutôt anti-inflammatoire. Les monocytes/macrophages ont des capacités de phagocytose et de présentation de l'antigène aux lymphocytes T par l'intermédiaire de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II) qui leur confèrent d'une part un rôle bactéricide, et d'autre part un rôle dans l'initiation de l'immunité adaptative.

Cellules dendritiques

À l'interface entre immunité innée et immunité adaptative, les cellules dendritiques (CDs) sont les cellules présentatrices d'antigènes les plus caractéristiques, spécialisées dans la capture et la présentation d'antigènes aux lymphocytes T. Ces cellules sont présentes dans la plupart des tissus du système réticulo-endothélial et sont particulièrement abondantes dans les organes en contact avec l'environnement extérieur (peau et muqueuses). Les CDs expriment de nombreux PRRs, ce qui leur permet de détecter l'invasion tissulaire par un pathogène, et sont capables d'initier et d'orienter la réponse adaptative. Les stimuli inflammatoires augmentent le *turnover* des CDs [22] et induisent une différenciation des monocytes en CDs [23]. En effet, en réponse à un stimulus inflammatoire ou infectieux, les monocytes qui expriment le marqueur de surface CD16 ont la capacité de capter l'antigène dans les tissus périphériques et de se différencier en CDs dites « inflammatoires » qui vont migrer dans les organes lymphoïdes et présenter un phénotype activé [24]. Ce phénomène est principalement dépendant de la stimulation des TLRs qui jouent ainsi un rôle crucial dans l'induction de la différenciation des monocytes [21, 25].

Variations individuelles

La susceptibilité d'un hôte à une agression donnée peut être liée à des facteurs anatomiques ou biologiques acquis, mais de nombreuses études ont également démontré le poids des facteurs génétiques dans la réponse à l'agression.

Âge et comorbidités

L'âge est certainement le principal facteur de risque d'évolution défavorable au cours d'un état de choc. Plusieurs raisons expliquent la susceptibilité particulière du sujet âgé à l'agression : fréquence des comorbidités et des dysfonctions chroniques d'organes, moindre réserve physiologique avec défaillance d'organe plus précoce et sénescence du système immunitaire [26]. Par ailleurs, grâce aux progrès de la médecine, de nombreuses pathologies sont devenues chroniques, mais exposent à une augmentation du risque infectieux (diabète, chimiothérapie, immunosuppression, transplantation, infection par le VIH) et jouent un rôle pronostique péjoratif [27].

Influence génétique

La réponse de l'organisme à l'agression passe par une réaction inflammatoire extrêmement complexe, constituée de cascades d'activation et d'inhibition interagissant entre elles, dont les effets bénéfiques ou délétères dépendent des quantités de médiateurs sécrétées. Les modèles cellulaires et animaux ont clairement démontré que l'absence ou l'insuffisance d'un seul des éléments de cette réaction suffit à la rendre inefficace ou incontrôlée. Les études prospectives portant sur les jumeaux homozygotes ont permis de révéler le poids de la génétique dans la susceptibilité aux infections [28]. Ces 15 dernières années, de nombreux variants génétiques susceptibles de modifier la relation hôte-pathogène ont été étudiés [29, 30]. Ces variants, appelés polymorphismes lorsqu'ils sont présents chez plus de 1 % de la population, correspondent le plus souvent à des mutations ponctuelles de gènes de protéines impliquées dans la reconnaissance de l'agent infectieux, la cascade inflammatoire ou le système de coagulation [31]. Certains polymorphismes sont particulièrement associés à la susceptibilité ou au devenir des infections sévères. Ainsi, des polymorphismes des récepteurs TLR1, TLR2, TLR4 et TLR5 ont été associés à une susceptibilité accrue aux infections bactériennes et au sepsis sévère [32, 33]. De même, des polymorphismes génétiques influençant la réponse inflammatoire (gènes des cytokines TNF-α, IL-1, IL-6 et IL-10, de la protéine kinase IRAK-1 de la voie NF-κB) ont été associés à la sévérité du choc septique [34, 35]. Certains polymorphismes du système HLA de classe II protègent contre le risque de développer un syndrome de choc toxique au cours d'une infection à *Streptococcus pyogenes* en diminuant l'interaction moléculaire entre le superantigène streptococcique, le récepteur du lymphocyte T (TCR) et la molécule du CMH-II et en contrôlant ainsi la réponse cytokinique [36]. Enfin, des polymorphismes génétiques qui favorisent l'hypercoagulabilité (facteur V Leiden) ou l'inhibition de la fibrinolyse (PAI-1) ont également été associés à une aggravation du pronostic au cours du sepsis sévère [37].

Immunodépression post-agressive

Grâce aux progrès thérapeutiques, la majorité des patients pris en charge en réanimation survivent à l'agression initiale. Néanmoins, ces patients présentent une susceptibilité particulière aux infections nosocomiales qui grèvent significativement leur pronostic. Au-delà des facteurs de risque classiques liés aux soins, aux comorbidités et à la sévérité de l'affection aiguë, il est désormais clairement établi que les patients considérés comme immunocompétents et ayant survécu à la phase initiale d'un état de choc présentent des manifestations cliniques évocatrices d'une immunodépression acquise. La variété des complications infectieuses observées dans ce contexte, notamment bactériennes et en particulier les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique, mais également les réactivations de virus latents du groupe *Herpes* (cytomégalovirus et *herpes simplex virus*) [38, 39], ou encore les infections fongiques invasives [40, 41], suggèrent l'existence d'un déficit immunitaire complexe affectant les cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative.

Les travaux expérimentaux ont permis de préciser le rôle de la réponse anti-inflammatoire systémique, caractérisée par la synthèse de médiateurs anti-inflammatoires dont l'IL-10, et des inhibiteurs de cytokines pro-inflammatoires comme le récepteur soluble du TNF-α ou le récepteur antagoniste de l'IL-1 (IL-1ra) [15]. Si cette réponse anti-inflammatoire était initialement considérée comme une réponse adaptée du système immunitaire faisant suite à la réponse pro-inflammatoire, elle peut aboutir à une dysfonction immunitaire caractérisée par une désactivation des monocytes, un défaut de migration des polynucléaires neutrophiles, l'apoptose et des anomalies fonctionnelles des cellules dendritiques et des lymphocytes [42, 43].

Conclusion

Si la physiopathologie des états de choc a longtemps reposé sur les seuls événements hémodynamiques, une réaction inflammatoire, quasi constante quel que soit le type d'état de choc, est responsable, lorsqu'elle est incontrôlée, de la plupart des lésions tissulaires aboutissant au SDMV précoce. Les patients survivant à l'agression initiale sont susceptibles de développer une dysfonction immunitaire acquise complexe, rendant compte de la fréquence des infections secondaires et de la survenue d'un SDMV tardif.

Références

[1] Thijs L.G. *The circulatory effects of septic shock. Septic shock.* In: Vincent J.L., Thijs L.G., eds. Berlin: Springer-Verlag; 1987:161–178.

[2] Giannoudis P.V. Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update. *Injury.* 2003;34:397–404.

[3] Boomer J.S., To K., Chang K.C., et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *Jama.* 2011;306:2594–2605.

[4] Schumacker P.T., Cain S.M. The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med.* 1987;13:223–229.

[5] Murphy T.J., Paterson H.M., Mannick J.A., et al. Injury, sepsis, and the regulation of Toll-like receptor responses. *J Leukoc Biol.* 2004;75:400–407.

[6] Zhang Q., Raoof M., Chen Y., et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 2010;464:104–107.

[7] Chong D.L., Sriskandan S. Pro-inflammatory mechanisms in sepsis. *Contrib Microbiol.* 2011;17:86–107.

[8] Kawai T., Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity.* 2011;34:637–650.

[9] Pene F., Mira J.P., Chiche J.D. Nobel Prize laureates pave the way for therapeutic advances in sepsis. *Intensive Care Med.* 2012;38:183–185.

[10] Athman R., Philpott D. Innate immunity via Toll-like receptors and Nod proteins. *Curr Opin Microbiol.* 2004;7:25–32.

[11] Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2004;4:499–511.

[12] Bone R.C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med.* 1996;125:680–687.

[13] Michie H.R., Manogue K.R., Spriggs D.R., et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med.* 1988;318:1481–1486.

[14] Shalaby M.R., Waage A., Aarden L., et al. Endotoxin, tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1 induce interleukin 6 production in vivo. *Clin Immunol Immunopathol.* 1989;53:488–498.
[15] Jean-Baptiste E. Cellular mechanisms in sepsis. *J Intensive Care Med.* 2007;22:63–72.
[16] Gogos C.A., Drosou E., Bassaris H.P., et al. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis.* 2000;181:176–180.
[17] Pate M., Damarla V., Chi D.S., et al. Endothelial cell biology: role in the inflammatory response. *Adv Clin Chem.* 2010;52:109–130.
[18] Zamora R., Vodovotz Y., Billiar T.R. Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases. *Mol Med.* 2000;6:347–373.
[19] Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303:1532–1535.
[20] Clark S.R., Ma A.C., Tavener S.A., et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med.* 2007;13:463–469.
[21] Cheong C., Matos I., Choi J.H., et al. Microbial stimulation fully differentiates monocytes to DC-SIGN/CD209(+) dendritic cells for immune T cell areas. *Cell.* 2010;143:416–429.
[22] Shortman K., Naik S.H. Steady-state and inflammatory dendritic-cell development. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:19–30.
[23] Kamath A.T., Henri S., Battye F., et al. Developmental kinetics and lifespan of dendritic cells in mouse lymphoid organs. *Blood.* 2002;100:1734–1741.
[24] Geissmann F., Jung S., Littman D.R. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity.* 2003;19:71–82.
[25] Krutzik S.R., Tan B., Li H., et al. TLR activation triggers the rapid differentiation of monocytes into macrophages and dendritic cells. *Nat Med.* 2005;11:653–660.
[26] Plackett T.P., Boehmer E.D., Faunce D.E., et al. Aging and innate immune cells. *J Leukoc Biol.* 2004;76:291–299.
[27] Brun-Buisson C., Doyon F., Carlet J., et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *Jama.* 1995;274:968–974.
[28] Burgner D., Jamieson S.E., Blackwell J.M. Genetic susceptibility to infectious diseases: big is beautiful, but will bigger be even better? *Lancet Infect Dis.* 2006;6:653–663.
[29] Arcaroli J., Fessler M.B., Abraham E. Genetic polymorphisms and sepsis. *Shock.* 2005;24:300–312.
[30] Bochud P.Y., Bochud M., Telenti A., et al. Innate immunogenetics: a tool for exploring new frontiers of host defence. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:531–542.
[31] Joram N., Lopez E., Texereau J., et al. Genetic polymorphisms and infections. *Med Mal Infect.* 2006;36:314–321.
[32] Texereau J., Chiche J.D., Taylor W., et al. The importance of Toll-like receptor 2 polymorphisms in severe infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2005;41(Suppl 7):S408–S415.
[33] Wurfel M.M., Gordon A.C., Holden T.D., et al. Toll-like receptor 1 polymorphisms affect innate immune responses and outcomes in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:710–720.
[34] Mira J.P., Cariou A., Grall F., et al. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *Jama.* 1999;282:561–568.
[35] Arcaroli J., Silva E., Maloney J.P., et al. Variant IRAK-1 haplotype is associated with increased nuclear factor-kappaB activation and worse outcomes in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1335–1341.
[36] Kotb M., Norrby-Teglund A., McGeer A., et al. An immunogenetic and molecular basis for differences in outcomes of invasive group A streptococcal infections. *Nat Med.* 2002;8:1398–1404.
[37] Hermans P.W., Hazelzet J.A. Plasminogen activator inhibitor type 1 gene polymorphism and sepsis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2005;41(Suppl 7):S453–S458.
[38] Limaye A.P., Kirby K.A., Rubenfeld G.D., et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *Jama.* 2008;300:413–422.
[39] Luyt C.E., Combes A., Deback C., et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:935–942.
[40] Bougnoux M.E., Kac G., Aegerter P., et al. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med.* 2008;34:292–299.

[41] Meersseman W., Vandecasteele S.J., Wilmer A., et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:621–625.
[42] Xiao W., Mindrinos M.N., Seok J., et al. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med.* 2011;208:2581–2590.
[43] Grimaldi D., Llitjos J.F., Pene F. Post-infectious immune suppression: a new paradigm of severe infections. *Med Mal Infect.* 2014;44:455–463.

CHAPITRE 164

Choc hémorragique et hypovolémique

A. Harrois; J. Duranteau

Introduction

L'état de choc hypovolémique fait suite à une baisse de volume intravasculaire suffisante pour compromettre la stabilité hémodynamique et engendrer une hypotension avec des signes d'altération de la perfusion des organes. La déshydratation liée à des pertes par vomissements, diarrhées ou pertes insensibles ainsi que la spoliation sanguine dans le cadre d'une hémorragie peuvent mener à un choc hypovolémique. Le choc hémorragique, que nous aborderons plus spécifiquement, se caractérise par une baisse du transport en oxygène et une baisse de la perfusion tissulaire, responsables d'une hypoxie tissulaire, voire d'une ischémie tissulaire, qui peuvent contribuer au développement de défaillances viscérales.

Les principales causes d'hémorragie entraînant un état de choc comprennent les hémorragies traumatiques, gastro-intestinales, obstétricales et périopératoires. Si la physiologie du choc hémorragique est commune aux différentes étiologies, la thérapeutique diffère selon celles-ci. Nous nous axerons principalement sur le traitement du choc hémorragique traumatique.

Physiologie du choc hémorragique

Répartition de la masse sanguine et estimation de la perte sanguine

Le volume sanguin circulant se distribue dans les différents secteurs vasculaires de l'organisme : le réseau artériel, la microcirculation et le réseau veineux ; 70 % du volume circulant est contenu dans le système veineux dont un tiers est situé au niveau de la circulation splanchnique [1]. La masse sanguine absolue dépend du poids du patient et peut être estimée à 70 mL/kg [2]. L'hémorragie entraîne une baisse de la masse sanguine sans engendrer d'anémie initialement (le taux d'hémoglobine (Hb) est un mauvais reflet de l'importance de l'hémorragie à la phase aiguë). La conséquence de l'hémorragie est une baisse de la volémie qui, lorsqu'elle est compensée par un remplissage vasculaire, abaisse le taux d'Hb. Si on néglige les pertes volémiques liées à la diurèse et aux pertes insensibles, le taux d'Hb d'un patient lors de la réanimation du choc hémorragique dépend du taux d'Hb initial, du volume de remplissage vasculaire administré et de la perte sanguine (fig. 164.1). L'interprétation du taux d'Hb en fonction de la quantité de remplissage vasculaire administrée peut donc renseigner sur l'importance de la perte sanguine liée à l'hémorragie (fig. 164.1).

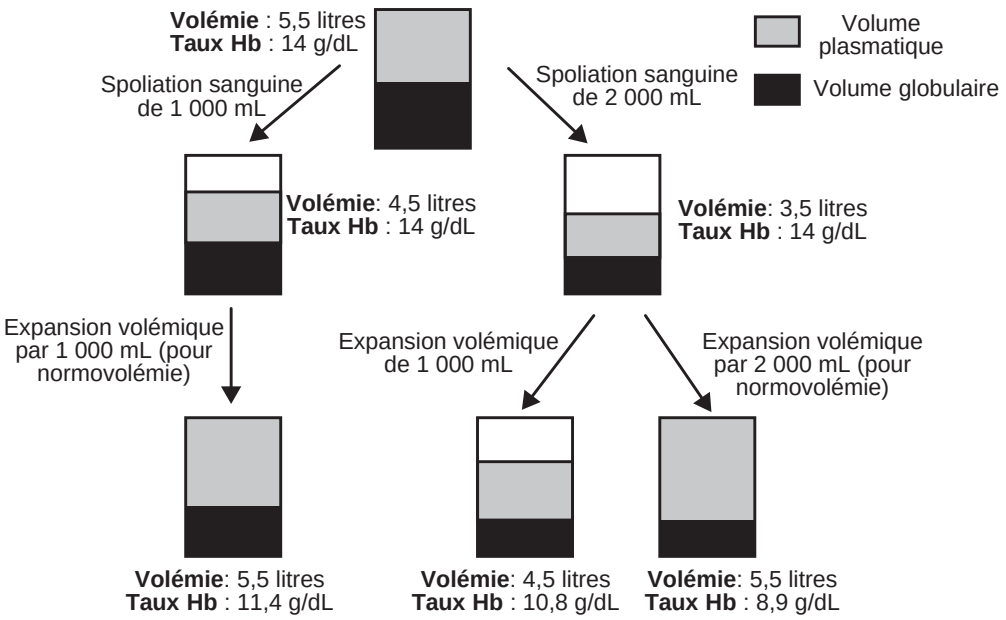


FIG. 164.1 **Effet du remplissage vasculaire sur la valeur du taux d'hémoglobine (Hb) au cours du choc hémorragique en fonction de la spoliation sanguine et du volume d'expansion volémique.**
L'hématocrite reste stable dans les suites immédiates de l'hémorragie avant toute réanimation mais la volémie est abaissée. Au cours de la phase réanimatoire, un remplissage vasculaire identique a des effets différents selon l'importance de la spoliation sanguine.

Réponse physiologique à l'état de choc hémorragique

Face à une baisse aiguë de la volémie liée à une perte sanguine, l'organisme met en place des mécanismes d'adaptation, principalement par le biais d'une activation du système sympathique, dont l'intensité dépend de l'importance de la perte sanguine. L'hypovolémie entraîne une baisse du retour veineux qui engendre à terme une hypotension. Des mécanismes adaptatifs sont immédiatement mis en jeu pour limiter les effets de l'hypovolémie sur la perfusion des organes et des tissus. Ces mécanismes adaptatifs interviennent au niveau macrocirculatoire par la modulation du système nerveux autonome, microcirculatoire et au niveau cellulaire par une adaptation de la bioénergétique cellulaire.

Adaptation macrocirculatoire

L'hypovolémie est à l'origine d'une perte de volume sanguin face à laquelle l'organisme s'adapte par une stimulation sympathique. La stimulation sympathique est initiée par le biais des barorécepteurs artériels carotidiens et aortiques (barorécepteurs à haute pression) ainsi que par les barorécepteurs cardio-pulmonaires à basse pression. Les barorécepteurs sont des mécanorécepteurs sensibles à la déformation des vaisseaux dont les afférences font relais au niveau d'un noyau bulbaire : le noyau du tractus solitaire (NTS). À l'état de base, le NTS est stimulé en permanence par un tonus nerveux en provenance des afférences baroréflexes. Cette stimulation du NTS active les neurones parasympathiques et inhibe les neurones sympathiques. Lors d'une hémorragie, la diminution de la volémie et de la pression artérielle conduit à une moindre stimulation des baroréflexes et à une diminution du trafic nerveux afférent et donc à une moindre stimulation du NTS. Il se produit alors une diminution de l'inhibition exercée par le NTS sur les efférences sympathiques conduisant à une augmentation de l'activité sympathique (augmentation de l'inotropisme, du chronotropisme, vasoconstriction artérielle et veineuse, stimulation du système rénine-angiotensine) et à une baisse du tonus parasympathique (tachycardie). L'activité sympathique engendre également une redistribution du volume sanguin vers les organes dits nobles, que sont le cœur et le cerveau, au détriment des circulations splanchniques, rénales et musculo-cutanées. L'objectif de cette redistribution est de maintenir un transport en oxygène adapté aux besoins myocardiques et cérébraux.

La vasoconstriction veineuse est à l'origine d'une augmentation du retour veineux vers le cœur droit qui améliore le volume d'éjection du ventricule droit, augmentant ainsi la précharge cardiaque gauche et par voie de conséquence le débit cardiaque. La pression motrice qui assure le retour veineux est définie par le gradient entre la pression veineuse périphérique et la pression veineuse centrale. La pression veineuse

périphérique est la pression moyenne systémique (PSM) définie comme la pression régnant dans l'ensemble de la circulation en l'absence de débit (cœur arrêté). Cette PSM, normalement comprise entre 8 et 10 mmHg, est déterminée par le volume vasculaire, le tonus vasculaire veineux et la capacitance des vaisseaux systémiques. Le volume vasculaire est composé d'un volume non contraint (*unstressed volume*) correspondant au volume de sang que peuvent contenir les veines sans exercer de pression sur la paroi du vaisseau et le volume contraint (*stressed volume*) correspondant au volume de sang supplémentaire qui génère de la pression et induit la PSM. Comme la compliance veineuse est 30 à 50 fois supérieure à la compliance artérielle, le volume non contraint réside essentiellement dans le système veineux. Ce volume constitue une réserve de sang pour l'organisme. Il représente environ 70 à 80 % du volume sanguin total. La vasoconstriction veineuse permet d'augmenter le retour veineux en diminuant la capacitance de la circulation veineuse et en mobilisant le volume non contraint. C'est le fondement de la majorité des interventions réanimatoires que sont le remplissage vasculaire (hausse du volume contraint par augmentation du volume veineux global), le pantalon antichoc (hausse de la contrainte pariétale veineuse des membres inférieurs), ou les catécholamines (hausse de la contrainte pariétale veineuse).

La diminution de la pression hydrostatique capillaire induite par l'hypovolémie favorise les mouvements liquidiens transcapillaires avec un passage liquidien de l'interstitium vers le capillaire. L'initiation du transfert de liquide depuis l'interstitium vers le secteur vasculaire se fait de façon différée ce qui explique l'absence de dilution et la stabilité de l'hématocrite à la phase initiale de l'hémorragie. Toutefois, après un délai estimé à 1 heure, ces mouvements transcapillaires produisent une baisse de l'hématocrite responsable d'une diminution des résistances au retour veineux. Ainsi, ces mouvements transcapillaires participent à la reconstitution du retour veineux (élévation de la PSM) et du volume plasmatique.

Au total, le système nerveux sympathique entraîne une augmentation du retour veineux par une vasoconstriction veineuse, un transfert interstitiel d'eau et de sel, une hausse de la pression artérielle par vasoconstriction artérielle et une augmentation de la performance myocardique *via* un effet inotrope et chronotrope positif.

L'utilisation d'agent anesthésique ou sédatif dans le cadre du choc hémorragique entraîne une sympatholyse dont une des conséquences est une diminution de l'efficacité des mécanismes adaptatifs macrocirculatoires [3] qui peut aboutir à une hypotension sévère. Ainsi, si l'hémodynamique apparaît maintenue grâce à l'activation sympathique chez un malade conscient en ventilation spontanée, la nécessité de recourir à une anesthésie pour une intubation ou une procédure chirurgicale doit faire anticiper une dégradation de l'état hémodynamique du patient en état de choc hémorragique et impose de titrer les doses de médicaments anesthésiques [4, 5].

Adaptation microcirculatoire

Au niveau de la microcirculation, le transport artériel en oxygène (TaO_2 – transport par convection) est contrôlé par le tonus artériolaire, et l'extraction tissulaire en oxygène (EO_2) est déterminée par la conjonction du transport de l'oxygène par convection et du transport de l'oxygène par diffusion. La perfusion microvasculaire est directement dépendante de la différence de pression entre la pression à l'entrée du capillaire et la pression à la sortie du capillaire, du diamètre de l'artériole précapillaire et de la densité capillaire et inversement proportionnelle à la viscosité sanguine. La perfusion microvasculaire est naturellement hétérogène avec, au sein du même tissu, une distribution hétérogène de la perfusion en fonction des conditions de gradient de pression, des conditions rhéologiques et des demandes en oxygène.

Alors que les effets microcirculatoires de l'anémie au cours de l'hémodilution normovolémique ont été largement décrits, les conséquences microcirculatoires du choc hémorragique mériteraient des études complémentaires.

Lors de l'anémie normovolémique, on note une modification du comportement de la microcirculation avec une augmentation du nombre de capillaires perfusé (recrutement capillaire) [6, 7]. De plus, le flux capillaire est globalement augmenté [8, 9]. Il existe également une homogénéisation des hématocrites capillaires [10]. En effet, l'hyperhémie associée à la baisse de la viscosité sanguine homogénéise la répartition des globules rouges au niveau des bifurcations microcirculatoires et donc nivelle les hématocrites. Finalement, l'augmentation du débit capillaire, l'homogénéisation des hématocrites et le recrutement capillaire baissent les distances intercapillaires et facilitent ainsi la diffusion de l'oxygène (O_2) et son extraction au niveau des organes.

Au cours du choc hémorragique, l'hypovolémie s'associe à l'anémie. Toutefois, malgré des niveaux de pression artérielle bas, au cours de la phase initiale du choc hémorragique, la densité de capillaires perfusés ainsi que la vitesse des globules rouges dans le réseau microvasculaire apparaissent relativement bien préservées [11]. Ceci résulte d'une vasodilatation artériolaire et d'un recrutement capillaire. Le recrutement capillaire conduit à une homogénéisation des débits microcirculatoires avec une augmentation des capacités de diffusion de l'oxygène et une diminution de la distance entre les capillaires perfusés. Le concept de

« sensor » mobile que le globule rouge pourrait jouer est un concept très excitant qui apporte une vision moderne de la régulation du tonus microvasculaire. Cependant, si l'hémorragie n'est pas rapidement contrôlée, une dégradation microcirculatoire sera observée, avec ses conséquences en termes d'oxygénation tissulaire.

Adaptation du métabolisme cellulaire

Face à la diminution des apports énergétiques, les tissus mettent en place une série de mécanismes compensatoires visant à maintenir un équilibre entre la production d'adénosine triphosphate (ATP) et les besoins métaboliques. En premier lieu, une augmentation de l'extraction en oxygène (EO_2) permet de compenser la baisse du transport artériel en oxygène jusqu'à un certain seuil (appelé transport artériel en oxygène critique) et de maintenir une consommation tissulaire en oxygène (VO_2) constante. Au-delà de ce seuil critique, l'augmentation de l'EO_2 est insuffisante pour permettre un maintien de la VO_2. À ce stade, pour maintenir ses fonctions essentielles, la cellule utilise le métabolisme anaérobie pour assurer une production minimale d'ATP.

La mise en jeu de ce métabolisme anaérobie se traduit par la formation de lactate et de protons. Le taux de lactate des patients en état de choc hémorragique traumatique est d'ailleurs corrélé à la sévérité du choc [12]. L'évolution du lactate au cours de la réanimation du choc hémorragique est un bon élément pour juger de l'efficacité de la prise en charge thérapeutique et de l'évolutivité de l'hémorragie [13].

Plusieurs études suggèrent que les cellules seraient capables de diminuer leur métabolisme (suppression de certaines synthèses protéiques) face à la baisse des apports énergétiques afin de mettre en adéquation leurs besoins métaboliques et la production limitée d'ATP par voie anaérobie.

Conséquences de l'état de choc hémorragique prolongé

La pérennisation de l'état de choc hémorragique peut entraîner des dysfonctions d'organes. En effet, si les mécanismes cardiovasculaires adaptatifs sont efficaces à la phase aiguë du choc hémorragique et maintiennent une perfusion et des apports en O_2 adaptés aux besoins, ils peuvent devenir insuffisants lors de la prolongation du choc avec l'apparition d'une souffrance tissulaire secondaire à l'inflammation systémique non contrôlée et aux phénomènes d'ischémie-reperfusion tissulaire. L'hémorragie associée aux lésions tissulaires chez le patient polytraumatisé entraîne un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) [14] qui se traduit par une synthèse accrue de protéines pro-inflammatoires. Des cytokines d'expression précoces telles que HMGB1 sont surexprimées dès l'arrivée du patient en salle de déchoquage [15] dans une mesure proportionnelle à la sévérité des lésions traumatiques. HMGB1 entraîne une modification de la perméabilité de la barrière digestive [16] qui peut participer à la survenue du SDMV. De plus, HMGB1 active les macrophages qui sont susceptibles d'infiltrer les foyers ischémiques tissulaires [17] et de majorer ainsi l'inflammation locale au niveau des lésions tissulaires (notamment traumatiques). Alors que de nombreuses cytokines pro-inflammatoires sont produites, l'organisme sécrète également des protéines anti-inflammatoires dont l'interleukine 10 et le *transforming growth factor bêta* (TGFβ [18, 19] qui contrebalancent les effets pro-inflammatoires susmentionnés. Ce phénomène a été appelé CARS (*compensatory anti-inflammatory response syndrome*). L'équilibre est cependant instable puisqu'il est décrit des lésions en rapport avec les molécules pro-inflammatoires [20] ainsi qu'une immunosuppression liée à l'excès de cytokines anti-inflammatoires [21, 22], favorisant ainsi les infections dans les suites de la réanimation du choc hémorragique. Cette dépression immunitaire semble plus importante dans le cadre du choc hémorragique traumatique par rapport au choc hémorragique non traumatique [23]. Ainsi, l'attrition tissulaire et les lésions osseuses majorent les conséquences immunologiques de l'hémorragie.

Des données récentes ont apporté un regard nouveau sur le lien entre les lésions tissulaires traumatiques et l'inflammation. Les dommages cellulaires dus aux lésions traumatiques entraînent la mise en circulation de molécules intracellulaires susceptibles de déclencher une réponse inflammatoire. En effet, la rupture de l'intégrité des cellules entraîne un relargage dans la circulation des *damage-associated molecular pattern molecules* (DAMPs) susceptibles d'activer l'immunité innée, notamment les polynucléaires, par le biais de *toll-like receptors* (TLR9 particulièrement) ou de *formyl peptide receptors*. Ces DAMPs sont constitués de formyl peptides mitochondriaux, d'ADN mitochondrial [24] ou d'histones [25]. Les polynucléaires activés infiltrent les tissus et engendrent des lésions inflammatoires (pulmonaires notamment) par dégranulation. Les DAMPs sont produits aussi bien à proximité des lésions osseuses, qu'au niveau des tissus hépatique et musculaire lésés et constituent donc un lien fondamental entre l'attrition tissulaire traumatique et le SIRS. Pas moins de 70 % des protéines plasmatiques circulantes chez les patients traumatisés sont des protéines intracellulaires [26]. Ainsi, la survenue de défaillances viscérales précoces [27, 28] pourrait être expliquée par le SIRS rapidement déclenché suite à l'attrition tissulaire. Les DAMPs ont finalement les mêmes propriétés activatrices que les peptides bactériens lors d'un sepsis. Dans la théorie endosymbiotique,

les mitochondries seraient les descendantes de bactéries devenues intracellulaires par endocytose. Ainsi, les débris mitochondriaux des DAMPs entraînent un « sepsis endogène ». Cette activation est étendue puisque au cours de l'orage génique qui se produit dès les 4 à 12 heures suivant le traumatisme, 80 % des gènes humains subissent une modification de leur expression au niveau des leucocytes [29]. Il ne semble pas exister d'expression génique spécifique du polytraumatisme par rapport au sepsis [29], ainsi les voies activatrices de l'inflammation semblent être en grande partie commune à ces deux pathologies. De plus, lorsqu'on analyse le profil d'expression génique régulant l'inflammation (pro- et anti-inflammatoire), sous réserve que le transcriptome soit représentatif de l'expression protéique, il semble qu'il existe d'emblée à la fois une réponse pro-inflammatoire et une réponse anti-inflammatoire qui remet en question le dogme établi selon lequel ces deux phénomènes se succédaient dans le temps [30]. En effet, ces deux entités coexisteraient dès la phase initiale du traumatisme. La différence observée entre les patients qui présentent des complications posttraumatiques (infection, défaillance d'organe) et ceux qui ont une évolution simple réside dans l'intensité d'expression du SIRS et du CARS et pas dans le pattern des transcrits exprimés.

L'endothélium vasculaire est situé à l'interface entre le sang circulant et les tissus ce qui en fait une cible directe des phénomènes d'ischémie-reperfusion. Les fonctions de l'endothélium sont nombreuses à l'état physiologique puisqu'il est impliqué dans la régulation du tonus et de la perméabilité vasculaire et participe donc à la perfusion tissulaire. Il exerce également un rôle dans la coagulation en assurant l'équilibre pro-anticoagulant au contact du sang. L'activation endothéliale survient précocement au cours de l'ischémie-reperfusion et entraîne, entre autres, une adhésion leucocytaire sur le revêtement endothélial [31, 32]. Ce phénomène se produit principalement au niveau veinulaire et participe à l'obstruction capillaire en réduisant le diamètre efficace de la microcirculation. La dysfonction endothéliale générée par l'ischémie-reperfusion mène également à une fuite capillaire par augmentation de la perméabilité endothéliale. Cette fuite entraîne la formation d'œdèmes capillaires qui sont à l'origine de troubles de la diffusion de l'O_2 et majorent l'hypoxie tissulaire.

Diagnostic et détermination de l'origine du choc hémorragique

Le choc hémorragique traduit une perte sanguine suffisante pour dépasser les mécanismes d'adaptation physiologique du patient et entraîner une baisse de l'apport en O_2 et de la perfusion des organes. Les signes cliniques d'hypovolémie sont la traduction clinique des mécanismes d'adaptation physiologique à l'hypotension. Ainsi, les marbrures cutanées, la froideur des extrémités, l'altération de l'état de conscience et une oligurie sont les témoins de l'hypoperfusion tissulaire. La tachycardie témoigne de la stimulation sympathique et l'hypotension du dépassement de ces mécanismes d'adaptation. L'augmentation de la fréquence respiratoire traduit l'hypoxie tissulaire, voire l'acidose engendrée par l'état de choc. Différents stades cliniques de gravité au cours d'une hémorragie ont ainsi été proposés (tableau 164.1). Toutefois, si la présence d'un ou plusieurs de ces symptômes est un élément de gravité au cours d'une hémorragie, leur absence ne doit pas rassurer pour autant. Effectivement, une spoliation sanguine de l'ordre de 30 % de volume intravasculaire peut survenir chez les patients jeunes, vigiles, avec une PA conservée. De plus, lors d'une réduction du volume intravasculaire supérieure à 50 %, il peut survenir une bradycardie paradoxale associée à l'hypotension [33]. Cette bradycardie traduit une inhibition centrale sympathique qui permettrait un meilleur remplissage diastolique et contribuerait, en association avec la baisse de la postcharge secondaire à la sympathoinhibition, un mécanisme d'adaptation ultime de protection myocardique. Ainsi, une tachycardie supérieure à 120/minute, une hypotension ou une altération de l'état de conscience doivent rapidement faire débuter des manœuvres de réanimation. À l'extrême, une bradycardie paradoxale (associée à une hypotension) est une urgence volémique.

Tableau 164.1

Gravité clinique du choc hémorragique. Adapté de la classification du collège américain de chirurgie, *Advanced trauma life support manuel*, 1997.

Critères de sévérité de l'hémorragie	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Perte sanguine (mL)	< 750	750-1 500	1 500-2 000	> 2 000
Fréquence cardiaque (battement par minute)	< 100	> 100	> 120	> 140
Pression artérielle (mmHg)	Normale	Normale	Diminuée	Diminuée
Fréquence respiratoire (/min)	14-20	20-30	30-40	> 40
Débit urinaire (mL/h)	> 30	20-30	5-15	< 5
Système nerveux central	Légère anxiété	Anxiété modérée	Anxiété, confusion	Léthargie

En obstétrique, l'hémorragie du post-partum est définie d'après la World Health Organisation par la perte de plus de 500 mL de masse sanguine au cours des 24 premières heures suivant l'accouchement. L'étiologie d'une hémorragie obstétricale implique plusieurs facteurs qui peuvent être rassemblés en cinq groupes : les anomalies placentaires, les désordres de la coagulation, les dilacérations et traumatismes, les rétentions utérines et enfin la cause la plus fréquente que constitue l'atonie utérine [34]. Les lésions cervicovaginales sont à rechercher soigneusement par un examen sous valve surtout en cas d'extraction instrumentale puisqu'elles peuvent bénéficier d'une suture simple. L'hémorragie obstétricale doit ensuite faire rechercher une délivrance incomplète par l'examen de la cavité utérine sous anesthésie générale ou péridurale. Lorsque le saignement persiste malgré la révision utérine, l'administration de médicaments utérotoniques (ocytociques, prostaglandines), afin de renforcer la contraction utérine, devient nécessaire dans l'hypothèse d'une atonie utérine. Les diagnostics différentiels plus rares restent à ce stade importants à considérer : ainsi, les ruptures et inversions utérines doivent être évoquées et diagnostiquées du fait de leur traitement chirurgical. Enfin, en cas de persistance du saignement obstétrical, après avoir éliminé les causes mentionnées précédemment, l'étiologie la plus fréquente reste l'atonie utérine. Si cette dernière ne répond pas à l'administration de médicaments utérotoniques, une hémostase radicale chirurgicale par hystérectomie ou ligature vasculaire ou une thérapeutique radiologique interventionnelle par artérioembolisation doivent être envisagés [35].

Dans le cas des hémorragies digestives, le diagnostic est souvent facile du fait de leur extériorisation fréquente en cas de choc hémorragique ; cependant, la localisation exacte du saignement peut s'avérer difficile. En effet, si l'hématémèse implique spécifiquement un saignement digestif haut souvent identifiable en fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD), les rectorragies ou mélénas peuvent résulter d'une lésion située n'importe où sur le tube digestif. Effectivement, l'origine d'une rectorragie n'est pas forcément colique et une hémorragie digestive haute peut s'extérioriser exclusivement par voie basse avec un aspect de sang rouge réalisant alors une hématochézie. Si la pose d'une sonde gastrique dans un contexte de rectorragies peut authentifier un saignement du tractus digestif haut, l'absence de sang dans le lavage gastrique n'exclut pas l'origine duodénale de l'hémorragie. L'examen de première intention à réaliser en cas d'état de choc hémorragique sur rectorragie est donc une FOGD à la recherche d'un saignement œsogastroduodénal dont le traitement perendoscopique est souvent possible ou oriente rapidement vers une chirurgie d'hémostase. Dans un deuxième temps, on réalisera une exploration basse par coloscopie, souvent délicate dans ce contexte puisqu'aucune préparation n'est possible. Si la coloscopie ne permet pas le repérage de la lésion hémorragique, il est alors possible de réaliser un scanner avec injection d'iode afin de détecter le saignement actif et d'orienter ainsi le chirurgien dans la zone potentielle à réséquer [36]. Les saignements d'origine colique sont le plus souvent dus à une angiodysplasie ou à un diverticule sigmoïdien. Les lésions carcinologiques digestives sont exceptionnellement massivement hémorragiques.

Si les hémorragies digestives et obstétricales ne concernent en général qu'une lésion unique, les hémorragies dans le contexte de la traumatologie peuvent être multifocales du fait de l'association potentielle de plusieurs lésions hémorragiques. Des explorations complémentaires sont donc indispensables afin d'obtenir un bilan lésionnel complet permettant de hiérarchiser les interventions thérapeutiques. Lors de l'accueil du patient polytraumatisé en milieu hospitalier, le bilan et les investigations initiales doivent être effectués en un minimum de temps.. L'échographie a pris une place majeure dans la prise en charge des polytraumatisés puisqu'elle permet d'explorer en quelques minutes : les plèvres, le péricarde, l'abdomen et les flux intracrâniens au niveau des artères cérébrales moyennes donnant ainsi une évaluation de la perfusion cérébrale. Cette phase initiale permet d'orienter le patient immédiatement vers un traitement

radiologique interventionnel ou chirurgical s'il est très instable ou vers des explorations radiologiques complémentaires s'il est stable. Dans ce dernier cas, un scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien avec injection permettra de compléter le bilan lésionnel. Il n'est réalisé que dans un deuxième temps si l'instabilité du patient est telle qu'un geste d'hémostase (chirurgical ou artériographique) s'avère nécessaire. Il convient également de ne pas tomber dans quelques pièges fréquents qui en traumatologie peuvent simuler à tort un état de choc hémorragique. Ainsi, une tachycardie associée à un collapsus cardiovasculaire doit amener à rechercher un pneumothorax compressif qui nécessiterait alors un drainage rapide. Certaines lésions hémorragiques extériorisées, dont le saignement est facilement sous-évalué, peuvent être source de déglobulisation importante et ne doivent pas être négligées. Les plaies de scalp font partie de ces lésions et doivent être systématiquement recherchées et suturées, car elles peuvent passer inaperçues lorsqu'elles sont situées sur la face dorsale du patient. Les saignements faciaux et notamment les épistaxis doivent également être contrôlés par le biais de sondes à ballonnet si nécessaire avant de discuter une artérioembolisation s'ils persistent. Enfin, une atteinte médullaire peut être à l'origine d'un bloc sympathique qui diminue alors considérablement les capacités d'adaptation du patient à l'hypovolémie.

Réanimation du choc hémorragique (fig. 164.2)

Objectifs de PA au cours de la réanimation du choc hémorragique

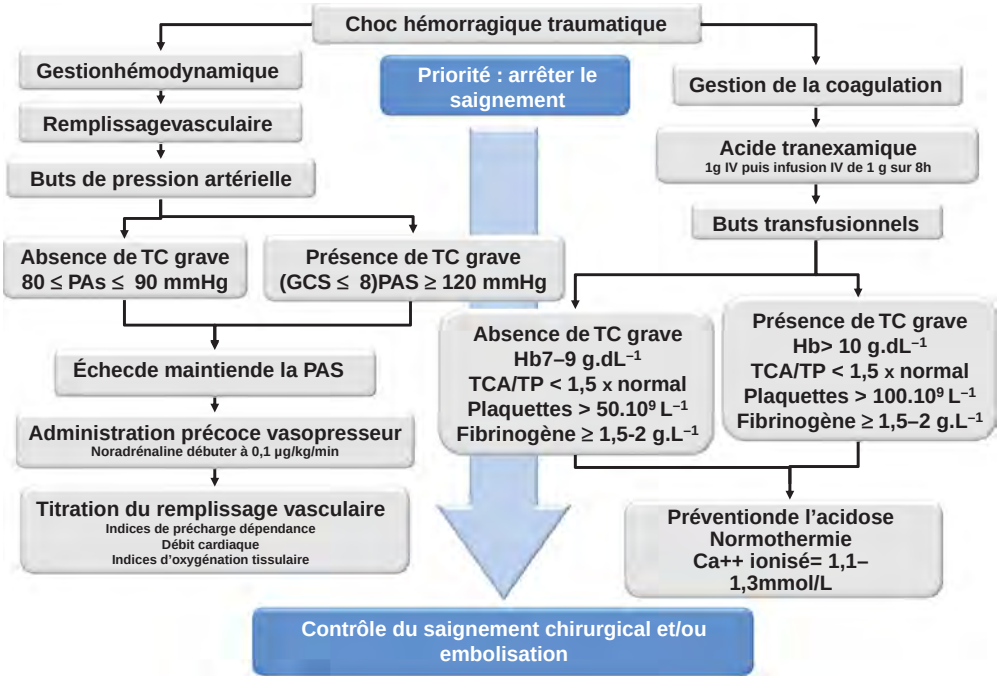


FIG. 164.2 **Proposition d'arbre décisionnel dans la prise en charge de l'état de choc hémorragique d'origine traumatique.**

PAS = pression artérielle systolique, Hb = hémoglobine ; TCA = Temps de céphaline activée, TP = Taux de prothrombine ; PAM = Pression artérielle moyenne.

Le niveau de PA qu'on cherche à maintenir au cours de la réanimation du choc hémorragique est sujet à débat. En effet, les lésions occasionnées par le traumatisme comprennent des lésions artérielles et artériolaires dont le débit de saignement dépend du niveau de pression qui règne à l'intérieur des vaisseaux. De plus, le remplissage vasculaire est à l'origine d'une hémodilution et un objectif de PA excessif peut entraîner une dilution des facteurs de coagulation et des plaquettes et altérer les capacités de coagulation du patient. Avant le contrôle du saignement, il paraît donc logique de tolérer un certain degré d'hypotension artérielle (qualifiée de « permissive »). Donc, initialement l'objectif est de contrôler au plus vite le saignement et de maintenir une PA suffisante pour limiter les hypoperfusions tissulaires sans essayer de la normaliser. Il n'existe pas actuellement de consensus sur le niveau optimal de PA à atteindre. Une élévation excessive de

la pression artérielle peut également contribuer à induire une reprise du saignement. Les recommendations récentes proposent de tolérer un certain degré d'hypotension artérielle pour minimiser les risques d'aggravation du saignement tant que l'hémostase chirurgicale et/ou radio-interventionnelle n'est pas réalisée avec un objectif de pression artérielle systolique entre 80-90 mmHg (ou pression artérielle moyenne entre 60-65 mmHg) [37, 38]. Chez les patients traumatisés crâniens graves en choc hémorragique, étant donné l'importance du maintien du débit sanguin cérébral, il n'est pas recommandé de tolérer une hypotension artérielle. Avant de disposer d'un monitorage de la pression intracrânienne, il est nécessaire de prévenir une ischémie cérébrale secondaire à une hypertension intracrânienne et d'avoir ainsi un objectif de pression artérielle moyenne ≥ 80 mmHg [37, 38].

Remplissage vasculaire au cours du choc hémorragique

Dans le cadre du choc hémorragique traumatique, le remplissage vasculaire s'inscrit dans une stratégie de limitation de la dilution des facteurs de la coagulation en évitant un remplissage vasculaire excessif. Il est recommandé d'y associer le plus vite possible la transfusion de produits dérivés du sang afin de maintenir une coagulation efficace. Cette stratégie s'applique dans la phase initiale de la prise en charge tant que le saignement n'est pas contrôlé. Par la suite, une fois le saignement contrôlé, la stratégie de remplissage vasculaire du patient traumatisé se rapproche de la stratégie classique d'optimisation hémodynamique de tout patient de réanimation (*goal-directed therapy*).

Le principal avantage des colloïdes (naturels [*i.e.* albumine humaine] ou semi-synthétiques [*i.e.* dextran, gélatines ou hydroxyéthylamidons (HEA)]) est leur pouvoir d'expansion volémique supérieur aux cristalloïdes. Classiquement, pour restituer le même volume intravasculaire, il est considéré qu'il faut trois fois plus de volume avec une solution cristalloïde qu'avec une solution colloïde. Ainsi, en première approche, tant que le saignement n'est pas contrôlé, il apparaît logique de privilégier les colloïdes qui vont permettre une restauration plus rapide et plus prolongée de la volémie. Cependant, la comparaison randomisée d'une stratégie de remplissage par HEA 130/0,4 *vs* NaCl 0,9 % n'a pas retrouvé systématiquement une supériorité de l'administration des HEA sur la restauration de la perfusion tissulaire (*i.e.* clairance du lactate) [39]. Si, l'administration d'HEA permettait de réduire le volume de remplissage et de diminuer plus vite la clairance du lactate chez les traumatismes ouverts, ces effets n'étaient pas retrouvés dans les traumatismes fermés. Il faut rester prudent sur l'interprétation de ces résultats, car les patients dans le groupe HEA-traumatisme fermé étaient plus sévèrement traumatisés que ceux du groupe NaCl 0,9 %. Concernant un éventuel effet sur la mortalité, l'étude CHEST [40] n'a pas retrouvé qu'une stratégie de remplissage basée sur l'administration d'HEA 130/0,4 (*vs* NaCl 0,9 %) était capable de diminuer la mortalité chez des patients de réanimation, en particulier dans le sous-groupe de patients polytraumatisés. De plus, les effets des colloïdes semi-synthétiques sur la coagulation font discuter leur utilisation à la phase initiale de la prise en charge des chocs hémorragiques traumatiques. Les HEA sont susceptibles de réduire le facteur von Willebrand et peuvent interférer avec la polymérisation du fibrinogène et la fonction plaquettaire. L'analyse des effets des HEA 130/0,4 par thromboélastographie rapporte une moindre fermeté du caillot avec un réseau de fibrine moins stable et une moindre agrégation plaquettaire par rapport aux cristalloïdes ou à l'albumine [41]. Cependant, les conséquences cliniques de ces altérations de la coagulation ont été peu étudiées chez les patients polytraumatisés. Il faut toutefois noter que James *et al.* [39] confirment la présence de troubles de l'hémostase (thromboélastographie) et une augmentation des besoins transfusionnels chez les patients traumatisés sévères recevant des HEA 130/0,4. Cette augmentation des besoins transfusionnels est également observée dans une population plus large de patients de réanimation [40]. Ces altérations de la coagulation et les potentiels effets toxiques rénaux [2, 4] des HEA de dernière génération ont amené l'agence européenne (EMA-European Medicines Agency) à limiter drastiquement l'usage de solutions d'HEA. Il est recommandé de ne plus utiliser ces solutions pour traiter un patient septique et de limiter leur utilisation chez les patients hémorragiques quand l'efficacité du remplissage vasculaire par cristalloïde est jugée insuffisante [42]. De plus, les HEA sont contre-indiqués en cas de coagulopathie. Il faut rappeler que si les HEA sont utilisés ils doivent l'être dans les limites recommandées (33-50 mL/kg).

Il n'existe pas assez d'études de bonne qualité pour savoir si ces recommandations doivent s'étendre aux autres colloïdes semi-synthétiques, mais des modifications de la coagulation [43] (diminution de la fermeté du caillot et de l'agrégation plaquettaire) et de la fonction rénale [44, 45] ont été décrites avec les gélatines.

Par contre, l'étude SAFE [46] a montré que l'administration d'albumine humaine était dépourvue d'effets délétères pour le rein et la coagulation. Mais, comme nous le verrons ultérieurement, une analyse d'un sous-groupe de l'étude SAFE a évoqué la possibilité que l'albumine pouvait être associée à une augmentation de la mortalité chez les patients traumatisés crâniens[47].

Le NaCl 7,5 % hypertonique (sérum salé hypertonique, SSH) est rapidement apparu comme un soluté potentiellement intéressant en traumatologie, à la fois pour son fort pouvoir d'expansion volémique qui

permet à la phase initiale du traumatisme d'apporter peu de volume de fluides, mais aussi pour sa propriété « anti-œdèmateuse » cérébrale secondaire à la charge osmotique qui résulte de son administration. Mais, l'utilisation du SSH n'a pas démontré sa capacité à diminuer la mortalité et morbidité des patients traumatisés [48, 49]. En effet, l'administration en préhospitalier de NaCl 7,5 %-Dextran© (*vs* Ringer Lactate©) n'a pas diminué la fréquence des syndromes de détresse respiratoire aiguë dans une population de traumatisés fermés hypotendus (PAS ≤ 90 mmHg) [48]. Même chez des patients en choc hémorragique (PAS ≤ 70 mmHg ou PAS 71-90 mmHg associée à une fréquence cardiaque ≥ 108 bpm) l'administration de NaCl 7,5 %-Dextran n'a pas eu d'effets sur la mortalité [49]. Pire, une augmentation de la mortalité était observée dans le sous-groupe de patients qui recevaient NaCl 7,5 %-Dextran et n'étaient pas transfusés dans les 24 premières heures. Pour expliquer cet effet, l'hypothèse des auteurs était que le SSH pouvait masquer l'hypovolémie et retarder le diagnostic de choc hémorragique.

Ainsi, les dernières recommandations européennes et françaises sur la gestion de l'hémorragie et de la coagulopathie préconisent de débuter le remplissage vasculaire par des cristalloïdes [37, 38]. En l'absence de plus de preuves cliniques d'une supériorité de l'administration des colloïdes à la phase précoce du choc hémorragique traumatique, l'administration de colloïdes apparaît donc devoir être limitée à la constatation d'une inefficacité du remplissage vasculaire par cristalloïde.

Les voies d'administration doivent privilégier les cathlons courts et de gros calibre (14 à 16 gauges). La voie fémorale constitue une voie veineuse relativement simple à obtenir, avec peu de complications. Ainsi, dans les situations les plus menaçantes, des désilets de gros calibre compatibles avec de hauts débits de perfusion peuvent être utilisés.

Utilisation des vasopresseurs au cours du choc hémorragique

Les amines vasopressives peuvent trouver leur place à différentes étapes du traitement du choc hémorragique. À la phase initiale, l'administration de vasopresseurs se justifie afin de maintenir une pression de perfusion si le remplissage vasculaire ne permet pas à lui seul de restaurer la PA. De plus, l'administration précoce des vasopresseurs limite les effets délétères d'une expansion volémique excessive associée à une dilution des facteurs d'hémostase. L'introduction de vasopresseurs peut s'avérer nécessaire lors de l'induction anesthésique, l'activité du système nerveux sympathique étant alors brutalement inhibée [3]. Enfin, l'utilisation de catécholamines prend tout son sens lors d'un choc hémorragique prolongé. En effet, si l'état de choc hypovolémique perdure, une vasoplégie s'installe dont le traitement symptomatique, une fois le remplissage vasculaire optimisé, est la mise sous vasopresseurs. Alors que le tonus vasoconstricteur prédomine lors de la phase initiale de l'hypovolémie en rapport avec une stimulation sympathique, il s'installe au cours du choc prolongé une vasoplégie qui persiste malgré une restauration *ad integrum* de la volémie. La priorité thérapeutique au cours d'un état de choc étant de restaurer la PA, il peut être proposé d'introduire un vasopresseur si une expansion volémique de 500-1 000 mL s'avère inefficace. La norépinéphrine, du fait de son action α-adrénergique prédominante peut être recommandée. Il faut garder à l'esprit que le remplissage vasculaire reste le traitement du choc hémorragique et que le vasopresseur n'est là que pour aider le réanimateur à corriger rapidement l'hypotension et permettre de réaliser une expansion efficace et raisonnable.

Transfusion au cours de l'état de choc hémorragique

L'objectif de la transfusion de produits sanguins labiles est double : la restauration d'une hémostase favorable à la coagulation biologique et la restitution d'un TaO_2 adéquat. En effet, la vocation de la transfusion de culots globulaires est l'apport d'Hb, pierre angulaire du TaO_2. Il est fortement recommandé de procéder à une transfusion lorsque le taux d'Hb devient inférieur à 7 g/dL [37, 38]. La réanimation initiale d'un patient en état de choc hémorragique doit rechercher à obtenir des objectifs de transfusion de l'ordre de 7 à 9 g/dL [37, 38]. Il n'est pas recommandé de transfuser au-delà de 10 g/dL. Dans le cas du traumatisé crânien, il est recommandé de maintenir un taux d'Hb de 10 g/dL [37, 38].

Il est recommandé d'établir des procédures de transfusion au sein de son établissement avec les différents acteurs impliqués dans la transfusion (urgentistes, anesthésistes-réanimateurs, réanimateurs, hémobiologistes, personnel des sites de transfusion, spécialistes de l'hémostase, chirurgiens, cadres infirmiers). Ces procédures visent à réduire les délais de traitement des troubles de l'hémostase et à sécuriser la transfusion sanguine. Leur mise en place a un impact sur la mortalité [50]. Il est recommandé, si on ne dispose pas de résultats immunohématologiques, d'utiliser des CGR O RH-1 KEL-1 jusqu'à détermination du groupe du patient, sauf pour la femme, de la naissance jusqu'à la fin de la période procréatrice, pour laquelle les CGR O RH-1 KEL-1 sont recommandés en première intention et dans les limites de la disponibilité. Par la suite, la transfusion doit se poursuivre en respectant au mieux la compatibilité ABO-RH.

Une attention particulière doit être portée à l'hémostase biologique au cours du remplissage vasculaire. L'hypothermie doit ainsi être limitée puisqu'elle entraîne une altération des fonctions plaquettaires et des facteurs de la coagulation. Attention, les tests de coagulation sont effectués au laboratoire à 37 °C et peuvent être faussement rassurants si le patient est hypotherme. L'apparition de troubles de l'hémostase doit être prévenue. Ainsi, l'apport de plasma frais congelé (PFC) est recommandé afin de maintenir un taux de prothrombine (TP) supérieur à 40 % [39]. Le seuil doit être élevé à 50 % en cas de traumatisme crânien du fait des conséquences néfastes de l'aggravation d'une lésion hémorragique intracérébrale sur le pronostic cérébral. La transfusion de plaquettes est nécessaire lorsque le taux est inférieur à 50 000/mm^3. Ce seuil est porté à 100 000/mm^3 en cas de traumatisme crânien. L'administration de concentrés de fibrinogène est recommandée en cas de fibrinogénémie ≤ 1,5 g/L ou de paramètres thromboélastographiques (-métriques) de déficit en fibrinogène fonctionnel. Une dose initiale de 3 g est suggérée chez un adulte de 70 kg [37, 38]. Il est important de préciser que les PFC ont une aptitude limitée à augmenter la fibrinogénémie.

Antifibrinolytiques et concentrés en facteur de la coagulation

Malgré la transfusion de facteurs de la coagulation contenus dans le PFC et malgré l'administration de plaquettes et de globules rouges, la coagulopathie peut rester difficile à corriger et le saignement persiste parfois alors que l'hémorragie n'est plus du ressort de la chirurgie ou de l'embolisation. Plusieurs agents hémostatiques sont utilisés dans la prévention et le traitement des hémorragies majeures. Parmi eux figurent les antifibrinolytiques telles que l'acide tranexamique (analogue de la lysine). L'étude randomisée CRASH-2 (*clinical randomisation of antifibrinolytic therapy in significant hemorrhage*) a montré une réduction de la mortalité chez des patients traumatisés avec (ou à risque de) saignement [51]. Le taux d'événements thrombotiques n'était pas augmenté par ce traitement [51]. Une analyse ultérieure de l'étude CRASH-2 a montré qu'il n'existe plus de bénéfice à son administration au-delà de la 3^e heure, et une surmortalité tend même à apparaître [52]. Il est donc recommandé d'administrer de l'acide tranexamique dès que possible à la dose de 1 g en bolus IV en 10 minutes suivi de 1 g perfusé sur 8 heures chez les patients traumatisés [37]. L'administration d'acide tranexamique ne doit pas être initiée au-delà de la 3^e heure suivant la survenue d'un traumatisme avec choc hémorragique [37].

Le facteur VII activé a un mode d'action original puisqu'il renforce théoriquement la coagulation uniquement au site de saignement. En effet, il se lie au facteur tissulaire exposé par le vaisseau lésé et favorise la formation de thrombine qui entraîne localement l'activation de plaquettes. En cas de choc hémorragique, le rFVIIa ne doit pas être utilisé en première intention [37, 38]. Il pourra se discuter devant la persistance de saignement après échec d'une hémostase chirurgicale ou radio-interventionnelle. Classiquement, la dose recommandée dans le cadre d'un traumatisme est de 200 μg/kg lors de la première injection suivie d'une injection de 100 μ g /kg 1 heure et 3 heures après la première injection [53].

Traitement de la lésion hémorragique

Le traitement des lésions hémorragiques liées au traumatisme est pluridisciplinaire et fait appel à des interventions thérapeutiques orchestrées entre chirurgiens, radiologues, anesthésistes, réanimateurs et urgentistes. Si le remplissage vasculaire, la correction des troubles de l'hémostase ou la correction d'une anémie contribuent à la stabilisation du patient, ils ne doivent pas retarder une chirurgie d'hémostase ou une artérioembolisation qui sont seules aptes à arrêter un saignement actif. Ainsi, le bilan initial a pour vocation de cibler et de hiérarchiser les interventions thérapeutiques. Le scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien n'est réalisé à la phase aiguë que si le patient est stabilisé sur le plan hémodynamique. L'appréciation de l'instabilité hémodynamique est réalisée sur l'aire d'accueil où le réanimateur guide sa recherche du site hémorragique en s'aidant d'une radiographie de thorax, du bassin et par l'échographie abdominale et pulmonaire. Une instabilité initiale majeure doit faire réaliser une intervention hémostatique avant la réalisation d'un scanner. Un hémopéritoine associé à une instabilité hémodynamique doit diriger le patient vers une laparotomie en urgence. Un hémothorax actif, un hémopéricarde doivent diriger vers une thoracotomie urgente. Un saignement rétropéritonéal lié à une fracture de bassin devra faire préférer l'artérioembolisation à la chirurgie afin d'éviter l'ouverture du rétropéritoine qui expose à une hémostase difficile à contrôler car le saignement est diffus [54, 55]. Toutefois, la complexité de la stratégie de la prise en charge du traumatisé vient le plus souvent d'un saignement dû à plusieurs sites hémorragiques. Les associations lésionnelles peuvent poser des problèmes décisionnels mais il faut toujours appliquer les règles qui ont fait leurs preuves : 1) L'objectif reste l'hémostase et le contrôle de l'hémorragie ; 2) Le contrôle de l'hémorragie fait appel à des stratégies de type damage control [56–58] au cours desquelles les foyers hémorragiques sont stoppés si cela peut être réalisé facilement (splénectomie par exemple) ou comprimés simplement avec la possibilité de revenir ultérieurement retirer le dispositif compressif

(*packing*) ; le traitement chirurgical sera affiné hors de l'urgence quand l'hémostase, la température et l'acidose métabolique seront corrigées ; 3) Les lésions hémorragiques, à l'origine d'une instabilité hémodynamique, sont toujours prioritaires sur un saignement intracrânien ; 4) Enfin, bien que pouvant être à l'origine de pertes sanguines importantes, les lésions osseuses nécessitant une chirurgie peuvent être prises en charge secondairement en cas d'association lésionnelle en minimisant au mieux les délais lorsqu'il s'agit de fractures ouvertes à fort risque infectieux ou de fractures des os longs à risque d'embolie graisseuse ; 5) L'artérioembolisation est le traitement de première intention lors de lésions hémorragiques du pelvis avec hématome rétropéritonéal.

Conclusion

Au cours de la phase initiale d'un choc hémorragique, il faut restaurer une hémodynamique et une capacité à coaguler tout en évitant d'aggraver le saignement par une dilution des facteurs de la coagulation secondaire au remplissage vasculaire et par des objectifs de pression artérielle excessifs. Il faut limiter le remplissage au strict maintien des objectifs de pression artérielle pour minimiser les risques d'aggravation du saignement. Les solutés cristalloïdes sont les solutés de premier choix. En l'absence de plus de preuves cliniques d'une supériorité de l'administration des colloïdes à la phase précoce du choc hémorragique traumatique, l'administration de colloïdes apparaît devoir être limitée à la constatation d'une inefficacité du remplissage vasculaire par cristalloïde. Après avoir débuté un remplissage vasculaire, il faut probablement administrer un vasopresseur en cas de persistance d'une hypotension artérielle (PAS < 80 mmHg). Il est recommandé d'avoir une stratégie standardisée de transfusion massive pour corriger au plus vite les troubles de la coagulation.

Références

[1] Isbister J.P. Physiology and pathophysiology of blood volume regulation. *Transfus Sci.* 1997;18(3):409–423.

[2] Kasuya H., et al. Bedside monitoring of circulating blood volume after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2003;34(4):956–960.

[3] Vatner S.F., Braunwald E. Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. *N Engl J Med.* 1975;293(19):970–976.

[4] Ickx B.E., Rigolet M., van Der Linden P.J. Cardiovascular and metabolic response to acute normovolemic anemia. *Effects of anesthesia Anesthesiology.* 2000;93(4):1011–1016.

[5] Van der Linden P., et al. Tolerance to acute isovolemic hemodilution. Effect of anesthetic depth. *Anesthesiology.* 2003;99(1):97–104.

[6] Tsai A.G., Intaglietta M. Local tissue oxygenation during constant red blood cell flux : a discrete source analysis of velocity and hematocrit changes. *Microvasc Res.* 1989;37(3):308–322.

[7] Tsai A.G., Intaglietta M. Evidence of flowmotion induced changes in local tissue oxygenation. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1993;12(1):75–88.

[8] Mirhashemi S., et al. Microcirculatory effects of normovolemic hemodilution in skeletal muscle. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1987;6(4):359–369.

[9] Vicaut E., et al. Effects of changes in systemic hematocrit on the microcirculation in rat cremaster muscle. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1987;6(3):225–235.

[10] Pries A.R., et al. Redistribution of red blood cell flow in microcirculatory networks by hemodilution. *Circ Res.* 1992;70(6):1113–1121.

[11] Nakajima Y., et al. Microcirculation in intestinal villi : a comparison between hemorrhagic and endotoxin shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(8 Pt 1):1526–1530.

[12] Cerovic O., et al. Relationship between injury severity and lactate levels in severely injured patients. *Intens Care Med.* 2003;29(8):1300–1305.

[13] Rixen D., et al. Base deficit development and its prognostic significance in posttrauma critical illness : an analysis by the trauma registry of the Deutsche Gesellschaft fur unfallchirurgie. *Shock.* 2001;15(2):83–89.

[14] Malone D.L., et al. Back to basics : validation of the admission systemic inflammatory response syndrome score in predicting outcome in trauma. *J Trauma.* 2001;51(3):458–463.

[15] Cohen M.J., et al. Early release of high mobility group box nuclear protein 1 after severe trauma in humans: role of injury severity and tissue hypoperfusion. *Crit Care.* 2009;13(6):R174.

[16] Yang R., et al. Anti-HMGB1 neutralizing antibody ameliorates gut barrier dysfunction and improves survival after hemorrhagic shock. *Mol Med.* 2006;12(4-6):105–114.

[17] Degos, V., et al., Bone fracture exacerbates murine ischemic cerebral injury. Anesthesiology. 118(6): p. 1362-72.
[18] Hensler T., et al. Association between injury pattern of patients with multiple injuries and circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin-6 and interleukin-10, and polymorphonuclear neutrophil elastase. *J Trauma.* 2002;52(5):962–970.
[19] Miller-Graziano C.L., et al. Role of elevated monocyte transforming growth factor beta (TGF-bêta) production in posttrauma immunosuppression. *J Clin Immunol.* 1991;11(2):95–102.
[20] Yang S., et al. Mechanism of IL-6-mediated cardiac dysfunction following trauma-hemorrhage. *J Mol Cell Cardiol.* 2006;40(4):570–579.
[21] Abraham E., Freitas A.A. Hemorrhage produces abnormalities in lymphocyte function and lymphokine generation. *J Immunol.* 1989;142(3):899–906.
[22] Chaudry I.H., et al. Hemorrhage and resuscitation : immunological aspects. *Am J Physiol.* 1990;259(4 Pt 2):R663–78.
[23] Xu Y.X., Ayala A., Chaudry I.H. Prolonged immunodepression after trauma and hemorrhagic shock. *J Trauma.* 1998;44(2):335–341.
[24] Zhang, Q., et al., Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. Nature. 464(7285): p. 104-7.
[25] Abrams, S.T., et al., Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 187(2): p. 160-9.
[26] Liu T., et al. High dynamic range characterization of the trauma patient plasma proteome. *Mol Cell Proteomics.* 2006;5(10):1899–1913.
[27] Smail N., et al. Role of systemic inflammatory response syndrome and infection in the occurrence of early multiple organ dysfunction syndrome following severe trauma. *Intensive Care Med.* 1995;21(10):813–816.
[28] Minei, J.P., et al., The changing pattern and implications of multiple organ failure after blunt injury with hemorrhagic shock. Crit Care Med. 40(4): p. 1129-35.
[29] Xiao, W., et al., A genomic storm in critically injured humans. J Exp Med. 208(13): p. 2581-90.
[30] Moore F.A., et al. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *J Trauma.* 1996;40(4):501–510 discussion 510–2.
[31] Childs E.W., et al. In vivo visualization of reactive oxidants and leukocyte-endothelial adherence following hemorrhagic shock. *Shock.* 2002;18(5):423–427.
[32] Roesner J.P., et al. Protective effects of PARP inhibition on liver microcirculation and function after haemorrhagic shock and resuscitation in male rats. *Intens Care Med.* 2006;32(10):1649–1657.
[33] Demetriades D., et al. Relative bradycardia in patients with traumatic hypotension. *J Trauma.* 1998;45(3):534–539.
[34] Jansen A.J., et al. Post-partum hemorrhage and transfusion of blood and blood components. *Obstet Gynecol Surv.* 2005;60(10):663–671.
[35] Goffinet F., et al. Post-partum haemorrhage : recommendations for clinical practice by the CNGO (dec. 2004). *Gynecol Obstet Fertil.* 2005;33(4):268–274.
[36] Farrell J.J., Friedman L.S. Review article : the management of lower gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(11):1281–1298.
[37] Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant JY, et le groupe de travail de la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), de la Société de réanimation de langue française (SRLF), de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) et du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT): Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique Ann Fr Anesth Reanim in press.
[38] Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V., et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care.* 2013;17:R76.
[39] James M.F., Michell W.L., Joubert I.A., et al. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anaesth.* 2011;107:693–702.
[40] Myburgh J.A., Finfer S., Bellomo R., et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *The New England journal of medicine.* 2012;367:1901–1911.
[41] Hartog C.S., Reuter D., Loesche W., et al. Influence of hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 on hemostasis as measured by viscoelastic device analysis: a systematic review. *Intensive care medicine.* 2011;37:1725–1737.
[42] Perner A., Haase N., Guttormsen A.B., et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *The New England journal of medicine.* 2012;367:124–134.

[43] European Medicines Agency. *Hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients*. http://www.ema.europa.eu. 2013.
[44] Niemi T.T., Miyashita R., Yamakage M. Colloid solutions: a clinical update. *J Anesth.* 2010;24:913–925.
[45] Bayer O., Reinhart K., Sakr Y., et al. Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: a prospective sequential comparison. *Crit Care Med.* 2011;39:1335–1342.
[46] Finfer S., Bellomo R., Boyce N., et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004;350:2247–2256.
[47] Investigators S.S., Australian, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, Australian Red Cross Blood S, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *The New England journal of medicine.* 2007;357:874–884.
[48] Bulger E.M., Jurkovich G.J., Nathens A.B., et al. Hypertonic resuscitation of hypovolemic shock after blunt trauma: a randomized controlled trial. *Arch Surg.* 2008;143:139–148 discussion 149.
[49] Bulger E.M., May S., Kerby J.D., et al. Out-of-hospital hypertonic resuscitation after traumatic hypovolemic shock: a randomized, placebo controlled trial. *Annals of surgery.* 2011;253:431–441.
[50] Vogt KN VKJ, Dubois L, Gray DK, Parry NG. The use of trauma transfusion pathways for blood component transfusion in the civilian population: a systematic review and meta-analysis. Transfus Med: 156-66.
[51] CRASH-2 trial collaborators, Shakur H., Roberts I., et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376:23–32.
[52] CRASH-2 trial collaborators, Roberts I., Shakur H., et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377:1096–1101 1101 e1091-2.
[53] Boffard K.D., et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients : two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma.* 2005;59(1):8–15 discussion 15–8.
[54] Geeraerts T., et al. Clinical review : initial management of blunt pelvic trauma patients with haemodynamic instability. *Crit Care Med.* 2007;11(1):204.
[55] Fangio P., et al. Early embolization and vasopressor administration for management of life-threatening hemorrhage from pelvic fracture. *J Trauma.* 2005;58(5):978–984 discussion 984.
[56] Sugrue M., D'Amours S.K., Joshipura M. Damage control surgery and the abdomen. *Injury.* 2004;35(7):642–648.
[57] Giannoudis P.V., Pape H.C. Damage control orthopaedics in unstable pelvic ring injuries. *Injury.* 2004;35(7):671–677.
[58] Rotondo M.F., Bard M.R. Damage control surgery for thoracic injuries. *Injury.* 2004;35(7):649–654.

CHAPITRE 165

Choc cardiogénique

C. Richard; X. Monnet

L'état de choc cardiogénique est un syndrome qui regroupe les manifestations d'une détérioration aiguë et durable de l'oxygénation tissulaire en rapport avec une défaillance prépondérante ou le plus souvent exclusive de la pompe cardiaque. Cette défaillance de la pompe cardiaque, dont la survenue brutale a interdit la mise en jeu efficace des mécanismes compensateurs d'adaptation cardiaque et périphérique, est responsable d'un effondrement du débit cardiaque qui compromet l'activité métabolique des tissus et donc le fonctionnement de tous les organes.

La cause la plus fréquente de choc cardiogénique est représentée par l'infarctus du myocarde. La revascularisation coronaire précoce et tout particulièrement l'angioplastie coronaire ont permis, en association avec l'amélioration de la prise en charge globale de la maladie coronaire, une réduction significative de la mortalité qui reste cependant en moyenne supérieure à 50 % à un mois [1–5].

Incidence et pronostic

Incidence

En dépit de difficultés épidémiologiques concernant le choc cardiogénique tenant tant à des problèmes de définition qu'à des différences majeures en termes d'accès au soin selon les continents, l'incidence de survenue du choc cardiogénique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde a diminué depuis la fin du XX^{e} siècle, où elle se situait à environ 8 % (extrêmes compris entre 6 et 20 % selon les études), pour atteindre ces dix dernières années environ 5 % [2, 3].

Ainsi, l'incidence du choc cardiogénique au cours de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde était de 7,1 % sur une période de vingt-trois ans, soit 644 patients des 8 432 admis pour infarctus du myocarde dans une série américaine [2]. Pour les 5 000 premiers patients de cette série, dont les résultats avaient été publiés en 1991, l'incidence rapportée du choc cardiogénique était de 7,5 %. Au cours de l'étude GUSTO I (*Global utilisation of streptokinase and tissue activator for occluded coronary artery*), publiée en 1995, 7,2 % des 41 000 patients souffrant d'infarctus du myocarde inclus avaient présenté un choc cardiogénique [6]. Une analyse rétrospective effectuée à partir des données de GUSTO I suggère en outre que l'incidence de survenue du choc cardiogénique était moindre dans le groupe des patients thrombolysés [6]. L'analyse plus récente d'un registre d'une cohorte de 44 372 patients souffrant d'insuffisance coronarienne aiguë (GRACE – *Global registry of acute coronary events*) indique de 1999 à 2005 une réduction de 7,1 à 4,7 % de l'incidence de survenue d'un choc cardiogénique [5].

Il est généralement admis que, sur l'ensemble des patients souffrant de choc cardiogénique, 10 % en sont atteints dès l'admission, les 90 % restants le développant dans les jours suivants [7].

À partir de données anciennes de la littérature concernant une population de patients thrombolysés, les facteurs de risque de survenue d'un choc cardiogénique au cours de l'infarctus du myocarde rapportés sont un âge élevé, un antécédent de diabète, une topographie antérieure de l'infarctus et un antécédent d'infarctus [7].

Pronostic

Le choc cardiogénique constitue la première cause de décès des patients hospitalisés pour infarctus du myocarde. Historiquement, la mortalité hospitalière du choc cardiogénique était proche de 100 % [8]. Elle se situe aujourd'hui aux alentours de 60 % [9]. Ainsi, aux États-Unis, la mortalité hospitalière rapportée jusqu'au début des années 1990 était de l'ordre de 72 % avec un infléchissement aux alentours de 60 % depuis 1995 [8].

L'étude SHOCK (*Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock*) a mis en évidence, de manière prospective, sur un groupe de 302 patients randomisés (revascularisation précoce *versus* traitement médical) une réduction significative de la mortalité globale à un mois à 51 % dans le groupe de patients revascularisés [1]. En échocardiographie, l'absence d'hyperkinésie compensatrice de la paroi ventriculaire opposée au territoire de l'infarctus est un facteur de risque reconnu de décès secondaire au choc cardiogénique [7].

En dehors de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë, il n'existe pas de données épidémiologiques fiables rapportées dans la littérature concernant le pronostic du choc cardiogénique.

Causes et physiopathologie du choc cardiogénique

Causes du choc cardiogénique

Les différentes causes du choc cardiogénique apparaissent dans le tableau 165.1.

Tableau 165.1

Causes du choc cardiogénique[1].

Infarctus du myocarde	Autres causes
– Infarctus du ventricule gauche : • choc primaire en rapport avec la taille de la nécrose • choc secondaire : complications mécaniques + dysfonction ou rupture d'un pilier de la valve mitrale + communication interventriculaire, + rupture de la paroi libre – Infarctus du ventricule droit	– Cardiopathie au stade terminal – Contusion myocardique – Trouble du rythme ou de la conduction – Myocardite (infectieuse, toxique) – Valvulopathie aiguë – Complications des prothèses valvulaires – Postopératoire de chirurgie cardiaque (circulation extracorporelle) – Cardiopathie liée au sepsis – Cardiopathie de stress

[1] La tamponnade cardiaque et l'embolie pulmonaire massive sont traitées dans les chapitres 168 et 169.

En ce qui concerne l'infarctus du myocarde, la survenue d'un choc cardiogénique est classiquement associée à la destruction d'au moins 40 % du myocarde ventriculaire gauche (que cette destruction soit d'emblée constituée ou que plusieurs épisodes successifs y aient contribué) [10].

La prédominance droite de la nécrose myocardique peut également être à l'origine d'un choc cardiogénique dont le tableau clinique et hémodynamique doit être connu en raison de ses implications thérapeutiques spécifiques [11].

À côté de cette atteinte primaire de la paroi ventriculaire, le choc cardiogénique au cours de l'infarctus du myocarde peut survenir à l'occasion d'une complication mécanique qui ajoutera sa pathologie propre à l'étendue de la nécrose (insuffisance mitrale, rupture septale, voire de la paroi libre du ventricule gauche).

Au cours de l'infarctus du myocarde, enfin, l'état de choc cardiogénique ne sera pas confondu avec le syndrome classique d'hypertonie vagale ou avec la survenue d'un choc hypovolémique favorisé par un traitement diurétique ou vasodilatateur (*cf. infra*, « Évaluation clinique et hémodynamique du choc cardiogénique »).

Un choc cardiogénique peut également compliquer un sepsis [12, 13] même en l'absence de cardiopathie sous-jacente, une arythmie complète par fibrillation auriculaire, une myocardite aiguë, une valvulopathie aiguë, en particulier l'insuffisance aortique aiguë, et surtout constituer le terme souvent ultime d'une cardiopathie préalable (*cf.* Tableau 165.1).

Plus récemment décrites, les cardiopathies dites « de stress » à support physiopathologique très probablement catécholaminergique peuvent s'accompagner de la survenue d'un choc cardiogénique de survenue brutale [14]. Leur présentation clinique, souvent très évocatrice d'un infarctus du myocarde, exigera la pratique d'une coronarographie qui sera normale et celle d'une échocardiographie qui l'authentifiera en montrant un aspect dit de « Tako-Tsubo » (akinésie ventriculaire gauche apicale avec hyperkinésie basale). L'imagerie par résonance magnétique nucléaire confirmera le diagnostic en montrant l'absence d'ischémie myocardique [14].

Physiopathologie du choc cardiogénique

En l'absence de traitement efficace du choc cardiogénique, et ce quelle qu'en soit la cause, un cercle vicieux neuro-hormonal et respiratoire va s'installer par le biais de l'hypoperfusion périphérique. Sa conséquence principale, secondaire à une augmentation de la demande en oxygène globale mais aussi myocardique, sera l'aggravation de l'ischémie myocardique au cours de l'infarctus du myocarde ou sa survenue lorsque le choc cardiogénique relèvera d'un autre mécanisme [15].

La chute du débit cardiaque, associée à celle de la pression artérielle systémique, est à l'origine d'une stimulation sympathique et du système rénine angiotensine qui augmente la demande myocardique en oxygène par le biais de la tachycardie et de la vasoconstriction artérielle périphérique. Cette augmentation de la demande myocardique en oxygène sera d'autant plus préoccupante que la diminution de l'apport myocardique en oxygène sera entretenue par l'effondrement de la pression de perfusion coronaire (favorisée par l'élévation de la pression diastolique ventriculaire gauche) et par la sévérité de l'hypoxémie induite par l'effet shunt associé à la survenue de l'œdème pulmonaire aigu (OAP) cardiogénique. Ce dernier, à l'origine d'une insuffisance respiratoire aiguë, est en plus susceptible d'augmenter la demande myocardique en oxygène en augmentant le travail respiratoire par le biais d'une importante négativation de la pression intrathoracique rendue nécessaire pour chercher à maintenir des échanges gazeux efficaces [16].

À côté de cette présentation classique de la physiopathologie du choc cardiogénique, l'évaluation hémodynamique des patients en choc cardiogénique révèle souvent une baisse des résistances artérielles périphériques, un débit cardiaque normal ou parfois élevé et une altération limitée de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Ce tableau hémodynamique suggère l'existence concomitante d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique comparable à celui qui est observé au cours du sepsis [17]. Cette réponse inflammatoire systémique met ainsi en jeu, pour contrebalancer les effets néfastes de l'intense vasoconstriction sympathique, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et l'expression de la NO synthase inductible, majorant la dysfonction ventriculaire et produisant une intense vasodilatation [18]. Cette fréquente constatation physiopathologique doit être prise en compte dans la prise en charge pharmacologique associée à la revascularisation coronaire [19].

Évaluation clinique et hémodynamique du choc cardiogénique

Infarctus du myocarde

Infarctus du ventricule gauche

Choc primaire

Le tableau clinique est celui d'une insuffisance ventriculaire gauche associant insuffisance circulatoire aiguë par bas débit cardiaque et signes de congestion pulmonaire. Le diagnostic clinique de l'état de choc repose sur des signes qui témoignent tant de la diminution de la perfusion de certains territoires que de réactions de défense de l'organisme [7]. L'hypotension artérielle (pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg, et/ou pression artérielle moyenne inférieure à 60 mmHg, mais aussi toute chute de la pression artérielle systolique d'au moins 40 mmHg) est associée à une tachycardie sinusale qui témoigne de l'intensité de l'adaptation sympathique. Cette intense adaptation sympathique est à l'origine de phénomènes vasoconstricteurs puissants responsables des marbrures associées à une cyanose intense et à une froideur des extrémités et des lobes de l'oreille. Par ailleurs, l'état de choc cardiogénique s'accompagne d'une tachypnée secondaire d'une part à l'effondrement du transport artériel en oxygène et d'autre part à une fréquente hypoxémie associée en relation avec un OAP cardiogénique. L'oligurie est constante dans cette situation. Les troubles neuropsychiques sont souvent présents en raison de l'hypoperfusion cérébrale et peuvent consister en une altération de la conscience qui peut aller de la simple somnolence à la confusion mentale, voire au coma. Au niveau pulmonaire, les signes congestifs peuvent être absents ou relativement discrets sous forme d'une orthopnée, ailleurs massifs conduisant à un OAP sévère et à un rapide épuisement respiratoire du patient.

Il existe, à côté de ce tableau typique clinique évocateur de choc cardiogénique, tout un registre de présentations, comportant par exemple le maintien prolongé d'une pression artérielle voisine de la normale en raison de l'installation progressive de l'insuffisance circulatoire aiguë et de l'intensité des mécanismes compensateurs ou l'absence patente d'éléments en faveur d'un OAP cardiogénique. La tachycardie peut être absente lorsque l'infarctus du myocarde s'accompagne de bloc auriculoventriculaire ou lorsque le patient était préalablement traité par des médicaments bradycardisants (bêtabloquants, inhibiteurs calciques). Une

tachyarythmie par fibrillation auriculaire, des troubles du rythme ventriculaire peuvent participer à la survenue du choc cardiogénique chez les patients souffrant d'infarctus du myocarde récent [7].

Il est parfois difficile, devant ce tableau d'insuffisance circulatoire aiguë en rapport avec un effondrement de l'index cardiaque, d'éliminer formellement la présence d'une hypovolémie, qu'elle soit vraie (administration intempestive de diurétiques de l'anse, hémorragie secondaire à l'administration d'un traitement fibrinolytique) ou relative par effet de stockage veineux lié soit à la sévérité de l'insuffisance circulatoire, soit à l'administration de dérivés nitrés, soit à un syndrome de réponse inflammatoire systémique surajouté, compliqué ou non de sepsis. La ventilation mécanique peut majorer cette symptomatologie en augmentant la pression intrathoracique et donc en diminuant le retour veineux [16].

Dès lors que le diagnostic de choc cardiogénique est suspecté, l'échocardiographie doit être réalisée sans délai [20]. Elle permet de confirmer l'origine cardiogénique du choc dans les formes les moins typiques du syndrome. Surtout, elle permet de déterminer le mécanisme qui conduit à l'altération de la fonction pompe cardiaque. En cas de choc cardiogénique primaire sur infarctus du ventricule gauche, l'échocardiographie permet d'apprécier l'étendue de la nécrose myocardique, la cinétique de la paroi ventriculaire saine qui constitue un élément pronostique très important. Elle montre des signes d'élévation de la pression de remplissage du ventricule gauche à l'analyse du Doppler du flux mitral et du Doppler tissulaire de l'anneau mitral. Elle permet de mettre en évidence, à l'inverse, les signes d'une éventuelle hypovolémie associée [20]. Elle permet aussi de détecter les complications mécaniques responsables de choc secondaire, si celles-ci n'ont pas été diagnostiquées par l'examen clinique.

Le cathétérisme cardiaque droit n'est plus recommandé en Europe lors du choc cardiogénique secondaire à un infarctus du myocarde en raison de son caractère invasif chez des patients recevant des traitements anticoagulants, antiagrégants plaquettaires et parfois thrombolytiques dans une optique de reperfusion coronaire précoce [21]. Le profil hémodynamique typique correspondant à ce tableau clinique très évocateur comporte un effondrement de l'index cardiaque (moins de 2,2 $L.min^{-1}.m^{-2}$), une augmentation de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (plus de 18 mmHg) et une augmentation de la différence artério-veineuse en oxygène (plus de 5,5 $mL.dL^{-1}$) associée à une saturation du sang veineux mêlé en oxygène (SvO_2) inférieure à 60 % [22].

Si elle est utilisée, la thermodilution transpulmonaire met typiquement en évidence une diminution du débit cardiaque associée à une baisse de la saturation veineuse centrale en oxygène ($ScvO_2$) inférieure à 70 %, une augmentation du volume télédiastolique global (volume des quatre cavités cardiaques en diastole) et une élévation du volume de l'eau extravasculaire pulmonaire associée à un indice de perméabilité pulmonaire normal. La fraction d'éjection globale et l'indice de fonction cardiaque, qui reflètent la fonction systolique du ventricule gauche, sont abaissés.

Choc secondaire

À côté du choc cardiogénique primaire en rapport avec la diminution majeure de la contractilité myocardique due à la nécrose, les complications mécaniques de l'infarctus du myocarde peuvent conduire à un choc cardiogénique secondaire. Sous le vocable de ruptures du cœur sont rassemblées les ruptures de la paroi libre du ventricule gauche, du septum interventriculaire ou de l'un des piliers de la valve mitrale. La revascularisation coronaire précoce par angioplastie ou thrombolyse ainsi que l'administration précoce à la phase initiale de l'infarctus du myocarde non compliqué de bêtabloquants en ont considérablement réduit l'incidence. Les tableaux cliniques et hémodynamiques de choc cardiogénique associés aux différentes formes de rupture du cœur présentent un certain nombre de particularités [23].

La rupture de la paroi libre du ventricule gauche s'accompagne d'un tableau clinique d'hémopéricarde rapidement confirmé par l'échocardiographie et conduisant au décès, en dehors d'exceptionnels succès d'une réparation chirurgicale en urgence [23].

La rupture d'un pilier de la valve mitrale est à l'origine d'un choc cardiogénique au cours duquel prédomine la constatation d'un important OAP cardiogénique associé à un souffle systolique très intense de régurgitation mitrale. Les données échocardiographiques précisent le mécanisme de l'insuffisance mitrale, son volume ainsi que l'étendue de la nécrose, ce dernier élément constituant un des éléments majeurs du pronostic postopératoire. S'il est pratiqué, le cathétérisme artériel pulmonaire montre un aspect de grande onde V « mitrale » sur la courbe de pression artérielle pulmonaire d'occlusion [23].

La rupture septale réalise une communication interventriculaire de survenue brutale, responsable d'un shunt gauche-droit et d'un souffle systolique intense aux caractéristiques bien connues. L'échocardiographie en précise la topographie et le cathétérisme artériel pulmonaire montre l'élévation des pressions régnant dans les cavités droites et un enrichissement du sang en oxygène entre l'oreillette droite et l'artère pulmonaire [23].

Infarctus du ventricule droit

Un profil clinique et hémodynamique différent est observé lors d'un choc cardiogénique survenant au cours d'un infarctus du myocarde touchant le ventricule droit. Son pronostic est souvent très sévère.

La présentation clinique associe alors à l'hypotension artérielle une distension des veines jugulaires et une absence d'OAP cardiogénique. Le sus-décalage du segment ST est observé dans les dérivations précordiales droites, en particulier en V4R.

L'échocardiographie permet de confirmer le diagnostic et d'éliminer les autres causes d'insuffisance cardiaque droite aiguë. Elle révèle un ventricule droit dilaté et akinétique. Elle permet de préciser l'extension de l'infarctus au ventricule gauche et notamment l'atteinte septale.

S'il est pratiqué, le cathétérisme artériel pulmonaire montre un tableau hémodynamique typique avec une élévation des pressions de remplissage ventriculaires droites, une égalisation des pressions diastoliques de l'oreillette droite aux veines pulmonaires et souvent un aspect morphologique ventriculaire droit évocateur d'insuffisance cardiaque de type restrictif, lié au trouble de distensibilité induit par l'ischémie du ventricule droit. Une pression auriculaire droite supérieure à 10 mmHg et un rapport pression auriculaire droite sur pression artérielle pulmonaire d'occlusion supérieur à 0,8 sont très évocateurs du diagnostic d'infarctus du ventricule droit [24].

Autres causes

Trois situations étiologiques méritent d'être évoquées : les valvulopathies aiguës, le choc cardiogénique sur cardiopathie préexistante et les myocardites aiguës.

Valvulopathies aiguës

Il peut s'agir d'une insuffisance aortique ou d'une insuffisance mitrale aiguës.

L'insuffisance aortique aiguë peut être la conséquence d'une endocardite aiguë infectieuse, d'une dissection de l'aorte ascendante ou d'une rupture traumatique. Le ventricule gauche apparaît incapable de s'adapter à une surcharge volumétrique brutale et le tableau clinique du choc cardiogénique comporte un OAP sévère associé aux signes habituels de l'insuffisance aortique dont la sémiologie peut être masquée par l'existence d'un bas débit cardiaque.

L'insuffisance mitrale aiguë s'accompagne avec une moindre fréquence, en dehors de la rupture du pilier de la mitrale à l'occasion d'un infarctus du myocarde, d'un tableau de choc cardiogénique, et ce quelle qu'en soit la cause : endocardite aiguë, rupture de cordage sur prolapsus valvulaire ou valvulopathie dégénérative ou ischémie de pilier. Enfin, les dysfonctions de prothèse valvulaire survenant à l'occasion d'une endocardite ou d'une thrombose ont souvent un retentissement hémodynamique dramatique.

La constatation d'un souffle cardiaque et le contexte permettent souvent de suspecter l'existence d'une valvulopathie aiguë. Néanmoins, c'est l'examen échocardiographique qui permet d'établir le diagnostic avec certitude et de déterminer la cause de la valvulopathie, son importance et son retentissement. C'est souligner une fois encore l'importance fondamentale de cet examen, qui prime sur tous les autres dès lors que le diagnostic de choc cardiogénique est suspecté.

Cardiopathie préexistante

En dépit de la qualité des thérapeutiques disponibles pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, la survenue d'épisodes d'insuffisance cardiaque aiguë plutôt que d'un véritable choc cardiogénique complique très souvent l'évolution de ces patients. Dans ce contexte, l'insuffisance circulatoire apparaît souvent à la faveur d'un facteur favorisant, tel qu'une ischémie myocardique, un trouble du rythme ou l'administration de thérapeutiques dont le rapport risque-bénéfice a été insuffisamment évalué pour un patient donné.

Myocardites aiguës

La survenue d'une myocardite aiguë peut être la conséquence d'une agression toxique, infectieuse, médicamenteuse, d'un trouble du rythme ou d'un stress [14]. En ce qui concerne les étiologies infectieuses, la responsabilité virale (souvent difficile à établir) est la plus fréquente à l'origine d'un tableau brutal et sévère de choc cardiogénique touchant les deux ventricules, dont le caractère dramatique initial n'est pas toujours synonyme d'un pronostic défavorable si la prise en charge symptomatique, comportant souvent une assistance circulatoire, permet de passer le cap aigu [13, 25]. Les myocardites rencontrées au cours des maladies de système ou dans le péripartum sont beaucoup plus rarement associées à la survenue d'un choc cardiogénique [20]. La distinction avec un infarctus du myocarde est souvent difficile et nécessite le recours à la coronarographie et souvent à l'imagerie par résonnance magnétique nucléaire [14].

Traitement du choc cardiogénique (Tableaux 165.2 et 165.3)

Tableau 165.2

Approche thérapeutique du choc cardiogénique de l'infarctus du myocarde.

Mesures générales symptomatiques	Mesures spécifiques
– Oxygénothérapie – Le plus souvent ventilation mécanique conventionnelle plus que non invasive – Soulagement de la douleur – Correction d'un trouble du rythme – Médicaments inotropes ± vasopresseurs – Appréciation de la volémie – Discussion de la contre-pulsion diastolique par ballon intra-aortique – Surveillance hémodynamique (clinique, échocardiographique) et respiratoire – Discussion sur le recours au *monitoring* hémodynamique invasif	– Reperfusion coronaire + angioplastie coronaire + thrombolyse (±) + pontage aortocoronaire – Prise en charge chirurgicale des complications mécaniques

Tableau 165.3

Comparaison de l'approche diagnostique et thérapeutique du choc cardiogénique compliquant un infarctus du ventricule gauche et un infarctus du ventricule droit.

	Ventricule gauche	Ventricule droit
Signes cliniques	– Œdème pulmonaire cardiogénique – Souffle d'insuffisance mitrale ?	– Poumons clairs – Turgescence jugulaire – Souffle d'insuffisance tricuspidienne ?
Signes ECG	– Sus-décalage ST dérivations standards – Nécrose antérieure fréquente	– Sus-décalage de ST en V3R, V4R – Nécrose inférieure fréquente – Possibilité de BAV
Signes échocardiographiques Hémodynamique	– Akinésie segmentaire – Évaluation de la FEVG – Recherche des complications mécaniques – Débit cardiaque bas – Augmentation de PAPO	– Dilatation et akinésie du VD – Recherche d'une atteinte biventriculaire – Recherche d'une interdépendance VD/VG – PAPO normale – POD ≥ 10 mmHg – POD/PAPO ≥ 0,8
Traitement	– Restriction liquidienne – Réduction pré- et postcharge – Héparine, aspirine, antiagrégants plaquettaires, oxygène – Reperfusion coronaire – Inotropes, médicaments vasoactifs si nécessaire	– Expansion volémique – Proscrire toute baisse de précharge – Héparine, aspirine, antiagrégants plaquettaires, oxygène – Reperfusion coronaire – Inotropes, médicaments vasoactifs si nécessaire

PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; POD : pression oreillette droite ; BAV : bloc auriculoventriculaire ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; FEVG : fraction d'éjection du VG.

Le traitement du choc cardiogénique comporte des mesures générales dont l'objectif est symptomatique et qui concernent l'ensemble des patients et des mesures spécifiques destinées à traiter la cause de la dysfonction. Pour ces dernières, c'est l'infarctus du myocarde à la phase aiguë qui nécessite les développements les plus importants à propos des techniques de reperfusion et/ou de revascularisation coronaire. Parmi les mesures générales, doit être discutée la place des techniques d'assistance circulatoire temporaire qui ne peut s'envisager qu'avec l'espoir raisonnable d'une réversibilité de l'état de choc cardiogénique.

Mesures générales symptomatiques

Oxygénothérapie et ventilation mécanique

Chez le malade en ventilation spontanée, l'oxygénothérapie nasale à fort débit est indispensable (4 à 6 $L.min^{-1}$). Le recours à la ventilation mécanique s'avère souvent nécessaire dans cette situation avec le triple objectif [16] :

- de corriger l'hypoxémie secondaire à l'effet shunt, conséquence de l'OAP cardiogénique ;
- de mettre au repos les muscles respiratoires en s'aidant le plus souvent d'une sédation associée à une analgésie, ce qui permet une réduction de la consommation d'oxygène globale et myocardique ;
- de réduire l'importance de la dépression inspiratoire intrathoracique observée en ventilation spontanée et donc de diminuer le retour veineux et la postcharge ventriculaire gauche.

Même si l'intérêt de la ventilation non invasive pour traiter les OAP cardiogéniques est clairement démontré [26], il faut insister sur le fait que les études cliniques à l'appui de cette démonstration excluaient les patients en état de choc. En effet, dans ce cas, la gravité de l'insuffisance circulatoire incite à recourir à la ventilation mécanique en volume assisté contrôlé après intubation trachéale plutôt qu'à la ventilation non invasive. De plus, dans le cas particulier de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë, l'utilisation de la ventilation non invasive (aide inspiratoire et pression expiratoire positive) reste controversée en raison d'une majoration discutée du risque d'ischémie myocardique (correction rapide de l'hypercapnie à l'origine de vasoconstriction coronaire, asynchronie patient-ventilateur) [26].

Traitement symptomatique du choc cardiogénique

Monitoring hémodynamique

L'échocardiographie est indispensable (transthoracique et/ou transœsophagienne, selon les cas) pour le diagnostic de la cause du choc cardiogénique, les évaluations hémodynamiques ultérieures, la détection de complications et leur traitement [20].

La mise en place d'un cathéter artériel radial ou fémoral et d'un cathéter veineux central, le plus souvent dans le territoire cave supérieur, est indispensable.

Le cathéter artériel permet la mesure de la pression artérielle, en particulier de la pression artérielle moyenne, cette dernière étant associée à un objectif cible d'au moins 65 mmHg. Il a aussi l'avantage de permettre la réalisation des prélèvements biologiques chez un patient le plus souvent à haut risque hémorragique (anticoagulants, antiagrégants et parfois thrombolytiques).

Le cathéter veineux central permet une mesure intermittente (prélèvement sanguin) ou continue (fibre optique) de la $ScvO_2$. Ce paramètre permet de préciser l'adéquation du débit cardiaque aux conditions métaboliques et d'adapter la thérapeutique. Ainsi, à SaO_2 et hémoglobine normales, une $ScvO_2$ basse (< 70 %) suggère un débit cardiaque inadapté et incite à l'augmenter en cas de choc persistant associé à une hyperlactatémie. À l'inverse, une $ScvO_2$ élevée (> 80 %) suggère un trouble de l'extraction d'oxygène en rapport avec la survenue d'une défaillance multiviscérale de type « *sepsis-like* ». La mesure de la pression veineuse centrale de façon isolée, en raison tant de ses contraintes de mesure que de ses limites d'interprétation comme indice de précharge et de précharge-dépendance, n'est pas recommandée [20].

La mise en œuvre d'un *monitoring* cardiovasculaire invasif ne doit pas retarder l'indispensable reperfusion coronaire lorsque l'origine ischémique du choc cardiogénique est évidente. Elle se discute le plus souvent dans un second temps lorsque la situation hémodynamique est d'analyse plus difficile dans un contexte de défaillance multiviscérale. Il paraît alors licite d'entreprendre au minimum un monitorage continu du débit cardiaque associé à une mesure (continue ou intermittente) de la SvO_2 ou de la $ScvO_2$.

Dans ce contexte, un cathéter artériel pulmonaire peut être inséré, en particulier en cas de dysfonction ventriculaire droite, par la possibilité qu'il offre, outre de mesurer le débit cardiaque, de mesurer la pression artérielle pulmonaire [15]. L'utilisation d'un moniteur de thermodilution transpulmonaire/contour de l'onde pouls peut être discutée comme alternative au cathéter artériel pulmonaire dans cette situation de choc cardiogénique réfractaire au traitement initial, et ce en l'absence d'assistance circulatoire. Ce dernier permet en plus le monitorage de l'eau extravasculaire pulmonaire [20].

Appréciation de la volémie, prédiction de la réponse au remplissage vasculaire

Même si le tableau hémodynamique accompagnant le choc cardiogénique est le plus souvent caricatural, la constatation d'une hypotension artérielle peut, au-delà de la seule dysfonction contractile du ventricule gauche, témoigner d'un certain degré d'hypovolémie, notamment favorisée par un traitement diurétique préalable ou des troubles digestifs associés. Une vasoplégie peut également être déterminante dans

l'hypotension artérielle, favorisée par un traitement vasodilatateur ou survenant parce que la prolongation du choc cardiogénique se solde par l'apparition d'un tableau semblable à celui du sepsis [19].

Dans ces cas, le cœur fonctionne en état de précharge-dépendance et l'expansion volémique peut permettre d'améliorer le débit cardiaque. Ceci ne peut être le cas s'il existe un OAP cardiogénique, qui représente une contre-indication au remplissage vasculaire. Dans les cas contraires, la réponse à l'expansion volémique peut être prédite par l'étude de la variabilité respiratoire du volume d'éjection systolique qui conserve sa pertinence en cas d'insuffisance cardiaque [27]. Chez les patients qui ne sont pas parfaitement adaptés à la ventilation mécanique ou qui sont en arythmie, ces indices fondés sur la variabilité respiratoire des signaux hémodynamiques ne sont plus utilisables. Le test de lever de jambes passif et le test d'occlusion télé-expiratoire peuvent être utilisés pour prédire la réponse à l'expansion volémique [28].

Agents vasoactifs et inotropes positifs

En l'absence d'argument qui prédise une réponse positive au remplissage vasculaire, l'hypotension artérielle lors du choc cardiogénique nécessite en premier lieu l'administration d'agents vasopresseurs pour obtenir une pression artérielle systolique au moins égale à 90 mmHg et/ou une pression artérielle moyenne au moins égale à 65 mmHg. L'objectif à atteindre en termes de pression artérielle prendra en compte la valeur de référence habituelle de pression artérielle du patient et l'évolution de la diurèse. Par analogie avec le choc septique, un objectif supérieur pour la PAM (85 mmHg) pourra être retenu en cas d'antécédent d'hypertension artérielle [29].

Dans le but de restaurer la pression artérielle, la dopamine (amine inotrope et vasoconstrictrice pour les doses comprises entre 5 et 15 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$), recommandée dans le passé [30], est désormais remplacée par la noradrénaline [31]. Cette dernière associe à son puissant effet vasoconstricteur un effet inotrope dénué d'effet chronotrope ou arythmogène. L'utilisation de médicaments puissamment vasoconstricteurs, comme les inhibiteurs de la NO synthase, n'est pas recommandée [32].

Si, malgré la correction de l'hypotension artérielle, persistent des signes cliniques, biologiques (en particulier une hyperlactatémie), hémodynamiques (débit cardiaque effondré, SvO_2 ou $ScvO_2$ basses), l'administration conjointe de dobutamine (amine inotrope et vasodilatatrice) est recommandée (5 à 15 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) en prenant en compte régulièrement le rapport bénéfice-risque sur la balance en oxygène liée en particulier à un effet inotrope qui privilégie souvent la fréquence (avec le risque d'arythmie) à la force (augmentation modérée de l'index systolique) [20].

L'adrénaline peut s'avérer une alternative thérapeutique à l'association dobutamine et noradrénaline. Elle associe des effets inotropes et vasoconstricteurs puissants et augmente donc le débit cardiaque et la pression artérielle, essentiellement par un effet fréquence cardiaque. Son effet hémodynamique est associé à une hyperlactatémie importante d'origine métabolique, à même de perturber l'interprétation du lactate plasmatique comme marqueur de l'adéquation de la perfusion tissulaire [33].

Le lévosimendan est un médicament inodilatateur qui agit en augmentant la sensibilité au calcium de la myofibrille myocardique sans effet sur le récepteur bêta. Compte tenu de cet effet pharmacologique, le lévosimendan pourrait être proposé comme recours en cas d'échec de la dobutamine, en particulier lorsque le patient était antérieurement traité par des médicaments bêtabloquants [34].

Quelles que soient les substances utilisées, il faut garder à l'esprit que la restauration de la pression artérielle et/ou de la fonction inotrope qu'elles permettent se fait au prix d'un risque de survenue d'arythmies et d'une augmentation de la consommation myocardique en oxygène. Ainsi, il faut toujours peser le bénéfice par rapport au risque de leur administration. En particulier, il convient de monitorer les paramètres permettant de juger de l'efficacité des traitements, tels que l'index systolique, la fonction rénale, la lactatémie et la saturation veineuse en oxygène. Si les objectifs thérapeutiques sont atteints en utilisant la noradrénaline seule, il n'apparaît pas nécessaire d'y adjoindre de la dobutamine.

Contrepulsion diastolique par ballon intra-aortique/Assistance circulatoire

Au cours du choc cardiogénique secondaire à l'infarctus du myocarde, le recours à la contrepulsion diastolique par ballon intra-aortique ne doit pas être systématique [35, 36].

Cette technique permet la pratique de la coronarographie et des gestes de revascularisation coronaire précoce dans de bonnes conditions de sécurité. Disposée par voie percutanée, elle tire son bénéfice d'un double effet hémodynamique : maintien du sang dans l'aorte ascendante en raison de l'inflation du ballon en diastole (après positionnement au niveau de l'aorte thoracique, en aval de la sous-clavière gauche) et rapide réduction de la postcharge ventriculaire gauche en systole en raison de l'effet d'aspiration créé par la déflation rapide du ballon durant cette période. Une augmentation de la pression artérielle diastolique, une réduction de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion associée à une augmentation du débit cardiaque avec comme conséquence une augmentation de la perfusion

myocardique sont observées après sa mise en place. Des complications dont l'incidence est variable selon les études (ischémie de membre inférieur, lacération artérielle au point de ponction, hémorragie au point de ponction, embolie de cholestérol, accident vasculaire cérébral en cas de déplacement et infection) ont été rapportées [37].

Les recommandations les plus récentes de *l'American Heart Association* réservent l'utilisation de la contrepulsion diastolique par ballon intra-aortique aux complications mécaniques de l'infarctus du myocarde (insuffisance mitrale, rupture septale) ou au choc cardiogénique d'évolution rapidement défavorable [15].

La conférence d'experts publiée sous l'égide de la Société de réanimation de langue française a pris une position plus claire et précise, en réservant la mise en place d'une contrepulsion diastolique par ballon intra-aortique à la revascularisation par thrombolyse, à l'absence de possibilité de revascularisation initiale ou si les thérapeutiques de sauvetage telles que l'*extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) veino-artérielle, l'Impella® (technique d'assistance ventriculaire gauche percutanée rétrograde transaortique) ou le Tandem Heart® (technique d'assistance ventriculaire gauche percutanée implantée *via* la veine fémorale par voie trans-septale auriculaire) ne sont pas disponibles sur le site [20].

En cas de nécessité d'assistance circulatoire temporaire, l'utilisation de l'ECMO veino-artérielle est actuellement recommandée. Le circuit d'ECMO veino-artérielle, composé d'une pompe centrifuge et d'un oxygénateur à membrane, réalise une assistance cardiopulmonaire complète extracorporelle. L'ECMO réduit la précharge ventriculaire gauche, mais augmente la postcharge ventriculaire gauche en raison du flux artériel fémoral rétrograde qu'elle induit. Il s'agit d'un dispositif de mise en place relativement facile par des équipes entraînées, qui permet en plus une assistance respiratoire complète. Il peut être rapidement placé au lit du malade, même à distance d'un centre expert, grâce au recours à une unité mobile d'assistance circulatoire [20].

De nombreuses études ont rapporté l'intérêt du recours à l'ECMO veino-artérielle en cas de choc cardiogénique réfractaire au cours de l'infarctus du myocarde, mais aussi de myocardite, de choc cardiogénique après chirurgie cardiaque ou en cas d'arrêt cardiaque réfractaire [20]. Ces techniques, réservées aux centres experts, doivent pour partie leur essor à la création d'unités mobiles d'assistance circulatoire permettant la mise en place d'une ECMO veino-artérielle à distance d'un centre expert avant le transfert rapide du malade dans les meilleures conditions [38].

Mesures spécifiques étiologiques

Choc cardiogénique primaire de l'infarctus du myocarde

Les données de la littérature exigent de recommander le recours rapide aux techniques d'angioplastie coronaire lorsqu'elles sont facilement accessibles plutôt qu'à la thrombolyse, dont l'efficacité est souvent mise en défaut au cours du choc cardiogénique en raison de l'hypoperfusion coronaire. Ainsi, il faut pratiquer une coronarographie suivie d'une revascularisation coronaire par angioplastie ou exceptionnellement par pontage aorto-coronaire dans les chocs cardiogéniques secondaires à un infarctus du myocarde, quel que soit le délai par rapport au début de la douleur [15, 21].

Angioplastie coronaire

La priorité thérapeutique est à la revascularisation coronaire. L'étude SHOCK indique la survie de près des deux tiers des patients hospitalisés en cas de revascularisation précoce au moyen des techniques d'angioplastie coronaire associées à la mise en place de stents intracoronaires.

Dans l'étude SHOCK, 152 patients ont été soumis à une stratégie de revascularisation précoce et 150 à une stratégie de stabilisation médicale initiale [1]. À J30, la mortalité était de 46,7 % dans le groupe revascularisation précoce et 56,0 % dans le groupe traitement médical initial [1]. Cette différence, non statistiquement significative à J30, le devenait à 6 et 12 mois : 53,3 % *versus* 66,4 % à 12 mois.

Cette efficacité thérapeutique est apparue particulièrement importante dans le groupe des patients âgés de moins de 75 ans. L'angioplastie coronaire était dans cette étude associée à la mise en place d'une contrepulsion par ballon intra-aortique chez 80 % des patients et 63 % des patients qui ont reçu un traitement médical initial ont été thrombolysés.

Des résultats comparables ont été rapportés dans l'étude (S)MASH (*Swiss multicenter trial of angioplasty for shock*) [39]. Ces résultats confortent la plus grande série rapportée qui concerne 2 200 patients souffrant de choc cardiogénique à la phase aiguë de l'infarctus dans l'étude GUSTO I [40]. La mortalité à 30 jours était de 36 % chez les 406 patients soumis à une angioplastie contre 62 % pour les 1 794 patients chez lesquels une telle procédure n'était pas réalisée.

La reperfusion coronaire par angioplastie doit être effectuée le plus rapidement possible, en pratique dans les 36 heures suivant le début de l'infarctus du myocarde et dans les 18 heures suivant la survenue du choc cardiogénique [40, 41].

Il apparaît donc impératif que tout hôpital qui ne dispose pas d'un plateau technique d'exploration cardiovasculaire soit en mesure 24 heures sur 24 d'assurer le transfert rapide et sécurisé vers un centre expert des patients âgés de moins de 75 ans. Des registres suggérant un bénéfice de la revascularisation chez les patients de plus de 75 ans, la tendance est donc de procéder de la même manière au cas par cas pour ces patients. Les données de la littérature ne permettant pas de trancher formellement, les avis du patient et de sa famille seront là tout particulièrement recueillis et analysés [21].

Pontage aortocoronaire

L'indication en urgence d'un pontage aortocoronaire à la phase initiale de l'infarctus du myocarde devrait devenir exceptionnelle en raison de l'amélioration des techniques d'angioplastie qui autorise la réalisation de gestes auparavant considérés comme à haut risque (lésion du tronc commun de la coronaire gauche) ou à faible taux de succès (lésions tritronculaires sévères). L'indication du pontage aorto-coronaire est cependant parfois encore discutée au cours du choc cardiogénique de l'infarctus du myocarde, lorsque la coronarographie visualise des lésions tritronculaires coronaires sévères [15, 21].

Thrombolyse

Les données de la littérature concernant la thrombolyse au cours du choc cardiogénique sont décevantes. Ainsi, l'étude GISSI I comparant streptokinase et placebo a mis en évidence une mortalité équivalente à J30 de l'ordre de 70 % [42].

Dans l'étude TIMI II, sur une population de 193 patients en choc cardiogénique, la mortalité après administration d'activateur tissulaire du plasminogène associé à l'héparine et à l'aspirine était de l'ordre de 51 %. Il en était de même dans l'étude GUSTO I à propos d'une série de 2 500 patients en choc cardiogénique pour laquelle la mortalité restait élevée aux alentours de 55 % [40]. La comparaison entre deux fibrinolytiques (rétéplase par rapport à altéplase) a fait aussi état d'une mortalité élevée à J30, de l'ordre de 65 % [43].

Dans ces conditions, le traitement fibrinolytique n'est indiqué, dans le respect des contre-indications, que pour les patients en état de choc cardiogénique dans les 3 à 6 heures suivant la survenue de l'infarctus du myocarde, éligibles pour l'angioplastie dans un contexte d'inaccessibilité à un plateau technique permettant la réalisation de la coronarographie dans les deux heures [20].

Choc cardiogénique secondaire de l'infarctus du myocarde

Les complications mécaniques de l'infarctus du myocarde comportent un pronostic spontané catastrophique et relèvent de la réparation chirurgicale en tenant compte tant de l'âge du patient que de la taille et de la topographie de la nécrose. La rupture de la paroi libre du ventricule gauche dans le péricarde laisse peu d'espoir de survie, tandis que la rupture du pilier mitral ou la communication interventriculaire nécessitent un geste chirurgical d'urgence précédé de la mise en place d'une assistance circulatoire, le plus souvent de type ECMO veino-artérielle.

Choc cardiogénique au cours de l'infarctus du ventricule droit (*cf.* Tableau 165.3)

L'objectif principal, à côté de la reperfusion myocardique, est d'assurer une précharge ventriculaire droite suffisante pour permettre le maintien de l'éjection ventriculaire droite. L'administration d'une expansion volémique est systématique, tout en surveillant l'absence de survenue d'un OAP cardiogénique qui pourrait être la conséquence d'un phénomène d'interdépendance ventriculaire à l'origine d'un trouble de la compliance du ventricule gauche. Tout traitement vasodilatateur ou diurétique doit être formellement contre-indiqué. Le recours à la dobutamine pour augmenter le débit cardiaque et réduire les résistances vasculaires pulmonaires peut parfois être proposé. Des troubles de la conduction auriculoventriculaire peuvent rendre nécessaire un entraînement électrosystolique [24].

Autres causes de choc cardiogénique

Les autres causes de choc cardiogénique relèvent de thérapeutiques dont les développements sortent du cadre de ce chapitre.

Le choc cardiogénique post-arrêt cardiocirculatoire et celui qui complique une intoxication par médicaments cardiotropes sont traités dans les chapitres 160 et 317.

Le choc cardiogénique survenant au cours d'une insuffisance cardiaque chronique pose des problèmes spécifiques concernant la discussion sur le recours aux techniques de resynchronisation ventriculaire, au

traitement des troubles du rythme et à l'assistance circulatoire en pont dans l'attente d'une éventuelle transplantation cardiaque. Ces discussions relèvent de centres experts vers lesquels les patients doivent être systématiquement orientés pour leur offrir les meilleures chances de survie.

Les cardiopathies de stress se compliquent rarement de choc cardiogénique. Leur diagnostic exige la pratique d'une coronarographie pour éliminer une pathologie coronarienne et également souvent celle d'une imagerie par résonance magnétique cardiaque. Le recours à l'assistance circulatoire de type ECMO veino-artérielle est souvent indiqué, compte tenu de la réversibilité attendue de la dysfonction cardiaque dans cette situation [14].

Le choc cardiogénique secondaire à une valvulopathie aortique sténosante relève d'une prise en charge chirurgicale rapide de remplacement valvulaire après stabilisation hémodynamique plutôt que d'une technique de remplacement intravasculaire par TAVI (*transcatheter valve implentation*) [20].

Enfin, le choc cardiogénique associé à un sepsis grave exceptionnellement rapporté [13] bénéficiera de l'assistance circulatoire, compte tenu de sa réversibilité concomitante de la prise en charge du sepsis.

Conclusion

Le choc cardiogénique, quelle qu'en soit la cause, mais plus particulièrement celui dont la survenue est associée à l'infarctus du myocarde, conserve un pronostic péjoratif à court terme malgré l'utilisation précoce des techniques de reperfusion myocardique.

Les décisions thérapeutiques souvent lourdes et parfois associées à une amélioration clinique spectaculaire doivent être réfléchies en fonction des probabilités connues de succès rapportés dans la littérature ainsi qu'en fonction des attentes du patient et de ses proches.

Malgré ces réserves, il est impératif que tout service ne disposant pas de la possibilité locale de mettre en route une telle stratégie de prise en charge ait la capacité en urgence de proposer un transfert dans un centre expert à même d'offrir au patient les meilleures chances de survie et la prise en charge ultérieure dans un environnement spécialisé permettant un suivi régulier et les discussions stratégiques de prise en charge rendues nécessaires par la gravité de cette pathologie.

Références

[1] Hochman J.S., Sleeper L.A., Webb J.G., et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 1999;341:625–634.

[2] Goldberg R.J., Samad N.A., Yarzebski J., et al. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1999;340:1162–1168.

[3] Goldberg R.J., Spencer F.A., Gore J.M., et al. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation.* 2009;119:1211–1219.

[4] Babaev A., Frederick P.D., Pasta D.J., et al. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA.* 2005;294:448–454.

[5] Fox K.A., Steg P.G., Eagle K.A., et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA.* 2007;297:1892–1900.

[6] Holmes D.R., Bates E.R., Kleiman N.S., et al. Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience. The GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:668–674.

[7] Califf R.M., Bengtson J.R. Cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 1994;330:1724–1730.

[8] Goldberg R.J., Gore J.M., Alpert J.S., et al. Cardiogenic shock after acute myocardial infarction. Incidence and mortality from a community-wide perspective, 1975 to 1988. *N Engl J Med.* 1991;325:1117–1122.

[9] Hochman J.S., Sleeper L.A., Webb J.G., et al. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA.* 2006;295:2511–2515.

[10] Alonso D.R., Scheidt S., Post M., et al. Pathophysiology of cardiogenic shock. Quantification of myocardial necrosis, clinical, pathologic and electrocardiographic correlations. *Circulation.* 1973;48:588–596.

[11] Bowers T.R., O'Neill W.W., Grines C., et al. Effect of reperfusion on biventricular function and survival after right ventricular infarction. *N Engl J Med.* 1998;338:933–940.

[12] Jardin F., Brun-Ney D., Auvert B., et al. Sepsis-related cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 1990;18:1055–1060.
[13] Bréchot N., Luyt C.E., Schmidt M., et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med.* 2013;41:1616–1626.
[14] Richard C. Stress-related cardiomyopathies. *Ann Intensive Care.* 2011;1:39.
[15] Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W., et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004;110:588–636.
[16] Monnet X., Teboul J.L., Richard C. Cardiopulmonary interactions in patients with heart failure. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:6–11.
[17] Lim N., Dubois M.J., de Backer D., et al. Do all nonsurvivors of cardiogenic shock die with a low cardiac index? *Chest.* 2003;124:1885–1891.
[18] Kohsaka S., Menon V., Lowe A.M., et al. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch Intern Med.* 2005;165:1643–1650.
[19] Hochman J.S. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation.* 2003;107:2998–3002.
[20] Levy B., Bastien O., Bendjedid K., et al. Prise en charge du choc cardiogénique chez l'adulte : recommandations formalisées d'experts. *Réanimation.* 2014;548–57.
[21] Steg P.G., James S.K., Atar D., et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33:2569–2619.
[22] Forrester J.S., Diamond G., Chatterjee K., et al. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (first of two parts). *N Engl J Med.* 1976;295:1356–1362.
[23] Reeder G.S. Identification and treatment of complications of myocardial infarction. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:880–884.
[24] Jacobs A.K., Leopold J.A., Bates E., et al. Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction: a report from the SHOCK registry. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1273–1279.
[25] Combes A., Leprince P., Luyt C.E., et al. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2008;36:1404–1411.
[26] Peter J.V., Moran J.L., Phillips-Hughes J., et al. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet.* 2006;367:1155–1163.
[27] Michard F., Teboul J.L. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest.* 2002;121:2000–2008.
[28] Monnet X., Rienzo M., Osman D., et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med.* 2006;34:1402–1407.
[29] Asfar P., Meziani F., Hamel J.F., et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1583–1593.
[30] Richard C., Ricome J.L., Rimailho A., et al. Combined hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in cardiogenic shock. *Circulation.* 1983;67:620–626.
[31] De Backer D., Biston P., Devriendt J., et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362:779–789.
[32] Alexander J.H., Reynolds H.R., Stebbins A.L., et al. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297:1657–1666.
[33] Perez P., Kimmoun A., Blime V., et al. Increasing mean arterial pressure in cardiogenic shock secondary to myocardial infarction: effects on hemodynamics and tissue oxygenation. *Shock.* 2014;41:269–274.
[34] Fuhrmann J.T., Schmeisser A., Schulze M.R., et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 2008;36:2257–2266.
[35] Thiele H., Zeymer U., Neumann F.J., et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2012;367:1287–1296.
[36] Thiele H., Zeymer U., Neumann F.J., et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet.* 2013;382:1638–1645.

[37] Patel J.J., Kopisyansky C., Boston B., et al. Prospective evaluation of complications associated with percutaneous intraaortic balloon counterpulsation. *Am J Cardiol.* 1995;76:1205–1207.
[38] Richard C., Argaud L., Blet A., et al. Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference. *Ann Intensive Care.* 2014;4:15.
[39] Urban P., Stauffer J.C., Bleed D., et al. A randomized evaluation of early revascularization to treat shock complicating acute myocardial infarction. The (Swiss) Multicenter Trial of Angioplasty for Shock-(S)MASH. *Eur Heart J.* 1999;20:1030–1038.
[40] Berger P.B., Holmes D.R., Stebbins A.L., et al. Impact of an aggressive invasive catheterization and revascularization strategy on mortality in patients with cardiogenic shock in the Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial. An observational study. *Circulation.* 1997;96:122–127.
[41] Anderson R.D., Ohman E.M., Holmes D.R., et al. Use of intraaortic balloon counterpulsation in patients presenting with cardiogenic shock: observations from the GUSTO-I Study. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:708–715.
[42] Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet.* 1986;1:397–402.
[43] Hasdai D., Holmes D.R., Topol E.J., et al. Frequency and clinical outcome of cardiogenic shock during acute myocardial infarction among patients receiving reteplase or alteplase. Results from GUSTO-III. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Eur Heart J.* 1999;20:128–135.

CHAPITRE 166

Choc septique

J. Lemarié; S. Gibot

Définition

Le terme sepsis trouve ses origines dans le grec ancien *σῆψις*, qui signifie « putréfaction ». Les premières descriptions de sepsis remontent à l'Égypte ancienne. Certaines grandes pandémies ont profondément modifié le cours de l'histoire, telles que la Peste noire à la fin du Moyen Âge, responsable de l'éradication de 30 à 50 % de la population européenne, ou bien l'importation de la variole lors de la découverte du Nouveau Monde au XVI^{e} siècle, en partie responsable de l'holocauste des populations amérindiennes. Avec l'avènement de la théorie des germes au XIX^{e} siècle, le sepsis est défini comme la diffusion d'un organisme pathogène dans la circulation sanguine. Mais la constatation d'états septiques sévères malgré le développement de traitements antimicrobiens efficaces entraîne progressivement une prise de conscience sur l'interaction entre le germe responsable et la réponse de l'hôte, aboutissant au concept de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) [1].

Le terme sepsis couvrant un spectre hétérogène de présentations cliniques, un consensus d'expert réuni en 1992 a donné une nouvelle définition du sepsis et a également établi une classification clinique simple de trois situations de gravité croissante :

- le sepsis : SIRS associé à une infection ;
- le sepsis sévère : sepsis avec dysfonction d'au moins un organe ;
- le choc septique : sepsis sévère associé à une hypotension artérielle persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat [2].

Ces définitions ont été légèrement révisées en 2003 et les paramètres cliniques et biologiques considérés ont été étoffés afin de mieux correspondre à la réalité clinique (Tableau 166.1) [3].

Tableau 166.1

Critères diagnostiques du sepsis, du sepsis sévère et du choc septique selon Lévy *et al.* [3].

Formes de sepsis	Critères diagnostiques
Sepsis	Infection documentée ou suspectée et au moins un des items suivants :
	Paramètres généraux
	– Température > 38,3 ou < 36 °C – Tachycardie > 90 bpm ou > 2 DS au-delà de la valeur normale haute pour l'âge – Tachypnée – Altération de l'état de conscience – Œdèmes ou balance hydrique positive (> 20 mL/kg de poids corporel sur 24 h) – Hyperglycémie > 1,2 g/L (6,7 mmol/L) en l'absence de diabète
	Paramètres inflammatoires
	– Hyperleucocytose > 12 G/L ou leucopénie 10 % de formes immatures – CRP (C-*reactive protein*) > 2 DS au-delà de la valeur normale haute – Procalcitonine > 2 DS au-delà de la valeur normale haute
	Paramètres hémodynamiques
	– Hypotension artérielle (PAS 40 mmHg ou > 2 DS au-dessous de la valeur normale basse pour l'âge ; PAM < 70 mmHg) – Élévation de la saturation en O_2 du sang veineux mêlé (SvO_2 > 70 %) – Augmentation de l'index cardiaque (> 3,5 L/min/m^2)
	Dysfonctions d'organe
	– Hypoxémie artérielle (PaO_2/FiO_2 < 300) – Oligurie aiguë < 0,5 mL/kg/h ou < 45 mL/h pendant au moins 2 h – Augmentation du taux de créatinine > 5 mg/L (> 44 µmol/L) – Anomalies de la coagulation (INR > 1,5 ; TCA > 60 s) – Iléus paralytique (absence de bruits hydro-aériques) – Thrombocytopénie < 100 000/mm^3 – Hyperbilirubinémie > 40 mg/L (68 µmol/L)
	Altérations de la perfusion tissulaire
	– Hyperlactatémie > 4 mmol/L – Augmentation du temps de recoloration cutanée ou présence de marbrures
Sepsis sévère	Sepsis associé à une ou plusieurs dysfonctions d'organe
Choc septique	Sepsis associé à une hypotension réfractaire au remplissage vasculaire et/ou une hyperlactatémie

DS : déviation standard ; PAS : pression artérielle systolique ; PAM : pression artérielle moyenne.

Épidémiologie

L'incidence globale du sepsis sévère et du choc septique semble en augmentation, principalement en raison de la prévalence croissante des populations vulnérables (vieillissement de la population, augmentation des défaillances chroniques, patients immunodéprimés) et d'une meilleure détection. Dans la plupart des registres s'intéressant aux pays occidentaux, le choc septique représente 10 à 15 % des admissions en réanimation. On estime l'incidence du sepsis sévère et du choc septique en réanimation à 75 000 cas par an en France, 750 000 aux États-Unis et probablement plus de 19 millions de cas dans le monde [4].

Physiopathologie

Réponse immune à l'agression (Fig. 166.1)

Immunité innée

Reconnaissance des pathogènes par les PRR

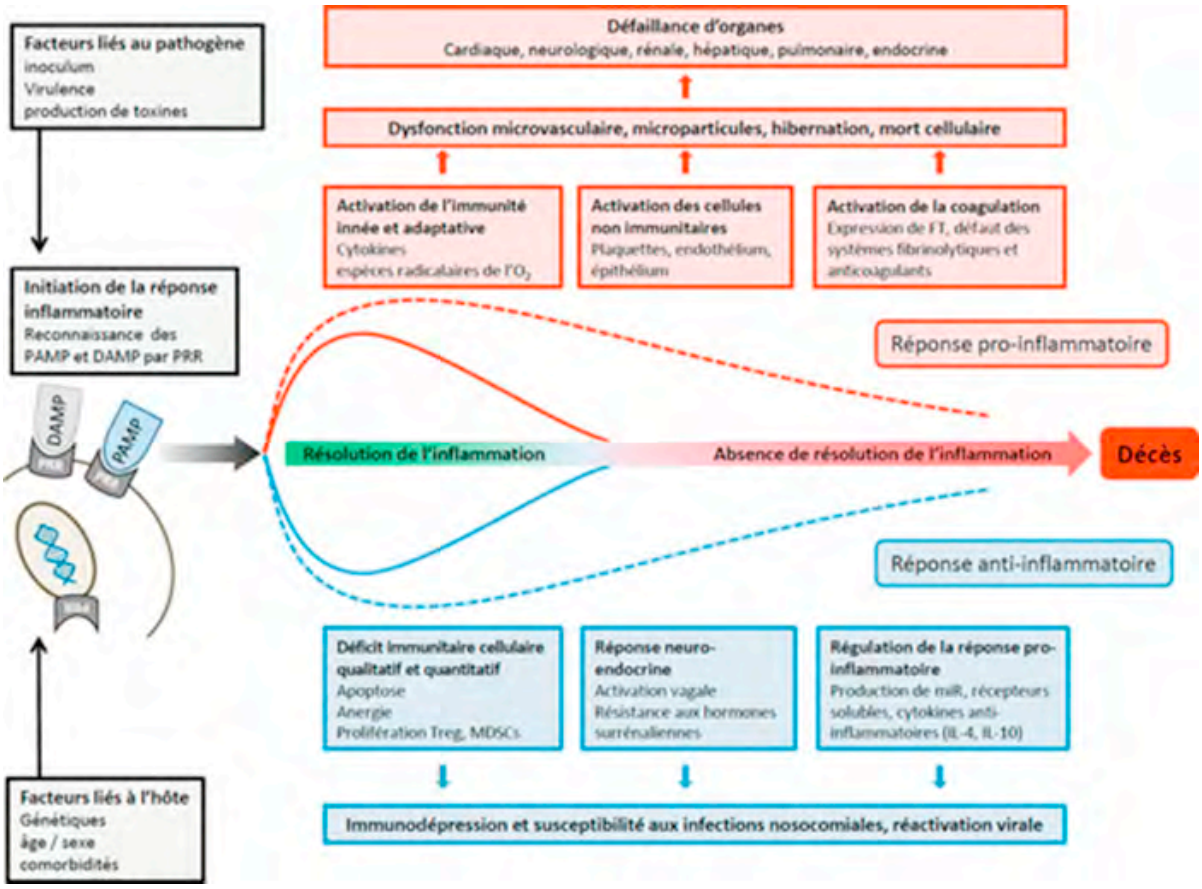


FIG. 166.1 **Réponse immunitaire à l'infection.**

La réponse de l'hôte à un pathogène est initiée après la reconnaissance de motifs microbiens conservés appelés PAMP (*Pathogen Associated Molecular Patterns*) par des récepteurs spécialisés, les PRR (*Pathogen Recognition Receptors*). Ces récepteurs sont également activés par des signaux endogènes de danger, les DAMP (*Damage Associated Molecular Patterns*). La réponse immunitaire ainsi initiée associe simultanément un versant pro-inflammatoire et un versant anti-inflammatoire, dont l'amplitude et la durée sont deux déterminants pronostiques critiques. La réponse pro-inflammatoire contribue à la survenue de défaillances d'organes, alors que la réponse anti-inflammatoire aboutit à un état d'immunodépression augmentant le risque de surinfection et de réactivation virale.

L'immunité innée constitue la première ligne de défense de l'organisme contre les agents pathogènes. Depuis la découverte du récepteur *Toll* en 1985 et de son implication dans la réponse immunitaire aux bactéries et aux champignons chez la drosophile une décennie plus tard, la compréhension des mécanismes moléculaires qui permettent la reconnaissance des pathogènes a été profondément améliorée [5, 6]. La détection initiale de l'infection s'effectue par l'intermédiaire de récepteurs, les PRR (*Pattern Recognition Receptors*), exprimés principalement par les cellules de l'immunité innée (monocytes/macrophages, cellules dendritiques, neutrophiles, etc.), mais également par des cellules « non professionnelles » comme les cellules épithéliales, endothéliales ou les fibroblastes [7]. Les PRR sont répartis en quatre grandes familles : les *Toll-Like Receptors* (TLR), les *C-type Lectin Receptors* (CLR), les *Retinoic acid inducible gene 1-Like Receptors* (RLR) et les *Nucleotide-binding oligomerization domain-Like Receptors* (NLR). Tous ces récepteurs ont la particularité de

reconnaître des motifs microbiens conservés, regroupés sous le nom de PAMP (*Pathogen Associated Molecular Patterns*). Ces PAMP sont par exemple le LPS (lipopolysaccharide), un constituant majeur de la paroi des bactéries Gram négatif, l'acide lipotéichoïque présent au niveau de la paroi des bactéries Gram positif, des composants d'origine fongique comme le β-glucan, ou encore des composés nucléotidiques d'origine virale.

Les TLR sont les PRR les plus étudiés à ce jour. Dix TLR ont été identifiés chez l'Homme ; la plupart sont des récepteurs transmembranaires exprimés à la surface de la cellule, mais certains sont situés au niveau d'organelles intracellulaires. TLR2 détecte différents composants d'origine bactérienne, fongique ou virale. Il est notamment à l'origine de la reconnaissance de l'acide lipotéichoïque. TLR4 participe à la détection du LPS en interagissant avec la protéine MD2, mais est également impliqué dans la reconnaissance de certains virus en se liant à des protéines de leur enveloppe. TLR3 fait partie des TLR intracellulaires, et participe à la détection de certains ARN viraux. La fixation d'un ligand sur un TLR est à l'origine d'une cascade de signalisation intracellulaire complexe, dépendant soit de Myd88 soit de TRIF, et aboutissant à la genèse d'une réponse inflammatoire *via* l'activation du facteur de transcription NF-κB ainsi que la transcription d'interférons de type 1.

Les RLR sont impliqués dans la détection d'ARN double brin de nombreux virus et aboutissent aux mêmes voies d'activation que les TLR. Les CLR sont des récepteurs exprimés à la surface des cellules dendritiques, capables de reconnaître des polysaccharides d'origine virale, bactérienne et fongique (β-glucan notamment), et déclenchent une cascade de signalisation intracellulaire qui soit active directement NF-κB soit interagit avec les TLR [8]. Ils sont également impliqués dans la reconnaissance des cellules nécrotiques *via* le récepteur Clec9A [9]. Les NLR participent au déclenchement d'une réponse inflammatoire selon deux mécanismes distincts : les récepteurs de type NOD agissent de façon synergique avec les TLR après reconnaissance de motifs bactériens, tels que le peptidoglycane, et aboutissent à la transcription de médiateurs inflammatoires *via* NF-κB, alors que les récepteurs de type NLRP entraînent l'activation des cytokines pro-inflammatoires IL-1β et IL-18 *via* l'inflammasome [10].

Similitudes, quelle que soit l'agression : rôle des DAMP

Mais les ligands des PRR ne sont pas uniquement des motifs microbiens. Ces récepteurs détectent également des signaux de danger, appelés alarmines ou DAMP (*Damaged-Associated Molecular Patterns*), et déclenchent l'activation des mêmes voies de signalisation intracellulaire [11]. Les DAMP sont principalement relargués passivement par les cellules nécrotiques, quel que soit le phénomène ayant entraîné la mort cellulaire (infection, traumatisme, etc.), et peuvent aussi être sécrétés activement, notamment par les cellules de l'immunité innée. Plusieurs dizaines de DAMP sont aujourd'hui identifiés, et l'implication de certains au cours du choc septique a été particulièrement étudiée. HMGB1 est une protéine constitutive nécessaire à la régulation de la transcription de l'ADN, présente dans tous les types cellulaires [12]. Elle est rapidement détectable dans la circulation sanguine au cours du choc septique, ou au cours de processus inflammatoires stériles comme les polytraumatismes ou la pancréatite aiguë. En plus de son relargage passif par les cellules nécrotiques, HMGB1 est sécrétée par des cellules phagocytaires activées. Sa reconnaissance par TLR4 aboutit à la même cascade de signalisation intracellulaire que la reconnaissance du LPS lors des pathologies infectieuses. Les protéines S100A8 et S100A9 sont les protéines les plus abondantes au niveau du cytoplasme des neutrophiles et des monocytes. Lorsqu'ils sont activés, les phagocytes peuvent activement sécréter un complexe hétérodimérique de ces protéines. Ce complexe joue un rôle pivot au cours de l'amplification de l'inflammation, qu'elle soit stérile ou non, *via* sa reconnaissance par TLR4 notamment [13].

La compréhension des mécanismes d'activation de la réponse immunitaire innée par des signaux microbiens et/ou par des signaux de danger permet aujourd'hui d'expliquer la similitude des tableaux cliniques présentés par les patients au cours du choc septique ou au cours de pathologies inflammatoires stériles (post-chirurgie majeure, polytraumatismes, brûlures étendues, choc cardiogénique en phase tardive, etc.).

Réponses pro- et anti-inflammatoires concomitantes

L'activation des voies de signalisation médiées par les PRR aboutit dès les premières heures de l'infection à la production de nombreuses cytokines, au premier rang desquelles figurent le TNF-α et l'interleukine (IL)-1β. Lorsqu'elles sont administrées à des animaux, ces cytokines pro-inflammatoires peuvent reproduire toutes les caractéristiques du choc septique. Ces médiateurs primaires vont induire la production et la sécrétion de nombreux médiateurs secondaires, tels que certains médiateurs lipidiques (*Platelet Activating Factor*, prostaglandines, leukotriènes, facteur tissulaire), de nombreuses chimiokines permettant le recrutement et l'activation de cellules inflammatoires au niveau du foyer infectieux (MCP-1, MCP-3, MIP-1α), des espèces radicalaires de l'oxygène aux propriétés antimicrobiennes, du monoxyde d'azote ou d'autres cytokines.

Cependant, la réponse immunitaire au cours du sepsis n'implique pas uniquement la production de médiateurs pro-inflammatoires. De nombreuses observations cliniques suggèrent d'ailleurs que les patients

septiques présentent une immunodépression acquise. Ainsi, les premières descriptions de réactivation d'herpès labial au cours des pneumonies à pneumocoque remontent à plus d'un demi-siècle [14]. La réactivation de virus latents a depuis été confirmée chez les patients de réanimation (CMV, VZV) [15, 16]. Les patients de réanimation présentent également une susceptibilité accrue aux infections nosocomiales bactériennes et fongiques [17, 18]. Parallèlement à la production de médiateurs pro-inflammatoires, le système immunitaire active différents mécanismes cellulaires, humoraux et neurologiques anti-inflammatoires. Parmi ces mécanismes, on peut par exemple citer la production concomitante de cytokines anti-inflammatoires, comme l'IL-4 et l'IL-10, la libération d'antagonistes endogènes du TNF-α ou de l'IL-1β (TNF *receptors*, IL-1 *receptor antagonist*), l'anergie de nombreux effecteurs cellulaires (macrophages, cellules dendritiques, neutrophiles, lymphocytes T) ou l'activation du réflexe neuro-inflammatoire *via* le nerf vague [19, 20].

Cette réponse anti-inflammatoire au cours du sepsis a été désignée sous l'acronyme CARS (*Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome*) [21]. Il a longtemps été suggéré que la réponse à l'infection suivait un processus biphasique : une première phase hyperinflammatoire, suivie par une phase d'immunodépression. Cependant, il a été retrouvé à de nombreuses reprises que la production de cytokines anti-inflammatoires, comme l'IL-4 et l'IL-10, ne survenait pas dans un second temps, mais bien concomitamment à la production des cytokines pro-inflammatoires [22]. Un nouveau concept a donc progressivement émergé, au cours duquel les deux phases anti- et pro-inflammatoires surviennent en parallèle, et le risque d'évolution péjorative est en fait corrélé à l'absence de résolution de cet état inflammatoire. Ce nouveau concept a été particulièrement appuyé par l'étude du transcriptome leucocytaire au cours de situations inflammatoires variées, publié par Xiao *et al.* en 2011 [23]. Dans cette étude, les gènes transcrits par les globules blancs de sujets sains soumis à une épreuve endotoxinique, de patients polytraumatisés et de patients brûlés ont été analysés de façon répétée sur une période de 28 jours. L'analyse de ce transcriptome leucocytaire a permis de mettre en évidence plusieurs points cruciaux pour la compréhension de la réponse immunitaire :

- quelle que soit l'agression étudiée, il existe un véritable orage génomique aboutissant à la reprogrammation de plus de 80 % des fonctions cellulaires et des voies de signalisation ;
- la reprogrammation est quasiment superposable au cours des trois situations étudiées ;
- les voies pro- et anti-inflammatoires sont activées de façon concomitante et seule l'absence de résolution de cette réponse inflammatoire est associée à une évolution péjorative [24, 25].

Antigènes naturels, système du complément

L'hôte possède d'autres mécanismes naturels constitutifs anti-infectieux [26]. Les peptides antimicrobiens sont produits par certaines cellules immunitaires, mais également au niveau des muqueuses, et sont présents dans les sécrétions comme la salive, la sueur ou le surfactant. Les principaux peptides antimicrobiens sont les cathélicidines, les défensines et les protéines de reconnaissance du peptidoglycane. Le système du complément est un élément primordial de l'immunité innée. Il est composé de plusieurs protéines solubles ou présentes à la surface des cellules. L'activation du système du complément par différentes voies conduit à la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM) aboutissant à la mort de la cellule. La « voie classique » constitue un lien entre l'immunité innée et adaptative par activation du CAM après reconnaissance de motifs microbiens par des immunoglobulines spécifiques. La « voie alterne » est activée par reconnaissance aspécifique de motifs bactériens, notamment par le C3b. La voie des lectines met en jeu la MBP (*Mannose Binding Protein*), qui initie l'activation de ce système après reconnaissance d'oligosaccharides présents à la surface de nombreuses bactéries et champignons. Enfin, une sous-population de lymphocytes B sécrète des anticorps dits « naturels », capables de détecter des antigènes jamais rencontrés par l'organisme auparavant [27].

Immunité adaptative

Le rôle des cellules de l'immunité adaptative au cours du choc septique est moins clair, tout du moins en clinique, malgré d'intenses recherches expérimentales. L'observation la mieux confirmée, aussi bien au cours du sepsis expérimental que chez l'humain, est l'apoptose massive des populations lymphocytaires B et T [28, 29]. Bien que l'immunité adaptative soit souvent perçue comme une immunité à réponse retardée, de nombreux travaux ont mis en évidence l'implication précoce dès les premières heures des lymphocytes B et T au cours du sepsis. Ainsi, les lymphocytes B sont nécessaires à la production cytokinique majeure à la phase initiale du sepsis, *via* la reconnaissance directe de PAMP, par un mécanisme indépendant de toute production d'anticorps [30]. De même, les lymphocytes CD4 T_H1 sont particulièrement impliqués dans la genèse et l'entretien d'un environnement pro-inflammatoire par la production d'IFN-γ et d'IL-1β. Une situation rencontrée par les réanimateurs et qui permet d'illustrer l'importance de ces effecteurs cellulaires est le *Toxic Shock Syndrome* (TSS). Au cours du TSS, une toxine, le plus souvent d'origine staphylococcique

ou streptococcique, agit comme un superantigène, c'est-à-dire qu'elle permet une liaison aux cellules présentatrices d'antigènes indépendante de toute reconnaissance antigénique. Ainsi, jusqu'à 20 % du *pool* de lymphocyte T est activé simultanément, et aboutit à un orage cytokinique [31]. L'implication précoce des lymphocytes au cours de la réponse immunitaire est également illustrée par la coopération entre les neutrophiles et les lymphocytes T_H17. Cette dernière sous-population de lymphocytes T CD4 produit notamment de l'IL-17, dont le rôle semble primordial pour le recrutement des neutrophiles au niveau du foyer infectieux [32].

Génétique

Prédisposition génétique : SNP

La grande variabilité des réponses cliniques interindividuelles d'une population infectée par le même microbe a constitué une difficulté conceptuelle majeure depuis l'avènement de la théorie microbienne. L'essor de la génétique a permis de mieux comprendre les facteurs de prédisposition au sepsis. Au-delà des déficits immunitaires héréditaires monogéniques ou plus complexes prédisposant aux infections graves dès l'enfance [33], l'analyse des variants génétiques de type SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) a révélé de nombreux polymorphismes génétiques prédisposant à des formes sévères de sepsis [34]. Ces polymorphismes concernent des molécules impliquées dans la plupart des étapes de la réponse immunitaire innée et adaptative. Toutes les classes de PRR, notamment les TLR, ainsi que les nombreuses molécules impliquées dans la transduction intracellulaire du signal, ont été associées à des mutations prédisposant aux infections graves, souvent spécifiques de certains germes [35]. Le système du complément est également un acteur central de l'immunité innée. Son rôle dans la défense vis-à-vis des germes encapsulés est connu depuis plus de 50 ans. Une étude pangénomique récente (*Genome Wide Associations Studies* [GWAS]) a ainsi pu mettre en évidence l'importance du polymorphisme du facteur H du système du complément pour la susceptibilité aux infections invasives à méningocoque [36]. Certains polymorphismes de cytokines sont également associés au choc septique. Ainsi, TNF2, un des polymorphismes du promoteur du TNF-α associé à une production accrue de cette cytokine, est fortement associé à la survenue d'un choc septique, mais également à la survenue d'un décès lié au choc septique [37]. Cependant, la plupart des études se sont focalisées sur les polymorphismes de gènes codant pour une ou des protéines impliquées dans des voies connues de la réponse immunitaire, avec des résultats très majoritairement équivoques. Pour expliquer ces fréquentes déconvenues, il semble probable que la susceptibilité au sepsis soit plus le résultat du polymorphisme de plusieurs gènes plutôt que d'une seule mutation [38]. Des études de grande ampleur, sans *a priori* de type GWAS, semblent donc nécessaires pour mieux appréhender la question de la susceptibilité et du pronostic du choc septique [39].

Régulation post-transcriptionnelle : miR

Les micro-ARNs (miR) sont de petits acides ribonucléiques simple brin de 22 acides nucléiques en moyenne, qui ne contiennent pas l'information nécessaire à la traduction en protéine, mais qui fonctionnent comme des régulateurs majeurs de l'expression génique dans les cellules eucaryotes. Leur rôle central au cours de l'inflammation et de la réponse immunitaire a été démontré à de nombreuses étapes, notamment dans la régulation de la signalisation médiée par les TLR [40]. La surexpression de plusieurs miR a en effet été mise en évidence suite à l'activation de TLR par différents ligands [41]. Un des miR les mieux caractérisés est miR155 : son expression est *up*-régulée dans les macrophages suite à différentes stimulations d'origine bactérienne (LPS *via* TLR4, TLR2) ou d'origine virale (ARN viral *via* TLR3) [42]. Enfin, à code génétique identique, de nombreuses modifications sous l'égide de l'épigénétique (méthylation, etc.) peuvent conduire à des phénotypes variables. Ce champ complexe d'investigation est loin d'avoir livré ses secrets.

Effecteurs cellulaires

Cellules immunitaires « professionnelles »

Les cellules phagocytaires jouent un rôle majeur au cours du sepsis. La détection des pathogènes par les monocytes/macrophages et les neutrophiles entraîne à la fois une réponse cytokinique complexe permettant le recrutement et l'activation d'autres cellules immunitaires, mais également l'activation de multiples stratégies microbicides. Ces cellules peuvent phagocyter les pathogènes de leur micro-environnement, en les englobant dans une vacuole de phagocytose (phagosome) qui va ensuite fusionner avec des lysosomes. La phagocytose est grandement facilitée par l'opsonisation (fixation d'anticorps ou de molécules du complément à la surface du pathogène). Les cellules phagocytaires peuvent également éliminer les pathogènes par la dégranulation de molécules microbicides préformées ou synthétisées *de novo* ou en

produisant des espèces radicalaires de l'oxygène (ERO) et/ou de l'azote, tels que l'anion superoxyde, le monoxyde d'azote ou le peroxynitrite. Les neutrophiles peuvent enfin lutter contre les pathogènes et limiter la diffusion de l'infection par l'intermédiaire de NET (*Neutrophil Extracellular Traps*) (*cf. infra*, paragraphe « Plaquettes ») [43]. Les macrophages, en tant que cellules résidentes de tous les tissus et toutes les cavités, sont parmi les premiers effecteurs cellulaires à détecter la présence de pathogènes et à initier une réponse inflammatoire. La production de chimiokines (notamment CCL2) permet le recrutement de monocytes depuis la moelle et la rate, qui vont secondairement enrichir le *pool* de macrophages après infiltration du tissu inflammé [44]. En plus de leur fonction de phagocytose, les macrophages participent à l'activation de l'immunité adaptative par leur fonction de présentation des antigènes.

Les MDSC (*Myeloid-Derived Suppressor Cells*) sont une population hétérogène de cellules, composée de progéniteurs précoces de la lignée myéloïde, de neutrophiles et de monocytes immatures. Cette population subit une expansion majeure lors de situations inflammatoires stériles ou infectieuses variées. Ces cellules possèdent une action suppressive sur la fonction lymphocytaire T, notamment sur les CD8 cytotoxiques, mais également sur les CD4, en favorisant une polarisation T_H2 aux dépens de T_H1 [45]. Actuellement, l'essentiel des données concernant les MDSC est expérimental, peu de données humaines étant disponibles, principalement car il n'existe pas de définition immunophénotypique universellement acceptée pour caractériser ces cellules chez l'Homme. Il a néanmoins été retrouvé une accumulation de cellules phénotypiquement compatibles avec des MDSC dans les poumons de patients décédés de sepsis [19].

Les polynucléaires éosinophiles (PNE) possèdent tous les outils nécessaires à la reconnaissance (expression de PRR) et à l'élimination des pathogènes (dégranulation, production d'ERO, formation de *traps* équivalents aux NET des neutrophiles). Des études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal confirment le rôle des PNE dans la clairance bactérienne. Pour autant, les données humaines sont limitées. La profonde éosinopénie rapidement induite par le sepsis parle plutôt en la défaveur d'un rôle majeur, même si cette baisse des PNE circulants est au moins en partie liée à un recrutement intratissulaire [46].

Les mastocytes, au-delà de leur implication dans la réponse allergique, possèdent un rôle dans la réponse inflammatoire anti-infectieuse et stérile. Les mastocytes sont présents dans la plupart des tissus, et sont particulièrement nombreux au niveau des interfaces entre l'hôte et l'environnement (peau, intestin). Ils participent à l'immunité anti-infectieuse par différents mécanismes. Ils participent à la détection de pathogènes (bactéries, virus) *via* l'expression de PRR et concourent à leur élimination par la libération du contenu de leurs granules dans leur micro-environnement. Ils participent à l'amplification de la réponse inflammatoire par la production de cytokines et chimiokines, permettant notamment le recrutement de cellules NK (*Natural Killer*), de PNE ou de neutrophiles. Ils peuvent également produire certains peptides antimicrobiens, comme les cathélicidines. Les mastocytes sont enfin impliqués dans l'orchestration de la réponse immunitaire adaptative, essentiellement par une action de présentation d'antigène activatrice directe de la réponse T CD8 cytotoxique, mais aussi en favorisant l'activation des cellules dendritiques [47]. Récemment, un rôle plus contradictoire d'inhibition locale de la phagocytose par les macrophages résidents a été retrouvé, *via* la libération rapide d'IL-4 préformée par les mastocytes, ceci aboutissant à une augmentation de la mortalité au cours d'un modèle de sepsis expérimental murin [48].

Les cellules NK sont des lymphocytes apparentés à l'immunité innée, dont le premier rôle décrit a été l'élimination des cellules tumorales. Depuis, leur implication dans l'immunité antivirale (notamment les virus du groupe Herpès) a été clairement démontrée. Plus récemment, il a été montré que les NK participent à l'activité antibactérienne, antifongique et antiparasitaire. Leur rôle en pathologie humaine n'est pas clairement élucidé. Les rares situations de déficit quantitatif ou fonctionnel en NK ne favorisent pas la survenue d'épisodes infectieux sévères en dehors d'infections par des virus du groupe Herpès. Les données expérimentales penchent plus en faveur d'un rôle néfaste de cette sous-population leucocytaire [49, 50].

La participation de certaines populations lymphocytaires a été discutée précédemment (*cf.* paragraphe « Immunité adaptative »). Il existe actuellement un consensus autour du rôle protecteur de la sous-population de lymphocytes T helper T_H17 contre certaines bactéries extracellulaires et au cours d'infections fongiques, *via* la production d'IL-17 et IL-22 [51].

Immunodépression induite par le sepsis

Les mécanismes d'action anti-infectieuse des différentes lignées médullaires ou lymphocytaires suite à la rencontre avec un pathogène sont de mieux en mieux appréhendés grâce à une recherche expérimentale intense. Mais un point fondamental apparaît également de plus en plus clairement : lors du sepsis, c'est-à-dire lors de la diffusion systémique de l'infection, la grande majorité des cellules immunitaires présentent rapidement un déficit quantitatif et/ou qualitatif [25]. Ainsi, les cellules dendritiques, les NK, les MDSC et toutes les sous-populations lymphocytaires, excepté les lymphocytes T régulateurs au profil anti-inflammatoire, présentent une augmentation importante de l'apoptose. Pour une même stimulation, les cellules de la lignée myéloïde produisent moins de cytokines pro-inflammatoires après installation du

sepsis. Par exemple, les neutrophiles ont une moindre production d'espèces radicalaires de l'oxygène ou de NO, expriment moins de marqueurs d'adhésion, et sécrètent plus d'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire [25].

Endothélium

L'endothélium est composé d'une couche monocellulaire qui tapisse l'intérieur de tous les vaisseaux sanguins. Bien que longtemps négligé, l'endothélium apparaît aujourd'hui comme un organe à part entière, pesant 1,5 kg et couvrant une surface supérieure à 4 000 m^2, acteur primordial de nombreuses situations physiologiques ou pathologiques. Ces principales fonctions concernent la régulation du tonus vasculaire, l'hémostase et les interactions avec les cellules circulantes au cours de la réponse immunitaire.

L'endothélium produit de nombreux médiateurs vasodilatateurs, comme le NO et la prostacycline, ainsi que vasoconstricteurs, comme l'endothéline ou le PAF (*Platelet Activating Factor*). Il existe deux isoformes de NO synthase (NOS) au niveau de l'endothélium : l'isoforme constitutive (eNOS) et l'isoforme inductible (iNOS). Physiologiquement, eNOS produit des quantités limitées de NO, et le niveau d'expression d'iNOS est très faible. Au cours du sepsis, l'expression d'iNOS est stimulée par certaines cytokines (IL-1β, TNF-α), et conduit à la production massive de NO et à une vasodilatation profonde.

L'endothélium est également activement impliqué dans la défense anti-infectieuse en permettant le recrutement des leucocytes au niveau des foyers infectieux. L'endothélium participe à ce recrutement par deux mécanismes principaux, le premier étant l'attraction des leucocytes au niveau du site infectieux par la production de chimiokines, le second étant l'expression de nombreuses molécules d'adhésion. L'interaction entre les cellules endothéliales et les leucocytes suit un processus en plusieurs étapes : la margination constituée de contacts courts puis plus prolongés entre les deux types cellulaires, le *rolling* puis l'adhésion, avant la migration transendothéliale. Différents effecteurs moléculaires sont impliqués à chacune de ces phases, dont l'expression est majorée en situation inflammatoire. Les sélectines (E- et L-sélectine) et les intégrines participent aux phases précoces, alors que les phases d'adhésion forte et de transmigration sont dépendantes de molécules appartenant à la superfamille des immunoglobulines, telles ICAM (*IntraCellular Adhesion Molecule*) ou VCAM (*Vascular Cell Adhesion Molecule*) [52].

À l'état physiologique, les cellules endothéliales possèdent des propriétés anticoagulantes et fibrinolytiques, par l'intermédiaire du glycocalyx tapissant leur face luminale, par la production de thrombomoduline et d'EPCR (*Endothelial Protein C Receptor*) qui favorisent l'action anticoagulante de la protéine C, et par la production de protéines fibrinolytiques, telles que le t-PA (*tissue Plasminogen Activator*) [53]. Cependant, l'activation endothéliale au cours de l'inflammation conduit à un déséquilibre de la balance hémostatique vers un état procoagulant, essentiellement par l'expression endothéliale de facteur tissulaire (TF). Cette activation locale de la coagulation peut participer à limiter la dissémination hématogène d'une infection.

Épithélium

Au cours des situations inflammatoires, les épithéliums ne constituent pas uniquement des barrières passives aux pathogènes. En effet, les cellules épithéliales participent activement à la transmigration des cellules immunitaires, notamment les neutrophiles, *via* l'expression de molécules d'adhésion au cours d'un processus partageant des homologies avec la diapédèse transendothéliale. Les cellules épithéliales intestinales et alvéolaires ont été les plus étudiées. Lors de situations d'agression pulmonaire par exemple, les cellules épithéliales surexpriment des molécules interagissant avec des récepteurs présents sur les neutrophiles, comme ICAM-1 ou JAM-C, aboutissant à leur adhésion sur leur face basale, puis une transmigration active et enfin une fixation au niveau de leur face luminale [54].

Sous l'influence de cellules immunitaires, les cellules épithéliales participent à l'élimination des pathogènes par d'autres mécanismes. Les mastocytes peuvent par exemple favoriser la production de mucus par les cellules épithéliales, ce qui constitue un mécanisme clé de l'immobilisation des pathogènes et participe à leur élimination depuis la surface des muqueuses nasales, intestinales ou vésicales [55].

Plaquettes

Les plaquettes sont des cellules anucléées jouant un rôle crucial dans l'hémostase. Cependant, il apparaît désormais de plus en plus clairement qu'elles possèdent des fonctions inflammatoires et peuvent influencer à la fois l'immunité innée et adaptative [56].

Les plaquettes contiennent trois types de granules : les lysosomes, les granules denses et les granules α. Ces dernières contiennent de nombreuses molécules impliquées dans la réponse immunitaire, comme certains peptides antimicrobiens (thrombocidines 1 et 2), des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines. L'activation de la plaquette conduit à la libération du contenu de ces granules.

Les interactions des plaquettes avec les cellules endothéliales participent également à la genèse et à l'amplification de la réponse inflammatoire. La reconnaissance du CD154 plaquettaire par le CD40 endothélial entraîne la production de nombreuses molécules d'adhésion (ICAM, VCAM, sélectines), la libération de cytokines et chimiokines (IL-6, CCL2) et l'expression du facteur tissulaire à la surface endothéliale. Tous ces événements concourent au recrutement leucocytaire.

Les plaquettes peuvent se lier à des pathogènes ou à certains produits bactériens *via* l'expression de TLR. Ainsi, il a été montré que les plaquettes participent au « *trapping* » des bactéries. L'interaction entre des neutrophiles et des plaquettes ayant fixé du LPS *via* leur TLR4 conduit à l'expulsion de chromatine par les neutrophiles, aboutissant à la formation de NET. Les NET vont piéger les bactéries et limiter leur diffusion hématogène [57]. Par ailleurs, c'est la détection par les neutrophiles adhérents à l'endothélium activé de plaquettes elles-mêmes activées qui va déclencher leur transmigration : ce mécanisme met clairement en exergue la nécessaire coopération de ces trois effecteurs cellulaires [58].

Les plaquettes favorisent également la réponse immunitaire adaptative, par exemple en augmentant la réponse cytotoxique médiée par les lymphocytes T CD8 au cours de certaines infections bactériennes intracellulaires [59].

Défaillances d'organes

Mécanismes

Le sepsis est une pathologie qui découle d'une réponse néfaste de l'hôte à une infection. Après avoir revu les mécanismes principaux de la réponse immunitaire anti-infectieuse, nous allons détailler ceux qui peuvent conduire à des dégâts cellulaires et tissulaires, jusqu'à la défaillance multiviscérale, caractéristiques du choc septique.

Microcirculation

La microcirculation est composée des plus petits vaisseaux sanguins (artérioles, capillaires et veinules) et est le lieu de délivrance de l'oxygène et des nutriments aux tissus. Les principaux types cellulaires présents au niveau de la microcirculation sont les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les cellules circulantes. La perfusion de la microcirculation est sous la dépendance de nombreux mécanismes d'autorégulation (tonus myogénique, régulations métabolique et neuro-humorale). Au cours du sepsis, ces mécanismes d'autorégulation sont altérés, de même que les fonctions de tous les types cellulaires présents [60]. La dysfonction microcirculatoire septique est caractérisée par une grande hétérogénéité des anomalies du flux sanguin, certaines zones n'étant plus vascularisées. Les mécanismes à l'origine de ce shunt microvasculaire sont multiples et comprennent notamment :

- l'activation de la coagulation intravasculaire (dénudation endothéliale, surexpression de facteur tissulaire par les cellules endothéliales et les leucocytes, déficit des systèmes endogènes anticoagulants). La production massive de fibrine aboutit à une obstruction microvasculaire ;
- l'agression endothéliale induit un gonflement des cellules endothéliales et ainsi un rétrécissement du calibre vasculaire ;
- l'adhésion de leucocytes activés limite le flux des globules rouges ;
- les globules rouges ont une déformabilité réduite au cours du sepsis, ce qui gêne leur passage dans les vaisseaux les plus fins [61].

La régulation du tonus vasomoteur est profondément altérée au cours du sepsis, principalement en rapport avec des perturbations sévères de la production de NO, qui évoluent en deux phases. La première phase, ou phase de nitrosopénie, est caractérisée par une diminution de la production de NO par eNOS à l'origine d'une vasoconstriction artériolaire. La deuxième phase, à laquelle les réanimateurs sont le plus souvent confrontés, est caractérisée par une vasodilatation massive secondaire à une production dérégulée de NO par iNOS, principalement responsable de l'hypotension caractéristique du choc septique.

L'hypoperfusion tissulaire est encore aggravée par la fuite interstitielle secondaire à l'altération de la barrière endothéliale, responsable d'un œdème tissulaire.

Dysoxie ou hypoxie ?

Le mécanisme conduisant au déficit d'extraction périphérique de l'oxygène constaté au cours du sepsis fait encore débat. L'hypoxie de certains territoires par le développement de shunts microvasculaires semble y jouer un rôle prépondérant. Cependant, la dysoxie, c'est-à-dire l'incapacité de la mitochondrie à utiliser l'oxygène présent, est un autre mécanisme vraisemblablement coexistant. Le peroxynitrite, un métabolite produit en grande quantité lors du découplage de l'iNOS, peut en effet altérer le fonctionnement de

tous les complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale [62]. En clinique, le niveau de dysfonction mitochondriale s'est avéré corrélé au devenir des patients septiques [63].

Mort cellulaire : apoptose, pyroptose, nécrose et autophagie

Tous les types de mort cellulaire sont observés au cours de l'infection, et concernent aussi bien les cellules immunitaires que les tissus (cellules parenchymateuses, épithéliales et endothéliales) [64]. Alors que l'apoptose et l'autophagie sont deux mécanismes de mort cellulaire n'induisant pas ou peu d'inflammation, la pyroptose (activation des caspases 1 et 11 par l'inflammasome) et la nécrose aboutissent à une situation hautement inflammatoire. La meilleure connaissance des mécanismes de mort cellulaire a permis de comprendre que cet événement n'est pas forcément néfaste pour l'hôte, mais peut également constituer un mécanisme de défense. Ainsi, l'apoptose de cellules infectées par des germes intracellulaires stricts induit également la mort de ce germe et constitue un mécanisme de défense. De nombreux germes intracellulaires possèdent d'ailleurs des mécanismes d'inhibition de l'apoptose de leurs cellules hôtes [65].

Schématiquement, la mort cellulaire au cours de l'inflammation peut survenir selon trois voies inductrices [66] :

- mort cellulaire induite par la fixation de ligand spécifique sur des récepteurs membranaires : certains ligands de la famille du TNF, des PAMP et des DAMP ;
- mort cellulaire par dommage tissulaire : la simple destruction d'une partie d'un tissu peut conduire à la mort cellulaire par perte des signaux de survie cellulaire en provenance des cellules voisines et de la matrice extracellulaire ; la mort peut bien évidemment survenir par hypoxie, dysoxie, désordres acidobasiques, lésions de reperfusion, etc. ;
- mort cellulaire par toxicité directe, par exemple la production d'espèces radicalaires de l'oxygène par les leucocytes activés.

Au cours du choc septique chez l'Homme, l'étude anatomopathologique de différents tissus a mis en évidence une augmentation du nombre de cellules apoptotiques, notamment au niveau hépatocytaire, au niveau des cellules épithéliales digestives et endothéliales. Son inhibition n'a pas été évaluée chez l'Homme, et bien que l'apoptose soit augmentée au cours du sepsis, l'atteinte microscopique est généralement bien moindre que celle cliniquement et biologiquement retrouvée [28]. L'évaluation d'inhibiteurs de l'apoptose au cours de modèles expérimentaux de sepsis s'est par contre avérée bénéfique [67]. Quoi qu'il en soit, les examens histologiques ne font état que très rarement de lésions anatomiques sévères : la nécrose tissulaire n'est donc que très marginalement responsable de la défaillance d'organe.

Microparticules

L'activation et/ou l'apoptose de nombreux types cellulaires peut conduire à la formation de microparticules (MP) par bourgeonnement de la membrane cytoplasmique puis libération de ces vésicules de 0,1 à 1 µm de diamètre. Les MP sont des éléments biologiquement très actifs grâce aux récepteurs membranaires et aux protéines intracytoplasmiques qu'elles contiennent. Elles peuvent adhérer et/ou fusionner avec d'autres types cellulaires. Les principales MP générées au cours du sepsis sont d'origine endothéliale, leucocytaire et plaquettaire.

Les MP jouent un rôle prépondérant dans l'induction d'une coagulation intravasculaire disséminée, du fait du potentiel prothrombotique important de certaines MP riches en facteur tissulaire (MP endothéliales, MP monocytaires) [68]. Les MP favorisent également le recrutement et l'activation leucocytaire par l'augmentation de l'expression de nombreuses molécules d'adhésion (E-Selectine et ICAM-1 endothélial, P-Selectine plaquettaire) [56, 69]. Expérimentalement, l'administration de microparticules issues de rats septiques à des rats sains entraîne des modifications hémodynamiques et inflammatoires comparables à celles induites par le sepsis lui-même [70].

Hibernation

Les défaillances d'organes souvent sévères constatées au cours du choc septique sont quasiment toujours transitoires avec une récupération *ad integrum* chez les survivants, même pour des organes avec faibles capacités de régénération. L'hibernation cellulaire transitoire par dysfonction mitochondriale, à l'image du *stunning* observé au niveau du myocarde ischémique, est un des mécanismes impliqués dans cette défaillance viscérale septique. La dysfonction mitochondriale a été démontrée chez l'animal et chez l'Homme par différentes techniques : consommation en oxygène (générale, ou au niveau d'un organe), mesure de la pression tissulaire et microvasculaire en oxygène, diminution de l'activité de différents complexes de la chaîne respiratoire, histologie [71].

Organes concernés

La généralisation de la réponse inflammatoire, l'activation diffuse de l'endothélium, le recrutement leucocytaire dans des organes distants du foyer infectieux, la dissémination de la coagulation intravasculaire favorisée par la libération et la circulation de micorparticules vont aboutir à une situation de défaillance multiviscérale.

Cœur

La défaillance myocardique au cours du sepsis est caractérisée par des altérations de la contractilité et de la relaxation, associées à une dilatation biventriculaire, dont la récupération complète survient au cours de la deuxième semaine d'évolution. Bien que la défaillance cardiaque puisse être au premier plan au cours du choc septique, nécessitant même parfois le recours à des techniques de sauvetage de type ECMO artérioveineuse, son incidence est probablement sous-estimée par les techniques habituelles d'évaluation de la fonction cardiaque, en raison d'une pseudo-normalisation des paramètres de contractilité liée à une baisse de la post-charge [72]. Les études échographiques suggèrent que 40 à 50 % des patients atteints de choc septique ont une altération de la contractilité. Les mécanismes impliqués sont multiples : altérations microcirculatoires, dysfonction mitochondriale avec hibernation myocardique, *down*-régulation des récepteurs β-adrénergiques, altération des voies de signalisation intracellulaire, anomalies du relargage du calcium par le réticulum sarcoplasmique et du couplage électromécanique au niveau myofibrillaire. La plupart de ces anomalies sont imputables aux cytokines produites, ainsi qu'aux espèces radicalaires de l'azote et de l'oxygène [73].

Sa prise en charge est supplétive, et n'est donc pas différente des autres situations de défaillance myocardique rencontrées en réanimation.

Cerveau

Bien que le cerveau apparaisse comme relativement préservé en termes de modifications du transcriptome induit par le sepsis en comparaison à d'autres organes comme le rein ou le foie, les manifestations cliniques sont légion et peuvent perdurer plusieurs mois (*cf.* paragraphe « Morbidité ») [74]. Schématiquement, les mécanismes physiopathologiques impliqués sont doubles :

- un processus neuro-inflammatoire, qui repose à la fois sur une réponse inflammatoire physiologique et une réponse pathologique mettant en jeu l'activation endothéliale et des altérations de la barrière hématoméningée ;
- un processus ischémique résultant de troubles de la perfusion cérébrale. L'inflammation systémique est physiologiquement détectée par deux structures, le nerf vague et l'organe circumventriculaire, ce dernier étant constitué de structures médianes bordant les 3e et 4e ventricules ne possédant naturellement pas de barrière hématoméningée, telles que la glande pinéale ou la neurohypophyse [75].

Le nerf vague est capable de détecter l'inflammation grâce à ses terminaisons viscérales ; l'organe circumventriculaire exprime des récepteurs du système immunitaire inné et adaptatif, lui permettant de détecter l'inflammation systémique. Une fois un processus inflammatoire détecté, un signal est diffusé *via* ces deux structures vers des aires cérébrales impliquées dans le contrôle comportemental et dans les réponses neuro-endocrine et neurovégétative. La manifestation la plus connue de cette réponse physiologique est l'apparition d'une fièvre, mais le tableau clinique complet constitue le « *sickness behavior* » associant faiblesse, malaise, apathie, difficultés de concentration, léthargie et anorexie.

L'activation endothéliale est une étape clé dans l'installation des processus neuro-inflammatoires pathologiques, en raison de ses conséquences au niveau microcirculatoire et de l'intégrité de la barrière hématoméningée. L'intrication de nombreux mécanismes a été retrouvée, notamment l'infiltration de cellules immunitaires (neutrophiles principalement), la dysfonction microvasculaire, le passage de médiateurs inflammatoires neurotoxiques, l'induction de l'apoptose, la dysfonction astrocytaire, l'activation microgliale, l'altération des voies de signalisation de nombreux neurotransmetteurs [75]. L'apparition d'un délirium est la manifestation clinique habituelle de ce processus neuro-inflammatoire pathologique.

Les atteintes ischémiques peuvent résulter d'atteintes micro- et/ou macrocirculatoires, être localisées ou multifocales, et se traduire cliniquement par des déficits focaux, des convulsions, des troubles de la conscience, ou être asymptomatiques. En plus des mécanismes physiopathologiques précités, l'altération de l'autorégulation cérébrale pourrait participer à la survenue de ces phénomènes ischémiques.

L'IRM cérébrale réalisée au cours du sepsis peut mettre en évidence ces atteintes ischémiques, ainsi que des atteintes de la substance blanche, prédominant dans les espaces de Virchow-Robin [76]. L'évaluation EEG retrouve de nombreuses anomalies, mais en dehors des activités épileptiques, aucune ne conduit à une modification de la prise en charge [75].

Reins

La défaillance rénale survient chez la moitié des patients en choc septique. Sa survenue aggrave nettement le pronostic, puisque le taux de mortalité atteint 70 % lorsque ces deux conditions sont cumulées [77]. La défaillance rénale au cours du sepsis représente plus de la moitié des défaillances rénales rencontrées en réanimation [78].

Les mécanismes physiopathologiques de la défaillance rénale au cours du sepsis sont multiples et associent modifications de l'hémodynamique intrarénale, dysfonction endothéliale, infiltration de cellules inflammatoires dans le parenchyme rénal, thrombose intraglomérulaire, apoptose des cellules endothéliales et tubulaires, obstruction tubulaire par des cellules nécrotiques et des débris [79]. Jusqu'à récemment, l'hypoperfusion rénale secondaire à l'hypotension artérielle était considérée comme le mécanisme principal à l'origine de la défaillance rénale. Mais des études sur le gros animal et chez l'humain ont permis de changer complètement la vision de l'hémodynamique rénale au cours du sepsis [80, 81]. Ainsi, au cours du choc septique hyperdynamique, la filtration glomérulaire est diminuée malgré une augmentation du débit sanguin rénal. Un mécanisme avancé pour expliquer cette hypofiltration glomérulaire hyperémique est que la vasodilatation artériolaire glomérulaire est plus marquée sur le versant efférent qu'afférent.

La définition de la défaillance rénale repose toujours sur deux paramètres simples : le débit urinaire et le débit de filtration glomérulaire (généralement évalué par le taux de créatinine plasmatique) [82]. Ces paramètres sont cependant tardifs et ne permettent que de constater l'installation d'une défaillance rénale. Au cours de la dernière décennie, une recherche intensive de biomarqueurs urinaires et sanguins permettant de diagnostiquer plus précocement l'atteinte rénale a donné lieu à de nombreuses publications et au développement de kits commerciaux. Parmi les principaux biomarqueurs d'atteinte rénale, on peut citer NGAL, Cystatine C, KIM-1, L-FABP ou IGFBP7. Cependant, aucun de ces nouveaux biomarqueurs n'a prouvé le moindre bénéfice clinique [83]. Ceci est probablement favorisé par l'absence de traitement spécifique de la défaillance rénale, la seule prise en charge possible étant supplétive.

Différentes modalités d'épuration extrarénale sont envisageables au cours du choc septique. Les méthodes d'hémodialyse ou d'hémofiltration, continues ou intermittentes, apparaissent équivalentes sur la survie et sur la récupération de la fonction rénale [84]. Les choix reposent plus sur des considérations économiques, matérielles et d'habitudes de service.

Foie

L'incidence de la dysfonction hépatique au cours du sepsis n'est pas précisément connue, principalement en raison du manque de définition consensuelle et de biomarqueurs fiables, permettant notamment de différencier une dysfonction hépatique septique aiguë d'une atteinte chronique. Selon les critères utilisés, l'atteinte hépatique est présente chez 2 % à plus de 45 % des patients en choc septique [85]. De nombreux biomarqueurs sont couramment utilisés pour diagnostiquer et caractériser la dysfonction hépatique : bilirubine, albumine, phosphatases alcalines, ASAT et ALAT, LDH. La bilirubine semble être le moins mauvais d'entre eux [86]. Au cours du sepsis, le foie participe activement à la réponse immunitaire en synthétisant les protéines de la phase aiguë de l'inflammation (IL-6, CRP, fibrinogène, etc.) et joue un rôle primordial dans l'élimination des bactéries et de leurs composés, *via* les cellules de Küpffer qui représentent 80 % de l'ensemble des macrophages du corps humain.

Cliniquement, la dysfonction hépatique au cours du choc septique se présente sous deux entités : l'hépatite hypoxique et l'ictère ou cholestase induite par le sepsis. L'hépatite hypoxique est définie selon trois critères :

- contexte clinique de défaillance cardiaque et/ou circulatoire et/ou respiratoire ;
- augmentation majeure et transitoire du taux de transaminases (plus de 20 fois la limite supérieure de la normale) ;
- exclusion d'autres causes de nécrose hépatocytaire [87].

L'analyse histologique retrouve une nécrose centrolobulaire. Les mécanismes associent une inadéquation entre les besoins et les apports en oxygène par perturbations hémodynamiques, et l'activation diffuse de cellules immunitaires résidentes et recrutées (neutrophiles) à l'origine notamment d'un stress oxydant délétère [88]. Au cours de l'hépatite hypoxique, le taux de bilirubine peut augmenter de façon retardée, mais sans ictère dans la majorité des cas. La cholestase induite par le sepsis est beaucoup plus fréquente que l'hépatite hypoxique. La production et l'excrétion de la bile nécessitent une machinerie moléculaire et cellulaire consommatrice d'énergie. Au cours du sepsis, la plupart des protéines de transport et de biotransformation sont *down*-régulées, aboutissant à une hyperbilirubinémie associée à une cholestase intrahépatique.

La constatation d'une dysfonction hépatique au cours du sepsis a peu de conséquences thérapeutiques ; les principales recommandations étant de limiter l'utilisation de médicaments à toxicité hépatique, et de favoriser l'alimentation entérale. Les techniques de « dialyse hépatique » n'ont pas prouvé leur utilité [85].

Poumons

Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) peut compliquer l'évolution d'un choc septique, même en l'absence d'infection pulmonaire initiale. La physiopathologie de cette défaillance respiratoire est complexe et retrouve principalement une perte d'intégrité de la membrane alvéolocapillaire avec apoptose et nécrose aux versants endothéliaux et épithéliaux, recrutement inflammatoire intra-alvéolaire (principalement par des neutrophiles), activation des macrophages résidents et inondation alvéolaire par un exsudat riche en protéine. La définition du SDRA a été récemment modifiée par la conférence de consensus de Berlin et associe des critères d'oxygénation (altération du rapport PaO_2/FiO_2) à des anomalies pulmonaires bilatérales, un œdème pulmonaire non complètement expliqué par une surcharge hydrosodée ou une défaillance cardiaque, et une installation aiguë (dans la semaine qui suit la survenue d'une pathologie connue pour induire un SDRA) [89].

La prise en charge de la défaillance respiratoire nécessite un support ventilatoire, le plus souvent de manière invasive, dont les modalités dites « protectrices » ont permis une amélioration pronostique au cours de la dernière décennie *via* l'utilisation de faibles volumes courants (6 mL/kg) afin de limiter l'élévation des pressions pulmonaires [90].

Système endocrinien

La survenue d'un sepsis est associée à l'altération de plusieurs fonctions endocriniennes, dont le caractère physiologique ou pathologique n'est pas clairement élucidé.

Des perturbations de l'axe corticosurrénalien ont été rapportées en termes de sécrétion et de réponse aux glucocorticoïdes. Les corticoïdes surrénaliens sont impliqués dans plusieurs fonctions physiologiques, comme le tonus vasculaire, la perméabilité vasculaire et la distribution de l'eau corporelle totale. Au cours de situations d'agression, le taux de cortisol augmente jusqu'à un facteur 6, sous l'influence de l'ACTH antéhypophysaire, elle-même sous la dépendance de la CRH hypothalamique. Lors d'agressions particulièrement sévères, comme le choc septique, l'élévation du cortisol peut apparaître suboptimale au regard du contexte clinique. Différents mécanismes concourent à cette situation : atteinte primitive hypothalamique et/ou hypophysaire, anomalies de synthèse du cortisol par la corticosurrénale, résistance au cortisol au niveau des tissus cibles [91]. Ce concept d'insuffisance surrénalienne relative a cependant été progressivement mis à mal par de nombreuses études cliniques ne retrouvant pas d'effet bénéfique d'une supplémentation corticoïde [92, 93].

La vasopressine, ou hormone antidiurétique (ADH), est une hormone peptidique synthétisée par l'hypothalamus et libérée par l'hypophyse postérieure en réponse à une hypotension et/ou une hypovolémie. Bien que le choc septique associe ces deux conditions, les taux circulants de vasopressine sont bas chez ces patients [94]. Cette inadéquation de la réponse peut être due à une dépression du baroréflexe et à une déplétion des stocks de vasopressine au niveau post-hypophysaire [95]. Malgré cette insuffisance relative en vasopressine, les différents essais cliniques ayant comparé la vasopressine à d'autres vasopresseurs n'ont pas permis de mettre en évidence un effet bénéfique clair. Une substitution n'est donc pas actuellement recommandée en première intention [96].

L'hyperglycémie est retrouvée de façon quasi constante chez les patients atteints de sepsis sévère ou de choc septique. Elle est due à la réponse physiologique au stress (*via* la sécrétion de cortisol, adrénaline, glucagon et hormone de croissance), mais également à une résistance à l'insuline favorisée par l'inhibition des voies de signalisation cellulaire secondaire à l'action de différentes cytokines, et à un défaut de sécrétion d'insuline par le pancréas.

Coagulation

Le choc septique est invariablement associé à des anomalies de la coagulation, souvent à l'origine d'une coagulation intravasculaire disséminée. La voie extrinsèque de la coagulation est activée par le facteur tissulaire, dont l'expression membranaire est augmentée par différents types cellulaires (principalement les cellules endothéliales et les monocytes). De plus, les mécanismes naturels anticoagulants sont défaillants, en raison d'une consommation des effecteurs moléculaires ainsi que d'une diminution de leur synthèse (systèmes des protéines C et S, antithrombine). Enfin, la fibrinolyse est diminuée au cours du choc septique, *via* l'augmentation de la production de PAI-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*) par les cellules endothéliales. Tous ces événements concourent à un déplacement de la balance hémostatique vers un phénotype procoagulant [4].

Diagnostic

Présentations cliniques

Le choc septique correspond à une infection compliquée de la dysfonction d'un ou de plusieurs organes, associée à une hypotension réfractaire au remplissage vasculaire et/ou à une hyperlactatémie. Sous cette définition très générale se cachent des présentations cliniques variées, en fonction du site initial de l'infection, du germe responsable, des dysfonctions d'organes associées, des comorbidités du patient ainsi que du délai de prise en charge [4]. Aucun des signes cliniques rencontrés au cours du choc septique n'est spécifique de cette pathologie. La fièvre, par exemple, est également présente au cours des situations inflammatoires non infectieuses (SIRS), et elle peut être absente, voire remplacée par une hypothermie dans 10 à 20 % des cas [97]. Les signes d'hypoperfusion périphérique (froideur des extrémités, augmentation du temps de recoloration cutanée, marbrures) sont communs à tous les types de défaillance circulatoire. Le caractère hyperkinétique est plus caractéristique du choc septique, mais de nouveau, on peut le rencontrer dans d'autres types de choc distributif et il peut être absent à la phase initiale de la prise en charge avant tout remplissage vasculaire.

Diagnostic microbiologique

L'infection est un processus causé par l'invasion de liquides, cavités ou tissus normalement stériles par un micro-organisme pathogène ou potentiellement pathogène. Le diagnostic d'infection repose au mieux sur l'identification d'un germe ou à défaut sur une forte suspicion clinique. Cette nuance est actuellement nécessaire, car entre 30 et 50 % des patients avec suspicion de sepsis n'ont aucune documentation biologique, parfois en raison d'une antibiothérapie préalable, de techniques de prélèvement inadéquates ou d'anomalies pré-analytiques.

Dans une étude internationale récente ayant inclus près de 14 000 patients en choc septique dans 75 pays, des bactéries Gram négatif étaient identifiées chez 62 % d'entre eux, des bactéries Gram positif chez 47 % et des champignons chez 19 % [98]. Les principaux Gram positif identifiés sont *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*, alors que les souches Gram négatif les plus fréquentes sont *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Le *gold standard* actuel correspond toujours à l'identification d'un germe après culture microbiologique. La croissance des micro-organismes puis l'étude de leur sensibilité aux antibiotiques nécessitent un délai de réponse généralement supérieur à 48 heures, ce qui n'est pas compatible avec les contraintes d'antibiothérapie précoce imposées par le choc septique. Récemment, des méthodes diagnostiques rapides basées sur des techniques de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) ou de séquençage protéique se sont développées afin de réduire les délais d'identification du germe responsable.

Les techniques de PCR nécessitent l'extraction des acides nucléiques du milieu prélevé (sang, liquide céphalorachidien (LCR)) puis l'amplification de séquences d'intérêt correspondant à des séquences plus ou moins spécifiques de certains germes. Les PCR multiplexes sans *a priori* permettent l'identification rapide d'un micro-organisme parmi un panel de germes préciblés par différentes amorces. Certains kits commerciaux permettent ainsi la détection de plus de 300 pathogènes en moins de 12 heures [99]. Le test SeptiFast® (Roche Diagnostics) semble également intéressant dans le cadre du choc septique, puisqu'il permet l'identification en moins de 6 heures de 25 bactéries et champignons représentant 90 % des pathogènes identifiés en réanimation [100]. Il est à noter que ces kits ne permettent pas l'étude de la sensibilité des pathogènes aux antibiotiques, mais celle-ci est également analysable par PCR par l'utilisation d'amorces spécifiques de gènes de résistance. Ainsi, la résistance de *S. aureus* à la méticilline par la recherche du gène *mecA* nécessite moins d'une heure, avec une sensibilité et une spécificité d'environ 100 %.

La spectrométrie de masse MALDI-TOF permet l'identification de pathogènes par analyse de leur « signature protéique ». Le principe de cette technique est la séparation des protéines selon leur rapport masse/charge après ionisation et accélération sous un champ électrique. Le spectre protéique généré est ensuite comparé à une banque de signatures protéiques, permettant l'identification de l'espèce analysée. Le MALDI-TOF est actuellement essentiellement utilisé pour l'identification d'espèces bactériennes à partir de colonies. En effet, l'identification ne nécessite que quelques minutes contre 24 heures pour les techniques conventionnelles. Son utilité dans l'identification de pathogènes en moins d'une heure depuis une hémoculture positive ou depuis du LCR a été démontrée [101].

Biomarqueurs

La reconnaissance précoce du sepsis est nécessaire pour une prise en charge rapide, synonyme d'amélioration du pronostic. *A contrario*, l'utilisation abusive d'antibiotiques chez des patients non infectés

pose le problème des effets secondaires et du développement de résistances microbiennes. Face à des signes cliniques peu spécifiques, il existe une demande importante des cliniciens pour des biomarqueurs permettant d'améliorer leur capacité à distinguer les patients relevant d'un traitement anti-infectieux, c'est-à-dire permettant de différencier les patients avec sepsis de ceux présentant un SIRS. Force est de constater qu'actuellement, aucun biomarqueur, parmi la multitude de molécules évaluées, ne permet cette distinction avec certitude [102]. Les principaux biomarqueurs utilisés en pratique courante sont des protéines de la phase aiguë de l'inflammation (CRP et procalcitonine principalement). Des cytokines (IL-10, IL-12, IL-18, G-CSF), des récepteurs solubles (sTREM-1, suPAR) ont également été étudiés dans le cadre du diagnostic de sepsis. Aucune de ces molécules n'a pu prouver son utilité en termes de valeur ajoutée pour le diagnostic de choc septique ; c'est-à-dire que le dosage de ces molécules ne permet pas d'aider le médecin à prendre la bonne décision. Ceci est en partie expliqué par deux difficultés :

- le diagnostic d'infection étant lui-même souvent incertain (colonisation [faux-positif], absence d'identification [faux-négatif]), il n'existe pas de critère fiable et reproductible contre lequel évaluer un potentiel biomarqueur ;
- la grande majorité des biomarqueurs évalués correspondent à des molécules dont l'expression est modifiée au cours de la réponse immunitaire. Or, comme discuté précédemment, la réponse immunitaire est souvent commune face à une agression aiguë infectieuse ou stérile.

Le sepsis étant une pathologie très hétérogène, la recherche actuelle s'oriente plutôt vers des panels de biomarqueurs, c'est-à-dire des combinaisons de paramètres permettant d'apprécier au mieux les diverses facettes du sepsis. Le « bioscore », combinant la PCT, le sTREM-1 et l'expression de CD64 par les neutrophiles, est un exemple de combinaison de biomarqueurs évaluée pour le diagnostic de sepsis en réanimation [103].

Traitements

Objectifs

Bien que la totalité des recommandations ne fasse pas l'unanimité, les principes de prise en charge du sepsis sévère et du choc septique ont été déclinés par les recommandations internationales de la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) en 2004, et réactualisés en 2008 et 2012 [96]. Ces recommandations s'orientent autour de deux grands axes : le traitement étiologique de l'infection et la prise en charge des défaillances d'organes. La rapidité est un élément primordial de cette prise en charge.

Les principaux objectifs à atteindre dans les 6 premières heures de la prise en charge sont :

- pression veineuse centrale comprise entre 8 et 12 mmHg ;
- pression artérielle moyenne ≥ 65 mmHg ;
- diurèse ≥ 0,5 mL/kg/h ;
- $ScvO_2$ ou SvO_2 ≥ 70 et 65 % respectivement ;
- normalisation de la lactatémie.

Contrôle de la source

Antibiothérapie

Le contrôle de la source de l'infection est une étape clé de la prise en charge du choc septique. Tout retard à l'administration d'un traitement anti-infectieux actif sur le pathogène concerné est responsable d'une aggravation du pronostic. Ainsi, Kumar *et al.* ont rapporté une augmentation de la mortalité de 7,6 % par heure supplémentaire de retard au traitement antibiotique [104]. Les recommandations actuelles suggèrent ainsi de réaliser des prélèvements bactériologiques adaptés au contexte ainsi que des hémocultures, et de débuter une antibiothérapie dans l'heure qui suit la reconnaissance du choc septique.

Le choix du traitement antibiotique est difficile dans ce contexte d'urgence, car celui-ci doit prendre en compte les contre-indications éventuelles liées au patient (allergies, comorbidités), diffuser dans tous les tissus infectés, être rapidement actif, et surtout être efficace sur le pathogène responsable. En effet, l'administration d'une antibiothérapie inadaptée a été associée à une surmortalité importante (*odds ratio* à 9 en analyse multivariée après ajustement des facteurs confondants) [105].

Cette nécessité d'être rapidement actif sur le germe responsable peut conduire au choix d'une association d'antibiotiques, afin d'augmenter la rapidité de bactéricidie et/ou d'élargir le spectre. La principale stratégie utilisée est l'association β-lactamine/aminosides. L'intérêt d'une telle combinaison d'antibiotiques reste controversé. Ainsi, des méta-analyses n'ont pas retrouvé d'intérêt à cette stratégie au cours du choc septique ou en cas de neutropénie fébrile [106, 107]. Cependant, des études rétrospectives plus récentes aboutissent

à une conclusion inverse [108, 109]. L'association β-lactamine/macrolide fait par contre moins débat et est recommandée pour la prise en charge des infections à *S. pneumoniae* [110].

Chirurgie

Des mesures complémentaires à l'antibiothérapie sont parfois nécessaires pour le contrôle de la source infectieuse. Ainsi, l'évacuation chirurgicale ou radioguidée de collections ou liquides infectés, le débridement chirurgical de tissus nécrosés (infections nécrosantes dermohypodermiques) ou l'ablation d'un dispositif d'abord vasculaire infecté sont indispensables à la phase initiale de la prise en charge.

Symptomatique

Remplissage vasculaire

La correction de l'hypovolémie est une mesure clé de la prise en charge du choc septique. La SSC recommande actuellement l'administration d'au moins 30 mL/kg de cristalloïdes au cours des 3 premières heures [96]. Ces dernières années, de nombreuses études se sont intéressées au type de produit de remplissage à utiliser, principalement pour répondre à deux questions : faut-il utiliser un soluté cristalloïde ou colloïde ? Et parmi les cristalloïdes, faut-il utiliser du sérum salé isotonique ou des solutions balancées ?

Les solutés cristalloïdes sont composés d'eau et d'ions, alors que les solutés colloïdes comprennent également des macromolécules qui leur confèrent un pouvoir oncotique supérieur. On distingue les colloïdes naturels (albumine) et de synthèse (principalement les hydroxyéthylamidons, dextrans et gélatines). Malgré un pouvoir oncotique supérieur, le coût élevé, l'absence d'effet bénéfique sur la mortalité et l'augmentation de la toxicité rénale ont conduit à la fin des recommandations quant à l'utilisation des colloïdes de synthèse au cours du choc septique [111, 112]. En ce qui concerne l'utilisation de colloïdes naturels, l'albumine ne semble pas entraîner les mêmes effets indésirables rénaux, mais son effet en termes de survie est au mieux marginal [113, 114].

Le sérum salé isotonique présente l'inconvénient d'induire une acidose métabolique dont s'affranchissent les solutions balancées. L'acidose hyperchlorémique induit une vasoconstriction rénale et pourrait aggraver la défaillance rénale au cours du choc septique. Ces données physiologiques semblent être confirmées par des études récentes, qui retrouvent une association entre l'apport en chlore et l'apparition d'une défaillance rénale et la mortalité [115, 116].

Amines et autres traitements cardiovasculaires

La majorité des patients restant hypotendus malgré un remplissage vasculaire initial, le recours aux amines vasopressives pour s'opposer à la vasoplégie et à l'hyporéactivité vasculaire s'impose. La noradrénaline est actuellement l'amine de choix dans cette indication, la dopamine exposant à un plus grand risque de troubles du rythme. La noradrénaline permet une augmentation de la pression artérielle, ainsi que des débits régionaux cardiaque, rénal, splanchnique, cérébral et microvasculaire, sans augmentation importante de la fréquence cardiaque [117]. L'objectif est de restaurer une PAM ≥ 65 mmHg, basée sur les limites physiologiques d'autorégulation du débit sanguin au niveau des organes en deçà d'une certaine valeur de pression artérielle ainsi que sur des données cliniques [118]. Cependant, des valeurs plus élevées peuvent être nécessaires chez certains patients, notamment ceux chroniquement hypertendus [119]. En l'absence de réponse adéquate au traitement par noradrénaline, l'ajout de vasopressine (0,03 unité/minute) ou d'adrénaline peut se discuter. Le mécanisme d'action de la vasopressine présente l'avantage théorique de ne pas passer par les mêmes voies de signalisation que les autres amines, ainsi que de limiter la vasoconstriction artérielle pulmonaire, mais les données obtenues des essais randomisés sont équivoques [120, 121].

La défaillance cardiaque étant fréquente au cours du choc septique, le recours aux inotropes peut être nécessaire. La dobutamine est l'inotrope recommandé en première intention. Les paramètres cliniques et hémodynamiques sur lesquels retenir l'indication à un traitement inotrope ne sont pas clairement définis. Ainsi, la SSC recommande son utilisation en présence d'une dysfonction cardiaque suggérée par des pressions de remplissages élevées et un débit cardiaque bas, ou la persistance de signes d'hypoperfusion malgré un remplissage vasculaire et une PAM adéquats. Tous ces points sont néanmoins sujets à discussion [122]. L'administration d'inotropes afin d'augmenter le débit cardiaque et le transport en oxygène à des seuils supraphysiologiques n'est par contre pas recommandée [123].

À l'opposé, la question de l'administration de β-bloquants au cours du choc septique a récemment été posée, avec pour rationnel de lutter contre les effets potentiellement délétères liés à l'hyperadrénergie présentée par ces patients. Une étude monocentrique a ainsi rapporté une amélioration significative de la mortalité grâce à l'administration d'esmolol [124]. Cependant, ces résultats sont controversés,

principalement en raison de la surmortalité constatée dans le groupe contrôle, et des études multicentriques de plus grande ampleur semblent nécessaires.

Corticothérapie et insulinothérapie

L'administration de corticoïdes au cours du choc septique reste controversée. Certaines données semblent cependant faire consensus :

- il n'y a pas d'indication à une supplémentation par de fortes doses ;
- la supplémentation par de faibles doses améliore la rapidité de correction du choc ;
- l'effet bénéfique est d'autant plus marqué que l'état de choc est sévère.

Ainsi, les recommandations actuelles suggèrent l'administration continue de 200 mg d'hydrocortisone par jour chez les patients qui restent hypotendus malgré un remplissage vasculaire adéquat et l'administration de vasopresseurs. Ce traitement devrait ensuite être progressivement interrompu une fois le sevrage des vasopresseurs acquis (risque d'effet rebond en cas d'arrêt brutal) [96].

L'hyperglycémie est multifactorielle et extrêmement fréquente au cours du choc septique (*cf.* paragraphe « Poumons »). En 2001, une étude monocentrique réalisée dans un service de réanimation chirurgicale a rapporté une amélioration de la mortalité grâce à un contrôle strict de la glycémie entre 0,8 et 1,1 g/L [125]. Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés par de grands essais multicentriques. NICE-SUGAR, le plus gros essai clinique réalisé pour répondre à la question de l'intérêt d'un contrôle glycémique strict, a même retrouvé une augmentation de la mortalité favorisée par un plus grand nombre d'hypoglycémies [126]. Les recommandations actuelles suggèrent donc de débuter une insulinothérapie lorsque deux mesures de glycémie dépassent 1,8 g/L. Aucune valeur seuil inférieure n'est clairement indiquée. Il convient évidemment d'éviter les hypoglycémies.

Importance des protocoles de prise en charge

Au cours de la dernière décennie, aucun nouveau traitement spécifique du choc septique n'a obtenu d'autorisation d'utilisation, en dehors de la protéine C activée recombinante en 2001, finalement retirée du marché dix ans après son autorisation. Cependant, la mortalité au cours du choc septique s'est régulièrement améliorée. Ainsi, aux États-Unis, entre 2003 et 2007, le taux de mortalité a diminué de 2 % par an chez les patients en sepsis sévère et en choc septique [127]. Ces résultats semblent attribuables à l'implémentation de protocoles de prise en charge (recommandations de la SSC). Des résultats similaires ont également été rapportés en Espagne. Un programme de formation national basé sur les recommandations de la SSC a ainsi permis une amélioration de la mortalité de plus de 4 % sur une période d'un an [128].

Monitorage

Le monitorage hémodynamique joue un rôle important dans la prise en charge actuelle du patient en état de choc septique. La SSC recommande l'insertion d'un cathéter artériel pour la surveillance invasive de la pression artérielle chez les patients en choc septique. En plus de fournir une mesure précise et continue de la pression artérielle, le cathéter artériel facilite les prélèvements sanguins.

La saturation veineuse en oxygène mesurée au niveau de la veine cave supérieure (ScvO2) ou au niveau de l'artère pulmonaire (SvO_2) est un paramètre intégratif permettant d'évaluer l'adéquation entre le transport en oxygène et sa consommation tissulaire. Ce paramètre est utilisé dans l'algorithme de prise en charge initiale de la SSC, de même que la pression veineuse centrale. Cependant, l'atteinte des objectifs pour ces deux paramètres n'a pas prouvé son intérêt en terme pronostique chez ces patients [129]. Ceci est probablement dû au fait que la pression veineuse centrale (PVC) n'est ni corrélée au volume intravasculaire ni à la réponse au remplissage, et que la SvO_2 est plus informative lorsqu'elle est diminuée, situation largement minoritaire au cours du choc septique réanimé [122].

La mesure du débit cardiaque peut être utile chez certains patients et à certaines périodes de leur hospitalisation. De nombreuses techniques sont disponibles, plus ou moins invasives, précises et justes, continues ou non. On pourra notamment citer le cathéter artériel pulmonaire, les techniques de thermodilution transpulmonaire, le Doppler œsophagien ou l'échocardiographie [130]. La plupart des techniques récentes ont utilisé le cathéter artériel pulmonaire comme *gold standard*, bien que ce dernier possède des limites qui lui sont propres. Cependant, c'est plus l'évolution du débit cardiaque au cours d'un intervalle de temps qui importe, plutôt qu'une valeur isolée. Il est important de noter qu'aucune technique de monitorage du débit cardiaque n'a permis par elle-même une amélioration du pronostic. L'utilisation systématique de ces techniques est donc à prohiber, au profit d'une évaluation au cas par cas.

Les perturbations microcirculatoires jouent un rôle majeur dans le développement des dysfonctions d'organes, et l'obtention de paramètres macrocirculatoires « normalisés » ne signifie pas forcément que chaque organe est correctement perfusé. Il existe donc un intérêt croissant pour les techniques de monitorage microcirculatoire. L'imagerie OPS (*Orthogonal Polarization Spectral*) ou SDF (*Sidestream DarkField*) permet de visualiser la microcirculation au niveau sublingual, et s'avère perturbée au cours du sepsis [131]. Le NIRS (*Near Infrared Spectroscopy*) utilise des propriétés d'absorption lumineuse différentes de l'hémoglobine oxydée et réduites pour évaluer l'oxygénation tissulaire (StO_2). Les valeurs de StO_2 mais surtout les variations dynamiques de StO_2 au cours d'une épreuve d'occlusion vasculaire semblent utiles pour caractériser la dysfonction microvasculaire septique [132]. Cependant, ces techniques ne sont pas actuellement utilisables en routine, n'évaluent la microcirculation qu'au niveau de l'organe d'intérêt, et n'ont pas non plus prouvé leur intérêt pronostique.

Pronostic

Mortalité

Avant le développement de la réanimation, le choc septique était une pathologie létale. Jusqu'à il y a une trentaine d'années, les taux de mortalité intrahospitalière avoisinaient les 80 % [4]. En raison de la diffusion large de recommandations internationales guidant la prise en charge agressive des patients présentant un état septique sévère au cours des premières heures, le taux de mortalité s'est régulièrement amélioré au cours de la dernière décennie, mais reste toujours élevé, entre 40 et 50 % [127]. L'étude EPISS, publiée en 2013, s'est intéressée à l'épidémiologie du choc septique dans 14 réanimations françaises entre 2009 et 2011. Ce diagnostic était retrouvé chez 13,7 % des patients hospitalisés, et la mortalité à 28 jours atteignait 42 % [133].

Morbidité

De nombreuses études ont suggéré que les patients ayant survécu à un choc septique présentaient un risque plus élevé de décès (notamment d'origine cardiovasculaire) au cours des années suivantes, des troubles des fonctions cognitives et physiques, ainsi qu'une altération persistante de la qualité de vie [134, 135]. Ainsi, au niveau cognitif, l'activation microgliale et les processus ischémiques cérébraux pourraient être impliqués dans le déclin cognitif constaté après choc septique chez les sujets âgés, ainsi que dans la survenue d'épisodes dépressifs ou de stress post-traumatique [75].

Perspectives

Malgré une amélioration considérable de la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués au cours du sepsis, aucun traitement spécifique de cette pathologie n'est actuellement disponible. De nombreuses molécules ont fait l'objet d'essais cliniques de grande ampleur, et se répartissent en deux catégories : les traitements immunomodulateurs, inhibant la cascade cytokinique initiale (ex. : anti-TNF-α, anti-LPS), et les traitements anticoagulants (ex. : antithrombine, protéine C activée recombinante). Tous ces essais se sont soldés au mieux par des résultats négatifs, au pire par une surmortalité. D'autres pistes de recherche sont donc actuellement suivies.

Diagnostic précoce

La précocité du diagnostic étant un point clé de la prise en charge des états septiques graves, le développement des techniques de biologie moléculaire et de spectroscopie devrait permettre l'identification plus précoce des pathogènes et de leur profil de résistance (*cf.* paragraphe « Diagnostic microbiologique »).

Jusqu'à maintenant, la sélection de nouveaux biomarqueurs a été dominée par une approche ciblée, dont les candidats potentiels dérivent tous des mêmes connaissances biologiques. Par conséquent, la majorité des biomarqueurs actuels sont des molécules impliquées dans les mêmes voies fonctionnelles physiopathologiques. L'inflammation stérile et l'infection partageant des voies communes, aucun marqueur actuel n'est donc formellement capable de distinguer un sepsis d'un SIRS. Le développement des techniques à haut rendement que sont les « omiques », notamment la protéomique et la métabolomique, du fait de leur stratégie de recherche non biaisée, pourrait permettre l'identification de nouveaux marqueurs reflétant des processus biologiques distincts, éventuellement méconnus, et ainsi fournir des informations cliniques supplémentaires [136].

De manière plus simple et pragmatique, la sensibilisation des différents effecteurs de soins (soins primaires, services d'urgence et services hospitaliers) au dépistage précoce du sepsis est une piste de réflexion évidente dans l'optique de prévenir l'évolution de ce syndrome vers un état de choc.

Nouvelles molécules

Les très nombreux échecs cliniques récents nous incitent à la plus grande prudence quant au développement de nouveaux traitements spécifiques. Néanmoins, un certain nombre de molécules prometteuses en préclinique ou en phases Ib/II poursuivent leur chemin. Citons par exemple : anti-CD28, thymosine α1 ou anti-TREM-1 [137–139].

Thérapie génique

Les miR sont de puissants régulateurs de la réponse inflammatoire à de nombreux niveaux. Le développement de vecteurs permettant leur délivrance au niveau des tissus cibles sans dégradation par les nucléases circulantes permet désormais d'envisager un intérêt thérapeutique. Ainsi, des études précliniques sont en cours dans le domaine du sepsis [140].

Thérapie cellulaire

Les cellules souches mésenchymateuses (MSC) sont des cellules souches présentes dans la plupart des tissus, dont l'obtention n'entraîne pas de considérations éthiques comme les cellules souches embryonnaires ; elles ne possèdent pas de risque de transformation tératogène. Elles font actuellement l'objet d'une recherche expérimentale et clinique intense. Les MSC possèdent notamment des propriétés immunomodulatrices et sont capables de limiter la réponse immunitaire médiée par de nombreux effecteurs cellulaires [141]. Ainsi, les MSC ont prouvé leur capacité à limiter les lésions alvéolaires au cours du SDRA expérimental, et des études cliniques sont en cours dans cette indication [142, 143]. De même, un rôle néphroprotecteur des MSC a été retrouvé au cours de différents modèles expérimentaux d'agression rénale, en cours de validation humaine [81]. Des essais cliniques s'intéressant au choc septique sont actuellement en cours de recrutement, généralement en phase I ou II.

Médecine personnalisée

L'implémentation des recommandations de la SSC a permis une amélioration de la mortalité au cours des dernières années, mais l'analyse détaillée de l'application de ces recommandations met en exergue le besoin crucial de développer une prise en charge plus personnalisée. En effet, dans les études qui s'y sont intéressées, on constate que l'ensemble des recommandations étaient appliquées à seulement un tiers des patients après formation des soignants [127, 128]. Il apparaît évident que cette sous-application des recommandations ne correspond pas à un défaut de formation, mais plutôt à une nécessité d'adapter des recommandations générales au patient.

On peut ainsi imaginer des adaptations thérapeutiques en fonction de l'identité génétique du patient, de l'amplitude de sa réponse immunitaire ou de sa balance pro/anti-inflammatoire. Ainsi, certaines thérapeutiques immunostimulantes pourraient être réservées aux patients les plus immunodéprimés. L'administration de GM-CSF uniquement aux patients présentant une diminution de l'expression d'HLA-DR monocytaire a ainsi retrouvé une diminution de la durée de ventilation mécanique et d'hospitalisation [144]. Les outils permettant un tel traitement à la carte restent pour la plupart à inventer.

Références

[1] Cerra F.B. The systemic septic response: multiple systems organ failure. *Crit Care Clin.* 1985;1:591–607.

[2] Bone R.C., Sibbald W.J., Sprung C.L. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest.* 1992;101:1481–1483.

[3] Lévy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250–1256.

[4] Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369:840–851.

[5] Anderson K.V., Jürgens G., Nüsslein-Volhard C. Establishment of dorsal-ventral polarity in the Drosophila embryo: genetic studies on the role of the Toll gene product. *Cell.* 1985;42:779–789.

[6] Lemaitre B., Nicolas E., Michaut L., et al. The dorsoventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in Drosophila adults. *Cell.* 1996;86:973–983.
[7] Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 2010;140:805–820.
[8] Geijtenbeek T.B.H., Gringhuis S.I. Signalling through C-type lectin receptors: shaping immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:465–479.
[9] Zhang J.G., Czabotar P.E., Policheni A.N., et al. The dendritic cell receptor Clec9A binds damaged cells via exposed actin filaments. *Immunity.* 2012;36:646–657.
[10] Latz E., Xiao T.S., Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol [Internet].* 2013;13. [cited 2014 Nov 21], Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3807999/.
[11] Chan J.K., Roth J., Oppenheim J.J., et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest.* 2012;122:2711–2719.
[12] Andersson U., Tracey K.J. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:139–162.
[13] Ehrchen J.M., Sunderkötter C., Foell D., et al. The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer. *J Leukoc Biol.* 2009;86:557–566.
[14] Stevens J.G., Cook M.L., Jordan M.C. Reactivation of latent Herpes simplex virus after pneumococcal pneumonia in mice. *Infect Immun.* 1975;11:635–639.
[15] Limaye A.P., Kirby K.A., Rubenfeld G.D., et al. Cytomegalovirus Reactivation in Critically-Ill Immunocompetent Patients. *JAMA J Am Med Assoc.* 2008;300:413–422.
[16] Luyt C.E., Combes A., Deback C., et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:935–942.
[17] Hartemink K.J., Paul M.A., Spijkstra J.J., et al. Immunoparalysis as a cause for invasive aspergillosis? *Intensive Care Med.* 2003;29:2068–2071.
[18] Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M., et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA.* 1995;274:639–644.
[19] Boomer J.S., To K., Chang K.C., et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *Jama.* 2011;306:2594–2605.
[20] Rosas-Ballina M., Olofsson P.S., Ochani M., et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science.* 2011;334:98–101.
[21] Adib-Conquy M., Cavaillon J.M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost.* 2009;101:36–47.
[22] Tamayo E., Fernández A., Almansa R., et al. Pro- and anti-inflammatory responses are regulated simultaneously from the first moments of septic shock. *Eur Cytokine Netw.* 2011;22:82–87.
[23] Xiao W., Mindrinos M.N., Seok J., et al. Inflammation and Host Response to Injury Large-Scale Collaborative Research Program. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med.* 2011;208:2581–2590.
[24] Nathan C., Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell.* 2010;140:871–882.
[25] Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:862–874.
[26] Sriskandan S., Altmann D.M. The immunology of sepsis. *J Pathol.* 2008;214:211–223.
[27] Ochsenbein A.F., Zinkernagel R.M. Natural antibodies and complement link innate and acquired immunity. *Immunol Today.* 2000;21:624–630.
[28] Hotchkiss R.S., Swanson P.E., Freeman B.D., et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med.* 1999;27:1230–1251.
[29] Hotchkiss R.S., Chang K.C., Swanson P.E., et al. Caspase inhibitors improve survival in sepsis: a critical role of the lymphocyte. *Nat Immunol.* 2000;1:496–501.
[30] Kelly-Scumpia K.M., Scumpia P.O., Weinstein J.S., et al. B cells enhance early innate immune responses during bacterial sepsis. *J Exp Med.* 2011;208:1673–1682.
[31] McCormick J.K., Yarwood J.M., Schlievert P.M. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Annu Rev Microbiol.* 2001;55:77–104.
[32] Freitas A., Alves-Filho J.C., Victoni T., et al. IL-17 receptor signaling is required to control polymicrobial sepsis. *J Immunol Baltim Md.* 2009;182:7846–7854.
[33] Notarangelo L., Casanova J.L., Fischer A., et al. International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency diseases classification committee. Primary immunodeficiency diseases: an update. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:677–687.

[34] Alcaïs A., Abel L., Casanova J.L. Human genetics of infectious diseases: between proof of principle and paradigm. *J Clin Invest.* 2009;119:2506–2514.
[35] Netea M.G., van der Meer J.W.M. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. *N Engl J Med.* 2011;364:60–70.
[36] Davila S., Wright V.J., Khor C.C., et al. International Meningococcal Genetics Consortium. Genome-wide association study identifies variants in the CFH region associated with host susceptibility to meningococcal disease. *Nat Genet.* 2010;42:772–776.
[37] Mira J.P., Cariou A., Grall F., et al. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *JAMA.* 1999;282:561–568.
[38] Chung L.P., Waterer G.W. Genetic predisposition to respiratory infection and sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2011;48:250–268.
[39] Namath A., Patterson A.J. Genetic polymorphisms in sepsis. *Crit Care Clin.* 2009;25:835–856.
[40] Sonkoly E., Stahle M., Pivarcsi A. MicroRNAs and immunity: novel players in the regulation of normal immune function and inflammation. *Semin Cancer Biol.* 2008;18:131–140.
[41] Taganov K.D., Boldin M.P., Chang K.J., et al. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:12481–12486.
[42] O'Connell R.M., Taganov K.D., Boldin M.P., et al. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:1604–1609.
[43] Kovach M.A., Standiford T.J. The function of neutrophils in sepsis. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:321–327.
[44] Cavaillon J.M., Adib-Conquy M. Monocytes/macrophages and sepsis. *Crit Care Med.* 2005;33:S506–S509.
[45] Delano M.J., Scumpia P.O., Weinstein J.S., et al. MyD88-dependent expansion of an immature GR-1+CD11b + population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis. *J Exp Med.* 2007;204:1463–1474.
[46] Hogan S.P., Waddell A., Fulkerson P.C. Eosinophils in infection and intestinal immunity. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29:7–14.
[47] Abraham S.N., St John A.L. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:440–452.
[48] Dahdah A., Gautier G., Attout T., et al. Mast cells aggravate sepsis by inhibiting peritoneal macrophage phagocytosis. *J Clin Invest.* 2014;124:4577–4589.
[49] Souza-Fonseca-Guimaraes F., Adib-Conquy M., Cavaillon J.M. Natural killer (NK) cells in antibacterial innate immunity: angels or devils? *Mol Med.* 2011;18:270–285.
[50] Chiche L., Forel J.M., Thomas G., et al. The role of natural killer cells in sepsis. *J Biomed Biotechnol [Internet].* 2011. [cited 2014 Nov 24];2011. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3100670/.
[51] Romani L. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol.* 2004;4:1–23.
[52] Muller W.A. Mechanisms of leukocyte transendothelial migration. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:323–344.
[53] Becker B.F., Heindl B., Kupatt C., et al. Endothelial function and hemostasis. *Z Für Kardiologie.* 2000;89:160–167.
[54] Zemans R.L., Colgan S.P., Downey G.P. Transepithelial migration of neutrophils: mechanisms and implications for acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;40:519–535.
[55] Bischoff S.C. Physiological and pathophysiological functions of intestinal mast cells. *Semin Immunopathol.* 2009;31:185–205.
[56] Semple J.W., Italiano J.E., Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:264–274.
[57] Clark S.R., Ma A.C., Tavener S.A., et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med.* 2007;13:463–469.
[58] Sreeramkumar V., Adrover J.M., Ballesteros I., et al. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. *Science.* 2014;346:1234–1238.
[59] Elzey B.D., Schmidt N.W., Crist S.A., et al. Platelet-derived CD154 enables T-cell priming and protection against Listeria monocytogenes challenge. *Blood.* 2008;111:3684–3691.
[60] Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care.* 2005;9:S13–S19.
[61] Baskurt O.K., Gelmont D., Meiselman H.J. Red blood cell deformability in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:421–427.
[62] Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007;87:315.

[63] Brealey D., Brand M., Hargreaves I., et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet.* 2002;360:219–223.
[64] Labbé K., Saleh M. Cell death in the host response to infection. *Cell Death Differ.* 2008;15:1339–1349.
[65] Fan T., Lu H., Hu H., et al. Inhibition of apoptosis in chlamydia-infected cells: blockade of mitochondrial cytochrome c release and caspase activation. *J Exp Med.* 1998;187:487–496.
[66] Wallach D., Kang T.B., Kovalenko A. Concepts of tissue injury and cell death in inflammation: a historical perspective. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:51–59.
[67] Hotchkiss R.S., Swanson P.E., Knudson C.M., et al. Overexpression of Bcl-2 in transgenic mice decreases apoptosis and improves survival in sepsis. *J Immunol Baltim Md.* 1999;162:4148–4156.
[68] Sabatier F., Roux V., Anfosso F., et al. Interaction of endothelial microparticles with monocytic cells in vitro induces tissue factor-dependent procoagulant activity. *Blood.* 2002;99:3962–3970.
[69] Dignat-George F., Boulanger C.M. The many faces of endothelial microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:27–33.
[70] Mortaza S., Martinez M.C., Baron-Menguy C., et al. Detrimental hemodynamic and inflammatory effects of microparticles originating from septic rats. *Crit Care Med.* 2009;37:2045–2050.
[71] Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. *Crit Care Med.* 2007;35:S441–S448.
[72] Bréchot N., Luyt C.E., Schmidt M., et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med.* 2013;41:1616–1626.
[73] Rudiger A., Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med.* 2007;35:1599–1608.
[74] Chinnaiyan A.M., Huber-Lang M., Kumar-Sinha C., et al. Molecular signatures of sepsis. *Am J Pathol.* 2001;159:1199–1209.
[75] Adam N., Kandelman S., Mantz J., et al. Sepsis-induced brain dysfunction. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11:211–221.
[76] Sharshar T., Carlier R., Bernard F., et al. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med.* 2007;33:798–806.
[77] Schrier R.W., Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med.* 2004;351:159–169.
[78] Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R., et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294:813–818.
[79] Wan L., Bagshaw S.M., Langenberg C., et al. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med.* 2008;36:S198–S203.
[80] Brenner M., Schaer G.L., Mallory D.L., et al. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest.* 1990;98:170–179.
[81] Zarjou A., Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2011;22:999–1006.
[82] Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8:R204–R212.
[83] Ostermann M., Joannidis M. Biomarkers for AKI improve clinical practice: no. *Intensive Care Med.* 2014;41:1–5.
[84] Honoré P.M., Jacobs R., Joannes-Boyau O., et al. Septic AKI in ICU patients. Diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and timing: a comprehensive review of recent and future developments. *Ann Intensive Care.* 2011;1:32.
[85] Nesseler N., Launey Y., Aninat C., et al. Clinical review: the liver in sepsis. *Crit Care.* 2012;16:235.
[86] Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V., et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995;23:1638–1652.
[87] Fuhrmann V., Kneidinger N., Herkner H., et al. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2009;35:1397–1405.
[88] Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2012;32:1039–1052.
[89] Ferguson N.D., Fan E., Camporota L., et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012;38:1573–1582.
[90] The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1301–1308.
[91] Cooper M.S., Stewart P.M. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003;348:727–734.

[92] Annane D., Sébille V., Troché G., et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA.* 2000;283:1038–1045.
[93] Loriaux D.L., Fleseriu M. Relative adrenal insufficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16:392–400.
[94] Landry D.W., Levin H.R., Gallant E.M., et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation.* 1997;95:1122–1125.
[95] Sharshar T., Carlier R., Blanchard A., et al. Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med.* 2002;30:497–500.
[96] Dellinger R.P., Lévy M.M., Rhodes A., et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580–637.
[97] Clemmer T.P., Fisher C.J., Bone R.C., et al. Hypothermia in the sepsis syndrome and clinical outcome. The Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med.* 1992;20:1395–1401.
[98] Vincent J.L., Rello J., Marshall J., et al. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302:2323–2329.
[99] Wellinghausen N., Kochem A.J., Disqué C., et al. Diagnosis of bacteremia in whole-blood samples by use of a commercial universal 16S rRNA gene-based PCR and sequence analysis. *J Clin Microbiol.* 2009;47:2759–2765.
[100] Lyle N., Boyd J. The potential for PCR based testing to improve diagnosis and treatment of sepsis. *Curr Infect Dis Rep.* 2013;15:372–379.
[101] Ferroni A., Suarez S., Beretti J.L., et al. Real-time identification of bacteria and Candida species in positive blood culture broths by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2010;48:1542–1548.
[102] Pierrakos C., Vincent J.L., et al. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010;14:R15.
[103] Gibot S., Béné M.C., Noël R., et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:65–71.
[104] Kumar A., Roberts D., Wood K.E., et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589–1596.
[105] Kumar A., Ellis P., Arabi Y. et al.; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* 2009;136:1237–1248.
[106] Paul M., Soares-Weiser K., Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326:1111.
[107] Paul M., Benuri-Silbiger I., Soares-Weiser K., et al. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2004;328:668.
[108] Legrand M., Max A., Peigne V., et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med.* 2012;40:43–49.
[109] Kumar A., Zarychanski R., Light B., et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* 2010;38:1773–1785.
[110] Asadi L., Sligl W.I., Eurich D.T., et al. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2012;55:371–380.
[111] Perner A., Haase N., Guttormsen A.B., et al. 6S Trial Group, Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367:124–134.
[112] Myburgh J.A., Finfer S., Bellomo R., et al. CHEST Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012;367:1901–1911.
[113] Caironi P., Tognoni G., Masson S., et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1412–1421.
[114] SAFE Study Investigators, Finfer S., McEvoy S., et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2011;37:86–96.

[115] Yunos N.M., Bellomo R., Hegarty C., et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA.* 2012;308:1566–1572.
[116] Shaw A.D., Raghunathan K., Peyerl F.W., et al. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med.* 2014;40:1897–1905.
[117] Hamzaoui O., Georger J.F., Monnet X., et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care.* 2010;14:R142.
[118] Bellomo R., Di Giantomasso D. Noradrenaline and the kidney: friends or foes? *Crit Care.* 2001;5:294–298.
[119] Asfar P., Meziani F., Hamel J.F., et al. SEPSISPAM Investigators. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1583–1593.
[120] Russell J.A., Walley K.R., Singer J., et al. VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358:877–887.
[121] Currigan D.A., Hughes R.J.A., Wright C.E., et al. Vasoconstrictor responses to vasopressor agents in human pulmonary and radial arteries: an in vitro study. *Anesthesiology.* 2014;121:930–936.
[122] Marik P.E. Early management of severe sepsis: concepts and controversies. *Chest.* 2014;145:1407–1418.
[123] Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P., et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO_2 Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1025–1032.
[124] Morelli A., Ertmer C., Westphal M., et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1683–1691.
[125] Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359–1367.
[126] NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S., Chittock D.R., et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283–1297.
[127] Lagu T., Rothberg M.B., Shieh M.S., et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med.* 2012;40:754–761.
[128] Ferrer R., Artigas A., Lévy M.M., et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA.* 2008;299:2294–2303.
[129] Nee P.A., Rivers E.P. The end of the line for the Surviving Sepsis Campaign, but not for early goal-directed therapy. *Emerg Med J (EMJ).* 2011;28:3–4.
[130] Vincent J.L., Rhodes A., Perel A., et al. Clinical review: update on hemodynamic monitoring – a consensus of 16. *Crit Care.* 2011;15:229.
[131] De Backer D., Creteur J., Preiser J.C., et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:98–104.
[132] Lipcsey M., Woinarski N.C., Bellomo R. Near infrared spectroscopy (NIRS) of the thenar eminence in anesthesia and intensive care. *Ann Intensive Care.* 2012;2:11.
[133] Quenot J.P., Binquet C., Kara F., et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care Lond Engl.* 2013;17:R65.
[134] Iwashyna T.J., Ely E.W., Smith D.M., et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *Jama.* 2010;304:1787–1794.
[135] Quartin A.A., Schein R.M., Kett D.H., et al. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. *JAMA.* 1997;277:1058–1063.
[136] Wang P., Whiteaker J.R., Paulovich A.G. The evolving role of mass spectrometry in cancer biomarker discovery. *Cancer Biol Ther.* 2009;8:1083–1094.
[137] Yumin L., Hao C., Xun L., et al. A new immunomodulatory therapy for severe sepsis: Ulinastatin Plus Thymosin {alpha} 1. *J Intensive Care Med.* 2009;24:47–53.
[138] Shukla P., Rao G.M., Pandey G., et al. Therapeutic interventions in sepsis: current and anticipated pharmacological agents. *Br J Pharmacol.* 2014;171:5011–5031.
[139] Derive M., Boufenzer A., Bouazza Y., et al. Effects of a TREM-like transcript 1-derived peptide during hypodynamic septic shock in pigs. *Shock.* 2013;39:176–182.
[140] Brahmamdam P., Watanabe E., Unsinger J., et al. Targeted delivery of siRNA to cell death proteins in sepsis. *Shock Augusta Ga.* 2009;32:131–139.
[141] Uccelli A., Moretta L., Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:726–736.

[142] Fang X., Neyrinck A.P., Matthay M.A., et al. Allogeneic human mesenchymal stem cells restore epithelial protein permeability in cultured human alveolar type II cells by secretion of angiopoietin-1. *J Biol Chem.* 2010;285:26211–26222.
[143] Zheng G., Huang L., Tong H., et al. Treatment of acute respiratory distress syndrome with allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Respir Res.* 2014;15:39.
[144] Meisel C., Schefold J.C., Pschowski R., et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:640–648.

CHAPITRE 167

Choc anaphylactique

P.-M. Mertes; C. Tacquard; M.-C. Laxenaire

Définition

Le choc anaphylactique est l'expression la plus grave des réactions d'hypersensibilité immédiate. C'est la traduction clinique d'un relargage massif de médiateurs chimiques en réponse à l'exposition à une substance exogène.

L'anaphylaxie est décrite pour la première fois en 1902 par Porter et Richet [1]. Le terme « anaphylaxie » était alors utilisé pour décrire les réactions d'hypersensibilité d'origine immunologique après des injections répétées de toxines d'anémone de mer chez le chien.

La World Allergy Organization utilise le terme « anaphylaxie » pour définir les réactions dont le mécanisme est immunologique [2]. Cette définition suppose donc qu'un bilan allergologique ait fait la preuve du mécanisme et n'est donc pas adaptée aux situations urgentes.

C'est pourquoi l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique utilise le terme « anaphylaxie » pour toutes les réactions d'hypersensibilité immédiate, que le mécanisme soit immunologique ou non [3].

Ces différentes définitions entraînent un problème nosologique et rendent difficile l'interprétation des études, selon qu'elles sont réalisées avec les définitions européenne ou nord-américaine. Afin de s'affranchir de ces problèmes nosologiques, nous parlerons de réactions d'hypersensibilité immédiate (HSI), les qualifiant de réaction d'hypersensibilité immédiate allergique lorsqu'un mécanisme immunologique, le plus souvent à médiation IgE (HSI-IgE), plus rarement IgG a pu être mis en évidence, et de réaction d'hypersensibilité non allergique dans le cas contraire.

Physiopathologie

Mécanisme et médiateurs

Il existe deux types de réactions d'hypersensibilité immédiate :

- les réactions d'origine immunologiques ou allergiques, médiées par les IgE et les IgG [4] ;
- les réactions d'hypersensibilité immédiate non allergiques (anciennement *anaphylactoïdes*) qui sont de mécanismes variés : histaminolibération non spécifique, activation du système kinine/kallicréine, activation du complément, activation de la phase contact [5].

Les réactions d'hypersensibilité immédiate allergiques se déroulent en deux phases distinctes. La première phase, le contact préparant, est asymptomatique et dure environ 15 jours. Il est nécessaire au développement d'une réponse immunitaire. Lors de cette phase, l'antigène est présenté aux lymphocytes T helper par les cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques essentiellement, mais aussi les macrophages et les monocytes). Ces lymphocytes T activés vont à leur tour activer les lymphocytes B qui vont secréter des IgE et plus rarement des IgG. Ces immunoglobulines vont se fixer à la surface des mastocytes et des basophiles, et dans une moindre mesure à la surface des plaquettes et des autres leucocytes, dont les éosinophiles [4, 6, 7].

La deuxième phase survient lorsque le sujet est à nouveau exposé à l'antigène. À ce moment-là, les cellules porteuses des IgE (ou des IgG) s'activent et il y a un relargage massif de nombreux médiateurs chimiques préformés comme l'histamine, la tryptase, la chymase, la carboxypeptidase et l'héparine. La tryptase joue alors à la fois le rôle d'enzyme et de médiateur en clivant certains récepteurs et en activant différentes voies de signalisation. En parallèle, de nombreux médiateurs sont synthétisés et libérés, comme le thromboxane A2, le *Platelet Activating Factor* (PAF), les prostaglandines D_2, les leucotriènes LTB_4, LTC_4, LTD_4 et LTE_4, la sérotonine, la bradykinine, le *calcitonine-gene related peptide* et le monoxyde d'azote [4, 8].

Physiopathologie du choc anaphylactique

Le choc anaphylactique survient lors de la libération massive des médiateurs chimiques sus-cités. La symptomatologie est variée, associant à des degrés divers des signes cutanés, respiratoires, cardiovasculaires, digestifs et neurologiques. Ces derniers peuvent être masqués en cas d'anesthésie générale. Dans le cadre de l'anesthésie, les signes cutanés ne surviennent parfois qu'après les manœuvres de réanimation et sont manquants dans 30 % des cas.

Le choc anaphylactique est classiquement décrit comme l'association d'une vasodilatation systémique intense à l'origine d'une baisse de la postcharge et d'une hypovolémie induite par l'augmentation de la perméabilité capillaire entraînant une baisse de la précharge. La description classique comprenait trois phases distinctes : la phase hyperkinétique secondaire à la vasoplégie initiale, la phase hypovolémique hyperkinétique lorsque la précharge baisse et la phase hypovolémique hypokinétique lorsque les mécanismes de compensation sont dépassés. La réalité est plus complexe. En effet, bien que ces phénomènes soient réels, ils surviennent de façon synchrone et la physiopathologie est loin d'être aussi pure. Ainsi, en plus d'une vasodilatation systémique intense, il existe des modifications dans les débits sanguins régionaux. Au niveau de la vascularisation splanchnique, une hypertension portale apparaît à la phase aiguë du choc anaphylactique, associée à une baisse des résistances au niveau de la vascularisation artérielle hépatique et splénique [9]. L'augmentation de la pression portale induit une congestion veineuse dans la circulation splanchnique aggravant encore l'hypovolémie [10]. Au niveau cérébral, le débit sanguin s'effondre rapidement après l'initiation du choc entraînant une baisse importante de la pression tissulaire en O_2, ce qui montre une atteinte précoce de l'autorégulation du débit sanguin cérébral [11]. Enfin, des cas de dysfonction myocardique primitive sur nécrose myocardique ou spasme coronaire ont été évoqués devant des arrêts cardiaques inauguraux [12, 13].

De nombreux médiateurs ont, en plus de leur effet sur le muscle lisse, un effet sur les cellules circulantes, les plaquettes et l'endothélium qui vient aggraver les effets circulatoires. Un certain nombre de traitements, tels que les β-bloquants, interfèrent avec les mécanismes normaux de compensation de l'état de choc et peuvent être à l'origine d'une mauvaise réponse à un traitement bien conduit.

De manière tout à fait spécifique, l'anaphylaxie ne s'accompagne pas d'une inhibition de la respiration cellulaire dans les territoires dits adaptatifs comme les muscles squelettiques. En l'absence d'apport tissulaire en oxygène et en substrat, la glycolyse et le cycle de Krebs ne permettent plus de maintenir une production énergétique cellulaire, conduisant rapidement à la mort cellulaire. Le choc devient alors réfractaire [14].

Les effets respiratoires sont dominés par l'hyperréactivité bronchique. Dans la forme la plus grave, elle se manifeste par un bronchospasme asphyxiant. La bronchoconstriction survient de façon suraiguë lors de la phase initiale du choc anaphylactique puis régresse progressivement, laissant la place à un œdème interstitiel venant gêner l'hématose [15].

Épidémiologie

L'incidence des réactions d'hypersensibilité immédiate (HSI) dans la population générale est variable en fonction du lieu, de l'environnement et du sexe. Elle est estimée en Europe en 2013 de 1,5 à 32 pour 100 000 personnes-années. L'HSI serait à l'origine de 0,1 % des hospitalisations chez l'enfant et 0,3 % chez l'adulte [16]. L'incidence maximale survient dans les premières années de la vie. L'incidence des réactions d'HSI est supérieure chez les femmes, sauf dans le cas de l'allergie aux venins d'hyménoptère où il existe une prépondérance masculine.

L'allergie alimentaire est la plus fréquente dans la population générale avec une prévalence de 3 %. La mortalité liée à une allergie alimentaire est estimée à $1{,}81/10^6$ personnes-année [17]. Les aliments les plus fréquemment en cause sont les fruits à coque (noix, noisette, arachide, etc.), les crustacés et certains poissons (saumon, thon), le lait et l'œuf, et enfin certains fruits (fraise, banane, kiwi, avocats) ou légumes (soja, pois, haricots, lentilles).

Les réactions d'HSI d'origine médicamenteuse viennent en seconde place avec une fréquence allant de 0,3 % à 3,1 % parmi toutes les réactions d'HSI [16]. Dans une étude sur les réactions anaphylactiques médicamenteuses en France entre 2002 et 2010, 94,8 % des réactions ont conduit à une hospitalisation et 23,7 % des patients ont été admis dans une unité de soins intensifs ou de réanimation. Les substances les plus fréquemment en cause étaient les antibiotiques (49,6 %), le latex et les produits anesthésiques (15 %), l'aspirine et les anti-inflammatoires (10,2 %), les produits de contraste iodés (4,2 %), le paracétamol (3,9 %) et les immunothérapies (3,9 %) [18].

Enfin, la prévalence d'une réaction systémique à une piqûre d'hyménoptère varie entre 0,3 % et 7,5 % selon les études [19]. Parmi les apiculteurs, 6,5 % ont eu une réaction systémique à une piqûre d'hyménoptère sur une durée d'un an [16]. La mortalité varie entre 0,03 et 0,4 % de décès pour 1 000 000 de

personnes par année. On note l'absence d'antécédents d'allergie connue aux venins d'hyménoptères dans 40 à 85 % des cas.

Au sein des patients hospitalisés, une population particulièrement à risque est celle des patients anesthésiés. L'incidence des réactions d'HSI périopératoire varie entre 1/1 250 et 1/13 000 anesthésies [20, 21] et celle des réactions anaphylactiques varie entre 1/10 000 et 1/20 000 anesthésies, toutes substances confondues. Depuis quelques années, une estimation précise de l'incidence des réactions anaphylactiques d'origine allergique en France a pu être réalisée en analysant de manière combinée les données des bases de données de la pharmacovigilance française et du GERAP (Groupe d'Étude des Réactions Anaphylactiques Peranesthésiques), à l'aide d'une technique de capture/recapture [22]. La fréquence des réactions allergiques est estimée à 100,6 [76,2-125,3]/million d'anesthésie dans la population générale (hommes : 55,4 [42,0-69,0] ; femmes : 154,9 [117,2-193,1]).

Cette étude met en évidence la prépondérance des réactions allergiques liées aux curares qui représentent en moyenne de 50 à 70 % des réactions. L'incidence de l'anaphylaxie aux curares est évaluée à 184,0 [139,3-229,7]/million d'anesthésies ayant comporté l'administration d'un myorelaxant, s'élevant jusqu'à 250,9 [189,8-312,9]/million d'anesthésies chez la femme [22]. Viennent ensuite les réactions induites par le latex (15 à 25 %), les antibiotiques (15 à 20 %) et les substituts du plasma (3 à 4 %, dont 90 % ont été des gélatines), les réactions impliquant les hypnotiques modernes et les dérivés morphiniques étant peu fréquentes. Il n'a jamais été rapporté de réactions allergiques mettant en cause les agents anesthésiques par inhalation. Il faut noter l'exceptionnelle rareté de l'allergie aux anesthésiques locaux si on rapporte le faible nombre de cas indiscutables publiés au nombre considérable d'anesthésies locales et locorégionales pratiquées annuellement. Certaines différences concernant le risque relatif de survenue d'une réaction allergique selon les curares ont été rapportées. Ainsi, la plupart des auteurs considèrent que ce risque est plus élevé avec la succinylcholine [23–25]. Le risque allergique lié au rocuronium a longtemps été débattu, mais plusieurs publications récentes sont en faveur d'un risque allergique élevé, approchant celui de la succinylcholine [26–28].

Enfin, dans près de 30 à 70 % des cas, la réaction allergique peut survenir lors de la première administration d'un curare, suggérant une sensibilisation préalable par une substance différente possédant des épitopes communs avec celui-ci, notamment la présence d'ammoniums quaternaires ou d'amines tertiaires [29]. Les substances candidates dans notre environnement sont nombreuses (cosmétiques, détergents, désinfectants, etc.). Une première démonstration d'un risque de sensibilisation accru en réponse à une exposition aux cosmétiques a été récemment apportée dans une étude comparant la prévalence des IgE chez des professionnels en formation [30]. Par ailleurs, des différences importantes concernant la fréquence des réactions allergiques impliquant les curares ont récemment été rapportées entre différents pays, celles-ci représentant près de 90 % des réactions allergiques en Norvège et de l'ordre de 8 % en Suède et au Danemark [31]. Ces différences ont été mises à profit pour analyser l'impact de différents facteurs environnementaux sur l'apparition d'IgE anti-ammoniums quaternaires dans la population de ces pays. L'hypothèse d'une sensibilisation croisée avec un dérivé de la morphine, la pholcodine, a récemment été proposée pour expliquer l'importance de la prévalence de la sensibilisation aux curares dans la population norvégienne [32]. Cette hypothèse reste controversée [33] et sa démonstration sera difficile. Toutefois, une réduction de la prévalence des IgE spécifiques reconnaissant les ions ammoniums quaternaires et une réduction de l'incidence des cas d'anaphylaxie aux curares ont été récemment rapportées après le retrait de la pholcodine en Norvège [34]. En France, une étude de grande ampleur est actuellement en cours pour rechercher l'existence éventuelle d'une relation entre exposition à la pholcodine et anaphylaxie aux curares. Si le rôle de la pholcodine devait être confirmé, ceci démontrerait l'importance des facteurs environnementaux dans le développement actuel des réactions d'hypersensibilité.

D'autres substances ont parfois été incriminées, telles que l'aprotinine, la protamine, l'oxyde d'éthylène. Enfin, il faut garder à l'esprit que tous les médicaments ou substances auxquels le patient est exposé durant la période périopératoire peuvent être à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité immédiate. Ainsi, une fréquence particulière des réactions impliquant le bleu patenté (utilisé dans le repérage des ganglions sentinelles en chirurgie carcinologique) [35] ou la chlorhexidine a été récemment mise en évidence dans certaines séries de la littérature [36].

La survenue de réactions liées à une histaminolibération non spécifique a été rapportée avec la plupart des substances utilisées au cours de l'anesthésie (curares, hypnotiques, morphine, gélatines, vancomycine). Si le diagnostic d'histaminolibération peut être confirmé par le dosage de l'histamine plasmatique lors de la réaction, l'identification formelle de l'agent responsable est souvent plus difficile à établir.

Cette surveillance épidémiologique régulière permet tout à la fois d'évaluer le potentiel allergisant des substances utilisées en anesthésie, parallèlement à l'évolution des pratiques, de définir les expressions cliniques, de tenter d'identifier les facteurs et les groupes à risque et de définir la démarche diagnostique à suivre en cas de réaction et la stratégie à adopter pour les anesthésies ultérieures. Elle a conduit à

la définition de recommandations pour la pratique clinique, publiées sous l'égide de différentes sociétés savantes [37–42].

Signes cliniques

Les symptômes cliniques retrouvés chez les patients présentant une réaction anaphylactique d'origine allergique et les patients présentant une réaction d'origine non immunologique sont relativement similaires (Tableau 167.1). L'identification du mécanisme de la réaction ne peut donc être établie sur les seuls arguments cliniques. Cependant, lorsque l'on utilise une classification basée sur le grade de sévérité de la réaction (Tableau 167.2), les manifestations cliniques apparaissent plus sévères chez les patients présentant une réaction d'origine allergique. Un des éléments clés du diagnostic est l'aspect aigu de la réaction (de quelques minutes à quelques heures) qui oriente vers une réaction d'hypersensibilité immédiate.

Tableau 167.1

Signes cliniques selon le mécanisme de réactions d'hypersensibilité immédiate pendant l'anesthésie.

	HSI-IgE (%)	HSI-non IgE (%)
Signes cutanés	**70,24**	**95,34**
– Érythème	47,27	68,41
– Urticaire	20,31	25,62
– Angio-œdème	11,08	8,30
Signes cardiovasculaires	**84,04**	**36,39**
– Hypotension	21,861	20,14
– Collapsus cardiovasculaire	54,901	10,57
– Arrêt cardiaque	5,34 (n = 97)	0,29 (n = 2)
Bronchospasme	**41,35**	**19,29**

Tableau 167.2

Grades de sévérité clinique de la réaction anaphylactique survenant en cours d'anesthésie.

Grade de sévérité	Symptômes
I	Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire, avec ou sans œdème angioneurotique
II	Atteinte multiviscérale modérée, avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelle, hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire)
III	Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique = collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme ; les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle
IV	Inefficacité cardiocirculatoire. Arrêt respiratoire. Décès

Il faut différencier deux situations : la première est celle d'une réaction d'hypersensibilité immédiate survenant chez une personne consciente, en préhospitalier ou à l'hôpital ; la seconde est celle d'une réaction survenant lors d'une anesthésie, situation au cours de laquelle certains signes peuvent être absents ou masqués par l'anesthésie.

De façon générale, les signes cutanéomuqueux sont souvent les premiers signes d'appel et les plus fréquents (84 %) [43]. Ils peuvent manquer, en particulier lors des réactions sévères, s'il existe d'emblée un état de choc avec collapsus cardiovasculaire [22]. Leur présence n'est pas indispensable au diagnostic. L'œdème de Quincke ou angio-œdème est visible dès que les couches profondes de la peau sont infiltrées. Il peut concerner le larynx, source chez le sujet éveillé de dysphonie et de gêne respiratoire, et le pharynx entraînant une dysphagie. En dehors de la localisation faciale classique, il peut atteindre la langue, les voies aériennes, les mains, et se généraliser. Il apparaît toujours après l'érythème. Des signes accessoires peuvent également être observés : larmoiements avec hyperémie conjonctivale, érection mamelonnaire, horripilation.

Chez les sujets éveillés, la symptomatologie digestive est également présente avec l'apparition brutale de nausées, de vomissements, de diarrhées et de douleurs abdominales. Y sont associés des signes neuropsychiques avec une angoisse importante, une irritabilité, une obnubilation, voire un syndrome confusionnel [44, 45].

Les signes respiratoires sont présents dans environ 40 % des cas [22, 46]. Le bronchospasme peut prendre des masques différents selon son moment de survenue. Hors anesthésie ou avant l'intubation, il se manifeste habituellement par une toux sèche associée à une tachypnée rapidement suffocante, conduisant à une cyanose rapide. Lorsque l'incident survient chez un patient déjà intubé, une difficulté de ventilation peut être observée, pouvant aller jusqu'à un obstacle complet à l'insufflation manuelle. Lorsque la réaction se produit après l'induction, sous assistance ventilatoire, l'attention est attirée par une désadaptation complète du malade au respirateur et l'existence d'une élévation des pressions d'insufflation reflétant la majoration des résistances bronchiques. Le bronchospasme est parfois rebelle au traitement classique, conduisant à une hypoxémie et une hypercapnie et finalement à un arrêt cardiaque anoxique. Le collapsus cardiovasculaire confère souvent un caractère dramatique au choc anaphylactique. Il coïncide fréquemment avec le premier signe clinique observé, et peut correspondre au seul signe clinique détecté [22, 46]. Des troubles de l'excitabilité et de la conduction, tels que bradycardie, bloc auriculoventriculaire, bloc de branche, extrasystolie et fibrillation ventriculaire, ont été décrits. Des manifestations évocatrices d'une ischémie myocardique à type de modifications du segment ST ou une nécrose myocardique ont également été observées. Les anomalies rythmologiques peuvent faire évoluer le choc vers une inefficacité cardiocirculatoire. L'arrêt cardiaque n'est pas exceptionnel et survient parfois d'emblée en l'absence de bronchospasme et de signes cutanés associés [22, 46]. Il peut également compliquer un choc prolongé ou une anoxie sévère secondaire à un bronchospasme ou à une obstruction œdémateuse des voies aériennes supérieures.

Sous l'influence d'un traitement adapté et rapidement institué, l'évolution est le plus souvent favorable en quelques dizaines de minutes [47]. L'érythème, le bronchospasme et l'hypotension sont les signes régressant en premier. La tachycardie et l'œdème facial peuvent persister quelques heures. Dans certains cas, notamment en anesthésie lors de réactions induites par des colorants utilisés dans le cadre du repérage de ganglions sentinelles, l'hypotension peut être prolongée, nécessitant parfois de poursuivre le traitement durant plusieurs heures [35].

L'existence d'un traitement chronique par β-bloquants est un facteur de risque particulier pouvant expliquer l'absence de tachycardie ou la résistance à l'adrénaline.

Des complications liées à des chocs prolongés et à l'anoxie sont parfois observées : choc cardiogénique, syndrome de détresse respiratoire, insuffisances hépatique et rénale, syndrome hémorragique, coma végétatif. L'évolution reste mortelle dans 2 à 8 % des cas [48–51].

En anesthésie, de telles réactions peuvent être facilement méconnues [52] et conduire, à l'occasion d'une anesthésie ultérieure, à une nouvelle exposition des patients à un médicament auquel ils sont sensibilisés. C'est pourquoi toute réaction d'hypersensibilité immédiate survenant au cours d'une anesthésie, quelle qu'en soit la gravité, doit bénéficier d'une investigation immédiate et à distance afin d'établir un diagnostic précis et gérer les recommandations qui en découlent en vue des anesthésies ultérieures.

Les réactions anaphylactiques peuvent survenir à n'importe quel moment de l'anesthésie. Cependant, la majorité des réactions apparaissent dans les minutes suivant l'injection intraveineuse des produits anesthésiques ou des antibiotiques [47]. La surveillance des patients doit être étroite, car la progression des symptômes peut déjà être bien établie lorsque le diagnostic est évoqué. Les signes cliniques initiaux les plus fréquemment rapportés sont l'absence de pouls, un érythème, une difficulté de ventilation, une désaturation ou une baisse inexpliquée de la pression télé-expiratoire de CO_2 [53]. L'angio-œdème est parfois d'apparition tardive et n'est parfois visible qu'au réveil, au niveau des paupières et des lèvres. Lorsque la symptomatologie est d'apparition plus tardive, au cours de la période d'entretien de l'anesthésie, une allergie au latex, aux produits de remplissage ou à un colorant, notamment dans le cadre du repérage de ganglions sentinelles en chirurgie carcinologique, doit être évoquée [35, 54, 55]. Une allergie au latex doit également être évoquée lors de réactions survenant durant les procédures gynécologiques. En effet, l'accumulation intra-utérine de particules de latex provenant des gants de l'obstétricien au cours des manœuvres obstétricales peut être responsable d'un passage brutal dans la circulation sanguine à l'occasion de l'injection d'ocytocine. Des réactions anaphylactiques aux antibiotiques ont également été rapportées lors du lâchage de garrot au décours d'interventions de chirurgie orthopédique [56].

Bien que soit classiquement décrite une évolution par vagues du choc anaphylactique, cela est rarement constaté en anesthésie, en dehors des réactions induites par les colorants. Il s'agit plutôt de résistance au traitement ou de rechute lorsque l'on allège le débit des catécholamines. Ces risques imposent une surveillance de 24 h en soins intensifs des réactions sévères, même si les patients présentent une rémission de leur symptomatologie [38, 57].

Lorsque la réaction survient dans un contexte ambulatoire, la survenue de réaction biphasique est possible, bien qu'encore relativement peu étudiée. Dans une série thaïlandaise de 2011 sur 208 cas, 6,25 % des patients admis aux urgences pour une réaction d'hypersensibilité immédiate ont eu une réaction biphasique avec une réapparition des symptômes en 7 heures en moyenne (2 à 13 h). La symptomatologie est généralement identique à la première réaction. Un délai long entre l'apparition des symptômes et l'administration de l'adrénaline semble être un facteur favorisant la survenue d'une réaction biphasique [58].

Bilan diagnostic

Lorsque l'on suspecte une réaction d'hypersensibilité immédiate, il est impératif de réaliser un bilan biologique immédiat pour caractériser le type de la réaction et un bilan secondaire, à distance de l'événement, à visée étiologique, pour faire la preuve de l'éventuel mécanisme immunologique de la réaction et pour tenter de mettre en évidence l'agent en cause. La démarche diagnostique est particulièrement bien codifiée en anesthésie.

Bilan immédiat

Ce bilan est à réaliser immédiatement après la réaction suspecte, au mieux dans les deux premières heures, mais pas plus tard que 4 heures après le début des symptômes. Lorsqu'un patient se présente aux urgences avec une symptomatologie pouvant correspondre à une réaction d'hypersensibilité immédiate, le diagnostic biologique repose essentiellement sur le dosage de la tryptase sérique [59].

En anesthésie, ce bilan comprend la mesure des taux circulants de tryptase sérique, d'histamine et le dosage des IgE spécifiques plasmatiques afin d'identifier l'agent en cause. Les deux premiers dosages sont à répéter lors des premières 24 heures afin d'avoir une cinétique et de pouvoir observer un taux basal. Le tableau 167.3 résume les prélèvements à effectuer lors d'une réaction peranesthésique.

Tableau 167.3

Bilan diagnostique d'un choc anaphylactique périopératoire.

Tests à réaliser	**Bilan immédiat**			**Bilan secondaire** *(6 semaines après)*
	< 30 min	1 à 2 h	24 h	
Dosages sanguins (#) Histamine Tryptase IgE[1]	 + + +	 (+) + (+)	 + (+)	(+)[2]
Tests cutanés : *pricks*, IDR				+
Autres tests : cytométrie en flux, etc.				+

+ : recommandé ; (+) : sinon réalisé au moment de la réaction.

(#) : 1 tube sec et 1 tube EDTA (Ethylène Diamine Tétra-Acétique).

[1] IgE curare, latex, thiopental. À répéter à distance si négatif.

[2] Autres dosages, si disponibles, en cas de difficultés diagnostiques.

Tryptase sérique

La tryptase, libérée par les mastocytes activés, est mesurée par méthode immunoradiométrique (UniCAP®, Pharmacia, Uppsala Suède). Les valeurs normales sont habituellement inférieures à 12 $\mu g.L^{-1}$. Bien que des taux élevés puissent être observés dans différentes circonstances, un taux sérique supérieur à deux à trois fois le taux basal est un puissant argument en faveur d'une réaction de mécanisme immunologique. Toutefois, un test négatif n'élimine pas de façon formelle le diagnostic. Il semble exister une corrélation entre le taux de tryptase sérique et la sévérité de la réaction [60]. Le pic sérique est habituellement obtenu en une à deux heures après le début de la réaction. Cependant, en raison de sa demi-vie d'élimination supérieure à celle de l'histamine, un taux élevé de tryptase peut parfois être détecté 6 heures ou plus après le début du choc anaphylactique [61]. Lorsqu'un arrêt cardiaque est suspecté d'origine anaphylactique, le dosage *post-mortem* immédiat de la tryptase, réalisé avant l'arrêt des manœuvres de réanimation, peut permettre

d'orienter le diagnostic. Un taux supérieur à 7,32 µg/L dans ces circonstances offre une bonne sensibilité et une bonne spécificité [62].

Histamine plasmatique

L'élévation de la concentration d'histamine plasmatique confirme l'histaminolibération *in vivo* [61]. Le dosage est réalisé à l'aide d'une technique radio-immunologique (RIA histamine®, Immunotech, Luminy, France). Bien qu'un seuil de positivité supérieur à 9 nmol.L^{-1} soit classiquement décrit, c'est essentiellement la cinétique du taux d'histamine plasmatique qui permet d'orienter le diagnostic. Ce dosage doit être réalisé dans l'heure suivant le début de la réaction suspecte, compte tenu de la demi-vie très courte de l'histamine. L'association des dosages d'histamine et de tryptase augmente la sensibilité diagnostique.

Certaines situations cliniques sont associées à des faux négatifs du fait d'un métabolisme de l'histamine anormalement rapide [61], il s'agit de la grossesse, en raison de la synthèse par le placenta de diamine-oxydase en quantité 1 000 fois supérieure à la normale à partir du deuxième trimestre de gestation, et des patients qui reçoivent de l'héparine à forte dose, habituellement au cours de circulation extracorporelle, chez qui la diamine-oxydase est augmentée proportionnellement à la dose d'héparine reçue.

IgE spécifiques

La recherche d'anticorps IgE spécifiques dans le sérum du patient concerne principalement les produits utilisés en anesthésie, notamment les ions ammoniums quaternaires (curares), le thiopental, le latex, les ß-lactamines et la chlorhexidine [38].

En ce qui concerne les curares, l'intérêt du dosage des IgE spécifiques, initialement démontré par Fischer et Baldo en 1983 [63], est bien établi. La sensibilité du dosage spécifique IgE anti-succinylcholine est limitée (suxaméthonium 66 %, alcuronium 40 %). Il faut donc préférer, chaque fois que possible, les techniques offrant les meilleures sensibilités : SAQ-RIA et PAPPC-RIA, développées en France et qui présentent une sensibilité variant de 88 à 97 % [64, 65]. Les performances diagnostiques du test ImmunoCap c260® (IgE spécifiques des ammoniums quaternaires) seraient proches de celles du SAQ-RIA et du PAPPC-RIA [66].

En ce qui concerne le latex, les techniques de détection des IgE spécifiques actuellement commercialisées (Cap-RAST®, Pharmacia ; AlaSTAT®, Diagnostic Product Corporation) présentent une spécificité de 80 % et une sensibilité variant de 50 à 90 % [67]. D'autres dosages d'IgE spécifiques ont également été développés, concernant principalement la morphine, la phénopéridine [68] et le propofol [69]. Leurs réalisations techniques et leurs interprétations sont relativement délicates. Ces tests n'ont donc pas été recommandés en pratique clinique en France [38].

Dans le cadre des allergies alimentaires, il existe également des dosages d'IgE spécifiques possibles. Les dosages dits recombinants connaissent un développement rapide et prometteur. Leur sensibilité est correcte (70-100 %), mais ces dosages manquent parfois de spécificité [70]. Néanmoins, un taux d'IgE spécifiques des noisettes supérieur à 34 kUA/L et un taux d'IgE spécifiques de l'œuf supérieur à 1,7 kUA/L ont une valeur prédictive positive de 95 % pour une allergie aux produits concernés [71].

Les IgE spécifiques des hyménoptères sont souvent indétectables dans les premiers jours suivant la réaction, puis augmentent progressivement. Il n'est pas rare d'observer une positivité des tests à la fois pour les venins d'abeilles et de guêpes du fait d'une réactivité croisée. Il faut se méfier des IgE dirigés contre les carbohydrates des venins, car il existe de nombreux faux positifs dont l'origine est inconnue [19].

Bilan secondaire

Le recueil des constatations cliniques demeure une source d'informations primordiales en matière d'investigations d'une réaction anaphylactique, en particulier pour guider la réalisation du bilan secondaire. Les tests sont orientés en fonction du contexte de survenue de la réaction d'hypersensibilité immédiate.

Les tests cutanés, chaque fois qu'ils sont possibles, demeurent la base du diagnostic de l'hypersensibilité. Les intradermoréactions et les *pricks tests* sont à réaliser idéalement 4 à 6 semaines après la réaction. En cas de nécessité, ils peuvent être pratiqués plus précocement, mais s'ils sont négatifs, ils ne pourront pas être retenus. Ces tests cutanés doivent être pratiqués par un professionnel expérimenté dans leur réalisation et leur interprétation en fonction des signes cliniques. Les traitements connus pour diminuer la réactivité cutanée, tels que les antihistaminiques, doivent être interrompus une semaine à l'avance.

En anesthésie, la réalisation technique et les dilutions seuil adaptées aux médicaments ont été standardisées, afin d'éviter les faux positifs liés aux propriétés histaminolibératrices directes de certaines substances [38]. Les produits à tester sont ceux qui ont été administrés quelques minutes avant la réaction et le latex. *A priori*, toute substance administrée au cours de la période précédant la réaction d'hypersensibilité immédiate doit être considérée comme potentiellement responsable. De plus, si un curare a été administré,

tous les autres curares commercialisés doivent également être testés. Cette stratégie permettra d'établir des recommandations sur le choix des curares pour les anesthésies futures.

La recherche des IgE spécifiques peut être réalisée à distance si celle-ci n'a pas été faite au moment de la réaction, ou si le résultat a été négatif. En effet, au moment de la réaction d'hypersensibilité immédiate, les IgE circulantes ont pu être consommées, expliquant la possibilité d'un résultat négatif.

L'étude de l'activation des basophiles en cytométrie en flux connaît un intérêt croissant [72–74]. Il s'agit d'un test d'activation cellulaire qui repose sur les variations de l'expression du CD63 ou du CD203c membranaire lors de l'activation des basophiles en présence de l'allergène suspect. Ces tests peuvent s'avérer utiles en cas de réactions sévères et de forte suspicion clinique, alors que le bilan allergologique s'avère négatif. Ils peuvent également être utiles lorsque les tests cutanés sont difficilement interprétables (dermographisme, sujet très âgé ou très jeune, atopiques avec lésions cutanées étendues, médicaments histaminolibérateurs). En cas de réaction d'hypersensibilité immédiate allergique à un curare, les tests cellulaires peuvent confirmer le choix d'un curare pour lequel les tests cutanés ont été négatifs. Enfin, ils ont également été proposés pour le diagnostic de l'hypersensibilité aux AINS. D'autres dosages, tels que celui de la sérotonine, de la protéine cationique de l'éosinophile, ou du LTC4 ont également été proposés, mais ne sont pas actuellement recommandés en pratique clinique.

Dans le cadre des allergies alimentaires ou pour certains médicaments, un test de provocation peut être proposé. C'est le seul test qui permet d'établir avec une certitude absolue un lien de causalité entre l'exposition à un allergène et la survenue de la réaction. Ces tests doivent être effectués dans une structure adaptée, par du personnel formé avec du matériel de réanimation à proximité. Le *gold standard* est un test de provocation oral en double aveugle avec utilisation d'un placébo [70, 75]. L'information du patient sur leurs déroulements et leurs risques est indispensable pour obtenir un consentement éclairé. La remise d'un document d'information est souhaitable. En anesthésie, son utilisation est essentiellement limitée à la recherche d'une sensibilisation aux anesthésiques locaux et plus rarement au latex. Ces indications relèvent d'un avis spécialisé [38].

Prévention

Éviction

Les stratégies de prévention sont le plus souvent secondaires à la survenue d'une réaction inaugurale et consistent en une identification de l'allergène responsable et son éviction définitive afin d'empêcher les accidents allergiques ultérieurs.

Les stratégies de prévention primaire ne sont pas toujours efficaces, car la réaction peut être liée à une sensibilisation croisée induite par l'exposition à une autre substance porteuse d'un épitope commun contre lequel des IgE spécifiques ont été développées.

Il n'existe pas de réelles mesures de prévention primaire des allergies alimentaires. Il est recommandé de nourrir un nourrisson au sein jusqu'au 4^{e} mois, ou à défaut d'utiliser une formule adaptée avec hydrolyse des protéines de lait de vache. Au-delà du 4^{e} mois, aucun régime particulier n'a fait la preuve de son efficacité [76].

Une prévention primaire, comme secondaire, est possible dans le cas de la sensibilisation au latex. L'éviction totale du latex dès la première intervention chirurgicale, ainsi que dans l'environnement médical des enfants atteints de *spina bifida*, permet d'éviter l'apparition d'une sensibilisation au latex [77]. De la même manière, l'utilisation de gants non poudrés permet de réduire le taux de particules de latex en suspension dans les blocs opératoires, et pourrait de ce fait réduire l'incidence de la sensibilisation chez les professionnels de santé. Pour les sujets sensibilisés au latex, un environnement opératoire exempt de latex permet de prévenir la survenue de réaction anaphylactique [38]. Cette éviction doit concerner les salles d'interventions, de surveillances post-interventionnelles et les secteurs d'hospitalisations. Pour faciliter la transmission des consignes de prévention entre les différents secteurs, une « *check-list* » de prise en charge du patient est recommandée.

En anesthésie, l'hypothèse d'une sensibilisation croisée aux curares secondaire à une exposition à des sirops antitussifs contenant de la pholcodine a été proposée [32]. Le retrait de la pholcodine du marché norvégien se serait accompagné d'une réduction de la prévalence des IgE reconnaissant les ions ammoniums quaternaires dans la population générale, ainsi que d'une diminution du nombre de réactions allergiques aux curares [34]. Bien que controversée [33], cette hypothèse, si elle était confirmée, permettrait d'envisager une politique nationale de prévention primaire de la sensibilisation aux curares. L'étude « Alpho », débutée fin 2013, va tenter de répondre à cette question.

Prémédication

Aucune prémédication n'est efficace pour prévenir une réaction d'hypersensibilité immédiate allergique. En revanche, l'utilisation d'antihistaminiques a permis de diminuer l'incidence et l'intensité des réactions d'hypersensibilité immédiate non allergiques [78–80]. L'association d'un anti-H1 à un anti-H2 n'a pas montré de supériorité par rapport à un anti-H1 seul.

Il n'existe pas de preuve de l'efficacité, en administration unique, de la prémédication par corticoïdes pour la prévention d'une réaction d'hypersensibilité immédiate. Chez l'asthmatique prenant ce type de traitement au long cours, les corticoïdes diminuent l'incidence de l'hyperréactivité bronchique lors d'une anesthésie [38].

Groupes à risque

La sévérité potentielle des réactions anaphylactiques, plus particulièrement lorsqu'elles sont d'origine allergique, souligne l'importance de l'identification des facteurs de risque de déclenchement de ces réactions.

Pour les allergies alimentaires, il semble que l'exposition aux allergènes aéroportés (pollens) chez les personnes allergiques aux pollens augmenterait le risque d'avoir une réaction d'hypersensibilité immédiate liée à l'alimentation. Le risque de développer une réaction d'hypersensibilité immédiate liée aux venins d'hyménoptères augmente en cas de rhinite allergique, d'asthme ou de dermatite atopique [16]. Il existe une forte probabilité de réactions croisées entre les différentes espèces d'abeilles et de guêpes, du fait de la présence d'une enzyme, la hyaluronidase, commune aux deux espèces et fortement allergisante [19].

En anesthésie, une prédominance féminine avec un *sex-ratio* allant de 2,7 à 8,1 est retrouvée dans toutes les études portant sur la population générale [47]. Cette prédominance féminine n'apparaît qu'à l'adolescence, le *sex-ratio* étant de 1 chez l'enfant [22]. Elle serait la conséquence du rôle favorisant des œstrogènes et de la progestérone sur la production d'IgE spécifiques dirigées contre des molécules de petite taille, telles que les médicaments. Toutefois, en l'absence de données confirmant la valeur prédictive positive et négative de tests visant à prévoir la survenue d'une réaction anaphylactique, aucun dépistage systématique n'est actuellement recommandé dans la population générale. De la même manière, il n'y a aucun argument permettant de proposer un bilan allergologique prédictif chez des patients présentant une atopie ou une sensibilisation à l'encontre de substances auxquelles le sujet ne sera pas exposé au cours de la période périopératoire [38].

En revanche, des investigations à la recherche d'une sensibilisation ciblée sur les produits anesthésiques ou le latex seront réalisées chez certains patients considérés à haut risque :

- les patients présentant une allergie documentée à un médicament de l'anesthésie ou au latex. Les conclusions du bilan allergologique initial doivent toujours être prises en compte. S'il s'agissait d'une allergie à un curare, le bilan doit être actualisé avant l'anesthésie si de nouveaux curares sont apparus sur le marché. Les tests cutanés associés aux IgE spécifiques des curares, voire un test d'histaminolibération leucocytaire, seront nécessaires pour guider le choix du protocole anesthésique ;
- les patients ayant manifesté des signes cliniques évocateurs d'une allergie lors d'une précédente anesthésie et n'ayant pas bénéficié d'un bilan diagnostique. La liste des médicaments utilisés est alors indispensable à connaître pour définir les tests à pratiquer. L'anesthésiste est responsable de sa transmission à l'allergologue qui pratiquera les tests. Si le protocole anesthésique utilisé n'est pas disponible, les substances les plus fréquemment incriminées dans les études épidémiologiques, c'est-à-dire les curares et le latex, doivent être testées. Le bilan comportera des tests cutanés et la recherche d'IgE spécifiques, voire un test d'histaminolibération leucocytaire. On doit cependant garder à l'esprit que les tests cutanés pratiqués plusieurs années après une réaction peuvent s'être négativés. Ce phénomène est lié à la diminution toujours possible des taux d'IgE spécifiques au cours du temps. C'est pourquoi il est recommandé de réaliser le bilan allergologique diagnostique dans les 6 semaines suivant une réaction d'hypersensibilité immédiate ;
- les patients ayant présenté des manifestations cliniques d'allergie lors d'une exposition au latex, quelles que soient les circonstances d'exposition. Le bilan allergologique recherchera la présence d'IgE spécifiques du latex au niveau de la peau (*prick tests*) et dans le sang (IgE spécifiques anti-latex), complété au besoin par un test de provocation par port de gant ;
- les enfants multi-opérés, et notamment pour *spina bifida*, en raison de la fréquence importante de la sensibilisation au latex et l'incidence élevée des chocs anaphylactiques au latex. Le bilan allergologique comportera la réalisation de *prick tests* au latex et la recherche d'IgE spécifiques du latex ;
- les patients ayant présenté des manifestations cliniques à l'ingestion d'avocat, kiwi, banane, châtaigne, sarrasin, etc., en raison de la fréquence élevée de sensibilisation croisée avec le latex. Celle-ci sera détectée par des *prick tests* au latex et la recherche d'IgE spécifiques du latex.

En situation d'urgence, lorsque le temps manque pour la réalisation du bilan allergologique, le choix de la technique anesthésique doit être guidé par les antécédents du patient. En cas de survenue d'une réaction inexpliquée au cours d'une anesthésie générale antérieure, il convient de privilégier la réalisation d'une anesthésie locorégionale ou d'une anesthésie générale en évitant les curares, les médicaments histaminolibérateurs, et en faisant exclure le latex de l'environnement du patient.

Traitements

La sévérité des manifestations cliniques et l'efficacité des mesures thérapeutiques peuvent varier de manière très importante d'une situation à l'autre. Par ailleurs, en l'absence d'étude clinique contrôlée, les recommandations thérapeutiques font habituellement appel à des avis d'experts. En conséquence, la pertinence des choix thérapeutiques lors de la survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate repose sur le jugement du clinicien qui doit tenir compte des manifestations cliniques et des options diagnostiques et thérapeutiques disponibles. Le traitement des réactions d'hypersensibilité immédiate a pour objectif d'interrompre l'exposition du sujet à l'allergène incriminé, de minimiser les effets induits par les médiateurs libérés et d'en inhiber la production et la libération. Le traitement doit être institué dans les meilleurs délais et repose sur des principes consensuels [38, 39, 43, 47, 81, 82].

Prise en charge préhospitalière

Les réactions peu graves de type I ou II cèdent généralement après un traitement antihistaminique associé à des corticoïdes pour réduire le risque de réaction biphasique. L'éviction de l'allergène, si cela est possible, est un prérequis à tout traitement.

Si la réaction est plus sévère, de type III, le traitement principal est l'adrénaline. En l'absence de voie veineuse, la voie intramusculaire peut être utilisée. Une dose de 300 µg à répéter à 5 minutes en cas d'inefficacité constitue le traitement de première intention. Le patient doit être allongé et les membres supérieurs surélevés, notamment en cas d'hypotension artérielle. Si la détresse respiratoire est au premier plan, la position demi-assise peut être adoptée. Dès qu'un accès veineux est disponible, la prise en charge rejoint les recommandations hospitalières avec un remplissage vasculaire à 20 mL/kg de cristalloïde associé à une titration d'adrénaline par bolus de 100 à 200 µg jusqu'à restauration d'un état hémodynamique satisfaisant. En cas de détresse respiratoire, une oxygénothérapie à haut débit doit être instaurée. L'intubation orotrachéale ne doit être envisagée que si les intervenants sont formés, car elle peut s'avérer difficile en cas d'œdème des voies aériennes supérieures.

Chez les sujets à risque de réactions graves, habituellement dans le cadre d'allergies alimentaires sévères, la prescription d'un stylo auto-injecteur d'adrénaline est recommandée (Tableau 167.4) [43]. L'administration se fait en intramusculaire, soit par le patient lui-même, soit par son entourage, voire par le personnel scolaire. En effet, l'administration précoce d'adrénaline a été reconnue comme un facteur pronostique d'évolution favorable. La dose est de 300 µg en intramusculaire (IM) pour les personnes pesant plus de 25 kg et de 150 µg pour celles pesant entre 10 et 25 kg. Un temps d'éducation thérapeutique est nécessaire pour l'apprentissage de la technique et des règles d'utilisation [83, 84].

Tableau 167.4

Indications à la prescription d'un stylo auto-injecteur d'adrénaline selon les recommandations de l'Académie européenne de l'allergie et de l'immunologie clinique de 2014.

Indications	Caractéristiques
Indications absolues	Antécédent de réaction anaphylactique sévère au latex, aux aliments ou aux aéro-allergènes
	Antécédent d'anaphylaxie induite par l'exercice
	Antécédent d'anaphylaxie idiopathique
	Coexistence d'une allergie alimentaire et d'un asthme modéré à sévère et instable
	Allergie aux venins d'hyménoptères avec antécédent de réaction systémique sévère
	Antécédent de réaction allergique à une piqûre d'insecte avec anomalie des mastocytes ou augmentation du taux basal de tryptase sérique
Indications possibles	Antécédent de réaction anaphylactique légère à modérée aux noix et noisettes
	Allergie alimentaire chez l'adolescent et le jeune adulte
	Antécédent de réaction anaphylactique légère à modérée avec injection sur conseil téléphonique d'un médecin
	Antécédent de réaction allergique à des traces alimentaires

En cas d'arrêt cardiorespiratoire (grade IV), les manœuvres de réanimation ne diffèrent pas de celles des autres étiologies et une réanimation cardiorespiratoire basique doit être débutée dès que possible en attendant la mise en œuvre de moyens spécialisés par une équipe médicalisée.

Prise en charge hospitalière

Cette prise en charge doit se faire par une équipe spécialisée : urgentistes, réanimateurs médicaux ou anesthésistes-réanimateurs. La prise en charge est particulièrement bien codifiée en anesthésie en raison du risque particulièrement important d'avoir une réaction d'hypersensibilité immédiate, mais elle s'applique à toutes les situations hospitalières.

Mesures générales

L'administration du médicament ou du produit suspect doit être interrompue. Ceci est rarement possible lorsque l'allergène en cause est une substance administrée en bolus par voie veineuse.

Toutefois, en anesthésie, de plus en plus de cas rapportés dans la littérature font état d'une amélioration clinique significative après administration de sugammadex (Bridion®), une cyclodextrine capable d'encapsuler les curares stéroïdiens, dans un cas de choc anaphylactique réfractaire aux catécholamines [85, 86]. Ces observations, si elles étaient confirmées, pourraient constituer un exemple de stratégie thérapeutique nouvelle, destinée à diminuer rapidement la fraction libre d'une substance responsable de la survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate. Malgré cela, une grande prudence est nécessaire, car des cas de réactions anaphylactiques au sugammadex ont récemment été décrits [87] et son utilisation chez un patient sensibilisé lors d'un choc au rocuronium pourrait aggraver la situation. L'utilisation du sugammadex lors d'un choc lié à un curare stéroïdien doit donc être réservée aux cas les plus graves, après un traitement classique bien conduit.

En anesthésie, l'information de l'équipe et l'appel à un renfort en personnel compétent doivent être réalisés dès que le diagnostic est évoqué. Quand le choc anaphylactique survient à l'induction anesthésique, avant un geste chirurgical ni urgent ni vital, il est raisonnable de le reporter. Après le début du geste chirurgical, la conduite à tenir doit être prise d'un commun accord avec l'équipe chirurgicale (interruption de l'intervention ou accélération ou simplification du geste opératoire). Si le geste chirurgical doit être poursuivi, l'anesthésie doit être entretenue avec des agents peu histaminolibérateurs, et le chirurgien doit simplifier le geste pour en raccourcir la durée.

Le contrôle de la liberté des voies aériennes est impératif et, dans les formes graves, une intubation précoce, si elle n'est pas déjà réalisée, doit être envisagée en raison du risque de survenue d'un œdème pharyngolaryngé. Le recours à une administration d'oxygène pur doit être systématique. La mise en place d'un accès veineux permettant une perfusion à débit élevé et le monitorage de l'électrocardiogramme et de la pression artérielle doivent être institués s'ils n'étaient pas déjà mis en place.

Réactions d'hypersensibilité immédiate de grade I

Les mesures générales peuvent être suffisantes dans les réactions anaphylactiques de grade I. Certaines recommandations internationales préconisent l'administration d'antihistaminiques H1 (diphenhydramine) à la posologie de 25 à 50 mg, soit 0,5-1 $mg.kg^{-1}$ IV), associés à des antihistaminiques H2 (ranitidine, 50 mg à diluer et à injecter en 5 minutes), notamment dans les réactions de grade I [43]. Ce médicament n'étant pas commercialisé en France, il peut être remplacé par l'administration de dexchlorphéniramine à la posologie de 5 mg IV, éventuellement renouvelable une fois.

Réactions d'hypersensibilité immédiate de grades II et III

L'adrénaline est le produit de choix. En première intention, associée au remplissage vasculaire, l'adrénaline s'oppose aux effets délétères des médiateurs libérés au cours de la réaction anaphylactique par ses propriétés vasoconstrictrices (agoniste alpha 1), inotropes positives (agoniste bêta 1) et bronchodilatatrices (agoniste alpha 2). Elle permet également de diminuer la libération des médiateurs par les mastocytes et les basophiles.

Comme en préhospitalier, l'injection de 300 µg d'adrénaline en IM peut être effectuée en l'absence d'abord vasculaire. Dans les mêmes circonstances, la voie intratrachéale peut être utilisée chez le patient intubé, sachant que seul un tiers de la dose parvient dans la circulation systémique. Dès l'obtention d'un accès veineux, l'administration est réalisée par bolus à doses titrées en fonction de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, afin d'éviter l'apparition de troubles du rythme en cas de doses trop fortes d'emblée (réaction de grade II : 10 à 20 µg, réaction de grade III : 100 à 200 µg). La tachycardie ne contre-indique pas l'utilisation d'adrénaline. L'administration est à renouveler toutes les une à deux minutes jusqu'à rétablissement de la situation clinique, à savoir : restauration d'une pression artérielle moyenne suffisante (60 mmHg), régression du bronchospasme, stabilisation et/ou régression de l'angio-œdème. Les doses doivent être augmentées rapidement en cas d'inefficacité.

Une perfusion intraveineuse à la dose de 0,05 à 0,1 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$, titrée en fonction de la réponse clinique, peut éviter d'avoir à répéter les bolus d'adrénaline. Chez les patients ayant un œdème de Quincke, l'adrénaline en nébulisation (1 mg/5 mL) semble efficace.

Un remplissage vasculaire rapide doit être associé à la prescription d'amine vasopressive. Le remplissage doit être institué sans délai, pendant la préparation de l'adrénaline. Il consiste en la perfusion rapide de cristalloïdes (10 à 25 $mL.kg^{-1}$) en 20 minutes, répétée si besoin. Le recours à des colloïdes, en évitant les produits suspects d'être à l'origine de l'accident, doit être envisagé lorsque la perfusion de cristalloïdes dépasse 30 $mL.kg^{-1}$.

Le bronchospasme régresse habituellement à la faveur de l'injection d'adrénaline. Cependant, en cas de bronchospasme persistant ou survenant en l'absence d'hypotension artérielle, l'administration d'agonistes bêta-2-adrénergiques (type salbutamol) à l'aide d'une chambre d'inhalation adaptée au circuit de ventilation est recommandée (type Aerovent®, Peters). En cas de résistance au traitement ou de forme d'emblée sévère, l'administration intraveineuse d'un bolus de salbutamol (100 à 200 $\mu g.kg^{-1}$) suivie d'une perfusion continue à raison de 5 à 25 $\mu g.min^{-1}$doit être instituée. Le recours à la voie veineuse peut également être envisagé chez les patients non intubés ou en l'absence de chambre d'inhalation.

D'autres médicaments peuvent être proposés dans certaines situations cliniques. En cas d'hypotension réfractaire à de fortes doses d'adrénaline, divers autres médicaments vasoconstricteurs ont été proposés, notamment la noradrénaline (à partir de 0,1 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$). L'utilisation de la vasopressine a récemment été proposée dans certaines situations de chocs réfractaires à l'adrénaline en clinique humaine. Son intérêt et les modalités pratiques de son utilisation restent à définir [88]. Ce produit n'étant pas commercialisé en France, le recours à une administration de son analogue, la terlipressine, a été proposé [89]. Le recours à une assistance circulatoire a été proposé dans certains cas.

En cas de choc anaphylactique réfractaire à la thérapeutique standard, l'utilisation de bleu de méthylène s'est avérée efficace à la dose de 3 mg/kg sur un modèle expérimental [90].

Chez certains patients traités par bêtabloquants, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter les doses d'adrénaline (bolus initial : 100 µg), suivies en cas d'inefficacité d'injection de 1 mg, voire 5 mg toutes les 1 à 2 minutes. En cas d'inefficacité, l'administration de glucagon doit être envisagée (dose initiale : 1 à 2,5 mg), suivie d'une perfusion à la dose de 2,5 $mg.h^{-1}$.

Chez la femme enceinte, il faut utiliser l'adrénaline selon les mêmes modalités (séquence, voie d'administration, doses) qu'en dehors de la grossesse. Il est également possible d'utiliser les solutés de type hydroxyéthylamidon pour le remplissage vasculaire en respectant les règles d'usage (ANSM).

Réactions anaphylactiques de grade IV

Les mesures habituelles de réanimation d'une inefficacité circulatoire doivent être appliquées selon les recommandations de la SFAR (www.sfar.org/confacr.html). Elles comprennent la réalisation d'un massage cardiaque externe et l'administration d'adrénaline en bolus intraveineux à la dose de 1 mg toutes les 3 à 5 minutes, les doses étant répétées en cas d'inefficacité.

Traitement de deuxième intention

L'administration de corticoïdes (cortisone, 200 mg IV), renouvelée toutes les 6 heures, est habituellement proposée dans le cadre de la prévention des manifestations récurrentes de l'anaphylaxie. De fortes doses de budésonide en nébulisation pourraient avoir un effet sur l'œdème des voies aériennes supérieures [43].

Surveillance et modalités de sortie

Chez un patient admis à l'hôpital pour une réaction d'hypersensibilité immédiate et ayant eu une symptomatologie respiratoire, le suivi doit être d'au moins 6 à 8 heures. Cette durée doit être allongée à 12-24 heures en cas de symptomatologie hémodynamique. Avant la sortie du patient, une évaluation du risque de récurrence doit être effectuée. Le patient doit être adressé à un allergologue pour la réalisation du bilan secondaire et une liste des allergènes potentiellement en cause doit être remise au patient. Si les conditions sont réunies, un stylo auto-injecteur d'adrénaline doit être prescrit [43, 59].

En cas de réaction grave (III, IV) survenue au décours d'une intervention chirurgicale, une surveillance postopératoire de 24 à 48 heures doit avoir lieu dans une unité de soins intensifs ou en réanimation en raison du risque de récurrence de l'instabilité hémodynamique [91]. Cette surveillance doit aussi se discuter pour les réactions de grade II chez les patients les plus fragiles. Comme pour les autres situations, l'évaluation du risque de récurrence doit être effectuée et le patient doit être adressé dans un centre d'allergo-anesthésie pour réalisation d'un bilan.

Références

[1] Portier P., Richet C. De l'action anaphylactique de certains venins. *CR Soc Biol.* 1902;6:170–172.

[2] Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J., et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56(9):813–824 Epub 2001/09/12.

[3] Johansson S.G., Bieber T., Dahl R., et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832–836 Epub 2004/05/08.

[4] Jonsson F., Mancardi D.A., Kita Y., et al. Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. *J Clin Invest.* 2011;121(4):1484–1496 Epub 2011/03/26.

[5] Magnan A., Pipet A., Berard F., et al. [Mechanisms of allergic reactions occurring during anaesthesia]. Mécanismes immunologiques de l'allergie peranesthésique. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011;30(3):240–245 Epub 2011/03/01.

[6] Marone G., Stellato C., Mastronardi P., et al. Mechanisms of activation of human mast cells and basophils by general anesthetic drugs. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1993;12(2):116–125.

[7] Mertes P.M., Tajima K., Regnier-Kimmoun M.A., et al. Perioperative anaphylaxis. *Med Clin North Am.* 2010;94(4):761–789 xi. Epub 2010/07/09.

[8] Mertes P.M., Pinaud M. [What are the physiopathological mechanisms? How can severe anaphylactoid reactions be explained]. Quels sont les mécanismes en général ? Comment expliquer les expressions cliniques gravissimes ? *Ann Fr Anesth Reanim.* 2002;21(Suppl 1):55s–72s Epub 2002/07/03.

[9] Zhang W., Shibamoto T., Tanida M., et al. Rat hepatic and splanchnic vascular responses to anaphylactic shock, compared with hemorrhagic or vasodilator-induced shock. *In Vivo.* 2013;27(4):485–493 Epub 2013/07/03.

[10] Shibamoto T., Cui S., Ruan Z., et al. Hepatic venoconstriction is involved in anaphylactic hypotension in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(4):H1436–H1441 Epub 2005/06/01.

[11] Davidson J., Zheng F., Tajima K., et al. Anaphylactic shock decreases cerebral blood flow more than what would be expected from severe arterial hypotension. *Shock.* 2012;38:429–435.

[12] Wagdi P., Mehan V.K., Burgi H., et al. Acute myocardial infarction after wasp stings in a patient with normal coronary arteries. *Am Heart J.* 1994;128(4):820–823.

[13] Kounis N.G. Coronary hypersensitivity disorder: the Kounis syndrome. *Clin Ther.* 2013;35(5):563–571 Epub 2013/03/16.
[14] Dewachter P., Jouan-Hureaux V., Franck P., et al. Anaphylactic shock: a form of distributive shock without inhibition of oxygen consumption. *Anesthesiology.* 2005;103(1):40–49 Epub 2005/06/29.
[15] Barthel G., Zheng F., Demoulin B., et al. Biphasic airway-lung response to anaphylactic shock in Brown Norway rats. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;189(1):47–51 Epub 2013/07/10.
[16] Panesar S.S., Javad S., de Silva D., et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy.* 2013;68(11):1353–1361 Epub 2013/10/15.
[17] Umasunthar T., Leonardi-Bee J., Hodes M., et al. Incidence of fatal food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(12):1333–1341 Epub 2013/10/15.
[18] Renaudin J.M., Beaudouin E., Ponvert C., et al. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy.* 2013;68(7):929–937 Epub 2013/06/08.
[19] Bilo B.M., Rueff F., Mosbech H., et al. Diagnosis of hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2005;60(11):1339–1349 Epub 2005/10/04.
[20] Mertes P.M., Karila C., Demoly P., et al. [What is reality of anaphylactoid reactions during anaesthesia? Classification, prevalence, clinical features, drugs involved and morbidity and mortality]. Quelle est la réalité du risque allergique en anesthésie ? Méthodologie de surveillance des événements rares. Classification. Incidence. Aspects cliniques (immédiats et retardés). Morbidité-mortalité. Substances responsables. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011;30(3):223–239 Epub 2011/03/01.
[21] Malinovsky J.M., Lavaud F., Demoly P., et al. [Prevention of hypersensitivity reactions occurring during anaesthesia. Choice of agents and anaesthetic techniques]. Prévention du risque allergique. Choix de la technique et des agents anesthésiques. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011;30(3):305–311 Epub 2011/03/12.
[22] Mertes P.M., Alla F., Trechot P., et al. Anaphylaxis during anesthesia in France: An 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:366–373.
[23] Naguib M., Magboul M.M. Adverse effects of neuromuscular blockers and their antagonists. *Drug Saf.* 1998;18(2):99–116.
[24] Watkins J. Adverse reaction to neuromuscular blockers: frequency, investigation, and epidemiology. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1994;102:6–10.
[25] Galletly D.C., Treuren B.C. Anaphylactoid reactions during anaesthesia. Seven years' experience of intradermal testing. *Anaesthesia.* 1985;40(4):329–333.
[26] Reddy J.I., Cooke P.J., van Schalkwyk J.M., et al. Anaphylaxis is more common with rocuronium and succinylcholine than with atracurium. *Anesthesiology.* 2015;122:39–45.
[27] Mertes P.M., Volcheck G.W. Anaphylaxis to neuromuscular-blocking drugs: all neuromuscular-blocking drugs are not the same. *Anesthesiology.* 2015;122:5–7.
[28] Sadleir P.H., Clarke R.C., Bunning D.L., et al. Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: incidence and cross-reactivity in Western Australia from 2002 to 2011. *Br J Anaesth.* 2013;110(6):981–987 Epub 2013/01/22.
[29] Baldo B.A., Fisher M.M. Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. *Nature.* 1983;306(5940):262–264.
[30] Dong S., Acouetey D.S., Gueant-Rodriguez R.M., et al. Prevalence of IgE against neuromuscular blocking agents in hairdressers and bakers. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(11):1256–1262 Epub 2013/10/25.
[31] Florvaag E., Johansson S.G., Oman H., et al. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(4):437–444 Epub 2005/03/22.
[32] Florvaag E., Johansson S.G. The pholcodine story. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29(3):419–427 Epub 2009/07/01.
[33] Baldo B.A., Fisher M.M., Pham N.H. On the origin and specificity of antibodies to neuromuscular blocking (muscle relaxant) drugs: an immunochemical perspective. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(3):325–344 Epub 2009/02/04.
[34] Florvaag E., Johansson S.G., Irgens A., et al. IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy.* 2011;66:955–960.
[35] Mertes P.M., Malinovsky J.M., Mouton-Faivre C., et al. Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: reports of 14 clinical cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):348–352 Epub 2008/06/17.

[36] Garvey L.H., Kroigaard M., Poulsen L.K., et al. IgE-mediated allergy to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):409–415 Epub 2007/06/15.
[37] Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Abbreviated text. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2002;21(Suppl 1):7 s–23 s.
[38] [Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Short text]. Prévention du risque allergique peranesthésique. Texte court. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011;30(3):212–222 Epub 2011/03/15.
[39] Kroigaard M., Garvey L.H., Gillberg L., et al. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(6):655–670 Epub 2007/06/15.
[40] Nimmo W.S. *Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. Revised edition 1995.* London: The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland and The British Society of Allergy and Clinical Immunology; 1995.
[41] Harper N.J., Dixon T., Dugue P., et al. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia.* 2009;64(2):199–211 Epub 2009/01/16.
[42] Mertes P.M., Laxenaire M.C., Lienhart A., et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2005;15(2):91–101 Epub 2005/07/29.
[43] Muraro A., Roberts G., Worm M., et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014;69(8):1026–1045 Epub 2014/06/10.
[44] Laemmle-Ruff I., O'Hehir R., Ackland M., et al. Anaphylaxis - identification, management and prevention. *Aust Fam Physician.* 2013;42(1-2):38–42 Epub 2013/03/27.
[45] Bjornsson H.M., Graffeo C.S. Improving diagnostic accuracy of anaphylaxis in the acute care setting. *West J Emerg Med.* 2010;11(5):456–461 Epub 2011/02/05.
[46] Laxenaire M.C., Mertes P.M. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth.* 2001;87(4):549–558.
[47] Mertes P.M., Tajima K., Regnier-Kimmoun M.A., et al. Perioperative anaphylaxis. *Med Clin North Am.* 2010;94(4):761–789 xi. Epub 2010/07/09.
[48] Currie M., Webb R.K., Williamson J.A., et al. The Australian Incident Monitoring Study. Clinical anaphylaxis: an analysis of 2000 incident reports. *Anaesth Intensive Care.* 1993;21(5):621–625.
[49] Mitsuhata H., Matsumoto S., Hasegawa J. The epidemiology and clinical features of anaphylactic and anaphylactoid reactions in the perioperative period in Japan. *Masui.* 1992;41:1664–1669.
[50] Axon A.D., Editorial III Hunter J.M. Anaphylaxis and anaesthesia – all clear now? *Br J Anaesth.* 2004;93(4):501–504 Epub 2004/09/14.
[51] Reitter M., Petitpain N., Latarche C., et al. Fatal anaphylaxis with neuromuscular blocking agents: a risk factor and management analysis. *Allergy.* 2014;69(7):954–959 Epub 2014/05/13.
[52] Malinovsky J.M., Decagny S., Wessel F., et al. Systematic follow-up increases incidence of anaphylaxis during adverse reactions in anesthetized patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52(2):175–181 Epub 2007/11/17.
[53] Baumann A., Studnicska D., Audibert G., et al. Refractory anaphylactic cardiac arrest after succinylcholine administration. *Anesth Analg.* 2009;109(1):137–140 Epub 2009/06/19.
[54] Scherer K., Studer W., Figueiredo V., et al. Anaphylaxis to isosulfan blue and cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(3):497–500.
[55] Laxenaire M.C., Charpentier C., Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1994;13(3):301–310.
[56] Laxenaire M.C., Mouton C., Frédéric A., et al. Anaphylactic shock after tourniquet removal in orthopedic surgery. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1996;15(2):179–184.
[57] Grunau B.E., Li J., Yi T.W., et al. Incidence of clinically important biphasic reactions in emergency department patients with allergic reactions or anaphylaxis. *Ann Emerg Med.* 2014;63(6):736–744 e2. Epub 2013/11/19.
[58] Lertnawapan R., Maek-a-nantawat W. Anaphylaxis and biphasic phase in Thailand: 4-year observation. *Allergol Int.* 2011;60(3):283–289 Epub 2011/03/03.
[59] *Anaphylaxis: assessment to confirm an anaphylactic episode and the decision to refer after emergency treatment for a suspected anaphylactic episode.* National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance; 2011.
[60] Sala-Cunill A., Cardona V., Labrador-Horrillo M., et al. Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;160(2):192–199 Epub 2012/09/29.

[61] Laroche D., Lefrançois C., Gérard J.L., et al. Early diagnosis of anaphylactic reactions to neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth.* 1992;69(6):611–614.
[62] Laroche D., Gomis P., Gallimidi E., et al. Diagnostic value of histamine and tryptase concentrations in severe anaphylaxis with shock or cardiac arrest during anesthesia. *Anesthesiology.* 2014;121(2):272–279 Epub 2014/05/03.
[63] Baldo B.A., Fisher M.M. Anaphylaxis to muscle relaxant drugs: cross-reactivity and molecular basis of binding of IgE antibodies detected by radioimmunoassay. *Mol Immunol.* 1983;20(12):1393–1400 Epub 1983/12/01.
[64] Guéant J.L., Mata E., Monin B., et al. Evaluation of a new reactive solid phase for radioimmunoassay of serum specific IgE against muscle relaxant drugs. *Allergy.* 1991;46(6):452–458.
[65] Guilloux L., Ricard-Blum S., Ville G., et al. A new radioimmunoassay using a commercially available solid support for the detection of IgE antibodies against muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90(2):153–159.
[66] Laroche D., Chollet-Martin S., Leturgie P., et al. Evaluation of a new routine diagnostic test for immunoglobulin e sensitization to neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology.* 2011;114(1):91–97 Epub 2010/12/21.
[67] Yman L., Lundberg M. Serologic aspects of latex allergy. Some recent developments. *Rev Fr Allergol.* 1997;37:1195–1200.
[68] Fisher M.M., Harle D.G., Baldo B.A. Anaphylactoid reactions to narcotic analgesics. *Clin Rev Allergy.* 1991;9(3-4):309–318.
[69] Guéant J.L., Mata E., Masson C., et al. Non-specific cross-reactivity of hydrophobic serum IgE to hydrophobic drugs. *Mol Immunol.* 1995;32(4):259–266 Epub 1995/03/01.
[70] Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008–1025 Epub 2014/06/10.
[71] Peters R.L., Allen K.J., Dharmage S.C., et al. Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(4):874–880 Epub 2013/07/31.
[72] Abuaf N., Rajoely B., Ghazouani E., et al. Validation of a flow cytometric assay detecting in vitro basophil activation for the diagnosis of muscle relaxant allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(2 Pt 1):411–418.
[73] Ebo D.G., Sainte-Laudy J., Bridts C.H., et al. Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives. *Allergy.* 2006;61(9):1028–1039 Epub 2006/08/22.
[74] Sainte-Laudy J., Touraine F. Use of basophil sensitivity not reactivity as a good marker for allergy diagnosis. *Inflamm Res.* 2009;58(Suppl 1):28–29 Epub 2009/03/10.
[75] O'Keefe A.W., De Schryver S., Mill J., et al. Diagnosis and management of food allergies: new and emerging options: a systematic review. *J Asthma Allergy.* 2014;7:141–164 Epub 2014/11/05.
[76] Muraro A., Halken S., Arshad S.H., et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014;69(5):590–601 Epub 2014/04/05.
[77] Cremer R., Lorbacher M., Hering F., et al. Natural rubber latex sensitisation and allergy in patients with spina bifida, urogenital disorders and oesophageal atresia compared with a normal paediatric population. *Eur J Pediatr Surg.* 2007;17(3):194–198 Epub 2007/07/20.
[78] Renz C.L., Thurn J.D., Finn H.A., et al. Antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion. *Crit Care Med.* 1999;27(9):1732–1737 Epub 1999/10/03.
[79] Doenicke A., Moss J., Toledano A., et al. Administration of H1 and H2 antagonists for chemoprophylaxis: a double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1997;37(2):140–146 Epub 1997/02/01.
[80] Lorenz W., Duda D., Dick W., et al. Incidence and clinical importance of perioperative histamine release: randomised study of volume loading and antihistamines after induction of anaesthesia. *Trial Group Mainz/Marburg Lancet.* 1994;343(8903):933–940 Epub 1994/04/16.
[81] Sampson H.A., Munoz-Furlong A., Campbell R.L., et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):391–397 Epub 2006/02/08.
[82] Longrois D., Lejus C., Constant I., et al. [Treatment of hypersensivity reactions and anaphylactic shock occurring during anaesthesia]. Traitement des réactions anaphylactiques survenant en cours d'anesthésie et en particulier du choc anaphylactique. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011;30(3):312–322 Epub 2011/03/08.

[83] Sicherer S.H., Simons F.E. Self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics.* 2007;119(3):638–646 Epub 2007/03/03.
[84] Lieberman P.L. Recognition and first-line treatment of anaphylaxis. *Am J Med.* 2014;127(1 Suppl):S6–S11 Epub 2014/01/05.
[85] McDonnell N.J., Pavy T.J., Green L.K., et al. Sugammadex in the management of rocuronium-induced anaphylaxis. *Br J Anaesth.* 2011;106(2):199–201 Epub 2010/12/15.
[86] Conte B., Zoric L., Bonada G., et al. Reversal of a rocuronium-induced grade IV anaphylaxis via early injection of a large dose of sugammadex. *Can J Anaesth.* 2014;61(6):558–562 Epub 2014/05/23.
[87] Takazawa T., Tomita Y., Yoshida N., et al. Three suspected cases of sugammadex-induced anaphylactic shock. *BMC Anesthesiol.* 2014;14:92 Epub 2014/10/29.
[88] Dunser M.W., Torgersen C., Wenzel V. Treatment of anaphylactic shock: where is the evidence? *Anesth Analg.* 2008;107(2):359–361 Epub 2008/07/18.
[89] Rocq N., Favier J.C., Plancade D., et al. Successful use of terlipressin in post-cardiac arrest resuscitation after an epinephrine-resistant anaphylactic shock to suxamethonium. *Anesthesiology.* 2007;107(1):166–167 Epub 2007/06/23.
[90] Zheng F., Barthel G., Collange O., et al. Methylene blue and epinephrine: a synergetic association for anaphylactic shock treatment. *Crit Care Med.* 2013;41(1):195–204 Epub 2012/12/12.
[91] Mertes P.M., Malinovsky J.M., Jouffroy L., et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *Journal of investigational allergology & clinical immunology : official organ of the International Association of Asthmology.* 2011;21(6):442–453 Epub 2011/10/15.

CHAPITRE 168

Tamponnade

B. Cholley; G. Giura

Introduction

La tamponnade est un syndrome résultant de la compression aiguë du cœur, dont les cavités ne peuvent plus se remplir [1, 2]. Le plus souvent, cette compression est due à un épanchement liquidien dans le péricarde lui-même ; la présentation clinique associe alors classiquement et à des degrés variables hypotension, tachycardie, dyspnée, congestion veineuse et pouls paradoxal. Cependant, elle peut aussi résulter d'une compression par un thrombus extrapéricardique [3, 4], un épanchement pleural [5] ou une surdistension pulmonaire chez un emphysémateux [6] ; la présentation peut alors être atypique [1]. Dans les formes graves, elle est responsable d'un choc obstructif et constitue une urgence vitale. Son diagnostic a été transformé (et surtout simplifié) par l'avènement des techniques ultrasonores [7, 8]. Les autres moyens diagnostiques utilisés autrefois (radiographie thoracique, cathétérisme cardiaque droit) ont été rendus totalement obsolètes par la performance de l'échocardiographie-Doppler, examen non invasif et réalisable au lit du patient. Quant aux techniques d'imagerie les plus récentes (tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique), elles peuvent faire de magnifiques images d'épanchement, mais sont totalement inutilisables en situation d'hémodynamique instable. De nombreux accidents de tamponnade aiguë surviennent encore quand le patient a été inopportunément placé dans ces appareils alors qu'il existait un épanchement compressif. Chez un patient en état de choc, la reconnaissance d'une tamponnade par épanchement de la grande cavité péricardique au moyen de l'échographie bidimensionnelle fait partie des compétences minimales que doit posséder tout réanimateur [9]. Cependant, en dehors du contexte aigu de choc circulatoire, affirmer le caractère compressif d'un épanchement n'est pas toujours chose aisée. L'objectif de ce chapitre est de décrire les signes écho-Doppler qui découlent de la physiopathologie de la tamponnade et qui permettent d'en faire le diagnostic.

Généralités

Le péricarde est la séreuse qui entoure le cœur jusqu'à la naissance des gros vaisseaux. Cette séreuse est composée d'un double feuillet : le feuillet viscéral, au contact du myocarde, qui se réfléchit pour former un feuillet pariétal. Chaque feuillet est tapissé à l'intérieur d'une couche de cellules mésothéliales. Le sac péricardique ainsi formé contient physiologiquement une très faible quantité de liquide (quelques mL, au maximum : 50 mL), dont la composition en protides et électrolytes suggère un exsudat plasmatique. La ligne de réflexion du péricarde détermine deux récessus principaux : le cul-de-sac de Haller en arrière de l'oreillette gauche entre les veines pulmonaires, et le sinus de Theile derrière l'aorte et en avant des oreillettes. Le feuillet viscéral est adhérent à l'épicarde, alors que le feuillet pariétal est doublé d'une couche fibreuse résistante, reliée par des ponts ligamentaires au sternum, au rachis et au diaphragme. Les fibres de collagène du péricarde fibreux s'intriquent aussi avec l'adventice des gros vaisseaux. L'ensemble stabilise le cœur, dont les possibilités de mouvement dans le médiastin sont bridées, et contraint les deux ventricules en limitant les augmentations brutales de volume des cavités cardiaques [8]. En situation normale, cette contrainte péricardique n'interfère pas avec les variations de volume des cavités en rapport avec le cycle cardiaque ou la respiration. En revanche, une dilatation aiguë du ventricule droit se fera nécessairement aux dépens du ventricule gauche du fait de cette contrainte (et *vice versa*) : c'est le phénomène d'interdépendance ventriculaire. À noter qu'il existe de rares cas d'agénésie congénitale complète ou partielle du péricarde, responsables parfois de douleurs thoraciques au repos, mais sans conséquence hémodynamique notable [2, 10].

Physiologie et physiopathologie de la tamponnade

Situation normale

En l'absence d'épanchement, la pression dans le péricarde est souvent considérée comme négative ou nulle, bien que cette valeur soit très difficile à quantifier du fait des difficultés techniques pour en obtenir la mesure [11]. Pendant la systole, la contraction ventriculaire réduit le volume global contenu dans le péricarde, donc la pression péricardique s'abaisse. Simultanément, l'oreillette se relaxe et le raccourcissement longitudinal des ventricules attire les anneaux mitral et tricuspide vers l'apex. Ces trois phénomènes sont responsables de la descente « x » sur la courbe de pression auriculaire et concourent à aspirer le sang veineux vers les oreillettes. Cette aspiration systolique correspond aux ondes « S » des flux veineux sus-hépatiques ou veineux pulmonaires que l'on peut enregistrer en Doppler pulsé. L'ouverture des valves auriculoventriculaires pendant la diastole est responsable de la descente « y » sur la courbe de pression atriale et coïncide avec l'onde « D » des flux veineux sus-hépatique et pulmonaire en Doppler pulsé. Le cœur étant situé dans le thorax, les variations respiratoires de pression pleurale sont partiellement transmises au péricarde et aux cavités cardiaques. Ainsi, durant l'inspiration, la pression pleurale négative abaisse la pression des oreillettes, ce qui augmente le gradient de retour veineux cave inférieur, car la veine cave inférieure est située hors du thorax et sa pression ne varie pas. En revanche, les pressions de la veine cave supérieure et des veines pulmonaires (toutes intrathoraciques) s'abaissent aussi pendant l'inspiration et le gradient de retour veineux de ces vaisseaux ne varie pas, voire baisse. L'augmentation inspiratoire du retour veineux systémique (du fait du retour cave inférieur) s'accompagne d'une augmentation concomitante de la vélocité des flux tricuspide et pulmonaire qui peut atteindre + 25 % de la valeur expiratoire de base. Le remplissage accru du ventricule droit (VD) dans le sac péricardique inextensible peut entraîner une gêne au remplissage du ventricule gauche (VG), du fait de l'interdépendance ventriculaire. De plus, comme mentionné plus haut, l'inspiration peut réduire le retour veineux pulmonaire si la baisse de pression des veines pulmonaires est supérieure à la baisse de la pression d'oreillette gauche (POG). Il en résulte une réduction inspiratoire des vélocités du flux mitral et de l'éjection aortique pouvant atteindre 10-15 %.

Épanchement péricardique

En présence d'un épanchement, la pression à l'intérieur du péricarde va augmenter. Cette augmentation sera plus ou moins brutale selon la rapidité de constitution de l'épanchement (Fig. 168.1). En situation aiguë (ex. : hémopéricarde, péricardite purulente), une faible quantité de liquide suffit à entraîner une augmentation importante de la pression à l'intérieur du sac péricardique inextensible. En revanche, une augmentation progressive (ex. : péricardite néoplasique) s'accompagne d'un remodelage qui permet au sac péricardique d'accommoder un volume de liquide parfois considérable sans augmentation majeure de la pression et donc sans signe de tamponnade. L'augmentation de la pression dans le péricarde, à l'extérieur des cavités cardiaques, va être responsable d'une baisse de la pression transmurale des cavités (Ptm = pression intraluminale − pression péricardique). Quand la pression transmurale s'abaisse, la taille de la cavité (cardiaque ou vasculaire) diminue. Quand la Ptm est négative, la cavité (ou le vaisseau) se collabe, sa résistance devient infinie (le temps du collapsus) et le flux s'arrête. Les variations cycliques de volume des cavités cardiaques vont être limitées par l'épanchement et l'inextensibilité du péricarde. Toute admission de sang dans une cavité dilate celle-ci aux dépens d'une autre, dont la pression transmurale s'abaisse. Les pressions régnant dans les cavités cardiaques étant variables selon les cavités (oreillettes ou ventricules, cavités droites ou cavités gauches) et selon le moment du cycle cardiaque (systole ou diastole), l'augmentation de pression péricardique n'aura pas le même retentissement partout et au même moment. Ainsi, les premières cavités comprimées sont souvent les oreillettes, car leur pression intraluminale est peu élevée et leur paroi fine se laisse plus facilement écraser. En décubitus dorsal, l'oreillette droite étant la plus déclive, c'est elle qui sera électivement comprimée à la phase initiale. L'écrasement de l'oreillette prédomine en télédiastole, au moment où elle vient de se vider et quand les ventricules occupent le maximum de place dans le péricarde, car c'est là que sa pression transmurale est la plus basse. Ceci correspond à la disparition de la descente « y » sur la courbe de pression auriculaire. L'écrasement du VD est maximum en protodiastole, quand il est vide et que les oreillettes sont remplies. En ventilation spontanée, la baisse inspiratoire de la pression pleurale va augmenter la pression transmurale des cavités cardiaques et favoriser le retour veineux systémique, aidant ainsi à maintenir le débit cardiaque. Les variations de vitesse du flux tricuspide et du flux d'éjection pulmonaire sont nettement majorées par rapport aux variations physiologiques décrites plus haut et peuvent dépasser respectivement + 80 % et + 40 % par rapport à la vélocité expiratoire [12–15]. Cette exacerbation est liée au maintien relatif du remplissage en inspiration, alors qu'il s'effondre en expiration. Simultanément, les flux de remplissage mitral et d'éjection aortique sont

réduits, du fait de l'interdépendance ventriculaire majorée par la compression péricardique. Ce phénomène explique l'abolition inspiratoire du pouls décrit par Adolf Kussmaul en 1873 [16]. Contrairement à la ventilation spontanée, la ventilation mécanique avec pression positive intrathoracique aura un effet très délétère sur le retour veineux et doit absolument être évitée autant que possible en cas d'épanchement péricardique [17]. En situation de nécessité absolue de ventilation mécanique (ex. : anesthésie pour drainage chirurgical), il faudra s'entourer de précautions maximales pour limiter l'importance et la durée de la baisse du retour veineux (donc du débit cardiaque) que l'on inflige au patient.

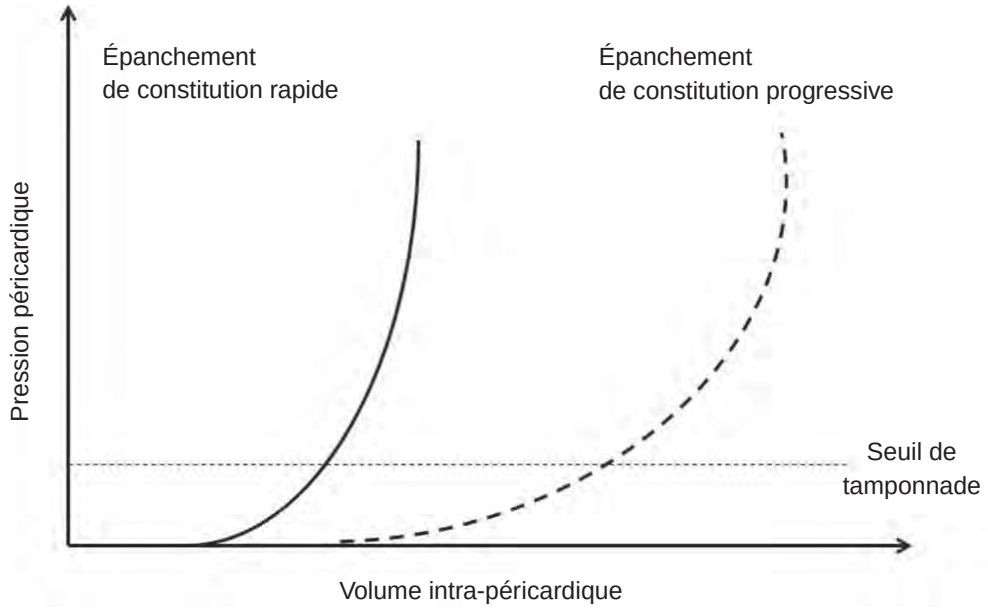


FIG. 168.1 Courbe de relation volume/pression péricardique en cas d'épanchement de constitution rapide ou lente.

Notez que le seuil (arbitraire) de tamponnade est atteint pour un volume plus grand en cas d'épanchement de constitution lente.

Diagnostic de tamponnade par épanchement de la grande cavité péricardique

Si l'épanchement péricardique peut être suspecté sur la radiographie du thorax quand il est abondant et produit une image évocatrice dite de « cœur en carafe » (Fig. 168.2), cet examen n'est en rien sensible ou spécifique pour reconnaître une tamponnade. Tomodensitométrie (Fig. 168.3A) et imagerie par résonnance magnétique (Fig. 168.3B) peuvent tout à fait reconnaître l'épanchement et son caractère compressif ; cependant (comme évoqué précédemment), ils exposent le patient au risque de tamponnade aiguë dans un lieu où les gestes salvateurs seront plus difficiles à réaliser et surtout retardés. Quant au cathétérisme droit, son caractère invasif lui ôte tout intérêt et il n'a plus lieu d'être réalisé de nos jours pour affirmer une tamponnade. L'échocardiographie-Doppler permet à la fois de reconnaître l'épanchement péricardique et d'en apprécier le retentissement hémodynamique. Un épanchement liquidien de la grande cavité péricardique est facilement mis en évidence par l'échographie transthoracique (ETT). Avant tout examen écho, il est fondamental de connecter l'ECG, dont le tracé permettra d'identifier avec certitude sur les images arrêtées le temps du cycle cardiaque. Ceci est vrai systématiquement, mais s'avère encore plus important en cas de suspicion de tamponnade, surtout si le diagnostic n'est pas évident. De plus, il est possible sur la plupart des machines modernes d'activer conjointement l'affichage de l'impédance thoracique qui oscille avec la respiration et permet de se situer dans le cycle respiratoire. Cette fonction est cruciale pour l'analyse des variations respiratoires des flux Doppler (*cf. infra*).



FIG. 168.2 **Radiographie standard du thorax de face montrant le classique aspect de « cœur en carafe » chez un patient ayant un volumineux épanchement péricardique.**

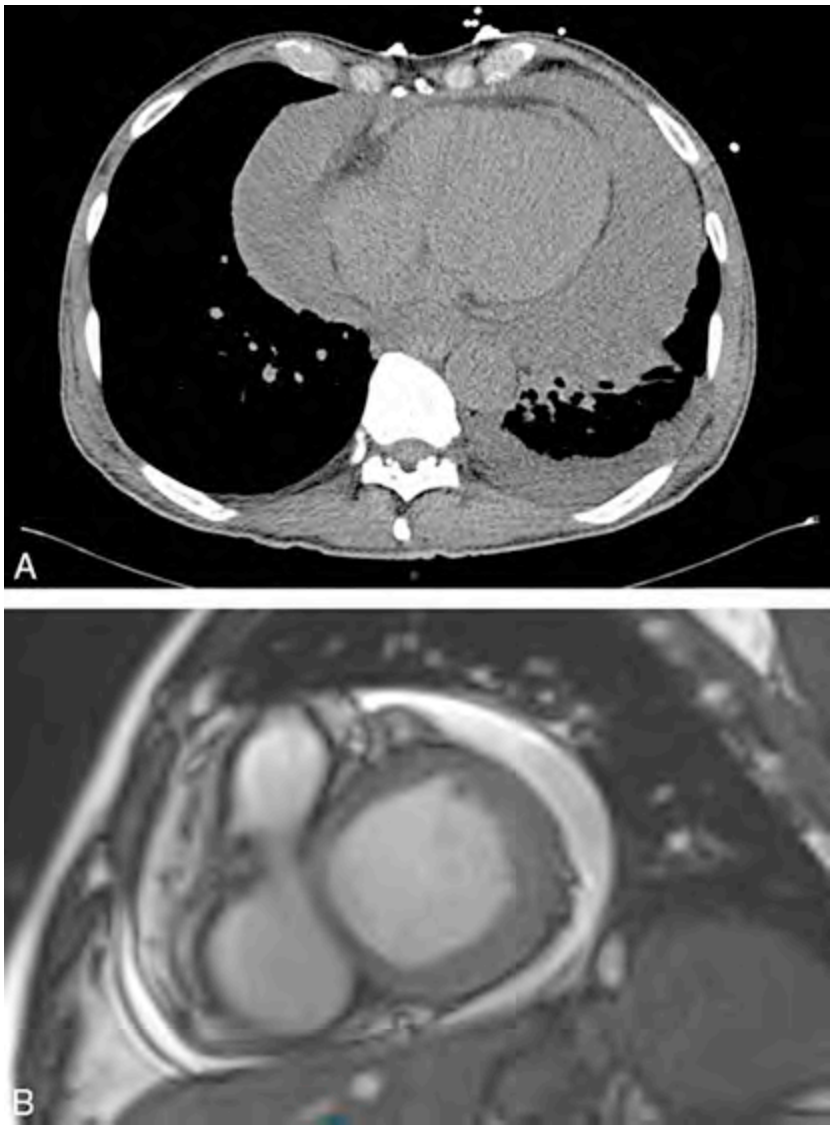


FIG. 168.3 **A. Coupe tomodensitométrique transverse au niveau des ventricules, sans injection de produit de contraste, montrant un épanchement bien séparé des cavités par le liseré hypodense de la graisse péricardique ; B. Image figée de ciné-IRM en coupe petit axe du VG, mettant en évidence un épanchement péricardique qui apparaît hyperdense.**

Aspects échographiques temps-mouvement (TM) et bidimensionnels (2D)

L'échographie TM a été la première utilisée pour décrire l'aspect de « cœur dansant » lorsque celui-ci semble flotter dans l'épanchement, alors qu'il n'a pour seul point fixe que son attache aux gros vaisseaux de la base (Fig. 168.4) [7]. Il est aujourd'hui plus utile d'utiliser l'échographie 2D pour explorer toutes les fenêtres d'observation du cœur et bien préciser la topographie de l'épanchement. Les figures 168.5 et 168.6 illustrent respectivement les vues parasternales grand axe et petit axe d'un épanchement abondant de la grande cavité comprimant les cavités cardiaques. La figure 168.7 montre un épanchement de faible abondance mais compressif chez un patient porteur d'un péricarde épaissi et responsable d'une constriction. La figure 168.8 illustre en vue apicale (4 cavités) le collapsus de l'oreillette droite, signe d'alerte témoignant du retentissement de l'élévation de pression dans le péricarde [1, 18]. Attention, ce signe n'est pas spécifique et peut se voir en l'absence de tamponnade quand la pression de l'oreillette droite est très basse (hypovolémie sévère). Ce piège est facilement éliminé par l'examen de la veine cave inférieure (VCI) qui démontre la congestion veineuse liée à l'obstacle au remplissage cardiaque en cas de tamponnade (Fig. 168.9), alors que cette même VCI est fine et collabable à l'inspiration si le patient est hypovolémique.

L'importance et la durée de l'écrasement de l'OD sont proportionnelles à la sévérité de la tamponnade. Une simple invagination protodiastolique localisée de la paroi libre de l'OD n'a pas forcément de retentissement hémodynamique patent, mais elle témoigne de l'élévation de pression dans le péricarde. Or, on sait que celle-ci peut s'aggraver rapidement si le volume épanché augmente (*cf.* Fig. 168.1), c'est donc un signe d'alerte à ne pas négliger. L'inversion de courbure de la paroi libre du VD est plus tardive que la compression de l'OD, mais peut aussi apparaître avant qu'il n'existe un retentissement hémodynamique cliniquement patent [19]. La voie sous-costale (Fig. 168.10) est très utile pour l'appréciation de l'épanchement et montre à quelle profondeur il se trouve au cas où un drainage péricardique percutané par voie sous-xiphoïdienne serait jugé nécessaire. On voit très bien sur les images obtenues par voie sous-costale que le lobe gauche du foie s'interpose, ce qui explique que l'un des risques de la ponction échoguidée au lit du patient soit l'hémopéritoine par blessure hépatique. Parmi les diagnostics différentiels de l'épanchement péricardique, il faut mentionner l'épanchement pleural (Fig. 168.11) [20]. En revanche, il ne faut pas méconnaître la possibilité d'une authentique tamponnade cardiaque en rapport avec un épanchement pleural abondant [5, 21]. Un autre piège est celui des franges graisseuses hypo-échogènes qui se voient régulièrement en regard du ventricule droit [22]. Celles-ci sont physiologiques, augmentent avec l'âge et le poids du patient, et ne sont jamais responsables de compression ni de retentissement hémodynamique.

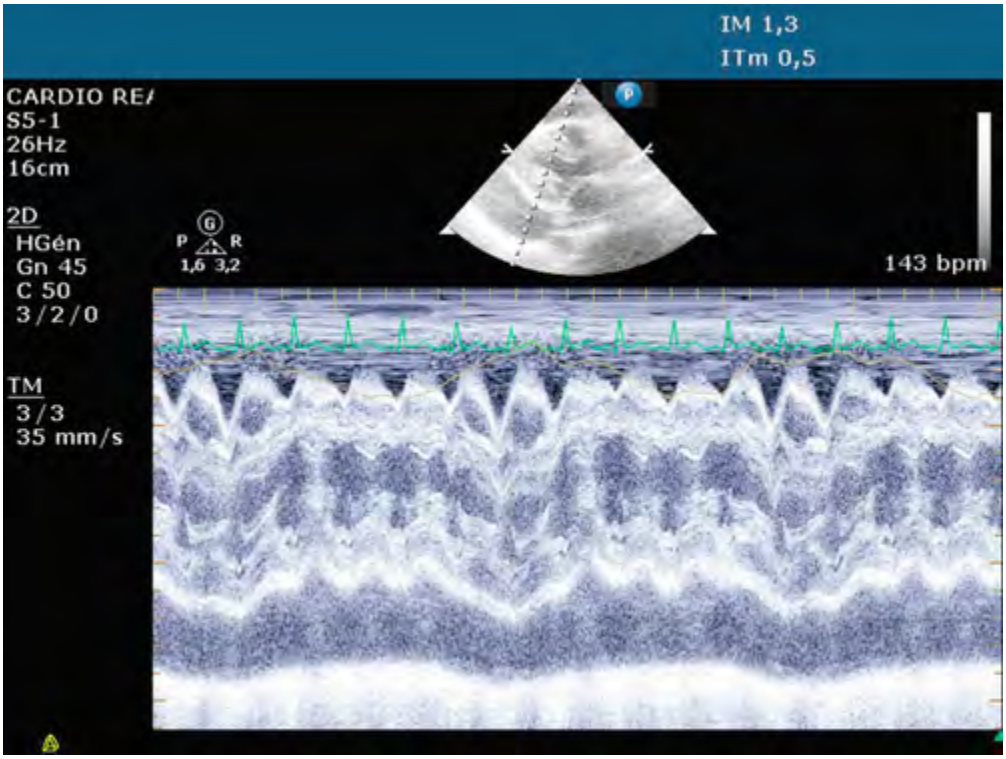


FIG. 168.4 **Échographie TM du cœur en coupe parasternale et passant par le milieu du ventricule gauche, montrant un décollement péricardique antérieur et postérieur avec le classique aspect de « cœur dansant », car celui-ci n'a comme point fixe que son attache aux gros vaisseaux de la base.**

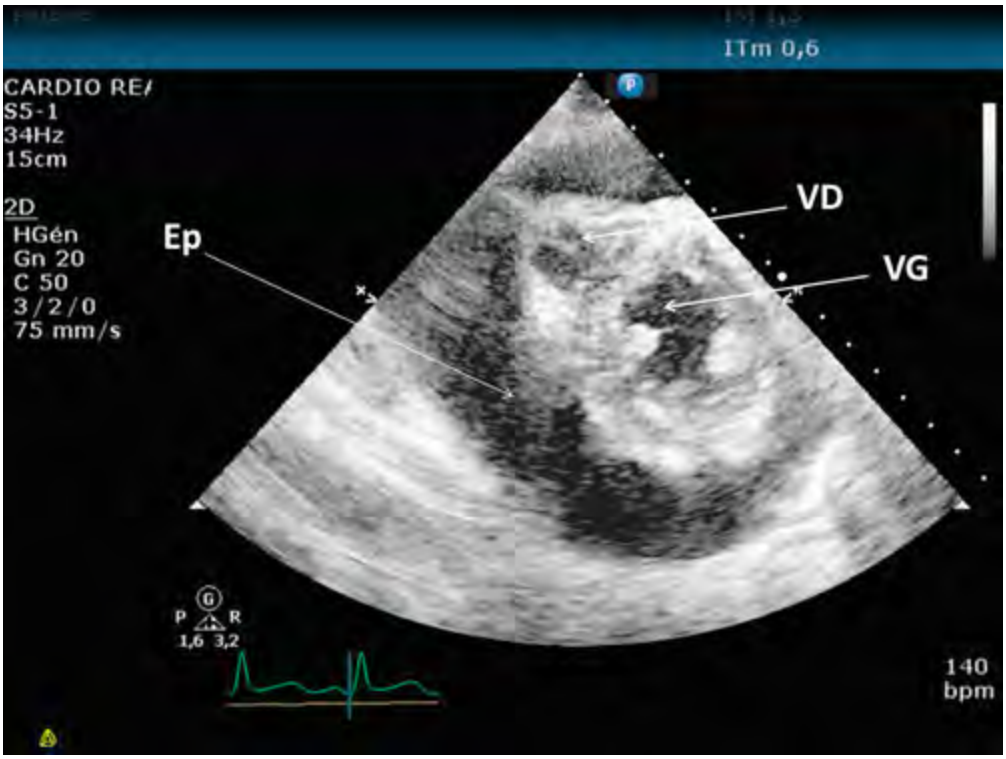


FIG. 168.5 **Coupe parasternale petit axe. Épanchement péricardique (Ep) circonférentiel écrasant le ventricule gauche (VG) et surtout le ventricule droit (VD).**

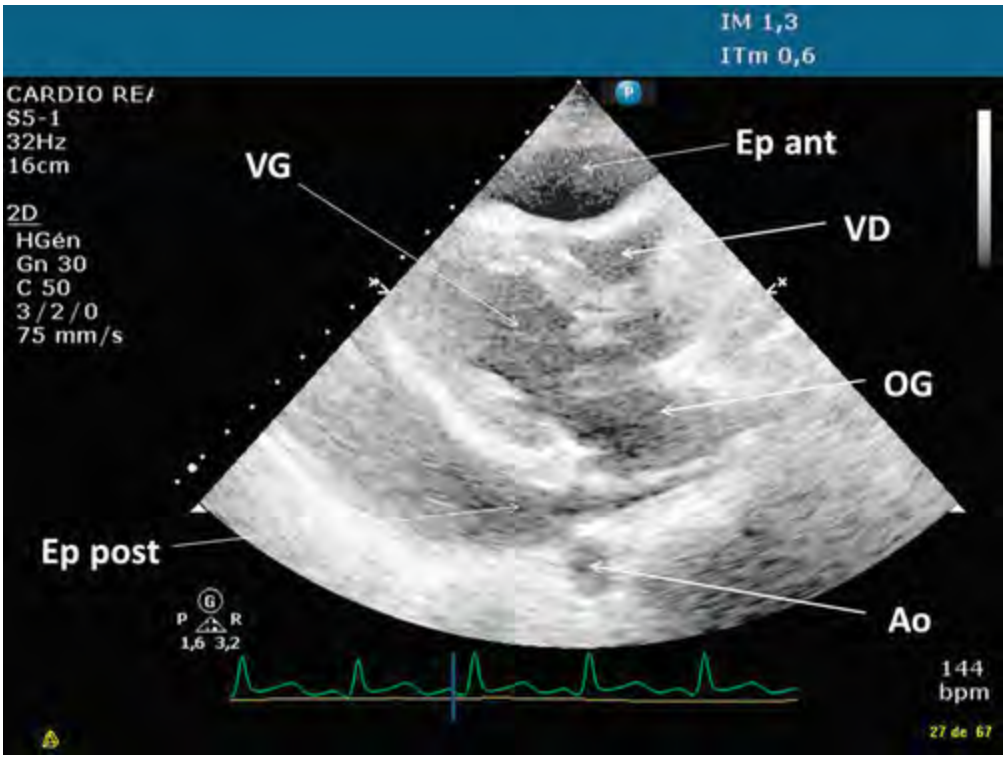


FIG. 168.6 **Coupe parasternale grand axe. Épanchement péricardique antérieur (Ep ant) et postérieur (Ep post).**

Le ventricule droit (VD) a sa paroi libre concave en haut, du fait de la compression par l'épanchement. Noter que l'épanchement s'insinue entre l'oreillette gauche (OG) et l'aorte thoracique descendante (Ao).

VG : ventricule gauche.

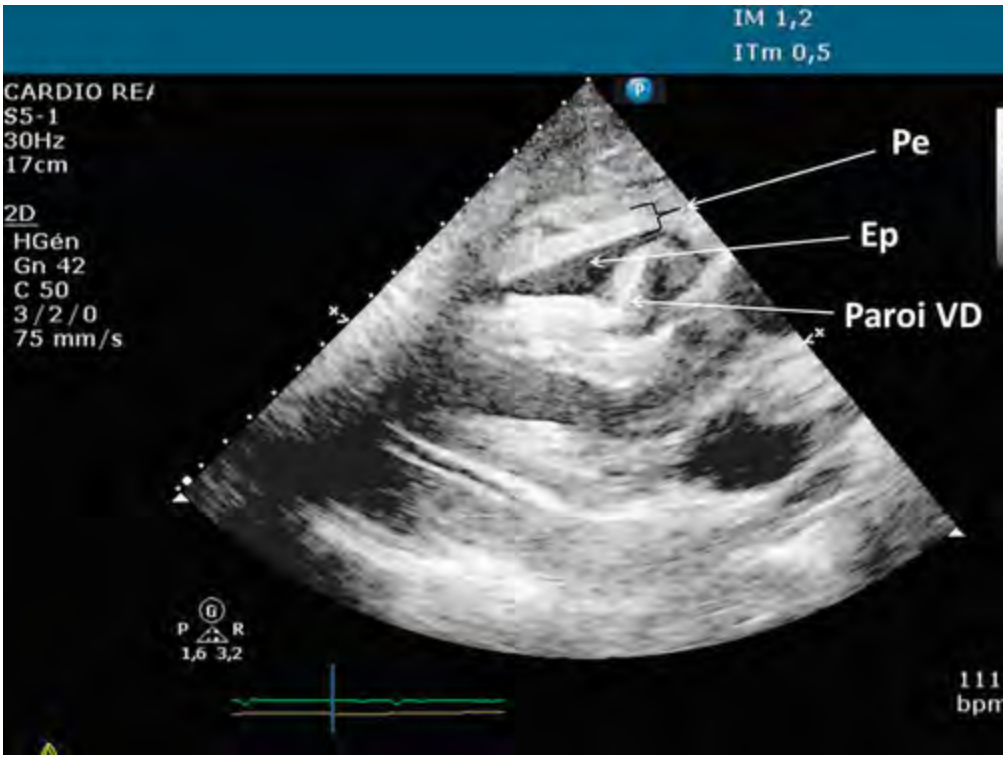


FIG. 168.7 Coupe parasternale grand axe. Épanchement péricardique (Ep) de faible abondance chez un patient ayant un péricarde (Pe) très épais et constrictif.

Le retentissement de l'épanchement est visible sur la paroi libre du VD qui est le siège d'une incisure en protodiastole.

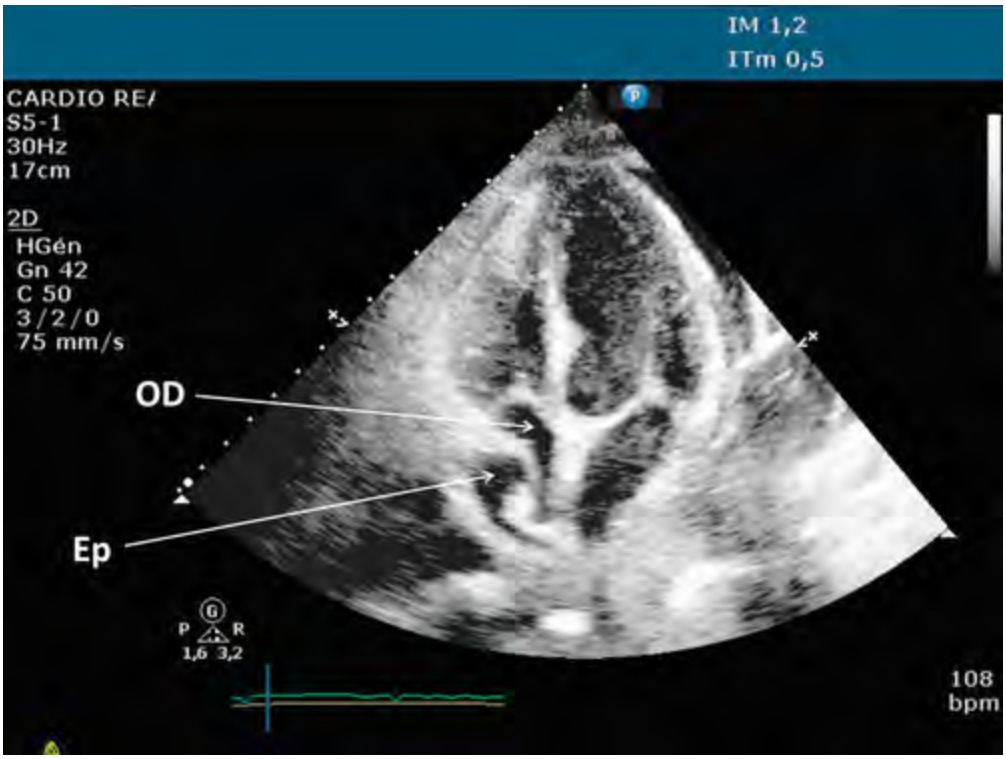


FIG. 168.8 **Coupe apicale 4 cavités montrant le collapsus de la paroi de l'oreillette droite (OD) comprimée par l'épanchement péricardique (Ep).**

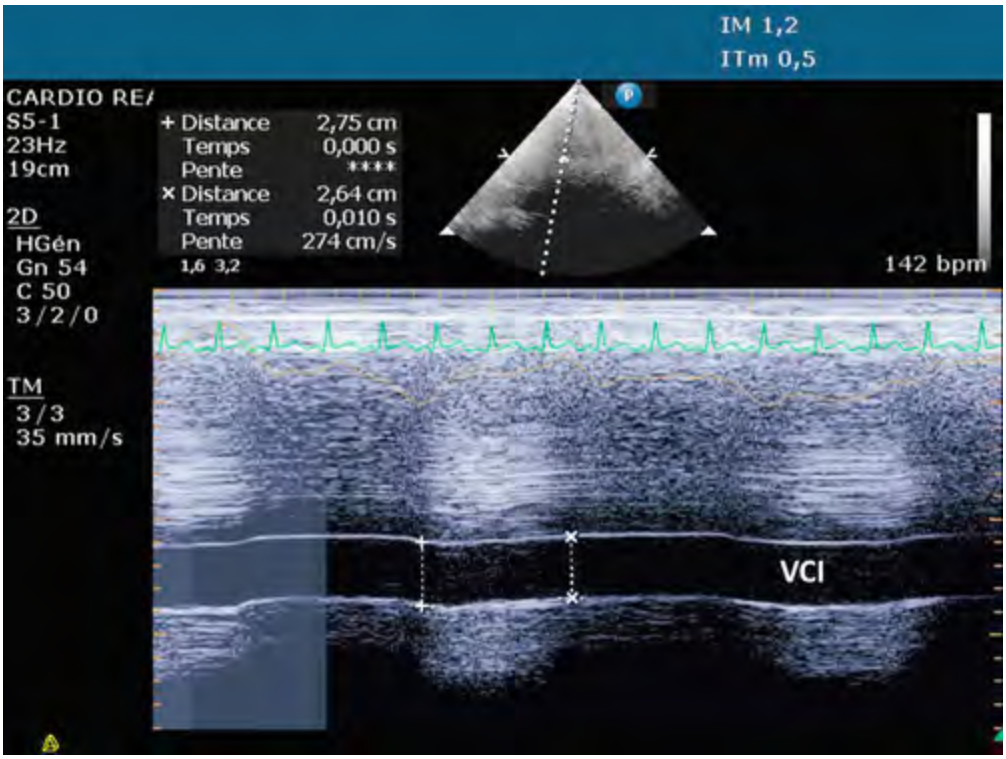


FIG. 168.9 Échographie TM de la veine cave inférieure (VCI) par voie trans-hépatique.
Noter la dilatation importante de la veine et l'absence d'aplatissement inspiratoire, témoignant d'une congestion veineuse majeure.

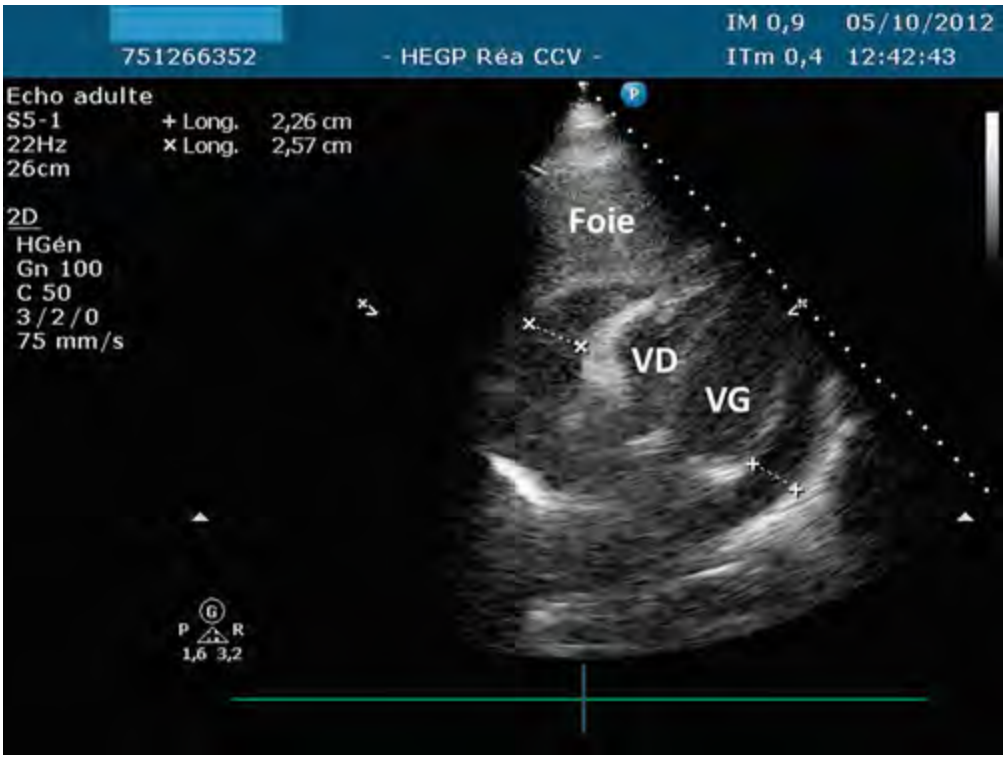


FIG. 168.10 **Coupe sous-costale montrant un épanchement péricardique circonférentiel mesuré à 23 et 26 mm en regard du ventricule gauche (VG) et du ventricule droit (VD), respectivement.**

Si cette vue correspond à l'abord utilisé en cas de drainage percutané, on note que le foie s'interpose et que les risques de blessure hépatique et d'hémopéritoine doivent faire peser les indications d'un tel geste.

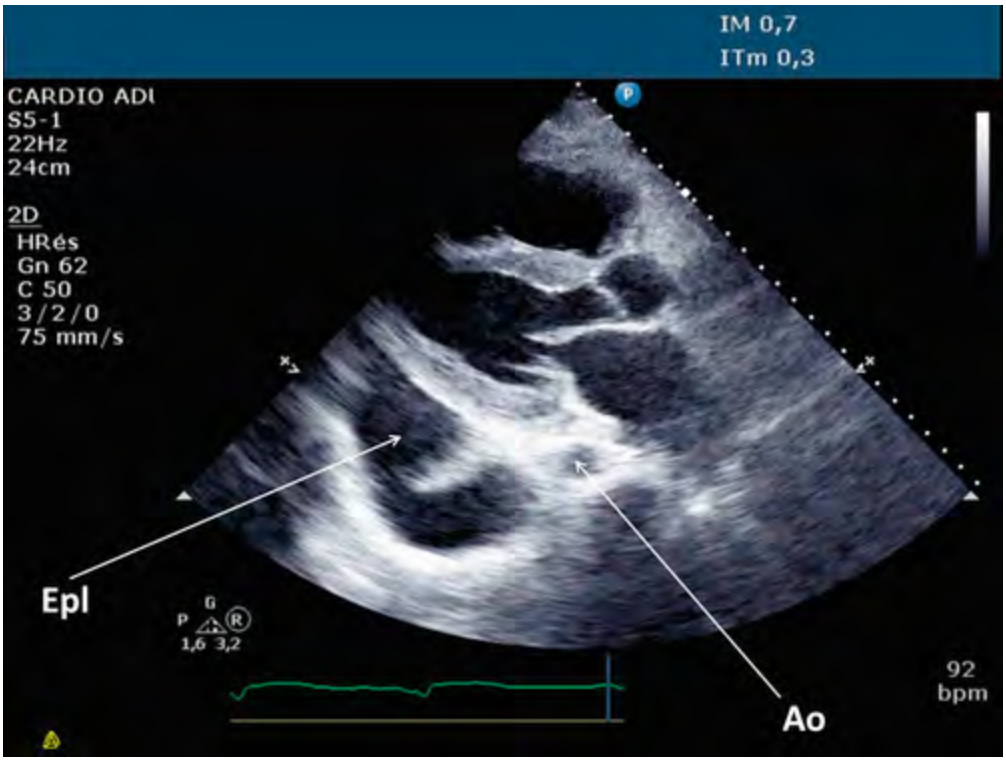


FIG. 168.11 **Coupe parasternale grand axe montrant un épanchement pleural (Epl) gauche.** Celui-ci passe derrière l'aorte thoracique descendante (Ao), alors qu'un épanchement péricardique passe entre le cœur et l'aorte (*cf.* Fig. 168.6 pour comparaison). L'image échogène flottant dans l'épanchement est probablement un amas de fibrine.

Étude par Doppler pulsé des flux intracardiaques

Cette analyse va montrer l'exacerbation de la variabilité respiratoire physiologique des flux chez le patient en ventilation spontanée, à savoir : l'augmentation inspiratoire des vélocités tricuspide et pulmonaire par rapport à l'expiration et l'inverse au niveau des flux mitral et aortique (Fig. 168.12 et 168.13). Quand l'augmentation inspiratoire de la vélocité excède 80 % de la valeur expiratoire, cela indique un retentissement hémodynamique majeur de l'épanchement [12–15]. L'enregistrement des flux en vitesse lente associé à la détection de l'impédance thoracique et de l'ECG sont essentiels. Le mode Doppler pulsé est celui qui permet la localisation précise des enregistrements de vélocité sanguine, condition indispensable à l'interprétation des mesures, c'est donc l'outil de prédilection à utiliser. L'inversion inspiratoire du rapport E/A des flux tricuspide et mitral (disparition du remplissage protodiastolique) est un signe souvent difficile à mettre en évidence, du fait de la fusion des deux ondes chez ces patients tachycardes ou en cas d'arythmie. Chez les patients ventilés, la variabilité respiratoire des flux Doppler n'a plus rien à voir : l'augmentation de pression intrathoracique à l'insufflation se surajoute à la pression péricardique pour gêner le retour veineux. Aucune des anomalies Doppler décrites précédemment n'est retrouvée comme critère de tamponnade dans cette situation [17].

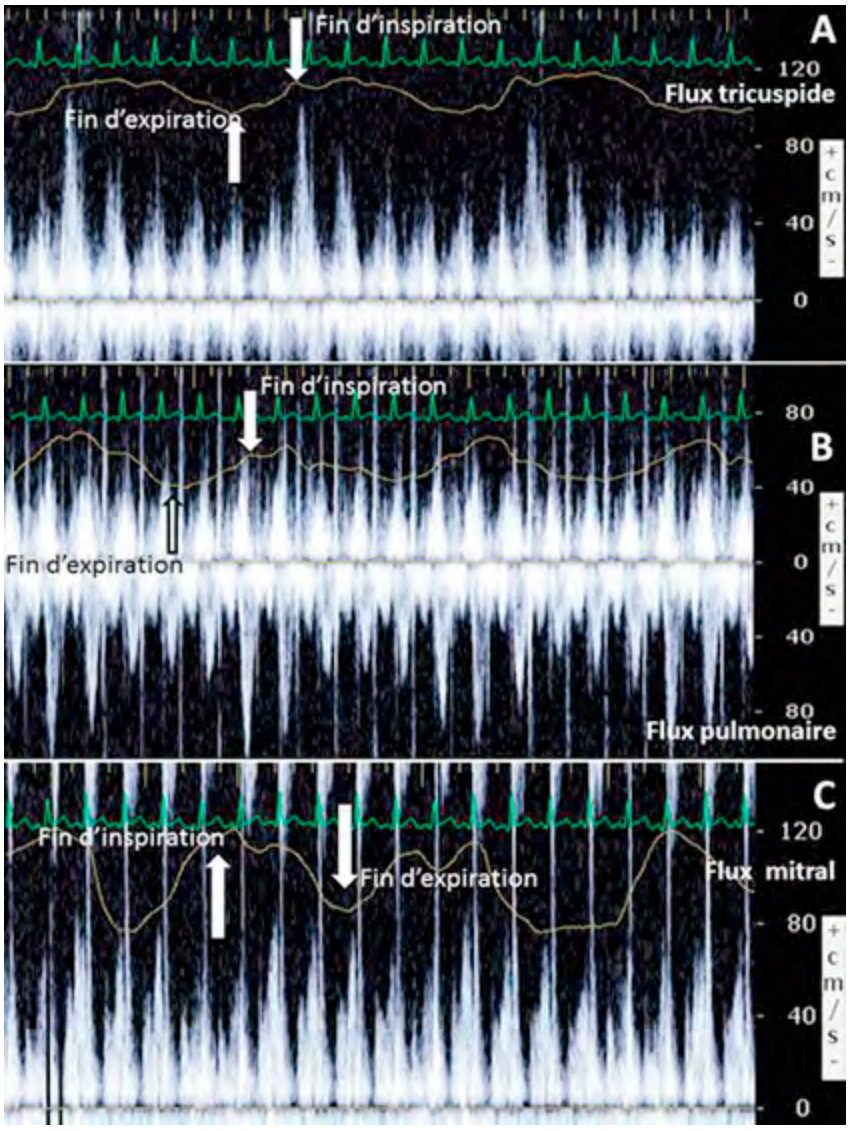


FIG. 168.12 Enregistrements Doppler pulsé à basse vitesse (25 mm/s) du flux de remplissage tricuspide par voie apicale (A), du flux dans la chambre de chasse du VD (= flux pulmonaire) par voie parasternale (B), et du flux mitral par voie apicale (C) chez un patient en tamponnade, en ventilation spontanée.

La ligne jaune représente l'impédance thoracique enregistrée avec le câble ECG et les flèches indiquent la fin de l'expiration et de l'inspiration. Noter la très grande augmentation de la vélocité (> 100 % de la valeur télé-expiratoire) avec l'inspiration pour les flux tricuspide et pulmonaire et la variation moins importante, mais opposée en phase, du flux mitral.

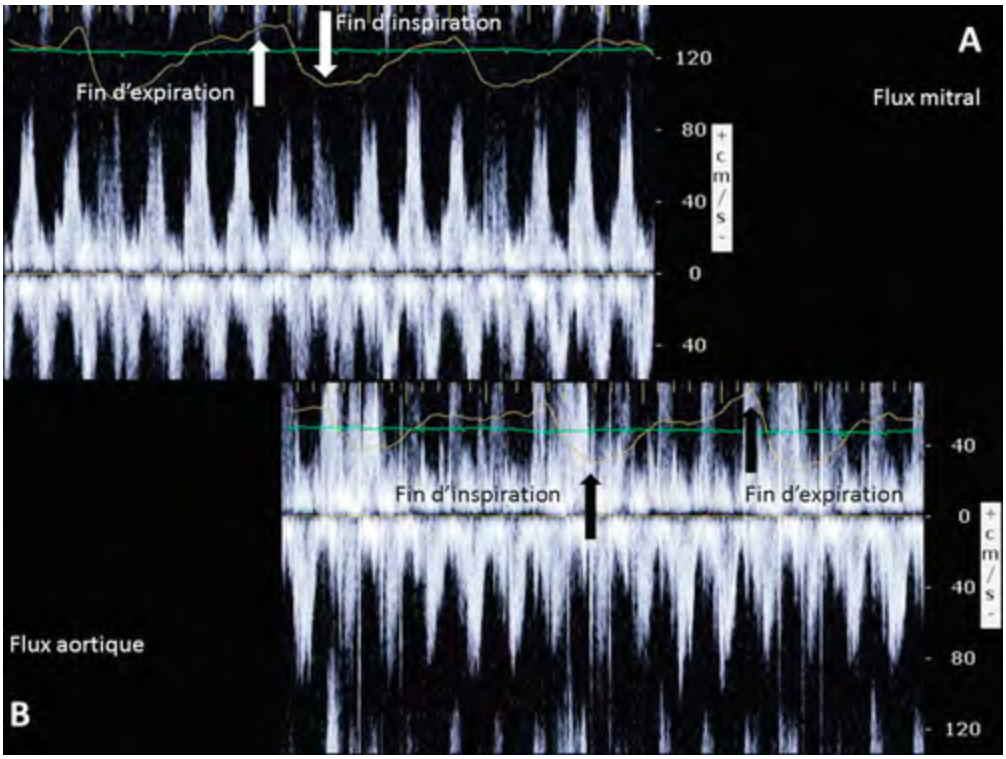


FIG. 168.13 **Enregistrements Doppler pulsé à basse vitesse (25 mm/s) du flux de remplissage mitral (A), du flux dans la chambre de chasse du VG (= flux aortique) (B) par voie apicale chez un autre patient en tamponnade, en ventilation spontanée.**

La ligne jaune représente l'impédance thoracique enregistrée avec le câble ECG et les flèches indiquent la fin de l'expiration et de l'inspiration. Noter la réduction de la vélocité avec l'inspiration.

Diagnostic de tamponnade par épanchement extrapéricardique localisé

En postopératoire de chirurgie cardiaque, la tamponnade est une complication fréquente, suspectée systématiquement devant toute instabilité hémodynamique ou oligurie avec pression veineuse centrale élevée. Dans cette situation, il n'est pas rare qu'un thrombus localisé rétro-auriculaire droit soit responsable à lui seul d'une tamponnade dramatique alors qu'aucun épanchement liquidien n'est visible dans le péricarde. Ceci se voit aussi parfois après traumatisme du thorax [4]. Un tel thrombus peut facilement passer inaperçu en ETT et justifiera le recours facile à l'échographie transœsophagienne (ETO) au moindre doute [3, 23]. La figure 168.14 montre le contraste entre la vue transthoracique très peu parlante et la vue œsophagienne qui ne laisse aucun doute chez un patient opéré pour un remplacement valvulaire mitral avec triple pontage aortocoronarien Il faut insister sur la nécessité de s'entourer de précautions avant de réaliser une ETO chez un patient suspect de tamponnade. En effet, l'anesthésie générale et la ventilation mécanique (indispensables pour le confort de ces patients) vont toutes deux avoir des effets néfastes sur le retour veineux et peuvent précipiter une inefficacité circulatoire aiguë. Ceci impose de réaliser l'examen en milieu de soins intensifs avec un bloc opératoire disponible à proximité, voire directement en salle d'opération avec un chirurgien prêt à décomprimer le cœur.

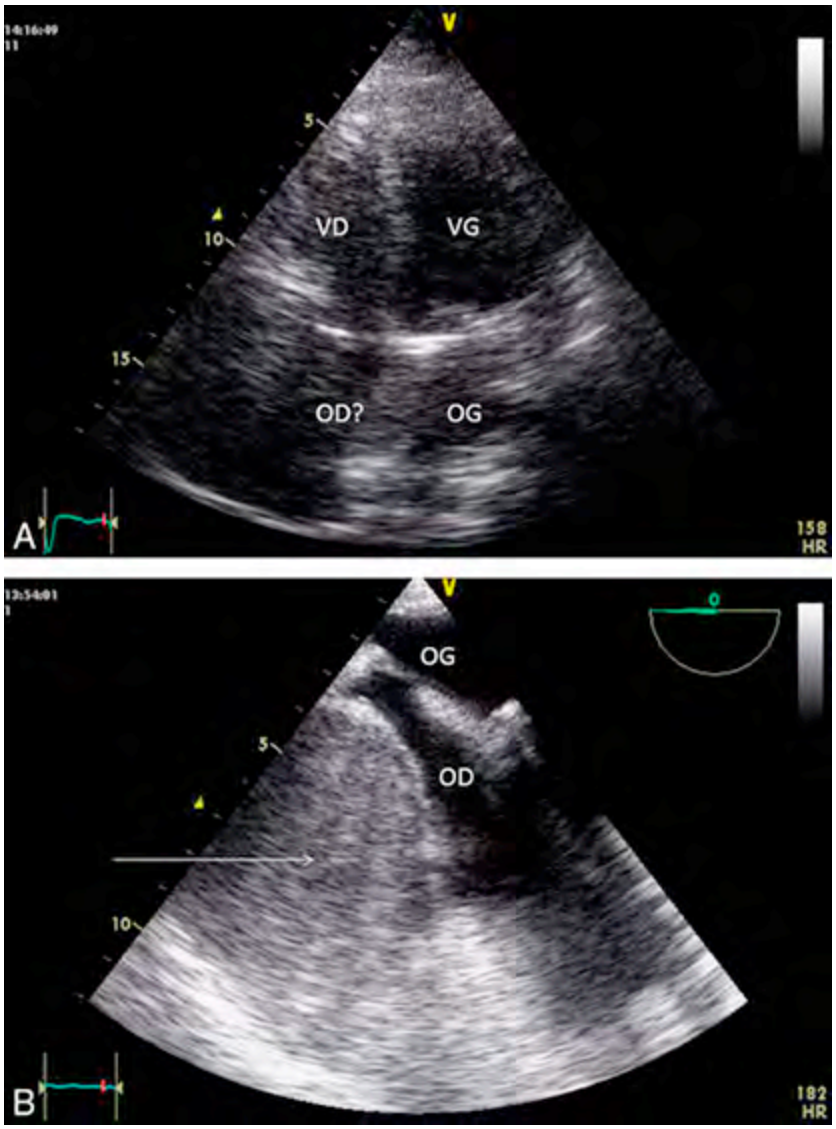


FIG. 168.14 **Vue apicale (4 cavités) chez un patient hypotendu et tachycarde en postopératoire de chirurgie cardiaque (A). La qualité de l'image transthoracique ne permet pas d'affirmer que l'oreillette droite (OD) est libre de toute compression. Pour lever le doute, une ETO a été réalisée (B) : le thrombus rétro-auriculaire droit laminant l'OD est évident en coupe à 0° au niveau de l'œsophage moyen.**

Il arrive parfois que l'accumulation de thrombus compressifs se fasse en regard d'une autre cavité que l'oreillette droite : VD, OG, voire VG [24]. La compression isolée de l'oreillette gauche peut aboutir à un tableau d'œdème pulmonaire aigu par gêne au retour veineux pulmonaire. Là aussi, le diagnostic sera redressé par l'échographie transœsophagienne si l'ETT ne permet pas de comprendre le mécanisme de l'œdème pulmonaire.

L'apparition des techniques d'assistance circulatoire de type « extra-corporeal life support » (ECLS) artérioveineuse fait apparaître des situations inédites de tamponnade avec écrasement complet des cavités cardiaques détectées uniquement sur l'échographie (Fig. 168.15). Le débit étant maintenu par la pompe extra-corporelle, le retentissement hémodynamique ne devient patent que lorsque la canule veineuse est gênée pour aspirer le sang qui ne passe plus du tout par les cavités cardiaques.

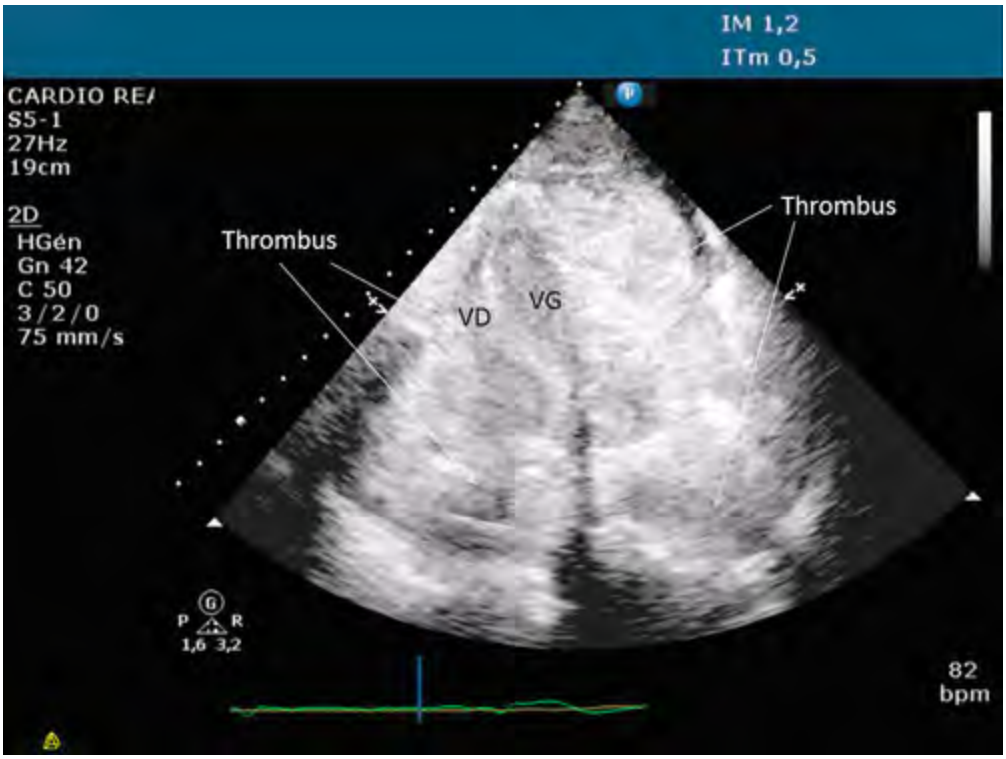


FIG. 168.15 **Vue apicale (4 cavités) montrant un cœur écrasé par un thrombus circonférentiel chez un patient sous ECLS.**

L'aspect hyperéchogène à l'intérieur des cavités cardiaques est dû au contraste spontané secondaire au bas débit.

Prise en charge de la tamponnade : quand et comment drainer ?

L'augmentation de pression dans le péricarde produit un *continuum* d'altérations hémodynamiques, depuis les plus bénignes (variabilité respiratoire des flux) jusqu'à l'insuffisance circulatoire aiguë par adiastolie. Les formes « parlantes », associant un tableau de bas débit clinique avec compression des cavités cardiaques à l'échographie, ne prêtent à aucune discussion et nécessitent une décompression en urgence. Il est plus difficile de déterminer s'il faut faire décomprimer les cavités cardiaques d'un patient n'ayant pas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique (pas d'hypotension artérielle, pas de tachycardie, pas de pouls paradoxal évident), mais présentant un épanchement ou un thrombus dans le péricarde. C'est dans cette situation que les mesures répétées au lit du patient par échocardiographie Doppler prennent tout leur intérêt. L'augmentation progressive de la taille de l'épanchement ou du thrombus, mesuré dans les mêmes conditions et par le même opérateur, a une très grande valeur puisqu'elle atteste de l'évolutivité de la situation et justifie une intervention. Le retentissement hémodynamique de l'épanchement, apprécié par échographie et Doppler, est aussi une information précieuse : l'aplatissement ou l'inversion de courbure de l'oreillette droite sont des signes d'alerte précoces qui ne s'accompagnent pas forcément d'un bas débit cardiaque. En revanche, le collapsus complet et prolongé de l'OD ou l'inversion de courbure de la paroi libre du VD sont des signes de tamponnade justifiant une décompression [20]. La variabilité respiratoire des flux apparaît dès que la pression péricardique s'élève [14], mais il semble que des seuils de + 80 % d'augmentation des vélocités tricuspide ou pulmonaire, ou – 40 % pour les vélocités mitrale et aortique (en inspiration par rapport à l'expiration) soient associés à une situation de tamponnade nécessitant une décompression [12, 13].

Le choix de la méthode de décompression dépend de la nature de l'épanchement et de l'environnement technique dont on dispose. En présence d'un service de chirurgie cardiaque ou thoracique dans l'hôpital, il ne faut pas hésiter à confier le drainage péricardique aux chirurgiens afin de réaliser l'abord sous contrôle de la vue et de limiter le risque de blessure des structures de voisinage (paroi libre du VD, lobe gauche du foie, etc.). La voie d'abord dépend de la nature de l'épanchement et de son étiologie. Un épanchement « médical »

liquidien (néoplasique, par exemple) sera électivement drainé par un petit abord sous-xiphoïdien. Un épanchement sanguin ou un décaillotage postopératoires nécessitent une sternotomie pour évacuer le matériel solide et éventuellement faire l'hémostase de la source du saignement (inconstamment retrouvée). En l'absence de chirurgien disponible, un drainage sous-xiphoïdien percutané peut être réalisé si l'état du patient contre-indique son transport vers un service spécialisé ou si le degré d'urgence impose une décompression immédiate. Ce geste doit être fait sous guidage échographique en mettant en place un cathéter souple (type « queue de cochon »). Si l'épanchement est hématique, la position intrapéricardique du cathéter doit impérativement être vérifiée par une injection de produit de contraste échographique pour éliminer une éventuelle ponction ventriculaire droite (Fig. 168.16). Entre des mains entraînées et sous guidage échographique, la péricardiocentèse est un geste relativement sûr [25, 26]. Le risque de laisser le patient en situation de tamponnade est certainement beaucoup plus grand que le risque de complication lié au geste lui-même. La levée de la gêne au retour veineux et l'augmentation brutale du débit qui en résulte peuvent parfois se compliquer d'œdème aigu pulmonaire si le ventricule gauche présente des anomalies de la fonction diastolique [27, 28].

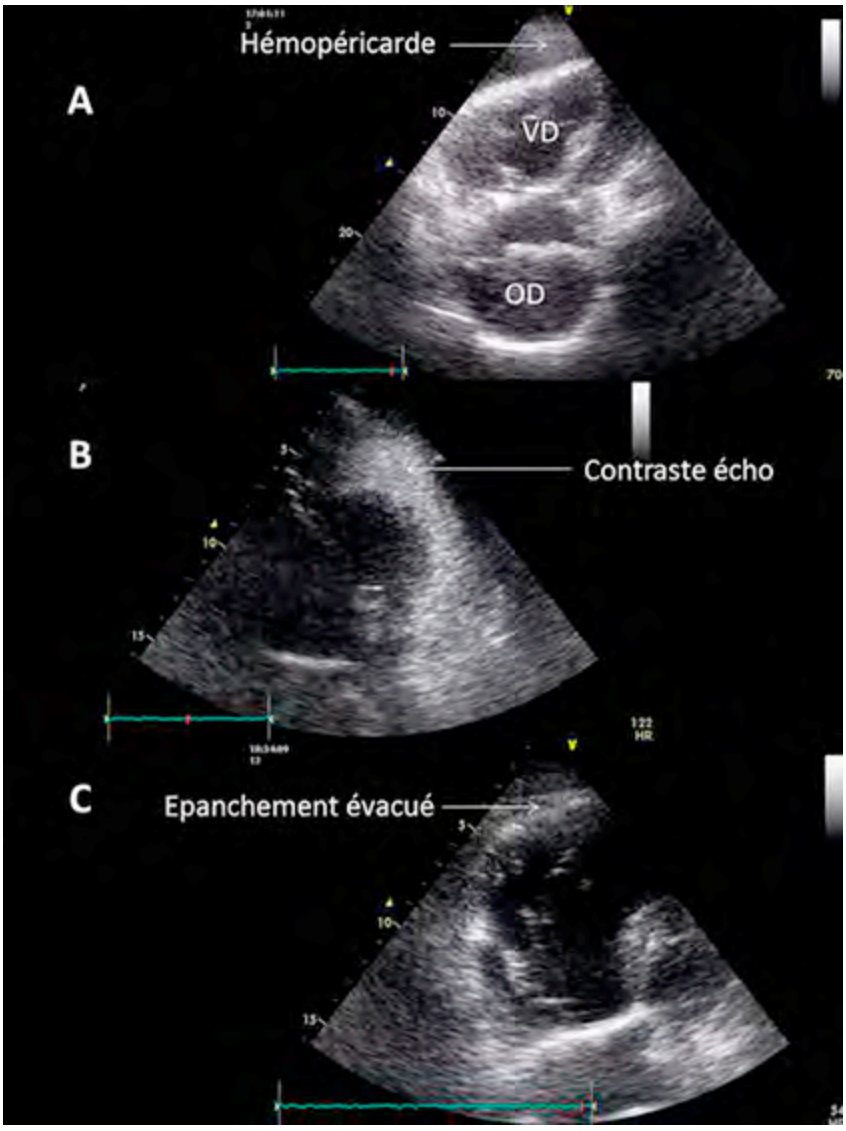


FIG. 168.16 **Vues sous-costales obtenues chez un patient porteur d'une anomalie d'Ebstein, multi-opéré et présentant une hypotension sous catécholamines avec un épanchement peu abondant, mais laminant la paroi libre du VD (A). Le fort risque de complication associé à un drainage chirurgical nous a incités à évacuer cet hémopéricarde sous contrôle échographique avec injection de contraste pour vérifier que le drain était bien positionné dans le péricarde (B). Après évacuation, noter l'amélioration de la courbure de la paroi libre du VD qui accompagnait l'amélioration hémodynamique (C).**

En résumé

Le syndrome de tamponnade résultant de l'écrasement des cavités cardiaques est un diagnostic clinique que l'échographie transthoracique permet le plus souvent de relier à la présence d'un épanchement péricardique. En situation de bas débit avec congestion veineuse et pouls paradoxal, l'indication opératoire de décompression est urgente. En revanche, affirmer qu'un épanchement découvert à l'échographie fait courir un risque de tamponnade nécessite une analyse rigoureuse des images bidimensionnelles et des variations respiratoires des flux Doppler. En postopératoire de chirurgie cardiaque ou en traumatologie, la présence d'un thrombus rétro-auriculaire (droit le plus souvent) peut entraîner une tamponnade aiguë et nécessite le plus souvent une échographie transœsophagienne pour être diagnostiquée. Il est plus sûr de confier la décompression du péricarde au chirurgien chaque fois que possible. En revanche, en cas d'urgence extrême et en l'absence de chirurgien, une péricardiocentèse sous-xiphoïdienne guidée par échographie peut sauver le patient. Reconnaître un épanchement péricardique de la grande cavité chez un patient en état de choc au moyen de l'échographie transthoracique fait partie des compétences exigibles de tout réanimateur.

Références

[1] Fowler N.O. Cardiac tamponade. A clinical or an echocardiographic diagnosis? *Circulation.* 1993;87(5):1738–1741.

[2] Lorell B.H., Braunwald E. Pericardial disease. In: Branwald E., ed. *Heart Disease.* 4th ed Philadelphia: Saunders; 1992:1465–1516.

[3] Kochar G.S., Jacobs L.E., Kotler M.N. Right atrial compression in postoperative cardiac patients: detection by transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16(2):511–516.

[4] Rambaud G., Desachy A., François B., et al. Extrapericardial cardiac tamponade caused by traumatic retrosternal hematoma. *J Cardiovasc Surg.* 2001;42(5):621–624.

[5] Kaplan L.M., Epstein S.K., Schwartz S.L., et al. Clinical, echocardiographic, and hemodynamic evidence of cardiac tamponade caused by large pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(3 Pt 1):904–908.

[6] Even P., Sors H., Safran D., et al. Hemodynamics of bullous emphysema – a new syndrome: cardiac tamponade emphysematous. *Rev Fr Mal Respir.* 1980;8(2):117–120.

[7] Feigenbaum H., Waldhausen J.A., Hyde L.P. Ultrasound Diagnosis of Pericardial Effusion. *JAMA.* 1965;191:711–714.

[8] Lardoux H., Pezzano M. Maladies du péricarde. In: Abergel E., Cohen A., Guéret P., Roudault R., eds. *Échocardiographie clinique de l'adulte.* Paris: ESTEM; 2003:559–577.

[9] International expert statement on training standards for critical care ultrasonography. *Intensive Care Med.* 2011;37(7):1077–1083.

[10] Gatzoulis M.A., Munk M.D., Merchant N., et al. Isolated congenital absence of the pericardium: clinical presentation, diagnosis, and management. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(4):1209–1215.

[11] Santamore W.P., Constantinescu M., Little W.C. Direct assessment of right ventricular transmural pressure. *Circulation.* 1987;75(4):744–747.

[12] Leeman D.E., Levine M.J., Come P.C. Doppler echocardiography in cardiac tamponade: exaggerated respiratory variation in transvalvular blood flow velocity integrals. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11(3):572–578.

[13] Appleton C.P., Hatle L.K., Popp R.L. Cardiac tamponade and pericardial effusion: respiratory variation in transvalvular flow velocities studied by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11(5):1020–1030.

[14] Gonzalez M.S., Basnight M.A., Appleton C.P. Experimental pericardial effusion: relation of abnormal respiratory variation in mitral flow velocity to hemodynamics and diastolic right heart collapse. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(1):239–248.

[15] Picard M.H., Sanfilippo A.J., Newell J.B., et al. Quantitative relation between increased intrapericardial pressure and Doppler flow velocities during experimental cardiac tamponade. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(1):234–242.

[16] Kussmaul A. Über schwielige Mediastino-Perikarditis und den paradoxen Puls. *Berliner klinische Wochenschrift.* 1873;10:433–435 45-49, 61-64.

[17] Faehnrich J.A., Noone Jr. R.B., White W.D., et al. Effects of positive-pressure ventilation, pericardial effusion, and cardiac tamponade on respiratory variation in transmitral flow velocities. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17(1):45–50.

[18] Kronzon I., Cohen M.L., Winer H.E. Diastolic atrial compression: a sensitive echocardiographic sign of cardiac tamponade. *J Am Coll Cardiol.* 1983;2(4):770–775.

[19] Sanfilipo A.J., Weyman A.E. Pericardial disease. In: Weyman A.E., ed. *Principle and practice of echocardiography.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1994:1102–1134.

[20] Mayo P.H. Pericardial effusion and cardiac tamponade. In: De Backer D., Cholley B., Slama M., Vieillard-Baron A., Vignon P., eds. *Hemodynamic monitoring using echocardiography in the critically ill.* Heidelberg: Springer; 2011:151–161.

[21] Wemmelund K.B., Lie R.H., Juhl-Olsen P., et al. Pleural effusion decreases left ventricular pre-load and causes haemodynamic compromise: an experimental porcine study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56(7):833–839.

[22] Savage D.D., Garrison R.J., Brand F., et al. Prevalence and correlates of posterior extra echocardiographic spaces in a free-living population based sample (the Framingham study). *Am J Cardiol.* 1983;51(7):1207–1212.

[23] Simpson I.A., Munsch C., Smith E.E., et al. Pericardial haemorrhage causing right atrial compression after cardiac surgery: role of transoesophageal echocardiography. *Br Heart J.* 1991;65(6):355–356.

[24] Vieillard-Baron A., Vignon P. Chocs obstructifs. In: Vignon P., Cholley B., Slama M., Vieillard-Baron A., eds. *Échocardiographie Doppler chez le patient en état critique.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2008:115–135.
[25] Tsang T.S., Enriquez-Sarano M., Freeman W.K., et al. Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocenteses: clinical profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(5):429–436.
[26] Vayre F., Lardoux H., Pezzano M., et al. Subxiphoid pericardiocentesis guided by contrast two-dimensional echocardiography in cardiac tamponade: experience of 110 consecutive patients. *Eur J Echocardiogr.* 2000;1(1):66–71.
[27] Karamichalis J.M., Gursky A., Valaulikar G., et al. Acute pulmonary edema after pericardial drainage for cardiac tamponade. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(2):675–677.
[28] Bernal J.M., Pradhan J., Li T., et al. Acute pulmonary edema following pericardiocentesis for cardiac tamponade. *Can J Cardiol.* 2007;23(14):1155–1156.

CHAPITRE 169

Embolie pulmonaire grave ou massive

N. Aissaoui; G. Meyer; J.-L. Diehl

Définition

Une embolie pulmonaire (EP) grave met en jeu le pronostic vital à court terme, du fait de son retentissement hémodynamique ou respiratoire. Chez les sujets sans antécédent cardiorespiratoire, seules les formes massives (obstruant plus de 50 % du lit artériel pulmonaire) peuvent être graves. Il est néanmoins courant d'observer sur ce terrain des embolies massives sans retentissement majeur. *A contrario*, chez les sujets atteints d'insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, une obstruction artérielle pulmonaire modérée peut compromettre le pronostic vital.

Épidémiologie

L'incidence annuelle de l'EP aiguë est estimée à 0,6 cas pour 1 000 habitants par an en France [1]. L'épidémiologie de l'EP est difficile et l'incidence est probablement sous-estimée, car l'EP peut être asymptomatique ou se manifester par une mort subite [1]. Les patients de plus de 40 ans ont un risque plus important que les patients plus jeunes de présenter une EP et le risque double approximativement à chaque décade. Dans tous les cas, l'EP est une cause majeure de morbi-mortalité et d'hospitalisation en Europe [2]. Dans un modèle épidémiologique où étaient évalués 6 pays de l'Union européenne (avec une population totale de 454,4 millions), plus de 317 000 décès avaient été attribués à un accident veineux thrombo-embolique : 34 % étaient représentés par une EP fatale et 59 % par des décès résultant d'une EP non diagnostiquée [3].

Le taux de décès varie en fonction des études, mais 10 à 15 % des patients présentant une EP aiguë décèdent dans les 3 mois qui suivent le diagnostic [4, 5]. La mortalité hospitalière augmente à 25 à 32 % quand il existe un choc cardiogénique, et peut atteindre 95 % en cas d'arrêt cardiaque [6, 7].

L'incidence des formes cliniquement graves est faible [2]. Dans le registre international ICOPER, les malades « hémodynamiquement instables » ne représentaient que 4,2 % de la population étudiée [8]. Une hypotension artérielle n'était retrouvée que dans 4,5 % des cas, alors que des signes d'hypokinésie du ventricule droit (VD) étaient présents chez 40 % des malades qui avaient eu une échocardiographie [8]. Enfin, 30 % des malades avaient une obstruction vasculaire pulmonaire supérieure à 50 % [8]. On constate donc qu'une obstruction anatomiquement importante se traduit rarement par des signes cliniques de défaillance hémodynamique. La même notion était retrouvée par les investigateurs de l'étude interventionnelle Thésée : 28 % des malades avaient des signes cliniques de gravité, alors que 48 % avaient une obstruction vasculaire jugée massive sur la scintigraphie [9].

Pronostic

Importance de l'obstruction artérielle pulmonaire

Chez les sujets sans antécédent cardiorespiratoire, la gravité est liée au degré d'obstruction du lit artériel pulmonaire, même si dans certains cas, on peut observer une obstruction importante sans retentissement majeur. Chez ces patients, si l'obstruction vasculaire et les résistances artérielles pulmonaires sont deux grandeurs bien corrélées [10], des données anciennes suggéraient déjà que le pronostic de l'EP était davantage gouverné par le retentissement hémodynamique que par le degré d'obstruction vasculaire :

Alpert *et al.* notaient ainsi une mortalité hospitalière de 5 % pour une obstruction inférieure à 50 % et de 6 % pour une obstruction supérieure à 50 % sans signe de choc, la mortalité s'élevant à 17 % en présence de signes cliniques de défaillance cardiaque droite et à 32 % chez les malades hypotendus [11]. De même, Diehl *et al.* observaient une mortalité de 3 % chez les malades hémodynamiquement stables et de 27 % chez les patients choqués [12].

Terrain

Le terrain est un facteur pronostique dans l'EP aiguë. Dans le registre ICOPER, les variables associées à un excès de mortalité incluaient l'âge supérieur à 70 ans, l'insuffisance cardiaque gauche congestive, le cancer ou l'insuffisance respiratoire chronique obstructive dans les antécédents, ainsi que l'hypotension artérielle, une fréquence respiratoire inférieure à 20 ou une dysfonction du VD sur l'échocardiographie, alors qu'une thrombose veineuse profonde ou une douleur thoracique étaient associées à un meilleur pronostic [8]. Dans le registre MAPPET qui n'a étudié que des malades atteints d'EP massive, des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive ou d'insuffisance respiratoire chronique obstructive étaient également associés à une plus grande mortalité [9].

Marqueurs de dysfonction ventriculaire droite

Échocardiographie

Plusieurs études ont suggéré le caractère péjoratif d'une dilatation ou d'une dyskinésie du VD sur l'échographie [13–16]. Dans l'essai multicentrique conduit par Sanchez *et al.* chez 529 patients hémodynamiquement stables présentant une EP, la présence d'une dilation du VD était associée à une augmentation des complications qui englobaient décès, choc cardiogénique et récidive d'événement thrombo-embolique [16].

De même, il semble que la visualisation de thrombus intracardiaque mobile associée à une dysfonction ventriculaire droite soit associée à une surmortalité franche, du moins sous traitement anticoagulant seul, en l'absence de fibrinolyse médicamenteuse ou de thrombectomie chirurgicale [17, 18]. L'incidence des thrombi intracardiaques au niveau des cavités droites est d'environ 4 % et peut atteindre 18 % dans les soins intensifs [2].

Biomarqueurs

Il a été suggéré qu'un taux élevé de peptides natriurétiques (BNP ou pro-BNP) et/ou de troponine, témoignant d'une surcharge et/ou d'une ischémie ventriculaires droites, puissent être utilisés comme marqueurs pronostiques de l'EP, et en particulier comme élément prédictif du décès intrahospitalier [19, 20]. Ces biomarqueurs ont fait l'objet de plusieurs publications dont les résultats restent d'interprétation délicate, compte tenu de certaines limites méthodologiques : résultats des analyses biologiques connus des cliniciens en charge des patients et influençant la prise en charge thérapeutique, effectifs de petite taille, valeurs seuils définies de manière aléatoire.

Le BNP et le NT-proBNP sont essentiellement synthétisés par les myocytes cardiaques. Cette synthèse est stimulée par la mise en tension de la paroi ventriculaire. Plusieurs études ont montré que ces peptides natriurétiques étaient des marqueurs de dysfonction ventriculaire droite [21] et qu'ils étaient prédictifs de mortalité au décours d'une EP [22]. Deux méta-analyses récentes résument ces résultats [23, 24]. Ainsi, les patients présentant une EP et une élévation du BNP ou du NT-proBNP présentaient un risque de mortalité (*Odds Ratio* [OR] 7,6 ; IC 95 %, 3,3-17,1) ou de complications précoces plus élevé [23]. Le BNP semble avoir une meilleure spécificité (96 %) et une meilleure sensibilité (91 %) que le NT-proBNP pour détecter la dysfonction ventriculaire droite [24].

Une augmentation de la troponine a aussi été rapportée dans l'EP comme prédictive de dysfonction cardiaque droite [25–27]. La méta-analyse de Becattini a montré qu'une élévation de la troponine était associée à un risque accru de mortalité précoce (OR 5,2 ; IC 95 %, 3,3-8,4) et de complications sévères (OR 7,03 ; IC 95 %, 2,42-20,43) [26]. Cette méta-analyse incluait des patients normotendus ou en état de choc. Chez les patients stables hémodynamiquement, l'élévation de troponine était également associée à une augmentation du risque de décès (OR 4,3 ; IC 95 %, 2,1-8,5) [27]. Toutefois, deux autres études prospectives rapportent des résultats contradictoires [28, 29]. La première [28] montre que l'élévation de la troponine n'est pas un facteur prédictif indépendant de mortalité précoce. La seconde [29] a montré sur une cohorte de 567 patients que la troponine était moins performante qu'un score clinique (le score PESI que nous développerons un peu plus loin) pour prédire la mortalité dans l'EP. Cependant, certains auteurs ont récemment rapporté que la technique de dosage des troponines pouvait expliquer ces résultats discordants. Sur une cohorte de 156 patients normotendus avec une EP, le taux médian de troponine mesuré

par une technique ultrasensible était statistiquement plus élevé chez les patients présentant un décès ou une complication majeure que chez ceux présentant une évolution favorable (71,7 pg/mL contre 26,4 pg/mL [p = 0,027]) [30]. Ces résultats nécessitent d'être confirmés par d'autres études.

Une publication récente suggère que les D-dimères sont prédictifs de mortalité dans l'EP [31]. Dans cette étude, les taux de D-dimères étaient statistiquement plus élevés chez les patients qui vont décéder (4 578 ng/mL) que chez les patients survivants (2 946 ng/mL). De plus, la mortalité augmentait avec le taux de D-dimères. Enfin, dans cette étude, la valeur prédictive négative de mortalité précoce était de 99 % pour un taux de D-dimères < 1 500 ng/mL.

Deux nouveaux marqueurs ont récemment été évalués dans l'EP.

La protéine *heart-type fatty acid binding protein* (H-FABP) est une protéine cytoplasmique fortement exprimée dans le foie et le myocarde, tissus métabolisant d'importantes quantités d'acides gras. L'élévation du taux plasmatique d'H-FABP, induite par une cytolyse, semble être un marqueur spécifique et sensible de lésion myocardique, justifiant son évaluation dans l'EP. Dans une série prospective de 107 patients ayant une EP, l'élévation d'H-FABP était rapportée comme un facteur prédictif de mortalité précoce (OR 81 ; IC 95 %, 8,8-999) et de complications (OR 106 ; IC 95 %, 14,5-999) [32]. Ces données ont été validées chez des patients présentant une EP sans signe de choc cardiogénique où une élévation du taux d'H-FABP ≥ 6 ng/mL était un facteur pronostique indépendant de complication et de mortalité [33]. L'H-FABP n'est toutefois pas un dosage réalisé en routine actuellement et nécessite des études complémentaires.

Enfin, le facteur de croissance *Growth Differentiation Factor 15* (GDF-15) a également été évalué dans l'EP [34]. Non exprimé à l'état basal par les myocytes, le GDF-15 est rapidement produit lors de l'élévation des pressions intraventriculaires. Dans une étude évaluant 123 patients ayant une EP aiguë, les auteurs rapportaient qu'une élévation du GDF-15 était un facteur prédictif de décès et de complications à J30 [34]. Ces résultats préliminaires confirment l'intérêt pronostique éventuel de ce marqueur.

Physiopathologie

Retentissement hémodynamique

L'EP massive réalise une brutale augmentation de la post-charge ventriculaire droite, essentiellement liée à l'obstacle mécanique formé par les thrombus (Fig. 169.1) [35]. Cette augmentation de la post-charge du VD est au mieux approchée par la mesure de l'impédance vasculaire pulmonaire qui tient compte de la pulsatilité de la circulation et dépend de l'interaction entre résistance, élastance et onde réfléchie, alors que le calcul des résistances vasculaires pulmonaires, qui ne prend pas en compte le caractère pulsatile de la circulation, sous-estime l'impact des embolies proximales sur la post-charge ventriculaire droite [36]. Les conséquences de cette brutale augmentation de la post-charge du VD sont multiples [37, 38] :

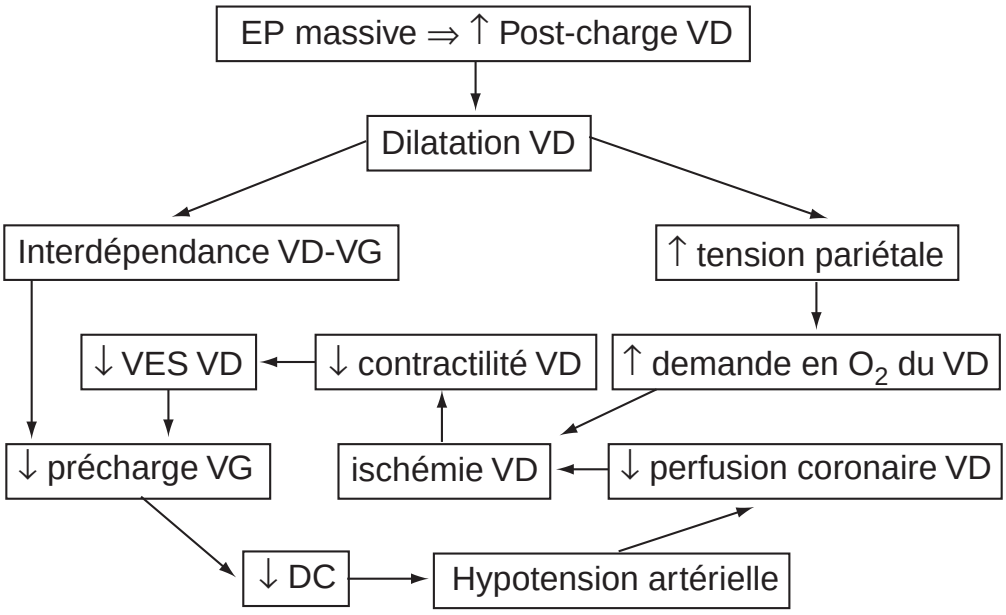


FIG. 169.1 Physiopathologie du choc dans l'embolie pulmonaire (EP) massive.
DC : débit cardiaque ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; VES : volume d'éjection systolique.

- une augmentation de la pression et du volume télédiastoliques du VD ;
- une diminution de la fraction d'éjection du VD ;
- un volume d'éjection systolique ventriculaire droit initialement conservé puis diminué dans les formes les plus graves, à l'origine d'une diminution de la précharge ventriculaire gauche ;
- un débit cardiaque longtemps normal, voire augmenté du fait de la tachycardie, puis diminué dans les formes les plus graves [39, 40] ;
- une pression artérielle systémique longtemps conservée, même en cas de bas débit cardiaque, du fait de la vasoconstriction périphérique ;
- une augmentation de l'extraction périphérique de l'oxygène, à l'origine d'une diminution de la PvO_2 qui participe à la genèse de l'hypoxémie artérielle des EP graves [41, 42] ;
- un débit coronaire du VD initialement majoré, en réponse à l'augmentation de la demande myocardique en oxygène. En cas d'hypotension artérielle, ce débit coronaire peut diminuer du fait de la baisse du gradient de pression de perfusion coronaire droite. Il en résulte une ischémie myocardique qui participe à la défaillance du VD [37, 43] ;
- une dysfonction diastolique ventriculaire gauche, secondaire au phénomène d'interdépendance ventriculaire, la dilatation du VD s'accompagnant d'un bombement septal vers la gauche et d'une augmentation de la pression intrapéricardique ; ces deux phénomènes sont à l'origine d'une diminution de la précharge ventriculaire gauche malgré une pression de remplissage conservée [44, 45].

Les deux paramètres qui déterminent le retentissement hémodynamique de l'EP sont l'importance de l'obstruction artérielle pulmonaire et l'état cardiaque et respiratoire antérieur [35, 40]. Chez les sujets à cœur et poumons antérieurement sains, il existe une corrélation très significative mais non linéaire entre le degré d'obstruction artérielle pulmonaire et les résistances artérielles pulmonaires (RAP). Jusqu'à 50 % d'obstruction vasculaire, les RAP augmentent peu, alors qu'au-delà de 60 %, elles augmentent très rapidement. Chez ces patients, la pression artérielle pulmonaire (PAP) moyenne ne dépasse jamais 40 mmHg, pression maximale que puisse générer un VD antérieurement normal en présence d'une brutale augmentation de post-charge [35]. *A contrario*, chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chronique préalable à l'épisode embolique, il n'existe pas de relation entre l'importance de l'obstruction vasculaire et son retentissement hémodynamique [35].

Échanges gazeux

Les mécanismes à l'origine des perturbations des échanges gazeux sont complexes, variables d'un patient à l'autre et au cours de l'évolution chez un même malade [41, 46–48].

Les territoires intéressés par le processus embolique sont à l'origine d'une augmentation de l'espace mort alvéolaire (territoires ventilés, non perfusés) ou de zones à haut rapport ventilation/perfusion (Va/Q).

L'hypocapnie alvéolaire des territoires non perfusés est responsable, au moins en partie, du phénomène de bronchopneumoconstriction locale qui permet de redistribuer la ventilation vers les territoires pulmonaires perfusés. Le débit cardiaque est quant à lui redistribué vers les territoires non occlus. Il résulte de ces phénomènes une grande hétérogénéité de distribution des rapports Va/Q avec coexistence de territoires à haut et bas rapport Va/Q.

À la phase aiguë, le shunt vrai intrapulmonaire est en général minime [41]. Un shunt significatif peut cependant être observé en cas d'atélectasie [49].

Dans les formes les plus graves, compliquées d'état de choc, la diminution du débit cardiaque est compensée par une augmentation de l'extraction périphérique de l'oxygène. Il en résulte une diminution de la pression veineuse en oxygène (PvO_2) qui, du fait de l'existence de territoires à bas Va/Q, participe à l'aggravation de l'hypoxémie [41, 47].

L'HTAP compliquant les formes graves peut, par inversion du gradient de pression physiologique entre oreillettes droite et gauche, provoquer la survenue d'un shunt droit-gauche intracardiaque par ouverture d'un *patent foramen ovale* [50].

L'augmentation de la ventilation minute couramment observée dans l'EP reste mal expliquée [51]. Elle est la cause essentielle de l'hypocapnie. À ce titre, il convient de rappeler qu'en cas de ventilation alvéolaire fixe, comme c'est le cas chez les patients placés en ventilation contrôlée, l'EP se traduit non pas par une hypocapnie mais par une augmentation de la $PaCO_2$ liée à l'augmentation de l'espace mort physiologique [51].

En fait, si l'hypoxémie est quasi constante dans les EP graves, elle est le plus souvent aisément corrigée.

Diagnostic

L'embolie pulmonaire grave ou EP à haut risque est définie comme une EP avec une hypotension (pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou une baisse de 40 mmHg) pendant plus de 15 minutes en l'absence de tachyarythmie, d'hypovolémie ou de sepsis [2].

Lorsque l'on suspecte une embolie pulmonaire, la stratégie diagnostique est différente selon que le patient présente ou non un état de choc [2, 52]. Un patient présentant une EP grave peut décéder en quelques heures en l'absence de traitement [53], imposant un diagnostic rapide, alors que les complications de la fibrinolyse et le pronostic particulièrement sombre de l'embolectomie effectuée à tort chez un malade indemne d'embolie justifient une certitude diagnostique [2, 54].

Scores cliniques

Évaluation de la probabilité d'une embolie pulmonaire

La clinique a longtemps été considérée comme peu sensible et peu spécifique. S'il est vrai que les symptômes, les signes d'examen et les anomalies radiologiques pris isolément ont peu de valeur, plusieurs études ont montré que le seul jugement clinique permet d'attribuer à chaque malade une probabilité d'avoir une EP (établie avec ou sans l'aide d'un score) avec une certaine réussite. Dans l'étude PIOPED, les cliniciens attribuaient à chaque malade une probabilité d'EP sur de seuls arguments cliniques et établissaient ainsi une « probabilité clinique » qui pouvait être faible (risque d'avoir une embolie estimé à 0-19 %), moyenne (risque estimé à 20-79 %) ou forte (risque estimé supérieur à 79 %) [55]. 68 % des malades qui avaient une probabilité clinique forte avaient une EP, contre 9 % chez ceux dont la probabilité clinique était faible. L'expérience du clinicien ne paraît pas être déterminante pour cette évaluation. Le score de Wells appliqué à l'EP présente l'intérêt de pouvoir être aisément déterminé chez les patients de réanimation, quoiqu'il n'ait pas été spécifiquement validé dans cette circonstance [56].

Si l'attribution d'une probabilité clinique ne permet pas de récuser ou d'affirmer l'EP, elle permet d'attribuer une probabilité « prétest ». Son utilisation, *via* le théorème de Bayes, va permettre d'interpréter les examens complémentaires avec une plus grande sécurité. Ainsi, face à une forte probabilité clinique, la valeur d'exclusion du dosage des D-dimères plasmatiques devient insuffisante, le dosage n'étant pas recommandé dans cette circonstance. Ce principe a été longuement développé dans plusieurs publications de l'équipe genevoise [57–59].

Évaluation de la gravité d'une embolie pulmonaire

Le retentissement hémodynamique semble être le déterminant majeur du pronostic immédiat de l'EP. Il dépend de l'importance de l'obstruction artérielle pulmonaire, mais également de l'état cardiorespiratoire sous-jacent [2, 6–9].

L'évaluation de la gravité nécessite la recherche de signes cliniques témoignant d'un état de choc cardiogénique associant : hypotension artérielle, signes d'hypoperfusion périphérique et signes d'insuffisance cardiaque droite (tachycardie, turgescence jugulaire, reflux hépatojugulaire, etc.) [2, 6–8].

Les autres éléments cliniques associés à un excès de mortalité sont : l'arrêt circulatoire, la syncope et une tachycardie supérieure à 100/min [8, 78].

Le terrain sous-jacent est aussi déterminant. Les facteurs de mauvais pronostic sont : un âge supérieur à 70 ans, l'existence d'un cancer, l'existence d'une insuffisance cardiaque ou d'une bronchopneumopathie chronique obstructive [8, 9].

Au vu de ces différentes données, une équipe a développé un score clinique, le score *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI) dont l'objectif est de prédire la mortalité à un mois après un épisode d'EP. Dérivé rétrospectivement de données d'un registre nord-américain, le score PESI a été validé sur des cohortes prospectives européennes indépendantes [60, 61]. Ce score ne prend en compte que des critères cliniques et différencie les patients en cinq « classes » associées à une mortalité différente à 30 jours : les classes I et II sont associées à une mortalité de 2,5 % à un mois, la classe III à 7 %, la classe IV à 11 % et la classe V à 24 % (Tableau 169.1).

Tableau 169.1

Score prédictif de mortalité à 30 jours PESI (d'après [62]).

Facteur de risque de mortalité	Points
Âge	+ 1 par année
Sexe masculin	+ 10
Comorbidités	
Cancer	+ 30
Insuffisance cardiaque	+ 10
Insuffisance respiratoire chronique	+ 10
Données cliniques	
Fréquence cardiaque > 110/min	+ 20
Pression artérielle systolique < 100 mmHg	+ 30
Fréquence respiratoire > 30/min	+ 20
Température < 36 °C	+ 20
Désorientation, obnubilation ou coma	+ 60
SaO_2 < 90 % avec ou sans oxygène	+ 20

Classe I définie par un score PESI inférieur à 65 ; classe II : score compris entre 65 et 85 ; classe III : score compris entre 86 et 105 ; classe IV : score compris entre 106 et 125 ; classe V : score supérieur à 125.

Parmi les examens complémentaires de débrouillage, les plus utiles au diagnostic de gravité sont l'ECG et surtout la gazométrie artérielle. Les signes électrocardiographiques de gravité sont représentés par l'inversion des ondes T dans les précordiales droites, l'aspect S1Q3, le bloc de branche droit et la rotation axiale droite. Ces signes peuvent néanmoins être fugaces, être retrouvés en cas d'EP non massive, et leur sensibilité est loin d'être parfaite [63]. Chez les patients sans antécédent cardiorespiratoire, l'importance de l'hypoxémie est globalement bien corrélée à celle de l'obstruction artérielle [64]. Certaines EP minimes peuvent néanmoins être associées à une hypoxémie franche, et l'on a décrit des formes massives peu ou non hypoxémiques [65]. Enfin, l'existence d'une acidose métabolique associée à une instabilité hémodynamique constitue un facteur de gravité supplémentaire [13].

Dosage plasmatique des D-dimères

Un taux de D-dimères inférieur à 500 mg/L mesuré par un test ELISA ou équivalent a une valeur prédictive négative supérieure à 95 % et permet d'éliminer l'embolie pulmonaire à condition que la probabilité clinique soit faible ou intermédiaire [66–68]. Quelle que soit la méthode employée, la spécificité du test est médiocre. Le pourcentage de malades chez lesquels le diagnostic peut être exclu varie avec la population étudiée ; de l'ordre de 30 % chez des consultants aux urgences, ce chiffre tombe à moins de 7 % chez des malades âgés

de plus de 80 ans, patients hospitalisés, en présence d'un cancer, d'une infection, en période postopératoire ou au décours d'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral [69].

Malheureusement, la valeur prédictive négative des D-dimères est nettement moins satisfaisante en cas de forte probabilité d'EP, et ils ne devraient pas être dosés dans cette situation. Les D-dimères ne sont donc pas un examen de routine dans la stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire grave [2].

Angioscanner thoracique

Les performances diagnostiques de l'angioscanner thoracique sont excellentes, notamment dans les formes proximales. L'existence d'une lacune intravasculaire est le seul signe direct et formel associé au diagnostic d'EP. En cas d'EP grave chez un patient sans antécédent cardiorespiratoire notable, la visualisation d'emboles proximaux est en règle aisée (Fig. 169.2). Le scanner permet également d'apprécier dans cette circonstance l'existence d'une dilation cavitaire droite (Fig. 169.3). L'intérêt du scanner s'étend enfin au diagnostic différentiel de l'EP ainsi qu'à la réalisation conjointe d'un phléboscanner pour le diagnostic de thrombose veineuse profonde.

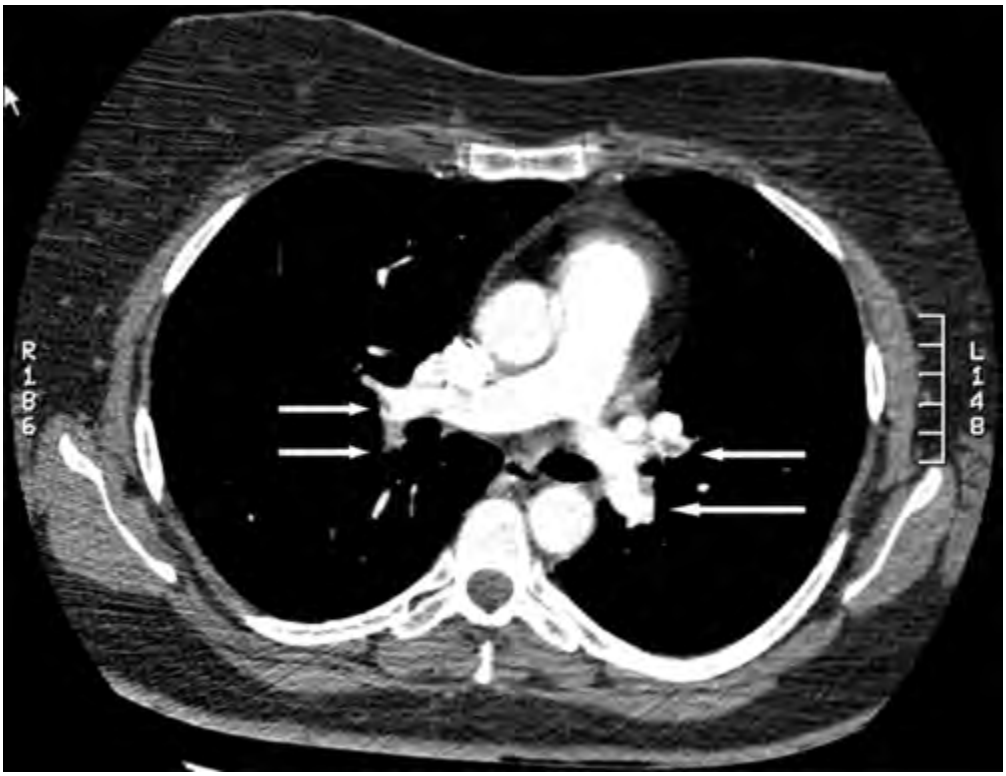


FIG. 169.2 **Scanner spiralé d'une embolie pulmonaire massive : emboles proximaux bilatéraux (flèches).**



FIG. 169.3 **Scanner spiralé d'une embolie pulmonaire massive : on visualise la dilatation cavitaire droite, ainsi qu'une image lacunaire segmentaire (flèche).**

Toutefois, un angioscanner négatif ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'EP en cas de forte probabilité clinique, sa valeur prédictive négative dans cette situation n'étant que de 60 % [70].

En cas de suspicion de forme grave, si le patient est jugé transportable et en l'absence de contre-indication, le scanner spiralé représente vraisemblablement l'examen de choix [2].

Exploration veineuse non invasive

La mise en évidence d'une thrombose veineuse profonde (TVP) proximale sus-poplitée sur une échographie veineuse des membres inférieurs, dans un contexte de suspicion clinique d'EP, permet d'en retenir le diagnostic. La sensibilité de l'écho-Doppler veineux pour détecter une thrombose veineuse proximale en cas d'EP est de 39 %, alors que sa spécificité est de 99 % [2, 71].

L'échographie est intéressante lorsque les autres moyens diagnostiques ne sont pas disponibles ou lorsqu'il existe une contre-indication à une injection de produit de contraste iodé. Cet examen simple non invasif et disponible au lit du malade est d'autant plus utile qu'il existe des signes cliniques de TVP. Dans les suspicions d'EP les plus graves, chez des patients jugés intransportables, la possibilité de mettre en évidence une thrombose veineuse profonde proximale par cet examen réalisable au lit du patient est précieuse [2].

Échocardiographie transthoracique

L'échocardiographie permet le diagnostic de cœur pulmonaire aigu [2]. Plusieurs signes échographiques permettent de faire le diagnostic de cœur pulmonaire aigu : dilatation du ventricule droit, cinétique septale paradoxale, hypertension artérielle pulmonaire (évaluée en Doppler sur le flux d'insuffisance tricuspidienne), diminution du collapsus inspiratoire de la veine cave ou encore hypokinésie du segment apical du ventricule droit (Fig. 169.4) [72]. Dans une population non sélectionnée de patients suspects d'embolie pulmonaire, l'échographie cardiaque transthoracique n'apparaît cependant pas comme un examen performant (spécificité : 78 % ; sensibilité : 85 % ; valeur prédictive positive : 74 %) [73]. Cependant, une étude suisse a montré que les performances diagnostiques de cet examen étaient meilleures chez les patients présentant une forte probabilité d'embolie pulmonaire avec une spécificité atteignant 94 % et une sensibilité de 67 % [74]. Vieillard-Baron a montré que la dilatation des cavités droites était significativement plus importante chez les patients en état de choc que les chez les patients normotendus [13]. Par ailleurs, l'incidence de la dilatation des cavités droites atteint 94 % lorsque les thrombus sont proximaux [75]. La

visualisation directe d'un thrombus dans les cavités droites ou l'artère pulmonaire confirme le diagnostic, mais ce signe reste rare. À l'inverse, la voie transœsophagienne permet l'exploration des artères pulmonaires proximales, notamment à droite. Vieillard-Baron *et al.* ont ainsi retrouvé des valeurs de sensibilité et de spécificité satisfaisantes, quoiqu'inférieures à celles du scanner spiralé, chez des patients de réanimation présentant une suspicion d'EP avec cœur pulmonaire aigu en échographie transthoracique [75].

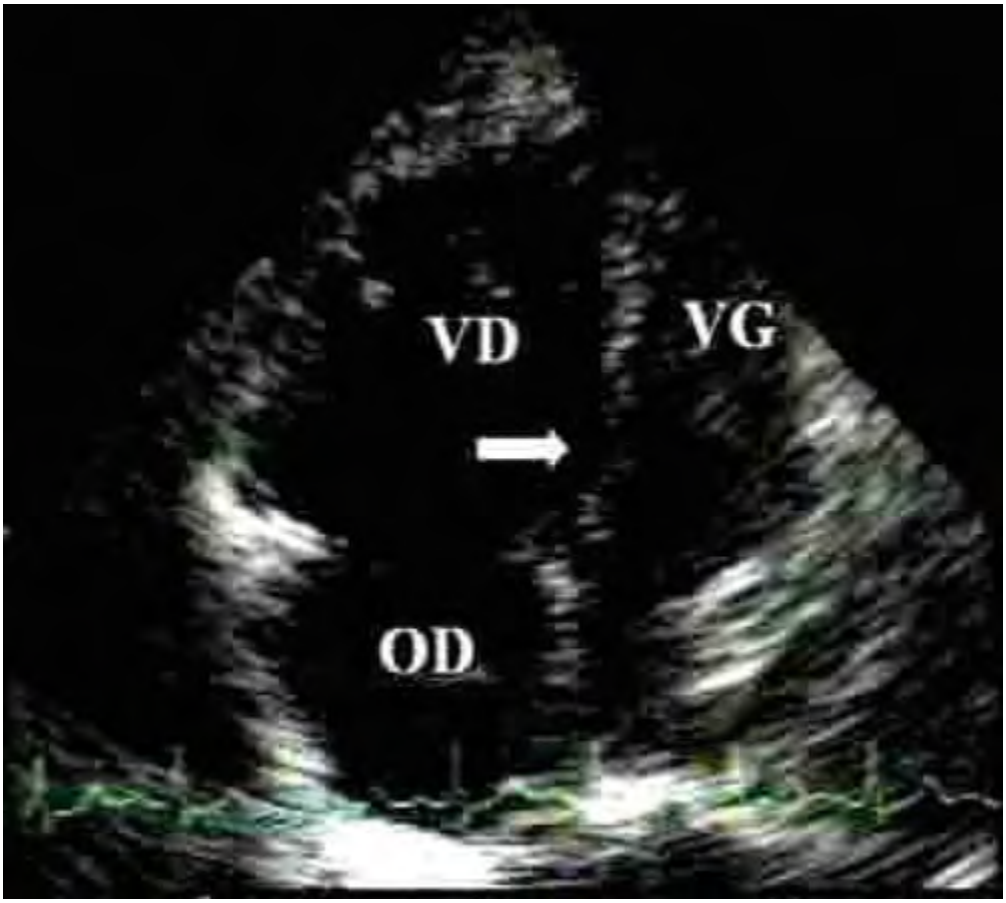


FIG. 169.4 **Cœur pulmonaire aigu sur une coupe apicale 4 cavités : dilatation des cavités droites.**
OD : oreillette droite ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

Chez les patients en état de choc cardiogénique suspects d'EP, l'échographie cardiaque par voie transthoracique est donc un examen performant pour détecter la présence d'une dysfonction cardiaque droite. Sa disponibilité, son caractère non invasif et la possibilité de réaliser l'examen au chevet du patient en font un examen essentiel dans le contexte de suspicion d'EP grave. Enfin, l'échocardiographie est aussi particulièrement utile pour le diagnostic différentiel (tamponnade, infarctus du ventricule droit). De plus, l'absence de signe en faveur d'une dysfonction des cavités droites n'élimine pas le diagnostic d'embolie pulmonaire.

Scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion

Les performances diagnostiques de la scintigraphie de ventilation et de perfusion ont été évaluées chez 931 malades dans l'étude PIOPED [55]. Les examens étaient classés en 4 catégories : normale (14 % des malades), faible probabilité d'EP (39 % des malades), probabilité intermédiaire (34 % des malades) et haute probabilité (13 %). Un examen dit de haute probabilité, associé à une probabilité clinique moyenne ou forte, possède une spécificité de 97 % qui autorise à traiter sans autre confirmation, alors qu'une scintigraphie normale associée à une probabilité clinique jugée faible a une valeur prédictive négative suffisamment forte (98 %) pour ne pas traiter [55]. Cette notion a été confirmée par des études pragmatiques dans lesquelles les malades dont la scintigraphie était normale n'étaient pas traités [76]. En revanche, il faut se souvenir qu'une

EP est mise en évidence chez 16 % des malades dont la scintigraphie est classée en probabilité faible [55]. Par ailleurs, l'analyse de la ventilation est limitée en cas d'antécédents respiratoires majeurs [77].

En revanche, cet examen est plus difficile à obtenir, notamment dans un contexte d'urgence. La place de la scintigraphie paraît actuellement en recul, en raison notamment du développement du scanner à acquisition hélicoïdale, sans doute à cause d'une plus grande accessibilité. En cas de contre-indication au scanner injecté et/ou d'impossibilité technique, l'utilisation d'algorithmes diagnostiques fondés sur la scintigraphie reste néanmoins tout à fait admissible.

Quelle stratégie diagnostique devant une suspicion d'EP grave ? (Fig. 169.5)

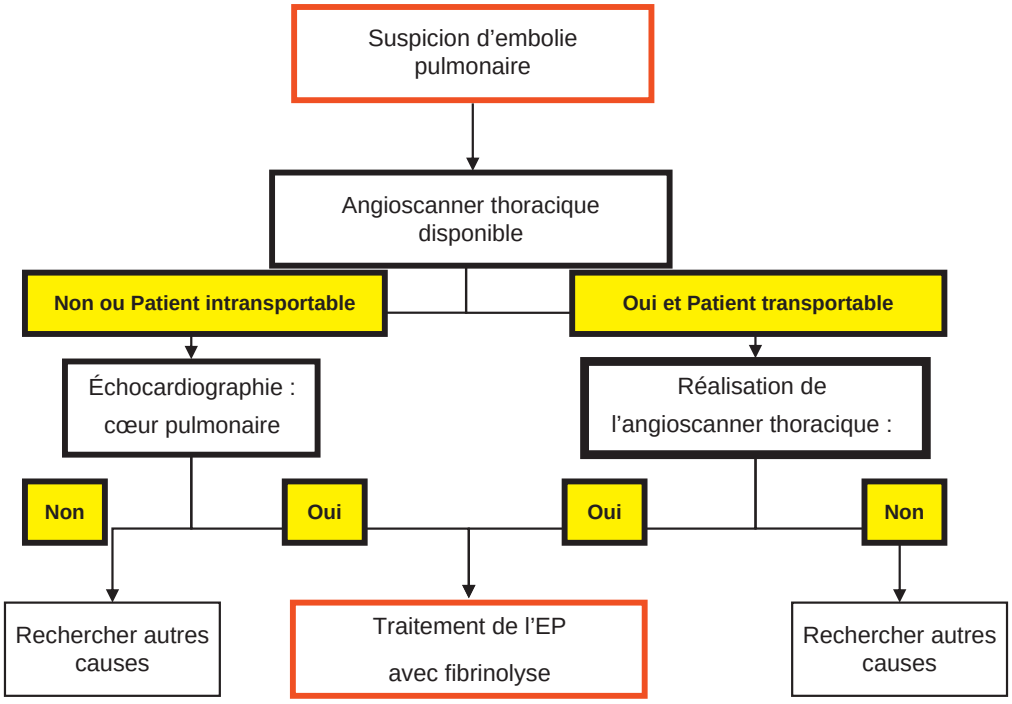


FIG. 169.5 **Stratégie diagnostique devant une suspicion d'EP grave.**

D'après les recommandations européennes [2].

Les D-dimères ont un intérêt limité, la prévalence des tests positifs dans cette population étant élevée en raison de la nature des diagnostics différentiels des états de choc et des insuffisances respiratoires aiguës. De plus, un test négatif ne permettra pas d'éliminer le diagnostic en cas de forte probabilité clinique. L'échographie veineuse a une sensibilité trop faible pour être employée en première intention dans un contexte d'urgence. Le scanner spiralé est en définitive l'examen le plus utile en première intention face à une suspicion d'EP massive. Quand le malade est intransportable, la constatation d'un cœur pulmonaire aigu par l'échocardiographie transthoracique peut suffire pour débuter le traitement, à condition que le tableau clinique soit compatible chez un malade sans antécédent cardiaque ou respiratoire majeur. Dans les autres cas, l'échographie transœsophagienne peut permettre la visualisation de caillots proximaux [2, 75].

Situations particulières

EP sous ventilation mécanique (VM) en réanimation

La maladie veineuse thrombo-embolique est une complication fréquemment observée chez les patients admis en réanimation [79]. Parmi les patients décédés en réanimation, une EP était retrouvée dans 7 à 27 % des cas à l'autopsie, avec une moyenne de 13 % [80–83]. En l'absence de prophylaxie, l'incidence des thromboses veineuses profondes asymptomatiques recherchées systématiquement est de 13 à 31 % [79, 84–87]. La prophylaxie médicamenteuse permet de diminuer significativement cette incidence, sans

annuler toutefois le risque thrombo-embolique [85, 87]. Enfin, la grande majorité des patients admis en réanimation présentent au moins un facteur de risque majeur de maladie veineuse thrombo-embolique. La plupart de ces facteurs de risque précèdent l'admission en réanimation, mais certains sont acquis au cours du séjour : cathéters veineux centraux, sepsis, sédation pharmacologique, VM [88]. Toute aggravation respiratoire ou hémodynamique sous respiration artificielle sans explication triviale devrait donc faire évoquer le diagnostic d'EP.

L'embolisation s'accompagne d'une augmentation de l'espace mort physiologique, par le biais d'une augmentation de l'espace mort alvéolaire, dont on rappelle qu'il correspond à la différence entre l'espace mort physiologique et l'espace mort anatomique. La détection du phénomène embolique devient donc théoriquement possible par le monitorage du CO_2 expiré associé à la mesure de la pression partielle artérielle en CO_2 ($PaCO_2$). Le gradient entre la $PaCO_2$ et la $PETCO_2$ (pression partielle en CO_2 dans les gaz expirés mesurée en fin d'expiration) a été proposé comme test diagnostique de l'EP. En prenant l'angiographie comme examen de référence, Chopin *et al.* ont pu montrer la pertinence des mesures capnographiques chez 44 malades atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive, placés sous VM et suspects d'EP [89]. Sanchez *et al.* ont également retrouvé de bonnes valeurs prédictives positive et négative en couplant les résultats de la mesure du gradient à celle du score de probabilité clinique [90].

En dehors de ces circonstances privilégiées de monitorage, le diagnostic doit faire appel aux examens classiques. Chez des patients déjà hospitalisés, souvent polypathologiques, la rentabilité du dosage des D-dimères plasmatiques est quasi nulle [50, 91]. La mise en évidence d'une thrombose veineuse profonde pourra suffire au diagnostic positif, tout en sachant que son absence ne pourra le faire récuser [76, 92]. La scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion s'est avérée performante dans une étude réalisée en réanimation, mais force est de constater que l'accès en routine à cette technique reste tout à fait exceptionnel [93]. Chez les patients intransportables, malgré quelques limites, l'échographie cardiaque transthoracique, complétée éventuellement par la voie transœsophagienne, reste souvent l'examen pivot [2, 72, 94]. En dehors de cette circonstance finalement rare, il faudra avoir recours au scanner spiralé.

EP et insuffisance respiratoire chronique obstructive (IRCO)

Historiquement, l'incidence exacte de la maladie thrombo-embolique d'origine veineuse au cours des décompensations aiguës de bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) a donné lieu à des estimations contradictoires, expliquées par des différences au regard des critères de sélection des patients et des critères diagnostiques de la maladie thrombo-embolique d'origine veineuse [95, 96]. Deux études récemment publiées, fondées sur une approche diagnostique ayant recours au scanner spiralé, clarifient considérablement cette question [97, 98]. Si l'on considère des patients tout-venant consultant aux urgences pour une exacerbation d'IRCO, explorés systématiquement, l'on retrouve dans une étude bicentrique une prévalence de l'EP de 6 %, avec un intervalle de confiance de 2 à 17 %, chez les patients pour qui ce diagnostic était suspecté [98]. La prévalence s'effondrait à 1 % pour les patients chez qui le diagnostic n'était pas cliniquement suspecté, mais qui étaient néanmoins explorés dans cette étude [99]. Une seconde étude monocentrique est disponible concernant cette fois des patients BPCO plus sévères, car tous hospitalisés pour une décompensation aiguë (mais excluant ceux nécessitant la VM), et chez qui les autres causes usuelles de décompensation étaient récusées [97]. Les auteurs retrouvaient alors une prévalence de 25 %, avec un intervalle de confiance de 19 à 32 % [97].

Cette dernière étude, associée à une analyse ancillaire de la première étude PIOPED, permet également de préciser la répartition des facteurs de risque et des signes cliniques, radiologiques et gazométriques en fonction du diagnostic final retenu, ainsi que l'utilité des scores cliniques [97, 99]. Il semble que les éléments les plus pertinents pour distinguer les patients IRCO chez qui le diagnostic d'EP sera finalement retenu soient les antécédents thrombo-emboliques personnels, l'existence d'un cancer et une baisse de plus de 5 mmHg de la $PaCO_2$, si l'on dispose d'une gazométrie artérielle de référence [97, 99]. Ces éléments ne sont néanmoins pas retrouvés de façon constante dans les études. Pour conclure sur ce point, l'approche la plus rentable pour intégrer ces éléments semble être de calculer un score de probabilité clinique : le score de Genève modifié semble être particulièrement adapté dans ce contexte (Tableau 169.2).

Tableau 169.2

Détermination du score de Genève et du score de Genève modifié.

Variable	Score
Âge	
60-79 ans	1
> 79 ans	2
Antécédent personnel de MTEV	2
Chirurgie récente[1]	3
Fréquence cardiaque > 100/min	1
$PaCO_2$	
< 36 mmHg	2
36-39 mmHg	1
PaO_2	
< 50 mmHg	4
50-60 mmHg	3
61-72 mmHg	2
73-83 mmHg	1
Données radiologiques	
Atélectasie plane	1
Élévation d'un hémidiaphragme	1

Un score de 0 à 4 indique une faible probabilité d'embolie pulmonaire, un score de 5 à 8 une probabilité intermédiaire, et un score de 9 à 16 une forte probabilité.

[1] Remplacé par l'existence d'une **néoplasie** dans le score de Genève modifié.

Il semble que les D-dimères aient une place chez les patients IRCO décompensés consultant aux urgences : en effet, dans une étude, un résultat négatif a été obtenu chez 23 % des patients, ce qui permet de récuser le diagnostic dans plus d'un cas sur 5, en cas de probabilité clinique basse ou intermédiaire [98]. Dans les autres circonstances (patients déjà hospitalisés, patients de réanimation, etc.), ce dosage n'a vraisemblablement pas sa place. L'interprétation de l'échocardiographie peut être difficile sur ce terrain en cas d'HTAP préexistante ; l'échogénicité peut par ailleurs être médiocre chez des patients souvent distendus. De même, l'échographie veineuse est parfois rendue difficile par les œdèmes des membres inférieurs. La capnographie présente également un intérêt potentiel sur ce terrain [90], sachant qu'un plateau expiratoire de CO_2 peut souvent être obtenu par une manœuvre de type volume expiratoire maximum seconde.

En conclusion, l'attitude diagnostique sur ce terrain doit être fondée principalement sur les scores de probabilité clinique et le scanner spiralé complété par l'exploration veineuse des membres inférieurs ; le dosage des D-dimères n'étant rentable que chez les patients de probabilité clinique basse ou intermédiaire consultant aux urgences.

Traitement

Anticoagulants

L'anticoagulation efficace permet de limiter l'extension des caillots et vise avant tout à prévenir les récidives, dont les conséquences sont d'autant plus à craindre qu'elles surviennent sur un VD soumis à une contrainte élevée, voire déjà défaillant.

Le traitement anticoagulant reste donc indispensable dans les formes graves et doit être débuté en urgence (recommandation de grade IB [2]). La plus grande maniabilité de l'héparine non fractionnée et une possibilité de neutralisation plus complète par le sulfate de protamine en cas de complication hémorragique font d'ailleurs plutôt préférer l'héparine non fractionnée en cas d'EP grave [2].

Les antivitamines K seront initiées après correction des éventuels désordres de la coagulation induits par la fibrinolyse, le foie cardiaque et l'état de choc, c'est-à-dire quand le patient sera stabilisé.

Enfin, les nouveaux anticoagulants, et en particulier le fondaparinux, n'ont pas été évalués spécifiquement dans le cadre de l'EP grave et ne doivent pas être employés en première intention pour le moment dans cette circonstance [2].

Traitement symptomatique

Oxygénothérapie et ventilation mécanique

L'hypoxémie, quasi constante dans l'EP grave, est en général facilement corrigée par l'oxygénothérapie nasale.

La VS-PEP a été utilisée avec succès dans certains cas exceptionnels [100]. La ventilation mécanique permet de diminuer la demande en oxygène par le biais de la mise au repos des muscles respiratoires et par la sédation qu'elle autorise. Cependant, elle peut induire une chute du débit cardiaque du fait d'une gêne au retour veineux.

En pratique, ses indications sont rares : il s'agit soit d'une détresse respiratoire aiguë non améliorée par l'oxygène nasal à fort débit, soit de troubles de conscience secondaires au bas débit et à l'arrêt cardiaque [101]. Afin d'éviter une augmentation trop marquée des pressions intrathoraciques, on utilise un petit volume courant (7 mL/kg) et une pression expiratoire nulle [101]. Enfin, l'institution de la VM doit s'accompagner d'une expansion volémique.

Expansion volémique

Le recours à l'expansion volémique repose sur l'application au VD de la loi de Starling [102]. Cependant, deux phénomènes peuvent s'opposer au bénéfice attendu de l'expansion volémique : l'interdépendance ventriculaire et l'ischémie du VD. En effet, l'expansion volémique peut aggraver la distension du VD et diminuer la précharge ventriculaire gauche par le biais de l'augmentation de la pression intrapéricardique et de la majoration du bombement septal vers la gauche [102]. L'expansion volémique pourrait par ailleurs induire ou majorer une ischémie du VD par l'intermédiaire d'une augmentation des pressions ventriculaires droites et d'une diminution du gradient de perfusion coronaire droit [43, 102].

Les données de la littérature sont contradictoires. L'expansion volémique apparaît délétère dans les études expérimentales [103], alors que deux études cliniques ont rapporté, chez des patients atteints d'EP massive compliquée d'état de choc, une augmentation significative du débit cardiaque après perfusion de 500 mL d'un colloïde artificiel [104, 106].

Compte tenu de ces données, on peut recommander une expansion volémique limitée, sauf hypovolémie patente, à 500 mL d'un colloïde artificiel ou à l'équivalent de soluté cristalloïde.

Médicaments inotropes

L'indication d'amines vasopressives dans l'EP reste limitée à la persistance de l'état de choc malgré l'expansion volémique.

L'utilisation de la dobutamine repose sur ses propriétés pharmacodynamiques, et en particulier son effet inotrope positif. Jardin *et al.* ont rapporté une augmentation de l'index cardiaque sous dobutamine ($8\ \mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) chez 10 patients atteints d'EP compliquée d'état de choc [105]. Cette augmentation était uniquement due à une augmentation du volume d'éjection systolique, alors que la fréquence cardiaque diminuait. La pression artérielle moyenne et la PAP moyenne n'étaient pas modifiées sous dobutamine.

Par ailleurs, il existe un rationnel pharmacologique (effet inotrope, amélioration de la perfusion coronaire) et quelques données chez l'animal montrant une amélioration du débit cardiaque en faveur de l'utilisation de la noradrénaline [106, 107]. Son utilisation reste limitée aux patients non améliorés par l'expansion volémique et la dobutamine.

La dopamine a un effet équivalent sur le débit cardiaque, mais augmente la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la PAP [107].

Aucune étude contrôlée, expérimentale ou clinique, n'a évalué les effets de l'adrénaline dans l'EP grave. Un cas d'amélioration hémodynamique significative a été rapporté [107].

Vasodilatateurs

Outre le rôle minime de la vasoconstriction artérielle pulmonaire chez l'homme atteint d'EP, l'obstacle majeur à l'utilisation des vasodilatateurs est leur effet systémique responsable d'une diminution de la pression de perfusion coronaire du VD pouvant précipiter la défaillance ventriculaire droite [108]. Les

observations rapportant une amélioration hémodynamique par le NO inhalé sont trop limitées pour préciser l'intérêt réel de ce médicament dans l'EP massive [109, 110].

Désobstruction artérielle pulmonaire

Fibrinolyse

Le traitement anticoagulant conventionnel prévient l'extension de la thrombose veineuse profonde et les récidives emboliques, mais est dépourvu d'action fibrinolytique cliniquement significative. La revascularisation artérielle résulte ainsi essentiellement de la fibrinolyse physiologique dont l'effet est négligeable au cours des premières heures de traitement [111, 112], alors que la mortalité des EP graves est très élevée dans cette période [53]. Le traitement fibrinolytique augmente l'index cardiaque de 15 % à la deuxième heure et de 80 % à 72 heures en moyenne ; il réduit de 30 % la PAP moyenne en 2 heures, alors que l'héparine ne modifie ces paramètres ni à 2 ni à 72 heures [112, 113]. Le bénéfice hémodynamique de la thrombolyse s'accompagne toutefois d'une majoration du risque hémorragique. Quand le diagnostic était fait de manière invasive, la fibrinolyse multipliait par 2 ou 3 le risque d'hémorragie majeure [113]. Cette différence semble néanmoins s'estomper dans les études plus récentes, évitant le recours systématique à l'angiographie [8, 114]. L'âge avancé a été retrouvé comme facteur de risque de complications hémorragiques par certains [115], mais non par d'autres [116]. Quoi qu'il en soit, un respect strict des contre-indications s'impose, même s'il est certain qu'en cas de situation dramatique, les contre-indications relatives ou mineures peuvent ne pas être prises en compte.

L'influence de la fibrinolyse sur la mortalité reste débattue. Dans une méta-analyse regroupant 11 essais randomisés ayant inclus un total de 748 patients, comparant la fibrinolyse médicamenteuse au traitement anticoagulant, le seul résultat statistiquement significatif était une augmentation des hémorragies mineures chez les patients fibrinolysés [117]. Néanmoins, en limitant l'analyse aux essais ayant inclus (mais non exclusivement) des EP graves, on retrouvait un effet bénéfique sur un critère composite cumulant la mortalité hospitalière et les récidives emboliques (9,4 % *vs* 19,0 % ; rapport de vraisemblance 0,45 ; intervalle de confiance à 95 % entre 0,22 et 0,92). À l'inverse, aucun effet bénéfique sur ce critère composite n'était retrouvé dans les essais n'ayant pas inclus ce type de patients. Les registres apportent quant à eux des résultats disparates. Une analyse ancillaire du registre allemand MAPPET retrouvait le traitement fibrinolytique comme unique paramètre associé à une réduction de mortalité chez les malades atteints d'EP massive, de surcharge du VD et éventuellement d'hypotension, mais sans signe clinique de choc ni traitement inotrope [118]. Au contraire, dans le registre nord-américain ICOPER, l'administration d'un traitement thrombolytique aux patients initialement hypotendus n'était pas associée à une réduction significative de la mortalité à 90 jours [119].

Aucune étude n'a retrouvé de bénéfice à long terme du traitement thrombolytique, tant en termes de mortalité que de symptomatologie dyspnéique à l'effort, de récupération scintigraphique ou d'HTAP au repos [120–122]. Les bénéfices suggérés par Sharma sur le volume sanguin capillaire pulmonaire et la prévention de l'HTAP à l'effort n'ont jamais été confirmés [123, 124].

Au total, il paraît licite d'administrer un traitement thrombolytique lors d'EP compliquées d'état de choc, en l'absence de contre-indications (recommandation de grade IB [2]).

Deux études ont évalué l'intérêt de la fibrinolyse dans l'EP sans hypotension mais accompagnée d'une dysfonction ventriculaire droite.

Le premier essai randomisé en double aveugle a comparé l'efficacité de la thrombolyse à l'héparine non fractionnée (HNF) chez 256 patients atteints d'une EP sans hypotension mais accompagnée d'une dysfonction ventriculaire droite échographique ou à l'ECG [125]. Le critère de jugement principal composite était défini par la mortalité hospitalière et la survenue d'une dégradation clinique nécessitant une escalade thérapeutique. L'incidence de ce critère était significativement plus importante dans le groupe de patients sous anticoagulant (24,6 % dans le groupe héparine seule contre 11 % dans le groupe thrombolyse, p = 0,006). La mortalité ne différait pas statistiquement entre les deux groupes (3,4 % contre 2,2 %). Il n'existait pas non plus de différence d'incidence des accidents hémorragiques entre les deux groupes (3,6 % dans le groupe héparine contre 0,8 % dans le groupe fibrinolyse). Les principales limites de cet essai résident dans la sélection des patients (seuls 29 % des patients avaient des signes échographiques de dysfonction du ventricule droit) et la très faible mortalité observée dans les deux groupes.

Le second essai est une étude multicentrique, prospective, randomisée en double insu européenne PEITHO [5]. Chez 1 005 patients présentant une embolie pulmonaire sans état de choc avec une dysfonction cardiaque droite définie par la présence d'une dilatation du ventricule droit (VD/VG ≥ 0,9) associée à une élévation de la troponine, le traitement par thrombolyse plus héparine a été comparé au traitement par héparine seule. Le critère de jugement principal composite était défini par la mortalité hospitalière et la survenue d'une dégradation hémodynamique dans les 7 jours qui suivent l'inclusion. Le critère de jugement

secondaire était la survenue d'un saignement extracrânien ou d'un accident neurologique dans la même période. Les auteurs concluent que l'administration d'un traitement fibrinolytique dans cette population améliore l'état hémodynamique, mais est grevée de plus de complications à type d'accidents neurologiques et de saignements.

À l'heure actuelle, l'administration d'un traitement fibrinolytique chez des patients présentant une EP avec une dysfonction ventriculaire droite n'est pas recommandée à titre systématique [2].

Plusieurs schémas d'administration de la thrombolyse sont possibles. Le tableau 169.3 présente à titre indicatif des exemples de protocoles modernes. L'administration intra-artérielle pulmonaire n'a pas démontré de supériorité par rapport à l'administration intraveineuse périphérique [126]. Les protocoles de perfusion courte, inférieure à 2 heures, semblent avoir une efficacité hémodynamique plus rapide et un taux de complications hémorragiques plus faible [127, 128]. Le schéma d'administration le plus consensuel semble être la perfusion de 100 mg d'activateur tissulaire du plasminogène (rtPA) en deux heures. Le taux de complications hémorragiques est grandement influencé par les critères retenus pour la définition de ces complications qui varient substantiellement d'une étude à l'autre [129, 130].

Tableau 169.3

Exemples de protocoles courts d'administration des principaux thrombolytiques dans le cadre du traitement des embolies pulmonaires.

Auteur [réf.]	n	Thrombolytique	Posologie	Mortalité hospitalière (n)	Mortalité par hémorragie (n)
Goldhaber [127]	44	rtPA	100 mg/2 heures	2	1
Goldhaber/Sors [128]	44	rtPA	100 mg/2 heures	2	0
Konstantinides [125]	118	rtPA	100 mg/2 heures	4	0
Goldhaber/Sors [128]	96	rtPA	0,6 $mg.kg^{-1}.15\ min^{-1}$	5	2
Goldhaber [127]	45	Urokinase	1 MUI/10 min puis 2 MUI/2 heures	1	0
Meneveau [129]	43	Streptokinase	1,5 MUI/2 heures	0	0

L'intérêt de la surveillance biologique du traitement thrombolytique reste débattu. En fin de traitement thrombolytique, surtout en cas d'utilisation de la streptokinase, une détermination de la fibrinogénémie et du temps de céphaline activée (TCA) sont utiles pour juger du moment d'introduction du traitement par héparine non fractionnée. Celui-ci est généralement débuté quand la fibrinogénémie est supérieure à 1 g/L et le TCA inférieur à deux fois la valeur du témoin, en tenant compte du réactif utilisé. En cas d'utilisation du rtPA ou d'urokinase à faible posologie, l'héparine peut être débutée dès la fin du traitement thrombolytique. La place des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) en relais immédiat du traitement thrombolytique n'a pas été étudiée.

En cas d'échec de la fibrinolyse, l'embolectomie chirurgicale, quand elle est possible, semble être une solution préférable à une nouvelle thrombolyse médicamenteuse [2, 131, 132].

Embolectomies chirurgicale et percutanée

L'embolectomie chirurgicale n'est proposée qu'en présence d'un choc qui se pérennise ou s'aggrave malgré le traitement symptomatique et la fibrinolyse, ou en cas de contre-indication de cette dernière (recommandation de grade IC [2, 133]).

Un élargissement des indications de l'embolectomie chirurgicale à des patients hémodynamiquement stables, présentant une obstruction artérielle massive associée à un cœur pulmonaire aigu à l'échographie, a été suggéré, sur la foi de séries ouvertes réalisées dans des centres sélectionnés [133–136]. Une telle attitude ne saurait toutefois être généralisée sans que soient réalisés au préalable des essais comparatifs randomisés.

L'embolectomie par cathéter peut être effectuée au moyen d'appareillages vis-à-vis desquels l'expérience clinique est limitée. Les résultats les mieux documentés restent ceux du cathéter de Greenfield avec lequel deux équipes ont obtenu un taux de succès compris entre 60 et 70 % [134–136]. La mortalité reste de l'ordre de 30 % chez des malades souvent âgés dont l'état hémodynamique est particulièrement grave. Les techniques de radiologie interventionnelle nous semblent pouvoir être discutées en présence d'un choc non

contrôlé par le traitement médical, quand l'intervention sous circulation extracorporelle est impossible, en raison notamment d'un âge trop avancé.

Assistance circulatoire type ECMO (Extracorporelle Membrane Oxygénation)

L'assistance circulatoire par ECMO veino-artérielle peut être proposée comme technique de sauvetage chez les patients ayant une EP avec une contre-indication à la thrombolyse, avec une instabilité majeure persistante malgré la thrombolyse ou en arrêt cardiaque [137–141].

L'ECMO veino-artérielle est une circulation extracorporelle qui permet une assistance biventriculaire et d'assurer une oxygénation [142, 143]. La canule implantée dans l'oreillette droite draine le sang veineux qui est oxygéné à travers un oxygénateur de membrane. Le sang est réinjecté dans l'aorte à un débit variable en fonction du type d'ECMO. Selon la position des canules, on distingue les ECMO périphériques et les ECMO centrales.

Dans l'ECMO veino-artérielle périphérique, la voie d'abord est fémorale ; la canule veineuse est implantée dans l'oreillette droite *via* la veine fémorale et la canule artérielle dans l'aorte *via* l'artère fémorale. Les canules, dont la taille varie entre 17 et 19 F pour la canule artérielle et 21 et 23 F pour la canule veineuse, peuvent être implantées par abord chirurgical ou par voie percutanée selon la méthode de Seldinger. Une canule de réinjection au niveau de l'artère fémorale superficielle permet d'éviter l'ischémie aiguë de jambe (Fig. 169.6). L'ECMO VA périphérique assure un débit entre 3 et 5 litres par minute. Elle est la technique de choix dans les situations d'urgence extrême et la plus fréquemment utilisée dans les EP massives [137–141].

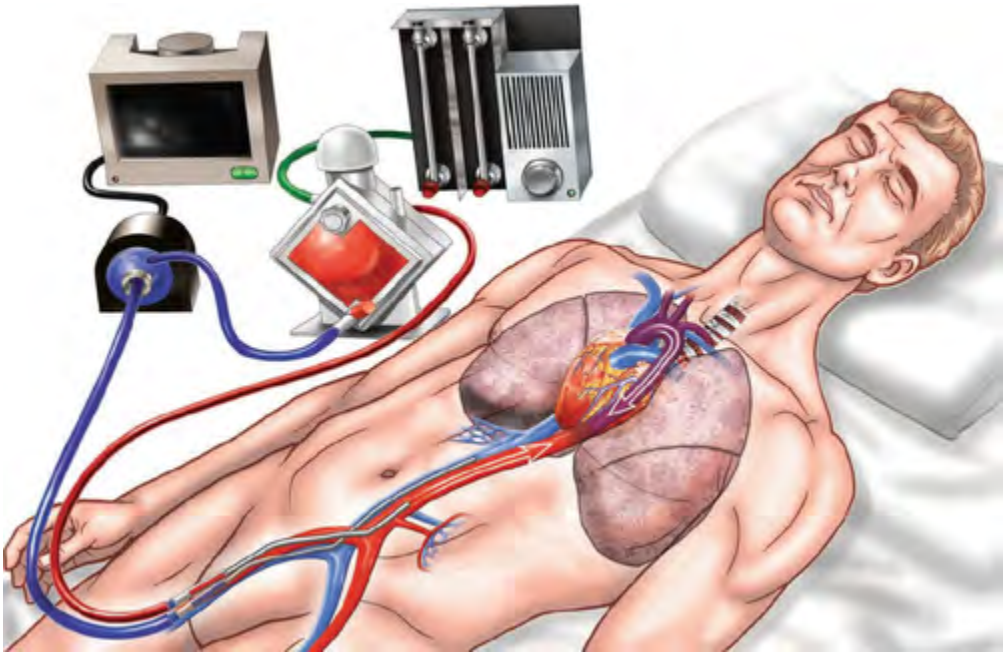


FIG. 169.6 [142] ECMO veino-artérielle périphérique.

Dans l'ECMO centrale, la voie d'abord est thoracique ; la canule veineuse est implantée dans l'oreillette droite *via* la veine cave inférieure et la canule artérielle est implantée dans l'aorte ascendante. Le diamètre des canules est plus important : 32 F pour la canule veineuse et 19 F pour la canule artérielle. Cet abord permet l'adjonction d'une canule de décharge dans l'oreillette gauche ou le tronc de l'artère pulmonaire en cas d'œdème aigu du poumon. L'ECMO centrale assure un débit entre 4 et 6 litres par minute. Elle est surtout réservée au choc cardiogénique réfractaire au décours de la chirurgie cardiaque.

L'avantage de l'ECMO est qu'elle assure une perfusion de l'ensemble des organes, laissant la fibrinolyse physiologique agir sur les caillots ou en complément d'une embolectomie chirurgicale. Cette technique est néanmoins grevée d'un certain nombre de complications [144].

Les données actuelles restent limitées à des cas cliniques ou à de faibles effectifs. La plus grosse série est une étude rétrospective rapportant l'expérience de Michigan concernant 21 patients ayant une EP massive dont 8 patients étaient en arrêt cardiaque. 6 patients avaient bénéficié d'une thrombolyse avant l'ECMO et

11 patients d'une embolectomie (7 par radiologie interventionnelle et 4 par voie chirurgicale). La survie rapportée est de 62 %. Ces 13 patients étaient vivants à 1 an. Ce taux de survie est encourageant compte tenu de l'extrême gravité des patients, mais ces chiffres restent à confirmer par de plus larges effectifs.

Il n'y a aucune recommandation à l'heure actuelle concernant la place de l'ECMO dans l'EP massive [2].

Interruption cave

Les indications de l'interruption de la veine cave inférieure ont longtemps été limitées aux embolies pulmonaires associées à une contre-indication absolue aux anticoagulants. Devant une récidive symptomatique confirmée objectivement sous traitement anticoagulant bien conduit, l'interruption cave est également proposée sans que son utilité soit prouvée. La simplification progressive de la technique d'insertion et la faible morbidité immédiate liée au geste ont conduit à la proposer en complément du traitement anticoagulant dans des situations dites à risque parmi lesquelles l'embolie massive, sans que cette attitude soit validée. Un seul essai prospectif contrôlé a été mené dans ce domaine, comparant l'anticoagulation isolée à l'association anticoagulants-filtre, chez des malades porteurs d'une thrombose veineuse proximale. Si les récidives emboliques précoces étaient plus rares dans le groupe filtré, les thromboses veineuses tardives y étaient plus fréquentes et aucune différence de mortalité précoce ou tardive n'était mise en évidence [145]. Ces résultats n'encourageaient donc pas l'élargissement des indications, en dehors des deux situations évoquées plus haut. Le bénéfice initial observé dans le groupe filtré de l'étude PREPIC [145] a néanmoins justifié la mise en route d'un nouvel essai multicentrique intitulé PREPIC2 visant à évaluer l'intérêt de dispositifs d'interruption cave dits optionnels, c'est-à-dire pouvant être secondairement retirés, en complément du traitement anticoagulant chez les patients pour lesquels le risque de récidive est important, ceci afin de préserver l'avantage initial des filtres définitifs sans en avoir les inconvénients tardifs.

Stratégie générale de prise en charge

En l'absence de données indiscutables fondées sur les résultats d'études contrôlées, l'arbre de décision proposé ci-dessous (Fig. 169.7) n'a qu'une valeur indicative.

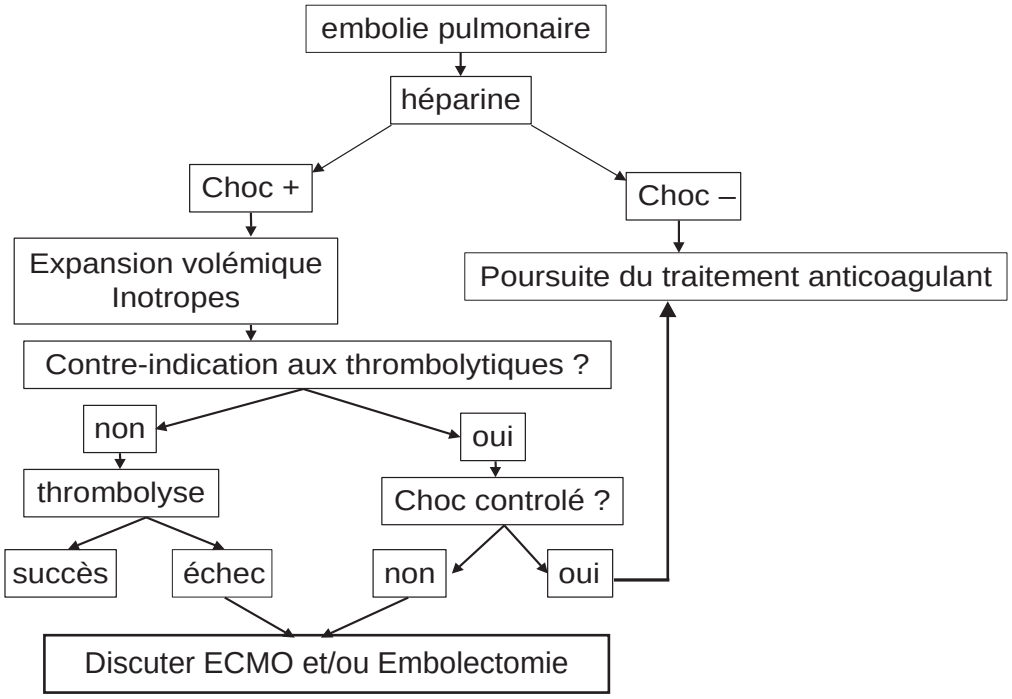


FIG. 169.7 **Proposition d'un algorithme thérapeutique de l'embolie pulmonaire grave.**

Références

[1] Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in western France. *Thromb Haemost.* 2000;83:657–660.

[2] Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., et al. Authors/Task Force Members. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2014;35:3033–3073.

[3] Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98:756–764.

[4] Aujesky D., Jiménez D., Mor M.K., et al. Weekend versus weekday admission and mortality after acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2009;119:962–968.

[5] Meyer G., Vicaut E., Danays T., et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370:1402–1411.

[6] Kasper W., Konstantinides S., Geibel A., et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism : results of a multicenter registry. *J Amer Coll Cardiol.* 1997;30:1165–1171.

[7] Bailén M.R., Cuadra J.A., Aguayo De Hoyos E. Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism: a review. *Crit Care Med.* 2001;29:2211–2219.

[8] Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism : clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPER). *Lancet.* 1999;353:1386–1389.

[9] Simonneau G., Sors H., Charbonnier B., et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1997;337:663–669.

[10] Azarian R., Wartski M., Collignon M.A., et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med.* 1997;38:980–983.

[11] Alpert J.S., Smith R., Carlson J., et al. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA-J Am Med Assn.* 1976;236:1477–1480.

[12] Diehl J.L., Meyer G., Igual J., et al. Effectiveness and safety of bolus administration of alteplase in massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1992;70:1477–1480.

[13] Vieillard-Baron A., Page B., Augarde R., et al. Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism : incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate. *Intens Care Med.* 2001;27:1481–1486.

[14] Konstantinides S. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2008;359:2804–2813.

[15] Grifoni S., Olivotto I., Cecchini P., et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation.* 2000;101:2817–2822.

[16] Sanchez O., Trinquart L., Planquette B., et al. Echocardiography and pulmonary embolism severity index have independent prognostic roles in pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2013;42:681–688.

[17] Hunter J.J., Johnson K.R., Karagianes T.G., et al. Detection of massive pulmonary embolus-in-transit by transesophageal echocardiography. *Chest.* 1991;100:1210–1214.

[18] Chartier L., Bera J., Delomez M., et al. Free-floating thrombi in the right-heart : diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation.* 1999;99:2779–2783.

[19] Sanchez O., Meyer G. Comment évaluer la gravité d'une embolie pulmonaire ? In: Diehl J.L., Meyer G., Perrier A., eds. *Embolie pulmonaire.* Paris: Elsevier; 2005:319–330.

[20] Lankeit M., Jimenez D., Kostrubiec M., et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2014;43:1669–1677.

[21] Pruszczyk P., Kostrubiec M., Bochowicz A., et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2003;22:649–653.

[22] Kostrubiec M., Pruszczyk P., Bochowicz A., et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2005;26:2166–2172.

[23] Klok F.A., Mos I.C., Huisman M.V. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:425–430.

[24] Lega J.C., Lacasse Y., Lakhal L., et al. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thorax.* 2009;64:869–875.

[25] Sanchez O., Trinquart L., Colombet I., et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J.* 2008;29:1569–1577.

[26] Becattini C., Agnelli G. Predictors of mortality from pulmonary embolism and their influence on clinical management. *Thromb Haemost.* 2008;100:747–751.
[27] Jiménez D., Uresandi F., Otero R., et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2009;136:974–982.
[28] Jimenez D., Diaz G., Molina J., et al. Troponin I and risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2008;31:847–853.
[29] Moores L., Aujesky D., Jimenez D., et al. Pulmonary Embolism Severity Index and troponin testing for the selection of low-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2010;8:517–522.
[30] Lankeit M., Friesen D., Aschoff J., et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2010;31:1836–1844.
[31] Aujesky D., Roy P.M., Guy M., et al. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2006;96:478–482.
[32] Puls M., Dellas C., Lankeit M., et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2007;28:224–229.
[33] Dellas C., Puls M., Lankeit M., et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2150–2157.
[34] Lankeit M., Kempf T., Dellas C., et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1018–1025.
[35] Sharma G.V.R.K., McIntyre K.M., Sharma S., et al. Clinical and hemodynamic correlates in pulmonary embolism. *Clin Chest Med.* 1984;5:421–424.
[36] Naeije R. Physiopathologie de la défaillance hémodynamique de l'embolie pulmonaire grave. In: Diehl J.L., Meyer G., Perrier A., eds. *Embolie pulmonaire.* Elsevier; 2005:41–50.
[37] Rattes M., Calvin J.E. Acute Pulmonary Hypertension. In: Pinsky M.R., Dhainaut J.F., eds. *Pathophysiologic foundations of critical care.* Baltimore: Williams and Wilkins; 1993:312–336.
[38] Sibbald W.J., Driedger A.A. Right ventricular function in acute diseases states : pathophysiologic considerations. *Crit Care Med.* 1983;11:339–345.
[39] Safran D., Reynaud P., Dennewald G., et al. Hémodynamique et échanges gazeux dans l'embolie pulmonaire, à propos de 150 cas. In: Goulon M., Rapin M., eds. *Réanimation et médecine d'urgence.* Paris: Expansion Scientifique Française; 1981:195–204.
[40] McIntyre K.M., Sasahara A.A. Determinants of right ventricular function and hemodynamics after pulmonary embolism. *Chest.* 1974;65:534–543.
[41] Manier G., Castaing Y., Guénard H. Determinants of hypoxemia during the acute phase of pulmonary embolism in humans. *Amer Rev Respir Dis.* 1985;132:332–338.
[42] Michard F., Meyer G., Wysocki M., et al. Cardiorespiratory efficacy of thrombolytic therapy in acute massive pulmonary embolism : identification of predictive factors. *Eur Respir J.* 1999;13:610–615.
[43] Vlahakes G.J., Turley K., Hoffman J.I.E. The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension : hemodynamic and biochemical correlation. *Circulation.* 1981;63:87–95.
[44] Belenkie I., Dani R., Smith E.R., et al. Ventricular interaction during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation.* 1988;78:761–768.
[45] Jardin F., Dubourg O., Guéret P., et al. Quantitative two-dimentional echocardiography in massive pulmonary embolism : emphasis on ventricular interdependance and leftward septal displacement. *J Amer Coll Cardiol.* 1987;10:1201–1206.
[46] D'Alonzo G.R., Dantzker D.R. Gas exchange alteration following pulmonary embolism. *Clin Chest Med.* 1984;5:411–419.
[47] Manier G., Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Amer Rev Respir Dis.* 1992;145:130–136.
[48] Santolicandro A., Prediletto R., Fornai E., et al. Mechanisms of hypoxemia and hypocapnia in pulmonary embolism. *Amer J Respir Crit Care Med.* 1995;152:336–347.
[49] Huet Y.F., Lemaire F., Brun-Buisson C., et al. Hypoxemia in acute pulmonary embolism. *Chest.* 1985;88:829–836.
[50] Hervé P., Petitpretz P., Simonneau G., et al. The mechanisms of abnormal gas exchange in acute massive pulmonary embolism. *Amer Rev Resp Dis.* 1983;128:1101.
[51] Feihl F. Embolie pulmonaire : physiopathologie des échanges gazeux. In: Diehl J.L., Meyer G., Perrier A., eds. *Embolie pulmonaire.* Elsevier; 2005:51–64.
[52] Planquette B., Belmont L., Meyer G., et al. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'embolie pulmonaire grave. *Rev Mal Respir.* 2011;28:778–789.

[53] Turnier E., Hill J.D., Kerth W.J., et al. Massive pulmonary embolism. *Amer J Surg.* 1973;125:611–621.
[54] Clarke D.B., Abrams L.D. Pulmonary embolectomy : a 25 year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;92:442–445.
[55] The PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis [PIOPED]. *JAMA-J Am Med Assn.* 1990;263:2753–2759.
[56] Wells P.S., Ginsberg J.S., Anderson D.R., et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129:997–1005.
[57] Perrier A., Desmarais S., Miron M.J., et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet.* 1999;353:190–195.
[58] Perrier A., Bounameaux H., Morabia A., et al. Contribution of D-dimer plasma measurement and lower-limb venous ultrasound to the diagnosis of pulmonary embolism : a decision analysis model. *Amer Heart J.* 1994;127:624–635.
[59] Perrier A. Évaluation de la probabilité clinique de l'embolie pulmonaire. In: Diehl J.L., Meyer G., Perrier A., eds. *Embolie pulmonaire.* Elsevier; 2005:65–78.
[60] Aujesky D., Obrosky D.S., Stone R.A., et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2006;166:169–175.
[61] Donze J., Le Gal G., Fine M.J., et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008;100:943–948.
[62] Aujesky D., Obrosky D.S., Stone R.A., et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1041–1046.
[63] Stein P.D., Terrin M.L., Hales C.A., et al. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no-pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest.* 1991;100:598–603.
[64] Prediletto R., Paoletti P., Fornai E., et al. Evaluation of perfusion lung scintigraphy, gas exchange and chest roentgenogram. *Chest.* 1990;97:554–561.
[65] Jardin F., Bardet J., Sanchez A., et al. Massive pulmonary embolism without arterial hypoxemia. *Intens Care Med.* 1977;3:77.
[66] Bounameaux H., de Moerloose P., Perrier A., et al. D-Dimer testing in suspected venous thromboembolism : an update. *QJM-Mon J Assoc Physician.* 1997;90:437–442.
[67] De Moerloose P., Desmarais S., Bounameaux H., et al. Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated D-dimer ELISA to exclude pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 1996;75:11–13.
[68] Meyer G., Fischer A.M., Collignon M.A., et al. Diagnostic value of two rapid and individual D-dimer assays in patients with clinically suspected pulmonary embolism : comparison with microplate enzyme-linked immunosorbent assay. *Blood Coagulat Fibrinol.* 1998;9:603–608.
[69] Righini M., Bounameaux H. Place des D-dimères dans la prise en charge de l'embolie pulmonaire ». In: Diehl J.L., Meyer G., Perrier A., eds. *Embolie pulmonaire.* Elsevier; 2005:78–98.
[70] Stein P.D., Fowler S.E., Goodman L.R., et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354:2317–2327.
[71] Le Gal G., Righini M., Sanchez O., et al. Apositive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost.* 2006;95(6):963–966.
[72] Jardin F., Dubourg O., Guéret P., et al. Quantitative two-dimensional echocardiography in massive pulmonary embolism: emphasis on ventricular interdependence and leftward septal displacement. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:1201–1206.
[73] Nazeyrollas P., Metz D., Jolly D., et al. Use of transthoracic Doppler echocardiography combined with clinical and electrocardiographic data to predict acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 1996;17:779–786.
[74] Perrier A., Tamm C., Unger P.F., et al. Diagnostic accuracy of Doppler-echocardiography in unselected patients with suspected pulmonary embolism. *Int J Cardiol.* 1998;65:101–109.
[75] Vieillard-Baron A., Qanadli S.D., Antakly Y., et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale : a comparison with radiological procedures. *Intens Care Med.* 1998;24:429–433.
[76] Van Beek E.J.R., Kuyer P.N.M., Schenk B.E., et al. A normal perfusion lung scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Chest.* 1995;108:170–173.
[77] Stein P.D., Terrin M.L., Gottschalk A., et al. Value of ventilation/perfusion scans versus perfusion scans alone in acute pulmonary embolism. *Amer J Cardiol.* 1992;69:1239–1241.

[78] Bell W.R., Simon T.L., de Mets D.L. The clinical features of submassive and massive pulmonary embolism. *Amer J Med.* 1977;62:355–360.
[79] Cook D.J., Crowther M.A., Meade M.O., et al. Prevalence, incidence, and risk factors for venous thromboembolism in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2005;20:309–313.
[80] Moser K.M., Le Moine J.R., Nachtwey F.J., et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Frequency in a respiratory intensive care unit. *JAMA.* 1981;246:1422–1424.
[81] Cullen D.J., Nemeskal A.R. The autopsy incidence of acute pulmonary embolism in critically ill surgical patients. *Intens Care Med.* 1986;12:399–403.
[82] Blosser S.A., Zimmerman H.E., Stauffer J.L. Do autopsies of critically ill patients reveal important findings that were clinically undetected ? *Crit Care Med.* 1998;26:1332–1336.
[83] Mort T.C., Yeston N.S. The relationship of pre-mortem diagnoses and post-mortem findings in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med.* 1999;27:299–303.
[84] Cade J.F. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med.* 1982;10:448–450.
[85] Goldberg S.K., Lippmann M.L., Walkenstein M.D., et al. The prevalence of DVT among patients in respiratory failure : the role of DVT prophylaxis [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:A94.
[86] Fraisse F., Holzapfel L., Couland J.M., et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1109–1114.
[87] Kapoor M., Kupfer Y.Y., Tessler S. Subcutaneous heparin prophylaxis significantly reduces the incidence of venous thromboembolic events in the critically ill [abstract]. *Crit Care Med.* 1999;27:A69.
[88] Cook D., Attia J., Weaver B., et al. Venous thromboembolic disease : an observational study in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2000;15:127–132.
[89] Chopin C., Fesard P., Mangalaboyi J., et al. Use of capnography in diagnosis of pulmonary embolism during acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med.* 1990;18:353–357.
[90] Sanchez O., Wermert D., Faisy C., et al. Clinical probability and alveolar dead space measurement for suspected pulmonary embolism in patients with an abnormal D-dimer test result. *J Thromb Haemost.* 2006;4:1517–1522.
[91] Van der Hulle T., Dronkers C.E., Klok F.A., et al. Recent developments in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism. *J Intern Med.* 2015 Aug 19.
[92] Miron M.J., Perrier A., Bounameaux H., et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J.* 1999;13:1365–1370.
[93] Jolliet P., Slosman D.O., Ricou B., et al. Pulmonary scintigraphy at the bedside in intensive care patients with suspected pulmonary embolism. *Intens Care Med.* 1995;21:723–728.
[94] Hommes D.W., Delemarre B.J.M., de Valois C.J., et al. Sensitivity and specificity of echocardiography in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 1995;73:899–1034.
[95] Winter J.H., Buckler P.W., Bautista A.P., et al. Frequency of venous thrombosis in patients with an exacerbation of chronic obstructive lung disease. *Thorax.* 1983;38:605–608.
[96] Prescott S.M., Richards K.L., Tikoff G., et al. Venous thromboembolism in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Amer Rev Respir Dis.* 1981;123:32–36.
[97] Tillie-Leblond I., Marquette C.H., Perez T., et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease : prevalence and risk factors. *Ann Intern Med.* 2006;144:390–396.
[98] Rutschmann O.T., Cornuz J., Poletti P.A., et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease ? *Thorax.* 2007;62:121–125.
[99] Lesser B.A., Leeper Jr. K.V., Stein P.D., et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1992;102:17–22.
[100] Orta D.A., Tucker N.H., Green L.E., et al. Severe hypoxemia secondary to pulmonary embolization treated successfully with the use of a CPAP. *Chest.* 1978;74:588–590.
[101] Ozier Y., Dubourg O., Farcot J.C., et al. Circulatory failure in acute pulmonary embolism. *Intens Care Med.* 1984;10:91–97.
[102] Ghignone M., Girling L., Prewitt R.M. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology.* 1984;60:132–135.
[103] Molloy W.D., Lee K.Y., Girling L., et al. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Amer Rev Respir Dis.* 1984;130:870–874.
[104] Mercat A., Diehl J.L., Meyer G., et al. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med.* 1999;27:540–544.

[105] Jardin F., Genevray B., Brun-Ney D., et al. Dobutamine : a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit Care Med.* 1985;13:1009–1012.
[106] Hirsch L.J., Rooney M.W., Wat S.S., et al. Norepinephrine and phenylephrine effects on right ventricular function in experimental canine pulmonary embolism. *Chest.* 1991;100:796–801.
[107] Boulain T., Lanotte R., Legras A., et al. Efficacy of epinephrine therapy in shock complicating pulmonary embolism. *Chest.* 1993;104:300–302.
[108] Feihl F. *Physiopathologie de l'embolie pulmonaire. Les interactions cardiopulmonaires.* In: Perret C., Feihl F., eds. Paris: Arnette; 1994:139–147.
[109] Estagnasié P., Le Bourdellès G., Mier L., et al. Use of inhaled nitric oxide to reverse flow through a patent foramen ovale during pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1994;120:757–759.
[110] Capellier G., Jacques T., Balay P., et al. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intens Care Med.* 1997;23:1089–1092.
[111] Dalla-Volta S., Palla A., Santolicandro A., et al. Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Amer Coll Cardiol.* 1992;20:520–526.
[112] Tibutt D.A., Davies J.A., Anderson J.A., et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Brit Med J.* 1974;2:681–684.
[113] Urokinase Pulmonary Embolism Trial (UPET). *Circulation.* 1973;47(suppl II):1–130.
[114] Konstantinides S., Geibel A., Heusel G., et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *New Engl J Med.* 2002;347:1543–1550.
[115] Mikkola K.M., Patel S.R., Parker J.A., et al. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Amer Heart J.* 1997;134:69–72.
[116] Gisselbrecht M., Diehl J.L., Meyer G., et al. Clinical presentation and results of thrombolytic therapy in older patients with massive pulmonary embolism : a comparison with non elderly patients. *J Amer Geriat Soc.* 1996;44:189–193.
[117] Wan S., Quinlan D.J., Agnelli G., et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism : a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation.* 2004;110:744–749.
[118] Konstantinides S., Geibel A., Olschewski M., et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. *Circulation.* 1997;96:882–888.
[119] Kucher N., Rossi E., de Rose M., et al. Massive pulmonary embolism. *Circulation.* 2006;113:577–582.
[120] Hall R.J.C., Sutton G.C., Kerr I.H. Long-term prognosis of treated acute massive pulmonary embolism. *Brit Heart J.* 1977;39:1128–1134.
[121] Sutton G.C., Hall R.J.C., Kerr I.H. Clinical course and late prognosis of treated subacute massive, acute minor, and chronic pulmonary thromboembolism. *Brit Heart J.* 1977;39:1135–1142.
[122] Lund O., Nielsen T.T., Ronne K., et al. Pulmonary embolism : long-term follow-up after treatment with full-dose heparin, streptokinase or embolectomy. *Acta Med Scand.* 1987;221:61–71.
[123] Sharma G.V.R.K., Burleson V.A., Sasahara A.A. Effect of thrombolytic therapy on pulmonary-capillary blood volume in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1980;303:842–845.
[124] Sharma G.V.R.K., Folland E.D., McIntyre K.M., et al. Longterm hemodynamic benefit of thrombolytic therapy in pulmonary embolic disease. *J Amer Coll Cardiol.* 1990;15(suppl):65A.
[125] Konstantinides S., Geibel A., Heusel G., et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2002;347:1143–1150.
[126] Verstraete M., Miller G.A.H., Bounameaux H., et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation.* 1988;77:353–360.
[127] Goldhaber S.Z., Kessler C.M., Heit J.A., et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute massive pulmonary embolism : a randomized controlled multicenter trial. *J Amer Coll Cardiol.* 1992;20:24–30.
[128] Goldhaber S.Z., Feldstein M.L., Sors H. Two trials of reduced bolus alteplase in the treatment of pulmonary embolism-an overview. *Chest.* 1994;106:725–726.
[129] Meneveau N., Schiele F., Metz D., et al. Comparative efficacy of a 2-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism : immediate clinical and hemodynamic outcome and one year follow-up. *J Amer Coll Cardiol.* 1998;31:1057–1063.
[130] Meyer G., Gisselbrecht M., Diehl J.L., et al. Incidence and predictors of major hemorrhagic complications from thrombolytic therapy in patients with massive pulmonary embolism. *Amer J Med.* 1998;105:472–474.

[131] Meneveau N., Séronde M.F., Blonde M.C., et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest.* 2006;129:1043–1050.
[132] Yalamanchili K., Fleischer A.G., Lehrman S.G., et al. Open pulmonary embolectomy for treatment of major pulmonary embolism. *Ann Thor Surg.* 2004;77:819–823.
[133] Digonnet A., Moya-Plana A., Aubert S., et al. Acute pulmonary embolism : a current surgical approach. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007;6:27–29.
[134] Greenfield L.J., Proctor M.C., Williams D.M., et al. Long-term experience with transvenous catheter pulmonary embolectomy. *J Vasc Surg.* 1993;18:450–458.
[135] Timsit J.F., Reynaud P., Meyer G., et al. Pulmonary embolectomy by catheter device in massive pulmonary embolism. *Chest.* 1991;100:655–658.
[136] Meyer G., Koning R., Sors H. Transvenous catheter embolectomy. *Semin Vasc Med.* 2001;1:247–252.
[137] Maggio P., Hemmila M., Haft J., et al. Extracorporeal life support for massive pulmonary embolism. *J Trauma.* 2007;62:570–576.
[138] Silvetti S., Pappalardo F., Melisurgo G., et al. Ultrasound-accelerated thrombolysis and extracorporeal membrane oxygenation in a patient with massive pulmonary embolism and cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6(3):e34–e36.
[139] Hori D., Tanaka M., Kohinata T., et al. Successful usage of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge therapy for acute pulmonary embolism between hospitals. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;58:283–286.
[140] Omar H.R., Miller J., Mangar D., et al. Experience with extracorporeal membrane oxygenation in massive and submassive pulmonary embolism in a tertiary care center. *Am J Emerg Med.* 2013;31:1616–1617.
[141] Silvetti S., Pappalardo F., Melisurgo G., et al. Ultrasound-accelerated thrombolysis and extracorporeal membrane oxygenation in a patient with massive pulmonary embolism and cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:e34–e36.
[142] Abrams D., Combes A., Brodie D. Extracorporeal Membrane Oxygenation in cardiopulmonary disease in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2769–2778.
[143] Ghodsizad A., Koerner M.M., Brehm C.E., et al. The role of extracorporeal membrane oxygenation circulatory support in the 'crash and burn' patient: from implantation to weaning. *Curr Opin Cardiol.* 2014;29:275–280.
[144] Cheng R., Hachamovitch R., Kittleson M., et al. Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1 866 adult patients. *Ann Thorac Surg.* 2014;97:610–616.
[145] Decousus H., Leizorovicz A., Parent F., et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1998;338:409–415.

CHAPITRE 170

Crise aiguë hypertensive

M. Slama; J. Maizel; B. Bouffandeau; B. de Cagny; B. Giampiero; A. Fournier

Définition, épidémiologie

Les différentes recommandations internationales [1], américaines [2] et françaises [3] définissent une hypertension artérielle (HTA) par une élévation permanente de la pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou de la pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mmHg. Lorsque la pression artérielle est égale ou dépasse 180 mmHg pour la PAS et 110 mmHg pour la PAD, il s'agit d'une HTA sévère et une prise en charge rapide est recommandée [2]. En fait, quatre situations peuvent être différenciées (Fig. 170.1) [4] :

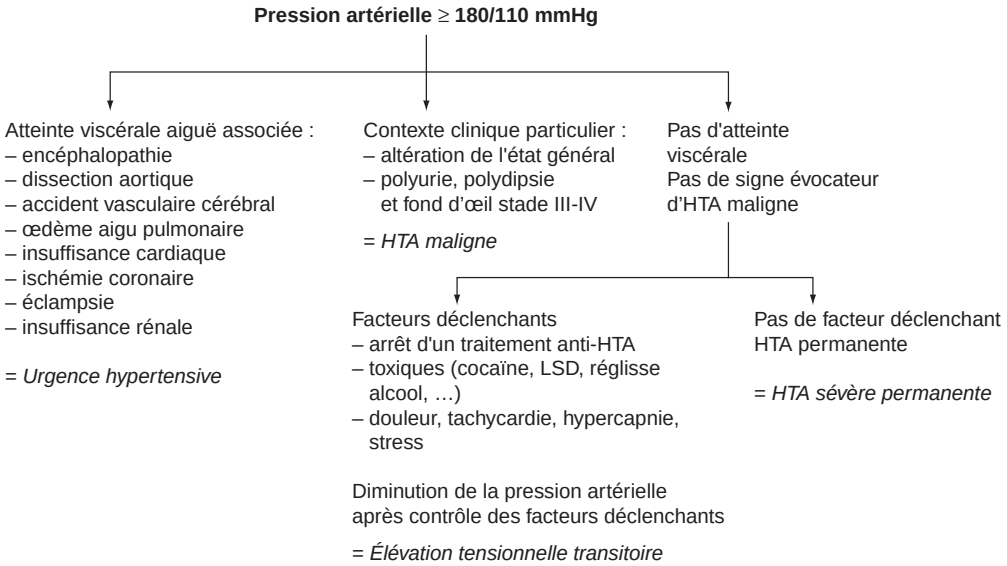


FIG. 170.1 **HTA : hypertension artérielle. Classification des crises aiguës hypertensives.**

- l'élévation tensionnelle transitoire ou poussée hypertensive (*hypertensive crisis, hypertensive urgencies*), caractérisée par des chiffres de pression artérielle élevés chez un patient antérieurement ou non hypertendu et chez lequel on retrouve le plus souvent un facteur déclenchant ;
- l'HTA permanente sévère ;
- l'urgence hypertensive (*hypertensive emergency*) définie par une élévation tensionnelle associée à une atteinte viscérale nécessitant une prise en charge thérapeutique immédiate ;
- l'HTA maligne définie par une élévation de la pression artérielle et un fond d'œil stade III ou IV.

Ainsi, les chiffres tensionnels ne sont pas suffisants pour définir une attitude thérapeutique. Le contexte clinique joue un rôle majeur dans l'urgence de la prise en charge. Il y a, par exemple, beaucoup plus de raisons de traiter rapidement et par voie parentérale un homme de 40 ans se présentant aux urgences avec une rétinopathie hypertensive stade IV et des chiffres tensionnels de 160/110 mmHg, qu'une femme de 78 ans parfaitement asymptomatique et ayant des chiffres tensionnels de 210/110 mmHg. Dans tous les cas, des chiffres tensionnels élevés inquiètent à la fois le patient et le médecin et conduisent souvent à des attitudes thérapeutiques inappropriées [4]. La situation où ces chiffres tensionnels élevés sont retrouvés

semble fréquente, aussi bien dans un service d'urgence qu'en réanimation [5]. Cette situation représente 27,5 % des patients adressés à un service d'urgence (Tableaux 170.1 et 170.2).

Tableau 170.1

Types de défaillances viscérales rencontrées chez 108 patients admis pour urgence hypertensive sur une période d'un an [6].

Lésions viscérales	Nombre de patients (%)
Infarctus cérébral	26 (24,5)
Hémorragie intracérébrale ou subarachnoïdienne	5 (4,5)
Encéphalopathie hypertensive	18 (16,3)
Œdème aigu pulmonaire	24 (22,5)
Insuffisance cardiaque congestive	15 (14,3)
Ischémie coronaire	13 (12)
Éclampsie	5 (4,5)
Dissection aortique	2 (2)

Tableau 170.2

Symptômes associés à une élévation tensionnelle transitoire ou à une urgence hypertensive sur une population de 449 patients vus aux urgences d'un hôpital [6].

	Poussée tensionnelle (%)	Urgence hypertensive (%)
Céphalées	22	3
Épistaxis	17	0
Douleurs thoraciques	9	27
Dyspnée	9	22
Faiblesse musculaire	10	10
Agitation	10	0
Déficit neurologique	3	21
Vertiges	7	3
Paresthésies	6	8
Vomissements	2	3
Arythmie	6	0
Autres	2	3

Un quart de ces patients présentent une urgence hypertensive nécessitant une prise en charge immédiate. Il s'agit le plus souvent de femmes dont l'âge moyen est de 64 ans et pour lesquelles une HTA était connue dans 77 % des cas. En réanimation, il n'y a pas d'estimation précise de la fréquence de ces élévations tensionnelles.

Élévation tensionnelle transitoire

L'élévation tensionnelle transitoire est caractérisée par des chiffres élevés sans manifestation viscérale. Il s'agit tout d'abord de confirmer ces chiffres par une prise tensionnelle correcte : position assise, bras posé au niveau du cœur, à distance d'une prise de café ou de tabac, après 5 min de repos. Deux mesures à 2 min d'intervalle seront moyennées si elles ne diffèrent pas de plus de 5 mmHg. Un brassard approprié doit être utilisé, entourant au moins 80 % du bras. En réanimation, l'erreur la plus commune est l'utilisation de brassard non adapté au patient. Une mesure aux deux bras et en position debout peut être utile

dans certaines circonstances (suspicion de dissection aortique et malaise évocateur d'hypotension artérielle orthostatique). La poussée tensionnelle peut être asymptomatique ou s'accompagner d'épistaxis (17 %) ou de céphalées (22 %), sans que cela traduise une souffrance viscérale grave. Dans tous les cas, la pression artérielle sera reprise après 20 à 30 min de repos. Chez un hypertendu non connu, une prise en charge devra être réalisée dans la semaine qui suit le diagnostic si ces chiffres se confirment. Chez un hypertendu connu, il faudra rechercher un arrêt de traitement responsable d'un effet rebond. Cet effet rebond est principalement observé avec les antihypertenseurs centraux. L'arrêt des bêtabloquants expose au risque de déstabilisation d'un angor. Une fièvre, une tachycardie, une douleur, une acidose, une hypercapnie, un stress quel qu'il soit, une prise de substances toxiques telles que cocaïne, LSD ou phénylpropanolamine (rentrant dans la composition de décongestionnants nasaux, d'anorexigènes ou de substances récréatives), réglisse, alcool, éthylène glycol, plomb ou de médicaments diminuant l'efficacité des antihypertenseurs (anti-inflammatoires non stéroïdiens ou pansements gastriques) sont susceptibles d'élever la pression artérielle (Tableau 170.3). En réanimation, ces circonstances sont souvent réunies et une élévation tensionnelle est souvent la traduction d'une souffrance du patient, d'une désadaptation du respirateur ou d'une pathologie intercurrente passée inaperçue.

Tableau 170.3

Causes des poussées d'hypertension artérielle (HTA).

Élévation tensionnelle aiguë chez un hypertendu connu
HTA rénovasculaire
Atteinte parenchymateuse rénale
Sclérodermie – Autres collagénoses-vascularites
Ingestion de cocaïne, amphétamines, antidépresseurs, tricycliques, phencyclidines, acide lysergique (LSD)
Sevrage d'un traitement antihypertenseur central (ou bêtabloquant)
Ingestion de tyramine associée à la prise d'inhibiteur de la monoamine oxydase
Pré-éclampsie-éclampsie
Phéochromocytome
Glomérulonéphrite
Traumatismes crâniens
Tumeurs sécrétant de la rénine
Guillain-Barré-syndrome d'atteinte médullaire

HTA permanente sévère

L'HTA permanente sévère, définie par des chiffres tensionnels permanents supérieurs ou égaux à 180/110 mmHg, sans atteinte viscérale aiguë grave, donc sans élément en faveur d'une urgence hypertensive, nécessite une prise en charge diagnostique et thérapeutique dans la semaine qui suit sa découverte (Joint National Committee [JNC] et OMS).

HTA maligne (ou accélérée)

Elle est définie par une pression artérielle élevée, associée à une rétinopathie hypertensive de stade III (hémorragies et exsudats) ou de stade IV (œdème papillaire). Estimée à 1 % de la population hypertensive dans les années 1950, l'incidence de l'HTA maligne a beaucoup diminué dans la population caucasienne, elle ne représente plus actuellement que quelques patients par an dans des services spécialisés [7–9]. Les hommes sont deux fois plus atteints que les femmes. Sa responsabilité dans les causes d'insuffisance rénale terminale a diminué d'un facteur 6 en 25 ans [10]. Cette diminution est attribuée au meilleur contrôle tensionnel de la population. Cette pathologie se rencontre essentiellement chez les sujets exclus des systèmes de soins, par exemple chez les Noirs et les Indiens en Angleterre [11]. L'HTA maligne peut se développer chez un patient avec ou sans antécédent d'HTA. L'étiologie la plus fréquente dans ce cas est l'HTA essentielle [12]. Lorsqu'une cause est retrouvée, il s'agit d'une atteinte rénale parenchymateuse dans 80 % des cas, voire d'une atteinte rénovasculaire (Tableau 170.4).

Tableau 170.4

Causes des HTA malignes [12].

HTA essentielle
Atteinte parenchymateuse rénale
HTA rénovasculaire
Causes endocrines : phéochromocytome, syndrome de Conn et de Cushing
Drogues et médicaments (cocaïne, amphétamines, arrêt des antihypertenseurs centraux, IMAO, érythropoïétine, ciclosporine)
Coarctation de l'aorte
Pré-éclampsie-éclampsie

La physiopathologie précise de l'HTA maligne reste inconnue. Le retentissement viscéral n'est pas uniquement dû à un problème purement mécanique. En effet, certains sujets vont développer une HTA maligne avec des chiffres tensionnels peu élevés, alors même que d'autres ne présenteront aucune atteinte viscérale avec des chiffres très élevés. La vitesse de montée de la pression artérielle joue un rôle important dans la survenue d'une HTA maligne. De nombreux facteurs humoraux et neuro-endocrines jouent un rôle important en entraînant une vasoconstriction périphérique (angiotensine II, noradrénaline, arginine-vasopressine ou endothéline) et une hyperplasie des cellules musculaires lisses. S'y associent des anomalies immunologiques [13, 14], de la fonction endothéliale et des systèmes vasodilatateurs (NO, ANF [facteur atrial natriurétique] ou prostaglandines). L'atteinte rénale est constituée par une néphroangiosclérose maligne. Elle est due à des lésions aiguës de nécrose fibrinoïde et/ou de thrombose des artères interlobulaires, à des artérioles et des capillaires glomérulaires, à une perte de l'autorégulation rénale et à des lésions endothéliales [15]. En fait, les données expérimentales montrent l'existence d'un cercle vicieux : hypovolémie secondaire à la natriurèse déclenchée par l'élévation tensionnelle (due à la relation pression-natriurèse), stimulation de la sécrétion des substances vasoconstrictrices, atteinte de l'endothélium avec migration des protéines plasmatiques dans la paroi vasculaire et dépôts de fibrine aboutissant à une atteinte des cellules musculaires lisses.

La présentation clinique est la conséquence des atteintes viscérales. L'interrogatoire permet le plus souvent d'évoquer le diagnostic qui conduira à réaliser en urgence un fond d'œil. Il permet de retrouver une altération récente de l'état général, une asthénie marquée, un amaigrissement, une soif intense et une polyurie importante, entraînant une déshydratation. Peuvent s'y associer : un œdème aigu pulmonaire (OAP) (11 %), une hypertrophie ventriculaire gauche (75 %), une ischémie myocardique (7,8 %), des céphalées (60 %), des malaises (28 %), des accidents vasculaires cérébraux (7 %), une insuffisance rénale ou une microangiopathie thrombotique (avec anémie hémolytique, baisse de l'haptoglobine, présence de schizocytes, thrombopénie, hyperleucocytose et produits de dégradation de la fibrine) [12]. La vraie encéphalopathie hypertensive avec céphalées, vomissements, troubles visuels (voire cécité), crise convulsive généralisée et coma est devenue très rare.

Le fond d'œil permet de confirmer le diagnostic, car une élévation tensionnelle peut accompagner un OAP ou un accident vasculaire cérébral, sans être une HTA maligne.

Non traitée, le pronostic de l'HTA maligne est très sombre avec 21 % de survie à un an. La mortalité est due à une insuffisance cardiaque, une insuffisance rénale, un infarctus du myocarde, une hémorragie cérébrale ou une dissection aortique [16].

Traitée, l'atteinte rénale évolue le plus souvent favorablement en deux semaines après une détérioration précoce (60 %). Dans 10 % des cas, la fonction rénale se stabilise ; et dans 30 % des cas, elle se dégrade. Dans tous les cas, il peut exister une réversibilité de cette atteinte dans les vingt-quatre mois suivant l'épisode. La médiane de survie pour la période de 1980 à 1989 est de 144 mois [17]. Les sujets de race noire et les patients mal contrôlés par le traitement ont un pronostic plus sombre.

Urgences hypertensives

L'urgence hypertensive se définit comme :

- une élévation tensionnelle supérieure ou égale à 180 mmHg pour la PAS et/ou à 110 mmHg pour la PAD ;

- une atteinte viscérale aiguë en lien avec cette élévation tensionnelle et mettant en jeu le pronostic vital à court terme du sujet [2].

Les urgences hypertensives sont représentées par : une encéphalopathie hypertensive, des accidents vasculaires cérébraux, un œdème aigu pulmonaire ou une décompensation cardiaque, une dissection aortique, un infarctus du myocarde ou un angor instable, une insuffisance rénale ou une éclampsie. Les urgences hypertensives requièrent habituellement une réduction rapide de la pression artérielle (mais pas obligatoirement avec un retour des chiffres à des valeurs normales) pour limiter l'atteinte viscérale associée à l'élévation tensionnelle.

En fait, on peut distinguer deux situations cliniques différentes : celles où la baisse tensionnelle doit être immédiate et importante, telles que la dissection aortique, et celles où la baisse tensionnelle doit être progressive et modérée, telles que les accidents vasculaires cérébraux.

Œdème aigu pulmonaire-insuffisance cardiaque

Là encore, l'œdème aigu pulmonaire peut être cause et conséquence de l'HTA. L'élévation tensionnelle est un facteur incontestable de déclenchement d'un œdème aigu pulmonaire ou d'une poussée d'insuffisance cardiaque, que la dysfonction ventriculaire gauche soit diastolique ou systolique. Cette élévation entraîne une augmentation de la post-charge ventriculaire gauche et de la tension pariétale, conduisant à une ischémie myocardique et à une élévation des pressions de remplissage aboutissant à un œdème aigu pulmonaire et/ou à une insuffisance cardiaque congestive.

Ischémie coronaire : infarctus du myocarde et angor instable

L'infarctus du myocarde et l'angor instable peuvent s'accompagner d'une élévation tensionnelle parfois sévère [18], qu'il est nécessaire de traiter. En effet, l'élévation tensionnelle augmente le travail cardiaque, la tension pariétale ventriculaire gauche, et aboutit à une élévation de la consommation en oxygène du myocarde, délétère en période ischémique. Cette élévation tensionnelle peut être due au stress de la douleur, mais pourrait être aussi due à un réflexe initié au niveau d'une ischémie du ventricule gauche.

Urgence neurovasculaire

L'HTA transitoire et les accidents vasculaires cérébraux ont des liens étroits et il est difficile à ce jour de savoir lequel est la conséquence de l'autre. Wallace et Levy ont été les premiers à documenter les variations de pression artérielle au cours d'accidents vasculaires cérébraux [19]. D'après ces auteurs, les chiffres tensionnels se normalisent dans les dix jours suivant l'atteinte cérébrale [20]. Récemment, Morfis a démontré que, quelle que soit l'étiologie, la pression artérielle est supérieure d'environ 10 à 15 % à celle d'un groupe témoin à J1, en cas d'accident vasculaire cérébral. Pour cet auteur, ces chiffres se normalisent au 7^{e} jour d'hospitalisation.

Encéphalopathie hypertensive

L'encéphalopathie hypertensive est une complication rare qui se caractérise par la survenue d'un syndrome cérébral aigu, provoqué par une élévation brutale de la pression artérielle en l'absence de thrombose et d'hémorragie cérébrale, et qui est réversible lors de la réduction de la pression artérielle. Cette encéphalopathie, attribuée au départ à un spasme et à une ischémie cérébrale, est en fait secondaire à une hyperperfusion cérébrale et à un passage de liquide au travers de la membrane hémato-encéphalique [21].

Lors de variations de la pression artérielle, l'autorégulation cérébrale permet de maintenir constant le débit sanguin cérébral grâce à une vasodilatation ou à une vasoconstriction artériolaire [22]. Au-delà d'une PAS de 180 mmHg, les artérioles cérébrales se dilatent, augmentant de façon importante le débit sanguin cérébral. Cette hyperperfusion s'accompagne de lésions de l'endothélium vasculaire, entraînant une altération de la barrière hémato-encéphalique responsable de l'œdème cérébral [23]. Cette physiopathologie explique que des patients non hypertendus puissent développer une encéphalopathie à des niveaux tensionnels peu élevés. En effet, les patients antérieurement hypertendus présentent une autorégulation à un niveau plus élevé que les sujets normaux et développent moins fréquemment cette complication.

Lors d'encéphalopathie hypertensive, les études autopsiques permettent de retrouver un œdème cérébral, mais aussi des lésions artériolo-alvéolaires à type de nécroses fibrinoïdes et de thrombine, de fibrine, associées à des micro-infarctus [24]. Lorsque l'encéphalopathie hypertensive survient chez le patient hypertendu, il s'agit le plus souvent de patients avec une HTA essentielle. Celle-ci peut survenir chez des patients antérieurement normotendus à l'occasion d'une élévation tensionnelle brutale comme au cours de l'éclampsie, de la glomérulonéphrite aiguë et d'une consommation de sympathomimétiques comme

la cocaïne. Le tableau clinique se caractérise par des céphalées généralisées d'intensité progressive, des nausées, des vomissements, des troubles visuels et une grande faiblesse. Puis apparaissent un état d'agitation et/ou une altération des fonctions supérieures. Dans les heures qui suivent, un coma, souvent associé à des convulsions généralisées, voire localisées, peut survenir. Le fond d'œil met en évidence des exsudats et des hémorragies, et un œdème papillaire. Le scanner cérébral permet d'éliminer une hémorragie intracérébrale et de trouver généralement des plages de basse densité dans la substance blanche, bilatérales et symétriques. Sans traitement, les patients évoluent vers le coma et le décès, la survie à un an étant de 10 à 20 %. Traitée, l'encéphalopathie hypertensive évolue favorablement habituellement sans séquelle et avec disparition des signes scanographiques. La survie à cinq ans des patients traités est de 60 à 80 % [25].

Dissection aortique

La dissection aortique doit être évoquée chez tous les patients ayant une élévation tensionnelle associée à une douleur thoracique, dorsale, voire abdominale. La douleur est habituellement intense, persistante et migratrice à type de déchirure interne. Peuvent s'y associer un accident vasculaire cérébral et une ischémie mésentérique ou des membres. Seront recherchées une asymétrie des pouls, de la pression artérielle et une insuffisance aortique. Un élargissement du médiastin supérieur peut orienter le diagnostic, mais ce signe n'est ni sensible ni spécifique (les radiographies pulmonaires réalisées en urgence sont souvent de mauvaise qualité en décubitus dorsal et en expiration, ce qui majore la taille de la silhouette cardiaque et médiastinale).

L'échocardiographie transœsophagienne ou le scanner thoracique sont les examens les plus rentables en termes de diagnostic et les plus accessibles [26]. L'IRM est, théoriquement, le moyen le plus performant, mais souvent difficile d'accès en urgence. L'aortographie n'est à réaliser qu'en cas d'images difficilement interprétables à l'échocardiographie ou au scanner et seulement après avis du chirurgien cardiovasculaire qui doit être sur place, prêt à intervenir sans délai [27].

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale aiguë peut être une cause ou une conséquence d'une élévation tensionnelle en rapport avec une néphropathie glomérulaire, une vascularite ou une sténose d'une artère rénale. Chez l'insuffisant rénal transplanté, de nombreux éléments peuvent élever la pression artérielle : sténose au niveau du greffon, ciclosporine, corticoïdes ou sécrétion de rénine par le rein natif [28].

Éclampsie

Des chiffres tensionnels égaux ou supérieurs à 140/90 mmHg définissent l'HTA de la femme enceinte. L'HTA est considérée comme sévère au 3^{e} trimestre de grossesse lorsque la pression artérielle dépasse 160-170 mmHg pour la PAS et 100-110 mmHg pour la PAD. Deux types d'HTA sont à distinguer au cours de la grossesse : l'HTA induite par la grossesse (habituellement désignée sous le vocable d'HTA gravidique) et l'HTA chronique. L'HTA gravidique peut être soit isolée, soit compliquée de protéinurie et est alors appelée pré-éclampsie. L'HTA gravidique apparaît vers la 20^{e} semaine d'aménorrhée et disparaît dans les trois mois qui suivent l'accouchement.

La physiopathologie de la pré-éclampsie est mal connue, mais semble associer une ischémie placentaire, une maladie endothéliale et des désordres immunologiques.

L'ischémie placentaire joue un rôle primordial attesté par la guérison après interruption de grossesse et ablation du placenta. Les artères spiralées sont de petite taille avec de nombreux dépôts sous-endothéliaux fibrinoplaquettaires et macrophagiques chargés de lipides. L'origine de ces anomalies est inconnue, bien qu'il existe une prédisposition génétique indiscutable. Une dysfonction endothéliale côté fœtal et maternel est indispensable. Pour certains, une atteinte immunologique pourrait expliquer en partie les désordres observés lors de la pré-éclampsie. Il y aurait une diminution de la réponse de l'immunité spécifique et une activation compensatoire de la réponse immune aspécifique ou innée.

L'HTA est le premier signe clinique de la pré-éclampsie. L'hyperuricémie précède habituellement la protéinurie. Cette pré-éclampsie peut se compliquer d'une insuffisance rénale aiguë secondaire à une nécrose tubulaire aiguë, à un choc hémorragique ou à un syndrome hémolytique et urémique. Des complications hépatiques peuvent survenir dans le cadre d'un syndrome HELLP (pour *haemolysis elevated liver enzyme and low platelets count*). L'éclampsie est une atteinte cérébrale compliquant la pré-éclampsie. Elle est précédée de céphalées, nausées, vomissements, douleurs épigastriques, confusion, troubles visuels et hyperréflexie ostéotendineuse.

L'HTA est habituellement sévère, mais peut survenir pour des niveaux tensionnels de l'ordre de 140/90 mmHg. Le tableau d'éclampsie est celui de convulsions généralisées.

Moyens thérapeutiques

Les élévations tensionnelles aiguës ne nécessitent un traitement immédiat que dans de rares cas. Le plus souvent, ces élévations vont disparaître avec le repos et après avoir rassuré le patient. S'il n'y a pas d'atteinte viscérale particulière, une prise en charge diagnostique et thérapeutique se fera dans la semaine qui suit la découverte de l'élévation tensionnelle [1, 2]. Le traitement fera appel aux médicaments antihypertenseurs utilisables *per os*. Aucun traitement immédiat n'est habituellement utile. Seules les drogues utilisables par voie injectable vont être utiles dans le traitement des urgences hypertensives (Tableau 170.5).

Tableau 170.5

Antihypertenseurs utilisables par voie veineuse [37, 40].

Produit	Présentation	Posologie	Début de l'effet	Durée d'action	Effets secondaires	Particularités
Urapidil	Eupressyl® 25 mg/5 mL 50 mg/10 mL Médiatensyl® Et génériques	25 mg en 20 s (à renouveler si besoin après 5 min) puis 9-30 $mg.h^{-1}$	3-5 min	4-5 h (demi-vie 3 h)	Céphalées, vertiges, sudation, agitation, fatigue, palpitations, bradycardie (disparition après arrêt de la perfusion)	Pas plus de 7 j d'utilisation par voie IV
Furosémide	Lasilix® 20 mg/2 mL Et génériques	40-60 mg par IV	30 min	6-8 h (demi-vie 1 h)	– Perturbations hydro-électrolytiques – Encéphalopathie hépatique (en cas d'insuffisance hépatocellulaire)	Risque de précipitation avec autres produits
Clonidine	Catapressan® 0,15 $mg.mL^{-1}$	0,15 mg par IV très lente (7-10 min) à diluer À répéter toutes les 4 h En perfusion : 1,2-7,2 $\mu g.min^{-1}$	10 min	6-8 h (demi-vie 20-24 h)	– Somnolence – Asthénie – Sécheresse buccale	
Nicardipine	Loxen® 10 mg/10 mL	8-15 mg sur 30 min puis 2-4 $mg.h^{-1}$	5-15 min	3-6 h (demi-vie 4 h)	– Céphalées – Flush – Tachycardie	– Précipitation, pH > 6 (bicarbonates, Ringer®, furosémide, diazépam) – Risque d'absorption sur matériel plastique en présence de solution saline
Esmolol	Brevibloc® 100 mg/10 mL 2,5 g/10 mL	500 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ Puis 50 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ en 5 min. Si pas d'effet, recommencer. Si effet, perfusion 50-300 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$	1-5 min	10-20 min (demi-vie de distribution 2 min et d'élimination 9 min)	– Fréquent : hypotension – Moins fréquents : nausées, vomissements, céphalées, sudation, ischémie périphérique, bradycardie, bronchospasme (disparition 30 min au maximum après l'arrêt de la perfusion)	Incompatibilité avec le bicarbonate de sodium
Labétalol	Trandate® 100 mg/20 mL	1 $mg.kg^{-1}$ en 1 min (à refaire éventuellement au bout de 10 min), puis 0,1 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$	5-10 min	3-6 h	– Hypotension artérielle orthostatique – Hépatite réversible – Hypersensibilité	Incompatibilité avec le bicarbonate de sodium

Produit	Présentation	Posologie	Début de l'effet	Durée d'action	Effets secondaires	Particularités
					– Fourmillements cuir chevelu – Céphalées, vertiges, crampes – Tremblements, congestion nasale – Troubles mictionnels	
Nitroprussiate de sodium	Nitriate® 50 mg/4 mL Nipride®	0,5 µg.kg^{-1}.min^{-1} jusqu'à 8 µg.kg^{-1}.min^{-1} (en perfusion)	Immédiat	2-3 min	– Hypotension nausées, vomissements – Risque d'intoxication au cyanure méthémoglobine	Surveillance taux sanguins et thiocyanates

Antagonistes calciques

Il n'y a plus à ce jour d'intérêt à utiliser la nifédipine (Adalate®, 10 mg), en particulier en sublingual. Si son efficacité est certaine, cette forme peut exposer à certaines complications : effet de vol sous-coronarien dans l'insuffisance coronarienne aiguë, risque de surmortalité lors d'un infarctus du myocarde, défaillance ventriculaire gauche aiguë ou aggravation du déficit lors d'un accident vasculaire cérébral [29].

La nicardipine est une dihydropyridine qui se présente sous la forme de Loxen® 10 mg.mL^{-1} en solution injectable. Cette molécule a obtenu l'AMM en France en 1988. La nicardipine est utilisable dans les poussées hypertensives en milieu médical et en période postopératoire. Ses indications nouvelles sont les suivantes : HTA accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme (urgence hypertensive), notamment lors de l'HTA maligne, de l'encéphalopathie hypertensive, de la dissection aortique, de la décompensation ventriculaire gauche avec œdème pulmonaire et de la pré-éclampsie. En milieu anesthésique, l'AMM a été donnée pour l'hypotension contrôlée et l'hypertension en période périopératoire. Son efficacité a été largement démontrée dans de grandes études multicentriques [31]. Son effet est rapide. Sa grande maniabilité pour l'adaptation des posologies à l'objectif tensionnel souhaité en fait un traitement très utilisé.

Bêtabloquants

Les bêtabloquants utilisables par voie veineuse et ayant l'AMM dans le traitement de l'HTA sont l'esmolol et le labétalol.

L'esmolol (Brévibloc®) est très utilisé par les médecins anesthésistes, les réanimateurs et par les cardiologues. Ce bêtabloquant a une action très rapide et très brève, ses effets disparaissant en moins de 5 min après l'arrêt du traitement. Il est cardiosélectif sans activité sympathicomimétique intrinsèque. Son efficacité a été surtout démontrée dans les poussées hypertensives postopératoires [31, 32] et son utilisation devrait être réservée aux poussées hypertensives avec signes adrénergiques. Ses indications actuelles sont les suivantes : tachycardie et hypertension lors des périodes périopératoires.

Le labétalol (Trandate®) est un alpha- et bêtabloquant qui a démontré son efficacité dans la plupart des urgences hypertensives. Son indication depuis 1979 est le traitement d'urgence de l'HTA sévère. Il partage ses indications nouvelles avec la nicardipine.

Urapidil

L'urapidil (Eupressyl® ou Médiatensyl®) a une action alphabloquante périphérique et un effet sur la régulation centrale de la pression artérielle avec chute des résistances périphériques sans tachycardie réflexe [33]. Il existe une bonne relation dose-effet. L'action sur les circulations régionales est neutre [34]. L'urapidil entraîne une baisse de la pré- et de la post-charge ventriculaire gauche. Ce médicament a fait la preuve de son efficacité dans le cadre des urgences hypertensives. Ses indications actuelles sont la crise hypertensive et l'HTA en pré- et postopératoire. Récemment, l'urapidil a obtenu de nouvelles indications identiques à celles de la nicardipine et du labétalol.

Furosémide

Le furosémide (Lasilix®) est un diurétique de l'anse, mais présente aussi une action vasodilatatrice aux niveaux systémique et pulmonaire. Il est indiqué dans l'encéphalopathie hypertensive et dans l'HTA accompagnée d'insuffisance ventriculaire gauche.

Le bumétanide (Burinex®) a une action et des indications similaires au furosémide.

Clonidine

Le mécanisme d'action de la clonidine (Catapressan®) combine un effet α2-adrénergique central présynaptique et une diminution de libération des catécholamines [35]. De plus, il existe un effet α1-adrénergique postsynaptique périphérique bref avec la forme administrable par voie veineuse, potentiellement dangereux. L'effet rebond, les effets secondaires nombreux, l'effet sédatif et sa maniabilité difficile font que ce produit est à utiliser en seconde intention.

Nitroprussiate de sodium

Le nitroprussiate de sodium (Nitriate® ou Nipride®) est un vasodilatateur direct [36] d'action rapide, mixte, très puissant et très efficace. Il existe une bonne relation dose-effet. Autrefois très utilisé, il l'est actuellement beaucoup moins en raison de ses effets secondaires et surtout du risque d'intoxication au cyanure nécessitant de faire des dosages sanguins de thiocyanates. Ses indications sont l'HTA maligne, l'encéphalopathie hypertensive et la dissection aortique.

Stratégie thérapeutique : recommandations générales [37–41]

L'HTA permanente sévère et l'élévation tensionnelle transitoire nécessitent une prise en charge rapide. Un traitement *per os* doit être envisagé après la réalisation d'un bilan étiologique et la recherche d'un retentissement viscéral.

À l'inverse, l'HTA maligne et l'urgence hypertensive nécessitent un traitement immédiat et une surveillance hospitalière.

Baisser des chiffres tensionnels élevés n'est pas anodin et peut aggraver certaines situations cliniques. Ainsi, afin de bien comprendre la prise en charge thérapeutique des urgences hypertensives, il est nécessaire d'avoir contrôlé le niveau d'autorégulation des différents organes.

Lorsque la pression artérielle moyenne (PAM) diminue, il se produit une vasodilatation cérébrale et le flux sanguin reste identique dans les limites qui sont situées, chez le sujet normal, entre 60-70 mmHg et 150 mmHg. Si la PAM chute en dessous de la limite inférieure d'autorégulation, l'extraction cérébrale en oxygène augmente afin de compenser la diminution du flux sanguin. Lorsque tous les mécanismes compensatoires sont dépassés, des signes d'hypoperfusion cérébrale (nausées, céphalées, malaises, lenteur d'idéation, confusion, agitation et léthargie) apparaissent. L'ischémie cérébrale survient ainsi en dessous des chiffres d'autorégulation, mais avec une grande variabilité interindividuelle due à la présence ou non d'athéromes au niveau des artères à destinée cérébrale, aux possibilités d'augmentation d'extraction en oxygène de l'individu et de la viscosité sanguine.

De nombreuses circonstances altèrent les limites d'autorégulation. Cette limite est de 73 mmHg chez des sujets normotendus, mais s'élève à 113 mmHg chez des sujets hypertendus d'après Strandgaard [23] (Tableau 170.6). Les sujets hypertendus traités ont une limite située entre ces deux chiffres. En fait, dans tous les cas, la limite inférieure d'autorégulation est de 25 % inférieure aux chiffres de la PAM habituelle de repos. L'élévation importante de la pression artérielle, en particulier dans le cadre de l'HTA maligne et de l'encéphalopathie hypertensive, s'accompagne aussi d'une perte de l'autorégulation cérébrale. De même, il a été démontré que, chez des sujets avec une HTA chronique et présentant une hémorragie cérébrale, la limite inférieure d'autorégulation était de 11 à 20 % inférieure aux chiffres de PAM retrouvés. En fait, le plus souvent, la limite inférieure de régulation est dans cette étude au niveau de la PAM habituelle du patient.

Tableau 170.6

Autorégulation cérébrale [20].

Groupe	PAM au repos (mmHg)	Limite inférieure d'autorégulation (PAM [mmHg])	Limite de tolérance clinique (PAM [mmHg])
Normotendus	98	73	43
Hypertendus non traités	145	113	65
Hypertendus contrôlés par le traitement	116	96	50

Chez le patient avec HTA maligne, toutes les complications surviennent lorsque la PAM est abaissée rapidement au-delà de 20 à 30 %. La présence d'athérome augmente le risque cérébral d'abaissement tensionnel brutal et important. De même, une altération du baroréflexe, telle qu'on peut la retrouver chez les sujets âgés ou hypertendus par exemple, majore le risque d'ischémie cérébrale : des chutes de 10 à 15 % de la PAM peuvent s'accompagner de chute de 22 à 67 % du flux sanguin cérébral, et ce même si la PAD reste supérieure à 110 mmHg.

Ainsi, de tous ces arguments découlent des recommandations dans la prise en charge thérapeutique des urgences hypertensives :

- éviter les à-coups tensionnels, et en particulier les chutes brutales et importantes de la pression artérielle ;
- ne diminuer que d'environ 20 à 25 % le niveau de PAM en quelques minutes à quelques heures ;
- diminuer d'autant plus prudemment la pression artérielle :
  - qu'il existe une sténose athéromateuse sur les artères à destinée cérébrale,
  - qu'il s'agit d'un patient antérieurement hypertendu,
  - que l'élévation tensionnelle a été prolongée,
  - que le sujet est âgé,
  - que l'on soupçonne une dysfonction du baroréflexe,
  - que le patient a présenté un accident vasculaire cérébral hémorragique ou ischémique ;
- utiliser des médicaments par voie veineuse d'action rapide, de durée de vie courte, ayant la meilleure relation dose-effet, maniables et avec le moins d'effets secondaires possible.

Aucun argument ne plaide actuellement pour un traitement en urgence des élévations tensionnelles en dehors de l'urgence hypertensive et de l'HTA maligne. Le repos pendant 1 h permet une baisse tensionnelle d'environ 20 mmHg et un traitement débuté en urgence n'améliore en rien la prise en charge ultérieure du patient hypertendu. De plus, l'utilisation d'antihypertenseurs dans ces situations s'accompagne d'effets secondaires (sédation dans plus de 60 % des cas avec la clonidine, tachycardie dans près de 43 % des cas avec la nifédipine ainsi que des céphalées et des bouffées de chaleur) désagréables et inutiles pour le patient [30].

Lors d'une poussée tensionnelle, les symptômes associés pourront être traités : antalgiques en cas de céphalées ou compression lors d'épistaxis (la baisse de la pression artérielle n'a pas démontré son efficacité sur la guérison de l'hémorragie). Il faudra surtout rassurer le patient et éventuellement prescrire des anxiolytiques dans les cas où l'anxiété est très importante et joue un rôle dans cette élévation tensionnelle. L'utilisation de nifédipine d'action rapide en sublingual doit être abandonnée, en raison de l'impossibilité de contrôler la vitesse et l'importance de la baisse tensionnelle et de la survenue d'effets secondaires graves (JNC-8), dans toutes les situations d'élévation tensionnelle, aussi bien chez les patients âgés hospitalisés en court, moyen ou long séjour qu'en période postopératoire ou qu'en réanimation. Il est beaucoup plus important de rechercher une cause telle qu'une distension vésicale !

Prise en charge des situations particulières

Accidents vasculaires cérébraux

Lors d'un accident vasculaire cérébral ischémique, une élévation tensionnelle est notée. Les mécanismes de cette poussée sont mal expliqués. Néanmoins, celle-ci doit être respectée en raison des arguments sur l'autorégulation cérébrale expliqués plus haut [24]. Les études cliniques plaident plutôt en faveur de l'abstention thérapeutique [42, 43]. Lorsque la PAD dépasse 130 mmHg, certains recommandent un traitement afin de ramener celle-ci vers 100 à 110 mmHg en 24 h [24]. Les drogues les plus fréquemment recommandées sont le labétalol, la nifédipine, l'urapidil. Il n'est pas recommandé de donner de la clonidine,

responsable d'une somnolence pouvant gêner la surveillance neurologique du patient. Le traitement antihypertenseur habituel doit être continué.

Lors d'un accident vasculaire cérébral hémorragique, la prise en charge est identique. Il convient de maintenir la pression artérielle en dessous de 200/130 mmHg [40], mais ici aussi sans baisse de plus de 20 à 25 % de la pression artérielle. Là encore, le labétalol, la nicardipine, l'urapidil seront préférés.

Lors d'une hémorragie sous-arachnoïdienne, il est nécessaire de contrôler le niveau tensionnel, en particulier par l'administration de nimodipine qui permet de prévenir les bronchospasmes et de réduire les accidents ischémiques cérébraux.

Encéphalopathie hypertensive

Là encore, la réduction de la pression artérielle sera progressive : 20 à 25 % dans la première heure pour atteindre dans les heures qui suivent un objectif de 100 à 110 mmHg de PAD [40].

Œdème aigu pulmonaire – Insuffisance cardiaque congestive

Le traitement de l'OAP avec élévation tensionnelle fait appel essentiellement au furosémide ou au bumétanide et surtout aux dérivés nitrés. En cas de non-réponse, d'autres drogues peuvent être utilisées : urapidil, nicardipine et pour certains nitroprussiate de sodium. En fait, il est rare de ne pas contrôler le niveau tensionnel avec les dérivés nitrés.

Infarctus du myocarde – Syndrome de menace

Le traitement de l'élévation tensionnelle du syndrome coronarien aigu fait appel aux drogues ayant démontré leur efficacité dans l'infarctus du myocarde et le syndrome de menace : essentiellement bêtabloquants, dérivés nitrés et antalgiques.

Dissection aortique

Le traitement antihypertenseur est nécessaire lors d'une dissection aortique, permettant de limiter le stress pariétal et l'extension de la déchirure intimale [44, 45]. La diminution de la pression artérielle ne compromet pas la vascularisation tissulaire. La PAS doit être ramenée entre 100 et 120 mmHg. Il est recommandé d'utiliser des médicaments non tachycardisants, tels que le labétalol associé éventuellement au nitroprussiate de sodium. La nicardipine et l'urapidil sont une alternative possible.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, là encore, l'utilisation du labétalol et de la nicardipine semble intéressante.

Éclampsie – Pré-éclampsie

Le traitement efficace de l'éclampsie est l'extraction fœtale. Dans l'attente de sa réalisation, le sulfate de magnésium (4 g par injection intraveineuse sur 5 min, suivis d'une dose de 1 $g.h^{-1}$ en injection intraveineuse à la seringue électrique pendant 24 h) est de loin le traitement le plus efficace pour réduire la comitialité et l'hypertension. En cas de récidive, une nouvelle injection intraveineuse de 2 à 4 g en 5 min pourra être administrée [46, 47]. Une surveillance de la présence des réflexes ostéotendineux est nécessaire afin d'éviter l'hypermagnésémie pouvant conduire à une détresse respiratoire et à un arrêt cardiaque.

Si l'élévation tensionnelle met en jeu le pronostic maternel, un traitement antihypertenseur sera administré. Théoriquement, ce traitement pourrait permettre d'éviter une hémorragie cérébrale qui reste une cause majeure de mortalité maternelle. Il est recommandé de traiter des chiffres supérieurs ou égaux à 170/110 afin de ramener la PAD entre 90 et 105 mmHg. Le labétalol, la nicardipine ou la clonidine peuvent être utilisés.

Autres

Le phéochromocytome nécessite une prise en charge en secteur spécialisé. Après remplissage, le labétalol est la drogue de choix. Le nitroprussiate de sodium ne sera utilisé qu'en cas de résistance au labétalol. Il faut éviter l'utilisation isolée de bêtabloquants pouvant exacerber l'HTA [40].

Lors d'une élévation tensionnelle chez un patient sous IMAO, il faudra évoquer l'ingestion de tricycliques, d'agents contenant des substances sympathomimétiques ou antihistaminiques ou d'aliments contenant de

la tyramine (fromages, vins, bières, chocolats et foie de volaille). Le traitement repose sur le labétalol, voire le nitroprussiate de sodium ou la nicardipine. Là encore, il ne faut pas utiliser des bêtabloquants sans un traitement préalable par alphabloquant.

Les syndromes de sevrage à la clonidine ou aux bêtabloquants, ainsi que les crises hypertensives associées à un syndrome de Guillain-Barré ou à un syndrome médullaire seront traités avec les mêmes molécules.

Une prise de cocaïne peut entraîner, par le biais d'un effet sympathomimétique alpha central et périphérique, des douleurs thoraciques en rapport avec une ischémie myocardique par vasoconstriction coronaire, une dilatation des pupilles, une agressivité, des troubles mentaux, des convulsions, des troubles digestifs (nausées, vomissements) et respiratoires (polypnée puis dépression respiratoire), ainsi qu'une insuffisance rénale aiguë par rhabdomyolyse [1, 2, 48, 49]. Le traitement fait appel aux dérivés nitrés afin de lever le spasme coronaire. Les bêtabloquants non sélectifs sont contre-indiqués, car ils risquent d'entraîner une HTA paradoxale et une exacerbation du spasme coronaire [50].

Les élévations tensionnelles postopératoires, dont le risque majeur est l'ischémie myocardique, sont fréquentes, en particulier après pontage aorto-coronarien, et sont dues en partie à une stimulation adrénergique [51]. Un traitement par un vasodilatateur (nicardipine, dérivés nitrés ou nitroprussiate de sodium) est le plus approprié, de même que l'utilisation de l'urapidil. Lorsque la vasoconstriction est levée, un traitement par le labétalol peut être utile pour diminuer l'hyperkinésie ventriculaire gauche. Pour certains, en l'absence de traitement antihypertenseur préalable, les bêtabloquants cardiosélectifs seraient la meilleure option thérapeutique [52].

Références

[1] Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;2015(31):1281–1357.

[2] James P.A., Oparil S., Carter B.L., et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311:507–520.

[3] ANAES 2005. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle. *Actualisation.* 2005 Recommandations.

[4] Girerd X. Crise aiguë hypertensive. Diagnostic et conduite à tenir en situation d'urgence. *Rev Prat.* 1997;47:909–915.

[5] Gal T.J., Cooperman L.H. Hypertension in the immediate postoperative period. *Brit J Anaesth.* 1975;47:70–74.

[6] Zamperglione B., Pascale C., Marchisio M., et al. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension.* 1996;27:144–147.

[7] Kincaid-Smith P., McMichael J., Murphy E.A. Clinical course and pathology of hypertension with papilloedema (malignant hypertension). *QJM-Mon J Assoc Physician.* 1958;37:117–153.

[8] Bechgaard P., Kopp H., Nielson J. One thousand hypertensive patients followed from 16-22 years. *Acta Med Scand.* 1956;312(suppl):175–183.

[9] Gudbrandsson T., Hansson L., Herlitz H., et al. Malignant hypertension : improving prognosis in a rare disease. *Acta Med Scand.* 1975;206:495–499.

[10] Steward J.H., Disney A.P., Mathew T.H. Trends in the incident of end-stage renal failure due to hypertension and vascular disease in australia 1972-1997. *Aust N Z J Med.* 1994;24:696–700.

[11] Lip G.Y., Beevers M., Beevers G. The failure of malignant hypertension to decline : a survey of 24 years'experience in a multiracial population in England. *J Hypertension.* 1994;12:1297–1305.

[12] Kitiyakara C., Guzmar N.J. Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Amer Soc Nephrol.* 1998;133–142.

[13] Hilme E., Herliz H., Söderström T., et al. Increased secretion of immunoglogulins in malignant hypertension. *J Hypertension.* 1989;7:91–95.

[14] Fu M.L.X., Herliz H., Wallukat G., et al. Functional autoimmune epitope on α1-adrenergic receptors in patients with malignant hypertension. *Lancet.* 1994;344:1660–1663.

[15] Haymann J.P., Rondeau E. Hypertension artérielle et crise hypertensive. In: *Actualités en réanimation et urgences.* Paris: Arnett Blackwell; 1996:327–346.

[16] Keith N.M., Wagener H.P., Barker N.W. Some different types of essential hypertension : their course and prognosis. *Amer J Med Sci.* 1939;197:332–343.

[17] Lip G.Y., Beevers M., Beevers D.G. Complications and survival of 315 patients with malignant phase hypertension. *J Hypertension.* 1995;13:915–924.

[18] Giffor R.W. Management of hypertensive crisis. *Jama.* 1991;266:829–835.
[19] Wallace J.D., Levy L.L. Blood pressure after stroke. *Jama.* 1981;246:2177–2180.
[20] Morfis L., Schwartz R.S., Poulos R., et al. Blood pressure changes in acute cerebral infartion and hemorragie. *Stroke.* 1997;28:1401–1405.
[21] Strandgaard S., Paulson O.B. Cerebral blood flow and its pathophysiology in hypertension. *Amer J Hypertens.* 1989;2:486–492.
[22] Mackenzie E. Effect of acutely induced hypertension in cats on pial arteriolar caliber local cerebral blood flow, and the blood-brain barrier. *Cir Res.* 1976;39:33–40.
[23] Strandgaard S., Olesen J., Skinhoj J., et al. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Brit Med J.* 1973;1:507–510.
[24] Stangaard S., Paulson O.B. Cerebrovascular consequences of hypertension. *Lancet.* 1994;344:519–521.
[25] Ram C.V.S. Immediate management of severe hypertension. *Cardiovasc clinics.* 1995;13:579–591.
[26] Erbel R., Engberding R., Daniel W., et al. Echocardiography in diagnosis of aortic dissection. *Lancet.* 1985;1:457–461.
[27] Dubois C. Dissection aortique aiguë. In: Dhainaut J.F., Penet C., eds. *Traité de réanimation médicale.* Paris: Flammarion Médecine-sciences; 1998:224–225.
[28] Luke R.G. Hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 1987;31:1024–1037.
[29] Wallin J.D., Fletcher E., Ram V.S., et al. Intravenous Nicardipide for the treatment of severe hypertension. A double-blind placebo controlled multicenter trial. *Arch Intern Med.* 1989;149:2662–2669.
[30] Grossman E., Messerli F.H., Grodzicki T., et al. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudo-emergencies. *Jama.* 1996;276:1328–1331.
[31] Marty J., Kirstetter P., Cantineau J.P., et al. L'esmolol atténue les modifications hémodynamiques du réveil chez l'hypertendu et le coronarien. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1989;8:R95.
[32] Wiest D.B., Gardner S.S., Uber W.E., et al. Esmolol for the management of pediatric hypertension after cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:890–897.
[33] Hirschl M.M., Seidler D., Zeiner A., et al. Intravenous urapidil versus sublingual nifedipine in the treatment of hypertensive urgencies. *Amer J Emerg Med.* 1993;11:653–656.
[34] Van Aken H., Puchstein G., Anger C., et al. The influence of urapidil, a new antihypertensive agent on cerebral perfusion pressure in dogs with and without intracranial hypertension. *Intens care Med.* 1983;9:123–126.
[35] Houston M.C. Clonidine hydrochloride : review of pharmacologic and clinical aspects. *Prog Cardiovasc Dis.* 1981;23:337–349.
[36] Neutel J.M., Smith D.H.G., Wallin D., et al. A comparison of intravenous nicardipine and sodium nitroprusside in the immediate treatment of severe hypertension. *Amer J Hypertens.* 1994;7:623–628.
[37] Ram C.V.S. Management of hypertensive emergencies : changing therapeutic options. *Amer Heart J.* 1997;122:356–363.
[38] Kaplan N.H. Treatment of hypertensive emergencies and urgencies. *Heart Dis Stroke.* 1992;1:373–378.
[39] Kaplan N.M. Management of hypertensive emergencies. *Lancet.* 1994;344:1335–1338.
[40] Calhou D.A., Oparil S. Treatment of hypertensive crisis. *N Engl J Med.* 1990;323:1177–1183.
[41] Raymond J.R., Arthur J.M., Mannon R.B. Management of hypertensive emergencies and urgencies. *NCMJ.* 1994;55:295–303.
[42] Phillips S.J. Pathophysiology and management of hypertension in acute ischemic stroke. *Hypertension.* 1994;23:131–136.
[43] Wahlgreen N.G., Mac Mahon D.G., de Keyser J., et al. *Cerebrovasc Dis.* 1994;4:204–210.
[44] Crowford E.S. The diagnosis and managment of aortic dissection. *Jama.* 1998;264:2537–2541.
[45] Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia ? Evidence from the collaborative eclampsia trial. *Lancet.* 1995;345:1455–1463.
[46] Lucas M.J., Leveno K.J., Cunnigham F.G. A comparison of magnesium sulfate with phenitoin for the prevention of eclampsia. *N Eng J Med.* 1995;333:201–205.
[47] Isles C.G. Hypertensives emergencies : malignant hypertension and hypertensive encephalopathy. In: Swales J.D., ed. *Textbook of hypertension.* Oxford: Blakwell Scientific Publications; 1994:1233–1248.
[48] Herzlich B.C., Arsura E.L., Pagala M., et al. Rabdomyolisis related to cocaïne abuse. *Ann Intern Med.* 1988;109:335–336.
[49] Hollander J.E. The management of cocaïne-associated myocardial ischemia. *N Engl J Med.* 1995;333:1267–1272.

[50] Lange R.A., Cigarroa R.G., Flores E.D., et al. Potentiation of cocaïne-induced coronary vasocontriction by beta-adrenergic blockage. *Ann Intern Med.* 1990;112:897–903.
[51] Marty L. Role of isradipine and other antihypertensive agents in the treatment of peri and postoperatoire hypertension. *Acta Anesthesiol Scan.* 1993;99(suppl):53–55.
[52] Mangano D.T., Layug E.L., Wallce A., et al. Effect of atenolol on mertality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 1996;335:1713–1720.

CHAPITRE 171

Troubles graves du rythme cardiaque chez l'adulte

F. Schneider; A. Poidevin; F. Meziani

Résultats d'une anomalie de la formation des impulsions électriques issues du tissu cardionecteur, d'un trouble de leur conduction, voire des deux, les troubles du rythme (TDR) provoquent des symptômes cliniques bruyants chez le sujet conscient qui font volontiers défaut chez les malades de réanimation. Leur diagnostic est un problème d'interprétation de tracés électrocardiographiques à l'occasion d'une alarme de surveillance automatique. L'importance de l'enjeu n'en est pas moindre, car l'arythmie traduit l'évolutivité d'une cardiopathie primitive ou la souffrance du myocarde à l'occasion d'une affection intercurrente. La compréhension du mécanisme d'apparition d'un TDR est la clé du choix de son traitement ; celui-ci doit également prendre en compte de nombreux autres paramètres, y compris l'effet pro-arythmogène des médicaments antiarythmiques.

Généralités

Prévalence et enjeux diagnostiques

La prévalence des TDR est deux fois plus grande en réanimation (hors réanimation cardiaque exclusive) que dans la population générale (12 % *vs* 5,3 %) [1]. N'importe quel TDR est susceptible d'émailler l'évolution d'une cardiopathie congénitale ou acquise, chronique ou aiguë, méconnue ou de diagnostic récent. Si dans plus de 80 % des cas, un TDR est facile à diagnostiquer à partir de l'enregistrement d'au moins deux dérivations électrocardiographiques de surface, dans d'autres cas, il faut recourir à des techniques complètes d'enregistrement (ECG 12 dérivations, dérivations droites, voire postérieures, associées à un massage sinocarotidien si la cadence ventriculaire est rapide, ECG endo-œsophagien ou endocardiaque). Il est alors impératif d'individualiser l'activité électrique auriculaire puis ventriculaire et, finalement, leur chronologie : tous les diagnostics deviennent alors possibles.

Mécanismes et physiopathologie

Rapides ou lents, les TDR modifient le débit cardiaque, et donc la disponibilité tissulaire en oxygène. Au-delà de 160 battements cardiaques/minute, une ischémie myocardique relative s'installe en raison d'une augmentation de la demande en oxygène du myocarde, mais aussi de la diminution du débit coronarien. Chez les malades souffrant de maladie athéromateuse, l'intervalle de fréquence cardiaque sans risque d'ischémie tissulaire se réduit par rapport au sujet sain (50 à 120/min). Le traitement d'un TDR doit d'autant plus tenir compte de cette donnée qu'un malade présente une hypoxémie associée. Enfin, les TDR ont un potentiel de transformation brutale en arrêt circulatoire chez les malades de réanimation.

Les mécanismes des TDR sont variés. Les arythmies rapides procèdent soit de la décharge de foyers ectopiques générant un rythme qui prend le dessus sur le rythme physiologique par automaticité exagérée ou par déclenchement après une pause, soit d'une réentrée avec conduction anormale de l'influx électrique. Les foyers ectopiques peuvent être situés au niveau du tissu cardionecteur, en aval du nœud sinusal, mais l'activité anormale peut naître de cellules qui ne présentent que rarement une dépolarisation diastolique lente. Ce type d'activité peut résulter de l'effet de médicaments, d'une ischémie ou de phénomènes inflammatoires. Les arythmies sont alors le résultat d'oscillations du potentiel transmembranaire observées pendant la repolarisation. Si ces oscillations atteignent un seuil suffisant, une seconde dépolarisation est initiée. Lorsque plusieurs dépolarisations ont été déclenchées, elles s'auto-entretiennent même en l'absence

de nouvelles stimulations. Cette activité peut être interrompue par un stimulus ou par une courte période de stimulations à fréquence élevée, programmées ou spontanées. Des postpotentiels peuvent survenir de façon précoce avant repolarisation complète ou tardive, ou après repolarisation complète ; précoces, ils sont souvent observés dans les situations de repolarisation prolongée après bradycardies ou après les pauses ventriculaires qui suivent une courte période de fréquence cardiaque rapide. Une réentrée fait suite à l'interruption temporaire d'une voie de conduction. L'influx électrique est alors transmis aux alentours, de façon unique ou répétée, et provoque une contraction auriculaire ou ventriculaire à chaque fois qu'il décrit une nouvelle boucle du circuit qui s'est mis en place. Ces boucles de réentrées sont anatomiques ou fonctionnelles, basées sur des différences de caractéristiques électrophysiologiques entre des zones adjacentes de myocarde. Le modèle standard de réentrée, basé sur des circuits anatomiques, nécessite une conduction bloquée dans l'une des directions et une diffusion dans le sens opposé. Il s'y produit aussi une conduction rétrograde. Si le circuit de conduction devient suffisamment long et si la période réfractaire dans le sens du courant initial est suffisamment courte, l'influx va, à son retour, rencontrer la zone de conduction à nouveau libre et pourra dès lors conduire l'influx dans le sens du courant, mettant ainsi spontanément fin à l'arythmie. Les périodes d'agression de l'organisme conduisant un malade en réanimation sont l'occasion de la libération dans le courant sanguin de catécholamines en grande quantité, mais aussi d'autres substances pro-arythmogènes. Ainsi, il a été montré que la concentration plasmatique de chromogranines, protéines chaperones des catécholamines dans les surrénales, s'élève de façon proportionnelle à la gravité de la maladie chez les malades de réanimation [2], de même que celle de certains de leurs dérivés tels que la vasostatine [3] ou la catestatine [4] qui s'avèrent pro-arythmogènes [4, 5]. La mise en circulation de micro-RNA, petits RNA non codants, à l'occasion des périodes d'inflammation systémique aiguë [6], permet aussi la génération, le développement et le maintien de la fibrillation auriculaire par le biais d'une dysrégulation de l'expression des gènes des canaux ioniques, des transporteurs transmembranaires, des protéines intracellulaires liant le calcium, des protéines de la matrice extracellulaire au niveau des cellules myocardiques : ce phénomène explique certaines formes de fibrillation auriculaire contemporaines d'une agression sur cœur antérieurement sain [7], et justifie les traitements médicamenteux ponctuels des TDR en réanimation (sans traitement d'entretien systématique).

Deux mécanismes génèrent des bradycardies : une défectuosité du foyer dominant ou un ralentissement, voire un blocage de la conduction. Dans les deux cas, un foyer de suppléance prend le relais et entraîne le cœur à un rythme plus lent que celui du foyer initial. Les bradycardies doivent toujours être traitées rapidement quand la fréquence ventriculaire devient inférieure à 40/min s'il y a des signes d'hypoperfusion périphérique ou si la bradycardie est due à une atteinte structurelle du tissu de conduction infranodal : il existe en effet alors un risque d'arrêt circulatoire brutal et définitif.

Règles thérapeutiques

Du fait de leur potentiel à modifier l'activité électrophysiologique des cellules cardionectrices mais aussi du myocarde non spécialisé, les antiarythmiques présentent un potentiel pro-arythmogène à redouter, d'autant plus qu'ils sont administrés chez un malade au myocarde antérieurement hyperexcitable ou lésé. En réanimation, le traitement de première intention des TDR s'envisage sous l'angle de la défibrillation par voie externe si le TDR est rapide et mal supporté, sous celui d'un entraînement électrosystolique provisoire si le TDR est lent et mal supporté, puis sous celui des médicaments antiarythmiques dans les autres cas. Il existe des alternatives dont il faut savoir peser l'indication, notamment en cas de TDR récidivant après optimisation des paramètres biologiques (PaO_2, K^+, Mg^{++}, Ca^{++}, intoxications ou surdosages, etc.) : il s'agit de la fulguration, de la chirurgie ablative directe ou par radiofréquence, et de la pose d'un défibrillateur implantable. Ces possibilités s'envisagent en général à distance des agressions et des phases d'infection évolutive. Malgré cet éventail thérapeutique, c'est vers les antiarythmiques que se fait le plus souvent notre choix. Il repose sur les mécanismes électrophysiologiques et la classification de Vaughan Williams [8]. Néanmoins, chaque patient reste un cas particulier qui nécessite des précautions propres. Il est des règles générales de prescription à respecter au cours de la prescription d'un antiarythmique :

- de nombreux médicaments ont des effets électrophysiologiques similaires, même s'ils ne sont pas équivalents sur cœur normal et sur cœur pathologique ; il vaut donc mieux ne pas les associer et se méfier de toutes les interactions médicamenteuses possibles *in vivo* ;
- il n'existe que peu d'études comparatives sur l'efficacité et la tolérance des drogues antiarythmiques entre elles ;
- il n'est pas raisonnable de connaître toutes les drogues antiarythmiques, alors qu'il est absolument indispensable de bien connaître les produits que l'on utilise. Certains antiarythmiques sont efficaces sur quasiment toutes les variétés de tachycardies (amiodarone). D'autres ont des indications beaucoup plus restreintes (anticalciques, bêtabloquants) ;

- il n'est pas d'antiarythmique sans effet secondaire ;
- l'administration intraveineuse d'un antiarythmique se fait toujours sous le contrôle d'un enregistrement continu de l'ECG, en conservant un tracé antérieur au traitement, puis un tracé postérieur à celui-ci.

Quel que soit le produit choisi pour réduire un TDR, certains facteurs doivent être pris en considération :

- l'utilisation d'un antiarythmique ne se conçoit que lorsque l'on a traité la cause ou les facteurs favorisants du TDR ;
- il faut privilégier les agents d'action rapide et d'élimination courte qui sont un gage de sécurité ;
- tout trouble conductif doit faire réfléchir avant de prescrire un traitement cardiotrope supplémentaire ;
- la prévention chronique des récidives de TDR ne s'envisage qu'après avis spécialisé, au-delà de la période initiale d'agression ;
- avant de débuter un traitement, il faut tenir compte de l'âge du malade parce que les posologies des médicaments en dépendent. Il faut tenir compte des demi-vies d'élimination, mais aussi des nécessités d'interrompre un traitement en cas d'insuffisance rénale ou hépatique par exemple ;
- les antiarythmiques ont un effet pro-arythmogène potentiel qui peut aggraver l'arythmie de départ (dans environ 15 % des cas) ;
- le TDR le plus fréquent est la tachycardie sinusale. Elle traduit souvent une réponse adaptée à un stimulus sympathique qui est une forme de défense contre une agression : il faut alors la respecter mais traiter l'agression au préalable (douleur, orage catécholaminergique, anémie, etc.).

Principaux troubles du rythme et leurs traitements

On distingue les TDR à genèse auriculaire et ceux d'origine ventriculaire, selon qu'ils naissent d'un foyer supranodal ou nodal d'une part, et infranodal d'autre part. Sur l'ECG de surface, les premiers ont une largeur des complexes QRS inférieure à 120 ms. Il est aussi pratique de les individualiser en troubles à cadence ventriculaire rapide ou lente.

TDR auriculaires à cadence ventriculaire rapide

Arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA)

L'ACFA est l'arythmie la plus fréquente en réanimation [1]. Elle correspond à la décharge continue de multiples foyers auriculaires, à une cadence comprise entre 400 et 600/min. La contraction mécanique régulière des oreillettes disparaît pour laisser place à une oscillation festonnée très variable de la ligne de base (Fig. 171.1). La plupart des potentiels d'action auriculaires atteignent le nœud auriculoventriculaire en période réfractaire absolue et ne sont donc pas transmis au ventricule ; quand cette période s'achève, un influx ventriculaire aboutit à une contraction ventriculaire. Chez le sujet sain, des cadences ventriculaires à 170 à 180/min sont tolérées d'un point de vue circulatoire. Chez les sujets possédant une préexcitation auriculonodale ou auriculoventriculaire, l'apparition d'une ACFA permet une activation ventriculaire à une cadence supérieure à 200/min, capable de dégénérer en fibrillation mortelle. La caractéristique de l'ACFA est de comporter une cadence ventriculaire totalement irrégulière : c'est pourquoi, quand celle-ci se ralentit (moins de 60/min) et devient régulière, il faut se méfier de l'installation d'un bloc de conduction auriculoventriculaire. Chez les patients en insuffisance cardiaque, l'ACFA est mal tolérée car l'absence de remplissage télédiastolique du ventricule par la vidange de l'oreillette diminue le débit cardiaque. Il est donc important de revenir à un rythme sinusal chez les patients dont le débit cardiaque est abaissé. Par ailleurs, une ACFA est d'autant plus facile à réduire en rythme sinusal qu'elle est d'installation plus récente.

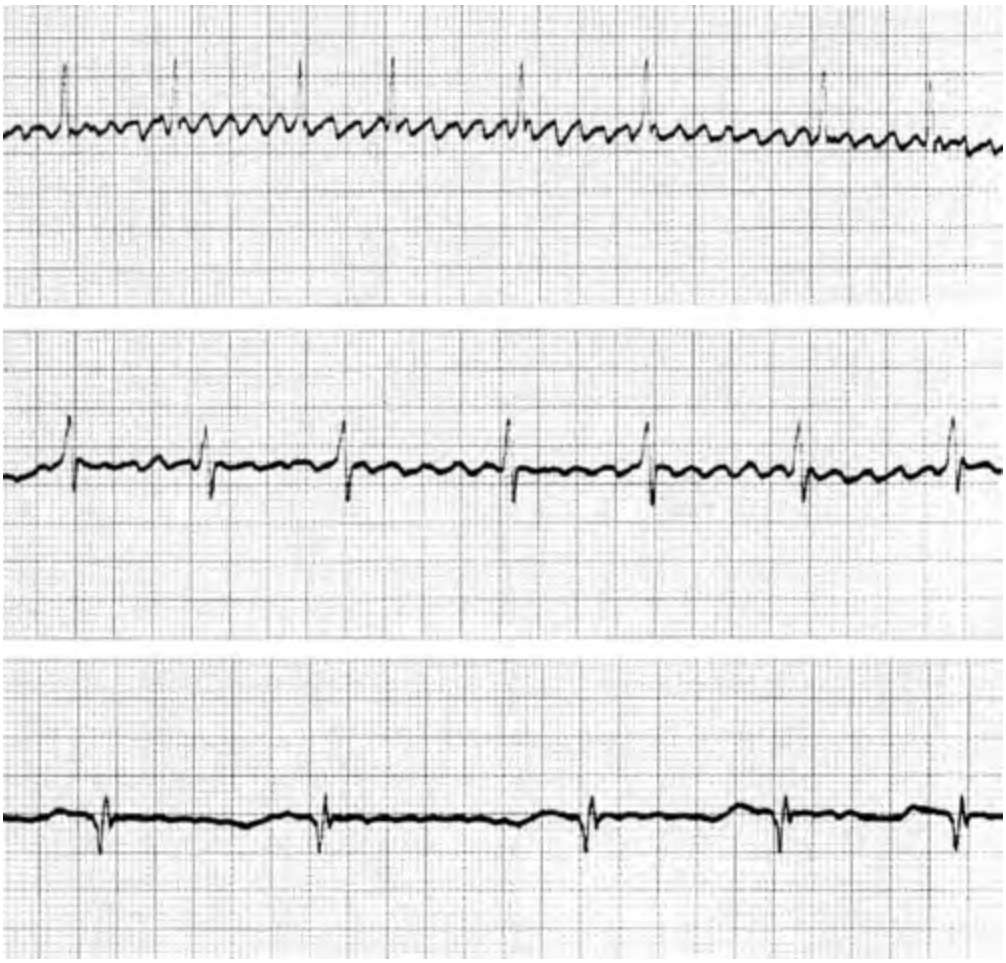


FIG. 171.1 Trois tracés différents d'arythmie complète par fibrillation auriculaire : les ondes P sont remplacées par une trémulation anarchique sans retour stable à la ligne isoélectrique. La cadence ventriculaire est complètement irrégulière ; quand une régularité apparaît avec une cadence ventriculaire inférieure à 60/min, il faut redouter l'existence d'un trouble associé de la conduction auriculoventriculaire. Si les QRS s'élargissent, mais restent réguliers, c'est la survenue d'un bloc infranodal qu'il faut soupçonner.

En cas d'ACFA chronique, les oreillettes sont dilatées et il y a un risque de thrombose intracavitaire potentiellement emboligène. Au retour en rythme sinusal, ce risque d'embolisation est de 1 à 2 %. Il est donc déconseillé de réduire une ACFA chronique sans période d'anticoagulation (15 j).

Le traitement de l'ACFA aiguë est urgent chaque fois que la cadence ventriculaire est supérieure à 160/min, même si de nombreux accès se terminent spontanément quand le patient retrouve de bonnes conditions hémodynamiques. L'objectif idéal est le retour en rythme sinusal, mais quand cela n'est pas possible rapidement, il faut se contenter d'un ralentissement de la cadence ventriculaire à une valeur physiologique. La drogue de choix pour réduire ce TDR est une perfusion continue d'amiodarone (en l'absence de dysthyroïdie ou de fibrose pulmonaire) à raison de 5 mg/kg en 20 min, relayée par une dose de 900 à 1 500 mg sur 24 h si la réduction n'a pas été obtenue 30 min après la fin de la perfusion initiale [9]. Si la réduction est incomplète, un digitalique à demi-vie courte (digoxine 0,5 à 1 mg/j ou deslanoside 0,4 à 1,2 mg/j par voie IV lente) peut être utile pour ralentir la cadence ventriculaire au voisinage de 70 à 80/min, ce que réussissent également à faire le vérapamil (5 à 20 mg sur 24 h dont la moitié en perfusion sur 30 min) ou le diltiazem (0,25 mg/kg en 10 min par voie intraveineuse), suivis d'une perfusion continue [10]. Les études comparant amiodarone et diltiazem chez des malades de réanimation soulignent un meilleur contrôle du rythme pour le diltiazem, mais une meilleure tolérance hémodynamique pour l'amiodarone, même s'il est établi que l'amiodarone IV provoque parfois une hypotension sévère [11]. S'il n'y a pas d'insuffisance ventriculaire gauche ou d'asthme, et en cas d'hyperthyroïdie, des bêtabloquants à demi-vie courte peuvent être proposés (propranolol 1 mg/min, sans dépasser 10 mg jusqu'à obtention d'une cadence ventriculaire proche de 70/min, ou esmolol à raison d'une dose de charge de 500 μg/kg en 1 min suivie d'une dose d'entretien de 50 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ sur 4 min). Cette alternative permet de ralentir la conduction

auriculoventriculaire tout en ayant un effet anti-angineux chez le coronarien. Les antiarythmiques de la classe Ia et de la classe Ic (flécaïnide à raison de 0,2 $mg.kg^{-1}.min^{-1}$ sur 1 h, malgré un risque d'effet pro-arythmogène et inotrope négatif) ont montré leur capacité à transformer une ACFA en rythme sinusal dans 40 et 75 % des cas, et ce dans les suites immédiates de leur administration. Toutefois, les études concernant ces divers médicaments n'ayant pas été menées en double aveugle contre placebo, il est difficile de les comparer pour déterminer la thérapeutique optimale en réanimation. En pratique, une revue systématique a conclu qu'il n'était pas possible de faire des recommandations d'indications pharmacologiques préférentielles sûres chez les malades de réanimation générale [12]. Les effets des antiarythmiques les plus récents (ibutilide [13], vernakalant) n'ont pas été évalués formellement sur des populations de réanimation ; ils ne peuvent donc être conseillés de façon sûre.

Enfin, les ACFA mal tolérées sont réduites dans plus de 80 % des cas par la première tentative de cardioversion (1 à 3 J/kg).

Flutter auriculaire (FA)

Arythmie auriculaire de haute fréquence, organisée, parfaitement régulière, stable ou évoluant par accès paroxystiques, le FA commun se reconnaît à la cadence auriculaire régulière à 300/min, avec une déformation caractéristique et stéréotypée des ondes auriculaires, associée à un bloc fonctionnel auriculoventriculaire 2/1 (voire 3 ou 4/1) au sein du nœud auriculoventriculaire. C'est dans les dérivations D_2-D_3-aVF que s'inscrivent avec netteté les ondes auriculaires. Classiquement, le tracé ressemble à un toit d'usine. Les ventriculogrammes sont fins.

Dix fois plus rare que l'ACFA, le FA alterne avec une bradycardie supraventriculaire dans le cadre d'une maladie rythmique auriculaire. Il est fréquent chez l'insuffisant cardiaque droit, au cours des poussées de décompensation d'une insuffisance respiratoire chronique et en cas d'épanchement péricardique. Il serait moins emboligène que l'ACFA. Le FA évolue de façon paroxystique sous forme de crises à début brusque, en général bien tolérées, témoignant d'une cardiopathie déséquilibrée.

Deux traitements sont possibles. Le premier consiste à imprégner le myocarde par de fortes doses d'amiodarone (ou de digitaliques en cas de contre-indication) pour réduire la fréquence ventriculaire par blocage intranodal de la conduction, puis dégrader le FA en ACFA, elle-même secondairement réduite. Ces drogues administrées par voie intraveineuse ralentissent le rythme auriculaire (antiarythmique de classe I) ou ventriculaire (bêtabloquant ou vérapamil) sans mettre véritablement fin à l'arythmie auriculaire. Le FA à cadence ventriculaire spontanément lente (bloc nodal 1/4 ou 1/5), bien que sa tolérance soit habituellement bonne, peut nécessiter un entraînement électrosystolique temporaire. Le second traitement est une électrothérapie par voie endo-auriculaire ou endo-œsophagienne (*overdrive* à une fréquence de stimulation auriculaire proche de 400/min) : les chances de succès sont inférieures à celles du choc électrique externe, mais le retour en ACFA est fréquent, avec réduction secondaire par l'injection intraveineuse d'un digitalique d'action rapide (deslanoside). De nos jours, beaucoup préfèrent réduire un FA par stimulation.

Autres types de tachycardies supraventriculaires

Les autres tachycardies sont essentiellement représentées par les tachycardies jonctionnelles, les tachysystolies et les tachycardies auriculaires multifocales.

Les premières ne posent réellement de problème que lorsqu'elles conduisent une réponse ventriculaire à QRS larges (Fig. 171.2) : il faut les différencier d'une tachycardie ventriculaire, voire évoquer une association à une préexcitation ventriculaire, de façon à utiliser un antiarythmique non contre-indiqué. En cas de tachycardie jonctionnelle par réentrée intranodale, le médicament de choix est l'ATP par voie intraveineuse en bolus rapide qui provoque un freinage vagal marqué. Cet effet marqué sur le sinus le rend contre-indiqué en cas de doute sur une dysfonction sinusale associée, de même que chez la femme enceinte et chez l'asthmatique. Alternativement, une bonne réponse thérapeutique est obtenue grâce aux antiarythmiques de classe Ic (flécaïnide en cas de tachycardie par réentrée intranodale) ou aux anticalciques comme le vérapamil. L'amiodarone représente une alternative.

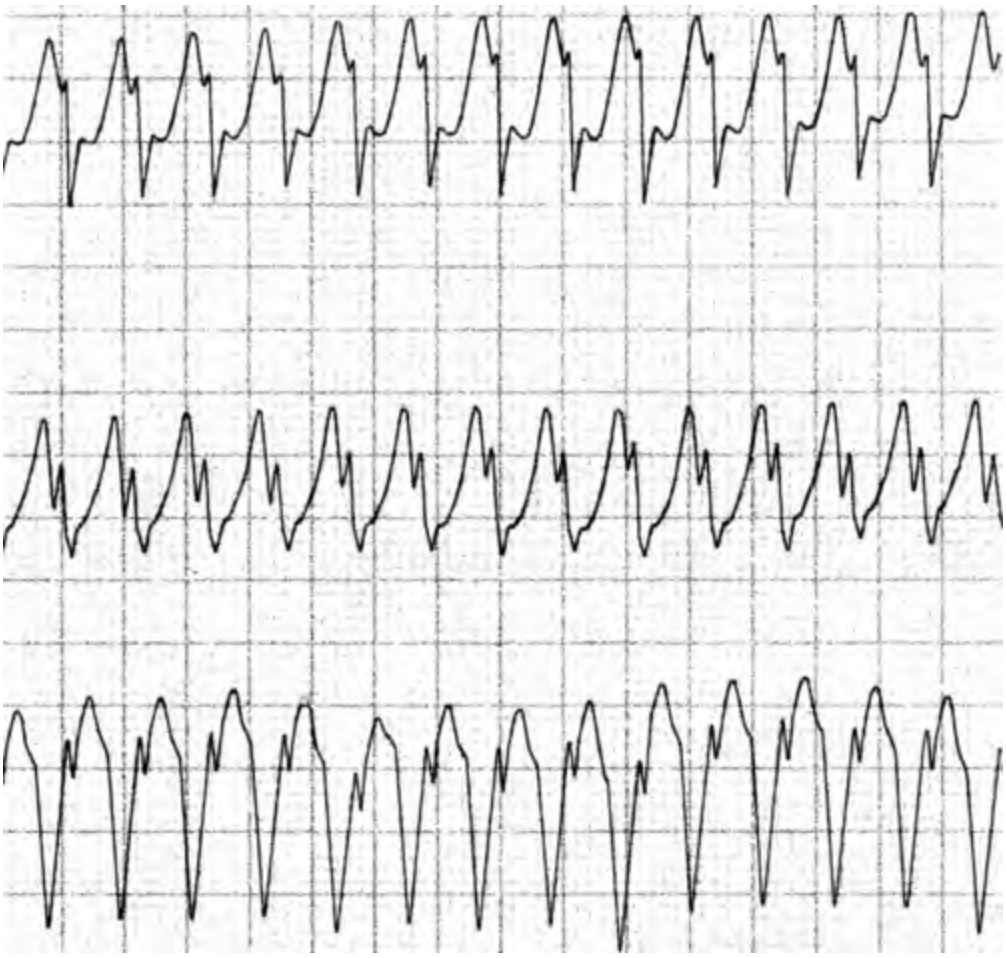


FIG. 171.2 Tachycardie à QRS larges (270/min) d'aspect rSR' en V1. Pas d'activité auriculaire bien individualisable, mais régularité totale de tous les accidents, à une cadence qui évoque plus la tachycardie supraventriculaire avec bloc de branche fonctionnel. La stimulation vagale par massage sinocarotidien gauche permet le retour en rythme sinusal à QRS fins.

Les tachysystolies trouvent leur origine au niveau de foyers ectopiques, auriculaires le plus souvent, périnodaux parfois. Sur le tracé de l'ECG, elles se distinguent du FA par une cadence moins élevée (180 à 240/min) et par des ondes auriculaires bien individualisées, avec retour à la ligne isoélectrique visible dans toutes les dérivations. Ce TDR doit faire évoquer un surdosage digitalique.

Les tachycardies auriculaires multifocales témoignent d'une hyperexcitabilité du myocarde auriculaire. La morphologie des ondes P varie d'un complexe QRS à l'autre (*wandering pacemaker*), il existe souvent des aberrations ventriculaires associées ; ce TDR dégénère volontiers en ACFA.

TDR auriculaires à cadence ventriculaire lente

Les plus fréquents sont les bradycardies permanentes, les blocs sino-auriculaires et les blocs auriculoventriculaires.

Bradycardies permanentes

Le rythme est sinusal, à cadence ventriculaire inférieure à 60/min, parfois 40/min, et s'observe au cours de pathologies aussi variées que le myxœdème, les ictères cholestatiques, l'hypertension intracrânienne, l'hypertonie vagale, notamment de l'infarctus postérieur, etc. Ce TDR émaille également l'évolution des hypothermies où il est associé à des anomalies telles que l'apparition d'une onde J parfois difficile à voir si le malade frissonne (Fig. 171.3). Toute bradycardie doit faire évoquer une intoxication volontaire ou un surdosage accidentel par un médicament chronotrope négatif (bêtabloquant, ivabradine, vérapamil, etc.). Les bradycardies sont associées à des rythmes d'échappement qui font le pronostic immédiat : si le rythme de suppléance comporte des complexes QRS fins (moins de 120 ms), le risque d'asystolie brutale est moindre

que si les QRS ont un aspect de bloc de branche. Dans ce dernier cas, il faut suspecter un trouble conductif en aval du tronc du faisceau de His avec risque d'arrêt circulatoire inopiné. Les bradycardies associées à des épisodes de tachycardies atriales (maladies rythmiques auriculaires) et à des accès de fibrillation, de flutter, de tachysystolie auriculaire ou alternant avec des passages en rythme sinusal posent un problème thérapeutique qui n'est réglé qu'en associant antiarythmiques et entraînement électrosystolique.

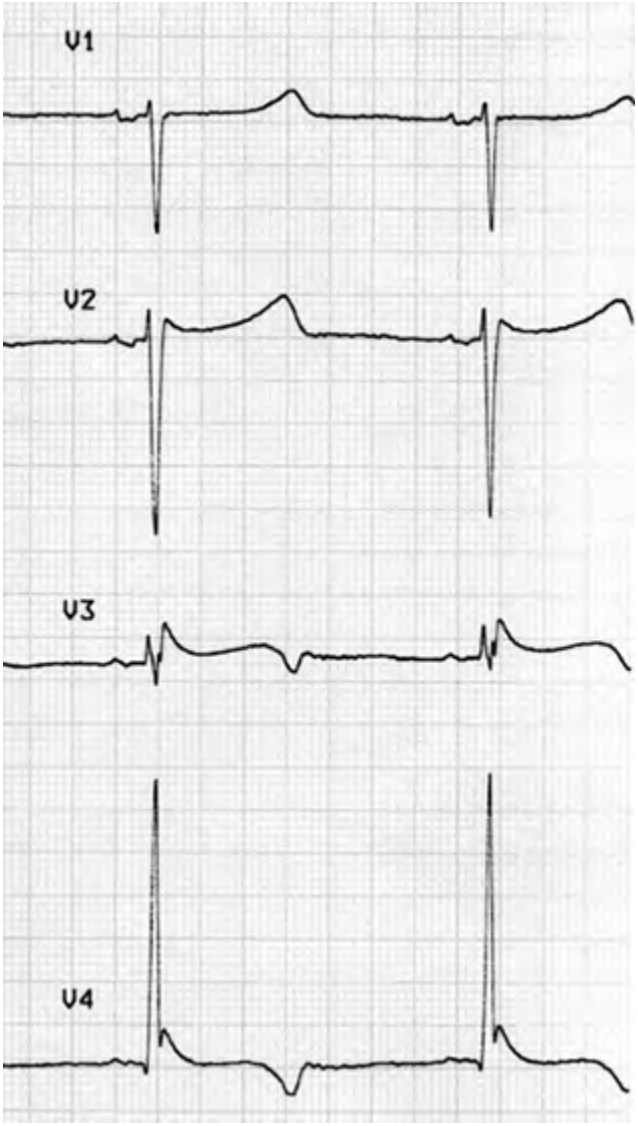


FIG. 171.3 **Tracé de bradycardie sinusale à 32/min avec allongement du QT corrigé au cours d'une hypothermie à 24 °C. Noter la présence d'une onde J (Osborn) visible en V4, mais aussi l'absence de trémulations du tracé basal en raison de la disparition des frissons chez ce malade.**

En cas de bradycardie, la mise en place d'un entraînement électrosystolique externe sentinelle provisoire est une mesure conservatoire judicieuse.

Blocs sino-auriculaires (BSA)

Le BSA du premier degré ne se diagnostique que sur l'enregistrement du potentiel du nœud sinusal par voie endocavitaire.

Le BSA du deuxième degré est caractérisé par des pauses sinusales intermittentes. On en distingue deux types, caractérisés par l'absence périodique d'onde P, selon que les pauses sont égales à un multiple de l'intervalle PP de base (type 2) ou qu'il existe des périodes de Wenckebach au niveau du sinus (type 1). En réalité l'automatisme du sinus n'est pas toujours altéré, l'échappement peut se faire par le sinus lui-même et

l'ensemble peut mimer une bradycardie sinusale s'il existe un bloc portant sur un complexe QRS sur deux ou trois.

Le BSA du troisième degré se caractérise par l'absence totale (sur tout le tracé ECG) d'onde P sinusale avec suppléance d'aval.

Les BSA peuvent être isolés ou s'intégrer dans un syndrome de dysfonction sinusale ou de maladie rythmique auriculaire. Cette variété de blocs doit être assimilée à un arrêt sinusal : le rythme de suppléance peut être auriculaire, jonctionnel ou ventriculaire. Il est difficile à distinguer d'une paralysie sinusale, mais ne doit jamais être confondu avec une paralysie auriculaire telle qu'elle peut survenir au cours d'un infarctus des oreillettes.

En dehors du contexte d'un dysfonctionnement sinusal chronique, les dysfonctions aiguës rencontrées en réanimation doivent faire évoquer un surdosage médicamenteux (amiodarone), et doivent faire installer un entraînement électrosystolique temporaire de sécurité.

Blocs auriculoventriculaires (BAV)

En plus du BAV fonctionnel qui protège de façon physiologique le ventricule des risques des rythmes auriculaires de haute fréquence, il existe des blocs organiques classés en trois degrés selon que l'excitation ventriculaire est retardée, intermittente ou dissociée de l'activité auriculaire. Ces blocs ont une valeur pronostique en soi, mais celle-ci est plus grave lorsqu'ils sont associés à un trouble supplémentaire de la conduction (blocs de branche, hémiblocs).

Le BAV du premier degré comporte un allongement de l'intervalle PR. Toutes les ondes P sont suivies d'un complexe QRS avec un espace PR supérieur à 200 ms. Quand l'espace PR devient supérieur à 400 ms, l'onde P se superpose soit à l'onde T précédente, soit au QRS lorsque la valeur de PR est égale à celle du cycle auriculaire. Le BAV du deuxième degré correspond au blocage de certaines ondes P. Selon la valeur progressivement croissante ou au contraire fixe du PR, on distingue des ondes P conduites (période de Luciani-Wenckebach ou Mobitz I) et un deuxième type (Mobitz II), plus rare, qui comporte un blocage inopiné d'une onde P sans complexe QRS et sans allongement progressif préalable de PR. La répétition des ondes P bloquées est régulière ou irrégulière. Le BAV du troisième degré comporte une dissociation auriculoventriculaire complète et permanente avec une fréquence ventriculaire plus lente que la cadence auriculaire. L'activité auriculaire est sinusale le plus souvent. Le rythme ventriculaire peut être fait de QRS de durée inférieure à 120 ms, témoin d'un bloc haut situé mais aussi parfois de bloc de branche (QRS de plus de 120 ms). Des QRS très larges correspondent à une origine ventriculaire distale (blocs d'arborescence). En cas d'élargissement de QRS et de rythmes très lents, la repolarisation est parfois modifiée avec onde T géante et large, et QT prolongé. Des torsades de pointes peuvent alors éclore.

Le traitement des BAV comprend l'administration de drogues chronotropes positives et l'éviction de tout médicament interférant avec les périodes réfractaires du tissu cardionecteur. L'utilisation temporaire de catécholamines à effet chronotrope positif est nécessaire en attendant un entraînement électrosystolique temporaire. Un entraînement électrosystolique par voie transthoracique est la solution d'attente pratique, mais elle requiert une sédation. Celle-ci (benzodiazépines, morphiniques, etc.) peut interférer avec l'activité du tissu cardionecteur et doit donc être utilisée avec parcimonie sous contrôle continu de l'ECG. Il faut préserver une voie d'abord permettant l'implantation d'un stimulateur définitif quand est réalisé un entraînement temporaire par voie endovasculaire. Les indications unanimement reconnues de stimulation temporaire sont : l'asystolie, la bradycardie symptomatique, un bloc bilatéral de branche (bloc alternant et BBD + HBAG ou HBPG), un bloc bifasciculaire récent avec un BAV I, un BAV II de type Mobitz II à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde.

TDR ventriculaires

Extrasystoles ventriculaires (ESV)

Ces anomalies rythmiques correspondent à des dépolarisations prématurées et ectopiques d'une partie du tissu ventriculaire. Contrairement aux extrasystoles supraventriculaires habituellement bénignes, les ESV ont une mauvaise réputation justifiée par le fait que l'une d'elles peut, seule, provoquer une fibrillation ventriculaire (FV) mortelle.

Même en l'absence de cardiopathie décelable, la prévalence des ESV est de l'ordre de 3 à 10 % dans la population générale. Elle augmente avec l'âge, l'imprégnation catécholaminergique, l'hypokaliémie, la prescription de certains médicaments (cardiotropes, psychotropes, hormones, etc.) et, bien entendu, la présence d'une cardiopathie. Le traitement des ESV est indiqué chaque fois qu'elles ont l'un des caractères suivants : couplage très court (quand l'ESV tombe en période vulnérable sur l'onde T du complexe précédent), polymorphisme d'ESV isolées ou en cours de salves, association à une insuffisance cardiaque

évoluée, insuffisance coronaire aiguë, antécédents de TDR graves, etc. La dégradation de la fonction ventriculaire gauche est le facteur essentiel du pronostic. Les antiarythmiques ont tous des effets secondaires et certaines études ont mis en évidence une surmortalité au cours de traitements par des antiarythmiques de la classe Ic par des mécanismes documentés. Le but du traitement n'est pas de supprimer les ESV à tout prix, mais d'éviter qu'elles ne déclenchent une FV. Les résultats obtenus avec bêtabloquants et/ou amiodarone semblent les meilleurs, probablement quand la cardiomyopathie sous-jacente est ischémique. Certains anticalciques (vérapamil, diltiazem) pourraient également être efficaces et certaines indications de défibrillateurs implantables sont retenues chez les malades ayant une espérance de vie raisonnable (FV présumée idiopathique, forme résistante des torsades de pointes à couplage court, « pont » en l'attente d'une transplantation cardiaque, tachycardie ventriculaire déclenchée malgré un traitement antiarythmique, etc.).

Tachycardies ventriculaires (TV) vraies

Toutes les arythmies issues des tissus situés en aval de la bifurcation du faisceau de His sont des TV. Elles sont identifiables par la succession de complexes QRS larges (plus de 120 ms), à une cadence supérieure à 100 c/min, en relais d'un rythme sous-jacent. De nombreux auteurs parlent de TV dès la survenue de salves d'au moins cinq complexes QRS. On distingue des TV non soutenues survenant par bouffées à début et fin spontanés et des TV soutenues (quelques minutes à plusieurs heures, cadence ventriculaire proche de 180-200/min) sans qu'il soit toujours possible de prévoir comment ou quand une TV va s'arrêter, le risque d'arrêt circulatoire en fibrillation ventriculaire étant permanent (Fig. 171.4).

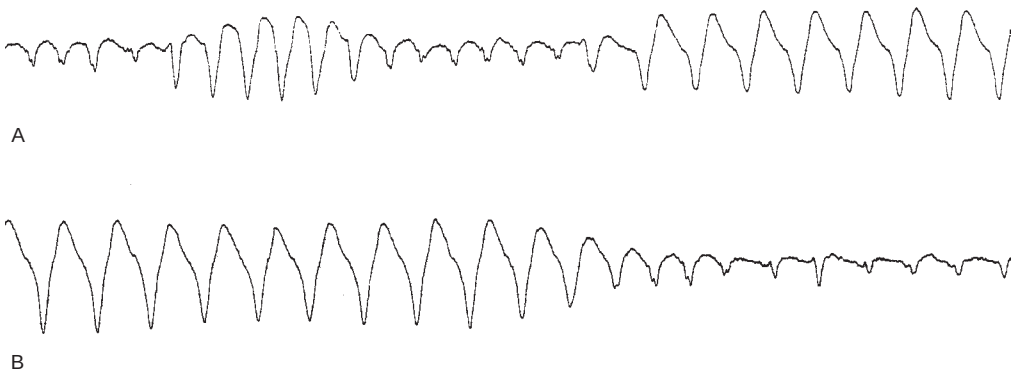


FIG. 171.4 TDR complexes à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde.
Sur le tracé du haut apparaissent d'abord une salve de tachycardie ventriculaire de cadence habituelle (cinquième au dixième complexe) puis une tachycardie ventriculaire lente (rythme idioventriculaire à 140 c/min) s'arrêtant spontanément (tracé du bas). On peut supposer l'existence d'une dissociation entre les activités auriculaire et ventriculaire en raison de la variabilité de la topographie de l'encoche présente sur la partie descendante des complexes QRS n° 1 à n° 6 (tracé du bas).

La classification des TV est difficile parce qu'elles peuvent naître de foyers ventriculaires multiples. Dans les TV classiques, la fréquence ventriculaire est comprise entre 150 et 200/min, et l'axe de QRS ne change pas sur les complexes QRS (TV monomorphes). Au sein d'un lambeau de TV, il existe une dissociation entre les activités auriculaire et ventriculaire, parfois visible sur l'enregistrement de surface (< 50 % des cas) ; la présence de complexes de capture et de fusion permet de poser un diagnostic sûr de TV, mais elle n'est observée que dans moins de 30 % des cas sur un ECG de surface. Certaines TV présentent des lambeaux au sein desquels la morphologie des QRS change (TV polymorphes) : ces dernières résultent souvent d'un génotype particulier (syndrome du QT long, TV polymorphe catécholaminergique, syndrome de Brugada, syndrome du QT court, etc.) et peuvent requérir un traitement justifiant un avis spécialisé en raison de leur caractère rebelle aux médicaments usuels. Il existe enfin des TV lentes (RIVA, cadence ventriculaire entre 80 et 140/min), souvent contemporaines d'épisodes d'insuffisance coronaire aiguë (*cf.* Fig. 171.4) ou d'intoxication digitalique.

Toutes les cardiopathies se compliquent de TV. Elles peuvent résulter d'une initiation par des ondes R sur T (20 % des cas), mais aussi par des extrasystoles tardives R sur P. En présence de catécholamines endogènes ou perfusées, des TV bi- ou multifocales surviennent par ischémie, inflammation sur des terrains particuliers (maladie du récepteur cardiaque de la ryanodine [14], mutation du gène de la calséquestrine 2 [15], etc.).

Compte tenu du risque élevé de transformation d'une TV en FV, tout malade ayant présenté une TV (ou en TV) doit être immédiatement placé sous surveillance continue de l'ECG, avec un défibrillateur externe fonctionnel à proximité.

Si le malade est conscient et en situation hémodynamique stable (pression artérielle systolique supérieure à 90 mmHg), un traitement antiarythmique par voie intraveineuse est licite après correction de troubles ioniques associés. Le choix du médicament de première intention doit tenir compte en priorité des fonctions cardiaque et circulatoire et des caractéristiques pharmacocinétiques. À la phase aiguë d'une insuffisance coronaire, il est d'usage de commencer par l'amiodarone, même si elle présente l'inconvénient d'une demi-vie très longue : elle expose à une interférence prolongée (plusieurs semaines) avec des investigations rythmologiques ultérieures, et elle comporte un potentiel d'aggravation de troubles conductifs latents à tous les étages du tissu cardionecteur. Dans certaines pathologies comme la dysplasie ventriculaire droite, de nombreux autres produits (classes Ia, Ic ou III) sont efficaces. Lorsqu'ils sont utilisés en deuxième intention, il faut toujours tenir compte du fait que leurs effets délétères se majorent avec ceux de la première ligne thérapeutique. Il est donc raisonnable de se cantonner à l'utilisation d'un seul, voire de deux produits successifs, en diminuant la posologie habituellement recommandée du second de façon à ne pas induire de troubles de la conduction ou de l'excitabilité. Enfin, bien que les rythmologues anglo-saxons ne la considèrent pas comme une alternative classique, la stimulation endocavitaire programmée s'avère un moyen efficace de réduction d'une TV chez un malade conscient : après mise en place d'une sonde endoventriculaire, ce traitement consiste à stimuler le ventricule à une fréquence juste supérieure à celle de la TV (par épisodes programmés en salves). Cette méthode a l'avantage de préserver le myocarde de l'imprégnation par un antiarythmique et permet secondairement une prise en charge rapide en vue d'une exploration endocavitaire. Elle a également l'avantage de pouvoir être répétée de nombreuses fois sans effet secondaire gênant.

Si le malade a perdu connaissance, un choc électrique externe doit être administré immédiatement, le malade étant soumis à une réanimation cardiopulmonaire élémentaire en attendant la cardioversion. La quantité d'électricité à administrer est de 3 J/kg, mais des quantités aussi faibles que 50 joules sont suffisantes pour recouvrer un rythme sinusal au cours de cardiopathies évoluées (notamment quand il existe une cardiomégalie). La synchronisation du circuit du défibrillateur à l'ECG peut être difficile, mais est usuellement automatique sur les appareils actuels.

Torsades de pointe (TDP) et TV polymorphes

Trouble du rythme ventriculaire caractérisé par la survenue de complexes QRS larges dont l'axe tourne de façon sinusoïdale autour de la ligne isoélectrique, les TDP sont considérées comme la conséquence d'une hyperautomaticité ventriculaire focale. Elles surviennent par accès le plus souvent non soutenus de 5 à 15 secondes, et la fréquence des complexes QRS est de 200 à 240/min.

Chaque type de TDP (Fig. 171.5) réclame un traitement différent :

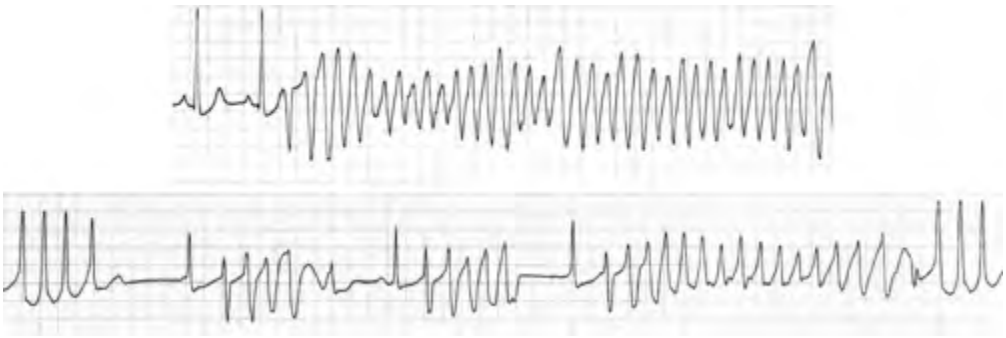


FIG. 171.5 Différences entre tachycardies ventriculaires torsadiformes et torsades de pointe.
A. Tracé du haut : tachycardie ventriculaire torsadiforme avec couplage court (230 ms) entre le dernier complexe sinusal et le premier complexe ventriculaire : l'amplitude des QRS varie mais il n'y a pas de rotation de l'axe des QRS autour de la ligne isoélectrique.
B. Tracé du bas : torsades de pointe induites par une accumulation de cisapride. Les torsades surviennent par bouffées, spontanément réversibles, avec retour en rythme sinusal, les pointes des QRS sont orientées tantôt vers le haut, tantôt vers le bas sur le quatrième fuseau en particulier.

- les TDP vraies, historiquement les premières décrites, sont associées à un QT long idiopathique [16], et entrent dans le cadre de syndromes héréditaires [17] (syndrome de Jervell-Lange-Nielsen avec surdité, de transmission autosomique récessive, syndrome de Romano-Ward de transmission autosomique dominante, mais sans surdité). Leur naissance serait la conséquence d'une diminution de l'activité du sympathique droit et/ou d'anomalies de la conductance des canaux potassiques. Leur traitement fait appel à un bêtabloquant (nadolol), voire dans les formes rebelles à la dénervation sympathique gauche ;
- les TDP associées à un QT long acquis, les plus fréquentes en réanimation, font évoquer une toxicité médicamenteuse par un agent prolongeant ou dispersant les temps de repolarisation ventriculaire (antiarythmiques de la classe Ia, de la classe III, bépridil, ibutilide, psychotropes phénothiaziniques ou tricycliques, antipaludéens comme la chloroquine, antibiotiques tels que l'érythromycine ou certaines quinolones, organophosphorés, arsenic, cisapride, certains antihistaminiques, méthadone, etc.). L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie favorisent leur éclosion. Des TDP ont été décrites au cours de l'évolution de pathologies aussi diverses que les traumatismes crâniens, les hémorragies méningées ou les encéphalites. Le traitement de cette variété de TDP fait appel à la suppression de la cause ou du facteur favorisant, à l'injection de $MgSO_4$ (1 g IV puis 1 à 1,5 g/h en l'absence d'insuffisance rénale, sans dépasser une magnésémie de 4 mmol/L). En cas d'échec, un entraînement électrosystolique provisoire doit être mis en place si la perfusion d'isoprotérénol pour une fréquence ventriculaire à 120/min ne permet pas l'arrêt du TDR. La durée de la stimulation ventriculaire doit être proportionnelle à la demi-vie du facteur responsable des torsades ;
- les TDP à couplage court ou TV torsadiformes [18, 19]. Importantes à reconnaître, ces TDP démarrent sur une extrasystole ventriculaire à couplage court de l'ordre de 250 ms chez des sujets souvent jeunes et sans cardiopathie décelable. Il s'agit de troubles récidivants, responsables de syncopes, voire de morts subites. Leur genèse est mal connue, et les traitements les plus efficaces se sont avérés le vérapamil ou le nadolol. La mise en place d'un défibrillateur implantable doit être discutée à chaque diagnostic ;
- les TDP en présence d'une cardiopathie documentée et en l'absence de QT long se voient essentiellement au cours de l'insuffisance coronaire aiguë (infarctus compris) ou chronique. C'est le traitement de l'ischémie myocardique (bêtabloquants) qui les fait habituellement régresser.

Fibrillation ventriculaire (FV)

Spontanément irréversible, ce TDR fait en général suite à une ESV ou à une TV. Il constitue la cause principale des morts subites. Une fois déclenché, il s'auto-entretient par des phénomènes de réentrée survenant dans de multiples zones ventriculaires de petite taille. Il est favorisé par les facteurs qui rendent hétérogènes les vitesses de conduction et de périodes réfractaires des fibres myocardiques ventriculaires et par ceux qui favorisent les phénomènes de réentrée : bradycardie, prolongation de l'intervalle QT, désordres électrolytiques (hypokaliémie), drogues augmentant l'automaticité et déprimant la conduction ventriculaire, et enfin ischémie myocardique. Il existe deux modes de déclenchement d'une FV :

- la fibrillation succède à une ESV survenant en période supranormale d'excitabilité (sommet de l'onde T du complexe QRS précédent). Certaines extrasystoles très tardives peuvent avoir les mêmes effets ;
- la fibrillation succède à un trouble du rythme ventriculaire : cette modalité semble la plus fréquente sur les enregistrements ECG continus. C'est en général une TV dont la fréquence s'accélère, les complexes s'élargissent avant de dégénérer en FV. Certaines torsades de pointe à couplage court se transforment aussi en FV.

L'ECG enregistre une succession d'oscillations irrégulières d'amplitude et de fréquence variables. On distingue deux types de FV : la fibrillation tonique, à oscillations amples, souvent facile à réduire par choc électrique, et les FV atones peu voltées très difficilement réductibles. Toutes les cardiopathies se compliquent de FV. En l'absence de cardiopathie documentée, des FV compliquent des TDR paroxystiques (torsades de pointes, ACFA à réponse ventriculaire très rapide et préexcitation ventriculaire, etc.). Des FV familiales sont rapportées, de même que des FV accidentelles survenant au cours d'explorations endocavitaires (cathétérisme droit ou gauche, coronarographie, etc.). Un choc électrique thérapeutique peut déclencher une FV lorsque l'énergie utilisée n'est pas suffisante ou que le choc non synchronisé tombe en période vulnérable. Au cours des infarctus du myocarde, il est décrit des épisodes de FV résultant d'une stimulation ventriculaire en période vulnérable, provoquée par des sondes d'entraînement électrosystolique provisoire. Un type d'accident identique est rapporté au cours de la mise en place de cathéters artériels pulmonaires au lit du malade en réanimation, notamment quand les cavités cardiaques droites sont très dilatées. Enfin, la FV est une cause fréquente de mort au cours des électrisations.

Le traitement de la FV est le choc électrique transthoracique le plus usuellement. L'énergie nécessaire, variable d'un sujet à l'autre, dépend de l'impédance thoracique, mais en pratique un choc de 1 à 3 J/kg est suffisant. En cas d'échec, il faut traiter un facteur d'entretien (trouble électrolytique ou du pH, hypoxie, etc.). Réduite, la FV justifie un traitement antiarythmique préventif de récidives. Il fait appel à un médicament

antiarythmique, en particulier si une stimulation ventriculaire programmée avait antérieurement été positive. Aucun antiarythmique n'est capable de prévenir toute récidive. Dans certains cas, une chirurgie (résection d'anévrysme ventriculaire, cryothérapie d'exclusion, éviction d'une cicatrice d'infarctus, etc.) ou l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable sont nécessaires pour prévenir un nouvel accident.

Flutters ventriculaires

Le flutter ventriculaire présente une succession de complexes QRS larges, réguliers à une cadence de 200 à 300/min, dont l'aspect évoque davantage la TV rapide que l'inorganisation de la FV. Son inefficacité hémodynamique conduit en quelques secondes à une FV.

Quelques situations particulières

Tachycardies à complexes QRS larges (*cf.* Fig. 171.2)

Les difficultés de la prise en charge d'un malade présentant une tachycardie à complexes QRS larges sont doubles : d'abord diagnostiques, car il faut en urgence faire la différence entre troubles ventriculaire et supraventriculaire avec bloc fonctionnel ; et ensuite thérapeutiques, car le malade est en général en hypotension avec un risque brutal d'arrêt circulatoire. La première étape comporte l'évaluation clinique de l'état circulatoire, respiratoire et du degré de conscience du malade. En l'absence de signe laissant suspecter un arrêt circulatoire imminent, il faut repérer l'activité auriculaire, l'activité ventriculaire et leur chronologie sur un électrocardiogramme. S'il existe plus de complexes QRS que d'ondes P, la tachycardie doit être considérée comme ventriculaire. Il y a un fort consensus pour essayer l'amiodarone, voire une cardioversion en cas de mauvaise tolérance. Si la fréquence auriculaire est supérieure à la fréquence ventriculaire, la tachycardie peut être considérée comme supraventriculaire. Si la morphologie du complexe QRS est suspecte d'inclure une préexcitation (onde δ), il faut suspecter l'existence d'une voie accessoire auriculoventriculaire : il est alors licite d'utiliser l'amiodarone ou de pratiquer une cardioversion ; l'acétate de flécaïnide est une alternative à la condition qu'il n'y ait pas d'insuffisance cardiaque associée. Si l'on observe autant de complexes auriculaires que ventriculaires, il peut s'agir d'une tachycardie supraventriculaire ou d'une TV : un massage sinocarotidien permettra d'arrêter une tachycardie supraventriculaire, alors que l'inverse n'est pas vrai. En cas de doute persistant sur l'origine de l'arythmie, il faut toujours considérer qu'il s'agit d'une TV plutôt que d'une tachycardie supraventriculaire. Dans tous les cas, si la situation se dégradait d'un point de vue hémodynamique, le geste à effectuer est une cardioversion sous couvert d'une anesthésie appropriée.

« Orages rythmiques »

Quand un malade présente au moins trois épisodes distincts de TV et/ou de FV sur 24 h, on parle d'« orage rythmique » [20]. 10 à 30 % des malades ayant un défibrillateur implanté présentent de tels orages qui sont favorisés par l'ischémie myocardique, les antiarythmiques et les troubles hydro-électriques. Une fois les facteurs favorisants classiques éliminés, il est préconisé d'administrer de l'amiodarone injectable, même quand le malade en prend *per os* au long cours. Une sédation profonde avec ventilation contrôlée peut s'avérer nécessaire pour réduire l'hyperactivité sympathique (que l'on peut aussi limiter avec précaution par des bêtabloquants injectables). Le pronostic vital est 2 voire 3 fois plus défavorable dans les trois mois qui suivent un orage de ce type.

TDR d'origine toxique ou métabolique

Les intoxications volontaires et les surdosages médicamenteux sont de grands pourvoyeurs de TDR. Les médicaments cardiotropes sont principalement en cause (antiarythmiques, digitaliques ou bêtabloquants). Les psychotropes, en particulier les antidépresseurs imipraminiques sont volontiers cause de bloc intraventriculaire, sensible à la perfusion d'alcalins hypertoniques, alors que leurs homologues de nouvelle génération ne sont en général responsables que de simples troubles de la repolarisation avec tachycardie sinusale. D'autres psychodysleptiques sont potentiellement responsables de troubles de l'excitabilité ventriculaire (solvants tels que le trichloréthylène, amphétamines, mais aussi théophylline, etc.) qui peuvent nécessiter des mesures de blocage des récepteurs α ou β. Plus rarement en cause, mais aussi dangereux, sont les médicaments d'usage courant mais capables d'entraîner des troubles de la conduction intrasinusale, intra-auriculaire ou auriculoventriculaire (métoclopramide, lithium, cimétidine, etc.) de façon imprévisible, en général à l'occasion d'un surdosage accidentel. Enfin, le buflomédil, dorénavant retiré du marché, provoquait des blocs intraventriculaires dans les 15 minutes suivant son ingestion dans un but suicidaire. En

plus du traitement épurateur, le traitement symptomatique doit comporter, comme pour les antidépresseurs tricycliques, l'administration de lactate ou de bicarbonate molaire (avec les précautions d'usage).

Enfin, certaines conditions métaboliques ou endocriniennes particulières sont à évoquer de principe devant des TDR :

- une hyperkaliémie chaque fois qu'il existe un bloc intraventriculaire, notamment s'il est associé à une dysfonction sinusale (Fig. 171.6) ;

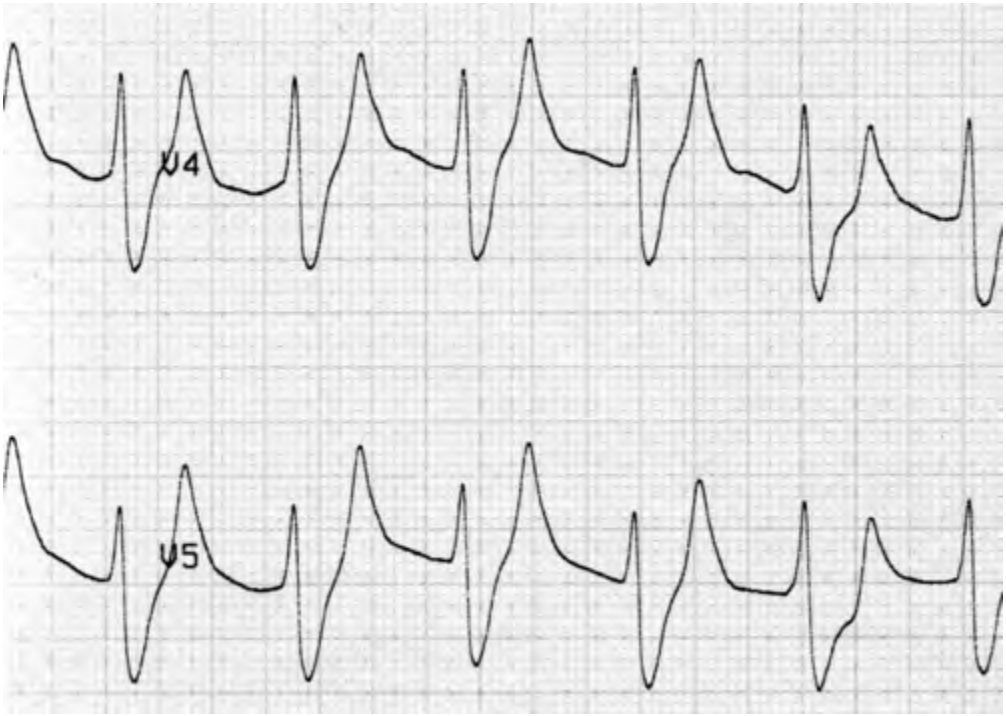


FIG. 171.6 Tracé d'hyperkaliémie aiguë à 9 mmol/L.
Les complexes QRS sont élargis ; les ondes T, plus amples que les QRS, sont pointues, symétriques en wigwam, et il y a une disparition de toute activité auriculaire (adynamie auriculaire). Ces tracés sont souvent contemporains d'une instabilité circulatoire précédant de peu la survenue d'un arrêt circulatoire.

- une hypokaliémie devant toute extrasystolie lorsqu'il existe de façon simultanée des troubles circonférentiels de la repolarisation ventriculaire ;
- ou enfin une dysthyroïdie en cas de bradycardie ou de tachycardie inexpliquées.

Les hypersécrétions endogènes de catécholamines rencontrées au cours des phéochromocytomes ont la particularité d'associer tachycardie, extrasystolie et hypertrophie électrique des ondes P. Dans ces situations, seul un traitement étiologique régularise définitivement le TDR : dans cette attente, l'utilisation de labétalol est préconisée.

Intervalles PR courts

L'espace PR normal mesure entre 120 et 140 ms : s'il est inférieur à 120 ms, le PR est court. C'est le cas des rythmes nodaux, paranodaux, et du rythme du sinus coronaire. Ce dernier est un rythme ectopique auriculaire avec onde P négative en D_2, D_3, aVF, positive en aVR et aVL. L'aspect de l'onde P est identique à celui d'un rythme nodal supérieur. L'espace PR est légèrement plus court que dans le rythme sinusal.

Par ailleurs, il existe des PR courts par préexcitation ventriculaire (syndromes de Wolff-Parkinson-White [WPW]), caractérisés par un raccourcissement de PR et un élargissement de QRS par activation prématurée du ventricule sous forme d'une onde δ. Différentes catégories de voies anormales sont décrites selon le trajet des fibres cardionectrices qui leur servent de support anatomique : les faisceaux de Kent, de James et de Maheim. Il s'agit de troubles de la conduction liés à l'existence de connexions anormales uniques ou multiples entre oreillettes et ventricules, et qui conduisent l'influx plus rapidement que par la voie normale à une partie des ventricules qui se dépolarisent de façon prématurée. Leur pronostic est dans l'ensemble bon, mais ils peuvent s'accompagner de TDR à type d'extrasystoles, de fibrillation auriculaire

ou d'accès paroxystiques de tachycardie supraventriculaire. Ces derniers sont graves en raison de leur potentiel à se transformer en pseudo-TV avec haut risque de mort subite. D'un point de vue thérapeutique, le syndrome de WPW nécessite des précautions : il faut éviter d'utiliser un antiarythmique qui ralentit la conduction auriculoventriculaire physiologique pour éviter un passage trop rapide de l'influx auriculaire au ventricule en cas d'accès de tachycardie supraventriculaire. De même, au passage en fibrillation auriculaire, la disparition du filtre ralentisseur auriculoventriculaire et l'existence d'une période réfractaire plus courte au niveau de la voie accessoire, permettent l'éclosion de TDR ventriculaires mortels. C'est la raison pour laquelle en cas de tachycardie paroxystique à complexes QRS larges, il faut se méfier de l'existence d'une préexcitation et ne pas utiliser de drogues comme les digitaliques ou les bêtabloquants, mais préférer l'amiodarone ou la flécaïnide. La découverte d'un PR court doit conduire à un avis spécialisé (fulguration associée ou non à l'implantation d'un stimulateur définitif).

Dysfonctionnements des stimulateurs implantés

De plus en plus de dispositifs sont implantés avec pour conséquence un risque de survenue de complications rythmiques propres à l'appareil. Tout porteur de *pacemaker* possède un carnet d'identification résumant les principaux renseignements concernant son appareillage : il faut en disposer à chaque hospitalisation. Ces carnets comprennent les noms et adresses des médecins traitants (cardiologue et centre d'appareillage), la date de première implantation, la date de mise en place de l'électrode en fonctionnement, le nom du constructeur et le modèle utilisé, ainsi que les caractéristiques de fonctionnement du *pacemaker*. Ces éléments permettent d'avoir des informations dans des délais courts en cas de dysfonctionnement de stimulateur. Toutefois, même en réanimation, un avis spécialisé doit être demandé chaque fois que l'on soupçonne une panne de stimulation ou un emballement. Si ce dernier était autrefois une panne redoutable nécessitant le découplage physique entre le stimulateur et la sonde, c'est surtout aux pannes de stimulation que l'on doit faire face aujourd'hui. Elles se traduisent par la présence de *spikes* sans réponse ventriculaire, une seule absence étant suffisante pour conduire à une réintervention. Au-delà de la vérification du seuil de détection du *pacemaker*, il faut vérifier l'aspect radiologique de la position du stimulateur et de ses branchements mono- ou bipolaires. Le test à l'aimant est utilisé pour faire fonctionner le stimulateur en stimulation monopolaire ventriculaire pour supprimer son inhibition éventuelle par un rythme sinusal plus rapide que le rythme propre du stimulateur. Des stimulateurs cardiaques sont aussi fréquemment implantés en même temps que des défibrillateurs et méritent une attention spécialisée.

TDR révélateurs de maladies de reconnaissance récente

Les progrès médicaux permettent la prise en charge en réanimation de morts subites « rattrapées ». C'est parfois l'occasion de découvrir des maladies rares à l'occasion d'anomalies ECG.

- Le Tako-Tsubo, ou insuffisance ventriculaire gauche grave avec élévation du segment ST, est une maladie qui mime une insuffisance coronaire aiguë, avec la particularité d'être associée à des artères coronaires optiquement saines à l'angiographie et à une akinésie ventriculaire moyenne et apicale avec hyperkinésie basale à la ventriculographie. Outre des TDR non spécifiques, l'ECG montre une ischémie lésion sous-épicardique majeure, diffuse (sans image spéculaire) et persistante. Ni la physiopathologie ni le traitement optimal de cette maladie qui frappe volontiers la femme d'âge avancé ayant subi un stress récent ne sont consensuels [21].
- Les maladies des canaux ioniques contribuant au potentiel d'action cardiaque. De nombreuses découvertes ont permis de caractériser des maladies exceptionnelles frappant l'expression, l'activation ou l'inactivation d'un type de canaux ioniques. L'exemple typique de ces maladies est le syndrome de Brugada [22]. De transmission autosomique dominante mais d'expression variable, la maladie se révèle par des TV ou des FV frappant des sujets jeunes en l'absence de cardiopathie cliniquement décelable. À l'ECG, les troubles caractéristiques sont une surélévation du segment ST dans le précordium droit, un aspect de bloc de branche droit et des TDR ventriculaires (Fig. 171.7). Ces anomalies peuvent être fugaces. Leur présence rend dangereuse l'utilisation des antiarythmiques (et des médicaments) interférant avec les canaux sodiques. L'implantation d'un défibrillateur est conseillée chez ces malades. Il existe d'autres « canalopathies » frappant les canaux potassiques.

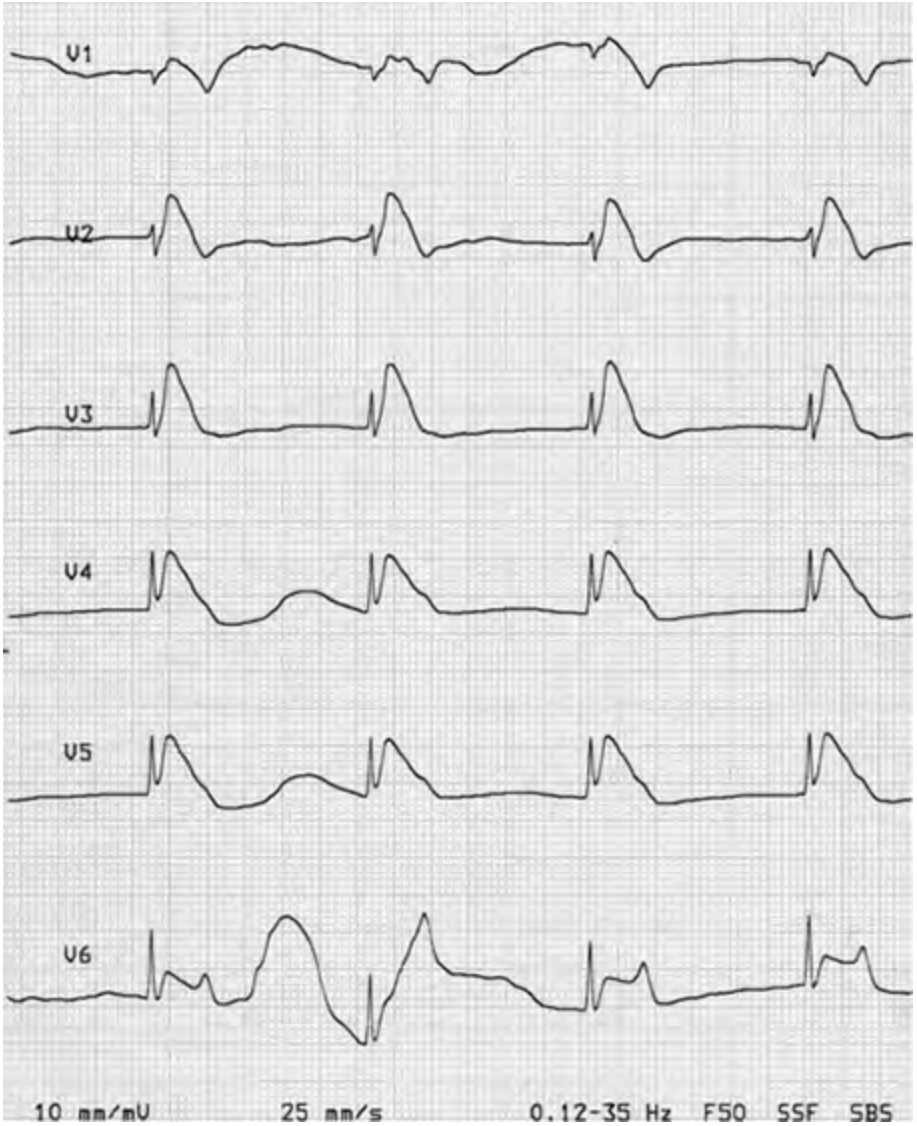


FIG. 171.7 **Tracé typique de syndrome de Brugada de type I en rythme jonctionnel d'échappement.**

- Les TDR graves sont l'occasion de découvrir des cardiomyopathies obstructives méconnues [23] : les TDR sont préférentiellement réduits par l'amiodarone, mais peuvent relever des bêtabloquants, même en cas d'insuffisance cardiaque associée. L'utilisation du vérapamil, autrefois préconisée même en association avec un bêtabloquant, est à proscrire quand il existe une obstruction significative au repos et une insuffisance cardiaque clinique [23]. Certains proposent alors le disopyramide comme alternative, car il pourrait de surcroît améliorer la gêne à l'obstruction au repos [24].
- Certaines TV, parfois relativement bien supportées sur le plan circulatoire, dont la morphologie des QRS évoque une origine ventriculaire droite, sont le signe inaugural de cardiopathies chez le sujet jeune (dysplasie ventriculaire droite arythmogène).

Références

[1] Annane D., Sébille V., Duboc D., et al. Incidence and prognosis of sustained arrythmias in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:20–25.

[2] Zhang D., Lavaux T., Voegeli A.C., et al. Prognostic value of chromogranin A at admission in critically ill patients: a cohort study in a medical intensive care unit. *Clin Chem.* 2008;54:1497–1503.

[3] Schneider F., Bach C., Chung H., et al. Vasostatin-I, a chromogranin A-derived peptide, in non-selected critically ill patients: distribution, kinetics, and prognostic significance. *Intensive Care Med.* 2012 doi : 10.1007/s00134-012-2611-3.

[4] Pei Z., Ma D., Zhang J., et al. Usefulness of catestatin to predict malignant arrythmia in patients with acute myocardial infarction. *Peptides Elsevier.* 2014;55:131–135.
[5] Stavrakis S., Scherlag B.J., Fan Y., et al. Antiarrhythmic effects of vasostatin-1 in a canine model of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:771–777.
[6] Tacke F., Roderburg C., Benz F., et al. Levels of circulating miR-133 are elevated in sepsis and predict mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2014;42:1096–1104.
[7] Santulli G., Laccarino G., De Luca N., et al. Atrial fibrillation and microRNAs. *Frontiers in Physiologie.* 2014;5:1–7.
[8] Vaughan Williams E.M. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of experience. *J Clin Pharmacol.* 1984;24:129–147.
[9] Kochiadakis G.E., Igoumenidis N.E., Solomou M.C., et al. Efficacy of amiodarone for the termination of persistent atrial fibrillation. *Amer J Cardiol.* 1999;83:58–61.
[10] Schreck D.M., Rivera A.R., Tricarico V.J. Emergency management of atrial fibrillation and flutter: intravenous diltiazem versus intravenous digoxin. *Ann Emerg Med.* 1997;29:135–140.
[11] Delle Karth G., Geppert A., Neunteufl T., et al. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med.* 2001;29:1149–1153.
[12] Kanji S., Stewart R., Fergusson D.A., et al. Treatment of new-onset atrial fibrillation in noncardiac intensive care unit patients : a systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2008;36:1620–1624.
[13] Delle Karth G., Schillinger M., Geppert A., et al. Ibutilide for rapid conversion of atrial fibrillation or flutter in a mixed critically ill patient population. *Wien Klin Wochenschr.* 2005;117:92–97.
[14] Priori S.G., Napolitano C., Memmi M., et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation.* 2001;103:196–200.
[15] Lahat H., Eldar M., Lévy-Nissenbaum E., et al. Autosomal recessive catecholamine- or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: clinical features and assignement of the disease gene to the chromosome 1p13-21. *Circulation.* 2001;103:2822–2827.
[16] Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire à deux foyers opposés variables. *Arch Mal Cœur Vaisseaux.* 1966;59:263–272.
[17] Le Marec H., Schott J.J. Syndromes du QT long congénital. *Arch Mal Cœur Vaisseaux.* 1997;90:25–35.
[18] Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1391–1396.
[19] Leenhardt A., Glaser E., Burguera M., et al. Short-coupled variant of torsade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of iodiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation.* 1994;89:206–215.
[20] Exner D.V., Pinski S.L., Wyse D.G., et al. Electrical storm presages nonsudden death : the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial. *Circulation.* 2001;103:2066–2071.
[21] Kurisu S., Sato H., Kawagoe T., et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-elevation : a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *A Heart J.* 2002;143:448–455.
[22] Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death : a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1391–1396.
[23] Maron B.J., Maron M.S. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 2013;381:242–255.
[24] Sherrid M.V., Barac I., McKenna W., et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1251–1258.

CHAPITRE 172

Dissections aiguës de l'aorte

A. Bouglé; J. Amour

Les dissections aiguës de l'aorte constituent une urgence médicochirurgicale, dont la morbidité et la mortalité restent très élevées en dépit des importants progrès réalisés dans le diagnostic et la prise en charge initiale [1, 2]. Si son incidence annuelle peut paraître relativement faible dans la population générale en comparaison au syndrome coronarien aigu, respectivement 4 *versus* 440 pour 100 000 habitants, elle est bien supérieure dans la population de patients masculins de plus de 60 ans, tabagiques et hypertendus. Malheureusement, alors que la prise en charge de tels patients est une véritable course contre la montre puisque la mortalité augmente de 1 % par heure à partir du début des symptômes, la présentation clinique souvent atypique tend à retarder le diagnostic et sa prise en charge, impactant alors la mortalité de manière exponentielle. L'analyse sémiologique initiale est donc cruciale pour évoquer le diagnostic dans les délais les plus brefs et choisir l'examen complémentaire le mieux adapté à la situation clinique du patient. L'organisation d'une filière de soins spécifique organisée « en réseau », regroupant les cardiologues, les urgentistes, les médecins du SAMU, les anesthésistes, les réanimateurs, les radiologues et les chirurgiens spécialisés, permet un acheminement et une prise en charge rapide dans des structures d'accueil entraînées [2]. Les récentes recommandations nord-américaines [3] et européennes [4] permettent de guider cette prise en charge.

Physiopathologie

La dissection aortique résulte d'un processus dégénératif de la media, entraînant une altération du collagène et du tissu élastique. Elle se traduit par un clivage au sein de la media entre l'intima et l'adventice, créant, à partir d'une porte d'entrée intimale, un faux chenal toujours initialement circulant. Son extension longitudinale est fonction de la porte d'entrée (plus elle est proximale, plus son développement est rapide), de l'ancienneté des lésions et surtout de la pression intraluminale. La progression de la dissection se fait généralement dans un sens antérograde, plus exceptionnellement dans un sens rétrograde à partir d'une porte d'entrée distale. Plus la déchirure intimale est proximale et plus elle est large, plus le flux circulatoire dans le faux chenal est précoce dans la systole, plus l'énergie cinétique est importante et moindre est la chance de la voir évoluer vers une thrombose spontanée. Il existe souvent plusieurs portes d'entrée ou de réentrée assurant une circulation sanguine plus ou moins libre à l'intérieur du faux chenal. Le faux chenal peut sténoser ou obstruer complètement le vrai chenal, donnant lieu à des ischémies distales de membre par exemple. En effet, l'existence d'une ischémie périphérique dans tel ou tel territoire peut résulter d'une simple baisse du débit (organe ou membre exclusivement vascularisé par le faux chenal), d'une obstruction plus ou moins complète d'une branche de l'aorte par le voile intimal, d'une extension de la dissection à une collatérale, voire d'une thrombose complète. Les segments d'aorte concernés par la dissection sont fréquemment l'objet d'une dilatation. À l'inverse, un anévrisme aortique peut être l'objet d'une dissection localisée et il peut être difficile de distinguer les deux entités cliniques. Indépendamment du mécanisme initial, c'est une exagération de la contrainte pariétale [3] obéissant à la loi de Laplace qui est à l'origine de la dissection, que ce soit par augmentation du diamètre aortique ou par élévation de la pression intraluminale (Fig. 172.1). Une élévation de la pression artérielle voit ses effets sur le stress pariétal fortement amplifiés en cas de dilatation préexistante. L'extension de la dissection peut se faire à toutes les branches de l'aorte. Elle peut se faire également de façon rétrograde à l'anneau sigmoïdien ou aux troncs coronaires.

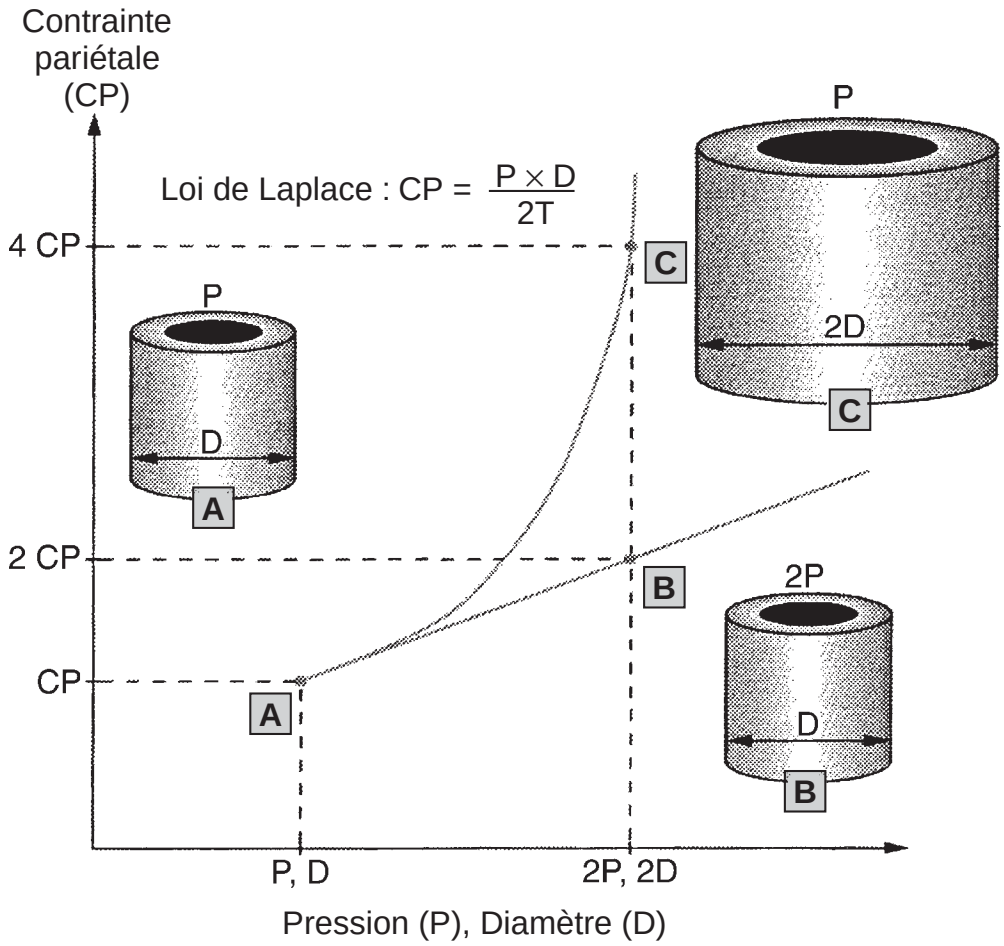


FIG. 172.1 Évolution de la contrainte pariétale systolique aortique (CP).
L'augmentation de la contrainte pariétale peut être le fait d'une augmentation de la pression intraluminale (P), comme c'est le cas dans les dissections de cause hypertensive, ou le fait d'une augmentation du diamètre de l'aorte (D), comme c'est le cas dans la maladie de Marfan. T est l'épaisseur de la paroi aortique. Les courbes permettent d'objectiver le rôle plus important de la dilatation aortique par rapport à celui de la pression intraluminale dans l'augmentation de la contrainte pariétale. En effet, la dilatation aortique s'accompagne d'une diminution de l'épaisseur de la paroi. Derrière les modifications histologiques de la paroi artérielle à l'origine de la lésion initiale de dissection aortique, il existe donc des mécanismes hémodynamiques favorisants (d'après F. Robicsek) [5].

Certaines lésions aortiques sont à rapprocher de la dissection aiguë. L'hématome intramural pénétrant se distingue d'une dissection thrombosée par l'absence de porte d'entrée intimale. L'hémorragie intrapariétale semble due à une rupture *in situ* des vasa-vasorum. L'ulcère perforant aortique est une lésion athéromateuse qui peut être le point de départ d'une dissection aortique.

Associée à une maladie congénitale comme la bicuspidie aortique ou la coarctation de l'aorte, la dissection peut survenir à un très jeune âge. Les facteurs génétiques sont très présents dans les pathologies aortiques, non seulement dans les classiques maladies de Marfan et d'Ehlers-Danlos, mais également dans la maladie annulo-ectasiante ou les anévrismes de l'aorte thoracique et abdominale pour lesquels il existe des formes familiales. D'autres contextes cliniques sont moins évocateurs, comme la grossesse ou la toxicomanie à la cocaïne [6]. La moitié des dissections aortiques survenant chez la femme jeune de moins de 40 ans survient durant une grossesse avec un pic de fréquence durant le 3e trimestre [7]. Chez la femme enceinte, on ne retrouve aucun processus dégénératif du tissu conjonctif dans la moitié des cas. Le lien entre la grossesse et la dissection aortique est souvent remis en question. Pour certains, il résulterait d'un artéfact statistique. Les causes iatrogènes sont relativement rares, mais l'existence d'un clampage aortique ou d'un cathétérisme artériel récent doit faire également évoquer le diagnostic. Les lésions traumatiques de l'aorte constituent une entité clinique distincte et ne seront pas traitées dans ce chapitre. Les causes principales des dissections sont résumées dans l'encadré 172.1.

Encadré 172.1

Principales causes de dissection aortique

- Hypertension artérielle.
- Athérome.
- Maladies de Marfan et d'Ehlers-Danlos.
- Malformations congénitales (bicuspidie, syndrome de Turner).
- Grossesse.
- Intoxication à la cocaïne.
- Causes iatrogènes (cathétérisme artériel, chirurgie cardiovasculaire).

Symptomatologie

Le tableau clinique peut être la conséquence directe de trois éléments physio-pathogéniques distincts :

- la douleur provient généralement du processus de clivage au sein de la media aortique et de la mise en tension des éléments de paroi ;
- la dilatation aiguë de certains segments de l'aorte, principalement la crosse, peut générer une compression d'organes adjacents, essentiellement médiastinaux, à l'origine de certains symptômes particulièrement trompeurs ;
- on distingue en dernier lieu les manifestations de nature ischémique lorsque la perfusion d'une des branches de l'aorte est compromise par le processus disséquant : ischémie coronaire, cérébrale, médullaire, mésentérique, rénale, et enfin ischémie des membres inférieurs.

Forme clinique typique

La dissection aortique touche plus volontiers les hommes que les femmes dans une proportion de 2/1 et survient plus fréquemment au-delà de 60 ans. Dans sa forme typique, la dissection aortique se manifeste par une douleur thoracique, d'apparition brutale, à irradiations postérieures. La douleur est présente dans plus de 80 % des cas [1, 8]. Elle est généralement très intense et le plus souvent maximale d'emblée [9]. Elle peut être décrite comme une déchirure ou un coup de poignard. Sa localisation première est antérieure avec des irradiations dorsales. Certaines irradiations vers la nuque ou la mâchoire indiqueraient, de façon très théorique, une atteinte préférentielle de la crosse aortique. De même, la progression douloureuse vers l'abdomen et les membres inférieurs suivrait la progression de la dissection. En dépit de ces caractéristiques, cette douleur thoracique peut orienter faussement vers une douleur d'infarctus du myocarde. La réalité du problème diagnostique est limitée par une prévalence très faible des dissections aortiques, comparativement à l'infarctus myocardique (1/300) et par la pratique courante, y compris en pré-hospitalier, de l'électrocardiogramme. Ainsi, sur une série de 609 thrombolyses pour infarctus myocardique réalisées en service d'urgence, une seule s'est révélée être une dissection aortique [10].

La dissection aortique est classiquement décrite comme étant associée à une abolition d'un pouls ou une asymétrie tensionnelle. Cet élément n'est toutefois présent que dans 40 % des cas. L'hypertension artérielle est en revanche extrêmement fréquente. Présente dans plus de 75 % des cas, elle est un facteur causal de la maladie, mais également simplement associée aux phénomènes douloureux. Si le traitement de l'hypertension fait céder la douleur, l'analgésie peut également contribuer à limiter l'hypertension. Des manifestations vagales sont également fréquemment observées : sueurs, pâleur, bradycardie, hypotension, voire syncope initiale. La douleur aiguë résulte d'une distension de la paroi externe du faux chenal. D'importants phénomènes inflammatoires participent à cette douleur et peuvent expliquer l'existence d'un fond douloureux permanent entre les crises aiguës [1, 8].

Formes cliniques atypiques

Elles résultent de la survenue inaugurale d'une des nombreuses complications possibles de la dissection aortique [1, 8]. Elles peuvent revêtir des tableaux cliniques très différents et parfois trompeurs : état de choc cardiogénique (10 %), ischémie aiguë de membre inférieur isolée (10 %) ou infarctus mésentérique (5 %) (Tableau 172.1). Un épanchement pleural est présent dans 10 % des cas [4]. La douleur, très fréquemment ressentie comme purement abdominale et plus précisément épigastrique, peut orienter le diagnostic vers un « abdomen dit chirurgical » [11]. L'ischémie rénale associant douleur lombaire, hématurie et insuffisance

rénale aiguë est relativement fréquente (environ 5-20 %). Dans 10-15 % des cas, la survenue d'un infarctus du myocarde est une éventualité qui peut compliquer plus encore le diagnostic. Des signes d'insuffisance cardiaque congestive peuvent résulter d'une insuffisance aortique aiguë ou d'un processus chronique, comme au cours de la maladie de Marfan ou de la maladie annulo-ectasiante. L'insuffisance aortique aiguë résulte soit d'une extension de la dissection à l'anneau, soit d'un prolapsus du voile intimal dans l'appareil valvulaire. Le degré de dilatation ventriculaire est un bon élément indicatif de l'ancienneté et de la gravité de l'insuffisance aortique. L'insuffisance aortique est présente dans plus de 75 % des dissections de l'aorte proximale.

Tableau 172.1

Présentation clinique initiale chez des patients atteints de dissection aortique aiguë selon la classification de Stanford (d'après Erbel *et al.*) [4].

Symptomatologie	Type A	Type B
Douleur thoracique	80 %	70 %
Douleur dorsale	40 %	70 %
Douleur brutale	85 %	85 %
Douleur migrante	< 15 %	20 %
Insuffisance aortique	40-75 %	NA
Tamponnade	< 20 %	NA
Ischémie myocardique	10-15 %	10 %
Choc cardiogénique	< 10 %	< 5 %
Épanchement pleural	15 %	20 %
Syncope	15 %	15 %
Coma ou AVC	< 10 %	< 5 %
Lésion médullaire	< 1 %	NC
Ischémie mésentérique	< 5 %	NC
Insuffisance rénale aiguë	< 20 %	10 %
Ischémie de membre inférieur	< 10 %	< 10 %

Des manifestations neurologiques sont fréquemment au premier plan, de la perte de conscience initiale (15 %) au coma par hypoperfusion cérébrale (< 10 %). Une hémiplégie sans trouble de conscience peut faire évoquer un simple accident vasculaire cérébral. Une paraplégie ou paraparésie peut être également associée au tableau clinique (< 10 %). Une paraplégie de survenue brutale en dehors de tout contexte traumatique doit faire évoquer ce diagnostic.

Une dilatation anévrismale de l'aorte thoracique associée à la dissection peut entraîner des signes de compression médiastinale, tels qu'un syndrome de Claude-Bernard Horner, une dysphonie, une dyspnée laryngée, un syndrome de compression cave supérieure ou une compression d'une artère pulmonaire.

La découverte d'une tamponnade (< 20 %) doit faire rechercher systématiquement une dissection aortique. La tamponnade complique en effet les dissections de type A et peut être confondue avec un syndrome de compression cave supérieure. Elle est la principale cause d'instabilité hémodynamique et de décès à la phase initiale de la dissection aortique.

Ces formes cliniques atypiques se rencontrent plus fréquemment dans les services d'urgences généralistes que dans les services spécialisés en raison du caractère particulièrement trompeur de leur symptomatologie. Ce diagnostic doit être évoqué chaque fois qu'une occlusion artérielle ou des signes d'hypoperfusion périphérique sont observés de façon ubiquitaire ou erratique [12].

La dissection aortique aiguë s'accompagne fréquemment de phénomènes inflammatoires se traduisant par une fièvre modérée, une hyperleucocytose, un épanchement pleural, une douleur résistant aux antalgiques morphiniques.

Classification

La classification de De Bakey repose sur la localisation anatomique du faux chenal [13]. Le type I englobe la totalité de l'aorte thoracique ; le type II ne concerne que l'aorte ascendante et le type III que l'aorte descendante. On peut, par ailleurs, distinguer les sous-types IIIA et IIIB selon que l'extension est sus- ou sous-diaphragmatique. La classification de Stanford, plus récente et très utilisée, est également plus simple. Elle se réduit à un type A lorsque l'aorte ascendante et la crosse aortique sont concernées, ou un type B lorsque l'aorte ascendante et la crosse aortique ne sont pas concernées [14] (Fig. 172.2). Cette classification est plus utile pour le clinicien puisqu'elle correspond à deux entités cliniques bien distinctes dont l'évolution, le pronostic et donc la stratégie thérapeutique diffèrent. La porte d'entrée est sus-sigmoïdienne dans 65 % des cas, sur la crosse aortique dans 5 % des cas, isthmique dans 20 % des cas, et plus distale sur l'aorte descendante dans 10 % des cas. Les dissections isolées de l'aorte abdominale sont extrêmement rares. Néanmoins, si la dissection aiguë de l'aorte est l'étiologie la plus fréquente parmi les syndromes aortiques aigus (62-88% des cas), l'hématome intramural et l'ulcère aortique pénétrant représentent respectivement 10-30 % et 2-8 % des cas de syndrome aortique aigu. Ces trois entités ont néanmoins en commun le même terrain, la même symptomatologie douloureuse et requièrent une prise en charge souvent similaire. La Société européenne de cardiologie a donc introduit une classification basée sur la forme clinique et non sur la localisation :

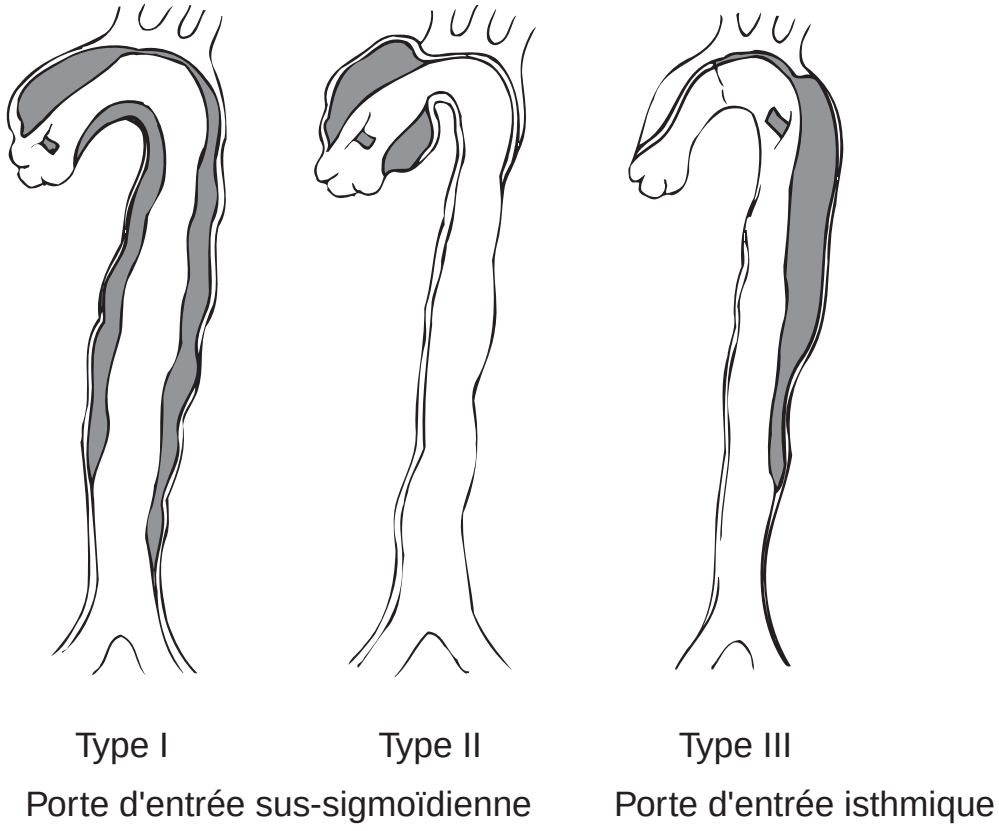


FIG. 172.2 **Principales classifications des dissections de l'aorte : classification de De Bakey et de Stanford.**

Illustration : G. Blanchet.

- classe 1 : correspondant à la classique dissection avec vrai et faux chenal circulant ;
- classe 2 : hématome intramural ;
- classe 3 : ulcération aortique après rupture de plaque athéromateuse ;
- classe 4 : dissection très localisée associée à un léger bombement de la paroi aortique ;
- classe 5 : dissections iatrogènes et traumatiques.

Évolution

La dissection aortique peut évoluer vers la rupture complète et le décès du patient. La mortalité est élevée durant la phase aiguë avec environ 1 % de mortalité par heure de retard diagnostique par rapport au début des symptômes, 13 % à 12 h, 21 % à 24 h, 50 % à 48 h et 74 % à 15 jours [1]. Au-delà du 15e jour, on parle de dissection chronique. Le décès est généralement causé par une rupture de la paroi externe du faux chenal fréquemment en regard de la porte d'entrée intimale. Une simple fissuration peut se traduire par un hémothorax, une tamponnade, voire une hémoptysie ou une hémorragie digestive. De rares cas de fistulisation dans une artère pulmonaire ou une oreillette ont été décrits. Mais l'existence d'un épanchement pleural ou péricardique n'est pas pathognomonique d'une fissuration en raison des phénomènes inflammatoires accompagnant une dissection subaiguë ou chronique. Le décès peut également découler d'une ischémie digestive associée à un choc septique.

Imagerie

Outre le diagnostic positif de dissection, les examens complémentaires doivent répondre à plusieurs questions qui vont conditionner la prise en charge thérapeutique : classification anatomique, localisation des portes d'entrées principale et secondaire conditionnant la prise en charge, caractère circulant ou non circulant du faux chenal, extension à l'anneau et aux valves aortiques, présence d'un épanchement péricardique ou pleural, extension éventuelle aux branches de l'aorte, importance de la dilatation.

Tomodensitométrie (TDM)

Les performances de la TDM dans l'exploration de l'aorte, du médiastin, du péricarde ou de la plèvre au cours des dissections aortiques sont bien établies [16]. La fiabilité diagnostique varie dans la littérature entre 88 et 100 % [17]. Avec la technologie actuelle de tomodensitométrie à acquisition hélicoïdale avec synchronisation à l'ECG (*ECG gating*) limitant les artéfacts aortiques liés au mouvement et simulant le *flap* intimal, la spécificité de cet examen est de 100%.

Le diagnostic positif repose en effet sur la mise en évidence d'au moins deux lumières séparées par un *flap* intimal (Fig. 172.3). Les signes indirects de dissection associent la dilatation de l'aorte, presque toujours aux dépens du faux chenal, et l'épaississement de la paroi aortique, parfois associé à des images d'addition pour lesquelles le diagnostic différentiel est l'ulcère athéromateux.

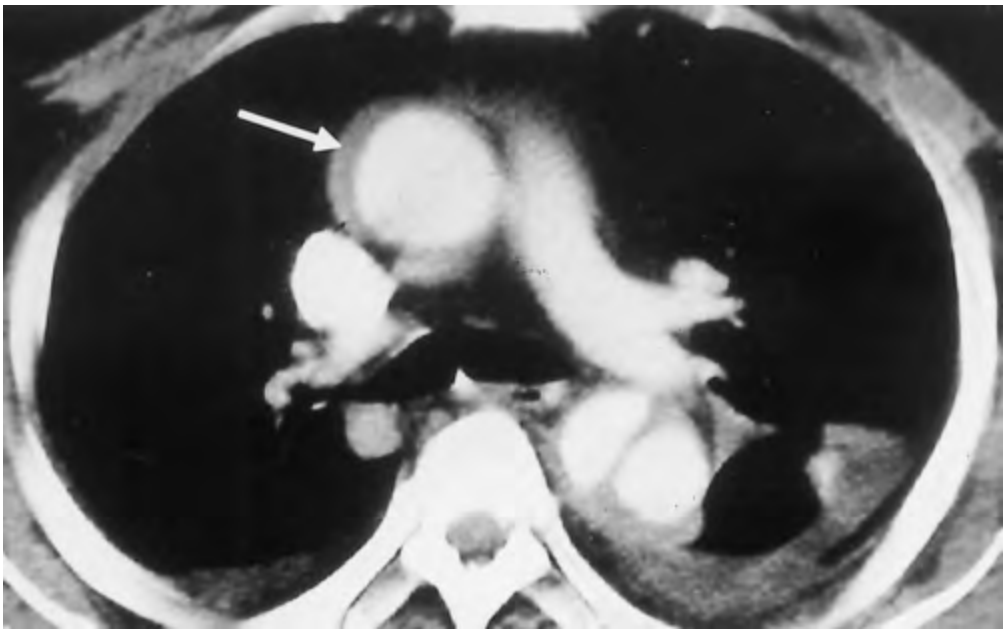


FIG. 172.3 Dissection aiguë de l'aorte en tomodensitométrie avec injection de produit de contraste. La séparation en deux chenaux circulants est bien visible sur l'aorte descendante. Le faux chenal est thrombosé au niveau de l'aorte ascendante (flèche). Il existe un épanchement pleural (hémothorax) gauche.

La TDM spiralée permet des reconstructions multiplanaires d'excellente qualité qui permettent souvent d'apprécier l'extension du *flap* intimal, en particulier sur l'arche aortique par rapport à l'artère sous-clavière gauche. La TDM apprécie particulièrement bien la morphologie du *flap* intimal, sa topographie et ses rapports avec les principales branches viscérales. Cet examen possède néanmoins des limites qui ont été décrites principalement avec la tomodensitométrie incrémentale [18]. Cet examen nécessite une injection de produit de contraste et ne permet pas d'apprécier la compétence valvulaire aortique.

Au moins deux études ont comparé les performances du scanner, de l'IRM et de l'échographie transœsophagienne (ETO). Dans celle de Nienaber *et al.* [19] qui portait sur 111 patients, la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic positif de dissection étaient respectivement de 93,8 % et 87 % avec la TDM conventionnelle, 98 % et 77 % avec l'ETO monoplanaire et 98 % pour l'IRM (Tableau 172.2). Dans l'étude comparative de Sommer *et al.*, dans laquelle les examens TDM étaient réalisés selon le mode spiralé et l'ETO selon un mode multiplanaire, la sensibilité pour le diagnostic positif de dissection était de 100 % pour les deux techniques. La sensibilité et la spécificité pour le diagnostic positif d'extension de la dissection aux troncs supra-aortiques étaient respectivement de 93 et 97 % [20]. Plus récemment, le scanner réalisé selon le protocole dit « *triple rule-out* » a été décrit pour infirmer ou affirmer en un seul examen le diagnostic de syndrome coronarien aigu, de dissection aortique ou d'embolie pulmonaire [21], ce qui pourrait permettre d'accélérer le diagnostic et donc l'orientation des patients, tout en diminuant les coûts pour les services d'urgence et le taux de radiation pour les patients.

Tableau 172.2

Performances diagnostiques des différentes techniques d'imagerie en fonction du type de dissection aortique [18].

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Précision (%)	VPP (%)	VPN (%)
Type A					
ETT	78	87	84	71	90
ETO	96	86	90	82	97
TDM	83	100	95	100	93
IRM	100	99	99	97	100
Type B					
ETT	10	100	80	100	80
ETO	100	96	97	88	100
SCANNER	96	89	91	80	98
IRM	96	100	99	100	99

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; ETT : échographie transthoracique ; ETO : échographie transœsophagienne ; TDM : tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

Échocardiographie

L'échocardiographie permet de visualiser un voile intimal mobile, divisant la lumière aortique en vrai et faux chenaux (Fig. 172.4 et 172.5). Cet examen a une sensibilité et une spécificité de 77-80 % et 93-96 % respectivement en ce qui concerne le diagnostic d'une dissection de type A [4]. L'examen en Doppler couleur et pulsé permet de distinguer aisément le vrai du faux chenal, ainsi que la porte d'entrée intimale (Fig. 172.6). Elle se traduit par l'existence d'une solution de continuité au niveau du voile intimal, mais également de façon plus aisément repérable, par la présence d'un jet à haute vitesse, aliasing en Doppler couleur. Plus la porte d'entrée est large, plus les vitesses de part et d'autre du voile intimal sont identiques et moins le jet est facilement repérable en Doppler couleur. L'échocardiographie transthoracique (ETT) s'avère particulièrement utile chez les patients porteurs d'une dissection de type A, d'autant plus qu'ils sont en état de choc et intransportables. Elle peut suffire à porter une indication chirurgicale en urgence. Elle est moins performante sur les dissections de type B (sensibilité de 70 %). L'échocardiographie transœsophagienne (ETO) est très performante pour toutes les formes de dissection ainsi que pour le diagnostic des hématomes intramuraux et ulcères pénétrants (Fig. 172.7) [22] avec une sensibilité de 99 %, une spécificité de 89 % et une valeur prédictive négative de 99 % [4].

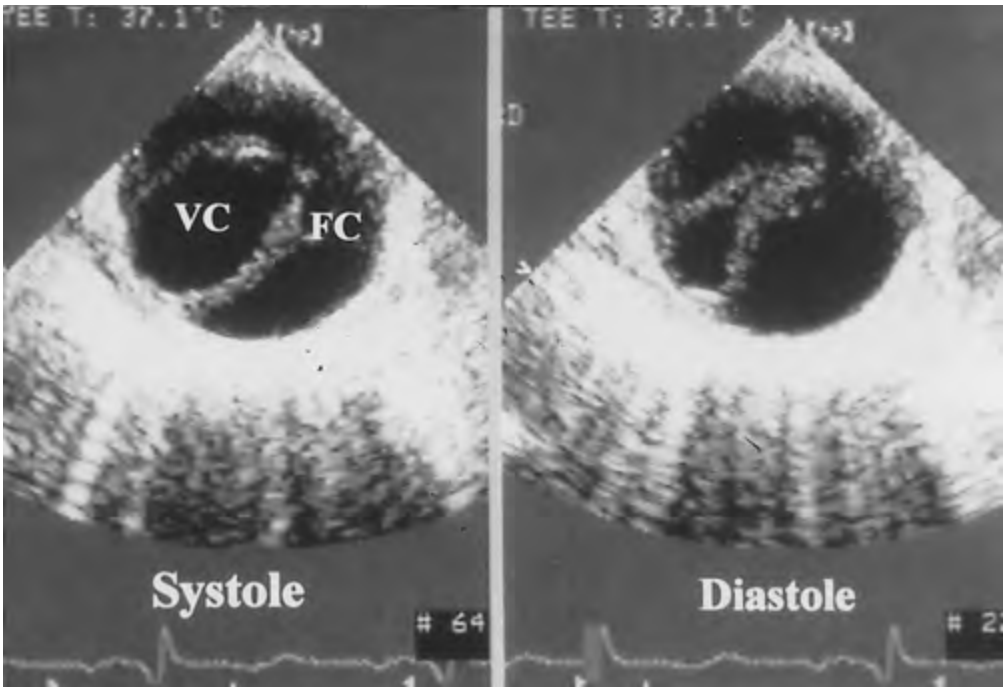


FIG. 172.4 **Dissection aiguë quasi circonférentielle de l'aorte thoracique descendante en échographie transœsophagienne montrant un voile intimal mobile (flèche) avec expansion en systole (image de gauche) et écrasement du vrai chenal (VC) par le faux chenal (FC) en diastole (image de droite).**

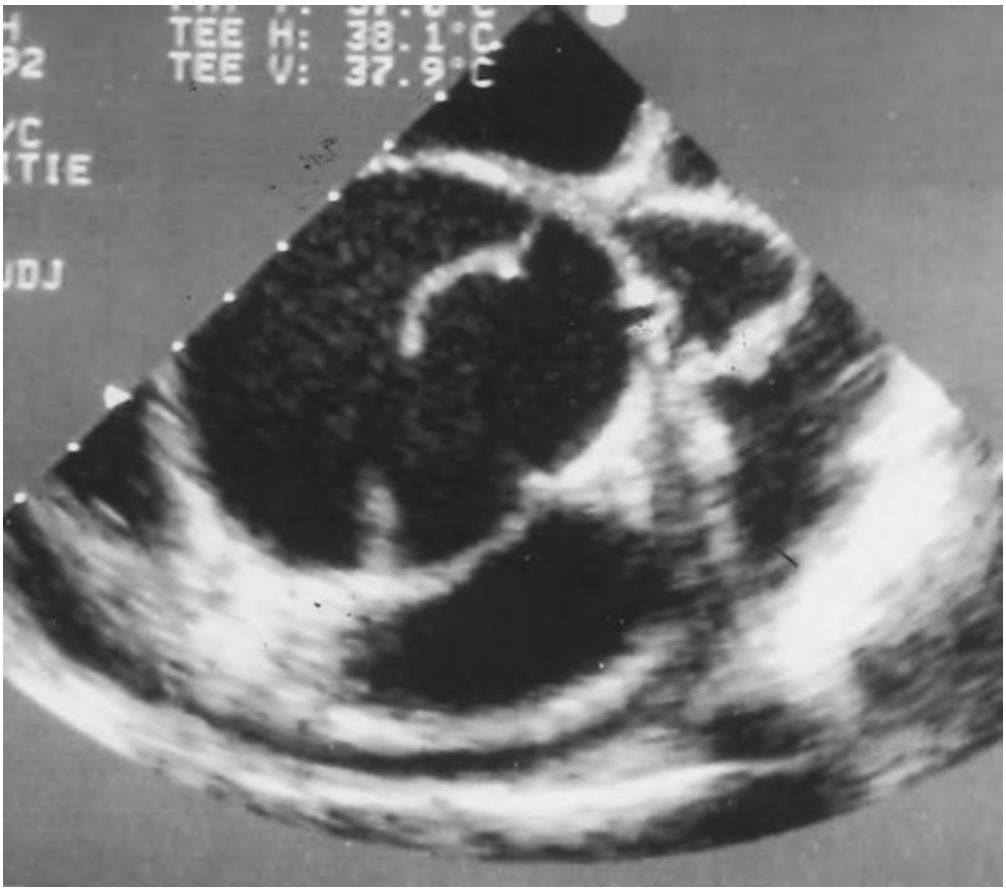


FIG. 172.5 **Dissection de type A caractérisée par une dilatation de l'aorte ascendante et la présence d'un voile intimal avec large porte d'entrée.**

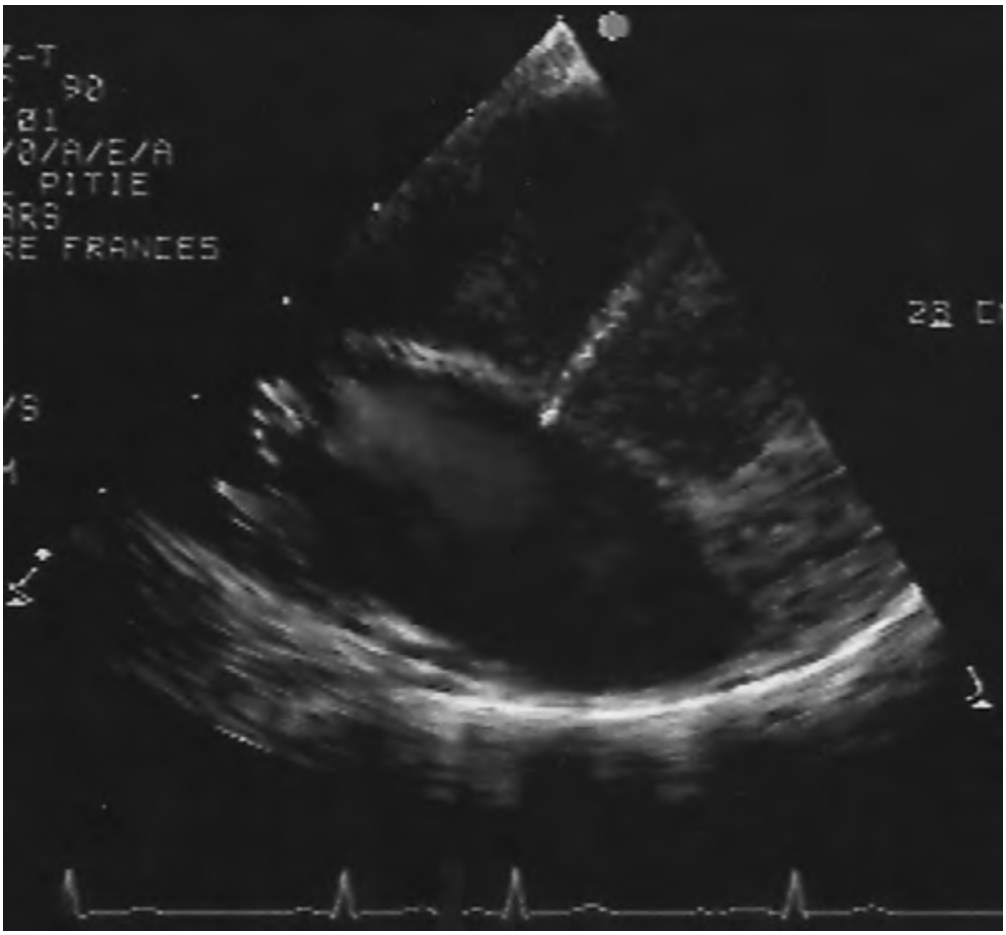


FIG. 172.6 **Dissection de type B avec repérage de la porte d'entrée en Doppler couleur.**

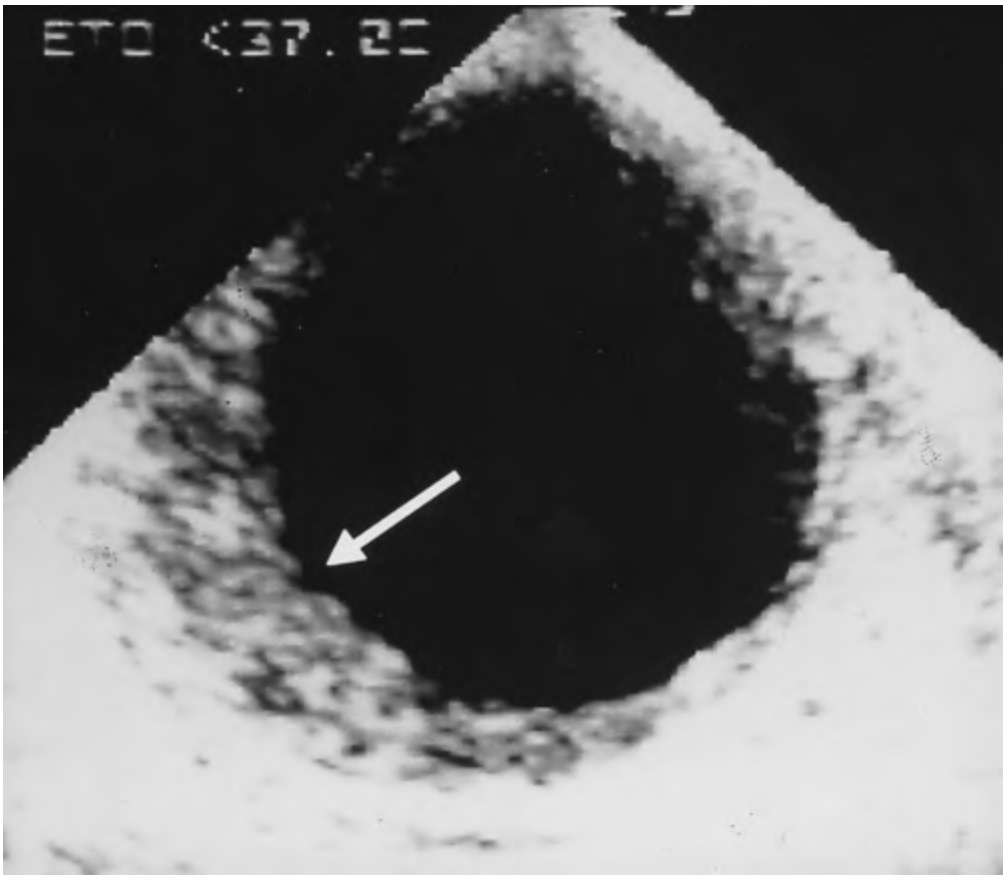


FIG. 172.7 **Hématome intramural aortique (flèche) en échographie transœsophagienne.**

L'échocardiographie présente l'avantage de faire un bilan complet des complications cardiaques éventuellement associées : épanchement péricardique et insuffisance aortique. L'ETO permet de déterminer avec précision le mécanisme de l'atteinte valvulaire : soit purement fonctionnelle en rapport avec une dilatation de l'anneau, soit organique par dissection de l'anneau, capotage d'une valvule ou prolapsus intimal. Cette distinction est importante pour le choix de la technique chirurgicale (tube valvulé ou non valvulé). Dans les dissections aortiques touchant la crosse aortique, on peut étudier le rapport anatomique entre les ostia de la sous-clavière gauche et de la carotide primitive gauche avec le faux chenal. Le tronc artériel brachiocéphalique n'est que rarement visible. Le bilan d'extension sous-diaphragmatique ou aux troncs supra-aortiques nécessite l'apport d'une autre technique diagnostique, soit angiographique, soit par écho-Doppler vasculaire par voie transpariétale si l'on tient à rester strictement non invasif. Toutefois, celui-ci est loin d'être indispensable à la mise en route du traitement chirurgical. Les principaux avantages de l'ETO résident dans sa rapidité de mise en œuvre et sa disponibilité au lit du malade. Elle nécessite la mise en route préalable du traitement médical, ainsi qu'une sédation parfaitement adaptée afin de ne pas aggraver les lésions préexistantes par des à-coups hypertensifs particulièrement délétères.

Erbel *et al.* [23] ont observé une sensibilité supérieure de l'ETO (sensibilité : 99 %, spécificité : 89 %) par rapport à la TDM (93 %, 98 %) [4]. Les performances globales de l'ETO et de l'IRM sont très proches (*cf.* Tableau 172.2), l'IRM se révélant plus fiable pour l'étude de l'aorte ascendante et équivalente à l'ETO pour l'étude de l'aorte descendante [18]. Ceci s'explique aisément : il existe une contiguïté parfaite entre l'aorte descendante et l'œsophage facilitant l'approche échographique, alors que l'examen de l'aorte ascendante est compliqué par l'interposition des bronches et de la trachée. Cet inconvénient retentit plus sur la spécificité que sur la sensibilité. En effet, un certain nombre d'artéfacts intraluminaux peuvent être interprétés comme des *flaps* intimaux [22]. L'acquisition synchronisée à l'ECG (« *ECG gating* ») permet d'en limiter l'impact. L'ETO est par contre plus intéressante pour le diagnostic des insuffisances valvulaires. L'impact positif de l'ETO semble déjà important : d'une part, en diminuant le nombre des angiographies inutiles chez les patients simplement suspects de dissection [24], et d'autre part en permettant un diagnostic et une intervention plus rapides, notamment dans les dissections de type A [25]. Certains auteurs ont suggéré que l'ETO peut constituer la seule méthode diagnostique, les autres méthodes étant réservées au cas où l'imagerie échographique se révèlerait non optimale [26].

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM permet une évaluation complète de l'aorte en 30 minutes environ avec une sensibilité et une spécificité de 98 % respectivement [4]. Si l'injection de gadolinium permet de rehausser la qualité de l'imagerie, son intérêt diagnostique n'est pas vraiment établi. Cette technique permet d'effectuer des coupes dans tous les plans de l'espace et d'apprécier l'extension aux troncs supra-aortiques [27, 28], et aux coronaires proximales [29], de même qu'une éventuelle atteinte valvulaire [30]. Le bilan anatomique obtenu est ainsi particulièrement complet (Fig. 172.8). Ses inconvénients majeurs sont actuellement sa faible disponibilité, son délai de mise en œuvre et donc son inadaptation aux patients les plus graves.

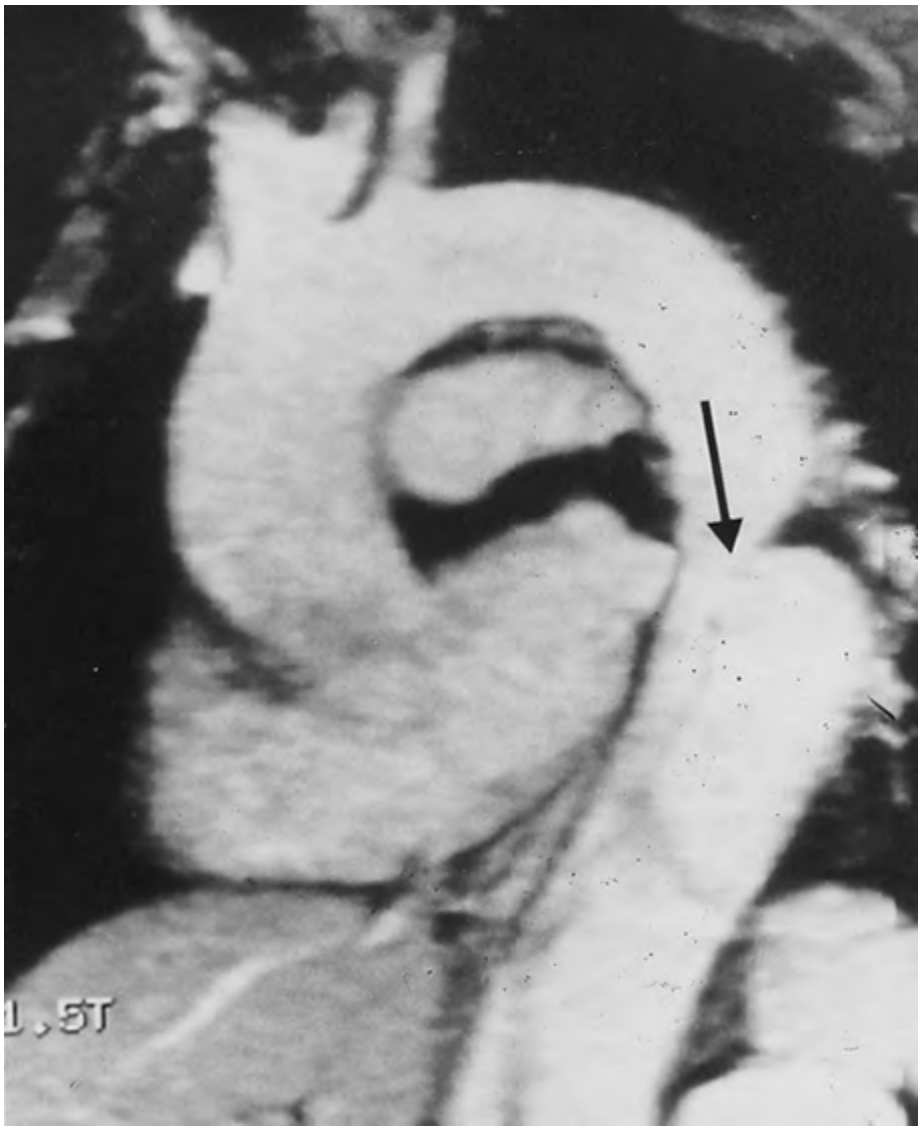


FIG. 172.8 **Dissection de l'aorte thoracique descendante sur une coupe longitudinale en résonance magnétique visualisant la porte d'entrée (flèche) et le faux chenal (FC).**

Aortographie

L'aortographie, longtemps considérée comme examen de référence [15] n'est plus utilisée aujourd'hui du fait de l'écrasante supériorité diagnostique de l'imagerie par tomodensitométrie (TDM) spiralée, de l'échographie transœsophagienne (ETO) et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Biologie

Le rôle de la biologie dans le diagnostic des dissections est considéré à ce jour comme mineur du fait de leur manque de spécificité. Les dosages plasmatiques des chaînes lourdes de myosine [31] et des fragments d'élastine [32] semblent avoir une excellente valeur diagnostique, mais sont l'apanage de laboratoires hautement spécialisés et sans utilité en pratique courante.

L'élévation des D-dimères est probablement l'élément le plus intéressant en cas de suspicion faible de dissection aortique [4]. Sa production résulte de l'activation *in situ* de la voie extrinsèque de la coagulation liée à une libération massive de facteur V tissulaire et est le témoin de l'activité fibrinolytique secondaire. Elle est très précoce et des taux supérieurs à 500 ng/mL ont une bonne sensibilité (99 %) mais une faible spécificité (34 %) pour le diagnostic de dissection [33]. Élément de poids, sa valeur prédictive négative est de 100 % [4]. Ainsi, un dosage négatif de D-dimères peut probablement exclure le diagnostic de dissection aortique lors d'une faible suspicion. Les taux plasmatiques semblent corrélés à l'extension de la dissection ainsi qu'à la mortalité [4].

La mesure de la protéine C réactive (CRP) pourrait avoir un intérêt dans la prise en charge des patients. Une élévation de la CRP est le témoin de l'activation du système inflammatoire associée à la dissection. Dans l'étude de Sugano, une élévation au pic de la CRP > 15 mg/mL était prédictive de la survenue d'une hypoxémie (PO_2/FiO_2 > 200) et d'une mortalité plus élevée [34]. Elle est généralement associée à une hyperleucocytose. Son intérêt clinique paraît dérisoire par le caractère très tardif de son pic sérique (plusieurs jours) par rapport au début des symptômes. La valeur pronostique de la CRP mesurée à l'admission reste très controversée.

Un bilan d'hémostase est indispensable dans l'hypothèse d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Le taux de lactate déshydrogénase peut être élevé en cas d'extension cœliaque de la dissection, indiquant une possible ischémie digestive.

Le dosage de la troponine peut être utile pour éliminer un syndrome coronaire aigu, même si son élévation différée par rapport au début des symptômes et la possibilité d'une extension rétrograde de la dissection aux troncs coronaires constituent d'importantes limites.

Prise en charge initiale

Stratégie diagnostique

Le choix de l'imagerie dépend de facteurs médicaux comme la présentation clinique du patient stable hémodynamiquement ou pas, mais aussi de facteurs non médicaux comme l'accessibilité de cette technique. La clé de la prise en charge et de sa réussite est directement liée à sa rapidité et à son efficience. Pour cela, l'organisation en réseau de la filière de soins est essentielle [2].

L'angioscanner avec synchronisation sur l'ECG est l'examen de référence chez le patient non choqué. Il a deux avantages décisifs : son caractère non invasif et son excellente disponibilité.

Le rôle de l'ETT doit être souligné, bien que sa performance diagnostique soit moins bonne que celle de l'ETO. C'est l'examen de première intention par excellence à l'accueil du patient sans retarder l'obtention de l'angioscanner en urgence. Par ailleurs, elle est également particulièrement utile lorsque le patient est hémodynamiquement instable et difficilement transportable. Elle peut suffire à porter une indication chirurgicale dans les dissections de type A associées à un épanchement péricardique, diagnostic qui sera confirmé au bloc avant l'intervention, sous anesthésie générale, par une ETO.

L'ETO est une méthode diagnostique très performante entre des mains entraînées et permet de faire un bilan complet d'éventuelles complications cardiaques (hémopéricarde, insuffisance aortique). Deux inconvénients doivent être soulignés. La disponibilité de l'ETO 24 h sur 24 est loin d'être acquise dans tous les centres d'urgence. L'ETO ne doit pas être considérée comme une méthode non invasive chez ces patients. Pratiquée dans de mauvaises conditions de contrôle hémodynamique (absence de bêtabloquants, absence de sédation), l'hypertension artérielle peut induire une progression rapide des lésions, voire une rupture pariétale fatale. En revanche, chez le patient instable, l'ETO au bloc opératoire permet de confirmer le diagnostic si nécessaire, d'en évaluer le retentissement cardiaque et d'identifier la porte d'entrée, élément crucial pour le choix de la prise en charge chirurgicale.

L'IRM est l'imagerie idéale « théorique » : fiable, complète et non invasive. Malheureusement, sa disponibilité actuelle et son délai d'acquisition ne lui permettent pas de concurrencer effectivement les autres techniques d'imagerie. En revanche, dans les dissections subaiguës et chroniques, où le médecin dispose de plus de temps, l'IRM est probablement une méthode de choix.

Algorithme diagnostique

Le recours à un test de dépistage clinique, visant à évaluer le niveau de risque pour le patient consultant pour douleurs thoraciques aiguës d'être atteint d'un syndrome aortique aigu, est recommandé par la Société européenne de cardiologie. Ce score est basé sur les antécédents personnels et familiaux du patient (syndrome de Marfan, syndrome d'Elher-Danlos, syndrome de Loeys-Dietz, antécédent de valvulopathie aortique, etc.), les caractéristiques de la douleur (de début brutal, d'intensité majeure) et l'examen clinique (absence d'un pouls, asymétrie de la pression artérielle, déficit neurologique focal, apparition d'un souffle de régurgitation aortique) (Tableau 172.3). Les patients remplissant au moins deux de ces trois conditions sont considérés à haut risque (score de risque *Aortic Dissection Detection* (ADD) ≥ 2) et doivent bénéficier en urgence d'une imagerie aortique [4] sur la base de l'algorithme proposé dans la figure 172.9. Chez les patients à bas risque, des D-dimères négatifs permettent d'éliminer le diagnostic [4]. Chez le patient à haut risque, les D-dimères ne sont pas recommandés [4]. L'ETT doit être effectuée en priorité, mais ne doit pas retarder la réalisation d'un angioscanner (angio-TDM), d'autant que la suspicion clinique est élevée. En cas d'instabilité hémodynamique, le choix de l'iconographie se portera vers le plus accessible en urgence. Dans ce contexte, une mise au bloc avec un diagnostic par ETO sur la table d'intervention peut être une alternative de sauvetage.

Tableau 172.3

Aide clinique au diagnostic de dissection aortique aiguë (d'après Erbel *et al.* [4]).

Contexte clinique fortement évocateur	Douleur fortement évocatrice	Examen clinique fortement évocateur
– Syndrome de Marfan – Antécédents familiaux de maladie aortique – Pathologie valvulaire aortique – Anévrisme de l'aorte thoracique – Antécédents de procédure aortique	Douleur thoracique, dorsale ou abdominale comportant : – un début brutal – une intensité élevée ou déchirante, mobile	Symptôme d'anomalie de perfusion périphérique : – asymétrie des pouls – asymétrie de pression artérielle – déficit neurologique focal – découverte d'une insuffisance aortique – hypotension ou choc

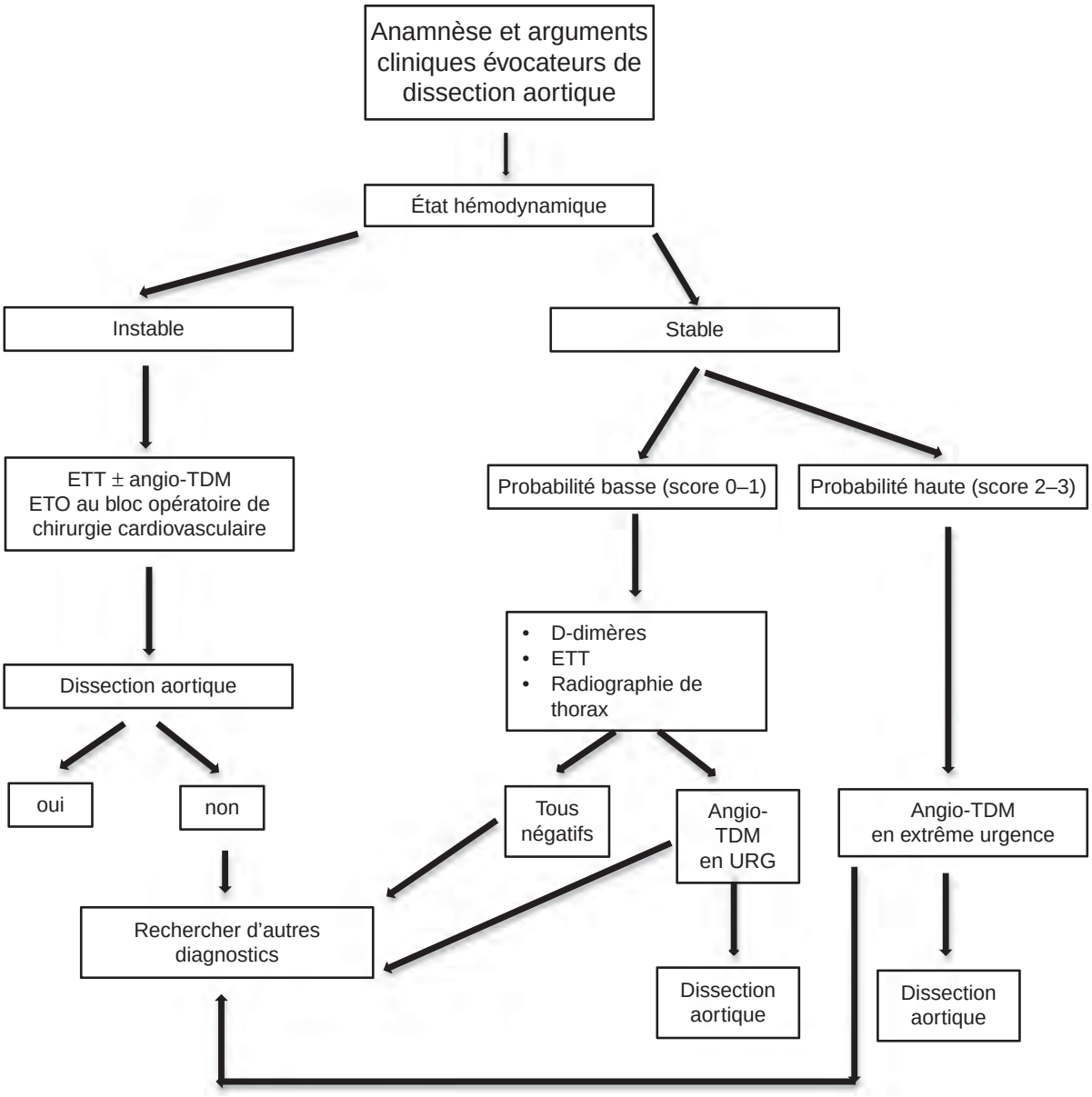


FIG. 172.9 **Algorithme diagnostique devant une suspicion de syndrome aortique aigu (adapté de Erbel *et al.* [4]).**

Cette stratégie a été évaluée sur le registre IRAD (*International Registry of Acute Aortic Dissection*). Parmi les 2 538 patients inclus dans le registre, 95,7 % présentaient au moins un des 12 marqueurs proposés. Lorsque le score ADD était évalué, 108 patients (4,3 %) étaient identifiés comme à risque faible (ADD score 0), 927 patients (36,5 %) à risque intermédiaire (ADD score 1), et 1 503 patients (59,2 %) à haut risque (ADD score 2 ou 3) [35]. À noter toutefois que si cette stratégie permet le diagnostic de dissection aortique avec une sensibilité de 96 %, elle n'a pour l'instant pas fait l'objet de validation externe.

Stratégie thérapeutique

Dès le diagnostic posé, il convient de mettre en route un traitement visant à limiter la progression de la dissection. L'urgence est de contrôler la douleur par un traitement antalgique adapté et l'hypertension artérielle par un traitement antihypertenseur adapté et titrable. Les indications chirurgicales ont été bien codifiées ces dernières années [3, 4]. Schématiquement, les dissections de type A relèvent d'un traitement chirurgical urgent, et les dissections de type B d'un traitement médical.

Traitement médical

Le traitement de la douleur est une nécessité, car elle est susceptible d'aggraver par elle-même l'hypertension artérielle. La morphine intraveineuse est l'analgésique de choix et une titration par bolus de 3 mg (2 mg en dessous de 60 kg) est effectuée jusqu'au soulagement de la douleur. Le choix de la morphine est justifié par son efficacité analgésique avec absence d'effet plateau et par ses propriétés vasodilatatrices.

La correction de l'hypertension artérielle nécessite une mesure fiable et continue de la pression artérielle. Seule une mesure invasive par un cathétérisme artériel permet de répondre à ces impératifs. La pression artérielle périphérique est souvent un mauvais reflet de la pression centrale. Ce piège est particulièrement fréquent au cours des dissections aortiques. On recherchera systématiquement le côté où la pression est la plus élevée.

Le but principal du traitement antihypertenseur est de diminuer l'énergie cinétique du flux sanguin et la contrainte pariétale aortique. Les bêtabloquants jouent ici un rôle essentiel. Ils doivent être utilisés en première intention avant les vasodilatateurs qui sont susceptibles d'augmenter les vitesses circulatoires dans le faux chenal. L'adjonction d'un vasodilatateur (nicardipine, nitroprussiate de sodium) est souvent nécessaire lorsque les bêtabloquants sont insuffisamment efficaces. Des médicaments aux effets *on/off* du fait de leur court délai d'action associé à une courte durée d'action, tels que l'esmolol et l'urapidil, peuvent également offrir une grande maniabilité dans un contexte à risque de détérioration hémodynamique rapide. L'objectif est de maintenir une pression artérielle la plus basse possible, compatible avec une pression de perfusion suffisante. Il est admis qu'une pression artérielle systolique entre 100 et 120 mmHg concilie ces deux impératifs.

L'utilisation en première intention d'un médicament à la fois alpha- et bêtabloqueur, comme le labétalol, est possible. L'esmolol peut être une alternative. L'utilisation de diltiazem ou de vérapamil peut être utile en cas de contre-indication aux bêtabloqueurs. L'urapidil est également une alternative dans ce cas. Le choix entre les différentes drogues hypotensives peut être facilité par la réalisation préalable d'une ETT visant à évaluer la fonction cardiaque et la volémie, et à rechercher un éventuel épanchement péricardique.

L'existence d'un état de choc ou d'une hypoxémie sévère peut nécessiter une intubation et une ventilation assistée. Celle-ci facilitera la réalisation d'une ETO visant à confirmer le diagnostic et à évaluer l'extension de la dissection.

Dissections de type A

En l'absence de tout traitement, 50 % des patients sont décédés à 48 heures et la chirurgie permet de passer de 90 % à 30 % de mortalité à 1 mois [4]. La mortalité périopératoire est de 25 % et les complications neurologiques de 18 % [4]. La survie à un an en l'absence de traitement chirurgical est inférieure à 10 %. La mortalité périopératoire est d'autant plus élevée que le patient présentait en période préopératoire : un coma, un choc cardiogénique lié à une tamponnade, une atteinte coronaire ou un AVC. Dans le cas d'un coma, la décision d'intervention reste controversée, une récupération étant possible lors de la reperfusion rapide du cerveau. Ainsi, un coma inférieur à 5 heures semble, pour certains, ne pas être une contre-indication chirurgicale [4]. Par ailleurs, l'âge en tant que tel n'est pas un facteur de risque de surmortalité périopératoire, la survie intrahospitalière de l'octogénaire étant de 63 % après chirurgie contre 45 % par traitement médical. Le sujet de plus de 80 ans ne devrait pas être récusé uniquement sur ce seul critère [4]. Il existe donc un consensus pour considérer toute dissection de type A comme relevant d'un traitement chirurgical sous circulation extracorporelle en urgence. Il consiste pour l'essentiel en un remplacement de l'aorte ascendante par une prothèse associée ou non à un remplacement valvulaire aortique, élément qui n'est pas systématique du fait de la forte incidence d'appareil valvulaire intègre de toute lésion. En effet, le simple repositionnement anatomique de l'appareil valvulaire après remplacement de l'aorte ascendante permet bien souvent une restauration de son efficience. Lorsque la dissection s'étend au sinus de Valsalva, la réimplantation des artères coronaires s'avère nécessaire (intervention dite de Bentall). Le remplacement de l'hémicrosse aortique inférieure ou de la crosse complète avec réimplantation des troncs supra-aortiques (TSA) peut s'imposer lorsque la porte d'entrée principale siège sur le segment horizontal de l'aorte. L'intervention est réalisée par sternotomie, sous circulation extracorporelle sans ou avec arrêt circulatoire partiel en hypothermie profonde (24 °C) lorsque les TSA sont concernés par la dissection.

En cas d'épanchement péricardique, le drainage préopératoire n'est pas recommandé. Il est préférable de précipiter l'intervention chirurgicale, car il traduit un degré d'urgence supérieur. L'ischémie mésentérique complique 30 % des patients opérés de dissection aortique, par l'obstruction statique du faux chenal et le défaut de perfusion que cela engendre [4]. Il en va de même pour les perfusions rénale, médullaire ou des membres inférieurs. La pratique d'une fenestration du faux chenal par voie endovasculaire permet de diminuer la pression de compression du faux chenal qui va communiquer avec le vrai, amenant à une

meilleure perfusion tissulaire globale. Un stent peut également être implanté, en cas d'ischémie aiguë de membre par exemple, dans le but de diminuer l'obstacle lié au faux chenal, en complément à la fenestration [4].

Dissections de type B

En cas de dissection de type B non compliquée, le traitement médical visant à contrôler la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la douleur est recommandé, sous surveillance radiologique. Dans ce contexte, la prise en charge endovasculaire (*Thoracic EndoVascular Aortic Repair* [TEVAR]) n'a pas montré de bénéfice par rapport au traitement médical seul [36, 37].

En revanche, en cas de dissection de type B compliquée (douleur récurrente ou persistante, HTA non contrôlée, dilatation de l'aorte proximale, signes d'hypoperfusion ou de rupture), le traitement endovasculaire visant à obturer le faux chenal est alors indiqué.

Ulcère pénétrant

Le but du traitement d'un ulcère pénétrant est de prévenir la progression vers rupture de l'aorte. Une prise en charge chirurgicale sera indiquée en présence d'une douleur persistante ou devant des signes de prérupture, tels qu'une augmentation de la taille de l'hématome, un hématome péri-aortique ou un épanchement pleural [38].

Hématome intramural

La prise en charge thérapeutique d'un hématome intramural aortique est superposable à celle de la dissection aortique. En cas d'hématome de type A, une prise en charge chirurgicale urgente est recommandée dans la majorité des cas. En l'absence de dilatation aortique ou en cas d'ulcère inférieur à 11 mm, une prise en charge médicale est discutable chez les patients âgés ou porteurs de comorbidités lourdes. La prise en charge thérapeutique d'un hématome intramural de type B est médicale.

Conclusion

Des progrès considérables ont été accomplis dans le diagnostic des dissections aortiques et d'autres formes cliniques tels que les hématomes intramuraux et les ulcères perforants qui sont des urgences chirurgicales lorsqu'ils concernent l'aorte ascendante et/ou la crosse aortique. Les progrès accomplis dans la prise en charge de ces malades résultent d'une part des avancées technologiques en imagerie médicale, permettant des diagnostics précoces, mais surtout de l'organisation en réseau de la filière de soins, permettant une réduction des délais de prise en charge dans des centres spécialisés plus performants.

Références

[1] Nienaber C.A., Clough R.E. Management of acute aortic dissection. *The Lancet.* 2015;385:800–811. doi:10.1016/S0140-6736(14)61005-9.

[2] Debaty G., Briot R. *Prise en charge d'un malade présentant un syndrome aortique aigu. Urgences vasculaires. Journées thématiques interactives de la SFMU.* In: Références en médecine d'urgence, eds. Lavoisier Médecine Sciences; 2015:125–137.

[3] Hiratzka L.F., Bakris G.L., Beckman J.A., et al. ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:e27–e129.

[4] Erbel R., Aboyans V., Boileau C., et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;2014(35):2873–2926.

[5] Robicsek F., Thubrikar M.J. Hemodynamic considerations regarding the mechanism and prevention of aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 1994;58:1247–1253.

[6] Fisher A., Holroyd B.R. Cocaine-associated dissection of the thoracic aorta. *J Emerg Med.* 1992;10:723–727.
[7] Pumphrey C.W., Fay T., Weir I. Aortic dissection during pregnancy. *Br Heart J.* 1986;55:106–108.
[8] Sheikh A.S., Ali K., Mazhar S. Acute aortic syndrome. *Circulation.* 2013;128:1122–1127.
[9] Klompas M. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? *JAMA.* 2002;287:2262–2272.
[10] Khoury N.E., Borzak S., Gokli A., et al. "Inadvertent" thrombolytic administration in patients without myocardial infarction: clinical features and outcome. *Ann Emerg Med.* 1996;28:289–293.
[11] Goarin J.P., Ruel P., Gosgnach M. Atypical clinical features of acute aortic dissection in an emergency department. *Br J Anesth.* 1998;80:A567.
[12] Lenfant F., Cittanova M.L., Goarin J.P., et al. Severe hypercapnia induced by acute dissecting aortic aneurysm. *Anesthesiology.* 1998;89:780–782.
[13] De Bakey M.E., Cooley D., Creech O. Dissecting aneurysms of the aorta : surgical considerations. *Ann Surg.* 1955;142:586–610.
[14] Daily P.O., Trueblood H.W., Stinson E.B., et al. Management of acute aortic dissections. *ATS.* 1970;10:237–247.
[15] Dinsmore R.E., Rourke J.A., De Sanctis R.D., et al. Angiographic findings in dissecting aortic aneurysm. *N Engl J Med.* 1966;275:1152–1157.
[16] Heiberg E., Wolverson M., Sundaram M., et al. CT findings in thoracic aortic dissection. *Am J Roentgenol.* 1981;136:13–17.
[17] Moncada R., Salinas M., Churchill R., et al. Diagnosis of dissecting aortic aneurysm by computed tomography. *The Lancet.* 1981;1:238–241.
[18] Thorsen M.K., San Dretto M.A., Lawson T.L., et al. Dissecting aortic aneurysms: accuracy of computed tomographic diagnosis. *Radiology.* 1983;148:773–777. doi:10.1148/radiology.148.3.6878699.
[19] Nienaber C.A., Kodolitsch von Y., Nicolas V., et al. The diagnosis of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures. *N Engl J Med.* 1993;328:1–9. doi:10.1056/NEJM199301073280101.
[20] Sommer T., Fehske W., Holzknecht N., et al. Aortic dissection: a comparative study of diagnosis with spiral CT, multiplanar transesophageal echocardiography, and MR imaging. *Radiology.* 1996;199:347–352. doi:10.1148/radiology.199.2.8668776.
[21] Johnson T.R.C., Nikolaou K., Wintersperger B.J., et al. ECG-gated 64-MDCT angiography in the differential diagnosis of acute chest pain. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:76–82. doi:10.2214/AJR.05.1153.
[22] Hashimoto S., Kumada T., Osakada G., et al. Assessment of transesophageal Doppler echography in dissecting aortic aneurysm. *J Am Chem Soc.* 1989;14:1253–1262.
[23] Erbel R., Engberding R., Daniel W., et al. Echocardiography in diagnosis of aortic dissection. *The Lancet.* 1989;1:457–461.
[24] Chan K.L. Impact of transesophageal echocardiography on the treatment of patients with aortic dissection. *Chest.* 1992;101:406–410.
[25] Erbel R., Oelert H., Meyer J., et al. Effect of medical and surgical therapy on aortic dissection evaluated by transesophageal echocardiography. Implications for prognosis and therapy. *The European Cooperative Study Group on Echocardiography Circulation.* 1993;87:1604–1615. doi:10.1161/01.CIR.87.5.1604.
[26] Banning A.P., Masani N.D., Ikram S., et al. Transoesophageal echocardiography as the sole diagnostic investigation in patients with suspected thoracic aortic dissection. *Br Heart J.* 1994;72:461–465.
[27] Bluemke D.A. Definitive diagnosis of intramural hematoma of the thoracic aorta with MR imaging. *Radiology.* 1997;204:319–321.
[28] Murray J.G., Manisali M., Flamm S.D., et al. Intramural hematoma of the thoracic aorta: MR image findings and their prognostic implications. *Radiology.* 1997;204:349–355.
[29] Van Rossum A.C., Post J.C., Visser C.A. Coronary imaging using MRI. *Herz.* 1996;21:97–105.
[30] Wagner S., Auffermann W., Buser P., et al. Diagnostic accuracy and estimation of the severity of valvular regurgitation from the signal void on cine magnetic resonance images. *Am Heart J.* 1989;118:760–767.
[31] Suzuki T., Katoh H., Tsuchio Y., et al. Diagnostic implications of elevated levels of smooth-muscle myosin heavy-chain protein in acute aortic dissection. The smooth muscle myosin heavy chain study. *Ann Intern Med.* 2000;133:537–541.
[32] Shinohara T., Suzuki K., Okada M., et al. Soluble elastin fragments in serum are elevated in aortic dissection. *J Cardiol.* 2004;43:96–97.
[33] Ohlmann P., Faure A., Morel O., et al. Diagnostic and prognostic value of circulating D-Dimers in patients with acute aortic dissection. *Crit Care Med.* 2006;34:1358–1364.

[34] Sugano Y., Anzai T., Yoshikawa T., et al. Serum C-reactive protein elevation predicts poor clinical outcome in patients with distal type acute aortic dissection: association with the occurrence of oxygenation impairment. *Int J Cardiol.* 2005;102:39–45.
[35] Rogers A.M., Hermann L.K., Booher A.M., et al. Sensitivity of the aortic dissection detection risk score, a novel guideline-based tool for identification of acute aortic dissection at initial presentation: results from the international registry of acute aortic dissection. *Circulation.* 2011;123:2213–2218.
[36] Nienaber C.A., Rousseau H., Eggebrecht H., et al. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: the INvestigation of STEnt Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) trial. *Circulation.* 2009;120:2519–2528.
[37] Fattori R., Montgomery D., Lovato L., et al. Survival after endovascular therapy in patients with type B aortic dissection: a report from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2013;6:876–882.
[38] Troxler M., Mavor A.I., Homer-Vanniasinkam S. Penetrating atherosclerotic ulcers of the aorta. *Br J Surg.* 2001;88:1169–1177.

CHAPITRE 173

Thrombose veineuse profonde du malade de réanimation

M. Darmon; L. Bertoletti; B. Tardy; H. Decousus; P. Mismetti

La survenue d'une thrombose veineuse profonde (TVP) est une préoccupation constante en réanimation. Le risque d'embolie pulmonaire (EP) secondaire en fait toute la gravité chez des patients présentant une défaillance hémodynamique ou respiratoire préalable. Les deux principales difficultés de la maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE), à savoir ses difficultés diagnostiques et le risque hémorragique lié à sa prise en charge (qu'elle soit curative ou prophylactique), sont souvent majorées en réanimation. Il est difficile d'établir des recommandations formelles pour la pratique clinique. En effet, les données fiables et de haut niveau de preuve sont limitées en réanimation. Dans ce domaine, les recommandations doivent, en conséquence, être pondérées, et la prise en charge individualisée.

Facteurs favorisants et incidence

Facteurs favorisants

Le patient hospitalisé en réanimation cumule le plus souvent les facteurs de risque de survenue d'une TVP, clairement identifiés à partir d'autres populations [1, 2]. Aux facteurs de risque habituels liés au patient et à ses antécédents, viennent s'ajouter les circonstances, médicales ou chirurgicales, qui conduisent à son admission en réanimation et les facteurs favorisants spécifiquement induits par la prise en charge en réanimation.

Facteurs de risque classiques liés au patient lui-même

Les facteurs de risque classiques liés au patient sont souvent multiples : âge avancé, surpoids, antécédents de MVTE, insuffisance veineuse, contraception orale ou traitement substitutif de la ménopause, thrombophilie, antécédents de néoplasie ou d'insuffisance cardiorespiratoire chronique [1].

Facteurs de risque liés aux circonstances médicales conduisant à l'hospitalisation en réanimation

La plupart des motifs d'admission en réanimation sont potentiellement associés à la survenue d'une MVTE [1] : contexte chirurgical, coma, déficit moteur préexistant ou acquis, insuffisance respiratoire ou circulatoire aiguë, polytraumatisme ou sepsis. L'intensité du syndrome de réponse inflammatoire systémique accentue le risque thrombogène (activation des cellules endothéliales, libération de cytokines pro-inflammatoires et de facteur tissulaire, présence de coagulation intravasculaire disséminée [CIVD]) [3].

Facteurs de risque induits par la prise en charge en réanimation

Indépendamment des éléments déjà cités, trois principaux facteurs de risque spécifiques ont été individualisés en réanimation : sédation ou utilisation de curares, ventilation mécanique et mise en place d'une voie veineuse centrale [4]. Ces trois facteurs favorisent, soit par eux-mêmes, soit en conséquence de la perte de mobilité du patient, la survenue d'une MVTE. Le risque de cette dernière augmente de plus avec la durée d'exposition.

La diminution du retour veineux est un des mécanismes pouvant favoriser la MVTE en cas d'insuffisance respiratoire ou de décompensation cardiaque congestive. Ce phénomène pourrait être favorisé par la ventilation mécanique.

Malgré la variabilité liée aux pratiques des services, au type de patient, à la gravité de ce dernier et à la durée de prise en charge des pathologies, l'utilisation d'un cathétérisme veineux central reste fréquente en réanimation [5]. La mise en place d'un dispositif intravasculaire central est un facteur de risque de thrombose [6, 7]. En réanimation, l'incidence rapportée d'une thrombose au niveau du cathéter est habituellement aux alentours de 10 % (densité d'incidence : 4 à 5 MVTE pour 1 000 jours cathéter) [8]. Le risque de MVTE avec les PICC-lines (cathéter central inséré par voie périphérique) semble plus important, en particulier en réanimation ou chez le patient cancéreux, avec une incidence de près de 14 % et une densité d'incidence de 7,7 pour 1 000 jours cathéter [7, 8].

Plusieurs éléments modulent ce risque : la durée de cathétérisme, le type de cathéter utilisé ou l'utilisation d'une prophylaxie antithrombotique. Le site d'insertion semble aussi participer au risque de MVTE. Ainsi, le risque de MVTE semble nettement supérieur lors de la pose dans le territoire cave inférieur avec une prévalence de l'ordre de 20 % comparé à une incidence quasi nulle (pour les cathéters de perfusion) par voie cave supérieure [9]. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure sur une éventuelle différence entre les sites jugulaires et sous-claviers [9]. De plus, aucune étude ne permet d'affirmer avec certitude l'influence du calibre du cathéter (cathéter de dialyse par exemple). Une étude randomisée récente portant sur les complications des cathéters de dialyse selon la voie d'abord retrouvait une différence similaire en termes de thrombose sans que cette dernière n'atteigne le seuil de la significativité (22,7 % de thrombose en fémoral comparé à une incidence de 10,5 % par voie jugulaire ; p = 0,16) [10]. Il est cependant important de noter que dans cette étude la voie cave supérieure était associée à un risque non négligeable de thrombose justifiant pleinement la recommandation d'éviter l'utilisation de la voie sous-clavière chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë et nécessitant une épuration extrarénale en raison du risque d'insuffisance rénale chronique au décours et de la nécessité de préserver les abords vasculaires.

Incidence

Des données épidémiologiques anciennes rapportaient une incidence variable allant de 9 à 32 % en l'absence de prophylaxie [11–15]. Ces données retrouvaient comme facteur de risque de MVTE le sexe masculin, l'existence d'un état de choc, d'une insuffisance respiratoire, d'une chirurgie majeure récente ou d'un antécédent de MVTE comme facteur de risque [12, 14]. Dans les études plus récentes, notamment les bras placébo des principaux essais thérapeutiques de prévention, l'incidence de TVP des membres inférieurs était cependant moindre, de l'ordre de 15 % [16].

Des données récentes apportent des informations importantes concernant l'incidence des MVTE en présence d'une thromboprophylaxie [4, 17–19]. Ainsi, 5 à 10 % des patients développent une MVTE malgré une thromboprophylaxie [17, 19].

Les antécédents de MVTE, l'insuffisance circulatoire, la ventilation mécanique, un antécédent d'insuffisance rénale chronique, la transfusion de plaquettes, ou la présence d'un cathéter sont des facteurs de risque de MVTE sous prophylaxie [4, 17, 18].

Bien que le site de la thrombose concerne principalement les membres inférieurs, jusqu'à 2,2 % des patients présentent une thrombose sur un autre site [20]. Ces dernières sont principalement des thromboses profondes et sont associées, tout comme les thromboses des membres inférieurs, à un risque accru d'embolie pulmonaire [20].

Polytraumatisé

Les données phlébographiques, analysables chez 349 patients d'une cohorte initiale de 716 patients polytraumatisés sans prophylaxie, retrouvaient une incidence de thrombose veineuse des membres inférieurs de 58 %, dont 18 % étaient proximales [21]. Cette étude soulignait de plus le lien entre le nombre ou le site des lésions traumatiques et la survenue d'une thrombose veineuse. Ceci permet d'expliquer en partie la grande variabilité de la prévalence des MVTE dans cette population, en l'absence de prophylaxie, avec une incidence de TVP allant de 28 à 65 % et une incidence d'EP allant de 0,5 à 2 % [22]. Plusieurs facteurs de risque sont rapportés dans cette population, notamment l'âge, une immobilisation supérieure à 3 jours, une fracture du bassin ou des os longs des membres inférieurs, la nécessité de recourir à la chirurgie, l'existence d'une plaie vasculaire veineuse, une lésion médullaire ou un traumatisme crânien [4, 21, 22]. Ce dernier facteur de risque est plus controversé, certaines études suggérant l'absence d'association indépendante entre traumatisme crânien et MVTE [23].

Diagnostic positif

Le plus souvent, la manifestation clinique de la thrombose profonde, et notamment la classique triade « inflammation cutanée, douleur, œdème », sont rares. Les limites de l'interrogatoire, les modifications de l'inspection secondaires à l'hyperhydratation extracellulaire, au traumatisme ou à sa prise en charge (plâtres, fixateur externe ou ostéosynthèse) concourent aux difficultés diagnostiques. Enfin, les examens de laboratoire tels que le dosage des D-dimères sont sans intérêt diagnostique chez des patients le plus souvent âgés, présentant un syndrome inflammatoire ou hémorragique [24].

TVP classique des membres inférieurs ou supérieurs

Signes cliniques d'appel

Il convient de signaler que la quasi-totalité des thromboses profondes sont silencieuses chez les patients de réanimation [17, 21]. La survenue d'un état de choc ou d'une hypoxémie, en particulier en cas de signes droits associés, doit faire évoquer le diagnostic de migration embolique. De même, toute fièvre persistante sans point d'appel infectieux probant doit faire l'hypothèse d'une TVP.

Il faut enfin noter que plusieurs études épidémiologiques ont montré qu'une thrombose veineuse superficielle était associée à une thrombose veineuse profonde (voire à une embolie pulmonaire) une fois sur quatre, chez des patients médicaux [25]. La mise en évidence d'un tableau clinique de thrombose veineuse superficielle (cordon veineux rouge induré, aux membres inférieurs) à l'admission en réanimation doit encourager à contrôler au moins le Doppler veineux des membres inférieurs.

Examens paracliniques

L'échographie veineuse bidimensionnelle couplée au Doppler permet le plus souvent de confirmer le diagnostic. La phlébographie reste, en théorie, l'examen de référence mais ses difficultés de réalisation, le risque associé à l'utilisation de produits de contraste iodé et la facilité de réalisation de l'échographie ont permis à cette dernière de supplanter la phlébographie.

Les thromboses de réanimation ont la particularité de pouvoir être bilatérales ou multifocales (territoire cave supérieur et inférieur) et asymptomatiques. Une exploration complète des axes veineux par un opérateur entraîné est donc la règle. La performance diagnostique de l'échographie veineuse, comparée à celle de la phlébographie, semble satisfaisante en cas de TVP symptomatique [26], mais est plus incertaine en cas de TVP asymptomatique [27].

Enfin, en cas de haut degré de suspicion clinique, l'absence de mise en évidence d'une thrombose veineuse ne doit pas faire rejeter le diagnostic d'EP, 20 à 30 % des cas d'EP confirmée n'étant pas associés à un diagnostic de thrombose profonde [28]. La réalisation d'un angioscanner dans ces cas est donc la règle.

Traitement

La juste prescription d'un antithrombotique reste difficile chez un patient de réanimation.

La survenue d'une complication thrombotique pose fréquemment un problème diagnostique (en particulier chez le patient sous sédation), mais aussi pronostique (particulièrement en cas d'embolie pulmonaire) expliquant la nécessité de maintenir un haut degré de suspicion vis-à-vis de cette pathologie. Inversement, la fragilité du patient de réanimation, le risque hémorragique inhérent à la pathologie motivant l'admission, et la nécessité de recourir à des gestes invasifs majorent le risque de complication hémorragique.

Le risque hémorragique est lié au risque d'ulcère de stress, chirurgie récente ou à l'existence d'un polytraumatisme, notamment à la phase aiguë ou en l'absence de bilan lésionnel complet. De plus, le patient de réanimation présente le plus souvent des troubles de la coagulation (CIVD, thrombopénie, déficits en facteurs vitamine K dépendants, hyperfibrinémie, déficit en antithrombine III) liés au syndrome inflammatoire, au sepsis, aux hémorragies aiguës, aux polytransfusions, aux carences vitaminiques ou à certaines thérapeutiques. Ces troubles de la coagulation, d'une part exposent à des difficultés d'anticoagulation (nécessité d'utiliser des doses importantes d'héparine non fractionnée), et d'autre part majorent le risque hémorragique sous traitement.

Traitement prophylactique

De nombreuses études et enquêtes de pratique soulignent l'utilisation inconstante et variable d'une prophylaxie de la MVTE dans les services de réanimation (fréquence rapportée de 33 à 100 % [21]), alors même que les patients présentent de multiples facteurs de risque. Le choix des méthodes de prophylaxie

(médicamenteuse et/ou mécanique) apparaît aussi très variable. Si les études menées soulignent le bénéfice d'une prophylaxie sur le risque de MVTE par rapport à un placébo, elles ne démontrent cependant pas de bénéfice sur la mortalité et leur qualité méthodologique est discutable [16]. Ceci pourrait expliquer, en partie, cette compliance imparfaite dans une situation à risque hémorragique accru.

Données cliniques

Pathologie médicale

La thromboprophylaxie peut être médicamenteuse ou mécanique.

La thromboprophylaxie médicamenteuse repose principalement sur l'utilisation de l'héparine non fractionnée (HNF) et des héparines de bas poids moléculaire (HBPM). Si les prescriptions ont longtemps été extrapolées des essais de prévention chez les patients médicaux, plusieurs essais thérapeutiques ont récemment été réalisés chez les patients de réanimation.

Dans une méta-analyse récente, la prophylaxie médicamenteuse réduisait le risque de thrombose veineuse profonde (OR combiné 0,51 ; 95 % CI [0,41-0,63]) ou celui d'embolie pulmonaire (OR combiné 0,52 ; 95 % CI [0,28-0,97]) lorsque comparé à un placébo, et ce sans augmenter le risque hémorragique (OR combiné 0,82 ; 95 % CI [0,56-1,21]). Le risque de décès n'était cependant pas modifié (OR combiné 0,89 ; 95 % CI [0,78-1,02]) [16]. Un manque de puissance doit cependant être noté pour les deux derniers critères. De plus, la qualité méthodologique des études est discutable et il existe une hétérogénéité notable concernant plusieurs de ces critères doit amener à pondérer ces résultats encourageants.

De plus, certaines études, de niveau de preuve faible, suggèrent un risque de décès plus faible lorsqu'une prophylaxie est initiée [29] et un risque accru de décès lorsqu'un traitement prophylactique n'est pas débuté dans les 24 heures [30].

Enfin, une étude randomisée récente suggérait une efficacité similaire des HBPM et de l'héparine non fractionnée dans la prévention de la thrombose veineuse profonde [19]. Le risque d'embolie pulmonaire et de thrombopénie induite par l'héparine était cependant moindre dans le groupe HBPM, et ce à un coût identique [19, 31].

Les deux principales modalités de prévention mécanique sont la compression veineuse graduée et la compression pneumatique intermittente. Bien que largement utilisée, l'utilité réelle de la compression veineuse graduée a été récemment fortement discutée, suite à des essais négatifs chez des patients médicaux pris en charge pour un accident vasculaire cérébral en dehors de la réanimation [32, 33]. Une tendance similaire se dessine en réanimation.

La compression pneumatique intermittente (CPI) peut être utilisée en lieu et place de la prophylaxie médicamenteuse ou en association à cette dernière. Malheureusement, peu de données permettent de conforter ces hypothèses. Son efficacité semble supérieure par rapport à la compression veineuse graduée [34, 35], et semble pouvoir s'ajouter à celle d'une thromboprophylaxie médicamenteuse [36]. Dans la principale étude comparant la CPI à une compression veineuse graduée chez des patients à haut risque hémorragique [35], il existait une tendance forte en faveur de la CPI (RR = 0,60 ; IC95 % [0,28-1,28] ; p = 0,19), mais l'étude manquait peut-être de puissance pour pouvoir conclure. Le même groupe conduit actuellement un essai pour tenter de préciser l'effet de la CPI en plus de la prévention médicamenteuse (*http://www.crics.fr/fr/les-%C3%A9tudes-institutionnelles/cirea-2*). Il faut enfin noter que la CPI est probablement inefficace dans la prévention des thromboses veineuses hors membres inférieurs.

Les dernières recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP) recommandent donc de privilégier une prévention médicamenteuse chaque fois que cela est possible, et suggèrent d'utiliser la CPI chez les patients de réanimation ayant une contre-indication à une prophylaxie médicamenteuse (patients présentant une hémorragie ou à haut risque d'hémorragie), avec un faible niveau de preuve (2C) [37].

Polytraumatisé

Les données disponibles chez les patients polytraumatisés ont des limites similaires à celles réalisées chez les patients de réanimation : exclusion des patients à haut risque hémorragique, hétérogénéité de la population étudiée, validité externe discutable des résultats [22].

Ceci pris en compte, les études disponibles suggèrent un bénéfice à l'utilisation d'une prophylaxie, et ce qu'elle soit mécanique ou médicamenteuse avec une baisse significative du risque de thrombose veineuse profonde (RR = 0,52 ; 95 % CI [0,32-0,84]) [38]. Les différentes méthodes ne se valent cependant pas. La prophylaxie médicamenteuse semble bénéfique lorsqu'elle est comparée aux méthodes mécaniques ; l'utilisation d'HBPM, lorsqu'elle est possible, est supérieure à l'utilisation d'héparine non fractionnée, et il semble exister un bénéfice à l'association des méthodes médicamenteuses et mécaniques [38]. De plus,

l'utilisation d'une prophylaxie médicamenteuse semble bien tolérée, y compris en cas de traumatisme crânien [39]. De nombreuses incertitudes demeurent cependant en ce qui concerne le choix individuel de la prophylaxie, le délai optimal avant initiation de cette dernière et la molécule lorsqu'une prophylaxie médicamenteuse est proposée.

L'implantation systématique et préventive de filtres caves a été proposée chez le patient polytraumatisé [40]. Si cette stratégie a montré un bénéfice en ce qui concerne le risque d'embolie pulmonaire, aucun bénéfice n'est retrouvé en ce qui concerne le risque de thrombose veineuse profonde ou le risque de décès [41]. De plus, le bénéfice du placement systématique d'un filtre cave, chez les patients avec thrombose veineuse profonde et à haut risque d'EP, est discutable à moyen terme, notamment en raison d'une absence de bénéfice sur la mortalité et d'un risque accru de récidive de thrombose veineuse profonde [42].

En pratique

Les données actuelles suggèrent qu'une anticoagulation prophylactique doit être envisagée chaque fois que possible.

Que ce soit chez les patients médicaux, chirurgicaux ou traumatisés, il est préférable de recourir, en l'absence d'hémorragie active ou lorsque le risque hémorragique est limité, à une prophylaxie médicamenteuse. Lorsque cette dernière est proposée, les HBPM sont le traitement de choix.

En cas de risque hémorragique élevé ou d'hémorragie active, et chez les patients à haut risque (sepsis, immobilisation, pathologies chroniques cardiopulmonaires), une compression pneumatique intermittente peut être proposée.

Deux zones d'ombre subsistent :

- l'évaluation du risque hémorragique reste actuellement problématique, et il est difficile de préciser la durée à risque après traumatisme ou hémorragie active ;
- l'intérêt d'une prophylaxie multimodale associant prophylaxie médicamenteuse et compression intermittente reste discuté. Ni son bénéfice exact ni la population à même d'en bénéficier ne sont actuellement bien identifiés.

Traitement curatif

Traitement anticoagulant

La décision de mise en route d'un traitement anticoagulant à dose curative nécessite au minimum un haut degré de suspicion clinique et la recherche d'un diagnostic de certitude du fait du risque hémorragique associé à ce dernier. Elle doit impérativement tenir compte du fait que l'index thérapeutique (efficacité antithrombotique/risque hémorragique) est plus étroit que dans des conditions classiques d'utilisation. La neuvième conférence de consensus sur les traitements antithrombotiques de l'ACCP [43] recommande à la phase aiguë de la MVTE :

- l'utilisation de rivaroxaban *per os* ou d'anticoagulants par voie parentérale (grade 1B) ;
- de préférer les HBPM ou le rivaroxaban aux HNF intraveineuses (grade 2C) ou sous-cutanées (grade 2B) ;
- en dehors du rivaroxaban : de réaliser un relais par anti-vitamine K (AVK) le jour même, tout en essayant d'avoir environ cinq jours de couverture par HBPM, délai durant lequel le relais par AVK est réalisé avec arrêt des héparines lorsque l'INR (International Normalized Ratio) est > 2 de façon stable depuis 24 heures (grade 1B).

En réanimation cependant, en particulier chez les patients encore instables, ces recommandations semblent difficilement applicables.

L'utilisation de rivaroxaban n'a pas été évaluée, est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère, et l'on ne dispose pas encore d'un antidote spécifique en cas de surdosage symptomatique. Son utilisation ne peut donc être conseillée.

L'héparine non fractionnée garde probablement, dans ce contexte, une indication. Elle permet en effet une antagonisation rapide et fiable par sulfate de protamine, et peut être utilisée sans restriction, y compris chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë. Elle garde donc une sécurité d'emploi importante, n'expose pas à un risque d'accumulation et, sous couvert de doses adaptées, garantit une anticoagulation efficace et fiable [44]. Sa surveillance par l'héparinémie circulante (plutôt que par le TCA (Temps de céphaline activée) permet de moduler la posologie en fonction du risque hémorragique (activité anti-Xa « cible » entre 0,3 et 0,7 UI/mL). Cependant, l'HNF expose à un risque plus élevé de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) qu'un traitement par HBPM [45]. De plus, une anticoagulation efficace peut être plus difficile à obtenir sous HNF que sous HBPM, en particulier en présence d'un syndrome inflammatoire significatif. Ainsi, les analyses de la collaboration Cochrane [46] ont retrouvé une meilleure efficacité des

HBPM sur l'HNF, en termes de récidives de MTEV, ainsi qu'un effet bénéfique sur la survie. Ces molécules étaient aussi associées à une diminution du risque hémorragique. Il faut cependant noter que ces données sont principalement extraites d'essais réalisés en médecine.

En dehors des situations à haut risque hémorragique ou nécessitant un arrêt programmé du traitement anticoagulant, les HBPM semblent préférables à l'HNF. Ceci est particulièrement vrai chez les patients avec maladie tumorale, l'utilisation d'HBPM dans le traitement initial permettant de diminuer de 30 % la mortalité à 30 jours par rapport à l'HNF [47]. De plus, dans cette situation spécifique, il est recommandé de poursuivre une HBPM (tinzaparine ou daltéparine) sans relais AVK [47].

En dehors de cette situation spécifique, à distance de la phase aiguë et à distance des facteurs de risque hémorragiques, un relais par antivitamine K est la règle [44].

Filtres caves

L'existence d'une contre-indication à l'utilisation d'un traitement anticoagulant à doses curatives ou la survenue d'une hémorragie grave, ou d'une EP sous traitement bien conduit, doivent faire discuter la mise en place d'un filtre cave inférieur. Cette interruption partielle de veine cave inférieure se fait par voie vasculaire, et l'efficacité sur le risque embolique a été prouvée [42]. Ce geste n'est pas anodin. Il nécessite le transport du malade, l'utilisation de produit iodé et un abord vasculaire. De plus, il peut être compliqué de perforation de la paroi vasculaire et de migration, notamment dans les cavités cardiaques droites ou en position sus-rénale. Le recours à un opérateur entraîné est donc essentiel, surtout chez ces malades particulièrement fragiles. Enfin, au long cours, la mise en place d'un filtre augmente le risque de récidive de thrombose veineuse profonde [42, 48]. L'utilisation de filtres dits « optionnels » (c'est-à-dire retirables) pourrait être une solution séduisante. Ils permettraient d'optimiser la prévention de l'EP tout en majorant la sécurité d'une reprise du traitement anticoagulant grâce à une modulation de ce dernier tenant compte du risque hémorragique ou du parcours du patient (chirurgies ou procédures interventionnelles itératives prévisibles). Enfin, l'utilisation de ces filtres pourrait limiter le risque de TVP à distance du fait de leur possible ablation lorsque ces derniers ne sont plus nécessaires. Les sous-groupes de patients ne pouvant bénéficier d'un traitement anticoagulant à dose efficace semblent bénéficier (en termes de mortalité par embolie pulmonaire) de l'insertion d'un filtre cave inférieur [49]. Si les données de sécurité et d'efficacité se multiplient [50–52], il semble que le taux de retrait effectif de ces dispositifs soit limité [53] et que le retrait soit en général tardif lorsqu'effectivement réalisé [54]. Pour ces raisons, et au-delà de l'intérêt théorique indiscutable, le bénéfice de ces filtres reste à démontrer dans le cadre d'essais thérapeutiques prospectifs.

En cas de survenue d'une TIH, un traitement par héparinoïde (Orgaran®), prescrit à doses curatives, offre des résultats satisfaisants [55], alors que la pose d'un filtre cave peut majorer le risque thrombotique déjà élevé chez ces patients. L'utilisation d'héparinoïde est cependant associée à un risque d'allergie croisée de l'ordre de 3 % qu'il faut connaître et savoir détecter [55, 56]. La lépirudine pourrait être une option thérapeutique dans cette situation, mais son utilisation est associée à un risque hémorragique important [57].

Conclusion

Bien que de nombreuses incertitudes subsistent, les données publiées au cours de la dernière décennie ont permis de mieux appréhender le risque thrombotique chez les patients de réanimation, de souligner l'intérêt d'une prophylaxie médicamenteuse ou mécanique chez ces derniers et de préciser leur bonne tolérance.

Si le traitement optimal reste discuté, la prophylaxie médicamenteuse et le traitement curatif reposent sur l'utilisation d'héparine fractionnée ou non. Les nouveaux anticoagulants oraux n'ont, pour le moment, pas leur place dans ce contexte, compte tenu de leur marge thérapeutique étroite, de l'absence d'antagonisation spécifique et fiable, et de l'absence de données satisfaisantes.

Chez les patients à haut risque hémorragique ou après hémorragie active, nous manquons toujours de données de haut niveau de preuve permettant de préciser le type et le délai idéal avant initiation d'une prophylaxie.

Références

[1] Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. *BMJ.* 1992;305:567–574.

[2] Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M., et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:7S–47S. doi:10.1378/chest.1412S3.

[3] Dellinger R.P., Lévy M.M., Rhodes A., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165–228. doi:10.1007/s00134-012-2769-8.
[4] Cook D.J., Crowther M.A., Meade M.O., et al. Prevalence, incidence, and risk factors for venous thromboembolism in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2005;20:309–313. doi:10.1016/j.jcrc.2005.09.005.
[5] Chopra V., Govindan S., Kuhn L., et al. Do clinicians know which of their patients have central venous catheters? A multicenter observational study. *Ann Intern Med.* 2014;161:562–567. doi:10.7326/M14-0703.
[6] McGee D.C., Gould M.K. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med.* 2003;348:1123–1133. doi:10.1056/NEJMra011883.
[7] Chopra V., Anand S., Hickner A., et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013;382:311–325. doi:10.1016/S0140-6736(13)60592-9.
[8] Bonizzoli M., Batacchi S., Cianchi G., et al. Peripherally inserted central venous catheters and central venous catheters related thrombosis in post-critical patients. *Intensive Care Med.* 2011;37:284–289. doi:10.1007/s00134-010-2043-x.
[9] Ge X., Cavallazzi R., Li C., et al. Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD004084. doi:10.1002/14651858.CD004084.pub3.
[10] Parienti J.J., Thirion M., Mégarbane B., et al. Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:2413–2422. doi:10.1001/jama.299.20.2413.
[11] Moser K.M., Lemoine J.R., Nachtwey F.J., et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Frequency in a respiratory intensive care unit. *JAMA.* 1981;246:1422–1424.
[12] Hirsch D.R., Ingenito E.P., Goldhaber S.Z. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA.* 1995;274:335–337.
[13] Marik P.E., Andrews L., Maini B. The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients. *Chest.* 1997;111:661–664.
[14] Cade J.F. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med.* 1982;10:448–450.
[15] Fraisse F., Holzapfel L., Couland J.M., et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1109–1114. doi:10.1164/ajrccm.161.4.9807025.
[16] Alhazzani W., Lim W., Jaeschke R.Z., et al. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2013;41:2088–2098. doi:10.1097/CCM.0b013e31828cf104.
[17] Cook D., Crowther M., Meade M., et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med.* 2005;33:1565–1571.
[18] Ibrahim E.H., Iregui M., Prentice D., et al. Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis. *Crit Care Med.* 2002;30:771–774.
[19] PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Cook D., Meade M., et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2011;364:1305–1314. doi:10.1056/NEJMoa1014475.
[20] Lamontagne F., McIntyre L., Dodek P., et al. Nonleg venous thrombosis in critically ill adults: a nested prospective cohort study. *JAMA Intern Med.* 2014;174:689–696. doi:10.1001/jamainternmed.2014.169.
[21] Geerts W.H., Code K.I., Jay R.M., et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med.* 1994;331:1601–1606. doi:10.1056/NEJM199412153312401.
[22] Venet C., Berger C., Tardy B., et al. Prevention of venous thromboembolism in polytraumatized patients. Epidemiology and importance. *Presse Med.* 2000;29:68–75.
[23] Valle E.J., van Haren R.M., Allen C.J., et al. Does traumatic brain injury increase the risk for venous thromboembolism in polytrauma patients? *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;77:243–250. doi:10.1097/TA.0000000000000307.
[24] Crowther M.A., Cook D.J., Griffith L.E., et al. Neither baseline tests of molecular hypercoagulability nor D-dimer levels predict deep venous thrombosis in critically ill medical-surgical patients. *Intensive Care Med.* 2005;31:48–55. doi:10.1007/s00134-004-2467-2.

[25] Decousus H., Quéré I., Presles E., et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med.* 2010;152:218–224. doi:10.7326/0003-4819-152-4-201002160-00006.
[26] Cogo A., Lensing A.W., Wells P., et al. Noninvasive objective tests for the diagnosis of clinically suspected deep-vein thrombosis. *Haemostasis.* 1995;25:27–39.
[27] Agnelli G., Radicchia S., Nenci G.G. Diagnosis of deep vein thrombosis in asymptomatic high-risk patients. *Haemostasis.* 1995;25:40–48.
[28] Kearon C., Hirsh J. The diagnosis of pulmonary embolism. *Haemostasis.* 1995;25:72–87.
[29] Lilly C.M., Liu X., Badawi O., et al. Thrombosis prophylaxis and mortality risk among critically ill adults. *Chest.* 2014;146:51–57. doi:10.1378/chest.13-2160.
[30] Ho K.M., Chavan S., Pilcher D. Omission of early thromboprophylaxis and mortality in critically ill patients: a multicenter registry study. *Chest.* 2011;140:1436–1446. doi:10.1378/chest.11-1444.
[31] Fowler R.A., Mittmann N., Geerts W., et al. Cost-effectiveness of dalteparin vs unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in critically ill patients. *JAMA.* 2014;312:2135–2145. doi:10.1001/jama.2014.15101.
[32] CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;153:553–562. doi:10.7326/0003-4819-153-9-201011020-00280.
[33] CLOTS Trials Collaboration, Dennis M., Sandercock P.A., et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:1958–1965. doi:10.1016/S0140-6736(09)60941-7.
[34] Arabi Y.M., Khedr M., Dara S.I., et al. Use of intermittent pneumatic compression and not graduated compression stockings is associated with lower incident VTE in critically ill patients: a multiple propensity scores adjusted analysis. *Chest.* 2013;144:152–159. doi:10.1378/chest.12-2028.
[35] Vignon P., Dequin P.F., Renault A., et al. Intermittent pneumatic compression to prevent venous thromboembolism in patients with high risk of bleeding hospitalized in intensive care units: the CIREA1 randomized trial. *Intensive Care Med.* 2013;39:872–880. doi:10.1007/s00134-013-2814-2.
[36] Kakkos S.K., Caprini J.A., Geroulakos G., et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD005258. doi:10.1002/14651858.CD005258.pub2.
[37] Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S., et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e195S–e226S. doi:10.1378/chest.11-2296.
[38] Barrera L.M., Perel P., Ker K., et al. Thromboprophylaxis for trauma patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD008303. doi:10.1002/14651858.CD008303.pub2.
[39] Shen X., Dutcher S.K., Palmer J., et al. A Systematic Review of the Benefits and Risks of Anticoagulation Following Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2014;doi:10.1097/HTR.0000000000000077.
[40] Rogers F.B., Cipolle M.D., Velmahos G., et al. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST practice management guidelines work group. *J Trauma.* 2002;53:142–164.
[41] Haut E.R., Garcia L.J., Shihab H.M., et al. The effectiveness of prophylactic inferior vena cava filters in trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg.* 2014;149:194–202. doi:10.1001/jamasurg.2013.3970.
[42] Decousus H., Leizorovicz A., Parent F., et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du risque d'embolie pulmonaire par interruption Cave Study Group. *N Engl J Med.* 1998;338:409–415. doi:10.1056/NEJM199802123380701.
[43] Holbrook A., Schulman S., Witt D.M., et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e152S–e184S. doi:10.1378/chest.11-2295.
[44] Kearon C., Ginsberg J.S., Julian J.A., et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA.* 2006;296:935–942. doi:10.1001/jama.296.8.935.
[45] Warkentin T.E., Sheppard J.A.I., Heels-Ansdell D., et al. Heparin-induced thrombocytopenia in medical surgical critical illness. *Chest.* 2013;144:848–858. doi:10.1378/chest.13-0057.

[46] Erkens P.M., Prins M.H. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010.doi:10.1002/14651858.CD001100.pub3 CD001100.
[47] Lyman G.H., Khorana A.A., Kuderer N.M., et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013;31:2189–2204. doi:10.1200/JCO.2013.49.1118.
[48] Tardy B., Mismetti P., Page Y., et al. Symptomatic inferior vena cava filter thrombosis: clinical study of 30 consecutive cases. *Eur Respir J.* 1996;9:2012–2016.
[49] Muriel A., Jiménez D., Aujesky D., et al. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1675–1683. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.058.
[50] Mismetti P., Rivron-Guillot K., Quenet S., et al. A prospective long-term study of 220 patients with a retrievable vena cava filter for secondary prevention of venous thromboembolism. *Chest.* 2007;131:223–229. doi:10.1378/chest.06-0631.
[51] Smouse H.B., Mendes R., Bosiers M., et al. The RETRIEVE trial: safety and effectiveness of the retrievable crux vena cava filter. *J Vasc Interv Radiol (JVIR).* 2013;24:609–621. doi:10.1016/j.jvir.2013.01.489.
[52] Hoffer E.K., Mueller R.J., Luciano M.R., et al. Safety and efficacy of the Gunther Tulip retrievable vena cava filter: midterm outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36:998–1005. doi:10.1007/s00270-012-0517-7.
[53] Sarosiek S., Crowther M., Sloan J.M. Indications, complications, and management of inferior vena cava filters: the experience in 952 patients at an academic hospital with a level I trauma center. *JAMA Intern Med.* 2013;173:513–517. doi:10.1001/jamainternmed.2013.343.
[54] Weinberg I., Abtahian F., Debiasi R., et al. Effect of delayed inferior vena cava filter retrieval after early initiation of anticoagulation. *Am J Cardiol.* 2014;113:389–394. doi:10.1016/j.amjcard.2013.08.053.
[55] Magnani H.N., Gallus A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). A report of 1 478 clinical outcomes of patients treated with danaparoid (Orgaran) from 1982 to mid-2004. *Thromb Haemost.* 1982;2006(95):967–981. doi:10.1160/TH05-07-0489.
[56] Kodityal S., Manhas A.H., Udden M., et al. Danaparoid for heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of treatment failures. *Eur J Haematol.* 2003;71:109–113.
[57] Tardy B., Lecompte T., Boelhen F., et al. Predictive factors for thrombosis and major bleeding in an observational study in 181 patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin. *Blood.* 2006;108:1492–1496. doi:10.1182/blood-2006-02-001057.

CHAPITRE 174

Ischémie aiguë des membres

P. Le Conte

L'ischémie aiguë d'un membre désigne une interruption brutale de la perfusion artérielle de ce membre, datant de moins de quinze jours. Urgence diagnostique et thérapeutique, elle pose un triple problème, définissant sa gravité :

- locale, par mise en jeu de la vitalité et du pronostic fonctionnel du membre atteint. Le taux d'amputation est de 10 à 30 % ;
- générale, car elle complique habituellement une affection cardiaque ou vasculaire générale chez un patient polyartériel. Le pronostic vital est d'autant plus aggravé par les conséquences générales de l'ischémie que son traitement est retardé. La mortalité est de 10 à 35 % ;
- étiologique, car la recherche de la cause et la compréhension du mécanisme de l'ischémie sont des étapes incontournables de la démarche thérapeutique dans le contexte de l'urgence.

Ischémie aiguë non traumatique

Démarche diagnostique

Diagnostic d'ischémie

L'ischémie est reconnue sur trois signes subjectifs :

- douleur de survenue brutale (préciser l'heure), intense, permanente, à type de crampe, de striction. Son siège initial a une valeur localisatrice ;
- impotence fonctionnelle plus ou moins absolue ;
- sensation de refroidissement du membre.

Elle est également identifiée grâce à trois signes objectifs :

- abolition homolatérale des pouls en aval de l'obstacle artériel ;
- signes en rapport avec les conséquences superficielles de l'ischémie : membre pâle et froid, absence de retour veineux (veines plates) et de pouls capillaire, marbrures cutanées puis plages cyaniques, déficit neurologique sensitif (hyposensibilité ou anesthésie et perte du sens de position segmentaire) ;
- signes en rapport avec les conséquences profondes de l'ischémie : douleur à la pression des masses musculaires, déficit neurologique portant sur l'extension-flexion des orteils ou des doigts. La présence de signes neurologiques sensitivo-moteurs et musculaires signe une urgence thérapeutique extrême.

Diagnostic de gravité

Le diagnostic de gravité guide l'urgence de la thérapeutique.

La gravité locale se définit à partir de la clinique et du Doppler (l'obtention de cet examen n'étant pas indispensable à la décision thérapeutique).

L'ischémie critique de membre inférieur correspond à la manifestation clinique d'ischémie liée à l'occlusion artérielle des axes principaux chez le patient porteur d'une artériopathie des membres inférieurs avec un réseau d'artères collatérales plus ou moins développé dans le cadre de cette pathologie chronique. Elle regroupe une douleur du membre inférieur au repos associée à des troubles trophiques cutanés pouvant aller jusqu'au sepsis et/ou à la gangrène [1].

L'ischémie aiguë de membre inférieur correspond à une interruption brutale du flux artériel compromettant la perfusion tissulaire périphérique du membre inférieur du fait de l'absence ou de l'insuffisance d'un réseau d'artères collatérales [1]. C'est une urgence thérapeutique. Si le patient n'est pas revascularisé dans les plus brefs délais, le risque est la gangrène et l'amputation du membre concerné. Le diagnostic est généralement facile avec la survenue d'une douleur intense et brutale du membre concerné

associée à une pâleur et une froideur du membre inférieur accompagnées de l'abolition des pouls périphériques. La gravité de l'ischémie va être évaluée par la présence de déficits sensitif et/ou moteur du membre. La présence d'un déficit sensitivo-moteur complet est une urgence fonctionnelle absolue, véritable course contre la montre pour espérer une récupération et éviter l'amputation ou des séquelles ultérieures.

Il apparaît que le patient porteur d'une artériopathie des membres inférieurs, qui a développé un réseau de collatérales, supporte mieux l'ischémie que le patient touché par un processus *de novo* et qui n'a pas développé un tel réseau. Le processus d'occlusion est thrombotique ou embolique, et les étiologies sont multiples : embole d'origine cardiaque ou aortique, notamment d'origine anévrysmale, embole chez le porteur d'une assistance cardiaque, dissection aortique, dissection de l'artère poplitée faisant suite à une luxation traumatique du genou, thrombose ou embole d'anévrysme poplité, lésion-traumatisme, anomalie de coagulation, complication d'une procédure endovasculaire ou vasculaire chirurgicale, thrombose de stent ou de pontage, évolution d'une artériopathie des membres inférieurs, etc. [2]

La gravité générale est appréciée sur l'état hémodynamique (recherche d'un bas débit) et sur l'existence de conséquences métaboliques de l'ischémie musculaire : oligo-anurie avec rhabdomyolyse, hyperkaliémie ou acidose métabolique.

Les facteurs prédictifs de survie sans amputation sont la race blanche, le jeune âge et l'absence des comorbidités suivantes : maladie du système nerveux central, maladie néoplasique, insuffisance cardiaque congestive, dénutrition, absence de plages cyaniques et de douleur au repos [3].

Diagnostic étiologique

Embolies

Les embolies représentent 40 % des ischémies des membres. Le thrombus est généralement fibrinocruorique, parfois septique ou tumoral. Le point de départ peut être :

- cardiaque (80 %) :
  - troubles du rythme (fibrillation auriculaire ou autre trouble),
  - cardiopathie ischémique (infarctus aigu du myocarde par thrombose murale à la phase aiguë ou anévrysme ventriculaire),
  - valvulopathie (rétrécissement mitral ou pathologie de l'anneau aortique),
  - myocardiopathie dilatée,
  - myxome de l'oreillette,
  - endocardite ;
- artériel (10 %) : à partir d'un anévrysme ou d'une plaque ulcérée athéromateuse de siège aortique ou iliaque, fémoral ou poplité ;
- veineux : par embolie paradoxale lorsque le foramen ovale est perméable.

Dans près de 10 % des cas, aucune source à l'embolie n'est retrouvée. Sont en faveur d'une origine embolique :

- le début brutal des signes cliniques ;
- l'absence de claudication antérieure ;
- la présence de pouls et d'une pression artérielle systolique normaux sur le membre opposé ;
- l'existence d'une affection emboligène, surtout si elle est associée à une mauvaise compliance ou à une posologie insuffisante du traitement anticoagulant.

Thromboses athéromateuses

Les thromboses athéromateuses représentent 60 % des causes d'ischémie aiguë. Sont en faveur d'une thrombose athéromateuse :

- un début progressif ;
- un âge élevé ;
- des antécédents de pathologie artérielle ;
- l'absence de pathologie cardiaque emboligène ;
- un facteur favorisant un bas débit : trouble du rythme, asystolie, hypovolémie ou sepsis sévère ;
- une modification sanguine : anémie, thalassémie, leucose ou thrombocytose.

Un anévrysme aortique ou poplité peut se compliquer d'une thrombose de façon brutale, surtout en cas de mauvais lit d'aval. Les pontages artériels peuvent également évoluer vers une thrombose sur une sténose d'anastomose, un faux anévrysme, une dégradation du lit artériel d'amont ou d'aval, un bas débit ou une hypercoagulabilité.

Autres causes

Les autres causes d'ischémie aiguë non traumatique sont rares :

- dissection de l'aorte : la porte d'entrée siège le plus souvent sur l'aorte thoracique. L'ischémie provient d'une thrombose du faux chenal ou d'embolies ;
- iatrogéniques médicamenteuses : thrombopénie induite par l'héparine, ergotisme ou prise d'œstroprogestatifs ;
- phlébite, qui peut se compliquer d'ischémie par deux mécanismes : un bas débit chez un patient avec cardiopathie ou déshydratation et une hyperpression tissulaire par obstruction du retour veineux et spasme artériel (*phlegmatia coerulea*) ;
- maladie systémique : périartérite noueuse, syndrome paranéoplasique, kyste adventiciel, polyglobulie, hyperplaquettose ou trouble de la coagulation (déficit en antithrombine III, protéine C ou protéine S et syndrome des antiphospholipides).

Examens complémentaires vasculaires

La réalisation d'examens complémentaires ne doit en aucun cas retarder le traitement. Leur pertinence sera appréciée avec le chirurgien vasculaire et le radiologue.

Explorations locales

L'écho-Doppler, en précisant le siège de l'occlusion artérielle et l'état du lit artériel aortique et des membres, peut contribuer à préciser le diagnostic de gravité. Il peut permettre de retrouver un anévrysme aortique ou poplité. Cependant, sa disponibilité n'est pas parfaite, en particulier au cours des horaires de permanence des soins ; il convient alors de réaliser des explorations radiologiques. De plus, il ne permet pas comme le scanner de réaliser un diagnostic topographique complet des lésions.

Le scanner multibarrette ainsi que l'angiographie par résonance magnétique ont démontré des résultats similaires à l'artériographie en termes de sensibilité et de spécificité [2]. Ces deux examens ne nécessitent pas d'abord vasculaire artériel et sont grevés d'un taux de complications nettement plus faible que l'artériographie. Le choix de l'examen dépendra des disponibilités locales ainsi que de la présence éventuelle d'une insuffisance rénale ou d'une allergie aux produits de contraste.

En présence d'une embolie sur artères saines, cliniquement hautement probable, l'embolectomie sera suivie d'une angiographie sur table, car elle s'avère être incomplète chez 30 % des patients. Si la probabilité diagnostique est moyenne ou faible, le scanner préopératoire est indiqué pour confirmer le diagnostic d'embol, le siège et l'extension de l'occlusion.

Explorations à visée étiologique

Les explorations à visée étiologique seront réalisées après la prise en charge thérapeutique (échographie cardiaque, Holter et scanner abdominal ou thoracique). Le thrombus recueilli lors de l'acte opératoire fera l'objet d'une étude anatomopathologique et microbiologique.

Prise en charge thérapeutique

Dans tous les cas, les prises en charge thérapeutiques reposent sur :

- la prescription immédiate d'héparine, en dehors d'allergie connue ; bolus de 70 à 100 UI/kg (en pratique 5 000 UI) suivi d'une administration à la seringue autopousseuse de 400 $UI.kg^{-1}.24\ h^{-1}$, y compris pendant le transfert vers un centre de chirurgie vasculaire. L'objectif est d'atteindre un temps de céphaline activé égal à 2 à 2,5 fois le témoin. Elle a pour objectif de réduire le risque de récidive d'embol et de prévenir l'extension du thrombus. Elle réduit la morbidité et la mortalité [1]. Aucune étude n'a démontré l'utilité de l'association à des vasodilatateurs qui ne sont plus recommandés [1] ;
- la protection des zones d'appui, notamment les talons et les mollets ;
- la prévention du syndrome de reperfusion : hydratation, correction de l'hypovolémie, alcalinisation au besoin ;
- la prise en charge de la douleur en n'hésitant pas à recourir à la morphine intraveineuse ;
- la poursuite ou la prescription d'aspirine chez le patient avec artériopathie.

Méthodes de revascularisation

La prise en charge de ces patients est multidisciplinaire. La pierre angulaire de la prise en charge consiste en la revascularisation dans les plus brefs délais afin de sauver le membre concerné. Les options thérapeutiques sont représentées par la thrombolyse *in situ*, la thrombo-aspiration percutanée ou la désobstruction

chirurgicale. Chez certains patients, l'amputation ne pourra être évitée comme thérapeutique de dernière extrémité [1].

Thrombolyse

La thrombolyse par voie intraveineuse n'a désormais plus aucune place [2]. En l'absence des contre-indications classiques, elle est réalisée *in situ* sous contrôle radioscopique, à l'aide d'un cathéter multiperforé. Les thrombolytiques documentés sont l'urokinase et l'altéplase. Ils sont arrêtés si la lyse est complète ou ne progresse plus.

Dans un essai randomisé multicentrique, la thrombolyse *in situ* a un risque de complications hémorragiques plus élevé que la chirurgie de revascularisation, mais diminue le recours à cette dernière, sans augmenter le risque d'amputation et de décès [4]. Son efficacité, jugée par le risque d'amputation dans les six mois, est supérieure à celle de la chirurgie lorsque la longueur de l'occlusion dépasse 30 cm, et si l'occlusion date de moins de 72 heures [5]. Le coût des deux approches est identique [4]. La thrombolyse *in situ* est, à ce jour, devenue licite dans la prise en charge de l'ischémie aiguë datant de moins de quinze jours. Ses indications en fonction du siège et de la cause de l'occlusion sont encore mouvantes.

La surveillance porte sur le point d'introduction du cathéter artériel. L'utilité d'un contrôle de l'état fibrinolytique pour prédire le risque de complications n'est pas démontrée. Seule l'estimation quotidienne du taux d'hémoglobine est recommandée pour détecter un saignement occulte.

Le risque d'accident hémorragique est de 5 %, 1 à 2 % étant dus à un accident neurologique. Il impose l'arrêt du fibrinolytique. Le risque d'accident mineur est essentiellement au niveau du point de ponction et est chiffré à 15 %.

Autres méthodes

Les autres méthodes sont la thrombo-aspiration, l'angioplastie transluminale, l'embolectomie chirurgicale et un pontage.

Stratégie thérapeutique [1, 2]

La stratégie thérapeutique est définie avec le chirurgien vasculaire et le radiologue selon la sévérité de l'ischémie, la localisation de l'obstruction et l'état général du patient.

Ischémie irréversible

Lors d'une ischémie irréversible, une amputation d'emblée est recommandée. Suivant le terrain, l'autonomie et la volonté du patient, une abstention peut être décidée.

Ischémie critique

Les dernières recommandations de l'European Society of Cardiology stipulent que les ischémies critiques doivent également être désobstruées en urgence. La procédure de revascularisation endovasculaire avec pose de stent doit être privilégiée [2].

Une obstruction embolique haute aorto-iliaque indique une embolectomie par cathéter souple de Fogarty. Le siège fémoral superficiel ou poplité est une indication à la thrombolyse *in situ*, complétée au besoin par une thrombo-aspiration. Chez les patients présentant un début de gangrène, l'intervention chirurgicale permet un retour plus précoce du flux artériel mais au prix de complications infectieuses potentielles du site opératoire [2].

Une obstruction sur lésion athéromateuse de siège sus-crural est traitée par angioplastie transluminale si la lésion est courte, par pontage si la lésion est longue. Le siège sous-crural est une indication de thrombolyse, complétée en cas d'échec total ou partiel par une angioplastie ou un pontage.

Quelle que soit la stratégie adoptée, une imagerie est réalisée pour juger du résultat (y compris distal), planifier un traitement complémentaire et le traitement de la lésion causale.

Ischémie aiguë non critique

L'ischémie aiguë non critique est traitée par héparinothérapie.

Complications des procédures endovasculaires

Les complications des procédures endovasculaires sont traitées par fibrinolyse. Le traitement optimal des thromboses au niveau du site d'accès vasculaire est la chirurgie.

Obstruction d'une prothèse

Si la chirurgie date de moins de 14 jours, il s'agit d'une contre-indication à la thrombolyse, alors qu'au-delà, la thrombolyse est indiquée en première intention.

Surveillance post-interventionnelle et traitements associés

Les complications post-interventionnelles aiguës sont :

- le syndrome de revascularisation :
  - rhabdomyolyse, hyperkaliémie, oligo-anurie, syndrome de détresse respiratoire aiguë ou syndrome de bas débit,
  - syndrome local : si l'œdème devient compressif, des aponévrotomies de décharge sont réalisées. La prise de pression dans les loges peut aider à poser l'indication ;
- l'échec de la revascularisation qui impose la réintervention ou l'amputation secondaire ;
- le saignement au niveau du site du cathéter, pendant la thrombolyse ;
- les complications cardiaques : la principale est l'infarctus du myocarde dont le risque est maximal entre la 12e heure et la 32e heure et majoré d'un facteur neuf s'il y a eu une ischémie myocardique peropératoire. Un ECG et un dosage de la troponine I toutes les douze heures seront réalisés.

Les traitements associés à la surveillance post-interventionnelle sont ceux de la cause : anticoagulation par les antivitamines K et l'aspirine.

Ischémie aiguë traumatique

Le traumatisme artériel n'est pur et isolé qu'une fois sur six. Selon les circonstances de survenue, on distingue : les traumatismes pénétrants (plaie par arme blanche ou arme à feu), les traumatismes iatrogéniques directs ou indirects qui représentent 10 % de l'ensemble des traumatismes artériels (après un cathétérisme, après une ponction artérielle, après une réduction brutale de luxation ou après mise en place d'un plâtre circulaire trop serré) et les traumatismes indirects (écrasement de membre, compression par œdème ou hématome, fracture ou élongation). Dans cette dernière catégorie, on retrouve les luxations du genou et du coude.

Diagnostic

Le diagnostic est évident en présence d'une hémorragie externe. Un hématome augmentant rapidement de volume et une plaie sèche située sur un trajet artériel doivent attirer l'attention.

Le risque de retard diagnostique est lié à la survenue de l'ischémie chez un blessé porteur de lésions multiples et à sa survenue retardée [6].

La présence d'un examen clinique normal avec des pouls symétriques par rapport au membre non traumatisé est un bon indicateur d'absence de lésion artérielle. Le ratio de la pression artérielle systolique par rapport au membre controlatéral > 0,9 permet d'écarter le risque de lésion artérielle avec une sensibilité de 95 % et une valeur prédictive négative de 99 % [7].

Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques sont au nombre de trois :

- le délai : après six heures, la mortalité est multipliée par deux et le risque d'insuffisance rénale par quatre. Cependant, la collatéralité peut diminuer les conséquences de la thrombose, si elle est de siège fémoral superficiel ou artériel huméral. En revanche, au niveau de l'artère poplitée, une thrombose entraîne rapidement une ischémie sévère ;
- le niveau : les séquelles distales sont plus fréquentes après lésion de l'artère poplitée qu'après un traumatisme au niveau du membre supérieur responsable d'un tiers des traumatismes artériels ;
- les lésions associées :
  - lésions cutanées : compromettant le recouvrement cutané après la chirurgie de revascularisation ;
  - lésions osseuses : impliquant la fixation du foyer de fracture ;
  - lésions musculaires : compromettant le réseau artériel de suppléance ;
  - lésions veineuses ;
  - lésions nerveuses : avec risque de séquelle fonctionnelle.

Examens complémentaires

Le Doppler est très utile chez le polytraumatisé lorsqu'œdème, hématome ou fracture rendent l'examen clinique difficile.

Le scanner ou l'artériographie précisent le siège de la lésion et son type :

- rupture isolée de l'intima entraînant un *flap* ou un hématome disséquant sous-intimal ;
- rupture sous-adventicielle avec thrombose immédiate ;
- compression par un hématome secondaire à une rupture partielle ou un œdème.

En présence d'une hémorragie externe, d'un hématome pulsatile par rupture totale ou partielle de l'artère, l'artériographie n'est pas utile à la décision chirurgicale.

Traitement

Après réanimation du polytraumatisé, le traitement est entrepris en urgence :

- la réparation artérielle par une voie d'abord large, par résection-suture avec rétablissement de la continuité ou par un pontage veineux ou prothétique ;
- la réparation des lésions associées :
  - osseuses : imposant un montage solide,
  - nerveuses : si la section est franche, sans perte de substance, la suture est immédiate ; sinon le nerf sera repéré et suturé,
  - veineuses : toute rupture d'un gros tronc veineux sera réparée, car cela conditionne le pronostic de la revascularisation artérielle,
  - cutanées : pour permettre le recouvrement du pontage ;
- des aponévrotomies de décharges, réalisées en pratique systématiquement en cas d'ischémie aiguë et de revascularisation satisfaisante, pour prévenir l'œdème de revascularisation ;
- une amputation d'emblée en présence de lésions associées majeures.

Résultats

Les pourcentages de bons résultats sont respectivement chiffrés à : 85 % et 65 % avant et après la dixième heure, 91 % en présence de traumatisme artériel isolé et 50 % pour un traumatisme multilésionnel [6].

Le taux d'amputation est de 20 % pour les traumatismes poplités, touchant plusieurs axes artériels de la jambe. Une infection évolutive du site opératoire la motive secondairement.

Références

[1] European Stroke Organisation, Tendera M., Aboyans V., et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* nov. 2011;32(22):2851–2906.

[2] Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol J Int Union Angiol.* juin 2007;26(2):81–157.

[3] Ouriel K., Veith F.J. Acute lower limb ischemia: determinants of outcome. *Surgery.* août 1998;124(2):336–341 discussion 341–2.

[4] Baril D.T., Ghosh K., Rosen A.B. Trends in the incidence, treatment, and outcomes of acute lower extremity ischemia in the United States Medicare population. *J Vasc Surg.* sept. 2014;60(3):669–677 e2.

[5] Ouriel K., Veith F.J., Sasahara A.A. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. *N Engl J Med.* 16 avr. 1998;338(16):1105–1111.

[6] Feliciano D.V., Moore E.E., West M.A., et al. Western Trauma Association critical decisions in trauma: evaluation and management of peripheral vascular injury, part II. *J Trauma Acute Care Surg.* sept. 2013;75(3):391–397.

[7] Johansen K., Lynch K., Paun M., et al. Non-invasive vascular tests reliably exclude occult arterial trauma in injured extremities. *J Trauma.* avr. 1991;31(4):515–519 discussion 519–22.

CHAPITRE 175

Prise en charge postopératoire de la chirurgie vasculaire lourde

F. El Gharbi; P. Coriat

L'importante littérature consacrée aux complications postopératoires chez les opérés de chirurgie vasculaire témoigne de l'importance du problème que représente la morbidité périopératoire chez ces malades dont les fonctions cardiaques et coronaires sont souvent altérées [1]. Les études montrent qu'il existe un contraste entre la période chirurgicale où les modifications circulatoires sont parfaitement contrôlées et la période postopératoire caractérisée par une instabilité cardiorespiratoire. En effet, au cours de cette période, plusieurs facteurs s'additionnent pour augmenter les conditions de charge du ventriculaire gauche et déséquilibrer la balance énergétique du myocarde. La fréquence de survenue des complications coronaires chez les opérés de chirurgie vasculaire ainsi que leurs effets délétères sur l'espérance de vie à court et à moyen terme imposent de définir de façon prospective une démarche préventive efficace de ces complications. C'est en fait une véritable démarche qualité qui doit être suivie, puisqu'elle intègre des objectifs de soins et des indicateurs assurant que la prise en charge de l'opéré coronarien a atteint son but : éviter tout dommage myocardique périopératoire.

Après avoir décrit les contraintes circulatoires de la période postopératoire et les complications auxquelles elles exposent, nous envisagerons les mesures qui ont fait la preuve de leur efficacité pour diminuer le risque postopératoire en chirurgie vasculaire.

Biodynamique du système circulatoire au cours de la période post-opératoire

Contraintes métaboliques

La période postopératoire est caractérisée par une décharge catécholaminergique associée à une élévation de la consommation globale en oxygène (VO_2) de l'organisme et des conditions de charge du ventricule gauche (VG) [2]. L'augmentation de la VO_2 postopératoire est secondaire à la thermogenèse, à la reprise de la ventilation spontanée et au retentissement métabolique des différentes stimulations nociceptives postopératoires [3]. Plusieurs études ont quantifié les contraintes métaboliques postopératoires dont l'intensité dépend de nombreux facteurs : le type d'anesthésie, le degré d'hypothermie à la fin de l'intervention, la nature de l'acte chirurgical et les modalités de l'analgésie postopératoire. L'extubation d'un malade hypothermique après une chirurgie vasculaire majore de façon considérable les effets délétères de la période postopératoire, exposant à un risque d'insuffisance coronaire aiguë [4].

Au cours de la période postopératoire, différents facteurs majorent les conditions de charge du VG :

- l'accroissement du tonus dans le système vasculaire résistif sous l'effet de la décharge catécholaminergique ;
- l'élévation du retour veineux secondaire à la levée de la vasoplégie induite par les agents d'anesthésie et à l'augmentation du tonus sympathique ;
- la redistribution liquidienne contemporaine du réchauffement ;
- l'arrêt de la ventilation artificielle ;
- les anomalies de la volémie ;
- la dysfonction endothéliale constante au décours de la chirurgie ;
- l'existence d'une hypertension artérielle fréquente chez les opérés de chirurgie vasculaire.

Altération postopératoire de l'interface sang-vaisseaux

Au cours de la période postopératoire, l'interface sang-vaisseaux est profondément altérée par la survenue d'une dysfonction endothéliale, d'une hyperagrégabilité plaquettaire et d'un syndrome inflammatoire à l'origine d'une instabilité de la maladie coronarienne postopératoire.

Dysfonction endothéliale

L'endothélium sain assure des fonctions anti-inflammatoires, antithrombotiques, anticoagulantes, antihypertrophiques et joue un rôle déterminant dans la régulation du tonus coronaire. Chacun de ces effets est médié, au moins en partie, par le monoxyde d'azote (NO). Les contraintes circulatoires postopératoires altèrent profondément la fonction endothéliale.

Hypercoagulabilité

Tous les facteurs de la coagulation s'élèvent après une chirurgie vasculaire. Après une chirurgie aortique, le fibrinogène s'élève de 50 à 100 % [5]. On note parallèlement une augmentation de la viscosité plasmatique, de l'agrégabilité plaquettaire et de la réactivité des plaquettes aux catécholamines [5, 6]. De plus, les inhibiteurs de la coagulation sont diminués en période postopératoire, à la fois par dilution et par défaut de synthèse. Cette hypercoagulabilité est d'autant plus marquée que les contraintes hémodynamiques et métaboliques périopératoires sont importantes [6].

Syndrome inflammatoire

De façon plus marquée que tout autre geste chirurgical, la chirurgie vasculaire est à l'origine d'un syndrome inflammatoire postopératoire. Après chirurgie aortique, il existe vraisemblablement une translocation d'endotoxines depuis le tube digestif, qui majore cette réponse inflammatoire à la chirurgie.

Le syndrome inflammatoire favorise la survenue d'une insuffisance coronaire aiguë, en agissant directement sur la plaque d'athérome, et en perturbant la circulatoire coronaire. Il constitue donc un des mécanismes reconnus de l'insuffisance coronaire aiguë postopératoire.

Accès hypertensifs postopératoires

La survenue d'accès hypertensifs postopératoires est particulièrement fréquente chez les opérés de chirurgie vasculaire. Ils sont caractérisés au plan physiopathogénique par une inadaptation des résistances artérielles systémiques à l'augmentation du débit cardiaque.

Sur le plan théorique, le médicament idéal pour le traitement des accès hypertensifs postopératoires doit avoir un effet vasodilatateur prédominant sur le système vasculaire résistif, ne doit pas modifier l'inotropisme ni favoriser la survenue d'un syndrome hyperkinétique et ne pas entraîner d'effet rebond. Par ailleurs, il est important qu'il ait un effet dose-dépendant sur la pression artérielle avec une pharmacocinétique permettant son administration postopératoire en toute sécurité. Le traitement des accès hypertensifs postopératoires fait essentiellement appel à des médicaments vasodilatateurs qui diminuent les facteurs s'opposant à l'éjection du VG et à des bêtabloquants. Ces derniers sont plus particulièrement indiqués si le traitement vasodilatateur a favorisé la survenue d'un syndrome hyperkinétique avec accélération de la fréquence cardiaque (FC). En pratique, les agents les plus utilisés pour le traitement des accès hypertensifs postopératoires sont les inhibiteurs calciques du groupe de la dihydropyridine, les adrénolytiques et les bêtabloquants.

Les inhibiteurs calciques du groupe de la dihydropyridine ont fait la preuve de leur efficacité pour contrôler les poussées hypertensives postopératoires, sans exposer au risque de survenue d'une hypotension artérielle. Ils ont l'avantage d'améliorer le retour veineux, car leurs effets sur le tonus veineux capacitif sont négligeables, tout comme leurs effets inotropes négatifs. La nicardipine, administrée par voie intraveineuse, est largement utilisée dans cette indication. Ils ont pour inconvénient de majorer le syndrome hyperkinétique postopératoire.

L'urapidil, adrénolytique alpha d'action centrale, a également fait la preuve de son efficacité pour contrôler les accès hypertensifs postopératoires sans modifier la FC.

Le labétalol se comporte surtout comme un adrénolytique bêta, son effet adrénolytique alpha étant modéré. Il a l'avantage de diminuer la FC, souvent élevée en postopératoire, et d'améliorer la balance énergétique du myocarde. Il doit être administré par bolus de 0,2 à 0,3 $mg.kg^{-1}$ injecté sur une période de 20 s. Il limite les possibilités d'adaptation du débit cardiaque à l'augmentation de la VO_2 et peut favoriser la survenue d'une insuffisance ventriculaire gauche congestive lorsqu'il est administré chez des opérés dont les réserves de fonction systolique sont entamées de façon notable [7].

Complications cardiaques postopératoires

L'insuffisance coronarienne aiguë et l'insuffisance cardiaque, qui peuvent prendre la forme d'une insuffisance ventriculaire gauche congestive ou d'une insuffisance circulatoire aiguë, sont les principales complications de la chirurgie vasculaire [1, 8–10].

Insuffisance cardiaque

Au décours de la chirurgie vasculaire, différents mécanismes, survenant isolément ou en association, additionnent leurs effets délétères sur la fonction ventriculaire. Ils favorisent la survenue d'une insuffisance cardiaque aiguë, le myocarde ne pouvant faire face aux contraintes hémodynamiques et métaboliques de la période de réveil.

Les différents mécanismes de l'insuffisance cardiaque postopératoire sont :

- une altération chronique de la fonction du VG préexistant à l'intervention ;
- la sidération myocardique postopératoire provoquée par un épisode ischémique peropératoire : l'ischémie myocardique périopératoire provoque des anomalies prolongées de la cinétique ventriculaire gauche rendant akinétiques des territoires myocardiques fonctionnels avant l'intervention [11] ;
- la survenue d'une nécrose myocardique : les anomalies précoces de la contraction régionale et la baisse de la compliance du VG que provoque l'ischémie myocardique rendent comptent de la chute du débit cardiaque et de la pression artérielle secondaire au développement d'un processus ischémique dans un territoire myocardique [12].

Ainsi, de nombreuses altérations postopératoires de la fonction ventriculaire limitent les possibilités d'adaptation du débit cardiaque à l'augmentation de la VO_2 et des conditions de charge du VG qui caractérisent la période postopératoire. L'oxygénation périphérique est alors essentiellement assurée au prix d'un accroissement de l'extraction d'oxygène, révélé par une diminution de la saturation du sang veineux mêlé dans l'artère pulmonaire. Cette réserve d'extraction n'étant pas illimitée, l'opéré à la fonction cardiaque altérée est menacé d'insuffisance circulatoire aiguë postopératoire.

Insuffisance coronaire aiguë postopératoire

Définitions

L'insuffisance coronaire aiguë postopératoire recouvre un large spectre allant de la nécrose limitée de quelques cellules myocardiques, à l'infarctus antérieur étendu responsable d'un choc cardiogénique. Prévenir de façon efficace la survenue d'un infarctus du myocarde et ainsi préserver l'espérance de vie du coronarien à chaque étape de la prise en charge périopératoire est une véritable démarche qualité intégrant, d'une part des objectifs de soins, et d'autre part des indicateurs assurant que la prise en charge de l'opéré coronarien a atteint son but : éviter tout dommage myocardique.

La troisième définition universelle de l'infarctus du myocarde (IDM) établie par une conférence de consensus organisée par les Sociétés européenne et américaine de cardiologie a individualisé l'IDM postopératoire [13]. L'infarctus du myocarde survenant en milieu cardiologique et la nécrose myocardique aiguë postopératoire (NMPO) sont tous deux définis par une élévation du taux de troponine.

Pour l'IDM survenant en milieu cardiologique [14], un deuxième critère est indispensable (douleur thoracique ou modification électrocardiographique ou mise en évidence d'un déficit fonctionnel myocardique par imagerie cardiaque : échocardiographie ou IRM) [15].

La nécrose myocardique aiguë postopératoire, asymptomatique sans modification électrocardiographique dans la grande majorité des cas et ne touchant que peu la contractilité myocardique segmentaire en raison de sa localisation sous-endocardique [5, 8, 16–18], a comme seul critère diagnostique une élévation du taux de troponine au cours des 72 premières heures postopératoires.

Son incidence est difficile à évaluer du fait de l'hétérogénéité des seuils diagnostics de troponine selon les études. Si on s'intéresse à une population à haut risque cardiovasculaire bénéficiant d'une chirurgie vasculaire, l'incidence varie entre 14 et 47 %. Ces mêmes patients avaient un sur-risque de mortalité et/ou d'événements cardiovasculaires à 1 an majoré d'un facteur 1,9 à 9 [19].

L'étude POISE (*perioperative ischemic evaluation study*), conduite entre 2002 et 2007 sur 8 351 opérés de chirurgie non cardiaque « à risque » recrutés dans 190 centres et 23 pays, rapporte un taux de mortalité postopératoire d'origine cardiaque de 1,6 %. Dans cette étude, le taux d'IDM postopératoire défini comme une élévation de troponine standard était de 5 % [20].

Ainsi, l'étude VISION, réalisée sur une cohorte de 15 133 patients opérés à travers le monde, retrouve une association statistique entre le pic de troponine dosé les trois premiers jours postopératoires et la mortalité

[21]. Cette étude rapporte une élévation postopératoire de la troponine de quatrième génération au-delà de 0,02 ng/mL chez 11,6 % des patients.

Le risque de décès postopératoire, d'autant plus important que la troponine postopératoire est élevée, a été confirmé par une étude rétrospective portant sur 52 000 opérés de chirurgie non cardiaque, qui retrouvent une corrélation très étroite entre la mortalité dans les 30 jours faisant suite à l'intervention chirurgicale et le pic de troponine postopératoire [22].

La corrélation très étroite qui lie l'élévation du taux de troponine postopératoire et la mortalité postopératoire a conduit les auteurs à l'origine de l'étude VISION à proposer une nouvelle entité clinique : la lésion myocardique ischémique postopératoire (MINS ou *Myocardiac Injury after Non cardiac Surgery*), définie par une lésion myocardique ischémique (pouvant conduire ou non à la nécrose) ayant lieu dans les 30 jours postopératoires d'une chirurgie non cardiaque et impactant le pronostic du patient [23]. Le diagnostic est porté sur une élévation du taux de troponine plasmatique attribuée à une lésion ischémique postopératoire qui dépasse le seuil de 0,03 ng/mL. Ce critère diagnostique est associé à une augmentation significative :

- de la mortalité postopératoire (Tableau 175.1) ;

Tableau 175.1

Relation entre pic de troponine postopératoire et risque de mortalité postopératoire (d'après l'étude VISION).

Troponine postopératoire (ng/mL)	Risque relatif mortalité ajusté (IC 95 %)
≤ 0,01	1 (référence)
0,02	1,65 (0,74-3,67)
0,03-0,29	4,81 (3,18-7,25)
≥ 0,3	10,01 (5,3-18,9)

- de la fréquence de survenue des complications cardiovasculaires postopératoires ;
- de la durée d'hospitalisation ;
- de l'espérance de vie à 6 mois, 1 an, 2 ans et 5 ans des opérés ;
- de la fréquence de survenue des événements cardiaques ;
- des hospitalisations en milieu cardiologique 1 an, 2 ans et 5 ans après l'intervention chirurgicale.

L'interprétation des facteurs qui sont à l'origine d'une diminution de l'espérance de vie à court et moyen termes des opérés dont la troponine s'élève en postopératoire n'est pas univoque. Deux mécanismes peuvent expliquer la diminution de l'espérance de vie chez ces malades :

- la destruction cellulaire myocardique mise en évidence par l'élévation du taux de troponine, car elle diminue le capital cellulaire myocardique du malade, altérant son espérance de vie [5, 8, 24–26] ;
- le fait que l'élévation de la troponine postopératoire est un marqueur d'une insuffisance coronaire jusque-là asymptomatique.

Troponine dosée par une méthode ultrasensible

C'est de façon impropre que la troponine est appelée ultrasensible. En fait, il n'existe pas de différence proprement moléculaire entre la troponine mesurée de façon standard et la troponine dite ultrasensible (Tn-us) [27]. Ce sont les techniques de dosage qui ont été modifiées. La sensibilité des dosages a été augmentée par une amplification du signal analytique et par l'utilisation d'anticorps monoclonaux.

Les dosages ultrasensibles de troponine permettent la mise en évidence de troponine dans l'heure qui fait suite à une lyse cellulaire myocardique [28]. Ces techniques améliorent également la précision et la reproductibilité des résultats, surtout pour les valeurs basses de troponine [29]. La très grande précision de ces nouveaux dosages a permis de déterminer le 99^{e} percentile de la troponine Tn-us à une valeur relativement basse de 14 ng/L. Cette valeur a été confirmée par de très nombreuses études.

Une analyse du dosage postopératoire de la Tn-us dosée chez 325 patients issus de l'étude VISION révèle que 45 % de ces patients présentent une Tn postopératoire supérieure à 14 ng/L et 22 % ont une élévation postopératoire de la troponine supérieure à 14 ng/L associée à une élévation relative de troponine de plus de 85 % par rapport à la valeur préopératoire [30]. Une étude récente portant sur 455 patients opérés d'une chirurgie vasculaire retrouve un sur-risque d'événements cardiovasculaires majeurs à 30 jours chez les patients ayant une Tn-us préopératoire supérieure à 17,8 ng/L avec une élévation périopératoire en valeur absolue de 6,3 ng/L [31].

Dans une étude réalisée à la Pitié-Salpêtrière chez 800 opérés de chirurgie vasculaire, le seuil de troponine postopératoire dosée de façon ultrasensible et associée au diagnostic de nécrose myocardique aiguë est de 40 ng/L (Tableau 175.2) [32].

Tableau 175.2

Élévation pré- et postopératoire du taux de troponine ultrasensible chez 800 opérés consécutifs de chirurgie vasculaire (étude personnelle).

	Troponine standard	Troponine ultrasensible
Seuil	> 30 ng/L	14-30 ng/L
Préopératoire	0 %	> 14 ng/L : 44 % Facteur de risque de mortalité a court et moyen terme (un an) et de complications post opératoires indépendant de la pathologie de l'opéré > 30 ng/L : 19 %.
Postopératoire	8 % = Infarctus du myocarde	> 14 ng/L : 44 % > 30 ng/L : 18 %. Facteur de risque de mortalité a court et moyen terme (un an) et de complications post opératoires indépendant de la pathologie de l'opéré > 50 ng/L : 13 % dont la moitié ont une cinétique de troponine post opératoire caractéristique de NMPO.

Comme nous le reverrons, si la sensibilité de cette valeur seuil pour porter le diagnostic d'IDM est excellente, sa spécificité impose de prendre en compte d'autres critères pour affirmer ce diagnostic, notamment chez les opérés insuffisants rénaux.

Devant une élévation de la Tn-us, il faut, avant de porter le diagnostic de syndrome coronaire aigu (SCA), éliminer les autres mécanismes à l'origine d'une élévation de troponine postopératoire. Dans le cadre de la période opératoire, les deux facteurs les plus fréquemment à l'origine d'une élévation du taux de Tn-us en dehors de tout SCA postopératoire sont le sepsis et l'insuffisance rénale.

Il n'en demeure pas moins que plusieurs autres facteurs sont susceptibles d'augmenter la troponine dosée de façon ultrasensible (Tableau 175.3) [20, 23].

Tableau 175.3

Autres causes d'élévation postopératoire de la troponine.

Causes	Facteurs
Dommage myocardique direct	Sepsis, inflammation Myocardite infectieuse, inflammatoire, toxique Péricardite Choc électrique Contusion myocardique Circulation extracorporelle Acidocétose diabétique
Diminution des apports et augmentation de la demande en oxygène	Tachycardie et rétrécissement aortique sévère Sepsis Insuffisance cardiaque sévère
Demande accrue en oxygène	Hypertrophie ventriculaire gauche, cardiomyopathie Embolie pulmonaire Insuffisance cardiaque congestive Tachycardie ventriculaire et supraventriculaire Augmentation brutale de l'activité sympathique
Diminution de l'apport en oxygène	Embolie coronaire Angioplastie percutanée État de choc Anémie Dissection aortique

Critères diagnostiques du syndrome coronaire aigu, du dommage myocardique et de la nécrose myocardique aiguë postopératoire avec la troponine ultrasensible

Le dosage ultrasensible de la troponine impose de définir le seuil à partir duquel le diagnostic de nécrose myocardique aiguë postopératoire peut être porté avec une bonne sensibilité et une spécificité acceptable.

En effet, comme nous l'avons vu, ce dosage Tn-us augmente la sensibilité avec laquelle est détecté l'IDM en cardiologie [33, 34] et dans le cadre de la période postopératoire [8], mais diminue la spécificité de l'insuffisance coronaire aiguë.

Interprétation d'une valeur de troponine postopératoire : diagnostic d'une nécrose myocardique aiguë postopératoire

L'analyse d'un taux de troponine standard élevé en postopératoire était facile. En effet, la troponine standard n'étant jamais détectée en préopératoire chez les patients opérés en chirurgie générale [35], toute élévation de troponine standard en postopératoire correspondait à une lyse cellulaire myocardique secondaire aux contraintes circulatoires et inflammatoires de la période opératoire.

En postopératoire, le seuil de Tn-us devant conduire à porter le diagnostic de nécrose myocardique aiguë peut être fixé entre 40 et 50 μg/L.

L'interprétation d'une valeur élevée de Tn-us en postopératoire au-dessus du seuil de 40 ng/L [32] qui définit une nécrose NMPO impose, pour confirmer le diagnostic, de prendre en compte :

- l'augmentation en pourcentage, et plus encore en valeur absolue, du taux de troponine ultrasensible par rapport à la valeur préopératoire, lorsque l'on en dispose ;
- la présence ou l'absence d'un des facteurs dont on sait qu'ils peuvent à eux seuls expliquer une augmentation de la troponine postopératoire : un sepsis, une insuffisance rénale chronique.

Si l'opéré présente un sepsis, l'élévation du taux de troponine peut être attribuée à la cytolyse myocardique qui caractérise celui-ci.

En l'absence d'insuffisance rénale, les opérés ayant rarement un taux de troponine préopératoire supérieur à 14 ng/L, la valeur seuil de 40 ng/L peut être retenue sans autre critère pour porter, avec une sensibilité et une spécificité acceptables (supérieures à 97 %), le diagnostic de nécrose myocardique postopératoire.

Chez les opérés souffrant d'une insuffisance rénale, un autre critère doit être ajouté à l'augmentation de la troponine postopératoire au-dessus du seuil de 40 ng/L. Ce critère est l'augmentation de la troponine postopératoire par rapport à la valeur préopératoire de plus de 60 %.

Il apparaît donc que la troponine préopératoire doit être dosée chez les opérés insuffisants rénaux afin de permettre, chez ces malades, l'interprétation du taux de troponine postopératoire ; chez les opérés à fonction rénale normale, indemnes d'insuffisance coronaire chronique sévère, il n'est pas nécessaire de doser le taux de troponine préopératoire, la valeur seuil de 40 µg/L en postopératoire permettant de porter avec sensibilité et spécificité le diagnostic de NMPO.

Si l'on ne dispose pas du taux de troponine préopératoire, des dosages répétés de troponine doivent être demandés toutes les six heures pendant 24 heures en postopératoire pour mettre en évidence une augmentation significative du taux de Tn-us qui permettra de porter le diagnostic d'insuffisance coronaire chronique.

Ainsi, avec l'arrivée du dosage de la troponine ultrasensible, deux visions différentes peuvent être retenues pour la prise en charge des élévations de troponine postopératoire. D'un côté, la définition universelle de dommage myocardique ischémique aigu post opératoire défini par troponine ultrasensible supérieure à 30 ng/L en l'absence d'autre cause d'élévation de la troponine [23]. Ce dommage est retrouvé chez 8 % des opérés, dont près de 60 % ne remplissaient pas les critères de la définition universelle de l'infarctus du myocarde. De l'autre côté, une vision plus cardiologique de l'élévation de la troponine en prenant en compte les facteurs augmentant le seuil de positivité (âge, fonction rénale, insuffisance coronarienne chronique stable, etc.) et basée ainsi sur la valeur préopératoire de la troponine et sur sa cinétique en postopératoire. Dans notre centre, chez 692 opérés de chirurgie vasculaire, une troponine postopératoire supérieure à 50 ng/L a été retrouvée chez 90 opérés (13 %) alors que le diagnostic d'infarctus du myocarde postopératoire n'a été posé par consensus d'un comité d'expert que chez 37 opérés (5,3 %). Si l'on prend en compte, en plus d'une troponine supérieure à 50 ng/L, une augmentation de plus de 60 % de la troponine par rapport à la valeur préopératoire, ces seuils passent à 100 % de sensibilité et 98 % de spécificité (par rapport au diagnostic d'infarctus du myocarde postopératoire posé par consensus d'un comité d'expert). Chez les opérés à risque le dosage pré opératoire de de la troponine est souvent nécessaire pour interpréter une valeur de la troponine postopératoire et pour identifier avec plus de précision les opérés souffrant d'un infarctus du myocarde postopératoire. Comme nous l'avons indiqué, la valeur de troponine pré-opératoire permet une évaluation plus précise du risque opératoire.

Le MINS ainsi défini est donc une entité nosographique dont le diagnostic est comparable d'une étude à l'autre, ce qui n'est pas le cas de l'IDM postopératoire défini par un seuil plus élevé de biomarqueur. Cette nouvelle définition de la lésion myocardique ne présage pas du mécanisme lésionnel impliqué, mais uniquement des dommages myocardiques en terme de perte cellulaire. Ainsi, une nécrose myocardique peut survenir en dehors de toute insuffisance coronaire (anémies profondes sur coronaires saines, par exemple). Ce dernier point pose le problème de la conduite à tenir face à l'observation d'une élévation de troponine postopératoire. En effet, si la destruction cellulaire est affirmée par le marqueur biologique, le mécanisme nécessite une démarche diagnostique afin d'entreprendre le traitement adapté à la situation.

La distinction entre lésion myocardique aiguë et IDM n'a que peu d'importance en pratique clinique, toute élévation de troponine postopératoire retentissant de façon défavorable sur l'espérance de vie des opérés, qu'elle soit ou non associée à des signes permettant de porter le diagnostic d'IDM ; une nécrose myocardique justifie d'une prise en charge similaire à celle d'un IDM, à partir du moment où aucun facteur déclenchant majeur n'est mis en évidence (anémie profonde, par exemple).

Prise en charge de l'insuffisance coronaire aiguë postopératoire

C'est au cours de la période postopératoire qu'une prise en charge adaptée à la pathologie coronaire de l'opéré offre le plus de possibilités de préserver son pronostic à court et moyen terme. Comme nous l'avons vu, toute valeur de troponine anormale justifie des mesures spécifiques dans le but de contrôler l'instabilité de la maladie coronaire [36].

La prise en charge des NMPO obéit aux règles du traitement de l'insuffisance coronaire aiguë :

- toute surélévation du segment ST (ST +) impose une coronarographie pour revascularisation myocardique suivie d'un traitement médical de l'insuffisance coronaire aiguë ;
- en présence d'un sous-décalage du segment ST (ST −) ou de l'absence de modifications ECG, un traitement médical de l'insuffisance coronaire aiguë doit être prescrit en urgence avec un suivi des troponines plasmatiques [14].

La nécrose myocardique postopératoire survenant dans la grande majorité des cas sans modification du segment ST, son traitement est essentiellement médicamenteux et repose sur quatre classes thérapeutiques :

- bêtabloquant : il diminue la consommation en O_2 du myocarde par ses effets chronotrope et inotrope négatifs, et améliore les apports en O_2 au niveau des zones sous-endocardiques. Il doit être introduit de manière titrée pour contrôler la fréquence cardiaque sans menacer la fonction circulatoire. Chez des patients de chirurgie vasculaire opérés d'anévrysme de l'aorte abdominale dont les auteurs voulaient contrôler la fréquence cardiaque dans les 48 heures postopératoires par de l'esmolol intraveineux, 30 %

des patients présentaient un échec de contrôle de la fréquence cardiaque (celle-ci était alors supérieure à 100/min) [37]. Ces échecs de traitement peuvent avoir pour explication le polymorphisme génétique au niveau des gènes des récepteurs β et être une bonne indication d'un traitement par inhibiteur calcique bradycardisant. Toutefois, lorsque le patient présente une hyperactivité sympathique en postopératoire, il est nécessaire de ne pas s'en tenir à titrer le traitement par bloquants. Il faut alors mener une réflexion médicale à la recherche de sa cause et à sa prise en charge (douleur, hypoxie, hypovolémie, etc.) ;

- antiagrégants plaquettaires : seule l'aspirine semble trouver sa place en postopératoire. L'introduction d'un antiplaquettaire pose la question de l'augmentation du risque hémorragique. Ce risque peut être quantifié par les données de l'étude PEP [38] dans laquelle l'utilisation de l'aspirine en prévention de la maladie thrombo-embolique avait été testée. Il n'y avait pas eu de différence entre le groupe aspirine et le groupe placébo en termes d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital, et la proportion de patients nécessitant une transfusion, bien que plus élevée dans le groupe aspirine, demeurait faible (2,96 % *vs* 2,41 %). Les données de l'étude POISE 2 sont comparables en ce qui concerne l'accroissement modeste du risque hémorragique [39] ;
- inhibiteurs du système rénine-angiotensine ;
- statines : elles agissent de façon très favorable sur la plupart des mécanismes à l'origine des lésions ischémiques postopératoires. Les effets bénéfiques qui correspondant aux effets hypolipémiants et pléiotropes de stabilisation de la plaque d'athérome, en lien avec des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes, expliquent pourquoi le risque coronaire des opérés bénéficiant au long cours de ce traitement est très significativement diminué [40, 41] et rendent compte de l'accroissement important du risque opératoire lorsque le traitement n'est pas poursuivi tout au long de la période postopératoire. Si le traitement par statines n'est pas poursuivi comme il doit l'être, on peut parler d'un véritable effet rebond, le risque cardiaque des opérés sous statines dont le traitement n'a pas été poursuivi devenant très largement supérieur au risque des opérés qui ne bénéficient pas d'un traitement par statines [42].

À ces quatre molécules, il est indispensable de préserver un transport optimal en oxygène avec le maintien d'une hémoglobine supérieure à 10 g/dL, associée si besoin à de l'oxygénothérapie en cas d'hypoxémie.

La prise en charge optimale de l'insuffisance coronaire aiguë postopératoire a une réelle incidence sur le devenir postopératoire. Ainsi, une étude récente sur 667 patients opérés d'une chirurgie vasculaire retrouve un taux d'infarctus du myocarde postopératoire de 10 % (défini par une élévation postopératoire de la troponine associée à un autre signe d'ischémie myocardique clinique, électrique ou d'imagerie). 65 % de ces patients avaient reçu un nouveau traitement dans le but d'avoir une molécule de chaque classe en postopératoire. Les patients ayant eu un infarctus du myocarde postopératoire avec une intensification de leur traitement ont une multiplication du risque d'événements cardiovasculaire à 1 an de 0,63 comparée à 2,8 pour ceux qui n'ont pas reçu d'intensification du traitement. Par ailleurs, 77 % des patients n'ont pas eu de modification de leur traitement à 1 an (Fig. 175.1) [36].

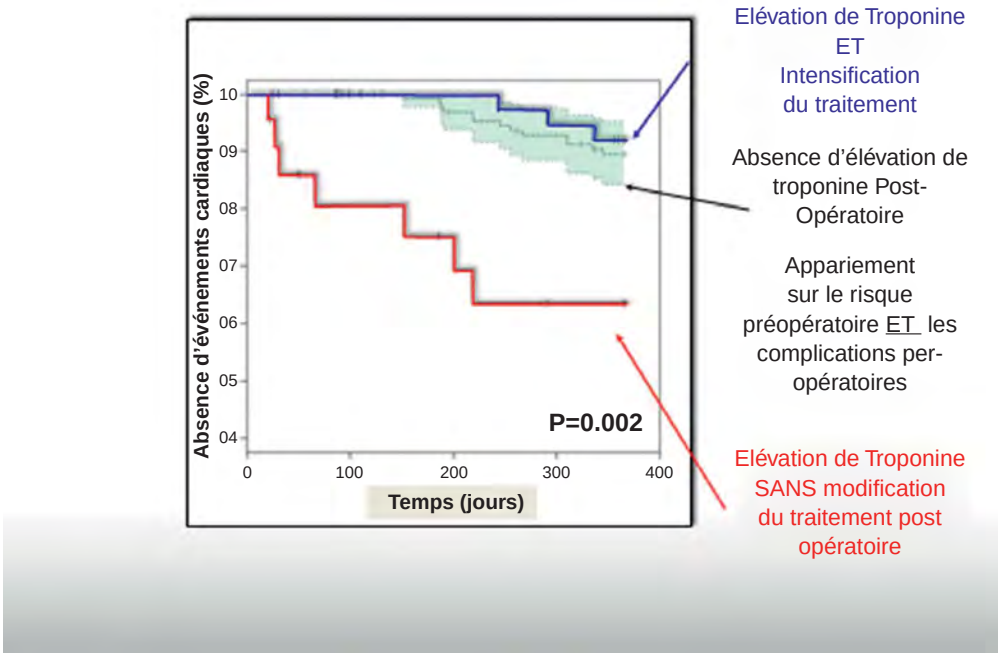


FIG. 175.1 **Courbe de survie à 1 an chez les opérés de chirurgie aortique selon qu'ils n'ont pas présenté d'infarctus du myocarde postopératoire ou, s'ils ont présenté un infarctus postopératoire, selon qu'ils ont été traités de façon intensive en postopératoire et bénéficié d'une prévention secondaire de leur maladie coronaire.**

Complications rénales postopératoires

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) postopératoire est la deuxième cause d'IRA acquise à l'hôpital après le choc septique [43]. Elle représente 40 % de l'ensemble des insuffisances rénales qui imposent l'admission en unité de soins intensifs. Les chirurgies les plus à risque sont la chirurgie vasculaire, en particulier la chirurgie aortique et les chirurgies intrathoracique et intrapéritonéale. L'incidence des altérations de la fonction rénale après chirurgie vasculaire dépend des critères retenus pour cette complication. Plus de 35 définitions de l'IRA postopératoire ont été proposées dans les nombreuses études de la littérature, ce qui explique la grande variabilité des fréquences de survenue de cette complication pour un type de chirurgie. En fonction de la définition retenue, 5 à 28 % des opérés de chirurgie aortique abdominale souffrent d'une altération de la fonction rénale [42, 44–53]. Les pathologies associées dont souffre l'opéré, l'existence d'une insuffisance rénale préopératoire, la fréquence de lésions athéromateuses de l'aorte et le clampage sus-rénal qu'impose l'intervention chirurgicale sont les principaux facteurs qui expliquent l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë après chirurgie de l'aorte thoraco-abdominale [54, 55].

La dysfonction rénale postopératoire, définie par une augmentation du taux de créatinine plasmatique de plus de 0,5 mg/dL, multiplie par 5 la mortalité postopératoire et majore de façon significative la fréquence de survenue des complications infectieuses, cardiorespiratoires et chirurgicales postopératoires [44]. Lorsqu'elle est suffisamment importante pour porter le diagnostic d'insuffisance rénale postopératoire, l'altération de la fonction rénale est associée à une augmentation très significative de la mortalité [42]. Le risque relatif de la mortalité postopératoire, conséquence d'une altération de la fonction rénale postopératoire, est compris entre 30 et 50 % [44–52].

Les stratégies thérapeutiques qui permettent la prévention de la dysfonction rénale postopératoire en chirurgie aortique sont aujourd'hui mieux cernées.

En préopératoire, elles reposent sur une évaluation des facteurs de risque de l'opéré et une optimisation de son traitement cardiovasculaire. Le traitement par statines, dont l'effet bénéfique a été parfaitement établi chez l'opéré de chirurgie vasculaire, limite de façon très significative le risque de dysfonction rénale postopératoire si ce médicament est prescrit à doses efficaces. L'administration périopératoire de statines permet une récupération plus rapide de la fonction rénale après une chirurgie vasculaire et, par ce biais, influence de façon favorable l'espérance de vie des opérés et limite le développement à long terme d'une insuffisance rénale symptomatique. Ces effets bénéfiques sont à mettre sur le compte des effets pléiotropes de ces médicaments. En effet, par leurs effets anti-inflammatoires, antiagrégants plaquettaires, bénéfiques

pour l'endothélium vasculaire, les statines s'opposent aux modifications physiopathologiques de la période opératoire qui déstabilisent la maladie coronarienne [56].

Le traitement par statines doit donc être intensifié en préopératoire et poursuivi pendant la période opératoire.

À l'inverse, le traitement par bloqueurs du système rénine-angiotensine (SRAA) doit être interrompu au moins 24 h avant l'intervention. En effet, chez l'opéré de chirurgie aortique, le traitement par les bloqueurs du SRAA augmente l'incidence des altérations de la fonction rénale postopératoire [57].

En peropératoire, il est indispensable de maintenir l'état circulatoire de l'opéré face aux contraintes de la chirurgie. Ceci impose le maintien d'une volémie adaptée, non seulement pendant la chirurgie, mais également en postopératoire, ce qui impose l'administration de colloïdes comme soluté de remplissage. Les hydroxyéthylamidons (HEA) 130/0,4 restent, chez les opérés de chirurgie vasculaire, les médicaments les plus adaptés pour restaurer de façon efficace, et surtout prolongée, la volémie. Chez ces malades, l'utilisation des HEA n'est bénéfique que si les posologies maximales d'administration sont respectées [58].

La prescription des hydroxyéthylamidons doit être contre-indiquée chez les malades souffrant de sepsis sévère, d'insuffisance significative de la fonction hépatique ou de la fonction rénale et chez les malades souffrant de défaillance multiviscérale. En effet, chez ces malades, l'administration d'hydroxyéthylamidons pour maintenir la volémie face aux contraintes métaboliques du sepsis, voire de la défaillance multiviscérale, s'est révélée potentiellement délétère pour la fonction rénale [59].

En postopératoire, les stratégies thérapeutiques mises en place pour optimiser l'état circulatoire peropératoire doivent être poursuivies et toute altération de la fonction rénale rapidement détectée.

Traitements cardiovasculaires pris au long cours par l'opéré

Beaucoup plus discrètement que les progrès techniques de la cardiologie interventionnelle, qui ont occupé le devant de la scène ces vingt dernières années, l'efficacité de la prévention primaire et secondaire de la maladie coronarienne par des médicaments a été établie de façon irréfutable. Quatre médicaments, qu'ils soient prescrits isolément ou en association, ont fait la preuve de leurs effets spectaculaires sur l'espérance de vie du coronarien : les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les statines et l'aspirine. En raison de l'incidence de la maladie coronaire chez les malades de plus de 60 ans et du pourcentage de malades de cet âge opérés chaque année en France, un nombre croissant de malades sous « quadrithérapie anticoronarienne » sont adressés pour une intervention de chirurgie vasculaire [60]. Plusieurs de ces médicaments ont un effet bénéfique significatif sur les différents mécanismes à l'origine des complications coronariennes postopératoires (Tableau 175.4).

Tableau 175.4

Principaux effets des traitements de la maladie coronaire.

	ACEI	Aspirine	β-	Statine
Décharge catécholergique			+++	
Réponse inflammatoire				+++
Hyperagrégabilité plaquettaire		++++		++
Dysfonction endothéliale	++			++
Rupture de la plaque athéromateuse coronaire			++	++
Effet rebond si arrêt		+	+++	++
ACEI : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; β- : bêtabloquant.				

Statines

Les statines ont fait la preuve de leur très grande efficacité pour diminuer la fréquence de survenue des dommages myocardiques postopératoires d'origine ischémique, des nécroses myocardiques aiguës postopératoires et de la morbidité cardiovasculaire postopératoire [40, 42, 61–63].

Leurs effets bénéfiques sont si importants que le nombre de malades à traiter pour éviter une nécrose myocardique, voire un décès d'origine cardiovasculaire postopératoire, est compris entre 30 et 50 selon les études de la littérature [40, 64, 65]. Durant la période opératoire qui est, de fait, une période de grande

instabilité pour la maladie coronarienne, l'interruption d'un traitement au long cours par statines majore de façon très significative le risque opératoire. Il est donc indispensable d'instituer un traitement par statines chez les opérés à risque, de poursuivre un traitement par statines prescrit au long cours chez ces malades et, surtout, de s'assurer que le traitement ne soit pas interrompu pendant tout le séjour de l'opéré en milieu chirurgical [42].

Chez les malades vasculaires, les statines améliorent le périmètre de marche, limitent l'évolutivité de la maladie coronaire et permettent un meilleur fonctionnement des greffons artériels [40]. Ainsi, non seulement les statines limitent l'évolution de la maladie athéromateuse, en entraînent la régression, mais, de plus, elles améliorent la qualité de vie et l'espérance de vie des malades souffrant de pathologie athéromateuse [40].

Parallèlement à leur effet hypolipémiant, les statines ont de nombreux autres effets bénéfiques chez l'opéré vasculaire. Ces effets sont si nombreux et si importants qu'ils sont appelés « pléiotropes » [66]. Ces derniers agissent à plusieurs niveaux de la pathologie athéromateuse, en particulier :

- la fonction endothéliale est restaurée et les propriétés vasodilatatrices de l'endothélium rétablies. La dysfonction endothéliale est l'une des caractéristiques de la pathologie athéroscléreuse. Cette amélioration rapide, puisqu'elle est observée dès la première semaine de traitement, est dissociée de la baisse du taux de cholestérol circulant ;
- la diminution du taux plasmatique de cholestérol (LDL) contribue à la stabilisation et à la réduction de la taille du corps lipidique qui fait tout le danger évolutif des plaques athéromateuses ;
- les effets antiagrégants et anticoagulants des statines portent sur plusieurs étapes de la formation du caillot. L'ensemble de ces effets aboutit à un état d'hypo-agrégabilité plaquettaire et d'hypocoagulabilité ;
- les effets anti-inflammatoires sont particulièrement bénéfiques, car l'inflammation est une des causes de l'instabilité de la maladie coronarienne et de la rupture de plaque.

Les statines améliorent la fonction rénale des malades souffrant de pathologie athéromateuse artérielle [67, 68]. Ces médicaments augmentent la filtration glomérulaire et limitent le risque de protéinurie. L'effet bénéfique des statines dans l'évolutivité et le risque de la pathologie athéromateuse coronaire s'exerce pleinement chez les malades souffrant d'une altération de la fonction rénale [67, 69]. Une méta-analyse regroupant 23 études et 29 147 malades confirme l'effet bénéfique sur la fonction rénale et la protéinurie de l'atorvastatine et la rosuvastatine chez les malades à risque cardiovasculaire [68]. Si l'effet bénéfique des statines sur la mortalité et le risque cardiovasculaire est démontré chez les malades souffrant d'une dysfonction rénale non dialysée, aucun effet bénéfique des statines n'est observé chez les insuffisants rénaux dialysés [69].

Les effets bénéfiques des statines sur la fonction rénale postopératoire ont été confirmés par plusieurs études [42, 70]. L'administration périopératoire de statines permet une récupération plus rapide de la fonction rénale après une chirurgie vasculaire [42] et, par ce biais, influence de façon favorable l'espérance de vie des opérés et limite le développement à long terme d'une insuffisance rénale symptomatique. Ces effets bénéfiques sont à mettre sur le compte des effets pléiotropes de ces médicaments. En effet, par leurs effets anti-inflammatoires, antiagrégants plaquettaires, bénéfiques pour l'endothélium vasculaire, les statines s'opposent aux modifications physiopathologiques de la période opératoire qui déstabilisent la maladie coronarienne.

Dans une série qui regroupe 1 674 opérés de chirurgie aortique, la survenue d'une insuffisance rénale postopératoire est diminuée chez les malades sous statines. Cet effet bénéfique est important, car le nombre d'opérés à traiter pour éviter une insuffisance rénale par les statines est de 50. Ce nombre est équivalent au nombre de malades à traiter pour éviter une nécrose myocardique postopératoire. Toutefois, ce nombre de malades à traiter est beaucoup plus faible parmi les opérés les plus à risque (score de Lee supérieur à 3) [42] (Tableau 175.5).

Tableau 175.5

Effets bénéfiques des statines chez les opérés de chirurgie aortique après pondération et ajustement sur les variables peropératoires.

Événement postopératoire	Risque relatif	Nombre de patients à traiter [IC 95 %]	
			Score Lee > 3
Mortalité	0,34	44	12
Mortalité d'origine cardiaque	0,28	81	11
IDM	0,52	28	18
Insuffisance rénale aiguë	0,64	30	
Accident vasculaire cérébral	0,59	73	
En présence d'une complication postopératoire			
Défaillance multiviscérale	0,35	6	
Pneumopathie	0,25	13	
Complication chirurgicale	0,40	13	

Les effets protecteurs cardiaques et non cardiaques persistent et s'intensifient en cas de complication postopératoire (à la différence des bêtabloquants) [42].

Dans une large cohorte de 98 939 opérés, dont un grand nombre de chirurgie vasculaire, les malades bénéficiant d'un traitement au long cours par des statines en préopératoire ont un risque d'atteinte rénale postopératoire inférieur de 25 % aux opérés ne prenant pas de statines [70]. C'est dans la population d'opérés adressés pour une chirurgie vasculaire que l'effet bénéfique des statines sur la fonction rénale est le plus prononcé. Les statines liposolubles de longue durée d'action comme l'atorvastatine et la rosuvastatine paraissent les plus indiquées pendant la période opératoire. La plupart des études mettant en évidence l'effet bénéfique sur la fonction rénale des statines chez les opérés souffrant de pathologie cardiovasculaire ont pris en compte ces deux statines.

Il est intéressant de noter que l'effet bénéfique des statines sur la fonction rénale a été mis en évidence chez des opérés souffrant de pathologie vasculaire, adressés pour une artériographie imposant l'administration de doses notables de produits de contraste. Chez ces malades, une dose de charge d'atorvastatine de 80 mg administrés 24 h avant l'injection de produit de contraste a fait la preuve de son efficacité pour diminuer le risque de dysfonction rénale après examen [71].

Les statines apparaissent donc comme le seul médicament qui a fait une preuve irréfutable de son intérêt pour limiter le risque de dysfonction rénale postopératoire des opérés de chirurgie aortique et de NMPO, notamment chez les opérés à haut risque cardiovasculaire.

Bêtabloquants

Les effets bénéfiques potentiels des bêtabloquants et des statines sur les facteurs qui déstabilisent la maladie coronarienne pendant la période postopératoire conduisent à envisager l'administration de ces deux médicaments dans le cadre de stratégies de prévention de l'insuffisance coronaire aiguë postopératoire.

Si l'effet bénéfique des statines n'est contrebalancé par aucun effet délétère potentiel de ces médicaments, la diminution de la fonction plaquettaire et le risque de rhabdomyolyse étant négligeable pendant la période opératoire [42], il n'en va pas de même des bêtabloquants lorsque ces médicaments sont poursuivis à titre prophylactique.

L'étude POISE [20], qui regroupe plus de 10 000 opérés, confirme les effets bénéfiques de l'administration de bêtabloquants sur le risque coronaire postopératoire, mais retrouve une surmortalité de 33 % chez les patients recevant ce traitement avec une mortalité périopératoire associée à l'hypotension périopératoire, la bradycardie et l'accident ischémique cérébral. Cela peut s'expliquer par le schéma de l'étude qui a constitué à administrer de fortes doses de métoprolol quelques heures avant le début de la chirurgie. De plus, l'association statistique entre hypotension peropératoire et complications postopératoires est maintenant bien démontrée [72–74].

L'hétérogénéité des études concernant les bêtabloquants, tant sur les molécules utilisées que sur le schéma d'administration, rend les résultats difficiles d'interprétation et peut expliquer les discordances de résultats entre les études [75, 76].

Néanmoins, il est démontré que les bêtabloquants diminuent les complications cardiovasculaires postopératoires (décès, infarctus du myocarde) chez les patients présentant plusieurs facteurs de risque clinique et amenés à subir une chirurgie à haut risque [75, 77, 78].

Deux méta-analyses suggèrent que la discordance des résultats sur l'effet cardioprotecteur des bêtabloquants serait en lien avec la variabilité du contrôle de la fréquence cardiaque [75, 79]. En effet, quand on classe les opérés en deux groupes (fréquence cardiaque maximale inférieure ou supérieure à 100/min), seul le groupe avec la fréquence cardiaque la plus basse bénéficie des effets cardioprotecteurs des bêtabloquants [79].

Cela signifie que les patients mal bêtabloqués, qui représentaient la majorité de la population de patients, ne bénéficient pas de l'effet cardioprotecteur de ce traitement. Une autre explication peut être le polymorphisme des récepteurs β. En effet, il est clairement démontré un lien entre le polymorphisme des gènes codant les récepteurs β2 et la mortalité chez des patients de cardiologie traités par bêtabloquants suivis après un syndrome coronarien aigu [80].

Chez les malades à haut risque, il est maintenant recommandé d'utiliser l'aténolol ou le bisoprolol qui sont supérieurs au métoprolol dans cette indication, en débutant le plus tôt possible avant la chirurgie et à petite dose dans le but de titrer le médicament en ciblant une fréquence cardiaque entre 60 et 70/min [81]. Si leur administration à titre prophylactique reste controversée pendant la période opératoire, il n'en va pas de même de l'administration des bêtabloquants à titre curatif devant la survenue d'une tachycardie postopératoire dont on connaît les effets délétères sur la balance énergétique du myocarde.

Conclusion

La fréquence de survenue des complications coronaires et des altérations de la fonction rénale chez les opérés à risque ainsi que leurs effets délétères sur l'espérance de vie à court et à moyen terme imposent de définir de façon prospective une démarche préventive à chaque étape de la période opératoire.

Préserver l'espérance de vie du coronarien, en prévenant ou en contrôlant toute instabilité de la maladie coronaire pendant la période postopératoire, est la finalité de la prise en charge de tout opéré à risque adressé en milieu chirurgical. La troponine, marqueur biologique hautement spécifique du dommage myocardique, doit être utilisée à la fois comme élément diagnostique qui guide les modalités de prise en charge post opératoire des opérés à risque et comme référentiel de la qualité de la prise en charge, qui conditionne l'espérance de vie à court et à long terme des opérés.

Un dosage plus sensible de la troponine a conduit à redéfinir le seuil à partir duquel le diagnostic de dommage myocardique ischémique et d'infarctus du myocarde peut être affirmé en postopératoire. Toute valeur de troponine ultrasensible supérieure à ce seuil impose la prescription non seulement des médicaments de l'instabilité coronaire, au premier rang desquels les statines, mais également une prévention secondaire de la maladie coronaire pour améliorer voire normaliser l'espérance de vie des opérés.

Adapter le traitement cardiovasculaire cardiovasculaire de l'opéré limite l'altération de la fonction rénale fréquente chez les opérés à risque. Le traitement par statines doit être intensifié en préopératoire et poursuivi pendant la période opératoire. A l'inverse, le traitement par bloqueurs du système rénine-angiotensine doit être interrompu au moins 24 h avant l'intervention. En postopératoire, les stratégies thérapeutiques mises en place pour optimiser l'état circulatoire peropératoire doivent être poursuivies et toute altération de la fonction rénale rapidement détectée.

Références

[1] Sprung J., Abdelmalak B., Gottlieb A., et al. Analysis of risk factors for myocardial infarction and cardiac mortality after major vascular surgery. *Anesthesiology.* 2000;93:129–140.

[2] Just B., Delva E., Camus Y., et al. Oxygen uptake during recovery following naloxone. *Anesthesiology.* 1992;76:60–64.

[3] Breslow M.J., Jordan D.A., Christopherson R., et al. Epidural morphine decreases postoperative hypertension by attenuating sympathetic nervous system hyperactivity. *Jama.* 1989;261:3577–3581.

[4] Franck S.M., Beatties C., Christopherson R., et al. Unintentional hypothermia is associated wiht postoperative myocardial ischemia. *Anesthesiology.* 1993;78:468–476.

[5] Samama C.M., Thiry D., Elalamy I., et al. Perioperative activation of hemostasis in vascular surgery patients. *Anesthesiology.* 2001 Jan;94:74–78.

[6] Rosenfeld B., Beattie C., Christopherson R., et al. The effects of different anesthetic regimen on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. *Anesthesiology.* 1993;79:435–443.

[7] Le Bret F., Coriat P., Gosgnach M., et al. Transesophageal echocardiographic assessment of left ventricular function in response to labetalol for control of postoperative hypertension. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1992;6(4):433–437.
[8] Le Manach Y., Perel A., Coriat P., et al. Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery. *Anesthesiology.* 2005;102:885–891.
[9] Landesberg G., Shatz V., Akopnik I., et al. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1547–1554.
[10] Kim L.J., Martinez E.A., Faraday N., et al. Cardiac troponin I predicts short-term mortality in vascular surgery patients. *Circulation.* 2002;106:2366–2371.
[11] Landesberg C., Mosseri M., Zahger D., et al. Myocardial infarction after vascular surgery: the rôle of prolonged stress-induced, ST depression-type ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1839–1845.
[12] Landesberg G., Luria M.H., Cohev S., et al. Importance of long-duration postoperative ST-segment depression in cardiac morbidity after vascular surgery. *Lancet.* 1993;341:715–771.
[13] Third Universal Definition of Myocardial Infarction. ESC Clinical Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2012;33:2551–2567.
[14] Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2173–2195.
[15] Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W., et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non ST segment elevation myocardial infraction – summary article : a report of the American college of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1366–1374.
[16] Ausset S., Minville V., Marquis C., et al. Postoperative myocardial damages after hip fracture repair are frequent and associated with a poor cardiac outcome: a three-hospital study. *Age Ageing.* 2009;38:473–476.
[17] Ausset S., Auroy Y., Lambert E., et al. Cardiac troponin I release after hip surgery correlates with poor long-term cardiac outcome. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25:158–164.
[18] Badner N.H., Knill R.L., Brown J.E., et al. Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 1998;88:572–578.
[19] Flu W.J., Schouten O., van Kuijk J.P., et al. Perioperative cardiac damage in vascular surgery patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010 Jul;40(1):1–8.
[20] Devereaux P.J., Group P.S. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1839–1847.
[21] Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Devereaux P.J., Chan M.T., et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2012 Jun 6;307(21):2295–2304.
[22] Beattie W.S., Karkouti K., Tait G., et al. Use of clinically based troponin underestimates the cardiac injury in non-cardiac surgery: a single-centre cohort study in 51 701 consecutive patients. *Can J Anaesth.* 2012;59:1013–1022.
[23] Botto F., Alonso-Coello P., Chan M.T., et al. Vascular events In noncardiac Surgery patIents cOhort evaluatioN (VISION) Writing Group, on behalf of The Vascular events In noncardiac Surgery patIents cOhort evaluatioN (VISION). Investigators myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology.* 2014 Mar;120(3):564–578.
[24] Lévy M., Heels-Ansdell D., Hiralal R., et al. Prognostic value of troponin and creatine kinase muscle and brain isoenzyme measurement after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology.* 2011;114:796–806.
[25] Landesberg G., Mosseri M., Shatz V., et al. Cardiac troponin after major vascular surgery : the role of perioperative ischemia, preoperative thallium scanning, and coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:569–575.
[26] Devereaux P.J., Chan M.T., Alonso-Coello P., et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2012;307:2295–2304.
[27] Thygesen K., Mair J., Giannitsis E., et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *EurHeart J.* 2012;33:225.
[28] Apple F.S., Parvin C.A., Buechler K.F., et al. Validation of the 99th percentile cutoff independent of assay imprecision (CV) for cardiac troponin monitoring for ruling out myocardial infarction. *Clin Chem.* 2005;51:2198–2200.

[29] Reichlin T., Hochholzer W., Bassetti S., et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med.* 2009;361:858–867.
[30] Kavsak P.A., Walsh M., Srinathan S., et al. High sensitivity troponin T concentrations in patients undergoing noncardiac surgery: a prospective cohort study. *Clin Biochem.* 2011 Aug;44(12):1021–1024.
[31] Gillmann H.J., Meinders A., Grohennig A., et al. Perioperative levels and changes of high-sensitivity troponin T are associated with cardiovascular events in vascular surgery patients. *Crit Care Med.* 2014 Jun;42(6):1498–1506.
[32] El Gharbi V. Degos, Gaillard J., et al. *Troponine ultrasensible préopératoire: un nouveau facteur de risque cardiovasculaireF SFAR.* 2015 Abstract R434.
[33] Keller T., Zeller T., Peetz D., et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;361:868–877.
[34] Keller T., Zeller T., Ojeda F., et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA.* 2011;306:2684–2693.
[35] Adams 3rd J.E., Sicard G.A., Allen B.T., et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med.* 1994;330:670–674.
[36] Foucrier A., Rodseth R., Aissaoui M., et al. The long-term impact of early cardiovascular therapy intensification for postoperative troponin elevation after major vascular surgery. *Anesth Analg.* 2014;119:1053–1063.
[37] Harwood T.N., Butterworth J., Prielipp R.C., et al. The safety and effectiveness of esmolol in the perioperative period in patients undergoing abdominal aortic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1999;13:555–561.
[38] PEP Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet.* 2000;355:1295–1302.
[39] Devereaux P.J., Mrkobrada M., Sessler D.I., et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2014;370:1494–1503.
[40] Le Manach T., Riedel B., Collard C., et al. Statin therapy within the perioperative period. *Anesthesiology.* 2008 Jun;108(6):1141–1146.
[41] Kapoor A.S., Kanji H., Buckingham J., et al. Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2006;326:1149 5.
[42] Le Manach Y., Godet G., Coriat P., et al. The impact of postoperative discontinuation or continuation of chronic statin therapy on cardiac outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg.* 2007;104(6):1326–1333.
[43] Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R., et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294:813–818.
[44] Ellenberger C., Schweizer A., Diaper J., et al. Incidence, risk factors and prognosis of changes in serum creatinine early after aortic abdominal surgery. *Intensive Care Med.* 2006 Nov;32(11):1808–1816.
[45] Hertzer N.R., Mascha E.J., Karafa M.T., et al. Open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: the Cleveland Clinic experience from 1989 to 1998. *J Vasc Surg.* 2002;35:1145–1154.
[46] Fleron M.H., Weiskopf R.B., Bertrand M., et al. A comparison of intrathecal opioid and intravenous analgesia for the incidence of cardiovascular, respiratory, and renal complications after abdominal aortic surgery. *Anesth Analg.* 2003;97:2–12.
[47] Ryckwaert F., Alric P., Picot M.C., et al. Incidence and circumstances of serum creatinine increase after abdominal aortic surgery. *Intensive Care Med.* 2003;29:1821–1824.
[48] Grant S.W., Grayson A.D., Grant M.J., et al. What are the risk factors for renal failure following open elective abdominal aortic aneurysm repair? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012 Feb;43(2):182–187.
[49] Grant S.W., Grayson A.D., Mitchell D.C., et al. Evaluation of five risk prediction models for elective abdominal aortic aneurysm repair using the UK National Vascular Database. *Br J Surg.* 2012 May;99(5):673–679.
[50] Powell R.J., Roddy S.P., Meier G.H., et al. Effect of renal insufficiency on outcome following infrarenal aortic surgery. *Am J Surg.* 1997;174:126–130.
[51] Saratzis A., Sarafidis P., Melas N., et al. Impaired renal function is associated with mortality and morbidity after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2013 Oct;58(4):879–885.
[52] Tallgren M., Niemi T., Pöyhiä R., et al. Acute renal injury and dysfunction following elective abdominal aortic surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007 May;33(5):550–555.
[53] Antonello M., Menegolo M., Piazza M., et al. Outcomes of endovascular aneurysm repair on renal function compared with open repair. *J Vasc Surg.* 2013 Oct;58(4):886–893.

[54] Kieffer E., Chiche L., Godet G., et al. Type IV thoracoabdominal aneurysm repair: predictors of postoperative mortality, spinal cord injury, and acute intestinal ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2008 Nov;22(6):822–828.
[55] Huynh T.T., Miller 3rd C.C., Estrera A.L., et al. Determinants of hospital length of stay after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2002 Apr;35(4):648–653.
[56] Radermacher J., Mengel M., Ellis S., et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med.* 2003;349:115–124.
[57] Cittanova M.L., Zubicki A., Savu C., et al. The chronic inhibition of angiotensin-converting enzyme impairs postoperative renal function. *Anesth Analg.* 2001;93:1111–1115.
[58] Westphal M., James M.F., Kozek-Langenecker S., et al. Hydroxyethyl starches : different products – different effects. *Anesthesiology.* 2009 Jul;111(1):187–202.
[59] Perner A., Haase N., Guttormsen A.B., et al. Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0,42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012 Jul 12;367(2):124–134.
[60] Auroy Y., Laxenaire M.C., Clergue F., et al. L'anesthésie en France en 1996. Anesthésies selon les caractéristiques des patients, des établissements et de la procédure associée. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1996;1998(17):1311–1316.
[61] Lindenauer P.K., Pekow P., Wang K., et al. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *Jama.* 2004;291:2092–2099.
[62] Hindler K., Shaw A.D., Samuels J., et al. Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy. *Anesthesiology.* 2006;105:1260–1272.
[63] Kapoor A.S., Kanji H., Buckingham J., et al. Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2006;326:1149 5.
[64] Durazzo A.E., Machado F.S., Ikeoka D.T., et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg.* 2004;39(5):967–976.
[65] Poldermans D., Bax J.J., Kertai M.D., et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation.* 2003;107(14):1848–1851.
[66] Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation.* 2004;109(23 suppl 1):39–43 III.
[67] Palmer S.C., Craig J.C., Navaneethan S.D., et al. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012 Aug 21;157(4):263–275.
[68] Savarese G., Musella F., Volpe M., et al. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on renal function: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 10;167(6):2482–2489.
[69] Wu Y., Wang Y., An C., et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on renal function: meta-analysis. *Circ J.* 2012;76(5):1259–1266.
[70] Brunelli S.M., Waikar S.S., Bateman B.T., et al. Preoperative statin use and postoperative acute kidney injury. *Am J Med.* 2012 Dec;125(12):1195–1204.
[71] Quintavalle C., Fiore D., de Micco F., et al. Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury. *Circulation.* 2012 Dec 18;126(25):3008–3016.
[72] Walsh M., Devereaux P.J., Garg A.X., et al. Relationship between intra-operative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology.* 2013;119:507–515.
[73] Bijker J.B., Persoon S., Peelen L.M., et al. Intraoperative hypotension and peri-operative ischemic stroke after general surgery: a nested case-control study. *Anesthesiology.* 2012;116:658–664.
[74] Sessler D.I., Sigl J.C., Kelley S.D., et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology.* 2012;116:1195–1203.
[75] Angeli F., Verdecchia P., Karthikeyan G., et al. b-Blockers reduce mortality in patients undergoing high-risk non-cardiac surgery. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010;10:247–259.
[76] Devereaux P.J., Beattie W.S., Choi P.T., et al. How strong is the evidence for the use of peri-operative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed).* 2005;331:313–321.
[77] Lindenauer P.K., Pekow P., Wang K.J., et al. Peri-operative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2005;353:349–361.
[78] London M.J., Hur K., Schwartz G.G., et al. Association of peri-operative beta-blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery. *JAMA.* 2013;309:1704–1713.

[79] Beattie W.S., Wijeysundera D.N., Karkouti K., et al. Does tight heart rate control improve beta-blocker efficacy? An updated analysis of the noncardiac surgical randomized trials. *Anesth Analg.* 2008;106:1039–1048.
[80] Lanfear D.E., Jones P.G., Marsh S., et al. Beta 2-adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving beta-blocker therapy after an acute coronary syndrome. *JAMA.* 2005;294:1526–1533.
[81] ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol.* 2014 Sep 14;35(35):2383–2431.

CHAPITRE 176

Problèmes postopératoires graves en chirurgie cardiaque

O. Bastien; C. Flamens

La chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (CEC) a connu un développement très important, mais est maintenant à un tournant face au développement des procédures mini-invasives ou endovasculaires. On a donc des procédures chirurgicales pouvant être courtes, en particulier la chirurgie coronaire, permettant dans la majorité des cas des durées de surveillance de quelques heures (*fast track*), mais qui doivent être protocolisées pour éviter une réadmission (une fois sur deux dans un autre service) [1]. À l'inverse, la prise en charge de pathologies de plus en plus lourdes (dissections de l'aorte, assistances circulatoires, endocardites, réinterventions valvulaires, etc.) et l'âge élevé des patients présentant des comorbidités complexes ont entraîné l'augmentation du nombre de complications graves nécessitant une prise en charge prolongée.

Population à risque

Les complications graves surviennent souvent par l'accumulation de facteurs de risques préopératoires (âge, diabète, etc.), en particulier rénal et hépatique [2], et de difficultés peropératoires ou de surinfection postopératoire dans le cadre d'une défaillance multiviscérale (SDMV). Différents scores préopératoires, dont le plus utilisé est l'Euroscore II, ont essayé d'identifier les patients à risque. Parmi les facteurs hémodynamiques, les poussées de défaillance cardiaque et l'hypertension artérielle pulmonaire sont les plus classiques. Le score basé à J3 [3] sur l'état neurologique, l'acidose et le support hémodynamique permet d'identifier cette population à risque. La physiopathologie de la CEC non pulsatile, facteur d'ischémie splanchnique intestinale et *starter* d'une réaction systémique inflammatoire, explique en partie le modèle d'évolution entre vasoplégie (SIRS) et SDMV. L'identification de populations ayant un risque génétique infectieux ou d'expression inappropriée de cytokines (TNF, IL-6, IFg), dont on connait la stimulation par la CEC, reste une voie de recherche.

Il est difficile d'appréhender l'ensemble des complications possibles après chirurgie cardiaque, car certaines sont très spécifiques (pathologies congénitales) ou intriquées avec des procédures chirurgicales (canulations carotidiennes, cardioplégie rétrograde, par exemple). L'hypovolémie et les tableaux de vasoplégie post-CEC sont à éliminer en premier par l'utilisation rapide des ressources diagnostiques (échographie transœsophagienne) et les possibilités médicales thérapeutiques du choc cardiogénique par une utilisation raisonnée des inotropes [4, 5]. Celles-ci ne doivent jamais faire oublier les étiologies chirurgicales de ces patients (tamponnade, dysfonction de prothèse, etc.), variables selon les principaux groupes de patients (coronariens, valvulaires) et donnant une spécificité aux défaillances d'organes.

Pathologies valvulaires

Thrombose et dysfonction prothétique

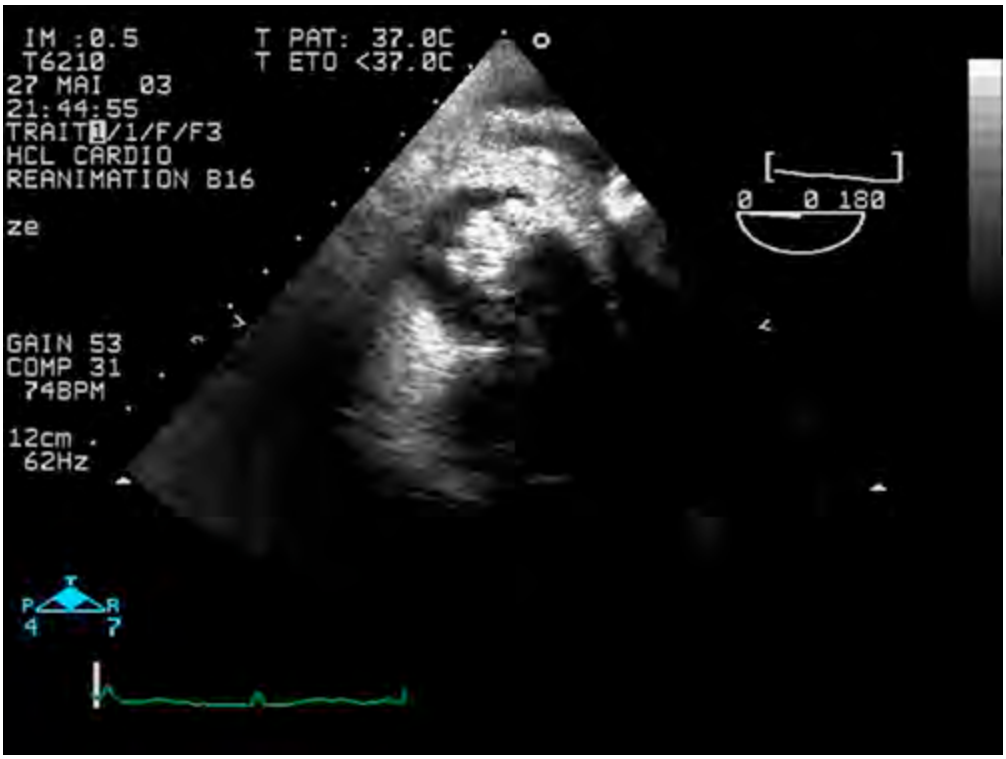
Les bioprothèses, moins thrombogènes que les valves mécaniques, sont de plus en plus utilisées. Une thrombose peut néanmoins survenir essentiellement au niveau mitral. Elle est souvent associée à une décoagulation insuffisante, d'où l'importance de commencer l'héparinothérapie précocement en postopératoire (4^{e} à 6^{e} heure en l'absence de problème hémorragique). Le tableau clinique se manifeste par une insuffisance circulatoire, un œdème pulmonaire ou un accident embolique. La thrombose prothétique est une urgence chirurgicale, en dehors de quelques cas de fibrinolyse possibles. C'est l'échographie qui

fera le diagnostic avec une nette supériorité de l'échographie transœsophagienne (ETO) par rapport à l'échographie transthoracique (ETT). La lésion pourra déjà être suspectée avec la disparition des jets de régurgitation physiologique et le thrombus sera visualisé le plus souvent sur le versant auriculaire des prothèses mitrales. Une anomalie de la cinétique d'une ailette pourra également être visible. Les thrombi situés sur le versant ventriculaire seront plus difficilement mis en évidence en raison des zones d'ombre engendrées par le matériel prothétique. Ces thrombi devront être distingués des petits filaments de fibrine que l'on peut retrouver sur le versant auriculaire des prothèses mitrales qui n'ont aucune conséquence sur le fonctionnement de la prothèse et qui disparaissent généralement par la suite et doivent être différenciés des processus infectieux [6]. Les paramètres écho-Doppler (gradient moyen, temps de demi-descente et surface prothétique) permettront de quantifier l'effet sténose. Le ventricule gauche (VG) peut paraître hyperkinétique car vide.

Les dysfonctions prothétiques sont maintenant rares : une mauvaise orientation de la prothèse et surtout une taille inadaptée pour un petit anneau ou un petit VG peuvent entraîner un effet de rétrécissement valvulaire ou une dysfonction d'une ailette. Le diagnostic lors d'une ETO peropératoire permet une correction immédiate, évitant un tableau de défaillance circulatoire aiguë en postopératoire. Il est fréquent de retrouver en postopératoire, en dehors du contexte de l'endocardite infectieuse (EI), des petites fuites paraprothétiques dont certaines régresseront par développement tissulaire. Une dysfonction valvulaire après valvuloplastie mitrale peut survenir, entraînant un tableau de bas débit cardiaque. La persistance d'une insuffisance mitrale (IM) isolée importante est due à un défaut de réparation et dépend de l'expérience de l'équipe, elle rend plus difficile la part de la dysfonction systolique du VG. Une insuffisance aortique, jusque-là méconnue, peut apparaître après correction d'une IM et être très mal tolérée. Tout ceci est maintenant diagnostiqué en échographie ou en écho-3D [6]. L'autre complication après plastie mitrale est l'apparition d'un effet obstructif par mouvement systolique antérieur (SAM) du feuillet mitral antérieur qui vient obstruer la chambre de chasse du VG. Le traitement consiste en une optimisation de la volémie, associée à un arrêt des catécholamines. Il sera parfois nécessaire d'entreprendre un traitement par bêtabloquant.

Endocardite infectieuse (EI)

L'EI précoce sur prothèse survenant dans les 60 jours après l'opération est rare, mais responsable d'une mortalité élevée. Elle est habituellement due à une contamination peropératoire ou à une récidive succédant à une première chirurgie. La mise en place de la prothèse lors d'une endocardite active, le remplacement multiprothétique, l'infection postopératoire de paroi et la ventilation mécanique prolongée sont des facteurs classiques favorisant l'EI. L'élément actuel de progrès thérapeutique repose sur la précocité du diagnostic et de l'indication opératoire [7]. Les signes cliniques seront ceux d'une insuffisance valvulaire en cas de désinsertion brutale de prothèse, ou d'un souffle de régurgitation dans un contexte septique. Le diagnostic sera confirmé par l'ETO, systématique dans ce cas. Elle permettra de visualiser les végétations sous forme de masses hyperéchogènes (Vidéo 176.1) et de rechercher un abcès périvalvulaire, en particulier dans la région du trigone, une fuite valvulaire ou une désinsertion de prothèse avec mouvement de bascule et fuite paraprothétique. Le traitement devra associer une antibiothérapie adaptée, la place des associations étant toujours en débat dans les méta-analyses, et une reprise chirurgicale précoce pour laquelle un score comme le STS-EI est proposé.



VIDÉO. 176.1 **Masse échogène**

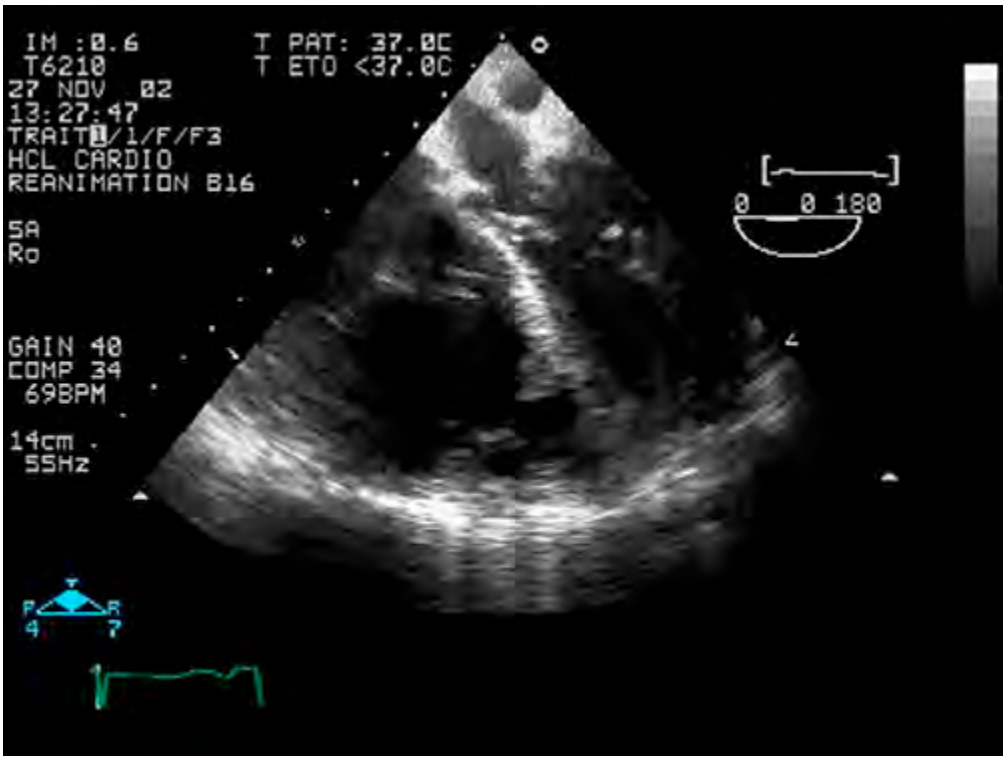
http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm1117.mp4/

L'EI précoce sur prothèse survenant dans les 60 jours après l'opération est rare, mais responsable d'une mortalité élevée. Elle est habituellement due à une contamination peropératoire ou à une récidive succédant à une première chirurgie. La mise en place de la prothèse lors d'une endocardite active, le remplacement multiprothétique, l'infection postopératoire de paroi et la ventilation mécanique prolongée sont des facteurs classiques favorisant l'EI. L'élément actuel de progrès thérapeutique repose sur la précocité du diagnostic et de l'indication opératoire [7]. Les signes cliniques seront ceux d'une insuffisance valvulaire en cas de désinsertion brutale de prothèse, ou d'un souffle de régurgitation dans un contexte septique. Le diagnostic sera confirmé par l'ETO, systématique dans ce cas. Elle permettra de visualiser les végétations sous forme de masses hyperéchogènes (Vidéo 176.1) et de rechercher un abcès périvalvulaire, en particulier dans la région du trigone, une fuite valvulaire ou une désinsertion de prothèse avec mouvement de bascule et fuite paraprothétique. Le traitement devra associer une antibiothérapie adaptée, la place des associations étant toujours en débat dans les méta-analyses, et une reprise chirurgicale précoce pour laquelle un score comme le STS-EI est proposé.

Dysfonction ventriculaire droite

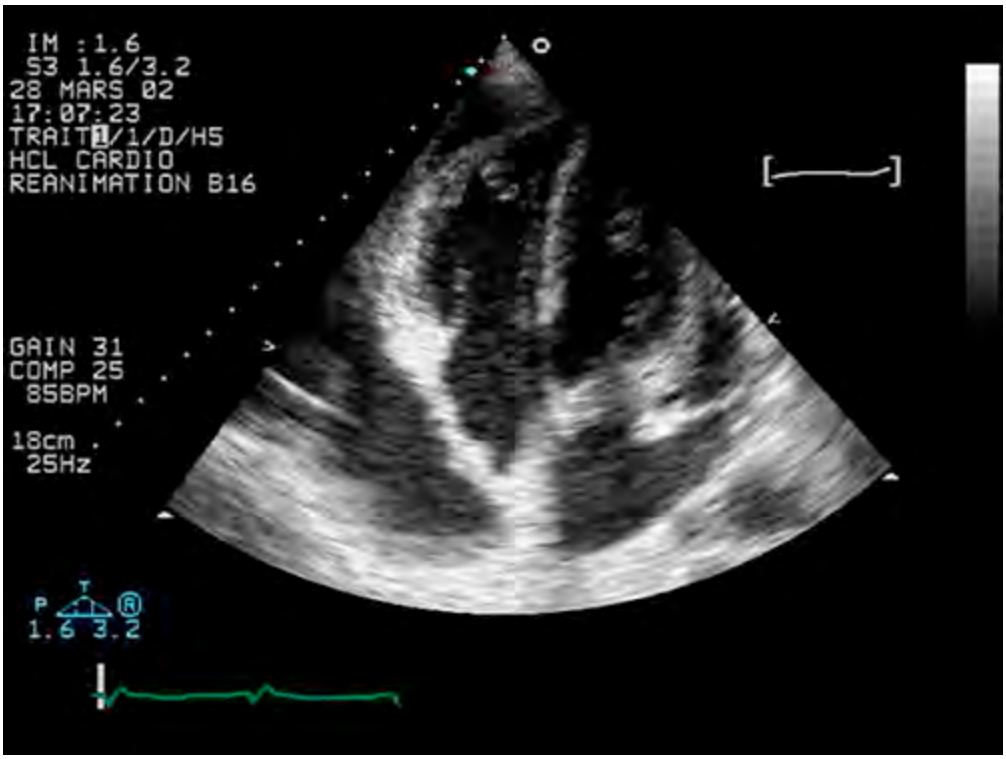
La dysfonction ventriculaire droite a trois grandes causes après chirurgie cardiaque. Elle est soit secondaire à une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) préexistante, comme dans les maladies mitrales évoluées, avec un risque périopératoire augmenté, soit due à une ischémie ou nécrose du ventricule droit (VD), soit secondaire à une défaillance gauche. Le cathéter de Swan-Ganz permet d'obtenir la valeur des pressions moyennes, mais leur interprétation est difficile en raison des variations des conditions de charge et de la pression transmurale par interférence de la ventilation. Par contre, leur variation sous traitement est plus significative. L'ETO permet d'apprécier la contractilité et les dimensions du VD, liées aux conditions de charge (Vidéo 176.2), de visualiser la cinétique septale, de contrôler le remplissage et d'éviter une surdistension excessive majorant la compression du VG. Par ailleurs, l'échographie permet d'éliminer facilement un épanchement péricardique, dont le tableau de tamponnade (Vidéo 176.3) simule cliniquement une insuffisance ventriculaire droite (IVD). L'évaluation échocardiographique de la fonction systolique du VD reste difficile et bénéficie de l'analyse de l'excursion de la valve tricuspide (TAPSE) et du Doppler

tissulaire. Le Doppler permettra de calculer la PAP systolique à partir du gradient de pression OD-VD (OD : oreillette droite) (Figure 176.1).



VIDÉO. 176.2 **Évaluation de le fonction VD**

http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm1211.mp4/



VIDÉO. 176.3 **Tamponnade**

http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm1315.mp4/

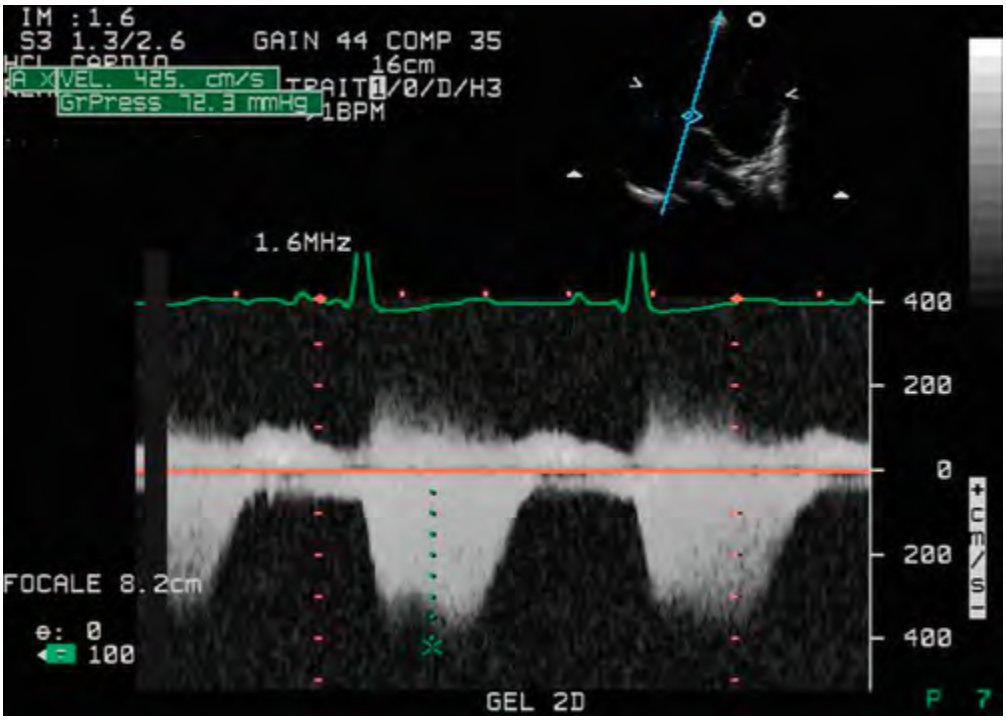


FIG. 176.1 **Exemple de mesure de la pression pulmonaire par le gradient transvalvulaire tricuspidien.**

La diminution des résistances vasculaires pulmonaires, donc de la postcharge, est l'objectif principal de traitement en cas d'HTAP. Les vasodilatateurs pulmonaires, comme les prostaglandines (PGE_1), diminuent la pression systémique, nécessitant l'utilisation de noradrénaline pour maintenir une pression de perfusion coronaire. Le monoxyde d'azote (NO) inhalé, plus spécifique, est efficace sur les résistances pulmonaires à des doses inférieures à 20 ppm, sans induire de vasodilatation systémique [8]. Sa toxicité faible (essentiellement méthémoglobinémie) permet une utilisation prolongée. Le bas débit cardiaque sera traité par dobutamine à des doses inférieures à 10 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$, éventuellement associée à la noradrénaline, ce qui améliorerait la performance ventriculaire droite.

En cas d'ischémie ou de nécrose du VD, le tableau de défaillance droite ne s'accompagne pas d'HTAP. Après toute chirurgie, la défaillance du VD peut être due à une ischémie par défaut de protection pendant la CEC, à une lésion de la coronaire droite lors d'un remplacement valvulaire aortique ou à un embole gazeux ou calcaire. Après chirurgie coronaire, la cause la plus fréquente d'une ischémie est l'infarctus du VD.

Le traitement de la défaillance ventriculaire droite repose avant tout sur l'augmentation de la pression de perfusion coronaire du VD, en utilisant des vasoconstricteurs tels que la noradrénaline, associée à une optimisation du remplissage sur les données de l'échographie et parfois à des inodilatateurs comme la milrinone [9] ou le lévosimendan. Dans les formes sévères et en cas d'échec du traitement médical, l'assistance circulatoire de type extra corporel membrane oxygenation (ECMO) peut être nécessaire pour éviter le retentissement viscéral, en particulier l'anurie.

Dysfonction ventriculaire gauche

La dysfonction du ventricule gauche est la cause la plus fréquente de choc cardiogénique après une CEC. Les données hémodynamiques montrent un index cardiaque abaissé (inférieur à 2,2 $L.min^{-1}.m^{-2}$), associé à des pressions de remplissage gauches élevées et une SvO_2 abaissée. L'ETO permettra d'individualiser deux situations physiopathologiques radicalement différentes, nécessitant des traitements opposés : d'une part la défaillance systolique, et d'autre part la défaillance diastolique du VG [10].

Dysfonction diastolique ventriculaire gauche

La dysfonction diastolique du VG survient classiquement chez des patients présentant une cardiopathie hypertrophique avec un trouble de compliance, fréquente en cas d'hypertension artérielle (HTA) ou de rétrécissement aortique. L'hypertrophie importante du VG augmente le risque de mortalité peropératoire après remplacement valvulaire. C'est l'échographie [11] maintenant bien codifiée, qui, en pouvant évaluer par le Doppler mitral (Doppler pulsé et Doppler tissulaire à l'anneau mitral) [12] à la fois les pressions de remplissage (rapport E/E' par exemple) [13] et la compliance (rapport E/A par exemple), a permis de différencier les insuffisances cardiaques à fraction d'éjection (FE) conservée (dites diastoliques) ou non. Les facteurs favorisant la dysfonction diastolique ventriculaire gauche sont des dimensions intraventriculaires réduites, une fonction systolique conservée, la perte de la systole auriculaire et une chute brutale de la précharge (hypovolémie) et/ou de la postcharge (correction d'une sténose aortique serrée ou d'une vasoplégie). Au maximum, on observera un tableau d'oblitération de la chambre de chasse qui, dans le cas de la sténose aortique, engendre une accélération intraventriculaire du flux éjectionnel (effet cardiomyopathie obstructive [CMO]). Une situation similaire peut s'observer en l'absence de cardiopathie hypertrophique, lors d'une stimulation inotrope excessive. Le traitement associera un remplissage optimal, suivi par l'ETO, l'arrêt des inotropes et la restauration d'une contraction auriculaire [14]. Un traitement par des bêtabloquants pourra être nécessaire.

Dysfonction systolique ventriculaire gauche

La dysfonction systolique associe un bas débit avec des pressions de remplissage élevées et l'ETO permettra la mesure de la fraction de raccourcissement (FRS) à partir des surfaces télésystolique et télédiastolique du VG, et la mesure de la FE à partir des volumes télésystolique et télédiastolique. La FRS est bien corrélée à la FE, mais elle est très dépendante de la postcharge et de la précharge. Elle peut être calculée manuellement ou en continu et en temps réel grâce à la détection automatique des contours des surfaces ventriculaires. Dans le cadre des valvulopathies évoluées, en particulier mitrales, à fonction myocardique altérée, la connaissance des conditions de charge est particulièrement importante. L'accroissement brutal postopératoire de la postcharge, dû à la correction de l'insuffisance mitrale par l'augmentation du volume télésystolique, peut précipiter la défaillance ventriculaire postopératoire. La diminution des conditions de charge et un support pharmacologique seront nécessaires.

Une dysfonction systolique peut être due à une ischémie myocardique. Il faut différencier la chirurgie coronaire sur un myocarde altéré, qui va bénéficier de la chirurgie [15], de l'aggravation brutale de la fonction systolique après chirurgie. Le diagnostic sera établi sur la base de l'évolution de troubles électrocardiographiques détectés par ECG (parfois gêné par la présence de troubles de conduction) et par l'ETO sur l'apparition de troubles de la cinétique segmentaire. L'ischémie myocardique post-CEC a une forte incidence sur l'infarctus myocardique, dont le diagnostic sera confirmé par l'élévation de la troponine I, beaucoup plus élevée qu'en pathologie médicale. En cas de pontage non perméable, une révision chirurgicale ou cardiologique peut être envisagée. Un défaut de protection myocardique entraîne une sidération myocardique transitoire, correspondant à un myocarde bien vascularisé mais dont la contractilité est provisoirement altérée. Elle relève d'un traitement inotrope et, si nécessaire, d'une assistance mécanique, soit par contre-pulsion par ballon intra-aortique (CPBIA) dont le bénéfice est actuellement remis en cause [16], soit par ECMO avec décharge du VG. Les autres causes d'ischémie myocardique sont le spasme coronaire, qui sera traité par vasodilatateurs et/ou calcium bloquants, et les emboles coronaires d'origine septique (migration de végétations), fibrinocruorique, calcaire (lors des chirurgies de rétrécissement aortique [RA] ou de rétrécissement mitral [RM]) ou gazeuse après ouverture des cavités cardiaques atteignant plus souvent la coronaire droite. L'hypodébit du greffon peut être dû à une hypotension artérielle ou à un réseau d'aval insuffisant, particulièrement en cas de greffon artériel, situation qui peut être corrigée par un traitement symptomatique. Plus rarement, la ligature accidentelle d'une artère coronaire (circonflexe près de l'anneau mitral) est cliniquement très grave. La thrombose précoce du greffon, maintenant rare, doit être prévenue par un traitement anticoagulant adapté associant antiagrégants plaquettaires et héparine de faible poids moléculaire.

Traitement

L'agent inotrope sera choisi en fonction du profil hémodynamique [5]. Le traitement de première intention, si la pression artérielle (PA) est conservée, est souvent la dobutamine (à des doses inférieures à 10 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$). Une désensibilisation aiguë des bêtarécepteurs est décrite après CEC, les inhibiteurs des phosphodiestérases III restant efficaces, de même que le lévosimendan [17], sensibilisateur calcique entrant dans une nouvelle classe inotrope. Ils permettent de traiter efficacement le bas débit post-CEC en associant à leur action inotrope positive une action vasodilatatrice artérielle et veineuse. Si la PA reste effondrée, l'utilisation d'adrénaline est nécessaire. En cas d'insuffisance circulatoire persistante, une indication d'assistance circulatoire mécanique est possible, bien que les résultats dans ce contexte de *rescue* soient nettement inférieurs (survie moyenne : 35 %) à ceux des ponts vers la transplantation. Elle doit être discutée devant un tableau de syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV).

Retentissement polyviscéral de la chirurgie cardiaque

Mécanismes

Pendant de nombreuses années, beaucoup de tableaux mortels étaient considérés initialement comme liés à des CEC prolongées ou difficiles avec relargage de micro-emboles à partir de biomatériaux, et des phénomènes de coagulation intravasculaire. Les emboles calcaires ou cruoriques lors du clampage aortique sont responsables de tableaux neurologiques souvent mal systématisés. L'embolie gazeuse reste une préoccupation, surtout en cas de réintervention sur des cœurs dilatés ou en cas de shunt droit-gauche. Le diagnostic postopératoire repose plus sur l'anamnèse, des convulsions associées à des paralysies fluctuantes, voire une absence de réveil, que sur le scanner. La prise en charge, non spécifique à la chirurgie cardiaque, se heurte à l'instabilité hémodynamique. Les emboles de cholestérol réalisent une entité anatomoclinique où les cristaux de la plaque d'athérome sont libérés par les manœuvres vasculaires (peut-être favorisés par l'héparine). Ceux-ci provoquent une insuffisance rénale, associée à des emboles multiples [18] : oculaires (visibles au fond d'œil), cérébraux avec des tableaux surtout confusionnels, et cutanés (vermillons et douloureux) qui permettent une biopsie confirmant le diagnostic. Le diagnostic fait au stade de l'angiographie pré-CEC qui doit conduire à annuler la chirurgie, car celle-ci va entraîner un tableau souvent mortel. Les autres tableaux neurologiques sont, pour les deux tiers, des cas diagnostiqués dès le premier jour postopératoire, et ont peu de particularité, à noter la nécessité chez les patients valvulaires de réintroduire un traitement anticoagulant.

Les mécanismes physiopathologiques actuels expliquant les tableaux inflammatoires systémiques (SIRS) après CEC font appel à l'activation du système du complément et au relargage important de cytokines pro-inflammatoires durant (IL-1 et TNF) ou après (IL-6) le clampage aortique, et de cytokines stimulant les neutrophiles (IL-8). Cette stimulation est transitoire et actuellement, aucun traitement ou technique

d'épuration n'a pu montrer un réel bénéfice clinique. L'absence de réserve cardiaque ne permet pas une adaptation hémodynamique à la vasoplégie, malgré une augmentation de l'extraction de l'oxygène [19], et explique l'évolution rapidement défavorable. Chez les patients opérés de dissection aortique, les tableaux de SDMV doivent être distingués des « malperfusions » par développement du faux chenal qui sont parfois curables par intervention endovasculaire. Les tableaux d'ischémie colique sont plus fréquents, mais torpides. Enfin, un tableau rare de cytolyse hépatique aiguë peut être induit par la mauvaise position d'une canule droite double voie utilisée pendant la CEC et gênant les veines sus-hépatiques.

Insuffisance rénale (IRA)

L'incidence de l'IRA reste élevée, avec 17 % de dysfonction et en moyenne 2,7 % (de 0,8 à 5,6 %) de nécessité de dialyse, associée à un taux de mortalité élevé de 50 à 92 % [20]. Le risque est plus important en cas de chirurgie valvulaire (multiplié par trois) ou combinée que coronarienne. Les modèles prédictifs retrouvent essentiellement comme variables significatives l'âge (supérieur à 70 ans), l'instabilité hémodynamique et l'utilisation d'inotrope ou de CPBIA. Une atteinte rénale préexistante est souvent observée : la fonction n'est normale que dans 39 % des cas. La CEC modifie la vascularisation rénale et les fonctions tubulaires. Les résistances vasculaires rénales mesurées restent constantes durant la CEC, sauf durant la phase de réchauffement où elles baissent. Ceci traduit la suppression de l'autorégulation. L'étude de la résistivité artérielle rénale mesurée par Doppler a été proposée comme indice pronostique dans ce contexte [21]. Parallèlement, la fraction excrétée de sodium augmente considérablement, à plus de 10 %. L'hémolyse a souvent été considérée comme un facteur initial de l'IRA, souvent associée à un état de choc, une acidose ou une mauvaise perfusion rénale (bas débit de CEC ou dysfonction de prothèse valvulaire, par exemple). L'observation d'hémolyse lors de CEC prolongée évoluant favorablement confirme la nécessité d'autres facteurs associés aboutissant à une nécrose tubulaire aiguë. L'utilisation de N-acétylcystéine pour la prévention ou le traitement de l'insuffisance rénale aiguë n'a pas fait la preuve de son efficacité dans le contexte de la chirurgie cardiaque avec CEC [22].

Problèmes infectieux

Un problème infectieux documenté est présent dans plus de 20 % des tableaux postopératoires graves. Si l'incidence des médiastinites, toujours redoutables, reste inférieure à 5 % dans la plupart des centres, le pronostic reste sévère. Le traitement a été plus codifié entre drainage par redon [23] ou aspiration par système de vide [24]. Les pneumopathies nosocomiales postérieures et mal visibles sur une radiographie au lit sont fréquentes et sont bien identifiées en Tom densitometrie (scanner) (TDM). Un bilan complet (scanner, ponction sternale, lavage broncho-alvéolaire et hémocultures) doit être effectué pour permettre une prise en charge spécifique précoce (drainage médiastinal, ventilation avec posture, etc.). La mortalité reste élevée, souvent comprise entre 23 et 43 % [25] ; la durée de séjour moyenne (20 jours) a tendance à être plus élevée que la moyenne en réanimation. Cette gravité ne semble pas entacher la survie à long terme qui reste satisfaisante à plus de 5 ans (69 %), avec une qualité de vie bonne dans plus de 70 % des cas.

Les pneumopathies graves évoluant vers un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) authentique restent peu fréquentes [26] mais sévères avec une mortalité de 15 %. Les réinterventions et la polytransfusion sont des facteurs favorisants. L'âge et la défaillance cardiaque ont aussi pu être intégrés dans un score de risque [27].

Problèmes respiratoires

Les interactions cardiopulmonaires sont une des causes des échecs du sevrage de la ventilation mécanique après chirurgie cardiaque. La ventilation mécanique entraîne une augmentation de la pression intrathoracique, par conséquent une baisse de la précharge et une baisse de la postcharge du VG. Le sevrage de la ventilation artificielle, par la modification de la pression transmurale qu'il induit, peut démasquer une défaillance cardiaque gauche. Cette approche physiopathologique séduisante n'explique néanmoins pas tous les cas de figure, d'autant que l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) à cette période est courante. En pratique, il faut éviter les grandes variations de pression intrathoracique, lorsque les résistances des voies aériennes sont augmentées (bronchopneumopathie chronique obstructive). La méconnaissance du terrain réel respiratoire dans un contexte d'insuffisance cardiaque est réelle [28]. Il faut anticiper ce problème chez les patients présentant des myocardiopathies ischémiques ou valvulaires. Le monitorage du sevrage ventilatoire est alors indispensable, en particulier en cas d'HTAP postcapillaire. Un nouveau sevrage ventilatoire sera tenté avec un soutien pharmacologique. Les moyens médicamenteux utilisables sont les sympathicomimétiques, les inhibiteurs des phosphodiestérases III et les inhibiteurs de

l'enzyme de conversion. Un relais peut être pris par CPAP (*continuous positive airway pressure*) ou ventilation au masque. La trachéotomie percutanée a pu être proposée dans ce contexte pour diminuer le risque médiastinal sans réel bénéfice en dehors du confort [29]. L'efficacité d'une pression positive en fin d'expiration de bas niveau (5 cmH_2O) est admise par les dernières méta-analyses [30]. Les études cliniques ont montré l'efficacité de la ventilation non invasive lors de la défaillance cardiaque gauche [31].

La chirurgie cardiaque altère par ailleurs la mécanique ventilatoire : diminution de la capacité pulmonaire totale, de la capacité vitale et du VEMS (ventilation expiatoire maximum minute). Ces modifications, qui peuvent se prolonger pendant plusieurs semaines [32], seraient plus marquées après chirurgie valvulaire que coronaire, mais restent généralement peu symptomatiques et bénéficient d'une analgésie favorable et d'une kinésithérapie. Elles peuvent correspondre à une atteinte phrénique modérée lors de la dissection chirurgicale ou lors d'un prélèvement mammaire. Il en résulte une fatigue diaphragmatique dont la symptomatologie sera d'autant plus nette qu'il existe une défaillance cardiaque chronique avec cachexie. La paralysie bilatérale vraie du diaphragme est une complication toujours grave qui est due à l'atteinte peropératoire des deux nerfs phréniques, en particulier lorsque la dissection a été difficile ou si de la glace a été utilisée localement en plus de la cardioplégie. La prévalence de la paralysie phrénique bilatérale, qui pouvait atteindre 2 %, est maintenant plus rare. Le diagnostic est clinique et échographique. On constate alors une dyspnée lors du sevrage avec respiration paradoxale et ascension des coupoles diaphragmatiques ou immobilité radioscopique et échographique des coupoles, le patient débranché du ventilateur. L'évolution peut être très longue et émaillée de complications (atélectasie basale traînante) jusqu'à une éventuelle récupération.

Malgré les progrès considérables de la chirurgie cardiaque et de la prise en charge en réanimation, l'âge et les comorbidités conduisent à des prises en charge longues et complexes en réanimation, avec néanmoins des possibilités de récupération totale.

Références

[1] Lahey S.J., Campos C.T., Jenninggs B., et al. Hospital readmission after cardiac surgery. *Circulation.* 1998;98(suppl II):35–40.

[2] Ambrosy A.P., Vaduganathan M., Huffman M.D., et al. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:302–311.

[3] Trouillet J.L., Combes A., Vaissier E., et al. Prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery: outcome and predictors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:948–953.

[4] Gillies M., Bellomo R., Doolan L., et al. Bench-to-bedside review: inotropic drug therapy after adult cardiac surgery – a systematic literature review. *Crit Care.* 2005;9:266–279.

[5] Fellahi J.L., Fischer M.O., Daccache G., et al. Positive inotropic agents in myocardial ischemia-reperfusion injury: a benefit/risk analysis. *Anesthesiology.* 2013;118:1460–1465.

[6] Habib G., Badano L., Tribouilloy C., et al. European Association of Echocardiography. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:202–219.

[7] Chu V.H., Park L.P., Athan E., et al. *The association between surgical indications, operative risk and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the international collaboration on endocarditis.* Circulation 2014 Dec 5.

[8] Girard C., Lehot J.J., Pannetier J.C., et al. Inhaled nitric oxyde after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary artery hypertension. *Anesthesiology.* 1992;77:880–883.

[9] Brunner N., de Jesus Perez V.A., Richter A., et al. Perioperative pharmacological management of pulmonary hypertensive crisis during congenital heart surgery. *Pulm Circ.* 2014;4:10–24.

[10] Soussi S., Chatti K., Mebazaa A. Management of perioperative heart failure. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27:140–145.

[11] Kirkpatrick J.N., Vannan M.A., Narula J., et al. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:381–396.

[12] Kumar K., Nepomuceno R.G., Chelvanathan A., et al. The role of tissue doppler imaging in predicting left ventricular filling pressures in patients undergoing cardiac surgery: an intraoperative study. *Echocardiography.* 2013;30:271–278.

[13] Vignon P. Évaluation des pressions de remplissage ventriculaire gauche par échocardiographie-Doppler. *Réanimation.* 2007;16:139–148.

[14] Mebazaa A., Pitsis A.A., Rudiger A., et al. Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care.* 2010;14:201.

[15] Velazquez E.J., Lee K.L., Deja M.A., et al. STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med.* 2011;364:1607–1616.
[16] Unverzagt S., Machemer M.T., Solms A., et al. Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;7: CD007398.
[17] Harrison R.W., Hasselblad V., Mehta R.H., et al. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27:1224–1232.
[18] Piriou V., Claudel J.P., Bastien O., et al. Severe systemic cholesterol embolization after open heart surgery. *Brit J Anaesth.* 1996;77:277–280.
[19] Polonen P., Hippelainen M., Takala R., et al. Relationship between intra- and postoperative oxygen transport and prolonged intensive care after cardiac surgery : a prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41:810–817.
[20] Provenchère S., Plantefève G., Hufnagel G., et al. Renal dysfunction after cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass: incidence, risk factors, and effect on clinical outcome. *Anesth Analg.* 2003;96:1258–1264.
[21] Bossard G., Bourgoin P., Corbeau J.J., et al. Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 2011;107:891–898.
[22] Naughton F., Wijeysundera D., Karkouti K., et al. N-acetylcysteine to reduce renal failure after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2008;55:827–835.
[23] Trouillet J.L., Vuagnat A., Combes A., et al. Acute poststernotomy mediastinitis managed with debridement and closed-drainage aspiration: factors associated with death in the intensive care unit. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:518–524.
[24] Vos R.J., Yilmaz A., Sonker U., et al. Primary closure using redon drains vs vacuum-assisted closure in post-sternotomy mediastinitis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:53–57.
[25] Trouillet J.L., Combes A., Vaissier E., et al. Prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery: outcome and predictors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:948–953.
[26] Milot J., Perron J., Lacasse Y., et al. Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. *Chest.* 2001;119:884–888.
[27] Allou N., Bronchard R., Guglielminotti J., et al. Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery and development of a preoperative risk score. *Crit Care Med.* 2014;42:1150–1156.
[28] Adabag A.S., Wassif H.S., Rice K., et al. Preoperative pulmonary function and mortality after cardiac surgery. *Am Heart J.* 2010;159:691–697.
[29] Trouillet J.L., Luyt C.E., Guiguet M., et al. Early percutaneous tracheotomy versus prolonged intubation of mechanically ventilated patients after cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011;154:373–383.
[30] Zarbock A., Mueller E., Netzer S., et al. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure following cardiac surgery protects from postoperative pulmonary complications: a prospective, randomized, controlled trial in 500 patients. *Chest.* 2009;135:1252–1259.
[31] Lenique M., Habis M., Lofaso F., et al. Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure. *Amer J Respir Crit Care Med.* 1997;155:500–505.
[32] Shenkman Z., Shir Y., Weiss Y.G., et al. The effects of cardiac surgery on early and late pulmonary functions. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41:1193–1199.

CHAPITRE 177

Hypertension artérielle pulmonaire

L. Savale; X. Jaïs; D. Montani; O. Sitbon; M. Humbert; G. Simonneau

Introduction

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie chronique affectant les artères pulmonaires de petit calibre, caractérisée par une élévation progressive des résistances vasculaires pulmonaires [1]. La capacité du ventricule droit à s'adapter à l'augmentation progressive de la postcharge est un facteur pronostique majeur de la maladie. La défaillance ventriculaire droite est en effet la cause principale d'admission en soins intensifs et de décès de ces patients [2]. Sa prise en charge demeure actuellement un challenge pour les équipes en charge de ces patients.

Généralités sur l'hypertension artérielle pulmonaire

Définition et physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension pulmonaire précapillaire est définit par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure ou égale à 25 mmHg associée à une pression capillaire pulmonaire (Pcp) inférieure à 15 mmHg et une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) calculées à plus de 3 unités Wood {RVP = (PAPm-Pcp)/DC)} selon les dernières recommandations [3].

Dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), l'intense remodelage vasculaire au niveau des artères pulmonaires de petit calibre (< 500 µm) et des artérioles précapillaires semble prépondérant dans le développement d'une obstruction artérielle fixée entraînant une élévation persistante des résistances artérielles pulmonaires. Cette obstruction est aggravée par des thromboses *in situ* favorisées par la dysfonction endothéliale et la diminution du flux sanguin dans les artères pulmonaires. La dysfonction endothéliale constitue un élément central dans l'apparition de l'HTAP. Elle se caractérise par un déséquilibre de production de médiateurs endothéliaux favorisant la vasoconstriction et surtout la prolifération musculaire lisse et endothéliale caractéristique du remodelage artériel pulmonaire.

À côté de cette dysfonction endothéliale qui est à la base des principales thérapeutiques actuelles de l'HTAP (dérivés de la prostacycline, antagonistes des récepteurs de l'endothéline, inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5), il existe également un certain nombre d'anomalies possiblement impliquées dans la genèse ou l'entretien de l'HTAP tels que la dysfonction des canaux potassiques Kv dans les cellules musculaires lisses, des anomalies du transporteur de la sérotonine favorisant la vasoconstriction et le remodelage vasculaire pulmonaire, une surexpression du *platelet-derived growth factor* (PDGF) et de ses récepteurs ainsi que la surexpression de nombreux autres facteurs de croissance (VEGF, *basic fibroblast growth factor, insulin-like growth factor-1, epidermal growth factor…*). Des phénomènes inflammatoires qui pourraient jouer un rôle significatif dans l'induction ou l'entretien d'une HTAP, en particulier au cours des connectivites ou lors de l'infection par le VIH participent également aux désordres physiopathologiques constatés au cours de l'HTAP. Enfin, des mutations germinales de gènes codant pour des membres de la famille des récepteurs du TGF-ß tels que BMPR2, ALK1 et endogline ont pu être mises en évidence chez des patients présentant une HTAP évoluant dans un contexte familial, mais aussi chez des patients atteints d'HTAP idiopathique apparemment sporadique, une HTAP associée à la prise d'anorexigènes ou compliquant l'évolution d'une maladie de Rendu-Osler.

Classification des hypertensions pulmonaires

L'utilisation d'une classification des hypertensions pulmonaires (HTP) a pour objectif d'individualiser des catégories de pathologies présentant des similitudes dans leur physiopathologie, leur présentation clinique et leur prise en charge. La classification des HTP, révisée lors du *5th PH World Symposium* qui s'est tenu à Nice en février 2013, définit cinq groupes d'HTP (tableau 177.1) [4].

Tableau 177.1

Classification des hypertensions pulmonaires (d'après le congrès de Nice, 2013).

Groupe 1 : hypertension artérielle pulmonaire
1.1- HTAP idiopathique
1.2- HTAP héritable (BMPR2, Alk1, endogline, SMAD9, CAV1, KCNK3)
1.3- HTAP associée à la prise de drogues ou de toxiques
1.4- HTAP associé à : – connectivite – infection par le VIH – hypertension portale – cardiopathie congénitale – schistosomiase
Groupe 1' : maladie veino-occlusive et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire
Groupe 1″ : hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né
Groupe 2 : HTP associée à une cardiopathie gauche
2.1- Dysfonction systolique
2.2- Dysfonction diastolique
2.3- Valvulopathie
Groupe 3 : HTP secondaire à une pathologie respiratoire chronique et/ou une hypoxie
3.1- BPCO
3.2- Pathologie interstitielle
3.3- Autres pathologies respiratoires obstructives, restrictives ou mixtes
3.4- Pathologie du sommeil
3.5- Hypoventilation alvéolaire
3.6- Exposition chronique à l'altitude
3.7- Anomalies du développement
Groupe 4 : HTP chronique postembolique
Groupe 5 : pathologies diverses
5.1- Désordres hématologiques
5.2- Désordres systémiques : sarcoïdose, hystiocytose X
5.3- Désordres métaboliques
5.4- Autres : obstruction tumorale, médiastinite fibreuse

Le groupe 1 (hypertensions artérielles pulmonaires) regroupe les maladies caractérisées par un intense remodelage des artères pulmonaires de petit calibre lié à la prolifération des cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires. Au sein de ce groupe, on distingue les maladies vasculaires pulmonaires isolées, sans comorbidité (HTAP idiopathiques, HTAP « familiales » ou héréditaires, et HTAP associées à la prise de médicaments et toxiques, principalement les anorexigènes), et les HTAP associées à une pathologie concomitante (connectivites, cardiopathies congénitales, hypertension portale, infection par le VIH, schistosomiases, anémies hémolytiques chroniques). Cette distinction repose essentiellement sur le profil évolutif de ces différentes affections. Si les HTAP idiopathiques, héréditaires ou associées aux anorexigènes ont une présentation et une évolution similaires, il n'en est pas de même des HTAP associées

à une pathologie concomitante (par exemple, l'évolution est prolongée et le pronostic meilleur au cours des cardiopathies congénitales, alors que le pronostic est très mauvais pour la sclérodermie). Le groupe 1' concerne la maladie veino-occlusive (MVO) et l'hémangiomatose capillaire pulmonaire (HCP), qui sont caractérisées par une atteinte veinulaire ou capillaire prédominante. Par définition, les HTP dites « secondaires » à une cause bien identifiée et pouvant bénéficier d'un traitement spécifique, n'appartiennent pas au groupe des HTAP proprement dites. Il s'agit de l'HTP des cardiopathies gauches ou HTP postcapillaire (groupe 2), de l'HTP associée aux pathologies respiratoires chroniques hypoxémiantes (groupe 3), ou de l'HTP postembolique chronique (groupe 4). Enfin, un certain nombre d'HTP sont de mécanisme multifactoriel ou incertain, et sont regroupées dans le groupe 5 (certaines maladies hématologiques, systémiques ou métaboliques, médiastinites fibreuses…).

Diagnostic de l'hypertension artérielle pulmonaire

L'échographie cardiaque transthoracique couplée au Doppler est l'examen de référence pour le dépistage de l'HTAP. Elle permet d'estimer la pression artérielle pulmonaire (PAP) systolique par la mesure de la vitesse du flux d'insuffisance tricuspide. L'échographie retrouve en général une dilatation des cavités droites associée à un mouvement paradoxal du septum interventriculaire [3].

Le diagnostic de certitude de l'HTAP repose donc sur la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit qui permet de mesurer la pression artérielle pulmonaire moyenne, systolique et diastolique ainsi que la pression artérielle pulmonaire occluse (PAPO), reflet de la pression télédiastolique du ventricule gauche (VG) afin d'exclure les causes postcapillaires si elle est inférieure à 15 mmHg. Le débit cardiaque est mesuré le plus souvent par la méthode de thermodilution. Le calcul du débit cardiaque par méthode de Fick est préféré en cas de shunt intracardiaque ou d'insuffisance tricuspidienne sévère. Dans le cas d'une HTAP confirmée, il est nécessaire d'effectuer un test de vasoréactivité (en général par monoxyde d'azote inhalé) qui permet de dépister les patients ayant un meilleur pronostic et pouvant bénéficier d'un traitement prolongé par les antagonistes calciques [5].

L'exploration hémodynamique habituellement réalisée chez les patients de réanimation ne permet pas d'analyser la composante pulsatile du travail ventriculaire droit. En effet la réponse en fréquence des cathéters de Swan Ganz ne permet pas actuellement de mesurer de manière fiable les pressions instantanées, et la courbe de thermodilution s'étale sur plusieurs cycles cardiaques et conduit à ne considérer qu'un débit moyen. Le modèle simplifié utilisé est donc celui du débit continu où seules sont interprétées les pressions moyennes (PAP : pression artérielle pulmonaire et PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion) et le débit moyen [6], d'où l'on tire le calcul des résistances.

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire

Au cours des dix dernières années, les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'HTAP ont permis la mise au point de plusieurs molécules innovantes et une nouvelle approche thérapeutique de la maladie. Ainsi, la dysfonction endothéliale avec pour corollaires un déséquilibre de la balance vasoconstriction/vasodilatation et une prolifération musculaire lisse exagérée, représente à l'heure actuelle la cible prioritaire du traitement de l'HTAP [7].

À côté des mesures générales (limitation de l'activité physique, règles d'hygiène de vie, contre-indication de la grossesse, précautions en cas d'anesthésie et chirurgie…) et du traitement « conventionnel » (anticoagulants, éventuellement diurétiques et/ou oxygénothérapie), le traitement actuel de l'HTAP fait appel aux inhibiteurs calciques pour les rares patients vasoréactifs (moins de 10 % des patients), et aux médicaments ayant pour cible la dysfonction endothéliale : dérivés de la prostacycline (PGI_2), antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ET-1), et inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (IPDE-5).

Il n'existe pas à l'heure actuelle de dérivé de la prostacycline utilisable par voie orale. La prostacycline ne peut être administrée que par voie intraveineuse continue (époprosténol) du fait d'une très courte demi-vie. Chez les patients en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA, le traitement par prostacycline intraveineuse a prouvé qu'il apportait une amélioration significative des paramètres fonctionnels (test de marche) et hémodynamiques, ainsi qu'une réduction de la mortalité [8, 9]. Les complications liées à la présence d'un cathéter veineux central à demeure pour l'administration IV d'époprosténol ont justifié le développement d'analogues de la prostacycline délivrés sous forme sous-cutanée (tréprostinil) ou inhalée (iloprost).

Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline ont été les premiers médicaments de l'HTAP utilisables par voie orale. Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline (ET-1), actif par voie orale. Deux essais contrôlés contre placebo ont démontré son efficacité chez des patients présentant une HTAP et en classe fonctionnelle III ou IV [10, 11]. L'évaluation à long terme des patients inclus dans les deux essais contrôlés est en faveur d'une amélioration de la survie sous bosentan par rapport à la survie théorique

[12]. Un antagoniste sélectif des récepteurs A de l'ET-1, l'ambrisentan ont montré également son efficacité dans des essais contrôlés [13]. Une nouvelle molécule, le macitentan, à fort tropisme tissulaire est en cours de développement [14].

Le sildénafil et le tadalafil sont des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (IPDE-5) administrés par voie orale. Ces molécules ont prouvé leur efficacité chez des patients en classe fonctionnelle II ou III de la NYHA, que ce soit sur le test de marche ou sur l'hémodynamique [15]. À côté des IPDE-5, d'autres moyens de réguler la voie de signalisation du NO ont été développés. Le riociguat, médicament par voie orale, fait partie d'une nouvelle classe thérapeutique, qui stimule la synthèse du GMP cyclique par activation directe de la guanylate-cyclase de façon indépendante de la production du NO [16].

Une autre voie thérapeutique consiste en l'association de médicaments de mécanismes d'action différents dans le but de potentialiser leurs effets et ainsi d'augmenter leur bénéfice clinique, si possible sans majoration des effets secondaires. Ce type d'approche peut se discuter en deuxième intention après échec d'un traitement de première ligne ou, dans certains cas, en première ligne chez les patients les plus sévèrement atteints.

L'insuffisance ventriculaire droite chez le patient souffrant d'HTAP

La fonction ventriculaire droite est un facteur pronostique majeur de la maladie. La défaillance ventriculaire droite est en effet la cause principale d'admission en soins intensifs et de décès des patients souffrants d'HTAP [2]. Même si toutes les formes d'hypertension pulmonaire peuvent aboutir à une dysfonction ventriculaire droite, la défaillance ventriculaire droite associée à un bas débit cardiaque et à un niveau très élevé de résistances vasculaires pulmonaires est habituellement observée au cours de l'évolution naturelle des HTAP du groupe 1 ou des hypertensions pulmonaires postemboliques (groupe 4).

Néanmoins, il n'y a à l'heure actuelle aucune définition clairement établie de la défaillance ventriculaire droite et il n'existe aucun consensus sur la prise en charge de ces patients qui repose essentiellement sur des principes physiologiques et l'expertise des centres de référence et de compétence dans la prise en charge de l'HTAP.

Physiopathologie de la défaillance ventriculaire droite au cours de l'HTAP

Le ventricule droit se distingue du ventricule gauche par sa paroi fine et sa conformation tridimensionnelle complexe adaptée au bas niveau de résistance et à la compliance élevée de la circulation pulmonaire. Le VD et le VG interagissent par l'intermédiaire du septum interventriculaire. Leur synchronisation est également assurée par le péricarde qui maintient un volume intracardiaque cohérent battement par battement.

En cas d'obstruction intravasculaire pulmonaire aiguë sur un cœur sain, les mécanismes d'adaptation physiologiques du lit vasculaire pulmonaire, caractérisés par des propriétés de recrutement et de vasodilatation, permettent de tolérer une amputation de 50 % du lit vasculaire pulmonaire sans élévation des résistances vasculaires pulmonaires et donc sans retentissement direct sur la fonction ventriculaire droite. Au-delà de ce niveau d'obstruction, le VD va rapidement souffrir de l'augmentation brutale du niveau de résistance vasculaire pulmonaire. À un stade initial, l'augmentation du volume télédiastolique du VD peut encore permettre d'améliorer la performance ventriculaire droite par les mécanismes de la loi de Starling. Néanmoins, très rapidement, l'élévation des RVP va aboutir à un déclin du débit coronaire droit favorisant l'ischémie du ventricule droit et une baisse du débit cardiaque favorisé par l'interdépendance ventricule droit/ventricule gauche et l'incapacité de l'augmentation de la FC à compenser la baisse du volume d'éjection systolique. Au stade ultime, la baisse importante du débit cardiaque aboutit à une baisse de la pression artérielle systémique qui favorise d'autant plus l'ischémie du ventricule droit.

Les mécanismes physiopathologiques de la défaillance ventriculaire droite chez le patient souffrant d'HTAP sont différents du fait d'une adaptation conformationnelle chronique du VD à l'élévation de la postcharge. Cette adaptation est marquée essentiellement par un remodelage et une hypertrophie myocardique de la paroi ventriculaire droite caractérisée par une augmentation du nombre de sarcomères et une augmentation des fibres de collagène au sein de la matrice extracellulaire. Cette capacité d'adaptation du VD à l'augmentation progressive de la postcharge est très variable d'un individu à l'autre et constitue ainsi un facteur pronostique essentiel et encore sous-évalué des patients souffrants d'HTAP [17]. Ces phénomènes adaptatifs peuvent néanmoins être plus ou moins rapidement mis à mal par une augmentation rapide ou plus progressive de la postcharge du VD. Il en résulte une déformation conformationnelle du VD à l'origine d'une altération de sa fonction systolique et diastolique. L'augmentation de la taille du VD est responsable

d'une inversion de la courbure septale et d'une gêne au retour veineux dans le ventricule gauche (VG) ainsi qu'une altération de sa compliance diastolique. L'ensemble de ces phénomènes aboutit à une chute du débit cardiaque et de la tension artérielle aggravant d'autant plus les défauts de perfusion du VD.

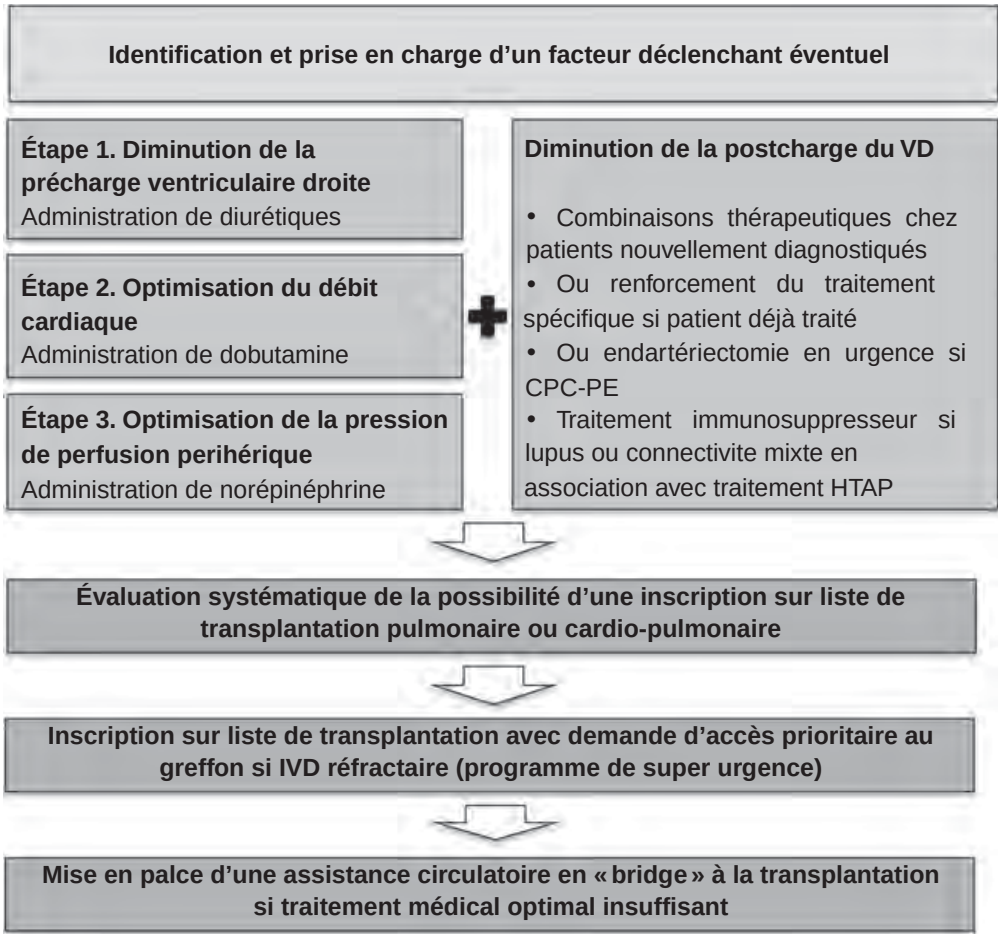
Survie et facteurs pronostiques

Il existe peu de données dans la littérature sur les caractéristiques et le devenir des patients souffrant d'HTAP admis en soins intensifs ou réanimation pour une défaillance ventriculaire droite. B. Sztrymf *et al.* ont réalisé une étude prospective observationnelle très informative sur 46 patients admis en soins intensifs du centre de référence de l'HTAP pour cette indication avec nécessité de recourir à l'utilisation d'amines. Cette étude confirme le caractère extrêmement péjoratif en termes de survie de la défaillance ventriculaire droite sévère avec un taux de mortalité en soins intensifs de 45 % et une mortalité ajoutée de 22 % dans les trois mois suivants la sortie de soins intensifs. Cette défaillance peut être déclenchée ou aggravée par un facteur identifié ou être simplement la résultante de l'évolution naturelle de la maladie. La seule variable clinique associée dans cette étude à un plus mauvais pronostic était la pression artérielle systémique à l'admission ainsi que son évolution au cours de la prise en charge. Les autres facteurs de mauvais pronostics étaient l'augmentation au cours du séjour en réanimation des doses de dobutamine, ainsi que les modifications durant le séjour des taux sérique de sodium, créatinine, CRP et BNP. Le pronostic n'était pas modifié par la présence ou non d'un facteur déclenchant à l'épisode. La survenue d'une infection nosocomiale était un facteur de surmortalité [2].

Ces données confirment la nécessité d'optimiser la prise en charge de ces patients pour lesquels nous ne disposons à l'heure actuelle d'aucune étude clinique interventionnelle évaluant notamment l'effet des traitements symptomatiques tels que les amines sur la fonction ventriculaire droite et sur le pronostic des patients. Il reste par ailleurs indispensable d'évaluer les différents moyens de monitorage hémodynamique utilisés en réanimation chez ce type de patient afin d'optimiser leur prise en charge. Néanmoins, depuis la réalisation de cette étude, les modifications des règles d'attribution des greffons en cas de projet de transplantation et la possibilité d'utiliser l'assistance circulatoire en bridge à la transplantation a permis d'améliorer le pronostic d'un certain nombre de ces patients (cf. chapitre XXX).

Prise en charge

La prise en charge actuelle de la défaillance ventriculaire droite chez le patient souffrant d'HTAP repose principalement sur l'identification et la prise en charge d'un facteur déclenchant ou aggravant éventuel, ainsi que sur l'optimisation (diminution) de la postcharge du ventricule droit, l'optimisation de la volémie par les traitements diurétiques et le soutien pharmacologique de la fonction inotrope ventriculaire droite [18]. En cas d'insuffisance ventriculaire droite réfractaire, la seule issue possible est la transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire si le patient est éligible sur liste de transplantation précédée éventuellement d'une assistance circulatoire pour les patients les plus graves (fig. 177.1).



Abréviations: CPC-PE: cœur pulmonaire chronique postembolique ; HTAP: hypertension artérielle pulmonaire ; VD : ventricule droit ; IVD : insuffisance ventriculaire droite.

FIG. 177.1 Principes de prise en charge d'une défaillance ventriculaire droite dans le cadre d'une HTAP.

Identification et prise en charge d'un facteur déclenchant ou aggravant éventuel

Environ 50 % des patients présentent un facteur déclenchant ou favorisant la décompensation cardiaque droite [2]. Ces facteurs sont divers mais doivent être identifiés (infection, trouble du rythme, mauvaise observance thérapeutique ou interruption involontaire de traitement, embolie pulmonaire etc.). Certains d'entre eux nécessitent en effet une prise en charge spécifique dans le cadre de l'HTAP.

Parmi eux, les troubles du rythme supraventriculaires (tachyarythmie, fibrillation auriculaire ou *flutter* atrial) sont fréquemment observés au cours de l'HTAP [19]. La perte de la fonction atriale chez les patients souffrant d'HTAP peut aggraver l'altération de la fonction VD et précipiter le patient vers un tableau de défaillance ventriculaire droite. Il n'y a pas de consensus sur la prise en charge de ces troubles du rythme dans l'HTAP. Néanmoins, certaines spécificités sont à connaître. Concernant l'utilisation des traitements antiarythmiques, les bêtabloquants est les inhibiteurs calciques sont à éviter chez ces patients du fait de leur effet inotrope négatif délétère en période de décompensation cardiaque droite ou plus généralement chez tous les patients souffrants d'HTAP. L'utilisation de la digoxine est privilégiée. La priorité est de tout mettre en œuvre pour tenter de réduire le trouble du rythme par amiodarone et/ou cardioversion si l'état clinique du patient l'autorise. En cas de flutter auriculaire ou tachycardie atriale persistante, l'ablation par radiofréquence est privilégiée [20].

L'identification d'un facteur infectieux à l'admission ou en cours d'hospitalisation est un facteur de très mauvais pronostic. La porte d'entrée n'est pas toujours identifiée et peut correspondre chez certains patients à une translocation bactérienne favorisée par le bas débit cardiaque et l'augmentation de la pression

veineuse. Chez les patients traités par époprosténol IVSE, il faut systématiquement rechercher une infection de cathéter tunnélisé. La prise en charge d'un facteur infectieux déclenchant ou aggravant un tableau de défaillance ventriculaire droite ne doit souffrir d'aucun retard de prise en charge.

L'insuffisance ventriculaire droite s'accompagne exceptionnellement d'un tableau de détresse respiratoire aiguë. Certains patients peuvent présenter une hypoxémie profonde soit en cas d'ouverture de foramen ovale, soit dans certaines formes particulières d'HTAP telles que le syndrome d'Eisenmenger, la maladie veino-occlusive ou l'association d'une HTP disproportionnée à un emphysème ou autre type d'atteinte parenchymateuse. Généralement, l'hypoxémie sévère est relativement bien tolérée par le patient. Cette hypoxémie doit être corrigée au mieux en ventilation spontanée. En cas de détresse respiratoire aiguë liée à une autre cause que l'HTAP telle qu'une pneumopathie infectieuse, le recours à la ventilation invasive doit dans la mesure du possible être évité risquant d'aboutir à une aggravation de la défaillance ventriculaire droite puis au collapsus postintubation.

Optimisation de la précharge du VD

Sur un plan physiologique, la performance cardiaque ne dépend pas seulement de la postcharge, de la contractilité et de la fréquence cardiaque, mais également de la précharge. Des revues récentes ont souligné l'importance d'optimiser la volémie et donc la précharge des sujets souffrant d'HTAP mais ont également souligné le faible nombre d'études sur ce thème [18, 21]. Optimiser la précharge doit permettre d'optimiser la postcharge et de diminuer l'importance de l'éventuelle insuffisance tricuspide associée à la maladie, et donc d'améliorer l'hémodynamique globale de ces patients. Aussi bien l'hypervolémie que l'hypovolémie sont délétères pour le patient souffrant d'HTAP, l'objectif étant de trouver un état d'équilibre souvent difficile à apprécier. Dans la grande majorité des cas un patient souffrant d'HTAP et pris en charge pour une décompensation cardiaque droite présente une hypervolémie. Contrairement à la défaillance ventriculaire droite sur cœur sain, la clé de la prise en charge de ces patients repose donc sur un traitement diurétique, afin d'obtenir une balance hydrique négative, qui peut parfois être suffisant pour traiter l'épisode de décompensation cardiaque.

Optimisation du débit cardiaque et de la pression artérielle systémique

La nécessité de recourir à l'utilisation des amines et un facteur de mauvais pronostic. Chez les patients les plus sévères avec dysfonction systolique du ventricule droit et bas débit cardiaque leur utilisation est néanmoins nécessaire, les diurétiques seuls ne permettant pas d'obtenir une diurèse suffisante du fait d'une hypoperfusion rénale. Le traitement de choix reste naturellement les agonistes ß1 adrénergiques (dobutamine) qui permettent d'augmenter la contractilité myocardique et de diminuer la postcharge du VG. Son utilisation peut néanmoins précipiter chez les patients les plus sévères une hypotension systémique favorisée par son effet vasodilatateur périphérique et l'utilisation concomitante des diurétiques.

En cas d'hypotension systémique soit présente d'emblée à la prise en charge, soit provoquée par l'utilisation de la dobutamine et des diurétiques, la norépinephrine est le traitement de choix pour restaurer la pression artérielle et donc la perfusion coronarienne et des organes périphériques notamment rénaux.

Réduction de la postcharge ventriculaire droite

L'intervention la plus importante dans la prise en charge de ces patients est de réduire au mieux et dans la mesure du possible la postcharge du VD. Les moyens et les possibilités d'y parvenir vont dépendre du type d'hypertension pulmonaire et des marges thérapeutiques encore disponibles chez le patient admis pour défaillance ventriculaire droite.

La première démarche à effectuer est de rechercher une origine postembolique à l'hypertension pulmonaire puisqu'il s'agit de la seule forme éventuellement accessible à un traitement chirurgical qui peut être discuté dans l'urgence ou la semi-urgence en cas de défaillance ventriculaire droite. L'endartériectomie pulmonaire réalisée dans ce cas est à distinguer de l'embolectomie pulmonaire puisqu'il s'agit, chez ces patients avec cœur pulmonaire chronique postembolique (CPC-PE) non pas de thrombus frais mais de tissu fibreux adhérent à l'endothélium vasculaire pulmonaire. La décision d'une intervention chirurgicale doit tenir compte de la localisation anatomique des séquelles postemboliques qui doivent être accessibles à la chirurgie. Pour des lésions plus distales, le risque d'échec et donc de mortalité postopératoire devient trop élevé notamment chez les patients en défaillance ventriculaire droite avec très hauts niveaux de résistance vasculaire pulmonaire [22].

Pour les HTAP du groupe 1, la diminution de la postcharge du VD repose essentiellement sur l'utilisation des traitements spécifiques de l'HTAP ciblés sur la dysfonction endothéliale. Chez les patients chez qui la défaillance ventriculaire droite est inaugurale du diagnostic d'HTAP avec donc une dyspnée classe fonctionnelle IV de la NYHA, il est désormais recommandé d'utiliser en première ligne les différentes

classes thérapeutiques disponibles en combinaison incluant un analogue de la prostacycline par voie IVSE ou éventuellement SC continue [23, 24]. L'introduction de ce type de traitement exige une expertise et doit donc se faire dans un centre spécialisé dans la prise en charge de l'HTAP. Pour les patients déjà traités pour l'HTAP, il sera envisagé au cas par cas possibilité d'un renforcement du traitement spécifique de l'HTAP. Si celui-ci est déjà optimal, seule la possibilité d'une greffe pulmonaire ou cardiopulmonaire peut être envisageable.

Il ne faut pas méconnaître par ailleurs l'intérêt d'un traitement immunosuppresseur à réaliser en urgence dans les cas très particuliers d'HTAP associée à un lupus ou une connectivite mixte. L'atteinte vasculaire pulmonaire peut être inaugurale avec une évolution parfois subaiguë et un tableau d'installation rapide de défaillance cardiaque droite éventuellement associée à un épanchement péricardique en rapport avec la gravité de l'HTAP et favorisé par la pathologie auto immune. Le bilan immunologique doit donc être systématique dans le bilan étiologique d'une défaillance ventriculaire droite inaugurale d'une HTAP. L'initiation d'un traitement immunosuppresseur associant corticothérapie avec bolus à la phase initiale associée à des bolus de cyclophosphamide permet en association avec le traitement spécifique de l'HTAP d'obtenir des résultats parfois spectaculaires voire même une réversibilité de l'atteinte vasculaire pulmonaire, ce qui est exceptionnel dans cette maladie [25, 26].

Monitorage des patients souffrant d'HTAP en défaillance ventriculaire droite

Le monitorage de la fonction cardiaque, de la précharge et de la postcharge du ventricule droit est un élément essentiel pour la prise en charge de ces patients qui reste malgré tout sous-évalué. Peu ou pas d'études se sont intéressées à l'évaluation des techniques modernes de monitorage hémodynamique en réanimation dans cette situation de défaillance ventriculaire droite.

L'utilisation de méthode invasive comme la swann ganz qui caractérise au mieux l'état hémodynamique d'un patient souffrant d'HTAP est peu utilisée en pratique courante du fait d'un risque infectieux et rythmique jugé trop important chez ces patients d'une grande fragilité. Par ailleurs, une étude rétrospective récente rapportant l'expérience d'un centre de compétence américain n'a pas retrouvé de gain en termes de survie en unité de soins intensifs à un monitorage hémodynamique par cathétérisme artériel pulmonaire dans un collectif de 99 patients porteurs d'HTAP admis pour insuffisance cardiaque aiguë [27].

Le monitorage de ces patients repose donc essentiellement sur le suivi des fonctions rénales, hépatiques, neurologique et de la TA systémique qui reflète indirectement la fonction cardiaque et la perfusion tissulaire. L'échographie cardiaque peut avoir une certaine utilité notamment pour évaluer la fonction ventriculaire droite et l'interdépendance VD-VG avant et après mise en route des traitements déplétifs et inotropes. Des paramètres tels que le TAPSE, l'one S ou l'indice de Tei ont montré être des facteurs pronostiques chez les patients souffrant d'HTAP. Plus récemment a été montré que le temps d'éjection systolique du ventricule gauche mesuré par tonométrie pouvait être un indice pronostique chez les patients admis aux soins intensifs [28].

La transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire

La transplantation pulmonaire représente l'ultime recours en cas d'HTAP sévère avec insuffisance ventriculaire droite réfractaire malgré une prise en charge médicale optimale. La transplantation bipulmonaire est désormais le type de transplantation largement privilégiée dans l'HTAP, le VD pouvant récupérer sa fonction après la transplantation éventuellement après un temps postopératoire d'assistance circulatoire. La transplantation cardio-pulmonaire reste néanmoins nécessaire pour des patients avec une cardiopathie congénitale complexe à l'origine de l'HTAP [29]. La mortalité précoce est plus élevée chez les patients souffrant d'HTAP en comparaison aux autres populations de patients pouvant bénéficier de transplantation pulmonaire (20 à 30 % la première année). Depuis septembre 2006 pour la transplantation cardio-pulmonaire et juillet 2007 pour la transplantation pulmonaire, il peut être demandé chez les patients présentant une défaillance ventriculaire droite réfractaire engageant le pronostic vital à court terme, un accès prioritaire national à la greffe pour une durée de huit jours renouvelable une fois après avis et accord d'experts mandatés par l'agence de biomédecine. Ce programme de « super-urgence » a considérablement amélioré le pronostic des patients éligibles sur liste de transplantation et présentant un tableau de défaillance ventriculaire droite. De façon plus générale, il a permis de réduire très significativement la mortalité sur liste de transplantation de ces patients.

Par ailleurs, nous avons désormais la possibilité d'utiliser pour les patients les plus sévères une assistance circulatoire en préopératoire durant la période d'attente de la transplantation demandée en super-urgence. Cette procédure, non dénuée de risque chez des patients très fragiles, est mise en place chez des patients sélectionnés pour lesquels la défaillance cardiaque et circulatoire persiste malgré la prise en charge optimale.

L'hémoptysie chez le patient souffrant d'HTAP

L'hémoptysie est une complication classique de l'HTAP qui peut potentiellement mettre en jeu le pronostic vital à court terme du patient souffrant d'HTAP, du fait de la fragilité du terrain sous-jacent et du volume parfois abondant.

Dans la très grande majorité des cas, l'hémoptysie est la conséquence d'une hypervascularisation bronchique ou extrabronchique favorisée par une augmentation de calibre des vaisseaux et une néovascularisation de la circulation bronchique aboutissant à un aspect pseudo-angiomateux. Les formes d'hypertension pulmonaire se compliquant le plus fréquemment d'hémoptysie sont l'hypertension pulmonaire postembolique, le syndrome d'Eisenmenger et l'HTAP idiopathique ou héritable en particulier associé à une mutation BMPR2. L'obstruction vasculaire pulmonaire par un processus thromboembolique ou par de la thrombose *in situ* favorise probablement la réouverture de shunts physiologiques entre la circulation systémique bronchique et la circulation pulmonaire.

Comme toute prise en charge d'hémoptysie, l'artériographie embolisation bronchique est le traitement de choix avec une indication qui doit être discutée pour des volumes même modérés d'hémoptysie étant donné la fragilité du terrain sous-jacent. Cette procédure permet un contrôle immédiat de l'hémoptysie dans la plupart des cas. En revanche, le risque de récidive à moyen terme est élevé. Pour ces raisons, la survenue d'hémoptysie menaçante à répétition peut faire porter l'indication d'une inscription sur liste de transplantation indépendamment de la sévérité hémodynamique. Dans ce cadre précis, certains patients ont pu être transplantés en « super-urgence » devant une hémoptysie de grande abondance insuffisamment contrôlée.

Cas particuliers d'HTP en réanimation

HTP et insuffisance respiratoire aiguë

L'hypertension pulmonaire est une complication relativement fréquente des insuffisances respiratoires chroniques obstructive ou restrictive avec un retentissement sur le pronostic fonctionnel et vital de ces patients (groupe 3 des hypertensions pulmonaires, tableau 177.1). Cette hypertension pulmonaire peut s'acutiser à l'occasion d'une décompensation respiratoire aiguë et aboutir à des signes de défaillance ventriculaire droite. La prise en charge de ces patients repose sur la correction de l'hypoxémie et de l'hypercapnie associée à un traitement symptomatique de l'insuffisance ventriculaire droit nécessitant le plus souvent un traitement déplétif éventuellement associé à un support inotrope positif. L'intérêt de l'utilisation des traitements spécifiques dans cette indication n'a jamais été démontré. L'effet vasodilatateur de ces thérapeutiques peut aggraver les rapports ventilation/perfusion et aboutir à une aggravation de l'hypoxémie.

HTAP et grossesse

L'accroissement du volume sanguin et du débit cardiaque observé pendant toute la grossesse, mais également l'augmentation de la volémie qui suit habituellement l'accouchement, sont le plus souvent mal tolérés chez les patientes souffrant d'HTAP. Une aggravation de l'HTAP est habituellement observée entre la 20^{e} et la 24^{e} semaine de gestation, quand les modifications hémodynamiques liées à la grossesse sont maximales [30]. Le taux de mortalité maternelle rapporté actuellement dans la littérature varie entre 12 % et 33 % selon les études et le type d'HTAP [31–33]. La majorité des décès surviennent pendant la période du post-partum, principalement au cours du mois qui suit l'accouchement. Il ressort des différentes études que la gravité de l'HTAP, qu'un diagnostic et qu'une prise en charge tardifs de l'HTAP et qu'un accouchement sous anesthésie générale constituent des facteurs de risque indépendants de mortalité maternelle. De façon générale, la grossesse est donc contre-indiquée chez les patientes souffrant d'HTAP.

Si une grossesse survient chez une patiente avec une HTAP connue ou si l'HTAP est détectée tôt pendant la grossesse, une interruption de la grossesse doit être envisagée et réalisée le plus précocement possible, de préférence durant le premier trimestre. Si le couple ne demande pas d'interruption de grossesse ou si l'HTAP est découverte tardivement, le suivi de la grossesse devra être effectué dans un centre spécialisé dans la prise en charge de l'HTAP où une approche pluridisciplinaire faisant intervenir obstétriciens, anesthésistes, pédiatres, spécialistes de l'HTAP sera proposée. Le traitement spécifique de l'HTAP devra être instauré ou optimiser au plus tôt en contre indiquant la classe des antagonistes des récepteurs de l'endothéline potentiellement tératogène. Une planification de l'accouchement est essentielle pour le bon déroulement de la grossesse et du post-partum. L'objectif, lors de la prise en charge de l'accouchement, est d'éviter l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et de maintenir la précharge ventriculaire

droite. L'accouchement par césarienne programmée vers 32-34 semaines d'aménorrhée et sous anesthésie locorégionale (périrachianesthésie combinée pour un meilleur bloc sensitif) est actuellement proposé dans la quasi-totalité des cas [33]. Il présente en effet l'avantage de se dérouler pendant la journée et permet d'éviter le risque d'un accouchement par césarienne en urgence en plein travail et l'instabilité hémodynamique qui pourrait en découler. Une surveillance continue peropératoire par ECG, oxymétrie de pouls et un monitorage de la pression artérielle par voie sanglante sont toujours conseillés au moment de l'accouchement.

La période du post-partum est le moment le plus critique en raison du risque majeur de poussée aiguë d'HTAP. Les recommandations actuelles proposent de poursuivre une surveillance maternelle étroite pendant au moins 72 heures post-partum dans une unité de soins intensifs. Le NO inhalé et l'époprosténol intraveineux peuvent être utilisés en cas de poussée d'HTAP du post-partum associés au traitement symptomatique de la défaillance ventriculaire droite.

HTAP et chirurgie

L'HTP est facteur de risque indépendant de morbimortalité péri opératoire. Les modifications et contraintes hémodynamiques imposées durant l'anesthésie peuvent favoriser une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et/ou une aggravation de la fonction ventriculaire droite qui peut aboutir à une décompensation de l'HTP. Selon les études, le risque de mortalité péri opératoire se situe entre 7 et 18 % et les risques de morbidité entre 14 et 42 % [34–36]. Les risques liés à l'HTAP sont la présence d'une dysfonction ventriculaire droite en préopératoire, la classe fonctionnelle NYHA et altération de la tolérance à l'exercice. Les risques liés à la chirurgie sont le type de chirurgie (chirurgie cardiothoracique à haut risque), la durée de l'anesthésie et le caractère urgent de l'intervention.

Ces données incitent éviter de procéder à une intervention chirurgicale dans l'urgence sauf en cas de force majeure et d'éviter toute intervention chirurgicale de complaisance. Si la chirurgie peut être programmée, une prise en charge multidisciplinaire s'impose afin de réduire au maximum les risques de morbimortalité. En période préopératoire, les patients sont réévalués sur le plan hémodynamique afin d'optimiser la volémie du patient ainsi que le traitement spécifique de l'HTAP en cas de facteurs de mauvais pronostic. L'anesthésie locorégionale est privilégiée à l'anesthésie générale dans la mesure du possible afin d'éviter l'assistance respiratoire qui majore les contraintes hémodynamiques imposées au VD. Enfin, en cas d'HTAP sévère, un monitorage hémodynamique per- et postopératoire s'impose avec une surveillance systématique en soins intensifs ou réanimation durant les 72 premières heures postopératoires immédiates au minimum, la majorité des complications liées à l'HTAP survenant durant cette période.

Conclusion

Les situations aiguës mettant en jeu le pronostic vital à court terme des patients souffrant d'HTAP sont fréquentes mais souvent difficiles à anticiper. La défaillance ventriculaire droite demeure la première cause de décès de ces patients et reste un domaine pour lequel des études sont nécessaires dans le but d'optimiser sa prise en charge et son monitorage. Ces dernières années ont néanmoins été marquées par la mise en place et le développement de méthodes thérapeutiques innovantes telles que l'assistance circulatoire et la possibilité d'un accès prioritaire à la greffe pour les patients souffrant de défaillance ventriculaire droite réfractaire et éligibles sur liste de transplantation.

Références

[1] Chin K.M., Rubin L.J. Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Apr 22;51(16):1527–1538.

[2] Sztrymf B., Souza R., Bertoletti L., et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2010 Jun;35(6):1286–1293.

[3] Hoeper M.M., Bogaard H.J., Condliffe R., et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42–D50.

[4] Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I., et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D34–D41.

[5] Sitbon O., Humbert M., Jais X., et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005 Jun 14;111(23):3105–3111.

[6] Montani D., Coulet F., Girerd B., et al. Pulmonary hypertension in patients with neurofibromatosis type I. *Medicine (Baltimore).* 2011 May;90(3):201–211.

[7] Humbert M., Lau E.M., Montani D., et al. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2014 Dec 9;130(24):2189–2208.
[8] Barst R.J., Rubin L.J., Long W.A., et al. A comparison of continuous intravenous époprosténol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1996 Feb 1;334(5):296–301.
[9] Sitbon O., Humbert M., Nunes H., et al. Long-term intravenous époprosténol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Aug 21;40(4):780–788.
[10] Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J., et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002 Mar 21;346(12):896–903.
[11] Channick R., Badesch D.B., Tapson V.F., et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a placebo-controlled study. *J Heart Lung Transplant.* 2001 Feb;20(2):262–263.
[12] McLaughlin V.V., Sitbon O., Badesch D.B., et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2005 Feb;25(2):244–249.
[13] Galie N., Olschewski H., Oudiz R.J., et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008 Jun 10;117(23):3010–3019.
[14] Pulido T., Rubin L.J., Simonneau G. Macitentan and pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2014 Jan 2;370(1):82–83.
[15] Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A., et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005 Nov 17;353(20):2148–2157.
[16] Ghofrani H.A., Simonneau G., Rubin L.J. Riociguat for pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013 Dec 5;369(23):2268.
[17] Vonk-Noordegraaf A., Haddad F., Chin K.M., et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D22–D33.
[18] Hoeper M.M., Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Nov 15;184(10):1114–1124.
[19] Tongers J., Schwerdtfeger B., Klein G., et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2007 Jan;153(1):127–132.
[20] Olsson K.M., Nickel N.P., Tongers J., et al. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 1;167(5):2300–2305.
[21] Price L.C., Wort S.J., Finney S.J., et al. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit Care.* 2010;14(5):R169.
[22] Jais X., Dartevelle P., Parent F., et al. Postembolic pulmonary hypertension. *Rev Mal Respir.* 2007 Apr;24(4 Pt 1):497–508.
[23] Sitbon O., Jais X., Savale L., et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J.* 2014 Jun;43(6):1691–1697.
[24] Galie N., Corris P.A., Frost A., et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D60–D72.
[25] Jais X., Launay D., Yaici A., et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum.* 2008 Feb;58(2):521–531.
[26] Chen Y., Guo L., Li Y., et al. Severe pulmonary arterial hypertension secondary to lupus in the emergency department: proactive intense care associated with a better short-term survival. *Int J Rheum Dis.* 2014 Jun;19.
[27] Huynh T.N., Weigt S.S., Sugar C.A., et al. Prognostic factors and outcomes of patients with pulmonary hypertension admitted to the intensive care unit. *J Crit Care.* 2012 Dec;27(6):739 e7-13.
[28] Sztrymf B., Gunther S., Artaud-Macari E., et al. Left ventricular ejection time in acute heart failure complicating precapillary pulmonary hypertension. *Chest.* 2013 Nov;144(5):1512–1520.
[29] Fadel E., Mercier O., Mussot S., et al. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 Sep;38(3):277–284.
[30] Olsson K.M., Jais X. Birth control and pregnancy management in pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013 Oct;34(5):681–688.

[31] Bedard E., Dimopoulos K., Gatzoulis M.A. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J.* 2009 Feb;30(3):256–265.
[32] Weiss B.M., Zemp L., Seifert B., et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Jun;31(7):1650–1657.
[33] Jais X., Olsson K.M., Barbera J.A., et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J.* 2012 Oct;40(4):881–885.
[34] Price L.C., Montani D., Jais X., et al. Noncardiothoracic nonobstetric surgery in mild-to-moderate pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2010 Jun;35(6):1294–1302.
[35] Ramakrishna G., Sprung J., Ravi B.S., et al. Impact of pulmonary hypertension on the outcomes of noncardiac surgery: predictors of perioperative morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2005 May 17;45(10):1691–1699.
[36] Minai O.A., Venkateshiah S.B., Arroliga A.C. Surgical intervention in patients with moderate to severe pulmonary arterial hypertension. *Conn Med.* 2006 Apr;70(4):239–243.

CHAPITRE 178

Les solutés de remplissage vasculaire

F. Schortgen

L'expansion volémique représente la principale étape du traitement de l'insuffisance circulatoire dans un contexte d'hypovolémie absolue ou relative. Cette situation clinique est particulièrement fréquente en réanimation et en médecine d'urgence, puisqu'elle inclut toutes les pathologies comportant une perte liquidienne ou une vasoplégie d'origine infectieuse, inflammatoire ou médicamenteuse. Le débat sur le choix du soluté de remplissage à utiliser oppose habituellement les colloïdes aux cristalloïdes ; il persiste depuis l'extension de l'utilisation des colloïdes au cours de la Seconde Guerre mondiale. À cette époque, l'intérêt des flacons d'albumine concentrée à 25 % était l'allègement des unités mobiles de soins [1]. Afin de réduire les coûts de production, des colloïdes synthétiques ont été développés à partir des années 1950-1960, particulièrement les hydroxyéthylamidons (HEA) qui sont d'origine naturelle (amidons de maïs ou de pomme de terre). L'utilisation des HEA est rapidement devenue prépondérante dans les services de réanimation, particulièrement en Europe [2]. Les colloïdes de synthèse ont été acceptés sur les marchés pharmaceutiques à une époque où l'évaluation des médicaments n'était pas réalisée avec la même rigueur qu'aujourd'hui. Il aura fallu attendre un demi-siècle pour que des essais cliniques randomisés apportent enfin des réponses claires sur le rapport bénéfices/risques des solutés de remplissages.

Modalités d'administration des solutés de remplissage

Le remplissage vasculaire est le plus souvent un traitement d'urgence. Dans ce contexte, la voie veineuse la plus rapidement accessible est habituellement périphérique. Les principaux facteurs limitant la vitesse d'administration d'un soluté de remplissage sont : le diamètre interne et la longueur du cathéter et de la ligne de perfusion, la pression de perfusion, les résistances de la veine utilisée et la viscosité de la solution. L'utilisation d'un cathéter d'au moins 18 G (sans que le calibre soit excessif par rapport à celui de la veine) et d'une poche de pression à 300 mmHg sont deux moyens simples d'augmenter le débit de perfusion [3]. En cas de choc hémorragique ou d'obstacle au retour veineux, la voie de perfusion doit être placée de manière à faciliter le remplissage des cavités cardiaques.

Si l'objectif du remplissage vasculaire est d'augmenter le volume intravasculaire (par opposition à le maintenir), l'administration du soluté doit être rapide (« *fluid challenge*/bolus » des Anglo-saxons) et effectuée par bolus titrés en fonction de la réponse du patient. Une administration lente nécessite un volume plus important de soluté pour obtenir la même expansion volémique du fait de la diffusion liquidienne extravasculaire [4]. Une perfusion trop rapide peut également diminuer l'efficacité de l'expansion volémique par une élévation brutale de la pression hydrostatique intravasculaire qui augmentera l'extravasation du soluté.

Le volume nécessaire à administrer et sa vitesse de perfusion ne peuvent être précisément prédéterminés, car ils dépendent de l'intensité de l'hypovolémie, de l'administration concomitante d'inotropes ou de vasopresseurs et de la capacité du patient à augmenter son débit cardiaque en réponse au remplissage. La clairance des solutés de remplissage est, entre autres, influencée par la pression hydrostatique intravasculaire et la filtration rénale. Du fait de la fuite capillaire, il est probable qu'un volume plus important de solutés est nécessaire pour corriger une hypovolémie d'origine septique ou lorsqu'il existe un syndrome inflammatoire systémique [5]. Enfin, il faut tenir compte de la corpulence du patient, car le volume plasmatique en dépend ; il correspond à environ 4 % du poids du corps. Différents volumes et durées de perfusion sont proposés dans la littérature, allant de 100 mL à 1 500 mL sur 5 à 60 minutes. Aucune étude ne permet de définir la modalité optimale pour administrer ces bolus de remplissage.

L'objectif du remplissage vasculaire n'est pas le même lorsqu'il s'agit de réanimer un patient dont le pronostic vital est en jeu à la phase aiguë d'un état de choc ou lorsqu'il s'agit d'optimiser son état hémodynamique une fois la phase aiguë passée [6]. À la phase initiale de la réanimation, le remplissage peut être basé sur des objectifs cliniques simples, comme la pression artérielle avec des volumes de fluides plus importants. Pour la prise en charge initiale d'un sepsis sévère, il est par exemple suggéré d'administrer un bolus de cristalloïdes jusqu'à 20 mL/kg sur 5 à 10 minutes [7]. Par la suite, lorsqu'il s'agit de tester la réponse au remplissage, le plus souvent jugée sur l'augmentation du débit cardiaque, des volumes plus restreints peuvent être utilisés. Chez des patients ventilés ayant des critères de réponse au remplissage (patients dits « précharge-dépendants »), l'administration de 250 mL de cristalloïdes ou de 100 mL de colloïdes permet déjà une augmentation significative du débit cardiaque [8, 9]. La titration des bolus de remplissage et la diminution de leur volume sont des points essentiels pour la prévention de l'accumulation des fluides et les complications qui peuvent en résulter, principalement pulmonaires [10].

Différents types de solutés

Les solutés de remplissage sont classés selon leur pouvoir osmotique ou oncotique et selon leur structure chimique. Les solutés cristalloïdes sont des solutions salées. Les colloïdes comportent des macromolécules synthétiques ou naturelles diluées dans une solution salée.

Cristalloïdes

Ils varient par leur tonicité et par la charge négative associée au sodium. Le sérum, appelé à tort « physiologique », est isotonique, il comporte 154 mmol/L de NaCl, soit une charge chlorée excessive par rapport à celle du plasma qui n'est que d'environ 100 mmol/L. Les solutions de Ringer lactate sont en général hypotoniques avec une concentration en sodium de 130 mmol/L et une concentration en chlore de 109 mmol/L, la charge négative restante étant assurée par du lactate à 28 mmol/L. Afin de limiter l'apport de lactate qui peut majorer une acidose lactique préexistante, surtout en cas de défaillance hépatique, des solutions de Ringer acétate ont été développées. Elles sont isotoniques et comportent 140 mmol/L de sodium. Selon les solutions, la charge chlorée est de 98 ou 127 mmol/L et l'acétate (24-27 mmol/L) est associé à du malate ou à du gluconate. Les solutions de Ringer lactate ou acétate contiennent également du potassium (4-5 mmol/L) et du calcium (2-2,5 mmol/L).

Les cristalloïdes hypertoniques à 3 %, 5 % et 7,5 % ne sont pas distribués en France, mais peuvent éventuellement être reconstitués au lit du patient.

Colloïdes

Les colloïdes de synthèse dilués dans une solution salée isotonique utilisés en France sont les gélatines fluides modifiées à 3 % ou 4 % et les hydroxyéthylamidons à 6 %. Les colloïdes de synthèse dilués dans une solution cristalloïde hypertonique ne sont plus disponibles en France. Les gélatines ont un poids moléculaire d'environ 35 kDa, ce sont des produits biologiques fabriqués à partir de collagène de bœuf. Les hydroxyéthylamidons sont dérivés de l'amidon de maïs ou de pomme de terre, ils sont caractérisés par leur poids moléculaire, le nombre de radicaux hydroxyles branchés sur les atomes de carbone (degré de substitution) et la position de ces radicaux en C2 ou C6. La dégradation intravasculaire d'un hydroxyéthylamidon est d'autant plus rapide que son poids moléculaire, son degré de substitution et son ratio C2/C6 sont faibles. Depuis 2013, seuls les hydroxyéthylamidons avec un poids moléculaire moyen de 130 kDa et un degré de substitution de 0,4-0,42 restent disponibles dans l'Union européenne.

Les solutions d'albumine humaine et les plasmas viro-atténués constituent la classe des colloïdes naturels. L'albumine est disponible avec différentes concentrations : hypo-oncotique à 4 %, iso-oncotique à 5 % et hyperoncotique à 20 et 25 %.

Mécanismes d'action

Cristalloïdes

Le pouvoir d'expansion des cristalloïdes dépend de leur osmolarité. Ils n'ont aucun pouvoir oncotique et abaissent la pression oncotique plasmatique. Les cristalloïdes se distribuent rapidement dans tout le secteur extracellulaire avec une demie-vie intravasculaire estimée à 2 heures environ. Chez un sujet normovolémique, 20 à 30 % du volume administré reste dans le secteur vasculaire à la fin d'une perfusion rapide. Ce pourcentage pourrait être plus élevé chez un sujet hypovolémique en raison d'une clairance plus

faible. Les solutés salés hypertoniques provoquent un passage d'eau du secteur intracellulaire vers le secteur vasculaire, principalement à partir des cellules endothéliales, des hématies et des cellules musculaires. Leur pouvoir d'expansion volémique est ainsi augmenté par rapport aux solutions isotoniques [11].

Colloïdes

Les colloïdes augmentent le volume plasmatique en provoquant une charge oncotique et osmotique, puisqu'ils sont dilués dans une solution de NaCl. Leur pouvoir oncotique détermine leur efficacité. Il dépend de leur poids moléculaire *in vivo* (après dégradation intravasculaire en plus petites molécules), mais surtout du nombre de molécules exerçant un pouvoir oncotique et capables de mobiliser les fluides de l'interstitium vers la lumière capillaire. C'est pour cette raison qu'un colloïde polydispersé comme les HEA et de faible poids moléculaire *in vitro* mais rapidement dégradable en molécules oncotiquement actives peut avoir un pouvoir d'expansion plus important qu'un colloïde de haut poids moléculaire difficilement dégradable. Afin de ne pas être éliminées trop rapidement par la filtration rénale, ces molécules doivent garder un poids moléculaire suffisamment élevé. Le pouvoir d'expansion des colloïdes est actuellement remis en cause par certains auteurs proposant une révision de la loi de Starling détaillée ci-après dans laquelle la réabsorption des fluides interstitiels vers la lumière capillaire serait impossible [12].

Efficacité hémodynamique

Macrocirculation

L'objectif d'un remplissage vasculaire est de restaurer la perfusion des différents organes en augmentant la précharge et le débit cardiaque. Une augmentation de 10 à 15 % détermine habituellement un patient répondeur au remplissage. Le critère de jugement le plus approprié pour mesurer l'efficacité d'un soluté de remplissage est sa capacité à augmenter le volume intravasculaire, ce qui est difficile à réaliser chez un patient instable. Les données disponibles proviennent principalement d'études animales ou effectuées chez des volontaires sains. L'efficacité d'un soluté de remplissage est habituellement exprimée en rapportant l'augmentation du volume intravasculaire au volume administré. Plus un soluté est efficient, plus son volume nécessaire est faible.

D'autres mécanismes peuvent expliquer une augmentation du débit cardiaque. Il a été montré que le NaCl iso- ou hypertonique provoquait une diminution de la postcharge cardiaque, probablement par une diminution de la viscosité sanguine, et que le NaCl hypertonique, les HEA et l'albumine pouvaient avoir des propriétés inotropes positives [13–15].

Le pouvoir d'expansion des cristalloïdes isotoniques est le plus faible (augmentation du volume plasmatique/volume perfusé de 0,2 à 0,3). Parmi les colloïdes, les gélatines et l'albumine à 4 % sont des solutions hypo-oncotiques par rapport au plasma d'un sujet sain ; leur pouvoir d'expansion est inférieur à 1. Les autres colloïdes sont hyperoncotiques, ils augmentent le volume intravasculaire d'un volume supérieur à celui perfusé. L'albumine à 5 % est une solution iso-oncotique, l'augmentation du volume plasmatique est égale au volume administré. Les solutés les plus efficients sont le NaCl à 7,5 %, les colloïdes dissous dans un cristalloïde hypertonique et l'albumine à 20-25 % avec des pouvoirs d'expansion de 2,5 à 3,5.

Ces données indiquent que les volumes nécessaires pour augmenter le volume plasmatique sont très différents d'un soluté à l'autre. Le volume nécessaire de cristalloïdes isotoniques serait en théorie 3 fois plus important que le volume d'une gélatine ou de l'albumine à 4 %, 6 fois plus important que le volume d'un HEA et 14 fois plus important que le volume de l'albumine à 20 %. De telles différences ne sont jamais retrouvées en pratique clinique. De larges essais cliniques randomisés comparant en aveugle un remplissage vasculaire par cristalloïde isotonique à un colloïde (albumine à 4 % ou hydroxyéthylamidons 130/0,40-42), chez des patients de réanimation avec ou sans sepsis, montrent que le volume de cristalloïdes administré était 1 à 1,4 fois supérieur à celui des colloïdes [16–18].

L'efficacité des solutés de remplissage dépend de leur capacité à mobiliser les fluides intracellulaires (pression osmotique) ou interstitiels (pression oncotique) et à rester dans le secteur intravasculaire. La filtration transendothéliale de la lumière capillaire vers l'interstitium est classiquement décrite par la loi de Starling :

$Jv = Kf\,[(P_c - P_i) - \sigma\,(\Pi c - \Pi i)]$

où Jv : flux transcapillaire par unité de temps ; Kf : coefficient de filtration incluant la perméabilité hydraulique et la surface d'échanges ; σ : coefficient de réflexion aux macromolécules ; P_c : pression hydrostatique intracapillaire ; P_i : pression hydrostatique interstitielle ; Π_c : pression oncotique intracapillaire ; Π_i : pression oncotique interstitielle.

La filtration est d'autant plus importante que la pression hydrostatique intracapillaire est élevée et le gradient de pression oncotique transpariétal bas. En présence d'une inflammation systémique, la perméabilité de la membrane aux macromolécules augmente (baisse du coefficient de réflexion), diminuant le gradient oncotique. La fuite des macromolécules dans l'interstitium peut ainsi diminuer l'efficacité des colloïdes [19]. Les effets du glycocalyx dans le maintien du gradient oncotique et sur la perméabilité endothéliale ont récemment été suggérés [12, 20]. Le glycocalyx est une structure riche en glucides qui tapisse l'endothélium vasculaire. Sa structure d'accroche est composée de protéoglycanes et de glycoprotéines de haut poids moléculaire. Certains auteurs suggèrent que c'est le gradient de pression oncotique au travers du glycocalyx et non de la paroi capillaire dans son ensemble qui détermine la filtration. La sous-couche du glycocalyx, au contact des cellules endothéliales, serait dénuée de protéines avec une pression oncotique très faible. Ainsi, en l'absence de gradient de pression oncotique, la réabsorption des fluides de l'interstitium vers la lumière capillaire serait impossible [12]. Cette théorie récente sur la révision de la loi de Starling remet donc en cause la supériorité du pouvoir d'expansion des colloïdes et leur capacité à mobiliser les fluides interstitiels. En intégrant le glycocalyx comme partie prenante du volume sanguin, elle remet également en cause les résultats des études mesurant les variations de volume plasmatique après remplissage basées sur l'hémodilution. En effet, le glycocalyx est considéré comme un élément non circulant (absence d'hématie) du volume plasmatique. Sa compaction lors du remplissage augmenterait artificiellement le volume de distribution des hématies. Ceci pourrait également expliquer pourquoi les essais cliniques récents ne retrouvent pas de différence majeure entre les volumes de colloïdes et de cristalloïdes administrés. Au cours du sepsis, le glycocalyx est détruit, ce qui participerait à l'augmentation de la perméabilité endothéliale [21, 22].

Microcirculation

La capacité des colloïdes et des cristalloïdes à restaurer la microcirculation a été étudiée dans de nombreux travaux expérimentaux utilisant des modèles d'ischémie-reperfusion ou de sepsis. L'interprétation de la qualité de la microcirculation doit évidemment tenir compte de l'effet du soluté testé sur la restauration de l'hémodynamique systémique, ce qui n'est pas toujours le cas. Il a été observé que l'administration d'un colloïde de synthèse ou d'albumine améliore les débits sanguins régionaux et la pression partielle en oxygène intratissulaire, diminue la perméabilité endothéliale et l'apoptose, limite l'activation des polynucléaires et l'expression des molécules d'adhésion [23–27]. Ces effets bénéfiques pourraient être liés à une réduction de l'œdème interstitiel et/ou à une action des colloïdes sur l'activation endothéliale et la préservation du glycocalyx [25]. Les résultats expérimentaux sont cependant discordants, ce qui rend incertaine la supériorité des colloïdes sur la restauration de la microcirculation et la modulation de l'inflammation [28]. Des effets anti-inflammatoires ont également été retrouvés avec les solutés salés hypertoniques [29]. Les données cliniques sont beaucoup plus rares ; avant d'étudier l'impact du type de soluté de remplissage, l'effet de l'expansion volémique en elle-même sur la restauration de la microcirculation reste à étudier [30].

Effets secondaires des solutés de remplissage

Effets secondaires liés à l'expansion volémique

Le risque d'un remplissage rapide est une augmentation brutale de la pression hydrostatique dans la lumière du capillaire pulmonaire avec apparition d'un œdème pulmonaire. Ce risque est particulièrement important lorsqu'il existe une augmentation de la perméabilité endothéliale, car le gradient de pression oncotique ne peut plus exercer son rôle de frein à la filtration [31]. Chez les patients ventilés pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), l'excès de remplissage est responsable d'une dépendance plus prolongée au ventilateur [32]. Dans une logique d'épargne liquidienne, chez ces patients à haut risque d'aggraver leur fonction pulmonaire, il paraît souhaitable de limiter le volume des bolus de remplissage afin de titrer au plus juste le volume nécessaire et suffisant. Le remplissage vasculaire peut paradoxalement majorer l'hypoxie tissulaire par plusieurs mécanismes. L'hémodilution qu'il entraîne diminue le transport en oxygène et l'accumulation d'eau extravasculaire peut entraver la diffusion de l'oxygène [24]. L'apparition d'une congestion veineuse diminue la pression de perfusion viscérale et peut, par exemple, provoquer une dysfonction rénale [33]. Enfin, le syndrome compartimental abdominal est l'une des complications d'un remplissage massif [34]. L'hypoalbuminémie induite par la dilution interfère avec la cinétique des médicaments dont l'activité dépend de leur fraction libre. L'hypoalbuminémie peut augmenter l'activité des médicaments fortement liés, ce qui peut représenter un avantage lorsqu'il s'agit d'un antibiotique, ou majorer le risque de toxicité pour les substances à faible marge thérapeutique [35].

Effets secondaires liés aux types de solutés

Des effets secondaires spécifiques à chacune des classes de solutés de remplissage ont été décrits, principalement avec l'utilisation des colloïdes synthétiques [36].

Des ***réactions anaphylactiques*** ont été rapportées avec tous les colloïdes [37]. Aucune étude d'incidence n'est disponible chez des patients traités en réanimation pour insuffisance circulatoire aiguë. Chez les patients d'anesthésie, l'incidence la plus élevée est retrouvée avec l'utilisation des dextrans et des gélatines.

Paradoxalement, des colloïdes utilisés pour restaurer la perfusion rénale ont été incriminés dans la genèse d'***insuffisances rénales aiguës***. Un mécanisme hémodynamique lié aux propriétés hyperoncotiques de certains colloïdes (HEA, dextrans, albumine à 20-25 %) peut expliquer une baisse de la filtration glomérulaire, particulièrement lorsqu'il existe une déshydratation [38, 39]. En effet, la filtration glomérulaire étant déterminée par la loi de Starling, une augmentation de la pression oncotique intracapillaire plus importante que l'augmentation de la pression hydrostatique aboutit à une baisse de la pression de filtration glomérulaire. Un deuxième mécanisme de toxicité tubulaire de type « néphrose osmotique » a été décrit après perfusion de dextrans et d'hydroxyéthylamidons chez l'homme [40–42] et après administration de gélatines mais uniquement chez l'animal [43]. La toxicité rénale des hydroxyéthylamidons a initialement été démontrée chez les donneurs d'organes et les patients réanimés pour un sepsis sévère avec l'utilisation de solutions d'HEA de haut poids moléculaire (200 kDa) et fortement substitués (0,6-0,5) [40, 44, 45]. Cette toxicité a été par la suite confirmée chez des patients de réanimation, avec ou sans sepsis, malgré l'utilisation de solutions plus rapidement dégradables (HEA 130/0,40-0,42) [16, 17]. Des données provenant d'études d'observation retrouvent une association forte entre l'utilisation des gélatines et le risque d'insuffisance rénale aiguë, comparé aux cristalloïdes [46]. En l'absence d'étude randomisée comparative, la tolérance rénale des gélatines reste incertaine. De plus, des données cliniques et expérimentales suggèrent fortement que la filtration rénale de macromolécules, quelle que soit leur nature chimique, entraîne des lésions de néphrose osmotique et donc un risque d'insuffisance rénale aiguë [47, 48].

L'utilisation de volumes importants de sérum « physiologique » peut induire une ***acidose hyperchlorémique*** postopératoire, car sa concentration en chlore est beaucoup plus élevée que la concentration du milieu extracellulaire (154 mmol/L) [49]. Selon le modèle de Stewart, l'augmentation de la concentration en chlore, négativement chargé, aboutit à une libération d'ions H^+ à partir de l'eau. Les solutions de Ringer ne provoquent pas d'acidose, car elles comportent une charge chlorée plus physiologique. L'apparition d'une acidose par excès de chlore peut également être induite par la perfusion de colloïdes dilués dans du sérum « physiologique ». Expérimentalement, lorsqu'une charge chlorée supraphysiologique est perfusée dans l'artère rénale, cela provoque la mise en jeu du rétrocontrôle tubulo-glomérulaire par la stimulation du cotransporteur Na-K-2Cl au niveau de la *macula densa*. Il en résulte une vasoconstriction prérénale et une augmentation de la réponse rénale aux vasoconstricteurs (endogènes ou exogènes) [50, 51]. Cependant, chez des animaux septiques, un remplissage par sérum « physiologique » n'entraîne pas de vasoconstriction rénale [52]. À ce jour, les données cliniques montrant une toxicité rénale liée à une charge chlorée excessive chez les patients de réanimation ne sont qu'observationnelles [53]. La forte corrélation retrouvée entre hyperchlorémie et insuffisance rénale aiguë ou mortalité est avancée comme un élément démontrant la toxicité du chlore [53, 54]. Il faut cependant rappeler que l'insuffisance rénale en elle-même est une cause d'acidose hyperchlorémique et l'on peut donc s'interroger sur le lien de causalité. Si la plupart des études montrent une réduction de l'acidose avec les solutions de Ringer lactate ou acétate, les conséquences cliniques restent à ce jour encore peu claires et plusieurs effets bénéfiques de l'acidose métabolique ont été rapportés en réanimation [55]. De plus, les solutions balancées comportent également des inconvénients : l'apport de lactate et de potassium, mais surtout le risque d'accumulation d'acétate avec ses effets isotropes négatifs et vasodilatateurs [56–58]. Ces solutions balancées utilisant un tampon précurseur du bicarbonate ont été développées du fait des difficultés de fabrication des solutions de bicarbonate et de leur coût. Des essais cliniques comparant le bicarbonate au sérum « physiologique » ont pu être réalisés au cours de la chirurgie cardiaque. Aucun ne retrouve de supériorité du bicarbonate et l'un d'entre eux a même dû être stoppé prématurément pour une surincidence d'insuffisances rénales aiguës [59, 60].

Le remplissage vasculaire peut provoquer des ***modifications de l'hémostase***, particulièrement quand il est abondant [61]. Alors que les cristalloïdes ont un effet procoagulant, un effet « anticoagulant » a été décrit avec tous les colloïdes (excepté les plasmas). Les dextrans et les hydroxyéthylamidons sont les plus fréquemment mis en cause avec notamment une baisse des facteurs VIII et von Willebrand qui peut être associée à des complications hémorragiques. Comme pour l'insuffisance rénale, les anomalies de l'hémostase et les hémorragies après perfusion d'un hydroxyéthylamidon sont des effets de classe qui concernent toutes les générations de solutions d'HEA. Ces complications hémorragiques s'accompagnent d'une fréquence accrue des besoins transfusionnels et même d'une surmortalité au cours du sepsis [62–64].

Les HEA majorent le risque d'***insuffisance hépatique***. Des anomalies histologiques, avec une aggravation de l'hypertension portale, avaient été rapportées chez des patients cirrhotiques recevant un volume important d'HEA de haut poids moléculaire [65]. Ce risque a été confirmé avec les solutions de dernière génération dans l'étude randomisée « CHEST » montrant plus d'acquisition de défaillance hépatique chez les patients de réanimation recevant l'HEA 130/0,4 comparé au sérum « physiologique » [16].

Chez les patients cérébro-lésés, le remplissage vasculaire par une solution hypotonique peut augmenter l'œdème cérébral et majorer l'***hypertension intracrânienne.*** En cas de rupture de la barrière hémato-encéphalique, l'extravasation de macromolécules peut également augmenter la pression intracrânienne. Ces deux mécanismes expliquent la surmortalité liée à l'utilisation de l'albumine chez les traumatisés crâniens [66].

Le ***prurit*** est un effet secondaire classique des HEA, lié à leur accumulation cutanée. Il est décrit comme intense, diffus, prolongé et difficile à traiter [16, 67].

Critères de choix des solutés

Malgré leurs caractéristiques pharmacologiques favorables en termes d'expansion volémique, plusieurs essais randomisés de grande ampleur concluent à l'absence de supériorité des colloïdes, albumine à 4 % et HEA, sur la survie des patients de réanimation par rapport aux cristalloïdes [16–18, 44]. Une seule étude randomisée retrouve une meilleure survie à J90 des patients réanimés avec des colloïdes par rapport aux cristalloïdes [68]. Le dessin non aveugle, le libre choix des solutés parmi les colloïdes ou les cristalloïdes, la longueur de l'essai et la non-comparabilité des groupes à l'inclusion rend difficile l'interprétation de ce résultat. Les essais utilisant un HEA démontrent une toxicité accrue de ces produits se traduisant par une surmortalité [69]. Sur la base de ces résultats, l'utilisation des HEA a été interdite chez les patients de réanimation par l'*European Medicine Agency* et la *Food and Drug Administration* en 2013. Si l'utilisation des HEA en période périopératoire reste possible, leur sécurité reste à démontrer. Une étude de cohorte publiée en 2014 et ayant une puissance suffisante en appariant 30 000 patients managés avec au sans HEA au cours d'une chirurgie non cardiaque retrouve les mêmes effets secondaires que ceux mis en évidence en réanimation [70].

Concernant les autres colloïdes de synthèse, gélatines et dextrans, un travail d'experts de l'*European Society of Intensive Care Medicine* souligne l'absence d'évaluation adéquate de ces produits, ne permettant pas de garantir leur sécurité, et recommande une utilisation préférentielle des cristalloïdes en réanimation [71].

L'albumine est un soluté de remplissage particulier, car comportant deux effets indissociables : expansion volémique et correction de l'hypoalbuminémie.

Utilisée pour corriger une hypovolémie, l'albumine à 4 % testée dans l'étude « SAFE » n'améliore pas le pronostic des patients de réanimation par rapport au sérum « physiologique ». Après ajustement, une meilleure survie dans le sous-groupe des patients traités pour un sepsis est cependant retrouvée [18, 72]. Ce résultat favorable d'une expansion volémique par l'albumine à 4 % au cours du sepsis doit donc être confirmé par un nouvel essai. Deux essais randomisés ont par la suite testé l'intérêt de l'albumine au cours du sepsis sévère et du choc septique, mais après une phase initiale de réanimation comportant réhydratation et expansion volémique. L'albumine à 20 % était ici utilisée pour ses propriétés antioxydantes et modulatrices de l'inflammation avec pour objectif la correction de l'hypoalbuminémie [23]. Le premier essai, français, incluant 800 patients en choc septique ne retrouve pas de différence sur la survie [73]. Le deuxième, italien, incluant 1 800 patients avec un sepsis sévère ou un choc septique ne montre pas non plus de bénéfice de l'albumine sur la survie des patients [74]. Une méta-analyse regroupant les essais testant l'albumine comme soluté de remplissage ou pour corriger l'hypoalbuminémie au cours du sepsis conclut à une bonne tolérance de l'albumine mais à son absence d'efficacité en termes de réduction de la mortalité [75].

Les études menées sur l'albumine chez les patients cirrhotiques ne s'appliquent pas aux patients traités en réanimation. Les indications classiquement reconnues de l'albumine hyperoncotique sont le syndrome hépatorénal en association avec un vasopresseur, l'infection spontanée du liquide d'ascite et l'évacuation d'un volume important d'ascite réfractaire [76]. Ces indications reposent cependant sur des niveaux de preuve faibles [77]. La réduction de la mortalité obtenue par une perfusion d'albumine chez les patients traités pour une infection du liquide d'ascite reste difficile à interpréter du fait de l'absence d'expansion volémique dans le groupe contrôle [78]. Après évacuation d'un volume d'ascite supérieur à 2,5 litres, l'amélioration de la tolérance hémodynamique décrite après perfusion d'albumine correspond à une baisse de l'activité rénine plasmatique sans qu'il y ait nécessairement de différence sur la tolérance clinique [79].

Au cours du choc hémorragique compliquant un polytraumatisme ou en présence d'un traumatisme crânien, l'utilisation d'un soluté salé hypertonique peut être envisagée [80, 81]. L'hypertonicité de ces solutés leur confère beaucoup d'avantages : expansion volémique rapide, épargne liquidienne, contrôle de la pression intracrânienne, modulation de l'inflammation, préservation de l'intégrité de l'endothélium

vasculaire, inotropisme cardiaque [29, 82]. Cependant, les résultats des essais cliniques dans la prise en charge des traumatisés sont décevants [83, 84].

Conclusion

Les solutés de remplissage sont des médicaments ; à ce titre, ils doivent avoir des indications, des contre-indications et une posologie. À ce jour, l'indication du remplissage et le volume à administrer restent insuffisamment définis. Ceci expose les patients aux risques d'un excès de remplissage entravant leur pronostic. Ce risque est commun à tous les solutés.

Les essais comparatifs récents confirment que les cristalloïdes peuvent être utilisés en première intention chez les patients de réanimation nécessitant une expansion volémique. Le meilleur cristalloïde en termes de tonicité et de charge chlorée reste cependant à déterminer. Les HEA sont interdits en réanimation ; les autres colloïdes de synthèse n'ont pas été suffisamment étudiés avant leur mise sur le marché pour garantir leur sécurité. La place de l'albumine reste à déterminer, son coût bien supérieur doit être compensé par un impact clinique bénéfique clair.

Références

[1] Janeway C.A., Gibson S.T., Woodruff L.M., et al. Chemical, clinical, and immunological studies on the products of human plasma fraction. VII. Concentrated human serum albumin. *J Clin Invest.* 1944;23:465–490.

[2] Schortgen F., Deye N., Brochard L. Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. *Intensive Care Med.* 2004;30:2222–2229.

[3] Stoneham M.D. An evaluation of methods of increasing the flow rate of i.v. fluid administration. *Br J Anaesth.* 1995;75:361–365.

[4] Hahn R.G., Svensen C. Plasma dilution and the rate of infusion of Ringer's solution. *Br J Anaesth.* 1997;79:64–67.

[5] Zhang H., Voglis S., Kim C.H., et al. Effects of albumin and Ringer's lactate on production of lung cytokines and hydrogen peroxide after resuscitated hemorrhage and endotoxemia in rats. *Crit Care Med.* 2003;31:1515–1522.

[6] Vincent J.L., de Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013;369:1726–1734.

[7] Dellinger R.P., Lévy M.M., Rhodes A., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165–228.

[8] Lafanechere A., Pene F., Goulenok C., et al. Changes in aortic blood flow induced by passive leg raising predict fluid responsiveness in critically ill patients. *Crit Care.* 2006;10:R132.

[9] Muller L., Toumi M., Bousquet P.J., et al. An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: the mini-fluid challenge study. *Anesthesiology.* 2011;115:541–547.

[10] Aman J., Groeneveld A.B., van Nieuw Amerongen G.P. Predictors of pulmonary edema formation during fluid loading in the critically ill with presumed hypovolemia. *Crit Care Med.* 2012;40:793–799.

[11] Drobin D., Hahn R.G. Volume kinetics of Ringer's solution in hypovolemic volunteers. *Anesthesiology.* 1999;90:81–91.

[12] Woodcock T.E., Woodcock T.M. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 2012;108:384–394.

[13] Goertz A.W., Mehl T., Lindner K.H., et al. Effect of 7.2% hypertonic saline/6% hetastarch on left ventricular contractility in anesthetized humans. *Anesthesiology.* 1995;82:1389–1395.

[14] Kumar A., Anel R., Bunnell E., et al. Preload-independent mechanisms contribute to increased stroke volume following large volume saline infusion in normal volunteers: a prospective interventional study. *Crit Care.* 2004;8:R128–R136.

[15] Walley K.R., McDonald T.E., Wang Y., et al. Albumin resuscitation increases cardiomyocyte contractility and decreases nitric oxide synthase II expression in rat endotoxemia. *Crit Care Med.* 2003;31:187–194.

[16] Myburgh J.A., Finfer S., Bellomo R., et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012;367:1901–1911.

[17] Perner A., Haase N., Guttormsen A.B., et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.4 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367:124–134.

[18] The SAFE Study Investigators. A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med.* 2004;350:2247–2256.
[19] Margarson M.P., Soni N.C. Changes in serum albumin concentration and volume expanding effects following a bolus of albumin 20% in septic patients. *Br J Anaesth.* 2004;92:821–826.
[20] Reitsma S., Slaaf D.W., Vink H., et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. Pflugers Archiv. *European journal of physiology.* 2007;454:345–359.
[21] Burke-Gaffney A., Evans T.W. Lest we forget the endothelial glycocalyx in sepsis. *Crit Care.* 2012;16:121.
[22] Salmon A.H., Satchell S.C. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability. *J Pathol.* 2012;226:562–574.
[23] Boisramé-Helms J., Boivin A., Delabranche X., et al. Albumine humaine comme traitement adjuvant du sepsis et du choc septique : mythe et réalité. *Réanimation.* 2014;23:148–158.
[24] Funk W., Baldinger V. Microcirculatory perfusion during volume therapy. A comparative study using crystalloid or colloid in awake animals. *Anesthesiology.* 1995;82:975–982.
[25] Jacob M., Bruegger D., Rehm M., et al. Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability. *Anesthesiology.* 2006;104:1223–1231.
[26] Marx G., Cobas Meyer M., Schuerholz T., et al. Hydroxyethyl starch and modified fluid gelatin maintain plasma volume in a porcine model of septic shock with capillary leakage. *Intensive Care Med.* 2002;28:629–635.
[27] Powers K.A., Kapus A., Khadaroo R.G., et al. 25 % Albumin modulates adhesive interactions between neutrophils and the endothelium following shock/resuscitation. *Surgery.* 2002;132:391–398.
[28] Anning P.B., Finney S.J., Singh S., et al. Fluids reverse the early lipopolysaccharide-induced albumin leakage in rodent mesenteric venules. *Intensive Care Med.* 2004;30:1944–1949.
[29] Oliveira R.P., Velasco I., Soriano F.G., et al. Clinical review: Hypertonic saline resuscitation in sepsis. *Crit Care.* 2002;6:418–423.
[30] Ospina-Tascon G., Neves A.P., Occhipinti G., et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010;36:949–955.
[31] Staub N.C. Pulmonary edema: physiologic approaches to management. *Chest.* 1978;74:559–564.
[32] Wiedemann H.P., Wheeler A.P., Bernard G.R., et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354:2564–2575.
[33] Legrand M., Dupuis C., Simon C., et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care.* 2013;17:R278.
[34] O'Mara M.S., Slater H., Goldfarb I.W., et al. A prospective, randomized evaluation of intra-abdominal pressures with crystalloid and colloid resuscitation in burn patients. *J Trauma.* 2005;58:1011–1018.
[35] Trull A., Hughes V., Cooper D., et al. Influence of albumin supplementation on tacrolimus and cyclosporine therapy early after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002;8:224–232.
[36] Reinhart K., Perner A., Sprung C.L., et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012;38:368–383.
[37] Laxenaire M.C., Charpentier C., Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1994;13:301–310.
[38] Moran M., Kapsner C. Acute renal failure associated with elevated plasma oncotic pressure. *N Engl J Med.* 1987;317:150–153.
[39] Schortgen F., Girou E., Deye N., et al. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med.* 2008;34:2157–2168.
[40] Cittanova M.L., Leblanc I., Legendre C., et al. Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet.* 1996;348:1620–1622.
[41] Druml W., Polzleitner D., Laggner A.N., et al. Dextran-40, acute renal failure, and elevated plasma oncotic pressure. *N Engl J Med.* 1988;318:252–254.
[42] Legendre C., Thervet E., Page B., et al. Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *Lancet.* 1993;342:248–249.
[43] Schick M.A., Isbary T.J., Schlegel N., et al. The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. *Intensive Care Med.* 2009;36:541–548.
[44] Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F., et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358:125–139.
[45] Schortgen F., Lacherade J.C., Bruneel F., et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet.* 2001;357:911–916.

[46] Bayer O., Reinhart K., Kohl M., et al. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance and patient outcomes in patients with severe sepsis – a prospective sequential analysis. *Crit Care Med.* 2012;40:2543–2551.
[47] Economidou D., Kapoukranidou D., Dimitriadis C., et al. Osmotic nephrosis due to the use of anti-adhesive membrane intraperitoneally. *Nephro Dial Transplant.* 2011;26:697–701.
[48] Economidou D., Stavrinou E., Giamalis P., et al. Acute kidney injury due to osmotic nephrosis following intraoperative placement of an intraperitoneal antiadhesive barrier. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2011;57:304–307.
[49] Scheingraber S., Rehm M., Sehmisch C., et al. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology.* 1999;90:1265–1270.
[50] Quilley C.P., Lin Y.S., McGiff J.C. Chloride anion concentration as a determinant of renal vascular responsiveness to vasoconstrictor agents. *Br J Pharmacol.* 1993;108:106–110.
[51] Wilcox C.S. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest.* 1983;71:726–735.
[52] Wan L., Bellomo R., May C.N. The effect of normal saline resuscitation on vital organ blood flow in septic sheep. *Intensive Care Med.* 2006;32:1238–1242.
[53] Yunos N.M., Bellomo R., Hegarty C., et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA.* 2012;308:1566–1572.
[54] Shaw A.D., Raghunathan K., Peyerl F.W., et al. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med.* 2014;40:1897–1905.
[55] Ince C., Groeneveld A.B. The case for 0.9% NaCl: is the undefendable, defensible? *Kidney international.* 2014;86:1087–1095.
[56] Olinger G.N., Werner P.H., Bonchek L.I., et al. Vasodilator effects of the sodium acetate in pooled protein fraction. *Ann Surg.* 1979;190:305–311.
[57] Vincent J.L., Vanherweghem J.L., Degaute J.P., et al. Acetate-induced myocardial depression during hemodialysis for acute renal failure. *Kidney Int.* 1982;22:653–657.
[58] Davies P.G., Venkatesh B., Morgan T.J., et al. Plasma acetate, gluconate and interleukin-6 profiles during and after cardiopulmonary bypass: a comparison of Plasma-Lyte 148 with a bicarbonate-balanced solution. *Crit Care.* 2011;15:R21.
[59] Tie H.T., Luo M.Z., Luo M.J., et al. Sodium bicarbonate in the prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014;18:517.
[60] Haase M., Haase-Fielitz A., Plass M., et al. Prophylactic perioperative sodium bicarbonate to prevent acute kidney injury following open heart surgery: a multicenter double-blinded randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2013;10: e1001426.
[61] Van der Linden P., Ickx B.E. The effects of colloid solutions on hemostasis. *Can J Anaesth.* 2006;53:S30–S39.
[62] Patel A., Waheed U., Brett S.J. Randomised trials of 6 % tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality: systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine.* 2013;39:811–822.
[63] Haase N., Perner A., Hennings L.I., et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ.* 2013;346:f839 (Clinical research ed).
[64] Haase N., Wetterslev J., Winkel P., et al. Bleeding and risk of death with hydroxyethyl starch in severe sepsis: post hoc analyses of a randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2013;39:2126–2134.
[65] Christidis C., Mal F., Ramos J., et al. Worsening of hepatic dysfunction as a consequence of repeated hydroxyethylstarch infusions. *J Hepatol.* 2001;35:726–732.
[66] Cooper D.J., Myburgh J., Heritier S., et al. Albumin resuscitation for traumatic brain injury: is intracranial hypertension the cause of increased mortality? *J Neurotrauma.* 2013;30:512–518.
[67] Stander S., Richter L., Osada N., et al. Hydroxyethyl Starch-induced Pruritus: Clinical Characteristics and Influence of Dose, Molecular Weight and Substitution. *Acta Derm Venereol.* 2013 Sep 16;doi:10.2340/00015555-1639 [Epub ahead of print].
[68] Annane D., Siami S., Jaber S., et al. Effects of Fluid Resuscitation With Colloids vs Crystalloids on Mortality in Critically Ill Patients Presenting With Hypovolemic Shock: The CRISTAL Randomized Trial. *JAMA.* 2013;310:1809–1817.
[69] Zarychanski R., Abou-Setta A.M., Turgeon A.F., et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013;309:678–688.

[70] Kashy B.K., Podolyak A., Makarova N., et al. Effect of hydroxyethyl starch on postoperative kidney function in patients having noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2014;121:730–739.
[71] Reinhart K., Perner A., Sprung C.L., et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012;38:368–383.
[72] Finfer S., McEvoy S., Bellomo R., et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2011;37:86–96.
[73] Charpentier J., Mira J., EARSS study group. Efficacy and tolerance of hyperoncotic albumin administration in septic shock patients: the EARSS study. *Intensive Care Med.* 2011;37:S115.
[74] Caironi P., Tognoni G., Masson S., et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1412–1421.
[75] Patel A., Laffan M.A., Waheed U., et al. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ.* 2014;349:g4561 (Clinical research ed).
[76] EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of hepatology.* 2010;53:397–417.
[77] Wong F. Drug insight: the role of albumin in the management of chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007;4:43–51.
[78] Sort P., Navasa M., Arroyo V., et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999;341:403–409.
[79] Gines A., Fernandez-Esparrach G., Monescillo A., et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology.* 1996;111:1002–1010.
[80] Bougle A., Harrois A., Duranteau J. Resuscitative strategies in traumatic hemorrhagic shock. *Annals of intensive care.* 2013;3:1.
[81] Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care.* 2010;14:R52.
[82] Tyagi R., Donaldson K., Loftus C.M., et al. Hypertonic saline: a clinical review. *Neurosurg Rev.* 2007;30:277–289 discussion 289–290.
[83] Bulger E.M., May S., Brasel K.J., et al. Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Jama.* 2010;304:1455–1464.
[84] Cooper D.J., Myles P.S., McDermott F.T., et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Jama.* 2004;291:1350–1357.

CHAPITRE 179

Médicaments inotropes et vasoactifs

D. Barraud; P.-É. Bollaert

Introduction

L'utilisation d'agents vasoactifs et d'inotropes constitue probablement une des spécificités de la réanimation et la pierre angulaire de la prise en charge thérapeutique de nombreuses affections cardiovasculaires aiguës. Bien que ces molécules soient disponibles, utilisées et étudiées partout dans le monde, pour certaines depuis plusieurs décennies, force est de constater qu'elles n'ont curieusement été l'objet que de peu d'études randomisées contrôlées de haute qualité méthodologique. Le terme d'agents vasoactifs et inotropes recouvre évidemment les molécules permettant la modulation du système sympathique, au premier rang desquelles figurent les amines sympathomimétiques, mais également, depuis peu en réanimation, les bêtabloquants. Il recouvre par ailleurs plusieurs alternatives non catécholaminergiques, d'utilisation plus récente. Si leurs mécanismes d'action sont différents, ces molécules ont en commun le fait d'avoir des marges thérapeutiques étroites, et d'être par définition utilisées chez les patients les plus fragiles. Une bonne connaissance de leurs propriétés pharmacologiques et de leurs modalités rigoureuses d'utilisation est par conséquent indispensable. Ce chapitre exposera donc les propriétés de ces différentes molécules en physiologie, mais également au cours des principales situations pathologiques de réanimation, en explicitant leurs effets macro- mais également microcirculatoires, ainsi que leurs recommandations d'utilisation, lorsque celles-ci sont disponibles.

Modulation du système sympathique

Catécholamines et apparentés

L'utilisation des amines sympathomimétiques, c'est-à-dire en pratique essentiellement des catécholamines, reste depuis plus de 30 ans l'un des traitements de première importance des états de choc.

Données pharmacologiques générales

Ces molécules peuvent être classées selon leur origine, naturelle endogène ou synthétique exogène, ou selon leurs spectres d'action, inotropes ou vasoconstrictrices. Elles sont structuralement caractérisées par l'existence d'un noyau catéchol (cycle aromatique benzénique, avec 2 radicaux hydroxyles en positions 3 et 4) et d'une chaîne latérale éthylamine (structure β-phényléthylamine) [1].

Pharmacodynamique

Les catécholamines constituent le principal mécanisme neurohormonal de régulation extrinsèque de la contraction des cardiomyocytes, mais également des cellules musculaires lisses vasculaires.

Récepteurs

Leur action est médiée par la stimulation de trois principales classes de récepteurs, α et β-adrénergiques, et dopaminergiques, appartenant à la superfamille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires. Ces récepteurs sont couplés à des protéines G permettant la transduction intracellulaire du signal et la modification de fonctions intracellulaires, volontiers par des mécanismes de phosphorylations protéiques [2–4].

Les récepteurs α-adrénergiques se répartissent en deux types, α_1 et α_2, eux-mêmes répartis en trois sous-types [5]. Les récepteurs α1, principalement postsynaptiques, sont localisés de manière prédominante au niveau des muscles lisses des vaisseaux, du tractus génito-urinaire, de l'intestin, mais aussi des hépatocytes et du cœur. Ils sont couplés à la phospholipase C (PLC) par l'intermédiaire d'une protéine Gq. L'activation de la PLC transforme le phosphoinositol membranaire en inositol triphosphate (IP3) et diacylglycérol (DAG). Il en résulte une libération de calcium intracellulaire, entraînant une augmentation de l'inotropisme et une vasoconstriction. Les récepteurs α_2 sont au contraire essentiellement présynaptiques et faiblement exprimés au niveau cardiaque. Ils y inhibent la libération de noradrénaline des terminaisons neuronales sympathiques [6]. Au niveau vasculaire, couplés à une protéine Gi (inhibitrice), ils inhibent l'adénylate cyclase (AdC), la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et ont un effet vasoconstricteur, principalement veineux. On trouve enfin des récepteurs α_2 sur les cellules β des îlots de Langerhans, où ils inhibent l'insulinosécrétion, et sur les plaquettes, dont ils favorisent l'agrégation [7].

Les récepteurs β-adrénergiques (β-AR) sont subdivisés en récepteurs β_1 (cardiaques), β_2 (cardiaques, muscles lisses vasculaires, bronchiques, intestinaux et génito-urinaires, le muscle strié, les hépatocytes et les leucocytes), et β_3 (cardiaques et adipocytaires). Les récepteurs β_1, les plus exprimés au niveau cardiaque, sont couplés à une protéine Gs, activant l'AdC, catalysant la formation d'AMPc, et stimulant la phosphokinase A (PKA), mais en cas de stimulation soutenue, peuvent activer d'autres voies (Ca^{2+}/*Calmodulin-dependant protein* [CAMKII]). Outre les effets hémodynamiques, ils activent des voies pro-apoptotiques. Les récepteurs β_2, également exprimés de manière importante au niveau cardiaque, sont associés à des voies de transmission plus complexes, et sont capables d'interagir avec une protéine Gs (comme les β_1), avec une protéine Gi (inhibant l'AdC, mais capable d'activer la phospholipase A2 [PLA2]), ainsi que des voies indépendantes des protéines G (Na/H *exchanger* [NHE]). Ils activeraient pour leur part des voies anti-apoptotiques au niveau myocardique. La régulation β-adrénergique de la contraction au niveau cardiaque s'exerce à tous les niveaux du couplage excitation-contraction, avec une activation du courant calcique lent (β_1 et β_2), des récepteurs à la ryanodine, une phosphorylation des troponines (β_1) et une désinhibition de SERCA (*sarco-endoplasmic* Ca-ATPase) par phosphorylation du phospholamban (β_1) [8]. Ces mécanismes entraînent une accélération du transitoire calcique, avec un renforcement de la contractilité (effet inotrope +), une augmentation de la fréquence cardiaque (effet chronotrope +), de l'excitabilité (effet bathmotrope +), de la vitesse de conduction (effet dromotrope +) et une accélération de la relaxation (effet lusitrope +). Au niveau vasculaire et périphérique, la stimulation des récepteurs β_2 entraîne une vasodilatation et une relaxation des cellules musculaires lisses. La stimulation β ne limite pas ses effets au seul système cardiovasculaire. Sur le plan métabolique, elle provoque une insulinorésistance, active la protéolyse, la glycogénolyse, ainsi que le fonctionnement des Na/K-ATPases membranaires, favorisant par ces biais la survenue d'une hyperlactatémie. Sur le plan immunitaire, la stimulation β_1 favorise les phénomènes pro-inflammatoires de l'immunité innée, alors que la stimulation β_2 est plutôt anti-inflammatoire. Enfin, les récepteurs β_3, de découverte plus récente, ont une affinité plus faible pour les catécholamines, sont moins soumis aux mécanismes régulateurs de désensibilisation, et entraîneraient une baisse de la contractilité myocardique par le biais d'une protéine Gi et de la NOS3 (NO-synthase 3), particulièrement en cas de stimulation intense des voies β_1 et β_2 [9].

Les récepteurs dopaminergiques (DA) sont subdivisés en récepteurs DA_1, de topographie post-synaptique, et DA_2, de localisation ganglionnaire, présynaptique ou post-synaptique. Les récepteurs DA_1 sont essentiellement localisés sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux rénaux, splanchniques, coronaires et cérébraux. Leur activation entraîne une vasodilatation par formation d'AMPc par l'AdC. On trouve également des récepteurs DA_1 au niveau des tubules proximaux du rein où leur stimulation s'oppose à la réabsorption de sodium. La stimulation des récepteurs DA_2 a des effets identiques à celle des récepteurs α_2 présynaptiques, c'est-à-dire qu'elle s'oppose à la libération de noradrénaline des extrémités terminales des neurones sympathiques post-ganglionnaires. Les récepteurs DA_2 post-synaptiques existent au niveau du cortex surrénal (inhibition de l'aldostérone), de l'antéhypophyse (inhibition de la sécrétion de prolactine) et des glomus carotidiens (inhibition de la réponse ventilatoire) [10, 11].

Régulation physiologique de la réponse adrénergique

Il existe une régulation complexe de la réponse adrénergique, dont le résultat est de pouvoir limiter la réponse à l'exposition aux agonistes. Ces phénomènes ont été particulièrement bien étudiés pour les β-récepteurs, mais surviennent probablement pour tous les systèmes de récepteurs couplés à des protéines G. La limitation de cette réponse survient en cas d'exposition continue ou répétée à un agoniste, et est médiée par trois mécanismes principaux. À court terme, il existe une désensibilisation par phosphorylation de la région intracellulaire du récepteur, aboutissant à son *découplage fonctionnel* avec la protéine G. Cette phosphorylation se produit sous l'action d'une protéine kinase AMPc-dépendante ou β-ARK (β-*adrenoreceptor protein kinase*). Dans ce cas, la régulation apparaît être comme un *feed-back* négatif de la

stimulation par l'agoniste. Après cette étape survient la fixation d'une arrestine sur le récepteur phosphorylé, puis une séquestration de celui-ci par le biais d'une endocytose clathrine-dépendante. Le récepteur pourra alors être détruit, ou recyclé après déphosphorylation, dès lors que la stimulation β-agoniste aura cessé. Enfin, lorsque l'exposition à l'agoniste est plus prolongée (heures ou jours), on observe alors une véritable *down regulation*, qui implique une diminution permanente du nombre des récepteurs à la surface cellulaire, par diminution de leur synthèse et augmentation de leur dégradation. Leur restauration nécessitera alors l'expression du gène codant pour le récepteur [3, 8].

Modulation de la réponse adrénergique

Le système sympathique est un déterminant majeur de l'homéostasie cardiovasculaire, grâce aux mécanismes explicités précédemment. Il est toutefois important de rappeler qu'*in vivo*, des réflexes cardiovasculaires et respiratoires, l'interdépendance ventriculaire et les interactions cardiorespiratoires rendent encore plus complexe la physiologie de la régulation de l'état cardiocirculatoire.

En clinique, la réponse à l'administration thérapeutique de catécholamines est susceptible de varier de manière considérable en fonction de la pathologie causale, de l'état métabolique et hormonal, et des traitements associés.

Au cours du choc septique humain ou des endotoxémies expérimentales, les concentrations de catécholamines sont élevées dans le sérum [12–14]. Ces faits sont habituellement interprétés comme une hyperactivité du système sympathique en réponse à l'agression. Contrastant avec cela, les anomalies hémodynamiques sont essentiellement marquées par une dépression myocardique et une vasodilatation périphérique artérielle [15–17]. Le choc septique est donc une situation clinique de réponse diminuée aux catécholamines, et ce qui avait été évoqué sur des modèles expérimentaux est clairement confirmé par l'importance des posologies de catécholamines habituellement utilisées pour maintenir la pression artérielle chez les patients. Les mécanismes de cette réponse diminuée aux catécholamines sont multiples. Ils dépendent d'une part de la régulation des récepteurs adrénergiques décrite précédemment, mais également de nombreux autres phénomènes situés en aval, touchant quasiment tous les niveaux du couplage excitation-contraction, et dont la description dépasse le champ de cet exposé.

Il est actuellement accepté, sur la foi de travaux expérimentaux déjà anciens, que l'acidose métabolique diminue la contractilité myocardique et altère la réponse aux catécholamines [18], même si ces données ont été récemment contestées [19]. D'autres troubles métaboliques, tels que l'hypophosphorémie et l'hypocalcémie, pourraient entraîner une diminution de réponse adrénergique, et leur correction paraît logique chez un patient nécessitant des sympathomimétiques.

Les glucocorticoïdes interagissent avec le système adrénergique. Il existe de nombreux arguments expérimentaux en faveur d'une augmentation de la réponse pressive à l'adrénaline ou à la noradrénaline en présence de glucocorticoïdes [20]. Il a été montré par des études *in vivo* et *in vitro* que les glucocorticoïdes jouaient un rôle important dans la régulation des récepteurs adrénergiques [21]. Ils sont capables de s'opposer à la désensibilisation des récepteurs en agissant probablement à la fois sur la *down regulation* et sur le découplage [1, 22]. L'hypothyroïdie réduit l'action des agents adrénergiques, probablement par réduction du nombre de β-récepteurs. Des effets inverses sont observés dans l'hyperthyroïdie [23].

Relation dose-effet

Les effets pharmacodynamiques des catécholamines sont caractérisés par l'existence d'une concentration-seuil à partir de laquelle l'effet attendu est décelable (de l'ordre de 100 pg/mL pour l'adrénaline et de 1 000 pg/mL pour la noradrénaline). Cette concentration-seuil est soumise à une grande variabilité interindividuelle et selon la pathologie et sa gravité [24]. Une fois le seuil atteint, il existe un accroissement linéaire de l'effet en fonction du logarithme des concentrations [25]. Posologie et concentration plasmatique sont liées par une relation linéaire [26, 27]. L'effet maximal est habituellement atteint pour des doses comprises entre 100 à 1 000 fois la dose-seuil, ce qui dépasse largement la gamme posologique usuelle en pratique clinique.

Les effets généraux en physiologie des principales catécholamines utilisables dans les défaillances circulatoires sont résumés dans le tableau 179.1.

Tableau 179.1

Propriétés pharmacologiques des principales amines sympathomimétiques.

	Doses	Effets directs : récepteurs stimulés						Effets indirects	
		α_1	α_2	β_1	β_2	DA_1	DA_2	Stimulationlibération NOR	Inhibitionrecapture NOR
Catécholamines inoconstrictrices									
Adrénaline	0,1 à 5 mcg.kg^{-1}.min^{-1} $\beta \rightarrow \alpha$	3 +	3 +	3 +	3 +	0	0	0	0
Noradrénaline	0,1 à 5 mcg.kg^{-1}.min^{-1} $\beta \rightarrow \alpha$	3 +	3 +	3 +	1 +	0	0	0	0
Dopamine	2 à 20 mcg.kg^{-1}.min^{-1} DA $\rightarrow \beta \rightarrow \alpha$	2 +	1 +	2 +	1 +	3 +	2 +	1 +	1 +
Catécholamines inodilatatrices									
Dobutamine	2 à 20 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	1 + $^{\$}$	0	3 +	1 +	0	0	0	0
Isoprénaline	0,01 à 1 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	0	0	3 +	3 +	0	0	0	0
Dopexamine	0,5 à 6 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	0	0	1 +	3 +	2 +	1 +	0	1 +
Catécholamines vasoconstrictrices pures									
Phényléphrine	100 mcg	3 +	0	0	0	0	0	0	0

$: pour des posologies > 15 mcg.kg^{-1}.min^{-1}

Pharmacocinétique

Les catécholamines circulantes (endogènes ou administrées comme médicament) doivent diffuser à travers l'endothélium, pour se fixer aux récepteurs. Durant leur distribution dans l'organisme, elles peuvent être métabolisées par un captage tissulaire ubiquitaire (*uptake-2*) ou par un captage par les extrémités neuronales sympathiques (*uptake-1*). Ce dernier mécanisme, pouvant être bloqué par la cocaïne ou les imipraminiques, concerne surtout la libération neuronale de noradrénaline. Le métabolisme initial des catécholamines est assuré de façon prédominante par la monoamine-oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) [28]. En modèle monocompartimental, les catécholamines obéissent à une cinétique linéaire, sans effet plafond même à forte dose concernant leur élimination [24]. Elles ont une demi-vie très courte, ce qui impose en pratique leur perfusion continue. Il n'y a pas de modification notable de leur pharmacocinétique en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, compte tenu de leur métabolisme ubiquitaire. En cas d'épuration extrarénale séquentielle ou continue, l'extraction des catécholamines est inférieure à 0,2 % de la dose administrée dans le même temps [29]. La clairance de l'adrénaline et de la noradrénaline est altérée au cours du choc septique, de manière proportionnelle avec la gravité [30, 31]. Les principaux paramètres pharmacocinétiques des catécholamines sont colligés dans le tableau 179.2.

Tableau 179.2

Principales caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments vasoactifs de réanimation.

	Posologies usuelles	Vd ($L.kg^{-1}$)	Liaison protéique (%)	Métabolisme	Élimination	1/2 vie plasmatique (min)	Clairance ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$)
Catécholamines							
Adrénaline	Bolus 0,01 à 1 mg selon l'indication IVSE 0,1 à 5 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	?	50	Recaptage neuronal ou destruction foie/tissu par COMT/MAO puis conjugaison	Rénale	2 à 3	35 à 90
Noradrénaline	IVSE 0,1 à 5 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	?	50			0,6 à 3	20 à 100
Dopamine	IVSE 2 à 20 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	0,8 à 2,0	?	Destruction foie/ tissu par COMT/MAO		8 à 38	50 à 100
Dobutamine	IVSE 2 à 20 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	0,2	?	Destruction foie/ tissu par COMT		2 à 3	60-120
Dopexamine	IVSE 0,5 à 6 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	?	?	Destruction foie/ tissu par COMT	Rénale 80 % Biliaire 20 %	6 à 7	17 à 36
Isoprénaline	IVSE 0,01 à 1 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	0,5	35 à 75	Destruction foie/ tissu par COMT	Rénale	2 à 5	42
Phényléphrine	Bolus 100 mcg IVSE 0,1 à 0,3 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	4,0 à 8,0	95	Destruction foie/ tissu par MAO	?	120 à 180	?
Bêtabloquants							
Esmolol	DDC 500 $mcg.kg^{-1}$ en 1 min IVSE 50 à 200 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	3,5	55	Estérases tissulaires et érythrocytaires	Rénale (> 98 % métab. inactif)	9	285
Inotropes non catécholaminergiques							
Lévosimendan	DDC 12 à 24 $mcg.kg^{-1}$ en 10 min IVSE 0,1 à 0,2 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	0,2 à 0,5	95 à 98	Foie (OR 1896 métabolite actif)	Rénale 1/3 Fèces 2/3	36 à 84 (80 h pour OR 1896)	3,0 à 3,7
Milrinone	DDC 50 $mcg.kg^{-1}$ en 10 à 30 min IVSE 0,125 à 0,75 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	0,3 à 0,4	70	Faible	Rénale	90 à 150	2,0 à 2,5
Énoximone	DDC 0,5 à 1 $mcg.kg^{-1}$ en 30 à 60 min IVSE 5 à 20 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	1,1 à 3,6	70 à 85	Foie	Foie	240 à 420	10 à 13
Vasoconstricteurs non catécholaminergiques							
Vasopressine	IVSE 0,01 à 0,04 $U.min^{-1}$	0,14	1	Peptidases tissulaires	Rénale 2/3	24	?
Terlipressine	Bolus 0,25 à 2 mg/4 à 6 h IVSE 0,1 $mg.h^{-1}$	0,7	30	Peptidases tissulaires (transformée en vasopressine)	?	50	9

	Posologies usuelles	Vd ($L.kg^{-1}$)	Liaison protéique (%)	Métabolisme	Élimination	1/2 vie plasmatique (min)	Clairance ($mL.kg^{-1}.min^{-1}$)
Dérivés nitrés							
Trinitrine	5 à 300 $mcg.min^{-1}$	2,5 à 3,0	60	Érythrocytes, foie, vaisseaux	Rénale	2,5 à 4,4	?
Isosorbide dinitrate	Bolus 0,5 à 3 mg IVSE 1 à 15 $mg.h^{-1}$	4,3 +/− 1,7	< 10	Foie	?	65 +/− 30	3,8 +/− 1,5

Bonnes pratiques techniques d'utilisation

L'administration des catécholamines doit être, sauf exceptions spécifiques, strictement intraveineuse. Un débit constant doit être assuré par un pousse-seringue électrique. La dilution doit préférentiellement se faire dans du glucosé à 5 %, la solution étant alors stable 24 h dans les conditions habituelles d'utilisation [32]. Les seringues doivent être étiquetées avec clarté. Afin de permettre une action rapide et stable, le montage de perfusion doit être optimisé. La voie doit être dédiée, faite de tubulures peu compliantes et de faible volume résiduel [33], purgées avec soin et idéalement avec la fonction spécifique du pousse-seringue électrique (PSE). Le PSE doit être situé à une hauteur stable en cours de traitement. Compte tenu de la courte demi-vie d'élimination, toute interruption intempestive de la perfusion peut avoir des conséquences hémodynamiques graves. La nécessité d'utilisation d'un vecteur, ainsi que les modalités de relais des seringues font l'objet de controverses, même si les relais automatisés permis par les bases de PSE modernes sont probablement à privilégier [34]. La voie d'administration préférentielle est l'accès proximal d'une voie veineuse centrale, avec un raccord au plus près possible du patient. La voie périphérique est possible si elle est sûre, pour de faibles posologies, ou dans l'attente de l'insertion d'une voie veineuse centrale (VVC). La posologie doit être ajustée aux objectifs thérapeutiques en respectant des paliers de 10 à 15 min, suffisants pour juger de l'effet clinique. Le sevrage peut être assuré par des systèmes automatisés [35]. Le monitorage strict de la pression artérielle, préférentiellement par voie sanglante chez les patients en état de choc, est une règle de sécurité minimale. L'ensemble de ces éléments doit faire l'objet d'une procédure de soins standardisée dans le service de réanimation.

Principales molécules

Adrénaline

L'adrénaline est une hormone endogène synthétisée à partir de la noradrénaline. Elle est produite, stockée et relarguée principalement par les cellules chromaffines médullosurrénaliennes en réponse au stress. Ses effets sont directs, indépendants de la libération de noradrénaline.

Lorsqu'elle est administrée en perfusion continue chez l'homme adulte sain, elle entraîne à doses faibles (0,025 à 0,1 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$) une stimulation préférentielle des β-récepteurs générant une majoration de la fréquence cardiaque (FC), du volume d'éjection systolique (VES), du débit cardiaque (DC), du travail systolique du ventricule gauche (TSVG), et une diminution globale des résistances vasculaires systémiques (RVS) [36]. Il en résulte un élargissement de la pression artérielle (PA), avec augmentation modérée de la pression artérielle systolique (PAS) et diminution modérée de la pression artérielle moyenne (PAM) et de la pression artérielle diastolique (PAD), avec par ailleurs une diminution des résistances vasculaires pulmonaires (RVP). À doses plus élevées, la stimulation des récepteurs α devient prédominante. Les RVS vont augmenter, expliquant l'accroissement de la PA avec des effets variables sur le DC, fonction de l'importance de l'accroissement de la postcharge. Elle est classiquement réputée plus tachycardisante et pro-arythmogène que la noradrénaline. Par effets sur les récepteurs α, l'adrénaline réduit le débit sanguin rénal et cutané, et peut majorer la pression artérielle pulmonaire (PAP), y compris à faibles doses. En revanche, les débits sanguins splanchnique, musculaire et coronaire sont augmentés, au moins à faibles doses. Les effets extracirculatoires de l'adrénaline sont nombreux et le plus souvent médiés par la stimulation β_2 : bronchodilatation et inhibition de la dégranulation mastocytaire, accroissement de la glycémie [37, 38] (par augmentation de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse), du β-hydroxybutyrate, des acides gras libres, et baisse de la kaliémie [39] et de la phosphorémie, par transfert intracellulaire. Une acidose métabolique lactique, transitoire, d'origine musculaire, en dehors de toute hypoxie tissulaire, a été observée tant chez le volontaire sain que chez les patients en choc septique [40–42].

L'adrénaline est le médicament de choix du choc anaphylactique en raison de son effet vasoconstricteur limitant la vasodilatation induite par l'histamine, et de son effet β_2, limitant la dégranulation mastocytaire,

réduisant le bronchospasme et l'hyperperméabilité capillaire [43]. Dans cette situation d'urgence, elle est administrée en titration en intraveineuse directe (IVD) par bolus itératifs toutes les 1 à 2 minutes, à des doses comprises entre 0,1 et 0,2 mg, et éventuellement relayés par une administration continue au PSE en fonction de la réponse clinique. En extrême urgence, d'autres voies d'administration sont utilisables : voie sous-cutanée ou intramusculaire (0,5 mg) [44], voire en nébulisation (1 à 2 mg dans 5 mL) en cas d'œdème laryngé.

L'adrénaline reste également le médicament de première intention au cours de l'arrêt circulatoire. La dose actuellement recommandée est de 1 mg chez l'adulte et 10 mcg/kg chez l'enfant, administrée par voie intraveineuse tous les 2 cycles de RCP, soit toutes les 4-5 minutes. Lors de l'asystolie ou de l'activité électrique sans pouls (AESP), l'adrénaline est administrée le plus tôt possible dès l'accès vasculaire obtenu. Lors de la fibrillation ventriculaire, la 1re injection est réalisée après le 3e choc, en même temps que l'administration d'amiodarone. La voie veineuse pourra être avantageusement remplacée par la voie intra-osseuse [45]. Il convient toutefois de noter que si l'adrénaline améliore les chances de reprise d'activité cardiaque spontanée (RACS), aucune étude n'a jamais pu mettre en évidence d'amélioration significative de la survie et du pronostic neurologique à long terme [46]. Sur un registre de plus de 400 000 arrêts cardiaques extrahospitaliers, Hagihara retrouvait même une association négative entre l'utilisation préhospitalière d'adrénaline et la survie à un mois et le pronostic neurologique à distance [47]. En 2010, son utilisation reste toutefois recommandée par les sociétés savantes [45].

Les données dans le choc cardiogénique sont curieusement d'une grande pauvreté. D'un point de vue théorique, l'adrénaline présente l'avantage de l'effet presseur et du maintien du DC. Les risques d'augmentation du TSVG et de la consommation myocardique en O_2 (MVO_2), et par conséquent d'ischémie d'un myocarde déjà altéré, mais également d'arythmies, et son rôle présumé dans le syndrome de Takotsubo peuvent apparaître comme des arguments ne plaidant pas en sa faveur dans ce contexte. En pratique, dans une cohorte internationale d'insuffisance cardiaque aiguë, elle est pourtant utilisée dans environ 30 % des chocs cardiogéniques à travers le monde [48]. L'American Heart Association (AHA) et l'European Society of Cardiology (ESC) ne font pas mention de l'adrénaline dans le traitement du choc cardiogénique, tandis que les dernières recommandations françaises ne la positionnent qu'en alternative possible à la noradrénaline [49–51].

Au cours du choc septique, l'adrénaline est aussi efficace que la noradrénaline (associée ou non à la dobutamine) pour la correction des paramètres macrocirculatoires et la résolution du choc [52, 53] (Tableau 179.3). Elle améliore la PAM de manière dose-dépendante et linéaire, principalement par un effet sur le DC, les RVS étant globalement peu modifiées [41, 54–56]. Les gammes posologiques usuelles sont très larges, variant de 0,5 à 5 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$. À fortes posologies, le risque d'effet vasoconstricteur prédominant et de chute de l'index cardiaque est possible en dépit de ses propriétés β_2. Contrairement à la noradrénaline, elle provoque une augmentation significative mais modérée de la fréquence cardiaque, persistante jusqu'à H24. Elle ne semble toutefois pas exposer à une fréquence accrue de troubles du rythme ventriculaires ou supraventriculaires, ni à des accidents ischémiques sévères [52]. La circulation pulmonaire n'est influencée que de manière modeste [57]. Ses effets microcirculatoires sont d'interprétation plus difficile. L'adrénaline est à l'origine d'une diminution du débit sanguin splanchnique, mais la perfusion gastrique semble conservée, comme en témoignent l'absence d'élévation du PCO_2 gap mesuré en tonométrie, et l'amélioration du débit muqueux gastrique mesuré en laser Doppler [41, 58–62]. En revanche, son utilisation s'accompagne d'une majoration constante mais transitoire de l'acidose métabolique systémique, ainsi que de la lactatémie, pour une durée de 24 h [41, 52, 53]. Cette hyperlactatémie est principalement d'origine musculaire et métabolique, mais non d'origine hypoxique, et médiée par la stimulation β [42]. Sa cinétique a pu être corrélée au pronostic [63]. Elle n'est en tout cas en soi pas délétère, mais peut gêner la surveillance de la conduite de la réanimation. Les effets immunomodulateurs et antithrombotiques semblent plus anecdotiques. Quoi qu'il en soit, aucune donnée ne montre la moindre altération du pronostic du choc septique des patients traités par l'adrénaline en comparaison à la noradrénaline [52, 53], que cela soit en termes de résolution des défaillances, de mortalité précoce ou tardive. Elle est recommandée en 2e intention après la noradrénaline par la Surviving Sepsis Campaign (SSC) [64].

Tableau 179.3

Principaux effets pharmacodynamiques des amines sympathomimétiques au cours du choc septique humain (variables exprimées en % de variation).

Posologies		PAM	RVS	FC	VES	DC	PAPO	PVC	PAP	RVP	TaO_2	VO_2
Adrénaline												
Bollaert [54]	13 patients 0,5 à 1 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 56	+ 21	+ 7 NS	+ 18	+ 22	+ 11 NS	ND	+ 24	− 6 NS	+ 30	+ 11
Mackenzie [55]	13 patients 0,05 à 0,42 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 38	− 7 NS	+ 10 NS	ND	+ 54	NS	ND	ND	ND	+ 56	+ 15 NS
Lipman [167]	10 patients 0,11 à 0,47 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 31	+ 40	− 2 NS	NS	− 3 NS	NS	ND	ND	ND	ND	ND
Wilson [168]	15 patients 0,025 à 0,3 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 36	+ 16	+ 7	ND	+ 22	NS	ND	− 5 NS	ND	+ 23	+ 2 NS
Moran [56]	18 patients 18 mcg.min^{-1}	+ 31	+ 34	+ 27	− 14	+ 13	+ 16 NS	− 7 NS	+ 17 NS	ND	+ 10	+ 17
Lévy [41]	15 patients 0,3 à 0,45 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 48	ND	− 6 NS	ND	+ 27	+ 8 NS	ND	+ 24	ND	+ 31	+ 4 NS
Le Tulzo [57]	14 patients 0,1 à 1 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 28	+ 10 NS	+ 2 NS	+ 15	+ 20	− 7 NS	− 9 NS	+ 12	ND	ND	ND
Seguin [60]	11 patients 0,1 à 0,6 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 45	+ 6	+ 16	ND	+ 56	− 7	− 8	+ 12	− 7,5	+ 59	+ 21
Seguin [117]	10 patients 0,14 à 0,24 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 55	+ 8	+ 21	+ 35	+ 62	+ 7	+ 18	+ 26	− 14	+ 83	+ 53
Noradrénaline												
Winslow [169]	34 patients 3 à 180 mcg.min^{-1}	+ 51	+ 41	+ 8	+ 13	+ 21	+ 22	+ 10 NS	ND	ND	ND	ND
Desjars [71]	12 patients 0,5à 10 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 29	+ 28	− 4	+ 5 NS	+ 4 NS	− 1 NS	ND	− 6 NS	ND	ND	ND
Meadows [70]	10 patients dop ± dob R 0,03 à 0,89 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 37	+ 78	− 6	+ 10	+ 4	NS	NS	+ 11	ND	ND	ND
Martin [170]	8 patients 0,9 +/− 0,2 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 71	+ 70	+ 2,5 NS	+ 10 NS	+ 8,5 NS	+ 8 NS	ND	+ 9 NS	ND	+ 15 NS	+ 13 NS
Hesselvik [171]	5 patients 0,03 à 0,5 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 38	+ 57	NS	ND	NS	NS	NS	NS	ND	ND	ND
Schreuder [172]	10 patients 0,32 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 31	+ 28	− 6 NS	+ 5 NS	− 3 NS	+ 6 NS	+ 54	+ 13	+ 22	− 2 NS	+ 14
Desjars [173]	25 patients 0,5 à 1,5 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 26	+ 49	ND	ND	+ 4	− 1	ND	ND	ND	ND	ND
Martin [174]	11 patients 0,5 à 3,3 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 66	+ 72	+ 4 NS	+ 5 NS	+ 12 NS	+ 8 NS	ND	+ 16 NS	ND	+ 17	− 2 NS
Redl-Wenzl [175]	56 patients 0,1 à 2 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 37,5	+ 53	− 10	+ 10 NS	− 3 NS	+ 1 NS	ND	+ 4 NS	ND	− 2 NS	+ 2,5 NS
Martin [69]	16 patients 1,5 ± 1,2 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 65	+ 75	− 1 NS	ND	+ 4 NS	+ 17 NS	ND	+ 17 NS	ND	+ 5 NS	+ 11,5
Marik [92]	10 patients 0,18 ± 0,06 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 34	+ 26	− 3 NS	ND	+ 12	+ 7 NS	ND	+ 15	ND	+ 14	+ 12
Martin [176]	9 patients 1,1 ± 0,2 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 75	+ 110	+ 8 NS	ND	+ 7 NS	+ 8 NS	ND	+ 22	+ 40	ND	ND

	Posologies	PAM	RVS	FC	VES	DC	PAPO	PVC	PAP	RVP	TaO_2	VO_2
Martin [68]	12 patients 0,9 ± 0,7 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	+ 61	+ 67	− 1 NS	− 6 NS	− 3,5 NS	+ 8 NS	ND	NS	ND	− 7 NS	0,5NS
Hall [177]	49 patients 0,006 à 4 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	+ 28	+ 15 NS	− 4 NS	ND	− 7 NS	− 16 NS	ND	ND	ND	ND	ND
Albanese [162]	10 patients 1,7 ± 0,9 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	+ 33	+ 40	+ 4 NS	+ 5 NS	+ 2 NS	+ 8 NS	ND	+ 12	+ 6 NS	+ 2,5 NS	ND
Hamzaoui [72]	105 patients 0,18 à 0,95 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	+ 41	+ 24	− 1 NS	+ 15	+ 12	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Dopamine												
Loeb [178]	36 patients 0,81 ± 0,06 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	+ 30	+ 6 NS	+ 15	+ 21	+ 37	+ 27	− 10	ND	ND	ND	ND
Winslow [169]	19 patients 400 à 1 300 $mcg.min^{-1}$	+ 34	NS	+ 11	+ 30	+ 44	+ 12 NS	− 18 NS	ND	ND	ND	ND
Régnier [103]	9 patients 6,2 à 22 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	+ 17	− 10 NS	+ 6	+ 26	+ 33	+ 9 NS	+ 14 NS	ND	ND	ND	ND
Jardin [179]	20 patients 10 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	+ 20	− 6 NS	+ 12	ND	+ 30	+ 5 NS	ND	+ 10	− 15	ND	ND
Schreuder [172]	10 patients 20,1 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	+ 23	+ 6,5 NS	+ 4 NS	+ 11	+ 13	+ 9 NS	+ 35	+ 7 NS	− 10	+ 13	+ 15
Marik [92]	10 patients 26 ± 3,8 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	+ 38	+ 18 NS	+ 15	ND	+ 26 NS	+ 7 NS	ND	+ 17 %	ND	+ 23	+ 21
Hall [177]	51 patients 0,8 à 21 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	+ 20	+ 22	+ 5	ND	− 7 NS	+ 16 NS	ND	ND	ND	ND	ND
Dobutamine												
Régnier[103]	9 patients	+ 3 NS	− 20	+ 9	+ 25	+ 33	− 37	− 15	ND	ND	ND	ND
Vincent [180]	18 patients 5 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	+ 3NS	− 15	+ 9	+ 18	+ 30	NS	− 10 NS	NS	ND	+ 29	+ 18
Lejus [181]	10 patients sous dop ± nor 5 à 15 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	− 5 à − 11 NS	− 9 à − 20	+ 5 à + 13 NS	− 5 à + 2 NS	− 2 à + 12,5	− 7 à + 5	+ 2 à + 16 NS	− 0,5 à − 3 NS	− 1 à − 16 NS	ND	ND
De Backer [105]	22 patients sous dop ± nor 5 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	+ 3 NS	ND	+ 7	ND	+ 20	0	0	− 3 NS	ND	+ 20	+ 1 NS
Enrico [182]	23 patients 2,5 à 10 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	0	− 28	+ 17	+ 19	+ 30	− 11	− 13	0	− 14	+ 32	+ 3 NS
Dopexamine												
Colardyn [114]	10 patients 1 à 6 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	− 2$ à + 10£	− 23	+ 12	ND	+ 27	− 17£ à + 5$	− 15	− 5£ à + 5$	− 17	ND	ND
Hannemann [115]	29 patients 2 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	+ 5NS	− 16	+ 6	ND	+ 17	NS	ND	+ 7 NS	− 2 NS	+ 16	+ 4 à 9
Meier-Hellmann [183]	12 patients 0,5 à 4 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	NS	ND	+ 4 à + 19	ND	+ 9 à + 24	NS	NS	ND	ND	+ 6 à + 22	NS
Kiefer [184]	12 patients sous nor 1 à 4 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$	NS	− 19	+ 29	+ 13	+ 32	− 19 NS	− 9 NS	+ 3 NS	ND	+ 18	+ 11 NS
Isoprénaline												
Winslow [169]	24 patients 1,5 à 18 $mcg.min^{-1}$	+ 2 NS	− 24	+ 20	+ 22	+ 47	− 28	− 33	ND	ND	ND	ND
Jardin [179]	15 patients	+ 6 NS	− 20	+ 24	ND	+ 38	− 34	ND	+ 9	− 10	ND	ND

	Posologies	PAM	RVS	FC	VES	DC	PAPO	PVC	PAP	RVP	TaO_2	VO_2
Leone [119]	14 patients sous nor 0,07 ± 0,04 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 4 NS	− 19 NS	+ 3 NS	+ 37	+ 32	− 7 NS	− 20 NS	− 17 NS	ND	+ 19	− 22 NS
Phényléphrine												
Grégory [122]	13 patients 0,3 à 9,1 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 31	+ 26	− 3NS	+ 13	+ 6 NS	NS	ND	ND	ND	+ 33	+ 38
Morelli [123]	16 patients 2,5 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	+ 25	+ 35	− 7	+ 9	NS	+ 13	+ 15	+ 18	+ 19	ND	ND

$: posologie 2 mcg.kg^{-1}.min^{-1}

£ : posologie 6 mcg.kg^{-1}.min^{-1}

ND : données non disponibles ; NS : non significatif ; nor : noradrénaline ; dop : dopamine.

L'adrénaline trouve sa place dans le traitement des chocs en toxicologie, en fonction du tableau hémodynamique. Une dose requise > 3 mg/h est admise comme étant une indication à la mise en œuvre de techniques d'assistance circulatoire [65].

Noradrénaline

La noradrénaline est le médiateur chimique libéré par les neurones post-ganglionnaires sympathiques. C'est aussi le précurseur de la biosynthèse de l'adrénaline, dont il diffère seulement par un groupe méthyle sur la fonction amine terminale. À la différence de l'adrénaline, la noradrénaline est dépourvue d'effet β_2-agoniste, et est considérée comme l'amine la plus puissamment vasoconstrictrice.

Chez le volontaire sain, à des posologies de 0,1 mcg.kg^{-1}.min^{-1}, la noradrénaline augmente les PAS, PAD et PAM de façon importante, essentiellement par l'intermédiaire d'un accroissement des RVS [27, 66, 67]. Le DC peut s'accroître modérément, rester stable ou décroître. Il n'existe, en général, pas de tachycardie importante, en raison de la mise en jeu baroréflexe du système vagal consécutive à l'augmentation de la PA [27, 66]. Comme l'adrénaline, la noradrénaline est un vasoconstricteur de la circulation splanchnique, rénale et pulmonaire. Chez le volontaire sain, la noradrénaline accroît la glycémie, le taux de β-hydroxybutyrate et d'acides gras libres plasmatiques, de manière beaucoup plus faible que l'adrénaline.

Au cours du choc septique, la noradrénaline était jusqu'au début des années 1990 plutôt considérée comme un traitement de sauvetage des patients les plus graves. Des travaux montrant alors son intérêt pour la prise en charge de chocs septiques résistants à la dopamine ont permis de redéfinir sa place [64–68]. Utilisée à des posologies variant de 0,3 à 3,3 mcg.kg^{-1}.min^{-1} [68], ses effets hémodynamiques sont caractérisés par un effet vasopresseur important. Les modifications de la FC sont minimes. Le DC est conservé, voire majoré de 10 à 20 %, principalement par augmentation du VES [69–71], grâce à la stimulation β1, ainsi qu'à une amélioration de la précharge cardiaque liée à l'augmentation du volume contraint et de la pression systémique moyenne (PSM) par veinoconstriction [72]. Ceci pourrait être mis à profit dans le cadre d'une utilisation précoce, dans un but d'épargne de remplissage. Le risque d'altération du DC est possible, principalement en cas de posologies excessives, démasquant ou aggravant une dysfonction myocardique septique par excès de postcharge. Ses effets sur la circulation pulmonaire sont minimes. Ses effets sur les circulations régionales ont été évalués en comparaison à la dopamine ou l'adrénaline et éventuellement en association avec la dobutamine ou la dopexamine. Malgré ses effets vasoconstricteurs importants, la noradrénaline améliore les débits sanguins rénaux, splanchniques et cérébraux, chez les patients avec une réanimation volémique adéquate. Elle permet une amélioration de la diurèse et de la fonction rénale. Ses effets microcirculatoires sont variables dans le temps, interindividuellement, et surtout non corrélés aux paramètres macrocirculatoires. La microcirculation peut être améliorée en cas d'hypotension sévère [73] ou d'altération microcirculatoire basale importante, ou altérée chez les patients avec une microcirculation basale subnormale [74]. Enfin, contrairement à l'adrénaline, la noradrénaline n'entraîne pas de majoration de la lactatémie [52]. Les principales études randomisées évaluant la noradrénaline dans le choc septique sont colligées dans le tableau 179.3. En pratique, la noradrénaline est désormais recommandée en première intention par les sociétés savantes dans le traitement du choc septique [64, 75].

Peu d'études ont évalué les effets de la noradrénaline au cours du choc cardiogénique. Elle est pourtant utilisée dans 35 % des cas dans ce contexte [48]. Considérant d'une part ses effets inotropes positifs, et d'autre part la vision moderne de la physiopathologie du choc cardiogénique, pouvant comporter une composante inflammatoire et vasoplégique, son utilisation semble logique dans ce contexte. Sur un collectif de 12 patients en état de choc cardiogénique, principalement à la phase aiguë de l'infarctus, Rokyta a pu montrer que la perfusion de doses croissantes de noradrénaline en titration pour des paliers de PAM entre 65 et 85 mmHg, majorait significativement les pressions de remplissage, la PAP moyenne, sans toutefois

augmenter la FC ou la lactatémie, ni altérer le DC et la SvO_2 [76]. Si ces données semblent rassurantes, il faut souligner que les patients inclus ne nécessitaient pas de fortes doses de noradrénaline pour atteindre les objectifs tensionnels. Il conviendra donc de se méfier d'un effet postcharge excessif, pouvant faire baisser le DC et augmenter la MVO_2. En cas de bas débit persistant, son association à la dobutamine semble logique, afin de titrer au mieux les effets hémodynamiques recherchés. Dans une analyse de sous-groupe planifiée, de Backer a pu montrer que la noradrénaline semblait réduire la mortalité lors du choc cardiogénique, en comparaison à la dopamine [77]. Jusque-là utilisée en 1re intention, la dopamine est donc maintenant supplantée par la noradrénaline, comme pour le choc septique. Si l'AHA ne mentionne pas son utilisation pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë, l'ESC lui attribue une recommandation de classe 2b [49]. Une recommandation formalisée d'expert (RFE) française récente la recommande en première intention avec un accord fort pour le maintien de la pression artérielle au cours du choc cardiogénique [51]. La noradrénaline, associée ou non à la dobutamine, est par ailleurs particulièrement indiquée dans le cadre de la réanimation de l'embolie pulmonaire massive, et plus largement de toutes les formes d'insuffisances cardiaques droites aiguës, pour améliorer la perfusion coronaire droite, et améliorer la perfusion d'organes ischémiques principalement par congestion, en attendant les effets du traitement spécifique [78].

Il existe de nombreux arguments physiopathologiques et précliniques favorables à l'utilisation précoce de vasopresseurs en général, et de noradrénaline en particulier, pour la réanimation du choc hémorragique (phase « sympathico-inhibitrice » des hémorragies massives, composante inflammatoire secondaire, amélioration de la précharge par veinoconstriction, permettant une épargne d'un remplissage excessif pouvant participer à la coagulopathie) [79]. Les seules études disponibles ayant testé cette stratégie sont toutefois plutôt négatives, mais de méthodologie discutable [80, 81]. Les recommandations européennes de la prise en charge du saignement en cas de traumatisme suggèrent l'administration de vasopresseurs pour le maintien des objectifs hémodynamiques en l'absence de réponse au remplissage, sans se prononcer sur le type de molécule [82]. Des recommandations françaises récentes concernant la prise en charge du choc hémorragique retiennent la noradrénaline en première intention dans cette indication (grade 2 +) [83].

Peu de données sont disponibles dans le cadre de l'arrêt cardiaque ou l'anaphylaxie. La noradrénaline n'y semble toutefois pas inférieure à l'adrénaline.

Dopamine

La dopamine est également une catécholamine naturelle, précurseur immédiat de la noradrénaline. Elle diffère de celle-ci par l'absence d'un groupe β-OH. C'est un neurotransmetteur physiologique du système nerveux central et périphérique. Ses effets sur les récepteurs adrénergiques sont directs [84] et indirects (par libération de noradrénaline), et elle est rapidement éliminée par recaptage. Ses effets sont dose-dépendants, en trois plages approximatives.

À l'état physiologique, pour des doses faibles < 5 mcg/kg/min, son action prédominante sur les récepteurs dopaminergiques est à l'origine d'une augmentation des débits sanguins coronaire, cérébral, splanchnique, et surtout rénal par vasodilatation, avec augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG), de la diurèse et de la natriurèse [84, 85]. Au-dessus de 5 mcg/kg/min, apparaît un effet β, avec une augmentation du DC sans modification considérable de la FC, de la PA et des RVS [84]. Enfin, pour des doses > 10 mcg/kg/min, apparaît un effet α, entraînant une augmentation plus importante du DC, de la PA et de la FC [86]. La dopamine peut par ailleurs diminuer l'activité gastro-intestinale et les sécrétions d'aldostérone, de thyréostimuline (TSH), et de prolactine. La dopamine possède de nombreux effets sur le système respiratoire, dont l'impact clinique reste toutefois incertain. Elle provoque une baisse de la ventilation-minute par dépression ventilatoire, une altération des rapports ventilation/perfusion, avec augmentation du shunt intrapulmonaire, mais une amélioration de la résorption de l'œdème pulmonaire [11].

Longtemps utilisée en routine à doses « rénales » dans la prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë, il est désormais admis que la dopamine ne doit plus faire partie de l'arsenal thérapeutique dans ce cadre, en raison d'un rapport bénéfice/risque jugé insuffisant [87–89]. Administrée avant l'agression, elle peut toutefois s'avérer protectrice dans le domaine de la transplantation rénale, réduisant le risque de dialyse chez les receveurs de greffons de patients en mort cérébrale traités par dopamine [90].

De même, la dopamine a longtemps été utilisée en première intention dans les états de choc, en particulier cardiogénique et septique. Elle est maintenant supplantée par la noradrénaline dans ces deux indications. Au cours du choc septique, des effets presseurs apparaissent pour des posologies voisines de 15 mcg/kg/min, et elle est clairement reconnue comme moins efficace et moins fiable que la noradrénaline pour restaurer l'état hémodynamique [69] (*cf.* Tableau 179.3). Ses effets sur la circulation splanchnique sont controversés [91, 92]. Dans la grande étude randomisée comparant dopamine et noradrénaline chez 1 679 patients en état de choc, de Backer ne retrouve pas de différence de mortalité globale précoce ou tardive, mais le risque de troubles du rythme est doublé avec la dopamine. Il n'existe pas de différence de mortalité dans l'analyse en sous-groupe chez les patients septiques, ce qui est concordant avec l'étude de

Patel [77, 93]. Toutefois, une méta-analyse récente et une revue réalisée dans le cadre de la SSC retrouvent une majoration du risque de mortalité à court terme dans cette population avec la dopamine, comme pressenti de longue date dans la SOAP study [64, 94, 95]. Encore recommandée en première intention en 2008, la SSC ne laisse finalement plus à cette molécule qu'une place anecdotique dans ce contexte dans sa dernière mise à jour [64].

Au cours du choc cardiogénique, dans une analyse en sous-groupe de l'étude précédemment citée, de Backer retrouve un excès de mortalité à J28 dans le groupe dopamine, utilisée à dose pressive [77]. Dans l'insuffisance cardiaque aiguë, la dopamine à dose « rénale », associée aux diurétiques, n'apporte pas de bénéfice par rapport au placébo ou au nésiritide pour améliorer la fonction rénale et la congestion. Son utilisation n'est plus retenue par la RFE française dans cette indication, même si l'AHA lui garde une place en association avec les diurétiques [96].

Dobutamine

La dobutamine est une catécholamine synthétique. Il s'agit d'un mélange racémique de formes d'isomère dextrogyre D et L. La forme L est un agoniste α_1, la forme D est essentiellement un agoniste des deux types de récepteurs β avec un effet antagoniste α_1. Elle présente la particularité de ne pas être métabolisée par la MAO. Les effets hémodynamiques globaux de la dobutamine sont déterminés par son action directe sur ses récepteurs, associée à une diminution du tonus sympathique liée à l'accroissement du débit cardiaque.

À doses usuelles (2 à 20 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$), la dobutamine agit comme un inotrope puissant, principalement par une augmentation du VES, observée dès les faibles doses, accompagnée d'un accroissement simultané généralement modeste de la FC, observé surtout aux doses les plus élevées [97]. Elle peut diminuer les RVS et RVP [98, 99], probablement en raison de l'activité vasculaire antagoniste α_1 et agoniste β_2, permettant ainsi une baisse de la postcharge ventriculaire. Ses effets presseurs sont par conséquent modestes, voire absents, et la dobutamine ne doit pas être utilisée dans cet objectif. De plus, en cas de vasoplégie ou de précharge insuffisante, elle peut entraîner une baisse de la PA. La dobutamine n'est donc utilisable seule que chez les patients ayant bénéficié d'un remplissage vasculaire adéquat et normotendus. La dobutamine diminue habituellement la pression veineuse centrale (PVC) et la pression artérielle pulmonaire occluse (PAPO). Ses effets calorigéniques sont bien décrits [100]. Bien qu'elle n'ait pas d'effet spécifiquement rénal documenté, elle peut augmenter la diurèse par accroissement du DC et donc du débit sanguin rénal. Elle influence peu la circulation cérébrale [101].

Il s'agit de l'inotrope le plus utilisé dans l'insuffisance cardiaque aiguë et le choc cardiogénique pour ses propriétés inodilatatrices. Elle a longtemps été utilisée dans cette indication en association à la dopamine. C'est l'inotrope recommandé en première intention dans le choc cardiogénique en France [51]. Elle doit être utilisée à la dose la plus faible possible en débutant la perfusion à la posologie de 2 mcg/kg/min, et en titrant sur l'index cardiaque et la SVO_2. Elle ne peut s'envisager seule qu'en l'absence d'hypotension sévère et devant un profil cardiogénique franc. Il convient de noter que l'utilisation d'inotropes, et en particulier de dobutamine, dans l'insuffisance cardiaque chronique terminale a systématiquement été corrélée à une surmortalité à long terme, malgré une amélioration des paramètres hémodynamiques et de la qualité de vie [50, 102]. Ces données rappellent que la dobutamine ne s'envisage qu'en situation aiguë, à la dose la plus faible efficace, et pour la durée la plus courte possible.

Au cours du choc septique, la dobutamine utilisée à des posologies variant entre 5 et 25 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$ augmente significativement l'index cardiaque, tout en diminuant les résistances vasculaires systémiques de façon un peu plus faible [103, 104] (*cf.* Tableau 179.3). Elle ne doit pas être utilisée seule dans cette indication, mais en association avec un vasopresseur, afin de titrer de manière optimale l'effet de chaque produit. La dobutamine améliore le débit sanguin cérébral chez les patients en choc septique [105], mais le bénéfice réel de ses effets sur les autres circulations régionales, en particulier splanchnique, est controversé [106]. Cet effet bénéfique, quand il existe, n'est en tout cas pas corrélé aux paramètres hémodynamiques systémiques [107], et son impact clinique est débattu. Son utilisation à fortes doses dans le but de maximiser le transport en oxygène s'est révélée délétère [108, 109]. La réponse métabolique à la perfusion de 10 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$ de dobutamine pendant une heure s'est révélée de manière intéressante fortement corrélée au pronostic lors du sepsis, et a pu être proposée comme test [110]. La dobutamine est recommandée en cas de dysfonction myocardique ou de signes d'hypoperfusion persistants, malgré un remplissage et une PAM adéquats [64]. Sauf cas sévère et caricatural de dysfonction systolique, ceci est au mieux guidé par des paramètres d'oxygénation tissulaire, et pas uniquement par une valeur isolée de débit cardiaque [75]. Notons que dans ce cadre, la SSC suggère la réalisation d'un test à la dobutamine à la dose de 20 $mcg.kg^{-1}min^{-1}$, dose à laquelle l'effet alpha est réputé présent [64].

Dopexamine

Comme la dobutamine, la dopexamine est une catécholamine synthétique formée par la substitution d'une chaîne importante sur la fonction amine terminale. Son effet s'exerce sur les récepteurs DA_1, DA_2, de manière moins puissante que la dopamine, ainsi que sur les récepteurs β_2, de manière par contre beaucoup plus puissante que la dopamine. Ses effets β_1 sont modestes, et α_1 absents. Malgré la faible affinité β_1, la dopexamine a des effets hémodynamiques marqués par une augmentation dose-dépendante du DC, en rapport avec un effet inotrope positif modeste, et une diminution notable des RVS. La PA reste inchangée ou s'abaisse modérément, tandis que la FC augmente modérément, surtout à fortes doses (> 3 $mcg.kg.^{-1}min^{-1}$). Compte tenu de ses effets sur les récepteurs dopaminergiques et β_2, il s'agit d'une catécholamine dont l'intérêt théorique majeur est d'améliorer les circulations régionales rénale et hépatosplanchnique. En pratique, elle augmente la diurèse et la natriurèse.

La dopexamine a particulièrement été étudiée dans le contexte périopératoire. Dans l'insuffisance cardiaque aiguë et chez les patients de post-chirurgie cardiaque, la dopexamine administrée à des doses variant entre 0,5 et 10 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$ entraîne une augmentation dose-dépendante du DC et de la FC, sans modification nette de la PA. On observe une diminution des RVS. Comme avec la dobutamine, on observe une tachyphylaxie dans la réponse à la dopexamine chez l'insuffisant cardiaque en utilisation de plus de 24 h [111]. Une méta-analyse regroupant 5 études et 833 patients soumis à une chirurgie lourde ne retrouve pas de bénéfice sur la mortalité lié à la perfusion de dopexamine [112].

L'expérience de la dopexamine au cours du choc septique reste limitée. Son intérêt résiderait dans ses capacités à optimiser les perfusions régionales rénales et splanchniques et ses propriétés immunomodulatrices [113]. En utilisation isolée avec des posologies de 1 à 6 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$, on observe un accroissement du DC et du transport artériel en O_2 (TaO_2), une réduction des RVS et une augmentation modérée de la FC [114, 115]. L'utilisation isolée de la dopexamine chez des patients ayant une PA basse ne semble donc pas recommandée au cours du choc septique. En revanche, l'association dopexamine-noradrénaline permet d'obtenir des effets macrocirculatoires proches de l'association noradrénaline-dobutamine. Les effets de la dopexamine sur la circulation splanchnique ont été bien explorés. La dopexamine semble améliorer les paramètres tonométriques [116], bien que la réponse individuelle soit difficilement prévisible, ainsi que le flux muqueux gastrique exploré par laser-Doppler [117]. La fonction et le débit hépatiques explorés par la clairance du monoéthylglycinexylidide (MEGX) sont aussi améliorés [118]. Son utilisation ne fait l'objet d'aucune recommandation par les sociétés savantes.

Isoprénaline

L'isoprénaline est également une catécholamine synthétique. Il s'agit de l'agoniste β le plus puissant, n'ayant pas d'action sur les récepteurs α. Elle est stable à température ambiante, mais est dégradée par la lumière et doit donc en être protégée lors de son stockage et de sa perfusion.

L'isoprénaline augmente la contractilité cardiaque et la FC, et ce de manière souvent considérable. La stimulation des récepteurs β_2 explique la réduction des RVS et l'hypotension possible malgré l'augmentation du DC, en particulier en cas d'hypovolémie. Compte tenu de l'ensemble de ces propriétés, son utilisation doit être prudente chez le patient coronarien. Il s'agit par ailleurs d'un bronchodilatateur puissant.

Elle peut être indiquée dans toutes les situations de bas DC avec PA conservée ou modérément abaissée, lorsqu'un effet chronotrope n'est pas néfaste, voire recherché (sepsis, intoxications aux cardiotropes, transplantation cardiaque).

Ses effets chronotropes et dromotropes puissants en font la molécule de choix dans la prise en charge des bradycardies sévères symptomatiques [45] (troubles sévères de la conduction sino-auriculaire ou atrioventriculaire), mais également des intoxications aux bêtabloquants, et dans certaines circonstances des torsades de pointe en attente du traitement spécifique.

Son utilisation est anecdotique, mais semble intéressante dans le choc septique [119, 120].

Phényléphrine

La phényléphrine est un agoniste α_1 pur synthétique. Sa structure chimique proche de l'éphédrine ne diffère de celle de l'adrénaline que par l'absence d'une fonction OH en position 4 du cycle aromatique. Il ne s'agit donc pas strictement d'une catécholamine, mais plutôt d'une molécule apparentée. Son administration conduit à une augmentation de la PA, habituellement sans modification importante du DC. En revanche, la FC peut s'abaisser par réflexe vagal consécutif à l'accroissement de la PA, surtout en cas de doses cumulées élevées.

La phényléphrine est utilisée au bloc opératoire pour le traitement des hypotensions compliquant une anesthésie générale ou rachidienne, en particulier en obstétrique. Compte tenu de sa demi-vie longue, elle peut alors être utilisée en bolus [121].

La phényléphrine a été utilisée chez des patients en choc septique à des posologies variant entre 0,5 et 9 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$ en association ou non avec de la dobutamine pour la plupart des patients évalués [122, 123]. Les effets observés concernant l'hémodynamique systémique restent très proches du comparateur, avec possiblement toutefois une supériorité de la noradrénaline concernant les circulations régionales hépatosplanchnique et rénale [124]. Chez les patients sévèrement hypoxémiques, la phényléphrine peut améliorer la PaO_2, probablement en renforçant la vasoconstriction pulmonaire hypoxique [125].

Bêtabloquants

La stimulation β, et en particulier β_1, si nécessaire soit-elle à la phase aiguë pour la modulation de l'inotropisme cardiaque, présente de nombreux inconvénients. L'hyperstimulation adrénergique, telle que rencontrée dans les états de stress comme le choc, est en effet reconnue de longue date comme délétère, en particulier pour le myocarde. La stimulation β_1 est ainsi à l'origine d'une augmentation de la consommation myocardique en oxygène, possiblement responsable d'ischémie, de troubles du rythme, d'une sidération et de phénomènes d'apoptose myocardiques. Au cours du sepsis, elle participe à la physiopathologie de la dysfonction myocardique, mais est également corrélée à des phénomènes d'insulinorésistance, d'immunosuppression, de thrombogénicité [7], voire de croissance bactérienne [126]. En pratique, des taux de catécholamines endogènes circulantes élevés, comme rencontrés à la phase aiguë du choc, sont réputés être corrélés à la mortalité dans l'insuffisance cardiaque chronique [127], à la survenue de la défaillance multiviscérale du sepsis [128], et sont considérés comme le *primum movens* du syndrome de Takotsubo [129]. L'échec global des essais cliniques basés sur les inotropes dans l'insuffisance cardiaque chronique, à l'opposé du succès des bêtabloquants dans ce même contexte [102], constitue une preuve supplémentaire de cette toxicité. De même, la perte d'efficacité de la stimulation adrénergique lors du choc, en raison d'altérations survenant à plusieurs niveaux, pourrait éventuellement être vue comme un mécanisme adaptatif protecteur.

Considérant l'ensemble de ces observations, des voies alternatives ont été étudiées. La voie la plus explorée est probablement celle du développement de médicaments vasoactifs non catécholaminergiques, qui seront explicités plus loin (*cf.* paragraphe « Médicaments non catécholaminergiques »). Une autre voie plus récente réside dans l'emploi de bêtabloquants.

Les bêtabloquants représentent une des plus anciennes classes thérapeutiques en cardiologie. Ils sont classés selon des paramètres pharmacodynamiques en bêtabloquants cardiosélectifs (plutôt β_1 sélectif) ou non cardiosélectifs, et leur éventuelle activité sympathomimétique intrinsèque. Ils sont également classés selon des propriétés pharmacocinétiques de liposolubilité (élimination hépatique principale) ou hydrosolubilité (élimination principalement rénale). Il n'existe que quatre formes injectables disponibles, dont deux de demi-vies très courtes, et donc particulièrement adaptées au contexte de la réanimation, l'esmolol et le landiolol (non disponible en France).

Les données concernant l'utilisation des bêtabloquants dans le contexte d'insuffisance cardiaque aiguë sont principalement basées sur l'analyse de registres. Reprenant 398 patients inclus dans l'étude TRIUMPH, van Diepen a pu montrer que la reprise de bêtabloquants avant la résolution du choc cardiogénique était une pratique curieusement fréquente, et était corrélée à une surmortalité nette à 30 jours, sans toutefois modifier la durée du choc [130]. Les RFE françaises récentes retiennent avec un accord fort qu'il ne faut pas utiliser les bêtabloquants au cours du choc cardiogénique [51]. Dans les autres formes d'insuffisance cardiaque aiguë sans choc, les données issues également de registres OPTIME-CHF, SURVIVE, ou de l'étude randomisée B-CONVINCED concordent pour dire que le maintien d'un traitement bêtabloquant préalable, ou son instauration après stabilisation avant la sortie de réanimation ou soins intensifs, étaient corrélés à une amélioration de la symptomatologie à court terme, et surtout de la mortalité à moyen et long terme [131–133]. Les modalités pratiques du traitement (molécule, dose de maintien ou d'instauration) dans ce contexte restent à définir. Enfin, dans ce contexte, notons une place particulière des bêtabloquants dans le syndrome de Takotsubo.

L'intérêt des bêtabloquants a également été évoqué dans le choc septique. Leur justification dans ce contexte repose sur le fait qu'il s'agit d'un état d'hyperadrénergie, à l'origine de phénomènes tant cardiaques qu'extracardiaques délétères, comme explicité plus haut. Dans une étude randomisée ouverte, Morelli a évalué les effets de la perfusion d'esmolol titrée sur des objectifs de fréquence cardiaque chez 77 patients en état de choc septique. Au cours des 96 h de traitement, les patients du groupe esmolol voient leur PAM maintenue et une baisse des besoins en noradrénaline, une baisse du DC rapportée à l'effet fréquence, compte tenu de l'augmentation du VES [134]. Si la perfusion d'esmolol semble possible et sans effet néfaste bruyant au cours du choc septique, toute conclusion concernant une modification du pronostic nécessite de plus amples investigations.

Signalons enfin que les bêtabloquants ont pu être utilisés dans d'autres états d'hyperadrénergie, comme le grand brulé, la thyrotoxicose ou l'orage adrénergique du passage en mort cérébrale.

Médicaments « non catécholaminergiques »

Inotropes

Inhibiteurs des phosphodiestérases

Les inhibiteurs des phosphodiestérases agissent en inhibant la phosphodiestérase de type III (PDE III), présente en concentrations élevées dans le cœur et le muscle vasculaire. Il en résulte un accroissement de la quantité d'AMPc intracellulaire, conduisant en dehors de toute stimulation par un récepteur de surface, à l'activation d'une protéine kinase qui accroît la concentration de calcium sarcoplasmique. Bien que les catécholamines β stimulantes agissent aussi en augmentant les concentrations de l'AMPc intracellulaire, les inhibiteurs des phosphodiestérases (IPDE) ont des effets inotropes aussi liés à la réduction du recaptage du calcium par le réticulum sarcoplasmique [135]. Enfin, la sensibilité des éléments contractiles vis-à-vis du calcium pourrait être stimulée par ces médicaments.

On dispose sur le marché français de deux molécules différentes dans cette classe, la milrinone (dérivée de la bipyridine) et l'énoximone (dérivé de l'imidazolone). Leur pharmacocinétique, et particulièrement leur demi-vie d'élimination, diffère radicalement de celle des catécholamines (*cf.* Tableau 179.2). Ils s'administrent classiquement en une perfusion continue précédée d'une dose de charge. Cette pharmacocinétique particulière explique un risque d'accumulation en administration continue, notamment chez les malades de réanimation et en cas d'insuffisance rénale.

Chez l'homme sain, les IPDE augmentent la contractilité cardiaque et dans une moindre mesure la FC. L'effet de vasodilatation systémique et pulmonaire est net, mais la PA est habituellement peu modifiée, en raison de l'augmentation concomitante du DC. Ces effets sont doses-dépendants. De plus, les IPDE améliorent la relaxation ventriculaire, donc la fonction diastolique [136].

Chez l'insuffisant cardiaque chronique ou dans le cas de syndrome de bas débit après chirurgie cardiaque, les IPDE augmentent le DC et diminuent les RVS sans modification significative de la PA. Le risque d'hypotension artérielle doit être particulièrement considéré chez les patients en insuffisance cardiaque terminale, et il apparaît prudent de ne pas effectuer de dose de charge chez les patients les plus fragiles. De plus, c'est dans cette situation que les effets inotropes obtenus avec les IPDE sont les plus modestes. L'utilisation combinée d'un sympathomimétique vasopresseur permet l'utilisation des IPDE dans le choc cardiogénique [137, 138]. L'association avec la dobutamine a montré des effets additifs ou synergiques [139]. Les RFE françaises proposent avec un accord faible l'utilisation des IPDE en deuxième intention, en cas de choc cardiogénique réfractaire aux catécholamines ou de traitement bêtabloquant [51]. Administrée par voie IV dans l'étude OPTIME-CHF chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique en décompensation aiguë, la milrinone ne s'est pas révélée supérieure au placébo en terme de mortalité [131]. Administrée par voie orale chez des patients insuffisants cardiaques chroniques sévères dans l'étude PROMISE, la milrinone s'est par contre montrée inférieure au placébo avec une surmortalité importante à 6 mois [140]. Ces données sont peu surprenantes, considérant le fait que, comme les bêtabloquants, ces médicaments augmentent le calcium intracellulaire et exposent donc aux risques déjà décrits.

Au cours du choc septique, l'utilisation des IPDE a été proposée en association avec un vasoconstricteur. La littérature reste encore très limitée, empêchant toute recommandation d'utilisation dans ce contexte.

Lévosimendan

Le lévosimendan, énantiomère actif du simendan (dérivé pyridazinone-dinitrile), est un nouvel agent inodilatateur appartenant à la classe des sensibilisateurs des myofilaments au calcium [141]. En se liant à la troponine C (TnC), le lévosimendan permet une stabilisation du complexe TnC-calcium, à l'origine d'un renforcement et d'une prolongation de la contraction. Ceci est réalisé d'une part de manière calcium-dépendante (ce qui explique l'absence d'effets délétères de classe du lévosimendan sur la relaxation), et d'autre part sans surcharge calcique intracellulaire [142]. L'existence d'une inhibition très spécifique et compartimentée de la PDE III pourrait expliquer ses effets diastoliques bénéfiques [143]. Le lévosimendan est par ailleurs capable d'ouvrir les canaux potassiques ATP-dépendants sarcolemmaux et mitochondriaux, ce qui confère à la molécule des propriétés vasodilatatrices veineuses et artérielles (dont coronaires), mais aussi des propriétés intéressantes de modulation de phénomènes d'ischémie-reperfusion, d'apoptose, et de préconditionnement [144]. De manière intéressante, le lévosimendan améliore le fonctionnement diaphragmatique et possède des propriétés de modulation du remodelage artériel pulmonaire, de l'immunité et du stress oxydant. Les propriétés pharmacocinétiques du lévosimendan sont regroupées dans le tableau 179.2. Comme les IPDE, la perfusion consiste en un bolus initial puis une perfusion continue au PSE. D'un point de vue pharmacocinétique, notons l'existence d'un métabolite actif, l'OR-1896, de demi-vie très longue, permettant la persistance d'effets cliniques pendant plusieurs jours, même pour une perfusion de la molécule mère pendant seulement 24 h [145], ainsi que d'une forme orale disponible.

Les propriétés inotropes positives dose-dépendantes du lévosimendan, sans surcharge calcique intracellulaire, ainsi que les effets cardioprotecteurs présumés ont pu être mis à profit dans plusieurs situations cliniques, comme l'insuffisance cardiaque aiguë (en particulier dans le post-infarctus) et chronique, le choc cardiogénique, la période périopératoire de chirurgie cardiaque, le choc septique, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ou encore la réanimation post-arrêt cardiaque. Ses effets hémodynamiques dans ces indications sont résumés dans le tableau 179.4. Ce médicament est disponible et couramment utilisé dans plusieurs pays européens, mais n'est pas disponible aux États-Unis, et seulement en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France.

Tableau 179.4

Principaux effets pharmacodynamiques du lévosimendan en clinique humaine (variables exprimées en % de variation).

	Posologies	PAM	RVS	FC	VES	DC	PAPO	PVC	PAP	RVP
Insuffisance cardiaque aiguë										
Nieminen [185]	95 patients DDC 6 à 24 mcg.kg^{-1} Entretien 0,05 à 0,6 mcg.kg^{-1}.min^{-1} pdt 24 h	− 1 à − 10	ND	+ 9 à + 27	+ 1 à 12	+ 8 à + 35	− 25 à − 47	− 17 à − 45	− 17 à − 27	ND
Slawsky [186]	98 patients DDC 6 mcg.kg^{-1} Entretien 0,1 à 0,4 mcg.kg^{-1}.min^{-1} pdt 4 h	− 1 à − 6	− 12 à − 33	+ 1 à + 7,5	+ 15 à + 26	+ 17 à + 39	− 8 à − 22	− 27	− 5 à − 15	ND
Follath [147]	103 patients DDC 24 mcg.kg^{-1} Entretien 0,1 mcg.kg^{-1}.min^{-1} pdt 24 h	ND	− 24	+ 5	+ 21 NS	+ 29	− 28	ND	ND	ND
Kivikko[187], 2003	98 patients DDC 6 mcg.kg^{-1} Entretien 0,1 à 0,4 mcg.kg^{-1}.min^{-1} pdt 24 à 48 h	− 5	− 29	+ 7	+ 28	+ 39	− 24	− 29	− 15	− 27
Lilleberg [145], 2007	11 patients DDC 12 mcg.kg^{-1} Entretien 0,2 mcg.kg^{-1}.min^{-1} pdt 24 h	ND	ND	+ 11	+ 22	+ 25	− 25	− 24	− 20	ND
Bergh [188]	29 patients bêtabloqués DDC 12 mcg.kg^{-1} Entretien 0,1 à 0,2 mcg.kg^{-1}.min^{-1} pdt 24 h	ND	− 38	+ 9	+ 32	+ 44	− 24	− 25	ND	− 32
Choc cardiogénique										
Delle Karth [189]	10 patients Entretien 0,1 mcg.kg^{-1}.min^{-1} pdt 24 h	− 5	≈ − 39	≈ + 5	ND	≈ + 25	− 12	− 12	− 2	− 15
Garcia-Gonzalez [190]	11 patients DDC 24 mcg.kg^{-1} Entretien 0,1 mcg.kg^{-1}.min^{-1} pdt 24 h	ND	ND	+ 8	ND	+ 60	− 25	ND	ND	ND
Fuhrmann [191], 2008	16 patients DDC 12 mcg.kg^{-1} Entretien 0,1 à 0,2 mcg.kg^{-1}.min^{-1} pdt 24 h	+ 1	− 29	+ 5	ND	+ 39	− 14	ND	− 10	− 41
Insuffisance cardiaque droite										
Poelzl [192]	18 patients DDC 6 à 12 mcg.kg^{-1}	− 10	− 36	+ 2 NS	ND	+ 18	− 16	− 33	− 6 NS	− 21 NS

	Posologies	PAM	RVS	FC	VES	DC	PAPO	PVC	PAP	RVP
	Entretien 0,075 à 0,2 mcg.kg^{-1}.min^{-1} pdt 24 h									
Choc septique, SDRA										
Morelli [149]	28 patients sous nor Entretien 0,2 mcg.kg^{-1}.min^{-1} pdt 24 h	− 2 NS	− 5 NS	+ 1 NS	+ 7	+ 10	− 28	− 9	− 12	− 11 NS
Morelli [150]	18 patients sous nor Entretien 0,2 mcg.kg^{-1}.min^{-1} pdt 24 h	− 2,5 NS	− 21	+ 6 NS	+ 10	+ 10	+ 8 NS	− 8	− 14	− 26
Morelli [151]	20 patients sous nor Entretien 0,2 mcg.kg^{-1}.min^{-1} pdt 24 h	+ 3 NS	ND	+ 2 NS	ND	+ 12	− 11 NS	ND	ND	ND

ND : données non disponibles ; NS : non significatif ; nor : noradrénaline.

L'étude SURVIVE a comparé le lévosimendan à la dobutamine dans l'insuffisance cardiaque aiguë sévère nécessitant un traitement inotrope [146]. Incluant 1 327 patients, il s'agit de la plus grande étude randomisée en double aveugle réalisée dans ce contexte. Celle-ci n'a pas pu confirmer les résultats encourageants des études préliminaires [147, 148]. L'utilisation de lévosimendan ne permet pas d'amélioration du pronostic, tant en termes de mortalité précoce que tardive, et s'accompagne de plus de troubles du rythme supraventriculaires et d'hypokaliémie. Son utilisation semble logique chez les patients bêtabloqués en insuffisance cardiaque aiguë (ICA), et, même si cette stratégie nécessite un meilleur niveau de preuve, c'est la place que lui réservent actuellement les recommandations de la Société européenne de cardiologie [49].

La désensibilisation des myofilaments au calcium joue un rôle important dans la physiopathologie de la dysfonction myocardique septique. Le lévosimendan pourrait donc être intéressant dans ce contexte. Morelli a pu montrer que la perfusion de 0,2 mcg.kg^{-1}.min^{-1} de lévosimendan chez 28 patients en choc septique traités par noradrénaline pour maintenir une PAM entre 70 et 80 mmHg permettait une augmentation de l'index cardiaque (IC), du VES, et une baisse des pressions pulmonaires et des pressions de remplissage, sans tachycardie associée [149]. Dans le SDRA septique, Morelli montre également que le lévosimendan utilisé à la même dose améliore les performances du ventricule droit [150]. Enfin, le lévosimendan semble exercer des effets favorables sur les circulations régionales et la microcirculation [151]. Les données sont toutefois à l'heure actuelle insuffisantes, et la SSC ne mentionne pas l'utilisation du lévosimendan dans la dysfonction myocardique du sepsis.

Autres

Les glucosides cardiotoniques ont aujourd'hui une place limitée en tant qu'inotropes en réanimation, de par la relative modestie de leurs effets hémodynamiques et leur maniabilité médiocre. Le glucagon, activant l'AdC *via* des récepteurs membranaires différents des récepteurs adrénergiques, peut être utilisé dans les intoxications aux bêtabloquants. Plusieurs autres molécules sont en cours de développement et d'exploration (mécarbil, nitroxyl, istaroxime, apeline, stabilisateurs du Ryr).

Vasoconstricteurs : vasopressine et analogues

L'arginine-vasopressine (AVP), ou hormone antidiurétique (ADH), connaît un regain d'intérêt depuis une dizaine d'années.

L'AVP est une hormone nonapeptidique posthypophysaire dont la sécrétion est en physiologie principalement modulée par l'état hémodynamique et l'osmolalité plasmatique. Son action est médiée par l'intermédiaire de cinq récepteurs transmembranaires couplés à une protéine G (Tableau 179.5).

Tableau 179.5

Propriétés pharmacologiques de la vasopressine.

	Siège	Signalisation	Effets
V1R	CMLVMédullaire rénale, vessie, testicule, adipocytes, rate, cerveau	PLC-IP3 / DAG-Ca / PKC	Vasoconstriction
	Plaquettes		Agrégation plaquettaire
V2R	Tube collecteur rénal	Augmentation AMPc Aquaporines	Antidiurèse (augmentation de la perméabilité de l'eau)
	Endothélium	NO	Vasodilatation Relargage FVIII, Willebrand
V3R	Hypophyse	PKC	Neurotransmission Relargage ACTH
OTR	Utérus, glande mammaire	PLC-IP3 / DAG-Ca / PKC	Contraction
	Endothélium	NO	Vasodilatation
P2R	Cœur	PLC	Vasoconstriction coronaire ? Inotropisme négatif ?

V1R : récepteurs V1 ; V2R : récepteurs V2 ; V3R : récepteurs V3 ; OTR : récepteurs à l'ocytocine ; P2R : récepteurs purinergiques ; CMLV : cellules musculaires lisses vasculaires.

Ses propriétés vasoconstrictrices faibles, voire absentes chez le sujet sain normotendu, mais puissantes et dose-dépendantes chez le sujet hypotendu, sont liées à la stimulation des récepteurs V1, mais également à la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants des cellules musculaires lisses vasculaires, à une action d'inhibition de la synthèse de NO, et à une potentialisation de l'action des catécholamines. À l'inverse, la stimulation des récepteurs V2R et OTR est à l'origine d'une vasodilatation dans certains territoires, comme la circulation cérébrale, l'artère pulmonaire ou encore l'artériole glomérulaire afférente. Les effets myocardiques et coronaires sont discutés [152–154].

Le rationnel d'utilisation de l'AVP dans le choc septique repose d'une part sur la constatation, dès 1997 par Landry, de l'existence d'une baisse des taux plasmatiques de vasopressine après quelques heures d'évolution du choc septique (par opposition au choc cardiogénique), et d'autre part sur l'existence d'une hypersensibilité à l'AVP [155]. Le déficit relatif et tardif en vasopressine circulante serait lié en grande partie à une déplétion des stocks hypophysaires [156, 157], mais également à une diminution de la synthèse par inhibition directe NO-médiée, ou indirecte par altération du baroréflexe. Notons enfin les propriétés, discutées, de stimulation de l'axe corticotrope et d'augmentation de la libération d'adrénocorticotrophine (ACTH) de la vasopressine, potentiellement intéressantes dans le contexte.

Les effets de la perfusion de vasopressine au cours du choc septique sont reportés dans le tableau 179.6. Outre son action pressive permettant une augmentation de la PAM et une épargne en catécholamines, la vasopressine semble avoir des effets bénéfiques sur la fonction rénale. L'étude randomisée VASST a comparé les effets de la noradrénaline seule ou en association avec une dose fixe de vasopressine à 0,03 unités.min^{-1}. D'un point de vue hémodynamique, la vasopressine permettait une diminution des besoins en noradrénaline, et s'accompagnait d'une baisse plus importante de la FC et d'un recours plus fréquent aux inotropes. En intention de traiter, il n'existait pas de différence de mortalité à J28 et J90 entre les deux groupes [158]. Dans une étude ancillaire, les mêmes auteurs montrent que, comparée à la noradrénaline, la vasopressine permet une baisse plus rapide de cytokines circulantes [159]. La SSC ne recommande pas la vasopressine en première intention, mais plutôt en association à la noradrénaline à la posologie employée dans l'étude VASST [64]. Elle est couramment utilisée de cette façon en Amérique du Nord, plutôt finalement comme une opothérapie substitutive du déficit relatif en vasopressine. Si la tolérance myocardique de faibles doses est excellente dans l'étude VASST, l'utilisation de posologies plus élevées, > 0,04 à 0,06 unites.min^{-1}, expose en effet à des accidents ischémiques splanchniques, périphériques ou cardiaques et ne se discute qu'en situation de sauvetage [154, 160].

Tableau 179.6

Principaux effets pharmacodynamiques de la vasopressine et de la terlipressine au cours du choc septique humain (variables exprimées en % de variation).

	Posologies	PAM	RVS	FC	VES	DC	PAPO	PVC	PAP	RVP	Autres
Vasopressine											
Malay [193]	5 patients 0,04 U/minute	+ 23	+ 35,5	− 2	ND	− 4,5	ND	ND	ND	ND	/
Holmes [194]	50 patients 0,01 à 0,06 U/minute	+ 18	ND	ND	ND	− 11	ND	ND	ND	ND	↓ 33 % besoins en nor à H4
Tsuneyoshi [195]	16 patients sous nor 0,04 U/minute	+ 28	+ 36	NS	ND	NS	NS	NS	NS	NS	/
Dünser [196]	35 patients sous nor 4 à 6 U/heure ≈ 0,07 à 0,1 U/minute	+ 30	+ 26	− 11	+ 2	− 12,5	= NS	ND	− 3	ND	↓ 40 % besoins en nor à H4
Patel [197]	13 patients sous nor 0,01 à 0,08 U/minute	Switch pour PAM =	+ 5 NS	− 9 NS	ND	− 8 NS	+ 33 NS	ND	ND	+ 4	↓ 79 % besoins en nor à H4 ↑ 100 % diurèse et clairance créat.
Klinzing [198]	12 patients sous nor 0,06 à 0,18 U/minute	Switch pour PAM =	ND	− 17	ND	− 21	ND	ND	ND	ND	↑ PCO_2 gap gastrique
Dünser [199]	24 patients sous nor 4 U/heure ≈ 0,07 U/minute	+ 30	+ 46	− 10	− 3 NS	− 10 NS	− 6 NS	ND	− 6 NS	ND	↓ 35 % besoins en nor à H1
Hall [177]	50 patients 0,04 U/minute	+ 17	+ 32	− 5	ND	− 15	− 2 NS	ND	ND	ND	/
Lauzier [200]	13 patients 0,04 à 0,2 U/minute	+ 4	+ 43	− 15	− 4,5	− 19,5	+ 23	+ 20	− 13	− 24	AVP seule insuffisante dans 85 % des cas
Luckner [201]	39 patients sous nor 0,033 U/minute	+ 36	+ 28	− 6 NS	+ 3 NS	=	+ 6 NS	+ 8	+ 10	− 9 NS	↑ 21% besoins en nor à H1
	39 patients sous nor 0,067 U/minute	+ 53	+ 39	- 7 NS	- 8 NS	- 17 NS	+ 6 NS	- 8	+ 3,5	+ 15	↓ 26% besoins en nor à H1
Morelli[163]	15 patients 0,03 U/minute ± nor titrée	+ 32	+ 34	- 2 NS	+ 5 NS	+ 5 NS	+ 13	+ 25	+ 17	+ 21,5 NS	/
Torgensen[202]	25 patients sous nor 0,033 U/minute	+ 9 NS	+ 29	- 2 NS	- 13 NS	- 13 NS	- 11	=	- 3 NS	ND	↓ 5% besoins en nor à H1
	25 patients sous nor 0,067 U/minute	+ 20 NS	+ 25	− 6 NS	+ 2 NS	− 2 NS	=	=	+ 3 NS	ND	↓ 25 % besoins en nor à H1

	Posologies	PAM	RVS	FC	VES	DC	PAPO	PVC	PAP	RVP	Autres
Terlipressine											
O'Brien [203]	8 patients sous nor Bolus 1 à 2 mg	+ 26	ND	− 5,5 NS	ND	− 21	ND	ND	ND	ND	↓ 51 % besoins en nor à H2
Morelli ICM [204]	15 patients sous nor Bolus 1 mg	+ 55	+ 128	− 23	ND	− 27	=	=	+ 18	+ 95	↓ 81 % besoins en nor à H2 ↑ diurèse ↑ DSMG
Leone [161]	17 patients sous nor Bolus 1 mg renouvelable	+ 28	+ 76	− 8	− 2 NS	− 12	+ 7 NS	ND	+ 12,5	+ 16	↑ diurèse et clairance créat
Albanese [162]	10 patients Bolus 1 mg renouvelable	+ 31	+ 6,5	− 21	+ 2 NS	− 18	=	ND	+ 22	+ 20	↑ diurèse et clairance créat
Morelli [204]	19 patients sous nor Bolus unique 1 mg	+ 5	≈ + 40	≈ − 10	ND	≈ − 20	+ 7 NS	=	− 4 NS	+ 17	↓ SVO_2, ↑ diurèse, ↓ besoins en nor
Morelli [163]	15 patients 1,3 $mcg.kg^{-1}.h^{-1}$ ± nor titrée	+ 32	+ 43	− 10	=	− 2,5 NS	+ 13 NS	+ 9 NS	+ 8	+ 16	/

ND : données non disponibles ; NS : non significatif ; nor : noradrénaline ; dop : dopamine ; DSMG : débit sanguin muqueux gastrique.

La vasopressine, autrefois recommandée dans l'arrêt cardiorespiratoire (ACR) à la dose de 40 U renouvelable une fois, en association ou en alternative de l'adrénaline, notamment en cas d'asystole, ne fait désormais plus partie des recommandations internationales.

La terlipressine, ou triglycyl-lysine vasopressine, est un analogue synthétique et précurseur de la vasopressine, utilisé de longue date dans le traitement curatif des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes ou de l'hémoptysie sévère, indications dans lesquelles elle est classiquement administrée en bolus. Elle est disponible en France, contrairement à la vasopressine.

Sur le plan pharmacocinétique, la demi-vie d'élimination de la terlipressine est d'environ 1 heure, ses effets pouvant se prolonger pendant 5 à 6 h, ce qui la rend moins maniable que la vasopressine, dont la demi-vie est inférieure à 30 min. Il existe à ce jour 8 études humaines adultes et pédiatriques ayant évalué son utilisation lors du choc septique (*cf.* Tableau 179.6). La SSC n'émet toutefois pas de recommandation quant à son utilisation dans ce contexte. La terlipressine semble pouvoir remplacer la vasopressine en cas de choc septique hyperkinétique réfractaire à la noradrénaline [161–163]. Si elle devait être prescrite, le plus souvent dans un contexte de sauvetage, une perfusion continue à faible dose (0,1 mg/h) serait prudente.

Enfin, la terlipressine est également utilisée dans le traitement du syndrome hépatorénal (à des doses comprises entre 0,5 et 2 mg toutes les 4 à 6 heures), dans le traitement des accidents hypotensifs peranesthésiques réfractaires chez les patients traités par des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), et a été testée dans l'arrêt cardiaque.

Vasodilatateurs – Dérivés nitrés

Les dérivés nitrés constituent des sources exogènes de monoxyde d'azote, à l'origine d'une vasodilatation dépendante de l'endothélium. Les molécules les plus couramment utilisées sont la trinitrine et le dinitrate d'isosorbide. À faibles doses, ils provoquent principalement une veinodilatation, à l'origine d'une baisse du retour veineux, et des pressions de remplissage bénéfique en cas de congestion. Ils ont également à ces doses faibles une action sur les grosses artères, dont les coronaires, avec une majoration de la compliance artérielle, une baisse de l'impédance. Ceci est à l'origine d'une baisse de la postcharge ventriculaire, qui peut déjà être bénéfique pour un VG défaillant, alors même que les effets sur la pression artérielle mesurée en distalité ne sont pas encore apparents. À plus fortes doses, ils deviennent des vasodilatateurs artériels francs, avec

baisse des résistances vasculaires systémiques et de la pression artérielle [164]. Il existe une tachyphylaxie notable après 4 à 5 jours de traitement.

Ils constituent le traitement de choix de l'insuffisance cardiaque aiguë et de l'insuffisance coronarienne, et peuvent s'administrer selon différentes voies dans ces indications, en spray, sublinguale, et évidemment intraveineuse. Les données pharmacocinétiques sont colligées dans le tableau 179.2.

Au cours de l'œdème pulmonaire cardiogénique, avec pression artérielle élevée (classiquement sur un IC à fonction systolique conservée), on sait depuis Cotter que leur mode d'administration préférentielle est le bolus répété (de 1 à 3 mg/h toutes les 5 minutes) jusqu'à maîtrise tensionnelle, en association avec de faibles doses de diurétiques. Un relais continu IVSE (intraveineuse seringue électrique) pour éviter un rebond, et dans l'attente de l'adaptation d'un traitement cardiotrope de fond, peut éventuellement être envisagé. En cas de décompensation aiguë d'insuffisance cardiaque chronique, avec syndrome congestif franc, mais souvent avec pression artérielle non élevée et un œdème pulmonaire modeste (classiquement sur une insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée), les dérivés nitrés gardent une place importante, compte tenu des effets observés sur la postcharge dès l'administration de faibles doses. Ils s'administrent alors plutôt en IVSE, associés cette fois-ci à de plus fortes doses de diurétiques. La Société européenne de cardiologie recommande leur emploi en cas de pression artérielle systolique > 110 mmHg [49], et l'AHA les place au même niveau que le nitroprussiate ou le nésiritide [96]. De manière intéressante, le registre ALARM-HF d'insuffisance cardiaque aiguë nous apprend que l'emploi de vasodilatateurs est corrélé à une amélioration du pronostic global des patients, que ceci est surtout vrai pour les patients avec PAS initiale < 120 mmHg, et que ce bénéfice existe aussi pour les patients se présentant avec une PAS < 100 mmHg [48]. Hors choc évident, il semble donc possible et utile d'abaisser les seuils communément admis d'utilisation des nitrés, en utilisant alors évidemment de faibles doses. Pour les patients avec pression artérielle très basse ou en choc franc, les dérivés nitrés sont clairement contre-indiqués.

L'intérêt de l'emploi des dérivés nitrés dans le choc septique ne repose évidemment pas sur ses effets cardiaques ou macrocirculatoires, mais plutôt sur ses bénéfices potentiels sur les désordres microcirculatoires décrits dans les états septiques sévères. En 2002, dans une lettre au *Lancet*, Spronk a testé l'injection de trinitrine en bolus de 0,5 mg suivis d'une administration continue à 2 mg/h chez 8 patients atteints de choc septique avec signes de vasoconstriction périphérique persistants sous dopamine. Il a pu montrer que, malgré une baisse tensionnelle constante mais facilement réversible, les paramètres de microcirculation sublinguale étudiée en OPS s'amélioraient tous de manière importante [165]. Boerma a lui aussi testé les effets de la trinitrine chez 70 patients en choc septique réanimés, également principalement sous dopamine. Le protocole était peu différent, avec une dose de charge de 2 mg en 30 minutes, puis une dose d'entretien de 2 mg/h pour 24 heures. Les effets macrocirculatoires étaient moins spectaculaires. Une hypotension significative survenait chez environ un quart des patients dans les 30 premières minutes, mais les doses totales de remplissage et de vasopresseurs à 24 h étaient semblables. L'injection de trinitrine ne s'accompagnait par contre pas de modifications microcirculatoires significatives, mais les perturbations basales très modestes laissaient probablement peu de place à une marge d'amélioration [166]. Les stratégies de réanimation basées sur des concepts d'ouverture de la microcirculation dans le choc septique ne restent à l'heure actuelle que du domaine de la recherche et ne font l'objet d'aucune recommandation dans la SSC.

Références

[1] Hoffman B., Lefkowitz R. Catecholamines and sympathomimetics drugs. In: *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Macmillan; 1990:187–220.

[2] Lefkowitz R.J., Hoffman B., Taylor P. Neurohumoral transmission?: the autonomic and somatic motor nervous systems. In: *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Macmillan; 1990:84–121.

[3] Barnes P.J. Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:838–860.

[4] Brueckner F., Piscitelli C.L., Tsai C.J., et al. Structure of β-adrenergic receptors. *Methods Enzymol.* 2013;520:117–151.

[5] O'Connell T.D., Jensen B.C., Baker A.J., et al. Cardiac alpha1-adrenergic receptors: novel aspects of expression, signaling mechanisms, physiologic function, and clinical importance. *Pharmacol Rev.* 2014;66:308–333.

[6] Rump L.C., Riera-Knorrenschild G., Schwertfeger E., et al. Dopaminergic and alpha-adrenergic control of neurotransmission in human right atrium. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;26:462–470.

[7] Von Känel R., Dimsdale J.E. Effects of sympathetic activation by adrenergic infusions on hemostasis in vivo. *Eur J Haematol.* 2000;65:357–369.

[8] Gauthier C., Lezoualc'h F., Vassort G. Régulations adrénergiques et purinergiques du myocarde. In: *Biologie et pathologie du coeur et des vaisseaux.* John Libbey Eurotext; 2007:140–150.
[9] Rozec B., Gauthier C. Beta3-adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies. *Pharmacol Ther.* 2006;111:652–673.
[10] Sokoloff P., Martres M.P., Schwartz J.C. La famille des récepteurs de la dopamine. *Med Sci.* 1993;9:12–20.
[11] Ciarka A., Vincent J.-L., van de Borne P. The effects of dopamine on the respiratory system: friend or foe? *Pulm Pharmacol Ther.* 2007;20:607–615.
[12] Annane D., Trabold F., Sharshar T., et al. Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:458–465.
[13] Spink W.W., Reddin J., Zak S.J., et al. Correlation of plasma catecholamine levels with hemodynamic changes in canine endotoxin shock. *J Clin Invest.* 1966;45:78–85.
[14] Benedict C.R., Grahame-Smith D.G. Plasma adrenaline and noradrenaline concentrations and dopamine-beta-hydroxylase activity in myocardial infarction with and without cardiogenic shock. *Br Heart J.* 1979;42:214–220.
[15] Annane D., Bellissant E., Cavaillon J.M. Septic shock. *Lancet.* 2005;365:63–78.
[16] Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369:2063.
[17] Rudiger A., Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med.* 2007;35:1599–1608.
[18] Forsythe S.M., Schmidt G.A. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest.* 2000;117:260–267.
[19] Vidal C., Grassin-Delyle S., Devillier P., et al. Effect of severe acidosis on vasoactive effects of epinephrine and norepinephrine in human distal mammary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:1698–1705.
[20] Walker B.R., Williams B.C. Corticosteroids and vascular tone: mapping the messenger maze. *Clin Sci Lond Engl.* 1992;82:597–605.
[21] Davies A.O., Lefkowitz R.J. Regulation of beta-adrenergic receptors by steroid hormones. *Annu Rev Physiol.* 1984;46:119–130.
[22] Motulsky H.J., Insel P.A. Adrenergic receptors in man: direct identification, physiologic regulation, and clinical alterations. *N Engl J Med.* 1982;307:18–29.
[23] Silva J.E., Bianco S.D.C. Thyroid-adrenergic interactions: physiological and clinical implications. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2008;18:157–165.
[24] Calzia E., Georgieff M., Huber-Lang M., et al. Epinephrine kinetics in septic shock – a means to understand variable catecholamine efficiency? *Crit Care Lond Engl.* 2009;13:177.
[25] Breslow M.J., Ligier B. Hyperadrenergic states. *Crit Care Med.* 1991;19:1566–1579.
[26] Clutter W.E., Cryer P.E. Plasma dose-response studies with noradrenaline and adrenaline in man. *Prog Biochem Pharmacol.* 1980;17:84–89.
[27] Ensinger H., Stein B., Jäger O., et al. Relationship between infusion rates, plasma concentrations, and cardiovascular and metabolic effects during the infusion of norepinephrine in healthy volunteers. *Crit Care Med.* 1992;20:1250–1256.
[28] Eisenhofer G., Kopin I.J., Goldstein D.S. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev.* 2004;56:331–349.
[29] Bellomo R., McGrath B., Boyce N. In vivo catecholamine extraction during continuous hemodiafiltration in inotrope-dependent patients. *ASAIO Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1991;37:M324–M325.
[30] Abboud I., Lerolle N., Urien S., et al. Pharmacokinetics of epinephrine in patients with septic shock: modelization and interaction with endogenous neurohormonal status. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13:R120.
[31] Beloeil H., Mazoit J.X., Benhamou D., et al. Norepinephrine kinetics and dynamics in septic shock and trauma patients. *Br J Anaesth.* 2005;95:782–788.
[32] Trissel L.A. *Handbook on Injectable drugs.* 17th edition Bethesda, Md: Amer Soc of Health System; 2012.
[33] Genay S., Décaudin B., Ethgen S., et al. Impact of noradrenaline infusion set on mean arterial pressure: a retrospective clinical study. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* 2013;32:e159–e162.
[34] Argaud L., Cour M., Martin O., et al. Changeovers of vasoactive drug infusion pumps: impact of a quality improvement program. *Crit Care Lond Engl.* 2007;11:R133.
[35] Merouani M., Guignard B., Vincent F., et al. Norepinephrine weaning in septic shock patients by closed loop control based on fuzzy logic. *Crit Care Lond Engl.* 2008;12:R155.

[36] Stratton J.R., Pfeifer M.A., Ritchie J.L., et al. Hemodynamic effects of epinephrine: concentration-effect study in humans. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 1985;58:1199–1206.
[37] Ensinger H., Lindner K.H., Dirks B., et al. Adrenaline: relationship between infusion rate, plasma concentration, metabolic and haemodynamic effects in volunteers. *Eur J Anaesthesiol.* 1992;9:435–446.
[38] Galster A.D., Clutter W.E., Cryer P.E., et al. Epinephrine plasma thresholds for lipolytic effects in man: measurements of fatty acid transport with [l-13C]palmitic acid. *J Clin Invest.* 1981;67:1729–1738.
[39] Brown M.J., Brown D.C., Murphy M.B. Hypokalemia from beta2-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med.* 1983;309:1414–1419.
[40] Ensinger H., Geisser W., Brinkmann A., et al. Metabolic effects of norepinephrine and dobutamine in healthy volunteers. *Shock Augusta Ga.* 2002;18:495–500.
[41] Lévy B., Bollaert P.E., Charpentier C., et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med.* 1997;23:282–287.
[42] Lévy B., Gibot S., Franck P., et al. Relation between muscle Na^+K^+ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet.* 2005;365:871–875.
[43] Longrois D., Lejus C., Constant I., et al. Treatment of hypersensitivity reactions and anaphylactic shock occurring during anaesthesia. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* 2011;30:312–322.
[44] Soar J., Perkins G.D., Abbas G., et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation.* 2010;81:1400–1433.
[45] Deakin C.D., Nolan J.P., Soar J., et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation.* 2010;81:1305–1352.
[46] Reardon P.M., Magee K. Epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest: A critical review. *World J Emerg Med.* 2013;4:85–91.
[47] Hagihara A., Hasegawa M., Abe T., et al. Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA.* 2012;307:1161–1168.
[48] Follath F., Yilmaz M.B., Delgado J.F., et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med.* 2011;37:619–626.
[49] McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D., et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:803–869.
[50] Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E., et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation.* 2009;119:1977–2016.
[51] Lévy B., Bastien O., Bendjelid K., et al. Prise en charge du choc cardiogénique chez l'adulte. *Réanimation.* 2014;23:548–557.
[52] Annane D., Vignon P., Renault A., et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet.* 2007;370:676–684.
[53] Myburgh J.A., Higgins A., Jovanovska, et al. CAT Study investigators. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008;34:2226–2234.
[54] Bollaert P.E., Bauer P., Audibert G., et al. Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant septic shock. *Chest.* 1990;98:949–953.
[55] Mackenzie S.J., Kapadia F., Nimmo G.R., et al. Adrenaline in treatment of septic shock: effects on haemodynamics and oxygen transport. *Intensive Care Med.* 1991;17:36–39.
[56] Moran J.L., O'Fathartaigh M.S., Peisach A.R., et al. Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: a dose-profile analysis. *Crit Care Med.* 1993;21:70–77.
[57] Le Tulzo Y., Seguin P., Gacouin A., et al. Effects of epinephrine on right ventricular function in patients with severe septic shock and right ventricular failure: a preliminary descriptive study. *Intensive Care Med.* 1997;23:664–670.
[58] Meier-Hellmann A., Reinhart K., Bredle D.L., et al. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med.* 1997;25:399–404.

[59] Lévy B., Bollaert P.E., Lucchelli J.P., et al. Dobutamine improves the adequacy of gastric mucosal perfusion in epinephrine-treated septic shock. *Crit Care Med.* 1997;25:1649–1654.
[60] Seguin P., Bellissant E., Le Tulzo Y., et al. Effects of epinephrine compared with the combination of dobutamine and norepinephrine on gastric perfusion in septic shock. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71:381–388.
[61] Duranteau J., Sitbon P., Teboul J.L., et al. Effects of epinephrine, norepinephrine, or the combination of norepinephrine and dobutamine on gastric mucosa in septic shock. *Crit Care Med.* 1999;27:893–900.
[62] De Backer D., Creteur J., Silva E., et al. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med.* 2003;31:1659–1667.
[63] Wutrich Y., Barraud D., Conrad M., et al. Early increase in arterial lactate concentration under epinephrine infusion is associated with a better prognosis during shock. *Shock Augusta Ga.* 2010;34:4–9.
[64] Dellinger R.P., Lévy M.M., Rhodes A., et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165–228.
[65] Baud F.J., Megarbane B., Deye N., et al. Clinical review: aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. *Crit Care Lond Engl.* 2007;11:207.
[66] Chang P.C., Kriek E., van der Krogt J.A., et al. Haemodynamic effects of physiological concentrations of circulating noradrenaline in man. *Clin Sci Lond Engl 1979.* 1988;75:469–475.
[67] Ensinger H., Weichel T., Lindner K.H., et al. Effects of norepinephrine, epinephrine, and dopamine infusions on oxygen consumption in volunteers. *Crit Care Med.* 1993;21:1502–1508.
[68] Martin C., Viviand X., Arnaud S., et al. Effects of norepinephrine plus dobutamine or norepinephrine alone on left ventricular performance of septic shock patients. *Crit Care Med.* 1999;27:1708–1713.
[69] Martin C., Papazian L., Perrin G., et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest.* 1993;103:1826–1831.
[70] Meadows D., Edwards J.D., Wilkins R.G., et al. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med.* 1988;16:663–666.
[71] Desjars P., Pinaud M., Potel G., et al. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med.* 1987;15:134–137.
[72] Hamzaoui O., Georger J.F., Monnet X., et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14:R142.
[73] Georger J.F., Hamzaoui O., Chaari A., et al. Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients. *Intensive Care Med.* 2010;36:1882–1889.
[74] Dubin A., Pozo M.O., Casabella C.A., et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13:R92.
[75] Pottecher T., Calvat S., Dupont H., et al. Haemodynamic management of severe sepsis: recommendations of the French Intensive Care Societies (SFAR/SRLF) Consensus Conference, 13 October 2005, Paris, France. *Crit Care.* 2006;10:311.
[76] Rokyta R., Tesarová J., Pechman V., et al. The effects of short-term norepinephrine up-titration on hemodynamics in cardiogenic shock. *Physiol Res Acad Sci Bohemoslov.* 2010;59:373–378.
[77] De Backer D., Biston P., Devriendt J., et al. SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362:779–789.
[78] Mebazaa A., Karpati P., Renaud E., et al. Acute right ventricular failure – from pathophysiology to new treatments. *Intensive Care Med.* 2004;30:185–196.
[79] Beloncle F., Meziani F., Lerolle N., et al. Does vasopressor therapy have an indication in hemorrhagic shock? *Ann Intensive Care.* 2013;3:13.
[80] Sperry J.L., Minei J.P., Frankel H.L., et al. Early use of vasopressors after injury: caution before constriction. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2008;64:9–14.
[81] Plurad D.S., Talving P., Lam L., et al. Early vasopressor use in critical injury is associated with mortality independent from volume status. *J Trauma.* 2011;71:565–570 discussion 570–572.
[82] Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V., et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care Lond Engl.* 2013;17:R76.
[83] Duranteau J., Asehnoune K., Pierre S., et al. *RFE : recommandations sur la réanimation du choc hémorragique.* 2014.

[84] Goldberg L.I. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol Rev.* 1972;24:1–29.
[85] Dasta J.F., Kirby M.G. Pharmacology and therapeutic use of low-dose dopamine. *Pharmacotherapy.* 1986;6:304–310.
[86] Robie N.W., Goldberg L.I. Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine. *Am Heart J.* 1975;90:340–345.
[87] Bellomo R., Chapman M., Finfer S., et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet.* 2000;356:2139–2143.
[88] Lauschke A., Teichgräber U.K.M., Frei U., et al. "Low-dose" dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2006;69:1669–1674.
[89] Brochard L., Abroug F., Brenner M., et al. ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Ad Hoc Committee on Acute Renal Failure. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:1128–1155.
[90] Schnuelle P., Gottmann U., Hoeger S., et al. Effects of donor pretreatment with dopamine on graft function after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302:1067–1075.
[91] Meier-Hellmann A., Bredle D.L., Specht M., et al. The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen uptake in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 1997;23:31–37.
[92] Marik P.E., Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA.* 1994;272:1354–1357.
[93] Patel G.P., Grahe J.S., Sperry M., et al. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock Augusta Ga.* 2010;33:375–380.
[94] De Backer D., Aldecoa C., Njimi H., et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis*. *Crit Care Med.* 2012;40:725–730.
[95] Sakr Y., Reinhart K., Vincent J.L., et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med.* 2006;34:589–597.
[96] Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147–e239.
[97] Ahonen J., Aranko K., Iivanainen A., et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of dobutamine and heart rate, stroke volume and cardiac output in healthy volunteers. *Clin Drug Investig.* 2008;28:121–127.
[98] Leier C.V., Unverferth D.V. Drugs five years later. Dobutamine. *Ann Intern Med.* 1983;99:490–496.
[99] Vanoverschelde J.L., Wijns W., Essamri B., et al. Hemodynamic and mechanical determinants of myocardial O_2 consumption in normal human heart: effects of dobutamine. *Am J Physiol.* 1993;265:H1884–H1892.
[100] De Backer D., Berre J., Moraine J.J., et al. Effects of dobutamine on the relationship between oxygen consumption and delivery in healthy volunteers: comparison with sodium nitroprusside. *Clin Sci Lond Engl 1979.* 1996;90:105–111.
[101] Moppett I.K., Wild M.J., Sherman R.W., et al. Effects of ephedrine, dobutamine and dopexamine on cerebral haemodynamics: transcranial Doppler studies in healthy volunteers. *Br J Anaesth.* 2004;92:39–44.
[102] Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1:1–20.
[103] Regnier B., Safran D., Carlet J., et al. Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock. *Intensive Care Med.* 1979;5:115–120.
[104] Jardin F., Sportiche M., Bazin M., et al. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in human septic shock. *Crit Care Med.* 1981;9:329–332.
[105] De Backer D., Creteur J., Dubois M.J., et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med.* 2006;34:403–408.
[106] Boerma E.C., Ince C. The role of vasoactive agents in the resuscitation of microvascular perfusion and tissue oxygenation in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2010;36:2004–2018.
[107] De Backer D., Donadello K., Taccone F., et al. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care.* 2011;1:27.
[108] Hayes M.A., Timmins A.C., Yau E.H., et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med.* 1994;330:1717–1722.

[109] Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P., et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO_2 Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1025–1032.
[110] Rhodes A., Lamb F.J., Malagon I., et al. A prospective study of the use of a dobutamine stress test to identify outcome in patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock. *Crit Care Med.* 1999;27:2361–2366.
[111] Fitton A., Benfield P. Dopexamine hydrochloride. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute cardiac insufficiency. *Drugs.* 1990;39:308–330.
[112] Pearse R.M., Belsey J.D., Cole J.N., et al. Effect of dopexamine infusion on mortality following major surgery: individual patient data meta-regression analysis of published clinical trials. *Crit Care Med.* 2008;36:1323–1329.
[113] Bangash M.N., Patel N.S.A., Benetti E., et al. Dopexamine can attenuate the inflammatory response and protect against organ injury in the absence of significant effects on hemodynamics or regional microvascular flow. *Crit Care Lond Engl.* 2013;17:R57.
[114] Colardyn F.C., Vandenbogaerde J.F., Vogelaers D.P., et al. Use of dopexamine hydrochloride in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 1989;17:999–1003.
[115] Hannemann L., Reinhart K., Meier-Hellmann A., et al. Dopexamine hydrochloride in septic shock. *Chest.* 1996;109:756–760.
[116] Lévy B., Nace L., Bollaert P.E., et al. Comparison of systemic and regional effects of dobutamine and dopexamine in norepinephrine-treated septic shock. *Intensive Care Med.* 1999;25:942–948.
[117] Seguin P., Laviolle B., Guinet P., et al. Dopexamine and norepinephrine versus epinephrine on gastric perfusion in patients with septic shock: a randomized study [NCT00134212]. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10:R32.
[118] Maynard N.D., Bihari D.J., Dalton R.N., et al. Liver function and splanchnic ischemia in critically ill patients. *Chest.* 1997;111:180–187.
[119] Leone M., Boyadjiev I., Boulos E., et al. A reappraisal of isoproterenol in goal-directed therapy of septic shock. *Shock Augusta Ga.* 2006;26:353–357.
[120] Wiramus S., Textoris J., Bardin R., et al. Isoproterenol infusion and microcirculation in septic shock. *Heart Lung Vessels.* 2014;6:274–279.
[121] Habib A.S. A review of the impact of phenylephrine administration on maternal hemodynamics and maternal and neonatal outcomes in women undergoing cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg.* 2012;114:377–390.
[122] Grégory J.S., Bonfiglio M.F., Dasta J.F., et al. Experience with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. *Crit Care Med.* 1991;19:1395–1400.
[123] Morelli A., Ertmer C., Rehberg S., et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Crit Care Lond Engl.* 2008;12:R143.
[124] Morelli A., Lange M., Ertmer C., et al. Short-term effects of phenylephrine on systemic and regional hemodynamics in patients with septic shock: a crossover pilot study. *Shock Augusta Ga.* 2008;29:446–451.
[125] Doering E.B., Hanson C.W., Reily D.J., et al. Improvement in oxygenation by phenylephrine and nitric oxide in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 1997;87:18–25.
[126] Lyte M., Ernst S. Catecholamine induced growth of gram negative bacteria. *Life Sci.* 1992;50:203–212.
[127] Cohn J.N., Levine T.B., Olivari M.T., et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1984;311:819–823.
[128] Pontet J., Contreras P., Curbelo A., et al. Heart rate variability as early marker of multiple organ dysfunction syndrome in septic patients. *J Crit Care.* 2003;18:156–163.
[129] Nef H.M., Möllmann H., Akashi Y.J., et al. Mechanisms of stress (Takotsubo) cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:187–193.
[130] Van Diepen S., Reynolds H.R., Stebbins A., et al. Incidence and outcomes associated with early heart failure pharmacotherapy in patients with ongoing cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2014;42:281–288.
[131] Cuffe M.S., Califf R.M., Adams K.F., et al. Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287:1541–1547.
[132] Mebazaa A., Nieminen M.S., Filippatos G.S., et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:304–311.

[133] Jondeau G., Neuder Y., Eicher J.C., et al. B-CONVINCED Investigators. B-CONVINCED: Beta-blocker CONtinuation Vs. INterruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. *Eur Heart J.* 2009;30:2186–2192.
[134] Morelli A., Ertmer C., Westphal M., et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1683–1691.
[135] Morgan J.P., Gwathmey J.K., DeFeo T.T., et al. The effects of amrinone and related drugs on intracellular calcium in isolated mammalian cardiac and vascular smooth muscle. *Circulation.* 1986;73:III65–III77.
[136] Arbogast R. Effects of phosphodiesterase inhibitors on diastolic function. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1993;86:65–69 Spec No 2.
[137] Vincent J.L., Carlier E., Berré J., et al. Administration of enoximone in cardiogenic shock. *Am J Cardiol.* 1988;62:419–423.
[138] Robinson R.J., Tchervenkov C. Treatment of low cardiac output after aortocoronary artery bypass surgery using a combination of norepinephrine and amrinone. *J Cardiothorac Anesth.* 1987;1:229–233.
[139] Vincent J.L., Madhoun P., Primo G., et al. Potentiation of the effects of enoximone by a dobutamine infusion. *Intensive Care Med.* 1989;15:530–531.
[140] Packer M., Carver J.R., Rodeheffer R.J., et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med.* 1991;325:1468–1475.
[141] Barraud D., Farhat I., Mebazaa A. Les sensibilisateurs calciques. In: Vincent J.L., Martin C., eds. *L'insuffisance cardiaque aiguë.* 2006:217–223.
[142] Endoh M. Mechanism of action of $Ca2^{+}$ sensitizers – update 2001. *Cardiovasc Drugs Ther Spons Int Soc Cardiovasc Pharmacother.* 2001;15:397–403.
[143] MacGowan G.A. What is the in vivo mechanism of action of levosimendan? *J Card Fail.* 2005;11:482 author reply 482–483.
[144] Kersten J.R., Montgomery M.W., Pagel P.S., et al. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg.* 2000;90:5–11.
[145] Lilleberg J., Laine M., Palkama T., et al. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:75–82.
[146] Mebazaa A., Nieminen M.S., Packer M., et al. SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA.* 2007;297:1883–1891.
[147] Follath F., Cleland J.G.F., Just H., et al. Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2002;360:196–202.
[148] Moiseyev V.S., Põder P., Andrejevs N., et al. RUSSLAN Study Investigators. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J.* 2002;23:1422–1432.
[149] Morelli A., de Castro S., Teboul J.L., et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med.* 2005;31:638–644.
[150] Morelli A., Teboul J.L., Maggiore S.M., et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med.* 2006;34:2287–2293.
[151] Morelli A., Donati A., Ertmer C., et al. Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14:R232.
[152] Holmes C.L., Patel B.M., Russell J.A., et al. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest.* 2001;120:989–1002.
[153] Holmes C.L., Landry D.W., Granton J.T. Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1 – receptor physiology. *Crit Care Lond Engl.* 2003;7:427–434.
[154] Holmes C.L., Landry D.W., Granton J.T. Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2 – clinical physiology. *Crit Care Lond Engl.* 2004;8:15–23.
[155] Landry D.W., Levin H.R., Gallant E.M., et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med.* 1997;25:1279–1282.
[156] Sharshar T., Blanchard A., Paillard M., et al. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med.* 2003;31:1752–1758.

[157] Sharshar T., Carlier R., Blanchard A., et al. Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med.* 2002;30:497–500.
[158] Russell J.A., Walley K.R., Singer J., et al. VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358:877–887.
[159] Russell J.A., Fjell C., Hsu J.L., et al. Vasopressin compared with norepinephrine augments the decline of plasma cytokine levels in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:356–364.
[160] Mehta S., Granton J., Gordon A.C., et al. Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST) Investigators. Cardiac ischemia in patients with septic shock randomized to vasopressin or norepinephrine. *Crit Care Lond Engl.* 2013;17:R117.
[161] Leone M., Albanèse J., Delmas A., et al. Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. *Shock Augusta Ga.* 2004;22:314–319.
[162] Albanèse J., Leone M., Delmas A., et al. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med.* 2005;33:1897–1902.
[163] Morelli A., Ertmer C., Rehberg S., et al. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13:R130.
[164] Logeart D. Diurétiques et vasodilatateurs. In: *L'insuffisance cardiaque aiguë.* Springer Verlag; 2006:185–198.
[165] Spronk P.E., Ince C., Gardien M.J., et al. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet.* 2002;360:1395–1396.
[166] Boerma E.C., Koopmans M., Konijn A., et al. Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: A double-blind randomized placebo controlled trial. *Crit Care Med.* 2010;38:93–100.
[167] Lipman J., Roux A., Kraus P. Vasoconstrictor effects of adrenaline in human septic shock. *Anaesth Intensive Care.* 1991;19:61–65.
[168] Wilson W., Lipman J., Scribante J., et al. Septic shock: does adrenaline have a role as a first-line inotropic agent? *Anaesth Intensive Care.* 1992;20:470–474.
[169] Winslow E.J., Loeb H.S., Rahimtoola S.H., et al. Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am J Med.* 1973;54:421–432.
[170] Martin C., Eon B., Saux P., et al. Use of norepinephrine in the treatment of septic shock. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* 1989;8:19–25.
[171] Hesselvik J.F., Brodin B. Low dose norepinephrine in patients with septic shock and oliguria: effects on afterload, urine flow, and oxygen transport. *Crit Care Med.* 1989;17:179–180.
[172] Schreuder W.O., Schneider A.J., Groeneveld A.B., et al. Effect of dopamine vs norepinephrine on hemodynamics in septic shock. Emphasis on right ventricular performance. *Chest.* 1989;95:1282–1288.
[173] Desjars P., Pinaud M., Bugnon D., et al. Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med.* 1989;17:426–429.
[174] Martin C., Saux P., Eon B., et al. Septic shock: a goal-directed therapy using volume loading, dobutamine and/or norepinephrine. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1990;34:413–417.
[175] Redl-Wenzl E.M., Armbruster C., Edelmann G., et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med.* 1993;19:151–154.
[176] Martin C., Perrin G., Saux P., et al. Effects of norepinephrine on right ventricular function in septic shock patients. *Intensive Care Med.* 1994;20:444–447.
[177] Hall L.G., Oyen L.J., Taner C.B., et al. Fixed-dose vasopressin compared with titrated dopamine and norepinephrine as initial vasopressor therapy for septic shock. *Pharmacotherapy.* 2004;24:1002–1012.
[178] Loeb H.S., Winslow E.B., Rahimtoola S.H., et al. Acute hemodynamic effects of dopamine in patients with shock. *Circulation.* 1971;44:163–173.
[179] Jardin F., Eveleigh M.C., Gurdjian F., et al. Venous admixture in human septic shock: comparative effects of blood volume expansion, dopamine infusion and isoproterenol infusion on mismatching of ventilation and pulmonary blood flow in peritonitis. *Circulation.* 1979;60:155–159.
[180] Vincent J.L., Roman A., Kahn R.J. Dobutamine administration in septic shock: addition to a standard protocol. *Crit Care Med.* 1990;18:689–693.
[181] Lejus C., Blanloeil Y., François T., et al. Hemodynamic effects of dobutamine in hyperkinetic septic shock treated with norepinephrine. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* 1991;10:31–37.
[182] Enrico C., Kanoore Edul V.S., Vazquez A.R., et al. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock. *J Crit Care.* 2012;27:630–638.

[183] Meier-Hellmann A., Bredle D.L., Specht M., et al. Dopexamine increases splanchnic blood flow but decreases gastric mucosal pH in severe septic patients treated with dobutamine. *Crit Care Med.* 1999;27:2166–2171.
[184] Kiefer P., Tugtekin I., Wiedeck H., et al. Effect of a dopexamine-induced increase in cardiac index on splanchnic hemodynamics in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:775–779.
[185] Nieminen M.S., Akkila J., Hasenfuss G., et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1903–1912.
[186] Slawsky M.T., Colucci W.S., Gottlieb S.S., et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation.* 2000;102:2222–2227.
[187] Kivikko M., Lehtonen L., Colucci W.S. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation.* 2003;107:81–86.
[188] Bergh C.H., Andersson B., Dahlström U., et al. Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:404–410.
[189] Delle Karth G., Buberl A., Geppert A., et al. Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:1251–1256.
[190] García-González M.J., Domínguez-Rodríguez A., Ferrer-Hita J.J., et al. Cardiogenic shock after primary percutaneous coronary intervention: Effects of levosimendan compared with dobutamine on haemodynamics. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:723–728.
[191] Fuhrmann J.T., Schmeisser A., Schulze M.R., et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 2008;36:2257–2266.
[192] Poelzl G., Zwick R.H., Grander W., et al. Safety and effectiveness of levosimendan in patients with predominant right heart failure. *Herz.* 2008;33:368–373.
[193] Malay M.B., Ashton R.C., Landry D.W., et al. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma.* 1999;47:699–703 discussion 703–705.
[194] Holmes C.L., Walley K.R., Chittock D.R., et al. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med.* 2001;27:1416–1421.
[195] Tsuneyoshi I., Yamada H., Kakihana Y., et al. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med.* 2001;29:487–493.
[196] Dünser M.W., Mayr A.J., Ulmer H., et al. The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: a retrospective analysis. *Anesth Analg.* 2001;93:7–13.
[197] Patel B.M., Chittock D.R., Russell J.A., et al. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology.* 2002;96:576–582.
[198] Klinzing S., Simon M., Reinhart K., et al. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med.* 2003;31:2646–2650.
[199] Dünser M.W., Mayr A.J., Ulmer H., et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation.* 2003;107:2313–2319.
[200] Lauzier F., Lévy B., Lamarre P., et al. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2006;32:1782–1789.
[201] Luckner G., Mayr V.D., Jochberger S., et al. Comparison of two dose regimens of arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med.* 2007;35:2280–2285.
[202] Torgersen C., Dünser M.W., Wenzel V., et al. Comparing two different arginine vasopressin doses in advanced vasodilatory shock: a randomized, controlled, open-label trial. *Intensive Care Med.* 2010;36:57–65.
[203] O'Brien A., Clapp L., Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet.* 2002;359:1209–1210.
[204] Morelli A., Ertmer C., Lange M., et al. Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. *Br J Anaesth.* 2008;100:494–503.

CHAPITRE 180

Médicaments anticoagulants et thrombolytiques

A. Delluc; E. Ogerl; D. Mottier

Ce chapitre est consacré aux médicaments anticoagulants d'action rapide (héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire [HBPM], danaparoïde sodique, fondaparinux, inhibiteurs directs de la thrombine et du facteur X activés) et aux thrombolytiques. Leurs indications respectives sont simplement rappelées, car développées dans d'autres chapitres. Une approche pratique de la mise en œuvre de ces thérapeutiques est développée. Les complications de ces traitements (accidents hémorragiques et thrombopénies induites par l'héparine) sont détaillées. Enfin, les complications d'un surdosage en antivitamine K (AVK) ou d'une hémorragie survenant sous anticoagulant oral direct sont abordées, car elles constituent un motif de prise en charge en réanimation.

Anticoagulants d'action rapide

L'activité des anticoagulants d'action rapide repose schématiquement sur une activité anti-facteur II activé et/ou sur une activité anti-facteur X activé. L'activité anticoagulante peut dépendre ou non d'un cofacteur (l'antithrombine). Ces anticoagulants d'action rapide sont disponibles par voie parentérale ou *per os*.

Produits

Anticoagulants parentéraux d'action rapide

Héparines non fractionnées (activités anti-IIa et anti-Xa cofacteur-dépendantes)

L'héparine non fractionnée est un mélange hétérogène de chaînes polysaccharidiques de poids moléculaires variant de 3 000 à 30 000 Da. Les héparines non fractionnées combinent une activité anticoagulante et une activité antithrombotique équivalente, cofacteur-dépendantes. L'activité anticoagulante est liée à l'activation de l'antithrombine, activation s'effectuant *via* une séquence pentasaccharidique distribuée de façon aléatoire le long des chaînes d'héparine. Toutes les chaînes ont une activité anti-Xa, alors que seules les longues chaînes autorisent la formation d'un complexe « antithrombine-thrombine-héparine » (ratio activités anti-Xa/anti-IIa = 1) [1]. La pharmacocinétique de l'héparine est complexe. L'élimination combine un processus de clairance rapide saturable et un processus de premier ordre, rénal, plus lent. La biodisponibilité de la voie sous-cutanée est faible (30 %), mais tend vers 100 % à forte dose. En administrant la même posologie d'héparine, 37 % des patients étaient dans la zone thérapeutique à la 24^{e} heure par voie sous-cutanée contre 71 % avec la voie intraveineuse continue [2]. La posologie optimale ne peut donc être prédite et doit être adaptée au résultat d'un test de coagulation, type temps de céphaline avec activateur, ou d'activité.

Héparines de bas poids moléculaire (activité anti-Xa prédominante cofacteur-dépendante)

Les héparines de bas poids moléculaire sont issues d'une dépolymérisation chimique ou enzymatique, aboutissant à un mélange toujours hétérogène mais avec un poids moléculaire moyen autour de 4 000 Da. Les héparines de bas poids moléculaire ont une activité antithrombotique qui prédomine sur l'activité anticoagulante. Elles s'affranchissent des problèmes pharmacocinétiques et biologiques posés par les héparines non fractionnées et possèdent ainsi quatre avantages :

- l'activité anti-Xa prédomine sur l'activité anti-IIa : le ratio d'activité anti-Xa/anti-IIa varie entre 2 et 4 selon les molécules contre 1 pour les héparines non fractionnées. Composées majoritairement de fragments de petite taille (moins de 18 polysaccharides), les deux tiers des chaînes d'héparine de bas

poids moléculaire ne peuvent plus se fixer sur la thrombine, mais en revanche inactivent toujours le facteur X activé. Leur effet anticoagulant nécessite l'activation de l'antithrombine, requérant une fixation sur une séquence pentasaccharidique qui n'est présente que dans un tiers des chaînes d'héparine ;
- longue demi-vie d'élimination, autorisant une seule injection quotidienne, en raison d'une réduction de la fixation aux macrophages et aux cellules endothéliales. La voie d'élimination est rénale ;
- meilleure prédiction dans la relation dose-réponse anticoagulante avec absence de variation interindividuelle, car leur fixation non spécifique aux protéines plasmatiques est réduite. La surveillance biologique n'est pas nécessaire, sauf chez les sujets âgés, obèses ou insuffisants rénaux, pour dépister un surdosage ;
- fréquence moindre de thrombopénie induite en raison d'une faible fixation plaquettaire. Les héparines de bas poids moléculaire ne semblent pas avoir d'action sur l'agrégation plaquettaire aux doses thérapeutiques usuelles.

Danaparoïde (activité anti-Xa quasi exclusive cofacteur-dépendante)

Le danaparoïde sodique est un mélange de glycosaminoglycanes sulfatés de bas poids moléculaire (sulfate de dermatane, sulfate d'héparane et sulfate de chondroïtine) extraits de la muqueuse intestinale de porc. Il est commercialisé sous le nom d'Orgaran® (Organon pour Riom Laboratoires-CERM). Il possède une activité anticoagulante quasi exclusive, cofacteur-dépendante. Aux doses thérapeutiques, il n'a pas d'effet sur l'agrégation plaquettaire ou sur le temps de saignement. L'activité anticoagulante est caractérisée par une courbe dose-réponse très aplatie ; globalement, le danaparoïde sodique n'entraîne qu'une faible augmentation du risque hémorragique aux doses usuelles. Le rapport d'activité anti-Xa/anti-IIa est élevé. La biodisponibilité est voisine de 100 % après injection sous-cutanée. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 25 heures, mais peut être prolongée en cas d'insuffisance rénale sévère.

Fondaparinux (activité anti-Xa exclusive cofacteur-dépendante)

L'identification et l'isolement de la structure active de l'héparine (pentasaccharide) ont permis sa synthèse. Le fondaparinux, qui est le premier pentasaccharide synthétisé, a une activité anti-Xa exclusive ; sa demi-vie est de 17 heures, ce qui autorise une injection sous-cutanée par jour. Dans la mesure où il n'a aucune fixation cellulaire ou à d'autres protéines, il n'y a pas en théorie de risque de thrombopénie à l'héparine ou d'ostéoporose. Le fondaparinux est éliminé par le rein ; il est prescrit à dose fixe, sans contrôle biologique. Il n'y a pas d'antidote. La posologie est de 2,5 mg en traitement préventif de la maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE) et 7,5 mg en traitement curatif pour les patients qui ont un poids compris entre 50 et 100 kg.

Inhibiteurs directs de la thrombine (activité anti-IIa directe et non-cofacteur-dépendante)

L'activité anticoagulante est liée à une inhibition directe de la thrombine, réversible ou non. Ces inhibiteurs n'ont pas besoin de cofacteurs pour agir, comme l'antithrombine par exemple qui est indispensable à l'action de l'héparine. La faible masse moléculaire de ces inhibiteurs de la thrombine leur permet de pénétrer au sein même du caillot et de neutraliser la thrombine fixée à la fibrine (action thrombicide), ce que ne peut pas faire l'héparine.

Les principaux inhibiteurs directs de la thrombine sont les dérivés de l'hirudine et l'argatroban [3]. L'hirudine est un polypeptide, inhibiteur naturel de la thrombine, présent dans la salive d'une sangsue, *Hirudo medicinalis*. Plusieurs variants synthétiques issus du génie génétique (hirudine recombinante) ont été produits, en particulier des dérivés couplés à du polyéthylène glycol (PEG hirudine). Un dérivé synthétique de l'arginine, l'argatroban, est un inhibiteur compétitif de la thrombine, non covalent et de bas poids moléculaire, avec une demi-vie de quelques minutes.

Anticoagulants d'action rapide actifs *per os*

Il s'agit d'une classe médicamenteuse qui connaît un développement clinique majeur depuis la fin des années 2000. Elle regroupe les « -gatrans » (antithrombine directs) et les « -xaban » (anti-Xa directs). Ces anticoagulants oraux directs (AOD) sont actuellement indiqués pour la prévention des événements thrombo-emboliques veineux après une chirurgie pour prothèse de hanche ou de genou, pour le traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique et la prévention des récidives, pour la prévention des embolies cérébrales et systémiques liées à la fibrillation atriale et après certains syndromes coronariens aigus.

Les AOD possèdent de nombreux avantages par rapport aux antivitamines K :
- leur dose est fixe en fonction de l'indication ;
- ils sont rapidement actifs *per os* ;
- leur demi-vie est courte ;

- ils ne nécessitent pas de surveillance biologique ;
- leur efficacité n'est pas modifiée par l'alimentation ;
- il existe peu d'interactions médicamenteuses.

Parmi les inconvénients des AOD, il faut retenir des schémas d'administration différents entre les molécules et les indications et l'absence d'antidote. Les AOD sont contre-indiqués en cas de clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min selon la formule de Cockroft-Gault.

Inhibiteurs directs de la thrombine

Comme l'hirudine et l'argatroban, les inhibiteurs directs *per os* de la thrombine sont capables d'inhiber la thrombine sélectivement et directement, indépendamment de l'antithrombine. Le ximélagatran a été le premier anticoagulant oral d'action rapide à avoir été commercialisé. Toutefois, la pharmacovigilance ayant détecté une toxicité hépatique, le laboratoire pharmaceutique a retiré le ximélagatran du marché.

Dabigtran étéxilate

Le dabigatran étéxilate (Pradaxa®) est une prodrogue orale convertie en dabigatran, molécule active. Les principales caractéristiques pharmacocinétiques du dabigatran étéxilate sont une biodisponibilité d'environ 7,5 %, une concentration maximale obtenue en 0,5 à 2 heures, une demi-vie d'élimination terminale de 7 à 17 heures, une élimination rénale pour 80 % sous forme inchangée et sous forme glucuroconjuguée pour 20 %. Ce produit est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale et hépatique sévère. Les principales sources de variabilité sont la fonction rénale et l'association avec l'amiodarone, inhibiteur de la P-glycoprotéine, transporteur d'efflux dont le dabigatran étéxilate est un substrat. La prudence est nécessaire avec d'autres inhibiteurs de la P-glycoprotéine, tels que le vérapamil, la clarithromycine. La quinidine, inhibiteur de la P-glycoprotéine, est contre-indiquée en association avec le dabigatran étéxilate [4].

Inhibiteurs directs du facteur X activé

Rivaroxaban

Le rivaroxaban (Xarelto®) est une petite molécule dont la masse est de 436 daltons. Premier inhibiteur direct du facteur X activé actif *per os*, sa biodisponibilité est élevée (80 à 100%) et son absorption est rapide (Cmax atteinte en 2 à 4 heures). La liaison du rivaroxaban aux protéines sanguines est importante, supérieure à 90 %. Un tiers du produit est éliminé par voie rénale. Le rivaroxaban est pris en charge par le système de la P-glycoprotéine et est métabolisé par le cytochrome CYP3A4. Une modification d'activité de ces deux systèmes peut influencer la réponse médicamenteuse. Ainsi, les dérivés azolés et le ritonavir peuvent augmenter significativement les concentrations plasmatiques de rivaroxaban et conduire à un risque hémorragique accru, justifiant de ne pas associer de rivaroxaban à ces médicaments. Une prudence est conseillée dans les associations au rivaroxaban de rifampicine, de chlarithromycine et de millepertuis [4].

Apixaban

L'apixaban (Eliquis®) est un inhibiteur sélectif et réversible qui neutralise le facteur Xa libre et lié au complexe de la prothrombinase. Sa biodisponibilité *per os* est de 50 % et le pic plasmatique est obtenu en 4 heures. Sa demi-vie est comprise entre 8 et 15 heures, son métabolisme hépatique implique peu le cytochrome CYP3A4. L'apixaban est l'anticoagulant oral direct dont l'élimination rénale est la moins importante (27 %), ce qui lui confèrerait une relative sécurité d'emploi en cas de clairance de la créatinine avoisinant 30 mL/min [4].

Edoxaban

L'edoxaban (Lixiana®) est le troisième inhibiteur direct du facteur Xa dont le développement clinique est largement avancé. Au moment de la rédaction de ce chapitre, une AMM a été déposée en France pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et des emboles systémiques au cours de la fibrillation atriale et pour le traitement et la prévention des récidives des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs et de l'embolie pulmonaire. Ses principales caractéristiques pharmacologiques sont une biodisponibilité de 60 %, une Cmax atteinte en 2 heures environ, une demi-vie de 8 à 10 heures et une excrétion rénale de 50 %. Comme les autres anticoagulants oraux d'action directe, il est transporté par la P-glycoprotéine, mais n'est quasiment pas métabolisé par le cytochrome CYP3A4 [4].

Modifications des tests biologiques usuels chez les patients recevant un AOD

Les tests de coagulation ne doivent pas être utilisés dans le cadre du suivi d'un traitement par AOD. La modification ou l'absence de modification de ces tests n'est absolument pas corrélée à l'action anticoagulante

des AOD. Toutefois, en cas de réalisation de ces tests chez un patient recevant un AOD ou dans des situations d'urgence (hémorragie, chirurgie non programmée), il peut être intéressant de connaître l'effet des AOD sur ces tests (Tableau 180.1).

Tableau 180.1

Modification des tests usuels de la coagulation par les AOD (d'après [5]).

	Apixaban (Eliquis®)	Dabigatran (Pradaxa®)	Edoxaban (Lixiana®)	Rivaroxaban (Xarelto®)
TCA	±	++	+	+
TQ-INR	±	+	+	++
Temps de thrombine	-	+++++	-	-
Activité anti-Xa	+++++	-	+++++	+++++
Activité anti-IIa	-	+++++	-	-

Modalités pratiques du traitement

Posologie, voie d'administration et surveillance

Quel que soit le traitement anticoagulant mis en place, il est indispensable de vérifier avant initiation l'absence de contre-indications et d'obtenir une exploration de la coagulation qui comprend au minimum un temps de céphaline plus activateur, un taux de prothrombine et une numération des plaquettes.

Héparine non fractionnée

L'héparine non fractionnée peut être administrée par voie sous-cutanée sous la forme d'héparine calcique (Calciparine®, Sanofi ; Héparine calcique, Léo et Panpharma) ou sous forme d'héparine sodique par voie intraveineuse (Héparine, Choay ; Héparine sodique, Léo et Panpharma).

Quelle que soit la voie d'administration choisie, la surveillance du traitement repose sur le TCA. Un TCA est prélevé 4 à 6 heures après la mise en route du traitement et la posologie est adaptée en fonction du résultat. La nécessité d'une anticoagulation efficace est soulignée par l'augmentation du risque de récurrence chez les patients dont le traitement anticoagulant est insuffisant [6]. Des tables d'adaptation de doses sont disponibles pour la voie intraveineuse continue [7]. Un TCA spontanément allongé en raison de la présence d'un anticoagulant circulant de type antiprothrombinase impose le recours à l'héparinémie pour adapter le traitement. Chez certains patients, le TCA ne s'allonge pas suffisamment malgré une forte dose d'héparine (plus de 45 000 UI/jour). Cette situation peut être liée à une erreur de prélèvement (à toujours vérifier), à un déficit en antithrombine (très rare : le traitement pourrait comporter alors soit des concentrés d'antithrombine associés à de l'héparine, soit un inhibiteur direct de la thrombine), à une augmentation du taux de facteur VIII (syndrome inflammatoire ou grossesse), à la phase aiguë de la thrombose veineuse lorsqu'elle est volumineuse. Enfin, cette résistance peut également annoncer une thrombopénie immunologique induite par l'héparine. Il faut alors adapter la posologie d'héparine sur l'héparinémie plutôt que sur le TCA.

En revanche, la surveillance de la numération plaquettaire, deux fois par semaine pendant les deux à trois premières semaines de traitement, si celui-ci se prolonge, est indispensable pour détecter la survenue d'une thrombopénie induite par l'héparine.

Héparines de bas poids moléculaire et danaparoïde sodique

Les tableaux 180.2 et 180.3 résument les modalités de mise en œuvre d'un traitement anticoagulant par héparine de bas poids moléculaire.

Tableau 180.2

Posologie des héparines de bas poids moléculaire en prophylaxie en périopératoire.

Produits	Risque modéré 1 à 2 heures préop. puis une fois par jour	Risque élevé
Daltéparine (Fragmine®)	2 500 UI	5 000 UI 12 heures préop. puis une fois par jour
Énoxaparine (Lovenox®)	20 mg	40 mg 12 heures préop. puis une fois par jour
Nadroparine (Fraxiparine®)	3 100 UI	40 UI/kg 2 heures préop. puis une fois par jour × 3 jours puis 60 UI/kg une fois par jour
Tinzaparine (Innohep®)	3 500 UI	4 500 UI 12 heures préop. puis une fois par jour
Préop. : préopératoire.		

Tableau 180.3

Posologie des héparines de bas poids moléculaire en traitement curatif de la thrombose veineuse profonde.

Produits	Posologie
Daltéparine (Fragmine®)	200 UI.kg^{-1}.24 h^{-1} ou 100 UI.kg^{-1}.12 h^{-1}
Énoxaparine (Lovenox®)	100 UI.kg^{-1}.12 h^{-1}
Nadroparine (Fraxiparine®)	90 UI.kg^{-1}.12 h^{-1}
Nadroparine (Fraxodi®)	170 UI.kg^{-1}.24 h^{-1}
Tinzaparine (Innohep®)	175 UI.kg^{-1}.24 h^{-1}

Cinq héparines de bas poids moléculaire sont commercialisées en France avec des dosages adaptés pour le traitement préventif et curatif. Trois d'entre elles (daltéparine, nadroparine et tinzaparine) sont conditionnées pour autoriser un traitement anticoagulant à dose curative en une seule injection quotidienne dans le traitement des thromboses veineuses profondes (AMM pour daltéparine, nadroparine et tinzaparine) et de l'embolie pulmonaire (AMM pour daltéparine et tinzaparine).

La faible activité antithrombine des héparines de bas poids moléculaire explique leur effet négligeable sur le temps de céphaline plus activateur. Le caractère hautement prédictible de l'activité anticoagulante rend tout contrôle biologique inutile, en dehors de situations bien précises (insuffisance rénale, obésité majeure, sujet âgé de plus de 80 ans). La manière la plus adéquate de mesurer l'effet des héparines de bas poids moléculaire est de doser l'activité anti-Xa (par une méthode amidolytique de préférence), entre 4 et 6 heures après l'injection sous-cutanée. Une valeur supérieure à un seuil, défini pour chaque molécule (1,8 UI anti-Xa/mL pour la nadroparine et la tinzaparine), peut traduire un surdosage et conduire à une réduction de la posologie.

Les héparines de bas poids moléculaire sont éliminées par le rein. Le traitement curatif est formellement contre-indiqué pour une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min. Pour le traitement préventif, ce même niveau d'insuffisance rénale est une contre-indication relative.

Inhibiteurs directs de la thrombine parentéraux

Ces anticoagulants sont de moins en moins utilisés et gardent une place dans le cadre des thrombopénies induites par l'héparine en particulier, l'argatroban peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale. La réponse anticoagulante est mesurée par le TCA. Ils produisent tous le même effet anticoagulant.

Anticoagulants oraux d'action directe

En prévention de la maladie veineuse thrombo-embolique en chirurgie orthopédique

Trois AOD ont une AMM pour la prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de genou et pour prothèse totale de hanche. Il s'agit de l'apixaban (2,5 mg deux fois par jour), du dabigatran (75 mg ou 110 mg deux fois par jour) et du rivaroxaban (10 mg une fois par jour).

Après l'échec de deux essais cliniques, aucun AOD n'a d'AMM pour la prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë.

Pour le traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique

Deux options de développement ont été choisies par l'industrie pharmaceutique dans cette indication :

- remplacer les HBPM dans le traitement initial de la maladie veineuse thrombo-embolique et les AVK après le traitement initial (apixaban, rivaroxaban) ;
- ne remplacer que les AVK après le traitement initial de la maladie veineuse thrombo-embolique (dabigatran, edoxaban).

Ainsi, l'apixaban et le rivaroxaban peuvent être prescrits dès le diagnostic de thrombose, au contraire de l'edoxaban et du dabigatran qui ne peuvent être administrés qu'après cinq jours d'HBPM à doses curatives (Tableau 180.4). Après 6 mois de traitement d'un événement thrombo-embolique, il semble qu'une dose préventive d'apixaban (2,5 mg deux fois par jour) soit aussi efficace qu'une pleine dose pour prévenir la récidive.

Tableau 180.4

Schémas thérapeutiques des AOD dans le traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique.

Produits	Traitement initial	Posologie après le traitement initial	Posologie après 6 mois de traitement
Apixaban (Eliquis®)	10 mg deux fois par jour 7 jours	5 mg deux fois par jour	2,5 mg deux fois par jour
Dabigatran (Pradaxa®)	HBPM 5 jours	150 mg deux fois par jour	
Edoxaban (Lixiana®)	HBPM 5 jours	60 mg une fois par jour[1]	
Rivaroxaban (Xarelto®)	15 mg deux fois par jour 21 jours	20 mg une fois par jour	

[1] Réduction de la dose à 30 mg/j en cas de clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 mL/min et/ou poids ≤ 60 kg et/ou prise concomitante d'un médicament inhibiteur puissant de la P−glycoprotéine.

Pour la prévention des complications emboliques de la fibrillation atriale non valvulaire

Les quatre AOD ont été étudiés chez des patients avec fibrillation atriale à risque embolique. Globalement, ils ont une efficacité et une tolérance équivalente ou supérieure à celles des AVK. Des ajustements posologiques sont nécessaire chez les sujets fragiles (âge élevé, faible poids, insuffisance rénale, certaines associations médicamenteuses), mais ces ajustements ne dépendent d'un dosage de la concentration sanguine de l'AOD ou d'un test de la coagulation (Tableau 180.5).

Tableau 180.5

Schémas thérapeutiques des AOD dans la fibrillation atriale non valvulaire.

Produits	Posologie	Adaptation de dose	Raison de l'adaptation
Apixaban (Eliquis®)	5 mg deux fois par jour	2,5 mg deux fois par jour	2 éléments parmi : âge ≥ 80 ans, poids < 60 kg, créatinine ≥ 133 µmol/L
Dabigatran (Pradaxa®)	150 mg deux fois par jour	110 mg deux fois par jour	Âge ≥ 80 ans Association avec le vérapamil Risque hémorragique
Edoxaban (Lixiana®)	60 mg une fois par jour	30 mg une fois par jour	Clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 mL/min et/ou poids ≤ 60 kg et/ou prise concomitante d'un médicament inhibiteur puissant de la P-glycoprotéine
Rivaroxaban (Xarelto®)	20 mg une fois par jour	15 mg une fois par jour	Clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 mL/min

Contre-indications

Un antécédent de thrombopénie induite par l'héparine impose une contre-indication à l'utilisation d'une héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire.

Pour tous les anticoagulants, les situations à haut risque hémorragique et *a fortiori* les hémorragies en cours (cérébrale, digestive ou autre) sont des contre-indications. Les situations à haut risque sont représentées par les troubles de l'hémostase héréditaires ou acquis, le contexte postopératoire en particulier neurochirurgical, la traumatologie et les lésions organiques susceptibles de saigner (tel un ulcère gastroduodénal). Dans ces situations, la pose d'un filtre permanent au niveau de la veine cave inférieure lorsque le diagnostic de MVTE est documenté peut se discuter [8, 9]. L'endocardite infectieuse aiguë sur valve native est aussi une des contre-indications classiques.

Dans le cadre de l'héparinoprophylaxie, les mêmes contre-indications sont pertinentes en nuançant sans doute le contexte postopératoire et la traumatologie où le rapport risque (hémorragique)/bénéfice (prévention de la MVTE) doit être pesé.

Les AOD sont contre-indiqués en cas de clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min et/ou en cas de cirrhose Child B ou C.

Interactions médicamenteuses

Certaines associations thérapeutiques doivent être réservées à des indications bien précises comme les thrombolytiques et les antiagrégants plaquettaires. La prise concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien est une contre-indication relative ou une association déconseillée.

Les prescriptions de corticoïde par voie générale, de dextran 40 ou d'antivitamine K sont des associations nécessitant des précautions d'emploi. Des interactions existent entre les AOD et les médicaments inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine et du CYP 3A4.

Accidents et prise en charge

Accidents hémorragiques des héparines

Les complications hémorragiques surviennent essentiellement au décours d'un traitement à dose curative, rarement dans un contexte de prophylaxie (circonstances particulières : postopératoires ou traumatisme). Parmi les facteurs de risque hémorragique, il faut retenir : la dose d'héparine et le niveau d'anticoagulation du patient (TCA supérieure à 80 secondes), la méthode d'administration (voie intraveineuse discontinue), le terrain (âge, insuffisance rénale, chirurgie et traumatisme) et les traitements associés (aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens et thrombolytiques essentiellement). Le risque hémorragique au décours du traitement d'une MVTE est supérieur pour les héparines non fractionnées par rapport aux héparines de bas poids moléculaire (3,1 % contre 1,5 %) [10, 11].

L'antidote des héparines (non fractionnées ou de bas poids moléculaire) est le sulfate de protamine : 1 mg neutralise 100 UI d'héparine. La dose à administrer doit tenir compte de la voie d'administration de l'héparine, du délai depuis la dernière injection et de la demi-vie estimée de l'héparine (1 heure par voie intraveineuse, 2 à 4 heures par voie sous-cutanée). Ce traitement n'est pas anodin (bradycardie, hypotension) et il est doué d'une activité anticoagulante (hémorragie par surdosage) : ses indications doivent être bien pesées. Le sulfate de protamine n'antagonise que l'activité anti-II, et non pas l'activité anti-X. Il n'y a pas d'antidote pour le fondaparinux.

Les antidotes possibles en cas de surdosage en inhibiteurs directs de la thrombine sont le diisopropylphosphoryl-thrombine (DIP-thrombine), le facteur VII activé recombinant, le 1-désamino-(8-D-arginine)-vasopressine (DDAVP) et le facteur VIII.

Thrombopénies induites par l'héparine

Il existe deux types de thrombopénies induites par l'héparine qui s'opposent point par point (Tableau 180.6). La thrombopénie induite par l'héparine de type II est un effet adverse grave avec des complications thrombotiques parfois mortelles, dont la fréquence est estimée à 3 % lors de traitement par héparine non fractionnée et inférieure à 0,1 % sous héparine de bas poids moléculaire.

Tableau 180.6

Thrombopénies induites par l'héparine.

	Thrombopénie de type I	Thrombopénie de type II
Survenue	Précoce (< 4 jours)	Retardée (> 5 jours)
Thrombopénie	Modérée > 100 000/mm^3	Importante < 100 000/mm^3
Clinique	Asymptomatique	Thrombose
Évolution	Transitoire	Persistante
Mécanisme	Activation plaquettaire directe	Immunologique

Physiopathologie de la thrombopénie de type II

La thrombopénie de type II est d'origine immunologique. La cible antigénique est le complexe héparine-facteur 4 plaquettaire. Les immunoglobulines activent les plaquettes en présence d'héparine *via* la fraction Fc des IgG et le récepteur Fc- -IIa des plaquettes. Le mécanisme des complications thrombotiques n'est pas univoque : activation plaquettaire induisant la génération de substances procoagulantes, activation de l'endothélium, *via* la fixation des IgG sur les complexes facteur 4 plaquettaire-sulfate d'héparan, résistance à l'action de l'héparine (neutralisation par le facteur 4 plaquettaire), mais aussi activation de la coagulation [12, 13].

Expression clinique

L'expression clinique est dominée par les thromboses, observées chez un malade sur deux. Chez les autres, la thrombopénie est isolée. L'événement le plus typique est la survenue d'une thrombose artérielle responsable d'une ischémie aiguë d'un membre ou d'un accident vasculaire cérébral ; la constatation d'un thrombus blanc est très évocatrice. L'événement clinique le plus fréquent est une thrombose veineuse profonde proximale et/ou une embolie pulmonaire. La survenue dans un territoire inhabituel ou l'association à une thrombose artérielle est suggestive, sinon le diagnostic différentiel avec une extension ou une complication de la thrombose initiale, ayant motivé le traitement anticoagulant, est difficile. Il s'agit pourtant bien d'une conséquence de la thrombopénie induite par l'héparine et non d'une « récurrence » de la maladie ayant conduit à l'indication du traitement par héparine [14]. Enfin, un infarctus hémorragique des surrénales peut survenir. Des manifestations cutanées au point d'injection sous-cutanée (nécrose, érythème) ont été décrites. Les manifestations hémorragiques sont rares, parfois liées à une coagulation intravasculaire disséminée surajoutée.

Diagnostic

Le diagnostic doit être évoqué chez un patient recevant une héparine devant une thrombopénie, la survenue d'une thrombose (artérielle ou veineuse) ou l'aggravation d'une thrombose préexistante. Les plaquettes diminuent entre le 5^e et le 8^e jour suivant le début du traitement, avec un nadir aux environs de 50 000/mm^3.

Cependant, des accidents thrombotiques peuvent survenir avec un chiffre de plaquettes supérieur à 150 000/mm^3. Un chiffre inférieur à 20 000/mm^3 est souvent satellite d'une coagulation intravasculaire disséminée surajoutée.

Le diagnostic sera confirmé par l'élimination des autres diagnostics, la normalisation de la numération plaquettaire dans les 10 jours suivant l'arrêt de l'héparine et la mise en évidence au laboratoire d'immunoglobulines héparine-dépendantes, le plus souvent de type IgG [15].

Tests biologiques

Deux types de tests biologiques doivent être réalisés devant toute suspicion clinique de thrombocytopénie induite par l'héparine :

- un test d'activation plaquettaire, qui démontre la présence dans le plasma ou le sérum du malade d'anticorps héparine-dépendants activant les plaquettes *in vitro* (le test d'agrégation plaquettaire est le plus utilisé) ;
- un test immunologique Elisa, réalisé sur plasma ou sérum, qui détecte les anticorps se fixant au FP4 complexé à l'héparine.

Des résultats discordants entre les tests fonctionnels et immunologiques existent entre 10 à 20 % des cas ; les deux tests doivent donc être réalisés.

Traitement

Devant toute suspicion, l'arrêt de l'héparine (non fractionnée ou de bas poids moléculaire) et un traitement alternatif s'imposent, sans attendre les résultats des tests biologiques.

L'utilisation des antivitamines K d'emblée est à proscrire, car des cas de gangrène veineuse requérant une amputation, rapportés à un déséquilibre de la balance procoagulation-anticoagulation sous antivitamines K ont été constatés. Le début d'un éventuel traitement par antivitamine K devrait au moins attendre trois à cinq jours, ainsi que la correction du chiffre des plaquettes.

Si l'indication du traitement par héparine était justifiée par l'existence d'une thrombose ou si la thrombopénie induite par l'héparine se complique d'une thrombose, le traitement comporte soit de la lépirudine (Refludan®) ou de l'Orgaran® à dose curative. Chez un malade qui présente un antécédent de thrompénie à l'héparine, un traitement préventif ou curatif anticoagulant reposera sur l'Orgaran® à dose préventive ou curative. Dans ces circonstances, le fondaparinux pourrait avoir un intérêt, mais n'a pas encore été évalué.

Autres complications des héparines

Ostéoporose induite

L'ostéoporose est une complication du traitement par héparine non fractionnée au long cours, c'est-à-dire plus de trois mois, 2 à 3 % des patients ayant des fractures symptomatiques et 30 % une diminution de la densité osseuse mesurée par absorptiométrie biphotonique [16]. Ces effets semblent liés à la présence de chaînes longues d'héparine. La responsabilité des héparines de bas poids moléculaire reste à évaluer.

Hyperkaliémie

L'héparine inhibe la synthèse d'aldostérone au niveau de la conversion de corticostérone en 18-hydrocorticostérone [1]. Dans la majorité des cas, ceci n'a aucune conséquence clinique, mais parfois une hyperkaliémie peut survenir ; elle disparaît à l'arrêt du traitement.

Priapisme

Le priapisme fait partie des complications exceptionnellement rapportées au cours d'un traitement par héparine.

Prise en charge des complications hémorragiques des antivitamines K

Épidémiologie

Les accidents hémorragiques survenant au cours d'un traitement par antivitamines K révèlent une lésion méconnue qui était susceptible de saigner, à l'occasion ou non d'un surdosage. La fréquence des accidents hémorragiques fatals est estimée entre 0,4 et 0,8 pour 100 patients/année, celle des accidents majeurs (intracrânien, oculaire, articulaire, rétropéritonéal ou tout saignement nécessitant une intervention chirurgicale ou un geste invasif ou une transfusion érythrocytaire) est estimée entre 2,4 et 5 pour 100 patients/année. La fréquence des autres accidents, qualifiés de mineurs, est évaluée à 6 à 10 pour

100 patients/année [17]. Parmi les facteurs de risque de survenue d'une hémorragie, une valeur d'INR supérieure à 4,5, un âge supérieur à 70 ans, une indication du traitement anticoagulant liée à une pathologie artérielle, un antécédent d'accident vasculaire cérébral, une hypertension artérielle systolique, une pathologie intercurrente grave (insuffisances cardiaque, hépatique ou rénale), une interaction médicamenteuse (automédication) et un antécédent d'hémorragie digestive ont été retenus [18–20].

La prévention de la survenue de tels incidents repose sur quelques principes simples. Avant la mise en route du traitement, il convient de vérifier l'absence de contre-indications au traitement anticoagulant, l'absence de facteurs de risque hémorragique, en particulier l'existence de lésion susceptible de saigner. En effet, une hémorragie peut parfaitement survenir chez un patient dont l'INR est inférieur à 2 [20]. Il faut donner une information au patient et s'assurer de sa coopération et de sa parfaite compréhension. La capacité des proches du patient à prendre en charge le traitement doit être évaluée. Durant le traitement, le principal objectif est le contrôle le plus parfait possible du traitement dans la zone thérapeutique cible. La mise en place de « clinique d'anticoagulation » est l'une des voies possibles. L'incidence des événements hémorragiques majeurs semble plus faible chez les patients pris en charge de cette façon : 1,1 pour 100 patients/année [20]. Cependant, aucun essai randomisé n'a comparé les différentes modalités de prise en charge. Récemment, un essai randomisé multicentrique européen a comparé deux modalités de surveillance d'un traitement au long cours par antivitamines K : la méthode traditionnelle et la surveillance assistée par logiciel informatique [21]. Cette dernière méthode apporte un meilleur contrôle, le pourcentage du temps passé dans la fourchette thérapeutique suivie étant de 63 % contre 53 % avec la méthode traditionnelle.

Attitude thérapeutique

Traitement des surdosages non compliqués

Un surdosage est défini comme une valeur d'INR au-delà de la borne supérieure de la zone thérapeutique souhaitée. Il expose à un risque hémorragique si l'INR dépasse 5. Une posologie excessive peut en être la cause, mais aussi une sensibilité accrue au traitement à l'occasion d'une situation intercurrente pathologique ou non : diarrhée, fièvre, interférence médicamenteuse, modification diététique et éthylisme.

L'objectif est de ramener le plus rapidement possible l'INR dans la zone thérapeutique sans induire de résistance prolongée aux antivitamines K. Le traitement dépend de la valeur de l'INR et de l'évaluation du risque de saignement.

Lorsque l'INR est supérieur à 5 mais inférieur à 6, l'arrêt du traitement permet le retour de l'INR dans la zone thérapeutique en 48 heures.

Si l'INR est supérieur à 6 mais inférieur à 10 ou si le risque hémorragique est élevé, l'administration de 1 à 2 mg de vitamine K *per os* raccourcit le délai à moins de 24 heures sans induire d'état réfractaire aux antivitamines K [22]. La voie sous-cutanée peut être choisie (à la même posologie). Cette dose peut être répétée si l'INR reste élevé à la 24e heure et le traitement par antivitamines K est repris lorsque l'INR est dans la zone thérapeutique, mais à une posologie inférieure.

Si l'INR est supérieur à 10, 3 mg de vitamine K par voie sous-cutanée sont administrés avec un contrôle 6 heures plus tard, la même injection pouvant être répétée à ce moment si l'INR reste élevé [23]. Le tableau 180.7 résume ces propositions.

Tableau 180.7

Traitement en cas de surdosage par antivitamines K (AVK) sans complication hémorragique.

Situations	Attitude thérapeutique
5 < INR < 6	– Arrêt de l'AVK pendant 24 à 72 heures – Contrôle quotidien de l'INR – Reprise de l'AVK à dose moindre dès que l'INR < 4
6 < INR < 10	– Arrêt de l'AVK – 1 à 2 mg de vitamine K1 *per os* (ou sous-cutanée)
INR > 10	– 3 mg de vitamine K1 sous-cutanée – Contrôle de l'INR à la 6e heure – Nouvelle injection si besoin

Traitement des complications hémorragiques

En cas de saignement mineur, l'arrêt du traitement associé à 2 mg de vitamine K *per os* peut être proposé. Sinon, un traitement par vitamine K sous-cutanée ou intraveineuse lente (perfusion de 30 minutes) à la dose de 10 mg doit être prescrit, associé en cas de saignement majeur à une perfusion de complexe prothrombique (PPSB) ou à une transfusion de plasma frais congelé [23]. Le PPSB expose au risque de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée en raison de la présence de facteurs activés, en particulier le facteur VII. Le plasma frais congelé expose au risque de transmission virale et la correction d'une hypocoagulabilité nécessite des quantités importantes. Le tableau 180.8 précise les posologies.

Tableau 180.8

Traitement d'une hémorragie majeure liée aux antivitamines K (AVK)

Situations	Attitude thérapeutique
Saignement mineur	– Arrêt de l'AVK – 2 mg de vitamine K1 *per os* ou sous-cutanée ou intraveineuse lente (> 10 minutes)
Saignement majeur	– Arrêt de l'AVK – 10 mg de vitamine K1 en perfusion intraveineuse lente (30 minutes) – PPSB 10 à 20 UI de facteur IX/kg en perfusion lente (débit < 4 mL/min) (flacon de 20 mL/500 UI de facteur IX) ou plasma frais congelé (PFC) 150 mL/10 kg – Contrôle de l'INR, 30 minutes après la fin de la perfusion si INR > 1,5, nouvelle perfusion de PPSB à la même dose – Contrôle de l'INR à la 6e heure

Prise en charge des accidents hémorragiques des AOD

Actuellement, aucun AOD n'a d'antidote spécifique et les stratégies pour antagoniser l'effet anticoagulant sont limitées. Cependant, les études ont montré que le profil de saignement, en particulier intracrânien, est plus favorable chez les patients traités par AOD que ceux recevant des antivitamines K. Les recommandations portant sur la prise en charge des saignements survenant sous AOD reposent moins sur une expérience clinique que sur des avis d'experts. Les recommandations de prévention des saignements énumérées plus haut pour les antivitamines K s'appliquent également aux AOD [4].

Saignements ne menaçant pas le pronostic vital immédiat

En plus des soins de support (compression, hémostase chirurgicale, remplissage vasculaire, transfusion et autres mesures pour restaurer l'hémodynamique), le temps est le meilleur antidote des AOD en raison de leur demi-vie relativement courte. Après cessation du traitement, la restauration de l'hémostase est prévue dans les 12-24 heures après la dernière prise. Ceci renforce l'importance de s'enquérir de la dose du traitement, de l'heure exacte de la dernière prise des facteurs influençant la concentration plasmatique et d'une éventuelle association à un antiagrégant. La période d'élimination étant très dépendante de la fonction rénale, en particulier sous dabigatran, il est impératif d'estimer le débit de filtration glomérulaire à l'aide de la formule de Cockroft-Gault, et de maintenir une diurèse. Le dabigatran peut être dialysé, mais l'expérience en est limitée. Le charbon activé pourrait diminuer la concentration sanguine des AOD. Certains préconisent l'utilisation d'acide tranexamique [4].

Saignements menaçant le pronostic vital immédiat

En cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital ou dans un organe critique, l'administration de complexe prothrombinique peut être proposée. S'il est possible d'attendre le résultat d'un test biologique, on pourra s'appuyer sur ce résultat pour guider la conduite à tenir. Ainsi, le groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) a proposé différentes options thérapeutiques en fonction des résultats de ces tests (Tableaux 180.9 et 180.10).

Tableau 180.9

Propositions du GIHP pour la prise en charge des hémorragies graves sous AOD.

Type d'hémorragie	Concentration plasmatique de l'AOD		Résultat des tests de coagulation	Conduite à tenir
Hémorragie dans un organe critique				CCP 50 UI/kg ou FEIBA 30-50 UI/kg
Hémorragie grave	[concentration] < 30 ng/mL	OU	Si ratio TCA ≤ 1,2 et ratio TQ ≤ 1,2 (TP > 70-80 %)	Pas d'antagonisation Privilégier un geste hémostatique si réalisable
	Si pas de geste hémostatique immédiat et si [concentration] > 30 ng/mL		Si pas de geste hémostatique immédiat et si ratio TCA > 1,2 (isolé) ou ratio TQ > 1,2 (TP < 70-80 %)	Discuter l'antagonisation

Le TCA et l'INR ne sont pas modifiés chez les patients recevant de l'apixaban. Une mesure normale du TCA et de l'INR n'exclut pas la prise récente d'AOD. Ces suggestions ont été initialement émises pour le dabigatran et le rivaroxaban.

Tableau 180.10

Propositions du GIHP pour la prise en charge des chirurgies urgentes chez les patients recevant des AOD.

Concentration plasmatique de l'AOD		Résultat des tests de coagulation	Conduite à tenir
[concentration] < 30 ng/mL		Ratio TCA ≤ 1,2 et ratio TQ ≤ 1,2 (TP ≥ 70-80 %)	Opérer
30 < [rivaroxaban] ≤ 200 ng/mL	OU	Ratio 1,2 1,2 (TP < 70-80 %)	Attendre jusqu'à 12 h puis nouveau dosage ou (si délai incompatible avec l'urgence) opérer, si saignement anormal : antagoniser
200 < [rivaroxaban] ≤ 400 ng/mL		TCA > 1,5	Attendre 12-24 h puis nouveau dosage ou (si délai incompatible avec l'urgence) Retarder l'intervention opérer, si saignement anormal : antagoniser
[rivaroxaban] > 400 ng/mL			Surdosage – risque hémorragique majeur

Le TCA et l'INR ne sont pas modifiés chez les patients recevant de l'apixaban. Une mesure normale du TCA et de l'INR n'exclut pas la prise récente d'AOD. Ces suggestions ont été initialement émises pour le dabigatran et le rivaroxaban.

En cas de chirurgie urgente, il est possible à partir d'une extrapolation de la pharmacocinétique de l'AOD d'évaluer quand le geste chirurgical est possible après avoir obtenu l'heure de la dernière prise du médicament et calculé la clairance de la créatinine à l'aide de la formule de Cockroft-Gault. Par ailleurs, le GIHP a aussi proposé une prise en charge spécifique de la chirurgie urgente en fonction du dosage des concentrations sanguines de l'AOD ou des modifications des tests de coagulation.

Thrombolytiques

Produits

Les principaux thrombolytiques et leurs caractéristiques sont montrés dans le tableau 180.11.

Tableau 180.11

Principales caractéristiques des thrombolytiques.

DCI	Spécialités	Origine	Demi-vie (minutes)	Antigénicité
Streptokinase	*Streptase Kabikinase*	Bactérie	12-18	Oui
Urokinase	*Urokinase Actosolv*	Culture tissulaire	15-20	Non
Anistréplase (APSAC)	*Éminase*	Bactérie	40-60	Oui
Altéplase (rt-PA)	*Actilyse*	Culture tissulaire	2-6	Non
Rétéplase	*Rapilysin*	Culture tissulaire	15	Non

DCI : dénomination commune internationale

La streptokinase est un activateur d'origine bactérienne (streptocoques β-hémolytiques). La formation d'un complexe streptokinase-plasminogène démasque une activité enzymatique qui permet la conversion du plasminogène en plasmine. L'APSAC ou anistréplase est de la streptokinase sur laquelle a été fixé un groupement anisoyl. Celui-ci retarde la formation de plasmine. Ces deux molécules ont une faible affinité et spécificité pour la fibrine et sont antigéniques. La présence d'anticorps antistreptokinase, induite soit par une infection streptococcique, soit par un précédent traitement par streptokinase, induit une perte d'efficacité du traitement et peut favoriser une réaction allergique.

L'urokinase est un activateur endogène du plasminogène sécrété par les cellules rénales humaines. Il existe aussi un précurseur de l'urokinase, scu-PA (*single-chain UK plasminogen activator*).

L'altéplase, activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA), et le rétéplase sont produits par génie génétique. Le rt-PA est spécifique de la fibrine. Le rétéplase, mutant du rt-PA, est spécifique de la fibrine mais sa force de liaison est moindre ; sa demi-vie est plus longue, autorisant une administration sous forme de bolus intraveineux.

Mécanismes d'action

L'élément pivot de l'action des thrombolytiques est la transformation du plasminogène en plasmine. L'activation du plasminogène se fait à deux endroits : dans le plasma et à la surface de la fibrine. La plasmine générée dans la circulation générale est d'abord neutralisée par les inhibiteurs circulants (α_2-antiplasmine et α_2-macroglobuline) et seul l'excédent dégrade le fibrinogène et la fibrine du caillot. Au niveau du thrombus, la fibrine surtout, mais aussi les plaquettes sont un site d'activation du plasminogène par le tPA (activateur endogène du plasminogène de type tissulaire), permettant une libération localisée de plasmine. La plasmine liée au thrombus est protégée des inhibiteurs circulants. Enfin, la plasmine a une haute affinité pour la fibrine, mais cette liaison n'est pas spécifique et elle peut dégrader plusieurs sortes de protéines (facteur V, VIII-X, etc.).

En théorie, les agents de première et de seconde générations se distinguent par l'induction de la fibrinolyse, systémique pour les premiers, localisée pour les seconds. En effet, les premiers agents naturels (streptokinase et urokinase) activent le plasminogène dans le plasma. Les agents de deuxième génération, l'altéplase ou rt-PA, l'anistréplase (APSAC), le rétéplase et la suréplase ont une spécificité pour la fibrine qui se traduit par l'absence de diminution de la concentration de fibrinogène.

En pratique, la fréquence des complications hémorragiques n'a pas changé. En fait, tous ces agents induisent une fibrinolyse systémique : même s'ils sont spécifiques de la fibrine, ils s'attaquent aussi bien à la fibrine du thrombus (effet recherché) qu'à la fibrine des bouchons hémostatiques physiologiques (au point de ponction vasculaire par exemple).

Indications

Nous ne développerons pas les indications des thrombolytiques, détaillées dans les chapitres correspondants. Nous rappellerons simplement qu'elles sont représentées essentiellement par :

- l'infarctus du myocarde en cours de constitution, où la thrombolyse représente l'alternative à l'angioplastie coronaire ;
- l'accident vasculaire cérébral ischémique ;
- l'embolie pulmonaire grave mettant en jeu dans l'immédiat le pronostic vital.

Modalités pratiques du traitement

Une exploration de l'hémostase est nécessaire avant la mise en route du traitement pour dépister une contre-indication (TCA, TP, fibrinogénémie, numération plaquettaire). Il s'agit ensuite d'adapter le traitement anticoagulant associé à la thrombolyse en surveillant le TCA. Le taux de fibrinogène n'est pas corrélé au risque hémorragique ni à l'efficacité du traitement. Une hypofibrinogénémie sévère, une diminution des taux des facteurs V et VIII prolongent le TCA ; ceci ne doit pas alors être attribué à un surdosage en héparine. Une numération est utile à la 12e heure pour détecter une hémorragie profonde.

Contre-indications

Le tableau 180.12 présente les contre-indications absolues et relatives classiquement décrites.

Tableau 180.12

Contre-indications au traitement thrombolytique.

Contre-indications absolues	Contre-indications relatives
– Hémorragies en cours ou récentes – Antécédent d'accident vasculaire cérébral – Tumeur intracrânienne, anévrysme – Intervention neurochirurgicale ou traumatisme crânien récents (< 2 mois) – Chirurgie vasculaire avec mise en place d'une prothèse récente (< 2 mois) – Rétinopathie diabétique évolutive – Hypertension artérielle sévère non contrôlée – Massage cardiaque externe récent (< 10 jours) – Anomalies sévères de l'hémostase (thrombopénie < 100 000/mm^3, TP < 50 %) – Péricardite, dissection aortique – Endocardite bactérienne – Grossesse ou *post-partum* < 30 jours	– Âge > 75 ans – Chirurgie ou traumatisme < 15 jours – Ponction artérielle ou biopsie < 15 jours – Injection intramusculaire – Hypertension artérielle – Malformation artérielle ou veineuse – Insuffisance hépatique, cirrhose – Insuffisance rénale – Ulcère gastro-intestinal documenté récent (< 3 mois) – Traitement par AVK

AVK : antivitamine K.

Prise en charge des accidents hémorragiques

Les accidents hémorragiques sont la limitation majeure à l'emploi des thrombolytiques. Ils surviennent au point de ponction vasculaire, au niveau gastro-intestinal ou cérébroméningé. Le respect des contre-indications est primordial.

La prise en charge d'une hémorragie majeure sous thrombolytique comporte, outre l'arrêt du médicament, un geste éventuel d'hémostase et la compensation de l'hypovolémie induite. La courte demi-vie des produits utilisés et l'absence de diminution du taux de fibrinogène (concentration > 1 g/L) avec les produits de deuxième génération rendent inutile la perfusion de cryoprécipité de fibrinogène ou de plasma frais congelé. Cependant, ces mesures peuvent être nécessaires, en particulier avec les agents de première génération (la concentration de fibrinogène doit être maintenue au-dessus de 1 g/L ; Clottagen®, flacon de 1,5 g) auxquels peut être associée une perfusion d'antifibrinolytique (acide tranexamique [Exacyl®] en intraveineuse lente 10 mg/kg ou aprotinine [Antagosan®] en intraveineuse lente 500 000 UI puis 100 000 UI toutes les 2 heures).

Références

[1] Hirsh J., Warkentin T.E., Raschke R., et al. Heparin and low-molecular-weight heparin : mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest.* 1998;114:489S–510S.

[2] Hull R.D., Raskob G.E., Hirsh J., et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1986;315:1109–1114.

[3] Fareed J., Callas D., Hoppenstadt D.A., et al. Antithrombin agents as anticoagulants and antithrombotics. *Med Clin N Amer.* 1998;82:569–586.

[4] Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013;15:625–651.
[5] Baglin T., Hillarp A., Tripodi A., et al. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2013;11:756–760.
[6] Geerts W.H., Jay R.M., Code K.I., et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med.* 1996;335:701–707.
[7] Raschke R.A., Reilly B.M., Guidry J.R. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram. *Ann Intern Med.* 1993;119:874–881.
[8] Purdue G.F., Hunt J.L. Pulmonary embolism in burned patients. *J Trauma.* 1988;28:218–220.
[9] Ginsberg J.S. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1996;335:1816–1828.
[10] Leizorovicz A. Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the initial treatment of deep venous thrombosis. An updated meta-analysis. *Drugs.* 1996;52(Suppl 7):30–37.
[11] Levine M.N., Raskob G., Landefeld S., et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest.* 1995;108:276S–290S.
[12] Brieger D.B., Mak K.H., Kottke-Marchant K., et al. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Amer Coll Cardiol.* 1998;31:1449–1459.
[13] Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia. Pathogenesis, frequency, avoidance and management. *Drug Saf.* 1997;17:325–341.
[14] Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J., et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionned heparin. *N Engl J Med.* 1995;332:1330–1335.
[15] Warkentin T.E., Chong B.H., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia : towards consensus. *Thromb Haemost.* 1998;79:1–7.
[16] Barbour L.A., Kick S.D., Steiner J.F., et al. A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry. *Amer J Obstet Gynecol.* 1994;170:862–869.
[17] Landefelf C.S., Beyth R.J. Anticoagulant-related bleeding : clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Amer J Med.* 1993;95:315–328.
[18] Landefeld C.S., Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin : incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Amer J Med.* 1989;87:144–152.
[19] Wilcox C.M., Truss C.D. Gastrointestinal bleeding in patients receiving long-term anticoagulant therapy. *Amer J Med.* 1988;84:683–690.
[20] Palareti G., Leali N., Coccheri S. on behalf of the ISCOAT (Italian study on complications of oral anticoagulant therapy) study group. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment : an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet.* 1996;348:423–428.
[21] Poller L., Shiach C.R., MacCallum P.K., et al. on behalf of the European Concerted Action on Anticoagulation. Multicenter randomised study of computerised anticoagulant dosage. *Lancet.* 1998;352:1505–1509.
[22] Crowther M.A., Donovan D., Harrison L., et al. Low-dose oral vitamine K reliably reverses over-anticoagulation due to warfarin. *Thromb Haemost.* 1998;79:1116–1118.
[23] Hirsh J., Dalen J.E., Deykin D., et al. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest.* 1995;108:231S–246S.

CHAPITRE 181

Définition et épidémiologie du SDRA

L. Brochard; A. Mercat

Définition

XX^{e} siècle

Dans leur publication *princeps*, Ashbaugh et Petty décrivaient pour la première fois le syndrome de détresse respiratoire aiguë comme un syndrome clinico-radiologique associant une tachypnée, une cyanose réfractaire à l'oxygénothérapie, une baisse de la compliance pulmonaire et une infiltration alvéolaire diffuse sur le cliché thoracique [1]. Il est bon de rappeler qu'au XXI^{e} siècle, on ne dispose toujours d'aucun biomarqueur et que l'histologie n'est pas disponible, le plus souvent. On reste donc avec une définition basée sur des symptômes et des circonstances. En 1988, John Murray avait proposé une définition opérationnelle du SDRA fondée sur l'identification d'un facteur de risque connu et sur le calcul d'un score (« *Lung Injury Score* ») à partir de quatre items : score radiologique, PaO_2/FiO_2, niveau de pression expiratoire positive (PEP), compliance effective du système respiratoire [2]. Chaque item est coté de 1 à 4, un score supérieur à 2,5 définissant le SDRA. Quelques années plus tard, et dès sa publication en 1994, l'ensemble de la communauté internationale adopta la définition du SDRA proposée par la conférence d'experts américano-européenne (CEAE) [3]. Cette définition reposait sur des paramètres cliniques, gazométriques et radiologiques simples et identifiait le SDRA au sein d'un groupe plus vaste appelé *Acute Lung Injury* (ALI). La CEAE a défini l'ALI par un rapport PaO_2/FiO_2 inférieur ou égal à 300 et le SDRA comme une forme grave d'ALI ($PaO_2/FiO_2 \leq 200$). Ceci a souvent créé une confusion, car l'ALI a souvent été assimilé au seul groupe des « ALI non-SDRA », c'est-à-dire les patients les moins sévères. Cette notion de patients moins sévères a bien été conservée (SDRA léger ou *mild ARDS*) dans la dernière définition, mais le terme ALI a été abandonné, en partie pour éviter cette confusion et aussi parce que cela constituait un facteur de non-reconnaissance par les cliniciens (« ce n'est pas un SDRA »). Les critères de la CEAE étaient aisément applicables au quotidien, au moins chez les patients placés sous ventilation mécanique, puisque la mesure où l'évaluation de la fraction inspirée en oxygène, nécessaire au calcul du rapport PaO_2/FiO_2, est très incertaine chez les patients sous oxygénothérapie en ventilation spontanée. Bien que souvent critiquée, cette définition a été utilisée dans la très grande majorité des enquêtes épidémiologiques ou essais thérapeutiques récents et a largement contribué à l'amélioration du pronostic de ce syndrome [4–9].

Critiques des éléments de la définition

Bien qu'il semble difficile de proposer des critères diagnostics plus objectifs ou plus pertinents, la définition proposée par la CEAE est assez arbitraire et connaît des limites indiscutables.

Si l'influence de la PEP sur l'oxygénation est un facteur confondant pour la sévérité du SDRA, l'effet de la FiO_2 sur le rapport PaO_2/FiO_2 est souvent mal connu des cliniciens. Dans un modèle théorique de poumon présentant un shunt vrai pur, le calcul de la PaO_2 théorique à chaque niveau de FiO_2 montre que le rapport PaO_2/FiO_2 n'est pas constant avec la FiO2 et présente souvent une courbe en U [10]. De ce fait, paradoxalement, le rapport s'améliore souvent en augmentant la FiO_2 [11]. Ceci explique qu'à même rapport PaO_2/FiO_2, les patients chez qui ce rapport est mesuré à haute FiO_2 sont plus sévères et avec un plus mauvais pronostic [12].

Le critère radiologique est certainement le point le plus critique du diagnostic de SDRA. Rubenfeld *et al.* ont évalué la variabilité interobservateur du diagnostic radiologique de SDRA fondé sur le critère de la CEAE en demandant à 21 experts internationaux d'interpréter 28 radiographies de thorax obtenues

chez des patients intubés hypoxémiques [13]. Ils rapportent un agrément très modeste (kappa = 0,55). Cette grande variabilité interobservateur pour le diagnostic radiologique de SDRA était essentiellement liée aux radiographies montrant des opacités localisées, des atélectasies et des épanchements pleuraux. Plus récemment, Meade *et al.* ont rapporté une meilleure concordance interobservateur pour le diagnostic radiologique de SDRA [14]. Il est intéressant de noter que dans cette étude, il avait été décidé de ne retenir le diagnostic de SDRA que devant des opacités diffuses. Cette restriction a contribué à améliorer la concordance dans la mesure où ce sont les formes radiologiquement non diffuses qui posent le plus de problèmes. Enfin, ces auteurs ont montré qu'une séance d'interprétation conjointe d'une série de clichés permettait d'améliorer la concordance diagnostique ultérieure des participants. Cette constatation suggère qu'il serait utile, lors de la mise en place d'une étude multicentrique, de réunir les investigateurs pour une séance d'interprétation collective d'une série de clichés thoraciques. Une telle séance pourrait permettre de rendre le recrutement dans l'étude plus homogène d'un centre à l'autre, au moins concernant la présentation radiologique.

Ferguson *et al.* ont utilisé la méthode Delphi pour mener une conférence d'experts visant à établir une nouvelle définition du SDRA [15]. L'intérêt de la méthodologie utilisée est qu'elle reposait sur une démarche formalisée permettant de garantir que les résultats représentent assez objectivement l'opinion « moyenne » des experts sélectionnés. Les critères diagnostiques retenus apparaissent clairement plus exigeants que ceux de la CEAE. Leur application apparaît très contraignante et impose des paramètres ventilatoires qui peuvent apparaître aujourd'hui discutables (PEP ≥ 10 cmH_2O et volume courant de 8 mL/kg). Ces contraintes rendent *a priori* cette définition très difficilement utilisable en dehors d'études prospectives. La SRLF a publié les résultats d'une conférence d'experts sur la prise en charge ventilatoire du SDRA menée selon la méthode RAND/UCLA [16]. Cette conférence propose de conserver la définition de la CEAE. La proposition de F. Lemaire et F. Jardin d'adjoindre à cette définition la notion de « SDRA confirmé » apparaît, au vu des données de la littérature, très pertinente. Son intérêt pour la sélection d'une population de patients plus homogène que celle résultant de la simple application des critères de la CEAE devra être confirmé dans le cadre d'études épidémiologiques de grande ampleur.

Villar *et al.* ont analysé l'évolution de 56 patients répondant aux critères de SDRA selon les critères de la CEAE [17]. Ces patients étaient séparés en deux groupes en fonction de l'existence, 24 heures après avoir réuni les critères de SDRA, d'une hypoxémie profonde persistante définie par un rapport PaO_2/FiO_2 inférieur à 150 mmHg sous une FiO_2 de 50 % et avec une PEP de 5 cmH_2O. Selon ce critère, seuls 25 patients (45 %) présentaient un SDRA persistant contre 31 (55 %) un SDRA transitoire. Plus récemment, ces auteurs ont montré que la classification des patients après 24 heures, en utilisant un rapport PaO_2/FiO_2 à 150 mmHg et une PEP à 10 cmH_2O, permettait de mieux classifier les patients. La difficulté d'introduire un critère de temps dans les définitions est que cela risque de retarder l'inclusion des patients dans les études [18]. Plus récemment, ce même groupe proposait une définition universelle dans laquelle les patients seraient évalués après 24 h, avec une PEP d'au moins 10 cmH_2O et une FiO_2 d'au moins 50 % [19, 20]. On peut noter que l'étude positive de Guérin *et al.* sur le bénéfice du décubitus ventral avait inclus des patients chez qui les critères de SDRA étaient présents au moins six heures [21].

Définition de Berlin

À Berlin, sous l'égide de l'*European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), en collaboration avec l'*American Thoracic Society*, une nouvelle définition a été proposée par un groupe de travail réunissant des experts du SDRA [22, 23]. Un des objectifs majeurs de la définition est d'abord de faciliter l'inclusion de patients dans des essais cliniques, mais il s'agit également d'identifier les patients dans la pratique clinique quotidienne afin d'administrer les thérapeutiques ayant fait la preuve de leur efficacité, d'éviter les traitements dangereux et d'être mieux informés sur le pronostic. La difficulté pour s'entendre sur une nouvelle définition est de trouver des critères de validité, en l'absence de biomarqueur de référence ou de critère de référence diagnostique.

Cette définition est publiée dans le *JAMA* [23] et est complétée d'une justification et de détails techniques sur des aspects tels que la radiologie dans un article complémentaire dans *Intensive Care Medicine* [22]. Ce dernier article comprend une description et une discussion détaillées des radiographies de thorax compatibles ou non, voire équivoques, avec la définition du SDRA. La définition est détaillée dans le tableau 181.1.

Tableau 181.1

Définition de Berlin du syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Temps	**Pas plus d'une semaine après la survenue d'un événement clinique (facteur de risque) ou de nouveaux symptômes ou d'une aggravation**
Temps	Pas plus d'une semaine après la survenue d'un événement clinique (facteur de risque) ou de nouveaux symptômes ou d'une aggravation
Radio de thorax[1]	Opacités bilatérales non expliquées entièrement par des épanchements, des nodules ou des atélectasies
Origine de l'œdème	– Insuffisance respiratoire non expliquée entièrement par une insuffisance cardiaque ou une surcharge hydrosodée – Évaluation objective nécessaire (*e.g.*, échocardiographie) en l'absence de facteur de risque pour exclure un œdème hydrostatique
Oxygénation : PaO_2/FiO_2	– Léger : 200 mmHg < PaO_2/FiO_2 ≤ 300 mmHg avec PEP ou CPAP ≥ 5 cmH_2O – Modéré : 100 mmHg < PaO_2/FiO_2 ≤ 200 mmHg avec PEP ≥ 5 cm H_2O – Sévère : ≤ 100 mmHg avec PEP ≥ 5 cmH_2O

[1] Ou scanner.

Le rapport PaO_2/FiO_2 reste l'élément prédominant dans cette définition et il est précisé qu'il faut le calculer sous une pression expiratoire positive (PEP) d'au moins 5 cmH_2O.

Il n'y a pas de distinction entre la prise en charge des SDRA d'origine pulmonaire ou extrapulmonaire, mais au moins un des facteurs de risque connus de SDRA doit être présent. Le tableau doit être aigu (une semaine au plus) et s'accompagner de facteurs de risque classiques. Si aucun facteur de risque n'est identifié, alors une exploration poussée, au choix du clinicien, est nécessaire pour écarter un œdème pulmonaire hydrostatique (cardiogénique ou de surcharge). À l'inverse, en présence de facteurs de risque et d'un tableau typique, le critère d'une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) inférieure à 18 mmHg a été éliminé, étant jugé non satisfaisant car un SDRA peut, notamment après expansion volémique, être associé à une PAPO supérieure à 18 mmHg. Il est simplement précisé que l'œdème pulmonaire ne doit pas être entièrement expliqué par une insuffisance cardiaque ou une surcharge hydrosodée.

Le changement sans doute le plus important avec cette définition est la séparation en trois classes de SDRA mutuellement exclusives en fonction de la sévérité de l'hypoxémie :

- entre 300 et plus de 200 mmHg (*mild ARDS*) ;
- de 200 à plus de 100 mmHg (*moderate ARDS*) ;
- inférieur ou égal à 100 mmHg (*severe ARDS*).

La volonté de créer ces trois classes (aux contours fixés de manière certes un peu arbitraire) est liée aux connaissances résultant des essais cliniques de ces dernières années et doit donc correspondre à une prise en charge clinique différente, détaillée dans l'article d'*Intensive Care Medicine*. Un des objectifs de cette définition incluant les SDRA légers est que le groupe dit « *mild ARDS* » doit, comme les formes plus sévères, recevoir une ventilation protectrice. Or, la définition précédente (groupe « ALI non-SDRA » décrit plus haut) conduisait à ignorer le diagnostic et n'entraînait pas de mise en route d'une ventilation protectrice. Le groupe « *mild ARDS* » est également le seul chez lequel une tentative de ventilation non invasive peut être envisagée, le groupe de travail considérant qu'il ne semble pas raisonnable d'aller au-delà. Ce groupe doit également recevoir une PEP modérée. À l'inverse, une PEP élevée (≥ 15 cmH_2O) doit être appliquée chez les SDRA sévères et chez tout ou partie des SDRA modérés.

Enfin, un certain nombre de techniques doivent être réservées au groupe des SDRA sévères, comme la ventilation en décubitus ventral, l'utilisation de curares ou bien le recours à des techniques d'épuration extracorporelle. Cette définition ne permet pas de définir une limite stricte de sévérité à toutes ces indications, mais indique clairement aux cliniciens que la prise en charge des patients n'est pas la même dans toutes ces conditions. Enfin, cette différenciation en trois groupes devrait également permettre une meilleure stratification dans les essais cliniques et une meilleure comparabilité des groupes.

Intérêt de la définition de Berlin

La définition de Berlin n'amène pas d'approche physiopathologique nouvelle, car, comme déjà signalé, il n'existe aucun biomarqueur utilisable en clinique qui soit suffisamment sensible et spécifique. De plus, il n'est pas certain qu'un accord complet pourrait être obtenu sur ce que devraient être les marqueurs histologiques si des prélèvements de poumons étaient facilement obtenus (lésions alvéolaires diffuses).

Cette définition doit donc constituer une amélioration pour les essais cliniques en permettant une meilleure stratification et en définissant un peu mieux certains critères (PEP minimale obligatoire, radiologie un peu mieux définie, élimination des œdèmes pulmonaires à haute pression de manière plus cohérente avec la prise en charge clinique actuelle). Mais le principal intérêt est sans doute la proposition, schématique mais s'appuyant sur les résultats des grands essais cliniques, d'adapter la prise en charge, qui reste avant tout symptomatique, au degré de gravité (*mild* ou léger, *moderate* ou modéré, *severe* ou sévère) du SDRA. Un aspect important pourrait être d'aider à une prise en charge quotidienne des patients mieux harmonisée et reposant sur l'identification de la sévérité du SDRA sévère, ainsi qu'une meilleure reconnaissance du syndrome, ce qui reste un problème majeur comme discuté plus loin.

Limites de la définition

La plus grande limite est l'absence de critère diagnostique formel qui nécessite de « valider » la définition selon sa validité clinique ou pronostique. Divers éléments diagnostiques intéressants mais réduisant la faisabilité ont ainsi été écartés, tels que la mesure de l'eau extravasculaire pulmonaire. Des paramètres physiologiques pertinents, évaluant la sévérité de l'atteinte mécanique (compliance) et des échanges gazeux (ventilation minute corrigée) ont également été écartés, car n'améliorant pas la validité pronostique de la définition. Une comparaison portant sur des données autopsiques comparées à la définition de Berlin montrait une forte hétérogénéité des lésions histologiques et au total à peine 50 % des patients avec les critères cliniques de SDRA avaient des critères histologiques de lésions alvéolaires diffuses [24]. Seul le groupe sévère pendant au moins 72 heures présentait une fréquence de lésions alvéolaires diffuses autour de 70 %, marquées par la présence de membranes hyalines.

Épidémiologie

Incidence

L'incidence du SDRA est très diversement évaluée dans la littérature. Ainsi, les études ayant utilisé la définition de la CEAE de 1994 rapportent des incidences annuelles allant pour le SDRA ($PaO_2/FiO_2 \leq 200$) de 5 à 59 pour 100 000 habitants [25–30]. Outre l'existence tout à fait concevable de réelles différences géographiques de l'incidence du SDRA, ces différences sont très probablement expliquées par les difficultés méthodologiques de recueil des données. Par ailleurs, comme le précise Gordon Rubenfeld, le diagnostic de SDRA n'étant posé qu'en réanimation, son incidence en un territoire donné est très liée au nombre de services et de lits de réanimation disponibles [31].

L'étude européenne « ALIVE », menée en 1999, montre qu'un ALI ou un SDRA est diagnostiqué chez 7 % des patients admis en réanimation et 16 % des patients placés sous ventilation mécanique et qu'il est présent à l'admission dans 65 % des cas [32].

La première étude épidémiologique utilisant la définition de Berlin a été menée à Lyon en 2012 [33]. Elle rapporte une incidence de 32 cas pour 100 000 habitants, dont 5,6 cas (17,5 %) de SDRA mineurs, 16,3 cas (51 %) de SDRA modérés et 10 cas (31 %) de SDRA sévères. Cette répartition des cas entre les trois niveaux de gravité est tout à fait superposable à celle mesurée dans la cohorte clinique de validation utilisée pour l'établissement de la définition de Berlin [23].

L'étude réalisée à la Mayo Clinic sur la période 2001-2008 montre une diminution au cours du temps de l'incidence globale des SDRA de 82 à 39/100 000 habitants/an, liée uniquement à une diminution de l'incidence des SDRA survenant secondairement au cours du séjour [30]. Cette observation est rapportée par les auteurs aux progrès des soins (ventilation, transfusion, antibiothérapie, etc.) ayant permis d'éviter la survenue de SDRA secondaires au moins en partie d'origine iatrogène.

Récemment, une très large étude observationnelle a été conduite sous l'égide de l'ESICM pour décrire la fréquence et le management des patients avec insuffisance respiratoire hypoxémique et des SDRA [34]. Ces données du XXIe siècle utilisent la définition de Berlin. Il s'agit de l'étude LUNG-SAFE (*Large observational study to UNderstand the Global impact of Severe Acute respiratory FailurE*). Cette étude ne permet pas de donner des chiffres réels d'incidence par rapport à une population, mais permet de décrire la fréquence du SDRA dans les services de réanimation. Au total, 454 services ou unités de réanimation/soins intensifs, dans différents types d'hôpitaux, ont participé, venant de 50 pays et 5 continents. Sur un total de 29,160 patients admis, 3,048 répondaient aux critères de SDRA selon la définition de Berlin, avec 30 % de SDRA légers, 46 % de SDRA modérés et 24 % de SDRA sévères. Les SDRA représentaient 5,5 cas/lit de réanimation/an et 8,6 % des admissions avec des variations régionales relativement modestes.

Facteurs de risque et terrain

En moyenne, les patients atteints de SDRA ont entre 55 et 65 ans, ce sont à plus de 60 % des hommes [35, 36]. L'analyse de l'incidence du SDRA par tranches d'âges montre une augmentation très nette de l'incidence du SDRA avec l'âge, tout particulièrement pour les SDRA associés à un sepsis (Fig. 181.1) [26].

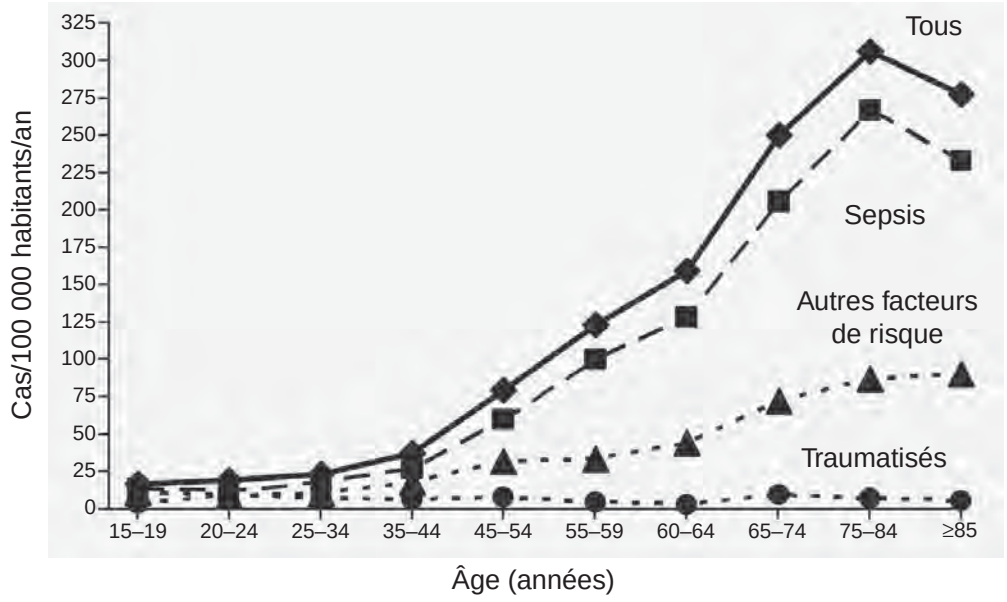


FIG. 181.1 **Incidence du SDRA en fonction de l'âge (d'après [26]).**

Les principales affections ou circonstances pouvant être à l'origine d'un SDRA sont exposées dans le tableau 181.2. Les pneumonies infectieuses sont de très loin les premières pourvoyeuses de SDRA, elles sont en cause dans plus de 40 % des cas, suivies par les sepsis sévères (20-30 %) et les inhalations de liquide gastrique (10-15 %) [26, 31, 32].

Tableau 181.2

Principaux facteurs de risque de SDRA.

Agressions pulmonaires directes	Agressions pulmonaires indirectes
Pneumonies (40-50 %)	Sepsis extrapulmonaire (20-30 %)
Inhalation de liquide gastrique (10-15 %)	Polytraumatisme (5-10 %)
Contusion pulmonaire	Choc
Noyade	Pancréatite aiguë
Embolie graisseuse ou amniotique	Transfusion massive
Inhalation de fumées	Brûlures étendues
Intoxications médicamenteuses	*Crush syndrome*

Il est classique de distinguer les SDRA liés à une agression pulmonaire directe (inhalation, pneumonie, noyade, contusion pulmonaire) des SDRA secondaires à une agression indirecte (sepsis, polytraumatisme, transfusions, pancréatite) [37]. L'intérêt clinique de cette distinction en termes de prise en charge ventilatoire n'est cependant pas démontré. Elle n'est donc pas incluse dans la définition de Berlin [23].

Même si certains suggèrent qu'elles « imitent » le SDRA, certaines affections rares telles que les hémorragies intra-alvéolaires, les pneumopathies médicamenteuses, les pneumopathies aiguës à éosinophiles, les pneumopathies d'hypersensibilité, les bronchiolites oblitérantes avec pneumonie organisée (BOOP) peuvent être à l'origine d'authentiques SDRA [38].

De nombreux facteurs liés au terrain semblent modifier le risque de survenue d'un SDRA, mais il est difficile d'établir formellement un lien de cause à effet entre ces facteurs et le risque de SDRA [35, 36]. Ainsi, l'augmentation de l'incidence du SDRA avec l'âge semble essentiellement liée à l'augmentation de la susceptibilité à l'infection et donc du sepsis. La plus grande incidence du SDRA chez les patients obèses pourrait s'expliquer, au moins en partie, par une plus grande fréquence des diagnostics par excès de SDRA chez ces patients, en raison des difficultés d'interprétation de la radiographie de thorax et/ou de la fréquence de l'hypoxémie en rapport avec des atélectasies des bases [31]. Le rôle protecteur du diabète sur le risque de SDRA en cas de sepsis est probablement en partie lié à une distribution différente des origines des sepsis par rapport aux sujets non diabétiques, avec une plus grande proportion de sepsis d'origine urinaire ou cutanée, moins pourvoyeurs de SDRA que les infections respiratoires [31]. Le rôle favorisant de l'alcoolisme chronique sur la survenue de SDRA est assez solidement étayé et les multiples mécanismes explicatifs bien documentés [39].

Afin d'évaluer le poids respectif des divers facteurs de risque connus de SDRA, Gajic *et al.* ont analysé l'évolution de patients admis dans 22 hôpitaux sur une période de 6 mois présentant à l'admission une situation clinique à risque de SDRA mais sans SDRA constitué à l'admission [40]. 377 (6,8 %) des 5 584 patients inclus dans la cohorte ont présenté un SDRA. L'analyse des données a permis aux auteurs de constituer un score de prédiction de la survenue d'un SDRA (« LIPS » pour *Lung Injury Prediction Score*) (Tableau 181.3 et Fig. 181.2).

Tableau 181.3

Score « LIPS » (*Lung Injury Prediction Score*) (d'après [40]).

	Points
Circonstances prédisposantes	
Choc	2
Inhalation	2
Sepsis	1
Pneumonie	1,5
Chirurgies à haut risque[1]	
Rachidienne	1
Abdominale aiguë	2
Cardiaque	2,5
Aortique	3,5
Traumatismes à haut risque	
Trauma crânien	2
Inhalation de fumée	2
Noyade	2
Contusion pulmonaire	1,5
Fractures multiples	1,5
Modificateurs du risque	
Alcoolisme chronique	1
Obésité (BMI > 30)	1
Hypoalbuminémie	1
Chimiothérapie	1
FiO_2 > 35 % / O_2 > 4 L/min	2
Fréquence respiratoire > 30/min	1,5
SpO_2 < 95 %	1
pH < 7,35	1,5
Diabète[2]	− 1

BMI : *Body Mass Index*.

[1] Ajouter 1,5 point si chirurgie en urgence.

[2] Seulement si sepsis.

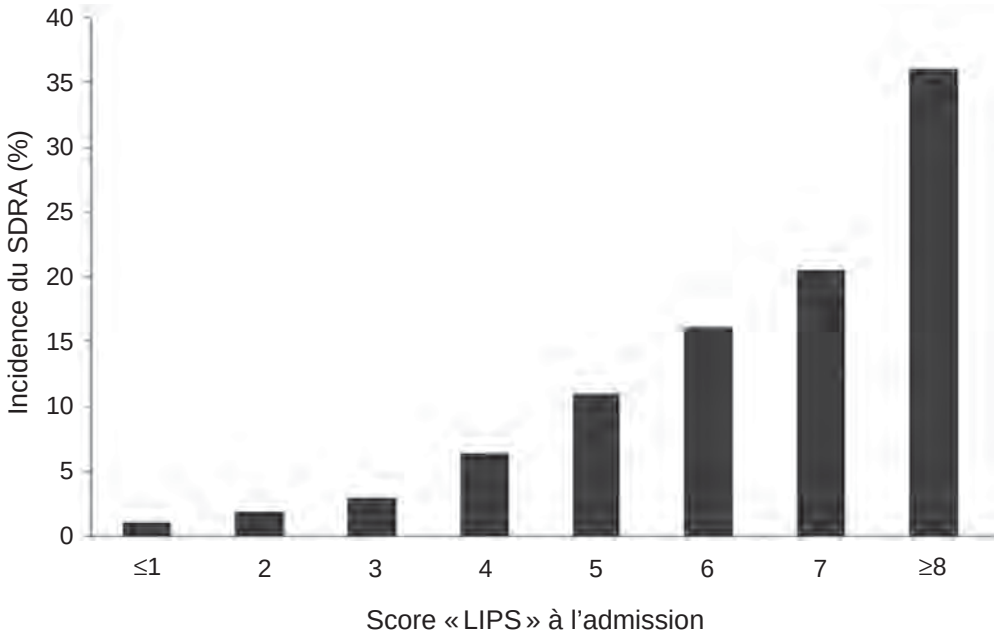


FIG. 181.2 **Incidence de la survenue du SDRA chez des patients à risque en fonction du score « LIPS » (d'après [40]).**

Mortalité

La mortalité hospitalière actuelle du SDRA se situe entre 35 et 45 % [19, 25, 26, 32, 34, 41, 42]. Cette mortalité est très largement expliquée par la survenue d'une défaillance multiviscérale, le décès n'étant rapporté à une hypoxémie réfractaire que dans moins de 15 % des cas [33, 34, 43].

La mortalité du SDRA a diminué significativement entre le début des années 1980 et le milieu des années 1990 [41, 44]. L'évolution de la mortalité ces 20 dernières années est moins claire. En effet, deux analyses des données de la littérature donnent des résultats différents. Zambon et Vincent rapportent une diminution de mortalité d'environ 1 %/an entre 1994 et 2006 (Fig. 181.3) [42], alors que Phua *et al.* ne retrouvent pas de variation significative de mortalité sur la même période (Fig. 181.4) [41]. Par ailleurs et de façon non surprenante, les mortalités rapportées dans les essais randomisés sont, du fait de la sélection des patients, significativement plus faibles que celles issues des études observationnelles.

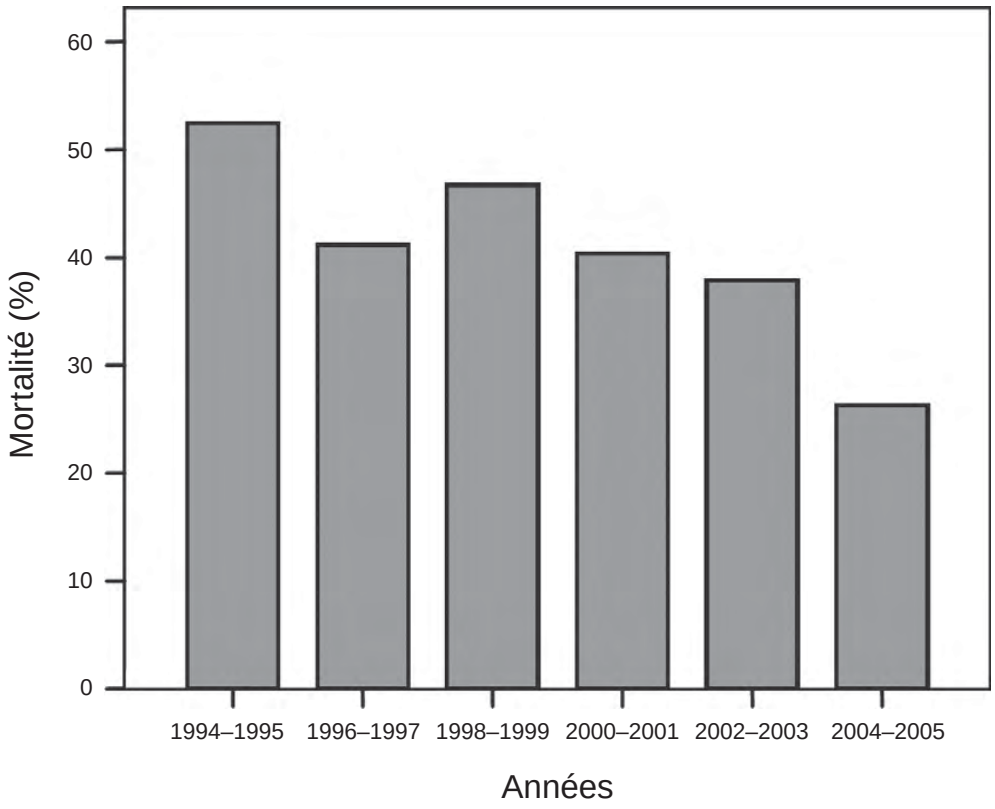


FIG. 181.3 **Analyse de l'évolution de la mortalité au cours du SDRA entre 1994 et 2005 à partir des données de la littérature (d'après [42]).**

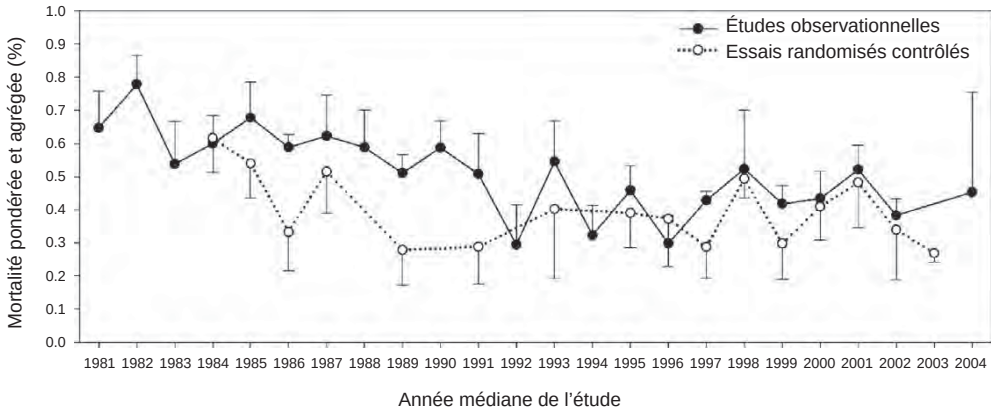


FIG. 181.4 **Analyse de l'évolution de la mortalité au cours du SDRA entre 1981 et 2004 à partir des données de la littérature (d'après [41]).**

Les SDRA d'origine traumatique (contusions pulmonaires, polytraumatismes) ont une mortalité plus faible que les SDRA d'autres origines, et notamment que les SDRA associés à un sepsis : 24 % *versus* 41 % dans l'étude de Rubenfeld par exemple [26]. Cependant, la cause du SDRA n'apparaît pas comme un facteur indépendant de mortalité dans les analyses multivariées, suggérant qu'un ou plusieurs facteurs confondants, et notamment l'âge, expliquent ces différences.

La surmortalité des SDRA « tardifs » (survenus plus de 48 heures après le début de la ventilation mécanique), rapportée par Esteban *et al.* [45], n'a pas été retrouvée dans une étude plus récente [46].

Afin d'évaluer l'effet propre du SDRA sur la mortalité, Hudson *et al.* ont mesuré les mortalités ajustées en fonction de l'âge et de la gravité de patients présentant un facteur de risque de SDRA [47]. La mortalité des

patients ayant présenté un SDRA était 3,3 fois plus élevée que celle de ceux n'en ayant pas présenté. Ce ratio allait de 1,4 pour les sepsis à 5,6 pour les polytraumatismes et 8,6 pour les intoxications médicamenteuses. Cette démonstration d'une surmortalité attribuable à la survenue d'un SDRA chez les patients à risque a été confirmée par Gajic *et al.* qui rapportent, pour la mortalité hospitalière, un *odds ratio* de 4,1 (IC 95 % [2, 5, 7]).

Dans l'étude LUNG-SAFE, la mortalité hospitalière des patients dans les trois classes de SDRA était respectivement de 35 %, 40 % et 46 % pour les patients atteints de SDRA légers, modérés et sévères. Le nombre de jours vivant sans ventilation allait décroissant dans les trois catégories (de 17 à 0 jours), alors que les durées de séjour en réanimation augmentaient (de 11 à 14 jours chez les survivants [40]).

Reconnaissance du SDRA par les cliniciens

La méthodologie utilisée par LUNG-SAFE était une reconnaissance automatique, électronique, du diagnostic de SDRA à partir des données obtenues chez les patients considérés comme hypoxémiques ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg et une radiographie de thorax anormale) et enrôlés dans l'étude par les cliniciens [34]. Cette reconnaissance était comparée à l'identification par les cliniciens de l'existence d'un SDRA, identification pouvant survenir à n'importe quel moment du séjour. Les résultats étaient pour le moins surprenants et inquiétants, puisque respectivement seulement 51 %, 65 % et 78 % des patients ayant tous les critères de SDRA léger, modéré et sévère étaient reconnus par les cliniciens. Cette sous-reconnaissance était significativement associée à de plus grands volumes courants ou de plus faibles niveaux de PEP et de manière générale à un sous-traitement. Il s'agit donc potentiellement d'un problème majeur de management de ces patients, largement évoqué dans la littérature et non résolu par la définition de Berlin. Il est possible qu'une reconnaissance électronique des SDRA soit nécessaire à l'avenir.

Références

[1] Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967;2(7511):319–323.

[2] Murray J., Matthay M., Luce J., et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp dis.* 1988;138:720–723.

[3] Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., et al. The american-european consensus conference on ARDS : definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:818–824.

[4] Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342:1301–1308.

[5] Brower R.G., Lanken P.N., MacIntyre N., et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351:327–336.

[6] Mercat A., Richard J.C., Vielle B., et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama.* 2008;299:646–655.

[7] Wiedemann H.P., Wheeler A.P., Bernard G.R., et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354:2564–2575.

[8] Briel M., Meade M., Mercat A., et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010;303:865–873.

[9] Meade M.O., Cook D.J., Guyatt G.H., et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:637–645.

[10] Aboab J., Louis B., Jonson B., et al. Relation between PaO_2/FiO_2 ratio and FiO_2: a mathematical description. *Intensive Care Med.* 2006;32:1494–1497.

[11] Ferguson N.D., Kacmarek R.M., Chiche J.D., et al. Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med.* 2004;30:1111–1116.

[12] Britos M., Smoot E., Liu K.D., et al. The value of PEEP and FiO_2 criteria in the definition of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2011;39:2025–2030.

[13] Rubenfeld G.D., Caldwell E., Granton J., et al. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest.* 1999;116:1347–1353.

[14] Meade M.O., Cook R.J., Guyatt G.H., et al. Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:85–90.

[15] Ferguson N.D., Frutos-Vivar F., Esteban A., et al. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med.* 2005;33:2228–2234.
[16] Richard J., Girault C., Leteurtre S., et al. SRLF. Prise en charge ventilatoire du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu). *Recommandations d'experts de la SRLF.* 2005. wwwsrlforg/mediatheque/confrencerecommandations/respiratoire/.
[17] Villar J., Perez-Mendez L., Kacmarek R.M. Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Med.* 1999;25:930–935.
[18] Villar J., Perez-Mendez L., Lopez J., et al. An early PEEP/FiO_2 trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:795–804.
[19] Villar J., Blanco J., del Campo R., et al. Assessment of PaO_2/FiO_2 for stratification of patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open.* 2015;5: e006812.
[20] Villar J., Perez-Mendez L., Blanco J., et al. A universal definition of ARDS: the PaO_2/FiO_2 ratio under a standard ventilatory setting : a prospective, multicenter validation study. *Intensive Care Med.* 2013;39:583–592.
[21] Guérin C., Reignier J., Richard J.C., et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:2159–2168.
[22] Ferguson N.D., Fan E., Camporota L., et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012;38:1573–1582.
[23] Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307:2526–2533.
[24] Thille A.W., Esteban A., Fernandez-Segoviano P., et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:761–767.
[25] Rubenfeld G.D. Epidemiology of acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003;31:S276–S284.
[26] Rubenfeld G.D., Caldwell E., Peabody E., et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med.* 2005;353:1685–1693.
[27] Villar J., Slutsky A.S. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:814–816.
[28] Sigurdsson M.I., Sigvaldason K., Gunnarsson T.S., et al. Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57:37–45.
[29] Luhr O.R., Antonsen K., Karlsson M., et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1849–1861.
[30] Li G., Malinchoc M., Cartin-Ceba R., et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:59–66.
[31] Rubenfeld G.D., Herridge M.S. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest.* 2007;131:554–562.
[32] Brun-Buisson C., Minelli C., Bertolini G., et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med.* 2004;30:51–61.
[33] Hernu R., Wallet F., Thiollière F., et al. An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. *Intensive Care Med.* 2013;39:2161–2170.
[34] Laffey J.G. *Preliminary findings from the lung-safe study.* wwwesicmorg/news-article/icTV-interview-LIVES-2014-LUNG-SFAE-preliminary-LAFFEY. 2014.
[35] Blank R., Napolitano L.M. Epidemiology of ARDS and ALI. *Crit Care Clin.* 2011;27:439–458.
[36] Sweatt A.J., Levitt J.E. Evolving epidemiology and definitions of the acute respiratory distress syndrome and early acute lung injury. *Clin Chest Med.* 2014;35:609–624.
[37] Gattinoni L., Pelosi P., Suter P.M., et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:3–11.
[38] Schwarz M.I., Albert R.K. "Imitators" of the ARDS: implications for diagnosis and treatment. *Chest.* 2004;125:1530–1535.
[39] Moazed F., Calfee C.S. Environmental risk factors for acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 2014;35:625–637.
[40] Gajic O., Dabbagh O., Park P.K., et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:462–470.

[41] Phua J. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:220–227.
[42] Zambon M., Vincent J.L. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest.* 2008;133:1120–1127.
[43] Stapleton R.D., Wang B.M., Hudson L.D., et al. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest.* 2005;128:525–532.
[44] Milberg J.A., Davis D.R., Steinberg K.P., et al. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983–1993. *JAMA.* 1995;273:306–309.
[45] Esteban A., Anzueto A., Frutos F., et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation : a 28-day international study. *JAMA.* 2002;287:345–355.
[46] Vincent J.L., Sakr Y., Groeneveld J., et al. ARDS of early or late onset: does it make a difference? *Chest.* 2010;137:81–87.
[47] Hudson L.D., Milberg J.A., Anardi D., et al. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:293–301.

CHAPITRE 182

Physiopathologie et processus de réparation

J.-D. Chiche; M. Arnaoult

Depuis sa description initiale en 1967 [1], des progrès significatifs ont été faits dans la compréhension de la physiopathologie du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Ces progrès ne se traduisent pas encore par une amélioration de nos capacités à prédire, prévenir et surtout traiter un syndrome dont la mortalité reste comprise entre 20 et 52 % [2, 3]. La définition de Berlin récemment adoptée reconnaît toujours un syndrome clinique indépendamment des mécanismes moléculaires qui déterminent l'altération de la barrière alvéolocapillaire et l'apparition de l'œdème pulmonaire [3]. De nombreuses études ont contribué à la compréhension des mécanismes impliqués dans la genèse du SDRA, en mettant l'accent sur le rôle des éléments cellulaires (macrophages alvéolaires, leucocytes polymorphonucléaires [PMN], monocytes, lymphocytes, plaquettes et cellules endothéliales) dans la synthèse des différents médiateurs, et sur les relations complexes qui existent entre ces éléments. D'autres investigations ont permis de mieux appréhender les processus de réparation impliqués au cours du SDRA. Si plusieurs hypothèses physiopathologiques ont émergé de ces travaux, l'absence de réel progrès thérapeutique continue d'alimenter la controverse sur l'importance relative de ces différentes hypothèses dans des circonstances où des mécanismes lésionnels distincts aboutissent à une lésion commune : un œdème lésionnel. L'objectif de ce chapitre est de faire le point des connaissances actuelles sur la physiopathologie du SDRA et des processus de réparation pulmonaire.

Définitions du SDRA : impact sur les connaissances physiopathologiques

Les critères de SDRA ont évolué depuis la description originale du syndrome. En 1994, la publication des critères de la Conférence de consensus américano-européenne (AECC) a permis de formaliser la reconnaissance d'un syndrome associant insuffisance respiratoire aiguë, hypoxémie sévère en l'absence d'œdème pulmonaire cardiogénique, et opacités alvéolaires bilatérales [4]. Largement utilisée, cette définition a permis l'acquisition de connaissances épidémiologiques et cliniques associées à une amélioration progressive de la prise en charge des patients. En 2012, une nouvelle définition a été développée afin de compenser un certain nombre d'imperfections liées :

- à l'absence de critère explicite pour définir le caractère aigu ;
- à la variabilité du rapport PaO_2/FiO_2 en fonction du niveau de pression expiratoire positive (PEP) ou de la FiO_2 ;
- aux difficultés d'évaluation du caractère purement lésionnel de l'œdème ;
- à la variabilité interobservateur dans l'interprétation de la radiographie thoracique [3].

La définition de Berlin entérine un modèle conceptuel selon lequel le SDRA correspond à une atteinte pulmonaire inflammatoire aiguë et diffuse, responsable d'une augmentation de la perméabilité capillaire, une augmentation du poids de tissu pulmonaire et une perte d'aération. Une hypoxémie sévère avec augmentation du shunt et de l'espace mort (V_D/V_T) physiologique, une réduction de la compliance et la présence d'opacités alvéolaires bilatérales sur la radiographie thoracique constituent les caractéristiques cliniques du syndrome. L'analyse anatomopathologique retrouve des dommages alvéolaires diffus avec présence d'œdème, d'inflammation, de membranes hyalines et d'hémorragie. Dans une étude autopsique récente, des dommages alvéolaires diffus sont retrouvés chez 40 à 58 % des patients ayant un SDRA modéré

ou sévère et chez 69 % de ceux qui présentaient les critères cliniques de SDRA depuis plus de 72 h, conférant à la définition de Berlin une sensibilité de 89 % et une spécificité de 63 % [5].

L'étiologie du SDRA pourrait influencer significativement la physiopathologie. Les œdèmes lésionnels consécutifs à la transfusion de produits sanguins (TRALI) ont ainsi une physiopathologie spécifique [6, 7]. Près de 80 % des SDRA sont d'origine infectieuse, qu'il s'agisse de pneumopathies ou d'infections extrapulmonaires. Les pneumopathies d'inhalation, les inhalations de toxiques, les contusions pulmonaires, les pancréatites aiguës, les traumatismes et les transfusions multiples constituent des causes moins fréquentes de SDRA [2]. La coexistence de plusieurs facteurs de risque augmente significativement le risque de développer un SDRA [8].

De nombreux traitements ciblant l'inflammation ou ses conséquences ont été investigués pour tenter d'améliorer le pronostic du SDRA, et ce quelle que soit son étiologie [9–16]. Aucune de ces stratégies n'a fait la preuve de son efficacité et seuls les progrès du traitement symptomatique (ventilation protectrice, décubitus ventral, curarisation précoce) ont permis de réduire significativement la mortalité [17–19].

L'œdème lésionnel : une lésion terminale commune

Quelle que soit l'étiologie du SDRA, une dysrégulation de la réponse inflammatoire, l'accumulation de PMN activés et de plaquettes, la mise en place de processus procoagulants et antifibrinolytiques et l'augmentation de la perméabilité des composantes endothéliales et épithéliales de la barrière alvéolocapillaire sont des concepts centraux dans la physiopathologie du SDRA. Les mécanismes qui conduisent à l'altération de la membrane alvéolocapillaire sont complexes et influencés par l'étiologie du SDRA, par des facteurs environnementaux ou une susceptibilité génétique liés à l'hôte. Ainsi, les habitudes toxiques, l'origine ethnique ou des polymorphismes génétiques dans les gènes encodant les protéines de l'inflammation ou de la coagulation influencent notablement le risque de survenue du SDRA [2, 20–23]. Des différences apparentes dans la présentation clinique ou radiologique et dans la réponse à certaines thérapeutiques ont également conduit à s'interroger sur l'opportunité de distinguer les SDRA d'origine pulmonaire et extrapulmonaire lors des études expérimentales ou cliniques [24]. Il semble en effet logique que les mécanismes mis en jeu lors d'une pneumopathie infectieuse ou d'une pancréatite aiguë diffèrent substantiellement. Cependant, qu'ils soient d'origine pulmonaire ou extrapulmonaire, les signaux inflammatoires convergent pour détruire les structures qui permettent le maintien du plasma dans les capillaires et hors de l'alvéole et augmenter ainsi la perméabilité capillaire (Fig. 182.1) [25].

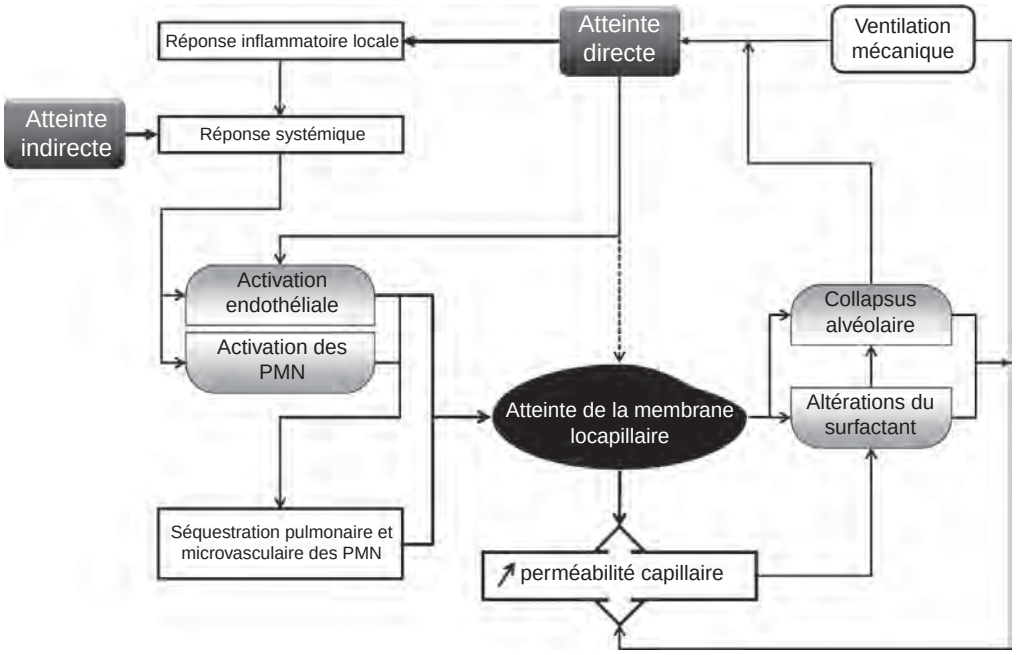


FIG. 182.1 Pathogénie des atteintes pulmonaires et extrapulmonaires.
Les atteintes pulmonaires primitives agressent directement la membrane alvéolocapillaire et initient une réaction inflammatoire locale puis systémique. Les atteintes extrapulmonaires initient les processus pathologiques par la libération de cytokines. Dans les deux cas, la libération de cytokines entraîne l'activation de l'endothélium et des polynucléaires neutrophiles qui contribue à la séquestration microvasculaire et à la diapédèse alvéolaire des PMN, puis à la destruction de la membrane alvéolocapillaire. L'inondation alvéolaire favorise la dysfonction du surfactant et le collapsus alvéolaire, pérennisant ainsi le processus d'agression alvéolaire. La ventilation mécanique peut également conduire à aggraver les lésions de la barrière alvéolocapillaire.

Immunité innée et activation cellulaire

La réponse immune innée joue un rôle majeur dans la physiopathologie du SDRA. Cette réponse innée fait suite à la reconnaissance de motifs moléculaires portés par les pathogènes (*pathogen-associated molecular patterns* [PAMP]) ou d'alarmines (*danger-associated molecular patterns* [DAMP]) libérées dans des pathologies caractérisées par des dommages tissulaires et une inflammation stérile. La reconnaissance des PAMP et des DAMP s'effectue par l'intermédiaire de récepteurs membranaires de type Toll (*Toll-like receptors* [TLR]) et de récepteurs cytoplasmiques NLR (*nucleotide-binding domain and leucin-rich repeats containing receptors*) qui vont activer des voies de signalisation intracellulaires à l'origine de l'activation des macrophages et des cellules épithéliales alvéolaires (Fig. 182.2).

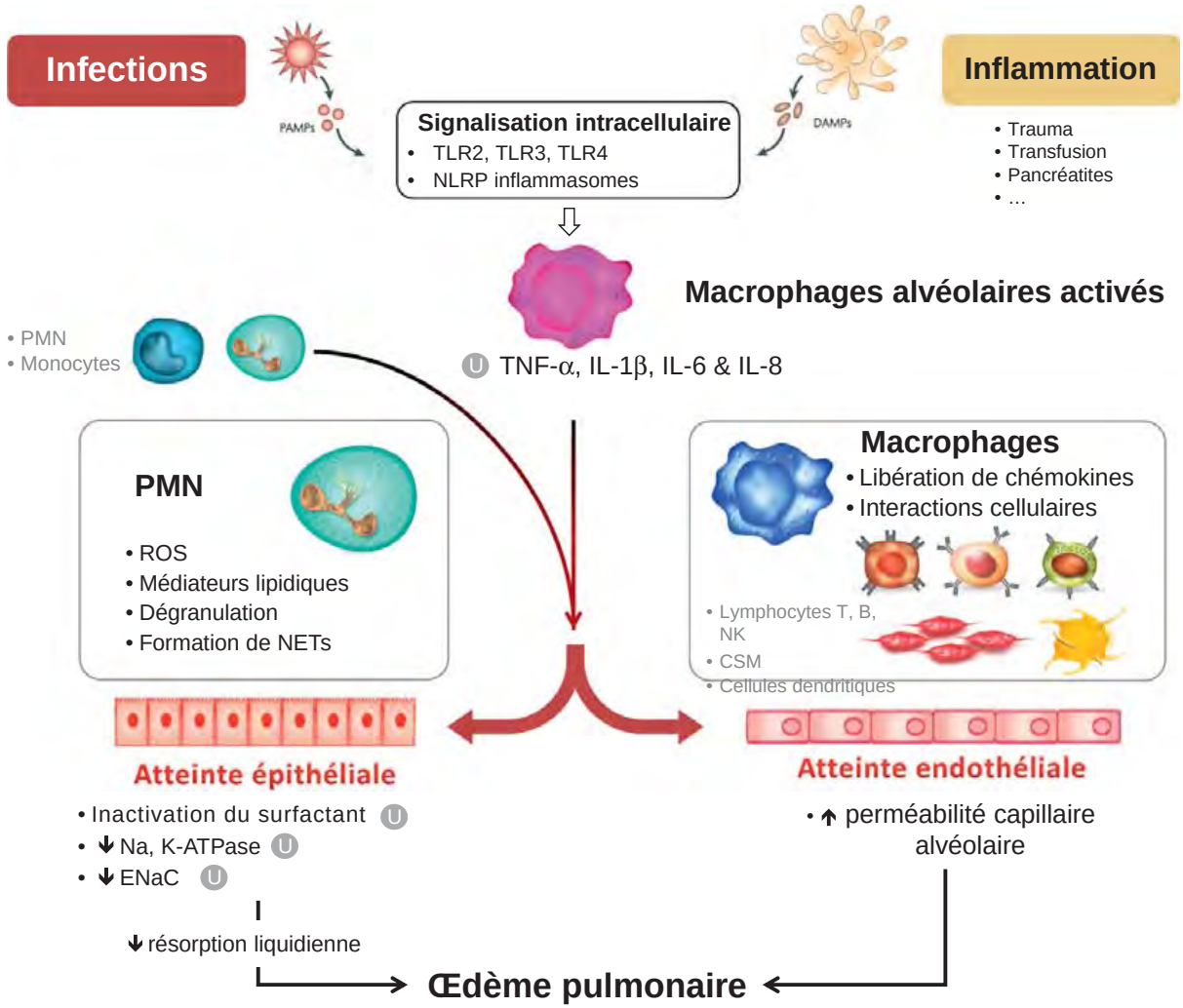


FIG. 182.2 Mécanismes physiopathologiques du SDRA.

Les infections (par l'intermédiaire des PAMP) et les situations inflammatoires avec nécrose tissulaire et libération de DAMP activent les macrophages alvéolaires par l'intermédiaire des TLR et des NLR. Les macrophages alvéolaires activés libèrent des cytokines pro-inflammatoires qui facilitent le recrutement de monocytes et PMN vers le site de l'agression. Par les médiateurs libérés et les interactions avec les autres cellules de l'immunité, PMN et macrophages activés sont les principaux acteurs des dommages aux barrières épithéliales et endothéliales. L'augmentation de la perméabilité de la barrière alvéolocapillaire qui en résulte est responsable d'une inondation alvéolaire responsable de l'altération des échanges gazeux. L'ubiquitination (U) joue un rôle important en régulant les niveaux de protéines essentielles dans la pathogénie du SDRA (cytokines, protéines du surfactant) et en diminuant la fonction des canaux ioniques (Na, K-ATPase et ENaC).
PAMP : motifs moléculaires associés aux pathogènes ; DAMP : molécules de danger ; TLR : récepteurs de type Toll ; NLR : *nucleotide-binding domain and leucin-rich repeats containing receptors* ; ENaC : canal sodique épithélial.

Chez l'homme, 10 TLR fonctionnels ont été identifiés [26]. Des arguments expérimentaux et des données cliniques démontrent la contribution des TLR au développement du SDRA. Le rôle de TLR4 dans l'induction du SDRA a été démontré dans plusieurs modèles murins de SDRA [27–30]. Dans des modèles de pneumopathie secondaire ou de choc hémorragique, le développement de SDRA est conditionné par la présence de TLR2 [29, 31]. La responsabilité de TLR2, TLR3 et TLR4 a également été mise en évidence dans différents modèles de SDRA non infectieux [27, 29, 30]. Chez l'homme, des polymorphismes responsables d'une amplification de la signalisation TLR/NF-κB ont été associés à une aggravation de l'atteinte respiratoire et au développement de SDRA chez des patients infectés [32, 33].

Parmi les NLR identifiés comme inducteurs d'une activité inflammasome, NLRP3 (ou cryopyrine) est impliqué dans la détection de nombreux signaux de danger et l'activation de la réponse inflammatoire caractéristique de la phase aiguë du SDRA [34]. L'activation de NLRP3 nécessite la conjonction de deux

signaux. Le premier signal, résultant souvent de l'engagement d'un récepteur TLR, induit une pré-activation de NLRP3 *via* une modification post-traductionnelle (ubiquitination). Après cette étape, les DAMP et/ou les PAMP entraînent la formation d'un complexe multimoléculaire par interaction entre le récepteur NLRP3, l'adaptateur ASC et l'effecteur, la procaspase-1. Ainsi, les bactéries productrices de toxines formant des pores dans la membrane cellulaire, par exemple *Staphylococcus aureus*, activent NLRP3 en induisant la perception des dommages membranaires. La mitochondrie est aussi au carrefour de nombreux stimulus activant NLRP3. De nombreux stress cellulaires favorisent la production mitochondriale de dérivés réactifs de l'oxygène qui pourraient constituer le premier signal d'activation de NLRP3. L'activation de la caspase-1 qui en résulte induit le clivage du prodomaine de la pro-IL-1β et de la pro-IL-18, les transformant en formes bioactives IL-1β et IL-18 qui sont ensuite sécrétées dans le milieu extracellulaire. Plusieurs travaux expérimentaux soulignent l'importance de NLRP3 dans la physiopathologie du SDRA [35–37]. Après instillation intratrachéale de LPS chez la souris, la survenue d'un SDRA est conditionnée à la présence de NLRP3 et de caspase-1 [35]. Dans ce modèle, l'activation de l'inflammasome NLRP3 dépend directement de la libération extracellulaire d'histones par les PMN. Le rôle de NLRP3 dans l'amplification de la réponse inflammatoire caractéristique du SDRA a également été montré dans des modèles de SDRA par double atteinte infectieuse et mécanique [37]. Des données cliniques suggèrent également que l'activation de caspase-1 par l'inflammasome favorise la production et l'activation d'IL-18, associée à la dysrégulation de la réponse inflammatoire et la propagation du SDRA [36].

Interactions cellulaires et amplification de la réponse immune innée

Qu'ils soient microbiens ou endogènes (incluant les DAMP mitochondriaux), les stimuli inflammatoires initiaux activent les macrophages alvéolaires par l'intermédiaire des voies de signalisations TLR- et NLR-dépendantes. Les macrophages activés vont libérer de nombreuses cytokines pro-inflammatoires et favoriser le recrutement pulmonaire de macrophages et PMN circulants. Ces effecteurs cellulaires vont être à l'origine de dommages directs de l'endothélium et de l'épithélium alvéolaire, favorisant l'augmentation de la perméabilité capillaire et l'inondation alvéolaire. Si la libération par les PMN de filets extracellulaires (NET) constitués de chromatine, de peptides granulaires antimicrobiens et d'histones permet de capter et détruire les pathogènes, elle est également associée au développement de l'atteinte pulmonaire [38].

Des interactions cellulaires complexes influencent la régulation de la réponse inflammatoire. De l'interaction entre macrophages, PMN, cellules dendritiques et lymphocytes T résultent plusieurs signaux nécessaires à l'orientation de la réponse immune. De plus, plusieurs modèles expérimentaux ont permis de mettre en évidence le rôle des interactions entre les cellules de l'immunité innée et les cellules effectrices de l'hémostase. Ainsi, les interactions entre PMN et plaquettes contribuent à la régulation de l'inflammation dans des modèles de SDRA septiques, chimiques ou de TRALI [39, 40]. La balance entre les effets protecteurs et néfastes des réponses immunes innées, adaptatives et hémostatiques influence l'évolution de l'atteinte alvéolaire qui peut progresser ou évoluer vers la réparation et la résolution. Ainsi, la réponse immune initiée par les PAMP et leurs toxines lors d'une infection pulmonaire entraîne la production de cytokines, de protéases, de radicaux libres et de médiateurs lipidiques qui peuvent créer un SDRA, mais sont également nécessaires à la compartimentalisation de l'infection et à la clairance bactérienne.

Altération de la perméabilité capillaire

L'augmentation de la perméabilité capillaire est à l'origine de l'extravasation interstitielle et alvéolaire d'un liquide d'œdème riche en protéines, dont l'importance est proportionnelle à l'étendue des lésions de l'endothélium capillaire et de l'épithélium alvéolaire qui constituent la membrane alvéolocapillaire (Fig. 182.3). De nombreux médiateurs, complexes moléculaires et voies de signalisations contribuent à l'altération de la perméabilité capillaire [41–45]. Physiologiquement plus imperméable que l'endothélium, l'épithélium permet initialement de « contenir » l'œdème à l'espace interstitiel [46]. Lorsque la barrière épithéliale est rompue, le gradient oncotique n'intervient plus dans la régulation des échanges de liquide et l'inondation alvéolaire survient, quelles que soient les pressions hydrostatiques au sein des capillaires.

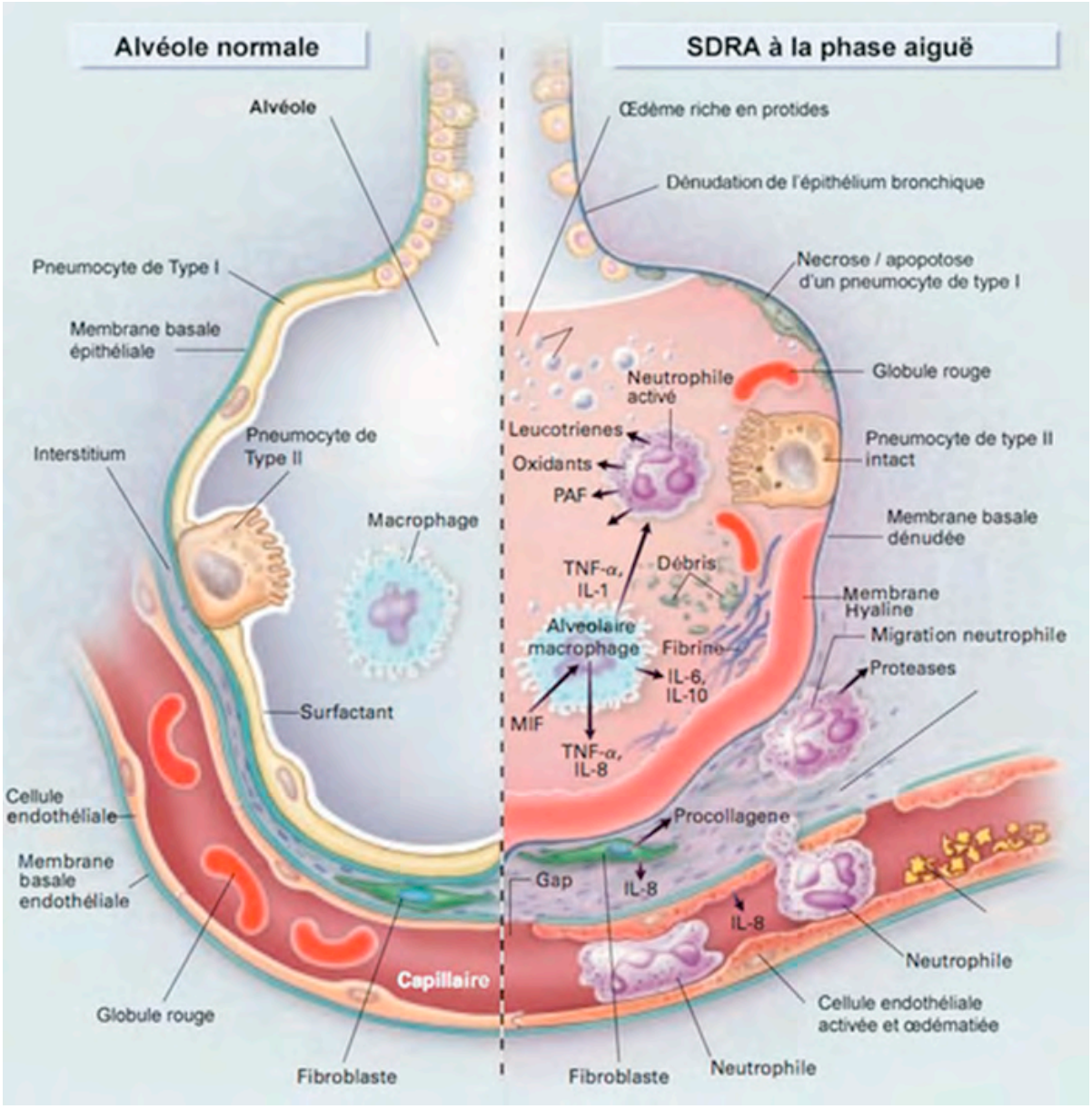


FIG. 182.3 Lésions alvéolocapillaires à la phase initiale du SDRA.

La phase exsudative du SDRA est caractérisée par une atteinte épithéliale avec dénudation de la membrane basale et formation de membranes hyalines, et par une atteinte endothéliale. Les polynucléaires neutrophiles (PMN) adhèrent à l'endothélium capillaire activé et lésé, puis migrent vers l'alvéole à travers l'interstitium pulmonaire. Au sein de l'alvéole, les macrophages activés sécrètent des cytokines pro-inflammatoires qui attirent et activent les PMN. Les PMN présents dans l'alvéole libèrent de nombreux médiateurs pro-inflammatoires. Le liquide d'œdème riche en protéases contribue à l'inactivation du surfactant. Adapté avec autorisation de la référence [8].

Atteinte de l'épithélium

L'épithélium alvéolaire normal est constitué de deux types de cellules. Les pneumocytes de type I sont des cellules plates unies par des jonctions intercellulaires serrées. Incapables de se diviser, elles couvrent 97 % de la surface alvéolaire et sont impliquées dans la prévention de l'extravasation. Les pneumocytes de type II ont pour principales fonctions la production de surfactant, la résorption liquidienne et le maintien de l'intégrité de l'épithélium. Microscopiquement, l'atteinte épithéliale caractéristique du SDRA se traduit par l'existence d'œdème, de vacuolisation ou de nécrose des cellules épithéliales. La membrane basale ainsi mise à nu est recouverte de membranes hyalines, épaisses et paucicellulaires, principalement composées de fibrine, de débris cellulaires et d'éosinophiles. L'atteinte de l'épithélium a plusieurs conséquences fondamentales

incluant l'augmentation de la perméabilité alvéolocapillaire, une altération des mécanismes de transport ionique et hydrique avec diminution des capacités de résorption de l'œdème, et des anomalies qualitatives et quantitatives de la synthèse de surfactant [25]. L'augmentation de la perméabilité capillaire puis la perte des capacités de résorption épithéliale soulignent la nature dynamique de la constitution de l'œdème pulmonaire au fur et à mesure que l'atteinte épithéliale se développe. Le degré d'atteinte de l'épithélium est proportionnel à la sévérité du SDRA et semble corrélé à l'évolution fibrosante ou à la mortalité [25]. Par ailleurs, l'efficacité des mécanismes de résorption de l'œdème semble varier avec des facteurs cliniques tels que le sexe féminin, l'absence de tabagisme ou de sepsis dans les facteurs étiologiques retrouvés [47].

Atteinte de l'endothélium

Microscopiquement, l'atteinte endothéliale est caractérisée par la disruption des jonctions intercellulaires, associée à des degrés variables de nécrose, de fragmentation et d'œdème des cellules endothéliales. À côté de ces lésions qui sont associées à une augmentation nette de la perméabilité capillaire [48], la présence de thrombi dans les capillaires atteste de la dysfonction endothéliale, tout comme l'augmentation des concentrations plasmatiques de marqueurs de lésions endothéliales chez des patients atteints de SDRA. Ainsi, les concentrations plasmatiques de facteur de von Willebrand, un antigène produit principalement par les cellules endothéliales, sont élevées et associées à des taux de mortalité accrus chez des patients atteints de SDRA, de façon indépendante de la présence concomitante d'un sepsis [49]. Chez des patients septiques, la numération des cellules endothéliales circulantes constitue un marqueur intéressant de sévérité de l'atteinte endothéliale [50].

Le phénotype et la fonction des cellules endothéliales peuvent être altérés dans un processus qualifié d'activation endothéliale qui semble précéder et favoriser l'atteinte cellulaire [51, 52]. L'activation endothéliale survient en réponse à la libération de cytokines, de thrombine, d'endotoxine ou d'autres PAMP comme il en survient par exemple dans le cadre des pneumopathies infectieuses. Cette activation se traduit par une augmentation de l'expression des récepteurs d'adhésion qui jouent un rôle fondamental dans la régulation des interactions entre cellules endothéliales et cellules circulantes comme les PMN [51]. Ces récepteurs appartiennent aux familles des sélectines, des intégrines et à la superfamille des immunoglobulines. Ainsi, les cellules endothéliales expriment les récepteurs ELAM (*endothelial-leukocyte adhesion molecule*), ICAM (*intercellular adhesion molecule*), VCAM (*vascular adhesion molecule*) et les sélectines E et P, ou les récepteurs LECAM (*leukocyte-endothelial cell adhesion molecule*) qui sont exprimés conjointement avec les PMN [53–55]. Essentiel au recrutement pulmonaire des PMN qui contribuent à la libération des médiateurs inflammatoires au cours du SDRA [56], ce processus d'activation endothéliale joue un rôle particulièrement important dans le cadre des SDRA d'étiologie infectieuse, du TRALI, des syndromes thoraciques aigus drépanocytaires ou des lésions induites par la ventilation mécanique [52].

Enfin, il faut souligner l'importance des protéines de jonction dans la préservation de l'intégrité de la barrière endothéliale. L'activation des cellules endothéliales se traduit par la création d'espaces intercellulaires secondaire à des modifications des interactions actine/myosine [57]. Une protéine de l'endothélium vasculaire, la cadhérine (*VE-cadherin*), joue un rôle majeur dans la stabilisation de l'endothélium des microvaisseaux pulmonaires [58]. La cadhérine est une protéine de jonction spécifique de l'endothélium qui contrôle les liaisons homophiliques Ca^{2+}-dépendentes entre cellules endothéliales à la partie latérale de la cellule. La cadhérine est régulée par des associations cytoplasmiques avec la caténine, l'actine et l'organisation du cytosquelette sous l'influence de la signalisation des protéines Rho et Rac. Des anticorps dirigés contre la cadhérine, mais aussi des agonistes déstabilisateurs tels que le TNF-α, la thrombine ou le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) détruisent les liaisons homophiliques de la cadhérine, déstabilisent la barrière endothéliale des microvaisseaux pulmonaires, induisent la formation d'œdème pulmonaire et facilitent la migration transendothéliale des PMN [58, 59]. En revanche, la stabilisation des liaisons intercellulaires, en manipulant les interactions cadhérine-caténine ou en inhibant la dissociation d'une phosphatase de la cadhérine, diminue la formation d'œdème pulmonaire dans un modèle murin d'endotoxinémie [60, 61].

Leucocytes et médiateurs solubles du SDRA

Plusieurs arguments suggèrent le rôle primordial des PMN dans le développement du SDRA. D'une part, ils sont retrouvés en quantité importante dans le LBA des patients atteints de SDRA et leur persistance alvéolaire est corrélée avec une augmentation de mortalité [62]. Les PMN sont également présents dans les compartiments intra- et extravasculaires sur des biopsies pulmonaires, et des analyses *in vivo* ont permis de mettre en évidence l'action destructrice des médiateurs libérés par les PMN sur la barrière alvéolocapillaire. De plus, des modèles expérimentaux confirment le rôle de l'afflux de PMN dans la

destruction de la membrane alvéolocapillaire. Enfin, même si la survenue de SDRA a été rapportée chez des patients neutropéniques, il est bien admis que ces patients s'aggravent considérablement lors de la sortie d'aplasie [63].

Plusieurs hypothèses expliquent la diapédèse et la rétention des PMN dans le poumon. Ils sont d'abord attirés par les cytokines libérées en réponse à l'activation des monocytes et macrophages dans le poumon (atteintes pulmonaires directes) ou les autres tissus (atteintes indirectes) [54]. Cette activation stimule la synthèse de la première vague de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-α et l'IL-1. L'existence de taux élevés de TNF-α et de ses inhibiteurs solubles dans le liquide de LBA suggère l'importance de cette cytokine dans la physiopathologie du SDRA. La synthèse de TNF-α est sous la dépendance de la translocation nucléaire du facteur de transcription NF-κB [64], et la régulation s'effectue à l'échelon post-transcriptionnel. Une fois libéré, le TNF-α entraîne la production séquentielle des interleukines (IL-1, IL-6 et IL-8) et l'activation des PMN et des cellules endothéliales. Synthétisée principalement par les macrophages, l'IL-1 est une cytokine pro-inflammatoire dont on connaît deux isoformes (IL-1α et IL-1β) exerçant de nombreux effets biologiques. L'IL-1 stimule notamment la prolifération des lymphocytes et des fibroblastes, augmente le recrutement et l'adhésion des PMN et des monocytes, stimule la production de facteurs procoagulants et l'expression des récepteurs d'adhésion sur les cellules endothéliales. Des taux élevés d'IL-1 ont été retrouvés dans le LBA de patients à risque de SDRA et lors de la survenue du syndrome [65]. Chez le rat, l'instillation intratrachéale d'IL-1 est responsable d'une séquestration pulmonaire de PMN avec augmentation de la perméabilité capillaire. Ces éléments suggèrent que l'IL-1 joue un rôle central dans la physiopathologie du SDRA.

D'autres cytokines et chémokines sont également impliquées dans la physiopathologie du SDRA. Ainsi, TNF-α et IL-1 stimulent la synthèse d'IL-6 par les macrophages et des taux élevés d'IL-6 ont été mis en évidence dans le LBA et le plasma au cours du SDRA. Synthétisée dans l'hypophyse antérieure, MIF (*macrophage migration inhibitory factor*) est une cytokine qui stimule la production de cytokines pro-inflammatoires. Les concentrations de MIF sont élevées dans les LBA de SDRA [66]. La migration des PMN est régie par des molécules regroupées sous le terme de chémokines [67, 68]. Il en existe deux sous-types. Les α-chémokines permettent le recrutement des PMN et sont principalement représentées par l'IL-8 produite par les monocytes et macrophages alvéolaires, les cellules endothéliales, les lymphocytes B et T et les fibroblastes. Des taux élevés d'IL-8 ont été mis en évidence dans le LBA et le plasma au cours du SDRA [69]. Plusieurs auteurs ont même établi une relation entre les concentrations alvéolaires d'IL-8, le risque de survenue d'un SDRA et la sévérité de l'atteinte alvéolaire [70]. En fait, l'existence d'un taux élevé d'IL-8 dans le LBA permet de prédire l'évolution vers le SDRA, mais n'a pas de réelle valeur pronostique. La valeur prédictive des taux sériques d'IL-8 est en revanche moins clairement établie. Les β-chémokines recrutent les leucocytes et monocytes et sont représentées par les MCP1, 2, 3, 4 (*monocytes chemotactic peptides*) et RANTES [67]. Des taux élevés de β-chémokines sont retrouvés dans le LBA de patients atteints de SDRA. En particulier, MCP-1 est détectée à la phase initiale du SDRA et de façon persistante lorsque le SDRA se pérennise [68].

La libération de cytokines pro-inflammatoires s'accompagne de la synthèse d'inhibiteurs spécifiques de ces cytokines incluant les récepteurs solubles (TNF-sRI, TNF-sRII et SR75, IL-1 sRII) et les antagonistes de leurs récepteurs (IL-1ra). Par ailleurs, monocytes et lymphocytes B et T contribuent à la libération de cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10 et IL-13) susceptibles d'atténuer la sévérité de l'atteinte pulmonaire. Des concentrations basses de ces médiateurs ont été retrouvées dans le LBA de patients atteints de SDRA [71]. Donnelly *et al.* ont mis en évidence un lien entre des taux bas d'IL-10 et de l'IL-1ra et la mortalité [66]. Malgré l'élévation des taux de TNF-α, de sTNF-RII, d'IL-1, et d'IL-1ra, les rapports TNF/sTNF-RII et IL-1/IL-1ra restent bas dans le LBA de patients atteints de SDRA. Plus que l'augmentation du taux de cytokines dans un poumon atteint de SDRA, c'est donc l'équilibre entre les cytokines pro-inflammatoires, leurs inhibiteurs spécifiques et les cytokines anti-inflammatoires qui détermine la sévérité de l'atteinte pulmonaire. En particulier, il faut souligner le rôle particulier de cytokines qui activent l'endothélium (TNF-α, IL-1) et favorisent l'expression des molécules d'adhésion des PMN. Des données récentes démontrent que les cellules endothéliales sont principalement responsables de la séquestration pulmonaire de PMN, indépendamment de l'expression de P-sélectine, d'E-sélectine ou de l'intégrine CD18 [56]. Cependant, à côté de ce mécanisme classique d'adhésion leucocytaire, il faut noter que d'autres mécanismes expliquent la persistance de PMN au sein des poumons. L'augmentation de taille et le manque de déformabilité des PMN activés ou des formes immatures sont responsables de la rétention mécanique des PMN au sein des capillaires alvéolaires [71]. Enfin, la clairance des PMN semble altérée par une réduction de leur apoptose [72]. L'apoptose des PMN est diminuée dans le LBA de patients atteints de SDRA. Cet effet anti-apoptotique est en partie lié à la présence de G-CSF et GM-CSF (*granulocyte-monocyte colony stimulating factor*) au sein du liquide de LBA.

Étant donné l'importance de l'immunité innée dans la survenue du SDRA, il est facile d'imaginer que des facteurs génétiques puissent augmenter le risque ou la sévérité du SDRA. Ainsi, des polymorphismes du TNF ont été associés à une majoration du risque et de la sévérité du SDRA [73]. D'autres polymorphismes des gènes encodant des protéines susceptibles d'influencer la réponse immune innée (ex. : IL-ra, TLR-4, ACE, etc.) sont associés à un risque accru de SDRA ou à un pronostic péjoratif [74]. Enfin, le rôle central des PMN et des médiateurs qu'ils libèrent pourrait expliquer des observations épidémiologiques récentes sur le risque de SDRA. L'alcoolisme chronique entraîne un déficit profond en glutathion (molécule anti-oxydante) et est associé à une augmentation de la susceptibilité au SDRA et de sa mortalité [21, 75]. En revanche, les patients diabétiques manifestent un déficit d'activation et de fonction des PMN et sont à moindre risque de SDRA [76].

Les autres médiateurs du SDRA

Une fois activés, les PMN vont synthétiser et libérer de nombreux métabolites et enzymes (médiateurs lipidiques, espèces oxygénées activées, cytokines et protéases) susceptibles de léser la barrière alvéolocapillaire.

Protéases et antiprotéases

Ces enzymes protéolytiques comprennent notamment des protéases à sérine active (comme l'élastase, les cathepsines, les protéases du complément, la kallicréine et les protéases de la coagulation), des protéases acides et des métalloprotéases de la matrice, parmi lesquelles les collagénases (MMP-1, MMP-8) et gélatinases (MMP-2 et MMP-9) tiennent une place importante [77]. Libérées en excès, ces protéases amplifient l'activation du complément et de la coagulation, et sont responsables d'une protéolyse avec libération de peptides actifs et destruction du tissu conjonctif pulmonaire. Si la destruction des constituants de la matrice extracellulaire (collagène, fibronectine, protéoglycanes) favorise l'exacerbation de la réaction inflammatoire, il faut noter que les métalloprotéases peuvent également jouer un rôle dans les processus de réparation de cette matrice et favoriser la fibroprolifération à un stade plus tardif [77].

Une augmentation de l'activité protéolytique liée à l'élastase et la collagénase dans les liquides de LBA a été démontrée au cours du SDRA [78]. Plusieurs études cliniques rapportent une association entre la survenue du SDRA et l'augmentation des taux de MMP-1, -2, -3, -7, -8, -9, -12 et -13 dans le LBA [77]. Les taux de MMP-1 et MMP-3 sont corrélés avec la sévérité du SDRA, la survenue d'une défaillance multiviscérale et la mortalité, tandis que MMP-2, MMP-8, et MMP-9 s'élèvent parallèlement au recrutement de PMN. Enfin, les protéases peuvent induire l'apoptose des cellules épithéliales *via* des récepteurs activés aux protéases.

L'activité protéolytique est finement régulée et normalement contrebalancée par les antiprotéases plasmatiques, comme l'α1-protéinase inhibiteur, l'antithrombine III (AT III), l'inhibiteur de la C1 estérase ou l'α2-macroglobuline (α2-M). Mais, au cours du SDRA, il y a un déséquilibre entre la production des protéases et leurs inhibiteurs [79, 80]. Ces antiprotéases peuvent être inhibées par les espèces oxygénées activées ou les protéases en excès, ou ne sont présentes qu'à des taux plasmatiques effondrés. De même, l'action protéolytique des métalloprotéases de la matrice est inhibée par l'action d'inhibiteurs tissulaires de ces métalloprotéases (TIMP). Des taux élevés de TIMP-1 ont ainsi été mis en évidence dans le LBA au cours du SDRA [80, 81]. Le rapport MMP-9/TIMP-1 est diminué à la phase initiale du SDRA et la persistance d'un rapport inférieur à 1 est associée à l'évolution chronique du syndrome [80]. Les cellules de la matrice influencent aussi la production de cytokines qui modulent l'activité des métalloprotéases en régulant leur biosynthèse ou en induisant la production de TIMP. Enfin, l'activation des métalloprotéases peut nécessiter le clivage de leurs précurseurs par d'autres protéases comme l'élastase, la cathepsine ou les protéases de la cascade de la coagulation.

Médiateurs lipidiques

Ces métabolites sont libérés à partir des phospholipides par la phospholipase A2, dont l'activation au cours du SDRA a été bien démontrée. Dans les années 1980, plusieurs études expérimentales ont mis en évidence la libération séquentielle de thromboxane A2 (TXA2), de PGE2, de prostacycline, puis de leucotriènes [52]. Si cette séquence n'a pas été confirmée chez l'homme, des concentrations plasmatiques élevées en TXA2, en prostacycline et en leucotriènes ont été associées au SDRA, sans que l'on puisse établir formellement la responsabilité de chacun de ces médiateurs. Le thromboxane A2 est responsable d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) précoce, favorise l'agrégation plaquettaire et semble augmenter la perméabilité capillaire [82, 83]. En revanche, les leucotriènes, et en particulier le leucotriène B4 (LTB4), jouent un rôle majeur dans l'augmentation de la perméabilité capillaire, le chémotactisme et la migration des PMN, tout

comme dans le développement d'une HTAP [84]. Ces effets sont majorés par l'action du PAF (*platelet activating factor*), un autre médiateur lipidique produit par les macrophages, mais aussi par les cellules endothéliales et épithéliales. Le PAF peut d'une part favoriser la synthèse de radicaux libres par les PMN et entraîner la libération d'acide arachidonique lorsque les PMN adhèrent à l'endothélium [85] ; d'autre part, il semble capable d'amplifier la réaction inflammatoire en induisant la synthèse de TNF-α par les lymphocytes B [85]. De façon intéressante, certains médiateurs lipidiques exercent un effet protecteur. Une étude évaluant les mécanismes d'interaction entre la prostacycline – puissant vasodilatateur et inhibiteur de l'agrégation plaquettaire –, la PGE2 et les cellules endothéliales démontre que ces molécules stabilisent la barrière endothéliale, limitent les effets de la thrombine et protègent des effets néfastes de la ventilation mécanique [86].

Espèces oxygénées activées

Au cours du SDRA, l'activation des cellules phagocytaires et des PMN induit la synthèse de radicaux libres de l'oxygène tels l'anion superoxyde (O_2^-), le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 (par dismutation de O_2^-), et le radical hydroxyle OH•, synthétisé en présence de Fe_2^+ [87]. Des espèces oxygénées activées sont également produites par le fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale et de la xanthine oxydase lors des situations d'ischémie-reperfusion, ainsi que par l'hémoglobine libre plasmatique présente en cas d'hémolyse. Ces espèces oxygénées seraient responsables de la majeure partie des lésions cellulaires lors du SDRA. En effet, produites en excès, elles sont impliquées dans des réactions d'oxydation de l'ADN, des protéines et des lipides qui conduisent respectivement à l'arrêt de la synthèse des protéines, leur dysfonction et l'augmentation de la perméabilité membranaire. L'ensemble mène à la mort cellulaire. Ainsi, le stress oxydant est responsable d'une augmentation de la perméabilité de l'endothélium [88] et de l'épithélium [89]. L'équilibre oxydants/anti-oxydants serait aussi important [87]. Lors du SDRA, de façon parallèle à l'augmentation des produits oxydants, on constate une diminution des enzymes (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase) et des vitamines anti-oxydantes (vitamine E, vitamine C).

Rôle de la coagulation

Une interaction intense et bidirectionnelle existe entre inflammation et coagulation au sein de l'alvéole. Logiquement, des anomalies de la coagulation et de la fibrinolyse à l'origine d'une augmentation de la synthèse et une accumulation intra-alvéolaire de fibrine ont été rapportées précocement au cours du SDRA [90].

Le déséquilibre de la balance entre la production et la déposition pulmonaire de fibrine et sa dégradation a plusieurs origines [91]. D'une part, l'afflux massif de facteurs de coagulation dans l'interstitium et l'alvéole majore la formation de fibrine. D'autre part, la surface tissulaire mise à nu lors de la destruction de l'endothélium expose le facteur tissulaire qui déclenche la cascade de la coagulation et amplifie la formation de fibrine [92]. Ainsi, le facteur tissulaire, le facteur VII et l'activité procoagulante sont augmentés dès la phase aiguë dans le LBA de patients ayant un SDRA. Les médiateurs de l'inflammation augmentent aussi l'expression du facteur tissulaire à la surface des cellules endothéliales par un mécanisme dépendant de NF-κB [90]. Enfin, la diminution des concentrations plasmatiques de protéine C activée (PCa) contribue à augmenter l'activité procoagulante. La protéine C est activée par la thrombine après liaison à la thrombomoduline exprimée à la surface des cellules endothéliales. En présence de protéine S, son cofacteur, la PCa inhibe l'expression du FT ainsi que les facteurs Va et VIIIa, limitant ainsi la formation de thrombine. La PCa favorise la fibrinolyse en diminuant l'activité des inhibiteurs de la fibrinolyse, tels que l'inhibiteur des activateurs du plasminogène de type 1 (PAI-1). Enfin, elle inhibe l'inflammation liée à la thrombine ainsi que l'activation des PMN et leur agrégation à la surface endothéliale. Lors du SDRA, la diminution de PCa est responsable d'une amplification de la coagulation. Dès la phase précoce de SDRA, le taux de protéine C dans le LBA et le plasma est plus faible que chez des patients ayant un œdème pulmonaire hydrostatique [93]. La baisse de la PCa plasmatique a une valeur pronostique péjorative. Des concentrations élevées de thrombomoduline soluble sont également retrouvées dans le LBA et le plasma, reflétant la sévérité de l'atteinte endothéliale et de valeur pronostique péjorative [94, 95]. Cette augmentation se fait aux dépens de la thrombomoduline fixée et entraîne une diminution de l'activation de la protéine C. Les cellules épithéliales sont également capables de libérer de la thrombomoduline en réponse à une agression. Par ailleurs, il existe une diminution de la thrombomoduline secondaire à une atteinte directe des cellules endothéliales ou à une diminution de son expression [96].

Parallèlement à l'augmentation de l'activité procoagulante, un certain nombre de facteurs concourent à l'inhibition de la fibrinolyse physiologique. Dans le poumon sain, l'activité fibrinolytique prédomine grâce à l'action de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) qui convertit le plasminogène en plasmine,

puissant facteur fibrinolytique. La plasmine clive alors la faible quantité de fibrine formée par l'activation de la cascade de la coagulation. L'activité fibrinolytique est en fait régulée par un système activateur comprenant le t-PA et l'activateur urokinase du plasminogène (u-PA). Le t-PA est une sérine protéase d'origine endothéliale dont l'activité protéolytique sur le plasminogène est déclenchée lors de son adsorption sur la fibrine. La sécrétion vasculaire de t-PA est initiée par de nombreux stimuli de la cellule endothéliale : thrombine, cytokines pro-inflammatoires, etc. Parallèlement, les inhibiteurs de la fibrinolyse sont principalement représentés par PAI-1 qui se lie de façon covalente aux t-PA et u-PA, les rendant inactifs, et par les inhibiteurs de l'activité plasminogène telle que l'α2-antiplasmine qui neutralise la plasmine plasmatique circulante non liée à la thrombine. Au cours du SDRA, il y a une inhibition de la fibrinolyse *via* une augmentation de PAI-1 et des facteurs inhibiteurs de la fibrinolyse [90]. Dans le LBA de 14 patients ayant un SDRA, 10 ont une activité fibrinolytique indétectable et 4 ont une activité de niveau faible [91]. Alors que le taux de plasminogène est plus important chez les patients en SDRA, l'absence de fibrinolyse est due à une augmentation des taux de PAI-1 et d'α2-antiplasmine. Ware *et al.* ont comparé le plasma de 779 SDRA, 99 œdèmes pulmonaires cardiogéniques et 10 volontaires sains [97]. Les patients ayant un SDRA avaient des taux plasmatiques de protéine C significativement plus bas et des taux de PAI-1 plus élevés que les autres sujets étudiés. Ces taux plasmatiques représentaient des facteurs de risque de mortalité indépendants et additifs, y compris après appariement sur l'étiologie septique du SDRA.

Cette coagulopathie intra-alvéolaire a deux conséquences. D'une part, elle favorise la formation de thrombi dans la circulation pulmonaire. L'augmentation de l'espace mort alvéolaire qui en résulte aggrave les échanges gazeux et constitue un facteur de risque de mortalité [98]. D'autre part, l'accumulation de fibrine dans le compartiment extravasculaire, et notamment dans les membranes hyalines, exerce un effet pro-inflammatoire, avec activation des PMN, des fibroblastes, des cellules endothéliales et augmentation de la perméabilité vasculaire [99]. Plusieurs études soulignent les effets de la déposition de fibrine et de thrombine sur l'activation locale et systémique de la réponse inflammatoire [91, 97, 100]. Fibrine et thrombine activent directement les PMN et l'endothélium vasculaire, favorisant ainsi l'expression des molécules d'adhésion, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et la libération de cytokines pro-inflammatoires. Les résultats intéressants obtenus avec la PCa dans le traitement de pneumopathies graves avec choc septique et plusieurs études expérimentales ont laissé entrevoir des espoirs thérapeutiques autour des stratégies d'anticoagulation pour le traitement du SDRA [101–103]. Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés et les traitements anticoagulants n'ont à ce jour pas fait la preuve de leur efficacité dans la prise en charge du SDRA [9, 104, 105].

Enfin, plusieurs études retrouvent une association entre les polymorphismes de gènes encodant les protéines de la coagulation comme PAI-1 ou la thrombospondine, l'intensité de la réaction pro-inflammatoire et l'évolution clinique de patients ayant un sepsis avec atteinte respiratoire [106–109]. Ces données suggèrent que des facteurs génétiques affectant les niveaux des cytokines pro-inflammatoires et des facteurs de coagulation influencent l'expression clinique du SDRA.

Médiateurs vasoactifs

Au cours du SDRA, un déséquilibre entre les vasodilatateurs et les vasoconstricteurs pulmonaires explique la survenue d'une augmentation des résistances pulmonaires et d'une hypertension artérielle pulmonaire [25, 83]. La plupart des altérations vasculaires résultent de l'activité de médiateurs sécrétés par les cellules de l'immunité, les cellules endothéliales ou les plaquettes. En dehors du rôle des cytokines, de la thrombine, des médiateurs lipidiques ou des ROS, qui a été discuté dans les paragraphes précédents, plusieurs systèmes impliqués dans l'homéostasie vasculaire jouent un rôle dans la physiopathologie du SDRA.

Monoxyde d'azote (NO)

Le rôle des NO synthases (NOS) et du NO dans la physiopathologie du SDRA est toujours incomplètement compris. La production de NO est catalysée par trois NOS, et toutes les isoformes (NOS1, NOS2 et NOS3) sont exprimées dans le poumon [110]. L'isoforme endothéliale NOS3 produit de faibles quantités de NO à partir de L-arginine et d'oxygène, de façon NADPH- et Ca^{2+}-dépendante.

Le NO régule plusieurs processus physiologiques importants dans la genèse du SDRA [110]. Puissant vasodilatateur capable d'inhiber la vasoconstriction pulmonaire hypoxique [111], le NO diminue également l'agrégation plaquettaire, l'adhésion des PMN et la consommation d'oxygène par la mitochondrie [110]. Il régule aussi l'activité de NF-κB et la libération de cytokines pro-inflammatoires [112]. L'augmentation de la synthèse de NO par NOS3 est corrélée avec l'amélioration de la fonction respiratoire dans plusieurs modèles expérimentaux de SDRA [113, 114]. Cependant, le NO peut aussi avoir des effets délétères selon le contexte biologique dans lequel il est libéré, entraînant par exemple hypotension et cytotoxicité [115]. Des études

expérimentales montrent qu'en dépit d'un effet bactéricide, la production de larges quantités de NO en réponse à l'induction de NOS2 peut aggraver l'atteinte pulmonaire. Ainsi, des métabolites toxiques générés après interaction du NO avec les ROS ont été détectés à haute concentration dans le LBA ou le liquide sécrété par l'épithélium respiratoire chez des patients à risque de développer ou ayant un SDRA [116]. Sittipunt *et al.* ont rapporté l'induction de NOS2 dans les macrophages alvéolaires, la présence de taux élevés de nitrate et de nitrite, ainsi que la présence de tyrosine nitrosylée sur des protéines intra- et extracellulaires chez des patients atteints de SDRA [89]. Les taux de ces métabolites étaient corrélés à la sévérité de l'atteinte épithéliale et au pronostic du SDRA.

Système rénine-angiotensine-aldostérone

Des données expérimentales et cliniques suggèrent que l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, et en particulier de l'angiotensine II, contribue à la physiopathologie du SDRA [52, 117]. Enzyme clé du système, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est fortement exprimée à la surface des cellules endothéliales des microvaisseaux pulmonaires [118]. L'ECA hydrolyse l'angiotensine I en angiotensine II, qui exerce un certain nombre d'actions pro-inflammatoires par son effet sur le récepteur transmembranaire AT_1. L'angiotensine II active le facteur de transcription NF-κB, stimule l'expression d'IL-1, IL-6, IL-8, et des molécules d'adhésion ICAM-1 et VCAM-1, favorisant ainsi le recrutement et l'activation des cellules de l'inflammation. L'inhibition de l'ECA ou le blocage du récepteur AT_1 atténue la sévérité de l'atteinte pulmonaire dans des modèles expérimentaux de SDRA [119–121]. L'angiotensine II contribue également à augmenter la perméabilité capillaire. Indépendamment de son effet vasopresseur, l'angiotensine II a un effet direct sur la perméabilité vasculaire, médié par l'augmentation de la production de prostaglandines et de VEGF [117]. Enfin, l'angiotensine II joue un rôle majeur dans les processus de réparation. En effet, elle favorise la prolifération des cellules musculaires lisses et stimule l'expression et la synthèse des protéines de la matrice extracellulaire par l'intermédiaire de plusieurs facteurs de croissance (TGF-β, PDGF), cytokines et médiateurs [117]. Cet effet peut être atténué par l'inhibition de l'ECA ou par le blocage du récepteur AT_1 [122].

Parmi les ecto-enzymes localisées à la face endoluminale de l'endothélium pulmonaire et donc directement en contact avec les substrats présents dans le torrent circulatoire, l'ECA joue un rôle fondamental dans la physiopathologie du SDRA. La mesure de l'activité de l'ECA liée à l'endothélium pulmonaire (activité PCEB-ECA [*pulmonary capillary endothelium-bound*]) a permis de montrer que la réduction de cette activité est un des marqueurs les plus précoces de dysfonction endothéliale. La baisse de l'activité PCEB-ECA précède les modifications physiologiques et morphologiques dans des modèles expérimentaux de SDRA [123]. Chez des patients à risque ou atteints d'œdème lésionnel de sévérité diverse, l'activité PCEB-ECA et des indices reflétant la surface fonctionnelle des capillaires pulmonaires diminuent significativement et de façon inversement proportionnelle au score de Murray, indiquant que la sévérité clinique du syndrome est corrélée à l'intensité de la dysfonction endothéliale [124]. Le fait que l'ECA et l'angiotensine II facilitent le développement de l'œdème lésionnel par des mécanismes inhibés par les inhibiteurs de l'ECA ou le blocage d'AT_1 semble en contradiction avec la réduction de l'activité PCEB-ECA retrouvée dans les études cliniques et expérimentales [52, 123, 124]. L'activation des NADH-/NADPH-oxidases par l'angiotensine II pourrait générer des anions superoxyde O_2^- susceptibles d'interagir avec le NO pour produire du peroxynitrite $ONOO^-$ responsable de dommages moléculaires, cellulaires et d'une réduction de l'activité de l'ECA [52]. La réduction de l'activité PCEB-ECA pourrait être un mécanisme de régulation visant à limiter l'amplitude des processus inflammatoires dépendant de l'ECA au sein des microvaisseaux pulmonaires.

Identifié en 2000, l'enzyme de conversion 2 est codé par le gène *ACE2* (*angiotensin-converting enzyme 2*). Alors que l'ECA convertit l'angiotensine I en angiotensine II ayant 8 acides aminés, l'ECA2 fonctionne comme une carboxypeptidase qui convertit l'angiotensine I plutôt en angiotensine [1–9] (ayant 9 acides aminés). Contrairement à l'angiotensine II, cette molécule n'a pas d'effet sur les vaisseaux sanguins. Toutefois, elle convertit l'angiotensine II en une version à 7 acides aminés, l'angiotensine [1–7], qui est un vasodilatateur [125]. L'ECA2 peut ainsi être considéré comme un antagoniste de l'ECA1 en raison de cette action, qui représente un mécanisme de clairance de l'angiotensine II. De plus en plus de données suggèrent que ce nouvel axe du système rénine-angiotensine-aldostérone contrebalance les effets pro-inflammatoires de l'axe ECA-angiotensine II. L'invalidation du gène ACE2 est associée à une augmentation de la perméabilité vasculaire et de l'œdème pulmonaire, et à une aggravation de l'accumulation de PMN, tandis que le traitement par ECA2 recombinant semble atténuer l'atteinte pulmonaire [126]. Il faut également noter que l'ECA2 a été identifié comme servant de récepteur au coronavirus responsable de SARS, suggérant que cette interaction entraîne une dysfonction de la signalisation ECA2 associée au développement du SDRA [127].

Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)

Le rôle du VEGF dans la physiopathologie du SDRA a été récemment revu par Barratt *et al.* [128]. Puissant régulateur de l'angiogenèse et de la perméabilité vasculaire, VEGF joue un rôle dans la prolifération, la survie et la fonction des cellules endothéliales. Au niveau pulmonaire, VEGF est un facteur de croissance pluripotent qui augmente la perméabilité vasculaire (20 000 fois plus que l'histamine), stimule la libération de NO et de prostacycline, inhibe l'apoptose, et favorise la survie cellulaire, la différenciation et l'angiogenèse. Les niveaux pulmonaires de VEGF diminuent dans des modèles de SDRA par hyperoxie, alors que l'hypoxie, l'administration de LPS ou les cytokines pro-inflammatoires augmentent l'expression de VEGF [128]. VEGF a donc un rôle physiopathologique complexe, variable notamment selon le stade du SDRA. Une diminution des niveaux de VEGF associée à l'apoptose des cellules endothéliales a été rapportée à la phase aiguë du SDRA [129], tandis que d'autres études rapportent une élévation des taux de VEGF corrélée avec la mortalité [130]. Dans des modèles de SDRA par hyperoxie, l'administration de VEGF recombinant ou une thérapie génique favorisent la régénération alvéolaire et vasculaire et améliorent la survie malgré une augmentation transitoire de la perméabilité capillaire [128].

Angiopoïétines

Les angiopoïétines (Angs) sont des facteurs de croissance qui favorisent l'angiogenèse et ont été essentiellement impliqués dans la physiopathologie du sepsis et de SDRA [131]. Trois des quatre membres de la famille identifiés, Ang-1, -2 et -4, sont exprimés chez l'homme et ont été caractérisés. Le rôle des angiopoïétines dans l'homéostasie vasculaire a été récemment résumé [131]. Ang-1 est un agoniste du récepteur Tie2 qui induit la migration des cellules endothéliales et la formation de structures vasculaires, inhibe l'apoptose de cellules endothéliales, inhibe la transcription de l'endothéline 1, et diminue la perméabilité vasculaire et l'inflammation, favorisant ainsi l'intégrité vasculaire. Dans des modèles expérimentaux de SDRA, la transfection d'Ang-1 dans la circulation pulmonaire réduit l'inflammation et limite la sévérité de l'atteinte pulmonaire. Ainsi, l'administration intraveineuse de cellules souches mésenchymateuses transfectées par Ang-1 atténue l'atteinte pulmonaire dans un modèle murin d'endotoxinémie [132]. L'activation des cellules endothéliales, l'expression de molécules d'adhésion et les signes histologiques d'inflammation sont également réduits de manière significative chez des souris transgéniques surexprimant Ang-1 exposées à l'administration de LPS [133]. De même, l'administration d'un adénovirus exprimant Ang-1 diminue la perméabilité capillaire, diminue la formation d'œdème et améliore la survie dans un modèle murin de SDRA [134].

Des données récentes démontrent qu'Ang-1 et Ang-2 ont des effets opposés sur la perméabilité vasculaire [135]. En renforçant les jonctions intercellulaires par un processus dépendant de l'activation de Rac et de l'inhibition de RhoA, Ang-1 modère l'augmentation de perméabilité induite par la thrombine. Ang-2 antagonise Ang-1 et altère également la barrière endothéliale en favorisant la disruption des liaisons homophiliques de la cadhérine [135]. L'angiopoïétine-2 favorise l'activation des cellules endothéliales par les cytokines, majore la fuite capillaire et aggrave l'œdème pulmonaire chez des patients septiques ou dans des modèles expérimentaux de SDRA [43, 136–138]. Les taux sériques d'Ang-2 augmentent chez des patients septiques et sont corrélés aux taux de TNF-α et à la sévérité du sepsis. Les taux circulants d'Ang-2 sont directement corrélés à la mortalité dans une population de patients chirurgicaux présentant un SDRA [43, 137, 138]. Chez 931 patients présentant un SDRA d'étiologies diverses, la valeur pronostique des taux plasmatiques d'Ang-2 n'était retrouvée que lorsque le SDRA n'était pas d'origine infectieuse [139]. Dans cette cohorte, une stratégie de restriction des apports hydriques était associée à une réduction des taux d'Ang-2, suggérant un bénéfice en termes de réduction de l'inflammation endothéliale.

Rôle du surfactant

Une des premières théories concernant la physiopathologie du SDRA implique des anomalies quantitatives et qualitatives du surfactant. Synthétisé par les pneumocytes de type II, le surfactant est un complexe lipoprotéique constitué à 90 % de phospholipides et de lipides neutres. Sa fraction protéique est constituée des quatre protéines SP-A, SP-B, SP-C et SP-D. Le surfactant tapisse toute la surface épithéliale et exerce des fonctions tensioactives (stabilisation de l'alvéole, augmentation de la compliance pulmonaire et diminution de la pression d'ouverture alvéolaire) et immunomodulatrices [140]. Au cours du SDRA, il existe des altérations précoces du surfactant : la composition et la structure du surfactant se modifient et la tension de surface alvéolaire augmente [141]. Initialement liées à l'afflux alvéolaire du liquide d'œdème et à l'inactivation du surfactant par les protéases et la fibrine qu'il contient, ces modifications sont aggravées par la destruction des pneumocytes de type II. Les anomalies du surfactant contribuent à l'instabilité et

au collapsus alvéolaire associés à une diminution de la compliance, une hypoxémie, et à la majoration de l'œdème pulmonaire. Compte tenu de l'importance du surfactant dans la physiopathologie du SDRA, des efforts considérables ont été consacrés à l'élaboration de stratégies thérapeutiques basées sur l'instillation de surfactant artificiel. Aucun des essais cliniques publiés à ce jour n'a permis d'apporter une preuve tangible de l'efficacité des surfactants artificiels dans cette indication [141–143]. Enfin, une étude rapporte que des polymorphismes de SP-B augmentent le risque de survenue d'un SDRA dans les suites d'une atteinte pulmonaire directe, suggérant que l'importance de la dysfonction du surfactant peut être influencée par l'étiologie du SDRA comme par des facteurs liés à l'hôte [144].

Mécanismes de réparation

Réponse à l'agression : la phase fibroprolifération

Qu'il résulte d'une atteinte pulmonaire directe ou d'une cause extrapulmonaire, le SDRA réalise une atteinte pulmonaire transmurale qui affecte tous les constituants de la barrière alvéolocapillaire [25]. La nécrose des pneumocytes de type I expose les alvéoles à l'inondation par un liquide d'œdème riche en éléments cellulaires. Parallèlement, la dysfonction des pneumocytes de type II se manifeste par des anomalies qualitatives et quantitatives de la synthèse du surfactant et par une altération des capacités de résorption de l'œdème alvéolo-interstitiel. Débris cellulaires et membranes hyalines adhèrent à la membrane basale dénudée, siège d'une intense agrégation plaquettaire. Ces éléments contribuent à la survenue d'une coagulation intravasculaire rapidement suivie par une réponse inflammatoire soutenue. En réponse à la libération de cytokines, les myofibroblastes du tissu interstitiel migrent au sein des parois alvéolaires et des capillaires pulmonaires. Ces cellules initient ainsi une réponse fibroprolifération intra-alvéolaire et intravasculaire complexe qui contribue aux altérations physiologiques (shunt et HTAP) observées pendant la phase subaiguë du SDRA. La prolifération de fibroblastes dans l'interstitium et dans les alvéoles survient dès le troisième jour après le début du SDRA [145]. Au centre de la réaction fibrotique, les fibroblastes prolifèrent, migrent et synthétisent des protéines de la matrice extracellulaire incluant les collagènes de type I et III et la fibronectine [146]. Les cellules mésenchymateuses se multiplient également et une angiogenèse intra-alvéolaire apparaît, en réponse aux facteurs de croissance produits en excès [41, 147–149].

Il semblerait que les mécanismes qui régissent l'extension de la fibrose soient activés très tôt dans le développement du SDRA. Ainsi, Marshall *et al.* ont montré que dès la vingt-quatrième heure après le début du syndrome, l'incubation de fibroblastes pulmonaires embryonnaires humains en présence de LBA de patients atteints de SDRA engendre leur prolifération [150]. Lorsque cette activité mitogénique persiste au septième jour d'évolution du SDRA, elle est alors associée à une mortalité accrue. De même, le N-PCP-III (*N-procollagen peptid III*), un marqueur du *turnover* du collagène, est élevé dès la vingt-quatrième heure, indiquant que la prolifération fibroblastique et la synthèse de collagène surviennent précocement au cours du SDRA.

Fibroprolifération et remodelage pulmonaire

La réponse fibroprolifération réparatrice est orchestrée par des facteurs de différenciation agissant sur la migration et la prolifération des fibroblastes, parmi lesquelles se trouvent la fibronectine, les fragments de collagène, d'élastine et de fibrine résultant d'une activité protéolytique excessive, mais aussi par des facteurs de croissance comme le facteur β de croissance des tumeurs (TGF-β), le facteur de croissance épidermique (EGF) et le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) [41, 148, 149].

Sous l'influence de ces facteurs, les fibroblastes interstitiels se différencient en myofibroblastes, réorganisent leur cytosquelette et expriment des récepteurs membranaires (intégrines $\alpha 5\beta 1$, CD44, récepteur de réponse à l'acide hyaluronique [RHAMM]) correspondant aux protéines de la matrice provisoirement présente au sein des alvéoles pathologiques [149]. De même, les cellules épithéliales modifient le degré d'organisation de leur cytosquelette et expriment les intégrines de liaison à la fibronectine ($\alpha 5\beta 1$, $\alpha 5\beta 3$ et $\alpha 5\beta 6$) de façon à se préparer à la repopulation de la matrice provisoire. Ainsi, les myofibroblastes colonisent progressivement la matrice sous l'action du PDGF et de molécules matricielles reconnaissant CD44 et RHAMM, tandis que les cellules épithéliales migrent en réponse à la libération de TGF-β et de gélatinase B [149, 151]. Après avoir migré vers les alvéoles, les myofibroblastes pulmonaires prolifèrent en comblant plus ou moins partiellement l'espace alvéolaire. Cette réaction fibroprolifération est sous l'influence directe du PDGF et de la fibronectine, mais également du facteur basique de croissance des fibroblastes (bFGF) et du TGF-β 1. Ce dernier facteur intervient également dans l'arrêt de la prolifération myofibroblastique au fur et à mesure que l'espace alvéolaire se comble, en signalant le passage du phénotype prolifératif au phénotype

sécrétoire. Ce phénotype est caractérisé par la déposition intra-alvéolaire de fibres de collagène de type I et III, qui favorisent l'atélectasie et le collapsus alvéolaire permanent.

Moins bien caractérisé que la phase fibroprolifératives, le processus de réépithélialisation fait également intervenir facteurs de croissance, récepteurs et ligands de la matrice extracellulaire dans la migration et la prolifération des cellules épithéliales. Sous l'influence du facteur de croissance des kératinocytes (KGF), les pneumocytes II prolifèrent, repeuplent les espaces dénudés et se différencient en pneumocytes I [152]. Ces phénomènes sont régulés par des facteurs synthétisés par les cellules mésothéliales, et notamment par le *keratinocyte growth factor* et l'*hepatocyte growth factor*. Ces cellules sont également impliquées dans la synthèse d'activateurs du plasminogène capables d'initier la dégradation des polymères de fibrine qui s'accumulent dans la lumière alvéolaire.

La réépithélialisation est une des étapes fondamentales dans la restitution de l'intégrité et de la fonctionnalité de la barrière alvéolocapillaire [25], et notamment dans l'efficacité de la résorption de liquide alvéolaire. À la face apicale de l'épithélium, des canaux sodiques (ENaC) participent au transport actif de sodium selon un gradient de concentration ionique entretenu par les pompes Na/K-ATPases situées à la face basale des cellules épithéliales. L'eau suit le sodium grâce à un passage paracellulaire ou par des aquaporines apicales, tandis que les protéines solubles diffusent entre les cellules épithéliales. Si l'AMP cyclique (c-AMP) stimule la clairance alvéolaire, des données récentes impliquent également le CFTR dans la régulation de la clairance alvéolaire. Enfin, la stimulation des récepteurs β-adrénergiques présents à la face apicale des pneumocytes permet une augmentation de la clairance alvéolaire. Il a ainsi été démontré que l'administration de β2-mimétiques à des patients atteints de SDRA permet une diminution de l'eau pulmonaire, mais cette stratégie ne permet pas de prévenir la survenue d'un SDRA chez des patients chirurgicaux [14, 153]. Quant aux protéines insolubles, elles sont éliminées par endocytose et transcytose par les cellules épithéliales, ou par phagocytose par les macrophages alvéolaires [25].

Afin de reconstituer une barrière alvéolocapillaire fonctionnelle, l'interstitium alvéolaire est reconstitué par l'expansion ordonnée de fibroblastes et la synthèse des protéines de la matrice extracellulaire. La réparation de l'endothélium est beaucoup moins bien élucidée. Elle mettrait en jeu la migration et la multiplication de cellules endothéliales, ainsi que la différenciation de cellules progénitrices médullaires [25, 52]. L'absence de migration alvéolaire de ces précurseurs médullaires pourrait avoir d'importantes conséquences anatomiques et fonctionnelles [148]. L'importance clinique de ce phénomène est attestée par l'augmentation de cellules progénitrices circulantes au cours du SDRA ; l'incapacité à mobiliser les progéniteurs médullaires semble associée à un pronostic péjoratif [149, 154, 155]. En revanche, l'augmentation des taux plasmatiques de VEGF, facteur chimiotactique pour les précurseurs endothéliaux, est associée à une meilleure récupération au cours du SDRA, tandis que des polymorphismes fonctionnels diminuant la production de VEGF majorent le risque de SDRA [128]. L'influence des facteurs génétiques sur l'évolution du SDRA concerne donc également la phase de réparation.

L'orchestration parfaite des mécanismes de réparation est indispensable à la guérison. L'amplification démesurée de ces processus, souvent observée lors des atteintes sévères de la membrane alvéolocapillaire avec déposition majeure de membranes hyalines, aboutit à la constitution d'une fibrose pulmonaire en 5 à 7 jours. La mobilisation de précurseurs médullaires et la migration de myofibroblastes jouent un rôle fondamental dans la formation d'un tissu de granulation [25]. L'inhibition de ces phénomènes, qui dépendent de la synthèse de cytokines, constitue une voie de recherche thérapeutique.

Rôle de l'apoptose dans les processus de réparation

Au cours du SDRA, l'apoptose joue un rôle fondamental dans l'élimination des cellules inflammatoires et dans la reconstitution d'une interface alvéolocapillaire permettant d'assurer les fonctions physiologiques du poumon [25]. Peu après la survenue du SDRA, les PMN pulmonaires sont les premières cibles de l'activation des programmes d'apoptose [72]. Les macrophages et autres cellules inflammatoires présentes au voisinage de ces PMN apoptotiques éliminent les débris cellulaires sans induire de réaction inflammatoire au cours des phases ultérieures de réparation pulmonaire. L'apoptose tient également une place centrale dans l'élimination ordonnée des tissus de granulation intra-alvéolaires pendant la phase de réparation. Pendant cette phase, l'apoptose des myofibroblastes est étroitement coordonnée avec la réépithélialisation alvéolaire [25, 149]. Il est vraisemblable que le même processus soit impliqué dans l'élimination des cellules mésenchymateuses en excès qui contribuent à la néomuscularisation de la microcirculation pulmonaire. La compréhension des mécanismes qui déclenchent et régulent les programmes d'apoptose au cours du SDRA pourrait ouvrir des perspectives thérapeutiques d'importance fondamentale.

Conclusion et perspectives thérapeutiques

La physiopathologie du SDRA est complexe et fait intervenir de nombreux mécanismes qui concourent à la constitution d'une lésion commune : la destruction de la barrière alvéolocapillaire. Frustrante pour des générations de cliniciens et de chercheurs, l'incapacité à générer une hypothèse physiopathologique unifiante et associée à des succès thérapeutiques reflète la variabilité des mécanismes qui déterminent la constitution des lésions observées au cours du SDRA. Cependant, les progrès de l'immunologie, de la biologie moléculaire, de la génétique comme de l'épidémiologie ont permis de mieux appréhender les multiples facteurs qui influencent l'évolution du SDRA. Chaque individu peut maintenant être considéré comme la victime d'une agression particulière survenant sur un terrain spécifique et dont l'expression clinique et biologique sera influencée par le patrimoine génétique de l'hôte et par la réponse aux thérapeutiques initiées. Compte tenu des avancées dans le domaine des biotechnologies, ce type d'approche a permis l'identification de cibles spécifiques potentiellement accessibles à de nouvelles approches thérapeutiques. Ainsi, les données les plus récentes suggèrent l'intérêt de traitements permettant de maintenir ou renforcer l'intégrité de la barrière alvéolocapillaire. Inhibiteurs de tyrosine kinase, inhibiteurs des histones désacétylases, anticorps bloquants ciblant les médiateurs vasoactifs, peptides inhibant la synthèse de la matrice extracellulaire ou thérapies cellulaires à base de cellules souches mésenchymateuses constituent les promesses thérapeutiques de demain [9, 149, 156–158]. Cependant, la difficulté restera de cibler les patients pouvant bénéficier de ces thérapeutiques en fonction de la phase évolutive de leur maladie et des voies de signalisation activées ou inhibées lors de la réponse immune à l'agression. En attendant l'avènement d'outils de biomonitoring permettant d'assister le clinicien dans ces décisions thérapeutiques au lit du patient, la stratégie de prise en charge restera focalisée sur la précocité du traitement étiologique et la qualité du traitement symptomatique.

Références

[1] Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967 Aug 12;2(7511):319–323.

[2] Rubenfeld G.D., Caldwell E., Peabody E., et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353(16):1685–1693.

[3] The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome : The Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526–2533.

[4] Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Mar;149(3 Pt 1):818–824.

[5] Thille A.W., Esteban A., Fernández-Segoviano P., et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Apr 1;187(7):761–767.

[6] Peters A.L., van Stein D., Vlaar A.P.J. Antibody-mediated transfusion-related acute lung injury; from discovery to prevention. *Br J Haematol.* 2015 Sep;170(5):597–614.

[7] Peters A.L., van Hezel M.E., Juffermans N.P., et al. Pathogenesis of non-antibody mediated transfusion-related acute lung injury from bench to bedside. *Blood Rev.* 2015 Jan;29(1):51–61.

[8] Ware L.B., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000 May 4;342(18):1334–1349.

[9] Spieth P.M., Zhang H. Pharmacological therapies for acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2014 Feb;20(1):113–121.

[10] Peter J.V., John P., Graham P.L., et al. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ.* 2008 May 3;336(7651):1006–1009.

[11] Tonelli A.R., Zein J., Adams J., et al. Effects of interventions on survival in acute respiratory distress syndrome: an umbrella review of 159 published randomized trials and 29 meta-analyses. *Intensive Care Med, Springer Berlin Heidelberg.* 2014 Jun;40(6):769–787.

[12] Truwit J.D., Bernard G.R., Steingrub J., et al. National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2014 Jun 5;370(23):2191–2200.

[13] Paine R., Standiford T.J., Dechert R.E., et al. A randomized trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor for patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2012 Jan;40(1):90–97.

[14] Perkins G.D., Gates S., Park D., et al. The Beta agonist lung injury trial prevention. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Mar 15;189(6):674–683.
[15] Matthay M.A., Brower R.G., Carson S., et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized β_2-agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Sep 1;184(5):561–568.
[16] Dellinger R.P., Zimmerman J.L., Taylor R.W., et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med.* 1998 Jan;26(1):15–23.
[17] The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000 May 4;342(18):1301–1308.
[18] Guérin C., Reignier J., Richard J.C., et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med [Internet].* 2013 Jun 6. ;368(23):2159–2168. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1214103.
[19] Papazian L., Forel J.M., Gacouin A., et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010 Sep 16;363(12):1107–1116.
[20] Zilberberg M.D., Epstein S.K. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Apr;157(4 Pt 1):1159–1164.
[21] Moss M., Guidot D.M., Wong-Lambertina M., et al. The effects of chronic alcohol abuse on pulmonary glutathione homeostasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Feb;161(2 Pt 1):414–419.
[22] Garcia J.G.N., Moreno Vinasco L. Genomic insights into acute inflammatory lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006;291:L1113–L1117.
[23] Gao L., Barnes K.C. Recent advances in genetic predisposition to clinical acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009 May;296(5):L713–L725.
[24] Pelosi P., D'Onofrio D., Chiumello D., et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J Suppl.* 2003 Aug;42:48 s–56 s.
[25] Matthay M.A., Ware L.B., Zimmerman G.A. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 2012 Aug 1;122(8):2731–2740.
[26] O'Neill L.A.J., Golenbock D., Bowie A.G. The history of Toll-like receptors-redefining innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013 Jun;13(6):453–460.
[27] Jiang D., Liang J., Fan J., et al. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan. *Nat Med.* 2005 Nov;11(11):1173–1179.
[28] Jeyaseelan S., Chu H.W., Young S.K., et al. Distinct roles of pattern recognition receptors CD14 and Toll-like receptor 4 in acute lung injury. *Infect Immun.* 2005 Mar;73(3):1754–1763.
[29] Barsness K.A., Arcaroli J., Harken A.H., et al. Hemorrhage-induced acute lung injury is TLR-4 dependent. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004 Sep;287(3):R592–R599.
[30] Murray L.A., Knight D.A., McAlonan L., et al. Deleterious role of TLR3 during hyperoxia-induced acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Dec 15;178(12):1227–1237.
[31] Pene F., Grimaldi D., Zuber B., et al. Toll-like receptor 2 deficiency increases resistance to Pseudomonas aeruginosa pneumonia in the setting of sepsis-induced immune dysfunction. *J Infect Dis.* 2012 Sep 15;206(6):932–942.
[32] Arcaroli J., Silva E., Maloney J.P., et al. Variant IRAK-1 haplotype is associated with increased nuclear factor-kappaB activation and worse outcomes in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jun 15;173(12):1335–1341.
[33] Toubiana J., Courtine E., Pene F., et al. IRAK1 functional genetic variant affects severity of septic shock. *Crit Care Med.* 2010 Dec;38(12):2287–2294.
[34] Tschopp J., Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat Rev Immunol.* 2010 Mar;10(3):210–215.
[35] Grailer J.J., Canning B.A., Kalbitz M., et al. Critical role for the NLRP3 inflammasome during acute lung injury. *The Journal of Immunology.* 2014 Jun 15;192(12):5974–5983.
[36] Dolinay T., Kim Y.S., Howrylak J., et al. Inflammasome-regulated cytokines are critical mediators of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jun 1;185(11):1225–1234.
[37] Jones H.D., Crother T.R., Gonzalez-Villalobos R.A., et al. The NLRP3 inflammasome is required for the development of hypoxemia in LPS/mechanical ventilation acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014 Feb;50(2):270–280.
[38] Mantovani A., Cassatella M.A., Costantini C., et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2011 Aug;11(8):519–531.

[39] Caudrillier A., Kessenbrock K., Gilliss B.M., et al. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest.* 2012 Jul 2;122(7):2661–2671.
[40] Looney M.R., Nguyen J.X., Hu Y., et al. Platelet depletion and aspirin treatment protect mice in a two-event model of transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest.* 2009 Nov;119(11):3450–3461.
[41] Dhainaut J.F., Charpentier J., Chiche J.D. Transforming growth factor-beta: a mediator of cell regulation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2003 Apr;31(4 Suppl):S258–S264.
[42] Xu J., Zhang X., Pelayo R., et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat Med.* 2009 Nov;15(11):1318–1321.
[43] Bhandari V., Choo-Wing R., Lee C.G., et al. Hyperoxia causes angiopoietin 2-mediated acute lung injury and necrotic cell death. *Nat Med.* 2006 Nov 1;12(11):1286–1293.
[44] Looney M.R., Su X., van Ziffle J.A., et al. Neutrophils and their Fc gamma receptors are essential in a mouse model of transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest.* 2006 Jun 1;116(6):1615–1623.
[45] Zemans R.L., Colgan S.P., Downey G.P. Transepithelial migration of neutrophils: mechanisms and implications for acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009 May;40(5):519–535.
[46] Wiener-Kronish J.P., Albertine K.H., Matthay M.A. Differential responses of the endothelial and epithelial barriers of the lung in sheep to *Escherichia coli* endotoxin. *J Clin Invest.* 1991 Sep;88(3):864–875.
[47] Ware L.B., Matthay M.A. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 May 1;163(6):1376–1383.
[48] Raijmakers P.G., Groeneveld J., Teule G.J., et al. Diagnostic value of the gallium-67 pulmonary leak index in pulmonary edema. *J Nucl Med.* 1996 Aug 1;37(8):1316–1322.
[49] Ware L.B., Eisner M.D., Thompson B.T., et al. Significance of von Willebrand factor in septic and nonseptic patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Oct 1;170(7):766–772.
[50] Moussa M.D., Santonocito C., Fagnoul D., et al. Evaluation of endothelial damage in sepsis-related ARDS using circulating endothelial cells. *Intensive Care Med.* 2015 Feb;41(2):231–238.
[51] Zimmerman G.A., Albertine K.H., Carveth H.J., et al. Endothelial activation in ARDS. *Chest.* 1999 Jul;116(1 Suppl):18S–24S.
[52] Maniatis N.A., Kotanidou A., Catravas J.D., et al. Endothelial pathomechanisms in acute lung injury. *Vascul Pharmacol.* 2008 Oct;49(4-6):119–133.
[53] Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A., et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood.* 1998 May 15;91(10):3527–3561.
[54] Matthay M.A., Zimmerman G.A. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005 Oct 1;33(4):319–327.
[55] Müller A.M., Cronen C., Müller K.M., et al. Heterogeneous expression of cell adhesion molecules by endothelial cells in ARDS. *J Pathol.* 2002 Oct;198(2):270–275.
[56] Andonegui G., Bonder C.S., Green F., et al. Endothelium-derived Toll-like receptor-4 is the key molecule in LPS-induced neutrophil sequestration into lungs. *J Clin Invest.* 2003 Apr 1;111(7):1011–1020.
[57] Dudek S.M., Garcia J.G. Cytoskeletal regulation of pulmonary vascular permeability. *J Appl Physiol.* 2001 Oct;91(4):1487–1500.
[58] Vestweber D., Winderlich M., Cagna G., et al. Cell adhesion dynamics at endothelial junctions: VE-cadherin as a major player. *Trends Cell Biol.* 2009 Jan;19(1):8–15.
[59] Corada M., Mariotti M., Thurston G., et al. Vascular endothelial-cadherin is an important determinant of microvascular integrity in vivo. *Proc Natl Acad Sci.* 1999 Aug 17;96(17):9815–9820.
[60] Schulte D., Küppers V., Dartsch N., et al. Stabilizing the VE-cadherin-catenin complex blocks leukocyte extravasation and vascular permeability. *EMBO J.* 2011 Oct 19;30(20):4157–4170.
[61] Broermann A., Winderlich M., Block H., et al. Dissociation of VE-PTP from VE-cadherin is required for leukocyte extravasation and for VEGF-induced vascular permeability in vivo. *J Exp Med.* 2011 Nov 21;208(12):2393–2401.
[62] Steinberg K.P., Milberg J.A., Martin T.R., et al. Evolution of bronchoalveolar cell populations in the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Jul;150(1):113–122.
[63] Azoulay E., Lemiale V., Mokart D., et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med.* 2014 Aug;40(8):1106–1114.
[64] Rahman M.M., McFadden G. Modulation of NF-κB signalling by microbial pathogens. *Nat Rev Micro.* 2011 Apr;9(4):291–306.

[65] Pugin J., Ricou B., Steinberg K.P., et al. Proinflammatory activity in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ARDS, a prominent role for interleukin-1. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Jun;153(6 Pt 1):1850–1856.
[66] Donnelly S.C., Strieter R.M., Reid P.T., et al. The association between mortality rates and decreased concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in the lung fluids of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med.* 1996 Aug 1;125(3):191–196.
[67] Puneet P., Moochhala S., Bhatia M. Chemokines in acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005 Jan;288(1):L3–L15.
[68] Bhatia M., Zemans R.L., Jeyaseelan S. Role of chemokines in the pathogenesis of acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012 May;46(5):566–572.
[69] Kurdowska A., Noble J.M., Steinberg K.P., et al. Anti-interleukin 8 autoantibody: interleukin 8 complexes in the acute respiratory distress syndrome. Relationship between the complexes and clinical disease activity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Feb;163(2):463–468.
[70] Ware L.B. Prognostic determinants of acute respiratory distress syndrome in adults: impact on clinical trial design. *Crit Care Med.* 2005 Mar;33(3 Suppl):S217–S222.
[71] Ware L.B. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006 Aug;27(4):337–349.
[72] Matute-Bello G., Liles W.C., Radella F., et al. Neutrophil apoptosis in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Dec;156(6):1969–1977.
[73] Gong M.N., Zhou W., Williams P.L., et al. 308GA and TNFB polymorphisms in acute respiratory distress syndrome. *European Respiratory Journal. European Respiratory Society.* 2005 Sep;26(3):382–389.
[74] Brown S.M., Grissom C.K., Rondina M.T., et al. Polymorphisms in key pulmonary inflammatory pathways and the development of acute respiratory distress syndrome. *Exp Lung Res.* 2015 Apr;41(3):155–162.
[75] Moss M., Burnham E.L. Chronic alcohol abuse, acute respiratory distress syndrome, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med.* 2003 Apr;31(4 Suppl):S207–S212.
[76] Moss M., Guidot D.M., Steinberg K.P., et al. Diabetic patients have a decreased incidence of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2000 Jul;28(7):2187–2192.
[77] Davey A., McAuley D.F., O'Kane C.M. Matrix metalloproteinases in acute lung injury: mediators of injury and drivers of repair. *Eur Respir J. European Respiratory Society.* 2011 Oct;38(4):959–970.
[78] Aschner Y., Zemans R.L., Yamashita C.M., et al. Matrix metalloproteinases and protein tyrosine kinases: potential novel targets in acute lung injury and ARDS. *Chest.* 2014 Oct;146(4):1081–1091.
[79] Moraes T.J., Chow C.W., Downey G.P. Proteases and lung injury. *Crit Care Med.* 2003 Apr;31(4 Suppl):S189–S194.
[80] Lanchou J., Corbel M., Tanguy M., et al. Imbalance between matrix metalloproteinases (MMP-9 and MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1 and TIMP-2) in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 2003 Feb;31(2):536–542.
[81] Ricou B., Nicod L., Lacraz S., et al. Matrix metalloproteinases and TIMP in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Aug;154(2 Pt 1):346–352.
[82] Suchner U., Katz D.P., Fürst P., et al. Impact of sepsis, lung injury, and the role of lipid infusion on circulating prostacyclin and thromboxane A(2). *Intensive Care Med.* 2002 Feb;28(2):122–129.
[83] Moloney E.D., Evans T.W. Pathophysiology and pharmacological treatment of pulmonary hypertension in acute respiratory distress syndrome. *European Respiratory Journal.* 2003 Apr;21(4):720–727.
[84] Masclans J.R., Sabater J., Sacanell J., et al. Possible prognostic value of leukotriene B(4) in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care.* 2007 Dec;52(12):1695–1700.
[85] Henson P.M., Barnes P.J., Banks-Schlegel S.P. NHLBI workshop summary. Platelet-activating factor: role in pulmonary injury and dysfunction and blood abnormalities. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Mar;145(3):726–731.
[86] Birukova A.A., Zagranichnaya T., Fu P., et al. Prostaglandins PGE(2) and PGI(2) promote endothelial barrier enhancement via PKA- and Epac1/Rap1-dependent Rac activation. *Exp Cell Res.* 2007 Jul 1;313(11):2504–2520.
[87] Chabot F., Mitchell J.A., Gutteridge J.M., et al. Reactive oxygen species in acute lung injury. *European Respiratory Journal.* 1998 Mar;11(3):745–757.
[88] Lum H., Roebuck K.A. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001 Apr;280(4):C719–C741.
[89] Sittipunt C., Steinberg K.P., Ruzinski J.T., et al. Nitric oxide and nitrotyrosine in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Feb;163(2):503–510.

[90] Glas G.J., van der Sluijs K.F., Schultz M.J., et al. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2013 Jan;11(1):17–25.
[91] Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003 Apr;31(4 Suppl):S213–S220.
[92] Bastarache J.A., Wang L., Geiser T., et al. The alveolar epithelium can initiate the extrinsic coagulation cascade through expression of tissue factor. Thorax. *BMJ.* 2007 Jul;62(7):608–616.
[93] Matthay M.A., Ware L.B. Plasma protein C levels in patients with acute lung injury: prognostic significance. *Crit Care Med.* 2004 May;32(5 Suppl):S229–S232.
[94] Ware L.B., Fang X., Matthay M.A. Protein C and thrombomodulin in human acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003 Sep;285(3):L514–L521.
[95] Sapru A., Calfee C.S., Liu K.D., et al. Plasma soluble thrombomodulin levels are associated with mortality in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2015 Mar;41(3):470–478.
[96] MacLaren R., Stringer K.A. Emerging role of anticoagulants and fibrinolytics in the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Pharmacotherapy.* 2007 Jun;27(6):860–873.
[97] Ware L.B., Matthay M.A., Parsons P., et al. Pathogenetic and prognostic significance of altered coagulation and fibrinolysis in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2007 Jun;35(8):1821–1828.
[98] Nuckton T.J., Alonso J.A., Kallet R.H., et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2002 Apr 25;346(17):1281–1286.
[99] Sapru A., Wiemels J., Witte J., et al. Acute lung injury and the coagulation pathway: potential role of gene polymorphisms in the protein C and fibrinolytic pathways. *Intensive Care Med.* 2006 Sep;32(9):1293–1303.
[100] Bastarache J.A. The complex role of fibrin in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009 Mar;296(3):L275–L276.
[101] Nick J.A., Coldren C.D., Geraci M.W., et al. Recombinant human activated protein C reduces human endotoxin-induced pulmonary inflammation via inhibition of neutrophil chemotaxis. *Blood.* 2004 Dec 15;104(13):3878–3885.
[102] Cornet A.D., Hofstra J.J., Vlaar A.P., et al. Activated protein C attenuates pulmonary coagulopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2013 May;11(5):894–901.
[103] Kallet R.H., Jasmer R.M., Pittet J.F. Alveolar dead-space response to activated protein C in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care.* 2010 May;55(5):617–622.
[104] Liu K.D., Levitt J., Zhuo H., et al. Randomized clinical trial of activated protein C for the treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Sep 15;178(6):618–623.
[105] Cornet A.D., Groeneveld A.B.J., Hofstra J.J., et al. Recombinant human activated protein C in the treatment of acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *PLoS One.* 2014;9(3) e90983.
[106] Russell J.A. Genetics of coagulation factors in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003 Apr;31(4 Suppl):S243–S247.
[107] Menges T., Hermans P.W., Little S.G., et al. Plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism and prognosis of severely injured patients. *Lancet.* 2001 Apr 7;357(9262):1096–1097.
[108] Sapru A., Hansen H., Ajayi T., et al. 4G/5G polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with mortality in intensive care unit patients with severe pneumonia. *Anesthesiology.* 2009 May;110(5):1086–1091.
[109] Texereau J., Pene F., Chiche J.-D., et al. Importance of hemostatic gene polymorphisms for susceptibility to and outcome of severe sepsis. *Crit Care Med.* 2004 May;32(5 Suppl):S313–S319.
[110] Lundberg J.O., Weitzberg E., Gladwin M.T. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2008 Feb 1;7(2):156–167.
[111] Rossaint R., Falke K.J., López F., et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1993 Feb 11;328(6):399–405.
[112] Kelleher Z.T., Potts E.N., Brahmajothi M.V., et al. NOS2 regulation of LPS-induced airway inflammation via S-nitrosylation of NF-kB p65. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2011 Sep;301(3):L327–L333.
[113] Rehberg S., Maybauer M.O., Maybauer D.M., et al. The role of nitric oxide and reactive nitrogen species in experimental ARDS. *Front Biosci (Schol Ed).* 2010;2:18–29.
[114] Lang J.D., McArdle P.J., O'Reilly P.J., et al. Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury. *Chest.* 2002 Dec;122(6 Suppl):314S–320S.
[115] Förstermann U., Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation.* 2006 Apr 4;113(13):1708–1714.

[116] Gow A.J., Thom S.R., Ischiropoulos H. Nitric oxide and peroxynitrite-mediated pulmonary cell death. *Am J Physiol.* 1998 Jan;274(1 Pt 1):L112–L118.
[117] Suzuki Y., Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., et al. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003 Jun;35(6):881–900.
[118] Aird W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: II. Representative vascular beds. *Circ Res.* 2007 Feb 2;100(2):174–190.
[119] He X., Han B., Mura M., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril prevents oleic acid-induced severe acute lung injury in rats. *Shock.* 2007 Jul;28(1):106–111.
[120] Jerng J.S., Hsu Y.C., Wu H.D., et al. Role of the renin-angiotensin system in ventilator-induced lung injury: an in vivo study in a rat model. Thorax. *BMJ.* 2007 Jun;62(6):527–535.
[121] Yao S., Feng D., Wu Q., et al. Losartan attenuates ventilator-induced lung injury. *J Surg Res.* 2008 Mar;145(1):25–32.
[122] Marshall R.P., Gohlke P., Chambers R.C., et al. Angiotensin II and the fibroproliferative response to acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004 Jan;286(1):L156–L164.
[123] Orfanos S.E., Mavrommati I., Korovesi I., et al. Pulmonary endothelium in acute lung injury: from basic science to the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004 Sep;30(9):1702–1714.
[124] Orfanos S.E., Armaganidis A., Glynos C., et al. Pulmonary capillary endothelium-bound angiotensin-converting enzyme activity in acute lung injury. *Circulation.* 2000 Oct 17;102(16):2011–2018.
[125] Kuba K., Imai Y., Penninger J.M. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2006 Jun;6(3):271–276.
[126] Imai Y., Kuba K., Rao S., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005 Jul 7;436(7047):112–116.
[127] Imai Y., Kuba K., Penninger J.M. Angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Cell Mol Life Sci.* 2007 Aug;64(15):2006–2012.
[128] Barratt S., Medford A.R., Millar A.B. Vascular endothelial growth factor in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respiration.* 2014;87(4):329–342.
[129] Abadie Y., Bregeon F., Papazian L., et al. Decreased VEGF concentration in lung tissue and vascular injury during ARDS. *European Respiratory Journal. European Respiratory Society.* 2005 Jan;25(1):139–146.
[130] Thickett D.R., Armstrong L., Christie S.J., et al. Vascular endothelial growth factor may contribute to increased vascular permeability in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Nov 1;164(9):1601–1605.
[131] Milam K.E., Parikh S.M. The angiopoietin-Tie2 signaling axis in the vascular leakage of systemic inflammation. *Tissue Barriers.* 2015;3(1-2) e957508.
[132] Mei S.H.J., McCarter S.D., Deng Y., et al. Prevention of LPS-induced acute lung injury in mice by mesenchymal stem cells overexpressing angiopoietin 1. *PLoS Med.* 2007 Sep;4(9) e269.
[133] McCarter S.D., Mei S.H.J., Lai P.F.H., et al. Cell-based angiopoietin-1 gene therapy for acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 May 15;175(10):1014–1026.
[134] Huang Y.Q., Sauthoff H., Herscovici P., et al. Angiopoietin-1 increases survival and reduces the development of lung edema induced by endotoxin administration in a murine model of acute lung injury. *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1):262–267.
[135] Van der Heijden M., van Nieuw Amerongen G.P., van Bezu J., et al. Opposing effects of the angiopoietins on the thrombin-induced permeability of human pulmonary microvascular endothelial cells. *PLoS One.* 2011;6(8) e23448.
[136] Fiedler U., Reiss Y., Scharpfenecker M., et al. Angiopoietin-2 sensitizes endothelial cells to TNF-alpha and has a crucial role in the induction of inflammation. *Nat Med.* 2006 Feb;12(2):235–239.
[137] Parikh S.M., Mammoto T., Schultz A., et al. Excess circulating angiopoietin-2 may contribute to pulmonary vascular leak in sepsis in humans. *PLoS Med.* 2006 Mar 1;3(3) e46.
[138] Gallagher D.C., Parikh S.M., Balonov K., et al. Circulating angiopoietin 2 correlates with mortality in a surgical population with acute lung injury/adult respiratory distress syndrome. *Shock.* 2008 Jun;29(6):656–661.
[139] Calfee C.S., Gallagher D., Abbott J. et al.; NHLBI ARDS Network. Plasma angiopoietin-2 in clinical acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Crit Care Med.* 2012 Jun;40(6):1731–1737.
[140] Wright J.R. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(1):58–68.
[141] Günther A., Ruppert C., Schmidt R., et al. Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome. *Respir Res.* 2001;2(6):353–364.

[142] Spragg R.G., Lewis J.F., Walmrath H.D., et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004 Aug 26;351(9):884–892.
[143] Anzueto A., Baughman R.P., Guntupalli K.K., et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group. *N Engl J Med.* 1996 May 30;334(22):1417–1421.
[144] Gong M.N., Wei Z., Xu L.L., et al. Polymorphism in the surfactant protein-B gene, gender, and the risk of direct pulmonary injury and ARDS. *Chest.* 2004 Jan;125(1):203–211.
[145] Mendez J.L., Hubmayr R.D. New insights into the pathology of acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care.* 2005 Feb 1;11(1):29–36.
[146] Meduri G.U., Annane D., Chrousos G.P., et al. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest.* 2009 Dec;136(6):1631–1643.
[147] Bitterman P.B. Rebuilding the injured lung. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 Mar;12(Suppl 1):S64–S69.
[148] Santos dos C.C. Advances in mechanisms of repair and remodelling in acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2008 Apr 1;34(4):619–630.
[149] Burnham E.L., Janssen W.J., Riches D.W.H., et al. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J.* 2014 Jan;43(1):276–285.
[150] Marshall R.P., Bellingan G., Webb S., et al. Fibroproliferation occurs early in the acute respiratory distress syndrome and impacts on outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Nov;162(5):1783–1788.
[151] Delclaux C., Delacourt C., D'Ortho M.P., et al. Role of gelatinase B and elastase in human polymorphonuclear neutrophil migration across basement membrane. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1996 Mar;14(3):288–295.
[152] Shyamsundar M., McAuley D.F., Ingram R.J., et al. Keratinocyte growth factor promotes epithelial survival and resolution in a human model of lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Jun 15;189(12):1520–1529.
[153] Perkins G.D., McAuley D.F., Thickett D.R., et al. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Feb 1;173(3):281–287.
[154] Burnham E.L., Taylor W.R., Quyyumi A.A., et al. Increased circulating endothelial progenitor cells are associated with survival in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Oct 1;172(7):854–860.
[155] Rafat N., Hanusch C., Brinkkoetter P.T., et al. Increased circulating endothelial progenitor cells in septic patients: correlation with survival. *Crit Care Med.* 2007 Jul;35(7):1677–1684.
[156] Matthay M.A., Ware L.B. Resolution of alveolar edema in acute respiratory distress syndrome. Physiology and biology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jul 15;192(2):124–125.
[157] Walter J., Ware L.B., Matthay M.A. Mesenchymal stem cells: mechanisms of potential therapeutic benefit in ARDS and sepsis. *Lancet Respir Med.* 2014 Dec;2(12):1016–1026.
[158] Wolf T., Kann G., Becker S., et al. Severe Ebola virus disease with vascular leakage and multiorgan failure: treatment of a patient in intensive care. *Lancet.* 2015 Apr 11;385(9976):1428–1435.

CHAPITRE 183

Lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique

J.-D. Ricard; N. de Prost; G. Saumon; D. Dreyfuss

Manifestations macroscopiques

Introduction

Parmi les nombreux effets indésirables de la ventilation mécanique [1], les complications barotraumatiques sont particulièrement redoutées des cliniciens en raison de leur caractère potentiellement létal. Bien que décrites depuis le début de la ventilation mécanique, ces complications ont été plus particulièrement étudiées depuis l'individualisation du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). En effet, l'hétérogénéité des lésions pulmonaires et la réduction de la capacité résiduelle fonctionnelle observées au cours du SDRA sont sans doute à l'origine de la plus grande fréquence des complications barotraumatiques au cours de la ventilation mécanique des patients atteints de cette affection que de n'importe quelle autre nécessitant la ventilation mécanique [2]. D'un point de vue physiopathologique, la présence d'air extra-alvéolaire résulte le plus souvent d'une rupture alvéolaire. Elle peut prendre de nombreuses formes cliniques : pneumothorax, emphysème sous-cutané, pneumomédiastin, etc. [2] Le diagnostic et le traitement du pneumothorax sous ventilation mécanique sortent du champ de ce chapitre ; néanmoins, il est important de noter que l'avènement de la tomodensitométrie thoracique a, d'une part facilité le diagnostic de pneumothorax au cours du SDRA, et d'autre part mis en évidence des lésions barotraumatiques qui n'étaient pas visibles sur les radiographies thoraciques faites au lit du patient [3].

Il est clair que sur le plan physiologique, ce n'est pas l'augmentation en soi de la pression dans les voies aériennes qui expose aux ruptures alvéolaires avec extravasation d'air extra-alvéolaire (elle monte au-delà de 200 mmHg chez les trompettistes ou les souffleurs de verre), mais l'augmentation de la pression transalvéolaire qui détermine l'augmentation de volume pulmonaire. C'est faute d'avoir pris cette notion en compte que la plupart des articles anciens [4–6] (et même, malheureusement, certains plus récents [2, 7]) ont recherché le lien entre pression de pic au cours de la ventilation mécanique et survenue d'un pneumothorax. La pression transalvéolaire est, en l'absence de mesure de la pression pleurale, au mieux appréciée par la détermination de la pression de pause télé-inspiratoire [8, 9]. Enfin au cours du SDRA, la conjonction de la fragilité de poumons déjà lésés, majorée par la surinfection fréquente et l'hétérogénéité mécanique du parenchyme pulmonaire, et de pressions des voies aériennes souvent élevées au cours de la ventilation mécanique explique qu'il peut être difficile de distinguer les responsabilités respectives de chacun de ces facteurs de risque [2].

Incidence des pneumothorax

Il est difficile de donner précisément l'incidence des complications barotraumatiques au cours du SDRA. En effet, les chiffres publiés varient considérablement d'une étude à l'autre, du fait d'une part du mode de sélection des patients, de l'étiologie du SDRA et de l'effectif de l'étude, et d'autre part de la nature de la complication barotraumatique (emphysème interstitiel, pneumomédiastin, pneumothorax, etc.). Enfin, la technique diagnostique (radiographie standard, scanner, autopsie) influence évidemment l'incidence apparente. Au cours de la ventilation mécanique, cette incidence varie de 0,5 à 14 % [2, 4, 5, 10–14] et se situe plus vraisemblablement autour de 3 % (incidence déterminée à partir d'une cohorte de plus de 5 000 patients [15]). Elle a pu atteindre jusqu'à 77 % des patients ventilés pour SDRA [6] et se situe actuellement autour de 10 % [16]. Le scanner thoracique et les études autopsiques ont permis de montrer des lésions emphysémateuses bulleuses non visibles sur les radiographies standards. Ces lésions, qui ne sont pas

d'authentiques pneumothorax, n'en demeurent pas moins préoccupantes du fait de leur risque évolutif. Ainsi, dans l'étude histologique de Rouby *et al.* [17], l'incidence des lésions bulleuses sévères était de 86 % dans une population sélectionnée de SDRA graves. Le tableau 183.1 détaille les résultats des études évaluant l'incidence des pneumothorax. Force est de constater que l'incidence des pneumothorax au cours de la ventilation mécanique des SDRA a diminué [18], de même qu'ont diminué les volumes courants et pressions inspiratoires utilisés. De fait, dans les études mentionnées dans le tableau 183.1, chaque fois que les pressions d'insufflation n'étaient pas excessivement élevées, l'incidence du barotraumatisme n'a pas dépassé 15 %.

Tableau 183.1

Incidence, facteurs de risque et mortalité du barotraumatisme.

Auteurs	Type d'étude, nombre de patients	Incidence du barotraumatisme	Pression de pic (Ppic) (ou de plateau quand indiquée)	Type d'analyse	Facteurs de risque de barotraumatisme	Mortalité en fonction du barotraumatisme [1]
Gammon [14]	Rétrospective, descriptive, n = 139	– Globale : 24 % – SDRA : 66 % – Non SDRA : 13 %	– Baro (+)[2] : 55 cmH_2O – Baro (−)[3] : 44 cmH_2O p < 0,05	Univariée	Ppic, PEP, VE, FR	– Baro (+) : 60 % – Baro (−) : 29 % p < 0,05
Gammon [2]	Prospective, descriptive, n = 168	– Globale : 12 % – SDRA : 41 % – Non SDRA : 2,5 %	– Baro (+) : 59 cmH_2O – Baro (−) : 41 cmH_2O p < 0,001	Multivariée	SDRA	Non indiquée
Schnapp [23]	Prospective, descriptive, n = 100	13 %	– Baro (+) : 62 cmH_2O – Baro (−) : 51 cmH_2O p < 0,003	Multivariée	Ppic	*Odds ratio* de la mortalité associée au barotrauma : 6
DiRusso [24]	Rétrospective, descriptive, n = 67	39 %	Globale : 62 cmH_2O			
Weg [7]	Rétrospective, descriptive, n = 725	10,6 %	– Baro (+) : 46 cmH_2O – Baro (−) : 45 cmH_2O p = 0,5	Multivariée	Aucun lié à la ventilation	– Baro (+) : 45 % – Baro (−) : 39 % p = 0,28
Amato [25]	Prospective, comparative (haut *vs* bas VT), n = 53	– Globale : 22,6 % – Haut VT : 42 % – Bas VT : 7 %	*Pression de plateau* : – haut VT : 38 cmH_2O – bas VT : 24 cmH_2O p < 0,001			Non indiquée Pour mémoire : – mortalité haut VT : 71 % – mortalité bas VT : 38 % p < 0,001
Stewart [26]	Prospective, comparative (haut *vs* bas VT), n = 120	– Globale : 8,3 % – Haut VT : 7 % – Bas VT : 10 %	*Pression de plateau* : – haut VT : 29 cmH_2O – bas VT : 22 cmH_2O p < 0,001			Non indiquée
Brochard [27]	Prospective, comparative (haut *vs* bas VT), n = 116	– Globale : 13 % – Haut VT : 14 % – Bas VT : 12 %	*Pression de plateau* : – haut VT : 32 cmH_2O – bas VT : 26 cmH_2O p < 0,001			Non indiquée
ARDSNet NIH [16]	Prospective, comparative (haut *vs* bas VT), n = 861	– Haut VT : 11 % – Bas VT : 10 %	*Pression de plateau* : – haut VT : 33,9 cmH_2O – bas VT : 25,7 cmH_2O p < 0,05			Non indiquée Pour mémoire : – mortalité haut VT : 39,8 % – mortalité bas VT : 31 % p < 0,007

Auteurs	Type d'étude, nombre de patients	Incidence du barotraumatisme	Pression de pic (Ppic) (ou de plateau quand indiquée)	Type d'analyse	Facteurs de risque de barotraumatisme	Mortalité en fonction du barotraumatisme [1]
ARDSNet ALVEOLI [28]	Prospective, comparative (haut *vs* bas niveau de PEP), n = 549	– PEP haute : 11 % – PEP basse : 10 %	*Pression de plateau* : – PEP haute : 27,6 – PEP basse : 24,7 p < 0,05			Non indiquée Pour mémoire, mortalité : – haute PEP : 25,1 % – basse PEP : 27,5 % p = 0,47
Anzueto [15]	Prospective, reprenant les données de [29], n = 5 183	2,9 %		Multivariée	Pathologies pulmonaires sous-jacentes (SDRA, asthme, pathologie interstitielle)	12,2 % Risque relatif d'augmentation de la mortalité = 31 %
Mercat [30]	Prospective, comparative (distension alvéolaire minimale [DAM] *vs* recrutement maximal [RM]), n = 767	– DAM : 5,8 % – RM : 6,8 % p = 0,57	*Pression de plateau* : – DAM : 21,1 cmH_2O – RM : 27,5 cmH_2O p < 0,001			Non indiquée Pour mémoire, mortalité à J28 : – DAM : 31,2 % – RM : 27,8 % p = 0,31
Meade [31]	Prospective, comparative (haut *vs* bas niveau de PEP), n = 983	– PEP haute : 11,2 % – PEP basse : 9,1 % p = 0,33	*Pression de plateau* : – PEP haute : 30,2 cmH_2O – PEP basse : 24,9 cmH_2O p < 0,001			Non indiquée Pour mémoire, mortalité à J28 : – haute PEP : 28,4 % – basse PEP : 32,3 % p = 0,20
Papazian [32]	Prospective, comparative (curares *vs* placebo pendant les 48 premières heures du SDRA avec PaO_2/FiO_2 < 150 mmHg), n = 340	– Groupe curare : 5,1 % – Groupe placebo : 11,7 % p = 0,03	*Pression de plateau* : – groupe curare : 24 cmH_2O – groupe placebo : 23 cmH_2O			Non indiquée Pour mémoire, mortalité à J28 : – groupe curare : 23,7 % – groupe placebo : 33,3 % p = 0,05
Ferguson [33]	Prospective, comparative (ventilation à haute fréquence [HFO] *vs* ventilation conventionnelle [VC], au cours du SDRA), n = 548	– Groupe HFO : 18 % – Groupe VC : 13 % p = 0,13	*Pression moyenne des voies aériennes* : – groupe HFO : 31 cmH^2O – groupe VC : 24 cmH_2O			Non indiquée Pour mémoire, mortalité hospitalière : – groupe HFO : 47 % – Groupe VC : 35 % p = 0,005
Young [34]	Prospective, comparative (HFO *vs* VC, au cours du SDRA), n = 398	Non indiquée	*Pression moyenne des voies aériennes* :			Non indiquée Pour mémoire, mortalité hospitalière :

Auteurs	Type d'étude, nombre de patients	Incidence du barotraumatisme	Pression de pic (Ppic) (ou de plateau quand indiquée)	Type d'analyse	Facteurs de risque de barotraumatisme	Mortalité en fonction du barotraumatisme [1]
			– groupe HFO : 25 cmH_2O – groupe VC : 29 cmH_2O			– groupe HFO : 41,7 % – groupe VC : 41,1 % p = 0,85
Guérin [35]	Prospective, comparative (décubitus ventral précoce [DV] *vs* VC, au cours du SDRA avec PaO_2/FiO_2 < 150 mmHg), n = 466	– Groupe DV : 6,3 % – Groupe VC : 5,7 % p = 0,85	*Pression de plateau* : – groupe DV : 22 cmH_2O – groupe VC : 24 cmH_2O p < 0,05			Non indiquée Pour mémoire, mortalité à J28 : – groupe DV : 16,0 % – groupe VC : 32,8 % p < 0,001

[1] Les chiffres de mortalité indiqués sont des données brutes, sauf dans l'étude de Schnapp [23] et d'Anzuetto [15] où il s'agit de mortalité attribuable au barotraumatisme.

[2] Baro (+) indique le groupe de patients présentant une complication barotraumatique.

[3] Baro (−) indique le groupe de patients ne présentant pas de complication barotraumatique.

Facteurs de risque

Rôle de la pathologie pulmonaire

De Latorre *et al.* ont observé 38 % de pneumothorax ou pneumomédiastins chez 16 patients ventilés pour une pneumopathie d'inhalation contre 3 % chez 537 patients ventilés pendant la même période pour une autre cause [11]. Dans une étude rétrospective de 139 patients, Gammon *et al.* ont relevé par analyse univariée trois principales étiologies associées à une incidence élevée de pneumothorax : SDRA (66 %), pneumonie (21 %) et décompensation d'une bronchopathie chronique obstructive (19 %) [14]. Une étude prospective confirmait que seul le SDRA était un facteur de risque indépendant de pneumothorax (avec une incidence de 41 % [2, 17]), soulignant l'importance des lésions pulmonaires sous-jacentes. L'hétérogénéité du parenchyme pulmonaire au cours du SDRA, bien montrée par les études scannographiques [19–22], favorise en effet les surdistensions alvéolaires locales [2].

Rôle des modalités ventilatoires

Pression expiratoire positive (PEP)

Son rôle propre est très difficile à apprécier, car il ne peut être dissocié, dans la vaste majorité des études, de celui de la distension totale résultant de la somme du volume télé-expiratoire (déterminé par la PEP) et du volume courant. Néanmoins, il ne semble pas majeur en soi. Ainsi, dès le début des années 1970, Kirby *et al.* ne rapportaient que 14 % de pneumothorax sur une série de 28 patients ventilés avec des niveaux de PEP variant de 24 à 44 cmH_2O [36]. De même, dans une étude rétrospective plus récente, DiRusso *et al.* [24] retrouvaient une incidence de pneumothorax de 17 % chez 67 patients ventilés avec une PEP supérieure à 15 cmH_2O (dont 82 % avaient une PEP de 20 cmH_2O et 32 % une PEP de 30 cmH_2O). Bien que Petersen *et al.* aient observé une différence significative entre le niveau de PEP utilisé chez les patients développant un pneumothorax (15,7 cmH_2O) et celui chez ceux n'en développant pas (4,6 cmH_2O) [5], l'effet propre de la PEP est difficile à distinguer de celui de la distension pulmonaire totale (mal) appréciée par la pression de pic, qui était nettement plus élevée chez les patients qui faisaient un pneumothorax que chez ceux qui n'en faisaient pas. Ainsi, la PEP n'était pas un facteur indépendant de pneumothorax dans l'analyse multivariée conduite par Gammon *et al.* [2]. Dans l'étude randomisée de Amato *et al.* [25], deux stratégies étaient testées au cours du SDRA : l'une (« conventionnelle ») utilisait une PEP modérément élevée (9,3 cmH_2O) et un volume courant de 12 mL/kg, tandis que l'autre utilisait une PEP plus élevée (13,2 cmH_2O, déterminée en fonction de la position du point d'inflexion inférieur) et un volume courant réduit (6 mL/kg). L'incidence des pneumothorax était de 42 % dans la première approche contre 7 % dans la seconde. L'interprétation des auteurs était même que l'effet bénéfique sur les pneumothorax et la mortalité était dû non seulement à la

réduction du volume courant, mais aussi à l'augmentation de la PEP, réduisant les phénomènes d'ouverture-fermeture répétées d'unités aériennes distales. Néanmoins, la différence essentielle entre les deux bras de l'étude n'était pas tant le niveau de PEP que celui de la pression de plateau, considérablement plus élevée dans le bras haut volume courant-basse PEP. De fait, les études randomisées contrôlées très récentes, dans lesquelles la pression de plateau était limitée, n'ont pas retrouvé d'effet « protecteur » de la PEP [28, 30, 31]. De plus, Eisner *et al.* ont repris les données ventilatoires de 718 patients inclus dans l'étude de l'ARDSNetwork comparant deux volumes courants [16] et ont montré qu'une PEP élevée augmentait le risque de complication barotraumatique précoce au cours du SDRA [37]. Au total, il est malaisé de conclure définitivement sur le rôle de la PEP ; néanmoins, il semble bien qu'il soit largement dominé par celui de la pression de plateau.

Volume courant

Les données sur le sujet sont plus rares. Bone *et al.* ont présenté des résultats préliminaires qui semblent indiquer la responsabilité du volume courant [38]. L'étude d'Amato *et al.* confirme cette notion avec une incidence six fois plus élevée de pneumothorax dans le groupe haut volume courant [25].

Pression de pic

La signification physiologique de la pression de crête (résultant de propriétés statiques et dynamiques, et donc renseignant mal sur la distension pulmonaire réelle) en fait un mauvais témoin du risque de pneumothorax. De fait, bien que des études relativement anciennes aient suggéré sa responsabilité [5, 10], elle est loin d'être démontrée. Plus récemment, Gammon *et al.*, dans leurs deux études sur les facteurs de risque de barotraumatisme [2, 14], ont montré que la pression de pic n'était pas un facteur indépendant de survenue du pneumothorax. Si l'on compare l'étude de Gammon [2] et celle de Weg [7], qui concluent à l'absence d'effet de la pression de pic sur le risque de pneumothorax, on note que dans la première, l'incidence du pneumothorax (chez les patients ventilés pour SDRA) est de 68 % avec une Ppic de 60 cmH_2O, alors que dans la seconde, elle est de 10,6 % avec une Ppic de 46 cmH_2O. Cette comparaison démontre bien que la pression de pic, bien que mauvais reflet de la distension pulmonaire, peut néanmoins constituer un facteur de risque [25, 26].

Pression de plateau

La pression de plateau reflète l'état de distension pulmonaire engendré par une PEP et un volume courant donnés sur un système thoracopulmonaire de compliance donnée. L'étude d'Amato *et al.* démontrait clairement l'importance de la pression de plateau [25]. Une revue de la littérature portant sur 9 études a montré une corrélation entre la pression de plateau et la survenue d'un barotraumatisme au cours du SDRA, avec un seuil de survenue au-dessus d'une pression de plateau de 35 cmH_2O [39]. Il est intéressant de constater que lorsque la pression de plateau est limitée en deçà de 35 cmH_2O, l'incidence de pneumothorax n'est plus affectée par la stratégie ventilatoire [15, 18]. Ainsi, Anzueto *et al.* [15] ont repris les paramètres ventilatoires de près de 5 000 patients ventilés depuis plus de 12 h [29]. La pression de plateau dans cette cohorte était de l'ordre de 24 cmH_2O, bien inférieure à 35 cmH_2O, et n'était pas retenue dans l'analyse multivariée des facteurs de risque de barotraumatisme.

Mortalité associée

Comme pour nombre d'événements graves en réanimation, la mortalité attribuable à la survenue d'un pneumothorax n'est pas facile à estimer. Dans l'étude de Gammon *et al.* [14], une augmentation de mortalité n'était retrouvée que chez les patients ventilés pour une autre cause qu'un SDRA, mais les effectifs des patients SDRA étaient faibles. Dans leur étude s'intéressant spécifiquement au pneumothorax au cours du SDRA, Weg *et al.* ne retrouvaient pas de surmortalité chez les patients développant un pneumothorax [7]. En revanche, les résultats de l'équipe de Matthay sur 100 patients ventilés pour insuffisance respiratoire aiguë montrent que le barotraumatisme est un facteur indépendant de mortalité, lorsque les facteurs confondants (gravité notamment) sont pris en compte [23], en accord avec ceux d'Anzuetto *et al.* [15]. De Lassence *et al.* ont montré que la survenue d'un pneumothorax sous ventilation mécanique était significativement associée à une augmentation de la mortalité en réanimation [40]. De façon intéressante, au cours du SDRA, les deux essais randomisés-contrôlés récents ayant montré une diminution de la mortalité dans le bras interventionnel (*i.e.*, curarisation précoce [32] et décubitus ventral [35]) retrouvaient une incidence globale du barotraumatisme particulièrement faible, de l'ordre de 5 à 10 %, bien inférieure aux chiffres retrouvés il y a une vingtaine d'années. Cependant, il est intéressant de remarquer que, si dans l'étude de Guérin *et al.* [35], cette incidence n'était pas différente entre le groupe interventionnel (DV) et le groupe contrôle malgré une différence significative de mortalité (16 % *vs* 33 %), dans l'étude de Papazian *et al.* [32], une

réduction significative de l'incidence du barotrauma (12 % *vs* 5 %) était observée, de même qu'une réduction de mortalité. Ces résultats confirment non seulement que l'absence de bénéfice d'une stratégie ventilatoire sur la réduction du barotrauma n'écarte en rien un bénéfice sur la prévention des lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique (ou *ventilator-induced lung injury* [VILI]), mais qu'à l'inverse, l'existence d'une réduction du barotrauma est probablement associée à une réduction du VILI. En d'autres termes, même si VILI et barotraumatisme partagent certains facteurs de risque, il s'agit de deux phénomènes différents, comme bien démontré expérimentalement, et le VILI peut se développer indépendamment de la survenue d'air extra-alvéolaire [18]. Le barotraumatisme au cours de la ventilation mécanique du SDRA semble réellement influencé par les modalités ventilatoires. La pression de plateau, malgré ses limites, est probablement le meilleur indicateur de ce risque. Il s'agit donc essentiellement d'un barotraumatisme lié à un volume pulmonaire excessif [25]. Les modalités actuelles de ventilation mécanique du SDRA devraient rendre son incidence très faible.

Manifestations microscopiques

Introduction

De nombreuses études expérimentales ont montré que la ventilation mécanique pouvait, à côté des complications macroscopiques liées à l'extravasion d'air alvéolaire, entraîner des altérations de la barrière air-sang (la « membrane alvéolocapillaire ») [41]. En effet, ces études ont démontré sans ambiguïté que la ventilation mécanique avec pressions d'insufflation et volume pulmonaire élevés était responsable d'anomalies de l'équilibre hydrique du poumon, d'augmentations de la perméabilité endothéliale et épithéliale alvéolaire et d'altérations ultrastructurales sévères. Ces anomalies sont le résultat de la distension pulmonaire (« volutrauma »). L'étude de l'ARDSNet du NIH a apporté la preuve clinique de ce concept de lésions liées à la distension télé-inspiratoire en montrant une différence de mortalité en faveur de patients ventilés pour SDRA avec un volume courant réduit de 6 mL/kg par rapport à 12 mL/kg, et ce, ainsi qu'on y a fait allusion plus haut, malgré l'absence de différence de barotraumatisme macroscopique entre les deux groupes [16]. La survenue de lésions pulmonaires lors d'une ventilation à bas volume télé-expiratoire, favorisant le collapsus (« atélectrauma ») et les phénomènes d'ouverture-fermeture répétées d'unités aériennes distales, est débattue et pourrait justifier l'application de hauts niveaux de PEP chez les patients les plus sévères [30, 31, 42]. Enfin, la production de cytokines inflammatoires par le poumon soumis à des conditions ventilatoires non optimales a été démontrée dans différents modèles expérimentaux, mais sa contribution au développement des lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique n'a pas été clairement établie.

Effets délétères de la ventilation mécanique avec surdistension

Un des travaux *princeps* sur les effets délétères de la ventilation mécanique fut réalisé par Webb et Tierney [43] qui ont montré que la ventilation en pression positive intermittente (PPI) à thorax fermé, avec un pic de pression d'insufflation de 30 cmH_2O pendant une heure, produisait un œdème pulmonaire interstitiel chez le rat. Pour un pic de pression de 45 cmH_2O, un œdème pulmonaire très sévère avec inondation alvéolaire et trachéale survenait encore plus rapidement. En fait, des périodes même très brèves (quelques minutes) de ventilation en PPI avec des pressions élevées peuvent également entraîner un œdème pulmonaire chez le rat [44, 45] (Fig. 183.1). Chez le mouton, Kolobow [46] a montré qu'après deux jours de ventilation à thorax fermé en PPI avec une pression de pic à 50 cmH_2O, des altérations sévères de la compliance pulmonaire et des échanges gazeux étaient présents, entraînant la mort d'un certain nombre d'animaux. L'aspect macroscopique des poumons était très anormal, avec des zones de congestion intense.

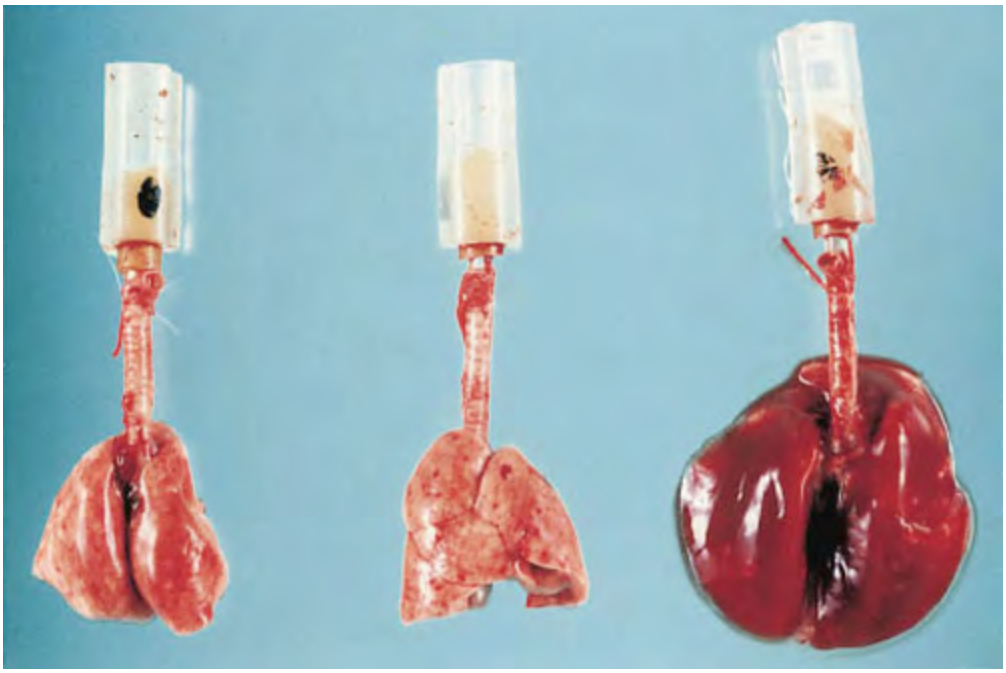


FIG. 183.1 Aspects macroscopiques de poumons de rat après ventilation mécanique avec 45 cmH_2O de pression de pic.

À gauche : poumons normaux ; *au milieu* : aspect après 5 minutes de ventilation, on note des zones d'atélectasies ; *à droite* : aspect après 20 minutes, les poumons sont augmentés de volume et congestifs. Il apparaît du liquide d'œdème dans la canule trachéale (d'après Dreyfuss et al. [41], avec autorisation).

Composante hydrostatique et trouble de perméabilité de l'œdème pulmonaire lié à la ventilation mécanique

L'œdème pulmonaire dû à la ventilation mécanique est le résultat d'une augmentation de la pression intramicrovasculaire pulmonaire (responsable d'une augmentation de la filtration) et d'altérations de la perméabilité de la barrière alvéolocapillaire.

Arguments en faveur d'une augmentation de filtration

L'augmentation de filtration liée à la ventilation mécanique (VM) est le mécanisme qui a été longtemps considéré comme essentiel dans la genèse de l'œdème pulmonaire [43, 47]. La VM avec pression de pic élevée et en l'absence de pression expiratoire positive (PEP) inactive le surfactant [48]. Cette inactivation entraîne une augmentation de la tension de surface alvéolaire qui, à son tour, va diminuer la pression autour des capillaires alvéolaires (et donc en augmenter la pression transmurale) et favoriser la formation d'un œdème de pression (dit hydrostatique) [49]. Par ailleurs, au cours de l'inflation pulmonaire, le parenchyme exerce une traction radiaire sur les vaisseaux extra-alvéolaires adjacents (par le mécanisme d'« interdépendance pulmonaire »). Il en résulte une augmentation de la pression transmurale de ces vaisseaux extra-alvéolaires [50, 51]. Ainsi, dans ce modèle comme au cours de la plupart des œdèmes pulmonaires, l'extravasation se produit aussi bien au niveau des microvaisseaux alvéolaires qu'extra-alvéolaires [50]. Cependant, Parker [47] a démontré une augmentation modeste (de l'ordre de 13 cmH_2O) de la pression microvasculaire pulmonaire chez des chiens ventilés à thorax ouvert avec une pression de pic de 64 cmH_2O. Cette augmentation de la pression microvasculaire pulmonaire était encore moindre chez des animaux à thorax fermé (du fait de la baisse du retour veineux) [52].

Il est donc clair que la pression microvasculaire pulmonaire n'augmente que de façon très modérée au cours de la ventilation mécanique avec PPI élevée, ce qui ne peut pas expliquer la rapidité de survenue et la sévérité de l'œdème pulmonaire observé.

Arguments en faveur d'anomalies de perméabilité

Modifications de la perméabilité épithéliale alvéolaire sous l'effet des pressions élevées dans les voies aériennes

Egan [53] a montré, au cours de distensions statiques lobaires chez le mouton, que la perméabilité épithéliale augmentait proportionnellement à la pression d'insufflation. Pour des pressions de l'ordre de 40 cmH_2O (entraînant des distensions bien plus considérables sur des lobes isolés que sur un poumon entier *in situ*), l'épithélium devenait librement perméable à l'albumine.

Chez l'animal entier, les études en microscopie électronique ont mis en évidence des altérations sévères de la perméabilité alvéolaire au cours de l'œdème induit par la ventilation mécanique [44, 54, 55].

Modifications de la perméabilité endothéliale au cours de l'œdème pulmonaire induit par la ventilation mécanique

Afin d'apprécier le rôle et l'importance des altérations de perméabilité microvasculaire, des rats ont été ventilés à thorax fermé en PPI avec une pression de pic à 45 cmH_2O, pendant une durée variant de 5 à 20 minutes [44]. Un œdème pulmonaire, apprécié par l'augmentation de l'eau pulmonaire extravasculaire (déterminée après sacrifice de l'animal), survenait après seulement 5 minutes de ventilation. L'importance de cet œdème était proportionnelle à la durée de la ventilation, avec inondation trachéale dès la vingtième minute. D'importantes altérations de la perméabilité microvasculaire étaient associées, ainsi qu'en témoignait l'augmentation du poids sec de poumon exsangue (qui traduit l'accumulation de protéines qui ont extravasé dans le poumon) et de l'espace de distribution pulmonaire de l'albumine radioactive injectée par voie veineuse (témoin de la « fuite » microvasculaire). La sévérité du trouble de perméabilité microvasculaire était telle que la concentration protidique du liquide d'œdème était proche de celle du plasma.

Des altérations de perméabilité microvasculaire ont également été mises en évidence sur l'animal entier, par d'autres auteurs [47, 52]. Ainsi, l'étude *in vivo*, continue et non invasive de la perméabilité aux macromolécules des feuillets épithélial et endothélial de la barrière alvéolocapillaire par une technique scintigraphique au cours de la ventilation mécanique chez le rat mettait en évidence la survenue d'une augmentation de perméabilité simultanée des deux feuillets, survenant après inflation du poumon au-delà d'un seuil de pression de plateau de 20-25 cmH_2O [56] (Fig. 183.2).

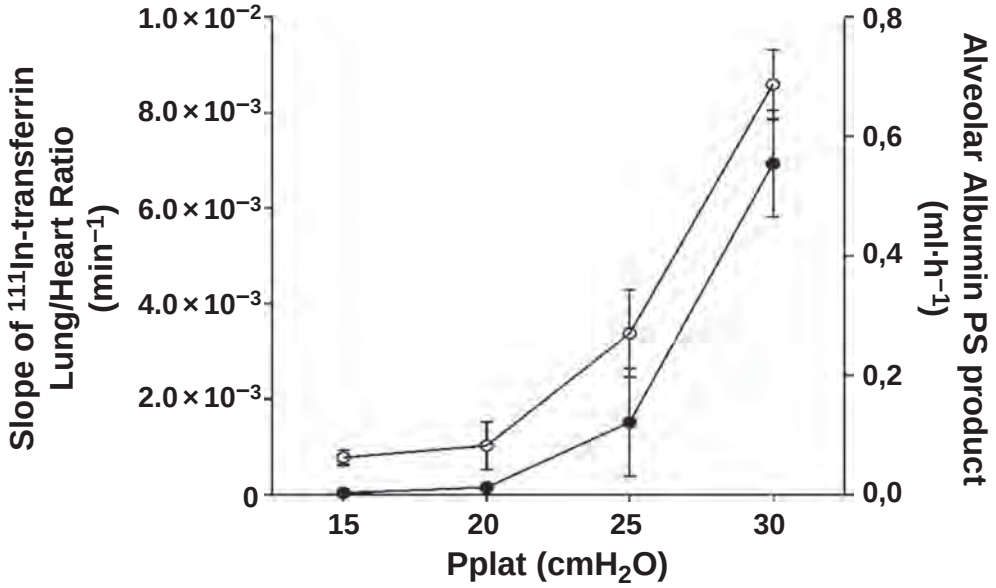


FIG. 183.2 **Relation entre la pression de plateau (Pplat) et la pente du ratio poumon-cœur de l'activité de transferrine marquée à l'Indium 111 (^{111}In-transferrin ; axe de gauche, cercles blancs).** Reflétant la perméabilité endothéliale du poumon, et le produit perméabilité–surface de l'albumine marquée au Technetium 99 (^{99m}Tc–albumine ; axe de droite, cercles noirs), reflétant la perméabilité épithéliale. L'augmentation de perméabilité aux macromolécules survenait au–delà d'un même seuil de pression de plateau entre 20 et 25 cmH_2O (d'après de Prost ***et al.*** [56] avec autorisation).

En résumé, l'œdème pulmonaire lié à la ventilation mécanique résulte à la fois de l'augmentation des pressions microvasculaires et des anomalies de perméabilité. Bien que la composante de pression soit très modérée sur le plan quantitatif, son impact est néanmoins substantiel. En effet, compte tenu des altérations très sévères de perméabilité, toute augmentation de la pression microvasculaire aura un effet amplificateur considérable sur la formation de l'œdème. Cette synergie explique probablement la rapidité de survenue et la sévérité de ce type d'œdème.

Aspects ultrastructuraux pulmonaires au cours de l'œdème par ventilation mécanique

Le caractère « lésionnel » de cet œdème a été confirmé par l'analyse du poumon en microscopie électronique [44, 55, 57]. Des anomalies importantes de la barrière alvéolocapillaire ont été retrouvées, avec décollement et rupture des cellules endothéliales et aspect de « dommage alvéolaire diffus » (destruction des cellules épithéliales de type I avec mise à nu des membranes basales et formation de membranes hyalines) [41] (Fig. 183.3).

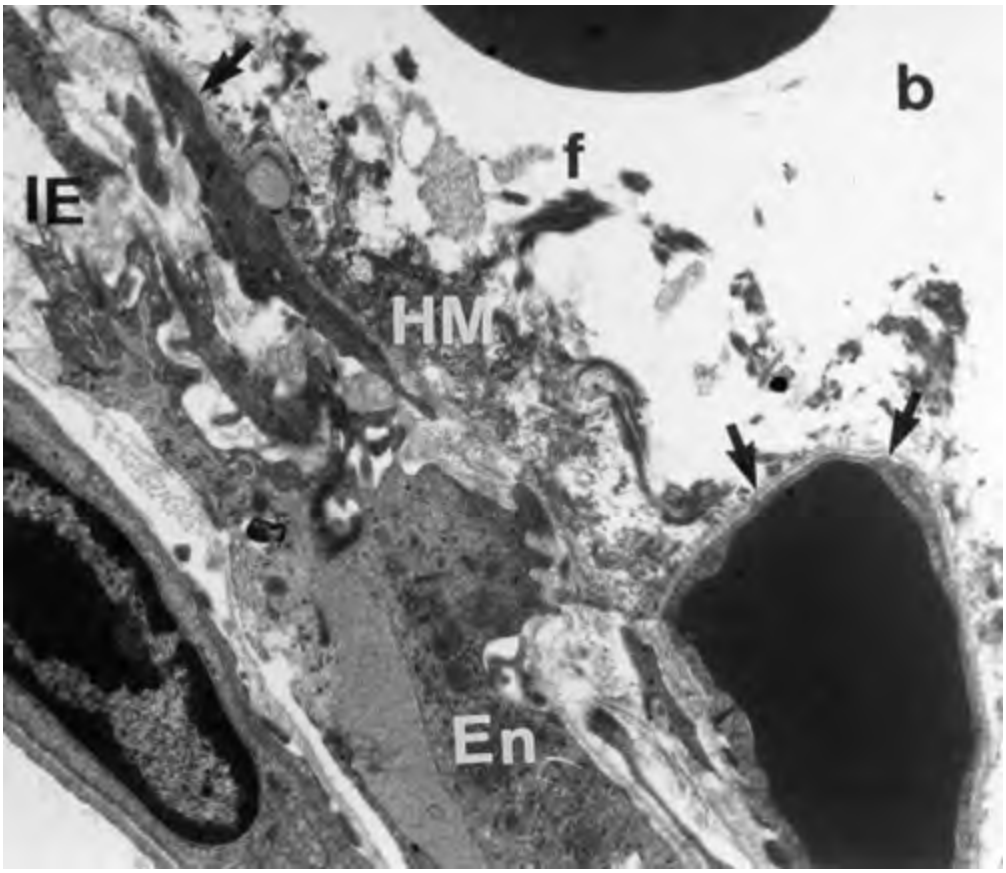


FIG. 183.3 Modifications ultrastructurales de la barrière air-sang après ventilation mécanique avec 45 cmH_2O de pression de pic pendant 20 minutes.

Les lésions sévères de la barrière alvéolocapillaire aboutissent à des lésions alvéolaires étendues (*diffuse alveolar damage*). La couche de cellules épithéliales alvéolaires est fréquemment détruite sur de grandes étendues, dénudant ainsi la membrane basale (*flèches*). L'espace alvéolaire contient des membranes hyalines (HM) composées de fibrine (f) et de débris cellulaires (d'après Dreyfuss et al. [44], avec autorisation).

Déterminants des lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique avec surdistension

Rôles respectifs de l'augmentation de pression dans les voies aériennes et de l'augmentation de volume pulmonaire

Afin d'apprécier ce point, des rats ont été ventilés à thorax fermé, en faisant varier indépendamment la pression dans les voies aériennes et le volume pulmonaire [55]. Les effets de la ventilation à haute pression-haut volume (PPI avec 45 cmH_2O de pic de pression) ont été comparés à ceux d'une ventilation à haute pression avec un volume courant normal (PPI avec 45 cmH_2O de pic de pression et un sanglage thoraco-abdominal destiné à limiter le volume courant) et à ceux d'une ventilation à haut volume courant et basse pression (en ventilant les animaux avec un poumon d'acier). Un œdème pulmonaire avec troubles de perméabilité importants survenait dans les deux groupes ventilés avec un grand volume courant, quel que soit le régime de pressions dans les voies aériennes. Des lésions ultrastructurales étaient retrouvées dans les deux groupes. En revanche, les animaux ventilés avec une haute pression d'insufflation mais un volume courant normal n'avaient ni œdème pulmonaire ni trouble de perméabilité et l'examen de leurs poumons en microscopie électronique ne montrait pas d'anomalie.

En mesurant le coefficient de filtration capillaire chez des lapins, Hernandez [58] a également montré que ce sont les modifications de volume, reliées aux modifications de pression transpulmonaire, et non de pression absolue dans les voies aériennes, qui étaient responsables des anomalies observées [52].

Plus récemment, l'application à la mécanique du système respiratoire des principes physiques de *stress* (pression transpulmonaire) et *strain* (déformation, calculée par le changement de volume du poumon divisé

par sa capacité résiduelle fonctionnelle) a confirmé non seulement que le *strain*, mais pas le *stress*, permettait de prédire la survenue d'un œdème pulmonaire chez des porcs aux poumons sains ventilés pendant 54 heures, mais également que cet œdème se développait lorsqu'un seuil de *strain* supérieur à 1,5-2 était appliqué (*i.e.*, la distension pulmonaire obtenue après application d'un volume courant de 1,5 à 2 fois la capacité résiduelle fonctionnelle) [59]. De façon intéressante, le *strain* était la seule variable qui permettait de modéliser le temps de ventilation nécessaire au développement d'un œdème pulmonaire létal chez des mammifères de taille variable, suggérant que le *strain* est un déterminant universel de VILI [60].

Lésions pulmonaires générées par la ventilation à bas volume pulmonaire télé-expiratoire

Dans leur travail *princeps*, Webb et Tierney [43] avaient montré que pour une pression de pic identique de 45 cmH_2O (et donc pour un volume télé-inspiratoire identique), l'œdème pulmonaire était plus important en l'absence de PEP qu'avec une PEP de 10 cmH_2O. Il a été par ailleurs montré [55] qu'en dépit de la réduction de la quantité d'œdème, sa nature (troubles de perméabilité sévères) n'était pas modifiée par l'application d'une PEP. En revanche, de façon surprenante, la sévérité des lésions épithéliales alvéolaires était moindre chez des rats ventilés avec une pression de pic de 45 cmH_2O à partir d'une PEP de 10 cmH_2O que chez ceux ventilés, avec la même pression télé-inspiratoire, sans PEP [55]. On pourrait supposer que l'application d'une PEP s'opposait aux phénomènes d'ouverture-fermeture répétées des unités terminales aériennes durant la ventilation, permettant une diminution des forces de cisaillement à ce niveau [61].

À l'aide d'un modèle expérimental de déplétion en surfactant par lavage alvéolaire, Sykes *et al.* ont rapporté l'effet bénéfique de l'application d'une PEP au cours d'une ventilation à volume courant normal [62, 63]. L'existence, sur la courbe pression-volume inspiratoire du système respiratoire, d'un « point d'inflexion » inférieur [64] suggérait la survenue d'un recrutement alvéolaire brutal quand un certain niveau de pression était atteint dans les voies aériennes. Les animaux ventilés sans PEP (donc sans recrutement alvéolaire) avaient des lésions beaucoup plus sévères que ceux qui avaient été ventilés avec une PEP de niveau légèrement supérieur au niveau de pression pour lequel ce point d'inflexion était observé (permettant de ventiler des poumons « recrutés »). Des données similaires ont été rapportées par l'équipe de Slutsky dans un modèle de poumon isolé et non perfusé [65]. Cependant, en utilisant un modèle d'œdème pulmonaire après instillation trachéale d'acide chlorhydrique, l'équipe de Sykes [66] ne retrouvait aucun effet protecteur de la PEP, suggérant que cet effet protecteur puisse être lié au modèle très particulier de déplétion en surfactant, favorisant l'instabilité alvéolaire. De la même manière, la ventilation par oscillations à haute fréquence était bénéfique en termes de recrutement alvéolaire [67)], de prévention du barotrauma et de réduction de l'infiltration neutrophilique du poumon [68] dans des modèles expérimentaux de déplétion en surfactant, mais les essais cliniques récents ont démontré son inefficacité [34], voire sa dangerosité [33] au cours du SDRA.

Il faut également tenir compte de l'effet hémodynamique de la PEP qui, en réduisant le débit cardiaque, diminue la pression de filtration microvasculaire pulmonaire. De fait, chez des rats ventilés avec une pression de pic à 45 cmH_2O et une PEP à 10 cmH_2O, l'administration de dopamine rétablissait une pression artérielle identique à celle des animaux ventilés sans PEP et entraînait une majoration de l'œdème par comparaison avec les animaux ne recevant pas de dopamine [69].

En conclusion, contrairement au concept de lésion pulmonaire à haut volume, l'existence de lésions à bas volume est débattue dans la littérature expérimentale et l'effet bénéfique putatif d'une PEP élevée reste controversé [30, 31, 42].

Interactions entre anomalies pulmonaires préalables et distension pulmonaire au cours de la ventilation mécanique

Caractérisation des interactions

Deux points importants doivent être précisés : le type d'interaction entre des lésions pulmonaires préalables et la ventilation, et les effets sur l'animal entier. Bowton et Kong [70] ont montré que des poumons isolés agressés par de l'acide oléique étaient plus œdémateux lorsqu'ils étaient ventilés avec un volume courant élevé qu'avec un volume courant bas. Hernandez [71] a comparé le coefficient de filtration capillaire du poumon chez des lapins qui avaient subi soit une agression isolée très modérée par de l'acide oléique ou par la ventilation mécanique, soit une agression combinée par ces deux facteurs. Alors que le coefficient de filtration était inchangé après chacune des agressions isolées, il était significativement augmenté après agression combinée. Dans un autre modèle, des rats [72] ont été ventilés à thorax fermé avec un volume courant allant de 7 à 45 mL/kg de poids, après avoir reçu pour certains une injection d'alpha-naphtyl-

thiourée (ANTU) à petite dose, ce qui résultait en un œdème pulmonaire très modéré. L'analyse statistique a clairement démontré que, pour les degrés de distension les plus importants, l'effet des deux agressions était très nettement synergique, alors qu'il était simplement additif pour des degrés moindres de distension. Cet effet synergique a été confirmé dans le contexte d'une réduction de volume pulmonaire hétérogène, telle que décrite au cours du SDRA, grâce à un modèle d'inondation alvéolaire [73, 74], confirmant bien la sensibilité particulière du poumon agressé aux effets de la surdistension.

Prédiction des interactions par l'analyse de la courbe pression/volume

L'examen de la relation pression-volume thoracopulmonaire (P-V), obtenue après lésion par l'ANTU mais avant le début de la ventilation, permettait de prédire l'aggravation de l'œdème par la ventilation mécanique avec surdistension pulmonaire [75]. Des rats ont reçu de l'ANTU puis, après enregistrement de la courbe P-V, ont été ventilés à 35 mL/kg de volume courant pendant 10 minutes. Il y avait une corrélation négative très significative entre le volume correspondant au point d'inflexion supérieur et les paramètres d'œdème pulmonaire (r compris entre − 0,6 et − 0,7, $p < 0,001$). Des corrélations significatives négatives étaient également présentes entre la compliance thoracopulmonaire et les paramètres d'œdème (r compris entre − 38 et − 0,45, $p < 0,05$). Pour résumer, plus la compliance thoracopulmonaire était basse, ou plus le volume correspondant au point d'inflexion supérieur survenait à bas volume avant la ventilation (effet *baby lung* résultant des lésions créées par l'ANTU), plus l'œdème et les troubles de perméabilité étaient importants après ventilation.

Relations entre lésions induites par la ventilation mécanique et inflammation

La possibilité que des médiateurs de l'inflammation soient impliqués dans la genèse des lésions induites par la ventilation mécanique a été évoquée. L'équipe de Slutsky [76] a montré qu'une stratégie ventilatoire agressive (volume courant très élevé et absence de PEP) entraînait l'apparition de concentrations importantes de cytokines pro-inflammatoires (dont le TNFα et l'IL-1) dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire de poumons de rats isolés et non perfusés, ventilés pendant deux heures. Cependant, ces résultats n'ont pas été répliqués par une autre étude [77], aussi bien en reprenant le modèle de poumon isolé non perfusé qu'en étudiant l'animal entier. En revanche, après sensibilisation (*priming*) par l'endotoxine, la réponse à la ventilation mécanique était explosive (augmentation majeure de la concentration de TNFα dans le liquide de lavage). Ces résultats suggéraient que la ventilation mécanique avec surdistension n'induit pas à elle seule la production pulmonaire de cytokines pro-inflammatoires, mais qu'elle est susceptible de le faire en présence d'un état septique ou inflammatoire (théorie du « *multiple hit* »). Ainsi, Bouadma *et al.* ont montré que l'ischémie mésentérique et le choc hémorragique étaient capables d'induire une réaction inflammatoire qui s'exprimait de façon franche une fois que les animaux étaient ventilés [78, 79].

La possibilité que des cytokines pro-inflammatoires puissent diffuser dans la circulation systémique à partir du poumon (décompartimentalisation) au cours de la ventilation à haut volume courant a été montrée dans des préparations de poumons de souris isolés et perfusés [80]. Cette possibilité a été confirmée par une étude *in vivo* qui a montré une diffusion systémique de TNFα chez des rats dont les poumons étaient préalablement agressés par l'instillation intratrachéale d'acide chlorhydrique puis ventilés à haut volume [81]. Deux études ont montré que la ventilation mécanique avec surdistension pulmonaire d'animaux préalablement instillés par voie intratrachéale avec des bactéries entraînait la translocation de ces bactéries du poumon vers la circulation systémique [82, 83]. De façon intéressante, les animaux étaient moins bactériémiques lorsqu'une PEP était appliquée [83]. Ces différents résultats expérimentaux pourraient être autant d'arguments en faveur de la notion récente du rôle potentiel de certaines modalités délétères de ventilation mécanique dans la survenue d'un état septique ou inflammatoire généralisé tel qu'on peut le rencontrer au cours du syndrome de défaillance multiviscérale [84, 85].

Modulation des lésions induites par la ventilation mécanique

Au-delà de la réduction du volume courant et de la pression de plateau, l'une des principales mesures utilisées en pratique clinique pour prévenir le risque de VILI est le recours au décubitus ventral (DV) précoce (*cf.* paragraphe « Implications cliniques »). De façon intéressante, comme pour la réduction du volume courant, les études expérimentales avaient précédé la réalisation des essais cliniques et suggéraient un bénéfice du DV depuis la fin des années 1980 [86]. Ainsi, Broccard *et al.* [87] rapportaient les effets bénéfiques du DV (réduction des lésions histologiques, homogénéisation du *strain* régional) chez des chiens aux poumons préalablement sains ou exposés à l'acide oléique et soumis à une ventilation à haut volume courant génératrice de VILI.

De façon plus générale, l'idée de freiner mécaniquement ou pharmacologiquement le développement du VILI a été à l'origine de la réalisation de très nombreuses études expérimentales, dont certaines ont abouti à la réalisation d'essais cliniques (Tableau 183.2). Concernant les mesures mécaniques, et après les échecs des essais cliniques testant l'effet des surfactants exogènes ou de la ventilation liquide partielle avec les perfluorocarbones [88], la mise en décubitus ventral précoce des patients ayant un SDRA avec un rapport $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg a montré un bénéfice significatif sur la survie et est désormais une mesure clef de prise en charge des patients les plus sévères [35]. Concernant les mesures pharmacologiques, à l'exception de la curarisation précoce qui a également montré un bénéfice de survie chez les patients ayant un SDRA avec un rapport $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg [32], aucun essai clinique n'a, à ce jour, fait la démonstration d'un bénéfice. Les principales voies de signalisation modulées pharmacologiquement sont résumées dans le tableau 183.2. L'absence de bénéfice clinique associé à ces manipulations pharmacologiques est cohérente avec la physiopathologie complexe du VILI et du SDRA. Au-delà des mesures mécaniques préventives ou thérapeutiques, il est ainsi probablement illusoire d'espérer pouvoir modifier le pronostic des patients sous ventilation mécanique en inhibant l'une ou l'autre des voies de signalisation cellulaire explorées dans le tableau 183.2.

Tableau 183.2

Exemples d'interventions thérapeutiques expérimentales et cliniques ayant eu pour objectif de prévenir ou diminuer la survenue de lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique (VILI).

Type de modulation		Études expérimentales	Essais cliniques
Mécanique	Surfactants exogènes	– Verbrugge [89] : réduction de la perméabilité alvéolaire dans un modèle de VILI chez le rat – Welk [90] : diminution des lésions histologiques dans un modèle de poumon de rat isolé, perfusé et ventilé à haut volume	Essais randomisés-contrôlés multicentriques : – Anzueto [91] : administration de surfactant en aérosol chez des patients atteints de SDRA septique (n = 725) ; pas de différence sur la mortalité, la durée de ventilation mécanique et l'oxygénation – Spragg [92] : administration de surfactant chez des patients atteints de SDRA (n = 448) ; pas de différence sur la mortalité, mais amélioration de l'oxygénation – Willson [93] : administration de surfactant chez des enfants (1 semaine à 21 ans) ayant une insuffisance respiratoire aiguë (n = 153) ; diminution de la mortalité par rapport au groupe contrôle (19,5 % *vs* 36,0 %)
	Perfluorocarbones (PFC)	– Tutuncu [94, 95], Dreyfuss [73] : amélioration des échanges gazeux, de la mécanique respiratoire et des lésions histologiques dans des modèles de VILI chez le rat – Ricard [74] : démonstration d'un effet dose de la ventilation avec PFC	Kacmarek [88] : essai randomisé-contrôlé ; deux doses de PFC testées au cours du SDRA *vs* placebo (n = 311) ; augmentation de la mortalité, du nombre de jours sans VM et des pneumothorax dans le groupe PFC *vs* placebo
	Décubitus ventral (DV)	– Broccard [87, 96] : amélioration de la mécanique et diminution des lésions histologiques dans le groupe DV dans un modèle de SDRA chez le chien – Valenza [97], Santana [98] : modèle de VILI chez le rat ; diminution de la progression des lésions et homogénéisation du *strain* régional	Guérin [35] : essai randomisé-contrôlé testant le DV précoce chez des patients ayant un SDRA avec un rapport PaO_2/FiO_2 < 150 mmHg (n = 466) ; le DV était associé à une réduction de la mortalité à J90 par rapport au groupe contrôle (23,6 % *vs* 41,0 %)
	Noisy ventilation	Spieth [99] : modèle de déplétion en surfactant chez le porc ; amélioration de l'oxygénation et réduction des lésions histologiques (*vs* stratégie de	Spieth [100] : publication du *design* de l'étude PROVAR comparant la ventilation à volume courant variable à une stratégie de ventilation conventionnelle pendant la chirurgie abdominale

Type de modulation		Études expérimentales	Essais cliniques
		ventilation conventionnelle)	
Pharmacologique	Perméabilité microvasculaire	– De Prost [101] : diminution de la perméabilité microvasculaire pulmonaire aux macromolécules par administration de β2-mimétiques systémiques ou par voie endotrachéale dans un modèle de VILI chez le rat – Parker [102–104] : réduction du coefficient de filtration microvasculaire pulmonaire par blocage des canaux ioniques sensibles au stretch par le gadolinium, inhibition de la phosphotyrosine kinase et de la phosphodiestérase – Muller [105] : diminution de la perméabilité vasculaire pulmonaire et de l'infiltration neutrophilique de poumons de souris par inhibition de la phosphorylation de la chaine légère de myosine par l'adrénomédulline	– Perkins [106] : essai randomisé-contrôlé monocentrique ; l'administration IV de salbutamol chez des patients atteints de SDRA (n = 40) réduisait l'eau pulmonaire et la pression de plateau, sans effet sur la mortalité, mais avec une augmentation des arythmies supraventriculaires – Gao Smith [107] : essai randomisé-controlé multicentrique ; l'administration IV de salbutamol chez des patients atteints de SDRA (n = 326) était associée à une surmortalité par rapport au placebo (34 % *vs* 23 %) – Perkins [108] : essai randomisé-contrôlé multicentrique ; absence d'efficacité du salmétérol inhalé en prévention de la survenue d'une détresse respiratoire aiguë en postopératoire d'une chirurgie d'œsophagectomie
	Inflammation	– Imaï [109] : amélioration de l'oxygénation, de la mécanique respiratoire et diminution de l'infiltration leucocytaire du poumon après administration intratrachéale d'anticorps anti-TNFα chez le lapin – Belperio [110] : l'inhibition *in vivo* de l'interaction CXCR2-CXC ligand diminuait l'infiltration neutrophilique et les lésions pulmonaires	– Bernard [116] : essai randomisé-contrôlé multicentrique testant l'effet d'une corticothérapie *vs* placebo chez des patients atteints de SDRA avec hypoxémie réfractaire (n = 99) ; pas de différence de mortalité – Steinberg [117] : essai randomisé-contrôlé multicentrique testant l'effet d'une corticothérapie *vs* placebo chez des patients atteints de SDRA évoluant depuis au moins 7 jours (n = 180) ; absence d'effet sur la mortalité à J60 malgré une réduction du nombre de jours sans VM et surmortalité du sous-groupe de patients traités par corticoïdes après plus de 14 jours d'évolution du SDRA

Type de modulation		Études expérimentales	Essais cliniques
		dans un modèle murin de VILI – Autres interventions anti-inflammatoires : anticorps anti-NFκB [111], antagonistes du récepteur de l'IL-1 [112], inhibition de la cyclo-oxygénase [113], de la lipo-oxygénase [114], inhalation d'IL-22 [115]	
	Hormonale et métabolique	– Siempos [118], Tsaknis [119] : l'administration préventive d'atorvastatine [120] ou de metformine [119] réduisait la perméabilité microvasculaire et l'eau pulmonaire dans un modèle de VILI sur poumon isolé de lapin – Jiang [121] : réduction des cytokines pro-inflammatoires et de l'apoptose des pneumocytes après traitement par captopril dans un modèle de VILI chez le rat	McAuley [122] : essai randomisé-contrôlé multicentrique testant l'effet de la simvastatine *vs* placebo au cours du SDRA (n = 540) ; pas de différence sur le nombre de jours sans VM ou sans défaillance d'organes, ni sur la mortalité à J28

VM : ventilation mécanique; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë; PFC : perfluorocarbone; DV : décubitus ventral.

Implications cliniques

Prise en charge ventilatoire du SDRA

L'étude du NIH [16] a apporté la preuve clinique du concept théorique et expérimental de lésions induites par la ventilation mécanique à haut volume. La prise en compte de ce concept par les cliniciens – bien avant la publication de cette étude [29] – a entraîné une baisse du volume courant s'accompagnant d'une diminution au cours du temps de la mortalité du SDRA [123]. De façon intéressante, la réduction du volume courant s'est également accompagnée d'une diminution notable de l'incidence du barotraumatisme au cours du temps. Pour autant, et bien que barotraumatisme et lésions induites par la ventilation partagent certains facteurs de risque, la réduction de la mortalité au cours du SDRA, telle qu'elle a pu être mise en évidence par la réduction du volume courant, semble plus liée à une diminution du VILI que du barotraumatisme [18], l'incidence de ce dernier étant identique dans les deux groupes 6 et 12 mL/kg de l'ARDSNet [16]. Le volume courant à administrer aux patients atteints de SDRA devrait certainement, dans l'idéal, être ajusté au volume pulmonaire aéré de chaque patient. Cependant, en l'absence d'outil fiable et facilement disponible au lit du malade pour mesurer la capacité résiduelle fonctionnelle, un volume courant de 6 mL/kg, voire moins, si nécessaire pour obtenir une pression de plateau < 28 cmH_2O, est désormais recommandé. Le bénéfice clinique de stratégies de ventilation « ultraprotectrices », utilisant des techniques de circulation extracorporelle pour assurer tout ou partie des échanges gazeux, et ainsi permettre l'application d'un volume courant < 3 mL/kg de poids idéal théorique, n'est pas établi à ce jour [124, 125].

S'il n'existe plus de doute sur les bénéfices cliniques liés à la réduction de la surdistension pulmonaire associée à la réduction du volume courant, le bénéfice clinique des mesures visant à limiter les lésions survenant à bas volume (*i.e.*, atélectrauma et phénomènes d'ouverture-fermeture répétées des voies aériennes) est beaucoup moins net, comme illustré par les essais cliniques ayant testé différents niveaux de PEP [28, 30, 31] et la ventilation à haute fréquence (HFO) au cours du SDRA [33, 34]. Ainsi, la question du niveau de PEP à appliquer aux patients atteints de SDRA reste complexe. En effet, les deux essais randomisés-contrôlés nord-américains comparant deux niveaux de PEP (« haut » et « bas »), fixés par des tables PEP/FiO_2, n'ont pas montré de différence de mortalité ni de réduction de la durée de ventilation mécanique [28, 31]. La meilleure compréhension du fait que certains patients, dits « recruteurs », ont la capacité d'augmenter leur volume pulmonaire aéré – et ainsi leurs variables physiologiques (*e.g.*, compliance du système respiratoire, oxygénation, débit cardiaque) – à l'augmentation de la PEP, tandis que d'autres, dits « non recruteurs », surdistendent les zones préalablement aérées et dégradent leurs variables physiologiques [126], a abouti au *design* de l'étude Express [30] qui comparait une stratégie de distension alvéolaire minimale à une stratégie de recrutement alvéolaire maximal. Mercat *et al.* ont ainsi pu démontrer que la stratégie de recrutement alvéolaire maximal permettait d'augmenter le nombre de jours sans ventilation mécanique et sans défaillance d'organe à J28 [30]. Cependant, la mortalité n'était pas affectée. Malgré l'hétérogénéité des trois études randomisées-contrôlées comparant deux niveaux de PEP au cours du SDRA [28, 30, 31], tant sur le plan méthodologique qu'en termes de résultats, une méta-analyse concluait finalement à un bénéfice en termes de survie à l'application d'un haut niveau de PEP dans le sous-groupe des patients ayant un rapport $PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg [42]. Aucune étude prospective n'a cependant confirmé ce résultat. Concernant l'HFO, les essais cliniques récemment publiés ont abouti à l'absence de bénéfice [34] ou à une surmortalité du groupe interventionnel par rapport au groupe contrôle (47 % *vs* 35 % dans l'étude de Ferguson *et al.* [33]). Cet échec est probablement lié à l'effet délétère de la surdistension pulmonaire, reflétée par un niveau de pression moyenne dans les voies aériennes plus élevé dans le groupe HFO que dans le groupe contrôle (31 *vs* 24 cmH_2O), qui surpassait l'effet hypothétiquement bénéfique d'un recrutement alvéolaire optimisé par l'HFO. Cette hypothèse est corroborée par le retentissement hémodynamique de l'HFO dans cette étude ayant conduit à une utilisation plus fréquente et plus prolongée de drogues vasoactives chez les patients sous HFO. Les concepts d'atélectrauma et de biotrauma sont donc à considérer avec la plus grande circonspection.

Comme discuté plus haut, deux autres mesures ont récemment démontré un bénéfice en termes de survie chez des patients ayant un SDRA avec un rapport $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg, probablement en diminuant la survenue de lésions pulmonaires induites par la ventilation :

- la curarisation précoce [32], qui permet une réduction des pressions transpulmonaires et donc limite probablement l'hyperinflation régionale ;
- le décubitus ventral précoce [35], qui favorise le recrutement alvéolaire des régions postéro-basales, tout en limitant la surdistension des régions ventrales du poumon (homogénéisation du *strain* régional).

Prévention du SDRA chez le patient ventilé

Une autre application clinique majeure du concept de lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique a été soulignée par des études épidémiologiques suggérant que les réglages du ventilateur pouvaient déterminer le développement d'un SDRA chez des patients qui n'avaient pas initialement les critères de SDRA. Ainsi, Gajic *et al.* [127, 128] ont démontré que l'application d'un volume courant > 700 mL, de pressions de crête > 30 cmH_2O et d'une PEP > 5 cmH_2O chez des patients ventilés pour des lésions pulmonaires minimes était associée à la survenue d'un SDRA en analyse multivariée. Dans une étude prospective, Determann *et al.* [129] ont démontré que la ventilation de patients n'ayant pas de critères de SDRA/ALI (selon la définition de 1994) avec un volume courant « bas » (7 mL/kg) était associée à une réduction du développement d'un SDRA/ALI par rapport à ceux ventilés avec un volume courant « conventionnel » (10 mL/kg ; 2,6 % *vs* 13,5 % ; p = 0,01), sans différence cependant sur la durée de ventilation mécanique ni sur la mortalité. Plusieurs méta-analyses récentes confirment l'effet de la réduction du volume courant sur la prévention du développement d'un SDRA [130, 131], ainsi que sur la mortalité en réanimation.

Ces données, suggérant fortement la pertinence du concept de lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique chez les patients de réanimation aux poumons sains, ont été renforcées par des données suggérant également un impact des réglages du ventilateur pendant l'anesthésie générale sur la survenue d'une détresse respiratoire postopératoire [132]. Ainsi, Futier *et al.* [133] ont récemment démontré que l'application d'une stratégie de ventilation « non protectrice » (pas de manœuvre de recrutement, volume courant 10-12 mL/kg et PEP 0 cmH_2O) au cours de la chirurgie abdominale, comparée à une stratégie de ventilation « protectrice » (manœuvre de recrutement, volume courant 6-8 mL/kg et PEP

6-8 cmH_2O), aggravait le pronostic des patients, évalué à partir d'une variable composite « événements respiratoires et extrarespiratoires majeurs », ainsi que la durée d'hospitalisation.

L'existence des lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique a été suggérée par des modèles animaux dont la pertinence clinique était initialement critiquée [134]. La preuve de la pertinence clinique du concept de VILI a été définitivement obtenue par l'étude de l'ARDSNet en 2000 [16]. De façon frappante, les données récentes, provenant d'études épidémiologiques, mais aussi d'essais randomisés-contrôlés, suggèrent que le VILI peut aussi conditionner le développement de SDRA « nosocomiaux » chez des patients de réanimation ou de bloc opératoire ventilés de façon inappropriée. Ainsi, l'application de stratégies de ventilations protectrices, reposant principalement sur l'utilisation de bas volumes courants, est non seulement recommandée chez les patients atteints de SDRA, mais aussi probablement bénéfique chez l'ensemble des patients sous ventilation mécanique.

Références

[1] Pingleton S.K. Complications of acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137:1463–1493.

[2] Gammon R.B., Shin M.S., Groves R.H.J., et al. Clinical risk factors for pulmonary barotrauma: a multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1235–1240.

[3] Gattinoni L., Bombino M., Pelosi P., et al. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA.* 1994;271(22):1772–1779.

[4] Mathru M., Rao T.L.K., Venus B. Ventilator-induced barotrauma in controlled mechanical ventilation versus intermittent mandatory ventilation. *Crit Care Med.* 1983;11:359–361.

[5] Petersen G.W., Baier H. Incidence of pulmonary barotrauma in a medical ICU. *Crit Care Med.* 1983;11:67–69.

[6] Woodring J.H. Pulmonary interstitial emphysema in the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1985;13:786–791.

[7] Weg J.G., Anzueto A., Balk R.A., et al. The relation of pneumothorax and other air leaks to mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:341–346.

[8] Pierson D.J. Barotrauma and bronchopleural fistula. In: Tobin M.J., ed. *Principles and practice of mechanical ventilation.* New York: McGraw-Hill; 1994:813–836.

[9] Slutsky A.S. Consensus conference on mechanical ventilation – January 28-30, 1993 at Northbrook, Illinois. *Intensive Care Med.* 1994;20:64–79.

[10] Kumar A., Pontpoppidan H., Falke K., et al. Pulmonary barotrauma during mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1973;1:181–186.

[11] De Latorre F.J., Tomasa A., Klamburg J., et al. Incidence of pneumothorax and pneumomediastinum in patients with aspiration pneumonia requiring ventilatory support. *Chest.* 1977;72:141–144.

[12] Cullen D.J., Caldera D.L. The incidence of ventilator-induced pulmonary barotrauma in critically ill patients. *Anesthesiol.* 1979;50:185–190.

[13] Carlon C.G., Howland W.S., Ray C., et al. High frequency jet ventilation. A prospective randomized evaluation. *Chest.* 1983;551–559.

[14] Gammon R.B., Shin M.S., Buchalter S.E. Pulmonary barotrauma in mechanical ventilation. Patterns and risk factors. *Chest.* 1992;102:568–572.

[15] Anzueto A., Frutos-Vivar F., Esteban A., et al. Incidence, risk factors and outcome of barotrauma in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2004;30(4):612–619.

[16] Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301–1308.

[17] Rouby J.J., Lherm T., Martin de Lassale E., et al. Histologic aspects of pulmonary barotrauma in critically ill patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 1993;19:383–389.

[18] Ricard J.D. Barotrauma during mechanical ventilation: why aren't we seeing any more? *Intensive Care Med.* 2004;30(4):533–535.

[19] Dambrosio M., Roupie E., Mollet J.J., et al. Effects of PEEP and different tidal volumes on alveolar recruitment and hyperinflation. *Anesthesiol.* 1997;87:497–503.

[20] Gattinoni L., Pesanti A., Avalli L., et al. Pressure-volume curves of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136:730–736.

[21] Maunder R.J., Shuman W.P., McHugh J.W., et al. Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome. Analysis by computed tomography. *JAMA.* 1986;255:2463–2465.

[22] Puybasset L., Cluzel P., Chao N., et al. A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1644–1655.

[23] Schnapp L.M., Chin D.P., Szaflarski N., et al. Frequency and importance of barotrauma in 100 patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 1995;23:272–278.
[24] DiRusso S.M., Nelson L.D., Safcsak K., et al. Survival in patients with severe adult respiratory distress syndrome treated with high-level positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med.* 1995;23:1485–1496.
[25] Amato M.B.P., Barbas C.S.V., Medeiros D.M., et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:347–354.
[26] Stewart T.E., Meade M.O., Cook D.J., et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:355–361.
[27] Brochard L., Roudot-Thoraval F., Roupie E., et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1831–1838.
[28] Brower R.G., Lanken P.N., MacIntyre N., et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(4):327–336.
[29] Esteban A., Anzueto A., Frutos F., et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA.* 2002;287(3):345–355.
[30] Mercat A., Richard J.C., Vielle B., et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(6):646–655.
[31] Meade M.O., Cook D.J., Guyatt G.H., et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(6):637–645.
[32] Papazian L., Forel J.M., Gacouin A., et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1107–1116.
[33] Ferguson N.D., Cook D.J., Guyatt G.H., et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(9):795–805.
[34] Young D., Lamb S.E., Shah S., et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(9):806–813.
[35] Guérin C., Reignier J., Richard J.C., et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159–2168.
[36] Kirby R.R., Downs J.B., Civetta J.M., et al. High level positive end expiratory pressure (PEEP) in acute respiratory insufficiency. *Chest.* 1975;67:156–163.
[37] Eisner M.D., Thompson B.T., Schoenfeld D. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Airway pressures and early barotrauma in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(7):978–982.
[38] Bone R.C. Pulmonary barotrauma complicating mechanical ventilation (abstract). *Am Rev Respir Dis.* 1976;113:A188.
[39] Boussarsar M., Thierry G., Jaber S., et al. Relationship between ventilatory settings and barotrauma in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2002;28(4):406–413.
[40] De Lassence A., Timsit J.F., Tafflet M., et al. Pneumothorax in the intensive care unit: incidence, risk factors, and outcome. *Anesthesiology.* 2006;104(1):5–13.
[41] Dreyfuss D., Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies (State of the Art). *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1–30.
[42] Briel M., Meade M., Mercat A., et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010;303(9):865–873.
[43] Webb H.H., Tierney D.F. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1974;110:556–565.
[44] Dreyfuss D., Basset G., Soler P., et al. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132:880–884.
[45] Dreyfuss D., Soler P., Saumon G. Spontaneous resolution of pulmonary edema caused by short periods of cyclic overinflation. *J Appl Physiol.* 1992;72:2081–2089.
[46] Kolobow T., Moretti M.P., Fumagalli R., et al. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:312–315.

[47] Parker J.C., Hernandez L.A., Longenecker G.L., et al. Lung edema caused by high peak inspiratory pressures in dogs. Role of increased microvascular filtration pressure and permeability. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142:321–328.
[48] Wyszogrodski I., Kyei Aboagye K., Tauecsh Jr. H.W., et al. Surfactant inactivation by hyperventilation: conservation by end-expiratory pressure. *J Appl Physiol.* 1975;38:461–466.
[49] Albert R.K., Lakshminarayan S., Hildebrandt J., et al. Increased surface tension favors pulmonary edema formation in anesthetized dogs' lungs. *J Clin Invest.* 1979;63:1015–1018.
[50] Albert R.K., Lakshminarayan S., Kirk W., et al. Lung inflation can cause pulmonary edema in zone I of *in situ* dog lungs. *J Appl Physiol.* 1980;49:815–819.
[51] Permutt S. Mechanical influences on water accumulation in the lungs. Am Physiol Soc. In: Fishman, Renkin, eds. *Pulmonary Edema.* 1979:175–193.
[52] Carlton D.P., Cummings J.J., Scheerer R.G., et al. Lung overexpansion increases pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. *J Appl Physiol.* 1990;69:577–583.
[53] Egan E.A., Nelson R.M., Olver R.E. Lung inflation and alveolar permeability to non-electrolytes in the adult sheep in vivo. *J Physiol (Lond).* 1976;260:409–424.
[54] Dreyfuss D., Saumon G. Lung overinflation: physiological and anatomical alterations leading to pulmonary edema. In: Zapol W.M., ed. *Adult respiratory distress syndrome. Lung biology in health and disease.* New-York: Marcel Dekker Inc; 1991:443–449.
[55] Dreyfuss D., Soler P., Basset G., et al. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137:1159–1164.
[56] De Prost N., Dreyfuss D., Saumon G. Evaluation of two-way protein fluxes across the alveolo-capillary membrane by scintigraphy in rats: effect of lung inflation. *J Appl Physiol.* 2007;102(2):794–802.
[57] Dreyfuss D., Soler P., Saumon G. High volume ventilation produces more severe damage in previously injured lungs. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(Suppl):A251 (abstract).
[58] Hernandez L.A., Peevy K.J., Moise A.A., et al. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol.* 1989;66:2364–2368.
[59] Protti A., Cressoni M., Santini A., et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any safe threshold? *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(10):1354–1362.
[60] Caironi P., Langer T., Carlesso E., et al. Time to generate ventilator-induced lung injury among mammals with healthy lungs: a unifying hypothesis. *Intensive Care Med.* 2011;37(12):1913–1920.
[61] Corbridge T.C., Wood L.D.H., Crawford G.P., et al. Adverse effects of large tidal volume and low PEEP in canine acid aspiration. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142:311–315.
[62] Argiras E.P., Blakeley C.R., Dunnill M.S., et al. High peep decreases hyaline membrane formation in surfactant deficient lungs. *Br J Anaesth.* 1987;59:1278–1285.
[63] Sandhar B.K., Niblett D.J., Argiras E.P., et al. Effects of positive end-expiratory pressure on hyaline membrane formation in a rabbit model of the neonatal respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1988;14:538–546.
[64] Hubmayr R.D. Perspective on lung injury and recruitment: a skeptical look at the opening and collapse story. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(12):1647–1653.
[65] Muscedere J.G., Mullen J.B.M., Gan K., et al. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:1327–1334.
[66] Sohma A., Brampton W.J., Dunnill M.S., et al. Effect of ventilation with positive end-expiratory pressure on the development of lung damage in experimental acid aspiration pneumonia in the rabbit. *Intensive Care Med.* 1992;18:112–117.
[67] McCulloch P.R., Forkert P.G., Froese A.B. Lung volume maintenance prevents lung injury during high frequency oscillatory ventilation in surfactant-deficient rabbits. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137:1185–1192.
[68] Imai Y., Nakagawa S., Ito Y., et al. Comparison of lung protection strategies using conventional and high-frequency oscillatory ventilation. *J Appl Physiol.* 2001;91(4):1836–1844.
[69] Dreyfuss D., Saumon G. Role of tidal volume, FRC and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:1194–1203.
[70] Bowton D.L., Kong D.L. High tidal volume ventilation produces increased lung water in oleic acid-injured rabbit lungs. *Crit Care Med.* 1989;17:908–911.
[71] Hernandez L.A., Coker P.J., May S., et al. Mechanical ventilation increases microvascular permeability in oleic injured lungs. *J Appl Physiol.* 1990;69:2057–2061.
[72] Dreyfuss D., Soler P., Saumon G. Mechanical ventilation-induced pulmonary edema. Interactions with previous lung alterations. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1568–1575.

[73] Dreyfuss D., Martin-Lefèvre L., Saumon G. Hyperinflation-induced lung injury during alveolar flooding in rats: effect of perfluorocarbon instillation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(6):1752–1757.
[74] Ricard J.D., Dreyfuss D., Laissy J.P., et al. Dose-response effect of perfluorocarbon administration on lung microvascular permeability in rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(11):1378–1382.
[75] Martin-Lefèvre L., Ricard J.D., Roupie E., et al. Significance of the changes in the respiratory system pressure-volume curve during acute lung injury in rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(4):627–632.
[76] Tremblay L., Valenza F., Ribeiro S.P., et al. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-*fos* m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest.* 1997;99:944–952.
[77] Ricard J.D., Dreyfuss D., Saumon G. Production of inflammatory cytokines in ventilator-induced lung injury: a reappraisal. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(5):1176–1180.
[78] Bouadma L., Dreyfuss D., Ricard J.D., et al. Mechanical ventilation and hemorrhagic shock-resuscitation interact to increase inflammatory cytokine release in rats. *Crit Care Med.* 2007;35(11):2601–2606.
[79] Bouadma L., Schortgen F., Ricard J., et al. Ventilation strategy affects cytokine release after mesenteric ischemia-reperfusion in rats. *Crit Care Med.* 2004;32:1563–1569.
[80] Von Bethmann A., Brasch F., Müller K., et al. Prolonged hyperventilation is required for release of tumor necrosis factor alpha but not IL-6. *Applied cardiopulm pathophysiol.* 1996;6:171–177.
[81] Chiumello D., Pristine G., Slutsky A.S. Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:109–116.
[82] Nahum A., Hoyt J., Schmitz L., et al. Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled *Escherichia coli* in dogs. *Crit Care Med.* 1997;25(10):1733–1743.
[83] Verbrugge S., Sorm V., van't Veen A., et al. Lung overinflation without positive end-expiratory pressure promotes bacteremia after experimental *Klebsiella pneumoniae* inoculation. *Intensive Care Med.* 1998;24:172–177.
[84] Dreyfuss D., Saumon G. From ventilator-induced lung injury to multiple organ dysfunction? [editorial]. *Intensive Care Med.* 1998;24(2):102–104.
[85] Slutsky A.S., Tremblay L.N. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor ? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1721–1725.
[86] Albert R.K., Leasa D., Sanderson M., et al. The prone position improves arterial oxygenation and reduces shunt in oleic-acid-induced acute lung injury. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135(3):628–633.
[87] Broccard A.F., Shapiro R.S., Schmitz L.L., et al. Influence of prone position on the extent and distribution of lung injury in a high tidal volume oleic acid model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1997;25:16–27.
[88] Kacmarek R.M., Wiedemann H.P., Lavin P.T., et al. Partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(8):882–889.
[89] Verbrugge S.J., Vazquez de Anda G., Gommers D., et al. Exogenous surfactant preserves lung function and reduces alveolar Evans blue dye influx in a rat model of ventilation-induced lung injury. *Anesthesiology.* 1998;89(2):467–474.
[90] Welk B., Malloy J.L., Joseph M., et al. Surfactant treatment for ventilation-induced lung injury in rats: effects on lung compliance and cytokines. *Exp Lung Res.* 2001;27(6):505–520.
[91] Anzueto A., Baughman R., Guntupalli K.K., et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1996;334:1417–1421.
[92] Spragg R.G., Lewis J.F., Walmrath H.D., et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(9):884–892.
[93] Willson D.F., Thomas N.J., Markovitz B.P., et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(4):470–476.
[94] Tütüncü A.S., Faithfull N.S., Lachmann B. Comparison of ventilatory support with intratracheal perfluorocarbon administration and conventional mechanical ventilation in animals with acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:785–792.
[95] Tütüncü A.S., Houmes R.J.M., Bosq J.A.H., et al. Evaluation of lung function after intratracheal perfluorocarbon administration in healthy animals. *Crit Care Med.* 1996;24:274–279.
[96] Broccard A., Shapiro R.S., Schmitz L.L., et al. Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs. *Crit Care Med.* 2000;28(2):295–303.
[97] Valenza F., Guglielmi M., Maffioletti M., et al. Prone position delays the progression of ventilator-induced lung injury in rats: does lung strain distribution play a role? *Crit Care Med.* 2005;33(2):361–367.

[98] Santana M.C., Garcia C.S., Xisto D.G., et al. Prone position prevents regional alveolar hyperinflation and mechanical stress and strain in mild experimental acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009;167(2):181–188.
[99] Spieth P.M., Carvalho A.R., Pelosi P., et al. Variable tidal volumes improve lung protective ventilation strategies in experimental lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(8):684–693.
[100] Spieth P.M., Guldner A., Uhlig C., et al. Variable versus conventional lung protective mechanical ventilation during open abdominal surgery: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:155.
[101] De Prost N., Dreyfuss D., Ricard J.D., et al. Terbutaline lessens protein fluxes across the alveolo-capillary barrier during high-volume ventilation. *Intensive Care Med.* 2008;34(4):763–770.
[102] Parker J.C. Inhibitors of myosin light chain kinase and phosphodiesterase reduce ventilator-induced lung injury. *J Appl Physiol.* 2000;89(6):2241–2248.
[103] Parker J.C., Ivey C.L., Tucker A. Phosphotyrosine phosphatase and tyrosine kinase inhibition modulate airway pressure-induced lung injury. *J Appl Physiol.* 1998;85(5):1753–1761.
[104] Parker J.C., Ivey C.L., Tucker J.A. Gadolinium prevents high airway pressure-induced permeability increases in isolated rat lungs. *J Appl Physiol.* 1998;84:1113–1118.
[105] Muller H.C., Witzenrath M., Tschernig T., et al. Adrenomedullin attenuates ventilator-induced lung injury in mice. *Thorax.* 2010;65(12):1077–1084.
[106] Perkins G.D., McAuley D.F., Thickett D.R., et al. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(3):281–287.
[107] Gao Smith F., Perkins G.D., Gates S., et al. Effect of intravenous beta-2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9812):229–235.
[108] Perkins G.D., Gates S., Park D., et al. The beta agonist lung injury trial prevention. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(6):674–683.
[109] Imai Y., Kawano T., Iwamoto S., et al. Intratracheal anti-tumor necrosis factor-alpha antibody attenuates ventilator-induced lung injury in rabbits. *J Appl Physiol.* 1999;87(2):510–515.
[110] Belperio J.A., Keane M.P., Burdick M.D., et al. Critical role for CXCR2 and CXCR2 ligands during the pathogenesis of ventilator-induced lung injury. *J Clin Invest.* 2002;110(11):1703–1716.
[111] Chiang C.H., Pai H.I., Liu S.L. Ventilator-induced lung injury (VILI) promotes ischemia/reperfusion lung injury (I/R) and NF-kappaB antibody attenuates both injuries. *Resuscitation.* 2008;79(1):147–154.
[112] Narimanbekov I.O., Rozycki H.J. Effect of IL-1 blockade on inflammatory manifestations of acute ventilator-induced lung injury in a rabbit model. *Exp Lung Res.* 1995;21:239–254.
[113] Niitsu T., Tsuchida S., Peltekova V., et al. Cyclooxygenase inhibition in ventilator-induced lung injury. *Anesth Analg.* 2011;112(1):143–149.
[114] Caironi P., Ichinose F., Liu R., et al. 5-Lipoxygenase deficiency prevents respiratory failure during ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(3):334–343.
[115] Hoegl S., Bachmann M., Scheiermann P., et al. Protective properties of inhaled IL-22 in a model of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;44(3):369–376.
[116] Bernard G.R., Luce J.M., Sprung C.L., et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1987;317(25):1565–1570.
[117] Steinberg K.P., Hudson L.D., Goodman R.B., et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354(16):1671–1684.
[118] Siempos I.I., Maniatis N.A., Kopterides P., et al. Pretreatment with atorvastatin attenuates lung injury caused by high-stretch mechanical ventilation in an isolated rabbit lung model. *Crit Care Med.* 2010;38(5):1321–1328.
[119] Tsaknis G., Siempos I.I., Kopterides P., et al. Metformin attenuates ventilator-induced lung injury. *Crit Care.* 2012;16(4):R134.
[120] Siempos I.I., Kopterides P., Maniatis N.A., et al. Protective role of statins against ventilator-induced lung injury. *Crit Care.* 2010;14(5):441.
[121] Jiang J.S., Wang L.F., Chou H.C., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril attenuates ventilator-induced lung injury in rats. *J Appl Physiol.* 2007;102(6):2098–2103.
[122] McAuley D.F., Laffey J.G., O'Kane C.M., et al. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(18):1695–1703.
[123] Jardin F., Fellahi J.L., Beauchet A., et al. Improved prognosis of acute respiratory distress syndrome 15 years on [see comments]. *Intensive Care Med.* 1999;25(9):936–941.

[124] Bein T., Weber-Carstens S., Goldmann A., et al. Lower tidal volume strategy (approximately 3 mL/kg) combined with extracorporeal CO_2 removal versus "conventional" protective ventilation (6 mL/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med.* 2013;39(5):847–856.
[125] Terragni P.P., Del Sorbo L., Mascia L., et al. Tidal volume lower than 6 mL/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology.* 2009;111(4):826–835.
[126] Grasso S., Fanelli V., Cafarelli A., et al. Effects of high versus low positive end-expiratory pressures in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):1002–1008.
[127] Gajic O., Dara S.I., Mendez J.L., et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2004;32(9):1817–1824.
[128] Gajic O., Frutos-Vivar F., Esteban A., et al. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2005;31(7):922–926.
[129] Determann R.M., Royakkers A., Wolthuis E.K., et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care.* 2010;14(1):R1.
[130] Serpa Neto A., Cardoso S.O., Manetta J.A., et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;308(16):1651–1659.
[131] Serpa Neto A., Nagtzaam L., Schultz M.J. Ventilation with lower tidal volumes for critically ill patients without the acute respiratory distress syndrome: a systematic translational review and meta-analysis. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(1):25–32.
[132] Fernandez-Perez E.R., Keegan M.T., Brown D.R., et al. Intraoperative tidal volume as a risk factor for respiratory failure after pneumonectomy. *Anesthesiology.* 2006;105(1):14–18.
[133] Futier E., Constantin J.M., Paugam-Burtz C., et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med.* 2013;369(5):428–437.
[134] Tierney D.F. Ventilator-induced lung injury occurs in rats, but does it occur in humans? *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(12):1414–1415.

CHAPITRE 184

Assistance respiratoire au cours du SDRA

G. Thomas; C. Guervilly; L. Papazian

Introduction

La ventilation mécanique invasive est l'élément pivot de la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Au cours des quinze dernières années, de nombreuses évolutions ont conduit à tout d'abord reconnaître son potentiel délétère vis-à-vis du parenchyme pulmonaire à travers les études ayant montré le volotraumatisme, le barotraumatisme et le biotraumatisme associés, puis à mettre en œuvre des mesures dont toutes ont comme objectif principal de limiter ces lésions induites, amplifiées ou associées à la ventilation mécanique. Sachant qu'aucun mode ventilatoire n'a montré de supériorité par rapport à un autre, nous allons détailler les principaux déterminants de cette ventilation mécanique invasive.

Réglage de la FiO_2

Le réglage optimal de la FiO_2 est un compromis entre les hauts niveaux de FiO_2 nécessaires en raison de l'hypoxémie parfois sévère au cours du SDRA d'une part et la toxicité potentielle des hautes concentrations d'oxygène au niveau alvéolaire d'autre part. La toxicité pulmonaire de l'oxygène a été essentiellement démontrée chez l'animal, mais reste débattue chez l'homme. Les mécanismes à l'origine des lésions pulmonaires induites par l'hyperoxie ne sont que partiellement compris, mais feraient intervenir la production excessive de radicaux libres de l'O_2 et l'activation de voies de signalisation pro-inflammatoires et de mort cellulaire [1, 2]. Cependant, aucune étude clinique n'a à ce jour fait la démonstration de la toxicité de l'O_2 à hautes concentrations dans le SDRA chez l'homme. Il est à noter néanmoins que les études privilégiant l'utilisation de niveaux de FiO_2 plus bas à niveau de PEEP équivalent (ALVEOLI [3], LOVS [4], EXPRESS [5]) n'ont pas montré de bénéfice.

De plus, l'utilisation de FiO_2 élevées (> 80 %) pourrait favoriser la survenue d'atélectasies dites de dénitrogénation, en particulier en association avec des niveaux de PEEP faibles (recommandations d'experts, Société de réanimation de langue française [SRLF], 2005, accord faible [6]). Cependant, cet effet est très théorique en ventilation mécanique avec PEEP. La relation entre PaO_2/FiO_2 et FiO_2 n'est d'ailleurs pas linéaire. Ainsi, dans un travail où différents niveaux de FiO_2 étaient étudiés suivant un ordre aléatoire, les meilleurs rapports PaO_2/FiO_2 étaient obtenus avec les FiO_2 les plus élevées (> 70 %) [7].

Ainsi, en l'absence de données intangibles, il semble raisonnable de limiter les niveaux de FiO_2 permettant d'assurer une oxygénation suffisante, c'est-à-dire une PaO_2 entre 55 et 80 mmHg et/ou une SpO_2 entre 88 et 95 %.

Objectifs de pH et de $PaCO_2$

Les objectifs de pH et $PaCO_2$ ont évolué depuis les années 2000 et la démonstration faite du bénéfice de la ventilation protectrice dans le SDRA. La première étude randomisée qui a montré l'intérêt d'une ventilation à faible volume courant date de 1998. Amato *et al.* [8] ont comparé deux stratégies ventilatoires chez des patients présentant un SDRA, une dite protectrice (Vt = 6 mL/kg) et l'autre dite conventionnelle (Vt = 12 mL/kg). La mortalité à J28 était significativement plus basse dans le groupe stratégie protectrice par rapport au groupe stratégie conventionnelle (38 % *versus* 71 %). En 2000, l'ARDS network a réalisé une étude de plus large effectif de 861 patients présentant un ALI (*acute lung injury*) ou un SDRA et comparant une ventilation mécanique avec Vt à 6 mL/kg de poids idéal (et des pressions de plateau inférieures à 30 cmH_2O) à un Vt à

12 mL/kg de poids idéal [9]. La mortalité dans le bras ventilation protectrice était significativement inférieure par rapport à la stratégie conventionnelle (31 % *versus* 40 %). La réduction du volume courant à 6 mL/kg de poids idéal au cours de la ventilation des patients atteints de SDRA s'accompagnait dans ces deux études d'une élévation de la capnie et d'une acidose respiratoire, faisant émerger la notion d'hypercapnie dite « permissive » car la conséquence directe d'une stratégie ventilatoire protectrice.

L'hypercapnie a des effets physiopathologiques multiples potentiellement bénéfiques sur le système respiratoire et cardiovasculaire. En effet, l'hypercapnie modérée améliore l'oxygénation artérielle et tissulaire, en potentialisant la vasoconstriction hypoxique et en améliorant le rapport ventilation/perfusion, en améliorant le débit cardiaque et donc le transport en oxygène et en favorisant la libération d'oxygène au niveau périphérique (déplacement vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine, effet Bohr) [10, 11]. Une étude expérimentale menée chez l'animal suggère que l'hypercapnie pourrait améliorer la compliance pulmonaire en modulant directement l'interaction actine-myosine au niveau pulmonaire [12]. De plus, des données récentes démontrent que l'hypercapnie réduit directement l'importance des lésions induites par la ventilation mécanique en diminuant l'inflammation pulmonaire et systémique qui en résulte (diminution de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et des radicaux libres de l'oxygène, inhibition de protéases et phospholipases activées dans les cellules lésées) [13]. Enfin, elle inhibe le facteur de transcription NF-κB (*nuclear factor kappa B*) impliqué dans la régulation de gènes de l'immunité et de l'inflammation *via* un mécanisme pH-dépendant [14–16]. *A contrario*, cet effet « anti-inflammatoire » ou immunomodulateur constitue, pourrait représenter un certain danger car pouvant altérer la réponse de l'hôte face à un processus infectieux en diminuant notamment la clairance bactérienne [17]. Il semblerait que cet effet (bénéfique ou délétère) soit dépendant de la durée de l'hypercapnie, du site d'infection (systémique ou localisé) et de l'utilisation ou non d'antibiotiques [13].

L'hypercapnie permissive est donc la conséquence directe d'une stratégie ventilatoire visant à diminuer les lésions induites ou associées à la ventilation mécanique par la réduction du volume courant. Cependant, les études relatives à la ventilation protectrice ne permettent pas de trancher entre un effet bénéfique direct de l'hypercapnie et celui de la seule réduction du Vt [9]. Une analyse multivariée de l'étude ARMA a montré (tout facteur confondant de mortalité préalablement exclu) que les patients présentant une hypercapnie modérée à J1 (pH : 7,15-7,35 ; $PaCO_2$: 45-65 mmHg) présentaient un OR pour la mortalité à J28 significativement plus bas (OR : 0,14 ; 95 % IC [0,03-0,70] ; p = 0,016) uniquement dans le groupe 12 mL/kg [18]. Ce résultat suggère un rôle protecteur propre de l'hypercapnie sur les lésions induites par la ventilation mécanique en dehors d'une stratégie de ventilation protectrice.

Ainsi, les objectifs exacts de $PaCO_2$ et de pH sont encore débattus, bien que certains recommandent des taux de $PaCO_2$ inférieurs à 80 mmHg et un pH supérieur à 7,20 [19]. Dans la plupart des grandes études concernant le SDRA et utilisant cette stratégie de ventilation protectrice, les taux de $PaCO_2$ étaient inférieurs à 60 mmHg (ARMA [9], ACURASYS [20], PROSEVA [21]). Certaines situations cliniques justifient cependant d'adapter ces objectifs. Au niveau cérébral, le CO_2 est un régulateur majeur du tonus vasculaire. L'hypercapnie est responsable d'une vasodilatation cérébrale et d'une augmentation du flux sanguin cérébral et par voie de conséquence d'une augmentation de la pression intracrânienne potentiellement délétère chez le neurolésé. Enfin, en cas de défaillance ventriculaire droite, l'hypercapnie peut aggraver la dysfonction ventriculaire droite en majorant la vasoconstriction pulmonaire et être responsable d'une altération du débit cardiaque [22].

Réglage du volume courant

Depuis la publication de l'étude ARMA [9], est apparue une uniformisation à 6 mL/kg de poids prédit du réglage du volume courant (Vt) à la phase initiale du SDRA dans tous les essais randomisés contrôlés testant une stratégie ventilatoire et/ou pharmacologique. Le message clinique de maintenir un faible volume courant, non seulement à la phase aiguë du SDRA mais également pendant les jours suivants, a été démontré par une étude très récente [23]. Si le concept de ventilation protectrice s'étend même aux patients sans lésion pulmonaire [24], le concept de ventilation ultraprotectrice par une réduction plus importante du Vt apparaît. Ainsi, l'équipe de l'Université de Regensburg (Xtravent study) [25] a testé la faisabilité de la réduction du Vt à 3 mL/kg de poids prédit, en associant à la ventilation mécanique une épuration extracorporelle de CO_2 (ECCO2R) dans une étude randomisée où le bras contrôle bénéficiait d'un Vt de 6 mL/kg de poids prédit sans ECCO2R. Si le Vt cible de 3 mL/kg était atteint sans difficulté grâce à l'ECCO2R, cette stratégie n'a pas montré de diminution de la durée de ventilation pour l'ensemble des patients, sauf après une analyse *post-hoc* consacrée aux patients les plus hypoxémiques. La tendance à diminuer le Vt à moins de 6 mL/kg de poids prédit afin de minimiser les lésions induites par la ventilation mécanique ou « concept de ventilation ultraprotectrice » va être évaluée par l'étude multicentrique SUPERNOVA [26] sous l'égide de l'*European Society of Intensive Care Medicine*.

Réglage de la PEEP

Le niveau optimal de PEEP à utiliser au cours de la ventilation d'un patient en SDRA est encore l'objet de débats. Cependant, dans la définition de Berlin, un niveau minimal de 5 cmH_2O est requis pour faire le diagnostic de SDRA et en stratifier la sévérité [27]. Entre 2004 et 2008, trois grandes études randomisées, la première américaine (l'étude ALVEOLI [3] publiée en 2004) et les deux autres, canadienne (l'étude LOVS [4]) et française (l'étude EXPRESS [5]), publiées toutes les deux simultanément en 2008, ont tenté de montrer qu'il y aurait un bénéfice à utiliser un niveau élevé de PEEP. Ces trois études ont comparé deux stratégies ventilatoires, la première utilisant les niveaux de PEEP selon l'algorithme de l'étude ARMA [9], ou groupe conventionnel, la deuxième utilisant une stratégie ventilatoire utilisant des niveaux de PEEP plus élevés basés soit sur des abaques prédéfinis (ALVEOLI et LOVS [3, 4]), soit sur un objectif de pression de plateau (EXPRESS [5]) dans le groupe recrutement alvéolaire maximal (Tableaux 184.1 et 184.2).

Tableau 184.1

Comparaison des études ayant testé une stratégie ventilatoire avec PEEP élevée.

	ALVEOLI [3], 2004	LOVS [4], 2008	EXPRESS [5], 2008
Critères d'inclusion	PaO_2:FiO_2 ≤ 300	PaO_2:FiO_2 ≤ 250	PaO_2:FiO_2 ≤ 300
Période de recrutement	1999-2002	2000-2006	2002-2005
Nombre de centres, pays	23, États-Unis	30, Canada-Australie-Arabie Saoudite	37, France
Nombre de patients randomisés Bras PEEP haute *vs* PEEP basse	276 *vs* 273	476 *vs* 509	385 *vs* 383
Arrêt prématuré, raison	Oui, futilité	Non	Oui, futilité
Réglage de la PEEP Bras expérimental	Selon un abaque PEEP:FiO_2 Manœuvres de recrutement autorisées	Selon un abaque PEEP:FiO_2 Manœuvres de recrutement autorisées	Augmentation de la PEEP pour obtenir Pplat > 28-30 cmH_2O
Stratégie ventilatoire	Vt 6 mL/kg de poids prédit, Pplat ≤ 30 cmH_2O, FR ≤ 35/min, mode ventilatoire = VAC excepté dans le bras PEEP haute de l'étude LOVS (VPC)		

Tableau 184.2

Abaques de réglage de la PEEP en fonction de la FiO_2 dans les études randomisées contrôlées ayant testé deux stratégies ventilatoires.

FiO_2	Niveau de PEEP recommandé (cmH_20)			Objectif de pression de plateau (cmH_20)	Objectif de pression transpulmonaire expiratoire (cmH_20)
	Étude ARMA [9]	Étude LOVS [3][1]	Étude ALVEOLI [4][1]	Étude EXPRESS [5]	Étude EPVent1 [10]
0,3	5	5-10	12-14	28-30	0
0,4	5-8	10-18	14-16		0
0,5	8-10	18-20	16-20		0-2
0,6	10	20	20		2-4
0,7	10-14	20	20		4-6
0,8	14	20-22	20-22		6-8
0,9	16-18	22	22		10
1	20-24	22-24	22-24		10

[1] Après amendement au protocole.

Si aucune de ces études prise singulièrement n'a montré de bénéfice à l'utilisation d'une stratégie ou d'une autre de réglage de la PEEP, la prise en compte de ces travaux dans une méta-analyse publiée en 2010 suggère une diminution significative de la mortalité avec l'utilisation d'une stratégie ventilatoire utilisant des niveaux élevés de PEEP pour les patients avec un SDRA modéré ou sévère ($PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg [28]). Il est à noter que la tendance s'inversait (hauts niveaux de PEEP délétères) pour les patients ayant un rapport $PaO_2/FiO_2 > 200$ mmHg.

En 2008, Talmor *et al.* (étude EPVent1 [29]) ont remis au goût du jour l'utilisation d'un « vieil outil » physiologique, la mesure de la pression œsophagienne comme substitut à la mesure de la pression pleurale. Cette étude randomisée contrôlée comportait un bras contrôle pour lequel la PEEP était réglée selon l'algorithme de l'étude ARMA [9]. Dans le bras interventionnel, la PEEP était réglée de manière à obtenir une PEEP supérieure à la valeur de la pression œsophagienne expiratoire, c'est-à-dire une pression transpulmonaire expiratoire positive. L'étude a été interrompue prématurément après l'inclusion de 61 patients. En effet, l'analyse intermédiaire démontrait la supériorité du réglage de la PEEP d'après les mesures de pression œsophagienne conduisant à une amélioration significative de l'oxygénation à la 72e heure (objectif principal de l'étude). Une étude de confirmation de cette stratégie (EPVent2), dont l'objectif principal sera le nombre de jours vivants et sevrés de la ventilation artificielle à J28 est prévue pour inclure 200 patients [30].

Stratégies ventilatoires spécifiques

Stratégie de recrutement alvéolaire maximal

Les manœuvres de recrutement alvéolaire pratiquées fréquemment en cas d'hypoxémie sévère n'ont pas fait preuve de leur intérêt clinique en termes de pronostic au cours de la ventilation du SDRA. Une étude internationale multicentrique [31] va comparer une stratégie de recrutement alvéolaire maximal utilisant un réglage incrémentiel jusqu'à 45 cmH_2O de la PEEP puis décrémentiel jusqu'à atteindre la valeur de la PEEP augmentée de 2 cmH_2O permettant la meilleure mesure de la compliance statique du système respiratoire. Le groupe contrôle sera ventilé selon les objectifs du bras petit volume courant de l'étude ARMA [9]. Cette étude ambitieuse, puisque dimensionnée pour inclure plus de 1 500 patients, a pour principal objectif la réduction de la mortalité à J28 et permettra théoriquement de conclure si ce type de stratégie est à préconiser ou au contraire à bannir de l'arsenal thérapeutique du SDRA.

Ventilation par oscillations à haute fréquence

En pratique, il est admis que les lésions induites par la ventilation mécanique (*ventilator-induced lung injuries*) sont réduites en diminuant la surdistension (*strain* et *stress*) grâce à l'utilisation de stratégies ventilatoires permettant de limiter la pression de plateau et le volume courant. Certains auteurs admettent également que la prévention du collapsus alvéolaire expiratoire pourrait être assurée par l'utilisation de niveaux de PEEP élevés. Théoriquement, la ventilation par oscillations à haute fréquence (*high-frequency oscillatory ventilation* [HFOV]) devrait répondre aux deux objectifs que sont la prévention du dérecrutement et celle de la surdistension. En effet, l'HFOV permet de délivrer un volume courant de 1 à 3 mL/kg à une fréquence très élevée (3 à 8 cycles par seconde chez l'adulte). Dans ce mode ventilatoire, l'inspiration et l'expiration sont actives. Il n'y a pas de possibilité de mesure de la pression maximale dans les voies aériennes distales ni des volumes délivrés. L'HFOV a montré qu'il était possible d'améliorer l'oxygénation dans un certain nombre de cas. Deux études récentes (OSCILLATE [32] et OSCAR [33]) ont évalué l'impact de l'HFOV sur le pronostic de patients présentant un SDRA modéré à sévère suivant la classification de Berlin [27]. Ces deux travaux concluent pour l'un à une surmortalité associée à l'utilisation de l'HFOV et pour l'autre à une absence de bénéfice [32, 33]. Ceci pourrait être attribué en tout ou en partie à la survenue d'une dysfonction ventriculaire droite lors de l'utilisation de niveaux élevés de pression moyenne en HFOV (dépassant 30 cmH_2O). Ceci a été suggéré dans un travail ayant évalué par échocardiographie transœsophagienne la fonction ventriculaire droite sous HFOV [34]. Ainsi, à ce jour, l'HFOV ne peut être recommandée chez tous les patients présentant un SDRA modéré à sévère. Néanmoins, son utilisation ciblée chez quelques patients présentant une atteinte parenchymateuse pulmonaire homogène avec un haut potentiel de recrutement après échec d'un mode ventilatoire conventionnel et du décubitus ventral mériterait d'être explorée plus avant.

Adjuvants de la ventilation mécanique

Position demi-assise

Le passage du décubitus dorsal strict à la position demi-assise à au moins 45° s'accompagne d'une augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), de la compliance pulmonaire et, chez le sujet ayant une activité ventilatoire spontanée, d'une réduction de la fréquence respiratoire avec augmentation du volume courant. Une amélioration des échanges gazeux est parfois observée. Au cours du SDRA, l'effet de la ventilation en position demi-assise a été peu étudié. La position demi-assise a permis d'observer une amélioration des échanges gazeux avec une augmentation du rapport P/F de plus de 20 % chez 39 % des patients présentant un SDRA [35]. Le bénéfice à abaisser les jambes n'a pas été formellement démontré, en tout cas à la phase aiguë du SDRA. Quoi qu'il en soit, il est recommandé, au cours du SDRA sévère ou modéré (P/F < 150), de pratiquer des séances quotidiennes et prolongées de décubitus ventral jusqu'à l'initiation du sevrage de la ventilation mécanique [21]. En dehors de ces séances de décubitus ventral, les patients bénéficient à être positionnés en position demi-assise.

Curarisation

Bien qu'utilisés dans près de 40 % des cas au cours du SDRA, les curares n'avaient suscité que peu d'intérêt jusqu'à ces dernières années. Leurs effets potentiellement bénéfiques pourraient être liés à une diminution des asynchronies entre le patient et le ventilateur, sources de majoration (surdistension) ou de diminution (dérecrutement) du volume courant et d'augmentation considérable de la pression transpulmonaire. Associée à une meilleure répartition du volume courant lors de l'inspiration ainsi qu'à une meilleure distribution de l'augmentation de la CRF par la PEEP, cette diminution des asynchronies pourrait limiter les lésions induites par la ventilation mécanique et le biotraumatisme. Cette réduction de la production endo-alvéolaire et systémique de cytokines pro-inflammatoires a été bien démontrée au cours du SDRA [36]. La réduction de la consommation musculaire d'oxygène et donc celle du débit cardiaque sont aussi des conséquences attendues et bien connues de la curarisation. Chez des patients présentant un SDRA sévère avec un rapport P/F < 150, il a été montré qu'une curarisation de courte durée (48 heures) délivrée dans les premières heures du SDRA améliorait les échanges gazeux [36, 37]. Cet effet bénéfique perdurait au-delà des 48 premières heures. Une très forte tendance à l'amélioration du pronostic était aussi retrouvée, motivant la réalisation de l'étude ACURASYS dont le but était de mettre en évidence une amélioration du pronostic [20]. L'utilisation de cisatracurium durant 48 heures était associée à une réduction de la mortalité, de la durée de ventilation mécanique, du nombre de jours sans défaillances d'organes, alors que l'évaluation musculaire à distance ne retrouvait pas davantage de neuromyopathies. La réduction de mortalité était essentiellement retrouvée chez les patients dont le rapport P/F à l'inclusion était inférieur à 120. Il convient cependant de

garder à l'esprit que cette curarisation n'est proposée que chez les patients présentant un SDRA sévère, qu'elle doit être administrée tôt dans l'évolution et, à titre systématique, pendant une courte durée (48 heures ou moins si l'état du patient s'est considérablement amélioré). Une exposition plus prolongée expose au risque de neuromyopathie, d'autant plus en cas d'administration concomitante de corticoïdes. Par ailleurs, la curarisation était associée à une stratégie de ventilation protectrice avec un protocole très strict et avec une stratégie incitative de sevrage de la ventilation mécanique. Une étude cherchant à confirmer les résultats d'ACURASYS va être menée par le consortium nord-américain PETAL.

En pratique

À ce jour, il n'existe pas de mode ventilatoire ayant montré sa supériorité par rapport aux autres à la phase aiguë du SDRA. La ventilation par HFOV semble être associée à une surmortalité lorsqu'elle est administrée à des patients présentant un SDRA modéré à sévère. On ne peut totalement exclure un bénéfice à cette technique si elle était employée chez certains patients, en particulier ceux présentant des lésions homogènes et diffuses en l'absence de dysfonction ventriculaire droite. Le grand principe de la ventilation mécanique est le maintien d'un volume courant d'environ 6 mL/kg de poids prédit. La fréquence respiratoire est ajustée de façon à obtenir un pH supérieur à 7,20-7,25. La présence d'une PEEP intrinsèque doit être évoquée, en particulier lorsque la durée de la phase expiratoire est inférieure à une seconde. Concernant la PEEP, une méta-analyse suggère qu'il y ait un effet bénéfique à utiliser des niveaux élevés chez les patients ayant un P/F < 200 [28]. Au-delà de 200, il semble exister un effet délétère des niveaux de PEEP élevés. Toutefois, il semble raisonnable d'ajuster le niveau de PEEP en tenant compte d'un certain nombre de paramètres propres à chaque patient tels que la distribution homogène ou hétérogène des infiltrats pulmonaires (les patients ayant une atteinte très localisée bénéficiant moins de PEEP supérieure à 10 cmH_2O), l'état hémodynamique (en particulier hypovolémie et dysfonction ventriculaire droite), la compliance de la cage thoracique (augmentation de la pression abdominale par exemple) et le caractère précoce ou tardif. Le bénéfice du réglage de la PEEP en utilisant les données de la mesure de la pression œsophagienne, reflet de la pression pleurale, n'a pas fait complètement ses preuves, tout comme l'utilisation des courbes pression/volume, du *stress index* ou de la variation de CRF. Aussi, très souvent, une approche pragmatique est adoptée : évaluation à PEEP 10 cmH2O des gaz du sang et de la pression de plateau, puis augmentation de la PEEP (paliers de 2 cmH_2O ou passage direct à 15 cmH_2O). Si l'amélioration de la PaO_2 après une quinzaine de minutes s'accompagne d'une augmentation de la pression de plateau inférieure ou égale à l'augmentation de la PEEP, on procède à une nouvelle incrémentation de la PEEP si le niveau d'oxygénation est jugé insuffisant. Si au contraire il y a une augmentation excessive de la pression de plateau en l'absence d'amélioration significative de la PaO_2, il y a lieu alors de revenir à un niveau de PEEP inférieur. Sauf en cas de dérecrutement manifeste (déconnexion du ventilateur par exemple) et, pour certains, avant d'augmenter le niveau de PEEP, il n'y a pas d'argument à l'utilisation systématique de manœuvres de recrutement. La FiO_2 est réglée au plus bas, mais en réalité, il faut rechercher un juste équilibre entre limiter les lésions induites par la ventilation en pression positive (pression et volume) et la toxicité putative de l'oxygène à forte concentration. En règle générale, les patients sont ventilés en position demi-assise (au moins 30°). La curarisation systématique, précoce et de courte durée (48 h), peut-être recommandée pour les patients présentant un SDRA sévère. Enfin, le décubitus ventral doit être utilisé dès le début du SDRA lorsque le P/F est < 150. Il doit être poursuivi, même en l'absence d'amélioration de l'oxygénation, car son action ne se limite pas à l'amélioration des échanges gazeux mais tient aussi à la limitation de la progression des lésions induites par la ventilation mécanique.

Références

[1] Altemeier W.A., Sinclair S.E. Hyperoxia in the intensive care unit: why more is not always better. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:73–78.

[2] Kallet R.H., Matthay M.A. Hyperoxic acute lung injury. *Respir Care.* 2013;58:123–141.

[3] Brower R.G., Lanken P.N., MacIntyre N., et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351:327–336.

[4] Meade M.O., Cook D.J., Guyatt G.H., et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:637–645.

[5] Mercat A., Richard J.C., Vielle B., et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:646–655.

[6] *Recommandations d'experts, Société de réanimation de langue française (SRLF).* 2005.
[7] Allardet-Servent J., Forel J.M., Roch A., et al. FiO_2 and acute respiratory distress syndrome definition during lung protective ventilation. *Crit Care Med.* 2009;37:202–207 e4–6.
[8] Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M., et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:347–354.
[9] The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342:1301–1308.
[10] Swenson E.R., Robertson H.T., Hlastala M.P. Effects of inspired carbon dioxide on ventilation-perfusion matching in normoxia, hypoxia, and hyperoxia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:1563–1569.
[11] Wang Z., Su F., Bruhn A., et al. Acute hypercapnia improves indices of tissue oxygenation more than dobutamine in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:178–183.
[12] Emery M.J., Eveland R.L., Min J.H., et al. CO_2 relaxation of the rat lung parenchymal strip. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;186:33–39.
[13] Contreras M., Masterson C., Laffey J.G. Permissive hypercapnia: what to remember. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28:26–37.
[14] O'Toole D., Hassett P., Contreras M., et al. Hypercapnic acidosis attenuates pulmonary epithelial wound repair by an NF-kappaB dependent mechanism. *Thorax.* 2009;64:976–982.
[15] Cummins E.P., Oliver K.M., Lenihan C.R., et al. NF-κB links CO_2 sensing to innate immunity and inflammation in mammalian cells. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2010;185:4439–4445.
[16] Contreras M., Ansari B., Curley G., et al. Hypercapnic acidosis attenuates ventilation-induced lung injury by a nuclear factor-κB-dependent mechanism. *Crit Care Med.* 2012;40:2622–2630.
[17] O'Croinin D.F., Hopkins N.O., Moore M.M., et al. Hypercapnic acidosis does not modulate the severity of bacterial pneumonia-induced lung injury. *Crit Care Med.* 2005;33:2606–2612.
[18] Kregenow D.A., Rubenfeld G.D., Hudson L.D., et al. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2006;34:1–7.
[19] Malhotra A. Low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2007;357:1113–1120.
[20] Papazian L., Forel J.M., Gacouin A., et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363:1107–1116.
[21] Guérin C., Reignier J., Richard J.C., et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:2159–2168.
[22] Mekontso Dessap A., Charron C., Devaquet J., et al. Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2009;35:1850–1858.
[23] Needham D.M., Yang T., Dinglas V.D., et al. Timing of low tidal volume ventilation and intensive care unit mortality in acute respiratory distress syndrome. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:177–185.
[24] Serpa Neto A., Cardoso S.O., Manetta J.A., et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;308:1651–1659.
[25] Bein T., Weber-Carstens S., Goldmann A., et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 mL/kg) combined with extracorporeal CO_2 removal versus "conventional" protective ventilation (6 mL/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med.* 2013;39:847–856.
[26] SUPERNOVA trial : https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02282657?term=supernova&rank=1.
[27] ARDS Definition Task Force, Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307:2526–2533.
[28] Briel M., Meade M., Mercat A., et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010;303:865–873.
[29] Talmor D., Sarge T., Malhotra A., et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2008;359:2095–2104.
[30] Fish E., Novack V., Banner-Goodspeed V.M., et al. The Esophageal Pressure-Guided Ventilation 2 (EPVent2) trial protocol: a multicentre, randomised clinical trial of mechanical ventilation guided by transpulmonary pressure. *BMJ Open.* 2014;4: e006356.
[31] Investigators A.R.T. Rationale, study design, and analysis plan of the Alveolar Recruitment for ARDS Trial (ART): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2012;13:153.

[32] Ferguson N.D., Cook D.J., Guyatt G.H., et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:795–805.
[33] Young D., Lamb S.E., Shah S., et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:806–813.
[34] Guervilly C., Forel J.M., Hraiech S., et al. Right ventricular function during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2012;40:1539–1545.
[35] Dellamonica J., Lerolle N., Sargentini C., et al. Effect of different seated positions on lung volume and oxygenation in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2013;39:1121–1127.
[36] Forel J.M., Roch A., Marin V., et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2006;34:2749–2757.
[37] Gainnier M., Roch A., Forel J.M., et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2004;32:113–119.

CHAPITRE 185

Décubitus ventral au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte

C. Guérin

Introduction

La ventilation mécanique en décubitus ventral (DV) au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA) est pratiquée depuis des décennies. La raison initiale, promue par quelques cas cliniques, a été l'amélioration de l'oxygénation sanguine, parfois très spectaculaire, constatée chez de très nombreux malades. Cette observation a frappé les cliniciens à une époque où l'amélioration de l'oxygénation était la préoccupation essentielle et l'objectif principal de la prise en charge ventilatoire au cours du SDRA. La prévention des lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique (LIVM) [1] est venue supplanter cet objectif gazométrique dans la mesure où, d'une part l'hypoxémie n'est pas la cause principale de la mortalité au cours du SDRA [2], et d'autre part la réduction du volume courant (VT) est associée à une réduction de la mortalité [3]. Le DV au cours de la ventilation mécanique pour le SDRA est capable de prévenir les LIVM. Ces deux effets physiologiques bénéfiques ont mis du temps à se traduire en bénéfice clinique. Mais deux méta-analyses et cinq essais randomisés contrôlés ont établi qu'il existe avec le DV une réduction statistiquement et cliniquement significative de mortalité au cours du SDRA.

Les objectifs de ce chapitre sont de détailler les mécanismes des effets du DV en termes d'amélioration de l'oxygénation, de prévention des LIVM et de réduction de la mortalité, et d'analyser les essais cliniques réalisés à ce jour. La conclusion est de recommander le DV en cas de SDRA avec des critères de sévérité qui, actuellement, sont essentiellement basés sur le rapport PaO_2/FiO_2.

Effets physiopathologiques du DV au cours du SDRA

Échanges gazeux

Parmi les cinq mécanismes qui sont à l'origine d'une hypoxémie (réduction de la pression partielle d'oxygène dans l'air inspiré, hypoventilation alvéolaire, shunt, espace mort et trouble de la diffusion), l'hypoxémie au cours du SDRA procède essentiellement d'un effet shunt intrapulmonaire par prévalence des zones à bas rapport ventilation-perfusion (entre 0,1 et 0,001) [4]. Les données expérimentales ont montré que le DV améliore l'hypoxémie par réduction du shunt intrapulmonaire mesuré par la technique des gaz inertes, méthode de référence [5]. Chez l'homme, des conclusions similaires ont été obtenues à partir du shunt intrapulmonaire calculé [6]. La réduction du shunt intrapulmonaire passe par deux mécanismes : soit réduction de la perfusion pulmonaire dans les zones mal ventilées, soit augmentation de la ventilation pulmonaire dans les zones bien perfusées. En DV, il existe une redistribution modeste de la perfusion pulmonaire vers les régions antérieures, dépendantes de la gravité. La perfusion pulmonaire reste donc prépondérante dans les régions postérieures du poumon, non dépendantes en DV, comme elle l'est en décubitus dorsal. La gravité est un déterminant mineur de la distribution de la perfusion pulmonaire [7]. Ainsi, ce premier mécanisme n'est pas à l'origine de la réduction du shunt intrapulmonaire en DV. Le second mécanisme est prépondérant. Chez l'homme avec SDRA, le rapport gaz/tissu mesuré au scanner augmente dans les régions pulmonaires postérieures, et dans le même temps diminue dans les régions antérieures en DV [8]. Il en résulte une homogénéisation de l'aération selon un axe antéropostérieur (ventrodorsal) en DV [8]. Ce scénario, recrutement pulmonaire dans les régions dorsales où persiste une perfusion prépondérante,

est à l'origine d'une réduction majeure du shunt intrapulmonaire et d'une augmentation de l'oxygénation. Le shunt intrapulmonaire régional a été mesuré directement chez des brebis déplétées en surfactant en tomographie par émission de positons par une méthode originale utilisant l'injection intraveineuse d'azote 13 (isotope émetteur de positons) [9]. Le shunt intrapulmonaire est prépondérant dans les zones postérieures des régions basales en décubitus dorsal, là où coexistent une réduction de la fraction aérée (dérecrutement pulmonaire) et une prédominance de la perfusion [9]. En DV, toutes ces grandeurs (shunt intrapulmonaire, aération, perfusion) sont redistribuées de façon homogène selon un axe ventrodorsal et apicocaudal [9]. Cette homogénéisation de la distribution des rapports ventilation/perfusion en DV a été retrouvée dans d'autres études sur d'autres espèces animales avec d'autres méthodes d'étude [10]. Deux remarques sont à apporter à ces données. Les études quantitatives régionales sur la distribution de la ventilation et de la perfusion pulmonaire ont été faites chez d'autres mammifères que l'être humain. L'extrapolation des résultats obtenus chez les premiers au second n'est pas implicite. Il existe en effet des différences anatomiques sur la structure des vaisseaux, qui joue un rôle important dans la distribution de la perfusion pulmonaire ou sur la ventilation collatérale. Les modèles expérimentaux ne reproduisent pas le SDRA humain. Les réglages du ventilateur (pression expiratoire positive [PEP]) influencent également les résultats [11, 12]. La deuxième remarque tient au fait que les études sus-citées ont été conduites en ventilation mécanique contrôlée en pression positive chez des sujets anesthésiés et pharmacologiquement paralysés. La ventilation spontanée surajoutée aux cycles mécaniques, comme en mode *Airway Pressure Release Ventilation* (APRV), favorise le recrutement pulmonaire dorsal par rapport aux cycles contrôlés seuls [13–15].

En résumé, la ventilation mécanique en DV au cours du SDRA améliore l'oxygénation en réduisant le shunt intrapulmonaire par une meilleure ventilation pulmonaire des régions dorsales qui demeurent bien perfusées, et plus généralement par une homogénéisation de la distribution des rapports ventilation-perfusion au sein du poumon.

Mécanique ventilatoire

La ventilation mécanique en DV est associée à une augmentation de l'élastance (baisse de la compliance) statique de la paroi thoracique (Est,cw) [16–19]. Le calcul d'Est,cw nécessite la mesure de la pression œsophagienne, estimatrice de la pression pleurale, envisagée dans un autre chapitre de cet ouvrage. En pratique quotidienne Est,cw n'est pas mesurée systématiquement ; par contre, l'élastance du système respiratoire (Est,rs), somme de Est,cw et de l'élastance du poumon (Est,L), l'est. Si l'on compare les valeurs d'Est,rs en DV par rapport à ses valeurs en décubitus dorsal pour des réglages similaires du ventilateur, différentes situations peuvent se présenter. Une augmentation d'Est,rs en DV peut n'être que l'expression de l'augmentation d'Est,cw si l'amplitude de variation d'Est,rs et Est,cw est similaire. Si Est,rs ne change pas en DV, l'augmentation d'Est,cw est contrebalancée par une diminution d'Est,L (augmentation de la compliance pulmonaire exprimant un recrutement pulmonaire dans les régions dorsales compensé par un dérecrutement pulmonaire des régions antérieures, comme discuté plus haut). Si Est,rs diminue, l'augmentation d'Est,cw est inférieure à la diminution d'Est,L, suggérant un recrutement pulmonaire net. On s'attend dans cette situation à une augmentation du volume pulmonaire télé-expiratoire.

Un lien entre amélioration de l'oxygénation et augmentation d'Est,cw en DV avait été mis en évidence chez des malades avec SDRA [18]. Cette corrélation avait été interprétée comme résultant d'une distribution plus homogène du VT en DV.

Prévention des LIVM

Les LIVM sont dus à plusieurs facteurs, le plus important étant la surdistension par excès de volume pulmonaire en fin d'inspiration [20]. La façon caricaturale de démontrer la présence de LIVM est d'appliquer de (très) grands VT à des poumons antérieurement sains et de montrer sur le plan structural l'apparition de lésions de la membrane alvéolocapillaire, comme cela a été fait dans les études pionnières [21, 22]. Broccard *et al.* ont apporté une preuve éclatante à la prévention des LIVM par le DV en appliquant de très grands VT (77 mL/kg) à des chiens à poumons antérieurement sains pendant 6 heures, en décubitus dorsal dans un groupe et en DV dans l'autre groupe [23]. Le DV a été capable de réduire de façon significative les LIVM, et ce surtout dans les régions dépendantes, et ainsi d'homogénéiser la distribution des LIVM.

Chez l'homme, il existe des preuves d'un effet préventif des LIVM par le DV. La concentration pulmonaire de cytokines pro-inflammatoires est significativement réduite en DV par rapport au décubitus dorsal chez des patients ventilés mécaniquement avec de faibles VT [24]. La masse de poumon non aéré diminue et celle de poumon normalement aéré augmente en DV chez des patients avec SDRA, traduisant l'existence d'un recrutement pulmonaire avec le changement postural, les réglages du respirateur étant similaires dans les

deux positions [25, 26]. Par ailleurs, la masse de poumon hyperinflaté diminue avec le DV. Ces données sont observées, que le potentiel de recrutement du poumon (réduction de la masse de poumon aéré en réponse à une variation de pression donnée dans les voies aériennes) en décubitus dorsal soit élevé ou faible, et que la PEP appliquée en DV soit forte ou faible [25]. Par contre, le recrutement/dérecrutement successif au cours du cycle ventilatoire (atélectrauma) est réduit (effet bénéfique) avec le DV uniquement chez les patients avec un fort potentiel de recrutement en décubitus dorsal et avec une PEP élevée en DV [25]. Il est à noter que les études sus-citées sont faites chez des sujets pris pour leur propre témoin avec un risque de persistance de l'effet d'une intervention pendant l'application de l'autre.

Chiumello *et al.* ont appliqué le concept de *strain* à la ventilation mécanique au cours du SDRA [27]. Le *strain* est la déformation du système respiratoire à la suite d'un changement de volume. C'est le rapport entre deux volumes de gaz, au numérateur le VT auquel est ajouté le volume dû à la PEP et au dénominateur le volume pulmonaire télé-expiratoire. À partir du volume pulmonaire télé-expiratoire, on aura imposé au poumon en fin d'inspiration un *strain* dynamique (lié au VT) et un *strain* statique (lié à la PEP). Expérimentalement, des poumons normaux de porc développent des LIVM après 54 heures de ventilation mécanique générant un *strain* dynamique (VT/volume pulmonaire télé-expiratoire) de 2, c'est-à-dire une insufflation proche de la capacité pulmonaire totale [28]. Expérimentalement, le *strain* dynamique est plus dangereux que le *strain* statique pour un même *strain* global vis-à-vis du risque de LIVM [29]. Une réduction du *strain* peut être obtenue, soit par une augmentation du volume pulmonaire télé-expiratoire (augmentation de la PEP), soit par une réduction du VT, soit surtout par les deux actions. Au cours du SDRA, une méta-analyse a montré que les essais combinant faible VT et PEP élevée (et réglée à partir de la courbe pression-volume) étaient capables de réduire significativement la mortalité [30]. Une réduction du *strain* dynamique en DV a été mise en évidence au cours du SDRA chez l'homme sans changement des réglages du ventilateur [17].

À l'échelon moléculaire, chez des rats soumis à de larges VT (18 mL/kg) à PEP 0, le DV est capable de moduler l'expression et l'activation d'une kinase (*mitogen kinase phosphatase 1*) fortement impliquée dans les LIVM [31]. Des souris *knock-out* pour cette kinase sont très sensibles à une ventilation mécanique non protectrice (VT élevée et PEP nulle) et développent des LIVM en décubitus dorsal [31].

Au total, le DV prévient les LIVM par homogénéisation de la distribution du VT sans modification de la PEP ni du VT réglés.

Effets hémodynamiques

Les descriptions initiales du DV chez l'homme avec SDRA concluaient à une stabilité hémodynamique, ce qui discordait avec les effets hémodynamiques délétères redoutés de la PEP élevée. Plus récemment, Vieillard-Baron *et al.* ont montré que le DV appliqué pendant 18 heures consécutives est capable de réduire les anomalies échocardiographiques associées au cœur pulmonaire aigu chez 42 patients avec SDRA sévère (PaO_2/FiO_2 < 100 mmHg, pression plateau : 26 cmH_2O en décubitus dorsal) [32]. La particularité était l'utilisation de PEP et de VT bas (6 mL/kg poids prédit par la taille et 6 cmH_2O, respectivement, en moyenne). Le DV était associé à une réduction de $PaCO_2$ et à une augmentation de PaO_2, ce qui a contribué à réduire les résistances vasculaires pulmonaires. Une stratégie combinant DV et PEP basse est donc associée à une préservation de l'état hémodynamique.

Chez des patients avec SDRA moins hypoxémiques (PaO_2/FiO_2 : 130 mmHg environ) que dans l'étude précédente et non hypercapniques ($PaCO_2$: 33-37 mmHg), recevant un VT de 6-7 mL/kg poids prédit par la taille et une PEP de 13-14 cmH_2O générant une pression plateau de 30 cmH_2O, le DV était associé à une augmentation significative du débit cardiaque uniquement chez ceux qui avaient une précharge dépendance évaluée par le test de lever de jambe passif [33]. Dans l'autre groupe de patients de la même étude [33], sans précharge dépendance, le débit cardiaque restait stable en DV.

Au total, le maintien de l'hémodynamique systémique et pulmonaire, voire son amélioration chez certains malades, est un autre effet bénéfique à mettre au crédit du DV.

Essais cliniques randomisés

Cinq larges essais randomisés contrôlés ont testé l'impact du DV sur des critères de jugement liés au patient (mortalité notamment) par rapport au décubitus dorsal chez des patients intubés et ventilés pour SDRA ou insuffisance respiratoire aiguë hypoxémiante [34–38] (Tableau 185.1). Ces essais randomisés permettent de raisonner d'une façon différente de celle vue jusqu'à présent, qui prenait en compte essentiellement l'effet de la séance de DV chez des patients pris pour leur propre témoin. Sur l'oxygénation, la méta-analyse des essais sus-cités, mais également d'autres de plus petite taille, a montré une augmentation significative du « risque » d'une meilleure oxygénation dans le groupe DV que dans le groupe décubitus dorsal [39]. Concernant

les effets secondaires, des complications sérieuses ont été observées significativement plus fréquemment dans le groupe DV que dans le groupe décubitus dorsal : auto-extubation, intubation sélective, coudure ou arrachage des voies vasculaires. Dans le dernier essai publié, la fréquence des effets secondaires est par contre non significativement différente entre les deux groupes [34]. Toutefois, la méta-analyse faite après avoir intégré le dernier essai retrouve encore des complications significativement plus fréquentes dans le groupe DV [40].

Tableau 185.1

Résumé des cinq larges essais randomisés contrôles sur le décubitus ventral.

	Gattinoni [36]	Guérin [35]	Mancebo [38]	Taccone [37]	Guérin [34]
n patients (DD/DV)	152/152	378/413	60/76	174/168	229/237
% SDRA (DD/DV)	93,3/94,7	28/33,9	100/100	100/100	100/100
Critères d'inclusion	ALI/SDRA [41] PaO_2/FiO_2 < 300 mmHg	Insuffisance respiratoire aiguë hypoxémiante PaO_2/FiO_2 < 300 mmHg	SDRA [41] PaO_2/FiO_2 < 200 mmHg PEP ≥ 5 cmH_2O Opacités bilatérales	SDRA [41] PEP ≥ 5 cmH_2O	SDRA [41] PaO_2/FiO_2 < 150 mmHg, FiO_2 ≥ 5 cmH_2O, FiO_2 ≥ 0,60, VT 6 mL/kg PPT après une période de stabilisation de 12-24 heures après diagnostic de SDRA
PaO_2/FiO_2 (mmHg)	127	150	147	113	100
VT (mL/kg)	10,3 PM	8 PM	8,4 PPT	8 PPT	6,1 PPT
PEP (cmH_2O)	10	8	12	10	10
Durée des séances de DV (moyenne/patient)	7	8	17	18	17
Mortalité (DD/DV) (%)	25/21,1	31,5/32,4	58/43	32,8/31	32,8/16[1]

DD : décubitus dorsal ; DV : décubitus ventral ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; FiO_2 : fraction d'oxygène dans l'air inspiré ; VT : volume courant ; PM : poids mesuré ; PPT : poids prédit par la taille ; PEP : pression expiratoire positive ; ALI : *acute lung injury*.

[1] P < 0,001.

Les quatre premiers essais n'ont pu montrer de différence significative de survie entre les deux groupes. Plusieurs raisons pouvaient expliquer ces résultats décevants :

- une puissance insuffisante ;
- une dose de DV insuffisante ;
- des malades trop hétérogènes ;
- des réglages du ventilateur non protecteurs, notamment en ce qui concerne le VT.

Néanmoins, les méta-analyses suggéraient que les malades les plus hypoxémiques (PaO_2/FiO_2 < 100 mmHg) avaient une survie significativement supérieure dans le groupe DV par rapport au groupe décubitus dorsal. Le dernier essai a comblé certaines lacunes des précédents en appliquant une dose de DV substantielle (séances de DV de 16 heures consécutives au moins), en incluant des malades avec SDRA sévère (PaO_2/FiO_2 < 150 mmHg avec FiO_2 ≥ 0,60, PEP ≥ 5 cmH_2O et VT 6 mL/kg de poids prédit par la taille), en appliquant une stratégie de limitation des VT et de la PEP dans chaque groupe [3]. De plus, bien que l'essai s'adresse à des SDRA précoces (inclus dans les 36 heures après intubation et critères de SDRA réunis), une période de stabilisation de 12 à 24 heures a été ménagée. Les malades étaient inclus si les critères de sévérité étaient présents après cette période de stabilisation. Ce choix s'explique par le fait que la réévaluation du SDRA à ce moment-là permet de sélectionner des malades avec SDRA confirmés et avec un pronostic plus sévère [42]. En effet, avec la nouvelle définition du SDRA [43], la mortalité n'est

pas significativement différente entre les catégories légère et modérée de SDRA [44], alors qu'en séparant les malades 24 heures plus tard la même subdivision aboutit à distinguer des groupes avec une mortalité significativement liée à la profondeur de l'hypoxémie [45, 46]. Il faut signaler que, dans le dernier essai [34], il existait un déséquilibre des groupes à la randomisation, notamment un score SOFA significativement plus élevé dans le groupe décubitus dorsal que dans le groupe DV (10,4 ± 3,4 ; 9,6 ± 3.2) lié au fait que les patients du premier groupe avaient plus fréquemment de la noradrénaline pour obtenir une pression artérielle moyenne d'au moins 65 mmHg qui était un critère d'inclusion. Cette donnée devrait, à l'avenir, faire envisager de stratifier les patients sur le score SOFA avant la randomisation. Toutefois, après ajustement sur les facteurs de confusion, la différence de mortalité importante en faveur du DV demeurait significative (risque relatif non ajusté de mortalité à J28 0,39 [0,25-0,63] et ajusté pour le score SOFA 0,42 [0,26-0,66]). En analyse multivariée, le DV restait une covariable significativement associée à une meilleure survie (HR 0,47 [0,31-0,70] [34], P < 0,001) au même titre que le SOFA associé à une plus forte mortalité (HR 1,19 [1, 1,29], P < 0,001), le recours aux vasopresseurs n'étant pas statistiquement significativement lié au devenir du patient.

Mécanismes des effets du DV sur la survie

L'effet positif du DV sur la survie au cours du SDRA devrait logiquement découler des effets physiopathologiques bénéfiques vus plus haut. Une amélioration significative de l'oxygénation avec le DV pourrait être un mécanisme d'augmentation de la survie, par exemple en réduisant le risque d'arrêt cardiaque hypoxique ou en permettant de stopper plus rapidement la sédation ou d'éviter des réglages délétères du ventilateur (PEP élevée). Les liens entre hypoxémie et mortalité sont complexes. Il est clair que la mortalité augmente avec la sévérité de l'hypoxémie au cours du SDRA [47]. L'hypoxémie est toutefois considérée comme non directement responsable de la mortalité au cours du SDRA [2]. Par ailleurs, ceci n'implique pas que la réduction de l'hypoxémie, par une intervention, améliore *ipso facto* la survie. C'est même parfois l'inverse : dans l'essai ARMA, les malades du groupe recevant de grands VT avaient une meilleure oxygénation pendant les premiers jours, mais une mortalité plus élevée que les malades recevant un faible VT [3]. Enfin, comme discuté plus haut, le degré d'hypoxémie, évalué par le rapport PaO_2/FiO_2, est largement influencé par les réglages du ventilateur. Dans le premier essai randomisé [36], la mortalité était significativement réduite dans le groupe DV chez les patients avec rapport PaO_2/FiO_2 < 88 mmHg. Dans le dernier essai [34], la réduction de mortalité avec le DV était présente, quel que soit le quartile de PaO_2/FiO_2 à l'inclusion entre 45 et 149 mmHg. L'amélioration de l'hypoxémie ne semble pas être un facteur majeur qui explique la réduction de mortalité en DV. Le lien entre réponse gazométrique en DV et survie ultérieure a été examiné dans trois essais, mais aucune relation significative n'a été mise en évidence [48–50]. Par contre, la réduction de la $PaCO_2$ en DV était corrélée à une meilleure survie dans une étude [48], résultat non confirmé par ailleurs [49, 50].

La réduction des LIVM est un autre mécanisme candidat pour expliquer l'augmentation de survie avec le DV. Néanmoins, aucun des cinq essais précédents n'a évalué les LIVM dans chaque groupe. Dans le premier essai randomisé [36], les patients recevant un grand VT (12 mL/kg de poids mesuré) avaient une survie augmentée dans le groupe DV par rapport au groupe décubitus dorsal. Ce résultat post-hoc est cohérent avec le concept de LIVM. Avec les essais ultérieurs (*cf.* Tableau 185.1), le VT a diminué progressivement. Les méta-analyses les plus récentes [40, 51] mettent en évidence que le bénéfice du DV sur la mortalité est obtenu avec les essais qui ont utilisé de faibles VT alors que l'effet sur la mortalité n'est pas significatif avec les essais qui n'ont pas prévu de faibles VT. Ceci plaide en faveur d'un rôle potentialisateur du DV et des faibles VT sur les LIVM. Avec de faibles VT, les LIVM sont atténuées, ce qui augmente la survie. Toutefois, un faible VT ne protège pas systématiquement le poumon de tous les malades du risque de LIVM [52]. Les résultats des dernières méta-analyses suggèrent que le DV permettrait de compléter la protection pulmonaire non obtenue avec de faibles VT dans certains types de SDRA (SDRA lobaire avec consolidation pulmonaire peu ou non recrutable par une augmentation de pression en décubitus dorsal). Les données scanographiques sus-citées sont en faveur de cette hypothèse.

Enfin, le bénéfice peut être lié aux effets hémodynamiques du DV. Dans l'essai Proseva, le nombre de jours sans défaillance cardiovasculaire était inférieur de deux jours dans le groupe DV par rapport au groupe décubitus dorsal.

Nous manquons de données à long terme sur la qualité de vie chez les malades avec SDRA traités en DV.

Réalisation pratique du DV en réanimation pour SDRA

Dans les équipes rompues à la technique, l'installation d'un malade en DV ne pose pas de problème. Trois à quatre intervenants sont en général nécessaires selon la corpulence du patient et le nombre de

dispositifs médicaux (cathéters vasculaires, dialyse, nombre de pousse-seringues, etc.). Il est indispensable qu'un intervenant soit à la tête du malade, sécurise la prothèse trachéale et coordonne les opérations. Le support standard est suffisant. Dans un des essais randomisés sus-cités où un support spécifique avait été utilisé pour le retournement [37], les complications liées au changement postural étaient plus fréquentes dans le groupe DV que dans le groupe décubitus dorsal et plus fréquentes en DV chez les malades installés sur le support spécifique que sur un support standard. Les données des méta-analyses avant et après l'essai Proseva et de l'essai Proseva lui-même concernant les complications sont en faveur d'une amélioration des pratiques au cours du temps et du rôle de l'expérience acquise par le volume de DV réalisé, comme cela est bien démontré pour d'autres procédures en réanimation [53]. Néanmoins, le risque de lésions cutanées de pression est significativement plus élevé au cours de la ventilation mécanique en DV qu'en décubitus dorsal [40, 54], ce qui justifie des mesures préventives.

Les contre-indications au décubitus ventral sont résumées dans le tableau 185.2. Elles ont été utilisées dans deux essais randomisés venant de la même équipe [34, 35]. La contre-indication 7 semble être la seule contre-indication absolue, les autres étant relatives. Finalement, comme d'une façon générale en médecine, c'est la balance bénéfices (gain de survie)/risques qui guidera le clinicien.

Tableau 185.2

Contre-indications au décubitus ventral.

	Définition de la complication	Raison
1	Pression intracrânienne > 30 mmHg ou pression de perfusion cérébrale < 60 mmHg	Risque d'ischémie cérébrale
2	Hémoptysie massive nécessitant une prise en charge radiologique ou endoscopique en urgence	Priorité
3	Chirurgie trachéale (en dehors de celle nécessitée par l'abord trachéal) ou sternotomie dans les 15 derniers jours	Risque de complication au niveau du foyer opératoire
4	Trauma facial grave ou chirurgie faciale dans les 15 derniers jours	Risque de complication au niveau du foyer opératoire
5	Thrombose veineuse profonde traitée depuis moins de 2 jours	Risque d'embolie pulmonaire
6	*Pacemaker* mis en place depuis moins de 2 jours	Risque de déplacement du dispositif
7	Fracture instable d'un os long, du bassin ou du rachis, non stabilisée	Risque de complication grave (compression médullaire, hémorragie, embolie graisseuse)
8	Pression artérielle moyenne < 65 mmHg	Priorité au contrôle hémodynamique
9	Drain thoracique unique en position antérieure avec bullage persistant	Risque de pneumothorax suffocant si coudure ou compression du drain en DV

Les critères d'arrêt du DV sont aussi l'objet de discussions. Dans l'essai Proseva, le DV était stoppé soit en cas de complications, soit en cas de transfert pour examen, soit en cas d'amélioration jugée sur le rapport PaO_2/FiO_2 4 heures après la remise en décubitus dorsal (≥ 150 mmHg avec PEP ≤ 10 cmH_2O et FiO_2 ≤ 0,60), soit sur la dégradation gazométrique en DV pendant deux séances consécutives. Pour toutes ces raisons, dans l'essai Proseva, la durée moyenne par patient passée en position ventrale a été de 75 % du temps imparti au DV contre 50 % dans l'essai de Taccone *et al.* [37].

Indications du DV au cours du SDRA

Ferguson *et al.* [55] avaient considéré le DV comme une intervention ayant prouvé son efficacité au cours du SDRA et l'avaient recommandé en cas de SDRA sévère (PaO_2/FiO_2 < 100 mmHg), et ce sur la base de la méta-analyse de Sud *et al.* [39], avant la publication de l'essai Proseva. Ce dernier essai vient confirmer cette indication et fait en outre discuter d'y recourir pour des SDRA modérés et sévères. Il est intéressant de noter que la curarisation précoce et courte [56] comme la mise précoce en DV au cours du SDRA avec des critères de sévérité très proches sont les seules interventions ayant prouvé leur efficacité dans cette sous-population de malades [57], la troisième intervention bénéfique étant la réduction du VT. La raison en est probablement en partie la sélection des patients inclus. Il existe donc un créneau initial au cours du SDRA avec critères de sévérité au cours duquel l'usage de faibles VT (6 mL/kg de poids prédit par la taille étant une excellente base de départ), associé à une curarisation et au DV, permet d'avoir un impact significatif sur la mortalité.

Conclusion

La mise en DV au cours de la ventilation mécanique au cours du SDRA est efficace pour réduire la mortalité au cours du SDRA modéré à sévère dans les équipes rompues à cette procédure depuis de nombreuses années par une pratique régulière. La formation des équipes de réanimation est donc indispensable pour acquérir cette expérience.

Références

[1] Dreyfuss D., Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:294–323.

[2] Montgomery A.B., Stager M.A., Carrico C.J., et al. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132:485–489.

[3] ARDSnet. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342:1301–1308.

[4] Mancini M., Zavala E., Mancebo J., et al. Mechanisms of pulmonary gas exchange improvement during a protective ventilatory strategy in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1448–1453.

[5] Albert R.K., Leasa D., Sanderson M., et al. The prone position improves arterial oxygenation and reduces shunt in oleic-acid-induced acute lung injury. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:628–633.

[6] Blanch L., Mancebo J., Perez M., et al. Short-term effects of prone position in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1997;23:1033–1039.

[7] Glenny R.W., Lamm W.J., Albert R.K., et al. Gravity is a minor determinant of pulmonary blood flow distribution. *J Appl Physiol (1985).* 1991;71:620–629.

[8] Gattinoni L., Pelosi P., Vitale G., et al. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology.* 1991;74:15–23.

[9] Richter T., Bellani G., Scott Harris R., et al. Effect of prone position on regional shunt, aeration, and perfusion in experimental acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:480–487.

[10] Mure M., Domino K.B., Lindahl S.G., et al. Regional ventilation-perfusion distribution is more uniform in the prone position. *J Appl Physiol (1985).* 2000;88:1076–1083.

[11] Richard J.C., Bregeon F., Costes N., et al. Effects of prone position and positive end-expiratory pressure on lung perfusion and ventilation. *Crit Care Med.* 2008;36:2373–2380.

[12] Walther S.M., Domino K.B., Glenny R.W., et al. Pulmonary blood flow distribution in sheep: effects of anesthesia, mechanical ventilation, and change in posture. *Anesthesiology.* 1997;87:335–342.

[13] Wrigge H., Zinserling J., Neumann P., et al. Spontaneous breathing improves lung aeration in oleic acid-induced lung injury. *Anesthesiology.* 2003;99:376–384.

[14] Yoshida T., Torsani V., Gomes S., et al. Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:1420–1427.

[15] Guldner A., Braune A., Carvalho N., et al. Higher levels of spontaneous breathing induce lung recruitment and reduce global stress/strain in experimental lung injury. *Anesthesiology.* 2014;120:673–682.

[16] Guérin C., Badet M., Rosselli S., et al. Effects of prone position on alveolar recruitment and oxygenation in acute lung injury. *Intensive Care Med.* 1999;25:1222–1230.

[17] Mentzelopoulos S.D., Roussos C., Zakynthinos S.G. Prone position reduces lung stress and strain in severe acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J.* 2005;25:534–544.

[18] Pelosi P., Tubiolo D., Mascheroni D., et al. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:387–393.

[19] Pelosi P., Bottino N., Chiumello D., et al. Sigh in supine and prone position during acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:521–527.

[20] Slutsky A., Ranieri M. Ventilator-induced lung injury. *New Engl J Med.* 2013;369:2126–2136.

[21] Webb H.H., Tierney D.F. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1974;110:556–565.

[22] Dreyfuss D., Soler P., Basset G., et al. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137:1159–1164.

[23] Broccard A., Shapiro R.S., Schmitz L.L., et al. Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs. *Crit Care Med.* 2000;28:295–303.

[24] Papazian L., Gainnier M., Marin V., et al. Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2005;33:2162–2171.
[25] Cornejo R.A., Diaz J.C., Tobar E.A., et al. Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:440–448.
[26] Galiatsou E., Kostanti E., Svarna E., et al. Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:187–197.
[27] Chiumello D., Carlesso E., Cadringher P., et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:346–355.
[28] Protti A., Cressoni M., Santini A., et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any safe threshold? *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1354–1362.
[29] Protti A., Andreis D.T., Monti M., et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any difference between statics and dynamics? *Crit Care Med.* 2013;41:1046–1055.
[30] Putensen C., Theuerkauf N., Zinserling J., et al. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med.* 2009;151:566–576.
[31] Park M.S., He Q., Edwards M.G., et al. Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 modulates regional effects of injurious mechanical ventilation in rodent lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:72–81.
[32] Vieillard-Baron A., Charron C., Caille V., et al. Prone positioning unloads the right ventricle in severe acute respiratory distress syndrome. *Chest.* 2007;132:1440–1446.
[33] Jozwiak M., Teboul J.L., Anguel N., et al. Beneficial hemodynamic effects of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:1428–1433.
[34] Guérin C., Reignier J., Richard J.C., et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:2159–2168.
[35] Guérin C., Gaillard S., Lemasson S., et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:2379–2387.
[36] Gattinoni L., Tognoni G., Pesenti A., et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001;345:568–573.
[37] Taccone P., Pesenti A., Latini R., et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302:1977–1984.
[38] Mancebo J., Fernandez R., Blanch L., et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1233–1239.
[39] Sud S., Friedrich J.O., Taccone P., et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2010;36:585–599.
[40] Sud S., Friedrich J.O., Adhikari N.K., et al. Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2014;186:E381–E390.
[41] Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., et al. The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:818–824.
[42] Villar J., Perez-Mendez L., Lopez J., et al. An early PEEP/FiO_2 trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:795–804.
[43] Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., et al. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition. *JAMA.* 2012;307:E1–E8.
[44] Hernu R., Wallet F., Thiolliere F., et al. An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. *Intensive Care Med.* 2013;39:2161–2170.
[45] Villar J., Perez-Mendez L., Blanco J., et al. A universal definition of ARDS: the PaO_2/FiO_2 ratio under a standard ventilatory setting : a prospective, multicenter validation study. *Intensive Care Med.* 2013;39:583–592.
[46] Villar J., Fernandez R.L., Ambros A., et al. A clinical classification of the acute respiratory distress syndrome for predicting outcome and guiding medical therapy. *Crit Care Med.* 2014;43:346–353.
[47] Brun-Buisson C., Minelli C., Bertolini G., et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med.* 2004;30:51–61.
[48] Gattinoni L., Vagginelli F., Carlesso E., et al. Decrease in $PaCO_2$ with prone position is predictive of improved outcome in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2003;31:2727–2733.

[49] Lemasson S., Ayzac L., Girard R., et al. Does gas exchange response to prone position predict mortality in hypoxemic acute respiratory failure? *Intensive Care Med.* 2006;32:1987–1993.
[50] Albert R.K., Keniston A., Baboi L., et al. Prone position-induced improvement in gas exchange does not predict improved survival in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:494–496.
[51] Beitler J.R., Shaefi S., Montesi S.B., et al. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2014;40:332–341.
[52] Terragni P.P., Rosboch G., Tealdi A., et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:160–166.
[53] Kahn J.M., Goss C.H., Heagerty P.J., et al. Hospital volume and the outcomes of mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2006;355:41–50.
[54] Girard R., Baboi L., Ayzac L., et al. The impact of patient positioning on pressure ulcers in patients with severe ARDS. Results from a multicentre randomised controlled trial on prone positioning. *Intensive Care Med.* 2014;40:397–403.
[55] Ferguson N.D., Fan E., Camporota L., et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012;38:1573–1582.
[56] Papazian L., Forel J.M., Gacouin A., et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363:1107–1116.
[57] Tonelli A.R., Zein J., Adams J., et al. Effects of interventions on survival in acute respiratory distress syndrome: an umbrella review of 159 published randomized trials and 29 meta-analyses. *Intensive Care Med.* 2014;40:769–787.

CHAPITRE 186

Gestion des fluides au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë

F. Schortgen

La principale complication du remplissage vasculaire est l'apparition ou l'aggravation d'un œdème pulmonaire [1]. Ce risque est majoré en présence d'une augmentation de la perméabilité endothéliale pulmonaire qui est présente au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [2]. À cette augmentation de la filtration s'associe une diminution de la capacité de résorption de l'œdème alvéolaire [3]. Les interactions entre remplissage vasculaire et SDRA sont donc nombreuses. Dès la description de ce syndrome, une balance hydrique excessivement positive a été suggérée comme pouvant participer à la genèse de l'hypoxémie réfractaire [4]. L'indication du remplissage vasculaire est fréquente au cours du SDRA en raison d'une inflammation systémique et d'une hypovolémie souvent présentes, mais aussi du fait des conséquences de la ventilation mécanique sur la diminution du retour veineux [5]. Le recours éventuel à une oxygénation extracorporelle expose également ces patients à des volumes importants de remplissage [6]. Une bonne gestion des fluides au cours du SDRA inclut la prévention de l'augmentation de la filtration transendothéliale, ainsi que la facilitation de la résorption des fluides accumulés dans le secteur extravasculaire pulmonaire. Cette gestion est basée sur les principes physiopathologiques régissant la formation et la résorption de l'œdème pulmonaire en contexte inflammatoire.

Mécanismes de formation et de résolution de l'œdème pulmonaire

Au cours du SDRA, l'œdème pulmonaire est qualifié d'inflammatoire par opposition à l'œdème d'origine cardiogénique [3]. Cela sous-entend que le déterminant de l'œdème pulmonaire n'est pas une augmentation de la pression hydrostatique intracapillaire, mais une augmentation de la perméabilité de la paroi alvéolocapillaire. L'œdème pulmonaire inflammatoire est donc souvent qualifié d'œdème à pression basse. Il s'agit d'une schématisation ambiguë à plusieurs titres. Le clinicien ne doit, en effet, pas considérer qu'une pression hydrostatique intracapillaire basse protège le patient du risque d'une majoration de l'œdème pulmonaire au cours du remplissage. Cette dichotomisation entre SDRA et œdème cardiogénique, basée sur le niveau de la pression hydrostatique, ne correspond pas à la réalité clinique. En pratique, il est impossible de mesurer la pression hydrostatique qui règne dans les capillaires pulmonaires. Seule la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) est mesurable en routine grâce au cathétérisme artériel pulmonaire. La pression des capillaires pulmonaires, situés en amont de l'oreillette gauche, est toujours supérieure à la PAPO. La différence entre pression capillaire et PAPO est souvent importante au cours du SDRA car les résistances veineuses (postcapillaires) pulmonaires peuvent être très élevées [7, 8]. Ceci signifie que la pression intracapillaire peut donc être élevée en présence d'une PAPO basse.

La loi de Starling permet d'approcher grossièrement les déterminants de la filtration à travers la paroi capillaire :

$$Jv = Kf\left[(P_c - P_i) - \sigma(\Pi_c - \Pi_i)\right]$$ **(équation)**

Jv : flux transcapillaire par unité de temps
Kf : coefficient de filtration incluant la perméabilité hydraulique et la surface d'échanges
σ : coefficient de réflexion aux macromolécules
P_c : pression hydrostatique intracapillaire
P_i : pression hydrostatique interstitielle
Π_c : pression oncotique intracapillaire
Π_i : pression oncotique interstitielle

Les fluides ayant filtré dans l'interstitium sont évacués par le système lymphatique pulmonaire et pleural. La présence du glycocalyx sur la surface endothéliale empêche probablement la réabsorption des fluides de l'interstitium vers la lumière capillaire, comme Starling l'avait initialement suggéré [9]. L'augmentation importante du débit lymphatique est donc le principal mécanisme de protection contre l'inondation alvéolaire [10]. Les fluides alvéolaires sont eux réabsorbés vers l'interstitium grâce à un système de transport épithélial actif de sodium, puis ils sont évacués par le système lymphatique.

Au cours du SDRA, l'augmentation de la perméabilité se traduit par une augmentation de la conductance hydraulique et une baisse du coefficient de réflexion aux macromolécules qui tend vers zéro. Ainsi, le gradient de pression oncotique ne peut plus servir de frein à la filtration qui devient alors linéairement dépendante de la pression hydrostatique [2]. Chez des animaux sains, la pression auriculaire gauche pour laquelle les mécanismes de drainage de l'eau pulmonaire extravasculaire sont pris en défaut et à partir de laquelle l'œdème alvéolaire apparaît a été mesurée aux alentours de 24 mmHg. Ce seuil est abaissé à 11 mmHg lorsque le gradient de pression oncotique ne joue plus son rôle de frein, ce qui est le cas au cours du SDRA [11]. L'augmentation de la perméabilité endothéliale aboutit à une fuite massive des protéines plasmatiques vers l'interstitium entrainant une baisse importante de la pression oncotique qui est rapportée aux alentours de 15 mmHg [12]. En pratique, cela se traduit par le fait que, même si la pression hydrostatique est basse, son augmentation majorera la filtration. La plupart des études cliniques rapportent des niveaux de PAPO bien au-delà de cette PAPO critique de 11 mmHg chez la majorité des patients avec un SDRA [13, 14]. Selon les déterminants de la loi de Starling (équation), même en l'absence d'augmentation de la pression hydrostatique intracapillaire, la filtration peut, en théorie, être majorée par une expansion volémique. L'augmentation du débit cardiaque favorise la reperfusion de capillaires exclus de la circulation et augmente ainsi la surface d'échange.

Le risque d'accumulation d'eau pulmonaire extravasculaire est majoré par la destruction de l'épithélium alvéolaire. Le système de réabsorption des fluides alvéolaires n'est plus effectif au cours du SDRA [3]. De plus, la présence de protéines dans ce liquide inflammatoire participe au ralentissement de la résorption de l'œdème [15].

Modulation de la pression hydrostatique intracapillaire

Une diminution de la pression hydrostatique intracapillaire peut être obtenue par la diminution de la volémie, par une baisse des résistances veineuses pulmonaires et par une augmentation des résistances artérielles pulmonaires. Une stratégie de restriction des apports liquidiens associée à l'utilisation de diurétiques permet d'abaisser la volémie. La modulation des résistances vasculaires pulmonaires est possible grâce à l'utilisation d'agents pharmacologiques agissant sur les résistances artérielles et/ou veineuses. Enfin, les pressions intra-alvéolaires induites par la ventilation mécanique sont des éléments qui peuvent modifier les résistances des capillaires intra-alvéolaires.

Gestion de la balance hydrique

Toute mesure visant à diminuer l'œdème pulmonaire est justifiée par les mécanismes physiopathologiques décrits ci-dessus. La constatation d'un œdème pulmonaire important à l'autopsie de patients décédés de pneumonie a, dès les années 1950, fait suggérer qu'une réduction des apports liquidiens pourrait être une mesure préventive efficace. Par la suite, plusieurs études d'observation ont mis en évidence une association forte entre la mortalité des patients ventilés pour une détresse respiratoire aiguë d'origine non cardiogénique et la positivité du bilan hydrique et/ou le niveau des pressions de remplissage [16–19]. Malgré un ajustement sur les scores prédictifs de mortalité, le schéma de ces études pose la question d'une gravité supérieure des patients nécessitant un remplissage plus abondant. Une étude prospective

randomisée, n'incluant cependant que 89 patients, a comparé une stratégie de remplissage restrictive, basée sur la mesure de l'eau pulmonaire extravasculaire, à une stratégie libérale d'expansion volémique [20]. Si la mortalité n'était pas différente entre les deux groupes, la durée de ventilation était significativement réduite dans le groupe restreint en apports liquidiens. L'impact clinique d'une stratégie visant à réduire la balance hydrique des patients atteints de SDRA a été étudié dans un large essai randomisé multicentrique (étude « FACTT »). La restriction des fluides était basée sur un algorithme précis visant à évaluer la stabilité hémodynamique du patient et ses pressions de remplissage. En cas de stabilité, la restriction des fluides était associée à la prescription de diurétiques. Une telle stratégie permettait une différence très significative sur la balance hydrique des patients au 7e jour d'environ 7 litres. L'évolution des paramètres respiratoires était significativement meilleure chez les patients les moins remplis : pressions expiratoire et de plateau plus basses, meilleurs index d'oxygénation. La mortalité n'était pas différente entre les deux stratégies ; cependant, la durée de ventilation était à nouveau significativement réduite par la restriction des fluides. Ces résultats renforcent donc les données physiopathologiques plaidant pour une limitation des apports liquidiens en présence d'une augmentation de la perméabilité pulmonaire.

En pratique clinique, il n'est cependant pas simple d'adopter une telle stratégie de restriction des fluides. À sa phase initiale, le SDRA est le plus souvent associé à une insuffisance circulatoire aiguë. La gestion du remplissage doit donc être adaptée à l'état hémodynamique du patient et être évolutive au cours de sa prise en charge. L'indication du remplissage ne doit pas être remise en cause lorsqu'il s'agit de réanimer un patient souffrant d'hypovolémie manifeste dont le pronostic vital est en jeu. Dans une telle situation, les risques pulmonaires inhérents au remplissage sont dépassés par ses bénéfices. Même dans cette phase d'instabilité sévère, les séquences de remplissage devraient être titrées à leur juste minimum. En dehors d'une perte liquidienne active manifeste guidant le volume de remplissage à administrer, des bolus de 250 mL peuvent être utilisés et répétés en fonction de la réponse clinique. Une fois la phase aiguë passée, alors que le bénéfice de la poursuite du remplissage devient moins évident, une stratégie restrictive peut être proposée. Il n'existe pas de données claires dans la littérature permettant de déterminer ce passage de la phase aiguë à une phase d'optimisation puis de stabilisation hémodynamique [21]. Chez des patients en choc septique associé à un SDRA, une étude montre de façon intéressante qu'un remplissage insuffisant à la phase aiguë définie par les six premières heures de prise en charge et/ou excessif par la suite (première semaine) est associé à un moins bon pronostic [22]. Dans l'étude FACTT, du fait de la randomisation, les patients étaient inclus à la 48e heure d'évolution de leur SDRA [12]. La stratégie de restriction des fluides était donc débutée après la phase aiguë, alors que les patients avaient, en moyenne, un bilan hydrique positif de 2 litres. L'apparition d'une insuffisance rénale est un risque à appréhender au cours de la restriction des fluides, car elle pourrait entraver la perfusion rénale si elle est appliquée chez un patient insuffisamment stabilisé. Ce risque avait, en effet, été rapporté dans la première étude randomisée utilisant la mesure de l'eau pulmonaire extravasculaire pour guider le remplissage [20], les chiffres d'urée et de créatinine étant significativement plus élevés dans le groupe restreint en fluide sans pour autant aggraver le pronostic vital de ces patients. L'étude FACTT n'a pas confirmé ce risque. Paradoxalement, elle montre un recours plus fréquent à une technique d'épuration extrarénale chez les patients recevant le plus de remplissage [12]. La congestion rénale est un facteur reconnu d'insuffisance rénale aiguë liée à l'insuffisance cardiaque. Son rôle potentiel dans l'apparition d'une défaillance rénale au cours du sepsis a récemment été évoqué et pourrait expliquer en partie le résultat paradoxal de l'étude FACTT [23]. Le pronostic des patients inclus dans l'étude FACTT et développant une insuffisance rénale montre que la stratégie de restriction des fluides était associée à une augmentation significative de leur survie [24]. Ce résultat confirme le rôle délétère d'un bilan hydrique excessivement positif en présence d'une défaillance rénale aiguë, retrouvé dans d'autres études [25].

Lors de la phase d'optimisation hémodynamique, l'indication du remplissage et son volume devraient être guidés par des critères hémodynamiques objectifs. L'utilisation d'un cathéter artériel pulmonaire n'a pas montré de bénéfice sur l'évolution de la fonction respiratoire ni sur la survie des patients avec SDRA [26]. Dans l'étude FACTT, deux types de monitorage des pressions de remplissage ont été comparés : mesure de la pression veineuse centrale ou de la PAPO [14]. Ces deux méthodes se sont avérées équivalentes en termes de pronostics respiratoire et vital. L'utilisation de critères dynamiques prédictifs d'une réponse au remplissage sur l'augmentation du débit cardiaque semble plus pertinente, mais elle n'a jamais été testée dans un essai randomisé large. Parmi les critères de réponse au remplissage disponibles en pratique clinique, certains s'avèrent moins performants chez les patients ventilés pour un SDRA [27]. La baisse de la compliance thoracopulmonaire, l'utilisation de petits volumes courants et la présence d'un cœur pulmonaire aigu font que la variation de la pression pulsée prédit moins bien la réponse au remplissage avec plus de faux négatifs. Chez les patients ventilés pour un SDRA, des tests de lever de jambes passif ou d'occlusion télé-expiratoire peuvent être utilisés [27]. La mesure de la quantité d'œdème pulmonaire pourrait faciliter la gestion de la balance hydrique. Les techniques de thermodilution permettent une mesure de l'eau pulmonaire extravasculaire en pratique clinique. Bien qu'ayant de nombreuses limites, ces

techniques permettent d'estimer de manière relativement fiable la sévérité de l'œdème pulmonaire au cours du SDRA [28]. L'intérêt de cette mesure pour la prise en charge des patients avec un SDRA a été testé dans une seule étude randomisée incluant une cinquante de patients avec un SDRA [20]. La mesure de l'eau pulmonaire extravasculaire permettait de restreindre les apports liquidiens et ainsi la durée de ventilation ; ces résultats prometteurs datant de plus de 20 ans nécessitent d'être confirmés par un nouvel essai plus large. Plus récemment, il a été proposé d'approcher la quantification de l'œdème pulmonaire au moyen de techniques d'ultrasons moins invasives [29]. La performance de ces techniques pour la prise en charge thérapeutique des patients reste à évaluer.

Lors de la phase de guérison et du sevrage de la ventilation mécanique, bien que non spécifique aux patients ventilés pour un SDRA, l'impact bénéfique de la négativation du bilan hydrique est bien documenté [30]. L'obtention d'un bilan hydrique fortement négatif passe par l'utilisation de diurétiques [31]. Une telle stratégie permet de réduire la durée du sevrage en améliorant la fonction cardiaque et pulmonaire. Elle semble également réduire le risque d'infection pulmonaire majoré par la présence d'un œdème alvéolaire [32].

Modulation des résistances pulmonaires

Plusieurs agents vasodilatateurs pulmonaires ont été testés afin de déterminer leur capacité à diminuer la pression hydrostatique capillaire. Les dérivés nitrés et les prostaglandines induisent bien une baisse de la pression, cependant ils majorent l'hypoxémie du fait de la modification des rapports ventilation/perfusion [33]. Le monoxyde d'azote (NO) est l'agent le plus étudié. C'est un vasodilatateur veineux pulmonaire et, à ce titre, il permet d'abaisser la pression capillaire [34]. Les essais cliniques sont cependant décevants. Malgré l'amélioration de l'oxygénation, aucun bénéfice sur le pronostic des patients n'a pu être mis en évidence et l'utilisation du NO induit significativement plus d'insuffisances rénales aiguës [35].

Impact du type de soluté utilisé pour l'expansion volémique sur la fonction pulmonaire

Effet oncotique des solutés de remplissage

La manipulation de la pression oncotique plasmatique a donné lieu à de nombreux travaux expérimentaux et cliniques dans le but de limiter l'œdème pulmonaire. L'absence de pouvoir oncotique des solutions cristalloïdes est la principale caractéristique qui les différencie des colloïdes. L'utilisation d'une solution colloïdale serait donc plus à même de prévenir l'aggravation de la fonction respiratoire au cours du remplissage. L'augmentation de la pression oncotique pourrait même participer à la réabsorption de l'œdème pulmonaire par la mobilisation des fluides interstitiels vers la lumière capillaire. Ce mécanisme est remis en cause par certains auteurs qui proposent une révision de la loi de Starling [9]. La mobilisation des fluides interstitiels vers la lumière capillaire serait, en effet, impossible du fait de la présence du glycocalyx. L'espace situé entre le glycocalyx et les cellules endothéliales, au plus proche de l'interstitium, étant dépourvu de protéines, la pression oncotique y est basse et ne permet pas de générer un gradient oncotique [9]. Il faut également rappeler que, si les colloïdes ont un pouvoir oncotique, ils augmentent parallèlement les pressions de remplissage. Une réduction de la filtration ne sera obtenue que si l'augmentation de la pression oncotique est supérieure à celle de la pression hydrostatique, ce qui n'est pas toujours rapporté [36, 37]. Dans le cas inverse, les colloïdes augmentent l'œdème pulmonaire et altèrent les échanges gazeux [38]. De plus, le pouvoir oncotique des colloïdes dépend de leur capacité à rester dans le secteur vasculaire. Cette capacité est nettement diminuée au cours des états inflammatoires avec une fuite accrue des macromolécules vers l'interstitium. Au niveau pulmonaire, l'augmentation de perméabilité peut être estimée par la mesure de la concentration en protéines dans le liquide alvéolaire [3]. Chez des patients ventilés pour un SDRA, la concentration en protéine du liquide alvéolaire est proche de celle du plasma, confirmant une fuite capillaire massive des macromolécules [39]. En présence d'une augmentation de la perméabilité capillaire, la pression oncotique ne semble plus être un déterminant de la filtration [2, 40]. La perfusion de macromolécules n'est ainsi pas plus efficace que la perfusion de cristalloïdes pour la préservation de la fonction respiratoire et la formation d'eau pulmonaire extravasculaire [41]. Le risque de dégradation de la fonction respiratoire, évalué par l'acquisition des critères de SDRA au cours du remplissage vasculaire, ne semble pas réduit par l'utilisation de solutés hyperoncotiques [42]. Quels que soient les solutés utilisés, les volumes de remplissages ont, eux, un impact majeur sur la dégradation respiratoire [42].

Même s'ils ne sont pas spécifiquement réalisés chez des patients avec un SDRA, les grands essais randomisés récents sur le remplissage comparant les colloïdes aux cristalloïdes apportent quelques éléments de réponse sur l'intérêt de l'utilisation d'un soluté ayant un pouvoir oncotique sur la durée de ventilation et l'évolution de la fonction respiratoire. Dans l'étude « SAFE » comparant l'albumine à 4 % à un cristalloïde isotonique, les durées de ventilation étaient identiques dans les deux bras, y compris chez les patients les plus hypoalbuminémiques à l'inclusion [43, 44]. De plus, l'albumine n'avait pas d'impact sur la survie des 130 patients souffrant de SDRA à l'inclusion [44]. Dans le sous-groupe des patients remplis pour un sepsis, l'évolution du score SOFA respiratoire était également identique avec les deux solutés de remplissage [45]. Dans les essais utilisant un hydroxyéthylamidon comparé aux cristalloïdes, deux d'entre eux montrent que ces colloïdes ne préviennent pas non plus l'apparition d'une défaillance respiratoire et ne réduisent pas la durée de ventilation [46, 47]. Un essai retrouve même une durée de ventilation supérieure dans le groupe hydroxyéthylamidon [48]. Seul l'essai « CRISRAL », comparant en ouvert tous types de colloïdes à tous types de cristalloïdes, retrouve un nombre de jours vivant sans ventilation significativement plus élevé dans le groupe colloïdes [49]. L'évolution des paramètres respiratoires n'étant pas rapportée, hormis un score radiologique à H72 à zéro dans les deux bras de l'essai, il est difficile d'expliquer la raison précise de cet effet bénéfique.

Certaines études physiologiques évaluant l'intérêt de la modulation de la pression oncotique sur l'œdème pulmonaire ont été réalisées avec de l'albumine hyperoncotique associée à un diurétique afin de limiter l'augmentation des pressions de remplissage. Les essais cliniques les plus anciens ont été réalisés avec des traceurs marqués permettant d'évaluer la filtration transendothéliale. Chez des patients avec un SDRA, les perfusions d'albumine associées à des diurétiques ne diminuent pas la filtration ; elles ne l'augmentent pas non plus [50]. Un seul essai randomisé a comparé un traitement associant albumine et furosémide au furosémide seul durant 3 jours chez 40 patients ventilés pour un SDRA [51]. La balance hydrique des patients traités par albumine et furosémide était significativement plus négative (− 4 litres) que celle du groupe furosémide seul, ce qui était associé à une augmentation plus significative du rapport PaO_2/FiO_2 de 50 mmHg. Le nombre limité de patients ne permet pas d'apporter de conclusion définitive sur la pertinence clinique d'un tel traitement.

Solutés de remplissage et inflammation pulmonaire

En dehors de son pouvoir oncotique, l'albumine possède des propriétés anti-inflammatoires [52]. Au niveau pulmonaire, l'albumine a une action antioxydante et diminue l'activation des polynucléaires [53, 54]. En diminuant l'adhésion des polynucléaires à l'endothélium et en préservant l'intégrité du glycocalyx, elle diminuerait la filtration transendothéliale [55]. Ces effets potentiellement favorables ont justifié la réalisation de deux essais randomisés au cours du sepsis. Après une phase initiale de réanimation incluant un remplissage vasculaire, les patients étaient inclus pour recevoir soit de l'albumine hyperoncotique, dans le but de corriger l'hypoalbuminémie, soit un volume équivalent de cristalloïdes. Ces deux essais, incluant l'un 800 patients en choc septique, l'autre 1 800 patients avec un sepsis sévère ou un choc septique, n'ont pas retrouvé de bénéfice sur la survie et la durée de ventilation [56, 57].

Les solutés salés hypertoniques sont également décrits comme pouvant moduler l'inflammation [58]. De nombreuses études expérimentales retrouvent un bénéfice sur l'inflammation pulmonaire. L'hypertonicité diminue le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles en modulant l'expression des molécules d'adhésions [59–61]. Ils ont également une activité favorable sur la fonction endothéliale par effet osmotique et diminution de l'œdème cellulaire. Ils pourraient ainsi limiter la fuite capillaire [62]. Les solutés hypertoniques diminuent l'inflammation pulmonaire dans différents modèles animaux de réanimation des états de choc [63–65]. Chez des patients septiques, l'hypertonicité semble moduler l'expression de gènes impliqués dans l'activation des polynucléaires [66]. Ces propriétés anti-inflammatoires associées à un volume nécessaire moindre pourraient leur conférer des effets bénéfiques cliniques. Les essais réalisés chez les polytraumatisés sont cependant décevants. Aucun ne montre un bénéfice clair des solutés hypertoniques, comparés aux solutés isotoniques [67]. Dans l'un d'entre eux, le risque de SDRA était cependant réduit [68].

Les patients ventilés pour un SDRA sont exposés aux risques pulmonaires des transfusions de produits sanguins. L'augmentation importante des pressions de remplissage lors des transfusions est une cause fréquente d'aggravation des échanges gazeux [69, 70]. Les transfusions peuvent également induire des lésions inflammatoires pulmonaires (*Transfusion related acute lung injury* [TRALI]) [71]. Une stratégie de restriction des transfusions de globules rouges peut être appliquée chez les patients en choc septique et devrait l'être chez les patients atteints de SDRA [72].

Autres manœuvres thérapeutiques pouvant influencer l'évolution de l'œdème pulmonaire

Réglages de la ventilation mécanique

La ventilation en pression positive augmente la pression pleurale. Cette augmentation de pression transmise à l'oreillette droite est susceptible de diminuer le retour veineux. L'augmentation des volumes pulmonaires induit une élévation des résistances des capillaires alvéolaires et une baisse des résistances des capillaires extra-alvéolaires. La relation entre résistances globales et volume pulmonaire correspond donc à une courbe en U, les résistances étant minimales lorsque le volume pulmonaire est à sa capacité résiduelle fonctionnelle [5]. La ventilation mécanique peut induire des lésions inflammatoires pulmonaires endothéliales et épithéliales participant à l'augmentation de la perméabilité [73]. La prévention de la surdistension pulmonaire et un recrutement alvéolaire suffisant par des réglages adaptés, pression expiratoire et volume courant, sont des points importants pour limiter l'aggravation de l'œdème pulmonaire. Une ventilation dite protectrice permet de prévenir l'induction de nouvelles lésions inflammatoires, limite l'augmentation des résistances capillaires et induit moins d'instabilité hémodynamique nécessitant un remplissage vasculaire.

Modulation des mécanismes de résorption de l'œdème pulmonaire

Les deux mécanismes qui permettent d'améliorer la résorption de l'œdème pulmonaire sont la stimulation du transport actif de sodium au niveau de l'épithélium alvéolaire et l'augmentation du débit lymphatique. Le transport actif (Na/K-ATPase) du sodium de la lumière alvéolaire vers l'interstitium se fait par les protéines membranaires ENaC des pneumocytes de type II. L'eau serait alors réabsorbée passivement au niveau des aquaporines. La présence de protéines dans le liquide alvéolaire ralentit la résorption de l'œdème [15, 74]. En présence d'une fuite capillaire importante, un remplissage par colloïdes pourrait, en théorie, majorer la présence des macromolécules dans le liquide alvéolaire et ralentir sa résorption. Ceci n'a jamais été clairement démontré en clinique. Les agonistes endogènes et exogènes de l'AMP cyclique augmentent l'expression membranaire des transporteurs de sodium. À ce titre, l'administration de β-2 mimétiques est apparue comme une thérapeutique possible. L'administration intraveineuse de salbutamol au cours du SDRA, non seulement n'améliore pas la fonction respiratoire, mais engendre plus d'effets secondaires et une surmortalité [75].

Les fluides et les macromolécules interstitiels retournent vers la circulation sanguine *via* le système lymphatique. Ce drainage étant passif, il peut être entravé par une baisse de la pression motrice lorsque la pression veineuse centrale est élevée à l'abouchement du canal thoracique dans la veine cave supérieure [76, 77]. En plus d'augmenter la pression de filtration, une surcharge volémique peut donc majorer un œdème pulmonaire en en diminuant sa résorption. Les effets de la ventilation en pression positive sur le débit lymphatique ont été étudiés avec et sans PEP. La ventilation en pression positive intermittente peut favoriser le drainage lymphatique par un effet de pompe [78]. En plus d'augmenter la pression veineuse centrale qui diminue la pression motrice lymphatique, une pression alvéolaire excessive pourrait collaber les vaisseaux lymphatiques et ralentir leur drainage. La PEP a été décrite comme diminuant le débit lymphatique [78]. À un niveau de 10 cmH_2O, elle semble cependant capable d'augmenter le flux intraluminal par une compression modérée des vaisseaux lymphatiques [79].

Conclusion

La pression hydrostatique est le principal déterminant de la filtration transendothéliale pulmonaire au cours du SDRA. À ce titre, une stratégie de restriction des fluides lors de la phase de stabilisation hémodynamique et l'utilisation de diurétiques pour négativer la balance hydrique lors du sevrage de la ventilation peuvent être recommandées. Les propriétés anti-inflammatoires et oncotiques des colloïdes n'ont pas d'impact clinique démontré sur l'évolution de la fonction respiratoire. Les colloïdes synthétiques ont une toxicité extrapulmonaire qui justifie de ne plus les utiliser chez les patients de réanimation [80, 81]. Les essais sur l'albumine au cours du sepsis ne retrouvent pas de bénéfice sur l'évolution de la fonction respiratoire. Son utilisation au cours du SDRA n'est donc pas justifiée. À ce jour, aucun agent pharmacologique visant à moduler les résistances pulmonaires ou les mécanismes de résorption de l'œdème n'a démontré son efficacité et ils induisent plus d'effets secondaires.

Références

[1] Aman J., Groeneveld A.B., van Nieuw Amerongen G.P. Predictors of pulmonary edema formation during fluid loading in the critically ill with presumed hypovolemia. *Crit Care Med.* 2012;40:793–799.

[2] Staub N.C. Pulmonary edema: physiologic approaches to management. *Chest.* 1978;74:559–564.

[3] Ware L.B., Matthay M.A. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2005;353:2788–2796.

[4] Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967;2:319–323.

[5] Mercat A., Teboul J.L. Conséquence hémodynamique de la ventilation mécanique. In: Brochard L., Mercat A., Richard J.C.M., eds. *Ventilation artificielle de la physiologie à la pratique.* Paris: Elsevier; 2006.

[6] Schmidt M., Bailey M., Kelly J., et al. Impact of fluid balance on outcome of adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 2014;40:1256–1266.

[7] Teboul J.L., Andrivet P., Ansquer M., et al. Bedside evaluation of the resistance of large and medium pulmonary veins in various lung diseases. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 1992;72:998–1003.

[8] Her C., Mandy S., Bairamian M. Increased pulmonary venous resistance contributes to increased pulmonary artery diastolic-pulmonary wedge pressure gradient in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 2005;102:574–580.

[9] Woodcock T.E., Woodcock T.M. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 2012;108:384–394.

[10] Erdmann 3rd A.J., Vaughan Jr. T.R., Brigham K.L., et al. Effect of increased vascular pressure on lung fluid balance in unanesthetized sheep. *Circ Res.* 1975;37:271–284.

[11] Guyton A., Lindsey A. Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Circ Res.* 1959;7:649–657.

[12] Wiedemann H.P., Wheeler A.P., Bernard G.R., et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354:2564–2575.

[13] Boussat S., Jacques T., Levy B., et al. Intravascular volume monitoring and extravascular lung water in septic patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med.* 2002;28:712–718.

[14] Wheeler A.P., Bernard G.R., Thompson B.T., et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354:2213–2224.

[15] Havill A.M., Gee M.H. Resolution of increased permeability pulmonary edema in rats. *Am J Pathol.* 1987;127:441–446.

[16] Humphrey H., Hall J., Sznajder I., et al. Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. *Chest.* 1990;97:1176–1180.

[17] Schuller D., Mitchell J.P., Calandrino F.S., et al. Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest.* 1991;100:1068–1075.

[18] Simmons R.S., Berdine G.G., Seidenfeld J.J., et al. Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:924–929.

[19] Sakr Y., Vincent J.L., Reinhart K., et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest.* 2005;128:3098–3108.

[20] Mitchell J.P., Schuller D., Calandrino F.S., et al. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:990–998.

[21] Vincent J.L., De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013;369:1726–1734.

[22] Murphy C.V., Schramm G.E., Doherty J.A., et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest.* 2009;24:24.

[23] Legrand M., Dupuis C., Simon C., et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care.* 2013;17:R278.

[24] Grams M.E., Estrella M.M., Coresh J., et al. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:966–973.

[25] Bouchard J., Soroko S.B., Chertow G.M., et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009;76:422–427.

[26] Richard C., Warszawski J., Anguel N., et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2713–2720.
[27] Teboul J.L., Monnet X. Pulse pressure variation and ARDS. *Minerva Anestesiol.* 2013;79:398–407.
[28] Sakka S.G. Extravascular lung water in ARDS patients. *Minerva Anestesiol.* 2013;79:274–284.
[29] Lichtenstein D.A. Lung ultrasound in the critically ill. *Annals of intensive care.* 2014;4:1.
[30] Upadya A., Tilluckdharry L., Muralidharan V., et al. Fluid balance and weaning outcomes. *Intensive Care Med.* 2005;31:1643–1647.
[31] Mekontso Dessap A., Roche-Campo F., Kouatchet A., et al. Natriuretic peptide-driven fluid management during ventilator weaning: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:1256–1263.
[32] Mekontso Dessap A., Katsahian S., Roche-Campo F., et al. Ventilator-associated pneumonia during weaning from mechanical ventilation: role of fluid management. *Chest.* 2014;146:58–65.
[33] Radermacher P., Santak B., Becker H., et al. Prostaglandin E1 and nitroglycerin reduce pulmonary capillary pressure but worsen ventilation-perfusion distributions in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 1989;70:601–606.
[34] Benzing A., Geiger K. Inhaled nitric oxide lowers pulmonary capillary pressure and changes longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance in patients with acute lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1994;38:640–645.
[35] Adhikari N.K., Burns K.E., Friedrich J.O., et al. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;334:779 Epub 2007 Mar 23.
[36] Rackow E.C., Falk J.L., Fein I.A., et al. Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med.* 1983;11:839–850.
[37] Virgilio R.W., Rice C.L., Smith D.E., et al. Crystalloid vs. colloid resuscitation: is one better? A randomized clinical study. *Surgery.* 1979;85:129–139.
[38] Camacho M.T., Totapally B.R., Torbati D., et al. Pulmonary and extrapulmonary effects of increased colloid osmotic pressure during endotoxemia in rats. *Chest.* 2001;120:1655–1662.
[39] Ware L.B., Fremont R.D., Bastarache J.A., et al. Determining the aetiology of pulmonary oedema by the oedema fluid-to-plasma protein ratio. *Eur Respir J.* 2010;35:331–337.
[40] Kohler J.P., Rice C.L., Zarins C.K., et al. Does reduced colloid oncotic pressure increase pulmonary dysfunction in sepsis? *Crit Care Med.* 1981;9:90–93.
[41] Van der Heijden M., Verheij J., van Nieuw Amerongen G.P., et al. Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema, and injury in septic and nonseptic critically ill patients with hypovolemia. *Crit Care Med.* 2009;37:1275–1281.
[42] Schortgen F., Girou E., Deye N., et al. Do hypooncotic fluids for shock increase the risk of late-onset acute respiratory distress syndrome? *Intensive Care Med.* 2010;36:1724–1734.
[43] Finfer S., Bellomo R., McEvoy S., et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ (Clinical research ed).* 2006;333:1044–1046.
[44] The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004;350:2247–2256.
[45] Finfer S., McEvoy S., Bellomo R., et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2011;37:86–96.
[46] Myburgh J.A., Finfer S., Bellomo R., et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012;367:1901–1911.
[47] Perner A., Haase N., Guttormsen A.B., et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367:124–134.
[48] Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F., et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358:125–139.
[49] Annane D., Siami S., Jaber S., et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: The CRISTAL randomized trial. *JAMA.* 2013;310:1809–1817.
[50] Sibbald W.J., Driedger A.A., Wells G.A., et al. The short-term effects of increasing plasma colloid osmotic pressure in patients with noncardiac pulmonary edema. *Surgery.* 1983;93:620–633.
[51] Martin G.S., Moss M., Wheeler A.P., et al. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2005;33:1681–1687.

[52] Boisramé-Helms J., Boivin A., Delabranche X., et al. Albumine humaine comme traitement adjuvant du sepsis et du choc septique : mythe et réalité. *Réanimation.* 2014;23:148–158.
[53] Quinlan G.J., Mumby S., Martin G.S., et al. Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2004;32:755–759.
[54] Powers K.A., Kapus A., Khadaroo R.G., et al. 25 % albumin modulates adhesive interactions between neutrophils and the endothelium following shock/resuscitation. *Surgery.* 2002;132:391–398.
[55] Powers K.A., Kapus A., Khadaroo R.G., et al. Twenty-five percent albumin prevents lung injury following shock/resuscitation. *Crit Care Med.* 2003;31:2355–2363.
[56] Caironi P., Tognoni G., Masson S., et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1412–1421.
[57] Charpentier J., Mira J., group Es. Efficacy and tolerance of hyperoncotic albumin administration in septic shock patients: the EARSS study. *Intensive Care Med.* 2011;37:S115.
[58] Oliveira R.P., Velasco I., Soriano F.G., et al. Clinical review: Hypertonic saline resuscitation in sepsis. *Crit Care.* 2002;6:418–423.
[59] Angle N., Cabello-Passini R., Hoyt D.B., et al. Hypertonic saline infusion: can it regulate human neutrophil function? *Shock.* 2000;14:503–508.
[60] Rhee P., Wang D., Ruff P., et al. Human neutrophil activation and increased adhesion by various resuscitation fluids. *Crit Care Med.* 2000;28:74–78.
[61] Junger W.G., Hoyt D.B., Davis R.E., et al. Hypertonicity regulates the function of human neutrophils by modulating chemoattractant receptor signaling and activating mitogen-activated protein kinase p38. *J Clin Invest.* 1998;101:2768–2779.
[62] Pascual J.L., Khwaja K.A., Chaudhury P., et al. Hypertonic saline and the microcirculation. *J Trauma.* 2003;54:S133–S140.
[63] Coimbra R., Hoyt D.B., Junger W.G., et al. Hypertonic saline resuscitation decreases susceptibility to sepsis after hemorrhagic shock. *J Trauma.* 1997;42:602–606 discussion 6–7.
[64] Rizoli S.B., Kapus A., Fan J., et al. Immunomodulatory effects of hypertonic resuscitation on the development of lung inflammation following hemorrhagic shock. *J Immunol.* 1998;161:6288–6296.
[65] Vincenzi R., Cepeda L.A., Pirani W.M., et al. Small volume resuscitation with 3% hypertonic saline solution decrease inflammatory response and attenuates end organ damage after controlled hemorrhagic shock. *Am J Surg.* 2009;198:407–414.
[66] Van Haren F.M., Sleigh J., Cursons R., et al. The effects of hypertonic fluid administration on the gene expression of inflammatory mediators in circulating leucocytes in patients with septic shock: a preliminary study. *Annals of intensive care.* 2012;1:44.
[67] Perel P., Roberts I., Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb;28: CD000567.
[68] Bulger E.M., Jurkovich G.J., Nathens A.B., et al. Hypertonic resuscitation of hypovolemic shock after blunt trauma: a randomized controlled trial. *Arch Surg.* 2008;143:139–148 discussion 49.
[69] Gajic O., Dara S.I., Mendez J.L., et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2004;32:1817–1824.
[70] Roupie E., Lepage E., Wysocki M., et al. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Société de réanimation de langue française. *Intensive care medicine.* 1999;25:920–929.
[71] Toy P., Gajic O., Bacchetti P., et al. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood.* 2012;119:1757–1767.
[72] Holst L.B., Haase N., Wetterslev J., et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371:1381–1391.
[73] Dreyfuss D., Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:294–323.
[74] Matthay M.A., Berthiaume Y., Staub N.C. Long-term clearance of liquid and protein from the lungs of unanesthetized sheep. *J Appl Physiol.* 1985;59:928–934.
[75] Gao Smith F., Perkins G.D., Gates S., et al. Effect of intravenous beta-2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379:229–235.
[76] Onizuka M., Flatebo T., Nicolaysen G. Lymph flow pattern in the intact thoracic duct in sheep. *J Physiol.* 1997;503(Pt 1):223–234.
[77] Stewart R.H., Quick C.M., Zawieja D.C., et al. Pulmonary air embolization inhibits lung lymph flow by increasing lymphatic outflow pressure. *Lymphat Res Biol.* 2006;4:18–22.
[78] Soni N., Williams P. Positive pressure ventilation: what is the real cost? *Br J Anaesth.* 2008;101:446–457. doi:10.1093/bja/aen240.

[79] Fernandez Mondejar E., Vazquez Mata G., Cardenas A., et al. Ventilation with positive end-expiratory pressure reduces extravascular lung water and increases lymphatic flow in hydrostatic pulmonary edema. *Crit Care Med.* 1996;24:1562–1567.
[80] http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Hydroxyethylamidon-Restrictions-d-utilisation-des-medicaments-a-base-d-hydroxyethylamidon-HEA-Lettre-aux-professionnels-de-sante accédé le 7/12/2014.
[81] Reinhart K., Perner A., Sprung C.L., et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012;38:368–383.

CHAPITRE 187

Traitements pharmacologiques au cours du SDRA

L. Barrot; F. Claude; G. Piton; G. Capellier

De nombreux traitements médicamenteux ont été évalués au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) pendant ces 20 dernières années ; malgré des bases expérimentales et des objectifs différents (prévention ou traitement de la réaction inflammatoire, amélioration de la prise en charge symptomatique et de l'oxygénation, diminution de la durée ou des séquelles pulmonaires), aucun n'avait jusqu'à récemment démontré une efficacité sur la mortalité. De nouveaux axes thérapeutiques sont explorés (statines, cellules souches hématopoïétiques, aspirine, immunonutrition) et ont fait l'objet de récentes mises au point [1–3]. Nous aborderons particulièrement la place des curares, de la corticothérapie et des médicaments modifiant le tonus vasculaire pulmonaire.

Curares

Rationnel et études cliniques

Les curares non dépolarisants sont des agents induisant une relaxation musculaire en bloquant les récepteurs post-synaptiques à l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire des muscles striés squelettiques.

Leur développement a connu plusieurs étapes successives dans le SDRA :

- chez les patients en défaillance respiratoire sous ventilation mécanique avec un ratio P/F inférieur à 200 mmHg, il existe une amélioration de l'oxygénation et de la pression de plateau après 2 heures de curarisation [4] ;
- l'amélioration de l'oxygénation a été confirmée chez les patients en SDRA avec un ratio P/F inférieur à 150 mmHg à partir de la 48^{e} heure et jusqu'à 5 jours après le début de la curarisation [5]. Par ailleurs, la curarisation permettait une baisse de la PEEP à partir de la 72^{e} heure et de la pression de plateau à compter de la 96^{e} heure. Chez 51 patients en SDRA avec un ratio P/F inférieur à 150 mmHg, la même équipe a réalisé des lavages broncho-alvéolaires systématiques à l'inclusion et à la 48^{e} heure pour mesurer les concentrations en cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNFα) dans le LBA et dans le sérum [6]. La curarisation permettait une diminution significative à la 48^{e} heure de l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-8 dans le LBA et dans le sérum des patients ;
- l'étude ACCURASYS a permis d'asseoir définitivement la place des curares dans le SDRA en montrant une baisse de la mortalité chez les patients ayant un rapport PaO_2/FiO_2 inférieur à 150 mmHg et *a fortiori* dans le sous-groupe des patients avec un ratio P/F inférieur à 120 mmHg [7]. Il est intéressant et important de souligner que le bénéfice n'est apparent qu'à partir du 12^{e} jour après l'inclusion des patients, soit 10 jours après la fin de la curarisation. La mortalité des patients atteints de SDRA étant essentiellement en lien avec une défaillance multiviscérale bien plus que par hypoxie pure, la diminution de l'inflammation est peut-être le principal mécanisme bénéfique de l'utilisation des curares [8–10].

En effet, au-delà de leurs effets retardés sur l'oxygénation, les curares sont aujourd'hui reconnus comme diminuant l'inflammation locale et systémique [11, 12] (biotraumatisme) par plusieurs mécanismes :

- diminution des asynchronies patient/ventilateur en limitant les risques d'élévation de pression transpulmonaire induits par les efforts inspiratoires des patients (barotraumatisme) ;

- amélioration de l'homogénéisation de la répartition de la PEEP et du volume courant au sein du parenchyme pulmonaire et limitation des phénomènes d'ouverture et de fermeture répétés dans les zones dépendantes du poumon (atélectrauma) ;
- un troisième effet reconnu est la diminution de la consommation en oxygène des muscles striés et notamment des muscles respiratoires [8].

Quel curare utiliser ?

Le cisatracurium est l'agent de choix en raison de son profil d'efficacité et de tolérance. Il s'agit du curare le moins allergisant, ayant un mode d'élimination par la voie de Hoffman et donc indépendant de la fonction hépatique et de la fonction rénale. Ses seuls inconvénients sont l'accumulation potentielle de son métabolite, la laudanosine, qui a théoriquement des effets convulsivants (jamais montrés chez l'homme) ainsi qu'un risque potentiel d'allergie inhérent à tous les curares [13]. Les contre-indications reconnues sont l'allergie aux curares et les antécédents d'hyperthermie maligne.

Mode d'utilisation et durée d'administration

Le schéma de l'étude ACCURASYS est une dilution de 5 mg par mL au pousse-seringue électrique. Dans cette étude référence, les patients recevaient un bolus de 15 mg en intraveineuse directe, suivi d'une perfusion continue de 37,5 mg par heure [7].

D'autres schémas comportent une perfusion continue de cisatracurium à raison de 0,3 mg/kg/h et une modification de 20 % de la dose horaire si le train-de-quatre à l'orbiculaire de l'œil est supérieur ou égal à 1 après administration d'un bolus initial de 50 mg [5]. La même équipe, dans un autre travail, proposait un bolus de 0,2 mg/kg de cisatracurium suivi d'une perfusion continue de 0,3 mg/kg/h et une modification de la dose horaire de 20 % [6].

L'utilisation des curares a été validée pour une durée de 48 heures [5–7] ; selon l'évolution et la réponse au traitement, il est possible et souvent nécessaire de modifier cette durée.

Effets secondaires

Les phénomènes allergiques semblent moins marqués en réanimation par rapport aux services conventionnels [14, 15]. Ils sont réputés être responsables de neuromyopathies de réanimation (NMR), bien que ce facteur de risque soit discuté [16]. Il n'existe pas dans l'étude ACCURASYS de différence significative sur la survenue de neuromyopathie entre le groupe curare et le groupe placebo, y compris dans le sous-groupe des patients recevant des corticoïdes. La physiopathologie de la NMR étant complexe, le lien entre l'utilisation des curares et cette pathologie est discuté. Elle pourrait être davantage liée à l'immobilisation en elle-même qu'au médicament curare. Enfin, dans l'étude de Herridge, l'utilisation de curare n'était pas un facteur de risque de diminution de la distance au test de marche de 6 minutes à 1 an des patients atteints de SDRA. En revanche, l'absence de corticoïdes au cours de l'hospitalisation était un facteur d'augmentation de la distance de marche [9, 10].

Il existe un risque de sédation insuffisante justifiant éventuellement la mise en place d'un monitorage de la profondeur de la sédation (BIS). Le risque de lésion cornéenne (kératite d'exposition, conjonctivite) est réel, majoré par le recours au décubitus ventral [17].

Surveillance

Les curares justifient un monitorage [17], car leur pharmacocinétique est différente en réanimation et en anesthésie chirurgicale [13]. Il est logique de proposer une curarisation profonde induisant une curarisation du diaphragme. Ainsi, un monitorage visuel des contractions de l'orbiculaire de l'œil, par train-de-quatre (TOF), pour un minimum de 0 réponse et un maximum de 2 réponses, est raisonnable pendant la durée de la curarisation [5, 6].

Corticothérapie

L'inflammation est un facteur clé dans la physiopathologie du SDRA et évolue en plusieurs stades incluant une phase précoce, exsudative suivie d'une phase proliférative et finalement d'une phase tardive dite fibrosante [18]. Après une phase initiale, certains patients s'améliorent, d'autres évoluent vers un SDRA persistant avec une poursuite de la prolifération cellulaire et un dépôt anarchique de collagène. La phase tardive est caractérisée par une néo vascularisation des espaces alvéolaires et la survenue d'un processus

fibrosant [18]. Dans les années 1980, des investigateurs ont montré une diminution de l'exsudat inflammatoire grâce à l'administration de fortes doses de corticoïdes chez des patients en SDRA [19]. Meduri *et al.* ont montré que le taux de procollagène peptide de type 1 et 3 était augmenté dans le lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA) et dans le plasma de patients atteints de SDRA et que les corticoïdes permettaient de réduire le taux de ces marqueurs [20].

Corticoïdes et prévention de la survenue du SDRA

Il y a peu d'études portant sur l'intérêt des corticoïdes dans la prévention du SDRA chez les patients à haut risque comme au cours du choc septique. Chez des patients admis en réanimation chirurgicale pour détresse respiratoire, une corticothérapie de 30 mg/kg toutes les 6 heures pendant 48 heures ne prévenait pas la survenue d'un SDRA acquis pour 64 % des patients du groupe corticoïdes et 33 % de ceux du groupe placebo. L'emploi des corticoïdes était associé à une majoration du risque de complications infectieuses (77 % *vs* 43 %) [21]. Bone *et al.*, dans une étude sur une plus large cohorte de patients en choc septique, avec une corticothérapie de 30 mg/kg toutes les 6 heures pendant 24 heures [22], retrouve plus de SDRA dans le groupe corticoïdes (32 % *vs* 25 %) et une augmentation significative de la mortalité à J14 pour le groupe corticoïdes (52 % *vs* 22 % ; p = 0,005). Une méta-analyse de ces essais n'a pas retrouvé de différence dans la survenue de SDRA (*odds ratio* : 1,55, IC 95 % [0,58-4,05]) [23].

Les corticoïdes, à forte dose en traitement préventif dans le SDRA, n'ont donc pas d'intérêt et ont même des effets délétères.

Traitement curatif du SDRA

SDRA précoce

Dans un premier travail, Bernard *et al.* ont montré que l'emploi de fortes doses de corticoïdes (30 mg/kg de méthylprednisolone toutes les 6 heures à raison de 8 doses) à la phase précoce d'un SDRA n'apportait pas de bénéfice comparé au placebo [24]. Dans un essai contrôlé randomisé, Meduri *et al.* ont étudié l'intérêt de l'administration de 1 mg/kg/jour de corticoïdes chez 91 patients à 3 jours de l'apparition d'un SDRA sévère [25]. Comparés au placebo, les corticoïdes améliorent de manière significative plusieurs critères : diminution du « *lung injury score* » et du « *multiple organ dysfunction syndrome* » (MODS), baisse de la durée de ventilation mécanique, diminution de la durée de séjour en réanimation, baisse de la mortalité en réanimation (20,6 % *vs* 42,9 % ; p < 0,03) et baisse du risque infectieux. Cette étude a été critiquée sur l'appariement imparfait, la fréquence plus élevée de choc septique dans le bras témoin et l'analyse en intention de traiter. Un plus grand essai comportant 180 patients atteints de SDRA précoces (73 %) et tardifs (27 %) a été conduit par l'*ARDS clinical trial network* (ARDSnet) [26]. Les auteurs ont montré que l'administration de méthylprednisolone (un bolus de 2 mg/kg dans les 24 premières heures, puis 0,5 mg/kg toutes les 6 heures pendant 14 jours, 0,5 mg/kg toutes les 12 heures pendant 7 jours, puis décroissance progressive sur 4 jours) n'apportait pas de bénéfice en termes de survie chez les patients présentant un SDRA précoce, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes corticoïdes et placebo pour la mortalité à 60 jours ni à 180 jours. Une méta-analyse conduite par Meduri *et al.* de ces différents travaux [27] a montré que les patients recevant des corticoïdes de façon précoce avaient une mortalité diminuée (38 % *vs* 42,5 %, risque relatif 0,78 ; IC 0,64-098 ; p < 0,02).

SDRA tardif

En 1998, Meduri *et al.* ont mené un essai contrôlé randomisé contre placebo dans lequel 24 patients atteints de SDRA tardif (au-delà du septième jour de ventilation mécanique) ont reçu une dose de corticoïdes de 2 mg/kg/j avec une décroissance progressive sur une durée totale de 32 jours. Avec les limites méthodologiques, les auteurs ont conclu que l'administration prolongée de corticoïdes était associée à une diminution de la mortalité, une amélioration des lésions pulmonaires et du score de MODS [28].

Dans l'essai de l'ARDSnet [26], les patients présentant un SDRA tardif (défini comme > 13 jours après l'installation du SDRA) traités par corticoïdes avaient une mortalité significativement plus importante (35 % *vs* 8 % ; p = 0,02) ainsi qu'une majoration du risque de survenue de neuromyopathie.

Du fait des résultats hétérogènes et controversés des différentes études présentées, plusieurs méta-analyses ont été menées afin d'aboutir à des recommandations sur l'emploi des corticoïdes dans le SDRA tardif.

En 2008, Peter *et al.* ont ainsi repris cinq études incluant des protocoles à faibles et fortes doses [23] et rapportent une tendance à la baisse de la mortalité (OR : 0,62 ; IC 95 % [0,23-0,26]), une augmentation du nombre de jours sans ventilation mécanique et une absence de majoration du risque infectieux chez les patients ayant bénéficié d'une corticothérapie à la phase tardive du SDRA. En 2009, Tang *et al.* ont réalisé

une méta-analyse de cinq cohortes et quatre essais randomisés contrôlés étudiant l'effet de doses faibles à modérées de corticoïdes administrés de façon prolongée [29]. Ce travail met en évidence une baisse de la mortalité (OR : 0,62 ; IC 95 % [0,43-0,91]), une durée réduite de ventilation mécanique et une majoration du rapport PaO_2/FiO_2 en cas de corticothérapie. La durée de séjour en réanimation, le *lung injury score*, le taux d'infection et la survenue de neuromyopathie de réanimation n'étaient en revanche pas différents entre les groupes. L'*American College of Critical Care Medicine* a établi une recommandation de grade 2B [30] : « Des doses modérées de glucocorticoïdes doivent être discutées dans la prise en charge de patients atteints de SDRA sévères (PaO_2/FiO_2 < 200 mmHg) précoces et avant J14 dans les SDRA persistants. Le rôle des glucocorticoïdes dans les SDRA moins sévères reste discuté ».

Indications particulières

SDRA secondaire à la grippe H1N1

L'utilisation des corticoïdes au cours de la pandémie de grippe H1N1 variait de 18 % [31] à 51 % [32].

Dans le travail mené par Martin-Loeches *et al.* à partir du registre européen, 57,3 % des 220 patients atteints de la grippe H1N1 avaient reçu des corticoïdes [33]. Ces patients avaient un risque majoré de développer une pneumopathie nosocomiale (26,2 % *vs* 13,8 % ; p < 0,05 ; OR 2,2 ; IC 95 % [1, 1–5]), de même qu'une mortalité significativement plus élevée (46,0 % *vs* 18,1 % ; p < 0,001 ; OR 3,8 ; IC 95 % [2, 1–7, 2]). Brun-Buisson *et al.* ont mené une étude chez 208 patients ayant développé un SDRA sur grippe H1N1 [34]. L'emploi des corticoïdes dans cette population était associé à une augmentation de la mortalité (33,7 % *vs* 16,8 % ; p = 0,004 ; OR 2,4 ; IC 95 % [1, 3, 4,4]). Au vu de ces travaux, les corticoïdes n'ont pas d'effet bénéfique dans le SDRA secondaire à une grippe H1N1.

SDRA secondaire à une pneumocystose

Chez les patients porteurs du VIH, le bénéfice de la corticothérapie dans les formes graves hypoxémiantes (PaO_2 < 70 mmHg en air ambiant) a été démontré de façon indiscutable avec une diminution de la mortalité [35–37].

Chez les patients non-VIH, Delclaux *et al.* ont montré que la corticothérapie n'influençait pas le recours à la ventilation mécanique ni la mortalité [38]. Dans une autre étude rétrospective de Pareja *et al.*, la corticothérapie adjuvante était associée à une diminution de la durée de ventilation mécanique, d'oxygénothérapie et de séjour en réanimation sans pour autant diminuer la mortalité [39]. Enfin, dans un travail plus récent portant sur 56 patients, les auteurs observaient une tendance non significative à la diminution de la mortalité dans le groupe corticothérapie adjuvante (18,2 % *vs* 42,2 %). Ainsi, bien que le bénéfice de la corticothérapie adjuvante n'ait jamais été clairement établi chez des patients non-VIH atteints de pneumocystose, certains auteurs suggèrent son utilisation dans les cas les plus sévères (PaO_2/FiO_2 < 100) [40]. Ces modalités devraient être conformes à celles utilisées chez les malades infectés par le VIH, c'est-à-dire 240 mg de J1 à J3, puis à dose décroissante pour revenir à 1 mg/kg à J7, puis à dose décroissante pour une durée totale de 15 à 21 jours.

Place de la biopsie pulmonaire ?

Les examens de pratique courante (aspiration trachéale, lavage bronchiolo-alvéolaire) manquent de spécificité et sensibilité pour le diagnostic d'infection. D'autre part, il existe des marqueurs biologiques sériques et alvéolaires de fibrose comme le procollagène III, mais le manque d'études (en cours) ne permet pas leur utilisation pour décider de la mise en œuvre du traitement. La biopsie pulmonaire pourrait permettre d'apporter des critères d'initiation du traitement. Dans une série de 36 patients présentant un SDRA, alors que l'instauration d'une corticothérapie était discutée avant la réalisation de la biopsie chirurgicale, seulement 40 % (15 patients) avaient histologiquement une indication de traitement anti-inflammatoire en raison de la présence d'une fibroprolifération ou d'une fibrose. Au final, seuls six patients avaient pu bénéficier d'un traitement d'emblée, les neuf autres étaient porteurs d'un cytomégalovirus sur la biopsie [41]. La même équipe a publié en 2007 une étude prospective analysant l'impact de la biopsie pulmonaire chirurgicale chez 100 patients à plus de 5 jours d'évolution d'un SDRA sans diagnostic étiologique [42]. Dans ce travail, le résultat histologique avait une implication thérapeutique avec l'introduction d'une corticothérapie ou la mise en œuvre d'un traitement antiviral chez 78 patients. La survie était significativement améliorée en cas de biopsie contributive (67 % *vs* 14 % ; p < 0,001).

Les effectifs faibles des études ne permettent pas de conclure définitivement. L'utilisation de marqueurs biologiques comme le procollagène peptide de type 3 dans le LBA pourrait permettre de mieux cibler les malades. Enfin, la place de la biopsie pulmonaire au cours des SDRA persistants à LBA non contributif reste

aussi une question d'école sans pouvoir statuer sur son intérêt dans l'indication d'une corticothérapie ou de traitements particuliers (Fig. 187.1 et 187.2).

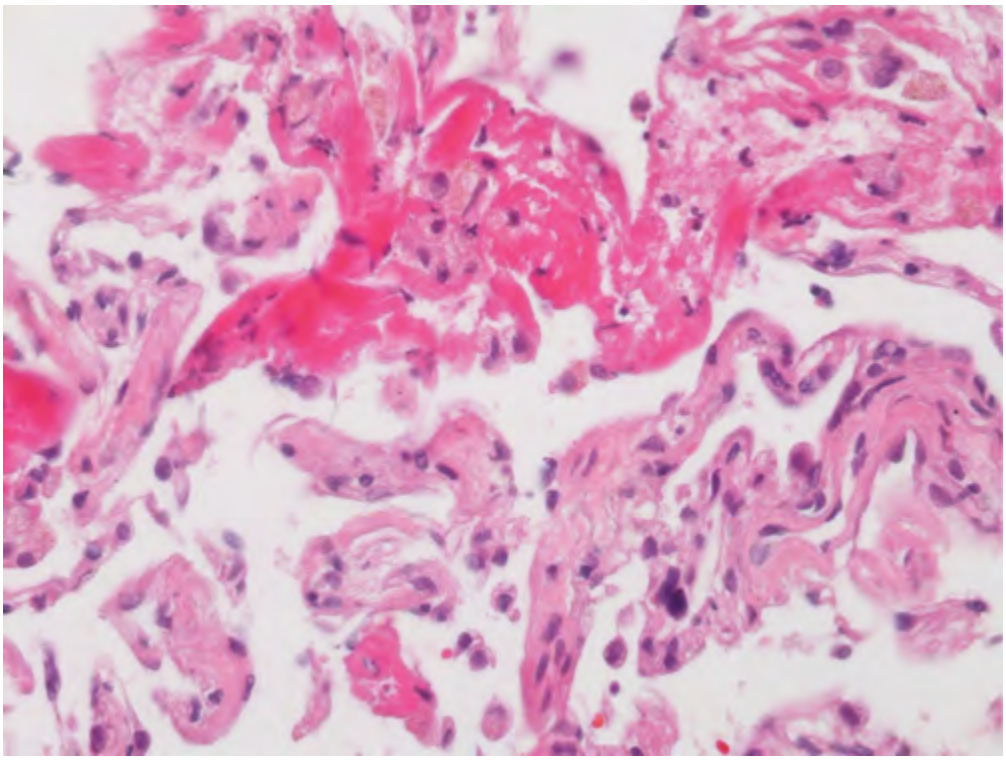


FIG. 187.1 **Membranes hyalines dans la phase exsudative.**

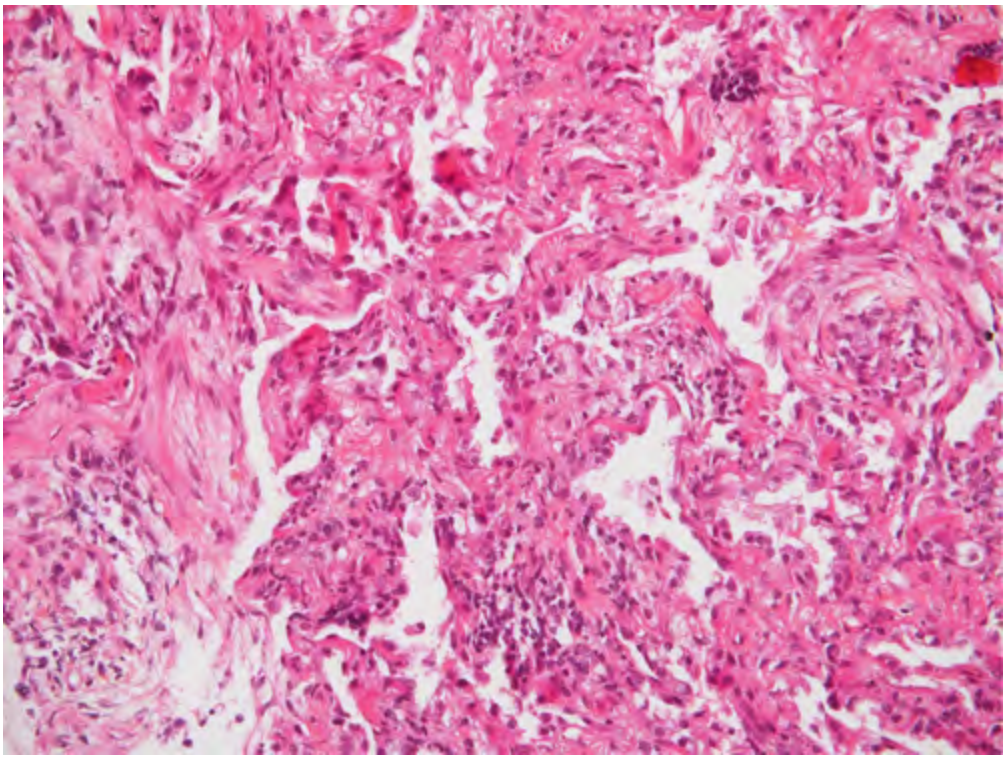


FIG. 187.2 **Phase fibroproliférative avec de l'inflammation interstitielle, du remodelage fibreux avec bouchons myofibroblastiques (organisation de l'exsudation) et petite hyperplasie pneumocytaire.**

Modulation de la réactivité vasculaire pulmonaire

L'engouement initial pour ces thérapeutiques est retombé avec les résultats négatifs sur la mortalité des études multicentriques. Toutefois, cette option reste valable dans le cadre des traitements de sauvetage en attendant la réponse à d'autres traitements, en permettant le transfert du malade vers des structures disposant d'autres possibilités thérapeutiques. De nombreux travaux expérimentaux et cliniques démontrent le rôle du tonus vasculaire dans la détermination des rapports ventilation/perfusion et de l'oxygénation au cours des atteintes respiratoires aiguës [43, 44] et ont conduit à la mise au point de nouveaux traitements [43, 45]. La vasoconstriction pulmonaire hypoxique (VPH) permet d'améliorer le rapport ventilation/perfusion au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et explique l'intérêt de traitements combinés [46]. La VPH s'applique aux artères et veines pulmonaires [47]. Les traitements reposent sur le monoxyde d'azote inhalé (NO) ou des prostaglandines vasodilatatrices dont les actions peuvent être renforcées par l'utilisation de vasoconstricteurs administrés par voie intraveineuse.

Monoxyde d'azote

En stimulant la guanylate cyclase cytosolique, le NO (facteur relaxant dérivé de l'endothélium [ERDF] synthétisé par les cellules endothéliales) augmente la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) intracellulaire qui provoque la relaxation du muscle lisse vasculaire par la baisse de calcium intracellulaire [48]. Le NO inhalé permet la levée de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique (pôles artériel et veineux) dans les territoires ventilés [49] et la redistribution du débit sanguin [50] s'accompagne d'une baisse du shunt et d'une augmentation de la PaO_2. Il est sans action sur la circulation systémique, car inactivé par fixation sur l'hémoglobine circulante ; il existerait toutefois des formes circulantes combinées [51, 52]. *In vitro*, le NO est un puissant antiagrégant plaquettaire mis en évidence chez des patients atteints d'un SDRA et inhalant 10 parties par million (ppm) de NO [53]. Au cours d'atteintes pulmonaires lésionnelles, Benzing *et al.* [54] ont constaté, après inhalation de 40 ppm de NO, une diminution des résistances vasculaires pulmonaires, principalement post-capillaire, associée à une réduction de la pression capillaire pulmonaire effective.

Modalités d'administration

L'administration du NO en ventilation artificielle peut se faire dans la branche inspiratoire du circuit ou en amont du ventilateur. L'administration du NO en amont du ventilateur, au niveau de l'arrivée de l'air et de l'O_2, doit être réalisée par des débitmètres de grande précision. Le principal inconvénient est d'allonger le temps de contact entre NO et O_2 et de favoriser la formation de NO_2. La présence d'un bac à chaux sodée sur le circuit inspiratoire absorbe 75 % du NO_2 formé et moins de 10 % du NO administré. Des filtres (NoXon®, Hoechst) placés sur la branche inspiratoire apparaissent performants pour l'élimination du NO_2.

Afin de connecter la bouteille réservoir à la partie initiale du circuit inspiratoire du ventilateur, il est recommandé d'utiliser une tubulure en téflon (ou viton, ou polyéthylène, ou Kel-F®). Avant chaque nouvelle utilisation, il faut purger plusieurs fois le manomètre détendeur-débitmètre par le mélange NO-azote (recommandations ANSM). L'administration en aval du ventilateur doit se faire au niveau de la branche inspiratoire et pas directement en intratrachéale directe en raison du risque de lésions de la muqueuse.

Administration continue

Elle se fait durant tout le cycle respiratoire grâce à un débitmètre à azote gradué de 0,2 à 1,5 L/min. Les bouteilles de NO correspondent à des concentrations de 225 ou 450 ppm. Le NO est dilué dans de l'azote pur et son administration induit une réduction de la FiO_2 du volume courant. La formule suivante est habituellement utilisée afin de calculer la concentration inspiratoire de NO :

$[NO_{insp}] = D\ NO \times [NO_{bout}]/V$

où D NO : débit de NO ; $[NO_{bout}]$: concentration de NO dans la bouteille ; V : ventilation minute.

Toutefois, les concentrations mesurées dans le circuit inspiratoire sont différentes des concentrations calculées en raison de l'accumulation de NO dans la partie initiale du tuyau inspiratoire, propulsée lors du volume courant suivant.

Administration séquentielle

L'administration de NO peut être couplée au temps inspiratoire après détection de l'insufflation. Pour obtenir des concentrations de NO stables et reproductibles dans le circuit inspiratoire, il faut que les débits gazeux provenant du ventilateur et de la bouteille de NO aient une forme identique pendant l'inspiration.

Plusieurs appareils sont commercialisés pour permettre une administration séquentielle en aval du respirateur, nécessitant une modification des réglages si changement de la ventilation comme l'Opti-NO® (Taema) ou avec une adaptation automatique comme l'I-Novent® (Ohmeda), le Nodomo® (Dräger) ou le Pulmonox® (Nellcor-Puritan-Benett).

Monitorage

Après l'instauration du traitement, puis après chaque changement de dose, il est recommandé de réaliser une mesure des concentrations moyennes inspiratoires de NO et des dérivés formés. La mesure peut être réalisée par électrochimie (économique mais peu précise pour les concentrations inférieures à 2 ppm) ou chimioluminescence (technique de référence de coût élevé). Il existe deux types d'appareils de mesure à réponse lente et à réponse rapide (Nox 4000 [Sérès] et NOxBOX0) permettant de suivre les fluctuations de la concentration intratrachéale de NO. Des systèmes intégrés de délivrance et monitorage du NO sont proposés désormais par les fabricants et les distributeurs.

Toxicité

Le NO inhalé franchit la barrière alvéolocapillaire et se lie à l'hémoglobine [52]. En présence de NO, l'oxyhémoglobine se transforme en méthémoglobine et nitrates. Des concentrations de méthémoglobine inférieures à 5 % sont habituellement acceptées. En cas de méthémoglobine supérieure à 5 %, outre l'arrêt du NO, le traitement est l'injection de bleu de méthylène ou d'acide ascorbique [52]. La toxicité aiguë du NO est liée à sa réactivité avec l'anion superoxyde conduisant à la synthèse de peroxynitrite. La vitesse de réaction entre le NO et l'O_2 dépend du temps de contact entre les deux gaz et de la concentration en oxygène et aboutit à la formation de dioxyde d'azote (NO_2), composé oxydant et nitrosant [52]. Le NO_2 augmente la perméabilité de la membrane alvéolocapillaire, la réactivité bronchique et la susceptibilité aux infections virales [55], aboutissant à un œdème pulmonaire pour de fortes doses [52].

Réponse au NO

La réponse au NO inhalé doit être évaluée au cours d'un test d'une heure sur l'augmentation de l'oxygénation artérielle (PaO_2/FiO_2 augmentée de 20 % après une heure d'utilisation) ou la baisse de la pression artérielle pulmonaire supérieure à 10 %, ou les deux. Plusieurs études randomisées avec placebo

montrent que l'amélioration de l'oxygénation artérielle ne persiste que de 1 à 4 jours [51, 56, 57]. Toutefois, avant de conclure qu'un patient est non-répondeur au NO, il est important d'optimiser le recrutement alvéolaire par le DV par exemple [58, 59] ou la PEEP [60] ou de recourir aux vasoconstricteurs.

En pratique

Chez l'adulte, le NO est proposé comme thérapeutique de recours ultime, en cas d'hypoxémie sévère ne répondant pas aux thérapeutiques habituelles [51, 61]. Dans des études récentes, l'utilisation du NO comme traitement de recours, lorsque la PaO_2 est inférieure à 100 mmHg, est de l'ordre de 20 à 30 %. Au cours du SDRA, le NO améliore les échanges gazeux de l'ordre de 13 % jusqu'à J3-4, dans environ 60 % des cas [51, 57]. Parmi les répondeurs, 60 % répondent à 1 ppm et 36 % à 5 ppm. En l'absence de choc septique, les effets du NO sur la PaO_2 sont observés pour des concentrations inspiratoires de NO très faibles, de l'ordre de 1 ppm, et pour des concentrations de l'ordre de 30 à 40 ppm chez les patients choqués [62]. La courbe dose-réponse évolue au cours du temps avec un déplacement vers la gauche et impose de rechercher quotidiennement la dose la plus faible (diminution du débit de NO une à deux fois par jour) [58]. Une méta-analyse récente objective l'absence de diminution de la durée de ventilation, une tendance à la surmortalité et une fréquence supérieure d'insuffisance rénale, comparé au groupe contrôle [51, 61, 63]. L'utilisation en sauvetage est toutefois largement argumentée au vu des données de la littérature [64].

Surveillance

L'administration du NO est réévaluée quotidiennement. Un dosage de la méthémoglobinémie est effectué avant le traitement, 4 heures après le début de l'inhalation de NO puis tous les jours jusqu'au sevrage. En raison de l'absence de bénéfice démontré de l'administration du NO, son arrêt devrait être le plus précoce dès que les échanges gazeux offrent une sécurité suffisante (PaO_2/FiO_2 supérieur à 150 mmHg). Des effets « rebonds » avec détérioration de l'oxygénation artérielle, augmentation de la pression artérielle pulmonaire et défaillance ventriculaire droite avec instabilité hémodynamique ont été décrits lors de l'arrêt du NO inhalé, cédant lors de la réintroduction du NO [43, 51], justifiant de réaliser une diminution de 50 % du débit de NO toutes les 2 heures sous monitorage de la SpO_2, par oxymétrie de pouls par exemple.

Contre-indications

Le NO ne doit pas être utilisé chez les malades ayant un déficit en G6PD ou en méthémoglobine réductase, des anomalies héréditaires de l'hémoglobine ou un syndrome hémorragique. L'absence d'étude portant sur le retentissement de l'administration du NO au cours de la grossesse ne permet aucune conclusion. En cas de communication interventriculaire ou interauriculaire, l'administration de NO entraîne une accentuation du shunt gauche-droit. En cas d'insuffisance ventriculaire gauche, le NO peut majorer l'œdème pulmonaire en augmentant les pressions de remplissage du VG [65].

Dérivés des prostaglandines

PGE_1

L'administration intraveineuse de PGE_1 s'accompagne d'une baisse de la pression artérielle pulmonaire (PAP), d'une augmentation du débit cardiaque, d'une baisse de la PaO_2, mais aussi d'une augmentation du shunt mesuré par la technique des gaz inertes [66, 67].

Par voie intratrachéale, les posologies sont de 10 ± 1 $ng.kg^{-1}.min^{-1}$ (extrêmes de 6 à 15). Des posologies de 41 ± 2 µg/h (soit environ 10 $ng.kg^{-1}.min^{-1}$ pour un patient de 60 kg, avec des extrêmes de 20 à 80 µg/h), pendant des durées de 103 ± 17 heures (extrêmes de 1 à 7 jours), sont utilisées au cours d'insuffisances respiratoires sévères postopératoires [68].

La PGE_1 est utilisée à une concentration de 1 à 10 µg/mL après dilution dans du sérum physiologique. La nébulisation discontinue est réalisée par l'intermédiaire d'un nébuliseur connecté au respirateur [69]. La PGE_1 est aussi administrée en continu au niveau du nébuliseur (*Pneumatic Medicaments nebulizer 8405000*, Dräger-Werke) au moyen d'une seringue à débit constant [68]. La baisse de la PAP et des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) et l'augmentation de la PaO_2 au cours du SDRA ont été comparables à l'administration de 7 ± 1 ppm de NO inhalé [69]. L'augmentation du rapport PaO_2/FiO_2 était de 160 %, sans modification des RVP, en contexte postopératoire [68]. Ces données ont été retrouvées au cours d'une étude de phase I/II chez des nouveau-nés hypoxémiques [70]. L'augmentation de la PaO_2 était de 63 +/− 62,3 mmHg, trois heures après l'inhalation.

PGI_2

Utilisant un nébuliseur pneumatique (Airlife, Misty-Neb ®, Baxter Healthcare®) placé à 5 cm de la sonde d'intubation, la prostacycline (2 mL de solution diluée dans 50 mL) est administrée à débit continu à la dose de 50 $ng.kg^{-1}.min^{-1}$. Une limite potentielle de cette technique est l'utilisation d'un diluant de la prostacycline de pH très alcalin à 10,5 ± 0,3 et potentiellement irritant pour les voies aériennes [71]. La solution est stable 8 heures à température ambiante (48 heures au réfrigérateur) et doit être jetée au-delà [64]. L'iloprost (Ilomédine®), analogue de la PGI_2 de plus longue durée d'action, est diluée dans du sérum physiologique, ce qui permet de s'affranchir de cet inconvénient. La solution est stable 5 jours à température ambiante et peut être conservée 30 jours au réfrigérateur [64]. Une posologie de 2-10 ng/kg/min procure un effet sur l'oxygénation et la fonction ventriculaire droite plus stable que l'administration de PGI_2 [64]. Par voie inhalée, la PGI_2 améliore les échanges gazeux et induit une baisse des résistances vasculaires pulmonaires totales et une amélioration de la fonction cardiaque droite au cours du SDRA pendant 10 à 30 minutes. Administrée à la dose de 9 à 21 µg en 15 minutes, la durée d'action de l'Ilomédine® est de 60 à 120 minutes.

Les modifications de l'hémodynamique générale restent mineures dans les différentes études publiées ; à doses élevées, elles peuvent cependant comporter une baisse de la pression artérielle moyenne et des résistances vasculaires systémiques. Son inactivation intervient au niveau hépatique, ce qui pourrait expliquer les effets systémiques de la voie inhalée, à la différence de ce qui est observé avec la PGE_1 métabolisée au niveau pulmonaire [69].

Renforcement de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique

Agents adrénergiques

La norépinéphrine [72] et la phényléphrine [73] renforcent la vasoconstriction pulmonaire hypoxique par action sur les récepteurs adrénergiques alpha. La phényléphrine à la dose de 50 à 200 µg/min, ajustée pour augmenter la pression artérielle moyenne de 20 %, élève la PaO_2 dans 50 % des cas. Chez ces patients répondeurs à la phényléphrine, l'inhalation de NO s'accompagne d'une élévation de la PaO_2 supérieure à celle obtenue par le NO seul [73].

Chez les malades recevant de la norépinéphrine, la diminution de la PAP et l'augmentation de la fraction d'éjection du ventricule droit après application de NO inhalé sont supérieures à celles observées chez les patients témoins [72]. La réponse en termes d'oxygénation n'est pas modifiée par les vasoconstricteurs dans cette étude [72]. Toutefois, pour Manktelow *et al.*, seuls 33 % des patients avec un choc septique ont une réponse positive au NO comparé à 64 % de répondeurs chez les patients non septiques [74].

Almitrine

Le bismésylate d'almitrine potentialise la vasoconstriction pulmonaire hypoxique [44]. Cette action porte sur les artères pulmonaires (de résistance) en respectant les veines pulmonaires et les vaisseaux systémiques. Sa demi-vie est d'environ 30 heures. L'administration sur 30 minutes d'une dose de 0,5 mg/kg s'est accompagnée d'une augmentation transitoire de la PaO_2 de 86 ± 14 mmHg à 129 ± 86 mmHg et d'une élévation de la PAP, réversibles à l'arrêt de la perfusion [75]. Après l'utilisation de posologies de 16 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ qui ne garantissent pas un effet spécifique, des posologies plus basses de 2 à 8 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ [60, 76] ont permis un renforcement maximal de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique.

Il n'y a pas de facteur permettant de prédire la réponse à l'almitrine. Son utilisation avec le NO inhalé (4 à 15 ppm) s'accompagne d'une augmentation du rapport PaO_2/FiO_2. Les élévations de la PAP et des résistances vasculaires pulmonaires, pouvant atteindre 20 à 30 %, sont annulées par l'utilisation simultanée du NO inhalé [60]. L'association du décubitus ventral, du NO et de l'almitrine induit l'amélioration la plus importante du rapport PaO_2/FiO_2 (+ 327 %) et la baisse la plus significative du shunt (– 48 %) sans élévation de la pression artérielle pulmonaire. Par ailleurs, l'utilisation de l'almitrine ne modifie pas la courbe dose-réponse au NO. L'administration d'almitrine s'accompagne d'une accélération de la fréquence cardiaque d'environ 15 % et d'une élévation de la PAP d'environ 10 % [77]. En présence d'une dysfonction ventriculaire droite, l'administration d'almitrine doit être très prudente. Une élévation de la lactacidémie (+ 3,5 ± 1,8 mmol/L après 24 heures), une baisse des bicarbonates plasmatiques et du pH, ainsi qu'une hépatite cytolytique avec anomalies de l'hémostase, sont rapportées chez 30 % des patients ayant une atteinte respiratoire aiguë, en particulier avec les posologies élevées [76]. L'interruption du traitement conduit à la normalisation des tests biologiques en 1 à 4 jours. L'effet de l'almitrine persiste au-delà de 36 heures, pouvant autoriser une administration unique de 12 à 24 heures, en particulier dans le cadre des traitements de sauvetage [76].

Autres traitements

Plusieurs études multicentriques récentes n'ont pas apporté de confirmation de nouvelles hypothèses physiopathologiques. L'utilisation des β2 stimulants par voie IV (dose : 15 µg/kg/h) était associée à une augmentation des troubles du rythme, mais surtout à une augmentation de la mortalité à J28 de 23 % (témoin) à 34 % [78]. Utilisés en aérosol, une autre étude a été interrompue pour absence d'efficacité et une tendance à l'augmentation des effets secondaires [79]. Deux études récentes ont abordé l'utilité soit d'une alimentation entérale à visée trophique comparée à une alimentation entérale complète [80], soit d'un supplément en acides gras n-3, acides gamma-linoléniques et antioxydants. Il n'y a pas de bénéfice sur le nombre de jours sans ventilation mécanique, sur les complications infectieuses et il existe plutôt une augmentation de la mortalité avec l'apport de suppléments [81]. L'utilisation des statines semblait prometteuse à la fois dans la prévention et le traitement du SDRA, en modulant la réaction inflammatoire. Deux études (*Sails Trial* et *HARP-2 study*) ne permettent pas de recommander ces traitements au cours du SDRA [82]. D'autres traitements sont en cours d'évaluation dans des études prospectives : aspirine, nébulisation d'héparine, blocage du TNF récepteur 1 permettant l'expression prédominante du TNFR2 (réparation tissulaire et angiogenèse). L'ACE-2 (homologue de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) va libérer, après clivage de l'angiotensine II, un résidu Ang1-7 qui exerce un effet protecteur sur l'inflammation. Un essai de phase I/II est en cours. Le *keratinocyte growth factor* (KGF) fait aussi l'objet d'une étude de phase II [3].

Parmi les autres traitements du futur, les cellules souches hématopoïétiques ou mésenchymateuses sont largement étudiées, compte tenu de leurs propriétés anti-inflammatoires et de leur action sur les mécanismes de régénération et cicatrisation. L'administration de ces cellules chez le rat après administration d'endotoxine, mais aussi chez la souris dans un modèle de lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique et l'hyperoxie, atténue l'inflammation. Une étude de phase I/II avec augmentation de doses de cellules souches mésenchymateuses inclut des patients avec SDRA modérés à sévères (NCT01775774) [2]. Enfin, plusieurs travaux récents soulignent l'impact négatif des hautes FiO_2 et les études prospectives sont en cours.

Conclusion

Même si les stratégies médicamenteuses n'ont pas encore complètement démontré leur utilité, plusieurs possibilités s'offrent au clinicien. Les curares à la phase aiguë, sur une durée courte, pour les formes les plus graves (P/F < 120) diminuent la mortalité et améliorent secondairement l'oxygénation. Pas spécifiques au SDRA mais applicables à condition d'éviter la survenue de lésions pulmonaires par volotraumatisme, les stratégies de sédation doivent privilégier le recours au mode de ventilation spontanée. De même, les stratégies de remplissage vasculaire (choix du soluté, place de l'albumine) et de transfusion vont contribuer à limiter la survenue, l'expression et le devenir du SDRA. La modulation du tonus vasculaire pulmonaire par le biais soit de la levée de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique dans les territoires ventilés (NO et PG inhalés), soit par son renforcement (almitrine IV) peut permettre d'augmenter la PaO_2. Ces stratégies sont couramment utilisées dans les études récentes sur le SDRA sur des durées courtes en traitement de sauvetage (P/F < 100) pour permettre la réponse à d'autres thérapeutiques (DV, ECMO). Au vu des dernières études, il n'est pas recommandé d'utiliser de façon systématique des β2 + par voie intra veineuse ou inhalée, des statines pour prévenir ou traiter un SDRA. Les corticoïdes restent controversés et s'ils ne semblent pas indiqués au cours des grippes graves, ils pourraient avoir un rôle devant une évolution incomplète après 7 jours. Leur utilisation après J14 semble être associée à une surmortalité. La place de la biopsie pulmonaire n'est pas définie et des données supplémentaires sont nécessaires pour établir des recommandations. Les stratégies « du futur » reposant sur les cellules souches hématopoïétiques mais aussi les facteurs de croissance et les analogues de l'ACE-2 doivent encore faire leurs preuves.

Références

[1] Curley G.F., Laffey J.G. Future therapies for ARDS. *Intensive Care Med.* 2014;doi:10.1007/s00134-014-3578-z.

[2] Boyle A.J., Sweeeney R.M., McAuley D.F. Pharmacological treatments in ARDS : a state of the art update. *BMC Med.* 2013;11:166.

[3] Roch A., Hraiech S., Dizier S., et al. Pharmacological interventions in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensiv Care.* 2013;3:20.

[4] Lagneau F., D'honneur G., Plaud B., et al. A comparison of two depths of prolonged neuromuscular blockade induced by cisatracurium in mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2002 Dec 1;28(12):1735–1741.
[5] Gainnier M., Roch A., Forel J.M., et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2004 Jan;32(1):113–119.
[6] Forel J.M., Roch A., Marin V., et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2006 Nov;34(11):2749–2757.
[7] Papazian L., Forel J.M., Gacouin A., et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010 Sep 16;363(12):1107–1116.
[8] Slutsky A.S. Neuromuscular blocking agents in ARDS. *N Engl J Med.* 2010 Sep 16;363(12):1176–1180.
[9] Herridge M.S., Cheung A.M., Tansey C.M., et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2003 Feb 20;348(8):683–693.
[10] Herridge M.S., Tansey C.M., Matté A., et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2011 Apr 7;364(14):1293–1304.
[11] De Prost N., Ricard J.D., Saumon G., et al. Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):28.
[12] Slutsky A.S., Ranieri V.M. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med.* 2013 Nov 28;369(22):2126–2136.
[13] Dieye E., Minville V., Asehnoune K., et al. Pharmacodynamics of cisatracurium in the intensive care unit: an observational study. *Ann Intensive Care.* 2014;4(1):3.
[14] Mertes P.M., Karila C., Demoly P., et al. Quelle est la réalité du risque allergique en anesthésie ? Méthodologie de surveillance des événements rares. Classification. Incidence. Aspects cliniques (immédiats et retardés). Morbidité-mortalité. Substances responsables. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2011 Mar;30(3):223–239.
[15] Mertes P.M., Alla F., Tréchot P., et al. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Aug;128(2):366–373.
[16] Puthucheary Z., Rawal J., Ratnayake G., et al. Neuromuscular blockade and skeletal muscle weakness in critically ill patients: time to rethink the evidence? *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 May;185(9):911–917.
[17] Greenberg S.B., Vender J. The use of neuromuscular blocking agents in the ICU: where are we now? *Crit Care Med.* 2013 May;41(5):1332–1344.
[18] Ware L.B., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000 May 4;342(18):1334–1349.
[19] Sibbald W.J., Anderson R.R., Reid B., et al. Alveolo-capillary permeability in human septic ARDS. Effect of high-dose corticosteroid therapy. *Chest.* 1981 Feb;79(2):133–142.
[20] Meduri G.U., Tolley E.A., Chinn A., et al. Procollagen types I and III aminoterminal propeptide levels during acute respiratory distress syndrome and in response to methylprednisolone treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Nov;158(5 Pt 1):1432–1441.
[21] Weigelt J.A., Norcross J.F., Borman K.R., et al. Early steroid therapy for respiratory failure. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 1985 May;120(5):536–540.
[22] Bone R.C., Fisher C.J., Clemmer T.P., et al. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest.* 1987 Dec;92(6):1032–1036.
[23] Peter J.V., John P., Graham P.L., et al. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ.* 2008 May 3;336(7651):1006–1009.
[24] Bernard G.R., Luce J.M., Sprung C.L., et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1987 Dec 17;317(25):1565–1570.
[25] Meduri G.U., Golden E., Freire A.X., et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest.* 2007 Apr;131(4):954–963.
[26] Steinberg K.P., Hudson L.D., Goodman R.B., et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006 Apr 20;354(16):1671–1684.
[27] Meduri G.U., Marik P.E., Chrousos G.P., et al. Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive Care Med.* 2008 Jan;34(1):61–69.
[28] Meduri G.U., Headley A.S., Golden E., et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA (J Am Med Assoc).* 1998 Jul 8;280(2):159–165.

[29] Tang B.M.P., Craig J.C., Eslick G.D., et al. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2009 May;37(5):1594–1603.
[30] Marik P.E., Pastores S.M., Annane D., et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2008 Jun;36(6):1937–1949.
[31] Webb S.A.R., Pettilä V., Seppelt I., et al. ANZIC Influenza Investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med.* 2009 Nov 12;361(20):1925–1934.
[32] Kumar A., Zarychanski R., Pinto R., et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA.* 2009 Nov 4;302(17):1872–1879.
[33] Martin-Loeches I., Lisboa T., Rhodes A., et al. Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection. *Intensive Care Med.* 2011 Feb;37(2):272–283.
[34] Brun-Buisson C., Richard J.C.M., Mercat A., et al. REVA-SRLF A/H1N1v 2009 Registry Group. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 May 1;183(9):1200–1206.
[35] Bozzette S.A., Sattler F.R., Chiu J., et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med.* 1990 Nov 22;323(21):1451–1457.
[36] Gagnon S., Boota A.M., Fischl M.A., et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1990 Nov 22;323(21):1444–1450.
[37] Briel M., Bucher H.C., Boscacci R., et al. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3: CD006150.
[38] Delclaux C., Zahar J.R., Amraoui G., et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in non-human immunodeficiency virus-infected patients: retrospective study of 31 patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1999 Sep;29(3):670–672.
[39] Pareja J.G., Garland R., Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest.* 1998 May;113(5):1215–1224.
[40] Roux A., Lemiale V., Kouatchet A., et al. Pneumocystose pulmonaire en dehors de l'infection à VIH. *Réanimation.* 2010 Jun;19(4):327–338.
[41] Papazian L., Thomas P., Bregeon F., et al. Open-lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 1998 Apr;88(4):935–944.
[42] Papazian L., Doddoli C., Chetaille B., et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 2007 Mar;35(3):755–762.
[43] Dinh-Xuan A., Brunet F., Dhainaut J. The use, and misuse, of exogenous endothelial-derived vasodilatators in acute respiratory failure. *Intens care Med.* 1997;23:1110–1118.
[44] Melot C., Naeije R., Mols P., et al. Pulmonary vascular tone improves pulmonary gas exchange in the adult respiratory distress syndrome. *Amer Rev Respir Dis.* 1987;136:1232–1236.
[45] Blaise G., Troncy E. The best approach to ARDS? *Can J Anaesth.* 1998;45:393–396.
[46] Morrell E., Tsai B., Crisostomo P., et al. Experimental therapies for hypoxia-induced pulmonary hypertension during acute lung injury. *Shock.* 2006;3:214–226.
[47] Moloney E., Evans T. Pathophysiology and pharmacological treatment of pulmonary hypertension in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J.* 2003;21:720–727.
[48] Palmer R., Ferrige A., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987;327:524–526.
[49] Frostell C., Blomqvist H., Hedenstierna G., et al. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilatation. *Anesthesiology.* 1993;78:427–435.
[50] Rossaint R., Falke K., Lopez F., et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1993;328:399–405.
[51] Griffiths M., Evans T. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med.* 2005;353:2683–2695.
[52] Weinberger B., Laskin D., Heck D., et al. The toxicology of inhaled nitric oxide. *Toxicol Sci.* 2001;59:5–16.
[53] Gries A., Bode C., Peter K., et al. Inhaled nitric oxide inhibits human platelet aggregation, P-Selectin expression, and fibrinogen binding in vitro and in vivo. *Circulation.* 1998;97:1481–1487.
[54] Benzing A., Braütigam P., Geiger K., et al. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary transvascular albumin flux in patients with acute lung injury. *Anesthesiology.* 1995;83:1153–1161.

[55] Rose R., Fuglestad J., Skornik W., et al. The pathophysiology of enhanced suceptibility to murine cytomegalovirus respiratory infection during short-term exposure to 5 ppm nitrogen dioxide. *Amer Rev Resp Dis.* 1988;137:912–917.
[56] Michael J., Barton R., Saffle J., et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy. *Amer J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1372–1380.
[57] Troncy E., Collet J., Shapiro S., et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome. *Amer J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1483–1488.
[58] Kaisers U., Busch T., Deja M., et al. Selective pulmonary vasodilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2003;31(Suppl):S337–S342.
[59] Germann P., Poschl G., Leitner C., et al. Additive effect of nitric oxide inhalation on the oxygenation benefit of the prone position in the adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 1998;89:1401–1406.
[60] Puybasset L., Rouby J., Mourgeon E., et al. Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. *Amer J Respir Crit Care Med.* 1995;152:318–328.
[61] Adhikari N., Burns K., Friedrich J., et al. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury. *BMJ.* 2007.doi:10.1136/bmj.39139.716794.55 en ligne.
[62] Mourgeon E., Puybasset L., Law-Koune J.D., et al. Inhaled NO in ARDS with and without septic shock: a dose-response study. *Crit Care.* 1997;1:25–39.
[63] Afshari A., Brok J., Moller A.M., et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 CD002787.
[64] Siobal M.S., Hess D.R. Are inhaled vasodilators useful in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome? *Respir Care.* 2010;55:144–161.
[65] Hess D., Bigatello L., Hurford W. Toxicity and complications of inhaled nitric oxide. *Respir Care Clinics N Amer.* 1997;1078:487–503.
[66] Melot C., Lejeune P., Leeman M., et al. Prostaglandin E1 in the adult respiratory distress syndrome. Benefit for pulmonary hypertension and cost for pulmonary gas exchange. *Amer Rev Respir Dis.* 1989;139:106–110.
[67] Radermacher P., Santak B., Wüst H., et al. Prostacyclin for the treatment of pulmonary hypertension in the adult respiratory distress syndrome: effects on pulmonary capillary pressure and ventilation-perfusion distributions. *Anesthesiology.* 1990;72:238–244.
[68] Meyer J., Theilmeier G., Aken H.V., et al. Inhaled prostaglandin E1 for treatment of acute lung injury in severe mutliple organ failure. *Anesth Analg.* 1998;86:753–758.
[69] Putensen C., Hörmann C., Kleinsasser A., et al. Cardiopulmonary effects of aerosolized prostaglandin E1 and nitric oxide inhalation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Amer J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1743–1747.
[70] Sood B., Delaney-Black V., Aranda J., et al. Aerosolized PGE1: a selective pulmonary vasodilator in neonatal hypoxemic respiratory failure, results of a phase I/II open label clinical trial. *Pediatr Res.* 2004;56:579–585.
[71] Heerden P.V., Blythe D., Webb S. Inhaled aerosolized prostacyclin and nitric oxide as selective pulmonary vasodilators in ARDS. A pilot study. *Anaesth Intensive Care.* 1996;24:564–568.
[72] Papazian L., Bregeon F., Gaillat F., et al. Does norepinephrine modify the effects of inhaled nitric oxide in septic patients with acute respiraroty distress syndrome? *Anesthesiology.* 1998;89:1089–1098.
[73] Doering E., Hanson C., Reily D., et al. Improvement in oxygenation by phenylephrine and nitric oxide in patients with adulte respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 1997;87:18–25.
[74] Manktelow C., Bigatello L., Hess D., et al. Physiologic determinants of the response to inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 1997;87:297–307.
[75] Reyes A., Roca J., Rodriguez-Voisin R., et al. Effect of almitrine on ventilation perfusion distribution in adult respiratory distress syndrome. *Amer Rev Respir Dis.* 1988;137:1062–1067.
[76] B'chir A., Mebazaa A., Losser M., et al. Intravenous almitrine bismesylate reversibly induces lactic acidosis and hepatic dysfunction in patients with acute lung injury. *Anesthesiology.* 1998;89:823–830.
[77] Reyes A., Lopez-Messa J., Alonso P. Almitrine in acute respiratory failure. Effects on pulmonary gas exchange and circulation. *Chest.* 1987;91:388–393.
[78] Gao S.F., Perkins G.D., Gates S., et al. Balti-2 Study Investigators. Effect of intravenous beta-2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory syndrome (Balti-2): a multicentre, randomized, controlled trial. *Lancet.* 2012;379:229–235.
[79] Matthay M.A., Brower R.G., Carson S., et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical trials Network. Randomized, placebo-controlled

clinical trial of an aerosolized beta(2) agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:561–568.
[80] Rice T.W., Wheeler A.P., Thompson B.T., et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical trials Network. Initial trophic versus full enteral feeding in patients with acute lung Injury. The Eden randomized trial. *J Am Med Assoc.* 2012;307:795–803.
[81] Rice T.W., Wheeler A.P., Thompson B.T., et al. NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-limoleic acid, and antioxydant supplementation in acute lung injury. *J Am Med Assoc.* 2011;306:1574–1581.
[82] McAuley D.F., Laffey J.G., O'Kane C.M., et al. and the HARP-2 investigators, for the Irish Critical Care Trials Group. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371:1695–1703.

CHAPITRE 188

Œdème pulmonaire cardiogénique et par surcharge

D. Osman

Définition

L'œdème pulmonaire est défini comme une accumulation anormale de liquides dans le secteur extravasculaire pulmonaire, c'est-à-dire dans l'interstitium et les alvéoles. Il survient lorsque l'extravasation liquidienne, depuis le secteur intravasculaire, dépasse les capacités de drainage du système lymphatique [1]. On parle d'œdème pulmonaire hydrostatique (OPH) ou hémodynamique lorsque le transfert de liquides résulte d'une augmentation de la pression microvasculaire pulmonaire (P_{mv}), la membrane alvéolocapillaire étant classiquement intacte. Ce mécanisme s'oppose schématiquement à celui rencontré au cours de l'œdème pulmonaire lésionnel, encore appelé œdème de perméabilité, où le transfert de liquides est le fait d'une lésion de la membrane alvéolocapillaire, la P_{mv} étant habituellement normale. Le terme d'OPH recouvre les œdèmes pulmonaires cardiogénique et par surcharge.

Physiopathologie

D'un point de vue physiopathologique, l'œdème pulmonaire est la conséquence d'un déséquilibre entre les mécanismes qui tendent à déplacer les liquides des vaisseaux vers le secteur extravasculaire et ceux qui tendent à évacuer ces liquides du secteur extravasculaire.

Mouvements liquidiens normaux à travers la membrane alvéolocapillaire

La membrane alvéolocapillaire est constituée de trois éléments principaux : l'endothélium capillaire, l'épithélium alvéolaire et l'espace interstitiel [2, 3]. Ces trois couches constituent les septa, structures de délimitation et de soutien des alvéoles. Un réseau de vaisseaux lymphatiques pulmonaires s'organise dans l'espace interstitiel, traverse les ganglions lymphatiques puis est drainé dans le canal thoracique pour le poumon gauche, et le canal lymphatique pour le poumon droit [3].

Dans les conditions physiologiques, la P_{mv} produit un transfert de liquides du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel à travers le système jonctionnel endothélial. Ce flux liquidien est toutefois limité par la pression oncotique microvasculaire qui tend à retenir l'eau dans les vaisseaux et s'oppose à la pression hydrostatique [4]. Les vaisseaux participant à ces échanges liquidiens sont pour 90 à 95 % les capillaires pulmonaires, mais aussi les petites artérioles et les veinules [4, 5]. L'équation de Starling illustre les rôles respectifs des pressions hydrostatique et oncotique dans ces mouvements liquidiens [6] :

$$Qf = K [(P_{mv} - P_{int}) - \sigma (\pi_{mv} - \pi_{int})]$$

où Qf est le flux liquidien net de filtration à travers la paroi microvasculaire endothéliale (mL/min) ; K est le coefficient de filtration, reflétant la perméabilité à l'eau de la membrane endothéliale ainsi que la surface d'échange ; σ est le coefficient de réflexion oncotique, décrivant la perméabilité de l'endothélium aux protéines ; P_{mv} est la pression hydrostatique microvasculaire ; P_{int} est la pression hydrostatique interstitielle ; π_{mv} est la pression oncotique microvasculaire ; π_{int} est la pression oncotique interstitielle.

Cette équation montre, notamment, qu'à la pression de filtration microvasculaire ($P_{mv} - P_{int}$), s'oppose une force d'absorption protéique ($\pi_{mv} - \pi_{int}$). Du secteur interstitiel, l'eau plasmatique ne pénètre habituellement pas dans le secteur alvéolaire, qui est protégé par un système jonctionnel épithélial très serré [4], mais est drainée par le réseau lymphatique [7]. Ce drainage lymphatique est favorisé par l'existence d'un gradient de pression entre l'espace péricapillaire à compliance basse (et où la pression s'élève donc rapidement quand

l'extravasation liquidienne augmente) et les régions périvasculaires à compliance plus élevées, contenant le réseau lymphatique. L'absence d'œdème pulmonaire est le résultat d'un équilibre entre le débit de transsudation vers le secteur interstitiel et le débit de drainage lymphatique.

Physiopathologie de l'œdème pulmonaire hydrostatique

Augmentation de la pression hydrostatique microvasculaire

La survenue d'une augmentation de la P_{mv} provoque une augmentation du débit de transsudation des liquides vers le secteur interstitiel. Il faut noter que l'augmentation de la P_{mv} est aussi responsable d'un phénomène de recrutement vasculaire, entraînant une augmentation du coefficient de filtration K de l'équation de Starling et donc indirectement du flux net de filtration Qf à travers la membrane alvéolocapillaire (*cf.* équation de Starling ci-dessus). Le transsudat s'accumule dans les régions périvasculaires qui peuvent contenir jusqu'à 500 mL de liquides [8].

Plusieurs mécanismes compensateurs, de protection contre l'œdème, viennent alors s'associer pour s'opposer à l'accumulation interstitielle et à l'inondation alvéolaire. Certains de ces mécanismes découlent des modifications induites par la transsudation elle-même sur l'équation de Starling. Tout d'abord, l'extravasation liquidienne produit une augmentation de la P_{int} générant une force s'opposant à la filtration. Ensuite, la dilution des protéines interstitielles aboutit à une diminution de la pression oncotique interstitielle. Enfin, le système lymphatique est capable d'augmenter jusqu'à 10 fois ses capacités de drainage.

L'OPH survient dès lors que le drainage lymphatique et les mécanismes compensateurs sont dépassés, à partir d'une pression hydrostatique dite « pression critique », se situant généralement autour de 20 mmHg. Il en résulte d'abord un œdème limité à l'interstitium, car les jonctions de l'épithélium alvéolaire résistent mieux au passage liquidien que les jonctions de l'endothélium vasculaire. Lorsque la pression hydrostatique interstitielle augmente encore, l'œdème envahit les alvéoles [4]. L'inondation alvéolaire pourrait résulter de l'ouverture de larges brèches épithéliales. Sa formation semble obéir à une loi du « tout ou rien ».

Altération des mécanismes de protection contre l'œdème pulmonaire

Plusieurs conditions peuvent favoriser l'œdème pulmonaire, en altérant les mécanismes de protection décrits plus haut. Une hypoalbuminémie par exemple s'accompagne d'une diminution de la pression oncotique vasculaire et donc d'une réduction des forces d'absorption protéique. Un obstacle au drainage lymphatique est évoqué au cours de la lymphangite carcinomateuse ou de l'hémangiomatose capillaire. Une gêne à l'écoulement veinulaire est observée au cours de la maladie veino-occlusive [9] ou de l'hémangiomatose capillaire.

Augmentation de la perméabilité microvasculaire

Dans différentes situations responsables d'OPH, la possibilité de voir augmenter la perméabilité microvasculaire a été décrite. Deux hypothèses sont évoquées. La première hypothèse, désignée par le terme de « *stress failure* », correspond à la survenue de lésions mécaniques de la paroi capillaire secondaire à l'augmentation brutale et importante de la P_{mv} [10], transformant un OPH en œdème pulmonaire de perméabilité [11]. Dans les cas les plus sévères, une rupture complète de la barrière alvéolocapillaire provoquerait l'inondation de l'alvéole par un liquide hémorragique. La seconde hypothèse est inflammatoire. Si la survenue de lésions inflammatoires de la membrane alvéolocapillaire constitue le mécanisme caractéristique de l'œdème pulmonaire lésionnel, l'existence de telles lésions au cours des situations responsables d'OPH est cependant bien décrite [12–14].

Cas particulier des œdèmes pulmonaires à pression négative

L'augmentation de la P_{mv} est le mécanisme initiateur obligatoire de tout OPH [15]. Dans certaines situations cliniques, dites d'œdème pulmonaire à pression négative, la pression interstitielle joue également un rôle moteur. Ces situations sont caractérisées par une obstruction des voies aériennes et des efforts inspiratoires considérables générant une importante dépression pleurale. Il en résulte une augmentation manifeste de la P_{mv}, par augmentation du retour veineux, mais également une négativation de la pression interstitielle, par transmission de la dépression pleurale, l'ensemble étant à l'origine d'une augmentation du gradient de pression hydrostatique [16].

Conséquences fonctionnelles de l'œdème pulmonaire

Augmentation du travail respiratoire

Une augmentation du travail respiratoire est rapidement observée, conséquence d'une altération de la compliance thoracopulmonaire, possible dès le stade d'œdème interstitiel et aggravée au stade d'œdème alvéolaire [17]. L'augmentation du travail respiratoire est aussi le fait d'une augmentation de la résistance des voies aériennes liée à la survenue d'un œdème péribronchiolaire, provoquant une fermeture prématurée des petites voies aériennes [18], et à la stimulation de récepteurs pulmonaires à l'origine d'une bronchoconstriction réflexe [19]. Dans les formes les plus évoluées, dites « asphyxiques », l'augmentation du travail respiratoire est responsable d'un épuisement ventilatoire avec hypoventilation alvéolaire.

Altération des rapports entre ventilation alvéolaire et perfusion

L'œdème alvéolaire produit une altération des rapports ventilation/perfusion à l'origine d'un important effet shunt et d'une hypoxémie.

Hypertension artérielle pulmonaire

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Le plus souvent, il s'agit d'une HTAP passive liée à la transmission rétrograde de la pression auriculaire gauche [20]. Chez l'insuffisant cardiaque chronique, des phénomènes de vasoconstriction ou de remodelage des parois des artères pulmonaires ont aussi été décrits, pouvant être à l'origine d'une HTAP dite « réactive » ou « disproportionnée » par rapport à l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) [21]. Enfin, au cours de l'OPH, l'hypoxémie, induite par l'œdème alvéolaire, et la compression vasculaire pulmonaire, induite par l'œdème interstitiel, pourraient aggraver l'hypertension artérielle pulmonaire [20, 22].

Diminution de la perfusion tissulaire

L'augmentation de la pression veineuse systémique peut provoquer une diminution de la perfusion tissulaire. Au niveau rénal, ce mécanisme contribue au syndrome cardiorénal (SCR) de type 1, au cours duquel l'altération de la fonction rénale vient entretenir la rétention hydrosodée et aggraver l'OPH [23, 24].

Causes

On distingue habituellement l'œdème pulmonaire cardiogénique, au cours duquel il existe une cause « cardiaque » pouvant expliquer l'augmentation de la P_{mv}, et l'œdème pulmonaire « de surcharge », où l'augmentation de la volémie pourrait à elle seule expliquer l'augmentation de la P_{mv}. Cette distinction est à l'évidence stéréotypée. Elle ignore le fait qu'une augmentation de la volémie est souvent associée à un trouble de la fonction cardiaque systolique ou diastolique. Elle méconnait aussi les situations au cours desquelles d'autres cibles de l'équation de Starling doivent être considérées pour expliquer l'augmentation du débit net de filtration Qf. Enfin, le terme d'œdème pulmonaire cardiogénique est souvent confondu avec celui d'insuffisance cardiaque (IC) aiguë, qui recouvre lui-même de multiples entités. Une classification récente, élaborée par la Société européenne de cardiologie, a identifié six catégories de syndrome d'IC aiguë : IC aiguë décompensée, IC aiguë hypertensive, œdème aigu du poumon, choc cardiogénique, IC aiguë à haut débit et IC droite [25]. Cette classification, hétérogène sur les plans nosologique et physiopathologique, correspond surtout aux présentations cliniques les plus souvent observées, presque toutes pouvant être ou non associées à un OPH.

Causes liées de manière prédominante à une pathologie cardiaque

L'IC est la cause principale d'OPH. On parle d'IC « congestive ». L'élévation de la P_{mv} résulte d'une augmentation de la pression veineuse pulmonaire, elle-même secondaire à une augmentation de la pression auriculaire gauche, généralement liée à une augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche (VG).

Altération de la fonction systolique du ventricule gauche

C'est la cause la plus fréquente d'OPH. Elle peut être aiguë, le plus souvent au cours d'un syndrome coronarien aigu, mais aussi au cours des myocardites (infectieuse, toxique, immunologique, cardiomyopathie du péripartum, etc.) et des valvulopathies aiguës. Elle peut être chronique au cours d'une cardiopathie ischémique, d'une cardiomyopathie, d'une valvulopathie chronique, d'une cardiopathie

congénitale. Elle est alors « décompensée » par un facteur déclenchant qu'il faudra rechercher : mauvaise compliance au traitement ou au régime, accès hypertensif, ischémie myocardique, trouble du rythme ou de la conduction, anémie, infection, embolie pulmonaire, traitement corticoïde ou anti-inflammatoire non stéroïdien, traitement inotrope négatif, etc.

Altération de la fonction diastolique du ventricule gauche

Elle peut être aiguë au cours d'un accès hypertensif, d'un trouble du rythme, d'une ischémie myocardique. Elle est le plus souvent chronique, liée à une cardiopathie hypertensive, une cardiomyopathie hypertrophique ou une cardiopathie congénitale. Elle est alors « décompensée » par un facteur déclenchant. Une forme sévère d'OPH, d'apparition particulièrement brutale, est souvent désignée sous le terme anglo-saxon de « *flash pulmonary edema* ». Sur le plan physiopathologique, interviendrait une importante vasoconstriction par activation intense du système rénine-angiotensine-aldostérone. Le « *flash pulmonary edema* » est surtout décrit au cours de la sténose bilatérale des artères rénales ou unilatérale sur rein unique [26].

Rétrécissement mitral et myxome de l'oreillette gauche

Dans ces cas, l'obstacle à l'écoulement sanguin vers le VG est responsable d'une augmentation de la pression auriculaire sans augmentation associée de la pression télédiastolique du VG. La fibrillation atriale pourrait également, en diminuant la compliance de l'oreillette gauche, être à l'origine d'une augmentation de la pression veineuse pulmonaire sans augmentation de la pression télédiastolique du VG [27].

Causes liées de manière prédominante à une augmentation de la volémie

Transfusion de produits sanguins labiles

L'OPH constitue un risque connu de transfusion de produits sanguins labiles. Il est alors désigné par l'acronyme anglais TACO pour « *transfusion-associated circulatory overload* ». Le TACO est probablement sous-estimé, mais pourrait survenir au cours de presque 10 % des actes transfusionnels [28]. Les systèmes d'hémovigilance ont récemment révélé que le TACO était la première cause de mortalité liée à la transfusion. Plusieurs facteurs de risque ont été décrits, parmi lesquels la nature du produit transfusé (les concentrés de globules rouges seraient plus à risque que les concentrés plaquettaires, eux-mêmes plus à risque que les concentrés de plasma), la quantité de produits transfusés (des tableaux de TACO ayant cependant été décrits dès la première unité transfusée) et le débit de transfusion [29]. L'IC et l'insuffisance rénale chronique sont des facteurs de risque de TACO bien établis [30, 31].

L'OPH n'est cependant pas la seule complication respiratoire de la transfusion de produits sanguins labiles. Désigné par l'acronyme anglais TRALI (pour « *transfusion related lung injury* »), l'œdème pulmonaire lésionnel survenant au cours de la transfusion partage avec le TACO la même présentation clinique et les mêmes facteurs de risque, mais résulte de mécanismes physiopathologiques bien distincts, inflammatoires, faisant intervenir les polynucléaires neutrophiles, de nombreuses cytokines pro-inflammatoires et parfois des mécanismes immunologiques [32–34].

Insuffisance rénale

La survenue d'un OPH au cours de l'insuffisance rénale correspond aux SCR de type 3 (syndrome rénocardiaque aigu) et de type 4 (syndrome rénocardiaque chronique). Le SCR de type 3 est le plus souvent expliqué par la surcharge volémique liée à la diminution du débit de filtration glomérulaire. D'autres mécanismes peuvent cependant être impliqués : par exemple cardiogénique, par augmentation de la postcharge du VG induite par une hypertension artérielle, mais aussi lésionnel, lié à la survenue de lésions d'ischémie-reperfusion et à la libération accrue de cytokines pro-inflammatoires [35]. Le SCR de type 4 s'explique aussi par une surcharge volémique liée à l'atteinte rénale, mais rassemble également, et peut-être de manière prédominante, les différents mécanismes aboutissant à la survenue d'une cardiopathie hypertrophique et à une dysfonction diastolique au cours de l'insuffisance rénale chronique [23, 36].

Autres causes d'OPH

Sevrage de la ventilation mécanique

L'OPH est une cause fréquente d'échec du sevrage de la ventilation mécanique [37]. Il survient en particulier chez les patients ayant une cardiopathie gauche sous-jacente et une bronchopneumopathie chronique

obstructive [38]. Parmi les nombreux mécanismes décrits pour l'expliquer, il faut retenir ceux liés à l'inversion du régime de pression intrathoracique lors de la mise en ventilation spontanée [39]. La négativation brutale de la pression intrathoracique est en effet responsable d'une augmentation du gradient de pression entre le territoire veineux extrathoracique et l'oreille droite et ainsi d'une augmentation du retour veineux systémique et de la précharge du VG, tandis que la diminution du gradient de pression entre le VG et le compartiment artériel extrathoracique est responsable d'une augmentation de la postcharge du VG [40]. À ces mécanismes « de surcharge », s'ajoutent des mécanismes de dysfonction myocardique (ischémie, altération de la compliance ventriculaire gauche, etc.) permettant de rattacher l'œdème pulmonaire de sevrage aux « œdèmes pulmonaires cardiogéniques » [38].

Obstruction des voies aériennes

De nombreuses causes d'obstruction des voies aériennes pouvant conduire à la survenue d'un œdème pulmonaire à pression négative ont été décrites. Deux groupes sont habituellement isolés [16]. Le type I correspond aux situations aiguës d'obstruction (paralysie postopératoire des cordes vocales, épiglottite, corps étranger, pendaison, noyade, obstruction d'une sonde d'intubation trachéale, tumeur laryngée, goitre), le contexte le plus fréquemment rapporté étant celui du laryngospasme peranesthésique. Le type II correspond aux situations au cours desquelles une obstruction chronique et partielle des voies aériennes est corrigée (intervention pharyngolaryngée, par exemple) [41].

Séjour en haute altitude

L'œdème pulmonaire de haute altitude est une pathologie rare mais grave, survenant généralement après deux jours d'exposition non acclimatée à des altitudes élevées, le plus souvent > 3 000 mètres. Plusieurs facteurs favorisants ont été identifiés, parmi lesquels la rapidité d'ascension, mais aussi l'altitude absolue et les antécédents de maladie de haute altitude [42]. La physiopathologie de l'œdème pulmonaire de haute altitude est complexe et toujours largement discutée [43]. La vasoconstriction pulmonaire hypoxique semble être le mécanisme initiateur [43]. Elle pourrait être directement responsable de l'augmentation de la P_{mv} en intervenant sur le segment artériolaire. Il a aussi été suggéré que la vasoconstriction de la circulation pulmonaire était responsable d'une HTAP inhomogène aboutissant à la perfusion préférentielle de certains capillaires alors soumis à des lésions endothéliales [44], voire à une rupture de la paroi capillaire (« *stress failure* ») conduisant secondairement à un œdème de perméabilité [43].

Agression aiguë du système nerveux central

L'œdème pulmonaire neurogénique est un syndrome caractérisé par la survenue d'un œdème pulmonaire dans les suites d'une agression aiguë du système nerveux central, ne pouvant être expliqué par une atteinte cardiorespiratoire antérieure ou concomitante [45]. De nombreuses causes ont été décrites, comme le traumatisme crânien, l'hémorragie méningée, l'accident vasculaire cérébral hémorragique, l'état de mal épileptique, la méningite, etc. [45]. La physiopathologie de l'œdème pulmonaire neurogénique est complexe et associerait des mécanismes hydrostatiques et lésionnels. L'augmentation brutale et importante de la pression intracrânienne serait responsable d'une activation intense du système nerveux sympathique et d'une décharge catécholaminergique [45], à l'origine d'une veinoconstriction avec augmentation du retour veineux et d'une vasoconstriction artérielle responsable d'une augmentation de la postcharge ventriculaire gauche, l'ensemble contribuant à l'augmentation de la P_{mv} [46]. À côté de cette hypothèse dite « neuro-hémodynamique », des mécanismes cardiaques dits « neurocardiaques » sont aussi observés (hypocontractilité myocardique diffuse ou segmentaire, dysfonction diastolique) [47]. Le rôle direct des catécholamines dans la survenue de ces anomalies myocardiques est souvent évoqué [45], permettant de relier le syndrome d'œdème pulmonaire neurogénique aux cardiomyopathies de stress [48]. Mais plusieurs études ont aussi mis en évidence la présence d'un liquide alvéolaire exsudatif au cours de l'œdème pulmonaire neurogénique, soulignant la possibilité d'une atteinte lésionnelle [45]. Il a ainsi été suggéré que l'augmentation brutale et importante de la P_{mv} soit elle-même à l'origine de lésions de la membrane alvéolocapillaire (« *blast theory* »), et enfin que la décharge catécholaminergique soit responsable d'une atteinte directe de la membrane alvéolocapillaire par stimulation de récepteurs alpha- et bêta-adrénergique avec augmentation de la perméabilité vasculaire [45], libération de médiateurs inflammatoires (histamine, endorphine, bradykynine, neuropetide Y) et augmentation de la perméabilité endothéliale [47].

Diagnostic

Le diagnostic d'OPH est un diagnostic simple, clinique, radiologique et biologique [1]. Si la plupart des signes témoignent d'un œdème du poumon sans préjuger de son caractère hydrostatique ou lésionnel, certains signes traduisent plus spécifiquement le caractère hydrostatique.

Signes cliniques

Le tableau clinique d'œdème pulmonaire est dominé par la dyspnée et la polypnée. Au cours de l'OPH, ce tableau survient de manière classique, mais inconstante évidemment, de façon paroxystique et nocturne. Une oppression thoracique est parfois observée. Une orthopnée est classiquement décrite, de même qu'une toux avec un grésillement laryngé et parfois une expectoration mousseuse et saumonée. Au cours des tableaux les plus sévères, mais aussi chez les patients sous anticoagulation efficace, l'expectoration peut être hémoptoïque. L'hypertension artérielle est fréquente. Elle est alors souvent évoquée comme facteur causal ou favorisant. Il faut cependant noter qu'une hypertension peut être secondaire à toute pathologie à l'origine d'une insuffisance respiratoire aiguë, du fait de l'hyperadrénergisme observé dans ces situations, et parfois d'une hypercapnie. Le caractère particulièrement sévère de cette hypertension plaide peut-être pour la retenir comme facteur causal. On observe parfois des signes témoignant de l'élévation des pressions en amont du cœur droit : turgescence jugulaire, reflux hépatojugulaire, hépatomégalie et œdème des membres inférieurs. L'auscultation cardiaque peut retrouver un bruit de galop B3, qui est très spécifique, mais peu sensible d'une élévation télédiastolique du VG [49]. L'auscultation pulmonaire retrouve typiquement des râles sous-crépitants (dit « bulleux »). La mise en évidence de sibilants expiratoires est possible, notamment chez le sujet âgé [50]. On parle d'asthme ou de pseudo-asthme cardiaque. Au total, il faut noter que le jugement clinique est peu performant pour porter le diagnostic d'OPH dans un contexte de dyspnée aiguë [51].

L'examen clinique recherchera les signes d'une maladie causale (notamment cardiaque), des facteurs de décompensation, des signes témoignant d'un choc cardiogénique associé (pression artérielle pincée, oligurie, marbrures, encéphalopathie). Enfin, on recherchera un contexte témoignant plutôt d'une origine lésionnelle de l'œdème pulmonaire [52] comme un sepsis, une inhalation, une pancréatite, etc.

Examens complémentaires

Radiographie thoracique

C'est un examen indispensable au diagnostic d'OPH. Les anomalies successivement observées sont : une redistribution vasculaire vers les sommets, un élargissement et une perte de définition des structures hilaires, l'apparition de lignes de Kerley de type B (petites opacités linéaires de 1 à 2 mm d'épaisseur, de siège latérobasal et à disposition horizontale) ou plus rarement de type A (curvilignes, siégeant dans les parties moyenne et supérieure du poumon, à disposition oblique) traduisant l'épaississement des septa interlobulaires, un engainement péribronchique et périvasculaire, un émoussement des culs-de-sac pleuropulmonaires et un épaississement des scissures traduisant des épanchements pleuraux, puis un infiltrat alvéolo-interstitiel bilatéral et symétrique, prédominant autour des hiles en « aile de papillon ». La mesure de la largeur du pédicule vasculaire pourrait aider au diagnostic d'OPH [53, 54]. Une présentation unilatérale est possible, prédominante à droite, toujours en rapport avec une insuffisance mitrale sévère, la latéralisation de l'œdème correspondant le plus souvent à la direction du jet mitral [55]. Le diagnostic radiologique peut cependant être mis en défaut chez le patient emphysémateux, chez qui les lésions peuvent être atténuées, ou lorsque l'œdème est abondant. Enfin, si la radiographie peut aider au diagnostic d'œdème pulmonaire, elle ne permet pas bien d'en préciser le mécanisme [54, 56]. On cherchera des anomalies en rapport avec une éventuelle cardiopathie sous-jacente et notamment une cardiomégalie, mais également des arguments pour une autre cause de dyspnée aiguë, comme une pneumopathie franche lobaire aiguë.

Tomodensitométrie thoracique

La tomodensitométrie thoracique n'est pas habituellement nécessaire pour le diagnostic d'OPH. Réalisée au cours d'un bilan de dyspnée aiguë sans cause évidente, elle est susceptible de mettre en évidence un épaississement péribronchovasculaire, un épaississement septal et des opacités en « verre dépoli » bilatérales respectant la périphérie [57].

Échographie pleuropulmonaire

L'échographie pleuropulmonaire, par sa disponibilité au lit du patient, sa rapidité de réalisation, son interprétation en temps réel par le clinicien pourrait être un examen de choix en contexte d'urgence [58]. Le diagnostic d'œdème pulmonaire repose sur la mise en évidence d'artefacts spécifiques appelés « lignes B » ou encore « queues de comètes » [59]. Il s'agit d'images linéaires hyperéchogènes, multiples, verticales, naissant sur la ligne pleurale. Les lignes B multiples séparées de 7 mm (dites « lignes B7 ») correspondent à un épaississement des septa interlobulaires. Les lignes B multiples séparées de 3 mm (dites « lignes B3 ») correspondent elles à un œdème alvéolaire et sont bien corrélées à l'aspect scanographique « en verre dépoli » [60].

Dans une étude récente, l'échographie pleuropulmonaire permettait, en contexte de dyspnée aiguë, de porter le diagnostic d'œdème pulmonaire « d'origine cardiaque » avec d'excellentes sensibilité et spécificité [61]. Il a aussi été montré, dans un collectif de patients hospitalisés pour insuffisance respiratoire aiguë, que la réalisation précoce d'une échographie pleuropulmonaire et d'une échographie cardiaque était significativement plus performante pour le diagnostic qu'une approche « standard » [62]. L'approche « échographique » permettait par ailleurs la mise en route d'un traitement initial adapté plus souvent que l'approche « standard » [62].

Analyse des gaz du sang artériel

Les gaz du sang artériel objectivent au stade d'œdème alvéolaire une hypoxémie et une hypocapnie avec alcalose respiratoire (effet shunt). Au stade d'épuisement ventilatoire, on voit apparaître une hypoventilation alvéolaire avec hypercapnie et acidose respiratoire. On parle alors d'« œdème pulmonaire asphyxique ». La survenue d'une hyperlactatémie est possible, liée à l'épuisement des muscles respiratoires ; elle est alors responsable alors d'une acidose métabolique.

Peptides natriurétiques

Le BNP et le NT-proBNP sont deux biomarqueurs utiles au diagnostic d'OPH dans un contexte de dyspnée sans cause évidente. Ils résultent du clivage en deux fragments du pro-BNP, synthétisé et sécrété par le cardiomyocyte en réponse à un étirement des parois ventriculaires cardiaques et de la paroi du VG en particulier [63, 64]. Le BNP est une hormone natriurétique et diurétique. Après production, il est rapidement dégradé par des endopeptidases. Il a été montré que le taux de BNP était corrélé à la pression télédiastolique du VG [65, 66]. La mesure du taux de BNP est ainsi proposée pour approcher le diagnostic d'OPH au cours des tableaux de dyspnée aiguë [66, 67]. Globalement, un taux de BNP < 100 pg/mL indique une faible probabilité d'OPH (valeur prédictive négative > 90 %), tandis qu'un taux > 500 pg/mL paraît pouvoir indiquer une forte probabilité d'OPH (valeur prédictive positive > 90 %) [68]. Il existe donc une large « zone grise » comprise entre 100 et 500 pg/mL pour laquelle le BNP est d'une aide modeste au diagnostic d'OPH. À la différence du BNP, le NT-proBNP n'est pas biologiquement actif et n'est pas dégradé par des endopeptidases, mais est éliminé par le rein. Sa demi-vie est plus longue que celle du BNP (20 min *vs* 2 h) [69]. En réanimation, de nombreux facteurs peuvent contribuer à une augmentation des peptides natriurétiques, même en l'absence d'augmentation de la pression télédiastolique du VG [70]. C'est le cas de l'insuffisance rénale, de l'IC droite et du cœur pulmonaire aigu [71]. Surtout, la synthèse des peptides natriurétiques semble être également médiée par d'autres voies de signalisation, et notamment par un certain nombre de cytokines pro-inflammatoires, sans lien avec les conditions cardiovasculaires [71]. Les dosages du BNP et du NT-proBNP paraissent donc surtout utiles pour éliminer le diagnostic d'OPH lorsque leurs valeurs sont basses [25, 72, 73], habituellement fixées à 100 pg/mL pour le BNP et 300 pg/mL pour le NT-proBNP [74].

En dehors des peptides natriurétiques, de nouveaux marqueurs comme le ST2 ou la galectine-3 ont montré un intérêt pour l'évaluation diagnostique et pronostique de l'IC [75]. Leur rôle reste cependant à préciser au cours de l'OPH.

Hémoconcentration

L'OPH, parce qu'il correspond à la transsudation de liquides hypo-osmotiques du secteur vasculaire vers le secteur extravasculaire, est responsable d'une hémoconcentration [76, 77]. Ainsi, une augmentation du taux des protides plasmatiques et/ou de l'hémoglobine a été observée au cours de l'OPH induit par l'envenimation scorpionique [78] et s'est avérée être utile pour diagnostiquer un œdème pulmonaire induit par le sevrage de la ventilation mécanique [37, 79]. La mise en évidence d'une hémoconcentration, chez un patient pris en charge pour insuffisance respiratoire aiguë, pourrait ainsi aider à porter le diagnostic d'OPH. La variabilité interindividuelle des valeurs habituelles de protidémie ou d'hémoglobine rend cependant difficile le diagnostic d'hémoconcentration à l'admission d'un patient. Il est possible qu'une valeur

anormalement haute de protidémie ou d'hémoglobine puisse suggérer le diagnostic d'OPH. Il est possible aussi que l'observation d'une hémodilution après la mise en route d'un traitement spécifique de l'œdème pulmonaire puisse aider à confirmer *a posteriori* ce diagnostic. Une étude récente a montré, dans une population admise pour IC aiguë, un taux d'hémoglobine significativement supérieur chez les patients pour qui un œdème pulmonaire était diagnostiqué [80]. Dans ce groupe, la diminution du taux d'hémoglobine après traitement diurétique était aussi significativement plus importante que dans le groupe sans œdème pulmonaire. Aucune valeur prédictive d'œdème pulmonaire n'était cependant rapportée.

Électrocardiogramme

Sa réalisation est systématique. S'il n'est pas en soi utile au diagnostic, il permet de rechercher des arguments pour une cardiopathie sous-jacente (hypertrophie électrique, bloc de branche, onde Q de nécrose, etc.) ou met en évidence un facteur déclenchant (trouble du rythme ou de la conduction, signes d'ischémie myocardique, etc.).

Échocardiographie-Doppler

C'est un examen parfois utile pour la confirmation du diagnostic d'OPH, mais surtout indispensable pour le diagnostic de sa cause. L'absence de disponibilité immédiate dans certains services et l'expertise nécessaire à sa réalisation en font un examen souvent réalisé après résolution de l'œdème ou dans les formes résistantes au traitement [81]. Il est *a fortiori* souvent difficile à réaliser en contexte de détresse respiratoire. Au-delà de l'évaluation des fonctions systolique, diastolique et de la pression artérielle pulmonaire, de la recherche de signes témoignant d'une ischémie myocardique, d'une valvulopathie, d'un cœur pulmonaire, l'intérêt majeur de l'échocardiographie-Doppler réside dans l'estimation des pressions de remplissage. Cette estimation fait appel à plusieurs méthodes et à la mesure de différents paramètres. L'interprétation ne doit pas se fonder sur l'analyse isolée de tel ou tel paramètre, mais sur l'analyse combinée de plusieurs d'entre eux. Cette estimation doit finalement rester semi-quantitative et binaire et conclure à l'existence de pressions de remplissage du VG élevées ou de pressions de remplissage du VG non élevées. L'analyse du flux mitral par Doppler a été la plus évaluée. Son interprétation est surtout valide en cas de fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) abaissée. Le profil mitral comprend une onde E (correspondant à la phase précoce du remplissage ventriculaire gauche) puis une onde A (correspondant à la phase tardive du remplissage ventriculaire gauche par contraction auriculaire gauche) [82]. L'onde A disparaît en cas de fibrillation auriculaire et fusionne avec l'onde E en cas de tachycardie sinusale, situations au cours desquelles l'analyse du flux mitral ne peut être menée. La vitesse de l'onde E reflète le gradient de pression entre l'oreillette gauche et le VG. Elle est influencée par la précharge et la relaxation du VG [83]. La vitesse de l'onde A reflète elle le gradient de pression auriculoventriculaire gauche en fin de diastole et est influencée par la compliance ventriculaire gauche et la contractilité auriculaire [83]. Le rapport E/A permet l'estimation du remplissage auriculaire gauche chez les patients avec FEVG abaissée [83]. Un rapport E/A < 1 suggère des pressions non élevées, tandis qu'un rapport E/A > 2 suggère des pressions élevées [84]. Une valeur comprise dans la zone intermédiaire est peu informative. À l'anneau mitral, le Doppler tissulaire permet l'enregistrement de l'onde e' (ou Ea) et de l'onde a' (ou Aa). La vélocité maximale de l'onde e' est dépendante de la relaxation du VG et est peu influencée par les conditions de charge [85]. En combinant Doppler pulsé du flux mitral et Doppler tissulaire à l'anneau mitral, on peut mesurer le rapport E/e', considéré comme l'un des meilleurs indices de remplissage, quelle que soit la contractilité ventriculaire gauche [86]. Un rapport E/e' < 8 suggère des pressions de remplissage ventriculaire gauche normales. Un rapport E/e' > 15 suggère une augmentation des pressions de remplissage du VG [87, 88]. Une valeur comprise dans la zone intermédiaire est peu informative. L'analyse du flux veineux pulmonaire par Doppler pulsé permet l'identification de trois ondes : une onde systolique, une onde diastolique et une onde de contraction auriculaire. À partir de celles-ci, plusieurs paramètres peuvent être mesurés : la vélocité systolique (S), la vélocité diastolique (D), le rapport S/D, la durée de l'onde A pulmonaire (Ap) que l'on compare à la durée de l'onde A mitrale. Une augmentation des pressions de remplissage est suggérée si le rapport S/D < 1, associé avec un temps Ap-A prolongé (> 30 ms) [89]. L'analyse du flux veineux pulmonaire est cependant souvent difficile par voie transthoracique et bénéficie largement de l'abord œsophagien dont la réalisation n'est pas concevable chez un patient en détresse respiratoire. Enfin, mesurée par Doppler couleur en mode temps-mouvement, la vitesse de propagation (Vp) du flux de remplissage du VG est très influencée par la relaxation ventriculaire gauche, mais très peu par les conditions de charge [90]. Le rapport E/Vp est directement proportionnel à la pression auriculaire gauche. Chez les patients présentant un trouble de la contractilité ventriculaire gauche, un rapport E/Vp > 2,5 permet de prédire une PAPO > 15 mmHg [91]. Ce paramètre souffre malheureusement d'une très mauvaise reproductibilité.

Cathétérisme artériel pulmonaire

Le gonflage du ballonnet d'un cathéter artériel pulmonaire dans une branche de l'artère pulmonaire immobilise une colonne de sang entre l'orifice distal du cathéter et le territoire veineux pulmonaire. La pression ainsi mesurée au niveau distal du cathéter, nommée PAPO, reflète la pression de l'oreillette gauche et du VG en télédiastole et a longtemps été considérée comme le *gold standard* pour déterminer l'origine hydrostatique (PAPO > 18 mmHg) ou non d'un œdème pulmonaire [92]. La mesure de la PAPO requiert donc l'insertion d'un cathéter artériel pulmonaire, outil « invasif » accusé un temps d'être en soi associé à une surmortalité [93], ce résultat n'ayant cependant pas été retrouvé au cours des études randomisées menées en réanimation [94–96]. L'interprétation du tracé de la PAPO est cependant difficile. Le lit capillaire pulmonaire étant au contact du système alvéolaire, la PAPO reflète non seulement la pression veineuse pulmonaire, mais aussi la pression intra-alvéolaire [97]. Surtout, la PAPO n'est pas la P_{mv}, seule pression à pouvoir vraiment renseigner du risque d'OPH et qui ne peut être directement mesurée. Il existe entre la PAPO et la P_{mv} un gradient dépendant du débit cardiaque et des résistances veineuses pulmonaires [98]. Pour l'ensemble de ces raisons, la mesure de la PAPO échoue à différencier OPH et œdème lésionnel. Il a été montré que des valeurs normalisées de PAPO pouvaient être observées alors qu'un œdème pulmonaire hydrostatique était encore présent [99] et que des valeurs élevées de PAPO pouvaient être observées au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë [100].

Thermodilution transpulmonaire

Le principe de la thermodilution transpulmonaire repose sur l'injection par voie veineuse centrale en position cave supérieure d'un indicateur thermique et le recueil des modifications de température au niveau d'une thermistance artérielle fémorale. L'analyse mathématique de la courbe de thermodilution ainsi obtenue permet une estimation de l'eau pulmonaire extravasculaire (EPEV) au lit du patient. L'EPEV mesurée par cette méthode était très bien corrélée à l'EPEV mesurée par double dilution [101] et par la méthode gravimétrique de référence chez l'animal [102, 103], mais aussi chez l'homme [104, 105]. Une valeur élevée d'EPEV permettrait donc de faire le diagnostic d'œdème pulmonaire, sans préjuger cependant de son mécanisme. Deux études récentes ont toutefois montré que l'index de perméabilité vasculaire pulmonaire (IPVP), également fourni par thermodilution transpulmonaire, permettait de distinguer OPH et œdème lésionnel [106, 107]. La thermodilution transpulmonaire nécessite cependant des abords veineux central et artériel fémoral ; son utilisation n'est donc pas licite dans la majorité des situations où le diagnostic d'OPH est porté grâce aux données cliniques, radiologiques et biologiques. Les mesures d'EPEV et d'IPVP trouvent peut-être un intérêt chez le patient de réanimation déjà « monitoré » afin d'analyser l'état pulmonaire, par exemple au cours du sevrage de la ventilation mécanique [37].

Diagnostic différentiel

L'œdème pulmonaire lésionnel constitue le diagnostic différentiel principal de l'OPH. La détermination du mécanisme hydrostatique ou lésionnel, à l'origine d'un œdème pulmonaire, est un challenge quotidien pour le clinicien. Si le contexte clinique peut apporter des éléments en faveur de l'un ou l'autre de ces mécanismes, l'examen clinique est d'une maigre utilité dans cet exercice [1, 73]. Cependant, s'il est classique de distinguer OPH et œdème lésionnel, il existe en réalité un continuum entre ces deux entités. Ainsi, au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë, la perméabilité de la membrane alvéolocapillaire explique qu'une extravasation liquidienne d'origine hydrostatique peut survenir pour une P_{mv} critique plus basse [108]. L'équation de Starling indique aussi qu'en cas d'augmentation de la perméabilité capillaire, la pression hydrostatique joue un rôle prédominant dans l'accumulation extravasculaire d'eau, le pouvoir oncotique intravasculaire étant fortement réduit [15]. La prise en compte des mécanismes hydrostatiques fait donc partie de la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire aiguë, au cours duquel le rôle pronostic du bilan hydrique a été démontré [109].

Traitements

En l'absence de traitement, l'évolution d'un OPH est le plus souvent défavorable, marquée par une hypoventilation alvéolaire avec coma hypercapnique et une hypoxie profonde conduisant à l'arrêt cardiaque. Le but du traitement est de garantir une oxygénation suffisante afin de prévenir la survenue d'un arrêt cardiaque et de diminuer la P_{mv} afin d'assurer la régression de l'œdème. En cas d'acidose respiratoire, à ces deux objectifs s'ajoute celui d'assister la mécanique ventilatoire.

Traitements médicamenteux

Le traitement médicamenteux doit être débuté le plus tôt possible, dès la phase préhospitalière le cas échéant. Il repose sur une triade classique associant oxygénothérapie, diurétiques et vasodilatateurs. Il faut noter cependant qu'aucun de ces traitements n'est associé à des recommandations avec haut niveau d'évidence [72, 110].

Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie est la première mesure à instaurer. L'oxygène doit être délivré à un débit suffisant pour obtenir une $SpO_2 \geq 90$ % [72]. L'oxygénothérapie est souvent débutée à un débit élevé, de l'ordre de 6 à 9 L/min, puis diminuée dès lors que l'objectif de SpO_2 est atteint. Chez le patient insuffisant respiratoire chronique, le risque théorique d'aggraver une hypercapnie ne doit pas faire contre-indiquer l'oxygénothérapie, l'objectif de SpO_2 étant prioritaire.

Diurétiques

L'objectif des traitements diurétiques est de réduire, par la déplétion hydrique et sodée qu'ils induisent, la précharge cardiaque et donc la pression télédiastolique du VG. Les diurétiques de l'anse de Henlé sont utilisés préférentiellement du fait de leur action rapide et puissante, de leur disponibilité en intraveineux et de l'absence de contre-indication en cas d'insuffisance rénale. Ils possèdent aussi des propriétés veinodilatatrices expliquant le caractère immédiat de leur action [111]. La diurèse est par contre observée après 30 min avec un pic entre 1 et 2 h après administration. La demi-vie des diurétiques de l'anse est d'environ 6 h et leurs modalités optimales d'administration, en bolus ou en continu, sont toujours discutées. L'administration de fortes doses en bolus est habituelle, mais pourrait être responsable de fluctuations importantes du volume intravasculaire, et ainsi d'une détérioration de la fonction rénale. L'obtention de pics sériques élevés pourrait également augmenter leur toxicité par activation neurohumorale, vasoconstriction systémique et troubles hydro-électrolytiques. Une méta-analyse publiée en 2005 par le groupe Cochrane suggérait que l'administration continue était, en comparaison à l'administration en bolus, plus efficace en termes de réponse diurétique et mieux tolérée [112]. Plus récemment, une étude prospective et randomisée a comparé, chez 308 patients en décompensation aiguë d'une IC chronique, l'administration intraveineuse de furosémide, fractionnée en 2 bolus par jour *vs* intraveineux continu, mais aussi l'administration de furosémide à une dose équivalente à la dose prescrite à domicile *vs* dose intensive (2,5 × dose prescrite à domicile) [113]. Critiquée pour manquer de puissance et présenter de nombreux biais méthodologiques, cette étude n'a montré aucune différence significative entre les différentes stratégies, ni en termes d'efficacité ou de tolérance, ni en termes de pronostic à deux mois. Au mieux était observée une tendance à l'amélioration des symptômes dans le bras « dose intensive », au prix d'une tendance à la dégradation plus importante de la fonction rénale. Il n'est donc pas possible aujourd'hui de recommander une modalité d'administration [72]. La dose prescrite doit sans doute être titrée en fonction de la réponse diurétique obtenue. En l'absence de réponse diurétique à une augmentation de dose, l'adjonction d'un autre diurétique, le plus souvent thiazidique, est parfois proposée [110].

Enfin, l'administration de diurétiques pourrait ne pas être systématique, mais doit être réfléchie en fonction des mécanismes suspectés. Ainsi, dans certaines situations avec dysfonction diastolique prédominante, par exemple au cours de la crise hypertensive, un profil hypovolémique est possible et doit faire discuter l'intérêt d'un traitement diurétique [114].

Dérivés nitrés

L'objectif du traitement nitré est d'induire une vasodilatation du système veineux systémique et de réduire la précharge cardiaque et donc la pression télédiastolique du VG. Mais les dérivés nitrés entraînent aussi, à fortes doses, une vasodilatation artérielle et donc une diminution de la postcharge ventriculaire gauche. Enfin, les dérives nitrés sont des vasodilatateurs du réseau coronarien [115] et paraissent donc particulièrement utiles en cas de cardiopathie ischémique. Il n'existe cependant presque aucune donnée comparant l'efficacité d'un traitement nitré à celle d'un placebo, et très peu de données comparant une association diurétiques-nitrés à un traitement diurétique seul [116]. Une analyse rétrospective de registre a montré que l'administration précoce d'un traitement vasodilatateur était associée à moins de transferts en unité de soins intensifs, moins de recours à des procédures invasives, des durées de séjour plus courtes et un taux de mortalité plus faible [117]. Une analyse randomisée suggérait aussi un bénéfice associé à leur utilisation, en montrant que l'administration d'un nitré à fortes doses, en association avec un diurétique à faibles doses, était plus efficace qu'un nitré à faibles doses associé à un diurétique à fortes doses [118].

Les dérivés nitrés sont finalement recommandés dans toutes les situations d'œdème pulmonaire où la pression artérielle systolique est > 110 mmHg [114]. Ils doivent être utilisés avec prudence en cas de rétrécissement aortique ou mitral [72, 114]. L'augmentation de posologie doit être progressive et titrée sur la mesure de la pression artérielle [114]. Une tachyphylaxie est fréquente après 24 à 48 h d'utilisation, justifiant parfois une augmentation des doses.

Nitroprussiate de sodium

Le nitroprussiate de sodium est un puissant vasodilatateur veineux et artériel. Sa demi-vie très courte facilite sa titration. Le nitroprussiate de sodium a cependant été associé à une surmortalité dans le contexte de l'ischémie coronaire [119] où il est contre-indiqué [114]. Enfin, le risque important d'hypotension en fait un traitement rarement utilisé.

Nésiritide

Le nésiritide est un peptide natriurétique de type B recombinant humain. Une analyse prospective et randomisée avait montré que le nésiritide, associé au traitement standard, permettait une diminution plus importante et plus rapide de la PAPO en comparaison à la nitroglycérine ou à un placebo [120]. Nésiritide et nitroglycérine avaient cependant la même efficacité sur la dyspnée. Une large étude multicentrique et randomisée a comparé nésiritide et placebo, combinés chacun à un traitement standard, chez 7 141 patients admis pour IC aiguë [121]. Le nésiritide était associé à une réduction non significative de la dyspnée à 6 h et 24 h. Surtout, aucune différence n'était observée entre nésiritide et placebo en termes de réhospitalisation ou de décès à 30 jours. L'incidence de l'hypotension était significativement supérieure dans le groupe nésiritide, toutefois sans aggravation de la fonction rénale. Sur la base de cette étude, il n'est donc pas licite de recommander le nésiritide au cours de l'OPH.

Autres vasodilatateurs

En dehors de l'accès hypertensif, ni les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ni les inhibiteurs calciques n'ont de place dans la prise en charge de l'IC à la phase aiguë. Les traitements morphiniques sont parfois proposés dans l'objectif de réduire la symptomatologie anxieuse et la sensation de dyspnée [72]. Leur probable effet veinodilatateur pourrait par ailleurs participer à la réduction de la P_{mv}. Néanmoins, les effets émétisants de ces traitements et le risque de dépression respiratoire en font une classe thérapeutique très peu utilisée dans cette indication, en dehors peut-être des situations palliatives [122].

Traitement ventilatoire

Différents mécanismes exercés par la ventilation mécanique en pression positive peuvent avoir un effet favorable au cours de l'OPH. Sur le plan respiratoire, la pression positive intrathoracique augmente le recrutement alvéolaire, permet une diminution du shunt intrapulmonaire et une amélioration des échanges gazeux. Mais le recrutement alvéolaire augmente aussi la capacité résiduelle fonctionnelle et la compliance pulmonaire permettant une diminution du travail respiratoire. L'administration d'une pression expiratoire positive (PEP) favorise ces effets [123]. Sur le plan cardiovasculaire, la pression intrathoracique positive induit une diminution du retour veineux, c'est-à-dire de la précharge biventriculaire [124] et donc une réduction de la P_{mv}. Une réduction de la pression du canal thoracique pourrait aussi résulter de l'augmentation de la pression intrathoracique, facilitant la résorption de l'œdème déjà formé. Mais l'augmentation de la pression intrathoracique permet aussi une diminution de la pression transmurale du VG et donc de la postcharge du VG [125]. Là encore, l'administration d'une PEP peut potentialiser ces effets, et ses conséquences bénéfiques sont à rapprocher de celles des dérivés nitrés. Un effet positif sur le débit cardiaque a ainsi été mis en évidence chez des patients placés sous ventilation mécanique invasive avec PEP [126, 127]. Il est cependant le plus souvent contrebalancé par la réduction de la précharge induite par la PEP [126, 127].

Ventilation non invasive

De nombreuses études cliniques ont confirmé l'intérêt de la ventilation non invasive (VNI) en pression positive, administrée sous la forme de CPAP (*continuous positive airway pressure*) [128–131] ou réalisée en aide inspiratoire avec PEP (VS-AI-PEP) [130–133].

En comparaison à la CPAP, la VNI en VS-AI-PEP permettrait une diminution plus importante et plus rapide du travail inspiratoire [134]. Néanmoins, une efficacité comparable des deux techniques a été mise en évidence concernant la symptomatologie respiratoire et l'amélioration des paramètres gazométriques. Le mode VS-AI-PEP semble en fait particulièrement indiqué lorsqu'il existe une hypercapnie, situation au

cours de laquelle il a été associé à une diminution du taux d'intubation [129, 132, 135–138]. En dehors du contexte spécifique de l'hypercapnie, aucune des deux techniques n'a cependant montré de supériorité concernant le risque d'intubation [139]. Enfin, il faut noter qu'une large étude randomisée, menée chez 1 069 patients présentant un tableau sévère (polypnée > 20 et pH < 7,35), n'avait montré aucun effet sur le risque d'intubation à 7 jours, quelles que soient les modalités ventilatoires utilisées (VS-AI-PEP ou CPAP) [131]. Ces résultats pouvaient cependant être expliqués par le *design* de l'étude qui permettait le recours à la VNI en cas d'échec dans le groupe « traitement médical seul », suggérant finalement que la VNI mise en œuvre d'emblée était équivalente à son utilisation en deuxième intention après échec du traitement médical.

En comparant VS-AI-PEP et CPAP au cours de l'œdème pulmonaire cardiogénique, Mehta *et al.* avaient mis en évidence un taux d'infarctus du myocarde significativement plus élevé dans le groupe VS-AI-PEP que dans le groupe CPAP [140]. Cette étude n'avait inclus que 27 patients et à l'inclusion, l'observation d'une douleur thoracique était plus fréquente dans le groupe VS-AI-PEP. Si une incidence élevée d'infarctus du myocarde a parfois été rapportée au cours de la VNI en VS-AI-PEP [138], la plupart des études randomisées comparant VS-AI-PEP *vs* CPAP ou traitement médical n'ont pas retrouvé ce type de résultat [132, 141–143]. Il faut noter que certaines de ces études excluaient l'inclusion de patients avec œdème pulmonaire d'origine ischémique [141, 143, 144]. Sur la base de l'ensemble de ces résultats, il est maintenant admis que la VNI peut être réalisée indifféremment en CPAP ou VS-AI-PEP au cours de l'œdème pulmonaire cardiogénique, mais qu'elle ne doit pas retarder la réalisation d'une revascularisation [145].

L'impact de la VNI sur la mortalité de l'œdème pulmonaire cardiogénique reste controversé. La plupart des études, peut-être par manque de puissance, ne montrent qu'une tendance à l'amélioration de la survie liée à la VNI, toutes modalités confondues [131, 135, 137, 139]. Si une réduction significative de la mortalité a été observée avec la modalité CPAP [139, 146], ce type de résultat n'a pas été mis en évidence en VS-AI-PEP. Pour autant, comparée à la VS-AI-PEP, une supériorité de la CPAP en termes de survie n'a jamais été montrée.

Ventilation conventionnelle

Le recours à la ventilation mécanique conventionnelle après intubation endotrachéale permet une protection des voies aériennes supérieures, une assistance respiratoire totale et une réduction maximale de la demande globale en O_2. L'intubation est donc probablement indiquée d'emblée lorsque le patient présente des troubles de conscience et/ou un état de choc associé, mais aussi en cas d'épuisement respiratoire malgré le recours à la VNI [72]. Il n'existe pas de données permettant de préciser la place respective des modalités les plus fréquemment employées : volume assisté contrôlé, pression assistée contrôlée ou aide inspiratoire.

Traitements complémentaires

Gestion des traitements habituels

Chez les patients présentant une IC chronique, l'interruption des traitements de fond est le plus souvent la règle. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine exposent en effet au risque d'aggravation de la fonction rénale. Les anti-aldostérones exposent eux au risque d'hyperkaliémie en cas de dégradation de la fonction rénale. Enfin, l'insuffisance rénale peut être à l'origine d'un surdosage en digoxine. Plusieurs études rétrospectives ont toutefois suggéré un bénéfice à la poursuite d'un traitement bêtabloquant. En 2009, une première étude prospective testait cette hypothèse chez 147 patients porteurs d'une dysfonction systolique (FEVG < 40 %) admis pour œdème pulmonaire [147]. Cette étude concluait que la poursuite d'un traitement bêtabloquant n'était pas inférieure à son arrêt en termes d'amélioration clinique à J3 et J8, de durée de séjour, de risque de réadmission à trois mois et de mortalité. Les auteurs notaient aussi un bénéfice en termes de compliance thérapeutique. Il faut noter que 20 % seulement des sujets recevaient à l'admission une dose optimale de bêtabloquants. En pratique aujourd'hui, le traitement bêtabloquant est le plus souvent maintenu à posologie réduite, mais sans que cela corresponde pour autant à des recommandations claires.

Après stabilisation, l'introduction ou la réintroduction progressive d'un traitement par bêtabloquant, d'un traitement par IEC ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et d'un traitement anti-aldostérone doivent être discutées le plus vite possible chez tous les patients présentant une altération de la FEVG, en fonction notamment de la fonction rénale.

Restriction hydrique et sodée

Classiquement prescrite au cours de l'OPH [72], la restriction hydrique (< 1,5 à 2 L/24 h) et sodée (< 2 g/24 h) n'a jamais montré de bénéfice en comparaison à des stratégies libérales d'apports [148–150], tout en étant parfois associée à des effets secondaires comme la soif [149, 150].

Traitement anticoagulant

La prévention des complications thrombo-emboliques est systématique et repose sur un traitement par héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire [72]. L'anticoagulation efficace n'est pas systématique, mais peut être indiquée par la découverte d'une cardiopathie emboligène en contexte de fibrillation auriculaire ou de syndrome coronarien aigu.

Épuration extrarénale avec ultrafiltration

La réalisation d'une épuration extrarénale avec ultrafiltration est habituellement réservée aux patients présentant une IC décompensée, un syndrome cardiorénal aigu de type 1 et une résistance aux traitements diurétiques [110]. Un premier essai prospectif randomisé avait comparé l'utilisation « première » d'une ultrafiltration au traitement diurétique [151] et avait montré un bénéfice de l'ultrafiltration en termes de perte de poids, de réhospitalisation et de consultation non programmée dans les 90 jours suivant l'inclusion. Un second essai prospectif n'avait cependant pas retrouvé ces résultats, devant être interrompu prématurément en raison d'une dégradation significative de la fonction rénale et d'une tendance à l'augmentation des réhospitalisation à J60 dans le groupe « ultrafiltration ». Sur la base de ces résultats, l'ultrafiltration ne peut être recommandée en première intention et doit être discutée au cas par cas chez les patients ne répondant pas à un traitement médical [110].

Traitement inotrope

Au cours de l'OAP cardiogénique, le débit cardiaque est le plus souvent conservé et l'utilisation d'agents inotropes, susceptible d'augmenter la consommation myocardique en O_2, d'aggraver une éventuelle ischémie du myocarde, d'exposer à leurs effets arythmogènes, n'est pas logique et pourrait même aggraver le pronostic [152]. Un traitement inotrope est réservé aux rares situations où, aux signes congestifs, s'associent une hypotension artérielle et des signes d'insuffisance circulatoire témoignant d'un choc cardiogénique [114, 153]. Dans cette situation cependant, la mise en route en première intention d'un traitement par noradrénaline dans l'objectif de restaurer la pression artérielle est maintenant recommandée [153].

Traitements étiologiques

Le traitement de la cause ou des facteurs favorisants n'est pas à omettre. Il repose sur la reperfusion coronaire dans un contexte de syndrome coronarien, le ralentissement de la cadence ventriculaire ou parfois la cardioversion médicamenteuse, voire électrique en cas de trouble du rythme supraventriculaire rapide, le traitement chirurgical d'une complication mécanique d'un infarctus du myocarde ou d'une valvulopathie aiguë sévère, le traitement antibiotique et parfois chirurgical d'une endocardite valvulaire, le traitement d'une anémie aiguë, etc.

Références

[1] Ware L.B., Matthay M.A. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2005;353(26):2788–2796.

[2] Roch A., Allardet-Serent J. Physiopathologie de l'œdème pulmonaire. *Réanimation.* 2007;16(1):102–110.

[3] Lumb A.B. *Functional anatomy of the respiratory tract: the alveoli.* In: Lumb A.B., ed. 5th edition Oxford: Butterworth-Heinemann; 2000.

[4] Staub N.C. "State of the art" review. Pathogenesis of pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis.* 1974;109(3):358–372.

[5] Conhaim R.L., Lai-Fook S.J., Staub N.C. Sequence of perivascular liquid accumulation in liquid-inflated dog lung lobes. *J Appl Physiol.* 1986;60(2):513–520.

[6] Granger H.J., Laine G.A., Barnes G.E., et al. Dynamics and control of transmicrovascular fluid exchange. In: Staub N.C., Taylor A.E., eds. *Edema.* 1984 New York.

[7] Weibel E.R., Bachofen H. *Structural design of the alveolar septum and fluid exchange.* American Physiological Society: Bethesda; 1979.

[8] Matthay M.A. Pathophysiology of pulmonary edema. *Clin Chest Med.* 1985;6(3):301–314.

[9] Montani D., O'Callaghan D.S., Savale L., et al. Pulmonary veno-occlusive disease: recent progress and current challenges. *Respir Med.* 2010;104(Suppl 1):S23–S32.

[10] West J.B., Tsukimoto K., Mathieu-Costello O., et al. Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol.* 1991;70(4):1731–1742.

[11] Tsukimoto K., Yoshimura N., Ichioka M., et al. Protein, cell, and LTB4 concentrations of lung edema fluid produced by high capillary pressures in rabbit. *J Appl Physiol.* 1994;76(1):321–327.
[12] Haupt M.T. Cardiogenic pulmonary edema: an inflammatory disorder? *Crit Care Med.* 2003;31(4):1282–1283.
[13] Nakos G., Pneumatikos J., Tsangaris I., et al. Proteins and phospholipids in BAL from patients with hydrostatic pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(3):945–951.
[14] Cohen A.B., Stevens M.D., Miller E.J., et al. Neutrophil-activating peptide-2 in patients with pulmonary edema from congestive heart failure or ARDS. *Am J Physiol.* 1993;264(5 Pt 1):L490–L495.
[15] Staub N.C. Pulmonary edema: physiologic approaches to management. *Chest.* 1978;74(5):559–564.
[16] Lemyze M., Mallat J. Understanding negative pressure pulmonary edema. *Intensive Care Med.* 2014;40(8):1140–1143.
[17] Hauge A., Bo G., Waaler B.A. Interrelations between pulmonary liquid volumes and lung compliance. *J Appl Physiol.* 1975;38(4):608–614.
[18] Brown R.H., Zerhouni E.A., Mitzner W. Visualization of airway obstruction in vivo during pulmonary vascular engorgement and edema. *J Appl Physiol.* 1995;78(3):1070–1078.
[19] Jones J.G., Lemen R., Graf P.D. Changes in airway calibre following pulmonary venous congestion. *Br J Anaesth.* 1978;50(8):743–752.
[20] Guazzi M., Borlaug B.A. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation.* 2012;126(8):975–990.
[21] Aronson D., Darawsha W., Atamna A., et al. Pulmonary hypertension, right ventricular function, and clinical outcome in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2013;19(10):665–671.
[22] Aronson D., Eitan A., Dragu R., et al. Relationship between reactive pulmonary hypertension and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4(5):644–650.
[23] Ronco C., Cicoira M., McCullough P.A. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(12):1031–1042.
[24] Damman K., Navis G., Smilde T.D., et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(9):872–878.
[25] Nieminen M.S., Bohm M., Cowie M.R., et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26(4):384–416.
[26] Rimoldi S.F., Yuzefpolskaya M., Allemann Y., et al. Flash pulmonary edema. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;52(3):249–259.
[27] Fang F., Lee A.P., Yu C.M. Left atrial function in heart failure with impaired and preserved ejection fraction. *Curr Opin Cardiol.* 2014;29(5):430–436.
[28] Popovsky M.A. Transfusion-associated circulatory overload: the plot thickens. *Transfusion.* 2009;49(1):2–4.
[29] Agence nationale de santé du médicament. *Les œdèmes aigus pulmonaires de surcharge post-transfusionnels.* 2013. Available from: http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Rapports-Syntheses-Produits-sanguins-labiles-Medicaments-derives-du-sang.
[30] Li G., Rachmale S., Kojicic M., et al. Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion.* 2011;51(2):338–343.
[31] Murphy E.L., Kwaan N., Looney M.R., et al. Risk factors and outcomes in transfusion-associated circulatory overload. *Am J Med.* 2013;126(4):357 e29–38.
[32] Gajic O., Gropper M.A., Hubmayr R.D. Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med.* 2006;34(5 Suppl):S109–S113.
[33] Susen S., Muller J.Y., Ozier Y. TRALI : aspects physiopathologiques. *Réanimation.* 2011;21(1):55–63.
[34] Vlaar A.P., Juffermans N.P. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet.* 2013;382(9896):984–994.
[35] Kramer A.A., Postler G., Salhab K.F., et al. Renal ischemia/reperfusion leads to macrophage-mediated increase in pulmonary vascular permeability. *Kidney Int.* 1999;55(6):2362–2367.
[36] Ko G.J., Rabb H., Hassoun H.T. Kidney-lung crosstalk in the critically ill patient. *Blood Purif.* 2009;28(2):75–83.
[37] Dres M., Teboul J.L., Anguel N., et al. Extravascular lung water, B-type natriuretic peptide, and blood volume contraction enable diagnosis of weaning-induced pulmonary edema. *Crit Care Med.* 2014;42(8):1882–1889.

[38] Lemaire F., Teboul J.L., Cinotti L., et al. Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology.* 1988;69(2):171–179.
[39] Teboul J.L. Weaning-induced cardiac dysfunction: where are we today? *Intensive Care Med.* 2014;40(8):1069–1079.
[40] Dres M., Teboul J.L., Monnet X. Weaning the cardiac patient from mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(5):493–498.
[41] Udeshi A., Cantie S.M., Pierre E. Postobstructive pulmonary edema. *J Crit Care.* 2010;25(3):508 e1–5.
[42] Bartsch P., Maggiorini M., Mairbaurl H., et al. Pulmonary extravascular fluid accumulation in climbers. *Lancet.* 2002;360(9332):571 author reply -2.
[43] West J.B. High-altitude medicine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(12):1229–1237.
[44] Maggiorini M., Melot C., Pierre S., et al. High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. *Circulation.* 2001;103(16):2078–2083.
[45] Davison D.L., Terek M., Chawla L.S. Neurogenic pulmonary edema. *Crit Care.* 2012;16(2):212.
[46] Sarnoff S.J., Sarnoff L.C. Neurohemodynamics of pulmonary edema. II. The role of sympathetic pathways in the elevation of pulmonary and stemic vascular pressures following the intracisternal injection of fibrin. *Circulation.* 1952;6(1):51–62.
[47] Bahloul M., Chaari A., Chabchoub I., et al. Place de l'atteinte cardiaque lors l'œdème pulmonaire neurogénique. *Réanimation.* 2011;19(2):111–120.
[48] Richard C. Stress-related cardiomyopathies. *Annals of intensive care.* 2011;1(1):39.
[49] Marcus G.M., Gerber I.L., McKeown B.H., et al. Association between phonocardiographic third and fourth heart sounds and objective measures of left ventricular function. *Jama.* 2005;293(18):2238–2244.
[50] Jorge S., Becquemin M.H., Delerme S., et al. Cardiac asthma in elderly patients: incidence, clinical presentation and outcome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2007;7:16.
[51] Wang C.S., FitzGerald J.M., Schulzer M., et al. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *Jama.* 2005;294(15):1944–1956.
[52] Sibbald W.J., Cunningham D.R., Chin D.N. Non-cardiac or cardiac pulmonary edema? A practical approach to clinical differentiation in critically ill patients. *Chest.* 1983;84(4):452–461.
[53] Ely E.W., Haponik E.F. Using the chest radiograph to determine intravascular volume status: the role of vascular pedicle width. *Chest.* 2002;121(3):942–950.
[54] Aberle D.R., Wiener-Kronish J.P., Webb W.R., et al. Hydrostatic versus increased permeability pulmonary edema: diagnosis based on radiographic criteria in critically ill patients. *Radiology.* 1988;168(1):73–79.
[55] Attias D., Mansencal N., Auvert B., et al. Prevalence, characteristics and outcomes of patients presenting with cardiogenic unilateral pulmonary edema. *Circulation.* 2010;122(11):1109–1115.
[56] Schuster D.P. The search for "objective" criteria of ARDS. *Intensive Care Med.* 2007;33(3):400–402.
[57] Cardinale L., Priola A.M., Moretti F., et al. Effectiveness of chest radiography, lung ultrasound and thoracic computed tomography in the diagnosis of congestive heart failure. *World journal of radiology.* 2014;6(6):230–237.
[58] Lichtenstein D.A. Lung ultrasound in the critically ill. *Annals of intensive care.* 2014;4(1):1.
[59] Lichtenstein D., Mézière G., Biderman P., et al. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(5):1640–1646.
[60] Bouhemad B., Zhang M., Lu Q., et al. Clinical review: bedside lung ultrasound in critical care practice. *Crit Care.* 2007;11(1):205.
[61] Cibinel G.A., Casoli G., Elia F., et al. Diagnostic accuracy and reproductibility of pleural and lung ultrasound in discriminating cardiogenic causes of acute dyspnea in the emergency department. *Intern Emerg Med.* 2012;7(1):65–70.
[62] Silva S., Biendel C., Ruiz J., et al. Usefulness of cardiothoracic chest ultrasound in the management of acute respiratory failure in critical care practice. *Chest.* 2013;144(3):859–865.
[63] Levin E.R., Gardner D.G., Samson W.K. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998;339(5):321–328.
[64] Daniels L.B., Maisel A.S. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(25):2357–2368.
[65] Krishnaswamy P., Lubien E., Clopton P., et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med.* 2001;111(4):274–279.
[66] Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M., et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(3):161–167.
[67] Davis M., Espiner E., Richards G., et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet.* 1994;343(8895):440–444.
[68] Doust J.A., Glasziou P.P., Pietrzak E., et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med.* 2004;164(18):1978–1984.

[69] Hall C. The value of natriuretic peptides for the management of heart failure: current state of play. *Eur J Heart Fail.* 2001;3(4):395–397.
[70] Tung R.H., Garcia C., Morss A.M., et al. Utility of B-type natriuretic peptide for the evaluation of intensive care unit shock. *Crit Care Med.* 2004;32(8):1643–1647.
[71] McLean A.S., Huang S.J. Cardiac biomarkers in the intensive care unit. *Annals of intensive care.* 2012;2:8.
[72] McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803–869.
[73] Karmpaliotis D., Kirtane A.J., Ruisi C.P., et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest.* 2007;131(4):964–971.
[74] Januzzi J.L., van Kimmenade R., Lainchbury J., et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006;27(3):330–337.
[75] Karayannis G., Triposkiadis F., Skoularigis J., et al. The emerging role of Galectin-3 and ST2 in heart failure: practical considerations and pitfalls using novel biomarkers. *Curr Heart Fail Rep.* 2013;10(4):441–449.
[76] Figueras J., Weil M.H. Blood volume prior to and following treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. *Circulation.* 1978;57(2):349–355.
[77] Kanhere M.H., Bersten A.D. Increased blood volume following resolution of acute cardiogenic pulmonary oedema: a retrospective analysis. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine.* 2011;13(2):108–112.
[78] Bahloul M., Bouaziz M., Dammak H., et al. Value of the plasma protein and hemoglobin concentration in the diagnosis of pulmonary edema in scorpion sting patients. *Intensive Care Med.* 2002;28(11):1600–1605.
[79] Anguel N., Monnet X., Osman D., et al. Increase in plasma protein concentration for diagnosing weaning-induced pulmonary oedema. *Intensive Care Med.* 2008;34(7):1231–1238.
[80] Konishi M., Matsuzawa Y., Suzuki H., et al. Higher level at admission and subsequent decline in hemoglobin in patients with acute pulmonary edema. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society.* 2014;78(4):896–902.
[81] Cheitlin M.D., Armstrong W.F., Aurigemma G.P., et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation.* 2003;108(9):1146–1162.
[82] Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology.* 2009;10(2):165–193.
[83] Appleton C.P., Hatle L.K., Popp R.L. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(2):426–440.
[84] Boussuges A., Blanc P., Molenat F., et al. Evaluation of left ventricular filling pressure by transthoracic Doppler echocardiography in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2002;30(2):362–367.
[85] Nagueh S.F., Middleton K.J., Kopelen H.A., et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(6):1527–1533.
[86] Nagueh S.F., Mikati I., Kopelen H.A., et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging. *Circulation.* 1998;98(16):1644–1650.
[87] Ommen S.R., Nishimura R.A., Appleton C.P., et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation.* 2000;102(15):1788–1794.
[88] Dokainish H., Zoghbi W.A., Lakkis N.M., et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation.* 2004;109(20):2432–2439.

[89] Kuecherer H.F., Muhiudeen I.A., Kusumoto F.M., et al. Estimation of mean left atrial pressure from transesophageal pulsed Doppler echocardiography of pulmonary venous flow. *Circulation.* 1990;82(4):1127–1139.
[90] Garcia M.J., Smedira N.G., Greenberg N.L., et al. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(1):201–208.
[91] Garcia M.J., Ares M.A., Asher C., et al. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(2):448–454.
[92] Swan H.J., Ganz W., Forrester J., et al. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med.* 1970;283(9):447–451.
[93] Connors Jr. A.F., Speroff T., Dawson N.V., et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *Jama.* 1996;276(11):889–897.
[94] Rhodes A., Cusack R.J., Newman P.J., et al. A randomised, controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2002;28(3):256–264.
[95] Richard C., Warszawski J., Anguel N., et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama.* 2003;290(20):2713–2720.
[96] Harvey S., Harrison D.A., Singer M., et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9484):472–477.
[97] Teboul J.L., Pinsky M.R., Mercat A., et al. Estimating cardiac filling pressure in mechanically ventilated patients with hyperinflation. *Crit Care Med.* 2000;28(11):3631–3636.
[98] Nunes S., Ruokonen E., Takala J. Pulmonary capillary pressures during the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2003;29(12):2174–2179.
[99] Bindels A.J., van der Hoeven J.G., Meinders A.E. Pulmonary artery wedge pressure and extravascular lung water in patients with acute cardiogenic pulmonary edema requiring mechanical ventilation. *Am J Cardiol.* 1999;84(10):1158–1163.
[100] Ferguson N.D., Meade M.O., Hallett D.C., et al. High values of the pulmonary artery wedge pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2002;28(8):1073–1077.
[101] Sakka S.G., Ruhl C.C., Pfeiffer U.J., et al. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med.* 2000;26(2):180–187.
[102] Katzenelson R., Perel A., Berkenstadt H., et al. Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit Care Med.* 2004;32(7):1550–1554.
[103] Kirov M.Y., Kuzkov V.V., Kuklin V.N., et al. Extravascular lung water assessed by transpulmonary single thermodilution and postmortem gravimetry in sheep. *Crit Care.* 2004;8(6):R451–R458.
[104] Tagami T., Kushimoto S., Yamamoto Y., et al. Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study. *Crit Care.* 2010;14(5):R162.
[105] Venkateswaran R.V., Dronavalli V., Patchell V., et al. Measurement of extravascular lung water following human brain death: implications for lung donor assessment and transplantation. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* 2013;43(6):1227–1232.
[106] Kushimoto S., Taira Y., Kitazawa Y., et al. The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to diagnose and characterize pulmonary edema: a prospective multicenter study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2012;16(6):R232.
[107] Monnet X., Anguel N., Osman D., et al. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Med.* 2007;33(3):448–453.
[108] Guyton A.C. Interstitial fluid presure. II. Pressure-volume curves of interstitial space. *Circ Res.* 1965;16:452–460.
[109] Sakr Y., Reinhart K., Vincent J.L., et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med.* 2006;34(3):589–597.
[110] Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):1810–1852.

[111] Dikshit K., Vyden J.K., Forrester J.S., et al. Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1973;288(21):1087–1090.
[112] Salvador D.R., Rey N.R., Ramos G.C., et al. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2005;3:CD003178.
[113] Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A., et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364(9):797–805.
[114] Mebazaa A., Gheorghiade M., Pina I.L., et al. Practical recommendations for prehospital and early in-hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes. *Crit Care Med.* 2008;36(Suppl 1):S129–S139.
[115] Fallen E.L., Nahmias C., Scheffel A., et al. Redistribution of myocardial blood flow with topical nitroglycerin in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1995;91(5):1381–1388.
[116] Wakai A., McCabe A., Kidney R., et al. Nitrates for acute heart failure syndromes. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013;8: CD005151.
[117] Emerman C.L. Treatment of the acute decompensation of heart failure: efficacy and pharmacoeconomics of early initiation of therapy in the emergency department. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4(Suppl 7):S13–S20.
[118] Cotter G., Metzkor E., Kaluski E., et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet.* 1998;351(9100):389–393.
[119] Cohn J.N., Franciosa J.A., Francis G.S., et al. Effect of short-term infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med.* 1982;306(19):1129–1135.
[120] Publication Committee for the VI. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *Jama.* 2002;287(12):1531–1540.
[121] O'Connor C.M., Starling R.C., Hernandez A.F., et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;365(1):32–43.
[122] Goodlin S.J. Palliative care in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(5):386–396.
[123] Nikki P., Rasanen J., Tahvanainen J., et al. Ventilatory pattern in respiratory failure arising from acute myocardial infarction. I. Respiratory and hemodynamic effects of IMV4 vs IPPV12 and PEEP0 vs PEEP10. *Crit Care Med.* 1982;10(2):75–78.
[124] Pinsky M.R., Matuschak G.M., Bernardi L., et al. Hemodynamic effects of cardiac cycle-specific increases in intrathoracic pressure. *J Appl Physiol.* 1986;60(2):604–612.
[125] Monnet X., Teboul J.L., Richard C. Cardiopulmonary interactions in patients with heart failure. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13(1):6–11.
[126] Schuster S., Erbel R., Weilemann L.S., et al. Hemodynamics during PEEP ventilation in patients with severe left ventricular failure studied by transesophageal echocardiography. *Chest.* 1990;97(5):1181–1189.
[127] Grace M.P., Greenbaum D.M. Cardiac performance in response to PEEP in patients with cardiac dysfunction. *Crit Care Med.* 1982;10(6):358–360.
[128] Bersten A.D., Holt A.W., Vedig A.E., et al. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med.* 1991;325(26):1825–1830.
[129] Rasanen J., Heikkila J., Downs J., et al. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol.* 1985;55(4):296–300.
[130] Peter J.V., Moran J.L., Phillips-Hughes J., et al. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet.* 2006;367(9517):1155–1163.
[131] Gray A., Goodacre S., Newby D.E., et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2008;359(2):142–151.
[132] Nava S., Carbone G., DiBattista N., et al. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(12):1432–1437.
[133] Masip J., Betbese A.J., Paez J., et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet.* 2000;356(9248):2126–2132.
[134] Chadda K., Annane D., Hart N., et al. Cardiac and respiratory effects of continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation in acute cardiac pulmonary edema. *Crit Care Med.* 2002;30(11):2457–2461.

[135] Park M., Sangean M.C., Volpe Mde S., et al. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med.* 2004;32(12):2407–2415.
[136] Plaisance P., Pirracchio R., Berton C., et al. A randomized study of out-of-hospital continuous positive airway pressure for acute cardiogenic pulmonary oedema: physiological and clinical effects. *Eur Heart J.* 2007;28(23):2895–2901.
[137] L'Her E., Duquesne F., Girou E., et al. Noninvasive continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients. *Intensive Care Med.* 2004;30(5):882–888.
[138] Rusterholtz T., Bollaert P.E., Feissel M., et al. Continuous positive airway pressure vs. proportional assist ventilation for noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Intensive Care Med.* 2008;34(5):840–846.
[139] Weng C.L., Zhao Y.T., Liu Q.H., et al. Meta-analysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med.* 2010;152(9):590–600.
[140] Mehta S., Jay G.D., Woolard R.H., et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med.* 1997;25(4):620–628.
[141] Nouira S., Boukef R., Bouida W., et al. Non-invasive pressure support ventilation and CPAP in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized study in the emergency department. *Intensive Care Med.* 2011;37(2):249–256.
[142] Crane S.D., Elliott M.W., Gilligan P., et al. Randomised controlled comparison of continuous positive airways pressure, bilevel non-invasive ventilation, and standard treatment in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary oedema. *Emergency medicine journal : EMJ.* 2004;21(2):155–161.
[143] Bellone A., Vettorello M., Monari A., et al. Noninvasive pressure support ventilation vs. continuous positive airway pressure in acute hypercapnic pulmonary edema. *Intensive Care Med.* 2005;31(6):807–811.
[144] Ferrari G., Olliveri F., de Filippi G., et al. Noninvasive positive airway pressure and risk of myocardial infarction in acute cardiogenic pulmonary edema: continuous positive airway pressure vs noninvasive positive pressure ventilation. *Chest.* 2007;132(6):1804–1809.
[145] Keenan S.P., Sinuff T., Burns K.E., et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ : Canadian Medical Association journal (Journal de l'Association médicale canadienne).* 2011;183(3):E195–E214.
[146] Winck J.C., Azevedo L.F., Costa-Pereira A., et al. Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2006;10(2):R69.
[147] Jondeau G., Neuder Y., Eicher J.C., et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONtinuation Vs. INterruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. *Eur Heart J.* 2009;30(18):2186–2192.
[148] Travers B., O'Loughlin C., Murphy N.F., et al. Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. *J Card Fail.* 2007;13(2):128–132.
[149] Holst M., Stromberg A., Lindholm M., et al. Liberal versus restricted fluid prescription in stabilised patients with chronic heart failure: result of a randomised cross-over study of the effects on health-related quality of life, physical capacity, thirst and morbidity. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ.* 2008;42(5):316–322.
[150] Aliti G.B., Rabelo E.R., Clausell N., et al. Aggressive fluid and sodium restriction in acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial. *JAMA internal medicine.* 2013;173(12):1058–1064.
[151] Costanzo M.R., Guglin M.E., Saltzberg M.T., et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(6):675–683.
[152] Mebazaa A., Parissis J., Porcher R., et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med.* 2011;37(2):290–301.
[153] Lévy B., Bastien O., Bendjelid K., et al. Prise en charge du choc cardiogénique chez l'adulte. *Réanimation.* 2014;23(5):547–557.

CHAPITRE 189

Asthme aigu grave

F. Saulnier; S. Préau; A. Durocher

Ce chapitre est centré sur l'asthme aigu grave (AAG), mais il faut d'emblée souligner que la séparation entre les différentes formes et profils évolutifs des exacerbations est artificielle et parfois difficile à faire, car un asthme aigu peut, à tout moment de son évolution et quel que soit son degré de sévérité initiale, mettre en jeu le pronostic vital. Après un rappel nosologique et épidémiologique, les conséquences physiopathologiques de l'obstruction bronchique seront détaillées car la symptomatologie et la gravité, dont dépendent l'orientation optimale du patient et le traitement qui seront abordés ensuite, en découlent directement.

Définitions

Asthme

L'asthme est une affection inflammatoire chronique des voies aériennes, dans laquelle interviennent éosinophiles et lymphocytes notamment, responsable d'un syndrome obstructif d'intensité variable souvent réversible spontanément ou sous traitement, du moins initialement. L'inflammation est associée à une hyper-réactivité bronchique (HRB). Ces phénomènes sont à l'origine d'épisodes récidivants de dyspnée avec sibilants et de toux avec ou sans dyspnée, survenant par crises surtout la nuit et au petit matin [1].

Asthme aigu grave et syndromes critiques d'asthme

Le terme d'AAG remplace celui d'état de mal asthmatique (*status asthmaticus*) plus restrictif. Il est défini comme « une crise inhabituelle avec obstruction bronchique particulièrement sévère pouvant mettre en jeu le pronostic vital à court terme ». Cette définition permet d'intégrer dans la même entité toutes les crises potentiellement mortelles.

Comme les Anglo-Saxons qui séparent deux niveaux de gravité (*acute severe asthma* et *near fatal asthma*), il est aussi proposé de distinguer les AAG et les asthmes aigus très graves (AATG) [2], ceux-ci regroupant les crises avec signes de détresse vitale imminente, et *a fortiori* celles qui nécessitent la ventilation mécanique (VM).

Le mode d'installation est aussi déterminant à considérer pour la prise en charge, avec schématiquement quatre formes :

- *les formes suraiguës* qui peuvent tuer en moins d'une heure (mort subite des asthmatiques ou *brittle asthma*) et survenir sans signe préalable [3]. Elles sont souvent déclenchées par un choc psychologique, une stimulation antigénique brutale [4] ou une irritation bronchique massive, et laissent peu de temps pour agir mais répondent généralement vite au traitement ;
- *les formes aiguës*, assez semblables aux précédentes mais annoncées par des signes précurseurs quelques heures auparavant. Elles permettent une meilleure coordination de la prise en charge ;
- *les formes subaiguës*, qui correspondent à ce qui était appelé « syndrome de menace », « attaque d'asthme » ou « état de mal asthmatique », sont caractérisées par une instabilité de la maladie avec l'apparition sur un ou plusieurs jours de crises de plus en plus rapprochées, de moins en moins sensibles au traitement, de plus en plus graves, avec une sensation de moindre soulagement par les bêta-2-mimétiques, et exposent à tout moment au risque d'épuisement [5] ;
- *les formes d'intensité modérée*, mais dont la gravité tient au terrain et aux circonstances de survenue (pathologie respiratoire ou cardiaque chronique, grossesse, période péri-opératoire, par exemple) et non à la sévérité intrinsèque de la crise.

Dans un but de simplification nosologique et de standardisation de la prise en charge, la notion « parapluie » de syndromes critiques d'asthme (*critical asthma syndromes*) a été introduite récemment. Elle inclut tous les termes historiques précédents utilisés pour décrire les asthmes aigus potentiellement mortels, quel que soit le mode d'installation [6].

Quoi qu'il en soit, toute crise doit être considérée comme potentiellement sévère et faire l'objet de la recherche de signes de gravité et d'une surveillance jusqu'à guérison complète.

Épidémiologie

L'asthme touche plusieurs centaines de millions de personnes dans le monde et sa prévalence augmente. Dans les pays industrialisés, 8 à 12 % des enfants en âge scolaire et 6 à 8 % des adultes sont asthmatiques. Cependant, l'asthme paraît sous-diagnostiqué chez l'enfant et sur-diagnostiqué chez la personne âgée [7–10].

Les exacerbations, tous degrés de gravité confondus, représentent un motif fréquent de recours aux soins. Par contre, les formes graves nécessitant une hospitalisation en milieu de réanimation diminuent, même si leur fréquence exacte dépend de la définition adoptée et que les chiffres mériteraient d'être actualisés. À partir des données les plus récentes, on peut considérer que 50 000 à 100 000 patients font un AAG justifiant une hospitalisation en urgence, qu'environ 10 000 sont hospitalisés en réanimation et que moins de 1 000 sont soumis à une VM chaque année en France [9, 11, 12].

L'AAG est aussi plus fréquent dans les populations défavorisées en raison des conditions d'hygiène et d'un suivi médical aléatoire, lors des périodes de grande pollinisation ou pollution de l'environnement (atmosphérique, domestique, professionnel) [12–14] et au cours d'épidémies virales comme la récente épidémie à H1N1 [15]. Il est deux fois plus fréquent chez la femme surtout en période prémenstruelle [16, 17].

Physiopathologie

Obstruction bronchique

Les signes cliniques et la gravité de l'asthme dépendent du degré d'obstruction bronchique et de sa diffusion qui, bien que généralisée, est très hétérogène d'un territoire à l'autre. Elle est liée à deux phénomènes : le processus inflammatoire chronique et une contraction aiguë des muscles bronchiques (bronchospasme) favorisée par l'HRB et provoquée par des stimuli variés [18, 19].

Inflammation bronchique et vasculaire

L'inflammation bronchique est constante et son évolution conditionne celle de la maladie [20]. Elle induit un épaississement des muscles et de la paroi bronchiques, une réduction du diamètre et une modification de la géométrie de la lumière bronchique gênant la circulation des gaz (remodelage) [21, 22]. L'inflammation touche aussi les vascularisations pulmonaire et bronchique, à l'origine de certains asthmes persistants sévères particulièrement à risque d'AAG [23].

Les exacerbations sont concomitantes d'une exagération du processus avec afflux de cellules inflammatoires, majoration de l'œdème muqueux, réduction du calibre bronchique, majoration des sécrétions bronchiques (visqueuses) et desquamation cellulaire (aspect purulent). À l'extrême, ces sécrétions (« crachats perlés » de Laennec) peuvent obstruer quasi complètement l'arbre bronchique [24]. Par ailleurs, le remodelage vasculaire, associé aux efforts inspiratoires intenses, pourrait être à l'origine d'œdèmes pulmonaires observés parfois au cours des AAG [25].

Hyper-réactivité bronchique

L'HRB, présente chez tous les asthmatiques au moins en période symptomatique, est responsable de l'évolution par crises en réaction à des stimuli spécifiques ou non, allergéniques ou autres. Elle est évaluée par des tests de stimulation avec des substances cholinergiques et définie par une baisse du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) d'au moins 20 % [1, 18].

La potentialisation de l'HRB et de l'inflammation bronchique fait tout le risque de l'asthme. Ceci a été démontré *in vitro* sur des fragments de bronche prélevés lors d'interventions chirurgicales thoraciques chez des asthmatiques et des sujets normaux [26]. Si on induit un raccourcissement du muscle bronchique de 30 %, la résistance du fragment bronchique normal n'augmente que de 20 à 30 %, ce qui est à peine perceptible *in vivo*. En revanche, la bronche asthmatique augmente ses résistances de plus de 200 %, entraînant une obstruction quasi totale. Ceci tient à la réduction préalable du calibre par l'inflammation. De plus, l'augmentation des résistances apparaît brutalement à partir d'un seuil expliquant la soudaineté des

crises rapidement mortelles (Fig. 189.1). L'effet d'un bêtamimétique est alors spectaculaire : diminution de la bronchoconstriction et passage en dessous du seuil d'augmentation brutale des résistances. Le malade se sent revenu à un état normal, alors que l'inflammation n'est pas modifiée, voire même aggravée en cas de stimulation allergénique. Au moment d'une nouvelle stimulation, ceci peut être responsable d'une crise mortelle.

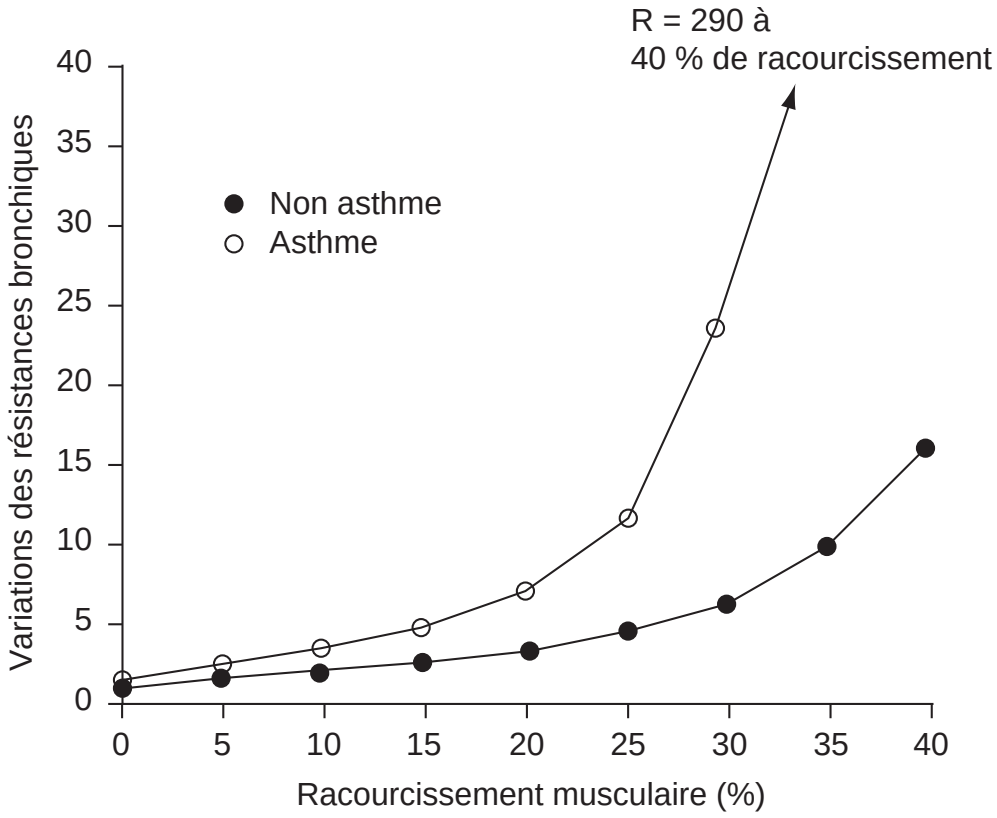


FIG. 189.1 **Variation des résistances de bronches de calibre inférieur à 10 mm de patients asthmatiques et non asthmatiques après stimulation croissante [26].**

En pratique, les AAG suraigus au cours desquels le facteur spastique domine sont très sensibles au traitement bronchodilatateur. À l'inverse, dans l'asthme progressivement aggravé, l'inflammation est dominante. Dans les formes extrêmes, les bronches peuvent être presque totalement obstruées par un mucus abondant et la desquamation cellulaire, provoquant un asthme grave difficile à traiter car peu sensible aux bronchodilatateurs.

Conséquences respiratoires de l'obstruction bronchique [27]

Mécanique ventilatoire

L'obstruction bronchique est responsable d'une augmentation des résistances des voies aériennes, d'un effondrement des débits, surtout expiratoires, et de modifications profondes de la mécanique ventilatoire. En effet, elle induit une fermeture précoce des voies aériennes à l'expiration, survenant pour de hauts volumes pulmonaires, et ce avec des pressions transpulmonaires (PTP) très positives (PTP = PA − Ppl ; avec PA : pression alvéolaire, Ppl : pression pleurale). Ce phénomène est diffus mais hétérogène, dépendant d'un territoire à l'autre du degré d'HRB, de l'abondance des sécrétions et de l'épaississement de la paroi bronchique.

L'occlusion précoce des voies aériennes à l'expiration, et dans une moindre mesure la diminution de la force de rétraction élastique de la paroi thoracique et de l'ouverture glottique [28], sont responsables d'un *trapping* gazeux avec augmentation du volume résiduel (VR) etde la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), et apparition d'une pression expiratoire positive ou auto-PEP.

Dans ces conditions, pour maintenir des débits expiratoires et inspiratoires, la seule adaptation possible consiste à ventiler à (encore plus) haut volume pulmonaire. Ainsi, schématiquement :

- *à l'expiration*, pour favoriser la vidange alvéolaire, malgré la réduction du calibre bronchique, le patient atteint d'AAG « fait feu de tout bois » :
  – allongement du temps expiratoire, limité par la polypnée,
  – freinage de l'expiration (lèvres pincées) pour maintenir un niveau de pression intrabronchique suffisant et limiter la fermeture précoce,
  – persistance d'une activité des muscles inspiratoires pendant l'expiration (sternocléidomastoïdiens, intercostaux, diaphragme), mécanisme le plus efficace pour limiter la fermeture des voies aériennes ; en effet, la diminution de la pression pleurale ainsi induite limite la pression extrabronchique en majorant l'attraction radiale des voies aériennes vers l'extérieur. Cependant, ceci se fait au prix d'une augmentation supplémentaire des volumes pulmonaires,
  – expiration active, mais la conséquence est alors une augmentation de la pression pleurale et des pressions extrabronchiques, aggravant l'occlusion des voies aériennes et annulant les efforts précédents ;
- *à l'inspiration*, qui interrompt l'expiration avant que le système respiratoire ne soit à l'équilibre, le handicap est double : le VR est augmenté et les muscles inspiratoires sont déjà sollicités. Pour obtenir un débit inspiratoire acceptable, il faut donc générer des pressions pleurales très négatives au prix d'un effort inspiratoire maximal.

Ainsi, l'hyperinflation observée au cours de l'AAG n'est pas seulement le fait d'un *trapping* d'air secondaire à l'occlusion des voies aériennes ; elle est aussi dynamiquement déterminée par l'activité constante des muscles inspiratoires. C'est le « prix à payer » pour maintenir des débits face à l'obstruction bronchique.

Volumes et débits pulmonaires

L'occlusion précoce des voies aériennes est responsable :

- d'une chute du VEMS et du débit expiratoire de pointe (DEP) (en dessous de 20 % de la valeur normale dans les formes graves) ;
- d'une augmentation majeure du VR (4 à 500 % de la valeur normale) ;
- d'une augmentation de la CRF (2 à 300 % de la valeur normale). Compte tenu de la ventilation à haut volume indispensable à l'ouverture bronchique, elle ne correspond plus à l'équilibre statique habituel mais à un équilibre dynamique lié à la contraction permanente des muscles inspiratoires ;
- d'une augmentation de la capacité pulmonaire totale (CPT) (150 à 180 % de la valeur normale) ;
- d'une diminution de la capacité vitale (CV), secondaire à l'augmentation du VR ; ceci explique l'absence de valeur du rapport VEMS/CV, le meilleur critère étant le rapport VEMS/CPT.

Pressions respiratoires

La bradypnée expiratoire pourrait faire penser que, compte tenu des efforts des malades pour vider leur thorax, les pressions intrathoraciques sont positives. En fait, il s'agit d'une dyspnée à effort inspiratoire. La pression pleurale moyenne sur l'ensemble du cycle est négative, de l'ordre de − 30 cmH_2O, très négative à l'inspiration (− 40 à − 50 cmH_2O, voire plus), légèrement positive à l'expiration. La différence entre inspiration et expiration est donc caractéristique de l'asthme en termes de pression pleurale.

Les pressions alvéolaires sont variables : l'auto-PEP peut dépasser 20 cm d'H_2O dans certains territoires ; en fin d'inspiration, la pression alvéolaire est légèrement positive ou nulle.

Travail respiratoire

Il suffit de voir un asthmatique respirer en période de crise grave pour comprendre que le travail des muscles respiratoires représente l'essentiel de son action. La dépression permanente des espaces intercostaux et la tension constante des sternocléidomastoïdiens traduisent que tous les muscles accessoires sont actifs à l'inspiration et le restent à l'expiration. De plus, la distension thoracique induit un aplatissement du diaphragme et un étirement des différents muscles, réduisant leur rendement. Les muscles expiratoires habituellement passifs entrent aussi en action. Le travail musculaire est donc considérable, ce qui expose à une fatigue inéluctable en cas de prolongation de la crise. Toute réduction de cette activité musculaire se traduit par une diminution de la négativité de la pression pleurale, une baisse de la CPT, une majoration de la fermeture bronchique et une asphyxie [29].

Au total, l'AAG est caractérisé par une ventilation à très haut volume pulmonaire, avec un gradient de pression pleurale entre inspiration et expiration de l'ordre de − 60 cmH_2O et un coût énergétique impossible à maintenir pour les muscles respiratoires si l'obstruction est majeure (asphyxie) ou si elle perdure (épuisement).

Conséquences hémodynamiques de l'obstruction bronchique [27, 30]

Les variations importantes des conditions de pression intrathoracique au cours du cycle respiratoire et la ventilation à haut volume pulmonaire induisent un retentissement hémodynamique majeur caractéristique de l'AAG.

Postcharge ventriculaire

Tout concourt à une augmentation de la postcharge des ventricules pendant l'inspiration. En effet, ventricule droit (VD) et ventricule gauche (VG) sont dans la situation d'une pompe située au fond d'une vallée (le thorax à pression pleurale très négative) qui doit remplir un réservoir au sommet d'une tour placée sur une colline (capillaires pulmonaires et artères systémiques). Le gradient de pressions extramurales ainsi créé (différence de hauteur entre le fond de la vallée et le sommet de la tour) augmente la postcharge des deux ventricules. Plus la pression pleurale est négative à l'inspiration, plus le phénomène est important.

Par ailleurs, la distension thoracique est responsable d'un étirement des capillaires intra-alvéolaires à l'inspiration avec augmentation de leurs résistances, ce qui majore encore la postcharge du VD et sa dilatation.

À l'inverse, à l'expiration, la pression pleurale redevient légèrement positive et la postcharge biventriculaire est plus faible.

Précharge ventriculaire

Sur le versant droit, le retour veineux est élevé en début d'inspiration du fait de la négativité de la pression pleurale, ce qui participe aussi à la dilatation du VD. Cependant, en cas de négativité très importante de la pression pleurale, et surtout s'il existe une hypovolémie, le retour veineux peut être réduit en fin d'inspiration par un collapsus de la veine cave inférieure à l'entrée du thorax. L'expiration active provoque, quant à elle, une baisse du retour veineux également favorisée par l'hypovolémie.

Sur le versant gauche, le remplissage du VG est particulièrement compromis pendant l'inspiration :

- diminution du retour veineux pulmonaire liée à l'écrasement des capillaires intra-alvéolaires dont la capacitance est réduite, alors que la distension des vaisseaux extra-alvéolaires est augmentée du fait de la pression négative à laquelle ils sont soumis ;
- limitation des possibilités de remplissage du VG secondaire à la dilatation du VD qui refoule le septum vers la gauche (interdépendance ventriculaire en parallèle).

Par contre, à l'expiration, la réouverture des capillaires intra-alvéolaires, la restitution du volume stocké dans les vaisseaux extra-alvéolaires et la diminution de la dilatation du VD restaurent le remplissage du VG.

Ces variations respiratoires des conditions de charge expliquent le pouls paradoxal, c'est-à-dire la baisse inspiratoire de la pression artérielle par rapport à l'expiration, et ses relations directes avec la gravité de la crise.

Échanges gazeux

Les modifications des rapports ventilation/perfusion (VA/Q) sont variables d'un territoire à l'autre, dépendant du degré d'obstruction bronchique, du nombre de zones occluses, de la plus ou moins grande compression des capillaires et du remodelage vasculaire. Globalement, l'obstruction bronchique est responsable d'une hypoventilation alvéolaire inhomogène avec diminution du rapport VA/Q (effet shunt) et hypoxémie en rapport avec sa sévérité. En l'absence de pathologie intercurrente (pneumopathie, atélectasie), les zones de shunt vrai sont modérées. Le niveau de $PaCO_2$ est variable : hypocapnie si la ventilation minute est augmentée, normo- voire hypercapnie en l'absence de réserve respiratoire et d'épuisement (signe de gravité).

Éléments de gravité d'une crise ou à risque de le devenir

Devant une exacerbation d'asthme, il est essentiel de reconnaître et d'hospitaliser les malades susceptibles de développer un AAG en repérant rapidement ceux qui ont un profil à risque, ceux qui présentent des signes de gravité associés à la crise, et *a fortiori* de détresse vitale, et de réorienter ceux dont l'évolution immédiate n'est pas satisfaisante.

Profil à risque

Même s'il est difficile d'établir avec certitude un profil à risque (1/3 des AAG décédés n'ont pas de profil particulier et n'ont jamais été hospitalisés), certains critères liés à l'évolution de la maladie et/ou aux

caractéristiques du patient doivent alerter et indiquer une hospitalisation, quelle que soit la sévérité de la crise actuelle [3, 18, 31–41].

Sévérité et instabilité de la maladie

Les patients présentant un asthme chronique sévère sont particulièrement à risque : ancienneté de la maladie de plus de 10 ans, corticodépendance, épisodes antérieurs d'AAG (surtout avec VM), deux hospitalisations au cours de l'année, antécédents de pneumothorax ou d'emphysème médiastinal traduisant la survenue d'épisodes de surdistension alvéolaire en rapport avec une crise sévère [31, 34].

L'instabilité (« syndrome de menace d'AAG ») s'analyse au cours du mois précédant la crise actuelle et traduit notamment le renforcement de l'inflammation : consultation récente aux urgences ou chez un médecin traitant, recours plus régulier aux bêtamimétiques, augmentation ou introduction récente d'une corticothérapie, et surtout variations importantes et/ou diminution du DEP [34]. Une variabilité nycthémérale du DEP de plus de 50 % multiplierait le risque de décès par 7 [32].

Perception de la dyspnée

La majorité des malades estiment assez bien leur degré d'obstruction par référence au DEP, tant à l'installation que lors de l'amélioration de la crise. Leur évaluation est souvent meilleure que celle des médecins qui, sans DEP, sous-évaluent les crises et risquent de sous-traiter ou négliger des formes potentiellement graves. Cependant, 15 % des malades environ sont incapables d'évaluer leur gêne respiratoire alors que le VEMS est diminué de plus de 50 %. Ils ne ressentent le danger de la crise que brusquement et tard, à un stade sévère [36–39]. En conséquence, un asthmatique appelant pour une dyspnée qui lui paraît anormale doit faire l'objet d'une prise en charge médicalisée rapide pour éviter des morts subites à domicile [40].

Un terrain particulier

Instabilité émotionnelle, déni de la maladie, mépris des symptômes d'alerte, troubles du comportement qui rendent difficile le contrôle de l'asthme (non-prise des médicaments, recul des consultations, corticophobie, etc.), automédication anarchique ou changements fréquents de médecin sont autant de facteurs de risque d'AAG. L'asthme est également plus à risque dans les classes sociales défavorisées (densité de traitement plus faible, hospitalisations moins fréquentes mais pour des crises plus sévères) et chez les adolescents qui vivent dans un milieu familial à conflit avec des tensions sociologiques ou dont la culture tend à négliger la maladie. Intolérance à l'aspirine ou aux AINS, tabagisme actif ou passif, toxicomanie sont aussi des facteurs de risque d'AAG [9, 18, 31, 35, 41].

Signes de gravité associés à la crise

Les asthmes aigus sont classés en fonction de la sévérité du tableau initial et les signes de gravité décrits par la Conférence de consensus française restent d'actualité [5, 12, 14, 42, 43] (Tableau 189.1). Cependant, cette stratification ne permet pas de préjuger de l'évolution ultérieure en dehors d'un tableau évident de détresse vitale.

Tableau 189.1

Signes de gravité.

Crise	Inhabituelle Rapidement progressive (quelques heures)
Signes cliniques	Sibilants bruyants Difficulté à parler et tousser Orthopnée Agitation Sueurs Cyanose (SpO_2 < 92 % en air ambiant) SCM contractés en permanence Fréquence respiratoire > 30 cycles/min Fréquence cardiaque > 120 battements/min Pouls paradoxal > 20 mmHg DEP < 150 L/min ou < 50 % théorique
$PaCO_2$	Normo- ou hypercapnie
Réponse au traitement	ΔDEP < 60 L/min après 1 h de bronchodilatateurs

DEP : débit expiratoire de pointe ; SCM : sternocléidomastoïdiens.

Signes respiratoires

Les signes respiratoires sont dominés par :

- la dyspnée souvent mal ressentie par le patient qui la vit comme très grave ;
- une polypnée supérieure à 30/min, qui témoigne de l'impossibilité pour les muscles inspiratoires de mobiliser un volume courant (VT) suffisant ;
- des difficultés à parler et tousser qui traduisent l'action permanente des muscles inspiratoires, l'impossibilité de réaliser une apnée (élocution hachée) et la faiblesse du débit expiratoire ;
- une mise en jeu aux deux temps des muscles inspiratoires accessoires, notamment des sternocléidomastoïdiens, dont la corde reste visible et tendue durant tout le cycle ;
- une position assise, jambes pendantes avec sueurs profuses, qui traduit un DEP inférieur à 100 L/min ; la possibilité d'allonger le malade peut témoigner d'une hypercapnie [44] ;
- des sibilants bruyants aux deux temps.

Signes cardiocirculatoires

Tachycardie sinusale, turgescence jugulaire intermittente et pouls paradoxal sont des signes de gravité. Cependant, le pouls paradoxal, signe classique de sévérité lorsque sa valeur dépasse 20 mmHg [45], peut manquer en cas d'épuisement [27] et sa mesure exacte, difficile à réaliser, n'est plus préconisée [5].

Troubles neuropsychiques

L'apparition d'une anxiété ou d'une agitation traduit la mauvaise tolérance de la dyspnée, donc la gravité.

Signes paracliniques

Débit expiratoire de pointe

Le DEP devrait être systématique, sauf dans les formes de gravité évidente car le patient n'est pas capable de le faire correctement et le risque est de majorer le bronchospasme. Sa mesure, réalisée assis, jambes pendantes, n'a de valeur que si le malade a déjà l'habitude de l'appareil. En pratique, un DEP inférieur à 150 L/min ou à la moitié de la théorique ou de la valeur de base est un signe de gravité [5].

Gaz du sang (Tableau 189.2)

Tableau 189.2

Évolution des gaz du sang en fonction de la gravité.

Intensité de la crise	pH	PaO_2 (mmHg)	$PaCO_2$ (mmHg)
Discrète	7,45-7,50	75-90	30-35
Modérée	7,45-7,55	60-75	25-30
Sévère	7,35-7,45	55-60	35-40
Très sévère	< 7,35	< 55	> 40

La PaO_2 est un meilleur reflet de l'obstruction que la $PaCO_2$. Une hypoxémie grave correspond à un VEMS inférieur à 1 L. La $PaCO_2$, et surtout son instabilité, est un signe d'alarme. Une $PaCO_2$ normale (ici pathologique) chez un malade en crise évidente traduit l'absence de réserve respiratoire (VEMS inférieur à 1 L). Une hypercapnie témoigne d'un VEMS de moins de 20 à 25 % de la valeur normale. L'acidose métabolique est fréquente mais modérée, souvent lactique liée au travail musculaire et/ou à un trouble du métabolisme des lactates induits par les bêta-2-mimétiques et/ou à la coexistence d'une cétose [46].

Autres examens

Sur la radiographie de thorax, la distension est visible (horizontalisation des côtes, élargissement des espaces intercostaux, aplatissement du diaphragme, cœur petit en « goutte ») mais difficile à chiffrer. Elle peut mettre en évidence une complication de la surdistension (pneumothorax, emphysème médiastinal) [47] ou une cause déclenchante de l'exacerbation (pneumopathie par exemple).

L'électrocardiogramme montre une tachycardie sinusale, une déviation axiale droite, rarement des troubles du rythme [14].

Signes de détresse vitale

Les signes de détresse vitale, souvent accompagnés d'une hypercapnie sévère, définissent l'AATG et associent : épuisement, pauses respiratoires, silence auscultatoire [36], troubles de conscience (agitation, somnolence, voire coma), éventuellement collapsus, bradycardie et à l'extrême arrêt respiratoire et cardiaque. La présence d'un quelconque signe de détresse impose des mesures immédiates de réanimation, la mise sous VM et un transport médicalisé vers un service de réanimation [5, 14].

Évolution immédiate

L'évolution d'une crise d'asthme, spontanément ou sous traitement, peut être très rapide en termes d'aggravation ou d'amélioration. Juger la crise à un moment donné est donc indispensable mais insuffisant sans l'évaluation de l'effet des traitements. En effet, les scores, même récents, basés sur la présentation initiale, ont une faible valeur prédictive [48].

Les signes les plus précoces d'amélioration sont la diminution de la sensation de dyspnée, la disparition de la tension des sternocléidomastoïdiens et la baisse des fréquences respiratoire et cardiaque. En terme de DEP, l'objectif est un gain de 50 à 60 L et surtout le passage à plus de 50 % de sa valeur normale ou habituelle après une heure de bronchodilatateurs [5, 49].

En résumé, la gravité d'une crise s'évalue sur l'histoire de la maladie, ancienne et proche, et sur les signes cliniques qui déterminent la nécessité de gestes immédiats, tandis que l'évolution à court terme sous traitement détermine le risque réel et le lieu d'hospitalisation.

Principes de la prise en charge et orientation

L'évolution imprévisible et la nécessité d'une surveillance rapprochée de l'efficacité du traitement imposent la prise en charge en préhospitalier par une équipe médicalisée envoyée dans les plus brefs délais au domicile et le transfert en milieu hospitalier de tout patient à risque présentant une exacerbation modérée et *a fortiori* grave [5, 43].

L'orientation ultérieure dépend de la sévérité du tableau initial et de son évolution, mais aussi des organisations locales, et nécessite une fluidité entre les différentes structures : secteur d'accueil et d'urgences (SAU), services de réanimation, de pneumologie et unité de surveillance continue (USC).

Les AATG qui nécessitent d'emblée des mesures de réanimation doivent être dirigés rapidement vers un service de réanimation et ne posent donc pas de problème d'orientation.

Hormis ce cas extrême, les malades sont le plus souvent initialement admis dans un SAU, dans tous les cas dans une structure où la mise en œuvre rapide d'une VM est possible. L'orientation est ensuite guidée par la réponse au traitement, mais il faut aussi tenir compte de la sévérité initiale du tableau et du mode d'installation de la crise, avec une particulière prudence pour les formes subaiguës lentement aggravées dont l'évolution et la réponse au traitement sont plus aléatoires [43]. Les différents schémas décisionnels basés sur l'évolution du DEP proposés dans la littérature pour juger de la nécessité d'une hospitalisation après passage aux urgences ne sont applicables qu'aux exacerbations légères ou modérées. Aucun n'a été validé dans le cadre de l'AAG. En conséquence, quel que soit le profil évolutif, un patient ayant présenté des signes de gravité ne peut en aucun cas être renvoyé directement au domicile [5, 14, 43, 50, 51]. En revanche, comme pour les autres formes d'exacerbation, l'évolution après une à deux heures de traitement est plus pertinente que l'évaluation initiale pour décider de l'orientation intrahospitalière : pneumologie en cas d'amélioration rapide ; réanimation en l'absence d'amélioration et *a fortiori* d'aggravation. La place des USC n'est pas clairement définie et dépend des liens fonctionnels avec un service de réanimation et de sa proximité géographique [43].

Ces principes d'orientation ne sont pas toujours respectés ou connus et, parmi les erreurs de prise en charge initiale, on note encore une inadéquation entre le taux d'hospitalisation et la sévérité de l'exacerbation ayant motivé un passage aux urgences. Ainsi, dans une étude de cohorte conduite dans près de 40 SAU, plus du tiers des patients qui auraient dû être hospitalisés ont été renvoyés au domicile. Ces erreurs d'orientation concernent 45 % des AAG et de façon encore plus surprenante 25 % des patients dont le tableau initial correspond à un AATG [11].

Parallèlement à la mise en œuvre du traitement, il faut rechercher un facteur déclenchant. Quant au diagnostic, il est le plus souvent évident : le malade connaît sa maladie et l'examen clinique est évocateur. Ce n'est qu'exceptionnellement, devant un traitement peu ou pas efficace, que se pose le problème d'un diagnostic différentiel : sténose trachéale, lésion laryngée, asthme cardiaque, bronchiolite, embolie pulmonaire, dyspnée comportementale, etc.

Enfin, à l'issue de la période aiguë, il faudra prévoir la prise en charge au long cours, associant pneumologues et généralistes, et organiser le suivi et l'éducation du malade et de sa famille [1].

Traitement médical

Le traitement immédiat pour tous les malades, quel que soit le lieu, comporte trois objectifs : correction de l'hypoxémie, bronchodilatation et lutte contre l'inflammation [52–54].

Oxygène

L'indication de l'oxygénothérapie est formelle [55] à un débit de 6 à 8 L/min, l'objectif étant d'obtenir une SpO_2 de plus de 92 % dans ce contexte de travail respiratoire intense. L'hypoxémie, liée à un effet shunt éventuellement aggravé par les bêta-2-mimétiques [56], est en général facilement corrigée. Le risque de majorer l'hypercapnie est secondaire et ne paraît survenir que pour une FiO_2 à 100 % chez des patients déjà hypercapniques. Par contre, une SpO_2 correcte peut rassurer et le risque potentiel est de s'apercevoir avec retard de l'aggravation du patient [57, 58]. L'oxygène doit être humidifié pour éviter de dessécher les sécrétions bronchiques et limiter l'effet bronchoconstricteur des gaz secs [53].

Bronchodilatateurs

Bêta-2-mimétiques

La place des bêta-2-mimétiques dans le traitement d'urgence des asthmes aigus est indiscutable : effet puissant, rapidité d'action et large marge thérapeutique.

Sauf détresse vitale nécessitant la voie parentérale d'emblée, l'inhalation est privilégiée en première intention en raison de son efficacité et de ses effets systémiques plus limités [5, 14, 59]. Les posologies unitaires sont de 2,5 à 7,5 mg de salbutamol ou de 5 mg de terbutaline, nébulisés au masque avec un débit d'O_2 de 6 à 8 L/min. La nébulisation est renouvelée 3 à 4 fois durant la première heure, puis 1 fois pendant la deuxième heure et ensuite 1 fois toutes les 3 à 4 heures, en fonction de la réponse. À posologie cumulée

identique, la nébulisation continue ne semble pas plus efficace [60], sauf peut-être pour les patients les plus graves [61]. Il faut noter que les différents dispositifs commercialisés n'ont pas les mêmes performances [62].

Les sprays doseurs n'ont pas de place au cours de l'AAG. Par contre, leur administration avec une chambre d'inhalation (2 à 4 bouffées de 100 µg répétées toutes les 5 à 10 minutes) est efficace et utilisable partout [63].

La voie parentérale peut être imposée par l'inefficacité de la nébulisation ou par l'urgence [5, 14], associée ou non aux aérosols. Le bénéfice réel n'est pas prouvé [64, 65]. En raison de ses effets secondaires potentiels, elle nécessite une surveillance monitorée, ce d'autant que son utilisation témoigne de la sévérité du tableau.

La voie sous-cutanée (une ampoule de salbutamol ou de terbutaline) peut être utile dans les formes extrêmes pendant la préparation des gestes de réanimation ou dans l'attente des secours médicalisés.

La perfusion veineuse est effectuée à débit continu. La dose de départ est de 0,5 mg/h, doublée toutes les 10 à 15 min en l'absence d'efficacité. Au-delà de 7 mg/h, il n'y a pas de bénéfice supplémentaire.

Quel que soit le mode d'administration, surtout en intraveineux, les bêta-2-mimétiques peuvent induire proportionnellement à la dose :

- une hypokaliémie, une hypomagnésémie ;
- une hypoxémie par inhibition partielle de la vasoconstriction hypoxique et majoration de l'effet shunt (phénomène non retrouvé avec l'adrénaline et les anticholinergiques), argument supplémentaire pour l'administration d'O_2 [56] ;
- une hyperlactatémie qui s'atténue avec la diminution des doses [46] ;
- une majoration de la tachycardie, en fait rare car, lorsqu'ils sont actifs, les bêta-2-mimétiques permettent de diminuer la distension thoracique et ses conséquences hémodynamiques ;
- une aggravation paradoxale du spasme lors de la nébulisation liée au solvant, à la réaction au froid ou à une hypo- ou hyperosmolarité selon la survenue en début ou en fin d'aérosol [66]. Le relais par voie veineuse rétablit l'efficacité, prouvant que le produit actif lui-même n'est pas en cause.

Adrénaline

Bien qu'il ne s'agisse pas d'un bêta-2-mimétique pur, elle est parfois proposée en première intention dans certains *guidelines* par analogie entre AAG et état anaphylactique, mais elle est le plus souvent considérée comme un recours en cas d'échec des bêta-2-mimétiques. Elle peut être utilisée en aérosol (1 à 3 mg) ou par voie parentérale. Son action brève nécessite une aérosolisation continue ou à intervalles rapprochés, ou une perfusion continue en débutant à un débit de 0,25 à 0,5 mg/h [67]. Elle peut être intéressante en cas de collapsus. Aucun travail n'a montré qu'elle était d'une efficacité supérieure aux bêta-2-mimétiques purs, quelle que soit la voie d'administration [68].

Anticholinergiques

Leur effet bronchodilatateur (diminution du tonus vagal des voies aériennes), moins puissant et plus progressif que celui des bêta-2-mimétiques, est maximal entre 30 et 90 minutes et persiste 8 à 9 heures. Les données de la littérature concernent surtout les exacerbations et peu l'AAG. Globalement, chez les patients les plus sévères, la nébulisation d'anticholinergiques en association aux bêta-2-mimétiques apporte un bénéficie qui reste cependant modéré. Les effets secondaires sont minimes. En pratique, le bromure d'ipratropium peut être proposé à la phase initiale de l'AAG, couplé aux bêta-2-mimétiques, à la dose de 3 à 4 nébulisations de 500 µg pendant la première heure [5, 14, 69].

Théophylline

Compte tenu de sa moindre puissance, de ses effets secondaires et de sa marge thérapeutique très faible, la théophylline ne figure plus parmi les traitements proposés pour L'AAG [1, 5, 14]. En association avec les bêta-2-mimétiques, l'effet additif est mineur et les effets iatrogènes nettement augmentés [54, 70]. Certains proposent de l'utiliser en cas d'efficacité insuffisante des bêta-2-mimétiques, surtout chez l'enfant [5]. La dose à perfuser est de 6 mg/kg en 20 minutes en l'absence de traitement au long cours, suivie d'une perfusion continue de 0,5 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$, sous surveillance du taux sérique (taux toxique 20 mg/L).

Magnésium

Le magnésium inhibe la contraction des muscles lisses, probablement en bloquant les canaux calciques, et potentialiserait l'action des bêta-2-mimétiques. Ses effets sont modérés et de courte durée. Il s'agit donc d'un traitement d'appoint et seuls les malades les plus graves semblent en bénéficier [71, 72]. En nébulisation, la posologie est de 100 à 500 mg de sulfate de magnésium en association avec les bêta-2-mimétiques et en remplacement du sérum salé isotonique. Par voie intraveineuse, probablement plus efficace [72], la dose est de 1 à 2 g sur 20 minutes, suivie d'une perfusion de 2 g sur 24 heures [5, 14].

Corticoïdes

L'intérêt de l'utilisation précoce des corticoïdes par voie systémique à la phase aiguë est établi : réduction de la part inflammatoire et restauration du nombre et/ou de la sensibilité des récepteurs bronchiques aux bêta-2-mimétiques [5, 14]. Leur délai d'action est d'au moins 6 h. Une dose trop faible est inefficace, une dose trop forte n'apporte aucun bénéfice supplémentaire [73, 74]. Les posologies sont de 800 à 900 mg d'équivalent d'hémisuccinate d'hydrocortisone ou 1 à 2 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ de solumédrol en 4 prises. Par voie orale ou intraveineuse, le délai d'action est identique. Le choix dépend donc de l'état du malade. Le relais *per os* est pris dès que possible, prolongé 8 à 10 jours, suivi d'un arrêt avec relais par corticoïdes inhalés [75]. Par contre, la place de la corticothérapie inhalée au cours de l'AAG, en substitution ou en association à la corticothérapie générale, reste à définir [76].

Traitements adjuvants

Les traitements adjuvants sont limités :

- au traitement d'une éventuelle cause déclenchante (pneumopathie, bronchite, etc.). L'antibiothérapie n'est pas systématique car, dans plus de 70 % des cas, il s'agit d'une infection virale [77]. Quand elle est nécessaire, le choix d'un macrolide est intéressant en raison de ses effets anti-inflammatoires [12] ;
- au traitement d'une éventuelle complication : drainage d'un pneumothorax, remplissage vasculaire en première intention en cas de collapsus ;
- à la correction d'une déshydratation fréquente (sueurs, fièvre, polypnée, jeun). La réhydratation permet aussi de fluidifier les sécrétions bronchiques.

L'acidose métabolique éventuelle ne nécessite jamais de traitement. L'utilité de la kinésithérapie est limitée et se résume surtout à calmer les malades. Les sédatifs sont contre-indiqués. Les mucolytiques peuvent diminuer l'effort de toux et majorer le bronchospasme (osmolarité élevée) [5].

Le recours à l'administration de mélanges gazeux contenant de l'hélium est discuté et fait l'objet d'un paragraphe spécifique (*cf. infra*).

Ventilation mécanique

Les progrès de la prise en charge ont rendu la VM exceptionnelle. Les indications sont une asphyxie aiguë, des signes de détresse non immédiatement réversibles sous traitement ou l'aggravation secondaire de patients chez lesquels le traitement est inefficace et qui s'épuisent, ce qui est souvent objectivé par une augmentation ou une instabilité de la $PaCO_2$ (mais l'hypercapnie en soi n'est pas une indication de VM). L'objectif n'est pas la normalisation à tout prix de la $PaCO_2$ mais une solution de relais pour assurer une PaO_2 correcte en évitant baro- ou volotraumatismes. Il s'agit donc d'une ventilation minimale de sécurité aboutissant à une hypercapnie dite « permissive » ou tolérée, dans l'attente de l'efficacité du traitement [78–80].

Principes

La compréhension de l'interaction entre l'obstruction bronchique et les conséquences de la VM a permis de dégager une stratégie et des modalités ventilatoires logiques [79]. Schématiquement, l'obstruction bronchique et son caractère inhomogène sont à l'origine d'une double difficulté :

- *à l'insufflation*, l'augmentation des résistances inspiratoires constitue un véritable « mur » face au respirateur avec pressions d'insufflation élevées et difficultés à délivrer le VT qui se distribue vers les zones de moindre résistance avec risque de surdistension de ces zones. À l'inverse, d'autres territoires peuvent être totalement exclus de la ventilation ;
- *à l'expiration*, les conséquences de l'augmentation des résistances sont encore plus importantes. Certains territoires alvéolaires n'ont pas la possibilité d'exhaler totalement le volume insufflé, réalisant au maximum une ventilation « à clapet » (absence de vidange de zones partiellement perméables à l'insufflation, mais obstruées à l'expiration).

Ces phénomènes sont responsables d'une hyperinflation dynamique et d'une auto-PEP, à l'origine d'un cercle vicieux : la surdistension de certains territoires, par l'augmentation de la pression extramurale bronchique qu'elle génère, peut encore accentuer l'obstruction des zones adjacentes par un mécanisme de compression dynamique extrinsèque. Les conséquences sont respiratoires (baro- ou volotraumatismes), mais aussi hémodynamiques (écrasement des capillaires alvéolaires, hypertension artérielle pulmonaire, augmentation de la postcharge du VD, réduction du retour veineux, tamponnade gazeuse) [79].

Les réglages de la VM doivent donc en priorité viser à limiter l'hyperinflation dynamique en privilégiant l'expiration. En effet, sur un plan théorique, pour un territoire alvéolaire donné, le temps nécessaire à une expiration complète est déterminé par la constante de temps (T), produit des résistances expiratoires et de la compliance. Dans un modèle monocompartimental où l'expiration du volume en fonction du temps est une exponentielle, il faut 4 T pour expirer 99 % du volume insufflé. Ainsi, à compliance normale, voire élevée, si les résistances expiratoires sont multipliées par 10, le temps expiratoire nécessaire pour exhaler la quasi-totalité du VT est multiplié par le même facteur (Encadré 189.1). Les études cliniques de Tuxen ont confirmé ces données théoriques en démontrant que l'hyperinflation dynamique était directement liée à l'utilisation d'un temps expiratoire court (fréquence élevée ou débit inspiratoire trop faible) et d'une ventilation minute élevée [79].

Encadré 189.1

Constante de temps (T).

$T = R \times C$

- Si C = 0,1 L/cmH_2O et R = 2 cmH_2O/L/s
  ⇒ T : 0,2 s
  ⇒ Temps expiratoire nécessaire à une expiration complète : 0,8 s
- Si C = 0,1 L/cmH_2O et R = 20 cmH_2O/L/s
  ⇒ T : 2 s
  ⇒ Temps expiratoire nécessaire à une expiration complète : 8 s

R : résistances ; C : compliance.

En l'absence de pathologie intercurrente (pneumopathie, atélectasie), l'hypoxémie est en général facilement corrigée par une augmentation modérée de la FiO_2.

En pratique

Intubation

L'intubation, périlleuse chez ces patients agités, hypoxémiques, en acidose respiratoire et supportant mal le décubitus dorsal, doit être effectuée par un médecin entraîné, avec une sonde de large calibre. Elle est toujours précédée d'une pré-oxygénation et souvent d'un remplissage vasculaire pour éviter un collapsus lors de la mise sous VM. Elle est réalisée sous anesthésie locale en position demi-assise (voie nasale) ou après induction à séquence rapide [5].

Réglages de la VM

Les modalités décrites initialement par Darioli et Perret [78], qui rapportaient à l'époque une mortalité nulle, sont toujours d'actualité [5, 14, 80] : VT faible (< 6 $mL.kg^{-1}$) ; temps expiratoire prolongé en augmentant la durée du cycle respiratoire (fréquence 8 à 10 $cycles.min^{-1}$) et en le découpant au profit de l'expiration (rapport I/E entre 1/3 et 1/4), obligeant donc à utiliser des débits d'insufflation assez élevés sans pause télé-inspiratoire. La FiO_2 est ajustée pour obtenir une SaO_2 supérieure à 92 %. Ces réglages sont logiques, même s'ils n'ont fait l'objet d'aucun essai prospectif et comparatif. L'hypoventilation qui en découle est responsable d'une hypercapnie bien tolérée si elle reste inférieure à 80-90 mmHg.

Sédation et myorelaxation

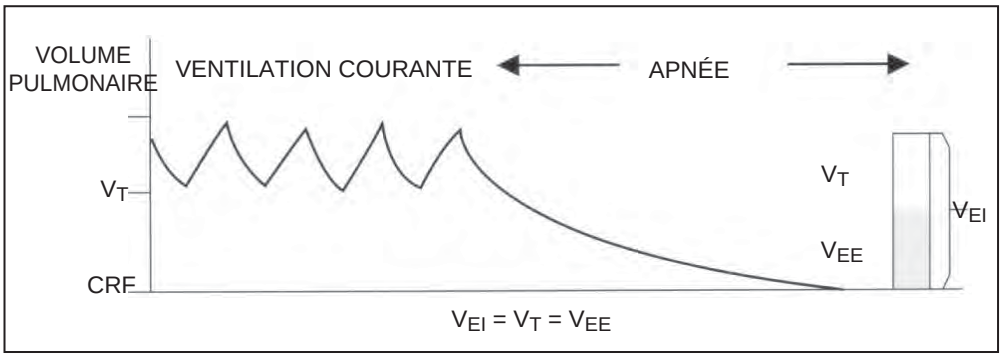
L'utilisation de sédatifs est contre-indiquée dans les AAG en ventilation spontanée (VS). Le problème est différent en VM : une parfaite adaptation du patient au respirateur doit être obtenue pour éviter de majorer le risque de barotraumatisme ; de plus, la persistance d'une activité musculaire expiratoire abdominale peut aggraver l'auto-PEP, majorant encore l'hyperinflation pulmonaire [81]. Mis à part le fait qu'elle doit être profonde, la sédation n'a rien de spécifique et les protocoles habituels peuvent être appliqués. Signalons l'intérêt potentiel de la kétamine en raison de ses propriétés bronchodilatatrices [82]. La curarisation est parfois nécessaire pour obtenir une myorelaxation correcte. Elle doit être la plus courte possible en raison de la fréquence des neuromyopathies secondaires décrites au décours de la prise en charge des AATG. L'association corticoïdes et curares est un facteur de risque discuté (durée et dose totale cumulées). En conséquence, la curarisation doit se faire sous surveillance par neurostimulateur afin d'éviter un surdosage

et son utilité doit être réévaluée pluriquotidiennement pour l'interrompre dès que les conditions ventilatoires le permettent. Tout retard de réveil majore indûment le risque de complications neuromusculaires et nosocomiales [83, 84].

Surveillance de la VM

En dehors de la gazométrie artérielle et de la surveillance habituelle, l'efficacité et le réajustement ultérieur des paramètres de la VM sont jugés sur l'importance et l'évolution de l'hyperinflation dynamique. En pratique, plusieurs méthodes sont proposées pour l'évaluer :

- la pression de crête (45 à 50 cmH_2O) est un paramètre simple, mais elle est surtout le reflet des résistances inspiratoires bronchiques ;
- la pression de plateau (< 30 cmH_2O) est un meilleur témoin de la pression alvéolaire. Sa mesure nécessite l'utilisation transitoire d'une pause télé-inspiratoire ;
- la mesure de l'auto-PEP est disponible sur la plupart des respirateurs en réanimation. Sans que ce chiffre ait été validé, il paraît raisonnable qu'elle ne dépasse pas 10 cm d'H_2O ;
- la mesure du volume exhalé après une pause expiratoire prolongée (VEI). Le volume obtenu représente le volume pulmonaire au-dessus de la CRF en fin d'inspiration, somme du VT et du volume « piégé » au-dessus de la CRF en fin d'expiration (VEE) (Fig. 189.2). Les auteurs proposent une stratégie basée sur la surveillance de ce paramètre dont la valeur semble corrélée à la survenue de complications barotraumatiques ou hémodynamiques [85].



V_T : volume courant ; V_{EE} : volume au dessus de la CRF en fin d'expiration ; CRF : capacité résiduelle fonctionnelle

FIG. 189.2 Mesure du volume exhalé après pause expiratoire (VEI).

VT : volume courant ; VEE : volume au-dessus de la CRF en fin d'expiration ; CRF : capacité résiduelle fonctionnelle.

Cependant, ces mesures globales de pression et de volume peuvent être insuffisantes pour évaluer l'hyperinflation dynamique, car elles ne prennent pas en compte l'hétérogénéité de l'obstruction bronchique et peuvent occulter des zones distendues mais totalement exclues à l'expiration.

Enfin, il ne faut pas négliger des principes simples de surveillance : « écouter et regarder ». Ainsi, à l'auscultation, si l'insufflation suivante survient alors que le malade « siffle » encore, c'est que l'expiration n'est pas terminée et que le temps expiratoire n'est pas assez long. Il en est de même si la courbe de débit « ne revient pas au zéro » en fin d'expiration [86].

Autres mesures

Le maintien de la perméabilité des voies aériennes nécessite parfois l'instillation intratrachéale de sérum physiologique en raison de la viscosité des sécrétions bronchiques. La réalisation de fibroscopies peut être utile pour évacuer des moules bronchiques distaux responsables d'atélectasies et de la survenue d'un shunt vrai [24, 87]. À ce titre, le filtre (et le raccord annelé) peut être remplacé par un humidificateur chauffant traditionnel qui diminue de plus l'espace mort et peut ainsi limiter l'hypercapnie. L'efficacité de la nébulisation en VM est mal évaluée, mais il est logique de la poursuivre [5, 62].

Tant pour favoriser le retour veineux cérébral chez ces patients à risque d'œdème cérébral (hypercapnie, régime de pression intrathoracique élevé) que pour limiter le risque de pneumopathie nosocomiale, une position demi-assise doit être maintenue.

Citons l'utilisation marginale, ne figurant pas dans les *guidelines*, d'aérosols de furosémide, d'antileucotriènes et d'énoximone en intraveineux [86, 88].

La place des halogénés et de l'hélium (He) est discutée ci-dessous. Le recours aux techniques d'épuration du CO_2 ou d'oxygénation extracorporelle est exceptionnel [89, 90].

Par contre, il ne faut pas oublier qu'en cas de difficultés majeures de ventilation, la reprise « au ballon » peut être un geste salvateur, avant de penser à des techniques sophistiquées et/ou mal maîtrisées.

Sevrage de la VM

La levée de l'obstruction bronchique se traduit par une diminution des signes d'hyperinflation et une amélioration de la gazométrie artérielle, autorisant des réglages progressivement plus conventionnels, notamment une augmentation de la ventilation minute, un arrêt de la curarisation et une réduction de la sédation. Dès qu'un réveil de bonne qualité est obtenu, et en l'absence de complications (pneumopathie, atélectasie, neuromyopathie), le sevrage est en principe très court et l'intérêt de ventilations partielles limité. Après un test bref de VS, le patient est extubé afin d'éviter la récurrence du bronchospasme induite par la sonde d'intubation ou les broncho-aspirations [86].

Autres modalités de ventilation

Ventilation en volume contrôlé avec PEP

Cette modalité, proposée pour maintenir une ouverture bronchique et réduire l'auto-PEP [86], n'a pas fait la preuve de son efficacité et pourrait même majorer la distension. En effet, en raison de l'inhomogénéité des constantes de temps, la PEP appliquée est susceptible, selon les territoires, d'être supérieure (surdistension) ou inférieure (inefficacité) à la PEP interne ; de plus, elle risque d'entraîner une surdistension des zones à faible résistance et haute compliance. L'utilisation d'une PEP externe est donc potentiellement dangereuse au cours de l'AAG en VM [5, 14].

Ventilation en pression contrôlée

Comparé au mode volumétrique et à VT identique, ce mode permet de limiter la pression de crête mais au prix d'un temps d'insufflation plus long aboutissant donc à une diminution du temps expiratoire. Rappelons que la pression de crête comprend une importante composante résistive et reflète mal la distension. De plus, chez ces patients dont les résistances inspiratoires sont très variables, ce mode paraît dangereux en raison de l'impossibilité de maîtriser le niveau de ventilation minute et du risque d'épisodes d'hypoventilation alvéolaire majeure pouvant passer inaperçus [5, 86].

Ventilation non invasive (VNI)

Cette modalité sort du cadre de la ventilation assistée de l'AATG. Cependant, pour des patients moins graves, sans signe de détresse immédiate et parfaitement coopérants, cette alternative semble séduisante mais elle est peu évaluée. L'intérêt de l'utilisation d'une aide inspiratoire (12 à 15 cmH_2O) associée à une PEP externe (4 à 6 cmH_2O) avec un masque facial a été suggéré par de petites séries de cas et deux essais prospectifs de faibles effectifs [91, 92]. Compte tenu du peu d'études disponibles et des difficultés de réalisation pratique en cas de bronchospasme sévère, la VNI au cours de l'AAG n'est toujours pas recommandée. Dans tous les cas, elle ne saurait être envisagée en dehors d'un service de réanimation où une intubation rapide est possible [5, 93].

Adjonction d'halogènes

L'adjonction d'anesthésiques volatils halogénés sous VM est basée sur leurs propriétés bronchodilatatrices. Ils n'ont aucun effet anti-inflammatoire et leur efficacité est limitée si l'obstruction bronchique est surtout liée à un œdème muqueux ou à des phénomènes de bronchiolite. Leurs effets secondaires potentiels sont une hypotension artérielle (effets vasodilatateur et inotrope négatif), des troubles du rythme cardiaque et une toxicité hépatique rare. Les données de la littérature les plus nombreuses concernent l'halothane, mais la plupart des dérivés ont été proposés [94, 95].

En pratique, l'utilisation d'halogénés ne se conçoit que sous VM en raison de leur effet sédatif qui ne dispense cependant pas de la sédation par voie veineuse. Il faut disposer d'un respirateur adapté ou d'une cuve permettant de vaporiser l'halogéné sur la branche inspiratoire du circuit. Enfin, il est préférable de surveiller la concentration dans les gaz insufflés. Leur effet est important et rapide si le bronchospasme prédomine. Ils peuvent être utiles lors d'accès de bronchospasme aigu rendant la VM momentanément inefficace. Ils n'ont pas de place en administration continue [5, 80, 94].

Utilisation de l'hélium (He)

L'He ne présente aucune propriété anti-inflammatoire ni bronchodilatatrice. Son intérêt repose sur sa basse densité (0,17) et sa viscosité cinétique supérieure à celle de l'air ou de l'O_2, propriétés physiques intervenant sur l'écoulement des gaz [96]. En effet, le gradient de pression motrice (ΔP) nécessaire à l'écoulement des gaz dans les voies aériennes est proportionnel à la quantité de flux laminaire (FL) et au carré de la quantité de flux turbulent (FT) :

$\Delta P = k_1 (FL) + k_2 (FT)^2$

où k_1 est une constante dépendante du débit et k_2 une constante dépendante de la densité du gaz.

Schématiquement, un mélange gazeux contenant suffisamment d'He est donc susceptible de limiter le gradient de pression motrice car, d'une part k_2 est plus faible, et d'autre part la quantité de FT diminue. En effet, à diamètre des voies aériennes (d) constant, si la densité du gaz (ϱ) est basse et sa viscosité cinétique (μ) élevée, le nombre de Reynolds (Re) diminue, limitant ainsi la quantité de FT (Re < 2000 : conditions de régime laminaire) :

$Re = \varrho dV/\mu$

où V est la vélocité moyenne du gaz.

Ainsi, les résistances à l'écoulement des gaz sont plus faibles, les débits inspiratoire et expiratoire sont améliorés, le travail respiratoire diminue. Sous VM, pour l'insufflation d'un même VT, les pressions générées sont plus faibles et la ventilation alvéolaire améliorée ; à l'expiration, la vidange alvéolaire est favorisée, limitant l'hyperinflation dynamique et l'auto-PEP. D'autres mécanismes d'action sont aussi invoqués : augmentation de la ventilation collatérale, diminution des phénomènes de *pendelluft*, diffusion du CO_2 4 à 5 fois plus rapide dans un mélange gazeux comprenant de l'He comparée à un mélange azote-oxygène. Enfin, l'He permettrait une pénétration plus distale des bronchodilatateurs nébulisés [97].

Cependant, l'utilisation de l'He, commercialisé en tant que gaz médical mélangé à de l'O_2 (Héliox) en proportions variables (au minimum FiO_2 21 %), soulève plusieurs difficultés :

- que ce soit en VS ou sous VM, l'état clinique du patient doit être compatible avec l'utilisation d'une FiO_2 inférieure ou égale à 40 %. En effet, pour conserver le bénéfice des propriétés physiques de ce gaz, il faut utiliser un mélange suffisamment concentré en He. À partir d'une concentration inférieure à 60 %, la densité et la viscosité cinétique du mélange gazeux ne sont plus très différentes de celles de l'oxygène ou de l'air ;
- en VM, le fonctionnement de la plupart des respirateurs est perturbé par l'He, aboutissant à des différences entre la FiO_2 réglée et la FiO_2 assurée par le mélangeur et à délivrer un VT souvent supérieur à la valeur de consigne [98]. Les capteurs de volumes et de débits habituellement utilisés ne sont pas adaptés pour assurer le monitorage de la ventilation minute. L'utilisation de l'He nécessite donc la surveillance de la FiO_2 réelle et l'utilisation de spiromètres calibrés pour le mélange gazeux utilisé ou dont le fonctionnement ne dépend ni de la densité ni de la conductivité thermique du gaz. À défaut de quoi, le risque est d'administrer un mélange pauvre en oxygène et de ne pas maîtriser des VT trop importants ;
- en VNI, les systèmes de compensation de fuite sont inutilisables, car la mesure du débit de fuite et le calcul de la compensation, perturbés par le mélange gazeux, sont surestimés ;
- par contre, en VS, l'administration d'Héliox est simple et peut se faire via un masque facial à réserve à haute concentration.

L'He ne présente aucune toxicité. Par contre, le timbre de la voix est modifié et les bruits auscultatoires atténués (diminution des turbulences).

On dispose de nombreuses séries de cas et d'une dizaine d'essais cliniques prospectifs comparatifs [99, 100]. Hormis le travail de Glück [101], il s'agit d'études réalisées en VS. Si ces données confirment les avantages théoriques de l'Héliox, le bénéfice en termes de morbi-mortalité est plus difficile à démontrer. À condition d'en maîtriser le maniement, il pourrait être réservé aux situations suivantes [5, 102] : en VS, persistance d'une hypercapnie après une heure de traitement bronchodilatateur bien conduit ; en VM, en cas de bronchospasme majeur responsable d'une acidose respiratoire sévère malgré une adaptation rigoureuse des réglages du respirateur et un traitement médical maximal. Dans tous les cas, son utilisation ne doit être envisagée que dans une structure de réanimation, accoutumée de plus à son maniement.

Pronostic

Le nombre d'asthmatiques augmente, mais le taux de décès diminue d'année en année et la barre de moins de 1 000 a été franchie cette dernière décennie [9, 103]. Ceci traduit probablement une meilleure prise en charge globale. La mortalité par asthme est surtout en rapport avec des décès extrahospitaliers à domicile ou durant le transport, ou à des formes suraiguës qui n'ont pas laissé le temps de coordonner la prise en

charge. La réduction de ces décès ne peut venir que de la formation des asthmatiques, de leur entourage et des médecins [1, 42], et de la mobilisation des structures d'urgence mobile [40].

En cours d'hospitalisation, la sévérité du tableau conditionne le pronostic. Ainsi, dans les séries comportant peu ou pas de malades ventilés, la mortalité hospitalière est quasi nulle [11, 103–105]. Cependant 15 à 50 % des patients hospitalisés en réanimation nécessitent la VM [3, 106–110]. Si la mortalité des patients ventilés a nettement baissé depuis la publication de Darioli [78], certaines études signalent un pronostic plus sombre avec un taux de décès variant de 5 à 22 % [10, 31, 107–110]. L'analyse de ces séries révèle que la mortalité n'est plus le fait de barotraumatismes mais qu'elle est liée dans près de la moitié des cas à l'évolution d'une anoxie cérébrale consécutive à un arrêt cardiorespiratoire « récupéré à domicile ». Ces patients qui, faute d'une intervention rapide, n'auraient pas été réanimés ni admis en réanimation, sont pris en compte dans le calcul de la mortalité hospitalière des AATG ventilés. Par ailleurs, les atteintes neuromusculaires sont responsables d'une prolongation de la durée de VM, facteur de surmortalité [107–109]. Par contre, la durée de VM et la durée de séjour en réanimation sont d'autant plus courtes que l'évolution a été suraiguë, c'est-à-dire lorsque la composante bronchospastique prédomine [3, 50].

Le pronostic à long terme dépend évidemment de la durée du suivi. Avec un recul de six ans, Marquette rapporte une mortalité secondaire cumulée par asthme de 14 %. Plus de la moitié des décès surviennent au cours de la première année. On peut donc considérer que l'année qui suit un AATG ayant nécessité une VM est une période à haut risque. Passé ce délai, et sous réserve d'une prise en charge optimale, le pronostic des patients qui ont présenté un AAG rejoint celui de la population des asthmatiques en général [31]. Une étude récente réalisée chez de grands enfants retrouve des résultats similaires [111].

Conclusion

Devant un asthme aigu, il est essentiel d'identifier les patients qui présentent des signes de gravité et/ou à risque pour décider au mieux de leur orientation et de leur prise en charge. Cependant, ceci ne doit pas aboutir à considérer qu'il existe deux catégories de patients, l'asthmatique du généraliste ou du pneumologue et l'asthmatique grave du réanimateur ; à ce titre, il faut souligner que :

- toute crise d'asthme peut être sous-tendue par une inflammation sévère et dégénérer en AAG mortel ;
- l'évolution d'un asthme aigu est difficile à prévoir, sans *continuum* obligatoire entre simple crise, AAG et détresse vitale. Sans être alarmiste, il ne faut donc négliger aucune crise tant que le malade n'est pas revenu à son état de base ; la tendance est pourtant de les banaliser ;
- l'asthme est une maladie de toute une vie avec des phases de rémission et des phases de résurgence qui peuvent être brutales et graves ;
- tout asthmatique peut un jour ou l'autre faire un AAG.

La publication de *guidelines* nationaux ou internationaux régulièrement actualisés témoigne de l'enjeu de santé de cette maladie en général et de l'AAG en particulier. Ils peuvent être consultés sur les sites des différentes sociétés scientifiques.

Références

[1] National Asthma Education and Prevention Program. National Heart, Lung and Blood Institute. *Expert Panel Report 3 : Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.* 2007. http//www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf.

[2] Salmeron S., Jagot J.L., Ellrodt A., et al. Asthme aigu très grave : définition, épidémiologie, pronostic, prévention. In: *Actualité en Réanimation et Urgence.* Paris: Arnette; 1994:223–294.

[3] Wasserfallen J.B., Schaller M.D., Feihl F., et al. Sudden asphyxic asthma : a distinct entity. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142:55–56.

[4] O'Hollaren M.T., Yunginger J.W., Offord K.P., et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patient with asthma. *N Engl J Med.* 1991;324:359–363.

[5] L'Her E. Consensus en réanimation et médecine d'urgence (révision). Prise en charge des crises d'asthme aiguës graves de l'adulte et de l'enfant (à l'exclusion du nourrisson). *Réanimation.* 2002;11:1–9.

[6] Kenyon N., Zeki A.A., Albertson T.E., et al. Definition of critical asthma syndromes. *Clin Rev Allerg Immunol.* 2013;doi:10.1007/s12016-013-8395-6.

[7] Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J.* 1996;9:687–695.

[8] Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms : the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Eur Respir J.* 1998;12:315–335.
[9] Delmas M.C., Fuhrman C. L'asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives. *Rev Mal Respir.* 2010;27:151–159.
[10] McFadden E.R. Acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:740–759.
[11] Salmeron S., Liard R., Elkharrat D., et al. Asthma severity adequacy of management in accident and emergency departments in France : a prospective study. *Lancet.* 2001;358:629–635.
[12] Montani D., Cavailles A., Bertoletti L., et al. Les exacerbations de l'asthme de l'adulte en questions. *Rev Mal Respir.* 2010;27:1175–1194.
[13] McCreanor J., Cullinan P., Nieuwenhuijsen M.J., et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med.* 2007;357:2348–2358.
[14] Rodrigo G.J., Rodrigo C., Hall J.B. Acute asthma in adults. A review. *Chest.* 2004;125:1081–1102.
[15] McKenna J.J., Bramley A.M., Skarbinski J., et al. Asthma in patients hospitalized with pandemic influenza A(H1N1) pdm09 virus infection-United States. *BMC Infect Dis.* 2009;doi:10.1186/1471-2334-13-57.
[16] Trawick D.R., Holm C., Wirth J. Influence of gender on rates of hospitalization, hospital course and hypercapnea in high-risk patients admitted for asthma : a 10-year retrospective study at Yale-New Haven hospital. *Chest.* 2001;119:115–119.
[17] Martinez-Moragon E., Plaza V., Serrano J., et al. Near-fatal asthma related to menstruation. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:242–244.
[18] Holgate S.T., Polosa R. The mechanisms, diagnosis and management of severe asthma in adults. *Lancet.* 2006;368:780–793.
[19] Sur S., Crotty T.B., Kephart G.M., et al. Sudden-onset fatal asthma. A distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa ? *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:713–719.
[20] Tillie-Leblond I., Gosset P., Tonnel A.B. Inflammatory events in severe acute asthma. *Allergy.* 2005;60:23–29.
[21] Chetta A., Foresi A., Del Donno M., et al. Airway remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. *Chest.* 1997;111:852–857.
[22] Tillie-Leblond I., de Blic J., Jaubert F., et al. Airway remodeling is correlated with obstruction in children with severe asthma. *Allergy.* 2008;63:533–541.
[23] Avdalovic M. Pulmonary vasculature and critical asthma syndromes : a comprehensive review. *Clin Rev Allerg Immunol.* 2014 DOI 10-1007/s12016-014-8420-4.
[24] Maggi J.C., Nussbaum E., Babbitt C., et al. Pediatric fiberoptic bronchoscopy as adjunctive therapy in acute asthma with respiratory failure. *Ped Pulm.* 2012;47:1180–1184.
[25] Stalcup S.A., Mellins R.B. Mechanical forces producing pulmonary edema in acute asthma. *N Engl J Med.* 1977;297:592–596.
[26] James A.L., Pare P.D., Hogg J.C. The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139:242–246.
[27] Even P., Sors H., Stern M., et al. Mécanique respiratoire et circulatoire des asthmes aigus graves. In: *Réanimation et médecine d'urgence.* Paris: Expansion Scientifique Française; 1985:338–394.
[28] Balkissoon R., Kenn K. Asthma : vocal cord dysfuncion (VCD) and other dysfonctional breathing disorders. *Sem Respir Crit Care Med.* 2012;33:595–605.
[29] Bancal C., Aubier M. Conséquences de l'asthme aigu grave sur les muscles respiratoires. In: Laaban J.P., ed. *Asthme aigu grave.* Paris: Masson; 1996:61–69.
[30] Pinsky M.R. Cardiopulmonary interactions associated with airflow obstruction. In: Hall J.B., Corbridge T., Rodrigo C., eds. *Acute asthma : assessment and management.* New York: McGraw-Hill; 2000:105–123.
[31] Marquette C.H., Saulnier F., Leroy O., et al. Long-term prognosis of near fatal asthma. A 6 year follow up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near fatal asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:76–81.
[32] Ulrik C.S., Frederiksen J. Mortality and markers of risk of asthma death among 1 075 outpatients with asthma. *Chest.* 1995;108:10–15.
[33] Mitchell I., Tough S.C., Semple L.K., et al. Near-fatal asthma : a population-based study of risk factors. *Chest.* 2002;121:1407–1413.
[34] American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma : current understanding, recommendations and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:2341–2351.

[35] Myers T.R. Severe acute asthma : an attempt to identify the quiet before the storm. *Resp Care.* 2012;57:1526–1527.
[36] Schim C.S., Williams M.H. Relationship of wheezing to the severity of obstruction in asthma. *Arch Intern Med.* 1993;143:477–485.
[37] Neville R.G., Clark R.C., Hoskins G., et al. National asthma attack audit 1991-92. *BMJ.* 1993;306:559–562.
[38] Chapman K.R., Boulet L.P., Rea R.M., et al. Suboptimal asthma control : prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur Respir J.* 2008;31:320–325.
[39] Barreiro E., Gea J., Sanjas C., et al. Dyspnea at rest and at the end of different exercises in patients with near-fatal asthma. *Eur Respir J.* 2004;24:219–225.
[40] Barriot P., Riou B. Prévention of fatal asthma. *Chest.* 1987;92:460–466.
[41] Levine M., Iliescu M.E., Margellos-Anast H., et al. The effects of cocaine and heroin use on intubation rates and hospital utilization in patients with acute asthma exacerbations. *Chest.* 2005;128:1951–1957.
[42] Global initiative for asthma (GINA). *Uptaded.* http://www.ginasthma.com. 2012.
[43] Saulnier F., Préau S., Onimus T., et al. Asthme aigu : orientation et prise en charge. *Rev Mal Respir.* 2012;29:612–625.
[44] Brenner B.E., Abrahama E., Simon R.R. Position and diaphoresis in acute asthma. *Am J Med.* 1983;74:1905–1910.
[45] Pearson M.G., Spence D.P., Ryland L., et al. Value of pulsus paradoxus in assessing acute severe asthma. *BMJ.* 1993;307:659.
[46] Raimondi G.A., Gonzalez S., Zaltsman J., et al. Acid-base patterns in acute severe asthma. *J Asthma.* 2013;50:1062–1068.
[47] Jones M.G., Rae W., Lwin A.A., et al. Pneumomediastinum leading to respiratory compromise as a complication of acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:5–6.
[48] Goodacre S., Bradburn M., Cohen J., et al. Prediction of unsuccessful treatment in patients with severe acute asthma. *Emerg Med J.* 2013 DOI 10-1136/emermed-2013-203046.
[49] Birring S.S., Heartin E., Williams T.J. Peak expiratory flow sequence in acute exacerbations of asthma. *BMJ.* 2001;322:1281.
[50] Rodrigo G.J., Rodrigo C. Rapid-Onset asthma attack : a prospective cohort study about characteristics and response to emergency department treatment. *Chest.* 2000;118:1547–1552.
[51] Kelly A.M., Kerr D., Powell C. Is severity assessment after one hour of treatment better for predicting to need for admission in acute asthma ? *Resp Med.* 2004;98:777–781.
[52] Albertson T.E., Schivo M., Gidwani N., et al. Pharmacotherapy of critical asthma syndrome : current and emerging therapies. *Clin Rev Allerg Immunol.* 2013 DOI 10-1007/s12016-013-8393-8.
[53] Holley A.D., Boots R.J. Review article : management of acute severe and near-fatal asthma. *Emerg Med Austr.* 2009;21:259–268.
[54] Lazarus S.C. Emergency treatment of asthma. *N Engl J Med.* 2010;363:755–764.
[55] Cochrane G.M. Acute severe asthma : oxygen and high dose beta agonist during transfer for all. *Thorax.* 1995;50:1–2.
[56] Bates M.L., Jacobson J.E., Eldridge M.W. Transient intrapulmonary shunting in a patient treated with β adrenergic agonists for status asthmaticus. *Pediatrics.* 2014;133:1087–1091.
[57] Rodrigo G.J., Rodriguez Verde M., Peregalli V., et al. Effects of short-term 28 % and 100 % oxygen on arterial carbon dioxide tension and peak expiratory flow rate in acute asthma : a randomized trial. *Chest.* 2003;124:1312–1317.
[58] Downs J.B., Smith R.A. Increased inspired oxygen concentration may delay diagnosis and treatment of significant deterioration in pulmonary function. *Crit Care Med.* 1999;27:2844–2846.
[59] Salmeron S., Brochard L., Mal H., et al. Nebulized versus intravenous Albuterol in hypercapnic acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:1466–1470.
[60] Rodrigo G.J., Rodrigo C. Continuous vs intermittent β-agonists in the treatment of acute adult asthma : a systematic review with meta-analysis. *Chest.* 2002;122:160–165.
[61] Camargo C.A., Spooner C.H., Rowe B.H. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003 CD001115.
[62] Sellers W.F.S. Inhaled and intravenous treatment in acute severe and life-threatening asthma. *BJA.* 2013;110:183–190.
[63] Cates C.J., Crilly J.A., Rowe B.H. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2: CD000052.
[64] Travers A.H., Rowe B.H., Barker S., et al. The effectiveness of IV β-agonists in treating patients with acute asthma in the emergency department : a meta-analysis. *Chest.* 2002;122:1200–1207.

[65] Travers A.H., Milan S.J., Jones A.P., et al. Addiction of intravenous beta2-agonists to inhaled beta2-agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12: CD010256.
[66] Cocchetto D.M., Syker R.S., Spector S. Paradoxical bronchospasm after use of inhalation aerosols : a review of the litterature. *J Asthma.* 1991;28:49–53.
[67] Abroug F., Nouira S., Bchir A., et al. A controlled trial of nebulized Salbutamol and Adrenaline in acute severe asthma. *Intensive Care Med.* 1995;21:18–23.
[68] Rodrigo G.J., Nannini L.J. Comparison between nebulized adrenaline and β2 agonists for the treatment of acute asthma. A meta-analysis of randomized trials. *Am J Emerg Med.* 2006;24:217–222.
[69] Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma : a systematic review with meta-analysis. *Thorax.* 2005;60:740–746.
[70] Parameswaran K., Belda J., Rowe B.H. Addition of intravenous aminophylline to β2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Libr Rev.* 2009 DOI 101002/14651858.CD 002742.
[71] Kew K.M., Kirtchuk L., Michell C.I. Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2014;doi:10.1002/14651858 Issue 5 : CD 010909.
[72] Goodacre S., Cohen J., Bradburn M., et al. Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3 Mg trial): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1:293–300.
[73] Marquette C.H., Stach B., Cardot E., et al. High-dose and low-dose systemic corticosteroids are equally efficient in acute severe asthma. *Eur Respir J.* 1995;8:22–27.
[74] Rowe R.H., Spooner C., Ducharme F.M., et al. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. In: Oxford, UK: Update Software; 2002. *Cochrane Library.* Issue 4.
[75] Edmonds M.L., Camargo C.A., Brenner B.E., et al. Replacement of oral corticosteroids with inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma following emergency department discharge : a meta-analysis. *Chest.* 2002;121:1798–1805.
[76] Rodrigo G.J. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1231–1236.
[77] Papadopoulos N.G., Christodoulou I., Rohde G., et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations – a GALENDARE systematic review. *Allergy.* 2010;66:458–468.
[78] Darioli R., Perret C. Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129:385–387.
[79] Tuxen D.V., Lane S. The effects of ventilatory pattern on hyperinflation, airway pressures and circulation in mechanical ventilation of patients with severe airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136:872–879.
[80] Odo M., Feihl F., Schaller M.D., et al. Management of mechanical ventilation in acute severe asthma : practical aspects. *Intensive Care Med.* 2006;32:501–510.
[81] Lessard M.R., Lofaso F., Brochard L. Expiratory muscle activity increases intrinsic-positive end-expiratory pressure independently of dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:562–569.
[82] Lau T.T., Zed P.J. Does ketamine have a role in managing severe exacerbations of asthma in adults ? *Pharmacotherapy.* 2001;21:1100–1106.
[83] Kesler S., Spenkle M.D., David W.S., et al. Severe weakness complicating status asthmaticus despite minimal duration of neuromuscular paralysis. *Intensive Care Med.* 2009;35:157–160.
[84] Greenberg S.B., Vender J. The use of neuromuscular blocking agents in the ICU : where are we now ? *Crit Care Med.* 2013;41:1332–1344.
[85] Tuxen D.V., Williams T.J., Scheinkestel C.D., et al. Use of a measurement of pulmonary hyperinflation to control the level of mechanical ventilation in patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:1136–1142.
[86] Louis S., Morrissey B.M., Kenyon N.J., et al. The critically Ill asthmatic–From ICU to discharge. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2012;43:30–44.
[87] Khan M.F., Al Otair H.A., Elgishy A.F., et al. Bronchoscopy as a rescue therapy in patients with status asthmaticus : two case reports and review of literature. *Saudi J Anaesth.* 2013;7:327–330.
[88] Beute J. Emergency treatment of status asthmaticus with enoximone. *Br J Anaesth.* 2014;112:1105–1108.
[89] Brenner K., Abrams D.C., Agerstrand C.L., et al. Extracorporeal carbon dioxide removal for refractory status asthmaticus : experience in distinct exacerbation phenotypes. *Perfusion.* 2014;29:26–28.

[90] Hebbar K.B., Petrillo-Albarani T., Coto-Puckett W., et al. Experience with use of extracorporeal life support for severe refractory status asthmaticus in children. *Crit Care.* 2009;13:R29.
[91] Soroksky A., Stav D., Shpirer I. A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest.* 2003;123:1018–1025.
[92] Grupta D., Nath A., Agarwal R., et al. A prospective randomized controlled trial on the efficacy of noninvasive ventilation in severe acute asthma. *Resp Care.* 2010;55:536–543.
[93] Lim W.J., Mohammed Akram R., Carson K.V., et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12: CD004360.
[94] Saulnier F.F., Durocher A.V., Deturck R.A., et al. Respiratory and hemodynamic effects of halothane in status asthmaticus. *Intensive Care Med.* 1990;16:104–109.
[95] Vaschetto R., Belloti E., Turucz E., et al. Inhalational anesthetics in acute severe asthma. *Curr Drug Targets.* 2009;10:826–832.
[96] Diehl J.L., Peigne V., Guérot E., et al. Helium in the adult critical care setting. *Ann Intensive Care.* 2011;1:24–28.
[97] Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A. Heliox-driven β2-agonists nebulization for children and adults with acute asthma : a systematic review with meta-analysis. *Ann Allerg Asthma Immunol.* 2014;112:29–34.
[98] Tassaux D., Jolliet P., Thouret J.M. Calibration of seven ICU ventilators for mechanical ventilation with helium-oxygen mixtures. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:22–32.
[99] Rodrigo G., Pollack C., Rodrigo C., et al. Heliox for nonintubated acute asthma patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4: CD002884.
[100] Colebourn C.L., Barber V., Young J.D. Use of helium-oxygen mixture in adult patients presenting with exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease : a systematic review. *Anaesthesia.* 2007;62:34–42.
[101] Gluck E.H., Onorato D.J., Castriotta R. Helium-oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *Chest.* 1990;16:104–109.
[102] Kass J.E. Heliox redux. *Chest.* 2003;123:673–676.
[103] Tual S., Godard P., Piau J.P., et al. Asthma-related mortality in France, 1980–2005: decline since the last decade. *Allergy.* 2008;63:621–623.
[104] Tsai C.L., Lee W.Y., Hanania N.A., et al. Age-related differences in clinical outcomes for acute asthma in the United States, 2006-2008. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1252–1258.
[105] Strid J.M., Gammelager H., Johansen M.B., et al. Hospitalization rate and 30-day mortality among patients with status asthmaticus in Denmark; a 16-year nationwide population-based cohort study. *Clin Epidemiol.* 2013;5:345–355.
[106] Peters J.L., Stupka J.E., Sing H., et al. Status asthmaticus in the medical intensive care unit : a 30-year experience. *Respir Med.* 2012;106:344–348.
[107] Gupta D., Keogh B., Chung K.F., et al. Characteristics and outcome for admissions to adult, general critical care units with acute severe asthma : a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care.* 2004;8:R112–R121.
[108] Afessa B., Morales I., Cury J.D. Clinical course and outcome of patients admitted to an ICU for status asthmaticus. *Chest.* 2001;120:1616–1621.
[109] Gehlbach B., Kress J.P., Kahn J., et al. Correlates of prolonged hospitalization in inner-city ICU patients receiving non invasive and invasive positive pressure ventilation for status asthmaticus. *Chest.* 2002;122:1709–1714.
[110] Gibbison B., Griggs K., Mukherjee M., et al. Ten years of asthma admissions to adult critical care units in England and Wales. *BMJ Open.* 2013;doi:10.1136/bmjopen-2013-003420.
[111] Triasih R., Duke T., Robertson C.F. Outcomes following admission to intensive care for asthma. *Arch Dis Child.* 2011;96:729–734.

CHAPITRE 190

Traumatisme thoracique de l'adulte

T. Boulain

Introduction

Les traumatismes sont une cause importante de morbidité et de mortalité dans le monde entier et occasionnent plus de 5 millions de morts par an. En l'espace de 20 ans, les décès attribuables aux accidents de la route et aux chutes, les causes de traumatisme les plus fréquentes en Europe [1, 2], ont augmenté de 46 % [3]. Ainsi, les traumatismes sont la cause principale de décès avant l'âge de 40 ans en Europe [1]. C'est aussi le cas aux États-Unis, où près de 50 % des décès entre 1 et 44 ans sont le résultat de traumatismes accidentels ou intentionnels [4], avec toutefois une plus grande proportion liée aux blessures par arme à feu ou par arme blanche [5].

Le traumatisme thoracique est présent dans 10 à 15 % de tous ces traumatismes [6], est grevé globalement d'une mortalité de 10 % et est la cause directe ou un facteur ayant contribué au décès dans 25 à 50 % des décès d'origine traumatique [7, 8].

Le traumatisme thoracique fermé, de loin le plus fréquent en Europe, mobilise beaucoup de ressources de la part des systèmes de santé. Dans sa forme la plus bénigne, la simple fracture de côte(s), il nécessite rarement l'hospitalisation et les complications sont rares. Cependant, les patients les plus fragiles (Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), asthme, déficits neuromusculaires, immunodéprimé, etc.) sont tout de même exposés à des complications, notamment la pneumonie, et nécessitent une attention particulière [9]. Dans sa présentation la plus fréquente, le traumatisme thoracique s'intègre dans un tableau de polytraumatisme complexe qui nécessite d'établir des priorités dans la prise en charge [10, 11]. La coexistence de maladies chroniques, comme l'insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique, est un facteur de surmortalité [12].

Si, dans la vaste majorité des cas, le traumatisme du thorax associe à des degrés divers contusion pulmonaire, fracture de côtes, volet costal et hémopneumothorax, la notion de traumatisme violent doit faire rechercher d'autres lésions intrathoraciques potentiellement plus sévères, voire létales, comme la rupture aortique traumatique, la contusion cardiaque ou la rupture de coupole diaphragmatique, qui peuvent nécessiter une intervention chirurgicale immédiate. Il faut noter à ce propos que les *airbags*, équipant maintenant une grande partie du parc automobile, diminuent sensiblement la mortalité liée aux accidents de la route lorsqu'ils sont utilisés conjointement avec le port de la ceinture de sécurité. Cependant, ils sont peut-être à l'origine de l'observation de plus en plus fréquente de lésions traumatiques cardiaques et aortiques, même en l'absence de traumatisme apparent de la paroi thoracique [13], certainement parce qu'ils permettent la survie même en cas de décélération importante en évitant le traumatisme crânien fatal. Malgré tout, la lésion traumatique le plus souvent associée au traumatisme thoracique reste le traumatisme crânien sévère, qui contribue pour une grande part à la mortalité [14].

La gravité du traumatisme thoracique est liée d'une part à l'existence de lésions extrathoraciques péjoratives comme le traumatisme crânien et à l'existence d'un état de choc initial, et d'autre part à l'intensité même du mécanisme lésant le thorax dont la traduction est le nombre de fractures de côtes, l'existence d'un volet costal et l'étendue de la contusion pulmonaire sous-jacente. Des scores de gravité du traumatisme thoracique ont ainsi pu être établis [15–19] (Tableaux 190.1, 190.2 et 190.3). Plus ces scores sont élevés et plus grands sont les risques qu'a le blessé de nécessiter la ventilation mécanique, de développer une pneumonie ou de décéder des suites du traumatisme [20]. Si ces scores sont bien corrélés au devenir des patients et permettent ainsi la comparaison statistique de différentes cohortes de traumatisés ou la comparaison de l'efficience des systèmes de santé ou des hôpitaux, leur calcul apporte finalement peu d'aide pour la prise

en charge individualisée du traumatisé thoracique, que ce soit pour le triage et l'orientation ou pour les décisions thérapeutiques [21].

Tableau 190.1

Scores de gravité du traumatisme thoracique : *Abbreviated injury severity* (AIS-90) [17]

Grade	Description	Points à attribuer (score = total des points)
Composante « poumon et paroi thoracique »		
I	Contusion pariétale, quelle que soit la taille	1
	Lacération cutanée et/ou sous-cutanée	1
	Fracture fermée de moins de 3 côtes	1*
	Fracture fermée non déplacée de la clavicule	2
II	Lacération cutanée, sous-cutanée et musculaire	1
	Fracture fermée de 3 côtes ou plus	2*
	Fracture ouverte ou déplacée de clavicule	2
	Fracture fermée non déplacée du sternum	2
	Fracture de la scapula	2
III	Lacération profonde de la paroi, incluant la plèvre	2
	Fracture ouverte ou déplacée du sternum ou participant à créer un volet thoracique	2
	Volet costal unilatéral intéressant moins de 3 côtes	3*
IV	Perte de substance pariétale avec fractures de côtes sous-jacentes	4
	Volet costal unilatéral intéressant 3 côtes ou plus	3
V	Volet costal bilatéral	5
Composante « vaisseaux intrathoraciques »		
I	Lésion d'une artère ou veine intercostale	2-3
	Lésion d'une artère ou veine thoracique (mammaire) interne	2-3
	Lésion d'une artère ou veine bronchique	2-3
	Lésion d'une artère ou veine œsophagienne	2-3
	Lésion d'une veine hémiazygos	2-3
	Lésion d'une artère ou veine non précisée	2-3
II	Lésion de la veine azygos	2-3
	Lésion d'une veine jugulaire interne	2-3
	Lésion d'une veine sous-clavière	3-4
	Lésion du tronc veineux innominé	3-4
III	Lésion d'une artère carotide	4**
	Lésion du tronc artériel brachiocéphalique	3**
	Lésion d'une artère sous-clavière	3**
IV	Lésion de l'aorte thoracique descendante	4**, ***
	Lésion de la veine cave inférieure intrathoracique	3**, ***
	Lésion d'une artère pulmonaire intraparenchymateuse	3**, ***
	Lésion d'une veine pulmonaire intraparenchymateuse	3**, ***
V	Lésion de l'aorte ascendante ou de la crosse aortique	5***
	Lésion de la veine cave supérieure	3***
	Lésion du tronc pulmonaire ou de l'artère pulmonaire droite ou gauche	4***

Grade	Description	Points à attribuer (score = total des points)
	Lésion d'une des 4 veines pulmonaires	4***
VI	Section complète de l'aorte thoracique	5***
	Section complète d'un hile pulmonaire	4***

* : ajouter un point si bilatéral.

** : ajouter un point si atteinte de plus de 50 % de la circonférence vasculaire.

*** : enlever 1 point si atteinte de moins de 25 % de la circonférence vasculaire.

Tableau 190.2

Scores de gravité du traumatisme thoracique : *Thoracic trauma severity score* [18].

	Points à attribuer (score = total des points)
Rapport PaO_2/FiO_2	
> 400	0
300-400	1
200-300	2
150-200	3
< 150	5
Fractures de côtes	
0	0
1-3	1
3-6	2
> 3 et bilatérales	3
Volet costal	5
Contusion pulmonaire	
Inexistante	0
1 lobe	1
1 lobe de chaque côté, ou 2 lobes d'un seul côté	2
Bilatérale intéressant au maximum 2 lobes d'un même coté	3
Bilatérale intéressant plus de 2 lobes d'un même côté	5
Atteinte pleurale	
Aucune	0
Pneumothorax	1
Hémothorax ou hémopneumothorax unilatéral	2
Hémothorax ou hémopneumothorax bilatéral	3
Pneumothorax sous tension	5
Âge	
< 30 ans	0
30-41 ans	1
42-54 ans	2
55-70 ans	3
> 70 ans	5

Tableau 190.3

Scores de gravité du traumatisme thoracique : *Chest scoring system* [19].

	Points à attribuer (score = total des points)
Âge	
< 45 ans	0
45-65 ans	1
> 65 ans	2
Contusion pulmonaire	
Inexistante	0
Minime, unilatérale	1
Minime, bilatérale	2
Importante, unilatérale	3
Importante, bilatérale	5
Fractures de côtes	
< 3	0
3-5	1
> 5	2
Fractures de côtes bilatérales	
Non	0
Oui	1

Seuls trois scores sont donnés en exemple. Il en existe d'autres [21], s'intégrant généralement dans un score plus complet décrivant l'ensemble des lésions traumatiques thoraciques et extrathoraciques, comme c'est le cas pour l'*Abbreviated injury score* (AIS) thoracique décrit ici, qui entre dans le score plus global qu'est l'*Injury severity score* (ISS) [16] et dont le calcul sort du cadre de cet exposé. Le Score AIS du tableau 190.1, très utilisé aux États-Unis, prend en compte des lésions le plus souvent observées lors des traumatismes pénétrants (par arme à feu, arme blanche, etc.), comme les lésions des gros troncs veineux ou pulmonaires intrathoraciques, et illustre bien la grande fréquence de ces traumatismes aux États-Unis. On notera que ce score ne prend pas en compte l'existence et l'intensité d'une éventuelle contusion pulmonaire. Les scores « *Thoracic trauma severity score* » [18] et « *Chest scoring system* » [19] prennent en compte la contusion pulmonaire et sont plus adaptés au traumatisme thoracique fermé.

Dans ce chapitre, nous envisagerons essentiellement les problèmes respiratoires que pose le traumatisme thoracique fermé et n'évoquerons que succinctement les traumatismes pénétrants du thorax.

L'insuffisance respiratoire du traumatisé peut être immédiate ou différée (encadré 190.1). Elle peut soit être liée directement au traumatisme thoracique en cas de contusion pulmonaire, de pneumothorax sous tension, d'hémothorax ou de volet costal, soit résulter de lésions extrathoraciques (encadré 190.2). Le traumatisme thoracique peut aussi provoquer un état de choc. Ainsi, lorsqu'il s'intègre dans un tableau de polytraumatisme évident ou suspecté, la prise en charge initiale en urgence doit rapidement déterminer quelle est la cause prépondérante du choc [22] afin de mettre en œuvre le traitement adapté en urgence. L'encadré 190.3 fournit la liste des principales causes de choc à évoquer.

Encadré 190.1

Causes possibles d'insuffisance respiratoire immédiate, différée ou tardive chez le traumatisé thoracique[1]

Insuffisance respiratoire aiguë immédiate

- Atteinte neurologique centrale (coma, traumatisme crânien grave).
- Obstruction des voies aériennes supérieures (corps étranger, traumatisme pharyngolaryngé, hémorragie buccofaciale, etc.).

- Lésion de la moelle épinière (lésion directe ou ischémique par traumatisme aortique et d'une artère médullaire).
- Atteinte musculosquelettique pariétale : plaies, fractures de côtes, volet costal, rupture ou contusion diaphragmatique.
- Hémothorax, pneumothorax, hémopneumothorax.
- Contusion pulmonaire, *blast* pulmonaire +/− lacération pulmonaire +/− hémorragie intrapulmonaire.
- Inhalation (contenu gastrique, corps étranger obstructif, fumée, suie, etc.).
- Embolie graisseuse.
- Embolie gazeuse.

Insuffisance respiratoire aiguë différée

- Encombrement bronchique par :
  – débris tissulaires, caillots, corps étrangers ;
  – toux limitée par la douleur pariétale et l'analgésie insuffisante ou inefficace, ou à l'inverse surdosage morphinique.
- Décrochage d'un volet costal jusqu'alors engrené.
- Accentuation de la contusion pulmonaire.
- Hémothorax insuffisamment drainé ou récidivant, ou de survenue différée.
- Aggravation ou apparition d'un pneumothorax.
- SDRA[2].
- Pneumonie bactérienne.
- Empyème pleural.
- Embolie pulmonaire (thrombophlébites veineuses profondes fréquentes)
- Neuropathie de réanimation.

Insuffisance respiratoire tardive (possiblement à distance de l'hospitalisation)

- Hernie viscérale transdiaphragmatique dans les suites d'une déchirure ou désinsertion d'une coupole diaphragmatique passée inaperçue (et donc non réparée).
- Paralysie diaphragmatique (après traumatisme pénétrant cervical ou chirurgie médiastino-thoracique, par exemple).
- Sténose trachéale ou bronchique, séquelle d'une contusion ou rupture (opérée ou non).
- Réduction de volume pulmonaire (affaissement pariétal par volet costal cicatrisé en position non anatomique ; séquelle de lacération pulmonaire, voire de résection chirurgicale pulmonaire en urgence).
- Séquelles de SDRA[2].

[1] Cette liste n'est pas exhaustive. Elle néglige les exacerbations de pathologies pulmonaires préexistantes éventuelles. Bien sûr, la possibilité de survenue d'un grand nombre des causes citées dépend de l'existence ou non de traumatisme(s) extrathoracique(s) associé(s).
[2] SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Encadré 190.2

Causes thoraciques et extrathoraciques d'insuffisance respiratoire aiguë chez le traumatisé[1]

Lésions à l'étage thoracique

- Pneumothorax, pneumothorax sous tension.
- Hémothorax abondant.
- Hémopneumothorax.
- Contusion pulmonaire, *blast* pulmonaire, lacération pulmonaire.
- Fractures de côtes, volet costal.

- Plaie thoracique soufflante.
- Hémorragie intrapulmonaire.
- Rupture trachéobronchique.
- Inhalation (contenu gastrique, corps étranger, fumée, suie).
- Embolie graisseuse.
- Embolie gazeuse.
- Lésion traumatique de la moelle épinière thoracique.

Causes extrathoraciques

- Obstruction des voies aériennes supérieures (traumatisme buccofacial ou pharyngolaryngé, corps étranger).
- Atteinte de la commande respiratoire centrale (traumatisme crânien, coma).
- Lésion traumatique de la moelle épinière cervicale.

[1] La liste des causes d'insuffisance respiratoire aiguë chez le traumatisé thoracique, avec ou sans autre traumatisme, est longue. Certaines nécessitent une intervention urgente (exsufflation ou drainage d'un pneumothorax sous tension, drainage d'un hémothorax). La possibilité d'une lésion médullaire doit être présente à l'esprit. En général, dans le cadre du polytraumatisme, toute détresse respiratoire et toute hypoxémie réfractaire à l'oxygénothérapie simple nécessitent l'intubation trachéale et la ventilation mécanique.

Encadré 190.3

Causes d'hypotension artérielle et/ou de choc chez le traumatisé[1]

Causes extrathoraciques

- Hémorragie extériorisée abondante.
- Choc spinal (lésion médullaire).
- Choc hémorragique par lésion(s) des organes abdominaux ou pelviens.
- Choc hémorragique sur fracture fémorale ou du bassin.

Causes intrathoraciques

- Pneumothorax ou hémopneumothorax sous tension réalisant une véritable tamponnade cardiaque ainsi qu'une compression/plicature de la veine cave inférieure.
- Hémothorax de grande abondance : plaie pulmonaire, rupture diaphragmatique, lésion d'un vaisseau intercostal, lésion d'un vaisseau mammaire interne, lésion d'un gros tronc vasculaire (aorte, veines caves, artères pulmonaires et, très rarement au cours du traumatisme fermé du thorax, lésion d'une grosse veine pulmonaire). Il peut provoquer à la fois un choc hémorragique et l'équivalent d'une tamponnade.
- Hémomédiastin et rupture d'un gros tronc vasculaire (l'aorte en général).
- Tamponnade par hémorragie intrapéricardique.
- Contusion cardiaque, rupture ou plaie du cœur.
- Cœur pulmonaire aigu sur embolie graisseuse.

Causes générales

- Choc anaphylactique (sédatifs, antibiotiques, produits d'expansion volémique, anesthésiques locaux, etc., utilisés lors de la prise en charge initiale).
- Sédation-analgésie intraveineuse.
- Mauvaise tolérance à l'hypovolémie, même minime, chez les patients insuffisants cardiaques ou traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes de l'angiotensine ou bêtabloquants.

[1] La cause du choc chez le traumatisé est le plus fréquemment hémorragique, mais la localisation exacte du saignement peut être difficile à identifier en urgence. Le médecin urgentiste ou réanimateur doit adopter une stratégie diagnostique rodée pour identifier au plus vite les lésions qui nécessitent une intervention. Cette stratégie

diagnostique générale chez le polytraumatisé choqué sort du cadre de ce chapitre. Par ailleurs, il faut avoir à l'esprit qu'une hypotension artérielle peut être simplement provoquée ou entretenue par la sédation intraveineuse souvent administrée dès la phase préhospitalière. Chez le traumatisé thoracique en choc réfractaire au remplissage vasculaire initial, il faut savoir suspecter, qu'il y ait asymétrie à l'auscultation pulmonaire ou non, un pneumothorax sous tension ou un hémothorax abondant qu'il faudra savoir exsuffler ou drainer en urgence (*cf.* texte).

La prise en charge des traumatisés thoraciques est radicalement différente selon que le traumatisme thoracique et les éventuels traumatismes extrathoraciques sont sans gravité immédiate et que le patient ne nécessite pas d'emblée la ventilation mécanique, ou selon que le traumatisme thoracique isolé ou non s'accompagne de choc, d'insuffisance respiratoire aiguë et que le patient nécessite d'emblée la ventilation mécanique. Dans ce second cas de figure, le patient aura souvent été intubé pendant la phase préhospitalière de prise en charge.

Plus il y a de côtes fracturées, plus la situation du patient doit être considérée comme grave. Mais plus que le nombre de fractures, c'est la coexistence d'une contusion pulmonaire et/ou d'un volet costal et/ou de comorbidités sévères (BPCO, maladie neuromusculaire, insuffisance cardiaque) et/ou d'un âge avancé (> 65 ans) qui fait la gravité de la majorité des traumatismes fermés du thorax. Cette sévérité est bien sûr accentuée s'il existe par ailleurs des lésions traumatiques mettant en jeu le pronostic vital ou compliquant la prise en charge.

Nous envisagerons successivement la signification pronostique, la physiopathologie, la prise en charge et les complications des lésions thoraciques les plus fréquentes au cours du traumatisme fermé du thorax : les fractures de côtes, le volet costal, la contusion pulmonaire, le pneumothorax et l'hémothorax. Nous aborderons aussi les lésions moins fréquentes mais préoccupantes comme la rupture de coupole diaphragmatique, le traumatisme cardiaque ou la rupture aortique.

Fractures de côtes

Environ 10 % des traumatisés admis à l'hôpital ont une ou plusieurs fractures de côtes [23]. La présence d'une fracture de la première ou de la deuxième côte, qui résulte souvent d'un traumatisme très violent, doit toujours faire rechercher d'autres lésions intrathoraciques plus graves.

Plus le nombre de fractures de côtes est élevé, plus le blessé est à risque de décès ou de complications pendant la phase hospitalière [20, 24–28], notamment le patient âgé de plus de 65 ans [14]. Pour certains, le nombre de 5-6 fractures de côtes est un seuil déterminant au-delà duquel la mortalité devient très élevée [24–29].

Les fractures de côtes à elles seules sont rarement une cause d'insuffisance respiratoire ou un motif d'hospitalisation. Elles sont associées toutefois, du fait de la douleur importante qu'elles occasionnent, à une diminution de l'ampliation thoracique, de la capacité inspiratoire et de la force de la toux, qui peut occasionner une décompensation respiratoire chez le sujet fragile (BPCO par exemple) et favoriser l'apparition d'une pneumonie. Certains rapportent ainsi près de 30 % de pneumonies après fractures de côtes chez les patients ayant nécessité l'hospitalisation, en particulier chez le sujet âgé [30].

Si les fractures de côtes suffisent dans certains cas, chez les sujets les plus fragiles, à provoquer l'insuffisance respiratoire aiguë, celle-ci est plus souvent à mettre sur le compte de la contusion pulmonaire sous-jacente ou d'un volet costal. Ces deux anomalies sont d'ailleurs souvent associées [31], à tel point que les avis divergent quant à la cause réelle de l'insuffisance respiratoire aiguë dans le traumatisme fermé du thorax, et quant à la cause des éventuelles séquelles respiratoires observées à distance du traumatisme : la contusion et la lacération pulmonaires sont décrites par certains comme la cause de l'insuffisance respiratoire aiguë des premiers jours, mais aussi des séquelles respiratoires restrictives du fait de lésions parenchymateuses fibrosantes ; d'autres, plaidant pour la fixation chirurgicale du volet thoracique, accusent celui-ci d'être une cause non négligeable d'hypoventilation dans les premiers jours, de retard au sevrage de la ventilation mécanique et de séquelles restrictives à long terme [29, 32].

Volet costal

Le volet costal, chez l'adulte, survient le plus souvent après traumatisme thoracique fermé par percussion (accidents de la route, chutes) ou par écrasement. Le volet costal est un fragment de paroi thoracique mobile du fait de fractures costales bifocales ou du fait de l'existence à la fois de fractures costales et d'un autre point de rupture de la continuité de la paroi thoracique comme des fractures des cartilages sternocostaux, une disjonction chondrocostale ou une fracture mobile du sternum.

Les patients non ventilés se présentent le plus souvent avec tachycardie et tachypnée, voire hypoxémie. Le fragment thoracique réalisant le volet costal semble suivre un mouvement cyclique paradoxal, inverse de celui du reste de la paroi thoracique. Le plus souvent, il est simplement peu ou non mobile et contraste avec les mouvements normaux du reste de la cage thoracique. Un volet costal avec fractures initialement engrenées peut ne se révéler que dans un second temps au cours d'une mobilisation, d'un effort de toux ou d'un effort inspiratoire. Le volume courant de repos du patient est souvent limité par la douleur importante et par la contusion pulmonaire sous-jacente. Cliniquement et radiologiquement, la contusion pulmonaire sous-jacente peut ne pas être apparente immédiatement, mais se dévoiler après remplissage vasculaire. Le volet thoracique non stabilisé est souvent un motif pour instituer la ventilation mécanique ; il est grevé d'une mortalité de 5 à 32 % selon l'existence de lésions associées ou non [29, 33].

Traitement chirurgical du volet costal

La nécessité de fixer chirurgicalement un volet costal responsable d'hypoventilation et/ou d'atélectasie et/ou de déformation importante de la paroi thoracique fait débat et ne fait pas partie des recommandations de premier niveau [32]. L'utilité de la fixation chirurgicale reste controversée [23], malgré une méta-analyse récente [34] montrant un effet bénéfique sur la survie et plusieurs études randomisées ayant montré une diminution de la durée de ventilation mécanique, de la durée de séjour en réanimation et de l'incidence des pneumonies [35–37]. Ces études randomisées sont toutefois de petite taille (de 37 à 46 patients inclus au total), et les différentes études de cohortes disponibles, souvent contradictoires, ne permettent pas de définir précisément quels patients pourraient le plus bénéficier de la chirurgie [23] : patients avec ou sans contusion pulmonaire ? Patients qui doivent impérativement subir une thoracotomie pour d'autres raisons ? Volet costal à l'origine d'une difficulté de sevrage de la ventilation ? Patients âgés non ventilés ? Etc.

En conséquence, l'indication de la fixation chirurgicale est finalement souvent dictée par les habitudes, compétences et expériences locales.

Les techniques, matériels et voies d'abord utilisés lorsqu'on décide la fixation chirurgicale sortent du cadre de ce chapitre et sont bien exposés ailleurs [23, 38, 39].

Autres fractures de la cage thoracique

Fracture du sternum

La fracture sternale s'observe chez 3 à 8 % des victimes de traumatisme fermé du thorax, essentiellement au cours des accidents d'automobile [40]. Seule la fracture déplacée semble être associée dans certains cas à un traumatisme cardiaque [41].

Un hémomédiastin antérieur est souvent associé à la fracture sternale et ne doit pas être confondu avec l'hémorragie péri-aortique, située dans le médiastin postérieur, observée au cours des lésions traumatiques de l'aorte.

Luxation sternoclaviculaire

La luxation antérieure ou présternale de la clavicule est évidente cliniquement. Son évolution propre est bénigne après réduction fermée, mais elle rend compte d'un traumatisme thoracique violent. Ainsi, plus des deux tiers des blessés avec luxation claviculaire antérieure présentent également hémopneumothorax et/ou fractures de côtes et/ou contusion pulmonaire [42].

La luxation postérieure ou rétrosternale est de diagnostic plus difficile et est souvent détectée par la tomodensitométrie (TDM). En sa présence, des lésions des vaisseaux médiastinaux, du plexus brachial, d'un nerf récurrent laryngé, de la trachée ou de l'œsophage doivent être suspectées [43].

Contusion pulmonaire

La contusion pulmonaire survient quand la paroi thoracique comprime le tissu pulmonaire au moment de l'impact thoracique [44]. Dans la population civile, les chutes et les décélérations rapides au cours des accidents de la circulation sont les causes principales de contusion pulmonaire. Une décélération instantanée d'environ 70 km/h et un impact thoracique frontal [45] ou latéral [46] sont prédictifs de la survenue d'une contusion pulmonaire. Lors des attaques terroristes ou sur le champ de bataille, le poumon peut également être sévèrement touché par l'onde de choc d'une explosion et les divers objets projetés [47].

Au cours des traumatismes avec impact latéral, des lésions de contusion du poumon controlatéral (lésion de contrecoup) ont été décrites [48].

La physiopathologie de la contusion pulmonaire associe œdème pulmonaire, augmentation de la perméabilité capillaire, effet shunt, augmentation des résistances vasculaires et diminution de la compliance pulmonaire. Les études autopsiques des années 1940 mettaient en évidence des lésions hémorragiques pulmonaires diffuses [49]. Sur le plan histologique, les modèles animaux étudiés dans les années 1970 ont montré que la lésion initiale consistait en une hémorragie interstitielle par rupture microvasculaire et une destruction de la membrane alvéolocapillaire. Un œdème interstitiel s'ensuivrait 1 à 2 heures plus tard, mais tous les auteurs ne sont pas d'accord sur une telle précocité, divergence probablement expliquée par des modèles animaux différents [44]. L'architecture pulmonaire est globalement conservée, mais une infiltration cellulaire faite de monocytes et de polynucléaires neutrophiles survient rapidement. Vingt-quatre heures après le traumatisme, des hématies, de la fibrine, du matériel protéique et des cellules inflammatoires s'accumulent dans les alvéoles et un œdème alvéolo-interstitiel important apparaît [49]. À 48 heures, les alvéoles sont envahies de dépôts fibrineux, de débris cellulaires, de neutrophiles, de macrophages et de pneumocytes de type II, et les capillaires lymphatiques sont engorgés de matériel protéique. Chez les animaux, la réparation tissulaire est quasi complète une semaine après le traumatisme.

L'hémorragie alvéolaire, qui peut se répandre aux segments pulmonaires adjacents à la contusion ainsi qu'au poumon controlatéral, provoque bronchospasme, encombrement par diminution de la clairance bronchique de mucus et diminution de la production de surfactant. Dans les modèles animaux et chez l'homme, des anomalies de production et de composition du surfactant ont pu être mises en évidence dès les premières heures après le traumatisme [50–53], ce qui favorise le collapsus alvéolaire.

Dans les heures qui suivent le traumatisme pulmonaire apparaît une réaction inflammatoire importante susceptible d'aggraver les lésions existantes et de léser le poumon restant. Cette réaction est essentiellement déclenchée par l'immunité innée : les neutrophiles et autres cellules immunocompétentes sont activés, au moins en partie *via* les récepteurs Toll (TLR-2 et TLR-4) [54, 55]. De nombreux débris et molécules intracellulaires circulants, parmi lesquels l'ADN mitochondrial a été identifié comme un facteur important [56], issus du traumatisme tissulaire (pulmonaire ou extrapulmonaire), sont à l'origine de l'activation et du recrutement des leucocytes circulants et des macrophages alvéolaires. L'ensemble des cellules immonocompétentes et les pneumocytes de type II concourent à l'apparition, dans le sang et dans le liquide de lavage alvéolaire, de taux élevés de cytokines (TNF-α, IL1-β, IL- 6, IL-8), de chémokines (*cytokine-induced neutrophil chemoattractant* [CINC-1], *macrophage inflammatory protein* [MIP-2], *monocyte chemoattractant protein-1* [MCP-1]) [57–59], de substances vasoactives [60], d'une activation du complément [61] et de radicaux libres de l'oxygène [62]. Rapidement, les différentes substances pro-inflammatoires circulantes provoquent des lésions pulmonaires bilatérales avec accumulation de leucocytes adhérant à l'endothélium microvasculaire et engorgement des septa alvéolaires par des polynucléaires neutrophiles.

Toutes ces lésions, directes ou indirectes, provoquent œdème interstitiel, atteinte de l'intégrité de la membrane alvéolocapillaire, œdème alvéolaire, apoptose et nécrose des cellules épithéliales pulmonaires. Les protéines et autres substances qui pénètrent ainsi dans l'alvéole inhibent le surfactant et aggravent l'hypoventilation alvéolaire [63]. Si les lésions pulmonaires peuvent finalement se résorber en quelques jours [64], on comprend aussi pourquoi, dans certains cas, le traumatisme pulmonaire peut évoluer vers le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). La contusion pulmonaire peut enfin entraîner activation et prolifération fibroblastique dont les conséquences sur la physiologie pulmonaire dans ce contexte restent à déterminer chez l'homme. Chez l'animal, en revanche, on a pu montrer que bronchiolite oblitérante et pneumonie organisée pouvaient survenir sept jours après la contusion pulmonaire [49, 63, 65].

Les manifestations cliniques de la contusion pulmonaire peuvent ne pas être immédiates, et les signes de détresse respiratoire et anomalies radiographiques peuvent ne se révéler que plusieurs heures après le traumatisme. Les patients se présentant non ventilés mécaniquement développent tachypnée, ronchi, râles sibilants et possiblement hémoptysie ou encore hypoventilation alvéolaire. Ces patients ont un risque important d'évolution vers la pneumonie nosocomiale ou le SDRA [50].

En règle générale, la sévérité de la contusion prédit le risque de ventilation mécanique [66] et le volume de contusion mesuré par tomodensitométrie est un paramètre lié au développement secondaire d'un SDRA [67]. Cependant, il semble que tous les patients ne présentent pas la même adaptation vasculaire pulmonaire à la contusion : certains patients réagissent par une vasoconstriction pulmonaire sévère qui, par ailleurs, permet de réduire le shunt au prix d'une augmentation importante des résistances vasculaires pulmonaires, alors que d'autres n'ont pas une telle réaction et deviennent rapidement hypoxémiques [68]. La corrélation entre l'étendue de la lésion de contusion pulmonaire et la sévérité ou la durée de l'hypoxémie est faible [69]. Ces différences entre patients proviennent d'intensités différentes de la réaction inflammatoire et d'autres facteurs d'agression pulmonaire. Ainsi, la coexistence de lésions pulmonaires d'inhalation s'avère être un facteur d'aggravation de l'inflammation pulmonaire et de l'hypoxémie chez l'animal [70]. Chez l'animal également, le sepsis est un facteur important d'aggravation des lésions pulmonaires [71].

Les conséquences à long terme de la contusion pulmonaire sont difficiles à cerner au vu d'études aux conclusions contradictoires. Des études anciennes semblent montrer une altération de la fonction pulmonaire six mois après le traumatisme thoracique, alors que chez des victimes de *blast* pulmonaire, ces séquelles apparaissent minimes ou inexistantes [72]. Dans une étude plus récente, menée chez 55 patients polytraumatisés avec traumatisme thoracique fermé, la fonction pulmonaire apparaissait diminuée à 6 mois et cela s'accompagnait d'une altération de la condition physique et de la qualité de vie des patients [73]. Dans la mesure où les patients atteints de *blast* pulmonaire semblent ne pas présenter de séquelles pulmonaires à long terme, les séquelles respiratoires observées par d'autres chez le polytraumatisé sont peut-être à mettre plus sur le compte des lésions pariétales que de la contusion pulmonaire elle-même.

Traitement spécifique de la contusion pulmonaire

Le remplissage vasculaire, souvent nécessaire dans les premières heures de prise en charge du polytraumatisé, a un impact certain sur la contusion pulmonaire et l'oxygénation du patient. Bien souvent, la contusion pulmonaire ne devient radiologiquement évidente qu'une fois le remplissage vasculaire entrepris. Peu d'études cliniques ont examiné la question de l'impact de différents produits ou stratégies de remplissage sur le devenir des patients avec contusion pulmonaire. Le remplissage vasculaire et les transfusions administrés au polytraumatisé induisent beaucoup plus fréquemment un œdème pulmonaire lorsqu'il existe une contusion pulmonaire [74]. Cependant, certains travaux semblent montrer que le volume de remplissage administré n'a pas d'impact sur le degré d'atteinte pulmonaire ni sur la nécessité d'intubation trachéale [72, 75]. Les études animales examinant l'impact des solutés salés hypertoniques en comparaison aux solutés isotoniques sur l'importance de la contusion pulmonaire rapportent des résultats contradictoires [76–78] et aucune étude clinique n'a mis en évidence d'effet bénéfique lié aux solutés hypertoniques. Dans la mesure où les solutés salés hypertoniques n'ont pas montré d'impact bénéfique chez les polytraumatisés avec traumatisme crânien grave [79] ou avec choc hémorragique [80], il n'y a pas lieu de les utiliser chez le traumatisé thoracique.

La vasopressine ou ses dérivés sont parfois utilisés pour traiter les états de choc. Sur des modèles animaux de choc avec contusion pulmonaire, l'utilisation de la vasopressine était associée à une amélioration de la dysfonction pulmonaire, un moindre besoin en remplissage vasculaire et une meilleure survie [81]. Il n'y a pour l'instant pas d'étude clinique disponible pour juger de l'effet de la vasopressine chez le patient traumatisé thoracique.

Les corticoïdes n'ont pas fait la preuve d'une quelconque efficacité clinique dans des études déjà anciennes et pourraient prédisposer les patients atteints de contusion pulmonaire à un risque accru de pneumonie en altérant la clairance bactérienne bronchique et alvéolaire. À ce jour, ils ne peuvent donc pas être recommandés pour traiter spécifiquement la contusion pulmonaire. Les choses évolueront peut-être ces prochaines années puisque dans une étude multicentrique randomisée récente, le traitement par hydrocortisone administré pendant la première semaine d'hospitalisation semblait réduire le risque d'acquisition de pneumonie nosocomiale chez le polytraumatisé, peut-être en restaurant les défenses immunitaires atténuées par le traumatisme et l'insuffisance surrénalienne qui l'accompagnent fréquemment [82]. Il faudra attendre cependant que ces résultats, qui n'ont par ailleurs pas pu être reproduits dans une population de traumatisés crâniens graves [83], se confirment dans une population de traumatisés avec contusion pulmonaire.

Les anomalies de production et de composition du surfactant constatées au cours de la contusion pulmonaire [52, 53, 63] suggèrent que l'administration intrabronchique ou intra-alvéolaire de surfactant exogène pourrait être une thérapeutique intéressante pour lutter contre les atélectasies et éviter la progression vers le SDRA. Le lavage broncho-alvéolaire avec une solution de surfactant a ainsi pu montrer des résultats intéressants sur un modèle animal de contusion pulmonaire en évitant la dégradation de l'hématose importante observée chez les animaux contrôles et en restaurant rapidement la compliance pulmonaire [84]. Une étude clinique pilote randomisée a pu également montrer une amélioration de l'oxygénation et une diminution des besoins ventilatoires chez 8 patients par rapport à 8 patients contrôles avec l'administration d'une seule dose (200 mg/kg) intrabronchique de surfactant bovin [52]. Plus récemment, dans une étude randomisée chez 44 patients atteints de contusion pulmonaire avec SDRA, l'instillation intrabronchique par fibroscopie de 240 mg de surfactant semblait pouvoir améliorer l'oxygénation et raccourcir la durée de ventilation mécanique [85]. Dans l'attente d'autres études cliniques randomisées et au vu des résultats négatifs obtenus chez les patients atteints de SDRA d'autres causes [86], le traitement par surfactant ne peut pas, à ce jour, être proposé dans la contusion pulmonaire.

Autres lésions parenchymateuses bronchopulmonaires

Blast pulmonaire

Le *blast* pulmonaire est une forme particulière, diffuse, de contusion pulmonaire et survient chez les sujets exposés aux explosions. Dans ces circonstances, il est rarement isolé et est le plus souvent associé à des traumatismes des membres (55 % des cas), un traumatisme crânien (21 %) ou un traumatisme abdominal (11 %) [87]. Cependant, le *blast* pulmonaire peut parfois entraîner le décès, alors même qu'aucun autre traumatisme n'est apparent [88]. Une explosion provoquant un pic de surpression de l'ordre de 117 à 165 kPa [59, 89] entraîne dans le poumon des lésions de déchirure des septa alvéolaires, des hémorragies interstitielles, intra-alvéolaires et sous-pleurales. Du fait des ruptures septales et vasculaires et de la surpression, des embolies gazeuses systémiques, voire graisseuses, sont fréquentes [90]. Les lésions pulmonaires initiales sont susceptibles de s'aggraver du fait d'agression tissulaire par des radicaux libres de l'oxygène.

La prise en charge du blessé souffrant de *blast* pulmonaire diffère peu de celle de tout blessé thoracique [47]. Il faut savoir cependant que l'insuffisance respiratoire aiguë peut être différée de quelques heures et qu'il existe un risque d'embolie gazeuse lors de l'institution de la ventilation mécanique si celle-ci intervient dans les 30 minutes après le traumatisme [91].

Lacération pulmonaire

Au contraire de la contusion pulmonaire, la lacération est une destruction de l'architecture normale du poumon qui provoque la formation de cavités intraparenchymateuses emplies d'air et de sang [92]. Elle est fréquente et est un facteur de risque de surmortalité lorsqu'elle est bilatérale [2]. Elle résulte de mécanismes multiples, parmi lesquels on peut citer la déchirure pulmonaire par compression sur les structures osseuses, les lésions pénétrantes par une côte fracturée ou par un objet pénétrant, la déchirure pulmonaire par association décélération-adhérences pleurales préexistantes, ou encore l'hyperpression intra-alvéolaire soit par traumatisme direct soit en raison de l'obstruction traumatique d'une bronche [69]. Radiologiquement, la lacération peut ne devenir apparente qu'après 48-72 heures, une fois la contusion pulmonaire résorbée. Elle apparaît souvent comme ronde ou ovoïde en raison de l'élasticité du poumon environnant, et est souvent entourée d'une fine couche de parenchyme pulmonaire comprimé. La lacération peut être solitaire ou multiple, donnant alors au poumon un aspect de « gruyère » (*Swiss cheese*) caractéristique [93]. Au contraire de la contusion, les lacérations pulmonaires peuvent prendre des semaines, voire des mois pour se résorber. Elles peuvent se compliquer d'abcès pulmonaire et de fistule bronchopleurale, voire de compression pulmonaire et d'insuffisance respiratoire aiguë lorsqu'un mécanisme de clapet bronchique en accroît la taille [94].

Lésions trachéobronchiques

Les lésions trachéobronchiques intrathoraciques sont moins fréquentes que celles touchant les voies aériennes supérieures et ne sont présentes au cours du traumatisme thoracique fermé que dans moins de 1 % des cas [95]. Elles surviennent trois fois sur quatre à 2,5 cm de la carène [96]. Elles sont grevées d'une lourde mortalité liée aux problèmes de ventilation et d'oxygénation qu'elles provoquent [97].

Les signes cliniques évocateurs sont peu spécifiques : emphysème sous-cutané, pneumothorax et hémoptysie [98]. En conséquence, le diagnostic est souvent fait avec retard [96]. L'altération soudaine de la conscience, l'apparition brutale d'un état de choc, l'insuffisance respiratoire et l'hémoptysie survenant après la mise en place de la ventilation mécanique constituent le tableau classique d'embolie gazeuse systémique qui peut révéler la lésion bronchique avec communication bronchopulmonaire.

Si les lésions limitées à la trachée membraneuse peuvent faire l'objet d'un traitement conservateur [99], les lésions plus importantes doivent être opérées en urgence. La prise en charge en attendant l'intervention chirurgicale doit veiller à minimiser les pressions inspiratoires.

Les modalités de la prise en charge chirurgicale [100] sortent du cadre de ce chapitre.

Lésions intrathoraciques non pulmonaires

Rupture de coupole diaphragmatique

La rupture de coupole diaphragmatique est une complication peu fréquente (0,5 à 8 % des polytraumatisés victimes d'accident de la route) [101, 102] mais sévère du traumatisme abdominothoracique. Dans le traumatisme fermé, c'est le pic d'hyperpression abdominale au moment de l'impact, qui peut aller jusqu'à

1 000 cmH_2O [103], qui provoque la déchirure diaphragmatique (Fig. 190.1). La déchirure survient le plus souvent du côté gauche (55 à 86 % des cas) [104] et les ruptures bilatérales sont très rares [105]. Lorsque la coupole droite est touchée, il y a traumatisme hépatique dans plus de 50 % des cas [106]. Cette prépondérance des lésions du côté gauche s'explique par l'existence d'une zone de moindre résistance sur la coupole gauche, correspondant au point de fusion embryonnaire du diaphragme lombaire et du diaphragme costal, par la présence du hiatus œsophagien fragilisant encore cette zone, et enfin par l'effet protecteur du foie du côté droit. Il est possible aussi que le nombre de lésions diaphragmatiques droites soit simplement sous-évalué du fait de la plus grande difficulté diagnostique du côté droit [107].

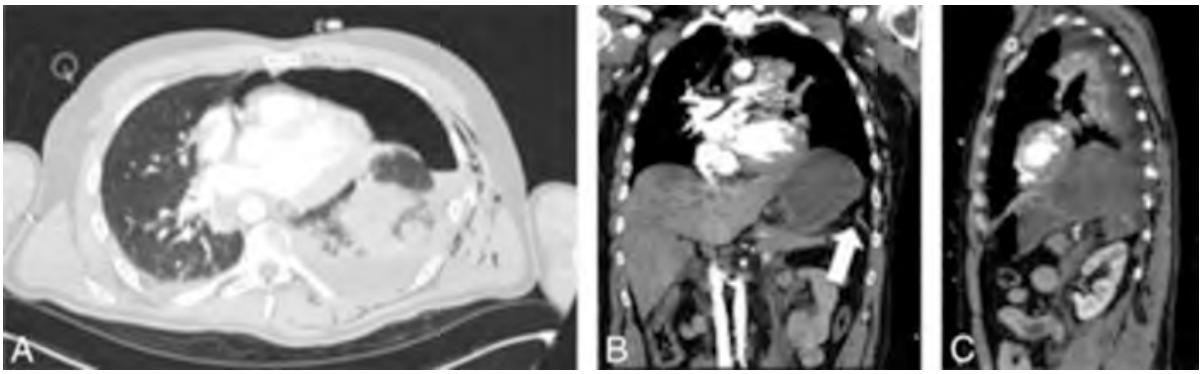


FIG. 190.1 Rupture de coupole diaphragmatique gauche.
Sur la coupe horizontale (A), on note un pneumothorax antérieur compressif gauche, un hémothorax, des fractures de côtes déplacées, un emphysème pariétal gauche et une contusion pulmonaire. C'est la reconstruction en coupe frontale (B) qui met en évidence la déchirure de coupole diaphragmatique et l'estomac ascensionné. Cette rupture diaphragmatique est difficilement visible sur la coupe sagittale (C).

Du fait du mécanisme lésionnel consistant en une déchirure, les lésions survenant au cours du traumatisme fermé sont souvent de grande taille (déchirure de 10 à 15 cm de long) et d'orientation radiale, alors que les lésions résultant de traumatismes pénétrants sont souvent plus petites (moins de 2 cm dans la majeure partie des cas) [108].

La tomodensitométrie (TDM) est l'examen de référence pour diagnostiquer la rupture diaphragmatique, mais sa performance (sensibilité : 87 % ; spécificité : 72 %) n'est pas parfaite (et moins bonne en cas de traumatisme pénétrant) [108], même avec l'apport appréciable des reconstructions multiplans [109]. Ainsi, 10 à 66 % des lésions diaphragmatiques passent initialement inaperçues [106, 110] et ne sont découvertes que lors d'une intervention chirurgicale pour un autre motif [111], lors d'une complication, voire très à distance du traumatisme. La tendance actuelle au traitement non chirurgical des traumatismes fermés du foie et de la rate fait que probablement de plus en plus de ruptures diaphragmatiques passent initialement inaperçues. Certaines équipes proposent, en cas de doute diagnostique ou en cas de forte probabilité de lésion diaphragmatique au vu de la violence du traumatisme [112], de pratiquer un examen par vidéothoracoscopie dont la performance diagnostique (sensibilité et spécificité > 97 %) semble dépasser largement ce que l'on obtient en associant examen physique, radiographie pulmonaire, TDM, ponction-lavage du péritoine et examen échographique [113, 114].

Le diagnostic rapide de rupture de coupole diaphragmatique et sa réparation chirurgicale immédiate sont essentiels pour éviter la survenue d'une hernie transdiaphragmatique d'un viscère intra-abdominal dont les complications majeures sont l'insuffisance respiratoire aiguë par compression pulmonaire ainsi que l'ischémie et la rupture intrathoracique d'un organe creux. La réparation chirurgicale pourra dans certains cas être différée en l'absence d'hémorragie diaphragmatique majeure, de compression pulmonaire et d'ischémie du viscère faisant hernie dans le thorax [115].

Traumatisme aortique

La rupture aortique est la deuxième cause de décès immédiat au cours du traumatisme fermé après le traumatisme crânien. Elle survient au cours des accidents avec forte décélération comme les accidents de la route à grande vitesse ou les chutes de grandes hauteurs.

Dans près de 80 % des cas, le blessé avec rupture aortique meurt sur les lieux de l'accident et la moitié des survivants à l'admission à l'hôpital meurent dans les 24 heures qui suivent [116].

Le traumatisme par décélération lèse le plus souvent l'isthme aortique, juste après l'artère sous-clavière, endroit fragilisé par l'attache du ligament artériel [117].

Les survivants ont le plus souvent des lésions intimales respectant l'adventice ou un hématome péri-aortique ne progressant que lentement car contraint dans un pseudo-anévrisme ou par le médiastin. Les lésions minimes isolées, faites de flaps de l'intima, ont un fort potentiel évolutif et peuvent être difficiles à diagnostiquer [118]. C'est pourquoi il convient de toujours suspecter la lésion aortique lors des traumatismes violents jusqu'à pouvoir éliminer le diagnostic de façon définitive.

Les signes radiologiques sur un cliché de thorax de face peuvent être évocateurs (Fig. 190.2), mais sont peu spécifiques. L'examen de référence est la TDM dont la performance diagnostique excellente justifie à elle seule sa réalisation obligatoire au cours du traumatisme thoracique violent [118]. L'échocardiographie transœsophagienne est également un examen utile, mais la trachée et la bronche souche gauche empêchent l'exploration complète de l'aorte thoracique [118].

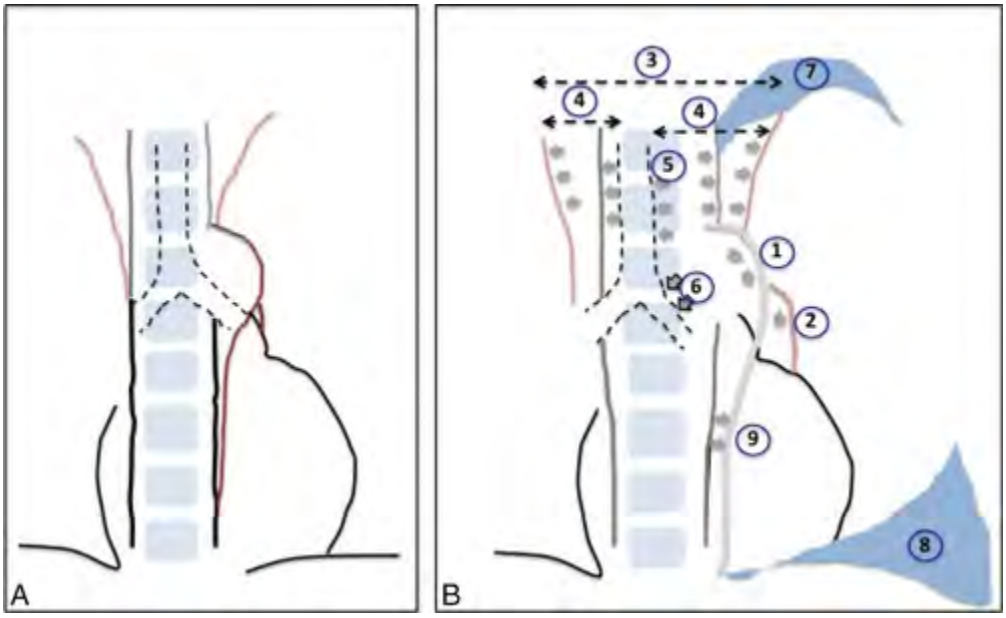


FIG. 190.2 Élargissement du médiastin et signes évocateurs de rupture aortique traumatique sur une radiographie thoracique de face.

A. Radiographie normale ; B. Radiographie réunissant l'ensemble des signes évocateurs d'élargissement du médiastin par rupture aortique traumatique.
1. Élargissement ou effacement partiel ou complet de la silhouette du bouton aortique (présent dans environ 20–25 % des cas) ; 2. Déplacement vers la gauche de la ligne inter–aorticopulmonaire en cas d'hématome dans la fenêtre aorticopulmonaire ; 3. L'élargissement du médiastin supérieur (auquel participent les anomalies énoncées plus bas) est le signe radiologique le plus fréquent, évocateur d'hémomédiastin, mais très peu spécifique de la rupture aortique, l'hémomédiastin traumatique étant fréquent même sans lésion des gros vaisseaux intrathoraciques. De plus, les atélectasies, les épanchements pleuraux, les contusions pulmonaires éventuelles, les objets surimposés dans le contexte de l'urgence obscurcissent les limites du médiastin. Enfin, la position allongée et l'incidence antéropostérieure élargissent artificiellement le médiastin ; 4. Élargissement des opacités paratrachéales droite et gauche par un hématome médiastinal déplaçant les lignes paravertébrales (lignes de réclinaison pleurale sur le rachis) et un écartement des lignes paravasculaires supérieures en cas de lésions ou d'hématome périvasculaire à ce niveau (tronc artériel brachiocéphalique à droite et artère sous–clavière gauche à gauche) ; 5. Déviation trachéale vers la droite (mais aussi de la sonde gastrique si présente) : signe présent dans moins de 15 % des cas ; 6. Abaissement de la bronche souche gauche (présent dans environ 5 % des cas s'il y a rupture de l'isthme aortique) ; 7. Effacement du dôme pulmonaire gauche par hémothorax à ce niveau (présent dans environ 5–20 % des cas) ; 8. Hémothorax basal gauche (présent dans environ 5–20 % des cas) ; 9. Déplacement de la ligne para–aortique en cas de dissection de l'aorte ascendante ou d'hématome l'entourant.

Quand le diagnostic est établi, la survie sans intervention chirurgicale n'est que de 2 % [119]. La réparation chirurgicale s'impose donc, même si dans certains cas de lésions intimales minimes stables ou de lésions

plus importantes mais stables associées à d'autres traumatismes sévères, une attitude conservatrice a pu être adoptée avec succès [120, 121]. La réparation chirurgicale classique immédiate, à thorax ouvert, est associée à une mortalité élevée de 25 à 35 % [120] et à une fréquence importante (6-19 %) de paraplégies, même avec les techniques récentes de perfusion aortique distale au cours du clampage [122]. Malgré l'absence d'études randomisées comparant la réparation chirurgicale classique à l'intervention endovasculaire avec mise en place d'un stent, cette dernière semble devenir l'intervention de première ligne [117, 123–125]. En effet, dans un certain nombre d'études de cohortes, cette intervention est associée à de faibles taux de mortalité (environ 4 %) et à une fréquence très basse, mais non nulle, de paraplégie [126].

Le moment idéal pour intervenir est controversé [127]. En l'absence de rupture aortique menaçante et s'il existe d'autres lésions hémorragiques qu'il faut traiter prioritairement, l'intervention peut être différée [117].

Traumatisme des troncs veineux intrathoraciques

Les lésions des grosses veines intrathoraciques sont rares au cours du traumatisme fermé du thorax. Elles sont probablement fatales immédiatement sur les lieux de l'accident, ce qui explique qu'elles sont rarement diagnostiquées à la TDM. Une rupture de la veine cave inférieure intrapéricardique devra être suspectée en cas de traumatisme hépatique important, en particulier s'il est mis en évidence une hémorragie autour de la veine cave inférieure intrahépatique.

Un traumatisme des veines caves inférieure ou supérieure doit également être suspecté en cas de tamponnade péricardique, en l'absence de saignement artériel identifié [128].

Traumatisme cardiaque

L'incidence du traumatisme cardiaque au cours du traumatisme fermé du thorax est variable (de 5 à 50 %) selon les études de cohortes publiées, ce qui s'explique par l'adoption de critères diagnostiques différents d'une étude à l'autre [129, 130], qui peuvent aller de la simple élévation de la troponine ou l'anomalie ECG isolée jusqu'à la mise en évidence d'une contusion myocardique avec altération de la contractilité.

L'existence d'une arythmie dès l'admission, le plus souvent sous la forme d'extrasystoles ventriculaires nombreuses, ou la constatation de modifications du segment ST doivent faire suspecter le traumatisme cardiaque. Un ECG strictement normal à l'admission [131] ou un taux normal de troponine dans les 24 heures qui suivent le traumatisme [132] permettent d'écarter l'existence d'un traumatisme cardiaque cliniquement significatif.

Si l'ECG est anormal ou si l'hémodynamique est instable sans autre lésion pouvant l'expliquer, une échographie cardiaque doit être pratiquée sans retard pour évaluer la contractilité myocardique, l'intégrité des appareils valvulaires et rechercher la présence d'un épanchement péricardique.

En cas de contusion cardiaque avec altération de la contractilité, les interventions chirurgicales non urgentes doivent être différées de 24-48 heures pour permettre une récupération myocardique [133].

Au cours du traumatisme fermé, en plus de la simple contusion myocardique avec altération de la contractilité et troubles du rythme ou de conduction, d'autres lésions, plus sévères, peuvent survenir : hémopéricarde, désinsertion valvulaire, rupture d'un pilier valvulaire, voire rupture cardiaque. Leur prise en charge thérapeutique sort du cadre de ce chapitre.

Les lésions pénétrantes du cœur sont en général fatales et seuls 6 % des blessés survivent à l'arrivée à l'hôpital [134]. La mortalité hospitalière est bien plus importante (> 80 %) en cas de traumatisme par arme à feu qu'en cas de blessure par arme blanche (< 20 %). Un tableau de tamponnade par hémopéricarde est une présentation classique des blessures par arme blanche [134]. La prise en charge de ces blessures nécessite toujours une intervention urgente, soit par thoracotomie antérieure gauche d'urgence, soit par sternotomie, selon l'expérience et les moyens humains et matériels disponibles.

Traumatisme de l'œsophage

La plupart des blessures oesophagiennes sont le résultat de traumatismes pénétrants cervicaux. Cependant, au cours du traumatisme fermé, une rupture oesophagienne peut être provoquée par compression de direction antéropostérieure. Elle survient le plus souvent au niveau de la carène où l'œsophage peut être accolé à des adénopathies sous-carénaires [135].

Les signes cliniques les plus fréquents sont l'emphysème sous-cutané cervical et les épanchements pleuraux. Au contraire de ce qui est observé dans les lésions trachéobronchiques, l'emphysème, sous-cutané cervical et médiastinal, est souvent de faible abondance et peu extensif. Les lésions des deux tiers supérieurs de l'œsophage se drainent préférentiellement dans la plèvre droite, et celles du tiers inférieur dans la plèvre

gauche [136]. Une rupture de l'œsophage distal peut se manifester par un pneumopéritoine, une péritonite ou par un abcès sous-phrénique si le diagnostic est différé.

Le diagnostic de rupture œsophagienne peut être établi par œsophagoscopie et/ou TDM avec opacification endo-œsophagienne. Elle peut se compliquer de médiastinite et doit être opérée rapidement. La réparation chirurgicale est préférée quand cela est possible, mais une résection avec dérivation cervicale peut s'avérer nécessaire [136].

Prise en charge du traumatisé thoracique non ventilé

La stratégie thérapeutique du blessé souffrant de volet costal et/ou contusion pulmonaire repose sur :

- l'oxygénothérapie s'il y a hypoxémie ;
- l'analgésie ;
- la kinésithérapie et la mobilisation précoces.

Cet ensemble de mesures thérapeutiques est de première importance. Si une telle stratégie, d'ailleurs très différente d'un service ou d'un pays à l'autre, n'a pas fait la preuve de son efficacité dans une étude randomisée, des études observationnelles suggèrent qu'elle peut fortement réduire le taux d'intubation, les complications infectieuses et la mortalité [27].

La fixation chirurgicale d'un volet costal pourra être envisagée.

Si la détresse respiratoire est d'emblée préoccupante ou qu'elle s'aggrave malgré le traitement, la ventilation non invasive (VNI) pourra être envisagée avant l'intubation trachéale pour ventilation mécanique invasive.

L'oxygénothérapie à fort débit *via* un masque à haute concentration peut être nécessaire. L'oxygénothérapie chauffée, humidifiée, à haut débit nasal [137] n'a pas encore fait l'objet d'études chez le traumatisé thoracique, mais rien n'empêche de l'utiliser si l'on dispose d'un dispositif permettant de l'administrer. En théorie, l'humidification et la température adaptée délivrées par un tel dispositif peuvent faciliter la kinésithérapie respiratoire et la clairance bronchique, et la minime pression expiratoire positive obtenue peut faciliter le traitement de l'hypoxémie et prévenir les atélectasies.

L'analgésie est primordiale pour lutter contre la diminution du volume courant de repos, permettre la toux nécessaire au désencombrement bronchique, éviter la survenue d'atélectasies ou de pneumonies et le recours à la ventilation mécanique [138].

Toutes les méthodes d'analgésie sont acceptables, pourvu qu'elles calment la douleur de façon efficace. En théorie, l'anesthésie locorégionale (péridurale, intercostale ou intrapleurale) devrait être la méthode de choix dans la mesure où plusieurs études, en particulier concernant l'anesthésie péridurale, semblent montrer qu'elle permet d'obtenir sans délai une analgésie supérieure à l'analgésie orale ou intraveineuse, à même de prévenir l'hypoventilation, les atélectasies, l'infection pulmonaire, voire de raccourcir la durée de ventilation mécanique lorsqu'elle est appliquée chez les patients ventilés [139]. L'efficacité de la péridurale n'a cependant fait l'objet que de deux études randomisées de très faible effectif, l'une ayant inclus 30 patients ventilés mécaniquement [140] et l'autre 24 patients chez qui la douleur n'a été évaluée qu'une seule fois par jour [141]. D'autres études ont inclus un nombre relativement faible de patients ou souffrent d'une méthodologie discutable (études rétrospectives, études de cohortes non comparatives, études avec comparaison historique) et mériteraient des études de confirmation [142]. Notons que l'anesthésie péridurale lombaire semble être aussi efficace que la péridurale au niveau thoracique [143]. Quelques études suggèrent par ailleurs que l'inflammation systémique, comme en atteste une moindre production d'interleukines, pourrait être atténuée par l'utilisation de la péridurale [141, 144].

Chez le patient âgé ou bronchopathe ou insuffisant respiratoire chronique, l'anesthésie péridurale permettrait de réduire la posologie et les effets néfastes dépresseurs respiratoires des analgésiques morphiniques administrés par voie systémique, et peut-être d'éviter ainsi la survenue de pneumonie et de nécessité de ventilation invasive. Des données contradictoires, issues d'une étude rétrospective chez le sujet âgé souffrant de fractures de côtes, existent cependant [145].

L'anesthésie péridurale n'est pas utilisée par tous les réanimateurs et services de réanimation [146], même s'ils comptent parmi eux des médecins rompus à la technique. Cela s'explique peut-être par le fait que l'anesthésie péridurale n'est finalement utilisable que chez un nombre restreint de patients : le blessé thoracique peut présenter également des fractures vertébrales, des troubles de coagulation, et sa mobilisation pour effectuer la ponction péridurale peut être problématique, voire impossible [139]. De plus, les traumatisés thoraciques admis dans les services de réanimation nécessitent le plus souvent la ventilation mécanique invasive, ce qui permet d'administrer des analgésiques morphiniques à fortes doses par voie intraveineuse et d'éviter par ailleurs les risques infectieux liés au cathéter péridural.

Ainsi, aucun schéma thérapeutique analgésique n'a fait définitivement la preuve de sa supériorité chez le traumatisé thoracique. Nous proposons dans l'encadré 190.4 le schéma que nous adoptons en général dans notre service chez le patient conscient non ventilé de façon invasive.

Encadré 190.4

Analgésie du traumatisé thoracique adulte non intubé[1].

Systématiquement

Paracétamol par voie digestive ou IV, à la posologie maximale autorisée, systématique, en l'absence de contre-indications

+ **néfopam IV continue**, en l'absence de contre-indications, à la dose de 80 à 120 mg/jour

+/− **tramadol**[2] PO ou IV

Escalade thérapeutique si insuffisant

- +/− **chlorhydrate de morphine IV**, titré en fonction du contrôle de la douleur évaluée par ***échelle visuelle analogique ou échelle numérique*** : 2 mg IV directe + 2 mg si douleur mal calmée 10 minutes plus tard + 2 mg si douleur mal calmée 10 minutes plus tard (soit 6 mg maximum), à renouveler, en surveillant la tolérance neurologique et respiratoire, au maximum 6 fois par 24 heures.
- **Sulfate de morphine à libération prolongée par voie digestive** à la posologie initiale de 60 mg par jour (30 mg/jour si insuffisance rénale), ou administration de chlorhydrate de morphine IV par pompe automatique contrôlée par le patient (***patient controlled analgesia*** **[PCA]**)[3].
- Anti-inflammatoire non stéroïdien (**kétoprofène**)[3] [4] par voie digestive ou IV continue, à la posologie de 100 à 300 mg par jour, en l'absence de contre-indications, et en l'absence de plaies profondes susceptibles de s'infecter.

Systématiquement avant mobilisation, kinésithérapie ou pose de drain pleural

Sulfate de morphine à libération immédiate PO à la posologie de 5 ou 10 mg selon tolérance et si voie digestive possible, avant mobilisations, kinésithérapie respiratoire et pose de drain pleural (en complément de l'anesthésie locale dans ce cas), ou **chlorhydrate de morphine IV** à la posologie de 2 à 5 mg si voie digestive non possible.

[1] L'analgésie efficace nécessite avant tout d'évaluer systématiquement la douleur, par exemple au moins une fois toutes les 4 heures, et de demander au patient, s'il en est capable, de signaler toute recrudescence de la douleur. L'évaluation se fait, chez le patient communicant, par échelle visuelle analogique (EVA) ou échelle verbale numérique (EVN).

[2] Le tramadol peut être dépresseur respiratoire chez le sujet âgé ou fragile, et son emploi nécessite d'intensifier la surveillance.

[3] La morphine administrée par PCA se fera avec ou sans débit de base, selon l'intensité de la douleur et selon les habitudes du service. En réanimation, il peut être tentant d'utiliser le rémifentanil en IV continue ; malheureusement, cette molécule n'a fait l'objet d'aucune évaluation dans le traumatisme thoracique.

[4] Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont fréquemment employés en traumatologie. Il faut noter cependant que, tout comme pour les autres antalgiques, leur emploi dans le traumatisme thoracique n'a pas fait l'objet d'études comparatives.

Place de la ventilation non invasive

Par le passé, en cas d'insuffisance respiratoire aiguë même peu sévère chez le traumatisé thoracique avec volet costal +/− contusion pulmonaire, il était de mise de pratiquer l'intubation pour ventilation mécanique en pression positive afin d'obtenir une « stabilisation interne » du volet costal, et même de trachéotomiser d'emblée pour permettre une ventilation mécanique prolongée. De nos jours, l'expérience accumulée depuis les années 1970-1980 [147] fait que l'on décide l'intubation seulement chez les patients présentant des signes d'insuffisance respiratoire sévère sur les plans clinique et gazométrique. Cependant, les patients avec volet costal mais sans retentissement respiratoire inquiétant initialement peuvent rapidement présenter une insuffisance respiratoire nécessitant une intubation urgente.

La question se pose de savoir si la ventilation non invasive à deux niveaux de pression (VNI) ou la *continuous positive airway pressure* (CPAP) peuvent éviter le recours à la ventilation mécanique invasive, soit en prévenant l'aggravation respiratoire chez les patients sans critères d'intubation immédiate, soit en remplaçant la ventilation invasive chez ceux dont la détresse respiratoire inciterait plutôt à intuber d'emblée.

Il ressort des études de cohortes prospectives et rétrospectives que la VNI ou la CPAP sont faisables dans les deux cas si on les réserve aux patients stables sur le plan hémodynamique et bien conscients. Deux revues systématiques récentes [148, 149] ont examiné les études observationnelles ainsi que les rares études randomisées disponibles ayant spécifiquement comparé VNI *versus* oxygénothérapie [150] ou CPAP *versus* ventilation invasive [151, 152]. Ainsi, il apparaît que la CPAP pourrait remplacer la ventilation invasive chez des patients sélectionnés, mais qu'il trop tôt pour affirmer que la VNI en prévention de l'intubation est efficace et sans danger.

Épanchements pleuraux

Pneumothorax

Le traumatisme thoracique fermé occasionne fréquemment l'apparition de pneumothorax, soit par rupture alvéolaire et pleurale par surpression, soit par plaie pulmonaire par des fragments de côtes fracturées. Les mécanismes sont les mêmes lors du traumatisme thoracique ouvert, auxquels il faut ajouter l'action propre de l'objet pénétrant.

Le pneumothorax peut être d'emblée sous tension, provoquant insuffisance respiratoire aiguë et souvent aussi choc par tamponnade gazeuse. Dans ce cas, l'exsufflation pleurale doit être pratiquée en urgence, même lors de la prise en charge préhospitalière du blessé. Chez le blessé en état de choc, la possibilité qu'il existe un pneumothorax sous tension doit être systématiquement suspectée, d'autant plus que l'on constate une nette diminution du murmure vésiculaire dans un hémithorax, voire une simple asymétrie à l'auscultation, ou encore un emphysème sous-cutané d'un hémithorax, sachant que l'examen physique initial peut être peu contributif, voire trompeur [10]. L'exsufflation, en attendant le drainage définitif dans de meilleures conditions, consiste en la ponction pleurale dans le deuxième espace intercostal antérieur, sur la ligne mamelonnaire, avec une aiguille ou un cathéter de perfusion périphérique afin de mettre en communication la plèvre et l'air environnant. L'air intrapleural sous tension s'évacue rapidement, et l'hypoxémie (appréciée par l'oxymétrie de pouls) et les signes de choc s'améliorent rapidement si leur cause unique était bien l'existence d'un pneumothorax sous tension.

Une fois passée la phase initiale de prise en charge, préhospitalière ou non, un pneumothorax de grande abondance pourra être constaté sur une radiographie de thorax, sur un scanner ou par échographie thoracique. Ces pneumothorax de grande abondance doivent être drainés. L'échographie thoracique est un examen fiable (sensibilité de 91 % et spécificité de 98 %) pour diagnostiquer le pneumothorax antérieur et pourra aider à prendre la décision de drainage pleural aux urgences chez le patient choqué ou hypoxémique, avant la réalisation d'un scanner [153]. Pour cette raison, l'examen échographique rapide, effectué en urgence chez le patient traumatisé choqué dans le but de rechercher des lésions intra-abdominales nécessitant le transfert rapide au bloc opératoire, doit être élargi à l'examen du thorax (*extended focused assessment with sonography for trauma* [E-FAST]) [154, 155].

Lors de la réalisation du scanner thoraco-abdominopelvien, obligatoire pour faire le bilan des lésions organiques chez le traumatisé grave, on peut constater l'existence d'un pneumothorax non suspecté cliniquement et passé inaperçu sur une radiographie de thorax de face [156]. Ces pneumothorax occultes sont très fréquents : jusqu'à 76 % de tous les pneumothorax constatés au scanner chez les traumatisés [157]. La question se pose de savoir s'il faut drainer systématiquement ces pneumothorax occultes. On peut s'aider pour cela d'une classification radiologique qui propose de distinguer pneumothorax « minuscule », pneumothorax antérieur et pneumothorax antérolatéral [158] (Fig. 190.3). Le pneumothorax antérolatéral doit certainement être drainé d'emblée, chez le patient ventilé ou non. Le pneumothorax « minuscule » peut être simplement surveillé. Le pneumothorax antérieur de grande taille doit certainement être drainé d'emblée, chez le patient ventilé ou non. Lorsque la taille du pneumothorax antérolatéral n'est pas considérée comme importante (mais il n'existe pas de règle d'interprétation de la taille…), certains proposent la simple surveillance, même chez le patient ventilé en pression positive, dès lors qu'il n'y a pas de retentissement cardiorespiratoire [159]. Le drainage d'un pneumothorax de petite taille, uniquement parce que le patient doit être ventilé quelques heures pour une intervention chirurgicale, n'est pas obligatoire. L'attitude qui consiste à ne pas drainer les pneumothorax non minuscules mais sans retentissement cardiorespiratoire est ainsi faisable, mais n'exclut pas totalement la possibilité de survenue ultérieure d'un pneumothorax sous tension qui devra être drainé en urgence [160]. Cette attitude attentiste ne se conçoit donc que dans un service de réanimation.

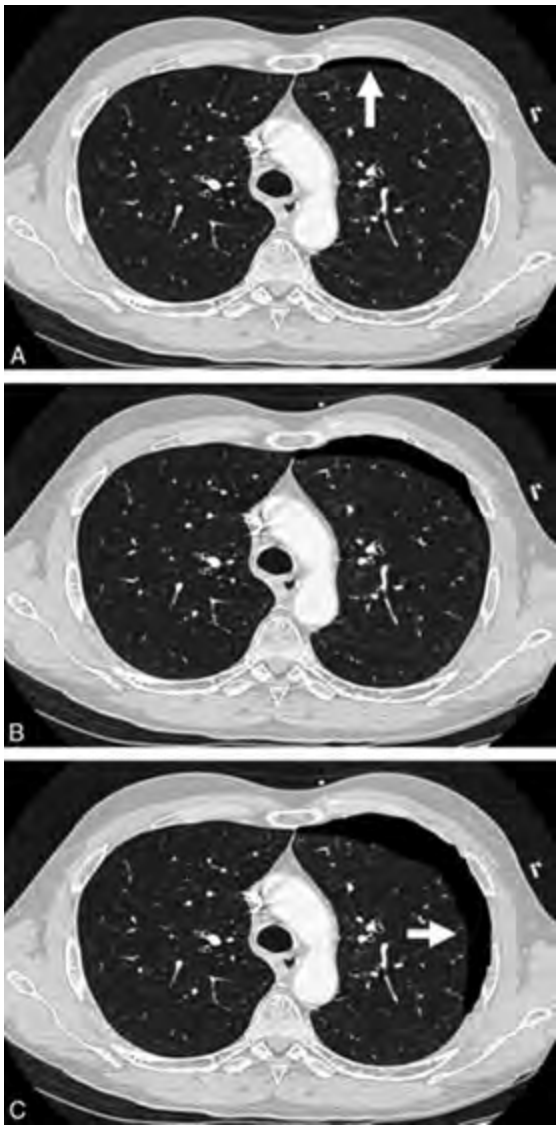


FIG. 190.3 Pneumothorax occultes découverts en tomodensitométrie.
Sur ces coupes horizontales thoraciques ont été surajoutés des pneumothorax factices, soit minime ou « minuscule » (c'est-à-dire de moins de 1 cm d'épaisseur) (A), soit antérieur ne dépassant pas la ligne axillaire moyenne (B), soit antérolatéral, franchissant la ligne axillaire moyenne (C).

En cas de pneumothorax simple que l'on décide de drainer, l'insertion d'un drain de petit calibre (14 French) à l'extrémité en « queue de cochon », par la méthode de Seldinger, réduit les douleurs ressenties au point d'insertion, sans autre différence clinique notable par rapport aux drains thoraciques classiques, de plus gros calibre, insérés au moyen d'un trocart [161].

Hémothorax

L'hémothorax ou l'hémopneumothorax sont également fréquents dans le traumatisme thoracique fermé. L'hémorragie peut avoir pour origine le poumon, les vaisseaux intercostaux ou, plus grave, les gros vaisseaux intrathoraciques. L'hémothorax de grande abondance (sans qu'il soit encore possible de proposer une classification de l'« abondance ») doit être drainé. La thoracotomie d'hémostase chirurgicale n'est nécessaire que dans moins de 10 % des traumatismes fermés [162]. Elle s'impose si l'hémothorax s'avère massif dès le drainage (> 1 500 mL) ou si l'écoulement sanguin drainé dépasse 250 mL/h dans les heures qui suivent la mise en place du drain [163]. Chez les patients stables avec un écoulement sanguin persistant de moins de 200 mL/h dans les quatre premières heures ou de moins de 1 500 mL le premier jour, certains proposent de pratiquer l'hémostase sous vidéothoracoscopie, attitude qui semble efficace dans 82 % des cas [113].

Le calibre du drain à utiliser pour le drainage d'un hémothorax est affaire d'habitude. En règle générale, on privilégie les drains de gros calibre, moins susceptibles de se boucher. Les études ayant comparé différents calibres de drains n'apportent pas suffisamment d'arguments pour ou contre une taille précise, ce qui fait que l'on s'en tient pour l'instant aux drains de gros calibre [164].

Note technique sur le drainage pleural

Les complications du drainage thoracique sont trop fréquentes [165], et certaines peuvent avoir de graves conséquences [166]. Ainsi, 15 % des drainages s'accompagnent de complications significatives et 15 % des drains s'avèrent mal placés lors du contrôle radiologique.

Les blessures viscérales possibles sont variées (lésion diaphragmatique, plaie pulmonaire, lésion pénétrante de la rate, du foie, voire du péricarde, ventricule gauche, ventricule droit, etc. [167]), peuvent nécessiter un geste chirurgical en urgence et peuvent entraîner la mort. Au total, 19 à 22 % des drains thoraciques s'accompagnent de complications [166, 168]. Dans une étude rétrospective récente portant sur plus de 1 000 patients et 1 050 drains thoraciques, parmi les 203 (19 %) complications répertoriées, on comptait : 36 drains coudés, 36 insertions sous-cutanées, 27 drains trop peu profonds, 14 drains exclus, 4 lésions viscérales pénétrantes, 2 blessures vasculaires, 1 erreur de côté. Fait notable, pour 83 (41 %) des drains associés à une complication, le point d'insertion était situé en dehors du triangle de sécurité recommandé [169], situation qui doit justement éviter au moins les complications viscérales extrapulmonaires (Fig. 190.4). Les accidents arrivent le plus souvent quand un opérateur inexpérimenté et appliquant mal cette règle élémentaire insère le drain [170]. Il est donc impératif de former les plus jeunes médecins à l'insertion d'un drain pleural, par un enseignement théorique dans un premier temps puis par un accompagnement lors de la pratique des premières insertions.

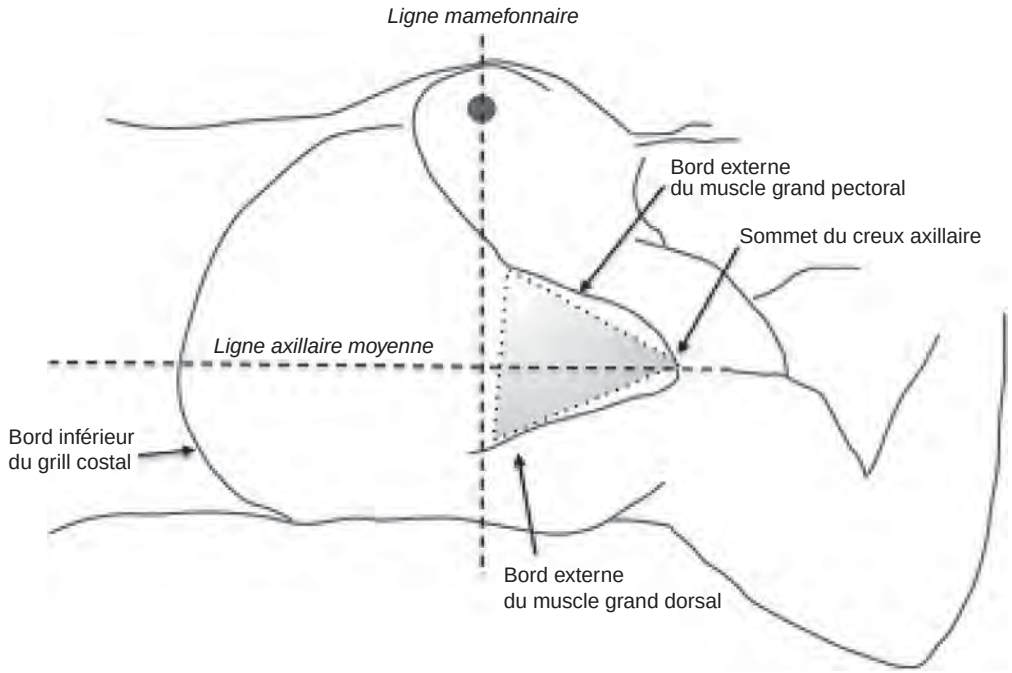


FIG. 190.4 Triangle de sécurité pour le drainage pleural axillaire sur une vue latérale de l'hémithorax gauche.

Le triangle de sécurité, zone d'insertion du drain pleural axillaire, est délimité par le sommet du creux axillaire, la ligne passant par le mamelon, le bord externe du muscle grand pectoral et le bord externe du muscle grand dorsal.

Le drainage pleural peut aussi se pratiquer au deuxième espace intercostal antérieur, sur la ligne mamelonnaire, en prenant soin de ne pas léser les vaisseaux thoraciques internes.

L'antibiothérapie prophylactique au moment du drainage pleural est controversée et n'est pas recommandée [171].

En règle générale, un système aspiratif (− 20 à − 40 cmH_2O) est relié au drain pleural. Cependant, cette pratique n'a pas fait la preuve de sa supériorité par rapport à un simple système antiretour pour les pneumothorax, hémothorax et hémopneumothorax non compliqués [172].

Les drains pleuraux mis en place pour pneumothorax peuvent être retirés après 6 heures sans bullage sur système antiretour. La poursuite de la ventilation mécanique ne doit pas être une raison, à elle seule, de maintien en place du drain [173].

Après drainage d'un pneumothorax ou d'un hémothorax abondants, la survenue d'un œdème pulmonaire de réexpansion est rare (moins de 1 % des cas) mais possible. Les recommandations anglaises suggèrent pour l'éviter de ne drainer que 1,5 L à la fois en cas d'épanchement liquidien. Si aucune aggravation ne survient dans le quart d'heure qui suit, le drainage peut se poursuivre, en évitant toutefois les dépressions trop importantes. Les patients les plus à risque et qui nécessitent donc un drainage plus progressif sont les patients les plus jeunes, avec pneumothorax complet compressif, chez qui le poumon a été comprimé plus de 3 jours (ce qui est bien sûr rarement le cas chez le traumatisé), et ceux chez qui un épanchement liquidien d'un volume supérieur à 3 L est suspecté [174].

Complications fréquentes du traumatisme thoracique

Les patients atteints de contusion pulmonaire et/ou fractures de côtes et/ou volet costal sont exposés à trois complications respiratoires principales : la nécessité d'intubation pour ventilation mécanique chez ceux qui n'ont pas été ventilés dès la prise en charge, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et la pneumonie nosocomiale [63, 175, 176].

Nécessité de ventilation mécanique invasive

La nécessité d'intubation peut être évidente d'emblée, dès la phase préhospitalière de prise en charge ou dès l'admission à l'hôpital, ou bien de façon différée après échec de la prise en charge initiale associant oxygénation, éventuellement ventilation non invasive, kinésithérapie de mobilisation et de drainage bronchique, et analgésie.

La question du moment de l'intubation après échec de cette stratégie n'a pas de réponse évidente et irréfutable en l'absence d'études cliniques randomisées spécifiques. La notion ancienne selon laquelle il fallait absolument ventiler tout traumatisé thoracique avec volet costal afin de permettre une « stabilisation interne pneumatique » du volet doit être absolument abandonnée. Les blessés thoraciques sans détresse respiratoire évidente ne bénéficient pas de l'intubation systématique [177]. Les critères d'intubation publiés [178] (encadré 190.5) ne doivent à l'évidence pas être pris au pied de la lettre et doivent faire l'objet d'une interprétation nuancée.

Encadré 190.5

Critères classiques d'intubation trachéale chez le traumatisé thoracique (d'après Barone *et al.* [178])[1]

- Traumatisme crânien grave.
- Choc.
- Existence de lésions associées (abdominales, par exemple) nécessitant la chirurgie urgente.
- Fréquence cardiaque > 100/min.
- Pression artérielle systolique < 100 mmHg.
- Fréquence respiratoire > 25/min.
- pH sanguin < 7,20
- Pression artérielle partielle en oxygène (PaO_2) < 60 mmHg.
- Pression artérielle partielle en dioxyde de carbone ($PaCO_2$) > 45 mmHg.

[1] Ces critères ont été publiés en 1986 et doivent être appliqués systématiquement sans analyse critique ni prise en compte de la situation clinique individuelle.

Qu'elle intervienne dès la prise en charge préhospitalière ou secondairement, l'intubation suivra les recommandations habituelles (pré-oxygénation et induction en séquence rapide), tout en ayant à l'esprit la

possibilité d'un traumatisme cervical dans le contexte du traumatisme. Les associations médicamenteuses classiques étomidate-succinylcholine ou kétamine-succinylcholine pour réaliser l'anesthésie en séquence rapide sont équivalentes en termes de réussite de l'intubation et de complications hémodynamiques [179]. La tendance actuelle est de privilégier l'utilisation de la kétamine, car l'étomidate, connu pour induire une insuffisance surrénalienne pendant les 48 heures qui suivent l'administration, semble prédisposer les patients à la pneumonie [180] et prolonger la ventilation mécanique [181]. Une étude rétrospective suggère également que l'étomidate exposerait les patients à une incidence accrue de SDRA [182].

De façon exceptionnelle, les patients avec contusion et/ou lacération pulmonaire unilatérale associée à une hémorragie intrabronchique ou une fuite aérique importantes pourront nécessiter une intubation sélective [183] ou l'utilisation d'obturateurs bronchiques [184, 185].

La ventilation unipulmonaire ou la ventilation à poumons séparés ont parfois été utilisées avec succès lors de traumatismes unilatéraux et ont permis l'amélioration de l'oxygénation *via* une amélioration du rapport ventilation/perfusion [186].

SDRA du traumatisé thoracique

Même si le SDRA chez le traumatisé thoracique voit son incidence diminuer ces dernières années, il complique encore 20 à 25 % des contusions pulmonaires [187]. La femme semble plus exposée que l'homme [188]. Chez le polytraumatisé, la défaillance organique la plus fréquente est la défaillance pulmonaire [189] et la contusion pulmonaire est loin d'être la seule cause potentielle de SDRA. Tous les facteurs suivants peuvent être impliqués: l'*Injury severity score* (ISS) [16] élevé (> 16 ou > 25), un score APACHE II supérieur à 25, l'existence de fracture des os longs ou du bassin, un bilan hydrique fortement positif sur les 48 premières heures, la durée de ventilation mécanique, l'âge supérieur à 65 ans, l'existence d'un choc initial ou la transfusion de plus de deux culots érythrocytaires dans les 24 premières heures [176, 190–195]. La polytransfusion de culots érythrocytaires [194], mais aussi de plasma (PFC) [196], semble clairement un facteur de risque. Ce risque semble accru avec les culots ABO-compatibles, mais non identiques par rapport aux culots ABO-identiques [197]. Chez le polytraumatisé, l'ostéosynthèse par enclouage centromédullaire des fractures des os longs comme le fémur ou le tibia est susceptible de libérer dans la circulation systémique des particules graisseuses et de nombreuses molécules à même d'induire ou aggraver l'inflammation systémique. La question de savoir si cela est susceptible d'induire l'apparition du SDRA n'est pas définitivement tranchée [198].

Par ailleurs, le SDRA du polytraumatisé peut aussi procéder des mêmes causes que chez le non traumatisé et peut être directement relié à une pneumonie, une inhalation, une pancréatite et au sepsis, voire au *transfusion-related acute lung injury* (TRALI).

Le SDRA prolonge la durée de séjour à l'hôpital et augmente les coûts, mais ne semble pas aggraver la mortalité des patients polytraumatisés [190]. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le SDRA traumatique semble être associé à une inflammation systémique moins importante que ce qui est observé dans le SDRA d'autres origines [199].

En cas de contusion pulmonaire, plus celle-ci est étendue et plus grand est le risque de SDRA [67], en particulier si la contusion concerne plus de 20 % du volume de parenchyme pulmonaire [200, 201]. Une imagerie précoce par tomodensitométrie par émission de positons (PET scan), montrant une fixation pulmonaire diffuse du 18-fluorodéoxyglucose, semble pouvoir identifier les patients qui évolueront vers le SDRA [202].

Le SDRA chez le traumatisé thoracique peut fréquemment survenir dans les 48 premières heures [203], ce qui laisse une marge étroite pour instituer des mesures préventives. Les modalités ventilatoires ayant montré leur efficacité pour prévenir l'aggravation des lésions pulmonaires, comme la ventilation à petit volume courant [204], doivent donc théoriquement être appliquées dès la mise en route de la ventilation mécanique [205].

La prise en charge ventilatoire du SDRA constitué d'origine traumatique n'a pas fait l'objet d'études spécifiques. En effet, le traumatisme ne représente que 7 % des SDRA [206] et les grands essais randomisés n'ont inclus qu'une faible proportion (de 0,2 à 11 %) [204, 207–210] de patients traumatisés, sans qu'il soit possible par ailleurs de différencier parmi les traumatisés inclus les patients avec et sans contusion pulmonaire initiale. En l'absence de données complémentaires, la prise en charge ventilatoire du SDRA d'origine traumatique ne doit donc pas différer de celle appliquée aux SDRA d'autres causes.

Des études anciennes ont suggéré que des changements de position fréquents, grâce à l'utilisation de lits automatiques rotatifs, pouvaient améliorer l'oxygénation des patients avec contusion pulmonaire ou SDRA d'origine traumatique [211] sans qu'on puisse en déduire un effet bénéfique sur la survie. Il en est de même pour l'utilisation des manœuvres de recrutement [212]. En l'absence d'études spécifiques chez le traumatisé et de contre-indications (fractures rachidiennes instables, par exemple), le décubitus ventral, à même lui

aussi de favoriser le recrutement alvéolaire et d'améliorer l'oxygénation, doit certainement être appliqué aux traumatisés dans la mesure où il a montré un effet bénéfique important sur la survie des patients avec SDRA toutes causes confondues [213].

Le mode ventilatoire à appliquer n'a, lui non plus, pas fait l'objet d'études randomisées chez le traumatisé. Une étude rétrospective suggère que l'utilisation de l'*airway pressure release ventilation* (APRV) pourrait augmenter la survie, soit en prévenant l'apparition du SDRA, soit en en diminuant la gravité [214]. Plusieurs études randomisées multicentriques enregistrées sur le site *clinicaltrials.gov* sont en cours pour évaluer l'impact réel de l'APRV sur le devenir des patients avec SDRA, mais aucune, encore une fois, ne s'intéresse exclusivement aux patients traumatisés.

Le recours à l'oxygénation par assistance extracorporelle (*extracorporeal membrane oxygénation* [ECMO]) est une alternative possible chez le traumatisé très hypoxémique [215, 216], mais sa place réelle dans l'algorithme thérapeutique du patient traumatisé, comme pour les SDRA d'autres causes, reste à définir [217].

Complications infectieuses

Pneumonie

Le polytraumatisé développe une pneumonie bactérienne dans 40 à 60 % des cas [218], en particulier lorsqu'existe un traumatisme crânien [219–221]. Les patients avec traumatisme abdominothoracique développent fréquemment cette complication de façon précoce [219]. L'utilisation de l'étomidate lors de l'intubation initiale semble prédisposer les polytraumatisés à la pneumonie [180]. Une étude randomisée récente a montré que la corticothérapie (hémisuccinate d'hydrocortisone 200 mg/jour pendant 5 jours) diminuait le risque de pneumonie associée à la ventilation chez le polytraumatisé [82], peut-être grâce au traitement de l'insuffisance surrénalienne fréquente que présentent ces patients. Hormis les quelques particularités suscitées et sa précocité plus fréquente, la pneumonie acquise par le traumatisé thoracique à l'hôpital ne se distingue pas des autres pneumonies nosocomiales. Ses modalités diagnostiques et thérapeutiques ne sont donc pas spécifiques.

Empyème thoracique

La pleurésie purulente ou empyème thoracique est une complication fréquente qui survient dans 2 à 25 % des cas après traumatisme thoracique [222]. Ses causes potentielles sont le traumatisme pénétrant, la contamination pleurale éventuelle lors de l'insertion d'un drain, l'infection secondaire d'origine digestive lors des ruptures diaphragmatiques, l'infection parapneumonique ou encore l'infection secondaire des hémothorax insuffisamment drainés [223]. Les facteurs de risque clairement identifiés sont essentiellement la présence d'un drain pleural, la présence d'une contusion pulmonaire, la durée de séjour en réanimation, la réalisation d'une laparotomie et surtout la présence d'un hémothorax incomplètement drainé [222]. Si l'administration d'une antibiothérapie préventive reste controversée, elle pourrait raisonnablement être proposée aux patients accumulant ces facteurs de risque [222].

Conclusion

La prise en charge du traumatisé du thorax comporte trois étapes importantes : les gestes salvateurs immédiats (exsufflation ou drainage pleural, intubation), le bilan diagnostique initial nécessaire à la détection de lésions potentiellement fatales et généralement opérables (rupture aortique par exemple), puis le traitement adapté des lésions pulmonaires et costales.

L'expérience et la formation sont absolument nécessaires pour effectuer les gestes d'urgence en toute sécurité, et la pratique du drainage pleural mérite une attention toute particulière.

Le bilan lésionnel doit être complet et le pire doit toujours être suspecté. Cela nécessite une bonne connaissance des lésions traumatiques possibles exposées dans ce chapitre.

La prise en charge du traumatisé thoracique non intubé doit être protocolisée, surtout en ce qui concerne le contrôle de la douleur qui doit faire l'objet d'une évaluation fréquente faisant intervenir infirmières, kinésithérapeutes et médecins.

Enfin, la prise en charge du traumatisé thoracique ventilé de façon invasive doit faire appel aux mêmes principes que ceux applicables aux autres patients : ventilation non agressive pour minimiser le baro-volotraumatisme et prévention des complications infectieuses par l'application de procédures standardisées.

Références

[1] Alexandrescu R., O'Brien S.J., Lecky F.E. A review of injury epidemiology in the UK and Europe: some methodological considerations in constructing rates. *BMC Public Health.* 2009;9:226.

[2] Huber S., Biberthaler P., Delhey P., et al. Predictors of poor outcomes after significant chest trauma in multiply injured patients: a retrospective analysis from the German Trauma Registry (Trauma Register DGU®). *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2014;22:52.

[3] Lozano R., Naghavi M., Foreman K., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2013;380:2095–2128.

[4] Centers for Disease Control and Prevention. *Injury prevention and control 2012.* 19 janvier 2015. Available at: http://www.cdc.gov/injury/overview/leading_cod.html. Consulté le.

[5] Richardson E.G., Hemenway D. Homicide, suicide, and unintentional firearm fatality: comparing the United States with other high-income countries, 2003. *J Trauma.* 2011;70:238–243.

[6] Demirhan R., Onan B., Oz K., et al. Comprehensive analysis of 4 205 patients with chest trauma: a 10-year experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9:450–453.

[7] Duan Y., Smith C.E., Como J.J. Cardiothoracic trauma. In: Wilson W.C., Grande C.M., Hoyt D.B., eds. *Trauma.* New York: Informa Healthcare; 469–499. *Emergency resuscitation, perioperative anesthesia and surgical management.* 2007;Volume 1.

[8] O'Connor J.V., Adamski J. The diagnosis and treatment of non-cardiac thoracic trauma. *J R Army Med Corps.* 2010;156:5–14.

[9] Chauny J.M., Émond M., Plourde M., et al. Patients with rib fractures do not develop delayed pneumonia: a prospective, multicenter cohort study of minor thoracic injury. *Ann Emerg Med.* 2012;60:726–731.

[10] Karmy-Jones R., Jurkovich G.J. Blunt chest injury. *Curr Probl Surg.* 2004;41:223–380.

[11] Scarborough K., Slone D.S., Uribe P., et al. Reduced mortality at a community hospital trauma center: the impact of changing trauma level designation from II to I. *Arch Surg.* 2008;143:22–27.

[12] Battle C.E., Hutchings H., Evans P.A. Risk factors that predict mortality in patients with blunt chest wall trauma: a systematic review and meta-analysis. *Injury.* 2012;43:8–17.

[13] Khouzam R.N., Al-Mawed S., Farah V., et al. Next-generation airbags and the possibility of negative outcomes due to thoracic injury. *Can J Cardiol.* 2014;30:396–404.

[14] Stawicki S.P., Grossman M.D., Hoey B.A., et al. Rib fractures in the elderly: a marker of injury severity. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:805–808.

[15] Baker S.P., O'Neill B., Haddon Jr. W., et al. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma.* 1974;14:187–196.

[16] Champion H.R., Sacco W.J., Copes W.S., et al. A revision of the Trauma Score. *J Trauma.* 1989;29:623–629.

[17] Trauma.org. *Injury Severity Score.* 4 janvier 2015. http://www.trauma.org/archive/scores/ Consulté le.

[18] Pape H.C., Remmers D., Rice J., et al. Appraisal of early evaluation of blunt chest trauma: development of a standardized scoring system for initial clinical decision making. *J Trauma.* 2000;49:496–504.

[19] Pressley C.M., Fry W.R., Philp A.S., et al. Predicting outcome of patients with chest wall injury. *Am J Surg.* 2012;204:910–914.

[20] Chen J., Jeremitsky E., Philp F., et al. A chest trauma scoring system to predict outcomes. *Surgery.* 2014;156:988–993.

[21] Lecky F., Woodford M., Edwards A., et al. Trauma scoring systems and databases. *Br J Anaesth.* 2014;113:286–294.

[22] Cocchi M.N., Kimlin E., Walsh M., et al. Identification and resuscitation of the trauma patient in shock. *Emerg Med Clin North Am.* 2007;25:623–642.

[23] Fitzpatrick D.C., Denard P.J., Phelan D., et al. Operative stabilization of flail chest injuries: review of literature and fixation options. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2010;36:427–433.

[24] Holcomb J.B., McMullin N.R., Kozar R.A., et al. Morbidity from rib fractures increases after age 45. *J Am Coll Surg.* 2003;196:549–555.

[25] Flagel B.T., Luchette F.A., Reed R.L., et al. Half-a-dozen ribs: the breakpoint for mortality. *Surgery.* 2005;138:717–723.

[26] Borman J.B., Aharonson-Daniel L., Savitsky B., et al. Israeli Trauma Group. Unilateral flail chest is seldom a lethal injury. *Emerg Med J.* 2006;23:903–905.

[27] Todd S.R., McNally M.M., Holcomb J.B., et al. A multidisciplinary clinical pathway decreases rib fracture-associated infectious morbidity and mortality in high-risk trauma patients. *Am J Surg.* 2006;192:806–811.
[28] Kent R., Woods W., Bostrom O. Fatality risk and the presence of rib fractures. *Ann Adv Automot Med.* 2008;52:73–82.
[29] Ali B.A., Sanfilippo F. Ts02 management of flail chest in trauma: analysis of risk factors affecting outcome. *ANZ J Surg.* 2007;77(suppl 1):A93.
[30] Bergeron E., Lavoie A., Clas D., et al. Elderly trauma patients with rib fractures are at greater risk of death and pneumonia. *J Trauma.* 2003;54:478–485.
[31] Pechet T.T.V., Bogar L., Grundwald Z. Anesthetic considerations for thoracic trauma. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;6:95–103.
[32] Bastos R., Calhoon J.H., Baisden C.E. Flail chest and pulmonary contusion. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;20:39–45.
[33] Athanassiadi K., Gerazounis M., Theakos N. Management of 150 flail chest injuries: analysis of risk factors affecting outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26:373–376.
[34] Leinicke J.A., Elmore L., Freeman B.D., et al. Operative management of rib fractures in the setting of flail chest: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2013;258:914–921.
[35] Tanaka H., Yukioka T., Yamaguti Y., et al. Surgical stabilization of internal pneumatic stabilization? A prospective randomized study of management of severe flail chest patients. *J Trauma.* 2002;52:727–732.
[36] Granetzny A., Abd El-Aal M., Emam E., et al. Surgical versus conservative treatment of flail chest. Evaluation of the pulmonary status. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2005;4:583–587.
[37] Marasco S.F., Davies A.R., Cooper J., et al. Prospective randomized controlled trial of operative rib fixation in traumatic flail chest. *J Am Coll Surg.* 2013;216:924–932.
[38] Engel C., Krieg J.C., Madey S.M., et al. Operative chest wall fixation with osteosynthesis plates. *J Trauma.* 2005;58:181–186.
[39] Lafferty P.M., Anavian J., Will R.E., et al. Operative treatment of chest wall injuries: indications, technique, and outcomes. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93:97–110.
[40] Athanassiadi K., Gerazounis M., Moustardas M., et al. Sternal fractures: retrospective analysis of 100 cases. *World J Surg.* 2002;26:1243–1246.
[41] Von Garrel T., Ince A., Junge A., et al. The sternal fracture: radiographic analysis of 200 fractures with special reference to concomitant injuries. *J Trauma.* 2004;57:837–844.
[42] Stark P. Chest cage injuries. In: *Radiology of thoracic trauma.* Boston: Andover Medical Publishers; 1993:7–16.
[43] Jougon J.B., Lepront D.J., Dromer C.E. Posterior dislocation of the sternoclavicular joint leading to mediastinal compression. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:711–713.
[44] Couret D., de Bourmont S., Prat N., et al. A pig model for blunt chest trauma: no pulmonary edema in the early phase. *Am J Emerg Med.* 2013;31:1220–1225.
[45] O'Connor J.V., Kufera J.A., Kerns T.J., et al. Crash and occupant predictors of pulmonary contusion. *J Trauma.* 2009;66:1091–1095.
[46] Gayzik F.S., Martin R.S., Gabler H.C., et al. Characterization of crash-induced thoracic loading resulting in pulmonary contusion. *J Trauma.* 2009;66:840–849.
[47] De Palma R.G., Burris D.G., Champion H.R., et al. Blast injuries. *N Engl J Med.* 2005;352:1335–1342.
[48] Rashid M.A. Contre-coup lung injury: evidence of existence. *J Trauma.* 1999;48:530–532.
[49] Cohn S.M., Dubose J.J. Pulmonary contusion: an update on recent advances in clinical management. *World J Surg.* 2010;34:1959–1970.
[50] Demling R.H., Pomfret E.A. Blunt chest trauma. *New Horiz.* 1993;1:402–421.
[51] Aufmkolk M., Fischer R., Voggenreiter G., et al. Local effect of lung contusion on lung surfactant composition in multiple trauma patients. *Crit Care Med.* 1999;27:1441–1446.
[52] Tsangaris I., Galiatsou E., Kostanti E., et al. The effect of exogenous surfactant in patient with lung contusions and acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2007;33:851–855.
[53] Machado-Aranda D., Wang Z., Yu B., et al. Increased phospholipase A2 and lyso-phosphatidylcholine levels are associated with surfactant dysfunction in lung contusion injury in mice. *Surgery.* 2013;153:25–35.
[54] Jiang D., Liang J., Fan J., et al. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan. *Nat Med.* 2005;11:1173–1179.
[55] Chen C., Wang Y., Zhang Z., et al. Toll-like receptor 4 regulates heme oxygenase-1 expression after hemorrhagic shock induced acute lung injury in mice: requirement of p38 mitogen-activated protein kinase activation. *Shock.* 2009;31:486–492.

[56] Zhang Q., Raoof M., Chen Y., et al. Circulating mitochondrial damps cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 2010;464:104–107.
[57] Knoferl M.W., Liener U.C., Seitz D.H., et al. Cardiopulmonary, histological, and inflammatory alterations after lung contusion in a novel mouse model of blunt chest trauma. *Shock.* 2003;19:519–525.
[58] Raghavendran K., Davidson B.A., Woytash J.A., et al. The evolution of isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma in rats: cellular and cytokine responses. *Shock.* 2005;24:132–138.
[59] Chavko M., Prusaczyk W.K., McCarron R.M. Lung injury and recovery after exposure to blast overpressure. *J Trauma.* 2006;61:933–942.
[60] Melton S.M., Davis K.A., Moomey C.B., et al. Mediator-dependent secondary injury after unilateral blunt thoracic trauma. *Shock.* 1999;11:396–402.
[61] Obertacke U., Neudeck F., Majetschak M., et al. Local and systemic reactions after lung contusion: an experimental study in the pig. *Shock.* 1998;10:7–12.
[62] Ward P.A. Acute lung injury: how the lung inflammatory response works. *Eur Respir J.* 2003;44(Suppl):22s–23s.
[63] Raghavendran K., Notter R.H., Davidson B.A., et al. Lung contusion: inflammatory mechanisms and interaction with other injuries. *Shock.* 2009;32:122–130.
[64] Raghavendran K., Davidson B.A., Helinski J.D., et al. A rat model for isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma. *Anesth Analg.* 2005;101:1482–1489.
[65] Epler G.R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med.* 2001;161:158–164.
[66] Wagner R.B., Jamieson P.M. Pulmonary contusion. Evaluation and classification by computed tomography. *Surg Clin North Am.* 1989;69:31–40.
[67] Miller P.R., Croce M.A., Bee T.K., et al. ARDS after pulmonary contusion: accurate measurement of contusion volume identifies high-risk patients. *J Trauma.* 2001;51:223–228.
[68] Wagner R.B., Slivko B., Jamieson P.M., et al. Effect of lung contusion on pulmonary hemodynamics. *Ann Thorac Surg.* 1991;52:51–57.
[69] Cohn S.M. Pulmonary contusion: review of the clinical entity. *J Trauma.* 1997;42:973–979.
[70] Raghavendran K., Davidson B.A., Huebschmann J.C., et al. Superimposed gastric aspiration increases the severity of inflammation and permeability injury in a rat model of lung contusion. *J Surg Res.* 2009;155:273–282.
[71] Perl M., Gebhard F., Bruckner U.B., et al. Pulmonary contusion causes impairment of macrophage and lymphocyte immune functions and increases mortality associated with a subsequent septic challenge. *Crit Care Med.* 2005;33:1351–1358.
[72] Bongard F.S., Lewis F.R. Crystalloid resuscitation of patients with pulmonary contusion. *Am J Surg.* 1984;148:145–151.
[73] Leone M., Bregeon F., Antonini F., et al. Long-term outcome in chest trauma. *Anesthesiology.* 2008;109:864–871.
[74] Tranbaugh R.F., Elings V.B., Christensen J. Determinants of pulmonary interstitial fluid accumulation after trauma. *J Trauma.* 1982;22:820–826.
[75] Johnson J.A., Cogbill T.H., Winga E.R. Determinants of outcome after pulmonary contusion. *J Trauma.* 1986;26:695–697.
[76] Cohn S.M., Fisher B.T., Rosenfield A.T., et al. Resuscitation of pulmonary contusion: hypertonic saline is not beneficial. *Shock.* 1997;8:292–299.
[77] Fernandes T.R., Pontieri V., Moretti A.I., et al. Hypertonic saline solution increases the expression of heat shock protein 70 and improves lung inflammation early after reperfusion in a rodent model of controlled hemorrhage. *Shock.* 2007;27:172–178.
[78] Roch A., Blayac D., Ramiara P., et al. Comparison of lung injury after normal or small volume optimized resuscitation in a model of hemorrhagic shock. *Intensive Care Med.* 2007;33:1645–1654.
[79] Bulger E.M., May S., Brasel K.J., et al. ROC Investigators. Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304:1455–1464.
[80] Bulger E.M., May S., Kerby J.D., et al. ROC investigators. Out-of-hospital hypertonic resuscitation after traumatic hypovolemic shock: a randomized, placebo controlled trial. *Ann Surg.* 2011;253:431–441.
[81] Feinstein A.J., Cohn S.M., King D.R., et al. Early vasopressin improves short-term survival after pulmonary contusion. *J Trauma.* 2005;59:876–882.
[82] Roquilly A., Mahe P.J., Seguin P., et al. Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. *JAMA.* 2011;305:1201–1209.

[83] Asehnoune K., Seguin P., Allary J., et al. Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): a double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2:706–716.
[84] Strohmaier W., Trupka A., Pfeiler C., et al. Bilateral lavage with diluted surfactant improves lung function after unilateral lung contusion in pigs. *Crit Care Med.* 2005;33:2286–2293.
[85] Marraro G.A., Denaro C., Spada C., et al. Selective medicated (saline + natural surfactant) bronchoalveolar lavage in unilateral lung contusion. A clinical randomized controlled trial. *J Clin Monit Comput.* 2010;24:73–81.
[86] Spragg R.G., Taut F.J., Lewis J.F., et al. Recombinant surfactant protein C-based surfactant for patients with severe direct lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1055–1061.
[87] Aschkenasy-Steuer G., Shamir M., Rivkind A., et al. Clinical review: the Israeli experience: conventional terrorism and critical care. *Crit Care.* 2005;9:490–499.
[88] Mackenzie IM, Tunnicliffe B. Blast injuries to the lung: epidemiology and management. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 201, 366 : 295-9.
[89] Chavko M., Pruzaczyk W.K., Mc Carron R.M. Protection against blast-induced mortality in rats by hemin. *J Trauma.* 2008;65:1140–1145.
[90] Tsokos M., Paulsen F., Petri S., et al. Histologic, immunohistochemical and ultrastructural findings in human blast lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:549–555.
[91] Hill J.F. Blast injury with particular reference to recent bombing incidents. *Ann R Coll Surg Engl.* 1979;61:4–11.
[92] Wagner R.B., Crawford Jr. W.O., Schimpf P.P. Classification of parenchymal injuries to the lung. *Radiology.* 1988;167:77–82.
[93] Mirvis S.E. Diagnostic imaging of acute thoracic injury. *Semin Ultrasound CT MR.* 2004;25:156–179.
[94] Shanmuganathan K., Mirvis S.E. Imaging diagnosis of nonaortic thoracic trauma. *Radiol Clin North Am.* 1999;37:533–551.
[95] Devitt J.H., McLean R.F., Koch J.P. Anaesthetic management of acute blunt thoracic trauma. *Can J Anaesth.* 1991;38:506–510.
[96] Kiser A.C., O'Brien S.M., Detterbeck F.C. Blunt tracheobronchial injuries: treatment and outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2001;79:2059–2065.
[97] Kummer C., Netto F.S., Rizoli S., et al. A review of traumatic airway injuries: potential implications for airway assessment and management. *Injury.* 2007;38:27–33.
[98] Karmy-Jones R., Wood D.E. Traumatic injury to the trachea and bronchus. *Thorac Surg Clin.* 2007;17:35–46.
[99] Gomez-Caro A., Ausin P., Moradiellos F.J., et al. Role of conservative medical management of tracheobronchial injuries. *J Trauma.* 2006;61:1426–1435.
[100] Welter S. Repair of tracheobronchial injuries. *Thorac Surg Clin.* 2014;24:41–50.
[101] Barsness K.A., Bensard D.D., Ciesla D., et al. Blunt diaphragmatic rupture in children. *J Trauma.* 2004;56:80–82.
[102] Rees O., Mirvis S.E., Shanmuganathan K. Multidetector-row CT of right hemidiaphragmatic rupture caused by blunt trauma: a review of 12 cases. *Clin Radiol.* 2005;60:1280–1289.
[103] McElwee T.B., Myers R.T., Pennell T.C. Diaphragmatic rupture from blunt trauma. *Am Surg.* 1984;50:143–149.
[104] Eren S., Kantarci M., Okur A. Imaging of diaphragmatic rupture after trauma. *Clin Radiol.* 2006;61:467–477.
[105] Iochum S., Ludig T., Walter F., et al. Imaging of diaphragmatic injury: a diagnostic challenge. *RadioGraphics.* 2002;22:S113–S116.
[106] Reber P.U., Schmied B., Seiler C.A., et al. Missed diaphragmatic injuries and their long-term sequelae. *J Trauma.* 1998;44:183–188.
[107] Sangster G.P., Prieto Ventura V., Carbo A., et al. Diaphragmatic rupture: a frequently missed injury in blunt abdominal trauma patients. *Emerg Radiol.* 2007;13:225–230.
[108] Bodanapally U.K., Shanmuganathan K., Mirvis S.E., et al. MDCT diagnosis of penetrating diaphragm injury. *Eur Radiol.* 2009;19:1875–1881.
[109] Bocchini G., Guida F., Sica G., et al. Diaphragmatic injuries after blunt trauma: are they still a challenge? Reviewing CT findings and integrated imaging. *Emerg Radiol.* 2012;19:225–235.
[110] Sprunt J.M., Brown C.V., Reifsnyder A.C., et al. Computed tomography to diagnose blunt diaphragm injuries: not ready for prime time. *Am Surg.* 2014;80:1124–1127.
[111] McGillicuddy D., Rosen P. Diagnostic dilemmas and current controversies in blunt chest trauma. *Emerg Med Clin N Am.* 2007;25:695–711.

[112] Chughtai T., Ali S., Sharkey P., et al. Update on managing diaphragmatic rupture in blunt trauma: a review of 208 consecutive cases. *Can J Surg.* 2009;52:177–181.
[113] Casos S.R., Richardson J.D. Role of thoracoscopy in acute management of chest injury. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12:584–589.
[114] Mintz Y., Easter D.W., Izhar U., et al. Minimally invasive procedures for diagnosis of traumatic right diaphragmatic tears: a method for correct diagnosis in selected patients. *Am Surg.* 2007;73:388–392.
[115] Bergeron E., Clas D., Ratte S., et al. Impact of deferred treatment of blunt diaphragmatic rupture: a 15-year experience in six trauma centers in Quebec. *J Trauma.* 2002;52:633–640.
[116] Tambyraja A.L., Scollay J.M., Beard D., et al. Aortic trauma in Scotland: a population based study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;32:686–689.
[117] Schumacher H., Bockler D., von Tengg-Kobligk H., et al. Acute traumatic aortic tear: open versus stent-graft repair. *Semin Vasc Surg.* 2006;19:48–59.
[118] Mirvis S.E., Shanmuganathan K. Diagnosis of blunt traumatic aortic injury 2007: still a nemesis. *Eur J Radiol.* 2007;64:27–40.
[119] Kingsley C.P. Perioperative anesthetic management of thoracic trauma. *Anesthesiol Clin North Am.* 1999;17:183–195.
[120] Tehrani H.Y., Peterson B.G., Katariya K., et al. Endovascular repair of thoracic aortic tears. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:873–878.
[121] Hirose H., Gill I.S., Malangoni M.A. Nonoperative management of traumatic aortic injury. *J Trauma.* 2006;60:597–601.
[122] Verdant A. Endovascular management of traumatic aortic injuries. *Can J Surg.* 2006;49:217.
[123] Lin P.H., Bush R.L., Zhou W., et al. Endovascular treatment of traumatic thoracic aortic injury: should this be the new standard of treatment? *J Vasc Surg.* 2006;43:22A–29A.
[124] Lebl D.R., Dicker R.A., Spain D.A., et al. Dramatic shift in the primary management of traumatic thoracic aortic rupture. *Arch Surg.* 2006;141:177–180.
[125] Andrassy J., Weidenhagen R., Meimarakis G., et al. Stent versus open surgery for acute and chronic traumatic injury of the thoracic aorta: a single-center experience. *J Trauma.* 2006;60:765–772.
[126] Khoynezhad A., Donayre C., Bui H., et al. Risk factors of neurologic deficit after thoracic aortic endografting. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:S882–S889.
[127] Lettinga-van de Poll T., Schurink G.W.H., de Haan M.W., et al. Endovascular treatment of traumatic rupture of the thoracic aorta. *Br J Surg.* 2007;94:525–533.
[128] Mirvis S.E. Thoracic vascular injury. *Radiol Clin North Am.* 2006;44:181–197.
[129] Orliaguet G., Ferjani M., Riou B. The heart in blunt trauma. *Anesthesiology.* 2001;95:544–548.
[130] Holanda M.S., Dominguez M.J., Lopez-Espadas F., et al. Cardiac contusion following blunt chest trauma. *Eur J Emerg Med.* 2006;13:373–376.
[131] Pasquale M.D., Nagy K., Clarke J. *EAST Practice Parameter Workgroup for Screening of Blunt Cardiac Injury. Practice management guidelines for screening of blunt cardiac injury.* Eastern Association of Surgery of Trauma; 19 janvier 2015. Consulté le www.east.org.
[132] Guild C.S., de Shazo M., Geraci S.A. Negative predictive value of cardiac troponin for predicting adverse cardiac events following blunt chest trauma. *South Med J.* 2014;107:52–56.
[133] Moloney J.T., Fowler S.J., Chang W. Anesthetic management of thoracic trauma. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21:41–46.
[134] Degiannis E., Loogna P., Doll D., et al. Penetrating cardiac injuries: recent experience in South Africa. *World J Surg.* 2006;30:1258–1264.
[135] Calhoon J.H., Grover F.L., Trinkle J.K. Chest trauma: approach and management. *Clin Chest Med.* 1992;13:55–67.
[136] Khandhar S.J., Johnson S.B., Calhoon J.H. Overview of thoracic trauma in the United States. *Thorac Surg Clin.* 2007;17:1–9.
[137] Parke R., McGuinness S., Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth.* 2009;103:886–890.
[138] Karmakar M.K., Ho A.M. Acute pain management of patients with multiple fractured ribs. *J Trauma.* 2003;54:615–625.
[139] Bulger E.M., Edwards T., Klotz P., et al. Epidural analgesia improves outcome after multiple rib fractures. *Surgery.* 2004;136:426–430.
[140] Ullman D.A., Fortune J.B., Greenhouse B.B., et al. The treatment of patients with multiple rib fractures using continuous thoracic epidural narcotic infusion. *Reg Anesth.* 1989;14:43–47.
[141] Moon M.R., Luchette F.A., Gibson S.W., et al. Prospective, randomized comparison of epidural versus parenteral opioid analgesia in thoracic trauma. *Ann Surg.* 1999;229:684–691.

[142] Carrier F.M., Turgeon A.F., Nicole P.C., et al. Effect of epidural analgesia in patients with traumatic rib fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth.* 2009;56:230–242.
[143] Hakim S.M., Latif F.S., Anis S.G. Comparison between lumbar and thoracic epidural morphine for severe isolated blunt chest wall trauma: a randomized open-label trial. *J Anesth.* 2012;26:836–844.
[144] Beilin B., Bessler H., Mayburd E., et al. Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. *Anesthesiology.* 2003;98:151–155.
[145] Kieninger A.N., Bair H.A., Bendick P.J., et al. Epidural versus intravenous pain control in elderly patients with rib fractures. *Am J Surg.* 2005;189:327–330.
[146] Gage A., Rivara F., Wang J., et al. The effect of epidural placement in patients after blunt thoracic trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76:39–45.
[147] Dittmann M., Steenblock U., Kranzlin M., et al. Epidural analgesia or mechanical ventilation for multiple rib fractures. *Intensive Care Med.* 1982;8:59–92.
[148] Duggal A., Perez P., Golan E., et al. Safety and efficacy of noninvasive ventilation in patients with blunt chest trauma: a systematic review. *Crit Care.* 2013;17:R142.
[149] Chiumello D., Coppola S., Froio S., et al. Non invasive ventilation in chest trauma: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2013;39:1171–1180.
[150] Hernandez G., Fernandez R., Lopez-Reina P., et al. Non invasive ventilation reduces intubation in chest traumarelated hypoxemia. *Chest.* 2010;137:74–80.
[151] Bolliger C.T., van Eeden S.F. Treatment of multiple rib fractures. Randomized controlled trial comparing ventilatory with non ventilatory management. *Chest.* 1990;97:943–948.
[152] Gunduz M., Unlugenc H., Ozalevli M., et al. A comparative study of continuous positive airway pressure (CPAP) and intermittent positive pressure ventilation (IPPV) in patients with flail chest. *Emerg Med J.* 2005;22:325–329.
[153] Raja A.S., Jacobus C.H. How accurate is ultrasonography for excluding pneumothorax? *Ann Emerg Med.* 2013;61:207–208.
[154] Kirkpatrick A.W., Sirois M., Laupland K.B., et al. Hand-held thoracic sonography for detecting post-traumatic pneumothoraces: the Extended Focused Assessment with Sonography for Trauma (EFAST). *J Trauma.* 2004;57:288–295.
[155] Abdulrahman Y., Musthafa S., Hakim S.Y., et al. Utility of extended FAST in blunt chest trauma: is it the time to be used in the ATLS algorithm? *World J Surg.* 2015;39:172–178.
[156] Wilkerson R.G., Stone M.B. Sensitivity of bedside ultrasound and supine anteroposterior chest radiographs for the identification of pneumothorax after blunt trauma. *Acad Emerg Med.* 2010;17:11–17.
[157] Ball C.G., Kirkpatrick A.W., Feliciano D.V. The occult pneumothorax: what have we learned? *Can J Surg.* 2009;52:E173–E179.
[158] Wolfman N.T., Gilpin J.W., Bechtold R.E., et al. Occult pneumothorax in patients with abdominal trauma: CT studies. *J Comput Assist Tomogr.* 1993;17:56–59.
[159] Jenner R. Chest drains in traumatic occult pneumothorax. *Emerg Med J.* 2006;23:138–143.
[160] Moore F.O., Goslar P.W., Coimbra R., et al. Blunt traumatic occult pneumothorax: is observation safe? Results of a prospective, AAST multicenter study. *J Trauma.* 2011;70:1019–1023.
[161] Kulvatunyou N., Erickson L., Vijayasekaran A., et al. Randomized clinical trial of pigtail catheter versus chest tube in injured patients with uncomplicated traumatic pneumothorax. *Br J Surg.* 2014;101:17–22.
[162] Meredith J.W., Hoth J.J. Thoracic trauma: when and how to intervene. *Surg Clin North Am.* 2007;87:95–118.
[163] Burack J.H., Kandil E., Sawas A., et al. Triage and outcome of patients with mediastinal penetrating trauma. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:377–382.
[164] Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 4: does size matter? Chest drains in haemothorax following trauma. *Emerg Med J.* 2013;30:965–967.
[165] Kirkpatrick A.W., Rizoli S., Ouellet J.F., et al. Occult pneumothoraces in critical care: a prospective multicenter randomized controlled trial of pleural drainage for mechanically ventilated trauma patients with occult pneumothoraces. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74:747–754.
[166] Kong V.Y., Oosthuizen G.V., Sartorius B., et al. An audit of the complications of intercostal chest drain insertion in a high volume trauma service in South Africa. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014;96:609–613.
[167] Lim K.E. Diagnosis of mal-positioned chest tubes after emergency tube thoracostomy. *Clin Imaging.* 2005;29:401–405.

[168] Ball C.G., Lord J., Laupland K.B., et al. Chest tube complications: how well are we training our residents? *Can J Surg.* 2007;50:450–458.
[169] Havelock T., Teoh R., Laws D., et al. Pleural procedures and thoracic ultrasound : BTS pleural disease guideline 2010. *Thorax.* 2010;65(Suppl 2):ii61–ii76.
[170] Elsayed H., Roberts R., Emadi M., et al. Chest drain insertion is not a harmless procedure : are we doing it safely? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;11:745–748.
[171] Moore F.O., Duane T.M., Hu C.K., et al. Presumptive antibiotic use in tube thoracostomy for traumatic hemopneumothorax: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(Suppl 4):S341–S344.
[172] Morales C.H., Mejía C., Roldan L.A., et al. Negative pleural suction in thoracic trauma patients: a randomized controlled trial. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;77:251–255.
[173] Martino K., Merrit S., Boyakye K., et al. Prospective randomized trial of thoracostomy removal algorithms. *J Trauma.* 1999;46:369–371.
[174] Echevarria C., Twomey D., Dunning J., et al. Does re-expansion pulmonary oedema exist? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7:485–489.
[175] Miller P.R., Croce M.A., Kilgo P.D., et al. Acute respiratory distress syndrome in blunt trauma: identification of independent risk factors. *Am Surg.* 2002;68:845–850.
[176] Wu J., Sheng L., Ma Y., et al. The analysis of risk factors of impacting mortality rate in severe multiple trauma patients with posttraumatic acute respiratory distress syndrome. *Am J Emerg Med.* 2008;26:419–424.
[177] Ruchholtz S., Waydhas C., Ose C., et al. Prehospital intubation in severe thoracic trauma without respiratory insufficiency: a matched-pair analysis based on the Trauma Registry of the German Trauma Society. *J Trauma.* 2002;52:879–886.
[178] Barone J.E., Pizzi W.F., Nealon T.F., et al. Indications for intubation in blunt chest trauma. *J Trauma.* 1986;26:334–338.
[179] Ballow S.L., Kaups K.L., Anderson S., et al. Standardized rapid sequence intubation protocol facilitates airway management in critically injured patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73:1401–1405.
[180] Asehnoune K., Mahe P.J., Seguin P., et al. Etomidate increases susceptibility to pneumonia in trauma patients. *Intensive Care Med.* 2012;38:1673–1682.
[181] Hildreth A.N., Mejia V.A., Maxwell R.A., et al. Adrenal suppression following a single dose of etomidate for rapid sequence induction: a prospective randomized study. *J Trauma.* 2008;65:573–579.
[182] Warner K.J., Cuschieri J., Jurkovich G.J., et al. Single-dose etomidate for rapid sequence intubation may impact outcome after severe injury. *J Trauma.* 2009;67:45–50.
[183] Inoue H., Suzuki I., Iwasaki M., et al. Selective exclusion of the injured lung. *J Trauma.* 1993;34:496–498.
[184] Campos J.H., Hallam E.A., van Natta T., et al. Devices for lung isolation used by anesthesiologists with limited thoracic experience : comparison of double-lumen endotracheal tube, Univent torque control blocker, and Arndt wire-guided endobronchial blocker. *Anesthesiology.* 2006;104:261–266.
[185] Nishiumi N., Nakagawa T., Masuda R., et al. Endobronchial bleeding associated with blunt chest trauma treated by bronchial occlusion with a Univent. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:245–250.
[186] Cinnella G., Dambrosio M., Brienza N., et al. Independent lung ventilation in patients with unilateral pulmonary contusion. Monitoring with compliance and EtCO(2). *Intensive Care Med.* 2001;27:1860–1867.
[187] Plurad D.S., Bricker S., Talving P., et al. Trauma center designation and the decreasing incidence of post-traumatic acute respiratory distress syndrome: a potential guidepost for quality improvement. *Am J Surg.* 2011;202:829–835.
[188] Heffernan D.S., Dossett L.A., Lightfoot M.A., et al. Gender and acute respiratory distress syndrome in critically injured adults: a prospective study. *J Trauma.* 2011;71:878–883.
[189] Villar J., Blanco J., Anon J.M., et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med.* 2011;37:1932–1941.
[190] Treggiari M.M., Hudson L.D., Martin D.P., et al. Effect of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome on outcome in critically ill trauma patients. *Crit Care Med.* 2004;32:327–331.
[191] Gong M.N., Thompson B.T., Williams P., et al. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med.* 2005;33:1191–1198.
[192] Navarrete-Navarro P., Rivera-Fernández R., Rincón-Ferrari M.D., et al. Early markers of acute respiratory distress syndrome development in severe trauma patients. *J Crit Care.* 2006;21:253–258.

[193] Plurad D., Martin M., Green D., et al. The decreasing incidence of late posttraumatic acute respiratory distress syndrome: the potential role of lung protective ventilation and conservative transfusion practice. *J Trauma.* 2007;63:1–8.
[194] Chaiwat O., Lang J.D., Vavilala M.S., et al. Early packed red blood cell transfusion and acute respiratory distress syndrome after trauma. *Anesthesiology.* 2009;110:351–360.
[195] Cooke C.R., Shah C.V., Gallop R., et al. A simple clinical predictive index for objective estimates of mortality in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2009;37:1913.
[196] Watson G.A., Sperry J.L., Rosengart M.R., et al. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma.* 2009;67:221–227.
[197] Inaba K., Branco B.C., Rhee P., et al. Impact of ABO-identical vs ABO-compatible nonidentical plasma transfusion in trauma patients. *Arch Surg.* 2010;145:899–906.
[198] Nahm N.J., Vallier H.A. Timing of definitive treatment of femoral shaft fractures in patients with multiple injuries: a systematic review of randomized and non randomized trials. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73:1046–1063.
[199] Calfee C.S., Eisner M.D., Ware L.B., et al. National Heart, Lung and Blood Institute. Trauma-associated lung injury differs clinically and biologically from acute lung injury due to other clinical disorders. *Crit Care Med.* 2007;35:2243–2250.
[200] Wang S., Ruan Z., Zhang J., et al. The value of pulmonary contusion volume measurement with three-dimensional computed tomography in predicting acute respiratory distress syndrome development. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:1977–1983.
[201] Strumwasser A., Chu E., Yeung L., et al. A novel CT volume index score correlates with outcomes in polytrauma patients with pulmonary contusion. *J Surg Res.* 2011;170:280–285.
[202] Rodrigues R.S., Miller P.R., Bozza F.A., et al. FDG-PET in patients at risk for acute respiratory distress syndrome: a preliminary report. *Intensive Care Med.* 2008;34:2273–2278.
[203] Shari G., Kojicic M., Li G., et al. Timing of the onset of acute respiratory distress syndrome: a population-based study. *Respir Care.* 2011;56:576–582.
[204] Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342:1301–1308.
[205] Mascia L., Zavala E., Bosma K., et al. High tidal volume is associated with the development of acute lung injury after severe brain injury: an international observational study. *Crit Care Med.* 2007;35:1815–1820.
[206] Bakowitz M., Bruns B., McCunn M. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in the injured patient. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012;20:54.
[207] Mercat A., Richard J.C., Vielle B., et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:646–655.
[208] Papazian L., Forel J.M., Gacouin A., et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363:1107–1116.
[209] Wiedemann H.P., Wheeler A.P., Bernard G.R., et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354:2564–2575.
[210] Meade M.O., Cook D.J., Guyatt G.H., et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:637–645.
[211] Voggenreiter G., Neudeck F., Aufmkolk M., et al. Intermittent prone positioning in the treatment of severe and moderate posttraumatic lung injury. *Crit Care Med.* 1999;27:2375–2382.
[212] Schreiter D., Reske A., Stichert B., et al. Alveolar recruitment in combination with sufficient positive end-expiratory pressure increases oxygenation and lung aeration in patients with severe chest trauma. *Crit Care Med.* 2004;32:968–975.
[213] Guérin C., Reignier J., Richard J.C., et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:2159–2168.
[214] Andrews P.L., Shiber J.R., Jaruga-Killeen E., et al. Early application of airway pressure release ventilation may reduce mortality in high-risk trauma patients: a systematic review of observational trauma ARDS literature. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;75:635–641.
[215] Cordell-Smith J.A., Roberts N., Peek G.J., et al. Traumatic lung injury treated by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Injury.* 2006;37:29–32.
[216] Madershahian N., Wittwer T., Strauch J., et al. Application of ECMO in multitrauma patients with ARDS as rescue therapy. *J Card Surg.* 2007;22:180–184.

[217] Richard C., Argaud L., Blet A., et al. Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference. *Ann Intensive Care.* 2014;24:4–15.
[218] Cook D.J., Walter S.D., Cook R.J., et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med.* 1998;129:433–440.
[219] Bronchard R., Albaladejo P., Brezac G., et al. Early onset pneumonia: risk factors and consequences in head trauma patients. *Anesthesiology.* 2004;100:234–239.
[220] Leone M., Delliaux S., Bourgoin A., et al. Risk factors for late-onset ventilator-associated pneumonia in trauma patients receiving selective digestive decontamination. *Intensive Care Med.* 2005;31:64–70.
[221] Lepelletier D., Roquilly A., Demeure dit latte D., et al. Retrospective analysis of the risk factors and pathogens associated with early-onset ventilator-associated pneumonia in surgical-ICU head-trauma patients. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2010;22:32–37.
[222] Eren S., Esme H., Sehitogullari A., et al. The risk factors and management of posttraumatic empyema in trauma patients. *Injury.* 2008;39:44–49.
[223] Luchette F.A., Barrie P.S., Oswanski M.F., et al. Practice management guidelines for prophylactic antibiotic use in tube thoracostomy for traumatic hemopneumothorax: the EAST Practice Management Guidelines Work Group. *Eastern Association for Trauma J Trauma.* 2000;48:753–757.

CHAPITRE 191

Insuffisance respiratoire aiguë des bronchopneumopathies chroniques obstructives

M. Dres; A. Duguet

Introduction

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique et handicapante, principalement causée par le tabagisme. À l'inverse de l'asthme, dont l'atteinte bronchique est réversible, les lésions de la BPCO se constituent progressivement au cours du temps [1]. L'évolution de la BPCO est ainsi marquée par une accentuation du déclin spontané de la fonction respiratoire, d'autant plus importante que les exacerbations sont nombreuses et sévères [2–4]. Les formes sévères des exacerbations de BPCO peuvent conduire à l'apparition d'une insuffisance respiratoire aiguë (IRA) menaçant le pronostic vital des patients [2]. La définition d'une IRA dans le cadre d'une exacerbation de BPCO suit les mêmes standards que dans les autres cadres nosologiques [2]. Les déterminants de la sévérité de ces épisodes sont liés d'une part à la sévérité de la maladie sous-jacente, à la nature du facteur déclenchant, et d'autre part au poids des comorbidités souvent multiples [5]. L'IRA résulte principalement d'une majoration de la charge que le système respiratoire déjà « suractivé » ne peut surmonter. À cet égard, le terme « décompensation » est davantage approprié. Dans ce contexte, la ventilation non invasive (VNI) est ainsi devenue un standard de soins [6–8]. Les autres principes de la prise en charge comprennent des mesures essentiellement symptomatiques, la recherche d'un facteur déclenchant notamment infectieux, et la prévention du risque de décompensation des autres comorbidités. Si le pronostic de ces épisodes s'est considérablement amélioré au cours des dernières années, les interrogations actuelles se portent sur le pronostic à moyen terme après la sortie de réanimation et sur la gestion de la ventilation mécanique invasive et son sevrage.

Épidémiologie

L'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) est un motif fréquent d'admission en réanimation [9, 10]. L'IRA résultant d'une décompensation de BPCO est également une pathologie couramment prise en charge dans les services de réanimation, pouvant représenter jusqu'à 60 % des insuffisances respiratoires [11–13]. Ces épisodes sont associés à une aggravation de la fonction respiratoire et à une altération de la qualité de vie [1, 4, 14]. Le pronostic d'une décompensation de BPCO dépend des critères d'évaluation utilisés. Outre la mortalité, d'autres variables doivent être considérées, notamment la nécessité d'une assistance ventilatoire invasive ou non, la durée de séjour en réanimation ou en soins intensifs ou encore la survenue d'une nouvelle décompensation [15]. Le séjour en réanimation est le plus souvent justifié par la nécessité d'une assistance ventilatoire. Paradoxalement, la mortalité de ces séjours en réanimation reste relativement faible, entre 10 et 20 % selon les études [15–18]. L'explication de ce faible taux s'explique par l'amélioration de la prise en charge, notamment avec les progrès réalisés dans l'utilisation de la VNI, mais également parce qu'une partie du pronostic de ces patients se joue plus tard [19]. De fait, l'hospitalisation pour exacerbation de BPCO est un facteur indépendant de mortalité [20]. La mortalité intrahospitalière est variable, de 10 à 15 % [19, 21, 22] et peut atteindre 25 % lors d'une admission en soins intensifs ou en réanimation [21, 23]. Les exacerbations sont aussi associées à une augmentation de la mortalité à long terme [19, 24]. La mortalité extrahospitalière est variable, pouvant atteindre 45 % dans une étude française ayant suivi des patients jusqu'à 4 ans [23], 59 % à un an dans une étude nord-américaine et 32 % à 6 ans dans une étude espagnole

[25]. Les épisodes aigus les plus sévères conduisent à des hospitalisations dont la fréquence va augmenter au fur et à mesure de la dégradation respiratoire des patients [26]. Une part non négligeable des patients admis à l'hôpital pour exacerbation de BPCO (30 à 60 %) sera réhospitalisée dans l'année qui suit [24].

Physiopathologie

L'insuffisance respiratoire chronique obstructive (IRCO) à l'état stable se caractérise par un équilibre fragile entre anomalies et compensations. L'IRA résulte en général d'une majoration de la charge qu'un système déjà « suractivé » ne peut surmonter. Elle peut aussi provenir d'une diminution des capacités de compensation, ou des deux phénomènes associés. D'un point de vue physiopathologique, le terme de « décompensation » est donc parfaitement approprié.

Au cours de l'IRA des IRCO, la défaillance du système respiratoire est mixte, associant une défaillance « ventilatoire » et une défaillance de la fonction « échanges ». Très généralement, les anomalies « pompe » jouent dans la clinique un rôle plus important que les anomalies « échanges », et déterminent une très large part des schémas thérapeutiques. En effet, les traitements visent moins à améliorer l'oxygénation qu'à absorber une partie du travail ventilatoire ou à réduire la charge à laquelle doit faire face le système respiratoire actif pour maintenir une ventilation adaptée aux besoins métaboliques.

Anomalies de la mécanique respiratoire

Quelle qu'en soit la raison (infection, stress, embolie pulmonaire, etc.), tout facteur déclenchant de décompensation d'IRCO a pour conséquence une augmentation du travail respiratoire de façon à assurer une ventilation alvéolaire qui satisfasse les besoins de l'organisme en termes d'oxygénation et d'épuration de gaz carbonique. Les déterminants de la ventilation alvéolaire sont donnés par la formule suivante :

$V_{ALV} = FR \times (V_{T-} V_D)$

où FR : fréquence respiratoire ; V_T : volume courant, V_D : volume mort

La nécessité d'augmenter la ventilation alvéolaire se traduit alors notamment par une augmentation de la FR avec comme conséquence mathématique une diminution du temps expiratoire (Fig. 191.1). Or, les patients atteints de BPCO ont une limitation du débit aérien expiratoire lié au collapsus expiratoire des bronches. Les débits aériens étant supérieurs lorsque la ventilation se fait à haut volume pulmonaire (proche de la capacité pulmonaire totale), les patients sont contraints de ventiler à haut volume pulmonaire, sans retour au volume de fin d'expiration attendu à la fin d'une expiration passive. L'inspiration débute alors que l'expiration passive est incomplète. Ceci définit la distension dynamique (hyperinflation dynamique) [27, 28]. Le volume télé-expiratoire pulmonaire étant supérieur au volume de relaxation lui-même déjà élevé, il en résulte une pression de rappel élastique télé-expiratoire positive, appelée pression positive de fin d'expiration (PEP) intrinsèque. La PEP intrinsèque représente une charge inspiratoire supplémentaire pour le patient, ce qui implique un accroissement considérable du travail respiratoire. La dépression intrathoracique nécessaire pour maintenir le volume courant se traduit par une négativation de la pression intrathoracique, laquelle impacte le fonctionnement du ventricule gauche (*cf. infra*).

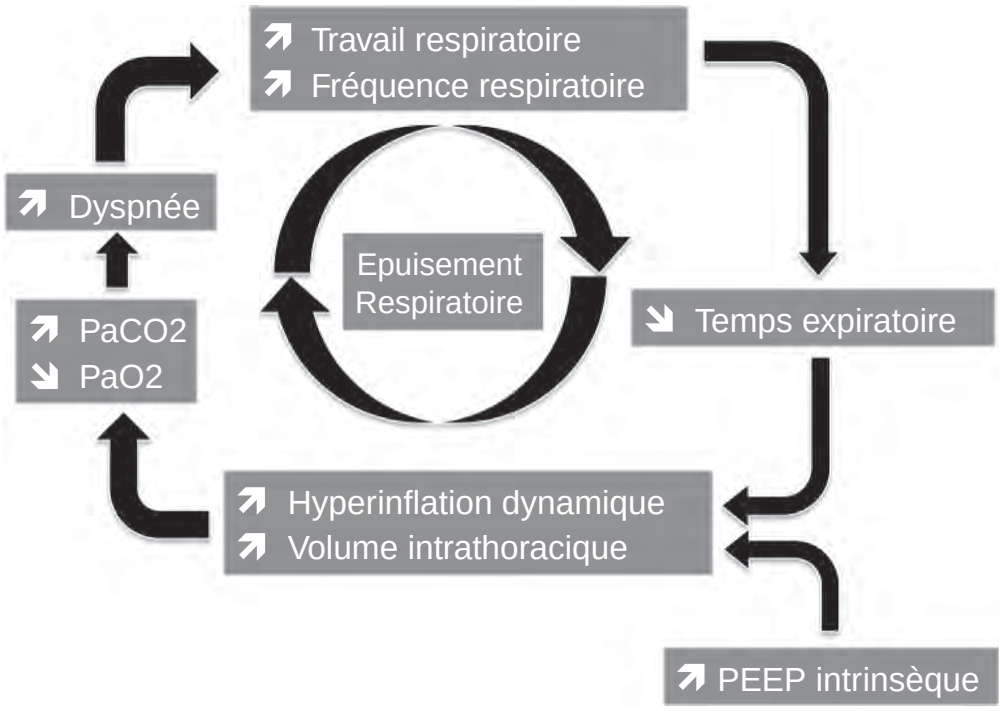


FIG. 191.1 Représentation schématique des mécanismes physiopathologiques à l'origine d'une décompensation de BPCO.

L'augmentation de la commande ventilatoire (stress, hyperthermie, douleur, infection, etc.) induit une augmentation du travail respiratoire. Pour satisfaire cette demande, le système doit notamment augmenter la fréquence respiratoire, ce qui génère une diminution mathématique du temps expiratoire. Avec un temps expiratoire plus court et une majoration de la pression télé-expiratoire positive déjà présente, la distension dynamique (hyperinflation dynamique) apparaît elle-même à l'origine d'une hypoventilation alvéolaire et *in fine* de la dyspnée.

L'augmentation de la FR se traduit aussi par un raccourcissement du temps inspiratoire et une augmentation du débit inspiratoire moyen, ce qui correspond à une augmentation de la charge imposée aux muscles inspiratoires du fait d'une activité centrale plus intense. Face au coût énergétique que cela représente, le système peut « choisir » de réduire le volume courant (polypnée superficielle), quitte à « sacrifier » la capnie. Une éventuelle encéphalopathie hypercapnique, qui peut cliniquement faire croire à un état de « dépression respiratoire », peut donc parfaitement correspondre à un état d'« hyperactivité » respiratoire centrale.

Interactions cardiopulmonaires et conséquences lors des décompensations de BPCO

Du fait de leurs situations anatomiques, les systèmes cardiovasculaires et pulmonaires sont en interdépendance permanente. Les mécanismes et les conséquences cliniques des interactions cœur-poumons sont particulièrement exacerbés lors des décompensations de BPCO (Fig. 191.2). Du fait de conséquences physiopathologiques communes liées au tabagisme, la BPCO s'associe fréquemment à une cardiopathie ischémique et/ou hypertensive. Ce terrain de morbidité commun explique l'intrication et les conséquences physiopathologiques mutuelles constatées au cours d'une insuffisance respiratoire aiguë. Une des particularités de l'association BPCO-cardiopathie gauche est que la décompensation de l'une des pathologies peut retentir sur l'autre, voire même en déclencher une poussée aiguë.

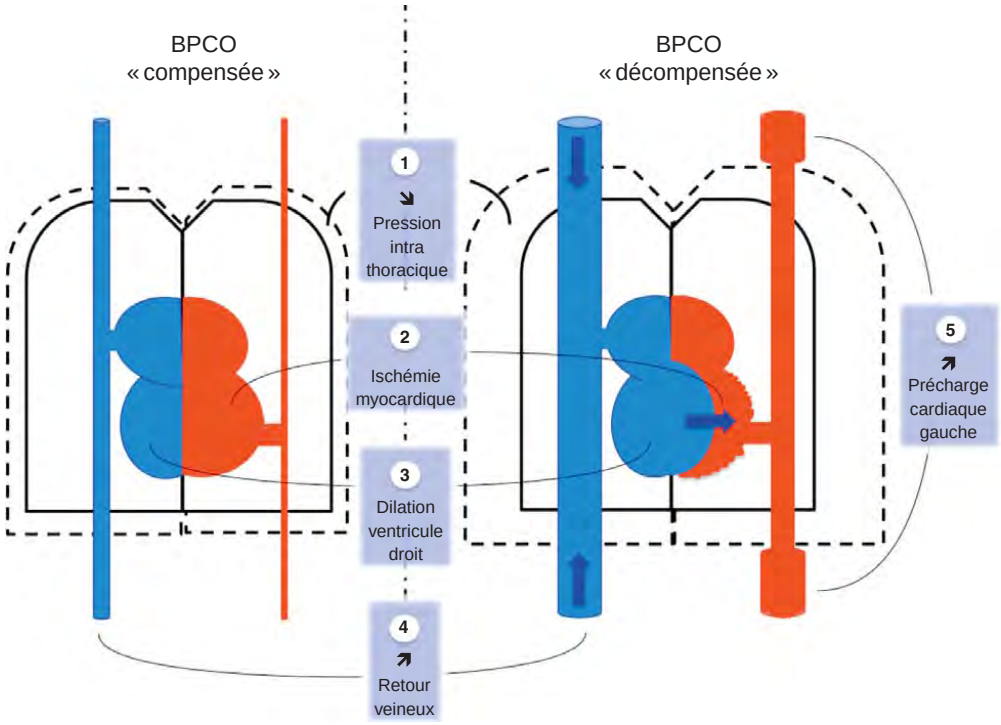


FIG. 191.2 Représentation schématique des mécanismes physiopathologiques intriqués dans l'interaction cœur-poumon et à l'origine d'une insuffisance cardiaque gauche lors d'une décompensation de BPCO.
La survenue d'une décompensation de BPCO associée à une détresse respiratoire aiguë peut induire une négativation de la pression intrathoracique du fait de l'intensité des efforts inspiratoires (1). La conséquence est une augmentation du retour veineux (4), lui-même pouvant induire une dilatation du ventricule droit (3) à l'origine d'une diminution du remplissage du ventricule gauche du fait de l'interdépendance ventriculaire. La forte négativation de la pression intrathoracique impose un effort supplémentaire au ventricule gauche pour que le sang quitte le thorax, et *in fine* une augmentation de la post-charge ventriculaire gauche. Enfin, en raison de l'hypoxémie et de l'augmentation du travail respiratoire et cardiaque, une ischémie myocardique peut aggraver chacun des mécanismes cités.

Conséquences d'une poussée d'insuffisance cardiaque gauche sur l'obstruction bronchique

Plusieurs mécanismes induits par une poussée d'insuffisance ventriculaire gauche (IVG) peuvent contribuer à la réduction du calibre des voies aériennes dans le cadre de l'IVG et ainsi expliquer certains tableaux respiratoires sifflants plus connus sous le nom d'asthme cardiaque [29, 30]. L'œdème pulmonaire, par l'accumulation du liquide d'œdème alvéolaire, peut obstruer plus ou moins complètement les petites voies aériennes. La formation d'un œdème bronchique participe à un épaississement de la paroi bronchique et rétrécit ainsi son calibre. Enfin, l'IVG peut également présenter une forme d'hyperréactivité bronchique [31].

Conséquences d'une décompensation de BPCO sur une cardiopathie gauche

La survenue d'une IRA au cours d'une exacerbation de BPCO peut exercer un retentissement notable sur le fonctionnement du ventricule gauche. Les mécanismes impliqués sont souvent intriqués et sont les conséquences des anomalies de la mécanique respiratoire survenant au cours de l'IRA des IRCO : distension dynamique, négativation de la pression intrathoracique, hypoxémie et hypercapnie.

La distension dynamique se traduit par une augmentation de la post-charge ventriculaire droite du fait notamment de l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire. La négativation de la pression intrathoracique génère une augmentation du retour veineux du fait d'une augmentation du gradient de pression existant entre la pression veineuse centrale extrathoracique et la pression régnant dans l'oreillette droite. Ces deux phénomènes (augmentation de la post-charge ventriculaire droite et augmentation du retour veineux) peuvent gêner le remplissage du ventricule gauche du fait de l'interdépendance entre les deux ventricules.

Deux autres mécanismes notables sont impliqués dans la dysfonction ventriculaire gauche lors de l'IRA des IRCO. Le premier est l'ischémie myocardique induite par une augmentation du travail respiratoire

au cours des efforts inspiratoires et expiratoires. L'ischémie myocardique peut aussi être causée par l'hypoxémie présente au cours de ces tableaux. Enfin, l'un des plus importants mécanismes à l'origine d'une dysfonction ventriculaire gauche est lié à l'augmentation de la post-charge du ventricule gauche induite par la négativation importante de la pression intrathoracique inspiratoire. Le ventricule gauche éjectant le sang à l'extérieur de la cage thoracique, la négativation de la pression intrathoracique lui impose un effort supplémentaire pour que le sang quitte le thorax. En d'autres termes, la réduction de la pression intrathoracique équivaut à élever la pression artérielle d'une proportion similaire, et les deux conditions sont ressenties comme une augmentation de post-charge ventriculaire gauche. Enfin, le stress généré par la sensation d'étouffement est à l'origine d'une sécrétion marquée d'hormones catécholaminergiques, elles-mêmes à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle systolique systémique.

Interactions cœur-poumons lors de la ventilation mécanique

Sous ventilation mécanique (VM) (du fait du régime de pression positive), les interactions cœur-poumons sont plus marquées et peuvent être délétères. Plus précisément, elles peuvent être responsables d'un collapsus de reventilation lors de l'instauration de la VM, secondaire à la diminution du retour veineux systémique (liée à une vasodilatation induite par les agents sédatifs) et à l'augmentation de la post-charge ventriculaire droite (liée à l'augmentation brutale du volume pulmonaire). La prise en charge consiste en une optimisation des paramètres ventilatoires (diminuer le volume courant et prolonger le temps expiratoire), de la volémie (expansion volémique) et parfois le recours à un traitement vasopresseur en l'absence de normalisation rapide de la pression artérielle.

Enfin, ces interactions seront à prendre en compte lors du sevrage de la VM. Elles peuvent être responsables d'une dysfonction ventriculaire gauche lors des épreuves de sevrage par majoration des effets délétères qui surviennent en ventilation spontanée, entraînant une augmentation de la post-charge ventriculaire gauche. Afin d'optimiser le sevrage, il faut savoir dépister et surveiller ces phénomènes (échocardiographie, cathétérisme cardiaque, marqueurs biologiques – protidémie, hémoglobine, etc.) [32, 33]. Le traitement repose dans ce cas sur une optimisation de la volémie (diurétiques), l'utilisation d'agents vasodilatateurs veineux (dérivés nitrés), voire artériels (inhibiteurs de l'enzyme de conversion) permettant de diminuer la post-charge ventriculaire gauche.

Diagnostic et évaluation de la gravité

Diagnostic d'insuffisance respiratoire aiguë dans le contexte d'insuffisance respiratoire chronique obstructive

Le diagnostic d'IRA sur IRCO doit être évoqué systémiquement en présence d'une dyspnée chez un patient fumeur. En l'absence de BPCO clairement documentée, certains signes indirects peuvent aider au diagnostic. Cliniquement, plusieurs signes suggèrent l'existence d'une BPCO et d'une distension associée, notamment l'observation d'un thorax augmenté de volume, la descente inspiratoire de la trachée et la dépression inspiratoire des fosses sus-claviculaire et sus-sternale [34, 35]. À l'imagerie thoracique, la distension peut théoriquement entraîner une augmentation du volume de la cage thoracique osseuse, un abaissement du diaphragme ou une combinaison des deux. Les signes radiologiques de distension thoracique habituellement décrits sont les suivants [36, 37] : horizontalisation des côtes, présence d'air sous le contour cardiaque sur la radiographie de face, devant ce même contour sur la radiographie de profil, abaissement du diaphragme, modification de son contour, angle costophrénique ou sternophrénique > 90° dans des cas extrêmes. La gazométrie artérielle, enfin, peut suggérer l'existence d'une insuffisance respiratoire chronique associée (élévation des bicarbonates).

Critères de sévérité

Certaines caractéristiques à l'état de base sont corrélées à la mortalité hospitalière et doivent faire partie intégrante de l'évaluation initiale : âge élevé, sexe masculin, tabagisme actif, nombre de comorbidités, dénutrition, altération fonctionnelle (qualité de vie, dyspnée de repos, hospitalisations répétées, emphysème, hypercapnie chronique, oxygénothérapie de longue durée). En pratique, deux paramètres peuvent permettre d'évaluer la sévérité à l'état de base de la maladie respiratoire chronique : le stade GOLD (selon la valeur du Volume expiratoire maximum seconde (VEMS) et le profil exacerbateur fréquent ou non) ou encore le score BODE (associant l'évaluation de différents indices : B comme BMI ou indice de masse corporelle, O comme obstruction ou valeur du VEMS, D comme dyspnée, E comme exercice correspondant

au test de marche) plus performant pour prédire la mortalité des patients atteints de BPCO que chacun des indices pris isolément. Néanmoins, ces éléments ne sont pas toujours disponibles lors d'un épisode aigu.

Lors de l'évaluation d'une IRA, le diagnostic de la sévérité doit être prioritairement fondé sur l'analyse des signes cliniques. L'intensité de la dyspnée, la mise en jeu des muscles respiratoires accessoires, l'existence d'une polypnée, d'une cyanose et la présence d'une encéphalopathie témoignent logiquement de la gravité et de l'indication d'une prise en charge en secteur spécialisé. Dans une étude portant sur le pronostic de 794 patients admis aux urgences pour une décompensation de BPCO, les signes cliniques associés avec une évolution défavorable étaient la cyanose, le coma, la présence d'œdèmes des membres inférieurs, l'astérixis et le recrutement des muscles respiratoires accessoires [38]. L'évaluation de la gravité de l'épisode doit être aidée par l'obtention d'une gazométrie artérielle. Les critères de gravité justifiant d'une hospitalisation sont : une hypoxémie inférieure à 50 mmHg, une acidose respiratoire sévère avec un pH ≤ 7,35 et/ou une hypercapnie avec une $PaCO_2$ ≥ 45 mmHg). Dans les cas extrêmes, l'épisode peut être associé à des troubles de la vigilance, un état de choc ou un arrêt cardiaque.

Causes et facteurs de risque

Les infections respiratoires (virales ou bactériennes) sont responsables de la majorité des exacerbations [39], jusqu'à 70 % selon certains auteurs [40]. L'imputabilité directe des infections virales, notamment par rhinovirus, est vraisemblablement associée à une susceptibilité accrue aux infections bactériennes [41, 42], expliquant la mise en évidence simultanée de virus et de bactéries dans les prélèvements microbiologiques [43]. La pollution atmosphérique est également décrite comme un facteur favorisant [2, 44]. Par ailleurs, la mauvaise observance ou la rupture thérapeutique, l'exposition tabagique [45] ou la prise de certains médicaments (psychotropes) peuvent être à l'origine d'une décompensation. L'embolie pulmonaire est aussi classiquement une étiologie de décompensation de BPCO retrouvée dans près d'un cas sur cinq parmi les patients chez lesquels une cause infectieuse a été éliminée [46, 47]. Du fait d'une association fréquente avec un emphysème, la recherche d'un pneumothorax est indispensable dans le contexte. Enfin, comme mentionné dans le paragraphe « Physiopathologie », du fait de l'interaction cœur-poumons, un nombre important de patients BPCO peuvent présenter une décompensation liée à une participation cardiaque [48]. Dans une étude portant spécifiquement sur des patients de réanimation, Abroug *et al.* retrouvaient une association certaine chez 31 % des patients et vraisemblable chez 13 % d'entre eux [49]. À l'origine ou en association, un syndrome coronarien aigu peut être impliqué dans la survenue d'une décompensation de BPCO.

Néanmoins, il doit être rappelé que chez 30 % des patients, aucune cause ne peut être identifiée [2]. L'aggravation des symptômes respiratoires des patients atteints de BPCO est le plus souvent en lien avec une exacerbation, qu'il y ait un facteur déclenchant retrouvé ou non.

Investigations paracliniques

Investigations courantes

Du fait d'un certain nombre de facteurs déclenchants fréquemment retrouvés, la prise en charge d'une IRA sur IRCO nécessitant une hospitalisation doit comprendre un bilan étiologique minimal. L'existence d'une acidose respiratoire, indication à la mise sous ventilation mécanique, est recherchée par la réalisation d'une gazométrie artérielle. Afin de compléter l'enquête étiologique, un électrocardiogramme recherche des signes de souffrance coronaire ou des troubles du rythme. La radiographie de thorax (Fig. 191.3) recherche un facteur déclenchant (pneumonie, pneumothorax, pleurésie). D'un point de vue microbiologique, l'examen cytobactériologique des crachats (ECBC) n'est justifié qu'en cas de facteur de risque pour un germe résistant aux antibiotiques de première ligne (échec d'une première ligne d'antibiothérapie, antibiothérapie récente ou fréquente, BPCO sévère – stade III ou IV de GOLD) [50].

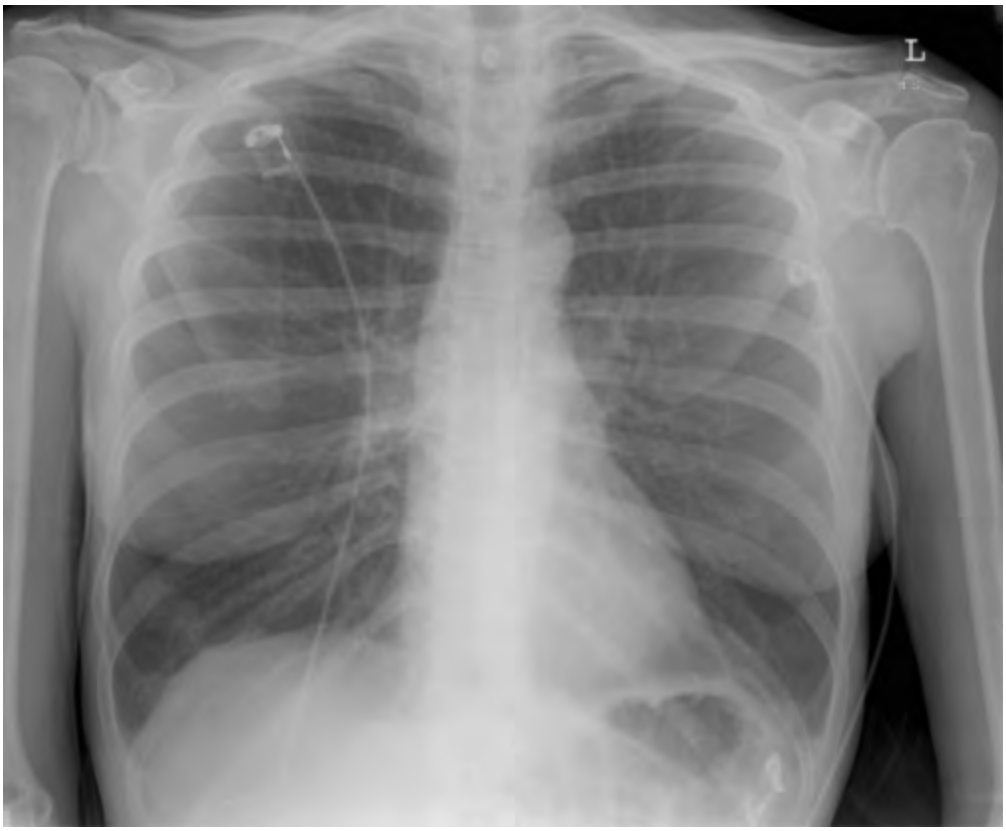


FIG. 191.3 Radiographie de thorax d'une patiente BPCO.
Plusieurs signes indirects permettent de suspecter le diagnostic de BPCO associée dans le cas présent à un emphysème : augmentation du nombre d'espaces intercostaux (distension), hyperclarté (emphysème), aplatissement des coupoles (distension), horizontalisation des côtes (distension), cœur en goutte.

Place des biomarqueurs

Du fait d'une inflammation chronique, les patients porteurs d'une BPCO présentent une élévation des marqueurs inflammatoires à l'état stable [51]. Au cours des épisodes de décompensation d'origine infectieuse, ces biomarqueurs tendent à augmenter [52]. De nombreux travaux ont étudié ces biomarqueurs comme aide diagnostique [53], pronostique [54–57] ou encore pour guider la prise en charge notamment antibiotique [58].

Dans une étude concernant des exacerbations de BPCO, la *C-reactive protein* (CRP), comparée à 36 autres biomarqueurs de l'inflammation (pas la procalcitonine [PCT]) n'était pas suffisamment pertinente à elle seule pour prédire le diagnostic d'exacerbation (aire sous la courbe ROC à 0,73) et ne permettait pas non plus de prédire la sévérité de l'exacerbation [59]. Dans une étude rétrospective portant sur plus de 200 patients, la CRP ne permettait pas de déterminer l'origine bactérienne d'une décompensation de BPCO [60]. En revanche, une autre étude prospective a identifié la CRP (et d'autres variables, notamment la poursuite du tabagisme actif) comme facteur pronostic de mauvaise évolution [61].

La PCT semble être un meilleur marqueur d'infection que la CRP. La PCT a été utilisée dans différents travaux pour guider la mise en route et/ou la durée de l'antibiothérapie [58]. Les stratégies d'épargne antibiotique construites sur des algorithmes utilisant la PCT au cours de la prise en charge de pneumonies communautaires ont montré une diminution significative de la durée des traitements antibiotiques sans conséquence délétère [62, 63]. S'agissant spécifiquement des patients hospitalisés pour décompensation de BPCO, plusieurs travaux montrent une réduction significative de la consommation d'antibiotiques [58, 64]. Toutefois, à ce jour, il n'existe aucune recommandation en faveur du dosage de la PCT en routine, du fait de l'absence de reproduction des résultats à grande échelle [65]. S'agissant du dosage du *B-type natriuretic peptide* (BNP) et de son précurseur (proBNP), plusieurs travaux ont étudié leur intérêt pour retenir ou exclure une origine cardiaque lors d'une décompensation de BPCO. Le BNP est sécrété par les cardiomyocytes ventriculaires en réponse à un étirement de la paroi ventriculaire ou à une élévation

des pressions intracardiaques. Le BNP est capable de retenir ou d'exclure le diagnostic d'OAP avec une excellente performance [66], mais son utilisation est limitée en cas de diminution de la clairance glomérulaire inférieure [67], lors des OAP d'apparition rapide (*OAP flash*) [68], et par l'existence d'une zone grise d'interprétation [69]. Enfin, une étude de cohorte semble suggérer que l'élévation du BNP est associée à une fréquence plus élevée d'admissions en réanimation, mais n'a pas de valeur pronostique sur la mortalité [57]. Le NT-proBNP, quant à lui, semble corrélé à la survie, mais n'est pas suffisant pour prédire la mortalité ou la nécessité d'une hospitalisation [70].

Mesures thérapeutiques

Orientation de l'hospitalisation

La stratégie d'orientation des patients présentant une exacerbation aigue de BPCO (EABPCO) est guidée par le degré de sévérité du tableau et, dans une moindre mesure, par les éléments étiologiques. Dans ce chapitre, ne sont traitées que les situations graves, c'est-à-dire en cas d'EABPCO associée à une IRA. Ces situations imposent l'intervention d'un réanimateur pour porter l'indication à l'assistance ventilatoire. L'orientation de ces patients est contrainte par l'offre locale. Cette orientation peut être rendue difficile par l'évolution rapide de ces patients présentant fréquemment des tableaux sévères associant IRA et troubles de la conscience (conséquence d'une hypercapnie mal tolérée), et qui, sous VNI, vont connaître une amélioration. La décision doit être pragmatique et idéalement reposer sur la mise en place de procédures adaptées aux contraintes locales. En cas d'IRA, l'hospitalisation est indispensable, les patients les plus graves devant être admis d'emblée en réanimation, les patients les moins graves pouvant parfois être gérés, au moins initialement, aux urgences ou en salle de médecine si l'expérience clinique y est disponible. Souvent, en effet, l'IRA sur EABPCO a une dynamique suffisamment lente pour que l'on puisse tolérer un certain délai entre la décision d'une admission en réanimation et la réalisation effective du transfert. Parfois, l'observation de la réponse au traitement initial, aux urgences ou en médecine, apporte très simplement la réponse à la question de l'admission ou non en réanimation [71]. Certains travaux ont tenté avec plus ou moins de succès de prédire le devenir des patients se présentant pour EABPCO [38, 72]. À ce jour, aucun score ni critère objectif n'est disponible pour un « tri » rationnel des patients et, dans un certain nombre de cas, des admissions « préventives » en réanimation peuvent être justifiées.

Principes de la prise en charge

Depuis le milieu des années 1990, la prise en charge des EABPCO a été transformée par l'avènement de la VNI. Cette assistance ventilatoire dite *non invasive* a profondément modifié le pronostic, au moins à court terme, de ces patients [12, 73, 74]. De fait, en cas d'IRA sur IRCO, le recours à la VNI est un standard de soins. Elle est recommandée par la conférence de consensus française sur la VNI [75]. Il est à noter que l'efficacité de la VNI sur le pronostic des patients présentant une IRA sur IRCO n'est pas impactée en cas d'échec et de recours à l'intubation orotrachéale [76, 77]. En d'autres termes, un échec de la VNI, suivi d'une intubation orotrachéale, n'est pas délétère dans ce cadre spécifique de patients insuffisants respiratoires chroniques présentant une IRA. Outre l'assistance ventilatoire qui est encadrée par des indications et des contre-indications précises (*cf. infra*), les modalités thérapeutiques répondent point par point aux conséquences physiopathologiques et à la mise en évidence d'une étiologie.

Assistance ventilatoire

Les objectifs de la mise sous assistance ventilatoire mécanique au cours des décompensations de BPCO sont la correction d'une hypoxémie, d'une acidose ou d'une hypercapnie menaçant le pronostic vital, et la diminution du travail respiratoire et de la consommation d'oxygène tout en évitant d'aggraver la distension thoracique.

Ventilation non invasive (VNI)

La VNI est un mode d'assistance ventilatoire utilisant une interface à type de masque pour relier le patient au ventilateur ; son usage s'est largement diffusé lors de ces 20 dernières années pour la prise en charge des patients BPCO en insuffisance respiratoire aiguë [17, 73, 74, 78] (encadré 191.1). La VNI est la technique d'assistance ventilatoire de première intention chez les patients présentant une EABPCO. L'utilisation de la VNI dans cette indication est associée dans les méta-analyses les plus récentes à une réduction de la mortalité, du recours à l'intubation orotrachéale, à la durée de séjour en réanimation et aux complications associées [7, 79, 80]. Physiologiquement, la VNI, par l'application d'une pression intrathoracique positive,

induit une réduction du travail respiratoire et rétablit une ventilation permettant le renouvellement des gaz alvéolaires [81].

Encadré 191.1

Indications et contre-indications à la ventilation non invasive (VNI)

Indications

- Signes de détresse respiratoire aiguë.
- Acidose respiratoire (pH < 7,35 ; $PaCO_2$ > 45 mmHg).

Contre-indications

- Environnement inadapté, expertise insuffisante de l'équipe.
- Patient non coopérant, agité, opposant à la technique.
- Indication à une intubation immédiate (sauf VNI en pré-oxygénation).
- Coma (sauf coma hypercapnique lié à l'IRA hypercapnique).
- État de choc, troubles graves du rythme ventriculaire.
- Sepsis sévère.
- Immédiatement après un arrêt cardiorespiratoire.
- Pneumothorax non drainé.
- Obstruction des voies aériennes supérieures (sauf apnées du sommeil obstructives).
- Vomissements incoercibles.
- Hémorragie digestive haute.
- Traumatisme craniofacial.
- Tétraplégie traumatique aiguë à la phase initiale.

La technique est réalisée par l'intermédiaire d'une interface entre le patient et le ventilateur : masque nasal, masque nasobuccal, masque facial, masque intégral. Il n'y a pas d'efficacité démontrée d'une interface sur une autre. Il faut donc proposer et essayer celle qui offre le meilleur compromis entre efficacité et tolérance, puisque la bonne tolérance des patients est un des critères déterminant son succès. Il existe différents modes ventilatoires, mais le mode en deux niveaux de pressions inspiratoire et expiratoire (BiPAP) semble la meilleure adéquation. Il faut choisir un compromis de niveau d'aide inspiratoire permettant la diminution du travail respiratoire et le minimum de fuites (entre 10 et 20 cmH_2O généralement). Il n'existe pas de réglages prédéterminés *a priori*, ces derniers doivent être adaptés individuellement avec le meilleur compromis possible entre efficacité et tolérance. Il a bien été démontré que le succès de la VNI dépend de l'expérience des équipes médicales et paramédicales qui la pratiquent [82]. Les meilleurs critères prédictifs de succès sont la réponse clinique (baisse de la fréquence respiratoire) et gazométrique (baisse de la $PaCO_2$ et amélioration du pH) [83, 84]. Lorsque la VNI est débutée, une stratégie de surveillance et de contrôle doit être prévue afin de ne pas méconnaître un échec et de ne pas retarder le recours à la ventilation mécanique (VM) invasive (encadré 191.2). Pour cette raison, la structure de soins (service d'accueil des urgences, déchocage, unité de soins intensifs, réanimation, pneumologie) où est réalisée la VNI doit faire l'objet d'une discussion préétablie entre les différents partenaires locaux impliqués dans la prise en charge de ces patients (médecins urgentistes, réanimateurs, pneumologues). La pratique de la VNI nécessite un personnel expérimenté, de façon à ne pas laisser s'installer ou s'aggraver une situation instable. La réévaluation doit être précoce (1 à 2 h), à la fois clinique et gazométrique. Concernant la durée et le sevrage de la VNI, il n'existe pas de processus standardisé. Le sevrage s'effectuera de manière progressive en espaçant les séances. L'arrêt complet sera envisagé après stabilisation clinique et gazométrique. L'indication de la mise en place d'une ventilation chronique ne fait pas l'objet de recommandations. Certains auteurs ont identifié des critères qui n'ont pas à ce jour été confirmés [85].

Encadré 191.2

Facteurs prédictifs d'échec de ventilation non invasive (VNI)

Avant mise en route de la VNI

- Âge > 75 ans.
- Comorbidités sévères.
- Limitation importante de l'activité quotidienne.
- Score IGS II élevé.
- Défaillance extrarespiratoire.
- *Coma hypercapnique (discuté selon les études).*

Après la mise en route de la VNI (après 2 à 6 h de VNI)

- Intolérance à la VNI (fuites importantes autour du masque, agitation, claustrophobie).
- Absence d'amélioration clinique.
- Absence d'amélioration gazométrique (pH, $PaCO_2$).
- Complications liées à la VNI (distension gastrique, lésions cutanées, etc.).

Ventilation mécanique invasive

La VM invasive doit être instaurée en cas de menace vitale immédiate ou de contre-indication à la VNI [75]. Les troubles de conscience en contexte d'hypercapnie ne sont pas une contre-indication [76], mais justifient la mise en place d'une surveillance rapprochée permettant d'identifier les patients susceptibles de ne pas bénéficier de la technique.

Il existe quelques particularités liées aux patients BPCO : du fait de la tendance adaptative de ces patients grâce à l'auto-PEEP et des conséquences de la distension dynamique, il faudra avoir tendance à privilégier le temps expiratoire en diminuant la FR et en réduisant le rapport I/E. Il faut donc privilégier les expirations prolongées (rapport I/E entre 1/2 et 1/4 le plus souvent).

La question du sevrage de la VM invasive fait l'objet de plusieurs chapitres de cet ouvrage (80 à 83) du présent ouvrage. Chez le patient BPCO, ce sevrage peut être difficile et générer des complications inhérentes à la technique et au séjour prolongé en réanimation. Parmi les causes d'échec de sevrage, la dysfonction cardiaque liée au sevrage doit être soulignée [86]. Du fait de l'interaction cœur-poumon particulièrement exacerbée chez ces patients, le passage en ventilation spontanée génère de profondes modifications hémodynamiques susceptibles d'induire un œdème pulmonaire [87]. Cette situation fréquente doit être dépistée [32], car une prise en charge spécifique peut raccourcir la durée de ventilation mécanique [88].

En cas d'échec de sevrage, la VNI peut être utilisée dans une indication *facilitatrice*. Des données récentes issues d'études randomisées et corroborées par une méta-analyse parue en 2013 [89] soutiennent une telle attitude. La réalisation d'une trachéotomie en cas de sevrage difficile est devenue exceptionnelle et ne doit pas être encouragée.

Le recours à la VM chez les patients atteints de BPCO les plus sévères doit faire l'objet d'une discussion collégiale et tenir compte de différents paramètres (l'âge, le stade de sévérité à l'état de base), des comorbidités et de l'existence d'un facteur déclenchant réversible. Le recueil de directives anticipées doit être envisagé autant que possible afin de faciliter la prise de décision.

Oxygénothérapie

Le but de l'oxygénothérapie est de corriger une hypoxémie menaçante et de réduire l'intensité de la dyspnée [90]. Au cours des épisodes sévères d'IRA, l'oxygénothérapie permet le plus souvent de maintenir une oxygénation satisfaisante dans l'attente de l'instauration d'une assistance ventilatoire, invasive ou non. Toutefois, dans certains cas, l'administration d'oxygène peut induire une diminution de l'intensité de la dyspnée et une amélioration clinique.

L'hypoxémie résultant d'anomalies des rapports ventilation/perfusion, elle n'est en général pas difficile à corriger. L'objectif est de placer le patient dans une zone « à faible risque » de la courbe SaO_2/PaO_2 : une SaO_2 de 90 % est suffisante, et représente en général un bon compromis, la quantité d'oxygène nécessaire à ce résultat n'entraînant que rarement une hypercapnie gênante. Les bénéfices de l'oxygénothérapie doivent être contrôlés par des gazométries artérielles séquentielles. Même si la correction de l'hypoxémie prime sur une éventuelle aggravation de l'hypercapnie, l'oxygénothérapie doit être titrée et administrée avec précaution, car il existe un risque d'aggravation respiratoire et neurologique liée à une majoration de l'hypercapnie

(combinaison de l'effet Haldane et de l'augmentation du rapport volume de l'espace mort/V_T secondaire à la diminution du V_T lors des exacerbations) [91].

L'adaptation et le sevrage de l'oxygénothérapie se feront en fonction de l'évolution clinique et gazométrique. La poursuite de l'oxygénothérapie initiée à la phase aiguë d'une exacerbation doit être réévaluée à la sortie et peut être maintenue si besoin au maximum 3 mois avant une réévaluation et la mise en place éventuelle d'une oxygénothérapie de longue durée (OLD) en cas de persistance de l'hypoxémie.

Autres mesures du traitement médical

Bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action

Les deux classes pharmacologiques principalement utilisées sont les β2-mimétiques et les anticholinergiques. Une méta-analyse de 9 études comparant l'efficacité des anticholinergiques aux β2-mimétiques dans cette indication a montré que l'effet bronchodilatateur du bromure d'ipratropium n'était pas plus efficace que les β2-mimétiques de courte durée d'action [92]. De plus, l'association d'un β2-mimétique à l'ipratropium n'était pas plus efficace sur l'évolution du VEMS que chaque molécule utilisée seule [92]. L'intensité de l'exacerbation, associant dyspnée et diminution du débit inspiratoire, fait préférer l'emploi des nébulisations chez les patients les plus sévères [93].

Bronchodilatateurs de longue durée d'action et corticothérapie inhalée

Peu d'études cliniques ont évalué l'association de bronchodilatateurs inhalés de longue durée d'action et de corticoïdes inhalés au cours des exacerbations. Une étude a rapporté des résultats bénéfiques similaires lorsque l'administration de corticoïdes était réalisée par voie systémique ou par voie nébulisée [94]. En revanche, il était constaté le même risque d'effets secondaires, notamment d'hyperglycémie [94]. À ce jour, ces traitements ne sont donc pas recommandés à la phase aiguë [95].

Corticothérapie systémique

Les données épidémiologiques révèlent que les corticoïdes systémiques sont largement utilisés dans la prise en charge des EABPCO [96]. Néanmoins, leur utilisation est mal codifiée [97] et le bienfondé même de leur utilisation systématique reste débattu. Les arguments théoriques en faveur de leur utilisation font retenir le fait que l'inflammation, au cours des épisodes de décompensation de BPCO, diffère de celle présente à l'état stable et qu'il est parfois difficile de différencier chez un patient donné BPCO et asthme. En revanche, il peut être opposé les effets délétères de cures répétées, notamment infectieux et métaboliques (diabète, ostéoporose).

On dispose de nombreuses études ayant investigué l'impact d'une corticothérapie systémique. L'interprétation des résultats est rendue difficile par la multitude des modalités d'administration (intraveineuse, orale) [96], des molécules (prednisone, méthylprednisolone), des posologies (0,3 à 1,0 mg/kg/jour), des durées (5 à 14 jours) [98], des critères de jugement considérés (échec du traitement, durée d'hospitalisation, variation du VEMS) et des populations ciblées (patients ambulatoires, hospitalisation traditionnelle, réanimation) [99, 100]. La grande majorité des études ont été réalisées chez des patients n'ayant pas reçu de corticothérapie orale ou générale dans les jours précédents, ce qui est actuellement rare.

Chez les patients de réanimation placés sous ventilation mécanique, deux études randomisées contre placebo ont été publiées avec des résultats contradictoires [99, 100]. L'étude espagnole utilisait un schéma reposant sur l'administration de méthylprednisolone pendant 10 jours à doses progressivement décroissantes. Les résultats retrouvaient une diminution significative de la durée de ventilation (3 jours *vs* 4 jours, p = 0,04) [99]. L'étude tunisienne utilisait un schéma reposant sur l'administration de prednisone à la dose quotidienne de 1 mg/kg pendant 10 jours. Dans cette étude, aucune différence n'était retrouvée dans les deux groupes en termes de mortalité, critère de jugement principal [100]. Une des différences importantes entre les deux études est le recours à la VNI, davantage utilisée dans l'étude d'Abroug *et al.* (76 % *vs* 44 %) et de façon surprenante aucun échec de VNI dans l'étude de Alia *et al.* [99]. Les deux études n'ont pu atteindre l'effectif initialement prévu en raison de difficultés d'inclusion liées aux critères qui excluaient les patients préalablement traités par corticothérapie systémique.

En conclusion, pour les patients de réanimation, il n'existe pas d'argument pour une attitude systématique [101]. L'utilisation d'une corticothérapie systémique ne peut être envisagée au cas par cas, tenant compte de la balance bénéfices/risques.

Antibiothérapie

Une grande part des facteurs déclenchants des exacerbations de BPCO est représentée par les infections respiratoires, ce qui justifie pour certains auteurs la prescription d'une antibiothérapie. À cet égard, notons

que les recommandations nationales et internationales préconisent une antibiothérapie en cas de décompensation grave. Toutefois, cela ne signifie pas que l'administration systématique d'antibiotiques ait des bénéfices documentés. Elle n'est pas justifiée quand il existe un facteur déclenchant non infectieux, en l'absence de signes de sepsis et quelle que soit la gravité du tableau clinique (patient ventilé ou non). Une méta-analyse de Quon *et al.* montre que l'antibiothérapie, lorsqu'elle est indiquée, diminue les échecs de traitement de 46 % et la mortalité de 78 % [102]. Une autre méta-analyse plus récente montre des résultats similaires avec une diminution significative de la mortalité (RR 0,23 en faveur de l'antibiothérapie) et une diminution significative des échecs de traitement des exacerbations (RR 0,47) [103].

Le choix de la molécule doit être fondé sur la connaissance de colonisations, d'épisodes infectieux récents avec utilisation récente (< 3 mois) d'antibiotiques. L'absence de ces facteurs de risque doit faire préférer en première intention l'utilisation d'une ß-lactamine type amoxicilline-clavulanate (3 g/jour) ou une céphalosporine de 3e génération injectable (céfotaxime ou ceftriaxone). Les nouvelles fluoroquinolones (lévofloxacine, moxifloxacine), actives sur le pneumocoque, peuvent être une alternative, mais doivent être utilisées avec précaution compte tenu du risque d'émergence de germes multirésistants. En cas de pneumopathie infectieuse, il doit être rappelé que l'antibiotique doit suivre les stratégies anti-infectieuses de ce cadre nosologique bien individualisé [104].

Dans une perspective d'optimisation de la prescription des antibiothérapies, certains auteurs proposent une stratégie reposant sur des algorithmes construits sur des valeurs de PCT. Cette stratégie permet d'initier, de maintenir ou d'arrêter l'antibiothérapie [58, 63]. À l'heure actuelle, il n'existe aucune recommandation pour l'utilisation de ce biomarqueur en routine et le raisonnement clinique prévaut.

Autres traitements

Quel que soit le critère de jugement clinique considéré, aucun traitement adjuvant n'a fait la preuve d'une efficacité significative. En cas d'encombrement, la kinésithérapie est recommandée au cours des exacerbations de BPCO sans précision de durée ni de fréquence et bien qu'il n'existe aucune preuve formelle d'un quelconque bénéfice dans la littérature [105].

La prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse est recommandée en contexte aigu médical chez les patients hospitalisés pour une décompensation de BPCO [106, 107].

La poursuite des traitements habituels doit également être envisagée, à l'exception évidente des situations les plus sévères. La prise de bêtabloquants ne doit pas forcément être écartée [108, 109].

Conclusion

Les épisodes de décompensation de BPCO sont des situations fréquentes pour le réanimateur. La présence de critères de sévérité clinique et gazométrique oriente la prise en charge vers les structures les plus adaptées. La recherche d'un facteur déclenchant est indispensable. Outre le traitement étiologique de la décompensation, la prise en charge symptomatique associe : repos, oxygénothérapie et aérosols de bronchodilatateurs. Les corticoïdes par voie systémique sont parfois indiqués en cure courte, mais leur utilisation systématique n'est pas recommandée. Lorsqu'une antibiothérapie est décidée, l'utilisation de biomarqueurs comme la PCT permettrait de diminuer les prescriptions inutiles et la durée de traitement. Des études supplémentaires spécifiquement chez les patients atteints de BPCO sont toutefois nécessaires. Enfin, dans les cas les plus sévères nécessitant une assistance ventilatoire, la VNI reste le traitement de première intention. Elle nécessite de respecter les contre-indications et de réévaluer précocement le succès ou l'échec de cette technique afin de ne pas retarder le recours à la ventilation mécanique invasive.

Au décours, le patient devra bénéficier d'une prise en charge spécialisée pneumologique afin de réévaluer le traitement de fond, s'assurer du sevrage tabagique et envisager la mise en route d'un programme de réhabilitation respiratoire pour éviter les récidives.

Références

[1] Decramer M., Janssens W., Miravitlles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2012;379:1341–1351.

[2] MacIntyre N., Huang Y.C. Acute exacerbations and respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:530–535.

[3] McCrory D.C., Brown C., Gray R.N., et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Evid Rep Technol Assess.* 2000;19:1–4.

[4] Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Patel I.S., et al. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol.* 2003;22:931–936.

[5] Cavaillès A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A., et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 2013;22:454–475.
[6] Keenan S.P., Sinuff T., Cook D.J., et al. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med.* 2003;138:861–870.
[7] Keenan S.P., Kernerman P.D., Cook D.J., et al. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 1997;25:1685–1692.
[8] Lindenauer P.K., Stefan M.S., Shieh M.S., et al. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1982–1993.
[9] Vincent J.L., Akça S., de Mendonça A., et al. The epidemiology of acute respiratory failure in critically ill patients. *Chest.* 2002;121:1602–1609.
[10] Levitt J.E., Bedi H., Calfee C.S., et al. Identification of early acute lung injury at initial evaluation in an acute care setting prior to the onset of respiratory failure. *Chest.* 2009;135:936–943.
[11] Schnell D., Timsit J.F., Darmon M., et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure: trends in use and outcomes. *Intensive Care Med.* 2014;40:582–591.
[12] Demoule A., Girou E., Richard J.C., et al. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2006;32:1747–1755.
[13] Funk G.C., Bauer P., Burghuber O.C., et al. Prevalence and prognosis of COPD in critically ill patients between 1998 and 2008. *Eur Respir J.* 2013;41:792–799.
[14] Soler-Cataluña J.J., Martínez-García M.A., Román Sánchez P., et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60:925–931.
[15] Bustamante-Fermosel A., de Miguel-Yanes J.M., Duffort-Falcó M., et al. Mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: the burden of clinical features. *Am J Emerg Med.* 2007;25:515–522.
[16] Lindenauer P.K., Stefan M.S., Shieh M.S., et al. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1982–1993.
[17] Dres M., Tran T.C., Aegerter P., et al. Influence of ICU case-volume on the management and hospital outcomes of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med.* 2013;41:1884–1892.
[18] Schnell D., Timsit J.F., Darmon M., et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure: trends in use and outcomes. *Intensive Care Med.* 2014;40:582–591.
[19] Connors A.F., Dawson N.V., Thomas C., et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:959–967.
[20] Müllerova H., Maselli D.J., Locantore N., et al. Hospitalized Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Risk Factors and Outcomes in the ECLIPSE Cohort. *Chest.* 2014 Epub ahead of print.
[21] Patil S.P., Krishnan J.A., Lechtzin N., et al. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2003;163:1180–1186.
[22] Ucgun I., Metintas M., Moral H., et al. Predictors of hospital outcome and intubation in COPD patients admitted to the respiratory ICU for acute hypercapnic respiratory failure. *Respir Med.* 2006;100:66–74.
[23] Piquet J., Chavaillon J.M., David P., et al. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J.* 2013;42:946–955.
[24] Roberts C.M., Lowe D., Bucknall C.E., et al. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57:137–141.
[25] Rivera-Fernández R., Navarrete-Navarro P., Fernández-Mondejar E., et al. Six-year mortality and quality of life in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med.* 2006;34:2317–2324.
[26] Donaldson G.C., Wilkinson T.M.A., Hurst J.R., et al. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1er mars 2005;171(5):446–452.
[27] Pepe P.E., Marini J.J. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis.* juill 1982;126(1):166–170.
[28] Marini J.J. Dynamic hyperinflation and auto-positive end-expiratory pressure: lessons learned over 30 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 1er oct 2011;184(7):756–762.

[29] Teboul J.L., Lemaire F. *Left ventricular function during acute respiratory failure of COPD. Acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease.* In: Derenne J.P., Similowsky T., Whitelaw W., eds. New York: M. Dekker; 1996:429–451.
[30] Snashall P.D., Chung K.F. Airway obstruction and bronchial hyperresponsiveness in left ventricular failure and mitral stenosis. *Am Rev Respir Dis.* oct 1991;144(4):945–956.
[31] Cabanes L.R., Weber S.N., Matran R., et al. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with impaired left ventricular function. *N Engl J Med.* 18 mai 1989;320(20):1317–1322.
[32] Dres M., Teboul J.L., Monnet X. Weaning the cardiac patient from mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* oct 2014;20(5):493–498.
[33] Dres M., Teboul J.L., Anguel N., et al. Extravascular Lung Water, B-Type Natriuretic Peptide, and Blood Volume Contraction Enable Diagnosis of Weaning-Induced Pulmonary Edema. *Crit Care Med.* 2014;42(8):1882–1889.
[34] Campbell E.J. Physical signs of diffuse airways obstruction and lung distension. *Thorax.* janv 1969;24(1):1–3.
[35] Sharp J.T., Goldberg N.B., Druz W.S., et al. Thoracoabdominal motion in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* janv 1977;115(1):47–56.
[36] Thurlbeck W.M., Simon G. Radiographic appearance of the chest in emphysema. *AJR Am J Roentgenol.* mars 1978;130(3):429–440.
[37] Cassart M., Gevenois P.A., Estenne M. Rib cage dimensions in hyperinflated patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* sept 1996;154(3 Pt 1):800–805.
[38] Roche N., Zureik M., Soussan D., et al. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol.* oct 2008;32(4):953–961.
[39] Mackay A.J., Hurst J.R. COPD exacerbations: causes, prevention, and treatment. *Med Clin North Am.* juill 2012;96(4):789–809.
[40] Miravitlles M., Anzueto A. Antibiotics for acute and chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1er nov 2013;188(9):1052–1057.
[41] Mallia P., Footitt J., Sotero R., et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1er déc 2012;186(11):1117–1124.
[42] Molyneaux P.L., Mallia P., Cox M.J., et al. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 nov 2013;188(10):1224–1231.
[43] Papi A., Bellettato C.M., Braccioni F., et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mai 2006;173(10):1114–1121.
[44] Ling S.H., van Eeden S.F. Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:233–243.
[45] Prescott E., Bjerg A.M., Andersen P.K., et al. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J.* avr 1997;10(4):822–827.
[46] Tillie-Leblond I., Marquette C.H., Perez T., et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med.* 21 mars 2006;144(6):390–396.
[47] Shapira-Rootman M., Beckerman M., Soimu U., et al. The prevalence of pulmonary embolism among patients suffering from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Radiol.* 2015;22(3):257–260.
[48] Rutten F.H., Cramer M.J.M., Lammers J.W.J., et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur J Heart Fail.* nov 2006;8(7):706–711.
[49] Abroug F., Ouanes-Besbes L., Nciri N., et al. Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic performance of cardiac biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1er nov 2006;174(9):990–996.
[50] *Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD [Internet].* 2005. Disponible sur http://www.goldcopd.org.
[51] Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59(7):574–580.

[52] Pinto-Plata V.M., Livnat G., Girish M., et al. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest.* janv 2007;131(1):37–43.
[53] Bafadhel M., Clark T.W., Reid C., et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest.* juin 2011;139(6):1410–1418.
[54] Stolz D., Christ-Crain M., Morgenthaler N.G., et al. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest.* août 2008;134(2):263–272.
[55] Stolz D., Christ-Crain M., Morgenthaler N.G., et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest.* avr 2007;131(4):1058–1067.
[56] Christ-Crain M., Morgenthaler N.G., Stolz D., et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10(3):R96.
[57] Stolz D., Breidthardt T., Christ-Crain M., et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest.* mai 2008;133(5):1088–1094.
[58] Stolz D., Christ-Crain M., Bingisser R., et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest.* janv 2007;131(1):9–19.
[59] Hurst J.R., Donaldson G.C., Perera W.R., et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 oct 2006;174(8):867–874.
[60] Clark T.W., Medina M.J., Batham S., et al. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J.* janv 2015;45(1):76–86.
[61] Ruiz-González A., Lacasta D., Ibarz M., et al. C-reactive protein and other predictors of poor outcome in patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirol Carlton Vic.* nov 2008;13(7):1028–1033.
[62] Bouadma L., Luyt C.E., Tubach F., et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 6 févr 2010;375(9713):463–474.
[63] Christ-Crain M., Jaccard-Stolz D., Bingisser R., et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet.* 21 févr 2004;363(9409):600–607.
[64] Tokman S., Schuetz P., Bent S. Procalcitonin-guided antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Expert Rev Anti Infect Ther.* juin 2011;9(6):727–735.
[65] Martinez F.J., Curtis J.L. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in COPD exacerbations: closer but not quite there. *Chest.* janv 2007;131(1):1–2.
[66] Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M., et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 18 juill 2002;347(3):161–167.
[67] McCullough P.A., Duc P., Omland T., et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* mars 2003;41(3):571–579.
[68] Logeart D., Saudubray C., Beyne P., et al. Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol.* 20 nov 2002;40(10):1794–1800.
[69] Silver M.A., Maisel A., Yancy C.W., et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail Greenwich Conn.* oct 2004;10(5 Suppl 3):1–30.
[70] Gale C.P., White J.E.S., Hunter A., et al. Predicting mortality and hospital admission in patients with COPD: significance of NT pro-BNP, clinical and echocardiographic assessment. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md.* sept 2011;12(9):613–618.
[71] Olivieri C., Carenzo L., Vignazia G.L., et al. Does noninvasive ventilation delivery in the ward provide early effective ventilation? *Respir Care.* janv 2015;60(1):6–11.
[72] Steer J., Gibson J., Bourke S.C. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* nov 2012;67(11):970–976.
[73] Chandra D., Stamm J.A., Taylor B., et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2012;185(2):152–159.
[74] Stefan M.S., Shieh M.S., Pekow P.S., et al. Trends in mechanical ventilation among patients hospitalized with acute exacerbation of COPD in the United States, 2001 to 2011. *Chest.* 2015;147(4):959–968.

[75] Robert R., Bengler C., Beuret P., et al. *Ventilation non invasive au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë (nouveau-né exclu).* In: Conférence de consensus commune SFAR SPLR SRLF; 2006.
[76] Squadrone E., Frigerio P., Fogliati C., et al. Noninvasive vs invasive ventilation in COPD patients with severe acute respiratory failure deemed to require ventilatory assistance. *Intensive Care Med.* juill 2004;30(7):1303–1310.
[77] Demoule A., Girou E., Richard J.C., et al. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2006;32(11):1756–1765.
[78] Lindenauer P.K., Stefan M.S., Shieh M.S., et al. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med.* déc 2014;174(12):1982–1993.
[79] Cabrini L., Landoni G., Oriani A., et al. Noninvasive ventilation and survival in acute care settings: a comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2015;43(4):880–888.
[80] Plant P.K., Owen J.L., Elliott M.W. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 3 juin 2000;355(9219):1931–1935.
[81] Brochard L., Mancebo J., Wysocki M., et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 28 sept 1995;333(13):817–822.
[82] Contou D., Fragnoli C., Córdoba-Izquierdo A., et al. Noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure: intubation rate in an experienced unit. *Respir Care.* déc 2013;58(12):2045–2052.
[83] Phua J., Kong K., Lee K.H., et al. Noninvasive ventilation in hypercapnic acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease *vs* other conditions: effectiveness and predictors of failure. *Intensive Care Med.* avr 2005;31(4):533–539.
[84] Pacilli A.M.G., Valentini I., Carbonara P., et al. Determinants of noninvasive ventilation outcomes during an episode of acute hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: the effects of comorbidities and causes of respiratory failure. *BioMed Res Int.* 2014;2014:976783.
[85] Funk G.C., Breyer M.K., Burghuber O.C., et al. Long-term non-invasive ventilation in COPD after acute-on-chronic respiratory failure. *Respir Med.* mars 2011;105(3):427–434.
[86] Teboul J.L. Weaning-induced cardiac dysfunction: where are we today? *Intensive Care Med.* 2014;40(8):1069–1079.
[87] Lemaire F., Teboul J.L., Cinotti L., et al. Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology.* août 1988;69(2):171–179.
[88] Mekontso Dessap A., Roche-Campo F., Kouatchet A., et al. Natriuretic peptide-driven fluid management during ventilator weaning: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 déc 2012;186(12):1256–1263.
[89] Burns K.E.A., Meade M.O., Premji A., et al. Noninvasive positive-pressure ventilation as a weaning strategy for intubated adults with respiratory failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12: CD004127.
[90] Swinburn C.R., Mould H., Stone T.N., et al. Symptomatic benefit of supplemental oxygen in hypoxemic patients with chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis.* mai 1991;143(5 Pt 1):913–915.
[91] Aubier M., Murciano D., Milic-Emili J., et al. Effects of the administration of O_2 on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis.* nov 1980;122(5):747–754.
[92] McCrory D.C., Brown C.D. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;4: CD003900.
[93] Turner M.O., Patel A., Ginsburg S., et al. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. *A meta-analysis Arch Intern Med.* 11 août 1997;157(15):1736–1744.
[94] Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J., et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1er mars 2002;165(5):698–703.
[95] Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G., et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2013;187(4):347–365.
[96] Lindenauer P.K., Pekow P.S., Lahti M.C., et al. Association of corticosteroid dose and route of administration with risk of treatment failure in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA.* 16 juin 2010;303(23):2359–2367.

[97] Kiser T.H., Vandivier R.W. Severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: does the dosage of corticosteroids and type of antibiotic matter? *Curr Opin Pulm Med.* mars 2015;21(2):142–148.
[98] Walters J.A., Wang W., Morley C., et al. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev Online.* 2011;10: CD006897.
[99] Alía I., de la Cal M.A., Esteban A., et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med.* 28 nov 2011;171(21):1939–1946.
[100] Abroug F., Ouanes-Besbes L., Fkih-Hassen M., et al. Prednisone in COPD exacerbation requiring ventilatory support: an open-label randomised evaluation. *Eur Respir J.* mars 2014;43(3):717–724.
[101] Abroug F., Ouanes I., Abroug S., et al. Systemic corticosteroids in acute exacerbation of COPD: a meta-analysis of controlled studies with emphasis on ICU patients. *Ann Intensive Care.* 2014;4:32.
[102] Quon B.S., Gan W.Q., Sin D.D. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* mars 2008;133(3):756–766.
[103] Ram F.S., Rodriguez-Roisin R., Granados-Navarrete A., et al. WITHDRAWN: Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;1: CD004403.
[104] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte.* In: Juillet 2010. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b33b6936699f3fefdd075316c40a0734.pdf.
[105] Snow V., Lascher S., Mottur-Pilson C., et al. Evidence base for management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 3 avr 2001;134(7):595–599.
[106] Fraisse F., Holzapfel L., Couland J.M., et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med.* avr 2000;161(4 Pt 1):1109–1114.
[107] Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y., et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med.* 9 sept 1999;341(11):793–800.
[108] Short P.M., Lipworth S.I.W., Elder D.H.J., et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ.* 2011;342:d2549.
[109] Stefan M.S., Rothberg M.B., Priya A., et al. Association between β-blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax.* nov 2012;67(11):977–984.

CHAPITRE 192

Insuffisances respiratoires aiguës des insuffisances respiratoires chroniques restrictives

C. Guitton; C. Bretonnière; M. Landais

L'insuffisance respiratoire chronique (IRC) restrictive (IRCR) ne peut être définie comme une pathologie unique, mais constitue néanmoins une réelle entité nosologique. Des points communs permettent une description globale avant d'aborder quelques spécificités. En comparaison de l'insuffisance respiratoire obstructive (IRCO), l'IRCR est beaucoup moins décrite dans la littérature médicale et notamment réanimatoire. Sa description ainsi que sa prise en charge reposent essentiellement sur des avis d'experts [1]. Ces pathologies se caractérisent par un profil fonctionnel commun ainsi qu'un pronostic évolutif péjoratif, marqué par des épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë (IRA).

Définitions

Insuffisance respiratoire chronique

L'insuffisance respiratoire chronique se définit comme l'incapacité de l'organisme et de ses fonctions respiratoires à assurer les échanges gazeux (l'hématose), avec notamment comme conséquence une hypoxémie chronique.

Ces IRC sont classiquement classées en deux catégories, les IRCO qui font l'objet d'un chapitre spécifique (*cf*. chapitre 192) et les IRC restrictives.

Syndrome restrictif

Les IRC d'origine restrictive regroupent toutes les pathologies qui entraînent une amputation ou une diminution des volumes pulmonaires mobilisables pour les échanges gazeux. Ces restrictions de volume peuvent concerner toutes les structures constitutives de la cage thoracique, incluant le parenchyme pulmonaire, la plèvre, la paroi musculosquelettique. Enfin, cela concerne également toute atteinte neurologique des centres respiratoires cérébraux jusqu'à la jonction neuromusculaire.

Ces atteintes restrictives avec baisse du volume courant (Vt) se caractérisent par une atteinte fonctionnelle particulière. Les explorations fonctionnelles respiratoires confirment une amputation volumétrique avec une baisse de plus de 20 % de la capacité vitale (CV) et de la capacité pulmonaire totale (CPT) par rapport aux mesures théoriques. Il existe donc une baisse du volume maximal expiré en 1 seconde (VEMS), mais tout à fait proportionnelle à la CV. Le rapport VEMS/CV (rapport de « Tiffeneau ») est ainsi conservé (≥ 75 %). Pour certains de ces patients, il est très important de prêter attention aux valeurs théoriques qui doivent être calculées sur d'autres critères que la taille, compte tenu des déformations corporelles de certaines étiologies d'IRCR.

Des baisses de plus de 50 % de la CV et de la CPT sont généralement considérées comme des valeurs seuils d'amputation volumétrique susceptibles d'entraîner une IRC.

Insuffisance respiratoire aiguë d'IRC

L'évolution clinique des patients avec une IRCR (comme pour les patients obstructifs d'ailleurs) se caractérise par une lente dégradation progressive émaillée de poussées aiguës, de décompensations. La

définition exacte de l'IRA d'IRC reste floue, mais concerne toute exacerbation des signes d'insuffisance respiratoire, avec une notion du caractère récent de la dégradation. Il est assez classique de définir le caractère aigu par un délai d'apparition des symptômes de moins de 15 jours. Ces signes d'exacerbation sont essentiellement cliniques avec la dyspnée, mais sont aussi gazométriques, dévoilant des présentations extrêmement variées pour le clinicien.

Causes d'IRC restrictive et mécanismes physiopathologiques

Causes d'IRC restrictive

Les principales causes d'IRC restrictive sont rapportées dans le tableau 192.1. Même si toutes ces étiologies se caractérisent par un profil fonctionnel identique et des épisodes de décompensation, elles n'ont par ailleurs que très peu de points communs. Elles représentent un éventail de pathologies extrêmement variées avec des mécanismes physiopathologiques et des profils évolutifs très différents.

Tableau 192.1

Principales étiologies des troubles ventilatoires restrictifs.

Site de l'atteinte	Pathologies typiques
Atteintes parenchymateuses	
Localisées	– Résections parenchymateuses (pneumonectomie, lobectomie, etc.) – Séquelles post-tuberculeuses
Diffuses	– Pneumopathies interstitielles – Fibroses pulmonaires – Sarcoïdoses – Pneumoconioses, etc.
Atteintes pariétales	
Atteintes pleurales	– Pleurésies – Thoracoplasties – Séquelles post-tuberculeuses
Atteintes ostéo-articulaires Déformations thoraciques	– Cyphoscoliose – Spondylarthrite ankylosante – Déformations thoraciques, etc.
Obésité morbide	Syndrome obésité-hypoventilation alvéolaire
Atteintes neuromusculaires	– Sclérose latérale amyotrophique – Neuropathies périphériques – Myopathies – Myasthénies, etc.

Cette classification est très artificielle. En effet, ces étiologies restrictives sont parfois associées entre elles. Par exemple, les pathologies neuromusculaires sont souvent associées à des déformations squelettiques. Les étiologies tuberculeuses peuvent concerner des atteintes à la fois parenchymateuses et des séquelles pariétales. Ces pathologies complexes s'associent parfois à des troubles de déglutition. Enfin, il est fréquent que ces patients avec IRCR aient des pathologies associées de type obstructif, notamment à cause de l'intoxication tabagique.

Physiopathologie de l'IRC restrictive

Même si les IRC restrictives ont un profil fonctionnel commun (la réduction des volumes pulmonaires), les mécanismes physiopathologiques conduisant à l'insuffisance respiratoire peuvent être différents.

Les restrictions parenchymateuses (lobectomies, pneumonectomies, etc.) constituent le syndrome restrictif par définition, avec parfois selon les conséquences chirurgicales une atteinte pariétale associée. Les atteintes parenchymateuses interstitielles diffuses (PID) entraînent des anomalies mécaniques du parenchyme lui-même, abaissant sévèrement la compliance, modifiant les rapports ventilation/perfusion (V/

Q) et diminuant la diffusion alvéolocapillaire [2]. Ce dernier point explique l'hypoxémie prédominante et beaucoup plus sévère dans cette cause d'IRCR. Les déformations thoraciques type cyphoscoliose sont de mécanisme plus complexe. Le parenchyme pulmonaire est enchâssé dans une cage thoracique diminuée de volume et dont la compliance est effondrée. Il existe bien une baisse de la compliance, essentiellement pour son contingent pariétal [3–5]. Il existe également, compte tenu des conformations thoraciques, une baisse des performances musculaires. Enfin, il peut exister des atteintes parenchymateuses avec alors modification des rapports V/Q « régionaux ».

Le syndrome obésité-hypoventilation alvéolaire est une entité nosologique particulière, beaucoup plus complexe qu'une IRCR isolée. Certes, il existe bien une réduction des volumes pulmonaires mais rarement très intense, même dans certains cas d'obésité très sévères. Ces troubles s'associent à une atteinte de la compliance de la paroi, mais aussi à des troubles des voies aériennes notamment supérieures, à une défaillance chronique des muscles respiratoires et des anomalies de la commande centrale ventilatoire, aggravés par l'hypercapnie et l'acidose [6]. De plus, ces troubles sont majorés pendant le sommeil.

Lors de l'IRCR d'origine neuromusculaire, il existe principalement une diminution de la capacité des muscles inspiratoires (diaphragmes et inspirateurs accessoires), entraînant une baisse de volume à l'état basal ainsi qu'une incapacité d'adaptation en cas de demande ventilatoire augmentée. L'atteinte des muscles expiratoires engendre surtout une incapacité au désencombrement bronchique [7, 8]. Enfin, les troubles de la déglutition en sont un facteur aggravant. Ils en compliqueront la prise en charge, notamment non invasive.

Mécanismes des décompensations

Du fait d'une réduction des volumes pulmonaires, l'organisme consent une baisse du Vt, avec une augmentation de la fréquence compensatrice afin d'éviter de pousser les muscles respiratoires au maximum de leurs capacités [9]. Le volume (ou espace) mort (VD) reste inchangé chez les patients, quelle que soit la situation ventilatoire. Le rapport VD/Vt est un déterminant fondamental de la capacité à assurer la ventilation alvéolaire. L'organisme assume donc un certain degré d'hypoventilation alvéolaire et donc d'hypercapnie, compte tenu de l'augmentation du rapport VD/Vt.

Au-delà d'une certaine baisse de capacité ou en cas d'événement intercurrent, l'organisme a déjà amputé sérieusement ses capacités d'adaptation, notamment musculaires. Les mécanismes de régulation sont rapidement débordés, entraînant une augmentation de la capnie et une baisse du pH qui aggravent l'atteinte par des effets biologiques sur les muscles respiratoires. En cas d'anomalie importante des rapports V/Q (par exemple avec une pneumonie associée), l'hypoxie majorée ne fera qu'accélérer cette dégradation.

Épidémiologie

La prévalence de l'IRCR dans la population et l'incidence des décompensations aiguës est difficile à préciser. Tout d'abord, les cohortes ou études s'attardant sur l'IRCR sont rares et le plus souvent assez anciennes. La plupart des études se sont focalisées sur les IRCO [10]. Les données sur les IRCR sont assez difficiles à analyser, car les pathologies sont souvent regroupées sous l'appellation IRA d'IRC non liée à une BPCO, bien souvent sans plus de précision. D'autre part, les causes d'IRCR ont évolué au cours du temps, notamment au cours des dernières décennies [11]. Par exemple, les cyphoscolioses sévères avec déformations thoraciques potentielles sont maintenant prises en charge par les orthopédistes de manière précoce et invasive, évitant d'ailleurs ou retardant la dégradation vers l'IRCR sévère. La tuberculose (et la prise en charge invasive de ses complications délabrantes), même si elle reste présente, bénéficie d'un traitement antibiotique efficace et codifié qui, depuis les années 1970-1980, a fait diminuer les séquelles respiratoires sévères. La poliomyélite, qui avait laissé beaucoup de patients avec des séquelles respiratoires lourdes, est maintenant quasiment éradiquée. Enfin, ces patients avec des pathologies chroniques et très particulières sont parfois suivis et donc « concentrés » dans des unités spécialisées dans la prise en charge de l'IRC et de ses exacerbations.

Si l'on s'attarde sur les cohortes de réanimation évaluant les épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë, les données sont malgré tout assez concordantes avec généralement moins de 10 % de patients avec une exacerbation d'IRC d'origine restrictive (ou au moins non obstructive) [11–15]. Ces étiologies se modifient au cours du temps avec l'augmentation progressive de la proportion de patients avec des IRC liées principalement à l'obésité aux dépens des étiologies historiques [11, 16]. Ces données sont également concordantes avec celles des cohortes de patients bénéficiant d'un appareillage ventilatoire à domicile (oxygénothérapie, VNI, etc.), avec un rapport proche de 10 patients IRCO appareillés contre 1 patient IRCR (données de l'Observatoire de l'Antadir, www.antadir.com) et la confirmation de la même augmentation des patients avec une IRC liée à l'obésité. Par contre, en termes d'appareillage, les patients porteurs d'IRCR constituent de manière historique la plus grande part des patients ventilés à domicile, en non invasif le plus souvent, voire en invasif sur trachéotomie [17, 18].

Enfin, concernant le pronostic de ces épisodes d'exacerbation, il est sévère (environ 10 à 20 % de mortalité), tout comme pour les épisodes compliquant l'IRCO. L'étiologie restrictive ne semble pas avoir d'impact péjoratif en comparaison des étiologies obstructives [13, 19].

Description clinique

Là encore, les signes d'IRA compliquant les signes d'IRCR sont assez peu spécifiques. De plus, compte tenu de la diversité des causes d'IRCR, les présentations cliniques peuvent être très différentes. Il existe malgré tout quelques signes communs. Ceux-ci peuvent être répartis en trois catégories : les signes liés à la pathologie qui entraîne le syndrome restrictif, les éventuels signes liés à l'événement déclenchant l'IRA et enfin les signes d'IRA.

Signes d'IRC restrictive

Le diagnostic d'IRCR est généralement dévoilé de manière assez évidente.

En effet, compte tenu des pathologies impliquées dans les causes d'IRCR, il est très rare d'accueillir ces patients pour un tableau d'IRA inaugurale. Le plus souvent, le diagnostic est connu.

De plus, ces causes d'IRCR sont généralement assez « spectaculaires », permettant d'évoquer, dès l'admission et l'inspection rapide du patient, ces diagnostics d'atteinte chronique. Par exemple, les tableaux d'obésité morbide ou encore de déformations thoraciques type cyphoscoliose grave sont visibles dès le premier contact.

Après un examen clinique plus approfondi, l'inspection du thorax permet d'observer pour d'autres étiologies plus délabrantes, comme pour les résections parenchymateuses pulmonaires ou les séquelles de tuberculose, de réelles déformations thoraciques pariétales ou d'évidentes cicatrices chirurgicales.

Signes liés aux circonstances de survenue

Il serait difficile et trop long de détailler tous les potentiels facteurs favorisants d'exacerbation et leurs signes cliniques. Il est malgré tout important de les rechercher (par l'examen clinique aidé des examens complémentaires) pour permettre de les traiter afin d'accélérer la sortie de l'exacerbation.

Les facteurs de décompensation les plus classiques et fréquents sont les surinfections bronchopulmonaires avec un impact direct sur la fonction respiratoire, mais aussi tout autre sepsis, même extrarespiratoire.

Il faudra rechercher les signes classiques évocateurs d'insuffisance cardiaque gauche associée, l'échographie cardiaque étant devenue à l'heure actuelle un examen de « quasi-routine » en réanimation.

Des éléments évocateurs de maladie thrombo-embolique associée devront être recherchés avec minutie, le diagnostic en est souvent délicat. Toute modification inexpliquée des symptômes sans autre facteur déclenchant clair doit faire envisager un angioscanner thoracique à la recherche d'une embolie pulmonaire.

L'interrogatoire devra être minutieux afin d'éliminer toute modification de prise médicamenteuse qui puisse avoir un impact sur la fonction respiratoire, comme l'utilisation de psychotropes ou sédatifs, ou qui puisse entraîner des modifications métaboliques, comme les diurétiques de l'anse.

Les périodes postopératoires sont également classiquement décrites comme à risque d'exacerbation de l'IRCR.

Parfois, il n'est pas retrouvé de réel facteur déclenchant. Il s'agit alors de la lente évolution de la pathologie respiratoire chronique associée au vieillissement du patient. Cette évolution peut être vécue comme une réelle exacerbation quand le patient décline et que cela rend impossible l'activité physique, même minime, qui jusque-là était préservée. D'autres facteurs chroniques peuvent aussi s'associer à cette dégradation, comme l'émergence de fausses routes qui sont un facteur péjoratif pour la poursuite de la prise en charge.

L'analyse des circonstances de survenue est un élément primordial dans l'argumentaire qui permettra de décider de l'intensité des soins qui seront ou non proposés au patient.

Description clinique d'IRA d'IRCR

En théorie, les signes cliniques d'IRA sont les mêmes que pour toute autre cause. La dyspnée est au premier plan. Il s'agit le plus souvent d'une tachypnée avec de petits volumes courants mobilisés. Elle peut cependant être plus difficile à caractériser, compte tenu des éventuelles déformations thoraciques ou morphologiques globales. Chez les patients neuromusculaires qui justifient d'un chapitre spécifique (*cf* chapitre 195), les signes de dyspnée sont encore plus frustes.

En cas d'IRA sévère, les signes sont ceux classiquement décrits de l'hypoxémie (cyanose) et surtout de l'hypercapnie, même s'ils sont peu spécifiques (sueurs, encéphalopathie, etc.). Compte tenu de la

physiopathologie de ces IRCR, l'évolution péjorative peut être extrêmement rapide avec l'apparition précoce de signes d'encéphalopathie respiratoire hypercapnique. Ces signes respiratoires sont le plus souvent associés à des signes de décompensation cardiaque droite, liés au retentissement cardiovasculaire de cette IRC. Il est primordial de détecter ces signes de gravité qui justifieront d'une éventuelle prise en charge incisive en réanimation.

Examens complémentaires

Une radiographie thoracique s'impose. Elle peut être parfois difficile d'interprétation, compte tenu de certaines déformations thoraciques ou de lésions délabrantes. Elle permet de rechercher des troubles de ventilation type atélectasie qui justifieraient d'une prise en charge spécifique (fibroscopie, kinésithérapie, etc.). Cet examen permet surtout de rechercher d'éventuelles modifications à type de foyer infectieux.

Parmi les examens biologiques, un bilan gazeux artériel précoce permet d'évaluer le retentissement fonctionnel respiratoire. Il y est retrouvé une hypoxémie, associée le plus souvent à une hypercapnie, témoin de l'hypoventilation alvéolaire. En général, les bicarbonates sanguins sont élevés, témoins de la compensation rénale, chronique, permettant d'équilibrer le pH. Un pH en cours de diminution (< 7,35) avec une hypercapnie témoigneront de la précarité du patient et du déséquilibre en cours.

Une polyglobulie est souvent constatée sur la numération sanguine, témoignant de l'hypoxie chronique. Le reste du bilan biologique est généralement aspécifique ou dépendant des défaillances viscérales associées ou des pathologies ayant déclenché l'exacerbation.

Prise en charge

Traitement du facteur déclenchant et traitements annexes

La recherche et le traitement du facteur déclenchant sont un prérequis nécessaire pour la prise en charge globale du patient, notamment pour les éventuelles surinfections qui justifieront une antibiothérapie adaptée chez ces patients chroniques souvent hospitalisés.

La kinésithérapie respiratoire, même si elle a été peu évaluée, n'est pas à négliger, même à la phase aiguë, surtout en cas d'encombrement bronchique. La prise en charge globale devra aussi, parmi les mesures dites annexes, considérer l'état nutritionnel, la prévention de la maladie thrombo-embolique, ainsi que la prévention des escarres.

Traitements médicamenteux

Il n'existe pas de traitement médicamenteux spécifique, hormis ceux des facteurs déclenchants. Les traitements à visée cardiogénique lors de cardiopathie associée, notamment droite, doivent être maniés avec précaution compte tenu de leurs potentiels effets métaboliques (alcalose pour les diurétiques) qui peuvent interférer avec le contrôle de la ventilation.

Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie (lunettes, masques, etc.) permet généralement de corriger très facilement l'hypoxémie. Elle doit donc être réglée à des débits faibles ou des fractions inspirées en oxygène basses, avec un objectif minimal de correction de la saturation en oxygène (proche de 90 %) chez ces patients IRC. Cette correction de l'hypoxémie doit permettre d'éviter au patient le risque de l'hypoxémie sévère, notamment le risque cardiovasculaire (arrêt cardiaque hypoxique). Elle doit cependant éviter de majorer l'hypercapnie, compte tenu des effets biologiques complexes de l'« hyperoxygénation » chez le patient IRC.

L'oxygénothérapie humidifiée à haut débit *via* canules nasales, actuellement très à la mode, n'a pas encore été évaluée dans cette indication, mais ne semble pas avoir un intérêt théorique supérieur.

Ventilation non invasive

La ventilation non invasive (VNI) semble le traitement de choix de première intention lors des exacerbations sévères, symptomatiques sur le mode hypercapnique [20]. Un pH < 7,35 pour une acidose respiratoire est certainement une limite à considérer pour débuter la VNI.

Il ne faut d'ailleurs pas oublier que la VNI, telle qu'elle est utilisée dans les unités de réanimation, a découlé de l'utilisation de la VNI au long cours à domicile chez les patients IRC, notamment restrictifs neuromusculaires ou cyphoscoliotiques. L'amélioration du matériel (masques en silicone et avènement de

l'aide inspiratoire) a permis d'intégrer cette technique en réanimation dès la fin des années 1980 et de la rendre « routinière » aujourd'hui.

Par contre, pour les exacerbations d'IRCR, il existe peu de littérature étayant cette pratique. Son utilisation est justifiée par ses résultats en chronique, à domicile, et surtout par l'extrapolation des résultats des études au cours de l'exacerbation de l'IRCO [21, 22]. Ces travaux montrent que la VNI pour ces patients IRCO hypercapniques permet une amélioration des symptômes, de la survie en réanimation, une baisse des infections nosocomiales et même une diminution des exacerbations dans l'année qui suit le séjour en réanimation. La moindre prévalence des pathologies restrictives n'a, pour l'heure, pas permis la réalisation d'essais d'envergure. Dans des études de cohortes d'IRA, les IRCR ne représentent que quelques pourcentages des effectifs et ne permettent pas une analyse fine de sous-groupes. Une seule étude s'est spécifiquement attachée à comparer, mais de manière rétrospective et sur un effectif restreint, les IRCR aux IRCO ainsi que l'impact de la VNI [23]. Ce travail montre une efficacité de la VNI pour corriger l'hypercapnie et éviter l'intubation (30 % de succès) chez les IRCR, mais de manière moins probante que pour les IRCO. Une étude de cohorte plus récente semble confirmer ces résultats [11]. La prise en charge des patients avec syndrome obésité-hypoventilation commence à être mieux étayée [24, 25].

Pour une exacerbation d'IRCR, la technique de VNI est assez conventionnelle. Elle doit prendre en compte les potentiels troubles de la compliance thoracique qui peuvent conduire à monter les niveaux de pression inspiratoire, majorant alors le risque de fuites. Compte tenu de l'absence présumée de PEEP intrinsèque, il n'est pas utile d'envisager d'utiliser en première intention une PEEP extrinsèque [26].

Les résultats des travaux sur la VNI dans l'IRCO à d'autres phases de l'IRA peuvent certainement être aussi extrapolés à l'IRCR. Ainsi, il est probable qu'on puisse trouver une place pour la VNI pour les patients qui déclinent l'intubation ou pour qui elle est jugée déraisonnable dans le cadre de limitations thérapeutiques [27].

Le sevrage de la ventilation artificielle invasive est un moment délicat dans l'épisode d'IRA d'IRC lorsque le patient a été intubé. La VNI pourrait, comme dans l'IRCO, jouer un rôle important en relais, permettant de raccourcir la durée de ventilation artificielle invasive ou d'éviter une réintubation [28–30].

Ventilation invasive

La ventilation invasive sur intubation n'a que très peu de spécificité.

Le premier point est l'intubation elle-même qui peut s'avérer difficile, compte tenu des pathologies sous-jacentes et des éventuelles déformations ORL et thoraciques. L'utilisation en première intention de dispositifs tels que les vidéolaryngoscopes ou fibroscopes doit être considérée.

Cette intubation pour une ventilation invasive ne se conçoit aujourd'hui qu'en cas d'échec ou d'impossibilité de la VNI. Elle ne doit être entreprise qu'après réflexion sur un projet thérapeutique cohérent accepté par le patient et son entourage et avec une bonne connaissance de l'histoire du patient et de sa maladie respiratoire. L'existence d'un facteur déclenchant réversible est un des éléments déjà cités. Cette discussion montre l'intérêt du suivi régulier de ces patients dans des unités spécialisés dans l'IRC au long cours et de discussions multidisciplinaires si possibles anticipées. En cas de sevrage impossible ou difficile, pourront alors se discuter un sevrage avec de la VNI, éventuellement poursuivie au long cours, ou éventuellement une trachéotomie.

VNI à domicile

Contrairement à la phase aiguë de l'insuffisance respiratoire, il existe une littérature plus conséquente et convaincante à la phase chronique pour la VNI lors de l'IRCR en comparaison de l'IRCO. Cette ventilation non invasive nocturne au long cours permet de prolonger la survie de ces patients, avec moins de symptômes, notamment moins d'exacerbations, et donc un meilleur confort de vie [17, 31, 32].

Les indications d'une VNI au long cours dans l'IRCR sont assez codifiées [33]. Lorsque l'indication de VNI nocturne à domicile est décidée de manière « programmée », elle concerne les patients symptomatiques (asthénie, dyspnée, céphalées, etc.) avec au moins un des critères suivants : soit une hypercapnie au repos à plus de 45 mmHg, soit des désaturations nocturnes, soit une CV à moins de 50 % des mesures théoriques. Lors d'un séjour en réanimation, l'indication non programmée concernera les patients pour lesquels le sevrage de la VNI s'avère difficile ou impossible avec résurgence des symptômes et surtout réaggravation de l'acidose respiratoire (pH < 7,35) dès l'arrêt de la VNI.

Conclusion

L'IRA des IRCR est une cause d'admission finalement assez peu fréquente en réanimation. Il est primordial d'en détecter les signes de gravité pour une prise en charge invasive éventuelle. La ventilation non invasive en a modifié l'évolution ces dernières années. La gestion de cet épisode d'IRA doit être intégrée dans l'histoire globale du patient, notamment en fonction de l'évolutivité progressive de l'IRC.

Références

[1] Duguet A., Similowski T. Décompensation aiguë des insuffisants respiratoires chroniques. In: Boles J.M., Bollaert P.E., Jaeger A., Offenstadt G., Saulnier F., Wolf M., Zeni F., CNERM, eds. *Réanimation Médicale.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2009:948–955.

[2] Nava S., Rubini F. Lung and chest wall mechanics in ventilated patients with end stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 1999;54:390–395.

[3] Conti G., Rocco M., Antonelli M., et al. Respiratory system mechanics in the early phase of acute respiratory failure due to severe kyphoscoliosis. *Intensive Care Med.* 1997;23:539–544.

[4] Libby D.M., Briscoe W.A., Boyce B., et al. Acute respiratory failure in scoliosis or kyphosis: prolonged survival and treatment. *Am J Med.* 1982;73:532–538.

[5] Lisboa C., Moreno R., Fava M., et al. Inspiratory muscle function in patients with severe kyphoscoliosis. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132:48–52.

[6] Piper A.J., Grunstein R.R. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:292–298.

[7] Benditt J.O. The neuromuscular respiratory system: physiology, pathophysiology, and a respiratory care approach to patients. *Respir Care.* 2006;51:829–837 discussion 837–829.

[8] Rezania K., Goldenberg F.D., White S. Neuromuscular disorders and acute respiratory failure: diagnosis and management. *Neurol Clin.* 2012;30:161–185.

[9] Robert D., Sab J.M., Langevin B., et al. Poussées aiguës des insuffisances respiratoires de type restrictif : aspects pratiques et prise en charge. In: Tenaillon A., Artigas A., eds. *Réanimation, insuffisances respiratoires aiguës.* Arnette SRLF Paris: Arnette SRLF, Paris; 1998:361–374.

[10] Peter J.V., Moran J.L., Phillips-Hughes J., et al. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure : a meta-analysis update. *Crit Care Med.* 2002;30:555–562.

[11] Gacouin A., Jouneau S., Letheulle J., et al. Trends in prevalence and prognosis in subjects with acute chronic respiratory failure treated with noninvasive and/or invasive ventilation. *Respir Care.* 2015;60(2):210–218.

[12] Esteban A., Anzueto A., Frutos F., et al. Mechanical Ventilation International Study G. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *Jama.* 2002;287:345–355.

[13] Portier F., Defouilloy C., Muir J.F. Determinants of immediate survival among chronic respiratory insufficiency patients admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. A prospective multicenter study. *The French Task Group for Acute Respiratory Failure in Chronic Respiratory insufficiency Chest.* 1992;101:204–210.

[14] Demoule A., Girou E., Richard J.C., et al. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2006;32:1747–1755.

[15] Confalonieri M., Gorini M., Ambrosino N., et al. Respiratory intensive care units in Italy: a national census and prospective cohort study. *Thorax.* 2001;56:373–378.

[16] Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care.* 2010;55:1347–1365.

[17] Léger P., Bedicam J.M., Cornette A., et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest.* 1994;105:100–105.

[18] Lloyd-Owen S.J., Donaldson G.C., Ambrosino N., et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J.* 2005;25:1025–1031.

[19] Winck J., Goncalves M. Management of acute respiratory failure in restrictive disorders (obesity excluded). In: Larson, eds. *Non Invasive Ventilation.* UK: ERS; 2008:37–46.

[20] British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax.* 2002;57:192–211.

[21] Brochard L., Mancebo J., Wysocki M., et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 1995;333:817–822.

[22] Nava S., Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet.* 2009;374:250–259.

[23] Robino C., Faisy C., Diehl J.L., et al. Effectiveness of non-invasive positive pressure ventilation differs between decompensated chronic restrictive and obstructive pulmonary disease patients. *Intensive Care Med.* 2003;29:603–610.
[24] Carrillo A., Ferrer M., Gonzalez-Diaz G., et al. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:1279–1285.
[25] Perez de Llano L.A., Golpe R., Ortiz Piquer M., et al. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest.* 2005;128:587–594.
[26] Baydur A., Milic-Emili J. Expiratory flow limitation during spontaneous breathing: comparison of patients with restrictive and obstructive respiratory disorders. *Chest.* 1997;112:1017–1023.
[27] Azoulay E., Kouatchet A., Jaber S., et al. Noninvasive mechanical ventilation in patients having declined tracheal intubation. *Intensive Care Med.* 2013;39:292–301.
[28] Girault C., Bubenheim M., Abroug F., et al. Noninvasive ventilation and weaning in patients with chronic hypercapnic respiratory failure: a randomized multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:672–679.
[29] Nava S., Gregoretti C., Fanfulla F., et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med.* 2005;33:2465–2470.
[30] Trevisan C.E., Vieira S.R., Research Group in Mechanical Ventilation Weaning. Noninvasive mechanical ventilation may be useful in treating patients who fail weaning from invasive mechanical ventilation: a randomized clinical trial. *Crit Care.* 2008;12:R51.
[31] Simonds A.K., Elliott M.W. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax.* 1995;50:604–609.
[32] Vianello A., Bevilacqua M., Salvador V., et al. Long-term nasal intermittent positive pressure ventilation in advanced Duchenne's muscular dystrophy. *Chest.* 1994;105:445–448.
[33] Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation : a consensus conference report. *Chest.* 1999;116:521–534.

CHAPITRE 193

Insuffisances respiratoires aiguës d'origine neuromusculaire

L. Piquilloud; P. Jolliet

Introduction

Différentes affections neuromusculaires peuvent être responsables d'une insuffisance respiratoire rapidement progressive nécessitant un soutien ventilatoire. La ventilation mécanique a été utilisée comme traitement de soutien dès le milieu du XX^{e} siècle dans ce contexte puisque, à cette époque, de nombreux patients souffrant de poliomyélite ont bénéficié d'assistance ventilatoire, tout d'abord en pression négative (poumon d'acier) puis en pression positive [1].

Actuellement, les affections neuromusculaires responsables d'insuffisance respiratoire aiguë rapidement progressive sont essentiellement la myasthénie grave et le syndrome de Guillain-Barré qui représentaient respectivement 32 et 14 % des diagnostics étiologiques retrouvés dans un collectif de 85 patients admis en réanimation pour insuffisance respiratoire aiguë d'origine neuromusculaire [2]. D'autres affections comme le botulisme ou les atteintes neuromusculaires d'origine paranéoplasiques, telles que le syndrome de Lambert-Eaton, sont très rarement rencontrées. Une insuffisance respiratoire aiguë peut également survenir dans le contexte d'une atteinte neuromusculaire chronique, telle que la sclérose latérale amyotrophique (SLA), maladie dégénérative touchant les motoneurones, ou les atteintes de type myopathie (dystrophie musculaire de Duchenne et dystrophie myotonique de Steinert en particulier), lors d'une phase d'aggravation de la maladie ou en cas de complication intercurrente. Dans la série de 85 patients citée ci-dessus, SLA et myopathies représentaient chacune 14 % des cas [2]. De façon générale, il est important de souligner que l'insuffisance respiratoire aiguë d'origine neuromusculaire peut se développer de manière insidieuse et ainsi être méconnue jusqu'à un stade avancé [3].

Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, les insuffisances respiratoires d'origine neuromusculaire présentent, indépendamment de leur étiologie, un certain nombre de caractéristiques communes [4, 5]. Dans ce contexte, le mécanisme principal de l'atteinte respiratoire est une compromission de la pompe ventilatoire secondaire à la faiblesse des muscles inspiratoires, en particulier du diaphragme. Cette faiblesse musculaire est responsable d'une hypoventilation alvéolaire, du développement de micro-atélectasies entraînant des troubles de ventilation-perfusion et d'une diminution de la capacité vitale (CV). Il en résulte une hypercapnie et une hypoxémie. Les poumons étant en général relativement sains dans ce cas de figure, l'hypoxémie peut facilement être corrigée par l'enrichissement en oxygène de l'air inspiré. L'hypercapnie requiert par contre fréquemment le recours à un support ventilatoire. D'autres mécanismes physiopathologiques contribuent à l'insuffisance respiratoire d'origine neuromusculaire. En effet, une atteinte concomitante des muscles expiratoires peut être responsable d'une toux faible et inefficace favorisant l'encombrement, les atélectasies et les anomalies de rapport ventilation/perfusion. À l'extrême, la faiblesse des muscles expiratoires peut s'accompagner d'une augmentation du volume résiduel. Les troubles de la déglutition, secondaires à une atteinte des nerfs crâniens et/ou des muscles bulbaires, sont également un facteur aggravant fréquent puisqu'ils sont responsables de micro-aspirations favorisant la survenue d'infections. Finalement, une faiblesse des muscles des voies aériennes supérieures peut favoriser la survenue d'apnées obstructives, en particulier durant le sommeil [6].

La figure 193.1 illustre schématiquement les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'insuffisance respiratoire d'origine neuromusculaire. Ces différents mécanismes contribuent à l'insuffisance

respiratoire pour une part variable au cours des différentes affections neuromusculaires. Du point de vue du mécanisme étiologique [4], la faiblesse musculaire respiratoire est secondaire à une anomalie de conduction du signal au niveau de la plaque motrice dans la myasthénie, à une atteinte nerveuse primaire dans le Guillain-Barré et la SLA et à une atteinte musculaire primaire dans les myopathies.

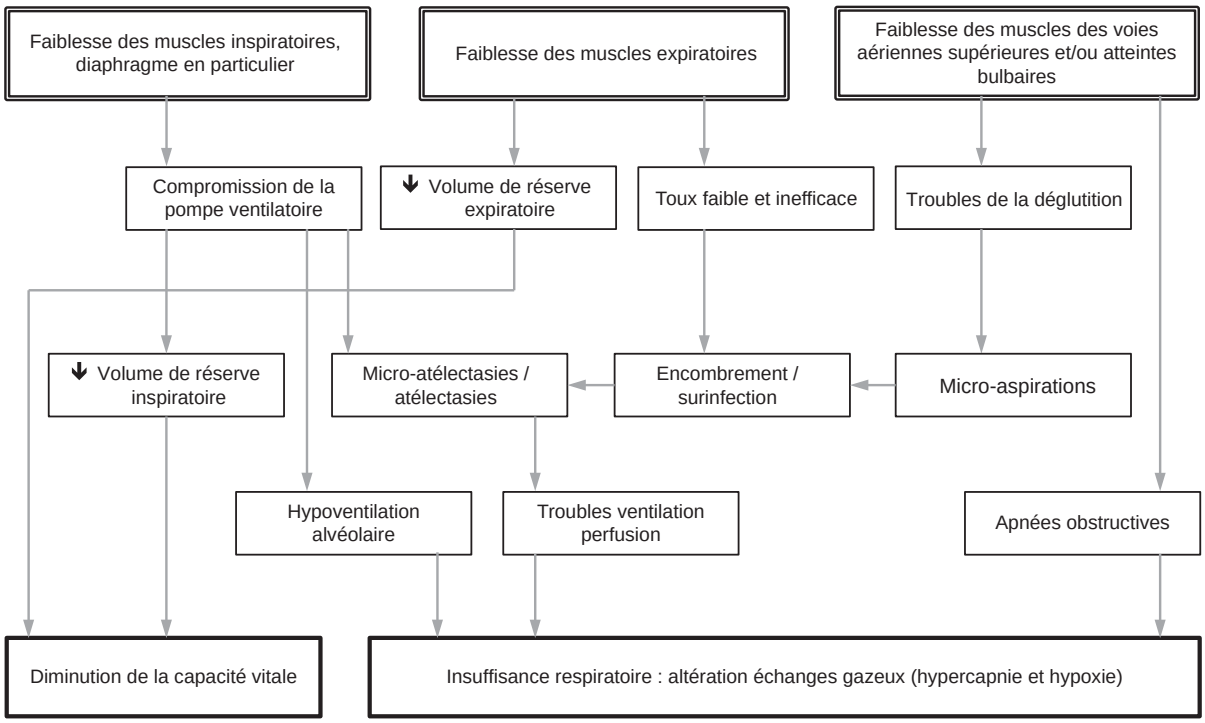


FIG. 193.1 **Mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance respiratoire d'origine neuromusculaire.**

Prise en charge

La prise en charge globale des insuffisances respiratoires aiguës d'origine neuromusculaire est identique, quelle qu'en soit la cause. En fonction de l'étiologie, il y a par ailleurs des aspects de prise en charge spécifiques qui seront abordés à la fin de cette section.

Évaluation de la gravité et surveillance

L'élément initial commun de la prise en charge des insuffisances respiratoires aiguës d'origine neuromusculaire est l'évaluation de la sévérité de l'atteinte respiratoire et de son évolutivité dans le temps. Il convient d'être vigilant puisque, en cas de pathologie neuromusculaire, une aggravation brusque de l'insuffisance respiratoire peut survenir à tout instant, même en l'absence d'hypercapnie documentée. Il est en général recommandé de surveiller ces patients de façon rapprochée en milieu hospitalier.

Comme pour toute autre cause d'insuffisance respiratoire, les critères de gravité nécessitant une intubation en urgence (altération sévère des échanges gazeux, trouble de l'état de conscience, arrêt cardiaque ou respiratoire) sont aisément identifiables. Détecter les patients à risque d'aggravation et nécessitant une admission en réanimation et/ou un support ventilatoire est beaucoup moins aisé et nécessite une surveillance à la fois clinique et au moyen de tests respiratoires fonctionnels [7]. En ce qui concerne la surveillance clinique, elle comprend la recherche régulière de signes d'alarmes généraux (augmentation de l'asthénie, aggravation de la dyspnée, apparition d'une dysphagie ou d'une dysphonie) et spécifiques (signes cliniques de détresse respiratoire, incapacité de parler sans interruption, toux après un effort de déglutition). Un test aisément réalisable consiste à demander au patient de compter à haute voix après une inspiration maximale. Un patient sans insuffisance respiratoire est en général capable de compter jusqu'à 50. Un résultat inférieur à 15 est habituellement associé à une atteinte sévère de la CV [7]. En ce qui concerne les signes cliniques de détresse respiratoire, il est important de se rappeler que l'activation des muscles accessoires

peut être minimale ou absente si l'atteinte neuromusculaire au niveau de ces groupes musculaires est importante.

La surveillance basée sur les tests fonctionnels respiratoires comprend le suivi pluriquotidien de la CV et éventuellement de la pression inspiratoire maximale (PIMAX), reflet de la force des muscles inspiratoires, et/ou de la pression expiratoire maximale, reflet de la force des muscles expiratoires. Le monitorage de la PIMAX est, au plan conceptuel, particulièrement intéressant puisque la perte de volume pulmonaire et l'apparition de l'hypercapnie sont directement liées à la chute de cette valeur [6, 8]. En pratique, la mesure des pressions inspiratoire et expiratoire maximales nécessite une bonne compréhension et une bonne collaboration du patient, pas toujours aisément obtenue en pratique clinique. La manœuvre de reniflement (« *sniff* ») [9] a été proposée en lieu et place de la détermination de la PIMAX. Elle nécessite cependant également une collaboration du patient qui limite son utilisabilité. En clinique, il est plus aisé de mesurer la CV de manière itérative.

On considère habituellement [7, 10, 11] qu'une CV inférieure à 20 mL/kg (norme 60-70 mL/kg) [11] et/ou une diminution de la CV à moins de 70 % de la valeur initiale [10] sont des signes de gravité. Une PIMAX inférieure à − 30 cmH_2O et une pression expiratoire maximale < 40 cmH_2O sont également des signes de gravité [7, 10]. La combinaison des différents tests d'évaluation de la fonction respiratoire peut permettre d'améliorer la détection de l'aggravation de l'insuffisance respiratoire [12], mais elle est souvent irréalisable chez un patient souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë. Lorsque la CV diminue à moins de 25 % de la valeur prédite, l'hypercapnie est quasi constante [6]. Des CV ≤ 15 mL/kg ou à 1 L sont généralement considérées comme des critères d'intubation. Dans une petite étude prospective portant sur 10 patients chez qui la CV était mesurée itérativement, Chevrolet *et al.* [13] ont démontré qu'une diminution de la CV de plus de 50 % par rapport à la valeur d'admission ou à une valeur inférieure à 1 L prédisait une intubation à 36 h et 18 h respectivement. Une CV ≤ 15 mL/kg était un élément prédicteur d'intubation [13]. Dans une petite série, également prospective, Rieder *et al.* [14] ont montré que, dans la myasthénie grave, la nécessité de recourir à l'intubation était moins bien prédite par l'évolution de la CV que dans le Guillain-Barré. Le monitorage de la CV est cependant également utilisé comme paramètre de suivi de l'évolution de la fonction respiratoire en cas de myasthénie.

En ce qui concerne le Guillain-Barré, Sharshar *et al.* [15] ont identifié, au sein d'une importante cohorte de 722 patients, des facteurs prédicteurs de la nécessité de recourir à un support ventilatoire. Ces facteurs comprenaient une durée entre le début des symptômes et l'admission à l'hôpital inférieure ou égale à 7 jours, l'incapacité à se tenir debout, l'incapacité à relever le coude et/ou la tête du plan du lit, la présence d'une toux inefficace et une CV inférieure à 60 % de la valeur prédite. Dans le but d'optimiser l'évaluation clinique initiale des patients atteints de Guillain-Barré, Walgaard *et al.* ont développé et validé un score clinique permettant, au moment de l'admission à l'hôpital, d'évaluer le risque de survenue d'une insuffisance respiratoire nécessitant un soutien ventilatoire [16]. Ce score intègre la durée des symptômes avant l'admission à l'hôpital, la présence ou l'absence d'une atteinte des nerfs crâniens et la force musculaire périphérique. Le score est compris entre 0 et 7 points, correspondant à une probabilité de développer une insuffisance respiratoire de 1 à 91 %. Le potentiel prédictif de ce score est satisfaisant avec une aire sous la courbe ROC à 0,82 dans le set de validation [16]. Ce score ne remplace pas le suivi clinique ni le suivi de la CV, mais peut être une aide à l'évaluation initiale du patient atteint de Guillain-Barré, permettant son orientation immédiate dans un service de soins adapté à son état.

Prise en charge globale

Tout patient présentant une altération significative et/ou une rapide dégradation de sa CV dans le cadre d'une pathologie neuromusculaire devrait être admis en réanimation pour surveillance. La mise en place d'un cathéter artériel favorise le monitorage des gaz du sang. Un enrichissement en oxygène de l'air inspiré est à introduire en fonction des valeurs de saturation en oxygène.

En présence d'une insuffisance respiratoire cliniquement significative et en l'absence de contre-indication, un soutien par ventilation non invasive (VNI) à deux niveaux de pression visant à diminuer le travail respiratoire peut être considéré [17–19], pour autant cependant qu'il n'y ait ni critère d'intubation imminente, ni trouble de la déglutition, ni encombrement endobronchique significatif, et qu'une surveillance rapprochée du patient soit assurée. Tout problème intercurrent traitable, comme par exemple une surinfection pulmonaire, est par ailleurs à prendre en charge spécifiquement sans délai. La VNI est dans ce cas de préférence administrée au moyen d'un masque nasobuccal. L'aide inspiratoire est classiquement utilisée comme mode ventilatoire. Le bon positionnement du patient dans le lit, évitant notamment une obstruction des voies aériennes supérieures, ainsi que des réglages adéquats du ventilateur sont des points essentiels. Classiquement, on réglera le niveau d'aide inspiratoire de manière à obtenir une ventilation alvéolaire suffisante avec un volume courant de l'ordre de 8 mL/kg de poids prédit et une fréquence

respiratoire inférieure à 25 (exceptionnellement 30) par minute. La pression expiratoire positive sera classiquement réglée à 5 cmH_2O puis augmentée si nécessaire en fonction de l'oxygénation du patient. Il est important d'optimiser la synchronisation patient-ventilateur en évitant la surassistance, souvent responsable d'efforts inefficaces, et en optimisant au besoin le cyclage expiratoire. Il est également important de bien régler la pente inspiratoire en fonction de l'état clinique et de la tolérance du patient (pente la plus raide possible, confortable pour le patient). La durée des séances de VNI est à adapter en fonction de l'évolution clinique et de la tolérance de patient. Il est important de noter qu'en présence d'une atteinte neuromusculaire, les patients ont, en raison d'une faiblesse associée des muscles expiratoires, tendance à s'encombrer. Si tel est le cas, le recours à de la ventilation invasive est à considérer précocement. De plus, en cas d'aggravation clinique sous VNI ou si un patient neuromusculaire devient dépendant d'une VNI en continu, mieux vaut passer à une stratégie de ventilation invasive sans attendre. En effet, dans ce contexte, une amélioration ultérieure rapide est très peu probable. De plus, le risque de décompensation abrupte conduisant à une hypoxémie sévère, voire à un arrêt respiratoire ou cardiocirculatoire est non négligeable [11].

Si l'on doit recourir à la ventilation invasive, ce qui est le cas chez 25-50 % des patients admis pour Guillain-Barré [15, 20, 21] et chez 15 à 27 % des patients admis pour myasthénie grave [22, 23], on utilisera de préférence initialement un mode assisté contrôlé, en volume ou en pression. Afin de limiter les lésions pulmonaires associées à la ventilation, on évitera d'administrer des volumes courants supérieurs à 8 mL/kg de poids idéal [24]. Dès que possible, dans le but de limiter le risque d'atrophie diaphragmatique associée à la ventilation [25], un mode de ventilation assisté devrait être utilisé. Classiquement, l'aide inspiratoire est utilisée dans cette situation. Le niveau d'aide inspiratoire est adapté, comme en VNI, de manière à délivrer une ventilation alvéolaire suffisante avec un volume courant de l'ordre de 8 mL/kg de poids prédit et une fréquence respiratoire inférieure à 25 (exceptionnellement 30) par minute. La pression expiratoire positive est à titrer en fonction des besoins en oxygène du patient. D'un point de vue technique, les patients souffrant d'insuffisance respiratoire d'origine neuromusculaire ayant, en l'absence de pathologie intercurrente sévère, un parenchyme pulmonaire peu altéré et une mécanique ventilatoire normale ou presque normale, posent en général peu de problèmes pour la ventilation mécanique. Cependant, en raison de la fréquente faiblesse des muscles expiratoires interférant avec l'efficacité de la toux et le drainage des sécrétions, ces patients risquent de s'encombrer et de développer secondairement des atélectasies. Les techniques de physiothérapie respiratoire visant à améliorer l'élimination des sécrétions (positionnement, compressions thoraciques, aspirations endotrachéales) ont ici un intérêt primordial.

Prise en charge spécifique en fonction des affections

Syndrome de Guillain-Barré

En présence d'un syndrome de Guillain-Barré avec signes de gravité, le traitement consiste à effectuer des plasmaphérèses durant cinq jours consécutifs [26] ou à administrer, dès que possible et au plus tard deux semaines après le début des symptômes, des immunoglobulines durant cinq jours [27]. La dose habituellement recommandée est de 0,4 g/kg par jour, soit 2 g/kg au total [28]. Les deux traitements sont considérés comme d'efficacité comparable [29, 30]. La combinaison de l'administration d'immunoglobulines et de plasmaphérèse n'est pas supérieure à l'administration d'un seul des deux traitements [31]. L'intérêt éventuel de répéter une cure d'immunoglobuline en cas d'évolution non favorable est actuellement en cours d'investigation [28].

Myasthénie grave

En phase aiguë de la maladie, le traitement symptomatique de la myasthénie grave consiste en l'administration d'inhibiteurs de la cholinestérase [32] dans le but de ralentir la dégradation de l'acétylcholine, d'en augmenter la concentration au niveau de la jonction neuromusculaire et ainsi de favoriser la contraction musculaire. On utilise en général la pyridostigmine, dont l'action est rapide (15 à 30 minutes) et dure de 3 à 4 heures. Pour la plupart des patients, la dose efficace varie entre 60 et 90 mg chaque 4 à 6 heures.

Dans les formes modérées et sévères, l'introduction d'un traitement immunomodulateur est requise. Immunoglobulines (2 g/kg au total répartis sur 2 à 5 jours, schéma classique 0,4 g/kg/jour durant 5 jours) ou plasmaphérèse (généralement 5 séances au total) [33, 34] sont utilisées dans les formes sévères. Ces deux traitements sont d'efficacité comparable [35, 36]. Au vu de son effet favorable à moyen et long terme et bien qu'il puisse entraîner une aggravation transitoire des symptômes [37], un traitement de corticoïdes (par exemple prednisone 1 mg/kg/jour) est en général également initié dans les formes sévères de myasthénie, en association avec les immunoglobulines ou la plasmaphérèse [38]. Dans les formes moins sévères, divers

traitements immunomodulateurs, comme les corticoïdes seuls, l'azathioprine ou encore le mycophénolate mofétil sont à envisager en première intention. Dans tous les cas, la présence d'un thymome doit être recherchée. En présence d'un thymome, l'exérèse chirurgicale est recommandée [32].

Considérations éthiques

Il faut distinguer deux situations lorsque l'on aborde les questions éthiques relatives à l'insuffisance respiratoire aiguë d'origine neuromusculaire. En effet, les insuffisances respiratoires aiguës consécutives à un syndrome de Guillain-Barré ou à une myasthénie sont réversibles, même si une durée prolongée de support ventilatoire est parfois requise. Globalement, entre 25 et 50 % des patients admis pour un Guillain-Barré [15, 20, 21] et entre 15 et 27 % des patients admis pour une myasthénie grave doivent être intubés [22, 23]. La durée médiane de ventilation invasive pour ces deux groupes de patients est de l'ordre de 18 à 29 jours en cas de Guillain-Barré [20] et de 8 à 10 jours en cas de myasthénie grave [23]. Bien qu'une ventilation au long cours puisse entraîner des conséquences physiques et psychologiques à long terme, au vu du caractère réversible de l'insuffisance respiratoire secondaire au Guillain-Barré ou à la myasthénie, recourir à une intubation et à une ventilation invasive chez ces patients ne pose guère de question éthique. La situation est différente chez les patients souffrant d'une affection neuromusculaire chronique, souvent évolutive, qui développent une insuffisance respiratoire aiguë. Chez ces patients, il est en effet souvent difficile de prédire la possibilité ultérieure d'un sevrage ventilatoire, bien que, logiquement, plus la CV initiale est altérée, plus le sevrage ventilatoire sera difficile. Dans cette situation d'insuffisance respiratoire aiguë survenant dans un contexte de maladie neuromusculaire chronique, avant d'introduire un support ventilatoire, il convient de considérer l'aspect curable ou non de l'affection intercurrente responsable de la décompensation respiratoire aiguë et, naturellement, la volonté du patient [39]. À noter dans ce contexte que soignants et proches sous-estiment parfois, par rapport aux patients eux-mêmes, la qualité de vie des patients souffrant de pathologies neuromusculaires chroniques [40]. Idéalement, l'éventualité de la survenue d'une décompensation aiguë devrait être abordée au cours d'une période stable avec tout patient souffrant d'une maladie neuromusculaire chronique afin de lui permettre d'exprimer sa volonté par rapport à l'introduction éventuelle d'une assistance ventilatoire qui pourrait s'avérer définitive et afin d'éviter de se retrouver confronté à cette question dans l'aigu lorsque la volonté présumée du patient est difficile, voire impossible à déterminer. Dans tous les cas, la décision d'introduire ou non un soutien ventilatoire chez un patient souffrant d'une maladie neuromusculaire chronique évolutive, de même que la décision d'aller ou non vers un arrêt de soins ne peut se faire que de façon individualisée, en collaboration avec le patient, si cela est possible, et avec ses proches.

Pronostic

La mortalité hospitalière des patients admis en réanimation pour insuffisance respiratoire d'origine neuromusculaire, toutes étiologies confondues, est de l'ordre de 14% [2], ce qui est relativement faible. Par contre, dans un collectif de 85 patients admis en réanimation pour ce même problème, à la sortie de l'hôpital, la moitié des patients présentaient un handicap important et un cinquième des patients restaient dépendant d'une assistance ventilatoire [2].

Conclusion

Les cas d'insuffisance respiratoire d'origine neuromusculaire rencontrés en réanimation sont le plus fréquemment secondaires à un syndrome de Guillain-Barré ou à une myasthénie grave. En raison d'un risque d'aggravation rapide, ces patients doivent bénéficier d'une surveillance clinique et paraclinique rapprochée et être admis précocement en réanimation. En présence d'une insuffisance respiratoire avérée, un traitement de soutien par VNI peut être considéré en l'absence de critère de gravité de l'insuffisance respiratoire, de trouble de la déglutition ou d'encombrement endobronchique significatif. En présence de l'un de ces critères ou en cas d'aggravation sous VNI, l'intubation doit être considérée précocement. Une fois le patient intubé, il est important de favoriser au mieux le drainage des sécrétions pour éviter l'encombrement endobronchique favorisé par la présence d'une toux inefficace. En plus du traitement de soutien de l'insuffisance respiratoire, un traitement immunomodulateur adjuvant (immunoglobuline ou plasmaphérèse) est à considérer précocement en cas de syndrome de Guillain-Barré et de myasthénie grave.

Références

[1] Lassen H.C. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet.* 1953;1(6749):37–41.

[2] Cabrera Serrano M., Rabinstein A.A. Causes and outcomes of acute neuromuscular respiratory failure. *Arch Neurol.* 2010;67(9):1089–1094.

[3] Hughes R.A., Bihari D. Acute neuromuscular respiratory paralysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56(4):334–343.

[4] Benditt J.O. The neuromuscular respiratory system: physiology, pathophysiology, and a respiratory care approach to patients. *Respir Care.* 2006;51(8):829–837 discussion 37–9.

[5] Racca F., Del Sorbo L., Mongini T., et al. Respiratory management of acute respiratory failure in neuromuscular diseases. *Minerva Anestesiol.* 2010;76(1):51–62.

[6] Laghi F., Tobin M.J. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(1):10–48.

[7] Mehta S. Neuromuscular disease causing acute respiratory failure. *Respir Care.* 2006;51(9):1016–1021 discussion 21–3.

[8] Hahn A., Bach J.R., Delaubier A., et al. Clinical implications of maximal respiratory pressure determinations for individuals with Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997;78(1):1–6.

[9] Fitting J.W., Heritier F., Uldry C. Evaluation of the inspiratory muscle strength using the nasal pressure of the sniff. *Rev Mal Respir.* 1996;13(5):479–484.

[10] Rabinstein A.A., Wijdicks E.F. Warning signs of imminent respiratory failure in neurological patients. *Semin Neurol.* 2003;23(1):97–104.

[11] Lawn N.D., Fletcher D.D., Henderson R.D., et al. Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol.* 2001;58(6):893–898.

[12] Steier J., Kaul S., Seymour J., et al. The value of multiple tests of respiratory muscle strength. *Thorax.* 2007;62(11):975–980.

[13] Chevrolet J.C., Deleamont P. Repeated vital capacity measurements as predictive parameters for mechanical ventilation need and weaning success in the Guillain-Barre syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(4):814–818.

[14] Rieder P., Louis M., Jolliet P., et al. The repeated measurement of vital capacity is a poor predictor of the need for mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Intensive Care Med.* 1995;21(8):663–668.

[15] Sharshar T., Chevret S., Bourdain F., et al. Early predictors of mechanical ventilation in Guillain-Barre syndrome. *Crit Care Med.* 2003;31(1):278–283.

[16] Walgaard C., Lingsma H.F., Ruts L., et al. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol.* 2010;67(6):781–787.

[17] Rabinstein A., Wijdicks E.F. BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation. *Neurology.* 2002;59(10):1647–1649.

[18] Vianello A., Bevilacqua M., Arcaro G., et al. Non-invasive ventilatory approach to treatment of acute respiratory failure in neuromuscular disorders. A comparison with endotracheal intubation. *Intensive Care Med.* 2000;26(4):384–390.

[19] Servera E., Sancho J., Zafra M.J., et al. Alternatives to endotracheal intubation for patients with neuromuscular diseases. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists.* 2005;84(11):851–857.

[20] Orlikowski D., Prigent H., Sharshar T., et al. Respiratory dysfunction in Guillain-Barre Syndrome. *Neurocrit Care.* 2004;1(4):415–422.

[21] Ropper A.H. The Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med.* 1992;326(17):1130–1136.

[22] Marinelli W.A., Leatherman J.W. Neuromuscular disorders in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2002;18(4):915–929.

[23] Murthy J.M., Meena A.K., Chowdary G.V., et al. Myasthenic crisis: clinical features, complications and mortality. *Neurol India.* 2005;53(1):37–40.

[24] Lellouche F., Lipes J. Prophylactic protective ventilation: lower tidal volumes for all critically ill patients? *Intensive Care Med.* 2013;39(1):6–15.

[25] Futier E., Constantin J.M., Combaret L., et al. Pressure support ventilation attenuates ventilator-induced protein modifications in the diaphragm. *Crit Care.* 2008;12(5):R116.

[26] Mehndiratta M.M., Hughes R.A., Agarwal P. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2004;3: CD003906.

[27] Hughes R.A., Raphael J.C., Swan A.V., et al. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2006;1: CD002063.
[28] Lehmann H.C., Hughes R.A., Kieseier B.C., et al. Recent developments and future directions in Guillain-Barre syndrome. *Journal of the peripheral nervous system (JPNS).* 2012;17(Suppl 3):57–70.
[29] Hughes R.A., Swan A.V., Raphael J.C., et al. Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: a systematic review. *Brain : a journal of neurology.* 2007;130(Pt 9):2245–2257.
[30] Van Doorn P.A., Ruts L., Jacobs B.C. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barre syndrome. *The Lancet Neurology.* 2008;7(10):939–950.
[31] Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. Plasma exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre syndrome trial group. *Lancet.* 1997;349(9047):225–230.
[32] Li Y., Arora Y., Levin K. Myasthenia gravis: newer therapies offer sustained improvement. *Cleve Clin J Med.* 2013;80(11):711–721.
[33] Zinman L., Ng E., Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2007;68(11):837–841.
[34] Gajdos P., Tranchant C., Clair B., et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol.* 2005;62(11):1689–1693.
[35] Ronager J., Ravnborg M., Hermansen I., et al. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs.* 2001;25(12):967–973.
[36] Barth D., Nabavi Nouri M., Ng E., et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology.* 2011;76(23):2017–2023.
[37] Miller R.G., Milner-Brown H.S., Mirka A. Prednisone-induced worsening of neuromuscular function in myasthenia gravis. *Neurology.* 1986;36(5):729–732.
[38] Pascuzzi R.M., Coslett H.B., Johns T.R. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol.* 1984;15(3):291–298.
[39] Hotes L.S., Johnson J.A., Sicilian L. Long-term care, rehabilitation, and legal and ethical considerations in the management of neuromuscular disease with respiratory dysfunction. *Clin Chest Med.* 1994;15(4):783–795.
[40] Kohler M., Clarenbach C.F., Boni L., et al. Quality of life, physical disability, and respiratory impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(8):1032–1036.

CHAPITRE 194

Insuffisance respiratoire aiguë des fibroses pulmonaires

F. Philit; S. Blivet; J.-M. Sab; C. Guérin; V. Cottin

Parmi les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) d'évolution chronique, la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la plus fréquente et la plus étudiée. Il s'agit d'une maladie fibroprolifération de cause inconnue, non réversible, survenant après 60 ans, plus fréquemment chez l'homme, et fortement associée au tabagisme. Elle se distingue par un tableau tomodensitométrique et/ou histologique assez caractéristique [1]. Son pronostic est sombre avec une médiane de survie de 2 à 3 ans après le diagnostic, et jusqu'à une période récente, il n'existait aucun médicament ayant fait la preuve de son efficacité et pouvant infléchir ce pronostic. L'histoire naturelle de la FPI n'est pas uniforme ; en effet, en dehors d'une dégradation lente et progressive de la fonction respiratoire aboutissant au décès qui est le mode évolutif le plus courant, il peut survenir une aggravation rapide pouvant conduire le patient en réanimation. Les deux principales causes de décompensation respiratoire au cours de la FPI sont l'exacerbation aiguë (impliquée dans au moins 50 % des cas) et l'infection dans près d'un tiers des cas [2]. Ainsi, ce chapitre abordera le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de l'insuffisance respiratoire aiguë des fibroses pulmonaires en prenant comme modèle l'exacerbation aiguë de FPI, mais n'abordera pas le problème beaucoup plus rare des fibroses pulmonaires aiguës, idiopathiques (pneumopathie interstitielle aiguë), secondaires (toxiques notamment) ou survenant au cours des connectivites (myosites).

Critères diagnostiques de FPI et d'exacerbation de FPI

Le diagnostic de FPI repose sur des critères histopathologiques et/ou tomodensitométriques de pneumopathie interstitielle commune, ou *usual interstitial pneumonia* selon la terminologie de langue anglaise [1]. En effet, les signes cliniques de FPI ne sont pas spécifiques (dyspnée d'effort, toux non productive) et sont souvent tardifs, même si l'auscultation retrouve constamment des râles crépitants secs bilatéraux, dits râles velcro. Le diagnostic de FPI peut être porté avec certitude si :

- la PID est idiopathique, sans cause connue (inhalée ou médicamenteuse), sans contexte de connectivite, sans manifestations extrarespiratoires ;
- et le scanner montre des signes de pneumopathie interstitielle commune certaine (prédominance sous-pleurale et basale, réticulations, aspect en rayon de miel, absence de signes d'exclusion tels que les micronodules diffus, le verre dépoli abondant ou la prédominance aux sommets).

Lorsque l'aspect au scanner est moins caractéristique, sans rayon de miel, le diagnostic de FPI n'est formel que si une biopsie pulmonaire est réalisée et montre un aspect histologique de pneumopathie interstitielle commune.

L'exacerbation aiguë d'une FPI survient quasiment toujours dans un contexte où le diagnostic de fibrose pulmonaire a été porté ou évoqué. Rarement, elle révèle la FPI sous-jacente, et est alors difficile à distinguer d'une pneumopathie interstitielle aiguë face à un malade en détresse respiratoire avec un tableau radioclinique de fibrose pulmonaire. Selon les critères proposés de façon consensuelle en 2007 [3], le diagnostic d'exacerbation aiguë de FPI repose sur quatre points : un diagnostic préétabli de FPI, l'apparition ou l'aggravation d'une dyspnée dans un délai de 30 jours, l'apparition de nouvelles opacités (verre dépoli et/ou condensations alvéolaires) se superposant à celles de pneumopathie interstitielle commune, et l'exclusion de toute cause connue de détresse respiratoire aiguë, infectieuse ou cardiovasculaire (Encadré 194.1). L'existence de critères diagnostiques simples et consensuels, tant pour la FPI que pour l'exacerbation aiguë, permet désormais de disposer d'études cliniques fiables [2, 4, 5] contribuant à mieux en préciser l'histoire naturelle et le pronostic.

Encadré 194.1

Critères diagnostiques (d'après [3])

1. Diagnostic antérieur (ou très rarement concomitant) de FPI (*cf.* critères dans le texte).
2. Apparition ou aggravation inexpliquée d'une dyspnée au cours des 30 derniers jours.
3. Scanner thoracique objectivant de nouvelles opacités (verre dépoli et/ou condensations alvéolaires) au sein d'images préexistantes compatibles avec une pneumonie interstitielle commune.
4. Exclusion de toute autre cause de dégradation respiratoire :

- absence d'infection pulmonaire (aspiration endotrachéale ou lavage broncho-alvéolaire [LBA], si réalisable) ;
- absence de maladie veineuse thrombo-embolique (dosage D-dimères, angioscanner thoracique) ;
- absence d'insuffisance cardiaque gauche (dosage BNP [peptide natriurétique de type B], échographie cardiaque) ;
- absence d'autres causes de détresse respiratoire.

La présence des quatre critères est nécessaire pour établir le diagnostic d'exacerbation aiguë de FPI.

Circonstances du diagnostic et pronostic d'une exacerbation aiguë de FPI

L'exacerbation de FPI n'est pas une situation exceptionnelle et son incidence à 1 an après le diagnostic a été estimée à 14,2 % et celle à 3 ans à 20,7 % dans une étude rétrospective monocentrique entre 1990 et 2009 [2]. Elle est plus fréquente à un stade avancé de FPI. D'ailleurs, dans une étude par autopsie chez 42 malades porteurs de FPI, l'exacerbation était la première cause de décès [6]. La pollution atmosphérique, le reflux gastro-oesophagien et l'existence d'une hypertension artérielle pulmonaire seraient des facteurs de risque [7]. Parmi les facteurs déclenchants possibles figurent une intervention chirurgicale thoracique (souvent pour un cancer bronchique localisé), une chimiothérapie ou une radiothérapie [8].

Face à un tableau clinique évocateur d'une exacerbation aiguë au cours de l'évolution d'une FPI, il importe de rechercher une cause rapidement réversible de détresse respiratoire. La réalisation d'un angioscanner thoracique et d'une évaluation cardiaque non invasive (dosage du BNP, échographie) permettra d'éliminer une embolie pulmonaire, un pneumothorax ou une poussée d'insuffisance cardiaque gauche. La recherche d'une cause infectieuse est indispensable dans ce contexte, car une authentique exacerbation pourrait être déclenchée par une infection, comme le suggère leur prépondérance en hiver ou au printemps [4]. Une étude prospective recherchant un génome viral dans le LBA de malades en exacerbation s'est toutefois avérée négative [9]. Le recours aux corticoïdes et à l'azathioprine n'étant plus recommandé comme traitement de fond de la FPI, le risque d'infection opportuniste est faible théoriquement. La recherche d'une infection peut cependant faire appel au LBA, souvent préféré s'il est possible, ou aux méthodes non invasives comme l'écouvillonnage nasopharyngé.

Dans les publications utilisant la définition consensuelle de 2007, le pronostic des exacerbations de FPI est très médiocre. La survie à l'issue de l'hospitalisation était de 73 % dans une étude sur 37 malades parmi lesquels seulement 4 avaient fait l'objet d'une ventilation mécanique invasive [4] ; on notera cependant que leur médiane de survie après l'épisode d'exacerbation aiguë était de 4,2 mois. Dans une étude rétrospective analysant 96 cas d'exacerbation de FPI parmi une cohorte 461 malades, la médiane de survie était de 2,2 mois avec un taux de décès de 50 % pendant l'hospitalisation [2]. Pour les malades admis en réanimation, la mortalité hospitalière était de 80 % dans cette étude [2] et de 86 % dans une autre incluant 27 malades recevant tous une ventilation endotrachéale [5]. La survie des patients intubés ne dépassait généralement pas une semaine dans des études plus anciennes [10, 11].

Prise en charge thérapeutique

Le traitement médicamenteux en cas d'exacerbation aiguë de FPI repose sur la corticothérapie injectable à fortes doses (500 à 1 000 mg/j pendant 1 à 3 jours, puis diminution progressive), sans qu'aucun essai clinique randomisé n'étaye cette stratégie [1, 12]. Dans l'étude rétrospective la plus conséquente (96 cas parmi 461 FPI), la corticothérapie ne semblait pas modifier le pronostic [2]. À l'inverse, c'est la précocité de l'introduction de ce traitement par rapport à l'admission (après exclusion d'une infection) qui semble améliorer la survie, avec une mortalité hospitalière réduite en cas d'administration précoce (≤ 3 jours) [4]. Une antibiothérapie à large spectre est souvent associée. Le recours aux bolus intraveineux de

cyclophosphamide est controversé [12] en l'absence de tout essai clinique. Enfin, le rôle d'anomalies de la coagulation dans la physiopathologie de l'exacerbation aiguë de FPI et un essai clinique (de méthodologie critiquée) ont pu faire discuter un traitement anticoagulant en adjonction à la corticothérapie [13]. Cette stratégie non validée [12] est peu utilisée [5], d'autant que le traitement anticoagulant au long cours est délétère dans la FPI [14]. Les nouvelles molécules intervenant dans le traitement de fond de la FPI (pirfénidone, nintédanib) n'ont pas d'indication dans le traitement de l'exacerbation aiguë, mais sont habituellement poursuivies en cas d'exacerbation aiguë ; le nintédanib pourrait en retarder l'apparition [15].

En raison du très mauvais pronostic des exacerbations aiguës de FPI admises en réanimation et de l'efficacité incertaine de la corticothérapie, le recours à la ventilation mécanique endotrachéale est souvent considéré comme futile dans cette situation [16] et a conduit certains à discuter plutôt d'une prise en charge palliative, incluant éventuellement le recours à la ventilation non invasive [17]. Deux situations très distinctes peuvent néanmoins conduire à une décision différente [18]. D'une part, il convient de ne pas refuser une admission en réanimation lorsque la cause de la détresse respiratoire est rapidement réversible (cause cardiovasculaire, suites immédiates d'une anesthésie générale pour complication intercurrente) ou lorsque la sévérité de l'atteinte respiratoire aiguë ne permet pas la réalisation du bilan étiologique en pneumologie. D'autre part, l'existence d'un projet de transplantation doit conduire à une attitude très active en matière de soins médicaux.

Jusqu'à présent, la transplantation pulmonaire était la seule thérapeutique permettant d'améliorer significativement la survie de la FPI, chez des malades néanmoins très sélectionnés. Ainsi, les données du registre de la Société internationale de transplantation pulmonaire et cardiaque (1991-2011) rapportent une médiane de survie après greffe de 4,5 ans pour les fibroses pulmonaires (pas uniquement les FPI) et de 7 ans lorsque l'analyse est restreinte aux malades en vie à 1 an post-greffe [19]. Dans ce registre, les fibroses pulmonaires représentent le deuxième groupe de pathologies conduisant à la transplantation (23,7 %) après l'emphysème [19]. Il est donc logique d'adresser vers un centre de transplantation les malades porteurs d'une FPI se dégradant, s'ils ont moins de 65 ans environ et pas de comorbidités pouvant empêcher un projet de greffe pulmonaire [20]. La transplantation pulmonaire est également devenue le traitement des exacerbations aiguës de FPI. En effet, le pronostic à court terme des malades hospitalisés en réanimation pour exacerbation est sans doute actuellement un peu meilleur qu'auparavant, avec un taux de sevrage de la ventilation mécanique de 30 % dans une étude récente réalisée dans trois hôpitaux universitaires parisiens [5]. Les suites postopératoires sont assurément plus simples si les malades accèdent à la transplantation sans support instrumental. Surtout, l'Agence de la biomédecine autorise en France depuis juillet 2007 la transplantation pulmonaire en priorité nationale (ou super-urgence pulmonaire). Cette stratégie, qui permet l'accès à un greffon en quelques jours, repose cependant sur des critères très stricts en termes de gravité ; ainsi, les malades doivent être :

- intubés avec ou sans oxygénation extracorporelle ;
- ou en menace d'intubation (oxygénothérapie au masque > 12 L/min avec saturation en oxygène < 90 %) en l'absence de cause réversible ;
- ou sous oxygénation extracorporelle sans intubation (vigile) ;
- et sans infection systémique ou défaillance multiviscérale.

L'analyse des données françaises à l'issue de la première année de mise en œuvre de cette stratégie a montré que 32 malades en ont bénéficié entre juillet 2007 et juin 2008, soit 17,2 % du nombre de greffes pulmonaires pendant cette période, avec une survie à 1 et 2 ans de 55 et 51,5 % [21]. Les deux principales indications de la greffe pulmonaire en priorité nationale sont la mucoviscidose et la fibrose pulmonaire [21]. La transplantation pulmonaire en priorité nationale pour exacerbation aiguë de FPI repose cependant sur une logistique complexe et est réservée aux malades dont l'indication de greffe a été retenue avant l'admission en réanimation. En raison de l'impossibilité de réaliser un bilan de transplantation en même temps que la prise en charge d'une exacerbation, les malades non inscrits en liste d'attente à l'admission en réanimation sont généralement récusés pour cette thérapeutique [22].

Conclusion

L'exacerbation aiguë est désormais une modalité évolutive bien identifiée de la FPI, surtout à un stade avancé. Il s'agit d'une situation clinique préoccupante, dont le pronostic est très médiocre à court terme. À ce jour, la transplantation pulmonaire est la seule thérapeutique pouvant en améliorer durablement la survie, pour les quelques malades dont l'âge et l'état général ont permis préalablement d'envisager un tel projet.

Références

[1] Cottin V., Crestani B., Valeyre D., et al. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. *Rev Mal Respir.* 2013;30:879–902.

[2] Song J.W., Hong S.B., Lim C.M., et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors, and outcome. *Eur Respir J.* 2011;37:356–363.

[3] Collard H.R., Moore B.B., Flaherty K.R., et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:636–643.

[4] Simon-Blancal V., Freynet O., Nunes H., et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis : outcome and prognostic factors. *Respiration.* 2012;83:28–35.

[5] Gaudry S., Vincent F., Rabbat A., et al. Invasive mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:47–53.

[6] Daniels C.E., Yi E.S., Ryu J.H. Autopsy findings in 42 consecutive patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2008;32:170–174.

[7] Judge E.P., Fabre A., Adamali H.I., et al. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2012;40:93–100.

[8] Saito Y., Kawai Y., Takahashi N., et al. Survival after surgery for pathologic stage IA non-small cell lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:1812–1817.

[9] Wootton S.C., Kim D.S., Kondoh Y., et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1698–1702.

[10] Blivet S., Philit F., Sab J.M., et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest.* 2001;120:209–212.

[11] Stern J.B., Mal H., Groussard O., et al. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest.* 2001;120:213–219.

[12] Antoniou K.M., Wells A.U. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2013;86:265–274.

[13] Kubo H., Nakayama K., Yanai M., et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005;128:1475–1482.

[14] Noth I., Anstrom K.J., Calvert S.B., et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFnet). A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:88–95.

[15] Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G., et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370:2071–2082.

[16] Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis ventilated in intensive care unit. *Respir Med.* 2008;102:1355–1359.

[17] Mollica C., Paone G., Conti V., et al. Mechanical ventilation in patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2010;79:209–215.

[18] Mullier A., Cottin V., Richard J.C., et al. Fibrose pulmonaire : dans quels cas et sur quels critères envisager une admission en réanimation ? *Réanimation.* 2013;22:45–53.

[19] Yusen R.D., Christie J.D., Edwards L.B., et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:965–978.

[20] Morisse-Pradier H., Sénéchal A., Philit F., et al. Indications de la transplantation pulmonaire : sélection des candidats, critères d'inscription sur liste d'attente, choix du type d'intervention. 2014. *Rev Pneumol Clin.* (en révision).

[21] Boussaud V., Mal H., Trinquart L., et al. One-year experience with high-emergency lung transplantation in France. *Transplantation.* 2012;93:1058–1063.

[22] Naccache J.M., Mal H. Management of acute exacerbations of pulmonary fibrosis. *Rev Mal Respir.* 2011;28:517–528.

CHAPITRE 195

Insuffisance respiratoire aiguë et mucoviscidose

M.-N. Lothe; L. Regard; P.-R. Burgel

Introduction

La mucoviscidose est une pathologie d'origine génétique de transmission autosomique récessive liée à des mutations du gène codant pour la protéine CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), qui joue un rôle important dans le transport des ions chlorures et bicarbonates à la surface des principaux épithéliums. L'absence de CFTR fonctionnel provoque des anomalies des transports ioniques épithéliaux qui se traduisent par une atteinte de multiples organes, en particulier les poumons et le pancréas. En 2012, le Registre Français de la Mucoviscidose, qui contient des données correspondant à environ 90 % des patients mucoviscidosiques en France, recensait plus de 6 000 patients, dont plus de 3 000 (50 %) étaient adultes (âge ≥ 18 ans) [1]. Les progrès thérapeutiques des dernières décennies ont en effet conduit à un gain de survie majeur : la médiane de survie à la naissance, qui ne dépassait pas 14 ans dans les années 1970 [2], est actuellement estimée à 50 ans pour des enfants nés en 2012 [1]. La mucoviscidose n'est donc plus une pathologie limitée à une prise en charge pédiatrique ; cette tendance devrait se poursuivre du fait d'une réduction très importante de la mortalité pédiatrique qui devient exceptionnelle dans les pays développés [3]. Des prévisions récentes suggèrent qu'en 2025, la population d'adultes mucoviscidosiques en France devrait atteindre 4 800 patients, correspondant à une augmentation de plus de 2 000 adultes entre 2010 et 2025 [4].

Le pronostic des patients mucoviscidosiques est lié à l'atteinte pulmonaire, responsable de plus de 85 % des décès [5]. Cette atteinte pulmonaire est caractérisée par l'apparition progressive de dilatations des bronches associées à une infection bronchique chronique par des bactéries à Gram négatif (en particulier *Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia, Haemophilus influenzae, Achromobacter xylosoxidans* et/ou *Stenotrophomonas maltophilia*) et/ou à Gram positif (*Staphylococcus aureus*). L'infection bactérienne contribue au recrutement de cellules inflammatoires dans les voies aériennes et à l'apparition de dilatations des bronches et de remaniements structuraux responsables de l'altération de la fonction respiratoire [6] qui peut évoluer vers l'insuffisance respiratoire chronique obstructive. Le traitement de l'infection bactérienne chronique est donc un élément important chez les patients mucoviscidosiques. Une colonisation à *Aspergillus fumigatus* est retrouvée chez 50 % des patients adultes mucoviscidosiques, mais le rôle d'*Aspergillus* dans l'aggravation de la maladie respiratoire semble modeste dans la majorité des cas.

L'histoire naturelle de la mucoviscidose peut comporter des complications aiguës respiratoires (exacerbations respiratoires d'origine infectieuse, hémoptysies, pneumothorax) et conduire à des hospitalisations urgentes. La prise en charge des patients mucoviscidosiques en France s'effectue principalement dans les 45 Centres de ressources et de compétences pour la mucoviscidose (CRCM) qui sont répartis sur le territoire national [1]. Les réanimateurs médicaux peuvent être amenés à prendre en charge des patients mucoviscidosiques lors des complications aiguës. L'objectif de ce chapitre est de décrire les spécificités et les modalités de prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë de l'adulte mucoviscidosique en réanimation. Nous n'aborderons pas les problèmes spécifiques des patients mucoviscidosiques transplantés pulmonaires (573 patients vivants ayant bénéficié d'une transplantation d'organe, principalement pulmonaire, étaient recensés en France en 2012) [1].

Généralités sur la prise en charge des patients mucoviscidosiques en réanimation

Faut-il hospitaliser les adultes mucoviscidosiques en réanimation ?

Historiquement, le pronostic des patients mucoviscidosiques hospitalisés en réanimation était très défavorable, en particulier en cas d'intubation, conduisant souvent à des décisions de non-admission. Les progrès des techniques de réanimation dans les 20 dernières années ont contribué à une modification des pratiques. Les premières études menées à l'ère de la réanimation moderne concluaient au bénéfice de l'admission en réanimation des patients ayant des complications aiguës réversibles (pneumothorax, hémoptysies), mais restaient réservées quant au pronostic des patients admis pour une insuffisance respiratoire aiguë liée à une exacerbation respiratoire [7]. Le développement de la ventilation non invasive a considérablement réduit le risque d'intubation chez les patients mucoviscidosiques ayant une insuffisance respiratoire aiguë, contribuant à une amélioration du pronostic de ces patients en réanimation [8, 9]. Plus récemment, la mise à disposition des techniques d'oxygénation sur des membranes d'épuration extracorporelle (*extracorporeal membrane oxygenation* [ECMO]) offre la possibilité du maintien en vie de patients intubés ou non intubés ayant une insuffisance respiratoire terminale dans l'attente d'une transplantation pulmonaire [10–12]. La mucoviscidose est l'une des principales causes de transplantation pulmonaire en France, où une centaine de patients ont été transplantés sur l'année 2012 [1]. L'apparition depuis 2007 de la procédure de super-urgence pour la transplantation pulmonaire a facilité l'accès à la transplantation de patients mucoviscidosiques ayant une espérance de vie très réduite (< 15 jours) avec un pronostic acceptable [13, 14]. L'ensemble de ces progrès a conduit au consensus actuel d'une admission large des patients mucoviscidosiques en réanimation, sauf en cas de limitation thérapeutique clairement établie du fait d'une contre-indication à la transplantation pulmonaire ou des souhaits du patient.

Évaluation de la gravité de l'insuffisance respiratoire aiguë chez les adultes mucoviscidosiques

L'appréciation de la gravité des complications respiratoires aiguës dépend de la sévérité de l'atteinte respiratoire à l'état basal et des caractéristiques de l'épisode aigu. L'existence d'une maladie respiratoire évoluée (volume expiré maximal la première seconde [VEMS] < 30 % de la théorique ; décroissance rapide du VEMS sur la dernière année ; dépendance de l'oxygène ou de la ventilation non invasive), d'une dénutrition (indice de masse corporelle < 18,5 kg/m^2 et *a fortiori* < 16 kg/m^2) [15] ou d'un diabète (qui peut toucher jusqu'à 50 % des patients adultes mucoviscidosiques) sont des critères de sévérité de la maladie.

L'évaluation de la sévérité respiratoire de l'épisode aigu fait appel aux critères cliniques habituels (encombrement bronchique, polypnée, tirage), mais comporte certains éléments spécifiques. L'hypoxémie, en particulier si le patient nécessite une oxygénothérapie à un débit supérieur à 3 L/min, est un critère majeur de sévérité, associé de façon indépendante à la mortalité [8]. L'apparition rapide d'une hypercapnie s'aggravant sur quelques jours est également un signe de gravité témoignant d'un épuisement respiratoire. L'acidose respiratoire est rare chez les patients mucoviscidosiques, même en cas d'hypercapnie aiguë, car les anomalies des transferts ioniques liées à la perte cutanée de sodium et de chlorures sont habituellement responsables d'une alcalose métabolique [16]. Il s'agit là d'une différence majeure avec l'exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et l'absence d'acidose respiratoire ne doit pas rassurer. La présence d'une acidose respiratoire est néanmoins possible et témoigne d'un épuisement respiratoire avec une augmentation très rapide de l'hypercapnie sur les dernières heures.

Gestion des traitements habituels de la mucoviscidose lors de l'hospitalisation en réanimation

Les patients mucoviscidosiques ont un traitement habituel visant à combattre l'infection bactérienne, à assurer le drainage des sécrétions bronchiques et à maintenir un état nutritionnel satisfaisant [17]. La poursuite de ce traitement et son adaptation à la situation aiguë sont des éléments importants de la prise en charge de ces patients en réanimation. Du fait des spécificités thérapeutiques de cette pathologie, une collaboration avec l'équipe médicale du CRCM prenant habituellement en charge le patient est toujours souhaitable.

La lutte contre l'infection bactérienne bronchique est un élément essentiel du traitement de la mucoviscidose et l'antibiothérapie par voie systémique doit être précoce et systématique lors des

exacerbations respiratoires. Elle doit aussi être quasiment systématique en cas d'événements respiratoires aigus d'origine non infectieuse (pneumothorax, hémoptysies), du fait des difficultés habituelles de drainage bronchique dans ces situations qui conduisent souvent à une dégradation de l'état respiratoire, même lorsque l'état respiratoire initial apparaît satisfaisant. L'antibiothérapie doit aussi être largement utilisée en cas de complications non respiratoires pouvant affecter la mécanique ventilatoire (par exemple, en cas de chirurgie abdominale ou de syndrome d'obstruction intestinale distale). Les modalités de cette antibiothérapie sont très particulières à la mucoviscidose (*cf. infra*). L'utilisation des aminosides par voie systémique fait habituellement suspendre les antibiothérapies (colimycine, tobramycine) administrées au long cours par voie inhalée. Plus de la moitié des patients adultes mucoviscidosiques reçoivent de l'azithromycine au long cours (1 cp à 250 mg/jour ou /2 jours) [1], car ce traitement diminue la fréquence des exacerbations de mucoviscidose. L'azithromycine peut être poursuivie lors de l'administration d'autres antibiotiques.

La kinésithérapie respiratoire de drainage bronchique apparaît comme un temps important du traitement. Elle peut être éventuellement facilitée par l'administration de nébulisation de DNase recombinante (Pulmozyme®, 1 ampoule à 2,5 mg par voie nébulisée par jour) ou de sérum salé hypertonique (à 7 %) nébulisé. Le sérum salé isotonique nébulisé n'a pas d'indication reconnue dans ce contexte. Chez les patients très asthéniques, la kinésithérapie respiratoire peut être effectuée sous ventilation non invasive qui diminue le travail ventilatoire, limite les désaturations et permet les efforts respiratoires liés à la kinésithérapie [18]. Il faut déconseiller les endoscopies bronchiques à visée de désencombrement qui n'ont qu'une efficacité limitée, car elles ne permettent qu'une aspiration des sécrétions bronchiques les plus proximales, sont souvent mal tolérées par les patients et comportent un risque d'aggravation de l'état respiratoire.

Le maintien d'apports nutritionnels élevés et l'administration d'enzymes pancréatiques gastroprotégées chez les patients insuffisants pancréatiques (qui représentent plus de 80 % des patients mucoviscidosiques) sont des éléments importants pour lutter contre la dénutrition [19]. Lors des hospitalisations en réanimation, une alimentation orale hypercalorique doit être poursuivie en s'aidant si nécessaire de suppléments nutritionnels hypercaloriques. Dans certains cas, la dyspnée et les séances prolongées de ventilation non invasive limitent les possibilités d'alimentation orale. L'alimentation entérale par sonde nasogastrique devient alors nécessaire. L'utilisation de sondes de petit calibre est en général mieux tolérée et permet la réalisation concomitante de la ventilation non invasive. L'alimentation parentérale est souvent considérée comme peu efficace et doit être réservée aux cas où l'alimentation entérale est impossible (échec de pose ou mauvaise tolérance de la sonde nasogastrique). Lors de l'alimentation orale ou entérale, l'administration d'enzymes pancréatiques gastroprotégées est indispensable chez les patients insuffisants pancréatiques pour permettre l'absorption des graisses et éviter les diarrhées. L'utilisation des enzymes pancréatiques dans les sondes gastriques est problématique et la voie orale doit être privilégiée quand cela est possible. Le maintien d'un équilibre glycémique strict par l'apport d'insuline est important chez des patients ayant fréquemment un diabète ou une intolérance aux hydrates de carbone.

Des syndromes occlusifs complets ou incomplets peuvent survenir chez les patients mucoviscidosiques : le syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID) est une entité spécifique à la mucoviscidose qui correspond à l'impaction d'une masse mucofécale dans l'iléon terminal et le cæcum [20]. Ce syndrome, qui survient presque exclusivement chez des patients insuffisants pancréatiques, semble lié à une stéatorrhée mal équilibrée et peut être favorisé par les morphiniques administrés à visée antalgique ou dans le cadre de la sédation chez les patients intubés. Le traitement est habituellement médical et consiste en l'administration de polyéthylène glycol (PEG) par voie orale ou par une sonde nasogastrique en cas d'occlusion incomplète. En cas d'occlusion complète, un lavement colique à l'aide de produits radio-opaques hydrosolubles (Gastrographine®) peut permettre de lever l'obstruction. Ce traitement médical est efficace dans environ 90 % des cas [21] et le recours à la chirurgie doit être exceptionnel. Chez les patients ayant des antécédents de chirurgie abdominale (iléus méconial opéré, appendicectomie), le diagnostic différentiel avec une occlusion sur bride peut cependant être difficile.

La douleur est fréquente chez les patients mucoviscidosiques hospitalisés. Elle peut être liée à la pathologie (douleurs thoraciques, douleurs abdominales, etc.) ou aux procédures de soins (drainage thoracique, réalisation de gaz du sang itératifs, etc.). Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation des antalgiques, mais la tolérance des morphiniques est souvent médiocre du fait de leurs effets dépresseurs respiratoires et du ralentissement du transit intestinal qui peut favoriser des épisodes occlusifs liés au syndrome d'obstruction intestinale distale. Les alternatives aux morphiniques doivent être privilégiées chaque fois que possible. L'utilisation d'antalgiques non morphiniques (paracétamol, néfopam, anti-inflammatoires non stéroïdiens), des procédures d'analgésies locales ou locorégionales peuvent être d'une grande aide dans ce type de situation. L'apport d'équipes spécialisées dans la prise en charge de la douleur est important pour déterminer les stratégies analgésiques permettant de soulager au mieux les patients en limitant les effets secondaires des thérapeutiques.

L'hospitalisation en réanimation génère souvent une anxiété importante du patient et de son entourage. Une prise en charge multidisciplinaire intégrant un soutien psychologique du patient et de son entourage avec l'intervention de psychologues, voire de psychiatres, est importante. Les thérapeutiques anxiolytiques peuvent être nécessaires en essayant de limiter le recours aux traitements dépresseurs respiratoires, notamment les benzodiazépines.

Ventilation chez les patients mucoviscidosiques

Le recours à la ventilation non invasive (VNI) doit être précoce en cas de mauvaise tolérance respiratoire clinique (polypnée, tirage) ou gazométrique (hypercapnie, même en l'absence d'acidose respiratoire). La ventilation non invasive est toujours préférable à l'intubation, du fait du mauvais pronostic de la ventilation invasive [7] qui doit rester une thérapeutique d'ultime recours. Dans la mesure du possible, la décision d'intubation (ou de non-intubation) doit faire l'objet d'une discussion multidisciplinaire incluant l'équipe de réanimation, l'équipe du CRCM, le patient et son entourage. En cas d'échec de la VNI, l'utilisation de techniques d'ECMO doit être envisagée, en complément [10, 11] ou en alternative [12] à la ventilation invasive conventionnelle. Lorsque le pronostic vital immédiat est engagé malgré un traitement médical intensif optimisé, une transplantation pulmonaire doit être envisagée. L'orientation vers la transplantation pulmonaire rapide peut se faire chez les patients déjà inscrits sur liste de greffe, dans le cadre des procédures de super-urgence établies depuis 2007 [13]. Chez les patients n'ayant pas réalisé une démarche de transplantation pulmonaire avant l'hospitalisation en réanimation, l'orientation vers une transplantation pulmonaire peut aussi être envisagée si l'évolution n'est pas rapidement favorable. Il faut cependant noter que cette situation pose des problèmes liés à la réalisation d'un bilan de greffe dans un contexte d'insuffisance respiratoire très sévère et à l'absence de préparation psychologique du patient à la perspective de la transplantation.

Causes d'insuffisance respiratoire aiguë chez les patients atteints de mucoviscidose

Exacerbations respiratoires d'origine infectieuse

L'exacerbation respiratoire est la complication la plus fréquente chez les patients mucoviscidosiques, survenant en moyenne 2 à 4 fois par an [22]. Les exacerbations sont pour la plupart traitées en ambulatoire, mais peuvent dans certains cas être responsables d'une insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une prise en charge dans des services de soins intensifs ou de réanimation. Le pronostic vital peut être engagé lors des exacerbations sévères et la répétition des exacerbations est associée à un déclin plus rapide de la fonction respiratoire, favorisant l'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique [23, 24].

Les exacerbations respiratoires sont caractérisées par une augmentation du volume et de la purulence des expectorations, de l'encombrement bronchique et de la dyspnée, associée à une baisse du VEMS sur la spirométrie [25]. On peut retrouver des signes généraux tels qu'une asthénie, une anorexie ou encore un amaigrissement. La fièvre est inconstante, souvent absente du tableau clinique, et le syndrome inflammatoire biologique est le plus souvent modéré : l'hyperleucocytose est inconstante, l'élévation de la *C-reactive protein* (CRP) souvent modérée et le dosage de la procalcitonine (PCT) habituellement normal. L'absence de fièvre ou de syndrome inflammatoire biologique ne doit pas faire écarter le diagnostic d'exacerbation respiratoire. Sur le plan étiologique, on peut parfois retrouver certains facteurs précipitants comme l'arrêt du traitement de fond ou de la kinésithérapie respiratoire, une infection virale (en particulier une grippe) ou encore une aspergillose bronchopulmonaire allergique. La cause principale des exacerbations semble être une majoration de l'infection bactérienne chronique, particulièrement chez les patients infectés chroniquement à *P. aeruginosa* [26] ou à d'autres bactéries à Gram négatif, même si les mécanismes en cause sont loin d'être clairs.

Les principaux examens complémentaires à visée étiologique sont l'examen cytobactériologique des crachats (ECBC) et, en période d'épidémie de grippe, un écouvillon nasal à la recherche des virus grippaux. Il n'y a aucune indication à la réalisation d'une endoscopie bronchique pour effectuer des prélèvements microbiologiques : les résultats n'apportent pas d'information utile par rapport à l'ECBC et le risque de majoration de l'insuffisance respiratoire aiguë est réel. La radiographie de thorax permettra de visualiser les dilatations des bronches et de s'assurer de l'absence d'une autre complication, en particulier d'un pneumothorax. Le scanner thoracique n'est habituellement pas nécessaire, mais peut être réalisé en cas de difficultés d'interprétation de la radiographie de thorax (Fig. 195.1). Un dosage des IgE totales et des IgE spécifiques aspergillaires permet de rechercher des arguments en faveur d'une aspergillose

bronchopulmonaire allergique, présente chez 10 à 20 % des patients adultes mucoviscidosiques et qui nécessite un traitement spécifique (*cf. infra*).

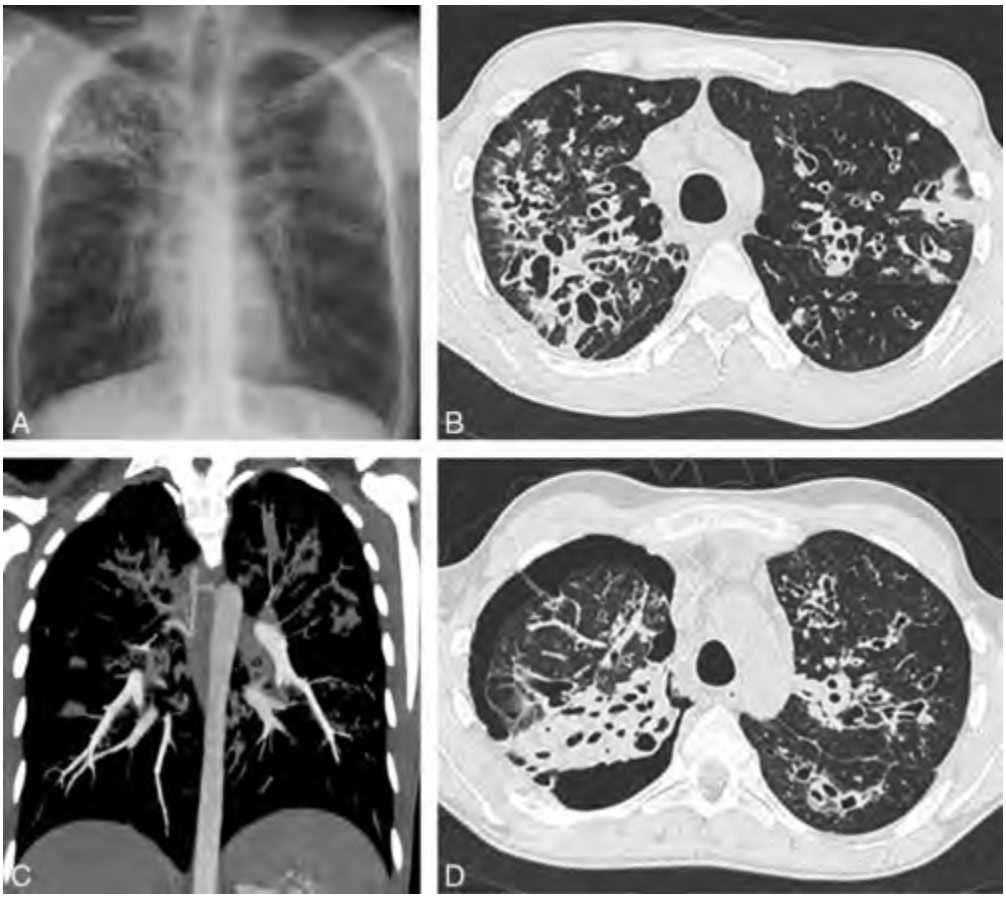


FIG. 195.1 Exemples d'imageries thoraciques chez des patients mucoviscidosiques hospitalisés en réanimation.

A et B. Radiographie et scanner thoracique montrant une dilatation des bronches prédominant aux sommets chez un patient mucoviscidosique en exacerbation respiratoire.
C. Reconstruction d'un scanner thoracique injecté montrant une volumineuse artère bronchique à destination du lobe supérieur droit chez un patient mucoviscidosique hospitalisé pour une hémoptysie de moyenne abondance.
D. Scanner thoracique montrant un pneumothorax droit avec une bride et une condensation alvéolaire de l'apex droit.

La prise en charge thérapeutique des patients mucoviscidosiques présentant une exacerbation respiratoire sévère doit comporter de façon systématique (quel que soit le facteur déclenchant, y compris en cas d'infection virale prouvée) une antibiothérapie qui doit être précoce et adaptée à la colonisation bactérienne antérieure du patient, en particulier chez les patients colonisés par des bacilles à Gram négatif (*P. aeruginosa, B. cepacia, S. maltophilia, A. xylosoxidans*). Les critères de choix des molécules, notamment les antibiotiques visant les bacilles à Gram négatif, sont très particuliers à la mucoviscidose. L'antibiogramme sur l'ECBC est peu utile en cas d'infection chronique à *P. aeruginosa*, car ses résultats ne sont pas corrélés à l'efficacité clinique des antibiotiques : la sensibilité *in vitro* n'est pas une garantie d'efficacité du traitement et un antibiotique peut s'avérer très efficace malgré un antibiogramme suggérant une souche résistante [27–29]. Les raisons de cette discordance entre l'efficacité clinique de l'antibiothérapie et les résultats de l'antibiogramme sont multiples, liées à la présence de plusieurs souches bactériennes dans les poumons qui ne sont pas nécessairement représentées sur un seul échantillon et aux conditions de réalisation et de reproductibilité de l'antibiogramme [27–29]. De ce fait, de plus en plus d'équipes dans le monde ne pratiquent même plus d'antibiogramme sur les ECBC des patients mucoviscidosiques infectés de façon chronique par *P. aeruginosa* [28, 30, 31]. Le meilleur critère de choix d'un antibiotique anti-*Pseudomonas* chez le patient mucoviscidosique est la connaissance de son efficacité antérieure chez ce patient, soulignant

l'intérêt d'un contact avec le CRCM habituel du patient pour connaître les modalités de ses traitements antibiotiques antérieurs. En l'absence de cette donnée, les bêtalactamines le plus souvent utilisées sont la ceftazidime, l'imipénème ou le méropénème et l'association pipéracilline/tazobactam. Les posologies recommandées chez les patients mucoviscidosiques sont supérieures à celles habituellement proposées en raison de modifications de leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez ces patients et de la nécessité d'obtenir des concentrations élevées d'antibiotiques au site de l'infection bronchique [32]. Les posologies habituelles des principaux antibiotiques utilisés chez les patients atteints de mucoviscidose sont indiquées dans le tableau 195.1. Le traitement anti-*Pseudomonas* doit être une bithérapie pour une durée habituelle de 14 jours, associant de préférence une bêtalactamine à un aminoside. Il est recommandé d'utiliser les aminosides en une injection par jour et de contrôler les concentrations sériques (pic et résiduelle) afin d'optimiser l'efficacité et de diminuer les effets secondaires [33, 34]. L'aminoside habituellement choisi du fait de sa bonne efficacité anti-*P. aeruginosa* est la tobramycine. L'amikacine peut également être utilisée, mais on déconseille l'utilisation de la gentamicine du fait d'une toxicité rénale et otologique plus importante [34, 35]. En cas de contre-indication aux aminosides, la ciprofloxacine peut constituer une alternative acceptable, là encore indépendamment des résultats de l'antibiogramme. Les principes de l'antibiothérapie anti-*Pseudomonas* sont généralement appliqués à la prise en charge des autres bacilles à Gram négatifs, même si peu de données existent sur le sujet. La prise en compte de *S. aureus* est moins bien codifiée, même si une antibiothérapie ciblant cette bactérie semble indiquée en cas d'insuffisance respiratoire aiguë. L'antibiothérapie anti-*S. aureus* peut être administrée par voie orale ou IV. Les principaux schémas antibiotiques proposés chez les patients mucoviscidosiques sont résumés dans le tableau 195.2. La durée habituelle de l'antibiothérapie est de 14 jours ; en cas d'administration d'un aminoside, il est associé pendant toute la durée de l'antibiothérapie en l'absence d'effet secondaire.

Tableau 195.1

Posologie des principaux antibiotiques chez les patients mucoviscidosiques.

Dénomination commune internationale	Voie d'administration	Nombre de prises par jour	Posologie
Ceftazidime	IVL ou IV continue	2* à 3	9 à 12 g/j
Pipéracilline/tazobactam	IVL ou IV continue	2* à 4	12 à 16 g/j
Méropénème	IVL	3	4,5 à 6 g/j
Imipénème	IVL	3	3 g/j
Aztréonam	IVL ou IV continue	2* à 3	6 à 9 g/j
Tobramycine	IVL	1	10 mg/kg/j**
Amikacine	IVL	1	15 mg/kg/j**
Amoxicilline/acide clavulanique	PO ou IVL	3	3 g/j
Cotrimoxazole	PO ou IVL	2	160 mg/800 mg* 2 fois par jour
Doxycycline	PO ou IVL	2	200 mg/j
Linézolide	PO ou IVL	2	1 200 mg/j
Vancomycine	IVL ou IV continue	1 à 2	1 à 3 g/j**
Ciprofloxacine	PO ou IVL	2	1 500 mg/j PO ou 1 200 mg/j IVL

* En cas d'administration en perfusion continue (2 perfusions de 12 h).

** À adapter aux dosages sériques :
– tobramycine : pic sérique 20 à 30 mg/L et taux résiduel < 0,2 mg/L ;
– amikacine : pic sérique 60 à 80 mg/L et taux résiduel < 2 mg/L ;
– vancomycine : taux résiduel entre 20 et 25 mg/L.

Tableau 195.2

Principaux schémas antibiotiques chez les patients mucoviscidosiques en fonction des bactéries isolées sur l'examen cytobactériologique des expectorations.

	Première intention	Alternatives
P. aeruginosa	Bêtalactamine (ceftazidime, méropénème, imipénème ou pipéracilline + tazobactam) + Aminoside (tobramycine ou amikacine)	Aztréonam en cas d'allergie aux autres bêtalactamines + Ciprofloxacine en cas de contre-indication aux aminosides
S. aureus méti S	Amoxicilline-acide clavulanique	Cotrimoxazole Doxycycline
S. aureus méti R	Cotrimoxazole Doxycyline	Vancomycine Linézolide
B. cepacia	Méropénème ou pipéracilline/tazobactam ou ceftazidime + aminosides	Témocilline[1]
S. maltophylia	Cotrimoxazole[2]	Doxycycline
A. xylosoxidans	Méropénème ou imipénème + aminoside	Cotrimoxazole Doxycycline
H. influenzae	Amoxicilline-acide clavulanique	Cotrimoxazole

[1] Disponible uniquement dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

[2] Discuter l'ajout systématique d'une bêtalactamine anti-*Pseudomonas*.

En plus de l'antibiothérapie, la kinésithérapie respiratoire, le maintien d'une nutrition adéquate (alimentation hypercalorique, enzymes pancréatiques) et d'un équilibre glycémique satisfaisant sont importants. Il n'y a aucune indication à réaliser une aspiration bronchique sous endoscopie bronchique ; elle est habituellement peu efficace et potentiellement dangereuse. Les bronchodilatateurs nébulisés peuvent être administrés, même si leur efficacité n'a jamais été prouvée dans ce contexte. La corticothérapie inhalée ou systémique n'est pas recommandée dans les exacerbations de mucoviscidose en dehors du cas spécifique de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (*cf. infra*) [36].

Aspergillose bronchopulmonaire allergique

L'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) est une réaction d'hypersensibilité à *Aspergillus* qui implique une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T Th2 CD4 + et les immunoglobulines (Ig) E. Initialement décrite chez les patients asthmatiques, elle est retrouvée chez environ 10 à 20 % des adultes mucoviscidosiques. Elle doit être évoquée systématiquement chez les patients mucoviscidosiques ayant une insuffisance respiratoire aiguë, car sa présence doit faire envisager la mise en route d'une corticothérapie systémique qui est le traitement de référence de cette affection. Les symptômes de l'ABPA sont peu différents de ceux d'une exacerbation respiratoire d'origine infectieuse : on note parfois la présence de sibilants et/ou de moules bronchiques (expectorations solides moulant la bronche), mais ces éléments peuvent être absents. Le plus souvent, il existe un encombrement bronchique avec une baisse du VEMS sur la spirométrie et une absence d'amélioration significative de l'état respiratoire malgré une antibiothérapie bien conduite. Le diagnostic est alors conforté par des critères biologiques : les meilleurs critères d'ABPA chez le patient mucoviscidosique sont une élévation des IgE totales > 1 000 UI/mL, associée à une élévation des IgE spécifiques aspergillaires. La sérologie aspergillaire est inconstamment positive et la présence d'*Aspergillus fumigatus* dans les expectorations, qui est retrouvée chez plus de 50 % des patients adultes mucoviscidosiques [37], n'est pas corrélée à la présence ou à l'absence d'ABPA. L'antigénémie aspergillaire (galactomananne) n'a pas d'intérêt dans ce contexte. Le traitement repose initialement sur l'administration d'une corticothérapie systémique à 1 mg/kg/j. Certains auteurs ont proposé des bolus de corticoïdes pour avoir une efficacité plus rapide chez les patients les plus sévères. Des thérapeutiques adjuvantes (antifungiques azolés et/ou omalizumab) ont été proposées dans les traitements au long cours de ces patients, mais n'ont aucune indication dans le cadre de l'urgence.

Hémoptysies

Les hémoptysies de faible abondance (expectorations teintées de sang) sont une complication fréquente de la mucoviscidose, survenant chez 10 à 20 % des patients. Les hémoptysies massives (extériorisation aiguë de plus de 240 mL de sang en 24 heures) surviennent annuellement chez 1 % des patients [38]. Les hémoptysies survenant dans le cadre de la mucoviscidose sont liées à une prolifération des artères bronchiques dans les zones de dilatations des bronches, probablement favorisée par l'infection bactérienne chronique [39]. La gravité de l'épisode aigu est liée à l'abondance de l'hémoptysie et à l'altération de la fonction respiratoire à l'état basal, dont dépend la tolérance respiratoire de l'hémoptysie. En cas d'hémoptysie abondante et/ou de mauvaise tolérance respiratoire, la prise en charge en réanimation s'impose.

La prise en charge des hémoptysies graves chez les adultes mucoviscidosiques comporte plusieurs particularités. La localisation précise du saignement apparaît moins importante chez les patients atteints de mucoviscidose que dans d'autres étiologies. La fibroscopie bronchique n'est pas recommandée dans ce contexte [40] : elle ne permet que rarement une localisation du saignement chez ces patients ayant une hypersécrétion bronchique importante gênant la fibroscopie et n'a pas d'implication thérapeutique car il est souvent réalisé une embolisation bilatérale de toutes les artères anormales plutôt qu'une embolisation ciblée sur la zone de saignement. De plus, les hémoptysies massives surviennent préférentiellement chez des sujets ayant une fonction respiratoire altérée [38] et la fibroscopie fait prendre un risque d'aggravation brutale de l'état respiratoire et de décès. Aucun consensus n'existe sur l'intérêt de réaliser un scanner thoracique pour localiser le saignement [40]. La réalisation d'un scanner injecté avec reconstruction des artères bronchiques semble théoriquement intéressante, mais nécessite une injection d'iode qui s'ajoutera à celle réalisée lors de l'embolisation. Elle augmente aussi le niveau d'exposition aux rayonnements ionisants qui est déjà important chez ces patients [41]. Un scanner thoracique antérieur, même non injecté, permet souvent d'orienter l'artériographie dans les zones où les dilatations des bronches sont les plus importantes.

Le traitement de référence des hémoptysies massives (> 240 mL/j ou > 100 mL/j plusieurs jours de suite) est l'artériographie avec embolisation sélective des artères bronchiques [40]. L'embolisation doit être pratiquée chez un patient stabilisé et la ponction artérielle sera pratiquée sous anesthésie locale. L'embolisation artérielle bronchique doit être bilatérale et concerner toutes les artères morphologiquement anormales, même si aucun consensus n'existe sur ce point [40]. L'embolisation doit être réalisée par des opérateurs entraînés aux embolisations artérielles bronchiques chez les patients mucoviscidosiques. L'embolisation permet l'arrêt immédiat de l'hémoptysie dans environ 90 % des cas, mais des récidives précoces sont parfois constatées si l'ensemble des vaisseaux bronchiques pathologiques n'ont pas été traités lors de l'embolisation ou en cas de collatéralité par un réseau artériel systémique d'origine non bronchique (artères d'origine pleurale, etc.). Si l'hémoptysie récidive dans les jours suivant une embolisation, une nouvelle artériographie peut être réalisée. Hormis les complications emboliques classiques (myélite transverse, nécrose œsophagienne, etc.) qui sont rares, deux complications surviennent fréquemment : la fièvre et les douleurs thoraciques sont présentes dans 15 à 25 % des cas après une embolisation.

En cas de non-disponibilité rapide de l'embolisation bronchique chez un patient ayant une hémoptysie massive, les vasoconstricteurs administrés par voie intraveineuse (terlipressine, Glypressine® ; de 1 à 2 mg en IVD en fonction du poids) permettent d'arrêter immédiatement le saignement, mais de façon temporaire. En cas d'administration de vasoconstricteurs, un délai de 4 à 8 heures doit être respecté avant de réaliser l'embolisation, car la visualisation des vaisseaux pathologiques risque d'être gênée par la vasoconstriction.

La chirurgie d'hémostase ne doit être envisagée qu'en dernier recours thérapeutique, après échec des autres options, et notamment après plusieurs tentatives d'embolisation artérielle bronchique [40]. La réalisation d'une chirurgie suppose une localisation précise du saignement (scanner, endoscopie) et une évaluation de l'amputation de la fonction respiratoire post-chirurgicale. Les lobectomies sont exceptionnelles, mais parfois possibles ; les pneumonectomies doivent être évitées, car elles risquent de compromettre une transplantation pulmonaire ultérieure [42].

Un consensus existe sur la nécessité de débuter une antibiothérapie chez tous les patients ayant eu une hémoptysie ≥ 5 mL [40], car l'infection bronchique favorise les hémoptysies et le drainage bronchique est souvent difficile en période d'hémoptysie. La kinésithérapie respiratoire peut être suspendue temporairement dans les cas d'hémoptysies massives ; dans les autres cas, elle doit être poursuivie [40]. Il est recommandé de suspendre tous les traitements majorant le risque hémorragique, et notamment les antiagrégants plaquettaires, les anticoagulants et les anti-inflammatoires non stéroïdiens [40]. Dans les cas d'hémoptysies massives, les traitements nébulisés seront transitoirement interrompus. Ainsi, il est habituellement recommandé de suspendre quelques jours les antibiotiques nébulisés (colimycine, tobramycine), la rhDNAse nébulisée et le sérum salé hypertonique nébulisé.

Pneumothorax

Les pneumothorax sont des complications peu fréquentes, mais potentiellement graves chez les patients mucoviscidosiques. L'incidence du pneumothorax augmente avec l'âge et l'évolution de la pathologie respiratoire sous-jacente (VEMS < 30 %, infection chronique à *P. aeruginosa* ou *B. cepacia*, aspergillose bronchopulmonaire invasive) [43]. La survenue d'un pneumothorax est non seulement associée à une augmentation de la morbidité, mais aussi de la mortalité à 2 ans [43].

Les symptômes sont les mêmes que dans la population générale (dyspnée, douleur thoracique) ; le pneumothorax est parfois asymptomatique et découvert sur une radiographie ou un scanner systématique. Le diagnostic se fait sur la radiographie de thorax éventuellement complétée par un scanner thoracique en cas de doute diagnostique ou de pneumothorax complexe (brides, etc.). Le traitement de référence des pneumothorax de grande taille dans le cadre de la mucoviscidose est le drainage thoracique percutané, souvent prolongé plusieurs jours du fait d'un bullage persistant. L'exsufflation simple n'est pas indiquée, car les chances de succès sont faibles sur un poumon pathologique. En cas de pneumothorax de petite taille, le choix entre une surveillance clinique et radiologique et un drainage thoracique se fait au cas par cas.

La prévention des récidives de pneumothorax fait appel à la pleurodèse chirurgicale qui n'est pas indiquée après un unique épisode de pneumothorax, mais est recommandée chez tout patient présentant une récidive [44]. On envisagera également la symphyse pleurale chirurgicale dès le premier épisode de pneumothorax si le bullage persiste après huit à dix jours de drainage. Dans tous les cas, la pleurodèse chirurgicale devra être effectuée par un chirurgien expérimenté, avec une technique n'empêchant pas la décortication pleurale dans l'éventualité d'une transplantation pulmonaire.

L'antibiothérapie adaptée à l'infection bactérienne pulmonaire chronique est systématique chez les patients mucoviscidosiques ayant un pneumothorax : la kinésithérapie respiratoire est souvent rendue difficile du fait du drainage thoracique et des douleurs, et le risque d'aggravation de l'état respiratoire dans les jours suivant le drainage d'un pneumothorax est important. La prise en charge de la douleur doit se faire de manière optimale, si possible en limitant l'utilisation des opiacés dont la tolérance respiratoire et digestive peut s'avérer problématique. En cas de nécessité d'un traitement morphinique, on préférera les molécules à demi-vie courte. La poursuite de la kinésithérapie respiratoire est indispensable afin de prévenir l'encombrement bronchique chez les patients drainés ; cependant, certaines techniques instrumentales sont contre-indiquées (percussion, pression expiratoire positive à haute fréquence) [44]. Les recommandations nord-américaines suggèrent la nécessité d'interrompre la VNI du fait du risque de majoration ou de persistance du pneumothorax. Cependant, chez un patient drainé, il apparaît raisonnable de poursuivre la VNI si celle-ci est nécessaire (épuisement respiratoire, hypercapnie).

Conclusion

L'amélioration de l'espérance de vie des patients mucoviscidosiques a entraîné une augmentation du nombre de patients admis pour des complications respiratoires aiguës dans les services de réanimation. La prise en charge de ces patients doit être globale et associer des traitements spécifiques (antibiothérapie, artério-embolisation, drainage pleural) à des traitements symptomatiques ou de support (kinésithérapie, prise en charge nutritionnelle). Dans tous les cas, un contact avec le CRCM du patient est souhaitable pour adapter au mieux les thérapeutiques. Pour les patients ne s'améliorant pas malgré un traitement médical optimal, la transplantation pulmonaire doit être envisagée, avec notamment la possibilité d'inscrire les patients en liste de super-urgence dans les cas de défaillance monopulmonaire engageant le risque vital à court terme.

Références

[1] Vaincre la mucoviscidose et Ined. Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2012-2014. Available from: www.registredelamuco.org.

[2] Davis P.B. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:475–482.

[3] Urquhart D.S., Thia L.P., Francis J., et al. Deaths in childhood from cystic fibrosis: 10-year analysis from two London specialist centres. *Arch Dis Child.* 2013;98:123–127.

[4] Burgel P.R., Bellis G., Olesen H.V., et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J.* 2015;46:133–141.

[5] Cystic Fibrosis Foundation. *Cystic fibrosis foundation patient registry annual data report to the center directors.* 2008.

[6] Burgel P.R., Montani D., Danel C., et al. A morphometric study of mucins and small airway plugging in cystic fibrosis. *Thorax.* 2007;62:153–161.

[7] Sood N., Paradowski L.J., Yankaskas J.R. Outcomes of intensive care unit care in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:335–338.
[8] Ellaffi M., Vinsonneau C., Coste J., et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:158–164.
[9] Texereau J., Jamal D., Choukroun G., et al. Determinants of mortality for adults with cystic fibrosis admitted in intensive care unit: a multicenter study. *Respir Res.* 2006;7:14.
[10] Fischer S., Hoeper M.M., Tomaszek S., et al. Bridge to lung transplantation with the extracorporeal membrane ventilator Novalung in the veno-venous mode: the initial Hannover experience. *ASAIO J.* 2007;53:168–170.
[11] Lafarge M., Mordant P., Thabut G., et al. Experience of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation in France. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:905–913.
[12] Fuehner T., Kuehn C., Hadem J., et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:763–768.
[13] Boussaud V., Mal H., Trinquart L., et al. One-year experience with high-emergency lung transplantation in France. *Transplantation.* 2012;93:1058–1063.
[14] Orsini B., Sage E., Olland A., et al. High-emergency waiting list for lung transplantation: early results of a nation-based study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46:e41–e47 discussion e47.
[15] Dray X., Kanaan R., Bienvenu T., et al. Malnutrition in adults with cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59:152–154.
[16] Holland A.E., Wilson J.W., Kotsimbos T.C., et al. Metabolic alkalosis contributes to acute hypercapnic respiratory failure in adult cystic fibrosis. *Chest.* 2003;124:490–493.
[17] Cohen-Cymberknoh M., Shoseyov D., Kerem E. Managing cystic fibrosis strategies that increase life expectancy and improve quality of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1463–1471.
[18] Fauroux B., Boule M., Lofaso F., et al. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: improved tolerance with nasal pressure support ventilation. *Pediatrics.* 1999;103: E32.
[19] Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J., et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002;1:51–75.
[20] Houwen R.H., van der Doef H.P., Sermet I., et al. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:38–42.
[21] Shidrawi R.G., Murugan N., Westaby D., et al. Emergency colonoscopy for distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *Gut.* 2002;51:285–286.
[22] Chapron J., Zuber B., Kanaan R., et al. Management of acute and severe complications in adults with cystic fibrosis. *Rev Mal Resp.* 2011;28:503–516.
[23] De Boer K., Vandemheen K.L., Tullis E., et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2011;66:680–685.
[24] Waters V., Stanojevic S., Atenafu E.G., et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2012;40:61–66.
[25] Bhatt J.M. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Resp Rev.* 2013;22:205–216.
[26] Smyth A., Elborn J.S. Exacerbations in cystic fibrosis: 3 – Management. *Thorax.* 2008;63:180–184.
[27] Smith A.L., Fiel S.B., Mayer-Hamblett N., et al. Susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration: lack of association in cystic fibrosis. *Chest.* 2003;123:1495–1502.
[28] Hurley M.N., Ariff A.H., Bertenshaw C., et al. Results of antibiotic susceptibility testing do not influence clinical outcome in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11:288–292.
[29] Foweraker J.E., Laughton C.R., Brown D.F., et al. Comparison of methods to test antibiotic combinations against heterogeneous populations of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* from patients with acute infective exacerbations in cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:4809–4815.
[30] Etherington C., Hall M., Conway S., et al. Clinical impact of reducing routine susceptibility testing in chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:425–427.
[31] Foweraker J.E., Govan J.R. Antibiotic susceptibility testing in early and chronic respiratory infections with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Cyst Fibros.* 2013;12:302.
[32] Zobell J.T., Young D.C., Waters C.D., et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: VI. *Executive summary Pediatr Pulmonol.* 2013;48:525–537.
[33] Smyth A., Tan K.H., Hyman-Taylor P., et al. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis – the TOPIC study: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;365:573–578.

[34] Young D.C., Zobell J.T., Stockmann C., et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: V. *Aminoglycosides Pediatr Pulmonol.* 2013;48:1047–1061.
[35] Smyth A., Lewis S., Bertenshaw C., et al. Case-control study of acute renal failure in patients with cystic fibrosis in the UK. *Thorax.* 2008;63:532–535.
[36] Flume P.A., Mogayzel Jr. P.J., Robinson K.A., et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:802–808.
[37] Paugam A., Baixench M.T., Demazes-Dufeu N., et al. Characteristics and consequences of airway colonization by filamentous fungi in 201 adult patients with cystic fibrosis in France. *Med Mycol.* 2010;48(Suppl 1):S32–S36.
[38] Flume P.A., Yankaskas J.R., Ebeling M., et al. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest.* 2005;128:729–738.
[39] Martin C., Thevenot G., Danel S., et al. *Pseudomonas aeruginosa* induces vascular endothelial growth factor synthesis in airway epithelium *in vitro* and *in vivo*. *Eur Respir J.* 2011;38:939–946.
[40] Flume P.A., Mogayzel P.J., Robinson K.A., et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:298–306.
[41] O'Connell O.J., McWilliams S., McGarrigle A., et al. Radiologic imaging in cystic fibrosis: cumulative effective dose and changing trends over 2 decades. *Chest.* 2012;141:1575–1583.
[42] Le Pimpec-Barthes F., Thomas P.A., Bonnette P., et al. Single-lung transplantation in patients with previous contralateral pneumonectomy: technical aspects and results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36:927–932.
[43] Flume P.A., Strange C., Ye X., et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest.* 2005;128:720–728.
[44] Flume P.A., Mogayzel Jr. P.J., Robinson K.A., et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:298–306.

CHAPITRE 196

Pathologies pleurales

A. Rabbat; C. Faisy; J.-P. Laaban

La pathologie pleurale est fréquemment observée en réanimation [1]. Elle peut constituer le motif d'hospitalisation si elle est responsable d'une insuffisance respiratoire aiguë (épanchement pleural liquidien, hémothorax ou pneumothorax). Elle peut apparaître en cours de réanimation, compliquant l'évolution d'une pathologie thoracique ou extrathoracique. Enfin, elle peut compliquer certaines manœuvres de réanimation (pneumothorax secondaires à la pose de cathéters veineux centraux ou pneumothorax sous ventilation mécanique).

Épanchements liquidiens

Définition

L'épanchement pleural liquidien est défini par la présence dans l'espace pleural d'une quantité anormale de liquide. On distingue habituellement les épanchements pleuraux de type transsudatif et de type exsudatif [2, 3]. Les transsudats sont liés à une augmentation de pression hydrostatique ou à une diminution de la pression oncotique, alors que les membranes pleurales demeurent intègres. La présence d'un exsudat traduit le passage de liquide à protéines à travers une membrane pleurale altérée dont la perméabilité a été augmentée, quelle que soit la cause initiale (inflammation, infiltration néoplasique ou ischémie).

Diagnostic d'une pleurésie

L'approche diagnostique initiale repose sur l'interrogatoire avec recueil soigneux des antécédents, l'examen clinique complet, la radiographie thoracique, le bilan biologique sanguin simple (numération formule sanguine, ionogramme sanguin, urée, créatinine, protides, glycémie, taux de LDH) et l'analyse du liquide pleural (aspect, biochimie et formule cytologique).

Signes cliniques

Les signes cliniques peuvent associer de façon variable une dyspnée et une douleur thoracique souvent aggravée par la toux, l'inspiration profonde et les changements de position, et pouvant irradier jusqu'à l'épaule homolatérale. L'inspection peut révéler une diminution de l'ampliation thoracique du côté de l'épanchement. À la palpation, la transmission des vibrations vocales est nulle ou très atténuée. La percussion, chez un patient assis et en l'absence de symphyse pleurale, met en évidence une matité. À l'auscultation, il peut exister à la limite supérieure de l'épanchement un discret frottement pleural. Au sein de la matité, le murmure vésiculaire est aboli.

La présence d'un épanchement pleural est responsable d'un profil fonctionnel respiratoire restrictif et d'anomalies des rapports ventilation/perfusion [2]. Le retentissement gazométrique de l'épanchement pleural est variable selon le volume de l'épanchement, mais semble surtout lié au degré d'atteinte parenchymateuse associée. Des signes d'insuffisance respiratoire aiguë peuvent être présents en cas d'épanchement abondant ou de pathologie respiratoire associée.

Radiographie de thorax

Les épanchements liquidiens peuvent prendre plusieurs aspects radiologiques différents selon qu'il s'agit d'épanchements libres, localisés ou atypiques [4]. En présence d'un épanchement liquidien moyennement abondant, on retrouve sur le cliché thoracique de face la présence d'une opacité non systématisée, basale, dense, homogène, sans bronchogramme aérique et effaçant la coupole diaphragmatique et les vaisseaux

lobaires inférieurs. Sa limite supérieure est concave en haut et en dehors, réalisant une courbe parabolique (ligne de Damoiseau). Cette opacité se prolonge le long de la paroi thoracique externe par une bande plus ou moins épaisse et plus ou moins élevée qui sépare le parenchyme du squelette thoracique. Sur le cliché de profil, on note une opacité de la partie inférieure du thorax. Sa limite supérieure est concave en haut, remontant plus en arrière qu'en avant, effaçant le diaphragme et déplaçant la grande scissure. Les épanchements de grande abondance réalisent une opacité très volumineuse occupant tout un hémithorax, respectant souvent le sommet. Cette opacité refoule le médiastin du côté opposé. Les épanchements de faible abondance sont de diagnostic plus difficile. Ils peuvent se traduire seulement par un comblement du cul-de-sac postérieur, surtout visible sur le cliché de profil. Les autres signes sont la perte de netteté des contours de la coupole diaphragmatique, surtout dans sa partie externe, l'effacement non spécifique des vaisseaux pulmonaires au-dessous de la coupole diaphragmatique et le comblement de l'angle cardiophrénique. La sensibilité du cliché standard pour la détection des petits épanchements pleuraux est faible, d'où l'intérêt de réaliser dans ces cas-là des clichés en décubitus latéral avec un rayon horizontal éventuellement sensibilisé par une légère expiration et une manœuvre de Trendelenburg qui peuvent permettre de détecter les épanchements minimes.

Échotomographie

L'échotomographie est un examen très sensible pour la détection des épanchements pleuraux [5], surtout s'ils sont situés du côté droit où l'examen est facilité par la bonne fenêtre acoustique hépatique. L'échotomographie permet de distinguer les épanchements sous-diaphragmatiques des épanchements pleuraux. L'échographie en cas d'épanchement minime peut faire la part entre un épanchement pleural et un simple épaississement pleural, alors que la tomodensitométrie thoracique peut être prise en défaut dans cette situation [4]. L'échographie permet aussi de faire la part entre un épanchement pleural sous-pulmonaire diaphragmatique et une ascension de la coupole diaphragmatique qui peuvent avoir le même aspect sur le cliché thoracique de face. L'échographie est surtout très utile chez le patient ventilé [6]. Dans cette situation, la sensibilité de l'échographie pour détecter les épanchements est très supérieure à celle de la radiographie de thorax réalisée en position couchée [5]. Dans les épanchements pleuraux abondants, l'échographie peut mettre en évidence les segments pulmonaires collabés (éléments mobiles hyperéchogènes) et, en cas d'épanchement très abondant, un aplatissement ou une inversion de la coupole diaphragmatique, non visible sur le cliché de thorax. Dans les épanchements complexes, l'échographie va pouvoir différencier les poches contenant un liquide anéchogène des poches contenant un liquide complexe avec un contenu échogène en son sein pouvant faire évoquer des dépôts fibrineux ou des éléments hématiques. L'échographie peut également retrouver des septations qui sont liées à des filaments de fibrine organisés dans l'épanchement. Surtout, l'échographie permet de guider une ponction à visée diagnostique.

Tomodensitométrie thoracique

Chez les patients de réanimation, il s'agit d'un examen de seconde intention dans le diagnostic des épanchements de la plèvre [4, 7, 8] et qui nécessite le transport du patient hors du service de réanimation, ce qui est parfois difficile. Néanmoins, cet examen permet de préciser le siège de l'épanchement, sa structure simple ou complexe (cloisonnement, empyème, siège intracissural), de distinguer un épanchement pleural d'un processus expansif pleuropariétal ou un empyème d'un abcès pulmonaire périphérique et surtout d'analyser les parties molles juxtapleurales, la plèvre, le parenchyme pulmonaire et le médiastin, ce qui oriente fortement le diagnostic étiologique. Un épanchement pleural libre se traduit en tomodensitométrie (TDM) par un croissant de densité liquidienne non rehaussé après injection de produit de contraste, déclive et mobile aux changements de position. Au contact de l'épanchement, il existe souvent un collapsus passif du parenchyme pulmonaire adjacent. Un empyème se présente sous une forme lenticulaire avec des angles de raccordement obtus avec la paroi. L'injection de produit de contraste permet de mieux visualiser les plèvres pariétale et viscérale qui sont rehaussées, alors que le liquide contenu dans l'empyème ne prend pas le contraste. L'écartement par l'empyème des deux feuillets de la plèvre (*split sign* de Stark) est caractéristique [9]. La TDM permet de localiser les épanchements, par exemple de siège interscissuraire, sous-pulmonaire ou paramédiastinal en montrant une lésion de densité liquidienne (15 à + 15 unités Hounsfield)plus ou moins mobile et ne se rehaussant pas après injection de produit de contraste avec séparation des deux feuillets pleuraux (*split sign*). Des lésions parenchymateuses et pleurales adjacentes sont fréquentes (atélectasie, condensation et épaississements pleuraux). La TDM permet également de guider certaines ponctions ou biopsies et de vérifier la situation de drains pleuraux, voire de guider le drainage (*cf.* chapitre 88).

Diagnostic étiologique des pleurésies

Le diagnostic repose sur la ponction pleurale [2, 3, 10–12] avec examen macroscopique du liquide pleural, numération et cytologie de ce liquide, bactériologie avec examen direct et mise en culture, analyse biochimique avec mesure du pH du liquide pleural, du taux de glucose dans le liquide pleural, du taux de déshydrogénase lactique (LDH) et, suivant le contexte, d'autres dosages biochimiques. Il convient dans un premier temps de distinguer les exsudats et les transsudats (Tableau 196.1). En l'absence de diagnostic, après examen clinique complet et analyse du liquide de ponction pleurale et en cas d'exsudat, des investigations complémentaires peuvent être nécessaires au diagnostic étiologique (biochimie particulière du liquide pleural, TDM thoracique, biopsie pleurale et vidéoscopie) (*cf.* chapitre 88).

Tableau 196.1

Diagnostic différentiel entre transsudat et exsudat.

	Tanssudat	Exsudat
Couleur	Jaune citrin	Jaune foncé
Aspect	Transparent	Translucide, ± opalescent, parfois hématique ou chyleux
Coagulation	Absente	Fréquente
Protéines	< 30 g/L *Protéines plèvre < 0,5* Protéines plasma	> 30 g/L *Protéines plèvre < 0,5* Protéines plasma
Éléments figurés	Rares < 1 000/µL	Nombreux > 1 000/µL
Déshydrogénase lactique (LDH)	< 200 UI *LDH plèvre < 0,6* LDH plasma	> 200 UI *LDH plèvre > 0,6* LDH plasma

Aspect macroscopique du liquide pleural

Le liquide pleural peut revêtir différents aspects :

- un liquide citrin transparent, assez caractéristique d'un transsudat (Tableau 196.1) ;
- un liquide jaune foncé ou louche retrouvé dans les exsudats (Tableau 196.1) ;
- un liquide sérohémorragique d'aspect rosé et ne coagulant pas, à distinguer d'une ponction traumatique ;
- un épanchement hémorragique ou hémothorax avec présence de sang dans la cavité pleurale avec un hématocrite du liquide pleural supérieur à 20 % ;
- un épanchement purulent ou empyème, le liquide prenant l'aspect de pus franc jaune ou verdâtre ;
- un épanchement laiteux pouvant s'observer en cas de chylothorax ou d'épanchement chyliforme.

Numération et cytologie du liquide pleural (Tableau 196.2)

Numération

Tableau 196.2

Orientation étiologique des exsudats [3].

En fonction de la formule leucocytaire du liquide pleural
– Prédominance de polynucléaires neutrophiles : • pleurésie purulente +, parapneumonique +, tuberculose (stade précoce) • pancréatite, embolie pulmonaire, abcès sous-phrénique – Lymphocytose pleurale > 50 % : • tuberculose ++, cancer ++, lymphome, leucémie lymphoïde chronique • sarcoïdose, pleurésie rhumatoïde – Éosinophilie pleurale > 10 % : • ponction pleurale antérieure ++, pneumothorax spontané +, hémothorax (> 1 semaine) • embolie pulmonaire + • asbestose + • pleurésie médicamenteuse • parasitose (paragonimiase, hydatidose, amibiase, ascaridiose), mycose (histoplasmose) • « idiopathique » (35 % des cas) – Autres anomalies : • liquide pleural pauvre en cellules mésothéliales (< 5 %) : tuberculose + • présence de nombreux basophiles (> 10 %) : leucémie • présence de nombreux plasmocytes : myélomes multiples • présence de macrophages : non spécifique
En fonction de l'analyse biochimique du liquide pleural
– Diminution du taux de glucose pleural (< 0,6 g/L) : • tuberculose +, cancer +, pleurésie parapneumonique +, pleurésie purulente + • pleurésie rhumatoïde +, lupus, syndrome de Churg et Strauss • hémothorax • rupture de l'œsophage • augmentation du taux d'amylase pleurale • pancréatite aiguë +, pancréatite chronique avec pseudokyste +, rupture de l'œsophage + • cancer (augmentation modérée) – pH du liquide pleural < 7,20 : • acidose systémique • pleurésie purulente +, rupture de l'œsophage + • pleurésie rhumatoïde +, tuberculose +, cancer + • hémothorax • urinothorax • lupus

+ : étiologies les plus fréquentes.

Le chiffre absolu de globules blancs a peu d'intérêt : très élevé (supérieur à 10 000/mm^3) lors des épanchements parapneumoniques, souvent moins élevé dans les pleurésies tuberculeuses. En revanche, la formule cellulaire présente un intérêt diagnostique (Tableau 196.2).

Cytologie du liquide pleural

En cas d'épanchements d'origine néoplasique, la mise en évidence de cellules néoplasiques lors de la première ponction pleurale est positive dans 30 à 60 % des cas. La répétition de la ponction pleurale permet d'augmenter la rentabilité diagnostique qui reste dépendante de l'expérience du cytologiste. L'analyse par cytométrie en flux et l'utilisation de marqueurs monoclonaux (par exemple, antigène carcino-embryonnaire, CD15 ou vimentine) associées à l'analyse chromosomique sont des compléments utiles à la cytologie traditionnelle qui peuvent être utilisés en cas d'examen cytologique standard négatif ou de doute diagnostique.

Un examen par cytométrie en flux peut être intéressant dans le cadre des leucémies lymphoïdes chroniques ou des lymphomes.

Bactériologie

En cas d'exsudat, les recherches bactériologiques doivent être systématiques avec mise en culture sur milieux aérobie et anaérobie et, selon le contexte, par des cultures sur milieux spécifiques pour mycobactéries et champignons. Le diagnostic microbiologique de certaines infections peut être facilité par la mise en évidence d'antigènes bactériens (antigène de pneumocoque, antigène de *Legionella pneumophilia*). Le diagnostic de tuberculose repose sur l'isolement et l'identification en culture de *Mycobacterium tuberculosis*.

Examens biochimiques (*cf.* Tableau 196.2)

pH du liquide pleural

L'intérêt de la mesure du pH est surtout de permettre de porter l'indication d'un drainage pleural en cas d'épanchement exsudatif parapneumonique avec pH inférieur à 7,20. Si le pH est supérieur ou égal à 7,20, le drainage pleural n'est pas indispensable. En routine, la mesure du pH pleural est donc uniquement utile dans ce cadre. Cette mesure doit être faite en prélevant le liquide pleural sur une seringue héparinée, gardée à l'abri de l'air et placée dans de la glace pour le transport au laboratoire.

Taux de protides dans le liquide pleural

Un rapport du taux de protides dans le liquide pleural sur le taux de protides sanguins supérieur à 0,5 est observé en cas d'épanchement exsudatif. Un taux de protéines dans le liquide pleural très élevé (supérieur à 50 g/L) est souvent rencontré en cas de pleurésies tuberculeuses.

Taux de lacticodéshydrogénase (LDH) dans le liquide pleural

Il témoigne du degré d'inflammation de l'espace pleural. Un rapport du taux de LDH du liquide pleural sur le taux de LDH du liquide sanguin supérieur à 0,60 ou un taux de LDH dans le liquide pleural supérieur aux deux tiers de la limite normale du taux de LDH sérique s'observe en cas d'épanchement pleural exsudatif.

Taux de glucose dans le liquide pleural

Un taux abaissé, inférieur à 0,6 g/L (3,33 mmol/L) s'observe surtout en cas d'épanchements purulents ou parapneumoniques, néoplasiques, tuberculeux ou liés à une polyarthrite rhumatoïde. En cas d'épanchement parapneumonique, un taux de glucose inférieur à 0,4 g/L (2,22 mmol/L) pourrait constituer une indication à la mise en place d'un drain thoracique.

Taux d'amylase dans le liquide pleural

Un taux élevé peut s'observer en cas de perforation œsophagienne ou de pathologies pancréatiques ou néoplasiques. Une rupture œsophagienne doit être systématiquement recherchée en cas d'épanchement riche en amylase, car la rupture de l'œsophage constitue une urgence chirurgicale.

Autres examens biochimiques du liquide pleural

Les autres examens biochimiques du liquide pleural utiles en seconde intention sont :

- le taux d'adénosine désaminase (ADA) dans le liquide pleural. Il s'agit d'une enzyme qui catalyse la conversion de l'adénosine en inosine synthétisée par les lymphocytes activés. Un taux d'ADA élevé, supérieur à 70 unités/L, s'observe en cas de pleurésie d'origine tuberculeuse. Un taux d'ADA inférieur à 40 U/L permet d'éliminer le diagnostic de tuberculose chez un patient non immunodéprimé ;
- le dosage de l'acide hyaluronique, élevé en cas de mésothéliome ;
- la recherche d'anticorps antinucléaires en cas de lupus érythémateux disséminé ;
- le taux de facteurs rhumatoïdes en cas de polyarthrite rhumatoïde ;
- les taux de triglycérides et de cholestérol lorsqu'un chylothorax est suspecté : le taux de triglycérides supérieur à 110 mg/dL, le taux de triglycérides inférieur à 110 mg/dL ou la présence de chylomicrons sur le lipidogramme permettant de distinguer chylothorax et épanchements pseudochyleux [2, 3].

Étiologies des transsudats (Tableau 196.3)

Tableau 196.3

Étiologies des épanchements pleuraux [3].

Transsudats
– Insuffisance cardiaque gauche ou droite – Cirrhose – Syndrome néphrotique – Embolie pulmonaire – Péricardite constrictive : • obstruction de la veine cave supérieure • chirurgie cardiaque (intervention de Fontan) • urinothorax • dialyse péritonéale • myxœdème • sarcoïdose
Exsudats
– Pathologies néoplasiques : métastases pleurales, mésothéliome – Pathologies infectieuses : infections bactériennes à pyogènes, tuberculose – Actinomycose et nocardiose, infections fongiques, virales, parasitaires – Embolie pulmonaire – Atélectasie – Pathologies gastro-intestinales – pathologies pancréatiques aiguës ou chroniques, abcès intra-abdominaux, chirurgie abdominale : • perforation œsophagienne • hernie diaphragmatique • sclérose de varices œsophagiennes – Vascularites et maladies de système : • polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren • épanchements pleuraux post-péricardectomie ou post-infarctus du myocarde • épanchements pleuraux d'origine médicamenteuse : nitrofurantoïne, amiodarone, dantrolène, méthysergide, bromocriptine, procarbazine – Hémothorax – Chylothorax – Divers : • pleurésies liées à l'amiante • sarcoïdose • insuffisance rénale • syndrome de Meigs • syndrome des ongles jaunes • épanchements iatrogéniques

Les transsudats sont la cause la plus fréquente d'épanchement liquidien en réanimation [1]. Mattison *et al.*, dans une étude prospective incluant 100 patients admis en réanimation médicale, retrouvent par analyse radiologique et/ou échographique 62 % de patients présentant un épanchement pleural le plus souvent peu abondant. Les transsudats représentent les deux tiers des épanchements pleuraux et l'insuffisance cardiaque en est la cause la plus fréquente.

Étiologies des exsudats (Tableau 196.3)

Les principales étiologies sont résumées dans le tableau 196.3. Les épanchements pleuraux exsudatifs se rencontrent en réanimation, le plus souvent dans les circonstances suivantes :

- insuffisance respiratoire aiguë liée à l'abondance de l'épanchement ou au terrain et nécessitant un drainage. Les causes les plus fréquentes sont néoplasiques et infectieuses ;
- au cours de l'évolution de pathologies médicales telles que les infections, les néoplasies et les maladies de système ;
- dans un contexte traumatique. Les causes les plus fréquentes sont les hémothorax, les ruptures d'organes creux et les pleurésies de surinfection ;
- dans un contexte postopératoire de chirurgie thoracique ou digestive. Les causes les plus fréquentes sont les hémothorax, les pleurésies infectieuses et les fistules.

Parmi toutes ces étiologies de pleurésies exsudatives, les pleurésies purulentes et les épanchements parapneumoniques sont ceux posant le plus de problèmes diagnostiques et thérapeutiques chez les patients de réanimation [1–3, 12, 13] et sont donc détaillés ci-après.

Pleurésies purulenteset épanchements pleuraux parapneumoniques

Physiopathologie

La pleurésie purulente évolue en trois phases [2, 3, 14] :

- une première phase exsudative avec un épanchement pleural de type exsudatif modérément cellulaire. C'est ce type d'épanchement qui est le plus souvent associé aux pneumopathies bactériennes ;
- une deuxième phase favorisée par l'absence de traitement antibiotique avec un liquide qui devient trouble, plus de 20 000 polynucléaires neutrophiles par mm^3, épais avec une glycopleurie effondrée inférieure à 0,4 g/L, un pH pleural acide de moins de 7,20 et une élévation nette des LDH pleurales (supérieure à 1 000 U/L);
- après deux à trois semaines d'évolution, s'installe une phase d'organisation avec des feuillets pleuraux épaissis et fibreux et constitution de poches de pus limitées par des coques fibreuses. Cette évolution souligne l'intérêt d'une évacuation pleurale précoce associée à un traitement antibiotique précoce et des difficultés thérapeutiques lorsque survient le cloisonnement de cet épanchement purulent.

Diagnostic

Le tableau clinique associe dans sa forme typique un syndrome infectieux franc avec fièvre élevée, voire frissons, une douleur basithoracique de type pleurale et une altération marquée de l'état général. L'examen physique retrouve un syndrome pleural liquidien. Biologiquement, il existe une hyperleucocytose et un syndrome inflammatoire biologique. Un terrain favorisant débilité (dénutrition, éthylisme, toxicomanie, immunodépression) et/ou une affection sous-jacente sont souvent retrouvés [13, 14] (insuffisance respiratoire chronique, diabète). La survenue d'une pleurésie purulente est associée dans plus de la moitié des cas à l'existence d'une pathologie pulmonaire infectieuse et à un geste chirurgical dans environ 20 % des cas. Les autres étiologies sont plus rares : post-traumatique, perforation de l'œsophage, infection sous-diaphragmatique ou plus rarement secondaire à des procédures de ponction pleurale ou drainage pleural.

La radiographie de thorax confirme la présence d'un épanchement pleural liquidien. Elle recherche surtout une pathologie pulmonaire associée (pneumopathie, dilatations des bronches, abcès intraparenchymateux, cancer pulmonaire ou trouble de ventilation) et des signes en faveur d'un enkystement. En cas de doute diagnostique, il faut souligner l'intérêt de l'échographie et du scanner.

Le diagnostic repose sur la ponction pleurale qui ramène un liquide le plus souvent purulent à type d'exsudat riche en polynucléaires avec pH acide, taux de glucose bas et LDH élevées [2, 3].

L'examen bactériologique du liquide pleural est indispensable sur les milieux aéro- ou anaérobie, voire des milieux spécifiques en cas de suspicion d'infection à un germe particulier (légionelles, pasteurellose, actinomycose, etc.). La culture peut être négative en cas d'antibiothérapie préalable [13]. L'association de plusieurs germes, par exemple anaérobies et aérobies, est fréquente (près de 40 % des cas [15]).

Données bactériologiques

Le profil bactériologique des germes isolés dans les prélèvements pleuraux lors de pleurésie purulente s'est modifié. Avant l'ère des antibiotiques, les streptocoques étaient les premiers germes responsables d'empyèmes puis ont prédominé les staphylocoques dorés méticilline-sensibles puis les anaérobies. Une étude récente de 1993 [15] rapporte, en ce qui concerne les germes isolés des pleurésies purulentes, la répartition suivante. Les *cocci* à Gram positif (81 %) sont les plus fréquents. Parmi les *cocci* à Gram positif, le staphylocoque *aureus* représente 39 % des cas, le streptocoque *pneumoniæ* 33 % des cas, les autres streptocoques pyogènes 9 % des cas. Les bactéries à Gram négatif représentent 18 % des cas (surtout *Hæmophilus influenzæ*, *Pseudomonas* et *Escherichia coli*). Les germes anaérobies représentent 17 % du total. Parmi ceux-ci, on retrouve une prédominance de *Bacteroides* et de *Fusobacterium*, mais les autres anaérobies (*Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Streptococcus* et *Clostridium*) sont également fréquemment isolés. Les anaérobies semblent surtout associés à un contexte d'alcoolisme, d'épisodes de troubles de conscience ou à d'autres facteurs prédisposant à l'inhalation. La présentation peut être plus chronique que celle des pleurésies purulentes associées à des pneumonies bactériennes à germes aérobies. De nombreux germes plus inhabituels sont rapportés, à l'origine de pleurésies infectieuses très souvent associées ou compliquant l'évolution d'une pneumopathie. Par exemple, une pleurésie peut être associée à l'évolution d'une légionellose dans près de 30 % des cas [16]. L'organisme peut même être retrouvé par immunofluorescence directe puis mise en culture sur milieux spécifiques du liquide pleural.

Traitement d'une pleurésie

Le traitement d'une pleurésie comprend deux volets : l'évacuation pleurale et le traitement étiologique (Fig. 196.1).

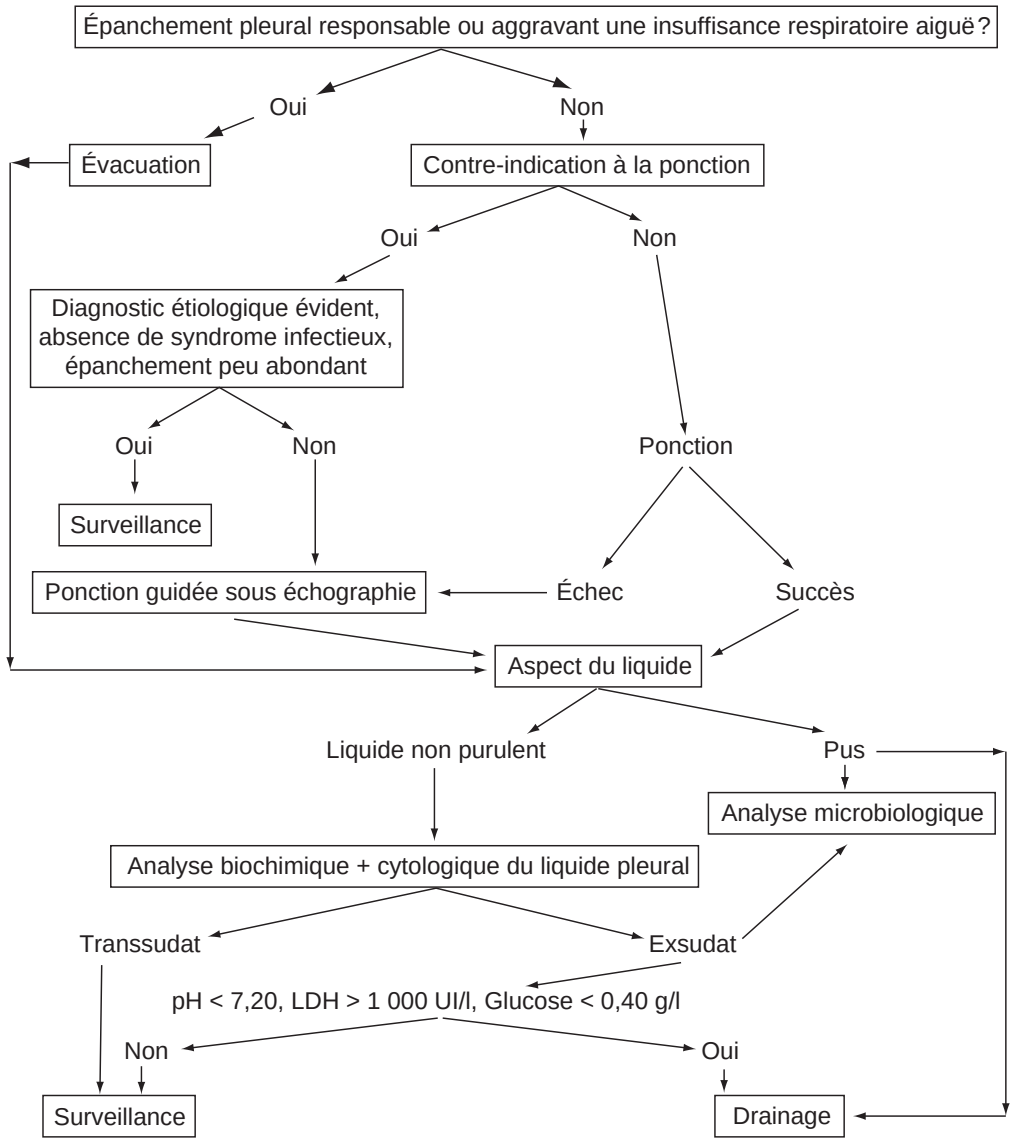


FIG. 196.1 **Conduite à tenir devant un épanchement pleural chez un patient en réanimation.**

Les modalités d'évacuation pleurale sont détaillées dans le chapitre 88.

Traitement des épanchements pleuraux transsudatifs

Les transsudats répondent en général au traitement médical adapté à leur cause (déplétion hydrosodée, traitement d'une insuffisance cardiaque gauche ou d'une insuffisance hépatocellulaire, etc.). Seuls les épanchements transsudatifs abondants ou ayant un retentissement respiratoire significatif méritent une évacuation ; le drainage pleural est très rarement indiqué.

Chez les patients ventilés avec lésions pulmonaires aiguës (*acute lung injury*), hypoxémiques, non répondeurs à l'application d'une pression expiratoire positive et présentant un épanchement pleural, le drainage pleural permet souvent une amélioration significative de l'oxygénation, même en cas d'épanchement peu abondant [17]. La mise en décubitus latéral, le poumon sain en déclive, améliore l'oxygénation en cas d'épanchement unilatéral peu abondant [18]. Un résultat inverse a été rapporté en cas d'épanchement abondant [19].

Traitements des épanchements pleuraux exsudatifs

Les exsudats suivent les mêmes règles thérapeutiques : traitement étiologique et évacuation pleurale en cas de retentissement respiratoire significatif, mais aussi systématiquement en cas d'épanchement pleural d'origine infectieuse.

Traitement des pleurésies infectieuses

Le traitement des pleurésies infectieuses repose dans les cas les plus simples sur l'association d'une évacuation pleurale, d'une antibiothérapie systémique et d'une kinésithérapie pleurale prolongée [2, 3, 12–14, 20]. L'évacuation pleurale doit être la plus précoce possible afin de prévenir la constitution de poches enkystées. Deux techniques d'évacuation sont possibles (*cf.* chapitre 88) : les ponctions itératives ou le drainage pleural continu qui est plus souvent retenu. Le drainage semble indispensable en cas de pleurésie purulente ou d'« épanchement parapneumonique à risque ». Soit, selon Light et Sahn [2, 3], en cas de ponction pleurale ramenant un liquide avec pH inférieur à 7,20, de glycopleurie inférieure à 0,4 g/L ou de LDH supérieur à 1 000 U/L. La ponction et le drainage pleural peuvent être guidés par échographie ou scanner thoracique. La place des fibrinolytiques, du lavage pleural et des solutions antiseptiques est discutée dans le chapitre 88.

Antibiothérapie

L'antibiothérapie est une antibiothérapie parentérale débutée après les prélèvements bactériologiques (ponction pleurale, hémocultures et prélèvements pulmonaires dirigés s'il existe une pneumopathie ou un abcès). L'antibiothérapie de première intention doit couvrir les streptocoques, les staphylocoques méticilline-sensibles et les anaérobies. Le choix d'une association type amoxicilline et inhibiteurs des bêtalactamases comme l'acide clavulanique semble judicieux [12, 13, 15, 20, 21]. La clindamycine peut être une alternative en cas d'allergie aux bêtalactamines [22]. L'antibiothérapie est ensuite adaptée aux données bactériologiques en favorisant les molécules ayant une pénétration importante dans les poches pleurales [23] (bêtalactamines, quinolones, métronidazole) ; en revanche, les aminosides diffusent mal dans les empyèmes. La durée du traitement antibiotique est discutée et n'a pas été évaluée de façon prospective. Classiquement, une durée d'antibiothérapie de 15 jours à 3 semaines est suffisante si l'évacuation pleurale est satisfaisante. Il n'existe pas d'étude clinique convaincante pour justifier une antibiothérapie ou un traitement antiseptique local.

La kinésithérapie respiratoire quotidienne est débutée dès l'évacuation pleurale et doit être prolongée à distance de l'évacuation pleurale afin de minimiser les séquelles à type de pachypleurite.

En cas d'échec du drainage pleural ou de la fibrinolyse intrapleurale, un traitement chirurgical peut être nécessaire. Les indications et les modalités sont discutées dans le chapitre 88.

Traitement des chylothorax [24]

Le traitement des chylothorax repose sur le traitement de la cause (tumeur, lymphome, tuberculose), le drainage pleural parfois prolongé et le régime alimentaire (en remplaçant les graisses habituelles par des triglycérides à chaîne moyenne). En cas d'échec, la mise en place de shunts pleuropéritonéaux peut être envisagée.

Pneumothorax

Définition

On parle de pneumothorax en cas de présence d'air entre les feuillets pariétal et viscéral de la plèvre. On distingue les pneumothorax spontanés et les pneumothorax accidentels ou iatrogènes.

Étiopathogénie

Les pneumothorax spontanés sont liés à une communication entre les voies aériennes et la cavité pleurale. Cette communication anormale peut être liée à la rupture de blebs (formations aériques développées dans l'épaisseur de la plèvre viscérale) ou à la rupture de bulles qui sont des cavités aériques développées dans le parenchyme pulmonaire. Les blebs ou les bulles siègent le plus souvent aux sommets des poumons, là où les ruptures alvéolaires à l'origine de ces formations aériques sont les plus fréquentes compte tenu du gradient de pression pleurale, plus élevée au sommet qu'à la base. Différents facteurs favorisent également la rupture alvéolaire : des anomalies du tissu conjonctif, des phénomènes ischémiques locaux ou une obstruction des petites voies aériennes, quelle qu'en soit l'étiologie (infections, tabac, etc.). En l'absence

de maladie pulmonaire sous-jacente, on parle de pneumothorax spontané primitif, cas le plus fréquent, mais le pneumothorax spontané peut révéler ou accompagner l'évolution d'une maladie pulmonaire (Tableau 196.4).

Tableau 196.4

Principales étiologies des pneumothorax.

– *Pneumothorax spontané primitif* : • (rupture de blebs ou de bulles sous-pleurales)
– *Pneumothorax spontanés secondaires* : • bronchopneumopathie chronique obstructive +++ • asthme • mucoviscidose • pneumopathies interstitielles diffuses (en particulier histiocytose X, lymphangioléiomyomatose et sarcoïdose) • cancer bronchopulmonaire primitif ou secondaire (ostéosarcome) • tuberculose • pneumocystose au cours du sida • pneumonie, abcès pulmonaire, infarctus pulmonaire, embolie septique • syndrome de Marfan, maladie d'Ehler-Danlos • pneumothorax cataménial (endométriose) • divers (radiothérapie, silicose, inhalation de gaz toxique, pneumopathie médicamenteuse, rupture de l'œsophage, mycoses, parasitoses, pneumopéritoine, fistule bronchopleurale, protéinose alvéolaire, SDRA, obstruction bronchique avec piégeage)
– *Pneumothorax traumatiques* : • plaie pénétrante du thorax • traumatisme thoracique fermé • « *blast* » thoracique
– *Pneumothorax iatrogènes* : • ventilation mécanique (+) • ponction veineuse sous-clavière ou jugulaire (+) • sondes d'alimentation entérales (+) • massage cardiaque externe (+) • ponction pleurale (+) • biopsie pleurale • ponction transthoracique • ponction transtrachéale • biopsies transbronchiques • ponction-biopsie rénale ou hépatique percutanée

+ : étiologies de pneumothorax iatrogènes les plus fréquentes en réanimation.

Diagnostic

Signes cliniques

La douleur thoracique est souvent brutale à type de point de côté et peut survenir au repos ou à l'effort. Cette douleur s'atténue au cours du temps, une dyspnée est parfois rapportée ainsi qu'une toux. Parfois, les signes cliniques peuvent être minimes. Dans d'autres cas, il peut exister des signes cliniques de gravité avec détresse respiratoire en cas de pneumothorax bilatéral ou de pneumothorax sous tension, ou en cas de pneumothorax survenant chez un patient porteur d'une insuffisance respiratoire chronique. À la percussion, il existe une hypersonorité homolatérale, la transmission des vibrations vocales est abolie du côté du pneumothorax et l'auscultation montre une diminution ou une disparition du murmure vésiculaire du côté du pneumothorax. Dans certains cas, les signes physiques de pneumothorax peuvent être très discrets ou au contraire masqués par un tableau de détresse respiratoire. En cas de pneumothorax bilatéral ou de pneumothorax sous tension lié à la présence d'une brèche formant un clapet permettant à l'air de pénétrer dans la cavité pleurale sans pouvoir en sortir, le tableau réalisé est celui d'une tamponnade gazeuse. Le tableau associe polypnée, voire détresse respiratoire, cyanose, tachycardie, hypotension artérielle et turgescence des jugulaires. L'auscultation cardiaque peut mettre en évidence un déplacement controlatéral des bruits du cœur. L'hémithorax concerné est immobile.

Signes radiologiques [4]

En position debout de face, le pneumothorax se traduit par la visibilité anormale de la plèvre viscérale que dessine la ligne d'arrêt vasculaire qui est séparée de la paroi thoracique par une hyperclarté homogène aérique sans vaisseaux pulmonaires. Le décollement est en général apical ou apico-axillaire, parfois total avec collapsus parenchymateux variable pouvant aller jusqu'au moignon rétracté. En cas de pneumothorax sous tension, on trouve sur le cliché en inspiration (il faut éviter tout cliché en expiration pour éviter le risque de collapsus) une rétraction importante du parenchyme pulmonaire en moignon, un refoulement médiastinal du côté opposé avec parfois hernie médiastinale, un abaissement voire une inversion de la courbure diaphragmatique et un élargissement des espaces intercostaux. Lorsque le pneumothorax est peu abondant, le cliché en expiration permet le diagnostic en majorant le contraste entre le parenchyme et l'air contenu dans la cavité pleurale. Chez le patient en décubitus dorsal ou demi-assis, comme chez les patients ventilés, le diagnostic de pneumothorax est beaucoup plus difficile. Dans une étude chez 88 patients traumatisés avec un diagnostic radiologique de pneumothorax, le siège classique apicolatéral n'était retrouvé que chez 22 % des patients, le siège antérieur et médian dans 38 % des cas et un siège sous-pulmonaire dans 26 % des cas [25]. Les pneumothorax se situant dans les régions antérieures se traduisent par une bande claire paracardiaque, une clarté anormale du cul-de-sac pleural antérieur et l'apparition d'une netteté anormale des bords du médiastin avec disparition d'un signe de la silhouette sur un poumon condensé au contact. Il faut souligner l'intérêt, en cas de suspicion de pneumothorax antérieur, des clichés radiologiques à rayon horizontal. En localisation latérale, le pneumothorax peut réaliser l'image d'un cul-de-sac costodiaphragmatique trop profond. Un pneumothorax sous-pulmonaire peut rendre trop bien visible le diaphragme. Enfin, en localisation postérieure, les sillons inter-azygo-œsophagien à droite et aortico-œsophagien à gauche sont anormalement visibles.

Échotomographie

L'échotomographie peut être utile pour le diagnostic de pneumothorax antérieur chez des patients de réanimation. Dans ce cas, on enregistre des échos de répétition, une diffraction aérique du faisceau ultrasonore et l'absence de glissement pleural à la respiration. Chez le patient de réanimation, les pneumothorax sont à rechercher en antérieur, en sus-xiphoïdien par échographie. L'échographie est toutefois de moindre intérêt dans la pathologie aérique pleurale que dans la pathologie liquidienne. L'échographie ne permet pas de quantifier l'importance du pneumothorax ; elle pourrait surtout être utile pour éliminer le diagnostic de pneumothorax. La mise en évidence d'un artéfact à type de queue de comète et l'absence de signe de glissement du parenchyme pulmonaire posséderaient une valeur prédictive négative de 100 % [26, 27].

Tomodensitométrie

Compte tenu des difficultés liées à l'interprétation des clichés radiologiques thoraciques, faits au lit des patients en réanimation, l'intérêt de la tomodensitométrie est évident [8, 28, 29]. Celle-ci permet de détecter ou de préciser le siège et l'extension du pneumothorax chez des patients ventilés. Il convient toutefois de mesurer les risques liés au transport d'un patient instable hors du service de réanimation. Plusieurs études [28–31] ont comparé le scanner thoracique à la radiographie de thorax standard chez le patient de réanimation. Ces études montrent que le scanner apporte une information diagnostique complémentaire, pouvant être cliniquement utile, chez 26 à 75 % des patients. Près de 30 % des pneumothorax seraient méconnus sur des clichés de thorax standards au lit chez des patients de réanimation et l'évolution vers un pneumothorax compressif serait observée dans la moitié des cas. Le scanner permet également en cas de problème de réexpansion pulmonaire après drainage de préciser la localisation du drain mis en place.

Pneumothorax traumatiques

Un pneumothorax traumatique peut être secondaire à une plaie pénétrante thoracique ; il peut également exister en l'absence de plaie pénétrante, en raison de fractures de côtes, qui peuvent lacérer la plèvre viscérale, ou d'une augmentation brutale de la pression alvéolaire lors de la compression thoracique liée au traumatisme. L'incidence de pneumothorax après traumatisme thoracique serait de 18 à 40 % (*cf.* chapitre 191). En cas de traumatisme thoracique et/ou de polytraumatisme, le scanner est un examen clé [30–32]. Il peut affirmer des lésions soupçonnées sur le cliché standard ou visualiser des lésions méconnues.

Pneumothorax iatrogènes

Un pneumothorax iatrogène peut survenir dans les suites des différentes manœuvres invasives (*cf.* Tableau 196.4). Les causes les plus fréquentes de pneumothorax iatrogène sont la ventilation mécanique (*cf. infra*), les ponctions veineuses centrales par voie sous-clavière ou par voie jugulaire interne [33, 34] (*cf.* chapitre 94), les ponctions pleurales et les sondes d'alimentation entérale, en particulier celles munies d'un mandrin qui peuvent, lors de leur mise en place, suivre un trajet anormal dans la trachée puis dans les voies aériennes distales.

Pneumothorax chez le patient ventilé

Étiopathogénie

Le pneumothorax est une des complications liées à la ventilation mécanique [35]. En effet, une rupture alvéolaire peut survenir sous ventilation mécanique et se manifester sous différentes formes, parfois associées, comme un emphysème pulmonaire interstitiel, la formation de bulles intraparenchymateuses, un pneumothorax, un pneumomédiastin, un pneumopéricarde, un pneumopéritoine, de l'emphysème sous-cutané, une embolie gazeuse ou une fistule bronchopleurale.

De nombreuses études expérimentales ont montré que des altérations physiologiques et anatomiques peuvent être liées à des modes de ventilation mécanique responsables de surdistension pulmonaire, tels que la ventilation avec pressions télé-inspiratoires élevées ou volumes courants élevés. En cas d'œdème pulmonaire lésionnel expérimental, il semble exister un effet synergique délétère des pressions télé-inspiratoires élevées et des volumes courants élevés et un rôle relativement protecteur de la pression expiratoire positive (PEP) [36]. Chez le patient ventilé, en dehors du cadre du traumatisme thoracique ou de la chirurgie thoracique et des pneumothorax iatrogènes (pose d'un cathéter veineux central ou erreur dans la mise en place d'une sonde d'alimentation entérale), le pneumothorax s'observe surtout en cas de pathologie pulmonaire chronique sous-jacente (bronchopneumopathies obstructives, emphysème ou fibrose), de pathologie obstructive aiguë (asthme aigu grave) ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA). Au cours de l'état de mal asthmatique ventilé, une incidence de 0 à 30 % de pneumothorax a été rapportée. Le risque de pneumothorax semble corrélé au degré d'hyperinflation dynamique [37]. Une ventilation en hypercapnie permissive, telle que préconisée par Darioli et Perret [38] avec volume courant bas (8 mL/kg), pression de pic inspiratoire inférieure à 50 cmH_2O et fréquence respiratoire basse semble prévenir le barotraumatisme chez l'asthmatique sous ventilation mécanique. Au cours du SDRA, des incidences très variables de pneumothorax ont été rapportées (de 0 à 92 %). Weg *et al.* [39], en analysant les données de 725 patients avec SDRA d'origine septique inclus dans une étude prospective randomisée d'administration de surfactant artificiel, retrouve une incidence de 10,6 % de barotraumatisme et 6,9 % de pneumothorax. Un chiffre comparable (8,3 %) est rapporté par Stewart [40]. La valeur pronostique péjorative de la survenue de barotraumatisme ou de pneumothorax est également discutée. Dans une étude de Schnapp [41] incluant 100 patients avec lésions pulmonaires aiguës (*acute lung injury*), la survenue d'un barotraumatisme était associée en analyse multivariée à la mortalité, mais seuls 2 % des décès étaient directement en rapport avec le barotraumatisme. Pour Stewart [40], la survenue d'un pneumothorax ne s'accompagnait pas d'une surmortalité (46 % dans le groupe de patients avec pneumothorax contre 39,3 % chez les patients indemnes de pneumothorax, $p = 0,35$). Au cours du SDRA, une stratégie ventilatoire de limitation de la surdistension est toutefois préconisée [42, 43]. Les effets préventifs de telles modalités de ventilation mécanique sur la survenue d'un barotraumatisme sont discutés. Dans l'étude d'Amato *et al.* [43], qui comprenait également une optimisation du recrutement alvéolaire avec application de niveaux de PEP relativement élevés, il est rapporté 7 % de barotraumatismes contre 42 % dans le groupe contrôle. Stewart [40], chez des patients moins sévèrement atteints (« à risque de SDRA »), ne retrouve pas de bénéfice à une stratégie de ventilation mécanique limitant le pic de pression inspiratoire à moins de 30 cmH_2O et le volume courant à 8 mL/kg. Weg *et al.* [39] ne retrouvent pas de corrélation entre le niveau de pic de pression inspiratoire ou de volume courant et la survenue d'un pneumothorax au cours du SDRA. Toutefois, le niveau de pression de plateau télé-inspiratoire, qui est un meilleur indice de la pression alvéolaire, n'a pas été mesuré dans cette étude.

Circonstances de découverte et signes cliniques évocateurs de pneumothorax chez le patient ventilé [44] (Tableau 196.5)

Tableau 196.5

Quand suspecter un pneumothorax chez le patient ventilé ? [44]

– *Changement brutal de l'état clinique du patient* : • agitation ou détresse respiratoire brutale • hypotension ou collapsus
– *Modification brutale de la mécanique ventilatoire* : • augmentation brutale des pressions inspiratoires, tachypnée
– *Modification brutale de l'oxygénation* : • désaturation, modification brutale de la $EtCO_2$
– *Anomalie radiologique nouvelle* : • augmentation de volume d'un hémithorax • trop bonne visualisation des culs-de-sac costaux sous-phréniques ou abaissement de l'hémidiaphragme • hyperclarté localisée généralisée d'un poumon • déplacement des lignes médiastinales
– *Situations cliniques à risque de pneumothorax* : • pathologies pulmonaires chroniques sous-jacentes • BPCO, emphysème • SDRA • abcès pulmonaire • traumatisme thoracique et contusion pulmonaire • volume courant élevé • niveau de pression expiratoire positive élevé • niveau de pression de pic élevé • surtout pression de plateau et/ou pression moyenne des voies aériennes élevées

Il s'agit parfois d'une découverte systématique radiologique. Parfois, l'examen clinique retrouve un emphysème sous-cutané de siège très variable, ou du côté du pneumothorax une diminution des mouvements thoraciques, un tympanisme unilatéral ou une diminution du murmure vésiculaire. Le plus souvent, on observe une dégradation des paramètres d'oxygénation, une augmentation des pressions de pic inspiratoires et une diminution des compliances pulmonaires qui peuvent être les seuls signes d'un pneumothorax. Le patient sous ventilation mécanique peut également présenter brutalement un pneumothorax sous tension. Le patient présente alors une agitation et une désadaptation au ventilateur, et des troubles cardiovasculaires aigus (hypotension, trouble du rythme cardiaque, tachycardie sinusale, troubles du rythme supraventriculaire ou ventriculaire, bradycardie, voire dans les cas les plus graves un arrêt cardiocirculatoire). Dans cette situation de détresse respiratoire et de dégradation hémodynamique brutale, la survenue d'un pneumothorax doit être systématiquement évoquée.

Fistules bronchopleurales

C'est une complication rare qui se manifeste par une fuite aérique persistante par le drain 24 h après la mise en place du drain thoracique. Elle peut s'observer dans les suites de chirurgie thoracique, être la conséquence d'un traumatisme thoracique avec rupture bronchique ou une des manifestations de barotraumatisme chez le patient ventilé. La fistule bronchopleurale semble plus fréquente chez les patients présentant une pathologie pulmonaire sous-jacente. Elle s'accompagne d'une expansion pulmonaire incomplète et de fuites aériques parfois importantes rendant inefficace la ventilation mécanique. Elle peut être responsable d'hypoxie ou d'acidose respiratoire.

La prise en charge thérapeutique du patient présentant une fistule bronchopleurale sous ventilation mécanique est détaillée ci-après.

La ventilation en pression positive entretient le débit de la fistule. Il convient donc de réduire le débit de la fistule tout en maintenant des échanges gazeux satisfaisants [45]. La mortalité des patients présentant une fistule bronchopleurale est élevée, jusqu'à 100 % pour des fistules dont le débit est supérieur à 500 mL par cycle respiratoire. Il convient d'abord de s'assurer du bon positionnement des drains pleuraux, au besoin en réalisant un scanner thoracique. Le drain pleural doit être soumis au niveau le plus bas d'aspiration, voire laissé au bocal. La fréquence respiratoire, le volume courant et la pression expiratoire positive doivent

être maintenus aux niveaux les plus bas possible en surveillant les résultats des gaz du sang. En cas de fistule unilatérale, la réduction du débit de la fistule peut être obtenue en positionnant le patient en décubitus latéral du côté de la fistule. L'exclusion de la fistule peut être obtenue par intubation sélective du côté opposé. L'obstruction de la fistule peut être réalisée soit temporairement par sonde à ballonnet type Swan-Ganz placée dans la bronche où est la fistule si celle-ci a été localisée, soit par injection locale de produits sclérosants. Les données de la littérature sont essentiellement constituées de cas cliniques dans ce domaine. Le mode de ventilation idéale pour ces patients semble toutefois être la ventilation à haute fréquence. Celle-ci semble surtout efficace dans les fistules bilatérales ou les fistules proximales, lorsque le parenchyme pulmonaire est relativement sain. En cas de fistule bronchopleurale survenant sur un parenchyme pulmonaire fibrosé type SDRA tardif, l'efficacité de la ventilation à haute fréquence semble moins nette [46].

Références

[1] Mattison L.E., Coppage L., Alderman D.F., et al. Pleural effusions in the medical ICU. *Chest.* 1997;111:1018–1023.
[2] Light R.W. *Pleural Diseases.* 3e ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995.
[3] Sahn S.A. The pleura. *Amer Rev Respir Dis.* 1988;136:184–234.
[4] Boutin C., Guérin J.C., Viallat J.R., et al. Exploration des maladies de la plèvre. *Rev Mal Respir.* 1992;9:81–97.
[5] Eibenberger K.L., Dock W.I., Ammann M.E., et al. Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography. *Radiology.* 1994;191:681–684.
[6] Lichsteinstein D., Axler O. Intensive use of general ultrasound in the intensive care unit. Prospective study of 150 consecutive patients. *Intens care Med.* 1993;19:353–355.
[7] Berthezène Y., Heyer L., Revel D. Apport de la TDM en réanimation respiratoire. *Rev Mal Respir.* 1998;15:489–493.
[8] Mirvis S.E., Tobin K.D., Kostrubiak I., et al. Thoracic CT in detecting occult disease in critically ill patients. *Amer J Roentgenol.* 1987;148:685–689.
[9] Stark D.D., Federle M.P., Goodman P.C., et al. Differentiating lung abcess and empyema: radiography and computed tomography. *Amer J Roentgenol.* 1983;141:163–167.
[10] Godwin J.E., Sahn S.A. Thoracocentesis: a safe procedure in mechanically ventilated patients. *Ann Intern Med.* 1990;113:800–802.
[11] McCartney J.P., Adams J.W., Hazard P.B. Safety thoracocentesis in mechanically ventilated patients. *Chest.* 1993;103:1920–1921.
[12] Azarian R. *Pathologie pleurale. Anesthésie Réanimation Chirurgicale.* 2e éd Paris: Flammarion; 1995.
[13] Heffner J.E. Diagnosis and management of thoracic empyemas. *Curr Opin Pulm Med.* 1996;2:198–205.
[14] Smith J.A., Mullerworth M.H., Westlake G.W., et al. Empyema thoracis; 14 year experience in a teatching center. *Ann Thorac Surg.* 1991;51:39–42.
[15] Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of empyema. A retrospective review in two military hospital. *Chest*, 103: 1502-1507.
[16] Kirby B.D., Peck H., Meyer R.D. Radiologic features of Legionnaire's disease. *Chest.* 1979;76:562–566.
[17] Talmor M., Hydo L., Gershenwald J.G., et al. Beneficial effects of chest tube drainage of pleural effusion in acute respiratory failure refractory to positive end-expiratory pressure ventilation. *Surgery.* 1998;123:137–143.
[18] Sonneblick M., Melzer E., Rosin A.J. Body positional effect on gas exchange in unilatéral pleural effusion. *Chest.* 1983;83:784–786.
[19] Chang S.C., Shiao G.M., Perng R.P. Postural effect on gas exchange in patients with unilatéral pleural effusions. *Chest.* 1989;96:60–63.
[20] Light R.W., Rodriguez R.M. Management of parapneumonic effusions. *Clin Chest Med.* 1998;19:373–382.
[21] Huchon G., Chidiac C., Delaval P., et al. Recommandations de la SPLF. Conduite à tenir devant une infection respiratoire basse communautaire de l'adulte. *Rev Mal Respir.* 1999;16:224–233.
[22] Gudiol F., Manresa F., Pallares R., et al. Clindamycin versus penicillin for anaerobic lung infection. *Arch Intern Med.* 1990;150:2525–2529.
[23] Taryle D.A., Good J.T., Morgan J.T., et al. Antibiotics concentration in parapneumonic effusions. *J Antimicrob Chemother.* 1981;7:171–177.
[24] Valentine V.G., Raffin T.A. Chylothorax. *Chest.* 1992;102:586–591.

[25] Tocino I.M., Miller M.H., Fairfax W.R. Distribution of pneumothorax in the supine and semi-recumbent critically ill adult. *Amer J Roentgenol.* 1985;144:901–905.
[26] Lichtenstein D.A., Menu Y. A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill. *Lung sliding Chest.* 1995;108:1345–1348.
[27] Lichtenstein D., Mézière G., Biderman P., et al. The comet-tail artifact: an ultrasound sign ruling out pneumothorax. *Intens Care Med.* 1999;4:383–388.
[28] Snow N., Bergin K.T., Horrigan T.P. Thoracic CT scanning in critically patients: information obtained frequently alters management. *Chest.* 1990;97:1467–1470.
[29] Berthezène Y., Heyer L., Revel D. Apport de la TDM en réanimation respiratoire. *Rev Mal Respir.* 1998;15:489–493.
[30] Poole G.V., Morgan D.B., Cranston P.E., et al. Computed tomography in the managment of blunt thoracic trauma. *J Trauma.* 1993;35:296–302.
[31] Pinette W., Barrios C., Pham J., et al. A comparison of thoracic CT and abdominal CT for the identification of thoracic blunt trauma. *Am J Surg.* 2012;204:927 3.
[32] Zinck S.E., Primack S.L. Radiographic and CT findings in blunt chest trauma. *J Thorac Imaging.* 2000;15:87–96.
[33] Parienti J.J., Mongardo N., Mégarbane B., et al. Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site. *N Engl J Med.* 2015;373:1220–1229.
[34] Mansfield P.F., Hohn D.C., Fornage B.D., et al. Complications and failures of subclavian vein catheterization. *N Engl J Med.* 1994;331:1735–1738.
[35] Pingleton S.K. Complications of acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137:1463–1493.
[36] Dreyfuss D., Saumon G. Role of tidal volume, FRC and end respiratory volume in the development of pulmonary oedema following mechanical ventilation. *Amer Rev Respir Dis.* 1993;148:1194–1203.
[37] Williams T., Tuxen D., Schienkestel C., et al. Risk factors for morbidity in mechanically ventilated patients with acute severe asthma. *Amer Rev Respir Dis.* 1992;146:607–615.
[38] Darioli R., Perret C. Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Amer Rev Respir Dis.* 1984;129:385–387.
[39] Weg J.G., Anzueto A., et al. The relationship of pneumothorax and other air leaks to mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:341–346.
[40] Stewart T.E., Meade M.O., Cook D., et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:355–361.
[41] Schnapp L.M., Chin D.P., Szaflarski N., et al. Frequency and importance of barotrauma in 100 patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 1995;23:272–278.
[42] Hickling K.G., Henderson S.J., Jackson R. Low mortality asssociated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intens Care Med.* 1990;16:372–377.
[43] Amato M.B.P., Barbas C.S.V., Meideros D.M., et al. Effect of a protective-ventilaion strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:347–354.
[44] Glauser F.L., Crystal Polatty R., Sessler C.N. Worsening oxygenation in the mechanically ventilated patient. *Amer Rev Respir Dis.* 1988;138:458–465.
[45] Baumann M.H., Sahn S. Medical management and therapy of bronchopleural fistulas in the mechanically ventilated patients. *Chest.* 1990;97:721–728.
[46] Pierson D.J. Barotrauma and bronchopleural fistula. In: Tobin M.J., ed. *Principles and practice of mechanical ventilation.* New York: Mac Graw-Hill; 1994.

CHAPITRE 197

Hémoptysie grave

A. Parrot; G. Voiriot; M. Djibré; A. Khalil; V. Labbé; M. Fartoukh

L'hémoptysie grave (HG) est un événement rare puisqu'elle représente moins de 5 % des hémoptysies [1]. Sa constatation nécessite une démarche diagnostique et thérapeutique rapide, car en l'absence de traitement adéquat, la mortalité dépasse 50 % [2].

Le réanimateur, confronté à une hémoptysie dont l'évolution est imprévisible, doit se poser cinq questions.

- S'agit-il bien d'une hémoptysie ?
- Quelle en est la gravité ?
- Quelle en est la localisation ?
- Quelle en est l'étiologie la plus probable ?
- Quel traitement mettre en route ? (et surtout à quel moment proposer l'embolisation artérielle bronchique [ABE] ?)

Seule cette approche systématique permet de reconnaître précocement les patients à risque d'évolution défavorable et de les orienter vers un centre spécialisé disposant d'un service de réanimation, d'un centre de radiologie interventionnelle et d'un service de chirurgie thoracique.

S'agit-il bien d'une hémoptysie ?

Les circonstances conduisant le réanimateur à prendre en charge d'emblée un patient pour HG peuvent être évidentes, l'hémoptysie (émission de sang lors d'un effort de toux) étant au premier plan alarmante par son débit [3], ou plus trompeuse, dominée par une défaillance d'organe :

- insuffisance respiratoire aiguë (IRA) asphyxiante ;
- arrêt cardiaque ;
- exceptionnellement état de choc. Il faut alors poser le diagnostic d'hémoptysie.

En cas d'IRA ou d'arrêt cardiaque, on retrouve facilement la notion d'hémoptysie dans les prodromes ou après l'intubation : les aspirations sont rouges et abondantes, inondant parfois les circuits du ventilateur.

Le réanimateur se méfiera d'une inondation d'origine sus-glottique, notamment d'origine ORL, d'autant qu'il existe des antécédents dans cette sphère (cancer, varices de base de langue, etc.), une notion d'émission de sang par la bouche sans effort de toux, une épistaxis, un raclement de gorge, et lorsque le saignement se reproduit autour de la sonde d'intubation lors du dégonflement du ballonnet [4]. Un examen ORL minutieux, voire une exploration des vaisseaux du cou par une angio-TDM cervicale, permettra le diagnostic.

L'état de choc peut dominer le tableau. Quand il est associé à une défaillance respiratoire avec une hémoptysie, il faut évoquer une pneumonie nécrosante, notamment à staphylocoque doré, d'autant plus qu'il existe de la fièvre et une leucopénie [5], imposant alors un traitement antibiotique urgent. À l'inverse, en présence d'un état de choc sans retentissement respiratoire, le premier diagnostic à évoquer est une hématémèse, confirmée par la pose de la sonde gastrique.

Une situation particulière à la réanimation [6] est la survenue d'une hémoptysie au décours d'un cathétérisme cardiaque droit, qui doit faire évoquer la survenue d'un pseudo-anévrysme pulmonaire.

Une fois le diagnostic d'hémoptysie bien établi, reste à déterminer si le sang vient de la bronche ou plus exceptionnellement de l'alvéole, car l'approche étiologique et thérapeutique est très différente [7]. L'association hémoptysie-anémie-infiltrats radiologiques (triade présente dans un tiers des cas) oriente davantage vers une hémorragie intra-alvéolaire (HIA), d'autant plus qu'il existe des signes extrapulmonaires (rein, peau, ORL). Parfois, l'HIA prend le masque d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), avec la constatation d'une chute rapide de l'hémoglobine sans diagnostic alternatif évident [8]. Le lavage

broncho-alvéolaire affirmera le diagnostic en révélant un liquide uniformément rouge ou un liquide rosé avec de très nombreuses hématies en cytologie.

Quelle en est la gravité ?

Abondance de l'hémoptysie

L'abondance de l'hémoptysie est essentielle à déterminer, car elle est la mieux corrélée à la mortalité [2, 9, 10]. Les hémoptysies de plus de 600 mL/24 h sont associées à une mortalité de 50 à 80 % en l'absence de traitement. Cependant, une série plus récente retrouvait, pour un même débit et en l'absence de traitement spécifique, une mortalité de 20 % [11]. De ce fait, il n'existe pas de seuil unanimement accepté pour définir une HG, celui-ci variant de 200 mL/j à 1 000 mL/j [12]. Dans notre expérience, toute hémoptysie supérieure à 200 mL doit être considérée comme grave, voire moins si elle survient chez un patient ayant des capacités de toux limitées ou une maladie respiratoire chronique. Apprécier le volume de l'hémoptysie n'est pas toujours facile. Pourtant, il est primordial d'essayer de définir le plus précisément possible le volume extériorisé, tant pour la prise en charge initiale que pour la surveillance ultérieure. Le moyen le plus efficace est de présenter au patient ou à l'entourage des récipients de volume connu (une cuillère à dessert, un crachoir gradué, un haricot, etc.) et de lui faire décrire le plus précisément possible la quantité émise (Fig. 197.1). Pendant l'hospitalisation, un recueil des crachats dans un récipient gradué, avec une surveillance régulière du volume, est indispensable.



FIG. 197.1 **Échelle visuelle d'estimation du volume d'hémoptysie.**

Retentissement respiratoire

Le second critère de gravité est la détresse respiratoire aiguë induite par l'obstruction bronchique ou l'inondation alvéolaire. Si une hypoxémie est retrouvée, même au cours d'une hémoptysie de moyenne abondance, cela signifie qu'il existe déjà une inondation alvéolaire en rapport avec une HG, indépendamment du volume extériorisé. Fréquence respiratoire, saturation en oxygène (voire PaO_2 interprétée en fonction des chiffres antérieurs en cas de maladie respiratoire chronique) sont des éléments incontournables de la décision thérapeutique.

Autres critères de gravité

Le volume de l'hémoptysie et le retentissement respiratoire permettent de repérer la majorité des HG. Cependant, dans les cas douteux ou pour les hémoptysies de moins de 200 mL, d'autres critères de gravité aident à la décision thérapeutique : troubles de l'hémostase, certaines étiologies (aspergillose, tumeur maligne), extension de l'inondation alvéolaire analysée sur le nombre de lobes atteints par le verre dépoli, suspicion d'atteinte artérielle pulmonaire et recours aux vasoconstricteurs [13].

Le retentissement hémodynamique des hémoptysies est toujours tardif. Un choc hémorragique ne se voit jamais avant qu'une détresse respiratoire grave ne soit déjà largement installée. De ce fait, une hémodynamique normale ou l'absence d'anémie ne sont pas des éléments rassurants lors d'une hémoptysie. Par contre, leur présence accompagne toujours les HG.

Quelle en est la localisation ?

La latéralisation (côté qui saigne) et la localisation précise de l'hémoptysie sont primordiales pour la prise en charge thérapeutique. En cas d'hémoptysie asphyxiante, une protection sélective simple des voies aériennes n'est réalisable qu'en cas de latéralisation. De même, certaines décisions d'embolisation dans des situations à haut risque de complication ne se conçoivent que si le côté de l'hémoptysie est précisé avec certitude. Une décision de chirurgie d'exérèse n'est possible que sur une certitude du lobe à réséquer.

La latéralisation de l'hémoptysie commence au lit du malade, par l'interrogatoire avec la recherche d'une sensation inhabituelle, soit à droite soit à gauche, par l'examen clinique et la radiographie thoracique qui fournit un diagnostic topographique dans près d'un cas sur deux [14].

Chez un malade stable, l'angio-TDM volumique (ATDMV) a une place majeure dans la localisation de l'hémoptysie, sous réserve d'un rehaussement vasculaire optimal (artériel pulmonaire et aortique) et d'une étude volumique avec au moins 16 barrettes, en coupes fines (millimétriques) permettant des reconstructions MPR (*Multi-Planar Reformation*) et MIP (*Maximal Intensity Projection*) de qualité. La localisation est certaine en cas d'extériorisation du produit de contraste en intrabronchique ou intracavitaire (mais elle est exceptionnelle). La localisation est très probable en présence d'une zone focale de surdensité en verre dépoli (Fig. 197.2) ou d'une condensation alvéolaire (bourrage alvéolaire), isolée ou au contact d'une étiologie potentielle. La localisation est probable en présence d'un niveau liquidien dans une cavité, dans une dilatation de bronche (DDB) ou une bulle, ou en cas de visualisation d'une étiologie potentielle ou de grosses artères bronchiques allant jusqu'au hile et prédominantes d'un côté. Au total, l'ATDMV permet de localiser l'hémoptysie dans 60 à 100 % des cas [14, 15].



FIG. 197.2 Tomodensitométrie thoracique en coupe millimétrique.
Image en verre dépoli localisée lobaire supérieure droite en rapport avec l'inondation alvéolaire dans le territoire hémorragique.

Effectuée au lit du patient, la fibroscopie bronchique (FB) permet une localisation certaine en présence d'un saignement actif, ou probable en cas de traces de sang frais ou en présence de caillots localisés dans un territoire lobaire ou segmentaire, *a fortiori* dans une région apicale au niveau lobaire et parfois segmentaire. En l'absence de saignement actif, un caillot déclive n'est pas considéré comme localisateur. Un caillot isolé obstruant le territoire possible de l'hémoptysie doit être respecté, sous peine d'une récidive mortelle à la mobilisation. La FB permet de localiser l'hémoptysie dans 50 à 90 % des cas [12].

Les rentabilités diagnostiques topographiques de l'ATDMV et de l'évaluation clinique au lit du malade (comprenant interrogatoire, examen clinique, radiographie thoracique et FB) sont voisines, de l'ordre de 80 % [15]. Par conséquent, à notre sens, la réalisation de la FB peut être décalée dans le temps. Par contre, l'absence de localisation par l'ATDMV, ce qui est possible en cas de pathologies pulmonaires bilatérales, comme une DDB, doit conduire à la réalisation de la FB précoce, même si sa réalisation en période hémorragique demande une certaine expertise. L'absence de localisation avec ces deux examens doit conduire à les répéter en période hémorragique. En aucun cas, l'artériographie bronchique ne doit être considérée comme un examen localisateur.

Quelle en est l'étiologie la plus probable ?

Même en situation d'urgence, il est impossible de faire l'impasse sur la recherche du mécanisme et de l'étiologie de l'hémoptysie.

Le mécanisme de l'hémoptysie est une hypervascularisation systémique dans plus de 90 % des cas ; dans un peu moins de 5 % des cas, la circulation pulmonaire est impliquée, et exceptionnellement les gros troncs thoraciques. Il importe donc de dépister les hémoptysies relevant du seul traitement médical, ou d'une radiologie interventionnelle et/ou d'une chirurgie.

Bien que plus de 100 causes d'HG soient répertoriées, les étiologies restent dominées par le cancer bronchique, la tuberculose active ou séquellaire, la DDB et l'aspergillose dans près de 80 % des cas [16, 17]. Certaines hémoptysies restent sans cause dans environ 15 % des cas [18].

Cette enquête du mécanisme et du diagnostic étiologique débute au lit du malade. La radiographie thoracique permet d'évoquer certains diagnostics, en particulier la tuberculose active ou l'aspergillome. La FB ne permet que le diagnostic des anomalies bronchiques proximales, en particulier cancéreuses. Cependant, en phase aiguë, des caillots frais, blanchâtres et adhérents peuvent être confondus avec une pathologie tumorale. Aucune biopsie bronchique ne doit être réalisée en période hémorragique. L'ATDMV est l'examen le plus rentable, car il permet un diagnostic du mécanisme et du diagnostic étiologique

de l'hémoptysie. En effet, il permet le diagnostic de DDB, de séquelles de tuberculose ou de pathologie tumorale. Il faut, là encore, se méfier des « fausses images » induites par l'inondation alvéolaire. Une opacité d'allure tissulaire, localisée et entourée d'une image en verre dépoli peut être une opacité tumorale, mais aussi résulter de l'inondation alvéolaire (Fig. 197.3). Surtout, la vraie révolution apportée par l'ATDMV est l'identification du mécanisme de l'hémoptysie. En cas d'hypervascularisation systémique, l'ATDMV permet une cartographie des artères bronchiques et non bronchiques. Il détecte également les lésions des branches des artères pulmonaires, conduisant d'emblée à une angiographie pulmonaire pour vaso-occlusion pulmonaire. Les principales causes d'hémoptysies de mécanisme artériel pulmonaire sont tumorales (nécrose d'une masse tumorale), infectieuses (anévrysme de Rasmussen), inflammatoires (maladie de Behçet) ou traumatiques (post-cathétérisme cardiaque droit). Enfin, l'ATDMV diagnostique la fissuration d'un anévrysme de l'aorte. Comme attendu, le rendement étiologique de l'ATDMV est significativement supérieur à la FB [14, 15].

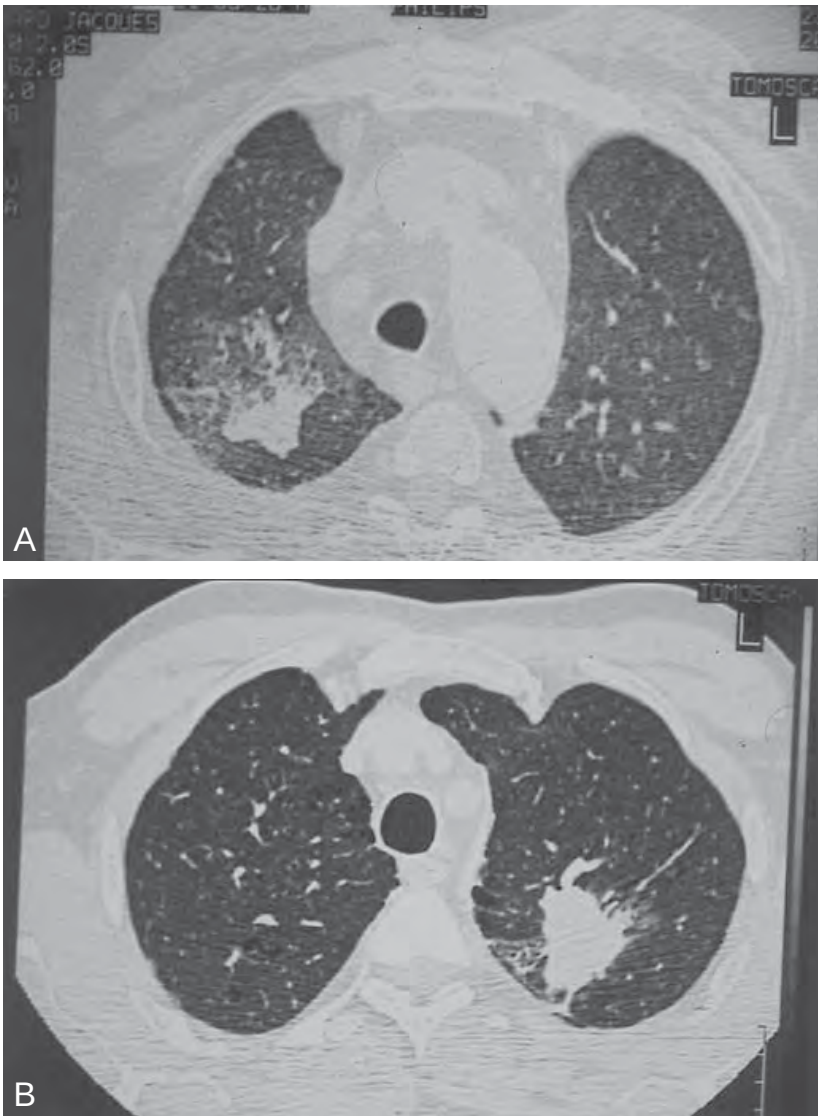


FIG. 197.3 A. Tomodensitométrie thoracique en coupe millimétrique. Hémoptysie de 300 mL/j. Opacité lobaire supérieure droite en rapport avec l'inondation alvéolaire secondaire au saignement. B. Tomodensitométrie thoracique en coupe millimétrique. Hémoptysie de 250 mL/j. Opacité lobaire supérieure gauche en rapport avec un carcinome bronchopulmonaire.

Cas particulier de l'HIA

L'enquête étiologique est menée en urgence, car la mortalité varie entre 20 et 100 %. Il est classique de séparer les HIA immunes (un tiers des cas) des HIA non immunes (dominées par les HIA d'origine septique qui sont à dépister, non du fait de leur fréquence, mais de l'urgence à débuter un traitement) et des tableaux d'hyperpression veineuse pulmonaire. Ces HIA septiques sont caractérisées par une installation extrêmement rapide, associée à un choc, un syndrome grippal et, selon l'étiologie, un syndrome hémorragique (épistaxis, gingivorragie), une éruption cutanée et une atteinte hépatique. Il faut alors rechercher une grippe éventuellement compliquée d'une surinfection à un staphylocoque producteur de la toxine de Panton-Valentine méticilline-sensible ou résistant, une grippe tropicale (dengue hémorragique), une leptospirose, une hantavirose ou un paludisme [19]. Il est urgent de réaliser les hémocultures, des PCR (grippe, leptospirose, dengue, hantavirus, etc.) et les sérologies correspondantes, et de débuter l'antibiothérapie. Les HIA liées à un tableau d'hyperpression veineuse pulmonaire sont secondaires :

- à un rétrécissement mitral, dont le diagnostic n'est pas aisé et qui expose à un risque de mort subite [20] ;
- à une dysfonction ventriculaire gauche sévère, aussi bien diastolique que systolique [21], caractérisée par une amélioration partielle sous diurétique et une résolution radiologique lente ;
- à un traitement par radiofréquence des troubles du rythme ;
- ou à une fibrose médiastinale.

Nous recommandons de réaliser systématiquement une échographie cardiaque et un dosage du peptide natriurétique B dans le bilan d'une HIA.

Les HIA immunes sont dominées par les vascularites liées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) (polyangéite microscopique, granulomatose avec polyangéite [anciennement maladie de Wegener]), les connectivites (le lupus érythémateux disséminé) et le syndrome de Goodpasture. En faveur d'une HIA immune, on retient la présence d'un syndrome pneumorénal (hématurie, protéinurie, insuffisance rénale d'apparition rapidement progressive). D'autres signes d'atteintes d'organes sont à rechercher :

- rhumatologiques (myalgies, arthralgies/arthrites) ;
- dermatologiques (purpura, nodules) ;
- ORL (ulcérations des muqueuses, perforation nasale, sinusites).

Une altération de l'état général, une installation subaiguë plaident en faveur d'une HIA immune. En attendant les résultats du bilan immunologique (C3, C4, ANCA, facteurs antinucléaires, anticorps antimembrane basale glomérulaire) et des biopsies des organes ciblés, une bandelette urinaire et un ionogramme sanguin peuvent se révéler pertinents dans les premières heures de la prise en charge.

Quel traitement mettre en route ?

Le traitement comprend deux temps : la mise en condition puis les traitements spécialisés pour radiologie interventionnelle et/ou traitement chirurgical.

Mise en condition

Mesures générales

Les bases du traitement sont :

- une oxygénothérapie ;
- une mise en position de sécurité en décubitus latéral du côté de l'hémoptysie pour éviter l'inondation du poumon controlatéral ;
- un contrôle des facteurs hémorragiques (traitements anticoagulant, antiagrégant) ;
- une mise en route du traitement étiologique (antibiothérapie en cas de surinfection d'une DDB ou traitement antituberculeux en cas de tuberculose active prouvée) ;

Les antitussifs, à notre sens, sont à proscrire car le patient doit garder ses capacités de toux pour éviter une inondation à bas bruit.

Contrôle de l'hémorragie

L'hémostase peut être assurée lors de la FB par instillation de 20 à 50 mL de sérum physiologique glacé (4 °C) avec des volumes instillés variant de 350 à 750 mL [22]. En cas de persistance de l'hémoptysie, ou si celle-ci est abondante, les recours possibles sont la xylocaïne adrénalinée, le sérum physiologique adrénaliné ou la

terlipressine (Glypressine®) locale à la dose de 1 mg. La fibroscopie bronchique permet en outre une toilette bronchique en ne mobilisant pas le caillot situé dans le territoire présumé de l'hémoptysie.

En cas d'hémoptysie menaçante, en l'absence de possibilité de réaliser une FB, ou en cas d'échec du traitement topique perfibroscopique, on peut utiliser les traitements vasoconstricteurs systémiques (terlipressine, vasopressine) avec des doses adaptées au poids [23]. Les principales complications sont liées à une vasoconstriction des territoires coronaire, splanchnique et cérébral. Le principal inconvénient de l'administration de terlipressine par voie générale est lié à son efficacité : la terlipressine rend plus difficile la réalisation d'une artériographie bronchique dans les heures qui suivent son utilisation et moins efficace une embolisation réalisée durant son activité thérapeutique, la vasodilatation à l'arrêt de son efficacité pouvant s'accompagner d'une récidive de l'hémoptysie. Ce traitement est inefficace en cas d'atteinte artérielle pulmonaire. Dans certains cas exceptionnels, certains ont utilisé le facteur VII activé ou l'acide tranexamique [24]. Tous ces traitements sont réputés pour avoir une action transitoire.

Protection des voies aériennes

En cas d'hémoptysie non contrôlée par les moyens thérapeutiques précédents, l'insuffisance respiratoire par inondation alvéolaire est prévenue par l'exclusion du territoire à l'origine de l'hémoptysie. Certains ont recours à des sondes à double lumière qui permettent théoriquement de ventiler séparément les poumons. Ce type de sonde, difficile à poser en urgence sans une certaine expertise, expose à un risque de malposition et de déplacement, et ne permet pas le passage de la majorité des fibroscopes nécessaires à la réalisation d'une toilette bronchique ou d'une aspiration rapide en cas d'hémoptysie massive. La conséquence est alors une obstruction bronchique et une inondation sanguine pouvant être la source du décès dans près de 50 % des cas [25]. Il est plus facile de recourir à l'intubation sélective avec des sondes adaptées droite ou gauche ou à l'intubation classique associée à l'utilisation de ballonnets positionnables sous FB excluant le territoire responsable de l'hémoptysie.

Au cours des hémoptysies ventilées, l'oxygénation est assurée par les techniques habituelles d'amélioration de l'hématose (FiO_2, PEEP, etc.). Certains préconisent de hauts niveaux de PEEP lorsqu'on suspecte un mécanisme artériel pulmonaire. La toilette bronchique peut participer à l'amélioration de l'hématose.

Traitements spécialisés

Radiologie vasculaire interventionnelle

La première étape du traitement endovasculaire est une bonne interprétation de l'ATDMV pour le choix du vaisseau à occlure. En cas d'indisponibilité de l'ATDMV, une combinaison des données de l'interrogatoire, de l'examen clinique, de la radiographie thoracique et de la fibroscopie bronchique permet de localiser l'hémoptysie [15]. Dans la majorité des cas, le traitement endovasculaire se limite à une ABE.

Embolisation artérielle bronchique

L'ABE a révolutionné le traitement d'urgence des hémoptysies [26]. Elle est réalisée si possible à distance (4 à 6 heures) de la dernière injection intraveineuse d'un traitement vasoconstricteur, s'il a été administré. Les artères bronchiques sont cathétérisées, puis une embolisation du territoire pathologique est effectuée, avec des microparticules non résorbables (polyvinyl alcool ou microsphères), voire des ressorts. En diminuant ou mieux en interrompant le débit dans le vaisseau responsable, l'embolisation réduit la pression au site pathologique et diminue ou idéalement interrompt l'hémoptysie [27]. L'occlusion artérielle répond à un certain nombre de règles : elle doit être distale sans être nécrosante, en utilisant des particules d'une certaine taille (> 500 μ). Les ressorts ne doivent être utilisés qu'en distalité, car en proximal ils sont l'équivalent d'une ligature dont on sait l'inefficacité en raison des anastomoses artérielles interbronchiques, si bien que l'artère pathologique continue d'être alimentée ; de plus, ils empêchent la possibilité d'embolisations ultérieures en cas de récidive. Classiquement, l'artère bronchique à emboliser présente une augmentation de son calibre et de ses sinuosités et donne naissance à une hypervascularisation.

Les contre-indications de l'ABE sont rares et relatives : troubles majeurs de l'hémostase (mais en principe, ils seront corrigés), insuffisance rénale sévère, allergie à l'iode, aorte très athéromateuse ou exposant à une dissection de sa paroi (maladie de Marfan), rameau spinal antérieur ou œsophagien, existence d'un shunt à isocourant par obstruction d'une branche artérielle pulmonaire. Les complications de l'embolisation sont rares mais graves. Elles sont dominées par l'embolisation accidentelle du rameau spinal antérieur, qui naît des artères intercostales supérieures droite ou gauche, responsable d'accident neurologique grave (syndrome de Brown Sequard, paraplégie) estimé entre 1,4 et 6,5 % (Fig. 197.4) [28]. Les autres complications sont des nécroses des parois œsophagienne ou bronchique, des nécroses myocardiques ou une diffusion

plus systémique du fait d'une instabilité de la sonde (AVC, infarctus digestifs, etc.). L'apparition de douleurs abdominales prédominant dans l'hypocondre gauche, d'un état de choc associé à une déglobulisation doit faire rechercher un infarctus hémorragique de la rate [29]. De plus, il existe un risque d'ischémie aiguë distale par thrombose au point de ponction artérielle chez les patients vasculaires (en partie favorisée par la longueur de la procédure). La fréquence de ces accidents est largement influencée par l'expérience des opérateurs [13, 30]. Une partie de ces accidents peut être diminuée par l'utilisation de microcathéters hyperselectifs qui, dans des mains expertes, permettent une embolisation au-delà de la naissance d'un rameau œsophagien ou en hypersélectif d'une artère bronchique droite loin après le départ de l'artère intercostale qui pourrait être à l'origine d'un rameau spinal antérieur en cas de tronc broncho-intercostal droit ou en cas de cathétérisme instable.

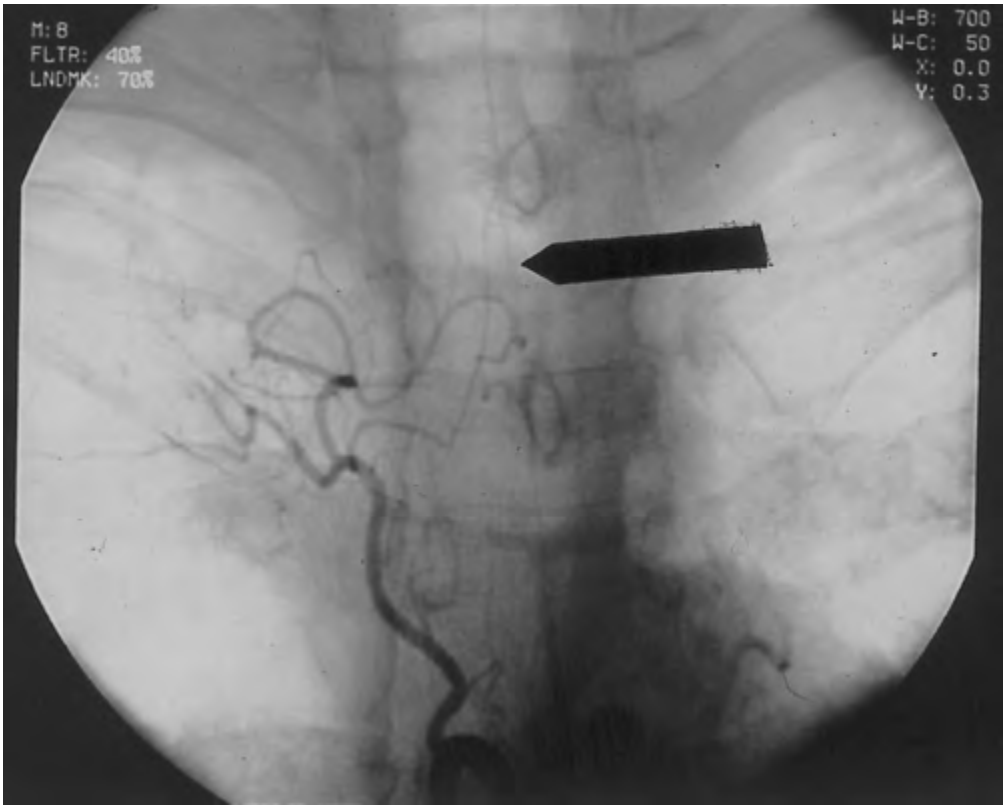


FIG. 197.4 Artériographie bronchique.
Rameau artériel spinal antérieur (flèche) naissant d'un tronc broncho–intercostal droit.

L'ABE permet un contrôle immédiat de l'hémoptysie dans 60 à 100 % des cas [13, 16, 27, 30–32]. En cas de récidive précoce (10 à 20 % des cas), le premier réflexe est une nouvelle analyse de l'ATDMV pour rechercher certaines artères bronchiques de naissance atypique (artère du ligament triangulaire, artères pariétales provenant des troncs supra-aortiques, en particulier de l'artère sous-clavière ou de ses branches) irriguant le territoire pathologique ou un mécanisme artériel pulmonaire qui seraient passés initialement inaperçus. L'utilisation récente de vasoconstricteurs par voie systémique ou de fragments résorbables lors de l'embolisation est également une source possible de récidive. Dans la plupart de ces cas, une seconde artériographie permet le plus souvent de contrôler à nouveau l'hémoptysie. L'indication de la réalisation d'une angiographie pulmonaire pour rechercher un mécanisme artériel pulmonaire est devenue très rare si l'ATDMV est effectué systématiquement avant la procédure d'embolisation.

La récidive à long terme après ABE dépend en partie des étiologies ; elle est fréquente en cas d'aspergillose, de cancer, et de mucoviscidose.

Vaso-occlusion pulmonaire

Elle peut être discutée sur n'importe quelle cause d'anévrysme ou faux anévrysme artériel pulmonaire [33]. L'abord se fait par voie veineuse fémorale rétrograde. L'occlusion sera la plus distale possible pour ne pas amputer trop de parenchyme pulmonaire en utilisant des ressorts et parfois un matériel liquide type

Onyx® [34]. Sur les gros troncs, peut se discuter une prothèse couverte. Les complications rares, inférieures à 5 %, sont l'embolie paradoxale par migration du matériel de vaso-occlusion en cas de malformation artérioveineuse, des ruptures dramatiques du sac anévrysmal et des infarctus pulmonaires dans les jours suivant la procédure de vaso-occlusion. Parfois, les lésions artérielles pulmonaires sont associées à une hypervascularisation systémique. Il est alors parfois difficile de savoir quel est le mécanisme de l'hémoptysie, et l'association d'une ABE et d'une vaso-occlusion artérielle pulmonaire est possible. Classiquement, le mécanisme artériel pulmonaire est à redouter en cas d'hémoptysie de sang sombre, de présence d'un processus de nécrose, de présence d'air dans la paroi de l'artère pulmonaire, et de visualisation d'un anévrysme artériel pulmonaire sur l'ATDMV.

Chirurgie d'hémostase

La chirurgie d'hémostase permet un contrôle immédiat de l'hémoptysie et n'expose pas à la récidive, si la cause de l'hémoptysie n'est pas une maladie diffuse comme une DDB. Elle ne s'adresse qu'aux patients opérables et qu'à des lésions focalisées. Intervenant parfois sur des malades peu préparés et explorés en termes de fonction respiratoire, la chirurgie d'hémostase est grevée d'une morbidité (fistule bronchopleurale, pyothorax, hémothorax, ventilation mécanique prolongée) et d'une mortalité non négligeables, entre 15 et 30 %. Les taux de mortalité peuvent s'élever jusqu'à 40 % lorsque la chirurgie d'hémostase est réalisée immédiatement en période d'hémoptysie active non contrôlée [35–38], comparativement à moins de 10 % pour les hémoptysies traitées par embolisation bronchique [39]. Dans les séries actuelles, la chirurgie d'hémostase concerne les hémoptysies les plus graves, sélectionnées par l'échec de l'embolisation bronchique. Dès que le patient est stabilisé, compte tenu du risque de récidive après ABE, il ne faut pas retarder la chirurgie si le malade est opérable. Les techniques chirurgicales vont de procédures épargnant le maximum de volume pulmonaire (ligature de l'artère sous réserve d'une accessibilité simple, segmentectomie) à la pneumonectomie [40, 41].

Endoscopie bronchique

Certains proposent un traitement endobronchique pour contrôler l'HG avec un bon contrôle immédiat et à moyen terme [42].

Cas particulier de l'HIA

Le traitement est avant tout étiologique, en dehors des mesures symptomatiques de la prise en charge de la détresse respiratoire. Celle-ci peut faire appel à la ventilation mécanique, plus rarement aux techniques d'assistance extracorporelle à haut débit, qui ici peuvent être initiées sans anticoagulation du circuit [43]. En cas d'HIA non immune, il faut s'efforcer de corriger les troubles de l'hémostase et la volémie en cas de surcharge. Une antibiothérapie est débutée au cours des HIA septiques. En cas d'étiologie immune, seule la corticothérapie contrôle rapidement l'HIA et prévient l'évolution vers des dégâts irréversibles tels qu'une insuffisance rénale chronique. Le traitement d'attaque est basé sur une corticothérapie à forte dose et en bolus (15 mg/kg sans dépasser 1 g, 3 jours de suite). Un traitement par cyclophosphamide en cas de maladie à ANCA, de lupus ou de syndrome de Goodpasture peut être initié, mais n'aura pas d'action salvatrice immédiate ; dans les autres vascularites, il est discuté. Dans ces formes avec HIA graves, le rituximab n'est pour l'instant pas recommandé [44]. Quant à la place des échanges plasmatiques, en dehors du syndrome de Goodpasture et de la micro-angiopathie thrombotique où le traitement est bien codifié, elle reste à établir (HIA réfractaire aux stéroïdes ?).

Récemment, l'efficacité de la perfusion de facteur VII activé, en favorisant la constitution de thrombi en une dizaine de minutes, a été rapportée de façon anecdotique dans les formes graves d'HIA immune [45]. Certains auteurs proposent une administration locale de facteur VII activé par lavage ou nébulisation, diminuant le risque de complication thrombotique [45].

Stratégie

Dans notre expérience, l'ATDMV peut remplacer la FB à la phase aiguë d'une HG, car elle permet à la fois le diagnostic topographique et étiologique [14, 15]. En effet, si la FB et l'ATDMV ont des valeurs opérationnelles voisines en termes de localisation de l'hémoptysie, l'ATDMV est supérieur à la FB pour l'identification du mécanisme et de la cause de l'hémoptysie. La FB reste indispensable à la phase aiguë d'une HG dans les situations suivantes :

- difficulté de diagnostic positif d'une hémoptysie ;
- absence de diagnostic de localisation par l'ATDMV, notamment en cas de pathologie pulmonaire chronique bilatérale comme une DDB ;

- contrôle local de l'hémoptysie.

Si la FB n'est pas réalisée précocement, elle reste indispensable à programmer à distance, comme pour tout patient ayant une hémoptysie. L'ABE est proposée en cas d'insuffisance respiratoire aiguë ou d'hémoptysie abondante (volume supérieur à 200 mL). Ce chiffre paraît pertinent si l'on se fie à l'expérience de Knott-Craig *et al.* qui rapportent, chez des patients traités médicalement pour des volumes ≥ 200 mL/24 h, un risque de récidive chez 36 % d'entre eux avec une issue fatale dans près de la moitié des cas [37]. Entre 100 et 200 mL, l'ABE est discutée au cas par cas, en fonction notamment du terrain, du retentissement respiratoire et de l'étiologie. Au-dessous de 100 mL, le traitement médical fait habituellement sa preuve en moins de 4 jours [46]. En cas de mécanisme artériel pulmonaire, quel que soit le volume, une vaso-occlusion artérielle pulmonaire doit être réalisée, parfois complétée par une chirurgie.

Même en cas d'indication opératoire, il est préférable de contrôler l'hémoptysie par l'ABE et d'opérer le patient quelques jours plus tard, à distance du saignement actif [13, 16, 36]. Bien entendu, dans certains cas d'HG persistante, sous ventilation contrôlée et *a fortiori* si le plateau technique radiologique n'est pas immédiatement disponible, la chirurgie est réalisée d'emblée. Dans notre centre, en se basant sur cette stratégie, la mortalité des HG a ainsi très nettement diminué et est inférieure à 10 % [47].

Conclusion

La prise en charge des HG repose sur une bonne connaissance des critères de gravité d'une hémoptysie, afin de reconnaître précocement les patients nécessitant la mise en œuvre de moyens thérapeutiques spécifiques parfois lourds et nécessairement multidisciplinaires. Elle doit être mise en œuvre sans délai, en profitant de la phase non active, avant l'apparition d'une hémoptysie cataclysmique. L'ATDMV et l'utilisation des microcathéters sont les grandes révolutions de ces dernières années et devraient permettre d'augmenter le succès de l'ABE dans la prise en charge initiale des HG de mécanisme artériel systémique bronchique ou non bronchique. La chirurgie immédiate est réservée aux échecs de la procédure ou aux récidives massives.

Références

[1] Patel U., Pattison C.W., Raphael M. Management of massive haemoptysis. *Br J Hosp Med.* 1994;52(2-3):74 76–78.

[2] Crocco J.A., Rooney J.J., Fankushen D.S., et al. Massive hemoptysis. *Arch Intern Med.* 1968;121(6):495–498.

[3] Ong T.H., Eng P. Massive hemoptysis requiring intensive care. *Intensive Care Med.* 2003;29(2):317–320.

[4] Boissier F., Khalil A., Chalumeau-Lemoine L., et al. Rash diagnosis of blood expectoration. *Lancet.* 2012;379(9821):1170.

[5] Gillet Y., Issartel B., Vanhems P., et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet.* 2002;359(9308):753–759.

[6] Poplausky M.R., Rozenblit G., Rundback J.H., et al. Swan-Ganz catheter-induced pulmonary artery pseudoaneurysm formation: three case reports and a review of the literature. *Chest.* 2001;120(6):2105–2111.

[7] De Prost N., Parrot A., Cuquemelle E., et al. Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: etiologies and prognosis revisited. *Respir Med.* 2012;106(7):1021–1032.

[8] Jin S.M., Yim J.J., Yoo C.G., et al. Aetiologies and outcomes of diffuse alveolar haemorrhage presenting as acute respiratory failure of uncertain cause. *Respirology.* 2009;14(2):290–294.

[9] Hirshberg B., Biran I., Glazer M., et al. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest.* 1997;112(2):440–444.

[10] Sehhat S., Oreizie M., Moinedine K. Massive pulmonary hemorrhage: surgical approach as choice of treatment. *Ann Thorac Surg.* 1978;25(1):12–15.

[11] Van Kralingen K.W., van Kralingen-Heijboer A.C., Zimmerman M., et al. Management of hemoptysis in a Third World city hospital: a retrospective study. *Tuber Lung Dis.* 1995;76(4):344–348.

[12] Dweik R.A., Stoller J.K. Role of bronchoscopy in massive hemoptysis. *Clin Chest Med.* 1999;20(1):89–105.

[13] Mal H., Rullon I., Mellot F., et al. Immediate and long-term results of bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis. *Chest.* 1999;115(4):996–1001.

[14] Revel M.P., Fournier L.S., Hennebicque A.S., et al. Can CT replace bronchoscopy in the detection of the site and cause of bleeding in patients with large or massive hemoptysis? *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(5):1217–1224.
[15] Chalumeau-Lemoine L., Khalil A., Prigent H., et al. Impact of multidetector CT-angiography on the emergency management of severe hemoptysis. *Eur J Radiol.* 2013;82(11):e742–e747.
[16] Fartoukh M., Khalil A., Louis L., et al. An integrated approach to diagnosis and management of severe haemoptysis in patients admitted to the intensive care unit: a case series from a referral centre. *Respir Res.* 2007;8:11.
[17] Lenner R., Schilero G.J., Lesser M. Hemoptysis: diagnosis and management. *Compr Ther.* 2002;28(1):7–14.
[18] Savale L., Parrot A., Khalil A., et al. Cryptogenic hemoptysis: from a benign to a life-threatening pathologic vascular condition. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(11):1181–1185.
[19] Von Ranke F.M., Zanetti G., Hochhegger B., et al. Infectious diseases causing diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: a state-of-the-art review. *Lung.* 2013;191(1):9–18.
[20] Leung W.H., Lau C.P., Wong C.K., et al. Fatal massive pulmonary hemorrhage complicating mitral stenosis. *Clin Cardiol.* 1990;13(2):136–138.
[21] De Prost N., Parrot A., Picard C., et al. Diffuse alveolar haemorrhage: factors associated with in-hospital and long-term mortality. *Eur Respir J.* 2010;35(6):1303–1311.
[22] Conlan A.A., Hurwitz S.S. Management of massive haemoptysis with the rigid bronchoscope and cold saline lavage. *Thorax.* 1980;35(12):901–904.
[23] Ramon P., Wallaert B., Derollez M., et al. Treatment of severe hemoptysis with terlipressin. Study of the efficacy and tolerance of this product. *Rev Mal Respir.* 1989;6(4):365–368.
[24] Prutsky G., Domecq J.P., Salazar C.A., et al. Antifibrinolytic therapy to reduce haemoptysis from any cause. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2012;4: CD008711.
[25] Gourin A., Garzon A.A. Operative treatment of massive hemoptysis. *Ann Thorac Surg.* 1974;18(1):52–60.
[26] Remy J., Arnaud A., Fardou H., et al. Treatment of hemoptysis by embolization of bronchial arteries. *Radiology.* 1977;122(1):33–37.
[27] Chun J.Y., Belli A.M. Immediate and long-term outcomes of bronchial and non-bronchial systemic artery embolisation for the management of haemoptysis. *Eur Radiol.* 2010;20(3):558–565.
[28] Clavier E., Douvrin F. Embolisation bronchique et extrabronchique dans les hémoptysies abondantes. *Réanimation.* 2006;15:61–67.
[29] Labbe V., Roques S., Boughdene F., et al. Shock complicating successful bronchial artery embolization for severe hemoptysis. *Chest.* 2009;135(1):215–217.
[30] Wong M.L., Szkup P., Hopley M.J. Percutaneous embolotherapy for life-threatening hemoptysis. *Chest.* 2002;121(1):95–102.
[31] Fernando H.C., Stein M., Benfield J.R., et al. Role of bronchial artery embolization in the management of hemoptysis. *Arch Surg.* 1998;133(8):862–866.
[32] Swanson K.L., Johnson C.M., Prakash U.B., et al. Bronchial artery embolization : experience with 54 patients. *Chest.* 2002;121(3):789–795.
[33] Remy J., Remy-Jardin M., Wallaert B., et al. Vaso-occlusion of the pulmonary artery. *Rev Mal Respir.* 1988;5(5):429–449.
[34] Khalil A., Parrot A., Fartoukh M., et al. Pulmonary artery occlusion with ethylene vinyl alcohol copolymer in patients with hemoptysis: initial experience in 12 cases. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198(1):207–212.
[35] Andrejak C., Parrot A., Bazelly B., et al. Surgical lung resection for severe hemoptysis. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(5):1556–1565.
[36] Jougon J., Ballester M., Delcambre F., et al. Massive hemoptysis: what place for medical and surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22(3):345–351.
[37] Knott-Craig C.J., Oostuizen J.G., Rossouw G., et al. Management and prognosis of massive hemoptysis. Recent experience with 120 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105(3):394–397.
[38] Zhang Y., Chen C., Jiang G.N. Surgery of massive hemoptysis in pulmonary tuberculosis: Immediate and long-term outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:651–656.
[39] Rabkin J.E., Astafjev V.I., Gothman L.N., et al. Transcatheter embolization in the management of pulmonary hemorrhage. *Radiology.* 1987;163(2):361–365.
[40] Dhaliwal R.S., Saxena P., Puri D., et al. Role of physiological lung exclusion in difficult lung resections for massive hemoptysis and other problems. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(1):25–29.
[41] Planquette B., Bagan P., Cox A., et al. Massive hemoptysis: Successful treatment with surgical ligation of the thyrocervical artery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(4):1106–1108.

[42] Sakr L., Dutau H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. *Respiration.* 2010;80(1):38–58.
[43] Barnes S.L., Naughton M., Douglass J., et al. Extracorporeal membrane oxygenation with plasma exchange in a patient with alveolar haemorrhage secondary to Wegener's granulomatosis. *Intern Med J.* 2012;42(3):341–342.
[44] Charles P., Bienvenu B., Bonnotte B., et al. Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides. *Presse Med.* 2013;42(10):1317–1330.
[45] Heslet L., Nielsen J.D., Nepper-Christensen S. Local pulmonary administration of factor VIIa (rFVIIa) in diffuse alveolar hemorrhage (DAH) – a review of a new treatment paradigm. *Biologics : targets & therapy.* 2012;6:37–46.
[46] Bobrowitz I.D., Ramakrishna S., Shim Y.S. Comparison of medical vs surgical treatment of major hemoptysis. *Arch Intern Med.* 1983;143(7):1343–1346.
[47] Fartoukh M., Khoshnood B., Parrot A., et al. Early prediction of in-hospital mortality of patients with hemoptysis: an approach to defining severe hemoptysis. *Respiration.* 2012;83(2):106–114.

CHAPITRE 198

Syndrome thoracique aigu de la drépanocytose

A. Mekontso Dessap; B. Maître

Généralités sur la drépanocytose

Mécanismes moléculaires

L'hémoglobine humaine est un tétramère formé de deux paires de chaînes différentes : 2α2β (HbA), 2α2δ (HbA2) ou 2α2γ (HbF) qui représentent respectivement environ 96 %, 2 % et 2 % de l'hémoglobine adulte normale [1]. La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive [2] par mutation unique du codon 6 du gène de la β-globine GAG → GTG [3], qui substitue une valine en acide glutamique (β6Glu6Val) [4]. Cette mutation modifie la structure et la fonction de l'hémoglobine drépanocytaire (HbS) [5]. Les molécules d'HbS ont une plus forte propension à polymériser en milieu désoxygéné [6]. La vitesse de polymérisation est proportionnelle à la profondeur et à la durée de la désoxygénation de l'Hb, ainsi qu'à la concentration intra-érythrocytaire d'HbS portée à la puissance 15 [7] ; à l'inverse, l'HbF intra-érythrocytaire réduit la concentration d'HbS et ralentit la polymérisation [8]. Les polymères déforment les globules rouges, qui prennent une forme de faucille (S pour « *sickle* » en anglais) [9] et diminuent leur plasticité, entraînant une hémolyse et l'occlusion vasculaire.

En dehors de l'HbS (β6Glu6Val), l'autre principale mutation de la chaîne β de l'hémoglobine chez l'homme produit de l'HbC (β6Glu6Lys), qui favorise la déshydratation du globule rouge [10]. La β-thalassémie résulte quant à elle d'une mutation ou délétion du gène β, de son contrôleur ou de son promoteur aboutissant à une absence (β^0-thalassémie) ou une diminution (β^+-thalassémie) de production de chaînes β par ailleurs structurellement normales [11]. Les syndromes drépanocytaires majeurs sont principalement le fait d'états homozygotes (HbS/HbS) ou hétérozygotes composites (essentiellement HbS/β^0-thalassémie, HbS/β^+-thalassémie et HbS/HbC).

Épidémiologie

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente en France. En 2010, son incidence moyenne en métropole était de 1/743 nouveau-nés testés (1/2 364 sur l'ensemble des nouveau-nés) [12]. Cette incidence est plus élevée dans les départements d'outre-mer (1/567 nouveau-nés testés), car la maladie touche particulièrement les sujets de descendance africaine [12]. Cette association découlerait d'un avantage sélectif des porteurs du gène de l'HbS, de l'HbC ou de la β-thalassémie dans les zones d'endémie palustre [13–16]. Cette résistance partielle au *Plasmodium falciparum* implique des mécanismes complexes de l'immunité innée et acquise [17]. L'augmentation rapide de la prévalence de la drépanocytose à l'âge adulte est liée à l'immigration récente de populations à risque [18] et à l'allongement de l'espérance de vie des patients drépanocytaires (40 à 50 ans) [19, 20].

Expression phénotypique

Il existe une myriade de complications des syndromes drépanocytaires majeurs, avec une grande hétérogénéité dans l'expression phénotypique, à la fois d'un individu à un autre et chez le même individu au cours de sa vie. Cette variabilité est probablement le fait de facteurs génétiques et environnementaux. Par exemple, le maintien de concentrations élevées d'HbF au-delà de l'enfance atténue la morbi-mortalité [19, 21] ; cette concentration varie de 1 à 30 % selon les individus en fonction de polymorphismes génétiques [21]. Tous les patients, y compris ceux ayant une maladie d'évolution apparemment peu sévère, sont exposés

à la survenue d'une complication aiguë qui peut être fatale. La physiopathologie des complications de la drépanocytose est complexe, mais implique essentiellement les conséquences de l'hémolyse intravasculaire et de la vaso-occlusion. Certaines complications comme la crise vaso-occlusive (CVO), le syndrome thoracique aigu et l'ostéonécrose semblent principalement déterminées par l'occlusion microvasculaire au niveau des capillaires et des veinules post-capillaires, et sont plus fréquentes en cas de concentrations élevées d'hémoglobine et de leucocytes à l'état basal, probablement *via* l'hyperviscosité induite [22]. Par ailleurs, la captation du monoxyde d'azote par l'hémoglobine libre induit une dysfonction endothéliale et un remodelage vasculaire qui sont principalement impliqués dans d'autres manifestations cliniques, dont l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chronique, les ulcères de jambe, les accidents vasculaires cérébraux et le priapisme ; ce groupe de complications est associé à une forte hémolyse chronique (avec lithiases biliaires et hémoglobine de base basse) et s'observe aussi dans d'autres maladies hémolytiques chroniques [22].

D'autres facteurs interviennent dans la physiopathologie de la maladie, comme l'augmentation de l'adhérence des éléments figurés du sang vis-à-vis de l'endothélium vasculaire qui est activé, le stress oxydant et l'inflammation [22].

Syndrome thoracique aigu

Les atteintes pulmonaires tiennent une place prépondérante au sein des complications de la drépanocytose, en raison de leur fréquence et de leur gravité (20 à 30 % des causes de mortalité) [22]. Elles peuvent être classées en atteintes chroniques ou aiguës. Les atteintes chroniques sont le plus souvent révélées par une dyspnée d'effort ou de repos que l'anémie seule ne peut expliquer. Il peut s'agir d'une HTAP chronique (pré- ou post-capillaire, au pronostic péjoratif même pour des chiffres de pression artérielle moyenne modérément augmentés) [23, 24] ou d'un poumon drépanocytaire chronique (entité évoluant en quatre stades vers une fibrose pulmonaire) [25]. Les manifestations pulmonaires aiguës de la drépanocytose sont quant à elles regroupées sous le terme de syndrome thoracique aigu.

Définition et présentation

En 1979, Charache *et al.* [26] observent qu'aucune infection n'est mise en évidence chez une majorité de patients drépanocytaires adultes hospitalisés pour un tableau clinique évoquant une pneumonie aiguë communautaire ; ils suspectent d'autres mécanismes (notamment l'infarctus par vaso-occlusion capillaire pulmonaire) et le terme générique de « syndrome thoracique aigu » (STA) est proposé pour rendre compte des complications pulmonaires aiguës de la drépanocytose. La définition du STA est variable dans la littérature, mais comprend toujours l'association d'un signe clinique et d'un critère radiologique. Le signe clinique est soit général (fièvre), soit respiratoire (douleur thoracique, dyspnée, toux, crépitants, et plus rarement sibilants ou hémoptysie). Certains patients présentent une expectoration de couleur caractéristique « jaune d'or », qui ne fait pas partie des critères classiques de la définition et semble le témoin d'un processus exsudatif intense au niveau pulmonaire [27].

Le critère radiologique est une « nouvelle opacité sur la radiographie du poumon » (définition « libérale ») [26, 28], certains auteurs requérant qu'elle soit « au moins segmentaire et évocatrice de condensation, à l'exclusion d'une atélectasie » (définition « restrictive ») [29]. L'utilisation de la définition restrictive permet d'identifier des patients plus sévères [30]. L'extension des opacités parenchymateuses (atteinte plurilobaire) est un critère de gravité [29]. La radiographie thoracique au lit a une bonne sensibilité (> 85 %) pour le diagnostic radiologique de STA, mais sa spécificité est faible (< 60 %) en comparaison avec le scanner thoracique [30]. Les opacités parenchymateuses au cours du STA sont très majoritairement des condensations (un aspect de verre dépoli est plus rare et les atélectasies exceptionnelles) [30]. L'imagerie par tomographie par émission de positons objective une intense activité inflammatoire au sein des zones de condensation (Fig. 198.1) [31]. Il existe une nette prédominance basale des lésions de condensation chez l'adulte (Fig. 198.1), et l'absence d'atteinte des lobes inférieurs doit faire remettre en question le diagnostic de STA chez l'adulte [30, 32]. Cette nette prédominance basale des condensations chez l'adulte n'est pas retrouvée chez le jeune enfant [32] et son explication n'est pas univoque : elle pourrait impliquer la distribution anatomique de la vascularisation pulmonaire chez l'homme, le gradient de pression hydrostatique généré par l'œdème pulmonaire lésionnel en décubitus dorsal, l'effet du poids du cœur ou bien celui de l'hypertension intra-abdominale. Un épanchement pleural modéré est associé dans un quart des cas ; il semble plus fréquent dans les formes sévères, mais ne nécessite en général pas de drainage [30].

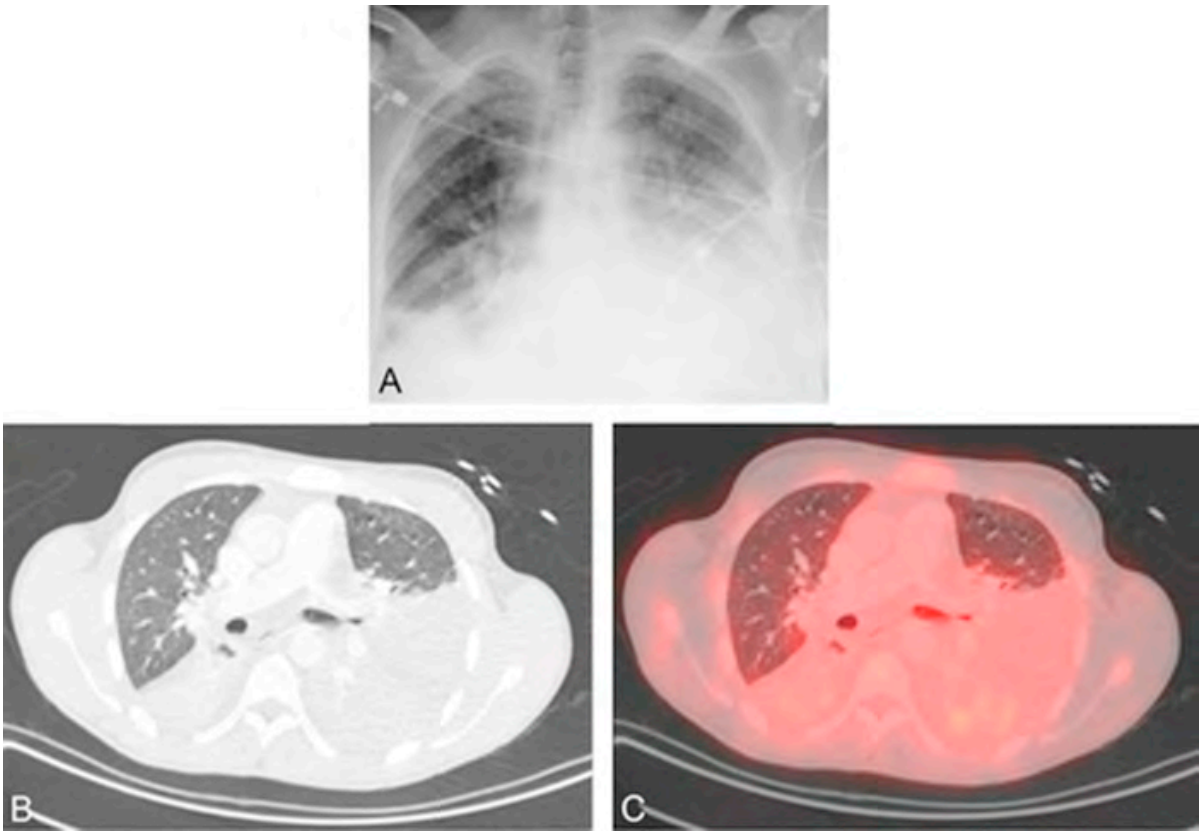


FIG. 198.1 Imagerie du syndrome thoracique aigu.
Radiographie thoracique de face (A), tomodensitométrie thoracique (B) et tomographie par émission de positons au 18–fluorodésoxyglucose mettant en évidence des opacités basales bilatérales (A) à type de condensation (A et B), sièges d'une intense activité métabolique (C).

Épidémiologie

On estime que la moitié des patients drépanocytaires vont faire un STA au cours de leur vie, avec une incidence globale supérieure à 10/100 patients/année [33]. La survenue du STA est plus fréquente au cours de l'enfance par rapport à l'âge adulte [33]. Elle est aussi favorisée par le génotype SS, mais peut survenir chez les patients hétérozygotes composites (SC, Sβthal) et être une complication inaugurale de la maladie. Les facteurs d'hyperviscosité favorisant la vaso-occlusion (élévation de la concentration basale d'hémoglobine totale et de leucocytes) sont associés à la survenue du STA ; à l'inverse, une forte concentration en HbF inhibe la polymérisation de l'HbS et réduit le risque de STA [33]. L'asthme (notamment atopique) semble majorer le risque de STA dans l'enfance [34]. Le tabagisme actif ou passif [35] ainsi que les facteurs environnementaux (ex. : saison hivernale, froid et vent pour la météorologie ; dioxyde d'azote et particules fines pour la pollution) peuvent jouer un rôle déclencheur [36]. La CVO est considérée comme un prodrome du STA, puisqu'elle précède et/ou accompagne la majorité des épisodes de STA [29, 32]. La grossesse (en particulier la période du post-partum) et les interventions chirurgicales sont également des facteurs déclenchants classiques du STA.

Physiopathologie et étiologies

La physiopathologie du STA est complexe. La falciformation au sein de la circulation pulmonaire est déclenchée par la polymérisation de l'HbS dans les conditions d'hypoxie. L'adhérence des hématies falciformées à l'endothélium pulmonaire est favorisée par l'inflammation et la dysfonction endothéliale, notamment *via* l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales (ex. : récepteur endothélial VCAM-1, ligand de l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ à la surface des hématies) et l'altération du métabolisme du monoxyde d'azote par les produits de dégradation de l'hémoglobine, avec un rôle majeur de l'hème libre [37]. La déshydratation des hématies (qui altère leur rhéologie) [38] et l'acidose (qui déplace vers la droite la courbe de dissociation de l'hémoglobine et favorise sa désoxygénation) joueraient également un rôle dans

la vaso-occlusion [39]. Une étiologie spécifique est documentée dans environ la moitié des épisodes de STA [29]. Plusieurs causes peuvent être retrouvées pour un même épisode, les trois principales étant l'infection pulmonaire, l'embolie graisseuse et l'infarctus pulmonaire.

Dans la plus large étude consacrée à ce sujet, une infection a été retrouvée chez un tiers des malades avec STA (plus souvent chez l'enfant que chez l'adulte) [29]. *Chlamydia sp*, *Mycoplasma sp* et les virus à tropisme respiratoire (ex. : virus respiratoire syncytial, virus *influenzae*) représentaient chacun environ un quart des agents infectieux, et les pyogènes seulement 15 % des germes mis en évidence [29]. L'implication des virus à tropisme respiratoire expliquerait en partie la recrudescence hivernale du STA, notamment chez l'enfant [32].

L'embolie graisseuse semble plus fréquente au cours du STA de l'adulte que durant l'enfance. Elle est mise en évidence dans 8 à 60 % des STA selon les séries [28, 29, 40, 41], par la coloration Oil-red-O de macrophages spumeux au sein du lavage broncho-alvéolaire ou de l'expectoration induite. Par rapport aux étiologies infectieuses, l'embolie graisseuse s'accompagne plus souvent de CVO préalable (probablement responsable d'infarctus osseux libérant des phospholipides transformés en acides gras libres par la phospholipase A2 plasmatique), de thrombopénie, d'une hypoxémie sévère et de manifestations neurologiques. Environ 16 % des épisodes de STA sont attribués à l'infarctus pulmonaire par vaso-occlusion locale [29]. En plus des emboles graisseux, des thromboses vasculaires pulmonaires fibrinocruoriques sont retrouvées à l'autopsie des patients drépanocytaires [42–44]. Une étude récente a rapporté la présence de thrombose artérielle pulmonaire à l'angioscanner spiralé (explorant les gros vaisseaux élastiques de diamètre > 1 mm) dans environ 17 % des épisodes de STA chez l'adulte [45]. Les patients avec thrombose artérielle pulmonaire présentaient une thrombocytose plus marquée et une hémolyse moindre que ceux sans thrombose [45]. L'hypothèse que ces thromboses pulmonaires se forment *in situ* est suggérée par l'absence de thrombose veineuse profonde sus-poplitée concomitante dans cette série [45].

Par ailleurs, l'hypoventilation antalgique induite par la douleur thoracique, les infarctus costaux et les épanchements pleuraux sont susceptibles de favoriser ou d'aggraver des phénomènes d'atélectasies ou de consolidation pulmonaire au cours du STA.

Pronostic

Le STA est la deuxième cause d'hospitalisation et la première cause de décès chez l'adulte drépanocytaire [33]. La mortalité hospitalière du STA est d'environ 3 % [29], pouvant atteindre 13 % pour les formes sévères admises en réanimation [46], mais ces chiffres diffèrent d'une série à l'autre [47, 48].

Les facteurs de mauvais pronostic du STA (recours à la ventilation mécanique) comprennent : l'existence d'une cardiopathie chronique, la survenue d'une thrombopénie et l'importance des opacités radiologiques (atteinte multilobaire) [29]. En dépit d'une présentation clinique initiale rassurante, l'évolution peut rapidement se faire vers le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA), avec une atteinte vasculaire pulmonaire et une défaillance ventriculaire droite aigüe particulièrement grave [46]. La survenue fréquente d'un cœur pulmonaire aigu dans ce contexte participe à l'insuffisance circulatoire et à la défaillance multiviscérale, notamment hépatique et rénale [49, 50]. Cette évolution défavorable est mal prédite par la sévérité de la maladie chronique et peut survenir chez des patients par ailleurs peu symptomatiques [48, 49]. Une surveillance étroite des signes d'insuffisance cardiaque droite est donc nécessaire en cas de STA, avec réalisation d'une échocardiographie au moindre doute. Le STA est la principale raison d'admission en réanimation et de décès des drépanocytaires adultes [48, 51]. Dans une étude monocentrique française portant sur les patients hospitalisés en réanimation (dont 72 % pour STA), les auteurs ont retrouvé comme facteur d'évolution défavorable (décès ou nécessité d'un support vital) un taux d'hémoglobine < 7,8 g/dL, une fréquence respiratoire ≥ 32 par minute, et une insuffisance rénale aiguë à l'admission en réanimation [48]. Cette étude a confirmé que la défaillance cardiaque droite était quasiment constante chez les décédés [48]. Il existe une association entre la survenue de STA et certaines complications cérébrales de la drépanocytose (comme les accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ou PRESS) [52–54], qui partagent probablement des éléments communs de physiopathologie [29].

Le pronostic du STA semble meilleur en cas de prise en charge par une équipe spécialisée [55], probablement en raison d'un effet « volume » et « expertise », la drépanocytose étant une maladie rare. Le contact avec un centre de référence ou de compétence est donc fortement recommandé pour la prise en charge de ces patients.

Prise en charge (Tableau 198.1)

Examens complémentaires

Tableau 198.1

Principes de la prise en charge du syndrome thoracique aigu.

Oxygénothérapie
Antalgie morphinique et multimodale
Hydratation intraveineuse
Transfusion ou exsanguinotransfusion partielle dans les formes graves ; à éviter en cas d'allo-immunisation ou d'hémolyse retardée post-transfusionnelle ; importance de la compatibilité transfusionnelle
Antibiothérapie empirique couvrant le pneumocoque et les germes atypiques
Échocardiographie si suspicion de cœur pulmonaire aigu ; angioscanner thoracique si suspicion de thrombose pulmonaire
Envisager la ventilation non invasive ou le monoxyde d'azote au cas par cas ; ventilation protectrice de la circulation pulmonaire en cas d'intubation

Par rapport à l'état basal, le STA s'accompagne d'un syndrome inflammatoire biologique non spécifique (augmentation de la protéine C réactive, hyperleucocytose) et d'une hémolyse modérée (baisse de l'hémoglobine d'environ 1 g/dL, augmentation de la lactico-déshydrogénase et de la bilirubine) [29]. La numération plaquettaire est variable (la thrombocytose peut orienter vers un risque accru de thrombose artérielle pulmonaire, alors que la thrombopénie pourrait orienter vers une embolie graisseuse). L'hypoxémie concerne au moins 20 % des malades [32]. La capnie est variable d'un patient à l'autre ; l'hypercapnie semble favorisée par l'hypoventilation antalgique et le traitement morphinique à fortes doses, alors qu'une capnie normale ou basse peut être associée à l'hyperventilation lors d'atteintes parenchymateuses extensives [31, 46]. La recherche de défaillances d'organes extrapulmonaires doit être systématique et concerne le cœur droit (échocardiographie à la recherche d'HTAP aiguë ou de cœur pulmonaire aigu) [46], ainsi que le foie et le rein (bilan biologique hépatique et rénal) [50]. Les taux sériques de certaines molécules impliquées dans l'adhérence endothéliale (V-CAM 1) des hématies [56] ou le métabolisme lipidique (phospholipase A2) [57] sont élevés au cours du STA, mais il n'existe pas à ce jour de biomarqueur clairement validé du STA.

La radiographie thoracique est indispensable pour vérifier les critères diagnostiques de STA, mais la valeur diagnostique des clichés au lit est loin d'être parfaite [30]. L'échographie pleuropulmonaire est une piste prometteuse pour améliorer l'imagerie au lit du STA dans le futur. La réalisation systématique d'un angioscanner thoracique pour rechercher une thrombose artérielle pulmonaire pose le problème de l'irradiation cumulative de patients jeunes, en raison du caractère typiquement récidivant du STA. Des études en cours visent à élaborer un score de risque de thrombose artérielle pulmonaire au cours du STA. La recherche étiologique cible aussi :

- l'embolie graisseuse (ex. : coloration Oil-Red-O de liquides bronchiques ou pulmonaires, mais dont les implications thérapeutiques sont limitées) ;
- les agents infectieux (ex. : PCR et/ou cultures de prélèvements bronchiques, nasopharyngés ou pulmonaires à la recherche de bactéries intracellulaires, de virus à tropisme respiratoire et de pyogènes ; antigénuries légionelle et pneumocoque ; sérologies des germes atypiques, hémocultures, etc.).

Les résultats de cette recherche infectieuse peuvent être utiles pour adapter ou interrompre l'antibiothérapie empirique. Le rôle éventuel du dosage de la procalcitonine dans la prise en charge du STA reste à préciser.

Traitement

Ce paragraphe s'inspire des recommandations françaises et américaines récentes sur la prise en charge de la drépanocytose [58, 59]. Le clinicien doit impérativement garder à l'esprit qu'il s'agit d'une pathologie grave qui peut en quelques heures se décompenser en Syndrome de Détresse Respiratoite Aigue (SDRA)

avec défaillance multiviscérale mettant en jeu le pronostic vital. Le transfert en unité de soins intensifs doit donc être envisagé dans les formes sévères (ex. : hypoxémie, atteinte radiologique multilobaire, etc.). La surveillance clinique sera particulièrement attentive à la tolérance respiratoire et l'apparition de troubles cardiovasculaires (notamment l'insuffisance cardiaque droite) ou neurologiques.

L'oxygénothérapie est systématique, avec un objectif de saturation transcutanée en oxygène (SpO_2) en général élevé (> 95 %) [58, 59]. La fiabilité de la mesure de la SpO_2 peut être problématique chez le patient drépanocytaire, notamment en raison de la présence de méthémoglobine et carboxyhémoglobine [60, 61].

L'hydratation par voie intraveineuse (en général au moins 2 litres de cristalloïdes par 24 heures) permet de diminuer les facteurs de déshydratation qui pourraient aggraver les phénomènes de falciformation. Il faut cependant garder à l'esprit le risque de surcharge volémique [62], notamment chez les patients porteurs de cardiopathie ou qui développent une défaillance cardiaque droite.

Le traitement antalgique est un élément majeur de la prise en charge thérapeutique, en particulier s'il existe des infarctus costaux douloureux qui limitent l'ampliation thoracique et favorisent la formation d'atélectasies, elles-mêmes source d'hypoxémie avec le risque d'installation d'un cercle vicieux. L'utilisation de morphiniques est très large, en association avec des antalgiques adjuvants (ex. : paracétamol, néfopam, voire protoxyde d'azote ou kétamine en appoint dans les crises hyperalgiques). La mépéridine semble plus efficace que le tramadol pour l'antalgie des CVO, mais avec plus d'effets sédatifs [63]. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens n'ont pas montré d'efficacité clinique supplémentaire en association systématique avec les morphiniques dans le contrôle des douleurs des CVO [64]. La corticothérapie raccourcit la durée du STA, mais expose à un effet rebond à l'arrêt avec risque de réadmission pour CVO [65, 66].

Même si la fréquence des infections documentées en pratique clinique est faible chez les patients adultes, l'asplénie fonctionnelle observée au cours des syndromes drépanocytaires majeurs expose à un risque élevé d'infection à germes encapsulés (ex. : pneumocoque, *Haemophilus influenzae*, etc.) [67]. D'autre part, les germes intracellulaires doivent être couverts, car ils sont les plus fréquemment mis en évidence au cours du STA [29]. Une antibiothérapie empirique active sur le pneumocoque et les germes intracellulaires [ex. : association betalactamine (amoxicilline ou céphalosporine) + macrolides ou bien télithromycine seule en l'absence de dysfonction hépatique)] est en général initiée de façon systématique, bien que le niveau de preuve soit faible [68].

La transfusion ou l'échange transfusionnel partiel est efficace pour améliorer l'oxygénation des patients [69]. Malgré l'absence d'essai randomisé sur le sujet, il s'agit d'un des traitements majeurs des formes graves de STA [70]. L'objectif est d'abaisser le taux d'HbS (c'est-à-dire la fraction de globules rouges autologues) afin de rompre le cercle vicieux de la falciformation. Il ne semble pas y avoir de différence d'efficacité entre les deux techniques (transfusion ou échange transfusionnel partiel) [29]. L'objectif étant un retour au taux d'hémoglobine de base, on privilégie la transfusion simple en cas de taux d'hémoglobine bas durant le STA. La transfusion doit être envisagée d'emblée dans les formes sévères ou après 48 à 72 heures d'un traitement symptomatique bien conduit si aucune amélioration clinique et radiologique n'est notée. Elle doit répondre à des règles strictes de compatibilité (notamment Rhésus et Kell) afin de minimiser les risques d'allo-immunisation [71], qui peut induire une hémolyse retardée post-transfusionnelle (*delayed hemolytic transfusion reaction* [DHTR]) [72]. L'hémolyse retardée post-transfusionnelle est suspectée en cas de signes cliniques évoquant une hémolyse intravasculaire (avec urines typiquement couleur « porto »), souvent accompagnée de CVO et/ou STA et survenant dans les 5 à 10 jours suivant une transfusion, avec récidive de l'anémie [73]. L'électrophorèse de l'hémoglobine objective une diminution « disproportionnée » de l'HbA transfusée. La physiopathologie de l'hémolyse retardée post-transfusionnelle est toutefois complexe, impliquant aussi une réticulopénie, une hémolyse des hématies autologues et pouvant survenir en l'absence d'allo-anticorps retrouvés. La prise en charge de patients avec antécédents d'allo-immunisation ou d'hémolyse retardée post-transfusionnelle est au mieux réalisée dans des centres spécialisés en étroite collaboration avec une banque du sang dédiée permettant la réalisation d'un phénotypage élargi. Une transfusion hasardeuse de ces patients expose en effet à un risque vital d'hémolyse intravasculaire massive avec défaillance multiviscérale fulgurante. Des tentatives préliminaires d'immunomodulation (ex. : corticoïdes, immunoglobulines, rituximab, éculizumab, etc.) sont menées pour le traitement préventif ou curatif de l'hémolyse retardée post-transfusionnelle [74], mais l'évitement de toute nouvelle transfusion, sauf risque vital imminent avéré, reste l'attitude la plus pragmatique.

Dans notre pratique, la mise en évidence de thromboses pulmonaires à l'angioscanner fait instaurer un traitement anticoagulant ; ses modalités précises et sa durée seront à préciser par des études à venir. Une étude sur la ventilation non invasive dans les formes peu sévères de STA n'a pas montré de bénéfice clinique net, mais ce traitement est probablement intéressant chez les patients hypercapniques [75]. Une étude a testé l'effet du monoxyde d'azote inhalé à forte dose (80 ppm) pendant trois jours au cours du STA peu sévère et n'a retrouvé d'effet favorable que dans un sous-groupe de patients hypoxémiques ($PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg)

[76]. Ces résultats nécessitent d'être confirmés par une étude sur des patients plus sévères. En cas de recours à l'intubation, la ventilation protectrice avec limitation du volume courant et de la pression de plateau est indispensable, comme dans les autres formes de SDRA. La défaillance cardiaque droite est souvent au premier plan [46] et impose une vigilance supplémentaire dans le contrôle des facteurs habituels de dysfonction vasculaire pulmonaire (ex. : hypercapnie, élévation des pressions des voies aériennes, etc.) [77, 78]. Le décubitus ventral pourrait améliorer la dysfonction vasculaire pulmonaire [79, 80]. L'intérêt éventuel de vasodilatateurs pulmonaires autres que le monoxyde d'azote n'a pas été formellement étudié.

Prévention

Le traitement de fond de la drépanocytose par hydroxyurée réduit environ de moitié le risque de STA [81]. La transfusion préopératoire réduit aussi significativement le risque de STA [82], de même que la réalisation d'une spirométrie incitative au cours de la CVO [83, 84]. Les mesures préventives concernent aussi la protection vis-à-vis des facteurs environnementaux (froid, vent, pollution, etc.) [36]. Des programmes d'éducation thérapeutique permettent de réduire l'incidence du STA en améliorant la prise en charge précoce de la douleur des CVO [85]. La vaccination contre les agents infectieux susceptibles de causer le STA (comme le pneumocoque, l'*Haemophilus* et le virus de la grippe) est fortement recommandée chez les patients drépanocytaires [86]. L'intérêt du dosage de la phospholipase A2 pour sélectionner les patients en CVO susceptibles d'être transfusés afin de prévenir la survenue du STA a été suggéré, mais reste à confirmer [87, 88].

Conclusion

Le STA est un syndrome grave et fréquent qui regroupe les complications pulmonaires aiguës de la maladie du drépanocytaire. Sa physiopathologie est complexe et sa prise en charge essentiellement symptomatique pour l'heure. Le STA nécessite une surveillance étroite en raison de la possibilité d'évolution rapide vers le SDRA avec risque d'atteinte vasculaire pulmonaire sévère et de défaillance multiviscérale.

Références

[1] Frenette P.S., Atweh G.F. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest.* 2007;117:850–858.

[2] Neel J.V. The Inheritance of Sickle Cell Anemia. *Science.* 1949;110:64–66.

[3] Ingram V.M. Abnormal human haemoglobins. III. The chemical difference between normal and sickle cell haemoglobins. *Biochim Biophys Acta.* 1959;36:402–411.

[4] Ingram V.M. Abnormal human haemoglobins. I. The comparison of normal human and sickle-cell haemoglobins by fingerprinting. *Biochim Biophys Acta.* 1958;28:539–545.

[5] Pauling L., Itano H.A., Singer S.J., et al. Sickle cell anemia a molecular disease. *Science.* 1949;110:543–548.

[6] Perutz R.R., Liquori A.M., Eirich F. X-ray and solubility studies of the haemoglobin of sickle-cell anaemia patients. *Nature.* 1951;167:929–931.

[7] Bunn H.F. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1997;337:762–769.

[8] Noguchi C.T., Rodgers G.P., Serjeant G., et al. Levels of fetal hemoglobin necessary for treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1988;318:96–99.

[9] Herrick J.B. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Int Med.* 1910;5:517 1910.

[10] Nagel R.L., Fabry M.E., Steinberg M.H. The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Rev.* 2003;17:167–178.

[11] Higgs D.R., Engel J.D., Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet.* 2012;379:373–383.

[12] La drépanocytose en France : des données épidémiologiques pour améliorer la prise en charge. In: *Bulletin epidemiologique hebdomadaire.* Institut de veille sanitaire; 2012.

[13] Allison A.C. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malareal infection. *Br Med J.* 1954;1:290–294.

[14] Flint J., Harding R.M., Boyce A.J., et al. The population genetics of the haemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol.* 1998;11:1–51.

[15] Williams T.N., Mwangi T.W., Wambua S., et al. Sickle cell trait and the risk of *Plasmodium falciparum* malaria and other childhood diseases. *J Infect Dis.* 2005;192:178–186.

[16] May J., Evans J.A., Timmann C., et al. Hemoglobin variants and disease manifestations in severe falciparum malaria. *Jama.* 2007;297:2220–2226.

[17] Wellems T.E., Hayton K., Fairhurst R.M. The impact of malaria parasitism: from corpuscles to communities. *J Clin Invest.* 2009;119:2496–2505.
[18] Piel F.B., Tatem A.J., Huang Z., et al. Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin: a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. *The Lancet.* 2014;2:e80–e89.
[19] Platt O.S., Brambilla D.J., Rosse W.F., et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med.* 1994;330:1639–1644.
[20] Perronne V., Roberts-Harewood M., Bachir D., et al. Patterns of mortality in sickle cell disease in adults in France and England. *Hematol J.* 2002;3:56–60.
[21] Lettre G., Sankaran V.G., Bezerra M.A., et al. DNA polymorphisms at the BCL11A, HBS1L-MYB, and beta-globin loci associate with fetal hemoglobin levels and pain crises in sickle cell disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:11869–11874.
[22] Gladwin M.T., Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2008;359:2254–2265.
[23] Gladwin M.T., Sachdev V., Jison M.L., et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2004;350:886–895.
[24] Parent F., Bachir D., Inamo J., et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2011;365:44–53.
[25] Powars D., Weidman J.A., Odom-Maryon T., et al. Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine (Baltimore).* 1988;67:66–76.
[26] Charache S., Scott J.C., Charache P. "Acute chest syndrome" in adults with sickle cell anemia. Microbiology, treatment and prevention. *Arch Intern Med.* 1979;139:67–69.
[27] Contou D., Mekontso Dessap A., Carteaux G., et al. Golden tracheal secretions and bronchoalveolar fluid during acute chest syndrome in sickle cell disease. *Respir Care.* 2015;60:4e73–4e75.
[28] Vichinsky E., Williams R., Das M., et al. Pulmonary fat embolism: a distinct cause of severe acute chest syndrome in sickle cell anemia. *Blood.* 1994;83:3107–3112.
[29] Vichinsky E.P., Neumayr L.D., Earles A.N., et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342:1855–1865.
[30] Mekontso Dessap A., Deux J.F., Habibi A., et al. Lung imaging during acute chest syndrome in sickle cell disease: computed tomography patterns and diagnostic accuracy of bedside chest radiograph. *Thorax.* 2014;69:144–151.
[31] De Prost N., Sasanelli M., Deux J., et al. Positron emission tomography with 18 F-fluorodeoxyglucose in patients with sickle cell acute chest syndrome. *Medicine.* 2015;94(18):e821.
[32] Vichinsky E.P., Styles L.A., Colangelo L.H., et al. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood.* 1997;89:1787–1792.
[33] Castro O., Brambilla D.J., Thorington B., et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood.* 1994;84:643–649.
[34] Knight-Madden J.M., Forrester T.S., Lewis N.A., et al. Asthma in children with sickle cell disease and its association with acute chest syndrome. *Thorax.* 2005;60:206–210.
[35] Cohen R.T., DeBaun M.R., Blinder M.A., et al. Smoking is associated with an increased risk of acute chest syndrome and pain among adults with sickle cell disease. *Blood.* 2010;115:3852–3854.
[36] Mekontso Dessap A., Contou D., Dandine-Roulland C., et al. Environmental influences on daily emergency admissions in sickle-cell disease patients. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:e280.
[37] Desai P.C., Ataga K.I. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14:991–999.
[38] Kaul D.K., Fabry M.E., Windisch P., et al. Erythrocytes in sickle cell anemia are heterogeneous in their rheological and hemodynamic characteristics. *J Clin Invest.* 1983;72:22–31.
[39] Bartolucci P., Galacteros F. Clinical management of adult sickle-cell disease. *Curr Opin Hematol.* 2012;19:149–155.
[40] Lechapt E., Habibi A., Bachir D., et al. Induced sputum versus bronchoalveolar lavage during acute chest syndrome in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1373–1377.
[41] Godeau B., Schaeffer A., Bachir D., et al. Bronchoalveolar lavage in adult sickle cell patients with acute chest syndrome: value for diagnostic assessment of fat embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1691–1696.
[42] Haupt H.M., Moore G.W., Bauer T.W., et al. The lung in sickle cell disease. *Chest.* 1982;81:332–337.

[43] Graham J.K., Mosunjac M., Hanzlick R.L. Sickle cell lung disease and sudden death: a retrospective/prospective study of 21 autopsy cases and literature review. *Am J Forensic Med Pathol.* 2007;28:168–172.
[44] Adedeji M.O., Cespedes J., Allen K., et al. Pulmonary thrombotic arteriopathy in patients with sickle cell disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125:1436–1441.
[45] Mekontso Dessap A., Deux J.F., Abidi N., et al. Pulmonary artery thrombosis during acute chest syndrome in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1022–1029.
[46] Mekontso Dessap A., Leon R., Habibi A., et al. Pulmonary hypertension and cor pulmonale during severe acute chest syndrome in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:646–653.
[47] Allareddy V., Roy A., Lee M.K., et al. Outcomes of acute chest syndrome in adult patients with sickle cell disease: predictors of mortality. *PLoS One.* 2014;9: e94387.
[48] Cecchini J., Lionnet F., Djibre M., et al. Outcomes of adult patients with sickle cell disease admitted to the ICU: a case series. *Crit Care Med.* 2014;42:1629–1639.
[49] Hassell K.L., Eckman J.R., Lane P.A. Acute multiorgan failure syndrome: a potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. *Am J Med.* 1994;96:155–162.
[50] Audard V., Homs S., Habibi A., et al. Acute kidney injury in sickle patients with painful crisis or acute chest syndrome and its relation to pulmonary hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2524–2529.
[51] Gardner K., Bell C., Bartram J.L., et al. Outcome of adults with sickle cell disease admitted to critical care – experience of a single institution in the UK. *Br J Haematol.* 2010;150:610–613.
[52] Henderson J.N., Noetzel M.J., McKinstry R.C., et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and silent cerebral infarcts are associated with severe acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood.* 2003;101:415–419.
[53] Ohene-Frempong K., Weiner S.J., Sleeper L.A., et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood.* 1998;91:288–294.
[54] Quinn C.T., McKinstry R.C., Dowling M.M., et al. Acute silent cerebral ischemic events in children with sickle cell anemia. *JAMA neurology.* 2013;70:58–65.
[55] Jan S., Slap G., Smith-Whitley K., et al. Association of hospital and provider types on sickle cell disease outcomes. *Pediatrics.* 2013;132:854–861.
[56] Stuart M.J., Setty B.N. Sickle cell acute chest syndrome: pathogenesis and rationale for treatment. *Blood.* 1999;94:1555–1560.
[57] Styles L.A., Aarsman A.J., Vichinsky E.P., et al. Secretory phospholipase A(2) predicts impending acute chest syndrome in sickle cell disease. *Blood.* 2000;96:3276–3278.
[58] Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. In: *Collège de la Haute Autorité de Santé.* 2010:3.
[59] Yawn B.P., Buchanan G.R., Afenyi-Annan A.N., et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *Jama.* 2014;312:1033–1048.
[60] Ahmed S., Siddiqui A.K., Sison C.P., et al. Hemoglobin oxygen saturation discrepancy using various methods in patients with sickle cell vaso-occlusive painful crisis. *Eur J Haematol.* 2005;74:309–314.
[61] Kress J.P., Pohlman A.S., Hall J.B. Determination of hemoglobin saturation in patients with acute sickle chest syndrome: a comparison of arterial blood gases and pulse oximetry. *Chest.* 1999;115:1316–1320.
[62] Haynes Jr. J., Allison R.C. Pulmonary edema. Complication in the management of sickle cell pain crisis. *Am J Med.* 1986;80:833–840.
[63] Uzun B., Kekec Z., Gurkan E. Efficacy of tramadol vs meperidine in vasoocclusive sickle cell crisis. *Am J Emerg Med.* 2010;28:445–449.
[64] Bartolucci P., El Murr T., Roudot-Thoraval F., et al. A randomized, controlled clinical trial of ketoprofen for sickle-cell disease vaso-occlusive crises in adults. *Blood.* 2009;114:3742–3747.
[65] Sobota A., Graham D.A., Heeney M.M., et al. Corticosteroids for acute chest syndrome in children with sickle cell disease: variation in use and association with length of stay and readmission. *Am J Hematol.* 2010;85:24–28.
[66] Strouse J.J., Takemoto C.M., Keefer J.R., et al. Corticosteroids and increased risk of readmission after acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:1006–1012.
[67] Booth C., Inusa B., Obaro S.K. Infection in sickle cell disease: a review. *Int J Infect Dis.* 2010;14:e2–e12.

[68] Marti-Carvajal A.J., Conterno L.O., Knight-Madden J.M. Antibiotics for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013;1: CD006110.
[69] Emre U., Miller S.T., Gutierez M., et al. Effect of transfusion in acute chest syndrome of sickle cell disease. *J Pediatr.* 1995;127:901–904.
[70] Maître B., Habibi A., Roudot-Thoraval F., et al. Acute chest syndrome in adults with sickle cell disease. *Chest.* 2000;117:1386–1392.
[71] Vichinsky E.P., Earles A., Johnson R.A., et al. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N Engl J Med.* 1990;322:1617–1621.
[72] Yazdanbakhsh K., Ware R.E., Noizat-Pirenne F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors and transfusion management. *Blood.* 2012;120:528–537.
[73] Petz L.D., Calhoun L., Shulman I.A., et al. The sickle cell hemolytic transfusion reaction syndrome. *Transfusion.* 1997;37:382–392.
[74] Noizat-Pirenne F., Bachir D., Chadebech P., et al. Rituximab for prevention of delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Haematologica.* 2007;92:e132–e135.
[75] Fartoukh M., Lefort Y., Habibi A., et al. Early intermittent noninvasive ventilation for acute chest syndrome in adults with sickle cell disease: a pilot study. *Intensive Care Med.* 2010;36:1355–1362.
[76] Maître B., Djibre M., Katsahian S., et al. Inhaled nitric oxide in the treatment of acute chest syndrome in adult sickle cell patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:A66–A83.
[77] Mekontso Dessap A., Charron C., Devaquet J., et al. Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2009;35:1850–1858.
[78] Boissier F., Katsahian S., Razazi K., et al. Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2013;39:1725–1733.
[79] Jozwiak M., Teboul J.L., Anguel N., et al. Beneficial hemodynamic effects of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:1428–1433.
[80] Vieillard-Baron A., Charron C., Caille V., et al. Prone positioning unloads the right ventricle in severe ARDS. *Chest.* 2007;132:1440–1446.
[81] Charache S., Terrin M.L., Moore R.D., et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med.* 1995;332:1317–1322.
[82] Howard J., Malfroy M., Llewelyn C., et al. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet.* 2013;381:930–938.
[83] Ahmad F.A., Macias C.G., Allen J.Y. The use of incentive spirometry in pediatric patients with sickle cell disease to reduce the incidence of acute chest syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33:415–420.
[84] Bellet P.S., Kalinyak K.A., Shukla R., et al. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. *N Engl J Med.* 1995;333:699–703.
[85] Reagan M.M., DeBaun M.R., Frei-Jones M.J. Multi-modal intervention for the inpatient management of sickle cell pain significantly decreases the rate of acute chest syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56:262–266.
[86] Davies E.G., Riddington C., Lottenberg R., et al. Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2004 CD003885.
[87] Styles L., Wager C.G., Labotka R.J., et al. Refining the value of secretory phospholipase A2 as a predictor of acute chest syndrome in sickle cell disease: results of a feasibility study (PROACTIVE). *Br J Haematol.* 2012;157:627–636.
[88] Styles L.A., Abboud M., Larkin S., et al. Transfusion prevents acute chest syndrome predicted by elevated secretory phospholipase A2. *Br J Haematol.* 2007;136:343–344.

CHAPITRE 199

Insuffisance respiratoire aiguë au cours du cancer bronchopulmonaire

M. Fartoukh; M. Decavele; A. Canellas; J.-P. Fulgencio; A. Parrot

Introduction

Le cancer bronchopulmonaire (CBP) est le second cancer en fréquence dans le monde, après le cancer de la prostate chez l'homme et le cancer du sein chez la femme. Il est grevé d'un pronostic encore extrêmement péjoratif, malgré les progrès réalisés dans la compréhension des processus de la carcinogenèse et des mécanismes d'action et de résistance des traitements spécifiques. Aux États-Unis, le CBP est la première cause de mortalité par cancer, quel que soit le sexe [1]. En France, chaque année, le CBP concerne près de 40 000 personnes, les trois quarts surviennent chez l'homme. Il s'agit du cancer le plus meurtrier, avec près de 30 000 décès en 2011, représentant 20 % de l'ensemble des décès par cancer. La survie à 5 ans tous stades confondus est de 16 %, variant de 50 % en cas de cancer localisé à 3 % en cas de cancer métastatique. Les survies à 1 an et 5 ans sont de 46 % et 18 % chez les femmes, et de 42 % et 13 % chez les hommes. À 5 ans, la survie diminue en fonction de l'âge, passant de 20 % chez les patients âgés de 15 à 45 ans à 8 % chez les patients âgés de 75 ans et plus. Plus de la moitié des patients sont déjà à un stade métastatique au moment du diagnostic du cancer. Dans ce contexte, les objectifs de la prise en charge thérapeutique, essentiellement palliative, se mesurent par différents critères proposés dans la littérature, qui apprécient de façon plus ou moins directe et objective l'efficacité des traitements : réponse objective, contrôle de la maladie, survie globale, survie sans progression, survie à 1 ou 2 ans, temps sans traitement et symptôme [2, 3]. La mesure de l'efficacité des traitements et de leur toxicité dans ce contexte palliatif a évolué au fil du temps, consistant à associer à ces différents critères de jugement utilisés dans les études des notions de qualité de vie et de bénéfice clinique, notamment avec l'avènement des thérapeutiques ciblées [4]. Ainsi, les principaux facteurs pronostiques du CBP incluent aujourd'hui des facteurs classiques tels que l'âge, le sexe, le stade au diagnostic et la prise en charge thérapeutique initiale, mais aussi des indices de performance et de qualité de vie [4]. Une revue systématique récente a confirmé la relation entre les indices de qualité de vie et la survie des patients ayant un CBP [5]. L'indice de performance est l'un des principaux facteurs pronostiques en cancérologie pulmonaire [6]. L'indice de Karnovsky (coté de 0 à 100) et le *performance status* (indice ECOG, coté de 0 à 4), globalement superposables, sont actuellement renseignés systématiquement en cancérologie pulmonaire, bien que leurs corrélations avec les indices de qualité de vie ne soient pas clairement établies.

Dans ce contexte, le CBP a longtemps été considéré comme ayant une « mauvaise réputation », justifiant généralement d'une politique large de non-admission en réanimation en cas d'événement médical aigu [7–9], les taux de mortalité en réanimation et à l'hôpital étant de l'ordre de 70 % et 80 % respectivement [7, 10–12]. Cependant, le pronostic des patients ayant un CBP, en particulier un carcinome bronchique non à petites cellules, s'est considérablement amélioré depuis dix ans, notamment du fait de la meilleure sélection des patients proposés en réanimation, du développement des méthodes diagnostiques et thérapeutiques non invasives en réanimation [13–15], mais aussi des progrès réalisés en cancérologie incluant la modification des schémas d'administration des traitements anticancéreux et l'avènement des thérapies ciblées [16–22]. Ainsi, la survie des patients ayant un CBP admis en réanimation varie actuellement entre 50 et 70 %, avec une survie à six mois de l'ordre de 30 %, justifiant d'une révision de la politique d'admission en réanimation des patients ayant un CBP, intégrant une discussion multidisciplinaire structurée en amont [6, 8, 9, 23–28].

Circonstances et motifs d'admission en réanimation des patients ayant un cancer bronchopulmonaire

Données générales

Les patients ayant un CBP peuvent être admis en réanimation au moment du diagnostic du cancer ou au cours de l'évolution de la maladie tumorale, bien que la majorité des séries concernent essentiellement les patients ayant un cancer déjà connu [29]. La plupart des séries ont étudié des populations mixtes de CBP, incluant les cancers à petites cellules (CPC) et les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), les CBNPC étant les plus représentés, de 64 % [30] à 83 % des cas [6, 31, 32], comme cela est le cas dans la population générale. La distribution des CBP admis en réanimation selon le stade d'extension se rapproche également de celle observée dans la population générale : les stades IIIB-IV représentent ainsi respectivement 59 % [32] à 96 % [33] des cas, et 46 % [34] à 64 % [31] des cas.

Les circonstances d'admission en réanimation des patients ayant un CBP sont liées à l'administration de soins postopératoires [34–36], à la survenue de complications liées à la maladie cancéreuse ou à ses traitements, ou encore à la survenue de pathologies graves intercurrentes non liées au cancer ou à ses traitements, du fait notamment de comorbidités sévères [29].

Le principal motif d'admission en réanimation des patients ayant un CBP est respiratoire [7, 26, 31, 33, 37], pouvant atteindre 70 % des motifs d'admission dans certaines séries. Les étiologies de l'insuffisance respiratoire aiguë sont multiples et peuvent être associées (Fig. 199.1). Les infections bronchopulmonaires sont les plus fréquentes [10, 26, 31, 37]. Viennent ensuite, par ordre décroissant de fréquence, les troubles hémodynamiques en lien avec un sepsis sévère ou un choc septique, pouvant correspondre à 40 % des motifs d'admission dans certaines séries [32], et les pathologies cardiovasculaires ou neurologiques correspondant respectivement à 25 % et 8 % des motifs d'admission [32, 37]. Les perturbations métaboliques et l'insuffisance rénale aiguë, ainsi que les perturbations hématologiques sont plus rarement en cause [37].

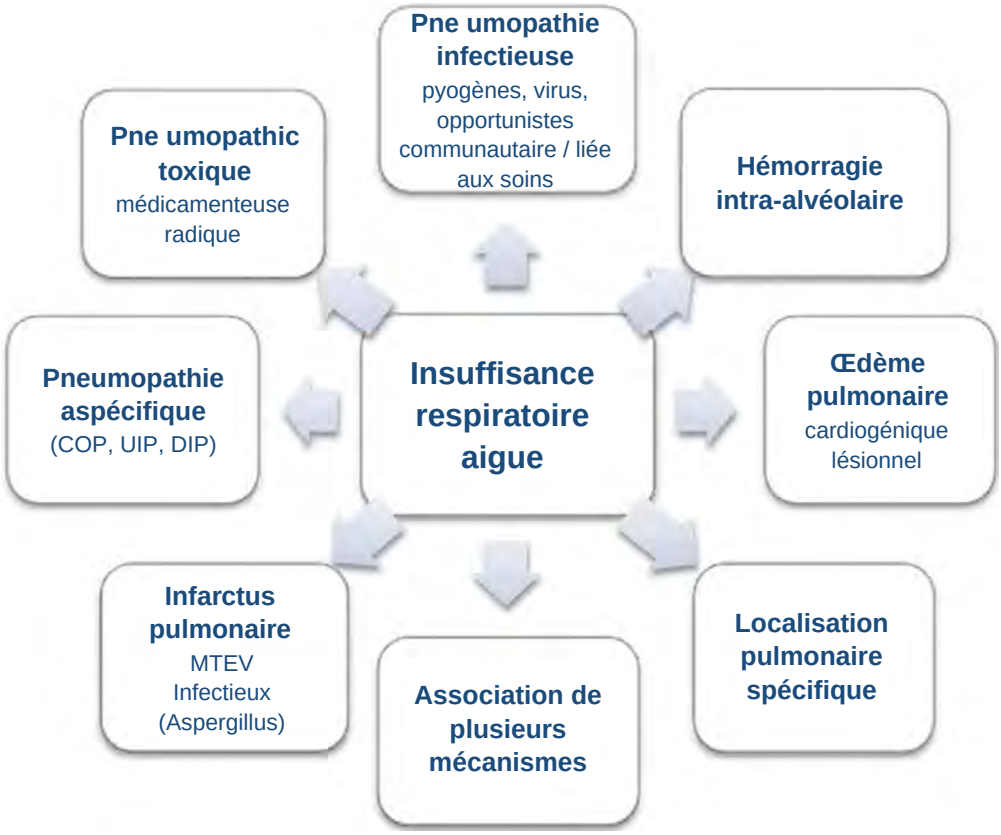


FIG. 199.1 **Mécanismes de l'insuffisance respiratoire aiguë en oncologie thoracique.**
COP : pneumopathie organisée cryptogénique ; UIP : *usual interstitial pneumonia* ; DIP : *desquamative interstitial pneumonia* ; MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse.

Pneumonies bactériennes

Les pneumonies bactériennes représentent la première cause d'insuffisance respiratoire aiguë chez les patients ayant un CBP. Les séries autopsiques anciennes rapportent une prévalence de pneumopathies bactériennes de 40 %, dont un tiers sont fatales [38, 39]. Le cancer est volontiers à l'origine de pneumopathies obstructives [38]. Les séries plus récentes de patients cancéreux hospitalisés rapportent des pneumonies habituellement localisées dans le territoire de la tumeur, par le biais de nécrose, d'ulcération, de compression ou d'obstruction. Deux tiers des pneumonies se développent dans la communauté [40]. Les pathogènes incriminés sont très divers : *cocci* à Gram positif, bacilles à Gram négatif, germes anaérobies en cas de troubles de déglutition associés, *Legionella sp*., etc. [40–43]. La tuberculose et autres infections opportunistes sont relativement peu fréquentes et ne s'observent que chez les patients sévèrement immunodéprimés par le traitement cytotoxique, avec ou sans corticothérapie [39, 44].

Situations particulières d'insuffisance respiratoire aiguë au cours du cancer bronchopulmonaire

Hémoptysie

L'hémoptysie est un symptôme fréquent en cancérologie pulmonaire, rapporté dans 20 à 30 % des séries [45–47]. Elle peut être grave du fait de son abondance ou de l'insuffisance respiratoire aiguë qu'elle entraîne, avec un recours à la ventilation mécanique dans 30 % des cas [48]. Elle concerne essentiellement les CBNPC de stades IIIB-IV, de localisation préférentiellement centrale. Les mécanismes principaux sont une hypervascularisation systémique (bronchique et non bronchique) dans 80 % des cas, une atteinte artérielle pulmonaire dans 6 à 10 % des cas, et plus rarement une atteinte des gros vaisseaux intrathoraciques (aorte, veine cave supérieure, veine pulmonaire). La radiologie vasculaire interventionnelle permet de contrôler l'hémoptysie dans 60 à 80 % des cas [49–51]. La bronchoscopie rigide peut être utile en cas de lésion endoluminale proximale [52, 53]. Les techniques efficaces possibles sont le tamponnement direct de la zone hémorragique avec le bronchoscope, la résection mécanique du tissu tumoral, le positionnement d'une mèche hémostatique [54], le laser YAG, la coagulation par l'argon-plasma, la thermocoagulation, ou encore la mise en place d'une endoprothèse vasculaire. Dans une série de 125 patients consécutifs admis en réanimation pour une hémoptysie grave, la radiologie vasculaire interventionnelle permettait de contrôler l'hémoptysie dans 80 % des cas [48]. La survie en réanimation, à l'hôpital et à 1 an était respectivement de 83 %, 69 % et 30 %. Les facteurs indépendamment associés à la mortalité hospitalière étaient un *performance status* (PS) ≥ 2 (OR = 3,6 ; IC 95 % [1, 3–9, 6]), un stade avancé de la maladie cancéreuse (OR = 8,6 ; IC 95 % [2–37]) et le recours à la ventilation mécanique (OR = 13 ; IC 95 % [4–36]). À 1 an, ce sont les caractéristiques générales du patient et celles de la maladie cancéreuse qui impactaient le pronostic ; ainsi, un PS ≥ 2 (HR = 2,4 ; IC 95 % [1, 3, 7]), un stade avancé de la maladie cancéreuse (HR = 4 ; IC 95 % [2, 1–7, 7]), une progression du cancer (HR = 2 ; IC 95 % [1,01-2,7]) et la présence de cavitation ou de nécrose tumorale (HR = 1,7 ; IC 95 % [1, 3, 2]) étaient indépendamment associés à la mortalité [48].

Obstruction tumorale

L'obstruction trachéobronchique tumorale est une situation fréquente en cancérologie pulmonaire, par compression, infiltration circonférentielle ou développement endoluminal d'un bourgeon tumoral [52, 55, 56]. Elle est symptomatique quand elle est supérieure à 50 % de la lumière [52, 55]. Lorsqu'elle entraîne une insuffisance respiratoire aiguë, l'obstruction tumorale s'inscrit généralement dans le cadre de symptômes évoluant depuis quelques jours à quelques semaines, associant une dyspnée, un encombrement bronchique et des râles sibilants. Plus rarement, une détresse respiratoire aiguë peut révéler une sténose trachéale ou carénaire par la tumeur primitive ou du fait de l'extension d'un cancer de voisinage (œsophage, thyroïde) ou d'adénopathies médiastinales. Cette détresse respiratoire aiguë se traduit par une sémiologie trompeuse lorsqu'elle associe un « faux bronchospasme » à une radiographie thoracique de face d'aspect normal. Les techniques bronchoscopiques peuvent être utiles (débridement, dilatation au ballon, laser, stent, etc.) [52, 57, 58].

Épanchement péricardique

Le CBP est la première cause d'épanchement péricardique néoplasique avec une fréquence variant de 30 à 50 % selon les séries [59, 60]. L'épanchement péricardique est rarement inaugural de la maladie cancéreuse [59]. Le tableau clinique est non spécifique, associant une dyspnée d'installation progressive parfois associée à des troubles du rythme supraventriculaire dans un contexte de néoplasie bronchopulmonaire, quel que soit le type histologique [59, 61–64]. L'atteinte néoplasique du péricarde peut être liée à un envahissement

locorégional (contiguïté tumorale, dissémination lymphatique médiastino-hilaire) ou général (voie hématogène). Il faut systématiquement évoquer des étiologies non néoplasiques de la péricardite, virale, radique ou auto-immune [65].

La péricardite néoplasique, en général paucisymptomatique, peut évoluer vers la tamponnade. Les principaux diagnostics différentiels sont l'embolie pulmonaire massive, le pneumothorax sous tension, l'infarctus du ventricule droit et l'insuffisance cardiaque. L'échographie cardiaque est l'examen clef du diagnostic mettant en évidence les éléments suivants :

- veine cave inférieure dilatée (> 20 mm) sans variations respiratoires ;
- compression première diastolique des cavités droites :
  – collapsus télédiastolique de l'oreillette droite (OD) : inversion de la courbure du bord libre de l'OD > un tiers de la durée de la diastole (signe précoce),
  – puis collapsus proto-mésodiastolique du ventricule droit ;
- mouvement septal brusque vers le ventricule gauche en inspiration et vers le ventricule droit en expiration ;
- accentuation des variations respiratoires des vitesses maximales des flux ou des ITV en Doppler pulsé (plus sensible que le bidimensionnel) :
  – au niveau tricuspide : augmentation inspiratoire des Vmax (onde E) > 40 %,
  – au niveau mitral : diminution inspiratoire des Vmax (onde E) > 25 %,
  – an niveau aortique : diminution inspiratoire des Vmax du flux sous-aortique ou des ITV du flux sous-aortique > 25 %.

La prise en charge thérapeutique repose sur la péricardiocentèse sous contrôle échographique ou la péricardotomie chirurgicale. D'une manière générale, l'atteinte péricardique est de mauvais pronostic au cours du CBP [60, 66]. L'impact des thérapies ciblées sur l'évolution de la péricardite néoplasique n'est pas connu à ce jour.

Pleurésie

En cas d'épanchement pleural associé à un CBP, la ponction pleurale est le plus souvent réalisée, idéalement sous contrôle échographique, pour différencier pleurésie néoplasique (mise en évidence de cellules néoplasiques) et pleurésie paranéoplasique (qui peut être liée à un blocage lymphatique, une atélectasie ou une hypoprotidémie). Cette distinction est importante car la mise en évidence d'une plèvre tumorale a un impact pronostique. Les métastases pleurales se développent volontiers au niveau de la plèvre viscérale et sont plutôt focales au niveau de la plèvre pariétale, c'est la raison pour laquelle l'analyse cytologique du liquide pleural (ponction pleurale exploratrice) est plus sensible que la biopsie pleurale percutanée à l'aveugle [67, 68]. Les pleurésies néoplasiques surviennent chez 7 à 15 % des patients ayant un CBP [69]. Près de 200 000 épanchements pleuraux néoplasiques sont dénombrés chaque année aux États-Unis, parmi lesquels 75 % sont en rapport avec un cancer bronchopulmonaire ou un cancer du sein. La dyspnée est le symptôme le plus fréquent ; d'autres signes peuvent être observés : orthopnée, toux, douleur thoracique. La prise en charge thérapeutique repose sur la thoracentèse si l'épanchement est symptomatique, ou le drainage thoracique en cas de détresse respiratoire aiguë [3].

Cas particuliers

Dans de rares cas, notamment chez les patients non-fumeurs, la détresse respiratoire aiguë peut être en rapport avec une atteinte pleurale et péricardique inaugurale du CBP, laissant présager à tort d'un mauvais pronostic. Il faut absolument repérer ces patients, car ils sont susceptibles de présenter une mutation de l'EGFR (*epithelial growth factor receptor*) ou un réarrangement EML4-ALK (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4* et *anaplastic lymphoma kinase*) [19, 22, 70, 71], et peuvent bénéficier d'une thérapie ciblée, y compris s'ils sont ventilés [72].

Pneumopathie médicamenteuse

Les traitements anticancéreux sont de grands pourvoyeurs de pneumopathie médicamenteuse, par toxicité directe ou mécanisme immuno-allergique (cf. chapitre XXX Pneumopathie médicamenteuse). La liste des médicaments concernés est disponible sur le site Pneumotox (http://www.pneumotox.com), en soulignant que les données concernant les pneumopathies liées aux cytotoxiques sont évolutives. De nouveaux syndromes sont parfois décrits avec d'anciens cytotoxiques, et de nouveaux syndromes sont décrits avec de nouveaux cytotoxiques. Le meilleur exemple est fourni par la gemcitabine, source possible de SDRA, d'hémorragie alvéolaire ou de pneumopathie interstitielle [73–75]. Les inhibiteurs des tyrosines-kinases de l'EGFR ont été incriminés pour être à l'origine de pneumopathie interstitielle et de SDRA [76].

Pneumopathie radique

Les pneumopathies radiques peuvent concerner le réanimateur à double titre. Il peut s'agir d'une pneumopathie aiguë entraînant rapidement une insuffisance respiratoire aiguë ou d'une pneumopathie subaiguë progressant inexorablement vers l'insuffisance respiratoire. D'autres complications radiques thoraciques sont décrites : fibrose radique, pneumopathie organisée, sténoses bronchiques, sténoses vasculaires, pleurésie radique, pneumothorax, chylothorax, péricardite, fibrose myocardique, sclérose valvulaire, artérite coronarienne, hypothyroïdie, etc.

Les séries anciennes rapportent une incidence des pneumopathies radiques de l'ordre de 7-8 % si l'on considère les pneumopathies symptomatiques, jusqu'à 43 % si l'on considère les pneumopathies radiologiques [77–79]. L'incidence est évidemment variable selon les modalités de l'irradiation thoracique (large volume pulmonaire irradié, dose totale administrée élevée, absence de fractionnement) et l'existence de certains facteurs de risque ou facteurs favorisants : association d'une chimiothérapie de toxicité synergique (bléomycine, mitomycine, cyclophosphamide, anthracyclines, paclitaxel), radiothérapie thoracique préalable, maladie respiratoire préexistante, arrêt d'une corticothérapie concomitante, *performance status* abaissé [79–85].

Dans sa forme « classique », la pneumopathie radique se traduit par une toux et une dyspnée fébrile, 4 à 12 semaines après la fin de la radiothérapie. Dans l'immense majorité des cas, les anomalies radiologiques (verre dépoli, condensation alvéolaire, épanchement pleural homolatéral) sont limitées au champ d'irradiation (ne respectant pas les limites anatomiques), même si une alvéolite lymphocytaire est fréquemment retrouvée en dehors de ce champ, y compris dans le poumon controlatéral [86, 87]. Sous corticoïdes, l'évolution peut se faire vers la régression, ou au contraire vers la fibrose (perte de volume, bronchectasies, épaississement pleural, limite nette entre territoire pathologique et territoires sains, rarement poumon clair), toujours limitée au champ d'irradiation.

Exceptionnellement, la pneumopathie peut survenir pendant la phase d'irradiation. Le risque d'effet rebond à l'arrêt d'une corticothérapie est alors particulièrement élevé [88]. En dehors des cas où le volume pulmonaire irradié est important par rapport au volume pulmonaire fonctionnel, ces pneumopathies aiguës entraînent rarement une insuffisance respiratoire aiguë.

Rarement, il peut s'agir d'un SDRA débutant quelques jours à quelques semaines après la fin d'une irradiation pulmonaire, mais aussi médiastinale [88–90]. À la différence de la pneumopathie aiguë, l'évolution est rapide, voire fulminante. Les opacités débordent le champ d'irradiation, l'hypoxémie est majeure et l'évolution est le plus souvent fatale en dépit des corticoïdes et du traitement symptomatique [77]. L'autopsie montre des membranes hyalines, des lésions endothéliales, une hyperplasie des pneumocytes II et une fibrose interstitielle. La physiopathologie reste mal élucidée (obstruction lymphatique liée à l'irradiation médiastinale, mécanisme auto-immun, rôle de certaines cytokines) [89, 90].

Des cas de pneumopathies organisées ont été décrits, notamment plusieurs mois ou années après une irradiation mammaire pour cancer du sein [91]. Elles seraient dues à l'irradiation concomitante tangentielle d'un faible volume pulmonaire. Le diagnostic de pneumonie organisée est très fortement suggéré par des opacités siégeant initialement dans le champ d'irradiation puis qui vont migrer, l'inefficacité des antibiotiques et la formule du lavage alvéolaire (hyperlymphocytose ± neutrophilie ou éosinophilie).

Enfin, la pneumopathie radique peut être subaiguë ou chronique fibrosante, se développant le plus souvent plus de 4 mois après la fin de la radiothérapie et progressant depuis plusieurs mois (9 à 12 mois en moyenne), voire 1 à 2 ans. L'imagerie thoracique est très suggestive : opacité dense, bien limitée (bordures nettes sans lien avec les frontières anatomiques), rétractile (déviation médiastinale, attraction diaphragmatique, épaississement pleural) avec bronchectasies par traction, dans le champ d'irradiation. Il faut se méfier des complications : un bombement doit faire évoquer une reprise tumorale ; une excavation une aspergillose, en particulier si l'irradiation a porté sur une cavité résiduelle post-lobectomie. À ce stade, seul le traitement symptomatique (oxygénothérapie) peut se justifier.

Les diagnostics différentiels de la pneumopathie radique sont nombreux ; il faut évoquer un œdème pulmonaire cardiogénique, une lymphangite carcinomateuse, une pneumonie infectieuse, une pneumopathie médicamenteuse, une embolie pulmonaire, etc. L'approche diagnostique repose sur l'anamnèse, l'analyse des documents radiologiques et la négativité du reste de l'enquête étiologique. Le lavage broncho-alvéolaire montre une hypercellularité de formule variable, souvent panachée (macrophages, neutrophiles, lymphocytes) et surtout l'absence de pathogènes. Le traitement repose sur la corticothérapie, dont l'efficacité est démontrée à la phase aiguë, mais inutile au stade de fibrose. Les doses et durées sont mal définies (1 mg/kg/jour ; décroissance sur 3 mois) ; des formes réfractaires sont décrites : il est recommandé d'augmenter les doses, d'associer des immunosuppresseurs (azathioprine [92], ciclosporine [93], voire cyclophosphamide).

Complications thoraciques après chirurgie de résection pulmonaire

Les complications respiratoires après chirurgie de résection pulmonaire sont fréquentes et associées à une morbidité et une mortalité non négligeables. Dans les centres ayant un volume d'interventions thoraciques suffisant (> 200 par an), les complications postopératoires sont moins fréquentes et la mortalité moins élevée [94]. Le thoracoscore et l'*European Society Objective Score* (ESOS) peuvent être utiles pour stratifier les patients selon la probabilité de mortalité intrahospitalière [95, 96].

Il est habituel de distinguer les complications liées à la chirurgie des complications « non spécifiques » (Tableau 199.1).

Tableau 199.1

Principales complications thoraciques postopératoires du cancer bronchopulmonaire.

Complications spécifiques	**En rapport avec la dissection chirurgicale** – Hémorragie peropératoire – Hémorragie postopératoire – Défaut de ventilation – Chylothorax – Infarcissement du poumon restant (ligature de veine pulmonaire)
	En rapport avec la suture bronchique – Fistule bronchique
	Survenant dans l'espace pleural – Empyème post-pneumonectomie sans fistule
Complications non spécifiques	**Pulmonaires** – Atélectasie par encombrement bronchique – Infection pulmonaire – Insuffisance respiratoire multifactorielle
	Cardiovasculaires – Embolie pulmonaire – Troubles du rythme cardiaque
Complications particulières	Atélectasie lobaire complète post-lobectomie [1] (lobectomie supérieure droite ou bilobectomie supérieure droite et moyenne)
	Œdème pulmonaire post-pneumonectomie[2]
	Ouverture de foramen ovale post-pneumonectomie[3]
	Pneumopathie iatrogène post-pneumonectomie[4]

[1] Survenue 1 à 2 jours après l'intervention, abolition du murmure vésiculaire au niveau de l'hémithorax opéré, opacité de l'hémithorax opéré avec attraction du médiastin.

[2] Développement très rapide, quelques heures à quelques jours après l'intervention chirurgicale. Possibilité de fièvre à 38 °C ou plus. Absence de cause classique autre : insuffisance ventriculaire gauche, sepsis, inhalation, embolie pulmonaire.

[3] Survenue à distance (quelques mois à 2 ans) de l'intervention chirurgicale. Absence d'opacité radiologique. Aggravation de la dyspnée en décubitus dorsal et en décubitus latéral gauche. Hypoxémie majeure peu modifiée par l'oxygénothérapie.

[4] Traitement par amiodarone pour trouble du rythme postopératoire ; radiothérapie/chimiothérapie néo-adjuvante + FiO_2 100 %. Radiothérapie post-chirurgie (si les champs d'irradiation ne sont pas adaptés aux déplacements du médiastin secondaires à la chirurgie).

Complications liées à la chirurgie

Les complications respiratoires liées à la chirurgie peuvent :

- être en rapport avec la dissection chirurgicale : hémorragie postopératoire, défaut d'aérostase, chylothorax, infarcissement du poumon restant par ligature d'une veine pulmonaire commune ou unique, torsion d'un lobe restant sur son axe, embolie gazeuse ou tumorale ;
- être en rapport avec la suture bronchique : fistule bronchique précoce ;
- survenir dans l'espace pleural : emphysème post-pneumonectomie sans fistule, poche tumorale résiduelle après exérèse partielle.

Complications « non spécifiques »

Les complications « non spécifiques » peuvent être :

- pulmonaires : atélectasie par encombrement bronchique, infection pulmonaire, insuffisance respiratoire multifactorielle ;
- cardiovasculaires : embolie pulmonaire, avec ou sans réouverture du foramen ovale.

Complications à individualiser

Parmi les nombreuses complications, quelques-unes méritent d'être individualisées par leur fréquence et leur gravité [97].

Atélectasie lobaire complète post-lobectomie ou bilobectomie

L'incidence de l'atélectasie postopératoire est de 5 à 10 %. Elle est de gravité variable. Dans sa forme la plus courante, le collapsus complet du ou des lobes homolatéraux restants survient 24 à 48 heures après la lobectomie et s'observe essentiellement après lobectomie supérieure droite, qui peut conduire à un défaut de repositionnement du lobe moyen qui bascule vers le haut, réduisant l'orifice de la bronche et entraînant une torsion du lobe moyen (« *twist* ») [98, 99]. La survenue d'une hémoptysie précoce, en raison d'un infarctus veineux, est évocatrice de ce diagnostic.

Particularités de la pneumonectomie

L'air dans la cavité de pneumonectomie va se résorber progressivement pour laisser place à du liquide dans un délai de 3 semaines à 7 mois, en moyenne 4 mois. Un remplissage trop rapide de la cavité peut entraîner les complications suivantes.

Œdème pulmonaire post-pneumonectomie

L'œdème pulmonaire post-pneumonectomie complique 2 à 5 % des pneumonectomies, et plus volontiers les pneumonectomies droites. Il est de survenue précoce (72 heures) et ne résulte pas d'une cause classique d'œdème hémodynamique ou lésionnel. Sa physiopathologie reste discutée ; de hauts niveaux de FiO_2 peropératoires et la ventilation unipulmonaire sont incriminés [99–101].

Ouverture du foramen ovale post-pneumonectomie

L'ouverture du foramen ovale peut survenir à distance de la chirurgie, dans un délai de quelques mois à quelques années. Elle se traduit par une hypoxémie majeure, peu modifiée par l'oxygénothérapie, alors que la radiographie du thorax est compatible avec des suites « normales » de pneumonectomie. La suspicion diagnostique est renforcée par l'aggravation de la dyspnée en décubitus dorsal ou en décubitus latéral gauche. Le diagnostic est affirmé par la mise en évidence d'un shunt anatomique droit-gauche. Le mécanisme en cause est l'attraction du cœur vers l'hémithorax opéré et l'étirement du foramen ovale en résultant [102, 103].

Syndrome post-pneumonectomie

Le syndrome post-pneumonectomie est une complication très rare (0,1 % des cas), survenant plus volontiers en cas de pneumonectomie droite, avec un délai d'apparition extrêmement variable, de 6 mois à plusieurs années. Il résulte d'une compression extrinsèque de la bronche principale ou d'une bronche lobaire sur le billot aortique, en rapport avec une déviation médiastinale excessive après pneumonectomie. La sémiologie associe habituellement une dyspnée progressive avec encombrement, et l'examen oriente vers une obstruction trachéobronchique haute. La fibroscopie et le scanner thoracique permettent le diagnostic [99]. La prise en charge est généralement chirurgicale (mise en place d'une prothèse expansible dans la cavité de pneumonectomie, prothèse trachéobronchique, etc.) [104, 105].

Pneumopathie à l'amiodarone post-pneumonectomie

Des troubles du rythme sont fréquemment observés après pneumonectomie, et le recours à l'amiodarone est parfois nécessaire. L'observation de pneumopathies toxiques corticorésistantes et mortelles impose de peser le rapport bénéfice/risque de cette prescription et de sa reconduction « automatique » dans le temps [106].

Pneumopathie radique post-pneumonectomie

La pneumopathie radique post-pneumonectomie survient lorsque l'irradiation ne prend pas en compte le déplacement médiastinal vers la cavité de pneumonectomie qui se produit fréquemment après l'intervention. Le risque est alors grand d'exposer une partie du poumon restant à l'irradiation et d'engendrer une pneumopathie d'autant plus mal supportée qu'elle survient sur poumon unique [107].

Approche diagnostique et thérapeutique de l'insuffisance respiratoire aiguë en oncologie thoracique

Approche diagnostique

L'approche diagnostique étiologique de l'insuffisance respiratoire aiguë des patients ayant un CBP est complexe [13, 108, 109]. Cette complexité est liée au fait que :

- le poumon est la cible potentielle de pathologies diverses et nombreuses, infectieuses et non infectieuses, parfois associées. Le poumon peut en effet être fragilisé par :
  - un déficit des mécanismes de défense locaux : altération de la clairance mucociliaire secondaire à la radiothérapie ou à certaines infections virales favorisant la colonisation et l'infection bactérienne ; déficit de la production locale d'immunoglobulines, source d'infections des sinus et des bronches ; intubation-ventilation mécanique, source de pneumopathies acquises sous ventilation,
  - un déficit des mécanismes de défense généraux : déficit de l'opsonisation en rapport avec une diminution des immunoglobulines IgG2 et IgG4, source de pneumopathies à germes non capsulés ; déficit de l'interaction lymphocytes-macrophages, source de pneumopathies à germes opportunistes ; déficit de l'interaction macrophages-cellules inflammatoires, notamment polynucléaires neutrophiles, source de pneumopathies bactériennes invasives ;
- les procédures diagnostiques disponibles sont multiples et doivent combiner une valeur opérationnelle optimale et un rapport bénéfice-risque minimal ;
- les options thérapeutiques sont nombreuses.

Quoi qu'il en soit, toute insuffisance respiratoire aiguë dans ce contexte doit être considérée comme étant de cause infectieuse jusqu'à preuve du contraire, les diagnostics non infectieux étant des diagnostics d'exclusion. Ainsi, jusqu'à preuve du contraire, l'insuffisance respiratoire aiguë du patient d'oncologie thoracique est une indication à une antibiothérapie probabiliste. Le débat sur la meilleure stratégie diagnostique de l'insuffisance respiratoire aiguë en oncologie thoracique reste ouvert, l'éventail des stratégies thérapeutiques allant du traitement antibiotique probabiliste sans aucune exploration à la réalisation d'une biopsie pulmonaire à thorax ouvert avant tout traitement [13, 108, 109]. Les enjeux thérapeutiques peuvent en effet être contradictoires, concernant notamment les traitements cytotoxiques et les traitements immunosuppresseurs : faut-il les arrêter, les maintenir, augmenter, diminuer les doses ? Ou bien faut-il changer de classe thérapeutique ?

Les différentes étapes du raisonnement clinique conduisant à la réalisation des examens complémentaires à visée diagnostique étiologique, et *in fine* à la décision thérapeutique et à son délai de mise en œuvre, doivent ainsi prendre en compte les éléments suivants [108].

Données évolutives de la maladie maligne sous-jacente et de ses traitements

Ces informations sont fondamentales à rechercher, car elles peuvent informer sur l'orientation diagnostique étiologique, mais aussi sur le pronostic, et par conséquent orienter le niveau d'investissement diagnostique étiologique et la décision thérapeutique.

- Les **données initiales de la maladie maligne** (date du diagnostic, type histologique, stade histologique initial, et projet thérapeutique initial ; indices de performance et qualité de vie au diagnostic) et les **données au moment de l'admission en réanimation** (stade histologique, statut du cancer et stade thérapeutique ; indices de performance et qualité de vie) sont recueillies :
  - le **type histologique** du cancer se distingue en cancer bronchique à petites cellules (CPC), cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et autres types (cylindrome, etc.). La présence de mutation de l'EGFR (*epithelial growth factor receptor*) et le réarrangement EML4-ALK (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4* et *anaplastic lymphoma kinase*) [70, 71] sont des éléments pronostiques majeurs [19, 22]. Il faut noter que les effets secondaires des inhibiteurs des tyrosines-kinases de l'EGFR ont une toxicité différente de celle de la chimiothérapie. La toxicité des inhibiteurs des tyrosines-kinases de l'EGFR est généralement modérée [19], avec une toxicité de grade 3 ou plus observée dans 41 % des cas, incluant une cytolyse (26 %), une anorexie (5 %), un rash cutané (5 %) ou une pneumopathie (3 %). La toxicité des inhibiteurs des tyrosines-kinases des ALK est principalement de grade 1 ou 2, incluant des troubles visuels (71 %), une diarrhée (61 %) et des œdèmes (49 %) [110] ;
  - le **stade histologique** du cancer se distingue en stades I à IV pour les CBNPC et en stade localisé au thorax ou disséminé pour les CPC.
- Le **statut du cancer** est classé en réponse complète, réponse partielle, stabilité, progression, ou statut inconnu ou cancer non traité. Le **stade thérapeutique** est classé en stade 1 (cancer non traité), stade 2 (traitement curatif), stade 3 (traitement palliatif de stabilisation) et stade 4 (traitement palliatif).

- Les **traitements anticancéreux et immunodépresseurs** sont inventoriés sous l'angle de l'immunodépression thérapeutique qu'ils induisent de la manière suivante :
  – pas de traitement anticancéreux ;
  – chimiothérapie (date de la dernière cure ; ligne de traitement : première, deuxième ou troisième et plus) ;
  – radiothérapie (date de début, type, dose totale reçue) ;
  – corticothérapie (bolus ou dose > 0,5 mg/kg pendant plus de 10 jours), élément capital à détecter car source d'infections opportunistes généralement exceptionnelles sur ce terrain ;
  – inclusion dans un essai thérapeutique.

Données cliniques et radiologiques

- État général et comorbidités [6, 35].
- Expositions antérieures à des germes susceptibles de réactivation (BK, champignons, parasites).
- Lieu de survenue de l'insuffisance respiratoire (communauté *vs* hôpital) ; colonisation bronchique antérieure [43] et facteurs de risque de colonisation à bacille multirésistants [111].
- Cinétique de constitution de l'insuffisance respiratoire : suraiguë, aiguë ou subaiguë. Cette distinction est surtout importante chez le patient non neutropénique (Tableau 199.2) et en cas de pneumonie infectieuse, car elle peut avoir une valeur d'orientation microbiologique (Tableau 199.3).

Tableau 199.2

Insuffisance respiratoire en oncohématologie (hors aplasie) : importance du tableau clinique dans l'orientation diagnostique étiologique.

Présentation clinique	Hypothèses diagnostiques	Approche diagnostique et thérapeutique
Pneumopathie alvéolaire en foyer(s) systématisé(s) ou non, de début brutal ou rapide en climat fébrile	– *Streptococcus pneumoniae* – *Haemophilus influenzae* – *Legionella pneumophila* – Autres pyogènes	– Hémocultures – Prélèvements respiratoires – Antigénuries légionelle et pneumocoque – Antibiothérapie à l'admission
Pneumopathie alvéolo-interstitielle diffuse d'installation rapide en climat fébrile	– Médicaments – Tuberculose – Pneumocystose – Cytomégalovirose – Autres agents opportunistes	– Fibroscopie bronchique et LBA – Cotrimoxazole à l'admission si insuffisance respiratoire aiguë
Pneumopathie alvéolo-interstitielle diffuse de début brutal en climat non fébrile	– Œdème pulmonaire – Hémorragie intra-alvéolaire	– Examen clinique (poids) – Échographie cardiaque et biomarqueurs cardiaques – Fibroscopie bronchique et LBA si échographie cardiaque normale
Pneumopathie alvéolo-interstitielle diffuse de début rapide ou progressif en climat non fébrile	– Localisation de la maladie – Médicaments – Aspécifique	– Scanner thoracique – Fibroscopie bronchique et LBA – Biopsie pulmonaire ou corticothérapie probabiliste
Pneumopathie nodulaire de début rapide en climat fébrile se bilatéralisant ± s'excavant	– Mycose – Mycobactériose – Nocardiose – Légionellose – Infarctus pulmonaire – Localisation de la maladie	– Scanner thoracique – Fibroscopie bronchique et LBA
Pneumopathie alvéolaire non résolutive malgré l'antibiothérapie	– Pyogène non traité – Germe opportuniste – Pneumopathie organisée	– Scanner thoracique – Fibroscopie bronchique et LBA – Biopsie pulmonaire ou corticothérapie probabiliste

LBA : lavage broncho-alvéolaire

Tableau 199.3

Pneumopathie infectieuse et cinétique d'installation des symptômes respiratoires : orientation diagnostique microbiologique.

Début rapide	Début subaigu	Début insidieux
Pneumocystis jirovecii Bactéries (Bacille à Gram négatif, *S. aureus*, *Legionella*) Cytomégalovirus *Aspergillus sp.*	Cytomégalovirus *Aspergillus/mucor* *Cryptococcus*	*Nocardia* *Cryptococcus* *Mycobacterium tuberculosis*

- Symptômes et signes extrapulmonaires associés : l'existence d'une séméiologie extrapulmonaire a une orientation diagnostique étiologique forte. Les signes extrarespiratoires facilement accessibles par l'examen clinique sont les atteintes cutanéomuqueuse, ophtalmique, ostéo-articulaire, pleurale et des

autres séreuses. La ponction pleurale ou des autres séreuses est systématique après correction d'éventuels troubles de l'hémostase. Les signes extrarespiratoires faciles à documenter mais d'interprétation complexe sont les atteintes hépatiques ou hématologiques. La biopsie hépatique permet d'éliminer une atteinte néoplasique, granulomateuse ou toxique. Le myélogramme oriente vers un syndrome hémophagocytaire d'origine infectieuse, une micro-angiopathie thrombotique associée à une infection, un envahissement médullaire (tuberculose, histoplasmose), une hémolyse intramédullaire (parvovirus).

Stratégie diagnostique

Pour être cohérente, la stratégie diagnostique doit intégrer les fréquences respectives des différentes causes de détresse respiratoire aiguë en fonction de la sémiologie observée dans le contexte néoplasique donné, afin de privilégier la recherche de la cause la plus probable [109]. La réalisation d'un scanner thoracique permet une analyse sémiologique plus fine et discriminative que la simple radiographie thoracique difficile d'interprétation dans le contexte.

Dans le domaine de l'oncologie thoracique, deux éléments ont un impact majeur sur le pronostic de l'insuffisance respiratoire aiguë : la précocité du diagnostic étiologique et le délai de mise en œuvre du traitement [112]. Certaines situations de référence peuvent ainsi être distinguées (Tableaux 199.2 à 199.4), permettant d'orienter l'enquête diagnostique étiologique et de guider la stratégie thérapeutique [13, 108, 109, 113]. L'objectif est ici de viser un diagnostic, un traitement.

Tableau 199.4

Caractéristiques cytologiques du lavage broncho-alvéolaire au cours des atteintes pulmonaires en oncologie thoracique.

Cytologie du LBA	% lymphocytes (N 5 %-15 %)	% polynucléaires éosinophiles (N < 2 %)	% polynucléaires neutrophiles (N < 5 %)	% sidérophages
Principales pathologies avec augmentation	– Hypersensibilité (médicaments) – Infection non bactérienne (virus, germes apparentés, tuberculose) – Pneumopathie organisée	– Parasitose – Hypersensibilité (médicaments)	– Infection bactérienne – Fibrose (aiguë, chronique) – SDRA – Toxique (médicaments)	– Œdème cardiogénique – HIA – Métastase endovasculaire

HIA : hémorragie intra-alvéolaire.

N : Normal

- **Situation 1 : pneumopathie alvéolaire, en foyer(s) systématisé(s) ou non, de début brutal ou rapide, fébrile**. Le bilan étiologique s'apparente à celui d'une pneumonie aiguë communautaire grave : hémocultures, prélèvements des sécrétions respiratoires, antigénuries.
- **Situation 2 : pneumopathie alvéolo-interstitielle diffuse, d'installation rapide, fébrile**. Le cadre étiologique est ici celui des infections opportunistes et des pneumopathies médicamenteuses. Le bilan étiologique repose sur l'endoscopie bronchique et le LBA.
- **Situations 3-4 : pneumopathie alvéolo-interstitielle diffuse, non fébrile**. Il peut s'agir d'œdème aigu pulmonaire ou d'hémorragie intra-alvéolaire, de début souvent brutal, mais aussi de pneumopathie médicamenteuse toxique ou de localisation pulmonaire spécifique, de début rapide ou progressif.
- **Situation 5 : pneumopathie nodulaire, de début rapide, fébrile, évoluant vers la bilatéralisation et l'excavation**. La cause est le plus souvent infectieuse : mycose habituellement, bactérie à croissance lente (tuberculose, nocardiose), légionellose plus rarement. Des infarctus pulmonaires itératifs, septiques ou non, sont un piège à éviter.
- **Situation 6 : pneumopathie alvéolaire d'allure bactérienne, non résolutive ou progressant malgré l'antibiothérapie probabiliste instituée initialement**. Dans l'immense majorité des cas, la cause est infectieuse : pyogène non couvert par le spectre de l'antibiothérapie initiale ; bactérie à croissance lente ; tuberculose ou mycose à forme pneumonique initiale. Il faut également évoquer le diagnostic de pneumopathie organisée en cas d'opacités migratrices.

Approche thérapeutique

Un nombre élevé de traitements possibles est à notre disposition, et il peut exister une incompatibilité dans les options thérapeutiques, concernant notamment les traitements cytotoxiques et immunosuppresseurs. Trois volets thérapeutiques doivent être envisagés.

Traitement symptomatique

Dans tous les cas, le traitement symptomatique repose sur l'optimisation de l'oxygénation. La ventilation non invasive a constitué l'un des progrès majeurs dans la prise en charge des patients d'oncohématologie [15, 114, 115], notamment après chirurgie thoracique [116, 117]. Le recours à la ventilation mécanique invasive est un facteur indépendant de mortalité hospitalière, comme cela a été démontré pour d'autres populations de patients [118]. Les séries les plus anciennes rapportent des résultats effroyables avec des taux de mortalité en réanimation et à l'hôpital de l'ordre de 90 % [11]. Les études les plus récentes font état d'une nette amélioration du pronostic des patients ayant un CBP intubés-ventilés [7, 10, 23, 32, 35, 119].

En cas de sténose trachéobronchique, une désobstruction pourra être discutée en urgence :

- à l'aide du bec du bronchoscope rigide ou laser YAG en cas de sténose intrinsèque pure ;
- par résection de la composante tumorale endoluminale et pose d'une endoprothèse en cas de sténose mixte ;
- par pose d'une endoprothèse en cas de sténose extrinsèque pure [52, 57, 58].

En cas d'hémoptysie grave, la radiologie vasculaire interventionnelle se justifie en urgence [48].

Traitement étiopathogénique

Il s'agit avant tout de la corticothérapie, prescrite à la dose de 1 mg/kg/jour de prednisone à 240 mg/j de méthylprednisolone, voire plus, et préconisée en cas de lésions inflammatoires prédominantes : pneumopathie médicamenteuse, pneumopathie post-radique, pneumopathie organisée, etc. Il n'y a pas de schéma standardisé de la décroissance de la corticothérapie.

Traitement étiologique

Le traitement étiologique reflète la diversité des causes possibles. L'objectif est ici de viser un diagnostic, un traitement [13] :

- traitement anticoagulant ou fibrinolytique en cas d'embolie pulmonaire [120] ;
- cardiotoniques ou diurétiques en cas d'œdème aigu pulmonaire [113] ;
- traitement anti-infectieux adapté au germe en cause en cas de pneumonie ;
- arrêt du médicament présumé responsable en cas de pneumopathie médicamenteuse ;
- traitement cytotoxique ou radiothérapie en urgence en cas de localisation tumorale particulièrement chimiosensible (cancer bronchique à petites cellules [121]) ou radiosensible.

Pronostic des patients ayant un cancer bronchopulmonaire admis en réanimation

Plusieurs travaux se sont intéressés au pronostic des patients ayant un cancer bronchopulmonaire admis en réanimation. Comme nous l'avons vu plus haut, les études les plus anciennes rapportaient un pronostic effroyable, avec des taux de mortalité en réanimation et à l'hôpital de l'ordre de 70 et 80 % respectivement [7, 10–12], faisant longtemps considérer le cancer bronchique comme ayant une « mauvaise réputation » et refuser systématiquement ou quasiment systématiquement ces patients pour une admission en réanimation en cas d'événement médical aigu [7–9]. Les études plus récentes sont plus nuancées et suggèrent une amélioration du pronostic à court terme des patients cancéreux admis en réanimation (Tableau 199.5) [29]. D'une manière générale, les facteurs pronostiques sont liés aux perturbations physiologiques aiguës ayant motivé l'admission en réanimation (sepsis/choc septique, insuffisance respiratoire aiguë, scores de gravité élevés et dysfonctions d'organes) [112], et à plus long terme aux caractéristiques de la maladie cancéreuse (statut métastatique, *performance status*, état nutritionnel et existence d'éventuelles mutations [22, 122]). Quoi qu'il en soit, l'amélioration globale de la survie en réanimation et à l'hôpital des patients ayant un CBP peut en partie être expliquée par une meilleure sélection des patients éligibles à l'admission en réanimation, mais aussi par une amélioration des pratiques de soins délivrés en réanimation, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. Les nouvelles stratégies d'administration des traitements anticancéreux et l'avènement des thérapeutiques ciblées ont également participé à l'amélioration globale du pronostic de ces patients [22]. Cependant, la majorité des études citées se sont focalisées sur le pronostic à court terme, c'est-à-dire la survie

en réanimation, à l'hôpital et à 28 jours, et peu d'études se sont intéressées à la survie à moyen terme ou à d'autres critères de santé tels que la survie sans progression et la qualité de vie après la réanimation [123].

Tableau 199.5

Devenir des patients ayant un cancer bronchopulmonaire admis en réanimation (d'après [29]).

	Patients	Cancer bronchopulmonaire	Mortalité (%)		
Auteur, année	Nombre (n)	Type histologique (%)	Réanimation	Hôpital	Long terme
Ewer *et al.*, 1986 [11]	46	65 % CBNPC	85 %	91 %	98 %
Boussat *et al.*, 2000 [10]	57	75 % CBNPC ; 81 % stades III-IV	66 %	75 %	
Jennens *et al.*, 2002 [124]	20	CBPC ; 60 % étendu			85 %
Thyrault *et al.*, 2002 [125]	67	72 % CBNPC ; 67 % stade IV	46 %		
Lin *et al.*, 2004 [33]	81	77 % CBNPC ; 96 % stades III-IV	73 %	85 %	
Reichner *et al.*, 2006 [31]	47	83 % CBNPC ; 59 % stades IIIB-IV	43 %	60 %	
Soares *et al.*, 2007 [32]	143	83 % CBNPC ; 59 % stades IIIB-IV	42 %	59 %	67 %
Adam *et al.*, 2008 [37]	139	69 % CBNPC	22 %	40 %	48 %
Sharma *et al.*, 2008 [126]	9 942	> 66 ans ; stades IIIB-IV		41 %	
Roques *et al.*, 2009 [6]	105	83 % CBNPC ; 83 % stades IIIB-IV	43 %	54 %	73 % (6 mois)
Toffart *et al.*, 2011 [26]	103	68 % CBNPC ; 75 % stades IIIB-IV	31 %	48 %	63 % (3 mois) ; 88 % (1 an)
Andréjak *et al.*, 2011 [30]	76	64 % CBNPC ; 64 % stades IIIB-IV	47 %	66 %	
Bonomi *et al.*, 2012 [127]	1 134	> 65 ans CBNPC ; stades IIIB-IV		33 %	71 % (3 mois) ; 90 % (1 an)
Chou *et al.*, 2012 [128]	70	Stades III-IV		59 %	
Slatore *et al.*, 2012 [34]	49 373	80 % CBNPC ; 46 % stade IV		24 %	65 % (6 mois)
Anisoglou *et al.*, 2013 [129]	105	80 % CBNPC ; 72 % stade IV	45 %	56 %	77 % (6 mois)
Razazi *et al.*, 2014 [48]	125	Hémoptysie 100 % CBNPC ; 70 % stades IIIB-IV	17 %	33 %	70 %
Toffart *et al.*, 2015 [22]	14	CBNPC mutations oncogéniques	57 %	50 %	

L'étude de Roques *et al.* [6] s'est intéressée au pronostic de patients non sélectionnés ayant un cancer bronchopulmonaire admis en réanimation médicale entre 1997 et 2006. Un PS > 2 et une insuffisance respiratoire aiguë étaient des facteurs indépendants de mortalité à l'hôpital. Deux tiers des patients sortis vivants de l'hôpital ont pu recevoir des traitements anticancéreux, témoignant d'un état général compatible avec le fait de recevoir des traitements anticancéreux, et étaient toujours vivants à 6 mois. Les facteurs de survie à 6 mois étaient liés à la progression de la maladie cancéreuse et au recours à la ventilation artificielle. L'étude de Andréjak *et al.* [30] est une étude rétrospective bicentrique ayant inclus 76 patients ayant un diagnostic de cancer bronchopulmonaire admis en réanimation médicale entre 1996 et 2006, en se

focalisant sur les patients ayant un cancer bronchique avancé inopérable connu, défini comme suit : CBNPC, localement avancé de stade IIIB ou IV ou CPC. La décision d'admission en réanimation était discutée entre les réanimateurs et les oncologues. Les objectifs du travail étaient de déterminer les facteurs prédictifs de mortalité en réanimation. La survie en réanimation n'était pas liée aux caractéristiques des patients (âge, sexe, comorbidités) ni aux caractéristiques du cancer (type histologique, caractère localisé, métastases). Le recours à la ventilation artificielle et le support hémodynamique étaient des facteurs indépendants de mortalité en réanimation, alors que les complications liées au traitement du cancer apparaissaient protectrices. Parmi les 27 patients sortis vivants de l'hôpital, la survie médiane était de 157 jours avec seulement 15 patients survivants à 60 jours et 10 patients survivants à 120 jours. Parmi les 10 patients potentiellement éligibles pour recevoir un traitement anticancéreux après la sortie de l'hôpital, seuls 4 d'entre eux avaient un état général compatible avec la possibilité de recevoir des traitements anticancéreux.

Conclusion

Le cancer bronchique, l'un des cancers les plus fréquents et les plus meurtriers dans le monde, est aujourd'hui présent chez 15 à 20 % des patients admis en réanimation. Les motifs de recours sont variés, au premier rang desquels l'insuffisance respiratoire aiguë est la plus fréquente. La démarche diagnostique doit être rigoureuse et structurée pour permettre de proposer une prise en charge thérapeutique adaptée. Si elle est possible, une discussion multidisciplinaire, et avec le patient et sa famille, en amont de toute complication aiguë, est la pierre angulaire de toute décision thérapeutique.

L'avènement des thérapies ciblées est révolutionnaire concernant le pronostic à long terme ; cependant, nous ne disposons pas aujourd'hui de données suffisantes sur le pronostic à court terme des patients admis en réanimation pouvant bénéficier d'une telle thérapie. La coopération entre le réanimateur et l'oncologue thoracique est donc indispensable.

Références

[1] Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):11–30.

[2] Freedman O.C., Zimmermann C. The role of palliative care in the lung cancer patient: can we improve quality while limiting futile care? *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15(4):321–326.

[3] Kvale P.A., Selecky P.A., Prakash U.B. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):368S–403S.

[4] Lemonnier I., Guillemin F., Arveux P., et al. Quality of life after the initial treatments of non-small cell lung cancer: a persistent predictor for patients' survival. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:73.

[5] Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:102.

[6] Roques S., Parrot A., Lavole A., et al. Six-month prognosis of patients with lung cancer admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2009;35(12):2044–2050.

[7] Hauser M.J., Tabak J., Baier H. Survival of patients with cancer in a medical critical care unit. *Arch Intern Med.* 1982;142(3):527–529.

[8] Carlon G.C. Just say no. *Crit Care Med.* 1989;17(1):106–107.

[9] Pene F., Salluh J.I., Staudinger T. Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU? *No Intensive Care Med.* 2014;40(10):1573–1575.

[10] Boussat S., El'rini T., Dubiez A., et al. Predictive factors of death in primary lung cancer patients on admission to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2000;26(12):1811–1816.

[11] Ewer M.S., Ali M.K., Atta M.S., et al. Outcome of lung cancer patients requiring mechanical ventilation for pulmonary failure. *JAMA.* 1986;256(24):3364–3366.

[12] Snow R.M., Miller W.C., Rice D.L., et al. Respiratory failure in cancer patients. *JAMA.* 1979;241(19):2039–2042.

[13] Mayaud C., Cadranel J. A persistent challenge: the diagnosis of respiratory disease in the non-AIDS immunocompromised host. *Thorax.* 2000;55(6):511–517.

[14] Cooley L., Dendle C., Wolf J., et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. *Intern Med J.* 2014;44(12b):1350–1363.

[15] Azoulay E., Alberti C., Bornstain C., et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med.* 2001;29(3):519–525.

[16] Soubani A.O., Adam A.K. Medical intensive care for lung cancer patients: better than we thought? *Future Oncol.* 2008;4(2):141–144.
[17] Sandler A., Gray R., Perry M.C., et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2542–2550.
[18] Rosell R., Carcereny E., Gervais R., et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239–246.
[19] Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2380–2388.
[20] Shaw A.T., Engelman J.A. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol.* 2013;31(8):1105–1111.
[21] Shaw A.T., Kim D.W., Nakagawa K., et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2385–2394.
[22] Toffart A.C., Dhalluin X., Girard N., et al. Patients with advanced lung cancer harboring oncogenic mutations should be admitted to intensive care units. *Intensive Care Med.* 2015;41(1):164–165.
[23] Azevedo L.C., Caruso P., Silva U.V., et al. Outcomes for patients with cancer admitted to the ICU requiring ventilatory support: results from a prospective multicenter study. *Chest.* 2014;146(2):257–266.
[24] Benoit D., Soares M., Azoulay E. Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU? We are not sure. *Intensive Care Med.* 2014;40(10):1576–1579.
[25] Mokart D., Pastores S.M., Darmon M. Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU? *Yes Intensive Care Med.* 2014;40(10):1570–1572.
[26] Toffart A.C., Minet C., Raynard B., et al. Use of intensive care in patients with nonresectable lung cancer. *Chest.* 2011;139(1):101–108.
[27] Toffart A.C., Pizarro C.A., Schwebel C., et al. Selection criteria for intensive care unit referral of lung cancer patients: a pilot study. *European Respiratory Journal.* 2015;45(2):491–500.
[28] Toffart A.C., Sakhri L., Girard N., et al. Assessment of a tool for decision making in case of worsening condition of cancer patients. *Rev Mal Respir.* 2015;32(1):66–72.
[29] Meert A.P., Berghmans T., Sculier J.P. The patient with lung cancer in intensive care. *Rev Mal Respir.* 2014;31(10):961–974.
[30] Andrejak C., Terzi N., Thielen S., et al. Admission of advanced lung cancer patients to intensive care unit: a retrospective study of 76 patients. *BMC Cancer.* 2011;11:159.
[31] Reichner C.A., Thompson J.A., O'Brien S., et al. Outcome and code status of lung cancer patients admitted to the medical ICU. *Chest.* 2006;130(3):719–723.
[32] Soares M., Darmon M., Salluh J.I., et al. Prognosis of lung cancer patients with life-threatening complications. *Chest.* 2007;131(3):840–846.
[33] Lin Y.C., Tsai Y.H., Huang C.C., et al. Outcome of lung cancer patients with acute respiratory failure requiring mechanical ventilation. *Respir Med.* 2004;98(1):43–51.
[34] Slatore C.G., Cecere L.M., Letourneau J.L., et al. Intensive care unit outcomes among patients with lung cancer in the surveillance, epidemiology, and end results-medicare registry. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1686–1691.
[35] Soares M., Caruso P., Silva E., et al. Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2010;38(1):9–15.
[36] Auriant I., Jallot A., Herve P., et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(7):1231–1235.
[37] Adam A.K., Soubani A.O. Outcome and prognostic factors of lung cancer patients admitted to the medical intensive care unit. *Eur Respir J.* 2008;31(1):47–53.
[38] Nagata N., Nikaido Y., Kido M., et al. Terminal pulmonary infections in patients with lung cancer. *Chest.* 1993;103(6):1739–1742.
[39] Inagaki J., Rodriguez V., Bodey G.P. Proceedings: causes of death in cancer patients. *Cancer.* 1974;33(2):568–573.
[40] Berghmans T., Sculier J.P., Klastersky J. A prospective study of infections in lung cancer patients admitted to the hospital. *Chest.* 2003;124(1):114–120.
[41] Apostolou P., Tsantsaridou A., Papasotiriou I., et al. Bacterial and fungal microflora in surgically removed lung cancer samples. *J Cardiothorac Surg.* 2011;6:137.
[42] Dominguez A., Alvarez J., Sabria M., et al. Factors influencing the case-fatality rate of Legionnaires' disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(3):407–412.
[43] Laroumagne S., Lepage B., Hermant C., et al. Bronchial colonisation in patients with lung cancer: a prospective study. *European Respiratory Journal.* 2013;42(1):220–229.

[44] Azoulay E., Lemiale V., Mokart D., et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med.* 2014;40(8):1106–1114.
[45] Fartoukh M., Khalil A., Louis L., et al. An integrated approach to diagnosis and management of severe haemoptysis in patients admitted to the intensive care unit: a case series from a referral centre. *Respir Res.* 2007;8:11.
[46] Fartoukh M., Khoshnood B., Parrot A., et al. Early prediction of in-hospital mortality of patients with hemoptysis: an approach to defining severe hemoptysis. *Respiration.* 2012;83(2):106–114.
[47] Hirshberg B., Biran I., Glazer M., et al. Hemoptysis: Etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest.* 1997;112(2):440–444.
[48] Razazi K., Parrot A., Khalil A., et al. Severe haemoptysis in patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Eur Respir J.* 2015;45(3):756–764.
[49] Chan V.L., So L.K., Lam J.Y., et al. Major haemoptysis in Hong Kong: aetiologies, angiographic findings and outcomes of bronchial artery embolisation. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(9):1167–1173.
[50] Fernando H.C., Stein M., Benfield J.R., et al. Role of bronchial artery embolization in the management of hemoptysis. *Arch Surg.* 1998;133(8):862–866.
[51] Chun J.Y., Belli A.M. Immediate and long-term outcomes of bronchial and non-bronchial systemic artery embolisation for the management of haemoptysis. *Eur Radiol.* 2010;20(3):558–565.
[52] Simoff M.J., Lally B., Slade M.G., et al. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e455S–e497S.
[53] Sakr L., Dutau H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. *Respiration.* 2010;80:38–58.
[54] Valipour A., Kreuzer A., Koller H., et al. Bronchoscopy-guided topical hemostatic tamponade therapy for the management of life-threatening hemoptysis. *Chest.* 2005;127(6):2113–2118.
[55] Beamis J.F., Becker H.D., Cavaliere S., et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. Chairmen: CT Bolliger, PN Mathur. *European Respiratory Journal.* 2002;19(2):356–373.
[56] Higginson D.S., Chen R.C., Tracton G., et al. The impact of local and regional disease extent on overall survival in patients with advanced stage IIIB/IV non-small cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(3):e385–e392.
[57] Vergnon J.M. Stage IIIB non-small cell lung cancer. Interventional bronchoscopy in stage IIIB bronchial carcinoma. *Rev Mal Respir.* 2006;23(5 Pt 3) 16S68-71.
[58] Vergnon J.M. Supportive care. Endoscopic treatments for lung cancer. *Rev Mal Respir.* 2008;25(8 Pt 2) 3S160-6.
[59] Takayama T., Okura Y., Okada Y., et al. Characteristics of neoplastic cardiac tamponade and prognosis after pericardiocentesis: a single-center study of 113 consecutive cancer patients. *Int J Clin Oncol.* 2015;20(5):872–877.
[60] Rousseau-Bussac G., Crequit P., Alifano M., et al. Management of malignant pericardial effusion in lung cancer. *Rev Mal Respir.* 2014;31(8):746–753.
[61] Balghith M., Taylor D.A., Jugdutt B.I. Cardiac tamponade as the first clinical manifestation of metastatic adenocarcinoma of the lung. *Can J Cardiol.* 2000;16(7):925–927.
[62] Brown S.E., Harder H.I., Brown A.F. Bronchiolo-alveolar carcinoma presenting as pericardial effusion with tamponade. *West J Med.* 1976;124(6):500–502.
[63] Cunningham S.R., Stanford C.F., Khan M.M., et al. Cardiac tamponade as a presenting symptom of bronchial carcinoma. *Ulster Med J.* 1987;56(1):60–62.
[64] McFadden R.R., Dawson P.J. Adenocarcinoma arising in a Ghon complex and presenting with massive pericardial effusion. *Chest.* 1972;62(4):520–523.
[65] Maisch B., Ristic A., Pankuweit S. Evaluation and management of pericardial effusion in patients with neoplastic disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):157–163.
[66] Wang P.C., Yang K.Y., Chao J.Y., et al. Prognostic role of pericardial fluid cytology in cardiac tamponade associated with non-small cell lung cancer. *Chest.* 2000;118(3):744–749.
[67] Sahn S.A. Malignancy metastatic to the pleura. *Clin Chest Med.* 1998;19(2):351–361.
[68] Johnston W.W. The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer.* 1985;56(4):905–909.
[69] Rivera M.P., Mehta A.C. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):131S–148S.
[70] Rekhtman N., Tafe L.J., Chaft J.E., et al. Distinct profile of driver mutations and clinical features in immunomarker-defined subsets of pulmonary large-cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2013;26(4):511–522.
[71] Johnson M.L., Sima C.S., Chaft J., et al. Association of KRAS and EGFR mutations with survival in patients with advanced lung adenocarcinomas. *Cancer.* 2013;119(2):356–362.

[72] Ahn H.K., Jeon K., Yoo H., et al. Successful treatment with crizotinib in mechanically ventilated patients with ALK positive non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8(2):250–253.
[73] Marruchella A., Fiorenzano G., Merizzi A., et al. Diffuse alveolar damage in a patient treated with gemcitabine. *Eur Respir J.* 1998;11(2):504–506.
[74] Pavlakis N., Bell D.R., Millward M.J., et al. Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine. *Cancer.* 1997;80(2):286–291.
[75] Sabria-Trias J., Bonnaud F., Sioniac M. Severe interstitial pneumonitis related to Gemcitabine. *Rev Mal Respir.* 2002;19(5 Pt 1):645–647.
[76] Inoue A., Saijo Y., Maemondo M., et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet.* 2003;361(9352):137–139.
[77] Wang J.Y., Chen K.Y., Wang J.T., et al. Outcome and prognostic factors for patients with non-small-cell lung cancer and severe radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(3):735–741.
[78] Movsas B., Raffin T.A., Epstein A.H., et al. Pulmonary radiation injury. *Chest.* 1997;111(4):1061–1076.
[79] Larici A.R., del Ciello A., Maggi F., et al. Lung abnormalities at multimodality imaging after radiation therapy for non small cell lung cancer. *RadioGraphics.* 2011;31(3):771–789.
[80] Kimura T., Togami T., Takashima H., et al. Radiation pneumonitis in patients with lung and mediastinal tumours: a retrospective study of risk factors focused on pulmonary emphysema. *Br J Radiol.* 2012;85(1010):135–141.
[81] Takeda A., Kunieda E., Ohashi T., et al. Severe copd is correlated with mild radiation pneumonitis following stereotactic body radiotherapy. *Chest.* 2012;141(4):858–866.
[82] Yamashita H., Nakagawa K., Nakamura N., et al. Exceptionally high incidence of symptomatic grade 2-5 radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung tumors. *Radiat Oncol.* 2007;2:21.
[83] Hernando M.L., Marks L.B., Bentel G.C., et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology.* 2001;51(3):650–659.
[84] Roach 3rd M., Gandara D.R., Yuo H.S., et al. Radiation pneumonitis following combined modality therapy for lung cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol.* 1995;13(10):2606–2612.
[85] Hanna Y.M., Baglan K.L., Stromberg J.S., et al. Acute and subacute toxicity associated with concurrent adjuvant radiation therapy and paclitaxel in primary breast cancer therapy. *Breast J.* 2002;8(3):149–153.
[86] Martin C., Romero S., Sanchez-Paya J., et al. Bilateral lymphocytic alveolitis: a common reaction after unilateral thoracic irradiation. *Eur Respir J.* 1999;13(4):727–732.
[87] Roberts C.M., Foulcher E., Zaunders J.J., et al. Radiation pneumonitis: a possible lymphocyte-mediated hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med.* 1993;118(9):696–700.
[88] Goldman A.L., Enquist R. Hyperacute radiation pneumonitis. *Chest.* 1975;67(5):613–615.
[89] Byhardt R.W., Abrams R., Almagro U. The association of adult respiratory distress syndrome (ARDS) with thoracic irradiation (RT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;15(6):1441–1446.
[90] Fulkerson W.J., McLendon R.E., Prosnitz L.R. Adult respiratory distress syndrome after limited thoracic radiotherapy. *Cancer.* 1986;57(10):1941–1946.
[91] Crestani B., Valeyre D., Roden S., et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(6):1929–1935.
[92] McCarty M.J., Lillis P., Vukelja S.J. Azathioprine as a steroid-sparing agent in radiation pneumonitis. *Chest.* 1996;109(5):1397–1400.
[93] Muraoka T., Bandoh S., Fujita J., et al. Corticosteroid refractory radiation pneumonitis that remarkably responded to cyclosporin A. *Intern Med.* 2002;41(9):730–733.
[94] Bhamidipati C.M., Stukenborg G.J., Ailawadi G., et al. Pulmonary resections performed at hospitals with thoracic surgery residency programs have superior outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(1):60–67.
[95] Falcoz P.E., Conti M., Brouchet L., et al. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): risk model for in-hospital death in 15 183 patients requiring thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(2):325–332.
[96] Berrisford R., Brunelli A., Rocco G., et al. The European Thoracic Surgery Database project: modelling the risk of in-hospital death following lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28(2):306–311.
[97] Martin J., Ginsberg R.J., Abolhoda A., et al. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(4):1149–1154.

[98] Korst R.J., Humphrey C.B. Complete lobar collapse following pulmonary lobectomy : its incidence, predisposing factors, and clinical ramifications. *Chest.* 1997;111(5):1285–1289.
[99] Alpert J.B., Godoy M.C.B., de Groot P.M., et al. Imaging the post-thoracotomy patient: anatomic changes and postoperative complications. *Radiol Clin North Am.* 2014;52(1):85–103.
[100] Van der Werff Y.D., van der Houwen H.K., Heijmans P.J.M., et al. Postpneumonectomy pulmonary edema : a retrospective analysis of incidence and possible risk factors. *Chest.* 1997;111(5):1278–1284.
[101] Jeon K., Yoon J.W., Suh G.Y., et al. Risk factors for post-pneumonectomy acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in primary lung cancer patients. *Anaesth Intensive Care.* 2009;37(1):14–19.
[102] Kaufman D.A., Ravi S., Dadu R., et al. Severe hypoxemia and orthodeoxia following right pneumonectomy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(11):e1–e2.
[103] Saada J., Almosni M., Dahan M., et al. Refractory hypoxemia caused by transient opening of the foramen ovale after pneumonectomy. *Rev Pneumol Clin.* 1994;50(4):168–171.
[104] Regnard J.F., Pouliquen E., Magdeleinat P., et al. Postpneumonectomy syndrome in adults: description and therapeutic propositions apropos of 8 cases. *Rev Mal Respir.* 1999;16(6):1113–1119.
[105] Soll C., Hahnloser D., Frauenfelder T., et al. The postpneumonectomy syndrome: clinical presentation and treatment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(2):319–324.
[106] Van Mieghem W., Coolen L., Malysse I., et al. Amiodarone and the development of ards after lung surgery. *Chest.* 1994;105(6):1642–1645.
[107] Shulimzon T., Apter S., Weitzen R., et al. Radiation pneumonitis complicating mediastinal radiotherapy postpneumonectomy. *Eur Respir J.* 1996;9(12):2697–2699.
[108] Azoulay E., Schlemmer B. Diagnostic strategy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2006;32(6):808–822.
[109] Schnell D., Mayaux J., Lambert J., et al. Clinical assessment for identifying causes of acute respiratory failure in cancer patients. *Eur Respir J.* 2013;42(2):435–443.
[110] Solomon B.J., Mok T., Kim D.W., et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167–2177.
[111] Shindo Y., Ito R., Kobayashi D., et al. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):985–995.
[112] Tolsma V., Schwebel C., Azoulay E., et al. Sepsis severe or septic shock: outcome according to immune status and immunodeficiency profile. *Chest.* 2014;146(5):1205–1213.
[113] Lefebvre A., Kural-Menasché S., Darmon M., et al. Use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to detect cardiac origin in critically ill cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2008;34(5):833–839.
[114] Hilbert G., Gruson D., Vargas F., et al. Noninvasive continuous positive airway pressure in neutropenic patients with acute respiratory failure requiring intensive care unit admission. *Crit Care Med.* 2000;28(9):3185–3190.
[115] Hilbert G., Gruson D., Vargas F., et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001;344(7):481–487.
[116] Auriant I., Jallot A., Herve P., et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(7):1231–1235.
[117] Lefebvre A., Lorut C., Alifano M., et al. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure after lung resection: an observational study. *Intensive Care Med.* 2009;35(4):663–670.
[118] Azoulay E., Thiery G., Chevret S., et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(6):360–370.
[119] Groeger J.S., White Jr. P., Nierman D.M., et al. Outcome for cancer patients requiring mechanical ventilation. *J Clin Oncol.* 1999;17(3):991–997.
[120] Valade S, Lemiale V, Roux A, *et al.* Life-threatening complications and outcomes in patients with malignancies and severe pulmonary embolism. *Thrombosis Research*, 135(4):610-5.
[121] Spigel D.R. Treatment update in small-cell lung cancer: from limited to extensive disease. *Curr Treat Options in Oncol.* 2012;13(4):505–515.
[122] Soubani A.O., Ruckdeschel J.C. The outcome of medical intensive care for lung cancer patients: the case for optimism. *J Thorac Oncol.* 2011;6(3):633–638.
[123] Azoulay E., Soares M., Darmon M., et al. Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Ann Intensive Care.* 2011;1:5.
[124] Jennens R.R., Rosenthal M.A., Mitchell P., et al. Outcome of patients admitted to the intensive care unit with newly diagnosed small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2002;38(3):291–296.
[125] Thyrault M., Oppon J., Le B.S., et al. Resuscitation management of patients with primary bronchopulmonary cancer. *Presse Med.* 2002;31(31):1446–1450.

[126] Sharma G., Freeman J., Zhang D., et al. Trends in end-of-life ICU use among older adults with advanced lung cancer. *Chest.* 2008;133(1):72–78.
[127] Bonomi M.R., Smith C.B., Mhango G., et al. Outcomes of elderly patients with stage IIIB-IV non-small cell lung cancer admitted to the intensive care unit. *Lung Cancer.* 2012;77(3):600–604.
[128] Chou K.T., Chen C.S., Su K.C., et al. Hospital outcomes for patients with stage III and IV lung cancer admitted to the intensive care unit for sepsis-related acute respiratory failure. *J Palliat Med.* 2012;15(11):1234–1239.
[129] Anisoglou S., Asteriou C., Barbetakis N., et al. Outcome of lung cancer patients admitted to the intensive care unit with acute respiratory failure. *Hippokratia.* 2013;17(1):60–63.

CHAPITRE 200

Insuffisance respiratoire aiguë d'origine médicamenteuse

A. Parrot; G. Voiriot; M. Djibré; V. Labbé; J. Cadranel; M. Fartoukh

Introduction

L'incidence des effets iatrogènes pulmonaires est mal évaluée et largement sous-estimée, mais le nombre d'admissions hospitalières en relation avec une toxicité médicamenteuse pulmonaire est en augmentation constante (+ 140 % en 10 ans) et il est probable qu'il ne cessera d'augmenter avec le vieillissement de la population [1–4]. L'atteinte pulmonaire médicamenteuse représente la première cause de décès induit par les traitements médicamenteux, avec une mortalité attribuable de 17 %. En réanimation, l'incidence des pneumopathies médicamenteuses (PM) serait faible, entre 1 % et 10 % si l'on se base sur les explorations par lavage broncho-alvéolaire (LBA) ou par biopsie pulmonaire chirurgicale [5–11], le nombre de patients sans diagnostic étant de l'ordre de 20 %. Près de 10 % des patients admis pour une pneumopathie (*acute lung injury*) seraient en rapport avec une toxicité médicamenteuse, associée à une mortalité hospitalière de 63 % [12].

Il s'agit donc de relever le défi diagnostique difficile d'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) d'origine médicamenteuse, pour les raisons suivantes :

- la liste des médicaments susceptibles de se compliquer d'IRA d'origine médicamenteuse s'étoffe régulièrement (*cf.* Tableaux 200.1 à 200.3) [3, 13–16]. Mais tous les médicaments ne sont pas responsables d'IRA avec la même fréquence ;

Tableau 200.1

Pneumopathie médicamenteuse s'accompagnant d'insuffisance respiratoire aiguë en oncohématologie.

– Méthotrexate** [34]	– Transfusions de plaquettes [62]
– Bléomycine** [35, 87, 193]	– Facteurs de croissance (G-CSF)* [91]
– Vinorelbine [59, 60]	– Amphotéricine B liposomale ? [61]
– Cytosine-arabinosine (Aracytine®)* [194]	– Acide tout-transrétinoïque (Trétinoin®)* [94, 113]
– Gemcitabine [98, 138, 139]	– Interleukine 2 recombinante
– Melphalan (Sarcolysine®)* [89]	– Interleukine recombinante + LAK autologues* [95]
– Mitomycine C (Amétycine®)* [90]	– Nilutamide (Anandron®)* [158]
– BCNU (Carmustine®)* [93, 140]	– Docétaxel [141, 142], Paclitaxel
– CCNU (Lomustine®)*	– Géfitimib* (Iressa®) [96, 97]
– Séquence dacarbazine-fotémustine* [143]	– Imatinib*
– Cyclophosphamide (Endoxan®)* [63, 137]	– Évérolimus* [16]
– Chlorambucil (Chloraminophène®) [157]	– Rituximab* [197]
– Vinblastine (Velbé®) [64]	– Irinotécan
– Vincristine ? (Oncovin®)	– Oxaliplatine
– Procarbazine ? (Natulan®)	

• Pneumopathies s'accompagnant d'IRA (PaO_2 < 60 mmHg) constituées en moins de 2 mois.

* Plus de 10 cas rapportés.

** Plus de 100 cas rapportés.

Tableau 200.2

Pneumopathie médicamenteuse s'accompagnant d'insuffisance respiratoire aiguë en dehors de l'oncohématologie.

– Nitrofurantoïne (Furadoïne®)** [68, 123, 168]	– Amiodarone (Cordarone®)** [77, 102, 103, 124]	– Rapamycine (Sirolimus®) [150, 160]
– Salazosulfapyridine (Salazopyrine®)* [162]	– Hydrochlorothiazide (Esidrex®)* [66]	– Azathioprine
– Cotrimoxazole (Bactrim®, Eusaprim®)* [65]	– Tocaïnide (Tenocard®, Xylotocan®)	– Ciclosporine
– Pyriméthamine ? (Maloprim®, Daraclor®)	– Captopril (Captolane®)	
– Extencilline	– Périndopril (Coversyl®) [70]	– Phénytoïne (Difenin®)* [127, 153]
– Ampicilline, Amoxicilline – Céfalexine – Latomoxef (Moxalactam®)	– Propanolol*	– Carbamazépine (Tégrétol®)* [151, 152] – Acide valproïque [128]
– Ceftazidime (Fortum®) [146] – Ceftaroline [180]	– Métipranolol	– Halopéridol [67]
– Érythromycine (Érythrocine®)	– Céliprolol	– Nomifensine (Alival®) [69]
– Tétracycline – Minocycline (Mynocine)* [145]	– Aténolol [109]	– Bromocriptine (Parlodel®) [163]
	– Nifédipine (Adalate®) [81]	– Maproptiline (Ludiomil®) [164]
	– Sels d'or* [149, 168]	– Aspirine* [110, 111]
– Éthambutol	– D-pénicillamine (Trolovol®)* [118]	– Ibuprofène (Brufen®) [108]
	– Méthotrexate* [107]	– Diclofénac (Voltarène®) [165]
	– Étanercept [161] – Infliximab [15] – Léflunomide [26]	– Diflunisal [147]
– Acétaminophène [148] – Paracetamol [166] – Lidocaïne (Xylocaïne®) [73] – Buprénorphine [82] – Naloxone (Narcan®)* [74] – Fentanyl [78]	– Propylthiouracile* [112, 125, 126] – Héparine [119] – Antivitamine K [120] – Streptokinase [121] – Abciximab [76] – Interferon alpha* [167] – Tocolytiques* [105, 106]	– Déféroxamine mésilate (Desféral®) [154] – L-tryptophane** – Insuline ? – Prostacycline [83, 84] – Dextran [72] – Hexabrix [71] – Transfusion sanguine [79]

• Pneumopathies s'accompagnant d'IRA (PaO_2 < 60 mmHg) constituées en moins de 2 mois.

* Plus de 10 cas rapportés.

** Plus de 100 cas rapportés.

Tableau 200.3

Bronchospasme et HTAP d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'insuffisance respiratoire aiguë.

En oncohématologie	En dehors de l'oncohématologie
Bronchospasme	
– Mitomycine [42, 43] – Vindésine [42] – Vinorelbine [44] – Vinblastine – Gemcitabine [3] – Matuzamab – Rituximab [13]	– Aspirine – AINS [38] – Inhibiteurs de l'enzyme de conversion [39] – Bêtabloquants [40]
Bronchiolite oblitérante	
– Busulfan [47]	– D-pénicillamine [46] – Sels d'or [48]
HTAP	
– Carmustine [54] – Bléomycine – Mitomycine [55, 56] – Dasatinib [52]	– Fenfluramine [50] – Bêtabloquants [57] – Benfluorex [14]

- les aspects cliniques des IRA d'origine médicamenteuse sont divers, témoignant d'atteintes du parenchyme (pneumopathie interstitielle, syndrome de détresse respiratoire aiguë, hémorragie intra-alvéolaire ou pneumopathie à éosinophile), des voies aériennes supérieures ou inférieures (bronchospasme) et des vaisseaux pulmonaires (hypertension artérielle pulmonaire [HTAP]). En outre, un même médicament n'est pas nécessairement associé au même type d'atteinte [3, 16, 17] ;
- les patients reçoivent souvent une combinaison de traitements qui, isolément, ne sont pas nécessairement responsables de PM, mais dont l'association est toxique [12] ;
- la relation temporelle avec le médicament n'est pas toujours évidente, remontant parfois à plusieurs années ;
- le délai de réflexion est réduit, le pronostic vital étant engagé ;
- le rapport coût-bénéfice des investigations à entreprendre pour obtenir le diagnostic est difficile à évaluer ;
- il est le plus souvent impossible d'incriminer un médicament avec certitude, dans la mesure où la sévérité de l'IRA rend irréalisable la pratique d'un test de réintroduction.

Les IRA résultant d'un mécanisme indirect par atteinte du système ventilatoire actif (centres nerveux et muscles respiratoires), d'un effet immunosuppresseur source d'infections opportunistes, de l'usage de stupéfiants ou d'une intoxication aiguë volontaire ne seront pas abordées ici et sont développées dans des mises au point [18, 19]. L'IRA résultant de la seule atteinte pleurale est rare [20–22].

L'approche des IRA d'origine médicamenteuse pourrait se faire de manière analytique en décrivant, à partir des données de la littérature, les caractéristiques sémiologiques et de survenue pour chaque médicament ou famille de médicaments en cause. Une telle présentation aurait un caractère fastidieux et recouvrirait mal la réalité clinique. De ce fait, il paraît plus logique d'adopter une approche pragmatique basée sur la sémiologie clinique en fonction du type d'atteinte (parenchyme, bronche ou vaisseaux), en répondant aux questions suivantes :

- Quels médicaments ? Chez quels patients ?
- Quels tableaux cliniques ?
- Quelle stratégie ?
- Quel traitement ?

Quels médicaments ? Chez quels patients ?

En l'état actuel des connaissances, tout patient est susceptible de développer une complication pulmonaire d'origine médicamenteuse, notamment en milieu oncohématologique. Des facteurs favorisant la survenue d'une PM peuvent s'associer. Ainsi, un âge avancé favorise la toxicité pulmonaire de la bléomycine [23]. Le polymorphisme génétique joue certainement un rôle, comme cela est décrit pour la coumadine et le

méthotrexate [24, 25]. Certaines ethnies sont plus exposées à une toxicité pulmonaire [26] : le risque de pneumopathie au gefitinib est de 2 % au Japon contre 0,3 % aux États-Unis [2, 27]. L'état pulmonaire préexistant est susceptible de favoriser l'apparition d'une PM, comme cela est décrit pour le méthotrexate chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde [28], ou avec l'amiodarone en cas de maladie respiratoire chronique ou de pneumonectomie [29]. L'oxygène accroit probablement la toxicité des chimiothérapies (voire la réactive) et celle de l'amiodarone. L'atopie joue probablement un rôle. Une radiothérapie antérieure, alors qu'elle n'a entraîné aucune atteinte pulmonaire initiale, peut favoriser l'apparition d'une pneumopathie radique dans les territoires irradiés à l'occasion d'une nouvelle chimiothérapie, notamment par les taxanes [30].

Certaines PM sont présumées dose-dépendantes [31]. Il en va ainsi de la majorité des pneumopathies au busulfan, au BCNU (carmustine), à la bléomycine, mais aussi à la cytosine arabinosine, à l'IL-2 recombinant ou aux *lymphokines activated killer cells* (LAK). Pour certaines PM (bléomycine), les facteurs de risque sont clairement établis : âge, dose reçue (supérieure à 450 mg), administration en bolus, insuffisance rénale et association à une radiothérapie ou à d'autres antinéoplasiques [32]. Mais on rapporte aussi des pneumopathies hypoxémiantes à la bléomycine avec de faibles doses de bléomycine (de 14 à 360 mg) ou des durées d'administration courtes (de 1 à 4 mois).

D'autres pneumopathies sont supposées liées à une hypersensibilité, dans la mesure où elles ne sont pas dose-dépendantes [31]. La notion de manifestations respiratoires antérieures avec le même médicament est un facteur de risque de pneumopathie d'hypersensibilité. Le meilleur exemple est le méthotrexate : des pneumopathies lui ont ainsi été attribuées avec des doses variant de 40 mg à 4 420 mg, ou des durées d'administration se situant entre quelques jours et plus d'un an. Au cours des pneumopathies d'hypersensibilité, les observations font cependant rarement état d'atopie ou de réaction antérieure au médicament responsable. Les pneumopathies radiques constituent un autre exemple suggérant une association entre mécanisme toxique et mécanisme d'hypersensibilité : en effet, les lésions pulmonaires sont dose-dépendantes, mais la présence d'une alvéolite lymphocytaire du côté controlatéral à l'irradiation suggère un mécanisme d'hypersensibilité retardée [33].

Enfin, les thérapies ciblées peuvent probablement léser le poumon par des mécanismes de toxicité plus complexes : le gefitinib, en agissant sur des mécanismes de régénération de l'épithélium alvéolaire, favoriserait la survenue de PM ; le dasatinib, en agissant sur la voie du PDGF (*platelet derived growth factor*), favoriserait la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) [13].

En milieu oncohématologique, des pneumopathies médicamenteuses hypoxémiantes ont été rapportées avec la quasi-totalité des médicaments cytotoxiques (*cf.* Tableau 200.1). De ce fait, la majorité des patients traités pour une hémopathie ou une tumeur solide sont des candidats potentiels à de telles complications. Il est néanmoins à remarquer que certains médicaments comme le méthotrexate, la bléomycine ou la cytosine arabinosine sont fréquemment incriminés, alors qu'à l'inverse, la vinblastine, la vincristine ou la procarbazine ne sont qu'exceptionnellement citées.

En milieu non oncohématologique, la liste des médicaments incriminés (*cf.* Tableau 200.2) est extrêmement longue. Les PM s'observent aussi bien chez les patients immunodéprimés (SIDA, traitements immunosuppresseurs) que chez les patients recevant des médicaments à visée anti-infectieuse, anti-inflammatoire ou antalgique, des traitements cardiotropes, rhumatologiques, ou chez les « adultes communs » prenant une prophylaxie anti-infectieuse à l'occasion d'un voyage en pays tropical, ou pris en charge en milieu anesthésique.

Ces listes ne sont pas exhaustives, Pubmed et Pneumotox (www.pneumotox.com) permettent de se tenir à jour.

Les médicaments responsables d'atteintes pulmonaires le sont quelle que soit la voie d'administration, comme l'illustrent les pneumopathies au méthotrexate décrites après administration par voie orale, intraveineuse ou intrathécale [34], les pneumopathies à la bléomycine administrée par voie intraveineuse ou intrapleurale [35] ou les pneumopathies au métipranolol après instillation intra-oculaire.

Quels tableaux cliniques ?

Les tableaux cliniques en rapport avec une atteinte respiratoire médicamenteuse sont multiples.

Atteinte des voies aériennes supérieures

L'obstruction des voies aériennes supérieures peut être en rapport avec un angio-œdème [36]. Cliniquement, il s'agit d'une IRA qui s'installe en une dizaine d'heures, caractérisée par une dyspnée inspiratoire associée à un œdème des lèvres, de la langue, une odynophagie, un stridor et des troubles de la salivation, pouvant

conduire à l'intubation (Fig. 200.1). La cause la plus fréquente est l'introduction récente d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais des cas sont rapportés après plusieurs années de traitement.



FIG. 200.1 **Angio-œdème de la face.**

D'autres médicaments peuvent être responsables d'une IRA par obstruction des voies aériennes supérieures, relevant de différents mécanismes :

- anaphylaxie (aspirine, pénicilline) ;
- compression par hématomes sous anticoagulants [37].

Atteinte des bronches

Les manifestations bronchiques médicamenteuses peuvent avoir les expressions suivantes :

- fréquemment, bronchospasme réversible ;
- plus rarement, bronchiolite oblitérante irréversible ou hémoptysie.

Bronchospasme

Cliniquement, le tableau se traduit par une IRA survenant quelques minutes à quelques heures après la prise médicamenteuse, notamment des AINS, et associant des sibilants et parfois des signes systémiques : hypotension, signes cutanés (rash, urticaire, angio-œdème), fièvre [3]. La radiographie thoracique est

normale. Dans une série de patients asthmatiques ventilés pour un asthme aigu grave, les AINS étaient responsables de l'aggravation de la maladie asthmatique dans 8 % des cas [38]. Des cas d'IRA par bronchospasme ont également été rapportés avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion [39] et les bêtabloquants [40]. En anesthésie, devant un bronchospasme inattendu, il faut évoquer une allergie aux curares, aux anesthésiques locaux, voire au latex ou à l'antibioprophylaxie [41]. En milieu oncohématologique, le bronchospasme survient lors de la perfusion (ou dans les heures qui suivent) d'alcaloïdes de la pervenche, notamment en cas d'association avec de la mitomycine [42–44] ; un bronchospasme a également été décrit avec les nouvelles chimiothérapies (gemcitabine) et les anticorps monoclonaux humanisés (matuzumab, trastuzumab, rituximab) [3, 13]. Le traitement est essentiellement symptomatique avec l'arrêt de la perfusion, si elle est en cours. La récidive est parfois prévenue par les bronchodilatateurs et les corticoïdes [45].

Bronchiolite oblitérante

Décrite avec la D-pénicillamine, les sels d'or et le busulfan, la bronchiolite oblitérante se traduit par une dyspnée croissante sur quelques mois, associée à un couinement inspiratoire (*squeak*). La radiographie thoracique est normale, la tomodensitométrie thoracique met en évidence des opacités en mosaïque se majorant en expiration, et les explorations fonctionnelles respiratoires objectivent un syndrome obstructif [46–48]. Le plus souvent, l'évolution est irréversible, malgré l'administration d'une corticothérapie.

Hémoptysie

Au cours des premiers essais de traitement des cancers bronchiques non à petites cellules par bevacizumab, des hémoptysies fatales ont été rapportées, survenant particulièrement en cas de cancers épidermoïdes de localisation centrale [49].

Atteinte vasculaire avec HTAP

Le tableau clinique d'une HTAP iatrogène ne diffère en rien de celui d'une HTAP primitive [50, 51]. La recherche d'une cause médicamenteuse fait partie de l'enquête étiologique d'une HTAP, mais celle-ci doit d'abord éliminer une maladie thrombo-embolique veineuse. L'HTAP iatrogène s'observe, après une chimiothérapie telle que le dasatinib [52], dans le cadre d'une maladie veino-occlusive [53, 54], d'une micro-angiopathie thrombotique avec atteinte rénale rapportée avec la mitomycine [55, 56], ou après prise de fenfluramine et de benfluorex [14]. Récemment, a été rapporté chez deux patients suivis pour une cirrhose avec une hypertension portale, un tableau d'HTAP avec shunt cardiaque droit-gauche d'évolution favorable après arrêt des bêtabloquants [57]. L'évolution est souvent mortelle à court terme ; elle peut cependant être favorable après l'arrêt du dasatinib.

Atteinte parenchymateuse

Selon la rapidité de l'installation de l'insuffisance respiratoire, quatre situations référentes peuvent être distinguées.

Pneumopathies suraiguës

L'insuffisance respiratoire suraiguë s'installe en quelques minutes ou quelques heures. L'hypoxémie est ici majeure, imposant parfois le recours à la ventilation contrôlée. La pneumopathie peut s'accompagner d'une fièvre élevée ou d'une hypotension, s'intégrant parfois dans un syndrome de fuite capillaire pulmonaire [58].

Cette situation a été rapportée :

- *au cours ou au décours d'une perfusion* de vinorelbine [59, 60], d'amphotéricine B liposomale trop rapide source d'un œdème hémodynamique [61], d'une transfusion de plaquettes [62] ou de rituximab [17] ;
- *après la réintroduction accidentelle d'un médicament* ayant déjà entraîné une allergie :
  - en **milieu oncologique** :
    - méthotrexate, éventuellement après une première alerte ou par voie intrathécale [34], le mécanisme suspecté étant alors un œdème neurogénique,
    - cyclophosphamide, à l'origine d'une réaction anaphylactique sans œdème de Quincke ou urticaire [63],
    - réintroduction de vinblastine [64],
  - en **milieu non oncohématologique** : cotrimoxazole [65], hydrochlorothiazide [66], halopéridol [67], nitrofurantoïne [68], pyriméthamine, nomifensine [69], pirindopril [70] ou propanolol ;

- *après un geste particulier* : injection intraveineuse d'hexabrix [71], injection intra-utérine de dextran 70 [72], anesthésie locale à la lidocaïne [73], recours à la naloxone en salle de réveil [74], talcage pleural [75], perfusion d'abciximab encadrant une angioplastie avec pose de stent [76], angiographie ou chirurgie pulmonaire chez un malade traité par amiodarone [29, 77], injection épidurale de fentanyl [78] ou transfusion sanguine [79]. Le produit peut être un culot globulaire, des plaquettes, du plasma frais congelé, voire des gammaglobulines [80]. En principe, cet accident survient dans les 6 heures après le début de la transfusion ;
- *lors du recours à une thérapeutique susceptible d'engendrer un œdème pulmonaire* par un mécanisme plus ou moins élucidé : nifédipine [81], buprénorphine [82] ou perfusion de prostacycline en cas d'HTAP liée à une maladie veino-occlusive [83] ou une hémangiomatose capillaire [84].

Pneumopathies alvéolaires aiguës

Plus souvent, il s'agit d'une pneumopathie alvéolaire aiguë, développée en 24 à 72 heures, correspondant soit à un œdème pulmonaire, soit à une hémorragie alvéolaire.

Œdème pulmonaire non cardiogénique

Cliniquement, il s'agit d'un SDRA, parfois associé à un syndrome de fuite capillaire pulmonaire avec une baisse des protides [85, 86]. L'histologie correspond probablement à un dommage alvéolaire diffus [9]. Cette situation est rapportée :

- en **milieu oncologique** :
  - situations particulières :
    - survenue de l'IRA en *postopératoire* (FiO_2 élevée), chez des patients recevant de la bléomycine [87]. La fréquence de survenue de cette atteinte est très faible [88],
    - *baisse précoce* de corticoïdes administrés pour une atteinte pulmonaire non hypoxémiante attribuée à la bléomycine [87], au melphalan [89] ou à la mitomycine [90],
    - *insuffisance rénale chronique* chez un patient recevant de la bléomycine par voie intrapleurale [35],
    - sortie accélérée et massive de globules blancs avec le G-CSF au décours d'une *neutropénie induite* en l'absence de pneumonie préalable [91], tout en sachant que cette toxicité est très discutée [92],
  - traitements particuliers : le méthotrexate, le BCNU [93], la bléomycine [87], l'acide tout-transrétinoïque (dans ce cas, l'atteinte parenchymateuse peut s'accompagner d'une atteinte des séreuses – plèvre et péricarde –, d'œdèmes, d'une prise de poids, d'une hypotension et d'une insuffisance rénale [94]), l'interleukine 2 recombinante, seule ou associée aux LAK [95] et plus récemment le gefitinib [96, 97] et la gemcitabine [3, 98] ;
- en **milieu non oncohématologique** :
  - geste particulier : talcage pleural [75, 99], injections de silicone [100, 101],
  - situation particulière : administration de cordarone après une chirurgie [102] ou ventilation avec une haute concentration d'oxygène [103, 104] ; administration de tocolytique [105, 106],
  - traitements particuliers : méthotrexate [107], nomifensine ou ibuprofène [108], aténolol [109], intoxication chronique à l'aspirine [110, 111].

Hémorragie intra-alvéolaire (HIA)

Histologiquement, l'HIA est en rapport avec trois types de lésions :

- la capillarite pulmonaire [112, 113] ;
- des lésions aspécifiques (décrites sous le terme de « *bland pulmonary hemorrhage* » dans la littérature anglo-saxonne), notamment au cours de surdosage en anticoagulants, après fibrinolytiques, d'autant qu'il existe une hyperpression veineuse pulmonaire, ou de traitement par la cordarone [114, 115] ;
- le dommage alvéolaire diffus [116].

L'hémoptysie associée à l'IRA suggère le diagnostic d'HIA, mais elle n'est pas toujours présente [117]. D'un point de vue étiologique, l'HIA peut être induite par la D-pénicillamine [118], un traitement anticoagulant [119, 120], fibrinolytique [121] ou antiagrégant plaquettaire [122], le moxalactam, la nitrofurantoïne [123], l'amiodarone [124], le propylthiouracile [112, 125, 126], la phénytoïne [127], l'acide valproïque [128], voire la pyriméthamine ou l'azathioprine, ou certaines chimiothérapies (gemcitabine, évérolimus, rituximab, bévacizumab) [129–132]. L'HIA peut également s'observer après injection de silicone [133] ou instillation de dextran 70 [72].

Parfois, l'HIA revêt l'aspect d'une maladie de système associée à des signes rénaux [127, 134] ou à des lésions cutanées [126, 135], d'un purpura thrombopénique [136] ou est associée à un syndrome hémorragique diffus [119, 120].

Pneumopathies interstitielles aiguës

Situation la plus fréquente, il s'agit d'une insuffisance respiratoire survenant en 1 à 10 jours. La fièvre est fréquente. Les rashs ou l'éosinophilie sanguine sont plutôt rapportés en milieu non oncohématologique. L'imagerie thoracique révèle des opacités bilatérales, le plus souvent du verre dépoli, mais il peut y avoir des condensations alvéolaires, parfois initialement asymétriques, s'accompagnant exceptionnellement d'adénopathies médiatisnales ou d'atteinte pleurale.

En **milieu oncologique**, les pneumopathies interstitielles aiguës sont observées avec les chimiothérapies suivantes : le méthotrexate, le méphalan, la bléomycine, le cyclophosphamide [137], la gemcitabine [138, 139], la carmustine [140], le docétaxel [141, 142] ou la séquence dacarbazine-fotémustine [143], et quelques semaines après une irradiation.

En **dehors de la chimiothérapie**, les médicaments en cause sont très divers : ampicilline [144], extencilline, cyclines [145], céphalosporines [146], nitrofurantoïne, ibuprofène [108], diflunisal [147], acétaminophène [148], sels d'or [149], méthotrexate [107], cyclophosphamide [137], rapamycine [150], carbamazépine [151, 152], phénytoïne [153], déferroxamine [154], L-tryptophane, amiodarone associée à une chirurgie, chloroquine [155], acide valproïque [156], etc.

Pneumopathies interstitielles subaiguës

Les pneumopathies interstitielles subaiguës se développent dans un délai de 10 jours à 2 mois et se traduisent par des opacités interstitielles diffuses, avec ou sans atteinte pleurale, et un syndrome restrictif avec baisse de la capacité de diffusion des gaz. La fièvre peut manquer, un amaigrissement peut être présent. Les rashs et l'éosinophilie sont beaucoup moins fréquents qu'au cours des pneumopathies interstitielles aiguës.

Les pneumopathies interstitielles subaiguës sont décrites **avec diverses chimiothérapies** : la mitomycine, la bléomycine, le BCNU, le CCNU, le cyclophosphamide [137], le chlorambucil [157], le MOPP (mustine, vincristine, procarbazine et prednisone), la nilutamide [158] et l'hydroxyurée [159]. Les pneumopathies radiques, apparaissant généralement trois semaines à quatre mois après la fin de l'irradiation, répondent à ce cadre sémiologique, mais s'en individualisent par des lésions très focalisées aux champs d'irradiation.

En **dehors du contexte oncohématologique**, ce type d'atteinte pulmonaire est rapporté avec des médicaments très variés : méthotrexate [107], rapamycine [160], étanercept [161], salazosulfapyridine [162], amiodarone, bromocriptine [163], maproptiline [164], propylthiouracile, dothiépine, périndopril [70], diclofénac [165], paracétamol [166] ou interféron alpha [167].

Pneumonies organisées (PO)

Des tableaux de PO évoluant vers l'IRA avec recours à la ventilation artificielle sont également rapportés [26]. Ils sont :

- soit isolés avec les sels d'or ou la prise régulière de nitrofurantoïne [168] ou après irradiation pour cancer du sein, dans un délai de 15 jours à deux mois, et caractérisés par des opacités alvéolaires migratrices [169] ;
- soit associés à une sémiologie plus complexe comprenant des signes cutanés, un profil septique-*like* ou une anémie hémolytique (phénytoïne) [170].

Quelle stratégie ?

L'IRA induite par un traitement est rare. Il faut écarter en priorité une infection ou un OAP cardiogénique ; il s'agit par conséquent d'un diagnostic d'exclusion [2]. En pratique, dans notre expérience, nous procédons de la manière suivante (Fig. 200.2).

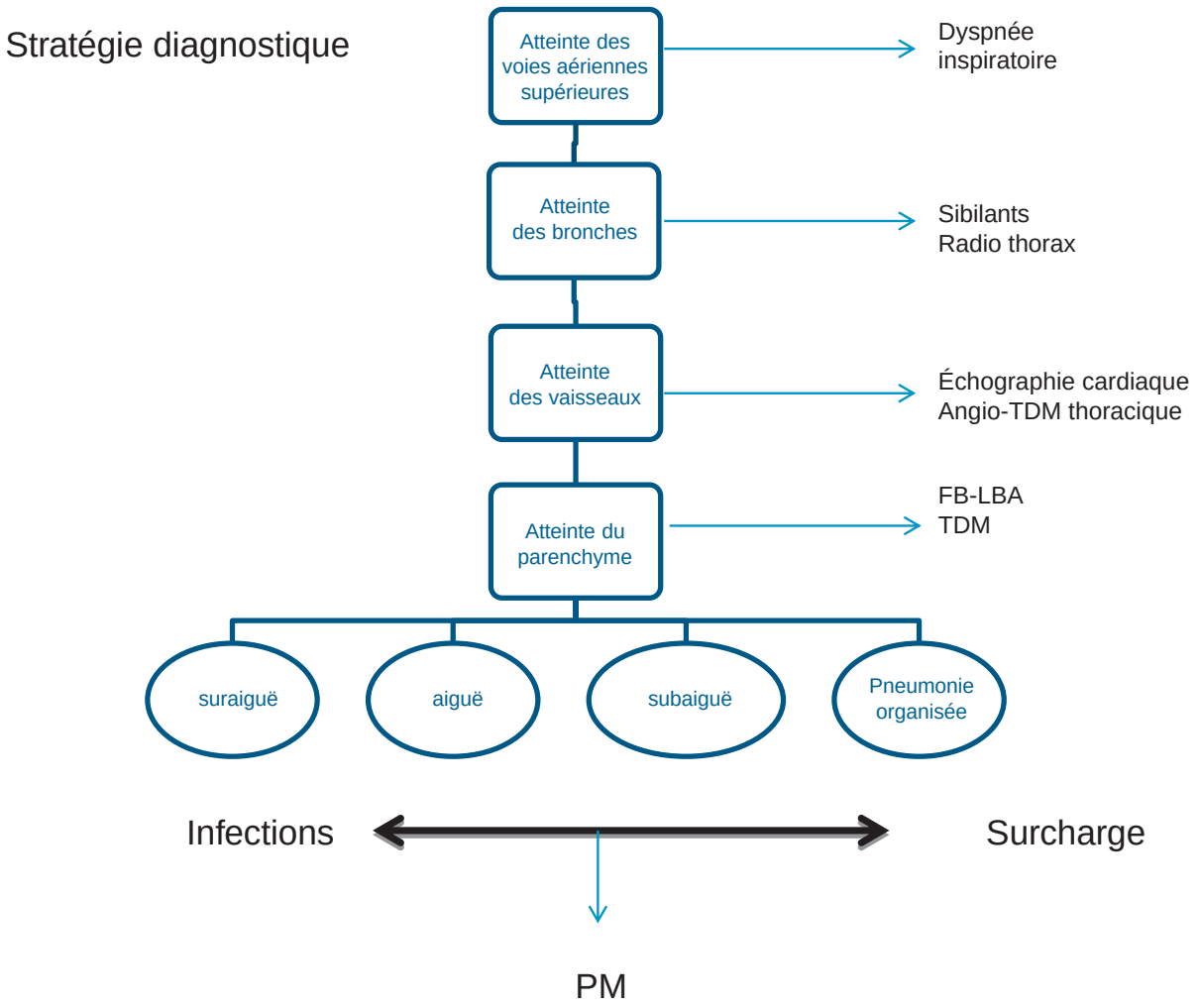


FIG. 200.2 **Stratégie diagnostique**

Analyse sémiologique clinique et radiologique

Elle permet de définir la composante majeure de l'IRA et de centrer la discussion sur les diagnostics prioritaires. Devant une IRA, il faut commencer par identifier le type d'atteinte :

- *une atteinte des voies aériennes supérieures* : dyspnée inspiratoire, stridor, œdème de langue sont les éléments du diagnostic. Il s'agit d'une des rares situations où le diagnostic prioritaire à évoquer est une étiologie médicamenteuse ;
- *une atteinte des voies aériennes inférieures avec un bronchospasme*. Les diagnostics prioritaires sont une exacerbation d'une maladie bronchique (BPCO, asthme) ou un œdème du poumon. Si ces deux diagnostics ne paraissent pas satisfaisants, un bronchospasme d'origine médicamenteuse peut être une piste, d'autant plus que l'événement est inattendu ;
- *une atteinte vasculaire*. Le tableau clinique d'une HTAP iatrogène est celui d'une HTAP primitive [50, 51]. Après avoir écarté une embolie pulmonaire, la recherche d'une cause médicamenteuse fait partie de l'enquête étiologique d'une HTAP ;
- *une atteinte du parenchyme.* La discussion diagnostique est nuancée en fonction des quatre tableaux de référence précités. En principe, les deux diagnostics prioritaires sont l'OAP (cardiopathie connue, clinique [galop], BNP, échographie cardiaque ou test diurétique avec du furosémide non-source connue d'œdème, contrairement à l'hydrochlorothiazide) et l'infection. L'objectif est de ne pas prendre de retard à la mise en route des traitements anti-infectieux, notamment en cas d'aplasie. Il est des situations permettant d'évoquer d'emblée un diagnostic de pneumonie médicamenteuse, comme la survenue d'une IRA alors que le patient est en cours de perfusion (tocolyse chez une femme enceinte, transfusion, chimiothérapie, etc.) ou présente une triade évocatrice d'HIA (hémoptysie, infiltrats, anémie) avec des

anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) présents chez un patient sous propylthiouracile.

À ce stade, soit les diagnostics prioritaires paraissent satisfaisants pour écarter le diagnostic d'atteinte respiratoire iatrogène, soit le diagnostic est incertain et les hypothèses alternatives rares, dont le diagnostic de PM, sont soulevées : localisation de la maladie sous-jacente et en milieu oncohématologique : protéinose alvéolaire [171] en cas d'hémopathies myéloïdes notamment, œdème lésionnel par leucostase [172] ou lyse [173–175], et pneumopathie radique. Le diagnostic d'hémorragie intra-alvéolaire liée aux troubles de coagulation doit rester un diagnostic d'exclusion.

Réalisation d'examens complémentaires

Les examens suivants sont discutés : scanner thoracique, fibroscopie bronchique (FB) avec LBA, et biopsie pulmonaire. Tous ces examens sont à évaluer en fonction du rapport bénéfice/risque pour le patient.

Fibroscopie bronchique avec LBA

Le LBA permet de porter aisément un certain nombre de diagnostics : hémorragie intra-alvéolaire patente, pneumopathie aiguë à éosinophiles, infection (notamment opportuniste), en évitant ainsi le recours à la réalisation d'un scanner thoracique ou d'une biopsie pulmonaire, peu informatifs et potentiellement dangereux. Le LBA comprendra une analyse macroscopique, cytologique et microbiologique indispensable pour ne pas méconnaître une cause infectieuse. Il peut exceptionnellement apporter un diagnostic de certitude avec la mise en évidence d'aurosomes [149], de talc [75] ou de silicone [100, 101], mais va plus souvent circonscrire la discussion diagnostique :

- *les alvéolites lymphocytaires* rapportées avec de nombreux traitements (méthotrexate, bévacizumab, sirolimus, etc.) [16, 176–178] font discuter les pneumopathies d'hypersensibilité, les infections à *Chlamydia pneumoniæ* ou *Mycoplasma pneumoniæ*, les collagénoses et la tuberculose. Un chiffre très élevé de lymphocytes, leur nature CD8 (+) ou la présence associée de mastocytes plaident en faveur de l'hypersensibilité ;
- *les alvéolites à polynucléaires éosinophiles* [144–147, 151, 179] s'observent au cours des pneumopathies liées aux agents anti-infectieux [180], à certains AINS, à la carbamazépine ou au L-tryptophane. Le contexte clinique et les examens complémentaires orientés écartent les parasitoses et les vascularites ;
- *les alvéolites à polynucléaires neutrophiles* [69, 162] s'observent au cours des œdèmes lésionnels et des pneumopathies fibrosantes aiguës, quelle que soit leur origine, médicamenteuse ou autre. L'infection représente le diagnostic différentiel à ne pas méconnaître ;
- *les alvéolites panachées* [144, 165], loin d'être exceptionnelles, recoupent les problèmes diagnostiques propres à chaque type d'alvéolite.

En pratique, chez le patient en neutropénie profonde, la probabilité d'une origine médicamenteuse et les modifications thérapeutiques induites par les résultats du LBA sont faibles [10, 181]. Le traitement probabiliste associant antibiotiques, antifongiques et correction des désordres de l'hémostase est privilégié. La FB avec LBA n'est réalisée qu'en cas d'atypie clinique initiale ou en cours d'évolution, ou chez les patients traités par stéroïdes [182]. Chez les patients non neutropéniques, la FB avec LBA est largement discutée en soulignant le risque de recours à la ventilation contrôlée chez environ 10 % des patients [6, 10, 183].

Scanner thoracique

Le scanner thoracique en haute résolution est indispensable, en dehors des situations où le LBA fournit un diagnostic indiscutable (hémorragie intra-alvéolaire patente, pneumopathie aiguë à éosinophiles), car il permet une analyse sémiologique fine (plages d'hyperdensité en verre dépoli, condensation alvéolaire, bronchectasies de traction, signes de distorsion architecturale, image en rayon de miel) et de l'étendue des lésions [184, 185]. Le scanner thoracique peut aider à une classification des complications pulmonaires des traitements en suggérant le processus histopathologique, en mettant en évidence un aspect prédominant en faveur d'un dommage alvéolaire diffus précoce, d'une pneumonie interstitielle non spécifique (*non specific interstistial pneumonia*), d'une PO ou des *patterns* mixtes [2, 15, 186]. Cette classification aurait un intérêt pronostique, avec une mortalité significativement plus élevée en cas d'aspect de dommage alvéolaire diffus [2]. Enfin, le scanner thoracique permet de guider les prélèvements, si une biopsie pulmonaire est envisagée par exemple.

Biopsie pulmonaire

La biopsie pulmonaire, longtemps considérée comme indispensable au diagnostic, n'est plus réservée qu'aux impasses diagnostiques pouvant conduire à un autre traitement que les corticoïdes, tel qu'une

chimiothérapie. La biopsie pulmonaire ne doit être réalisée qu'après un échec diagnostique de la FB et du LBA. Quant à la biopsie transbronchique, certains l'associent systématiquement au LBA au cours des pneumopathies interstitielles aiguës ou subaiguës, mais ses résultats sont à interpréter de manière plus nuancée que ceux de la biopsie pulmonaire.

Il n'y a pas d'aspect histologique spécifique, et un même médicament peut être associé à plusieurs aspects histologiques [187]. Dans les cas où la biopsie pulmonaire est réalisée, elle montre :

- rarement, des granulomes sans nécrose caséeuse ;
- le plus souvent, un infiltrat interstitiel de cellules rondes, de polynucléaires éosinophiles ou de polynucléaires neutrophiles ;
- parfois, des lésions de fibrose collagène avec des aspects de régénération de l'épithélium alvéolaire ;
- dans quelques cas particuliers, des membranes hyalines, des aspects d'hémorragie intra-alvéolaire, de PO, de vascularite ou encore de fixation de sérum anti-IgE, IgM, IgG ou de C1q.

Là encore, il faut évaluer les bénéfices et les risques, comparativement à l'administration d'une corticothérapie « à l'aveugle » [188], bien que les séries récentes rapportent une performance diagnostique et un impact thérapeutique intéressants de la biopsie pulmonaire, au prix d'une faible morbidité et mortalité (moins de 10 %) [7, 189, 190]. La biopsie pulmonaire doit être discutée au cas par cas sur des patients ayant peu de comorbidités (score de Charlson) et peu de défaillances d'organes (SOFA), et réalisée précocement pour être la plus informative [7]. Techniquement, elle peut être effectuée sous vidéothoracoscopie ou minithoracotomie, avec si possible une biopsie dans deux lobes en cas de lésions diffuses. L'analyse histologique requiert une expertise certaine, d'autant plus qu'il peut exister une grande variabilité interobservateur si l'on se rapporte à l'expérience des pneumopathies interstitielles diffuses.

Synthèse susceptible d'étayer l'hypothèse médicamenteuse ?

En matière de pneumopathie médicamenteuse, on ne dispose pas de test diagnostique formel : les tests immunologiques dits spécifiques sont de sensibilité et de spécificité très discutées ; le test de réintroduction n'est pas envisageable dans le contexte de forme asphyxiante. De toute façon, l'apport de ces tests ne serait que rétrospectif et peu contributif dans ces situations d'IRA. Par conséquent, le diagnostic ne peut être porté que par la démarche clinique en réunissant les éléments suivants :

- absence de diagnostic alternatif satisfaisant ;
- établissement pour chaque médicament d'un score d'imputabilité intrinsèque, basé sur des critères chronologiques (survenue des signes après l'instauration du médicament, notion de signes respiratoires lors de l'administration antérieure du médicament) et des critères sémiologiques respiratoires (comportant les données de l'examen physique, du scanner thoracique et du LBA) et extrarespiratoires (fièvre, rash, éosinophilie) ;
- recherche pour chaque médicament du score d'imputabilité extrinsèque, basé sur les données bibliographiques de Pneumotox (www.pneumotox.com) : fréquence des effets secondaires pulmonaires rapportés, expression clinique de ces effets.

En pratique, soit le médicament a une forte réputation pneumotoxique (imputabilité extrinsèque forte) et le diagnostic est rapidement soulevé (ex. : amiodarone), mais il y a un risque de méconnaître une infection ; soit le médicament a une faible (voire inconnue) réputation pneumotoxique et le risque est alors de méconnaître le diagnostic. On peut s'aider d'un système informatisé (PneumoDoc) qui, par le croisement de ces critères, permet de calculer pour chaque médicament le score global d'imputabilité, qui peut être incompatible, douteux, compatible, suggestif, très suggestif ; c'est un système limitant les erreurs par défaut comme par excès [191].

Quel traitement ?

Le traitement symptomatique de la pneumopathie médicamenteuse n'a pas de spécificité. Si la ventilation mécanique devient nécessaire, elle devra limiter le barotraumatisme et les hauts niveaux de FiO_2, si cela ne s'avère pas nécessaire comme en cas de pneumopathie à la bléomycine [187]. Certains ont eu recours aux techniques d'assistance extracorporelle à haut débit [192].

La base du traitement est l'arrêt définitif du médicament incriminé [3]. Dans de rares cas, comme les œdèmes aux tocolytiques ou l'HTAP au dasatinib, cette simple mesure permet une évolution favorable. La corticothérapie, dont les modalités d'administration (délai d'initiation, dose et durée) sont mal codifiées, est fréquente, même si la preuve de son efficacité n'a jamais été démontrée par des essais contrôlés [2, 17]. Ainsi, la littérature rapporte des améliorations sous [35, 62, 89, 107, 113, 145, 193] ou sans [34, 69, 95, 165, 166] corticoïdes, avec ou sans fibrose séquellaire, et des décès sous [87] ou sans corticoïdes, avec à l'autopsie des

lésions d'œdème lésionnel [87, 97, 194], de fibrose préalablement suggérée par la survenue de pneumothorax bilatéral [93] ou d'hémorragie intra-alvéolaire [195].

L'évolution de ces PM est en réalité difficilement prévisible ; dans notre expérience, le recours à la corticothérapie est fréquent, avec une efficacité d'autant plus importante que son initiation est précoce. En cas d'HIA, l'administration de fortes doses de corticoïdes est recommandée. Enfin, l'adjonction d'immunosuppresseurs, tels que le cyclophosphamide ou les échanges plasmatiques, est à discuter selon la cause. Certains ont eu recours à des techniques d'hémoperfusion sur membrane de polymyxine B [196].

Le plus souvent, l'évolution est favorable avec une régression rapide pour des traitements tels que le méthotrexate ou les antibiotiques, plus lente avec l'amiodarone [18]. Parfois, il reste des séquelles fibrosantes, comme avec la bléomycine ou au cours des pneumopathies radiques avec des rechutes à la diminution rapide d'une corticothérapie qui n'est pas codifiée à ce jour [193].

Conclusion

Pour le réanimateur, les atteintes bronchopulmonaires médicamenteuses constituent un piège, source de deux types d'erreurs : une erreur par défaut avec mise en place d'un traitement symptomatique de l'IRA tout en poursuivant le médicament responsable, et une erreur par excès avec arrêt du médicament supposé responsable tout en méconnaissant la véritable cause de l'IRA. En pratique, il faut savoir évoquer le diagnostic, mais aussi l'étayer avec le maximum de rigueur.

Références

[1] Jolivot P.A., Hindlet P., Pichereau C., et al. A systematic review of adult admissions to ICUs related to adverse drug events. *Crit Care.* 2014;18(6):643.

[2] Kim S., Oh I.J., Park S.Y., et al. Corticosteroid therapy against treatment-related pulmonary toxicities in patients with lung cancer. *Journal of thoracic disease.* 2014;6(9):1209–1217.

[3] Vahid B., Marik P.E. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest.* 2008;133(2):528–538.

[4] Wu T.Y., Jen M.H., Bottle A., et al. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med.* 2010;103(6):239–250.

[5] Azoulay E., Mokart D., Lambert J., et al. Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(8):1038–1046.

[6] Clouzeau B., Bui H.N., Guilhon E., et al. Fiberoptic bronchoscopy under noninvasive ventilation and propofol target-controlled infusion in hypoxemic patients. *Intensive Care Med.* 2011;37(12):1969–1975.

[7] Lim S.Y., Suh G.Y., Choi J.C., et al. Usefulness of open lung biopsy in mechanically ventilated patients with undiagnosed diffuse pulmonary infiltrates: influence of comorbidities and organ dysfunction. *Crit Care.* 2007;11(4):R93.

[8] Papazian L., Doddoli C., Chetaille B., et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 2007;35(3):755–762.

[9] Parambil J.G., Myers J.L., Aubry M.C., et al. Causes and prognosis of diffuse alveolar damage diagnosed on surgical lung biopsy. *Chest.* 2007;132(1):50–57.

[10] Rabbat A., Chaoui D., Lefebvre A., et al. Is BAL useful in patients with acute myeloid leukemia admitted in ICU for severe respiratory complications? *Leukemia.* 2008;22(7):1361–1367.

[11] Rano A., Agusti C., Jimenez P., et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax.* 2001;56(5):379–387.

[12] Dhokarh R., Li G., Schmickl C.N., et al. Drug-associated acute lung injury: a population-based cohort study. *Chest.* 2012;142(4):845–850.

[13] Barber N.A., Ganti A.K. Pulmonary toxicities from targeted therapies: a review. *Target Oncol.* 2011;6(4):235–243.

[14] Montani D., Seferian A., Savale L., et al. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society.* 2013;22(129):244–250.

[15] Ramos-Casals M., Perez-Alvarez R., Perez-de-Lis M., et al. Pulmonary disorders induced by monoclonal antibodies in patients with rheumatologic autoimmune diseases. *Am J Med.* 2011;124(5):386–394.

[16] White D.A., Camus P., Endo M., et al. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(3):396–403.
[17] Liote H., Cadranel J., Liote F. Rituximab-induced pneumonitis: steroid therapy or not? *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(4):412–413 author reply 414–416.
[18] Mayaud C., Fartoukh M., Parrot A., et al. Drug-associated interstitial lung disease: a diagnostic challenge. *Rev Pneumol Clin.* 2005;61(3):179–185.
[19] Similowski T., Gatineau M., Straus C., et al. Iatrogenic disorders in the active respiratory systems (respiratory center and its performance. *Rev Mal Respir.* 1996;13(4):361–379.
[20] Bergeron A., Rea D., Levy V., et al. Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia: a case series. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(8):814–818.
[21] Huggins J.T., Sahn S.A. Drug-induced pleural disease. *Clin Chest Med.* 2004;25(1):141–153.
[22] Latagliata R., Breccia M., Castagnetti F., et al. Dasatinib is safe and effective in unselected chronic myeloid leukaemia elderly patients resistant/intolerant to imatinib. *Leuk Res.* 2011;35(9):1164–1169.
[23] Simpson A.B., Paul J., Graham J., et al. Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991-95: a review of patients with germ cell tumours. *Br J Cancer.* 1998;78(8):1061–1066.
[24] Kim Y.J., Song M., Ryu J.C. Inflammation in methotrexate-induced pulmonary toxicity occurs via the p38 MAPK pathway. *Toxicology.* 2009;256(3):183–190.
[25] Wijnen P.A., Linssen C.F., Haenen G.R., et al. Variant VKORC1 and CYP2C9 alleles in patients with diffuse alveolar hemorrhage caused by oral anticoagulants. *Mol Diagn Ther.* 2010;14(1):23–30.
[26] Mankikian J., Lioger B., Diot E., et al. Pulmonary toxicity associated with the use of lenalidomide: case report of late-onset acute respiratory distress syndrome and literature review. *Heart & lung : the journal of critical care.* 2014;43(2):120–123.
[27] Satoh T., Gemma A., Kudoh S., et al. Incidence and clinical features of drug-induced lung injury in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab: results of a prospective multicenter registry. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44(11):1032–1039.
[28] Sawada T., Inokuma S., Sato T., et al. Leflunomide-induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2009;48(9):1069–1072.
[29] Van Mieghem W., Coolen L., Malysse I., et al. Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery. *Chest.* 1994;105(6):1642–1645.
[30] Ding X., Ji W., Li J., et al. Radiation recall pneumonitis induced by chemotherapy after thoracic radiotherapy for lung cancer. *Radiat Oncol.* 2011;6:24.
[31] Israel-Biet D., Cadranel J. Physiopathologic mechanisms of drug-induced lung diseases in man. *Rev Mal Respir.* 1996;13(2):127–132.
[32] Mayaud C., Mangiapan G., de Groote E., et al. Drug-induced pneumopathies accompanied by acute respiratory insufficiency. *Rev Mal Respir.* 1996;13(6):559–574.
[33] Roberts C.M., Foulcher E., Zaunders J.J., et al. Radiation pneumonitis: a possible lymphocyte-mediated hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med.* 1993;118(9):696–700.
[34] Bernstein M.L., Sobel D.B., Wimmer R.S. Noncardiogenic pulmonary edema following injection of methotrexate into the cerebrospinal fluid. *Cancer.* 1982;50(5):866–868.
[35] Audu P.B., Sing R.F., Mette S.A., et al. Fatal diffuse alveolar injury following use of intrapleural bleomycin. *Chest.* 1993;103(5):1638.
[36] Agah R., Bandi V., Guntupalli K.K. Angioedema: the role of ACE inhibitors and factors associated with poor clinical outcome. *Intensive Care Med.* 1997;23(7):793–796.
[37] Cohen A.F., Warman S.P. Upper airway obstruction secondary to warfarin-induced sublingual hematoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;115(6):718–720.
[38] Picado C., Castillo J.A., Montserrat J.M., et al. Aspirin-intolerance as a precipitating factor of life-threatening attacks of asthma requiring mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 1989;2(2):127–129.
[39] Lunde H., Hedner T., Samuelsson O., et al. Dyspnoea, asthma, and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ.* 1994;308(6920):18–21.
[40] Broquetas J., Aran X., Soler J. Oxprenolol-induced life-threatening bronchospasm. *Chest.* 1985;87(4):555–556.
[41] Culp J.A., Palis R.I., Castells M.C., et al. Perioperative anaphylaxis in a 44-year-old man. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies.* 2007;28(5):602–605.
[42] Luedke D., McLaughlin T.T., Daughaday C., et al. Mitomycin C and vindesine associated pulmonary toxicity with variable clinical expression. *Cancer.* 1985;55(3):542–545.
[43] Rivera P., Kris M., Gralla R., et al. Syndrome of acute dyspnea related to combinated mitomycin plus vinca alkloid chemotherapy. *Amer J Clin Oncol-Canc Clin T.* 1995;18:245–250.
[44] Thomas P., Pradal M., Le Caer H., et al. Acute bronchospasm due to periwinkle alkaloid and mitomycin association. *Rev Mal Respir.* 1993;10(3):268–270.

[45] Carter J.D., Zarabadi S.A., Ricca L.R., et al. A safety analysis of oral prednisone as a pretreatment for rituximab in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2012;31(11):1605–1610.
[46] Boehler A., Vogt P., Speich R., et al. Bronchiolitis obliterans in a patient with localized scleroderma treated with D-penicillamine. *Eur Respir J.* 1996;9(6):1317–1319.
[47] Gazourian L., Rogers A.J., Ibanga R., et al. Factors associated with bronchiolitis obliterans syndrome and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol.* 2014;89(4):404–409.
[48] Schwartzman K.J., Bowie D.M., Yeadon C., et al. Constrictive bronchiolitis obliterans following gold therapy for psoriatic arthritis. *Eur Respir J.* 1995;8(12):2191–2193.
[49] Johnson D.H., Fehrenbacher L., Novotny W.F., et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2004;22(11):2184–2191.
[50] Simonneau G., Fartoukh M., Sitbon O., et al. Primary pulmonary hypertension associated with the use of fenfluramine derivatives. *Chest.* 1998;114(3 Suppl):195S–199S.
[51] Weitzenblum E., Kessler R., Chaouat A. Iatrogenic pulmonary artery hypertension. *Rev Mal Respir.* 1996;13(2):133–139.
[52] Montani D., Bergot E., Gunther S., et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation.* 2012;125(17):2128–2137.
[53] Knight B.K., Rose A.G. Pulmonary veno-occlusive disease after chemotherapy. *Thorax.* 1985;40(11):874–875.
[54] Lombard C.M., Churg A., Winokur S. Pulmonary veno-occlusive disease following therapy for malignant neoplasms. *Chest.* 1987;92(5):871–876.
[55] McCarthy J.T., Staats B.A. Pulmonary hypertension, hemolytic anemia, and renal failure. A mitomycin-associated syndrome. *Chest.* 1986;89(4):608–611.
[56] Sheldon R., Slaughter D. A syndrome of microangiopathic hemolytic anemia, renal impairment, and pulmonary edema in chemotherapy-treated patients with adenocarcinoma. *Cancer.* 1986;58(7):1428–1436.
[57] Raffy O., Sleiman C., Vachiery F., et al. Refractory hypoxemia during liver cirrhosis. Hepatopulmonary syndrome or « primary » pulmonary hypertension? *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(3):1169–1171.
[58] Amathieu R., Tual L., Fessenmeyer C., et al. Docetaxel-induced acute pulmonary capillary-leak syndrome mimicking cardiogenic oedema. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007;26(2):180–181.
[59] Debien B., Rouquette-Vincenti I. Insuffisance circulatoire aiguë après vinorelbine (Navelbine). *Réan Urg.* 1999;8:59–60.
[60] Vincent L., Lamrini R., Pommier P., et al. Cardiac arrest and vinorelbine? Apropos of a case and review of the literature. *Rev Pneumol Clin.* 1997;53(6):360–361.
[61] Levine S.J., Walsh T.J., Martinez A., et al. Cardiopulmonary toxicity after liposomal amphotericin B infusion. *Ann Intern Med.* 1991;114(8):664–666.
[62] Virchis A.E., Patel R.K., Contreras M., et al. Lesson of the week. Acute non-cardiogenic lung oedema after platelet transfusion. *BMJ.* 1997;314(7084):880–882.
[63] Maxwell I. Letter: Reversible pulmonary edema following cyclophosphamide treatment. *Jama.* 1974;229(2):137–138.
[64] Konits P.H., Aisner J., Sutherland J.C., et al. Possible pulmonary toxicity secondary to vinblastine. *Cancer.* 1982;50(12):2771–2774.
[65] Silvestri R.C., Jensen W.A., Zibrak J.D., et al. Pulmonary infiltrates and hypoxemia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome re-exposed to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136(4):1003–1004.
[66] Dorn M.R., Walker B.K. Noncardiogenic pulmonary edema associated with hydrochlorothiazide therapy. *Chest.* 1981;79(4):482–483.
[67] Mahutte C.K., Nakasato S.K., Light R.W. Haloperidol and sudden death due to pulmonary edema. *Arch Intern Med.* 1982;142(10):1951–1952.
[68] Holmberg L., Boman G., Bottiger L.E., et al. Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med.* 1980;69(5):733–738.
[69] Salmeron S., Brochard L., Rain B., et al. Early neutrophil alveolitis after rechallenge in drug induced alveolitis. *Thorax.* 1988;43(8):647–648.
[70] Melloni B., Vergnenegre A., Bonnaud F., et al. Pneumopathy induced by pirindopril. A case report. *Rev Mal Respir.* 1994;11(3):308–311.

[71] Delacour J.L., Floriot C., Wagschal G., et al. Non-cardiac pulmonary edema following intravenous contrast injection. *Intensive Care Med.* 1988;15(1):49–50.
[72] Brandt R.R., Dunn W.F., Ory S.J. Dextran 70 embolization. Another cause of pulmonary hemorrhage, coagulopathy, and rhabdomyolysis. *Chest.* 1993;104(2):631–633.
[73] Promisloff R.A., DuPont D.C. Death from ARDS and cardiovascular collapse following lidocaine administration. *Chest.* 1983;83(3):585.
[74] Partridge B.L., Ward C.F. Pulmonary edema following low-dose naloxone administration. *Anesthesiology.* 1986;65(6):709–710.
[75] Bouchama A., Chastre J., Gaudichet A., et al. Acute pneumonitis with bilateral pleural effusion after talc pleurodesis. *Chest.* 1984;86(5):795–797.
[76] Kalra S., Bell M.R., Rihal C.S. Alveolar hemorrhage as a complication of treatment with abciximab. *Chest.* 2001;120(1):126–131.
[77] Wood D.L., Osborn M.J., Rooke J., et al. Amiodarone pulmonary toxicity: report of two cases associated with rapidly progressive fatal adult respiratory distress syndrome after pulmonary angiography. *Mayo Clin Proc.* 1985;60(9):601–603.
[78] Goetz A.M., Rogers P.L., Schlichtig R., et al. Adult respiratory distress syndrome associated with epidural fentanyl infusion. *Crit Care Med.* 1994;22(10):1579–1583.
[79] Kawamata M., Miyabe M., Omote K., et al. Acute pulmonary edema associated with transfusion of packed red blood cells. *Intensive Care Med.* 1995;21(5):443–446.
[80] Looney M.R., Gropper M.A., Matthay M.A. Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest.* 2004;126(1):249–258.
[81] Gillmer D.J., Kark P. Pulmonary oedema precipitated by nifedipine. *Br Med J.* 1980;280(6229):1420–1421.
[82] Thammakumpee G., Sumpatanukule P. Noncardiogenic pulmonary edema induced by sublingual buprenorphine. *Chest.* 1994;106(1):306–308.
[83] Palmer S.M., Robinson L.J., Wang A., et al. Massive pulmonary edema and death after prostacyclin infusion in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest.* 1998;113(1):237–240.
[84] Humbert M., Maitre S., Capron F., et al. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(5 Pt 1):1681–1685.
[85] Casadei Gardini A., Aquilina M., Oboldi D., et al. Separate episodes of capillary leak syndrome and pulmonary hypertension after adjuvant gemcitabine and three years later after nab-paclitaxel for metastatic disease. *BMC Cancer.* 2013;13:542.
[86] De Pas T., Curigliano G., Franceschelli L., et al. Gemcitabine-induced systemic capillary leak syndrome. *Ann Oncol.* 2001;12(11):1651–1652.
[87] Iacovino J.R., Leitner J., Abbas A.K., et al. Fatal pulmonary reaction from low doses of bleomycin. An idiosyncratic tissue response. *Jama.* 1976;235(12):1253–1255.
[88] Aakre B.M., Efem R.I., Wilson G.A., et al. Postoperative acute respiratory distress syndrome in patients with previous exposure to bleomycin. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(2):181–189.
[89] Liote H., Gauthier J.F., Prier A., et al. Acute, reversible, interstitial pneumopathy induced by melphalan. *Rev Mal Respir.* 1989;6(5):461–464.
[90] Chang A.Y., Kuebler J.P., Pandya K.J., et al. Pulmonary toxicity induced by mitomycin C is highly responsive to glucocorticoids. *Cancer.* 1986;57(12):2285–2290.
[91] Azoulay E., Attalah H., Harf A., et al. Granulocyte colony-stimulating factor or neutrophil-induced pulmonary toxicity: myth or reality? Systematic review of clinical case reports and experimental data. *Chest.* 2001;120(5):1695–1701.
[92] Saxman S.B., Nichols C.R., Einhorn L.H. Pulmonary toxicity in patients with advanced-stage germ cell tumors receiving bleomycin with and without granulocyte colony stimulating factor. *Chest.* 1997;111(3):657–660.
[93] Durant J.R., Norgard M.J., Murad T.M., et al. Pulmonary toxicity associated with bischloroethylnitrosourea (BCNU). *Ann Intern Med.* 1979;90(2):191–194.
[94] Frankel S.R., Eardley A., Lauwers G., et al. The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med.* 1992;117(4):292–296.
[95] Villani F., Galimberti M., Rizzi M., et al. Pulmonary toxicity of recombinant interleukin-2 plus lymphokine-activated killer cell therapy. *Eur Respir J.* 1993;6(6):828–833.
[96] Ieki R., Saitoh E., Shibuya M. Acute lung injury as a possible adverse drug reaction related to gefitinib. *Eur Respir J.* 2003;22(1):179–181.
[97] Inoue A., Saijo Y., Maemondo M., et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet.* 2003;361(9352):137–139.

[98] Pavlakis N., Bell D.R., Millward M.J., et al. Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine. *Cancer.* 1997;80(2):286–291.
[99] Rinaldo J.E., Owens G.R., Rogers R.M. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;85(4):523–526.
[100] Chastre J., Brun P., Soler P., et al. Acute and latent pneumonitis after subcutaneous injections of silicone in transsexual men. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135(1):236–240.
[101] Lai Y.F., Chao T.Y., Wong S.L. Acute pneumonitis after subcutaneous injections of silicone for augmentation mammaplasty. *Chest.* 1994;106(4):1152–1155.
[102] Greenspon A.J., Kidwell G.A., Hurley W., et al. Amiodarone-related postoperative adult respiratory distress syndrome. *Circulation.* 1991;84(5 Suppl):III407–III415.
[103] Donaldson L., Grant I.S., Naysmith M.R., et al. Acute amiodarone-induced lung toxicity. *Intensive Care Med.* 1998;24(6):626–630.
[104] Saussine M., Colson P., Alauzen M., et al. Postoperative acute respiratory distress syndrome. A complication of amiodarone associated with 100 percent oxygen ventilation. *Chest.* 1992;102(3):980–981.
[105] DiFederico E.M., Harrison M., Matthay M.A. Pulmonary edema in a woman following fetal surgery. *Chest.* 1996;109(4):1114–1117.
[106] Pisani R.J., Rosenow 3rd. E.C. Pulmonary edema associated with tocolytic therapy. *Ann Intern Med.* 1989;110(9):714–718.
[107] Hargreaves M.R., Mowat A.G., Benson M.K. Acute pneumonitis associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of five cases and review of published reports. *Thorax.* 1992;47(8):628–633.
[108] Chetty K.G., Ramirez M.M., Mahutte C.K. Drug-induced pulmonary edema in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Chest.* 1993;104(3):967–969.
[109] Guilaume B., Moualla M., Bugnon D., et al. Acute respiratory distress syndrome in a patient treated with atenolol. *Rev Mal Respir.* 1998;15(4):541–543.
[110] Gonzolez E.R., Cole T., Grimes M.M., et al. Recurrent ARDS in a 39-year-old woman with migraine headaches. *Chest.* 1998;114(3):919–922.
[111] Heffner J.E., Sahn S.A. Salicylate-induced pulmonary edema. Clinical features and prognosis. *Ann Intern Med.* 1981;95(4):405–409.
[112] Dhillon S.S., Singh D., Doe N., et al. Diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary capillaritis due to propylthiouracil. *Chest.* 1999;116(5):1485–1488.
[113] Nicolls M.R., Terada L.S., Tuder R.M., et al. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying pulmonary capillaritis in the retinoic acid syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(4):1302–1305.
[114] Ali A., Patil S., Grady K.J., et al. Diffuse alveolar hemorrhage following administration of tirofiban or abciximab: a nemesis of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2000;49(2):181–184.
[115] Klenner A.F., Friesecke S., Schaper C., et al. Diffuse alveolar hemorrhage with acute respiratory distress syndrome associated with phenprocoumon therapy. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis.* 2008;19(8):813–815.
[116] Argyriou M., Hountis P., Antonopoulos N., et al. Acute fatal post-CABG low dose amiodarone lung toxicity. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2007;15(6):e66–e68.
[117] Iskandar S.B., Abi-Saleh B., Keith R.L., et al. Amiodarone-induced alveolar hemorrhage. *South Med J.* 2006;99(4):383–387.
[118] Hasselmann M., Maurier F., Lutun P., et al. Goodpasture's syndrome in rheumatoid arthritis treated with D-penicillamine. *Rev Med Interne.* 1982;3(3):237–238.
[119] Gachot B., Auriant I., Coquelin G., et al. Une complication inhabituelle de la thrombocytopénie à l'héparine : l'hémorragie intra-alvéolaire. *Réan Soins Intens Med Urg.* 1992;8:53–55.
[120] Granthil C., Colavolpe C., Houvenaeghel M., et al. Occult intrapulmonary hemorrhage caused by anticoagulants. *Ann Anesthesiol Fr.* 1981;22(1):53–56.
[121] Awadh N., Ronco J.J., Bernstein V., et al. Spontaneous pulmonary hemorrhage after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Chest.* 1994;106(5):1622–1624.
[122] Whitmore T.J., O'Shea J.P., Starac D., et al. A case of pulmonary hemorrhage due to drug-induced pneumonitis secondary to ticagrelor therapy. *Chest.* 2014;145(3):639–641.
[123] Bucknall C.E., Adamson M.R., Banham S.W. Non fatal pulmonary haemorrhage associated with nitrofurantoin. *Thorax.* 1987;42(6):475–476.
[124] Vizioli L.D., Cho S. Amiodarone-associated hemoptysis. *Chest.* 1994;105(1):305–306.

[125] Ohtsuka M., Yamashita Y., Doi M., et al. Propylthiouracil-induced alveolar haemorrhage associated with antineutrophil cytoplasmic antibody. *Eur Respir J.* 1997;10(6):1405–1407.
[126] Stankus S.J., Johnson N.T. Propylthiouracil-induced hypersensitivity vasculitis presenting as respiratory failure. *Chest.* 1992;102(5):1595–1596.
[127] Polman A.J., van der Werf T.S., Tiebosch A.T., et al. Early-onset phenytoin toxicity mimicking a renopulmonary syndrome. *Eur Respir J.* 1998;11(2):501–503.
[128] Choi K.H., Nam T.S., Kim J.T., et al. Valproate associated diffuse alveolar hemorrhage. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies.* 2011;18(8):e98–e99.
[129] Carron P.L., Cousin L., Caps T., et al. Gemcitabine-associated diffuse alveolar hemorrhage. *Intensive Care Med.* 2001;27(9):1554.
[130] Heresi G.A., Farver C.F., Stoller J.K. Interstitial pneumonitis and alveolar hemorrhage complicating use of rituximab: case report and review of the literature. *Respiration; international review of thoracic diseases.* 2008;76(4):449–453.
[131] Ikeda S., Sekine A., Kato T., et al. Diffuse alveolar hemorrhage as a fatal adverse effect of bevacizumab: an autopsy case. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44(5):497–500.
[132] Vandewiele B., Vandecasteele S.J., Vanwalleghem L., et al. Diffuse alveolar hemorrhage induced by everolimus. *Chest.* 2010;137(2):456–459.
[133] Schmid A., Tzur A., Leshko L., et al. Silicone embolism syndrome: a case report, review of the literature, and comparison with fat embolism syndrome. *Chest.* 2005;127(6):2276–2281.
[134] Zhao M.H., Chen M., Gao Y., et al. Propylthiouracil-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int.* 2006;69(8):1477–1481.
[135] Bonaci-Nikolic B., Nikolic M.M., Andrejevic S., et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(5):R1072–R1081.
[136] Zupancic M., Shah P.C., Shah-Khan F. Gemcitabine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet Oncol.* 2007;8(7):634–641.
[137] Malik S.W., Myers J.L., DeRemee R.A., et al. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(6 Pt 1):1851–1856.
[138] Sabria-Trias J., Bonnaud F., Sioniac M. Severe interstitial pneumonitis related to Gemcitabine. *Rev Mal Respir.* 2002;19(5 Pt 1):645–647.
[139] Stern J.B., Caliandro R., Lamer C., et al. Acute respiratory failure due to Gemcitabine-induced pulmonary toxicity. *Rev Mal Respir.* 2002;19(2 Pt1):253–256.
[140] Lena H., Desrues B., Le Coz A., et al. Severe diffuse interstitial pneumonitis induced by carmustine (BCNU). *Chest.* 1994;105(5):1602–1603.
[141] Etienne B., Perol M., Nesme P., et al. Acute diffuse interstitial pneumopathy following docetaxel (Taxotere). A propos of 2 cases. *Rev Mal Respir.* 1998;15(2):199–203.
[142] Merad M., Le Cesne A., Baldeyrou P., et al. Docetaxel and interstitial pulmonary injury. *Ann Oncol.* 1997;8(2):191–194.
[143] Gerard B., Aamdal S., Lee S.M., et al. Activity and unexpected lung toxicity of the sequential administration of two alkylating agents – dacarbazine and fotemustine – in patients with melanoma. *Eur J Cancer.* 1993;29A(5):711–719.
[144] Chabot F., Aymard B., Lesur O., et al. Drug-induced pulmonary diseases: diagnostic, therapeutic and prognostic aspects. A propos of 10 personal case reports. *Rev Mal Respir.* 1992;9(6):593–601.
[145] Cellerin L., Canfrere I., Ordronneau J., et al. Acute eosinophilic pneumopathy induced by minocycline. *Rev Pneumol Clin.* 1994;50(6):325–328.
[146] St John R.C., Allen J.N., Pacht E.R. Postoperative respiratory failure due to acute eosinophilic pneumonia. *Intensive Care Med.* 1990;16(6):408–410.
[147] Rich M.W., Thomas R.A. A case of eosinophilic pneumonia and vasculitis induced by diflunisal. *Chest.* 1997;111(6):1767–1769.
[148] Kondo K., Inoue Y., Hamada H., et al. Acetaminophen-induced eosinophilic pneumonia. *Chest.* 1993;104(1):291–292.
[149] Vivet P., Ameille J., Capron F., et al. Diffuse interstitial pneumopathy during treatment with gold salts. *Ann Med Interne (Paris).* 1984;135(1):54–57.
[150] Pham P.T., Pham P.C., Danovitch G.M., et al. Sirolimus-associated pulmonary toxicity. *Transplantation.* 2004;77(8):1215–1220.
[151] Orliaguet O., Langin T., Gavazzi G., et al. Acute eosinophilic pneumonia due to hypersensitivity to carbamazepine. *Rev Mal Respir.* 1998;15(6):797–799.

[152] Takahashi N., Aizawa H., Takata S., et al. Acute interstitial pneumonitis induced by carbamazepine. *Eur Respir J.* 1993;6(9):1409–1411.
[153] Michael J.R., Rudin M.L. Acute pulmonary disease caused by phenytoin. *Ann Intern Med.* 1981;95(4):452–454.
[154] Freedman M.H., Grisaru D., Olivieri N., et al. Pulmonary syndrome in patients with thalassemia major receiving intravenous deferoxamine infusions. *Am J Dis Child.* 1990;144(5):565–569.
[155] Coetmeur D., Guivarch G., Briens E., et al. Acute eosinophilic pneumonia. Possible role of chloroquine. *Rev Mal Respir.* 1998;15(5):657–660.
[156] Kim S.J., Jhun B.W., Lee J.E., et al. A case of drug-induced interstitial pneumonitis caused by valproic Acid for the treatment of seizure disorders. *Tuberculosis and respiratory diseases.* 2014;77(3):145–148.
[157] Crestani B., Jaccard A., Israel-Biet D., et al. Chlorambucil-associated pneumonitis. *Chest.* 1994;105(2):634–636.
[158] Pfitzenmeyer P., Foucher P., Piard F., et al. Nilutamide pneumonitis: a report on eight patients. *Thorax.* 1992;47(8):622–627.
[159] Internullo M., Giannelli V., Sardo L., et al. Hydroxyurea-induced interstitial pneumonitis: case report and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(2):190–193.
[160] Champion L., Stern M., Israel-Biet D., et al. Brief communication: sirolimus-associated pneumonitis: 24 cases in renal transplant recipients. *Ann Intern Med.* 2006;144(7):505–509.
[161] Hagiwara K., Sato T., Takagi-Kobayashi S., et al. Acute exacerbation of preexisting interstitial lung disease after administration of etanercept for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(5):1151–1154.
[162] Herengt F., Durocher A., Saulnier F. Insuffisance respiratoire aiguë au cours d'un traitement par la salazosulfapyridine. *Rean Soins Intens Med Urg.* 1990;6:579–581.
[163] Vergeret J., Barat M., Taytard A., et al. Pleuropulmonary fibrosis and bromocriptine. *Sem Hop.* 1984;60(11):741–744.
[164] Salmeron S., Brenot F., Rain B., et al. Maprotiline and pulmonary alveolitis. *Ann Intern Med.* 1988;109(9):758–759.
[165] Khalil H., Molinary E., Stoller J.K. Diclofenac (Voltaren)-induced eosinophilic pneumonitis. Case report and review of the literature. *Arch Intern Med.* 1993;153(14):1649–1652.
[166] Berrisoul F., Ang-Chin S., Mongin-Charpin D. Pneumopathie à éosinophiles due au paracétamol. *Rev Mal Resp.* 1986;3:282.
[167] Chin K., Tabata C., Sataka N., et al. Pneumonitis associated with natural and recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. *Chest.* 1994;105(3):939–941.
[168] Cohen A.J., King Jr. T.E., Downey G.P. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(6):1670–1675.
[169] Crestani B., Valeyre D., Roden S., et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. The Groupe d'Études et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM"O"P). *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(6):1929–1935.
[170] Angle P., Thomas P., Chiu B., et al. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and cold agglutinin disease associated with phenytoin hypersensitivity syndrome. *Chest.* 1997;112(6):1697–1699.
[171] Cordonnier C., Fleury-Feith J., Escudier E., et al. Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(3 Pt 1):788–794.
[172] Myers T.J., Cole S.R., Klatsky A.U., et al. Respiratory failure due to pulmonary leukostasis following chemotherapy of acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer.* 1983;51(10):1808–1813.
[173] Azoulay E., Fieux F., Moreau D., et al. Acute monocytic leukemia presenting as acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1329–1333.
[174] Marenco J.P., Nervi A., White A.C. ARDS associated with tumor lysis syndrome in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Chest.* 1998;113(2):550–552.
[175] Tryka A.F., Godleski J.J., Fanta C.H. Leukemic cell lysis pneumonopathy. A complication of treated myeloblastic leukemia. *Cancer.* 1982;50(12):2763–2770.
[176] Fuhrman C., Parrot A., Wislez M., et al. Spectrum of CD4 to CD8 T-cell ratios in lymphocytic alveolitis associated with methotrexate-induced pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(7):1186–1191.
[177] Tamura S., Kusaba H., Kubo N., et al. Interstitial pneumonia during bevacizumab-based chemotherapy for colorectal cancer. *Med Oncol.* 2014;31(3):856.
[178] Weiner S.M., Sellin L., Vonend O., et al. Pneumonitis associated with sirolimus: clinical characteristics, risk factors and outcome : a single-centre experience and review of the literature.

Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association. 2007;22(12):3631–3637.
[179] Souza C.A., Muller N.L., Johkoh T., et al. Drug-induced eosinophilic pneumonia: high-resolution CT findings in 14 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186(2):368–373.
[180] Griffiths C.L., Gutierrez K.C., Pitt R.D., et al. Eosinophilic pneumonia induced by ceftaroline. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists.* 2014;71(5):403–406.
[181] Gruson D., Hilbert G., Valentino R., et al. Utility of fiberoptic bronchoscopy in neutropenic patients admitted to the intensive care unit with pulmonary infiltrates. *Crit Care Med.* 2000;28(7):2224–2230.
[182] Cordonnier C., Escudier E., Verra F., et al. Bronchoalveolar lavage during neutropenic episodes: diagnostic yield and cellular pattern. *Eur Respir J.* 1994;7(1):114–120.
[183] Azoulay E., Mokart D., Rabbat A., et al. Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: prospective multicenter data. *Crit Care Med.* 2008;36(1):100–107.
[184] Endo M., Johkoh T., Kimura K., et al. Imaging of gefitinib-related interstitial lung disease: multi-institutional analysis by the West Japan Thoracic Oncology Group. *Lung Cancer.* 2006;52(2):135–140.
[185] Torrisi J.M., Schwartz L.H., Gollub M.J., et al. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity. *Radiology.* 2011;258(1):41–56.
[186] Rossi S.E., Erasmus J.J., McAdams H.P., et al. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2000;20(5):1245–1259.
[187] Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir Res.* 2012;13:39.
[188] Schwarz M.I., Albert R.K. "Imitators" of the ARDS: implications for diagnosis and treatment. *Chest.* 2004;125(4):1530–1535.
[189] Chang C.H., Kao K.C., Hu H.C., et al. The utility of surgical lung biopsy in cancer patients with acute respiratory distress syndrome. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8:128.
[190] Patel S.R., Karmpaliotis D., Ayas N.T., et al. The role of open-lung biopsy in ARDS. *Chest.* 2004;125(1):197–202.
[191] Liote H., Seroussi B., Bouaud J., et al. PneumoDoc: a computer-based decision-making system for drug-related pulmonary disease. *Rev Pneumol Clin.* 2007;63(3):193–201.
[192] Benassi F., Molardi A., Righi E., et al. ECMO for pulmonary rescue in an adult with amiodarone-induced toxicity. *Heart Vessels.* 2015;30(3):410–415.
[193] Gilson A.J., Sahn S.A. Reactivation of bleomycin lung toxicity following oxygen administration. A second response to corticosteroids. *Chest.* 1985;88(2):304–306.
[194] Haupt H.M., Hutchins G.M., Moore G.W. Ara-C lung: noncardiogenic pulmonary edema complicating cytosine arabinoside therapy of leukemia. *Am J Med.* 1981;70(2):256–261.
[195] Wright D.G., Robichaud K.J., Pizzo P.A., et al. Lethal pulmonary reactions associated with the combined use of amphotericin B and leukocyte transfusions. *N Engl J Med.* 1981;304(20):1185–1189.
[196] Izumikawa K., Nakano K., Kurihara S., et al. Diffuse alveolar hemorrhage following itraconazole injection. *Intern Med.* 2010;49(5):497–500.
[197] Liote H., Liote F., Seroussi B., et al. Rituximab-induced lung disease: a systematic literature review. *Eur Respir J.* 2010;35(3):681–687.

CHAPITRE 201

Pneumonies nosocomiales

C.-E. Luyt; N. Bréchot; J.-L. Trouillet

Une infection respiratoire nosocomiale est une infection pulmonaire acquise après prise en charge d'un patient dans une structure médicale. Par définition, l'infection n'est donc ni présente ni en incubation au moment de l'admission du patient. En règle générale, la structure de soins incriminée correspond à une structure hospitalière classique, mais parfois l'infection complique la prise en charge d'un patient suivi dans un centre d'hémodialyse, une maison de retraite médicalisée ou dans le cadre d'une hospitalisation à domicile, du fait du développement rapide des structures médicales ambulatoires [1]. Ce point est important à considérer, car les infections observées dans ce contexte peuvent être dues aux mêmes agents pathogènes que ceux responsables des infections strictement hospitalières et leur prise en charge doit suivre les mêmes recommandations [1].

En dépit des nombreux progrès qui ont été effectués aussi bien en matière de diagnostic que de traitement, le pronostic des pneumonies nosocomiales reste sombre, essentiellement du fait de la gravité de la maladie sous-jacente [1–3]. Cette maladie représente en effet la première cause de décès lié à l'infection nosocomiale et est à l'origine d'une prolongation de la durée du séjour hospitalier et d'un surcoût important.

Épidémiologie

Incidence

Les pneumonies infectieuses nosocomiales sont la troisième cause d'infection hospitalière après les infections urinaires et les infections du site opératoire [1, 2, 4]. Dans un certain nombre d'études récentes, ce type d'infection apparaît même maintenant en seconde position. Cette incidence est cependant variable selon les types d'hôpitaux et dans un hôpital donné selon le type d'unité d'hospitalisation, les taux les plus élevés étant observés en unité de réanimation chez les malades ventilés mécaniquement. Les incidences rapportées chez ce type de malades sont en effet de l'ordre de 10 à 30 %, correspondant dans ces services à des risques relatifs de 10 à 21 par rapport aux malades non ventilés [2, 5]. Ce risque est d'autre part directement dépendant de la durée d'exposition à la ventilation mécanique, évalué à 6,5 % à dix jours, 19 % à vingt jours, et à près de 30 % à trente jours [2, 6, 7]. Il est important de souligner l'influence de la pathologie sous-jacente dans le risque d'infection pulmonaire nosocomiale, avec par exemple des taux plus importants pour les malades porteurs d'une bronchopathie chronique obstructive et ceux porteurs d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë [2, 8].

Agents responsables

Plusieurs études épidémiologiques récentes ont permis de préciser quels étaient les germes responsables des infections pulmonaires nosocomiales [2]. Quelles que soient les techniques microbiologiques employées, ces études ont confirmé la place prépondérante de *Staphylococcus aureus* et des bacilles à Gram négatif qui sont retrouvés dans plus de 60 % des cas (Tableau 201.1). L'existence d'un taux élevé d'infection plurimicrobienne a été soulignée dans plusieurs travaux [6, 9]. L'ensemble de ces données explique que le choix d'un traitement empirique prenant en compte l'ensemble des étiologies possibles soit difficile, d'autant plus que certaines unités de réanimation sont confrontées à des phénomènes épidémiques pouvant comporter des taux élevés de pneumonies dues à des bactéries résistantes (*Klebsiella sp.*, *Acinetobacter sp.*, *S. aureus* méticillinorésistant, etc.). Toutes les études confirment le rôle majeur joué par la durée de la prise en charge hospitalière préalable et par les antibiotiques reçus avant l'épisode pulmonaire dans la sélection de bactéries résistantes [1, 2, 10, 11].

Tableau 201.1

Fréquence des agents responsables d'infections pulmonaires nosocomiales.

Pathogène	Fréquence (%)
Pseudomonas æruginosa	24,4
Acinetobacter spp.	7,9
Stenotrophomonas maltophilia	1,7
Enterobacteriaceæ	14,1
Hæmophilus spp.	9,8
Staphylococcus aureus	20,4
Streptococcus spp.	8,0
Streptococcus pneumoniæ	4,1
Staphylocoques à coagulase négative	1,4
Neisseria spp.	2,6
Anaérobies	0,9
Champignons	0,9
Autres	3,8

Des étiologies beaucoup moins fréquentes ou moins fréquemment démontrées ne doivent pas être ignorées. En particulier, certains travaux récents ont montré que des virus pouvaient être en cause, souvent dans le cadre de phénomènes épidémiques, en particulier dans des unités de réanimation pédiatrique ou chez les patients nécessitant une ventilation prolongée dans le cadre d'un SDRA ou d'une défaillance polyviscérale [12]. La responsabilité de germes anaérobies n'est pas non plus à écarter et semble en fait fréquente, en particulier dans le cadre des infections précoces chez les malades intubés par la bouche, même si les conséquences d'une telle infection restent mal documentées sur le plan thérapeutique [13].

Mortalité, morbidité

Les taux de mortalité observés chez les malades ayant développé une pneumonie nosocomiale varient de 20 à plus de 65 %, soulignant la gravité de cette infection [1, 2]. Plusieurs séries font état de mortalité beaucoup plus élevée lorsqu'un bacille à Gram négatif, et en particulier un *Pseudomonas æruginosa*, est en cause [14, 15]. Les autres facteurs de mortalité sont la sévérité de la défaillance respiratoire et de la maladie sous-jacente, la présence d'un état de choc et l'inefficacité de l'antibiothérapie initiale [16].

Bien que toutes les études retrouvent une mortalité plus élevée chez les malades ventilés ayant développé une pneumonie nosocomiale, l'existence d'une mortalité directement attribuable à l'infection pulmonaire reste un sujet controversé. Ce point s'explique essentiellement parce que les facteurs de risque d'acquisition d'une pneumonie nosocomiale (gravité de la maladie sous-jacente) sont aussi des facteurs de risque de décès et parce que le diagnostic de la maladie est difficile. La majorité des études ayant évalué cette question avec une méthodologie adaptée (étude cas témoin ou étude avec analyse multivariée) retrouvent cependant une surmortalité directement attribuable à la pneumonie, de l'ordre de 20 % correspondant à un risque relatif de 2 [17–20].

La morbidité liée à la survenue d'une pneumonie nosocomiale n'est évaluée que par la prolongation de durée de la ventilation artificielle, prolongation comprise entre sept et vingt jours. Cette prolongation correspond à un surcoût considérable, évalué aux États-Unis à 40 000 dollars par patient [21].

Physiopathologie et facteurs de risque

La pneumonie résulte du développement microbien dans le parenchyme pulmonaire normalement stérile. Cet envahissement peut être dû à des altérations des mécanismes de défense du poumon profond, à un agent pathogène particulièrement virulent ou à un *inoculum* massif. Bien que des pneumonies nosocomiales puissent être acquises par voie hématogène, la grande majorité d'entre elles sont secondaires au passage des germes colonisant l'oropharynx dans les voies aériennes sous-glottiques.

La première étape est donc la modification de la flore oropharyngée : celle-ci est précoce chez le malade hospitalisé et favorisée par la gravité de la maladie sous-jacente, la longueur du séjour hospitalier, le mauvais état nutritionnel, l'utilisation d'antibiotiques et la présence d'une sonde d'intubation. La seconde étape est la colonisation de l'arbre trachéobronchique à partir de la flore oropharyngée. Chez le malade ventilé, l'étanchéité des ballonnets des sondes d'intubation n'est jamais totale, permettant ainsi de fréquentes micro-inhalations. En outre, la présence d'une prothèse trachéale altère la muqueuse respiratoire et la clairance mucociliaire et gène la toux. Ces facteurs, associés à la présence d'une sonde gastrique, à l'immobilisation et au décubitus dorsal, majorent considérablement le risque de colonisation trachéobronchique et de pneumonie chez ces patients. La troisième étape, qui aboutit chez certains malades ayant une colonisation de leur arbre trachéobronchique au développement d'une véritable pneumonie, reste mal connue. Des altérations des mécanismes innés de défense du poumon profond sont évoquées.

De nombreux facteurs ont été identifiés comme augmentant le risque de développer une pneumonie nosocomiale : un âge élevé, une bronchopneumopathie chronique obstructive, un syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte, la nécessité de poursuivre la ventilation dans les suites d'un arrêt cardiaque, une immunodépression, un acte chirurgical, l'utilisation d'anti-H_2 ou de curares, une réintubation et/ou le changement fréquent des circuits du respirateur. Cependant, peu d'études ont évalué avec des analyses statistiques pertinentes les facteurs ayant réellement une influence sur le risque de pneumonie. Plusieurs travaux récents ont mis en évidence le risque lié à la position stricte en décubitus dorsal avec une augmentation très significative de la colonisation gastrique et oropharyngée et donc bronchique chez ces malades, en particulier en cas d'alimentation entérale [22].

Concernant les circuits de ventilateur, alors que le CDC (Center for Disease Control and Prevention) recommandait le changement des circuits toutes les 24 h, il est aujourd'hui clairement démontré que le risque de pneumonie n'augmente pas en l'absence même de changement des circuits pendant toute la durée du séjour [23]. La ventilation non invasive s'accompagne d'un risque d'infection pulmonaire beaucoup plus faible qu'en cas d'intubation trachéale [24]. Cette technique apparaît donc préférable chaque fois que cela est possible.

Prévention

Parmi les facteurs de risque de pneumonie nosocomiale, certains sont contrôlables. Les moyens de prévention passent donc par le contrôle de ces facteurs de risque. Les mesures spécifiques permettant de réduire l'incidence des pneumonies acquises sous ventilation mécanique sont la position semi-assise (par rapport à la position allongée) [25], la décontamination oropharyngée avec des antiseptiques type chlorhexidine [26], l'aspiration des sécrétions sous-glottiques [26, 27], le contrôle de la pression du ballonnet de la sonde d'intubation et l'utilisation de la décontamination digestive sélective [28]. D'autres sont controversées et ne semblent pas avoir d'impact sur la survenue de pneumonies, ou un effet mineur sans retentissement sur la morbi-mortalité [28]. Les facteurs de risques étant multiples, agir sur plusieurs facteurs en utilisant un ensemble de mesures pourrait permettre de diminuer plus efficacement l'incidence des pneumonies nosocomiales qu'une mesure prise isolément [29]. Plusieurs études ont démontré que l'utilisation de programmes de prévention basés sur une intervention multifacettes (« *care-bundle* ») permettait de réduire l'incidence des pneumonies nosocomiales [30], cependant la reproductibilité de ces résultats nécessite une évaluation dans une étude randomisée de grande ampleur [29].

Diagnostic

Objectifs stratégiques

Le diagnostic positif de pneumonie est évoqué devant l'association d'une fièvre, d'une expectoration purulente, d'une hyperleucocytose ou d'une leucopénie avec une image radiologique compatible, ou devant l'aggravation du patient sur le plan hémodynamique ou gazométrique. Lorsque le processus pathologique ayant motivé l'admission n'intéresse pas le poumon, le diagnostic clinique est habituellement réalisable. À l'opposé, les difficultés diagnostiques sont majeures en cas de pathologie pulmonaire préexistante, tout particulièrement s'il s'agissait d'une pneumonie ou d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte.

La prise en charge d'un malade chez qui on suspecte une infection bronchopulmonaire nosocomiale reste aujourd'hui encore l'objet de très vives controverses [31, 32]. Très schématiquement, trois grandes options s'opposent :

- la première recommande la réalisation systématique d'une fibroscopie bronchique, de façon à pouvoir effectuer directement au niveau de la zone qui paraît infectée des prélèvements distaux à l'aide d'une brosse télescopique protégée et/ou d'un lavage broncho-alvéolaire [33] ;

- la deuxième, à l'inverse, considère que l'aggravation de l'état clinique du malade justifie en tant que tel un traitement antibiotique quasi systématique, choisi de façon empirique sur les données épidémiologiques du service et éventuellement les résultats des cultures qualitatives des sécrétions endotrachéales [34] ;
- à mi-chemin entre ces deux stratégies, certaines équipes proposent d'utiliser des protocoles simplifiés ne nécessitant pas le recours systématique à une fibroscopie, basés soit sur la réalisation de cultures quantitatives des sécrétions endotrachéales, soit sur des prélèvements distaux protégés effectués à l'aveugle dans l'arbre trachéobronchique, sans l'aide d'un fibroscope [35].

Quelle que soit la stratégie choisie, celle-ci devrait être capable de répondre aux trois objectifs suivants :

- **pouvoir identifier sans délai et avec une très bonne sensibilité les malades qui nécessitent un traitement antibiotique**. Plusieurs travaux ont en effet montré que le pronostic des pneumonies nosocomiales était directement fonction de la précocité avec laquelle les malades recevaient un traitement antibiotique approprié par rapport aux germes responsables de l'infection [36, 37]. La nécessité d'une réponse rapide impose que le protocole utilisé ne soit pas basé uniquement sur le résultat de cultures microbiologiques qui, par définition, imposent un délai d'au moins 24 h ;
- **être capable de sélectionner le traitement antibiotique optimal chez les malades ayant réellement une infection parenchymateuse**. En d'autres termes, être capable d'identifier avec précision les germes responsables de l'infection et leur susceptibilité aux antibiotiques [38]. À l'heure actuelle, l'utilisation de techniques microbiologiques classiques basées sur la réalisation de cultures reste la seule solution possible ;
- **permettre de ne pas traiter avec des antibiotiques les malades qui n'ont pas vraiment d'infection pulmonaire bactérienne**. Ce dernier point est très important, non seulement en termes d'économie de santé, mais aussi dans le but d'éviter l'émergence de souches pathogènes multirésistantes [39]. Du fait de la gravité qu'il y aurait à méconnaître le diagnostic de pneumonie chez un malade ayant réellement développé une infection, seul un protocole ayant un taux de faux négatifs très bas peut être utilisé. Si les résultats sont négatifs, l'équipe soignante doit en effet pouvoir en toute confiance rechercher une autre cause aux symptômes cliniques et suspendre toute décision d'antibiothérapie à l'aveugle avant qu'un autre foyer infectieux potentiel ait pu être détecté et traité.

Malades déjà sous antibiotiques

La présence d'un traitement antibiotique chez les malades suspects de pneumonie nosocomiale est habituellement présentée comme un obstacle majeur à la possibilité d'un diagnostic précis. En fait, deux situations très différentes doivent être distinguées (Fig. 201.1). La première correspond au cas d'un malade qui développe une surinfection pulmonaire alors qu'il reçoit depuis plusieurs jours, quelle qu'en soit la raison, un traitement antibiotique. Dans cette situation, les germes responsables de l'infection sont dans la très grande majorité des cas résistants aux antibiotiques déjà prescrits et les résultats des prélèvements réalisés au niveau du foyer pulmonaire seront pertinents [40].

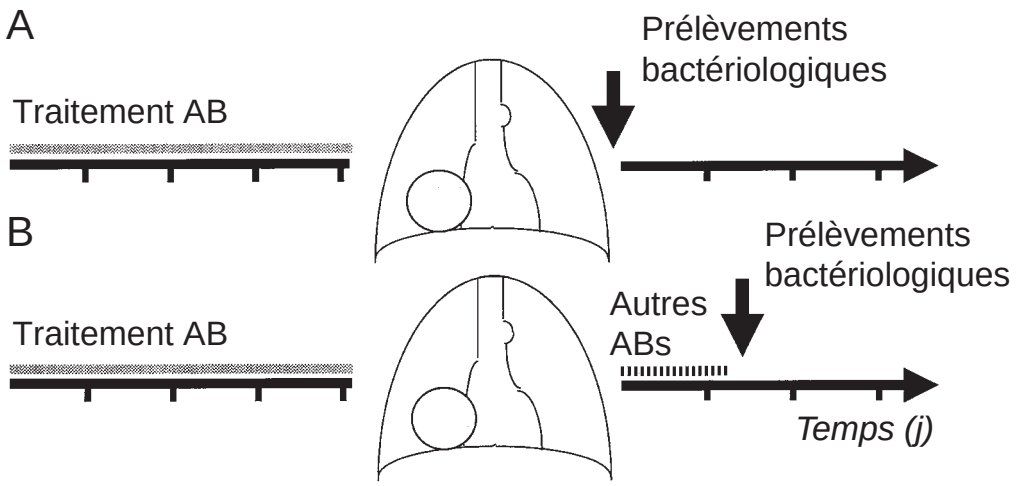


FIG. 201.1 Conséquences d'un traitement antibiotique préalable sur la rentabilité diagnostique des examens microbiologiques pulmonaires en fonction de l'introduction éventuelle de nouveaux agents anti-infectieux après le début des premiers signes respiratoires.

A. Les signes pulmonaires apparaissent sous antibiotiques, mais aucun antibiotique n'est donné entre le moment où sont apparues les nouvelles images pulmonaires et celui où sont réalisés les prélèvements. Les germes responsables de l'infection peuvent être facilement mis en évidence.
B. Un nouveau traitement antibiotique a été donné après le début des signes pulmonaires. Aucune conclusion n'est alors possible sur la présence ou l'absence d'une infection pulmonaire si les prélèvements sont négatifs, car ils ont pu être négativés par la nouvelle antibiothérapie.

À l'opposé, il est absolument évident que si l'on réalise les prélèvements alors que le traitement antibiotique a été modifié après le début des premiers signes correspondant à l'infection pulmonaire, la probabilité pour qu'ils soient négatifs devient très élevée, l'infection ayant été décapitée par les nouveaux antibiotiques [41]. Il est donc fondamental, chaque fois que des prélèvements sont effectués sous antibiotiques, et cela quelle que soit la méthodologie utilisée, de connaître la situation dans laquelle on se trouve. Si de nouveaux antibiotiques ont été administrés après l'apparition des premiers signes pouvant correspondre à l'infection et avant que les prélèvements ne soient réalisés, aucune conclusion ne pourra être portée sur l'existence éventuelle d'une pneumonie si ces prélèvements sont négatifs. En effet, il peut alors s'agir soit d'une infection décapitée par le nouveau traitement, soit de l'absence de toute infection. Comme pour tout autre prélèvement microbiologique et quel que soit le site de l'infection, la règle de toujours effectuer les prélèvements avant de modifier le traitement antibiotique doit toujours être respectée.

Prélèvements microbiologiques

En fonction de ces données, une stratégie « clinique » basée uniquement sur les données de l'examen clinique et les résultats des cultures qualitatives des sécrétions trachéales a des avantages indiscutables. Premièrement, il s'agit d'une stratégie relativement simple à mettre en œuvre qui ne nécessite pas de techniques spécialisées ou onéreuses. Deuxièmement, comme indiqué sur le diagramme de la figure 201.2, le risque de ne pas traiter un malade ayant développé une pneumonie est très faible, la règle étant de traiter tous les malades, sauf si la probabilité d'infection pulmonaire est vraiment négligeable, c'est-à-dire uniquement si l'examen direct et les cultures des sécrétions trachéales sont négatifs.

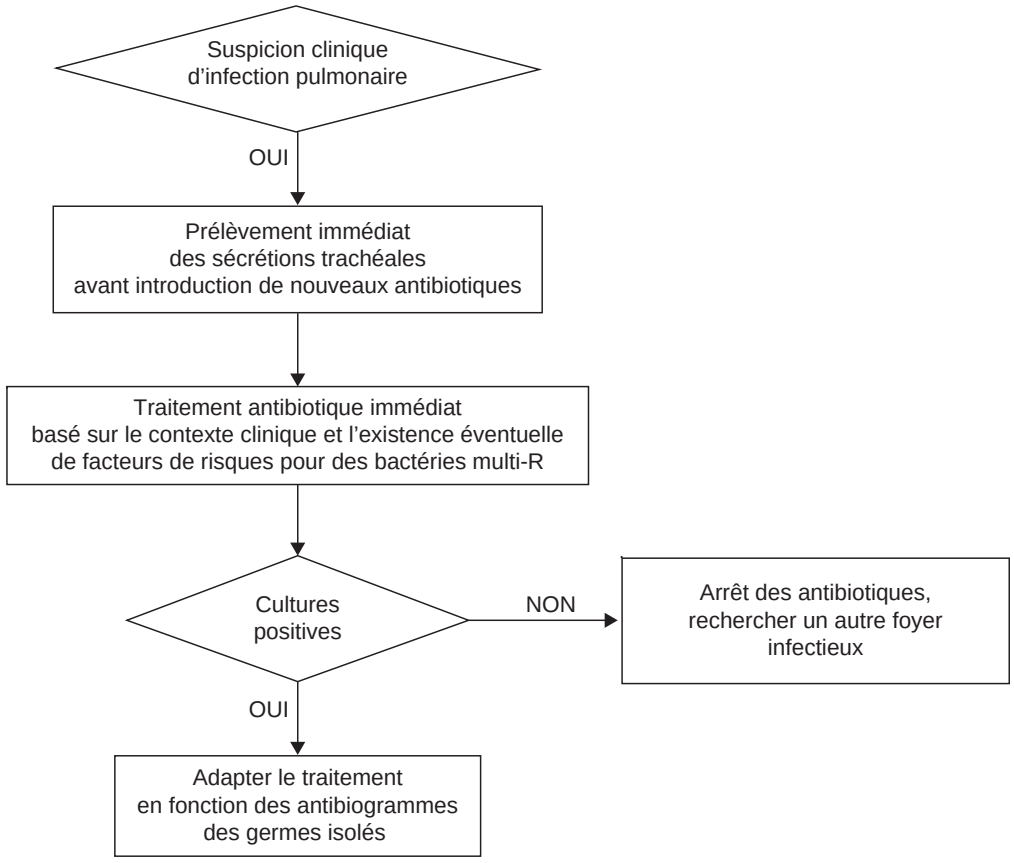


FIG. 201.2 **Algorithme décisionnel guidant la prescription des antibiotiques, basé sur une stratégie clinique.**

Cette stratégie a cependant trois inconvénients potentiels :

- de nombreux malades reçoivent des antibiothérapies abusives, non justifiées par la présence d'une simple colonisation des voies aériennes supérieures. Il est en effet très difficile d'arrêter un traitement antibiotique quand celui-ci a été commencé. Non seulement ces antibiothérapies coûtent cher, mais elles sont responsables d'effets secondaires, favorisent l'émergence de bactéries multirésistantes et, en plus, compliquent considérablement la recherche et le traitement de la véritable cause de la fièvre et des nouvelles images pulmonaires ;
- cette stratégie expose à des erreurs diagnostiques par défaut dès lors que tous les malades suspects ne sont pas traités. En effet, un certain nombre d'infections pulmonaires peuvent avoir un tableau très atypique et donc être méconnues si une forte suspicion clinique n'est pas maintenue [42] ;
- finalement, même si le diagnostic de pneumonie est exact, le traitement antibiotique choisi sur des données qui sont forcément imprécises peut être inapproprié dans un nombre important de cas et rendre très difficile une désescalade thérapeutique à J3.

Notre attitude personnelle chez les malades sous ventilation mécanique est de privilégier une stratégie basée sur la réalisation systématique d'une fibroscopie bronchique comportant un lavage alvéolaire (Fig. 201.3) [2]. La fibroscopie permet en effet un accès direct aux voies aériennes, un examen complet de l'arbre trachéobronchique et la réalisation de prélèvements des sécrétions pulmonaires distales orientés vers les zones suspectes à l'aide d'un lavage broncho-alvéolaire ou éventuellement d'un Combicath [2, 4, 43]. Les risques d'une fibroscopie bronchique chez les malades ventilés sont faibles, même chez les malades les plus graves, à condition que la fibroscopie soit réalisée par un opérateur entraîné chez un patient parfaitement sédaté, voire curarisé par un curare d'action courte, sous surveillance continue de la saturation artérielle en oxygène [44].

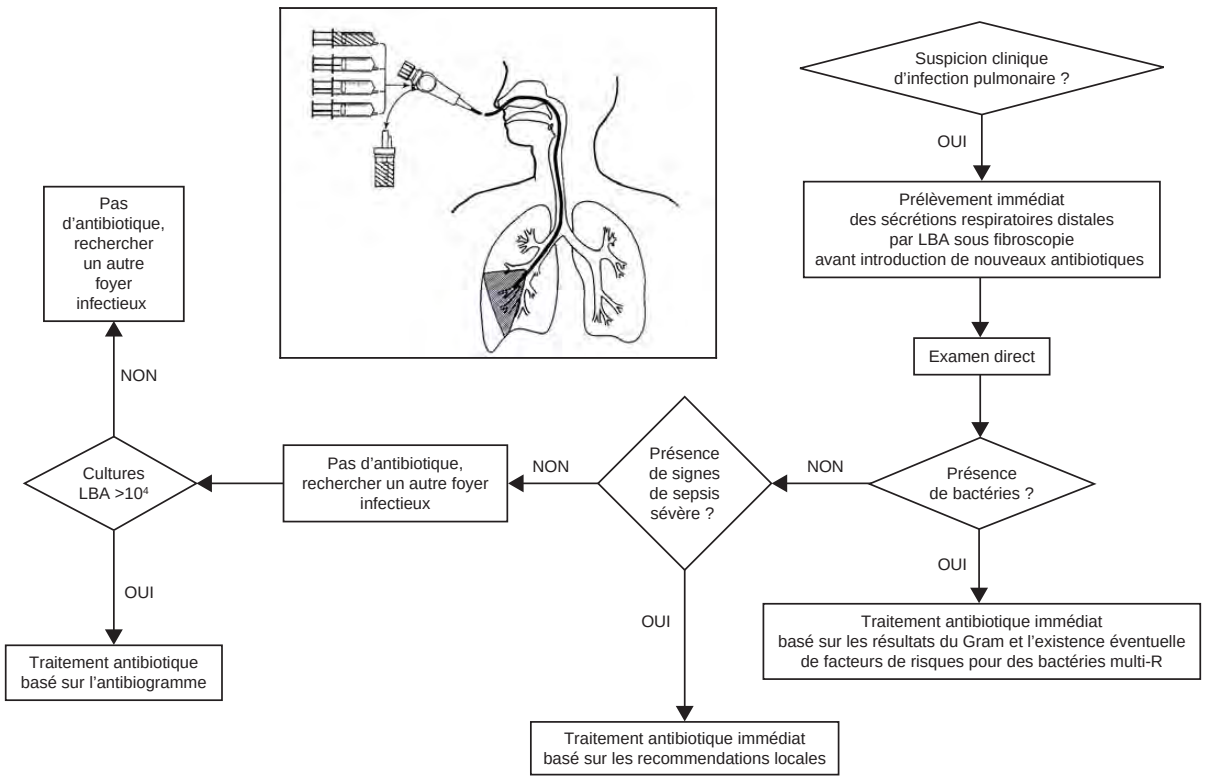


FIG. 201.3 Algorithme décisionnel guidant la prescription éventuelle d'antibiotiques chez un malade suspect d'avoir développé une pneumonie sous ventilation mécanique, basé sur une stratégie invasive.

La réalisation de cultures quantitatives permet d'identifier les malades infectés et de mettre en évidence les germes responsables de l'infection. Le lavage broncho-alvéolaire permet d'autre part un examen direct de très bonne qualité grâce à la réalisation de pastilles de cytocentrifugation à partir du liquide recueilli (*cf.* Fig. 201.4). Cet examen direct rend possible l'identification immédiate de la grande majorité des malades qui nécessitent un nouveau traitement antibiotique ; il permet aussi d'orienter le traitement antibiotique initial, avant le résultat des cultures, en se basant sur les caractéristiques morphologiques et tinctoriales des bactéries visualisées sous microscopie. Enfin, le lavage permet également la recherche d'autres agents pathogènes en fonction du contexte clinique : *Pneumocystis jiroveci*, BK, certaines mycoses ou affections virales. Il est ainsi possible de mettre en place un arbre décisionnel répondant aux trois objectifs listés plus haut (Fig. 201.3). Une telle stratégie, quand elle est respectée, permet de diminuer considérablement la quantité d'antibiotiques reçue par les patients, sans compromettre le traitement et l'évolution des patients réellement infectés [31].

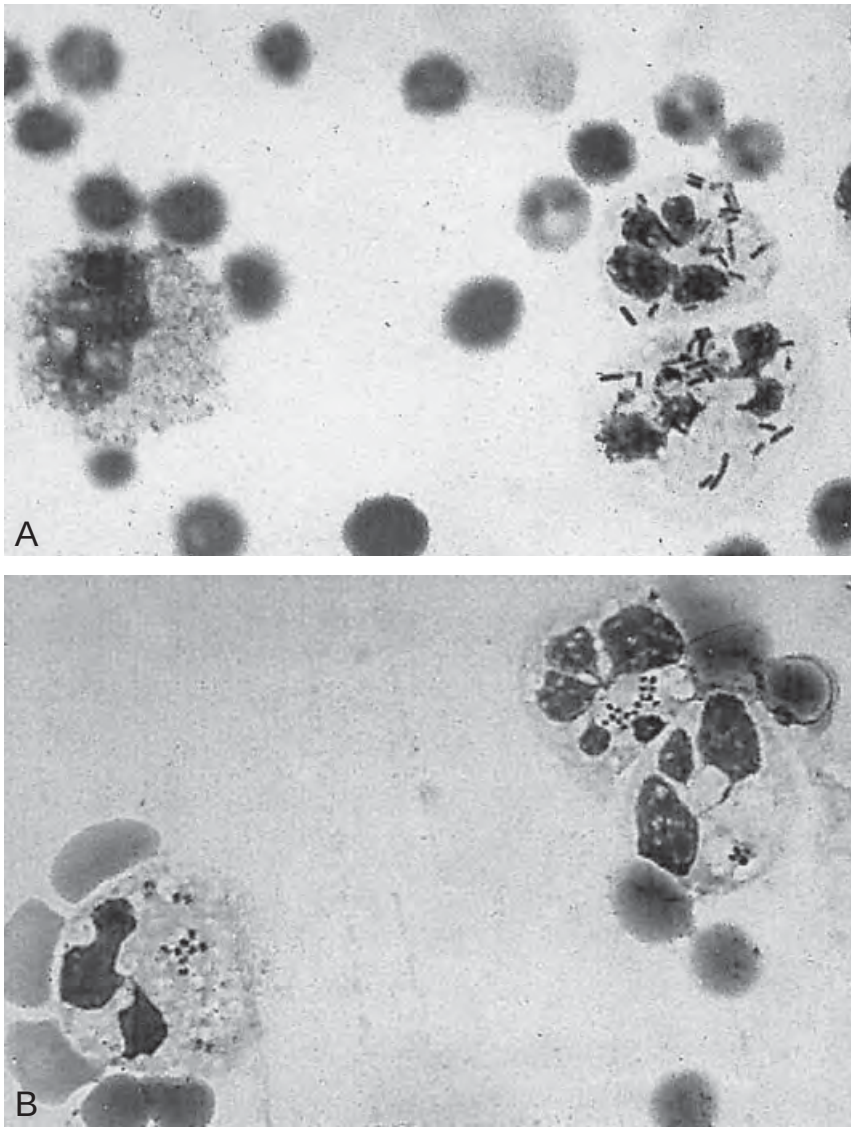


FIG. 201.4 Pastilles de cytocentrifugation obtenues à partir d'un liquide de lavage broncho-alvéolaire.
A. Pastille de cytocentrifugation obtenue à partir d'un liquide de lavage broncho-alvéolaire chez un malade ayant une infection à bacilles à Gram négatif (*P. æruginosa*).
B. Pastille de cytocentrifugation obtenue à partir d'un liquide de lavage broncho-alvéolaire chez un malade ayant une infection à cocci Gram positif (*S. aureus*). Dans les deux cas, la plupart des neutrophiles recueillis par le lavage contiennent des bactéries intracellulaires. Leurs propriétés morphologiques et tinctoriales constituent une aide majeure pour sélectionner le traitement antibiotique avant le résultat des cultures.

Quand l'état hémodynamique et/ou respiratoire du malade ne permet pas la réalisation d'une fibroscopie ou que celle-ci n'est pas immédiatement possible du fait de contraintes locales, la meilleure solution est d'utiliser un protocole simplifié, qu'il s'agisse de cultures semi-quantitatives des aspirations trachéales ou d'un prélèvement réalisé à l'aveugle dans l'arbre trachéobronchique par lavage broncho-alvéolaire ou toute autre technique. De nombreux travaux publiés dans la littérature ont en effet montré que ce type de protocole avait des performances diagnostiques proches de celles que l'on peut obtenir avec la fibroscopie, même si la sensibilité de ces techniques est probablement légèrement inférieure, soit du fait du risque de manquer la zone infectée quand on utilise des prélèvements distaux réalisés à l'aveugle dans l'arbre trachéobronchique, soit du fait d'un seuil trop élevé quand on utilise des cultures quantitatives des sécrétions trachéales [1, 2, 4, 45, 46]. À notre avis, ce type de protocole simplifié devrait rendre exceptionnels les cas où des antibiotiques sont débutés sans qu'aucun prélèvement permettant de distinguer une simple colonisation des voies aériennes d'une véritable infection du parenchyme pulmonaire n'ait pu être réalisé.

Traitement

Définir une approche thérapeutique rationnelle des pneumonies acquises en réanimation revient à répondre à cinq questions essentielles. Quand faut-il commencer le traitement ? Par quelle antibiothérapie ? Comment optimiser le traitement une fois le germe identifié ? Quand faut-il utiliser les antibiotiques en association ? Combien de temps faut-il traiter ?

Quand faut-il instituer un traitement antibiotique ?

La réponse est à première vue très simple : « le plus tôt possible », puisque le pronostic vital dépend de la précocité du traitement. Ce type de pathologie peut en effet aboutir très rapidement à des tableaux cliniques graves engageant le pronostic vital et seule la mise en place immédiate d'un traitement antibiotique actif sur le (ou les) germe(s) responsable(s) peut permettre d'envisager une réduction de la mortalité [1, 2]. Au moins dix études basées sur des cohortes prospectives de malades ayant développé une infection nosocomiale sous ventilation mécanique appuient l'idée de bon sens qu'il faille immédiatement traiter les malades ayant développé une pneumonie nosocomiale [2].

La nécessité d'un traitement antibiotique immédiat en cas de pneumonie nosocomiale ne doit cependant pas déboucher sur une politique qui aboutirait à une prescription inconsidérée d'antibiotiques à très large spectre dès qu'un malade présente un ou plusieurs symptômes pouvant faire suspecter une maladie infectieuse, par exemple de la fièvre et une hyperleucocytose. De très nombreuses études ont en effet montré qu'un tel tableau n'est pas spécifique d'une infection pulmonaire et qu'il peut aussi s'observer dans d'autres pathologies pouvant compliquer l'évolution d'un malade en réanimation [47]. L'enjeu auquel nous sommes confrontés est d'être capable d'identifier rapidement et avec spécificité les patients réellement infectés de façon à pouvoir les traiter immédiatement et eux seuls. Il est tout à fait évident qu'en l'absence de contrôle de l'antibiothérapie dans les structures de réanimation, la situation risque de devenir catastrophique, confrontant les malades à des infections causées par des bactéries pour lesquelles nous n'aurons plus de traitement efficace [38]. Il n'existe pas non plus d'arguments pour penser que le traitement d'une simple colonisation des voies aériennes chez un malade ventilé artificiellement puisse améliorer son pronostic [14].

C'est dans cet esprit que nous avons adopté et que nous soutenons l'algorithme décisionnel décrit sur la figure 201.3 [2, 30]. D'autres algorithmes peuvent être défendus et utilisés par les équipes de réanimation [35, 46, 48]. Le point important est que la décision thérapeutique soit protocolisée et que l'ensemble de l'équipe respecte la démarche adoptée en commun. Les deux étapes clés sont selon nous l'examen direct, parfois négligé à tort, et la culture quantitative : il ne paraît pas raisonnable aujourd'hui de se contenter de résultats bactériologiques qualitatifs. Chaque équipe doit être capable, en fonction de l'algorithme décisionnel qu'elle a choisi, de réévaluer le traitement initial dès J2 ou J3 et de l'arrêter si la suspicion clinique d'infection bactérienne n'est pas confirmée. Les règles d'arrêt de l'antibiothérapie dans cette situation doivent probablement tenir compte des données cliniques, mais aussi et surtout des résultats des cultures quantitatives des prélèvements respiratoires, et peut-être aussi de l'évolution des concentrations de marqueurs biologiques de l'infection bactérienne comme la procalcitonine ou le sTREM-1 [49, 50]. Il est tout à fait évident qu'en fonction des règles d'arrêt choisies par le service, le nombre de fois où le traitement antibiotique sera arrêté à J3 peut être très différent, et donc la quantité d'antibiotiques utilisée [42, 45, 51, 52]. Très clairement, si le protocole n'est pas suivi, aucun bénéfice ne peut être obtenu, quelle que soit la stratégie utilisée [52].

Choix de l'antibiothérapie initiale

Dès lors que la décision de traiter a été prise sur des critères solides, il ne faut pas hésiter à recourir d'emblée à une antibiothérapie à large spectre. Les seuls cas où une antibiothérapie à spectre étroit peut être utilisée sont les infections précoces survenant dans les cinq à sept premiers jours après le début de l'hospitalisation, en l'absence de facteurs de risque pour une infection due à une bactérie multirésistante [1].

Les différents algorithmes thérapeutiques proposés par les sociétés savantes prennent en compte le contexte clinique, les traitements antibiotiques déjà reçus par le malade, le fait qu'il soit ou non colonisé par une bactérie multirésistante, et le résultat des prélèvements microbiologiques respiratoires antérieurs [1, 2, 11, 53]. Chaque institution et même chaque unité de réanimation doit cependant construire son propre algorithme en fonction des spécificités qui sont les siennes, en termes de population de malades et d'écologie bactérienne [48, 54]. Là encore, la prise en compte des données fournies par l'examen direct peut constituer une aide décisive dans le choix d'une antibiothérapie d'emblée appropriée. Par exemple, la prescription d'un glycopeptide peut probablement être évitée si aucun cocci à Gram positif n'est visualisé. En revanche, la prise en compte des résultats microbiologiques antérieurs, bien que nécessaire s'il existe la preuve d'une

colonisation par une bactérie multirésistante et en particulier un *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM), ou si on dispose de prélèvements respiratoires récents datant de moins de trois jours, ne permet pas à elle seule dans les autres cas de sélectionner avec sécurité cette antibiothérapie de première intention [55, 56]. Une règle simple est aussi de ne jamais represcrire la classe d'antibiotiques que vient de recevoir le patient dans les jours précédents [53].

Optimisation du traitement antibiotique

L'optimisation du traitement antimicrobien passe non seulement par un choix judicieux des molécules, mais aussi par l'application d'un schéma thérapeutique conforme aux exigences pharmacocinétiques et aux propriétés pharmacodynamiques de l'antibiotique. La voie d'administration, la posologie et les intervalles entre les doses doivent être conformes à ces critères [1].

Il est habituel de distinguer des antibiotiques « temps-dépendants » et « concentration-dépendants ». Pour les molécules temps-dépendantes, telles que les pénicillines et les céphalosporines, le paramètre pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD) crucial est T > CMI, c'est-à-dire la fraction de l'intervalle de temps entre les doses pendant laquelle la concentration d'antibiotiques reste supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI). Cette fraction doit être supérieure à 50 % pour que les chances de succès soient maximales. Pour les antibiotiques concentration-dépendants, tels que les aminosides et les fluoroquinolones, le paramètre PK/PD le plus important est l'obtention d'un rapport pic/CMI d'au moins 8, voire 10, avec un rapport ASC24[1]/CMI d'au moins 100, voire 125 [38, 57]. Il est donc souvent nécessaire de réévaluer les modalités d'administration des antibiotiques utilisés dans le traitement des pneumonies nosocomiales en fonction des CMI habituellement observées et de la pharmacocinétique attendue.

Optimiser l'antibiothérapie des infections en réanimation, c'est aussi entreprendre dès que possible une désescalade thérapeutique adaptée aux données bactériologiques définitives [1, 2, 58]. L'identification précise des micro-organismes responsables de l'infection et de leur profil de sensibilité *in vitro* permet de renoncer chaque fois que possible aux molécules à spectre très large au profit du spectre « nécessaire et suffisant ». Il n'existe aucun bénéfice clinique à utiliser un carbapénème ou une bêtalactamine à très large spectre, comme la ceftazidime, la céfépime ou l'association pipéracilline-tazobactam, si le germe responsable est une entérobactérie parfaitement sensible à une céphalosporine comme la céfotaxime. De la même façon, rien ne justifie de poursuivre un traitement par de la vancomycine ou du linézolide si aucun SARM n'est isolé. Le seul respect de cette règle très simple peut permettre de diminuer très significativement la consommation d'antibiotiques à très large spectre dans une unité de réanimation et explique pourquoi il est si important de se donner les moyens d'isoler les germes responsables d'une infection en utilisant des techniques diagnostiques fiables et spécifiques [59].

L'utilisation d'aérosols d'antibiotiques, bien que séduisante sur le plan conceptuel (cela permet d'amener les antibiotiques directement au site de l'infection en diminuant la toxicité systémique), n'est à l'heure actuelle pas envisageable en routine en raison du manque de données dans la littérature [60]. Elle doit être réservée aux pneumonies à bactéries multirésistantes, les antibiotiques utilisés sont donc ceux qui restent efficaces dans ces situations, à savoir la colistine et les aminosides (principalement l'amikacine) [60]. La place des aérosols d'antibiotiques comme traitement adjuvant au traitement intraveineux ou à la place du traitement intraveineux est en cours d'évaluation [60].

Monothérapie ou bithérapie

L'utilisation de deux antibiotiques synergiques dans le cadre du traitement empirique d'une pneumonie nosocomiale est logique quand l'hypothèse d'une infection due à *P. æruginosa* et/ou à *A. baumannii* ne peut pas être écartée. En effet, une telle association permet, en élargissant le spectre, de diminuer le risque de n'être pas actif sur le germe responsable, mais surtout augmente la vitesse de bactéricidie et donc améliore probablement le pronostic. Ce point semble aujourd'hui à peu près démontré, tout au moins dans le cadre d'une étude de cohorte ayant inclus 115 épisodes de bactériémie à *P. æruginosa* [61]. En revanche, la nécessité de poursuivre une bithérapie passé le troisième jour du traitement antibiotique reste très controversée, y compris dans le cadre des infections dues à *P. æruginosa* et/ou à *A. baumannii*. Les arguments en faveur de la prolongation de la bithérapie reposent en effet essentiellement sur la gravité de ce type d'infection, sur des données obtenues *in vitro* montrant une synergie entre les aminoglucosides et les bêtalactamines et quelques données cliniques contestables sur le plan méthodologique [62]. Par contre, aucun essai randomisé ou étude de cohorte n'a pu montrer de bénéfice en faveur de la bithérapie chez des malades non neutropéniques, et ce quelle que soit l'infection considérée [61, 63–66]. Ces résultats ont été confirmés dans le cadre d'une méta-analyse de l'ensemble des études cliniques randomisées ayant comparé, dans les infections sévères,

la monothérapie par une bêtalactamine à l'association d'une bêtalactamine et d'un aminoside, réputée synergique [67].

Sans conclure définitivement, il est donc probable que le bénéfice d'une bithérapie soit surtout important dans les tout premiers jours du traitement, avant identification du germe responsable, quand la charge bactérienne est particulièrement importante, mais pas après J3-J5, les inconvénients d'une association d'antibiotiques l'emportant alors sur le bénéfice conceptuel lié à la prévention de l'émergence de souches résistantes.

Durée optimale du traitement

Un traitement trop court fait courir un risque de rechute ou d'échec clinique. À l'inverse, une antibiothérapie prolongée comporte le risque de favoriser l'émergence de bactéries multirésistantes, multiplie celui de provoquer des effets secondaires dus à l'antibiothérapie et n'est pas favorable en termes d'économie de la santé. Jusqu'en 1996, du fait de l'absence d'études prospectives consacrées à ce problème, il existait un consensus assez large pour poursuivre les antibiotiques pendant quatorze à vingt et un jours pour les patients ayant une atteinte multilobaire, en cas d'abcès du poumon, quand l'infection survenait sur un terrain sévèrement débilité, ou lorsqu'elle était due à des germes associés à de forts taux d'échecs thérapeutiques et de rechutes, en particulier *P. æruginosa*, *A. baumannii* et SARM [68]. Les seules circonstances où un traitement court (de sept à dix jours) était accepté étaient celles impliquant des germes considérés comme très sensibles aux antibiotiques (*S. aureus* sensibles à la méticilline [SASM], *Hæmophilus influenza*), même si ce type d'agent pathogène peut se révéler extrêmement virulent et provoquer rapidement des lésions respiratoires bronchopulmonaires sévères [68].

Plusieurs arguments plaident cependant en faveur d'un traitement plus court, d'environ une semaine, en particulier le risque majeur en cas de traitement prolongé de colonisation des voies aériennes par des bactéries résistantes ou le fait que l'évolution clinique des patients sous traitement antibiotique optimal est en règle rapidement favorable [69, 70]. Plusieurs travaux ont d'autre part mis en évidence que la plupart des rechutes ou récidives de l'infection survenaient à distance de la fin du traitement antibiotique et que les facteurs associés à ces échecs étaient essentiellement les facteurs témoignant de la gravité de l'atteinte pulmonaire et l'absence d'amélioration clinique sous traitement, obligeant à poursuivre la ventilation mécanique [15, 70, 71]. Il n'est donc pas du tout certain que la prolongation du traitement antibiotique puisse permettre d'éviter les rechutes de l'infection.

Face à ce double objectif, éviter au maximum un échec clinique et microbiologique d'une part, et d'autre part diminuer la consommation d'antibiotiques en raccourcissant la durée du traitement, plusieurs études ont été menées afin de comparer deux durées d'antibiothérapie [72, 73]. Elles confirment toutes qu'il est possible de réduire la durée du traitement à huit jours dans la très grande majorité des cas, à condition que le traitement initial ait pu être d'emblée approprié [1].

Des études complémentaires devront cependant être conduites dans certains sous-groupes de patients, en particulier pour les patients ayant développé une infection à *P. æruginosa*, germe difficile à éradiquer, quand l'évolution clinique ne permet pas un sevrage rapide de la ventilation artificielle [74].

Une solution pour optimiser la durée du traitement pourrait être l'utilisation de biomarqueurs [75]. Plusieurs études ont montré que l'utilisation d'un algorithme basé sur les taux de procalcitonine (PCT) permettait de réduire la durée de l'antibiothérapie sans retentissement sur la morbi-mortalité, et ce principalement chez les malades souffrant d'infections respiratoires (communautaires ou nosocomiales) [76]. L'étude ProVAP a ainsi démontré que l'utilisation d'un algorithme basé sur la procalcitonine permettait de réduire la durée de l'antibiothérapie de 27 % par rapport à une stratégie conventionnelle dans une population de malades [77]. Dans l'essai multicentrique Prorata qui a inclus 630 malades hospitalisés en réanimation, 141 avaient une pneumonie acquise sous ventilation mécanique [78]. Les malades randomisés dans le bras « stratégie guidée sur les taux de PCT » avaient en moyenne un nombre de jours vivants sans antibiotiques plus élevé de 3,1 jours que les malades dont la durée de traitement était décidée par le clinicien ($p < 0,05$) [78]. Si une telle stratégie peut s'envisager chez des malades présentant une pneumonie précoce ou une pneumonie tardive à germes sensibles, son impact chez les patients ayant développé une pneumonie due à des bacilles à Gram négatif non fermentants reste à déterminer.

Références

[1] Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:388–416.

[2] Chastre J., Fagon J.Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:867–903.

[3] Kollef M.H., Shorr A., Tabak Y.P., et al. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia : results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest.* 2005;128:3854–3862.
[4] Koenig S.M., Truwit J.D. Ventilator-associated pneumonia : diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:637–657.
[5] Horan T.C., Culver D.H., Gaynes R.P., et al. Nosocomial infections in surgical patients in the United States, January, 1986-June, 1992. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1993;14:73–80.
[6] Fagon J.Y., Chastre J., Domart Y., et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139:877–884.
[7] Cook D.J., Walter S.D., Cook R.J., et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients [see comments]. *Ann Intern Med.* 1998;129:433–440.
[8] Dreyfuss D., Ricard J.D. Acute lung injury and bacterial infection. *Clin Chest Med.* 2005;26:105–112.
[9] Combes A., Figliolini C., Trouillet J.L., et al. Incidence and outcome of polymicrobial ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2002;121:1618–1623.
[10] Rello J., Ausina V., Ricart M., et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1993;104:1230–1235.
[11] Trouillet J.L., Chastre J., Vuagnat A., et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:531–539.
[12] Luyt C.E., Combes A., Deback C., et al. Herpes Simplex Virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:935–942.
[13] Robert R., Grollier G., Dore P., et al. Nosocomial pneumonia with isolation of anaerobic bacteria in ICU patients : therapeutic considerations and outcome. *J Crit Care.* 1999;14:114–119.
[14] Fagon J.Y., Chastre J., Domart Y., et al. Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with Pseudomonas or Acinetobacter species : assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush. *Clin Infect Dis.* 1996;23:538–542.
[15] Combes A., Luyt C.E., Fagon J.Y., et al. Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2007;35:146–154.
[16] Celis R., Torres A., Gatell J.M., et al. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest.* 1988;93:318–324.
[17] Fagon J.Y., Chastre J., Hance A.J., et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients : a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med.* 1993;94:281–288.
[18] Fagon J.Y., Chastre J., Vuagnat A., et al. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA.* 1996;275:866–869.
[19] Heyland D.K., Cook D.J., Griffith L., et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1249–1256.
[20] Bercault N., Boulain T. Mortality associated with ventilator-associated pneumonia in an adult intensive care unit : a prospective 135 matched-paired cohort study. *Crit Care Med.* 2001;29:2303–2309.
[21] Baker A.M., Meredith J.W., Haponik E.F. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:343–349.
[22] Drakulovic M.B., Torres A., Bauer T.T., et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients : a randomised trial. *Lancet.* 1999;354:1851–1858.
[23] Dreyfuss D., Djedaini K., Weber P., et al. Prospective study of nosocomial pneumonia and of patient and circuit colonization during mechanical ventilation with circuit changes every 48 hours versus no change. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:738–743.
[24] Girou E., Schortgen F., Delclaux C., et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA.* 2000;284:2361–2367.
[25] Ramirez P., Bassi G.L., Torres A. Measures to prevent nosocomial infections during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18:86–92.
[26] Shi Z., Xie H., Wang P., et al. Oral hygiene for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD008367.
[27] Muscedere J., Rewa O., McKechnie K., et al. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2011;39:1985–1991.
[28] Roquilly A., Marret E., Abraham E., et al. Pneumonia prevention to decrease mortality in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2015;60:64–75.

[29] Bouadma L., Wolff M., Lucet J.C. Ventilator-associated pneumonia and its prevention. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:395–404.
[30] Bouadma L., Deslandes E., Lolom I., et al. Long-term impact of a multifaceted prevention program on ventilator-associated pneumonia in a medical intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2010;51:115–122.
[31] Fagon J.Y., Chastre J., Wolff M., et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2000;132:621–630.
[32] Canadian Crital Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med.* 2006;355:2619–2630.
[33] Chastre J., Fagon J.Y. Invasive diagnostic testing should be routinely used to manage ventilated patients with suspected pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:570–574.
[34] Niederman M.S., Torres A., Summer W. Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:565–569.
[35] Brun-Buisson C., Fartoukh M., Lechapt E., et al. Contribution of blinded, protected quantitative specimens to the diagnostic and therapeutic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2005;128:533–544.
[36] Iregui M., Ward S., Sherman G., et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2002;122:262–268.
[37] Kollef M.H. Inadequate antimicrobial treatment : an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2000;31(Suppl 4):S131–S138.
[38] Kiem S., Schentag J.J. Relationship of minimal inhibitory concentration and bactericidal activity to efficacy of antibiotics for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27:51–67.
[39] Kollef M.H., Fraser V.J. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med.* 2001;134:298–314.
[40] Souweine B., Veber B., Bedos J.P., et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia : impact of previous antimicrobial treatments [see comments]. *Crit Care Med.* 1998;26:236–244.
[41] Montravers P., Fagon J.Y., Chastre J., et al. Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:38–44.
[42] Luyt C.E., Chastre J., Fagon J.Y. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2004;30:844–852.
[43] Baselski V.S., Wunderink R.G. Bronchoscopic diagnosis of pneumonia. *Clin Microbiol Rev.* 1994;7:533–558.
[44] Meduri G.U., Chastre J. The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1992;102:557S–564S.
[45] Fartoukh M., Maitre B., Honore S., et al. Diagnosing Pneumonia during Mechanical Ventilation : The Clinical Pulmonary Infection Score Revisited. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:173–179.
[46] Veinstein A., Brun-Buisson C., Derrode N., et al. Validation of an algorithm based on direct examination of specimens in suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2006;32:676–683.
[47] Fagon J.Y., Chastre J., Hance A.J., et al. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest.* 1993;103:547–553.
[48] Leone M., Garcin F., Bouvenot J., et al. Ventilator-associated pneumonia : breaking the vicious circle of antibiotic overuse. *Crit Care Med.* 2007;35:379–385 quizz 386.
[49] Gibot S., Cravoisy A., Levy B., et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med.* 2004;350:451–458.
[50] Luyt C.E., Guerin V., Combes A., et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:48–53.
[51] Singh N., Rogers P., Atwood C.W., et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:505–511.
[52] Heyland D., Dodek P., Muscedere J., et al. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med.* 2006;355:2619–2630.
[53] Trouillet J.L., Vuagnat A., Combes A., et al. Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia : comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1047–1054.

[54] Rello J., Sa-Borges M., Correa H., et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites : implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:608–613.
[55] Hayon J., Figliolini C., Combes A., et al. Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:41–46.
[56] Michel F., Franceschini B., Berger P., et al. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia : a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest.* 2005;127:589–597.
[57] Andes D., Anon J., Jacobs M.R., et al. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Clin Lab Med.* 2004;24:477–502.
[58] Niederman M.S. The importance of de-escalating antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27:45–50.
[59] Gruson D., Hilbert G., Vargas F., et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:837–843.
[60] Luyt C.E., Bréchot N., Combes A., et al. Delivering antibiotics to the lungs of patients with ventilator-associated pneumonia : an update. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11:511–521.
[61] Chamot E., Boffi El Amari E., Rohner P., et al. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:2756–2764.
[62] Hilf M., Yu V.L., Sharp J., et al. Antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia : outcome correlations in a prospective study of 200 patients [see comments]. *Am J Med.* 1989;87:540–546.
[63] Cometta A., Baumgartner J.D., Lew D., et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:1309–1313.
[64] Dupont H., Carbon C., Carlet J. Monotherapy with a broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis : a multicenter randomized controlled trial. The Severe Generalized Peritonitis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:2028–2033.
[65] Bochud P.Y., Glauser M.P., Calandra T. Antibiotics in sepsis. *Intensive Care Med.* 2001;27:S33–S48.
[66] Leibovici L., Paul M., Poznanski O., et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia : a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:1127–1133.
[67] Paul M., Soares-Weiser K., Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia : systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326:1111.
[68] Hospital-acquired pneumonia in adults : diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November, 1995. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1711–1725.
[69] Dennesen P.J., van der Ven A.J., Kessels A.G., et al. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1371–1375.
[70] Combes A., Figliolini C., Trouillet J.L., et al. Factors predicting ventilator-associated pneumonia recurrence. *Crit Care Med.* 2003;31:1102–1107.
[71] Rello J., Mariscal D., March F., et al. Recurrent Pseudomonas aeruginosa pneumonia in ventilated patients : relapse or reinfection ? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:912–916.
[72] Chastre J., Wolff M., Fagon J.Y., et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults : a randomized trial. *JAMA.* 2003;290:2588–2598.
[73] Micek S.T., Ward S., Fraser V.J., et al. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2004;125:1791–1799.
[74] Fink M.P., Snydman D.R., Niederman M.S., et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients : results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group [see comments]. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:547–557.
[75] Luyt C.E., Bréchot N., Trouillet J.L., et al. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care.* 2014;18:840.
[76] Schuetz P., Briel M., Mueller B. Clinical outcomes associated with procalcitonin algorithms to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections. *JAMA.* 2013;309:717–718.
[77] Stolz D., Smyrnios N., Eggiman P., et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J.* 2009;34:1364–1375.

[78] Bouadma L., Luyt C.E., Tubach F., et al. Use of procalcitonin to reduce patient's exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:463–474.

[1] ASC24 : aire sous la courbe de 24 h.

CHAPITRE 202

Complications postopératoires en chirurgie thoracopulmonaire

A. Germain; H. Rozé

Introduction

La morbi-mortalité postopératoire de chirurgie thoracique est faite de complications non spécifiques de chirurgie lourde chez des patients au terrain souvent altéré par le tabagisme. S'y ajoutent des complications propres de prise en charge spécifique, qu'elle soit médicale ou chirurgicale. Les deux types de complications sont souvent intriqués, rendant le diagnostic et la thérapeutique parfois difficiles. L'évaluation préopératoire et les mesures préventives font partie intégrante de la stratégie de prise en charge. La mortalité globale est d'environ 2,5 % à 30 jours [1–4].

Complications médicales

Respiratoires

La chirurgie thoracopulmonaire est source de modifications de la mécanique ventilatoire. L'atteinte est mixte, d'origine musculaire (atteinte pariétale) et nerveuse (nerf phrénique). Elle entraîne une diminution de la capacité vitale, du volume courant et de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). Une baisse de la CRF en dessous du volume de fermeture est source d'atélectasies faisant le lit de l'infection pulmonaire. Les dysfonctions diaphragmatiques sont très fréquentes à la phase postopératoire immédiate. Ces atteintes de la mécanique ventilatoire sont majorées par les douleurs postopératoires, particulièrement importantes en chirurgie thoracique.

Les pneumopathies représentent les complications respiratoires les plus fréquentes, allant au-delà de 20 % dans certaines séries [5–7]. Les variations d'incidence entre les différentes études étant le plus souvent liées à des divergences de définition et de moyens diagnostics. Elles sont également la première cause de décès postopératoire, avec une mortalité de 20 à 30 %. Il s'agit d'une complication postopératoire précoce, survenant dans les premiers jours postopératoires, avec un pic au troisième jour. Les facteurs de risque de développer une pneumopathie postopératoire sont l'âge, une altération de la fonction respiratoire préopératoire, le tabagisme (d'autant plus s'il est actif ou de sevrage récent), la chimiothérapie néo-adjuvante, l'ampleur de la résection parenchymateuse et la transfusion sanguine peropératoire [4, 6, 8, 9]. La problématique est principalement diagnostique, avec une symptomatologie aspécifique et une imagerie d'interprétation difficile en postopératoire. L'échographie pleuropulmonaire, dont la sensibilité et la spécificité dépassent celles de la radio de thorax, prend une place croissante dans la stratégie diagnostique [10, 11]. Les prélèvements pulmonaires préopératoires immédiats par fibroscopie permettent d'établir l'écologie bactérienne du patient. Une colonisation bactérienne de l'arbre trachéobronchique est présente chez environ 20 à 30 % des patients en préopératoire [6]. Ce pourcentage est celui de la population subissant une chirurgie pulmonaire, principalement constituée de patients tabagiques, porteurs d'un cancer du poumon et éventuellement d'une bronchopneumopathie chronique obstructive [12], la colonisation bactérienne bronchopulmonaire de la population saine étant quasi nulle. La majorité des études retrouvent une corrélation entre la présence d'une colonisation bactérienne préopératoire et le risque de développer une pneumopathie postopératoire [5–7, 12]. En revanche, les bactéries à l'origine de la colonisation préopératoire ne sont pas forcément celles responsables des infections respiratoires postopératoires. Elles sont pour la plupart le fait de bacilles Gram négatif et notamment d'entérobactéries, alors que le profil de colonisation préopératoire est principalement représenté par des cocci Gram positif (*Streptococcus pneumoniae* et

Staphylococcus aureus) et de l'*Haemophilus influenzae*. La colonisation des voies aériennes postopératoires est un bien meilleur reflet des germes responsables des pneumopathies postopératoires. Le rôle des micro-inhalations postopératoires, majorées par la gastoparésie, est non négligeable [13]. Le profil bactérien des pneumopathies postopératoires, bien que communautaires selon la définition, se rapproche bien plus de celui des pneumopathies nosocomiales. L'écologie bactérienne et les profils de sensibilité aux antibiotiques sont très variables d'un centre à l'autre. L'antibiothérapie se doit donc d'être large en première intention. La tolérance de la pneumopathie postopératoire et d'un éventuel retard de traitement est déterminée par la quantité de parenchyme restant, soulignant la particulière gravité de cette complication après pneumonectomie [3].

Les atélectasies atteignent une fréquence de 2 à 17 % [1, 2, 4]. Elles sont particulièrement influencées par la douleur postopératoire, la mobilisation précoce et l'importance du geste (anastomose bronchique). La qualité de l'analgésie et la kinésithérapie respiratoire jouent un rôle déterminant dans la prévention de leur survenue. Le traitement est dépendant de la tolérance clinique, allant du simple positionnement associé à de la kinésithérapie, à la désobstruction endoscopique associée à de la ventilation non invasive (VNI) intensive.

L'œdème pulmonaire est essentiellement une complication des pneumonectomies [3, 14, 15]. La physiopathologie est mixte et regroupe toute les contraintes alvéolo-interstitielles que l'on retrouve dans le SDRA : atteintes alvéolaires directes (volo- et barotrauma du poumon ventilé, ischémie-reperfusion et atélectrauma du poumon non ventilé) et atteinte vasculaire (lésions d'hyperdébit par réduction du lit vasculaire). Le traitement est essentiellement préventif lors de la ventilation unipulmonaire au bloc opératoire et par la gestion optimale du remplissage vasculaire [15].

Cardiovasculaires

La plus fréquente est la survenue de *troubles du rythme supraventriculaires*, avec une fréquence proche des 20 %, allant jusqu'à près de 50 % après pneumonectomie [2]. L'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (AC/FA) a une étiologie principalement chirurgicale liée aux lésions des nerfs parasympathiques et aux sutures des veines pulmonaires constituant une épine irritative sur l'oreillette gauche. Elle trouve son pic de fréquence aux 3e-4e jour. Elle est majorée par la stimulation sympathique liée à la douleur post-thoracotomie. *A contrario*, l'analgésie péridurale, conduisant à un bloc sympathique, diminue la fréquence cardiaque et donc le risque de troubles du rythme et de souffrance coronaire [16–19]. La prise en charge de ces troubles du rythme a été codifiée en 2014 par l'American Association for Thoracic Surgery (AATS) [20]. Les troubles du rythme mal tolérés sur le plan hémodynamique devront bénéficier d'une cardioversion par choc électrique externe, avec anticoagulation initiale si la fibrillation dure depuis plus de 48 heures. La bonne tolérance tensionnelle autorise une version pharmacologique. Malgré le risque potentiel de toxicité pulmonaire, l'amiodarone reste la drogue de choix en première intention dans l'AC/FA post-chirurgie thoracique [21]. L'utilisation du sulfate de magnésium de manière préventive revêt un intérêt particulier chez les patients à haut risque comme les pneumonectomisés [22]. Le risque embolique est à mettre en balance avec le risque hémorragique à la période postopératoire immédiate. Un trouble du rythme de moins de 48 heures ne relève pas d'une anticoagulation curative.

La pathologie thrombotique veineuse est également à prendre en compte dans un contexte chirurgical souvent carcinologique, avec des patients dont la déambulation est rendue difficile par le drainage pleural. Le retentissement des embolies pulmonaires étant majoré par la réduction chirurgicale du lit vasculaire.

Les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux sont des complications liées au terrain.

La poursuite ou l'instauration d'un traitement antiagrégant plaquettaire est indispensable chez les patients à risque. L'importance du bénéfice cardiovasculaire et respiratoire de l'analgésie péridurale justifie son utilisation sous aspirine. La chirurgie thoracique et l'analgésie périmédullaire ne sauraient être menées sous bi-antiagrégation.

La pneumonectomie présente un risque cardiaque particulier en postopératoire immédiat. En effet, l'absence du poumon entraîne une déviation médiastinale pouvant aller jusqu'à la plicature des veines caves et le désamorçage cardiaque. Le drainage d'une cavité de pneumonectomie ne doit donc jamais être mis en aspiration. De plus, c'est une porte d'entrée infectieuse, il doit donc être de courte durée uniquement pour surveiller le saignement postopératoire immédiat. Ensuite, la cavité va se remplir de sérosités [23].

Rénales

L'incidence de l'insuffisance rénale postchirurgie pulmonaire atteint 5,9 à 6,8 % des patients en fonction de la définition utilisée (celle de l'AKIN ou celle de RIFLE) [24, 25]. Les facteurs de risque de dégradation rénale sont classiquement : le score anesthésique ASA, l'hypertension artérielle, l'artériopathie, une insuffisance rénale préopératoire, la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou de sartans. Certains facteurs

de risques relevés dans la littérature, comme l'utilisation de vasopresseurs ou d'hydroxyéthylamidons (HEA) comme soluté de remplissage peropératoire, sont surtout le reflet d'une instabilité hémodynamique peropératoire, source de dégradation de la fonction rénale. L'interdépendance entre la fonction respiratoire et la fonction rénale sur l'équilibre acidobasique conduit à une augmentation des durées de ventilation mécanique en cas d'insuffisance rénale postopératoire [24]. La fréquence des dysfonctions rénales est également liée à l'importance de la résection pulmonaire, le mécanisme passant probablement par la gestion plus restrictive des apports hydrosodés chez les patients ayant des résections pulmonaires élargies.

Complications chirurgicales

Aérostase

La persistance d'une fuite aérique par les drains pleuraux est très fréquente en postopératoire immédiat, avec une incidence allant de 28 à 60 % [26]. Plus on s'éloigne de la chirurgie, plus la fréquence baisse (26 à 48 % à J1, 22 à 24 % à J2, 8 % à J4), mais plus elle présente un caractère pathologique. L'issue d'air par les drains pleuraux est considérée comme pathologique au-delà de 5 jours. Il faut distinguer deux types de fuites : les fuites « actives », le plus souvent liées à la présence d'une ou de plusieurs brèches parenchymateuses, et les fuites « passives », liées à un défaut de réexpansion du parenchyme pulmonaire. Les anomalies de l'aérostase sont exceptionnellement source d'anomalies des échanges gazeux, mais sont à l'origine de séjours hospitaliers prolongés. L'échographie représente l'examen de choix dans le dépistage des décollements minimes et partiels, la radio de thorax étant facilement mise en défaut par les décollements antérieurs. De plus, l'échographie permet un suivi précis de la symphyse pleurale par visualisation directe de la disparition du glissement pleural, le diagnostic différentiel avec un pneumothorax reposant sur la présence de parenchyme pulmonaire à la paroi (lignes B).

Les fuites actives nécessitent une exploration endoscopique afin de faire la différence entre l'origine parenchymateuse et l'origine bronchique (suture) de la fuite. Les défauts de réexpansion peuvent être traités de manière préventive ou curative par la réalisation d'un pneumopéritoine permettant une ascension du diaphragme et l'accolement du poumon [26].

L'emphysème sous-cutané est une variante courante des troubles de l'aérostase. Il est lié à la diffusion de l'air de l'espace pleural vers les tissus sous-cutanés, le plus souvent *via* l'espace intercostal de la thoracotomie. Après avoir vérifié l'intégrité du système d'aspiration, ces emphysèmes peuvent nécessiter la pose d'un drain pleural supplémentaire, voire une thoracoscopie afin d'effondrer les adhérences pulmonaires à l'origine du passage d'air vers l'espace intercostal. Un drainage sous-cutané *via* de petites incisions de la peau au niveau sous-claviculaire peut permettre d'évacuer en partie l'emphysème et soulager le patient [26, 27].

Hémorragie

Les complications hémorragiques sont peu fréquentes en chirurgie thoracique. Elles sont généralement liées à des saignements pariétaux. Elles se présentent soit sous forme de saignement extériorisé par les drains pleuraux, soit sous la forme d'hématome pleural et de caillottage intrathoracique. Le retentissement est double :

- Hémodynamique : à la perte sanguine se surajoute une gêne au retour veineux par compression médiastinale majorée par la mise en décubitus latéral ;
- respiratoire, par compression du parenchyme sous-jacent.

Une surveillance simple peut suffire en cas d'hématome pleural de faible importance, sans retentissement respiratoire. La prise en charge consiste cependant le plus souvent en une reprise chirurgicale avec décaillottage afin de décomprimer le poumon et restaurer une mécanique ventilatoire correcte. Cela permet aussi de diminuer le risque de surinfection.

Le monitorage du saignement par le drainage thoracique chez les patients pneumonectomisés est donc primordial, puisque la cavité thoracique est capable de contenir un grand volume de saignement occulte. En cas de saignement, le clampage du drain pleural est alors exceptionnellement indiqué afin de contenir le saignement le temps du trajet de retour au bloc opératoire. Après élimination d'un saignement majeur dans les 24 premières heures, le drainage de la cavité de pneumonectomie n'a plus de raison d'être.

Fistule bronchopleurale

Elles représentent 2 à 5 % des complications chirurgicales [3, 28, 29]. Elles sont particulièrement fréquentes après pneumonectomie. Le diagnostic est facilement posé par la réaération de la cavité de pneumonectomie.

Elle représente une cause de surmortalité importante (environ 30 % de mortalité en cas de fistule postpneumonectomie). Les facteurs de risque sont principalement liés à la technique chirurgicale, puisque l'absence de lambeau de recouvrement de la suture et un bourgeon bronchique trop long sont fortement liés à une augmentation d'incidence des fistules bronchopleurales. Viennent ensuite le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) prédictif postopératoire, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et la durée de ventilation mécanique postopératoire [28]. Le traitement chirurgical est difficile. Le bourgeon bronchique est généralement restreint et peu accessible à une reprise. La réalisation de lambeau intercostal ou de grand dorsal permet parfois de restaurer une étanchéité, mais les sutures en milieu septique sont fragilisées. L'enjeu de la prise en charge est la protection du poumon controlatéral. La mise en thoracotomie permet un drainage vers l'extérieur de la cavité pleurale et une diminution du risque de contamination du poumon restant. L'intubation sélective est une solution temporaire de sauvetage en cas de fuites aériques majeures compromettant les échanges gazeux.

Atteinte nerveuse

L'atteinte des nerfs intercostaux est systématique par compression peropératoire directe par les écarteurs costaux [30, 31]. Elle peut être prolongée par la suture intercostale qui représente un modèle expérimental de douleurs chroniques. En dehors des conséquences sur l'incidence et l'intensité des douleurs aiguës et chroniques, elle a peu de retentissement musculaire.

L'atteinte du nerf phrénique est en revanche source de dysfonctions et de complications respiratoires postopératoires [32, 33]. Son dépistage par la mesure de la course diaphragmatique sous échographie permet la mise en place de procédures préventives (kiné/VNI) [34, 35].

L'atteinte parasympathique est responsable d'une majoration des troubles du rythme cardiaque.

Chylothorax

Il s'agit d'une complication peu fréquente, représentant 1 à 2 % des patients [36, 37]. Le chylothorax est lié à l'atteinte du canal thoracique ou d'une de ses branches collatérales. Le diagnostic est aisé par l'aspect laiteux que prend l'épanchement pleural lorsque le patient a une alimentation entérale. L'analyse biochimique retrouve une concentration importante de triglycérides.

Le traitement de première intention est médical avec un régime sans graisse supplémenté par des triglycérides à chaîne moyenne. En cas d'échec, une sanction chirurgicale s'impose avec réalisation d'une symphyse pleurale, voire une ligature du canal thoracique et/ou de ses branches si la fuite est objectivée [36, 37].

Prévention des complications

Évaluation préopératoire

L'objectif est d'apprécier le risque de complication postopératoire et les capacités respiratoires à long terme du patient devant bénéficier d'une résection pulmonaire. L'American College of Chest Physicians a établi en 2007 des recommandations concernant la stratégie des examens complémentaires à mener en vue d'une chirurgie thoracopulmonaire [38]. La réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires afin de déterminer le VEMS est la première étape. Si des éléments cliniques ou radiologiques laissent supposer des troubles de la diffusion, une mesure de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) est également à demander. Des valeurs de VEMS et de DLCO > 80 % autorisent tout type de résection pulmonaire. Dans le cas contraire, une estimation du VEMS prédictif postopératoire (VEMSppo) et du DLCO prédictif postopératoire (DLCOppo) est à réaliser. Elle se base sur les données de la scintigraphie pulmonaire de perfusion ou sur le nombre de segments à réséquer. En cas de pneumonectomie, la scintigraphie est indispensable. En effet, la tumeur est souvent responsable d'une exclusion fonctionnelle du poumon. Le geste chirurgical ne représentera donc qu'une exérèse d'un poumon qui ne participait pas aux échanges gazeux. Un VEMSppo ou un DLCOppo < 40 % indiquent un patient à haut risque de morbi-mortalité postopératoire. Il convient alors d'évaluer les capacités à l'effort du patient par la mesure de la consommation maximal en oxygène (VO_2max) ou par des tests cliniques comme le test de « montée de marche ». Une VO_2max < 15 ml/kg/min (≈ 1 étage) indique un haut risque de complications postopératoires.

Ces données sont à mettre en balance avec le fait que la chirurgie est le traitement le plus efficient dans la prise en charge des cancers bronchopulmonaires de stade précoce.

Des stratégies d'optimisation pré-, per- et postopératoire sont à mettre en place pour tenter de repousser les possibilités opératoires.

La préparation préopératoire est indispensable pour ces patients au VEMS limite, la kinésithérapie et la VNI préopératoire pouvant améliorer notablement les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) des patients bronchopathes chroniques.

Les traitements néo-adjuvants, même s'ils peuvent permettre une réduction de l'ampleur de la résection parenchymateuse, ont peu d'influence sur l'incidence des complications postopératoires.

Analgésie

La chirurgie thoracique compte parmi les chirurgies les plus douloureuses. La qualité de la prise en charge de la douleur postopératoire joue un rôle primordial dans la survenue de complications. L'analgésie péridurale thoracique reste la technique de première intention. Elle procure une analgésie de grande qualité permettant de réduire non seulement les douleurs aiguës, mais également l'incidence des douleurs chroniques (proche de 50 % des patients en chirurgie thoracique) [39]. Le confort du patient améliore ses capacités à tousser et augmente les volumes pulmonaires [40]. D'où une baisse de l'incidence des pneumopathies sous péridurale [41, 42]. Le bloc sympathique est protecteur myocardique par la baisse de la fréquence cardiaque et la diminution du risque de fibrillation auriculaire [16–19]. L'anesthésie locorégionale (ALR) pourrait également, comme pour d'autres types de chirurgie de cancer, jouer un rôle protecteur sur la récidive carcinologique, le mécanisme passant par une moindre diminution de l'immunité cellulaire sous ALR [43–45].

D'autres alternatives à la péridurale existent. La plus intéressante est le bloc paravertébral qui procure un équivalent de péridurale unilatérale [46]. Il s'agit d'un bloc de réalisation simple et présentant peu de contre-indications. Son principal inconvénient tient à l'incertitude de la diffusion de l'anesthésique local, rendant son efficacité parfois aléatoire [47, 48]. Le bloc intercostal prenant en charge un seul métamère est en général insuffisant. L'instillation intrapleurale d'anesthésiques locaux (par les drains) est inefficace et dangereuse en raison de la résorption rapide des anesthésiques locaux par la plèvre, avec des pics plasmatiques toxiques.

Abord chirurgical

L'atteinte fonctionnelle respiratoire est proportionnelle à l'importance du délabrement pariétal. Les techniques d'épargne musculaire (thoracotomie axillaire *vs* postérolatérale), la chirurgie thoracoscopique, les minithoracotomies vidéo-assistées permettent donc de repousser les limites fonctionnelles d'opérabilité [49]. De même, la reconstruction des atteintes pariétales par du matériel d'ostéosynthèse permet de garder une mécanique ventilatoire satisfaisante.

Ventilation peropératoire

Avec le remplissage vasculaire, il s'agit d'un élément déterminant dans la réponse inflammatoire du poumon restant après résection pulmonaire [50, 51]. La ventilation unipulmonaire se poursuit en réanimation en cas de pneumonectomie. En ventilation unipulmonaire, le poumon ventilé doit bénéficier d'une ventilation protectrice : V_T à 5 mL.kg^{-1} poids idéal, associé à une pression expiratoire positive (PEP) autour de 5 cmH_2O [52]. Il faut limiter les niveaux de PEP et d'auto-PEP chez le BPCO, qui peuvent augmenter le shunt et donc l'hypoxémie [53]. La FiO_2 maintient l'objectif de saturation > 92 % après mise sous ventilation protectrice en essayant d'éviter les hauts niveaux de FiO2 [54].

Ventilation non invasive postopératoire

La ventilation en pression positive des patients de chirurgie thoracique est péri-opératoire. Elle peut débuter avant le bloc opératoire avec des patients sous ventilation non invasive à domicile. Elle se poursuit au bloc opératoire lors de l'induction anesthésique, puis pendant l'intervention avec une ventilation souvent unipulmonaire et protectrice. On utilise ainsi une approche permettant de diminuer les complications respiratoires après une chirurgie lourde [55].

En postopératoire, l'insuffisance respiratoire aiguë est fréquente, que le patient ait ou non des antécédents respiratoires. La douleur, les effets de l'anesthésie, l'inflammation bronchique, la réduction des volumes pulmonaires, le syndrome restrictif, la dysfonction diaphragmatique post-thoracotomie, les atélectasies et les pneumopathies sont responsables des complications respiratoires postopératoires. La ventilation non invasive pourra être proposée afin de diminuer le travail respiratoire, les atélectasies et d'améliorer les échanges gazeux [56]. Les patients sont alors dans deux situations : soit il existe une insuffisance respiratoire aiguë et la VNI est dite curative, soit il n'y a pas d'insuffisance respiratoire aiguë mais un risque et on parle de concept de VNI prophylactique en postopératoire de chirurgie pulmonaire.

Comme pour les autres types de patients en insuffisance respiratoire aiguë, la VNI curative est proposée afin de corriger l'hématose et d'éviter le recours à l'intubation et à la sédation, le temps que l'étiologie de cette insuffisance respiratoire aiguë soit traitée. Une étude observationnelle en postopératoire de transplantation pulmonaire a montré la faisabilité de l'utilisation de la VNI pour éviter le recours à l'intubation [57]. Une autre étude prospective randomisée a mis en évidence une diminution du recours à l'intubation et de la mortalité avec la VNI [58]. De plus, dans ces situations de détresse respiratoire, la VNI peut aussi permettre de réaliser, dans de meilleures conditions d'oxygénation, des prélèvements pulmonaires invasifs pour rechercher une étiologie [59]. Le taux de succès de la VNI chez ces patients est important (autour de 85 %), mais il est important de noter le nombre important de patients BPCO dans ces études. Dès lors qu'un traitement par VNI est débuté, il est crucial de vérifier que le patient est répondeur afin d'éviter un échec et de retarder une intubation qui s'impose [60].

La VNI préventive est utilisée afin d'améliorer les échanges gazeux et les atélectasies. Elle est prescrite chez des patients sélectionnés avec des dysfonctions respiratoires préopératoires ou des atélectasies postopératoires. Cette VNI utilise de bas niveaux d'assistance et n'est pas délétère sur les anastomoses bronchiques après résection pulmonaire ou sur les fuites aériques du parenchyme pulmonaire opéré [61]. La VNI peut être mise en place durant la semaine préopératoire chez des malades avec un VEMS inférieur à 70 % de la théorique. Cela peut permettre d'éduquer le patient et de le réhabiliter jusqu'à l'intervention, puis la VNI sera poursuivie en postopératoire. Cette stratégie a été évaluée dans une étude randomisée et a montré qu'elle pouvait améliorer les échanges gazeux, les volumes pulmonaires et la durée de séjour des patients [62]. Une autre étude randomisée n'a pas retrouvé les mêmes résultats, mais le fait de l'utiliser en prophylaxie a réduit le recours à la VNI de sauvetage en cas d'insuffisance respiratoire aiguë post-résection pulmonaire chez des patients BPCO [63]. La frontière entre VNI prophylactique et curative n'est pas toujours si tranchée et l'on peut retenir que c'est une aide de choix dès l'apparition précoce de signes de dysfonction respiratoire postopératoire de chirurgie pulmonaire.

Conclusion

Les complications respiratoires sont fréquentes chez ces patients au terrain altéré. Les difficultés diagnostiques peuvent conduire à des retards de prise en charge. L'échographie trouve une place grandissante par la sensibilité dans le diagnostic précoce des atteintes pleuropulmonaires. La sélection et la préparation des patients sont primordiales et la médecine péri-opératoire trouve ici tout son intérêt.

Références

[1] Thomas P.A., Berbis J., Falcoz P.E., et al. EPITHOR Group. National perioperative outcomes of pulmonary lobectomy for cancer: the influence of nutritional status. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Apr;45(4):652–659.

[2] Seely A.J., Ivanovic J., Threader J., et al. Systematic classification of morbidity and mortality after thoracic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010 Sep;90(3):936–942.

[3] Shapiro M., Swanson S.J., Wright C.D., et al. Predictors of major morbidity and mortality after pneumonectomy utilizing the Society for Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thorac Surg.* 2010 Sep;90(3):927–934.

[4] Kozower B.D., Sheng S., O'Brien S.M., et al. STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. *Ann Thorac Surg.* 2010 Sep;90(3):875–881.

[5] Radu D.M., Jauréguy F., Seguin A., et al. Postoperative pneumonia after major pulmonary resections: an unsolved problem in thoracic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2007 Nov;84(5):1669–1673.

[6] Planquette B., Le Pimpec-Barthes F., Trinquart L., et al. Early respiratory acidosis is a new risk factor for pneumonia after lung resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012 Mar;14(3):244–248.

[7] Schussler O., Alifano M., Dermine H., et al. Postoperative pneumonia after major lung resection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 May 15;173(10):1161–1169.

[8] Nan D.N., Fernández-Ayala M., Fariñas-Alvarez C., et al. Nosocomial infection after lung surgery: incidence and risk factors. *Chest.* 2005 Oct;128(4):2647–2652.

[9] Rivera C., Jougon J., Dahan M., et al. Are postoperative consequences of neoadjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer more severe in elderly patients? *Lung Cancer.* 2012 May;76(2):216–221.

[10] Ashton-Cleary D.T. Is thoracic ultrasound a viable alternative to conventional imaging in the critical care setting? *Br J Anaesth.* 2013 Aug;111(2):152–160.

[11] Lichtenstein D.A., Mezière G.A. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest.* 2008 Jul;134(1):117–125.
[12] D'Journo X.B., Rolain J.M., Doddoli C., et al. Airways colonizations in patients undergoing lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Aug;40(2):309–319.
[13] Renaud S., Falcoz P.E., Santelmo N., et al. Gastric distension is a contributing factor to pneumonia after pulmonary resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Sep;42(3):398–403.
[14] Alloubi I., Jougon J., Delcambre F., et al. Early complications after pneumonectomy: retrospective study of 168 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Aug;11(2):162–165.
[15] Marret E., Miled F., Bazelly B., et al. Risk and protective factors for major complications after pneumonectomy for lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Jun;10(6):936–939.
[16] Beattie W.S., Badner N.H., Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction : A meta-analysis. *Anesth Analg.* 2001;93:853–858.
[17] Davies R.F., DeBoer L.W., Maroko P.R. Thoracic epidural anesthesia reduces myocardial infarct size after coronary artery occlusion in dogs. *Anesth Analg.* 1986;65:711–717.
[18] Oka T., Ozawa Y., Ohkubo Y. Thoracic epidural bupivacaine attenuates supraventricular tachyarrythmias after pulmonary resection. *Anesth Analg.* 2001;93:253–259.
[19] Groban L., Dolinski S.Y., Zvara D.A., et al. Thoracic epidural analgesia : its role in postthoracotomy atrial arrythmias. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14:662–665.
[20] Frendl G., Sodickson A.C., Chung M.K., et al. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. Executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Sep;148(3):772–791.
[21] Berry M.F., D'Amico T.A., Onaitis M.W. Use of amiodarone after major lung resection. *Ann Thorac Surg.* 2014 Oct;98(4):1199–1206.
[22] Saran T., Perkins G.D., Javed M.A., et al. Does the prophylactic administration of magnesium sulphate to patients undergoing thoracotomy prevent postoperative supraventricular arrhythmias? A randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2011 Jun;106(6):785–791.
[23] Wolfe W.G., Lewis Jr. C.W. Control of the pleural space after pneumonectomy. *Chest Surg Clin N Am.* 2002 Aug;12(3):565–570.
[24] Ishikawa S., Griesdale D.E., Lohser J. Acute kidney injury after lung resection surgery: incidence and perioperative risk factors. *Anesth Analg.* 2012 Jun;114(6):1256–1262.
[25] Licker M., Cartier V., Robert J., et al. Risk factors of acute kidney injury according to RIFLE criteria after lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg.* 2011 Mar;91(3):844–850.
[26] Mueller M.R., Marzluf B.A. The anticipation and management of air leaks and residual spaces post lung resection. *J Thorac Dis.* 2014 Mar;6(3):271–284.
[27] Cerfolio R.J., Bryant A.S., Maniscalco L.M. Management of subcutaneous emphysema after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg.* 2008 May;85(5):1759–1763.
[28] Algar F.J., Alvarez A., Aranda J.L., et al. Prediction of early bronchopleural fistula after pneumonectomy: a multivariate analysis. *Ann Thorac Surg.* 2001 Nov;72(5):1662–1667.
[29] Jichen Q.V., Chen G., Jiang G., et al. Risk factor comparison and clinical analysis of early and late bronchopleural fistula after non-small cell lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009 Nov;88(5):1589–1593.
[30] Rogers M.L., Henderson L., Mahajan R.P., et al. Preliminary findings in the neurophysiological assessment of intercostal nerve injury during thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Feb;21(2):298–301.
[31] Benedetti F., Vighetti S., Ricco C., et al. Neurophysiologic assessment of nerve impairment in posterolateral and muscle-sparing thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998 Apr;115(4):841–847.
[32] Ugalde P., Miro S., Provencher S., et al. Ipsilateral diaphragmatic motion and lung function in long-term pneumonectomy patients. *Ann Thorac Surg.* 2008 Dec;86(6):1745–1751.
[33] Takazakura R., Takahashi M., Nitta N., et al. Assessment of diaphragmatic motion after lung resection using magnetic resonance imaging. *Radiat Med.* 2007 May;25(4):155–163.
[34] Summerhill E.M., El-Sameed Y.A., Glidden T.J., et al. Monitoring recovery from diaphragm paralysis with ultrasound. *Chest.* 2008;133:737–743.
[35] Lerolle N., Guérot E., Dimassi S., et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest.* 2009 Feb;135(2):401–407.
[36] Cho H.J., Kim D.K., Lee G.D., et al. Chylothorax complicating pulmonary resection for lung cancer: effective management and pleurodesis. *Ann Thorac Surg.* 2014 Feb;97(2):408–413.
[37] Bryant A.S., Minnich D.J., Wei B., et al. The incidence and management of postoperative chylothorax after pulmonary resection and thoracic mediastinal lymph node dissection. *Ann Thorac Surg.* 2014 Jul;98(1):232–235.

[38] Colice G.L., Shafazand S., Griffin J.P., et al. American College of Chest Physicians. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007 Sep;132(3 Suppl):161S–177S.
[39] Senturk M., Ozcan P.E., Talu G.K., et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg.* 2002;94(1):11–15.
[40] Bauer C., Hentz J.G., Ducrocq X., et al. Lung function after lobectomy : a randomized, double-blind trial comparing thoracic epidural ropivacaine/sufentanil and intraveinous morphine for patient-controlled analgesia. *Anesth Analg.* 2007;105(1):238–244.
[41] Pöpping D.M., Elia N., Marret E., et al. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Arch Surg.* 2008 Oct;143(10):990–999.
[42] Rodgers A., Walker N., Schug S., et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ.* 2000 Dec 16;321(7275):1493.
[43] Christopherson R., James K.E., Tableman M., et al. Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg.* 2008 Jul;107(1):325–332.
[44] Exadaktylos A.K., Buggy D.J., Moriarty D.C., et al. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology.* 2006 Oct;105(4):660–664.
[45] Melamed R., Bar-Yosef S., Shakhar G., et al. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth Analg.* 2003 Nov;97(5):1331–1339.
[46] Davies R.G., Myles P.S., Graham J.M. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy-a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth.* 2006;96(4):418–426.
[47] Luyet C., Herrmann G., Ross S., et al. Ultrasound-guided thoracic paravertebral puncture and placement of catheters in human cadavers: where do catheters go? *Br J Anaesth.* 2011 Feb;106(2):246–254.
[48] Marhofer D., Marhofer P., Kettner S.C., et al. Magnetic resonance imaging analysis of the spread of local anesthetic solution after ultrasound-guided lateral thoracic paravertebral blockade: a volunteer study. *Anesthesiology.* 2013 May;118(5):1106–1112.
[49] Burt B.M., Kosinski A.S., Shrager J.B., et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with acceptable morbidity and mortality in patients with predicted postoperative forced expiratory volume in 1 second or diffusing capacity for carbon monoxide less than 40% of normal. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Jul;148(1):19–28.
[50] Fernández-Pérez E.R., Keegan M.T., Brown D.R., et al. Intraoperative tidal volume as a risk factor for respiratory failure after pneumonectomy. *Anesthesiology.* 2006 Jul;105(1):14–18.
[51] Licker M., Fauconnet P., Villiger Y., et al. Acute lung injury and outcomes after thoracic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009 Feb;22(1):61–67.
[52] Michelet P., D'Journo X.B., Roch A., et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. *Anesthesiology.* 2006 Nov;105(5):911–919.
[53] Rozé H., Lafargue M., Ouattara A. Case scenario: Management of intraoperative hypoxemia during one-lung ventilation. *Anesthesiology.* 2011 Jan;114(1):167–174.
[54] Rozé H., Lafargue M., Perez P., et al. Reducing tidal volume and increasing positive end-expiratory pressure with constant plateau pressure during one-lung ventilation: effect on oxygenation. *Br J Anaesth.* 2012 Jun;108(6):1022–1027.
[55] Futier E., Marret E., Jaber S. Perioperative positive pressure ventilation: an integrated approach to improve pulmonary care. *Anesthesiology.* 2014 Aug;121(2):400–408.
[56] Chiumello D., Chevallard G., Gregoretti C. Non-invasive ventilation in postoperative patients: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011 Jun;37(6):918–929.
[57] Rocco M., Conti G., Antonelli M., et al. Non-invasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure after bilateral lung transplantation. *Intensive Care Med.* 2001 Oct;27(10):1622–1626.
[58] Auriant I., Jallot A., Hervé P., et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Oct 1;164(7):1231–1235.
[59] Antonelli M., Conti G., Rocco M., et al. Noninvasive positive-pressure ventilation vs. conventional oxygen supplementation in hypoxemic patients undergoing diagnostic bronchoscopy. *Chest.* 2002 Apr;121(4):1149–1154.
[60] Lefebvre A., Lorut C., Alifano M., et al. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure after lung resection: an observational study. *Intensive Care Med.* 2009 Apr;35(4):663–670.

[61] Aguiló R., Togores B., Pons S., et al. Noninvasive ventilatory support after lung resectional surgery. *Chest.* 1997 Jul;112(1):117–121.
[62] Perrin C., Jullien V., Vénissac N., et al. Prophylactic use of noninvasive ventilation in patients undergoing lung resectional surgery. *Respir Med.* 2007 Jul;101(7):1572–1578.
[63] Lorut C., Lefebvre A., Planquette B., et al. Early postoperative prophylactic noninvasive ventilation after major lung resection in COPD patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014 Feb;40(2):220–227.

CHAPITRE 203

Mécanismes de résistance chez les bacilles à Gram négatif et conséquences thérapeutiques

É. Ruppé; P.-L. Woerther; F. Barbier

Introduction

La résistance aux antibiotiques chez les bacilles à Gram négatif (BGN) est une préoccupation quotidienne pour le réanimateur [1, 2]. Initialement limitée au traitement des infections nosocomiales importées ou acquises en réanimation, cette problématique s'étend désormais à la prise en charge de certaines infections communautaires ou associées aux soins [3]. Les entérobactéries et les BGN non fermentants (en particulier *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et *Stenotrophomonas maltophilia*) sont les principales espèces concernées.

Les mécanismes de résistance des BGN aux antibiotiques peuvent être enzymatiques (hydrolyse ou modification de l'antibiotique) ou non enzymatiques (imperméabilité, efflux, protection ou modification de la cible) [4]. Ces résistances sont naturelles, exprimées par toutes les souches d'une espèce bactérienne donnée et dont les mécanismes sont codés par le génome constant de l'espèce en question (gènes chromosomiques), ou acquises, développées par certaines souches au cours de leur évolution. L'acquisition de la résistance peut résulter de deux phénomènes distincts, mais non exclusifs :

- par mutations génétiques aboutissant à l'augmentation de la production de gènes chromosomiques codant pour des mécanismes de résistance enzymatiques ou non enzymatiques. Cette résistance sera transmise de manière verticale à la descendance de la bactérie mutante ;
- par transfert horizontal, entre souches d'une même espèce ou d'espèces différentes, de matériel génétique exogène localisé sur des éléments mobiles (transposons, plasmides). Ces gènes de résistance codent le plus souvent des enzymes inactivatrices (bêtalactamases, enzymes modifiant les aminosides), mais peuvent également être le support de résistances non enzymatiques (par exemple, résistance aux fluoroquinolones par acquisition de *qnr* chez les entérobactéries). Le transfert de plasmides par conjugaison est le principal mode d'échange de gènes de résistances chez les BGN. Ces plasmides peuvent comporter des gènes de résistances à plusieurs classes d'antibiotiques : leur acquisition suffit alors à conférer à la bactérie réceptrice un phénotype de multirésistance.

Connaître l'épidémiologie et les principaux mécanismes de la résistance chez les BGN est utile à l'optimisation de l'antibiothérapie chez le malade de réanimation : choix du traitement probabiliste, adaptation de ce traitement après documentation bactériologique, raisonnement sur l'éventualité d'une émergence de résistance sous traitement en cas d'échec clinique et/ou microbiologique. Le rôle central des flores, notamment digestive, doit également être souligné : le microbiote intestinal est en effet le principal réservoir de gènes de résistance pour les BGN rencontrés en réanimation, et les conséquences de la pression de sélection des antibiotiques se résument essentiellement à leur impact sur cet écosystème.

Résistances chez les entérobactéries

Résistance aux bêtalactamines

Résistances naturelles

Le mécanisme quasi exclusif de résistance aux bêtalactamines chez les entérobactéries est la production de bêtalactamases : ces enzymes sont capables d'hydrolyser les antibiotiques de cette famille dans l'espace périplasmique avant qu'ils ne se fixent aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP). La classification des bêtalactamases selon Ambler est exposée sur la figure 203.1 [5]. Sept groupes d'entérobactéries sont décrits selon leurs bêtalactamases naturelles, cinq d'entre eux étant rencontrés avec une fréquence particulière en milieu hospitalier (Tableau 203.1) [6].

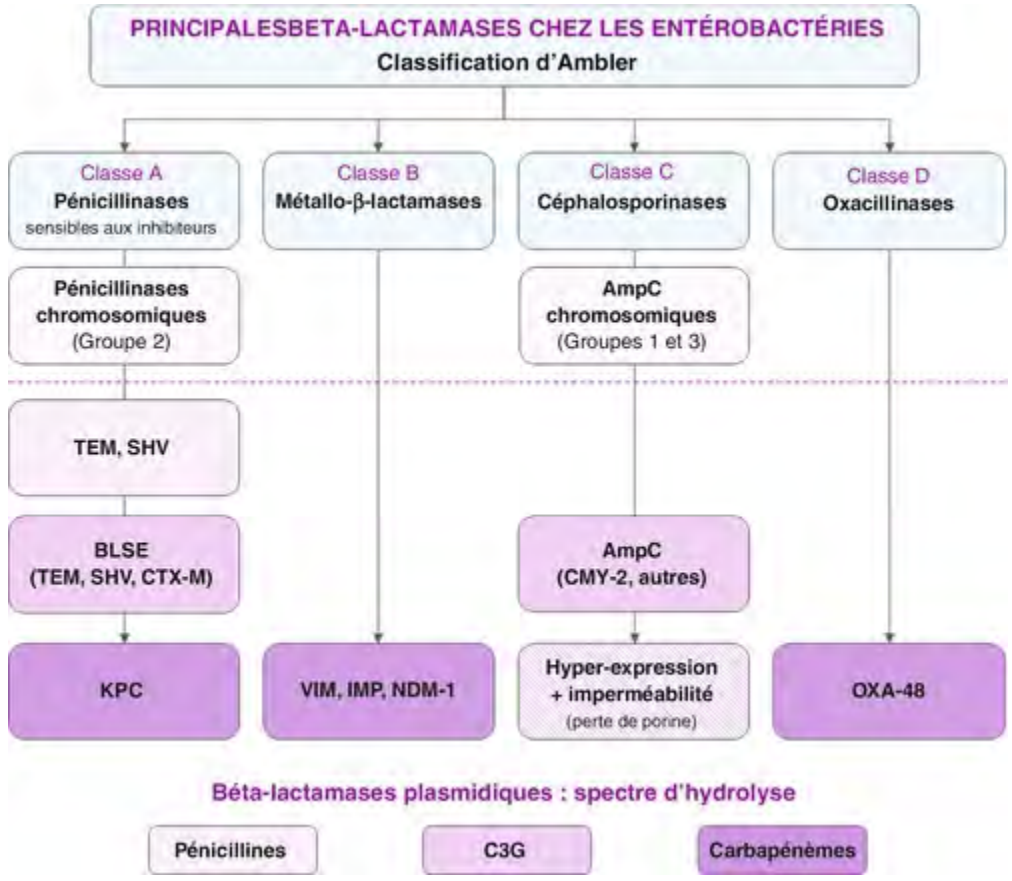


FIG. 203.1 **Principales β-lactamases exprimées par les entérobactéries selon la classification d'Ambler.**
BLSE : β-lactamases à spectre élargi ; C3G : céphalosporines de 3e génération.

Tableau 203.1

Classification des entérobactéries d'intérêt clinique en fonction de leurs profils de résistance naturelle aux β-lactamines

Groupe		Groupe 0	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
β-lactamase chromosomique		Aucune	Céphalosporinase AmpC constitutive (non inductible, peu exprimée)	Pénicillinase sensible aux inhibiteurs	Céphalosporinase AmpC inductible	Céfuroximase (céphalosporinase non inductible, sensible aux inhibiteurs)
Principales espèces		*Proteus mirabilis* *Salmonella enterica*	*Escherichia coli* *Shigella* sp.	*Klebsiella pneumoniae* *Klebsiella oxytoca* *Citrobacter koseri*	*Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae* *Serratia marcescens* *Hafnia alvei* *Morganella morganii* *Providencia stuartii* *Citrobacter freundii*	*Proteus vulgaris* *Proteus penneri*
Aminopénicillines	Amoxicilline	S	S	R	R	R
	Amoxicilline – Ac. clavulanique	S	S	S	R	S
Carboxypénicillines	Ticarcilline	S	S	R	S	S
	Ticarcilline – Ac. clavulanique	S	S	S	S	S
Uréïdopénicillines	Pipéracilline	S	S	I/R	S	S
	Pipéracilline – Tazobactam	S	S	S	S	S
Céphamycine	Céfoxitine	S	S	S	R	S
C1G	Céfalotine	S	S	I/R	R	R
C2G	Céfamandole	S	S	S	I/R	S
C3G	Céfotaxime, ceftriaxone	S	S	S	S	S
	Ceftazidime	S	S	S	S	S
C4G	Céfépime	S	S	S	S	S
Monobactames	Aztréonam	S	S	S	S	S
Carbapénèmes	Ertapénème	S	S	S	S	S
	Imipénème	S	S	S	S	S
	Méropénème	S	S	S	S	S

Le phénotype particulier des espèces du groupe 3 est lié au niveau d'expression basale de la céphalosporinase chromosomique ampC, inductible et résistante aux inhibiteurs [7]. L'induction de la céphalosporinase met en jeu une régulation complexe de l'expression du gène *ampC* : en présence de bêtalactamines inhibant la synthèse du peptidoglycane, l'accumulation intracytoplasmique de ses précurseurs induit une augmentation réversible de l'expression d'*ampC* (Fig. 203.2). Les aminopénicillines, la céfoxitine, les céphalosporines de 1re génération (C1G), les carbapénèmes et l'acide clavulanique sont des inducteurs puissants, alors que les carboxypénicillines, les uréïdopénicillines, l'aztréonam, les céphalosporines de 3e génération (C3G), le céfépime et le tazobactam ne sont que faiblement ou pas inducteurs. Ce phénomène observé *in vitro* n'a pas de conséquence thérapeutique significative. Les souches sauvages doivent être traitées préférentiellement par ticarcilline ou pipéracilline : les C3G, bien que très actives, doivent être évitées en raison d'un impact écologique plus délétère et d'un risque accru de sélection de mutants résistants (*cf.* ci-après) [8]. Des mutations dans le système de régulation d'*ampC* peuvent conduire à une dérépression permanente de la céphalosporinase. L'émergence de ces mutants

hyperproducteurs d'AmpC est spontanée (fréquence comprise entre 10^{-6} et 10^{-8}, maximale pour *Enterobacter* spp.), et non induite par les bêtalactamines : celles-ci ne feront que sélectionner la souche mutante, dans la flore digestive ou au site de l'infection, après avoir éradiqué les bactéries sensibles [9]. Ce phénomène doit être évoqué en cas d'évolution défavorable d'une infection à bactéries du groupe 3 de phénotype sauvage sous bêtalactamine de 1re ligne : dans cette situation, notamment au cours des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), un nouveau prélèvement pour contrôle de l'antibiogramme est nécessaire [10]. Les mutants hyperproducteurs stables sont résistants à l'ensemble des pénicillines et des C3G. Ils restent sensibles à l'imipénème et au méropénème (sauf rare imperméabilité associée par mutation de porines de la membrane externe), mais peuvent être de sensibilité diminuée à l'ertapénème [11] : cette molécule ne doit donc pas être utilisée pour le traitement des infections à entérobactéries du groupe 3. Le niveau d'hydrolyse du céfépime par ces mutants hyperproducteurs est variable : cette molécule peut rester active et constitue donc une alternative intéressante aux carbapénèmes si la sensibilité est confirmée par l'antibiogramme [12, 13]. Une hyperexpression stable d'*ampC* par mutation du promoteur peut occasionnellement être observée chez *E. coli* [14].

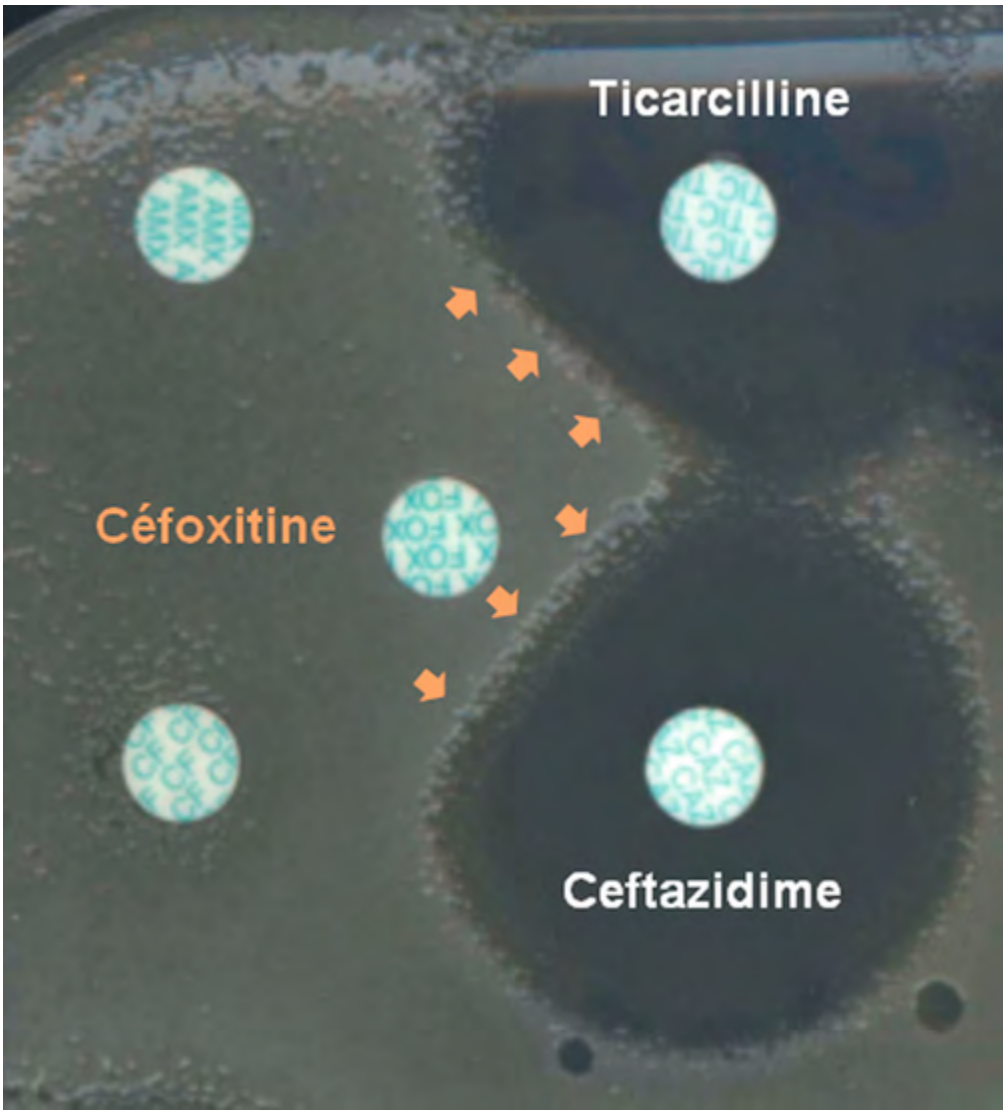


FIG. 203.2 Induction réversible de la céphalosporinase chromosomique AmpC par la céfoxitine chez une souche sauvage d'*Enterobacter cloacae*.

Réduction du diamètre d'inhibition de la ticarcilline et de la ceftazidime en regard du disque de céfoxitine (flèches), correspondant à une augmentation de la production locale de céphalosporinase.

Résistances par acquisition de bêtalactamases plasmidiques

Les pénicillinases de type TEM (hydrolyse de l'amoxicilline, de la ticarcilline et de la pipéracilline) sont apparues vers 1960 et sont actuellement exprimées par environ 60 % des souches cliniques de *E. coli* [15]. Elles sont plus occasionnelles chez les autres espèces. Ces enzymes inhibées par l'acide clavulanique et le tazobactam ont évolué par mutation sur leur site catalytique, certains variants devenant peu sensibles (pénicillinases de haut niveau), voire résistants aux associations pénicilline-inhibiteur (TEM résistantes aux inhibiteurs, TRI) : les souches concernées restent sensibles aux céphalosporines (à l'exception des C1G), à l'aztréonam et aux carbapénèmes.

Les premières bêtalactamases à spectre élargi (BLSE) ont émergé dans les années 1980, peu après l'introduction des C3G, et dérivaient des pénicillinases de type TEM ou SHV (pénicillinase chromosomique de *Klebsiella pneumoniae*) : endémiques chez les souches hospitalières d'entérobactéries dans les années 1990 (principalement chez *K. pneumoniae* et *Enterobacter* spp.), elles tendent à être supplantées depuis le début du XXI^{e} siècle par les BLSE de type CTX-M [16]. Ces dernières dérivent des bêtalactamases chromosomiques présentes chez des entérobactéries environnementales du genre *Kluyvera*, exceptionnellement isolées chez l'Homme [17]. Les CTX-M ont rapidement diffusé dans la communauté, modifiant considérablement l'épidémiologie de la résistance chez *E. coli* et les autres entérobactéries [16, 18].

Les BLSE confèrent une résistance à l'ensemble des bêtalactamines (y compris les C3G et le céfépime), à l'exception des carbapénèmes et de la céfoxitine (Fig. 203.3). Ces enzymes peuvent rester partiellement sensibles aux inhibiteurs *in vitro* : l'utilisation prudente des associations amoxicilline-acide clavulanique et pipéracilline-tazobactam est validée par la Société française de microbiologie et l'*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* en alternative aux carbapénèmes pour traiter les souches avec concentrations minimales inhibitrices (CMI) ≤ 8 mg/L (recommandations 2014) [19]. La prescription de ces associations n'a cependant été que peu évaluée au cours des infections autres qu'urinaires [20, 21], en particulier chez les patients de réanimation.

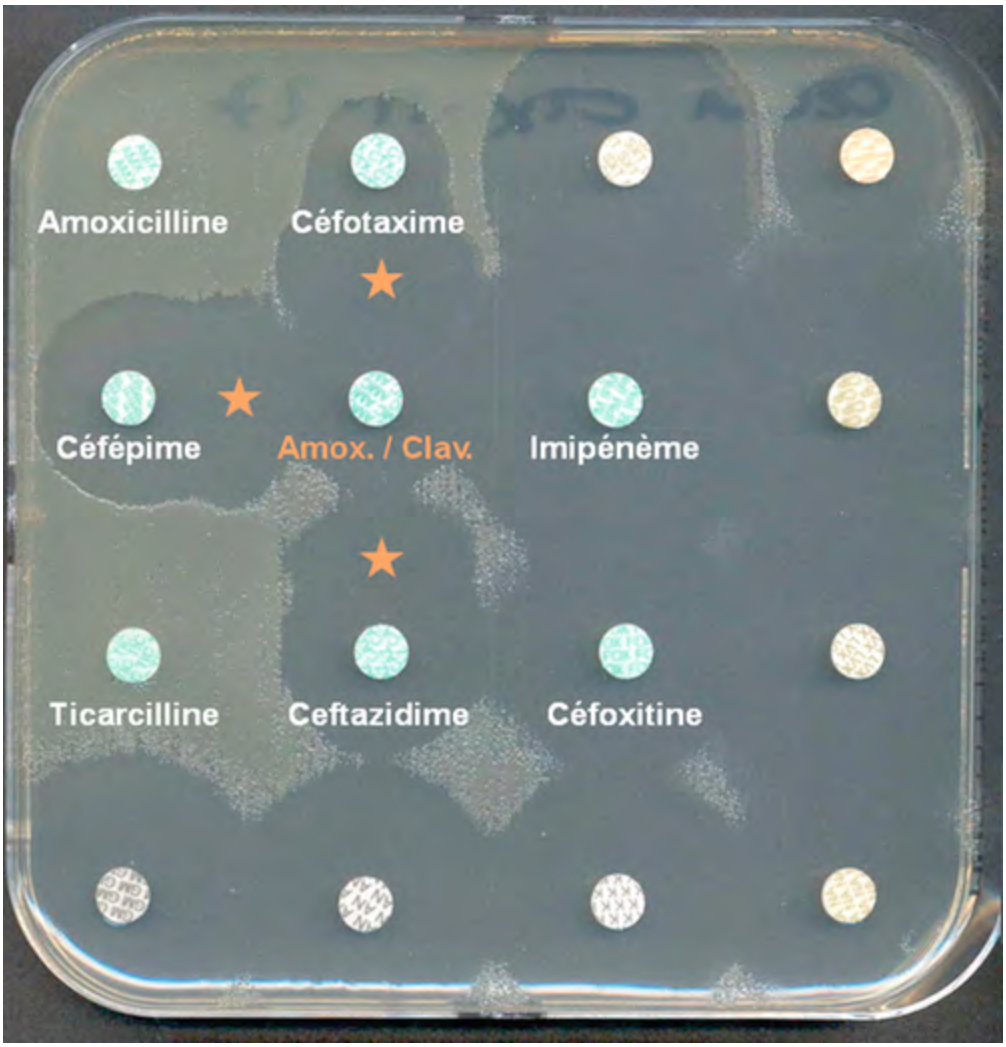


FIG. 203.3 Bêtalactamase à spectre étendu (BLSE) de type CTX-M chez *Escherichia coli*.
Absence d'hydrolyse de l'imipénème et de la céfoxitine, diamètres d'inhibition réduits pour le céfotaxime, le céfépime et la ceftazidime (hydrolysés par la BLSE), et élargissement de ces diamètres en regard du disque contenant de l'acide clavulanique (synergie entre céphalosporines et inhibiteurs de bêtalactamases, ★).

La pandémie de CTX-M a mécaniquement conduit à l'augmentation de la consommation de carbapénèmes, facilitant ainsi l'émergence et la diffusion des carbapénémases en milieu hospitalier (notamment *K. pneumoniae* productrice de VIM et/ou de KPC) [22, 23] comme en milieu communautaire (*E. coli* producteur de NDM dans le sous-continent indien, ou d'OXA-48 dans le pourtour méditerranéen) [24, 25] (*cf.* Fig. 203.1 et Fig. 203.4). Les bactéries ayant acquis ces enzymes sont habituellement résistantes à toutes les bêtalactamines, à l'exception des souches produisant uniquement OXA-48 et qui restent sensibles aux céphalosporines en dépit d'une résistance aux carbapénèmes (Fig. 203.5). Ce phénotype est toutefois rare, compte tenu de l'association fréquente d'OXA-48 avec une BLSE [25]. En raison de la fréquence des infections à entérobactéries et de corésistances quasi constantes aux autres classes d'antibiotiques à l'exception de la colistine et de la tigécycline [26], la diffusion des carbapénémases représente aujourd'hui la principale menace en termes de résistance aux antibiotiques [27]. Ce phénomène globalisé est encore émergent en France, la majorité des souches étant isolées chez des patients de retour de pays à forte prévalence d'entérobactéries productrices de carbapénémases [28]. Des transferts plasmidiques entre souches importées et souches autochtones sont cependant décrits [29]. Une diffusion de souches productrices d'OXA-48 est ainsi notée depuis 2012 chez des sujets sans lien direct avec les zones d'endémie [28].



FIG. 203.4 **Carbapénémase de type KPC-2 chez *Klebsiella pneumoniae*.**
Résistance à la totalité des bêtalactamines (y compris l'imipénème), et corésistances aux fluoroquinolones et aux aminosides (seule la gentamicine reste active).

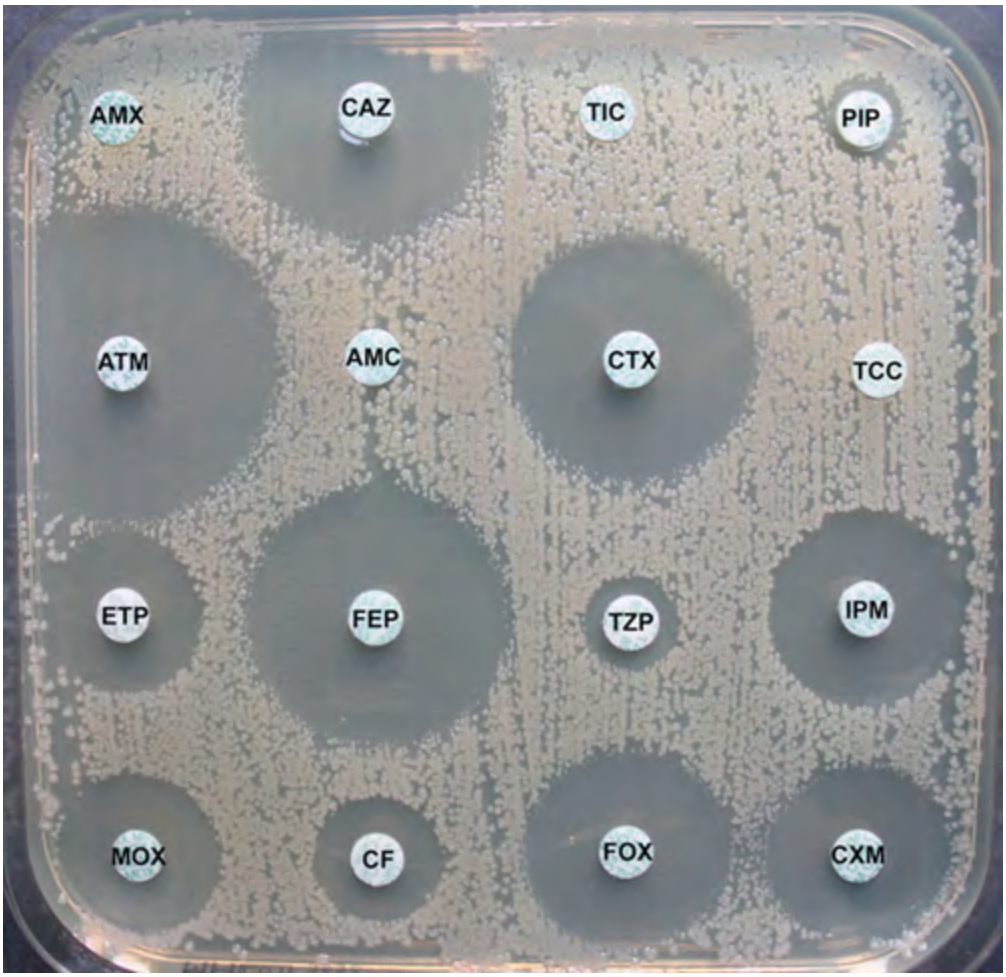


FIG. 203.5 **Carbapénémase de type OXA-48 chez *Escherichia coli.***
Diamètres d'inhibition réduits pour l'imipénème (IPM) et l'ertapénème (ETP), sans hydrolyse significative des céphalosporines de 3e (CAZ : ceftazidime ; CTX : céfotaxime) et de 4e (FEP : céfépime) générations.
AMX : amoxicilline ; TIC : ticarcilline ; PIP : pipéracilline ; ATM : aztréonam ; AMC : amoxicilline–acide clavulanique ; TCC : ticarcilline–acide clavulanique, TZP : pipéracilline–tazobactam ; MOX : moxalactam ; CF : céfalotine ; FOX : céfoxitine ; CXM : céforuxime.

Un autre phénomène émergent chez les entérobactéries est la diffusion de céphalosporinases AmpC à support plasmidique, dérivant des AmpC chromosomiques des entérobactéries du groupe 3. CMY-2 de *Citrobacter freundii* en est le type le plus fréquent [14]. Dans ce contexte, les AmpC sont produites à haut niveau et confèrent donc un profil de résistance similaire aux entérobactéries du groupe 3 déréprimées.

Résistance aux aminosides

La résistance aux aminosides chez les entérobactéries repose principalement sur des enzymes qui inactivent ces antibiotiques en leur greffant des radicaux divers : aminoside phosphatidyl-transférase (APH), aminoside acétyl-transférase (AAC), aminoside nucléotidyl-transférase (ANT) (Tableau 203.2) [30]. Les résistances naturelles sont rares : *Providencia stuartii* est résistante à la gentamicine et à la tobramycine par production d'une AAC(2') chromosomique, *Serratia marcescens* est de sensibilité diminuée à la tobramycine par production d'une AAC(6')-I chromosomique. Les autres entérobactéries sont naturellement sensibles à tous les aminosides, mais peuvent acquérir des gènes plasmidiques codant ces enzymes, fréquemment associés à ceux codant pour des BLSE [31]. Actuellement, la prévalence de la résistance aux aminosides chez les souches hospitalières d'entérobactéries productrices de BLSE est de 50-60 % pour la gentamicine et 10-20 % pour l'amikacine [32]. Un autre mécanisme plus récemment décrit est la méthylation de la sous-unité 16S du ribosome par des ARN méthylases (ArmA, RmtB) qui confèrent d'emblée une résistance de

haut niveau à tous les aminosides : ce mécanisme est plutôt associé à la production de carbapénémases telles que NDM-1 [33].

Tableau 203.2

Enzymes modifiant les aminosides chez les bacilles à Gram négatif : phénotypes de résistance.

Enzymes	Gentamicine	Tobramycine	Amikacine
APH(3')-I/II	S	S	S
APH(3')-VI	S	S	R
AAC(2')	S/R	S/R	S
AAC(3)-I	R	S	S
AAC(3)-II/IV	R	R	S
AAC(6')-I	S	R	S/R
AAC(6')-II	R	R	S
ANT(2″)	R	S/R	S
ANT(4')-II	S	S	S/R

S : sensible ; R : résistant ; APH : aminoside phosphatidyl-transférase ; AAC : aminoside acétyl-transférase ; ANT : aminoside nucléotidyl-transférase.

Résistance aux fluoroquinolones

Les entérobactéries sont naturellement sensibles aux quinolones et aux fluoroquinolones. La résistance de haut niveau aux fluoroquinolones résulte de mutations successives sur les gènes des topo-isomérases (*gyrA*, *gyrB*, *parC* et *parE*), cibles de ces antibiotiques. Chaque mutation entraîne une augmentation des CMI [34]. Ainsi, une souche apparaissant sensible aux fluoroquinolones mais résistante aux quinolones a acquis une première mutation, une seconde pouvant suffire à conférer une résistance de haut niveau aux fluoroquinolones. Il est donc prudent de ne pas utiliser cette classe en monothérapie sur ce phénotype, *a fortiori* en cas d'infection sévère et/ou d'inoculum élevé. Par ailleurs, une résistance de bas niveau (mais compromettant l'efficacité clinique des fluoroquinolones) [35] est observée chez les souches exprimant qnr, une petite protéine mimant l'ADN au niveau des topo-isomérases, QepA, une pompe à efflux, ou AAC(6')-Ib-cr, une enzyme de résistance aux aminosides ayant évolué par mutations et capable de diminuer l'activité de la norfloxacine et de la ciprofloxacine, mais pas de l'ofloxacine [36]. Ces trois mécanismes sont à support plasmidique, donc transmissibles et souvent associés à d'autres gènes de résistance (bêtalactamases notamment).

Résistances aux autres classes d'antibiotiques

Les espèces appartenant aux genres *Proteus*, *Providencia*, *Serratia* et *Morganella* sont naturellement résistantes aux cyclines (dont la tigécycline), aux polymyines (dont la colistine) et aux furanes. L'acquisition de carbapénémases par ces espèces est donc inquiétante [37].

À ce jour, aucun mécanisme de résistance plasmidique à la colistine n'a été décrit. L'émergence de mutants résistants par modification de la membrane externe est cependant possible dans les environnements à forte consommation de polymyxines, généralement à forte prévalence de carbapénémases [38]. *K. pneumoniae* semble être la principale espèce concernée.

Résistance chez *pseudomonas aeruginosa*

Résistance aux bêtalactamines

Comme les entérobactéries du groupe 3, *P. aeruginosa* possède une céphalosporinase AmpC inductible, qui peut également être déréprimée par mutation des gènes régulateurs [39]. Les souches sauvages de *P. aeruginosa* sont résistantes à l'amoxicilline et à son association avec l'acide clavulanique, à l'ensemble des C1G et des C2G, au céfotaxime et à la ceftriaxone. Elles restent sensibles à la ticarcilline et à la pipéracilline, ainsi qu'au céfépime, à la ceftazidime, à l'aztréonam, à l'imipénème, au méropénème et

au doripénème. La céphalosporinase de *P. aeruginosa* étant fortement inductible par l'acide clavulanique, l'association ticarcilline-acide clavulanique doit être évitée en raison d'un risque d'échec thérapeutique [40]. En cas de dérépression stable de la céphalosporinase, seuls les carbapénèmes sont actifs, à l'exception de l'ertapénème (résistance naturelle).

P. aeruginosa possède différents systèmes d'efflux, dont l'hyperexpression peut conférer la résistance à plusieurs antibiotiques, incluant les bêtalactamines et en particulier le céfépime (Tableau 203.3) [41, 42]. Ces systèmes peuvent contribuer au phénotype naturel de résistance de l'espèce (MexAB-OprM), ou n'être que peu (MexXY-OprM) ou pas (MexEF-OprN et MexCD-OprJ) exprimés à l'état sauvage. La sélection d'un mutant hyperproducteur de l'un de ces systèmes d'efflux sous un antibiotique donné peut conférer une résistance croisée aux autres molécules substrats de la pompe. Un traitement par fluoroquinolone peut par exemple sélectionner un mutant résistant aux bêtalactamines en l'absence d'exposition à cette classe [41].

Tableau 203.3

Principaux mécanismes de résistance acquise par mutation de gènes chromosomiques (M) ou transfert plasmidique (P) chez *Pseudomonas aeruginosa*.

Mécanisme	Antibiotiques concernés
Céphalosporinase ampC hyperproduite (M)	Pénicillines (avec ou sans inhibiteur), céphalosporines, aztréonam
Autres bêtalactamases (P)	
Pénicillinases[1]	Pénicillines
Bêtalactamases à spectre élargi[2]	Pénicillines, céphalosporines, aztréonam
Métallobétalactamases[3] (carbapénémases)	Pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes
Perte de la porine D2 (M)	Imipénème (+/− méropénème)
Systèmes d'efflux (M)	
MexAB-OprM	Pénicillines, céphalosporines, aztréonam, méropénème, fluoroquinolones
MexXY-OprM	Céphalosporines (+/− pénicillines), aminosides, fluoroquinolones
MexEF-OprN	Fluoroquinolones
MexCD-OprJ	Aztréonam (+/− pénicillines), fluoroquinolones
Enzymes modifiant les aminosides[4] (P)	Aminosides
Méthylases ribosomales (P)	Aminosides

Principales enzymes:

[1] PSE et OXA ;

[2] PER et GES (pas de CTX-M chez *P. aeruginosa*) ;

[3] VIM et IMP (plus rarement SIM, GIM et SPM) ;

[4] AAC(3)-I, AAC(3)-II, AAC(6')-I, AAC(6')-II et ANT(2')-I (*cf.* Tableau 203.2).

La résistance par imperméabilité à l'imipénème est également fréquente chez *P. aeruginosa* [42], notamment après une exposition à cet antibiotique [11]. Elle résulte de mutations sur le gène d'une protéine de la membrane externe, OprD (ou porine D2). Les souches ayant perdu OprD sont résistantes de manière isolée à l'imipénème, mais peuvent aussi être de sensibilité diminuée au méropénème [41]. Enfin, *P. aeruginosa* peut acquérir des éléments génétiques mobiles codant des bêtalactamases, mais ces souches sont encore peu fréquentes en France. Certains clones à l'origine d'épidémies hospitalières produisent notamment une carbapénémase de type VIM [43]. La panrésistance chez ces souches est très fréquente (résistances acquises plasmidiques et par mutations chromosomiques) (Fig. 203.6) [44].

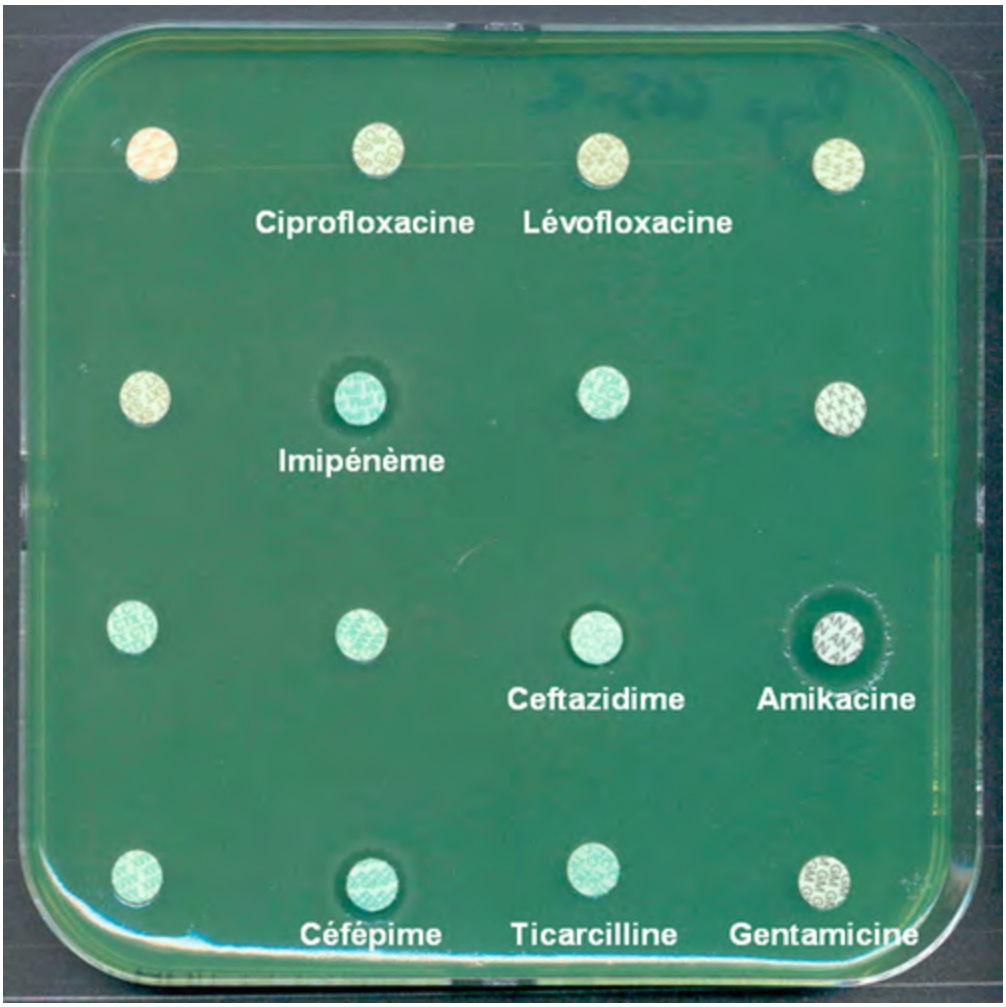


FIG. 203.6 **Souche panrésistante de *Pseudomonas aeruginosa*.**
Résistances naturelles et résistances acquises à la totalité des bêtalactamines antipyocyaniques (carbapénémase de type GES-2), aux aminosides et aux fluoroquinolones.

Autres antibiotiques

La tobramycine (CMI_{50}-CMI_{90}, 2-4 mg/L) et l'amikacine (CMI_{50}-CMI_{90}, 4-8 mg/L) sont les deux aminosides les plus actifs sur *P. aeruginosa*. Comme pour les entérobactéries, la résistance aux aminosides peut être causée par l'acquisition d'enzymes modifiantes, mais également par l'expression des différents systèmes d'efflux (*cf.* Tableau 203.3). *P. aeruginosa* est sensible à la ciprofloxacine (résistance naturelle aux quinolones et à l'ofloxacine), mais peut y devenir résistant par mutation des topo-isomérases ou hyperexpression des systèmes d'efflux [41]. *P. aeruginosa* présente par ailleurs une résistance naturelle au cotrimoxazole et à la tigécycline. L'émergence de mutants résistants à la colistine a été décrite en cas d'exposition prolongée et/ou dans les environnements à forte consommation [45].

Résistance chez *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii est un coccobacille à Gram négatif ubiquitaire, à réservoir environnemental, responsable d'infections sévères chez les patients de réanimation (notamment PAVM) et d'infections de la peau et des tissus sous-jacents après traumatismes graves. *A. baumannii* possède deux bêtalactamases chromosomiques : une céphalosporinase de type ampC non inductible et l'oxacillinase OXA-51. Ces bêtalactamases, associées à une imperméabilité notable et à l'expression de systèmes d'efflux, lui confèrent une résistance naturelle aux aminopénicillines, aux C1G, aux C2G et à l'aztréonam [46]. En raison de la grande plasticité du génome d'*A. baumannii*, les mécanismes de résistance peuvent être très nombreux et aboutir à la multirésistance. Le principal mécanisme de résistance acquise aux bêtalactamines est

l'hyperproduction de la céphalosporinase AmpC, qui épargne seulement le céfépime et l'imipénème. Par ailleurs, de nombreuses BLSE acquises ont été décrites chez *A. baumannii* : celles de types PER et VEB sont les plus souvent retrouvées, notamment au sein de clones internationaux [47]. De manière plus inquiétante, on a assisté dès la fin des années 1980 à l'émergence et la diffusion de clones résistants à l'ensemble des bêtalactamines, y compris les carbapénèmes. La résistance aux carbapénèmes peut résulter d'une hyperexpression de l'OXA-51 [48]. L'acquisition d'une carbapénémase de type OXA-23, IMP, VIM, SIM ou plus récemment NDM est cependant le principal mécanisme à l'origine de ce phénotype, dont la prévalence suit en Europe un gradient Nord-Sud très marqué [47]. Les résistances acquises aux fluoroquinolones (mutations de *gyrA* et/ou *parC*) et aux aminosides (enzymes modifiantes à support plasmidique) sont fréquemment observées. L'émergence de telles souches, qui cumulent généralement de nombreux mécanismes de résistances vis-à-vis des autres classes, peut mener à de véritables impasses thérapeutiques. La colistine reste alors souvent la dernière option, bien que des résistances acquises à cet antibiotique aient été décrites [45]. Ainsi, son utilisation probabiliste peut être justifiée dans des environnements à forte prévalence d'*A. baumannii* résistant aux carbapénèmes [49]. L'intérêt d'une association avec la rifampicine n'est pas confirmé [50]. Le sulbactam, un inhibiteur de bêtalactamase ayant une activité intrinsèque sur *A. baumannii*, peut également être utile seul ou en association [46], bien que les données cliniques disponibles soient peu nombreuses. Enfin, l'utilisation de la tigécycline, seule ou si possible en association, pourra être discutée sur documentation bactériologique et en l'absence d'alternative [47].

Résistance chez *Stenotrophomonas maltophilia*

Stenotrophomonas maltophilia est un BGN environnemental dont le réservoir est essentiellement hydrique. Bien que peu virulente, cette bactérie est fréquemment responsable d'infections nosocomiales chez les patients immunodéprimés et/ou préalablement exposés à des antibiothérapies à larges spectres [51]. Sa faible sensibilité aux antibiotiques résulte de l'implication de nombreux mécanismes de résistance naturels non enzymatiques comme la pompe d'efflux SmeDEF qui contribue à la résistance à certaines bêtalactamines, à la tétracycline, à l'érythromycine, aux quinolones et aux aminoglycosides [52]. De plus, la carbapénémase inductible L1 (résistance naturelle aux carbapénèmes) et la céphalosporinase inductible sensible à l'acide clavulanique L2, selon leurs degrés respectifs d'expression et les degrés d'imperméabilité et d'efflux associés, confèrent aux souches des phénotypes divers vis-à-vis des bêtalactamines [52]. L'association ticarcilline-acide clavulanique reste le plus souvent active.

Malgré sa résistance naturelle au triméthoprime, *S. maltophilia* est le plus souvent sensible à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime, qui est l'antibiotique de première intention pour le traitement des infections causées par cette bactérie [53]. Des résistances acquises sont rapportées avec une fréquence variable. Elles reposent sur l'expression de dihydroptéroate-synthases codées par les gènes *sul*, présents au sein d'intégrons ou de plasmides. Malgré l'existence d'une résistance naturelle de bas niveau liée à l'expression d'un gène *qnr* chromosomique (SM*qnr*), les fluoroquinolones peuvent être utiles en association, particulièrement la ciprofloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine [52]. Des résistances acquises de haut niveau peuvent émerger par mutations des gènes des topo-isomérases ou par hyperexpression de la pompe SmeDEF.

L'intérêt d'une bithérapie est probable sans être formellement démontré. L'association de la ticarcilline-acide clavulanique avec le cotrimoxazole ou une fluoroquinolone doit être envisagée en première intention [53]. Les cyclines (tétracycline, tigécycline à fortes doses) peuvent également être une option thérapeutique à discuter sur antibiogramme. Enfin, il faut rappeler que *S. maltophilia* doit être considéré comme naturellement résistant aux aminosides en raison de la présence d'une AAC(6')-Iz chromosomique et de la perméabilité thermodépendante de sa membrane externe à cette classe d'antibiotiques [54, 55].

Résistance chez les autres BGN d'intérêt clinique en réanimation

Haemophilus influenzae

H. influenzae est un coccobacille à Gram négatif commensal des voies aériennes supérieures. Cette espèce est naturellement très sensible aux bêtalactamines. Environ 30 % des souches responsables d'infections respiratoires basses produisent cependant une pénicillinase plasmidique de type TEM (résistance aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines et aux uréïdopénicillines) : ces souches restent parfaitement sensibles aux associations pénicilline-inhibiteur [56]. Une résistance non enzymatique à ces associations est observée chez environ 5 % des souches cliniques : elle est liée à des mutations de PLP (notamment

PLP3). Les C3G sont constamment actives [57] et doivent rester le traitement de première intention dans les infections graves tant que l'antibiogramme n'est pas disponible. Les résistances acquises au cotrimoxazole, aux cyclines et aux fluoroquinolones sont rares. Enfin, l'espèce est naturellement peu sensible aux macrolides et résistante aux lincosamides [56].

Burkholderia cepacia

Ce BGN non fermentant environnemental est responsable de surinfections respiratoires basses chez les patients atteints de mucoviscidose. L'espèce est naturellement résistante aux aminopénicillines, à la ticarcilline (seule ou en association avec l'acide clavulanique), aux céphalosporines (à l'exception de la ceftazidime), à l'ertapénème, à l'imipénème (résistance naturelle de bas niveau) et aux polymyxines (y compris la colistine). La résistance aux aminosides est fréquente. Ce phénotype de multirésistance repose sur une imperméabilité marquée, les systèmes d'efflux CeoAP-OpcM et BcrA, et l'expression de deux bêtalactamases chromosomiques : une pénicillinase résistante à l'acide clavulanique et inductible par l'imipénème (PenA), et une céfuroximase inductible et sensible à l'acide clavulanique [6]. Malgré la rareté des études comparatives [58], la pipéracilline, la ceftazidime, le méropénème, la ciprofloxacine et le cotrimoxazole, seuls ou en association, sont les principales options thérapeutiques à discuter selon l'antibiogramme (résistances acquises fréquentes) [59].

Bactéries anaérobies de la flore digestive

Parmi les BGN anaérobies stricts, ceux du genre *Bacteroides* sont les plus fréquemment isolés, possiblement en raison d'une meilleure tolérance à l'oxygène et de moindres difficultés de transport et de culture que les autres espèces. La plupart produisent une bêtalactamase de classe A qui leur confère une résistance aux pénicillines et aux céphalosporines [6]. Les associations pénicilline-inhibiteur, l'imipénème, la clindamycine et le métronidazole sont les molécules les plus actives. La très grande majorité des espèces sont naturellement résistantes aux quinolones, au cotrimoxazole et aux aminosides.

Conclusion

L'épidémiologie actuelle de la résistance chez les BGN est préoccupante (Tableau 203.4) : dissémination pandémique des entérobactéries résistantes aux C3G et aux carbapénèmes, augmentation de la fréquence des souches multirésistantes de *P. aeruginosa* et d'*A. baumannii*, incidence croissante des infections à *S. maltophilia* [60, 61]. Compte tenu de la rareté des nouvelles options thérapeutiques disponibles ou en cours de développement, la prescription d'antibiotiques à large spectre doit toujours s'accompagner d'une réflexion sur leur impact écologique et le risque de favoriser la colonisation intestinale par ces BGN multirésistants [62, 63]. Les molécules incluant les bactéries anaérobies strictes du microbiote intestinal dans leur spectre doivent être considérées comme les plus à risque [64]. En effet, le processus aboutissant à l'élimination des BGN aérotolérants introduits par voie orale, appelé résistance à la colonisation, dépend fortement de la présence d'un microbiote non altéré par l'action des antibiotiques [65]. Cette réflexion doit inclure d'autres paramètres, comme le choix de la posologie, de la voie d'administration et de la durée du traitement ainsi que la diffusion du produit dans le compartiment intestinal sous forme active et le profil de la souche susceptible de s'implanter au sein de ce microbiote [62]. Malgré l'absence de données comparatives précises, il est impératif de toujours privilégier les antibiotiques dont l'activité est à la fois la plus ciblée sur le pathogène isolé et la moins marquée sur la flore digestive anaérobie.

Tableau 203.4

Prévalence des résistances acquises chez les souches hospitalières des principales espèces de bacilles à Gram négatif responsables d'infections nosocomiales : données multicentriques récentes.

Étude/Réseau	INICC [66]	SENTRY [67]	ANSRPRG [68]	EARS-NET [69]	REA-Raisin [2]
Pays	International	International	International (Asie)	France	France
Années(s)	2004-2009	2004-2008	2008-2009	2013	2012
Type d'infection nosocomiale	ILC acquises en réanimation et PAVM	PAVM	Pneumonies nosocomiales (réanimation/ hors-réanimation)	Bactériémies nosocomiales (réanimation/ hors-réanimation)	Tous types confondus (réanimation)
Espèce/antibiotique					
Escherichia coli					
Fluoroquinolones	53 %	26 %	-	19 %	Entérobactéries (toutes espèces confondues)
C3G/C4G	67 %	2 %	-	10 %	39 % (BLSE 17 %)
Carbapénèmes	4 %	< 1 %	-	< 1 %	2 %
Klebsiella pneumoniae					
Fluoroquinolones	-	24 %	31 %	32 %	
C3G/C4G	72 %	32 %	43 %	30 %	
Carbapénèmes	7 %	1 %	2 %	1 %	
Pseudomomas aeruginosa					
Fluoroquinolones	45 %	42 %	30 %	24 %	-
Aminosides	28 %	34 %[1]	-	20 %	-
Pipéracilline +/− tazobactam	39 %	29 %	37 %	17 %	-
Ceftazidime	-	37 %	35 %	12 %	24 %
Carbapénèmes	45 %	34 %[2]	30 %	22 %	23 %
Acinetobacter baumannii					
Ceftazidime	-	90 %	-	-	52 %
Carbapénèmes	63 %	54 %[2]	67 %	-	39 %

ILC : infections liées aux cathéters ; PAVM : pneumonies acquises sous ventilation mécanique ; C3G/C4G : céphalosporines de 3e/4e génération ; BLSE : bêtalactamase à spectre élargi.

[1] Indicateur : gentamicine.

[2] Indicateur : méropénème.

Références

[1] Barbier F., Andremont A., Wolff M., et al. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia : recent advances in epidemiology and managment. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(3):216–228.

[2] Réseau REA-Raisin. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte, France, Résultats 2012, accessible à l'adresse www.cclinparisnord.org.

[3] Ewig S., Welte T., Chastre J., et al. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(4):279–287.
[4] Alekshun M.N., Levy S.B. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell.* 2007;128(6):1037–1050.
[5] Ambler R.P. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1980;289(1036):321–331.
[6] Courvalin P., Leclercq R. *Bingen E.* ESKA: L'antibiogramme; 2012.
[7] Jacoby G.A. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1):161–182.
[8] Leclercq R., Canton R., Brown D.F., et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(2):141–160.
[9] Goldstein F.W. Cephalosporinase induction and cephalosporin resistance: a longstanding misinterpretation. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(12):823–825.
[10] American Thoracic Society – Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388–416.
[11] Armand-Lefèvre L., Angebault C., Barbier F., et al. Emergence of imipenem-resistant Gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(3):1488–1495.
[12] Tamma P.D., Girdwood S.C., Gopaul R., et al. The use of cefepime for treating AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 2013;57(6):781–788.
[13] Hilty M., Sendi P., Seiffert S.N., et al. Characterisation and clinical features of *Enterobacter cloacae* bloodstream infections occurring at a tertiary care university hospital in Switzerland: is cefepime adequate therapy? *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41(3):236–249.
[14] Jacoby G.A. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1):161–182.
[15] Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA). Rapport d'activité 2009-10, accessible à l'adresse : www.onerba.org, 2010.
[16] D'Andrea M.M., Arena F., Pallecchi L., et al. CTX-M-type beta-lactamases: a successful story of antibiotic resistance. *Int J Med Microbiol.* 2013;303(6-7):305–317.
[17] Zhao W.H., Hu Z.Q. Epidemiology and genetics of CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in Gram-negative bacteria. *Crit Rev Microbiol.* 2013;39(1):79–101.
[18] Woerther P.L., Burdet C., Chachaty E., Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(4):744–758.
[19] Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Recommandations 2014, accessible à l'adresse : www.sfm-microbiologie.org.
[20] Rodriguez-Bano J., Navarro M.D., Retamar P., et al. Beta-Lactam/beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis.* 2012;54(2):167–174.
[21] Vardakas K.Z., Tansarli G.S., Rafailidis P.I., et al. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(12):2793–2803.
[22] Bratu S., Landman D., Haag R., et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med.* 2005;165(12):1430–1435.
[23] Souli M., Galani I., Antoniadou A., et al. An outbreak of infection due to beta-Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis.* 2010;50(3):364–373.
[24] Walsh T.R., Weeks J., Livermore D.M., et al. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(5):355–362.
[25] Canton R., Akova M., Carmeli Y., et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(5):413–431.
[26] Falagas M.E., Karageorgopoulos D.E., Nordmann P. Therapeutic options for infections with Enterobacteriaceae producing carbapenem-hydrolyzing enzymes. *Future Microbiol.* 2011;6(6):653–666.
[27] Center for Diseases Control and Prevention. Threat report 2013, accessible à l'adresse : www.cdc.gov, 2013.

[28] Institut national de veille sanitaire. Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France : situation épidémiologique du 1er avril 2013, accessible à l'adresse : www.invs.sante.fr.
[29] Barbier F., Ruppé E., Giakkoupi P., et al. Genesis of a KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* after *in vivo* transfer from an imported Greek strain. *Euro Surveill.* 2010;15(1):19457.
[30] Ramirez M.S., Tolmasky M.E. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resist Updat.* 2010;13(6):151–171.
[31] Billard-Pomares T., Tenaillon O., Le Nagard H., et al. Complete nucleotide sequence of plasmid pTN48, encoding the CTX-M-14 extended-spectrum beta-lactamase from an *Escherichia coli* O102-ST405 strain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(3):1270–1273.
[32] Lowe C.F., McGeer A., Muller M.P., et al. Decreased susceptibility to noncarbapenem antimicrobials in extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in Toronto, Canada. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(7):3977–3980.
[33] Galimand M., Courvalin P., Lambert T. Plasmid-mediated high-level resistance to aminoglycosides in *Enterobacteriaceae* due to 16S rRNA methylation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(8):2565–2571.
[34] Deguchi T., Yasuda M., Nakano M., et al. Detection of mutations in the gyrA and parC genes in quinolone-resistant clinical isolates of Enterobacter cloacae. *J Antimicrob Chemother.* 1997;40(4):543–549.
[35] Allou N., Cambau E., Massias L., et al. Impact of low-level resistance to fluoroquinolones due to *qnrA1* and *qnrS1* genes or a *gyrA* mutation on ciprofloxacin bactericidal activity in a murine model of *Escherichia coli* urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(10):4292–4297.
[36] Strahilevitz J., Jacoby G.A., Hooper D.C., Robicsek A. Plasmid-mediated quinolone resistance: a multifaceted threat. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(4):664–689.
[37] Nordmann P., Naas T., Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10):1791–1798.
[38] Zagorianou A., Sianou E., Iosifidis E., et al. Microbiological and molecular characteristics of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* endemic in a tertiary Greek hospital during 2004-2010. *Euro Surveill.* 2012;17(7) pii: 20088.
[39] Juan C., Macia M.D., Gutierrez O., et al. Molecular mechanisms of beta-lactam resistance mediated by AmpC hyperproduction in *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(11):4733–4738.
[40] Lister P.D., Gardner V.M., Sanders C.C. Clavulanate induces expression of the *Pseudomonas aeruginosa* AmpC cephalosporinase at physiologically relevant concentrations and antagonizes the antibacterial activity of ticarcillin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(4):882–889.
[41] Mesaros N., Nordmann P., Plesiat P., et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(6):560–578.
[42] Lister P.D., Wolter D.J., Hanson N.D. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:582–610.
[43] Koutsogiannou M., Drougka E., Liakopoulos A., et al. Spread of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clones in a university hospital. *J Clin Microbiol.* 2013;51(2):665–668.
[44] Barbier F., Wolff M. Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: towards a therapeutic dead end? *Med Sci (Paris).* 2010;26(11):960–968.
[45] Olaitan A.O., Morand S., Rolain J.M. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front Microbiol.* 2014;5:643.
[46] Munoz-Price L.S., Weinstein R.A. Acinetobacter infection. *N Engl J Med.* 2008;358(12):1271–1281.
[47] Kempf M., Rolain J.M. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(2):105–114.
[48] Turton J.F., Ward M.E., Woodford N., et al. The role of ISAba1 in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS Microbiol Lett.* 2006;258(1):72–77.
[49] Falagas M.E., Rafailidis P.I. When to include polymyxins in the empirical antibiotic regimen in critically ill patients with fever? A decision analysis approach. *Shock.* 2007;27(6):605–609.
[50] Durante-Mangoni E., Signoriello G., Andini R., et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2013;57(3):349–358.
[51] Soubirou J.F., Gault N., Alfaiate T., et al. Ventilator-associated pneumonia due to carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in an intensive care unit without carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* or epidemic *Acinetobacter baumannii*. *Scand J Infect Dis.* 2014;46(3):215–220.

[52] Brooke J.S. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25:2–41.
[53] Looney W.J., Narita M., Mühlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia* : an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(5):312–323.
[54] Rahmati-Bahram A., Magee J.T., Jackson S.K. Temperature-dependent aminoglycoside resistance in *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia* : alterations in protein and lipopolysaccharide with growth temperature. *J Antimicrob Chemother.* 1996;37(4):665–676.
[55] Lambert T., Ploy M.C., Denis F., et al. Characterization of the chromosomal *aac(6')-Iz* gene of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(10):2366–2371.
[56] Tristram S., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(2):368–389.
[57] Garcia-Cobos S., Arroyo M., Perez-Vazquez M., et al. Isolates of beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* causing invasive infections in Spain remain susceptible to cefotaxime and imipenem. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(1):111–116.
[58] Horsley A., Jones A.M. Antibiotic treatment for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10: CD009529.
[59] Avgeri S.G., Matthaiou D.K., Dimopoulos G., et al. Therapeutic options for *Burkholderia cepacia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review of the clinical evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33(5):394–404.
[60] Hawkey P.M., Jones A.M. The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(Suppl 1):i3–i10.
[61] Livermore D.M. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(Suppl 1):i29–i36.
[62] Vollaard E.J., Clasener H.A. Colonization resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38(3):409–414.
[63] Ruppé E., Andremont A. Causes, consequences, and perspectives in the variations of intestinal density of colonization of multidrug-resistant enterobacteria. *Front Microbiol.* 2013;4:129.
[64] Donskey C.J., Chowdhry T.K., Hecker M.T., et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med.* 2000;343(26):1925–1932.
[65] Van der Waaij D., Berghuis-de Vries J.M., Lekkerkerk L.V. Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. *J Hyg (Lond).* 1971;69(3):405–411.
[66] Rosenthal V.D., Bijie H., Maki D.G., et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control.* 2012;40(5):396–407.
[67] Jones R.N. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;51(Suppl 1):S81–S87.
[68] Chung D.R., Song J.H., Kim S.H., et al. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(12):1409–1417.
[69] European Center for Disease Control and Prevention. European Antimicrobial Resistance Surveillance (EARS-Net) 2013, accessible à l'adresse : http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance.

CHAPITRE 204

Infections à staphylocoques

T. Ferry; J.-F. Timsit

Le genre *Staphylococcus* regroupe l'espèce *Staphylococcus aureus* et les staphylocoques à coagulase négative (SCN). Ces bactéries ont la capacité de coloniser et/ou d'infecter l'homme et sont très fréquemment rencontrées en réanimation.

L'expression clinique des infections à staphylocoques est variable. Elle dépend du site initial infecté (superficiel ou profond, au contact de matériel ou non), de la capacité de l'isolat à produire des facteurs de virulence et à disséminer dans l'organisme, ainsi que du terrain, et notamment de la susceptibilité de l'hôte [1].

L'objectif de ce chapitre est de préciser les spécificités des infections à staphylocoques en réanimation. Nous aborderons dans une première partie le domaine de la microbiologie en nous focalisant sur les facteurs de virulence impliqués dans les infections graves à staphylocoques et sur l'épidémiologie des souches hospitalières et communautaires résistantes à la méticilline. Ensuite, nous développerons les infections à staphylocoques site par site puis les moyens diagnostiques et thérapeutiques.

Bactériologie

Le genre *Staphylococcus* correspond à des *cocci* à Gram positif, résistants dans le milieu extérieur et peu exigeants en culture. On distingue les staphylocoques à coagulase positive, représentés par une espèce, *S. aureus*, et les SCN représentés par de multiples espèces comme *S. epidermidis, S. saprophyticus, S. hominis, S. capitis* ou *S. hæmolyticus*.

Description des facteurs de virulence

Les rapports de *S. aureus* avec l'hôte font intervenir à l'état commensal comme pathogène divers facteurs de virulence [1]. Chaque isolat est constitué d'une paroi recouverte d'une capsule et exprime à sa surface des protéines capables d'initier la colonisation de l'hôte [1]. *S. aureus*, beaucoup plus pathogène que les SCN, peut également produire dans le milieu extérieur des exotoxines, dont certaines sont superantigéniques, et des enzymes, facilitant sa dissémination dans l'organisme [1, 2].

Capsule et paroi des staphylocoques

Les polysaccharides capsulaires, présents chez 90 % des isolats cliniques de *S. aureus*, permettent de mieux résister à la phagocytose [1]. Associés aux polysaccharides produits dans le milieu extérieur, dénommés PIA pour « *polysaccharide intercellular adhesin* », les polysaccharides capsulaires majorent les propriétés d'adhésion de *S. aureus*. Comme pour les autres *cocci* à Gram positif, la paroi des staphylocoques est constituée d'acides lipotéichoïques et de peptidoglycane [1]. Les acides lipotéichoïques interviennent dans l'adhérence grâce à leur domaine hydrophobe et servent de molécule d'ancrage à certaines adhésines par des liaisons électrostatiques, alors que le peptidoglycane lie de manière covalente la plupart des protéines d'adhésion [1].

Protéines d'adhésion exprimées par *S. aureus*

Il existe une grande homologie dans la capacité de produire des protéines d'adhésion au sein de toutes les espèces du genre *Staphylococcus*. Nous allons développer uniquement celles produites par *S. aureus*. *S. aureus* exprime à sa surface de très nombreuses protéines d'adhésion qui interagissent avec différentes molécules du plasma ou de la matrice extracellulaire de l'hôte (Fig. 204.1) [1, 2]. La protéine A lie le facteur de von Willebrand, et a aussi des propriétés anti-opsonisantes en fixant le fragment Fc des immunoglobulines.

D'autres protéines, des adhésines, appartiennent à la famille des MSCRAMMs (*Microbial surface component recognizing adhesive matrix molecules*). Les MSCRAMMs ont un rôle majeur dans l'adhésion de *S. aureus* aux diverses cellules et aux divers tissus de l'hôte [1, 2]. Récemment, des adhésines produites dans le milieu extérieur ont été décrites (famille des SERAMs pour « *secretable expanded repertoire adhesive molecules* ») (Fig. 204.1) [3].

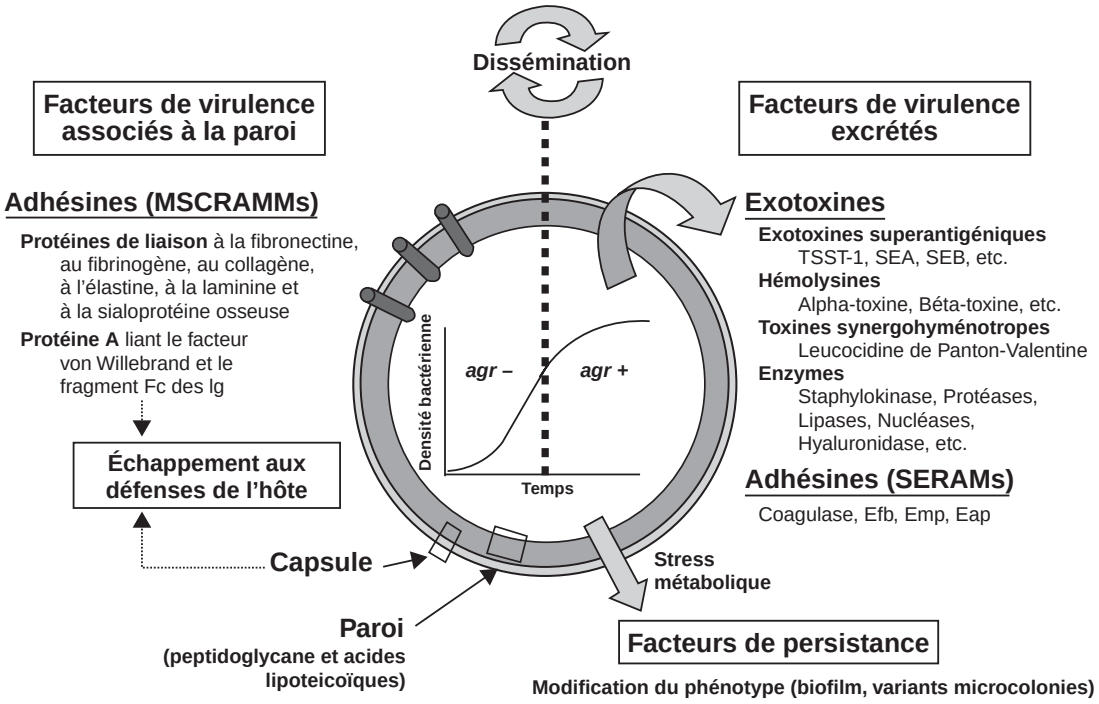


FIG. 204.1 Facteurs de virulence exprimés à la surface ou excrétés par *S. aureus* en fonction de la densité bactérienne.

À faible densité bactérienne et au début de la phase exponentielle de croissance, le système *agr* (*accessory gene regulator*) est réprimé et *S. aureus* exprime les facteurs d'adhésion, alors qu'à la phase post-exponentielle de croissance, le système *agr* est activé et *S. aureus* produit les toxines et enzymes qui favorisent la destruction tissulaire et la dissémination de l'infection.
MSCRAMMs : *microbial surface component recognizing adhesive matrix molecules* ; Ig : immunoglobulines ; TSST-1 : *toxic-shock-syndrome-toxin-1* ; SEA : *staphylococcal enterotoxin A* ; SERAMs : *secretable expanded repertoire adhesive molecules* ; Efb : protéine de liaison au fibrinogène extracellulaire ; Emp : protéine de liaison à la matrice extracellulaire ; Eap : protéine d'adhésion extracellulaire.

Invasion intracellulaire des cellules de l'hôte

Après avoir adhéré, les staphylocoques ont la capacité de pénétrer à l'intérieur des cellules non phagocytaires de l'hôte, *via* l'interaction entre les adhésines et les intégrines alpha5-bêta1 présentes à la surface des cellules de l'hôte. À l'intérieur de la cellule hôte, les staphylocoques se logent dans l'endosome ou se retrouvent à l'état libre dans le cytoplasme. À ce stade, les staphylocoques peuvent soit simplement persister, soit se multiplier et entraîner l'apoptose ou la nécrose de la cellule hôte [1].

Lyse cellulaire et envahissement tissulaire

S. aureus, à la différence des SCN, a une grande capacité à lyser les cellules et les tissus de l'hôte grâce à la mise en jeu d'un grand nombre de toxines et d'enzymes (*cf.* Fig. 204.1) [1, 2]. Certaines exotoxines ont une action de lyse membranaire spécifique de certaines cellules de l'hôte. L'α-toxine (ou hémolysine-α), la β-toxine, la δ-toxine et la γ-toxine sont des hémolysines qui forment des pores dans la membrane cellulaire [1, 2]. La γ-toxine, au même titre que la leucocidine de Panton Valentine (PVL) uniquement

produite par certaines souches de *S. aureus*, fait partie de la famille des toxines synergohyménotropes. Ces dernières sont formées de deux composants qui agissent de façon synergique pour former des pores dans la membrane cellulaire des polynucléaires neutrophiles, des monocytes et des macrophages. Ceci conduit, à faible concentration de toxine, à l'apoptose de la cellule cible [4] ou, à plus forte concentration, à la lyse cellulaire favorisant la nécrose tissulaire [1, 2, 5]. Les phénol-solubles modulines (PSMs), qui sont des polypeptides de 20-25 acides aminés, sont d'autres toxines cytolytiques et pro-inflammatoires du genre *Staphylococcus*. Les PSMs sont produites dans le milieu extérieur et entraînent une lyse des leucocytes et des hématies [6]. Un dernier groupe de toxines concerne les toxines épidermolytiques ETA (pour « *exfoliative toxin A* ») et ETB dont la cible est la desmogléine-1 qui est impliquée dans les jonctions intercellulaires de la couche cornée de l'épiderme [7].

Dissémination dans l'organisme

S. aureus est le staphylocoque le mieux armé pour disséminer dans l'organisme. La dissémination hématogène de *S. aureus* est liée à l'expression coordonnée des différents facteurs de virulence en fonction de la densité bactérienne (*cf.* Fig. 204.1) [1, 2]. Plusieurs régulateurs, dont *agr* est le principal, interviennent dans ce programme séquentiel. Au cours d'une dissémination hématogène, *S. aureus* favorise la formation de microthrombi et de métastases septiques. Il produit la coagulase qui induit la formation de microthrombi en activant la prothrombine dans le sang circulant, puis la staphylokinase (enzyme fibrinolytique) qui fragmente le caillot [1–3]. *S. aureus* s'internalise également dans les cellules phagocytaires et exprime différentes enzymes pour résister au stress oxydatif et à la lyse dans le phagolysosome. *S. aureus* utiliserait donc les cellules phagocytaires pour persister et donner des métastases septiques à distance [8]. Enfin, *S. aureus* est capable de persister des années après dissémination hématogène, notamment dans les os ou au contact de matériel [1]. En effet, sous l'influence d'un stress métabolique et dans certaines conditions environnementales, *S. aureus*, comme les SCN, est l'objet de modifications phénotypiques qui sont associées à la persistance chez l'hôte. La production de biofilm (engainement d'une communauté de bactéries dans le « *slime* » constitué de PIA) et/ou de variants microcolonies sont les deux principales voies d'adaptation [9, 10].

Exotoxines superantigéniques staphylococciques

S. aureus, à la différence des SCN, peut sécréter des exotoxines superantigéniques, comme la « *toxic shock syndrome toxin-1* » (TSST-1 codée par le gène *tst*), et des entérotoxines. Toutes sont de puissants mitogènes, car contrairement à un antigène classique, elles ne sont ni internalisées, ni dégradées par la cellule présentatrice de l'antigène. Elles se fixent de manière conjointe, en dehors du site de présentation de l'antigène, sur la partie invariable du complexe majeur d'histocompatibilité de type II de la cellule présentatrice de l'antigène et sur la partie variable Vβ du récepteur T des lymphocytes T. Alors qu'un antigène conventionnel active de manière spécifique 0,01 % des lymphocytes T, quelques picogrammes d'un superantigène peuvent activer jusqu'à 40 % d'entre eux. L'activation lymphocytaire entraîne une production excessive de cytokines pro-inflammatoires de type T helper-1 (Th-1) [11].

Histoire naturelle et épidémiologie de la résistance à la méticilline et aux glycopeptides

Rapidement après l'introduction de la méticilline en 1959, les premiers staphylocoques résistants à la méticilline ont été isolés à l'hôpital [1]. La résistance à la méticilline est due à la production d'une protéine liant les pénicillines (PLP) additionnelle, la PLP2a, qui a une affinité faible pour toutes les bêtalactamines. La PLP2a est codée par le gène *mecA* qui est inclus dans un élément génétique mobile dénommé SCC*mec* (*Staphylococcal chromosomal cassette mec*) [1]. Bien que la cassette SSC*mec* soit un élément génétique mobile, son acquisition *in vivo* est un phénomène exceptionnellement observé [12].

Ainsi, *S. epidermidis* représente la majorité des SCN résistants à la méticilline (SCNRM). Plusieurs clones de staphylocoques à coagulase négative sont parfois décrits comme étant épidémiques. Il existe des épidémies de *S. capitis* multirésistant dans des services de néonatologie, probablement à l'échelle mondiale, ainsi que des épidémies (ponctuelles ou plus prolongées) de *S. epidermidis* résistant à la méticilline et au linézolide [13, 14]. Ces dernières semblent directement reliées aux fortes prescriptions de linézolide dans ces services de réanimation. Quelques clones de *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) hospitaliers ont émergé depuis l'introduction de la méticilline et sont responsables à eux seuls de la majorité des infections nosocomiales à *S. aureus* [15]. Il n'existe que quelques grands clones de SARM hospitaliers décrits, et ils se sont succédé au cours des trente dernières années. Actuellement, l'incidence et la prévalence des infections à SARM hospitaliers est en forte diminution, sans doute grâce à l'utilisation large des solutions hydro-

alcooliques [12, 15–19]. Il existe cinq grands groupes de SARM hospitaliers et actuellement, le clone SARM hospitalier dénommé clone Lyon est le clone majoritaire en France [12, 15, 16]. Ce clone, le plus souvent sensible à la gentamicine, résistant à la kanamycine, à la tobramycine, aux macrolides lincosamines et streptogramines B et aux fluoroquinolones, était responsable de 70 % des bactériémies à SARM dans les services de réanimation de Lyon en 2003 [16]. Dans les services de réanimation, épicentres de la résistance bactérienne, un taux de SARM supérieur à 50 % était habituel dans les années 1980-1990. Les efforts concernant le contrôle des SARM à l'hôpital ont abouti à une diminution constante des taux depuis 1994. Il atteint 22,8 % des souches isolées en réanimation en 2006 à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Depuis la fin des années 1990, les SARM circulants, et particulièrement les SARM appartenant au clone Lyon, ont plus fréquemment une résistance de type hétérogène à la méticilline, et globalement une plus grande sensibilité aux antibiotiques, plus particulièrement à la gentamicine [17].

La résistance (et la sensibilité intermédiaire) de *S. aureus* aux glycopeptides (respectivement VRSA (« vancomycin resistant *S. aureus* ») et GISA (« Glycopeptide intermediate *S. aureus* ») est exceptionnelle et concerne les SARM hospitaliers. Une première souche de SARM ayant une concentration minimale inhibitrice (CMI) à la vancomycine de 8 µg/mL a été isolée au Japon en 1996 [20, 21], puis d'autres souches ont été isolées, notamment aux États-Unis et en Grande-Bretagne. La première souche de *S. hæmolyticus* résistante à la vancomycine a été rapportée en 1987. Des résistances cliniques liées à une augmentation des CMI ont été décrites pour *S. hæmolyticus* et *S. epidermidis* dans des péritonites. Elles sont apparues le plus souvent après une longue exposition préalable à la vancomycine. Le mécanisme de résistance est une augmentation de synthèse de la paroi bactérienne limitant la pénétration de la vancomycine jusqu'à sa cible [20, 21]. Ces souches VISA ne semblent pas avoir posé de problème clinique, mais leur apparition doit faire redoubler de prudence, d'autant qu'elles sont très difficiles à dépister au laboratoire. On note tout de même une augmentation progressive de la CMI des SARM aux glycopeptides, dont l'impact en clinique est encore incertain [22].

Au cours des bactériémies persistantes à *S. aureus* traitées par vancomycine, une augmentation des CMI à la vancomycine est décrite dans le cadre d'échecs thérapeutiques [23]. La résistance aux glycopeptides touche aussi les staphylocoques à coagulase négative, qui sont le plus souvent d'emblée hétérorésistants à la téicoplanine et dont certains clones peuvent avoir également une sensibilité diminuée à la vancomycine [13, 24].

Réservoirs, facteurs de risque d'acquisition et mode de transmission des staphylocoques

Les staphylocoques sont des bactéries commensales de la peau et des muqueuses, notamment de la muqueuse nasale (gîte privilégié), de l'oropharynx et du périnée pour *S. aureus* [1]. Les souches de staphylocoques peuvent persister plusieurs semaines dans un environnement sec et hostile [25]. La fréquence du portage nasal à *S. aureus* varie de 20 à 30 % dans la population générale, alors que des SCN sont constamment présents sur la peau. La majorité des sujets colonisés par *S. aureus* sont des porteurs occasionnels ou intermittents, d'autres sont des porteurs permanents [1, 26]. Les éléments déterminants dans le portage de *S. aureus* sont multiples, liés à la bactérie (capacité d'adhésion), mais aussi à l'hôte (sexe, âge, type HLA, statut immunitaire, etc.). Les malades colonisés à *S. aureus* sont les plus débilités et/ou les plus graves, ceux subissant le plus de gestes invasifs (chirurgie récente, pose de cathéter), ceux recevant le plus d'antibiotiques et de façon prolongée [27, 28]. Ils peuvent être identifiés par les prélèvements cliniques usuels, cependant près de la moitié de l'ensemble des cas de colonisation par *S. aureus* restent longtemps méconnus [29–31]. Lors de l'admission, un écouvillonnage de la muqueuse nasale permet d'identifier la grande majorité des porteurs sains méconnus [31, 32]. Les anciens malades colonisés ou infectés à *S. aureus* peuvent rester porteurs chroniques de façon très prolongée, avec une durée médiane de portage estimée à 3 ans [33]. La transmission de *S. aureus* est interhumaine, manuportée *via* le personnel soignant pour les SARM hospitaliers, directe ou plus rarement indirecte (*via* l'environnement) [1]. Récemment, certains animaux domestiques ou d'élevage ont été identifiés comme étant des réservoirs potentiels de SARM [34].

Facteurs de risque d'infections à staphylocoques

Parmi les facteurs de risque d'infections staphylococciques, on retrouve des facteurs similaires à ceux favorisant le portage : âges extrêmes, dénutrition, diabète, affections malignes, corticoïdes, immunosuppresseurs, antibiotiques à large spectre, chirurgie lourde, matériels prothétiques (prothèse totale de hanche, valves cardiaques, etc.), techniques invasives de réanimation (cathéters), séjour hospitalier prolongé, hospitalisation en réanimation ou dans une unité de brûlés, proximité d'un patient porteur de SARM, ainsi que la charge de travail pour l'équipe soignante. Après ajustement sur la durée de séjour

(exposition au risque) et la gravité initiale, l'intensité des soins et l'antibiothérapie préalable restent les seuls facteurs de risque d'infection à SARM hospitalier. En présence d'une colonisation à SARM, une infection se développe dans 30 à 60 % des cas [27]. Concernant les SCN, le terrain joue un rôle important dans les facteurs de risque d'infection à *S. epidermidis*, en particulier une immunodépression, une antibiothérapie à large spectre, le recours à des procédures invasives et l'existence d'un état de choc.

Les facteurs de risque habituels d'infections à SARM communautaires sont différents des facteurs de risque d'infection aux autres staphylocoques. Aux États-Unis, ces facteurs de risque sont les enfants et les patients appartenant à des groupes à risque comme certaines minorités sociales, les homosexuels, ou les prisonniers [35]. Les voyageurs sont à risque d'acquisition de SARM communautaires, dans certains pays intertropicaux, mais aussi dans des zones tempérées [36].

Susceptibilité génétique aux infections graves à *S. aureus*

Les cellules participant à l'immunité innée reconnaissent les éléments de surface bactériens grâce à des récepteurs cellulaires, dont certains appartiennent à la famille des *toll-like* récepteurs (TLR). Le TLR2 participe à la reconnaissance des éléments des bactéries à Gram positif et des champignons. Des modèles expérimentaux ont montré que des souris déficientes en TLR2 avaient une plus grande susceptibilité aux méningites à *S. pneumoniae* et aux bactériémies à *S. aureus* [37]. Chez l'homme, le génotype 16933AA du TLR2 était associé à une plus grande prévalence de sepsis dans une cohorte de 252 patients caucasiens admis en réanimation et avec des infections à Gram positif [38]. Par ailleurs, dans une première étude, le polymorphisme Arg753Gln du TLR2 semblait associé aux infections graves à *S. aureus*, mais ceci n'a pas été retrouvé dans une série plus large [39, 40]. En fait, plusieurs polymorphismes de différents gènes (promoteur du TNF-alpha, IL-6, CD14, TLR2) et plusieurs haplotypes (protéine C, IL-6, *mannose-binding lectin*, CRP) ont été retrouvés comme potentiellement associés à la survenue d'un choc septique. Cependant, les données actuelles sont contradictoires, complexes (car plusieurs polymorphismes ou haplotypes peuvent s'associer) et ne permettent pas encore de prédire de manière fiable la susceptibilité génétique d'un patient à un pathogène donné. Le développement des micropuces à ADN et l'approche par étude pangénomique devraient aboutir à des données nouvelles, mais dont l'utilisation en pratique clinique reste à démontrer [41].

Infections à staphylocoques

Comme nous l'avons vu précédemment, les infections à *S. aureus* sont liées aux capacités d'adhésion de l'isolat, à l'expression de certains facteurs de virulence (notamment certaines toxines) et à la susceptibilité de l'hôte. À l'inverse, les SCN sont peu virulents. L'expression clinique des infections à SCN est souvent pauvre et celles-ci reposent essentiellement sur la capacité d'adhésion des SCN à du matériel comme des cathéters ou des valves cardiaques prothétiques. La gravité des infections à staphylocoques dépend également du site infecté, notamment lorsqu'il concerne un organe vital, et le spectre des infections à SCN est limité alors que presque tous les sites anatomiques peuvent être infectés par *S. aureus*. L'impact de la résistance à la méticilline sur la gravité clinique est largement débattu dans la littérature, surtout pour *S. aureus* [42–44]. La morbidité des infections à SARM pourrait être supérieure à celle des infections à *S. aureus* sensible à la méticilline (SASM) [14], plus en raison de l'allongement de la durée de séjour attribuable à ces infections, aux difficultés thérapeutiques rencontrées [36], aux pathologies associées et au terrain qu'à une plus grande virulence [45]. Avec un traitement antibiotique immédiatement efficace, la mortalité attribuable à la résistance à la méticilline semble peu importante [42–44]. La production de PVL est également un facteur de gravité, sachant que la PVL peut être produite pas des souches de *S. aureus* sensible à la méticilline ou par des clones de SARM communautaires.

Infections des voies respiratoires à staphylocoques

Pneumonie aiguë communautaire (PAC)

La fréquence de *S. aureus* dans les PAC est de l'ordre de 5 %, variant de 0 à 20 % selon les études [46]. L'isolat est le plus souvent sensible à la méticilline. Les facteurs de risque de PAC sont la vie en institution et l'existence de comorbidités (bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO], maladie cardiovasculaire, maladie neurologique, diabète, insuffisance rénale et hépatique chronique, infection virale récente). La mortalité de ces pneumonies aiguës, chez les patients hospitalisés en réanimation, est élevée, allant de 20 à 60 % [47–50].

Une forme particulière de PAC, la pneumonie nécrosante à *S. aureus* producteur de PVL, est une pathologie émergente dont l'incidence pourrait augmenter du fait de la dissémination des clones SARM communautaires producteurs de PVL. Actuellement, en France et en Europe, cette pathologie est rare, concerne majoritairement les adolescents et adultes jeunes, et est liée à des isolats sporadiques en majorité sensibles à la méticilline [51]. Elle se caractérise par de la fièvre, des hémoptysies et des infiltrats alvéolaires multilobaires. Une leucopénie (potentiellement due à l'action directe de la PVL sur les polynucléaires circulants) peut y être associée. Elle constitue un marqueur de gravité de la maladie avec la survenue d'hémoptysie [52, 53]. Un épisode grippal précède souvent l'épisode de pneumonie nécrosante [52]. En effet, l'infection virale favoriserait le contact entre *S. aureus* et la membrane basale de l'épithélium respiratoire en détruisant les cellules de l'épithélium respiratoire. L'évolution est le plus souvent défavorable avec survenue d'un état de choc associé ou non à un syndrome de détresse respiratoire aiguë. La létalité est élevée, de 75 % dans l'étude de Gillet *et al.*, avec un délai moyen de survie de 4 jours [52]. La pneumonie nécrosante peut également survenir par voie hématogène, dans les suites d'une infection suppurative à type d'abcès, notamment cutané. Les hémocultures sont plus souvent positives et les lésions pulmonaires sont rapidement extensives et se compliquent volontiers d'épanchements pleuraux [52, 53]. Un PHRC conduit par le Centre National de Référence (CNR) des staphylocoques est actuellement en cours pour :

- préciser le niveau de sensibilité des souches de *S. aureus* responsables de pneumonie nécrosante en France ;
- savoir si la PVL est réellement un facteur indépendant de mauvais pronostic ;
- déterminer s'il existe une susceptibilité génétique de l'hôte à cette infection grave.

Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM)

Si les principaux micro-organismes responsables demeurent les bacilles à Gram négatif (60 %), les staphylocoques voient leur incidence croître (40 %), répartis entre *S. aureus* (30 %) et *S. epidermidis* (10 %) [54]. *S. aureus* est ainsi une des bactéries les plus souvent en cause dans les PAVM. Les SARM sont surtout impliqués dans les pneumonies nosocomiales tardives et représentent un tiers des PAVM à *S. aureus.*

Bactériémies et infections sur cathéter à staphylocoques

Les bactériémies à *S. aureus* peuvent être d'origine communautaire ou nosocomiale, alors que les bactériémies à SCN sont majoritairement d'origine nosocomiale. Dans le réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales en réanimation (ReaRAISIN, rapport 2013), 3,5 % des patients présentent une bactériémie nosocomiale. 28,5 % des cas sont d'origine staphylococcique (11 % pour *S. aureus* et 17,5 % pour les SCN). Dans l'étude EUROBACT regroupant les bactériémies acquises à l'hôpital et chez des patients admisdans 161 réanimations de 24 pays, *S. aureus* et les SCN représentent 9 % et 10,7 % des cas respectivement [55]. Les cathéters représentent la porte d'entrée la plus fréquemment retrouvée (22 % des infections nosocomiales en réanimation étaient liées à des cathéters dans le rapport ReaRAISIN 2006). Un cathéter est une surface abiotique qui, lorsqu'elle est insérée dans l'organisme, est rapidement recouverte par certaines protéines comme la fibronectine. L'adhésion des staphylocoques à ces surfaces est médiée par les MSCRAMMs et par la production de PIA qui permet l'agrégation bactérienne et la constitution de biofilm [10]. Les bactéries constituant le biofilm ralentissent leur métabolisme, réduisent leur cinétique de multiplication et peuvent entrer en phase de dormance, les rendant moins sensibles aux antibiotiques.

Dans la plupart des cas, une bactériémie à *S. aureus* est la conséquence d'une infection localisée, soit de localisation extravasculaire (infection du site opératoire, ostéomyélite, pneumonie, etc.), soit de localisation intravasculaire (cathéters, toxicomanie par voie intraveineuse). Dans environ 30 % des cas, aucune porte d'entrée n'est retrouvée.

Actuellement, 25 à 30 % des bactériémies à *S. aureus* sont liées à un SARM, avec une fréquence plus élevée dans les situations d'hyperendémie. Les facteurs de risques spécifiques de bactériémies à *S. aureus* incluent la colonisation à SARM, la durée d'hospitalisation, un état clinique de mauvais pronostic, une immobilisation prolongée, un âge élevé, un terrain sous-jacent altéré, l'utilisation préalable d'une antibiothérapie à large spectre, un acte chirurgical et une décontamination digestive sélective [56].

Infection de cathéter à *S. aureus*

Les infections de cathéters à *S. aureus* peuvent être responsables de complications sévères à type de thrombophlébite septique, d'endocardite, de localisation secondaire ostéo-articulaire et/ou de choc septique. Les thrombophlébites septiques sont fréquentes dans les infections liées aux cathéters à *S. aureus,* en partie parce que la bactérie est capable de produire de nombreux facteurs de virulence dont l'action est prothrombogène [2, 3, 11]. Enfin, les thrombophlébites septiques pourraient avoir un rôle dans la rechute

des bactériémies à *S. aureus* ainsi que dans la dissémination de *S. aureus* dans l'organisme [57]. En présence d'une culture de cathéter isolée à *S. aureus*, la question de l'existence d'une infection justifiant d'un traitement antibiotique se pose fréquemment. Si le cathéter a été réalisé chez un patient ayant des signes de sepsis, le risque d'infection profonde en l'absence de traitement est de l'ordre de 10-15 % et semble plus élevé que dans l'ensemble des autres circonstances [58].

Bactériémie et infection de cathéter à SCN

La présence d'un SCN dans les hémocultures, difficile à interpréter [59], est considérée dans 50 % [60] à 75 % [61] des cas comme une simple contamination ne justifiant pas de traitement, notamment dans les situations suivantes : culture lente (plus de 48 heures), absence de symptôme clinique, cathéter en place depuis moins de 3 jours, SCN non *epidermidis* ou une seule hémoculture positive à germe sensible. Cependant, les SCN sont tout de même la première cause de bactériémies nosocomiales en réanimation. Cette augmentation de fréquence des bactériémies à SCN est directement liée à la fréquence croissante d'utilisation de matériels étrangers, spécialement des cathéters intravasculaires, chez des patients fragiles ou immunodéprimés. Les facteurs de risques spécifiques de bactériémies à SCN incluent la présence de cathéter intravasculaire, la durée d'hospitalisation, l'utilisation de solutés lipidiques dans l'alimentation parentérale, un score de gravité élevé, un terrain sous-jacent altéré et une neutropénie [61].

La mortalité globale est élevée, de l'ordre de 20 %, en relation directe avec le terrain sous-jacent, l'état hémodynamique, la neutropénie, les thérapeutiques immunosuppressives et l'inadaptation de l'antibiothérapie initiale [60].

Les SCN, spécialement *S. epidermidis* et *S. hæmolyticus*, sont très fréquemment multirésistants aux antibiotiques (macrolides, aminoglycosides, lincosamides, fluoroquinolones), et notamment résistants à plus de 70 % à la méticilline [62]. De plus *S. hæmolyticus* peut être résistant à la téicoplanine, voire même à la vancomycine.

Endocardites à staphylocoques

S. aureus est la bactérie la plus fréquemment responsable d'endocardite infectieuse (EI) (1/4 à 1/3 des EI) [63–67]. Les valves impliquées sont habituellement celles du cœur gauche, sauf en cas de toxicomanie intraveineuse où il s'agit presque toujours d'atteintes du cœur droit (valve tricuspide), de gravité moindre. La mortalité en cas d'endocardite aiguë à *S. aureus* est élevée, de l'ordre de 60 %. Les EI sur valves natives du cœur gauche à *S. aureus* sont plus souvent associées à des complications neurologiques (survenant dans 20 % des cas ; accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, abcès cérébral ou méningite) et à un événement embolique (60 %). Les EI à *S. aureus* sur valves natives ont une mortalité élevée par rapport aux EI sur valves natives à un autre germe [65, 68]. Les EI sur valves prothétiques sont également associées à une plus grande mortalité lorsque *S. aureus* est en cause [65, 69]. Les endocardites à SARM hospitaliers représentent un quart des endocardites à *S. aureus* sur valve native et un tiers des endocardites à *S. aureus* sur valves prothétiques [64, 67–69]. Les complications des endocardites infectieuses à *S. aureus* sont essentiellement les métastases septiques. Le traitement médical repose sur l'antibiothérapie conventionnelle à forte dose et sur la chirurgie lorsque le risque embolique et/ou les dégâts valvulaires sont trop importants. Les SCN sont eux majoritairement retrouvés au cours des endocardites infectieuses sur prothèse, et sont souvent résistants à la méticilline [69].

Infections du site opératoire à staphylocoques

S. aureus est le principal pathogène responsable des infections de site opératoire après « chirurgie propre », comme la chirurgie cardiaque ou orthopédique programmée. La contamination du site opératoire survient essentiellement en périopératoire, majoritairement à partir de l'isolat qui colonisait déjà le patient en préopératoire [70]. Le pouvoir d'adhésion de *S. aureus* joue un rôle déterminant et certains facteurs, comme la présence d'une nécrose tissulaire, d'un hématome, d'une mauvaise vascularisation, d'un corps étranger ou d'un implant, favorisent les infections de site opératoire [70]. Au cours des chirurgies cardiothoraciques, le pronostic vital peut être engagé en cas de médiastinite. Au cours des chirurgies orthopédiques, *S. aureus* et les SCN peuvent être impliqués et l'infection peut persister s'il existe du matériel d'ostéosynthèse [70]. Le traitement des infections de site opératoire nécessite une antibiothérapie conventionnelle et parfois une reprise chirurgicale.

Infections du système nerveux à staphylocoque

S. aureus est capable de provoquer des épidurites et des abcès épiduraux, en particulier chez les patients diabétiques ou éthyliques, ou qui présentent une anomalie au niveau du rachis (dégénérescence vertébrale, traumatisme du rachis, chirurgie, matériel d'ostéosynthèse ou cathéter épidural) [71]. *S. aureus* peut également être responsable d'abcès cérébral, au décours d'une bactériémie, et un tropisme particulier pour les cellules gliales semble être déterminant pour cela [72, 73].

Les méningites à *S. aureus* (comme à SCN) peuvent être isolées (sans bactériémie ni autre foyer associé) et sont généralement nosocomiales dans un contexte neurochirurgical, avec ou sans matériel étranger [10]. Dans ce dernier cas, l'ablation du matériel étranger est généralement nécessaire à la guérison définitive. Ces infections sont rares en cas de chirurgie cérébrale (0,3 à 1 % des interventions), mais un peu plus fréquentes en cas de dérivations ventriculaires (7 à 10 %). En cas de dérivation ventriculaire, *S. aureus* représente 50 % des cas s'il s'agit d'une dérivation externe, mais jusqu'à 80 % des cas s'il s'agit d'une dérivation interne.

Fasciite nécrosante à *S. aureus*

La fasciite nécrosante monobactérienne à *S. aureus*, décrite dans la littérature comme étant rare et généralement associée à un terrain débilité et/ou à un isolat sensible à la méticilline et produisant la PVL, devient une pathologie émergente liée à la diffusion des clones SARM communautaires. Comme au cours des fasciites nécrosantes à autres germes, le débridement chirurgical est nécessaire [74].

Infections ostéo-articulaires à staphylocoques

Les staphylocoques sont les premiers pourvoyeurs d'infection ostéo-articulaire. Certaines formes peuvent être graves localement, surtout quand *S. aureus* est en cause. Au cours d'une infection ostéo-articulaire à *S. aureus*, la production de PVL pourrait avoir un impact sur la gravité de l'infection, mais ceci n'est pour l'instant décrit qu'au cours des ostéomyélites de l'enfant. L'infection osseuse est plus souvent associée à un choc septique, à une atteinte extensive de l'os, à un abcès sous-périosté ou intramédullaire, à une extension aux tissus mous adjacents (myosite, pyomyosite ou fasciite nécrosante) [75].

Infections toxiniques à *S. aureus*

Choc toxique staphylococcique

Le choc toxique staphylococcique (CTS) est une pathologie rare dont l'incidence précise est mal connue en France. Il est caractérisé par de la fièvre, un rash cutané suivi par une desquamation secondaire et une atteinte multisystémique. La présence de cinq ou six des critères diagnostiques du *Center of Disease Control* permet de définir respectivement les cas probables et les cas confirmés de CTS [76, 77]. Le CTS peut être d'origine menstruelle ou non menstruelle. Les CTS menstruels surviennent au cours des menstruations lors de l'utilisation de tampons périodiques à fort pouvoir absorbant ou de stérilets. Ces derniers sont colonisés par une souche de *S. aureus* productrice de TSST-1. La toxine superantigénique traverse la muqueuse vaginale, atteint la circulation systémique et est responsable à elle seule de l'intégralité des signes cliniques et biologiques du CTS menstruel. Les CTS non menstruels sont rencontrés à la suite d'infections staphylococciques suppuratives superficielles ou profondes, le plus souvent postopératoires, et représentent deux tiers des cas en France [11, 76, 77]. Contrairement aux cas menstruels, ils sont fréquemment associés à des hémocultures positives et une mortalité élevée. En 2013, 91 cas de CTS ont été déclarés au CNR des staphylocoques : 1/4 étaient des CTS menstruels (en grande partie liés à une souche sensible à la méticilline, possédant les gènes codant TSST-1 et l'entérotoxine A), et 3/4 étaient des CTS non menstruels (90 % d'entre eux étaient liés à des souches sensibles à la méticilline, produisant la toxine TSST-1 ou d'autres exotoxines superantigéniques)[1].

Purpura fulminans à *S. aureus*

Le *purpura fulminans* à *S. aureus* est une pathologie rare mais émergente. Ces cas surviennent généralement au cours d'infections sévères à *S. aureus* producteurs de PVL et/ou d'exotoxines superantigéniques [78]. Le *purpura fulminans* à *S. aureus* est aussi décrit chez l'enfant [79].

Syndrome d'exfoliation généralisé

Le syndrome d'exfoliation généralisée, ou syndrome de Ritter, est un syndrome touchant l'enfant de moins de 5 ans, et parfois l'adulte immunodéprimé ou insuffisant rénal. Il est provoqué par les toxines épidermolytiques, et plus particulièrement l'ETB. La production de cette toxine survient à partir d'un isolat

colonisant (au niveau des narines ou de l'ombilic chez l'enfant) ou infectant (pneumopathie, ostéomyélite, etc.) l'hôte. Le syndrome clinique associe de la fièvre et un décollement cutané (lésions bulleuses avec signe de Nikolsky) sans lésion muqueuse [76]. Chaque année, une vingtaine de cas sont déclarés au CNR des staphylocoques.

Diagnostic microbiologique

Le diagnostic d'infection à *S. aureus* repose avant tout sur l'isolement de la souche par les méthodes de cultures bactériennes usuelles. L'isolement et l'identification de *S. aureus* nécessitent un temps incompressible de culture, généralement de 48 heures. Dans certaines infections sévères comme le choc septique, une antibiothérapie probabiliste inadaptée a un impact sur le pronostic. L'utilisation des techniques de diagnostic rapide et de biologie moléculaire devrait permettre à l'avenir un diagnostic microbiologique beaucoup plus précoce.

Diagnostic de la résistance à la méticilline

Un isolat de *S. aureus* se définit comme résistant à la méticilline lorsqu'il possède le gène *mecA* (et donc la cassette SCC*mec*). En routine, c'est la sensibilité à l'oxacilline qui est testée lors de la réalisation de l'antibiogramme. Le diagnostic rapide d'un isolat sensible ou résistant à la méticilline est un enjeu majeur, car une antibiothérapie optimale peut conditionner le pronostic. Des tests immunochromatographiques (comme le BinaxNOW *S. aureus* ou le test ClearView, qui détectent les PLP2a en quelques minutes à partir des colonies obtenues en culture ou directement sur des flacons d'hémocultures retrouvant des *cocci* en amas) ou des outils de biologie moléculaire (comme le BD GeneOhm MRSA assay ou le Xpert MRSA/SA Assay) sont maintenant disponibles. La combinaison de ces tests permet un diagnostic rapide de la résistance à la méticilline [80, 81].

Détection indirecte de certains facteurs de virulence et caractérisation des clones SARM

Actuellement, il est possible de détecter les gènes codant les toxines d'intérêt (PVL et principales exotoxines superantigéniques) et de caractériser les grands clones SARM pandémiques par biologie moléculaire, en envoyant l'isolat au CNR des staphylocoques[2]. La recherche de gène de virulence renseigne sur le potentiel de l'isolat à produire une ou des toxines. Elle est toutefois coûteuse et n'est réalisée pour l'instant qu'*a posteriori*. À ce jour, il existe des techniques permettant de détecter directement les toxines produites par *S. aureus*, notamment la PVL, à partir de prélèvements cliniques, mais ces tests ne sont pas encore commercialisés [82]. La détection indirecte de la production *in vivo* d'exotoxine superantigénique est possible, en mettant en évidence une prolifération lymphocytaire T caractéristique, mais cette technique nécessite du sang frais et n'est disponible que dans certains hôpitaux, ainsi qu'au CNR des staphylocoques [83].

Traitement

Traitement curatif

Le traitement curatif des infections graves à staphylocoques repose sur une antibiothérapie bactéricide et sur l'évacuation des foyers infectieux (d'un corps étranger, d'une collection, etc.).

Antistaphylococciques disponibles

Actifs sur les souches sensibles à la méticilline

À l'heure actuelle, 90 % des staphylocoques produisent une pénicillinase qui rend inefficaces les pénicillines A et G. Les pénicillines du groupe M sont donc le traitement de référence des infections à souches sensibles à la méticilline. Les céphalosporines de première génération ont une efficacité comparable aux pénicillines M et peuvent être utilisées en cas d'allergie isolée aux pénicillines. L'activité des céphalosporines de troisième génération est un peu moindre. Les aminosides agissent en synergie avec les pénicillines M et possèdent la plus grande vitesse de bactéricidie. La gentamicine possède une meilleure activité intrinsèque. Parmi les autres antistaphylococciques régulièrement actifs, certains ne doivent pas être utilisés en monothérapie, en raison du risque d'émergence de mutants résistants, particulièrement

si l'*inoculum* est élevé (fluoroquinolones, rifampicine, acide fusidique, fosfomycine, lincosamines et synergistines).

Actifs sur les souches résistantes à la méticilline

Les glycopeptides (vancomycine et téicoplanine), bien que lentement bactéricides et diffusant relativement mal dans les tissus, constituent les antistaphylococciques de référence des souches résistantes aux antibiotiques. Il s'agit d'antibiotiques temps-dépendants, donc le traitement doit permettre d'obtenir des concentrations libres au site de l'infection supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) du staphylocoque le plus longtemps possible. Dans les infections sévères, on considère qu'il faut atteindre 1 à 4 fois la CMI pendant 100 % du temps, sachant que la CMI des souches de SARM augmente progressivement [22].

Les taux circulants obtenus sont très variables d'un individu à l'autre, si bien que les dosages sanguins sont indispensables dans la prise en charge des infections graves. Afin d'améliorer les propriétés pharmacocinétiques, il est recommandé actuellement d'obtenir des concentrations circulantes supérieures à 15-20 µg/mL en résiduel. La perfusion continue (après une dose de charge de 15 mg/kg) permet d'optimiser la pharmacocinétique de la vancomycine et de diminuer sa variabilité interindividuelle [84, 85]. Cependant, même si les taux circulants sont de l'ordre de 30 µg/mL, les concentrations tissulaires resteront modestes, de l'ordre de 15 à 30 % des concentrations circulantes [86, 87]. Si la CMI à la vancomycine est supérieure ou égale à 4, il devient quasiment impossible d'obtenir des concentrations tissulaires suffisantes [88]. De ce fait, l'efficacité pharmacodynamique et clinique de la vancomycine utilisée seule dans ces situations est remise en question [89–91].

En France, près de 80 % des souches de SARM sont sensibles à la gentamicine. Dans ce cas, l'association de la gentamicine avec les glycopeptides est synergique. Elle doit cependant être accompagnée d'une surveillance rapprochée des taux circulants d'aminosides et de la fonction rénale. D'autres antibiotiques restent actifs, mais de façon variable selon les services : l'acide fusidique, la rifampicine, la fosfomycine et le cotrimoxazole.

Récemment, de nouvelles molécules antistaphylococciques ont été commercialisées. Le linézolide est une molécule bactériostatique sur les staphylocoques, il possède une très bonne biodisponibilité par voie orale et une bonne diffusion tissulaire, en particulier dans le poumon et les parties molles. Il peut être responsable d'une myélotoxicité et d'une neurotoxicité portant sur l'œil et les nerfs périphériques en cas d'administration prolongée. De rares cas d'hyperlactatémie et de syndrome cholinergique ont été rapportés. Il est au moins aussi efficace que la vancomycine à la posologie de 15 mg/kg deux fois par jour pour traiter les infections des parties molles et les pneumonies nosocomiales à Gram positif [92, 93], en particulier si la CMI des souches dépasse 1 mg/L à la vancomycine [94]. Il existe un antagonisme *in vitro* entre le linézolide et la vancomycine, rendant peu licite l'association des deux molécules en clinique. La dalfopristine-quinupristine est une synergistine intraveineuse. Son activité est comparable à celle de la vancomycine. Cependant, son activité bactéricide est discutée si les staphylocoques sont résistants aux lincosamines. De nouveaux antistaphylococciques sont venus compléter récemment l'arsenal thérapeutique. La daptomycine est un lipopeptide bactéricide concentration-dépendant sur les SARM, efficace dans les bactériémies à *S. aureus*, y compris pour les souches ayant une CMI à la vancomycine supérieure à 1 mg/L. Une dose de 8, voire 10 mg/kg doit être utilisée dans les infections sévères [95]. Les sous-dosages sont associés à des échecs cliniques, en particulier chez les patients les plus sévères avec un volume de distribution et une filtration glomérulaire augmentés. Il est donc prudent de monitorer les concentrations sériques obtenues [96]. La daptomycine est inactivée par le surfactant alvéolaire et ne doit pas être utilisée en cas de pneumonie. Elle est responsable d'un taux accru de rhabdomyolyse, en particulier si des posologies élevées sont utilisées.

La télavancine est un autre lipopeptide actif sur les SARM, même si la CMI à la vancomycine est supérieure à 1 mg/L. Elle est au moins aussi active que la vancomycine dans les pneumonies nosocomiales à *S. aureus*, mais possède une tolérance rénale moindre [97, 98]. Les glycylcyclines comme la tigécycline sont des antibiotiques à large spectre actifs sur les SARM et qui possèdent une excellente diffusion pulmonaire et osseuse [99]. Cependant, leur utilisation doit être limitée aux souches sensibles sur l'antibiogramme et une posologie doublée doit être utilisée chez les patients sévères [100]. Enfin, de nouvelles bêtalactamines efficaces sur les SARM sont en cours de développement [101]. La ceftaroline est une molécule à large spectre qui reste active sur les SARM. Cependant, les données concernant son utilisation chez les patients sévères sont limitées [102].

En pratique, le traitement de référence des infections à staphylocoques résistants à la méticilline reste la vancomycine, si elle est utilisée à des posologies suffisantes. En cas de sites infectieux d'accès difficile ou de souches de SARM résistants à la gentamicine présentant des CMI élevées à la vancomycine, des alternatives thérapeutiques doivent certainement être discutées.

Propriétés antitoxiniques des antistaphylococciques

Les antibiotiques agissant sur la paroi de *S. aureus* n'ont pas d'activité antitoxinique propre. À l'inverse, à de faibles concentrations (dites subinhibitrices car n'inhibant plus la croissance bactérienne), les pénicillines du groupe M (nafcilline et oxacilline) entraînent une surproduction d'exotoxine (alpha-toxine, TSST-1 et PVL) chez les SARM comme chez les isolats sensibles à la méticilline [103]. Les antibiotiques ayant pour cible le ribosome bactérien inhibent la synthèse protéique et bloquent ainsi la production d'exotoxine. *In vitro*, des concentrations subinhibitrices de clindamycine, de doxycycline et de linézolide inhibent la production d'alpha-toxine, des exotoxines superantigéniques et de la PVL. Bien qu'il n'y ait que peu de données cliniques formelles pour un effet bénéfique, la clindamycine est fréquemment prescrite en association avec une pénicilline de groupe M pour traiter le choc toxique staphylococcique. Au cours des infections graves liées aux SARM communautaires producteurs de PVL, les antibiotiques inhibant la production de PVL et particulièrement la clindamycine et/ou le linézolide sont probablement bénéfiques [104].

Traitement par sites

Certaines particularités du traitement en fonction du site méritent d'être détaillées.

Infections pulmonaires

En cas de PAVM, *S. aureus* est présent dans un tiers des cas environ. Les SARM doivent être pris en compte dans l'antibiothérapie probabiliste initiale en cas de PAVM survenant tardivement, *a fortiori* si le patient a déjà reçu des antibiotiques, s'il est colonisé par un SARM ou si le SARM est fréquemment retrouvé dans l'unité. Le traitement de première intention est la vancomycine. Celle-ci doit être administrée à forte dose, comme décrit précédemment, et si possible en association avec un aminoside ou un autre partenaire actif. Si la CMI du SARM est supérieure à 2, le risque d'échec pharmacocinétique devient possible et une alternative thérapeutique peut être discutée. Pour les PAVM à SARM, le linézolide a fait preuve d'une efficacité au moins comparable à celle de la vancomycine et semble être une alternative thérapeutique acceptable [93]. La place de la télavancine dans cette indication reste à définir.

En cas de pneumonie nécrosante, il est conseillé d'associer un antistaphylococcique majeur à un antibiotique antitoxinique et aux immunoglobulines polyvalentes qui bloquent l'effet de la PVL *in vitro*.

Bactériémies

En présence d'une souche sensible à la méticilline, les pénicillines antistaphylococciques, dites pénicillines M (oxacilline ou cloxacilline), sont le traitement de choix, à la posologie de 100 à 200 $mg.kg^{-1}.24\ h^{-1}$, en 4 ou 6 injections intraveineuses. L'association à un aminoside (en particulier la gentamicine) est recommandée pendant les cinq premiers jours de traitement, pour bénéficier de l'effet bactéricide précoce de l'aminoside. La durée totale de traitement est de 15 jours, en l'absence de localisation secondaire.

En présence d'une souche résistante à la méticilline, les glycopeptides (particulièrement la vancomycine) sont actuellement considérés comme le traitement de choix. L'association d'un aminoside en cas de souches sensibles à la gentamicine est recommandée en France. Une surveillance accrue des taux sanguins circulants et de la fonction rénale s'impose alors. La durée de traitement est de 2 semaines, en l'absence de localisation septique secondaire [105].

Dans la situation d'une bactériémie liée à un cathéter, les conditions de succès reposent sur le retrait du cathéter s'il s'agit d'un cathéter de « courte durée », et l'antibiothérapie selon les mêmes modalités que celles des bactériémies et dont la durée pourra être prolongée en cas de complication. En cas d'infection bactériémique à *S. aureus*, un traitement de 15 jours, si possible associé à une anticoagulation, semble préférable [106]. Si le cathéter doit être maintenu en place ou s'il s'agit d'un cathéter avec chambre implantable, la technique du « verrou antibiotique », envisageable si le sepsis n'est pas sévère, reste à évaluer dans les infections à *S. aureus*. Cette méthode, utilisable si la voie veineuse peut rester inutilisée plusieurs heures par jour, n'a été validée que dans les infections sur cathéter pour nutrition parentérale, principalement dues aux SCN [107]. En cas de bactériémie persistante, il faut rechercher une complication intravasculaire à type d'endocardite ou de thrombophlébite.

Endocardites

Endocardites à staphylocoques sur valve native

En présence d'une souche sensible à la méticilline, le traitement repose, en l'absence d'allergie à la pénicilline, sur l'utilisation d'une pénicilline M (150 à 200 $mg.kg^{-1}.24\ h^{-1}$ en 6 perfusions intraveineuses sans dépasser 6 à 12 g/24 h). La céfazoline et surtout la vancomycine sont moins efficaces (les Américains ne considèrent pas que la céfazoline est moins efficace, la céfazoline est sans doute à privilégier chez le patient avec un

antécédent d'allergie retardé à la pénicilline). L'adjonction d'un aminoside (gentamicine) a fait la preuve de son efficacité pour accélérer la bactéricidie, permettre le contrôle plus rapide des bactériémies et peut-être limiter l'altération valvulaire, mais n'a pas montré d'intérêt en termes de survie. La durée optimale de l'association est de 5 à 7 jours (sans dépasser 10 à 15 jours car l'utilisation prolongée des aminosides n'a pas démontré d'amélioration de l'efficacité thérapeutique) et la durée totale de traitement est de 4 à 6 semaines. En cas d'allergie à la pénicilline, l'association céphalosporine de première génération-aminoside est possible s'il ne s'agit pas d'une allergie de type immédiat. Dans le cas contraire, un glycopeptide est recommandé, même s'ils semblent moins efficaces [67, 108].

En présence d'une souche résistante à la méticilline, le traitement de choix est la vancomycine, pendant 4 à 6 semaines, à la dose de 30 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$, en 2 ou 4 injections quotidiennes, selon la fonction rénale, sous surveillance des taux sériques qui doivent être compris au pic entre 30 et 45 mg/L, et en résiduel entre 10 et 15 mg/L. La bactéricidie est lente et la réponse au traitement retardée (la bactériémie pouvant se poursuivre plusieurs jours après le début du traitement). L'association d'un aminoside doit être réservée au traitement des souches sensibles à la gentamicine, et de durée limitée à 5-7 jours. Si la souche est résistante aux aminosides, l'efficacité de l'adjonction d'un autre antistaphylococcique n'est pas démontrée. En particulier, l'association systématique de rifampicine n'est pas recommandée, compte tenu du risque d'émergence de mutants résistants à la rifampicine.

Chez le toxicomane, le recours à la vancomycine en première intention paraît préférable, en raison de la fréquence non négligeable des souches résistantes à la méticilline. Chez ce type de patient, dans les formes non compliquées à souche sensible à la méticilline, une bithérapie intraveineuse par cloxacilline-aminoside pendant deux semaines a fait la preuve de son efficacité.

Endocardites à staphylocoques sur prothèse

Il s'agit principalement d'endocardites à SCN souvent résistants à la méticilline. La triple association vancomycine, rifampicine et aminoside est la plus performante dans ce type de situation, sous réserve que la rifampicine et l'aminoside soient actifs *in vitro*. Dans le cas contraire, une triple association semble malgré tout justifiée. En fonction des données de l'antibiogramme, le recours à la rifampicine, à l'acide fusidique, à une fluoroquinolone ou à la fosfomycine est possible. Cette dernière ne doit être utilisée qu'en l'absence d'insuffisance cardiaque en raison de l'apport considérable en sel qu'elle implique. S'il s'agit d'une souche sensible à la méticilline, les associations oxacilline-aminoside ou céfamandole-aminoside ou encore, chez l'allergique à la pénicilline, vancomycine-rifampicine-aminoside, selon les mêmes modalités que précédemment, sont recommandées. La durée de traitement doit être d'au moins 6 semaines, dont 2 semaines au moins d'association avec l'aminoside. Un traitement chirurgical est souvent indispensable dans ce type de situation [67]. En cas d'infection sur sonde de *pacemaker*, c'est le retrait de celui-ci (boîtier et sondes) qui conditionne le succès [108, 109].

Infections ostéo-articulaires

Au cours des infections ostéo-articulaires, l'antibiothérapie ne doit être débutée qu'après documentation. Lorsqu'un patient présente un choc septique avec une infection ostéo-articulaire, la documentation peut être faite à partir des hémocultures et une ponction doit-être réalisée s'il s'agit d'une atteinte articulaire. À la phase aiguë des infections ostéo-articulaires à staphylocoques, le traitement doit comporter de fortes doses de pénicilline M ou la vancomycine associée à un aminoside (ou à la fosfomycine) pendant les premiers jours de traitement et relayé par un antibiotique diffusant bien dans l'os (fluoroquinolones, rifampicine, acide fusidique selon l'antibiogramme). Lorsqu'il s'agit d'une infection ostéo-articulaire sur matériel, le retrait de ce dernier conditionne le pronostic si l'infection est chronique (> 1 mois) et/ou si l'implant est descellé et/ou si l'état local retrouvait de larges suppurations ou des plages de nécroses [110]. Au cours des ostéomyélites de l'enfant secondaires à un isolat producteur de PVL, la clindamycine est conseillée pour sa bonne diffusion osseuse, son activité antitoxinique et son activité sur les SARM communautaires (qui restent sensibles le plus souvent à la clindamycine). Dans cette situation, le drainage chirurgical doit être précoce et répété pour permettre l'exérèse de tissu nécrotique, améliorer la symptomatologie clinique et espérer la guérison [75].

Méningites et ventriculites

En présence d'une souche sensible à la méticilline, et malgré la diffusion médiocre des pénicillines dans le liquide céphalorachidien (LCR), l'oxacilline à la posologie de 200-300 $mg.kg^{-1}.24\ h^{-1}$ par voie intraveineuse peut être utilisée. D'autres stratégies antistaphylococciques sont possibles, compte tenu d'une meilleure diffusion méningée : cotrimoxazole, rifampicine, fosfomycine, fluoroquinolones.

En présence d'une souche résistante à la méticilline mais sensible à la fosfomycine, l'association céfotaxime (100 $mg.kg^{-1}.24\ h^{-1}$)-fosfomycine (150 à 200 $mg.kg^{-1}.24\ h^{-1}$) s'est avérée efficace. Malgré la diffusion faible

et inconstante de la vancomycine dans le LCR, son administration en perfusion discontinue à la dose de 40 à 60 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$, associée à la rifampicine [87], ou en monothérapie en perfusion continue à la dose de 40 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ [88], a permis d'obtenir la guérison bactériologique chez l'enfant. Dans les ventriculites sur valve de dérivation, la guérison est conditionnée par le retrait du matériel. Cependant, le retrait de la valve ne semble pas toujours nécessaire puisque la guérison a pu être obtenue après extériorisation du cathéter péritonéal, administration intraventriculaire de vancomycine par le cathéter intraventriculaire laissé en place, et administration systémique de cotrimoxazole et de rifampicine [89]. Le linézolide a été utilisé avec succès dans cette indication.

Infections toxiniques

Le traitement du CTS fait appel à l'antibiothérapie antistaphylococcique classique, et aux antibiotiques à action anti-toxinique (cf. plus haut)(cf. paragraphe « Traitement ») [76]. Au cours du CTS menstruel, le retrait du tampon ou du stérilet est indispensable. Au cours des CTS postopératoires, la reprise chirurgicale à visée diagnostique et surtout curative est nécessaire, même si localement les signes inflammatoires sont modérés et même s'il ne semble pas exister d'abcédation [76].

Le traitement du syndrome d'exfoliation nécessite l'éradication du foyer infectieux causal et la prise en charge des lésions cutanées (dans un service de grands brûlés lorsqu'elles sont extensives). Le recours aux thérapeutiques antitoxiniques n'est pas recommandé [76].

Traitement préventif des infections à SARM

La prévention active de la transmission croisée en réanimation a permis une diminution importante des SARM ces dix dernières années en France. Le renforcement de l'hygiène des mains et les toilettes antiseptiques à la chlorhexidine semblent être les mesures les plus efficaces de contrôle de la diffusion des SARM [111, 112]. Cette diminution, associée à une politique de contrôle des prescriptions de glycopeptides, a atténué les nouvelles menaces épidémiques que sont les GISA et les entérocoques résistants à la vancomycine. L'association de précautions « contact » et du dépistage des porteurs à l'admission et en cours de séjour est efficace pour contrôler les épidémies. Les mesures non spécifiques sont :

- le dépistage par écouvillonnage nasal des patients porteurs de SARM à l'admission et en cours de séjour ;
- la signalisation ;
- l'isolement géographique indispensable pour les malades fortement disséminateurs (brûlés, dermatoses étendues, colonisation respiratoire chez les malades intubés), l'ensemble des malades colonisés-infectés-porteurs devant être regroupés dans un même secteur, si possible individualisé ;
- l'isolement technique, ensemble des méthodes de soins qui permettent d'éviter la contamination du personnel et réduisent les risques de transmission croisée (lavage des mains avant tout, port de gants pour les soins contaminants, port de surblouses affectées aux malades seuls, revêtues à l'entrée de la chambre et changées régulièrement pour les soins exposant à un contact large avec le malade, port de masques pour les soins aux malades fortement disséminateurs, utilisation de matériel réservé au malade pour la surveillance et les soins de *nursing*, évacuation des matériels souillés après emballage dans la chambre en sac étanche).

Par ailleurs, le bon usage des antibiotiques, notamment par une restriction de l'utilisation des fluoroquinolones, peut être utilisé comme mesure complémentaire à l'interruption de la transmission croisée.

Conclusion

En réanimation, les infections à staphylocoques sont fréquentes. En situation communautaire, les problèmes sont dominés par les souches de *S. aureus* particulièrement virulentes, parfois résistantes à la méticilline et produisant la PVL. En situation nosocomiale, les problèmes sont dominés par les difficultés de traitement de certaines souches de moindre sensibilité aux glycopeptides et par le contrôle de la diffusion épidémique des SARM.

Références

[1] Lowy F.D. Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med.* 1998;339:520–532.

[2] Ferry T., Perpoint T., Vandenesch F., et al. Virulence determinants in Staphylococcus aureus and their involvement in clinical syndromes. *Curr Infect Dis Rep.* 2005;7:420–428.

[3] Chavakis T., Wiechmann K., Preissner K.T., et al. Staphylococcus aureus interactions with the endothelium: the role of bacterial "secretable expanded repertoire adhesive molecules" (SERAM) in disturbing host defense systems. *Thromb Haemost.* 2005;94:278–285.
[4] Genestier A.L., Michallet M.C., Prevost G., et al. Staphylococcus aureus Panton-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. *J Clin Invest.* 2005;115:3117–3127.
[5] Vandenesch F., Lina G., Henry T. Staphylococcus aureus hemolysins, bi-component leukocidins, and cytolytic peptides: a redundant arsenal of membrane-damaging virulence factors? *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:12.
[6] Peschel A., Otto M. Phenol-soluble modulins and staphylococcal infection. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11:667–673.
[7] Ladhani S. Recent developments in staphylococcal scalded skin syndrome. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7:301–307.
[8] Thwaites G.E., Gant V. Are bloodstream leukocytes Trojan Horses for the metastasis of Staphylococcus aureus? *Nat Rev Microbiol.* 2011;9:215–222.
[9] Proctor R.A., Balwit J.M., Vesga O. Variant subpopulations of Staphylococcus aureus as cause of persistent and recurrent infections. *Infect Agents Dis.* 1994;3:302–312.
[10] Yarwood J.M., Bartels D.J., Volper E.M., et al. Quorum sensing in Staphylococcus aureus biofilms. *J Bacteriol.* 2004;186:1838–1850.
[11] Dinges M.M., Orwin P.M., Schlievert P.M. Exotoxins of Staphylococcus aureus. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13:16–34.
[12] Oliveira D.C., Tomasz A., de Lencastre H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of meticillin-resistant Staphylococcus aureus. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:180–189.
[13] Rasigade J.P., Raulin O., Picaud J.C., et al. Methicillin-resistant Staphylococcus capitis with reduced vancomycin susceptibility causes late-onset sepsis in intensive care neonates. *PLoS One.* 2012;7:e31548.
[14] Baos E., Candel F.J., Merino P., et al. Characterization and monitoring of linezolid-resistant clinical isolates of Staphylococcus epidermidis in an intensive care unit 4 years after an outbreak of infection by cfr-mediated linezolid-resistant Staphylococcus aureus. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76:325–329.
[15] Robinson D.A., Enright M.C. Multilocus sequence typing and the evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:92–97.
[16] Ferry T., Bes M., Dauwalder O., et al. Toxin gene content of the Lyon methicillin-resistant Staphylococcus aureus clone compared with that of other pandemic clones. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2642–2644.
[17] Aubry-Damon H., Legrand P., Brun-Buisson C., et al. Reemergence of gentamicin-susceptible strains of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: roles of an infection control program and changes in aminoglycoside use. *Clin Infect Dis.* 1997;25:647–653.
[18] Jarlier V., Trystram D., Brun-Buisson C., et al. Curbing methicillin-resistant Staphylococcus aureus in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Arch Intern Med.* 2010;170:552–559.
[19] Carbonne A., Arnaud I., Maugat S., et al. National multidrug-resistant bacteria (MDRB) surveillance in France through the RAISIN network: a 9 year experience. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:954–959.
[20] Hanaki H., Kuwahara-Arai K., Boyle-Vavra S., et al. Activated cell-wall synthesis is associated with vancomycin resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strains Mu3 and Mu50. *J Antimicrob Chemother.* 1998;42:199–209.
[21] Hanaki H., Labischinski H., Inaba Y., et al. Increase in glutamine-non-amidated muropeptides in the peptidoglycan of vancomycin-resistant Staphylococcus aureus strain Mu50. *J Antimicrob Chemother.* 1998;42:315–320.
[22] Robert J., Bismuth R., Jarlier V. Decreased susceptibility to glycopeptides in methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a 20 year study in a large French teaching hospital, 1983-2002. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:506–510.
[23] Uckay I., Bernard L., Buzzi M., et al. High prevalence of isolates with reduced glycopeptide susceptibility in persistent or recurrent bloodstream infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:1258–1264.

[24] Vaudaux P., Ferry T., Uckay I., et al. Prevalence of isolates with reduced glycopeptide susceptibility in orthopedic device-related infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:3367–3374.
[25] Rutala W.A., Katz E.B., Sherertz R.J., et al. Environmental study of a methicillin-resistant Staphylococcus aureus epidemic in a burn unit. *J Clin Microbiol.* 1983;18:683–688.
[26] Verhoeven P.O., Grattard F., Carricajo A., et al. Quantification by real-time PCR assay of Staphylococcus aureus load: a useful tool for rapidly identifying persistent nasal carriers. *J Clin Microbiol.* 2012;50:2063–2065.
[27] Garrouste-Orgeas M., Timsit J.F., Kallel H., et al. Colonization with methicillin-resistant Staphylococcus aureus in ICU patients: morbidity, mortality, and glycopeptide use. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22:687–692.
[28] Graffunder E.M., Venezia R.A. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:999–1005.
[29] Rioux C., Armand-Lefevre L., Guerinot W., et al. Acquisition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the acute care setting: incidence and risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:733–736.
[30] Lucet J.C., Grenet K., Armand-Lefevre L., et al. High prevalence of carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus at hospital admission in elderly patients: implications for infection control strategies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26:121–126.
[31] Lucet J.C., Chevret S., Durand-Zaleski I., et al. Prevalence and risk factors for carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus at admission to the intensive care unit: results of a multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003;163:181–188.
[32] Girou E., Pujade G., Legrand P., et al. Selective screening of carriers for control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in high-risk hospital areas with a high level of endemic MRSA. *Clin Infect Dis.* 1998;27:543–550.
[33] Lucet J.C., Koulenti D., Zahar J.R. Persistence of colonisation with MDRO following discharge from the ICU. *Intensive Care Med.* 2014;40:603–605.
[34] Hetem D.J., Bootsma M.C., Troelstra A., et al. Transmissibility of livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:1797–1802.
[35] Salgado C.D., Farr B.M. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *JAMA.* 2004;291:1960–1961 author reply 1961.
[36] Zhou Y.P., Wilder-Smith A., Hsu L.Y. The role of international travel in the spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *J Travel Med.* 2014;21:272–281.
[37] Texereau J., Chiche J.D., Taylor W., et al. The importance of Toll-like receptor 2 polymorphisms in severe infections. *Clin Infect Dis.* 2005;41(Suppl 7):S408–S415.
[38] Sutherland A.M., Walley K.R., Russell J.A. Polymorphisms in CD14, mannose-binding lectin, and Toll-like receptor-2 are associated with increased prevalence of infection in critically ill adults. *Crit Care Med.* 2005;33:638–644.
[39] Lorenz E., Mira J.P., Cornish K.L., et al. A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. *Infect Immun.* 2000;68:6398–6401.
[40] Moore C.E., Segal S., Berendt A.R., et al. Lack of association between Toll-like receptor 2 polymorphisms and susceptibility to severe disease caused by Staphylococcus aureus. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004;11:1194–1197.
[41] Sutherland A.M., Walley K.R. Bench-to-bedside review: Association of genetic variation with sepsis. *Crit Care.* 2009;13:210.
[42] Combes A., Luyt C.E., Fagon J.Y., et al. Impact of methicillin resistance on outcome of Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:786–792.
[43] Harbarth S., Rutschmann O., Sudre P., et al. Impact of methicillin resistance on the outcome of patients with bacteremia caused by Staphylococcus aureus. *Arch Intern Med.* 1998;158:182–189.
[44] Zahar J.R., Clec'h C., Tafflet M., et al. Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia? *Clin Infect Dis.* 2005;41:1224–1231.
[45] Jordens J.Z., Duckworth G.J., Williams R.J. Production of "virulence factors" by "epidemic" methicillin-resistant Staphylococcus aureus in vitro. *J Med Microbiol.* 1989;30:245–252.
[46] Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(Suppl 6):E1–E59.
[47] Marrie T.J., Shariatzadeh M.R. Community-acquired pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a descriptive study. *Medicine (Baltimore).* 2007;86:103–111.

[48] Woodhead M., Welch C.A., Harrison D.A., et al. Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17 869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care.* 2006;10(Suppl 2):S1.
[49] Marrie T.J., Wu L. Factors influencing in-hospital mortality in community-acquired pneumonia: a prospective study of patients not initially admitted to the ICU. *Chest.* 2005;127:1260–1270.
[50] Georges H., Leroy O., Vandenbussche C., et al. Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia. *Intensive Care Med.* 1999;25:198–206.
[51] Sicot N., Khanafer N., Meyssonnier V., et al. Methicillin resistance is not a predictor of severity in community-acquired Staphylococcus aureus necrotizing pneumonia – results of a prospective observational study. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:E142–E148.
[52] Gillet Y., Issartel B., Vanhems P., et al. Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet.* 2002;359:753–759.
[53] Zetola N., Francis J.S., Nuermberger E.L., et al. Community-acquired meticillin-resistant Staphylococcus aureus: an emerging threat. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:275–286.
[54] Chastre J., Fagon J.Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:867–903.
[55] Tabah A., Koulenti D., Laupland K., et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med.* 2012;38:1930–1945.
[56] Cosgrove S.E., Qi Y., Kaye K.S., et al. The impact of methicillin resistance in Staphylococcus aureus bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26:166–174.
[57] Gorenstein A., Gross E., Houri S., et al. The pivotal role of deep vein thrombophlebitis in the development of acute disseminated staphylococcal disease in children. *Pediatrics.* 2000;106:E87.
[58] Timsit J.F., Lugosi M., Minet C., et al. Should we still need to systematically perform catheter culture in the intensive care unit? *Crit Care Med.* 2011;39:1556–1558.
[59] Casey A.L., Worthington T., Lambert P.A., et al. Evaluation of routine microbiological techniques for establishing the diagnosis of catheter-related bloodstream infection caused by coagulase-negative staphylococci. *J Med Microbiol.* 2007;56:172–176.
[60] Favre B., Hugonnet S., Correa L., et al. Nosocomial bacteremia: clinical significance of a single blood culture positive for coagulase-negative staphylococci. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26:697–702.
[61] Beekmann S.E., Diekema D.J., Doern G.V. Determining the clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26:559–566.
[62] Bertrand X., Costa Y., Pina P. Surveillance of antimicrobial resistance of bacteria isolated from bloodstream infections: data of the French National Observatory for Epidemiology of Bacterial Resistance to Antibiotics (ONERBA), 1998-2003. *Med Mal Infect.* 2005;35:329–334.
[63] Fowler Jr. V.G., Miro J.M., Hoen B., et al. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA.* 2005;293:3012–3021.
[64] Hoen B., Alla F., Selton-Suty C., et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA.* 2002;288:75–81.
[65] Mourvillier B., Trouillet J.L., Timsit J.F., et al. Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med.* 2004;30:2046–2052.
[66] Duval X., Delahaye F., Alla F., et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1968–1976.
[67] Wolff M., Mourvillier B., Sonneville R., et al. My paper 10 years later: infective endocarditis in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2014;40:1843–1852.
[68] Miro J.M., Anguera I., Cabell C.H., et al. Staphylococcus aureus native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis.* 2005;41:507–514.
[69] Wang A., Athan E., Pappas P.A., et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA.* 2007;297:1354–1361.
[70] Herwaldt L.A. Staphylococcus aureus nasal carriage and surgical-site infections. *Surgery.* 2003;134:S2–S9.
[71] Darouiche R.O. Spinal epidural abscess. *N Engl J Med.* 2006;355:2012–2020.
[72] Kielian T., Cheung A., Hickey W.F. Diminished virulence of an alpha-toxin mutant of Staphylococcus aureus in experimental brain abscesses. *Infect Immun.* 2001;69:6902–6911.

[73] Kielian T., Haney A., Mayes P.M., et al. Toll-like receptor 2 modulates the proinflammatory milieu in Staphylococcus aureus-induced brain abscess. *Infect Immun.* 2005;73:7428–7435.
[74] Miller L.G., Perdreau-Remington F., Rieg G., et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Los Angeles. *N Engl J Med.* 2005;352:1445–1453.
[75] Arnold S.R., Elias D., Buckingham S.C., et al. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *J Pediatr Orthop.* 2006;26:703–708.
[76] McCormick J.K., Yarwood J.M., Schlievert P.M. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Annu Rev Microbiol.* 2001;55:77–104.
[77] Ferry T, Guillaume C, Perpoint T, *et al.* Chocs toxiques dans les infections à cocci à Gram positif. *Réanimation*, 21 : 286-294.
[78] Kravitz G.R., Dries D.J., Peterson M.L., et al. Purpura fulminans due to Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis.* 2005;40:941–947.
[79] Fitzgerald C.J., Pranikoff T.V., Ross G.A., et al. Purpura fulminans caused by community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Am J Emerg Med.* 2012;30(1013):e1–e4.
[80] Trouillet-Assant S., Bes M., Meugnier H., et al. Evaluation of the BD GeneOhm Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Assay as a Method for Detection of MRSA Isolates, Using a Large Collection of European and North African Isolates. *J Clin Microbiol.* 2014;52:4372–4374.
[81] Yossepowitch O., Dan M., Kutchinsky A., et al. A cost-saving algorithm for rapid diagnosis of Staphylococcus aureus and susceptibility to oxacillin directly from positive blood culture bottles by combined testing with BinaxNOW(R) S. aureus and Xpert MRSA/SA Assay. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78:352–355.
[82] Badiou C., Dumitrescu O., George N., et al. Rapid detection of Staphylococcus aureus Panton-Valentine leukocidin in clinical specimens by enzyme-linked immunosorbent assay and immunochromatographic tests. *J Clin Microbiol.* 2010;48:1384–1390.
[83] Matsuda Y., Kato H., Yamada R., et al. Early and definitive diagnosis of toxic shock syndrome by detection of marked expansion of T-cell-receptor VBeta2-positive T cells. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:387–389.
[84] Wysocki M., Delatour F., Faurisson F., et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2460–2467.
[85] Schentag J.J., Clark N.M., Hershberger E., et al. Antimicrobial management strategies for Gram-positive bacterial resistance in the intensive care unit Antimicrobial resistance among gram-positive organisms in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2001;29:N100–N107.
[86] Cruciani M., Gatti G., Lazzarini L., et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother.* 1996;38:865–869.
[87] Lamer C., de Beco V., Soler P., et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:281–286.
[88] Moise-Broder P.A., Forrest A., Birmingham M.C., et al. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:925–942.
[89] Moise-Broder P.A., Sakoulas G., Forrest A., et al. Vancomycin in vitro bactericidal activity and itrelationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(7):2582–2586.
[90] Faulhaber G., Zavascki A., Fuchs S.C. Is high minimal inhibitory concentration of vancomycin a predictor of poor response in MRSA infections? *Arch Intern Med.* 2007;167:1206–1207 author reply 1208–9.
[91] Stevens D.L. The role of vancomycin in the treatment paradigm. *Clin Infect Dis.* 2006;42(Suppl 1):S51–S57.
[92] Wunderink R.G., Niederman M.S., Kollef M.H., et al. Linezolid in methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis.* 2012;54:621–629.
[93] Chastre J., Blasi F., Masterton R.G., et al. European perspective and update on the management of nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(Suppl 4):19–36.
[94] Choi E.Y., Huh J.W., Lim C.M., et al. Relationship between the MIC of vancomycin and clinical outcome in patients with MRSA nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med.* 2011;37:639–647.

[95] Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E., et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e18–e55.
[96] Falcone M., Russo A., Venditti M., et al. Considerations for higher doses of daptomycin in critically ill patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2013;57:1568–1576.
[97] Rubinstein E., Lalani T., Corey G.R., et al. Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis.* 2011;52:31–40.
[98] Enoch D.A., Bygott J.M., Daly M.L., et al. Daptomycin. *J Infect.* 2007;55(3):205–213.
[99] Slover C.M., Rodvold K.A., Danziger L.H. Tigecycline: a novel broad-spectrum antimicrobial. *Ann Pharmacother.* 2007;41:965–972.
[100] McGovern P.C., Wible M., El-Tahtawy A., et al. All-cause mortality imbalance in the tigecycline phase 3 and 4 clinical trials. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41:463–467.
[101] Page M.G. Anti-MRSA beta-lactams in development. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6:480–485.
[102] Ho T.T., Cadena J., Childs L.M., et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia and endocarditis treated with ceftaroline salvage therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:1267–1270.
[103] Stevens D.L., Ma Y., Salmi D.B., et al. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *J Infect Dis.* 2007;195:202–211.
[104] Micek S.T., Dunne M., Kollef M.H. Pleuropulmonary complications of Panton-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: importance of treatment with antimicrobials inhibiting exotoxin production. *Chest.* 2005;128:2732–2738.
[105] Timsit J.F., Dubois Y., Minet C., et al. New challenges in the diagnosis, management, and prevention of central venous catheter-related infections. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32:139–150.
[106] Crowley A.L., Peterson G.E., Benjamin Jr. D.K., et al. Venous thrombosis in patients with short- and long-term central venous catheter-associated Staphylococcus aureus bacteremia. *Crit Care Med.* 2008;36:385–390.
[107] Timsit J.F. Réactualisation de la XII^{e} conférence de consensus de la Société de Réanimation de Langue Française. Infections liées aux cathéters veineux centraux en réanimation. *Réanimation.* 2003;12:258–265.
[108] Gould F.K., Denning D.W., Elliott T.S., et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:269–289.
[109] Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E., et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2011;52:285–292.
[110] Senneville E., Joulie D., Legout L., et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis.* 2011;53:334–340.
[111] Derde L.P., Cooper B.S., Goossens H., et al. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:31–39.
[112] Zahar J.R., Lucet J.C., Timsit J.F. Antimicrobial resistance in intensive care units. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:3–5.

[1] Données CNR.

[2] Renseignements sur le site : http://nte-serveur.univ-lyon1.fr/hcl2004/CNR_staphylocoques

CHAPITRE 205

Antibiotiques

B. Schlemmer; V. Dubée

L'objectif de ce chapitre est de se placer délibérément dans l'optique du réanimateur. Il n'appartient pas à un tel ouvrage de vouloir présenter l'ensemble de ce qui peut être trouvé dans un livre de pharmacologie ou de thérapeutique anti-infectieuse. On ne recherchera donc pas l'exhaustivité. En revanche, nous avons souhaité apporter au lecteur un certain nombre de réponses aux questions que nous savons être régulièrement posées dans la pratique quotidienne de la réanimation, ou plus largement aux questions dont nous pensons qu'elles doivent être abordées de manière à assurer un meilleur usage de l'antibiothérapie en réanimation, comme partout [1].

Mode d'action des antibiotiques

Activité antibactérienne – Pharmacodynamie [2]

Les antibiotiques sont des substances naturelles capables d'inhiber la croissance bactérienne ou de tuer les bactéries. Elles sont actives sur les cellules procaryotes, mais respectent en effet les cellules des espèces eucaryotes. La plupart des antibiotiques récents sont en fait maintenant des produits élaborés par hémisynthèse ou par synthèse totale. Il appartient maintenant à l'industrie pharmaceutique de rechercher de nouvelles cibles, de s'attacher aux relations structure-activité et de parvenir à élaborer les produits ayant l'activité antibactérienne recherchée, les caractéristiques pharmacocinétiques les plus adaptées à l'utilisation souhaitée et la moindre toxicité ou le moindre risque d'interférences médicamenteuses.

Cibles des antibiotiques

Les antibiotiques entravent la croissance bactérienne en agissant sur des cibles vitales. Il s'agit principalement pour les grandes classes d'antibiotiques :

- de la paroi bactérienne : c'est le cas pour les bêtalactamines ou pour les glycopeptides ; les bêtalactamines entravent la formation de la paroi bactérienne en se fixant sur des enzymes indispensables à la synthèse du peptidoglycane, appelées protéines de liaison à la pénicilline (PLP) ;
- du système nécessaire à la synthèse des protéines avec inhibition de la transcription de l'ARN messager : cible ribosomale et interférence avec le tARN (aminosides, cyclines, phénicolés) ou inhibition de la formation des chaînes peptidiques (macrolides, acide fusidique) ;
- de la membrane bactérienne : la colistine interagit avec le lipopolysaccharide de la membrane externe des bactéries à Gram négatif, tandis que la daptomycine s'oligomérise en présence de calcium dans la membrane cytoplasmique des bactéries Gram positif ; dans les deux cas, la déstabilisation de la membrane aboutit à la fuite du contenu intracellulaire et à la mort de la bactérie ;
- du système de synthèse des acides nucléiques : par action sur les précurseurs de cette synthèse (cotrimoxazole) ou sur ses enzymes (rifampicine) ; les quinolones empêchent la synthèse de l'ADN en entravant le fonctionnement des enzymes indispensables à l'obtention de son organisation spatiale (topo-isomérases).

Mécanisme d'action, activité antibactérienne [2, 3]

Pour exercer leur effet, bactériostatique ou bactéricide, les antibiotiques doivent se trouver à une concentration suffisante dans le milieu où se fait la croissance bactérienne. La concentration d'antibiotique nécessaire et suffisante pour empêcher cette croissance est dite concentration minimale inhibitrice (CMI). La concentration minimale bactéricide (CMB) est la concentration nécessaire à l'obtention de moins de 0,01 %

de survivants de la culture initiale. Un antibiotique est dit bactéricide lorsque sa CMB est proche de sa CMI (rapport CMB/CMI ≤ 4). Dans le cas contraire, l'antibiotique est dit bactériostatique.

Activité antibactérienne intrinsèque

In vitro, dans des conditions de laboratoire standardisées, on peut déterminer la CMI d'un antibiotique vis-à-vis d'une bactérie. Cette CMI est d'autant plus basse que l'antibiotique est actif. La comparaison des CMI permet soit de comparer des antibiotiques entre eux vis-à-vis de la même bactérie, soit de comparer des bactéries différentes vis-à-vis du même antibiotique. En pratique, il ne faut cependant pas oublier que ces CMI sont déterminées dans des conditions optimales de culture et d'activité de l'antibiotique. L'activité des antibiotiques varie en fonction des conditions du milieu extérieur (pH, température, concentration en nutriments) et des caractéristiques de la population bactérienne (phase de croissance, taille de l'inoculum, organisation en biofilm). *In vivo*, ces conditions sont le plus souvent bien différentes et les conditions de l'activité plus aléatoires…

Concentrations critiques

Les concentrations critiques résultent d'abord de la confrontation des CMI observées dans une population de souches bactériennes de la même espèce et des données cinétiques observées chez l'homme après administration de l'antibiotique ; elles sont ensuite ajustées en fonction des résultats obtenus lors des essais cliniques menés durant le développement du produit. Elles permettent donc de dire si l'antibiotique a des chances d'être actif *in vivo* compte tenu de sa concentration au site de l'infection (ou le plus souvent de la concentration sérique observée) et de la CMI vis-à-vis de l'espèce bactérienne responsable de l'infection.

La concentration critique inférieure, dite « c », représente la CMI en dessous de laquelle on dira qu'une espèce bactérienne est sensible, et susceptible d'être éradiquée *in vivo* sous l'effet du traitement antibiotique.

La concentration critique supérieure, dite « C », est la CMI au-dessus de laquelle on dira qu'une espèce bactérienne est résistante à l'antibiotique : les concentrations à atteindre pour obtenir une bactériostase sont supérieures à celles qui peuvent être observées *in vivo* après administration de l'antibiotique.

Lorsque la CMI de l'antibiotique vis-à-vis d'une bactérie est comprise entre les valeurs des concentrations critiques inférieure et supérieure, cette bactérie est dite de sensibilité modérée (ou intermédiaire) à l'antibiotique : celui-ci n'est que modérément actif et ne sera efficace qu'à la condition que des concentrations élevées puissent être obtenues au site de l'infection (soit du fait de propriétés de diffusion particulières, soit du fait de la possibilité d'utiliser des posologies élevées, sans risque de toxicité).

Antibiogramme

Lorsqu'on dispose de la souche bactérienne responsable d'une infection, après mise en culture d'un prélèvement clinique, il est possible de déterminer la sensibilité de cette souche aux antibiotiques. L'antibiogramme est, par son résultat, indicateur de la probabilité que tel ou tel antibiotique a de permettre l'éradication bactérienne d'une souche identifiée au site de l'infection. À condition que l'antibiotique y diffuse, et compte tenu des concentrations critiques connues, l'antibiogramme indiquera si la souche bactérienne isolée est sensible, modérément sensible ou résistante à l'antibiotique. En pratique, si l'antibiogramme est bien évidemment d'un grand intérêt pour la conduite du traitement des infections, et tout particulièrement des plus sévères d'entre elles, il faut que le clinicien usager et prescripteur sache que ses résultats sont issus de techniques parfaitement standardisées, utilisées avec un inoculum bactérien connu et une concentration d'antibiotique déterminée et stable dans le temps, ce qui n'est presque jamais le cas en clinique. Si l'antibiogramme est indicateur d'une probabilité de succès, c'est « au mieux », c'est-à-dire à condition que la marge de sécurité soit grande, du fait de l'extrême sensibilité de la souche ou des concentrations attendues au site de l'infection. Il faut donc apprendre en revanche à se méfier des situations dans lesquelles l'antibiogramme ne fait apparaître qu'une sensibilité modérée (intermédiaire) de la souche responsable de l'infection.

Résistance

La résistance est la propriété qu'a une souche bactérienne de ne pas voir sa croissance inhibée sous l'effet de l'antibiotique aux concentrations obtenues *in vivo* après administration de ce médicament aux posologies recommandées.

La résistance naturelle est une propriété de l'ensemble des souches d'une espèce : on dit alors que l'espèce est naturellement résistante. Aucune activité thérapeutique ne peut être attendue. La connaissance de ces résistances naturelles est indispensable au clinicien qui doit connaître les « trous d'activité » des antibiotiques mis à sa disposition.

La résistance acquise, en revanche, n'est pas une propriété de l'espèce. Elle résulte de l'acquisition par une partie des souches de l'espèce d'un caractère de résistance. L'acquisition de la résistance résulte d'un événement génétique : soit mutation d'un individu bactérien au sein de la population de l'espèce (il s'agit d'une résistance *de novo*) ; soit acquisition d'un gène de résistance porté par un plasmide ou un transposon et venu d'un autre individu bactérien. La répartition de la population bactérienne selon l'échelle des CMI de l'antibiotique montre une répartition bimodale des souches de l'espèce : une partie de la population demeurée sensible à l'antibiotique se répartit dans des valeurs de CMI inférieures à la concentration critique inférieure ; l'autre partie de la population s'en distingue du fait de l'acquisition d'un caractère de résistance et se range en regard de CMI supérieures aux concentrations critiques. Parler de résistances acquises et de populations de souches de la même espèce, différenciées par leurs CMI, renvoie à des notions d'épidémiologie de la résistance.

Mécanismes de la résistance acquise

Les mécanismes de la résistance acquise sont nombreux. Cependant, pour la majorité d'entre eux, ils résultent soit d'une inactivation enzymatique de l'antibiotique, soit d'une modification de cible, soit de facteurs empêchant l'antibiotique d'atteindre sa cible (imperméabilité) ou aboutissant à l'extrusion de l'antibiotique hors de la bactérie (efflux). Certains mécanismes de résistance sont spécifiques d'un antibiotique ou d'une famille d'antibiotiques : c'est le cas des résistances s'effectuant *via* la production d'enzymes bactériennes, bêtalactamases par exemple. D'autres sont moins spécifiques et peuvent expliquer des résistances associées à des antibiotiques de classes différentes vis-à-vis d'une même bactérie, ou encore des résistances dissociées entre antibiotiques de la même classe thérapeutique (résistances par imperméabilité ou efflux).

Épidémiologie de la résistance, notion de spectre antibactérien [3]

Le caractère inconstant de la résistance acquise, du moins en théorie, permet de comprendre que l'on puisse parler d'une épidémiologie de la résistance. La fréquence de la résistance acquise peut en effet varier selon l'espèce bactérienne, selon le type de malades ou de pathologies, selon la géographie, ou selon l'existence d'éventuels facteurs de risques parmi certaines populations de malades.

La connaissance par le prescripteur des grands traits de l'épidémiologie de la résistance acquise est indispensable à la pratique quotidienne de l'antibiothérapie, soit pour les principales espèces bactériennes rencontrées et les grandes classes d'antibiotiques, soit de manière plus spécifique, et particulièrement en réanimation, pour certaines espèces bactériennes responsables d'infections nosocomiales et dont le profil de sensibilité aux antibiotiques peut varier d'un hôpital à un autre ou d'un service à l'autre au sein du même établissement.

Dans le cadre de l'antibiothérapie dite empirique, c'est-à-dire instituée avant identification bactérienne et antibiogramme ou en l'absence de l'une et de l'autre, la connaissance du potentiel thérapeutique habituel d'un antibiotique, dans ses grandes lignes, est utile au prescripteur. Ce potentiel est bien évidemment fonction de l'activité antibactérienne intrinsèque de l'antibiotique, mais également de l'épidémiologie de la résistance acquise. Il est matérialisé par le spectre d'activité de l'antibiotique, qu'il faut cependant savoir moduler en fonction de la situation épidémiologique locale et des facteurs de risque propres au patient lui-même, particulièrement vis-à-vis d'espèces impliquées dans les infections nosocomiales.

Le spectre d'activité d'un antibiotique résulte de la connaissance des caractères de sensibilité de populations bactériennes des différentes espèces figurant dans le spectre. Il est un élément indicatif qui permet de différencier :

- *les espèces habituellement sensibles*, pour lesquelles la résistance acquise est un événement rare ; certaines de ces espèces peuvent n'être que modérément sensibles (de sensibilité intermédiaire) ;
- *les espèces inconstamment sensibles* au sein desquelles coexistent des souches sensibles et d'autres ayant acquis un mécanisme de résistance. Lorsque l'infection est microbiologiquement identifiée et que l'activité de l'antibiotique peut être évaluée par l'antibiogramme sur la souche isolée, on saura si l'on a affaire à une souche sensible ou à une souche résistante de cette espèce. En revanche, dans les situations d'incertitude diagnostique et de traitement « probabiliste », le spectre d'activité de l'antibiotique sera alors indicateur d'une incertitude sur la capacité de l'antibiotique à assurer l'éradication bactérienne de cette espèce et la guérison clinique ;
- *les espèces résistantes*, c'est-à-dire celles qui sont naturellement résistantes à l'antibiotique, mais également celles pour lesquelles la fréquence de la résistance acquise est telle que le produit ne peut plus être recommandé en traitement probabiliste des infections dues à cette bactérie mais non (ou non encore) documentées microbiologiquement.

Le spectre d'activité antibactérienne fait partie intégrante du texte de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des antibiotiques et figure dans son intégralité dans le *Vidal* et dans tous les documents

d'information sur le produit diffusé par le fabricant. Pour certains antibiotiques, il mentionne la fréquence de la résistance acquise en France au sein de certaines espèces bactériennes.

Pharmacocinétique [4–6]

La pharmacocinétique est un élément déterminant des conditions de l'activité des antibiotiques. Ses grandes lignes doivent être connues ou recherchées par le prescripteur en cas de besoin pour évaluer dans une situation donnée le potentiel thérapeutique d'un antibiotique. Sans pouvoir ici reprendre l'ensemble des éléments de pharmacologie relatifs à l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'élimination ou les interférences d'un produit, il est cependant utile de signaler ceux des points qui paraissent plus particulièrement importants pour la pratique de l'antibiothérapie en réanimation.

Absorption digestive

Pour les produits administrables par voie orale, son appréciation est un facteur déterminant de l'efficacité. Si autrefois nombre d'antibiotiques administrables par voie orale ne délivraient dans l'organisme que des quantités faibles de produit actif, à de rares exceptions près, on dispose depuis quelques années d'antibiotiques dont la biodisponibilité par voie orale est telle qu'il y a équivalence, ou presque, des traitements oraux et des traitements parentéraux. C'est le cas par exemple de certaines des fluoroquinolones (FQ) qui sont utilisables oralement, même pour le traitement d'infections sévères, ou du linézolide. Dans d'autres classes thérapeutiques, certaines présentations galéniques ont permis d'améliorer la biodisponibilité orale par rapport à des produits de référence (amoxicilline contre ampicilline par exemple).

Certaines réserves doivent cependant être faites [7] :

- la biodisponibilité peut varier avec le jeûne ou l'alimentation ;
- l'absorption digestive est souvent compromise chez des malades en situation hémodynamique précaire, du fait d'une hypoperfusion intestinale, ou chez des patients atteints de parésie gastrique ou d'iléus digestif ;
- elle peut être entravée par l'utilisation de pansements gastriques ou d'anti-acides ;
- elle peut être normale, mais ne délivrer dans l'organisme aux posologies utilisables (en général pour des raisons de tolérance) que des quantités relativement faibles d'un antibiotique, inadaptées au traitement d'infections sévères.

En pratique, dans le cadre de la réanimation, l'urgence et la gravité font habituellement privilégier le recours à la voie parentérale. Les traitements oraux doivent cependant être privilégiés, dès qu'ils sont utilisables, pour des traitements de relais chez un malade stabilisé dès lors qu'ils apparaissent adaptés à la prise en charge optimale du malade.

Distribution

La distribution est variable selon les produits, et principalement liée à leurs caractéristiques physico-chimiques. Elle est sommairement appréciée par la valeur du volume apparent de distribution : celui-ci est d'autant plus élevé que, pour une certaine quantité administrée du médicament, les concentrations sériques à l'équilibre sont plus basses. On déduit de cette valeur théorique de volume de distribution que l'antibiotique a une plus ou moins grande distribution extracellulaire (secteur plasmatique et interstitiel) ou à la fois extra- et intracellulaire.

Parmi les antibiotiques habituellement utilisés, les bêtalactamines, les aminosides ou les glycopeptides ont une distribution plasmatique et interstitielle prépondérante (volume apparent de distribution de 0,10 à 0,50 $L.kg^{-1}$) ; les macrolides ou les FQ ont en outre une très large diffusion tissulaire et intracellulaire.

Chez les patients les plus gravement atteints, comme les patients neutropéniques, les brûlés et certains des patients de réanimation, on observe des augmentations des volumes de distribution. La cause exacte de ces perturbations n'est pas connue ; on peut les imputer à des perturbations circulatoires, à des altérations de la perméabilité capillaire, à des variations de fonctions hépatiques ou rénales, etc.

En pratique, ces perturbations rendent compte d'une très grande variabilité intra- et interindividuelle des cinétiques observées chez les patients de réanimation [6]. Elles font parfois courir le risque d'une inefficacité du traitement, particulièrement lorsque doivent être utilisés des produits à index thérapeutique étroit (aminosides, glycopeptides) : la crainte des effets indésirables d'ordre toxique limite les posologies, si bien que les perturbations des volumes de distribution risquent de voir les taux sériques ou tissulaires d'antibiotiques s'abaisser en dessous des CMI des bactéries responsables de l'infection. Le recours aux dosages d'antibiotiques devient alors nécessaire pour guider le choix des posologies et des rythmes d'administration et maintenir les conditions d'efficacité des traitements.

Liaison aux protéines

La proportion d'antibiotique fixée aux protéines, en général à l'albumine (bêtalactamines, fluoroquinolones, glycopeptides) varie selon les produits. Elle détermine l'importance de la fraction libre, seule active, contrairement à la fraction liée. La fixation protéique prolonge la demi-vie de l'antibiotique et diminue en théorie sa capacité de diffusion extravasculaire. En fait, la liaison protéique est instable, du fait d'une affinité souvent moindre pour les protéines plasmatiques que pour les protéines cellulaires ; il en résulte un équilibre permanent entre fraction libre et fraction liée qui garantit le maintien d'une diffusion tissulaire et d'une activité antibiotique équivalentes à celles qui sont observées pour des produits de même catégorie à fixation protéique faible.

Les seules conséquences de la fixation protéique à prendre en compte en pratique sont :

- le risque de saturation de la fixation en cas d'élévation des posologies au-dessus des valeurs préconisées ;
- le risque d'interférences médicamenteuses avec d'autres produits également fortement liés aux protéines (déplacement de la liaison par le produit ayant la plus forte affinité) ;
- la réduction de la fraction liée aux protéines dans les situations d'hypoalbuminémie ;
- la réduction de l'élimination de l'antibiotique par hémodialyse. Les antibiotiques sont de petites molécules (poids moléculaire entre 100 et 2000 Da) dont la fraction libre passe les membranes d'hémodialyse ; leur caractère dialysable est donc notamment lié à l'ampleur de la fixation aux protéines plasmatiques.

Diffusion tissulaire

La diffusion tissulaire devrait être un paramètre déterminant du potentiel thérapeutique d'un antibiotique, auquel on va demander d'exercer son effet bactériostatique ou bactéricide au siège de l'infection. La diffusion tissulaire d'un antibiotique est déterminée par ses caractéristiques physico-chimiques, sa plus ou moins grande capacité à franchir les membranes qui est fonction de sa liposolubilité, de son degré d'ionisation et des caractéristiques des tissus eux-mêmes. À vrai dire cependant, la pharmacocinétique tissulaire des antibiotiques est souvent difficile à apprécier avec précision et les résultats de son étude sont souvent entachés de biais méthodologiques majeurs ou d'une variabilité liée aux techniques utilisées.

Les études de diffusion tissulaire de tel ou tel antibiotique sont souvent menées lors de prélèvements chirurgicaux après administration unique d'une dose de l'antibiotique à étudier. Les résultats obtenus, avec des méthodologies souvent différentes d'un produit à un autre ou selon les tissus étudiés, avec des posologies variables et des horaires de prélèvements différents, rendent les comparaisons difficiles entre produits de la même classe. Les données obtenues et présentées aux cliniciens dans le cadre de l'information sur le produit par le fabricant sont en fait souvent purement indicatives et ne permettent pas d'aller au-delà de ce qui est finalement connu de la classe thérapeutique ou du type d'antibiotique.

Ce qui doit être connu du clinicien se résume donc à ce qui est tiré globalement des multiples études menées sur les différentes classes d'antibiotiques. Les différences au sein de ces classes d'un produit à un autre sont le plus souvent peu pertinentes cliniquement.

La diffusion tissulaire des antibiotiques suivants est pour :

- les bêtalactamines : diffusion extracellulaire prépondérante ; diffusion interstitielle amenant à des concentrations proches des taux sériques ; diffusion tissulaire variable, en règle générale autour de 30 à 40 % des taux sériques ;
- les aminosides : diffusion interstitielle à des concentrations équivalentes aux taux sériques ; diffusion tissulaire faible, sauf dans le rein ;
- les quinolones et les macrolides, de même que les cyclines : fort pouvoir de diffusion tissulaire et cellulaire. Les concentrations obtenues sont très souvent très supérieures aux taux sériques et rendent compte de propriétés thérapeutiques particulières.

Les données de diffusion tissulaire fournies par le fabricant à propos d'un antibiotique permettent de situer quelle concentration d'antibiotique pourra au mieux être obtenue dans tel ou tel tissu ou organe. Savoir, pour le clinicien, que la quantité d'antibiotique actif disponible localement sera également tributaire de la vascularisation du tissu infecté, de l'existence de pus, de dépôts fibrineux, d'une abcédation des lésions, etc., est évidemment déterminant pour la conduite de l'antibiothérapie.

Connaître, pour certains tissus ou compartiments de l'organisme, les antibiotiques à privilégier pour des raisons de diffusion est à la base de la réflexion sur le choix d'un traitement (Tableau 205.1).

Tableau 205.1

Diffusion des antibiotiques selon les tissus.

Méninges	– Diffusion faible à moyenne, mais favorisée par l'inflammation méningée, et compatible avec une utilisation clinique : pénicilline G, ampicilline et amoxicilline, pénicillines M, uréidopénicillines, céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, céfépime, aztréonam, imipénème-cilastatine, méropénème ; FQ (ofloxacine et péfloxacine plus que ciprofloxacine), vancomycine (en perfusion continue à fortes doses), rifampicine, amphotéricine B – Diffusion forte : fosfomycine, phénicolés, imidazolés, triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX), isoniazide, pyrazinamide, éthambutol, fluconazole, flucytosine
Cerveau	– Diffusion faible : pénicillines G et M, ampicilline et amoxicilline – Diffusion forte : phénicolés, sulfamides, imidazolés
Poumons	– Diffusion en général assimilée à la diffusion interstitielle pour les antibiotiques les plus utilisés (bêtalactamines) – Diffusion tissulaire élevée : macrolides, cyclines, FQ, TMP-SMX
Séreuses	Diffusion pleurale et péritonéale assimilée à la diffusion interstitielle
Prostate	Diffusion forte : macrolides, FQ, TMP-SMX
Os	– Diffusion moyenne : pénicillines M, céphalosporines de deuxième et troisième génération, aminosides – Diffusion forte : macrolides, lincosamides, synergistines, acide fusidique, rifampicine, fosfomycine, FQ

Métabolisation

La métabolisation est variable selon les produits. Elle est faible pour les produits hydrosolubles qui peuvent être éliminés directement, le plus souvent par voie rénale. Dans certaines classes thérapeutiques, comme les bêtalactamines, la majorité des produits utilisés en milieu hospitalier sont peu métabolisés. Il en va différemment pour les macrolides ou pour certaines FQ, dont l'élimination nécessite une métabolisation préalable hépatique.

La connaissance des caractéristiques de métabolisation et d'élimination est particulièrement importante pour le maniement des antibiotiques en réanimation, et ce à double titre :

- en raison de la fréquence des perturbations rénales ou hépatiques observées, l'atteinte de l'une ou l'autre des fonctions pouvant amener à préférer tel ou tel antibiotique en raison de sa plus ou moins grande maniabilité en insuffisance rénale ou hépatique ;
- en raison du grand nombre de médicaments reçus par les malades de réanimation et du risque accru d'interactions médicamenteuses observé lors de l'utilisation d'antibiotiques et d'autres médicaments subissant un métabolisme hépatique par des voies analogues.

Élimination – Adaptations posologiques [4, 5]

L'élimination est essentiellement rénale ou hépatique, parfois mixte. La disparition du médicament de l'organisme s'évalue souvent par la demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$), qui représente le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié.

Pour les antibiotiques éliminés par voie rénale, la clairance rénale suffit à exprimer la capacité d'élimination du produit. Elle n'indique cependant pas toujours quels sont les mécanismes impliqués : filtration glomérulaire exclusive ou associée à des mécanismes de sécrétion-réabsorption tubulaires. La réabsorption tubulaire joue un rôle majeur dans le devenir de certains antibiotiques : elle explique par exemple la concentration importante des aminosides dans le cortex rénal et le risque que fait courir leur accumulation intracellulaire tubulaire. Les antibiotiques éliminés par voie rénale doivent faire l'objet d'adaptations posologiques au cours de l'insuffisance rénale : celles-ci varient cependant avec la part que prend le rein à l'élimination du produit, avec le degré d'atteinte de la fonction rénale, enfin avec le profil de sécurité de l'antibiotique concerné.

Pour les produits éliminés en totalité ou partiellement par le foie, la clairance totale représente la somme de la clairance rénale et, le plus habituellement, de la clairance hépatique. Les mécanismes d'élimination hépatique sont complexes et font appel à des systèmes de transport actif transmembranaire.

C'est l'étude de ces paramètres d'élimination qui permet de définir les schémas posologiques préconisés, de même que leur adaptation en cas de dysfonction hépatique ou rénale [1, 4, 5].

La fréquence de la dysfonction rénale en réanimation complique l'utilisation des antibiotiques à clairance rénale élevée. Les adaptations posologiques visent à assurer l'absence de toxicité du traitement (néphro- et ototoxicité des aminosides, toxicité encéphalique des pénicillines ou de l'imipénème ou de certaines FQ, etc.), mais aussi à préserver les conditions d'efficacité des antibiotiques utilisés. Les adaptations sont simples pour des antibiotiques exerçant une activité bactéricide temps-dépendante (bêtalactamines, glycopeptides), puisque l'altération de la fonction rénale prolonge le temps pendant lequel les concentrations d'antibiotique demeurent élevées et donc efficaces. Elles sont plus difficiles pour les antibiotiques concentration-dépendants, du fait de l'espacement des injections nécessité par l'insuffisance rénale. Cette difficulté est contournée chez les patients les plus graves, dialysés, par l'administration de l'antibiotique après chaque séance de dialyse, du moins en dialyse conventionnelle, dès lors que la dialysance en est connue.

Les caractéristiques de l'élimination des antibiotiques et les ajustements posologiques à appliquer en cas d'atteinte rénale ou hépatique figurent dans le *Vidal*. On devra s'y reporter. Cependant, les ajustements proposés ne concernent que les posologies usuelles adaptées au traitement des infections de gravité modérée.

Ces schémas ne sont pas applicables en toute sécurité (tolérance et efficacité) à tous les malades de réanimation, en particulier ceux atteints de défaillance multiviscérale, chez qui les résultats des études menées chez le volontaire sain ou des patients de sévérité modérée ne sont pas toujours extrapolables.

C'est la raison pour laquelle le maniement des antibiotiques en réanimation doit répondre à certaines contraintes en termes de définition des posologies et des schémas d'administration :

- préférer des produits peu métabolisés, à marge de sécurité étendue : c'est le cas par exemple des bêtalactamines et tout particulièrement des céphalosporines injectables ;
- s'assurer pour d'autres produits, par des dosages répétés, que les paramètres d'administration sont adaptés, à la fois en termes d'efficacité et de sécurité (aminosides, glycopeptides).

L'élimination des antibiotiques dans le tube digestif est le plus souvent négligeable, sauf pour les produits à élimination biliaire très prédominante. Cependant, pour de nombreux antibiotiques, des concentrations significatives sont observées dans le liquide intestinal du fait d'une élimination biliaire, même très partielle, et d'un passage transépithélial par diffusion simple et parfois par excrétion active vers la lumière intestinale. À ces quantités d'antibiotique peut s'ajouter la fraction non absorbée des produits administrés par voie orale, du fait d'une biodisponibilité incomplète.

L'élimination intestinale de certains produits, comme des bêtalactamines ou des fluoroquinolones, peut expliquer l'impact écologique de l'antibiothérapie sur l'écosystème intestinal, et son rôle dans la sélection de souches bactériennes résistantes en cours de traitement (céphalosporines et entérocoques, fluoroquinolones et colibacilles résistants, etc.).

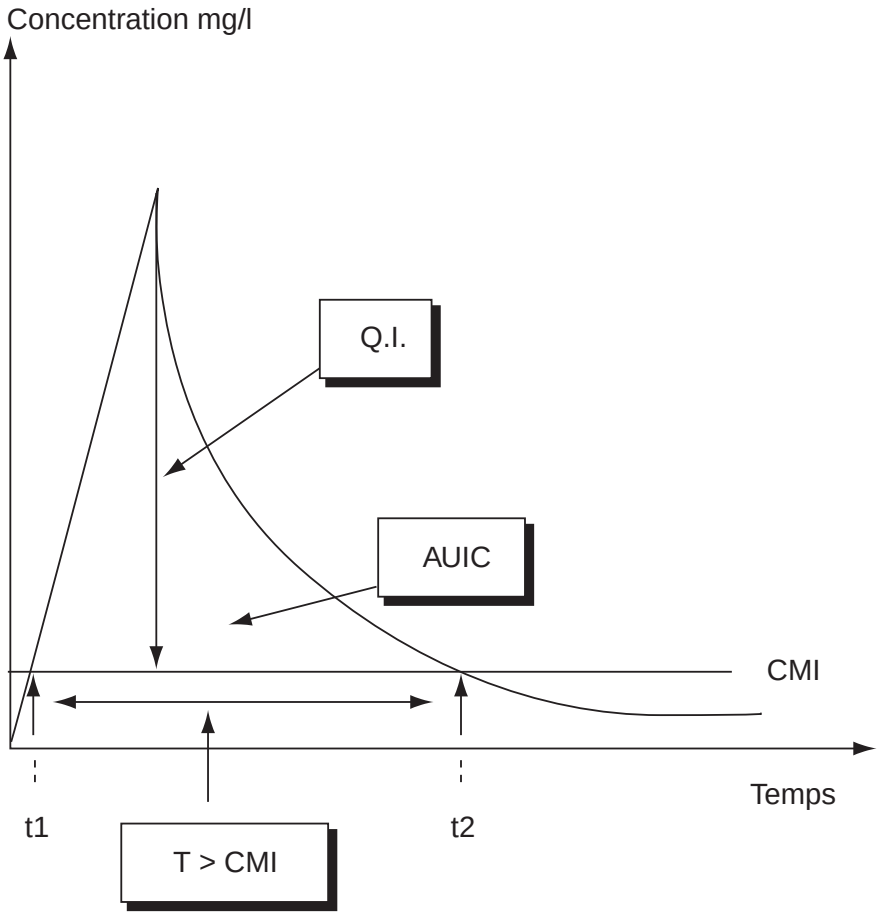
Pharmacodynamie [4]

Il n'existe pas, en antibiothérapie, de relation dose-effet au sens pharmacologique habituel du terme. Il existe cependant une relation entre la pharmacocinétique, qui détermine la concentration d'antibiotique au site de l'infection, et l'effet obtenu, qui dépend de l'antibiotique lui-même, mais aussi des caractéristiques de la population bactérienne responsable de l'infection et de sa sensibilité à l'antibiotique (CMI), de la nature du foyer infectieux, des conditions physico-chimiques locales, enfin des moyens de défense de l'organisme. La pharmacodynamie permet d'apprécier l'interaction dans le temps entre l'antibiotique et sa cible bactérienne. *In vitro* ou *in vivo*, elle permet, par l'étude des conditions de la bactéricidie, d'apprécier le mode d'action de l'antibiotique et d'en déduire des modalités d'utilisation optimales, en termes de posologies ou de modalités d'administration [4].

L'étude de la bactéricidie porte sur une population bactérienne d'inoculum connu, soumise à des concentrations d'antibiotique proches de celles qui peuvent être obtenues *in vivo*.

Cinétique de l'antibiotique et CMI

Les paramètres importants à prendre en compte sont (Fig. 205.1) : le pic (ou concentration maximale, C_{max}) ; l'aire sous la courbe (AUC), représentative de la cinétique plasmatique d'un temps 0 à l'infini. Rapportées à la valeur de la CMI de l'antibiotique vis-à-vis de la population bactérienne étudiée, on peut ainsi définir un rapport pic/CMI (ou quotient inhibiteur), et un rapport AUC/CMI (ou AUIC). On peut aussi mesurer le temps pendant lequel la concentration sérique de l'antibiotique est supérieure à la CMI (T supérieur à CMI).



Q.I. = Cmax/CMI
AUIC = $AUC_{0 \rightarrow 24\ h}$/CMI
T > CMI = T avec C > CMI

FIG. 205.1 **Cinétique de l'antibiotique et CMI.**

Antibiotiques concentration-dépendants

Ce sont des antibiotiques pour lesquels la vitesse de bactéricidie s'accroît quand on élève les concentrations. Les aminosides et les fluoroquinolones (FQ), mais aussi la daptomycine et la colistine, sont des antibiotiques concentration-dépendants. L'activité *in vitro* est la plus élevée quand le pic plasmatique est le plus haut (aminosides, FQ), ou quand le rapport AUC/CMI est le plus grand (FQ). Les données de bactéricidie obtenues *in vivo*, tant dans des modèles animaux que dans des études cliniques, permettent de privilégier des modalités d'administration assurant des pics élevés d'antibiotiques pour une bactéricidie optimale et la prévention de l'émergence de mutants résistants en cours de traitement.

Antibiotiques temps-dépendants

La vitesse de bactéricidie ne s'accroît pas au-delà d'un certain seuil de concentration de l'antibiotique. Le paramètre le plus significativement associé à la bactéricidie est le temps pendant lequel l'antibiotique se trouve à des concentrations supérieures à la CMI (T supérieur à CMI). Ce paramètre est celui qui détermine l'activité des bêtalactamines et des glycopeptides. Il est montré dans certains modèles animaux que la concentration de l'antibiotique doit être supérieure à la CMI pendant plus de 40 à 50 % de l'intervalle séparant deux injections discontinues. Ces données suggèrent que la perfusion continue de tels antibiotiques est le mode d'administration qui garantit au mieux le maintien prolongé de concentrations d'antibiotique

supérieures à la CMI. La perfusion continue n'est cependant logique que pour des antibiotiques à demi-vie brève.

Effet post-antibiotique (EPA)

L'EPA est le maintien de l'inhibition de la croissance bactérienne observé pour certains antibiotiques, alors même que les concentrations sont devenues inférieures à la CMI (ou que, *in vitro*, pour son étude, les bactéries ont été soustraites à l'antibiotique). L'EPA est plus important *in vivo* qu'*in vitro*, du fait de l'interaction avec les polynucléaires. Sa durée est variable selon les antibiotiques et selon l'espèce bactérienne.

D'une manière simplifiée, on doit retenir que l'EPA est une caractéristique des aminosides et des FQ. Il n'existe pas d'EPA des bêtalactamines vis-à-vis des bactéries à Gram négatif, sauf pour l'imipénème.

Bases biologiques de la prescription antibiotique

L'utilisation des antibiotiques en pathologie humaine, et tout particulièrement dans le traitement des infections sévères observées chez les malades de réanimation, doit tenir compte des connaissances accumulées sur les conditions de l'activité de ces médicaments.

Il importe donc d'en assurer la synthèse d'une manière générale, mais surtout individuellement pour chaque patient, en intégrant à la fois :

- des données sur le potentiel thérapeutique de l'antibiotique sur la (les) bactérie(s) responsable(s) de l'infection : activité antibactérienne intrinsèque (CMI et CMB) et données sur l'épidémiologie de la résistance, tant générale que locale, particulièrement dans les infections liées aux soins ;
- les caractéristiques pharmacocinétiques de l'antibiotique, aux posologies utilisables et compte tenu de l'état du malade et de la nature du foyer infectieux à atteindre ;
- les caractéristiques pharmacodynamiques de l'antibiotique : caractéristiques de la bactéricidie vis-à-vis de l'espèce bactérienne responsable, impliquant la recherche de pics élevés ou le maintien *in situ* de concentrations supérieures à la CMI pendant un temps prolongé entre deux administrations, risque de sélection de résistance en cours de traitement, existence d'un effet post-antibiotique.

Prescription antibiotique en réanimation [8–10]

Choix d'un traitement initial

Déterminants de la prescription

La pratique de la réanimation rappelle quotidiennement que la prescription antibiotique est modulée par un certain nombre de déterminants propres à ce type d'activité [9] :

- la gravité des malades, tant celle qui est liée au terrain que celle qui est liée à la maladie sous-jacente ou à l'infection elle-même ;
- l'urgence thérapeutique que détermine cette gravité ; son sentiment est renforcé par les données maintenant nombreuses qui attestent qu'un retard à la mise en route d'un traitement efficace est l'un des éléments du pronostic ;
- l'incertitude diagnostique fréquente ; elle concerne tout autant certaines des infections communautaires (la sévérité des tableaux réalisés accentuant encore la faible spécificité de la symptomatologie, au moins pour certaines pathologies, comme les pneumopathies) que les infections nosocomiales (ou plutôt « liées aux soins ») dont les bactéries responsables dépendent tout autant de l'histoire de la maladie et de ses particularités que de l'environnement et de ses particularités épidémiologiques ;
- la nécessité des paris diagnostiques et donc thérapeutiques auxquels cette incertitude et la gravité des maladies conduisent le prescripteur.

Ces déterminants conduisent à une fréquente inflation de l'antibiothérapie : la conjonction de la gravité, de l'incertitude et de l'angoisse favorise des choix maximalistes, fondés sur l'usage de produits à large spectre et d'associations antibiotiques multiples. Pour justifiés que soient parfois ces choix, il faut s'efforcer de les limiter, à la fois en nombre de malades et en durée, souvent dans le cadre d'une démarche de désescalade raisonnée, lors de la réévaluation du traitement initial. Le bon usage des antibiotiques en réanimation passe certainement par une politique volontariste, dans chaque unité, d'obtention de diagnostics microbiologiques de certitude et de maîtrise de l'antibiothérapie. C'est une des conditions de la maîtrise de l'expansion des résistances bactériennes aux antibiotiques [9, 10].

Choix du traitement

Le choix d'un traitement initial doit autant que possible découler d'une démarche analytique rigoureuse de la situation puis d'une synthèse permettant de définir le choix le plus approprié compte tenu des éléments de gravité ou des incertitudes précédemment mentionnées. Les questions à se poser peuvent être déclinées de la manière suivante.

Infection documentée ou traitement empirique ?

Dans certains cas, le doute n'est pas permis du fait de la certitude étiologique que fournit le résultat d'un prélèvement microbiologique, dans un contexte où sa sensibilité et sa spécificité ne peuvent être mises en doute : ECBU dans une pyélonéphrite aiguë compliquée de choc, LCR dans un tableau de méningite comateuse, hémoculture positive à un germe indiscutablement pathogène que la clinique et les investigations complémentaires rapporteront à une porte d'entrée rapidement identifiable avec certitude, etc.

Les choses sont plus compliquées lorsque les prélèvements réalisés ne garantissent pas tous la spécificité des résultats microbiologiques apportés. L'exemple le plus illustratif est ici apporté par le problème du diagnostic microbiologique des pneumopathies apparues sous ventilation mécanique, et la valeur diagnostique, défendue par certains, de prélèvements « invasifs » endobronchiques plutôt que de résultats de prélèvements n'assurant pas une différenciation correcte de la colonisation et de l'infection.

Enfin, bien souvent, l'urgence thérapeutique que légitime la gravité de l'infection conduit à des décisions d'antibiothérapie empirique. Une infection « non documentée » (ou non encore documentée) ne justifie pourtant pas des traitements « aveugles » ciblant à l'excès toutes les éventualités envisageables. L'antibiothérapie empirique doit répondre à certaines règles fondées sur les probabilités diagnostiques les plus grandes et la connaissance du potentiel thérapeutique des différents antibiotiques utilisables. Par définition, elle « procède de l'expérience » et doit donc intégrer à la fois ce qui est connu du malade (de son passé et de son présent), de son environnement épidémiologique et des antibiotiques utilisables.

Infection communautaire ou nosocomiale ?

Les « paris » diagnostiques sont plus aisés et plus codifiés dans les infections communautaires. On sait ici rattacher une présentation clinique donnée à un certain nombre de probabilités diagnostiques. Les choix de traitement antibiotique sont fréquemment déterminés par des algorithmes intégrant à la fois les données cliniques du patient et les données épidémiologiques de la maladie, et ont souvent fait l'objet de recommandations d'experts ou de conférences de consensus. Celles-ci identifient parfois dans leurs typologies de situations les malades de réanimation, isolés en raison de leur gravité particulière.

D'une manière générale, les infections communautaires bactériennes sont le plus souvent dues à un éventail limité de pathogènes connus pour les déterminer avec la plus grande fréquence : streptocoques, pneumocoques et staphylocoques, *E. coli*, *H. influenzæ*, clostridies, *Bacteroides*, etc. Leur profil de sensibilité aux antibiotiques est connu, et dans la majorité des cas ne conduit pas à des surprises lors de la documentation de l'infection. Pour certaines espèces, comme les entérobactéries, la circulation des patients comme des souches, et la croissance récente des résistances acquises aux antibiotiques (céphalosporines de troisième génération, fluoroquinolones, pénèmes, etc.) rendent cependant les choses plus compliquées que par le passé.

Il en va différemment des infections nosocomiales ou « liées aux soins », largement déterminées par le profil microbiologique de l'écosystème hospitalier, par l'histoire du malade et les traitements antibiotiques déjà reçus. Les stratégies thérapeutiques sont ici moins codifiables ou ne peuvent tout au moins faire l'objet de recommandations de valeur universelle, encore moins de recettes ! Seule peut être définie une stratégie de réflexion préalable au choix de l'antibiothérapie. Elle doit prendre en compte l'épidémiologie des colonisations ou infections nosocomiales dans l'unité en cause, les données microbiologiques rassemblées au préalable chez le patient concerné, les probabilités diagnostiques compte tenu du tableau réalisé, et enfin évaluer l'impact des antibiothérapies préalables en considérant les failles dans l'activité antibactérienne des produits déjà reçus et leur potentiel de sélection secondaire de souches bactériennes résistantes. Dans certaines unités de réanimation à haut risque, la probabilité de disposer d'une antibiothérapie efficace en monothérapie dans le traitement empirique d'une infection nosocomiale tardive peut ne pas dépasser 60 %. Cette constatation explique le recours fréquent aux associations d'antibiotiques. Le risque est grand d'accentuer encore l'effet de sélection sur les flores bactériennes responsables de l'infection, ou surtout sur la flore résidente du malade. Il doit encourager à la réalisation des prélèvements microbiologiques aptes à identifier l'infection et la bactérie responsable avec certitude.

D'une manière plus générale, la prise en compte des données épidémiologiques locales est ici d'une importance déterminante pour la conduite optimale de l'antibiothérapie. Seul un suivi épidémiologique

régulier de l'unité, du risque infectieux nosocomial et des espèces identifiées ainsi que de leur sensibilité aux antibiotiques permet, dans le cadre général d'une politique de qualité des soins, de mettre en place une politique d'utilisation raisonnée des antibiotiques, associée à une indispensable politique de maîtrise de la transmission de l'infection nosocomiale.

Quelles seront les conditions d'activité des antibiotiques utilisés ?

Certains éléments propres à la nature de l'infection doivent systématiquement faire l'objet d'une analyse rigoureuse, car certains d'entre eux sont réputés pouvoir influencer l'activité du traitement antibiotique et expliquer que les résultats obtenus *in vivo* ne soient pas ceux que les données microbiologiques permettaient d'attendre.

Nature du foyer infectieux

Elle peut conditionner la diffusion des antibiotiques ou réduire leur activité du fait des conditions physico-chimiques locales.

Existence d'un corps étranger

Elle peut réduire la bactéricidie d'un traitement, en perturbant les fonctions de défense de l'organisme, comme cela a été montré dans des modèles expérimentaux ; elle peut expliquer la persistance de l'infection ou sa réapparition à l'arrêt du traitement (cathéter veineux, sonde urétrale et prostatite, etc.).

Taille de l'inoculum bactérien

Elle peut réduire l'activité des antibiotiques, particulièrement de certaines bêtalactamines, et contribuer à un risque plus élevé d'émergence de résistances bactériennes en cours de traitement. La réduction de la population bactérienne est la raison d'être du traitement chirurgical des foyers infectieux, lorsqu'il est possible. Les mécanismes qui contribuent à l'expression de la résistance bactérienne aux antibiotiques, source d'échec secondaire du traitement, sont variables : soit production d'une grande quantité d'enzymes d'inactivation des antibiotiques (par exemple, production de bêtalactamase), soit probabilité accentuée, du fait de la taille de la population bactérienne, de retrouver des mutants résistants en plus grand nombre au sein de la population bactérienne de départ, sélectionnés sous l'effet de l'antibiothérapie. Les risques sont les plus grands pour certaines espèces bactériennes telles *P. æruginosa*, *Serratia*, *Enterobacter*, etc. L'objectif du traitement est d'obtenir une réduction rapide de l'inoculum de départ.

Sensibilité de la souche bactérienne responsable

Une fois la bactérie responsable de l'infection identifiée, le choix de l'antibiothérapie repose sur les éventuelles résistances naturelles de la bactérie, ainsi que sur l'épidémiologie générale et locale de la résistance acquise. Le prescripteur pourra s'aider des bases de données rapportant la fréquence de résistance aux anti-infectieux et les CMI médianes des principaux pathogènes, publiées par les comités locaux ou internationaux [11].

Lorsque l'antibiogramme est disponible, le choix se portera sur les molécules auxquelles la bactérie responsable est sensible. Les souches de sensibilité « intermédiaire » doivent être regardées avec méfiance, surtout dans des infections sévères ou chez des malades à haut risque : le succès ne peut être garanti, du fait d'une activité modérée de l'antibiotique ; celle-ci ne peut être compensée que par une diffusion remarquable de l'antibiotique (ce peut être le cas dans les urines, mais pas obligatoirement dans le parenchyme rénal) ou par l'élévation des posologies quand elle est possible et compatible avec la tolérance de l'antibiotique. Même parmi les souches sensibles, les données doivent être regardées d'un œil critique. Certaines espèces bactériennes doivent être considérées, compte tenu des CMI des antibiotiques actifs, comme des bactéries « peu sensibles » : c'est le cas de certaines entérobactéries ou de *P. æruginosa*, ou encore des entérocoques. Ces espèces « à problèmes » doivent être particulièrement considérées en réanimation pour les soucis thérapeutiques qu'elles peuvent occasionner dans des infections graves ou chez des malades aux défenses amoindries.

État « immunitaire » des patients

Il est souvent déficient, du fait de la maladie sous-jacente, des traitements reçus, de l'état hypercatabolique, de l'état nutritionnel, etc. Il peut compromettre l'efficacité d'un traitement en ne permettant pas la clairance bactérienne naturelle et l'action bactéricide d'un traitement. C'est chez les malades les plus gravement atteints, chez les sujets neutropéniques ou dans les endocardites que les performances des antibiotiques ont souvent été le mieux évaluées dans la littérature. C'est en pratique chez ces malades, comme chez

bien des malades de réanimation, que l'optimisation des traitements anti-infectieux doit être recherchée impérativement.

Quel choix d'antibiotique ?

Il est évidemment impossible à schématiser en général. On se reportera donc à d'autres chapitres de cet ouvrage, où les choix sont discutés pathologie par pathologie ou selon les bactéries à atteindre.

Il est cependant possible de donner quelques indications sur les antibiotiques (le plus souvent injectables) utilisables en réanimation (Tableau 205.2). Doivent être considérés : l'activité antibactérienne (spectre d'activité et activité intrinsèque appréciée par les CMI), le profil pharmacocinétique et la diffusion tissulaire (Tableau 205.3), le profil de tolérance, d'une manière générale et en fonction des posologies à envisager, enfin les coûts [2–4, 10].

Tableau 205.2

Antibiotiques utilisables en réanimation.

Bêtalactamines	Les bêtalactamines sont les antibiotiques les plus utilisés dans le monde du fait de leur spectre extrêmement large et de leur excellente tolérance. En conséquence, la prévalence de résistances acquises aux bêtalactamines est élevée, y compris en communautaire et pour les molécules les plus récentes. Le mécanisme de résistance acquise le plus fréquemment rencontré est la production de bêtalactamases, dont les gènes sont portés par des plasmides souvent transmissibles et pouvant conférer la résistance à d'autres familles d'antibiotiques. On distingue plusieurs classes de bêtalactamines, qui diffèrent par la structure de leur noyau central.
Pénicillines	Antibiotiques de référence des infections à streptocoques ou à entérocoques (pénicilline G, amoxicilline), à staphylocoque sensible à la méticilline (pénicillines M), à clostridies, etc. Les pénicillines à large spectre (carboxy- et uréidopénicillines) conservent, pour certaines d'entre elles seulement, le bénéfice de l'activité vis-à-vis des streptocoques et entérocoques (pipéracilline) et sont les pénicillines de référence anti-*Pseudomonas* (souches sensibles à la ticarcilline). La témocilline, produit ancien mais récemment disponible, est active sur un certain nombre de souches d'entérobactéries résistantes par production de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE), où elle pourrait constituer une alternative aux carbapénèmes, ainsi que sur *Burkholderia cepacia*. La résistance du pneumocoque à la pénicilline, dont la prévalence a diminué, due à une modification de cible et non à une inactivation enzymatique, est croisée à l'ensemble des bêtalactamines. Elle ne pose en pratique de problème en réanimation que pour le traitement des méningites.
Céphalosporines	L'activité des céphalosporines de troisième génération, les plus utilisées, est variable dans son spectre. Elles ont une activité anti-Gram négatif remarquable, très supérieure à celle des pénicillines sur les entérobactéries, du fait de CMI souvent très basses et de leur stabilité vis-à-vis d'un grand nombre de pénicillinases. Elles sont en revanche de plus en plus souvent inactivées par des céphalosporinases ou par des bêtalactamases à spectre étendu (BLSE). Céfotaxime et ceftriaxone ont les mêmes caractéristiques d'activité antibactérienne et ne se distinguent que par leurs propriétés pharmacocinétiques. Le céfépime demeure actif vis-à-vis de souches hyperproductrices de céphalosporinase, résistantes à la céfotaxime, rencontrées chez *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, etc. Le recours à la ceftazidime est particulièrement justifié en cas d'infection suspectée ou prouvée à *P. æruginosa*. Vis-à-vis des infections à Gram positif (streptocoques, pneumocoques – y compris de sensibilité diminuée à la pénicilline –, staphylocoques sensibles à la méticilline), seules certaines d'entre elles sont recommandées, comme la céfotaxime et la ceftriaxone, toutes deux indiquées dans les méningites. La ceftazidime ne peut être recommandée. De nouvelles céphalosporines sont douées d'une activité sur les souches de staphylocoques résistantes à la méticilline (ceftaroline, ceftobiprole), mais leurs indications sont limitées. Toutes les céphalosporines sont inactives sur *Listeria*, de même que dans les infections à entérocoques. Les céphamycines sont des céphalosporines qui ne sont pas hydrolysées par les BLSE ; il existe des données précliniques solides sur l'intérêt de la céfoxitine dans les infections urinaires ou les bactériémies dues aux entérobactéries productrices de BLSE, mais l'expérience clinique à ce jour insuffisante ne permet pas de l'utiliser dans les infections graves.
Monobactams (aztréonam)	L'aztreonam ne doit être retenu que pour sa structure monocyclique, l'absence habituelle d'allergie croisée avec les autres bêtalactamines, et sa stabilité vis-à-vis de certaines carbapénémases (métallo-bêtalactamases) ; il ne peut être utilisé que dans des infections à Gram négatif. Les résistances aux céphalosporines de troisième génération n'épargnent pas l'aztréonam.
Carbapénèmes	Le spectre d'activité des carbapénèmes est très large ; les principales espèces résistantes sont les *S. aureus* résistants à la méticilline et les bacilles à Gram négatif producteurs de carbapénémase (résistance naturelle chez *Stenotrophomonas maltophilia*, acquise chez les entérobactéries) ou présentant une imperméabilité membranaire (20 à 30 % des *P. æruginosa* dans certains centres). Les posologies d'imipénème sont limitées du fait d'un risque convulsivant ; le méropénème apparaît à cet égard mieux toléré. L'ertapénème est inactif sur les entérocoques, *P. æruginosa* et *Acinetobacter*. Molécules de dernier recours, l'activité de tous les carbapénèmes est menacée par l'apparition et le risque de diffusion des carbapénémases. Il convient de limiter leur utilisation aux infections sévères et d'utiliser des alternatives (antibiotiques non bêtalactamines, associations IBL-bêtalactamines) lorsque cela est possible.

Inhibiteurs de bêtalactamases (IBL)	Les IBL sont des composés inactivant efficacement certaines bêtalactamases, y compris les BLSE. À l'exception de l'avibactam, les IBL sont eux-mêmes des bêtalactamines ayant une activité intrinsèque faible à nulle. Ils sont actuellement uniquement commercialisés sous forme d'associations fixées avec une bêtalactamine : amoxicilline-clavulanate, pipéracilline-tazobactam, ticarcilline-clavulanate et ceftazidime-avibactam. La récupération de l'activité de la bêtalactamine est parfaite dans certains cas (association amoxicilline-clavulanate vis-à-vis de *Staphylococcus aureus*, *Hæmophilus influenzæ*, *Bacteroides* et *Prevotella*, etc.), mais aléatoire dans d'autres : elle est fonction du type d'enzyme, de la bêtalactamine associée et de son activité antibactérienne propre sur les souches non productrices d'enzyme, de la quantité d'enzyme produite au site de l'infection (rôle de la taille de l'inoculum), enfin de la diffusion simultanée en quantité suffisante des deux composés au sein du foyer infectieux. Les associations bêtalactamines-IBL sont particulièrement adaptées au traitement des infections à flore mixte aéro-anaérobie en pathologie abdominale ou dans l'infection cutanée et des tissus mous. L'association ticarcilline-clavulanate tient une place centrale dans le traitement des infections dues à *Stenotrophomonas maltophilia*. L'efficacité des associations bêtalactamines-IBL dans les infections dues aux entérobactéries productrices de BLSE, à *Pseudomonas* spp. et *Acinetobacter* spp. est aléatoire et leur utilisation devra être discutée avec le microbiologiste. L'apparition de nouveaux inhibiteurs constitue l'une des voies de lutte contre l'expansion des résistances enzymatiques aux bêtalactamines. L'association d'avibactam et de ceftazidime est ainsi active vis-à-vis de nombreuses souches de bacilles à Gram négatif multirésistantes, y compris vis-à-vis de souches produisant certaines carbapénémases. L'association ceftolozane-tazobactam, récemment autorisée aux États-Unis pour le traitement des infections urinaires et intra-abdominales compliquées, présente également un spectre très large touchant notamment *P. æruginosa* et les entérobactéries productrices de BLSE.
Fluoroquinolones	Leur spectre large touchant les bactéries à Gram négatif ainsi que des *S. aureus* sensibles à la méticilline et leur excellente diffusion tissulaire en a fait des produits de choix, particulièrement dans des infections urinaires, rénales ou prostatiques. La péfloxacine a vu son usage se réduire du fait des accidents de tendinopathie qui lui ont été imputés. L'ofloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine, douées d'une meilleure activité antipneumococcique, et plus encore la ciprofloxacine du fait de son activité plus marquée sur les germes à Gram négatif dont *P. æruginosa*, sont largement utilisées. L'usage de la ciprofloxacine dans des infections sévères fait appel à de fortes posologies, garantes d'une activité bactéricide renforcée et d'un moindre risque d'émergence de résistances en cours de traitement. L'usage des FQ en association à des bêtalactamines ou à un aminoside s'est répandu sans preuve évidente de son bien-fondé ; l'effet de l'association est en effet rarement synergique et le plus souvent simplement additif. Les mécanismes de résistance, par modification de cible du fait de mutations sur les gènes des enzymes assurant le surenroulement de l'ADN bactérien, ou par mécanisme d'efflux, sont croisés à l'ensemble des FQ et sont détectés *a minima* par une résistance à l'acide nalidixique : si les FQ demeurent actives, elles le sont moins que sur des souches sensibles à l'acide nalidixique. Parmi les bactéries responsables d'infections hospitalières, les taux de résistances peuvent être préoccupants. L'utilisation préalable de FQ est significativement associée à la résistance. Les données sur l'apparition de la résistance, les résistances croisées dans la classe, font considérer par beaucoup ces produits comme des produits de deuxième ligne ou de relais, que facilite d'ailleurs leur mise à disposition par voie orale, sous des formes à excellente biodisponibilité et de coût bien moindre. Intéressantes par leur activité sur des pathogènes associés aux cellules (particulièrement dans la légionellose), les FQ se trouvent encore limitées dans leur activité anti-Gram positif, à l'exception des staphylocoques sensibles à la méticilline. Ofloxacine et ciprofloxacine sont inactives sur les streptocoques, les entérocoques, et d'activité très marginale sur le pneumocoque. Des quinolones à activité antipneumococcique sont disponibles : la lévofloxacine, qui est la forme lévogyre active de l'ofloxacine, peut être utilisée par voie IV ou orale dans le traitement des infections respiratoires basses, en dépit de CMI sur le pneumocoque de 1 $mg.L^{-1}$. Elle a été utilisée dans le traitement de pneumonies communautaires sévères sans état de choc. La moxifloxacine, d'activité antipneumococcique plus marquée *in vitro* (CMI ≤ 0,25 $mg.L^{-1}$), est utilisable par voie orale ou IV.
Aminosides	Les aminosides possèdent un spectre très large et sont rapidement bactéricides. Ils sont fréquemment employés dans le cadre d'associations, à la phase aiguë d'un sepsis dans le cadre du traitement probabiliste, dans les infections à bacilles à Gram négatifs non fermentants (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*) et dans certaines infections nécessitant un traitement bactéricide (endocardite, neutropénie fébrile). Les aminosides n'ont pas d'activité sur les anaérobies et *Stenotrophomonas maltophilia* ; la plupart des streptocoques présentent naturellement une résistance de bas niveau à cette famille d'antibiotiques. Pour le traitement des infections à Gram positif, la gentamicine doit être recommandée, du fait de la

	démonstration solide de la synergie exercée vis-à-vis des streptocoques, entérocoques et staphylocoques, en association aux pénicillines ou aux glycopeptides. La synergie est perdue en cas de résistance à haut niveau. Dans les infections à Gram négatifs, l'amikacine peut être préférée en milieu hospitalier, du fait de la moindre fréquence des résistances parmi des bactéries responsables d'infections nosocomiales. L'isépamicine n'apporte d'avantage que sur quelques souches résistantes à l'amikacine. La tobramycine a sur les souches sensibles de *P. æruginosa* les CMI les plus basses. La néphro- et l'ototoxicité des aminosides sont dose-dépendantes et surviennent au cours de traitements prolongés.
Glycopeptides	Les glycopeptides sont largement utilisés, en cas de résistance, ou plus rarement d'allergie aux bêtalactamines, dans les infections à bactéries à Gram positif, streptocoques, entérocoques ou staphylocoques résistants à la méticilline. L'usage exagéré de glycopeptides, générateur d'un risque à long terme d'émergence de résistances chez les entérocoques et les staphylocoques, doit être maîtrisé par le contrôle, en réanimation, de la transmission des staphylocoques résistants à la méticilline. L'incidence en France des souches d'entérocoques résistants aux glycopeptides est faible, du moins parmi les souches responsables d'infections. Elle commence à croître en réanimation parmi les souches de colonisation. Le phénotype Van A (résistance conjointe à la vancomycine et à la teicoplanine) est le plus fréquent en France. Des souches de *Staphylococcus epidermidis* résistantes à la teicoplanine, mais sensibles à la vancomycine, sont détectées. Enfin, des souches de staphylocoques de sensibilité anormale aux glycopeptides (VISA ou GISA) sont isolées, parfois au cours de petites épidémies, sans poser pour le moment de véritables problèmes thérapeutiques, mais sont inquiétantes pour l'avenir. Dans le traitement par voie orale des colites à *Clostridium difficile*, la vancomycine doit, pour les mêmes raisons d'« épargne » des glycopeptides, n'être utilisée qu'en deuxième ligne, après le métronidazole. Les effets indésirables des glycopeptides sont dominés par la néphrotoxicité, dose-dépendante, la toxicité veineuse en cas d'administration en périphérie, la toxicité hématologique (thrombopénie périphérique notamment) et les exanthèmes en cas d'injection trop rapide.
Colistine	La colistine est un polypeptide de la famille des polymyxines ; elle est utilisée dans des infections à bacilles à Gram négatif multirésistants, en cas d'impasse thérapeutique. Elle est active sur la plupart des bactéries à Gram négatif, à l'exception de *Neisseria*, *Proteus*, *Serratia*, *Providencia*, et *Brucella*. Elle reste peu utilisée, ce qui explique probablement les taux faibles de résistance acquise observés, même dans les souches hospitalières. Elle est commercialisée sous forme de prodrogue, le colistiméthate, qui est hydrolysé en colistine dans le plasma. Sa néphrotoxicité est probablement moindre que ce qui a été longtemps estimé ; les autres effets indésirables rapportés sont une oto- et neurotoxicité avec possibilité de survenue d'un bloc neuromusculaire. Elle doit être utilisée en association ; une synergie a notamment été observée avec les carbapénèmes et la rifampicine vis-à-vis de certaines souches de *A. baumanii* et *P. æruginosa*.
Cyclines : tigécycline	La tigécycline est active *in vitro* sur un grand nombre de bactéries à Gram positif et à Gram négatif, y compris en cas de résistance à des produits de référence. L'activité vis-à-vis de ces dernières est cependant difficile à prédire, car elle n'est pas constante. Du fait de concentrations sériques limitées et de résultats cliniques variables, elle ne peut être recommandée en traitement de première intention.
Macrolides	L'érythromycine en est le chef de file. Ils ne sont utilisés en réanimation que pour les traitements des exacerbations de bronchite chronique, sans preuve réelle de leur efficacité, et dans le traitement des pneumopathies communautaires à germes atypiques. L'érythromycine IV est utilisée pour le traitement de la légionellose. Sa toxicité veineuse locale impose souvent le recours à une voie d'abord centrale. Les macrolides à 14 atomes (érythromycine, azithromycine, clarithromycine notamment) diffèrent des macrolides à 16 cycles (spiramycine) par leurs propriétés immunomodulatrices, mais également par leur tendance à allonger l'espace QT et leur métabolisation par le cytochrome P450 CYP3A4, ce qui rend difficile leur utilisation en association avec de nombreux médicaments.
Lincosamides	La clindamycine est bactériostatique à faible concentration vis-à-vis de la plupart des staphylocoques, des streptocoques et des anaérobies. Elle a la réputation d'inhiber efficacement la production des toxines bactériennes, ce qui en fait un antibiotique de choix dans les dermohypodermites bactériennes nécrosantes et les syndromes de choc toxique. Elle doit cependant être utilisée en association, du fait de la relative fréquence des résistances acquises.
Daptomycine	La daptomycine est un lipopeptide cyclique actif sur les bactéries à Gram positif. Son activité vis-à-vis des entérocoques est limitée. Elle est inactivée par le surfactant et ne doit pas être utilisée dans les infections pulmonaires. Elle est particulièrement indiquée dans les bactériémies et

	endocardites dues aux staphylocoques résistants aux glycopeptides. Son utilisation restant limitée, la prévalence de résistance acquise est faible. Cependant, les souches de *S. aureus* de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides (GISA) sont également moins sensibles à la daptomycine. La tolérance de la daptomycine est excellente, la rhabdomyolyse classiquement rapportée n'étant observée qu'à des posologies très élevées.
Oxazolidinones	Le linézolide est utilisé pour le traitement des infections dues aux bactéries à Gram positif résistantes aux bêtalactamines, lorsque l'utilisation de la vancomycine n'est pas possible du fait d'une résistance ou d'une intolérance. Il a une excellente biodisponibilité par voie orale, équivalente à la voie veineuse. Le tédizolide est plus actif *in vitro* que le linézolide, et présente des propriétés pharmacocinétiques intéressantes (pas d'adaptation en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, demi-vie d'élimination longue permettant une seule administration par jour). L'usage des oxazolidinones est limité par leur mauvaise tolérance (neurotoxicité et myélosuppression) et par le recul limité dans les infections sévères, si bien que leur utilisation doit être discutée au cas par cas.

Tableau 205.3

Caractéristiques PK/PD et modalités de prescription des principales classes d'antibiotiques en réanimation.

Bêtalactamines	*Pharmacodynamie* : antibiotiques exerçant une activité bactéricide temps-dépendante. Le paramètre pharmacocinétique le mieux corrélé à l'efficacité est le temps au-dessus de la CMI. *Pharmacocinétique* : les bêtalactamines ont une biodisponibilité très variable (80 % pour l'amoxicilline, nulle pour les carbapénèmes), une demi-vie courte (≤ 2 heures pour la plupart des molécules) et une élimination le plus souvent rénale. La liaison aux protéines plasmatiques est très variable (95 % pour l'ertapénème, 80-90 % pour la ceftriaxone, 20 % pour l'amoxicilline, < 10 % pour la ceftazidime). Diffusion extracellulaire prépondérante ; diffusion interstitielle amenant à des concentrations proches des taux sériques ; diffusion tissulaire variable, en règle générale autour de 30 à 40 % des taux sériques. *Modalités de prescription* : il convient de préférer initialement la voie parentérale, même lorsqu'une formulation orale est disponible (amoxicilline). L'activité temps-dépendante et la demi-vie courte incitent à privilégier la perfusion continue (ceftazidime notamment) ou des perfusions répétées prolongées sur 4 à 6 heures, après une dose de charge administrée en 30 à 60 minutes. La durée de perfusion de l'imipénème ne doit pas être prolongée au-delà d'une heure, car cet antibiotique est instable en solution. La ceftriaxone et l'ertapénème ont une demi-vie plus longue et peuvent être administrés en une fois par jour. *Impact de l'insuffisance rénale et hépatique* : l'insuffisance hépatique n'a pas d'impact significatif sur l'élimination des bêtalactamines. L'élimination est majoritairement rénale, ce qui impose une adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale. L'impact de l'hémodialyse dépend principalement de la liaison aux protéines plasmatiques. *Évaluation des concentrations plasmatiques* : la mesure de la concentration résiduelle (injections séquentielles) ou de plateau (perfusion continue) peut être indiquée dans les cas d'infection de traitement difficile (endocardite, infections osseuses, infections graves à *P. æruginosa* ou entérocoques, etc.), en particulier en cas d'insuffisance rénale ou lorsque l'on suspecte un surdosage, notamment à l'occasion de troubles neurologiques.
Fluoroquinolones	*Pharmacodynamie* : activité bactéricide concentration-dépendante. Le paramètre PK/PD le mieux corrélé à l'efficacité est l'AUC/CMI. *Pharmacocinétique* : biodisponibilité élevée, volume de distribution élevé peu modifié chez le patient de réanimation, liaison aux protéines plasmatiques < 50 %, demi-vie d'élimination moyenne (3-4 heures pour la ciprofloxacine) à longue (12 heures pour la moxifloxacine). Élimination rénale et hépatique. *Modalités de prescription* : les FQ peuvent être utilisées par voie intraveineuse en perfusion sur une heure, deux à trois fois par jour. Les correspondances entre les posologies IV et orales doivent être connues (ex. : 1 500 mg de ciprofloxacine orale équivalent à 1 200 mg du même antibiotique administré par voie veineuse). *Impact de l'insuffisance rénale et hépatique* : adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale ou hépatique pour l'ofloxacine et la ciprofloxacine. Pas d'adaptation en cas d'insuffisance rénale pour la moxifloxacine. La dialyse n'élimine pas significativement les FQ, du fait de leur rapide diffusion dans les tissus. *Évaluation des concentrations plasmatiques* : elle a peu d'intérêt car la concentration plasmatique des FQ n'est pas un bon reflet des concentrations tissulaires.
Aminosides [13]	*Pharmacodynamie* : activité bactéricide concentration-dépendante, effet thérapeutique maximal obtenu pour des concentrations maximales > 8-10 × CMI. Effet post-antibiotique prolongé. *Pharmacocinétique* : biodisponibilité nulle ; diffusion interstitielle à des concentrations équivalentes aux taux sériques, diffusion tissulaire faible, sauf dans le rein ; volume de distribution augmenté et très variable chez les patients de réanimation. Fixation aux protéines plasmatiques de l'ordre de 20 %. Élimination rénale avec une demi-vie d'élimination d'environ 2 heures chez le sujet sain ; clairance diminuée chez le patient de réanimation. *Modalités de prescription* : il est maintenant recommandé d'administrer en une seule fois (perfusion de 30 minutes) la totalité de la dose quotidienne d'aminoside pour une meilleure efficacité et une néphrotoxicité réduite [13], même pour les endocardites. Les traitements de très courte durée (≤ 3 injections) lèvent l'hypothèque de la toxicité cumulative des traitements par les aminosides. La probabilité d'atteindre les objectifs pharmacocinétiques est maximale pour des posologies élevées (6-8 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ pour la gentamicine, 30 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ pour l'amikacine [14]), la tolérance étant en pratique assurée par la brièveté du traitement. Chez les sujets âgés, en cas d'association à des facteurs risquant d'augmenter la toxicité rénale, d'infection peu sévère ou due à des bactéries dont les CMI aux aminosides sont basses, des posologies moins élevées sont envisageables. Chez le sujet obèse, la posologie doit être

	calculée en fonction du poids corrigé. L'amikacine (500 à 1 000 mg deux fois par jour) et la tobramycine (300 mg deux fois par jour) peuvent également être administrés par voie aérosolisée dans les pneumopathies à bactéries multirésistantes. *Impact de l'insuffisance rénale et hépatique* : l'insuffisance rénale augmente le risque d'accumulation et de néphrotoxicité des aminosides ; on s'astreindra dans ce cas à réduire la durée du traitement. Si plusieurs injections doivent être réalisées, la posologie sera identique à celle d'un sujet à fonction rénale normale, mais l'espacement entre les injections sera guidé par le taux résiduel. En cas de dialyse, les injections doivent être réalisées 2 à 3 heures avant chaque séance. L'insuffisance hépatique n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique des aminosides. *Évaluation des concentrations plasmatiques* : si le traitement doit être prolongé plus de 48 heures, le dosage de la concentration maximale est préconisé après la première injection chez les patients de réanimation, du fait des modifications attendues de la pharmacocinétique des aminosides. Ce dosage doit être réalisé 30 minutes après la fin de la perfusion. Les objectifs de concentration sont compris entre 30 et 40 $mg.L^{-1}$ pour la gentamicine et la tobramycine, et entre 60 et 80 $mg.L^{-1}$ pour l'amikacine. La mesure de la concentration résiduelle, prédictive de la toxicité, est utile à l'ajustement du temps entre les injections chez les patients à fonction rénale altérée, lorsque, exceptionnellement, des traitements prolongés doivent être préconisés.
Glycopeptides	*Pharmacodynamie* : activité bactéricide retardée temps-dépendante. Le paramètre PK/PD cible est un rapport AUC/CMI ≥ 400. *Pharmacocinétique* : biodisponibilité nulle, volume de distribution faible, élimination rénale avec une demi-vie d'élimination de 4 à 12 heures chez un sujet à fonction rénale normale (7,5 jours chez un sujet anéphrique). Liaison aux protéines plasmatiques 50 %, diffusion tissulaire variable, notamment selon le degré d'inflammation du tissu. *Modalités de prescription* : la vancomycine est administrée en perfusions courtes répétées, voire en perfusion continue, à une posologie d'environ 30 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$, après l'administration d'une dose de charge d'un gramme en une heure chez l'adulte. La teicoplanine, de demi-vie très prolongée, administrable par voie IV directe ou IM en une fois par jour, est surtout intéressante en traitement de relais. L'administration orale de vancomycine est utilisée dans le traitement des colites à *Clostridium difficile*, en cas d'échec du métronidazole, à la posologie de 125 mg toutes les 6 heures pendant 10 à 14 jours. *Impact de l'insuffisance rénale et hépatique* : l'insuffisance rénale diminue la clairance de la vancomycine ; la posologie et la fréquence des injections doivent être adaptées aux dosages plasmatiques. La vancomycine passe les membranes de dialyse de haute perméabilité ; on assiste à un rebond de la concentration de l'antibiotique à l'arrêt des séances de dialyse. L'insuffisance hépatique n'a aucun impact sur la pharmacocinétique de la vancomycine. *Évaluation des concentrations plasmatiques* : le taux résiduel cible de vancomycine en administration discontinue, mesuré avant la quatrième injection, est > 15 $mg.L^{-1}$, tandis qu'on cherche à obtenir une concentration de plateau de 20 à 30 $mg.L^{-1}$ en administration continue. Ces concentrations sont probablement insuffisantes dans le cas d'infections dues à des souches de *S. aureus* ayant une CMI de la vancomycine élevée (≥ 2 $mg.L^{-1}$).
Colistine [15]	*Pharmacodynamie* : activité bactéricide concentration-dépendante. *Pharmacocinétique* : biodisponibilité nulle, diffusion tissulaire faible. Élimination principalement rénale avec une demi-vie de 2-4 heures (2-3 jours chez les patients anuriques). *Modalités de prescription* : elle doit être administrée par voie intraveineuse à la posologie de 75 000 à 150 000 UI/kg/j de colistiméthate (CMS), sans dépasser 12 MUI/j, après un bolus de 9 MUI/j. La solution doit être administrée peu de temps après reconstitution, car l'hydrolyse spontanée du CMS génère de la colistine dont la néphrotoxicité est supérieure. Elle peut également être utilisée par aérosol à la posologie de 4 à 6 MUI trois fois par jour, idéalement chez un patient sous ventilation mécanique. Cette voie d'administration nécessite un matériel et des paramètres ventilatoires adaptés. *Impact de l'insuffisance rénale et hépatique* : l'insuffisance rénale accélère la transformation de CMS en colistine, diminuant la clairance apparente de la colistine et augmentant sa néphrotoxicité. Il convient donc de réduire les posologies chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 50 $mL.min^{-1}$. La colistine est éliminée par hémodialyse. L'insuffisance hépatique ne modifie pas sa pharmacocinétique. *Évaluation des concentrations plasmatiques* : les dosages doivent être réalisés par HPLC plutôt que par méthode microbiologique. Les concentrations plasmatiques maximales (pic) de colistine observées après une injection de 9 MUI de colistiméthate (CMS) sont seulement de 2-2,5 $mg.L^{-1}$. La concentration résiduelle doit être mesurée chez les patients insuffisants rénaux pour vérifier l'absence d'accumulation.
Daptomycine [16]	*Pharmacodynamie* : activité bactéricide concentration-dépendante. Effet post-antibiotique modéré. *Pharmacocinétique* : biodisponibilité nulle, diffusion tissulaire faible, liaison aux protéines plasmatiques de 90 %, diffusion principalement en extracellulaire, inactivation par le

	surfactant pulmonaire. Élimination rénale avec une demi-vie de 8 heures chez le sujet à fonction rénale normale. *Modalités de prescription* : la daptomycine est administrée en une perfusion de 30 min par jour. La posologie figurant sur l'AMM est de 4 à 6 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$; cette posologie est insuffisante dans le cas des infections dues aux entérocoques ou à *S. aureus* résistant à la méticilline, pour lesquelles on préférera une posologie de 10 à 12 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$. *Impact de l'insuffisance rénale et hépatique* : chez les patients ayant un DFG < 30 $mL.min^{-1}$, l'intervalle entre deux injections sera allongé à 48 heures. En cas d'hémodialyse, la daptomycine doit être injectée après chaque séance de dialyse. L'insuffisance hépatique ne modifie pas sa pharmacocinétique. *Évaluation des concentrations plasmatiques* : rarement pratiquée du fait de l'excellente tolérance de la molécule, permettant des posologies élevées.

Aux effets indésirables particuliers à chaque famille d'antibiotiques, il faut rajouter l'impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal, d'autant plus conséquent que l'activité vis-à-vis des anaérobies, constituant la flore dominante du tube digestif, est importante. La perte du rôle de barrière de la flore digestive provoque des colites à *Clostridium difficile* ainsi que les diarrhées non spécifiques. Elle favorise en outre l'émergence puis la pérennisation du portage des bactéries multirésistantes, qui peuvent à leur tour devenir responsables d'infections et poser des problèmes thérapeutiques.

Modalités de prescription des antibiotiques

La prescription des antibiotiques en réanimation ne doit pas reposer uniquement sur les posologies et modalités d'administration figurant dans le résumé des caractéristiques du produit. Les paramètres pharmacocinétiques retrouvés chez les patients de réanimation sont très différents de ceux observés chez les volontaires sains, avec une importante variabilité interindividuelle [12]. Le volume de distribution et la clairance des antibiotiques sont fréquemment augmentés, ce qui expose au risque de sous-dosage et d'échec thérapeutique. À l'inverse, la survenue de défaillance d'organes peut altérer la capacité d'élimination des antibiotiques et favoriser le surdosage et la toxicité. C'est pourquoi il est important de pratiquer des dosages du taux sérique des antibiotiques dès lors que l'infection paraît de traitement difficile (méningite, endocardite, infection à *P. æruginosa* ou entérocoques, etc.), tout en gardant à l'esprit que les concentrations d'antibiotique au site de l'infection peuvent être très différentes des concentrations plasmatiques.

Les antibiotiques concentration-dépendants doivent être administrés à dose élevée et sur une durée courte. Au besoin, la posologie peut être adaptée selon la concentration plasmatique maximale, habituellement mesurée environ 30 minutes après la fin de la perfusion. Le dosage de la concentration résiduelle sert à vérifier l'absence d'accumulation, et ainsi réduire le risque de toxicité.

À l'inverse, l'administration des antibiotiques temps-dépendants à demi-vie courte devra se faire sur une durée prolongée, voire en continu. Cela impose l'administration préalable d'un bolus de l'antibiotique sur une durée courte afin d'atteindre rapidement les concentrations efficaces. Les molécules à demi-vie longue (ceftriaxone par exemple) peuvent être administrées sur des durées courtes, leur élimination lente garantissant des taux supérieurs à la CMI pendant des durées prolongées. De même, en cas d'insuffisance rénale, l'administration prolongée ou continue des antibiotiques à élimination rénale a peu d'intérêt.

L'administration aérosolisée d'antibiotiques est une alternative séduisante à l'antibiothérapie systémique dans les infections pulmonaires dues à des bactéries multirésistantes, en particulier pour les antibiotiques concentration-dépendants et ayant une marge thérapeutique étroite, comme la colistine et les aminosides. Les concentrations obtenues au site de l'infection sont bien supérieures à ce qui peut être observé par voie systémique, tout en limitant la toxicité du fait de taux plasmatiques faibles. La réalisation de ces aérosols chez les patients ventilés nécessite cependant un matériel adapté et une optimisation des paramètres ventilatoires, et doit être effectuée par une équipe entraînée du fait des effets indésirables potentiellement graves (colmatage du filtre expiratoire, bronchospasme). Il existe peu de données quant à l'efficacité de cette modalité d'administration chez les patients de réanimation non ventilés.

Les caractéristiques pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et les modalités d'utilisation des principales classes d'antibiotiques utilisées en réanimation sont résumées dans le tableau 205.3.

Monothérapies ou associations d'antibiotiques ?

Il s'agit d'une question à laquelle en pratique tous les réanimateurs sont quotidiennement confrontés. Le recours aux associations d'antibiotiques est fréquent en France, plus que dans d'autres pays. Le bien-fondé n'en est pas toujours évident ; nombre de données publiées ne permettent pas d'en dégager l'intérêt sur de grandes populations de patients ; les associations contribuent à l'inflation antibiotique si particulière à la réanimation, accentuent la pression de sélection de l'antibiothérapie et doivent donc être mieux réfléchies.

Objectifs des associations d'antibiotiques [17]

Ils sont au nombre de trois.

- **Élargir le spectre antibactérien du traitement**. C'est une préoccupation parfois légitime, en particulier en traitement probabiliste d'infections sévères, dès lors que toutes les probabilités étiologiques ne peuvent être couvertes avec un seul antibiotique, et qu'échappent au traitement par exemple des anaérobies, des entérocoques ou des staphylocoques résistants à la méticilline. Dans les infections acquises en réanimation et non encore documentées, la probabilité qu'a un seul antibiotique, du fait des résistances bactériennes aux antibiotiques, d'être actif, ne dépasse souvent pas 50 ou 60 %. L'infection nosocomiale par des bactéries multirésistantes est un facteur d'inflation antibiotique, surtout si ne sont pas mis en œuvre les moyens diagnostiques appropriés, qui permettent l'identification bactérienne secondaire et l'ajustement des traitements antibiotiques ;
- **Prévenir l'émergence de souches résistantes en cours de traitement**. La probabilité qu'une souche devienne résistante à la fois à deux antibiotiques de classes différentes est très faible, si l'on considère que l'on part d'une population bactérienne « sauvage », puisqu'il faut deux événements génétiques différents pour que l'acquisition d'une double résistance ait lieu (hormis le cas de l'acquisition d'un plasmide porteur des gènes de deux mécanismes associés). C'est ce principe qui a fondé historiquement le bien-fondé des associations d'antibiotiques dans la tuberculose. La démonstration du bénéfice des associations dans d'autres situations est loin d'être aussi évidente, les éléments apportés dans la discussion aboutissant à des résultats parfois contradictoires. On peut cependant retenir que des éléments favorisent l'émergence de cette résistance et justifient le recours, au moins en début de traitement, à des associations d'antibiotiques. Il s'agit de l'importance de l'inoculum bactérien de départ, qui augmente le nombre d'individus résistants dans la population bactérienne avant traitement, de l'affaiblissement des défenses de l'organisme, de la présence de corps étrangers, enfin de la nature du couple antibiotique-bactérie. Certains antibiotiques sont associés à une fréquence spontanée plus élevée d'apparition de résistances au sein des populations bactériennes visées : la rifampicine, la fosfomycine, la fucidine, et à un moindre degré les FQ (vis-à-vis de certaines espèces) sont exposées à ce risque et ne doivent pas être utilisées en monothérapie. Certaines espèces bactériennes posent souvent plus de problèmes, telles que les staphylocoques parmi les Gram positifs et vis-à-vis des antibiotiques précédemment cités, les bacilles pyocyaniques ou certaines entérobactéries parmi les Gram négatifs, comme les espèces potentiellement productrices de céphalosporinases déréprimées (*Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, etc.), que ce soit vis-à-vis des bêtalactamines surtout, mais aussi des FQ. Les preuves cliniques de la prévention, par les associations d'antibiotiques, de l'émergence de résistances en cours de traitement sont en fait rares. La protection d'un antibiotique par un autre nécessite en effet que les deux produits soient présents et actifs en même temps et à concentration suffisante au site de l'infection. Il faut ainsi tenir compte du fait que l'optimisation des traitements antibiotiques n'est jamais assurée dans les travaux publiés dans ce domaine, si bien qu'il est difficile de conclure définitivement sur l'inutilité des associations dans ce contexte ;
- **Améliorer l'efficacité du traitement**. L'objectif est ici de renforcer la bactéricidie du traitement, en utilisant le concept de synergie. La synergie entre deux antibiotiques est obtenue quand l'association des deux traitements permet l'obtention d'un effet bactéricide qui est supérieur à la somme des effets des deux antibiotiques considérés isolément. Pour espérer ce résultat, les deux antibiotiques doivent être bactéricides et se trouver en même temps et à concentration appropriée au site de l'infection ; la diffusion des antibiotiques doit donc pouvoir être assurée. Le résultat de la synergie devrait pouvoir s'apprécier en vitesse de bactéricidie, et donc de guérison. *In vitro* comme dans les modèles animaux, il existe de nombreuses preuves de cette synergie, particulièrement entre bêtalactamines et aminosides, ou entre glycopeptides et aminosides. Les démonstrations cliniques de l'intérêt de la synergie sont rares : elles se limitent pour l'essentiel au traitement des endocardites à streptocoques, entérocoques et staphylocoques, et des septicémies à bacilles à Gram négatif chez les sujets profondément neutropéniques. La recherche d'associations synergiques est plus particulièrement justifiée pour le traitement d'infections sévères dues à des bactéries mal tuées par les antibiotiques, comme les entérocoques ou les bacilles pyocyaniques. Elle se justifie alors surtout en début de traitement lorsque la bactéricidie la plus marquée doit être recherchée.

Modalités des associations d'antibiotiques

Si l'association est justifiée, du fait de la gravité du patient, de l'incertitude diagnostique, ou parce qu'une souche « à problème » a été identifiée, ses modalités doivent être précisées pour un bénéfice optimal.

Il faut recourir autant que possible à des associations déjà validées par la littérature et l'expérience.

L'association doit être prescrite d'emblée, dès le début du traitement, et pas en « rattrapage » : c'est à ce moment que l'inoculum est le plus important, que la bactéricidie doit être la plus forte, que le risque de

sélection d'une sous-population résistante est le plus grand, que les défenses de l'organisme sont dépassées ; elle peut en revanche dans bien des cas être interrompue rapidement, après deux à cinq jours, sauf cas particuliers.

Elle n'offre pas de sécurité par elle-même, si bien que les antibiotiques associés doivent être prescrits selon des modalités aptes à en assurer l'efficacité : il en est ainsi par exemple pour les aminosides, qui doivent être administrés à des posologies et selon des modalités qui garantissent des concentrations élevées au pic.

Lorsque les antibiotiques sont administrés de manière intermittente, ce qui est le plus fréquent, il faut veiller à ce que le fractionnement de la posologie assure à intervalles réguliers la diffusion au site de l'infection des deux antibiotiques en même temps. Le non-respect de cette contrainte peut être une cause d'échec de l'association.

En pratique, l'utilisation des associations paraît souvent excessive, et manifestement plus anxiolytique pour le médecin que réellement utile au malade ! Une monothérapie bien choisie est suffisante :

- lorsque son spectre couvre correctement les principales hypothèses diagnostiques microbiologiques ;
- lorsque la souche à traiter est « très sensible » à un antibiotique diffusant parfaitement au site de l'infection et utilisé à des posologies adaptées ;
- lorsque le risque d'émergence de résistance en cours de traitement apparaît faible, du fait de l'espèce bactérienne en cause et de l'antibiotique utilisé.

C'est lorsque ces situations ne sont pas réunies, et particulièrement en début de traitement, que le recours aux associations apparaît raisonnable, dans la majorité des cas pour une période brève. Seules certaines infections (à entérocoques, à *P. æruginosa*, endocardites, infections prothétiques sévères, infections osseuses ou cérébrales, etc.) relèvent de bithérapies souvent prolongées.

Reconsidération secondaire du traitement : désescalade ?

La reconsidération secondaire du traitement doit être systématique après deux à trois jours de traitement, et constitue une base importante du bon usage des antibiotiques en réanimation. Elle vise à assurer le bien-fondé du traitement lui-même, du choix du (ou des) antibiotique(s), des posologies et modalités d'administration [7, 8, 10].

Diagnostic microbiologique

Le diagnostic microbiologique n'est souvent disponible que secondairement. C'est donc à ce moment que l'on peut décider soit d'interrompre un traitement considéré comme inutile, soit de l'aménager puisque d'empirique il peut devenir orienté sur des bases microbiologiques. Chacune des questions envisagées auparavant doit donc être reconsidérée.

Choix des antibiotiques

Il est possible de remettre en cause le choix initial des antibiotiques. L'idée autrefois classique qu'on ne touche pas à un traitement qui marche est largement battue en brèche par la nécessaire prise en compte de préoccupations écologiques ou économiques. Dès lors que l'infection est documentée, le traitement le meilleur est à la fois le plus actif, le mieux toléré et le moins cher. La préoccupation du coût ne doit pas occulter les deux premières. Il ne faut pas virer à l'excès qui consisterait à ne pas maintenir un traitement optimal en termes d'activité antibactérienne intrinsèque : l'activité de la céfotaxime sur une souche sensible d'*E. coli* est 100 fois plus marquée que celle de l'amoxicilline ! Devant une infection documentée à germe « relativement » sensible, des antibiotiques particulièrement actifs sur des souches hospitalières multirésistantes (imipénème, amikacine, ciprofloxacine) doivent cependant être épargnés pour l'avenir d'un malade gravement atteint dont on ne connaît pas encore la durée de séjour en milieu hospitalier. D'autres peuvent être préservés pour un traitement de relais par voie orale (toutes les FQ). Au-delà des préoccupations d'ordre individuel pour le malade, peuvent entrer en ligne de compte des préoccupations collectives, visant à la protection de l'écosystème hospitalier et au souci de faire varier dans une même unité les traitements reçus par les malades.

Maintien d'une association d'antibiotiques

Le maintien d'une association d'antibiotiques est très souvent injustifié, pour les raisons exposées ci-dessus. Dans la majorité des situations, cette reconsidération du traitement initial peut aboutir au retour à la monothérapie. Seuls de rares cas justifient qu'une bithérapie soit poursuivie de cinq à sept jours, pour le traitement par exemple d'infections sévères à *P. æruginosa*, ou de manière plus prolongée pour une infection à entérocoque ou à un moindre degré à staphylocoque. En outre, les traitements en association par les

aminosides ne doivent le plus souvent pas être prolongés pour des raisons de tolérance, ceux par les FQ pour des raisons écologiques.

Durée du traitement

La durée du traitement doit être discutée *a priori*, lors de la mise en route du traitement ou de sa reconsidération au 2e-3e jour. Elle doit à nouveau faire l'objet d'une discussion vers le 7e-8e jour. En effet, à cette date, bien des traitements peuvent être interrompus, ou tout au moins voir leur date d'arrêt fixée en fonction de l'évolution. Le recul est en effet suffisant pour en apprécier l'efficacité et avoir rassemblé toutes les données bactériologiques disponibles.

La durée des traitements a commencé à être évaluée dans des infections sévères et même en infectiologie de réanimation, où l'habitude, probablement excessive, est souvent de poursuivre les traitements pour une quinzaine de jours. La quantité d'antibiotiques reçus et la durée de l'antibiothérapie sont pourtant significativement associées dans un certain nombre d'études à des infections nosocomiales secondaires par des bactéries multirésistantes, ou à une plus grande prévalence de résistance à telle ou telle classe d'antibiotiques. C'est tout l'intérêt des situations dans lesquelles a été démontré (pneumopathies acquises sous ventilation) le bénéfice, dans la majorité des cas, de traitements raccourcis [18]. L'utilité de certains marqueurs biologiques (procalcitonine) a été démontrée comme favorisant la réflexion sur la durée de l'antibiothérapie et permettant l'épargne antibiotique en réanimation [19].

Pour certains malades, la réflexion sur la durée du traitement peut s'accompagner d'une réflexion sur l'opportunité d'un relais par voie orale, à condition que les posologies utilisables et la pharmacocinétique des antibiotiques oraux s'y prêtent. À ce titre, les FQ ont un avantage considérable par rapport aux autres classes d'antibiotiques. Elles peuvent ainsi relayer un traitement initial par des bêtalactamines.

Échec d'un traitement antibiotique

Il est délicat de schématiser l'attitude à avoir lorsque cet échec est envisagé. La réflexion peut cependant être menée selon le canevas suivant, dès lors que la fièvre persiste ou que des signes de sepsis grave demeurent ou apparaissent. Elle doit s'accompagner d'un contrôle des données microbiologiques (au site de l'infection, par des hémocultures, etc.).

Existe-t-il des raisons « cliniques » à l'échec ?

Ce sont des causes d'échec qui ne remettent pas en cause le choix et les modalités de l'antibiothérapie. Il peut s'agir d'un foyer chirurgical occulte (abcès, rétention purulente, etc.), de la persistance de l'infection sur un corps étranger, de l'existence d'un foyer de thrombophlébite septique continuant à décharger malgré traitement, d'une endocardite méconnue, etc. L'enquête à mener fait souvent appel à l'imagerie diagnostique. Il peut s'agir d'une deuxième infection méconnue au départ.

Échec attesté

En cas d'échec attesté, c'est alors l'antibiothérapie qui doit être analysée de manière critique et systématique.

Choix inapproprié

Il peut s'agir d'une erreur de choix pour des raisons de spectre d'activité (souche responsable résistante) ou pour des raisons de diffusion de l'antibiotique du fait de l'obtention de concentrations insuffisantes au site de l'infection.

Posologies et/ou modalités d'administration inappropriées

Des posologies insuffisantes d'antibiotique, eu égard à la gravité de l'infection, à sa localisation ou aux caractéristiques du malade peuvent expliquer l'échec. Des concentrations insuffisantes d'antibiotique au site de l'infection peuvent être observées, malgré des posologies adéquates. Les grandes variations de volume de distribution observées chez des malades de réanimation peuvent en être la cause. Ceci étant connu, les concentrations d'antibiotiques facilement dosables peuvent être mesurées, et les posologies adaptées (aminosides, glycopeptides). Pour les autres antibiotiques à large marge de sécurité, les posologies peuvent être augmentées. Les modalités d'administration doivent parfois être revues pour assurer au site de l'infection des concentrations d'antibiotiques en accord avec leur pharmacodynamie (concentrations élevées au pic pour aminosides et FQ, supérieures à la CMI de manière prolongée pour bêtalactamines et glycopeptides).

Bactéricidie insuffisante

Ce peut être du fait du choix du traitement, du non-recours à une association synergique comme dans le cas d'une infection à entérocoque, du fait des conditions locales (inoculum élevé, pus, acidose, anaérobiose, débris tissulaires, vascularisation insuffisante, etc.) ou d'une interférence médicamenteuse. L'antagonisme est rare, mais cependant possible entre un antibiotique bactéricide et un antibiotique bactériostatique. La tolérance bactérienne aux antibiotiques est définie *in vitro* comme un déficit de bactéricidie, avec un écart anormal entre CMI et CMB. La démonstration de sa réalité en clinique est exceptionnelle.

Émergence de résistance ou surinfection

Sa probabilité est élevée dans certaines infections bactériennes de réanimation, comme les pneumopathies sous ventilation mécanique ou les péritonites tertiaires. Elle doit être recherchée par des prélèvements microbiologiques de contrôle. Il peut s'agir de la sélection sous traitement d'une sous-population résistante au sein de la population bactérienne de départ. Il peut s'agir d'une véritable surinfection par une autre espèce bactérienne. Dans les deux cas, il faut supposer que ces bactéries sont résistantes, ou au moins peu sensibles à l'antibiothérapie initiale. Des réajustements de traitement sont alors nécessaires.

La surinfection fongique, occulte ou apparente, doit être évoquée. L'antibiothérapie prolongée et la colonisation préalable à *Candida* sont des facteurs de risque connus. Le diagnostic de l'infection profonde est parfois difficile, si bien que certains patients doivent être traités sur une base empirique.

Choix d'un traitement antibiotique de deuxième ligne

Il doit alors faire appel à des antibiotiques qui ne soient pas touchés par les mécanismes de résistance en cause dans l'échec de l'antibiothérapie initiale. Cela oblige souvent à changer de classe thérapeutique, ou au moins de sous-classe d'antibiotiques. Les résistances aux pénicillines peuvent avoir épargné d'autres bêtalactamines (céphalosporines de troisième génération, pénèmes). Il n'est pas recommandé de substituer une association pénicilline-inhibiteur de bêtalactamases à une autre, le différentiel d'activité étant souvent minime. Les résistances aux céphalosporines sont le plus souvent associées à une résistance à l'ensemble des bêtalactamines, à l'exception de l'imipénème. Les résistances croisées au sein d'une même classe, comme chez les FQ (péfloxacine, ofloxacine), doivent inciter à la prudence et faire recourir à des posologies élevées de l'antibiotique de recours (ciprofloxacine). Il faut d'ailleurs se méfier de principe des souches résistantes à l'acide nalidixique, car cette résistance est indicatrice d'une résistance de premier niveau à l'ensemble de la classe. Certains mécanismes de résistance, comme l'imperméabilité, peuvent rendre compte de résistances associées dans des classes thérapeutiques différentes.

Autres causes de persistance de fièvre

Il peut s'agir :

- d'une fièvre médicamenteuse, surtout si existent des signes allergiques qui peuvent cependant manquer. La fièvre est souvent bien tolérée, peut s'accompagner d'une hyperéosinophilie ou d'autres manifestations immuno-allergiques (peau, rein) ;
- d'une fièvre liée à la maladie sous-jacente (néoplasie, par exemple) ;
- d'une fièvre « inflammatoire » telle qu'observée dans des états « cytokiniques » des malades de réanimation.

Politiques antibiotiques en réanimation

De 60 à 70 % des malades de réanimation reçoivent des antibiotiques. La prévalence de la résistance aux antibiotiques en réanimation est élevée. La maîtrise des résistances bactériennes [10] passe par deux étapes indispensables :

- la prévention de la transmission croisée par l'application de strictes mesures d'hygiène ;
- la mise en place de politiques de maîtrise de l'antibiothérapie [2, 7, 10].

Expériences de politiques de maîtrise de l'antibiothérapie

Elles ne sont pas particulières à la réanimation. Des politiques de restriction antibiotique et des politiques de simple éducation ont souvent été opposées. Elles sont pourtant probablement complémentaires.

La restriction passe par des mesures appliquées en collaboration avec les pharmaciens. Elle peut reposer sur une mise à disposition limitée de certains antibiotiques, du fait d'un « formulaire » restrictif ou de modalités particulières de contrôle de l'accès à certains produits. La philosophie est donc celle de la coexistence de produits de premier choix et de produits de réserve. Le risque est ici de nuire à la prise

en charge de certains malades dans le cadre de l'urgence et pour des infections sévères. Certaines études ont cependant montré qu'un accès restreint à certains antibiotiques ou qu'une politique d'autorisation préalable nécessaire ne modifiait ni le devenir des malades ni le temps nécessaire à la mise en route d'un traitement approprié. Des mesures très strictes de régulation de l'accès à certains traitements conduisent les prescripteurs à se reporter vers d'autres produits, avec des effets secondaires en termes de promotion de la résistance à ces mêmes produits.

Des propositions de rotation antibiotique ont également été proposées (*cycling*). L'effet en est difficile à apprécier. Les résultats favorables observés dans certaines expériences sont d'interprétation délicate, car entachés de biais liés à l'existence puis au contrôle éventuel de phénomènes épidémiques contemporains de la mise en place des mesures concernant l'antibiothérapie.

L'éducation des prescripteurs est sûrement fondamentale. La mise à leur disposition, en temps réel, de l'ensemble des informations diagnostiques et épidémiologiques, de même que des éléments concernant l'activité ou la tolérance des médicaments ainsi que l'état du malade (biologie rénale, hépatique, allergies, etc.) est apparue, dans des systèmes informatiques hospitaliers performants, susceptible de contribuer à une large maîtrise de l'antibiothérapie, y compris en réanimation.

En pratique : que recommander ?

Le risque le plus important est celui de la fuite en avant et de la spirale infernale des résistances et de l'inflation antibiotique, jusqu'à l'impasse thérapeutique et l'échec.

Des règles simples doivent permettre dans les services de réanimation de contribuer à une meilleure gestion de l'antibiothérapie au quotidien et de s'inscrire dans le développement de la qualité des soins.

On peut ainsi citer :

- l'élaboration de protocoles écrits de prise en charge et de traitement des infections communautaires les plus fréquentes ;
- l'élaboration d'un « guide antibiotique » à usage local de l'unité, car tenant compte des spécificités de recrutement et de l'épidémiologie locale propre aux malades pris en charge : ce guide doit indiquer dans ses grandes lignes la place des produits disponibles en distinguant ceux de première ligne et ceux de recours ;
- la sensibilisation et la formation régulière des plus jeunes prescripteurs ;
- la prescription systématique sous la responsabilité d'un sénior ;
- la reconsidération systématique des traitements au 2e-3e jour, puis au 8e jour ; l'utilisation de marqueurs biologiques (procalcitonine) peut être utile dans l'aide à la décision d'arrêt des traitements antibiotiques ;
- le développement des pratiques d'audit, dans le cadre de la mise en place de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) ;
- la tenue régulière de « staffs de microbiologie clinique » avec les microbiologistes, permettant de discuter des résultats de laboratoire et des traitements, de suivre les évolutions épidémiologiques ;
- la collaboration avec les pharmaciens, permettant de suivre l'évolution des consommations antibiotiques et de les corréler aux données épidémiologiques microbiologiques.

Des systèmes d'information performants devraient permettre la mise en place effective de la prescription nominative individuelle prescrite par la loi, de même que le croisement régulier des informations venant des unités cliniques, du laboratoire de microbiologie et de la pharmacie.

Les propositions précédentes peuvent en fait être déclinées et modulées de manière variable et adaptée à la situation locale. Ce qui est à faire pour la réanimation n'est que la déclinaison de ce qui est à faire à l'hôpital et que résumait il y a plus de 15 ans la proposition n° 58 des *100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales* (Comité technique des infections nosocomiales, 1999) : « Trois grands types d'actions, généralement combinés, sont préconisés : actions de formation et information, dispensation encadrée des antibiotiques, audit des pratiques de prescription dans le but de les comparer avec les référentiels. Un dispositif de veille pharmaco-épidémiologique est indispensable à l'initiation et au suivi de ces actions ; il est facilité par la mise en réseau des services de soins, de la pharmacie et du laboratoire de microbiologie ».

Nouveaux antibiotiques en réanimation

Après un certain désintérêt de la part de l'industrie pharmaceutique, le développement de nouveaux antibiotiques connaît un nouvel essor, grâce notamment à une politique favorable de la *Food and Drug Administration* permettant une évaluation plus rapide des candidats [20], dans un contexte d'émergence mondiale de bactéries multirésistantes. Le développement clinique des nouveaux antibiotiques passe

habituellement par la mise en évidence de leur efficacité dans des infections de la peau et des tissus mous non compliquées, ainsi que dans les pneumopathies et les infections intra-abdominales. Il convient d'être prudent avant d'utiliser ces nouvelles molécules, car leur efficacité et leurs paramètres pharmacocinétiques dans les infections graves rencontrées chez les patients de réanimation ne sont souvent pas établis au moment de leur mise sur le marché.

Les axes de recherche portent sur le développement d'antibiotiques à large spectre particulièrement adaptés au traitement des infections non documentées, et des molécules à spectre plus étroit, actives sur les bactéries posant actuellement le plus de problèmes : les entérocoques résistants à la vancomycine, les entérobactéries produisant des BLSE ou des carbapénémases, et les bacilles non fermentants multirésistants (*P. æruginosa*, *Acinetobacter* spp.).

- *Molécules polyvalentes* : la ceftaroline et le ceftobiprole ont un large spectre couvrant notamment les staphylocoques dorés même résistants à la méticilline (CMI autour de 0,5 mg/L), *S. pneumoniæ*, *Hæmophilus influenzæ* et de nombreuses entérobactéries, ce qui en fait des molécules intéressantes pour le traitement des pneumopathies communautaires. Elles ne sont pas ou peu actives vis-à-vis de *Enterococcus fæcium*, des *Pseudomonas* spp. et des bactéries productrices de BLSE. La délafloxacine est une fluoroquinolone en cours de développement ayant une activité anti-Gram remarquable, et une activité anti-Gram négatif équivalente à celle de la ciprofloxacine. L'éravacycline est une fluorocycline au spectre très large et qui reste active vis-à-vis des souches résistantes aux tétracyclines. De même, l'activité de la plazomicine, un aminoside, n'est pas affectée par les mutations conférant la résistance à l'amikacine, la gentamicine et la tobramycine.
- *Anti-Gram positifs* : l'utilisation de la daptomycine, découverte à la fin des années 1980 mais mise sur le marché en 2003, s'est largement répandue pour le traitement des bactériémies à cocci à Gram positif résistants aux bêtalactamines. L'oritavancine et la dalbavancine sont des glycopeptides à longue demi-vie d'élimination déjà utilisées aux États-Unis mais non disponibles en France. De nouvelles oxazolidinones (tédizolide, radézolide) actives vis-à-vis des souches résistantes au linézolide sont en cours de développement.
- *Anti-Gram négatifs* : la recherche de molécules actives contre les bactéries à Gram négatif multirésistantes s'oriente principalement vers le développement de nouvelles associations bêtalactamines-inhibiteur de bêtalactamase. L'association ceftolozane-tazobactam repose sur une nouvelle céphalosporine à large spectre très active vis-à-vis de *P. æruginosa* et sur un inhibiteur de bêtalactamase largement éprouvé. Les diazabicyclooctanes comme l'avibactam sont des molécules dépourvues d'activité antibactérienne intrinsèque significative, mais sont capables d'inhiber efficacement toutes les bêtalactamases en dehors des métallo-enzymes. Le développement des inhibiteurs de type boronate pourrait encore élargir les possibilités d'associations. Il faut cependant noter qu'il n'y a actuellement pas d'inhibiteur actif sur les métallo-carbapénémases comme NDM, IND ou VIM.
- *Anti-Clostridium difficile* : la fidaxomycine est déjà disponible pour le traitement des colites dues à *C. difficile* après échec des antibiotiques de première ligne. Le cadazolide (une oxazolidinone) et la surotomycine (un lipopeptide) sont en cours de développement dans cette indication.

À côté de ces nouveaux antibiotiques, des stratégies alternatives de traitement des infections dues aux bactéries multirésistantes paraissent prometteuses, de par leur impact écologique modéré et leur coût potentiellement faible. La greffe fécale est de plus en plus utilisée dans les colites à *Clostridium difficile* résistantes aux antibiotiques. La phagothérapie pourrait avoir un intérêt, notamment dans le traitement des pneumopathies dues à *P. æruginosa*. On peut enfin citer les dérivés des bactériocines et défensines, des peptides à activité antibactérienne ou antifongique produits par certaines bactéries et par les eucaryotes, mais dont l'efficacité dans le traitement des infections chez l'homme reste à établir.

Références

[1] Crémieux A.C. *Du bon usage des antibiotiques 2012.* Paris: Doin; 2012.

[2] Grayson M.L., Crowe S.M., McCarthy J.S. *Kucer's. The use of antibiotics : a clinical review of antibacterial, antifungal and antiviral drugs.* In: 6th ed USA: CRC Press; 2010.

[3] Société française de microbiologie (SFM) : spectre d'activité antibactérienne. http://www.sfm.asso.fr.

[4] Drusano G.L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. *Clin Infect Dis.* 2007;45(suppl 1):S89–S95.

[5] Gilbert D.N. *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2015.* 45th ed. USA: Ingram; 2015. http://www.sanfordguide.com.

[6] Roberts J.A., Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009;37:840–851.

[7] Kaki R., Elligsen M., Walker S., et al. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1223–1230.
[8] Arnold H.M., Micek S.T., Skrupky L.P., et al. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32:215–227.
[9] Société de réanimation de langue française (SRLF), Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR). *Stratégie de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique).* 2014. http://www.infectiologie.com.
[10] Haute Autorité de Santé. *Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissements de santé – Recommandations.* avril 2008. www.has-sante.fr.
[11] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Antimicrobial wild type distributions of microorganisms. http://mic.eucast.org/Eucast2/.
[12] Gonçalves-Pereira J., Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β-lactams. *Crit Care.* 2011;15:R206.
[13] Afssaps (ANSM). *Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable.* 2011. http://ansm.sante.fr/content/download/32758/429527/version/1/file/MAP_Aminosides.pdf.
[14] Roger C., Nucci B., Molinari N., et al. Standard dosing of amikacin and gentamicin in critically ill patients results in variable and subtherapeutic concentrations. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46:21–27.
[15] Couet W., Grégoire N., Marchand S., et al. Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:30–39.
[16] Humphries R.M., Pollett S., Sakoulas G. A current perspective on daptomycin for the clinical microbiologist. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26:759–780.
[17] Tamma P.D., Cosgrove S.E., Maragakis L.L. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25:450–470.
[18] Pugh R., Grant C., Cooke R.P., et al. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;8: CD007577.
[19] Bouadma L., Luyt C.E., Tubach F., et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:463–474.
[20] Shlaesa D.M., Sahmb D., Opielab C., et al. The FDA reboot of antibiotic development. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:4605–4607.

CHAPITRE 206

Antiviraux utilisés en réanimation à l'exclusion des thérapeutiques antirétrovirales et anti-hépatites

M. Wolff; N. Houhou; F. Brun-Vézinet

La consommation d'antiviraux dans les services hospitaliers s'est considérablement accrue ces dernières années, principalement en raison du nombre toujours plus important de malades immunodéprimés et de l'émergence de nouvelles infections virales. Pourtant, les antiviraux susceptibles d'être utilisés en réanimation adulte se limitent à quelques molécules, principalement celles actives sur les virus du groupe Herpès et sur les virus de la grippe. Ce chapitre portera essentiellement sur les antiviraux utilisés au cours d'infections systémiques de l'adulte, en dehors des antirétroviraux et des médicaments des hépatites.

Aciclovir

L'aciclovir (Zovirax®) ou ACV est un analogue nucléosidique de la désoxyguanosine. La forme intraveineuse constitue le traitement de référence des encéphalites herpétiques, des infections systémiques à *Herpes simplex virus* (HSV) chez l'immunodéprimé et des formes graves d'infections liées au virus de la varicelle et du zona (VZV) [1].

Activité antivirale

L'ACV est actif *in vitro* sur HSV1 et HSV2, avec des concentrations inhibitrices 50 % (CI_{50}) de 0,2 et 0,7 $mg.L^{-1}$. Le VZV est également sensible, bien que les CI_{50} soient légèrement plus élevées [2].

L'ACV est un inhibiteur puissant des ADN polymérases de HSV1 et 2 et de VZV. Pour être actif, l'ACV doit être triphosphorylé. La première étape, aboutissant à la formation d'aciclovir monophosphate, est sous la dépendance d'une thymidine kinase (TK) spécifique codée par les virus. Des enzymes présents au sein des cellules infectées permettent la transformation du monophosphate en diphosphate puis en triphosphate. L'ACV triphosphate inhibe la synthèse de l'ADN viral par compétition avec le désoxyguanosine triphosphate naturel. L'ACV étant incorporé dans l'ADN viral, la synthèse de celui-ci s'arrête car l'ACV ne possède pas de groupement hydroxyle nécessaire à l'insertion d'un nouveau nucléotide. La quantité d'ACV triphosphate qui s'accumule dans les cellules infectées est 40 à 100 fois plus élevée que celle retrouvée dans les cellules saines, ce qui explique l'absence d'effet toxique cellulaire de ce composé. L'ACV est actif sur les virus en phase de réplication, mais n'agit pas sur le virus à l'état latent.

La résistance à l'ACV chez *Herpes simplex* peut être due à deux types de mécanismes : défaut quantitatif ou qualitatif de la TK (mécanisme le plus fréquent) ou mutations de l'ADN polymérase. Cependant, en clinique, l'incidence de cette résistance est exceptionnelle (< 1 %) chez les sujets immunocompétents recevant un traitement de courte durée. La prévalence de la résistance à l'ACV chez les patients immunodéprimés serait de 4 à 14 %. Il existe habituellement une résistance croisée avec le ganciclovir, mais pas avec le foscarnet.

Données pharmacocinétiques (Tableau 206.1)

Tableau 206.1

Antiviraux en réanimation : principales indications.

Indications	Traitement de référence	Commentaires
Encéphalite herpétique	Aciclovir : 10 $mg.kg^{-1}.8\ h^{-1}$ IV : 15-21 jours/ $mg.kg^{-1}.8\ h^{-1}$	Pas de recommandation pour une dose unitaire plus élevée (risque toxique)
Infections sévères à HSV autres que les méningo-encéphalites	Aciclovir : 10 $mg.kg^{-1}.8\ h^{-1}$ IV : 10-15 jours	
Infections à VZV sévères ou chez l'immunodéprimé	Aciclovir : 10 $mg.kg^{-1}.8\ h^{-1}$ IV : 8-10 jours	Femme enceinte : 15 $mg.kg^{-1}.8\ h^{-1}$
Infections graves à CMV	Ganciclovir : 5 $mg.kg^{-1}.12\ h^{-1}$ IV : traitement d'attaque : 14-21 jours	Autres choix : • foscarnet : 90 $mg.kg^{-1}.12\ h^{-1}$ ou 60 $mg.kg^{-1}.8\ h^{-1}$ IV : 14-21 jours • cidofovir : 5 $mg.kg^{-1}$ IV, 1 fois/ semaine pendant 2 semaines, puis 1 fois/2 semaines
Infections graves à HHV6, notamment encéphalites	Ganciclovir : 5 $mg.kg^{-1}.12\ h^{-1}$ IV : durée optimale non connue	Autres choix : • foscarnet • cidofovir
Pneumonies sévères à VRS	Ribavirine : 6 g sur 12-18 h en aérosol : 5-7 jours (jusqu'à 14 jours)	Peut être utilisée chez les malades sous ventilation artificielle
Fièvres hémorragiques	Ribavirine : 30 $mg.kg^{-1}$ en dose de charge, $16\ mg.kg^{-1}.6\ h^{-1}$: 4 jours, $8\ mg.kg^{-1}.8\ h^{-1}$: 6 jours (IV)	Pas d'action sur les filovirus (Ebola, Marburg)
Infections sévères à adénovirus	Cidofovir : 5 $mg.kg^{-1}$ IV, 1 fois par semaine pendant 2 semaines, puis 1 fois/ 2 semaines	Efficacité clinique restant à évaluer
Infections sévères à *M. influenza* A et B	Oseltamivir : 75 mg par 12 h, 5-7 jours	Nécessité d'un traitement le plus précoce possible

HSV : *Herpes simplex virus* ; VZV : virus varicelle–zona ; CMV : cytomégalovirus ; HHV6 : roseolovirus ; VRS : virus respiratoire syncytial.

Après administration de 10 $mg.kg^{-1}$ d'ACV par voie intraveineuse, la concentration au pic est en moyenne de 15 $mg.L^{-1}$. Lorsque cette dose est administrée toutes les 8 h chez des sujets dont la fonction rénale est normale, la concentration résiduelle est d'environ 2 $mg.L^{-1}$. La demi-vie d'élimination est de 3 h. Elle est de 18 h chez les malades anuriques. La liaison aux protéines est faible (9 à 33 %). L'ACV est peu métabolisé. La principale voie d'élimination est rénale. Les deux tiers du médicament sont éliminés dans les urines sous forme inchangée. Les quantités d'ACV et de ses métabolites retrouvés dans les urines des 24 h atteignent 99 % de la dose injectée. L'ACV se distribue assez largement dans de nombreux tissus, en particulier dans les poumons, le cœur et le foie où les concentrations dépassent celles obtenues dans le sérum, ainsi que dans les vésicules varicelleuses. La diffusion dans le liquide céphalorachidien (LCR) est moyenne (0,2 à 4 $mg.L^{-1}$), soit environ 15 à 50 % des concentrations sériques concomitantes. L'absorption digestive de l'ACV ne dépasse pas 15 à 20 % de la dose ingérée, ce qui exclut la possibilité d'utiliser cette voie pour le traitement d'infections systémiques à *Herpes simplex virus* ou à VZV.

Indications cliniques de l'aciclovir intraveineux en réanimation

Encéphalite herpétique

Deux essais pivots menés avant l'ère de la PCR, l'un en Suède [3], l'autre aux États-Unis [4], et publiés au milieu des années 1980, ont démontré l'efficacité de l'ACV, et sa supériorité par rapport à la vidarabine, pour le traitement de l'encéphalite herpétique de l'adulte pour la réduction de la mortalité et des séquelles. Deux études rétrospectives plus récentes, utilisant la PCR dans le LCR comme outil de diagnostic, font état d'une

mortalité à six mois de 14 et 19 % et parmi les survivants un pourcentage de récupération complète ou avec séquelles minimes de 48 et 37 % [5, 6]. Dans ces études, la précocité du recours à l'ACV était un facteur associé à un meilleur pronostic. En pratique, cette molécule devrait être administrée rapidement au cours d'une encéphalite aiguë compatible avec une étiologie herpétique, le bienfondé de la poursuite du traitement étant secondairement rediscuté en fonction du résultat de la PCR dans le LCR.

Infections broncho-pulmonaires ou disséminées à *Herpes simplex*

Les infections disséminées à *Herpes simplex* sont relativement rares et concernent principalement les sujets immunodéprimés. Il s'agit d'œsophagites, de pneumonies ou d'hépatites. L'ACV par voie veineuse est indiqué. La rareté de ces infections, et le fait que pour certaines, en particulier les pneumonies, un autre agent infectieux est volontiers associé, rendent difficile l'évaluation des thérapeutiques antivirales. Chez les malades de réanimation non immunodéprimés mais sous ventilation mécanique prolongée, des lésions de broncho-pneumonie à *Herpes simplex* sont décrites chez 21 % d'entre eux [7] sans que l'effet potentiellement bénéfique d'un traitement antiviral ait été démontré.

Infections à VZV

Le traitement par ACV intraveineux chez l'adulte est indiqué dans les infections à VZV du sujet immunodéprimé et chez les patients immunocompétents dans les cas suivants :

- zona grave par l'extension ou par l'évolutivité des lésions ;
- varicelle compliquée, en particulier de pneumonie ou d'encéphalite et méningo-encéphalite varicelleuse ;
- varicelle chez la femme enceinte dont l'éruption survient dans les huit à dix jours avant l'accouchement ;
- tout zona chez le sujet immunodéprimé.

Posologies et mode d'administration

Seule la voie intraveineuse sera envisagée. Les flacons de 250 mg sont reconstitués avec 10 mL d'eau ou de chlorure de sodium isotonique. La concentration finale d'ACV ne devant pas être inférieure à 5 $mg.mL^{-1}$, le volume minimum à perfuser sera de 50 mL, sur une durée d'au moins 1 h. Les posologies habituellement recommandées chez les malades dont la fonction rénale est normale sont les suivantes :

- encéphalite herpétique : 10 $mg.kg^{-1}$ toutes les 8 h. Bien que la durée de traitement soit de dix jours dans les essais pivots, les experts recommandent actuellement une durée de quatorze à vingt-et-un jours [8] en raison d'une multiplication virale plus prolongée chez certains patients ;
- pour la varicelle grave, les doses recommandées sont de 10 $mg.kg^{-1}$ toutes les 8 h et 15 $mg.kg^{-1}$ toutes les 8 h chez la femme enceinte. La durée du traitement est de huit à dix jours ;
- pour le zona du sujet immunodéprimé, 10 à 12 $mg.kg^{-1}$ toutes les 8 h pendant sept à dix jours. Un traitement plus long, voire des posologies supérieures, sont recommandés en présence de complications neurologiques centrales.

En cas d'insuffisance rénale, la posologie d'ACV doit être réduite (*cf.* Tableau 206.1). Une séance d'hémodialyse de 6 h réduit les concentrations plasmatiques de 60 %, ce qui nécessite d'administrer le produit en fin de séance [9]. Chez les patients en hémodiafiltration continue, une posologie de 7,5 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ est recommandée sur la base d'études limitées [10].

Effets indésirables

Les effets indésirables sont peu fréquents lorsque les posologies et les modalités d'administration recommandées sont respectées. Des insuffisances rénales réversibles ont été observées chez des malades ayant reçu l'ACV en injection intraveineuse rapide. Cet accident est lié à la précipitation rénale du produit qui est relativement peu soluble dans les urines. Il peut être prévenu en le perfusant sur une durée d'une heure, en assurant une hydratation correcte et en adaptant la posologie à la fonction rénale. De rares cas de nécrose tubulaire, sans formation de cristaux, ont été rapportés. La neurotoxicité se rencontre principalement chez les malades en insuffisance rénale chronique. Elle est la conséquence de concentrations sériques élevées d'ACV [11]. Les symptômes neurologiques suivants ont été décrits : léthargie, confusion, agitation, myoclonies, convulsions et ataxie. Ils peuvent être difficilement discernables de l'atteinte neurologique ayant entraîné la prescription de l'ACV, si celle-ci était une encéphalite. Ces anomalies régressent dans les deux semaines suivant l'arrêt du traitement. L'ACV peut être utilisé chez des femmes enceintes.

Ganciclovir

Le ganciclovir (Cymevan®) ou GCV est un nucléoside acyclique synthétique analogue de la 2'-désoxyguanosine. Sa structure est proche de celle de l'ACV. L'intérêt principal de cette molécule tient à son activité sur le cytomégalovirus (CMV). Le GCV intraveineux est indiqué dans les infections graves à CMV des malades immunodéprimés mettant en jeu le pronostic vital ou la vision [12]. Le médicament peut également être administré par voie intravitréenne et *per os*.

Activité antivirale

Le GCV est actif *in vitro* sur l'ensemble des herpès virus. Les CI_{50} moyennes vis-à-vis du CMV vont de 0,4 à 1,5 $mg.L^{-1}$ et sont donc accessibles aux concentrations obtenues dans le sérum et dans certains tissus. Le GCV est plus actif *in vitro* que l'ACV sur *Herpes simplex* 1 et 2 (CI_{50} entre 0,05 et 0,6 $mg.L^{-1}$) et possède une activité comparable sur VZV [2]. Les autres virus sensibles sont le virus d'Epstein-Barr (EBV), le HHV6 (roseolovirus) et l'herpès simien B. Le GCV est actif *in vitro* sur certaines souches d'adénovirus.

In vivo, le GCV, comme l'ACV, est transformé en ganciclovir triphosphate, la première phosphorylation étant spécifiquement réalisée par une phosphotransférase codée par le CMV. Ce dernier agit selon un mécanisme similaire à l'ACV pour bloquer la synthèse de l'ADN viral. Cependant, la réplication virale n'est pas bloquée complètement. L'acquisition d'une résistance chez le CMV, principalement liée à des mutations dans le gène UL97 codant la protéine kinase spécifique, peut survenir au décours de traitements prolongés. Des observations d'infections à CMV disséminées mortelles ou d'infections du système nerveux central liées à des souches ayant acquis une résistance au GCV ont d'ailleurs été rapportées. Il s'agissait de malades infectés par le VIH, atteints d'hémopathie maligne, ou de transplantés d'organe solide, notamment en cas de *mismatch*, de traitement prophylactique ou préemptif [13, 14].

Données pharmacocinétiques

Après administrations multiples de 5 $mg.kg^{-1}$ en perfusion de 1 h toutes les 12 h, chez l'adulte, les concentrations sériques au pic et résiduelle sont respectivement de 6 à 8 $mg.L^{-1}$ et de 0,25 à 0,63 $mg.L^{-1}$, avec une demi-vie d'élimination voisine de 3 h. La demi-vie intracellulaire atteint 16,5 h. La principale voie d'élimination du GCV intraveineux est le rein, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Une adaptation des posologies est donc nécessaire en cas d'insuffisance rénale (*cf. infra*). Chez les malades anuriques en hémodialyse, la demi-vie d'élimination est de 20 h. Une dose de 5 $mg.kg^{-1}$ toutes les 48 h est recommandée en cas d'hémodialyse continue. Le volume de distribution à l'équilibre est de 1,17 $L.kg^{-1}$ et la liaison aux protéines est très faible (1 à 2 %). Les concentrations tissulaires les plus élevées sont observées dans le rein et dans l'humeur vitréenne (44 à 65 % des concentrations sériques). La diffusion dans le LCR est variable (25 à 65 %).

Indications cliniques du ganciclovir intraveineux

Infections graves à CMV chez les malades infectés par le VIH

L'introduction des nouvelles thérapeutiques antirétrovirales a permis de réduire considérablement l'incidence des infections opportunistes. De fait, les atteintes systémiques graves et les rétinites à CMV sont devenues rares. Le traitement de la rétinite, qui n'est pas un problème spécifique de réanimation, ne sera pas développé dans ce chapitre. Il s'agissait cependant de la principale indication du GCV intraveineux au cours de l'infection par le VIH.

L'atteinte digestive vient en seconde position, principalement sous la forme de colites. La gravité des colites à CMV est surtout liée à la possible survenue de complications, telles qu'hémorragie digestive et perforation colique ou colectasie. Un essai effectué en double aveugle contre placebo chez soixante-deux malades infectés par le VIH et atteints de colite à CMV prouvée par biopsie a montré un effet supérieur du GCV sur les critères suivants : négativation des cultures coliques, amélioration du score endoscopique, non-apparition de lésions extracoliques et maintien du poids [15]. Une étude a évalué l'efficacité du GCV intraveineux à l'aide d'un score composite incluant les symptômes, l'aspect endoscopique, les lésions histologiques et le nombre d'inclusions virales. Le pourcentage de réponse était de 85 % [16].

Le CMV est fréquemment isolé dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire, mais dans la plupart des cas en association avec un micro-organisme de pathogénicité certaine, tels que *P. jiroveci* ou une bactérie. La présence d'inclusions virales, une virémie positive pourront inciter à débuter un traitement par GCV, notamment au cours des pneumocystoses d'évolution défavorable sous corticothérapie.

Infections graves à CMV chez les transplantés de moelle et d'organe solide

Le CMV est une cause importante de mortalité et morbidité chez les patients transplantés avec des effets directs, résultant de l'invasion viscérale, ou indirects sur le système immunitaire ayant pour conséquence une augmentation du risque d'infections par d'autres micro-organismes bactériens, fongiques, viraux, de rejet aigu ou chronique et de syndromes lymphoprolifératifs [17, 18]. En l'absence d'une stratégie de prévention, l'infection à CMV se développe dans 50-90 % des cas, et elle est symptomatique chez 7-33 % des malades. Le risque d'infection à CMV est maximum dans les 100 premiers jours après la transplantation et en cas de greffe d'organe solide, les patients à haut risque sont les receveurs séronégatifs d'un donneur séropositif. Les allogreffés de cellules souches hématopoïétiques séropositifs sont à plus haut risque de réactivation. Les traitements antiviraux sont administrés lors d'une infection clinique documentée (*cf. supra*), en particulier pulmonaire ou chez les patients asymptomatiques à haut risque, selon deux stratégies possibles : en prophylaxie initiée au moment de la greffe, ou en préemptif. Cette dernière approche consiste à commencer le traitement sur la base d'une virémie positive (PCR quantitative ou antigénémie pp65) avec des seuils variant selon les organes et les institutions. La durée du traitement est d'au moins deux semaines ou jusqu'à deux tests négatifs consécutifs. Le valgancyclovir peut être utilisé chez les malades pouvant absorber le traitement par voie orale. Une méta-analyse portant sur les greffés d'organe solide a montré que le traitement préemptif est une stratégie efficace [19], en particulier dans les transplantations à risque faible ou modéré d'infection à CMV (cœur, foie, reins). Par rapport à la prophylaxie, la stratégie préemptive diminue la durée d'exposition aux antiviraux et donc les risques de résistance et, en ne bloquant pas la reconstitution de l'immunité spécifique anti-CMV, réduit le risque d'infection tardive à ce virus [18]. Une étude récente menée en Suisse chez près de 1 000 transplantés d'organes solides a cependant montré que, malgré l'absence de différence entre les deux stratégies sur l'incidence des infections à CMV, le nombre de jours sans rejet était inférieur avec le traitement préemptif [20]. La stratégie préemptive est également largement utilisée après une greffe de cellules souches hématopoïétiques [21].

Autres virus

Il n'existe que des données éparses sur le traitement par GCV d'infections virales graves autres que celles dues au CMV. HHV6, responsable de l'exanthème subit du nourrisson, est associé à des infections (pneumonies interstitielles, hépatites, atteintes cutanées, encéphalites) chez les sujets immunodéprimés notamment atteints de syndromes lymphoprolifératifs, après greffe de cellules souches hématopoïétiques [22] ou greffe d'organe solide. Des encéphalites ont également été rapportées chez des sujets immunocompétents [23]. Des patients ont été traités par GCV. Le GCV et le foscarnet diminuent la charge virale, mais leur efficacité clinique reste à évaluer. Des publications anecdotiques de traitement par GCV d'infections à virus d'Epstein-Barr, à adénovirus ou à herpès B ont été rapportées.

Posologies et mode d'administration

La posologie du GCV lors du traitement d'attaque est de 5 $mg.kg^{-1}$ en perfusion de 1 h toutes les 12 h. Le GCV est stable dans le soluté physiologique et dans le glucosé à 5 %. La dilution finale recommandée est de 100 mL. En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être réduite et les intervalles entre deux perfusions éventuellement augmentés (*cf.* Tableau 206.1). Au cours d'une séance d'hémodialyse, entre 50 et 60 % des concentrations plasmatiques sont extraites. Chez les malades hémodialysés, le médicament doit donc être injecté après la séance. La durée du traitement d'attaque varie selon les indications, mais se situe habituellement entre quatorze et vingt-et-un jours lorsque le GCV est utilisé à titre curatif. Les modalités du traitement d'entretien (posologies, fréquence) dépendent de l'indication et de la maladie sous-jacente.

Effets indésirables et interactions médicamenteuses

La neutropénie, et dans une moindre mesure la thrombopénie, sont les principaux effets secondaires du GCV. Les neutropénies sont plus fréquentes chez les malades infectés par le VIH ou ayant bénéficié d'une greffe de moelle. La baisse des polynucléaires neutrophiles survient habituellement durant la deuxième semaine de traitement. L'utilisation concomitante de facteur de croissance améliore la tolérance hématologique. La survenue d'une neutropénie est plus fréquente en cas d'association avec le foscarnet. L'incidence des thrombopénies est voisine de 7 % et l'anémie est plus rare (2 % des malades) [2]. Une toxicité neurologique est observée dans 5 % des cas : troubles psychiques, hallucinations auditives et visuelles [24], agitation, convulsions. Il s'agit souvent, mais pas exclusivement, de malades en insuffisance rénale. L'association avec l'imipénème peut favoriser la survenue de convulsions. Des anomalies biologiques hépatiques (augmentation des transaminases et des phosphatases) sont rapportées dans 2 % des cas. Le GCV inhibe la spermatogenèse. Les autres effets indésirables sont la fièvre, une éruption et des troubles digestifs.

La toxicité hématologique est moindre avec la forme orale, en revanche les troubles digestifs sont plus fréquents. Le GCV ne doit pas être administré au cours de la grossesse. Il ne modifie pas les concentrations sériques de ciclosporine.

Valganciclovir

Le valganciclovir (Rovalcyte®) est une prodrogue rapidement hydrolysée dans le plasma en GCV dont l'intérêt essentiel est une biodisponibilité orale de 60 % contre moins de 10 % pour le GCV, avec des pics plasmatiques obtenus entre 1 et 3 h. La demi-vie d'élimination est de 4 h chez les patients ayant une fonction rénale normale. Les posologies sont de 900 mg deux fois par jour pour les traitements d'attaque et une fois par jour lors des traitements d'entretien et des prophylaxies. En cas d'insuffisance rénale, la dose est adaptée à la fonction rénale :

- traitement d'attaque, selon la valeur de la clairance de la créatinine (Clcr) :
  – Clcr : 40-59 $mL.min^{-1}$: 450 mg toutes les 12 h,
  – Clcr : 25-39 $mL.min^{-1}$: 450 mg par 24 h,
  – Clcr : 10-24 $mL.min^{-1}$: 450 mg tous les deux jours ;
- traitement d'entretien ou prophylaxie, selon les mêmes tranches de Clcr :
  – 900 mg par 24 h,
  – 450 mg par 24 h,
  – 450 mg tous les deux jours,
  – 450 mg deux fois par semaine.

Une dose de 450 mg toutes les 48 h semble adéquate lorsque la molécule est administrée à titre prophylactique chez les malades en hémodialyse continue [25]. Le valganciclovir est utilisé pour la prophylaxie des infections à CMV chez les transplantés d'organe solide et de cellules souches hématopoïétiques, et chez ces mêmes patients pour le traitement préemptif, à condition que la voie digestive soit possible, ce qui n'est pas toujours le cas en réanimation.

Cidofovir

Le cidofovir (Vistide®) est un phosphonate de nucléoside acyclique qui inhibe l'ADN polymérase des virus du groupe Herpès et d'autres virus à ADN. Son utilisation est limitée par ses effets secondaires et les nombreuses interactions médicamenteuses.

Activité antivirale

Le cidofovir est actif, *in vitro* et dans les modèles animaux, sur l'ensemble des virus du groupe Herpès. Son spectre d'activité s'étend à d'autres virus à ADN, en particulier les Papillomavirus, les Polyomavirus, les Poxvirus et les Adénovirus. En fait, son intérêt principal est lié à une forte activité anti-CMV. Les CI_{50} pour ce virus sont de 0,1 à 0,25 $mg.L^{-1}$, soit une activité environ cinq fois supérieure à celle du GCV. Cette meilleure activité a été confirmée dans des modèles expérimentaux, chez les rats et les souris SCID, d'encéphalite et de pneumonie interstitielle. La particularité du cidofovir est la durée très prolongée de l'effet antiviral en raison d'une demi-vie intracellulaire des métabolites dépassant sept jours [1]. Les souches résistantes au GCV ou au foscarnet peuvent être sensibles au cidofovir, mais il existe des souches multirésistantes.

Données pharmacocinétiques et mode d'administration

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques sont indiquées dans le tableau 206.1. La posologie est de 5 $mg.kg^{-1}$ en perfusion de 1 h, une fois par semaine pendant deux semaines pour le traitement d'attaque et une fois toutes les deux semaines lors du traitement d'entretien. Le médicament peut être administré par une veine périphérique.

Indications cliniques

En dehors de la rétinite à CMV du sida, le cidofovir a été utilisé dans les situations suivantes : infections cutanéomuqueuses à HSV résistant à l'ACV, traitement préemptif de l'infection à CMV après greffe de cellules souches hématopoïétiques après échec du GCV ou du foscarnet ou des deux molécules en association, néphropathies réfractaires associées au virus BK chez des transplantés de rein, leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) au cours du sida, en association avec un traitement antirétroviral, traitement précoce d'infections invasives à adénovirus. Une étude menée à l'aide de PCR

quantitatives chez huit malades sévèrement immunodéprimés suggère une efficacité clinique, associée chez les cinq survivants à une négativation de la charge virale [26].

Effets indésirables et interactions médicamenteuses

Le principal effet secondaire est la néphrotoxicité, détectée précocement par la survenue d'une protéinurie. L'incidence de la néphrotoxicité peut être réduite par les méthodes préventives suivantes : hydratation avec 1 L de soluté physiologique 1 h avant la perfusion et 1 L au cours de celle-ci, administration de probénécide (2 g 3 h avant la perfusion, et 1 g 2 h puis 8 h après). Le traitement sera interrompu en cas d'apparition d'une protéinurie ou d'une augmentation de plus de 44 $\mu mol.L^{-1}$ de la créatininémie. Une neutropénie est observée dans 25 % des cas. Il existe des interactions avec le co-trimoxazole, le fluconazole, les aminoglucosides. L'utilisation concomitante d'autres agents potentiellement néphrotoxiques n'est pas recommandée.

Le brincidofovir, dérivé lipidique du cidofovir, est très actif *in vitro* sur les virus du groupe Herpès et sur les adénovirus responsables d'infections graves en greffe de moelle et d'organe solide [27]. Il est en cours d'évaluation dans des études de phase 3 pour la prévention des infections à CMV chez les greffés de moelle et le traitement des infections à adénovirus. Le brincidofovir est beaucoup mieux toléré que le cidofovir, sans effet toxique notable sur le rein et la moelle.

Foscarnet

Le foscarnet (Foscavir®) est un sel trisodé de l'acide phosphonoformique actif sur l'ensemble des virus du groupe Herpès. Il est principalement utilisé pour le traitement d'infections graves à CMV chez les malades immunodéprimés ayant développé des effets indésirables au GCV ou ayant acquis une souche résistante à ce dernier. Les deux molécules sont parfois administrées en association.

Activité antivirale

Les CI_{50} vont de 0,07 à 0,2 $mg.L^{-1}$ pour le CMV et de 0,1 à 0,75 $mg.L^{-1}$ pour *Herpes simplex* 1. L'activité est légèrement plus faible vis-à-vis d'*Herpes simplex* 2. Le foscarnet inhibe l'ADN polymérase virale en se fixant de manière compétitive sur le site de liaison du résidu pyrophosphate des nucléotides triphosphates. Contrairement à ce qui est observé avec les analogues nucléosidiques de la désoxyguanosine, le foscarnet agit directement, sans phosphorylation par les enzymes virales ou cellulaires. Il reste donc habituellement actif sur les souches de CMV résistantes au GCV et sur les souches d'*Herpes simplex* et de VZV résistantes à l'ACV. En revanche, la résistance au foscarnet, liée à des mutations sur le gène codant l'ADN polymérase, s'associe en général à une résistance à la plupart des autres antiviraux. Une synergie entre GCV et foscarnet vis-à-vis du CMV a été rapportée, ainsi qu'entre foscarnet et certains nucléosides vis-à-vis de *Herpes simplex* et VZV. Enfin, le foscarnet inhibe la transcriptase inverse du VIH1 et du VIH2.

Données pharmacocinétiques

Des écarts importants de concentrations sériques sont observés selon les études, probablement en raison des variations dans le degré de séquestration osseuse. Après une perfusion de 90 $mg.kg^{-1}$ toutes les 12 h, chez des malades infectés par le VIH, les concentrations au pic et résiduelle sont respectivement de 150 ± 30 et 13 × 15 $mg.L^{-1}$. Dans cette même étude, la demi-vie d'élimination était de 3,4 h [28]. À l'état d'équilibre, le volume de distribution est de 0,5 à 0,6 $L.kg^{-1}$. Le foscarnet est peu métabolisé et il est excrété sous forme inchangée dans les urines, après avoir subi une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire. Les posologies doivent donc être adaptées à la fonction rénale. La clairance rénale est d'environ 90 mL/min. Il est admis que chez l'homme, environ 20 % de la dose administrée s'accumule dans les os et dans les cartilages. En raison du relargage prolongé à partir de l'os, la demi-vie terminale d'élimination est de trois à quatre jours. La liaison aux protéines est faible (20 %). Le foscarnet diffuse dans le LCR, avec des concentrations médianes de 20 $mg.L^{-1}$ et un rapport LCR/plasma de 0,27. Le foscarnet peut être administré par voie intravitréenne. Il n'existe pas de forme orale.

Indications cliniques

Bien que son efficacité soit généralement considérée comme comparable à celle du GCV, le foscarnet est souvent utilisé en seconde ligne pour le traitement d'infections à CMV sévères (rétinites, manifestations viscérales diverses) en cas d'échec ou d'intolérance au GCV, en particulier chez les malades infectés par le

VIH. Un essai randomisé multicentrique a comparé le foscarnet *vs* le GCV pour le traitement préemptif des infections à CMV après greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez 213 patients. La survenue d'une infection à CMV ou d'un décès dans les six mois, critère principal de l'étude, était identique dans les deux groupes. Cependant, alors que l'incidence de la néphrotoxicité n'était pas significativement différente, une neutropénie sévère est survenue chez 11 % des malades traités par GCV *vs* 4 % chez ceux recevant du foscarnet (p = 0,04) [29]. Chez les malades infectés par le VIH et atteints de rétinite ou de colites en échec de traitement par GCV, des études avaient suggéré un effet favorable de l'association foscarnet-GCV. Cet effet bénéfique n'est pas retrouvé dans le traitement préemptif au cours de la greffe d'organe solide, avec un surcroît de toxicité [28]. Le foscarnet est également indiqué pour le traitement d'infections cutanéomuqueuses à HSV résistants à l'ACV et pourrait être efficace, seul ou en association avec le GCV ou le cidofovir, pour le traitement d'infections graves, notamment d'encéphalites à HHV6 [30].

Posologies et mode d'administration

Le foscarnet est administré en perfusion d'au moins 2 h. En cas d'administration sur une veine périphérique, le produit doit être dilué, pour diminuer le risque de thrombophlébite. Chez les sujets dont la fonction rénale est normale, la posologie est de 90 $mg.kg^{-1}$ toutes les 12 h en traitement d'attaque. La durée du traitement d'attaque est de quatorze à vingt-et-un jours. Une hyperhydratation concomitante (1 L de soluté physiologique) est recommandée pour réduire le risque de néphrotoxicité. La posologie est adaptée à la fonction rénale. Le foscarnet ne devrait pas être administré si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min [30]. La posologie est de 100 à 120 mg une fois par jour en traitement d'entretien.

Effets indésirables et interactions médicamenteuses [31]

Le principal effet secondaire est la néphrotoxicité qui survient chez au moins un tiers des patients et conduit à faire diminuer la posologie ou même arrêter le traitement dans un pourcentage de cas allant jusqu'à 25 %. L'insuffisance rénale apparaît généralement à la deuxième semaine. Elle est réversible après son arrêt. La lésion est une néphropathie tubulo-interstitielle, mais d'autres altérations telles qu'un dépôt de cristaux dans les capillaires glomérulaires ont été rapportées. L'insuffisance rénale est habituellement réversible après arrêt du traitement. Le foscarnet peut être responsable de troubles électrolytiques dont le plus fréquent (15-35 % des patients) est la diminution du calcium ionisé qui se fixe directement sur la molécule. Il peut en résulter des troubles neurologiques, y compris des convulsions (jusqu'à 10 % des patients) et des troubles du rythme cardiaque. Les autres signes ou anomalies sont la diarrhée (30 %), une anémie (20-50 %), l'hypo- et l'hypercalcémie, l'hypo- et l'hyperphosphorémie, l'hypomagnésémie, l'hypokaliémie et rarement un diabète insipide néphrogénique. Enfin, des ulcérations génitales, probablement liées à des concentrations élevées de foscarnet non métabolisé dans les urines, ont été décrites.

L'association de foscarnet et de GCV ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques des deux médicaments, mais leurs effets indésirables s'additionnent. Il n'est pas recommandé d'associer le foscarnet à la pentamidine ou à l'amphotéricine B en raison du risque de potentialisation de la néphrotoxicité. De plus, l'utilisation concomitante de pentamidine favorise le développement d'une hypocalcémie.

Maribavir et letermovir

Le maribavir est un inhibiteur de l'UL-97 gardant son activité *in vitro* sur des souches résistantes au ganciclovir. Bien que les résultats concernant son utilisation en prophylaxie aient été décevants, possiblement en raison de posologies insuffisantes, une étude menée en France chez 12 transplantés atteints de CMV résistant a donné des résultats intéressants [32]. Le letermovir, un inhibiteur de l'UL-56 semble efficace et bien toléré dans le traitement préemptif des infections à CMV chez le transplanté rénal.

Ribavirine

Activité antivirale

In vitro, la ribavirine possède un très large spectre d'activité antivirale sur les virus à ARN, mais aussi sur des virus à ADN. Les CI_{50} les plus basses concernent le VRS (1,3 à 16 $mg.L^{-1}$), les Myxovirus A et B (0,05 à 12 $mg.L^{-1}$), le virus *para-influenzae* (0,1 à 10 $mg.L^{-1}$) qui peuvent être à l'origine d'infections sévères chez les sujets immunodéprimés. La ribavirine est également active *in vitro*, et *in vivo* dans divers modèles animaux, sur les Arenavirus (virus de la fièvre de Lassa et virus Junin responsable de la fièvre hémorragique d'Argentine), sur les Bunyavirus (Hantaan et fièvre de Crimée-Congo) et sur les Flavivirus (Dengue). Elle

est active à forte dose sur le virus West-Nile et certains adénovirus. En revanche, la molécule n'est pas active sur les Filovirus et ne peut donc être utilisée pour le traitement des fièvres d'Ebola et de Marburg ni sur les coronavirus responsables du SRAS. Après phosphorylation intracellulaire, la ribavirine triphosphate interfère avec la transcription du virus en ARN messager par un mécanisme incomplètement élucidé.

Données pharmacocinétiques

Après perfusion intraveineuse de 1 000 mg, les concentrations plasmatiques au pic sont de 24 $mg.L^{-1}$. La biodisponibilité orale est de 32 à 45 %. La demi-vie plasmatique varie entre 30 et 60 h selon les études, et la demi-vie d'élimination atteint deux semaines. La ribavirine n'est pas liée aux protéines. Elle est éliminée par voies fécale et rénale, l'excrétion rénale représentant 30 à 60 % de la clairance totale. Des concentrations élevées ont été observées en cas de dysfonction hépatique sévère. Le principal métabolite est le 1,2,4-triazole-3-carboxamide. La ribavirine n'est que faiblement extraite par hémodialyse ou hémofiltration. Elle s'accumule préférentiellement dans les globules rouges, au sein desquels les concentrations sont de 10 à 60 fois supérieures à celles du plasma. Il est admis que cette accumulation est la conséquence d'une moindre efficacité de la déphosphorylation par les phosphatases érythrocytaires. La demi-vie intraérythrocytaire est voisine de quarante jours. La diffusion dans le LCR est de 70 %.

Indications cliniques

Infections respiratoires graves

L'utilisation de la ribavirine en aérosol pour les infections graves à virus respiratoire syncitial (VRS) fut approuvée par la *Food and Drugs Administration* en 1986. Les résultats contradictoires sur son efficacité, les problèmes techniques liés à l'administration en aérosol sur une longue durée et les risques potentiels pour le personnel soignant ont conduit l'Académie américaine de pédiatrie à recommander en 2003 une utilisation limitée de la molécule dans cette indication. Une méta-analyse, menée sur un nombre réduit d'études, avait conclu à une efficacité marginale [33]. Chez l'adulte immunodéprimé, des cas anecdotiques ou de courtes séries de guérison de pneumonies à VRS par la ribavirine en aérosol ont été rapportés. Ils concernent des transplantés de moelle, d'organe solide [34] ou de patients atteints de diverses hémopathies malignes. Un essai randomisé n'a pas permis de conclure en raison des difficultés de recrutement [35]. La ribavirine orale ou IV associée aux corticoïdes semble efficace dans les pneumonies à VRS chez les transplantés pulmonaires [36, 37]. L'intérêt d'une association avec les immunoglobulines spécifiques est discuté. L'utilité de la ribavirine, associée ou non avec les immunoglobulines pour traiter les infections respiratoires à virus *para-influenzae*, n'est pas démontrée. Dans une étude rétrospective menée chez 544 patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, l'utilisation de la ribavirine était associée à une diminution de la mortalité globale, mais pas de la mortalité d'origine respiratoire [38].

Fièvres hémorragiques

La ribavirine est le traitement de la fièvre de Lassa. Les résultats les plus favorables sont obtenus lorsque le médicament est administré dans les six premiers jours suivant le début de la fièvre. Dans ce cas, chez les malades dont les transaminases sont supérieures à 150 UI, la mortalité est réduite de 55 à 5 %. La durée de traitement est de dix jours, généralement par voie orale [39]. La ribavirine orale paraît également efficace pour le traitement de la fièvre hémorragique Crimée-Congo (encore que dans les formes sévères, l'amélioration du pronostic semble surtout liée aux corticoïdes [40]), des fièvres hémorragiques sud-américaines et peut-être de l'encéphalite au virus Nipah. Dans une étude prospective, menée en double aveugle en Chine, la ribavirine en intraveineuse s'est également révélée efficace au cours des fièvres hémorragiques avec syndrome rénal en réduisant d'un facteur sept le pourcentage de mortalité et en diminuant l'évolution vers l'insuffisance rénale [41]. Aucune preuve de son efficacité n'a cependant été démontrée au cours des fièvres de Hantaan avec syndrome cardio-pulmonaire [42].

Posologies et mode d'administration

La perfusion intraveineuse (flacons contenant 1 g/10 mL) doit être administrée sur une durée de 15 à 30 min. La posologie recommandée pour le traitement de la fièvre de Lassa et des fièvres hémorragiques est indiquée dans le tableau 206.2. La voie orale (ou par sonde gastrique) peut également être utilisée (capsules dosées à 200 mg), en particulier lorsque la forme intraveineuse n'est pas disponible. Au cours des fièvres hémorragiques, des posologies de 4 $g.j^{-1}$ durant quatre jours, puis 2,4 g/jour pendant six jours ont été rapportées. Les modalités d'administration sous forme d'aérosol sont relativement bien codifiées : une concentration finale de 20 $mg.mL^{-1}$ est obtenue par adjonction de 300 mL d'eau stérile dans un flacon

contenant 6 g de ribavirine sous forme de poudre lyophilisée. La durée classique d'administration quotidienne est de 12 à 18 h, mais des durées d'exposition plus courtes (2 h trois fois par jour) semblent possibles pendant cinq à sept jours, voire jusqu'à quatorze jours chez les patients immunodéprimés. L'aérosol peut être délivré au moyen d'un masque ou, chez les malades intubés, par le circuit de ventilation artificielle. Il faut alors porter une attention particulière à ce dernier, en raison du risque de cristallisation de la molécule dans les tuyaux.

Tableau 206.2

Paramètres pharmacocinétiques des principaux antiviraux utilisés par voie systémique.

Paramètres	Aciclovir	Ganciclovir	Foscarnet	Ribavirine	Cidofovir	Oseltamivir[1]
Dose	10 $mg.kg^{-1}.8\ h^{-1}$	5 $mg.kg^{-1}.12\ h^{-1}$*	90 $mg.kg^{-1}.12\ h^{-1}$*	16 $mg.kg^{-1}.6\ h^{-1}$**	5 $mg.kg^{-1}.semaine^{-1}$	75 $mg.12\ h^{-1}$*
C^{max} ($mg.L^{-1}$)	15	6-8	150	5-9	20	0,35
T 1/2 el.[2] (h)	3	3	3,5	2 semaines	2,2	6-10
T 1/2 IRT[3] (h)	18	19	↑↑	Peu modifiée	↑↑	↑↑
Liaison protéines (%)	9-23	1-2	20	Nulle	< 10	< 3
Élimination urinaire (%/24 h)	99	> 90	> 90	35	90	100
LCR (%)	15-50	25-65	10-70	70	Faible	Faible
Hémodialyse	45-60 % extrait	50-60 % extrait	40 % extrait	Peu d'extraction	50 % extrait	70 % extrait
Insuffisance rénale : posologie cl. creat.[4] 50-25 < 25-10 < 10	N[5]/12 h N/24 h N/2/24 h	N/2/12 h N/2/24 h N/4/24 h	Cl. creat.[4] 1,6-1,4 82 $mg.kg^{-1}.12\ h^{-1}$ 1,4-1,2 73 $mg.kg^{-1}.12\ h^{-1}$ 1,2-1 63 $mg.kg^{-1}.12\ h^{-1}$ 1,0-0,8 52 $mg.kg^{-1}.12\ h^{-1}$ 0,8-0,6 42 $mg.kg^{-1}.12\ h^{-1}$ 0,6-0,4 31 $mg.kg^{-1}.12\ h^{-1}$ < 0,4 R non recommandé	Pas de modification de la posologie	Non recommandé	Insuffisance rénale : posologie cl. creat. > 30 : N < 30-II : N/Z < 10 : pas de données

* Traitement d'attaque

** après une dose de charge de 30 $mg.kg^{-1}$ (posologie pour les fièvres hémorragiques) ; 1. Les données sont celles concernant la forme active (carboxyalate d'oseltamivir) ; 2. Demi-vie d'élimination ; 3. Insuffisance rénale terminale ; 4. Clairance de la créatinine en mL/min ; 5. Dose normale.

Effets indésirables

Certains effets secondaires ne surviennent que lors d'administrations par aérosol : bronchospasme, polypnée, altération des échanges gazeux, hypotension et troubles du rythme cardiaque. Les particules de ribavirine sont potentiellement tératogènes. Par voie systémique, le principal effet indésirable est l'anémie. La ribavirine inhibe la sortie des érythrocytes de la moelle et peut également induire une hémolyse. Dans une étude rétrospective portant sur 126 malades traités pour SRAS, une hémolyse est survenue dans 76 % des cas, une diminution de l'hémoglobine d'au moins deux points chez la moitié des malades, un arrêt pour toxicité étant nécessaire dans 18 % des cas [43]. Les autres effets indésirables, rarement décrits, sont des rashs, des convulsions, une élévation de la bilirubine et des transaminases, une hypocalcémie et une hypomagnésémie. L'association de traitements antirétroviraux à la ribavirine augmente le risque de toxicité mitochondriale et d'acidose lactique

Inhibiteurs de la neuraminidase des virus de la grippe

Les inhibiteurs de la neuraminidase des *Myxovirus influenza* actuellement disponibles sont l'oseltamir (Tamiflu®) et le zanamivir (Relanza®). Ces molécules sont potentiellement utiles en réanimation pour le traitement des grippes graves chez des sujets à risque, âgés ou immunodéprimés, bien que les données cliniques, notamment celles issues de la pandémie à virus A (H1N1) pdm09, ne permettent pas de se prononcer de manière définitive sur leur efficacité. Le peramivir intraveineux ne s'est pas récemment montré supérieur à un placebo dans une étude en double aveugle [44].

Activité antivirale

La neuraminidase est une enzyme jouant un rôle essentiel dans la virulence en clivant les récepteurs cellulaires à l'acide sialique, ce qui permet aux particules virales d'être relarguées de la surface des cellules infectées et donc d'envahir de nouvelles cellules. En présence d'inhibiteurs, la réplication virale est bloquée. La neuraminidase facilite également la pénétration du virus dans les voies respiratoires. Des souches de Myxovirus *influenza* résistantes, par mutations sur la neuraminidase, ont été isolées, notamment chez des enfants. Les inhibiteurs de la neuraminidase sont actifs sur l'ensemble des souches d'*influenza* A, y compris les virus aviaires dont le H5N1. L'activité *in vitro* des différentes molécules est similaire, le peramivir étant plus actif sur le Myxovirus B [43].

Pharmacocinétique

Le phosphate d'oseltamivir (Tamiflu®), administré par voie orale ou dans la sonde oro-gastrique à la posologie de 75 mg toutes les 12 h, est absorbé en 1 à 2 h et converti par les estérases hépatiques dans sa forme active, le carboxylate d'oseltamivir. La biodisponibilité orale est voisine de 80 % [45] et ne semble pas altérée chez les malades de réanimation sous ventilation mécanique, y compris chez ceux recevant une circulation extracorporelle à visée d'oxygénation [46, 47]. Dans ces conditions, les indications de la forme intraveineuse, actuellement seulement disponible dans le cadre de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), sont limitées. La demi-vie d'élimination est de 6 à 12 h avec un volume de distribution voisin de 25 L. Les concentrations obtenues dans les voies respiratoires sont proches de celles retrouvées dans le sang (0,35 mg.L^{-1} au pic après une dose de 75 mg). La molécule diffuse peu dans le LCR. L'oseltamivir est éliminé par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire sans métabolisation. Une étude a montré qu'une séance de 5 h d'hémodialyse conventionnelle élimine 70 % de la dose [48]. En hémodialyse continue, la posologie de 75 mg toutes les 12 h semble adéquate, mais les variations interindividuelles suggèrent l'intérêt de mesurer les concentrations sériques [49]. Après administration de zanamivir (Relanza®) par inhalation, 10 à 20 % de la dose atteint les voies respiratoires, les concentrations obtenues étant environ 1 000 fois supérieures à l'IC_{50} [50] avec un effet sur la réplication virale quasi immédiat. Entre 5 et 15 % de la dose sont absorbés et excrétés dans les urines. La forme intraveineuse de zanamivir a récemment fait l'objet d'une étude multicentrique de phase 2 chez des malades de réanimation recevant 600 mg toutes les 12 h. La demi-vie d'élimination est de 2 h 30 pour une clairance de la créatinine > 80 mL/min et augmente à 18 h quand la clairance de la créatinine est > 15 mL/min. Les concentrations maximales au pic dans le sérum sont de 30 à 40 mg/L [51]. Des études antérieures avaient montré que les concentrations dans l'épithélium alvéolaire atteignaient 55 à 79 % des concentrations sériques [52].

Indications cliniques

L'utilité des inhibiteurs de la neuraminidase au cours de la grippe a été récemment remise en question dans la mesure où ces molécules, tout en réduisant la durée des symptômes à condition d'être administrés dans les 48 h suivant leur début, ont peu d'effets sur les complications respiratoires et ne sont pas totalement dénuées d'effets indésirables [53]. Ces molécules n'ont pas fait l'objet d'essais randomisés dans les formes sévères, notamment celles requérant la ventilation mécanique. Dans une étude rétrospective portant sur 1 950 patients hospitalisés en réanimation, l'administration d'un inhibiteur de la neuraminidase, jusqu'à cinq jours après le début des symptômes, était associée à une meilleure survie [54]. Ces résultats confirmaient une étude précédente menée chez 655 patients de réanimation dont 61 % étaient sous ventilation mécanique et dans laquelle un traitement précoce par oseltamivir était un facteur indépendant de survie [55].

Posologies, mode d'administration et effets indésirables

L'oseltamivir oral est administré en traitement curatif à la posologie de 75 mg/12 h chez l'adulte de plus de 40 kg pendant cinq jours. Il n'est pas utile d'augmenter la posologie sauf en cas de grippe à Myxovirus B, moins sensible à cette molécule [56]. La dose doit être modulée en fonction du poids chez l'enfant :

- moins de 15 kg : 30 mg/12 h ;
- entre 15 et 23 kg : 45 mg/12 h ;
- 24 à 40 kg : 60 mg/12 h.

Chez les patients en insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée (*cf.* Tableau 206.1). Le zanamivir est administré en curatif sous la forme de deux inhalations de 5 mg de produit actif chacune toutes les 12 h (soit 20 mg/24 h) ou par voie IV à la posologie de 600 mg toutes les 12 h. En cas d'insuffisance rénale, la dose unitaire varie selon la clairance de la créatinine : 400 mg si 79-50 mL/min, 250 mg si 49-30 mL/min, 150 mg si 29-15 mL/min et 60 mg si la clairance de la créatinine est < 15 mL/min [50]. Les principaux effets secondaires de l'oseltamivir sont digestifs (5-10 %), alors que le zanamivir en aérosol peut être responsable de manifestations allergiques et de bronchospasme. La durée de traitement est de 5 jours, pouvant aller jusqu'à 10 jours chez les patients les plus graves continuant d'excréter du virus.

Les principales indications et posologies des antiviraux en réanimation sont résumées dans le tableau 206.2.

Références

[1] Balfour H.H. Antiviral drugs. *N Engl J Med.* 1999;340:1255–1268.

[2] Kucers A., Crowe S., Grayson M.L., et al. Aciclovir. In: *The use of antibiotics.* 6e ed Edward Arnold; 2010 2333-2460-1541.

[3] Sköldenberg B., Foragreen M., Alestig K., et al. Acyclovir versus vidarabine in Herpes virus encephalitis : a randomized multicenter study in consecutive Swedish patients. *Lancet.* 1984;ii:707–711.

[4] Whitley R.J., Alford C.A., Hirsch M.S., et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in *Herpes simplex* encephalitis. *N Engl J Med.* 1986;314:144–149.

[5] McGrath N., Anderson N.E., Croxson M.C., et al. *Herpes* simplex encephalitis treated with acyclovir : diagnosis and long-term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiat.* 1997;63:321–326.

[6] Raschillas F., Wolff M., Delatour F., et al. Outcome of and prognostic factors for Herpes simplex encephalitis in adult patients : results of a multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2002;35:254–260.

[7] Luyt C.E., Combes A., Deback C., et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:935–942.

[8] Gilden D.H., Mahalingam R., Chors R.J., et al. Herpes virus infections of the nervous system. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3:82–94.

[9] Almond M.K., Fan S., Dhillon S., et al. Avoiding acyclovir neurotoxicity in patients with chronic renal failure undergoing haemodialysis. *Nephron.* 1995;69:428–432.

[10] Trotman R.L., Williamson J.C., Shoemaker D.M., et al. Antibiotic dosing in critically-ill patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis.* 2006;41:1159–1166.

[11] Haefeli W.E., Schoenenberger R.A., Weiss P., et al. Acyclovir-induced neurotoxicity, concentration-side effect relationship in acyclovir overdose. *Amer J Med.* 1993;94:212–215.

[12] Biron K.K. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Res.* 2006;71:154–163.

[13] Limaye A.P., Corey L., Koelle D.M., et al. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplant. *Lancet.* 2000;356:645–649.

[14] Limaye A.P., Raghu G., Koelle D.M., et al. High incidence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection among lung transplant recipients receiving preemptive therapy. *J Infect Dis.* 2001;185:20–27.

[15] Dieterich D.T., Kotler D.P., Busch D.F., et al. Ganciclovir treatment of cytomegalovirus colitis in AIDS : a randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study. *J Infec Dis.* 1993;167:278–282.

[16] Blanshard C., Benhamou Y., Dohin E., et al. Treatment of AIDS-associated gastrointestinal cytomegalovirus infection with foscarnet and ganciclovir : a randomized comparison. *J Infect Dis.* 1995;172:622–628.

[17] Gatault P., Halimi J.M., Forconi C., et al. CMV infection in the donor and increased kidney graft loss: impact of full HLA-1 mismatch and posttransplantation CD (8 +) cell reduction. *Am J Transplant.* 2013;8:2119–2129.

[18] Beam E., Dioverti V., Razonable R.R. Emerging cytomegalovirus management strategies after solid organ transplantation: challenges and opportunities. *Curr Infect Dis Rep.* 2014;16:419–428.
[19] Owers D.S., Webster A.C., Strippoli G.F., et al. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013, Feb 28 CD005133.
[20] Manuel O., Kralidis G., Mueller N.J., et al. Impact of preventive strategies on the incidence and outcome of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;96:333–360.
[21] Pollack M., Heugel J., Xie H., et al. An international comparison of current strategies to prevent herpes virus and fungal infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:664–673.
[22] Zerr D.M., Gupta D., Huang M.L., et al. Effects of antivirals on human herpesvirus 6 replication in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34:309–317.
[23] Isaacson E., Ca Glaser, Forghani B., et al. Evidence of human herpesvirus 6 infection in 4 immunocompetent patients with encephalitis. *Clin Infect Dis.* 2005;40:890–893.
[24] Hansen B.A., Greenberg K.S., Richter J.A. Ganciclovir-induced psychosis. *N Engl J Med.* 1996;335:1397.
[25] Perrottet N., Robatel C., Meylan P., et al. Disposition of valganciclovir during continuous renal replacement therapy in two lung transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:1332–1335.
[26] Leruez-Ville M., Minard V., Lacaille F., et al. Real-time blood plasma polymerase chain reaction for management of disseminated adenovirus infection. *Clin Infect Dis.* 2004;38:45–52.
[27] Sandkowsky U., Vargas L., Florescu D.F. Adenovirus: current epidemiology and emerging approaches to prevention and treatment. *Curr Infect Dis Resp.* 2014;16:416–423.
[28] Reusser P., Einsele H., Lee J., et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogenic stem cell transplantation. *Blood.* 2002;99:1159–1164.
[29] Mattes F.M., Hainsworth E.G., Geretti A.M., et al. A randomized controlled trial comparing ganciclovir to ganciclovir plus foscarnet (each at half dose) for preemptive therapy of cytomegalovirus infection in transplant patients. *J Infect Dis.* 2004;189:1355–1361.
[30] Pöhlmann C., Schetelig J., Reuner U., et al. Cidofovir and foscarnet for treatment of human herpesvirus 6 encephalitis in a neutropenic stem cell transplant recipient. *Clin Infect Dis.* 2007;44:e118–e120.
[31] Kucers A., Crowe S., Grayson M.L., et al. Foscarnet. In: *The use of antibiotics.* 5e ed Rochester: Butterworth Heinemann; 2009:1631–1645.
[32] Alain S., Revest M., Veyer D., et al. Maribavir use in practice for cytomegalovirus infection in French transplantation centers. *Transplant Proc.* 2013;45:1603–1607.
[33] Ventre K., Randolph A.G. Ribavirin for respiratory syncitial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4: CD000181.
[34] Glanville A.R., Scott A.I., Morton J.M., et al. Intravenous ribavirin is a safe and cost-effective treatment for respiratory syncitial virus infection after lung transplantation. *J Heart Lung Tranplant.* 2005;24:2114–2119.
[35] Boeckh M., Englund J., Ly Y., et al. Randomized controlled multicenter trial of aerosolized ribavirin for respiratory syncitial virus upper respiratory tract infection in hematopoietic cell transplant patients. *Clin Infect Dis.* 2007;44:245–249.
[36] Glanville A.R., Scott A.I., Morton J.M., et al. Intravenous ribavirin is safe and cost-effective treatment for respiratory syncytial virus infection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:214–2119.
[37] Pelaez A., Lyon G.M., Force S.D., et al. Efficacy of oral ribavirin in lung transplant patients with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:67–71.
[38] Seo S., Xie H., Campbell A.P., et al. Parainfluenzae lower respiratory tract disease after hematopoietic cell transplant: viral detection in the lung predicts outcome. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1357–1368.
[39] McCormick J.B., King I.J., Webb P.A., et al. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med.* 1986;314:20–26.
[40] Dokuzoguz B., Celikbas A.K., Gök S.E., et al. Severity scoring index for Crimean-Congo hemorrhagic fever and the impact of ribavirin and corticosteroids on fatality. *Clin Infect Dis.* 2013;57:1270–1274.

[41] Huggins J.W., Hsiang C.M., Cosgriff T.M. Prospective, double-blind, concurrent placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infec Dis.* 1991;164:1119–1127.
[42] Mertz G.J., Miedzinski L., Goade D., et al. Placebo-controlled, double blind trial of intravenous ribavirin for the treatment of Hantavirus cardiopulmonary syndrome in North America. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1307–1313.
[43] Booth C.M., Matukas L.M., Tomlinson G.A., et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA.* 2003;289:2801–2809.
[44] De Jong M.D., Ison M.G., Monto A.S., et al. Evaluation of intravenous peramivir for treatment of influenza in hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2014;59:e172–e185.
[45] Widmer M., Meylan P., Ivanyuk A., et al. Oseltamivir in seasonal, avian H5N1 and pandemic 2009 A/H1N1 influenza: pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. *Clin Phamacokinet.* 2010;49:741–765.
[46] Taylor W.R., Thinh B.N., Anh G.T., et al. Oseltamivir is adequately absorbed following nasogastric administration to adult patients with severe H5N1 influenza. *PLosOne.* 2008;3:2410.
[47] Lemaitre F., Luyt C.E., Roullet-Renoleau F., et al. Impact of extracorporeal membrane oxygenation and continuous venovenous hemodiafiltration on the pharmacokinetics of oseltamivir carboxylate in critically-ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *Ther Drug Monit.* 2012;34:171–175.
[48] Robson R., Buttimore A., Lynn K., et al. The pharmacokinetics and tolerability of oseltamivir suspension in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2556–2562.
[49] Kromdijk W., Sikma M.A., van den Broek M.P., et al. Pharmacokinetics of oseltamivir carboxylate in critically-ill patients: each patient is unique. *Intensive Care Med.* 2013;39:977–978.
[50] Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenzae. *N Engl J Med.* 2005;353:1363–1371.
[51] Marty F.M., Man C.Y., van der Horst C., et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous zanamivir treatment in hospitalized adults with influenza: an open-label, multicentre, single-arm, phase II study. *J Infect Dis.* 2014;209:542–550.
[52] Shelton M.J., Lovern M., Ng-Cashin J., et al. Zanamivir pharmacokinetics and pulmonary penetration into epithelium lining fluid following intravenous or oral inhaled administration to healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:5178–5184.
[53] Jefferson T., Jones M., Doshi P., et al. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* 2014;348:g2545.
[54] Louie J.K., Yang S., Acosta M., et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1) pdm09. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1198–1204.
[55] Rodriguez A., Diaz E., Martin-Loeches I., et al. Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically-ill patients with 2009 pandemic influenza. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1140–1149.
[56] Lee N., Hui D.S.C., Zuo Z., et al. A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza A and B infections. *Clin Infect Dis.* 2013;57:1511–1519.

CHAPITRE 207

Analyse d'une fièvre en réanimation et antibiothérapie empirique

M. Revest; Y. Le Tulzo

La survenue d'une fièvre chez un patient de réanimation est un événement fréquent. À chaque fois, la question d'une infection sous-jacente est posée. Afin de connaître l'origine de cette fièvre, le clinicien est souvent tenté de prescrire un large éventail d'examens complémentaires, aux conséquences en termes iatrogéniques et économiques non négligeables. Une antibiothérapie empirique est également souvent débutée afin de mettre le patient à l'abri d'une éventuelle détérioration de l'état clinique. Mais, toutes les fièvres ne sont pas d'origine infectieuse et l'administration d'une antibiothérapie non indiquée expose inutilement le patient à la survenue d'effets indésirables parfois graves et augmente le risque d'émergence de bactéries résistantes.

L'analyse d'une fièvre en réanimation doit donc être faite de façon rationnelle en s'appuyant sur la connaissance des causes les plus fréquentes et en s'aidant d'examens complémentaires pertinents. Cette analyse doit permettre de reconnaître les situations pour lesquelles une antibiothérapie empirique est justifiée.

Généralités sur la fièvre

Définition

La température corporelle varie en fonction des individus, du cycle nycthéméral, du cycle menstruel ou des activités physiques. D'une manière générale et chez un patient non hospitalisé, la fièvre est définie par une température corporelle, mesurée à distance des repas et après au moins 20 minutes de repos, supérieure à 37,5 °C le matin et/ou 37,8 °C le soir.

En réanimation, de nombreux facteurs confondants existent et rendent l'utilisation de cette définition impossible du fait d'une spécificité trop faible. Une définition particulière est donc utilisée : est considéré comme fébrile en réanimation tout patient présentant une température corporelle supérieure ou égale à 38,3 °C [1, 2].

Définition de la fièvre en réanimation

Température corporelle ≥ 38,3 °C

Prise de la température

Il existe de nombreuses techniques de mesure de la température corporelle. Chacune d'entre elles possède des avantages et des inconvénients (tableau 207.1).

Tableau 207.1

Avantages et inconvénients des différentes techniques de mesure de la température corporelle.

Techniques	Avantages	Inconvénients
Thermomètres électroniques par voie axillaire	Facilité Rapidité Possibilité de répétitions Coût	Fiabilité Reproductibilité
Thermomètres électroniques par voie rectale	Fiabilité Reproductibilité Coût	Position du patient rendant parfois la technique difficile Inconfort Risques traumatiques Hygiène
Thermomètres électroniques par voie orale	Facilité si patient conscient Coût	Faisabilité si patient inconscient Hygiène Fiabilité
Thermomètres infrarouges par voie auriculaire	Rapidité Facilité	Fiabilité (faible si inflammation du canal auditif externe ou si obstruction) Risques traumatiques (faibles) Nécessite un entretien régulier Coût
Thermistance par voie endovasculaire	Fiabilité Reproductibilité Rapidité Possibilité de répétitions	Invasifs +++ Coût Risque infectieux
Thermistance par voie endovésicale	Fiabilité Reproductibilité Rapidité Possibilité de répétitions	Invasifs Coût Risque infectieux
Mesure électronique par voie œsophagienne	Reproductibilité Rapidité Fiabilité	S'assurer de la position rétrocardiaque Risque de fausse route ou d'ulcération œsophagienne (faible) Coût

La technique de référence de prise de température est représentée par la mesure de la température centrale par thermistance intravasculaire à l'aide d'un cathéter de Swan-Ganz [3]. Cette technique est cependant excessivement invasive : elle ne se conçoit que pour les patients chez lesquels ce type de cathéter est mis en place pour une autre raison que la simple prise de température. Les mesures par voie urinaire ou œsophagienne ont de fait montré une bonne corrélation avec la mesure par voie vasculaire et constituent dorénavant les mesures considérées comme les plus fiables en réanimation [4, 5]. Leur coût important représente cependant un frein important à leur utilisation.

Il est donc difficile d'être formel quant à la technique à utiliser. L'objectif est de trouver un compromis entre fiabilité (avec notamment calibration régulière des appareils utilisés), facilité d'utilisation, reproductibilité, invasivité et coût.

Physiopathologie

Au repos, la production de chaleur de l'organisme est pour environ 55 % liée aux processus biochimiques de conversion de l'énergie apportée par l'alimentation en énergie libre immédiatement utilisable (ATP par exemple) et pour environ 45 % liée au travail de maintien de l'intégrité structurelle et fonctionnelle du corps. Le maintien de la température à une valeur donnée résulte donc de l'équilibre entre production et perte de chaleur, équilibre régulé par un « thermostat » central. La fièvre est un mécanisme non spécifique de défense de l'organisme face à une agression. Elle est provoquée par l'action de substances pyrogènes, exogènes ou endogènes, sur le centre thermorégulateur situé au niveau de l'hypothalamus antérieur. Les substances pyrogènes exogènes sont nombreuses et correspondent à des micro-organismes entiers, à leurs produits de dégradation ou à leurs toxines. Les plus connues sont le lipopolysaccharide pour les bactéries à gram

négatif ou l'acide lipotéchoïque des bactéries à gram positif. Ces substances, une fois reconnues, entraînent la production par les leucocytes de pyrogènes endogènes, principalement représentés par l'interleukine 1 (IL-1), le *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), l'interféron γ (IFN-γ) et l'IL-6 [6]. Ceux-ci ont alors un rôle direct sur le système nerveux central. Ils favorisent la production de prostaglandine E_2 (PGE_2) par les cellules endothéliales d'un système vasculaire complexe situé au niveau de la région préoptique de l'hypothalamus antérieur et appelé *organum vasculosum laminae terminalis* (OVLT) [7]. La PGE_2 va élever le niveau du « thermostat central » de l'hypothalamus permettant d'augmenter la production de chaleur et de diminuer les pertes. La température centrale va alors augmenter avec en corollaire l'apparition d'une fièvre [8].

La fièvre n'est donc pas un phénomène spécifique d'une infection. Tout événement, infectieux ou non, capable d'entraîner une production importante d'IL-1, de TNF-α, d'IFN-γ ou d'IL-6 va avoir comme conséquence une augmentation de la température corporelle.

Causes de fièvre en réanimation

Épidémiologie générale

La fièvre est très fréquente en réanimation. Il est cependant difficile d'en connaître avec précision l'incidence. Celle-ci est en réalité très variable d'un service à l'autre et dépend du type de malade accueilli dans l'unité. Les études s'étant intéressées à cette incidence sont peu nombreuses. Elles obtiennent des résultats variés retrouvant une probabilité d'au moins un jour de fièvre durant le séjour en réanimation allant de 30 à 70 % [9, 10]. Une étude canadienne récente montre que 44 % des patients présenteront au moins un jour de fièvre durant leur séjour en réanimation [11].

Les causes de fièvre sont multiples. Elles se divisent en causes infectieuses et en causes non infectieuses [3, 8, 12, 13]. Ces dernières sont loin d'être rares. Certaines études rapportent notamment que pratiquement 50 % des épisodes de fièvre chez des patients de réanimation postchirurgicale peuvent être rattachés à des causes non infectieuses [10, 11].

Causes non infectieuses

Beaucoup de pathologies non infectieuses entraînent par le dommage tissulaire occasionné, une sécrétion accrue de cytokines pro-inflammatoires et donc l'apparition d'une fièvre. Ces causes non infectieuses sont nombreuses dans le contexte de la réanimation (voir encadré 207.1). Il ne s'agit pas ici de les décrire toutes, mais seulement celles qui sont les plus originales et les plus spécifiques à la réanimation. À noter que les atélectasies, contrairement à ce qui est parfois retrouvé dans la littérature, ne sont pas responsables de fièvre sauf en cas de surinfection bactérienne secondaire [3, 8, 12].

Encadré 207.1

Causes non infectieuses de fièvre en réanimation.

Fièvre médicamenteuse (à posologie adaptée)
- Intoxication : cocaïne, amphétamines, LSD, salicylés, antidépresseurs tricycliques, IMAO
- Coup de chaleur et hyperthermie maligne (liée au climat, à l'exercice, aux neuroleptiques, aux anesthésiques)
- Réaction aux produits de contraste iodés
- Fièvre postopératoire précoce (dans les 48 heures postchirurgicales)
- Syndrome de sevrage alcoolique ou aux benzodiazépines
- Fièvre post-transfusionnelle
- Polytraumatisme
- État de mal convulsif
- Maladie thromboembolique, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, ischémie mésentérique
- Hémorragie méningée
- Hématome
- Hémorragie digestive, hémorragie intra-alvéolaire
- Hémolyse aiguë
- Pancréatite aiguë
- Cholécystite alithiasique

Arthropathie microcristalline
Maladie endocrinienne : hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne aiguë, phéochromocytome
Embolie de cristaux de cholestérol ou graisseuse
Fièvre néoplasique (lymphome en tête)
Rejet de greffon, maladie du greffon contre l'hôte (GVH)
Vascularite, connectivite

Fièvres médicamenteuses

On estime qu'environ 10 % de tous les patients présentent au moins un épisode de fièvre d'origine médicamenteuse au cours de leur hospitalisation [14]. Toute thérapeutique médicamenteuse peut être responsable de fièvre [15]. Les plus fréquentes sont listées dans l'encadré 207.2. Il s'agit le plus souvent de réactions d'hypersensibilité. Mais d'autres mécanismes sont également possibles : réaction inflammatoire locale au lieu d'administration liée à la toxicité tissulaire directe du produit (amphotéricine B, chimiothérapie cytotoxique, érythromycine, sels de potassium…), libération directe de chaleur (L-thyroxine) ou diminution des capacités de déperdition de chaleur (atropine, adrénaline), altération de la thermorégulation (antiparkinsoniens, phénothiazines, antihistaminiques) [3].

Encadré 207.2

Causes médicamenteuses les plus fréquentes de fièvre (liste non exhaustive).

Anti-infectieux : β-lactamines, sulfamides, cyclines, glycopeptides, isoniazide, amphotéricine B
Cardiovasculaires : quinidine, α-méthyldopa, β-bloquants
Antiépileptiques : carbamazépine, hydantoïne
Anticancéreux : bléomycine
Autres : allopurinol, anti-inflammatoires non stéroïdiens, interférons…

Il est difficile d'affirmer avec certitude le diagnostic des fièvres d'origine médicamenteuse. Leurs caractéristiques cliniques sont en effet peu spécifiques. La courbe thermique peut montrer un simple décalage thermique sans grande variation ou au contraire de grands pics accompagnés de frissons pouvant mimer une décharge bactériémique [13, 15]. Il s'y associe parfois une éruption cutanée, une relative bradycardie et une hyperéosinophilie. Ces éléments accompagnateurs sont évocateurs mais sont loin d'être systématiques et spécifiques. La constatation d'une association temporelle entre l'administration du ou des médicaments en cause et la survenue de la fièvre est en revanche un élément primordial au diagnostic. Mais mettre en évidence une telle association n'est pas toujours aisé. La fièvre peut en effet survenir dans les heures, mais également dans les jours qui suivent l'introduction du médicament. Par ailleurs, la régression de la fièvre après l'arrêt de la thérapeutique incriminée n'est pas toujours immédiate. Elle survient le plus souvent entre un et trois jours suivant cet arrêt, mais elle peut également mettre plusieurs jours et parfois plus d'une semaine à débuter [15]. Enfin, avant de retenir ce diagnostic, il est impératif d'exclure toute autre cause, notamment infectieuse, pouvant être responsable de cette fièvre [12, 13].

Deux entités rares mais particulièrement sévères et qui seront traitées dans des chapitres spécifiques, méritent d'être citées ici. Il s'agit du syndrome malin des neuroleptiques et de l'hyperthermie maligne postanesthésie. Le syndrome malin des neuroleptiques se rencontre avec toutes les molécules de cette classe même si dans le contexte de la réanimation, l'halopéridol est probablement le plus souvent en cause [3]. L'hyperthermie maligne est plus rare en réanimation, car elle apparaît le plus souvent très précocement, en peropératoire. Mais son début est parfois retardé de 24 heures et elle peut donc survenir en réanimation. Elle concerne des patients présentant une prédisposition génétique et survient après l'utilisation d'anesthésiques halogénés ou de succinylcholine [3].

Enfin, il ne faut pas oublier qu'à l'image du sevrage alcoolique, le sevrage de certaines molécules peut être responsable d'authentiques fièvres. Ceci concerne surtout le sevrage aux benzodiazépines, mais aussi le sevrage aux opiacés ou aux barbituriques. L'histoire clinique et l'analyse de la pancarte de réanimation permettent d'évoquer ce diagnostic.

Fièvres post-transfusionnelles

Les réactions fébriles après transfusion sont fréquentes. Elles surviennent entre 30 minutes et 2 heures après le début de la transfusion et régressent spontanément en moins de 24 heures. Elles sont plus fréquentes en

cas de transfusion de plaquettes qu'en cas de transfusion de culots globulaires. La transfusion de plasma peut également être en cause par la présence d'immunoglobulines exogènes [12].

En cas d'hémolyse aiguë pertransfusionnelle, le tableau clinique est plus sévère que pour une réaction fébrile simple, avec fièvre, frissons, hypotension et oligurie.

Fièvres postopératoires précoces

La fièvre est classique dans les 48 premières heures qui suivent l'intervention chirurgicale. Elle résulte de l'inflammation occasionnée par le traumatisme chirurgical et est alors, la plupart du temps, non infectieuse. Les exceptions à cette règle sont l'inhalation pré-intubation, les fautes d'asepsie grave ou les infections du site opératoire à streptocoque β-hémolytique du groupe A ou à *Clostridium* [16] qui peuvent occasionner de la fièvre avant la 48e heure postopératoire. Les fièvres d'origine infectieuse, et notamment les infections de sites opératoires à d'autres germes que ceux qui viennent d'être cités, surviennent après 72 heures postopératoires. À cette date, l'origine infectieuse doit être considérée en priorité [3, 8, 12] dans l'analyse d'une fièvre.

Cholécystite alithiasique

Elle correspond à une inflammation aiguë non infectieuse de la vésicule biliaire sans lithiase. Elle est favorisée par la stase biliaire et l'ischémie de la paroi vésiculaire [8]. Les facteurs de risque de survenue sont donc d'une part, l'alimentation parentérale totale et les opioïdes qui favorisent la stase biliaire, d'autre part les transfusions massives, la résorption de volumineux hématomes et l'hémolyse qui augmentent la production de pigments biliaires et favorisent les troubles de vidange vésiculaire, et enfin l'hypovolémie, le choc sévère et la ventilation mécanique à pression expiratoire positive élevée qui entraînent une ischémie de la paroi vésiculaire [12]. Le diagnostic en est difficile, car la clinique est le plus souvent prise en défaut. Il repose essentiellement sur l'échographie abdominale qu'il faut savoir réaliser au moindre doute. Les complications sont en effet nombreuses avec risques de cholécystite aiguë infectieuse secondaire, de perforation vésiculaire et de péritonite biliaire. Ces complications sont d'autant plus graves, qu'elles surviennent chez des patients déjà très fragilisés [17].

Causes infectieuses

Les principales causes d'infection rencontrées en réanimation sont exposées dans le tableau 207.2. Deux situations peuvent être individualisées : la fièvre est présente à l'admission en réanimation et la fièvre apparaît alors que le patient est déjà hospitalisé en réanimation.

Tableau 207.2

Causes de fièvre d'origine infectieuse les plus fréquentes en réanimation (d'après références 3, 8, 12, 18, 19).

Acquise en réanimation	Non acquise en réanimation
Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) Bactériémie primitive Infection liée au cathéter Infection intra-abdominale Colite à *Clostridium difficile* Infection cutanée et tissus mous Infection de site opératoire Sinusite Infection urinaire	Pneumopathie infectieuse Infection intra-abdominale Infection cutanée et tissus mous Infection urinaire Bactériémie primitive Infection système nerveux central

Chaque type d'infection cité ici sera détaillé dans des chapitres spécifiques. Nous ne signalons que les plus fréquentes et les plus spécifiques en rappelant que toute infection peut se rencontrer dans le contexte de la réanimation et occasionner de la fièvre.

Enfin, rappelons que la fièvre est parfois absente alors que les patients sont authentiquement infectés. Cela peut concerner des patients sous anti-inflammatoires ou sous antipyrétiques, des personnes âgées, des grands brûlés, des patients hémofiltrés ou sous circulation extracorporelle. L'absence de fièvre ne doit donc pas faire éliminer de façon formelle l'hypothèse d'une infection.

Fièvre survenant chez un patient de réanimation

On estime que 20 à 30 % [8, 19, 20] des patients hospitalisés en réanimation vont développer une infection nosocomiale. Voici les plus fréquentes.

Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique

Elles représentent entre 40 et 80 % [18–20] des causes d'infection nosocomiale en réanimation. Les germes les plus fréquemment en cause sont cités dans le tableau 207.3. Le diagnostic est souvent difficile. Les données cliniques et radiologiques sont insuffisantes pour porter un diagnostic. Une documentation microbiologique quantitative doit être obtenue par un prélèvement respiratoire [3, 21].

Tableau 207.3

Germes le plus fréquemment en cause dans les pneumopathies nosocomiales sous ventilation mécanique [24].

Germes en cause	Fréquence (%)
Bacilles gram-négatifs	57,9
Dont :	
Pseudomonas aeruginosa Entérobactéries *Haemophilus sp.* *Acinetobacter sp.* *Stenotrophomonas maltophilia*	24,4 14,1 9,8 7,9 1,7
Cocci gram-positifs	33,9
Dont :	
Staphylococcus aureus *Streptococcus sp.* Pneumocoque Staphylocoque coagulase négative	20,4 8 4,1 1,4
Neisseria sp.	2,6
Anaérobies	0,9
Champignons	0,9
Autres	3,8

Infection liée au cathéter intravasculaire

Il s'agit d'une cause fréquente d'infection. La question d'une infection liée au cathéter doit être posée devant toute fièvre survenant chez un patient porteur d'un tel dispositif, et ce d'autant plus que ce cathéter est en place depuis longtemps, le risque d'infection de cathéter augmentant avec la durée de cathétérisme [22]. Les germes les plus fréquemment retrouvés sont les staphylocoques (dorés ou à coagulase négative), suivis par les entérocoques, les bacilles gram-négatifs et les *Candida*. Les facteurs de risque d'infection de cathéter sont multiples (voir chapitre XXX). Les cathéters en position fémorale ou jugulaire interne sont plus à risque que ceux en position sous-clavière.

La conduite à tenir quant au maintien ou non du cathéter dépend de la conviction clinique d'infection. Certaines situations imposent le retrait immédiat du cathéter [23]. Il s'agit de :

- présence de signes locaux d'infection francs (écoulement purulent au point d'insertion, tunnelite, cellulite) ;
- en cas d'infection compliquée d'emblée : thrombophlébite, endocardite ;
- infection due à certains germes : *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* ;
- devant des signes de gravité sans autre cause apparente ;
- en cas de bactériémie associée chez un patient porteur de prothèse endovasculaire, de valve cardiaque prothétique ou immunodéprimé.

Dans les autres situations où la présomption d'infection du cathéter est plus faible, un changement sur guide sera réalisé et la décision de retrait ou non du nouveau cathéter mis en place sera prise en fonction des résultats de la culture du cathéter précédent [23].

Infection à *Clostridium difficile*

En secteur de réanimation, 1 % des patients vont présenter une infection clinique à *C. difficile* [25] et cette bactérie rend compte de 10 à 25 % des diarrhées sous antibiotiques [26, 27]. 20 % des patients hospitalisés vont se coloniser à *Clostridium difficile*. Seulement un tiers d'entre eux vont être symptomatiques, présentant une diarrhée fébrile sous antibiotiques [8]. La fièvre est pratiquement constamment associée à la diarrhée. Mais il est de rares cas où la diarrhée est absente, notamment chez les patients ayant subi une chirurgie abdominale récente. Le tableau clinique est alors dominé par de la fièvre et un tableau d'iléus. Le diagnostic repose actuellement sur la recherche dans les selles de toxines A et B de *Clostridium difficile* plutôt que sur la mise en évidence du germe par culture pour des raisons de faisabilité. Les mesures d'isolement sont obligatoires et spécifiques.

Infection du site opératoire

Comme nous l'avons vu plus haut, la fièvre survenant en postopératoire précoce (moins de 72 heures) n'est le plus souvent pas d'origine infectieuse. Après cette date, elle est principalement liée à une infection du site opératoire. Le risque d'une telle infection dépend du type de chirurgie pratiquée (voir chapitre XXX). Pour une chirurgie propre, *Staphylococcus aureus* est le germe le plus fréquemment rencontré. Pour les chirurgies avec ouverture de cavités naturelles colonisées, les infections sont le plus souvent plurimicrobiennes [3].

L'examen de la cicatrice opératoire doit être régulier.

Sinusite

Le facteur de risque principal de survenue d'une sinusite est l'obstacle au drainage sinusien par obstruction des *ostia* liée à la présence de matériel intranasal (sonde d'intubation nasotrachéale, sonde nasogastrique). Dans ces conditions, le comblement des sinus est excessivement fréquent. La survenue d'une réelle sinusite bactérienne aiguë responsable de fièvre est beaucoup plus rare. Dans l'exploration d'une fièvre en réanimation, l'hypothèse d'une sinusite aiguë ne doit être soulevée qu'après exclusion des autres causes plus fréquentes. Le diagnostic sera alors fait par la constatation possible de sécrétions purulentes endonasales et confirmé par un scanner des sinus. Les germes les plus fréquents sont alors pour 60 % les bacilles gram-négatifs, *Pseudomonas aeruginosa* en tête, suivi des cocci gram-positifs (33 %, *Staphylococcus aureus* principalement), et des champignons (5 à 10 %) [3, 28].

Infection urinaire

La plupart des patients hospitalisés en réanimation sont porteurs d'une sonde vésicale. La colonisation des urines est de ce fait très fréquente occasionnant une bactériurie le plus souvent asymptomatique. Les véritables infections urinaires sont en revanche beaucoup plus rares. Moins de 3 % des patients présentant une bactériurie vont développer une bactériémie au germe retrouvé dans les urines [29]. Il est donc très difficile d'attribuer la responsabilité d'une fièvre à une infection urinaire chez les patients de réanimation et le traitement d'une bactériurie doit être envisagé seulement s'il existe des arguments francs pour une réelle infection. Les autres causes de fièvre doivent avoir été au préalable éliminées.

Patient fébrile hospitalisé en réanimation

Le motif d'entrée est alors l'infection occasionnant la fièvre et dont le retentissement nécessite une hospitalisation en réanimation. L'analyse de la fièvre n'est alors pas problématique, le tableau clinique étant le plus souvent évident avec une infection clairement identifiée.

C'est dans ce contexte que l'on rencontre les pneumopathies bactériennes communautaires graves, les dermohypodermites bactériennes nécrosantes, les péritonites communautaires, les infections urinaires hautes graves, les endocardites infectieuses, les méningites et méningo-encéphalites. Une étude s'est intéressée à l'épidémiologie des sepsis rencontrés dans 198 unités de réanimation de 24 pays européens [18]. Elle a différencié les sepsis acquis en réanimation des sepsis non acquis en réanimation. Les données épidémiologiques concernant cette dernière catégorie permettent d'approcher celles concernant les causes infectieuses nécessitant une hospitalisation en réanimation. Elles sont exposées dans le tableau 207.4.

Tableau 207.4

Sites anatomiques des sepsis présents à l'entrée en réanimation selon l'étude SOAP [18].

Site anatomique	Fréquence (%)
Respiratoire	64
Abdominal	26
Bactériémie	20
Peau et tissus mous	14
Urinaire	12
Cathéter	8
Liquide céphalorachidien	2
Autre	13
Inconnu	5

Conduite à tenir devant une fièvre en réanimation

L'attitude du clinicien doit être stéréotypée face à une fièvre chez un patient de réanimation. Son analyse doit avoir deux objectifs principaux, à considérer avec la même priorité : d'une part, rechercher des signes de gravité (clinique et paraclinique) et d'autre part, faire le diagnostic étiologique de cette fièvre.

Le diagnostic doit s'appuyer sur une analyse clinique rigoureuse, complétée par des examens paracliniques dont la nature est directement conditionnée par les évocations diagnostiques découlant de cette analyse clinique. La figure 207.1 en fin de chapitre résume les grandes lignes de la prise en charge d'un patient fébrile en réanimation.

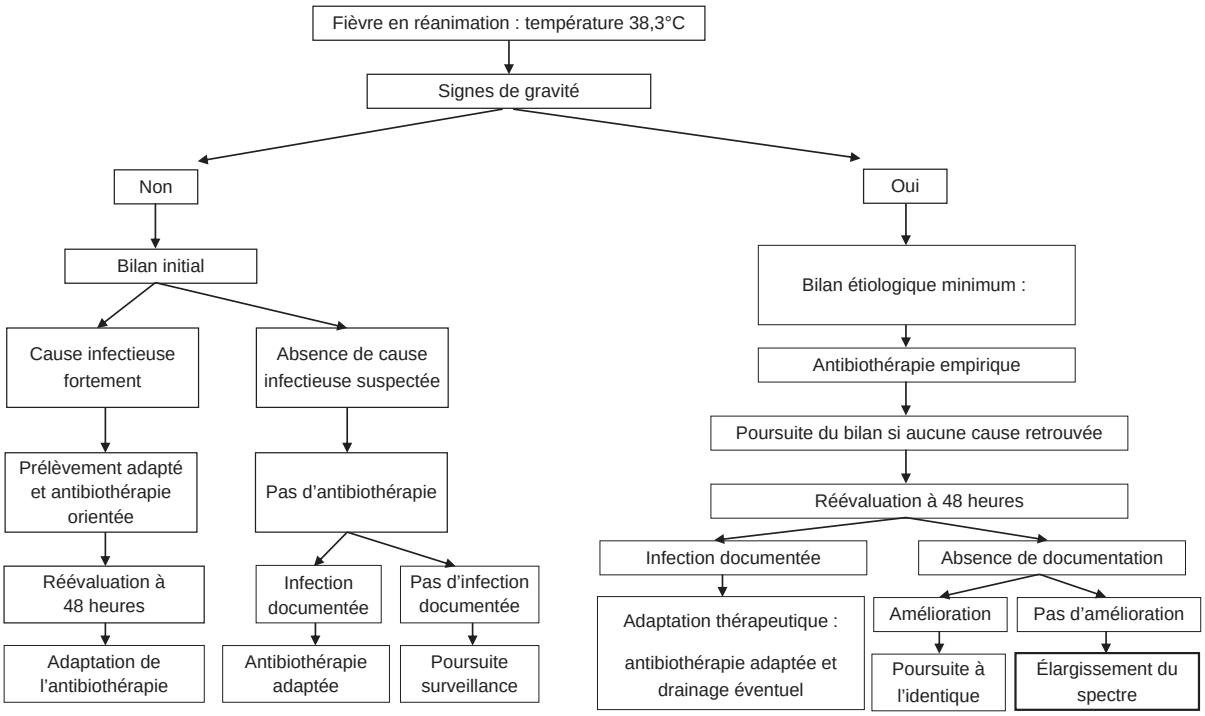


FIG. 207.1 **Prise en charge d'un patient fébrile en réanimation.**

Aspects cliniques

Anamnèse

Comme dans toute démarche diagnostique, cette étape est primordiale. Elle permet de prendre connaissance de l'ensemble des antécédents du patient, des traitements reçus et du mode de survenue de la fièvre. Ces

renseignements ne sont cependant pas toujours aisés à obtenir. La plupart des patients de réanimation ne peuvent pas répondre à un interrogatoire classique. Les données doivent donc être recueillies grâce à l'interrogatoire des proches, des médecins ayant pris en charge le patient au préalable et grâce à l'analyse rigoureuse du dossier qui doit être « épluché ». Les observations médicales et les feuilles de température ou les pancartes de réanimation sont alors d'une grande aide, tout comme les feuilles de transmission de soins infirmiers qui renferment de nombreux renseignements sur l'évolution clinique des patients.

Deux éléments doivent absolument être renseignés durant cette anamnèse. Il s'agit :

- du terrain du patient : immunodéprimé ou non, antécédents allergiques, présence de matériel étranger, pathologie chronique… ;
- du moment de survenue de la fièvre : fièvre survenant avant ou après cinq jours d'hospitalisation, dans un contexte communautaire, après antibiothérapie…

Examen clinique

Cet examen clinique du patient de réanimation fébrile comporte deux volets. D'une part, la recherche de signes de gravité, et d'autre part, la recherche de la cause de cette fièvre. Ces deux aspects sont considérés dans le même temps, et au plus tôt après l'apparition de la fièvre.

La recherche de signes de gravité est classique. Il s'agit d'analyser si l'apparition de la fièvre coïncide avec une dégradation de l'état clinique du patient, notamment sur les paramètres hémodynamiques, respiratoires ou neurologiques. Si tel est le cas, l'indication d'un traitement antibiotique probabiliste est souvent posée (voir partie 4).

Le deuxième aspect est l'enquête étiologique face à cette fièvre. Elle a pour but de faire le plus rapidement possible le diagnostic d'une infection qui nécessiterait un traitement adapté rapide (antibiothérapie bien sûr mais également d'éventuels gestes de drainage).

L'examen clinique doit être complet, même s'il est souvent peu performant dans ce contexte [30]. Des résultats de l'examen découleront la prescription raisonnée d'explorations complémentaires. Il est donc le plus précis possible.

Sauf situation caricaturale (éruption cutanée fébrile faisant immédiatement suite à une administration médicamenteuse par exemple), il faut toujours tenter d'éliminer en premier les causes infectieuses. Le sepsis représente en effet l'une des premières causes de mortalité en réanimation et son pronostic est d'autant plus mauvais que le diagnostic et donc le traitement sont retardés [18]. Une fois ces causes infectieuses éliminées, on peut considérer les causes non infectieuses de fièvre, en rappelant que pour la plupart d'entre elles, le diagnostic n'est qu'un diagnostic d'élimination.

Aspects paracliniques

Examens de première ligne, systématiques

Certains examens simples sont systématiques dans le cadre de l'analyse d'une fièvre chez un patient de réanimation. Là encore, deux aspects sont à prendre en compte : d'une part la recherche de signes de gravité et d'autre part, l'enquête étiologique en elle-même.

Ces examens sont :

- recherche de signes de gravité et d'atteintes viscérales : examens biologiques classiques :
  - la numération de formule sanguine : hyperleucocytose ou au contraire leucopénie, anomalie de formule, thrombopénie,
  - ionogramme sanguin avec fonction rénale,
  - bilan hépatique,
  - gaz du sang artériel avec lactatémie,
  - bilan de coagulation avec temps de prothrombine (TP), facteurs de coagulation, fibrinogène et D-dimères ;
- bilan étiologique minimal :
  - hémocultures : voir paragraphe « Hémocultures en réanimation »
  - ponction lombaire si syndrome méningé,
  - retrait de cathéter suspect (ancien, point de ponction inflammatoire, voire écoulement purulent ou trajet de tunnelite) pour analyse bactériologique,
  - ponction d'une éventuelle collection suspecte,
  - examen d'imagerie orienté en fonction de la clinique,
  - examen cytobactériologique des urines (ECBU).

Hémocultures en réanimation

Il faut systématiquement prélever des hémocultures devant l'apparition d'une fièvre en réanimation. Deux paires (1 flacon anaérobie et 1 flacon aérobie à chaque fois) semblent la plupart du temps suffisantes. Le délai entre deux séries d'hémocultures doit être de quelques heures [3]. En cas de tableau septique grave ne permettant pas d'attendre le délai nécessaire entre ces deux hémocultures avant d'initier le traitement antibiotique, il a été récemment montré que la réalisation d'une seule paire d'hémocultures de grand volume (40 mL) était aussi sensible et spécifique que la réalisation de plusieurs paires d'hémocultures espacées [31]. La date ainsi que l'heure de prélèvement doivent être renseignées et les hémocultures doivent être numérotées.

Il n'est pas utile de prélever plus de trois paires lors des 24 premières heures d'apparition de la fièvre. De même, il est inutile de prélever des hémocultures dans les 48 heures qui suivent le début d'un traitement antibiotique. Durant ce délai, la positivité persistante des hémocultures n'est pas un signe d'échec de l'antibiothérapie. Il est en revanche recommandé de prélever des hémocultures 72 heures après le début d'une antibiothérapie afin de s'assurer du bon contrôle de la pathologie bactériémique traitée [3].

En cas de suspicion d'infection de cathéter central, il est important de prélever des hémocultures sur ce cathéter. En cas de cathéter à lumières multiples, un prélèvement sur une seule lumière (n'importe laquelle) est suffisant. L'analyse du différentiel du temps de pousse entre hémoculture sur cathéter et hémoculture en périphérie permet d'affirmer si la porte d'entrée de la bactériémie est le cathéter ou non [3].

Examens de deuxième ligne

Il est impossible de donner ici une liste d'examens « obligatoires » dans le cadre du bilan étiologique d'une fièvre en réanimation. Le choix des examens réalisés est directement conditionné par les évocations diagnostiques découlant de l'analyse clinique et des résultats des examens complémentaires de première ligne. Nous en citons ici quelques exemples :

- La documentation microbiologique des pneumopathies est sujette à controverse :
  - en l'absence de ventilation mécanique, la réalisation d'un prélèvement pulmonaire à visée microbiologique n'est pas systématique. Les éléments incitant aux prélèvements pulmonaires sont la sévérité de l'insuffisance respiratoire, une immunodépression sous-jacente, un échec d'une antibiothérapie préalable et le caractère nosocomial de la pneumopathie. Toutefois, elle ne doit pas décompenser une insuffisance respiratoire aiguë ou chronique, entraîner une intubation ou retarder un traitement antibiotique. On s'aidera des prélèvements et examens non pulmonaires (hémocultures, recherche urinaire d'antigène de pneumocoque ou de légionelle, sanguine d'*Aspergillus*, examen du liquide pleural, sérologies bactériennes et virales). En dehors de certains pathogènes (*Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jiroveci*…), l'analyse de l'expectoration reste discutée et en tout cas doit obéir à certains critères de qualité et être quantitative (voir chapitre XXX) ;
  - chez un patient ventilé, un prélèvement pulmonaire à visée microbiologique sera réalisé [32]. En l'absence de *gold-standard* clairement établi quant à la technique employée, le choix de ce prélèvement sera conditionné par les habitudes de chaque équipe : aspiration endotrachéale (AET), fibroscopie bronchique avec lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA), brosse distale protégée (BDP)… Chaque technique doit être obligatoirement accompagnée par une culture bactériologique quantitative. Les seuils de positivité sont de 10^5 UFC/mL pour l'AET, 10^4 UFC/mL pour le LBA et de 10^3 UFC/mL pour la BDP. S'il n'existe pas d'arguments très forts en termes de rendement diagnostique en faveur de l'une ou de l'autre technique, la fibroscopie bronchique avec LBA est probablement la technique la plus utilisée [21, 33]. Elle permet en effet de réaliser une exploration « visuelle » de l'arbre bronchique, de diriger le prélèvement à visée microbiologique vers les zones semblant les plus atteintes et de réaliser plusieurs prélèvements. Le scanner thoracique peut être d'une grande aide, définissant au mieux les lésions, difficilement caractérisables par la radiographie pulmonaire dans le contexte de réanimation ;
- si une infection intra-abdominale est suspectée, on pourra réaliser une échographie abdominale qui peut constituer un bon examen de « débrouillage » au lit du malade, notamment en ce qui concerne les sepsis d'origine biliaire. Elle sera complétée au moindre doute par un scanner abdominal avec injection de produit de contraste à la recherche de foyer profond [8] ;
- si une endocardite infectieuse est suspectée, une échographie cardiaque transœsophagienne est réalisée (ETO) ;
- ensuite, tous les examens peuvent être envisagés, et l'on rejoint alors le chapitre des fièvres d'origine indéterminée qui peuvent être le témoin de nombreuses maladies (infectieuses, inflammatoires, endocriniennes, néoplasiques).

Faut-il traiter la fièvre ?

La fièvre représente un moyen de défense non spécifique de l'organisme face à une agression [7]. Traiter la fièvre semble donc illogique. Il a d'ailleurs été montré que la fièvre était corrélée à une meilleure survie chez des patients présentant une bactériémie à bacilles gram-négatifs [34]. En outre, la fièvre est un formidable signal d'alarme chez les patients de réanimation lorsqu'une infection nosocomiale survient. Se passer de ce signal par des thérapeutiques antipyrétiques nuit donc à la surveillance de ces patients.

Cependant, l'élévation de la température corporelle peut avoir des conséquences néfastes. On estime qu'une élévation de 1 °C augmente la consommation en oxygène des patients de 10 % [35]. Cette majoration peut avoir des effets délétères chez des patients aux conditions cardiorespiratoires très précaires. De même, les températures extrêmes peuvent avoir un effet péjoratif chez les patients atteints de pathologies du système nerveux central sévères, tels les accidents vasculaires cérébraux (AVC) étendus, les encéphalites ou les traumatismes cérébraux avec œdème [8].

Les méthodes utilisables pour traiter la fièvre sont variables et aucune n'est dénuée d'effet secondaire [36]. Les méthodes pharmacologiques comportent l'utilisation de paracétamol et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ces derniers sont trop pourvoyeurs d'effets secondaires (saignements gastro-intestinaux, tolérance rénale, risques infectieux) pour pouvoir être utilisés. Le paracétamol, même si son utilisation est plus aisée, comporte le risque de toxicité hépatique chez les patients aux fonctions hépatiques pouvant déjà être altérées par la pathologie les amenant en réanimation. Les méthodes non pharmacologiques sont essentiellement représentées par le refroidissement externe par glace ou couverture refroidissante. Elles exposent à un inconfort important et au risque de survenue de frissons, augmentant eux-mêmes la consommation en oxygène. Elles nécessitent donc le plus souvent une sédation profonde et fréquemment une curarisation aux effets délétères propres, pour éviter ces frissons [36].

Les données concernant le bénéfice de traiter la fièvre en réanimation ne sont pas formelles. Une étude randomisée, utilisant des méthodes de refroidissement externes chez des patients présentant un choc septique, a montré une diminution de la mortalité à J 14 (19 vs 34 % dans le groupe de patients non refroidis, $P = 0{,}013$). Mais la mortalité à J 28 était identique dans les deux groupes avec manifestement un excès de mortalité dans le groupe de patients refroidis entre J 14 et J 28, possiblement en lien avec une plus grande fréquence d'infection nosocomiale dans ce groupe même si le dessin de l'étude ne permettait pas de le vérifier [37]. À l'inverse, une autre étude a montré un excès de pneumopathie nosocomiale chez des patients présentant un traumatisme sévère sans aucun bénéfice thérapeutique [38]. Il faut cependant noter qu'aucun des malades inclus ne présentait de fièvre supérieure à 39 °C dans cette étude et que ce travail ne permet pas d'évaluer le potentiel effet d'un traitement antipyrétique chez des patients cérébro-lésés présentant une fièvre très élevée. Dans les suites immédiates d'un arrêt cardiaque, si le bénéfice de l'hypothermie est source de débat [39–41], il est collégialement admis que les patients doivent au minimum être maintenus en stricte normothermie et que toute fièvre doit être traitée dans ce contexte.

Le traitement de la fièvre ne doit donc pas être systématique et n'être envisagé que dans certaines conditions : températures extrêmes (> 41 °C), patients présentant un AVC massif récent, un traumatisme crânien grave, aux réserves cardiorespiratoires très limitées ou dans les suites immédiates d'un arrêt cardiaque [12].

Antibiothérapie empirique

À chaque fois que l'on a affaire à une fièvre, il faut se poser les questions suivantes :

- faut-il prescrire une antibiothérapie ?
- dans quel délai ?
- laquelle ?
- pour combien de temps ?

Rappelons que toute prescription d'antibiotiques doit être précédée de prélèvements à visée microbiologique qui permettront de documenter une éventuelle infection.

Quand prescrire une antibiothérapie empirique ?

La réponse à cette question découle directement des résultats de l'enquête étiologique menée face à une fièvre en réanimation. Plusieurs situations sont possibles :

- Il existe des signes de gravité :
  - que ce soit en termes de terrain (patient immunodéprimé et notamment splénectomisé et patient neutropénique) ou en termes de retentissement avec dysfonction d'organe, ou en termes de retentissement de la possible infection (tableau de sepsis sévère ou de choc septique),

– la prescription d'antibiotiques s'impose en attendant d'avoir documenté l'origine de cette fièvre, car la gravité de la situation ne permet pas de prendre du retard dans le traitement d'une probable infection grave. Cette antibiothérapie sera précédée du bilan étiologique de première ligne tel que décrit dans le paragraphe « Examens de première ligne, systématiques »,
– et éventuellement d'un prélèvement respiratoire de qualité si une pneumopathie infectieuse est fortement suspectée sur la radiographie pulmonaire,
– si au terme du bilan, une cause non infectieuse a été formellement identifiée (fièvre médicamenteuse notamment), l'antibiothérapie pourra être suspendue ;

- il n'existe pas de signe de gravité : deux situations sont alors envisageables :
  – il existe une forte probabilité d'une infection bactérienne (pneumopathie franche, infection urinaire manifeste, infection intra-abdominale…) : l'antibiothérapie s'impose là aussi, orientée en fonction du site anatomique infecté (voir *infra*) ;
  – la prescription d'antibiotiques doit attendre. Elle ne sera envisagée que si le bilan complet a permis de documenter une infection bactérienne patente.

Dans quel délai ?

Il existe maintenant des arguments forts en faveur de la précocité de l'antibiothérapie en cas de signe de gravité. Il a été montré, en effet, dans une large étude de cohorte concernant 2 731 patients adultes de réanimation présentant un choc septique [42], que le délai d'administration d'une antibiothérapie adaptée était le facteur prédictif le plus puissant quant au pronostic des patients. La probabilité de survie était, dans cette étude et toutes étiologies confondues, de 79,9 % en cas d'antibiothérapie administrée dans l'heure suivant l'apparition de l'hypotension alors qu'elle n'était plus que de 70,5 % si l'antibiothérapie était débutée dans les 2 heures. Cette probabilité de survie diminuait ensuite de 7,6 % par heure de retard de plus, atteignant 42 % à 6 heures et 25 % entre 9 et 12 heures de retard.

Ce facteur pronostique du délai de l'administration de l'antibiothérapie peut être étendu aux sepsis sévères et est également retrouvé dans les études s'intéressant à des étiologies spécifiques d'infection grave. Ainsi, dans les méningites à pneumocoques, un délai supérieur à 3 heures entre l'arrivée à l'hôpital et l'administration de la première dose d'antibiotique est un facteur de risque indépendant extrêmement fort de mortalité (Odds ratio (OR) à 14,12) [43]. De même, l'administration de fluoroquinolones dans les 8 heures suivant l'admission en réanimation est associée à une réduction de la mortalité dans les légionelloses graves (OR 0,16) [44].

Il est donc primordial dans ces situations que l'administration d'une antibiothérapie adaptée soit la plus précoce possible chez un patient de réanimation fébrile [45].

Quelle antibiothérapie choisir ?

Généralités

Il ne s'agit pas ici de donner des « recettes » d'antibiothérapie probabiliste. La prescription d'un traitement antibiotique empirique doit s'appuyer sur des éléments de réflexion précis. Elle doit notamment reposer sur la connaissance des principales causes infectieuses de fièvre en réanimation et des principaux pathogènes retrouvés.

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste est fonction :

- du site suspect d'infection :
  – les pathogènes varient en fonction de l'organe infecté,
  – la diffusion des antibiotiques au site infecté dépend de l'organe atteint. Dans certaines conditions, il est nécessaire d'utiliser de fortes doses d'antibiotiques pour obtenir une diffusion suffisante des antibiotiques (notamment dans le cadre des méningites bactériennes) ;
- des caractéristiques du patient :
  – terrain, immunodépression,
  – contexte nosocomial ou communautaire,
  – infection antérieure et/ou colonisation connue pour ce patient,
  – présence de matériel étranger ou non,
  – antibiothérapie préalable,
  – comorbidités : notamment les insuffisances rénale et hépatique qui peuvent amener à adapter les posologies utilisées ;
- des caractéristiques de l'unité de soins : ceci est vrai pour les infections nosocomiales. Il est important de connaître l'écologie microbienne du service afin d'adapter au mieux cette antibiothérapie ;

- des résultats de l'examen microbiologique direct des produits biologiques pathologiques : ils peuvent être d'une grande aide dans le choix de l'antibiothérapie initiale (dans le cadre des méningites bactériennes notamment).

La gravité de la situation impose le plus souvent le recours à la voie parentérale. Mais chaque molécule possède des particularités pharmacologiques propres qui conditionnent son mode d'administration. Pour les classes les plus fréquemment utilisées dans ce contexte, on peut citer :

- les β-lactamines, à activité temps dépendant, doivent être administrées de façon répétée (sauf pour la ceftriaxone qui possède une demi-vie longue), voire en continu avec au besoin une dose de charge initiale ;
- les glycopeptides sont administrés au mieux en perfusion continue. Cette perfusion doit être précédée d'une dose de charge pour obtenir plus rapidement des concentrations sériques efficaces ;
- les aminosides, à activité concentration dépendante, sont prescrits en une dose unique journalière, avec surveillance régulière des taux sériques.

Les posologies initiales doivent être importantes pour avoir un effet antibactérien rapide. Des propositions de dose initiale pour la plupart des antibiotiques prescrits dans ce contexte sont fournies dans le tableau 207.5.

Tableau 207.5

Propositions de posologie initiale d'antibiotiques prescrits de façon empirique [46]

Molécules	Posologie initiale	Mode d'administration
β-lactamines :		
Amoxicilline	2 g	IVL
Amoxicilline-acide clavulanique	2 g	IVL
Oxacilline	1 g	IVL
Ticarcilline	5 g	IV sur 30 minutes
Pipéracilline-tazobactam	4 g	IV sur 30 minutes
Aztréonam	2 g	IV sur 1 heure
Ceftriaxone	2 g	IVL
Céfotaxime	2 g	IVL
Ceftazidime	2 g	IV sur 30 minutes
Imipenem	1 g	IV sur 60 minutes
Aminosides :		
Gentamicine	5 à 8 mg/kg	Perfusion 60 minutes
Amikacine	20 à 30 mg/kg	Perfusion 60 minutes
Vancomycine	15 mg/kg en dose de charge Puis 50 mg/kg/j	Perfusion d'une heure En IVSE sur 24 heures
Fluoroquinolones :		
Ofloxacine	200 mg	IV sur 30 minutes
Ciprofoxacine	400 mg ou 800 mg si suspicion de *Pseudomonas*	IV sur 60 minutes
Levofloxacine	500 mg	IV sur 60 minutes
Métronidazole	500 mg	Perfusion 30 minutes

Une bithérapie est souvent préférée initialement. Elle permet d'élargir le spectre antibactérien ou d'augmenter la vitesse de bactéricidie (cas d'une association comportant des aminosides notamment). Elle se justifie d'emblée en cas de signe de gravité ou de terrain sous-jacent à risque (patient immunodéprimé et notamment neutropénique). Mais cette bithérapie ne se conçoit que dans le cadre de l'antibiothérapie empirique, concernant par définition des infections non encore documentées. Une fois la documentation microbiologique obtenue, le passage rapide à une monothérapie doit être la règle afin d'éviter l'émergence de bactéries multirésistantes du fait d'une antibiothérapie à large spectre trop prolongée. Les rares exceptions à cette règle, pour lesquelles une bi- voire une multithérapie se justifie pour une longue durée, sont les endocardites à streptocoques, à entérocoques ou à *Staphylococcus aureus* sur prothèse valvulaire, les infections à *Pseudomonas aeruginosa* pour les premières 48 heures de traitement, la listériose neuroméningée, certaines infections sur matériel étranger (infections sur prothèse articulaire à staphylocoque) et les mycobactérioses.

Quelles molécules choisir ?

Généralités

Les molécules choisies varient selon que l'on se trouve en situation communautaire ou en situation nosocomiale. Il existe des recommandations claires quant à la prescription d'une antibiothérapie probabiliste dans les infections communautaires graves amenant à une hospitalisation en réanimation. Ces recommandations reposent sur la connaissance des bactéries le plus fréquemment rencontrées dans ces infections et l'antibiothérapie prescrite est orientée vers ces bactéries [45, 46].

Pour ce qui est des infections nosocomiales, la situation est plus complexe. Leur diagnostic microbiologique est souvent plus difficile, du fait de fréquentes antibiothérapies préalables. De plus, d'une unité à l'autre, ou d'un malade à l'autre, les bactéries rencontrées ne seront pas forcément les mêmes pour un même organe atteint. Ainsi, les bactéries responsables de pneumopathies nosocomiales sont extrêmement différentes selon qu'elles apparaissent avant ou après sept jours d'hospitalisation, selon les antibiotiques reçus au préalable, selon les comorbidités du patient (BPCO, mucoviscidose…) et selon l'écologie du service. Il est alors difficile de proposer une antibiothérapie probabiliste applicable dans toutes les situations, et ce d'autant que les infections nosocomiales sont fréquemment plurimicrobiennes. On a alors recours à une bithérapie systématique, orientée vers les bactéries les plus fréquentes et accompagnées du pronostic le plus sombre [45, 46].

Impact des résistances bactériennes

Le contexte actuel d'émergence de bactéries multirésistantes influe sur le choix de la ou des molécules utilisées en probabiliste. Le clinicien doit trouver l'équilibre entre efficacité thérapeutique, qui aurait tendance à faire privilégier des molécules à très large spectre afin d'être certain de couvrir les bactéries en cause, et impact écologique. Les bactéries gram-positives ne posent dorénavant que très peu de problème : diminution constante des bactériémies à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et pas de réelle apparition sur le territoire d'épidémie à large échelle d'infection à entérocoque résistant à la vancomycine (ERV). L'utilisation d'une molécule à activité anti-SARM dans l'antibiothérapie probabiliste en réanimation n'est pas recommandée sauf situations locales particulières. Elle peut se concevoir selon les conditions épidémiologiques locales (incidence importante d'infection à SARM au sein de l'unité) ou personnelles (patient connu pour être colonisé à SARM ou à fort risque de l'être notamment pour les hémodialysés chroniques) ou devant des tableaux cliniques évocateurs (infection de cathéter de longue durée…).

Le problème principal est représenté par les entérobactéries multirésistantes et surtout par celles productrices de bétalactamases à spectre étendu (BLSE). Trois niveaux de réflexion doivent intervenir ici afin de choisir la ou les molécules ayant une activité anti-gram-négatifs en probabiliste :

- Quelles molécules ont l'impact écologique le moins délétère ?
  - L'impact écologique diffère selon la molécule utilisée.
  - D'une manière générale, plus l'antibiothérapie utilisée possède un spectre antibactérien large, plus son impact écologique est délétère.
  - La propension de plusieurs antibiotiques à favoriser la colonisation des patients à BLSE a fait l'objet de très nombreuses études. Toutes n'ont pas les mêmes conclusions, mais la plupart s'accordent à montrer que l'utilisation préalable de céphalosporine de troisième génération expose à la colonisation à BLSE, faisant de ces antibiotiques, des molécules à impact écologique délétère [47–50]. D'autres retrouvent les carbapénèmes comme facteur de risque [51, 52] voire les bêtalactamines associées à un inhibiteur de bêtalactamase et notamment l'association pipéracilline-tazobactam [50, 53].
  - Mais ces études regroupent le plus souvent les molécules par classe et l'impact écologique spécifique d'une molécule au sein d'une classe n'est pas toujours bien aisé à distinguer. Ainsi, il semble que le céfotaxime soit beaucoup moins problématique que la ceftriaxone, au sein des céphalosporines, en termes écologiques du fait d'une sécrétion digestive moindre [54]. Il semble donc préférable d'utiliser le céfotaxime en cas d'utilisation des céphalosporines de troisième génération.
- Quels sont les facteurs de risque de BLSE ?
  - Ils sont détaillés dans le chapitre XXX.
  - L'existence de certains de ces facteurs influera évidemment sur le fait de prendre en compte ou non la possibilité d'une BLSE dans notre antibiothérapie probabiliste.
- Quelle molécule utiliser en cas de suspicion de BLSE ?
  - Le choix se fera entre les carbapénèmes, gage de certitude d'efficacité, et l'association pipéracilline-tazobactam, permettant une épargne d'utilisation des carbapénèmes au risque d'une moindre efficacité.

– Prescrire une antibiothérapie empirique inadaptée est en effet corrélé à un pronostic péjoratif [55, 56].
– Certaines études ont montré qu'il n'y avait pas de différence en termes pronostiques des bactériémies à entérobactéries BLSE selon que l'on utilisait un carbapénème ou une bêtalactamine associée à un inhibiteur de bêtalactamase [57]. Mais cette étude comportait essentiellement des bactériémies à *Escherichia coli* à point de départ urinaire ou biliaire, connues pour un pronostic plutôt favorable. D'ailleurs une étude très récente a montré, en s'intéressant à des bactériémies à entérobactéries (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca* et *Proteus mirabilis*) de toute porte d'entrée, que le pronostic était nettement meilleur si les patients étaient traités par carbapénème plutôt que par pipéracilline-tazobactam : risque ajusté de décès à 1,92 (1,07-3,45, $P = 0,03$) [58]. Le recours à un carbapénème en cas de suspicion de BLSE semble donc à privilégier.

Propositions d'antibiothérapie probabiliste

Des propositions d'antibiothérapie probabiliste sont données dans le tableau 207.6.

Tableau 207.6

Propositions d'antibiothérapie empirique selon les situations de réanimation.

Type d'infection	Communautaire	Nosocomiale
Pneumopathies	Céfotaxime + macrolide ou FQAP	Avant 7 jours de ventilation sans antibiotique : Céfotaxime Après 7 jours de ventilation : β-lactamines antipyocyanique + aminoside ou ciprofloxacine
Méningites	Purpura fulminans : Céfotaxime Selon examen direct du LCR : CG − : Céfotaxime CG + : Céfotaxime BG + : Amoxicilline + gentamicine BG − : Céfotaxime	Postopératoire : Céfotaxime + fosfomycine ± Vancomycine Selon examen direct du LCR
Infections urinaires	Céfotaxime + amikacine en l'absence de choc et d'antécédent de BLSE Imipenem + amikacine si choc et au moins un facteur de risque de BLSE (voir chapitre XXX)	Selon examen direct des urines
Infections intra-abdominales	Céfotaxime + métronidazole	Pipéracilline-tazobactam + amikacine Ou imipenem + amikacine si suspicion BLSE ± fluconazole
Infections des tissus mous	Membres et région cervico-faciale : Pénicilline G + clindamycine Abdomino-périnéales : Pipéracilline-tazobactam + amikacine	Postopératoire : Pipéracilline-tazobactam ou imipenem + amikacine
Pas d'orientation	Céfotaxime + gentamicine + métronidazole	Imipenem + amikacine ± vancomycine

FQAP : fluoroquinolone à activité anti-pneumococcique.

CG − : cocci gram-négatifs (suspicion méningocoque).

CG + : cocci gram-positifs (suspicion pneumocoque).

BG + : bacille gram-positif (suspicion *Listeria monocytogenes*).

BG − : bacille gram-négatif.

Quelle durée pour l'antibiothérapie empirique ?

Cette antibiothérapie doit être systématiquement réévaluée à 48 heures [45]. Cette réévaluation permet souvent de simplifier l'antibiothérapie après résultats des prélèvements bactériologiques et notamment des antibiogrammes pour les bactéries isolées. Le recours à une monothérapie est alors la règle. La durée totale de l'antibiothérapie sera fonction du type d'infection et de la documentation bactériologique [46], en sachant, qu'à l'image de certaines pneumopathies nosocomiales [59], la durée de traitement de nombreuses infections de réanimation sera probablement dans l'avenir amenée à être diminuée.

L'utilisation d'une antibiothérapie à large spectre est justifiée en traitement probabiliste devant la gravité fréquente de la situation clinique et devant l'absence de documentation bactériologique initiale. Si la durée de cette large antibiothérapie est limitée à la seule période pendant laquelle la documentation microbiologique n'est pas encore disponible, son impact écologique est finalement modéré. En revanche, poursuivre une telle antibiothérapie alors qu'une désescalade thérapeutique est possible, expose à l'émergence de bactéries multirésistantes. Dès réception des données bactériologiques et notamment des résultats de l'antibiogramme, l'antibiothérapie doit impérativement être réévaluée afin d'utiliser un antibiotique au spectre le plus étroit possible. C'est en effet la durée d'une antibiothérapie à large spectre qui est le facteur principal d'émergence de bactéries résistantes.

Enfin, si aucune étiologie infectieuse n'a été retrouvée à cette fièvre et qu'une cause non infectieuse semble évidente, l'arrêt de l'antibiothérapie s'impose [45].

Conclusion

L'analyse d'une fièvre en réanimation est donc complexe, devant faire la part des choses entre causes infectieuses et non infectieuses. Elle doit s'appuyer sur une démarche diagnostique clinique précise, stéréotypée, aidée d'examens complémentaires simples. Ceci permettra de limiter les indications d'antibiothérapie aux seules causes infectieuses bactériennes de fièvre.

Une fois l'indication d'une antibiothérapie retenue, celle-ci doit être administrée dans les plus brefs délais et à bonnes doses, puis réévaluée à 48 heures à la lumière des résultats des prélèvements microbiologiques. Cette réévaluation permettra de limiter la survenue de pathogènes résistants en utilisant des antibiothérapies à large spectre pour des durées les plus courtes possibles.

C'est au prix d'une telle rigueur dans le diagnostic et la prescription d'antibiotiques que l'on pourra faire face à la fois à la nécessité d'améliorer le pronostic individuel de patients au pronostic vital engagé et à l'un des enjeux actuels majeurs de la réanimation : la limitation de l'émergence des infections à bactéries multirésistantes.

Références

[1] Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., et al. Surviving Sepsis Campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2008. *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1):296–327 PubMed PMID : 18158437.

[2] Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003 Apr;29(4):530–538 PubMed PMID : 12664219.

[3] O'Grady N.P., Barie P.S., Bartlett J.G., et al. Practice guidelines for evaluating new fever in critically ill adult patients. Task Force of the Society of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 1998 May;26(5):1042–1059 PubMed PMID : 9597223.

[4] Lefrant J.Y., Muller L., de La Coussaye J.E., et al. Temperature measurement in intensive care patients : comparison of urinary bladder, oesophageal, rectal, axillary, and inguinal methods versus pulmonary artery core method. *Intensive Care Med.* 2003 Mar;29(3):414–418 PubMed PMID : 12577157.

[5] Moran J.L., Peter J.V., Solomon P.J., et al. Tympanic température measurements : are they reliable in the critically ill? A clinical study of measures of agreement. *Crit Care Med.* 2007 Jan;35(1):155–164 PubMed PMID : 17095941.

[6] Ryan M., Levy M.M. Clinical review : fever in intensive care unit patients. *Crit Care.* 2003 Jun;7(3):221–225 PubMed PMID : 12793871.

[7] Mackowiak P.A. Concepts of fever. *Arch Intern Med.* 1998 Sep 28;158(17):1870–1881 PubMed PMID : 9759682.

[8] Marik P.E. Fever in the ICU. *Chest.* 2000 Mar;117(3):855–869 PubMed PMID : 10713016.

[9] Peres Bota D., Lopes Ferreira F., Melot C., et al. Body température alterations in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004 May;30(5):811–816 PubMed PMID : 15127194.

[10] Circiumaru B., Baldock G., Cohen J. A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1999 Jul;25(7):668–673 PubMed PMID : 10470569.

[11] Laupland K.B., Shahpori R., Kirkpatrick A.W., et al. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Crit Care Med.* 2008 May;36(5):1531–1535 PubMed PMID : 18434882.

[12] Rizoli S.B., Marshall J.C. Saturday night fever : finding and controlling the source of sepsis in critical illness. *Lancet Infect Dis.* 2002 Mar;2(3):137–144 PubMed PMID : 11944183.

[13] Rehman T., Deboisblanc B.P. Persistent fever in the ICU. *Chest.* 2014 Jan;145(1):158–165 PubMed PMID : 24394828.
[14] Cunha B.A. Fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1999 Jul;25(7):648–651 PubMed PMID : 10470566.
[15] Mackowiak P.A., LeMaistre C.F. Drug fever : a critical appraisal of conventional concepts. An analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature. *Ann Intern Med.* 1987 May;106(5):728–733 PubMed PMID : 3565971.
[16] Perlino C.A. Postoperative fever. *Med Clin North Am.* 2001 Sep;85(5):1141–1149 PubMed PMID : 11565491.
[17] Laurila J., Syrjala H., Laurila P.A., et al. Acute acalculous cholecystitis in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004 Sep;48(8):986–991 PubMed PMID : 15315616.
[18] Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L., et al. Sepsis in European intensive care units : results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006 Feb;34(2):344–353 PubMed PMID : 16424713.
[19] Martin C.M., Priestap F., Fisher H., et al. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis : the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Crit Care Med.* 2009 Jan;37(1):81–88 PubMed PMID : 19050636.
[20] Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M., et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA.* 1995 Aug 23-30;274(8):639–644 PubMed PMID : 7637145.
[21] Fagon J.Y. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia : fiberoptic bronchoscopy with bronchoalveolar lavage is essential. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006 Feb;27(1):34–44 PubMed PMID : 16508880.
[22] Lucet J. *Epidémiologie des infections liées aux cathéters veineux centraux : actualisation 2002 de la 12ème conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence.* 2002.
[23] SRLF. Infections liées aux cathéters centraux en réanimation : actualisation 2002 de la 12ème conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. *Réanimation.* 2003;12:258–265.
[24] Fagon J.Y. Nosocomial pneumonia. *Rev Prat.* 2004 Mar 31;54(6):591–597 PubMed PMID : 15222608. Pneumopathies infectieuses nosocomiales.
[25] Zahar J.R., Schwebel C., Adrie C., et al. Outcome of ICU patients with *Clostridium difficile* infection. *Crit Care.* 2012;16(6):R215 PubMed PMID : 23127327. Pubmed Central PMCID : 3672590.
[26] Bartlett J.G. *Clostridium difficile :* clinical considerations. *Rev Infect Dis.* 1990 Jan-Feb;12(Suppl 2):S243–S251 PubMed PMID : 2406876.
[27] Dallal R.M., Harbrecht B.G., Boujoukas A.J., et al. Fulminant *Clostridium difficile :* an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg.* 2002 Mar;235(3):363–372 PubMed PMID : 11882758.
[28] Holzapfel L., Chastang C., Demingeon G., et al. A randomized study assessing the systematic search for maxillary sinusitis in nasotracheally mechanically ventilated patients. Influence of nosocomial maxillary sinusitis on the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Mar;159(3):695–701 PubMed PMID : 10051239.
[29] Krieger J.N., Kaiser D.L., Wenzel R.P. Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. *J Infect Dis.* 1983 Jul;148(1):57–62 PubMed PMID : 6350488.
[30] Reed 2nd. R.L. Contemporary issues with bacterial infection in the intensive care unit. *Surg Clin North Am.* 2000 Jun;80(3):895–909 ix-x. PubMed PMID : 10897268.
[31] Dargere S., Parienti J.J., Roupie E., et al. Unique blood culture for diagnosis of bloodstream infections in emergency departments : a prospective multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Nov;20(11):O920–O927 PubMed PMID : 24766148.
[32] Fagon J.Y., Chastre J. Antimicrobial treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Chest Med.* 2005 Mar;26(1):97–104 PubMed PMID : 15802171.
[33] Fagon J.Y., Chastre J., Rouby J.J. Is bronchoalveolar lavage with quantitative cultures a useful tool for diagnosing ventilator-associated pneumonia? *Crit Care.* 2007 Apr 16;11(2):123 PubMed PMID : 17442098.
[34] Bryant R.E., Hood A.F., Hood C.E., et al. Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia. *Arch Intern Med.* 1971 Jan;127(1):120–128 PubMed PMID : 4923385.
[35] Manthous C.A., Hall J.B., Olson D., et al. Effect of cooling on oxygen consumption in febrile critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Jan;151(1):10–14 PubMed PMID : 7812538.
[36] Launey Y., Nesseler N., Malledant Y., et al. Clinical review : fever in septic ICU patients--friend or foe? *Crit Care.* 2011;15(3):222 PubMed PMID : 21672276. Pubmed Central PMCID : 3218963.

[37] Schortgen F., Clabault K., Katsahian S., et al. Fever control using external cooling in septic shock : a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 May 15;185(10):1088–1095 PubMed PMID: 22366046.
[38] Launey Y., Nesseler N., Le Cousin A., et al. Effect of a fever control protocol-based strategy on ventilator-associated pneumonia in severely brain-injured patients. *Crit Care.* 2014 Dec 15;18(6):689 PubMed PMID : 25498970. Pubmed Central PMCID : 4279880.
[39] Polderman K.H., Varon J. How low should we go? Hypothermia or strict normothermia after cardiac arrest? *Circulation.* 2015 Feb 17;131(7):669–675 PubMed PMID : 25691702.
[40] Nielsen N., Wetterslev J., Cronberg T., et al. Targeted température management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013 Dec 5;369(23):2197–2206 PubMed PMID : 24237006.
[41] Hypothermia after Cardiac Arrest Study G. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002 Feb 21;346(8):549–556 PubMed PMID : 11856793.
[42] Kumar A., Roberts D., Wood K.E., et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Jun;34(6):1589–1596 PubMed PMID : 16625125.
[43] Auburtin M., Wolff M., Charpentier J., et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis : the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2006 Nov;34(11):2758–2765 PubMed PMID : 16915106.
[44] Gacouin A., Le Tulzo Y., Lavoue S., et al. Severe pneumonia due to Legionella pneumophila : prognostic factors, impact of delayed appropriate antimicrobial therapy. *Intensive Care Med.* 2002 Jun;28(6):686–691 PubMed PMID : 12107671.
[45] Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H., et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004 Mar;32(3):858–873 PubMed PMID : 15090974.
[46] Martin C., Brun-Buisson C. Initial management of severe sepsis in adults and children. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007 Jan;26(1):53–73 PubMed PMID : 17174063. Prise en charge initiale des etats septiques graves de l'adulte et de l'enfant.
[47] Razazi K., Derde L.P., Verachten M., et al. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2012 Nov;38(11):1769–1778 PubMed PMID : 22893223.
[48] Tangden T., Eriksson B.M., Melhus A., et al. Radical reduction of cephalosporin use at a tertiary hospital after educational antibiotic intervention during an outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae. *J Antimicrob Chemother.* 2011 May;66(5):1161–1167 PubMed PMID : 21393158.
[49] Kim S.H., Kwon J.C., Choi S.M., et al. Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bacteremia in patients with neutropenic fever : factors associated with extended-spectrum beta-lactamase production and its impact on outcome. *Ann Hematol.* 2013 Apr;92(4):533–541 PubMed PMID : 23161391.
[50] Papadimitriou-Olivgeris M., Marangos M., Fligou F., et al. Risk factors for KPC-producing Klebsiella pneumoniae enteric colonization upon ICU admission. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Dec;67(12):2976–2981 PubMed PMID : 22927316.
[51] Han J.H., Nachamkin I., Zaoutis T.E., et al. Risk factors for gastrointestinal tract colonization with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli and Klebsiella species in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012 Dec;33(12):1242–1245 PubMed PMID : 23143363. Pubmed Central PMCID : 3983276.
[52] Thiebaut A.C., Arlet G., Andremont A., et al. Variability of intestinal colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae and antibiotic use in intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Jun;67(6):1525–1536 PubMed PMID : 22441577.
[53] Ajao A.O., Johnson J.K., Harris A.D., et al. Risk of acquiring extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella species and Escherichia coli from prior room occupants in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013 May;34(5):453–458 PubMed PMID : 23571360. Pubmed Central PMCID : 3660030.
[54] Muller A., Lopez-Lozano J.M., Bertrand X., et al. Relationship between ceftriaxone use and resistance to third-generation cephalosporins among clinical strains of Enterobacter cloacae. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Jul;54(1):173–177 PubMed PMID : 15150164.

[55] Kollef M.H., Sherman G., Ward S., et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections : a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999 Feb;115(2):462–474 PubMed PMID : 10027448.
[56] Peralta G., Sanchez M.B., Garrido J.C., et al. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with Escherichia coli bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Oct;60(4):855–863 PubMed PMID : 17644532.
[57] Rodriguez-Bano J., Navarro M.D., Retamar P., et al. Extended-Spectrum Beta-Lactamases-Red Espanola de Investigacion en Patologia Infecciosa/Grupo de Estudio de Infeccion Hospitalaria G. beta-Lactam/beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli : a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis.* 2012 Jan 15;54(2):167–174 PubMed PMID : 22057701.
[58] Tamma P.D., Han J.H., Rock C., et al. Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum beta-Lactamase Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2015 Jan 13 PubMed PMID : 25586681.
[59] Chastre J., Wolff M., Fagon J.Y., et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults : a randomized trial. *JAMA.* 2003 Nov 19;290(19):2588–2598 PubMed PMID: 14625336.

CHAPITRE 208

Pneumonies aiguës communautaires sévères de l'adulte

H. Georges; D. Thellier; J.-P. Sollet; O. Leroy; C. Santré † In memoriam

Le but essentiel de la prise en charge d'un patient ayant une pneumonie aiguë communautaire (PAC) sévère est d'assurer sa guérison, c'est-à-dire permettre un retour à l'état antérieur dans les délais les plus brefs, sans séquelle liée à la pneumonie elle-même ou aux thérapeutiques administrées (intubation et ventilation mécanique, effets indésirables des médicaments, complications nosocomiales ou iatrogènes, etc.), et sans sélection de micro-organismes résistants. Cet objectif doit être également obtenu aux meilleurs coûts. Les PAC sont des causes fréquentes d'hospitalisation et de mortalité. Si la plus grande partie des PAC est prise en charge par les médecins traitants, un phénomène sociologique sans précédent fait que de nombreux patients se présentent directement aux urgences des hôpitaux. Les cliniciens doivent alors rapidement reconnaître la gravité initiale ou potentielle, certaines PAC pouvant s'aggraver secondairement aux urgences ou dans un service d'accueil.

Les formes sévères des PAC impliquent une prise en charge sans délai. De manière concomitante, il s'agit d'une urgence :

- dans le diagnostic avec une radiographie thoracique de bonne qualité, éventuellement une tomodensitométrie thoracique ;
- dans l'évaluation de la gravité présente ou potentielle, sur des critères simples. La compétence et l'expérience du clinicien sont essentielles dans cette évaluation ;
- dans la réalisation des prélèvements à visée microbiologique : hémocultures, prélèvements de l'arbre bronchique, ponction pleurale en cas d'épanchement et antigènes urinaires (pneumocoque et *Legionella pneumophila* du sérogroupe 1) ;
- dans l'administration de l'antibiothérapie probabiliste intégrant les micro-organismes extra- et intracellulaires ;
- dans la prise en charge des défaillances d'organes, essentiellement respiratoire et hémodynamique.

En raison de cette gravité, une admission rapide en réanimation est requise.

Le pneumocoque reste la bactérie prédominante au cours des PAC. Mais au moment du diagnostic de PAC, le pathogène responsable est méconnu et le restera pour près de 50 % des PAC du fait des limites des techniques microbiologiques d'identification. L'antibiothérapie est donc initialement probabiliste. Elle doit intégrer dans son spectre l'ensemble des pathogènes potentiellement responsables, tout en restant active sur le pneumocoque. Les sociétés savantes ont publié des recommandations précises.

Malgré une antibiothérapie active et une prise en charge en réanimation, la mortalité des patients présentant une PAC grave ne s'est pas ou peu modifiée au cours des deux dernières décennies. Elle demeure comprise entre 25 et 35 % [1–4].

Des progrès significatifs ont toutefois été constatés [5] et des thérapeutiques adjuvantes pourraient peut-être encore permettre une réduction de la mortalité.

Évaluation diagnostique

Définition

Une PAC est une pneumonie acquise en ville, dans la « communauté ». L'un des problèmes majeurs est, pour une partie des PAC, le délai admis entre une hospitalisation pour PAC et une hospitalisation

antérieure ; dans les séries publiées, quand il est précisé, ce délai est de plus de sept jours [6, 7]. Ce délai est probablement trop court pour différencier nettement une infection associée aux soins de celle acquise dans la communauté ; un délai d'un mois serait le plus adapté à la définition d'une PAC. Cette définition reste néanmoins imprécise et des « extensions » sont nécessaires.

En effet, certaines populations de patients présentent des particularités dont l'impact se retrouve dans la répartition habituelle des micro-organismes. Par ailleurs, dans certains cas, la distinction entre infection acquise dans la communauté et infection nosocomiale est difficile. C'est le cas en particulier des patients vivant en maison de retraite, qui représentent un groupe particulier par la classe d'âge, la fréquence des pathologies sous-jacentes, la pression de sélection exercée par les traitements antibiotiques, une épidémiologie différente, des risques d'épidémie (affections virales, tuberculose, etc.). La variété des structures accueillant les personnes âgées rend parfois difficile la distinction entre « communauté » et hôpital, d'autant que la circulation de ces patients entre ces structures et les hôpitaux est importante. Des patients, ayant acquis lors d'une hospitalisation antérieure une colonisation par une bactérie multirésistante comme *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), ou par la pression des antibiotiques des bactéries exceptionnelles au cours des PAC (*Pseudomonas æruginosa*), peuvent avoir une infection d'acquisition communautaire mais due à une bactérie d'acquisition nosocomiale du fait :

- d'une colonisation prolongée (plusieurs mois pour SARM) ;
- d'une pathologie sous-jacente bronchopulmonaire (bronchite chronique, dilatation des bronches, mucoviscidose) qui expose le patient à une colonisation par *P. æruginosa* favorisée par des traitements antibiotiques itératifs ;
- d'un traitement immunosuppresseur (corticoïdes) qui peut exposer les patients à des infections particulières : *Legionella pneumophila*, *Pneumocystis jirovecii*, levures, etc.

Sont exclus des PAC toutes les infections pulmonaires associées aux soins, dont les infections nosocomiales : pneumonies survenant en hospitalisation à domicile, pneumonie diagnostiquée dans les jours suivant le retour au domicile (*L. pneumophila*). Par ailleurs, la tuberculose dans sa localisation pulmonaire sans co-infection à germe banal, la pneumocystose (*P. jirovecii*), les infections à levures, les pneumonies d'inhalation ne sont pas considérées comme des PAC.

Quoi qu'il en soit, il est important pour le clinicien de rechercher ces facteurs et de modifier éventuellement les antibiothérapies probabilistes habituellement recommandées au cours des PAC. Certaines recommandations tiennent compte de ces modifications dans l'épidémiologie bactérienne, en particulier des risques de *P. æruginosa*.

Signes cliniques et radiologiques

Les signes cliniques sont bien connus. Les signes généraux sont regroupés sous le terme de syndrome inflammatoire de réponse systémique : fièvre supérieure ou égale à 38 °C ou hypothermie inférieure ou égale à 36 °C, tachycardie supérieure ou égale à 90 bpm, fréquence respiratoire supérieure ou égale à 20/min, hyperleucocytose supérieure ou égale à 12 000/mm^3 ou leucopénie inférieure à 4 000/mm^3.

Les signes d'expression de la PAC sont la toux, l'expectoration, la dyspnée, associées ou non à des douleurs pleurales. À l'examen clinique, matité et râles crépitants avec ou sans frottement pleural. Ils sont associés parfois à des signes extrapulmonaires (céphalées, myalgies, troubles digestifs, etc.). L'expectoration peut être absente initialement ou de manière permanente, limitant l'exploration microbiologique à partir des sécrétions bronchiques.

La différenciation clinique entre pneumonie dite « atypique » et pneumonie pneumococcique n'est pas spécifique.

Les personnes âgées ont souvent un tableau clinique trompeur marqué par une symptomatologie fruste et même l'absence de fièvre.

La radiographie thoracique est fondamentale pour affirmer une pneumonie. L'image typique est une opacité parenchymateuse alvéolaire avec bronchogramme aérien prenant un aspect systématisé lobaire ou d'opacités alvéolaires multiples. D'autres aspects sont décrits : pseudotumoral, images interstitielles, etc. Des complications peuvent être associées : épanchement pleural, cavité, images alvéolaires bilatérales compatibles avec un œdème lésionnel (syndrome de détresse respiratoire aigu, SDRA), etc. Une maladie sous-jacente méconnue peut être découverte (cancer).

Dans les formes sévères de PAC, les modifications radiologiques sont rarement spécifiques d'un agent pathogène. Des images extensives et très destructrices peuvent être liées à *S. aureus* producteur de leucocidine de Panton et Valentine [8].

Une discordance entre une symptomatologie clinique bruyante et l'absence d'image radiologique évidente peut exister. Une nouvelle radiographie faite dans des conditions rigoureuses (en inspiration, face et profil) permet de préciser une image non visible sur un cliché de mauvaise qualité. En l'absence d'image évidente,

malgré une radiographie de bonne qualité, une tomodensitométrie peut être nécessaire pour visualiser des opacités alvéolaires compatibles avec une pneumonie.

Facteurs de risque de mortalité

De nombreux facteurs de risque indépendants de mortalité ont été identifiés [1, 3, 4, 9–14]. Leur nature démontre que le pronostic des PAC sévères dépend à la fois :

- de l'état de santé sous-jacent du patient : âge, comorbidités, statut immunitaire et fonctionnel ;
- de la sévérité initiale de l'infection : SAPS II ou APACHE II élevés, PaO_2/FiO_2 bas, état de choc, recours à la ventilation mécanique, bactériémie, insuffisance rénale aiguë, thrombopénie, atteinte pulmonaire bilatérale ou multilobaire ;
- du pathogène causal : *P. æruginosa* ;
- de l'évolution au cours du séjour en réanimation : antibiothérapie inefficace ou non conforme aux recommandations, survenue de complications ou de défaillances viscérales liées ou non à la pneumonie, élévation de la procalcitonine entre J1 et J3.

Ces données, tout en mettant en exergue le rôle pronostique du terrain et de la présentation initiale, soulignent l'importance majeure de l'intervention médicale. Les patients ne présentant pas de signes de gravité initiale lors de leur admission hospitalière, mais susceptibles de s'aggraver secondairement, devront être dépistés et étroitement surveillés afin d'éviter une admission tardive en milieu de réanimation, toujours délétère [14]. L'antibiothérapie devra être administrée le plus précocement possible [1]. Elle devra être conforme aux recommandations [4]. Enfin, une prise en charge globale du patient avec prévention et traitement appropriés des décompensations ou complications inhérentes à un séjour en réanimation s'imposera toujours [15].

Scores prédictifs de l'évolution

Plusieurs scores, spécifiquement élaborés pour les patients présentant une pneumonie communautaire, permettent de prédire le pronostic dès l'admission hospitalière. Il s'agit du *Pneumonia Severity Index* (PSI) et des scores de la *British Thoracic Society*.

Le PSI, dit score de Fine, est un score prédictif de mortalité à trente jours des PAC chez les patients hospitalisés [16]. Publié en 1997, il est en fait l'aboutissement de plusieurs études publiées entre 1993 et 1997. Il a été établi sur une population de 14 199 patients vus dans des hôpitaux nord-américains (États-Unis et Canada) pour une PAC (*MedisGroups derivation cohort*), puis validé dans une cohorte de 38 039 patients dans une population identique. La dernière étape de validation a été faite dans une cohorte « Pneumonia PORT » (*patient outcome research team*). Étaient exclus les patients infectés par le VIH et immunodéprimés, ceux hospitalisés dans les sept jours précédant le diagnostic et ceux transférés d'un autre hôpital. Les patients venant de maisons de retraite constituaient 8,5 % de l'effectif.

Le PSI comporte cinq classes de risque croissant de mortalité. La classe I correspond aux patients de moins de 50 ans, sans antécédent notable (néoplasie, insuffisance cardiaque congestive, pathologies rénale, hépatique ou neurologique chroniques) et sans altération majeure des paramètres vitaux (conscience, fréquences cardiaque et respiratoire, température, tension artérielle). Les patients n'ayant pas ces caractéristiques sont classés par l'intermédiaire de 19 paramètres cliniques et paracliniques simples, recueillis à l'admission et auxquels sont attribués des points (Tableau 208.1).

Tableau 208.1

Éléments permettant le calcul du *Pneumonia Severity Index* (d'après [16]).

Paramètres	Points
Facteurs démographiques	
Âge Hommes	Âge en années
Âge Femmes	Âge en années − 10
Vie en institution	+ 10
Comorbidités	
Maladie néoplasique	+ 30
Maladie hépatique	+ 20
Insuffisance cardiaque congestive	+ 10
Maladie cérébrovasculaire	+ 10
Maladie rénale	+ 10
Données de l'examen physique	
Atteinte des fonctions supérieures	+ 20
Fréquence respiratoire > 30/min	+ 20
TA systolique < 90 mmHg	+ 20
Température < 36 °C ou ≥ 40 °C	+ 15
Fréquence cardiaque ≥ 125/min	+ 10
Données radiologiques et biologiques	
pH artériel < 7,35	+ 30
Urée ≥ 0,3 g/L	+ 20
Na^+ < 130 mEq/L	+ 20
Hématocrite < 30 %	+ 10
PaO_2 < 60 mmHg	+ 10
Épanchement pleural	+ 10

La simple addition des points permet d'obtenir un score. Selon sa valeur, le patient est admis dans l'une des quatre classes suivantes : Classe II = score < 70 points, classe III = score entre 71 et 90 points, classe IV = score entre 91 et 130 points et classe V = score > 130 points.

Dans son étude *princeps*, Fine a montré que la mortalité était croissante selon la classe de risque. Ainsi, dans la cohorte de validation incluant 38 039 patients, la mortalité était respectivement de 0,1 % dans la classe I, 0,6 % dans la classe II, 2,8 % dans la classe III, 8,2 % dans la classe IV et 29,2 % dans la classe V [16].

Plusieurs limites et réserves sont apparues concernant le PSI :

- le poids attribué à l'âge ainsi qu'aux comorbidités est très important ;
- l'hypoxémie, dont le « poids » est seulement de 10, reste en clinique un facteur important de gravité ;
- ce score n'est pas prédictif de mortalité individuelle, mais de mortalité de cohorte ;
- son utilisation dans d'autres populations ou dans un pays et/ou un système de santé différent ou par les médecins généralistes nécessite une validation spécifique ;
- enfin, s'agissant d'un score prédictif de mortalité, tenter d'en faire un outil de décision d'admission en réanimation peut conduire à des erreurs de prise en charge : par exemple, un jeune adulte ayant une hypotension et une tachycardie pourrait être « classé » en risque III, bien que la PAC soit sévère. Cet objectif n'a pas été validé.

La *British Thoracic Society* a élaboré deux scores très voisins. Il s'agit des scores CURB 65 et CRB 65 (acronymes de **C**onfusion, **U**rea, **R**espiratory rate et **B**lood pressure), le chiffre 65 correspondant à l'âge de 65 ans [17, 18]. À chaque paramètre est attribuée une valeur de 0 ou 1 selon l'absence ou la présence d'une confusion mentale, d'une urée sanguine > 7 mmol/L, d'une polypnée > 30 cycles/min, d'une hypotension artérielle systolique < 90 mmHg ou diastolique ≤ 60 mmHg et d'un âge > 65 ans. Ces deux scores obtenus

par addition des valeurs varient ainsi respectivement entre 0 et 5 et 0 et 4. Le score CURB 65 permet la stratification des patients en six classes de 0 à 5 de risque croissant de mortalité : 0,7 % pour un score à 0 ; 3,2 % pour un score à 1 ; 13 % pour un score à 2 ; 17 % pour un score à 3 ; 41,5 % pour un score à 4 et 57 % pour un score à 5. Les règles pronostiques de ce score, évaluées chez des sujets âgés, ont une forte valeur prédictive négative concernant le décès (93 à 95 %), mais une faible sensibilité (47 à 65 %) [19].

Une étude multicentrique portant sur 3 181 patients a montré que le PSI, le CURB 65 et le CRB 65 permettaient de prédire le pronostic avec des sensibilités et des spécificités équivalentes [20]. Les taux de mortalité selon les valeurs des scores sont rapportés dans le tableau 208.2. Ces trois scores ont été largement validés par de nombreuses études, ce qui souligne leur fiabilité et leur intérêt. Toutefois, leur utilisation pour les patients ayant une forme sévère de pneumonie apparaît potentiellement limitée. En effet, il s'agit de scores généraux s'adressant à l'ensemble des patients souffrant de pneumonie communautaire. De plus, ils ont été essentiellement élaborés pour guider le clinicien dans l'orientation des patients depuis leur domicile ou depuis le service des urgences.

Tableau 208.2

Comparaison des taux de mortalité des pneumonies communautaires selon les scores PSI, CURB 65 et CRB 65 (d'après [20]).

PSI	Mortalité	CURB 65	Mortalité	CRB 65	Mortalité
I	0,3 % (2/686)	0	0,6 % (6/1 051)	0	1,7 % (28/1 635)
II	0,4 % (3/774)	1	3,0 % (27/901)	1	4,7 % (49/1 035)
III	3,8 % (26/692)	2	6,1 % (47/775)	2	12 % (53/431)
IV	8,1 % (67/829)	3	13 % (51/383)	3	16 % (12/73)
V	24 % (47/200)	4	17 % (11/64)	4	43 % (3/7)
		5	43 % (3/7)		

Les scores spécifiquement construits pour les patients de réanimation sont moins nombreux et peut-être moins robustes. Ils n'ont pas, en effet, fait l'objet d'une validation à grande échelle. Nous citerons un score élaboré et validé dans le cadre de deux études multicentriques réalisées dans le Nord-Pas-de-Calais [15, 21]. À partir de six paramètres recueillis à l'entrée (âge supérieur à 40 ans, pronostic à cinq ans de la maladie sous-jacente, pneumonie dont le mécanisme n'est pas une inhalation, atteinte de plus d'un lobe, nécessité d'une ventilation mécanique, choc septique), un score initial de risque est calculé. Il permet le classement du patient dans l'une ou l'autre des trois catégories de risque de décès (faible, normal, élevé). Un score d'ajustement est ensuite établi selon la survenue d'éventuelles complications évolutives. Il permet d'ajuster le pronostic final du patient, quelle que soit la catégorie de risque initiale. Bien que complexe, l'algorithme basé sur deux scores successifs montre que, même si le pronostic peut être prédit dès l'entrée du patient, la mortalité finale est étroitement dépendante de l'évolution en cours d'hospitalisation. Il souligne ainsi que la prévention des complications évolutives est au moins aussi importante que la prise en charge initiale. Le second score spécifique est celui élaboré par Rello dans le cadre du réseau espagnol CAPUCI regroupant les données de 33 services de réanimation [22]. À partir du concept PIRO (acronyme de Prédispositions, Insulte, Réponse et dysfonction d'Organe), les auteurs ont identifié huit variables auxquelles a été attribuée une valeur de 0 ou 1 selon leur absence ou leur présence. Ces variables sont les suivantes : comorbidités telles que BPCO ou immunodépression, âge > 70 ans, atteinte radiologique multilobaire, choc, $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg, insuffisance rénale aiguë, bactériémie et SDRA. Par addition, un score est obtenu. Les auteurs ont retrouvé des valeurs de mortalité de 0 %, 3,4 %, 5,5 %, 13 %, 43 %, 70,7 %, 83,9 % et 100 % pour des scores allant de 0 à 7 ($p < 0,001$).

Critères d'admission en réanimation

C'est essentiellement au niveau des services d'accueil et des urgences que les critères d'admission en réanimation doivent être maîtrisés, le réanimateur étant appelé en fonction de cette évaluation. Le jugement clinique et l'expérience du clinicien sont des éléments importants de la décision d'admettre ou de ne pas admettre en réanimation un patient souffrant de PAC. Toutefois, il existe des critères plus objectifs, cliniques, radiologiques et biologiques qui peuvent et doivent aider les cliniciens dans leur décision. Ces critères ont évolué au cours des années.

En 1998, Ewig s'appuyait sur cinq critères pour déterminer le caractère grave d'une PAC [23]. Deux critères étaient définis comme majeurs : le recours à la ventilation mécanique et la présence d'un choc septique compliquant la pneumopathie. Les critères mineurs définis étaient au nombre de trois : une atteinte de deux lobes ou plus sur la radiographie de thorax, un rapport PaO_2/FiO_2 < 250 mmHg, une pression artérielle systolique < 90 mmHg. Ces critères ont été adoptés par l'*American Thoracic Society* en 2001 et par la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) en 2006 [24]. Une admission en réanimation était jugée nécessaire lorsqu'un patient présentait un des deux critères majeurs ou deux des trois critères mineurs lors de son hospitalisation.

En 2007, l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) et l'*American Thoracic Society* (ATS) ont élaboré conjointement des critères d'évaluation de la gravité [25]. Ces critères sont issus du score de l'ATS de 2001 et de celui du CURB 65 de la *British Thoracic Society*. Présentés dans le tableau 208.3, ils sont hiérarchisés en critères mineurs et majeurs.

Tableau 208.3

Critères d'admission en réanimation selon l'IDSA et l'ATS [25].

Critères « mineurs »	Critères « majeurs »
– Fréquence respiratoire ≥ 30/min – PaO_2/FiO_2 ≤ 250 mmHg – Atteinte multilobaire radiologique – Confusion-désorientation – Urée sanguine ≥ 7 mmol/L – Leucopénie < 4 000/mm^3 – Thrombopénie > 100 000/mm^3 – Hypothermie < 36 °C – Hypotension nécessitant un remplissage	– Nécessité d'une ventilation mécanique – Choc septique : nécessité de drogues vasoactives

Une admission en réanimation est requise pour les patients présentant au moins un critère majeur ou trois critères mineurs.

Il est à noter que ces critères mineurs ont fait l'objet d'études de validité. Ainsi, en 2011, Chalmers a évalué le caractère prédictif de sévérité de chacun des neuf critères [26]. Cette étude prospective et observationnelle portait sur 1 062 patients immunocompétents souffrant de PAC et ne présentant pas de contre-indication à une admission en réanimation. Les critères de jugement principaux définissant cette sévérité étaient la nécessité de ventilation mécanique et d'admission en réanimation. Les critères mineurs de l'ATS sont comparés à différents scores : PSI, CURB 65, SCAP score, SMART-COP. Cette étude a validé tous ces critères mineurs de sévérité et les a décrits comme autant de variables permettant d'identifier un patient à haut risque de complications ou de mortalité et nécessitant donc une admission en réanimation de façon précoce. Ces résultats concordent avec ceux précédemment retrouvés dans la littérature [27].

Le SMART-COP apparaît comme une alternative à l'utilisation des critères mineurs de l'ATS pour la détection des patients qui ne nécessitent pas d'emblée un support ventilatoire ou hémodynamique, mais qui pourraient le requérir et donc bénéficier d'une admission en réanimation [28]. Les variables considérées pour l'établissement de ce score sont présentées dans le tableau 208.4.

Tableau 208.4

Critères du SMART-COP [28].

Critères	Point(s) attribué(s)
Pression artérielle systolique < 90 mmHg	2
Atteinte multilobaire radiologique	1
Albuminémie < 35 g/L	1
Fréquence respiratoire ajustée à l'âge	
Âge < 50 ans : FR > 25/min	1
Âge > 50 ans : FR > 30/min	1
Fréquence cardiaque > 125/min	1
Confusion	1
Hypoxie ajustée à l'âge	
Âge < 50 ans : PaO_2 < 70 mmHg ou SaO_2 < 93 % ou PaO_2/FiO_2 < 333	2
Âge > 50 ans : PaO_2 < 60 mmHg ou SaO_2 < 90 % ou PaO_2/FiO_2 < 250	2
pH < 7,35	2

L'addition des points donne un score. Selon sa valeur, le risque qu'un patient nécessite une ventilation mécanique invasive ou l'utilisation de drogues vasoactives est estimé faible (score ≤ 2 points), modéré (score = 3 ou 4 points), élevé (score = 5 ou 6 points) ou très élevé (score ≥ 7 points). Charles souligne la bonne sensibilité de cet outil à travers une étude prospective australienne portant sur 882 pneumopathies communautaires avec un taux de détection des patients nécessitant une intubation ou l'administration d'amine de 92 % [28].

Pour terminer, il est important d'insister sur le fait que les scores de mortalité tels que le score de Fine (PSI) ou ceux de la *British Thoracic Society* n'ont pas été validés pour l'admission en réanimation. Une étude nord-américaine a même démontré que les scores PSI et CURB 65 n'étaient pas adaptés en tant que critères d'admission en réanimation [29]. Sur cette cohorte de 1 339 patients hospitalisés, 170 étaient admis en réanimation (12,7 %). Sur ces 170 patients, 27 % étaient classés en faible risque de mortalité par le score PSI (classes I, II et III). Les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et valeurs prédictives négatives du score PSI (classe de risque IV ou V) et du score de la BTS (deux des trois critères suivants : fréquence respiratoire > 30/min, pression artérielle systolique 7 mmol/L) pour l'admission en réanimation étaient respectivement de 72,9 %, 53,4 %, 18,5 % et 93,1 % et de 39,6 %, 78,2 %, 20,2 % et 90,3 %.

Diagnostic étiologique

L'intérêt de faire un diagnostic étiologique ainsi que les moyens pour y parvenir peuvent se discuter à l'heure où de nombreuses sociétés savantes ont établi des recommandations thérapeutiques précises et où la consommation antibiotique doit être maîtrisée [24, 25, 30, 31].

Faut-il isoler l'agent pathogène ?

La question demeure pertinente : les études épidémiologiques réalisées régulièrement permettent aux cliniciens de savoir quels sont les principaux pathogènes responsables des PAC [32–34]. Les recommandations qui en découlent apportent une aide à l'instauration d'une antibiothérapie empirique qui va dépendre des caractéristiques de la pneumonie et des particularités du patient [24, 25, 30, 31].

Toutefois, les PAC sévères, au pronostic incertain en raison de complications septiques toujours possibles ou de la décompensation de comorbidités associées, demeurent une situation clinique particulière où l'identification du (ou des) pathogène(s) responsable(s) laisse entrevoir plusieurs bénéfices :

- poser avec certitude le diagnostic de pneumonie afin de ne pas prescrire une antibiothérapie inutile. La présence d'un infiltrat pulmonaire récent associé à une symptomatologie respiratoire n'affirme pas avec suffisamment de certitude le diagnostic de pneumonie. Dans une étude récente de Musher, 17 % des patients hospitalisés avec un diagnostic de pneumonie communautaire étaient en fait porteurs d'une pathologie autre telle qu'œdème pulmonaire, cancer bronchique ou fibrose pulmonaire [35]. À l'inverse,

en présence de certains terrains sous-jacents et plus particulièrement chez les personnes âgées, une authentique pneumonie peut être présente en l'absence d'une hyperthermie, d'une hyperleucocytose, d'une toux et d'une expectoration [36]. De même, à la phase précoce d'une pneumonie, les infiltrats pulmonaires peuvent être minimes sur la radiographie de thorax ;

- réduire le spectre antibiotique. Si l'antibiothérapie empirique initiale repose bien souvent sur une association d'antibiotiques, l'identification d'un pathogène causal permettra le plus souvent de poursuivre le traitement avec une monothérapie. Cette décroissance aura un impact bénéfique en termes d'écologie bactérienne (diminution de la sélection de mutants résistants et de la sélection de *C. difficile*) et permettra également une réduction du coût et de la toxicité de l'antibiothérapie ;
- modifier l'antibiothérapie initiale en cas d'inefficacité bactériologique au vu des résultats rendus après 48-72 heures d'hospitalisation. Un échec thérapeutique initial est toujours possible, notamment en présence de certains terrains sous-jacents, comme une immunodépression, une insuffisance respiratoire chronique ou une hospitalisation récente ;
- optimiser la durée du traitement antibiotique, comme dans les légionelloses où celle-ci doit être au moins de 15 jours.

Quels prélèvements réaliser ?

Prélèvements microbiologiques

Plusieurs examens microbiologiques sont à la disposition des cliniciens. La réalisation d'investigations complémentaires permet de mettre en évidence un ou plusieurs pathogènes responsables dans un peu plus de 50 % des cas de PAC sévères.

Hémocultures

Elles doivent être effectuées pour tous les patients présentant une PAC sévère dès l'admission et avant l'instauration de l'antibiothérapie. Deux hémocultures à 1 ou 2 heures d'intervalle correspondent aux pratiques habituelles. Il s'agit d'une méthode diagnostique fiable et spécifique une fois éliminés les prélèvements faussement positifs par contamination cutanée (*Staphylococcus epidermidis*). La sensibilité des hémocultures est toutefois relativement faible et dépend de la sévérité de l'infection et du pathogène responsable. Chez les patients hospitalisés en réanimation pour une PAC sévère, les hémocultures sont positives entre 15 et 25 % des cas selon les séries [9, 37, 38]. De même, près de 40 % des patients présentant une pneumonie à pneumocoque nécessitant une admission en réanimation ont des hémocultures positives [39].

De nombreux facteurs associés avec la présence d'une bactériémie ont été identifiés : absence d'antibiothérapie antérieure, atteinte hépatique, douleur pleurale, polypnée > 30 cycles/min, pression artérielle systolique < 90 mmHg, température < 35 ou ≥ 40 °C, fréquence cardiaque ≥ 125/min, urée ≥ 30 mg/dL (11 mmol/L), natrémie < 130 mmol/L, leucocytose < 4 000-5 000 ou > 12 000-20 000/mm^3, thrombopénie < 130 000/mm^3, albuminémie < 33 g/L, protéine C réactive (CRP) > 170 mg/L [40, 41].

Examen des sécrétions respiratoires (ECBC)

L'ECBC est recommandé pour tous les patients hospitalisés pour une PAC [24]. La bonne réalisation de cet examen dépend, chez les patients non intubés, d'une toux efficace et productive. Chez les patients intubés, on pourra réaliser une aspiration endotrachéale au moment de l'intubation. L'interprétation de cet examen sera rendu possible sous certaines conditions permettant d'éliminer une contamination oropharyngée du prélèvement. Bien que les critères varient parfois d'une étude à l'autre, la plupart des auteurs considèrent que, lorsqu'il y a moins de 10 cellules épithéliales squameuses et plus de 25 leucocytes par champ à faible grossissement, l'échantillon est valide.

Deux résultats microbiologiques sont attendus : l'examen direct microscopique avec coloration de Gram et la culture des sécrétions respiratoires. L'examen direct permet un diagnostic rapide et peu coûteux. Dans une étude analysant la valeur diagnostique de l'ECBC chez 1 390 patients porteurs d'une pneumonie associée à une bactériémie, la sensibilité de l'examen direct était de 82 % pour les pneumonies à pneumocoque, de 76 % pour les pneumonies à staphylocoque, de 79 % pour les pneumonies à *Haemophilus* et de 78 % pour les pneumonies à entérobactéries [42]. La spécificité de cet examen variait de 93 à 95 %. La sensibilité des cultures de sécrétions respiratoires varie de 15 à 100 % et la spécificité de 11 à 100 %, selon les conditions de réalisation de l'examen [24]. La sensibilité diminue sous antibiothérapie. Pour cela, sa réalisation doit se faire avant l'instauration de l'antibiothérapie, au plus tard dans les 6 à 12 heures suivant la mise en route de celle-ci.

Enfin, les données de la littérature montrent que l'examen direct et la culture de l'expectoration, dès lors qu'ils sont correctement effectués, sont fréquemment positifs au cours des pneumonies à pneumocoque les plus graves. Des résultats positifs dans plus de 80 % des cas sont rapportés.

Recherche d'antigènes

Antigénurie pneumococcique

Un polysaccharide C de la paroi cellulaire, commun à tous les pneumocoques, peut être détecté dans les urines par un test immunochromatographique (BinaxNOW®), dont le résultat est disponible en 15 minutes. La sensibilité de ce test est dépendante de la sévérité de l'infection pneumococcique. En cas de pneumonie bactériémique, 77 à 89 % des patients ont un examen positif. En cas de pneumonie non bactériémique, seuls 44 à 64 % des patients ont un test positif [43–48]. La spécificité du test apparaît excellente. La colonisation oropharyngée à pneumocoque ne positive pas le test. Il en va de même des exacerbations de BPCO au cours desquelles l'incidence des tests positifs est très faible [49]. La durée de positivité du test urinaire est longue puisqu'en moyenne de 6 semaines après le début des symptômes [49]. Elle est d'au moins 1 semaine chez les patients sous antibiothérapie.

En raison de son coût, certaines sociétés savantes ne le réservent qu'aux pneumonies sévères où un examen des crachats n'a pas pu être réalisé. Pour la SPILF, cet examen doit être réalisé en cas d'hospitalisation en réanimation et pas en première intention si la PAC est peu sévère [24].

Antigénurie légionelle

En cas de légionellose, c'est la méthode diagnostique la plus rapide. Un test immunochromatographique permet la détection dans les urines d'antigènes appartenant au sérotype 1 de *L. pneumophila*. Ce sérotype est incriminé au cours de la légionellose en France dans plus de 90 % des cas [50]. Au vu des données de la littérature, il apparaît qu'environ 80 % des patients présentant une infection à *L. pneumophila* du sérotype 1 excrètent au cours de leur maladie des antigènes au niveau urinaire. Cette excrétion apparaît 1 à 3 jours après le début de la maladie et dure plusieurs semaines. Il existe une corrélation entre la sévérité de l'infection et l'excrétion urinaire de *L. pneumophila* 1. En cas de forme peu sévère, seuls 40 à 53 % des patients ont des antigènes détectables, alors qu'en cas de forme sévère, 88 à 100 % des patients ont une détection possible [51–55].

Ce test a donc une forte valeur diagnostique lorsqu'il est positif puisqu'il permet d'affirmer le diagnostic de légionellose. Il a également une valeur lorsqu'il est négatif, et cela à plusieurs reprises. En effet, si on fait abstraction d'une légionellose qui serait due à un autre sérotype que le 1, fait rare sous nos contrées, la présence d'un test négatif au troisième jour d'évolution d'une PAC sévère permet raisonnablement d'exclure le diagnostic de légionellose.

D'un point de vue pratique, il faut pratiquer cette recherche chez tous les patients présentant une PAC sévère en raison des implications thérapeutiques et épidémiologiques entraînées en cas de positivité.

Antigènes du virus *influenza*

En raison de la gravité potentielle des pneumonies à virus *influenza* et des possibilités thérapeutiques offertes par l'oseltamivir, il est fortement recommandé d'effectuer un prélèvement à la recherche d'une grippe en période épidémique, et ce quel que soit le statut vaccinal du patient ou l'éventuelle positivité d'un prélèvement bactériologique concomitant. La recherche par immunofluorescence des antigènes du virus *influenza* A et B se fait par écouvillonnage nasal. Le résultat est disponible en 15 à 30 minutes. Sa sensibilité varie de 50 à 70 % et sa spécificité est de 100 %. Toutefois, en raison du nombre élevé de faux négatifs, il faut lui préférer la PCR qui possède une sensibilité beaucoup plus performante.

Culture du liquide pleural

Une ponction pleurale doit être réalisée en cas d'épanchement pleural associé facilement accessible. La rentabilité de cet examen est relativement faible en termes de diagnostic étiologique, mais en cas de culture positive, son impact thérapeutique n'est pas négligeable, notamment en ce qui concerne la durée de l'antibiothérapie et la nécessité d'un drainage pleural. La recherche de l'antigène pneumococcique est aussi réalisable sur le liquide pleural.

Lavage broncho-alvéolaire (LBA)

Celui-ci est à réaliser en cas de suspicion de pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, c'est-à-dire chez un patient séropositif pour le VIH ou lorsque ce pathogène est suspecté en cas d'aspect de pneumopathie interstitielle bilatérale associée à une symptomatologie d'installation progressive.

PCR

PCR grippe

C'est la technique à utiliser pour diagnostiquer une pneumonie grippale. Ce prélèvement doit donc se faire devant toute pneumonie sévère en période d'épidémie. Le prélèvement doit être réalisé le plus rapidement possible, car l'instauration précoce du traitement antiviral réduit la sévérité des pneumonies et la durée de l'hospitalisation.

Le prélèvement se pratique en position assise, tête légèrement inclinée en arrière, en maintenant le menton afin de prélever dans la fosse nasale et non au bord de la narine. L'écouvillon stérile est placé dans un tube contenant un milieu de transport pour virus. L'écouvillonnage se fait au niveau nasal, car il a une sensibilité supérieure au prélèvement pharyngé [56].

Ce test, disponible dans la plupart des laboratoires de microbiologie en France, est l'examen le plus sensible et le plus spécifique avec un rendu évalué entre 2 et 4 heures.

Autres PCR virales

Les PCR peuvent mettre en évidence la plupart des virus responsables d'infection respiratoire, tels que le virus respiratoire syncytial, les rhinovirus, les métapneumovirus et les adénovirus. La recherche de ces organismes n'a aucun intérêt en pratique clinique, en raison de l'absence de thérapeutique efficace disponible. Toutefois, les cliniciens doivent avoir connaissance de l'existence d'infections virales sporadiques, importées, responsables de pneumonies à l'évolution souvent fatale, telles que les récentes infections à coronavirus de type SRAS ou MERS-CoV [57, 58]. Des prélèvements spécifiques à la recherche de ces virus doivent être réalisés, bien souvent après information et demande des autorités sanitaires, lorsque le contexte clinique et épidémique le justifie.

PCR bactériennes

Il ne s'agit pas d'un examen de routine. D'un point de vue du diagnostic, la PCR a été évaluée dans les pneumonies dues à *Legionella pneumoniæ*, *Mycoplasma pneumoniæ*, *Chlamydia sp.* et *Streptococcus pneumoniæ* [59–62]. Si, pour les infections à *M. pneumoniæ* et à *L. pneumophila*, les tests diagnostiques sont plus performants quand ils sont réalisés sur des prélèvements pharyngés et respiratoires, il en va différemment pour les infections à pneumocoque où la recherche par PCR est plus sensible lorsqu'elle est effectuée sur des prélèvements sériques plutôt que sur des prélèvements respiratoires. Les avantages de la PCR, tels que l'obtention rapide du résultat et l'absence d'influence d'une administration préalable d'une antibiothérapie, sont contrebalancés par l'impossibilité d'effectuer un antibiogramme et une sensibilité diminuée par rapport aux méthodes conventionnelles, avec des taux de 35 à 55 % [63–65]. Ces faibles taux sont expliqués par la difficulté de cet examen à faire la distinction entre colonisation et infection.

Sérodiagnostic

C'est la méthode biologique de référence pour faire le diagnostic positif des pneumonies à *Mycoplasma pneumoniæ* et à *Chlamydia pneumoniæ*. Cette technique a pour principal défaut de ne donner qu'un diagnostic rétrospectif. Le diagnostic est porté sur l'élévation d'un facteur 4 du titre d'anticorps entre deux prélèvements réalisés à 15 jours d'intervalle. Réalisable devant un tableau clinique évocateur de pneumopathies à germes intracellulaires [66], cet examen n'est toutefois pas recommandé en pratique de routine, même pour les PAC sévères.

En résumé

Tous les patients hospitalisés pour une PAC sévère doivent bénéficier des examens microbiologiques suivants :

- deux séries d'hémocultures ;
- un examen des sécrétions respiratoires obtenues par expectoration en cas de toux productive ou par aspiration endotrachéale chez les patients intubés ;
- une recherche d'une antigénurie pneumocoque et légionelle ;
- une PCR grippe nasopharyngée en période épidémique.

Prélèvements non microbiologiques

Depuis de nombreuses années, la procalcitonine est proposée comme un marqueur spécifique d'infection bactérienne. Le dosage de la procalcitonine peut aider le clinicien dans la conduite de l'antibiothérapie. Certains auteurs ont avancé son intérêt pour restreindre l'instauration d'un traitement antibiotique, réduire la durée de celui-ci et évaluer la sévérité de la pneumonie [67–69]. Il peut également avoir un intérêt en cas

de suspicion de co-infection bactérienne et virale. Dans une étude observationnelle, multicentrique, réalisée pendant l'épidémie de grippe H1N1, il est rapporté qu'un taux de procalcitonine ≥ 0,8 µg/L évoquait une co-infection bactérienne avec une sensibilité de 91 % et une spécificité de 68 % [70].

Agents étiologiques des PAC graves

Bien qu'il y ait des variations importantes selon les études, les pays et les définitions utilisées [6, 71–73], la répartition générale des micro-organismes dans les PAC est dominée dans toutes les études épidémiologiques par *S. pneumoniæ* suivi de *H. influenza*, des micro-organismes intracellulaires (*C. pneumoniæ*, *L. pneumophila*, *M. pneumoniæ*), de *S. aureus*, des entérobactéries, des virus, etc. Au vu de données récentes [74], il est possible d'estimer également qu'il n'existe pas (ou peu) de spécificité étiologique propre à la pneumonie communautaire grave. La comparaison des agents étiologiques identifiés, selon que le patient est traité en ambulatoire, hospitalisé ou admis en réanimation, ne montre que quelques différences significatives : les bactéries dites atypiques (*Mycoplasma pneumoniæ* et *Coxiella burnetti*) et les virus sont moins souvent retrouvés chez les patients admis en réanimation que chez les autres patients. À l'inverse, en cas d'admission en réanimation, les agents étiologiques multiples sont plus fréquents.

Le diagnostic étiologique d'une pneumonie communautaire grave n'est établi que dans un peu plus de 50 % des cas [74–77]. Les agents pathogènes isolés sont majoritairement de nature bactérienne (Tableau 208.5).

Tableau 208.5

Répartition des micro-organismes isolés au cours des pneumonies communautaires admises en réanimation.

Références	[75]	[76]	[74]	[77]
Nombre de patients	308	199	488	1166
Diagnostic étiologique négatif	45,5 %	43,7 %	47 %	36,6 %
Nombre de pathogènes retrouvés	201	123	260	-
S. pneumoniæ	39,6 %	44,7 %	42 %	28,6 %
S. aureus	5,0 %	8,9 %	2 %	5,9 %
Autres cocci à Gram positif	17,4 %	-	-	-
H. influenzæ	20,4 %	10,6 %	3 %	4,8 %
Enterobacteriaceæ	8,0 %	6,5 %	1 %	5,2 %
P. æruginosa	-	4,9 %	5 %	4,5 %
L. pneumophila	3,5 %	8,9 %	8 %	5,5 %
Chlamydia sp.	2,5 %	-	3 %	0,9 %
Autres pathogènes	3,5 %	15,4 %	*	**
Virus	-	-	4 %	1,4 %

* Autres pathogènes ou pathogènes multiples : 32 %

** Autres pathogènes ou pathogènes multiples : 16 %.

Les PAC dues à *L. pneumophila*, maladie à déclaration obligatoire, peuvent survenir dans un contexte épidémique à partir d'une source de l'environnement (tours aérorefroidissantes, établissements balnéaires, etc.) ou d'un réseau d'eau chaude contaminé (douche, jacuzzi, jets d'eau décoratifs, etc.). Depuis 1996, on assiste à une augmentation considérable des déclarations des légionelloses jusqu'à 1 044 cas en 2003, l'incidence étant de 1,8 cas pour 100 000 habitants. Ce sont les tests de détection des antigènes urinaires de *L. pneumophila* du sérogroupe 1 qui expliquent cette augmentation, 80 % des cas étant diagnostiqués par cette technique.

Le rôle et la fréquence de *P. æruginosa* au cours des PAC sont controversés. Elle se retrouve le plus souvent chez des patients ayant des facteurs de risque particuliers (maladie sous-jacente pulmonaire, dilatation des bronches, BPCO sévère avec nombreuses exacerbations aiguës, immunodépression, hospitalisation récente, antibiothérapies fréquentes et récentes). Les facteurs indépendants de risque de PAC due à *P. æruginosa*

isolés chez 11 % des patients admis pour une PAC étaient une maladie pulmonaire sous-jacente (*odds ratio* : 5,8) et une hospitalisation récente (*odds ratio* : 3,8) ; un délai d'une semaine pour une hospitalisation antérieure était retenu dans cette étude [78]. Pour les autres bactéries à Gram négatif, deux autres facteurs de risque supplémentaires étaient identifiés : une inhalation (*odds ratio* : 2,3) et une antibiothérapie préalable (*odds ratio* : 1,9).

Les pneumonies virales graves sont dominées par les pneumonies grippales. Que ce soit pour les formes saisonnières ou les formes pandémiques, l'incidence exacte des formes graves de grippe est mal connue. La gravité du tableau peut être consécutive à la pneumonie virale en elle-même, à une surinfection pulmonaire bactérienne ou aux défaillances viscérales associées. Il est couramment admis que le staphylocoque est l'agent dominant des surinfections bactériennes des grippes saisonnières [79].

Évolution de la résistance bactérienne

L'apparition au sein de ces souches causales de germes ayant acquis des mécanismes de résistance aux antibiotiques est un phénomène qui s'est développé au cours des dernières années. Sa réalité en pratique quotidienne demeure cependant assez limitée.

L'émergence de souches de pneumocoque résistant à la pénicilline et/ou à d'autres antibiotiques est bien connue. Toutefois, comme le démontrent les données du Centre National de Référence des pneumocoques dans son rapport d'activité annuel de 2013, les souches résistantes aux antibiotiques usuellement préconisés dans les PAC sévères de l'adulte sont rares, voire totalement absentes [80] (Tableau 208.6).

Tableau 208.6

Sensibilité aux antibiotiques des souches de S. pneumoniæ isolées d'infections invasives en 2012 (d'après [80]).

Antibiotique	% S	% I	% R
Pénicilline G	78,3	21,7	0
Amoxicilline	92,0	7,8	0,2
Céfotaxime	98,6	1,4	0
Ceftriaxone	98,3	1,7	0
Lévofloxacine	99,9	-	0,1
Moxifloxacine	99,9	-	0,1
Érythromycine	71,5	1,3	27,2
Pristinamycine	100	-	0
Vancomycine	100	-	0

S : sensible, I : intermédiaire, R : résistant.

Des cas de pneumonie communautaire grave liée à des souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline et sécrétrices de la leucocidine de Panton-Valentine ont été rapportés. La leucocidine de Panton-Valentine est une cytotoxine produite par *S. aureus*, qu'il soit méticilline-sensible ou non. Ces staphylocoques représentent environ 3 % de souches de *S. aureus* dans la communauté. Néanmoins, l'incidence exacte des pneumonies staphylococciques liées à de telles souches est inconnue [81] et, en France, il n'a été rapporté que 50 cas entre 1986 et 2005 [82].

Enfin, si on prend soin d'exclure des pneumonies communautaires celles liées aux soins, l'incidence des pneumonies communautaires liées à des entérobactéries sécrétrices de β-lactamases à spectre étendu est très faible [83].

Traitement

Le traitement d'une PAC sévère implique :

- la prise en charge d'une ou plusieurs défaillances d'organes (insuffisance respiratoire aiguë avec ou sans SDRA, état de choc, troubles de coagulation, insuffisance rénale, etc.) dans une structure de soins adaptée (ex. : soins intensifs, réanimation, etc.). Ces traitements spécifiques ne seront pas exposés dans ce chapitre ;

- la réalisation de prélèvements microbiologiques, si possible avant de débuter l'antibiothérapie, mais sans retarder celle-ci ;
- l'instauration d'une antibiothérapie probabiliste par voie intraveineuse et dans les plus brefs délais ;
- une réévaluation au troisième jour de l'antibiothérapie : évaluation de l'efficacité et adaptation de l'antibiothérapie si nécessaire.

Antibiothérapie

Délai d'initiation de l'antibiothérapie

La SPILF recommande l'administration de la première dose d'antibiotique dans les 4 heures suivant l'admission, tout retard induisant une surmortalité intrahospitalière [24, 84, 85]. L'*European Respiratory Society* (ERS) préconise de débuter le traitement antibiotique immédiatement après que le diagnostic de PAC a été posé [30]. Les recommandations actuelles de l'IDSA/ATS ne donnent pas de délais précis, mais incitent à débuter l'antibiothérapie le plus tôt possible et notamment dès la prise en charge aux urgences [25]. Il semble donc difficile d'établir un délai limite consensuel d'instauration de l'antibiothérapie. Néanmoins, il est préférable de la débuter dès le diagnostic clinique de PAC posé, plus particulièrement dans les formes sévères ou lors d'état de choc, où le retard à l'instauration d'antibiotiques induit une diminution de la survie de 8 % par heure de retard [86]. Il s'agit d'une association d'antibiotiques administrés par voie parentérale, dont le but est d'élargir le spectre antibactérien en couvrant à la fois les bactéries extracellulaires et intracellulaires et qui doit donc être débutée rapidement, dès que le diagnostic de PAC est posé.

Pharmacocinétique des principaux antibiotiques utilisés au cours des PAC

Le principe du traitement est d'assurer la diffusion des antibiotiques, en concentration suffisante, au niveau du site de l'infection. Au cours des PAC causées par des bactéries à développement extracellulaire, la diffusion extracellulaire de l'antibiotique est reflétée par la concentration de celui-ci dans le biofilm alvéolaire. Secondairement, les défenses immunitaires locales assurent l'éradication des bactéries. Au cours des infections dues aux bactéries intracellulaires, l'efficacité de l'antibiotique dépend de sa diffusion dans les macrophages. Les conditions physicochimiques locales (notamment le pH), ainsi que les modalités d'administration et les doses administrées influencent directement la diffusion et l'activité des antibiotiques [87].

Les ß-lactamines. Après une injection unique, la concentration des ß-lactamines dans le film alvéolaire atteint 10 à 20 % de la concentration sérique. Après des injections multiples et à l'état d'équilibre, elle est probablement plus importante. À noter que ces antibiotiques ont une diffusion intracellulaire insuffisante.

Les macrolides. La concentration intracellulaire d'érythromycine reste faible, voire indétectable. En revanche, celle des nouveaux macrolides (clarithromycine et azithromycine) est nettement plus importante et peut atteindre 500 µg/mL après des administrations répétées [88]. À noter que l'azithromycine dans sa forme *per os* n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour les pneumonies communautaires, en raison de faibles données sur son activité antipneumococcique. Sa formulation intraveineuse n'a aucune AMM en France.

Les fluoroquinolones. Elles diffusent très bien dans le milieu intracellulaire, mais également dans le film alvéolaire et la muqueuse bronchique. La concentration dans les macrophages est plus élevée pour les fluoroquinolones à activité antipneumococcique (FQAP) [lévofloxacine, moxifloxacine].

Le linézolide. Cet antibiotique, appartenant à la classe des oxazolidinones, a une bonne diffusion dans le film alvéolaire (rapport de 1 à 4 sur 1 [89]).

Traitements antibiotiques probabilistes : recommandations

Toutes les recommandations pour les PAC sévères, européennes ou nord-américaines, reposent simplement sur l'association d'une ß-lactamine à un macrolide ou une FQAP.

Cette association initiale a pour but d'élargir le spectre et d'agir sur les bactéries extracellulaires et intracellulaires. Les recommandations des différentes sociétés savantes sont réunies dans le tableau 208.7 [24, 25, 30, 31].

Tableau 208.7

Antibiothérapies probabilistes recommandées au cours des pneumonies communautaires sévères par les principales sociétés savantes.

Sociétés savantes	Traitement probabiliste des PAC sévères
Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) France, 2006 [24]	– Sujets jeunes sans comorbidité : céfotaxime ou ceftriaxone + macrolide ou FQAP – Sujets âgés et/ou avec comorbidités : céfotaxime ou ceftriaxone + FQAP – Sujets âgés avec comorbidités et ayant reçu des ß-lactamines dans les 30 jours : pipéracilline-tazobactam ou imipénème + aminoside + macrolide ou fluoroquinolone
Infectious Diseases Society of America (IDSA) USA, 2007 [25]	– Céfotaxime ou ceftriaxone ou ampicilline-sulbactam + azithromycine[1] ou fluoroquinolone – Si suspicion de *P. æruginosa* : • ß-lactamine anti-*Pseudomonas* (pipéracilline-tazobactam ou céfépime ou imipénème ou méropénème) + ciprofloxacine ou lévofloxacine • ß-lactamine anti-*Pseudomonas* + aminoglycoside ou azithromycine • ß-lactamine anti-*Pseudomonas* + aminoglycoside ou FQAP – Si suspicion de SARM : associer vancomycine ou linézolide
Bristish Thoracic Society (BTS) Royaume-Uni, 2009 [31]	– Amoxicilline/Acide clavulanique + clarithromycine[2] (lévofloxacine si légionellose suspectée) – En alternative : • benzylpénicilline + fluoroquinolone (lévofloxacine ou ciprofloxacine) • céfuroxime ou céfotaxime ou ceftriaxone + clarithromycine[2] (lévofloxacine si légionellose suspectée)
European Respiratory Society (ERS) Europe, 2011 [30]	– Sans facteurs de risque de *P. æruginosa* : • céfotaxime ou ceftriaxone + macrolide • céfotaxime ou ceftriaxone + FQAP (lévofloxacine ou moxifloxacine[3]) – Avec facteurs de risques de *P. æruginosa* : céphalosporine anti-*Pseudomonas* ou acyl-uréidopénicilline/inhibiteur ß-lactamase ou carbapénème (de préférence méropénème) + ciprofloxacine ou lévofloxacine + macrolide + aminoglycoside (gentamicine, tobramycine ou amikacine)

FQAP : fluoroquinolone antipneumococcique. Le lecteur doit se reporter au dictionnaire *Vidal* pour les contre-indications, les précautions d'emploi, les adaptations de la posologie selon la fonction rénale.

Molécules et posologies recommandées en France en l'absence d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique :
– céfotaxime (1 à 2 g/8 h) ;
– ceftriaxone (1 à 2 g/24 h) ;
– céfépime (2 g/8 h) ;
– pipéracilline/tazobactam (4 g/6 à 8 h) ;
– imipénème (1 g/8 h) ;
– ofloxacine (200 mg/8 à 12 h) ;
– lévofloxacine (500 mg/12 h) ;
– ciprofloxacine (400 mg/8 h) ;
– spiramycine (1,5 MUI/8 h) ;
– clarithromycine (500 mg/12 h).

[1] L'azithromycine n'est pas disponible en IV et n'a pas l'indication « pneumonie communautaire » en France.

[2] La clarithromycine n'a pas d'indication « pneumonie communautaire » pour la voie IV.

[3] Concernant la moxifloxacine, la voie IV n'est pas disponible en Europe.

Ces recommandations de traitement probabiliste d'une PAC sévère ont pour objectif le pneumocoque et les bactéries intracellulaires. Il est important de tenir compte du pays où elles ont été établies, de leur date d'élaboration, de l'évolution des résistances dans un pays donné, de la mise au point de techniques diagnostiques, des progrès thérapeutiques. Elles sont réactualisées régulièrement.

Premier objectif d'efficacité : le pneumocoque

L'objectif est de toujours couvrir le pneumocoque, y compris sur les souches résistantes. Pour cette raison, l'amoxicilline n'est plus recommandée en traitement probabiliste lors des PAC sévères. Les dernières recommandations des sociétés savantes ne retiennent que les céphalosporines de troisième génération en première intention. Les FQAP sont actives sur le pneumocoque, alors que les précédentes (la ciprofloxacine et l'ofloxacine) ne le sont pas. Les FQAP sont souvent proposées en association aux ß-lactamines. Pour le

moment, seule la lévofloxacine est disponible en France par voie intraveineuse. Aux États-Unis, d'autres FQAP sont disponibles (gatifloxacine, grépafloxacine). Elles n'ont pas été mises sur le marché en Europe en raison d'une balance risque/bénéfice défavorable.

L'impact favorable d'une association sur la réduction de la mortalité au cours des PAC à pneumocoque avec bactériémie a été suggéré par plusieurs travaux non prospectifs et non randomisés [90–95] ; deux se rapportent à des PAC sévères [94, 95]. L'efficacité supérieure de l'association pourrait s'expliquer par l'existence d'une co-infection avec un micro-organisme atypique et/ou par les effets immunomodulateurs des macrolides [96, 97].

Second objectif d'efficacité : les bactéries intracellulaires

Deux classes d'antibiotiques sont actives sur les bactéries à développement intracellulaire : les macrolides et les fluoroquinolones.

- -Parmi les macrolides, deux sont disponibles par voie intraveineuse : l'érythromycine et la spiramycine. La spiramycine a une moindre activité *in vitro* sur *L. pneumophila* (concentration minimale inhibitrice [CMI] de 1 à 5 mg/L pour une concentration critique à 1 mg/L). La clarithromycine est disponible par voie orale et voie veineuse. La forme orale a l'AMM dans les pneumopathies communautaires chez des sujets sans facteur de risque, sans signe de gravité clinique, en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une cause pneumococcique. Sa forme intraveineuse n'a pas l'AMM pour les pneumonies communautaires. L'azithromycine n'a pas non plus l'indication pour la pneumonie communautaire en France. Les macrolides sont responsables d'effets indésirables graves à type de troubles de rythme (torsades de pointe), en particulier chez les patients ayant d'autres traitements allongeant l'espace QT. Leur utilisation doit respecter les précautions d'emploi et d'administration. La résistance de *S. pneumoniæ* aux macrolides étant très élevée, les macrolides ne sont pas une alternative aux β-lactamines en cas d'allergie.
- Les fluoroquinolones sont actives sur les bactéries intracellulaires, sur *H. influenza* et les entérobactéries. La ciprofloxacine a une activité sur *P. æruginosa* et ne doit être utilisée qu'en cas de forte suspicion d'infection due à cette bactérie. Les effets indésirables fréquents sont la photosensibilisation et l'apparition de tendinopathies. Pour les molécules les plus récentes, des effets indésirables graves du type allongement du QT ont entravé le développement de certaines molécules. Ceci impose donc au clinicien une évaluation du rapport bénéfice-risque avant d'utiliser ces molécules (en particulier la moxifloxacine), en respectant les contre-indications et les précautions d'emploi.

Traitement antibiotique en fonction de l'agent pathogène isolé

Lorsque les résultats microbiologiques sont disponibles avec les tests de sensibilité, une réadaptation est possible dans le sens d'une désescalade. Dans le cas où ce sont les antigènes urinaires seuls qui permettent de retenir la responsabilité certaine du pneumocoque, le clinicien doit tenir compte de l'épidémiologie de sa région. En l'absence d'identification de la bactérie responsable, l'association doit être maintenue pendant toute la durée du traitement.

Pneumonie due à *S. pneumoniæ*

Compte tenu de l'évolution des résistances, la détermination des CMI de la pénicilline G, de l'amoxicilline et de la céfotaxime est recommandée. Les souches ayant une CMI de l'amoxicilline supérieure à 4 µg/L exposent à un échec microbiologique. Elles sont exceptionnellement rares [98].

Le choix et la posologie de la molécule en fonction de ces CMI s'orientent vers l'amoxicilline avec une dose minimale de 3 g/j, ou vers une céphalosporine de troisième génération (céfotaxime ou ceftriaxone). Une bactériémie ne modifie pas cette stratégie, en tenant compte de l'intérêt éventuel d'une association. D'autres localisations (méningite, endocardite) imposent d'autres choix de molécules, de posologies et de durées. En cas de sensibilité diminuée à la pénicilline G, plusieurs alternatives à l'amoxicilline sont possibles : une céphalosporine de troisième génération (ceftriaxone ou céfotaxime) ou une FQAP. L'ertapénème, un glycopeptide ou le linézolide ont également une activité sur le pneumocoque.

En pratique, lorsque les souches de pneumocoque sont sensibles ou de sensibilité diminuée à l'amoxicilline, l'amoxicilline est proposée avec une augmentation des posologies à 100-150 mg/kg/j, plus pour les variations pharmacocinétiques au cours des sepsis que pour une diminution de la sensibilité. Dans les autres cas, les céphalosporines de troisième génération par voie parentérale sont poursuivies (ceftriaxone ou céfotaxime, ceftazidime exclue).

Traitements des PAC dues à d'autres micro-organismes

Le traitement d'une infection due à un micro-organisme identifié doit être institué en fonction de la sensibilité aux antibiotiques testés, des recommandations habituelles, en respectant les indications et les contre-indications du ou des antibiotiques utilisés.

Pour une PAC due à *L. pneumophila*, une association est recommandée à la phase initiale : FQAP et macrolide en première intention, ou macrolide et rifampicine, ou FQAP et rifampicine en fonction des contre-indications [50]. Il est recommandé de traiter pendant 21 jours au total, avec 5 jours de bithérapie [24]. Un relais oral par une FQAP ou par azithromycine est possible.

Pour les autres micro-organismes, les propositions thérapeutiques sont présentées dans le tableau 208.8.

Tableau 208.8

Antibiothérapie en fonction de l'agent pathogène isolé.

Agent pathogène	Traitements de référence
Streptococcus pneumoniæ	– Sensible pénicilline G : amoxicilline ou pénicilline G – Sensibilité diminuée pénicilline G : amoxicilline – Résistance amoxicilline : C3G – Résistance aux C3G : FQAP
Hæmophilus influenzæ	– Non producteur β-lactamase : amoxicilline – Producteur β-lactamase : amoxicilline-acide clavulanique ou C3G
Staphylococcus aureus	– Sensible à la méticilline : pénicilline M – SARM : linézolide ou glycopeptide
Anaérobies	Amoxicilline-acide clavulanique ou amoxicilline + métronidazole
Entérobactéries	β-lactamines ou FQ
Pseudomonas æruginosa	Uréido- ou carboxypénicilline ou ceftazidime ou céfépime ou imipénème + AG ou ciprofloxacine
Legionella pneumophila	Macrolides + FQ
Mycoplasma pneumoniæ	Cyclines ou macrolides
Chlamydia pneumoniæ	Cyclines ou macrolides
Chlamydia psittaci	Cyclines
Coxiella burnetii	Cyclines
Virus *influenza*	Oseltamivir ou zanamivir
Agents du bioterrorisme	– *Francisella tularensis* : doxycycline – *Yersinia pestis* : gentamicine, streptomycine – *Bacillus anthracis* (inhalation) : ciprofloxacine, lévofloxacine, doxycycline

FQ : fluoroquinolone ; FQAP : fluoroquinolone à activité antipneumocoque ; C3G : céphalosporines de troisième génération ; AG : aminosides ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

Réévaluation au troisième jour de l'efficacité du traitement antibiotique

Le but est d'évaluer l'efficacité du traitement antibiotique et, si cela est nécessaire, de le modifier. Cette réévaluation est complexe au cours des PAC sévères chez un patient sous ventilation mécanique et en état de choc : si les critères (cliniques, biologiques et radiologiques) nécessaires à l'évaluation sont relativement simples à interpréter au cours des PAC peu ou moyennement sévères, il en est autrement pour les PAC graves. Les défaillances d'organes liées au sepsis peuvent évoluer en partie pour leur propre compte (insuffisance rénale, SDRA) malgré le contrôle, voire la stérilisation du foyer infectieux. Il n'empêche que la persistance ou l'aggravation d'une défaillance (choc septique ou hypoxémie sévère) doit faire évoquer une absence de contrôle du processus infectieux.

Outre l'évaluation de l'efficacité de l'antibiothérapie, les résultats des prélèvements effectués permettent d'adapter l'antibiothérapie probabiliste initiale. Si la bactérie isolée est considérée comme responsable de la pneumonie, l'association initiale est modifiée dans le sens d'une désescalade (passage en monothérapie avec ou sans changement de l'antibiotique, modification pour un antibiotique d'activité identique et d'un moindre coût) ou d'un changement d'antibiotiques. En l'absence d'isolement d'une bactérie, il n'y a pas lieu

de modifier l'antibiothérapie initiale si l'évolution est favorable ; en revanche, en cas d'échec, la démarche diagnostique doit être reprise.

Durée des traitements antibiotiques

À l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur la durée du traitement antibiotique. Historiquement, les pneumonies étaient traitées pendant 10-15 jours. Cette durée s'est progressivement raccourcie à 7 jours [99, 100], pour finalement atteindre 10 voire 14 jours selon les cas. En effet, la SPILF recommande de traiter les PAC pendant 7 à 14 jours, en moyenne 10 jours [24]. L'IDSA/ATS recommande de traiter au moins 5 jours selon l'évolution, la durée étant augmentée à au moins 14 jours pour les PAC à staphylocoques et à certains bacilles à Gram négatif (*P. æruginosa*, etc.) [25]. Selon l'ERS, le traitement ne doit pas dépasser 8 jours en cas d'évolution favorable [30]. La *British Thoracic Society* (BTS), quant à elle, recommande un traitement de 7 jours pour les pneumonies non sévères et entre 7-10 jours jusqu'à 21 jours pour les formes sévères [31]. Ces recommandations ne concernent pas les PAC compliquées (nécrosantes ou abcédées), pour lesquelles une durée d'antibiothérapie de plusieurs semaines est nécessaire, voire jusqu'à disparition complète des cavités selon certains experts. Les durées d'antibiothérapie sont résumées dans le tableau 208.9.

Tableau 208.9

Durées recommandées de l'antibiothérapie au cours des PAC sévères par les principales sociétés savantes.

	Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), France 2006 [24]	***Infectious Diseases Society of America* (IDSA), USA 2007 [25]**	***Bristish Thoracic Society* (BTS), Royaume-Uni 2009 [31]**	***European Respiratory Society* (ERS), Europe 2011 [30]**
Durées de l'antibiothérapie pour les PAC sévères	7 à 14 jours	> 5 jours	8 jours maximum	7 à 10 jours

Ces durées sont à nuancer. En effet, une étude prospective a montré que 3 jours de traitement étaient aussi efficaces que 8 jours [101]. Une autre étude n'a pas retrouvé de différence entre 5 et 10 jours de traitement [102]. Une méta-analyse comparant un traitement court (< 7 jours) à un traitement long (> 8 jours) confirme ces données [103]. Devant l'émergence de bactéries multirésistantes, due à l'utilisation importante, voire abusive d'antibiotiques, il ne semble pas déraisonnable de proposer un traitement de courte durée (7 jours maximum) en cas d'évolution rapidement favorable.

Dans tous les cas, les critères d'arrêt doivent tenir compte :

- de l'évolution clinique, biologique et radiologique : régression de l'état de choc, du syndrome inflammatoire, amélioration de l'hématose et des images radiologiques, ces dernières pouvant persister plusieurs semaines ;
- de la bactérie en cause : la vitesse d'éradication de *S. pneumoniæ* est différente de celle d'un micro-organisme intracellulaire comme *L. pneumophila* ;
- des comorbidités du patient : maladie sous-jacente modifiant l'immunité par exemple ;
- des antibiotiques utilisés (propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques).

Un relais oral est possible lorsque l'état du patient s'améliore et que l'absorption digestive est optimale. L'idéal est d'utiliser une molécule identique à celle utilisée par voie parentérale. À noter que l'administration par une sonde gastrique peut perturber la biodisponibilité de certaines molécules présentées sous forme de gélules ou de comprimés pelliculés…

En dernier lieu, la guérison, but ultime de la prise en charge thérapeutique, doit être évaluée à distance, soit deux à trois semaines après la fin du traitement.

Traitements adjuvants

Plusieurs thérapeutiques ont été avancées comme pouvant réguler l'inflammation liée au sepsis et améliorer le pronostic des PAC sévères.

Macrolides

Les macrolides ont une activité anti-inflammatoire bien établie, en diminuant notamment la production de cytokines pro-inflammatoires. D'autres modifications cellulaires sont rapportées, comme l'augmentation de

l'apoptose des polynucléaires neutrophiles [104]. Tout traitement empirique d'une PAC sévère comprend l'instauration d'une bithérapie avec, pour un des deux antibiotiques, une activité vis-à-vis des germes intracellulaires en raison de la gravité des infections à *Legionella pneumophila*. Le choix peut ainsi se porter sur l'utilisation d'un macrolide ou d'une fluoroquinolone en association avec une bêtalactamine. Même si aucune recommandation n'existe pour établir l'utilisation de l'un ou l'autre des deux antibiotiques, quelques études ont montré un bénéfice avec l'usage des macrolides. Wilson rapporte une diminution de la durée de séjour lorsque l'association bêtalactamine-macrolide est préférée [105]. Une récente méta-analyse incluant plus de 10 000 patients rapporte une diminution de mortalité, non significative, chez les patients bénéficiant de cette même association [106].

Statines

Les statines diminuent l'agression pulmonaire en atténuant l'infiltration leucocytaire à ce niveau et en améliorant la perméabilité capillaire. Sur le plan général, les statines réduisent l'activité pro-inflammatoire et prothrombotique liée au sepsis [107]. Une méta-analyse récente a montré une diminution de mortalité chez des patients sous statines présentant une infection sévère [108]. Une seule étude prospective randomisée a montré que l'administration d'une statine chez des patients naïfs de cette thérapeutique diminuait la progression du sepsis en sepsis sévère [109]. Toutefois, à ce jour, il n'existe pas d'argument fort pour instaurer un traitement *de novo* par statine chez les patients présentant une PAC sévère. En revanche, la poursuite de ce traitement s'il est déjà instauré au long cours semble bénéfique chez les patients présentant un sepsis.

Corticothérapie

L'effet de la corticothérapie comme traitement adjuvant des pneumonies fait débat dans la littérature depuis de nombreuses années. Les résultats de ces études demeurent controversés. Certains travaux ont montré une augmentation de la rapidité de résolution des symptômes sans effet sur la mortalité [110, 111]. De même, si une diminution de la durée de séjour a été avancée pour les PAC non sévères, plusieurs essais randomisés prospectifs n'ont pas mis en évidence d'amélioration du pronostic dans les PAC sévères [112, 113]. Preuve de la difficulté à obtenir un consensus, une récente méta-analyse rapporte que, dans les PAC sévères, la corticothérapie serait associée à une diminution de la mortalité [114]. Cette étude doit cependant être interprétée avec prudence, les effectifs étant peu nombreux et de nombreux biais statistiques étant avancés par les auteurs. À ce jour, aucune société savante ne recommande l'usage de la corticothérapie systémique comme traitement adjuvant des PAC sévères.

Prévention

La prévention des PAC permet de réduire l'incidence et la mortalité des PAC. Elle dépend des vaccinations disponibles. Les deux vaccins faisant l'objet de recommandations sont le vaccin antipneumococcique et le vaccin antigrippal. Un bénéfice synergique des deux est suggéré par les travaux de Nichol [115]. La vaccination antigrippale préalable améliore la survie des patients ayant une PAC pendant la période de grippe saisonnière [116] et elle est protectrice chez les patients BPCO ayant une PAC [117]. La vaccination antipneumococcique préalable améliore également la survie des patients admis pour une PAC [118].

C'est essentiellement la population de plus de 65 ans qui est la cible de la vaccination. Si la vaccination antigrippale est bien acceptée en France dans cette population, la diffusion du vaccin antipneumococcique est très limitée en France par rapport aux autres pays européens et à l'Amérique du Nord. En France, le vaccin antipneumococcique polyosidique 23-valent est recommandé tous les cinq ans chez les sujets âgés de plus de 65 ans, particulièrement ceux vivant en institution, et chez les patients splénectomisés, les drépanocytaires homozygotes, les patients atteints de syndrome néphrotique, les insuffisants respiratoires, les patients alcooliques, les insuffisants cardiaques et les sujets ayant des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque. Cette vaccination peut être effectuée à la fin de l'hospitalisation.

Conclusion

La mortalité des PAC reste élevée. La rapidité de la prise en charge en réanimation et de l'antibiothérapie probabiliste est indispensable pour éviter d'aggraver le pronostic.

Le diagnostic de PAC sévère étant fait, l'isolement du micro-organisme responsable est un objectif important. Les hémocultures, l'analyse de l'expectoration et les antigènes urinaires permettent l'identification du micro-organisme dans un peu plus de la moitié des cas. Cet isolement permet l'adaptation

de l'antibiothérapie probabiliste instaurée. Celle-ci doit aller le plus souvent possible dans le sens d'une désescalade avec arrêt de la bithérapie initiale et choix judicieux de la monothérapie.

Les recommandations thérapeutiques, régulièrement réactualisées, tiennent compte de l'évolution des résistances bactériennes. Pour le moment, l'évolution des résistances des pneumocoques ne justifie pas de modifier les schémas thérapeutiques probabilistes proposés.

Si la vaccination contre la grippe est largement répandue en France, il n'en est pas de même pour la vaccination antipneumococcique. Des campagnes de vaccination doivent être suscitées afin d'élargir la protection vaccinale de la population.

Références

[1] Blot S.I., Rodriguez A., Solé-Violán J. et al.; Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med.* 2007;35(11):2509–2514.

[2] Rello J., Catalán M., Díaz E., et al. Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2002;28(8):1030–1035.

[3] Brogly N., Devos P., Boussekey N., et al. Impact of thrombocytopenia on outcome of patients admitted to ICU for severe community-acquired pneumonia. *J Infect.* 2007;55(2):136–140.

[4] Bodí M., Rodríguez A., Solé-Violán J., et al. Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clin Infect Dis.* 2005;41(12):1709–1716.

[5] Georges H., Journaux C., Devos P., et al. Improvement in process of care and outcome in patients requiring intensive care unit admission for community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2013;13:196.

[6] Fang G.D., Fine M., Orloff J., et al. New and emerging for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine.* 1990;69:307–316.

[7] Marrie T.J., Durant H., Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev Infect Dis.* 1989;11:586–599.

[8] Gillet Y., Issartel B., Vanhems P., et al. Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet.* 2002;359(9308):753–759.

[9] Leroy O., Santré C., Beuscart C., et al. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1995;21(1):24–31.

[10] Almirall J., Mesalles E., Klamburg J., et al. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest.* 1995;107(2):511–516.

[11] Wu C.L., Lin F.J., Lee S.Y., et al. Early evolution of arterial oxygenation in severe community-acquired pneumonia: a prospective observational study. *J Crit Care.* 2007;22(2):129–136.

[12] Boussekey N., Leroy O., Alfandari S., et al. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2006;32(3):469–472.

[13] Sligl W.I., Eurich D.T., Marrie T.J., et al. Only severely limited, premorbid functional status is associated with short- and long-term mortality in patients with pneumonia who are critically ill: a prospective observational study. *Chest.* 2011;139(1):88–94.

[14] Restrepo M.I., Mortensen E.M., Rello J., et al. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest.* 2010;137(3):552–557.

[15] Leroy O., Devos P., Guery B., et al. Simplified prediction rule for prognosis of patients with severe community-acquired pneumonia in ICUs. *Chest.* 1999;116(1):157–165.

[16] Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336(4):243–250.

[17] Lim W.S., Lewis S., Macfarlane J.T. Severity prediction rules in community acquired pneumonia: a validation study. *Thorax.* 2000;55(3):219–223.

[18] Lim W.S., van der Eerden M.M., Laing R., et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58(5):377–382.

[19] Ewig S., Kleinfeld T., Bauer T., et al. Comparative validation of prognostic rules for community-acquired pneumonia in an elderly population. *Eur Respir J.* 1999;14(2):370–375.

[20] Aujesky D., Auble T.E., Yealy D.M. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med.* 2005;118(4):384–392.
[21] Leroy O., Mikolajczyk D., Devos P., et al. Validation of a prediction rule for prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Open Respir Med J.* 2008;2:67–71.
[22] Rello J., Rodriguez A., Lisboa T., et al. PIRO score for community-acquired pneumonia: a new prediction rule for assessment of severity in intensive care unit patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med.* 2009;37(2):456–462.
[23] Ewig S., Ruiz M., Mensa J., et al. Severe community-acquired pneumonia. Assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(4):1102–1108.
[24] XV^{e} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent. *Med Mal Infect.* 2006;36(5):235–244.
[25] Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., et al. Infectious Diseases Society of America ; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44(Suppl 2):S27–S72.
[26] Chalmers J.D., Taylor J.K., Mandal P., et al. Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society minor criteria for intensive care unit admission in community-acquired pneumonia patients without major criteria or contraindications to intensive care unit care. *Clin Infect Dis.* 2011;53(6):503–511.
[27] Phua J., See K.C., Chan Y.H., et al. Validation and clinical implications of the IDSA/ATS minor criteria for severe community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2009;64(7):598–603.
[28] Charles P.G., Wolfe R., Whitby M., et al. Australian Community-Acquired Pneumonia Study Collaboration, Grayson ML. SMART-Cop: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008;47(3):375–384.
[29] Angus D.C., Marrie T.J., Obrosky D.S., et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(5):717–723.
[30] Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – jointly written by the European Respiratory Society and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microb Infect.* 2011;17(Suppl 6):1–24 E1-E59.
[31] Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C., et al. Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults : update 2009. *Thorax.* 2009;64(Suppl 3):1–55 iii.
[32] Ruiz M., Ewig S., Marcos M.A., et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):397–405.
[33] Almirall J., Boixeda R., Bolíbar I., et al. Differences in the etiology of community-acquired pneumonia according to site of care: a population-based study. *Respir Med.* 2007;101(10):2168–2175.
[34] Capelastegui A., España P.P., Bilbao A., et al. Poblational Study of Pneumonia (PSoP) Group. Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. *BMC Infect Dis.* 2012;12:134 Jun.
[35] Musher D.M., Roig I.L., Cazares G., et al. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect.* 2013;67(1):11–18.
[36] Metlay J.P., Schulz R., Li Y.H., et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 1997;157(13):1453–1459.
[37] Rello J., Bodi M., Mariscal D., et al. Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest.* 2003;123(1):174–180.
[38] Moine P., Vercken J.B., Chevret S., et al. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Chest.* 1994;105(5):1487–1495.
[39] Mongardon N., Max A., Bouglé A., et al. Epidemiology and outcome of severe pneumococcal pneumonia admitted to intensive care unit: a multicenter study. *Crit Care.* 2012;16(4):R155.
[40] Falguera M., Trujillano J., Caro S., et al. NAC-CALIDAD (Proyecto Integrado de Investigación de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio sobre Infecciones Respiratorias de Vías Bajas) Study Group. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2009;49(3):409–416.

[41] Lee J., Hwang S.S., Kim K., et al. Bacteremia prediction model using a common clinical test in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Emerg Med.* 2014;32(7):700–704.
[42] Anevlavis S., Petroglou N., Tzavaras A., et al. A prospective study of the diagnostic utility of sputum Gram stain in pneumonia. *J Infect.* 2009;59(2):83–89.
[43] Domínguez J., Galí N., Blanco S., et al. Detection of Streptococcus pneumoniae antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest.* 2001;120(5):1748–1750.
[44] Murdoch D.R., Laing R.T., Mills G.D., et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of Streptococcus pneumoniae antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol.* 2001;39(10):3495–3498.
[45] Gutiérrez F., Masiá M., Rodríguez J.C., et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of Streptococcus pneumoniae urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis.* 2003;36(3):286–292.
[46] Marcos M.A., de Anta MT Jiménez, de la Bellacasa J.P., et al. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J.* 2003;21(2):209–214.
[47] Smith M.D., Derrington P., Evans R., et al. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. *J Clin Microbiol.* 2003;41(7):2810–2813.
[48] Honoré S., Trillard M., Ould-Hocine Z., et al. Contribution of urinary pneumococcal antigen detection combined with the research of legionella antigen for diagnosis of pneumonia in hospitalized patients. *Pathol Biol.* 2004;52(8):429–433.
[49] Murdoch D.R., Laing R.T., Cook J.M. The NOW S. pneumoniae urinary antigen test positivity rate 6 weeks after pneumonia onset and among patients with COPD. *Clin Infect Dis.* 2003;37(1):153–154.
[50] *Traitement antibiotique de la légionellose mise au point AFSSAPS.* juin 2011. [consulté le 01/12/14]. Disponible à partir de l'URL http://www.splf.org/s/spip.php?action=acceder_document&arg=5068&cle=ba9ad80777213c5750ed741871cd4311f5b0a756&file=pdf%2F2011-aMAP-legionellose.pdf.
[51] Den Boer J.W., Yzerman E.P.F. Diagnosis of Legionella infection in Legionnaires'disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23(12):871–878.
[52] Waterer G.W., Baselski V.S., Wunderink R.G. Legionella and community-acquired pneumonia: a review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint. *Am J Med.* 2001;110(1):41–44.
[53] Fields B.S., Benson R.F., Besser R.E. Legionella and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(3):506–526.
[54] Jarraud S., Girardo P., Reyrolle M., et al. Current biological assessment of Legionellosis. *Med Mal Infect.* 2004;34(Suppl 1):S7–S9.
[55] Benhamou D., Bru J.P., Chidiac C., et al. Société de pneumologie de langue française (SPLF); Societé de pathologie infectieuse de langue française (SPILF); Centre national de référence sur les légionelles. Legionnaire's disease: definition, diagnosis and treatment. *Med Mal Infect.* 2005;35(1):1–5.
[56] Lieberman D., Lieberman D., Shimoni A., et al. Identification of respiratory viruses in adults: nasopharyngeal versus oropharyngeal sampling. *J Clin Microbiol.* 2009;47(11):3439–3443.
[57] Fowler R.A., Lapinsky S.E., Hallett D., et al. Toronto SARS Critical Care Group. Critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA.* 2003;290(3):367–373.
[58] Mailles A., Blanckaert K., Chaud P., et al. First cases of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infections in France, investigations and implications for the prevention of human-to-human transmission, France, May 2013. *Euro Surveill.* 2013;18(24) pii20502.
[59] Maurin M., Hammer L., Gestin B., et al. Quantitative real-time PCR tests for diagnostic and prognostic purposes in cases of legionellosis. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(4):379–384.
[60] Nilsson A.C., Björkman P., Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute Mycoplasma pneumoniae infection and reveals a high rate of persistent infection. *BMC Microbiol.* 2008 Jun 11;8:93.
[61] Conklin L., Adjemian J., Loo J., et al. Investigation of a Chlamydia pneumoniae outbreak in a Federal correctional facility in Texas. *Clin Infect Dis.* 2013;57(5):639–647.
[62] Rello J., Lisboa T., Lujan M., et al. Severity of pneumococcal pneumonia associated with genomic bacterial load. *Chest.* 2009;136(3):832–840.
[63] Murdoch D.R., Anderson T.P., Beynon K.A., et al. Evaluation of a PCR assay for detection of Streptococcus pneumoniae in respiratory and non-respiratory samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol.* 2003;41(1):63–66.

[64] Smith M.D., Sheppard C.L., Hogan A., et al. South West Pneumococcus Study Group. Diagnosis of Streptococcus pneumoniae infections in adults with bacteremia and community-acquired pneumonia: clinical comparison of pneumococcal PCR and urinary antigen detection. *J Clin Microbiol.* 2009;47(4):1046–1049.
[65] Sheppard C.L., Harrison T.G., Kearns A.M., et al. Diagnosis of invasive pneumococcal infection by PCR amplification of Streptococcus pneumoniae genomic fragments in blood: a multi-centre comparative study. *Commun Dis Public Health.* 2003;6(3):221–227.
[66] Cunha B.A. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(Suppl 3):12–24.
[67] Schuetz P., Christ-Crain M., Thomann R., et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302(10):1059–1066.
[68] Schuetz P., Briel M., Christ-Crain M., et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2012;55(5):651–662.
[69] Ramírez P., Ferrer M., Martí V., et al. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med.* 2011;39(10):2211–2217.
[70] Cuquemelle E., Soulis F., Villers D., et al. A/H1N1 REVA-SRLF Study Group. Can procalcitonin help identify associated bacterial infection in patients with severe influenza pneumonia? A multicentre study. *Int Care Med.* 2011;37(5):796–800.
[71] Örtquist A., Kelin M., Lejdeborn L., et al. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 1990;97(3):576–582.
[72] Jiménez P., Saldías F., Meneses M., et al. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy in patients with community-acquired pneumonia. Comparison between bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter cultures. *Chest.* 1993;103(4):1023–1027.
[73] Levy M., Dromer F., Brion N., et al. Community-acquired pneumonia: importance of initial non-invasive bacteriologic and radiologic investigations. *Chest.* 1988;93(1):43–48.
[74] Cillóniz C., Ewig S., Polverino E., et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax.* 2011;66(4):340–346.
[75] Leroy O., Saux P., Bedos J.P., et al. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest.* 2005;128(1):172–183.
[76] Shorr A.F., Bodi M., Rodriguez A., et al. CAPUCI Study Investigators. Impact of antibiotic guideline compliance on duration of mechanical ventilation in critically ill patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2006;130(1):93–100.
[77] Walden A.P., Clarke G.M., McKechnie S., et al. ESICM/ECCRN GenOSept Investigators. Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohor. *Crit Care.* 2014;18(2):R58.
[78] Arancibia F., Bauer T.T., Ewig S., et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and Pseudomonas aeruginosa : incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med.* 2002;162(16):1849–1858.
[79] Beigel J.H. Influenza. *Crit Care Med.* 2008;36(9):2660–2666.
[80] *Centre National de Référence des Pneumocoques, rapport d'activité.* 2013. [Consulté le 01/12/14]. Disponible à partir de l'URL http://cnr-pneumo.com/docs/rapports/CNRP2013.pdf.
[81] Vardakas K.Z., Matthaiou D.K., Falagas M.E. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community acquired-MRSA pneumonia. *Eur Respir J.* 2009;34(5):1148–1158.
[82] Gillet Y., Vanhems P., Lina G., et al. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by Staphylococcus aureus containing Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis.* 2007;45(3):315–321.
[83] Shorr A.F., Zilberberg M.D., Reichley R., et al. Validation of a clinical score for assessing the risk of resistant pathogens in patients with pneumonia presenting to the emergency department. *Clin Infect Dis.* 2012;54(2):193–198.
[84] Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W., et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2004;164(6):637–644.
[85] Meehan T.P., Fine M.J., Krumholz H.M., et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA.* 1997;278(23):2080–2084.

[86] Kumar A., Roberts D., Wood K.E., et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589–1596.
[87] Nix D.E. Intrapulmonary concentrations of antimicrobial agents. *Infect Dis Clin North Am.* 1998;12(3):631–646.
[88] Conte Jr. J.E., Golden J.A., Duncan S., et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of clarithromycine and erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(2):334–338.
[89] Conte Jr. J.E., Golden J.A., Kipps J., et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(5):1475–1480.
[90] Mufson M.A., Stanek R.J. Bacteremic pneumococcal pneumonia in one American City : a 20-year longitudinal study, 1978-1997. *Am J Med.* 1999;107(1A):34S–43S.
[91] Baddour L.M., Yu V.L., Klugman K.P., et al. International Pneumococcal Study Group. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):440–444.
[92] Weiss K., Low D.E., Cortes L., et al. Clinical characteristics at initial presentation and impact of dual therapy on the outcome of bacteremic Streptococcus pneumoniæ pneumonia in adults. *Can Respir J.* 2004;11(8):589–593.
[93] Metersky M.L., Ma A., Houck P.M., et al. Antibiotics for bacteremic pneumonia : improved outcomes with macrolides but not fluoroquinolones. *Chest.* 2007;131(2):466–473.
[94] Waterer G.W., Somes G.W., Wunderinck R.G. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med.* 2001;161(15):1837–1842.
[95] Martinez F.J. Monotherapy versus dual therapy for community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2004;38(Suppl 4):S328–S340.
[96] Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(1):10–21.
[97] Tamaoki J., Kadota J., Takizawa H. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides. *Am J Med.* 2004;117(Suppl 9A):5S–11S.
[98] Bèdos J.P., Chevret S., Chastang C., et al. Epidemiological features of and risk factors for infection by Streptococcus pneumoniæ strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a French survey. *Clin Infect Dis.* 1996;22(1):63–72.
[99] Wood Jr. W.B. Pneumonia. In: Cecil R.L., Loeb R.F., eds. *A textbook of medicine.* 10th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1959:113–130.
[100] Jenkinson S.G., George R.B., Light R.W., et al. Cefazolin vs penicillin: treatment of uncomplicated pneumococcal pneumonia. *JAMA.* 1979;241(26):2815–2817.
[101] El Moussaoui R., de Borgie C.A., van den Broek P., et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ.* 2006;332(7554):1355.
[102] Dunbar L.M., Khashab M.M., Kahn J.B., et al. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(4):555–563 [Erratum, Curr Med Res Opin, 2004 ; 20 : 967].
[103] Li J.Z., Winston L.G., Moore D.H., et al. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120(9):783–790.
[104] Labro M.T. Immunomodulation médiée par les agents bactériens. *Réanimation.* 2006;15(4):259–264.
[105] Wilson B.Z., Anzueto A., Restrepo M.I., et al. Comparison of two guideline-concordant antimicrobial combinations in elderly patients hospitalized with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med.* 2012;40(8):2310–2314.
[106] Sligl W.I., Asadi L., Eurich D.T., et al. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014;42(2):420–432.
[107] Terblanche M., Almog Y., Rosenson R.S., et al. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(5):358–368.
[108] Janda S., Young A., Fitzgerald J.M., et al. The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2010;25(4):656 e7–22.
[109] Patel J.M., Snaith C., Thickett D.R., et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of 40 mg/day of atorvastatin in reducing the severity of sepsis in ward patients (ASEPSIS Trial). *Crit Care.* 2012;16(6):R231.
[110] Mikami K., Suzuki M., Kitagawa H., et al. Efficacy of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Lung.* 2007;185(5):249–255.

[111] Fernández-Serrano S., Dorca J., Garcia-Vidal C., et al. Effect of corticosteroids on the clinical course of community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2011;15(2):R96.
[112] Póvoa P., Salluh J.I. What is the role of steroids in pneumonia therapy? *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25(2):199–204.
[113] Snijders D., Daniels J.M., de Graaff C.S., et al. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(9):975–982.
[114] Nie W., Zhang Y., Cheng J., et al. Corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(10) e47926.
[115] Nichol K.L. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine.* 1999;17(Suppl 1):S91–S93.
[116] Spaude K.A., Abrutyn E., Kirchner C., et al. Influenza vaccination and risk of mortality among adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2007;167(1):53–59.
[117] Menéndez R., Torres A., Zalacaín R., et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax.* 2004;59(11):960–965.
[118] Fisman D.N., Abrutyn E., Spaude K.A., et al. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2006;42(8):1093–1101.

CHAPITRE 209

Pneumonies virales de l'adulte

G. Voiriot; M. Fartoukh

Introduction

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime à 450 millions le nombre annuel de cas de pneumonies aiguës communautaires (PAC) dans le monde, pour 4 millions de décès, soit 7 % de la mortalité globale toutes causes confondues, et c'est la première cause de mortalité par infection dans les pays occidentaux. Deux pics d'incidence sont classiquement décrits, qui concernent les enfants de moins de 5 ans et les adultes âgés de plus de 75 ans. L'incidence annuelle est estimée en Europe de 1,6 à 8,7 et de 0,9 à 2,7 cas pour 1000 habitants pour respectivement les patients ambulatoires et les patients hospitalisés [1]. Parmi les patients hospitalisés, la proportion de patients admis en réanimation varie de 3 à 36 % en Europe, et atteint 22 % en France [2]. L'étiologie bactérienne est clairement prédominante, mais le rôle des virus respiratoires suscite un intérêt croissant, motivé par la découverte ou l'émergence de nouvelles espèces virales (hMPV [*human metapneumovirus*], coronavirus NL63, *human bocavirus*, etc.), leur potentielle diffusion pandémique illustrée par influenza A H1N1 en 2009, ou encore la disponibilité en pratique clinique courante d'outils multiplex de diagnostic génomique.

Outils diagnostiques

Les signes anamnestiques et physiques et les anomalies radiologiques sont peu performants pour prédire le diagnostic microbiologique au cours de la pneumonie. Ils ne permettent pas de différencier les infections virales des infections bactériennes et ne peuvent donc pas guider le traitement anti-infectieux initial [3–5]. L'utilisation d'outils biologiques et microbiologiques, en particulier pour le diagnostic virologique, est donc nécessaire (Tableau 209.1).

Tableau 209.1

Outils diagnostiques disponibles au cours des pneumonies aiguës virales.

Outil diagnostique	Diagnostic direct (D) indirect (iD)	Type de prélèvement	Coût	Délai de réalisation	Intérêts/limites
Sérologie	iD	Sang	++	3–4 semaines	– Faible technicité – Intérêt pour confirmation diagnostique et épidémiologie
Cytologie	iD	Respiratoire	+	1–3 h	– Intérêt limité à certains virus (HSV, CMV, VRS, adénovirus, para-influenza)
Antigène	D	Respiratoire	++	1–3 h	– Faisable sur cellules lysées ou altérées – Technicité élevée si infection associée
Culture virale	D	Respiratoire	++	2–10 j	– *Gold standard* – Haute technicité, milieux de cultures spécifiques – Faible sensibilité pour certains virus (rhinovirus, coronavirus)
PCR sang	D	Sang	+++	1–6 h	– Intérêt pour virus non respiratoires (HSV, CMV)
PCR respiratoire	D	Respiratoire	++++	1–10 h	– Sensibilité élevée – Très large panel viral et certaines bactéries

CMV : cytomégalovirus ; HSV : *herpes simplex virus* ; VRS : virus respiratoire syncytial.

La culture virale sur prélèvement respiratoire est considérée comme le *gold standard*. Cette technique est disponible pour la plupart des espèces virales. Cependant, son délai de réalisation, de 2 à 10 jours, sa haute technicité, son coût élevé et sa faible sensibilité en limitent l'utilité. La culture requiert un prélèvement respiratoire haut ou bas (lavage bronchoalvéolaire, aspiration trachéale, crachat ou prélèvement nasopharyngé) et des milieux de cultures spécifiques. L'observation microscopique montre des signes indirects (cellules géantes multinucléées) ou directs (croissance virale). L'identification de l'espèce virale utilise l'immunofluorescence ou des outils génomiques. La performance est faible, en particulier pour certaines espèces virales telles que rhinovirus ou coronavirus [3].

Les tests antigéniques sur prélèvements respiratoires utilisent les techniques d'immunofluorescence et d'immunomarquage ELISA, disponibles pour la plupart des virus respiratoires. Le double intérêt de la technique ELISA est le délai de réalisation court et la possibilité de détecter des fragments antigéniques viraux là ou l'immunofluorescence requiert des cellules infectées intactes. La performance est variable, excellente par exemple pour influenza B mais médiocre pour le virus respiratoire syncytial (VRS) [6]. Les tests antigéniques restent positifs plusieurs semaines après l'infection, ce qui peut compliquer l'interprétation des résultats.

Le diagnostic d'infection virale utilise aussi des techniques indirectes. Les tests sérologiques sont disponibles pour la plupart des espèces virales. Cependant, leur utilité est limitée car ils recherchent un virage, c'est-à-dire une augmentation du taux d'anticorps circulants, ce qui implique deux prélèvements sanguins espacés de plusieurs jours. Ils ne sont pas utilisés en pratique clinique courante. L'analyse cytologique du liquide de lavage bronchoalvéolaire peut aussi suggérer le diagnostic microbiologique. L'intensité de l'alvéolite et son caractère très neutrophilique semblent fortement associés à l'étiologie bactérienne [7]. Il s'agit aussi de rechercher un effet cytopathogène ou des inclusions nucléaires (ADN viral) ou cytoplasmiques (ARN viral), qui sont évocateurs d'infection virale. Les biomarqueurs sanguins, en particulier la procalcitonine, pourraient aussi aider à discriminer l'étiologie bactérienne et l'étiologie virale [7–9]. Le développement récent d'outils génomiques faciles d'utilisation, sensibles, reproductibles et au délai de réalisation court a radicalement transformé les modalités du diagnostic virologique au cours de la pneumonie. Il s'agit de PCR (*polymerase chain reaction*) multiplex couvrant un panel de virus respiratoires (Tableau 209.2) et incluant aussi des bactéries intracellulaires (*Legionella, Chlamydophila, Mycoplasma*). Plusieurs kits sont disponibles dans le commerce. La dernière génération explore un panel élargi de

pathogènes et a un délai de réalisation raccourci, mais pour un coût élevé (Film Array®, Respiratory Panel, BioFire Diagnostics ; 18 virus, 3 bactéries ; temps d'exécution 60 minutes ; coût 200 €). Les PCR multiplex sont utilisables sur des prélèvements respiratoires hauts (lavage/aspiration nasopharyngé, écouvillon nasopharyngé, écouvillon de gorge), y compris sur expectoration [10], ou bas (aspiration trachéale, lavage bronchoalvéolaire). Chez l'adulte, le lavage/aspiration nasopharyngé aurait une sensibilité supérieure à l'écouvillon nasopharyngé, lui-même supérieur à l'écouvillon de gorge [11]. Les PCR multiplex ont été comparées aux outils conventionnels de diagnostic virologique au cours de la PAC et ont montré une sensibilité très supérieure chez l'enfant [12] et chez l'adulte hospitalisé [3, 13–15]. La PCR virale quantitative a été proposée comme marqueur de gravité au cours de la pneumonie virale, mais l'intérêt semble limité aux herpèsvirus [16].

Tableau 209.2

Panel des virus isolés dans le tractus respiratoire au cours des pneumonies chez l'adulte.

Virus à tropisme respiratoire privilégié
- Virus respiratoire syncitial (VRS)
- Rhinovirus
- Virus influenza A et B
- Métapneumovirus humain (hMPV)
- Virus para-influenza types 1 à 4
- Bocavirus humain
- Coronavirus 229E, OC43, NL63, HKU1, SRAS, MERS
- Adénovirus
- Hantavirus
- Mimivirus

Virus avec atteinte respiratoire possible
- Entérovirus (rhinovirus, coxsackie virus)
- Herpès virus
  - Virus varicelle-zona (VZV)
  - Virus d'Epstein-Barr (EBV)
  - Herpèsvirus humain 6 et 7 (HHV-6, HHV-7)
  - *Herpes simplex virus* (HSV)
  - Cytomégalovirus (CMV)
- Virus de la rougeole (morbillivirus)

Incidence

Jusqu'aux années 2000, le taux de documentation microbiologique au cours de la pneumonie était habituellement de 30 à 50 % dans la population adulte communautaire de réanimation. Récemment, plusieurs études ayant utilisé une stratégie diagnostique agressive, incluant notamment l'utilisation large d'une PCR virale multiplex, ont montré un taux de documentation microbiologique atteignant 65 à 92 %, vraisemblablement à la faveur d'une augmentation de la documentation virale [17–19] (Tableau 209.3). Ainsi, dans ces travaux, le diagnostic microbiologique était bactérien pur, viral pur et mixte viral-bactérien dans respectivement 26 à 43 %, 10 à 36 % et 14 à 39 % des cas. Une saisonnalité des diagnostics viraux était observée, car certains virus respiratoires ont une diffusion épidémique saisonnière, tels que VRS en automne, rhinovirus en automne et printemps, et influenza à la fin de l'automne et en hiver. La représentation respective des différents virus respiratoires était variable selon la saison d'inclusion, le continent et l'âge de la population. Globalement, rhinovirus était l'espèce prédominante, rendant compte de près d'un tiers des diagnostics viraux, tandis que VRS, hMPV et influenza étaient les principales espèces secondaires, rendant compte ensemble de près de la moitié des diagnostics viraux.

Tableau 209.3

Incidence des différents virus respiratoires au cours des pneumonies graves.

	Références				
	[19]	[17]*	[95]	[18]	[96]
Population					
Site de prise en charge	Réa	Réa	Réa	Réa	Réa
N patients	49	83	468	198	362
VM (%)	96	ND	ND	92	44
Choc (%)	45	34	ND	51	20
Mortalité hospitalière (%)	12	21	ND	44	10
Outils diagnostiques					
PCR multiplex (%)	100	ND	100	100	ND
NP (%)/LBA (%)	100/63	ND	ND	80/53	ND
Microbiologie					
Aucune (%)	8	35	ND	33	46
Bactéries (%)	82	43	ND	36	54
– *S. pneumoniae* (%)	57	21	ND	12	34
– *H. influenzae* (%)	4	1	ND	1	2
– *S. aureus* (%)	4	2	ND	6	6
– *Legionella* sp. (%)	0	5	ND	2	3
– *Mycoplasma* (%)	16	9	ND	1	2
– *Enterobactéries* (%)	4	1	ND	9	3
– *P. aeruginosa* (%)	2	0	ND	5	4
– Autres bactéries (%)	2	10	ND	4	3
Virus (%)	49	39	23	36	9
Virus + bactérie (%)	39	17	ND	9	4
– Rhinovirus (%)	31	12	8	9	1
– Para-influenza (%)	2	0	ND	7	ND
– hMPV (%)	0	12	3	7	ND
– Influenza (%)	2	8	10	7	6
– VRS (%)	2	14	ND	5	1
– Adénovirus (%)	8	1	ND	1	ND
– Autres virus (%)	8	0	ND	7	ND

LBA : liquide bronchoalvéolaire ; ND : non documenté ; NP : nasopharyngé ; VM : ventilation mécanique.

* Les données microbiologiques sont poolées d'une population de réanimation (*n*= 83) et d'une population de salle de médecine (*n*= 247).

Rôle des virus respiratoires

L'utilisation en pratique clinique courante des outils de PCR multiplex et l'augmentation subséquente des cas de documentation virale questionnent quant au rôle effectivement pathogène des virus identifiés. La distinction entre infection et colonisation des voies aériennes est ici ténue. La documentation virale en PCR dans les voies aériennes supérieures n'est en effet pas rare dans la population adulte saine [20]. Ainsi, l'isolement nasopharyngé d'un rhinovirus au cours d'une pneumonie à pneumocoque doit être interprété comme une co-infection pulmonaire virale–bactérienne ou comme une infection virale des voies aériennes supérieures concomitante de l'infection bactérienne pulmonaire, ou encore comme une simple colonisation virale des voies aériennes supérieures ? La question reste largement débattue. Cependant, des données expérimentales et humaines s'accumulent, qui soutiennent le rôle direct des différents virus respiratoires dans la pathogenèse de la pneumonie. Ces travaux illustrent les interactions virus–bactérie, particulièrement décrites pour le couple influenza–*Streptococcus pneumoniae* [21], qui déterminent une synergie d'agression. Ainsi, chez la souris, la co-infection à *Streptococcus pneumoniae* [22], *Legionella pneumophila* [23] ou encore *Staphylococcus aureus* [24] perturbe la réponse immune spécifique anti-influenza et augmente la mortalité. Dans un modèle cellulaire, l'interaction directe entre VRS et *Streptococcus pneumoniae* majore la virulence de la bactérie et augmente l'agression épithéliale [25]. Dans un autre modèle cellulaire, l'infection par

rhinovirus favorise l'adhérence épithéliale de *Streptococcus pneumoniae* [26]. Parallèlement, chez l'humain, l'infection à rhinovirus serait associée à une incidence accrue de colonisation nasopharyngée à *Streptococcus pneumoniae* [27], tandis que le risque d'infection invasive à *Streptococcus pneumoniae* chez l'enfant serait augmenté au cours de la haute période épidémique de rhinovirus [28]. Les interactions virus–bactérie pourraient contribuer à altérer le pronostic au cours de la PAC de l'adulte. Ainsi, la co-infection rhinovirus–*Streptococcus pneumoniae* était un facteur indépendant de sévérité dans une cohorte de PAC hospitalisées [3]. La co-infection bactérie–virus a été montrée associée à une mortalité accrue dans une autre cohorte de PAC hospitalisées [15].

Pneumonie grippale

Les présentations cliniques de pneumonie grippale

La pneumonie grippale est due aux virus influenza A et B. Deux tableaux cliniques sont souvent décrits. La fièvre et les signes respiratoires y sont constants. Premièrement, la pneumonie grippale primitive, forme réputée la plus sévère, se caractérise par l'apparition de signes respiratoires dans les 2 à 3 jours suivant le syndrome grippal. Les opacités radiologiques sont volontiers interstitielles, bilatérales et disséminées. Deuxièmement, la pneumonie bactérienne secondaire à l'infection grippale se manifeste par une recrudescence fébrile au cours d'une grippe en voie de rémission, associée à l'apparition de signes respiratoires et d'opacités radiologiques à type de condensation alvéolaire en foyers. Les prélèvements bactériologiques peuvent être positifs. La stricte séparation entre ces entités n'est en fait pas aisée en pratique clinique, de sorte qu'elle est très rarement mentionnée dans les cohortes descriptives de grippe grave en réanimation, notamment au cours de la pandémie AH1N1v2009 [29]. Outre les outils biologiques et radiologiques de routine, le diagnostic de pneumonie grippale utilise la PCR, en monoPCR ou au sein d'un kit multiplex. La performance de la PCR influenza semble supérieure sur prélèvement respiratoire bas (lavage bronchoalvéolaire ou aspiration trachéale) versus nasopharyngé [30].

Les atteintes extrarespiratoires

Le tropisme respiratoire du virus grippal pour les voies aériennes ne doit pas occulter la possibilité d'atteintes extrarespiratoires, en particulier cardiaque et neurologique centrale.

Une dysfonction ventriculaire gauche systolique réversible n'était pas rare au cours de la pandémie grippale AH1N1v2009. Elle concernait près de 5 % des patients hospitalisés, préférentiellement ceux ayant des comorbidités, et était associée à une gravité majorée et une incidence accrue d'admission en réanimation [31]. La myocardite grippale est en revanche exceptionnelle, quelques cas seulement ayant été rapportés dans la littérature, notamment avec AH1N1v2009 [32].

L'encéphalite aiguë est rare au cours de la grippe de l'adulte. Les virus A et B peuvent être impliqués [33]. La clinique est non spécifique, incluant troubles cognitifs et du comportement, convulsions, déficits neurologiques focaux et troubles de la conscience. Les signes neurologiques peuvent apparaître au cours des premiers jours du syndrome grippal (encéphalite aiguë grippale) ou dans les 3 semaines suivant l'infection virale (encéphalite aiguë post-infectieuse). Les anomalies du liquide céphalorachidien (LCR) sont constantes, incluant une hypercellularité et une hyperprotéinorachie. La PCR influenza sur LCR est exceptionnellement positive. Les co-infections virales, notamment à adénovirus, pourraient jouer un rôle. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est volontiers normale, en particulier au cours de l'encéphalite aiguë grippale. Le pronostic neurologique est réservé, la moitié des patients développant des séquelles [34].

La pandémie AH1N1 en 2009

En 2009, l'émergence au Mexique d'un variant du virus influenza A H1N1 (AH1N1v2009), d'origine porcine et aviaire, a rapidement diffusé à l'échelle planétaire et été responsable d'une pandémie. Un peu moins de 20 000 morts ont été recensés par l'OMS, mais les estimations de la mortalité réelle étaient plutôt de 200 000 à 300 000 décès. Environ un quart des patients hospitalisés était admis en réanimation, la grande majorité dans un tableau de pneumonie grippale [35, 36], 12 à 59 % d'entre eux ont développé un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [37] et jusqu'à 25 % ont nécessité une oxygénation extracorporelle par ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) [38] (Tableau 209.4). La mortalité en réanimation avoisinait 20 à 25 % [37]. Le délai entre le début des symptômes et l'hospitalisation était de 2 à 6 jours [37]. La population de réanimation était plus jeune que celle observée pour la grippe saisonnière, soit un âge médian inférieur à 50 ans [38]. L'obésité était associée à un risque accru d'admission en réanimation [39] et de décès [40, 41]. La grossesse était associée à un risque accru de pneumonie grippale [29, 35]. Ce risque affectait tous les

trimestres ainsi que le post-partum [42], mais la période à risque maximal était le 3e trimestre. La mortalité ne différait cependant pas de la population générale [43]. L'âge, les comorbidités cardiorespiratoires, le diabète, l'immunodépression, le cancer et la gravité à l'admission étaient les principaux facteurs de risque de mortalité décrits [29, 36, 38, 44–47]. La profondeur de l'hypoxémie et le recours au décubitus ventral étaient également des facteurs de mauvais pronostic [45].

Tableau 209.4

Morbimortalité au cours de la grippe AH1N1v09.

	Références				
	[29]	[38]	[45]	[47]	[97]
Population					
– N patients	722	208	337	683	168
– Admission en réa (%)	100	100	100	100	100
– Âge médian (années)	40	46	47	45	32
– Grossesse/post-partum (%)	9	7	7	4	8
– IMC > 30 (%)	29*	41	24	52	33
– Comorbidité respiratoire (%)	33	ND	23	37	41
Morbimortalité					
– DMS réa (jours)	7**	19	12	5	12
– VM invasive (%)	65	95	95	66	81
– Durée de VM (jours)	8*	15	10	11	12
– ECMO (%)	12	26	ND	4	4
– Mortalité hospitalière (%)	14**	24	46	23	17

* Indice de masse corporelle (IMC) > 35 ;

** 15 % et 5 % des patients sont respectivement encore à l'hôpital et en réanimation à l'arrêt de l'étude.

Les caractéristiques de la population et la morbimortalité hospitalière au cours de la pandémie AH1N1v2009 ont été comparées à celles de la grippe saisonnière. Dans le travail de Riquelme et al., la population AH1N1v2009 était plus jeune (39,7 versus 69,6 ans) et moins comorbide. Pourtant, les opacités parenchymateuses pulmonaires étaient plus extensives et plus souvent de type interstitiel. Plus encore, l'insuffisance respiratoire aiguë, l'admission en réanimation et la ventilation mécanique étaient d'incidence accrue. Enfin, une tendance à une mortalité majorée était observée [48]. Dans le travail de Yang et al., les populations AH1N1v2009 et AH3N2 étaient d'âge similaire. Le taux d'admission en réanimation et la mortalité ne différaient pas. L'infection par AH1N1v2009 était associée à un syndrome inflammatoire majoré et à un délai plus long pour atteindre l'apyrexie [49].

Les co-infections au cours de la pneumonie grippale

La co-infection bactérienne pulmonaire n'est pas rare au cours de la grippe et est un facteur de mauvais pronostic. Elle concernait un quart des patients admis en réanimation au cours de la pandémie AH1N1v2009 (Tableau 209.5). *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae* étaient de très loin les espèces prédominantes. Rice et al. ont identifié une mortalité hospitalière significativement plus élevée (31 % versus 21 %) en cas de co-infection bactérienne dans une cohorte de 683 patients admis en réanimation pour une grippe AH1N1v2009. La co-infection à *Staphylococcus aureus* était un facteur de risque indépendant de mortalité [47]. Dans une autre cohorte similaire, Estenssoro et al. ont montré que la co-infection à *Streptococcus pneumoniae* était un facteur de risque indépendant de mortalité [45]. Certains ont suggéré que le simple portage nasopharyngé de *Streptococcus pneumoniae*, documenté en PCR, était associé à une morbimortalité accrue au cours de la pneumonie grippale [50].

Tableau 209.5

Co-infections bactériennes au cours de la grippe AH1N1v09.

	Références				
	[97]	[47]	[46]	[45]	[52]*
N patients	168	683	128	337	93
Admission en réa. (%)	100	100	30	100	100
Co-infections bactérienne (%)	24	30	33	25	24
S. aureus (%)	11	8	2	ND	14
S. pneumoniae (%)	3	3	20	9	7
Bacilles à Gram – (%)	ND	ND	13	ND	1
Streptocoques A (%)	ND	1	1	ND	0

* Cette cohorte inclut 13 patients (14 %) infectés par un virus influenza non AH1N1.

La co-infection à un autre virus respiratoire au cours de la pneumonie grippale est peu fréquente puisqu'elle concerne moins de 10 % des patients hospitalisés [51] et moins de 5 % des patients admis en réanimation [52]. Cette co-infection virus–virus serait associée à une présentation radiologique plus fréquemment interstitielle disséminée et associée à un risque accru de pneumonie bactérienne secondaire [51].

Enfin, il faut mentionner une incidence élevée d'aspergillose pulmonaire invasive au cours de la grippe AH1N1v2009. Dans un travail rétrospectif conduit chez 40 patients admis en réanimation pour une pneumonie grippale, 5 cas prouvés et 4 cas probables d'aspergillose pulmonaire invasive étaient diagnostiqués. L'exposition aux glucocorticoïdes était le seul facteur de risque indépendant identifié [53].

Stratégie diagnostique

Les investigations diagnostiques, à visée positive, étiologique et de gravité, au cours de la pneumonie grippale ne diffèrent pas de celles recommandées au cours de la PAC. La stratégie microbiologique initiale doit être agressive, incluant systématiquement un prélèvement respiratoire profond, invasif ou non invasif, pour étude bactériologique et PCR virale multiplex. La procalcitonine est un biomarqueur intéressant pour discriminer les patients avec co-infection bactérienne [9]. L'existence possible d'une insuffisance cardiaque gauche et sa participation à l'insuffisance respiratoire aiguë doivent être explorées (échocardiographie, biomarqueurs cardiaques). L'existence de signes neurologiques fait réaliser une ponction lombaire et envisager l'IRM cérébrale. En cas d'évolution défavorable en réanimation, la répétition de la PCR influenza pourrait suggérer une résistance du virus au traitement antiviral utilisé. Une infection nosocomiale bactérienne ou une infection aspergillaire doivent aussi être recherchées dans ce cas.

Scores cliniques de gravité

Il n'y a pas de score de gravité spécifique de la pneumonie grippale. Les scores développés dans la PAC sont utilisables – par exemple le *Pneumonia Severity Index* (PSI) [54], le CURB-65 [55] ou le SMART-COP [56] –, et peuvent guider la décision quant au meilleur site de prise en charge (hospitalisation ou réanimation) [57]. Cependant, certains ont suggéré une tendance partagée de ces scores à sous-estimer la gravité au cours la pandémie grippale de 2009. Le poids de l'âge dans certains de ces scores (PSI, CURB-65) alors que la population AH1N1v2009 était particulièrement jeune, était une explication possible [58].

Stratégie thérapeutique

Le traitement antigrippal utilise les inhibiteurs de la neuraminidase. L'oseltamivir est utilisable par voie orale, ou éventuellement par voie intraveineuse en ATU en France (protocole d'utilisation thérapeutique oseltamivir IV, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [ANSM], 2012) (Tableau 209.6). Le zanimivir est utilisable par voie nébulisée, ou éventuellement par voie intraveineuse en ATU en France (protocole d'utilisation zanamivir IV, ANSM, 2013). Les posologies doivent être adaptées à la clairance de la créatinine. Le traitement par inhibiteurs de neuraminidase réduit le délai de résolution des symptômes lorsqu'il est administré au cours des 48 premières heures de la maladie [59], et pourrait aussi limiter le risque de pneumonie grippale [60]. Chez les patients hospitalisés, le traitement par inhibiteurs de neuraminidase est associé à une moindre mortalité [44, 61], de sorte que son initiation est recommandée

même si le délai de 48 heures est dépassé [62]. La résistance à l'oseltamivir existe, en particulier chez les virus saisonniers AH1N1. Au cours de la pandémie AH1N1v2009, la résistance à l'oseltamivir était rare dans la population générale [63], mais pouvait dépasser 10 % chez l'immunodéprimé [64]. La résistance au zanamivir est très rare, ce qui fait de cette drogue une alternative de choix à l'ozelatmivir [65].

Tableau 209.6

Principales substances antivirales utilisables au cours des pneumonies virales chez l'adulte.

Substance	Virus ciblés	Posologie quotidienne	Adaptation rénale	Voie	Durée du traitement
Oseltamivir	Influenza	75 à 150 mg × 2	Oui	Orale	5 jours, renouvelable selon évolution
		100 mg × 2	Oui	IV (ATU)	
Zanamivir	Influenza	10 mg × 2	Non	Aérosol	5 jours, renouvelable selon évolution
		600 mg × 2	Oui	IV (ATU)	
Ribavirine	Spectre très large (VRS, para-influenza, influenza, hMPV, adénovirus, herpès virus, etc.)	2 g × 3	Non	Aérosol	Selon évolution
		30 mg/kg en charge (max. 2 g) puis 4–7 mg/kg × 3	Non	IV (ATU)	Selon évolution
Cidofovir	Adénovirus, herpès virus		Oui	IV	Selon évolution
Aciclovir	HSV	10 mg/kg × 3	Oui	IV	7 jours
Ganciclovir	CMV, HSV	5 mg/kg × 2	Oui	IV	14 jours
Foscarnet	CMV, HSV, VZV	60 mg/kg × 3	Oui	IV	14 jours

ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CMV : cytomégalovirus ; hMPV : *human metapneumovirus* ; HSV : *herpes simplex virus* ; VRS : virus respiratoire syncytial ; VZV : virus varicelle–zona.

Le traitement par glucocorticoïdes est, dans l'état actuel des connaissances, associé à une surmortalité [38, 66], de sorte qu'il n'est pas recommandé au cours de la pneumonie grippale.

L'antibiothérapie probabiliste est systématique chez tout patient admis en réanimation pour une pneumonie suspectée grippale. Elle est réévaluée à 48 heures, en fonction des résultats des prélèvements bactériologiques initiaux. Le choix des molécules est guidé par les textes de recommandations relatifs à la PAC, ainsi que par le terrain et les comorbidités, l'exposition préalable aux antibiotiques et l'épidémiologie des co-infections bactériennes au cours de la pneumonie grippale (voir Tableau 209.4).

Pneumonies virales non grippales

Pneumonie à VRS et hMPV

Le VRS est responsable de pneumonie de l'adulte immunocompétent. Chez les plus de 65 ans, l'incidence et la gravité semblent clairement majorées et responsables d'une consommation de soins importante [67, 68]. Dans la population adulte de réanimation, le VRS rend compte de près de 15 % des PCR virales positives dans le tractus respiratoire au cours de la pneumonie (voir Tableau 209.2). La présentation initiale n'est pas spécifique. La morbimortalité ne diffère pas de celle des PAC.

Chez l'immunodéprimé, notamment en onco-hématologie, le VRS représente la première cause virale d'infection des voies aériennes, devant influenza [69]. La mortalité est élevée en cas de pneumonie. Un traitement étiologique doit être envisagé. La ribavirine, intraveineuse ou en aérosol [70], voire orale [71], est le seul antiviral actuellement disponible, mais plusieurs molécules sont en développement [72]. Les immunoglobulines IV polyvalentes ou spécifiques de VRS pourraient apporter un bénéfice. L'intérêt thérapeutique du palivizumab, anticorps monoclonal dirigé contre VRS, est encore mal connu.

Le hMPV est proche du VRS et partage avec lui de nombreux points communs relatifs aux populations à risque (plus de 65 ans, immunodéprimés), à la fréquence de la documentation au cours de la PAC de l'adulte

(15 % des PCR virales positives), et à l'absence de trait particulier décrit quant à la présentation initiale ou à l'évolution en réanimation [73]. Comme pour VRS, la ribavirine est le seul antiviral utilisable, à envisager chez l'immunodéprimé.

Pneumonie à adénovirus

Le groupe des adénovirus regroupe plus de 50 sérotypes, dont un tiers sont pathogènes pour l'homme. La description de l'infection chez l'adulte immunocompétent découle surtout d'épidémies survenues dans des camps militaires américains [74] ou dans d'autres communautés fermées d'adultes [75, 76]. Dans ces séries, la présentation la plus commune était une pneumonie aiguë non spécifique. Une lymphopénie profonde était fréquemment observée. La mortalité était très variable mais atteignait 18 % dans la série de Lewis et al. [75]. Dans les cohortes récentes de pneumonies en réanimation, les adénovirus représentaient moins de 5 % des virus respiratoires identifiés en PCR. En onco-hématologie, les infections à adénovirus ont un mauvais pronostic. Les solutions thérapeutiques sont limitées, fondées essentiellement sur l'association ribavirine–cidofovir.

Pneumonie à coronavirus

Les coronavirus 229E, OC43, NL63 et HKU1 rendent compte de moins de 5 % des PCR virales positives dans le tractus respiratoire au cours de la PAC de l'adulte. Il n'y a pas de présentation radiologique ou clinique spécifique identifiée [77] et pas de traitement antiviral disponible.

Pneumonie à virus para-influenza

Les virus para-influenza 1 à 4 rendent compte de moins de 5 % des PCR virales positives dans le tractus respiratoire au cours de la PAC de l'adulte. Il n'y a pas de présentation radiologique ou clinique spécifique identifiée. Les ressources thérapeutiques sont limitées (ribavirine, interféron α-2b) mais à considérer en onco-hématologie, en dépit du bas niveau de preuve [70].

Pneumonie à bocavirus

Le bocavirus humain est un virus nouvellement identifié de la famille des Parvoviridae, identifié au cours de la PAC, surtout chez l'enfant [78] mais aussi chez l'adulte [79, 80]. Sa pathogénécité est incertaine.

Pneumonies virales acquises à l'hôpital

Pneumonie à virus respiratoires

Le rôle des virus respiratoires aux cours des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) est probablement mineur, quoique les données l'attestant sont pauvres. En 2005, une cohorte française de 39 patients avec PAVM avait été étudiée en PCR et culture virales. Aucun virus respiratoire n'avait été identifié [81]. Aucune étude n'a rapporté l'utilisation systématique d'une PCR virale multiplex de dernière génération au cours de la PAVM.

Le rôle des virus respiratoires au cours de la pneumonie acquise à l'hôpital (PAH) est probablement plus important, quoiqu'encore largement sous-estimé. En 2014, dans une cohorte coréenne de 262 patients adultes admis en réanimation pour une PAH et largement explorés par PCR virale multiplex et/ou culture virale sur prélèvement respiratoire, un taux de documentation virale de 23 % était rapporté, soit 36 % dans la population des immunodéprimés et 11 % dans la population des immunocompétents. Chez 31 patients (12 %), l'unique pathogène identifié était un virus. Les espèces virales prédominantes étaient VRS (27 %), para-influenza (27 %) et rhinovirus (25 %). L'infection ou la co-infection virale n'était pas statistiquement associée à un pronostic péjoratif [82]. Par ailleurs, de nombreuses descriptions de cas groupés hospitaliers d'infection à un virus respiratoire (VRS, influenza, hMPV, etc.), en particulier chez les immunodéprimés, ont été rapportées, illustrant le rôle de la transmission interhumaine intrahospitalière.

Pneumonie à HSV et CMV

La réactivation d'HSV (*herpes simplex virus*) dans les voies aériennes hautes, documentée en PCR, concernerait près d'un patient sur quatre en réanimation [83], et un patient sur deux sous ventilation mécanique (VM) [16]. Dans les voies aériennes basses, la PCR HSV est positive chez environ un tiers des patients suspects de PAVM [84–86]. Cette réplication bronchopulmonaire est tardive, survenant

habituellement après la deuxième semaine de VM [16]. L'intensité de cette réplication, c'est-à-dire la charge virale HSV dans le liquide bronchoalvéolaire (LBA), est associée à une morbimortalité accrue en réanimation [85, 87]. Mais la pathogénécité est mal connue et la bronchopneumonie herpétique de l'immunocompétent est une entité encore débattue [88]. L'observation dans le LBA de cellules géantes avec inclusions nucléaires évocatrices d'effet cytopathogène soutient pourtant l'hypothèse d'un rôle direct du virus dans les lésions parenchymateuses pulmonaires [16], souvent associées à des lésions orolabiales d'allure herpétique [16]. L'administration d'aciclovir au cours du SDRA protège de la réactivation bronchopulmonaire d'HSV mais ne modifie pas le pronostic [89]. L'administration d'aciclovir chez des patients suspects de PAVM et présentant une PCR HSV positive dans le LBA ne semble pas bénéfique [16], mais aucun essai contrôlé randomisé n'a exploré ce point.

Si la fréquence de réplication du cytomégalovirus (CMV) au niveau bronchopulmonaire est faible dans la population de réanimation, elle atteint plus de 20 % au cours du sepsis sévère en réanimation [90]. Comme pour HSV, la distinction entre réactivation silencieuse et pneumonie est difficile. L'observation de cellules à inclusions cytoplasmiques dans le LBA peut orienter, mais l'analyse cytologique semble moins sensible que pour HSV [88]. L'intensité de la réactivation de CMV, documentée en PCR sanguine quantitative, est associée à un pronostic péjoratif en réanimation [91–94]. L'intérêt de la PCR quantitative sur LBA et son potentiel rôle pronostique sont mal connus chez l'immunocompétent. Aucun essai randomisé n'a exploré le bénéfice d'un traitement par ganciclovir au cours de la pneumonie à CMV en réanimation.

Perspectives

L'utilisation large à partir des années 2000 de la PCR multiplex au cours des pneumonies graves de l'adulte a illustré la place importante des virus respiratoires parmi les micro-organismes couramment isolés dans le tractus respiratoire. Pour autant, leur rôle dans la pathogénèse de l'infection et leur impact en termes de morbimortalité demeurent largement méconnus. Les travaux de recherche à venir devront préciser ces points, pour orienter le développement et l'utilisation ultérieure de nouveaux antiviraux et guider la politique vaccinale.

Références

[1] Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax.* 2012;67(1):71–79.

[2] Ostermann H., Garau J., Medina J., et al. Resource use by patients hospitalized with community-acquired pneumonia in Europe : analysis of the REACH study. *BMC Pulm Med.* 2014;14:36.

[3] Jennings L.C., Anderson T.P., Beynon K.A., et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax.* 2008;63(1):42–48.

[4] Huijskens E.G.W., Koopmans M., Palmen F.M.H., et al. The value of signs and symptoms in differentiating between bacterial, viral and mixed aetiology in patients with community-acquired pneumonia. *J Med Microbiol.* 2014;63(Pt 3):441–452.

[5] Shiley K.T., Van Deerlin V.M., Miller W.T.J. Chest CT features of community-acquired respiratory viral infections in adult inpatients with lower respiratory tract infections. *J Thorac Imaging.* 2010;25(1):68–75.

[6] Falsey A.R., McCann R.M., Hall W.J., et al. Evaluation of four methods for the diagnosis of respiratory syncytial virus infection in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44(1):71–73.

[7] Choi S.H., Hong S.B., Hong H.L., et al. Usefulness of cellular analysis of bronchoalveolar lavage fluid for predicting the etiology of pneumonia in critically ill patients. *PLoS One.* 2014;9(5) e97346.

[8] Stolz D., Stulz A., Muller B., et al. BAL neutrophils, serum procalcitonin, and C-reactive protein to predict bacterial infection in the immunocompromised host. *Chest.* 2007;132(2):504–514.

[9] Cuquemelle E., Soulis F., Villers D., et al. Can procalcitonin help identify associated bacterial infection in patients with severe influenza pneumonia ? A multicentre study. *Intensive Care Med.* 2011;37(5):796–800.

[10] Falsey A.R., Formica M.A., Walsh E.E. Yield of sputum for viral detection by reverse transcriptase PCR in adults hospitalized with respiratory illness. *J Clin Microbiol.* 2012;50(1):21–24.

[11] Lieberman D., Lieberman D., Shimoni A., et al. Identification of respiratory viruses in adults : nasopharyngeal versus oropharyngeal sampling. *J Clin Microbiol.* 2009;47(11):3439–3443.

[12] Chen Y.S., Liu P.Y., Huang Y.F., et al. Comparison of diagnostic tools with multiplex polymerase chain reaction for pediatric lower respiratory tract infection : a single center study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013;46(6):413–418.

[13] Templeton K.E., Scheltinga S.A., van den Eeden W.C.J.F.M., et al. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis.* 2005;41(3):345–351.
[14] Johansson N., Kalin M., Tiveljung-Lindell A., et al. Etiology of community-acquired pneumonia : increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):202–209.
[15] Diederen B.M.W., Van Der Eerden M.M., Vlaspolder F., et al. Detection of respiratory viruses and Legionella spp. by real-time polymerase chain reaction in patients with community acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(1):45–50.
[16] Luyt C.E., Combes A., Deback C., et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(9):935–942.
[17] Luchsinger V., Ruiz M., Zunino E., et al. Community-acquired pneumonia in Chile : the clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria. *Thorax.* 2013;68(11):1000–1006.
[18] Choi S.H., Hong S.B., Ko G.B., et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(4):325–332.
[19] Karhu J., Ala-Kokko T.I., Vuorinen T., et al. Lower respiratory tract virus findings in mechanically ventilated patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2014;59(1):62–70.
[20] Lieberman D., Shimoni A., Shemer-Avni Y., et al. Respiratory viruses in adults with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2010;138(4):811–816.
[21] McCullers J.A. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):571–582.
[22] Blevins L.K., Wren J.T., Holbrook B.C., et al. Coinfection with Streptococcus pneumoniae negatively modulates the size and composition of the ongoing influenza-specific CD8(+) T cell response. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2014;193(10):5076–5087.
[23] Jamieson A.M., Pasman L., Yu S., et al. Role of tissue protection in lethal respiratory viral-bacterial coinfection. *Science.* 2013;340(6137):1230–1234.
[24] Iverson A.R., Boyd K.L., McAuley J.L., et al. Influenza virus primes mice for pneumonia from Staphylococcus aureus. *J Infect Dis.* 2011;203(6):880–888.
[25] Smith C.M., Sandrini S., Datta S., et al. Respiratory syncytial virus increases the virulence of Streptococcus pneumoniae by binding to penicillin binding protein 1a. A new paradigm in respiratory infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(2):196–207.
[26] Ishizuka S., Yamaya M., Suzuki T., et al. Effects of rhinovirus infection on the adherence of Streptococcus pneumoniae to cultured human airway epithelial cells. *J Infect Dis.* 2003;188(12):1928–1939.
[27] Wolter N., Tempia S., Cohen C., et al. High nasopharyngeal pneumococcal density, increased by viral coinfection, is associated with invasive pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis.* 2014;210(10):1649–1657.
[28] Peltola V., Heikkinen T., Ruuskanen O., et al. Temporal association between rhinovirus circulation in the community and invasive pneumococcal disease in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(6):456–461.
[29] Webb S.A.R., Pettila V., Seppelt I., et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1925–1934.
[30] Lopez Roa P., Rodriguez-Sanchez B., Catalan P., et al. Diagnosis of influenza in intensive care units : lower respiratory tract samples are better than nose-throat swabs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(9):929–930.
[31] Martin S.S., Hollingsworth C.L., Norfolk S.G., et al. Reversible cardiac dysfunction associated with pandemic 2009 influenza A(H1N1). *Chest.* 2010;137(5):1195–1197.
[32] Khouzam R.N., Parizianu C., Hafiz A.M., et al. Fulminant myocarditis associated with novel H1N1 influenza A. *Heart Lung J Crit Care.* 2011;40(6):566–568.
[33] Wang G.F., Li W., Li K. Acute encephalopathy and encephalitis caused by influenza virus infection. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(3):305–311.
[34] Steininger C., Popow-Kraupp T., Laferl H., et al. Acute encephalopathy associated with influenza A virus infection. *Clin Infect Dis.* 2003;36(5):567–574.
[35] Jain S., Kamimoto L., Bramley A.M., et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1935–1944.
[36] Louie J.K., Acosta M., Winter K., et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA.* 2009;302(17):1896–1902.
[37] Cesario T.C. Viruses associated with pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2012;55(1):107–113.

[38] Brun-Buisson C., Richard J.-C.M., Mercat A., et al. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(9):1200–1206.
[39] Miller 3rd. R.R., Markewitz B.A., Rolfs R.T., et al. Clinical findings and demographic factors associated with ICU admission in Utah due to novel 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest.* 2010;137(4):752–758.
[40] Barakat A., Ihazmad H., El Falaki F., et al. 2009 Pandemic influenza A virus subtype H1N1 in Morocco, 2009–2010: epidemiology, transmissibility, and factors associated with fatal cases. *J Infect Dis.* 2012;206(Suppl 1):S94–S100.
[41] Louie J.K., Acosta M., Samuel M.C., et al. A novel risk factor for a novel virus : obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):301–312.
[42] Riquelme R., Riquelme M., Rioseco M.L., et al. Characteristics of hospitalised patients with 2009 H1N1 influenza in Chile. *Eur Respir J.* 2010;36(4):864–869.
[43] Jamieson D.J., Honein M.A., Rasmussen S.A., et al. H1N1 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009;374(9688):451–458.
[44] Dominguez-Cherit G., Lapinsky S.E., Macias A.E., et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA.* 2009;302(17):1880–1887.
[45] Estenssoro E., Rios F.G., Apezteguia C., et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina : a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(1):41–48.
[46] Cilloniz C., Ewig S., Menendez R., et al. Bacterial co-infection with H1N1 infection in patients admitted with community acquired pneumonia. *J Infect.* 2012;65(3):223–230.
[47] Rice T.W., Rubinson L., Uyeki T.M., et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med.* 2012;40(5):1487–1498.
[48] Riquelme R., Torres A., Rioseco M.L., et al. Influenza pneumonia : a comparison between seasonal influenza virus and the H1N1 pandemic. *Eur Respir J.* 2011;38(1):106–111.
[49] Yang S.Q., Qu J.X., Wang C., et al. Influenza pneumonia among adolescents and adults : a concurrent comparison between influenza A (H1N1) pdm09 and A (H3N2) in the post-pandemic period. *Clin Respir J.* 2014;8(2):185–191.
[50] Palacios G., Hornig M., Cisterna D., et al. Streptococcus pneumoniae coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS One.* 2009;4(12) e8540.
[51] Echenique I.A., Chan P.A., Chapin K.C., et al. Clinical characteristics and outcomes in hospitalized patients with respiratory viral co-infection during the 2009 H1N1 influenza pandemic. *PLoS One.* 2013;8(4) e60845.
[52] Blyth C.C., Webb S.A.R., Kok J., et al. The impact of bacterial and viral co-infection in severe influenza. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7(2):168–176.
[53] Wauters J., Baar I., Meersseman P., et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients : a retrospective study. *Intensive Care Med.* 2012;38(11):1761–1768.
[54] Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336(4):243–250.
[55] Lim W.S., van der Eerden M.M., Laing R., et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital : an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58(5):377–382.
[56] Charles P.G.P., Wolfe R., Whitby M., et al. SMART-COP : a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2008;47(3):375–384.
[57] Muller M.P., McGeer A.J., Hassan K., et al. Evaluation of pneumonia severity and acute physiology scores to predict ICU admission and mortality in patients hospitalized for influenza. *PLoS One.* 2010;5(3) e9563.
[58] Bjarnason A., Thorleifsdottir G., Love A., et al. Severity of influenza A 2009 (H1N1) pneumonia is underestimated by routine prediction rules. Results from a prospective, population-based study. *PloS One.* 2012;7(10):e46816.
[59] Shun-Shin M., Thompson M., Heneghan C., et al. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children : systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:b3172.
[60] Yu H., Liao Q., Yuan Y., et al. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China. *BMJ.* 2010;341:c4779.

[61] McGeer A., Green K.A., Plevneshi A., et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario. *Canada Clin Infect Dis.* 2007;45(12):1568–1575.
[62] Harper S.A., Bradley J.S., Englund J.A., et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management : clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(8):1003–1032.
[63] Thorlund K., Awad T., Boivin G., et al. Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors. *BMC Infect Dis.* 2011;11:134.
[64] Graitcer S.B., Gubareva L., Kamimoto L., et al. Characteristics of patients with oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009. *United States Emerg Infect Dis.* 2011;17(2):255–257.
[65] Harter G., Zimmermann O., Maier L., et al. Intravenous zanamivir for patients with pneumonitis due to pandemic (H1N1) 2009 influenza virus. *Clin Infect Dis.* 2010;50(9):1249–1251.
[66] Kim S.H., Hong S.B., Yun S.C., et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with pandemic influenza A/H1N1 2009 infection : analytic strategy using propensity scores. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(9):1207–1214.
[67] Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E., et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA.* 2003;289(2):179–186.
[68] Falsey A.R., Hennessey P.A., Formica M.A., et al. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1749–1759.
[69] Chemaly R.F., Ghosh S., Bodey G.P., et al. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients : a retrospective study at a major cancer center. *Medicine (Baltimore).* 2006;85(5):278–287.
[70] Chemaly R.F., Shah D.P., Boeckh M.J. Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis.* 2014;59(Suppl 5):S344–S351.
[71] Marcelin J.R., Wilson J.W., Razonable R.R. Oral ribavirin therapy for respiratory syncytial virus infections in moderately to severely immunocompromised patients. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(2):242–250.
[72] Zamora M.R., Budev M., Rolfe M., et al. RNA interference therapy in lung transplant patients infected with respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):531–538.
[73] Johnstone J., Majumdar S.R., Fox J.D., et al. Human metapneumovirus pneumonia in adults : results of a prospective study. *Clin Infect Dis.* 2008;46(4):571–574.
[74] Kolavic-Gray S.A., Binn L.N., Sanchez J.L., et al. Large epidemic of adenovirus type 4 infection among military trainees : epidemiological, clinical, and laboratory studies. *Clin Infect Dis.* 2002;35(7):808–818.
[75] Lewis P.F., Schmidt M.A., Lu X., et al. A community-based outbreak of severe respiratory illness caused by human adenovirus serotype 14. *J Infect Dis.* 2009;199(10):1427–1434.
[76] Esposito D.H., Gardner T.J., Schneider E., et al. Outbreak of pneumonia associated with emergent human adenovirus serotype. *J Infect Dis.* 2010;202(2):214–222.
[77] Woo P.C.Y., Lau S.K.P., Tsoi H.W., et al. Clinical and molecular epidemiological features of coronavirus HKU1-associated community-acquired pneumonia. *J Infect Dis.* 2005;192(11):1898–1907.
[78] Schildgen O., Muller A., Allander T., et al. Human bocavirus : passenger or pathogen in acute respiratory tract infections ? *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(2):291–304.
[79] Fry A.M., Lu X., Chittaganpitch M., et al. Human bocavirus : a novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand. *J Infect Dis.* 2007;195(7):1038–1045.
[80] Manning A., Willey S.J., Bell J.E., et al. Comparison of tissue distribution, persistence, and molecular epidemiology of parvovirus B19 and novel human parvoviruses PARV4 and human bocavirus. *J Infect Dis.* 2007;195(9):1345–1352.
[81] Daubin C., Vincent S., Vabret A., et al. Nosocomial viral ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit : a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2005;31(8):1116–1122.
[82] Hong H.L., Hong S.B., Ko G.B., et al. Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. *PLoS One.* 2014;9(4) e95865.
[83] Bruynseels P., Jorens P.G., Demey H.E., et al. Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients : a prospective study. *Lancet.* 2003;362(9395):1536–1541.
[84] Scheithauer S., Manemann A.K., Kruger S., et al. Impact of herpes simplex virus detection in respiratory specimens of patients with suspected viral pneumonia. *Infection.* 2010;38(5):401–405.
[85] Costa C., Sidoti F., Saldan A., et al. Clinical impact of HSV-1 detection in the lower respiratory tract from hospitalized adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(8):E305–E307.

[86] Assink-de Jong E., Groeneveld A.B.J., Pettersson A.M., et al. Clinical correlates of herpes simplex virus type 1 loads in the lower respiratory tract of critically ill patients. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2013;58(1):79–83.
[87] Linssen C.F.M., Jacobs J.A., Stelma F.F., et al. Herpes simplex virus load in bronchoalveolar lavage fluid is related to poor outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008;34(12):2202–2209.
[88] Luyt C.E., Brechot N., Chastre J. What role do viruses play in nosocomial pneumonia ? *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(2):194–199.
[89] Tuxen D.V., Wilson J.W., Cade J.F. Prevention of lower respiratory herpes simplex virus infection with acyclovir in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136(2):402–405.
[90] Heininger A., Haeberle H., Fischer I., et al. Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(2):R77.
[91] Chiche L., Forel J.M., Roch A., et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2009;37(6):1850–1857.
[92] Osawa R., Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients : a systematic review. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13(3):R68.
[93] Limaye A.P., Kirby K.A., Rubenfeld G.D., et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA.* 2008;300(4):413–422.
[94] Coisel Y., Bousbia S., Forel J.M., et al. Cytomegalovirus and herpes simplex virus effect on the prognosis of mechanically ventilated patients suspected to have ventilator-associated pneumonia. *PLoS One.* 2012;7(12) e51340.
[95] Wiemken T., Peyrani P., Bryant K., et al. Incidence of respiratory viruses in patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit : results from the Severe Influenza Pneumonia Surveillance (SIPS) project. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(5):705–710.
[96] Cilloniz C., Ewig S., Ferrer M., et al. Community-acquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit : aetiology and prognosis. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(5).
[97] Kumar A., Zarychanski R., Pinto R., et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA.* 2009;302(17):1872–1879.

CHAPITRE 210

Infections à *Mycobacterium tuberculosis*

B. Zuber; D. Grimaldi; A. Gros; J.-P. Bedos

Notions épidémiologiques

À l'échelle planétaire, la tuberculose reste un problème médical, sanitaire et social majeur puisque l'on considère que près de 2 milliards d'individus sont infectés par *M. tuberculosis* et près de 9 millions de personnes développent chaque année une tuberculose maladie. La tuberculose demeure ainsi la deuxième cause mondiale de mortalité par pathologie infectieuse derrière l'infection par le VIH.

Sur le plan démographique, près de 95 % des cas de tuberculose sont recensés dans les pays en développement et dans les grands pays émergents (Chine et Inde) ; si l'épidémie du VIH a clairement contribué à l'augmentation de l'incidence de la tuberculose dans les années 1990-2000, la diffusion de la tuberculose reste énormément associée à la précarité et aux conditions socio-économiques difficiles (rapport annuel de l'Organisation mondiale de la santé consultable à l'adresse : http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).

En France, comme dans tous les pays industrialisés, l'incidence de la tuberculose a considérablement diminué au cours du XX^e^ siècle. Au cours des années quatre-vingt-dix, concomitamment à l'émergence du VIH, elle a temporairement augmenté avant de décliner de nouveau depuis le début du XXI^e^ siècle. Les flux migratoires et les foyers de migrants venant de pays où la prévalence de la tuberculose est élevée, expliquent les importantes disparités régionales des cas recensés. Ainsi, l'incidence est actuellement stable en France (7,6 cas/100 000 habitants en 2012), mais est deux fois plus élevée en île de France (14,7/100 000 habitants/an) et atteint 35 % des déclarations nationales. Les patients migrants, notamment d'Afrique, représente une population particulièrement à risque ; ce risque est d'autant plus important que leur arrivée en France est récente : l'incidence de la tuberculose en 2012 chez les sujets africains arrivés depuis moins de deux ans était de 397/100 000 habitants/an contre 17,7 cas /100 000 habitants/an chez ceux en France depuis plus de 10 ans [1].

Enfin, sur le plan épidémiologique, il faut rapporter en France l'augmentation récente du nombre de cas déclarés de tuberculoses résistantes voire multirésistantes chez les migrants venant d'Europe de l'Est (notamment de Géorgie). Si ces souches difficiles à traiter demeurent assez anecdotiques à l'échelle de la population, elles représentent néanmoins un danger réel qui justifie que l'on sache cibler les populations à risque [2].

Quoi qu'il en soit, dans les pays industrialisés, la tuberculose nécessite rarement une admission en réanimation. Les dernières études rapportent que seulement 5 à 6 % des patients hospitalisés pour une tuberculose active nécessitent une prise en charge en réanimation [3, 4]. Les motifs d'admission en réanimation des patients atteints de tuberculose peuvent schématiquement être classés en :

- atteintes respiratoires :
  - pneumopathie tuberculeuse extensive de dissémination bronchogène,
  - miliaire tuberculeuse,
  - syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA),
  - pleurésie,
  - hémoptysie ;
- atteintes extrarespiratoires :
  - neurologiques (méningite, tuberculome, abcès cérébraux),
  - cardiaques,
  - endocriniennes ;

- toxicité médicamenteuse du traitement antituberculeux.

Nous développerons dans ce chapitre les différents cadres nosologiques de la tuberculose auxquels le réanimateur peut être confronté.

Diagnostic de la tuberculose maladie

Le diagnostic de la tuberculose repose comme pour toute pathologie infectieuse sur la mise en évidence à l'examen direct ou en culture de *M. tuberculosis*. Les sites de prélèvement varient en fonction des localisations supposées de la maladie (expectorations ou aspirations bronchiques, tubage gastrique le matin à jeûn avant toute vidange gastrique, hémocultures, urines, épanchement pleural, liquide céphalo-rachidien…). Néanmoins, la grande majorité des diagnostics va être faite à partir de prélèvements respiratoires puisque plus de 80 % des patients présentant une tuberculose maladie ont une atteinte pulmonaire. Les prélèvements respiratoires doivent être répétés (au moins 3) et parfois répétés après réalisation d'une fibroscopie bronchique. *M. tuberculosis* est un bacille acido-alcoolo résistant (BAAR) dont la culture est lente et se positive seulement en plusieurs semaines malgré l'ensemencement sur milieu liquide. Ces délais sont difficilement compatibles avec l'urgence du diagnostic chez un patient de réanimation dont le pronostic vital est en jeu.

Ainsi, autant, le diagnostic de tuberculose pulmonaire peut être aisé dans le cas de présence de BAAR à l'examen direct, autant il peut être difficile dans le cas d'examen direct négatif ou de tuberculose extrarespiratoire.

Parallèlement aux cultures microbiologiques usuelles sur milieu semi-liquide, permettant d'obtenir des temps de culture plus courts que sur milieu conventionnel, plusieurs autres examens peuvent aider le clinicien à établir un diagnostic plus rapide de tuberculose :

- l'utilisation de *polymerase chain reaction* (PCR) permet d'amplifier des gènes de *M. tuberculosis* à partir de prélèvements biologiques. De nombreuses études ont évalué l'intérêt de cette technique dans le diagnostic de la tuberculose [5–9]. Dans le cadre de la tuberculose pulmonaire, la PCR a néanmoins une sensibilité qui n'excède pas 60-70 % en cas de négativité de l'examen direct [5]. Pour le diagnostic des atteintes extrarespiratoires, de très nombreuses études ont validé l'intérêt de la PCR ; selon les localisations et les gènes amplifiés, la sensibilité de ce test est extrêmement variable (10 à 98 % selon les études) tandis que la spécificité est supérieure à 80 % dans la majorité des cas [9]. Les techniques de PCR peuvent ainsi être envisagées en cas de suspicion forte de tuberculose pulmonaire avec un examen direct négatif ou en cas de suspicion de tuberculose extrapulmonaire. Il est cependant fondamental de se souvenir que la négativité de la PCR ne peut en aucun cas éliminer le diagnostic. Les techniques de PCR permettent également de rechercher et de détecter rapidement la résistance à la rifampicine ;
- l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine est de plus en plus supplantée par le dosage de la sécrétion d'interférons gamma par les lymphocytes du patient après stimulation par des antigènes de *M. tuberculosis*. La place précise de cet examen dans le diagnostic de tuberculose latente ou maladie a été assez largement évalué et a conduit à des recommandations françaises en 2006 (Haute Autorité de santé) et européennes en 2011. L'utilisation de ce test est recommandée en pratique, soit pour dépister une tuberculose latente chez les patients à risque (soignants, patients infectés par le VIH, patients devant recevoir un traitement par anti TNF-α) soit pour le diagnostic de tuberculose maladie en cas de tuberculose extrapulmonaire. Il est à noter que la validité de ce test n'a jamais été réellement évaluée en réanimation ;
- certains biomarqueurs sont également utilisés pour aider au diagnostic de tuberculose extrapulmonaire (pleurale essentiellement, péricardique ou péritonéale). Les plus étudiés sont l'adénosine désaminase [10] et dans une moindre mesure l'interféron gamma ;
- enfin, l'examen anatomopathologique de biopsies (pleurales, péricardiques, bronchiques) peut contribuer au diagnostic. L'existence de lésions granulomateuses n'est pas spécifique, mais apporte un élément diagnostic majeur en cas de tableau clinique évocateur. La présence de nécrose caséeuse au sein de la biopsie est en revanche considérée comme pathognomonique.

Tuberculose et defaillance respiratoire

Plusieurs études récentes rapportent que plus de 80 % des patients admis en réanimation avec une tuberculose active présentent une atteinte respiratoire [3, 11, 12]. Même parmi les formes extrarespiratoires prédominantes, plus de 60 % ont une atteinte pulmonaire documentée [11]. Les présentations radiologiques sont multiples : lésion cavitaire, habituellement des sommets en cas de réactivation, pneumonie parfois extensive avec dissémination bronchogène, pneumonie avec condensations alvéolaires associées à des

nodules et ou des adénopathies médiastinales, pleurésie parfois de grande abondance ou enfin miliaire tuberculeuse qui traduit une dissémination hématogène de la tuberculose. La tuberculose peut parfois être responsable de SDRA.

Quelle que soit la présentation pulmonaire de la tuberculose, l'installation des symptômes est le plus souvent subaiguë. Dans une étude rétrospective sur douze ans de 58 cas de tuberculose admis en réanimation, Erbes *et al.* rapportaient que 18 % des patients avaient des symptômes depuis moins d'une semaine pour une durée moyenne des symptômes avant l'admission à l'hôpital de quatre semaines [3].

Bronchopneumonie tuberculeuse

La bronchopneumonie tuberculeuse est une pathologie qui simule une pneumonie franche lobaire aiguë sévère. Ainsi, l'apparition d'opacités excavées au sein d'un foyer pneumonique ou l'absence d'amélioration clinique et radiologique sous traitement antibiotique non spécifique doivent faire rechercher *M. tuberculosis*. Les patients ayant une pneumonie tuberculeuse peuvent présenter une insuffisance respiratoire aiguë, le mécanisme évoqué étant la rupture de granulomes caséeux et leurs relargages dans les voies aériennes distales avec dissémination bronchogène et collapsus des voies aériennes et des alvéoles, entraînant un effet shunt important. Au cours des tuberculoses cavitaires, la détresse respiratoire est rare, probablement parce que l'atteinte localisée touche simultanément les structures vasculaires et parenchymateuses ce qui limite les inégalités du rapport ventilation/perfusion et l'hypoxémie [13]. En revanche, en cas de rupture d'une caverne ou d'une adénopathie vers des régions de poumon sain, une hypoxémie et un SDRA sont possibles [13, 14]. Radiologiquement, les présentations de pneumonies tuberculeuses sont variées : les formes classiques prédominent au niveau des lobes supérieurs avec des opacités nodulaires et des micronodules centrolobulaires en « arbres à bourgeons » parfois accompagnés de lésions excavées et d'adénopathies médiastinales. Ces formes typiques, facilement diagnostiquées, sont à confronter à des formes moins banales où les condensations alvéolaires prédominent. Chez les patients infectés par le VIH, la présentation radiologique des formes pulmonaires varie avec moins de lésions excavées mais plus d'atteintes diffuses et de co-infections [15, 16]. Les co-infections tuberculose – pneumonie communautaire à germes banals tels que *Streptococcus* sp ou *Staphylococcus aureus* sont largement décrits [17–19]. Il est donc important devant une défaillance respiratoire sévère chez un patient ayant une tuberculose pulmonaire de rechercher une possible co-infection bactérienne pulmonaire.

Miliaire tuberculeuse

La miliaire tuberculeuse est la conséquence d'une dissémination hématogène de *M. tuberculosis* secondaire à l'érosion vasculaire à partir d'une lésion tuberculeuse [20, 21]. La miliaire tuberculeuse doit être considérée comme une pathologie systémique pouvant entraîner plusieurs défaillances d'organes. La miliaire reste une forme rare de l'infection tuberculeuse puisqu'elle ne représente que 1 à 2 % des tuberculoses maladie et moins de 8 % des formes extrarespiratoires. Les formes disséminées sont plus fréquentes chez les patients immunodéprimés.

Le diagnostic n'est pas toujours aisé : les symptômes sont aspécifiques (fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement, toux et dyspnée). L'examen clinique ne retrouve qu'inconstamment des signes extrarespiratoires (épanchements pleuraux, péritonéaux et péricardiques, hépato-splénomégalie). Le fond d'œil est utile et trouve dans 50 % des cas la présence de tubercules de Bouchut : tache jaunâtre à bord flous siégeant près d'un vaisseau sur la rétine, pathognomonique de tuberculose [22]. La dissémination hématogène de *M. tuberculosis* peut avoir un retentissement systémique important et s'accompagne parfois de coagulopathie de consommation et de choc vasoplégique. Sur le plan respiratoire, la miliaire tuberculeuse peut évoluer vers un SDRA, complication très rare mais plus fréquente dans les miliaires que dans les bronchopneumonies tuberculeuses [13, 23, 24]. La tomodensitométrie thoracique trouve classiquement des nodules de 1 à 3 mm de diamètre, répartis de façon aléatoire dans le parenchyme pulmonaire. Les prélèvements microbiologiques sont classiquement négatifs à l'examen direct (aspirations bronchiques, urines) et les cultures positives ne permettent souvent que d'obtenir un diagnostic rétrospectif. La présence de granulomes sur les biopsies pulmonaires, hépatiques ou médullaires peut aider au diagnostic [25]. Le diagnostic de certitude est souvent obtenu après l'introduction du traitement antituberculeux grâce aux cultures positives (poumons, sang, urines).

Pleurésie tuberculeuse

La pleurésie tuberculeuse est une des premières localisations extraparenchymateuses pulmonaires de la tuberculose. Son incidence varie entre 4 et 8 % de tous les cas de tuberculose [26, 27], mais semble plus fréquente chez les patients infectés par le VIH [28].

Les symptômes sont ceux d'un syndrome pleural, souvent associés aux classiques signes de tuberculose maladie (fièvre et sudation nocturnes profuses, perte de poids). L'installation des symptômes semble être d'autant plus aiguë que le patient est jeune [29]. Radiologiquement, l'épanchement est le plus souvent unilatéral et il n'existe pas toujours d'anomalies parenchymateuses associées (50 à 70 % de pleurésie isolée) [30]. L'épanchement pleural est classiquement un exsudat lymphocytaire. Cependant, dans 10 % des cas, surtout à la phase précoce, l'épanchement peut être à prédominance de polynucléaires. Dans une étude rétrospective de 214 pleurésies tuberculeuses, Bielsa *et al.* rapportaient que *M. tuberculosis* était plus souvent isolé en culture dans les épanchements à prédominance de polynucléaires que dans les épanchements lymphocytaires (50 % et 10 % respectivement, $p < 0,05$) [31]. Le diagnostic de certitude n'est pas toujours aisé à obtenir avec des prélèvements microbiologiques simples. En effet, l'examen direct des prélèvements respiratoires et pleuraux sont rarement positifs (< 10%) et la culture n'est positive que dans 30 à 50 % des expectorations et n'excède pas 50 % des ponctions pleurales. Le dosage de l'adénosine désaminase [10] dans le liquide pleural peut aider au diagnostic. Toutes les études l'ayant évalué rapportent des sensibilités et spécificités supérieures à 80 % pour une valeur seuil à 50 U/L [10). Il est toutefois important de rappeler que des taux élevés d'ADA (faux-positifs) peuvent être retrouvés dans des empyèmes, des pleurésies parapneumoniques et des pleurésies carcinomateuses ou lymphomateuses. D'autres biomarqueurs pleuraux tels que le dosage de l'interféron gamma ont également été évalués avec une sensibilité et spécificité comparables à celles de l'ADA. Le diagnostic de certitude peut être apporté par la réalisation de biopsies pleurales réalisées à l'aveugle ou sous pleuroscopie permettant de retrouver des granulomes épithélioïdes dans plus de 70 % des cas et d'isoler *M. tuberculosis* dans plus de 50 % des cas. La réalisation de ces biopsies est facilitée par la présence d'un épanchement pleural. Pour le réanimateur, en l'absence d'insuffisance respiratoire aiguë, il n'est jamais urgent de drainer un exsudat lymphocytaire.

Hemoptysie

La tuberculose est la principale étiologie infectieuse responsable d'hémoptysie dont l'incidence est d'environ 8 %. La plupart des hémoptysies surviennent sur des séquelles de tuberculoses responsables de remaniements et d'hypervascularisation des artères bronchiques. Cette hypervascularisation peut être favorisée par la présence de bronchectasies ou d'aspergillomes développés au sein de cavernes séquellaires. L'hémoptysie peut également être secondaire à une broncholithiase, c'est-à-dire l'érosion vasculaire par une adénopathie calcifiée. Les anévrismes de Rasmussen, pseudo-anévrismes artériels pulmonaires consécutifs à l'amincissement de la paroi artérielle pulmonaire au contact d'une cavité tuberculeuse adjacente, sont rares mais peuvent être responsables d'hémoptysies massives [32].

La prise en charge générale des hémoptysies est abordée dans le chapitre 193 de ce traité et l'étiologie tuberculeuse ne modifie pas la prise en charge globale hormis dans les cas d'un saignement d'origine pulmonaire et non bronchique pouvant nécessiter un traitement chirurgical en première intention, même si certains centres experts ont rapporté des cas d'embolisations suprasélectives artérielles pulmonaires [33, 34].

Quel pronostic pour les défaillances respiratoires d'origine tuberculeuse ?

La mortalité des patients admis en réanimation pour une défaillance respiratoire attribuée à la tuberculose est élevée avec des mortalités variant de 17 % à 85 % dans la littérature [3, 4, 11–13, 35–37]. Dans un travail rétrospectif incluant les patients de deux centres hospitalo-universitaires admis pour tuberculose de 1990 à 1997, et où 50 % des patients ont nécessité la ventilation mécanique (dont 35 % dans les 24 premières heures), la mortalité globale en réanimation était de 30 %. Parmi les patients ventilés, 58 % décédaient en réanimation. Dans cette étude, quatre facteurs étaient associés à la mortalité : un délai supérieur à un mois entre le début des symptômes et l'introduction du traitement, le nombre de lobes pulmonaires atteints, le nombre de défaillances d'organes et une hypoalbuminémie inférieure à 20 g/L [37]. Plusieurs petites séries récentes ont étudié les facteurs associés à la mortalité chez les patients admis en réanimation avec un diagnostic de tuberculose. Comme attendu, le recours à la ventilation, la gravité de l'atteinte respiratoire (SDRA) et plus globalement le nombre de défaillances d'organes étaient associés à la mortalité. Il est à noter que l'infection VIH n'apparaît pas comme un facteur indépendant de mortalité chez les patients admis en réanimation pour tuberculose dans la plupart de ces séries [3, 4, 11, 12]. L'hypoprotidémie, marqueur à la

fois de l'état nutritionnel des patients, de l'intensité de l'inflammation et de la vasoplégie, est également retrouvée dans de nombreuses études comme facteur pronostique, tout comme la survenue d'infections nosocomiales notamment pulmonaires [12, 23]. Enfin, le délai avant l'introduction d'un traitement antituberculeux a été récemment identifié dans une étude chinoise : dans cette série rétrospective évaluant spécifiquement les SDRA secondaires à une miliaire tuberculeuse, le délai moyen avant l'introduction du traitement antituberculeux était significativement plus court chez les survivants que chez les décédés (2,5 jours et 8,6 jours respectivement) [23].

Tuberculose et atteinte cardiaque

M. tuberculosis peut infecter les trois tuniques cardiaques. Les endocardites tuberculeuses sont exceptionnelles et se constituent le plus souvent dans le cadre d'une infection systémique avec miliaire [38]. Les myocardites tuberculeuses sont fréquemment asymptomatiques ou peu sévères mais elles peuvent occasionnellement être à l'origine de mort subite [39]. À l'inverse de ces atteintes plutôt rares, l'atteinte du péricarde au cours de la tuberculose est particulièrement fréquente. La tuberculose est la première cause de péricardite dans les pays endémiques, alors qu'elle est retrouvée dans 1 % des tuberculoses autopsiées et dans 1 à 2 % des atteintes pulmonaires [40]. Elle survient par dissémination lymphatique rétrograde à partir d'un foyer ganglionnaire médiastinal ou bronchique, contrairement aux atteintes de l'endocarde et du myocarde qui surviennent par dissémination systémique.

L'atteinte du péricarde entraîne une réaction inflammatoire liquidienne, potentiellement responsable d'une tamponnade et plus tardivement une réaction fibreuse responsable d'une péricardite constrictive [40]. Ainsi, les patients peuvent être admis en réanimation pour un tableau de tamponnade ou de décompensation cardiaque droite. L'échocardiographie est l'examen complémentaire clé, le diagnostic de tamponnade ne posant pas de problème, celui de péricardite constrictive étant plus difficile à poser, les cavités droites n'étant pas dilatées. La ponction liquidienne du péricarde en cas d'épanchement est indispensable, retrouvant un exsudat lymphocytaire riche en ADA. La présence de BAAR au direct étant rare et la culture ne se positivant que dans 50 % des cas, il faut retenir le diagnostic de péricardite tuberculeuse devant un exsudat péricardique chez un patient présentant une tuberculose extracardiaque prouvée. S'il n'y a pas d'atteinte extracardiaque prouvée, seule la biopsie péricardique peut confirmer le diagnostic et exclure les diagnostics alternatifs de péricardite exsudative. Dans le même temps une péricardotomie peut être réalisée à visée thérapeutique.

Tuberculose et atteintes neurologiques

Les atteintes neurologiques de la tuberculose sont variées : parenchymateuses (tuberculome, abcès), médullaires ou méningées. Elles peuvent être à l'origine d'une admission en réanimation par le biais de convulsions, de troubles de conscience et de déficits moteurs. Les manifestations neurologiques centrales sont rares, elles ne représentent que 5 % des tuberculoses extrapulmonaires [41].

La méningite tuberculeuse reste la manifestation neurologique la plus fréquente et la plus grave des tuberculoses. Si elle touchait essentiellement l'enfant et l'adolescent [41–43], son épidémiologie s'est modifiée à la fin du XX^{e} siècle. En effet, à partir de 1985, aux États-Unis en particulier, une nette recrudescence des cas, concentrés sur la tranche d'âge 25-45 ans, plutôt masculine et appartenant aux minorités ethniques, immigrées, sans domicile fixe, mais aussi personnes âgées en maison de retraite, a été observée. Le rôle de l'infection VIH est majeur dans cette émergence, l'atteinte neurologique survenant chez plus de 70 % des patients associant tuberculose et infection VIH préexistante [44]. L'atteinte méningée est secondaire à la rupture d'un tubercule caséeux préexistant, constitué lors d'une dissémination hématogène initiale « silencieuse », dans l'espace sous-arachnoïdien. L'atteinte est diffuse, de type méningo-encéphalite, et concerne les méninges, la substance grise et les citernes de la base du crâne. Elle est associée à une artérite entraînant ischémie ou infarctus [41, 42, 44–46]. Une élévation des pressions intracrâniennes y est fréquente, conséquence d'une hydrocéphalie, secondaire aux anomalies de la circulation du LCR.

Le diagnostic est facilement évoqué lorsqu'il existe des signes méningés chez un patient présentant une tuberculose active. Cependant, au début de la maladie, la symptomatologie est peu spécifique [42, 44]. Chez l'adulte, l'irritabilité, l'apathie et les modifications de la personnalité peuvent être les seuls symptômes durant deux à trois semaines voire plus avant le diagnostic. On retrouve habituellement une fièvre modérée et une anorexie avec perte de poids. Le syndrome méningé est d'intensité variable en particulier la raideur de nuque. Une tuberculose antérieure n'est retrouvée que dans moins de 20 % des cas adultes [22, 47] et les facteurs favorisant l'installation de cette maladie n'ont jamais été vraiment identifiés. La persistance d'une

symptomatologie neurologique de type infectieuse est l'élément clé qui doit amener la suspicion étiologique [48].

La prise en charge en réanimation peut intervenir en présence de troubles de conscience classiquement tardifs (œdème cérébral, hydrocéphalie) associés dans plus de 30 % des cas à des déficits des paires crâniennes (arachnoïdite de la base du crâne), à un syndrome cérébelleux et à des déficits moteurs souvent symétriques (ischémies ou infarctus dans des zones particulières, telles celles des artères striatales, ou perforantes thalamiques) [49]. Les convulsions sont rares chez l'adulte, environ 10 à 15 % des cas. Dans une série de 48 méningites tuberculeuses prises en charge en réanimation entre 1982 et 1993, une maladie sous-jacente était présente dans 50 % des cas, incluant 10 infections à VIH [50]. Le motif principal d'admission était le coma, présent chez 46 % des patients, dont près de la moitié ont dû être ventilés dans les 24 premières heures.

Les examens paracliniques extraneurologiques sont d'un faible apport diagnostique sauf si des localisations tuberculeuses extraneurologiques sont présentes : leucopénie ou hyperleucocytose, hyponatrémie dans le cadre d'un SIADH, miliaire radiologique au niveau pulmonaire dans seulement 25 à 50 % des cas [51].

L'analyse du LCR est indispensable dans la démarche diagnostique mais elle n'apporte que rarement une preuve formelle en urgence. La ponction lombaire objective un liquide clair souvent hypertendu, le nombre d'éléments est typiquement entre 10 et 500/mm^3 à prédominance lymphocytaire. La protéinorachie est classiquement > 1 g/L et la glycorachie basse, inférieure à la moitié de la glycémie.

Cependant, des variations par rapport à ces valeurs habituelles sont possibles. Ainsi dans la série de réanimation précédemment citée de 48 méningites tuberculeuses [50], le nombre d'éléments allait de 3 à 5 000/mm^3 (de 50 à 500 pour plus de 80 % des cas), la prédominance lymphocytaire n'étant observée que chez 72 % des patients ; la protéinorachie allait de 0,6 à 15 g/L ; la glycorachie moyenne était de 1,9 mmol/L, mais la glycorachie était normale chez 30 % des patients.

Le diagnostic est formel si la coloration du LCR met en évidence des BAAR, ce qui est rarement le cas. En effet, le LCR est classiquement paucibacillaire avec une concentration inférieure au seuil de positivité de l'examen direct de 103 à 104 bacilles/mL. Ainsi, la fréquence d'examens directs positifs ne dépasse pas 20 % [52, 53]. Les techniques de PCR ont initialement soulevé de grands espoirs de diagnostic rapide [54, 55]. Malheureusement, si cette technique a une excellente spécificité, sa sensibilité est faible, un test négatif ne permettant donc pas d'écarter le diagnostic [9]. Pour essayer d'améliorer le délai d'initiation du traitement, un score diagnostic utilisant les données cliniques, radiologiques et microbiologiques a été développé par un comité international d'experts [56]. Dans ce cadre de diagnostic sans preuve microbiologique, il faut garder en mémoire que la méningite à cryptocoque est le diagnostic dont la présentation clinico-biologique est la plus proche de la méningite tuberculeuse et doit donc être formellement éliminée par la réalisation d'une coloration à l'encre de chine du LCR et la recherche dans le LCR de l'antigène cryptocoque chez le patient immunodéprimé. Très récemment, une amélioration majeure de la rentabilité de l'examen direct du LCR a été rapportée en modifiant le protocole de la coloration de Zielh-Nielsen pour permettre un marquage intracellulaire des mycobactéries [57]. Ce progrès technique pourrait profondément modifier la démarche diagnostique des patients suspects de tuberculose neuroméningée. Les examens d'imagerie cérébrale à visée diagnostique et dans le suivi des patients sont indispensables. Seulement 25 % des scanners sont normaux [58], l'IRM est indispensable en particulier pour rechercher des lésions de la fosse postérieure et une atteinte ischémique précoce. Les images retrouvées, si elles ne sont pas pathognomoniques, sont hautement évocatrices : prise de contraste au niveau des zones inflammatoires des citernes de la base du crâne, du tronc cérébral, hydrocéphalie, zones ischémiques diffuses et présence de tuberculomes [58, 59].

L'évolution d'une méningite tuberculeuse se fait vers le décès dans les deux mois en l'absence de diagnostic et de traitement. Dans l'étude menée sur 48 méningites tuberculeuses de réanimation, 36 ont été ventilées mécaniquement et 16 ont subi une intervention neurochirurgicale (dérivation ventriculaire pour hydrocéphalie), 31 sont décédées dans les quatre mois suivant l'admission, les 17 autres étant vivantes à un an [37]. Les principaux facteurs pronostiques retrouvés étaient : le stade évolutif au moment du diagnostic et le retard thérapeutique. D'autres travaux ont souligné l'impact du retard diagnostique, fréquemment rencontré, sur la mortalité [60–64]. Le traitement empirique antituberculeux doit donc être discuté et introduit lorsque le tableau clinique et radiologique et les résultats de l'analyse du LCR sont compatibles avec une atteinte tuberculeuse.

Les tuberculomes sont peu fréquents dans les pays développés et sont rarement la cause d'une atteinte neurologique sévère nécessitant un transfert en réanimation. Toutefois, dans les pays en voie de développement, ils peuvent représenter jusqu'à 20 % des masses intracrâniennes [65]. Ils peuvent être uniques ou multiples, et leurs diagnostics différentiels sont principalement la sarcoïdose, les maladies parasitaires (cysticercose, toxoplasmose) et certains cancers. Une biopsie neurochirurgicale peut être indiquée en cas d'immunodépression sous-jacente afin d'exclure tout autre diagnostic et d'éviter un

traitement empirique [66]. La physiopathologie des tuberculomes est identique à celle de la méningite tuberculeuse, à la différence qu'au lieu de se rompre dans les espaces sous-arachnoïdiens, les tubercules caséeux initiaux poursuivent leur croissance et se développent dans le cerveau ou à la surface des méninges (tuberculomes en plaque). La symptomatologie clinique des tuberculomes, s'étalant sur des semaines ou des mois, dans un climat peu fébrile, est celle de masses intracrâniennes le plus souvent multiples : hypertension intracrânienne, convulsions et déficits reflétant leurs localisations (hémisphères, cervelet, tronc cérébral) [67]. Il existe souvent une discordance entre des signes cliniques discrets et le nombre ou la taille des lésions retrouvées à l'imagerie [68]. Les arguments diagnostiques doivent être souvent recherchés en dehors de l'analyse du LCR (hyperprotéinorachie isolée). Une histoire de tuberculose antérieure n'est retrouvée que dans 50 % des cas. La tomodensitométrie peut être faussement normale, mais en général l'aspect scannographique est assez caractéristique : hypodensité de diamètre généralement inférieur à 2 cm avec prise de contraste fine et homogène, zone centrale punctiforme plus claire signant la caséification de la lésion, peu ou pas d'œdème péri lésionnel et calcifications de lésions anciennes. À l'IRM, l'aspect est variable selon l'ancienneté des lésions avec faible intensité du signal en T2, rehaussé par le gadolinium [69, 70]. Si une analyse histologique est faite devant un doute diagnostique chez un patient dans un état sévère, l'examen direct des échantillons est positif dans 60 % des cas, de même que la culture, et la présence de granulomes caséeux est systématiquement retrouvée.

Les abcès tuberculeux sont rares et ne sont que la conséquence d'une liquéfaction totale d'un tuberculome. Ils sont de taille supérieure aux tuberculomes (> 3cm), souvent solitaires, et la symptomatologie est beaucoup plus aiguë (moins de 8 jours) et sévère [60].

En dehors de ces atteintes centrales, la tuberculose peut provoquer des lésions médullaires secondaires soit à des tuberculomes intramédullaires ou épiduraux compressifs, soit à une arachnoïdite diffuse périmédullaire, responsables d'atteintes déficitaires motrices ou sensitives radiculaires à différents niveaux.

Tuberculose et atteinte surrénale

Une insuffisance surrénale doit être évoquée chez tout patient atteint ou suspect de tuberculose présentant une hypotension réfractaire malgré un remplissage adéquat et l'utilisation de drogues vasoactives [45]. Un taux normal de cortisol ne doit pas faire écarter le diagnostic et un test de stimulation à l'ACTH est indispensable. La présence en imagerie de calcifications des glandes surrénales est fortement évocatrice du diagnostic. L'association miliaire tuberculeuse et insuffisance surrénalienne d'origine addisonienne est rare, toutefois quelques cas ont été décrits, en rapport avec une localisation granulomateuse [71]. Il est à noter que dans certains cas, la rifampicine, par son effet inducteur enzymatique, a été incriminée dans la survenue d'insuffisance surrénalienne par augmentation du catabolisme.

Tuberculose et patients immunodéprimés

Certaines atteintes du système immunitaire qu'elles soient innées ou acquises prédisposent à la survenue de mycobactériose en général et de tuberculose en particulier. Ces déficits peuvent correspondre à des mutations génétiques rares, en particulier de protéines des voies de signalisation dépendant de l'interféron gamma, de l'interleukine-12 et de NF-kB [72], mais le réanimateur est surtout confronté aux patients adultes souffrant d'une immunodépression acquise notamment des fonctions lymphocytaires T et monocytaires/macrophagiques. Ce type de déficit se rencontre dans certaines lymphoprolifératons malignes chroniques, mais c'est surtout l'infection par le VIH qui représente un risque majeur de développer une tuberculose et qui a été un élément essentiel dans la modification épidémiologique de la fin du XX^{e} siècle.

Le risque de développer une tuberculose est de 4 à 8 % par an chez les patients VIH contre 5 à 10 % tout au long de la vie chez des sujets non immunodéprimés. L'incidence est ainsi cent fois plus importante que dans la population générale. Le risque de tuberculose est présent pour des lymphopénies CD4 modérées et est principalement pulmonaire à un stade précoce de l'infection VIH [73]. L'aspect radiologique est volontiers atypique lorsque le degré d'immunodépression s'accroît : atteinte des lobes inférieurs, infiltrats diffus, adénopathies et absence de lésions cavitaires. L'examen direct des prélèvements pulmonaires est moins souvent positif chez les patients VIH, même chez ceux ayant des lésions cavitaires [74]. À un stade plus évolué de la maladie, la tuberculose est souvent plus sévère, extrapulmonaire ou disséminée. La présentation clinique des méningites tuberculeuses n'est pas modifiée par le statut VIH. Globalement, la mortalité attribuable à la tuberculose est peu différente chez les patients infectés par le VIH (discrètement accrue pour un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm^{3}), chez les toxicomanes et chez les patients infectés par des souches résistantes [74].

Le déficit immunitaire prédisposant à la tuberculose peut également être causé par la prise de certains traitements immunosuppresseurs. Les traitements neutropéniants n'induisent classiquement pas de risque accru de tuberculose de même que la déplétion spécifique en lymphocyte B (rituximab, autre anti-CD20). Les traitements entraînant un déficit des fonctions lymphocytaires T durables (corticostéroïdes, cyclophosphamide, antirejet de greffe…) entraînent un risque plus élevé de réactiver une tuberculose latente, mais ce risque devient majeur lors de l'utilisation de molécules ciblant directement le TNF-α [75]. En effet cette cytokine pro-inflammatoire est nécessaire pour développer la réponse antimycobactérienne des macrophages tissulaires et permettre la formation du granulome [76]. Son inhibition entraîne la rupture du granulome contenant *M. tuberculosis* de façon chronique et permet ainsi sa dissémination et le déclenchement de la tuberculose maladie. Ce risque est prévenu par la recherche systématique d'un contage tuberculeux avant le début de ce type de traitement et l'instauration d'une prophylaxie le cas échéant.

Signalons, enfin, que les patients immunodéprimés peuvent présenter des réactions paradoxales au début de l'instauration du traitement antituberculeux avec aggravation de la symptomatologie initiale. Ce phénomène survient d'autant plus que l'immunosuppression est levée dans le même temps que le traitement antituberculeux est initié. Il est donc particulièrement fréquent chez les patients tuberculeux infectés par le VIH mis sous traitement antirétroviral ou lorsqu'un traitement immunosuppresseur est arrêté. Ces manifestations ne correspondent pas à une progression de l'infection mais à la reconstitution d'une réponse immunitaire pathologique qui exacerbe la symptomatologie initiale. Ce phénomène est ainsi appelé syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (ou IRIS en anglais) dans le cadre de la maladie VIH. Ses manifestations habituellement bénignes et transitoires peuvent être sévères voire engager le pronostic vital et parfois être un motif de transfert en réanimation [77]. Ce syndrome peut survenir même en l'absence de mise sous traitement antirétroviral ou chez des patients séronégatifs pour le VIH, mais il est en général, dans ces cas de figure, plus modéré.

Quelle place pour la corticothérapie au cours des tuberculoses sévères ?

Malgré les traitements antituberculeux efficaces, la tuberculose reste une maladie à morbidité et mortalité élevées. La symptomatologie de la tuberculose est en partie causée par la réponse inflammatoire de l'hôte en présence de *M. tuberculosis* [78]. L'évolution lente et parfois paradoxale des tuberculoses traitées a amené à discuter la place des corticoïdes dans un rôle thérapeutique. Les modèles expérimentaux animaux ainsi que des expériences anecdotiques chez l'homme ont montré que la co-administration de corticoïdes au traitement antituberculeux améliorait l'évolution. La corticothérapie, si elle est jugée nécessaire, peut être proposée dans le traitement de la tuberculose ; elle n'a pas d'effet délétère dès lors qu'un traitement antituberculeux efficace a été instauré. Son bénéfice doit être contrebalancé par ses nombreux effets secondaires notamment l'augmentation du risque d'infection nosocomiale chez les patients ventilés. De nombreuses études dans les différents sites d'infection tuberculeuse ont été réalisées et l'on peut actuellement faire les recommandations suivantes [79]. Dans la tuberculose pulmonaire, il n'y a pas de bénéfice à long terme et sur la mortalité, néanmoins l'amélioration des patients sous corticoïdes semblerait plus rapide et les patients dénutris seraient sensibles à l'effet orexigène des corticoïdes. Ainsi, en cas d'atteinte pulmonaire, la corticothérapie est uniquement recommandée chez des patients ayant une miliaire avec hypoxémie et un état septique sévère. Une dose de 40 à 60 mg/jour de prednisone pour une durée de quatre à huit semaines, décroissance des doses comprise, est proposée.

En cas d'atteinte pleurale, la corticothérapie reste discutée. Trois études randomisées ont évalué le rôle de la corticothérapie (0,75 à 1 mg/kg/j) sur une durée de quatre à douze semaines. La résolution des symptômes semble plus rapide et le liquide pleural résiduel semble moins important dans les groupes traités. Toutefois, les auteurs ne notaient aucune différence quant au risque de pachypleurite secondaire, ou d'amélioration de la fonction respiratoire. La méta-analyse de la base de données « Cochrane » avait établi qu'il n'existe pas d'arguments évidents dans l'utilisation des corticoïdes dans cette indication [80].

En cas d'atteinte méningée, la place des corticoïdes est indiscutable depuis la publication du travail de Thwaites *et al.* [81, 82]. Dans cette étude prospective, randomisée portant sur 545 patients âgés d'au moins 14 ans, pris en charge au Vietnam pour une méningite tuberculeuse, les auteurs ont mis en évidence une réduction significative de la mortalité dans le groupe de patients traités par dexaméthasone (31,8 %) comparativement au groupe placebo (41,3 %). Dans ce travail, les doses utilisées étaient de 0,3 mg/kg/jour de dexaméthasone (semaine 1) puis de 0,2 mg/kg/jour (semaine 2) puis de 0,1 mg/kg/jour (semaine 3), et enfin de 3 mg/jour avec décroissance de 1 mg par semaine. La méta-analyse du groupe Cochrane retrouve également un effet bénéfique des corticoïdes sur la mortalité et les séquelles neurologiques [82]. Elle souligne en revanche la moindre certitude d'efficacité sur les patients séropositifs pour le VIH. Le suivi de

certains des patients de l'étude de Thwaites par IRM cérébrales séquentielles suggère que l'effet protecteur des corticoïdes est lié à la diminution de l'incidence des hydrocéphalies et des accidents ischémiques (secondaires à la vascularite cérébrale) [83]. Dans ce cadre, il faut noter que, dans deux essais randomisés aux effectifs limités et à la méthodologie imparfaite, l'aspirine semblait prévenir la survenue d'accidents ischémiques cérébraux dans le cadre des méningites tuberculeuses [84, 85].

En cas d'atteinte péricardique, des essais randomisés sur faible effectif suggéraient que la corticothérapie pouvait d'une part réduire le volume de l'épanchement à la phase aiguë, diminuant ainsi le recours au drainage, et d'autre part avoir un impact sur la mortalité [40]. Une large étude publiée en 2014, prospective, randomisée incluant plus de 1 400 patients africains, dont {2/3} de patients séropositifs, n'a pas mis en évidence de bénéfice à la corticothérapie sur un critère de jugement composite associant mortalité, nécessité de drainage pour tamponnade et survenue d'une péricardite constrictive. Les patients étaient traités par 120 mg de prednisone à dose décroissante chaque semaine pour un total de six semaines. Le bénéfice apparent sur la prévention de la péricardite constrictive (4,4 % *vs* 7,8 %; *hazard ratio*, 0,56 ; IC à 95 % : 0,36-0,87 ; P = 0,009) semble être contrebalancé par une augmentation de l'incidence des cancers solides dans le groupe traité (1,8 % *vs* 0,6 %; *hazard ratio*, 3,27 ; IC à 95 % : 1,07 – 10,03 ; P = 0,03) [86]. Cependant, cet effet délétère préoccupant était lié à l'accroissement des cancers reliés au VIH. Ainsi, la transposition de ces résultats négatifs chez des patients séronégatifs et dans les pays développés reste incertaine. En pratique, il paraît sage de contre-indiquer la corticothérapie chez le patient séropositif, et de la discuter au cas par cas chez le patient immunocompétent. À noter que cet essai en plan factoriel a également montré l'inefficacité d'une immunothérapie par injection de *Mycobacterium indicus pranii*.

Les corticoïdes peuvent être utilisés également dans les réactions paradoxales après initiation du traitement antituberculeux. Dans cette indication, un essai randomisé a montré leur franche efficacité sur la symptomatologie clinique chez des patients non graves mais au prix d'une augmentation du risque infectieux [87]. Ainsi, si la corticothérapie s'impose en cas de symptomatologie sévère amenant le patient en réanimation, son rapport bénéfice/risque doit être attentivement évalué chez un patient développant une réaction paradoxale modérée. Enfin, chez un patient traité par corticoïdes au long, la présence d'un traitement par rifampicine, nécessite l'augmentation de 30 à 50 % des doses de corticoïdes en moyenne pour obtenir le même effet anti-inflammatoire.

Traitement de la tuberculose

Les spécificités du traitement de la tuberculose découlent des particularités de *M. tuberculosis*. Cette bactérie, de croissance lente, et de développement à la fois intra- et extracellulaire, a la capacité de développer rapidement des résistances aux antibiotiques. Ces caractéristiques nécessitent un traitement prolongé associant plusieurs molécules. L'exposition antérieure à des antituberculeux, un traitement trop court et/ou avec une mauvaise observance et l'origine géographique d'un patient provenant d'un pays où la prévalence de la résistance est élevée (notamment Europe de l'Est) sont les facteurs de risques habituels de développer une tuberculose résistante. On distingue dans ce cas deux types de tuberculoses résistantes : la tuberculose multirésistante (MDR-TB), définie par une résistance à la rifampicine et à l'isoniazide, et la tuberculose ultrarésistante (XDR-TB), qui est en plus résistante à aux fluoroquinolones et à au moins l'un des trois antibiotiques injectables de deuxième ligne (kanamycine, amikacine, capréomycine).

Le traitement curatif de la tuberculose maladie, qu'elle soit peu grave ou sévère avec hospitalisation en réanimation, repose sur les mêmes principes :

- isolement du BK pour déterminer sa sensibilité *in vitro* aux antituberculeux majeurs (réalisation primordiale d'un antibiogramme) ;
- quadri-antibiothérapie pendant les deux premiers mois par administration en une prise quotidienne d'isoniazide à la dose de 3-5 mg/kg/jour, de rifampicine à la dose de 10 mg/kg/jour, de pyrazinamide à la dose de 20-25 mg/kg/jour (sans dépasser 2 g/j) et d'éthambutol à la dose de 15-20 mg/kg/jour. Au décours, une bithérapie associant isoniazide et rifampicine est poursuivie. La voie intraveineuse en réanimation est à privilégier en raison du risque de malabsorption possible, sauf pour le pyrazinamide qui ne peut être donné que *per os* ou par sonde nasogastrique ;
- durée totale de traitement de six mois dans la grande majorité des cas, y compris pour la plupart des formes extrapulmonaires (ganglionnaires, osseuses, séreuses, urogénitales) et chez les immunodéprimés (dont le VIH). Les tuberculoses extrapulmonaires graves ou neuroméningées peuvent justifier un traitement allongé entre neuf et douze mois au total ;
- mesures d'isolement respiratoire et prévention de la transmission nosocomiale de la tuberculose. Ces mesures consistent en l'affectation du patient dans une chambre individuelle en pression négative avec porte fermée, en la nécessité de port de masque classé FFP2 pour le personnel soignant et les visiteurs,

en la limitation des visites et enfin en l'utilisation de systèmes clos d'aspiration, qui permettent d'éviter les projections de sécrétions [88].

L'indication de la corticothérapie initiale est discutée dans le chapitre 212. Une récente étude de phase 2, incluant 60 patients atteints de méningite tuberculeuse en Indonésie, semble montrer un bénéfice sur la mortalité à six mois quand de fortes doses de rifampicine intraveineuse (13 mg/kg/j) sont utilisées pendant les quinze premiers jours [89]. Ces résultats nécessitent cependant d'être confirmés sur des effectifs plus importants. En revanche, les posologies de l'isoniazide et du pyrazinamide, en raison de leur bonne pénétration dans le liquide céphalorachidien [44], n'ont pas besoin d'être augmentées en cas d'atteinte neuroméningée.

Les antituberculeux ont de nombreux effets secondaires, qui nécessitent une surveillance adéquate et une prévention systématique. Le principal effet secondaire des antituberculeux est l'hépatite cytolytique (surtout par l'isoniazide en association avec le pyrazinamide ou la rifampicine). Par ailleurs, l'isoniazide est susceptible de donner des neuropathies périphériques et des convulsions, le pyrazinamide une hyperuricémie et des arthralgies, la rifampicine des réactions allergiques ou fébriles, des purpuras et des troubles digestifs. Enfin, l'éthambutol a comme effet secondaire majeur la névrite optique rétrobulbaire, mais peut aussi entraîner des neuropathies périphériques sensitives et des réactions allergiques. Le bilan de surveillance du traitement curatif associe donc un dosage des transaminases et de l'uricémie, et un bilan ophtalmologique avec acuité visuelle, vision des couleurs et fond d'œil. Enfin, pour prévenir la neuropathie périphérique causée par l'isoniazide, la prescription de vitamine B6 doit être systématique. La rifampicine étant un puissant inducteur enzymatique, il est nécessaire d'être vigilant sur les très nombreuses interactions médicamenteuses.

Le traitement curatif de la tuberculose devient plus complexe lorsqu'il s'agit d'une tuberculose multirésistante (MDR-TB ou XDR-TB), ou lors d'une rechute de la maladie. Dans ce cas, il est indispensable de demander un avis spécialisé, car l'utilisation des antituberculeux de deuxième ligne est nécessaire. Le taux de multirésistance en France est encore faible de l'ordre de 1 % [90]. En 2013, selon le dernier rapport de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le nombre de MDR-TB était de 83 cas, principalement des patients en provenance de pays à forte incidence, comme les pays de l'Europe de l'Est ou avec des antécédents de traitement antituberculeux antérieur.

Les molécules de seconde ligne possibles en cas de MDR-TB sont la streptomycine (1 g/j), l'amikacine (15 mg/kg/j), l'éthionamide (15-20 mg/kg/j), le PAS (150 mg/kg/j), la cyclosérine (15-20 mg/kg/j), la capréomycine (15 mg/kg/j), la moxifloxacine (400 mg/j) et le linézolide (600 mg/j). Le traitement de la MDR-TB, selon les dernières recommandations de l'OMS, doit être prolongé pendant au moins vingt mois au total, après une phase d'attaque de huit mois par voie injectable. L'hospitalisation de ces patients exige un isolement respiratoire particulièrement strict. Deux nouvelles molécules, la bédaquiline et la delamanide viennent de recevoir l'approbation de l'Agence de médecine européenne (EMA) respectivement en mars 2014 et en novembre 2013 pour le traitement des MDR-TB. La bédaquiline agit en inhibant l'ATP synthase de la mycobactérie conduisant à l'épuisement de l'ATP dans la cellule [91, 92] et la delamanide agit en inhibant l'acide mycolique de la paroi cellulaire [93]. En revanche, ces deux molécules sont susceptibles d'entraîner des allongements du QT significatifs. D'autres molécules sont actuellement évaluées dans des essais de phase II [94].

Enfin, chez les patients atteints à la fois de tuberculose et du VIH, il faut impérativement considérer les possibles interactions médicamenteuses entre les traitements antituberculeux et les traitements antirétroviraux. Deux études randomisées récentes ont évalué le délai de l'introduction du traitement antirétroviral en cas de co-infection VIH-tuberculose. L'étude française de Blanc *et al.* rapportait un bénéfice, en termes de survie, de débuter précocement le traitement antirétroviral (15 jours après l'introduction du traitement antituberculeux) [95]. L'étude américaine de Havlir *et al.*, publiée la même année, ne montrait pas le même bénéfice, si ce n'est dans le sous-groupe de patients, avec un taux de CD4 < 50/mm^3, chez qui l'introduction précoce du traitement antirétroviral diminue la survenue de pathologies opportunistes et améliore la survie [96].

Conclusion

La tuberculose reste une pathologie infectieuse courante malgré de grandes disparités d'incidence sur le territoire français. La morbimortalité observée chez les patients admis en réanimation avec une tuberculose active est élevée malgré des traitements antibiotiques actifs et les progrès de la réanimation. Concernant l'antibiothérapie, aucune avancée thérapeutique majeure n'a été trouvée récemment et la quadrithérapie par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol reste le traitement de première ligne de référence. L'émergence de souches multirésistantes venant de pays d'Europe de l'Est reste à l'heure actuelle isolée mais nécessite néanmoins d'être surveillée. Plusieurs études ont en revanche précisé la place de la corticothérapie

systémique dans les atteintes extrapulmonaires : elle est ainsi indiscutable en cas d'atteinte neuroméningée mais sujette à caution en cas d'atteinte péricardique chez les patients VIH.

Par ailleurs, il est important d'éviter tout retard diagnostique et surtout thérapeutique qui a un impact sur la mortalité. Ainsi, compte tenu de la fréquente difficulté d'obtenir des preuves bactériologiques rapides, décider d'un traitement d'épreuve antituberculeux, dans un contexte clinique évocateur, peut être décisif dans la prise en charge d'un patient critique sans diagnostic formel.

La surveillance des effets secondaires classiques des drogues antituberculeuses doit être particulièrement attentive chez des patients en état de détresse d'organe où la toxicité médicamenteuse est accrue et le risque d'interactions médicamenteuses majeur.

Références

[1] Antoine D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2012. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire.* 2014;20:352–358.

[2] Bernard C., Brossier F., Sougakoff W., et al. A surge of MDR and XDR tuberculosis in France among patients born in the Former Soviet Union. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles =. *Euro Surveill.* 2013;18(33):20555 Epub 2013/08/24.

[3] Erbes R., Oettel K., Raffenberg M., et al. Characteristics and outcome of patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. *Eur Respir J.* 2006;27(6):1223–1228 Epub 2006/02/17.

[4] Valade S., Raskine L., Aout M., et al. Tuberculosis in the intensive care unit : A retrospective descriptive cohort study with determination of a predictive fatality score. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2012;23(4):173–178 Epub 2012/01/01.

[5] Tueller C., Chhajed P.N., Buitrago-Tellez C., et al. Value of smear and PCR in bronchoalveolar lavage fluid in culture positive pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J.* 2005;26(5):767–772 Epub 2005/11/03.

[6] Green C., Huggett J.F., Talbot E., et al. Rapid diagnosis of tuberculosis through the detection of mycobacterial DNA in urine by nucleic acid amplification methods. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(8):505–511 Epub 2009/07/25.

[7] Honore-Bouakline S., Vincensini J.P., Giacuzzo V., et al. Rapid diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by PCR : impact of sample preparation and DNA extraction. *J Clin Microbiol.* 2003;41(6):2323–2329 Epub 2003/06/07.

[8] Kulkarni S., Vyas S., Supe A., et al. Use of *polymerase chain reaction* in the diagnosis of abdominal tuberculosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(5):819–823 Epub 2006/05/18.

[9] Mehta P.K., Raj A., Singh N., et al. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by PCR. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012;66(1):20–36 Epub 2012/05/12.

[10] Gui X., Xiao H. Diagnosis of tuberculosis pleurisy with adenosine deaminase (ADA): a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(10):3126–3135 Epub 2014/11/25.

[11] Balkema C.A., Irusen E.M., Taljaard J.J., et al. Tuberculosis in the intensive care unit : a prospective observational study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(7):824–830 Epub 2014/06/07.

[12] Lanoix J.P., Gaudry S., Flicoteaux R., et al. *tuberculosis* in the intensive care unit : a descriptive analysis in a low-burden country. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(5):581–587 Epub 2014/06/07.

[13] Penner C., Roberts D., Kunimoto D., et al. Tuberculosis as a primary cause of respiratory failure requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(3 Pt 1):867–872 Epub 1995/03/01.

[14] Dyer R.A., Potgieter P.D. The adult respiratory distress syndrome bronchogenic pulmonary tuberculosis. *Thorax.* 1984;39(5):383–387 Epub 1984/05/01.

[15] Perlman D.C., el-Sadr W.M., Nelson E.T., et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. The Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis.* 1997;25(2):242–246 Epub 1997/08/01.

[16] Lawson L., Yassin M.A., Thacher T.D., et al. Clinical presentation of adults with pulmonary tuberculosis with and without HIV infection in Nigeria. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(1):30–35 Epub 2007/09/14.

[17] Wong E.B., Omar T., Setlhako G.J., et al. Causes of death on antiretroviral therapy : a post-mortem study from South Africa. *PLoS One.* 2012;7(10) Epub 2012/10/25, e47542.

[18] Chintu C., Mudenda V., Lucas S., et al. Lung diseases at necropsy in African children dying from respiratory illnesses : a descriptive necropsy study. *Lancet.* 2002;360(9338):985–990 Epub 2002/10/18.

[19] Nyamande K., Lalloo U.G., John M. TB presenting as community-acquired pneumonia in a setting of high TB incidence and high HIV prevalence. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(12):1308–1313 Epub 2007/11/24.
[20] Sharma S.K., Mohan A., Sharma A., et al. Miliary tuberculosis : new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(7):415–430 Epub 2005/06/28.
[21] Andreu J., Mauleon S., Pallisa E., et al. Miliary lung disease revisited. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2002;31(5):189–197 Epub 2002/11/07.
[22] Alvarez S., McCabe W.R. Extrapulmonary tuberculosis revisited : a review of experience at Boston City and other hospitals. *Medicine (Baltimore).* 1984;63(1):25–55 Epub 1984/01/01.
[23] Deng W., Yu M., Ma H., et al. Predictors and outcome of patients with acute respiratory distress syndrome caused by miliary tuberculosis : a retrospective study in Chongqing. *China BMC Infect Dis.* 2012;12:121 Epub 2012/05/23.
[24] Kim J.H., Langston A.A., Gallis H.A. Miliary tuberculosis : epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome. *Rev Infect Dis.* 1990;12(4):583–590 Epub 1990/07/01.
[25] Maartens G., Willcox P.A., Benatar S.R. Miliary tuberculosis : rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med.* 1990;89(3):291–296 Epub 1990/09/01.
[26] Baumann M.H., Nolan R., Petrini M., et al. Pleural tuberculosis in the United States : incidence and drug resistance. *Chest.* 2007;131(4):1125–1132 Epub 2007/04/12.
[27] Seiscento M., Vargas F.S., Rujula M.J., et al. Epidemiological aspects of pleural tuberculosis in the state of Sao Paulo, Brazil (1998-2005). *J Bras Pneumol.* 2009;35(6):548–554 Epub 2009/07/21.
[28] Saks A.M., Posner R. Tuberculosis in HIV positive patients in South Africa : a comparative radiological study with HIV negative patients. *Clin Radiol.* 1992;46(6):387–390 Epub 1992/12/01.
[29] Porcel J.M. Tuberculous pleural effusion. *Lung.* 2009;187(5):263–270 Epub 2009/08/13.
[30] Valdes L., Alvarez D., San Jose E., et al. Tuberculous pleurisy : a study of 254 patients. *Arch Intern Med.* 1998;158(18):2017–2021 Epub 1998/10/20.
[31] Bielsa S., Palma R., Pardina M., et al. Comparison of polymorphonuclear- and lymphocyte-rich tuberculous pleural effusions. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(1):85–89 Epub 2012/11/21.
[32] Halezeroglu S., Okur E. Thoracic surgery for haemoptysis in the context of tuberculosis : what is the best management approach? *J Thorac Dis.* 2014;6(3):182–185 Epub 2014/03/14.
[33] Picard C., Parrot A., Boussaud V., et al. Massive hemoptysis due to Rasmussen aneurysm : detection with helicoidal CT angiography and successful steel coil embolization. *Intensive Care Med.* 2003;29(10):1837–1839 Epub 2003/09/19.
[34] Khalil A., Parrot A., Nedelcu C., et al. Severe hemoptysis of pulmonary arterial origin : signs and role of multidetector row CT angiography. *Chest.* 2008;133(1):212–219 Epub 2007/11/09.
[35] Frame R.N., Johnson M.C., Eichenhorn M.S., et al. Active tuberculosis in the medical intensive care unit : a 15-year retrospective analysis. *Crit Care Med.* 1987;15(11):1012–1014 Epub 1987/11/01.
[36] Silva D.R., Menegotto D.M., Schulz L.F., et al. Mortality among patients with tuberculosis requiring intensive care : a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:54 Epub 2010/03/09.
[37] Zahar J.R., Azoulay E., Klement E., et al. Delayed treatment contributes to mortality in ICU patients with severe active pulmonary tuberculosis and acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2001;27(3):513–520 Epub 2001/05/18.
[38] Liu A., Nicol E., Hu Y., et al. Tuberculous endocarditis. *Int J Cardiol.* 2013;167(3):640–645 Epub 2012/10/02.
[39] Liu A., Hu Y., Coates A. Sudden cardiac death and tuberculosis -— how much do we know? *Tuberculosis (Edinb).* 2012;92(4):307–313 Epub 2012/03/13.
[40] Mayosi B.M., Burgess L.J., Doubell A.F. Tuberculous pericarditis. *Circulation.* 2005;112(23):3608–3616 Epub 2005/12/07.
[41] Pc H. *Mycobacterial Diseases.* 1988.
[42] Neurological Tuberculosis N.M. *A century of Tuberculosis.* South Africa Perspectives; 1991.
[43] Kibel M. Tuberculous meningitidis in children. *Mod Med South Africa.* 1995;8:54–62.
[44] Slutsker L., Castro K.G., Ward J.W., et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among persons with AIDS in the United States. *Clin Infect Dis.* 1993;16(4):513–518 Epub 1993/04/01.
[45] Long R. Critical Illness due to *Mycobacterium tuberculosis*. In: *Principes of Critical Care.* 1992:1354–1360.
[46] Prez D. *Mycobacterium tuberculosis. Principles and Practice of Infectious Diseases Mandell GL.* In: Churchill Livingstone: New York ed; 1990:1877–1906.
[47] Ogihara M., Suzuki Y., Ogawa R., et al. A case of endobronchial tuberculosis of the middle lobe bronchus resembling submucosal lung carcinoma. *Kekkaku.* 1987;62(6):355–359 Epub 1987/06/01.

[48] Thwaites G.E., van Toorn R., Schoeman J. Tuberculous meningitis : more questions, still too few answers. *Lancet Neurol.* 2013;12(10):999–1010 Epub 2013/08/27.
[49] Hsieh L. Location of cerebral infarctions in tuberculosis meningitis. *Neuroradiology.* 1992;34(3):197–199.
[50] Verdon R., Chevret S., Laissy J.P., et al. Tuberculous meningitis in adults : review of 48 cases. *Clin Infect Dis.* 1996;22(6):982–988 Epub 1996/06/01.
[51] Illingworth R.S. Miliary and meningeal tuberculosis; difficulties in diagnosis. *Lancet.* 1956;271(6944):646–649 Epub 1956/09/29.
[52] Ogawa S.K., Smith M.A., Brennessel D.J., et al. Tuberculous meningitis in an urban medical center. *Medicine (Baltimore).* 1987;66(4):317–326 Epub 1987/07/01.
[53] Klein N.C., Damsker B., Hirschman S.Z. Mycobacterial meningitis. Retrospective analysis from 1970 to 1983. *Am J Med.* 1985;79(1):29–34 Epub 1985/07/01.
[54] Barnes P.F. Rapid diagnostic tests for tuberculosis : progress but no gold standard. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(5):1497–1498 Epub 1997/05/01.
[55] Liu P.Y., Shi Z.Y., Lau Y.J., et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by a simplified nested amplification protocol. *Neurology.* 1994;44(6):1161–1164 Epub 1994/06/01.
[56] Marais S., Thwaites G., Schoeman J.F., et al. Tuberculous meningitis : a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(11):803–812 Epub 2010/09/09.
[57] Feng G.D., Shi M., Ma L., et al. Diagnostic accuracy of intracellular *Mycobacterium tuberculosis* detection for tuberculous meningitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(4):475–481 Epub 2014/01/24.
[58] Price H.I., Danziger A. Computed tomography in cranial tuberculosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1978;130(4):769–771 Epub 1978/04/01.
[59] Chu N.S. Tuberculous meningitis. Computerized tomographic manifestations. *Arch Neurol.* 1980;37(7):458–460 Epub 1980/07/01.
[60] Whitener D.R. Tuberculous brain abscess. Report of a case and review of the literature. *Arch Neurol.* 1978;35(3):148–155 Epub 1978/03/01.
[61] Leonard J.M., Des Prez R.M. Tuberculous meningitis. *Infect Dis Clin North Am.* 1990;4(4):769–787 Epub 1990/12/01.
[62] Kennedy D.H., Fallon R.J. Tuberculous meningitis. *JAMA.* 1979;241(3):264–268 Epub 1979/01/19.
[63] Kilpatrick M.E., Girgis N.I., Yassin M.W., et al. Tuberculous meningitis--clinical and laboratory review of 100 patients. *J Hyg (Lond).* 1986;96(2):231–238 Epub 1986/04/01.
[64] Kent S.J., Crowe S.M., Yung A., et al. Tuberculous meningitis : a 30-year review. *Clin Infect Dis.* 1993;17(6):987–994 Epub 1993/12/01.
[65] Afghani B., Lieberman J.M. Paradoxical enlargement or development of intracranial tuberculomas during therapy : case report and review. *Clin Infect Dis.* 1994;19(6):1092–1099 Epub 1994/12/01.
[66] Bishburg E., Eng R.H., Slim J., et al. Brain lesions in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med.* 1989;149(4):941–943 Epub 1989/04/01.
[67] Sibley W.A., O''Brien J.L. Intracranial tuberculomas; a review of clinical features and treatment. *Neurology.* 1956;6(3):157–165 Epub 1956/03/01.
[68] Bagga A., Kalra V., Ghai O.P. Intracranial tuberculoma. Evaluation and treatment. *Clin Pediatr (Phila).* 1988;27(10):487–490 Epub 1988/10/01.
[69] Gupta R.K., Jena A., Singh A.K., et al. Role of magnetic resonance (MR) in the diagnosis and management of intracranial tuberculomas. *Clin Radiol.* 1990;41(2):120–127 Epub 1990/02/01.
[70] Salgado P., Del Brutto O.H., Talamas O., et al. Intracranial tuberculoma : MR imaging. *Neuroradiology.* 1989;31(4):299–302 Epub 1989/01/01.
[71] de Sadler M.R., Beresford O.D. Miliary tuberculosis associated with Addison''s disease. *Tubercle.* 1971;52(4):298–300 Epub 1971/12/01.
[72] Bustamante J., Boisson-Dupuis S., Abel L., et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease : genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity. *Semin Immunol.* 2014;26(6):454–470 Epub 2014/12/03.
[73] Havlir D.V., Barnes P.F. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1999;340(5):367–373 Epub 1999/02/04.
[74] Alpert P.L., Munsiff S.S., Gourevitch M.N., et al. A prospective study of tuberculosis and human immunodeficiency virus infection : clinical manifestations and factors associated with survival. *Clin Infect Dis.* 1997;24(4):661–668 Epub 1997/04/01.
[75] Keane J., Gershon S., Wise R.P., et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345(15):1098–1104 Epub 2001/10/13.

[76] Dorhoi A., Kaufmann S.H. Perspectives on host adaptation in response to *Mycobacterium tuberculosis :* modulation of inflammation. *Semin Immunol.* 2014;26(6):533–542 Epub 2014/12/03.
[77] Barber D.L., Andrade B.B., Sereti I., et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome : the trouble with immunity when you had none. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10(2):150–156 Epub 2012/01/11.
[78] Rook G.A., Taverne J., Leveton C., et al. The role of gamma-interferon, vitamin D3 metabolites and tumour necrosis factor in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunology.* 1987;62(2):229–234 Epub 1987/10/01.
[79] Dooley D.P., Carpenter J.L., Rademacher S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis : a critical reappraisal of the literature. *Clin Infect Dis.* 1997;25(4):872–887 Epub 1997/11/14.
[80] Gopi A., Madhavan S.M., Sharma S.K., et al. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest.* 2007;131(3):880–889 Epub 2007/03/16.
[81] Thwaites G.E., Nguyen D.B., Nguyen H.D., et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1741–1751 Epub 2004/10/22.
[82] Prasad K., Singh M.B. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;1: Epub 2008/02/07, CD002244.
[83] Thwaites G.E., Macmullen-Price J., Tran T.H., et al. Serial MRI to determine the effect of dexaméthasone on the cerebral pathology of tuberculous meningitis : an observational study. *Lancet Neurol.* 2007;6(3):230–236 Epub 2007/02/17.
[84] Misra U.K., Kalita J., Nair P.P. Role of aspirin in tuberculous meningitis : a randomized open label placebo controlled trial. *J Neurol Sci.* 2010;293(1-2):12–17 Epub 2010/04/28.
[85] Schoeman J.F., Janse van Rensburg A., Laubscher J.A., et al. The role of aspirin in childhood tuberculous meningitis. *J Child Neurol.* 2011;26(8):956–962 Epub 2011/06/02.
[86] Mayosi B.M., Ntsekhe M., Smieja M. Immunotherapy for tuberculous pericarditis. *N Engl J Med.* 2014;371(26):2534 Epub 2014/12/30.
[87] Meintjes G., Wilkinson R.J., Morroni C., et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2010;24(15):2381–2390 Epub 2010/09/03.
[88] Bouvet E. Actualités en Réanimation et Urgences. *Société de Réanimation de Langue Française.* 1994;177–187.
[89] Ruslami R., Ganiem A.R., Dian S., et al. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis : an open-label, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(1):27–35 Epub 2012/10/30.
[90] Robert J., Trystram D., Truffot-Pernot C., et al. Multidrug-resistant tuberculosis : eight years of surveillance in France. *Eur Respir J.* 2003;22(5):833–837 Epub 2003/11/19.
[91] Andries K., Verhasselt P., Guillemont J., et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science.* 2005;307(5707):223–227 Epub 2004/12/14.
[92] Diacon A.H., Lounis N., Dannemann B. Multidrug-resistant tuberculosis and bédaquiline. *N Engl J Med.* 2014;371(25):2436 Epub 2014/12/18.
[93] Gler M.T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E., et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2151–2160 Epub 2012/06/08.
[94] Olaru I.D., von Groote-Bidlingmaier F., Heyckendorf J., et al. Novel drugs against tuberculosis : a clinician"s perspective. *Eur Respir J.* 2014 Epub 2014/11/29.
[95] Blanc F.X., Sok T., Laureillard D., et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011;365(16):1471–1481 Epub 2011/10/21.
[96] Havlir D.V., Kendall M.A., Ive P., et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011;365(16):1482–1491 Epub 2011/10/21.

CHAPITRE 211

Infections du système nerveux central chez l'adulte non immunodéprimé

R. Sonneville; B. Mourvillier; E. Magalhaes; L. Bouadma; J.-F. Timsit; M. Wolff

Méningites bactériennes

Données épidémiologiques récentes

La politique de vaccination chez l'enfant et chez l'adulte, et notamment l'introduction de la vaccination antipneumococcique, a induit des modifications significatives de l'épidémiologie des méningites bactériennes. Les méningites bactériennes sont de plus en plus rares chez l'adulte, avec une incidence qui est estimée actuellement à 1,4 cas/100 000/an aux États-Unis [1]. Une diminution significative de l'incidence a été observée depuis une dizaine d'années pour les méningites à *Streptococcus pneumoniæ*, *Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae*, et *Listeria monocytogenes.* En termes de prévalence, les méningites à *Streptococcus pneumoniae* (observées à tous les âges) et *Neisseria meningitidis* (observées essentiellement chez le sujet jeune) représentent actuellement plus de 80 % des bactéries en causes [1, 2]. Les autres bactéries (*H. influenzae*, streptocoques, *Staphylococcus aureus*, entérobactéries) sont très rarement responsables de méningites communautaires chez l'adulte [1, 3]. L'incidence des méningites à *S. pneumoniae* à sérotypes contenus dans le vaccin 7-valent a diminué de 85 % chez les patients de plus de 65 ans, alors que celle liée aux autres sérotypes a augmenté de 18 % [1]. En France, l'incidence des méningites à *S. pneumoniae* reste stable (1,1/100 000/an globalement, 2/100 000/an après 64 ans). L'incidence des méningites à *N. meningitidis* B et C de l'adulte est en France inférieure à 1/100 000/an. Le sérogroupe B est très largement prédominant, suivi par le C dont l'incidence devrait progressivement baisser en raison de l'introduction du vaccin chez les 1-24 ans, et par Y et W135. Enfin, en termes de prévalence, *S. pneumoniae* est en cause dans 70 % des méningites à partir de 40 ans, mais seulement 35 % entre 15 et 39 ans, alors que *N. meningitidis* est majoritaire (55 %) dans cette tranche d'âge contre 10 % à partir de 40 ans. Chez l'adulte, *Listeria monocytogenes* est responsable de 8 % des méningites entre 40 et 64 ans et environ 12 % au-delà.[1]

Les facteurs de risque de méningites, notamment à *S. pneumoniae*, sont liés à l'immunodépression relative de l'hôte (infection par le VIH, alcoolisme chronique, asplénie), à certaines conditions anatomiques (brèche ostéoméningée) [3] et probablement à certains facteurs génétiques. Des polymorphismes génétiques semblant favoriser les complications vasculaires et le décès tant au cours des méningites à pneumocoques (fraction C5 du complément) [4] qu'à méningocoques (gènes codant pour PAI et SERPINE I) ont été mis en évidence [5].

Les taux de mortalité des méningites à *S. pneumoniae, N. meningitidis* et *L. monocytogenes* de l'adulte sont respectivement de 17 %, 10,4 % et 20,5 %. Pour le pneumocoque, la létalité est moindre pour les sérotypes non inclus dans le vaccin 7-valent (26 % *versus* 16 %) [1]. La mortalité à 3 mois des patients atteints de méningite à pneumocoques et requérant la réanimation est de 33 %, et des séquelles neurologiques sévères sont observées dans 23 % des cas (un tiers des survivants) [6]. Les séquelles cognitives sont observées dans un tiers des cas [7], et auditives chez 22 % des patients adultes après méningite à *S. pneumoniae* ; elles sont plus fréquentes quand la porte d'entrée est une otite et avec le séroytpe 23 [8]. L'âge, une insuffisance circulatoire associée, la présence de convulsions, un nombre de leucocytes dans le LCR < 1 000 éléments/mm^3 et surtout l'importance des troubles de la conscience sont les facteurs de pronostic présents à l'admission habituellement associés au décès et à la présence de séquelles neurologiques [3]. Les

pneumocoques de sensibilité réduite à la pénicilline G semblent également associés à un moins bon pronostic [6].

Physiopathologie

La physiopathologie des méningites bactériennes est complexe et peut être résumée de la manière suivante [9] : *S. pneumoniae* et *N. meningitidis* possèdent des facteurs de virulence leur permettant de coloniser l'oropharynx. L'adhésion épithéliale bactérienne est suivie d'une phase d'invasion par voie hématogène, conduisant à l'activation des systèmes de coagulation et du complément. La libération de médiateurs inflammatoires facilite le franchissement de la barrière hémato-encéphalique, notamment au niveau des plexus choroïdes. Les bactéries se multiplient librement dans le compartiment neuro-méningé et déclenchent l'activation de cellules circulantes présentatrices d'antigène et de cellules microgliales (cellules immunitaires résidentes du système nerveux central). L'inflammation massive qui en résulte favorise le recrutement de neutrophiles dans les espaces sous-arachnoïdiens et induit la formation d'un exsudat purulent, notamment au niveau de la convexité et au niveau des citernes de la base. Les substances libérées par les micro-organismes (lyse spontanée ou secondaire au traitement antibiotique) et la réaction inflammatoire de l'hôte induisent des lésions cérébrales de différents types, incluant altérations endothéliales (augmentation de la perméabilité capillaire, ischémie par artérite oblitérante), mort neuronale et réaction gliale. Ces altérations conduisent aux manifestations classiquement observées à la phase aiguë des méningites bactériennes, incluant :

- pléiocytose du LCR ;
- œdème cérébral vasogénique (augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique secondaire à l'inflammation), cytotoxique (lésions ischémiques) et/ou interstitiel (secondaire à l'obstruction du LCR), expliquant souvent les troubles de la conscience par un mécanisme d'hypertension intracrânienne ;
- lésions cérébrales (ischémie, apoptose) et cochléaires.

L'œdème cérébral peut conduire à une élévation rapide de la pression intracrânienne et au décès par engagement cérébral. Certains signes présents dès l'admission suggèrent un engagement temporal : mydriase unilatérale aréactive homolatérale, réactions de décérébration.

La constatation d'un déficit d'un membre ou d'un hémicorps, d'une aphasie est le plus souvent la conséquence d'un accident vasculaire ischémique par vascularite infectieuse, tout particulièrement au cours des méningites à *S. pneumoniae* (Figure 211.1) [10]. Les lésions ischémiques en foyer sont la conséquence de l'inflammation des parois vasculaires au contact de l'exsudat sous-arachnoïdien. Des données plus récentes suggèrent aussi la présence fréquente de phénomènes de coagulation intravasculaire disséminés *in situ* dans les petits vaisseaux cérébraux [11]. Les thrombophlébites cérébrales sont beaucoup plus rares et sont le plus souvent expliquées par un foyer infectieux de contiguïté (infection ORL, par exemple).

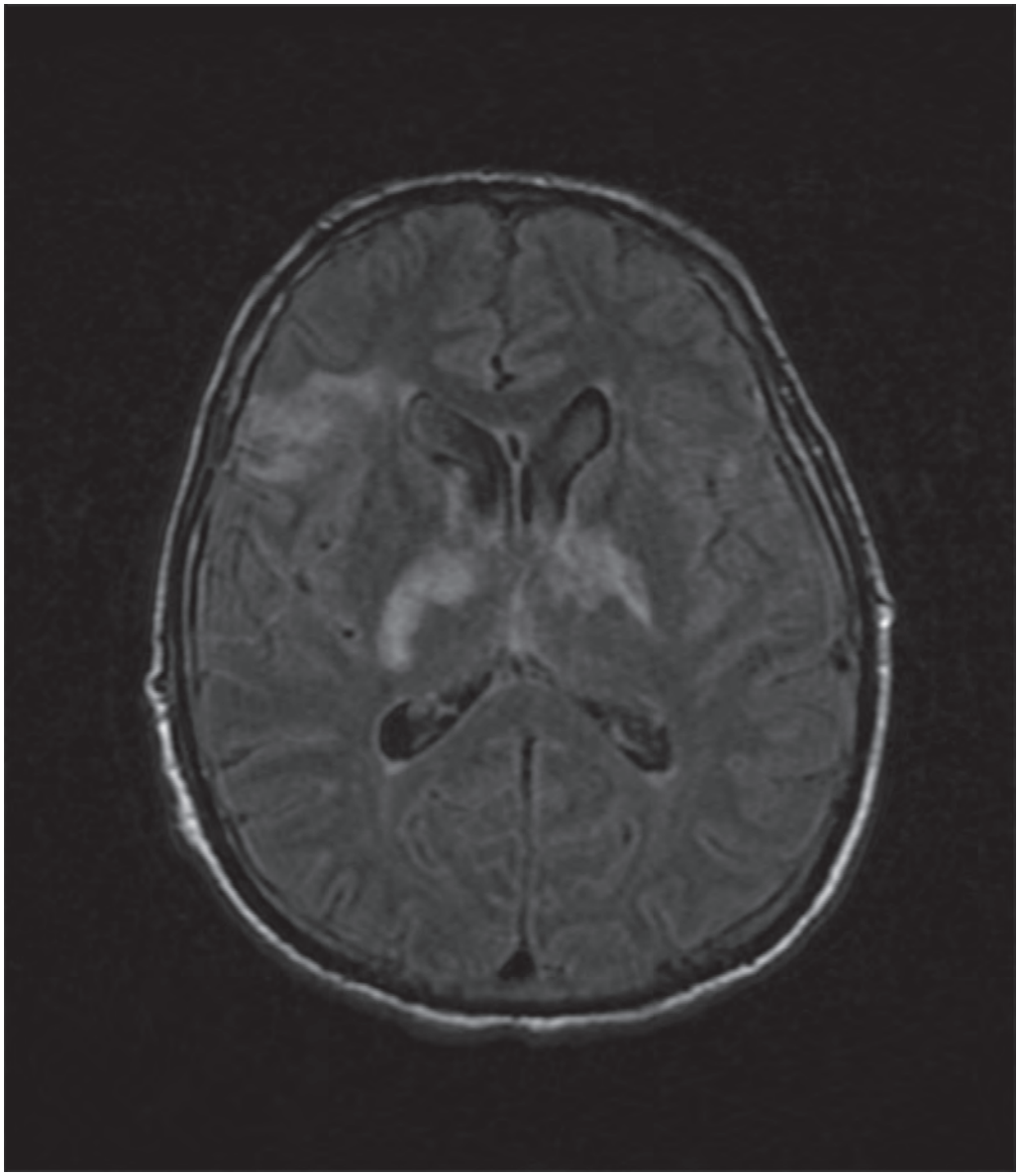


FIG. 211.1 Méningite purulente à *S. pneumoniae* chez un patient de 35 ans.
L'IRM avec injection de gadolinium retrouve des hypersignaux bihémisphériques au niveau capsulo-thalamique ainsi qu'une lésion corticale frontale droite, compatibles avec des lésions ischémiques récentes de vascularite infectieuse.

Les troubles de la vigilance peuvent enfin être expliqués par des convulsions ou un état postcritique. Les crises convulsives sont liées à l'inflammation du cortex cérébral et sont présentes chez 15-20 % des patients [12]. Les crises sont associées à l'existence de lésions cérébrales antérieures, à l'inflammation neuroméningée et systémique, à la présence de lésions cérébrales aiguës ainsi qu'à l'étiologie pneumococcique. En l'absence de manifestations épileptiques évidentes, un électroencéphalogramme doit être systématiquement proposé chez les patients comateux pour éliminer un état de mal non convulsif ou larvé. Les signes focaux peuvent parfois être expliqués par un déficit postcritique dans le cadre d'une épilepsie partielle.

Les signes de localisation peuvent être expliqués par une collection intracrânienne (empyème sous dural ou abcès cérébral) secondaire, détectée sur l'imagerie injectée (TDM ou IRM). Ces complications rares (1-2 % des méningites à pneumocoques) peuvent justifier un drainage neurochirurgical en urgence.

Diagnostic

La présentation clinique classique typique (céphalées, fièvre, raideur méningée) est souvent incomplète, y compris dans les formes graves, et la ponction lombaire doit être systématiquement réalisée devant la moindre suspicion diagnostique. Dans une série de 156 patients admis en réanimation pour méningite à pneumocoques, les anomalies cliniques observées étaient : troubles de conscience (score de Glasgow

9 +/− 3), température > 38 °C (75 %), syndrome méningé (75 %), signes de localisation (19 %), convulsions (18 %) [6]. Le LCR est trouble, avec la composition classique suivante : cellularité importante (plus de 1 000 polynucléaires/mm^3), hypoglycorachie inférieure à 2,5 mmol/L, parfois indosable, et hyperprotéinorachie franche, supérieure à 1 g/L. En fait, il existe de nombreuses variations interindividuelles dans le degré d'inflammation et donc dans les modifications cytologiques (liquide paucicellullaire ou au contraire contenant plus de 10 000 polynucléaires/mm^3) et biochimiques du LCR [3]. Chez les patients n'ayant pas reçu d'antibiothérapie avant les prélèvements, la coloration de Gram et les cultures de LCR sont positives dans 60 à 90 % des méningites à pneumocoques ou à méningocoques et les hémocultures dans deux tiers des cas. *N. meningitidis* peut être isolé à partir de lésions cutanées purpuriques (grattage ou biopsie).

Lorsque l'examen direct est négatif, la distinction entre méningite bactérienne ou virale est parfois délicate et au bénéfice du doute, surtout s'il existe des signes de gravité, les patients recevront une antibiothérapie probabiliste. Les mesures de la concentration de lactate dans le LCR et de procalcitonine dans le sérum sont alors utiles pour décider de la stratégie initiale. Une étude prospective a récemment évalué les performances de ces deux marqueurs chez 254 patients dont l'examen direct était négatif. Pour une valeur de 3,8 mmol/L de LCR, les valeurs prédictives négatives et positives en faveur d'une méningite bactérienne étaient respectivement de 99 % et 82 % pour le lactate avec une aire sous courbe de 0,96 (intervalle de confiance 95 % : 0,95 à 1) [13]. Pour la procalcitonine dans le sérum, avec un seuil de 0,28 ng/mL, les valeurs prédictives négatives et positives étaient de 100 % et 97 % avec une aire sous courbe de 0,99 (intervalle de confiance 95 % : 0,99 à 1).

Il convient enfin de rappeler que toute méningite puriforme aseptique doit faire rechercher une infection paraméningée, empyème, thrombophlébite cérébrale ou abcès cérébral, *a fortiori* s'il existe des signes neurologiques focaux ; alors, l'imagerie aura été effectuée avant la ponction lombaire.

La détection d'antigènes solubles par méthode rapide (Binax) permet aussi parfois le diagnostic.

Les techniques reposant sur la biologie moléculaire prennent le pas sur la détection des antigènes bactériens. Plusieurs études récentes font ainsi état de bons résultats obtenus avec des PCR multiplexes permettant d'augmenter de manière significative le pourcentage de documentation bactérienne en cas de culture négative, notamment chez les malades ayant déjà reçu des antibiotiques [14]. La PCR *Listeria* semble également performante [15]. Ces techniques ne sont pas recommandées dans le cadre de l'urgence, car elles risquent de retarder le début de l'antibiothérapie.

La responsabilité de *L. monocytogenes* au cours d'une méningite peut être particulièrement évoquée chez les malades de plus de 50 ans ou en cas de déficit de l'immunité cellulaire. Il n'existe pas de signe clinique véritablement suggestif de l'étiologie listérienne en dehors de l'atteinte des paires crâniennes, en fait très inconstante [16]. Le LCR peut être macroscopiquement purulent, trouble ou clair selon la quantité de polynucléaires. La formule typique, dite « panachée » car comportant un pourcentage comparable de polynucléaires et de lymphocytes, n'est retrouvée que dans moins d'un quart des cas. La protéinorachie est en moyenne de 1,70 g/L et il existe une hypoglycorachie chez 30 % des malades.

Quand faut-il réaliser une imagerie cérébrale avant la ponction lombaire ?

L'imagerie (en pratique la tomodensitométrie) vise à éliminer une contre-indication absolue à la ponction lombaire (lésion focale avec effet de masse et risque d'engagement cérébral). Elle n'est justifiée que dans les situations cliniques suivantes :

- signes de localisation neurologiques ;
- immunodépression sévère connue ;
- troubles de vigilance à l'admission (score de Glasgow inférieur ou égal à 11) ;
- signes cliniques évocateurs d'hypertension intracrânienne ou d'engagement cérébral (mydriase unilatérale, hoquet, troubles respiratoires, mouvements d'enroulement, instabilité hémodynamique) ;
- convulsions.

S'il est décidé de réaliser une imagerie, l'antibiothérapie sera débutée avant la ponction lombaire mais après le prélèvement d'une première hémoculture.[2]

Traitement

Antibiothérapie

Principes généraux

Évoquer la méningite bactérienne requiert de se donner rapidement les moyens du diagnostic tout en débutant le plus précocement possible, idéalement dans l'heure suivant l'admission, le traitement antibiotique. Plusieurs études ont trouvé une relation entre la précocité d'administration de l'antibiothérapie après l'arrivée à l'hôpital et le pronostic des méningites bactériennes [6]. La présomption étiologique et donc l'antibiothérapie initiale reposent principalement sur les résultats de l'examen direct du LCR (diplocoques à Gram positif ou à Gram négatif). Cependant, le diagnostic de méningite à *S. pneumoniae* peut être évoqué sur les arguments suivants : porte d'entrée ORL (otite ou sinusite), pneumonie systématisée, antécédents de traumatisme crânien ou de splénectomie, et alcoolisme. L'âge jeune, une altération modérée de la conscience et l'existence d'un *purpura* sont au contraire des arguments en faveur du méningocoque. Les recommandations concernant l'antibiothérapie initiale prennent en compte l'évolution des résistances à l'échelle nationale. En France, la très faible incidence des souches de pneumocoques résistantes aux céphalosporines de 3^{e} génération (céfotaxime et ceftriaxone) (moins de 5 %) a conduit les experts de la 17^{e} conférence de consensus de la Société de pathologie infectieuse de langue française à proposer ces molécules en monothérapie. Les modalités de l'antibiothérapie initiale sont résumées dans le tableau 211.1.

Tableau 211.1

Antibiothérapie initiale des méningites communautaires de l'adulte.

Examen direct positif	Antibiotique	Dosage *
Suspicion de pneumocoque (cocci Gram +)	Céfotaxime ou ceftriaxone	300 mg/kg/j i.v., soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure** 100 mg/kg/j i.v., en 1 ou 2 perfusions
Suspicion de méningocoque (cocci Gram −)	Céfotaxime ou ceftriaxone	200 mg/kg/j i.v., soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure** 75 mg/kg/j i.v., en 1 ou 2 perfusions
Suspicion de listériose (Bacille Gram +)	Amoxicilline + gentamicine	200 mg/kg/j i.v., soit en 4 perfusions, soit en administration continue 3 à 5 mg/kg/j i.v., en 1 perfusion unique journalière
Suspicion de *H. influenzae* (Bacille Gram −)	Céfotaxime ou ceftriaxone	200 mg/kg/j i.v., soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure** 75 mg/kg/j i.v., en 1 ou 2 perfusions
Suspicion d' *E. coli* (Bacille Gram −) *Si enfant de moins de 3 mois*	Céfotaxime ou ceftriaxone + *gentamicine*	200 mg/kg/j i.v., soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure** 75 mg/kg/j i.v., en 1 ou 2 perfusions *3 à 5 mg/kg/j i.v., en 1 perfusion unique journalière*
Examen direct négatif		
Sans arguments en faveur d'une listériose *Si enfant de moins de 3 mois*	Céfotaxime ou ceftriaxone + *gentamicine*	300 mg/kg/j i.v., soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure** 100 mg/kg/j i.v., en 1 ou 2 perfusions *3 à 5 mg/kg/j i.v., en 1 perfusion unique journalière*
Avec arguments en faveur d'une listériose***	Céfotaxime ou ceftriaxone + amoxicilline + gentamicine	300 mg/kg/j i.v., soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure** 100 mg/kg/j i.v., en 1 ou 2 perfusions 200 mg/kg/j i.v., soit en 4 perfusions, soit en administration continue 3 à 5 mg/kg/j i.v., en 1 perfusion unique journalière

* Dose journalière maximale chez l'enfant : céfotaxime = 12 g, ceftriaxone = 4 g.

** La perfusion journalière continue et la dose de charge doivent être mise en route de façon concomitante.

*** Terrain, apparition progressive de la symptomatologie, atteinte rhombenecéphalique (atteinte des paires crâniennes et/ou syndrome cérébelleux).

Situations particulières : allergies aux bêtalactamines, insuffisance rénale

En cas de contre-indication absolue aux céphalosporines, le traitement d'une méningite à *N. meningitidis* peut comporter une fluoroquinolone (lévofloxacine: 500 mg × 2/j) associée à la rifampicine, et celui d'une méningite à *S. pneumoniae*, l'association vancomycine + rifampicine ou linézolide (600 mg × 2/j). Les posologies d'antibiotiques en cas de méningite associée à une insuffisance rénale sont mal standardisées. Il peut être recommandé de ne pas modifier les doses le premier jour puis de réduire celles-ci d'environ 50 % sauf en cas d'hémodialfiltration veinoveineuse continue, situation dans laquelle les doses pleines devraient être administrées. Les mesures des concentrations d'antibiotiques dans le sérum et éventuellement le LCR sont alors nécessaires.

Corticothérapie

En 2002, de Gans *et al.* ont montré, dans une étude multicentrique randomisée contre placebo chez l'adulte, que la dexaméthasone (10 mg IVL toutes les 6 heures, débutée juste avant ou au moment de la première injection d'antibiotiques, pour une durée totale de traitement de 4 jours) réduisait le risque d'évolution

défavorable (handicap résiduel sévère et mortalité) [17]. Cet effet était particulièrement net dans les méningites à pneumocoques, où la mortalité était réduite de 34 à 14 %. Cependant, une méta-analyse publiée par les mêmes auteurs en 2010 ne retrouve pas d'avantages sur la mortalité [18], alors qu'une analyse Cochrane publiée en 2013 montre un effet bénéfique de la dexaméthasone sur les séquelles auditives, sur le handicap neurologique dans les méningites toutes causes confondues et sur la mortalité uniquement dans le cadre des méningites à pneumocoques [19]. Des manifestations neurologiques graves ont été observées chez quelques malades plusieurs jours après l'arrêt de la dexaméthasone (phénomène de rebond) [20]. L'utilisation des corticoïdes au cours des méningites bactériennes de l'adulte est actuellement recommandée, selon les modalités indiquées dans l'article *princeps*. Ce traitement n'est pas recommandé chez les patients immunodéprimés et chez ceux qui ont reçu préalablement un antibiotique par voie parentérale, même si le délai au-delà duquel la dexaméthasone n'est plus efficace est inconnu.

Traitement symptomatique

Le traitement des crises convulsives et de la prévention des récidives fait appel aux anti-épileptiques conventionnels. Le bénéfice des anticonvulsivants en prévention primaire n'est pas démontré et donc non recommandé. Une hypertension intracrânienne symptomatique est fréquente et associée à un risque d'évolution défavorable [21]. Le maintien d'une pression de perfusion cérébrale adéquate est un objectif essentiel à la phase initiale. Outre l'obtention d'un état hémodynamique satisfaisant, des mesures simples de réduction de la pression intracrânienne doivent être considérées systématiquement, incluant surélévation de la tête à plus de 30°, sédation, ventilation mécanique en normocapnie. Les autres mesures comportent une surveillance régulière de la natrémie et de la diurèse pour dépister et traiter une antidiurèse inappropriée, le contrôle de la température avec pour objectif une normothermie dans les formes avec hypertension intracrânienne sévère, la correction de l'hyperglycémie excessive par insulinothérapie intraveineuse. Le mannitol en bolus unique peut être proposé en situation immédiatement menaçante (engagement cérébral), mais l'intérêt de son utilisation systématique n'est pas démontré. L'utilisation du glycérol n'est pas non plus recommandée [22]. Des données récentes observationnelles suggèrent qu'une neuroréanimation basée sur une mesure de la pression intracrânienne (avec des objectifs de pression intracrânienne < 20 mmHg et de pression de perfusion cérébrale supérieure à 50 mmHg) peut être bénéfique sur le pronostic neurologique des patients [23]. L'hypothermie induite modérée a été testée dans un essai multicentrique français qui a été arrêté pour surmortalité dans le groupe « hypothermie » [24].

Autres aspects du traitement, durée de l'antibiothérapie

Une imagerie cérébrale avec injection de produit de contraste est justifiée à la phase initiale, pour la recherche d'une porte d'entrée (foyer ORL par exemple), d'une brèche dure-mérienne ou de complications intracrâniennes (infarctus cérébral, hydrocéphalie, empyème et rarement thrombophlébite) [10]. La réalisation d'une ponction lombaire à 48 h n'est pas recommandée systématiquement, mais elle est utile pour les souches de pneumocoque de sensibilité anormale aux bêtalactamines, sans que le bénéfice de cette pratique ait été réellement évalué. À cette date, l'examen direct peut être encore positif, mais le LCR est stérile et la glycorachie tend à se normaliser. Les mesures de concentration d'antibiotiques dans le LCR (et dans le sang) ne sont utiles que pour la compréhension d'un échec thérapeutique. Il est admis que les concentrations de bêtalactamines dans le LCR doivent être d'au moins 10 fois la concentration minimale bactéricide vis-à-vis du germe. Quel que soit le traitement initial choisi, il doit être réévalué à la 48^{e} heure, après identification de la bactérie et rendu de l'antibiogramme. Pour les méningites à *S. pneumoniae* et *N. meningitidis*, il est en fait très souvent possible de « simplifier » l'antibiothérapie, c'est-à-dire de revenir à l'amoxicilline (200 mg/kg/j IVL en 4 injections) si la CMI est < 0,1 mg/L. En cas d'évolution défavorable, un avis spécialisé est recommandé. La durée de traitement est en général de 7 jours pour le méningocoque, 10 à 14 jours pour le pneumocoque et au moins 21 jours pour *Listeria*. Une étude contrôlée, menée en Afrique subsaharienne chez des enfants atteints de méningite bactérienne, a montré que, par rapport à une durée de 10 jours, une antibiothérapie de 5 jours par ceftriaxone permet d'obtenir le même taux de guérison, sans échecs microbiologiques [25]. Les taux de survie et de séquelles dans les méningites à pneumocoques n'étaient pas différents. Il n'existe pas de données permettant d'extrapoler ces résultats aux méningites de l'adulte.

Méningites nosocomiales

Épidémiologie

Les méningites nosocomiales peuvent être rencontrées dans les suites de procédures neurochirurgicales invasives (craniotomie, drainage ventriculaire interne ou externe, etc.) ou d'un traumatisme crânien grave. Ces infections sont en général causées par des micro-organismes différents des méningites communautaires. Après neurochirurgie, *Staphylococcus aureus, S. epidermidis*, *Propionibacterium acnes* ou les bacilles Gram négatif sont souvent en cause. En cas de fracture de la base du crâne, *Streptococcus pneumoniae* peut être en cause. Les méningites nosocomiales après craniotomie, dont l'incidence est estimée à 0,8 à 1,5 pour 100 interventions, surviennent en général dans les trois semaines suivant l'intervention [26]. Elles sont notamment favorisées par l'existence d'une fuite de LCR postopératoire et par une durée prolongée de chirurgie. Les méningites après drainage ventriculaire ont une incidence variable dans la littérature, inférieure à 10 % dans les séries les plus récentes [27]. Elles seraient significativement plus fréquentes après une durée de drainage de LCR supérieure à 5 jours. L'incidence des méningites nosocomiales après traumatisme crânien est inférieure à 1,5 % [28].

Présentation clinique, LCR

Les signes cliniques sont non spécifiques et la méningite nosocomiale doit être évoquée systématiquement en cas de détérioration neurologique dans les suites d'une craniotomie. Le diagnostic repose sur l'analyse bactériologique du LCR (cultures prolongées, aéro-anaérobie). Les caractéristiques cytologiques et biochimiques (glycorachie notamment) du LCR ont une sensibilité et une spécificité faibles pour faire le diagnostic de méningite nosocomiale [29, 30].

Traitement

Le choix du traitement antibiotique dépend du contexte. Pour les méningites post-craniotomie ou survenant chez les patients hospitalisés au long cours pour traumatisme crânien pénétrant et/ou fracture de la base du crâne, l'antibiothérapie doit comporter la vancomycine (objectif de concentration sérique : 20 microgrammes/mL), en association avec le céfépime, la ceftazidime ou le méropénème [31]. L'antibiothérapie doit être adaptée aux résultats de la culture du LCR. L'administration d'une antibiothérapie intrathécale (vancomycine 5-20 mg/j, amikacine 5-50 mg/j, ou encore colimicine 10 mg/j) peut être nécessaire chez les malades difficiles à traiter [29]. Toutefois, les doses à administrer ne sont pas clairement établies et doivent être adaptées aux dosages réalisés dans le LCR. Si la méningite se développe chez un patient porteur de dérivation ventriculaire, le cathéter doit être retiré et remplacé par un cathéter de drainage externe. Il est recommandé d'attendre environ dix jours après négativation des cultures du LCR avant de remplacer le nouveau cathéter de dérivation [29]. En cas de méningite postopératoire et en l'absence de documentation bactériologique à 48 heures sur les données du LCR (méningite aseptique réactionnelle), les antibiotiques peuvent être arrêtés [30].

Méningo-encéphalites à LCR clair

Définitions

La méningo-encéphalite (ME) se définit comme un processus inflammatoire du cerveau, le plus souvent secondaire à une infection, ou plus rarement à un processus dysimmunitaire. Cliniquement, il est défini par un critère majeur de dysfonction cérébrale aiguë (encéphalopathie, confusion, troubles du comportement) durant au moins 24 heures et à l'existence d'au moins trois critères mineurs suivants :

- fièvre $\geq$ 38,3 °C ou épisode fébrile dans les 72 heures encadrant l'admission ;
- convulsions ;
- déficit neurologique central ;
- LCR anormal > 4 leucocytes/mm^3 ;
- anomalies parenchymateuses en neuro-imagerie compatibles avec une encéphalite ;
- anomalies électroencéphalographiques non expliquées par un autre mécanisme [32].

Cette définition est peu spécifique car pouvant correspondre à de nombreuses pathologies infectieuses, auto-immunes, inflammatoires, métaboliques ou néoplasiques. L'encéphalite est dite « confirmée » en présence d'une des trois situations suivantes :

- mise en évidence d'une inflammation du parenchyme cérébral à la biopsie (rarement réalisée) ;
- mise en évidence d'un pathogène pourvoyeur d'encéphalite aiguë (PCR dans LCR, sérologies) ;

- mise en évidence d'un contexte dysimmunitaire pourvoyeur de manifestations encéphalitiques.

On parle d'encéphalite « possible » si seulement deux critères mineurs sont réunis. D'autre part, une encéphalite infectieuse sans modifications du LCR est aussi possible, quoique rare (atteinte inflammatoire isolée du tronc cérébral, par exemple).

Épidémiologie et étiologie

L'incidence des encéphalites toutes causes confondues est estimée à 6-8 cas/100 000/an aux États-Unis et semble stable sur les 15 dernières années [33]. L'incidence de l'encéphalite à HSV-1 est en légère augmentation, mais reste une pathologie rare, autour de 1 cas/100 000/an. Chez le patient immunodéprimé, les encéphalites sont en augmentation chez les patients transplantés d'organe solide et en diminution chez le patient infecté par le VIH.

Deux grandes études prospectives multicentriques européennes ont permis de mieux cerner l'épidémiologie des encéphalites aiguës. Dans une étude menée en 2007 sur 253 patients, hospitalisés sur le territoire français métropolitain et dont 118 (47 %) l'étaient dans un service de réanimation [34], le pourcentage de causes identifiées est de 52 %. L'encéphalite à HSV-1 vient au premier plan, représentant 22 % de l'ensemble des patients, suivie d'assez loin par le virus varicelle zona (VZV) et *Mycobacterium tuberculosis* (8 % chacun). Le suivi à 3 ans des survivants de cette cohorte française montre que 61 % des malades récupèrent sans séquelle, mais seulement 42 % parmi les patients atteints de ME herpétique [35]. Dans une étude prospective multicentrique menée chez l'adulte au Royaume-Uni, une étiologie infectieuse était retrouvée dans 42 % des cas, une étiologie dysimmunitaire identifiée dans 21 % des cas et dans 37 % des cas, l'étiologie restait indéterminée [36]. Les causes infectieuses les plus fréquemment retrouvées étaient là encore HSV-1, suivi par le VZV et *Mycobacterium tuberculosis*. Les étiologies d'encéphalites principalement rencontrées en Europe sont résumées dans le tableau 211.2.

Tableau 211.2

Étiologies des méningo-encéphalites à liquide clair dans deux études prospectives multicentriques réalisées en Europe.

Micro-organismes	Étude multicentrique française (34) (253 patients)	Étude multicentrique anglaise (36) (203 patients)
HSV1/HSV2	55	38
VZV	20	10
EBV	3	1
CMV	3	-
HHV6	3	1
Entérovirus	2	3
Influenza A et B	1	2
Para-influenza	-	-
West Nile virus	1	-
Adénovirus	-	-
Toscana	-	-
Encéphalite à tiques	3	-
Métapneumovirus	-	-
Virus respiratoire syncytial	-	-
Rotavirus	-	-
Rougeole	-	1
Listeria	13	1
M. tuberculosis	20	10
M. pneumoniae	2	-
Chlamydia sp	-	-
Bartonella sp	-	-
Rickettsia sp	1	-
Brucella sp	-	-
Tropheryma whippelii	-	-
Auto-immune	-	42
Pas de cause retrouvée	122	75

Deux études rétrospectives menées en réanimation soulignent la fréquence des causes dysimmunitaires (encéphalite aiguë disséminée, encéphalites à auto-anticorps) qui représentent environ 20 % des étiologies [37, 38]. Cette catégorie étiologique d'encéphalite dysimmunitaire doit donc être prise en compte systématiquement dans la stratégie diagnostique devant tout tableau d'encéphalite aiguë d'étiologie indéterminée.

Démarche pour le diagnostic

Elle comporte les éléments suivants :

- la connaissance des diagnostics les plus fréquents ;
- les conditions épidémiologiques : voyages (lieu et durée), contacts avec des animaux (léchage, morsures), piqûres d'insectes, etc. ;
- le mode de début et la durée d'évolution des signes d'encéphalite ;
- la nature de l'atteinte neurologique évaluée par l'analyse des signes cliniques qui peuvent orienter vers telle ou telle étiologie (Tableau 211.3) ;

Tableau 211.3

Orientation devant une méningo-encéphalite d'étiologie indéterminée en fonction des signes cliniques.

Signes cliniques	Principales étiologies virales ou bactériennes
Hépatite	*Coxiella burnetii*
Adénopathies	EBV, CMV, rougeole, rubéole, *West Nile virus*, *Bartonella sp*, *M. tuberculosis*
Parotidite	Oreillons
Rash cutané	VZV, HHV6, *West Nile virus*, rubéole, entérovirus, *M. pneumoniae*, *Rickettsia*, *B. burgdorferi*, *Ehrlichia chaffeensis*, arboviroses
Signes respiratoires	*Influenza* A, adénovirus, *M. pneumoniae*, *C. burnetii*, *M. tuberculosis*
Rétinite	*West Nile virus*
Ataxie cérébelleuse	VZV (enfants), EBV, oreillons, *Tropheryma whipplei*
Anomalies des paires crâniennes	HSV1, EBV, *Listeria monocytogenes*, *M. tuberculosis*, *B. burgdorferi*, *T. whipplei*
Myoclonies du voile, de la face ou des membres	*T. whipplei*
Paralysie pseudo-poliomyélitique	Encéphalite japonaise, *West Nile virus*, encéphalite à tiques
Rhombencéphalite	HSV1, *West Nile virus*, entérovirus 71, *L. monocytogenes*
Patients < 30 ans avec troubles de conscience, mouvements anormaux, convulsions, dysautonomie	Encéphalite auto-immune

- les données de l'imagerie : tomodensitométrie (TDM) et surtout imagerie par résonnance magnétique (IRM) ;
- les anomalies du LCR ;
- l'existence et la nature d'éventuels signes extraneurologiques, respiratoires, cutanés, hépatiques qui peuvent eux aussi orienter vers certaines causes ;
- l'utilisation d'outils microbiologiques, avec au premier rang les PCR (sang/LCR) et les examens immunologiques (auto-anticorps sang/LCR).

Le recours à la biopsie cérébrale est rarement nécessaire et nécessite, outre l'absence de contre-indications, l'existence de lésions cérébrales accessibles. La prise en charge des ME a récemment fait l'objet d'une actualisation des recommandations de pratique clinique par l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) [32].

L'IRM est en effet actuellement considérée comme l'examen neuroradiologique le plus sensible pour le diagnostic de ME infectieuse, pourvu que soient réalisées les séquences indispensables à une évaluation précise des lésions : T1 avec et sans injection de gadolinium, T2, T2*, FLAIR, séquence en diffusion. Plusieurs publications montrent que des lésions non encore visibles en TDM le sont en IRM et que des lésions non encore visibles en séquences « standards » d'IRM le sont avec le FLAIR ou la diffusion. L'association de lésions temporales, insulaires et du cingulum évoquent avant tout HSV-1 [39]. L'atteinte bilatérale des noyaux gris centraux est associée à certains virus respiratoires [40]. L'atteinte temporale isolée peut se rencontrer dans d'autres cas : VZV, entérovirus, EBV, HHV6, *West Nile virus* [32]. Le diagnostic d'encéphalite aiguë démyélinisante (*Acute disseminated encephalomyelitis – ADEM*) est le plus souvent évoqué en IRM [41, 42].

Méningo-encéphalites infectieuses

Méningo-encéphalite herpétique (HSV1)

Il convient de toujours prendre en compte cette étiologie car HSV1 est la première cause de ME aiguë sporadique grave de l'adulte et, contrairement à beaucoup d'autres agents infectieux responsables de ME, HSV1 peut être traité efficacement. Il a été montré une relation entre la précocité du traitement antiviral par acyclovir et le pronostic. Les facteurs associés à un traitement tardif sont un tableau atypique et le retard à la réalisation de l'imagerie [43]. La ME typique est une maladie aiguë, survenant chez des individus sans terrain particulier. Le LCR est inflammatoire avec des lymphocytes, une protéinorachie voisine de 1 g/L et

une glycorachie normale. La TDM est généralement le premier examen d'imagerie effectué dans le cadre de l'urgence. Elle objective des hypodensités temporales uni- ou bilatérales avec des prises de contraste irrégulières en leur sein. Il peut exister des hyperdensités spontanées, témoins de lésions hémorragiques. L'IRM cérébrale, réalisée précocement, peut montrer des lésions très évocatrices (Figure 211.2). Le diagnostic peut être plus difficile devant une forme non typique qui survient dans un contexte particulier :

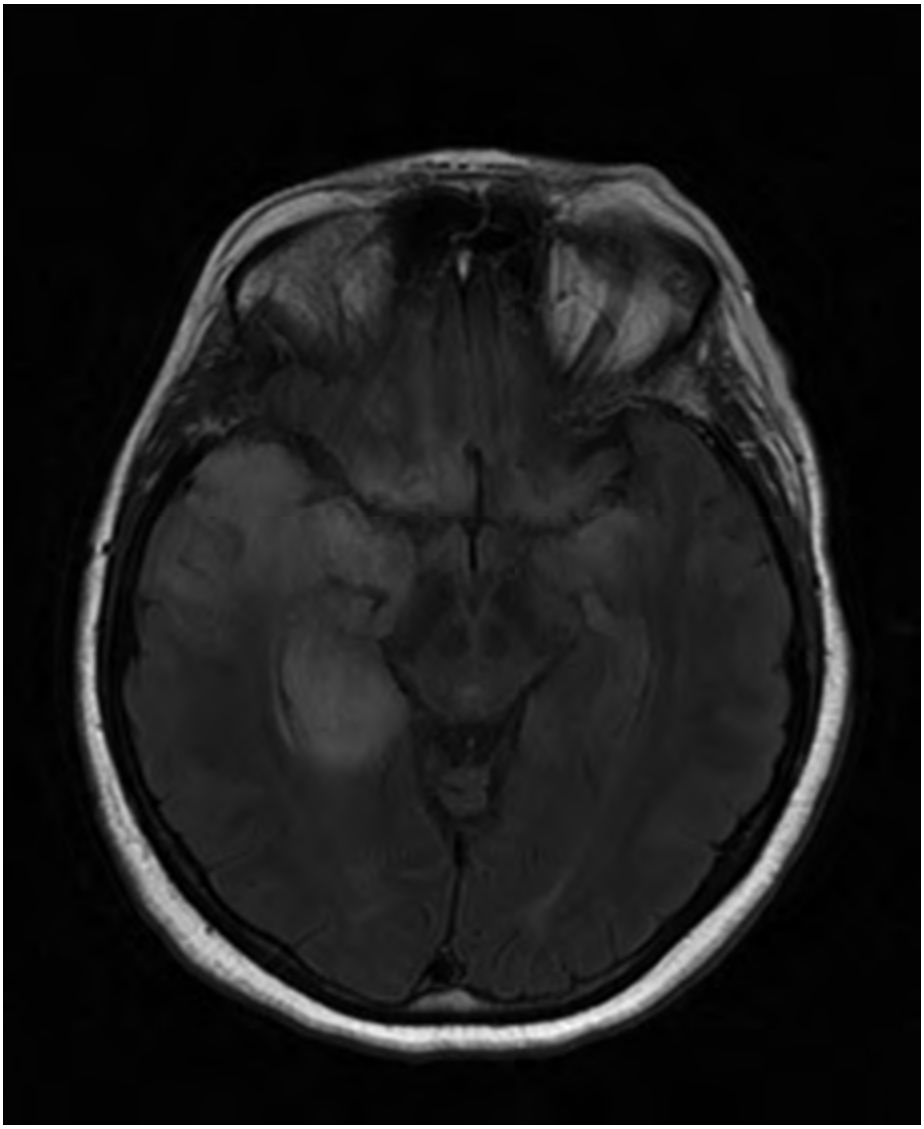


FIG. 211.2 Méningo-encéphalite herpétique chez une patiente de 40 ans admise pour coma fébrile et hémiparésie gauche.
IRM cérébrale, séquence FLAIR, retrouvant des hypersignaux bilatéraux asymétriques prédominants à droite, de topographie caractéristique fronto-temporale.

- sujet âgé, après radiothérapie ou chimiothérapie, après neurochirurgie, chez des transplantés d'organe solide ou des patients sous inhibiteurs du TNF-alpha ;
- signes frustes ou absence de fièvre (15 % des patients) ;
- LCR paucicellulaire, avec moins de 10 éléments/mm^3 (15 % des patients) ;
- TDM normale, surtout si le patient est vu tôt (33 % des patients avant J7) [44].

La PCR dans le LCR est le standard du diagnostic avec, par rapport à la biopsie cérébrale, une sensibilité et une spécificité de 98 et 94 %, une valeur prédictive positive de 95 % et une valeur prédictive négative de 95 % [45]. La PCR peut manquer de sensibilité quand elle est effectuée à la phase initiale de la maladie. En pratique, en cas de PCR négative et si l'IRM ne montre pas de lésions temporales, il convient d'arrêter l'acyclovir. S'il existe des lésions temporales, il est recommandé de poursuivre l'acyclovir, de refaire une

PCR après 3 jours et de discuter l'arrêt du traitement si celle-ci est toujours négative. La posologie de 10 mg/kg toutes les 8 heures, soit 30 mg/kg/j, est celle utilisée dans les deux essais pivots sur la ME herpétique et de manière habituelle en pratique clinique. Les niveaux de sensibilité des souches et les concentrations atteintes dans le LCR ne suggèrent pas un bénéfice potentiel d'une augmentation des doses. L'utilisation d'une posologie supérieure, par exemple 15 mg/kg/8 h doit faire craindre l'apparition d'une précipitation urinaire de cristaux et d'une insuffisance rénale. La durée du traitement était de 10 jours dans les deux essais pivots. Les arguments pour allonger la durée du traitement sont : la persistance de PCR positive au-delà de 10 jours chez certains malades, l'existence de rechutes lors de traitements d'une durée de 10 jours, essentiellement décrites chez des nouveau-nés. Certains auteurs recommandent de refaire une PCR entre J10 et J14, et de poursuivre le traitement pendant 21 jours si celle-ci est toujours positive. La bonne tolérance de l'acyclovir permet de proposer un traitement de 21 jours à tous les patients. L'un des meilleurs signes de la persistance de la réplication virale est l'absence (si l'on a pu éliminer la responsabilité d'une infection nosocomiale) de retour à l'apyrexie. Dans ce cas, et surtout si la PCR est toujours positive, il peut être envisagé d'associer l'acyclovir à une autre molécule de famille différente, en pratique le foscarnet. Cette stratégie n'est cependant validée par aucune étude clinique. L'intérêt et l'innocuité des corticoïdes n'ont pas été sérieusement évalués.

Encéphalite à VZV

L'encéphalite à VZV survient le plus souvent chez des patients âgés et fréquemment porteurs de comorbidités ou immunodéprimés. Le LCR peut être franchement inflammatoire avec une médiane de 150 éléments/mm^3 et il existe une hypoglycorachie dans 40 % des cas [34]. Une éruption vésiculeuse de type zona peut être associée, mais elle est absente dans plus d'un tiers des cas. Dans une série de 30 patients, en majorité des adultes, 19 étaient immunocompétents. De manière inattendue, 37 % des patients n'avaient pas de rash. Lorsqu'il est présent, le délai moyen entre le rash et les premiers signes neurologiques est de 4 mois, ce qui présuppose un mécanisme autre que l'agression virale directe. De fait, les examens vasculaires (artériographie conventionnelle, angio-IRM) montrent que les ME à VZV sont en fait le plus souvent des « vasculopathies », avec atteinte des gros ou des petits vaisseaux. Les infarctus intéressent préférentiellement la substance blanche ou la jonction substance blanche-substance grise. Il est intéressant de constater que la PCR est souvent négative ({2/3} des patients), le meilleur examen étant la recherche d'IgG anti-VZV dans le sérum et le LCR. L'acyclovir est utilisée à la dose de 10-15 mg/kg pendant 14 jours. Les corticoïdes pourraient être utiles en cas d'évolution défavorable [46].

Tuberculose neuroméningée

La tuberculose neuroméningée est une cause fréquente de méningo-encéphalite dans les pays occidentaux. Outre la présence d'un terrain favorisant, le diagnostic de tuberculose neuroméningée doit être suspecté sur les données suivantes :

- notion de contage récent ;
- installation des symptômes neurologiques sur plus de 5 jours ;
- signes cliniques extraneurologiques, en particulier pulmonaires ;
- paralysie de nerfs crâniens ;
- signes d'atteinte médullaire (paraplégie, rétention d'urine) ;
- hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ;
- anomalies à l'imagerie (*cf. infra*), au mieux détectées par l'IRM cérébrale (Figure 211.3).

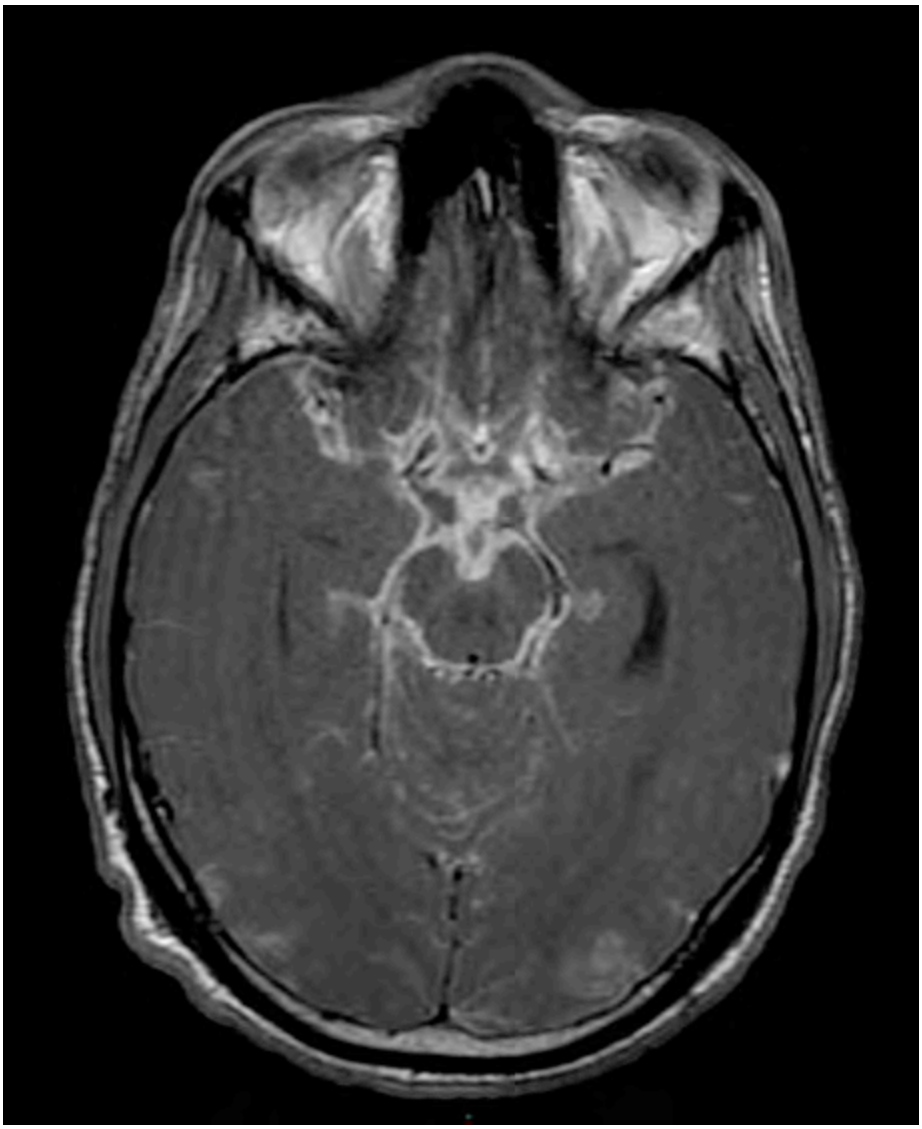


FIG. 211.3 IRM cérébrale, séquence T1 avec injection de sels de gadolinium.
Aspect caractéristique d'arachnoïdite de la base, avec prise de contraste leptoméningée dans un contexte de tuberculose du système nerveux central. Prises de contrastes corticales occipitales témoignant de lésions de cérébrite récente.

Les autres signes neurologiques habituels sont un syndrome méningé, des signes focaux à type d'hémiplégie (15 %) ou une atteinte des paires crâniennes (30-50 %), associés à des troubles de la conscience (30-60 %), cause habituelle du transfert de ces malades en réanimation. Les convulsions sont présentes dans moins de 5 % des cas chez l'adulte. Le LCR est clair et comporte les anomalies caractéristiques suivantes : de quelques dizaines à quelques centaines de lymphocytes par mm^3, une hypoglycorachie (quasi constante, 95 % des cas) et une protéinorachie souvent supérieure à 1 g/L [47, 48]. Dans la plupart des séries, le pourcentage de positivité de l'examen direct du LCR (recherche de bacilles acido-alcoolo-résistants – BAAR) est faible. La sensibilité de l'examen direct peut être améliorée par l'examen répété de plusieurs millilitres (5 à 8 mL) de LCR. La recherche de BAAR doit également se faire à partir de sites extraneurologiques, notamment pulmonaires, sur prélèvements biologiques ou tissulaires. La réalisation d'une imagerie cérébrale avec injection est indispensable à l'admission, car elle peut aider à réunir des arguments en faveur de l'origine tuberculeuse d'une méningite lymphocytaire : prises de contraste (80 %) prédominant dans les citernes de la base, la scissure sylvienne ou la convexité, dilatation ventriculaire (75 % des cas), signes d'infarctus par vascularite (10 %), tuberculomes (30 %). Cependant, l'absence de ces anomalies ne permet pas d'exclure le diagnostic. Le traitement antituberculeux, souvent débuté sur une présomption diagnostique, comporte une quadruple association (isoniazide, rifampicine, éthambutol, pyrazinamide) aux posologies habituelles pendant 2 mois, puis une bithérapie pour une durée totale de

9 mois. Une étude randomisée publiée en 2004 suggère que l'adjonction de corticoïdes (dexaméthasone) au traitement antituberculeux permet une réduction importante de la mortalité [49]. Cette étude ne retrouvait néanmoins pas de bénéfice en termes de diminution des séquelles neurologiques chez les survivants. Le traitement par dexaméthasone semble aussi associé à une diminution de certains effets secondaires au traitement antituberculeux, notamment les hépatites. Malgré les réserves indiquées plus haut, les corticoïdes sont actuellement recommandés dans les méningites tuberculeuses selon un protocole dépendant du score de Glasgow à l'admission et de l'existence ou non de signes focaux (en pratique, traitement initial par dexaméthasone : 0,4 mg/kg IVL si score de Glasgow < 15 à l'admission, puis décroissance progressive).

Autres causes infectieuses

- Virus : EBV, myxovirus (quelques cas rapportés au cours de l'épidémie H1N1), HSV2 (le plus souvent responsable de méningites sans signes de gravité), HHV6 (le traitement est le ganciclovir), les adénovirus et bien sûr les entérovirus rarement en cause dans des ME menant à la réanimation. Des observations d'encéphalite rougeoleuse, à distinguer de la pan-encéphalite subaiguë sclérosante, ont été récemment rapportées. Dans la majorité des cas, il n'existe pas de traitement spécifique.
- Bactéries : parmi celles potentiellement, mais rarement, responsables de ME figurent : *M. pneumoniae*, *Chlamydia sp*, *Borrelia burgdorferi, Coxiella burnetii, Bartonella hensellae, Ehrlichia chaffeensii.* Le diagnostic est généralement obtenu par PCR et le traitement peut comporter une cycline ou une fluoroquinolone.
- Les virus émergents et les méningo-encéphalites « exotiques » : les infections virales sont dites émergentes lorsqu'elles touchent des hôtes nouveaux, surviennent dans des zones géographiques nouvelles ou sont causées par des agents jusque-là non reconnus comme pathogènes. La popularisation des voyages lointains et peut-être les modifications climatiques rendent nécessaires la connaissance et la prise en charge des ME dues à des micro-organismes dits « exotiques ». La lecture des traités spécialisés et des recommandations de l'IDSA [32] permet de situer, pour les grandes zones géographiques, les principaux agents infectieux qu'il convient de rechercher.

Méningo-encéphalites auto-immunes

Encéphalomyélite aiguë disséminée (*acute disseminated encephalomyelitis – ADEM*)

Il s'agit d'une ME comportant des symptômes neurologiques aigus multifocaux par atteinte démyélinisante du SNC en IRM. Elle survient le plus souvent après une infection banale d'allure virale, ou beaucoup plus rarement après une vaccination. Le délai entre le facteur déclenchant et les premiers signes neurologiques est d'environ 8 jours [41]. Le tableau est souvent très proche de celui d'une ME aiguë associant fièvre, troubles de la conscience, convulsions, signes de localisation. Le LCR est inflammatoire, le plus souvent lymphocytaire, mais avec parfois une majorité de polynucléaires neutrophiles, une protéinorachie < 1 g/L et une glycorachie normale. L'IRM est la clé du diagnostic et elle permet de juger de l'étendue des lésions multifocales ou extensives de la substance blanche (Figure 211.4). Une atteinte médullaire peut s'associer à l'encéphalite, réalisant un tableau d'encéphalomyélite. La substance grise profonde ou corticale peut aussi être touchée. Il est important de faire le diagnostic car le traitement repose sur les corticoïdes à fortes doses (en pratique méthylprednisolone 1 g/j 5 jours de suite) et les échanges plasmatiques en cas de forme réfractaire aux corticoïdes [32].

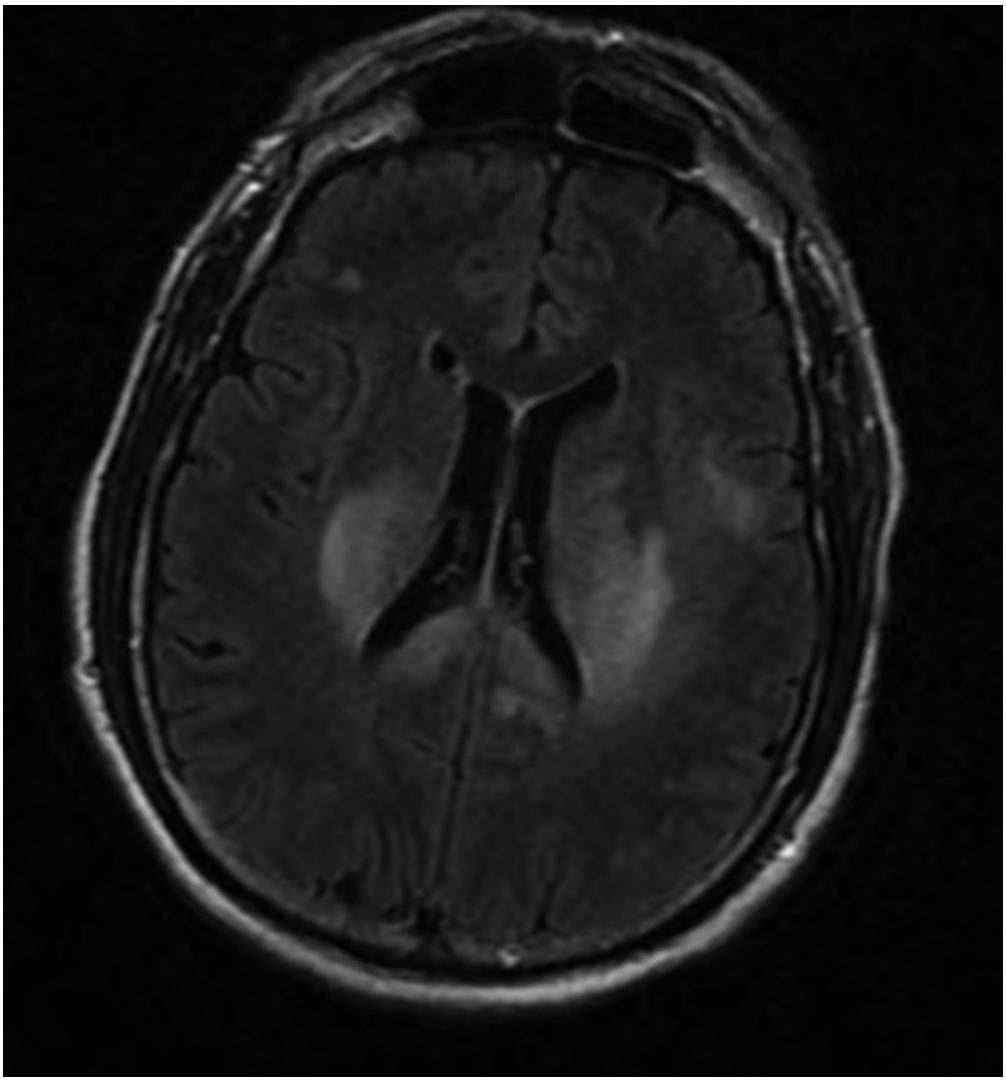


FIG. 211.4 IRM cérébrale, séquence FLAIR.
Hypersignaux multifocaux de la substance blanche en séquence FLAIR dans un contexte d'encéphalomyélite aiguë disséminée.

Encéphalites à anticorps anti-NMDA-récepteur et autres encéphalites auto-immunes

L'identification d'encéphalites associées à des anticorps dirigés contre la surface des cellules et contre des protéines synaptiques, bien que récente, a déjà eu un impact important en neurologie et en réanimation [50, 51]. Les antigènes cibles sont des récepteurs et des protéines qui ont des rôles importants dans la transmission et la plasticité synaptique, notamment les récepteurs au glutamate NMDA et AMPA, le récepteur GABA-B et le récepteur de la glycine. Les syndromes résultant de ces réponses immunitaires sont importants car ils peuvent affecter les enfants et les jeunes adultes, sont sévères et prolongés, se produisent avec ou sans contexte paranéoplasique associé, et répondent au traitement immunomodulateur (corticoïdes et immunoglobulines polyvalentes ou échanges plasmatiques).

Depuis sa découverte en 2007, l'encéphalite associée à des anticorps dirigés contre le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDAR) est devenue une entité bien caractérisée sur le plan clinique et biologique. La plupart des patients atteints d'encéphalite anti-NMDAR développent une maladie en plusieurs étapes associant manifestations psychiatriques, troubles de mémoire, convulsions tonicocloniques généralisées ou partielles complexes, mouvements anormaux (dyskinésies buccofaciales notamment), manifestations neurovégétatives et atteinte respiratoire (hypoventilation centrale). La maladie touche principalement les jeunes femmes, se produit parfois dans un contexte paranéoplasique. Des hypersignaux sont souvent présents à l'IRM, notamment dans les lobes temporaux (Figure 211.5), mais l'IRM est normale dans 45 % des cas. Le LCR est anormal, avec la présence de lymphocytes, une possible hyperprotéinorachie et parfois

des bandes oligoclonales. La présence d'une tumeur (généralement un tératome de l'ovaire) dépend de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique, et semble plus fréquente chez les femmes noires âgées de plus de 18 ans. Les patients traités par résection de la tumeur et immunothérapie (corticoïdes et immunoglobulines intraveineuses ou échanges plasmatiques) ont une évolution meilleure et ont moins souvent besoin d'immunothérapie deuxième ligne (cyclophosphamide ou rituximab) que les patients sans tumeur retrouvée qui reçoivent une immunothérapie initiale similaire.

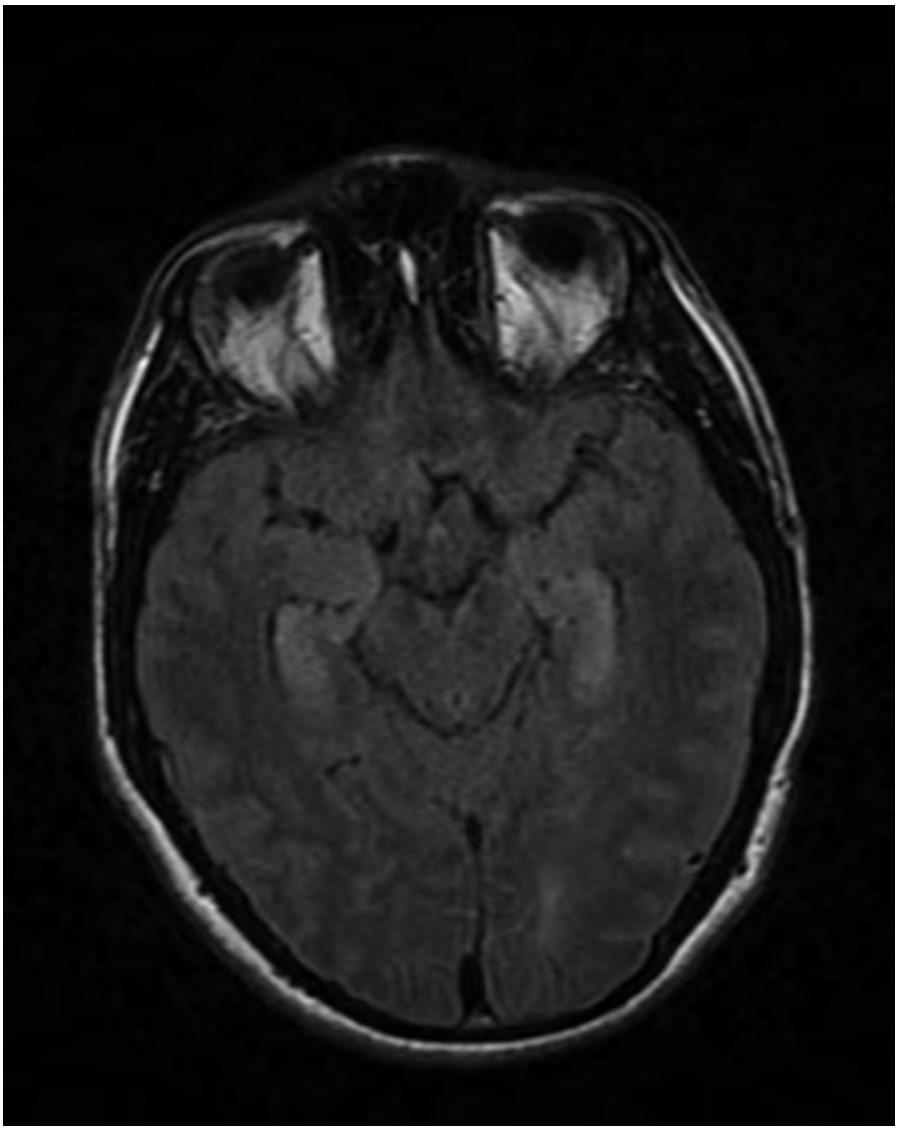


FIG. 211.5 IRM cérébrale, séquence FLAIR.
Hypersignaux temporaux internes bilatéraux. Encéphalite dysimmunitaire à anticorps anti-NMDA-récepteurs.

Stratégie diagnostique

Lors de l'enquête nationale, la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) a proposé une stratégie de demande de PCR/dosages d'anticorps en trois étapes [34]. La première étape comporte les agents les plus fréquents : HSV1, HSV2 et VZV pour les virus ; *M. pneumoniae* pour les bactéries. En cas de négativité, une seconde étape consisterait à rechercher les agents suivants :

- pour les virus : entérovirus, CMV (exceptionnel), EBV, adénovirus, HHV6, en remarquant qu'il s'agit de causes très rares de ME graves chez les sujets immunocompétents ;

- pour les bactéries : *Chlamydia sp, Borrelia burgdorferi, Coxiella burnetii, Bartonella hensellae*. Là encore, il s'agit d'infections bien rares, du moins dans leur expression encéphalitique.

Enfin, dans une troisième étape, seraient recherchés, selon le contexte, les micro-organismes suivants :

- virus : *M. influenzae*, *para-influenzae*, *West Nile virus*, *Toscana*, virus de l'encéphalite à tiques, rage, arbovirus divers, *Nipah*, *Hendra*, etc. ;
- bactéries : rickettsies, Tropheryma whipplei, Ehrlichia shaffeensii.

Outre les PCR et les recherches d'anticorps dans le sérum et le LCR, il, pourra être utile, selon le contexte, d'effectuer d'autres recherches : cultures virales à partir de prélèvements respiratoires, pharyngés ou de selles, PCR sur ces mêmes prélèvements ou sur des biopsies cutanées ou à partir du sang total.

Abcès cérébraux

Portes d'entrée et microbiologie

Il existe quatre grandes catégories de porte d'entrée (Tableau 211.4) :

Tableau 211.4

Abcès du cerveau chez l'adulte : portes d'entrée et micro-organismes.

Portes d'entrée, étiologies	Micro-organismes
Infection de contiguïté (45-50 %)	
Otite, mastoïdite	Streptocoques, *B. fragilis*, *Proteus sp.*, *P. aeruginosa*
Sinusite	Streptocoques (aéro/ana), *Bacteroides*, *Fusobacterium sp.* (*S. aureus*, *H. influenzae*, entérobactéries)
Foyer dentaire	Streptocoques, *Fusobacterium*, *Bacteroides sp.*, *Actinomyces sp.*
Infection du scalp et de la face	*S. aureus*, streptocoques, entérobactéries
Traumatismes crâniens Infections post-neurochirurgie (5-10 %)	
Fractures ouvertes, plaies pénétrantes, fistules Neurochirurgie	*S. aureus*, entérobactéries, streptocoques, *Clostridium sp.*
Origine hématogène (20-25 %)	
Foyers thoraciques (abcès, empyèmes, dilatations des bronches, œsophage)	Streptocoques, *Fusobacterium sp.*, *Bacteroides sp.*, *Actinomyces* (*Nocardia sp.*)
Endocardites	*S. aureus*, streptocoques
Cardiopathies cyanogènes, fistules artérioveineuses pulmonaires	Streptocoques, *Haemophilus sp.*
Foyers suppurés à distance (os, peau, abdomen)	*S. aureus*, entérobactéries, anaérobies
Causes inconnues (15-20 %)	
	Idem « infections de contiguïté » ou « origine hématogène »

- contiguïté avec un foyer ORL, dentaire ou de la face ;
- complication d'un traumatisme ou d'une intervention neurochirurgicale (craniotomie) ;
- origine hématogène ;
- absence de porte d'entrée identifiée.

L'étiologie microbienne dépend de la cause, mais les deux points majeurs sont la prédominance des streptocoques aéro- et anaérobies (34 %), et le caractère fréquemment polymicrobien (23 %) [52]. Les espèces anaérobies, autres que les streptocoques, souvent isolées sont : *Bacteroides sp.*, *Fusobacterium sp.*, *Actinomyces* et *Clostridium sp.* (moins de 10 % des étiologies). Les staphylocoques dorés (13 %) sont parfois en cause lorsque la porte d'entrée est une infection du scalp ou de la face. Les bacilles à Gram négatif (15 %) sont isolés quand la porte d'entrée est une otite chronique ou en cas d'abcès post-traumatique ou post-neurochirurgical. Les autres germes, tels que *L. monocytogenes*, *Nocardia sp.*, *Mycobacterium tuberculosis* et les champignons (*Aspergillus sp.*), sont beaucoup plus rares et concernent essentiellement les malades immunodéprimés.

Manifestations cliniques et diagnostic

Les signes cliniques dépendent de la taille, de la localisation de l'abcès et de la virulence du (ou des) germe(s) en cause. Les symptômes évoluent sur plusieurs jours ou semaines. Les hémocultures sont généralement négatives, sauf en cas d'abcès hématogène, en particulier au cours des endocardites infectieuses [53]. L'examen du LCR est peu contributif et la réalisation d'une ponction lombaire est potentiellement dangereuse. L'imagerie cérébrale avec injection permet habituellement le diagnostic. L'image caractéristique est celle d'une hypodensité à contours flous, entourée d'une prise de contraste annulaire fine et régulière. L'IRM est plus sensible et spécifique, notamment au stade d'encéphalite « présuppurative ». Au stade d'abcès, il existe un hyposignal en T1 avec rehaussement périphérique en anneau après injection de gadolinium (Figure 211.6). En T2, l'aspect d'abcès constitué est celui d'un hypersignal, correspondant au pus, entouré par une capsule hypo-intense, elle-même entourée d'œdème, apparaissant comme un hypersignal. L'IRM semble plus sensible que la TDM pour détecter des complications telles que rupture corticale ou intraventriculaire ou extension avec aspect multiloculaire. Lorsqu'il existe peu de signes évocateurs d'infection, et en l'absence de cause identifiée ou reconnue d'abcès, le problème du diagnostic différentiel avec d'autres pathologies, en particulier les tumeurs cérébrales primitives et secondaires, peut se poser. Les séquences « non classiques » d'IRM, diffusion (DWI) et ADC (*apparent diffusion coefficient*) ainsi que les techniques permettant une analyse fonctionnelle des lésions comme la spectroscopie, sont susceptibles d'apporter des informations précieuses. Le pus de l'abcès est responsable d'un aspect hyper-intense en DWI et hypo-intense en ADC (faible coefficient de diffusion), ces séquences ayant une sensibilité et une spécificité de 100 et 90 % pour distinguer abcès et tumeurs.

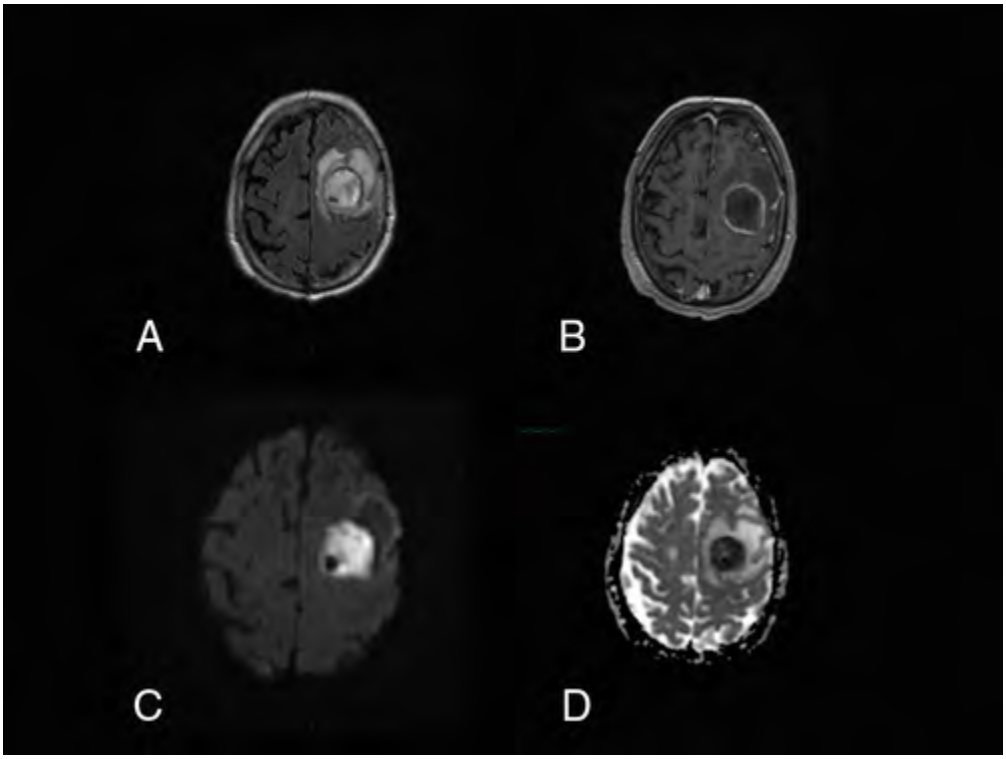


FIG. 211.6 IRM cérébrale, abcès cérébral hémisphérique gauche à pyogènes.
Lésion œdémateuse en séquence FLAIR (A) avec aspect caractéristique central hypo-intense en séquence T1 et rehaussement périphérique en cocarde après injection de sels de gadolinium (B). La séquence de diffusion (C) montre une lésion en hypersignal hétérogène. La cartographie de diffusion retrouve une lésion en hyposignal témoignant d'un coefficient de diffusion abaissé (D).

Traitement

La prise en charge thérapeutique est médicochirurgicale. Le choix des antibiotiques est souvent empirique, au moins initialement. Il est fondé sur la connaissance des bactéries habituellement en cause et peut être

affiné si la porte d'entrée est identifiée. L'association d'amoxicilline (200 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$) et de métronidazole (500 mg × 3/j IVL) est recommandée pour les abcès par contiguïté liés à une sinusite ou à un foyer dentaire et pour les abcès hématogènes dont la porte d'entrée est le poumon ou la plèvre. Un aminoside est substitué au métronidazole en cas d'endocardite à streptocoque. L'association de céfotaxime (ou de ceftazidime) et de métronidazole est préférable si la porte d'entrée est une otite ou une mastoïdite, en cas d'abcès hématogène sur cardiopathie congénitale ou fistule artérioveineuse, ou lorsque l'étiologie est inconnue. Enfin, une pénicilline du groupe M (ou la céfotaxime), associée à un aminoside, seront utilisés lorsque *S. aureus* peut être en cause, principalement quand la porte d'entrée est une infection du scalp ou de la face, ou en cas d'endocardite liée à ce germe. Le recours à la chirurgie n'est pas systématique. L'excision, autrefois technique de référence, est actuellement souvent remplacée par la ponction-aspiration, réalisée après repérage stéréotaxique [54]. De façon schématique, l'abord chirurgical est indiqué dans les situations suivantes :

- abcès volumineux ou responsable d'un effet de masse important ;
- localisation périventriculaire (avec donc un risque de rupture) ;
- diagnostic d'abcès non formel ;
- état neurologique très altéré (score de Glasgow inférieur à 8) ou qui se dégrade malgré l'antibiothérapie ;
- nature incertaine du (ou des) germe(s) en cause.

En cas d'œdème sévère avec effet de masse, l'utilisation de corticoïdes (dexaméthasone : 0,4-0,6 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ pendant 3 à 7 jours) peut être utile, mais son bénéfice n'est pas démontré.

La durée du traitement est fondée sur des recommandations d'experts et non sur des études randomisées. Schématiquement, la durée minimale proposée est de 4-6 semaines en cas de traitement chirurgical associé (ponction-aspiration), plus longue (8 semaines, voire plus) en cas de traitement médical seul. La durée exacte de traitement est le plus souvent adaptée au cas par cas selon la réponse clinicoradiologique. Le relais *per os* est possible mais mal codifié. Il peut être proposé en cas d'évolution clinique favorable, avec des molécules à bonne diffusion dans le système nerveux central (fluoroquinolones, rifampicine par exemple). La mortalité actuelle des abcès du cerveau est inférieure à 10 % dans les séries les plus récentes [52, 55]. La récupération sans séquelle neurologique est néanmoins inférieure à 70 %.

Empyèmes sous-duraux

Dans la plupart des cas, les empyèmes sous-duraux se forment par contiguïté à partir d'une infection des sinus (60 %), d'une otite ou mastoïdite (15 %) ou après traumatisme ou neurochirurgie (15 à 20 %). L'évolution se fait souvent sur plusieurs jours ou semaines, mais elle peut-être fulminante. Les streptocoques aéro- et anaérobies sont en cause dans 45 à 55 % des cas, mais il est possible d'isoler d'autres anaérobies et *S. aureus*. La gravité est surtout liée à l'effet de masse. Quand la collection est relativement fine, elle est difficile à mettre en évidence par TDM. Dans ce cas, l'IRM avec injection de gadolinium est plus sensible (Figure 211.7). Le drainage chirurgical est urgent, par craniotomie ou trous de trépan. Il n'est pas rare que plusieurs gestes chirurgicaux s'avèrent nécessaires pour compléter le drainage. Les modalités de l'antibiothérapie sont voisines de celles utilisées pour les abcès du cerveau. Le choix initial repose sur la nature de l'infection responsable, les antibiotiques étant ensuite éventuellement modifiés selon les résultats des prélèvements peropératoires.

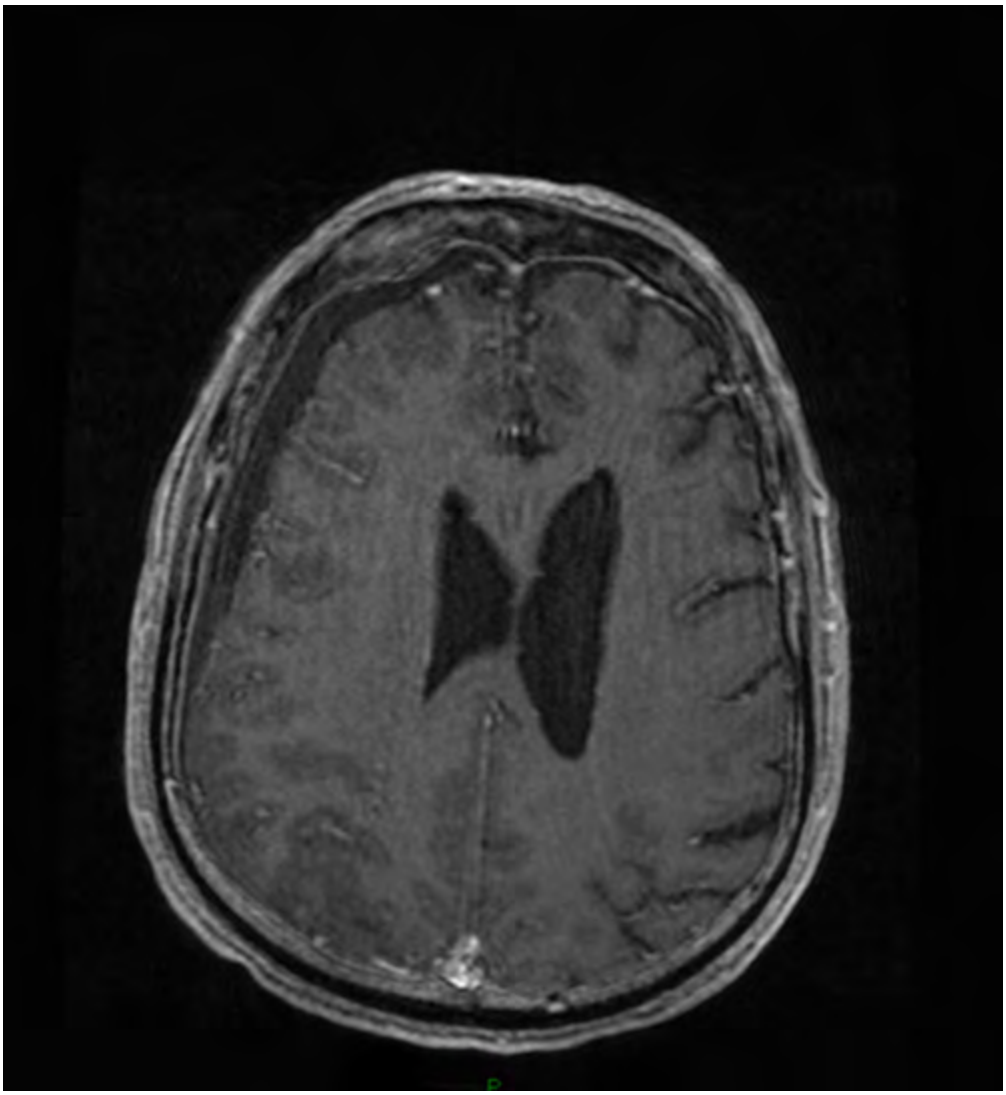


FIG. 211.7 IRM cérébrale, séquence T1 avec injection de gadolinium.
Empyème sous-dural à pneumocoque. Aspect de collection extraparenchymateuse en « croissant » hypo-intense.

Références

[1] Thigpen M.C., Whitney C.G., Messonnier N.E., et al. Emerging Infections Programs N. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med.* 2011;364(21):2016–2025.

[2] Castelblanco R.L., Lee M., Hasbun R. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(9):813–819.

[3] Van de Beek D., de Gans J., Spanjaard L., et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004;351(18):1849–1859.

[4] Woehrl B., Brouwer M.C., Murr C., et al. Complement component 5 contributes to poor disease outcome in humans and mice with pneumococcal meningitis. *J Clin Invest.* 2011;121(10):3943–3953.

[5] Brouwer M.C., Read R.C., van de Beek D. Host genetics and outcome in meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(4):262–274.

[6] Auburtin M., Wolff M., Charpentier J., et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2006;34(11):2758–2765.

[7] Hoogman M., van de Beek D., Weisfelt M., et al. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(10):1092–1096.

[8] Heckenberg S.G., Brouwer M.C., van der Ende A., et al. Hearing loss in adults surviving pneumococcal meningitis is associated with otitis and pneumococcal serotype. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(9):849–855.
[9] Mook-Kanamori B.B., Geldhoff M., van der Poll T., et al. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(3):557–591.
[10] Weisfelt M., van de Beek D., Spanjaard L., et al. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. *Lancet Neurol.* 2006;5(2):123–129.
[11] Schut E.S., Lucas M.J., Brouwer M.C., et al. Cerebral infarction in adults with bacterial meningitis. *Neurocrit Care.* 2012;16(3):421–427.
[12] Zoons E., Weisfelt M., de Gans J., et al. Seizures in adults with bacterial meningitis. *Neurology.* 2008;70(22 Pt 2):2109–2115.
[13] Viallon A., Desseigne N., Marjollet O., et al. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Crit Care.* 2011;15(3):R136.
[14] Sacchi C.T., Fukasawa L.O., Goncalves M.G., Sao Paulo RTPCRSPT, et al. Incorporation of real-time PCR into routine public health surveillance of culture negative bacterial meningitis in Sao Paulo, Brazil. *PLoS One.* 2011;6(6) e20675.
[15] Le Monnier A., Abachin E., Beretti J.L., et al. Diagnosis of Listeria monocytogenes meningoencephalitis by real-time PCR for the hly gene. *J Clin Microbiol.* 2011;49(11):3917–3923.
[16] Brouwer M.C., van de Beek D., Heckenberg S.G., et al. Community-acquired Listeria monocytogenes meningitis in adults. *Clin Infect Dis.* 2006;43(10):1233–1238.
[17] De Gans J., van de Beek D., European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study I. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1549–1556.
[18] Van de Beek D., Farrar J.J., de Gans J., et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2010;9(3):254–263.
[19] Brouwer M.C., McIntyre P., Prasad K., et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6: CD004405.
[20] Schut E.S., Brouwer M.C., de Gans J., et al. Delayed cerebral thrombosis after initial good recovery from pneumococcal meningitis. *Neurology.* 2009;73(23):1988–1995.
[21] Lindvall P., Ahlm C., Ericsson M., et al. Reducing intracranial pressure may increase survival among patients with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;38(3):384–390.
[22] Wall E.C., Ajdukiewicz K.M., Heyderman R.S., et al. Osmotic therapies added to antibiotics for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3: CD008806.
[23] Glimaker M., Johansson B., Halldorsdottir H., et al. Neuro-intensive treatment targeting intracranial hypertension improves outcome in severe bacterial meningitis: an intervention-control study. *PLoS One.* 2014;9(3) e91976.
[24] Mourvillier B., Tubach F., van de Beek D., et al. Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(20):2174–2183.
[25] Molyneux E., Nizami S.Q., Saha S., Group CSFS, et al. 5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study. *Lancet.* 2011;377(9780):1837–1845.
[26] Korinek A.M., Baugnon T., Golmard J.L., et al. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery.* 2006;59(1):126–133 discussion 126–33.
[27] Lozier A.P., Sciacca R.R., Romagnoli M.F., et al. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery.* 2008;62(Suppl 2):688–700.
[28] Baltas I., Tsoulfa S., Sakellariou P., et al. Posttraumatic meningitis: bacteriology, hydrocephalus, and outcome. *Neurosurgery.* 1994;35(3):422–426 discussion 426–7.
[29] Van de Beek D., Drake J.M., Tunkel A.R. Nosocomial bacterial meningitis. *The New England journal of medicine.* 2010;362(2):146–154.
[30] Zarrouk V., Vassor I., Bert F., et al. Evaluation of the management of postoperative aseptic meningitis. *Clin Infect Dis.* 2007;44(12):1555–1559.
[31] Tunkel A.R., Hartman B.J., Kaplan S.L., et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2004;39(9):1267–1284.
[32] Venkatesan A., Tunkel A.R., Bloch K.C., International Encephalitis C, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis.* 2013;57(8):1114–1128.
[33] Vora N.M., Holman R.C., Mehal J.M., et al. Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1998-2010. *Neurology.* 2014;82(5):443–451.

[34] Mailles A., Stahl J.P., Steering C., Investigators G. Infectious encephalitis in france in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis.* 2009;49(12):1838–1847.
[35] Mailles A., de Broucker T., Costanzo P., Investigators G, et al. Long-term outcome of patients presenting with acute infectious encephalitis of various causes in France. *Clin Infect Dis.* 2012;54(10):1455–1464.
[36] Granerod J., Ambrose H.E., Davies N.W., Group UKHPAAoES, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(12):835–844.
[37] Sonneville R., Gault N., de Montmollin E., et al. Clinical spectrum and outcomes of patients with encephalitis requiring intensive care. *Eur J Neurol.* 2015;22(1):6–16 e1.
[38] Thakur K.T., Motta M., Asemota A.O., et al. Predictors of outcome in acute encephalitis. *Neurology.* 2013;81(9):793–800.
[39] Chow F.C., Glaser C.A., Sheriff H., et al. Use of clinical and neuroimaging characteristics to distinguish temporal lobe herpes simplex encephalitis from its mimics. *Clin Infect Dis.* 2015;60(9):1377–1383.
[40] Beattie G.C., Glaser C.A., Sheriff H., et al. Encephalitis with thalamic and basal ganglia abnormalities: etiologies, neuroimaging, and potential role of respiratory viruses. *Clin Infect Dis.* 2013;56(6):825–832.
[41] Sonneville R., Demeret S., Klein I., et al. Acute disseminated encephalomyelitis in the intensive care unit:clinical features and outcome of 20 adults. *Intensive Care Med.* 2008;34(3):528–532.
[42] Sonneville R., Klein I., de Broucker T., et al. Post-infectious encephalitis in adults: diagnosis and management. *J Infect.* 2009;58(5):321–328.
[43] Poissy J., Wolff M., Dewilde A., et al. Factors associated with delay to acyclovir administration in 184 patients with herpes simplex virus encephalitis. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(6):560–564.
[44] Sabah M., Mulcahy J., Zenan A. Herpes simplex encephalitis. *Praxis (Bern 1994).* 2012;101(22):1437–1440.
[45] Lakeman F.D., Koga J., Whitley R.J. Detection of antigen to herpes simplex virus in cerebrospinal fluid from patients with herpes simplex encephalitis. *J Infect Dis.* 1987;155(6):1172–1178.
[46] Gilden D.H., Cohrs R.J., Mahalingam R. VZV vasculopathy and postherpetic neuralgia: progress and perspective on antiviral therapy. *Neurology.* 2005;64(1):21–25.
[47] Marais S., Thwaites G., Schoeman J.F., et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *The Lancet infectious diseases.* 2010;10(11):803–812.
[48] Thwaites G.E., Tran T.H. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol.* 2005;4(3):160–170.
[49] Thwaites G.E., Nguyen D.B., Nguyen H.D., et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1741–1751.
[50] Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I., et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet neurology.* 2013;12(2):157–165.
[51] Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E., et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet neurology.* 2011;10(1):63–74.
[52] Tattevin P., Bruneel F., Clair B., et al. Bacterial brain abscesses: a retrospective study of 94 patients admitted to an intensive care unit (1980 to 1999). *The American journal of medicine.* 2003;115(2):143–146.
[53] Sonneville R., Mirabel M., Hajage D., et al. Neurological complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: The ENDOREA prospective multicenter study. *Critical care medicine.* 2011;39(6):1474–1481.
[54] Brouwer M.C., Tunkel A.R., McKhann 2nd G.M., et al. Brain abscess. *N Engl J Med.* 2014;371(5):447–456.
[55] Brouwer M.C., Coutinho J.M., van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2014;82(9):806–813.

[1] Données sources : InVS et http://ecdc.europa.eu

[2] 17e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse : prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires 2008, www.spilf.fr

CHAPITRE 212

Infections après neurochirurgie

V. Zarrouk; V. Leflon-Guibout; S. Goutagny

Les complications infectieuses post-neurochirurgicales sont des événements rares, mais graves, de diagnostic souvent difficile. Elles peuvent concerner les plans superficiels : infections cutanées et sous-cutanées en regard de la cicatrice, ou plus spécifiquement les plans profonds : ostéites du volet, empyèmes sous- ou extraduraux, méningites, éventuellement sur dérivations ventriculaires interne (DVI) ou externe (DVE) de liquide cérébrospinal (LCS), ventriculites, abcès cérébraux. Elles sont responsables d'une morbi-mortalité importante, prolongent la durée d'hospitalisation, requièrent souvent une réintervention, une antibiothérapie parfois prolongée. Elles nécessitent donc une prise en charge pluridisciplinaire, qui associe neurochirurgiens, infectiologues, microbiologistes et réanimateurs.

Épidémiologie/Facteurs de risque

Population générale

L'incidence des infections post-craniotomie (hors dérivations) varie selon les séries de 0,3 à 10,5 % avec une mortalité imputable de 30 à 50 % pour les événements profonds (méningites, ventriculites) [1–3].

En France, une enquête multicentrique et observationnelle, concernant dix services de neurochirurgie, a inclus 2 944 patients après craniotomie [1]. Korinek *et al.* rapportent une incidence moyenne de 4 % d'infections du site opératoire, avec une variabilité selon les centres de 1,5 à 10,2 %. Parmi celles-ci, 38 % sont des infections superficielles (définies comme cutanées, sous-cutanées et ostéites du volet) et 62 % des infections profondes (incluant les méningites et les ventriculites). Les méningites représentent 1,9 % des infections (56/2 944) dans cette étude.

Après craniotomie, deux tiers des cas d'infection surviennent durant les deux premières semaines postopératoires, et un tiers après la deuxième semaine. Certains cas, néanmoins, sont rapportés plusieurs mois après la chirurgie [2–6].

Le risque de méningite postopératoire peut être minimisé par l'utilisation de techniques neurochirurgicales minutieuses, visant à réduire l'incidence des fuites de LCS postopératoires [2, 3]. En effet, la fuite postopératoire de LCS est le principal facteur de risque identifié d'infection profonde dans toutes les séries de la littérature, avec un risque relatif de 4 à 145 selon les auteurs [1–3]. Les autres facteurs de risque de méningite postopératoire sont un score de Glasgow préopératoire < 10, la présence au site d'incision d'une infection concomitante, le passage par une voie contaminée (trans-sinusienne, transnasale), la nécessité de reprise chirurgicale, l'intervention en urgence (souvent en contexte de polytraumatisme), la durée du geste opératoire supérieure à quatre heures [2, 3]. La prévention repose donc sur la préparation méticuleuse de l'opéré, la prévention de fuites de LCS, la fermeture de brèches per- ou postopératoires. L'antibioprophylaxie est pour certains uniquement préventive des événements infectieux superficiels [2] ; d'autres la rapportent efficace dans toutes les situations [6].

Patient porteur d'un matériel implanté

Chez les patients nécessitant un *monitoring* de pression intracrânienne par capteur invasif, ou porteurs d'une DVE, d'autres facteurs de risque sont rapportés : nombre et site des capteurs implantés, durée de l'implantation, pression intracrânienne supérieure à 20 mmH_2O, fuite de LCS, nombre de manipulations. La prévention repose alors sur le maintien du système clos, la manipulation en stricte asepsie, l'absence de réalisation de prélèvements systématiques, l'ablation ou l'internalisation précoce d'une DVE [7].

Les infections de DVI sont des événements redoutés et fréquents : le taux moyen estimé est de 5,6 à 12,6 %, par diverses séries de la littérature [7, 8]. Elles surviennent en majorité dans le premier mois qui

suit l'implantation (38 à 70 %). Des infections tardives sont parfois rapportées, après douze mois, pour 10 à 20 % d'entre elles, voire des années après l'implantation [7]. Leur survenue doit donc rester une préoccupation, même à distance de leur pose. Le principal facteur de risque identifié est la fuite de LCS après implantation de la dérivation, mais aussi la prématurité chez l'enfant, les infections antérieures de matériel de dérivation, la durée d'intervention pour la pose et l'expérience du neurochirurgien [7, 8]. Les mesures de prévention reposent donc sur l'asepsie stricte au moment de la pose, le retrait de la dérivation si elle n'est plus nécessaire. Les techniques limitant l'implantation de matériel dans le traitement de l'hydrocéphalie sont privilégiées au maximum. Ainsi, la ventriculocisternostomie, procédé chirurgical créant un shunt anatomique de circulation du LCS entre le troisième ventricule et l'espace sous-arachnoïdien, sans pose de matériel, est proposée en première intention devant une hydrocéphalie non communicante ; ou la septostomie et l'ouverture de membranes en cas d'hydrocéphalie cloisonnée. Les ponctions d'un éventuel réservoir associé à une dérivation doivent être les plus rares possible et pratiquées en asepsie stricte.

Physiopathologie/Germes en cause

Population générale

Le LCS est un milieu quasiment dépourvu de défense immunitaire : il est paucicellulaire à l'état normal (< 5 leucocytes/mm^3), la concentration des immunoglobulines et du complément y est environ de 2 à 5 % de celle du plasma. L'accumulation des polynucléaires neutrophiles est retardée et lente en cas d'infection par rapport à la multiplication des bactéries. Le pouvoir de phagocytose ainsi que la bactéricidie de ces cellules sont faibles en l'absence d'activité opsonisante dans le LCS [5, 6].

Les bactéries en cause sont différentes en fonction du type de chirurgie et du délai de survenue de l'infection.

Les études distinguent deux types d'infections : les méningites précoces surviennent dans les deux semaines suivant l'intervention, en relation avec une contamination peropératoire. Les staphylocoques, doré ou blanc, sont identifiés dans 50 % des cas. La fréquence élevée d'isolement de staphylocoques résistants à la méticilline s'intègre dans ce contexte nosocomial [1, 2, 6, 9].

Les méningites plus tardives, survenant après deux semaines, sont le plus souvent consécutives à des fuites de LCS ou à des infections de cicatrice. Les germes d'origine cutanée, staphylocoques, *Propionibacterium acnes* et corynébactéries sont impliqués, mais également ceux de la flore oropharyngée du patient ainsi que les bacilles à Gram négatif de l'environnement.

Dans une étude menée à l'hôpital Beaujon entre 1998 et 2003, nous avons colligé 21 cas consécutifs de méningite bactérienne : 40 % d'entre elles étaient dues à un staphylocoque doré ou blanc, méticilline-résistant dans 50 % des cas. 30 % étaient dues à des germes de la flore oropharyngée (*Streptococcus sp., Streptococcus pneumoniae*) et 30 % à des bacilles à Gram négatif de l'environnement ou des entérobactéries, dont certaines du groupe III [9].

D'autres études rapportent des infections liées à des germes différents et très variés : bacilles à Gram négatifs aérobies, aéro-anaérobies, bactéries aéro-anérobies facultatives, anaérobies strictes, imposant d'utiliser initialement une antibiothérapie à large spectre [3, 6, 8, 10].

Patient porteur d'un matériel implanté

La contamination du matériel implanté a lieu principalement lors de la pose chirurgicale. Les bactéries de la flore cutanée peuvent coloniser le site d'implantation de la dérivation et le matériel lui-même. Les germes les plus fréquemment identifiés appartiennent à la flore cutanée : un staphylocoque, le plus souvent à coagulase négative, est rapporté dans 38 à 80 % des cas, mais aussi, dans 7 à 15 % des cas, d'autres germes commensaux de la peau, comme *P. acnes* ou corynébactéries, sont isolés [7, 8].

Une déhiscence de la cicatrice cutanée, précoce ou tardive, ou un écoulement de LCS post-procédure représentent d'autres voies d'infection du matériel. Là encore, les germes de la flore cutanée du patient sont les plus incriminés. Plus rarement, des contaminations du cathéter distal par une infection intra-abdominale ont été rapportées [7]. Les germes identifiés sont alors des germes de la flore digestive (entérobactéries, anaérobies, levures).

Présentation clinique/Démarche diagnostique

Les signes cliniques d'une infection post-neurochirurgicale sont souvent frustes et aspécifiques dans la période postopératoire [6, 7]. Il peut s'agir de fièvre isolée, de céphalées ou de l'apparition d'un signe neurologique nouveau : trouble de conscience, crise convulsive ou signe neurologique focal. Ils peuvent

être confondus avec les signes d'une autre infection postopératoire : urinaire, bactériémie ou pneumopathie notamment. Devant l'apparition de l'un de ces signes, il faut donc réaliser en urgence une imagerie cérébrale, le plus souvent un scanner, sans et avec injection. Ces symptômes n'étant pas non plus spécifiques d'infection, ils peuvent correspondre à d'autres complications neurochirurgicales : saignement du foyer opératoire, accident vasculaire cérébral, hydrocéphalie, dont la prise en charge est différente [7, 8].

En conséquence, parallèlement à l'imagerie, les prélèvements bactériologiques suivants doivent être systématiquement réalisés : hémocultures, prélèvements respiratoires, prélèvements urinaires. Si l'imagerie ne donne pas de réponse diagnostique, le LCS doit être prélevé rapidement par ponction lombaire (PL), mais aussi par ponction sur le matériel de dérivation pour analyse cytologique, biochimique et bactériologique, avec examen direct et mise en culture. La mise en culture est faite soit au laboratoire, soit au lit du patient par ensemencement direct du LCS sur flacons d'hémocultures, permettant ainsi la survie et la croissance de bactéries fragiles telles que les bactéries anaérobies.

Infections cutanées et sous-cutanées

La cicatrice opératoire doit être examinée régulièrement. Des berges inflammatoires, une désunion de berges, un écoulement de liquide hématique ou purulent sont suspects d'infection. Des prélèvements à visée bactériologique, par aspiration à l'aiguille de l'écoulement ou par prélèvements de tissus lésés, dans des conditions d'asepsie stricte, doivent être réalisés, idéalement au bloc opératoire, permettant ainsi la mise à plat concomitante d'une collection abcédée sous-jacente. Le prélèvement de cicatrice sur écouvillon, le plus souvent contaminé par la flore cutanée saprophyte, est à proscrire compte tenu de sa faible valeur diagnostique.

Ostéites du volet

Ces infections surviennent le plus souvent après une infection superficielle. L'imagerie cérébrale retrouve une collection sous-cutanée en regard du volet, et permet, notamment en cas d'infection tardive, d'apprécier l'état de l'os : l'aspect mité est très évocateur d'une ostéite chronique. Dans ce cadre, la reprise chirurgicale permet :

- la réalisation de prélèvements étagés de la cicatrice, d'une éventuelle collection, et de l'os sur le volet d'une part et sur les berges de réimplantation d'autre part ;
- l'ablation du volet nécessaire le plus souvent.

Méningites

Le diagnostic clinique de méningite postopératoire est difficile. En effet, les signes cliniques sont en général moins bruyants que ceux d'une méningite communautaire et ne sont pas différents non plus de symptômes couramment observés en période postopératoire [3, 6, 9]. Ainsi, si les céphalées sont le signe le plus fréquent (80 à 90 % des patients), les signes méningés francs (vomissements, raideur de nuque) sont absents dans plus d'un cas sur deux [3, 6, 9]. La fièvre est fréquente, mais peu spécifique en postopératoire.

Le LCS normal contient moins de 5 leucocytes/mm^3 chez l'adulte et ne contient pas d'hématies. Il existe peu de données concernant le profil cytologique du LCS normal en période postopératoire [4, 11]. Dans le contexte postopératoire, le diagnostic de méningite est retenu si le nombre de leucocytes est supérieur à 100/mm^3, dont 50 % de polynucléaires neutrophiles [3, 6, 9]. L'interprétation de la protéinorachie et de la glycorachie est également difficile en contexte postopératoire [9, 12]. L'examen bactériologique direct, par coloration de Gram, est négatif dans 70 % des cas de méningites bactériennes postopératoires [5, 9]. Les cultures doivent être prolongées, mais restent le plus souvent négatives au-delà de 72 heures.

Cas particulier des méningites aseptiques ou chimiques

Le concept de méningite postopératoire aseptique a été introduit par Cushing dès 1915, mais son mécanisme reste débattu [12–14]. Jusqu'à deux tiers des méningites postopératoires restent non documentées, notamment en cas de chirurgie de la fosse postérieure, alors même que les prélèvements microbiologiques ont été faits sans antibiothérapie préalable. Ces méningites aseptiques liées à une réaction inflammatoire du LCS sont provoquées soit par la présence de substances irritatives provenant des tumeurs intracrâniennes, soit par la présence de sang et de ses produits de dégradation consécutive au geste chirurgical, voire les deux [15–17]. Une étiologie paucibactérienne est évoquée par certains [18]. Toutes les études montrent que la distinction clinique est impossible entre méningites bactériennes et aseptiques [8, 15, 16, 19, 20]. Ross rapporte qu'une température > 39 °C est plus évocatrice de méningite bactérienne, et que l'apparition d'un nouveau déficit focal neurologique est retrouvé exclusivement chez les sujets atteints de méningite

bactérienne [15]. De 1998 à 2005, nous avons colligé 75 épisodes de méningites postopératoires [9]. 21 patients avaient une méningite bactérienne et 54 une méningite aseptique. 55 patients avaient été opérés de la fosse postérieure pour un schwannome vestibulaire. Il n'y avait pas de différence significative entre les patients ayant une méningite bactérienne et ceux ayant une méningite aseptique, en termes de démographie, de comorbidité, d'indication opératoire ou de voie d'abord. La durée opératoire était supérieure dans le groupe méningite aseptique. Le délai chirurgie-méningite n'était pas différent dans les deux groupes. Une fuite de LCS était présente chez 41 patients (55 %), sans différence entre les deux groupes. De nouveaux signes neurologiques focaux étaient apparus exclusivement chez deux patients atteints de méningite bactérienne. Dans notre étude, les caractéristiques biochimiques et cytologiques du LCS n'étaient pas différentes entre les deux groupes [9]. Dans plus de 75 % des cas, la glycorachie était inférieure à 50 % de la glycémie, voire nulle avec la même proportion dans les deux groupes. Nous avons mené une étude prospective pour évaluer l'intérêt de la PCR ARN 16S chez ces patients. 32 patients ont été inclus et classés au regard du résultat des cultures : 6 ont été considérés comme ayant une méningite bactérienne (3 LCS positifs, 3 prélèvements de contiguïté positifs), et 26 comme ayant une méningite aseptique. La PCR des 26 patients atteints de méningite aseptique était négative. L'évolution clinique de tous ces patients a été favorable malgré l'arrêt de l'antibiothérapie à 72 heures. Ces éléments plaident donc en faveur d'une origine non bactérienne des méningites aseptiques. Deux des trois patients ayant une méningite bactérienne objectivée par une culture de LCS positive avaient une PCR positive. Compte tenu de son manque de sensibilité, cette technique ne peut en aucun cas remplacer la culture. Elle peut s'avérer utile cependant en cas de méningite bactérienne décapitée par une antibiothérapie préalable [20]. En l'absence de critères de différenciation validés avec une méningite bactérienne, le diagnostic de méningite aseptique doit rester un diagnostic d'élimination qui repose sur l'absence de bactérie à la coloration de Gram et après trois jours de culture, en l'absence de toute antibiothérapie préalable [5, 9, 21].

Infections de dérivations internes de LCS

Les signes cliniques sont le plus souvent frustes : fièvre isolée, parfois < 38 °C, céphalées. Un syndrome méningé complet est rapporté dans 20 à 30 % des cas selon les séries. Des troubles de conscience et des convulsions sont rarement décrits. Dans le cas d'une DVI péritonéale, une infection peut être également suspectée devant des douleurs abdominales aspécifiques, rarement un tableau de péritonite. Un abcès péritonéal est exceptionnellement mis en évidence [7, 8]. Dans le cas d'une infection de DVI atriale, un tableau septicémique, éventuellement intermittent, est parfois observé. Des complications à type d'endocardite du cœur droit, avec des emboles septiques pulmonaires, ont été rapportées. Enfin, un tableau de néphrite chronique « de shunt » est exceptionnellement observé en cas d'infection chronique de DVI non diagnostiquée. Le tableau enfin peut être « froid », d'allure non infectieuse, se traduisant uniquement par une dysfonction de dérivation, et la réapparition des signes cliniques qui avaient motivé sa pose. En pratique donc, toute fièvre ou tout symptôme neurologique nouveau ou réapparaissant chez un patient porteur de DVI est suspect d'infection de DVI jusqu'à preuve du contraire.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du germe en cause. Néanmoins, dans une étude prospective, le diagnostic d'infection de DVI était posé sans germe retrouvé dans près de 40 % des cas [7]. Un syndrome inflammatoire biologique est le plus souvent mis en évidence, mais une élévation de la protéine C réactive ou de la procalcitonine n'est pas univoque, notamment en période postopératoire précoce. Une imagerie cérébrale recherche une dysfonction de dérivation (réapparition de l'hydrocéphalie) et une ventriculite [22]. La ponction lombaire met en évidence dans environ 90 % des cas une méningite avec une leucocytorachie supérieure à 5/mm^3. Néanmoins, un LCS normal n'élimine pas le diagnostic [7].

En cas de DVI atriale, des hémocultures répétées, au moment des pics fébriles, recherchent une bactériémie. Une échographie cardiaque, au mieux transoesophagienne, recherche une endocardite sur les valves droites du cœur ou de l'extrémité distale du cathéter cardiaque.

En cas de DVI péritonéale, une imagerie abdominale (scanner) doit être faite pour rechercher une péritonite ou un abcès péritonéal [22]. Le prélèvement de liquide ou d'un abcès péritonéal par voie percutanée permet la mise en culture et le diagnostic bactériologique. En cas d'antibiothérapie préalable, des techniques de biologie moléculaire peuvent être utilisées sur ces prélèvements pour identifier des bactéries tuées par celle-ci.

Enfin, une ponction du réservoir de la DVI peut être proposée en conditions d'asepsie chirurgicale.

Infections de matériels externes/ventriculites

La colonisation du matériel est définie par la positivité d'un prélèvement bactériologique sur le matériel, en l'absence de signe clinique et de cellule dans le prélèvement.

L'infection sur matériel colonisé est définie par la présence de signes cliniques d'infection et/ou d'une réaction cellulaire dans le LCS associée à la positivité d'un prélèvement bactériologique sur le matériel. Elle impose l'ablation du matériel et, si celui-ci ne peut être retiré, son remplacement avec changement de site d'insertion.

Les infections sur DVE peuvent se compliquer de ventriculites. L'imagerie cérébrale retrouve alors une prise de contraste épendymaire, parfois un aspect de sédimentation dans les cornes postérieures (Figure 212.1).

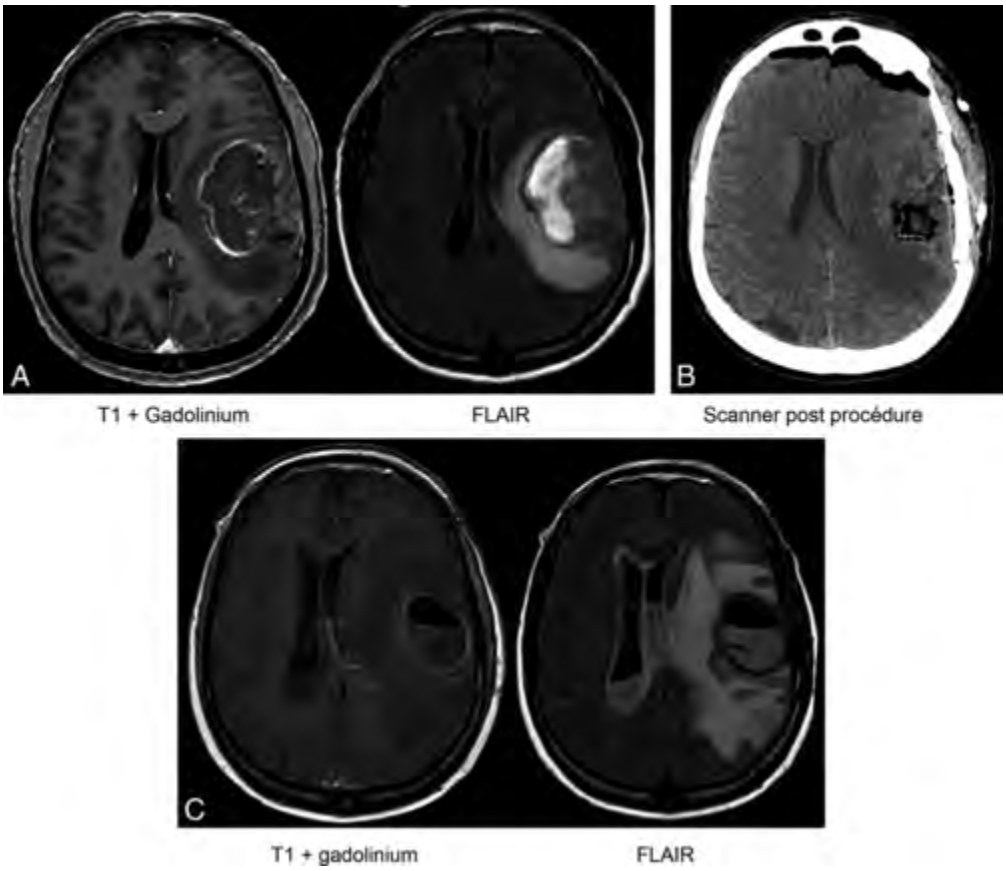


FIG. 212.1 Imagerie d'un patient de 53 ans présentant un glioblastome.
A. IRM préopératoire montrant la tumeur après injection de gadolinium, et la taille de l'œdème en FLAIR. B. Scanner postopératoire précoce (J1), montrant la cavité opératoire avec présence d'implant de chimiothérapie locale (carmustine : images linéaires hypodenses). Stabilité de l'effet de masse. C. IRM réalisée deux mois plus tard à l'occasion d'une dégradation clinique du patient. Image en cocarde avec niveau liquidien, majoration de l'œdème périlésionnel et de l'effet de masse, aspect de sédimentation dans la corne ventriculaire controlatérale suggérant l'existence d'une ventriculite associée. La reprise chirurgicale avec ablation des implants de carmustine a permis d'isoler un *Propionibacterium acnes*. Évolution infectieuse favorable, mais dégradation clinique progressive et décès sans reprise des traitements oncologiques.

Empyèmes extraduraux et sous-duraux

Ils réalisent en imagerie une collection hypodense, extra- ou sous-durale, avec une prise de contraste linéaire au contact. Une reprise neurochirurgicale pour drainage et réalisation de prélèvements microbiologiques est alors indispensable.

Abcès cérébraux

Ils réalisent en imagerie une collection hypodense, avec une prise de contraste annulaire, en cocarde (Figure 212.2). Ils peuvent être responsables d'un effet de masse sur le système ventriculaire. Le diagnostic

différentiel avec un hématome postopératoire en voie de résorption est parfois difficile. L'utilisation de l'IRM, qui retrouve une restriction de la diffusion dans les abcès spontanés à pyogènes, n'est pas validée dans cette situation postopératoire [23–25]. La suspicion d'abcès cérébral amène à une reprise neurochirurgicale pour drainage et réalisation de prélèvements microbiologiques.

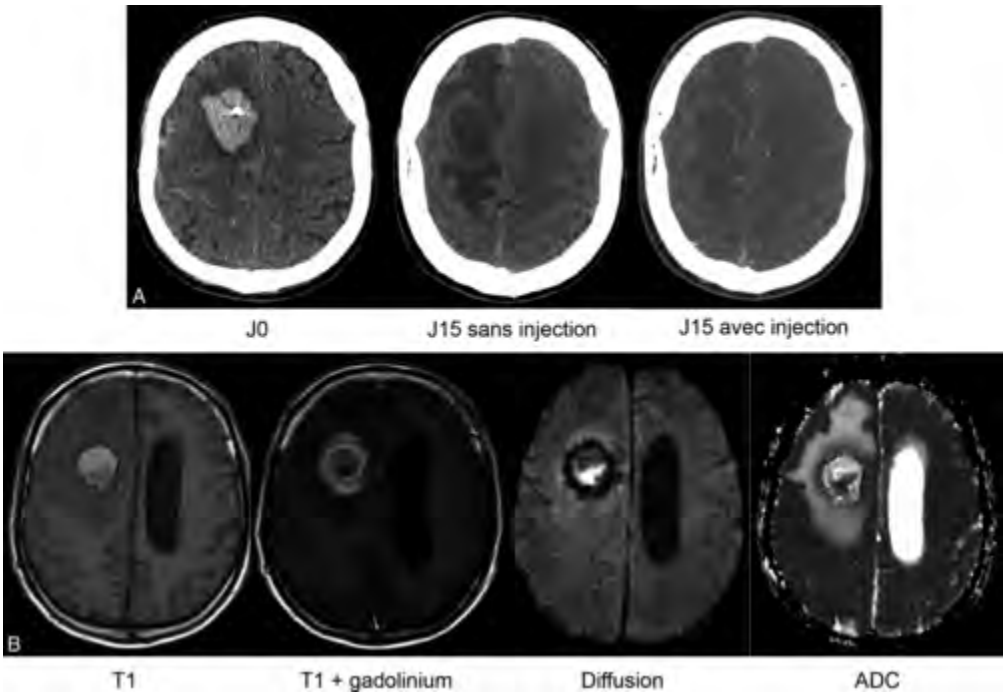


FIG. 212.2 Imagerie d'un patient de 61 ans, présentant une hémorragie méningée avec hémorragie intraventriculaire, hydrocéphalie dérivée avec épisodes d'obstruction, thrombolyse intra-DVE et hématome péri-DVE.

A. Le cathéter de dérivation est visible sur le scanner J0, jour de retrait de la DVE, entouré d'un hématome. Dégradation clinique à J15 avec troubles de la vigilance (GCS11/15). Le scanner à J15 montre une image hypodense, avec prise de contraste en cocarde pouvant correspondre à un hématome en voie de résorption. L'œdème périlésionnel est cependant très important. B. L'IRM réalisée le lendemain montre un hypersignal en diffusion, associé à une chute de l'ADC (*Apparent Diffusion Coefficient*) centrolésionnel, non univoque dans ce contexte d'hématome. La ponction confirme la présence d'un hématome surinfecté (staphylocoque à coagulase négative résistant à la méticilline). Évolution favorable sous traitement antibiotique.

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique est pluridisciplinaire.

Le plus souvent, le support logistique est assuré en réanimation médicale ou chirurgicale.

La partie chirurgicale est préalable à toute prise en charge de ces infections complexes. Le nettoyage d'une cicatrice infectée, la mise à plat d'une collection sous-cutanée, l'ablation d'un volet, avec prélèvements de ses berges, le retrait d'un matériel implanté interne ou externe, le drainage d'un empyème ou la ponction/évacuation d'un abcès cérébral reste le préalable à la documentation bactériologique, qui seule permet un traitement antibiotique optimal.

En dépit d'une réduction significative lors des dernières décennies, la mortalité des méningites nosocomiales reste globalement supérieure à celle des méningites communautaires (35 % *versus* 25 %) [5, 6].

Après prélèvements bactériologiques multiples, du LCS, de la cicatrice, d'une éventuelle fuite de LCS, d'hémocultures, il est urgent de débuter une antibiothérapie bactéricide par voie intraveineuse, diffusant bien dans le LCS et susceptible de couvrir l'ensemble des germes rapportés responsables des méningites postopératoires : *Staphylococcus sp.*, germes de la sphère oropharyngée (*Streptococcus sp.*), entérobactéries et bacilles à Gram négatif de l'environnement. D'une manière générale, l'écologie bactérienne de la structure de soins doit être prise en compte, notamment pour les bactéries multirésistantes. La pénétration dans le

LCS des différents antibiotiques doit être connue, et dépend de plusieurs facteurs : leur lipophilie, leur poids moléculaire, leur charge électrique, leur liaison aux protéines et le caractère inflammé ou non de la barrière. Un bon index inhibiteur doit être recherché (concentration au site de l'infection/CMI du germe considéré). Le tableau 212.1 résume la diffusion des principales molécules disponibles.

Tableau 212.1

Diffusion des antibiotiques dans le LCS.

Mauvaise	Moyenne	Bonne
Glycopetides	Pénicilline G	Quinolones (ofloxacine, lévofloxacine)
Daptomycine	Pénicilline A	Rifampicine
Colimycine	Céphalosporines	Cotrimoxazole
Aminosides	Carbapénèmes	Imidazolés
Pénicilline M	Tigécycline	Phénicolés
Inhibiteurs de bêtalactamases	Uréidopénicillines	Fosfomycine
Lincosamides	Carboxypénicillines	Linézolide
Macrolides/synergistines	Ciprofloxacine	
Cyclines		
Acide fusidique		

Méningites

De Bels rapporte qu'une antibiothérapie probabiliste par céfotaxime seule est inadaptée dans 35 % des cas [26]. Les associations recommandées dans cette situation utilisent un glycopeptide (vancomycine, en perfusion continue de 40 mg/kg/j après une dose de charge de 15 mg/kg pour obtenir un taux sérique entre 30 et 40 mg/L) et une bêtalactamine à large spectre (céfotaxime : 2 g toutes les 4 à 6 heures, ou ceftazidime : 2 g toutes les 8 heures, ou céfépime : 2 g toutes les 8 heures, ou méropénème : 2 g toutes les 8 heures). Pour les patients allergiques aux bêtalactamines, l'aztréonam (2 g toutes les 8 heures) et la ciprofloxacine (400 mg toutes les 8 heures) peuvent être proposées [6, 9, 21, 26, 27] (Tableau 212.2). Ces posologies seront adaptées en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Tableau 212.2

Antibiothérapies proposées pour le traitement empirique des infections post-neurochirurgicales (d'après [6])[1].

Traitement de première ligne	Traitement en cas d'allergie aux bêtalactamines
Vancomycine : dose de charge de 15 mg/kg puis perfusion continue de 40 mg/kg/j I + Céfotaxime : 2 g toutes les 4 heures ou Ceftazidime : 2 g toutes les 8 heures ou Céfépime : 2 g toutes les 8 heures ou Méropénème : 2 g toutes les 8 heures	Vancomycine : dose de charge de 15 mg/kg puis perfusion continue de 40 mg/kg/j I + Aztréonam : 2 g toutes les 8 heures ou Ciprofloxacine : 400 mg toutes les 8 heures

[1] Posologies proposées pour fonction rénale normale.

L'antibiothérapie sera ensuite adaptée au(x) germe(s) isolé(s) en culture du LCS ou de tout autre site prélevé. La durée totale de traitement ne fait pas l'objet d'un consensus. La plupart des auteurs recommandent un traitement de 14 à 21 jours [6, 9, 21, 26, 27].

Méningites aseptiques

Certains auteurs recommandent la prescription d'antibiotiques systématiques, quel que soit le diagnostic retenu : méningite bactérienne ou aseptique [18]. En 2000, une conférence de consensus organisée par la *British Society of Antimicrobial Therapy* recommande :

- une antibiothérapie empirique, systématique pour tous les patients atteints de méningite postopératoire, adaptée à l'écologie du service concerné ;
- la poursuite et l'adaptation du traitement si un germe est isolé ;
- l'arrêt de l'antibiothérapie à 72 heures, si les cultures du LCS ou de tout autre prélèvement (hémoculture, pus de cicatrice, rhinorrhée ou otorrhée) sont négatives, qu'aucun signe neurologique nouveau n'est apparu, et que le patient n'avait pas reçu d'antibiothérapie préalable à la PL, considérant qu'il s'agit d'une méningite aseptique [21].

Afin de valider ces recommandations, nous avons évalué de façon prospective tous les épisodes de méningite postopératoire (> 100 leucocytes/mm^3 de LCS et méningite clinique) survenus à l'hôpital Beaujon entre 1998 et mai 2005 [9]. De 1998 à septembre 2003 (période contrôle), tous les patients étaient traités sans suivre les recommandations de la *British Society of Antimicrobial Therapy*. D'octobre 2003 à mai 2005 (période d'intervention), tous les patients avaient reçu une antibiothérapie empirique probabiliste adaptée à l'écologie de l'hôpital, interrompue à 72 heures si les cultures de tous les prélèvements restaient stériles. L'évolution clinique et la durée de l'antibiothérapie ont été analysées pour tous les patients. 75 épisodes de méningite ont été analysés : 21 méningites bactériennes et 54 méningites aseptiques. La présentation clinico-biologique initiale ne permettait pas de différencier les deux étiologies. Les patients porteurs d'une méningite aseptique ont reçu 11 ± 5 jours d'antibiothérapie dans la période contrôle contre 3,5 ± 2 jours dans la période d'intervention (p = 0,001). Tous les épisodes de méningite ont guéri, la plupart sans séquelle et sans différence significative entre les deux périodes [9].

Ces succès thérapeutiques suggèrent qu'aucun des cas de méningite considérée comme aseptique ne correspondait à une méningite bactérienne. Cette stratégie s'avère donc bénéfique puisqu'elle permet de réduire la durée et le coût de l'antibiothérapie, la pression de sélection antibiotique, sans augmenter la morbidité ou la mortalité des patients.

Ces résultats nous amènent à proposer un schéma de prise en charge des infections postopératoires résumé dans la figure 212.3.

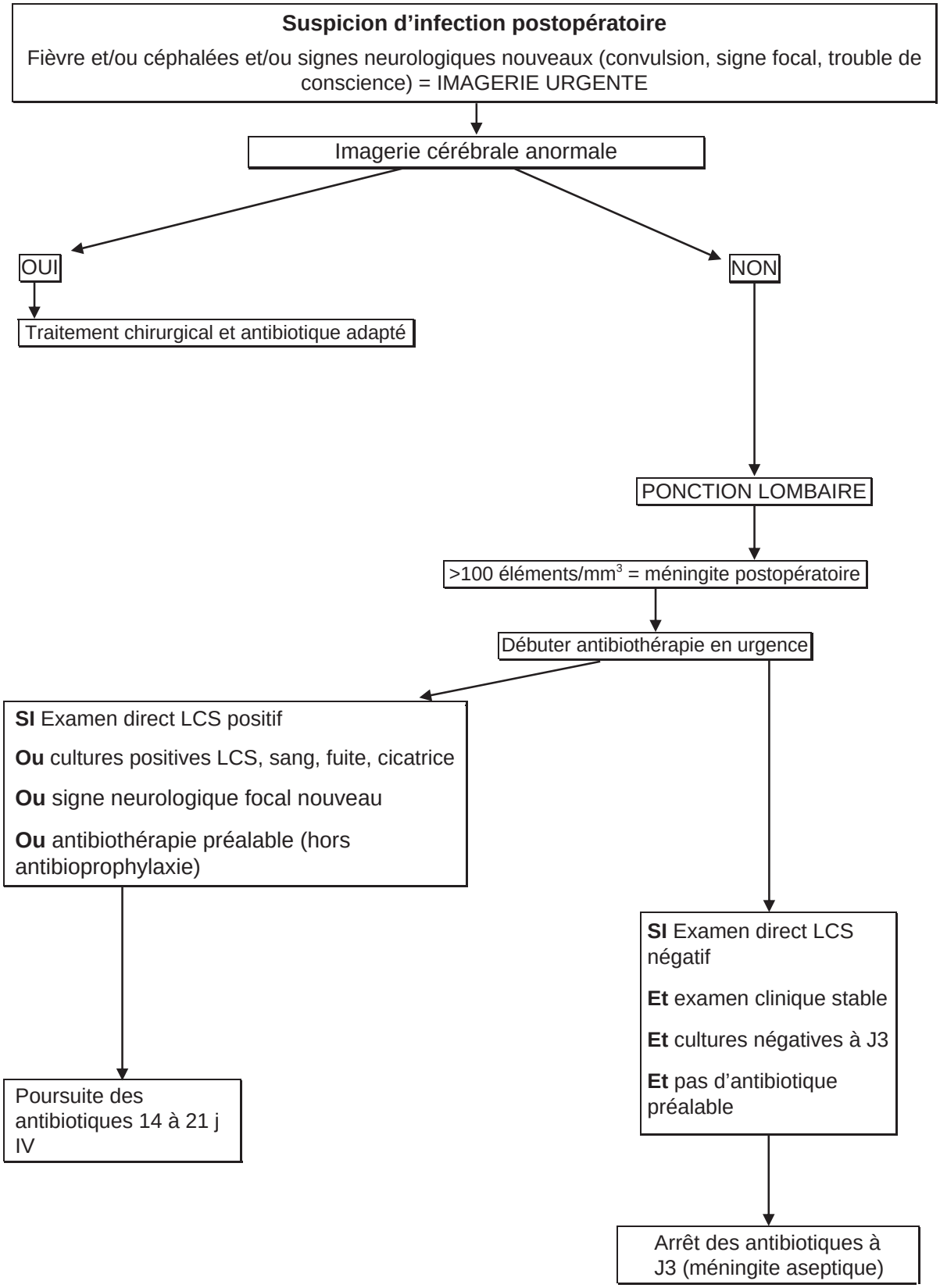


FIG. 212.3 **Prise en charge des infections postopératoires.**

Méningite sur DVI ou DVE

L'ablation de la dérivation est recommandée par la plupart des auteurs. En effet, la formation rapide d'un biofilm, mécanisme de survie des bactéries sur les structures amorphes mais aussi mécanisme de résistance, rend l'efficacité de l'antibiothérapie aléatoire. Chez des patients traités avec conservation de leur matériel, des récidives d'infection malgré une antibiothérapie adaptée sont rapportées. Dans la série de von der Brelie, 13 % des patients présentaient une rechute dans les deux premiers mois après une première infection [7]. Néanmoins, en cas de suspicion d'infection sur DVI péritonéale localisée uniquement sur la partie distale du cathéter, son déplacement dans la cavité péritonéale est parfois proposé. Si la dérivation est nécessaire, des alternatives sont proposées pendant le traitement de la méningite : ponctions lombaires itératives ou dérivation ventriculaire externe. Une DVI n'est réimplantée qu'après guérison complète de l'infection. Le délai proposé par la plupart des auteurs est de une à deux semaines après la guérison de la méningite [7, 26].

Par ailleurs, une antibiothérapie intrathécale a permis, dans une étude rétrospective, d'obtenir une stérilisation plus rapide du LCS ($p < 0,05$) et une guérison clinique plus rapide ($p < 0,002$) chez les patients recevant l'antibiothérapie intrathécale en plus de l'antibiothérapie systémique classique [28]. Cette alternative a également été proposée pour traiter des infections à bactérie multirésistante [6].

Autres infections

L'antibiothérapie est prescrite, comme recommandée pour les méningites, par voie intraveineuse pour une durée empirique de quinze jours, puis un relais *per os* peut être proposé, en privilégiant les molécules biodisponibles par voie orale et de bonne diffusion (*cf.* Tableau 212.1). Les durées de traitement ne sont pas définies par des études randomisées, mais sont communément de six semaines au total pour un empyème (soit quatre semaines *per os*) et de six semaines à trois mois pour un abcès cérébral ou une ostéite du volet [24, 25]. Un nouveau volet (cranioplastie) peut être réimplanté à distance de la guérison de l'infection.

Références

[1] Korinek A.M. Infections after craniotomy: a prospective multicenter study of 2944 patients. *Neurosurgery.* 1997;41:1073–1081.

[2] Korinek A.M., Baugnon T., Golmard J.M., et al. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery.* 2006;59:126–133.

[3] McClelland 3rd. S., Hall W.A. Postoperative central nervous infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. *Clin Infect Dis.* 2007;45:55–59.

[4] Rosenthal V.D., Richtmann R., Singh S., et al. Surgical site infections, International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 30 countries, 2005-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34:597–604.

[5] Federico G., Tumbarello M., Spanu I., et al. Risk factors and prognostic indicators of bacterial meningitis in a cohort of 3580 postneurosurgical patients. *Scand Infect Disease.* 2001;39:533–537.

[6] Van de Beek D., Drake J., Tunkel A. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2010;362:146–154.

[7] Von der Brelie C., Simon A., Gröner A., et al. Evaluation of an institutional guideline for the treatment of CSF shunt-associated infections. *Acta Neurochir.* 2012;154:1691–1697.

[8] Zarrouk V. Infections liées aux matériels neurochirurgicaux. *Rev Prat.* 2014;64:660–664.

[9] Zarrouk V., Vassor I., Bert F., et al. Evaluation of the management of postoperative meningitis. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1555–1559.

[10] Blomstedt G.C. Infections in neurosurgery: a retrospective study of 1149 patients and 1517 operations. *Acta Neurochir.* 1985;78:81–90.

[11] Roland P., Meyerhoff W., Balcombe K., et al. Spinal fluid profile following surgery in the subarachnoid space. *Head Neck S Urg.* 1989;101:445–448.

[12] Blomstedt G.C. Post-operative aseptic meningitis. *Acta Neurochir (Wien).* 1987;89:112–116.

[13] Cushing H. Studies on the cerebro-spinal fluid : I. *Introduction J Med Res.* 1914;31:1–19.

[14] Carmel P.W., Greif L.K. The aseptic meningitis syndrome: a complication of posterior fossa surgery. *Pediatr Neurosurgery.* 1993;19:276–280.

[15] Ross D., Rosegay H., Pons V. Differentiation of aseptic and bacterial meningitis in postoperative neurosurgical patients. *J Neurosurg.* 1988;69:669–674.

[16] Finlayson A.I., Penfield W. Acute postoperative aseptic leptomeningitis. *Arch Neurol Psychiatry.* 1941;46:250–276.

[17] Forgacs P., Geyer C.A., Freidberg S.R. Characterization of chemical meningitis after neurological surgery. *Clin Infect Dis.* 2001;32:179–185.
[18] Druel B., Vandenesch F., Greenland T., et al. Aseptic meningitis after neurosurgery: a demonstration of bacterial involvement. *Clin Microbiol Infect.* 1996;1:230–234.
[19] Pönkä A., Treppo A.M., Webe T.H., et al. The differential diagnosis of bacterial and aseptic meningitis using cerebrospinal fluid laboratory tests. *Infection.* 1983;11(3):129–131.
[20] Zarrouk V., Leflon-Guibout V., Robineaux S., et al. Diagnostic accuracy of broad-range 16S Ribosomal DNA PCR in cerebrospinal fluid does not change postoperative aseptic meningitis management. *J Clin Microbial.* 2010;48:3331–3333.
[21] The British society for antimicrobial chemotherapy. The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculis. *Br J Neurosurg.* 2000;14:7–12.
[22] Wallace A.N., McConathy J., Menias C.O., et al. Imaging evaluation of CSF shunts. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202:38–53.
[23] Reddy J.S., Mishra A.M., Behari S., et al. The role of diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of intracranial cystic mass lesions: a report of 147 lesions. *Surg Neurol.* 2006;66:246–250.
[24] Yang K.Y., Chang W.N., Ho J.T., et al. Postneurosurgical nosocomial bacterial brain abscess in adults. *Infection.* 2006;34:247–251.
[25] Brouwer M.C., Tunkel A.R., McKhann G.M., et al. Brain abcess. *N Engl J Med.* 2014;371:447–456.
[26] De Bels D., Korinek A.M., Bismuth R., et al. Empirical treatement of adult postneurosurgical nosocomial meningitis. *Acta Neurochir.* 2002;144:989–995.
[27] Tunkel A.R., Hartmann B.J., Kaplan S.L., et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1267–1284.
[28] Wilkie M.D., Hanson M.F., Statham P.F. Infections of cerebrospinal fluid diversion devices in adults: the role of intraventricular antimicrobial therapy. *J Infect.* 2013;66:239–246.

CHAPITRE 213

Endocardites infectieuses

J.-L. Trouillet; J. Chastre

L'endocardite infectieuse correspond à la colonisation de l'endocarde valvulaire par des micro-organismes circulants dans le sang avec formation de végétations fibrinoplaquettaires [1] ; cette invasion peut également intéresser l'endocarde non valvulaire, les prothèses valvulaires ou les matériaux prothétiques intracardiaques. L'endocardite demeure une maladie grave avec une mortalité intrahospitalière de 20 % [2], voire très supérieure chez les patients admis en réanimation (plus de 50 %) [3]. Le profil épidémiologique s'est modifié au cours de ces dernières décennies [4, 5]. Les formes aiguës, dont la proportion augmente, sont dues à des germes très virulents, tels que les *Staphylococcus aureus*, et conduisent plus fréquemment le malade en réanimation d'emblée. Cependant, des endocardites subaiguës ou lentes, souvent en rapport avec des infections à streptocoques, peuvent également nécessiter l'admission du malade en réanimation en raison de complications, cardiaques ou neurologiques en particulier.

Critères diagnostiques

Le polymorphisme de la maladie et les difficultés diagnostiques ont conduit à proposer des critères permettant de formaliser le diagnostic d'endocardite. La classification élaborée par Durack *et al.* à l'université de Duke, modifiée par Li *et al.*, a supplanté les autres classifications [6, 7]. Elle a le mérite de prendre en compte des critères échographiques rigoureux et de proposer un classement opérationnel non seulement pour des études épidémiologiques, mais aussi pour la prise en charge individuelle des malades (Tableaux 213.1 et 213.2). Elle a été validée par plusieurs travaux, en dépit de quelques limitations, et sert de référence dans la majorité des publications concernant les endocardites. Des critères mineurs additionnels sont régulièrement proposés (splénomégalie, hippocratisme, hémorragies linéaires sous-unguéales, pétéchies, vitesse de sédimentation, protéine C réactive ou procalcitonine élevées, hématurie microscopique, « *microbleeds* » intracérébraux, etc.), sans notable amélioration du modèle.

Tableau 213.1

Critères diagnostiques des endocardites (*Duke criteria*).

Critères diagnostiques des endocardites
Endocardite certaine
– Critères histopathologiques : • micro-organismes retrouvés à la culture ou à l'examen histologique d'une végétation, d'une végétation ayant embolisé ou d'un abcès intracardiaque ; • lésions histologiques (végétation ou abcès) montrant un aspect d'endocardite active – Critères cliniques, utilisant les définitions spécifiques du tableau 213.2 : • deux critères majeurs ; • ou un critère majeur et trois critères mineurs ; • ou cinq critères mineurs
Endocardite possible
Un critère majeur ou Trois critères mineurs
Endocardite exclue
Diagnostic alternatif certain expliquant les signes cliniques ou Résolution des manifestations cliniques avec une antibiothérapie ≤ 4 jours ou Absence de preuve histologique à l'autopsie ou à la chirurgie, après un traitement antibiotique ≤ 4 jours Absence de critère d'endocardite possible, définie au-dessus

Tableau 213.2

Définitions des critères majeurs et mineurs (critères de Duke), modifiés par Li [5, 6].

Critères majeurs et mineurs
Critères majeurs
Hémocultures positives – Micro-organismes typiques d'une endocardite, isolés d'au moins deux hémocultures distinctes : • *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, groupe HACEK ou • *Staphylococcus aureus* ou • *Enterococcus sp.* d'acquisition communautaire, en l'absence de foyer primitif – Micro-organismes susceptibles de causer une endocardite et isolés à partir d'une bactériémie persistante définie par : • au moins deux hémocultures positives prélevées à plus de 12 h d'intervalle ou • trois hémocultures sur trois ou la majorité des hémocultures si plus de quatre hémocultures distinctes ont été prélevées et que l'intervalle séparant la première de la dernière soit ≥ 1 h. – Une hémoculture positive à *Coxiella burnetii* ou un titre d'IgG antiphase I > 1/800
Atteinte de l'endocarde prouvée par : – une échocardiographie montrant des lésions caractéristiques d'endocardite (une échographie transœsophagienne (ETO) est recommandée chez les patients porteurs de prothèses valvulaires classés comme « endocardite possible » sur la base des critères cliniques ou endocardite compliquée [abcès paravalvulaire] ; l'échographie transthoracique (ETT) en première intention chez les autres patients) définies par : • une masse intracardiaque oscillante sur une valve ou l'appareil annulaire, ou sur le trajet d'un jet de régurgitation, ou sur du matériel implanté en l'absence d'explication anatomique alternative ou • une image compatible avec un abcès ou • une déhiscence prothétique partielle récente – l'apparition d'un nouveau souffle de régurgitation valvulaire (l'aggravation ou la modification d'un souffle d'insuffisance valvulaire préexistant n'est pas suffisante)
Critères mineurs
– Prédisposition : cardiopathie à risque ou toxicomanie intraveineuse – Fièvre, température ≥ 38 °C – Phénomènes vasculaires : embolie artérielle majeure, infarctus pulmonaire septique, anévrisme mycotique, hémorragie intracrânienne, hémorragies conjonctivales, purpura de Janeway – Phénomènes immunologiques : glomérulonéphrite, faux panaris d'Osler, taches de Roth, facteur rhumatoïde – Arguments microbiologiques : hémocultures positives, mais ne satisfaisant pas aux critères majeurs notés au-dessus[1] ou des preuves sérologiques d'infection active avec un organisme susceptible de causer une endocardite – (Les critères échographiques mineurs sont exclus)

[1] Sont exclus : une seule hémoculture positive à staphylocoque à coagulase négative ou à des micro-organismes non responsables d'endocardite.

La Société Européenne de Cardiologie a modifié ces critères en 2015 en ajoutant, dans les critères majeurs, des critères obtenus à partir d'examens d'imagerie autre que l'échographie : d'une part l'existence d'une lésion d'abcès paravalvulaire au scanner thoracique et d'autre part une activité métabolique anormale autour d'une prothèse implantée plus de 3 mois auparavant au PET-scan (tomographie d'émission par positon) ou un foyer détecté par une imagerie aux leucocytes marqués par SPECT-CT (*Single Photon Emission Computed Tomography* ou Tomographie Computée à Emission de Photon Unique) [8]. L'identification d'accidents emboliques récents ou d'anévrismes infectieux par l'imagerie (IRM), mais cliniquement silencieux, devrait être également considérée comme un critère mineur supplémentaire.

En pratique, les hémocultures et l'échocardiographie constituent les deux piliers diagnostiques. Cinq situations cliniques peuvent être identifiées : les endocardites sur valve native, les endocardites sur prothèse valvulaire, les endocardites nosocomiales ou liées aux soins, les endocardites survenant chez les toxicomanes avec injections intraveineuses, et enfin les endocardites et infections liées aux stimulateurs et défibrillateurs implantables.

Endocardites sur valves natives

Épidémiologie

L'incidence de l'endocardite en France est estimée à 32 (95 % IC, 28-35) cas par million d'habitants, dont 78 % sont des infections sur valves natives [4]. Le type de valvulopathie, l'origine de la bactériémie et les micro-organismes se sont modifiés ces dernières années. L'âge moyen augmente et est actuellement de 61,6 ± 16,3 ans. Les valvulopathies dégénératives ont remplacé progressivement les valvulopathies post-rhumatismales qui ne sont à l'origine actuellement que de moins de 20 % des cas. Les anomalies congénitales, notamment la bicuspidie aortique, représentent 6 à 24 % des cas. Dans 20 à 40 % des cas (47 % dans la dernière enquête épidémiologique française), la valvulopathie n'est pas connue au moment du diagnostic [4]. Classiquement, l'infection intéresse plus fréquemment la valve mitrale (28-45 %) que la valve aortique (5-36 %), mais l'atteinte de cette dernière est en constante augmentation comme le montre la dernière enquête en France (34,6 % *vs* 30,8 %). Une double atteinte est rencontrée dans 12,1 % des cas. L'atteinte tricuspide est rare (inférieure à 10 %), sauf dans certaines populations (toxicomanes IV, porteurs de stimulateurs cardiaques). La prédominance masculine (deux hommes pour une femme) est constamment retrouvée. Enfin, un antécédent d'endocardite existe dans 10 % des cas et est un facteur de risque indépendant d'atteinte valvulaire. Les endocardites nosocomiales sont de plus en plus fréquentes, représentant 21 % des endocardites sur valve native dans une série de malades admis en réanimation. Cette progression est en rapport avec l'augmentation des gestes invasifs, du nombre de patients immunodéprimés et la mise en place de matériel prothétique [2, 9].

Il n'existe pas de données nationales donnant le nombre et la nature des malades atteints d'endocardites hospitalisés en réanimation médicale, mais dans une étude issue de deux réanimations particulièrement impliquées dans cette pathologie, elles représentaient 3 % des admissions [10].

Microbiologie

Le tableau 213.3 résume les principaux micro-organismes responsables d'une endocardite [3, 11]. Si les streptocoques, les staphylocoques et les entérocoques représentent toujours plus de 80 % des bactéries causales, la proportion des *Staphylococcus aureus* n'a cessé d'augmenter, approchant les 30 %, voire beaucoup plus en réanimation et dans les centres « tertiaires » [2–5, 11]. La proportion de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) connaît de grandes variations géographiques avec moins de 15 % dans la dernière enquête en France (13,8 %) et plus de 40 % en Amérique du Nord. Outre l'origine géographique, d'autres facteurs expliquent les variations entre les différentes publications : par exemple le caractère communautaire (prédominance de streptocoques) ou associé aux soins (prédominance de staphylocoques), ou encore en fonction de populations spécifiques (toxicomanes IV, dialysés chroniques, diabétiques, porteurs de matériel intravasculaire) [2–5, 9–13]. Parmi les bacilles à Gram négatif, en cause dans 5 % des cas, il faut souligner la place prépondérante du groupe HACEK (1 à 5 %), dont les espèces font partie des bactéries typiques des endocardites [14]. Les endocardites à champignons sont très rares sur valves natives (2 %), elles sont plus fréquentes sur prothèse. D'autres modifications de la « démographie microbienne » sont à noter : des espèces extrêmement rares auparavant (streptocoques des groupes B, C, ou G par exemple) ou des bactéries « émergentes » (*Coxiella burnetii*, *Bartonella*, *Staphylococcus lugdunensis*, etc.) sont régulièrement rapportées, probablement en raison des progrès dans les techniques de bactériologie. Le groupe des endocardites dites à « hémocultures négatives » ne représente plus que 5 % des cas dans les séries les plus récentes, mais cette proportion est plus importante lorsque l'antibiothérapie a été débutée avant tout prélèvement, ce qui était encore le cas dans 29 % des cas dans une enquête européenne [15]. Les techniques sérologiques, plus récemment de PCR (*polymerase chain reaction*), ou des techniques d'histologie sophistiquées, apanage de laboratoires spécialisés, réalisées sur du matériel valvulaire, sont particulièrement intéressantes dans les infections dues à des germes à croissance intracellulaire ou difficile (rickettsies, *Bartonella sp.*, *Chlamydia sp.*, *Legionella sp.*, *Mycoplasma pneumoniæ*, *Brucella sp.*, *Tropherima whipplei*, etc.) [16].

Tableau 213.3

Micro-organismes responsables d'endocardites.

	Valve native* Communaut. Ass. aux Soins		Valve native* Toxicomanie IV	Prothèse* précoce (< 12 mois)	tardive (> 12 mois)	Réanimation** (endocardites cœur gauche)
Micro-organismes	n = 282	n = 78	n = 26	n = 20	n = 65	n = 198
Staphylocoques	65 (23 %)	45 (58 %)		7 (35 %)	22 (34 %)	104 (53 %)
S. aureus	54 (19 %)	32 (41 %)	21 (81 %)	3 (15 %)	16 (25 %)	91 (46 %), dont 7 meti-R
Staphylocoque à coagulase négative	11 (4 %)	13 (17 %)	0	4 (20 %)	6 (9 %)	13 (7 %)
Streptocoques	152 (54 %)	8 (10 %)	2 (8 %)	2 (10 %)	15 (23 %)	60 (30 %)
Streptocoques oraux	79 (28 %)	5	1	1	7	Dont 6 à pneumocoque
Streptocoques pyogènes	22 (8 %)	0	1	0	2	
Streptocoques D	51 (18 %)	3	0	1	6	
Enterococcus sp.	27 (10 %)	9 (12 %)	1 (4 %)	2 (10 %)	13 (20 %)	15 (8 %)
Autres germes[1]	16 (6 %) dont 6 bactéries du groupe HACEK[2]	9 (12 %)	0	5 (25 %)	8 (12 %)	23 (12 %) dont 9 entérobactéries, 6 autres BGN, 3 *Bartonella* et 5 *Candida*
Hémoculture négative	27 (10 %)	6 (8 %)	0	4 (20 %)	8 (12 %)	13 (7 %)
Non identifié[3]	14 (5 %)	3 (4 %)	0	4 (20 %)	5 (8 %)	

Communaut. : origine communautaire ou inconnue ; Ass. aux soins : d'origine associée aux soins, nosocomiale et non nosocomiale.

[1] Autres germes incluant le groupe HACEK, *Enterobacteriaceae*, *Propionibacterium acnes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Lactobacillus species*, *Corynebacterium species*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella quintana*, *Tropheryma whipplei*, *Candida species*, autres.

[2] Groupe HACEK *Hæmophilus para-influenzæ*, *Hæmophilus aprhophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella sp.*, *Kingella sp.*

[3] Les endocardites à micro-organismes non identifiés sont également comptées dans les endocardites à hémoculture négative.

* Données issues de la référence [11].

** Données issues de la référence [3].

Manifestations cliniques

Le délai entre la bactériémie et les premières manifestations cliniques est d'une à deux semaines en moyenne, mais avec des extrêmes allant de quelques jours pour des germes très virulents (staphylocoque doré) à plusieurs semaines pour des germes à croissance lente (streptocoques déficients).

Le tableau révélateur de la maladie est extrêmement variable et polymorphe, pouvant se résumer à une fièvre prolongée ou à l'opposé très riche associant un état de choc fébrile avec détresse respiratoire, signes neurologiques et signes cutanés évocateurs, tel un purpura nécrotique des extrémités [17]. Les principaux signes cliniques rencontrés dans les endocardites sont donnés dans le tableau 213.2 résumant les critères diagnostiques. L'ECG permet de détecter l'apparition d'un trouble de conduction évocateur d'abcès paravalvulaire. La radiographie pulmonaire permet de confirmer des signes d'insuffisance cardiaque ou des signes évocateurs d'embolie pulmonaire en cas d'endocardite du cœur droit. L'admission en réanimation est généralement motivée par une défaillance hémodynamique ou respiratoire, une complication cardiaque, une complication neurologique ou une défaillance rénale [3].

Diagnostic

Le diagnostic est à évoquer systématiquement devant un tableau septique chez un patient ayant des facteurs connus pour favoriser ou être associés à la survenue d'une endocardite infectieuse. Le diagnostic repose sur l'examen clinique, la positivité des hémocultures et l'échocardiographie.

L'association d'un souffle cardiaque, d'autant plus qu'il s'agit d'un souffle de régurgitation apparu récemment, et d'une fièvre constitue un élément majeur de suspicion. La présence de signes neurologiques et/ou de signes cutanés devient un argument décisif dans ce contexte. Le résultat des hémocultures et/ou de l'échocardiographie confirmera le diagnostic.

Hémocultures

Dans les endocardites à hémocultures positives, les deux premières hémocultures permettent d'isoler la bactérie dans plus de 90 % des cas quand le malade n'a pas reçu d'antibiotique. Ce pourcentage devient inférieur à 65 % quand le patient a reçu des antibiotiques. Il est recommandé de pratiquer trois hémocultures sur un intervalle de 1 à 24 h en fonction de la présentation clinique. Ainsi, devant un tableau d'état de choc ou de défaillance cardiaque fébrile, on fera prélever très rapidement deux ou trois hémocultures, avec au moins 1 h entre la première et la dernière hémoculture, avant de débuter l'antibiothérapie. La quantité de sang recueillie doit être de 10 mL par flacon et ces flacons doivent être conservés au moins quinze jours. Le laboratoire doit donc être prévenu de la suspicion diagnostique et tenu informé des circonstances cliniques. De plus, en cas d'hémocultures négatives, des milieux enrichis utiles à la détection de certains germes (streptocoques déficients par exemple), des tests sérologiques (*Coxiella burnetii*, *Bartonella*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*) et des techniques de PCR doivent être demandés. Dans les endocardites fongiques, les hémocultures classiques peuvent rester négatives, des techniques basées sur le principe de lyse concentration ou des flacons spécifiques ont été proposées pour accélérer la détection. Cependant, pour les *Candida spp.*, qui restent les espèces majoritairement retrouvées, les différents systèmes d'hémoculture présentent des efficacités sensiblement équivalentes.

Échocardiographie

L'échocardiographie est devenue l'outil diagnostique essentiel en montrant des images évocatrices du processus infectieux (végétations, abcès), mais également pronostique en permettant un bilan lésionnel précis (destruction valvulaire, lésions sous-aortiques) [18]. La réalisation d'une échocardiographie transœsophagienne (ETO) doit faire partie de l'évaluation des patients admis pour choc ou bactériémie à *S. aureus* [19]. En réanimation, l'ETO est facile lorsque le malade est intubé. Si le malade est instable en ventilation spontanée, il faut savoir se contenter d'une échographie transthoracique (ETT) dans un premier temps.

La sensibilité du diagnostic des végétations sur valve native par ETT est comprise entre 62 et 79 %, elle atteint 92 % par ETO. Cependant, des végétations inférieures à 2 mm ne sont pas visibles et des valves très remaniées ou calcifiées constituent toujours des limites de l'examen. Enfin, il s'agit d'images et l'interprétation doit tenir compte du contexte, car de tels échos peuvent correspondre à des tumeurs, des filaments de fibrine ou des végétations non infectieuses (lupus, endocardites marastiques), voire des séquelles d'une précédente endocardite infectieuse. La rupture d'un cordage mitral d'origine non infectieuse constitue un autre diagnostic différentiel. L'échographie couplée au Doppler précise le mécanisme ainsi que la sévérité de l'atteinte valvulaire.

Il convient toutefois de noter que le premier examen peut être non contributif ; aussi, en cas de forte suspicion clinique, un deuxième examen doit être programmé dans les sept à dix jours suivants [19].

En ce qui concerne le diagnostic d'abcès, l'ETO se révèle également très supérieure à l'ETT [18, 20, 21] : la sensibilité de l'ETT est comprise entre 16 et 63 %, elle atteint 76 à 100 % en ETO avec une spécificité de 95 %. Cependant, le diagnostic d'abcès débutant reste difficile et la présence d'une « cavité » peut correspondre à une image ancienne (abcès détergé). L'ETO a également montré sa supériorité dans le bilan des lésions sous-aortiques compliquant les endocardites aortiques et correspondant à une extension d'un abcès de l'anneau à la région du trigone aorto-mitral ou à des lésions de jet sur le feuillet antérieur de la valve mitrale [22].

Autres examens complémentaires

La tomodensitométrie, cérébrale et thoraco-abdominale, et l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) sont indispensables pour confirmer ou diagnostiquer les complications emboliques ischémiques et hémorragiques survenant fréquemment dans de multiples territoires au cours des endocardites [23]. En raison des contingences techniques, le PET-scan n'a pas encore de place définie dans la prise en charge standard des endocardites en réanimation. En dehors du contexte de réanimation, il pourrait apporter des

arguments en faveur du diagnostic, en particulier chez les porteurs de prothèse ou de stimulateur cardiaque [8, 24].

Complications des endocardites

Une myriade de complications peut résulter de cette infection et de son traitement [3, 11]. Dans une série ancienne de 223 épisodes, 57 % avaient au moins une complication, 26 % deux et 8 % trois complications ou plus [25]. La défaillance cardiaque et les complications neurologiques sont les principales complications par leur fréquence et leur gravité.

Insuffisance cardiaque congestive

La défaillance cardiaque a un impact majeur sur le pronostic, quel que soit le mécanisme ou l'évolution, que le traitement soit médical ou chirurgical. Au cours des endocardites sur valves natives, elle survient plus fréquemment dans les infections de la valve aortique (29 %) que dans les infections de la valve mitrale (20 %) ou tricuspide (8 %) [20]. Elle peut évoluer de façon très aiguë en cas de perforation d'une valve, de rupture d'un cordage mitral ou exceptionnellement d'obstruction d'une valve par de volumineuses végétations ou de shunt intracardiaque brutal par fistulisation. Elle peut aussi se développer plus insidieusement, malgré une antibiothérapie adaptée, témoin de l'aggravation de l'insuffisance valvulaire ou de la dysfonction ventriculaire. La mortalité périopératoire est différente en fonction de la présence (17 %-33 %) ou de l'absence d'une insuffisance cardiaque (6 %-11 %). Dans une étude récente, la mortalité hospitalière des patients en classe I ou II de la NYHA était de 7,9 % chez les malades opérés et de 15 % ($p < 0,03$) chez les malades traités médicalement ; pour les patients en classe III ou IV de la NYHA, elle était respectivement de 23,4 % *vs* 54,5 % ($p < 0,001$) [26]. Une évaluation échocardiographique répétée, qui précise le mécanisme de la fuite, l'importance de la régurgitation, les dimensions ventriculaires, la contractilité, la cinétique pariétale et la pression artérielle pulmonaire, est donc fondamentale pour prédire la décompensation ou quantifier son retentissement.

Choc septique

Rarement identifié en tant que tel dans la littérature consacrée aux endocardites, il est rapporté dans deux séries d'endocardites hospitalisées en réanimation, avec un taux de 20 % dans la première [10] et de 51 % dans la seconde qui n'incluait que des endocardites gauches [27]. Compliqué ou non de défaillance multiviscérale, il se voit essentiellement au cours des endocardites à staphylocoque doré [28]. La défaillance myocardique peut être due essentiellement à cette composante septique, avec des conséquences pronostiques majeures si une chirurgie est décidée [29]. L'échocardiographie permet le plus souvent de préciser le mécanisme du choc et sa composante principale (septique ou cardiogénique) sans nécessiter le recours à d'autres explorations hémodynamiques.

Embolies

Les embolies systémiques surviennent chez un tiers des malades avec des extrêmes compris entre 22 et 50 % [20, 30]. Dans une série détaillant 131 endocardites avec au moins un épisode embolique, celui-ci touchait par ordre de fréquence décroissante : le système nerveux central (47 %), la rate (37 %), les reins (17 %), les artères périphériques (10 %) et les artères mésentériques (2 %) [30]. La survenue d'une embolie coronaire est très rare (1 %), mais peut entraîner un choc cardiogénique rapidement mortel. Les embolies pulmonaires sont l'apanage des endocardites droites, présentes chez 88 % des endocardites droites hospitalisées en réanimation [10]. Les embolies peuvent être asymptomatiques (au moins 20 %), diagnostiquées seulement par la réalisation systématique d'une imagerie. Les embolies septiques donnent des infarctus qui peuvent évoluer vers l'abcédation.

L'incidence des accidents emboliques est plus élevée au cours des endocardites mitrales qu'aortiques et des endocardites dues à *S. aureus*, *S. bovis*, *Candida*, bactéries du groupe HACEK, et *Abiotrophia* [20, 30].

Les accidents emboliques peuvent survenir à n'importe quel moment de l'évolution. Cependant, ces embolies sont présentes avant l'admission à l'hôpital dans au moins deux tiers des cas. Leur incidence de survenue diminue fortement dès les premiers jours suivant l'instauration d'un traitement antibiotique approprié passant de 13 à 1,2 événements emboliques pour 1 000 jours-patients entre la première et la deuxième semaine de traitement [31]. Des données plus récentes concernant l'incidence des accidents vasculaires cérébraux retrouvaient une diminution similaire (4,82/1000 jours-patients la première semaine *vs* 1,71/1 000 jours-patients la deuxième semaine de traitement) [32].

La prédiction du risque embolique individuel est très imprécise, y compris en s'appuyant sur les données échocardiographiques. Cependant, et malgré les discordances des études, il est admis que le risque d'embolie est plus élevé lorsque [20, 30, 33, 34] :

- la végétation est attachée au feuillet antérieur de la valve mitrale, en accord avec des observations antérieures qui trouvaient une fréquence plus grande d'embolies au cours des endocardites mitrales qu'au cours des endocardites aortiques (25 % *vs* 10 %) ;
- la taille de la végétation est plus grande, avec un seuil fixé à plus de 10 mm ou plus de 15 mm suivant les études ;
- la végétation est plus mobile.

Dans une étude multicentrique européenne ayant inclus 384 endocardites certaines, une analyse multivariable a identifié quatre facteurs indépendants associés à la survenue de nouveaux accidents emboliques (après l'instauration de l'antibiothérapie) : *Streptococcus bovis*, *Staphylococcus aureus*, une végétation dépassant 10 mm et une végétation extrêmement mobile [30]. Une étude prospective portant sur des endocardites à *S. aureus* suggère que le risque d'embolie est plus grand si les végétations sont vues à la fois en ETT et en ETO que lorsqu'elles ne sont vues qu'à l'ETO [34].

L'association de ces images échographiques avec la survenue de nouveaux événements emboliques a un impact sur les indications et le délai de la chirurgie, en dépit d'une corrélation variable au niveau individuel. Ainsi, chez un patient ayant de volumineuses végétations valvulaires gauches, si l'objectif de la chirurgie est d'éviter la survenue d'un accident embolique sévère, cérébral surtout, la discussion et la décision devraient être très précoces comme le suggèrent deux études. La première a montré que le délai entre le diagnostic de végétations volumineuses et la survenue d'un nouvel accident vasculaire était en moyenne de 2 jours pour les endocardites mitrales et de 6 jours pour les endocardites aortiques [35]. La deuxième étude est un essai randomisé comparant un bras avec chirurgie précoce (dans les 48 heures suivant la prise en charge) *vs* un bras avec prise en charge conventionnelle [36]. Elle a montré une réduction significative des accidents emboliques graves avec une stratégie « agressive ». Cependant, la population étudiée ne correspond pas au profil des malades admis en réanimation. Il est donc rare pour un réanimateur que l'indication opératoire se pose devant la seule présence de volumineuses végétations. Dans tous les cas, la décision ne peut se faire qu'au cas par cas, en comparant le bénéfice potentiel (éviter une embolie) au risque immédiat et à long terme d'une chirurgie, en particulier si cette chirurgie nécessite la mise en place d'une prothèse, ce qui reste la majorité des cas.

Les embolies périphériques responsables d'ischémie aiguë des membres, particulièrement fréquentes dans les endocardites à champignons, nécessitent une chirurgie de désobstruction en urgence. La mise en culture du matériel embolique est impérative.

Extension para-annulaire de l'infection

L'extension para-annulaire de l'infection est associée à une plus forte mortalité, à un taux d'insuffisance cardiaque et de recours à la chirurgie plus fréquent [20]. Elle se voit dans 10 à 40 % des endocardites sur valves natives, essentiellement dans le cadre des endocardites aortiques, notamment au niveau du septum membraneux et du nœud atrioventriculaire. Une bactériémie persistante, une fièvre prolongée, l'apparition d'un bloc auriculoventriculaire (valeur prédictive positive de 88 %, mais sensibilité de 45 %), des embolies récurrentes, une défaillance cardiaque ou un nouveau souffle chez un patient recevant un traitement adapté ne sont que des facteurs de suspicion. En pratique, c'est l'ETO qui a transformé la démarche diagnostique. Plus récemment, le scanner s'est également montré très performant dans l'évaluation de l'extension paravalvulaire de ces abcès [8]. Si un traitement médical seul peut être proposé en cas d'abcès, c'est à la condition qu'il n'y ait ni bloc auriculoventriculaire, ni progression sous traitement, ni déhiscence ou insuffisance valvulaire, et ce en l'absence de fistule ou d'anévrisme. De plus, une étroite surveillance par ETO doit être poursuivie dans les huit semaines suivant la fin du traitement. Une chirurgie est en fait le plus souvent réalisée. L'utilisation d'homogreffes apparaît intéressante au niveau aortique pour réparer les dégâts provoqués par une extension de l'infection, mais le choix de la tactique chirurgicale dépend de l'expérience de chaque équipe et de la disponibilité du matériel prothétique.

Complications neurologiques

Les complications neurologiques surviennent chez 25 à 35 % des patients atteints d'une endocardite du cœur gauche [30]. Elles concernaient 55 % des patients dans une étude conduite dans une population d'endocardites admises en réanimation [3]. Elles sont généralement précoces et constituent souvent un motif d'hospitalisation et la possibilité d'une endocardite doit être systématiquement évoquée devant un patient se présentant avec une hémiplégie ou une confusion fébrile.

Les accidents ischémiques, transitoires ou permanents, d'origine embolique, constituent 40 à 50 % des complications neurologiques [3]. Le territoire de l'artère cérébrale moyenne est le plus exposé, mais tous les territoires peuvent être atteints, expliquant la richesse sémiologique, la gravité immédiate et les séquelles très variables d'un malade à l'autre. Les hémorragies cérébrales représentent 10 à 27% des complications neurologiques. Elles correspondent à la transformation hémorragique d'un accident ischémique, à l'érosion septique d'une paroi artérielle nécrosée, ou plus rarement à la rupture d'un anévrisme infectieux (« anévrisme mycotique »). Un traitement anticoagulant ou des troubles de l'hémostase constituent des facteurs favorisants. Ces hémorragies se voient plus fréquemment au cours des endocardites à *S. aureus* [37].

En pratique, tout malade admis en réanimation pour une endocardite, même en l'absence de symptôme neurologique patent, doit bénéficier d'examens systématiques d'imagerie cérébrale, avec au minimum un scanner cérébral. L'IRM permet de détecter un nombre supérieur d'anomalies, mais au prix d'un examen plus long et donc plus risqué chez un malade instable. La supériorité de l'IRM cérébrale comparée à la sémiologie clinique a été démontrée dans plusieurs travaux. Dans une série de 130 endocardites où seulement 17 % des patients avaient une symptomatologie neurologique, la réalisation systématique d'une IRM a retrouvé des anomalies dans 82 % des cas [38]. Les conséquences en termes d'amélioration de la prise en charge restent à démontrer, mais dans cette étude, les données d'imagerie avaient entraîné une modification de la stratégie thérapeutique dans presque 20 % des cas. Quoi qu'il en soit, le scanner avec injection de produit de contraste fournit les informations les plus utiles et à moindre risque, détectant les accidents ischémiques significatifs et les saignements avec une sensibilité supérieure à 90 %. Il peut faire suspecter un anévrisme, mais dans ce cas, l'angiographie IRM apparaît plus intéressante.

Les anévrismes infectieux sont rapportés avec une incidence comprise entre 1,2 et 5 % des cas, incidence probablement inférieure à la réalité car beaucoup de ces anévrismes sont asymptomatiques et guérissent sous traitement médical. Secondaires à des micro-embolies septiques dans les *vasa vasorum* ou dans la lumière des artères et la propagation de l'infection à travers l'*intima*, ils se développent essentiellement aux points de bifurcation des artères intracrâniennes [39]. Dans au moins 20 % des cas, ces anévrismes sont multiples. En cas de rupture, la mortalité approche 80 %. La présentation clinique est variable et non spécifique : céphalées, altération de la conscience, coma, déficits neurologiques (y compris hémianopsie ou paralysie d'une paire crânienne) qui doivent faire réaliser en urgence des examens d'imagerie. Mais chez beaucoup de patients, l'anévrisme reste totalement asymptomatique et, le plus souvent, aucun signe prémonitoire ne vient annoncer la rupture. Aucune étude n'a permis d'identifier les malades à risque. L'artériographie « classique », qui demeure la technique de référence, n'est indispensable que lorsqu'un geste endovasculaire est envisagé. La prise en charge de ces anévrismes est compliquée : intervenir ou non, par radiologie interventionnelle ou neurochirurgie, à quel moment, etc. Elle doit donc faire l'objet, souvent dans l'urgence, d'une discussion pluridisciplinaire avec des radiologues interventionnels spécialisés et des neurochirurgiens [40]. Un gros anévrisme isolé, en aval de la bifurcation d'une artère cérébrale principale, constitue la situation type pour déclencher cette discussion.

Les méningites ou réactions méningées constituent 16 à 21 % des complications neurologiques et se voient essentiellement au cours des endocardites à *S. aureus*. Le liquide céphalorachidien (LCR) n'est pas systématiquement positif à la culture.

Les abcès sont rares (2 % des endocardites, 7 % des complications neurologiques). Il peut s'agir de micro-abcès, mal appréhendés par les examens tomodensitométriques.

Une encéphalopathie est rapportée dans 20 % des endocardites avec manifestations neurologiques [41]. Cette entité vague englobe principalement des états de somnolence ou de confusion et correspond à des mécanismes physiopathologiques différents et complexes (bas débit, artérite, coagulopathie, œdème, voire effet des antibiotiques utilisés à doses fortes).

Des crises convulsives peuvent compliquer chacune des lésions citées précédemment.

Autres complications

Infarctus et abcès spléniques

Les infarctus spléniques, très rarement symptomatiques (sensibilité ou douleur du flanc gauche) sont découverts lors d'examens d'imagerie systématique chez 35 à 40 % des endocardites gauches [42]. L'évolution vers l'abcédation est très rare, estimée à 5 % des patients ayant un infarctus splénique. Cependant, différencier un infarctus d'un authentique abcès n'est pas facile : ces deux types de lésions ne sont en fait qu'un *continuum* sur le plan physiopathologique et peuvent coexister. Ces lésions spléniques peuvent exceptionnellement se rompre, donnant un choc hémorragique. L'évolution vers l'abcédation est suggérée par une bactériémie persistante ou récurrente, des signes d'état septique persistant sous traitement. La symptomatologie locale est généralement inexistante ou non spécifique. Au scanner, le rehaussement des contours après injection et l'augmentation de l'image sous traitement médical, associés aux signes

cliniques, confortent la suspicion. Une ponction exploratrice à l'aiguille ultrafine peut être discutée. En pratique, la discussion d'une splénectomie, habituellement pour sepsis persistant ou récidivant, est très rare. Sa réalisation par rapport au remplacement valvulaire est fonction de l'urgence de celui-ci. En l'absence d'urgence hémodynamique, certains recommandent de réaliser la splénectomie avant pour éviter le risque de surinfection de la prothèse, cette situation reste très exceptionnelle dans notre expérience. Des drainages percutanés ont déjà été réalisés avec succès, mais seraient à réserver aux patients se révélant de mauvais candidats à la chirurgie digestive.

Anévrismes infectieux extracrâniens

Les anévrismes intrathoraciques (y compris de l'aorte) et intra-abdominaux sont le plus souvent asymptomatiques jusqu'à la fissuration ou la rupture. Si la perception ou la vision d'une masse pulsatile est très évocatrice, le diagnostic est souvent porté au moment de la rupture : une hématémèse, une hémobilie et un ictère suggèrent la rupture d'une artère hépatique ; une hypertension artérielle et une hématurie celle de l'artère rénale, et une diarrhée sanglante celle d'une artère mésentérique. Idéalement, une ligature et une excision de ces anévrismes devraient être réalisées pour éviter la rupture très fréquente de ces localisations extracrâniennes. Mais cette excision n'est pas toujours possible et la mise en place de matériel étranger expose au risque d'infection secondaire. Une revascularisation extra-anatomique est alors proposée. Une approche endovasculaire (embolisation, pose de stent) fait maintenant partie des options possibles. Un traitement antibiotique très prolongé est préconisé. Quoi qu'il en soit, la mortalité de ces patients reste élevée.

Embolies pulmonaires

Apanage des endocardites droites, principalement rencontrées chez les patients toxicomanes IV mais aussi dans le cadre d'infections liées aux soins, les embolies pulmonaires septiques peuvent donner un tableau de pneumonie. Celui-ci évolue rarement vers une détresse respiratoire. L'angioscanner permet de quantifier l'étendue des lésions.

Atteintes rénales

Celles directement en rapport avec la maladie (infarctus, abcès, glomérulonéphrite) sont rarement parlantes cliniquement et doivent donc être recherchées systématiquement [43]. Dans la série des malades hospitalisés en réanimation, une insuffisance rénale sévère était rapportée chez 15 % des malades. Ces insuffisances rénales étaient principalement secondaires à un état de choc, à l'utilisation de médicaments néphrotoxiques, ou survenaient dans les suites immédiates d'une chirurgie valvulaire [11, 44].

Atteintes rhumatologiques

Les arthrites septiques, ostéomyélites notamment vertébrales, ne sont pas rares et peuvent constituer le premier signe de la maladie.

Infection non contrôlée et infection à micro-organismes résistants

L'infection non contrôlée est définie par la persistance d'hémocultures positives après plus de sept jours d'un traitement approprié, ou d'autres signes cliniques (fièvre persistante) et paracliniques évocateurs d'une infection non contrôlée. Elle doit faire rechercher une extension péri-annulaire et une localisation métastatique, mais aussi un traitement antibiotique inadapté. Les échecs vrais (hémocultures qui continuent à pousser après plus d'une semaine de traitement) sont rares en pratique. Ils se voient essentiellement avec des bactéries résistantes ou des micro-organismes difficiles à traiter (champignons, SARM, entérocoques vancomycine-résistant, pyocyanique, *Coxiella burnetii*, etc.). Ces situations d'échec ou la présence d'une extension paravalvulaire doivent faire discuter rapidement un geste chirurgical.

Facteurs pronostiques

Des facteurs cliniques et échographiques, fondés sur des analyses statistiques souvent limitées et rétrospectives, avaient conduit à définir un groupe de malades à haut risque de morbidité et/ou de mortalité. Le tableau 213.4 résume les facteurs cliniques et microbiologiques faisant craindre une évolution compliquée. Des études plus récentes, portant sur des cohortes importantes et utilisant des tests statistiques plus sophistiqués, ont confirmé certains facteurs associés à la mortalité à court terme, tels que le *S. aureus*, l'insuffisance cardiaque ou la présence d'abcès paravalvulaire, et mis en exergue d'autres facteurs tels que l'état de conscience, la présence de comorbidités (diabète notamment), des scores physiologiques ou de défaillance d'organes élevés [2, 3, 11, 45–47]. La chirurgie précoce est le plus souvent associée à un pronostic

favorable dans ces études [10, 45, 48, 49], mais ce facteur positif n'est pas retrouvé par tous, ou n'est suggéré que pour un sous-groupe de patients [50, 51]. L'intérêt de définir une telle entité est double : d'une part assurer pour ces patients une surveillance accrue, d'autre part considérer plus rigoureusement l'indication opératoire. Le tableau 213.5 liste les circonstances faisant discuter une chirurgie valvulaire. Certains facteurs échographiques (niveau B du tableau 213.5) demeurent l'objet de controverses.

Tableau 213.4

Facteurs de risque cliniques et microbiologiques associés à une évolution compliquée.

Prothèse valvulaire
Endocardite du cœur gauche
Endocardite à staphylocoque doré
Endocardite à champignon
Antécédents d'endocardite
Retard au diagnostic
Âge
Comorbidités

Tableau 213.5

Circonstances cliniques et échographiques devant faire discuter une chirurgie valvulaire à la phase active[1].

Circonstances cliniques et échographiques
Cliniques
Insuffisance cardiaque en rapport avec une destruction valvulaire (classe I, niveau B)
Embolies systémiques sous traitement antibiotique (et végétation à l'échographie) (classe IIa, niveau B)
Apparition d'un bloc auriculoventriculaire (classe I, niveau B)
Persistance d'hémocultures positives (ou d'un syndrome infectieux) sous traitement antibiotique approprié (classe I, niveau B)
Endocardite sur prothèse[2]
Endocardite à champignon (classe I, niveau B)
Échographiques
Végétation présente après un ou des épisodes emboliques systémiques durant les deux premières semaines de traitement
D'autant plus que la végétation est située sur le feuillet antérieur de la valve mitrale, qu'elle a une taille > 10 mm (classe I, niveau B) ou qu'elle augmente sous traitement approprié (classe I, niveau B)
Végétations>10 mm sur valve native aortique ou mitrale associées à une régurgitation (ou sténose) sévére et risque opératoire faible (IIa,B)[3]
Végétation aortique ou mitrale > 30 mm sur valve native ou prothètique (Classe IIa, B)[3]
Végétation isolée > 15 mm (classe IIb, niveau C)[3]
Dysfonction valvulaire
Insuffisance aortique ou mitrale aiguë avec signes d'insuffisance cardiaque (classe I, niveau B)
Destruction valvulaire (perforation, rupture) (classe I, niveau B)
Extension paravalvulaire
Déhiscence, rupture, fistule (classe I, niveau B)
Abcès volumineux ou augmentant malgré une antibiothérapie appropriée (classe I, niveau B)

[1] En l'absence de contre-indication neurologique à une intervention et avec un risque considéré comme acceptable.

[2] Indications chirurgicales identiques à celles des endocardites sur valve native + endocardite sur prothèse à *S. aureus* ou bacille à Gram négatif (mais classe II, niveau C).

[3] Dans les recommandations européennes de 2015 [8].

Traitement médical

Le traitement antibiotique est débuté après les prélèvements pour hémocultures. En réanimation, ce traitement est commencé sans attendre le résultat des cultures et le choix s'appuie alors sur le terrain, l'évolution et la porte d'entrée présumée (Tableau 213.6). Un tableau très aigu et sévère doit systématiquement faire prendre en compte la possibilité d'un staphylocoque doré. Pour rappel, l'oxacilline/cloxacilline et les glycopeptides (et dérivés) sont également actifs sur nombre de streptocoques. L'oxacilline/cloxacilline est plus rapidement bactéricide sur un staphylocoque sensible que la vancomycine.

Tableau 213.6

Traitement empirique des endocardites sur valve native admise en réanimation en attendant le résultat des hémocultures.

Éléments d'orientation	Agents pathogènes à « couvrir »	Antibiothérapie
Endocardite aiguë ou toxicomanie ou porte d'entrée cutanée (plaie, brûlures, cathéters, dialysé chronique)	*S. aureus*	Oxa/cloxacilline + gentamicine (si origine nosocomiale, ajouter vancomycine ou daptomycine[1])
Endocardite subaiguë, valvulopathie connue, porte d'entrée dentaire	Streptocoques, entérocoques	Amoxicilline + gentamicine
Porte d'entrée digestive	Streptocoques, entérocoques	Amoxicilline + gentamicine
Porte d'entrée génito-urinaire	Entérocoques, streptocoque du groupe B, BGN, gonocoque	Amoxicilline + aminoside
Alcoolisme, cirrhose	Streptocoques, dont pneumocoque, *Bartonella sp*	Amoxicilline + gentamicine
En cas d'allergie aux bêtalactamines		Vancomycine/daptomycine + gentamicine
Pas d'élément d'orientation		Amoxicilline-acide clavulanique + amoxicilline + gentamicine Ou : Vancomycine/daptomycine + gentamicine + céfotaxime (ou ceftriaxone)

[1] La daptomycine ne figure pas dans les recommandations antérieures à 2010, mais elle est depuis largement recommandée en raison de ses qualités bactéricides vis-à-vis des staphylocoques résistants à la méticilline et de l'élévation des CMI des staphylocoques vis-à-vis de la vancomycine.

Une fois le micro-organisme identifié, ce qui peut être fait dès les premières 24 heures avec les techniques d'identification utilisant la spectrométrie de masse, la sensibilité aux antibiotiques est testée, mais aussi la concentration minimale inhibitrice (CMI) vis-à-vis des antibiotiques de référence. Elle permet d'adapter l'antibiothérapie : molécule, posologie, éventuelle association. Les principes recommandent que l'antibiothérapie soit bactéricide, qu'elle comprenne souvent une association, du moins initialement, et que cette association soit si possible synergique, qu'elle soit administrée par voie intraveineuse, et que le traitement soit prolongé. De nombreux livres de référence, de consensus d'experts et de recommandations de sociétés savantes ont défini des schémas thérapeutiques, mais ils peuvent montrer des discordances et ne plus être adaptés à l'évolution de sensibilité des bactéries en cause [8, 20, 52]. Le tableau 213.7 propose une synthèse des documents les plus récents concernant les germes les plus fréquemment rencontrés, mais l'avis

d'un référent doit être systématiquement recherché. Pour les *S. aureus* sensibles à la méticilline (SASM), le traitement repose toujours sur l'oxa/cloxacilline à posologie élevée associée initialement et de façon brève à la gentamicine (trois à cinq jours en cas d'endocardite sur prothèse), un relais de l'aminoside peut être pris par la rifampicine (ou un autre antibiotique, par exemple une fluoroquinolone), mais il faut souligner qu'une bithérapie prolongée dans les endocardites à SASM sur valve native est considérée actuellement comme optionnelle par beaucoup d'experts. Le traitement des autres bactéries est détaillé dans les références citées [8, 52]. Les staphylocoques dorés méticilline-résistants, plus souvent en cause dans les endocardites sur prothèse et les endocardites nosocomiales, peuvent bénéficier d'un traitement par daptomycine, en utilisant des posologies supérieures (8 à 12 mg/kg/j) à celles préconisées dans l'étude *princeps* (6 mg/kg/j) [53, 54]. La daptomycine est dorénavant préconisée systématiquement quand la CMI du staphylocoque vis-à-vis de la vancomycine est ≥ 1,5 mg/L [55]. Pour les *Enterococcus faecalis* particulièrement résistants, le traitement classique associant amoxicilline plus gentamicine pendant 6 semaines n'est pas possible en pratique chez des malades de réanimation dont la fonction rénale est souvent altérée. Des alternatives à la gentamicine sont proposées, telles qu'un traitement raccourci de 15 jours à 3 semaines ou le remplacement de la gentamicine par la ceftriaxone [56].

Tableau 213.7

Traitements antibiotiques proposés dans les endocardites sur valve native en fonction du germe.

Agents pathogènes	Antibiotiques (dose/24 h)	Durée
SASM	Oxacilline[1] ou cloxacilline 12 g (ou céfamandole ou céfazoline 6 à 8 g)	4 à 6 semaines
	+ gentamicine (3-6 $mg.kg^{-1}$)	3 à 5 jours
Streptocoques sensibles à la pénicilline G (CMI ≤ 0,12 $mg.L^{-1}$)	Pénicilline G[1] 12 à 18 millions ou amoxicilline 8 g ou ceftriaxone 2 g ou l'un des 3 + gentamicine (3-6 $mg.kg^{-1}$)	4 semaines de monothérapie ou 2 semaines de bithérapie ou, si évolution compliquée : 2 semaines de bithérapie + 2 à 4 semaines de monothérapie
Streptocoques de sensibilité diminuée 0,12 $mg.L^{-1}$ > CMI pénicilline G ≤ 0,5 $mg.L^{-1}$)	Pénicilline G[1] 24 millions ou amoxicilline 8 à 12 g ou ceftriaxone 2 g	4 semaines
	+ gentamicine 3-6 $mg.kg^{-1}$	2 semaines
Streptocoques résistants avec CMI péni. G > 0,5 $mg.L^{-1}$ *Abiotrofia defectiva*, *Granulicatella*, *Gemella* Entérocoques	Pénicilline G[1] 18 à 30 millions ou amoxicilline 12 g + gentamicine (3-6 $mg.kg^{-1}$)	4 à 6 semaines de bithérapie
Groupe HACEK	Céfotaxime 75-100 $mg.kg^{-1}$ ou ceftriaxone 2 g (ou si allergie ciprofloxacine 1 000 mg)	4 semaines
Coxiella burnetii	Doxycycline 200 mg + hydroxycloroquine 200 à 600 mg (à adapter en fonction des taux plasmatiques)	≥ 18 mois
Bartonella	Ceftriaxone 2 g/24 h et/ou doxycycline 200 mg/24 h	6 semaines
	+ gentamicine (si toxicité rifampicine 600 mg/24 h pendant 14 jours)	2 semaines

CMI : concentration minimale inhibitrice.

[1] En cas d'allergie à la pénicilline, utiliser la vancomycine (30 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$) ou la daptomycine (8 à 10 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$)

La détermination des CMI est indispensable pour certaines souches de streptocoques (la CMI conditionne les posologies de la pénicilline et l'utilisation d'un aminoside), les entérocoques, les staphylocoques

résistants à la méticilline et les germes inhabituels. Le dosage répété des antibiotiques toxiques (aminosides, vancomycine, etc.) en cas d'utilisation prolongée permet d'obtenir des concentrations plasmatiques efficaces sans dépasser les seuils toxiques.

La fièvre et les hémocultures constituent la base de la surveillance, éventuellement complétée par des marqueurs biologiques de l'inflammation. La persistance de la fièvre peut correspondre à un échec du traitement antibiotique, mais aussi à une allergie aux antibiotiques, une thrombophlébite, une embolie ou un foyer viscéral extracardiaque. Une hémoculture quotidienne devrait être prélevée systématiquement jusqu'à négativation. Une étude suggère que la persistance d'une positivité au-delà de 72 heures a un intérêt pronostique et pourrait inciter à avancer l'heure de la chirurgie, sans attendre les 7 à 10 jours habituellement retenus pour définir un échec ou une réponse insuffisante au traitement antibiotique seul [57].

Le traitement des endocardites à *Candida* reposait historiquement sur l'association amphotéricine B (1 $mg.kg^{-1}$) et flucytosine (100 $mg.kg^{-1}$), mais ce traitement est associé à de nombreux effets toxiques, en particulier rénaux. Actuellement, les alternatives que sont les formes lipidiques de l'amphotéricine (3-5 mg/kg) ou les échinocandines sont privilégiées comme traitement de première intention [58, 59]. Une désescalade par un azolé (fluconazole, 6 à 12 mg/kg) est préconisée quand le *Candida* est susceptible, le patient est stable et les hémocultures sont négativées. Un traitement très prolongé est le plus souvent recommandé.

Les traitements symptomatiques du choc septique, de la défaillance cardiaque, du coma sont ceux habituellement utilisés en réanimation. L'échocardiographie-Doppler a supplanté les autres moyens d'évaluation hémodynamique.

Traitement chirurgical à la phase aiguë

La chirurgie à la phase active est une composante essentielle de la prise en charge des endocardites graves, réalisée approximativement chez 50 % des malades [2, 11, 27]. L'association d'un traitement antibiotique et d'une chirurgie valvulaire à la phase aiguë a démontré depuis longtemps sa supériorité par rapport au traitement conservateur en cas d'insuffisance cardiaque due à l'atteinte valvulaire et qualifiée de sévère à moyenne : elle constitue toujours la principale indication indiscutable [8, 60]. Dans les autres situations, les bénéfices en termes de mortalité à court ou moyen terme sont plus nuancés. Quoi qu'il en soit, les malades opérés à la phase aiguë sont différents des malades traités médicalement : il s'agit plus souvent d'hommes jeunes, avec moins de comorbidités, moins souvent infectés par le *S. aureus* ou le *S. viridans*, mais avec plus fréquemment une insuffisance cardiaque et un abcès [50]. Une nouvelle étude d'observation a confirmé qu'en pratique, les endocardites à *S. aureus* bénéficiaient moins souvent d'une chirurgie que les endocardites dues à d'autres bactéries, essentiellement du fait de la gravité de l'état septique et des défaillances d'organe associées [61].

L'indication et le délai optimal pour réaliser cette chirurgie sont des décisions souvent difficiles. La décision se prend au cas par cas et dépend de l'association de plusieurs facteurs péjoratifs, du rapport risque/bénéfice (l'état physiologique et les comorbidités entrent alors en ligne de compte) et de la possibilité de réaliser un geste chirurgical conservateur ou non (végétectomie, plastie). Les indications sont désormais distinguées en trois classes (classe I, utile et bénéfique ; classe II, résultats controversés ; classe III, inutile voire délétère) et en fonction du niveau décroissant de preuve (A, B, C) établi à partir de la littérature [8, 60]. Selon les recommandations actuelles, sont considérées comme des indications de classe I en cas d'endocardite gauche sur valve native : une défaillance cardiaque due à la destruction valvulaire et ses structures environnantes, une infection localement non contrôlée (abcès, pseudo-anévrisme, fistule, progression des végétations), une fièvre persistante et des hémocultures toujours positives malgré un traitement antibiotique approprié, une infection causée par des agents fongiques ou multirésistants, un ou plusieurs épisodes emboliques en présence de grosses végétations supérieures à 10 mm malgré une antibiothérapie appropriée. En revanche, les preuves sont moins claires en présence de grosses végétations isolées sans événements emboliques et sans autre indication potentielle. En raison d'un risque accru d'embolie associé à la taille et à la mobilité de la végétation, la chirurgie peut être discutée en cas de très grosses végétations > 15 mm selon la Société européenne de cardiologie et devant des végétations mobiles de plus de 10 mm selon l'American Heart Association. Cependant, la classe de cette recommandation est faible (classe IIb) et repose sur un consensus d'experts (niveau de preuve C). Récemment, une étude randomisée coréenne a apporté un argument fort en faveur d'une telle stratégie en montrant une diminution significative de survenue d'un nouvel accident embolique avec une chirurgie très précoce (< 48 heures), mais cette étude a inclus un nombre très faible de patients, tous cliniquement stables, et la mortalité n'était finalement pas différente entre les deux bras [36]. De plus, tous les patients avaient une autre indication potentielle puisque la régurgitation était qualifiée d'importante. En revanche, d'autres études, certes rétrospectives et utilisant

des artifices statistiques, n'ont pas montré un avantage pronostique quand l'indication chirurgicale reposait sur la seule taille de la végétation sans autre anomalie associée [50, 61, 62].

En ce qui concerne le délai, trois intervalles de temps sont considérés : dans les 24 premières heures (chirurgie de sauvetage, « *emergency* »), dans la première semaine (chirurgie urgente), au-delà de la première semaine mais chez un malade toujours sous traitement antibiotique (« *elective* ») [8]. L'exemple le plus démonstratif de la chirurgie en extrême urgence est l'endocardite aortique massive en choc cardiogénique. Plus souvent, lorsque l'insuffisance cardiaque peut être contrôlée par les soins de réanimation, cette chirurgie se discute après quelques jours de traitement antibiotique. Quoi qu'il en soit, si les dégâts valvulaires ou périvalvulaires sont très importants, temporiser peut s'avérer délétère.

La mortalité opératoire des endocardites sur valve native est très variable (de 7,5 à plus de 50 %) selon les séries en fonction des biais de sélection [27, 63–67]. Les facteurs de mauvais pronostic périopératoire sont une insuffisance cardiaque à un stade III ou IV de la classification NYHA ou un état de choc préopératoire, la présence d'un abcès de l'anneau, une origine staphylococcique, une insuffisance rénale, une intervention en phase active, l'âge et une endocardite sur prothèse [63–65]. En cas de choc, il est très important d'estimer la part prépondérante septique ou hémodynamique avant d'envisager la chirurgie : la mortalité des malades chez qui la composante septique était dominante était deux fois supérieure à celle des endocardites en choc cardiogénique du à l'atteinte valvulaire [29]. Dans l'étude conduite en réanimation, le score de défaillance d'organe SOFA calculé en préopératoire immédiat était le seul facteur prédictif en analyse multivariée de mortalité postopératoire, mortalité considérable qui dépassait 50 % [27]. Dans une étude s'intéressant à l'influence du délai de la chirurgie sur la morbi-mortalité postopératoire, les auteurs, en stratifiant la population en quintile à partir d'un appariement fondé sur un « *propensity score* », trouvaient dans un seul sous-groupe de patients (malades jeunes, atteints d'une endocardite à *S. aureus*, en insuffisance cardiaque et avec de grosses végétations) un bénéfice en termes de mortalité (11 % *vs* 33 %) avec la chirurgie précoce (< 1 semaine) [67]. En revanche, le taux de rechute ou de dysfonction de la prothèse était plus élevé (16 % *vs* 4 %) quand la chirurgie avait été réalisée au cours de la première semaine.

L'incidence d'une infection des valves nouvellement implantées est estimée entre 2 et 3 %. Les complications postopératoires sévères sont fréquentes, bien que rarement détaillées, pouvant atteindre 40 % dans certaines séries [63].

Le choix de la technique chirurgicale dépend de l'âge du patient, de l'extension des lésions, des possibilités locales et de l'expérience du chirurgien. La mise en place d'une bioprothèse ou la réalisation d'une plastie seront à privilégier si possible, permettant d'éviter le recours à une anticoagulation potentiellement dangereuse en phase aiguë.

Une indication de remplacement valvulaire peut se poser alors que le patient vient d'avoir un accident vasculaire cérébral, situation fréquente chez les patients hospitalisés en réanimation. S'il s'agit d'un accident purement ischémique, de petite taille, sans retentissement important sur l'état de conscience, et si l'indication opératoire est formelle, il ne faut pas retarder le geste [8, 68, 69]. En revanche, si l'accident entraîne une défaillance neurologique (score de Glasgow < 10) ou est associé à une hémorragie intracérébrale, la chirurgie est temporairement contre-indiquée pendant quelques jours à quelques semaines en fonction de l'évolution clinique et des imageries cérébrales répétées [3, 8, 52]. La découverte d'un anévrisme cérébral en préopératoire peut conduire après discussion multidisciplinaire à réaliser un traitement par radiologie interventionnelle juste avant la chirurgie si les conditions anatomiques sont favorables.

En cas endocardite droite, l'indication chirurgicale doit rester exceptionnelle et se discute en cas d'échec patent du traitement antibiotique, de la persistance de très grosses végétations avec récurrence d'embolies pulmonaires et avec (ou sans) insuffisance cardiaque droite réfractaire, ou encore en cas d'endocardite fongique ou d'atteinte associée du cœur gauche nécessitant une intervention [8]. Le terrain, toxicomanie ou patient sous chimiothérapie, incite à restreindre encore ces indications exceptionnelles.

Anticoagulation

L'endocardite ne justifie pas l'initiation d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant. Les essais conduits dans le but de prévenir les accidents emboliques ont été arrêtés du fait d'une augmentation des complications hémorragiques. En revanche, chez les patients bénéficiant de ces traitements au long cours (porteurs de valves métalliques, coronariens avec stents récents), ils seront poursuivis en l'absence de complication hémorragique grave et sous couvert d'une surveillance biologique stricte [51]. L'héparine par voie veineuse, plus maniable, remplace les antivitamines K (AVK) à la phase aiguë. Une prophylaxie antithrombotique veineuse est également indiquée chez ces patients.

Endocardites sur prothèses

La gravité des endocardites sur prothèse est attestée par la mortalité intrahospitalière comprise entre 23 et 53 % [10, 12, 66, 70, 71]. En fonction du délai de survenue par rapport à la chirurgie initiale, les endocardites sur prothèses sont classées en précoces ou tardives, le délai d'un an est désormais retenu comme seuil opérationnel, à la place de la borne des deux mois postopératoires utilisée auparavant. Cette distinction est justifiée par des différences microbiologiques et évolutives : les endocardites précoces sont dues essentiellement à des *Staphylococcus aureus* ou des staphylocoques à coagulase négative (*cf.* Tableau 213.3), germes dont la prévalence reste élevée jusqu'à un an après la chirurgie initiale. Les endocardites tardives sont dues plus fréquemment à des streptocoques ou des entérocoques, et les staphylocoques alors isolés sont habituellement sensibles à la méticilline.

Les endocardites précoces sont liées à la contamination périopératoire, les sources de contamination potentielle peuvent être peropératoires ou postopératoires par l'intermédiaire des dispositifs médicaux invasifs (cathéters par exemple) ou d'infections extracardiaques, telles qu'une médiastinite. La pathogénie des endocardites tardives se rapproche de celle des endocardites sur valve native.

L'infection des prothèses mécaniques se fait au niveau des sutures et aboutit à une désinsertion plus ou moins importante de la prothèse. Un thrombus infecté peut provoquer une obstruction de l'orifice. L'infection des bioprothèses peut n'intéresser que les feuillets valvulaires. Cependant, la caractéristique de ces endocardites sur prothèse, quel que soit leur type, est la fréquence de l'extension paravalvulaire de l'infection (29 à 51 %), en particulier en position aortique [10, 20, 70, 72]. Les lésions du trigone aorto-mitral, diagnostiquées grâce à l'ETO, comportent des anévrismes, des fistules et des lésions de jet sur le feuillet antérieur de la valve mitrale. L'incidence des embolies, en particulier cérébrales, était réputée plus élevée que dans les endocardites sur valve native, mais elle n'est pas retrouvée dans les publications plus récentes [10, 70].

Les endocardites précoces se caractérisent par la sévérité du tableau clinique : une insuffisance cardiaque congestive et/ou un choc septique ou mixte sont rapportés chez 30 à 60 % des malades. Les endocardites tardives donnent un tableau proche de celui des endocardites sur valve native.

L'ETO par un examinateur expérimenté a pris une place majeure dans le diagnostic des endocardites sur prothèse et de leurs complications, même si des difficultés demeurent, telles que les réverbérations ultrasonores et les diagnostics différentiels avec un thrombus ou des filaments de fibrine, la déchirure par dégénérescence d'une bioprothèse, la déhiscence par lâchage de suture. Le contexte et l'évolution des images sont alors décisifs.

Un traitement médical probabiliste large associant vancomycine ou daptomycine, gentamicine et une céphalosporine (céfotaxime, par exemple) peut être proposé, quel que soit le délai par rapport à la chirurgie initiale. Ce traitement est ensuite adapté en fonction du résultat des hémocultures et poursuivi au moins six semaines. Le schéma thérapeutique souvent proposé pour une endocardite sur prothèse à SASM comporte une association d'oxa/cloxacilline, de gentamicine (3 à 15 jours) et de rifampicine (6 à 8 semaines). En cas d'endocardite à SARM, l'oxacilline est remplacée par la daptomycine ou la vancomycine.

La chirurgie est plus souvent discutée que dans les endocardites sur valve native, mais finalement elle n'est pas plus fréquemment réalisée et les indications en pratique sont similaires [10, 11]. Les indications incontestables sont la dysfonction de la prothèse et/ou sa désinsertion et l'extension paravalvulaire. Les rechutes après un traitement adapté et les endocardites à micro-organismes particulièrement résistants doivent également faire discuter la chirurgie quasi systématiquement. En revanche, une endocardite sur prothèse valvulaire à *Staphylococcus aureus* (EPV-SA) n'est pas synonyme de chirurgie systématique. Les données d'observation montrent effectivement que les EPV-SA ont une mortalité à un an supérieure aux EPV dues à d'autres micro-organismes (48,2 % *vs* 32,9 %, p = 0,003) et que les EPV-SA bénéficiant d'une chirurgie précoce sont plus jeunes, ont plus souvent des complications paravalvulaires, une désinsertion de la prothèse ou un abcès et ont une mortalité inférieure aux EPV-SA non opérées (33,8 % *vs* 59,1 %, p = 0,001). En revanche, en analyse multivariée, la chirurgie n'apparaît pas comme un facteur indépendant de réduction de mortalité des EPV-SA [73]. D'authentiques endocardites sur prothèses peuvent être traitées médicalement avec succès : elles correspondent le plus souvent à des endocardites sans complications cardiaques ou extracardiaques, le plus souvent tardives, et dues à des germes sensibles aux antibiotiques, donc à des patients ayant peu de probabilité d'être hospitalisés en réanimation.

Endocardites sur électrodes de stimulateur cardiaque et défibrillateur

Ces endocardites correspondent à l'infection des électrodes, de la valve tricuspide et/ou de l'endocarde au contact des électrodes, et sont moins fréquentes que les infections du boîtier, 23 % *vs* 69 % [74]. Elles nécessitent rarement une prise en charge en réanimation. Les bactéries en cause sont essentiellement des staphylocoques (staphylocoque à coagulase négative : 42 à 70 % ; *S. aureus* : 20 à 30 %), ou des bactéries commensales de la peau (*Propionibacterium acnes*, par exemple). Une étiologie polymicrobienne est rapportée dans 10 à 20 % des cas [8, 74, 75]. L'ETO s'est révélée très supérieure (sensibilité supérieure à 90 %) à l'ETT (sensibilité d'environ 20 %). La fréquence des embolies pulmonaires est comprise entre 30 et 40 % des cas. La mortalité est en moyenne de 25 %. Sur le plan thérapeutique, l'ablation systématique du matériel associée à l'antibiothérapie est plus efficace qu'une simple antibiothérapie, à la fois en termes de rechute, de contrôle de l'infection et en termes de mortalité à un an [75]. L'ablation des électrodes n'est cependant pas toujours un geste aisé. La simple traction peut être un échec, conduire à des lésions de la tricuspide, à une perforation cardiaque ou une migration pulmonaire. Il existe de nombreux procédés techniques pour faciliter l'ablation des sondes sous contrôle scopique avec d'excellents résultats, y compris pour des végétations supérieures à 10 mm. Parfois, seule une ablation chirurgicale, sous circulation extracorporelle, est réalisable. En ce qui concerne l'entraînement, soit celui-ci n'est pas nécessaire en permanence et une réimplantation par voie veineuse peut être proposée après traitement antibiotique, soit celui-ci est nécessaire en permanence et la mise en place d'un entraînement par voie épicardique est réalisée dans le même temps que l'ablation des électrodes infectées. Deux mises au point récentes précisent la prise en charge actuelle de ces infections [76, 77].

Conclusion

En conclusion, les malades admis en réanimation pour une endocardite sont peu fréquents, mais ils nécessitent une approche multidisciplinaire bénéficiant au mieux de l'expérience des centres disposant notamment d'un service de chirurgie cardiaque et d'un plateau complet d'imagerie. Les recommandations et les avis d'experts ne sont qu'une aide [8, 78], la prise en charge se discute devant chaque cas, si possible lors d'une réunion collégiale pluridisciplinaire, plus ou moins formalisée en fonction du degré d'urgence [8, 79].

Références

[1] Moreillon P., Que Y.A. Infective endocarditis. *Lancet.* 2004;363:139–149.

[2] Dr Murdoch, Corey G.R., Hoen B., et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169:463–473.

[3] Sonneville R., Mirabel M., Hajage D., et al. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: the ENFDOcardite en REAnimation prospective multicentre study. *Crit Care Med.* 2011;39:1474–1481.

[4] Duval X., Delahaye F., Alla F., AEPEI study group, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1968–1976.

[5] Slipczuk L., Codolosa J.N., Davila C.D., et al. Infective endocarditis epidemiolyogy over five decades: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8: e83665.

[6] Durack D.T., Lukes A.S., Bright D.K. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke University Service. *Am J Med.* 1994;96:200–209.

[7] Li J.S., Sexton D.J., Mick N., et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633–638.

[8] Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015, Aug 29 pii: ehv319. [Epub ahead of print].

[9] Cabell C.H., Heidenreich P.A., Chu V.H., et al. Increased rates of cardiac infection devices among medicare beneficiaries. *Am Heart J.* 2004;147:582–586.

[10] Mourvillier B., Trouillet J.L., Timsit J.F., et al. Infective endocarditis in the intensive care unit. Clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med.* 2004;30:2046–2050.
[11] Revest M., Docco-Lecompte T., Hoen B., et al. au nom de l'AEPEI. *Épidémiologie de l'endocardite infectieuse en France. Bulletin épidémiologique hebdomadaire.* http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2013/BEH-n-10-2013. 2 avril,2013 no 10.
[12] Cabell C.H., Jollis J.G., Peterson G.E., et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med.* 2002;162:90–94.
[13] Fowler Jr. V.G., Miro J.M., Hoen B., ICE Investigators, et al. Staphylococcus aureus endocarditis : a consequence of medical progress. *JAMA.* 2005;293:3012–3021.
[14] Chambers S.T., Murdoch D., Morris A., et al. HACEK infective endocarditis: characteristics and outcomes from a large, multinational cohort. *Plos ONE.* 2013;8: e63181.
[15] Tornos P., Iung B., Permanyer-Miralda G., et al. Infective endocarditis in Europe : lessons from the Euro heart survey. *Heart.* 2005;91:571–575.
[16] Fournier P.E., Thuny F., Richet H., et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood-negative endocarditis: a prospective study of 819 cases. *Clin Infect Dis.* 2010;51:131–140.
[17] Servy A., Valleyrie-Allanore L., Alla F., et al. Prognostic value of skin manifestations of infectoive endocarditis. *JAMA dermatol.* 2014;150:494–500.
[18] Habib G., Badano L., Tribouilloy C., et al. European Association of Echocardiography. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:202–219.
[19] Fowler Jr. V.G., Li J., Corey G.R., et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with Stapylococcus aureus bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1072–1078.
[20] Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., et al. Infective endocarditis diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A statement for healthcare professionals from the Committee on RheumaticFever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on CardiovascularDisease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association. *Circulation.* 2005;111:394–433.
[21] Daniel W.G., Mügge A., Marton P., et al. Improvement in the diagnosis of abcesses associated with endocarditis by thransoesophageal echocardiography. *N Engl J Med.* 1991;324:795–800.
[22] Karalis D.G., Bausal R.C., Hauck A.J. Transoesophageal echocardiographic recognition of subaortic complications in aortic valve endocarditis. Clinical and surgical implications. *Circulation.* 1992;86:353–362.
[23] Thuny F., Gaubert J.Y., Jacquier A., et al. Imaging investigations in infective endocarditis : current approach and perspectives. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106:52–62.
[24] Saby L., Laas O., Habib G., et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis increased valvular 18 fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2374–2382.
[25] Mansur A.J., Grinberg M., da Luz P.L., et al. The complications of infective endocarditis: a reappraisal in the 1980s. *Arch Intern Med.* 1992;152:2428–2432.
[26] Kiefer T., Park L., Tribouilloy C., et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA.* 2011;306:2239–2247.
[27] Mirabel M., Sonneville R., Hajage D., ENDOREA study, et al. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2014;35:1195–1204.
[28] Olmos C., Vilacosta I., Fernandez C., et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2013;34:1999–2006.
[29] Gelsomino S., Maessen J.G., van der Veen F., et al. Emergency surgery for native mitral valve endocarditis: the impact of septic and cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:1469–1476.
[30] Thuny F., Di Salvo G., Belliard O., et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis : prognostic value of echocardiograpgy. A prospective multicenter study. *Circulation.* 2005;112:69–75.
[31] Steckelberg J.M., Murphy J.G., Ballard D., et al. Embolism in infective endocarditis : the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med.* 1991;114:635–640.
[32] Dikerman S.A., Abrutyn E., Barsic B., et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICR prospective cohort study (ICE-PCS). *Am Heart J.* 2007;154:1086–1094.
[33] Di Salvo G., Habib G., Pergola V., et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1069–1076.

[34] Vilacosta I., Graupner C., San Roman J.A., et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1489–1495.
[35] Cabell C.H., Pond K.K., Peterson G.E., et al. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral endocarditis. *Am Heart J.* 2001;142:75–80.
[36] Kang D.H., Kim Y.J., Kim S.H., et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med.* 2012;366:2466–2473.
[37] Garcia-Cabrera E., Fernandez-Hidalgo N., Almirante B., group for the study of cardiovascular infections of the Andalusian society of Infectious Diseases and the Spanish network for research in infectious diseases, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery – a multicentre observational study. *Circulation.* 2013;127:2272–2284.
[38] Duval X., Iung B., Klein I., IMAGE (Resonance Magnetic Imaging at the Acute Phase of Endocarditis) Study Group, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med.* 2010;152:497–504.
[39] Peters P.J., Harrison T., Lennox J.L. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:742–748.
[40] Steiner T., Juvela S., Unterberg A., European Stroke Organization, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebovasc Dis.* 2013;35:93–112.
[41] Heiro M., Nikoskelainein J., Engblom E., et al. Neurologic manifestations of infective endocarditis. A 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med.* 2000;160:2781–2787.
[42] Trouillet J.L., Hoen B., Battik R., et al. Les atteintes spléniques au cours des endocardites infectieuses. *Rev Med Interne.* 1999;20:258–263.
[43] Majumdar A., Chowdhary S., Ferreira M.A., et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Neprol Dial Transplant.* 2000;15:1782–1787.
[44] Legrand M., Pirracchio R., Rosa A., et al. Incidence, risk factors and prediction of post-operative acute kidney injury following cardiac surgery for active endocarditis: an observational study. *Crit Care.* 2013;17:R220.
[45] Hasbun R., Vikram H.R., Barakat L.A., et al. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults. Risk classification for mortality. *JAMA.* 2003;289:1933–1940.
[46] Chu V.H., Cabell C.H., Benjamin D.K., et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation.* 2004;109:1745–1749.
[47] Miro J.M., Angurra I., Cabell C.H., the International Collaboration on Endocarditis Merged Database Study Group, et al. Staphylococcus aureus native valve infective endocarditis : report of 566 episodes from the international collaboration on endocarditis merged database. *Clin Inf Dis.* 2005;41:507–514.
[48] Vikram H.R., Buenconsejo J., Hasbun R., et al. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis : a propensity analysis. *JAMA.* 2003;290:3207–3214.
[49] Lalani T., Cabell C.H., Benjamin D.K., et al. ICE-PCS. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Circulation.* 2010;121:1005–1013.
[50] Cabell C.H., Abrutyn E., Fowler V.G., International Collaboration on Endocarditis Merged Database (ICE-MD) Study Group Investigators, et al. Use of surgery in patients with native valve infective endocarditis : results from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am Heart J.* 2005;150:1092–1098.
[51] Tleyjeh I.M., Ghomravwi H., Stekelberg J.M., et al. The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Circulation.* 2007;115:1721–1728.
[52] Gould F.K., Denning D.W., Elliott T.S., Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:269–289.
[53] Carugati M., Bayer A.S., Miro J.M., International collaboration on Endocarditis, et al. High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the international collaboration on endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:6213–6222.
[54] Fowler Jr. V.G., Boucher H.W., Corey R.G., et al. Staphylococcus aureus endocarditis and bacteremia study group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *New Engl J Med.* 2006;355:653–665.

[55] Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E., et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011;52:285–292.
[56] Fernandez-Hidalgo N., Almirante B., Gavalda J., et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1261–1268.
[57] Lopez J., Sevilla T., Vilacosta I., et al. Prognostic role of persistent blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2013;34:1749–1754.
[58] Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D., Infectious Diseases Society of America, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503–535.
[59] Lefort A., Chartier L., Sendid B., et al. French Mycosis Study Group. Diagnosis, management and outcome of Candida endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:99–109.
[60] Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., et al. American College of cardiology ; American College of cardiology/American Heart Association. 2014 AHAZ/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:e1–e132.
[61] Chu V.H., Park L.P., Athan E., et al. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis ICE investigators. *Circulation.* 2015;131:131–140.
[62] Desch S., Freund A., de Waha S., et al. Outcome in patients with left-sided native-valve infective endocarditis and isolated large vegetations. *Clin Cardiol.* 2014;37:626–633.
[63] Alexiou C., Langley S.M., Stafford H., et al. Surgery for active culture-positive endocarditis : determinants of early and late outcome. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1448–1454.
[64] Jassal D.S., Neilan T.G., Pradham A.D., et al. Surgical management of infective endocarditis : early predictors of short-term morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:524–529.
[65] David T.E., Gavra G., Feindel C., et al. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:144–149.
[66] Manne M.B., Shrestha N.K., Lytle B.W., et al. Outcomes after surgical treatment of native and prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:489–493.
[67] Thuny F., Beutheret S., Mancini J., et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J.* 2011;32:2027–2033.
[68] Thuny F., Avierinos J.F., Tribouilloy C., et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J.* 2007;28:11155–11161.
[69] Barsic B., Dickerman S., Krajinovic V., et al. International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study (ICE-PCS) investigators. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis.* 2013;56:209–217.
[70] Wang A., Athan E., Pappas P.A., et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA.* 2007;1354–1361.
[71] Lopez J., Revilla A., Vilacosta I., et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J.* 2007;28:760–765.
[72] Habib G., Tribouilloy C., Thuny F., et al. Prosthetic valve endocarditis : who needs surgery ? A multicentre study of 104 cases. *Heart.* 2005;91:954–959.
[73] Chirouze C., Alla F., Fowler Jr. V.G., et al. Impact of early valve surgery on outcome of staphylococcus aureus prosthetic valve infective endocarditis – Analysis in the International Collaboration of Endocarditis-prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2015 Mar 1;60(5):741–749.
[74] Sohail M.R., Uslan D.Z., Khan A.H., et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1851–1859.
[75] Athan E., Chu V.H., Tattevin P., et al. ICE-PCS investigators. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices. *JAMA.* 2012;307:1727–1735.
[76] Baddour L.M., Epstein A.E., Erickson C.C., et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121:458–477.
[77] Sandoe J.A., Barlow G.V., Chambers J.B., et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint working party project on behalf of the British Society of Antimicrobial Chemotherapy, British Heart Rhythm

Society, British Cardiovascular Society, British Heart Valve Society, and British Society of Echocardiography. *J Antimicrob Chemother,J Antimicrob Chemother.* 2015 Feb;70(2):325–359.
[78] Wolff M., Mourvillier B., Sonneville R., et al. My paper 10 years later: infective endocarditis in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2014;40:1883 52.
[79] Chirillo F., Scotton P., Roco F., et al. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 2013;112:1171–1176.

CHAPITRE 214

Péricardites

J.-L. Trouillet; C.-E. Luyt

Définition

La péricardite correspond à l'inflammation du péricarde. Elle peut être provoquée par une multitude d'infections ou par des processus non infectieux [1, 2]. Elle peut être cliniquement silencieuse ou à l'opposé compromettre l'état hémodynamique et conduire très rapidement au décès du patient. Les péricardites peuvent être classées en fonction de la date de début (aiguë ou subaiguë si moins de 3 mois, chronique au-delà), de la taille de l'épanchement, de la distribution (circonférentielle ou localisée), du retentissement hémodynamique, de la composition du liquide [3].

Pour qu'une atteinte péricardique nécessite une admission en réanimation, il faut soit qu'elle engendre des symptômes sévères, surtout un retentissement hémodynamique (tamponnade), soit qu'elle pose le problème d'un diagnostic différentiel urgent (infarctus du myocarde ou dissection aortique) : ces situations sont rares en pratique. En revanche, la découverte d'un épanchement péricardique chez des malades hospitalisés en réanimation pour une autre raison est devenue fréquente depuis l'accessibilité aisée à l'échographie. Il convient donc de faire pratiquer systématiquement une échographie chaque fois que la pathologie motivant l'hospitalisation peut se compliquer d'une atteinte péricardique. Il en va de même devant un syndrome infectieux sévère dont l'origine n'est pas évidente.

Nous ne développerons dans ce chapitre que les causes infectieuses en soulignant que les étiologies non infectieuses représentent actuellement la majorité des atteintes péricardiques en réanimation [3–7] (Tableau 214.1). Dans les pays développés, au cours des épanchements abondants, les causes néoplasiques représentent 13 à 30 % des étiologies, alors que les péricardites purulentes ou tuberculeuses ne représentent que 4 % des étiologies. En revanche, dans les pays en cours de développement, la tuberculose est la cause dominante [3].

Tableau 214.1

Causes des péricardites.[1]

1. Idiopathique, aiguë (20 %) ou chronique (9 %)
2. Iatrogénique (16 %)
3. Infections virales : entérovirus (coxackie, échovirus), adénovirus, cytomégalovirus, oreillons, mononucléose, varicelle, hépatites, VIH, influenza, parvovirus B19, herpes simplex, arboviroses, etc.
4. Tuberculose (4 %)[2] et autres mycobactéries
5. Infections bactériennes (4 %)[2], atteinte péricardique isolée ou dans le cadre d'une pleuropneumopathie (0,6 %), d'une endocardite (0,3 %), d'une médiastinite, post-traumatique ou après chirurgie thoracique : pneumocoque, staphylocoque, streptocoque, bacille gram négatif, anaérobies, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, tularémie, *Legionella pneumophila*, *Brucella*, *Rickettsia*, etc.
6. Infections fongiques : candida, aspergillose, histoplasmose, coccidioïdomycose, blastomycose
7. Infections parasitaires : toxoplasmose, amibiase, échinococcose, etc. (0,6 %)
8. Autres infections : mycoplasme, *Nocardia*, actinomycètes, maladie de Lyme

9. Infarctus du myocarde : à la phase aiguë ou retardé (syndrome de Dressler) (8 %) ; insuffisance cardiaque congestive (5 %) ; cirrhose (0,6 %)
10. Urémie : insuffisance rénale non traitée ou en hémodialyse (6 %)
11. Maladie néoplasique : cancer du poumon, cancer du sein, leucémie, Hodgkin, lymphome (13 %), tumeur primitive (mésothéliome)
12. Post-radiothérapie
13. Collagénoses et autres maladies de système (5 %) : polyarthrite rhumatoïde, lupus, sclérodermie, connectivite mixte, granulomatose avec polyangéite (ex-Wegener), granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ex-Churg et Strauss), périartérite noueuse, maladie de Still, rhumatisme articulaire aigu, sarcoïdose, amyloïdose, RCH et Chron, maladie de Wipple, artérite temporale, maladie de Behçet, maladie d'Erdheim-Chester, sarcoïdose ; péricardite « autoréactive », diagnostic d'exclusion [3]
14. Médicamenteuse : hydralazine, procaïnamide, isoniazide, phénylbutazone, dantrolène, méthysergide, cyclosporine, clozapine, balsalazide, divers traitements immunosuppresseurs (méthotrexate, cyclosporine)
15. Traumatique : après traumatisme thoracique, post-chirurgie cardiaque, après pose d'un *pacemaker*, après cathétérisme cardiaque, rupture œsophagienne, fistule pancréatico-péricardique
16. Post-péricardotomie
17. Dissection aortique (3 %)
18. Myxœdème (1,5 %)
19. Chylopéricarde

[1] Les pourcentages correspondent à la proportion de chacune des étiologies dans une série de 322 épanchements péricardiques [4].

[2] Le pourcentage correspond aux péricardites tuberculeuses ou purulentes.

Agents infectieux

Tous les types d'agents infectieux (virus, bactéries, mycobactéries, champignons, levures et parasites) peuvent donner une péricardite. Si les péricardites purulentes et tuberculeuses sont devenues très rares, elles constituent le principal défi diagnostique en raison de leur morbidité et de leur mortalité.

Les péricardites purulentes surviennent chez des patients ayant une maladie chronique débilitante (alcoolisme chronique, diabète, insuffisance rénale ou immunodépression), atteints d'un cancer ou ayant subi une chirurgie thoracique. Les bactéries responsables de ces péricardites purulentes sont principalement les bacilles à gram négatif, les staphylocoques dorés, les pneumocoques et autres streptocoques [8]. Ces péricardites sont en général associées à une pleuropneumopathie. Elles peuvent aussi coexister avec une méningite à méningocoque ou compliquer une endocardite ou surtout un geste chirurgical (par exemple après chirurgie cardiaque dans le cadre d'une médiastinite). Les péricardites à anaérobies ou à flore mixte se voient notamment au cours des ruptures œsophagiennes [9] et du syndrome de Lemierre.

L'aspect purulent peut correspondre à une étiologie fongique dans le cadre d'infection systémique à *Candida* ou après chirurgie cardiaque [10]. Les aspergilloses se voient chez des patients sévèrement immunodéprimés [11].

En revanche, les péricardites à *Mycoplasma sp.* donnent des épanchements sérohématiques. La difficulté à cultiver cet agent infectieux et la rareté des formes graves font probablement sous-estimer l'incidence de cette étiologie [12].

Les péricardites tuberculeuses représenteraient 4 % des péricardites aiguës en Europe et en Amérique du Nord [13]. C'est une étiologie plus fréquente chez les patients atteints de sida, en particulier en Afrique et dans les pays émergents [14]. Elles compliquent 0,5 à 1 % des tuberculoses pulmonaires. La tuberculose demeure une des causes majeures d'épanchement chronique et de péricardite constrictive. Les atteintes myocardiques (myopéricardites avec dysfonction ventriculaire gauche à l'échocardiographie ou élévation de la troponine) semblent particulièrement fréquentes chez les patients HIV africains [15].

La plupart des virus qui infectent le cœur touchent le myocarde et le péricarde. La myocardite peut être alors au premier plan (*cf.* chapitre 158). Établir un diagnostic virologique est souvent très difficile ; un nombre important de péricardites dites idiopathiques correspond probablement à une étiologie virale.

La fréquence d'une atteinte péricardique chez les malades atteints de sida a été rapportée dans plusieurs études, l'incidence allant de 16 % à 40 %. Si une cause virale, bactérienne, tuberculeuse ou fongique peut être retrouvée, cette atteinte reste le plus souvent idiopathique [16].

Physiopathologie [1, 2]

Les virus cardiotropes envahissent le péricarde et le myocarde par voie hématogène, l'atteinte péricardique est soit directe soit en rapport avec la réponse immunitaire ou les deux. L'inflammation atteint les deux feuillets et l'épanchement est sérofibrineux ou sérohématique. Les rechutes sont plus probablement dues à des mécanismes immunologiques qu'à la persistance d'une réplication virale. Elles évoluent exceptionnellement vers une constriction.

Les péricardites bactériennes résultent d'une extension de l'infection par contiguïté ou par voie hématogène. L'inoculation peut également se faire directement à l'occasion d'une plaie pénétrante ou d'une chirurgie thoracique. L'épanchement est habituellement franchement purulent, même si celui-ci peut initialement être clair. Le cloisonnement et l'évolution vers une constriction peuvent survenir.

La péricardite tuberculeuse se développe par voie hématogène, résultant d'une infection ganglionnaire (médiastinale ou péribronchique) ou d'une extension par contiguïté à partir d'une lésion pulmonaire ou pleurale. Quatre stades ont été décrits :

- d'abord des granulomes avec la présence de mycobactéries ;
- puis apparition d'un épanchement séreux ou sérosanglant, habituellement lentement, à bas bruit, où les lymphocytes remplacent les polynucléaires initiaux ;
- résorption de l'épanchement et épaississement avec prolifération des granulomes et dépôt fibrineux épais sur le feuillet pariétal ;
- enfin évolution vers la constriction qui peut survenir chez 50 % des patients malgré le traitement antituberculeux.

Quelle que soit l'étiologie, l'accumulation rapide de liquide dans le sac péricardique élève les pressions intrapéricardiques et peut conduire à la tamponnade dans 15 % des cas de péricardite aiguë.

Manifestations cliniques

Typiquement, les péricardites aiguës infectieuses sont révélées par des douleurs thoraciques rétrosternales irradiant dans le cou et les épaules, accentuées par la respiration (l'inspiration profonde), diminuées par la position penchée en avant, et associées à une fièvre [17–19].

Les péricardites virales sont précédées ou accompagnées d'un syndrome pseudo-grippal dans plus d'un tiers des cas. Particulièrement dans cette étiologie, l'atteinte myocardique peut dominer le tableau avec des signes d'insuffisance cardiaque ou de choc cardiogénique, des troubles du rythme. Les péricardites bactériennes s'accompagnent généralement d'un syndrome septique systémique sévère, avec fréquemment une dyspnée ; en revanche, la douleur thoracique n'est présente que dans un tiers des cas. Les péricardites tuberculeuses sont le plus souvent d'installation insidieuse, mais des tableaux aigus se voient également.

L'auscultation cardiaque peut permettre de retrouver un frottement péricardique (50 % dans certaines séries). Une distension des veines jugulaires est présente en cas d'épanchement significatif. Les autres signes de tamponnade sont à rechercher systématiquement (cf. chapitre 161).

Examens complémentaires

L'ECG est anormal dans 90 % des cas : troubles diffus de la repolarisation (évoluant théoriquement en quatre phases : sus-décalage concave en haut, retour à la ligne isoélectrique, aplatissement diffus de T, inversion des ondes T, en fait seule la phase 1 est actuellement observée chez un malade rapidement traité), microvoltage, sous-décalage de PR, alternance électrique, tachycardie sinusale ou autres troubles du rythme suggérant alors une pathologie cardiaque sous-jacente [18].

La radiographie de thorax peut montrer un élargissement de l'ombre cardiaque. Un quart des péricardites s'accompagne d'un épanchement pleural situé habituellement à gauche. Enfin, la radio pulmonaire peut fournir des éléments d'orientation étiologique (tuberculose, par exemple).

Biologiquement, les marqueurs de l'inflammation sont le plus souvent augmentés. La troponine Ic est augmentée dans 35 à 50 % des péricardites aiguës [17] : c'était le cas pour 49 % de 69 péricardites aiguës idiopathiques avec un taux médian à 8 $ng.mL^{-1}$ [18, 20]. Cette élévation est en rapport avec l'inflammation épicardique ou une myocardite associée.

L'échocardiographie est devenue l'examen de référence pour la détection, l'évaluation de l'abondance et le retentissement hémodynamique (tamponnade, constriction) d'un épanchement. Elle permet de diagnostiquer des lésions associées (dissection aortique, atteinte du myocarde). Le signe caractéristique d'une péricardite est le décollement des deux feuillets péricardiques séparés par un espace vide d'échos. En cas d'épanchement minime (espace vide d'écho inférieur à 10 mm), le décollement est localisé en postérieur. En cas d'épanchement plus abondant, le décollement est antéro-postérieur : il est qualifié de moyen quand le décollement est compris entre 10 et 20 mm et d'abondant quand il est supérieur à 20 mm, pouvant alors être associé à des mouvements de balancement du cœur [19]. Les signes de tamponnade sont développés dans le chapitre 161. L'échographie peut permettre de visualiser des échos linéaires allant d'un feuillet péricardique à l'autre ou formant des masses mobiles, ces images peuvent correspondre à des adhérences fibrineuses ou à des caillots. En cas de constriction, l'échographie peut trouver :

- un épaississement et une hyperéchogénicité des feuillets péricardiques ;
- une dilatation des oreillettes avec une taille en apparence normale des ventricules ;
- des anomalies de la cinétique septale (mouvement brutal antérieur protodiastolique suivi d'un ressaut postérieur, équivalent au *dip and plateau* du cathétérisme cardiaque ;
- des anomalies de la cinétique de la paroi postérieure du ventricule gauche qui garde une fraction de raccourcissement normale ;
- une ouverture prématurée de la valve pulmonaire ;
- une dilatation de la veine cave inférieure et des veines sus-hépatiques sans variation respiratoire ;
- une inversion du flux veineux sus-hépatique lors de l'expiration.

Le doppler apporte des arguments décisifs en montrant un profil restrictif du remplissage ventriculaire et surtout des variations importantes (plus de 25 %) des flux au cours de la respiration (à l'inspiration, les flux gauches diminuent et les flux droits augmentent).

Le scanner thoracique ou l'IRM peuvent être utiles en cas d'épanchement cloisonné, hémorragique, constrictif ou avec des masses intrapéricardiques [21].

L'examen direct et la culture du liquide péricardique peuvent permettre d'isoler l'agent pathogène. L'analyse cytologique et biochimique (protéine > 30 g/L, rapport liquide péricardique/sérum > 0,5 rapport LDH liquide péricardique/sérum > 0,6 sont en faveur d'un exsudat) permet de différencier exsudats et transsudats mais aucun des indicateurs n'est spécifique. Les taux de neutrophiles, de lacticodéshydrogénases (LDH) et le rapport du glucose dans l'épanchement par rapport au sérum permettent de différencier les épanchements avec culture positive de ceux avec culture négative (« para-infectieux ») [22]. Un exsudat lymphocytaire avec des taux élevés d'adénosine désaminase (ADA), enzyme du catabolisme des purines, présente à un taux élevé dans les lymphocytes, est en faveur d'une origine tuberculeuse : un taux d'ADA supérieur à 30 ou 40 U/L aurait une sensibilité supérieure à 90 % et une spécificité entre 60 et 95 % [19, 23]. Le dosage de l'interféron-gamma dans le liquide péricardique est également proposé dans les suspicions de tuberculose. Si la présence de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) à l'examen direct n'est retrouvée que dans moins de 50 % des cas, la culture est positive dans 59 à 76,9 % des cas [13].

Stratégies diagnostiques

Le terrain et l'anamnèse sont fondamentaux pour orienter la démarche diagnostique. Dans une série de 322 patients, l'atteinte péricardique était liée dans plus de 95 % des cas à la maladie sous-jacente quand celle-ci était connue [5]. Quand il n'y avait pas de maladie sous-jacente, les auteurs proposaient de raisonner en fonction de la présence ou de l'absence de signes inflammatoires : s'ils étaient présents, soixante et un des soixante-seize épanchements correspondaient à une péricardite aiguë idiopathique ; en l'absence de signes inflammatoires mais avec présence de signes de tamponnade, neuf des dix-neuf cas de ce sous-groupe correspondaient à une péricardite néoplasique.

En l'absence d'étiologie évidente, le retentissement et l'évolution sous traitement non spécifique seront décisifs pour décider de pratiquer une péricardocentèse et des biopsies [24].

L'âge jeune et l'absence de maladie sous-jacente orienteront vers une cause virale ou un mycoplasme ; un diagnostic définitif (à partir de prélèvements sanguins, urinaires, pharyngés ou des selles) sera cependant difficile, coûteux et rétrospectif et en définitive la péricardite sera souvent classée « idiopathique ». Dans ce contexte, les péricardocentèses qui peuvent être réalisées au lit sous guidage échographique par voie sous-xiphoïdienne en utilisant du matériel spécifiquement adapté ou par péricardotomies, dont le risque est certes faible mais non nul, n'apportent pas ou peu d'aide. Dans une série prospective de 231 patients développant une péricardite aiguë d'étiologie non évidente après un bilan clinique et biologique extensif, une péricardocentèse (si l'épanchement durait plus d'une semaine) ou une biopsie (si la maladie persistait plus de trois semaines) a été réalisée [24]. Cette stratégie n'a abouti à un diagnostic que dans 14 % des

cas (péricardite bactérienne, tuberculose, toxoplasmose ou néoplasie). Il faut cependant noter que l'apport diagnostique était supérieur en cas de tamponnade (39 à 54 % contre 5 %). Aussi, dans ce contexte et en dehors d'un retentissement hémodynamique échographique ou clinique, une approche invasive d'emblée n'est pas recommandée, y compris dans des épanchements relativement abondants.

En revanche, la suspicion d'une péricardite purulente doit conduire très rapidement au drainage de l'épanchement. Habituellement, le caractère aigu, l'état septique sévère, les hémocultures et les prélèvements pleuropulmonaires orientent rapidement vers la possibilité de cette étiologie.

En ce qui concerne la tuberculose, tout dépend du contexte : si d'autres localisations plus accessibles ont permis d'affirmer le diagnostic, il est inutile de faire une péricardotomie en dehors d'une tamponnade ou d'une indication chirurgicale pour constriction. En l'absence d'autre localisation, une biopsie [25] avec examen histologique associée à des cultures et des techniques de PCR peut s'avérer utile, bien que la rentabilité dans cette étiologie soit bien inférieure à celle d'un prélèvement pleural. De plus, la sensibilité de la PCR sur le liquide péricardique est médiocre avec des risques de faux positifs [26], même si les données récemment rapportées par des laboratoires spécialisés dans ces techniques font état de résultats intéressants dans la détermination de l'agent infectieux, qu'il soit viral ou bactérien [27].

Des techniques permettant une visualisation (péricardoscopie et vidéothoracoscopie) et la multiplication des échantillons améliorent les performances diagnostiques [28, 29]. Enfin, chez des malades immunodéprimés, quelle qu'en soit la raison, et en fonction du pronostic de la maladie sous-jacente, une ponction ou un abord chirurgical doivent être discutés quasi systématiquement.

Traitement

En cas de tamponnade, un drainage immédiat s'impose, quelle que soit l'étiologie.

Les péricardites virales ou supposées telles ne nécessitent qu'exceptionnellement une admission en réanimation médicale. Le repos au lit, le traitement de la douleur et une surveillance de l'état hémodynamique sont les mesures habituellement préconisées. Des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être prescrits [2, 17–19]. La colchicine, déjà préconisée pour diminuer le risque de récidive dans les formes récurrentes [30], seule ou en association avec un AINS, s'est avérée également efficace dès le premier épisode à la dose de 1 mg pendant 3 mois dans un essai randomisé [31]. Il faut éviter de prescrire d'emblée des corticoïdes en dehors d'une maladie sous-jacente le justifiant ou d'une forme résistante aux AINS et/ou à la colchicine [18]. Il existe peu ou pas de données concernant l'utilité de traitements antiviraux spécifiques vis-à-vis de cette pathologie. Une infection à mycoplasme fera prescrire une cycline.

Les péricardites purulentes nécessitent une double approche, médicale par antibiothérapie par injection intraveineuse adaptée, et chirurgicale par un drainage sous-xiphoïdien ou par thoracotomie latérale quand il existe une pleurésie purulente associée, permettant la création d'une fenêtre péricardopleurale. La mortalité des péricardites purulentes reste élevée (20 % à 46 %). L'utilisation de fibrinolytiques dans le but de compléter le drainage, comme dans les pleurésies purulentes, est rapportée épisodiquement dans la littérature [32].

Les péricardites tuberculeuses doivent faire systématiquement vérifier la sérologie VIH. Elles bénéficient de l'association isoniazide, rifampicine et pyrazinamide pendant deux mois puis d'une bithérapie (INH, rifampicine) pendant quatre à dix mois. Le recours aux corticoïdes (60 $mg.j^{-1}$ de prednisone pendant 4 semaines avec diminution progressive les 7 semaines suivantes) demeure un sujet de controverse, bien que recommandé par beaucoup d'auteurs [33]. Un essai randomisé récent vient de contredire les résultats d'études antérieures qui semblaient montrer que les corticoïdes à la phase aiguë diminuaient d'une part la quantité de liquide et sa réapparition, et d'autre part la mortalité (probablement en permettant un contrôle des épanchements hémodynamiquement menaçants) ; en revanche, la corticothérapie ne semblait pas préserver du risque de constriction [34, 35]. À l'inverse, l'essai randomisé publié en 2014, qui teste à la fois l'effet des corticoïdes et celui d'une immunothérapie, n'a pas trouvé de différence significative entre le bras expérimental et le bras placebo sur le critère primaire composite (décès ou tamponnade ou constriction) [36]. Mais, chez les patients sous corticothérapie, les auteurs retrouvent moins de péricardite constrictive (4,4 % *vs* 7,8 %) et moins d'hospitalisations.

Sur le plan chirurgical, la visibilité très réduite assurée par la voie sous-xiphoïdienne peut faire préférer, en cas d'épanchement chronique récidivant ou susceptible de récidiver, une péricardectomie partielle par thoracotomie antérolatérale, voire sternotomie médiane.

La vidéothoracoscopie est une alternative plus récente qui permet d'orienter les prélèvements anatomopathologiques (y compris au niveau de la plèvre, du poumon ou de ganglions) au prix d'une intervention moins agressive [37, 38]. Cette technique n'est pas adaptée aux malades en tamponnade où l'abord sous-xiphoïdien est considéré comme le plus simple et le plus rapide, l'introduction de la caméra de

vidéochirurgie peut être réalisée à travers la boutonnière sous-xiphoïdienne, une péricardoscopie par cette voie est également une alternative.

En conclusion, chez les migrants, en particulier africains, VIH positifs, le diagnostic de tuberculose doit être évoqué en priorité. Chez les autres patients, et en dehors d'une pathologie déjà authentifiée (60 % des cas), la péricardite restera souvent « idiopathique ou supposée virale ». Le pronostic est essentiellement lié à l'étiologie.

Références

[1] Maisch B., Seferovic S.M., Ristic A.D., et al. Yacoub MH for the Task Force on the Diagnosis and management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2004;25:587–610.

[2] Little W.C., Freeman G.L. Pericardial disease. *Circulation.* 2006;113:1622–1632.

[3] Imazio M., Adler Y. Management of pericardial effusion. *Eur Heart J.* 2013;34:1186–1197.

[4] Corey G.R., Campbell P.T., Van Trigt P., et al. Etiology of large pericardial effusions. *Am J Med.* 1993;95:209–213.

[5] Sagrista-Sauleda J., Merce J., Permanyer-Miralda G., et al. Clinical clues to the causes of large pericardial effusions. *Am J Med.* 2000;109:95–101.

[6] Kabukcu M., Demircioglu F., Yanik E., et al. Pericardial tamponade and large pericardial effusions. *Tex Heart Inst J.* 2004;31:398–403.

[7] Imazio M., Cecchi E., Demichelis B., et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation.* 2007;115:2739–2744.

[8] Sagrista-Sauleda J., Barrabes J.A., Permanyer-Miralda G., et al. Purulent pericarditis : review of a 20-year experience in a general hospital. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1661–1665.

[9] Skiest D.J., Steiner D., Werner M., et al. Anaerobic pericarditis : case report and review. *Clin Infect Dis.* 1994;19:435–440.

[10] Rabinovici R., Szewczyk D., Ovadia P., et al. Candida pericarditis : clinical profile and treatment. *Ann Thorac Surg.* 1997;63:1200–1204.

[11] Le Moing V., Lortholary O., Timsit J.F., et al. Aspergillus pericarditis with tamponade : report of successfully treated case and review. *Clin Infect Dis.* 1998;26:451–460.

[12] Kenney R.T., Li J.S., Wallace A., et al. Mycoplasmal pericarditis : evidence of invasive disease. *Clin Infect Dis.* 1993;17(suppl):S58–S62.

[13] Fowler N.O. Tuberculous pericarditis. *JAMA.* 1991;266:99–103.

[14] Bongani M., Burgess L.J., Doubell A.F. Tuberculous pericarditis. *Circulation.* 2005;112:3608–3616.

[15] Syed F.F., Ntsekhe M., Gumedze F., et al. Myopericarditis in tuberculous pericardial effusion: prevalence, predictors and outcome. *Heart.* 2014;100:135–139.

[16] Chen Y., Brennessel D., Walters J., et al. Human immunodeficiency virus-associated pericardial effusion : report of 40 cases and review of the literature. *Am Heart J.* 1999;137:516–521.

[17] Lange R.A., Hillis L.D. Acute pericarditis. *N Engl J Med.* 2004;351:2195–2202.

[18] Spodick D.H. Acute pericarditis. Current concepts and practice. *JAMA.* 2003;289:1150–1153.

[19] Maisch B., Ristic A.D. Practical aspects of the management of pericardial disease. *Heart.* 2003;89:1096–1103.

[20] Bonnefoy E., Godon P., Kirkorian G., et al. Serum cardiac troponin Iand ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *Eur Heart J.* 2000;21:832–836.

[21] Wang Z.J., Reddy G.P., Gotway M.B., et al. CT and MR Imaging of pericardial disease. *Radiographics.* 2003;23:S167–S180.

[22] Meyers D.G., Meyers R.E., Prendergast T.W. The usefulness of diagnostic tests on pericardial fluid. *Chest.* 1997;111:1213–1221.

[23] Burgess L.J., Teuter H., Carstens M.E., et al. The use of adenosine deaminase and interferon-γ as diagnostic tools for tuberculosis pericarditis. *Chest.* 2002;122:900–905.

[24] Mercé J., Sagrista-Sauleda J., Permanyer-Miralda G., et al. Should pericardial drainage be performed routinely in patients who have a large pericardial effusion without tamponade ? *Am J Med.* 1998;105:106–109.

[25] Trautner B.W., Darouiche R.O. Tuberculous pericarditis : optimal diagnosis and management. *Clin Infect Dis.* 2001;33:954–961.

[26] Cegielski J.P., Devlin B.H., Morris A.J., et al. Comparison of PCR, culture, and histopathology for diagnosis of tuberculous pericarditis. *J Clin Microbiol.* 1997;35:3254–3257.

[27] Levy P.Y., Fournier P.E., Charrel R., et al. Molecular analysis of pericardial fluid: a 7-year experience. *Eur Heart J.* 2006;1942–1946.

[28] Nugue O., Millaire A., Porte H., et al. Pericardioscopy in the etiologic diagnosis of pericardial effusion in 141 consecutive patients. *Circulation.* 1996;94:1635–1641.
[29] Seforevic P.M., Ristic A.D., Maksimovic R., et al. Diagnostic value of pericardial biopsy improvement with extensive sampling enabled by pericardioscopy. *Circulation.* 2003;107:978–983.
[30] Imazio M., Brucato A., Cemin R., et al. Colchicine for recurrent pericarditis. *Ann Intern Med.* 2011;409–414.
[31] Imazio M., Brucato A., Cemin R., et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med.* 2013;369:1522–1528.
[32] Defouilloy C., Meyer G., Slama M., et al. Intrapericardial fibrinolysis : a useful treatment in the management of purulent pericarditis. *Intensive Care Med.* 1997;13:117–118.
[33] Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep.* 2003;52:1–77 (RR-11).
[34] Dooley D.P., Carpenter J.L., Rademacher S. Adjunctive corticosteroid for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. *Clin Infect Dis.* 1997;25:872–887.
[35] Hakim J.G., Ternouth I., Mushangi E., et al. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart.* 2000;84:183–188.
[36] Mayosi B.M., Ntsekhe M., Bosch J., et al. Prednisolone and Mycobacterium indicus pranii in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med.* 2014;371:1121–1130.
[37] Nataf P., Cacoub P., Regan M., et al. Video-thoracoscopic pericardial window in the diagnosis and treatment of pericardial effusions. *Am J Cardiol.* 1998;82:124–126.
[38] Georghiou G.P., Stamler A., Sharoni E., et al. Video-assisted thoracoscopic pericardial window for diagnosis and management of pericardial effusions. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:607–610.

CHAPITRE 215

Médiastinite après chirurgie cardiaque

J.-L. Trouillet; A. Combes; J. Chastre

Complication rare mais grave de la chirurgie cardiaque effectuée par sternotomie, cette infection nosocomiale a vu ses caractéristiques et sa prise en charge se modifier sensiblement ces dix dernières années. En revanche, son incidence, qui aurait dû diminuer en raison d'une meilleure connaissance des facteurs de risques et de prophylaxie, demeure autour de 1 %, probablement du fait de la gravité croissante des malades opérés [1]. Les progrès dans sa prise en charge ont transformé le confort des soins et son pronostic lorsqu'elle est isolée [2]. Il est en effet rare actuellement que ces malades nécessitent une prise en charge prolongée en réanimation.

Définition

La médiastinite se définit comme une infection du médiastin antérieur, intéressant ou non le sternum ou le péricarde. Elle doit être distinguée d'une infection superficielle limitée aux espaces cutanés et sous-cutanés. La classification proposée par le *Centers for Disease Control* CDC [3] pour les infections du site opératoire s'applique mal à ce type de chirurgie dans la mesure où l'espace profond de l'incision est souvent virtuel et les étendues respectives de l'infection osseuse et médiastinale dépendent beaucoup du caractère aigu ou subaigu de l'infection. Le CDC a donc proposé une définition spécifique des médiastinites après chirurgie cardiaque (Encadré 215.1).

Encadré 215.1

Définition d'une médiastinite[1] dans les suites de la chirurgie cardiaque suivant les critères du CDC

Le diagnostic de médiastinite est retenu lorsqu'au moins un des quatre critères suivants est présent.

Critère 1. Culture positive de tissu médiastinal ou de liquide médiastinal obtenu lors de la reprise chirurgicale ou par aspiration à l'aiguille.

Critère 2. Preuve histopathologique à partir de matériel obtenu lors de la reprise chirurgicale.

Critère 3. Association, en l'absence d'une autre cause, de fièvre (> 38 °C) ou de douleur sternale ou d'instabilité sternale et d'au moins un des éléments suivants : écoulement local purulent, culture positive d'un écoulement local ou septicémie, élargissement du médiastin à la radiographie du thorax.

Critère 4. Si le malade a 1 an ou moins, le critère 3 est modifié : le critère de douleur sternale n'est pas pris en compte. Une hypothermie (< 37 °C), une apnée, une bradycardie sont ajoutées aux éléments du critère 3. Le reste demeure sans changement.

S'il existe une ostéite sternale associée, il est préférable de retenir le diagnostic de médiastinite plutôt que d'ostéite.

[1] Le code correspondant dans la classification GHS est 6756.

En pratique, le diagnostic de médiastinite ou « infection profonde de la cicatrice de sternotomie » est retenu quand du pus est retrouvé au niveau du sternum ou du médiastin lors de la reprise chirurgicale ou à l'autopsie [4]. Cette définition sélectionne les malades les plus graves.

Incidence

L'incidence estimée des médiastinites après chirurgie cardiaque est comprise entre 1 et 3 %, comme l'illustre le tableau 215.1 qui résume les résultats de séries récentes [4–10]. Si l'on prend en compte des cohortes plus anciennes issues de différents pays [1, 7–17], on note des écarts d'incidence très importants. Le taux le plus bas, 0,23 %, est rapporté par un hôpital privé opérant de manière préférentielle des pontages simples et utilisant un mode particulier de stérilisation de la salle d'opération [11]. La série canadienne de Baskett *et al.* qui observe un taux de 0,25 % a eu un recueil rétrospectif [12]. Il convient de souligner que le diagnostic de médiastinite est fréquemment porté alors que le malade a quitté le service de chirurgie d'origine, ce qui pourrait expliquer une mauvaise prise en compte lorsque les procédures de surveillance ne sont pas optimales. Il est actuellement recommandé de procéder à une évaluation systématique de l'état de la cicatrice et de l'existence de signes généraux trente jours après l'acte opératoire [18]. En dehors des biais méthodologiques, plusieurs facteurs participent à la dispersion des chiffres d'incidence. C'est par exemple le cas du type de chirurgie : elle est de 1,5 % en cas de pontages et inférieure à 1 % après remplacement valvulaire, mais elle peut dépasser 5 % en cas de transplantation cardiaque [19] ou beaucoup plus encore chez des patients bénéficiant d'une assistance circulatoire intrathoracique (18-59 %) [20]. Par ailleurs, des « bouffées épidémiques » peuvent augmenter transitoirement l'incidence nécessitant dans un tel cas la mise en œuvre d'une enquête par les Comités de lutte contre l'infection nosocomiale.

Tableau 215.1

Incidence des médiastinites après chirurgie cardiaque.

Auteurs	Années	Nombre d'interventions	Pays	Infections profondes (%)
Lucet [4]	2006	8 816	France	2,2
Immer [5]	1998-2003	5 690	Suisse	0,97
Lepelletier [6]	2002-2003	1 268	France	1,4
Charbonneau [7]	2000-2008	15 237	France	2,03
Baillot [8]	1992-2007	23 499	Canada	1,14
Chauhuri [9]	2005-2011	6 876	Australie	1,01
Paul [10][1]	2004	809	Israël	3,6

[1] Uniquement des pontages aorto-coronaires.

Facteurs de risque

De très nombreux travaux ont essayé de préciser les facteurs de risque qui sont résumés dans le tableau 215.2 [1, 4, 14–17, 21–24]. Les résultats sont parfois discordants, voire contradictoires.

Tableau 215.2

Facteurs de risque de médiastinite.

Préopératoires	Opératoires	Postopératoires
Sexe masculin Sexe féminin Taille de la poitrine	Absence de prophylaxie Mauvaise prophylaxie Rasage la veille	Réopération pour saignement Transfusion
Âge élevé Obésité Diabète BPCO Tabac Insuffisance cardiaque classe III-IV NYHA Insuffisance rénale dialysée	Ouverture paramédiane du sternum Durée de l'intervention Durée de CEC Durée du clampage aortique Utilisation excessive du bistouri électrique Type de chirurgie	Bas débit cardiaque Besoins de drogues vasoactives Contre-pulsion intra-aortique Ventilation mécanique prolongée Trachéotomie Durée de séjour en soins intensifs
Corticothérapie Immunosuppression	Utilisation d'une ou des deux artères mammaires internes	Utilisation prolongée d'électrodes épicardiques
Chirurgie cardiaque antérieure Antécédent d'endocardite Opération d'urgence	Mode de fermeture du sternum	Insuffisance rénale
Dénutrition Taux bas d'albumine	Utilisation de cire	Autre foyer d'infection Pneumonie
Hospitalisation > 5 jours Ventilation mécanique Utilisation de β2-mimétiques Élévation de la protéine C	Saignement peropératoire Irrigation d'antibiotiques	Défaillance multiviscérale Fièvre après le 3^{e} jour
Portage nasal de staphylocoque doré	Insuffisance ventriculaire	Hyperglycémie

En ce qui concerne les facteurs préopératoires, l'obésité et l'existence d'une broncho-pneumopathie chronique semblent des éléments de risque bien établis. Il en est de même d'un stade avancé d'insuffisance cardiaque, des comorbidités comme le diabète, l'insuffisance rénale terminale (au stade de la dialyse). Les interventions en urgence sont également à plus haut risque. Le portage nasal de staphylocoque, initialement rapporté par Kluytmans *et al.*, a été confirmé par d'autres [25], conduisant à des essais de prophylaxie.

Parmi les facteurs de risque opératoire, on retrouve des erreurs dans le choix ou le temps d'administration de l'antibioprophylaxie, un rasage intempestif la veille de l'intervention, les fautes d'asepsie, la durée et le type de l'intervention et l'utilisation trop intensive du bistouri électrique et de la cire sur la tranche sternale à fin d'hémostase. Si l'utilisation des artères mammaires internes prolonge indiscutablement la durée de perméabilité des pontages coronariens, en particulier chez le diabétique, elle est associée dans plusieurs études à une augmentation du risque de médiastinite, surtout quand les deux mammaires sont utilisées. Des techniques de prélèvement ont été proposées pour conserver en partie la vascularisation osseuse, mais la démonstration de leur efficacité n'a pas subi l'épreuve de techniques rigoureuses d'évaluation. Enfin, les techniques de fermeture sternale jouent probablement un rôle puisque l'instabilité du sternum semble un facteur de risque, conduisant des chirurgiens à proposer des méthodes plus complexes de fermeture [26].

Les facteurs postopératoires sont un saignement important et un état hémodynamique précaire pouvant conduire à une défaillance multiviscérale. Plus intéressante est la démonstration qu'un contrôle draconien de la glycémie par un protocole très rigoureux d'insulinothérapie intraveineuse réduit le taux de médiastinite chez le diabétique opéré (0,8 % contre 2 %) [27]. Des scores de prédiction, établis à partir de ces études, ont été proposés. Le Northern New England Cardiovascular Disease Study Group a calculé un score fondé sur la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), le caractère urgent, l'existence d'un diabète, d'une insuffisance rénale, d'une obésité et d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) pour les patients bénéficiant d'un pontage coronarien [28]. La Society of Thoracic Surgeons a établi un score destiné à prédire la probabilité d'une infection majeure, dont les médiastinites [29]. Ce *STS risk score* et l'Euroscore paraissent plus performants que l'indice proposé par le NNIS [10]. Outre l'information des patients, ces scores permettent d'interpréter les écarts d'incidence entre les différents centres.

Physiopathologie

L'origine de l'infection reste inconnue chez la majorité des patients. Pour certains, l'infection commencerait au niveau des berges sternales conduisant à la disjonction, pour d'autres l'événement initial serait l'instabilité sternale avec migration des germes vers les tissus profonds. À un stade initial, l'ostéite intéresse en général seulement les berges sternales. Ce n'est qu'en cas de rechute, d'infection subaiguë ou chronique que l'infection devient une infection osseuse, voire chondrale.

Les sources potentielles des micro-organismes sont la propre flore du patient, dont le rôle serait prépondérant, et l'environnement local chirurgical (le personnel, mais aussi le matériel : contamination des têtes de pression, de la solution de cardioplégie ou des aspirateurs). Des techniques bactériologiques sophistiquées ou des germes inhabituels permettent parfois de préciser le mode de contamination [30, 31]. Quoi qu'il en soit, la contamination est dans la majorité des cas peropératoire, manuportée ou aéroportée. La voie hématogène par le biais d'une bactériémie dont le point de départ peut être un autre foyer infectieux a également été démontrée ou fortement soupçonnée dans certains cas [32]. Une contamination postopératoire directe, bien que probablement rare, est possible. Plusieurs facteurs propres à la chirurgie cardiaque favorisent une altération des défenses de l'organisme. Ainsi, la CEC est impliquée dans les altérations de la réponse immunitaire et inflammatoire. Le prélèvement des deux artères mammaires internes altère la vascularisation du sternum. Une collection fibrino-cruorique mal drainée peut favoriser la multiplication d'un inoculum bactérien initialement faible. La présence éventuelle de matériel prothétique dans le médiastin a le même effet délétère. Enfin, et comme pour toute infection, des facteurs de risque propres à l'hôte, détaillés précédemment, sont importants dans le développement de cette infection.

Épidémiologie et bactériologie

Dans les séries antérieures aux années 2000, la grande majorité des médiastinites étaient dues à des staphylocoques. Ainsi, dans une cohorte de 316 cas pris en charge dans le service entre 1991 et 2001, les *S. aureus* et les staphylocoques à coagulase négative (SCN) représentaient respectivement 60 % et 13 % des cas [2]. Les séries françaises plus récentes montrent la fréquence plus élevée des SCN, déjà notée dans les cohortes issues d'Europe du Nord (25 % *vs* 46 %) [1], et plus récemment encore la proportion élevée d'infections sternales à bacilles à Gram négatif et entérocoques [7, 33]. Le taux de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) est fonction de la prévalence au sein de l'institution : elle a considérablement diminué dans les hôpitaux de l'Assistance publique de Paris (inférieure à 20 %). En revanche, les SCN sont fréquemment résistants à l'oxacilline. Les bacilles à Gram négatif, qui peuvent être retrouvés dans plus de 30 % des cas, posent très fréquemment des problèmes de multirésistance (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli* BLSE) [7]. Les médiastinites sont multimicrobiennes dans 15 à 25 % des cas. Les prélèvements sont parfois négatifs (moins de 5 %). Les médiastinites à *Candida albicans* sont très rares : elles s'observent chez des transplantés cardiaques ou encore plus rarement dans le cadre de surinfection d'une médiastinite initialement due à une bactérie.

Diagnostic

Le diagnostic est évoqué devant un syndrome septique général et des signes locaux [34]. Le délai entre la chirurgie cardiaque et les premiers signes (ou délai « d'incubation ») est habituellement compris entre 10 et 20 jours. La survenue d'une médiastinite avant le 7e jour est très rare, mais possible en cas d'inoculation massive. À l'inverse, des formes tardives, volontiers torpides, peuvent s'observer au-delà du premier mois, ce d'autant qu'une antibiothérapie a été prescrite pour un syndrome fébrile d'origine mal déterminée.

Le tableau complet associe une fièvre élevée, une peau inflammatoire en regard de la cicatrice, éventuellement désunie avec issue de pus, un sternum disjoint (en touche de piano) et une douleur provoquée par la mobilisation des berges sternales. Le tableau clinique peut cependant être dissocié. Parfois, les signes locaux sont discrets alors que les signes généraux, tel un état de choc septique, sont au premier plan. Dans d'autres cas, l'attention est attirée par une douleur spontanée ou par l'examen systématique de la cicatrice. Enfin, le diagnostic peut être évoqué devant un malade atteint de défaillance polyviscérale et dont l'état ne s'améliore pas malgré les soins de réanimation. La survenue d'une bactériémie dans les suites d'une intervention de chirurgie cardiaque doit faire évoquer au même titre qu'une infection de cathéter la possibilité d'une infection du site opératoire, en particulier lorsqu'il s'agit d'hémocultures à *S. aureus* [35].

Les examens complémentaires sont dominés par la recherche d'une preuve bactériologique d'infection de la cicatrice sternale. En pratique, la ponction à l'aiguille fine, suffisamment longue pour atteindre le médiastin en passant entre les berges sternales, assure le diagnostic si elle ramène du pus ou si l'examen

direct montre la présence de germes. Il en est de même lorsque la culture revient positive. Ce geste est entré dans la pratique courante des équipes prenant en charge ce type de malades [36]. À condition d'être effectué avec prudence, le risque hémorragique est extrêmement faible. En cas de suspicion clinique et lorsque les électrodes épicardiques sont encore en place, situation rare puisque celles-ci sont habituellement retirées à l'issue de la première semaine, leur ablation avec mise en culture peut remplacer la ponction médiastinale pour isoler le germe responsable. En revanche, la mise en culture à titre systématique n'est pas recommandée, sa valeur prédictive positive étant faible, inférieure à 10 % [37]. Les marqueurs biologiques de l'inflammation (leucocytose, protéine C réactive, procalcitonine), très souvent perturbés après la CEC, ne sont guère contributifs dans ce contexte.

L'utilisation du scanner thoracique comme outil de diagnostic est très discutée. Il ne semble ni sensible ni spécifique, en particulier dans les trois premières semaines postopératoires en raison des remaniements induits par la sternotomie et les difficultés de lecture dues au parasitage par les fils d'acier [38]. Un scanner « normal » n'élimine pas le diagnostic, à l'inverse une collection, un aspect inhomogène de la graisse ou des tissus médiastinaux et même la présence de bulles d'air ne permettent pas à eux seuls de décider d'une réintervention. Dans notre expérience, cet examen a été d'une aide marginale dans le diagnostic de médiastinite aiguë pour des patients dont la ponction a été soit négative soit impossible. Ce n'est que dans les formes subaiguës ou chroniques que cet examen nous a semblé utile en orientant la ponction vers une zone suspecte. Enfin, le scanner peut être utile chez les patients ayant une médiastinite apparaissant au-delà de la troisième semaine pour préciser les rapports anatomiques afin de limiter le risque de plaie cardiovasculaire lors de la reprise.

Les examens isotopiques paraissent peu adaptés à l'urgence et manquent de spécificité. Seules les scintigraphies aux leucocytes marqués pourraient avoir un intérêt dans le diagnostic des ostéites résiduelles en cours ou au décours du traitement [39].

En cas de chirurgie valvulaire, une endocardite peut être associée à la médiastinite (20 % dans notre expérience) et nécessite donc une surveillance échographique systématique.

Prophylaxie

Les mesures recommandées pour tout acte de chirurgie sont particulièrement importantes en chirurgie cardiaque. Cela concerne par exemple la réduction des séjours hospitaliers préopératoires, la préparation cutanée, la décontamination de l'oropharynx et du nasopharynx par une solution de chlorhexidine [3, 40]. L'utilisation de la mupirocine, commencée avant une chirurgie élective chez les seuls porteurs de *S. aureus* ou chez tous les patients, associée à une décontamination par chlorhexidine, a montré une réduction significative des infections du site opératoire en chirurgie cardiothoracique dans un essai randomisé [41]. L'antibiothérapie prophylactique reste en pratique une céphalosporine de première ou de deuxième génération (céfazoline, céfamandole ou céfuroxime) ; elle doit être injectée 30 minutes avant l'incision et la dose initiale est le double de la dose usuelle [42]. Pour maintenir des concentrations adéquates pendant l'acte opératoire, des réinjections d'antibiotique peuvent être nécessaires. Leur utilisation ne devrait pas être poursuivie au-delà de 24 h à 48 heures. En cas d'allergie, l'utilisation de vancomycine, 120 minutes avant l'incision, est recommandée, de même si le patient est connu porteur d'un *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM). En revanche, l'utilisation d'éponge imprégnée de gentamicine et disposée entre les berges sternales à la fin de l'intervention n'est pas recommandée à la lumière d'un essai randomisé récent. Enfin, la pérennisation d'un programme hospitalier de contrôle de l'infection semble avoir un impact bénéfique sur les taux d'infection du site opératoire [43].

Traitement

Le traitement des médiastinites repose sur une double approche médicale et chirurgicale. Le diagnostic d'infection médiastinale conduit à une reprise chirurgicale urgente en cas de tableau septique sévère (dans les 24 heures) afin d'évacuer le pus, les tissus infectés et nécrosés. Alors que la toilette médiastinale doit être aussi parfaite que possible, l'excision des berges sternales doit être parcimonieuse afin de préserver les chances d'une reconstruction simple. Ce n'est que dans les formes diagnostiquées tardivement qu'il faudra accepter un large sacrifice osseux. Après ce premier temps opératoire, plusieurs méthodes sont possibles. Elles sont schématiquement classées en techniques dites à « thorax ouvert » et celles dites à « thorax fermé ».

La technique à thorax ouvert est la plus simple dans l'immédiat. Elle consiste à terminer le geste par un pansement sans fermeture cutanée. Celui-ci doit être quotidien, voire pluriquotidien au début. Le comblement de la plaie peut être réalisé au moyen de différents produits (crème ou compresses bétadinées, sucre, etc.). Mais actuellement, une technique de cicatrisation des plaies par pression négative avec un

système d'aspiration réglable (*vacuum assisted closure* [VAC]) a la faveur des milieux chirurgicaux [5, 8, 34, 44, 45]. En pratique, après parage de la plaie, une mousse de polyuréthane ou de polyvinyle alcoolique comble la plaie. Elle est rendue étanche par l'application d'un film plastique adhésif transparent permettant d'assurer une pression négative grâce à une tubulure placée dans la mousse et reliée à un système assurant une dépression allant de moins 25 mmHg à moins 200 mmHg (habituellement moins 125 mmHg pour une plaie médiastinale). Cette technique nécessite le respect de la procédure indiquée par le fabricant, ainsi que des contre-indications (plaie hémorragique, vaisseau à nu). La mousse est changée toutes les 48 heures initialement. Cette technique serait bénéfique en préservant un milieu tiède et humide, en drainant les sérosités, en réduisant la charge bactérienne, et en améliorant la circulation sanguine. L'avantage théorique de la technique à thorax ouvert est un bon contrôle de l'état septique local, mais ce traitement peut nécessiter des sédations itératives. Il est psychologiquement traumatisant, plus astreignant pour le personnel et expose au risque d'hémorragie grave, y compris avec le système VAC. L'évolution se fait vers une granulation, accélérée par l'utilisation du système VAC. Le comblement de la plaie peut prendre plusieurs semaines. Ces techniques à notre sens devraient être réservées aux cas où la fermeture cutanée simple est impossible ou en cas d'échec d'une technique à thorax fermé. Quoi qu'il en soit, après quelques jours de détersion locale et stabilisation de l'état du malade, une technique de reconstruction, fermeture simple ou plastie, doit être proposée.

Les techniques à thorax fermé sont les plus utilisées en France, ne nécessitant *a priori* qu'un seul temps opératoire. L'irrigation-drainage par une solution antiseptique (Bétadine® dermique à 10 % diluée au dixième dans du sérum salé isotonique) a été la première proposée. Si elle permet un traitement rapide (dix jours en moyenne), le taux d'échec est élevé, pouvant atteindre 50 % [46]. La technique de drainage par drains de Redon (autre technique de cicatrisation par pression négative) est de réalisation plus simple [46–48]. Elle consiste à disposer de multiples drains de faible diamètre dans la cavité rétrosternale et dans les tissus sous-cutanés ; ces drains sont reliés à des flacons dans lesquels une forte dépression est créée (moins 600 mmHg). Le sternum est restabilisé par des fils d'acier. Dans certains cas, il peut être utile de compléter le geste par une plastie pectorale présternale suivant la technique de Robicsek [17]. Les drains sont laissés en place quelques jours (en moyenne 8 à 10 jours) avant un retrait progressif. Ce retrait est débuté dès que le débit du drain correspondant est inférieur à 20 mL/24 h et les cultures des liquides recueillis négativées. En pratique, nous attendons que deux prélèvements consécutifs soient négatifs ou que le drain donne moins de 5 mL. Chaque drain est mobilisé et tiré de quelques centimètres chaque jour jusqu'au retrait définitif. Cette technique peut être utilisée dans la majorité des cas. Les résultats d'une série de plus de 300 patients traités ainsi sont indiqués dans le tableau 215.3. Des problèmes techniques peuvent être constatés dans les premiers jours, avec notamment un manque d'étanchéité de la cicatrice, nécessitant le recours à des artifices pour retrouver l'étanchéité ou une reprise de la cicatrice. La reprise chirurgicale peut également être nécessaire en raison de la persistance de l'infection ou de la survenue d'une surinfection. La fréquence de ces échecs est de l'ordre de 10 à 15 % [2, 48, 49]. Les hémorragies médiastinales vitales sont exceptionnelles avec cette technique.

Tableau 215.3

316 médiastinites traitées par drains de Redon : évolution en réanimation.

Décès (%)	20,3
Durée séjour réanimation, médiane (j)	20,5
Durée ventilation mécanique, moyenne (j)	9,8 (survivants = 5,8 j et décédés = 25,6 j)
Ventilation > 2 j (%)	34,2
Durée Redon, m ± ds (j)	18,2 ± 6,1
Délai stérilisation, m ± ds, j	8,4 ± 6,1
Échec (reprise chirurgicale), n (%)	34 (10,7)
Nouvelle fermeture sur Redon, n (%)	22 (6,9)
Thorax laissé ouvert, n (%)	12 (3,8)
• Épiploplastie secondaire, n (%)	6 (1,9)
• Musculoplastie, n (%)	1 (0,3)
Hémorragie médiastinale vitale, n (%)	5 (1,5)
Endocardite (111 patients à risque), n (%)	21 (18,9)

Les techniques faisant appel à la chirurgie reconstructive peuvent être soit réalisées d'emblée soit dans un second temps après détersion et granulation de la plaie. Elles utilisent soit des lambeaux musculaires (Jurkievicz, 1980), soit une épiploplastie (Lee, 1976). Le muscle le plus utilisé est le grand pectoral en présternal [17] ou rétrosternal [50], éventuellement bipédiculé. D'autres choix sont possibles : muscles abdominaux (grands droits) ou dorsaux, voire association de plusieurs muscles [51]. L'épiploplastie est également largement utilisée [52, 53]. Bien qu'il ne soit pas possible de porter des conclusions définitives, il semble qu'à condition que le chirurgien ait une bonne expérience de la chirurgie abdominale et thoracique, les résultats de l'épiploplastie soient supérieurs. Plus que techniques de première intention, il nous semble préférable de réserver ces interventions à un deuxième temps opératoire, soit en cas d'échec primaire après quelques jours de mise à plat à thorax ouvert, soit en cas d'échec secondaire de la technique de drainage aspiratif par drains de Redon.

Le choix du traitement chirurgical est toujours source de controverse et il n'existe pas de consensus entre les partisans d'une chirurgie en un temps et ceux d'une chirurgie en deux temps [54] : la stratégie dépend largement des habitudes locales et de l'expérience du chirurgien. Les recommandations 2004 de l'ACA/AHA concernant les pontages coronariens prônent un débridement chirurgical agressif et une plastie musculaire de recouvrement d'emblée [55]. D'autres auteurs, nord-américains ou scandinaves, privilégient en première intention la technique de cicatrisation par pression négative (système VAC) [22, 45, 56]. L'approche des équipes chirurgicales avec lesquelles nous travaillons repose initialement et chaque fois que cela est possible sur la technique des drains de Redon. Ce n'est qu'en cas d'échec que les chirurgiens passent à une technique à thorax ouvert avec utilisation du système VAC. Le recours à une plastie est devenu très rare.

Le traitement médical repose sur une antibiothérapie bactéricide par voie intraveineuse associant initialement des antibiotiques si possible synergiques. Cette antibiothérapie doit être commencée en préopératoire en cas d'état septique sévère ou de choc septique. En l'absence d'orientation par l'examen direct de la ponction ou la culture des électrodes épicardiques, elle doit être à spectre large, dirigée à la fois contre les cocci à Gram positive et les bacilles à Gram négative. Le choix de cette antibiothérapie probabiliste doit être décidé au sein de chaque service en fonction des taux de résistance aux antibiotiques. L'augmentation de fréquence des infections à entérobactéries productrices de Béta-lactamase à spectre élargi (BLSE) peut justifier la prescription initiale d'un carbapenem associé à un glycopeptide et un aminoside. Le traitement sera ensuite ajusté en fonction des données de l'antibiogramme. L'obtention d'une concentration minima inhibitrice (CMI) vis-à-vis de la vancomycine pour les staphylocoques oxa-R est indispensable. L'augmentation des valeurs constatées ces dernières années conduit à utiliser plus fréquemment des alternatives telles que la daptomycine [57]. Il n'existe aucune étude permettant d'établir la durée optimale du traitement antibiotique (trois à six semaines dans la littérature) ni ses modalités (monothérapie ou association). Par comparaison aux recommandations faites en cas d'ostéite, nous suggérons un traitement prolongé, en particulier en cas d'infection à staphylocoque : quarante-deux jours au total avec si possible une administration par voie intraveineuse les trois premières semaines. Les aminosides ne devraient pas

être utilisés au-delà des trois à cinq premiers jours. La poursuite d'une bithérapie, quand elle est possible, ne se justifie probablement plus au-delà de la première semaine en dehors de certains micro-organismes particulièrement résistants (staphylocoque méticilline résistant, *Pseudomonas aeruginosa*). Un relais par des antibiotiques diffusant bien dans l'os et administrés *per os* (quinolones, rifampicine, linézolide, bactrim, etc.) permet de consolider le traitement. Le traitement d'un choc septique, d'un syndrome de défaillance respiratoire aiguë (SDRA) ou d'une défaillance multiviscérale relève des techniques et protocoles standards.

Pronostic

La mortalité brute actuelle se situe entre 10 et 20 % [2, 7, 8, 24], mais avec des écarts très importants selon les séries, allant d'un taux inférieur à 5 % à des valeurs supérieures à 40 %. La mortalité attribuable à la médiastinite correspond principalement aux complications générales (défaillances d'organes) d'un état de choc septique. Mais la mortalité est actuellement plus souvent liée à la cardiopathie sous-jacente et aux comorbidités [2]. Lorsque l'état septique est rapidement contrôlé et que l'état cardiaque est acceptable, le pronostic est bien meilleur. Ainsi, dans la population de médiastinites citée en référence, la mortalité était de 2 % quand les malades ont pu être extubés dans les 48 heures suivant la reprise, soit les deux tiers des patients de notre série. En revanche, quand la ventilation mécanique dépassait ce délai, la mortalité excédait 50 %. Quand la technique des drains aspiratifs a été choisie de première intention et que le malade ne présente pas de défaillance d'organe, celui-ci peut donc quitter très rapidement le service de réanimation. D'autres facteurs (durée de l'intervention cardiaque, durée d'incubation) ont été associés à un mauvais pronostic [13, 49]. Le fait de développer une médiastinite plusieurs jours après le transfert en réanimation pour une autre raison (en règle une défaillance multiviscérale) assombrit considérablement le pronostic [58]. Le caractère méticilline-résistant est également associé pour certains de façon indépendante à un plus mauvais pronostic [59], ce que nous n'avons pas retrouvé après ajustement, peut-être en raison d'un traitement antibiotique d'emblée approprié [60]. En cas d'endocardite associée, le pronostic est particulièrement sombre avec 30 % de décès. La survenue d'une médiastinite allonge la durée d'hospitalisation de plus de vingt jours et multiplie par deux ou trois les coûts. Elle aurait également un impact négatif sur le pronostic à long terme, mais ceci n'a pas été retrouvé dans des séries plus récentes [56].

Références

[1] Eklund A.M., Lyytikäinen O., Klemets P., et al. Mediastinitis after more than 10 000 cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:1784–1789.

[2] Trouillet J.L., Vuagnat A., Combes A., et al. Acute poststernotomy mediastinitis managed with debridement and closed-drainage aspiration : factors associated with death in the intensive care unit. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:518–524.

[3] Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L., et al. Guideline for prevention of surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20:240–247.

[4] Lucet J.C., for the Parisian mediastinitis study group. Surgical site infection after cardiac surgery : a simplified surveillance method. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27:1393–1396.

[5] Immer F., Durrer M., Mühlemann K., et al. Deep sternal wound infection after cardiac surgery: modality of treatment and outcome. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:957–961.

[6] Lepelletier D., Perron S., Bizouarn P., et al. Surgical-site infection after cardiac surgery : incidence, microbiology, and risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26:466–472.

[7] Charbonneu H., Maillet J.M., Faron M., et al. Mediastinitis due to Gram-negative bacteria is associated with increased mortality. *Clin Microbil Infect.* 2014;20:197–202.

[8] Baillot R., Cloutier D., Montalin L., et al. Impact of deep sternal wound infection management with vacuum-assisted closure therapy followed by sternal osteosynthesis: a 15-year review of 23 499 sternotomies. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2010;37:880–887.

[9] Chaudhuri A., Shekar K., Coulter C. Post-operative deep-ternal wound infections: making an early microbiologiic diagnosis. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2012;41:1304–1308.

[10] Paul M., Raz A., Leibovici L., et al. Sternal wound infection after coronary artery bypass graft: validation of existing scores. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:397–403.

[11] Brown I.W., Mooz G.F., Hummel B.W., et al. Toward further reducing wound infections in cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:1783–1789.

[12] Baskett R.J.F., Mac Dougall C.E., Ross D.B. Is mediastinitis a preventable complication ? A 10-years review. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:462–465.

[13] De Feo M., Renzulli A., Ismeno G., et al. Variables predicting adverse outcome in patients with deep sternal wound. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:324–331.
[14] Gummert J.F., Barten M.J., Hans C., et al. Mediastinitis and cardiac surgery. An updated risk factor analysis in 10 373 consecutive adult patients. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;50:87–91.
[15] Harrington G., Russo P., Spelman D., et al. Surgical-site infection rates and risk factor analysis in coronary artery bypass graft surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:472–476.
[16] Garlund B., Bitkover C.Y., Vaage J. Postoperative médiastinites in cardiac surgery-microbiology and pathogenesis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21:825–830.
[17] El Gamel A., Yonan N.A., Hassan R., et al. Treatment of mediastinitis : early modified Robicsek closure and pectoralis major advencement flaps. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:41–47.
[18] Danet S., Régnier B., pour le groupe de travail Anaes. Infections du site opératoire : limites de la surveillance pour des comparaisons entre services et établissements de santé. *BEH.* 2007;95–97.
[19] Senechal M., LePrince P., Tezenas du Montcel S., et al. Bacterial mediastinitis after heart transplantation : clinical presentation, risk factors and treatment. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:165–170.
[20] Gordon R.J., Quagliarello B., Lowy F.D. Ventricular assist device-related infections. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:426–437.
[21] Roy M.C. Surgical-site infections after coronary artery by pass graft surgery : discriminating site-specific factors to improve prevention efforts. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998;22:229–233.
[22] Sjögren J., Malmsjö M., Gustafsson R., et al. Poststernotomy médiastinites : a review of conventional surgical treatments, vacuum-assisted closure therapy and presentation of the Lund university hospital médiastinites algorithm. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:898–905.
[23] Crabtree T.D., Codd J.E., Fraser V.J., et al. Multivariate analysis of risk factors for deep sternal and superficial sternal infection after coronary artery bypass grafting at a tertiary care medical center. *Sem thorac cardiovasc surg.* 2004;16:53–61.
[24] Abboud C.S., Wey S.B., Baltar V.T. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:676–683.
[25] Jakob H.G., Borneff-Lipp M., Bach A., et al. The endogenous pathway is a major route for deep sternal wound infection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17:154–160.
[26] Song D.H., Lohman R.F., Renucci J.D., et al. Primary sternal plating in high-risk patients prevents médiastinites. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26:367–372.
[27] Furnary A.P., Zerr K.J., Grunkemeier G.L., et al. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedure. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:352–363.
[28] Eagle K.A., Guyton R.A., Davidoff R., et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 1999;100:1464–1480.
[29] Fowler V.G., O'Brien S.M., Muhlbaier L.H., et al. Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation.* 2005;112(suppl):I358–I365.
[30] Bitkover C.Y., Marcusson E., Ransjö U. Spread of coagulase-negative staphylococci during cardiac operations in a modern operating room. *Ann Thorac Surg.* 2000;59:1110–1115.
[31] Richet H.M., Craven P.C., Brown J.M., et al. A cluster of Rhodococcus (Gordona) bronchialis sternal-wound infections after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 1991;324:104–109.
[32] Le Guillou V., Tavolacci M.P., Baste J.M., et al. Surgical site infection after central venous catheter-related infection in cardiac surgery. Analysis of a cohort of 7 557 patients. *J Hosp Infect.* 2011;79:236–241.
[33] Mekontso Dessap A., Vivier E., Girou E., et al. Effect of time to onset on clinical features and prognosis of poststerntomy mediastinitis. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:292–299.
[34] Cowan K.N., Teague L., Sue S., et al. Vacuum-assisted wound closure of deep sternal infections in high-risk patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:2205–2212.
[35] Fowler V.G., Kaye K.S., Simel D.L., et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia after median sternotomy. Clinical utility of blood culture results in the identification of postoperative mediastinitis. *Circulation.* 2003;108:73–78.
[36] Benlolo S., Mateo J., Raskine L., et al. Sternal puncture allows an early diagnosis of poststernotomy mediastinitis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:611–617.
[37] Mekontso-Dessap A., Honoré S., Kirsh M., et al. Usefulness of routine epicedial pacing wire culture for early prediction of poststernotomy mediastinitis. *J Clin Microb.* 2004;42:5245–5248.
[38] Bitkover C.Y., Cederlund K., Aberg B., et al. Computed tomography of the sternum and mediastinum after median sternotomy. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:858–863.

[39] Rouzet F., de Labriolle Vaylet C., Trouillet J.L., et al. Diagnostic value of ^{99m}Tc-HMPAO-labeled leukocytes scintigraphy in suspicion of poststernotomy mediastinitis relapse. *J Nucl Cardiol.* 2015;22:123–129.
[40] Segers P., Speekenbrink R.G., Ubbink D.T., et al. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate. A randomized control trial. *Jama.* 2006;296:2460–2466.
[41] Bode L.G., Kluytmans J.A., Wertheim H.F., et al. Preventing surgical site infections in nasal carriers of *Staphylococcus*. *N Engl J Med.* 2010;362:9–17.
[42] Martin C., Auboyer C., Dupont H., et al. *Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes), actualisation.* 2010. http://sfar.org.
[43] Finkelstein R., Rabino G., Mashiah T., et al. Surgical site infection rates following cardiac surgery : the impact of a 6-year infection control program. *Am J Infect Control.* 2005;33:450–454.
[44] Argenta L.C., Morykwas M.J. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment. *Clinical experience Ann Plast Surg.* 1997;38:563–576.
[45] Agarwal J.P., Ogilvie M., Wu L.C., et al. Vacuum-assisted closure for sternal wounds: a first-line therapeutic management approach. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116:1035–1040.
[46] Calvat S., Trouillet J.L., Nataf P., et al. Closed drainage using Redon catheters for local treatment of poststernotomy mediastinitis. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:195–201.
[47] Durandy Y., Batisse A., Bourel P., et al. Mediastinal infection after cardiac operation. A simple closed technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97:282–285.
[48] Berg H.F., Brands W., van Geldorp T., et al. Comparison between closed drainage techniques for the treatment of postoperative mediastinitis. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:924–929.
[49] Kirsch M., Mekontso-Dessap A., Houel R., et al. Closed drainage using redon catheters for poststernotomy mediastinitis: results and risk factors for adverse outcome. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:1580–1586.
[50] Jones G., Jurkiewicz M.J., Bostwick J., et al. Culberston, Howell R, Eaves F, Carlson G, Nahai F. Management of the infected median sternotomy wound muscle flaps. The Emory 20-year experience. *Ann Surg.* 1997;225:766–776.
[51] Eckstein F., Albes J.M., Jurmann M.J., et al. Surgical management of persistent mediastinitis after coronary by pass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1997;64:854–856.
[52] Yasuura K., Okamoto H., Morita S., et al. Results of omental flap transposition for deep sternal infection after cardiovascular surgery. *Ann Surg.* 1998;227:455–459.
[53] Milano C., Georgiade G., Muhlbaier L.H., et al. Comparison of omental and pectoralis flaps for post sternotomy mediastinitis. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:377–381.
[54] Fleck T.M., Koller R., Giovanoli P., et al. Primary or delayed closure for the treatment of poststernotomy wound infections ? *Ann Plast Surg.* 2004;52:310–314.
[55] Eagle K.A., Guyton R.A., Davidoff R., et al. ACC/AHA, 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation.* 2004;110:340–437.
[56] Sjögren J., Gustafson R., Nilsson J., et al. Clinical outcome after poststernotomy mediastinitis : vacuum-assisted closure versus conventional treatment. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:2049–2055.
[57] Beiras-Fernandez A., Kur F., Kiefer S., et al. Multidrug-resistant gram-positive infections in patients with ventricular assist devices: the role of daptomycin. *Transplant Proc.* 2009;41:2589–2591.
[58] Combes A., Trouillet J.L., Baudot J., et al. Is it possible to cure mediastinitis in patients with major postcardiac surgery complications? *Ann Thorac Surg.* 2001;72:1592–1597.
[59] Mekontso-Dessap A., Kirsch M., Brun-Buisson C., et al. Poststernotomy mediastinitis due to *Staphylococcus aureus* : comparison of methicillin-resistant and methicillin-susceptible cases. *Clin Infect Dis.* 2000;32:877–883.
[60] Combes A., Trouillet J.L., Joly-Guillou M.L., et al. The impact of methicillin resistance on the outcome of poststernotomy mediastinitis due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2004;38:822–829.

CHAPITRE 216

Infections des parties molles

B. Clair

Des infections très diverses peuvent résulter de l'ensemencement bactérien des parties molles, habituellement à la faveur d'une effraction cutanée ou muqueuse. La plupart d'entre elles sont des maladies bénignes ; à l'opposé, quelques-unes revêtent une gravité particulière liée à la fois à un caractère local nécrosant extensif et à un retentissement général souvent majeur, état de choc ou même défaillances viscérales multiples. Le pronostic de ces infections nécrosantes des parties molles (INPM) est largement conditionné par la précocité du diagnostic et de la mise en œuvre d'un traitement approprié qui ne peut être exclusivement médical, mais doit également comporter une chirurgie efficace entreprise sans délai. Malgré leur rareté, il apparaît essentiel que le réanimateur en ait une bonne connaissance, la quasi-totalité de ce chapitre leur sera donc consacrée. Les infections des parties molles avaient fait l'objet d'une conférence de consensus en France en 2000 [1], des recommandations internationales et américaines ont été établies plus récemment sur le sujet [2, 3].

Définitions et classification

De nombreuses catégories d'infections des parties molles, hors abcès et autres suppurations localisées (non abordées ici), ont été individualisées en fonction des tissus initialement atteints (derme, hypoderme, *fascia* et aponévroses, ou muscles), de l'aspect lésionnel (nécrosant ou non), de la localisation (membres, périnée, abdomen, etc.), du mode évolutif (aigu ou subaigu) ou des germes en cause (*Clostridium perfringens*, streptocoque A, flore plurimicrobienne aéro-anaérobie, etc.). Mais les multiples entités ainsi définies (cellulites qualifiées de superficielles, progressives, nécrosantes, gangréneuses ou clostridiales ; gangrènes gazeuses, synergistiques ou de Fournier ; fasciites nécrosantes, etc.) ne recouvraient pas toujours des tableaux cliniques vraiment distincts et il en a résulté une certaine confusion.

Dans un but de clarification, des recommandations ont été émises lors de la conférence de consensus organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de langue Française (SPILF) [1]. Le terme « dermohypodermite » a été préféré à celui de « cellulite », jugé trop flou ; il ne correspondait, en effet, à aucune véritable structure anatomique et était employé pour des maladies très diverses, y compris non infectieuses. Le mot « fasciite » a été réservé à l'atteinte de l'aponévrose superficielle jouxtant le plan musculaire et à celle des *fascias* profonds intermusculaires. En pratique, une classification simplifiée adoptant cette terminologie apparaît suffisante à la compréhension des problèmes posés :

- les dermohypodermites bactériennes (DHB) qui ne s'accompagnent pas de nécrose sont essentiellement représentées par l'érysipèle. Elles ne s'étendent jamais en profondeur au-delà de l'aponévrose superficielle ;
- la nécrose du derme et de l'hypoderme fait parler de dermohypodermite bactérienne nécrosante (DHBN), celle de l'aponévrose de fasciite nécrosante (FN). L'utilisation de l'acronyme DHBN-FN vient traduire la fréquence de leur association et l'absence de présentation véritablement caractéristique de chacune d'entre elles. Au cours des DHBN-FN, les muscles restent épargnés ou ne sont touchés qu'à un stade tardif ;
- lorsque l'infection et la nécrose sont primitivement musculaires, on emploie les termes « myosite » et « myonécrose », même si le diagnostic est habituellement porté à un stade où les lésions ont atteint la peau sus-jacente.

Érysipèle et autres dermohypodermites bactériennes non nécrosantes [3, 4]

L'érysipèle a longtemps été exclusivement défini comme une infection superficielle de la peau, d'origine streptococcique, typiquement localisée à la face et caractérisée par un placard érythémateux, chaud, sensible et œdématié, à limites nettes et surélevées, accompagné de fièvre. Les autres streptococcies cutanées non nécrosantes, atteignant surtout les membres avec les mêmes signes inflammatoires, mais sans bourrelet périphérique ni démarcation nette entre la zone atteinte et la peau saine, étaient désignées comme cellulites. En fait, il ne semble pas qu'il y ait lieu de maintenir cette distinction et on tend maintenant à nommer « érysipèles » l'ensemble de ces infections. En effet, elles partagent la même bactériologie : streptocoque bêtahémolytique du groupe A dans plus de 2/3 des cas, sinon streptocoque G, B ou C. Leur physiopathologie paraît identique : il s'agit de toxi-infections avec une densité bactérienne locale faible (prélèvements très souvent négatifs). Elles reconnaissent les mêmes causes et facteurs favorisants : la porte d'entrée est une plaie, voire une simple érosion cutanée, une ulcération aiguë ou chronique, un intertrigo ou une maladie dermatologique ; il préexiste le plus souvent une altération du drainage lymphatique ou du retour veineux, responsable de troubles trophiques et d'œdèmes, par exemple dans les suites d'un curage ganglionnaire ou après prélèvement saphène lors d'un pontage aortocoronarien.

L'incidence des érysipèles a été évaluée en France à 190/100 000 habitants/an à la fin des années 1990 [1] et ils sont responsables actuellement de plus de 600 000 hospitalisations par an aux États-Unis [3] ; plus de 85 % de ces infections siègent aux membres inférieurs et la forme clinique la plus banale est une grosse jambe rouge et douloureuse, avec typiquement un aspect de « peau d'orange ». Il est courant de constater une lymphangite et des adénopathies satellites. L'évolution se fait sur un mode progressif. Parfois apparaissent quelques micro-abcès ou vésicules, voire une ou deux zones limitées de nécrose cutanée. Le retentissement général de l'infection reste habituellement limité à une fièvre (1/4 à 2/3 des cas), parfois une tachycardie, rarement une hypotension (2,7 %) ; la fréquence des bactériémies ne dépasse pas 5 %.

Le traitement des érysipèles fait appel à la pénicilline G ou à l'amoxicilline. Mais une mauvaise réponse à cette thérapeutique, la survenue dans des circonstances particulières (toxicomanie IV, risque de contamination par des germes hydriques) ou chez un patient immunodéprimé peuvent justifier le recours à des antibiotiques à plus large spectre prenant en compte d'autres éventualités : staphylocoque doré, entérobactéries, *Pseudomonas*, *Aeromonas hydrophila*, *Pasteurella*, etc. Dans ce cas, la mise en culture préalable d'une biopsie cutanée est indispensable. La question d'une phlébite associée et donc d'une anticoagulation efficace peut aussi se poser, mais le risque essentiel est de méconnaître une INPM et de la laisser évoluer sous seule antibiothérapie, alors qu'un traitement chirurgical est indispensable.

Infections nécrosantes des parties molles (dermohypodermites, fasciites et myonécroses)

L'efficacité des mesures préventives systématiques prises après traumatisme ouvert ou lors des interventions chirurgicales (parage soigneux des plaies, antibioprophylaxie) a permis une réduction considérable du nombre des INPM, en particulier celle des myonécroses clostridiales, redoutables gangrènes gazeuses qui compliquaient notamment les blessures de guerre.

D'après les études épidémiologiques les plus récentes, l'incidence annuelle de l'ensemble de ces infections serait comprise entre 3,5 et 7,6 pour 100 000, très faible en regard de celle des érysipèles, mais nécessitant une fois sur deux l'admission en réanimation [5, 6].

Étiologie bactérienne et pathogénie

Une partie des INPM reconnaissent une origine monobactérienne, anaérobie (*Clostridium perfringens*) ou aérobie (streptocoque A, plus rarement staphylocoque doré, *Vibrio*, etc.), les autres résultent de l'action combinée de germes multiples aéro- et anaérobies.

Clostridies

La part prise par les *Clostridium*, *C. perfringens* et aussi d'autres espèces telles que *C. septicum*, *C. sordellii* ou *C. bifermentans*, a beaucoup diminué. La fréquence de leur isolement dans les INPM ne représente plus que 2 à 10 % selon les statistiques [7, 8]. Ils sont restés les agents de la majorité des myonécroses (80 à 90 % des cas), mais ces pathologies sont devenues rares. On les rencontre parfois aussi à l'origine de DHBN-FN, seuls ou au sein d'une flore polymicrobienne (*cf. infra*).

Les *Clostridium* possèdent certaines caractéristiques importantes [9] :

- il s'agit de germes de l'environnement où ils survivent sous forme de spores ; par ailleurs, *C. perfringens* fait partie de la flore intestinale naturelle. Cet habitat explique les différents modes de contamination possibles ;
- ces bacilles à Gram positif sont anaérobies stricts, c'est-à-dire qu'ils ne poussent que dans une atmosphère contenant moins de 20 % d'oxygène. Mais leur développement est également favorisé par tout ce qui concourt à un potentiel d'oxydoréduction local bas ou à un pH acide : ischémie, nécrose et présence de corps étrangers ;
- la pathogénicité des *Clostridium* a été étudiée sur des modèles animaux de myonécrose. Elle apparaît essentiellement liée à la production d'exotoxines qui ont des effets à la fois locaux et généraux. Ainsi, l'alphatoxine de *C. perfringens* est une phospholipase responsable de la lyse des membranes cellulaires et de la formation d'agrégats de plaquettes, leucocytes et fibrine à l'origine d'obstructions vasculaires ; les nécroses tissulaires qu'elle induit constituent à leur tour un milieu favorable à une multiplication bactérienne intense. Elle inhibe aussi la phagocytose et le chimiotactisme des polynucléaires, expliquant peut-être l'absence de pus. Son action est également systémique : cardiotoxicité, réduction du tonus vasculaire, altération endothéliale. *C. perfringens* produit également une thêtatoxine, inactive seule en pathologie expérimentale, mais qui potentialise les effets de l'alphatoxine ;
- la production de gaz caractérise aussi les *Clostridium*, bien qu'ils n'en aient pas l'exclusivité ;
- *C. septicum*, qui n'est habituellement pas présent dans l'intestin humain, peut s'y implanter en cas de tumeur locale ou d'ulcérations muqueuses chez des patients cancéreux ou leucémiques sous chimiothérapie et, par voie hématogène, être à l'origine de myonécroses spontanées à distance [10]. Il produit une alphatoxine semblable à *C. perfringens*.

Streptocoque de groupe A

Les INPM, DHBN-FN et plus rarement myonécroses, dues au streptocoque du groupe A (SGA), ne sont pas des maladies vraiment nouvelles, mais elles ont connu un regain d'intérêt au cours des années 1990 car leur fréquence paraissait augmenter, du moins dans certains pays (Amérique du Nord, Scandinavie), tout comme celle du choc toxique streptococcique qui y est associé dans la moitié des cas. L'incidence annuelle, relevée dans une enquête épidémiologique prospective canadienne, est ainsi passée de 0,085 à 0,40 pour 100 000 entre 1991 et 1995 [11] ; plus récemment, il a été estimé que les infections à SGA représentaient entre 10 et 15 % des INPM [12].

De nombreux travaux ont été menés pour identifier les facteurs de virulence des SGA responsables d'INPM particulièrement graves. Il a ainsi été montré que la protéine M, mais aussi les toxines dites érythrogènes ou pyrogènes produites par le SGA, se comportaient *in vitro* comme des superantigènes et qu'ils pouvaient donc induire une réponse inflammatoire excessive. Une association significative a été observée entre certains sérotypes de la protéine M (M1 et M3) des SGA et la survenue d'infections invasives (M1 = 24 %, M3 = 10 %), et plus particulièrement d'INPM (M1 = 36 %, M3 = 25 %) [11]. De surcroît, des troubles complexes de la coagulation ont été observés dans des fasciites nécrosantes expérimentales induites par des souches de SGA M1 ou M3 ; comme avec *C. perfringens*, la nécrose tissulaire extensive (jusqu'à 2 cm/h) paraît résulter de phénomènes de thrombose et d'ischémie [13]. Enfin, il semblerait aussi que l'absence d'anticorps antiprotéine M et anti-érythrotoxine rende les sujets plus sensibles à l'infection.

Autres germes responsables d'infections nécrosantes monomicrobiennes

Les staphylocoques dorés ont toujours été de grands pourvoyeurs d'infections suppurées de la peau et des parties molles, pyodermites ou abcès. Ils étaient également retrouvés dans certaines infections nécrosantes, mais en association avec d'autres bactéries, notamment des streptocoques. Récemment, aux États-Unis puis dans de nombreuses autres régions du monde, des DHBN-FN déterminées par *S. aureus* comme agent unique ont été rapportées avec une fréquence croissante [14, 15]. Il s'agit en majorité, mais pas exclusivement, d'infections communautaires dues à des staphylocoques résistants à la méticilline, producteurs pour une grande part de leucocidine de Panton-Valentine et/ou d'autres toxines.

Une autre cause de DHBN-FN retrouvée dans diverses zones côtières, notamment d'Amérique et d'Asie, est *Vibrio vulnificus*, bacille Gram négatif se développant dans les eaux marines chaudes [15]. La voie de contamination est locale à la faveur d'une plaie cutanée ou hématogène après ingestion de coquillages. La virulence extrême du germe, tant locale que générale, est expliquée notamment par la production d'une exotoxine bien étudiée expérimentalement.

Quelques cas d'INPM, en particulier de myonécroses indiscernables d'une gangrène gazeuse, ont aussi été rapportés à *Aeromonas hydrophila*, bacille Gram négatif ubiquitaire, présent dans les eaux douces.

L'étiologie de certaines INPM monomicrobiennes peut enfin être fongique, surtout sur un terrain immunodéprimé : zygomycètes (classique mucormycose rhinocérébrale), *Aspergillus*, *Candida*, etc.

Association bactérienne aéro-anaérobie

Contrairement aux *Clostridium*, les autres bactéries anaérobies ne sont jamais apparues capables de déterminer à elles seules des INPM, que ce soit en clinique humaine ou chez l'animal. Mais il a été observé qu'une grande partie des DHBN-FN (≥ 80 %), maintenant largement prédominantes sur les myonécroses, paraissaient résulter de l'association de plusieurs bactéries anaérobies (*Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, etc.) et aérobies (entérobactéries, streptocoques, staphylocoques, etc.) [16]. Ces DHBN-FN ont été classées de type I pour les distinguer des DHBN-FN dues au SGA qui, elles, ont été dites de type II [12].

La pathogénie de ces infections mixtes aéro-anaérobies n'a pas été établie jusqu'ici avec la même précision que celle de la myonécrose clostridiale, d'autant qu'aucun modèle expérimental de ce type n'a pu être mis au point. Cependant, par analogie avec ce qui a pu être observé pour les péritonites impliquant le même type d'association bactérienne, il est vraisemblable qu'interviennent, au moins pour partie, des phénomènes de synergie bactérienne. Il a en effet été montré qu'une diminution du potentiel d'oxydoréduction local par les germes aérobies pouvait favoriser la croissance des anaérobies et que ces derniers inhibaient le pouvoir phagocytaire des polynucléaires vis-à-vis des bactéries aérobies par blocage de l'opsonisation [17].

Circonstances de survenue [18]

Qu'il s'agisse de DHBN-FN ou de myonécroses, les INPM peuvent survenir dans trois grands types de circonstances : après traumatisme, en postopératoire, ou en dehors de tout contexte de blessure ou de chirurgie.

Toute plaie traumatique expose théoriquement à ce genre d'infection, mais le risque est beaucoup plus élevé en présence de tissus dévitalisés, contus, souillés de terre ou d'autres corps étrangers.

De rares cas de gangrène gazeuse sont encore observés à la suite de certains actes chirurgicaux, surtout après des interventions réalisées en urgence avec un degré élevé de contamination de la zone opératoire, mais aussi en cas de chirurgie propre, réglée, orthopédique ou vasculaire.

La liste des autres causes « médicales » est variée : brûlures thermiques ou électriques, escarres de décubitus et ulcérations cutanées d'origine artérielle, veineuse ou neurotrophique, injections sous-cutanées, intramusculaires, intraveineuses (toxicomanes) ou intra-articulaires de produits divers (insuline, adrénaline, corticoïdes, AINS, etc.), morsures. Dans le cas des infections à SGA, la porte d'entrée est souvent une lésion modeste, simple érosion cutanée ou piqûre d'insecte ; des cas de surinfection d'une varicelle ont également été rapportés.

Les INPM atteignent parfois des sujets sains, mais dans la majorité des cas, sont retrouvés des facteurs de prédisposition : diabète, obésité, artériopathies, alcoolisme chronique, toxicomanie, cancers, immunodépression. Le rôle favorisant très probable de la prise d'AINS a été souligné, particulièrement pour le SGA.

Présentation clinique et diagnostic

Le siège le plus fréquent des INPM est un membre (≥ 50 %) [8, 19], et il s'agit le plus souvent d'un membre inférieur. C'est donc cette localisation qui a été choisie pour les décrire. Les particularités propres aux INPM périnéales (25 à 40 %), abdominales (10-15 %) et cervicofaciales seront abordées ensuite.

Le délai entre l'événement contaminant et les manifestations initiales, quand il peut être déterminé, ne dépasse pas habituellement 7 jours et peut même être inférieur à 24 heures pour certaines myonécroses clostridiales. Mais des durées d'incubation de plusieurs semaines ont aussi été rapportées dans de rares cas.

Les premiers signes composent un tableau très proche d'un érysipèle débutant ou d'un abcès non encore collecté : localement douleur (dans environ 80 % des cas), œdème (80 % des cas) et érythème (70 % des cas) modérés ; retentissement général limité à un décalage thermique (40 % des cas) [20]. Parfois, dès ce stade, l'attention est attirée par une intensité inhabituelle de la douleur, disproportionnée en regard de la modestie des anomalies cutanées.

Mais le plus souvent, il n'est rien remarqué de particulier initialement. Sans prise en charge appropriée, l'infection continue à évoluer, de façon très rapide quand il s'agit d'une myonécrose clostridiale ou d'une INPM à SGA ou *Vibrio*, plus progressivement sur plusieurs jours en cas de DHBN-FN à flore mixte. Les lésions s'étendent (avec toutefois un retard sur la progression de l'infection en profondeur le long de l'aponévrose superficielle) et changent d'aspect, se différenciant de plus en plus d'une « banale » DHB non nécrosante [1, 18, 20] :

- développement d'un œdème important qui dépasse largement l'érythème et prend une consistance ferme, « ligneuse » ;
- modifications de la coloration cutanée, pâle par endroits, brunâtre ailleurs, sans démarcation nette entre peau saine et pathologique ;
- apparition de phlyctènes à contenu séreux ;
- éventuellement crépitation retrouvée à la palpation ou gaz objectivés par les clichés des parties molles, caractéristique d'une infection à anaérobies (un diagnostic différentiel cependant, la présence d'air piégé dans les tissus lors d'un traumatisme ou un acte chirurgical) ;
- possible hypoesthésie- ou anesthésie locale.

Parallèlement, les signes systémiques s'intensifient : hyperthermie franche, délirium, tachycardie, hypotension, polypnée. Enfin, de manière notable, l'antibiothérapie qui a pu être entreprise reste sans réponse. Il est essentiel que ces constatations soient faites précocement grâce à un suivi clinique rapproché, permettant ainsi la réorientation du diagnostic vers une INPM et la prise en charge médicochirurgicale appropriée.

Certaines situations peuvent néanmoins rester ambigües, avec le risque d'une chirurgie immédiate qui se révèlerait inutile, ou au contraire différée et trop tardive. La réalisation d'une imagerie a été proposée dans ces cas. Il a été montré que le scanner possédait une meilleure sensibilité que les radiographies simples pour la détection de gaz dans les tissus, mais qu'il n'avait aucun pouvoir discriminant sur la présence ou non d'une nécrose de l'hypoderme et des *fascias*. Sur ce dernier point, bien que permettant une analyse fine de l'extension des lésions, l'IRM s'est révélée soit très sensible mais peu spécifique, soit l'inverse selon les critères utilisés. La principale conclusion a été que ces examens ne devaient pas induire de retard à la prise en charge [21, 22].

Avant même que n'apparaisse un franc syndrome septique clinique, un autre argument en faveur d'une INPM est l'observation de certaines perturbations biologiques : forte hyperleucocytose, CRP > 150 mg/L, anémie, hyponatrémie, élévation de la créatininémie, hyperglycémie. Un score prenant en compte toutes ces variables, avec un seuil prédictif d'infection nécrosante, a ainsi été établi sur une cohorte étudiée rétrospectivement [23], mais aucune des études prospectives menées ensuite sur différentes populations n'a pu en confirmer la valeur [18].

La biopsie des lésions, suivie d'une lecture rapide de coupes congelées, également proposée, aurait semble-t-il un meilleur pouvoir de discrimination, mais sa mise en œuvre dans le cadre de l'urgence paraît difficile [24].

La conclusion est claire : aucun argument convaincant n'est venu remettre en cause jusqu'à présent ni la prééminence de la clinique ni la nécessité d'une exploration chirurgicale immédiate, en cas de doute sur une INPM.

Si ces principes n'ont pas été respectés ou si le patient n'est vu que tardivement, l'état local ne laissera plus d'équivoque : peau couverte de taches ecchymotiques et de bulles hémorragiques laissant échapper des sérosités parfois nauséabondes, au stade ultime franche nécrose cutanée. La gravité générale du sepsis sera également évidente : état de choc, oligo-anurie, troubles de la conscience, ictère, syndrome hémorragique, etc.

La qualité du diagnostic bactériologique exige une technique rigoureuse. Les prélèvements, pré- et peropératoires, des sérosités (ponction de phlyctènes à la seringue) et des tissus doivent si possible être acheminés directement au laboratoire, à l'abri de l'air, immédiatement examinés et ensemencés. Le respect de ces conditions donne les meilleures chances de mise en évidence des anaérobies. L'écouvillonnage superficiel est à éviter, car il expose à isoler des contaminants et non les germes de l'infection.

Les hémocultures poussent dans 50 % des infections à SGA, moins de 10 % de celles à *Clostridium* ; dans les DHBN-FN à flore mixte, elles isolent le plus souvent des entérobactéries.

Particularités liées à la localisation

Infections nécrosantes pelvipérinéales

Les DHBN-FN pelvipérinéales observées de nos jours correspondent rarement au tableau décrit par Fournier en 1883 de nécrose aiguë idiopathique du scrotum et du fourreau de la verge chez des sujets jeunes et jusque-là bien portants. Elles atteignent aussi des femmes, concernent une population plus âgée (50-55 ans en moyenne), diabétique et/ou alcoolique dans plus de la moitié des cas, et relèvent presque toujours d'une cause locale identifiable. Néanmoins, beaucoup continuent à les regrouper sous le terme de « gangrènes de Fournier » [25].

Actuellement, une partie importante des DHBN-FN périnéales apparaît liée à la méconnaissance ou au traitement insuffisant d'abcès péri-anaux ou ischiorectaux compliquant une fissure anale, une plaie rectale, une chirurgie, en particulier hémorroïdaire, un cancer, une sigmoïdite diverticulaire ou une

appendicectomie. D'autres font suite au passage extracanalaire d'urines infectées, favorisé par l'hyperpression créée en amont d'une sténose urétrale, ou consécutif à une instrumentation ou un acte chirurgical sur les voies urinaires basses. La cause peut être également gynécologique : abcès de la vulve ou des glandes de Bartholin, avortement septique, suites d'une épisiotomie ou d'une hystérectomie. Enfin, certains cas ont un point de départ cutané : escarre, abcès pilonidal ou hidrosadénite suppurée.

Que la porte d'entrée soit anorectale ou génito-urinaire, l'extension du processus infectieux à l'ensemble du périnée, et même au-delà à la racine des cuisses et à la paroi abdominale antérieure, est facilitée par l'étroite interconnexion des différents *fascias* pelviens : au *fascia* de Colles pré-anal en arrière font directement suite le *fascia* de Buck et le dartos autour des organes génitaux et le *fascia* de Scarpa en avant [25, 26]. Plus d'une fois sur deux, lors de la prise en charge, l'infection dépasse la région périnéale. En revanche, la fréquence d'une myonécrose associée ne dépasse pas 30 % et cette atteinte musculaire reste en règle générale limitée. La rareté de l'atteinte testiculaire, vésicale ou rectale s'explique par une vascularisation particulière, distincte de celle des tissus mous.

La reconnaissance des fasciites périnéales est souvent tardive, après plusieurs jours de progression insidieuse des symptômes (en moyenne 4 à 5 jours, d'après la littérature). En effet, les manifestations initiales se résument habituellement à des douleurs pelviennes, parfois limitées à une simple pesanteur, volontiers mises sur le compte de pathologies plus banales et bénignes. L'attention n'est véritablement attirée qu'avec l'intensification des phénomènes algiques et surtout l'apparition secondaire de lésions locales évidentes : d'abord érythème et œdème extensif, quasi constants au moment du diagnostic ; puis constitution de bulles à contenu sérohématique nauséabond, nécrose cutanée et crépitation, présentes dans 30 à 60 % des cas. À ce stade, le retentissement général peut encore se limiter à une fièvre et une tachycardie, mais la survenue d'un état de choc ou de défaillances viscérales multiples n'est pas rare (20-30 % des cas) [27].

Si la mise en route du traitement, en particulier de l'exploration chirurgicale, ne doit pas être retardée par la réalisation d'examens complémentaires, l'intérêt du scanner est néanmoins à souligner. Il peut fournir une aide importante au diagnostic chez un patient vu précocement avec un aspect local peu caractéristique lorsqu'il objective des collections liquidiennes ou des gaz dans les parties molles. Il permet, mieux que la clinique, de connaître l'extension exacte de l'infection aux différents *fascias* périnéaux et l'atteinte éventuelle des fosses ischiorectales, des espaces périvésicaux ou même du rétropéritoine. L'échographie a également été utilisée dans ce but et aussi pour différencier les gangrènes de Fournier des autres causes de douleur et d'inflammation des bourses, orchiépididymites par exemple [25].

Les prélèvements bactériologiques objectivent de multiples germes, en moyenne quatre par patient, appartenant aux flores digestive, génitale ou cutanée. C'est un mélange de bactéries aérobies (*Escherichia coli* et autres entérobactéries, streptocoques, staphylocoques, *Pseudomonas*) et anaérobies (*Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*). Une septicémie associée n'est pas rare : il a été signalé jusqu'à 40 % d'hémocultures positives, principalement à entérobactéries [27].

Infections nécrosantes abdominales

La seule véritable particularité des INPM abdominales par rapport aux infections pelviennes est leur contexte de survenue, le plus souvent dans les suites de chirurgie biliaire ou digestive, surtout si cette chirurgie a été effectuée en urgence ou s'il y a eu ouverture de l'intestin. Il faut toujours rechercher dans ce cas un foyer intra-abdominal persistant, abcès ou péritonite. Des cas ont aussi été rapportés à la suite d'actes programmés, certains réalisés sous laparoscopie.

Il faut également signaler des infections spontanées par fistulisation d'un abcès appendiculaire ou périsigmoïdien dans la paroi abdominale.

Infections nécrosantes cervicales et faciales

La large utilisation des antibiotiques en pathologie stomatologique et ORL a réduit la fréquence des DHBN-FN cervicales sans toutefois les amener à disparaître : 130 patients ont ainsi été pris en charge à l'hôpital Lariboisière entre 1999 et 2006 [28].

Près de 80 % d'entre elles sont d'origine dentaire, à partir d'un abcès ou même après une simple extraction. Trois fois sur quatre, le foyer initial siège à la racine des deuxièmes ou troisièmes molaires inférieures qui ne sont séparées de l'espace sous-mandibulaire que par une mince lame de cortex osseux relativement aisée à franchir. Parmi les causes de DHBN-FN cervicales, on compte aussi des angines et des phlegmons amygdaliens, des traumatismes mandibulaires avec effraction muqueuse, des interventions chirurgicales, même quand l'antibioprophylaxie a été correcte, des tumeurs ou des radionécroses.

Les infections à point de départ dentaire se développent d'abord dans l'espace celluleux sous-mandibulaire et sublingual ; la bilatéralisation de cette atteinte définit l'angine de Ludwig. Ensuite, elles peuvent s'étendre par contiguïté aux espaces latéropharyngé et rétropharyngé, et de là fuser vers le

médiastin. La fasciite emprunte un chemin différent lorsque son origine est amygdalienne : ici, c'est l'espace latéropharyngé qui est le premier touché [29].

Les germes impliqués, anaérobies et aérobies associés, proviennent logiquement de la sphère oropharyngée. Il s'agit de *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, streptocoques aérobies, et plus rarement entérobactéries, staphylocoques ou *Pseudomonas*.

Les premiers symptômes (douleur, tuméfaction localisée) ne diffèrent en rien de l'expression habituelle d'une affection buccodentaire banale. Puis dans un délai variable, parfois quelques heures, les manifestations cliniques prennent une tournure beaucoup plus impressionnante. Les phénomènes algiques s'intensifient. La région sous-mandibulaire est comblée par un volumineux empâtement de consistance ligneuse accompagné d'un érythème cutané. La langue, augmentée de volume et soulevée par l'œdème du plancher buccal, interdit la fermeture de la bouche. Il existe une gênante hypersalivation et souvent une dysphagie ainsi qu'un trismus. La palpation permet parfois la détection d'une crépitation. Un syndrome infectieux plus ou moins marqué complète le tableau.

La fasciite peut s'étendre vers la face, la partie basse du cou, les creux sus-claviculaires et la paroi thoracique antérieure. Mais sa gravité tient pour l'essentiel à plusieurs risques particuliers :

- détresse respiratoire brutale par obstruction des voies aériennes liée à l'atteinte des espaces pharyngés latéraux et postérieurs ;
- pneumopathie de déglutition ou en rapport avec des emboles septiques à partir d'une thrombose jugulaire ;
- extension au médiastin postérieur si l'espace rétropharyngé est atteint, car aucune barrière anatomique ne vient s'interposer entre les deux.

Un scanner cervicothoracique préopératoire réalisé en urgence est donc indispensable pour faire un bilan complet des lésions et notamment rechercher une pneumopathie, une pleurésie, une péricardite ou une médiastinite. Cet examen doit être répété au moindre doute, car il a été observé des médiastinites secondaires alors que l'évolution cervicale paraissait favorable [29].

En ce qui concerne les infections péri-orbitaires, l'origine est post-traumatique ou postopératoire dans 50 % des cas, indéterminée pour près de 30 %. Un SGA, seul ou associé à un staphylocoque doré, est en cause une fois sur deux, avec une fréquence importante de choc streptococcique [30].

Traitement

Le traitement des INPM relève toujours d'une chirurgie et d'une antibiothérapie immédiates, souvent de mesures symptomatiques de réanimation, et de façon plus discutée d'une oxygénothérapie hyperbare (OHB). Les problèmes complexes qu'elles posent sont au mieux résolus par des équipes médicochirurgicales rompues à cette pratique.

Chirurgie [12, 18]

Rien ne doit faire différer la mise en œuvre du traitement chirurgical, ni la bonne tolérance apparente de l'infection, ni la réalisation préalable d'une séance d'oxygénothérapie hyperbare.

L'intervention initiale permet d'abord de confirmer le diagnostic et de préciser la nature, la profondeur et l'étendue des lésions. Ce temps exploratoire nécessite des incisions suffisamment larges pour ne méconnaître aucune zone atteinte ; l'extension de l'infection est en général beaucoup plus importante que ne le laissent supposer les modifications de la peau sus-jacente ; un clivage facile à la pince entre hypoderme et plans profonds, qui traduit l'existence d'une fasciite, doit être recherché avec soin. Des prélèvements bactériologiques sont effectués.

Le second temps est une mise à plat complète : excision de tous les tissus nécrosés, qu'ils soient musculaires, cellulograisseux ou cutanés ; débridement des zones sous tension et évacuation des collections et des hématomes. Il ne faut pas craindre de retirer tout ce dont la viabilité paraît irrémédiablement compromise, même au prix de sacrifices tissulaires importants. Ensuite, après un lavage abondant avec des antiseptiques, le foyer opératoire est laissé largement ouvert et drainé par de multiples lames.

Après l'acte chirurgical initial, il est préférable que les premiers pansements soient réalisés au bloc opératoire sous anesthésie générale. À chaque fois, un bilan complet des lésions doit être repris. De nouvelles excisions sont parfois nécessaires. La fréquence de ces pansements est au début au moins quotidienne puis, quand les plaies sont devenues propres, ils peuvent être espacés. Les dispositifs à pression négative (VAC® thérapie) trouvent leur place à ce moment, comme pour d'autres plaies et escarres.

La chirurgie présente aussi des aspects particuliers à certaines localisations :

- dans les fasciites pelviennes, une colostomie est indispensable si l'infection atteint la région anorectale et même d'indication plus large pour certains. Les avis sont partagés pour le drainage urinaire : sondage urétral pour les uns, cathétérisme sus-pubien ou même cystostomie pour d'autres ;

- les médiastinites, qui compliquent les fasciites cervicales, imposent le recours à la thoracotomie ;
- la gravité de certaines infections des membres ne laisse parfois aucun autre choix que l'amputation ;
- enfin, à distance, une chirurgie reconstructrice (greffes cutanées, lambeaux musculaires) peut s'avérer nécessaire quand l'importance de la perte de substance rend illusoire l'attente d'une cicatrisation totale spontanée.

Antibiothérapie [2, 3]

L'antibiothérapie empirique initiale préconisée actuellement tient compte de deux données essentielles :

- il existe des arguments forts, bien que sans certitude absolue, pour utiliser la clindamycine dans l'hypothèse d'une infection à SGA et à moindre degré à *Clostridium*. En effet, il a été montré qu'elle inhibait la production de la protéine M et des toxines streptococciques et qu'elle était supérieure à la pénicilline dans les modèles animaux. De surcroît, deux études observationnelles publiées récemment [31, 32] sont venues renforcer la probabilité de cette supériorité chez l'homme, déjà suspectée par des travaux plus anciens. En ce qui concerne le *Clostridium*, l'activité de la clindamycine, contrairement à celle de la pénicilline, n'est pas influencée par la taille de l'inoculum et, en pathologie expérimentale là aussi, elle s'est révélée meilleure. En outre, les *S. aureus* résistants à la méticilline communautaires responsables d'infections nécrosantes sont habituellement sensibles à la clindamycine ;
- en attendant de connaître la bactériologie précise de l'infection, il est indispensable de couvrir non seulement les causes monomicrobiennes, mais aussi l'ensemble de la flore mixte aéro-anaérobie qui peut être impliquée, différente selon la localisation de l'infection et son caractère communautaire ou nosocomial.

En conséquence, dans un premier temps, pour une infection communautaire, si l'on veut couvrir l'ensemble des possibilités, il convient d'associer à la clindamycine : pipéracilline-tazobactam ± aminoside pour le pelvis et les membres inférieurs, ou amoxicilline-acide clavulanique ± aminoside pour les membres supérieurs et le cou.

En contexte nosocomial, la pénicilline peut, si nécessaire, être remplacée par un carbapénème et de la vancomycine peut être adjointe.

Si l'antibiothérapie est modifiée secondairement au vu des résultats bactériologiques, elle devra rester active vis-à-vis des anaérobies, germes de culture difficile et dont lisolement est inconstant. L'exception est l'infection monomicrobienne certaine à streptocoque ou staphylocoque qui peut être traitée par une molécule ciblée sur l'une de ces bactéries.

La durée de l'antibiothérapie, fonction de l'évolution, s'établit à 10-15 jours en moyenne.

Par ailleurs, la physiopathologie des infections graves à SGA a aussi conduit à les traiter par immunoglobulines intraveineuses. Il a été montré que celles-ci pouvaient bloquer la production de cytokines induite par les exotoxines pyrogènes. Les deux publications récentes déjà citées suggèrent en outre que leur association à la clindamycine apporterait un bénéfice en termes de survie [31, 32]. Il ne paraît donc pas déraisonnable d'y recourir, au moins en cas de choc toxique streptococcique.

Oxygénothérapie hyperbare (OHB) [33, 34]

Le traitement des myonécroses clostridiales par OHB s'appuie sur des arguments expérimentaux. Il a ainsi été montré, sur un modèle murin, qu'utilisée seule mais immédiatement après l'initiation de l'infection avec un faible inoculum, elle pouvait être efficace [28]. Dans une étude réalisée chez le chien, c'est la triple association antibiotique-chirurgie-OHB qui a donné la meilleure survie, comparée à toutes les autres combinaisons de ces trois traitements.

L'oxygène agit en bloquant la production d'alphatoxine. À très fortes pressions, il exerce aussi un effet bactéricide sur *C. perfringens* en culture. L'élévation du potentiel d'oxydoréduction provoque en effet une réduction des synthèses protéiques et induit la formation de radicaux libres oxygénés qui peuvent être responsables de lyse bactérienne. En revanche, si l'on se place dans les conditions de pression et de durée d'exposition tolérées par l'homme, l'effet observé *in vitro* n'est que bactériostatique. Mais une action indirecte et non spécifique de la phagocytose par les polynucléaires pourrait expliquer l'obtention d'une bactéricidie *in vivo*.

Il n'existe pas le même rationnel pour légitimer l'emploi de l'OHB dans les infections à anaérobies autres que *C. perfringens*. Aucun modèle animal n'a jusqu'ici été développé. Ces germes sont en règle générale beaucoup plus aérotolérants.

Pour les INPM monomicrobiennes à germes aérobies, SGA notamment, il n'existe aucune donnée sérieuse disponible.

Malgré son abondance, la littérature ne fournit aucune preuve supplémentaire de l'efficacité de l'OHB en pathologie humaine, qu'il s'agisse ou non de myonécroses clostridiales. On ne dispose d'aucun essai contrôlé, ni même de véritable étude de cas appariés sur le sujet [35].

Finalement, le traitement par OHB a encore ses partisans, mais il ne fait plus l'objet d'un consensus, même pour les gangrènes gazeuses [2, 3].

En pratique, la mise en œuvre de l'OHB ne se conçoit que chez un patient à l'état hémodynamique et respiratoire stabilisé. Sa réalisation ne doit jamais amener à différer la chirurgie. Les protocoles proposés varient : séances à 3 ATA, durant 1 à 2 heures, répétées 2 à 3 fois par jour et poursuivies durant 4 à 7 jours selon l'état local. La survenue de crises convulsives hyperoxiques est systématiquement prévenue par une benzodiazépine.

Mesures générales

Les mesures générales sont surtout des mesures non spécifiques de réanimation pour traiter un état de choc, une défaillance respiratoire ou une insuffisance rénale. Les pansements répétés imposent souvent une analgésie et une sédation prolongée, et donc le maintien d'une assistance ventilatoire.

La prévention antitétanique est obligatoire si la vaccination du patient est ancienne ou douteuse.

Pronostic

Si l'on en croit diverses publications, la mortalité générale des INPM a nettement diminué ces dernières décennies. Aux alentours de 30 % au début des années 1990, elle aurait baissé aux environs de 20 % vingt ans plus tard et même à 12 % récemment [36]. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence, car ils portent sur des populations très différentes (compilation d'études multiples ou données issues d'un registre national).

Parmi les facteurs de mauvais pronostic, un délai prolongé (≥ 2 j) entre l'admission des patients à l'hôpital et la réalisation d'une chirurgie efficace a été objectivé à de nombreuses reprises [37]. En revanche, dans une cohorte de patients opérés pour la plupart avant la 24^{e} heure, ce facteur n'a plus été retrouvé [8].

En ce qui concerne les myonécroses clostridiales, la mortalité était encore de 27,5 % dans la dernière série publiée [8]. Il a aussi été montré qu'une extension au tronc était particulièrement péjorative (60 % de décès), de même que le caractère spontané de l'infection (décès dans au moins deux tiers des cas).

Les DHBN-FN streptococciques ont gardé un pronostic particulièrement péjoratif. La mortalité, dans une étude canadienne, a atteint 34 % avec comme facteurs prédictifs indépendants l'âge, mais aussi l'existence d'un état de choc ou d'une septicémie [11]. Plus récemment, un chiffre de 24 % a été retrouvé lors d'une enquête épidémiologique prospective réalisée aux États-Unis [38].

Les chiffres de mortalité attribuables aux INPM périnéales se situent, d'après la littérature récente, entre 19 et 25 % [25, 26]. Un âge avancé, la gravité à l'admission appréciée par l'indice de gravité simplifié (IGS) et une extension de l'infection à l'abdomen, aux lombes ou au thorax, apparaissent comme des facteurs de mauvais pronostic.

La mortalité des fasciites cervicales était restée lourde, comprise entre 20 et 40 %, avec des décès pour la plupart en rapport avec une infection médiastinale incontrôlable. Récemment, des résultats beaucoup plus favorables ont été rapportés : 5 % de mortalité globale, 16 % en cas de médiastinite [28].

D'importantes séquelles fonctionnelles et esthétiques sont également à mettre sur le compte des INPM. Ainsi, l'amputation est parfois la seule solution lorsque l'extension de la nécrose au niveau d'un membre est telle que l'exérèse complète est impossible, alors que le sepsis paraît hors de contrôle. Dans l'étude déjà citée [8], 26 % des patients ont dû être amputés, surtout ceux atteints d'infection clostridiale.

Conclusion

Le profil des INPM s'est progressivement modifié au cours des dernières décennies : raréfaction des myonécroses, persistance de DHBN-FN à germes multiples aéro- et anaérobies, peut-être émergence en cours d'infections monomicrobiennes plus nombreuses (SGA, *S. aureus* résistant à la méticilline communautaire, *Vibrio*, etc.).

Bien que les modalités principales du traitement n'aient pas varié, une amélioration du pronostic de ces infections a été relevée en certains endroits, attribuée à une prise en charge rapide et adaptée par des équipes bien organisées et aguerries. Une enquête de pratique récente a montré qu'il existait à cet égard une marge importante de progrès dans les établissements francophones, les principaux constats étant une absence de référent chirurgical comme médical et un retard de l'intervention chirurgicale [39].

Références

[1] Conférence de consensus. Érysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge. *Med Mal Infect.* 2000;305(suppl 4):252–272.

[2] Sartelli M., Malangoni M.A., May A.K., et al. World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissues infections. *World Journal of Emergency Surgery.* 2014;9:57.

[3] Stevens D.L., Bisno A., Chambers H.F., et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissues infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59:e10–e52.

[4] Gunderson C.G. Cellulitis: definition, etiology, and clinical feature. *Am J Med.* 2011;124:1113–1122.

[5] Ellis Simonsen S.M., van Orman E.R., Hatch B.E., et al. Cellulitis incidence in a defined population. *Epidemiol Infect.* 2006;134:293–299.

[6] Oud L., Watkins P. Contemporary trends of the epidemiology, clinical caracteristics, and resource utilization of necrotizing fasciitis in Texas. *Critical Care Research and Practice.* 2015 Article ID 618067.

[7] Elliott D.C., Kufera J.A., Myers R.A.M. Necrotizing soft tissue infections. Risk factors for mortality and strategies for management. *Ann Surg.* 1996;224:672–683.

[8] Anaya D.A., McMahon K., Nathens A.B., et al. Predictors of mortality and limb loss in necrotizing fasciitis. *Arch Surg.* 2005;140:151–157.

[9] Stevens D.L., Bryant A.E. The role of clostridial toxins in the pathogenesis of gas gangrene. *Clin Infect Dis.* 2002;35(Suppl 1):S93–S100.

[10] Stevens D.L., Musher D.M., Watson D.A., et al. Spontaneous, nontraumatic gangrene due to *Clostridium septicum*. *Rev Infect Dis.* 1990;12:286–296.

[11] Kaul R., McGeer A., Low D.E. Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis : clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy- seven cases. *Amer J Med.* 1997;103:18–24.

[12] Ustin G., Malangoni M.A. Necrotizing soft-tissues infections. *Crit Care Med.* 2011;39:2156–2162.

[13] Bryant A.E. Biology and pathogenesis of thrombosis and procoagulant activity in invasive infections caused by group A streptococci and *Clostridium perfringens*. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:451–462.

[14] Miller L.G., Perdreau-Remington F., Rieg G., et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med.* 2005;352:1445–1453.

[15] Tsai Y.H., Hsu R.W.H., Huang K.C., et al. Comparison of necrotizing fasciitis and sepsis caused by *Vibrio vulnificus* and *Staphylococcus aureus*. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93:274–284.

[16] Brook I., Frazier E.H. Clinical features and aerobic and anaerobic microbiological characteristics of cellulitis. *Arch Surg.* 1995;130:786–792.

[17] Kingston D., Seal D.V. Current hypotheses on synergistic microbial gangrene. *Brit J Surg.* 1990;77:260–264.

[18] Phan H.H., Cocanour C.S. Necrotizing soft tissues infections in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2010;38(Suppl):S460–S468.

[19] Bernal N.P., Latenser B.A., Born J.M., et al. Trends in 393 necrotizing acute soft tissue infection patients 2000-2008. *Burns.* 2012;38:252–260.

[20] Goh T., Goh L.G., Ang C.H., et al. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. *BJS.* 2014;101:e119–e125.

[21] Malghem J., Lecouvet F.E., Omoumi P., et al. Necrotizing fasciitis : contribution and limitations of diagnostic imaging. *Joint Bone Spine.* 2013;80:146–154.

[22] Chaudhry A.A., Baker K.S., Gould E.S., et al. Necrotizing fasciitis and its mimics: what radiologists need to know? *AJR.* 2015;204:128–139.

[23] Wong C., Khin L.W., Heng K.S., et al. The LRINEC (laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis) score : a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med.* 2004;32:1535–1541.

[24] Majeski J., Majeski E. Necrotizing fasciitis : improved survival with early recognition by tissue biopsy and aggressive surgical treatment. *South Med J.* 1997;90:1065–1068.

[25] Laucks S.S. Fournier's gangrene. *Surg Clin N Amer.* 1994;39:1339–1352.

[26] Thwaini A., Khan A., Malik A., et al. Fournier's gangrene and its emergency management. *Postgrad Med J.* 2006;82:516–519.

[27] Clayton M.D., Fowler J.E., Sharifi R., et al. Causes, presentation and survival of fifty-seven patients with necrotizing fasciitis of the male genitalia. *Surg Gynecol Obstet.* 1990;170:49–55.

[28] Petitpas F., Blancal J.P., Mateo J., et al. Factors associated with the mediastinal spread of cervical necrotizing fasciitis. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:234–238.
[29] Mathieu D., Nevière R., Teillon C., et al. Cervical necrotizing fasciitis : clinical manifestations and management. *Clin Infect Dis.* 1995;21:51–56.
[30] Lazzeri D., Lazzeri S., Figus M., et al. Periorbital necrotizing fasciitis. *Br J Ophtalmol.* 2010;94:1577–1585.
[31] Carapetis J.R., Jacoby P., Carville K., et al. Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group a infections. *Clin Infect Dis.* 2014;59:358–365.
[32] Linner A., Darenberg J., Sjölin J., et al. Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome: a comparative study. *Clin Infect Dis.* 2014;59:851–857.
[33] Mathieu D. Place de l'oxygénothérapie hyperbare dans le traitement des fasciites nécrosantes. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128:411–418.
[34] Wang C., Schwaitzberg S., Berliner E., et al. Hyperbaric oxygen for treating wounds. A systematic review of the literature. *Arch Surg.* 2003;138:272–279.
[35] Levett D., Bennett M.H., Millar I. Adjunctive hyperbaric oxygen for necrotizing fasciitis. *Cochrane Database of systematic Reviews.* 2015 Issue 1. Art. n° CD007937.
[36] Mills M.K., Faraklas I., Davis C., et al. Outcomes from treatment of necrotizing soft-tissue infections: results from the National Surgical Quality Improvement Program database. *Am J Surg.* 2010;200:790–797.
[37] McHenry C.R., Piotrowski J.J., Petrinic D., et al. Determinants of mortality for necrotizing soft-tissues infections. *Ann Surg.* 1995;221:558–565.
[38] Mehta S., McGeer A., Low D.E., et al. Morbidity and mortality of patients with invasive group A streptococcal infections admitted to the ICU. *Chest.* 2006;130:1679–1686.
[39] De Prost N., Bosc R., Brun-Buisson C., et al. Prise en charge des dermohypodermites bactériennes nécrosantes et fasciites nécrosantes en réanimation : résultats d'une enquête de pratique francophone. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014;33:638–642.

CHAPITRE 217

Paludisme

F. Bruneel; V. Laurent; S. Houzé; J.-P. Bédos; F. Vachon; M. Wolff

Il faut systématiquement penser au paludisme devant tout symptôme évocateur (fièvre, frissons, myalgies, asthénie, troubles digestifs, céphalées, signes respiratoires, *a fortiori* signes de gravité) chez un patient qui revient d'un séjour en zone d'endémie palustre, afin de confirmer rapidement le diagnostic pour débuter en urgence le traitement.

Épidémiologie

Le paludisme est dû à un protozoaire du genre *Plasmodium* inoculé par un moustique infesté, un anophèle femelle. La grande majorité des formes graves sont à rapporter à *Plasmodium falciparum*, mais *Plasmodium vivax* peut aussi se compliquer de formes sévères et parfois mortelles, notamment chez l'enfant [1, 2].

En 2013, selon les évaluations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), 197 millions de cas de paludisme et 584 000 décès ont été rapportés, dont 90 % en Afrique subsaharienne et le plus souvent chez des enfants de moins de 5 ans [1]. Par rapport aux années 2000, on note néanmoins une diminution de la mortalité grâce aux efforts des États et aux financements internationaux (amélioration de l'accès au diagnostic, généralisation des tests de diagnostic rapide, diffusion des bithérapies contenant un dérivé de l'artémisinine, distribution large de moustiquaires imprégnées d'insecticides, intensification de la lutte antivectorielle, etc.). Cependant, le paludisme reste une infection préoccupante dans les zones d'endémies (zones intertropicales) et les enjeux restent importants, liés à la pérennité des financements conditionnés par la stabilité géopolitique des pays concernés. Trois faits nouveaux sont à signaler [2]. Tout d'abord, la découverte en Malaisie d'une cinquième espèce plasmodiale, *Plasmodium knowlesi*, un parasite infectant habituellement les singes macaques en Asie du Sud-Est et maintenant susceptible d'infecter l'homme et de provoquer des formes graves, voire fatales. Par ailleurs, on note un changement du mode de vie de certains moustiques vecteurs (anophèles) qui semblent s'adapter aux zones urbaines. Enfin, il est apparu depuis quelques années une « résistance » (ralentissement de la clairance parasitaire) aux dérivés de l'artémisinine dans certains pays du Sud-est asiatique (Vietnam, Cambodge, Thaïlande, Birmanie), sous haute surveillance de la part de l'OMS [1].

Du fait de ses liens avec l'Afrique subsaharienne, la France, avec environ 4 000 cas par an dont 20 décès, est le pays industrialisé le plus concerné par le paludisme d'importation, loin devant la Grande-Bretagne et les États-Unis. Les patients infectés sont en majorité des Français d'origine africaine. Au cours du paludisme d'importation, la chimioprophylaxie est presque constamment absente ou incorrecte [3, 4]. Exceptionnellement, la contamination peut se produire sur notre territoire et frappe souvent des sujets non immuns : on parle de paludisme accidentel ou acquis (paludisme « d'aéroport », paludisme transfusionnel, par accident d'exposition au sang, transmission par greffe d'organe, paludisme congénital) [4, 5]. Enfin, il existe de très rares cas de paludisme autochtone dans le sud de l'Europe, notamment un cas décrit en Corse durant l'été 2006 [3].

Inoculé en phase nocturne par un anophèle femelle sous forme de sporozoïtes, le parasite s'établit dans le foie. Après une phase muette d'environ une semaine, l'hématozoaire envahit le sang et pénètre les hématies où il va se multiplier (schizogonie) et évoluer en passant des formes jeunes ou anneaux (circulantes et peu adhérentes à l'endothélium) aux formes plus matures (trophozoïtes puis schizontes, adhérentes à l'endothélium des capillaires). La rupture des hématies parasitées, évoluant par cycle de 48 h pour *P. falciparum*, correspond à l'apparition des signes cliniques de l'accès palustre simple : fièvre, frissons, céphalées, myalgies et troubles digestifs.

Accès palustre grave [4, 6]

Physiopathologie [6, 7]

P. falciparum provoque des accès graves du fait :

- de son aptitude à envahir les hématies pour s'y multiplier intensément dans les capillaires profonds peu riches en oxygène pour lesquels il a une grande affinité ;
- du phénomène de séquestration intracapillaire des hématies parasitées (cyto-adhérence) ;
- de l'intense réaction immunitaire et inflammatoire de l'hôte en réponse au parasite.

Prolifération intra-érythrocytaire et anémie hémolytique

Dans son cycle asexué, *P. falciparum* pénètre les hématies puis se multiplie en dégradant les protéines intracellulaires, ce qui génère une diminution de la déformabilité globulaire, une consommation de glucose et une synthèse de lactate. La rupture des hématies parasitées provoque une anémie hémolytique et libère des toxines parasitaires, notamment de type glycosylphosphatidylinositol. L'anémie s'exprime en quelques jours. D'autres facteurs contribuent aussi à l'anémie : métaboliques, immunologiques, destruction intrasplénique.

Cyto-adhérence et séquestration intracapillaire

La séquestration parasitaire dans le réseau vasculaire de l'hôte est essentiellement expliquée par le phénomène de cyto-adhérence des hématies parasitées à la cellule endothéliale qui implique de multiples interactions ligand-ligand. Les principaux ligands de la paroi des hématies parasitées sont le PFEMP-1 et 2 (pour *Plasmodium falciparum erythrocyte membran protein-1* et *2*), les protéines riches en histidine (HRP), l'antigène RESA (pour *ring erythrocyte surface antigen*) et les rifines. Les principaux ligands de la surface endothéliale font partie de la superfamille des immunoglobulines (*intercellular adhesion molecule-1* [ICAM-1], *vascular adhesion molecule* [VCAM-1], *platelet endothelial cell adhesion molecule 1* [PECAM-1]), des glycoprotéines (CD36, sélectine E, thrombospondine, sélectine P) ou des glyco-aminoglycanes comme le CSA.

Réponse de l'hôte

La réponse humorale de l'hôte, combinant réaction immunitaire et réponse inflammatoire, correspond schématiquement à l'intense activation immunitaire induite par le parasite et ses toxines. Il en résulte une augmentation franche du taux de cytokines pro-inflammatoires (interleukine 1 [IL-1], IL-6, IL-8, *tumor necrosis factor* [TNF]) qui vont à leur tour activer les macrophages, stimuler fortement la cyto-adhérence et favoriser la synthèse de radicaux libres et la libération *in situ* d'oxyde nitrique (NO).

Autres mécanismes

Plusieurs travaux, réalisés en zone d'endémie, soulignent l'importance de certains gènes vis-à-vis de la gravité du paludisme. Ces polymorphismes peuvent être protecteurs ou délétères. Les principaux polymorphismes étudiés à ce jour concernent le gène de l'hémoglobine (rôle protecteur de l'hémoglobine S), certains groupes sanguins ou tissulaires (HLA), les promoteurs du TNF et de la NO-synthase, les médiateurs de la cyto-adhérence (ICAM-1, CD36, PECAM-1), l'IL-1, le récepteur 1 du complément, les récepteurs du fragment Fc des immunoglobulines, les promoteurs de plusieurs interleukines et du récepteur de l'interféron gamma (IFN-γ). À l'évidence, il existe ainsi une inégalité individuelle face au risque de développer un paludisme grave [8].

Les interactions entre les hématies parasitées, les plaquettes, les leucocytes et l'endothélium vasculaire jouent un rôle déterminant dans cette infection [9]. Les microparticules circulantes sont des marqueurs d'activation cellulaire, dont la présence peut être induite par l'action de cytokines comme le TNF ou par l'action pro-apoptotique des hématies parasitées. La présence de microparticules circulantes d'origine endothéliale a été rapportée chez l'homme comme un facteur de gravité du paludisme [10].

Les rôles de la rate ont été précisés récemment [7]. Les globules rouges, lors de leur passage dans la rate, sont phagocytés par les macrophages de la pulpe rouge si leur surface est altérée ou opsonisée. Certains globules rouges parasités franchissent tout de même cette première barrière. Ils doivent alors traverser une autre structure, la paroi sinusale, qui se charge de contrôler leurs propriétés mécaniques, retenant ceux qui sont insuffisamment déformables. La rate a par ailleurs un rôle mécanique de rétention d'intensité variable, notamment des formes jeunes, qui contribuerait à réduire la biomasse parasitaire circulante. La rate joue aussi un rôle important dans la clairance parasitaire sous traitement antipaludique, particulièrement lorsque le traitement comporte un dérivé de l'artémisinine (artésunate, dihydroartémisinine). Lors du

franchissement de la paroi sinusale splénique, les corps figurés intra-érythrocytaires non déformables peuvent être expulsés du globule rouge sans que ce dernier soit lysé. Ce processus original, nommé épépinage (ou *pitting*) est mis en œuvre physiologiquement pour éliminer du globule rouge les résidus nucléaires.

Enfin, d'autres facteurs peuvent participer à la gravité : *inoculum* initial, multiplicité des clones parasitaires hébergés, chimiosensibilité des souches, degré d'immunité spécifique vis-à-vis de *P. falciparum*, état de santé préalable, facilité d'accès aux soins, retard au traitement et qualité du plateau technique, notamment en termes de réanimation.

Anatomopathologie [6]

Les lésions cérébrales sont les plus décrites : congestion, piqueté hémorragique avec lésions vasculaires et périvasculaires micronodulaires (capillaires obstrués avec nécrose hémorragique annulaire et réaction gliale périphérique). Celles-ci siègent surtout dans la substance blanche (corps calleux) et parfois dans la substance grise (cortex).

Aspects cliniques

Circonstances de survenue

Au cours du paludisme d'importation, quelle que soit sa gravité, on distingue trois grands profils épidémiologiques en fonction des risques de transmission : les civils résidents en zone d'endémie palustre (10 %), les civils voyageurs (80 %) et les militaires (10 %). Pour la population de voyageurs, on observe une proportion de l'ordre de 80 % de personnes originaires d'Afrique subsaharienne, pour environ 20 % de personnes d'origine caucasienne, avec ces dernières années une augmentation de la proportion de sujets d'origine africaine et une diminution en miroir des sujets européens caucasiens qui plaideraient en faveur d'une meilleure adhésion de ce groupe aux recommandations prophylactiques [3].

Dans les années 1990-2005, les accès graves rencontrés en France survenaient surtout chez l'adulte non immun, le plus souvent un Européen venant de faire un voyage en zone endémique, même bref (une simple escale nocturne suffit) [11, 12]. Plus récemment, les rapports du Centre national de référence du paludisme font état d'une augmentation des accès graves chez les patients d'origine africaine [13]. La survenue d'un accès palustre grave est souvent la conséquence d'une suite de négligences ou d'erreurs, de la part du patient mais aussi parfois du médecin. L'absence, l'inadéquation ou la mauvaise observance de la chimioprophylaxie est la principale négligence retrouvée dans près de 90 % des accès graves [13]. Néanmoins, il faut souligner qu'aucune chimioprophylaxie, même correcte, n'assure une protection totale.

Définition et diagnostic du paludisme grave

Le diagnostic de paludisme impose un diagnostic parasitologique par frottis et goutte épaisse [4, 6].

Le paludisme grave est défini par l'OMS par la présence d'une parasitémie (formes asexuées) à *P. falciparum* et par une ou plusieurs des manifestations cliniques ou biologiques définies dans les tableaux d'origine de la version 2000, séparément pour l'adulte et pour l'enfant [6].

Cette définition ne résulte que d'études réalisées en zone d'endémie. Sa pertinence concernant le paludisme grave d'importation reste controversée [4]. Le tableau 217.1, élaboré dans le cadre des recommandations nationales françaises pour la prise en charge du paludisme d'importation [4], donne donc une définition du paludisme grave d'importation de l'adulte d'utilisation plus adaptée à la prise en charge dans un contexte de soins européens. Ce tableau, sur le modèle de l'OMS, fournit aussi une évaluation de la fréquence et de la valeur pronostique de chaque critère dans notre contexte. Les particularités de l'enfant sont détaillées dans le texte long de ces recommandations [4].

Tableau 217.1

Critères de définition du paludisme grave d'importation de l'adulte.

Pronostic	Critères cliniques ou biologiques	Fréquence
+++	**Toute défaillance neurologique incluant :** – obnubilation, confusion, somnolence, prostration – coma avec score de Glasgow < 11	+++
+++	**Toute défaillance respiratoire incluant :** – si VM ou VNI : PaO_2/FiO_2 < 300 mmHg – si non ventilé : PaO_2 < 60 mmHg et/ou SpO_2 32/min – signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	**Toute défaillance cardiocirculatoire incluant :** – pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire – patient recevant des catécholamines vasoactives – signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension	++
++	**Convulsions répétées** : au moins deux par 24 h	+
++	**Hémorragie** : définition clinique	+
+	**Ictère** : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol.L^{-1}	+++
+	**Hémoglobinurie macroscopique**	+
+	**Anémie profonde** : hémoglobine < 7 g.dL^{-1}, hématocrite < 20 %	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol.L^{-1}	+
+++	**Acidose :** – bicarbonates plasmatiques < 15 mmol.L^{-1} – ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol.L^{-1})	++
+++	**Toute hyperlactatémie :** – dès que la limite supérieure de la normale est dépassée – *a fortiori* si lactate plasmatique > 5 mmol.L^{-1}	++
+	**Hyperparasitémie** : dès que parasitémie > 4 %, notamment chez le non-immun (selon les contextes, les seuils de gravité varient de 4 à 20 %)	+++
++	**Insuffisance rénale :** – créatininémie > 265 µmol.L^{-1} ou urée sanguine > 17 mmol.L^{-1} – diurèse < 400 mL/24 h malgré réhydratation	+++

VNI : ventilation non invasive ; VM : ventilation mécanique ; FR : fréquence respiratoire.

Particularités cliniques

Les manifestations neurologiques parfois isolées (neuropaludisme, *cerebral malaria*) sont l'expression la plus classique du paludisme grave en zone d'endémie. Au cours du paludisme d'importation, la défaillance neurologique isolée est rare et les formes les plus graves associent volontiers coma, choc, détresse respiratoire et acidose métabolique [11]. Les anomalies neurologiques sont fréquentes et graves au cours du paludisme grave d'importation et doivent être prises en compte, quel que soit leur degré [14]. Chez le patient comateux, la ponction lombaire pour éliminer une méningite bactérienne associée peut être envisagée en respectant les contre-indications [15]. Contrairement aux idées reçues, l'imagerie cérébrale est souvent anormale avec des lésions d'intensité variable qui peuvent s'associer : ischémie, œdème cérébral, hémorragie. Ainsi, en cas d'atteinte neurologique, et *a fortiori* en cas de signe focal ou de coma prolongé, une imagerie cérébrale doit être réalisée [4, 14].

En cas d'état de choc caractérisé (*algid malaria*), une infection bactérienne est retrouvée dans 30 à 50 % des cas [11, 12, 16]. Il s'agit le plus souvent d'une bactériémie d'origine digestive (bacilles à Gram négatif, entérocoque) ou d'une pneumonie (pneumocoque, *Hæmophilus*). Si le patient a été pris en charge dans les structures de soins de zones d'endémie avant son rapatriement, il sera à très haut risque de portage de bactéries multirésistantes [14]. Une acidose lactique est quasi systématique au cours de ces états de choc, conséquence de la co-infection bactérienne mais aussi du parasite lui-même, en particulier lors des

formes avec hyperparasitémie marquée (> 20 %) et production massive de cytokines. Enfin, des co-infections plus rares comme des aspergilloses invasives ont été décrites, probablement favorisées par une immunodépression profonde induite par l'infection parasitaire [17].

L'œdème pulmonaire lésionnel est rare au cours du paludisme grave, mais de mauvais pronostic [4, 6]. Sa physiopathologie est multifactorielle : séquestration au niveau des capillaires pulmonaires, hyperperméabilité capillaire, réaction inflammatoire exacerbée, pneumonie d'inhalation du patient comateux, pneumonie bactérienne associée [18]. Les apports intraveineux excessifs sont ainsi susceptibles d'aggraver la situation respiratoire, notamment en cas d'anurie [4, 6, 18].

L'insuffisance rénale aiguë est très fréquente, la moitié environ des patients requérant l'épuration extrarénale. Il s'agit d'une atteinte tubulo-interstielle aiguë, évoluant vers la guérison sans séquelle. Une atteinte glomérulaire est très rare. Une hémoglobinurie macroscopique (en dehors d'une fièvre bilieuse hémoglobinurique) est très rare, mais peut compliquer une forme avec hyperparasitémie intense ou survenir en cas de traitement par primaquine dans un contexte de déficit en G6PD.

L'anémie est de type hémolytique. Elle est constante, modérée les premiers jours (8 à 9 $g.dL^{-1}$), elle s'accentue au 5e ou 6e jour (6 à 7 $g.dL^{-1}$). Puis elle se corrige rapidement par régénération intense. Une anémie profonde d'emblée (< 6 $g.dL^{-1}$) est rare et impose de chercher une complication (rupture de rate, hémorragie digestive), une anémie préexistante ou une fièvre bilieuse hémoglobinurique.

La thrombopénie est constante dans l'accès simple et plus marquée dans l'accès grave. Ses mécanismes sont multiples : lyse intravasculaire, séquestration, splénomégalie, consommation, baisse de production. Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) caractérisée est rare, mais la coagulation est activée. Il y a peu d'hémorragies spontanées, si ce n'est des hémorragies rétiniennes possibles au FO (fond d'œil). La thrombopénie commence à se corriger sous traitement antipaludique quand la parasitémie est nulle puis le retour à un taux normal s'opère en quatre à six jours.

En dehors de tout traitement, l'hypoglycémie est surtout observée chez l'enfant et particulièrement redoutée chez la femme enceinte. Sinon, elle succède habituellement à la perfusion de quinine, notamment pour de fortes doses perfusées trop vite. Tout coma de survenue brutale sous quinine est une hypoglycémie jusqu'à preuve du contraire. La surveillance systématique de la glycémie sous quinine s'impose donc pour éviter ces incidents.

Pronostic et critères de gravité

La valeur pronostique des différents critères de la définition 2000 de l'OMS est déduite d'une expérience anglo-saxonne dans le cadre d'un exercice en pays tropical. La pertinence de ces critères concernant le paludisme d'importation est très discutée [4].

Dans une première étude colligeant 188 cas de paludisme grave d'importation de l'adulte, les critères OMS 2000 ayant la plus forte valeur pronostique étaient, en analyse univariée, le coma, l'état de choc, la détresse respiratoire et l'acidose métabolique. Les autres paramètres statistiquement significatifs étaient l'indice de gravité simplifié II (SAPS II), le score de Glasgow, le fait d'être sous ventilation mécanique, le pH et le lactate artériel, ainsi que le taux de prothrombine. Les critères d'insuffisance rénale, d'hyperparasitémie, d'ictère et de saignement (tels que définis par l'OMS 2000) étaient fréquemment retrouvés, mais sans valeur pronostique significative. Enfin, les critères d'hypoglycémie, d'anémie, de convulsions répétées et d'hémoglobinurie macroscopique étaient très peu fréquents chez l'adulte et donc peu pertinents [11]. La valeur de ces différents critères a été renforcée et précisée par une étude récente portant sur 400 patients atteints de paludisme grave d'importation de l'adulte, pris en charge dans 45 réanimations françaises [12]. Cette étude a permis de déterminer, en analyse multivariée, que les facteurs prédictifs de mortalité à l'admission en réanimation étaient l'âge, la profondeur de l'atteinte neurologique et la parasitémie. Le seuil le plus pertinent de cette dernière pour prédire la mortalité semble être celui de 15 %. Il existe cependant des cas d'évolution fatale avec des parasitémies faibles à l'admission, ce qui explique pourquoi l'OMS, dans ses recommandations thérapeutiques édictées en 2010, a baissé le seuil de parasitémie à 2 % pour définir la gravité chez les patients les moins immunisés [15].

L'hyperlactatémie semble être un bon indice objectif de gravité au cours du paludisme d'importation, comme le suggère une étude hollandaise qui retrouve un risque 36 fois plus élevé d'avoir un paludisme grave quand le lactate est au-dessus de la limite supérieure de la normale [19].

Évolution et complications

La guérison est habituellement obtenue vers le 5e-6e jour de traitement, la parasitémie se négativant à partir du 4e jour sous quinine, plus précocement sous artésunate. La persistance de la fièvre au-delà du 4e-5e jour doit faire rechercher une autre cause : infections nosocomiales fréquentes, fausse route, allergie. Si

le traitement est bien mené, un échec n'est pas de règle si la souche est sensible à l'antipaludique utilisé. La surveillance systématique de la parasitémie à J3, J7 et J28 permettrait de mettre en évidence ce type de cas.

La prolongation du coma au-delà du 4e-5e jour est rare, mais peut s'observer en cas de sédation prolongée, notamment chez le sujet insuffisant rénal et en cas de lésions cérébrales diagnostiquées par l'imagerie. Chez la femme enceinte, tous les motifs de gravité s'associent avec de plus le risque d'un avortement spontané. Chez les patients séropositifs pour le VIH, la gravité du paludisme ne semble pas accrue, mais une immunodépression profonde peut apporter son lot d'événements surajoutés.

Dans un contexte de soin européen, la mortalité est de l'ordre de 5 à 10 % [4, 12, 13, 20]. La cause du décès est souvent liée à un tableau de défaillance multiviscérale dominée par un état de choc contemporain d'une co-infection bactérienne associée. Un décès directement lié à une complication cérébrale est possible chez l'adulte, notamment par engagement cérébral compliquant un œdème cérébral fulminant ou un saignement. En revanche, même des tableaux sévères (coma profond, hyperparasitémie supérieure à 50 %) sont des états susceptibles de guérir sans séquelles.

Traitement

Dès qu'il est porté, le diagnostic d'accès palustre impose un traitement en urgence. L'accès simple de l'adulte relève le plus souvent d'un traitement par voie orale (atovaquone-proguanil [Malarone®] ou artéméther-luméfantrine [Riamet®] en première intention, quinine ou méfloquine en alternatives) [4]. Les modalités du traitement ambulatoire de l'accès simple sont précisées dans la révision récente de la conférence de consensus [4].

Paludisme grave de l'adulte : qui hospitaliser en réanimation ? [4]

Tout paludisme à *P. falciparum* qui présente au moins un des critères du tableau 217.1 (notamment ceux quotés ++ et +++ en termes de valeur pronostique) doit être immédiatement évalué avec le réanimateur pour envisager le transfert en réanimation, mais sans retarder le début du traitement spécifique et symptomatique. Au terme de cette évaluation, le patient sera hospitalisé soit en unité « lourde » de réanimation, soit en unité de surveillance continue (ou post-réanimation), voire dans certains cas en unité de médecine selon les spécificités locales.

Hospitalisation en unité « lourde »

En unité « lourde », seront initialement pris en charge les patients présentant au moins une des défaillances définies dans le tableau 217.1 : coma (score de Glasgow inférieur à 11), convulsions répétées, toute défaillance respiratoire, toute défaillance cardiocirculatoire, acidose métabolique et/ou hyperlactatémie, hémorragie sévère, nécessité d'hémodialyse, hyperparasitémie isolée marquée (> 15 %).

Hospitalisation en unité de surveillance continue

En unité de surveillance continue (ou « post-réanimation »), seront pris en charge les patients moins sévères, mais à risque d'aggravation rapide : simple confusion/obnubilation, convulsion isolée, hémorragie mineure, ictère franc isolé, hyperparasitémie isolée (en règle de 10 à 15 %), insuffisance rénale modérée, anémie isolée bien tolérée. Dans ce type d'unité, pourront aussi être pris en charge initialement les patients sans signe de gravité *stricto sensu*, mais fragiles : patient âgé, patient avec comorbidités, co-infection bactérienne associée, voire patient nécessitant un traitement par quinine IV quelle qu'en soit la raison (vomissements, femme enceinte, etc.). La femme enceinte doit être prise en charge conjointement avec les obstétriciens.

Traitement curatif de l'accès palustre grave [2, 4, 6, 14, 15, 21]

Le traitement curatif du paludisme grave de l'adulte impose une molécule « parasiticide » et la voie intraveineuse (IV) durant les premiers jours.

Depuis des décennies, le traitement de référence du paludisme grave en France reposait sur la quinine IV qu'il faut toujours avoir à disponibilité dans nos pharmacies hospitalières et qu'il faut toujours savoir utiliser (*cf.* modalités d'utilisation dans le tableau 217.2).

Tableau 217.2

Modalités thérapeutiques et principales caractéristiques du traitement curatif du paludisme grave par artésunate ou quinine IV [4, 21, 27–29].

	Artésunate (Malacef®)	Quinine (Quinimax®)
Dose de charge	– 2,4 mg/kg IV à H0, H12 et H24 – Diluer doucement 60 mg d'artésunate dans 1 mL de bicarbonate de sodium fourni, puis à nouveau diluer dans 5 mL de glucose à 5 %, pour obtenir 6 mL d'une solution à 10 mg/mL – Vitesse d'injection : 3 mL/min	– 16 à 20 mg/kg en 4 heures IV dans du G5 % ou G10 %, sans dépasser 1 800 mg (si patient obèse) – Contre-indications à la dose de charge : • allongement du QT > 25 % • traitement antérieur par quinine, halofantrine ou méfloquine – Dysfonction hépatique : réduction du tiers de la dose de charge
Dose d'entretien	– 2,4 mg/kg/24 h pendant 7 jours maximum – Après le 3e jour et si voie digestive fonctionnelle : relais oral par un ACT à posologie curative (en France : artéméther/luméfantrine ou dihydroartémisinine/pipéraquine)	– À débuter 4 h après la fin de la dose de charge : • soit 24 à 30 mg/kg/j en IV continu • soit 8 à 10 mg/kg en 4 h toutes les 8 h, sans dépasser 3 000 mg/j (obèse) – Relais *per os* à la même posologie à envisager après 72 h si voie digestive fonctionnelle – Durée totale : 7 jours
Surveillance spécifique	– Examen clinique et sanguin à J3, J7, J14, J21 et J28 : particulièrement NFS, taux de réticulocytes, taux d'haptoglobine – Frottis/Goutte épaisse à J3, J7, J28 – Si survenue d'une anémie différée jusqu'à J28 : bilan diagnostique complet d'anémie (*cf.* recommandations du HCSP [21])	– Glycémie horaire pendant la dose de charge puis toutes les 4 h. Risque majoré d'hypoglycémie chez la femme enceinte – Quininémie à la fin de la dose de charge puis quotidiennement, surtout si insuffisance rénale ou hépatique – Concentration attendue entre 10 et 15 mg/L après dose de charge, puis entre 10 et 12 mg/L. Contrôle recommandé à la 72e heure – ECG quotidien avec contrôle QTc – Frottis/Goutte épaisse à J3, J7, J28
Effets secondaires	– Troubles digestifs, neutropénie (1 %), réticulocytopénie (< 1 %) – Altération du bilan hépatique – Œdème de Quincke (1/3 000) – Risque théorique d'atteinte neurologique, mais non retrouvé en clinique – Risque de surdité transitoire – Risque possible de convulsion et vertige – Anémie hémolytique différée (PANDHA)	– Hypoglycémie parfois très profonde avec coma – Allongement du QTc puis troubles du rythme et de la conduction – Cinchonisme (atteinte de la VIIIème paire crânienne : troubles digestifs, céphalées, acouphènes, surdité réversible). Ce phénomène ne traduit que l'imprégnation thérapeutique, il ne doit donc pas entraîner de réduction de posologie, et disparaît à l'arrêt
PK/PD	– Prodrogue hydrolysée dans la circulation systémique en dihydroartémisinine (DHA) – Cmax atteinte en 1 h – Biodisponibilité = 80 % – Liaison protéique = 75 % – Élimination hépatique – Demi-vie d'élimination = 15 à 45 min – En cas d'insuffisance rénale sévère : pas de données, pas de modifications de posologie	– Cmax atteinte en 1 à 3 h – Biodisponibilité = 76 % – Fixation aux protéines plasmatiques de façon concentration-dépendante – Élimination hépatique – Demi-vie d'élimination = 12 h – En cas d'insuffisance rénale sévère : diminution d'un tiers à la moitié de la posologie après les 48 premières heures et à adapter aux quininémies

Néanmoins, nous disposons depuis mai 2011, en autorisation temporaire d'utilisation (ATU), d'un dérivé de l'artémisinine utilisable par voie IV : l'artésunate. L'artémisinine est extraite d'une plante de la famille des armoises qui pousse essentiellement en Chine et dans le Sud-est asiatique. À partir de l'artémisinine, il est assez facile d'obtenir chimiquement plusieurs dérivés hémisynthétiques, dont le plus prometteur est l'artésunate, utilisable IV pour le traitement du paludisme grave, et par voie orale en association avec un autre antipaludique ou *Artemisinine Combined Therapies* (ACT) pour le traitement du paludisme simple [22].

L'artésunate est supérieur à la quinine sur le plan physiopathologique, car il détruit les plasmodies avec une clairance plus rapide que la quinine, mais aussi car il agit sur toutes les formes parasitaires (jeunes et matures) quand la quinine n'agit que sur les formes matures. Par ailleurs, deux grands essais de supériorité de haut niveau méthodologique (SEAQUAMAT et AQUAMAT) [23, 24] ont prouvé, dans le Sud-est asiatique chez l'adulte puis en Afrique subsaharienne chez l'enfant, que l'artésunate IV (en comparaison à la quinine IV) réduisait significativement la mortalité au cours du paludisme grave, tout en étant mieux toléré et plus facile d'utilisation. Ainsi, fin 2010, l'OMS a donné la préqualification à l'artésunate IV fabriqué en Chine, puis a modifié en avril 2011 ses recommandations thérapeutiques en précisant que le traitement de référence du paludisme grave de l'adulte et de l'enfant devait maintenant reposer sur l'artésunate IV, qui devait donc remplacer progressivement la quinine IV, avec en Afrique un potentiel de 200 000 vies sauvées par an. Depuis sa disponibilité en France, l'artésunate IV d'origine chinoise a été utilisé par de nombreuses équipes, et plus de 300 cas de paludisme grave d'importation ont été traités en France depuis maintenant 4 ans avec une mortalité de l'ordre de 5 % [21]. Les autres pays d'Europe l'utilisent aussi, souvent de manière compassionnelle, alors que les États-Unis produisent leur propre molécule. La prescription d'artésunate en France est donc encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) disponible sur les sites de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [http://ansm.sante.fr] ou du Centre national de référence du paludisme (CNR paludisme) [www.cnrpalu-France.org]. À la demande du ministère de la Santé, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a publié en février 2013 un avis d'experts pour préciser la place de l'artésunate IV dans le traitement du paludisme grave d'importation. Les experts ont été unanimes pour confirmer que l'artésunate IV devait remplacer la quinine IV dans le traitement curatif du paludisme grave, tant chez l'adulte que chez l'enfant. Le groupe a aussi insisté sur l'importance d'améliorer le maillage national pour que chaque hôpital puisse obtenir ce traitement. Les modalités d'obtention, d'utilisation et de surveillance de ce médicament sont parfaitement détaillées dans ce document facilement disponible *via* internet sur le site du HCSP [21]. Les principales modalités de ce traitement sont rappelées dans le tableau 217.2. En termes de tolérance de l'artésunate IV, c'est actuellement la survenue d'anémies hémolytiques différées (signalées surtout entre le 14^{e} et le 30^{e} jour) qui fait l'objet d'une surveillance rigoureuse, mais qui ne remet pas en cause les bénéfices thérapeutiques de ce traitement, notamment au cours des formes les plus graves de paludisme d'importation. La physiopathologie de ces épisodes d'anémie différée (PANDHA pour *Post Artesunate Non parasitemic Deffered Hemolytic Anemia*) a été récemment rapportée au phénomène de déparasitage (ou *pitting*) des globules rouges parasités dans la rate qui, au décours du traitement par artésunate IV, en ressortent viables mais fragilisés, ce qui explique secondairement la survenue de cette hémolyse retardée [25, 26].

Traitement des défaillances viscérales [4, 6, 14, 15, 28]

Le traitement symptomatique est primordial dans la prise en charge du paludisme grave ; c'est un axe qui pourrait permettre de diminuer la mortalité.

Sur le plan neurologique, le coma est fréquent et grave. Les mesures de neuroprotection usuelles doivent être appliquées en contrôlant rigoureusement les agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS). Une hypoglycémie doit impérativement être éliminée, particulièrement chez les patients sous quinine. L'intubation orotrachéale du patient comateux doit être d'indication large et précoce. Un traitement anticonvulsivant systématique n'est pas recommandé, mais les patients sont souvent sédatés par midazolam. L'imagerie cérébrale par TDM ou IRM doit être réalisée au moindre doute et proposée systématiquement en cas de neuropaludisme (coma, convulsions). La neurosurveillance pourrait être probablement améliorée par EEG continu et Doppler transcrânien. La mise en place d'une pression intracrânienne invasive (PIC) ne peut être recommandée en routine, compte tenu des troubles fréquents de l'hémostase. Néanmoins, une pose de PIC est à évaluer au cas par cas en cas d'œdème cérébral menaçant. L'utilisation de mannitol n'est pas recommandée, sauf en traitement de sauvetage (suspicion d'engagement cérébral), en attendant les résultats de l'imagerie cérébrale.

Sur le plan cardiovasculaire, une déshydratation initiale est fréquente et nécessite souvent une réhydratation prudente par cristalloïdes. Les hydroyéthyl amidons sont strictement contre-indiqués. Le lactate artériel est un reflet de la séquestration parasitaire, mais aussi d'une insuffisance circulatoire : son évolution n'a donc pas la même valeur qu'au cours du choc septique bactérien. En cas de choc, il s'agit le plus souvent d'un choc de type septique en rapport avec le parasite et/ou une co-infection bactérienne. Une stratégie d'expansion volémique type Rivers est excessive au cours du paludisme grave, avec notamment un risque important d'aggravation de l'œdème pulmonaire favorisé par l'augmentation de la perméabilité pulmonaire. Une étude récente réalisée chez des enfants en Afrique a même montré que les *boli* de remplissage pourraient s'avérer délétères. Selon les données du *monitoring* hémodynamique, on aura recours ensuite aux vasopresseurs, notamment à la noradrénaline. En cas d'état de choc et/ou d'acidose

métabolique, il faut systématiquement suspecter une infection bactérienne et instaurer une antibiothérapie dans l'heure, associant une β-lactamine à large spectre (pipérilline/tazobactam, céfépime) à un aminoside ou une quinolone. Les co-infections bactériennes communautaires concernent environ 10 % des patients, et les infections nosocomiales sont fréquentes (15 à 20 %).

Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est présent dans près de 10 % des cas. Sa prise en charge n'est pas spécifique et repose sur l'application des règles de la ventilation protectrice en prenant garde aux apports hydrosodés et en éliminant une co-infection (bactérienne surtout, mais parfois virale, et exceptionnellement aspergillaire).

Sur le plan métabolique, l'épuration extrarénale est instaurée sans particularité, et permet de contrôler la rétention hydrosodée, l'acidose, la natrémie et l'urémie. Il faut prendre garde à l'hypophosphorémie qui peut être très profonde chez ces patients, car le parasite consomme du phosphore. Les posologies des médicaments utilisés doivent être ajustées aux défaillances rénale et/ou hépatique (quininémie, dosages des antibiotiques, etc.).

Sur le plan hématologique, la stratégie transfusionnelle est mal connue au cours de l'accès palustre grave. Les globules rouges sont transfusés selon les recommandations habituelles. Le plasma frais congelé peut être utilisé en cas de CIVD (rare au cours du paludisme), d'autant plus qu'il existe un saignement. La thrombopénie peut être profonde, mais les transfusions ne sont pas systématiques en l'absence de saignement. Elles sont à discuter au cas par cas si les plaquettes sont inférieures à 10 000/mm^3.

Des transfusions de concentrés globulaires doivent être proposées selon les recommandations françaises récentes. En cas d'hémorragie associée à une CIVD, la transfusion de plasma frais congelé est recommandée.

Place des antibiotiques et des traitements adjuvants [4, 6]

Chez l'adulte, l'utilisation des antibiotiques spécifiques, tels que la doxycycline (ou la clindamycine chez la femme enceinte), doit être limitée aux cas de suspicion de souche de sensibilité diminuée à la quinine (jungles d'Amazonie et d'Extrême-Orient) et perd tout son intérêt dans le contexte du traitement par artésunate IV, qui aura tué la majorité des parasites avant que l'antibiotique ne commence à agir (parasitostatique en 48 heures).

Concernant les autres traitements adjuvants, aucun n'a fait la preuve d'un bénéfice significatif. Il n'existe actuellement aucun argument qui justifie l'utilisation de l'exsanguino-transfusion dans le paludisme grave d'importation [30, 31]. Une corticothérapie à forte dose dans un but anti-œdémateux et/ou anti-inflammatoire n'est pas recommandée. Aucun des autres traitements adjuvants (anticorps anti-TNF, chélateurs du fer, pentoxifylline, ciclosporine A, N-acétylcystéine, statines, etc.) n'a fait la preuve de son efficacité clinique [32].

Fièvre bilieuse hémoglobinurique [33, 34]

La fièvre bilieuse hémoglobinurique (*blackwater fever*) est un syndrome lié à l'impaludation à *P. falciparum* et à la quinine, ainsi qu'aux autres amino-alcools que sont l'halofantrine, la méfloquine et la luméfantrine [33]. Bien que très rare, il faut savoir la reconnaître et la différencier d'un accès palustre grave, car sa prise en charge est très différente de celle du paludisme grave [34]. Elle survient dans un contexte stéréotypé, chez l'expatrié de longue date en zone d'endémie, traité itérativement et souvent de manière présomptive par différents amino-alcools. La chronologie est caractéristique, car l'hémoglobinurie constante (urines couleur acajou) succède en moins de 24 h à la prise d'un amino-alcool. Les anomalies neurologiques sont minimes : coma rare, agitation possible. L'anémie est d'emblée profonde, autour de 5 g.dL^{-1}, la thrombopénie est modérée (80 000/mm^3), l'ictère mixte est marqué et les lacticodéshydrogénases (LDH) sont très élevées (autour de 4 000 UI.L^{-1}) ; enfin, la parasitémie est faiblement positive (< 1 %) ou nulle. La bilieuse correspond à une hémolyse intravasculaire aiguë cliniquement typique mais de physiopathogénie encore imprécise, même si la conjonction d'une double sensibilisation des hématies à *P. falciparum* et aux amino-alcools semble indispensable au déclenchement de cette hémolyse brutale. Avec le remplacement de la quinine par l'artésunate dans le traitement du paludisme grave, et avec le traitement de plus en plus fréquent du paludisme simple par ACT, il est probable que cette maladie déjà très rare va progressivement disparaître.

Les modalités du traitement doivent être connues puisque lors de la fièvre bilieuse, la quinine est contre-indiquée car elle aggrave et entretient l'hémolyse intravasculaire. La prise en charge initiale doit se faire en réanimation. Tous les amino-alcools (quinine, halofantrine, méfloquine, luméfantrine) sont contre-indiqués, car il existe des réactions croisées, chaque molécule étant susceptible de déclencher une hémolyse intravasculaire massive chez un même patient. Ainsi, si la parasitémie est positive (toujours faiblement) et selon la gravité, le traitement antipalustre curatif sera assuré par ACT (voie orale) ou artésunate IV ou atovaquone-proguanil (Malarone®) ou sulfadoxine pyriméthamine (Fansidar®).

Sur le plan symptomatique, les transfusions sont souvent peu efficaces et mal tolérées (hémolyse immédiate), mais parfois nécessaires (chirurgie, ischémie myocardique). Une courte corticothérapie peut se discuter au cas par cas, mais il n'y a pas de preuve formelle de son efficacité. En cas d'anurie ou d'insuffisance rénale aiguë sévère, l'hémodialyse s'impose mais peut être mal tolérée si l'anémie est profonde.

Au décours d'un épisode de fièvre bilieuse, le patient doit être informé du risque de récidive qu'il encourt avec tous les amino-alcools qui doivent donc être contre-indiqués. En cas de retour en zone d'endémie, les traitements prophylactiques (Savarine®, Malarone®) et curatifs (Fansidar®, Malarone®, dérivés de l'artémisinine) doivent être discutés au cas par cas.

Références

[1] World Health Organization. *World Malaria Report : 2014.* Geneva: World Health Organization; 2014.

[2] White N.J., Pukrittayakamee S., Hien T.T., et al. Malaria. *Lancet.* 2014;383:723–735.

[3] Thellier M., Kendjo E., Houzé S., et al. Épidémiologie du paludisme dans le monde : un véritable espoir de contrôle de la maladie, mais de nouvelles inquiétudes. *La Lettre de l'Infectiologue.* 2012;27(6):216–221.

[4] Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. Recommandations pour la pratique clinique 2007 (Révision 2007 de la conférence de consensus 1999). *Med Mal Infect.* 2008;38:39–117.

[5] Bruneel F., Thellier M., Eloy O., et al. Transfusion-transmitted malaria. *Intensive Care Med.* 2004;30:1851–1852.

[6] World Health Organization. Severe *falciparum malaria*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000;94(Suppl 1):1–90.

[7] Laurent V., Buffet P., Jauréguiberry S., et al. Physiopathologie du paludisme à *Plasmodium falciparum* : principaux mécanismes et avancées récentes. *La Lettre de l'Infectiologue.* 2012;27(6):222–226.

[8] Kwiatkowski D.P., Luoni G. Host genetic factors in resistance and susceptibility to malaria. *Molecular approaches to malaria.* ASM Press; 2005.

[9] Van der Heyde H.C., Nolan J., Combes V., et al. A unified hypothesis for the genesis of cerebral malaria : sequestration, inflammation and hemostasis leading to microcirculatory dysfunction. *Trends Parasitol.* 2006;22:503–508.

[10] Combes V., Taylor T.E., Juhan-Vague I., et al. Circulating endothelial microparticles in malawian children with severe *falciparum malaria* complicated with coma. *JAMA.* 2004;291:2542–2544.

[11] Bruneel F., Hocqueloux L., Alberti C., et al. The clinical spectrum of severe imported *falciparum malaria* in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:684–689.

[12] Bruneel F., Tubach F., Corne P., et al. Severe imported *falciparum malaria*: a cohort study in 400 critically ill adults. *PLoS One.* 2010 Oct 8;5(10) e13236.

[13] *Centre national de référence du paludisme. Rapport annuel d'activité.* 2013. http://www.cnrpalu-france.org/docs/rapport_activites_cnr_paludisme_2013.pdf.

[14] Bruneel F., Laurent V., Bédos J.P., et al. Paludisme grave d'importation de l'adulte : quoi de neuf ? *La Lettre de l'Infectiologue.* 2012;27(6):234–238.

[15] World Health Organization. *Guidelines for the treatment of malaria.* In: 2nd ed Geneva: WHO; ; 2010. In: 2nd ed WHO; 2010. World Health Organization. *World Malaria Report : 2014.* World Health Organization2014.

[16] Bruneel F., Gachot B., Timsit J.F., et al. Shock complicating severe *falciparum malaria* in european adults. *Intensive Care Med.* 1997;23:698–701.

[17] Hocqueloux L., Bruneel F., Lagorce-Pages C., et al. Fatal invasive aspergillosis complicating severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Infect Dis.* 2000;30:940–942.

[18] Taylor W.R., Hanson J., Turner G.D., et al. Respiratory manifestations of malaria. *Chest.* 2012;142:492–505.

[19] Van Genderen P.J., van der Meer I.M., Consten J., et al. Evaluation of plasma lactate as a parameter for disease severity on admission in travelers with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Travel Med.* 2005;12:261–264.

[20] Askling H.H., Bruneel F., Burchard G., et al. Management of imported malaria in Europe. *Malar J.* 2012;11:328. doi:10.1186/1475-2875-11-328.

[21] Haut Conseil de la santé publique. *Avis relatif à la place de l'artésunate injectable dans le traitement du paludisme grave chez l'adulte et l'enfant.* 1er février 2013. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20130201_palugraveartesunate.pdf.

[22] Bouchaud O., Pull L., Siriez J.Y. Le paludisme simple en 2012: grands classiques et nouveautés. *La Lettre de l'Infectiologue.* 2012;27(6):227–233.
[23] Dondorp A., Nosten F., Stepniewska K., et al. Artesunate versus quinine for treatment of severe *falciparum* malaria: a randomised trial. *Lancet.* 2005;366:717–725.
[24] Dondorp A.M., Fanello C.I., Hendriksen I.C.E., et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe *falciparum* malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet.* 2010;376:1647–1657.
[25] Jauréguiberry S., Kendjo E., Ndour A., et al. Traitement par l'artésunate intraveineux en France. *La Lettre de l'Infectiologue.* 2012;27(6):239–243.
[26] Jauréguiberry S., Ndour P.A., Roussel C., et al. Postartesunate delayed hemolysis is a predictable event related to the lifesaving effect of artemisinins. *Blood.* 2014;124:167–175.
[27] Jullien V. Pharmacocinétique des antipaludiques. *La Lettre de l'Infectiologue.* 2012;27(6):239–243.
[28] Laurent V., Hilly J., Bedel J., et al. Paludisme grave d'importation de l'adulte. *Le Praticien en anesthésie réanimation.* 2014;18:5–12.
[29] Bruneel F. Intravenous artesunate for the treatment of severe malaria. *Reanimation.* 2012;21:399–405.
[30] Riddle M.S., Jackson J.L., Sanders J.W., et al. Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe *Plasmodium falciparum* malaria : a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1192–1198.
[31] Tan K.R., Wiegand R.E., Arguin P.M. Exchange transfusion for severe malaria: evidence base and literature review. *Clin Infect Dis.* 2013;57:923–928.
[32] Higgins S.J., Kain K.C., Liles W.C. Immunopathogenesis of *falciparum* malaria: implications for adjunctive therapy in the management of severe and cerebral malaria. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011 Sep;9(9):803–819.
[33] Bruneel F., Gachot B., Wolff M., et al. Resurgence of blackwater fever in long-term European expatriates in Africa. Report of 21 cases and review. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1133–1140.
[34] Bruneel F., Gachot B., Wolff M., et al. Fièvre bilieuse hémoglobinurique. *Presse Med.* 2002;31:1329–1334.

CHAPITRE 218

Infections toxiniques : diphtérie, tétanos et botulisme

M. Guillot; A. Boivin; B. Lebas; V. Castelain

Toutes les bactéries ne sont pas pathogènes, mais elles peuvent parfois le devenir dans différentes circonstances, comme lorsque l'inoculum très élevé est responsable de destructions tissulaires, ou lorsqu'elles provoquent des interactions « explosives » avec le système immunitaire, ou encore par les substances qu'elles sécrètent. De nombreuses substances ou toxines peuvent être synthétisées par les bactéries et sont susceptibles de provoquer de multiples réactions de l'organisme. Cependant, le terme d'infection toxinique est réservé aux infections dont l'essentiel des manifestations cliniques est en rapport avec la présence d'une exotoxine d'origine bactérienne. Parmi ces infections toxiniques, la diphtérie, le tétanos et le botulisme, qui sont trois maladies à déclaration obligatoire, seront traités dans ce chapitre.

Diphtérie

La diphtérie est une toxi-infection à déclaration obligatoire, liée à un bacille à Gram positif aérobie, *Corynebacterium diphteriæ* le plus souvent, mais parfois aussi *Corynebacterium ulcerans* ou *Corynebacterium pseudotuberculosis*, parasites stricts de l'espèce humaine répandus dans le monde entier. La transmission s'effectue par les sécrétions rhinopharyngées des malades ou des porteurs asymptomatiques. Le portage est localisé au rhinopharynx, plus rarement à la peau, et peut persister pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois. Avant la généralisation de la vaccination, la diphtérie était une des principales causes de morbidité et de mortalité infantile. En France, en 1945, elle était encore responsable de plus de 3 000 décès, mais elle a disparu depuis 1989 et n'a pas entraîné de décès depuis 1982 [1]. Cependant, elle est réapparue dans certains pays de la Communauté européenne comme la Grande-Bretagne ou l'Allemagne, et surtout depuis 1990, dans la Communauté des États indépendants (CEI) de l'ex-URSS et principalement en Russie et en Ukraine [2]. Ainsi, dans la CEI, 5 788 cas ont été rapportés en 1992 et 50 445 cas avec 1 500 décès en 1995. Étant donné la réapparition possible de cas en France [3], il apparaît important de connaître les principales manifestations cliniques, les moyens diagnostiques et thérapeutiques de cette affection [4, 5]. La couverture vaccinale est actuellement assurée jusqu'à l'âge de 20 ans. La non-revaccination systématique des adultes et la protection immunitaire peu durable (dix ans) induite par l'anatoxine rendent compte d'une moindre protection des adultes à partir de 30 ou 40 ans, et plus particulièrement des femmes [6]. Les sujets les plus vulnérables sont surtout les éthyliques chroniques, ceux ayant une mauvaise hygiène buccodentaire, les immunodéprimés et ceux vivant dans des conditions socio-économiques précaires [4–7]. La diphtérie classique, c'est-à-dire la maladie toxinique liée à des souches porteuses du gène de la toxine, est à distinguer des infections systémiques qui sont en rapport avec des souches non productrices de toxines et qui surviennent chez des sujets éthyliques et sans domicile fixe le plus souvent [6, 8].

Physiopathologie

Les manifestations cliniques sont dues à deux mécanismes :

- les effets directs de la bactérie, responsables des signes infectieux locaux et généraux ;
- les effets de l'exotoxine, produite par des souches porteuses du gène de la toxine, responsable des manifestations toxiniques [9]. Ces souches produisent une toxine d'un poids moléculaire de 62 kDa, qui est à l'origine des signes cardiaques, neurologiques, hépatiques et rénaux [8]. Cette exotoxine est constituée de deux fragments, A et B. Le fragment B est non toxique, mais est indispensable à la fixation du fragment A sur les cellules (domaine récepteur) et à sa pénétration dans leur cytoplasme (domaine

de translocation). L'effet toxique du fragment A (domaine enzymatique) est un blocage de l'élongation des chaînes polypeptidiques en formation, entraînant la mort des cellules.

Signes cliniques

Angine

Dans un contexte épidémiologique, une diphtérie doit être évoquée devant une simple angine érythémateuse ou une pharyngite. L'incubation est courte, de 1 à 4 jours [2]. En dehors du contexte épidémiologique, la diphtérie sera évoquée devant l'association d'une angine et de certains signes : une atteinte de l'état général, une asthénie extrême, une pâleur, une adénopathie sous-angulomaxillaire de dimension inhabituelle qui peut déformer le bas du visage, un coryza avec jetage mucopurulent souvent unilatéral, une fièvre voisine de 38,5 °C et surtout des fausses membranes qui apparaissent en 24 à 48 h [8–10]. Celles-ci sont blanc jaunâtre, ou grisâtres, épaisses, fibrineuses, adhérentes et cohérentes et peuvent s'étendre rapidement au-delà de la loge amygdalienne, tapissant le fond de la gorge, le voile du palais et la luette. La présence de fausses membranes au niveau du siège de la multiplication des bacilles diphtériques est caractéristique de la diphtérie [8]. L'antibiothérapie est efficace sur les fausses membranes, mais ne prévient pas l'intoxination. Le diagnostic différentiel se pose avec la mononucléose infectieuse sur les éléments suivants : la numération formule sanguine avec une lymphocytose hyperbasophile (alors qu'il existe une polynucléose neutrophile pour la diphtérie), une éventuelle splénomégalie, des adénopathies multiples, une éruption maculopapuleuse et la positivité des tests sérologiques.

Formes graves

Formes locales

Les formes graves des angines sont caractérisées par un aspect phlegmoneux des amygdales et une hyperthermie à 40 °C. La diphtérie laryngée (*croup*) est primitive ou secondaire à une angine grave. Elle se caractérise à son stade initial par une toux rauque et une voix éteinte, puis une dyspnée laryngée avec une bradypnée inspiratoire, un tirage et un cornage pouvant évoluer vers un état asphyxique aigu [10].

Manifestations toxiniques

La myocardite aiguë apparaît généralement vers le dixième jour après la contamination [8, 9, 11, 12]. Elle entraîne des troubles du rythme (tachyarythmie) ou de la conduction (bloc auriculoventriculaire II et III), une insuffisance cardiaque aiguë avec choc cardiogénique. Les troubles du rythme peuvent apparaître subitement en dehors de toute manifestation clinique, y compris à distance de l'infection [12]. La fréquence des extrasystoles ventriculaires semble être un facteur de mauvais pronostic [12]. Cette myocardite peut évoluer vers une cardiopathie dilatée. Le risque d'arrêt cardiaque persiste pendant 8 semaines après le début des signes cliniques.

L'atteinte neurologique se caractérise par une polyradiculonévrite ascendante d'apparition tardive (3e-6e semaine), pouvant atteindre les muscles respiratoires. On peut aussi observer une paralysie de l'accommodation, des muscles du pharynx et du larynx, ainsi que des paires crâniennes [13]. Une paralysie du voile peut être observée, plus précocement entre le 5e et 14e jour et être à l'origine de complications infectieuses secondaires à des fausses routes. Un syndrome hémorragique et une insuffisance rénale avec protéinurie, hématurie et oligurie peuvent survenir.

En dehors de la diphtérie classique et de ses complications toxiniques, on peut observer des infections liées à des souches non toxinogènes, responsables de septicémie, d'endocardites souvent mortelles et d'arthrites [14].

Diagnostic

Le diagnostic est confirmé par l'isolement de la bactérie et la recherche de son pouvoir toxinogène à partir des prélèvements au niveau de la lésion pharyngée (y compris les fausses membranes) ou cutanée [6]. Un antibiogramme doit être réalisé systématiquement. L'examen microscopique permet parfois d'identifier des bacilles à Gram positif dont la morphologie, les granulations et l'assemblage évoquent une *Corynebacterium diphteriæ*. Le prélèvement est mis en culture sur gélose au sang et/ou milieu de Loëffler [4]. On ensemence ensuite une galerie biochimique (API Coryné Bio-Mérieux) qui permet d'une part de différencier ces *diphteriæ* des autres bactéries corynéformes, et d'autre part de distinguer quatre biotypes de *Corynebacterium diphteriæ* : *gravis*, *mitis*, *belfanti* et *intermedius* [4, 8]. La recherche de toxine est relativement longue (24 à 72 h). Elle est réalisée dans certains laboratoires spécialisés, par des méthodes classiques, *in vivo* chez le

cobaye ou *in vitro* par immunoprécipitation (test d'Elek). La souche est systématiquement adressée au Centre national de référence de la diphtérie à l'Institut Pasteur à Paris où est réalisée l'identification du gène de la toxine par amplification génique en chaine par polymérase (PCR) [8]. La souche sera également typée par la technique de ribotypage (centre collaborateur OMS, Institut Pasteur, Paris) afin de suivre l'épidémiologie de la diphtérie.

Enfin, la mesure du taux d'anticorps chez le patient peut constituer un argument indirect en faveur d'une diphtérie en cas de difficultés diagnostiques bactériologiques [4]. Un taux d'anticorps inférieur à 0,01 UI.mL^{-1} indique une absence de protection et un taux entre 0,01 et 0,1 UI.mL^{-1} un niveau de protection insuffisant.

Traitement

Traitement spécifique

Antibiothérapie

L'antibiothérapie permet de stériliser le foyer infectieux. Elle comporte la pénicilline G (50 000 à 100 000 U.kg^{-1}.j^{-1} chez l'enfant, 3 000 000 U.j^{-1} chez l'adulte) ou l'amoxicilline (50 mg.kg^{-1}.j^{-1} chez l'enfant, 3 g.j^{-1} chez l'adulte). L'érythromycine (30 mg.kg^{-1}.j^{-1} chez l'enfant ou 2 à 3 g.j^{-1} en quatre prises chez l'adulte) est indiquée si le patient est allergique, mais jusqu'à 15 % des souches sont résistantes. D'autres antibiotiques comme la clindamycine, la rifampicine, les quinolones et l'imipénème peuvent être utilisés en fonction des résultats de l'antibiogramme. La durée du traitement est de quatorze jours.

Sérothérapie

Le traitement spécifique par l'antitoxine est une urgence. Il permet de neutraliser la toxine circulante, mais pas celle déjà fixée sur les tissus [9, 10, 12–15]. Le sérum est d'autant plus efficace qu'il est utilisé précocement. Le traitement doit donc être instauré sans attendre la confirmation bactériologique. Le sérum antidiphtérique purifié contient 10 000 UI par ampoule de 10 mL, mais n'est plus répertorié dans le dictionnaire *Vidal*, mais disponible sous forme d'autorisation transitoire d'utilisation (ATU) [15]. C'est un sérum équin et, compte tenu des risques allergiques, il doit être administré selon la méthode de Besredka : injection de 0,1 mL de sérum par voie sous-cutanée, attendre 15 min puis injecter 0,25 mL par voie sous-cutanée et attendre à nouveau 15 min. En l'absence de réaction, on administre le reste de la dose, moitié par voie sous-cutanée, moitié par voie intramusculaire. Si une allergie au sérum de cheval a été démontrée (réaction urticarienne), on tente une désensibilisation par des injections sériées toutes les 20 min à doses croissantes. On injecte d'abord par voie sous-cutanée 0,1 mL d'une dilution au 1/20^{e} puis on augmente progressivement les quantités jusqu'à 0,5 mL de sérum pur donné en une seule fois [15]. En cas d'allergie grave, un traitement curatif symptomatique par adrénaline, corticoïdes et/ou antihistaminiques sera administré. La dose préconisée par le fabricant est de 30 000 à 100 000 UI pour l'adulte et 15 000 à 60 000 UI pour l'enfant en une seule fois. L'OMS a proposé un schéma thérapeutique indiqué dans le tableau 218.1 [16].

Tableau 218.1

Schéma thérapeutique proposé par l'OMS.

Type de diphtérie	Dosage (UI)	Voie d'administration
Atteinte nasale	10 000-20 000 UI	IM
Atteinte amygdalienne	15 000-25 000 UI	IM ou IV
Atteinte pharyngolaryngée	20 000-40 000 UI	IM ou IV
Diphtérie sévère (membranes extensives, œdème important)	40 000-100 000 UI	IV ou IV et IM
Atteinte cutanée	20 000-40 000 UI	IM

IM : intramusculaire ; IV : intraveineux.

Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique comporte la corticothérapie à 1 mg.kg^{-1}.j^{-1} pour traiter la dyspnée laryngée, l'intubation ou la trachéotomie en cas d'asphyxie aiguë et la ventilation mécanique en cas de paralysie

des muscles respiratoires. Les risques cardiaques justifient une surveillance électrocardioscopique. Un entraînement électrosystolique est indiqué en cas de bloc auriculoventriculaire complet.

Traitement préventif

Le traitement préventif comporte pour le patient la vaccination par l'anatoxine et l'isolement qui sera maintenu jusqu'à l'obtention de deux prélèvements négatifs à 24-48 h d'intervalle et effectués plus de 24 h après l'arrêt de l'antibiothérapie [2, 5]. Toute personne ayant été en contact rapproché avec le patient au cours des sept jours précédant l'apparition de la maladie doit faire l'objet d'une surveillance pendant une semaine à la recherche de signes de diphtérie, d'une antibioprophylaxie et d'une vaccination en fonction de son statut vaccinal [2, 5]. Par ailleurs, une séroprophylaxie par 5 000 unités de sérum devra être réalisée chez les sujets non vaccinés [6]. La prévention collective est effectuée par la vaccination avec de l'anatoxine diphtérique.

Tétanos

Le tétanos, maladie à déclaration obligatoire, reste toujours une affection grave, trop souvent mortelle. Malgré l'intention affichée de l'OMS en 1995 d'éradiquer le tétanos, celui-ci reste une toxi-infection sévère, responsable de près d'un million de morts par an, dont environ 400 000 en rapport avec une forme néonatale par porte d'entrée ombilicale [17]. Près de 80 % de ces décès surviennent en Afrique et en Asie du Sud-Est et le tétanos est toujours endémique dans quatre-vingt-dix pays [17]. Dans les pays ayant adopté un programme de vaccination systématique, sa fréquence a fortement diminué depuis trente ans. Néanmoins, entre 2008 et 2011, trente-six cas ont été déclarés en France avec un taux de létalité de 31 % [18]. Il s'agissait de patients peu ou non immunisés, le plus souvent des personnes âgées (86 % avaient plus de 70 ans) et des femmes (75 %). Dans deux tiers des cas, la porte d'entrée était une blessure survenue lors de travaux de jardinage ou de bricolage ou des activités de plein air. Dans les autres cas, il s'agissait de plaies chroniques (25 % des cas) [18]. La durée d'incubation médiane était de sept jours (4 à 30 jours) et la durée médiane d'hospitalisation (en excluant les patients décédés) en service de réanimation était de 32 jours [18]. En 2011, l'incidence en France était de 0,14 par million d'habitants [18]. D'autres modes de contamination sont possibles : par injection intramusculaire observée surtout en Afrique, ou par injection septique rapportée chez des toxicomanes aux États-Unis [19].

Physiopathologie

Clostridium tetani est un bacille à Gram positif, anaérobique strict, tellurique, sporulé, sécrétant deux exotoxines protéiques : la tétanospasmine et la tétanolysine qui est sans action toxique connue, mais pourrait participer au maintien de l'anaérobiose locale en détruisant les tissus, favorisant ainsi le développement de la bactérie [20–22]. Les spores sont très résistantes à la chaleur (15 à 20 min à 120 °C) et aux antiseptiques ; ils peuvent se trouver dans le tube digestif et les selles des herbivores et de l'homme [20, 23]. À partir du foyer infectieux, la toxine tétanique passe dans la circulation sanguine des capillaires satellites de l'infection, gagne les terminaisons nerveuses et chemine de proche en proche, par voie rétrograde, pour atteindre les motoneurones α de la corne antérieure de la moelle, les neurones sensitifs et du système nerveux autonome [23]. La tétanospasmine, de poids moléculaire de 150 kDa, comporte une chaîne lourde et une chaîne légère qui va cliver la synaptobrévine et ainsi bloquer, au niveau des terminaisons présynaptiques des cellules de Renshaw et des fibres (innervation réciproque), la libération des neurotransmetteurs inhibiteurs que sont la glycine et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Ceci entraîne un recrutement de l'activité des muscles antagonistes avec apparition de contractures et de spasmes [23]. Elle inhibe aussi la transmission au niveau des synapses excitatrices cholinergiques du système nerveux autonome, entraînant une hyperactivité sympathique et, au niveau de nerf vague, une hyperactivité parasympathique [23].

Clinique

Le diagnostic est clinique. Le symptôme inaugural est le trismus avec une contracture des masséters douloureuse, symétrique, bloquant l'ouverture de la mâchoire et devenant progressivement permanente, irréductible et invincible [24]. Ce trismus s'associe au signe de l'abaisse-langue captif, très caractéristique. Ces caractères le distinguent des autres types de trismus (Tableau 218.2). Au trismus, s'associe généralement le « faciès tétanique » : contracture des muscles peauciers de la face et du cou, avec les commissures labiales écartées, les ailes du nez et les sourcils relevés, les rides du front accentuées [20].

Tableau 218.2

Diagnostics différentiels du trismus tétanique.

Étiologies	Signes associés	Caractéristiques du trismus
Tétanos	– Porte d'entrée – Faciès tétanique – Absence d'immunisation	– Douloureux – Symétrique – Irréductible – Permanent – Invincible
Causes locales : – angine – dent de sagesse – phlegmon de l'amygdale – lésions de l'articulation temporomaxillaire (infectieuses, tumorales, traumatiques, rhumatismales)	Signes infectieux et/ou inflammatoires locaux ± fièvre	Unilatéral ou prédomine d'un côté
Maladie sérique	– 8e-10e jour après injection de sérum antitétanique hétérologue – Arthrite temporomaxillaire – Éruption cutanée – Arthralgies – Fièvre – Éosinophilie	Non invincible
Neuroleptiques	– Manifestations extrapyramidales – Myoclonies – Spasmes de torsion – Crises oculocéphalogyres	– Non invincible – Pas d'exacerbation – Régresse sous traitement par tropatépine (Lepticur®)
Neurologiques : – lésions bulboprotubérantielles, vasculaires ou tumorales – coma vasculaire, méningé ou toxique	– Dysynchronisme des muscles masticateurs – Troubles de conscience	– Non invincible – Cède par intermittence
Hystérique		Disparaît lors du sommeil

La période séparant le premier symptôme et la généralisation de la contracture est en moyenne de deux jours [24]. Une dysphagie peut apparaître lorsque la contracture atteint le pharynx. Puis apparaissent des contractures généralisées, permanentes, avec des renforcements paroxystiques sous forme de spasmes spontanés ou déclenchés par une stimulation. La nuque est raide, la tête rejetée en arrière, la contracture paravertébrale accentue l'hyperlordose lombaire « permettant à une main de passer sous le dos » [20, 23]. Ces paroxysmes peuvent être à l'origine d'une détresse respiratoire aiguë par blocage spastique des muscles respiratoires ou par spasme laryngé.

Un wsyndrome dysautonomique apparaît généralement après une à deux semaines d'évolution. Il est surtout lié à une hyperactivité du système sympathique, mais également du système parasympathique. Il se caractérise par des épisodes de sueurs profuses associés à une hyperthermie, une alternance de brady- ou de tachycardie, des poussées hyper- ou hypotensives, voire un arrêt cardiaque. On peut aussi noter des troubles de la repolarisation à l'électrocardiogramme, une hyperleucocytose et une augmentation des créatine-phosphokinases dont la décroissance est associée à une évolution positive des contractures et des spasmes. Les complications sont d'une part celles de la réanimation (infections nosocomiales, maladie thrombo-embolique et hémorragies digestives), et d'autre part celles plus spécifiques de la maladie (un iléus paralytique, une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, des troubles du rythme et des complications neurologiques et ostéo-articulaires tardives [25]. Différents scores de gravité ont été proposés. Parmi ceux-ci, il existe une bonne corrélation entre le score de gravité exprimé par le score de Dakar [26] et la mortalité [24] (Tableau 218.3). Certaines formes cliniques sont plus localisées comme le tétanos céphalique de Rose, associant trismus et contractions des muscles de la face et du cou, ou le tétanos de Worms qui s'accompagne de paralysie faciale et des nerfs crâniens. Elles succèdent à une plaie de la face ou du cou et peuvent se généraliser dans un second temps [23].

Tableau 218.3

Score de Dakar.

Éléments du pronostic	Point = 1	Point = 0
Incubation	< 7 jours	> 7 jours ou inconnue
Invasion	< 2 jours	> 2 jours ou inconnue
Porte d'entrée	– Ombilicale – Utérine – Brûlure – Fracture ouverte – Chirurgicale – Injection intramusculaire	Autre(s) ou inconnue
Paroxysmes	Présence	Absence
Fréquence cardiaque (battements/min)		
– Adulte	> 120	< 120
– Nouveau-né	> 150	< 150

Traitement

Traitement spécifique

Le traitement de la porte d'entrée doit être effectué précocement avec mise à plat, nettoyage, désinfection à l'eau oxygénée et si nécessaire exploration chirurgicale : incision d'une collection, excision de la plaie et des tissus nécrosés ou ablation d'un corps étranger [20]. Si le patient est examiné lors de la période de généralisation de la contracture, le traitement de la porte d'entrée se fera sous sédation afin d'éviter les paroxysmes. Une antibiothérapie curative a pour objectif de détruire les bacilles tétaniques présents au niveau de la plaie. La pénicilline G, à la posologie de 4 à 12 millions d'unités par 24 h, a longtemps été préconisée ; le métronidazole, à la dose de 500 mg toutes les 6 h, semble maintenant devoir être préféré, la pénicilline étant susceptible, par un effet inhibiteur surajouté sur le GABA, d'aggraver les spasmes [21, 25]. La sérothérapie curative est sans effet sur la toxine fixée sur le système nerveux, mais pourrait neutraliser la toxine circulante [23]. Afin d'éviter les accidents sériques, seules les gammaglobulines homologues sont actuellement recommandées. La posologie préconisée « classiquement » est de 2 500 à 5 000 UI réparties en 24 h, mais une posologie moindre de 500 UI serait aussi efficace [25]. L'administration intrarachidienne, de préférence par voie sous-occipitale, permettrait d'amener les antitoxines près des sites de fixation de la tétanospasmine et ainsi diminuerait la mortalité et la durée d'évolution de la maladie [27]. La posologie est de 250 UI associées à 25 mg d'hydrocortisone [23]. Cependant, une méta-analyse et une étude contrôlée n'ont pas démontré une efficacité supérieure de cette voie d'administration [23]. La vaccination doit être débutée systématiquement afin d'assurer une immunisation prolongée.

Traitement symptomatique

Mesures générales

Quel que soit le score de gravité, le patient doit être placé au calme en milieu de réanimation sous monitorage cardiovasculaire [20, 22, 23, 28].

Les mesures générales comportent :

- la ventilation artificielle. Elle est indiquée dans les formes généralisées par l'intermédiaire d'une sonde endotrachéale puis rapidement par trachéotomie [23, 28] ;
- l'apport nutritionnel et hydro-électrique qui est administré d'abord par voie parentérale puis par sonde gastrique, dès que le patient est sous sédatif (afin d'éviter un spasme de la glotte) [23, 25] ;
- la prévention de la maladie thrombo-embolique assurée par les héparines de bas poids moléculaire ;
- un sondage vésical, indispensable en raison de la rétention urinaire quasi constante ;
- la prévention des escarres et des morsures de langue par les soins infirmiers ;
- une kinésithérapie passive puis active, entreprise dès que les périodes de crise sont passées.

Traitement myorelaxant

Parmi les nombreux agents thérapeutiques proposés, deux peuvent être retenus en raison de leur efficacité et de leur relative innocuité : les benzodiazépines et le baclofène [23].

Benzodiazépines

Les benzodiazépines constituent le traitement de choix du tétanos en raison de leurs propriétés myorelaxantes. Le diazépam a longtemps été utilisé. Il était administré d'emblée en grande quantité, dès un score 2 et 3 de Dakar, par voie intraveineuse continue à des doses de 3 à 4 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$, mais pouvant aller jusqu'à 10 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ lors de spasmes, et par bolus de 5 à 10 mg en cas de paroxysmes [23, 25, 27]. Un relais par voie orale est réalisé dès que possible. Le diazépam présente cependant des inconvénients liés à la voie d'administration intraveineuse : irritation et thrombose veineuse, incompatibilité avec d'autres produits et effets secondaires à fortes doses (acidose métabolique liée au solvant). Ainsi, le midazolam est actuellement préféré, la principale limite à son utilisation généralisée étant son coût plus élevé, surtout dans les pays dits en voie de développement [23]. Les posologies doivent être adaptées en fonction des contractures et des paroxysmes. Le sevrage est en général réalisé à partir de quinze jours et par paliers successifs [23].

Baclofène

Le baclofène est un dérivé de l'acide gamma-aminobutyrique qui possède des propriétés agonistes sélectives des récepteurs $GABA_B$ [27] restaurant physiologiquement l'inhibition du motoneurone [29]. Cette action sur les réflexes spinaux s'accompagne d'une hypotonie dose-dépendante. Le baclofène entraîne une dépression du système nerveux central avec sédation, bradycardie, hypotension artérielle, dépression des centres respiratoires [29], mais aussi analgésie de type opiacé ne répondant cependant pas à la naloxone [23].

Étant donné le faible passage à travers la barrière hématoméningée, le baclofène s'administre par voie intrathécale [23], soit de manière discontinue [30], soit de manière continue après une dose de charge [29–32]. L'administration discontinue est moins onéreuse, mais elle expose par son risque d'overdose à plus de complications [30, 33]. L'administration continue par cathéter tunnellisé qui remonte de deux à trois espaces est préférable pour diminuer les risques septiques [27]. L'administration se fait la plupart du temps soit entre L3-L4 [29, 30], soit entre L4-L5 [27, 30], la concentration au niveau lombaire étant quatre fois supérieure à celle du niveau cervical [33]. Cette différence de concentration a justifié l'administration de baclofène entre D9-D10 afin d'obtenir une meilleure efficacité sur les spasmes des extrémités supérieures [31], mais avec un risque de dépression centrale plus important [27]. Les doses administrées varient beaucoup selon les auteurs [28, 33], certains ayant évoqué des différences de susceptibilité individuelle. Les doses préconisées sont de 500 à 1 000 µg en fonction de l'âge, en discontinu [30], ou de 500 µg à 2 000 µg par 24 h en continu après un bolus de 300 à 750 µg [29–31]. Néanmoins, l'administration de posologies plus faibles (200 µg en bolus et 50 à 100 µg/24 h en continu) mais diluées dans un volume injecté plus important (40 $\mu g.mL^{-1}$ dans du sérum physiologique) permettrait d'optimiser la diffusion du baclofène dans l'espace sous-arachnoïdien et pourrait diminuer les effets secondaires [33]. L'effet du baclofène apparaît 1 à 2 h après son administration. La demi-vie d'élimination varie de 0,9 à 5 h suivant les patients. En cas de surdosage (coma, hypotension artérielle, bradycardie, bradypnée), l'administration de flumazénil a été proposée, mais elle présente le risque de réapparitions rapides de contractures [30]. Le baclofène a souvent été administré en association à des benzodiazépines, des morphiniques ou des curares [31–33]. Cependant, son intérêt est essentiellement de constituer une alternative aux sédatifs afin d'éviter la ventilation artificielle et ses conséquences en termes de morbidité et de mortalité [31–33]. Mais son utilisation est limitée par le risque infectieux de méningite [23].

Autres thérapeutiques

Les analgésiques centraux, comme le fentanyl ou le rémifentanyl, sont utilisés en association avec les sédatifs afin de diminuer les paroxysmes favorisés par les stimulations nociceptives [23]. Les curares, le vécuronium de préférence, peuvent être indiqués ponctuellement lors d'épisodes de contractures ou de spasmes ne cédant pas aux myorelaxants, mais ils nécessitent d'être utilisés sous ventilation artificielle [23]. Le propofol a été proposé à des doses de 4 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ après un bolus de 50 mg comme alternative au diazépam et autres sédatifs [23]. Son utilisation prolongée est limitée par son coût élevé. La clonidine, qui diminue le tonus sympathique en stimulant les récepteurs adrénergiques au niveau central, a été proposée pour lutter contre la dysautonomie [23]. Elle a été utilisée de manière efficace chez des patients en instabilité tensionnelle majeure à la dose de 2 $\mu g.kg^{-1}$ trois fois par jour [34], mais ces effets n'ont pas été confirmés par d'autres études. Le magnésium a aussi été proposé en raison de ses propriétés vasodilatatrices et de diminution de la libération des catécholamines [35].

Botulisme

Le botulisme est le plus souvent une intoxication due à l'entrée dans l'organisme, la plupart du temps par voie digestive, de la toxine préformée du *Clostridium botulinum*. Plus rarement, il s'agit d'une toxi-infection, le germe sécrétant la toxine dans l'organisme. Entre 2010 et 2012, 51 cas de botulisme ont été déclarés, correspondant à 24 foyers de botulisme confirmés [36]. L'âge moyen était de 41 ans. Bien que les décès soient peu fréquents, le botulisme reste une maladie potentiellement grave puisque, sur la période 2010-2012, 88 % des cas ont été hospitalisés et 44 % ont nécessité une mise sous ventilation mécanique [36]. La déclaration obligatoire se fait à l'Agence Régionale de Santé (ARS), mais elle est sous-évaluée. Le Centre national de référence des anaérobies (CNR) recense également des foyers qui ne sont pas toujours déclarés à l'ARS.

Caractéristiques bactériologiques

Le *Clostridium botulinum* est un bacille anaérobie strict à Gram positif, tellurique, ubiquitaire, sporulé, produisant une toxine protéique neurotoxique quand les conditions sont favorables (salage insuffisant, température proche de la température ambiante, anaérobiose, milieu glucidique, pH < 4,6, etc.) [37–39]. Les spores sont thermorésistantes puisque 5 % d'entre elles résistent à 120 °C pendant 5 à 10 min [36], mais elles sont aussi résistantes à la dessiccation et aux réducteurs. Elles ne se multiplient qu'en anaérobiose stricte [40]. Il existe huit souches de *Clostridium botulinum* différentes par leurs toxines (A, B, C, D, E, F, G, H). La toxine H est la plus récemment isolée [41]. Les sérotypes A sont plus fréquents aux États-Unis [39]. En France, seul le sérotype B avait été isolé avant 1997 ; depuis, les sérotypes A et E ont aussi été isolés [35]. Sur les 225 foyers identifiés de 1991 à 2006, la toxine en cause était le type B dans 158 cas, le type A dans 11 cas, le type E dans 11 cas et les types A et B dans 3 cas, la toxine n'ayant pas été typée ou recherchée dans 41 cas [36]. Les sérotypes C et D sont plus rares chez l'homme et concernent surtout le botulisme animal. Ces toxines, de poids moléculaire de 141-167 kDa, sont inodores, incolores et sans saveur. Leur mécanisme d'action n'est bien connu que depuis 1993 [42]. Il s'agit de neurotoxines et leurs cibles sont les protéines de la synapse, ce qui rend compte de leur haute spécificité d'action [42]. Elles comportent deux chaînes, une chaîne lourde qui permet la fixation de la toxine au niveau des cellules nerveuses cibles et la translocation à travers la membrane de la chaîne légère. Celle-ci possède une activité catalytique endopeptidase Zn^{2+}-dépendante qui va cliver les protéines SNARE, empêchant ainsi la formation du complexe de fusion synaptique avec les vésicules présynaptiques contenant l'acétylcholine [42]. La chaîne légère inhibe ainsi de manière irréversible la libération du neurotransmetteur, l'acétylcholine [42]. Elle agit sur la synapse cholinergique du système nerveux autonome (parasympathique) et de la jonction neuromusculaire [43], mais ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, ce qui explique l'absence d'atteinte du système nerveux central. À des concentrations faibles (inférieure à 10^{-10} mol), elle agit de préférence sur les terminaisons cholinergiques, alors qu'à des concentrations plus élevées (10^{-7} mol), elle inhibe aussi la libération du neurotransmetteur au niveau d'autres types de synapses (dopaminergique, noradrénergique, etc.) [42].

Sources de contaminations

En France, l'origine de la contamination est principalement alimentaire et concerne surtout les jambons, mais aussi les pâtés, d'autres charcuteries et les conserves de légumes (le plus souvent d'origine artisanale) [36]. La toxine E se trouve plutôt dans les poissons, la toxine A dans les conserves végétales (asperges, par exemple). Un certain temps, en moyenne huit jours à 26 °C, est nécessaire à la production de la toxine dans l'aliment [38]. C'est l'ingestion de toxines, souvent préformées dans l'aliment non chauffé, qui est pathogène. La contamination exogène directe par inoculation de bacilles à travers une plaie, et leur multiplication dans des conditions d'anaériobiose avec production de toxines est plus rare. Ce mode de contamination a été soulevé dans des cas de botulisme chez des toxicomanes aux États-Unis [39]. Le botulisme infantile chez l'enfant de moins de six mois, environ 100 cas par an aux États-Unis, est dû à une contamination endogène liée au développement intestinal de *Clostridium*, avec synthèse *in situ* de toxine, le plus souvent de type A [44]. Il a été incriminé comme une des causes de mort subite du nourrisson. Au cours du botulisme chez la femme enceinte, il n'a pas été noté de contamination fœtale. Dans certains cas, aucun mode de contamination précis n'a été mis en évidence. Expérimentalement, chez le singe, l'inhalation de toxine entraîne la maladie. Trois cas symptomatiques suite à une contamination accidentelle par cette voie ont été observés en 1962 en Allemagne chez des techniciens de laboratoire travaillant avec de la toxine aérosolisée chez l'animal [45]. Cette voie de contamination pourrait être utilisée dans une attaque terroriste où une petite quantité de toxine de l'ordre du gramme pourrait être responsable de millions de décès [46].

Diagnostic clinique

Les premiers signes cliniques apparaissent quelques heures à cinq jours, parfois jusqu'à quatorze jours, après la contamination. La période d'invasion se caractérise par des signes digestifs à type de diarrhées, de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales et de constipation, associés à une asthénie intense [37]. La phase d'état comporte :

- une sécheresse des muqueuses buccales et pharyngées et une diminution des sécrétions lacrymales et salivaires ;
- des manifestations paralytiques bilatérales et symétriques : paralysie de l'accommodation avec presbytie, diplopie, mydriase bilatérale avec diminution ou abolition des réflexes photomoteurs, ptôsis, dysphonie, dysphagie, faiblesse musculaire et paralysies musculaires flasques périphériques pouvant atteindre les muscles respiratoires [40]. Typiquement, les paralysies commencent par les nerfs crâniens, puis atteignent les extrémités supérieures, les muscles respiratoires et finalement les extrémités inférieures en débutant par les racines [39] ;
- une dysurie avec rétention urinaire, un iléus paralytique et une hypotension orthostatique.

Les éléments qui caractérisent la maladie sont l'absence de fièvre, de signes méningés, d'atteinte nerveuse centrale, le caractère symétrique des atteintes paralytiques et la présence de troubles visuels [37, 39]. L'électromyogramme montre des anomalies très évocatrices, en particulier un bloc neuromusculaire présynaptique [39]. Il peut être utile en l'absence ou dans l'attente d'une confirmation biologique du diagnostic. La ponction lombaire est normale [39, 40].

L'aggravation de l'état du patient peut être rapide, en moins d'un jour, expliquant certains décès par paralysie des muscles respiratoires alors que le diagnostic n'avait pas été évoqué. Ceci était le cas dans 5 à 10 % des botulismes d'origine alimentaire [39, 47]. L'hospitalisation en réanimation est souvent motivée par la paralysie des muscles respiratoires, une pneumopathie sévère secondaire à des fausses routes, une hypotension artérielle, des troubles du rythme ou des signes d'ischémie-lésion à l'électrocardiogramme. Dans une étude épidémiologique descriptive portant sur 309 cas de botulisme observés aux États-Unis entre 1975 et 1988, les éléments de gravité fondés sur la nécessité d'intubation étaient le type A de la toxine, une contamination massive, une durée d'incubation courte (inférieure ou égale à un jour) et le caractère sporadique des cas par rapport aux cas « épidémiques » de botulisme [41]. La ventilation mécanique était réalisée dans un temps médian d'un jour après l'apparition des symptômes [41]. Sa durée variait de deux à huit semaines, mais elle pouvait atteindre sept mois dans certains cas [39]. La paralysie respiratoire est moins fréquente dans le botulisme de sérotype B. Il faut aussi noter que des cas de botulisme de sérotype E déclarés en France depuis 1997 ont nécessité une ventilation mécanique [36].

Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique consiste essentiellement en la recherche de toxine dans l'aliment ou dans le sérum du patient, plus rarement dans les selles, le liquide gastrique ou les plaies. La toxinémie apparaît vers le deuxième jour de la maladie et persiste deux à trois semaines. La recherche de toxine est plus sensible lorsque le prélèvement est précoce (inférieur à trois jours), alors que la culture de selles est plus sensible lorsque le prélèvement est plus tardif [48]. La toxine est identifiée en inoculant le sérum ou l'aliment à des souris préalablement immunisées par des antisérums (A à G), la souris survivante étant celle immunisée par l'antitoxine spécifique [36–40]. Cependant, actuellement en France, les antitoxines ne sont plus commercialisées et les différents centres bactériologiques fonctionnent sur leurs stocks qui diminuent fortement. Ainsi, de nombreux prélèvements sont envoyés à l'Institut Pasteur, à Paris. En pratique, seuls les antisérums A, B, E sont utilisés. Les résultats sont obtenus en 24 à 48 h. La toxine peut être titrée, les résultats étant exprimés en dose minimale mortelle pour la souris par gramme d'aliments ou par millilitre de sérum [38, 40]. On peut également mettre en évidence le germe par culture dans l'aliment ou les selles, surtout chez l'enfant, mais cet examen est long, fastidieux, souvent décevant et de peu d'intérêt par rapport à la recherche toxinique. On peut aussi détecter le génome de la bactérie par PCR.

Traitement

Tout patient suspect de botulisme doit être surveillé en milieu de réanimation jusqu'à l'amélioration des symptômes en raison des risques de complications respiratoires ou cardiaques.

Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique comporte l'humidification des muqueuses, des soins oculaires, une nutrition entérale et éventuellement parentérale, la ventilation artificielle en cas de défaillance respiratoire et la

prévention des complications thrombo-emboliques par héparine de bas poids moléculaire. Chez les nourrissons, la récupération survient dans un délai de deux semaines environ ; il est ainsi possible d'éviter la trachéotomie puisque l'intubation endotrachéale ne laisse pas de séquelles locales particulières [49]. En revanche, chez l'adulte, la nécessité d'une ventilation souvent prolongée (jusqu'à deux mois) peut justifier la réalisation rapide d'une trachéotomie [50]. La guanidine favorise la libération d'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses et pourrait agir directement sur la toxine botulinique en la dénaturant. Son efficacité n'a cependant pas été démontrée.

Traitement spécifique

La sérothérapie est indiquée dans les formes sévères, rares en France. L'antitoxine doit être administrée très précocement, dans les 24 h suivant l'apparition des symptômes [40]. L'utilité de son administration tardive est discutée [40, 47]. En effet, l'antitoxine neutralise la toxine circulante, mais n'a aucun effet sur la toxine déjà fixée sur le système nerveux et donc sur les paralysies. Deux types de sérum anti-ABE, d'origine équine, sont disponibles. Le sérum commercialisé par le laboratoire Connaught aux États-Unis contient, par ampoule de 10 mL, 7 500 UI d'antitoxine A, 5 500 UI d'antitoxine B et 8 500 UI d'antitoxine E. La dose recommandée est d'une ampoule de 10 mL par voie intraveineuse. Le sérum commercialisé par le laboratoire Chiron-Behring, en Allemagne, contient par flacon de 250 mL, 187 500 UI d'antitoxine A, 125 000 UI d'antitoxine B et 12 500 UI d'antitoxine E. La dose recommandée est de deux flacons de 250 mL par voie intraveineuse. Les doses recommandées sont donc différentes. Cependant, l'efficacité des doses actuellement préconisées aux États-Unis semble identique à celle des doses dix fois supérieures utilisées auparavant. Pour se procurer du sérum, on peut s'adresser au *Centers for Disease Control* (CDC) d'Atlanta aux États-Unis, au laboratoire Chiron-Behring à Marburg en Allemagne, ou adresser une demande d'autorisation transitoire d'utilisation (ATU) à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits qui examinera la demande. Une immunoglobuline antibotulinique intraveineuse d'origine humaine a été utilisée dans le traitement du botulisme infantile aux États-Unis. Une étude randomisée, en double aveugle, incluant 122 enfants, a montré que l'administration d'immunoglobulines dans les trois jours après l'admission diminuait significativement les durées moyennes d'hospitalisation, de séjour en réanimation, de ventilation mécanique, d'alimentation entérale et/ou parentérale, ainsi que le coût d'hospitalisation [44]. Une étude ouverte, réalisée chez 382 patients, a confirmé ces résultats bénéfiques [44]. L'armée américaine disposerait actuellement d'un sérum antibotulinique heptavalent. Enfin, un vaccin existe pour les personnels de laboratoire à risque d'exposition. L'antibiothérapie par pénicilline G ou érythromycine est indiquée lors d'une contamination endogène (botulisme infantile), exogène directe (plaies) ou lorsque le mode de contamination est inconnu.

Références

[1] Situation de *corynebacterium diphteriae* en France (1987 – 1995). Épidémiologie des maladies infectieuses. *BEH.* avril 1996 n°17.

[2] Dittmann S., Wharton M., Vitek C., et al. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the Former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned. *J Infect Dis.* 2000;181(S1):S10–S22.

[3] Rousseau C., Belchior E., Broche B., et al. Diphtheria in the south of France, March 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(19) 12, pii: 19867.

[4] Baron S., Bimet F., Lequellec-Nathan M., et al. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie. *BEH.* 1998;97–101.

[5] L'épidémie de diphtérie s'amplifie et diffuse en Europe. Bureau Régional Européen de l'OMS. *BEH.* 1994;230–231.

[6] Launay O., Toneatti C., Bernède C., et al. Antibodies to tetanus, diphtheria and pertussis among healthy adults vaccinated according to the french vaccination recommendations. *Hum Vaccin.* 2009;5:341–346.

[7] Halioua B., Patey O., Emond J.P., et al. Émergence récente en France d'infections systématiques à *Corynebacterium diphteriæ*. *BEH.* 1993;7.

[8] Patey O. Diphtérie. In: Dabernat H., Petitjean O., Schlemmer B., Stahl J.P., Weinbreck P., eds. *Infectiologie.* Paris: Arnette; 1997:206–207.

[9] Pechère J. In: Goulon M., Goëau-Brissonnière O., de Rohan-Chabot P., eds. *Les Urgences Médicales.* 3e éd Paris: Maloine; 449–452. 1997;Diphtérie.

[10] Farizo K.M., Strebel P.M., Chen R.T., et al. Fatal respiratory disease due to *Corynebacterium diphteriæ*. Case report and review of guidelines for management, investigation and control. *Clin Infect Dis.* 1993;16:59–68.

[11] Patey O., Dellion S. La diphtérie et les infections liées à *Corynebacterium diphteriae* en 1997. *Rev Med Interne.* 1999;20:39–49.
[12] Berthell D.B., Minh Dung N., Thi Loan H., et al. Pronostic value of electrocardiographic monitoring of patients with severe diphteria. *Clin Infect Dis.* 1995;20:1259–1265.
[13] Kanwal S.K., Yadav D., Chhapola V., et al. Post-diphtheritic neuropathy: a clinical study in paediatric intensive care unit of a developing country. *Trop Doct.* 2012;42:195–197.
[14] Tiley S.M., Kociuba K.R., Heron L.G., et al. Infective endocarditis due to non toxigenic *Corynebacterium diphteriæ*. Report of seven cases and review. *Clin Infect Dis.* 1993;16:271–275.
[15] Rapport du Haut Conseil de la Santé publique, Commission spécialisée sur les maladies transmissibles. *Conduite à tenir devant l'apparition d'un cas de diphtérie.* 2011. Accessible http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_du_HCSP_Conduite_a_tenir_lors_de_l_apparition_d_un_cas_de_diphterie.pdf.
[16] Begg N. *Manual for the management and control of diphteria in the European region.* Copenhagen: World Health Organization; 1994 World Health Organization publication n° ICP/EPI 038 (B).
[17] Thwaites C.L., Beeching N.J., Newton C.R. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet.* 2015;385(9965):362–370.
[18] Antona D. Le tétanos en France entre 2008 et 2011. *BEH.* 2012;26:303–306.
[19] Mantz J.M., Jaeger A. Tétanos. In: Goulon M., Goëau-Brissonnière O., de Rohan-Chabot P., eds. *Les Urgences Médicales.* 3e éd Paris: Maloine; 1997:438–445.
[20] Farrar J.J., Yen L.M., Cook T., et al. Tetanus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69:292–301.
[21] Attygalle D., Rodrigo N. New trends in the management of tetanus. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2004;2:73–74.
[22] Hsu S., Groleau G. Tetanus in the emergency department : a current review. *J Emerg Med.* 2001;20:357–365.
[23] Castelain V., Mathien C., Pynn S., et al. Conduite pratique de la réanimation du tétanos de l'adulte. In: *Anesthésie-Reanimation.* Paris: Elsevier Masson SAS; 2007. *EMC.*
[24] Saltoglu N., Tasova Y., Midikli D., et al. Prognostic factors affecting deaths from adult tetanus. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:229–233.
[25] Bonsignour J.P., Rousseau J.M. Tétanos. Physiopathologie, diagnostic, prévention. *Rev Prat.* 1996;46:479–485.
[26] Vakil B.J., Bolot J.F., Bytchenko B. *Proposal for international classification.* In: Proceedings of the 4th Intern Conf on Tetanus, Dakar; 1975.
[27] Miranda-Filho Dde B., Ximenes R.A., Barone A.A., et al. Randomised controlled trial of tetanus treatment with antitetanus immunoglobulin by the intrathecal or intramuscular route. *BMJ.* 2004;328:615.
[28] Vic-Dupont V., Vachon F., Gibert C., et al. Traitement intensif du tétanos aigu généralisé de l'adulte. I. La réanimation respiratoire. *Nouv Presse Med.* 1976;5:31–34. II. Traitements complémentaires. *Nouv Presse Med.* 1976;5:83–86.
[29] Engrand N., Guerot E., Rouamba A., et al. The efficacy of intrathecal baclofen in severe tetanus. *Anesthesiology.* 1999;90:1773–1776.
[30] Saissy J.M., Demazière J., Vitris M., et al. Treatment of severe tetanus by intrathecal injections of baclofen without artificial ventilation. *Intensive Care Med.* 1992;18:241–244.
[31] Dressnandt J., Konstanzer A., Weinzierl F.X., et al. Intrathecal baclofen in tetanus : four cases and a review of reported cases. *Intens Care Med.* 1997;23:896–902.
[32] Brock H., Moosbauer W., Gabriel C., et al. Treatment of severe tetanus by continuous intrathecal infusion of baclofen. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59:193–194.
[33] Santos M.L., Mota-Miranda A., Alves-Pereira A., et al. Intrathecal baclofen for the treatment of tetanus. *Clin Infect Dis.* 2004;38:321–328.
[34] Gregorakos L., Kerezoudi E., Dimopoulos G., et al. Management of blood pressure instability in severe tetanus : the use of clonidine. *Intens Care Med.* 1997;23:893–895.
[35] Thwaites C.L., Yen L.M., Loan H.T., et al. Magnesium sulphate for treatment of severe tetanus: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1436–1443.
[36] Mazuet C., King L.A., Bouvet P., et al. Le botulisme humain en France, 2010-2012. *Bull Epidémiol Hebd.* 2014;5:106–114.
[37] Denis F. Botulisme. In: Dabernat H., Petitjean O., Schlemmer B., Stahl J.P., Weinbreck P., eds. *Infectiologie de A à Z.* Paris: Arnette; 1997:108–109.
[38] Avril J.L., Dabernat H., Denis F., et al. *Bactériologie clinique.* In: 2e éd Paris: Ellipses; 1992:338–348.
[39] Shapiro R., Hatheway C., Swerdlow D. Botulism in the United States : a clinical and epidemiologic review. *Ann Int Med.* 1998;129:221–228.

[40] Barois A. Botulisme. In: Goulon M., Goëau-Brissonnière O., de Rohan-Chabot P., eds. *Les Urgences.* 3e éd Paris: Maloine; 1997:446–449.
[41] Barash J.R., Arnon S.S. A novel strain of *Clostridium botulinum* that produces type B and type H botulinum toxins. *J Infect Dis.* 2014;209:183–191.
[42] Aunis D. Toxines clostridiales et synapses. *Médecine Thérapeutique.* 1995;1:417–421.
[43] Simpson L. Botulinum Toxin : a Deadly Poison Sheds its Negative Image. *Ann Int Med.* 1996;125:616–617.
[44] Arnon S.S., Schechter R., Maslanka S.E., et al. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *New Engl J Med.* 2006;354:462–471.
[45] Holtzer V.E. Botulism from inhalation. *Med Klin.* 1962;57:1735–1738.
[46] Arnon S.S., Schechter R., Inglesby T.V., et al. Botulinum toxin as a biological weapon : medical and public health management. *JAMA.* 2001;285:1059–1070.
[47] Roberts E., Wales J., Brett M., et al. Cranial-nerve palsies and vomiting. *Lancet.* 1998;352(21):1674.
[48] Woodruff B., Griffin P., McCroskey L., et al. Clinical and Laboratory Comparison of botulism from Toxin Types A, B and E in the United States, 1975-1988. *J Infec Dis.* 1992;166:1281–1286.
[49] Wohl D., Tucker J. Infant botulism : considerations for airway management. *Laryngoscope.* 1992;102:1251–1254.
[50] Knubley W., McChesney T.C., Mallonee J. Foodborne Botulism-Oklahoma, 1994. *J Am Med Assn.* 1995;273:116.

CHAPITRE 219

Infections à spirochètes, à protozoaires et helminthiases graves

A. Baldolli; R. Verdon

Spirochétoses

Leptospirose [1–14]

La leptospirose est une anthropozoonose due à *Leptospira interrogans* dont les sérogroupes les plus courants sont *L. ictero-haemorragiae*, *L. grippotyphosa*, *L. canicola*, *L. australis*. Le réservoir principal de la leptospirose est le rongeur (rat, notamment), mais également les animaux d'élevage (bovins, porcs, chevaux) et domestiques qui excrètent les leptospires dans les urines, contaminant ainsi sols et eaux. La bactérie pénètre par une plaie cutanée, ou les muqueuses. L'incidence annuelle varie de 0,1 à 1 cas pour 100 000 habitants dans les régions tempérées à plus de 10 pour 100 000 habitants dans les régions tropicales (notamment départements et territoires d'outre-mer). Le caractère saisonnier est marqué avec une recrudescence estivo-automnale. Cette incidence est sous-estimée du fait des difficultés diagnostiques liées au caractère protéiforme de la maladie. Les infections sévères nécessitant une hospitalisation en réanimation représentent généralement entre 5 et 15 % des cas.

La période d'incubation varie entre 7 et 12 jours ; elle est parfois plus courte dans les formes sévères. La présentation clinique de la leptospirose est biphasique avec une phase aiguë ou septicémique d'environ une semaine suivie de la phase immune caractérisée par la production d'anticorps et l'excrétion urinaire de leptospires. L'expression clinique est très variable, pouvant aller d'un simple syndrome pseudogrippal dans sa forme anictérique à des formes ictériques multiviscérales associant de façon variable des atteintes rénale, pulmonaire, cardiaque, hépatique, neurologique, ainsi qu'un syndrome hémorragique. Ce tableau de défaillance multiviscérale, parfois fatal, peut contribuer à égarer le diagnostic.

Ictère

L'ictère est constant au cours des leptospiroses sévères. Il apparaît entre le 3^{e} et le 5^{e} jour mais peut être précédé par d'autres manifestations cliniques. Il est de ce fait possible d'évoquer la leptospirose même en l'absence d'un ictère et son apparition retardée par rapport aux premiers symptômes permet dans certains cas de redresser le diagnostic. À titre anecdotique, il a été décrit des leptospiroses anuriques anictériques. Le taux de bilirubine peut atteindre des chiffres élevés et met plusieurs semaines à se normaliser. Une augmentation modérée des transaminases et des phosphatases alcalines est également observée. L'ictère décroît vers le 20^{e} jour. Cet ictère s'accompagne volontiers d'une hépatomégalie modérée et, dans les premiers jours, de douleurs de l'hypochondre droit amenant à éliminer le diagnostic d'angiocholite.

La biopsie confirmerait les éléments de cholestase intrahépatocytaire associés à des microthrombus biliaires et à une hypertrophie des cellules kupferriennes sans lyse cellulaire importante.

Associés à l'ictère, il peut exister des troubles du transit, principalement une diarrhée avec hypovolémie, ainsi que des vomissements. L'examen peut mettre en évidence un météorisme diffus important et une défense généralisée ou localisée à l'hypochondre droit. Cette séméiologie pseudochirurgicale est parfois d'interprétation délicate et demande à être surveillée.

Atteinte rénale

Une insuffisance rénale aiguë est décrite dans 16 à 40 % des cas. Cette défaillance rénale est rarement isolée ; elle s'associe à une atteinte hépatique (72 % des cas), pulmonaire (38 %) ou cardiaque (33 %). La physiopathologie de l'insuffisance rénale est multiple, conséquence d'une atteinte spécifique de la leptospirose, d'une insuffisance cardiaque sévère, d'une hypovolémie, mais aussi d'une éventuelle rhabdomyolyse. L'oligoanurie est un facteur prédictif de mortalité qui apparaît en règle générale entre le 3e et le 10e jour d'évolution et persiste environ une semaine. L'analyse histologique de la biopsie rénale retrouve majoritairement un aspect de néphrite aiguë interstitielle avec infiltration lymphocytaire. Une nécrose tubulaire aiguë ou des foyers de vascularite ont également été décrits. Des acidoses tubulaires proximales (type 2) responsables d'hypokaliémie peuvent parfois apparaître.

L'évolution est spontanément favorable dans les deux tiers des cas avec une régression complète de l'insuffisance rénale. Le recours à la dialyse est parfois nécessaire, généralement transitoire. Cependant, les lésions tubulaires peuvent persister à distance.

Signes neuroméningés

L'atteinte neurologique de la leptospirose est fréquente et peut se manifester en l'absence d'atteinte hépatique, rénale ou pulmonaire.

Atteinte méningée

L'atteinte méningée, présente dans 5 à 24 % des leptospiroses, survient lors de la phase immune. Il s'agit d'une méningite aseptique lymphocytaire. Le liquide céphalorachidien (LCR) associe classiquement une hyperprotéinorachie et une lymphocytose, une prédominance de polynucléaires neutrophiles pouvant s'observer. La normalité du LCR ne doit pas faire exclure le diagnostic, notamment lorsque la ponction lombaire est réalisée durant la phase aiguë. L'existence d'un syndrome hémorragique sévère doit faire envisager avec prudence l'indication de la ponction lombaire, de rares cas d'hématorachis ayant été rapportés.

Troubles de la conscience

Les troubles de la conscience sont fréquents, allant de la simple obnubilation entrecoupée d'épisodes d'agitation, jusqu'au coma. Des myoclonies intéressant les quatre membres et les muscles de la nuque ont été rapportées.

Les désordres hydroélectrolytiques et un œdème cérébral par hyperhydratation intracellulaire éliminés, les troubles neurologiques ne peuvent être imputables qu'à la leptospirose malgré l'absence de spécificité des lésions neuropathologiques, limitées souvent à une congestion des vaisseaux encéphaliques et méningés, à quelques hémorragies discrètes dans les gaines de Virchow-Robin et à des infiltrats lymphoplasmocytaires dans les espaces périvasculaires.

Des crises convulsives cliniques, un état de mal épileptique clinique ou électrique ne sont pas exceptionnels et apparaissent comme un facteur de gravité. Survenant habituellement entre le 5e et le 10e jour, ils peuvent être quelquefois la première manifestation patente de l'infection. L'éthylisme et un désordre électrolytique sont des éléments favorisants.

Signes respiratoires

Les anomalies radiographiques sont observées dans un tiers des cas. Il s'agit de petites opacités nodulaires qui peuvent confluer, donnant une image de condensation, ou être plus diffuses, réalisant un aspect réticulonodulaire.

L'atteinte pulmonaire sévère, plus rare, est dominée par des phénomènes hémorragiques plus qu'inflammatoires. Ces phénomènes hémorragiques sont diffus et touchent l'ensemble du tractus respiratoire, aussi bien les alvéoles que les bronches, la trachée et l'interstitium. Ce syndrome hémorragique rend compte d'hémoptysies à répétition pouvant provoquer une hypoxie sévère. Cette atteinte est précoce, en général dans les cinq premiers jours de la maladie.

De véritables tableaux de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) peuvent s'installer rapidement. Ce SDRA peut inaugurer certaines formes gravissimes de leptospirose. Le pronostic et l'évolution sont ceux d'un SDRA. Les examens anatomopathologiques montrent des dépôts de fibrine intra-alvéolaires et la présence de membranes hyalines. Dans certains cas, il est difficile d'éliminer le rôle aggravant d'un remplissage vasculaire mal contrôlé ; il semble donc important de prendre en compte l'éventualité d'un SDRA lors de la prescription d'une expansion volémique, fréquemment nécessaire dans les leptospiroses

graves. Le recours précoce à l'épuration extrarénale est préférable à une tentative de relance de la diurèse par expansion volémique intense. Un tableau d'œdème pulmonaire cardiogénique sur myocardite sévère peut s'observer.

Atteintes musculaires

Les myalgies sont constantes à la phase septicémique de la maladie. Elles sont parfois d'une telle intensité qu'elles entraînent une impotence fonctionnelle et peuvent faire discuter une affection neuromusculaire périphérique.

Si les muscles des membres, notamment inférieurs, sont le plus souvent intéressés, ceux de la paroi abdominale peuvent aussi être concernés et à l'origine d'une contracture pseudochirurgicale. Les myalgies s'accompagnent d'une forte élévation des enzymes musculaires. Cette rhabdomyolyse peut être la première et la plus importante manifestation clinique précédant de quelques jours l'apparition du subictère. Les CPK (créatines phosphokinases) sont très élevées ; la fonction rénale souvent altérée par la conjonction d'une nécrose tubulaire et d'une myoglobinurie ; le LCR à ce stade est encore normal.

Il existe à la biopsie musculaire, rarement pratiquée, des lésions de nécrose des fibres musculaires, avec parfois des infiltrats hémorragiques voire la présence de leptospires.

Signes cardiovasculaires

Myocardite

La prévalence de l'atteinte cardiaque dans la leptospirose est méconnue. Elle peut être présente dans près de la moitié des cas graves.

L'ECG montre le plus souvent un allongement de l'espace PR et une inversion de l'onde T. On peut également observer un microvoltage, des troubles non spécifiques de la repolarisation, des troubles de la conduction intraventriculaire et du rythme ventriculaire. La présence de troubles du rythme et les modifications de la repolarisation sont des facteurs de mauvais pronostic.

Une myocardite d'expression clinique est rare. La péricardite est exceptionnelle, mais on ne peut pas exclure la leptospirose devant une fibrillation auriculaire avec myopéricardite.

L'analyse histologique d'une série autopsique montre une inflammation du péricarde dans 29 % des cas, du myocarde (96 %) et de l'endocarde (50 %). Une atteinte de l'intima des coronaires et de l'aorte est également observée.

Insuffisance circulatoire aiguë

L'insuffisance circulatoire aiguë peut relever de trois mécanismes. Le plus souvent, il s'agit d'une hypovolémie qu'il convient de corriger sous contrôle de l'hémodynamique (SDRA possible). Plus rarement, l'insuffisance circulatoire aiguë a pu être rapportée à une myocardite aiguë et corrigée par les agents inotropes positifs. Le troisième mécanisme est celui d'un choc septique avec effondrement des résistances périphériques.

Syndrome hémorragique

Il est possible d'observer un purpura, des gingivorragies, des épistaxis, des hémoptysies, des hémorragies digestives, voire un syndrome hémorragique diffus sans franches perturbations de la coagulation (coagulation intravasculaire disséminée [CIVD], par exemple). Le syndrome hémorragique peut dominer la scène et, chez un voyageur revenant d'une zone d'endémie, faire discuter une fièvre hémorragique, une dengue ou une fièvre de Lassa ou d'Ebola. Une détresse respiratoire peut être consécutive à une hémoptysie massive ou à une alvéolite hémorragique. Les hémorragies digestives, estimées à 2 % de l'ensemble des leptospiroses, sont plus fréquentes au cours du deuxième septénaire mais possibles dès les premiers jours. L'endoscopie ne met souvent en évidence que de larges zones de suffusion hémorragique avec des pétéchies et des stries érythémateuses prédominant sur la muqueuse gastrique.

Il semble que le syndrome hémorragique soit imputable à la conjonction d'une thrombopénie et d'une atteinte vasculaire sans modification importante des facteurs de coagulation.

Une thrombopénie, de mécanisme périphérique, est quasi constante et elle peut être très prononcée. Elle remonte progressivement pour laisser place à une hyperplaquettose vers la 4^{e} ou 5^{e} semaine. Elle a pu être corrigée par l'utilisation de gammaglobulines intraveineuses à haute dose. Dans d'autres cas sévères, elle a été traitée de façon symptomatique par transfusions de plaquettes.

L'aspect de vascularite prédomine au niveau des capillaires, réalisant une atteinte diffuse. L'altération des jonctions cellulaires endothéliales entraîne une hyperperméabilité vasculaire avec extravasation des globules rouges, globules blancs et leptospires.

Diagnostic

Les tests les plus sensibles et spécifiques pour le diagnostic de la leptospirose sont la PCR (*polymerase chain reaction*) et la sérologie. La PCR détecte l'ADN des leptospires du 5e au 15e jour de la maladie, avant que les anticorps ne soient détectables, permettant ainsi le diagnostic précoce. Elle peut être positive malgré la prise préalable d'une antibiothérapie.

Au-delà du 10e jour, la sérologie devient l'examen de référence. Un test ELISA IgM est couramment utilisé, mais ses performances sont moyennes et toute suspicion de leptospirose doit conduire à la réalisation du test sérologique de référence : le test de micro-agglutination (MAT). Ce test permet également d'identifier le sérogroupe. En France métropolitaine, la positivité pour le diagnostic d'un tableau cliniquement compatible débute à la dilution de 1/100 ; ce seuil est de 1/400 dans les régions de forte endémie.

La mise en évidence par culture de leptospires sur milieux spécifiques (à partir du sang au début de la maladie, puis des urines) n'est plus effectuée.

Évolution

Le taux de mortalité des patients hospitalisés en réanimation pour des leptospiroses graves peut aller jusqu'à 20 %. Plusieurs facteurs pronostiques associés à une mortalité accrue ont été identifiés : âge > 40 ans, une hypotension artérielle, une détresse respiratoire aiguë, une oligurie, des infiltrats alvéolaires à la radiographie pulmonaire, des anomalies à l'électrocardiogramme (ECG), une hyperkaliémie, une hyperleucocytose supérieure à 12 900/mm^3, une thrombopénie < 70 000/mm^3 et une élévation de la bilirubine totale.

Traitement

Le bénéfice de l'antibiothérapie dans les leptospiroses est controversé. Selon une revue récente de la Cochrane Database, aucune différence significative sur la mortalité n'a été trouvée en faveur de l'antibiothérapie (pénicilline, céphalosporine, doxycycline). L'antibiothérapie pourrait diminuer de quelques jours (2 à 4 jours) les manifestations cliniques. Cependant, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande un traitement antibiotique quelle que soit la sévérité de l'infection.

La pénicilline G à la posologie de 6 millions d'UI par jour en IV ou l'ampicilline doivent être privilégiées au cours des tableaux sévères. La ceftriaxone, le céfotaxime et la doxycycline sont des alternatives possibles. Une réaction de Jarisch-Herxheimer peut survenir dans les 48 heures, notamment lors de l'utilisation de pénicilline.

Du fait de résultats contradictoires, la place de la corticothérapie dans le traitement des leptospiroses graves reste à définir. Certaines études ont suggéré un bénéfice potentiel d'une corticothérapie transitoire, notamment en cas d'atteinte pulmonaire, mais les données sont insuffisantes pour recommander leur utilisation systématique.

Enfin, la prise en charge des défaillances viscérales est symptomatique.

Infections à *Borrelia burgdorferi* [15–24]

La maladie de Lyme due à *B. burgdorferi sensu lato* (regroupant plusieurs sous-espèces), secondaire à une morsure de tique infectée, évolue généralement en trois phases. La phase initiale se manifeste par l'érythème chronique migrant qui apparaît au site de la morsure 1 à 3 semaines après contact avec l'arthropode. Puis vient la phase de dissémination hématogène au cours de laquelle des manifestations neurologiques, rhumatologiques ou cardiaques peuvent survenir quelques semaines à quelques mois après la phase primaire. La troisième phase de la maladie se caractérise par des manifestations chroniques cutanées (acrodermatite chronique atrophiante, lymphocytome cutané bénin), rhumatologiques (arthrites chroniques) et neurologiques (encéphalopathie démyélinisante chronique, polyneuropathie).

L'espèce *B. burgdorferi sensu stricto,* essentiellement présente en Amérique du Nord, est plus souvent associée à des manifestations articulaires et neurologiques. En revanche, *B. garinii* et *B. afzelii*, espèces principalement retrouvées en Europe, ont un tropisme respectivement neurologique et cutané (acrodermite chronique atrophiante).

En France, le taux d'hospitalisation pour une maladie de Lyme est de l'ordre de 1,55 pour 100 000 habitants. Le recours à des soins de réanimation est rare et concerne les cas d'atteintes cardiaques et neurologiques de la phase secondaire.

Au cours d'une neuroborréliose, le pronostic vital du patient peut être engagé lors d'encéphalites, de méningoradiculites ou d'encéphalomyélites démyélinisantes compliquées d'une détresse respiratoire. D'authentiques syndromes de Guillain-Barré pour lesquels une infection antérieure par *B. burgdorferi* a été considérée comme le facteur déclenchant ont également été rapportés. Les atteintes neurologiques périphériques sont rarement sévères du moment qu'elles restent isolées. La ponction lombaire met en évidence une pléiocytose associée à une sécrétion intrathécale d'anticorps anti *B. burgdorferi*. La PCR dans le LCR a une sensibilité très variable (13 à 100 % selon les études).

Les complications cardiologiques sont rares (< 5 % en Europe) mais imposent généralement une surveillance en unité de soins intensifs. Les anomalies de la conduction auriculoventriculaire sont les manifestations les plus fréquentes et se révèlent le plus souvent d'emblée par un bloc auriculoventriculaire du troisième degré (BAV3), nécessitant parfois la mise en place transitoire d'une sonde d'entraînement électrosystolique. Le recours à l'implantation d'un stimulateur cardiaque définitif est souvent inutile, les troubles régressant sous antibiothérapie, dans la majorité des cas en 1 à 6 semaines. La surveillance scopée est importante même en cas de troubles conductifs de plus bas degré. Il a été constaté que, devant l'apparition d'un BAV1, l'allongement du PR > 300 ms était un facteur prédictif d'évolution vers un BAV3. Des cas de péricardite sèche ou exsudative, de myopéricardite, d'endocardite et d'insuffisance cardiaque aiguë ont aussi été rapportés.

Le diagnostic est avant tout sérologique, mais un résultat négatif n'exclut pas le diagnostic. La réalisation de biopsies endomyocardiques avec culture et PCR n'est actuellement pas recommandée en première intention en raison du faible rendement diagnostique et du risque potentiel.

L'ensemble de ces manifestations régressent au cours d'une antibiothérapie intraveineuse par ceftriaxone à la posologie de 2 g/j pendant 21 jours chez l'adulte. La doxycycline est une alternative en cas d'allergie.

Autres borrélioses [25–28]

Les autres borrélioses sont responsables des tableaux de fièvres récurrentes (FR) : la fièvre récurrente transmise par les poux (FRP) due à *Borrelia recurrentis* et la fièvre récurrente transmise par les tiques (FRT) (*B. hispanica, B. dutonii, B. crocidurae*, etc.).

La FRP est exceptionnelle en Europe, les seuls cas décrits étant d'importation. Les épidémies s'observent principalement dans les pays en proie aux guerres, famines ou autres catastrophes créant des conditions d'insalubrité extrêmes (Éthiopie, Soudan, etc.). En revanche, les FRT sont de répartition plus ubiquitaire et observées en Europe, aux États-Unis, en Afrique, mais également en Asie.

La durée d'incubation est d'environ une semaine.

Les manifestations neurologiques sont plus fréquemment observées dans la FRT, tandis que le syndrome hémorragique est plus caractéristique de la FRP. Les formes sévères sont rares, pouvant atteindre 40 % dans la FRP et 5 % dans la FRT. Les myocardites, les hémorragies cérébrales, l'insuffisance hépatocellulaire, la détresse respiratoire et le choc cardiogénique, secondaires à l'infection ou survenant dans le cadre d'une réaction de Jarish-Herxheimer, sont les principales causes de décès.

Le diagnostic repose sur le frottis sanguin qui met en évidence des spirochètes dans 70 % des cas et la PCR. Le diagnostic sérologique a peu d'intérêt du fait de la variabilité antigénique des *Borrelia.*

Les tétracyclines sont le traitement de référence. Dans les formes sévères, notamment neuroméningées, le traitement par voie parentérale devra être privilégié (tétracyclines, céphalosporine de troisième génération ou pénicilline G). L'érythromycine est proposée comme alternative.

Protozooses graves

En dehors du paludisme grave et des infections opportunistes du sida (toxoplasmose) qui sont traités à part, les infections graves à protozoaires sont des causes rares d'admission en réanimation. Elles sont observées principalement dans trois situations : celle du sujet splénectomisé exposé à une forme grave de babésiose ; la survenue d'une immunodépression permettant la réactivation d'une infection à protozoaire habituellement facilement contrôlée par un organisme immunocompétent ; l'exposition à des protozooses tropicales à l'occasion de voyages en zone d'endémie ou en raison des origines géographiques.

Babésiose [29–36]

La babésiose est une zoonose causée par un parasite intra-érythrocytaire du genre *Babesia,* en voie d'émergence chez l'homme. L'homme est un hôte accidentel. La transmission se fait des bovins à l'homme par l'intermédiaire d'une tique infectée. Cela explique le caractère saisonnier de cette affection, de mars à octobre.

Une cinquantaine de cas ont été décrits en Europe. Ils sont pour la plupart imputables à *Babesia divergens* et surviennent préférentiellement chez des patients splénectomisés. En revanche, aux États-Unis, le principal agent infectieux est *B. microti* et les cas de babésiose y sont principalement rapportés chez des patients non splénectomisés. Les formes européennes sont plus sévères que celles rencontrées outre-Atlantique, avec des taux de mortalité estimés à 40 % et 6,5 % respectivement.

L'âge, un antécédent de splénectomie, la présence de traitements immunosuppresseurs, la transplantation, les co-infections (Lyme, VIH) et plus généralement toutes les situations d'immunodépression constituent les facteurs de risque majeurs de sévérité de la maladie.

Clinique

La durée d'incubation varie de 1 à 4 semaines après la morsure de tique. Les symptômes apparaissent de façon brutale, associant hyperthermie importante et constante, céphalées, myalgies et asthénie intense. L'ictère et l'hémoglobinurie témoignent d'une hémolyse intravasculaire massive. Des manifestations digestives à type de nausées, diarrhées et douleurs abdominales sont possibles avec parfois une hépatomégalie douloureuse.

Dans les tableaux les plus sévères, en l'absence de traitement ou en cas de traitement débuté tardivement, la défaillance multiviscérale survient généralement 4 à 7 jours après l'apparition de l'hémolyse intravasculaire. La défaillance rénale, oligo-anurique, est due à une nécrose tubulaire aiguë secondaire à l'hémolyse. Une atteinte pulmonaire sous forme d'un SDRA a également été décrite dans de rares cas. Les troubles de la conscience sont comparables à ceux observés dans le neuropaludisme et semblent relever d'un mécanisme voisin. À l'autopsie, il existe une stase leucocytaire dans les vaisseaux cérébraux et un œdème cérébral.

Des tableaux de CIVD avec hémorragie pulmonaire ou digestive, d'insuffisance cardiaque congestive, d'insuffisance hépatocellulaire et de rupture ou d'infarctus spléniques peuvent également être observés.

Diagnostic

Le tableau d'hémolyse en contexte fébrile doit faire évoquer une babésiose malgré sa rareté. Le diagnostic peut être suspecté sur plusieurs éléments anamnestiques : séjour en région d'élevage et de forêt exposant aux piqûres de tiques, profession mettant au contact du bétail, saison de mai à octobre, enfin et surtout en cas d'antécédent de splénectomie qui à lui seul justifie d'évoquer la babésiose.

Le frottis sanguin au May-Grünwald-Giemsa permet de poser le diagnostic du genre *Babesia* mais ne permet pas de caractériser l'espèce de manière formelle. *B. divergens* apparaît sous la forme d'un parasite intra-érythrocytaire, ovale ou en forme de poire, généralement en position centrale. Cependant, le frottis révèle parfois des formes en anneau qui peuvent être confondues avec *Plasmodium falciparum*. L'absence de pigment, de gamétocyte et le taux élevé d'hématies polyparasitées permettent d'exclure ce diagnostic différentiel.

L'amplification par PCR de l'ARN18S de *Babesia* dans le sang est plus sensible que le frottis sanguin et permet à la fois de poser le diagnostic de babésiose même pour de faibles parasitémies et de caractériser l'espèce. L'ADN de *Babesia* peut persister jusqu'à 17 mois après une infection aiguë. En cas de frottis et de PCR négatifs, le diagnostic repose alors sur l'élévation des taux d'anticorps spécifiques ou sur l'inoculation d'animaux comme les hamsters.

Traitement

Le choix du traitement est guidé en fonction de l'espèce de *Babesia* et du statut immunitaire du patient. Le traitement des infections graves repose sur la clindamycine IV ou per os, associée à la quinine, dont le rôle potentialisateur de la clindamycine a été démontré lors d'utilisation orale. Dans les formes sévères,les risques cardiologiques de l'utilisation de la quinine doivent être comparés à un bénéfice qui reste discuté. Des succès ont été rapportés avec l'utilisation de la clindamycine seule, associée à des traitements réanimatoires performants. L'exsanguinotransfusion, lorsqu'elle est possible, doit être envisagée chez les patients présentant une parasitémie > 10 %, une immunodépression, une asplénie, une hémolyse sévère, ou encore en présence d'une défaillance rénale, hépatique ou pulmonaire. L'absence de cycle exo-érythrocytaire de *Babesia* fait de l'exsanguinotransfusion un traitement curatif.

L'atovaquone associée à l'azithromycine semble aussi efficace et mieux tolérée que l'association clindamycine-quinine dans l'infection à *B. microti* ; l'imidocarb ou la pentamidine en association avec du cotrimoxazole peuvent également être utilisés en seconde intention.

Méningites et méningo-encéphalites amibes libres [37–40]

Les amibes libres sont des protozoaires de l'environnement présents dans les sols et en eau douce et qui appartiennent aux genres *Nægleria*, *Acanthamoeba*, *Balamuthia* ou *Sappinia*. Elles ne nécessitent pas de vecteur pour la transmission à l'homme ou à l'animal et sont responsables d'infections sévères du système nerveux central. Certaines espèces d'*Acanthamoeba* peuvent engendrer des localisations extraneurologiques. Deux atteintes neurologiques centrales sévères sont décrites, pouvant conduire à une prise en charge réanimatoire : la méningo-encéphalite primitive à *N. fowleri* et l'encéphalite amibienne granulomateuse à *Acanthamoeba* ou à *B. mandrillaris*.

La méningo-encéphalite amibienne primitive survient surtout chez l'enfant ou l'adulte jeune, masculin, sans terrain particulier, notamment en l'absence d'immunodépression. Dans la plupart des cas, l'infection est contractée l'été après un bain en eau douce. Il s'agit d'une pathologie rare, avec environ 300 cas rapportés dans la littérature. La contamination se fait par inhalation d'eau infestée. Les trophozoïtes vont pénétrer la muqueuse nasale puis la lame criblée, avant d'envahir le tissu nerveux olfactif et l'espace sous-arachnoïdien. Il s'agit d'une infection fulminante gravissime, survenant quelques jours après l'incubation et dont le taux de mortalité dépasse les 90 %. Le tableau clinique est celui d'une méningite fébrile. Des anomalies du goût et de l'odorat, témoignant de la porte d'entrée des amibes, peuvent se développer. Rapidement vont apparaître une paralysie des nerfs crâniens ainsi que des signes majeurs d'hypertension intracrânienne. Celle-ci, secondaire à un œdème cérébral et à une hernie uncale, conduit au décès en quelques jours. Des troubles du rythme et des cas de nécrose myocardique ont également été décrits.

Le LCR est puriforme aseptique avec hyperprotéinorachie, hypoglycorachie, et devient secondairement hémorragique. Le diagnostic étiologique repose sur des éléments de présomption tels que la notion d'un bain récent en eau douce, la négativité des recherches bactériologiques habituelles et la démonstration à l'examen direct ou en culture de la présence des amibes dans le LCR. La PCR en temps réel pourrait permettre de poser le diagnostic dans les 5 heures après réception du prélèvement, mais elle n'est disponible que dans certains centres. Les anomalies en imagerie sont aspécifiques (inflammation des leptoméninges, nécrose et hémorragie du parenchyme, œdème cérébral, obstruction des citernes du mésencéphale, etc.).

Les traitements recommandés sont l'amphotéricine B, en association avec du miconazole, une cycline ou de la rifampicine. L'administration d'amphotéricine B par voie intrathécale est conseillée.

Contrairement à la méningoencéphalite amibienne primitive, l'encéphalite amibienne granulomateuse survient principalement chez des patients immunodéprimés (VIH, transplantés) ou sur terrain de débilité (diabète et alcoolisme). Environ 150 cas ont été recensés dans la littérature. Cette infection opportuniste se développe de manière insidieuse sur plusieurs semaines voire plusieurs mois. Les symptômes cliniques sont variés et associent céphalées, fièvre, troubles du comportement, aphasie, ataxie cérébelleuse, déficit moteur, signes d'hypertension intracrânienne, puis ils évoluent progressivement vers des troubles de la conscience associés à des convulsions. Une dissémination avec localisations viscérales multiples est possible en cas d'infection à *Acanthamoeba*.

L'imagerie cérébrale retrouve principalement des lésions multiples nodulaires, annulaires, de tailles variables, correspondant aux granulomes, touchant principalement les lobes temporaux, pariétaux et le lobe occipital. Des plages de nécrose hémorragique sont également observées.

La ponction lombaire, lorsqu'elle peut être réalisée, met en évidence une pléiocytose avec prédominance de lymphocytes, une hyperprotéinorachie et une hypoglycorachie. Les parasites sont rarement vus à l'examen direct du LCR et le diagnostic repose alors sur la mise en évidence des amibes sur la biopsie cérébrale. La PCR peut être réalisée sur le LCR et sur la biopsie, permettant un diagnostic précoce ainsi qu'une identification de l'espèce.

Du fait de la faiblesse de l'arsenal thérapeutique disponible et du fréquent retard diagnostique, le pronostic de l'encéphalite amibienne granulomateuse est sombre. Le traitement repose actuellement sur une association de différents traitements antiparasitaires sans qu'un schéma n'ait fait la preuve de son efficacité. Ainsi, les cyclines, les azolés, la pentamidine, l'amphotéricine B, la sulfadiazine et la flucytosine peuvent être utilisés.

Trypanosomiase africaine [41–44]

La trypanosomiase africaine ou maladie du sommeil est due à un protozoaire du genre *Trypanosoma* inoculé à l'homme par une piqûre de mouche du genre *Glossina*. Il existe deux formes de maladie du sommeil.

Celle qui est de loin la plus fréquente est causée par *T. brucei gambiense*, rencontrée en Afrique occidentale et centrale. Quant à la forme due à *T. brucei rhodesiense*, elle est présente dans la moitié est de l'Afrique. Environ 97 % des trypanosomiases africaines sont secondaires à *T. brucei gambiense*, tandis que l'infection à *T. brucei rhodesiense* ne représente que 3 % des cas mais se manifeste généralement sous une forme plus aiguë et plus sévère. En marge de la zone d'endémie africaine, cette protozoose a également été décrite chez des voyageurs. Ainsi, entre 2000 et 2010, 94 cas ont été recensés en dehors du continent africain dont 40 patients en Europe et 21 en Amérique du Nord. *T. brucei rhodesiense* représente 72 % des cas d'importation et concerne les voyageurs ayant fait un séjour de courte durée dans les zones d'endémie, tandis que *T. brucei gambiense* touche principalement les expatriés et les voyageurs ayant séjourné plusieurs mois ou années dans ces zones à risque.

La trypanosomiase africaine évolue typiquement en deux phases. Après une multiplication locale au niveau de la piqûre, pouvant entraîner la formation d'un chancre mou inconstant, les trypanosomes vont disséminer par voie lymphatique et hématogène à l'ensemble de l'organisme. Cette phase lymphatico-sanguine dure quelques semaines (*T. brucei rhodesiense*) à quelques mois (*T. brucei gambiense*). Des phases de multiplication suivies de « crises trypanolytiques » se succèdent alors, correspondant à la mise en place d'une réaction immunitaire humorale intense à laquelle le parasite finit par échapper grâce à une modification antigénique de surface. Le parasite va secondairement passer la barrière hématoméningée et ainsi générer la phase de polarisation cérébrale ou méningoencéphalite à trypanosome, définissant le stade tardif. Les signes neurologiques centraux associent des troubles de la sensibilité à type d'hyperesthésie profonde à des déficits moteurs et des anomalies de la coordination. Vont également apparaître des perturbations de la vigilance avec la classique inversion du cycle nycthéméral et des troubles psychiques. Ces symptômes vont s'aggravant, conduisant progressivement le patient à un état grabataire.

La présentation clinique des cas d'importation diffère de celle observée en Afrique. La période d'incubation de la trypanosomiase africaine à *T. brucei rhodesiense* est plus courte, allant de quelques jours à 3 semaines, et celle de *T. brucei gambiense* est généralement inférieure à 1 mois mais peut néanmoins aller jusqu'à 7 ans. Les symptômes cardinaux sont les céphalées, la fièvre et le chancre, qui est plus fréquemment retrouvé. Les complications neurologiques et les troubles du sommeil sont moins fréquents dans ces cas d'importation, ce qui s'explique probablement par le diagnostic précoce de la trypanosomiase. En revanche, un ictère, une hépatomégalie et des manifestations digestives peuvent parfois être au premier plan et entraîner des errances diagnostiques. Le risque d'être confronté à une forme grave de trypanosomiase conduisant le patient en réanimation est corrélé à la présence d'une atteinte neurologique et/ou cardiaque. La toxicité des traitements, avec notamment des encéphalopathies sous mélarsoprol (encéphalopathie arsenicale) ou eflornithine, représente également une possible cause de prise en charge réanimatoire. L'allongement de l'espace QT observé à l'ECG, pouvant se compliquer de troubles du rythme ventriculaires graves, est la principale manifestation cardiaque des formes africaines. En revanche, dans les cas d'importation, la myopéricardite, les troubles de la conduction (BAV de grades I et II), volontiers transitoires, et les troubles du rythme prédominent. Des cas d'insuffisance rénale aiguë nécessitant une hémodialyse en urgence, de défaillance multiviscérale ou de CIVD ont également été observés.

Les trypanosomes peuvent être visualisés sur un prélèvement sanguin, de tissu ganglionnaire ou de LCR. L'étude de ce dernier met en évidence une réaction lymphocytaire comportant parfois des cellules de Mott (plasmocytes) et une hyperprotéinorachie faite en partie d'IgM (plus de 10 %). Les tests sérologiques, disponibles uniquement pour *T. brucei gambiense*, n'ont qu'une valeur d'orientation et ne permettent pas à eux seuls de poser le diagnostic. La PCR a montré son intérêt à la fois pour le diagnostic de la maladie (sensibilité de 88 % et spécificité de 99 %) et pour la mise en évidence d'une localisation cérébrale, avec une sensibilité et une spécificité de 88 % et 83 % respectivement dans le LCR. En revanche, sa place dans la stratégie de suivi de la maladie sous traitement n'a pas été validée.

Le traitement diffère en fonction du stade et de l'espèce causale. Devant la rareté des cas d'importation, le traitement repose sur des études réalisées dans les zones d'endémie. Classiquement, le traitement de la trypanosomiase à *T. brucei gambiense* à un stade précoce fait appel à de la pentamidine et à de l'eflornithine, seules ou en association avec du nifurtimox dans les stades tardifs. Dans les cas de trypanosomiase à *T. brucei rhodesiense*, le traitement de la phase précoce repose sur de la suramine et celui des stades tardifs sur du mélarsoprol. L'eflornithine est inefficace contre *T. brucei rhodesiense*. La toxicité de ces traitements impose un monitorage rapproché. Le traitement par pentamidine peut se compliquer de pancréatite, de troubles hématologiques et de désordres hydroélectrolytiques. L'utilisation de l'eflornithine peut se compliquer d'une toxicité médullaire. La survenue d'une encéphalopathie est plus fréquemment rapportée sous mélarsoprol que sous eflornithine, mais peut être prévenue par une corticothérapie.

Trypanosomiase américaine [45–48]

La trypanosomiase américaine ou maladie de Chagas est causée par *Trypanosoma cruzi*, la contamination se faisant par contact entre les déjections infectées de réduves et la peau de l'hôte. La transmission peut également se faire de manière verticale entre la mère et son fœtus, ou par transfusion sanguine, transplantation à partir d'un donneur infecté, ou consommation d'aliments ou d'eau infectés. À l'instar de la trypanosomiase africaine, la trypanosomiase américaine est exceptionnellement rencontrée chez le voyageur alors que sa prévalence est particulièrement élevée dans certaines régions d'Amérique du Sud.

Après une incubation de 1 à 2 semaines, la phase aiguë de la maladie se manifeste essentiellement par des symptômes aspécifiques tels qu'une fièvre, une anorexie, la survenue de malaises. De façon inconstante, une lésion au site d'inoculation, le chagome, peut se développer. Moins de 1 % des patients présentent une forme aiguë sévère avec une atteinte cardiaque ou neurologique pouvant nécessiter alors une hospitalisation en réanimation. La myocardite est la principale complication cardiaque à redouter.

L'ECG est rarement normal, les anomalies les plus fréquentes étant un microvoltage, des troubles de la repolarisation diffus, un bloc de branche, un allongement de l'espace PR, ou un BAV. La radiographie thoracique peut mettre en évidence une cardiomégalie qui signe la présence d'un épanchement péricardique qui sera confirmé à l'échographie transthoracique. L'atteinte neurologique grave, plus rare, est représentée par des tableaux de méningoencéphalite. Les formes chroniques comportent les manifestations classiques (méga-œsophage et atteinte cardiaque chronique).

Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de trypomastigote sur un frottis sanguin ou devant une sérologie positive par deux techniques différentes. Les techniques de biologie moléculaire telles que la PCR n'ont d'intérêt qu'en cas de sérologie non concluante ou de nécessité d'un diagnostic précoce.

Le traitement antiparasitaire repose sur du benzimidazole et/ou du nifurtimox. Le pozaconazole peut être une alternative. L'atteinte cardiaque peut parfois nécessiter la mise en place d'un stimulateur cardiaque en cas de persistance de troubles conductifs de haut degré.

Colite grave à *Entamoeba histolytica* [49–54]

La colite amibienne grave complique moins de 1 % des amibiases digestives, la mortalité variant de 36 à 60 % selon les études. Elle se manifeste par un syndrome dysentérique sévère associé à un syndrome toxi-infectieux. La colite peut aussi se compliquer d'une occlusion ou d'une perforation digestive et d'une péritonite. Les atteintes extra-intestinales, notamment hépatiques, à type d'abcès hépatiques sont fréquemment associées à l'atteinte intestinale. La présence d'une lymphopénie (< 1500/mm^3), de troubles hydroélectrolytiques, d'une infiltration par les trophozoïtes au-delà de la muqueuse digestive et l'absence de chirurgie sont les principaux facteurs de risque de mortalité.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des kystes ou de trophozoïtes dans les selles. La détection d'antigène d'*E. histolytica* et la sérologie permettent également de poser le diagnostic en cas de négativité de l'examen parasitologique des selles. Les techniques de PCR sont peu utilisées en routine.

Le traitement repose sur une prise en charge médicochirurgicale. Celle-ci combine une antibiothérapie parentérale par métronidazole, une antibiothérapie visant les bactéries d'origine digestive étant donné le fort taux de translocations bactériennes, et un geste chirurgical à type de colectomie.

Cryptosporidiose digestive de l'immunodéprimé [55–57]

La cryptosporidiose intestinale du sujet immunodéprimé telle qu'on peut l'observer au cours du sida, ou plus rarement d'autres déficits immunitaires, entraîne une diarrhée chronique cachectisante avec déshydratation sévère. Le mécanisme de la diarrhée est multifactoriel, faisant intervenir une malabsorption par atrophie villositaire partielle et une hypersécrétion intestinale. Des atteintes notamment biliaires (cholangite sclérosante, cholécystite), pancréatiques et bronchiques ont été décrites chez des patients au stade sida.

Le diagnostic est généralement fondé sur l'analyse microscopique des selles. La PCR et la détection antigénique ont démontré une sensibilité et une spécificité supérieures.

Le traitement de la cryptosporidiose intestinale repose avant tout sur la prise en charge symptomatique avec correction des troubles hydroélectrolytiques et mise en place d'une nutrition parentérale. Le deuxième axe du traitement concerne la correction de l'immunodépression (traitement antirétroviral, diminution du traitement antirejet) qui permet dans la majeure partie des cas la régression des symptômes. Aucun traitement antiparasitaire n'a prouvé son efficacité. La place du nitazoxanide chez les patients immunodéprimés reste controversée.

Leishmaniose viscérale [58–60]

La leishmaniose viscérale (ou kala-azar) peut être classée parmi les zoonoses lorsque le parasite responsable est *Leishmania infantum*, dont le réservoir principal est le chien et que l'on trouve principalement dans le bassin méditerranéen ou en Amérique du Sud. Mais elle peut également être considérée comme une anthroponose lorsque l'infection est causée par *L. donovanum*, dont les régions endémiques sont l'Afrique de l'Est et le sous-continent indien. Il s'agit d'une pathologie principalement tropicale ou subtropicale, mais des cas de leishmaniose viscérale ont également été décrits dans le sud de l'Europe chez des voyageurs. Cette protozoose est transmise par la piqûre d'un phlébotome. Le parasite envahit les cellules du système réticulo-endothélial sous sa forme amastigote. L'incubation de la maladie est de l'ordre de quelques semaines à quelques mois, mais des tableaux de réactivation survenant plusieurs années après un séjour en zone d'endémie sont fréquents chez les patients immunodéprimés.

La leishmaniose viscérale se manifeste typiquement par une fièvre, une hépatosplénomégalie, des douleurs abdominales et une pancytopénie secondaire à une infiltration médullaire. On peut observer une anémie sévère d'origine mixte à la fois centrale et périphérique par séquestration splénique et hémolyse à test de Coombs positif. La présence d'une thrombopénie voire d'un tableau de CIVD est également possible. Quelques cas de syndrome d'activation macrophagique ont aussi été décrits. Les tableaux sévères pouvant nécessiter une prise en charge en réanimation sont secondaires aux conséquences de l'anémie, de la thrombopénie ou à de fréquentes surinfections bactériennes respiratoires ou systémiques pouvant entraîner une défaillance multiviscérale.

La meilleure approche diagnostique repose sur l'association de l'examen direct parasitologique au microscope des différents tissus (moelle, ganglions, foie) et de tests sérologiques ou de la PCR. La PCR (sur sang ou moelle osseuse), plus sensible et spécifique que les tests sérologiques, serait à privilégier chez les patients immunodéprimés.

Le traitement repose avant tout sur l'utilisation d'amphotéricine B liposomale.

Helminthiases graves

Il existe quelques formes graves d'helminthiases mettant la vie en danger et pouvant relever de la réanimation. On peut distinguer deux affections survenant dans des circonstances particulières, l'anguillulose et la trichinellose, plusieurs affections survenant en pays d'endémie chez des résidents permanents ou occasionnels dont l'éventuelle gravité tient principalement à l'atteinte neurologique, et enfin les rares formes graves des schistosomoses et les possibles accidents post-thérapeutiques de la loase.

Anguillulose [61–66]

L'anguillulose est une parasitose, répandue dans les zones intertropicales, due à un nématode intestinal, *Strongyloides stercoralis*, dont la larve, présente dans les sols humides, pénètre chez l'homme par voie transcutanée. Comme *S. stercoralis* a la capacité de réinfester son hôte, ce cycle d'auto-infestation explique qu'un sujet reste parasité plusieurs années après avoir quitté la zone d'endémie. En réanimation, il faut connaître la possibilité d'anguillulose maligne avec choc septique chez l'immunodéprimé.

La période d'infestation est rarement symptomatique. Un prurit et une éruption urticarienne peuvent persister quelques jours. Un syndrome de Loeffler caractérise la migration du parasite au niveau pulmonaire, puis les vers adultes envahissent l'intestin grêle et provoquent une symptomatologie digestive non spécifique. Les adultes produisent des larves dont certaines seront éliminées dans le milieu extérieur et d'autres réinfesteront l'hôte.

Chez un sujet immunodéprimé, ce cycle d'auto-infestation peut conduire au syndrome d'hyperinfestation, par augmentation considérable de la charge parasitaire qui dissémine dans l'organisme. De nombreuses situations d'immunodépression ont été associées au risque d'anguillulose maligne. La co-infection HTLV1/*S. stercoralis* augmente le portage chronique de larves dans l'intestin, la charge parasitaire et le risque de formes graves. La gravité de cette forme disséminée est principalement liée aux complications pulmonaires, représentées par une insuffisance respiratoire aiguë sur bronchospasme, une pneumopathie ou une hémorragie alvéolaire, et aux complications digestives, dont la jéjunite, la colite nécrosante et la péritonite par perforation, cause de choc septique, peuvent engager le pronostic vital à court terme. Une atteinte neurologique avec un tableau de méningoencéphalite est souvent observée. Les complications bactériennes secondaires sont fréquentes, liées à la translocation et la dissémination (méningite, péritonite, etc.) de bactéries d'origine digestive associées aux larves. La mortalité atteint 80 %.

La recherche de *S. stercoralis* est faite par examen direct au microscope après extraction de Baermann, aisément réalisable dans tout laboratoire de parasitologie. Un examen négatif ne doit pas faire exclure le

diagnostic. Les tests sérologiques sont peu utiles chez l'immunodéprimé. Des larves peuvent être mises en évidence sur du liquide de lavage bronchoalvéolaire, du LCR, mais aussi à l'examen de biopsies de l'intestin, du foie, de ganglion ou du rein.

L'ivermectine, qui présente peu d'effets indésirables, est le traitement de référence pour les anguilluloses simples et malignes. L'albendazole et le thiabendazole sont des alternatives thérapeutiques. Dans les formes sévères, une antibiothérapie dirigée contre les bactéries d'origine digestive devra être associée devant la fréquence accrue d'infections bactériennes. L'immunosuppression devra, dans la mesure du possible, être corrigée.

Tout patient ayant séjourné en zone endémique et devant recevoir un traitement immunosuppresseur doit être traité par une cure d'ivermectine afin de prévenir le risque d'anguillulose maligne.

Trichinellose [67–74]

La trichinellose est une infection parasitaire cosmopolite causée par un nématode du genre *Trichinella*. *T. spiralis* est le plus fréquent, mais des infections à *T. britovi* ont également être observées en Europe. Les larves sont contenues dans la viande de mammifères sauvages tels que le sanglier, mais aussi dans celle du porc ou du cheval lorsque les règles sanitaires ne sont pas respectées. Les larves présentes dans les fibres musculaires insuffisamment cuites sont libérées dans l'estomac, pénètrent dans la muqueuse intestinale où elles deviennent adultes. Les femelles émettent des larves qui gagnent la circulation et se logent dans les muscles striés. Entre 1986 et 2009, 1203 cas de trichinellose ont été recensés en France. L'Europe compte plus de 80 % des cas décrits dans le monde sur cette période, dont 50 % localisés en Roumanie.

La période d'incubation varie entre 7 et 30 jours. La phase initiale, intestinale, correspondant à l'infiltration de la muqueuse intestinale par des larves adultes, va se manifester quelques jours après l'ingestion par des douleurs abdominales, des nausées, vomissements et une diarrhée. Une à 4 semaines après, débute la phase musculaire due à la dissémination larvaire systémique. Une fièvre, un œdème périorbitaire et des myalgies diffuses et intenses, touchant principalement les chefs musculaires des bras, des avant-bras, de la ceinture scapulaire, du cou, oculomoteurs et de la langue, sont les symptômes classiques de cette phase. Plus rarement, une éruption urticarienne ou maculaire, une toux, des céphalées et des troubles visuels peuvent être observés.

Les formes sévères de trichinellose, observées dans 10 % des cas, surviennent à la phase aiguë et peuvent être mortelles dans moins de 1 % des cas. La gravité de ces formes dépend du nombre de larves ingérées. Les principales causes de décès sont l'atteinte cardiaque, pulmonaire ou neurologique. L'hyperéosinophilie majeure doit être considérée comme un facteur de risque de développer une forme sévère.

Les larves ne s'enkystent pas dans le muscle cardiaque, mais leur passage transitoire entraîne un tableau de myocardite. Cette atteinte cardiaque sévère est retrouvée dans 5 à 20 % des cas. Des troubles de conduction, de repolarisation et un microvoltage sont fréquemment observés à l'ECG. L'échographie transthoracique peut mettre en évidence une dysfonction myocardique ou un épanchement péricardique.

Les manifestations neurologiques, plus rares, peuvent être soit localisées, soit diffuses, et survenir durant la phase aiguë ou chronique de la maladie. Cliniquement, il s'agit d'un tableau d'encéphalopathie avec des troubles mnésiques, des troubles du comportement, associés à des signes déficitaires focaux. L'imagerie cérébrale montre des lésions multifocales du cortex et de la substance blanche, correspondant à des micro-infarctus. Le LCR est souvent normal, parfois hyperprotéinorachique. De rares cas de thrombose des sinus veineux ont été rapportés. L'évolution est en règle générale régressive, sous réserve d'avoir évité les complications vitales dues aux atteintes cérébrales dans leurs formes les plus graves. Des séquelles, légères ou modérées, ont parfois été observées.

L'atteinte pulmonaire peut résulter de l'invasion directe des larves au niveau du parenchyme pulmonaire, d'une myosite impliquant les muscles respiratoires, ou d'une infection pulmonaire secondaire dont la fréquence est accrue. Les symptômes respiratoires peuvent également se développer dans le cadre d'une insuffisance cardiaque congestive secondaire à une myocardite.

Plusieurs cas d'atteinte rénale entraînant une insuffisance rénale aiguë fatale et un cas d'entérite aiguë nécrosante ont été décrits. Dans les formes sévères, une élévation modérée des CPK, de l'aldolase et une hypoalbuminémie fréquemment observées.

Le diagnostic repose sur la triade clinique myosite, fièvre, œdème périorbitaire, et d'une hyperéosinophilie franche. En effet, la détection d'anticorps spécifiques par ELISA ou immunofluorescence indirecte n'est possible qu'à partir de la 3^{e} semaine. Le diagnostic précoce peut être confirmé par la mise en évidence de larves au microscope sur une biopsie musculaire. Les techniques de biologie moléculaire aident surtout à l'identification de l'espèce. La notion d'une épidémie est un argument supplémentaire.

Le traitement de la trichinellose et de ses complications repose sur l'albendazole associé à une corticothérapie.

Helminthiases neurologiques

La gravité de certains cas d'helminthiases tient à la dissémination dans le système nerveux de larves provoquant des troubles neurologiques de degré variable, parfois mortels. L'acquisition du parasite en zone endémique, une éosinophilie sanguine et parfois dans le LCR, et la possibilité d'anomalies particulières en neuro-imagerie caractérisent ces affections (Tableau 219.1).

Tableau 219.1

Complications neurologiques des helminthiases.

Helminthiases	Répartition géographique	Éosinophilie Sanguine	Éosinophilie LCR	Anomalies de la neuro-imagerie
Trichinellose	Cosmopolite	++	0	+
Neurocysticercose	Asie du Sud-Est Océan Indien Amérique latine	±	+	++
Toxocarose	Cosmopolite	+	+	+
Angiostrongylose	Océan Indien Océan Pacifique	+	++	0
Gnathostomose	Asie du Sud-Est	++	+	+
Baylisascaridiose	États-Unis	++	++	?
Schistosomose	Intertropical	+	+	+

Neurocysticercose [75–78]

Tænia solium, dont l'hôte intermédiaire est le porc, contamine l'homme via l'ingestion de viande mal cuite. La dissémination larvaire chez l'homme résulte d'une auto-infestation à partir d'anneaux du ver intestinal soumis à une digestion acide à la suite d'antipéristaltisme intestinal avec libération d'un grand nombre d'embryons qui traversent la paroi intestinale, diffusent dans l'organisme par voie sanguine et se localisent dans les tissus sous forme de larves cysticerques. Entre 5 et 40 % des porteurs de *T. solium* développent une cysticercose. La neurocysticercose est un problème majeur de santé public. Très répandue en Amérique du Sud, en Afrique subsaharienne et en Asie, la cysticercose réapparaît en Europe, Australie et Amérique du Nord, conséquence de l'immigration.

Les manifestations cliniques de la neurocysticercose sont variables et dépendent du nombre de kystes et de leur stade d'évolution. De manière générale, elle est paucisymptomatique et les premiers signes cliniques apparaissent plusieurs années après que le parasite s'est logé dans le système nerveux central. Deux formes sont décrites, qui touchent en priorité l'adulte : la forme exclusivement parenchymateuse et la forme extraparenchymateuse avec atteinte intraventriculaire et/ou subarachnoïdienne.

L'épilepsie est le symptôme le plus fréquent (70 à 90 % des cas) de l'atteinte parenchymateuse. Les crises peuvent êtres généralisées ou partielles, secondairement généralisées, mais plus rarement complexes. En revanche, dans les formes extraparenchymateuses, les signes d'hypertension intracrânienne, secondaires aux kystes intraventriculaires ou aux kystes basilaires subarachnoïdiens (forme racémeuse), prédominent et peuvent aboutir à des troubles de la conscience et des déficits neurologiques nécessitant une prise en charge en réanimation. Les signes de compression médullaire sont rares et des tableaux de méningites chroniques sont peu fréquents. Le LCR s'avère anormal en cas d'arachnoïdite ou de méningite chronique avec présence d'une pléiocytose, d'une hyperprotéinorachie et d'une hypoglycorachie modérée. L'éosinophilie sanguine est inconstante. L'imagerie cérébrale et médullaire montre des lésions évocatrices de cysticercose souvent d'âges différents.

Le test de détection des anticorps de référence est l'*enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay* (EITB) qui peut être réalisé sur prélèvement de LCR ou prélèvement sanguin, avec une meilleure sensibilité. Cependant, une sérologie négative ne permet pas d'exclure le diagnostic, notamment chez les patients ayant un seul kyste cérébral ou des kystes calcifiés.

Malgré l'intérêt controversé de l'efficacité des traitements antiparasitaires dans la neurocysticercose, l'albendazole et le praziquantel sont couramment utilisés. Une étude récente montrerait le bénéfice de l'association de ces deux traitements avec un effet parasiticide accru. La réaction inflammatoire consécutive

à la destruction des cysticerques peut être prévenue par l'adjonction d'un traitement antiépileptique et d'une corticothérapie. Cependant, l'intérêt d'une corticothérapie systématique est controversé, d'autant plus que la cortisone diminue de moitié le taux sérique du praziquantel. Le recours à la chirurgie peut être nécessaire en cas d'hydrocéphalie symptomatique consécutive à un kyste. La mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale est également une alternative.

Larva migrans viscérale à *Toxocara canis* [79–82]

La toxocarose ou larva migrans viscérale est due à *Toxocara canis*, parasite cosmopolite du chien. L'homme, souvent l'enfant, se contamine en ingérant des œufs émis avec les déjections du chien. Les larves migrent dans les tissus et y demeurent en « impasse parasitaire », le plus souvent de façon asymptomatique. Les manifestations cliniques de larva migrans viscérale sont dues aux dommages causés par la migration larvaire mais aussi par la réponse granulomateuse éosinophile de l'hôte. C'est l'éosinophilie qui peut faire évoquer le diagnostic. Les formes nécessitant une prise en charge réanimatoire sont rares et concernent principalement les atteintes neurologiques, avec les vascularites cérébrales responsables de crises convulsives, les méningoencéphalites à éosinophile, mais également les atteintes cardiaques, avec des tableaux de myocardite fulminante, et les atteintes pulmonaires. Ces complications sont rarement fatales.

Les techniques de biologie moléculaire telles que la PCR ne sont pas utilisées en routine. La sérologie ELISA ne permet pas de différencier une infection évolutive d'anticorps anciens. Le diagnostic définitif repose sur la mise en évidence d'une larve entourée d'un granulome et d'éosinophile sur une biopsie, rarement réalisée. Dans les formes graves, une corticothérapie est généralement associée au traitement antiparasitaire par albendazole.

Angiostrongylose [83, 84]

L'infection humaine à *Angiostrongylus cantonensis* est due à l'ingestion de larves présentes dans des mollusques ou crustacés. Cette infection est principalement décrite en Asie, dans les îles pacifiques, en Australie et dans les Caraïbes. L'incubation varie de quelques jours à quelques mois et dépend du nombre de larves ingérées. Le principal tableau clinique est celui d'une méningite à éosinophile voire d'une méningo-encéphalomyélite lors d'une infestation massive. Le LCR montre une protéinorachie légèrement augmentée, une hypoglycorachie franche et un taux d'éosinophiles supérieur à 10 %. L'imagerie cérébrale est aspécifique. Le diagnostic est étayé par la sérologie ELISA. Le traitement des atteintes neurologiques repose sur une prise en charge symptomatique (antalgiques) et sur la réalisation de ponctions lombaires itératives dont l'objectif est de diminuer les céphalées en abaissant la pression intracrânienne. Aucun traitement antiparasitaire n'a fait la preuve de son efficacité. Cependant, l'albendazole associé ou non à une corticothérapie a été utilisé chez certains patients avec atteinte neurologique.

Gnathostomose [85]

L'infection à G*nathostoma* spp. est une zoonose endémique dans les régions tropicales et subtropicales d'Asie et d'Amérique. La transmission à l'homme, hôte accidentel, se fait via l'ingestion de poisson ou fruits de mer crus ou insuffisamment cuits. Du fait de son potentiel invasif, *Gnathostoma* spp. peut donner des manifestions systémiques sévères, notamment pulmonaires et neurologiques, variées pouvant engager le pronostic vital. L'atteinte neurologique centrale s'avère avoir un pronostic sombre avec un taux de mortalité pouvant atteindre 25 % des cas. Le diagnostic est évoqué sur la notion d'une exposition et d'une éosinophilie ; il est confirmé par sérologie. L'albendazole et l'ivermectine semblent avoir une efficacité. Une corticothérapie devra être associée dans les atteintes neurologiques.

Baylisascaridiose [86]

La baylisascaridiose est une zoonose due à *Baylisascaris procyonis* dont l'hôte définitif est le raton laveur. La plupart des patients infectés ont été décrits aux États-Unis. Cependant, des cas ont également été recensés en Europe, Russie et en Asie suite à l'importation des ratons laveurs dans ces régions à visée commerciale. Après ingestion d'aliments souillés par des œufs, les larves vont pénétrer la paroi intestinale puis disséminer dans l'organisme. Une méningo-encéphalite à éosinophiles fulminante peut survenir, fatale en quelques jours. Des séquelles neurologiques sévères persistent en cas de guérison. Le diagnostic repose sur la détection d'anticorps spécifiques dans le LCR ou sur un prélèvement sanguin. Le traitement fait appel à l'albendazole et à la corticothérapie.

Schistosomoses graves [87–89]

La prise en charge des schistosomoses graves potentiellement en milieu réanimatoire concerne principalement les formes neurologiques et plus rarement les complications pulmonaires.

Les formes de neuroschistosomoses, qui se développent lors de la phase aiguë, diffèrent en fonction du genre de *Schistosoma.* L'atteinte cérébrale, plus fréquente avec *S. japonicum*, se manifeste par un tableau d'encéphalite avec céphalées, convulsions, troubles du comportement, déficit moteur, ataxie et signes d'hypertension intracrânienne. De rares cas de vascularite cérébrale ont été décrits. La présence d'œufs de *Schistosoma* dans le système nerveux central, conséquence d'une migration aberrante, entraîne la formation d'un granulome en regard du parasite, se comportant comme une masse intra-encéphalique ou médullaire.

La corticothérapie, qui permet de prévenir la réaction allergique secondaire à la lyse du parasite et de lutter contre l'œdème cérébral, devra être associée au praziquantel.

Encéphalite post-thérapeutique de la loase [90–93]

Les manifestations cliniques de la filariose à Loa Loa, acquise en Afrique équatoriale, sont majoritairement bénignes et nécessitent rarement une prise en charge réanimatoire.

Des tableaux d'encéphalites chez ces patients peuvent survenir au décours, mais pas toujours, du traitement antiparasitaire par diéthylcarbamazine ou par ivermectine. Cette atteinte neurologique rare peut être fatale, nécessitant la mise en place rapide d'une corticothérapie et l'arrêt du traitement en cause. Un taux élevé de microfilaires dans le sang pourrait être un facteur de risque. Les symptômes apparaissent rapidement après l'initiation du traitement. Le mécanisme de cette encéphalite post-thérapeutique est inconnu et controversé. Toutefois, la présence de microfilaires dans le LCR de certains patients suggère le rôle de l'inflammation secondaire à la mort des parasites.

Références

[1] Picardeau M. Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. *Med Mal Infect.* 2013;43:1–9.

[2] Abgueguen P., Delbos V., Blanvillain J., et al. Clinical aspects and prognostic factors of leptospirosis in adults. Retrospective study in France. *J Infect.* 2008;57:171–178.

[3] Bharti A.R., Nally J.E., Ricaldi J.N., et al. Leptospirosis : a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:757–771.

[4] Levett P.N. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:296–326.

[5] Covic A., Goldsmith D.J., Gusbeth-Tatomir P., et al. A retrospective 5-year study in Moldova of acute renal failure due to leptospirosis : 58 cases and a review the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1128–1134.

[6] Ko A.I., Galvão Reis M., Ribeiro Dourado C.M., et al. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. Salvador Leptospirosis Study Group. *Lancet.* 1999;354:820–825.

[7] Shah K., Amonkar G.P., Kamat R.N., et al. Cardiac findings in leptospirosis. *J Clin Pathol.* 2010;63:119–123.

[8] Musso D., La Scola B. Laboratory diagnosis of leptospirosis : a challenge. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013;46:245–252.

[9] Paganin F., Bourdin A., Dalban C., et al. Leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean): analysis of factors associated with severity in 147 confirmed cases. *Intensive Care Med.* 2007;33:1959–1966.

[10] Spichler A.S., Vilaça P.J., Athanasio D.A., et al. Predictors of lethality in severe leptospirosis in urban Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79(6):911–914.

[11] Brett-Major D.M., Coldren R. Antibiotics for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2: CD008264.

[12] Guerrier G., D'Ortenzio E. The Jarisch-Herxheimer reaction in leptospirosis : a systematic review. *PLoS One.* 2013;8: e59266.

[13] Niwattayakul K., Kaewtasi S., Chueasuwanchai S. An open randomized controlled trial of desmopressin and pulse dexamethasone as adjunct therapy in patients with pulmonary involvement associated with severe leptospirosis. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1207–1212.

[14] Kularatne S.A., Budagoda B.D., de Alwis V.K., et al. High efficacy of bolus methylprednisolone in severe leptospirosis : a descriptive study in Sri Lanka. *Postgrad Med J.* 2011;87:13–17.

[15] Stanek G., Wormser G.P., Gray J., et al. Lyme borreliosis. *Lancet.* 2012;379:461–473.

[16] Vandenesch A., Turbelin C., Couturier E., et al. Incidence and hospitalisation rates of Lyme borreliosis, France, 2004 to 2012. *Euro Surveill.* 2014;19(34) pii : 20883.

[17] Rizzoli A., Hauffe H., Carpi G., et al. Lyme borreliosis in Europe. *Euro Surveill.* 2011;16(27) pii : 19906.
[18] Stanek G., Fingerle V., Hunfeld K.P., et al. Lyme borreliosis : clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:69–79.
[19] Halperin J.J. Is neuroborreliosis a medical emergency ? *Neurocrit Care.* 2006;4:260–266.
[20] Aguero-Rosenfeld M.E., Wang G., Schwartz I., et al. Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:484–509.
[21] McAlister H.F., Klementowicz P.T., Andrews C., et al. Lyme carditis : an important cause of reversible heart block. *Ann Intern Med.* 1989;110:339–345.
[22] Lamaison D. Cardiac involvement in Lyme disease. *Med Mal Infect.* 2007;37:511–517.
[23] Lelovas P., Dontas I., Bassiakou E., et al. Cardiac implications of Lyme disease, diagnosis and therapeutic approach. *Int J Cardiol.* 2008;129:15–21.
[24] Krause P.J., Bockenstedt L.K. Cardiology patient pages. Lyme disease and the heart. *Circulation.* 2013;127:e451–e454.
[25] Rebaudet S., Parola P. Epidemiology of relapsing fever borreliosis in Europe. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006;48:11–15.
[26] Larsson C., Andersson M., Bergström S. Current issues in relapsing fever. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:443–449.
[27] Souhern Jr. P.M., Sanford J.P. Relapsing fever : A clinical and microbiological review. *Medicine.* 1969;48:129–149.
[28] Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases.* In: 6th ed New York: Churchill-Livingstone; 2005.
[29] Gorenflot A., Moubri K., Precigout E., et al. Human babesiosis. *Ann Trop Med Parasitol.* 1998;92:489.
[30] White D.J., Talarico J., Chang H.G., et al. Human babesiosis in New York State : Review of 139 hospitalized cases and analysis of prognostic factors. *Arch Intern Med.* 1998;158:2149–2154.
[31] Taiwo B., Lee C., Venkat D., et al. Can tumor necrosis factor alpha blockade predispose to severe babesiosis ? *Arthritis Rheum.* 2007;57:179.
[32] Cullen G., Sands B.E., Yajnik V. Babesiosis in a patient on infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1269.
[33] Bogoch I.I., Davis B.T., Hooper D.C. Severe babesiosis in a patient treated with a tumor necrosis factor α antagonist. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1215.
[34] Krause P.J., Telford S.R., Spielman A., et al. Concurrent Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA.* 1996;275:1657–1660.
[35] Vannier E., Krause P.J. Human babesiosis. *N Engl J Med.* 2012;366:2397–2407.
[36] Hildebrandt A., Gray J.S., Hunfeld K.P. Human babesiosis in Europe : what clinicians need to know. *Infection.* 2013;41:1057–1072.
[37] Yoder J.S., Eddy B.A., Visvesvara G.S., et al. The epidemiology of primary amoebic meningoencephalitis in the USA, 1962-2008. *Epidemiol Infect.* 2010;138:968–975.
[38] Trabelsi H., Dendana F., Sellami A., et al. Pathogenic free-living amoebae : epidemiology and clinical review. *Pathol Biol (Paris).* 2012;60:399–405.
[39] Qvarnstrom Y., Visvesvara G.S., Sriram R., et al. Multiplex real-time PCR assay for simultaneous detection of Acanthamoeba spp., Balamuthia mandrillaris, and Naegleria fowleri. *J Clin Microbiol.* 2006;44:3589–3595.
[40] Visvesvara G.S., Moura H., Schuster F.L. Pathogenic and opportunistic free-living amoebae : Acanthamoeba spp., Balamuthia mandrillaris, Naegleria fowleri, and Sappinia diploidea. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007;50:1–26.
[41] Simarro P.P., Franco J.R., Cecchi G., et al. Human African trypanosomiasis in non-endemic countries (2000-2010). *J Travel Med.* 2012;19:44–53.
[42] Blum J.A., Neumayr A.L., Hatz C.F. Human African trypanosomiasis in endemic populations and travellers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:905–913.
[43] Kennedy P.G. Clinical features, diagnosis, and treatment of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *Lancet Neurol.* 2013;12:186–194.
[44] Brun R., Blum J., Chappuis F., et al. Human African trypanosomiasis. *Lancet.* 2010;375:148–159.
[45] Nunes M.C., Dones W., Morillo C.A., et al. Chagas disease : an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:767–776.
[46] Rassi Jr. A., Rassi A., Marin-Neto J.A. Chagas disease. *Lancet.* 2010;375:1388–1402.
[47] Py M.O. Neurologic manifestations of Chagas disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11:536–542.
[48] Molina I., Gómez i Prat J., Salvador F., et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med.* 2014;370:1899–1908.

[49] Aristizábal H., Acevedo J., Botero M. Fulminant amebic colitis. *World J Surg.* 1991;15:216–221.
[50] Alvi A.R., Jawad A., Fazal F., et al. Fulminant amoebic colitis : a rare fierce presentation of a common pathology. *Trop Doct.* 2013;43:80–82.
[51] Ortiz-Castillo F., Salinas-Aragón L.E., Sánchez-Aguilar M., et al. Amoebic toxic colitis : analysis of factors related to mortality. *Pathog Glob Health.* 2012;106:245–248.
[52] Takahashi T., Gamboa-Dominguez A., Gomez-Mendez T.J. Fulminant amebic colitis : analysis of 55 cases. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:1362–1367.
[53] Blessmann J., Buss H., Nu P.A., et al. Real-time PCR for detection and differentiation of Entamoeba histolytica and Entamoeba dispar in fecal samples. *J Clin Microbiol.* 2002;40:4413.
[54] Fotedar R., Stark D., Beebe N., et al. Laboratory diagnostic techniques for Entamoeba species. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:511.
[55] Abubakar I., Aliyu S.H., Arumugam C., et al. Prevention and treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;1: CD004932.
[56] Checkley W., White Jr. A.C., Jaganath D., et al. A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(1):85–94.
[57] Chen X.M., Keithly J.S., Paya C.V., et al. Cryptosporidiosis. *N Engl J Med.* 2002;346:1723–1731.
[58] Ready P.D. Epidemiology of visceral leishmaniasis. *Clin Epidemiol.* 2014;6:147–154.
[59] Ehehalt U., Schunk M., Jensenius M., et al. Leishmaniasis acquired by travellers to endemic regions in Europe : a EuroTravNet multi-centre study. *Travel Med Infect Dis.* 2014;12:167–172.
[60] Van Griensven J., Carrillo E., López-Vélez R., et al. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:286–299.
[61] Lam C.S., Tong M.K., Chan K.M., et al. Disseminated strongyloidiasis : a retrospective study of clinical course and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25:14–18.
[62] Greaves D., Coggle S., Pollard C., et al. Strongyloides stercoralis infection. *BMJ.* 2013;347:f4610.
[63] Requena-Méndez A., Chiodini P., Bisoffi Z., et al. The laboratory diagnosis and follow up of strongyloidiasis : a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7: e2002.
[64] Buonfrate D., Requena-Mendez A., Angheben A., et al. Severe strongyloidiasis : a systematic review of case reports. *BMC Infect Dis.* 2013;13:78.
[65] Igra-Siegman Y., Kapila R., Sen P., et al. Syndrome of hyperinfestation with Strongyloides stercoralis. *Rev Infect Dis.* 1981;3:397–407.
[66] Nozais J.P., Thellier M., Datry A., et al. Disseminated strongyloidiasis. *Presse Med.* 2001;30:813–818.
[67] Murrell K.D., Pozio E. Worldwide occurrence and impact of human trichinellosis, 1986-2009. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:2194 1202.
[68] Gottstein B., Pozio E., Nöckler K. Epidemiology, diagnosis, treatment, and control of trichinellosis. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:127–145.
[69] Fourestie V., Douceron H., Brugieres P., et al. Neurotrichinosis. A cerebrovascular disease associated with myocardial injury and hypereosinophilia. *Brain.* 1993;116:603.
[70] Puljiz I., Beus A., Kuzman I., et al. Electrocardiographic changes and myocarditis in trichinellosis : a retrospective study of 154 patients. *Ann Trop Med Parasitol.* 2005;99:403.
[71] El Koussa S., Chemaly R., Fabre-BouAbboud V., et al. Trichinose et occlusions sinoveineuses cérébrales. *Rev Neurol.* 1994;150:464–466.
[72] Januszkiewicz J. Participation of the respiratory system in trichinosis. *Epidemiol Rev.* 1967;21:169.
[73] Neghina R., Neghina A.M., Marincu I., et al. Reviews on trichinellosis (I): renal involvement. *Foodborne Pathog Dis.* 2011;8:179.
[74] Renier J.F., Goeau-Brissonnière O., Vercken J.B., et al. L'entérite aiguë nécrosante : une complication rare de la trichinose. *Gastroen Clin Biol.* 1990;4:408–409.
[75] Bouteille B. Epidemiology of cysticercosis and neurocysticercosis. *Med Sante Trop.* 2014;24(4):367–374.
[76] Carpio A. Neurocysticercosis : an update. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:751–762.
[77] Nash T.E., Garcia H.H. Diagnosis and treatment of neurocysticercosis. *Nat Rev Neurol.* 2011;7:584–594.
[78] Garcia H.H., Gonzales I., Lescano A.G., et al. Efficacy of combined antiparasitic therapy with praziquantel and albendazole for neurocysticercosis : a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:687–695.
[79] Marx C., Lin J., Masruha M.R., et al. Toxocariasis of the CNS simulating acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology.* 2007;69:806.
[80] Enko K., Tada T., Ohgo K.O., et al. Fulminant eosinophilic myocarditis associated with visceral larva migrans caused by Toxocara canis infection. *Circ J.* 2009;73:1344.

[81] Beshear J.R., Hendley J.O. Severe pulmonary involvement in visceral larva migrans. *Am J Dis Child.* 1973;125:599.
[82] Schantz P.M., Glickman L.T. Toxocaral visceral larva migrans. *N Engl J Med.* 1978;298:436.
[83] Eamsobhana P., Yong H.S. Immunological diagnosis of human angiostrongyliasis due to Angiostrongylus cantonensis. *Int J Infect Dis.* 2009;13:425–431.
[84] Slom T.J., Cortese M.M., Gerber S.I., et al. An outbreak of eosinophilic meningitis caused by Angiostrongylus cantenosis in travelers returning from the Carribean. *N Eng J Med.* 2002;346:668–675.
[85] Herman J.S., Chiodini P.L. Gnathostomiasis, another emerging imported disease. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:484–492.
[86] Gavin P.J., Kazacos K.R., Shulman S.T. Baylisascariasis. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:703–718.
[87] Ross A.G., McManus D.P., Farrar J., et al. Neuroschistosomiasis. *J Neurol.* 2012;259:22–32.
[88] Ross A.G., Vickers D., Olds G.R., et al. Katayama syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:218.
[89] Bottieau E., Clerinx J., de Vega M.R., et al. Imported Katayama fever : clinical and biological features at presentation and during treatment. *J Infect.* 2006;52:339.
[90] Gardon J., Gardon-Wendel N., Kamgno J., et al. Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for Loa loa infection. *Lancet.* 1997;350:18.
[91] Carme B., Boulesteix J., Boutes H., et al. Five cases of encephalitis during treatment of loiasis with diethylcarbamazine. *Am J Trop Med Hyg.* 1991;44:684.
[92] Fain A. Current problems of loaiasis. *Bull World Health Organ.* 1978;56:155–167.
[93] Taiwo S.S., Tamiowo M.O. Loa loa meningoencephalitis in Southwestern Nigeria. *West Afr J Med.* 2007;26:156–159.

CHAPITRE 220

Catastrophes naturelles et maladies infectieuses

C. Rapp

Introduction

Les catastrophes naturelles sont responsables d'une augmentation transitoire de la morbidité et de la mortalité dans les zones sinistrées. La majorité des victimes et des décès sont en relation avec des traumatismes, fractures, écrasement de membres, brûlures ou noyades qui sont des événements de santé contemporains de la phase d'impact (0 à 4 jours) de la catastrophe. Le risque potentiel d'éclosion d'épidémies de maladies infectieuses est réel, mais il est surestimé par les autorités sanitaires et les médias, surtout en l'absence de déplacements de populations. Le risque de transmission de maladies par les cadavres est négligeable. Les épidémies de maladies transmissibles sont associées à la phase tardive de la catastrophe naturelle. Elles sont la conséquence de modifications comportementales (hôte) et environnementales qui créent les conditions d'une transmission d'agents infectieux endémiques dans la région touchée.

L'objectif de ce chapitre est double :

- étudier les principales maladies infectieuses transmissibles répertoriées au cours des catastrophes naturelles et leurs déterminants ;
- lister les principales mesures de prévention susceptibles de prévenir les épidémies et d'améliorer l'état de santé dégradé de la population touchée.

Définition

Les catastrophes naturelles s'opposent aux catastrophes technologiques. Il s'agit de situations ou d'événements brutaux, responsables de dégâts matériels et humains importants. Le niveau de souffrance et les besoins dépassent les capacités de réponses locales de la communauté, justifiant le recours à une aide extérieure, nationale ou internationale [1].

Classification

Selon le Centre de recherche et d'épidémiologie des catastrophes de Louvain (*Centre for Research on the Epidemiology of Disasters* [CRED]), l'origine des principales catastrophes naturelles peut être classée en trois catégories : biologique[1], climatique (hydrométéorologiques) ou géophysique. Le tableau 220.1 résume les cinq sous-groupes et les principaux types de catastrophes naturelles répertoriées [1].

Tableau 220.1

Classification des catastrophes naturelles (d'après [1]).

Catégorie de catastrophe	Type
Géophysique	Séismes, éruption volcanique, tsunami, glissement de terrain sec
Météorologique	Tempête (cyclone, typhon, tornade)
Hydrologique	Inondation, glissement de terrain humide
Climatique	Températures extrêmes, sécheresse, feux de végétation
Biologique	Épidémies, invasion d'insectes, ruée animale

Importance épidémiologique

La démographie mondiale, la pauvreté, l'urbanisation galopante et les aléas climatiques expliquent l'augmentation croissante du nombre de personnes résidant dans des régions exposées aux catastrophes naturelles. Depuis quelques décennies, le nombre d'événements et de personnes affectées par des catastrophes naturelles est en progression. De 2003 à 2012, en moyenne, 388 catastrophes naturelles ont été répertoriées chaque année dans le monde (Fig. 220.1). Ces événements ont été responsables en moyenne de 216 millions de victimes et 96 millions de décès chaque année dans le monde [1].

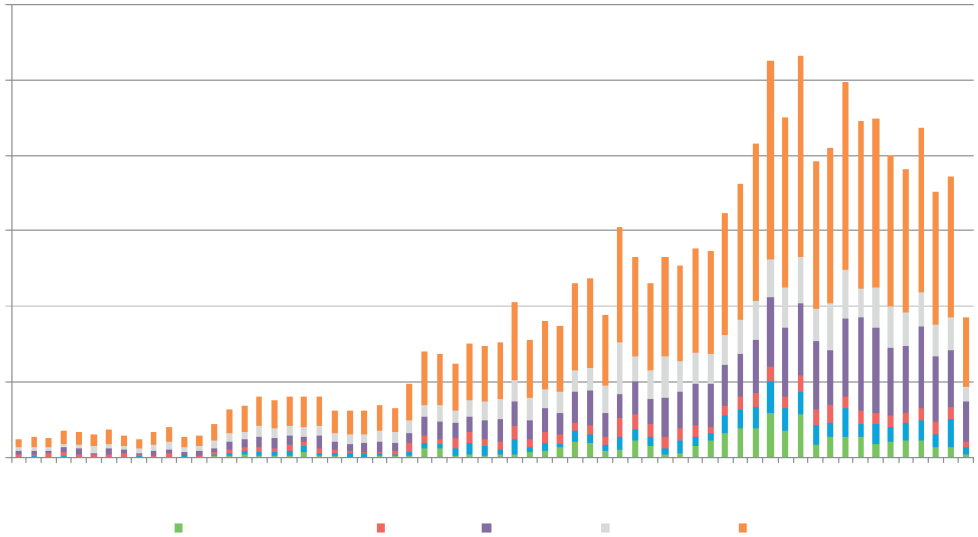


FIG. 220.1 **Type et nombre de catastrophes naturelles survenues dans le monde de 1950 à 2012.**

Source : CRED, 2013.

L'Asie est le continent le plus touché. Dans la dernière décennie, la Chine, l'Indonésie, l'Inde et les Philippines figurent parmi les cinq premiers pays les plus fréquemment victimes de catastrophe naturelle avec les États-Unis. En effet, les catastrophes naturelles ne sont pas l'apanage des pays à revenus limités, le Japon (tremblement de terre et tsunami, 2011) et les États-Unis (ouragan Hurricane, 2005) étant régulièrement frappés par des catastrophes naturelles aux conséquences sanitaires majeures. L'Afrique et l'Europe sont des régions relativement épargnées.

Les inondations et les tempêtes (ouragan, cyclone, tornade, typhon) représentent plus de 60 % des catastrophes naturelles, loin devant les séismes (8 %), les tsunamis (4,5 %) et les éruptions volcaniques (1,6 %). La majorité des décès sont consécutifs aux tremblements de terre et tsunamis [1].

L'impact sanitaire des catastrophes naturelles est en constante augmentation et leur coût économique est estimé à environ 130 milliards de dollars par an, principalement dans les pays industrialisés du fait de l'importance des infrastructures et équipements qui augmentent les dommages induits [1].

Catastrophes naturelles et risques sanitaires

Les catastrophes naturelles sont responsables d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité secondaires aux maladies infectieuses transmissibles [2–6]. Cependant, l'impact sanitaire des infections est très variable selon le type, l'ampleur et la phase de la catastrophe naturelle. En effet, l'épidémiologie des risques infectieux peut être divisée en trois temps par rapport à la survenue de l'événement :

1. Phase d'impact dans les quatre premiers jours : période d'extraction des victimes et de prise en charge initiale des blessés et traumatisés. La majorité des décès surviennent immédiatement et sont d'origine traumatique ou par noyade.
2. Phase de post-impact (4 jours - 4 semaines) : période durant laquelle les premières infections transmises par voies aérienne ou orofécale peuvent survenir chez les blessés et les survivants.
3. Phase de reconstruction (après 4 semaines) : période durant laquelle des infections à incubation longue ou latente vont s'exprimer cliniquement. Durant cette période, les agents infectieux endémiques ou potentiellement importés peuvent être à l'origine d'épidémies favorisées par les déplacements de populations et la destruction des structures sanitaires [3].

Les épidémies dues à des infections transmissibles, tant redoutées par les autorités et les médias, sont rares, de même que le risque de transmission de maladies par les cadavres qui est largement surestimé [3–5].

Facteurs de risque

Les épidémies secondaires à des maladies transmissibles ne sont pas directement liées à la catastrophe naturelle. Elles concernent majoritairement des maladies qui circulent dans la région touchée [2–6]. Plus rarement, il peut s'agir de l'importation d'un agent infectieux au sein d'une population susceptible [3, 5].

La survenue d'une épidémie résulte de la conjonction de plusieurs facteurs de risque exacerbés par les déplacements de populations et les destructions de l'environnement, en particulier des infrastructures sanitaires et des réseaux d'assainissement et d'adduction d'eau.

Dans ces situations d'urgence, la pénurie de moyens, la pauvreté et la promiscuité facilitent l'éclosion d'un phénomène épidémique chez les survivants et les déplacés. Ces épidémies, peu fréquentes en comparaison aux épidémies post-conflits, surviennent le plus souvent quelques semaines ou mois après la catastrophe naturelle [2–5].

Elles touchent électivement les groupes vulnérables (enfants de moins de 5 ans, femmes, personnes âgées), regroupés dans des camps installés en urgence.

Les principaux facteurs favorisant l'émergence d'une épidémie sont listés ci-dessous [3] :

- déplacements de populations d'une zone non endémique vers une zone endémique pour une maladie vectorielle comme le paludisme ou la dengue ;
- surpeuplement des camps de déplacés qui favorise la transmission interhumaine ;
- manque d'eau potable et de structures d'assainissement ;
- mauvaise hygiène générale des déplacés ;
- déficit en structures de soins de santé primaires et en médicaments essentiels ;
- eaux stagnantes après les inondations qui favorisent la pullulation vectorielle et les maladies du péril fécal ;
- insécurité alimentaire ;
- défaut de couverture vaccinale qui favorise les épidémies de rougeole meurtrières, en particulier chez les enfants.

La précocité et la qualité de la réponse locale (apport des besoins vitaux essentiels), le niveau de médicalisation, l'existence d'un système de surveillance des maladies transmissibles et la mise en œuvre rapide des mesures de prévention (campagnes de vaccinations de masse, lutte antivectorielle) influencent la vitesse de diffusion et l'ampleur des épidémies.

Principales maladies infectieuses

Le spectre étiologique des infections rencontrées est étendu (Tableau 220.2). Selon l'OMS, les principales infections se classent en quatre catégories : les maladies transmises par l'eau et les aliments (majoritairement les diarrhées), les infections transmises par voie aérienne, les infections transmises par des vecteurs comme le paludisme ou la dengue et les infections de plaies et blessures [3, 6, 7].

Tableau 220.2

Catastrophes naturelles et risques épidémiques.

Catastrophe naturelle	Pays	Année	Épidémie
Tremblement de terre	Iran	2003	Diarrhées, infections respiratoires
Tremblement de terre	Haïti	2010	Choléra
Tsunami	Indonésie	2004	Diarrhées
Ouragan	États-Unis	2005	Diarrhées
Typhon	Thaïlande	2001	Leptospirose
Inondation	Côte d'Ivoire	2010	Dengue
Tornade	États-Unis	2011	Mucormycose cutanée
Inondation	République dominicaine	2004	Paludisme

Maladies transmises par l'eau et les aliments

Les maladies dues à de l'eau ou des aliments contaminés (maladies du péril fécal) représentent la première cause de morbidité lors de toutes les catastrophes naturelles. Il s'agit d'une cause classique de décès dans les groupes vulnérables.

L'augmentation systématique de l'incidence des diarrhées au cours des catastrophes comme les inondations ou les tremblements de terre contraste avec la rareté des véritables épidémies comme celle survenue en 2004 lors d'une inondation au Bangladesh (> 17 000 cas) [8].

Ces infections sont dues à la contamination fécale des sources d'approvisionnement en eau, plus rarement à la consommation d'aliments contaminés. Elles sont favorisées par la promiscuité et le manque de savon et de latrines [3–7, 9].

Maladies diarrhéiques

De nombreuses épidémies de diarrhées d'origine bactérienne secondaires à des entérobactéries (*Escherichia Coli* entérotoxinogène), *Salmonella*, *Shigella*, ou *Campylobacter* ont été décrites en Asie ou en Afrique [3]. Elles touchent majoritairement les enfants de moins de 5 ans avec une létalité très variable. Dans les pays à hauts revenus, quelques rares épidémies liées à des virus (norovirus) ont été rapportées au Japon et aux États-Unis [3, 10].

Choléra

Les épidémies de choléra, tant redoutées et médiatisées lors des catastrophes naturelles, sont rares et surviennent dans des régions endémiques. Dans les pays à revenus limités, faute de laboratoire de microbiologie, elles sont souvent confondues avec des diarrhées virales sévères [3].

Exceptionnellement, comme lors du tremblement de terre d'Haïti en 2010, elles sont liées à la diffusion rapide d'une souche importée de *Vibrio cholerae* au sein d'une population susceptible. La létalité peut être élevée comme à Haïti en 2010 où elle a été estimée à 6,4 % [11].

Fièvre typhoïde

De rares bouffées épidémiques de fièvre typhoïde ont été décrites en Asie.

Hépatites virales A et E

Dans les pays à bas niveau d'hygiène, ce risque est considéré comme faible, car les enfants, exposés, acquièrent une immunité à un âge précoce. De rares épidémies d'hépatites entériques A (tsunami, Indonésie, 2004) ou d'hépatite E (tremblement terre, Pakistan, 2005) ont été rapportées [3, 4].

Parasitoses

Des cas sporadiques de giardiose, amoebose intestinale, cryptosporidiose (Indonésie, 2001-2003) sont possibles au sein des populations de déplacés, favorisés par le manque d'eau, de latrines et l'absence de lavage des mains [9].

Leptospirose

Parmi les maladies liées à l'eau, le risque de leptospirose est majoré lors des catastrophes naturelles qui facilitent la diffusion de rongeurs. Cette zoonose bactérienne est transmise aux survivants par un contact cutané ou muqueux avec une eau ou de la boue contaminée par les urines de rongeurs riches en leptospires. La proximité des rongeurs, les bains et la boisson d'eau contaminée sont à l'origine de bouffées épidémiques décrites lors des inondations (Australie 2011, Chine 2001, Inde 2000, Nicaragua 1998, Thaïlande 2000) [3, 4, 12, 13].

Maladies à transmission aérienne

Seconde cause de morbidité et de décès au décours des catastrophes naturelles, elles sont favorisées par le surpeuplement, la malnutrition, l'absence d'abri, le climat froid et le défaut de couverture vaccinale [3–6].

Infections respiratoires aiguës

Les infections respiratoires aiguës sont de loin les plus fréquentes. Les difficultés d'accès aux structures de santé et aux antibiotiques expliquent la létalité élevée des pneumonies chez les enfants de moins de 5 ans [3, 4].

Tuberculose

La tuberculose observée dans les situations d'urgences complexes post-conflit est exceptionnellement décrite dans le contexte de catastrophe d'origine naturelle [3].

Rougeole

Infection très contagieuse et meurtrière chez les enfants, la rougeole est une menace épidémique qui doit être systématiquement prise en compte. Sa diffusion est favorisée par la promiscuité dans les camps et son ampleur est dépendante du taux de couverture vaccinale de la population. En 1991, l'éruption du Mont Pinatubo au Pérou a été à l'origine de plus de 18 000 cas de rougeole. Le contrôle rapide de l'épidémie repose sur la réalisation précoce d'une vaccination de masse chez les déplacés [3, 4].

Méningite

Les méningites bactériennes, en particulier à méningocoques sont responsables d'épidémies dans les camps de réfugiés au cours des conflits, la promiscuité amplifiant le risque. De rares cas groupés d'infections invasives à méningocoques ont été rapportés lors de tremblements de terre (Indonésie, 2004 ; Pakistan, 2005) [14].

Grippe

Infection à potentiel épidémique, la grippe est un risque majoré par le surpeuplement et les conditions climatiques. À l'exception de quelques cas observés lors du tremblement de terre survenu au Japon en 2011, ce risque est peu documenté au décours des catastrophes naturelles [3].

Pneumonies par inhalation

Lors des inondations et tsunamis, des cas de pneumonies par inhalation ont été rapportés, en particulier lors de noyades. Il s'agit le plus souvent de pneumonies liées à des bactéries d'origine aquatique (eau de mer), plus rarement d'une mélioïdose due à *B. pseudomallei* [13–15].

Une épidémie de coccidioïdomycose par inhalation de spores de *C. immitis* a été décrite aux États-Unis lors d'une exposition prolongée à des nuages de poussières [16].

Maladies vectorielles

Paludisme

Des épidémies de paludisme ont été rapportées lors de catastrophes hydrométéorologiques survenues dans des zones endémiques. Au cours des inondations, cyclones ou ouragans, l'eau stagnante et les bouleversements environnementaux favorisent l'implantation de nouveaux gîtes larvaires de moustiques du genre *Anopheles*. L'augmentation de la population de vecteurs, la densité du réservoir humain et l'interruption des activités de lutte antivectorielle collective créent les conditions propices à une transmission intense au sein d'une population non immunisée. Les épidémies de paludisme surviennent classiquement 4 à 8 semaines après la catastrophe naturelle et peuvent s'échelonner sur plusieurs mois [3–5, 7].

Arboviroses

Dengue

La dengue, arbovirose transmise par la piqûre de moustiques du genre *Aedes*, est un risque épidémique favorisé par les conditions climatiques (pluies), les collections d'eaux stagnantes (gîtes artificiels) créées par la destruction du réseau de distribution d'eau, les débris multiples et l'absence d'élimination des déchets [3–5, 7].

Infection par le virus *West Nile*

Quelques bouffées épidémiques d'encéphalites à virus *West Nile* transmises par piqûre de moustiques du genre *Culex* ont été décrites lors d'inondations aux États-Unis et en Europe [3].

Autres maladies transmises par des vecteurs

Des épidémies de gale, pédiculose, typhus et peste ont été décrites dans des camps de déplacés.

Infections liées aux blessures et plaies

Les plaies et blessures représentent une cause de morbidité fréquente lors des catastrophes naturelles. Elles se compliquent d'infections de la peau et des tissus mous de sévérité variable [3–7].

La nature des blessures (plaies délabrantes, blessures par écrasement), la présence de débris (matériaux, vêtements), la contamination par des éléments telluriques, de l'eau douce ou salée, et l'absence de prise en charge précoce et adaptée constituent des facteurs favorisant l'infection. Le risque de tétanos doit être systématiquement évoqué en raison de la sévérité de son pronostic. Les infections bactériennes liées à une contamination primaire par la flore endogène des blessés ou bien la flore exogène tellurique ou aquatique sont au premier plan. L'émergence de bactéries multirésistantes, qui circulent dans les pays touchés par les catastrophes naturelles (Asie en particulier), pose des problèmes diagnostiques et thérapeutiques.

Infections bactériennes

Tétanos

Le tétanos est à l'origine de nombreux cas lors de tremblements de terre (Pakistan, 2005) ou de tsunamis (Indonésie, 2004). Cette toxi-infection est secondaire à la contamination d'une plaie par *Clostridium tetani*, bactérie tellurique qui pénètre sous forme de spore tétanique à travers une effraction cutanéomuqueuse. Le taux de létalité peut être élevé (18 % en Indonésie en 2004) [3, 7, 14]. La faible couverture vaccinale des populations de déplacés, le défaut d'accès aux soins et l'absence de stocks de vaccins ou sérums majorent le risque qui est exceptionnel dans les pays à hauts revenus.

Infections de la peau et des tissus mous

La grande majorité des infections de plaies sont liées à des bactéries de la flore endogène des blessés (streptocoques, staphylocoques). Dans les catastrophes hydrométéorologiques, en particulier au cours des tsunamis, la fréquence des bactéries d'origine aquatique est élevée. Il s'agit le plus souvent d'infections polymicrobiennes associant des *Aeromonas*, des *Vibrio* non cholériques (*V. fulnificus, V. parahaemolyticus*), *Pseudomonas aeruginosa* et d'autres bacilles Gram négatif (*E. coli, Klebsiella pneumonia*). La prise en charge de ces infections est compliquée par le manque de laboratoires et la prévalence élevée de la multirésistance aux antibiotiques. De rares cas d'infections à *Burkholderia pseudomallei*, responsables d'abcès cutanés ou de formes systémiques (mélioïdose), et quelques cas de nocardioses cutanées ou d'infections par des mycobactéries atypiques (*M. chelonae, M. abscessus*) ont été décrits lors de tsunamis (Thaïlande, 2004) [13, 17].

La possibilité d'infections nosocomiales par des bactéries multirésistantes (SARM (staphylocoques résistants à la méticilline) , bacille Gram négatif) transmises par voie manuportée lors de la chaîne de soins est à considérer, en particulier en cas d'échec d'un traitement probabiliste par une bêtalactamine active sur les staphylocoques.

Infections fungiques

Des cas de mucormycoses cutanées ont été observés chez des sujets immunocompétents lors de tornades (États- Unis, 2011) ou tsunamis. L'infection est causée par la pénétration de spores de champignons filamenteux du genre *Mucorales*, retrouvés dans le sol et les matériaux en décomposition [18].

Infections et cadavres

Le risque épidémique associé aux cadavres d'origine humaine ou animale est surestimé par les autorités et les médias [3–5, 19]. À ce jour, aucune preuve d'un lien entre la présence de nombreux cadavres et une épidémie n'a été documentée [3–5, 19]. Lors des catastrophes naturelles, la majorité des décès sont d'origine traumatique et surviennent chez des sujets non infectés. Au contraire, le risque infectieux est représenté par le réservoir des survivants. La grande majorité des agents infectieux ne survivent pas longtemps dans un cadavre et les agents infectieux contemporains de la putréfaction ne sont pas pathogènes pour l'homme. L'odeur de putréfaction est difficile à supporter, mais sans risque pour la santé.

Quelques agents transmissibles par voie sanguine (virus des fièvres hémorragiques virales comme Ebola ou Marburg, VIH, VHB) et certains agents entériques comme le choléra peuvent persister de façon prolongée dans les cadavres.

Les personnels chargés de la collecte et de l'évacuation des corps doivent être formés à l'utilisation d'éléments de protection individuelle (gants, masque facial ou visière, bottes, tablier) et aux techniques de désinfection (solutés hydro-alcooliques, chlore). Lorsqu'elles sont disponibles, l'utilisation de housses mortuaires en plastique est privilégiée. Les inhumations dans des fosses communes et les crémations de masse ne sont ni nécessaires ni recommandées. Les cadavres et restes humains doivent être regroupés dans des sites sécurisés (morgue) temporaires, à l'abri du public et des animaux, idéalement en chambre froide afin de faciliter l'identification qui est un objectif indispensable [20]. Les pratiques culturelles et religieuses des victimes et de leurs familles doivent être respectées.

Mesures de prévention

La prévention du risque épidémique au cours des catastrophes naturelles vise à limiter le risque épidémique et améliorer les conditions de vie des survivants. Elle repose sur une évaluation rapide de la situation sanitaire, associée à la mise en œuvre d'actions prioritaires qui devront être évaluées [3, 21]. Elle partage des principes communs à toutes les situations d'urgences humanitaires et se résume à dix actions essentielles, résumées dans l'encadré 220.1.

Encadré 220.1

Liste des dix points clés de la gestion sanitaire au cours d'une catastrophe naturelle

1. Évaluation initiale de l'impact sanitaire.
2. Coordination des différents acteurs nationaux et internationaux.
3. Abris et campements.
4. Eau et assainissement.
5. Alimentation.
6. Campagne de vaccination de masse contre la rougeole.
7. Soins de santé primaires urgents.
8. Lutte anti-vectorielle collective et individuelle.
9. Mise en place d'un système de surveillance et d'alerte épidémiologique.
10. Gestion des ressources humaines.

Évaluation

L'évaluation sanitaire initiale répond à trois objectifs principaux :

1. Estimer : le nombre de victimes et de morts, l'importance de la population de déplacés et leurs conditions de vie (abris, camps, approvisionnement en eau et assainissement, nourriture), la circulation de maladies endémiques dans la région sinistrée.
2. Dresser l'inventaire des ressources humaines et matérielles disponibles.
3. Faire une première estimation des besoins nécessaires : besoins de soins médicaux et chirurgicaux puis besoins d'hygiène, d'eau et d'alimentation.

Actions prioritaires

Cinq mesures de prévention prioritaires vont permettre de réduire le risque de maladie transmissible : l'apport en besoins essentiels (abri, eau, sanitaires, alimentation), les soins de santé primaires, la vaccination de masse, la lutte anti-vectorielle et la mise en place d'un système de surveillance et d'alerte épidémiologique.

Besoins essentiels (abris, eau, assainissement, alimentation)

Hygiène du campement et hygiène générale

Les camps de déplacés doivent répondre à des normes internationales et être sécurisés. Les personnes déplacées doivent être protégées des intempéries par des tentes ou des bâches plastiques. Au sein des abris, la surface utile minimale doit être de 3,5 m^2 par personne.

L'approvisionnement en eau en quantité suffisante (minimum 20 litres/personne/jour) est la mesure la plus importante pour limiter les maladies du péril fécal. Un point d'eau (robinet) doit être disponible pour 200 personnes. Cette eau doit être potable. La chloration est la méthode de choix pour la désinfection de l'eau. Une quantité de 250 grammes de savon par personne et par mois doit être fournie. L'élimination des excrétas humains par l'aménagement de latrines (minimum 1/20 personnes) est impérative. Celles-ci doivent être installées à plus de 30 m de distance des abris et plus de 100 m des sources d'approvisionnement en eau. L'élimination des déchets par une filière spécifique est complémentaire (poubelles, incinérateurs) [3].

Alimentation

La distribution de denrées non périssables consommables sans cuisson ou avec des moyens simples avec un apport calorique de 2 100 kcal/personne est prioritaire. Elle sera complétée par des supplémentations nutritionnelles pour les populations vulnérables (femmes enceintes, enfants) selon les besoins [3].

Éducation sanitaire

Complément indispensable des mesures d'hygiène générale, des séances d'éducation sanitaire au profit des déplacés doivent être organisées. L'utilisation conjointe de relais communautaires pour véhiculer les messages sur le lavage des mains, l'utilisation des latrines, l'utilisation des moustiquaires et les vaccinations est indispensable.

Vaccination de masse

La mise en place d'une campagne de vaccination de masse contre la rougeole au sein d'une population de déplacés est une mesure urgente, coût-efficace dans les catastrophes. Elle doit être réalisée rapidement et cibler, sur les données de la surveillance épidémiologique, le plus souvent tous les enfants de 6 mois à 15 ans avec un objectif de couverture vaccinale supérieur à 90 %. La vaccination est le plus souvent associée à une supplémentation en vitamine A.

Les vaccinations de masse contre le choléra, les hépatites ou la typhoïde ne sont pas recommandées [3].

Soins de santés primaires

Plaies

La prise en charge des plaies repose sur un lavage à l'eau et au savon, une désinfection par un antiseptique, un parage chirurgical précoce et une antibiothérapie probabiliste dans les plaies contuses prises en charge tardivement. L'évaluation du risque de tétanos est systématique. Le vaccin antitétanique et les immunoglobulines antitétaniques, qui doivent être disponibles dans les structures de soins, seront administrés selon la gravité de la plaie et le statut immunitaire du blessé [3–5].

Maladies infectieuses

La réduction de la morbi-mortalité par diarrhée repose sur la réhydratation précoce par les solutés de réhydratation orale (SRO), selon les recommandations de l'OMS.

Les infections cosmopolites diverses (cutanées, respiratoires) et le paludisme doivent faire l'objet d'un traitement par un anti-infectieux essentiel (antibiotiques, antipaludiques de type ACT), selon des protocoles conformes aux recommandations nationales.

Ces soins de première ligne doivent être réalisés dans des structures de type dispensaire facilement accessibles. Secondairement, des activités spécifiques visant à prendre en charge des pathologies chroniques en rupture de traitement (tuberculose, infection VIH) seront développées.

Lutte antivectorielle

La lutte antivectorielle, qui vise à réduire la transmission du paludisme ou des arboviroses, est prioritaire, en particulier dans les camps de déplacés. Elle repose sur la destruction des gîtes larvaires (collections d'eau), la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action et les pulvérisations domiciliaires d'insecticides selon le mode d'habitat.

Surveillance et alerte épidémiologique

La mise en place d'un système de surveillance et d'alerte épidémiologique est un complément indispensable de l'évaluation initiale. Ses objectifs sont de réaliser un suivi continu de l'état de la population et de l'incidence des principales maladies cibles (diarrhée, choléra, rougeole, infection respiratoire aiguë, paludisme, méningite), d'identifier les priorités sanitaires, de dépister précocement une épidémie et d'évaluer l'impact des mesures entreprises.

La mise en place rapide des actions prioritaires et l'évaluation périodique des ressources et des besoins reposent sur des plans de riposte préparés en amont et une excellente coordination entre les acteurs des gouvernements, les organisations non gouvernementales (ONG) et les acteurs institutionnels des urgences complexes (UNHCR, OMS, UNICEF).

Conclusion

Le risque épidémique est réel mais faible lors des catastrophes naturelles. Le risque de transmission de maladies par les cadavres est négligeable. Les épidémies associées aux catastrophes naturelles sont liées aux déplacements des populations et aux effets synergiques de nombreux facteurs favorisants, tels que la promiscuité, la pénurie en eau et en assainissement. Les maladies diarrhéiques, les infections respiratoires aiguës, le paludisme, la rougeole et les infections de la peau et des tissus mous sont les causes de morbidité les plus fréquentes. La prévention du risque épidémique repose en amont sur un plan de préparation et de riposte robuste et un système de surveillance et d'alerte épidémiologique de qualité. Dans l'urgence, la réponse rapide repose sur l'apport des besoins essentiels (abris, eau, assainissement, alimentation), la vaccination de masse, les soins primaires, la lutte antivectorielle et la mise en place d'un système de surveillance et d'alerte épidémiologique.

Références

[1] Guha-Sapir D., Hoyois P. *Annual Disaster Statistical Review 2013 : The numbers and trends.* Brussels: CRED; 2014. http://www.cred.be:sites/default/files/ADSR2013.pdf Available on.

[2] Aghababian R.V., Teuscher J. Infectious diseases following major disasters. *Ann Emerg Med.* 1992;21:362–367.

[3] Kouadio I.K., Aljunid S., Tamikagi T., et al. Infectious diseases following natural disasters : prevention and control mesures. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10:95–104.

[4] Watson J.T., Gayer M., Conolly M.A. Epidemics after natural disasters. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1–5.

[5] Murthy S., Christian M.D. Infectious diseases following disasters. *Disaster Med Public Health Prep.* 2010;3:232–238.

[6] World Health Organization. *Flooding and communicable diseases factsheet. Risk assesment and preventive measures.* Available on : www.whoint/hac/techguidance/ems/flood-cds/en/.

[7] Jafari N., Shahsanai A., Loghmani A. Prevention of communicable diseases after disaster : A review. *J Res Med Sci.* 2011;16:956–962.

[8] Qadri F., Khan A.I., Furuque A.S.G. Enterotoxigenic *Escherichia Coli* and *Vibrio cholerae* diarrhea. *Bangladesh Emerg Infect Dis.* 2005;11:1104–1107.

[9] Ligon B.L. Infectious diseases that pose specific challenges after natural disasters : A review. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2006;17:36–45.

[10] Waring S.C., Reynolds K.M., D'Souza G., et al. Rapid assessment of households needs in the Houston area after tropical storm Allison. *Disaster Manag Response.* 2002, September 3–9.

[11] World Health Organization. *Health action in crises. Haiti: response to the cholera outbreak.* Available on : www.who.int/hac/crises/hti/higlights/october2010/en/index.html.

[12] Karande S., Bhatt M., Kelkhar A. An observational study to detect leptospirosis in Mumbai. *India Arch Dis Child.* 2003;88:1070–1075.

[13] Linscott A.J. Natural disasters – a Microbe's Paradise. *Clin Microbiol.* 2007;29:57–60.

[14] World Health Organization. Epidemic prone disease surveillance and response after the tsunami in Aceh Province, Indonesia. *Wkly Epidemiol Rec.* 2005;80:160–164.
[15] Chierakul W., Winothai W., Wattanawaitunechai C., et al. Melioidosis in 6 tsunami survivors in southern Thailand. *Clin Infect Dis.* 2005;41:982–990.
[16] Schneider E., Hajjeh R.A., Spiegel R.A., et al. A coccidioidomycosis outbreak following the Northridge, Calif, earthquake. *JAMA.* 1997;277:904–908.
[17] Garzoni C., Emonet S., Legout L., et al. Atypical infections in tsunami survivors. *Emerg Infect Dis.* 2005;10:1591–1593.
[18] Center for disease control and Prevention. Fatal fungal soft-tissue infections after a Tornado Joplin Missouri. *MMWR Rep.* 2011;60:992.
[19] De Ville de Goyet C. Epidemic caused by dead bodies: a disaster myth that does not want to die. *Rev Panam Salud Publica.* 2004;15:297–299.
[20] CDC: Interim health recommendations for workers who handle human remains. Available on : http://www.bt.cdc.gov/disasters/handleremains.
[21] Waring S.C., Brown B.J. The threat of communicable diseases following natural disasters. *Disasters Manage Response.* 2005;3:41–47.

[1] Les catastrophes biologiques ne seront pas abordées dans ce chapitre.

CHAPITRE 221

Infections émergentes, infections à risques biologique et épidémiologique

P. Tattevin; E. Saïkhali; C. Michelet

Introduction

Le regroupement, dans un même chapitre, des infections émergentes et des infections à risque biologique et épidémiologique est justifié par les compétences que ces maladies exigent de la part des praticiens amenés à les prendre en charge : Il s'agit d'être vigilant, de savoir reconnaître « l'inhabituel », de le caractériser, et, le cas échéant, de le signaler… Le tout dans les plus brefs délais [1]. En France, l'organisation de la réponse aux infections émergentes et aux infections à risque biologique et épidémiologique repose d'ailleurs sur le même réseau, avec des établissements de santé de référence répartis sur l'ensemble du territoire, et une coordination opérationnelle confiée au COREB (coordination opérationnelle régionale des urgences infectieuses et du risque épidémique et biologique).

Le concept de maladies émergentes est véritablement né en 1992, à l'occasion d'un rapport de l'Institute of Medicine (IOM), définissant ainsi les infections émergentes : « Infections nouvelles ou réémergentes, dont l'incidence chez l'Homme a augmenté au cours des deux dernières décennies ou menace d'augmenter dans un futur proche » [2]. Dans ce rapport, six facteurs majeurs d'émergence des maladies infectieuses sont proposés [3] :

- les bouleversements démographiques (urbanisation, croissance démographique) ;
- les changements des pratiques industrielles ;
- les modifications de l'occupation des sols ;
- l'augmentation spectaculaire des volumes et des vitesses des échanges internationaux, concernant non seulement les mouvements de l'homme, mais aussi des animaux, des denrées alimentaires ;
- les capacités d'adaptation des micro-organismes ;
- l'effondrement de nombreux systèmes de santé publique à différents niveaux (local, national, global).

Plus de 20 ans plus tard, la liste des maladies infectieuses qui ont émergé contient des noms connus de tous, à travers les alertes qu'elles ont suscitées (tableau 221.1). Il existe dans l'histoire des maladies émergentes des infections réellement nouvelles, à l'instar du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), inconnu fin 2002, et dans tous les esprits au printemps 2003 [4], ou de son cousin le *middle-east respiratory syndrome coronavirus* (MERS-CoV), qui sévit sur la péninsule Arabique depuis 2012 [5]. Ces émergences *ex nihilo* illustrent une des difficultés fondamentales contenues dans le concept des maladies émergentes : il faut être prêt pour l'imprévu [6]…

Tableau 221.1

Infections émergentes nouvellement identifiées, 1993-2015.

Année	Agent pathogène	Maladie	Géographie
1993	Virus *sin nombre* (hantavirus)	Pneumopathie sévère	Amérique du Nord (contage rongeurs)
1994	Virus Hendra (paramyxovirus)	Encéphalite	Australie (contage chevaux)
1996	Prion	Nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob	Royaume-Uni, France
1996	Monkeypox virus	Éruption fébrile varioliforme	Cas sporadiques en Afrique intertropicale Épidémie Congo 1996-1997, États-Unis 2003
1997	Virus influenza A (H5N1)	Grippe sévère, peu transmissible	Premiers cas à Hong Kong en 1997 Cas sporadiques documentés en Asie et Afrique (surtout Égypte, Indonésie et Vietnam)
1999	Virus Nipah (paramyxovirus)	Encéphalite	Malaisie, Inde, Bangladesh (contage porcs)
2001	Métapneumovirus	Pneumopathies bénignes du jeune enfant, graves chez l'immunodéprimé ou le sujet âgé	Mondiale
2003	*Severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV),	Syndrome respiratoire aigu sévère	Mondiale lors de l'épidémie en 2003 ; aucun cas signalé depuis 2004
2005	*Human bocavirus*	Pneumopathies bénignes du jeune enfant	Mondiale
2009	Virus influenza A (H1N1) 2009	Pandémie grippale	Émergence au Mexique, diffusion mondiale en quelques semaines
2012	*Middle-east respiratory syndrome coronavirus* (MERS-CoV),	Pneumopathies souvent graves	Péninsule Arabique
2013	Virus influenza A (H7N9)	Grippe sévère, peu transmissible	Chine

Dans cet ouvrage, nous avons pris le parti de sélectionner les maladies émergentes qui nous paraissent d'intérêt pour le réanimateur, en les regroupant de manière syndromique, le but étant de pouvoir, devant un tableau clinique inhabituel, connaître les principales maladies émergentes à évoquer. Nous avons traité en priorité celles dont la probabilité de rencontre nous paraît non négligeable, mais le lecteur y croisera également des maladies non signalées depuis plusieurs années à l'heure où nous écrivons ces lignes, en gardant à l'esprit que les maladies émergentes ont démontré leur capacité à réapparaître, parfois après plusieurs décennies d'extinction. Nous n'avons aucune prétention d'exhaustivité, qui comporterait le risque de faire de ce chapitre un long catalogue, et qui n'est, de toute façon, pas réaliste.

Infections respiratoires sévères

Les infections liées aux virus influenza : virus aviaires A (H5N1) et A (H7N9) et virus pandémique A (H1N1) 2009

Virologie

Les virus grippaux évoluent selon deux mécanismes : les glissements sont des variations antigéniques discrètes et continues qui ne modifient pas la structure globale du virus. L'Homme conserve une immunité partiellement protectrice, d'une année sur l'autre, face aux épidémies saisonnières liées à ces virus. Ces glissements se produisent au moment de la synthèse des ARN viraux, en raison du taux élevé d'erreurs de

l'ARN polymérase virale. Afin de prendre en compte ces variations antigéniques, l'Organisation mondiale de la santé (OMS), fixe chaque année, en février, la composition du vaccin en fonction des principales souches en circulation sur l'année précédente. En opposition à ces glissements antigéniques, les cassures sont des changements radicaux de la structure de l'hémagglutinine (H) et/ou de la neuraminidase (N) du virus de la grippe, survenant à l'occasion de réassortiments génétiques entre virus de sous-types différents.

Historique

La pandémie grippale la plus meurtrière à ce jour a été la célèbre « grippe espagnole ». Des études menées sur des cadavres d'Inuits et de Norvégiens conservés dans la glace depuis 1918 ont montré que l'agent responsable de cette pandémie est un virus d'origine aviaire A (H1N1), qui, par un petit nombre de mutations (une dizaine), s'est humanisé. L'immunité antigrippale préexistante à cette « cassure » antigénique ne protégeait pas les populations vis-à-vis de cette nouvelle souche, qui a tué environ 50 millions de personnes durant la pandémie 1918-1919. Dans certaines communautés, 10 % de la population est décédée durant les deux premières semaines de la pandémie [7], qui s'est par ailleurs signalée par une mortalité élevée chez les adultes jeunes sans comorbidité antérieure (caractéristique que l'on retrouve pour la plupart des pandémies grippales) et a été responsable d'une diminution globale de l'espérance de vie de dix ans, cette année-là [8].

En janvier 2004, l'OMS lançait une alerte liée à la transmissibilité du virus A (H5N1) à l'Homme. Onze ans plus tard, plus de 700 cas humains ont été documentés dans le monde, dont plus de la moitié sont décédés en quelques jours, malgré le jeune âge et l'absence de comorbidité de la plupart des victimes. Le suivi attentif de la virulence et de la transmission de ce virus, ne suggère pas de changement significatif, près de 20 ans après les premiers cas décrits. À ce jour, le virus influenza A (H5N1) ne se transmet que très difficilement entre humains, même si une transmission interhumaine très probable a été rapportée dans quelques clusters, dans des conditions particulièrement propices (contact très étroit et prolongé, non protégé, patiente index excrétant probablement le virus en grandes quantités) [9]. L'incidence des nouveaux cas humains est restée globalement stable à l'échelle de la planète jusqu'à 2009, mais l'épidémie n'en est pas pour autant figée : les pays qui rapportent le plus de cas humains changent (le Vietnam initialement, dépassé par l'Indonésie en 2006 ; émergence de nombreux cas en Égypte depuis début 2007 – ces trois pays totalisant plus des trois quarts des cas déclarés à ce jour). Surtout, l'extension progressive de la zone géographique où des infections ont été documentées chez des animaux sauvages et d'élevages montre que l'espoir d'éradication du virus A (H5N1) par l'abattage de 1,5 million de volailles suspectes à Hong Kong en 1997, lors de la première épidémie de virus influenza A (H5N1) chez l'homme (18 cas, 6 décès), n'était qu'une illusion. Depuis, le virus A (H5N1) n'a cessé d'évoluer : son antigénicité s'est modifiée, le spectre des animaux susceptibles d'être infectés a augmenté. C'est apparemment encore insuffisant pour permettre une transmission interhumaine soutenue, qui signerait probablement le début d'une pandémie. Cependant, du fait de l'étendue de l'épizootie et du taux important d'erreurs commises par l'ARN polymérase virale, la probabilité que de nouvelles mutations émergent est élevée [10]. L'étendue des dégâts que causerait une pandémie grippale liée à un virus A (H5N1) humanisé dépendrait, certes, de la virulence que conserverait ce virus à l'issue de ces mutations, mais aussi beaucoup de la capacité de notre système de santé et de notre société dans son ensemble, à réagir et à s'organiser. C'est l'enjeu des plans de préparation de l'organisation des soins en cas de pandémie grippale, édictés et régulièrement remis à jour par la Direction générale de la santé (DGS) en France, et par de nombreuses autres institutions dans le monde, dont l'OMS.

Ces plans de préparation de l'organisation des soins en cas de pandémie grippale ont été mis à contribution en 2009, à l'occasion de la pandémie grippale A (H1N1) 2009. Le virus de la grippe A (H1N1) 2009 contient des gènes d'origines porcine, aviaire et humaine. Le virus a diffusé rapidement à l'ensemble du monde dans les semaines qui ont suivi son apparition et l'OMS a qualifié la situation de pandémie en juin 2009. Les symptômes ont été globalement similaires à ceux de la grippe saisonnière, mais ce virus a provoqué en 2009 des pneumonies virales sévères chez l'adulte jeune, les femmes enceintes et les patients obèses, nécessitant une prise en charge lourde en réanimation [8, 11]. Les personnes âgées, qui avaient été exposées à des souches similaires dans le passé ont été moins touchées que le reste de la population, mais avec une létalité plus élevée. L'OMS a déclaré la phase post-pandémique en août 2010. Depuis, ce virus reste impliqué dans une proportion non négligeable des grippes en France, mais se comporte comme les autres virus grippaux saisonniers.

En février 2013, les premiers cas d'infections humaines à un autre virus influenza aviaire, A (H7N9) étaient rapportés en Chine [12, 13]. Deux ans plus tard, près de 600 cas ont été documentés, avec une létalité de 20 %. L'âge médian des cas est de 60 ans, avec une surreprésentation masculine. Même si sa transmission n'est pas parfaitement élucidée, la répartition des cas, et les enquêtes systématiques réalisées chez les contacts, suggèrent que la transmission interhumaine est peu probable, la plupart des cas ayant par contre des contacts avérés avec des oiseaux. Aucun cas n'a été contracté hors de Chine. Le Haut Conseil de santé

publique a émis des recommandations sur la prise en charge des cas suspects de grippe aviaire, A (H5N1) ou A (H7N9), accessible par http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-aviaire/Surveillance-definitions-de-cas-et-conduite-a-tenir-pour-la-grippe-aviaire-a-virus-A-H5N1-et-A-H7N9.

Le virus influenza A (H5N1) en 2015

L'évolution continue de ce virus A (H5N1) [14], peut rendre rapidement obsolète ce qui suit, correspondant aux données disponibles en 2015. À cette date, la transmission de ce virus à l'homme se fait par contact direct avec des animaux infectés, lors de l'abattage, du dépeçage, du plumage ou de la manipulation de volailles non cuites. Après cuisson à 70 °C, le virus est détruit et la volaille bien cuite ne pose donc aucun souci. Par contre, la congélation ne détruit pas le virus A (H5N1).

La période d'incubation moyenne du virus A (H5N1) chez l'homme est de cinq à sept jours (maximum rapporté : 17 jours). Les premiers symptômes sont ceux d'une grippe classique : début brutal, céphalées, arthralgies, myalgies, catarrhe oculonasal, avec cependant une plus grande fréquence des signes digestifs (diarrhées, vomissements, douleurs abdominales dans 67 à 100 % des cas selon les séries). Environ un quart des patients présentent initialement des symptômes peu évocateurs de grippe. Les principales anomalies biologiques sont la leucopénie (60 à 80 % des cas), la lymphopénie, la thrombopénie et une élévation modérée des transaminases. L'atteinte pulmonaire, qui fait toute la gravité de la maladie, apparaît cliniquement vers le 5e jour, avec une dyspnée rapidement progressive, une toux et des expectorations souvent teintées de sang. La radiographie thoracique se dégrade à partir du 7e jour avec un infiltrat bilatéral symétrique rapidement évolutif, sans atteinte pleurale. Les patients décèdent en moyenne neuf à dix jours après les premiers symptômes dans un tableau de détresse respiratoire aiguë réfractaire à toute thérapeutique. Plusieurs cas de grippe aviaire sans aucun signe respiratoire ont également été rapportés (encéphalite) [10].

Les données concernant la prise en charge des cas suspects, la définition des cas possibles, les mesures d'isolement, les méthodes diagnostiques et les procédures de signalement aux autorités sont régulièrement modifiées en fonction des données disponibles et des systèmes mis en place. En France, l'InVS (http://www.invs.fr) propose des fiches pratiques destinées aux professionnels de santé, régulièrement mises à jour, ainsi que des mises au point sur l'épidémie et l'épizootie.

Perspectives de traitements

Un traitement précoce par inhibiteur de la neuraminidase (Oseltamivir), à fortes doses (150 mg × 2/j), est recommandé en cas de suspicion d'infection grave par le virus A (H5N1) ou A (H7N9). La durée de traitement n'a pas été clairement déterminée, mais par analogie avec les infections graves par le virus A (H1N1) 2009, où la persistance d'identification d'acides nucléiques viraux (PCR) a été documentée pendant plusieurs semaines, il semble licite de prolonger ce traitement tant que la pneumopathie grippale semble évolutive. Il n'existe pas, en 2015, de traitement antigrippal efficace disponible par voie injectable.

La corticothérapie ne semble apporter aucun bénéfice au cours des grippes graves, et pourrait même être délétère, d'après des données expérimentales, des études cas-témoins, et les études de cohortes réalisées pendant la pandémie grippale A (H1N1) 2009. Cependant, compte tenu de la virulence très variable des différents virus grippaux, il n'est pas exclu que la corticothérapie soit bénéfique pour certaines grippes graves, lorsque la physiopathologie fait intervenir une réponse inflammatoire excessive et délétère. Le développement des techniques d'oxygénation par membrane extracorporelle (*extracorporeal membrane oxygenation*, ou ECMO) a été largement exploité pour la pandémie grippale, et semble avoir sauvé de nombreux patients [15].

Les vaccins antigrippaux usuels sont constitués de virus inactivés produits à partir de culture cellulaire sur œufs embryonnés de poulet, mais cette méthode n'est pas applicable pour le virus A (H5N1), trop pathogène pour ces cultures cellulaires. Plusieurs pistes sont suivies pour mettre au point une méthode de production d'un vaccin adapté au virus A (H5N1) responsable d'une pandémie, mais on se heurte là à une difficulté majeure : la pandémie serait, par essence, mondiale, avec donc un besoin simultané de plusieurs milliards de doses vaccinales, toute la population pouvant être considérée comme à haut risque dans ce contexte (pas d'immunité antérieure, létalité élevée même en l'absence de comorbidité).

Le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)

Historique

En novembre 2002, une épidémie de pneumopathies atypiques survient dans la province de Guangdong, en Chine, mais n'est signalée que quelques mois plus tard, retardant ainsi la recherche de l'agent responsable

et permettant l'apparition explosive de l'épidémie ultérieure. Ceci souligne la nécessité de la collaboration internationale devant tout phénomène infectieux émergent. Le 21 février 2003, un médecin de Guangdong présentant des signes respiratoires passe une nuit dans l'hôtel M…, à Hong Kong, durant laquelle il va transmettre l'agent du SRAS à seize pensionnaires de cet hôtel international, dont beaucoup vont franchir des frontières dans les jours qui suivent. En quelques semaines, l'épidémie de SRAS va diffuser à vingt-cinq pays, dans cinq continents, et toucher plus de 8 000 patients, dont 774 vont décéder [4]. En moins de trois mois, grâce à des efforts majeurs et à une collaboration internationale inédite, l'agent responsable de cette épidémie a été identifié, des tests diagnostiques ont été mis au point et la séquence complète de son génome a été obtenue. L'épidémie est déclarée totalement interrompue le 5 juillet 2003, et aucun cas humain n'a été signalé depuis, en dehors de trois cas acquis par du personnel travaillant sur l'agent du SRAS à l'occasion de prises de risque avérées, et de quatre cas signalés entre le 16 décembre 2003 et le 30 janvier 2004, non sévères, n'ayant pas conduit à une chaîne de transmission interhumaine, et restés isolés à ce jour [16]. L'histoire retiendra la prise en charge globale de cette épidémie comme une réussite en termes de réponse coordonnée de la communauté internationale, alors que l'OMS, pour la première fois, a imposé ses recommandations aux gouvernements concernés, ce qui était parfaitement justifié par la gravité de la situation mondiale. Cette épidémie a, par contre, pointé du doigt les carences de nombreux pays en termes de vigilance sanitaire et de capacité à reconnaître et signaler précocement les phénomènes anormaux. L'OMS a, depuis, mis en place un réseau mondial d'alerte et d'action en cas de phénomène épidémique, le *global outbreak alert and response network* (GOARN), en 2000, et le règlement sanitaire international (RSI) a été sérieusement modernisé en 2005 [17]. Le SRAS a donc profondément modifié les mentalités concernant les infections émergentes et les structures qui contribuent à la veille épidémiologique au niveau mondial. Même si l'agent du SRAS ne réapparaissait jamais, il a durablement laissé son empreinte [16].

Que retenir du SRAS de 2003 ?

La transmission a été principalement interhumaine, respiratoire, avec des particularités pas toutes élucidées depuis :

- les infections asymptomatiques ont été très rares à la phase épidémique ;
- contrairement à la grippe saisonnière, la transmission dans les foyers de patients infectés a été peu efficace ;
- la transmission à l'hôpital a, à l'inverse, joué un rôle amplificateur prépondérant, le personnel de santé payant un lourd tribut, représentant 20 % des cas dans les cinq pays les plus touchés (les extrêmes étant la Chine : 19 % et le Canada : 43 %). Les soignants ont, de plus, joué un rôle de catalyseur au début de l'épidémie, représentant 63 % des cas initiaux à Hanoï et 46 % à Hong Kong ;
- il a manifestement existé des patients très contagieux (*super-spreaders*, tel le cas index de l'hôtel M…) avec une élimination du virus en grande quantité, pendant des semaines, pour ceux qui ont été hospitalisés longtemps en réanimation. Cependant, le taux d'attaque (nombre de cas secondaires générés à partir d'un cas), a été plutôt bas, estimé entre 2,2 et 3,7 (contre 5 à 25 pour la grippe saisonnière) ;
- la transmission interhumaine a été rare durant les cinq premiers jours de symptômes, en rapport avec le caractère décalé de l'excrétion virale, qui compliquait par ailleurs le diagnostic précoce chez ces patients.

Durant cette épidémie, le SRAS s'est manifesté le plus souvent comme une pneumopathie atypique, avec une fièvre de début progressif, un malaise général, et l'apparition décalée des signes respiratoires (toux sèche, dyspnée, en l'absence de signes d'infection des voies respiratoires hautes). La biologie, peu perturbée, retrouvait principalement une lymphopénie, une thrombopénie, une cytolyse hépatique et plus rarement une rhabdomyolyse et une perturbation des tests de coagulation. La radiographie thoracique était anormale chez la majorité des patients, à partir de la 2e semaine, avec soit un infiltrat localisé, soit une pneumopathie interstitielle diffuse (formes plus sévères). Le scanner thoracique a été parfois nécessaire pour objectiver la pneumopathie dans les formes moins étendues. L'atteinte pleurale radiologique n'était pas rare. Le SRAS n'a bénéficié d'aucun traitement antiviral actif, même si le caractère décalé de la réplication virale dans cette maladie laisse du temps pour une intervention antivirale spécifique, contrairement à la grippe où on considère que le traitement a moins de chance d'être utile au-delà de 48 heures d'apparition des symptômes. Parmi les multiples interventions thérapeutiques proposées durant l'épidémie de SRAS, la corticothérapie à fortes doses a semblé la plus bénéfique, mais aucune preuve formelle de son efficacité n'a pu être obtenue.

Le *middle-east respiratory syndrome coronavirus* (MERS-CoV)

Généralités

En septembre 2012, un nouveau virus a été identifié en Arabie Saoudite et au Qatar chez des patients présentant des pneumonies sévères [18]. Ce nouveau coronavirus, dénommé MERS-CoV, est proche du virus responsable du SRAS, mais n'avait jamais été détecté chez l'homme avant 2012. L'infection à MERS-CoV se manifeste le plus souvent par un tableau de pneumopathie pouvant se compliquer par un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Le réservoir et le mode de transmission ne sont pas parfaitement élucidés, mais les points suivants sont bien documentés : i) les camélidés sont un réservoir potentiel, avec possibilité de transmission directe à l'homme [19] ; ii) la transmission interhumaine est bien établie, par voie respiratoire, notamment nosocomiale [20], comme ce fut le cas dans plusieurs épidémies en Arabie Saoudite, ainsi que pour le seul cas importé en France (contamination du voisin de chambre, en l'absence d'isolement initial) [21, 22] ; iii) la gravité de la pneumopathie semble liée au terrain, avec des formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques chez les sujets jeunes sans comorbidité, et des pneumopathies potentiellement graves chez les patients plus âgés avec comorbidités [5, 23].

Ce qu'il faut savoir

Près de trois ans après l'émergence de ce nouveau pathogène, la zone géographique reste limitée essentiellement à l'Arabie Saoudite, avec 1589 cas documentés sur les 40 premiers mois, et une létalité de 35 % (567 décès), majoritairement chez des adultes (âge moyen, 55 ans), avec comorbidités (> 75 % des cas). Les soignants représenteraient environ 15 % du total des cas documentés [18], ce qui confirme la transmission interhumaine en milieu hospitalier. Des pics saisonniers ont été observés en avril-mai 2014. Des cas autochtones ont également été documentés dans d'autres pays de la péninsule Arabique (Émirats arabes unis, Qatar, Oman) [23] et une épidémie a frappé la Corée du Sud pendant l'été 2015, à partir d'un cas hyper-contagieux, avec une transmission là encore essentiellement nosocomiale.

La période d'incubation maximale étant estimée à quatorze jours, la détection des cas concerne toutes les personnes ayant voyagé ou séjourné dans les zones géographiques considérées comme à risque (péninsule Arabique et pays voisins), présentant des signes d'infection respiratoire aiguë sévère, au cours des quatorze jours après le retour de la zone d'exposition, ainsi que leurs contacts. Toute suspicion doit faire l'objet d'un isolement respiratoire et d'un signalement immédiat à l'InVS, pour validation de la suspicion et organisation du test diagnostique en urgence, dans un laboratoire agréé (http://www.invs.sante.fr).

Les fièvres hémorragiques virales

Généralités

Il s'agit d'un groupe de virus hétérogènes, regroupés de manière syndromique afin de faciliter la démarche diagnostique face à un tableau suspect de fièvre hémorragique virale. Le tableau classique comporte, à des degrés divers, une fièvre, des signes hémorragiques et une défaillance circulatoire. Les virus responsables de ces syndromes sont tous des virus à ARN simple brin, possédant une enveloppe lipidique, mais leurs morphologies sont très différentes et ils sont issus de quatre familles bien distinctes (tableau 221.2).

Tableau 221.2

Caractéristiques des fièvres hémorragiques virales.

Famille	*Filovirus*		*Arenavirus*			*Bunyavirus*		*Flavivirus*
Nom	Ebola	Marburg	Junin	Machupo	Lassa	Crimée-Congo	Vallée du Rift	Fièvre jaune
Géographie	Afrique	Afrique	Amériquedu Sud	Amériquedu Sud	Afriquede l'Ouest	Afrique, Asie centrale, Europe, Moyen Orient	Afrique, Yémen, Arabie Saoudite	Afrique, Amériquedu Sud
Source	Chauves-souris frugivores, primates	?	Rongeurs	Rongeurs	Rongeurs	Tiques	Moustiques	Moustiques
Incubation (jours)	2-21	2-14	7-14	9-15	5-16	3-12	2-6	3-6
Début	Brutal	Brutal	Progressif	Progressif	Progressif	Progressif	Brutal	Brutal
Particularités	Létalité(40-90 %) Bouffées épidémiques	Létalité(30 %) Bouffées épidémiques			Rareté de la thrombopénie	Extension de la zone d'endémie (Europe)	À risque d'émergence (changements climatiques)	Efficacité du vaccin préventif
Traitement antiviral	Aucun d'efficacité démontrée	Aucun	Ribavirine	?	Ribavirine	Ribavirine ?	Ribavirine	Aucun

Prise en charge d'une suspicion de fièvre hémorragique virale importée en France

Devant la sévérité des épidémies de fièvres Ebola ou Marburg en Afrique, les antécédents d'importation de ces pathogènes dans d'autres pays d'Europe ou d'Amérique du Nord, et la transmission nosocomiale parfois au premier plan lors des épidémies, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France avait émis en 2002 un rapport intitulé « Infections virales aiguës importées hautement contagieuses et leur prise en charge » (http://editions.ensp.fr). Ce rapport a été rédigé alors qu'aucun cas de fièvre hémorragique virale dite hautement contagieuse n'avait été importé en France, mais il était prévu une révision de ce rapport en fonction de l'expérience acquise au fil des années, et notamment lorsque la situation se sera produite. L'importation à Rennes, en 2004, d'une fièvre hémorragique Crimée-Congo, avait été une « première » [24, 25], mais c'est avec l'épidémie « Ebola » en Afrique de l'Ouest en 2014, que la France a mené une réflexion en profondeur sur les modalités d'accueil des patients suspects de fièvre hémorragique virale.

Le risque d'importation des virus responsables de fièvre hémorragique est différent selon le type de virus, le temps d'incubation et la rapidité d'installation des signes hémorragiques. Il semble raisonnable d'évoquer une fièvre hémorragique virale devant tout patient présentant dans les trois semaines qui suivent un séjour à l'étranger un état de choc fébrile associé à des signes hémorragiques. La multiplicité des zones géographiques dans lesquelles des cas de fièvre hémorragique ont été rapportés ces dernières années incite à ne pas proposer, dans cet ouvrage, une liste des zones à risque, celle-ci risquant d'être rapidement périmée. Par contre, le contact téléphonique direct et immédiat avec le Centre national de référence (CNR) des fièvres hémorragiques virales est hautement recommandé, car il permet de confronter le tableau clinique et la provenance du patient aux données récentes concernant la répartition des fièvres hémorragiques virales. De plus, si le doute persiste, ce contact permet d'organiser un acheminement et une analyse rapide des prélèvements. Les coordonnées du CNR figurent sur le site : http://www.pasteur.fr/fr/recherche/virologie/unites-et-groupes/biologie-infections-virales-emergentes .

L'épidémie Ebola, Afrique de l'Ouest, 2014-2015

Le virus Ebola aura été sans conteste l'agent pathogène vedette de l'année 2014, avec plus de 20 000 cas cette année-là, dont plus de 8 000 sont décédés selon les chiffres officiels de l'OMS, très probablement sous-estimés [26]. Les premières épidémies de fièvres Ebola ont été rapportées en 1976-1977, en République démocratique du Congo, au Soudan et en Ouganda, et ont été suivies de multiples épidémies ponctuelles,

sans facteur déclenchant évident, le plus souvent dans des zones rurales d'Afrique centrale. Les caractéristiques de ces épidémies étaient relativement superposables, avec une fièvre quasi-constante (> 38,3 °C dans plus de 99 % des cas), une évolution biphasique (syndrome pseudo-grippal initial, évoluant brutalement vers une forme hémorragique au bout de quelques jours chez une partie des patients, de manière imprévisible), et une létalité comprise entre 40 et 70 %. Les catalyseurs de la transmission, à la phase initiale, ont été les soins prodigués aux patients en phase hémorragique (transmission aux soignants et à l'entourage), ainsi que les pratiques funéraires non protégées [27, 28]. Une fois reconnues, et au prix d'interventions parfois musclées d'organisations internationales ou nationales, toutes ces épidémies ont pu être interrompues au bout de quelques semaines, essentiellement par la mise en place de mesures de prévention de la transmission interhumaine pré- et post-mortem, sachant qu'aucun traitement préventif ou curatif n'a été validé à ce jour (automne 2015). De 1976 à 2013, on estime qu'environ 1 500 personnes au total sont décédées de la maladie Ebola, l'épidémie la plus importante ayant affecté 425 patients.

Lorsque les équipes de Médecins sans frontières, en collaboration avec le gouvernement Guinéen et l'OMS, ont signalé en mars 2014 l'existence d'une épidémie d'Ebola en Guinée-Conakry, il n'y avait pas de raison majeure pour penser que cette épidémie allait se démarquer aussi nettement des précédentes. De fait, les courbes d'incidence des cas d'Ebola ont initialement suivi l'évolution classique, avec une nette tendance à la diminution à partir de mi-avril. Cependant, en quelques semaines, l'épidémie a redoublé d'intensité et s'est alors rapidement étendue à l'ensemble du territoire guinéen et à deux pays voisins (Sierra Leone et Liberia), jusqu'à être déclarée « hors de contrôle » par MSF, motivant une alerte de l'OMS en août 2014, suivie d'une mobilisation majeure de l'aide internationale, financière, matérielle et humaine, reposant principalement sur le tri et l'isolement précoce des patients dans des centres dédiés permettant un fléchissement très spectaculaire de la transmission interhumaine, même si une transmission active a persisté, à bas bruit, dans ces trois pays, avec quelques nouveaux cas diagnostiqués chaque semaine jusqu'à l'été 2015 : à cette date, les estimations sont de 28 000 cas, et 11 000 décès rien que pour ces trois pays. En France, plus de 250 cas suspects d'Ebola ont été signalés en France entre le printemps 2014 et février 2015, en général sur la notion d'une fièvre > 38 °C apparue moins de vingt et un jours après un séjour en zone d'épidémie (essentiellement, Liberia, Guinée et Sierra Leone). Aucun diagnostic d'Ebola n'a été posé en France au cours de cette première année d'épidémie, mais 2 patients présentant une maladie Ebola documentée en Guinée et en Sierra Leone ont été rapatriés à l'Hôpital Bégin, où ils ont tous les 2 guéri, sans transmission secondaire. D'autres pays industrialisés ont connu moins de succès, avec des décès et des transmissions autochtones, notamment l'Espagne et les États-Unis. Ces évolutions défavorables dans des pays disposant de moyens comparables à la France illustrent bien la virulence et les capacités de transmission de ce virus, et impliquent que la vigilance reste de mise. Cette épidémie hors-norme fait redouter l'installation d'un état d'endémie dans certains pays [26]. Compte tenu de la rapidité d'évolution des informations et des procédures dans ce domaine, nous ne les détaillons pas dans ce chapitre, en invitant le lecteur à consulter le site de l'Institut de veille sanitaire (http://www.invs.sante.fr) et celui de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF, http://www.infectiologie.com), notamment l'onglet « COREB ». Les critères diagnostiques [29], et les traitements [30], ont fait l'objet de mises au point récentes dans des revues de réanimation. Pour les cliniciens amenés à prendre en charge ces cas suspects ou avérés, les principaux messages sont : i) la suspicion d'Ebola ne doit pas représenter une perte de chance pour les patients (les diagnostics de paludisme, ou de sepsis sévère bactérien, plus fréquents, doivent être systématiquement évoqués et traités empiriquement le cas échéant) ; ii) le traitement symptomatique et la compensation des défaillances sont indispensables et nécessitent souvent une réanimation intensive (cf. > 10 L de pertes digestives quotidiennes dans certaines observations), malgré la lourdeur des procédures visant à assurer l'absence de transmission interhumaine et la protection des soignants.

Cas particulier de la dengue

La place de la dengue dans ce chapitre est justifiée par la rapidité de sa progression, à l'échelle de la planète, depuis une trentaine d'années. On estime l'incidence annuelle de la dengue à 50 millions de cas symptomatiques dans le monde, ce qui en fait un modèle de maladie émergente. La dengue est désormais endémique dans plus de 100 pays d'Afrique, des Amériques (y compris les Caraïbes), de la Méditerranée orientale, de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique oriental [31]. Une augmentation des hospitalisations pour dengue et du nombre de formes graves a été signalée depuis 2005 dans les départements français d'Amérique (Antilles, Guyane). Ceci pourrait s'expliquer par la circulation de plus en plus fréquente de sérotypes différents au sein d'une même zone, le principal facteur de risque de développer une dengue hémorragique étant un antécédent de dengue due à un sérotype différent. Pour cette raison, les formes hémorragiques restent rares chez les voyageurs, moins à risque d'avoir déjà présenté une dengue. Comme pour le chikungunya, la dengue a été inscrite sur la liste des maladies à déclaration obligatoire en France le

7 juillet 2006. De rares cas autochtones de ces deux maladies ont d'ailleurs été rapportés dans le Sud-Est de la France, avec transmission vectorielle (par le moustique *Aedes albopictus*), du virus à un patient qui n'avait pas quitté la France métropolitaine, à partir d'un cas importé. L'isolement des cas, sous moustiquaire, est d'ailleurs recommandé dans les zones où les moustiques *Aedes albopictus* sont présents, pendant leur saison d'activité (mai-novembre). En 2014, *Aedes albopictus* était implanté dans 18 départements : Alpes-Maritimes, Alpes-de-Haute-Provence, Var, Haute-Corse, Corse-du-Sud, Bouches-du-Rhône, Vaucluse, Gard, Hérault, Aude, Pyrénées-Orientales, Haute-Garonne, Gironde, Lot-et-Garonne, Drôme, Ardèche, Isère, et Rhône.

La présentation clinique et biologique de la dengue importée en Europe est décrite dans le tableau 221.3 [32]. Aucun traitement spécifique n'est disponible, mais le pronostic reste bon, même en cas de dengue hémorragique avec syndrome de fuite capillaire, si les principes de la réanimation sont bien appliqués (notamment remplissage et transfusions), avec une mortalité inférieure à 1 % [31].

Tableau 221.3

Présentation clinique et biologique de 219 cas documentés de dengue importée en Europe (2003-2005) [32].

Manifestations cliniques	Fréquence du signe
Fièvre	93 %
Céphalées	69 %
Éruption	53 %
Myalgies	50 %
Douleurs rétro-orbitaires	44 %
Signes hémorragiques	26 %
Test du tourniquet	44 %
Pétéchies	13 %
Hémorragies spontanées	8 %
Diarrhée	25 %

Manifestations biologiques	
Leucopénie (< 4 500/mm^3)	74 %
Thrombopénie (< 150 000/mm^3)	71 %
Thrombopénie profonde (< 50 000/mm^3)	10 %
Cytolyse hépatique	36 %
Cytolyse hépatique majeure (> 5 N)	13 %
Augmentation des LDH	67 %

LDH : lacticodéshydrogénases.

Même si le virus chikungunya est clairement un pathogène émergent, les données disponibles à l'issue de l'épidémie de l'île de la Réunion (2005-2006), puis des Caraïbes et de l'Amérique latine (2013-2014) n'ont pas identifié chez l'adulte de formes graves qui justifieraient de développer cette maladie dans un traité de réanimation médicale. Les admissions en réanimation des adultes atteints de chikungunya au cours de cette épidémie étaient le plus souvent motivées par une iatrogénie des traitements antalgiques (intoxications au paracétamol, aux opiacés), surconsommés par certains patients hyperalgiques.

Les encéphalites

Quatre encéphalites sont des maladies émergentes reconnues : l'encéphalite West-Nile, l'encéphalite japonaise et les encéphalites liées aux virus Hendra et Nipah.

Encéphalite West-Nile

Épidémiologie

Le virus West-Nile est un *Flavivirus*, proche du virus de l'encéphalite japonaise, dont le cycle naturel fait intervenir les oiseaux (amplificateurs, le plus souvent asymptomatiques, à l'exception notable des corbeaux) et les moustiques. Ses faibles exigences, en termes d'hôtes et de vecteurs, lui promettent un bel avenir de maladie émergente. Aucun cas humain autochtone d'encéphalite West-Nile n'a été rapporté en France jusqu'en 2015, mais la rapidité de l'extension du virus West-Nile en Amérique du Nord entre 1999 et 2002, d'une part, et l'isolement du virus chez des animaux dans le sud de la France, d'autre part, incitent à la vigilance. Aux États-Unis, il faut noter que l'épidémie humaine a suivi de plusieurs années l'implantation du virus chez les animaux [33].

Clinique

L'incubation est de deux à quatorze jours. Des études sérologiques systématiques réalisées aux États-Unis ont montré que la plupart des infections sont asymptomatiques ou paucisymptomatiques (« petit » syndrome grippal). Cependant, lors de la première saison véritablement épidémique aux États-Unis en 2002, 3 000 cas d'encéphalites West-Nile ont été rapportés, dont 284 (9,5 %) sont décédés. On considère actuellement que seulement une infection sur 150 se traduit par une encéphalite, le principal facteur de risque de développer une encéphalite étant l'âge. Les données épidémiologiques américaines indiquent que le risque d'encéphalite est multiplié par 1,5 à chaque décade, les sujets entre 80 et 90 ans ayant un risque d'encéphalite trente fois plus élevé que les moins de 10 ans en cas d'infection à virus West-Nile. La présentation habituelle des méningites ou méningo-encéphalites débute par l'installation rapide d'une fièvre (présente dans plus de 90 % des cas), une faiblesse musculaire généralisée, des signes digestifs divers et des céphalées. Les signes neurologiques sont marqués par la grande fréquence des mouvements anormaux (tremblements, myoclonies) et des syndromes extrapyramidaux. De rares cas de paralysies flasques aiguës par lésions de la corne antérieure de la moelle, *polio-like*, ont été rapportés, avec une proportion importante de séquelles à long terme. Aucun traitement spécifique du virus West-Nile n'a apporté la preuve de son efficacité. La mortalité des encéphalites est de l'ordre de 10 %, très dépendante de l'âge [33].

Les virus Hendra et Nipah

Les virus Hendra et Nipah sont deux paramyxovirus de structures très proches, membres d'un genre nouvellement décrit : les Henipavirus. Le virus Hendra a été découvert en 1994 en Australie, à l'occasion d'une épidémie de pathologies respiratoires aiguës sévères chez des chevaux et leurs entraîneurs. Le virus Nipah a été découvert en Malaisie en 1998 à l'occasion d'une épidémie d'encéphalites chez des porcs, puis des fermiers, la sévérité de l'encéphalite étant bien plus marquée chez ces derniers : Alors que la mortalité des porcs se situait entre 5 et 15 %, 105 des 265 fermiers atteints (40 %), sont décédés. Pour ces deux virus, le réservoir semble être les chauves-souris frugivores, largement répandues en Asie [34].

Depuis les descriptions initiales, le virus Hendra semble être resté localisé à la côte est de l'Australie et n'a touché que des humains en contact étroit avec des chevaux, de manière sporadique (7 cas en 20 ans, dont 4 décès). À l'inverse, le virus Nipah a confirmé sa virulence et sa capacité à créer des épidémies et s'est étendu à d'autres pays : Singapour, Inde et le Bangladesh ont subi des épidémies d'encéphalites à virus Nipah, avec une estimation de 400 cas au total, dont 200 décès [35, 36].

L'encéphalite japonaise

Si les infections par le virus responsable de l'encéphalite japonaise sont asymptomatiques dans plus de 95 % des cas, le pronostic des patients qui développeront une encéphalite est mauvais, avec une létalité située entre 25 et 30 %, et des séquelles neurologiques et/ou psychiatriques permanentes sévères chez la moitié des survivants. On estime à au moins 50 000 l'incidence annuelle des encéphalites japonaises en Asie. Durant la deuxième partie du XX^{e} siècle, la répartition de ce virus semble s'être progressivement étendue à une grande partie de l'Asie (Asie du Sud et du Sud-Est), puis, plus récemment, à une partie de l'Australie [37].

Ce virus possède un cycle zoonotique complet faisant intervenir les moustiques et les porcs, et/ou certains oiseaux aquatiques, ce qui en fait une infection prédominant en zone rurale. L'homme est une impasse dans ce cycle, accidentellement contaminé lors d'une piqûre de Culex. L'incubation est de cinq à quinze jours. La présentation clinique est assez proche de l'encéphalite West-Nile, autre arbovirose liée à un *Flavivirus*, mais avec une différence d'hôte majeure : L'encéphalite japonaise touche majoritairement les nourrissons et les enfants alors que l'encéphalite West-Nile prédomine chez les personnes âgées. La description classique de l'encéphalite japonaise comporte un syndrome extrapyramidal avec une akinésie prédominant au visage qui

apparaît figé, avec perte du clignement des yeux, une hypertonie et des tremblements. Aucun traitement curatif spécifique n'est disponible, mais il existe un vaccin préventif atténué d'efficacité démontrée [35, 36].

Bioterrorisme

Le bioterrorisme peut se définir comme « l'utilisation intentionnelle à des fins hostiles d'organismes vivants ou de substances dérivées de ces organismes ». Le bioterrorisme appartient au groupe de risques « nucléaire, biologique et chimique » (NBC). L'exemple de bioterrorisme le plus connu reste l'épidémie de maladie du charbon aux États-Unis en 2001 qui, bien que très limitée (22 malades en tout), a provoqué bien plus d'émoi à travers la planète et coûté bien plus cher que les 2 000 cas qui surviennent chaque année dans le monde hors contexte de bioterrorisme. On retrouve ici une caractéristique fondamentale du bioterrorisme : les conséquences d'un nombre limité de cas peuvent être disproportionnées du fait de la panique des populations, de la désorganisation des systèmes de santé qu'elles peuvent induire, ainsi que de l'ensemble de la société. Le plan Biotox, mis en place en France, essaie d'anticiper les attaques bioterroristes, en réfléchissant aux mesures les mieux adaptées pour l'accueil des patients, les soins, l'information des populations, les stocks d'antibiotiques ou de vaccins, etc. Malheureusement, les possibilités d'utilisation d'agents microbiens sont très vastes. La sélection des agents jugés « les plus suspects d'être utilisés à des fins de bioterrorisme », repose sur des avis d'experts et/ou des données historiques, mais ces mêmes experts reconnaissent volontiers qu'il ne s'agit que d'hypothèses de travail : des agents totalement différents pourraient être utilisés un jour, sans qu'on n'en ait aucun indice préalable, l'effet de surprise participant à l'efficacité de l'acte de terrorisme. L'agent de la variole est souvent cité en première position, dans cette liste, du fait de sa contagiosité interhumaine associée à une incubation longue (15 jours en moyenne), une phase d'invasion de quelques jours permettant la dissémination du virus avant même que la maladie ne soit évoquée, de la non-couverture vaccinale des populations depuis plus de vingt ans, de l'absence de traitement spécifique, et de la notion de travaux réalisés à des fins bioterroristes par plusieurs équipes, au moins durant la guerre froide [38]. D'autres jugent cette éventualité peu probable, en raison de l'existence d'un vaccin efficace, et parce que ce risque est probablement le mieux anticipé, dans le domaine du bioterrorisme. Les experts américains ont sélectionné cinq agents (variole, charbon, peste, botulisme et tularémie) (Tableau 221.4) et un groupe d'agent (les fièvres hémorragiques virales transmissibles telles que Lassa, Ebola, Marburg), pour lesquels des revues didactiques ont été publiées dans le but de maintenir un niveau minimum de connaissances chez l'ensemble des médecins, malgré la rareté (voire l'absence) de ces maladies [38]. Il s'agit de se donner le plus de chances que ces maladies soient rapidement diagnostiquées si elles se présentaient dans nos services hospitaliers, voire même en ville.

Tableau 221.4

Bioterrorisme : agents infectieux classés « catégorie A » par le CDC (hors fièvres hémorragiques virales), d'après [38].

Agent pathogène	Maladie	Traitement curatif	Prévention
Bacillus anthracis	Charbon : trois formes principales Cutanée Pulmonaire Digestive Forme pulmonaire attendue si bioterrorisme Incubation variable (1 j à 6 sem.)	– Antibiothérapie (fluoroquinolone ou doxycycline) : 7 à 10 j si cutané ; 60 j si inhalation de spores – Ac monoclonal (raxibacumab ou *anthrax immune globulin*)	– Vaccin AVA (*anthrax vaccine absorbed*) – Antibioprophylaxie post-exposition (60 j si inhalation) N.B. : pas de transmission interhumaine
Virus de la variole	Variole : Lésions cutanées vésiculeuses fébriles Incubation 10-14 j	En développement : técovirimat et cidofovir liposomal	– Vaccins (ACAM2000, LC16, Imvamune) – Isolement : précautions « air »
Yersinia pestis	Peste : Trois formes principales Bubonique Pulmonaire Septicémique Forme pulmonaire attendue si bioterrorisme Incubation 1-3 j post-inhalation	– Aminoside, 10 j (streptomycine ou gentamicine) – Alternatives : doxycycline, fluoroquinolones	– Antibioprophylaxie post-exposition (doxycycline ou fluoroquinolones, 7 j) – Isolement : précautions « gouttelettes »
Clostridium botulinum	Botulisme : 6 heures après inhalation, paralysie descendante avec atteinte des nerfs crâniens (diplopie, paralysie faciale, dysphagie) et signes atropiniques (mydriase, sécheresse de la bouche), puis paralysie respiratoire Incubation 6 heures post-inhalation	Sérum équin antitoxine botulique (non disponible en France en 2015 ; peut-être obtenu par le CDC aux États-Unis)	Aucun (pas de vaccin, pas d'antibioprophylaxie) N.B. : pas de transmission interhumaine
Francisella tularensis	Tularémie : pneumonie aiguë sévère dans un contexte de bioterrorisme (forme ulcéro-glandulaire peu probable) Incubation 3-5 j post-inhalation	– Aminoside, 10 j (streptomycine ou gentamicine) – Alternatives : doxycycline, fluoroquinolones	– Antibioprophylaxie post-exposition (doxycycline ou fluoroquinolones, 7 j) N.B. : pas de transmission interhumaine

Messages clés

La vigilance est probablement le maître mot, comme pour les autres maladies émergentes. Comme indiqué en introduction de ce chapitre, il faut savoir reconnaître « l'inhabituel », le caractériser, et, le cas échéant, le signaler, dans les plus brefs délais. Cette vigilance est notre meilleure chance de limiter les dégâts en cas de bioterrorisme, en adoptant précocement les mesures les mieux adaptées. En effet, les scénarios proposés pour des attaques utilisant l'agent de la variole font état d'une augmentation exponentielle du nombre de victimes selon le délai avec lequel les mesures correctrices sont mises en route, compte tenu de l'efficacité de la transmission interhumaine de ce virus. Cette vigilance nous permettra également d'identifier précocement les maladies émergentes hors bioterrorisme : la nature a un potentiel au moins aussi fort que le bioterrorisme pour créer des épidémies nouvelles, sévères, rapidement transmissibles, comme elle l'a montré pour le SRAS, Ebola ou les grippes pandémiques.

Références

[1] Desenclos J.C., De Valk H. Emergent infectious diseases : importance for public health, epidemiology, promoting factors, and prevention. *Med Mal Infect.* 2005;35:49–61.

[2] Hughes J.M. Emerging infectious diseases : a CDC perspective. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:494–496.
[3] Hui E.K. Reasons for the increase in emerging and re-emerging viral infectious diseases. *Microbes Infect.* 2006;8:905–916.
[4] Poon L.L., Guan Y., Nicholls J.M., et al. The aetiology, origins, and diagnosis of severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:663–671.
[5] Arabi Y.M., Arifi A.A., Balkhy H.H., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med.* 2014;160:389–397.
[6] Morse S.S., Mazet J.A., Woolhouse M., et al. Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. *Lancet.* 2012;380:1956–1965.
[7] Chien Y.W., Klugman K.P., Morens D.M. Bacterial pathogens and death during the 1918 influenza pandemic. *N Engl J Med.* 2009;361:2582–2583.
[8] Zimmer S.M., Burke D.S. Historical perspective--Emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med.* 2009;361:279–285.
[9] Ungchusak K., Auewarakul P., Dowell S.F., et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med.* 2005;352:333–340.
[10] Peiris J.S., de Jong M.D., Guan Y. Avian influenza virus (H5N1): a threat to human health. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:243–267.
[11] Bautista E., Chotpitayasunondh T., Gao Z., et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med.* 2010;362:1708–1719.
[12] Gao H.N., Lu H.Z., Cao B., et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. *N Engl J Med.* 2013;368:2277–2285.
[13] Gao R., Cao B., Hu Y., et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med.* 2013;368:1888–1897.
[14] Smith G.J., Naipospos T.S., Nguyen T.D., et al. Evolution and adaptation of H5N1 influenza virus in avian and human hosts in Indonesia and Vietnam. *Virology.* 2006;350:258–268.
[15] Webb S.A., Pettila V., Seppelt I., et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med.* 2009;361:1925–1934.
[16] Peiris J.S., Guan Y., Yuen K.Y. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med.* 2004;10:S88–S97.
[17] Formenty P., Roth C., Gonzalez-Martin F., et al. Emergent pathogens, international surveillance and international health regulations (2005). *Med Mal Infect.* 2006;36:9–15.
[18] Memish Z.A., Zumla A.I., Assiri A. Middle East respiratory syndrome coronavirus infections in health care workers. *N Engl J Med.* 2013;369:884–886.
[19] Azhar E.I., El-Kafrawy S.A., Farraj S.A., et al. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med.* 2014;370:2499–2505.
[20] Assiri A., McGeer A., Perl T.M., et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med.* 2013;369:407–416.
[21] Guery B., Poissy J., el Mansouf L., et al. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus : a report of nosocomial transmission. *Lancet.* 2013;381:2265–2272.
[22] Mailles A., Blanckaert K., Chaud P., et al. First cases of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infections in France, investigations and implications for the prevention of human-to-human transmission, France, May 2013. In: *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin.* 2013:18.
[23] Sampathkumar P. Middle East respiratory syndrome : what clinicians need to know. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:1153–1158.
[24] Jaureguiberry S., Tattevin P., Tarantola A., et al. Imported Crimean-Congo hemorrhagic Fever. *J Clin Microbiol.* 2005;43:4905–4907.
[25] Tarantola A., Nabeth P., Tattevin P., et al. Lookback exercise with imported Crimean-Congo hemorrhagic fever, Senegal and France. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1424–1426.
[26] Agua-Agum J., Ariyarajah A., Aylward B., et al. West African Ebola epidemic after one year--slowing but not yet under control. *N Engl J Med.* 2015;372:584–587.
[27] Meyers L., Frawley T., Goss S., et al. Ebola virus outbreak 2014: clinical review for emergency physicians. *Ann Emerg Med.* 2015;65:101–108.
[28] Feldmann H., Geisbert T.W. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet.* 2011;377:849–862.
[29] Tattevin P., Durante-Mangoni E., Massaquoi M. Does this patient have Ebola virus disease? *Intensive Care Med.* 2014;40:1738–1741.
[30] Yazdanpanah Y., Arribas J.R., Malvy D. Treatment of Ebola virus disease. *Intensive Care Med.* 2015;41:115–117.
[31] Simmons C.P., Farrar J.J., Nguyen vV, et al. Dengue. *N Engl J Med.* 2012;366:1423–1432.

[32] Wichmann O., Gascon J., Schunk M., et al. Severe dengue virus infection in travelers : risk factors and laboratory indicators. *J Infect Dis.* 2007;195:1089–1096.
[33] Petersen L.R., Brault A.C., Nasci R.S. West Nile virus : review of the literature. *Jama.* 2013;310:308–315.
[34] Mackenzie J.S. Emerging zoonotic encephalitis viruses : lessons from Southeast Asia and Oceania. *J Neurovirol.* 2005;11:434–440.
[35] Tyler K.L. Emerging viral infections of the central nervous system : part 2. *Arch Neurol.* 2009;66:1065–1074.
[36] Tyler K.L. Emerging viral infections of the central nervous system : part 1. *Arch Neurol.* 2009;66:939–948.
[37] Mackenzie J.S., Gubler D.J., Petersen L.R. Emerging flaviviruses : the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nat Med.* 2004;10:S98–S109.
[38] Adalja A.A., Toner E., Inglesby T.V. Clinical management of potential bioterrorism-related conditions. *N Engl J Med.* 2015;372:954–962.

CHAPITRE 222

Infection par le virus de l'immunodéficience humaine et réanimation

B. Mourvillier; M. Neuville; F. Bruneel; P. Yéni; M. Wolff

Dès le début de la pandémie, au début des années 1980, les services de réanimation ont pris en charge les malades infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et en détresse vitale. En l'absence de traitement antirétroviral (ARV), le pronostic à court terme de la maladie était effroyable et le taux de décès en réanimation dépassait 80 %. De nombreuses discussions éthiques avaient lieu concernant les indications de l'admission en réanimation et la limitation ou l'arrêt des soins. L'arrivée des médicaments actifs, d'abord la zidovudine (AZT) en 1987, puis la généralisation des trithérapies avec inhibiteurs de protéases en 1996, a radicalement transformé le pronostic de la maladie et donc la problématique de la prise en charge en réanimation.

Épidémiologie générale de l'infection à VIH dans les années 2000

Les problèmes posés par les malades infectés par le VIH doivent se comprendre à l'aune de l'épidémiologie générale. En 2010, le nombre de personnes vivant avec le VIH en France était estimé à 150 000, dont 59 % avaient un nombre de CD4 < 500 mm^3. Chaque année, environ 6 000 à 8 000 personnes découvrent leur séropositivité [1]. La diminution des découvertes au stade SIDA, observée dès 1997, s'est poursuivie régulièrement jusqu'en 2007, pour se stabiliser depuis autour de 13 % en 2011. Alors qu'au début de la pandémie, la grande majorité des patients étaient des homosexuels masculins, la répartition des modes de contamination a très sensiblement changé. Ainsi, en 2011, parmi les personnes ayant découvert leur séropositivité, les hommes contaminés par des rapports homosexuels ne représentaient plus que 39 % des nouveaux cas, alors que le pourcentage de personnes contaminées par des rapports hétérosexuels était de 58 % et celui des utilisateurs de drogues intraveineuses de 1 % [2]. Parmi les contaminations hétérosexuelles, la proportion de femmes est de 54 % et celle de personnes de nationalité étrangère – notamment originaires d'Afrique subsaharienne – est supérieure à 50 %. Tandis que dans les premières années, les patients étaient diagnostiqués à un stade très tardif de leur maladie, ils ne sont plus que 29 % à l'être au stade SIDA ou avec un chiffre de CD4 < 50/mm^3. La morbidité et la mortalité des malades infectés par le VIH ont connu de profondes modifications. L'incidence des hospitalisations dues à des événements classant SIDA diminue au cours du temps, de même que celles en lien avec des infections bactériennes. En raison de l'allongement de la durée de vie et des effets secondaires des traitements ARV, les maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires représentent une cause émergente de morbi-mortalité. La durée de survie des patients atteints de SIDA s'est nettement allongée depuis l'introduction des multithérapies. La probabilité cumulée de survie à 5 ans est passée de 44 % quand le diagnostic de SIDA a été porté avant 1996 à 76 % après 1996 [3]. Cette amélioration est observée pour toutes les pathologies, infectieuses (notamment pneumocystose, toxoplasmose cérébrale, cryptococcose, etc.) ou tumorales (lymphomes, sarcome de Kaposi). Le taux de mortalité est corrélé à la précocité de la prise en charge. Les patients dont les lymphocytes CD4 sont supérieurs ou égaux à 500/mm^3 sous traitement ARV ont une mortalité comparable à celle de la population générale. Enfin, chez les personnes séropositives pour le VIH, la prévalence de l'hépatite B chronique est de 7 % et celle de l'hépatite C de 28 %, la co-infection par le VHC touchant principalement les usagers de drogues.

Fréquence, causes d'admission et pronostic de la réanimation à l'ère des multithérapies

Les données publiées dans la littérature sont monocentriques et proviennent généralement de services et d'hôpitaux ayant une *expérience « historique » depuis le début de la pandémie*. Pour cette raison, elles ne sauraient être extrapolées à l'ensemble des réanimations.

Fréquence et causes d'admission en réanimation

Dans les années qui ont suivi l'apparition des premiers cas, la très forte mortalité hospitalière a rapidement amené les réanimateurs à limiter les admissions des malades atteints de SIDA. L'introduction de la corticothérapie pour le traitement des pneumocystoses hypoxémiantes et l'arrivée de l'AZT ayant permis d'améliorer le pronostic à court et à moyen terme, un certain optimisme est revenu et les indications de la réanimation se sont de nouveau élargies. Ainsi, au *San Francisco General Hospital*, le nombre de malades séropositifs admis en réanimation a réaugmenté à partir de 1986 puis s'est stabilisé jusqu'en 1996, année de l'apparition des multithérapies. Ensuite, le nombre d'admissions en réanimation de malades infectés par le VIH a progressivement diminué, passant d'une moyenne annuelle de 111 entre 1992 et 1995 à 89 entre 1996 et 1999 [4]. Cette diminution a également été observée dans le service de réanimation de l'hôpital Bichat-Claude Bernard, au sein duquel le nombre moyen annuel d'admissions de patients VIH positifs est passé de 94 en 1995-1996 à 79 entre 1998 et 2000 [5] pour atteindre respectivement 71 et 49 en 2005 et 2006 (données personnelles). Actuellement, à partir des données de la base CUB-réa, la proportion de patients infectés par le VIH admis en réanimation semble se stabiliser à 2,6 % des admissions en moyenne (1,6 à 3,5 % selon les services) [6].

Les causes d'hospitalisation en réanimation des malades infectés par le VIH ont également changé. Alors que les infections opportunistes étaient pratiquement seules responsables des admissions avant l'ère des ARV, s'y ajoutent maintenant les infections bactériennes sévères, les complications des traitements ARV et des pathologies sans rapport direct ou apparent avec l'infection par le VIH. Ainsi, entre 1999 et 2010, l'insuffisance respiratoire aiguë reste la cause prédominante d'admission en réanimation, même si sa prévalence a diminué (34,4 % *versus* 45,5 %) [6]. La deuxième cause d'admission est désormais le sepsis devant les troubles de la conscience et l'insuffisance rénale. Sur cette même période, la proportion de pathologies directement liées au SIDA a diminué, en particulier la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* et la toxoplasmose cérébrale. La part de patients chirurgicaux a augmenté de 4,4 à 10,6 % [6–11]. La répartition des causes d'admission est très largement influencée par le statut viral des patients (nombre de CD4 et charge virale). Les études menées dans les années qui ont suivi l'introduction des multithérapies ARV ont montré que la moitié des patients admis en réanimation ne recevaient pas de traitement actif sur le VIH et que le pourcentage de malades ayant un SIDA avant l'admission en réanimation ou découvert à cette occasion n'avait pas changé [9, 11]. Les affections « classant» pour le SIDA sont observées chez les patients naïfs de traitement spécifique où prédominent les sujets en provenance d'Afrique subsaharienne et les usagers de drogues.

Modification du pronostic de la réanimation

Plusieurs facteurs concourent à l'amélioration du pronostic rapportée dans toutes les publications : progrès dans la prise en charge des infections et des pathologies tumorales, progrès de la réanimation, par exemple concernant la ventilation du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) qui peut expliquer la diminution de mortalité observée au cours des pneumocystoses sous ventilation mécanique [12], et surtout restauration de l'immunité par les ARV. Bien que le *case-mix* et la sévérité à l'admission influencent clairement les résultats, les études menées chez des malades admis après 1996 montrent que la mortalité en réanimation est de l'ordre de 20 % et la mortalité hospitalière d'environ 30 % [5, 7, 8, 13]. Le taux de mortalité est plus élevé pour les patients dont la sérologie VIH est découverte positive au moment de l'admission en réanimation. En revanche, une étude a montré une augmentation significative de la survie à 2 ans, qui était de 80 % chez les malades admis après 1996 [9]. Les résultats les plus récents objectivent une diminution significative de la mortalité globale en réanimation sur les dix dernières années (de 18,3 à 16,2 %), en particulier pour les patients sous ventilation mécanique ou drogues vasoactives [6].

Les facteurs prédictifs de la mortalité varient selon que le pronostic est évalué à court ou à plus long terme. La mortalité en réanimation ou hospitalière est associée aux critères généraux de gravité (IGS II ou Apache II, recours à la ventilation mécanique ou aux vasopresseurs, hypoalbuminémie) et à des critères spécifiques pour la pneumocystose : recours à la ventilation mécanique ou survenue d'un pneumothorax [3, 5, 9, 13, 14]. Cependant, dans les études les plus récentes, le taux de survie en réanimation chez les malades

ventilés est supérieur à 70 % [6, 15]. Le pronostic à plus long terme semble dépendre du statut à l'admission (SIDA ou non) et de l'utilisation d'ARV après le séjour en réanimation [4, 5, 9]. La mortalité hospitalière est de l'ordre de 24 % ; à 1 an, elle est d'environ 50 % [16].

Principales défaillances responsables de l'admission en réanimation en rapport avec l'infection par le VIH : circonstances d'admission des patients et éléments d'orientation

L'infection par le VIH peut être connue ou seulement suspectée, en particulier au cours d'une pneumonie interstitielle ou de lésions cérébrales, devant un faisceau d'arguments : sujet faisant partie d'un groupe de population plus exposé, altération de l'état général, candidose oropharyngée, dermite séborrhéique, langue chevelue, lymphopénie. Si l'infection n'est pas connue, il conviendra de demander la sérologie au moindre doute, parfois en urgence quand le pronostic vital est en cause. La prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une ou plusieurs défaillances d'organe chez un patient infecté par le VIH requiert de rassembler des éléments cliniques, biologiques et radiologiques d'orientation qui découlent des paramètres suivants :

- importance de l'immunodépression évaluée par le nombre de CD4 qui, s'il est supérieur à 300/mm^3, rend très improbable une infection opportuniste telle que pneumocystose ou toxoplasmose ;
- traitement antirétroviral et ses modalités ;
- prophylaxie par cotrimoxazole contre la pneumocystose qui réduit en outre le risque de toxoplasmose et d'infections à bactéries normalement sensibles à cet antibiotique ;
- caractéristiques du groupe d'exposition au risque : les utilisateurs de drogue intraveineuse sont plus à risque d'infections bactériennes ; l'incidence de la tuberculose, et à un moindre degré celle de la cryptococcose est plus élevée chez les sujets en provenance d'Afrique ;
- mode d'installation aigu ou plus subtil de l'atteinte viscérale ;
- caractéristiques cliniques et de l'imagerie pulmonaire ou le cas échéant cérébrale.

Insuffisance respiratoire aiguë

Pneumonies à *Pneumocystis jiroveci*

Le diagnostic est évoqué lors d'une pneumopathie interstitielle ou alvéolo-interstitielle associée à une toux sèche et à une fièvre (volontiers supérieure à 38,5 °C) évoluant depuis plusieurs semaines, le plus souvent dans un contexte d'altération de l'état général. La défaillance respiratoire est isolée et l'hypoxémie, souvent profonde, est en règle générale relativement « bien tolérée ». On ne retrouve pas d'épanchement pleural ni d'adénopathie médiastinale. Les malades admis en réanimation pour pneumocystose ont le plus souvent les caractéristiques suivantes : arrêt prolongé ou absence de prophylaxie spécifique et de traitement antirétroviral, pneumocystose inaugurale révélant la séropositivité et un taux de CD4 toujours inférieur 200/mm^3 (généralement moins de 50/mm^3) [17]. La radiographie pulmonaire montre des opacités réticulées, bilatérales, diffuses et symétriques (Tableau 222.1).

Tableau 222.1

Principales causes de pneumopathie chez les patients infectés par le VIH et aspects radiologiques.

Aspects à l'imagerie	Affections fréquentes	Affections rares[1]
Foyer(s) alvéolaire(s)	Bactéries communes	*Nocardia sp*, *Legionella pneumophila*, tuberculose, *Rhodococcus equi*
Infiltrats réticulonodulaires	*P. jiroveci*, *M. tuberculosis*, *Histoplasma sp*	Kaposi ; toxoplasmose, CMV ; Leishmaniose, pneumonie lymphocytaire
Nodules	*M. tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans*	*Nocardia sp*, Kaposi
Cavités	*M. tuberculosis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Cryptococcus neoformans*	*Aspergillus sp*, mycobactéries atypiques, *R. equi*, *Legionella sp*
Ganglions périhilaires	*M. tuberculosis*, *Histoplasma sp*, lymphomes	Mycobactéries atypiques, Kaposi
Épanchement pleural	Bactéries communes, *M. tuberculosis*, insuffisance cardiaque	Kaposi, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma sp*, *Nocardia sp*, toxoplasmose, mycobactéries atypiques, lymphome des séreuses

[1] Affections rares ou rarement en cause dans cette modalité d'expression.

Les globules blancs sont généralement normaux, les LDH sont élevées dans plus de 80 % des cas, mais cette augmentation est peu spécifique. Il peut s'agir dans les formes les plus sévères d'une pneumopathie alvéolo-interstitielle diffuse d'emblée avec SDRA. Les pneumothorax spontanés, observés dans 5-10 % des cas, sont très évocateurs de pneumocystose. Chez les malades en détresse respiratoire aiguë, l'examen de choix est le lavage broncho-alvéolaire (LBA) sous fibroscopie qui permet la mise en évidence à l'examen direct de kystes de *Pneumocystis jiroveci* (colorations de Gomori-Grocott, Giemsa, bleu de toluidine). La charge parasitaire étant habituellement plus élevée chez les patients VIH positifs que chez les non-VIH [18], la PCR *P. jirovecci* n'est utile que lorsque la présomption clinique est forte et que l'examen direct est négatif. Dans une étude multicentrique française récente, seuls 4 patients VIH sur 24 (17 %) avaient uniquement la PCR positive [19]. Le diagnostic peut également être obtenu par crachat induit après inhalation de soluté salé hypertonique ou PCR dans la bouche après rinçage [20]. Un dosage élevé du β-D-glucan dans le sérum est un élément évocateur du diagnostic, mais la valeur seuil dépend de la technique utilisée [21, 22]. Il ne semble pas exister de corrélation avec la gravité de l'atteinte pulmonaire ni la réponse au traitement. Le traitement de référence est le cotrimoxazole (Tableau 222.2) associé à une corticothérapie qui réduit le risque de décès chez les malades dont la PaO_2 est inférieure à 70 mmHg en air ambiant [23, 24]. Les modalités de la corticothérapie ne sont pas consensuelles. Le schéma le plus utilisé repose sur la prednisone ou la méthylprednisolone IV : 40 mg × 2/j pendant 5 jours puis 40 mg/j jusqu'au 10e jour, puis 20 mg/j jusqu'au 21e jour. La ventilation non invasive devrait être privilégiée, mais sans retarder la ventilation invasive si nécessaire. L'ECMO (« *Extra Corporeal Membrane Oxygenation* ») ne doit pas être contre-indiquée d'emblée, mais discutée au cas par cas [25]. Les problèmes les plus fréquemment rencontrés sont :

Tableau 222.2

Traitement spécifique des principales infections opportunistes sévères.

Micro-organismes	Traitement de référence		Alternatives	
	Molécules	Dose journalière	Molécules	Dose journalière
P. jiroveci	Triméthoprime	15 mg/kg	Pentamidine	3-4 mg/kg
	+ Sulfaméthoxazole	75 mg/kg	Trimétrexate (+ acide folinique)	45 mg/m^2
T. gondii	Pyriméthamine	100 mg J1 puis 50 à 75 mg	Pyriméthamine +	Même dose
	+ Sulfadiazine	4-6 g	Clindamycine	2 400 mg
	+ Acide folinique	25 à 50 mg	+ Acide folinique	25 à 50 mg
M. tuberculosis	Isoniazide	5 mg/kg	Moxifloxacine	400 mg
	+ Rifampicine	10 mg/kg	Amikacine	15 mg/kg
	+ Éthambutol +	15 mg/kg	(Éthionamide pour les souches multirésistantes)	15-30 mg/kg
	Pyrazinamide	20-30 mg/kg		
	Rifabutine si associations avec certains ARV	Variable selon le type d'ARV		
MAIC	Clarithromycine	1-1,5 g	Amikacine	15 mg/kg
	Éthambutol	15 mg/kg	Moxifloxacine	400 mg
	Rifabutine	300 mg		
H. capsulatum			Itraconazole (après 15 jours)	400-600 mg
	Ambisome®	3 mg/kg		
C. neoformans			Fluconazole (après 15 jours)	400-800 mg
	Ambisome®	3 mg/kg		
	+ Flucytosine	100 mg/kg		
CMV	Ganciclovir	10 mg/kg	Foscarnet	180 mg/kg
			Cidofovir	5 mg/kg/semaine
Leishmaniose viscérale	Ambisome®	3-4 mg/kg de J1 à J5, puis J10, J17, J24 J31 et J38	Miltéfosine	100 mg/j *per os* pendant 28 jours

- une évolution apparemment non favorable de l'insuffisance respiratoire. L'« échec » du traitement par cotrimoxazole ne devrait se discuter qu'à partir de 8-10 jours. La non-amélioration de l'insuffisance respiratoire peut être la conséquence d'une infection opportuniste associée (CMV), d'une réaction inflammatoire persistante, d'une évolution fibrosante, d'une souche non sensible au cotrimoxazole par mutation sur la dihydropteroate synthase. Le relais par la pentamidine parentérale, la réaugmentation de la corticothérapie, le traitement d'une infection associée doivent être discutés au cas par cas. L'intérêt de la caspofungine comme traitement de sauvetage apparaît limité [26] ;
- des effets secondaires sévères du traitement anti-*pneumocystis* : neutropénie, hépatite, hyperkaliémie, toxidermie, hypoglycémie pour le cotrimoxazole ; insuffisance rénale, troubles de la glycémie pour la pentamidine.

Pneumonies bactériennes

Le risque de pneumonie bactérienne est 7,8 fois plus élevé chez les patients infectés par le VIH en comparaison des sujets séronégatifs [27] et l'incidence des infections à pneumocoque est 100 fois supérieure à celle de la population générale. Une étude prospective a montré que parmi les 81 bactéries identifiées au cours de 52 épisodes de pneumonie bactérienne, *S. pneumoniae* (34 %) et *Haemophilus influenzae* (28 %) étaient largement prédominants, suivis par *Pseudomonas aeruginosa* (12 %) et *Staphylococcus aureus* (10 %) [17]. Les pneumonies à *P. aeruginosa* surviennent plutôt chez des patients fortement immunodéprimés ayant reçu préalablement des antibiotiques à large spectre. Les malades infectés par le VIH n'ont pas un risque plus élevé de pneumonies à bactéries intracellulaires. La présentation clinique et radiologique ainsi que les modalités de l'antibiothérapie sont identiques à celles des populations non infectées par le VIH. Les pneumonies, notamment à pneumocoque, sont une cause fréquente de sepsis sévère et sont volontiers liées à des souches de moindre sensibilité à la pénicilline G. Les pneumonies dues à des bactéries opportunistes, telles que *Nocardia sp* et *Rhodococcus equi*, sont devenues très rares, ne touchant que des patients fortement immunodéprimés.

Autres causes d'atteinte respiratoire au cours d'infections disséminées

Tuberculose

L'infection par le VIH contribue à l'augmentation sensible du nombre de cas de tuberculose observés ces dernières années dans le monde. L'association de ces deux infections est particulièrement fréquente dans les pays en voie de développement et chez les usagers de drogue. La forme clinique dépend du degré d'immunodépression. À un stade précoce, il s'agit d'atteintes pleuropulmonaires « classiques » par réactivation d'une infection ancienne, alors que pour une immunodépression sévère, la tuberculose est volontiers disséminée et secondaire à une contamination récente. Les principales localisations sont ganglionnaires périphériques ou profondes (médiastin, abdomen), hépatiques (hépatomégalie, cholestase anictérique), médullaires (pancytopénie), neurologiques (méningite) et péricardiques [27]. À la phase précoce de l'infection par le VIH, l'aspect radiologique est caractéristique : nodules, infiltrats prédominant aux sommets et excavations. En revanche, à un stade évolué d'immunodépression, il s'agit le plus souvent d'opacités diffuses interstitielles, avec parfois un aspect de miliaire ou d'infiltrats alvéolaires avec ou sans adénopathie médiastinale. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des bacilles acido-alcoolorésistants dans les crachats, les aspirations bronchiques et le liquide de LBA, mais aussi, en fonction des localisations extrapulmonaires, dans la moelle, les ganglions, le sang, le LCR et le péricarde. L'intérêt de la PCR dans le diagnostic de la tuberculose et la recherche rapide de gènes de résistance aux antituberculeux majeurs sont discutés dans le chapitre 211. Quelques formes disséminées avec sepsis sévère ont été rapportées. Il est en revanche exceptionnel qu'une mycobactérie atypique soit la cause d'une défaillance respiratoire isolée, mais les prélèvements notamment de LBA peuvent être positifs dans un contexte d'infection disséminée (immunodépression profonde, fièvre, amaigrissement, anémie, symptomatologie digestive, hépatomégalie).

Toxoplasmose pulmonaire

L'atteinte pulmonaire isolée est rare, mais possible. Le plus souvent, elle survient dans le cadre d'une toxoplasmose disséminée chez des malades à un stade avancé de l'infection par le VIH (CD4 volontiers inférieurs à 50/mm^3). Lors de l'atteinte pulmonaire isolée, la symptomatologie est difficile à différencier de la pneumocystose en dehors d'une évolution volontiers plus aiguë. Lors des formes disséminées, le tableau est celui d'une défaillance multiviscérale avec thrombopénie majeure et élévation au-dessus de 2 000 UI/mL des LDH [28]. Dans les deux cas, *Toxoplasma gondii* est en général facilement identifié dans le LBA, les hémocultures ou la moelle osseuse. Dans ces situations, l'atteinte neurologique n'est pas au premier plan, voire peut manquer [29]. Dans une série récente de patients atteints de toxoplasmose disséminée, mais ne comprenant que 27 % de patients VIH, le taux de LDH et la présence d'une dysfonction myocardique étaient significativement associés au risque de décès à 60 jours [30].

Cryptococcose pulmonaire

La cryptococcose pulmonaire survient chez les malades profondément immunodéprimés avec une lymphopénie CD4 dont la médiane est de 24/mm^3 [31]. La présentation est en général plus aiguë que la pneumocystose, avec une pneumopathie interstitielle bilatérale associée dans un tiers des cas à un épanchement pleural avec ou sans adénopathie médiastinale. Les lésions sont parfois beaucoup plus modérées, avec quelques nodules pulmonaires [32]. Le diagnostic repose sur l'examen direct et la culture du LBA positifs chez plus de 90 % des malades. L'antigénémie cryptocoque est constamment positive, alors que

les hémocultures ne le sont que dans 60 % des cas. L'atteinte concomitante du système nerveux central, sous la forme d'une méningite, parfois paucisymptomatique, est fréquente.

Histoplasmose pulmonaire

L'histoplasmose pulmonaire doit être évoquée chez les malades VIH positifs ayant séjourné, même anciennement, en zone d'endémie (centre et sud des États-Unis, Amérique centrale, Amérique du Sud, Afrique). La forme disséminée est la plus fréquente chez des malades VIH profondément immunodéprimés (CD4 autour de 50/mm^3). La présentation clinique et radiologique ressemble à celle de la tuberculose avec un aspect radiologique composé d'infiltrats réticulonodulaires ou interstitiels diffus, avec ou sans adénopathie médiastinale. Une excavation, des condensations alvéolaires ou un épanchement pleural sont possibles. Les manifestations extrapulmonaires sont une hépatosplénomégalie, des adénopathies, une atteinte du système nerveux central sous la forme d'une méningite (20 %), des lésions cutanées emboliques (47 %) et/ou un choc septique. Le diagnostic est fait par la mise en évidence à l'examen direct et en culture d'*Histoplasma sp* (le plus souvent *H. capsulatum*) dans le LBA, les hémocultures, la moelle osseuse, le LCR ou tout autre prélèvement, notamment la biopsie cutanée [33]. Devant la présence de levures, le dosage de l'antigène *H. capsulatum* peut également être utile car la culture de *Histoplasma* est longue. Cependant, cette technique n'étant pas disponible partout, on peut s'aider alors du dosage de l'antigène galactomannane aspergillaire, qui croise avec l'antigène de *H. capsulatum* [34]. L'essentiel des schémas thérapeutiques des principales infections pulmonaires opportunistes est indiqué dans le tableau 222.2. Le suivi de l'antigène galactomannane aspergillaire peut également être utile au suivi thérapeutique, sa décroissance étant associée à une bonne réponse au traitement [35].

Pneumonies virales

Les virus sont rarement en cause dans les pneumonies graves des sujets infectés par le VIH. L'isolement de CMV dans le LBA est fréquent, mais son rôle dans les signes respiratoires est rare. La présence d'inclusions histologiques ou dans le produit du LBA est une indication au traitement par ganciclovir ou foscarnet. Le traitement peut être discuté en cas de détection d'antigènes dans le LBA dans deux situations : absence d'autre pathogène, ce qui est très rare, ou évolution non favorable d'une pneumocystose grave sous corticoïdes. Comme chez d'autres immunodéprimés, des pneumonies à *Herpes simplex*, virus respiratoire syncytial, adénovirus, virus *parainfluenzae* de type 3, ont été rapportées.

Causes non infectieuses

Lymphome non hodgkinien pulmonaire

La localisation pulmonaire du lymphome non hodgkinien chez des malades infectés par le VIH représente environ 10 % des atteintes extraganglionnaires, même si cette pathologie reste rare. Les patients ont volontiers des adénopathies périphériques, une hépatomégalie et une splénomégalie. Les lésions radiologiques (radiographie standard et TDM) sont des nodules (50 %), des zones de consolidation volontiers interstitielles (27 %) ou des images d'aspect tumoral (19 %). Un épanchement pleural est fréquent (2/3 des cas), ainsi que des adénopathies médiastinales (50 %). Une concentration élevée des LDH dans le liquide pleural (en moyenne trois fois plus que dans le sérum) évoquerait un lymphome non hodgkinien. Les procédures diagnostiques les plus performantes sont la biopsie pleurale, la cytologie pleurale et la biopsie transbronchique, voire l'écho-endoscopie.

Sarcome de Kaposi pulmonaire

La pneumopathie évolue sur 1 à 2 mois avec peu ou pas de fièvre, parfois des hémoptysies. L'hypoxémie peut être profonde (effet shunt et saignement). Le sarcome de Kaposi, devenu rare, touche presque exclusivement les hommes homosexuels dont le nombre de CD4 est inférieur à 100/mm^3. Il est lié à une co-infection par l'herpès virus 8 (HHV8). L'atteinte pulmonaire survient le plus souvent chez des malades porteurs de nombreuses lésions cutanéomuqueuses ; le diagnostic est alors relativement aisé. Néanmoins, elle peut survenir chez un malade ayant peu, voire aucune lésion cutanée. La radiographie du thorax, éventuellement complétée par la tomodensitométrie, met en évidence des opacités réticulonodulaires bilatérales mal limitées dont la topographie périhilaire est suggestive. Des adénopathies médiastinales sont possibles. Un épanchement pleural, souvent hémorragique, est présent dans 35-50 % des cas. Le diagnostic de localisation pulmonaire de sarcome de Kaposi est fait par la fibroscopie bronchique qui permet de constater *de visu* des lésions violacées endobronchiques caractéristiques. La biopsie est à éviter en raison du risque hémorragique et du siège sous-muqueux des lésions. Fréquemment associé au Kaposi, un syndrome de Castleman multicentrique peut participer aux signes respiratoires (toux, dyspnée, syndrome interstitiel).

Autres manifestations pulmonaires non spécifiques

De multiples processus pathologiques, ayant ou non le poumon pour cible, peuvent conduire à une défaillance respiratoire :

- SDRA compliquant une infection bactérienne extrapulmonaire associée à un état de choc ;
- syndrome de Mendelson compliquant un coma lié à une pathologie spécifique du système nerveux central, à une overdose ou à une tentative d'autolyse médicamenteuse ;
- œdème aigu cardiogénique qui doit faire évoquer une atteinte cardiaque spécifique (*cf.* paragraphe « Complications cardiaques ») ;
- pneumopathie immuno-allergique médicamenteuse ;
- hémoptysies menaçantes associées le plus souvent à une pneumopathie bactérienne et plus rarement à une mycobactériose, une pneumocystose, une aspergillose ou un sarcome de Kaposi pulmonaire ;
- pneumopathie lymphocytaire interstitielle chronique, surtout décrite chez l'enfant. Elle peut être responsable d'une dyspnée fébrile hypoxémiante, mais ne conduit que rarement en réanimation. En règle générale, l'atteinte respiratoire est subaiguë ou chronique et mime une pneumocystose. Le poumon, les ganglions médiastinaux et d'autres organes sont le siège d'une infiltration de lymphocytes CD8 prédominante (probablement des lymphocytes CD8 cytotoxiques dirigés contre le VIH). L'étude des sous-populations lymphocytaires dans le LBA montre une alvéolite lymphocytaire CD8 et élimine une infection opportuniste. La biopsie transbronchique (comme la biopsie d'organes extrapulmonaires impliqués) retrouve une infiltration CD8 ;
- hémorragie intra-alvéolaire dont la survenue chez un patient infecté par le VIH est volontiers favorisée par les troubles de l'hémostase, en particulier par la thrombopénie. Une étude menée chez 243 patients infectés par le VIH a retrouvé quatre facteurs indépendamment associés au risque d'hémorragie alvéolaire : un sarcome de Kaposi pulmonaire, une pneumonie à CMV, un œdème pulmonaire hémodynamique et une thrombopénie inférieure à 60 G/L [36].

Complications neurologiques (système nerveux central)

Les complications neurologiques sont un motif d'admission fréquent en réanimation. Depuis l'introduction des traitements ARV, l'étiologie de l'atteinte neurologique est sans rapport direct avec la maladie VIH dans presque 60 % des cas. Ainsi, dans une étude rétrospective monocentrique, 37 % des patients présentaient une atteinte neurologique dans le cadre d'une atteinte systémique et 21 % une atteinte directe du système nerveux central sans rapport avec le VIH (épilepsie, méningite ou encéphalite, accident vasculaire cérébral) [37]. La prise en charge de ces patients est identique à celle des patients non-VIH et ne sera pas discutée dans ce chapitre.

Lésions cérébrales focalisées

Les signes cliniques inauguraux sont en général des crises convulsives ou une altération de la conscience pouvant aller jusqu'au coma avec ou sans signe de localisation. L'imagerie cérébrale, le plus souvent un scanner, est alors réalisée en urgence et met en évidence une ou plusieurs lésions localisées. L'IRM, moins facile à réaliser chez les patients instables, mais plus sensible et plus spécifique, permet en outre de bien explorer les territoires sous-tentoriels. Il convient de réaliser des séquences multiples : T1 sans et avec injection de produit de contraste, T2, FLAIR, T2* (pour les lésions hémorragiques), diffusion et angiographie. Dans ce contexte, une toxoplasmose cérébrale est le premier diagnostic à évoquer. Si la maladie VIH n'est pas connue, elle doit être recherchée, le diagnostic différentiel étant un ou des abcès à pyogènes.

Toxoplasmose cérébrale

La toxoplasmose cérébrale doit toujours être considérée en premier du fait de sa fréquence. Elle est observée chez des patients ayant moins de 200 et souvent moins de 50 CD4/mm^3. Cliniquement, la fièvre est inconstante (dans la moitié des cas supérieure à 38,4 °C), les troubles de la conscience sont présents dans environ 50 % des cas, des convulsions dans 30 % des cas et des signes de localisation dans 70 % des cas. La sérologie est peu utile lorsqu'elle est positive, mais sa négativité peut orienter vers une autre étiologie. La ponction lombaire est en général contre-indiquée compte tenu des signes de localisation et de l'effet de masse fréquents. De plus, quand elle est réalisée, les examens cytologique et biochimique sont peu contributifs avec le plus souvent moins de cinq éléments par mm^3, une glycorachie normale et une discrète hyperprotéinorachie [38]. La sensibilité et la spécificité de la PCR dans le LCR semblent adéquates [39], mais la performance de la PCR varie selon les laboratoires et les techniques. Dans le LCR, la spécificité est de 100 %, mais la sensibilité varie de 50 à 86 % [40, 41]. Les aspects radiologiques sont rappelés dans

le tableau 222.3. À côté des aspects caractéristiques, des images moins fréquentes ou moins typiques sont possibles : hyperdensités spontanées au sein des hypodensités liées à des hémorragies, prises de contraste en périphérie hétérogènes ou absentes, nodules, « pluie » de lésions. En présence d'anomalies cérébrales focales et sur la base des arguments déjà évoqués, un traitement antitoxoplasmose est rapidement débuté. Les lésions peuvent commencer à diminuer dès le 7e jour, mais il faut souvent attendre 15 jours à 3 semaines pour obtenir une franche régression, observée à ce stade chez 90 % des patients. La disparition complète des lésions peut prendre jusqu'à 6 mois. Le traitement initial repose sur l'association pyriméthamine-sulfadiazine [25], selon les modalités indiquées dans le tableau 222.2. Ce traitement reste celui de première intention, car les alternatives thérapeutiques sont associées à un moins bon pronostic, en particulier pour les formes graves [38, 42]. Les principaux effets secondaires de cette association sont cutanés (rash, voire toxidermie sévère), hématologiques (atteinte des trois lignées) et hépatiques. Il est conseillé d'alcaliniser les urines afin d'éviter la précipitation tubulaire de la sulfadiazine (surveillance de la fonction rénale). Chez les patients ayant une intolérance digestive, la clindamycine (également responsable d'effets indésirables, notamment cutanés et hématologiques) est préférable à la sulfadiazine en raison de l'existence d'une forme parentérale. En cas d'œdème cérébral, le mannitol est utilisé pendant 48 à 72 heures, éventuellement associé à une corticothérapie courte si l'œdème est très important. Un traitement anticonvulsivant est généralement indiqué. La survie à trois mois des formes graves est de l'ordre de 50 % avec un pronostic neurologique satisfaisant [38].

Tableau 222.3

Caractéristiques tomodensitométriques et en IRM habituelles au cours des principales complications neurologiques centrales chez les sujets infectés par le VIH.

Affections	Aspect spontané	Prise de contraste	Site	Œdème/effet de masse
Toxoplasmose	Lésions hypodenses (ou hyposignal en T1, hypersignal en T2)	En anneau ou nodulaire	Sus- et sous-tentoriel, juxtacorticales, ≥ 3	+++ (œdème périlésionnel)
Lymphome primitif	Lésion(s) hypo- ou isodense(s) (ou hyposignal en T1, hypersignal en T2)	En anneau ou plus souvent nodulaire	Profonds, corps calleux, périventriculaire, unique ou < 3	++
LEMP	Lésions hypodenses (ou hyposignal en T1, hypersignal en T2)	Non	Substance blanche sous-corticale, uni- puis multifocal	Non
Cryptococcose	Parenchyme normal, possible dilatation ventriculaire	Méningée	Méninges, ventricules	Œdème diffus
Tuberculose	Normal ou ischémie, dilatation ventriculaire, nodules	Méningée (basilaire)	Méninges, ventricules, tuberculomes sus- et sous-tentoriels	Non
CMV	Hypersignal en T2	Variable	Périventriculaire, tronc cérébral	Non
Démence VIH	Hypersignaux de la substance blanche, atrophie corticale	Non	Substance blanche, diffus	Non

LEMP : leuco-encéphalite multifocale progressive.

Lymphome primitif du cerveau

Les lymphomes primitifs du cerveau représentent 20 % des lymphomes du patient VIH. Ils sont le plus souvent de type immunoblastique et liés au virus Epstein-Barr (EBV). Les signes cliniques sont généralement plus progressifs que lors de la toxoplasmose cérébrale. Le nombre de CD4 est inférieur à 100/mm^3, avec une médiane de 50/mm^3. En imagerie cérébrale (*cf.* Tableau 222.3), le diagnostic différentiel avec la toxoplasmose peut être difficile. Certaines images inconstantes sont très évocatrices : lésions « à cheval » sur deux lobes cérébraux ou franchissant la ligne médiane et lésions des corps calleux. L'IRM de diffusion et l'*apparent diffusion coefficient* (ADC) ne sont pas discriminants car les abcès toxoplasmiques ne contiennent pas de pus. Diverses techniques, difficilement réalisables en réanimation comme le SPECT (*single-photon emission CT*) avec injection de thalium-201 ou la tomographie avec émission de positons (TEP), peuvent aider

au diagnostic différentiel. En pratique, le caractère unique de la lésion, la stabilité de celle-ci après 15 jours de traitement contre la toxoplasmose, une sérologie de la toxoplasmose négative, une PCR EBV positive dans le LCR sont des arguments en faveur du lymphome [43]. Le diagnostic repose cependant sur la biopsie stéréotaxique. Le traitement associe une chimiothérapie et la reconstitution immunitaire, mais le pronostic reste sombre, surtout en cas de troubles sévères de la conscience. Il est de 54 % à 1 an et de 22,8 % à 5 ans [44].

Leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP)

La LEMP résulte de l'infection par le virus JC. Le tableau clinique est généralement très progressif, ce qui explique que ce diagnostic soit rarement porté en réanimation, sauf si la LEMP est associée à une autre pathologie ou s'il s'agit d'une rare forme à révélation aiguë. Les arguments en faveur de ce diagnostic sont l'absence de fièvre, les caractéristiques radiologiques (*cf.* Tableau 222.3), notamment en IRM, et la positivité de la PCR pour le virus JC dans les lymphocytes sanguins (sensibilité proche de 80 %, spécificité : 95 %) et dans le LCR. Les facteurs associés à une survie prolongée sont : l'utilisation d'ARV, l'augmentation des CD4, une charge virale VIH basse, une charge virale JC faible dans le LCR et la stabilisation de l'état clinique dans les deux mois suivant le diagnostic [45].

Autres pathologies

De nombreuses autres étiologies (spécifiques et aspécifiques) sont potentiellement responsables de lésions cérébrales focalisées chez le patient VIH (abcès cérébraux à pyogènes), d'abcès d'origine fongique (cryptococcome, *Aspergillus*, *Candida*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, mucormycose), d'abcès à *Nocardia sp* de tuberculomes ou d'abcès tuberculeux ou de localisations cérébrales de la syphilis. Parmi les autres lésions focalisées, on retrouve des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ou ischémiques (vascularites d'origine infectieuse ou non, micro-angiopathie thrombotique).

Place de la biopsie cérébrale

Cette place est devenue très limitée depuis l'introduction des ARV hautement actifs et les progrès de la biologie moléculaire. La technique privilégiée actuellement est la biopsie stéréotaxique sous contrôle TDM. Il est possible de la discuter chez des patients en bon état général, sans trouble de l'hémostase, présentant des lésions cérébrales focalisées accessibles prenant le contraste, après échec de 2 à 3 semaines d'un traitement d'épreuve antitoxoplasmique, à la recherche notamment d'un lymphome primitif. La mortalité et la morbidité majeure liées à cette procédure varient de 0 à 8,7 % et de 0 à 11,5 % selon les séries.

Syndrome méningé prédominant

Le syndrome méningé est volontiers associé à des troubles de la conscience et/ou des convulsions, mais l'imagerie cérébrale réalisée en urgence ne retrouve pas de lésions focalisées. Elle peut cependant révéler une prise de contraste méningée, en particulier des citernes de la base du crâne, ou une hydrocéphalie. L'analyse du LCR permet alors le plus souvent de préciser le diagnostic, les deux plus fréquents étant la cryptococcose et la tuberculose neuroméningées.

Cryptococcose neuroméningée

Les signes cliniques initiaux sont en général frustes et non spécifiques : malaise, fièvre et nausées, associés à des céphalées dans plus de 75 % des cas. La raideur de nuque et la photophobie peuvent être absentes. Les formes les plus graves, conduisant les patients en réanimation, comportent un coma ou des crises convulsives avec des signes déficitaires fréquents. Des CD4 inférieurs à 100/mm^3 sont la règle. L'imagerie cérébrale est anormale dans un tiers des cas, avec un rehaussement méningé, une hydrocéphalie le plus souvent communicante, et plus rarement des cryptococcomes (granulomes d'aspect nodulaire et/ou annulaire à la jonction cortico-sous-corticale). L'analyse du LCR retrouve une augmentation modérée des éléments (médiane 16/mm^3) avec une protéinorachie inférieure à 1 g/L et une glycorachie normale ou diminuée [46]. Le diagnostic est confirmé par l'examen direct du LCR après coloration par l'encre de Chine (sensibilité de 60-80 %), la culture du LCR (sensibilité de 85-90 %), la positivité de l'antigène soluble du cryptocoque dans le LCR et/ou le sang (sensibilité supérieure à 95 %). Le cryptocoque peut aussi être mis en évidence dans d'autres sites, notamment les hémocultures (46 %) et le poumon (*cf. supra*).

Le traitement étiologique initial repose sur l'association amphotéricine B sous forme lipidique et flucytosine pendant les 15-21 premiers jours, par voie IV. Cette association est la plus rapidement fongicide [47] et a prouvé sa supériorité, dans une étude randomisée, par rapport à l'amphotéricine B seule [48]. En cas de réponse thérapeutique, le relais est pris par le fluconazole (400 mg/j) pour une durée totale

de 8 à 10 semaines, suivi d'une prophylaxie secondaire définitive par demi-dose de fluconazole. Il n'y a pas de place pour les échinocandines dans cette indication [49]. Il convient de toujours rechercher une hypertension intracrânienne objectivée par une mesure de la pression d'ouverture du LCR supérieure à 25 cmH_2O. Présente dans 60 % des cas où la mesure est effectuée, elle est responsable de 90 % des décès pendant les deux premières semaines et 60 % entre la 3e et la 10e semaine. Le traitement repose alors sur les ponctions lombaires (PL) évacuatrices répétées (20 à 30 mL pour obtenir une pression inférieure à 20 cmH_2O), mais une seule PL soustractive peut suffire à améliorer le pronostic [50]. L'emploi des corticoïdes n'est pas recommandé [51] en dehors du traitement d'un syndrome de reconstitution immunitaire [49]. Les facteurs associés à l'échec de stérilisation à la 2e semaine sont le sérotype A, un taux initial élevé d'antigène et l'absence de flucytosine. La mortalité à 3 mois (15 %) est influencée par l'état neurologique initial et l'existence d'anomalies à l'imagerie [46].

Tuberculose neuroméningée

La tuberculose neuroméningée survient plus précocement que les autres infections opportunistes. La présentation clinique est similaire à celle des patients VIH négatifs [52]. L'imagerie cérébrale est évocatrice quand elle montre une prise de contraste méningée au niveau de la base du crâne, une hydrocéphalie, des lésions ischémiques d'artérite tuberculeuse ou des tuberculomes. Le LCR est anormal dans plus de 80 % des cas avec une hypercellularité à prédominance de lymphocytes, une hyperprotéinorachie (mais la protéinorachie peut être normale) et une hypoglycorachie souvent franche. L'examen direct du LCR est rarement positif, mais sa sensibilité est accrue en augmentant le volume de LCR prélevé et en répétant l'examen. La valeur opérationnelle de la PCR est modérée. La mise en évidence du bacille tuberculeux dans d'autres sites (poumons surtout) peut contribuer au diagnostic, dans 40-50 % des cas. Le traitement antituberculeux est classique, à l'exception de la rifampicine qui doit être remplacée par la rifabutine en cas d'association avec la plupart des ARV. La durée est de 9 à 12 mois. Un essai randomisé a montré que les corticoïdes améliorent la survie des méningites tuberculeuses, mais cet effet favorable n'est pas démontré dans le sous-groupe des malades infectés par le VIH, ce sous-groupe étant lui-même associé à une surmortalité (61 %) par rapport aux patients non-VIH recevant des corticoïdes (25 %) [53].

Encéphalite et encéphalopathie diffuses

Le tableau clinique est celui d'une encéphalopathie aspécifique sans signes de localisation et sans syndrome méningé. L'imagerie cérébrale ne montre pas de lésions focalisées. Les étiologies non infectieuses sont essentiellement non spécifiques et les étiologies infectieuses sont dominées par l'encéphalite liée au VIH.

Encéphalite spécifique (VIH)

L'encéphalite spécifique (VIH) est classiquement d'évolution très progressive, ce qui explique que le diagnostic soit rarement porté en réanimation. Les signes neurologiques associent des anomalies cognitives (amnésie, ralentissement psychomoteur), motrices (perte de l'équilibre, faiblesse à la marche) et une apathie interprétée souvent comme de la dépression. Un patient peut cependant être hospitalisé en réanimation pour une forme d'évolution aiguë ou à l'occasion de convulsions compliquant une forme habituelle de cette maladie. Le taux de CD4 est en règle générale inférieur à 200/mm^3. Il n'existe pas de test diagnostique spécifique, l'encéphalite VIH restant alors un diagnostic d'élimination. L'imagerie cérébrale permet d'exclure une autre pathologie et montre une atrophie cérébrale marquée (élargissement ventriculaire) et des anomalies diffuses ou multifocales de la substance blanche, mieux individualisées en IRM. L'étude du LCR retrouve volontiers une discrète pléiocytose, une hyperprotéinorachie avec une augmentation des immunoglobulines totales (bandes oligoclonales). Toutes ces anomalies peuvent néanmoins être retrouvées chez le patient VIH, en dehors de toute encéphalite spécifique. La mise en évidence de l'antigène p24 dans le LCR, de même que la charge virale dans le LCR, est évocatrice mais ne constitue pas une preuve diagnostique.

Encéphalite virale

L'encéphalite à CMV, devenue exceptionnelle, est rarement à l'origine d'une admission en réanimation, et ce d'autant qu'elle concerne des patients extrêmement immunodéprimés avec un taux de CD4 inférieur à 50/mm^3. La maladie à CMV est généralement disséminée avec une virémie élevée. L'IRM est supérieure au scanner en montrant des lésions diffuses volontiers périventriculaires, avec un hypersignal en T2, un rehaussement périventriculaire après injection de gadolinium et des lésions compatibles avec une vascularite cérébrale. Le LCR met en évidence une pléiocytose mixte avec une glycorachie discrètement diminuée et une protéinorachie modérément augmentée. La PCR pour le CMV dans le LCR est positive.

Les virus classiquement responsables d'encéphalite, tels que *Herpes simplex*, sont parfois en cause, mais pas plus que dans la population générale.

Autres pathologies

La prévalence de l'infection par le VIH dans les grandes séries de méningites bactériennes est faible, mais la séropositivité est considérée comme un facteur de risque d'infection à pneumocoque de sensibilité diminuée aux β-lactamines. La méningite à *Listeria monocytogenes* (dont la fréquence n'est pas accrue chez les patients VIH), la méningite syphilitique, les rares méningites aseptiques médicamenteuses (cotrimoxazole) pourront également être évoquées. Il est possible d'observer des lésions méningées, notamment lors des méningites blastiques et dans environ 20 % des cas de lymphomes systémiques. Il peut s'agir aussi d'une atteinte des paires crâniennes, l'atteinte de la branche inférieure du trijumeau responsable du signe de la houppe du menton étant très évocatrice d'une localisation médullaire d'un lymphome de Burkitt. La micro-angiopathie thrombotique est abordée dans le paragraphe suivant.

Complications rénales

Les complications rénales au cours de l'infection par le VIH susceptibles de concerner la réanimation sont de quatre types :

- des néphropathies spécifiques ou directement liées au VIH ;
- des tubulopathies aiguës non spécifiques au cours de sepsis sévère ou liées aux traitements des infections (aminosides, amphotéricine B, foscarnet, cotrimoxazole, etc.) ;
- une toxicité directe des ARV (*cf.* paragraphe « Antirétroviraux et réanimation ») ;
- une insuffisance rénale chronique dont la fréquence est en augmentation dans cette population en raison de l'allongement de la durée de vie (association avec le diabète, l'hypertension et les co-infections hépatite B et C) et des effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires des ARV. Dans ce paragraphe, ne seront envisagées que les insuffisances rénales aiguës spécifiques.

La néphropathie associée au VIH (*HIVAN* des Anglo-Saxons) est une glomérulosclérose focale segmentaire caractérisée par un syndrome néphrotique évoluant spontanément en 6-12 mois vers l'insuffisance rénale terminale. L'*HIVAN* touche principalement des sujets de race noire ayant des CD4 inférieurs à 200/mm^3 et une forte charge virale. Le bénéfice d'une biopsie rénale peut se discuter au cas par cas, en particulier si la présentation fait évoquer d'autres diagnostics appelant une prise en charge spécifique. Alors que l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale était jusqu'à récemment inexorable, il existe maintenant plusieurs options thérapeutiques. Les ARV constituent la première ligne de traitement et semblent pouvoir réduire de 60 % l'incidence de survenue de l'*HIVAN* et stabiliser, voire améliorer une insuffisance rénale déjà constituée [54, 55]. Les corticoïdes et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion pourraient avoir un effet favorable sur la progression de l'*HIVAN*, mais ne sont prescrits qu'en seconde intention.

Les glomérulonéphrites avec immuns complexes comportent des aspects variés, tels que glomérulonéphrites avec dépôts d'IgA, membranoprolifératives ou *lupus-like* [55].

Une insuffisance rénale aiguë peut s'observer dans le cadre d'une micro-angiopathie thrombotique avec atteinte rénale (syndrome hémolytique et urémique) caractérisée par une anémie hémolytique non immune mécanique, une thrombopénie périphérique et une atteinte du système nerveux central de degré variable. La micro-angiopathie survient quelle que soit la profondeur de l'immunodépression, mais le plus fréquemment, les CD4 sont inférieurs à 100/mm^3. À l'ère des ARV, cette complication est devenue très rare, estimée à 0,3 % dans une cohorte nord-américaine de 6 022 patients [56]. Le VIH lui-même, des bactéries (notamment pneumocoque, *E. coli*, y compris 0157), des virus et les mycobactéries sont associés à la micro-angiopathie thrombotique et doivent faire l'objet d'un traitement spécifique en plus du plasma frais congelé ou des échanges plasmatiques [57, 58].

Complications cardiaques [59]

L'allongement considérable de la survie et la restauration immunitaire ont diminué la part des manifestations spécifiques au profit des complications ischémiques « classiques », le risque d'infarctus du myocarde paraissant augmenté chez les malades recevant un traitement ARV [60]. Dans ce paragraphe, ne seront envisagées que les complications susceptibles d'être prises en charge en réanimation, en dehors de l'ischémie aiguë coronarienne et des arrêts cardiaques.

La fréquence des épanchements péricardiques a nettement diminué depuis l'introduction des ARV et les tamponnades sont très rares. Lorsqu'une étiologie est retrouvée, il s'agit le plus souvent d'une tuberculose, d'une péricardite purulente ou d'une pathologie tumorale (sarcome de Kaposi ou lymphome).

Les atteintes sévères du myocarde peuvent être, rarement il est vrai, la cause d'un œdème pulmonaire ou d'un choc cardiogénique. Avant l'ère des ARV, il était estimé sur la base des séries autopsiques qu'un tiers des patients avaient des lésions histologiques de myocardite. Bien que dans plus de 80 % des cas la cause n'était pas retrouvée, les micro-organismes le plus souvent isolés étaient *T. gondii*, *Mycobacterium tuberculosis* et *C. neoformans*. La physiopathologie des cardiomyopathies est complexe et probablement multifactorielle : agression virale directe (virus cardiotropes, VIH), réponse inflammatoire, mécanisme immunologique, atteinte mitochondriale sévère associée aux inhibiteurs nucléosidiques de la réverse transcriptase.

Les endocardites sont souvent droites et sont alors à rattacher à la toxicomanie plus qu'à la séropositivité. Les germes en cause sont surtout le staphylocoque doré, mais aussi parfois les champignons et des entérobactéries.

Malgré une incidence chez les sujets infectés par le VIH mille fois supérieure à celle de la population générale, l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAP) reste une maladie rare. Sur une série récente française ayant inclus 7 648 malades suivis pour une infection par le VIH, la prévalence de l'HTAP était de 0,46 %, mais la maladie VIH reste la quatrième cause d'HTAP [61]. Les usagers de drogues par voie intraveineuse sont les plus exposés. Les lésions histologiques sont identiques à celles observées chez les sujets immunocompétents, à savoir une forte prédominance d'artériopathies plexogéniques. Les effets du traitement ARV sur l'HTAP sont discutés et quelques études comportant un petit nombre de patients suggèrent l'intérêt d'une association avec les antagonistes des récepteurs de l'endothéline 1 [62]. Un taux de CD4 > 200/mm^3 et un index cardiaque supérieur à 2,8 L/min/m^2 sont les principaux facteurs pronostiques associés à une survie à 3 ans de 72 % [63].

Autres complications

Complications digestives

Plusieurs diagnostics doivent être évoqués devant un syndrome abdominal aigu chez un patient VIH. En plus des pathologies non spécifiques, une perforation intestinale avec péritonite peut compliquer une atteinte colique (CMV, Kaposi, amibiase, lymphome, *Clostridium difficile*) ou un ulcère gastroduodénal (ulcère banal, CMV, Kaposi). Une occlusion intestinale peut compliquer un lymphome ou un Kaposi. Un saignement digestif évoque surtout le CMV. L'atteinte biliaire, elle, peut être liée à la cryptosporidiose, la microsporidiose ou au CMV. Les pancréatites sont le plus souvent d'origine toxique. Une translocation bactérienne peut compliquer un bas débit, quelle qu'en soit sa cause, d'autant plus qu'il existe une pathologie digestive sous-jacente, notamment colique. Les germes les plus fréquents sont les entérocoques, les entérobactéries et les anaérobies. L'atteinte œsophagienne éventuellement responsable d'une dysphagie totale est généralement la conséquence d'une infection à *Candida* ou, plus rarement, à CMV ou HSV.

Complications oncohématologiques et cytopénies

Il peut s'agir d'une pancytopénie, d'une bicytopénie ou de l'atteinte d'une seule lignée. La cytopénie est rarement par elle-même à l'origine de l'hospitalisation en réanimation, mais est souvent associée à une ou plusieurs défaillances vitales. Les étiologies potentielles sont nombreuses : infectieuses, néoplasiques ou toxiques. Quand la cause n'est pas évidente, l'examen complémentaire le plus pertinent est le myélogramme, mais d'autres procédures peuvent être nécessaires en fonction du contexte (biopsie ostéomédullaire, biopsie ganglionnaire, typage lymphocytaire, recherches de micro-organismes).

La leishmaniose viscérale chez le patient VIH se présente occasionnellement sous la forme d'un tableau sévère associant une fièvre, une hépatosplénomégalie, une instabilité hémodynamique et une pancytopénie. Elle touche des patients ayant séjourné dans une zone d'endémie (pourtour méditerranéen, Chine, Inde, Centre asiatique, est de l'Afrique, Amérique du Sud). L'infection peut survenir plusieurs mois, voire plusieurs années après le retour. Dans 10 % des cas, on peut noter des symptômes atypiques avec localisations digestive ou pulmonaire. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des leishmanies (le plus souvent, dans le sud de l'Europe, il s'agit de *L. infantum*) dans la moelle osseuse (78 à 95 %) et/ou dans le sang par frottis (50 %) et par culture (75 %) et éventuellement la PCR. Le traitement est indiqué dans le tableau 222.2.

Le syndrome d'activation macrophagique ou hémophagocytose peut être responsable de pancytopénies profondes, associées dans quelques cas à un état de choc hyperkinétique de type « septique ». Le diagnostic est fait par le myélogramme qui met en évidence les images d'hémophagocytose intramédullaire. La

ferritinémie est le plus souvent très élevée, ce qui est un argument évocateur du diagnostic, mais non spécifique. Sur le plan étiologique, ce syndrome est associé à de multiples causes essentiellement infectieuses et néoplasiques, le traitement étant donc surtout étiologique. Néanmoins, divers traitements plus spécifiques sont proposés sans qu'il y ait encore de preuve définitive de leur efficacité : corticothérapie, chimiothérapies notamment par étoposide, immunoglobulines polyvalentes.

L'incidence des lymphomes est 50 à 100 fois plus élevée chez le patient VIH que dans la population générale. Il s'agit dans 95 % des cas de lymphomes B, en majorité monoclonaux. Dans 80 % des cas, ce sont des lymphomes systémiques ; et dans 20 % des cas, des lymphomes primitifs du cerveau (*cf.* paragraphe « Complications neurologiques »). Parmi les lymphomes systémiques, 15 % sont des formes ganglionnaires pures (nodales). Les localisations extraganglionnaires sont neurologique (25 %), digestive (25 %), médullaire (20 %), hépatique (20 %), pulmonaire (10 %) et diverses (10 %). Les patients peuvent être hospitalisés en réanimation dans plusieurs circonstances. Si le lymphome est déjà connu, le patient est transféré en réanimation pour une complication de celui-ci (défaillance neurologique, rénale, abdominale, hématologique, cardiaque ou pulmonaire), une complication du traitement (syndrome de lyse, aplasie, surinfection) ou pour surveillance continue en début de traitement. Parfois, le lymphome est diagnostiqué en réanimation chez un patient hospitalisé pour une défaillance vitale liée à la localisation du lymphome ou pour une défaillance multiviscérale d'allure septique. Bien que le pronostic soit globalement moins bon que chez les patients séronégatifs, l'obtention d'une rémission complète après chimiothérapie, associée dès que possible au traitement ARV, laisse espérer un taux élevé de survie à long terme [64].

Manifestations de primo-infection

Elles sont exceptionnellement un motif d'admission en réanimation, car généralement limitées à des signes généraux associés à une pharyngite, des adénopathies, un rash cutané. Les manifestations potentiellement les plus graves sont un syndrome de Guillain-Barré et une méningo-encéphalite à LCR clair parfois responsable de troubles du comportement, d'un état d'agitation, de crises convulsives généralisées ou d'un coma. Parmi les présentations atypiques, des cas de myopéricardite, d'insuffisance rénale aiguë, de pneumocystose et même de défaillance multiviscérale [65] ont été rapportés. Le diagnostic de primo-infection est affirmé par la détection d'une charge virale (ARN VIH) associée à une sérologie négative ou indéterminée ou à une séroconversion.

Antirétroviraux et réanimation

Complications des antirétroviraux

Si les traitements antirétroviraux ont permis à l'infection par le VIH de devenir une maladie chronique, ils sont associés à un certain nombre d'effets secondaires dont plusieurs peuvent requérir l'admission en réanimation en raison de l'intensité du tableau clinique ou survenir au cours du séjour en réanimation.

Cytopathies mitochondriales

Les cytopathies mitochondriales sont en rapport avec une toxicité des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Ils entraînent un blocage de la chaîne respiratoire à plusieurs niveaux : altération du cycle de la β-oxydation, accumulation d'acides gras polyinsaturés dans le cytosol, diminution de la concentration d'ATP, altération du cycle NAD^+/NADH. Par ailleurs, ces médicaments semblent également avoir un effet pro-apoptotique au niveau mitochondrial, notamment par la surexpression du récepteur Fas. Ces cytopathies comprennent plusieurs entités cliniques.

Acidose lactique

Le tableau est très variable, allant d'une acidose lactique asymptomatique à un syndrome de défaillance multiviscérale rapidement fatal. L'incidence en France, variable selon la définition retenue ou le médicament incriminé, est estimée entre 0,9 et 25,2 pour 1 000 patients-années, mais devrait diminuer avec l'abandon des anciennes molécules. Didanosine et stavudine sont les molécules les plus souvent impliquées, habituellement après plusieurs mois d'exposition. Un taux de lactate supérieur à 5 mmol/L [66] doit conduire à une surveillance continue, tandis qu'un taux supérieur à 9 mmol/L est associé à une mortalité élevée qui atteint 80 % dans les formes graves [67].

Le traitement antirétroviral doit être arrêté. Les mesures symptomatiques comportent le cas échéant le recours à la ventilation mécanique et à l'épuration extrarénale. Par ailleurs, essentiellement sur la base de données expérimentales et de données cliniques de faible niveau de preuve [67–69], un traitement

par riboflavine (50 mg/j), thiamine (100 mg/j), et L-carnitine (50 mg/kg en 2 heures toutes les 8 heures) est proposé. D'autres molécules comme le coenzyme Q10 peuvent être proposées, mais ne sont pas disponibles sous forme intraveineuse [70]. Une seule étude a évalué un traitement d'une durée de 15 jours, alors que certains auteurs proposent un traitement jusqu'à normalisation du lactate [71], mais les indications exactes, l'efficacité réelle et la durée du traitement n'ont fait l'objet d'aucune étude randomisée.

Neuromyopathies

Une atteinte neuromusculaire peut survenir à tous les stades de la maladie VIH, y compris comme révélateur de la maladie, mais elle est parfois liée au traitement antirétroviral. Une atteinte musculaire a principalement été décrite au cours des traitements par zidovudine. Il s'agit d'une toxicité dose-dépendante réversible, chez des patients ayant reçu une dose cumulée élevée d'AZT (2 fois supérieure à celle utilisée aujourd'hui), dont le diagnostic est confirmé par une biopsie musculaire montrant un aspect de fibres rouges déchiquetées (*ragged red fibers*) [72]. Par ailleurs, le syndrome de faiblesse neuromusculaire associée au VIH, semblable dans sa présentation clinique au syndrome de Guillain-Barré ou à sa variante de Miller-Fischer, a également été décrit, en particulier au cours des traitements par stavudine, et peut justifier dans certains cas le recours à la ventilation mécanique [73].

Autres atteintes

D'autres organes comme le foie, la moelle ou le pancréas peuvent être atteints dans le cadre d'une cytopathie mitochondriale, mais souvent, il ne s'agit pas du mécanisme prédominant. Au cours de l'atteinte hépatique matérialisée par une stéatose microvésiculaire, seule l'étude histologique en microscopie électronique peut affirmer le diagnostic. Les transaminases se normalisent en deux mois après l'arrêt du traitement antirétroviral.

Toxicité hépatique

Même si des cas graves d'hépatotoxicité ont été rapportés dans la littérature [74], conduisant parfois au décès, la plupart des atteintes hépatiques sont modérées et asymptomatiques. Elles sont d'autant plus fréquentes qu'il existe un autre facteur d'agression hépatique (autre médicament hépatotoxique, infection chronique à virus B ou C, consommation excessive d'alcool, etc.) et leur incidence varie de 2 à 18 % selon les études [75]. En effet, l'imputation du traitement antirétroviral dans l'atteinte hépatique n'est pas toujours aisée chez ces patients aux nombreux traitements concomitants et peut conduire à la ponction-biopsie hépatique. Néanmoins, les inhibiteurs de protéase (IP) semblent moins hépatotoxiques que les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), en particulier la névirapine [76]. En dehors de la toxicité directe des principes actifs et de la cytopathie mitochondriale, d'autres mécanismes tels que réaction d'hypersensibilité, syndrome de restauration immunitaire chez un patient co-infecté par un virus B ou C, ou une stéatose liée à une dyslipidémie sous traitement, peuvent également entraîner une atteinte hépatique [77, 78]. La conduite à tenir vis-à-vis du traitement antirétroviral dépend de la sévérité de l'atteinte, de l'impact clinique et du mécanisme suspecté. Dans tous les cas, une cytolyse supérieure à 5 fois la normale, une réaction d'hypersensibilité, une décompensation hépatique ou l'apparition d'une acidose lactique imposent l'arrêt du traitement.

Toxicité rénale

Les antirétroviraux sont susceptibles d'entraîner une insuffisance rénale aiguë ou chronique, mais également une lithiase rénale. Ainsi, les IP – notamment l'indinavir – sont potentiellement responsables d'obstacles sur les voies excrétrices, quel que soit le niveau. Des posologies élevées, une déshydratation et l'association avec le triméthoprime-sulfaméthoxazole ou l'acyclovir ont été décrites comme facteurs de risque [79]. L'indinavir est également associé à une élévation fréquente de la créatininémie, dans la plupart des cas transitoire. Les autres représentants de cette classe thérapeutique semblent n'avoir qu'une néphrotoxicité très faible.

Le ténofovir, seul inhibiteur nucléotidique de la TI, mais également certains INTI sont rarement responsables d'une toxicité tubulaire associant élévation de la créatinine, hypophosphatémie et glycosurie, voire d'un syndrome de Fanconi [80]. Les INNTI et les inhibiteurs de fusion ne semblent pas associés à un risque accru d'insuffisance rénale.

Dans la plupart des cas, la toxicité rénale des antirétroviraux est réversible à l'arrêt du traitement.

Autres toxicités ou effets indésirables

La toxicité hématologique semble exclusivement le fait de la zidovudine, qu'elle soit utilisée seule ou en association. Elle est d'origine centrale et habituellement réversible à l'arrêt du traitement.

Les anomalies métaboliques, induites par les traitements antirétroviraux (insulinorésistance, dyslipidémies) [81], sont responsables d'un accroissement du risque cardiovasculaire dans la population VIH positive, même si les facteurs de risque plus traditionnels, notamment le tabagisme, restent prédominants [82]. La prise en charge d'un accident vasculaire dans ce cadre ne comporte pas d'élément spécifique, mais le risque de resténose au décours d'une angioplastie pour syndrome coronarien est plus important dans la population VIH [83].

Syndrome de restauration immunitaire

Une aggravation clinique transitoire au début du traitement d'une tuberculose est un phénomène bien décrit sous le nom de « réaction paradoxale », tout comme l'aggravation clinique d'une pathologie infectieuse au moment de la sortie d'aplasie. La pathologie HIV n'échappe pas à ce « syndrome inflammatoire de restauration immunitaire » (SIRI), rapidement décrit après l'introduction des trithérapies antirétrovirales [84]. Le SIRI s'explique probablement à la fois par la présence d'une grande quantité d'antigènes pathogènes, d'une réponse excessive du système immunitaire convalescent, d'une production accrue de cytokines pro-inflammatoires sans capacité de production de cytokines régulatrices, même si les mécanismes précis et la part de chacun ne sont pas déterminés aujourd'hui [85]. De plus, il existe également une prédisposition génétique identifiée au cours de certains SIRI [86].

La définition actuellement retenue du SIRI chez un patient VIH positif sous traitement antirétroviral comprend les éléments suivants : apparition ou aggravation de signes cliniques ou radiologiques en rapport avec la réaction inflammatoire, absence de nouvelle infection, évolution normale de l'infection en cours de traitement, et diminution significative de la charge virale ou augmentation du nombre de CD4, quoique ce dernier critère puisse manquer [87, 88]. Le SIRI est majoritairement décrit dans les trois mois après l'instauration du traitement antirétroviral [89]. Il survient en particulier au décours d'infections (mycobactéries, cryptococcose ou CMV principalement, mais aussi herpès, hépatite virale, LEMP, pneumocystose, toxoplasmose), mais des étiologies non infectieuses ont également été décrites (maladies auto-immunes, sarcoïdose, lymphome, encre de tatouage). Certains facteurs de risque de survenue comme le faible taux de CD4, une charge virale élevée au moment de l'instauration du traitement ou sa diminution rapide sous traitement, le délai entre le début du traitement de l'infection opportuniste et le début du traitement antirétroviral sont rapportés dans la littérature. Cependant, le délai optimal de début de la trithérapie reste controversé [90–92]. Les manifestations cliniques sont en rapport avec la pathologie causale sous-jacente et ce sont principalement les manifestations respiratoires ou neurologiques qui peuvent amener le patient en réanimation.

La prise en charge de ce syndrome repose plus sur des expériences cliniques isolées et des avis d'experts que sur des résultats d'études cliniques. Le premier élément fait appel à la prévention du SIRI en instaurant de façon très décalée la trithérapie antivirale. Il convient bien entendu de s'assurer d'abord de l'absence d'échec du traitement anti-infectieux ou de surinfection. Dans la plupart des cas, une corticothérapie par voie générale est proposée sans que les doses et durées de traitement ne soient codifiées. En cas d'engagement du pronostic vital, l'arrêt du traitement antirétroviral semble raisonnable. Au cours du SIRI, dans le cadre d'une mycobactériose, la ponction d'un ganglion compressif peut être proposée [93].

Traitement antirétroviral en réanimation

Le maintien ou l'initiation du traitement ARV en réanimation posent des questions complexes dont les réponses ne sont pas consensuelles. Une seule étude, rétrospective, a évalué le bénéfice du traitement antirétroviral en réanimation [69]. Dans cette étude, ayant inclus 58 patients infectés par le VIH admis pour pneumocystose grave sur une période de 5 ans, un bénéfice en termes de mortalité existait pour les patients dont le traitement antirétroviral avait été poursuivi ou initié en réanimation (25 % *versus* 63 %, p = 0,03).

Les dernières recommandations nationales et européennes de prise en charge des personnes vivant avec le VIH préconisent l'initiation d'un traitement antirétroviral chez tous les patients, indépendamment du nombre de CD4, et en cas d'infection opportuniste révélatrice de l'infection, une instauration du traitement dans les 15 jours suivant son diagnostic, hormis les cas de cryptococcose et de tuberculose neuroméningée. Ces recommandations ont évolué entre 2010 et 2013, mais aucune étude n'a évalué l'évolution de la prescription des ARV en réanimation au cours de cette période [1, 94]. Par ailleurs, l'interruption d'un traitement antérieur pour les patients déjà traités expose au risque d'émergence de souche virale résistante, notamment avec les INNTI, si l'on ne tient pas compte des différences de demi-vie entre les médicaments associés. L'ensemble de ces éléments serait donc en faveur du maintien ou de l'introduction rapide d'un traitement antirétroviral en réanimation lorsque celui est théoriquement indiqué.

Cependant, ces données doivent être mises en balance avec plusieurs difficultés (en plus du risque de SIRI), notamment celles liées à la galénique, car la quasi-totalité des ARV n'est utilisable que par voie digestive. Une des molécules les plus récentes, l'enfuvirtide (T-20), qui est un inhibiteur de fusion, est administrée par voie sous-cutanée. Certaines molécules sont disponibles sous forme de solution buvable plus facile à administrer dans une sonde gastrique, mais plusieurs doivent être administrées à jeun alors que d'autres sont à prendre en même temps que le repas pour diminuer leur toxicité. Une difficulté supplémentaire tient au fait que les paramètres de pharmacocinétique et pharmacodynamie des antirétroviraux en milieu de réanimation sont inconnus. Enfin, il existe de nombreuses interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux et diverses molécules utilisées en réanimation dont quelques exemples sont indiqués dans le tableau 222.4.

Tableau 222.4

Exemples d'interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux.

Médicament	Antirétroviral	Interaction
Midazolam	INNTI, IP	↑ de l'effet sédatif
Méthadone	IP, INNTI, INTI	↓ de l'effet
Antiarythmiques Amiodarone Flécaïne Diltiazem	IP	↑ des effets cardiaques
Anticonvulsivants Phénobarbital Phénytoïne Carbamazépine	IP	↓ des taux sériques
Inhibiteurs calciques	IP	↑ des effets
Sildénafil	IP	↑ des effets
Péthidine	Ritonavir	↑ des taux sériques
Inhibiteurs pompe à protons	Atazanavir	↓ de la concentration antirétrovirale
Rifampicine	IP et INNTI, sauf éfavirenz	↓ de la concentration antirétrovirale et de l'hépatotoxicité
Voriconazole	Ritonavir, névirapine, éfavirenz	↑ des taux sériques

IP : inhibiteurs de protéase ; INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ; INTI : inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Malgré ces difficultés potentielles, sept études rétrospectives monocentriques, publiées entre 2002 et 2012, ont retrouvé un effet bénéfique sur la survie, le taux de CD4 ou la diminution de la charge virale [95–101]. Croda *et al.* ont retrouvé sur une population brésilienne de 278 patients infectés par VIH admis en réanimation un effet bénéfique sur la survie à 6 mois, en particulier pour les patients recevant le traitement dans les quatre premiers jours de leur admission en réanimation (HR = 0,58 ; IC 95 % [0,41-0,83]). Une étude française, publiée en 2012, rapporte une réduction de la mortalité à 1 an associée à l'administration du traitement ARV en réanimation (OR 0,28 ; IC 95 % [0,08-0,94] ; p = 0,04). Enfin, dans le contexte de pneumopathie à *P. jiroveci* (PCP), une étude nord-américaine ayant inclus 58 patients admis en réanimation entre 1996 et 2001 rapporte que le traitement ARV était très significativement associé à une amélioration de la survie à la sortie de l'hôpital (p = 0,03 ; 0,14 [0,02-0,84]). Cependant, ces résultats ne sont pas confirmés par d'autres études, elles aussi rétrospectives et monocentriques, publiées sur la même période [12, 15, 16, 102–104]. Une conclusion définitive est difficile, car le critère de jugement principal utilisé dans ces études est variable, et même lorsque le critère de jugement principal est la mortalité en réanimation, l'effet bénéfique n'est parfois retrouvé que pour un critère secondaire de mortalité à 6 mois ou 1 an.

D'un point de vue pratique, il apparaît légitime de faire les recommandations suivantes : chez un patient en détresse vitale, la priorité est au traitement symptomatique et étiologique de la pathologie responsable de l'admission en réanimation. Dans ce contexte, les inconvénients à poursuivre les ARV chez les patients déjà

sous traitement sont plus nombreux que les avantages. Dans les situations moins sévères, en particulier si le malade est apte à recevoir un traitement par voie orale, les ARV devront être poursuivis. En ce qui concerne l'initiation d'un traitement, il conviendra de considérer le bénéfice potentiel du traitement spécifique, en particulier si l'hospitalisation en réanimation se prolonge. Dans tous les cas, les décisions doivent être prises en concertation avec les infectiologues.

Les modalités de conduite du traitement antirétroviral qui ont fait l'objet de recommandations par des panels d'experts nationaux et internationaux ne seront pas discutées ici [73, 74].

Références

[1] *Rapport Morlat.* 2013. [Internet]. [cited 2014 Mar 13]. Available from http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf.

[2] Murray C.J.L., Ortblad K.F., Guinovart C., et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014 Sep 13;384(9947):1005–1070.

[3] Couzigou C., Pinguet R., Le Strat Y. Survie des patients atteints de SIDA diagnostiqués dans les hôpitaux parisiens : facteurs pronostiques et évolution, 1994-20001. *BEH.* 2005;23:112–114.

[4] Morris A., Creasman J., Turner J., et al. Intensive care of human immunodeficiency virus-infected patients during the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Aug 1;166(3):262–267.

[5] Vincent B., Timsit J.F., Auburtin M., et al. Characteristics and outcomes of HIV-infected patients in the ICU: impact of the highly active antiretroviral treatment era. *Intensive Care Med.* 2004 May;30(5):859–866.

[6] Barbier F., Roux A., Canet E., et al. Temporal trends in critical events complicating HIV infection: 1999-2010 multicentre cohort study in France. *Intensive Care Med.* 2014 Dec;40(12):1906–1915.

[7] Huang L., Quartin A., Jones D., et al. Intensive Care of Patients with HIV Infection. *N Engl J Med.* 2006 Jul 13;355(2):173–181.

[8] Narasimhan M., Posner A.J., DePalo V.A., et al. Intensive care in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest.* 2004 May;125(5):1800–1804.

[9] Casalino E., Wolff M., Ravaud P., et al. Impact of HAART advent on admission patterns and survival in HIV-infected patients admitted to an intensive care unit. *AIDS Lond Engl.* 2004 Jul 2;18(10):1429–1433.

[10] Rosenberg A.L., Seneff M.G., Atiyeh L., et al. The importance of bacterial sepsis in intensive care unit patients with acquired immunodeficiency syndrome: implications for future care in the age of increasing antiretroviral resistance. *Crit Care Med.* 2001 Mar;29(3):548–556.

[11] Wolff A.J., O'Donnell A.E. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest.* 2001 Dec;120(6):1888–1893.

[12] Miller R.F., Allen E., Copas A., et al. Improved survival for HIV infected patients with severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia is independent of highly active antiretroviral therapy. *Thorax.* 2006 Aug;61(8):716–721.

[13] Afessa B., Green B. Clinical course, prognostic factors, and outcome prediction for HIV patients in the ICU. The PIP (Pulmonary complications, ICU support, and prognostic factors in hospitalized patients with HIV) study. *Chest.* 2000 Jul;118(1):138–145.

[14] Barbier F., Coquet I., Legriel S., et al. Etiologies and outcome of acute respiratory failure in HIV-infected patients. *Intensive Care Med.* 2009 Oct;35(10):1678–1686.

[15] Dickson S.J., Batson S., Copas A.J., et al. Survival of HIV-infected patients in the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Thorax.* 2007 Nov;62(11):964–968.

[16] Van Lelyveld S.F.L., Wind C.M., Mudrikova T., et al. Short- and long-term outcome of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2011 Sep;30(9):1085–1093.

[17] Bédos J.P., Dumoulin J.L., Gachot B., et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia requiring intensive care management: survival and prognostic study in 110 patients with human immunodeficiency virus. *Crit Care Med.* 1999 Jun;27(6):1109–1115.

[18] Thomas C.F., Limper A.H. *Pneumocystis* Pneumonia. *N Engl J Med.* 2004 Jun 10;350(24):2487–2498.

[19] Robert-Gangneux F., Belaz S., Revest M., et al. Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Immunocompromised Patients by Real-Time PCR: a 4-Year Prospective Study. *J Clin Microbiol.* 2014 Sep 1;52(9):3370–3376.

[20] Larsen H.H., Huang L., Kovacs J.A., et al. A prospective, blinded study of quantitative touch-down polymerase chain reaction using oral-wash samples for diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia in HIV-infected patients. *J Infect Dis.* 2004 May 1;189(9):1679–1683.
[21] Salerno D., Mushatt D., Myers L., et al. Serum and bal beta-D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia in HIV positive patients. *Respir Med.* 2014 Nov;108(11):1688–1695.
[22] Watanabe T., Yasuoka A., Tanuma J., et al. Serum (1-3) beta-D-glucan as a noninvasive adjunct marker for the diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009 Oct 1;49(7):1128–1131.
[23] Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for Pneumocystis pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. The National Institutes of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for *Pneumocystis* Pneumonia. *N Engl J Med.* 1990 Nov 22;323(21):1500–1504.
[24] Ewald H., Raatz H., Boscacci R., et al. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 2;4: CD006150.
[25] Cawcutt K., de Moraes A.G., Lee S.J., et al. The Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation in HIV/AIDS with *Pneumocystis jiroveci* Pneumonia: A Case Report and Review of the Literature. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs.* 2014 Sep-Oct;60(5):606–608.
[26] Kim T., Hong H.L., Lee Y.M., et al. Is caspofungin really an effective treatment for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised patients without human immunodeficiency virus infection? Experiences at a single center and a literature review. *Scand J Infect Dis.* 2013 Jun;45(6):484–488.
[27] Mofenson L.M., Brady M.T., Danner S.P., et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control.* 2009 Sep 4;58:1–166 RR-11.
[28] Lucet J.C., Bailly M.P., Bedos J.P., et al. Septic shock due to toxoplasmosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Chest.* 1993 Oct;104(4):1054–1058.
[29] Rabaud C., May T., Amiel C., et al. Extracerebral toxoplasmosis in patients infected with HIV. A French National Survey. *Medicine (Baltimore).* 1994 Nov;73(6):306–314.
[30] Schmidt M., Sonneville R., Schnell D., et al. Clinical Features and Outcomes in Patients With Disseminated Toxoplasmosis Admitted to Intensive Care: A Multicenter Study. *Clin Infect Dis.* 2013 Dec 1;57(11):1535–1541.
[31] Dromer F., Mathoulin-Pélissier S., Fontanet A., et al. Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): comparison of the pre- and post-HAART eras. *AIDS Lond Engl.* 2004 Feb 20;18(3):555–562.
[32] Meyohas M.C., Roux P., Bollens D., et al. Pulmonary cryptococcosis: localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1995 Sep;21(3):628–633.
[33] Antinori S., Magni C., Nebuloni M., et al. Histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected people in Europe: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2006 Jan;85(1):22–36.
[34] Martin-Iguacel R., Kurtzhals J., Jouvion G., et al. Progressive disseminated histoplasmosis in the HIV population in Europe in the HAART era. Case report and literature review. *Infection.* 2014 Aug;42(4):611–620.
[35] Rivière S., Denis B., Bougnoux M.E., et al. Serum Aspergillus Galactomannan for the Management of Disseminated Histoplasmosis in AIDS. *Am J Trop Med Hyg.* 2012 Aug 1;87(2):303–305.
[36] Vincent B., Flahault A., Antoine M., et al. AIDS-related alveolar hemorrhage: a prospective study of 273 BAL procedures. *Chest.* 2001 Oct;120(4):1078–1084.
[37] Sonneville R., Ferrand H., Tubach F., et al. Neurological complications of HIV infection in critically ill patients: clinical features and outcomes. *J Infect.* 2011 Apr;62(4):301–308.
[38] Sonneville R., Schmidt M., Messika J., et al. Neurologic outcomes and adjunctive steroids in HIV patients with severe cerebral toxoplasmosis. *Neurology.* 2012 Oct 23;79(17):1762–1766.
[39] Colombo F.A., Vidal J.E., Penalva de Oliveira A.C., et al. Diagnosis of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients in Brazil: importance of molecular and immunological methods using peripheral blood samples. *J Clin Microbiol.* 2005 Oct;43(10):5044–5047.

[40] Cingolani A., De Luca A., Ammassari A., et al. PCR detection of *Toxoplasma gondii* DNA in CSF for the differential diagnosis of AIDS-related focal brain lesions. *J Med Microbiol.* 1996 Dec;45(6):472–476.
[41] Anselmo L.M.P., Vilar F.C., Lima J.E., et al. Usefulness and limitations of polymerase chain reaction in the etiologic diagnosis of neurotoxoplasmosis in immunocompromised patients. *J Neurol Sci.* 2014 Nov 15;346(1-2):231–234.
[42] Katlama C., De Wit S., O'Doherty E., et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1996 Feb;22(2):268–275.
[43] Walker M., Zunt J.R. Parasitic central nervous system infections in immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2005 Apr 1;40(7):1005–1015.
[44] Phillips E.H., Fox C.P., Cwynarski K. Primary CNS Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2014;9(3):243–253.
[45] Skiest D.J. Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2002 Jan 1;34(1):103–115.
[46] Dromer F., Mathoulin-Pélissier S., Launay O., et al. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study. *PLoS Med.* 2007 Feb;4(2):e21.
[47] Brouwer A.E., Rajanuwong A., Chierakul W., et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet.* 2004 May 29;363(9423):1764–1767.
[48] Day J.N., Chau T.T.H., Wolbers M., et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2013 Apr 4;368(14):1291–1302.
[49] Perfect J.R., Dismukes W.E., Dromer F., et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010 Feb 1;50(3):291–322.
[50] Rolfes M.A., Hullsiek K.H., Rhein J., et al. The Effect of Therapeutic Lumbar Punctures on Acute Mortality From Cryptococcal Meningitis. *Clin Infect Dis.* 2014 Dec 1;59(11):1607–1614.
[51] Graybill J.R., Sobel J., Saag M., et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2000 Jan;30(1):47–54.
[52] Thwaites G.E., Duc Bang N., Huy Dung N., et al. The influence of HIV infection on clinical presentation, response to treatment, and outcome in adults with Tuberculous meningitis. *J Infect Dis.* 2005 Dec 15;192(12):2134–2141.
[53] Thwaites G.E., Nguyen D.B., Nguyen H.D., et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004 Oct 21;351(17):1741–1751.
[54] Lucas G.M., Eustace J.A., Sozio S., et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *AIDS Lond Engl.* 2004 Feb 20;18(3):541–546.
[55] Röling J., Schmid H., Fischereder M., et al. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2006 May 15;42(10):1488–1495.
[56] Becker S., Fusco G., Fusco J., et al. HIV-associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: an observational study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2004 Nov 1;39(Suppl 5):S267–S275.
[57] Coppo P., Adrie C., Azoulay E., et al. Infectious diseases as a trigger in thrombotic microangiopathies in intensive care unit (ICU) patients? *Intensive Care Med.* 2003 Apr;29(4):564–569.
[58] Peigne V., Perez P., Resche-Rigon M., et al. Causes and risk factors of death in patients with thrombotic microangiopathies. *Intensive Care Med.* 2012 Nov;38(11):1810–1817.
[59] Sudano I., Spieker L.E., Noll G., et al. Cardiovascular disease in HIV infection. *Am Heart J.* 2006 Jun;151(6):1147–1155.
[60] Friis-Møller N., Sabin C.A., Weber R., et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003 Nov 20;349(21):1993–2003.
[61] Savale L., Lador F., Jais X., et al. HIV-related pulmonary arterial hypertension. *Rev Mal Respir.* 2012 Apr;29(4):491–500.
[62] Barbaro G., Lucchini A., Pellicelli A.M., et al. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart Br Card Soc.* 2006 Aug;92(8):1164–1166.
[63] Degano B., Guillaume M., Savale L., et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS Lond Engl.* 2010 Jan 2;24(1):67–75.

[64] Spina M., Carbone A., Vaccher E., et al. Outcome in patients with non-hodgkin lymphoma and with or without human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2004 Jan 1;38(1):142–144.
[65] Tattevin P., Camus C., Arvieux C., et al. Multiple organ failure during primary HIV infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2007 Feb 1;44(3):e28–e29.
[66] Brinkman K., Vrouenraets S., Kauffmann R., et al. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. *AIDS Lond Engl.* 2000 Dec 1;14(17):2801–2802.
[67] Claessens Y.E., Cariou A., Monchi M., et al. Detecting life-threatening lactic acidosis related to nucleoside-analog treatment of human immunodeficiency virus-infected patients, and treatment with L-carnitine. *Crit Care Med.* 2003 Apr;31(4):1042–1047.
[68] Fouty B., Frerman F., Reves R. Riboflavin to treat nucleoside analogue-induced lactic acidosis. *Lancet.* 1998 Jul 25;352(9124):291–292.
[69] Luzzati R., Del Bravo P., Di Perri G., et al. Riboflavine and severe lactic acidosis. *Lancet.* 1999 Mar 13;353(9156):901–902.
[70] Rodriguez M.C., MacDonald J.R., Mahoney D.J., et al. Beneficial effects of creatine, CoQ10, and lipoic acid in mitochondrial disorders. *Muscle Nerve.* 2007 Feb;35(2):235–242.
[71] Morris A., Masur H., Huang L. Current issues in critical care of the human immunodeficiency virus-infected patient. *Crit Care Med.* 2006 Jan;34(1):42–49.
[72] Dalakas M.C., Illa I., Pezeshkpour G.H., et al. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med.* 1990 Apr 19;322(16):1098–1105.
[73] Wooltorton E. HIV drug stavudine (Zerit, d4T) and symptoms mimicking Guillain-Barré syndrome. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2002 Apr 16;166(8):1067.
[74] Clark S.J., Creighton S., Portmann B., et al. Acute liver failure associated with antiretroviral treatment for HIV: a report of six cases. *J Hepatol.* 2002 Feb;36(2):295–301.
[75] Wit F.W.N.M., Weverling G.J., Weel J., et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis.* 2002 Jul 1;186(1):23–31.
[76] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures : worldwide, 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001 Jan 5;49(51-52):1153–1156.
[77] Puoti M., Torti C., Ripamonti D., et al. Severe hepatotoxicity during combination antiretroviral treatment: incidence, liver histology, and outcome. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 2003 Mar 1;32(3):259–267.
[78] Servoss J.C., Kitch D.W., Andersen J.W., et al. Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the adult AIDS Clinical Trial Group (1989-1999). *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 2006 Nov 1;43(3):320–323.
[79] Dieleman J.P., Sturkenboom M.C.J.M., Jambroes M., et al. Risk factors for urological symptoms in a cohort of users of the HIV protease inhibitor indinavir sulfate: the ATHENA cohort. *Arch Intern Med.* 2002 Jul 8;162(13):1493–1501.
[80] Hall A.M., Bass P., Unwin R.J. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2014 Apr;107(4):261–269.
[81] Grinspoon S., Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* 2005 Jan 6;352(1):48–62.
[82] Friis-Møller N., Weber R., Reiss P., et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients : association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS Lond Engl.* 2003 May 23;17(8):1179–1193.
[83] Boccara F., Mary-Krause M., Teiger E., et al. Acute coronary syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients: characteristics and 1 year prognosis. *Eur Heart J.* 2011 Jan;32(1):41–50.
[84] Carr A., Cooper D.A. Restoration of immunity to chronic hepatitis B infection in HIV-infected patient on protease inhibitor. *Lancet.* 1997 Apr 5;349(9057):995–996.
[85] Price P., Mathiot N., Krueger R., et al. Immune dysfunction and immune restoration disease in HIV patients given highly active antiretroviral therapy. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2001 Oct;22(3):279–287.
[86] Price P., Morahan G., Huang D., et al. Polymorphisms in cytokine genes define subpopulations of HIV-1 patients who experienced immune restoration diseases. *AIDS Lond Engl.* 2002 Oct 18;16(15):2043–2047.
[87] French M.A. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009 Jan 1;48(1):101–107.

[88] Shelburne S.A., Hamill R.J., Rodriguez-Barradas M.C., et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore).* 2002 May;81(3):213–227.
[89] Jevtović D.J., Salemović D., Ranin J., et al. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2005 Mar;6(2):140–143.
[90] Boulware D.R., Meya D.B., Muzoora C., et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2014 Jun 26;370(26):2487–2498.
[91] Shelburne S.A., Visnegarwala F., Darcourt J., et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 2005 Mar 4;19(4):399–406.
[92] Lortholary O., Fontanet A., Mémain N., et al. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS Lond Engl.* 2005 Jul 1;19(10):1043–1049.
[93] Hawkey C.R., Yap T., Pereira J., et al. Characterization and management of paradoxical upgrading reactions in HIV-uninfected patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2005 May 1;40(9):1368–1371.
[94] European AIDS clinical Society [Internet]. [cited. Available from: http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/index.php?option=com_content&view=article&id=59&Itemid=41. 2013 Feb 4.
[95] Meybeck A., Lecomte L., Valette M., et al. Should highly active antiretroviral therapy be prescribed in critically ill HIV-infected patients during the ICU stay? A retrospective cohort study. *AIDS Res Ther.* 2012;9(1):27.
[96] Morquin D., Le Moing V., Mura T., et al. Short- and long-term outcomes of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit: impact of antiretroviral therapy and immunovirological status. *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):25.
[97] Croda J., Croda M.G., Neves A., et al. Benefit of antiretroviral therapy on survival of human immunodeficiency virus-infected patients admitted to an intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009 May;37(5):1605–1611.
[98] Morris A., Wachter R.M., Luce J., et al. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS Lond Engl.* 2003 Jan 3;17(1):73–80.
[99] Powell K., Davis J.L., Morris A.M., et al. Survival for patients With HIV admitted to the ICU continues to improve in the current era of combination antiretroviral therapy. *Chest.* 2009 Jan;135(1):11–17.
[100] Adlakha A., Pavlou M., Walker D.A., et al. Survival of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS.* 2011 Sep;22(9):498–504.
[101] Chiang H.H., Hung C.C., Lee C.M., et al. Admissions to intensive care unit of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: etiology and prognostic factors. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(4):R202.
[102] Coquet I., Pavie J., Palmer P., et al. Survival trends in critically ill HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(3):R107.
[103] Radhi S., Alexander T., Ukwu M., et al. Outcome of HIV-associated *Pneumocystis* pneumonia in hospitalized patients from 2000 through 2003. *BMC Infect Dis.* 2008;8:118.
[104] Greenberg J.A., Lennox J.L., Martin G.S. Outcomes for critically ill patients with HIV and severe sepsis in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Crit Care.* 2012 Feb;27(1):51–57.

CHAPITRE 223

Infections des cathéters intravasculaires

F. Blot; C. Brun-Buisson

Les infections liées aux cathéters (ILC) concernent 5 à 10 % des cathéters veineux centraux (CVC) en réanimation. Elles sont la troisième cause d'infections nosocomiales et restent la première cause (un tiers) de bactériémie acquise en réanimation [1], même si leur fréquence a baissé avec les progrès de la prévention. La densité d'incidence des colonisations de cathéters est de l'ordre de 5 à 7 pour 1000 journées de cathétérisme (j-CVC), celle des bactériémies proche de 1 pour 1000 j-CVC. Ce taux d'« incidence spécifique » d'infection peut en fait varier de 0,3 à 30 pour 1000 j-CVC selon les populations concernées (taux plus élevés chez les enfants et les brûlés, par exemple) [1].

S'agissant d'infections en grande partie évitables, leur prévention, de même que leur diagnostic précoce constituent un enjeu fondamental de la prise en charge des malades porteurs d'un cathéter, quel qu'en soit le type.

Épidémiologie

Morbidité et mortalité

La mortalité attribuable aux ILC est en général considérée inférieure à celle liée aux autres infections nosocomiales, et la plus basse parmi les infections bactériémiques [2]. Deux études cas-témoins [3, 4] montrent que la surmortalité attribuable en réanimation aux ILC bactériémiques est relativement modérée, de l'ordre de 10 à 15 % des cas, soit environ deux fois moindre que celle associée aux autres étiologies. En revanche, la durée de séjour supplémentaire attribuable à une bactériémie associée à un cathéter est du même ordre que celle associée aux autres bactériémies, de l'ordre de 5 à 10, voire 20 jours [1, 4].

Morbidité et mortalité attribuables aux ILC peuvent être analysées en considérant séparément les différents micro-organismes en cause. Si la gravité des bactériémies dues à *Staphylococcus aureus* n'est pas à démontrer, celle des bactériémies dues aux staphylocoques à coagulase négative est plus faible, estimée par Martin et Wenzel à 13 % dans une étude cas-témoins [5]. À l'autre extrême, la mortalité attribuable aux candidémies apparaît la plus élevée, jusqu'à 38 % dans l'étude de Wey [6]. Chez les malades d'oncologie candidémiques, les conséquences de l'infection apparaissent d'autant plus sévères que le cathéter est laissé en place [7, 8].

Même s'il apparaît toujours difficile de séparer ce qui revient à la pathologie sous-jacente et sa sévérité de ce qui revient à l'infection [3], il s'agit là typiquement de morbidité et mortalité « iatrogènes » et en grande partie évitables, pour autant qu'une politique de prévention rigoureuse soit appliquée.

Micro-organismes responsables

En réanimation comme chez les malades porteurs de cathéters de longue durée, les cocci à Gram positif prédominent largement sur les bactéries à Gram négatif au cours des ILC.

Parmi les bactéries à Gram positif, les staphylocoques sont les plus fréquents : *S. aureus* et surtout staphylocoques à coagulase négative, qui représentent plus de 50 % des cas d'infection et prédominent sur les premiers [9, 10], alors que l'inverse était observé il y a deux décennies [11]. Une bactériémie due à un germe d'« origine cutanée » (staphylocoque à coagulase négative, *Corynebacterium*, *Bacillus*, *Propionibacterium*) ou *S. aureus* est un critère majeur pour attribuer celle-ci à une ILC, en l'absence d'autre foyer infectieux [12].

Les levures, en particulier *Candida* sp., sont l'autre catégorie de micro-organisme fortement évocatrice d'ILC.

En revanche, les bactéries à Gram négatif ne représentent qu'environ un tiers des cas d'ILC et sont plus particulièrement incriminées lorsque les CVC sont insérés en territoire cave inférieur [1]. Parmi celles-ci, *Pseudomonas* sp. et, à un moindre degré, *Klebsiella pneumoniæ* et *Enterobacter* sp. sont les plus fréquentes [10, 11].

Mécanismes de contamination du cathéter

Deux mécanismes principaux d'infection des cathéters, traditionnellement opposés, sont en fait complémentaires ou successivement prédominants :

- la colonisation de la portion endovasculaire du cathéter à partir de son site cutané d'insertion, par voie extraluminale, prédomine pour les cathéters de « courte » durée (moins de 30 jours), et concerne donc principalement ceux utilisés en réanimation [9, 13, 14] ;
- l'infection par voie endoluminale, à partir d'une colonisation du pavillon (ou premier raccord), favorisée par les manipulations itératives, prédomine pour les cathétérisations prolongées (nutrition parentérale, onco-hématologie).

L'existence de ces deux mécanismes principaux a des conséquences importantes sur les stratégies diagnostiques employées lors de suspicion d'infection de cathéter et sur leur prévention [15]. Une troisième possibilité concerne les colonisations secondaires des cathéters par voie hématogène à partir d'un foyer infectieux à distance ; elle ne représenterait qu'environ 5 % des ILC en réanimation [16].

Facteurs de risque et prévention

Plus que tout autre infection liée aux soins, l'ILC est une complication hautement évitable. C'est dans ce cadre que la réduction des infections peut être le plus facilement obtenue, en particulier les plus graves (bactériémies). Le bénéfice d'une approche préventive multifacettes a été largement démontré au cours des dernières années [17–19].

Les méthodes de prévention des ILC, dont beaucoup sont fondées sur des essais contrôlés et reposent ainsi sur un bon niveau de preuve, ont fait l'objet de plusieurs recommandations de prévention [1, 9, 20–22]. Celles-ci découlent logiquement des facteurs de risque reconnus. L'étude Réacat, du C-CLIN Paris-Nord (Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales de l'inter-région Nord), a identifié un certain nombre de facteurs de risque, parmi lesquels la durée de cathétérisme ou la pose en site fémoral (et d'autres plus discutables ; voir plus loin) [23].

Du fait du double mécanisme de colonisation–infection du cathéter, la prévention des ILC repose sur deux grands types d'approche, visant à maîtriser le risque de colonisation extra- ou endoluminale.

Prévention de la colonisation par voie extraluminale

La prévention des infections des cathéters de courte durée passe en priorité par la prise en compte de la flore microbienne présente au site d'insertion du cathéter. Elle repose sur un ensemble de mesures visant à minimiser la contamination du matériel lors de la pose du cathéter, procédure à risque par excellence du fait de la rupture de la barrière cutanée, mais également lors des manipulations du cathéter et des pansements ultérieurs.

Précautions d'asepsie maximales lors de la pose

Lors de la mise en place d'un CVC, l'antisepsie soigneuse de la peau avant l'insertion et l'observance d'une technique « chirurgicale » (comportant la mise en place de larges champs, le lavage chirurgical des mains et l'habillage chirurgical de l'opérateur avec masque, blouse et gants stériles) ont une efficacité démontrée en termes de prévention des ILC [20], dont elles représentent ainsi l'élément essentiel. Dans une étude randomisée, Raad et al. ont obtenu, grâce à ce type de précautions, une réduction du taux de colonisation des cathéters de 7,2 à 2,3 % (soit 1 contre 0,3 pour 1000 jours-cathéter), des bactériémies liées aux cathéters (de 0,5 à 0,08 pour 1000 jours-cathéter), et par voie de conséquence, de la morbidité et des coûts médicaux pour l'hôpital [24]. D'autres équipes ont ensuite confirmé l'intérêt de telles précautions d'asepsie maximales [22], régulièrement incluses parmi les différentes mesures d'une stratégie multifacettes [19, 25].

Choix de la solution antiseptique

L'impact de ce choix sur la prévention des infections lors de la pose et des soins ultérieurs est résumé dans une méta-analyse portant sur 8 études contrôlées [26]. Quelles que soient les formes de chlorhexidine

utilisées (aqueuse ou alcoolique, à 0,25 ou 2 %), la solution à base de chlorhexidine apparaît supérieure à la polyvidone iodée sur la prévention des ILC bactériémiques. Plus récemment, Safdar et Maki ont confirmé que l'utilisation de chlorhexidine alcoolique lors de la pose, associée à un « pansement-éponge » imprégné du même produit, permettait une réduction significative des bactériémies liées aux cathéters, notamment d'origine extraluminale [15].

Une étude caennaise montre par ailleurs que la polyvidone iodée alcoolique (polyvidone à 5 % + éthanol à 70 %) est supérieure à la formulation aqueuse à 10 % : réduction significative des ILC (sans réduction, cependant, des infections bactériémiques) [27]. Chlorhexidine et polyvidone iodée alcoolique apparaissent donc toutes deux supérieures à la polyvidone aqueuse.

Enfin, l'équipe de réanimation chirurgicale de Poitiers a montré, au cours d'une étude prospective randomisée, la supériorité de la chlorhexidine alcoolique à 0,25 % sur la polyvidone iodée alcoolique en termes de : réduction de densité d'incidence de colonisation des cathéters (9,7 versus 18,3 pour 1000 jours-cathéter, $p = 0,002$), et tendance à la réduction de l'incidence des bactériémies (1,4 versus 3,4 pour 1000 jours-cathéter, $p = 0,09$) [28]. Associées aux précédentes, ces deux dernières études conduisent donc à préférer l'usage de la chlorhexidine alcoolique à celui de la polyvidone iodée dans la prise en charge préventive globale des ILC, comme cela a d'ailleurs été fait au cours d'approches multifacettes décrites plus loin [19].[1]

Parallèlement à ces travaux sur le choix des antiseptiques locaux, l'équipe du Cook County Hospital de Chicago montrait l'efficacité de toilettes quotidiennes à la chlorhexidine (comparées aux toilettes à l'eau et au savon) sur la réduction des bactériémies liées aux cathéters (4,1 versus 10,4 pour 1000 jours-cathéter [29]). L'efficacité des toilettes à la chlorhexidine sur la prévention des infections liées aux cathéters, notamment sur les infections à staphylocoque à coagulase négative, a depuis été confirmée par plusieurs études [30, 31].

Site de pose du cathéter

Du point de vue de la prévention du risque infectieux, les sites préférentiels d'insertion sont cervico-thoraciques plutôt que fémoraux (à réserver à l'urgence, et pour de courtes périodes), et plutôt sous-claviers que jugulaires, bien que ces différences de risque entre les sites tendent à s'estomper [32]. La voie jugulaire interne est en effet à plus haut risque d'infection que la voie sous-clavière [33], pour de multiples raisons : difficulté à maintenir en place un pansement occlusif et propre, pilosité, proximité des sécrétions oropharyngées (patient alité et ventilé en réanimation), chaleur cutanée supérieure, etc. La voie fémorale est plus à risque que la voie sous-clavière [34], mais rien ne prouve que, mise en place dans de bonnes conditions en dehors de l'urgence, elle soit associée à un risque supérieur à celui de la voie jugulaire interne [35, 36]. Elle comporte cependant un risque plus élevé chez les sujets obèses [37]. En conclusion, la voie sous-clavière doit être privilégiée, en l'absence de contre-indication [38].

Tunnellisation du cathéter

La tunnellisation a été proposée pour réduire le risque d'ILC, en éloignant le site d'émergence cutanée du cathéter d'un site à risque élevé (jugulaire interne, fémoral) vers un site plus propre (sous-claviculaire, cuisse ou abdomen). Pour les raisons épidémiologiques vues plus haut, la tunnellisation des cathéters jugulaires internes réduit en réanimation le taux d'infection pour des cathétérismes de courte durée (8,7 ± 5 jours), en ramenant le risque d'infection à celui observé pour le site sous-clavier [39]. Une étude effectuée par la même équipe montre également un bénéfice lié à la tunnellisation des cathéters veineux fémoraux de courte durée, en termes de colonisation et de sepsis lié au cathéter [33]. En revanche, la tunnellisation des cathéters sous-claviers est sans intérêt [40].

Dans une étude portant sur des cathéters de nutrition parentérale, Keohane et al. ont montré que la réduction apparente du risque d'infection associé à la tunnellisation disparaît totalement lorsque les cathéters sont pris en charge par une équipe spécialisée (*IV team*) [41]. Ces données soulignent une nouvelle fois le rôle déterminant joué par la flore bactérienne présente au site d'entrée du cathéter dans la survenue d'une ILC, et l'importance de la qualité des soins locaux. Au total, lorsque la voie sous-clavière ne peut être utilisée, les cathéters jugulaires internes et fémoraux doivent être tunnellisés, dans la mesure du possible.

Pansements

La réfection des pansements de cathéter joue un rôle important dans la prévention des ILC par voie extraluminale. Le pansement doit impérativement rester occlusif. La périodicité de réfection des pansements s'est progressivement allongée au fil des années, passant d'une réfection quotidienne à un changement tous les 3 puis 5 ou 7 jours [1], voire uniquement à la demande (pansement souillé, décollé) sans dépasser une semaine [20] ; l'allongement de cet intervalle à 5 jours semble en effet équivalent, voire préférable, à une réfection plus fréquente, sauf en cas de pansement non occlusif ou souillé (qui impose alors de le refaire dans

les délais les plus brefs) [42, 43]. Notons à nouveau que les problèmes de souillure ou de « non-occlusivité » du pansement sont plus fréquents au niveau jugulaire que sous-clavier.

Les pansements transparents semi-perméables permettent un examen quotidien du site d'insertion du cathéter, élément essentiel de la surveillance. Malgré un risque d'infection initialement jugé plus élevé avec ce type de pansements [44], du fait de matériaux non suffisamment perméables à l'eau et entraînant une macération cutanée, les pansements actuels ne sont pas associés à un risque accru d'ILC [20].

Les pansements imprégnés d'antiseptiques ont fait l'objet de grandes études récentes, montrant une réduction de moitié du risque de colonisation du cathéter et d'ILC, aussi bien avec les patches imprégnés de chlorhexidine au site d'insertion cutané du cathéter [35] qu'avec des pansements transparents imprégnés de chlorhexidine [45]. Leur utilisation est recommandée chez des malades ou contextes à haut risque infectieux, ou lorsque le taux d'infection reste élevé (en pratique, supérieur à 1 pour 1000 jours-cathéter), malgré l'application correcte des mesures de prévention classiques [20].

Les pommades antibiotiques sont inutiles et peuvent accroître le risque d'infection, notamment par les levures [46] ; de même, le « nettoyage dégraissant » de la peau par une solution d'éther n'a pas d'intérêt et expose à un risque de colonisation secondaire du site d'insertion en favorisant les abrasions cutanées [47].

Enfin, la date de réfection du pansement, comme celle de la pose du cathéter, doit être notée [48].

Prévention de la colonisation par voie endoluminale

Cathéters mono- et multilumières

La multiplication du nombre de voies sur un cathéter (et donc des manipulations) a été incriminée dans le risque de contamination par voie endoluminale. En fait, si le risque infectieux paraît légèrement plus élevé avec les cathéters multilumière, ni les études randomisées et contrôlées ni les méta-analyses ne retrouvent de majoration significative du risque lié au nombre de voies [49–51].

Entretien des lignes veineuses, rampes et robinets

La ligne veineuse doit être changée quotidiennement en cas de nutrition parentérale contenant une émulsion lipidique et après chaque utilisation de produit sanguin [20]. En dehors de ces situations, des changements systématiques de la ligne principale tous les 4 jours sont au moins aussi efficaces et moins coûteux que des changements tous les 2 jours [52]. La périodicité des changements systématiques de ligne veineuse va donc, comme celle des pansements, vers un allongement progressif. Les déconnexions et injections au niveau de rampes et robinets doivent être effectuées après une friction hydroalcoolique des mains, par un opérateur masqué et par l'intermédiaire de compresses stériles imprégnées d'antiseptique.

Héparinisation des cathéters

Les complications infectieuses sont significativement associées aux complications thrombotiques, particulièrement fréquentes sur les veines jugulaires [53]. Les cathéters centraux imprégnés d'héparine sont associés à un moindre risque de thrombose [54, 55] en réduisant les phénomènes de thrombose in situ ; l'anticoagulation générale peut également diminuer l'incidence des ILC [56, 57]. Une méta-analyse de 14 essais cliniques indique que le risque de thrombose est réduit de plus de 50 % par une héparinisation à dose prophylactique et que le risque de colonisation ou d'infection des CVC est réduit d'environ 75 % par l'héparinisation ou l'utilisation de cathéters héparinés [57]. L'héparinisation thérapeutique réduit également la fréquence des thromboses [53]. Les inconvénients potentiels de l'héparinisation générale, notamment de thrombopénie induite par l'héparine, doivent être cependant mis en balance avec son intérêt préventif.

Autres mesures techniques

Composition physicochimique du cathéter

La composition des cathéters joue un rôle important dans le risque d'ILC. Ainsi, l'utilisation de cathéters en polyuréthane ou en élastomères de silicone, permettant de diminuer les risques d'adhérence bactérienne (surface de matériau plus lisse, moindre thrombogenèse, hydrophobicité, etc.), réduit la rapidité et l'importance de la colonisation des cathéters [48]. Ces matériaux doivent être préférés aux cathéters en téflon ou en chlorure de polyvinyle pour les cathétérismes excédant quelques jours.

Barrières antimicrobiennes

La mise en place de manchons sous-cutanés imprégnés d'antiseptique (collagène-argent), proposée par Maki [58] et difficile à mettre en œuvre, n'a pas fait la preuve de son efficacité [59] et est abandonnée au profit des pansements et cathéters imprégnés d'antiseptiques ou d'antibiotiques.

L'utilisation de cathéters en polyuréthane imprégnés d'antibiotiques ou d'antiseptiques a fait l'objet de nombreux travaux. L'imprégnation des CVC par deux antiseptiques (chlorhexidine–sulfadiazine-argent) sur leur face externe permet une réduction nette du taux de colonisation (13,5 contre 24 %) et de bactériémies liées aux cathéters (1,0 contre 4,7 %) [60]. D'autres études ne rapportent qu'une tendance, non significative, en faveur de tels cathéters [61, 62].

Une méta-analyse réunissant toutes les études conclut cependant non seulement à l'efficacité préventive, mais aussi au caractère « coût-efficace » de ces cathéters imprégnés d'antiseptiques [63, 64]. Mais il faut noter que les taux de colonisation ou d'infection étaient anormalement élevés dans les groupes contrôles de toutes ces études, et que la durée de la protection contre la colonisation est limitée à une dizaine de jours. L'efficacité de cathéters imprégnés de plus fortes concentrations d'antiseptique, à la fois sur leurs faces externe et interne, pourrait être supérieure. Deux études montrent que l'imprégnation des cathéters sur leurs deux faces permet une réduction du taux de colonisation, sans réduction significative des bactériémies (2,1 versus 6,3 %, non significatif [NS] et 2 versus 5,2, NS, respectivement) [65, 66].

L'imprégnation des CVC par deux antibiotiques (minocycline–rifampicine) sur leurs deux faces offre une durée d'action antibiotique d'environ 15 jours, sans passage de produit dans la circulation [67]. L'activité antimicrobienne est supérieure à celle des cathéters imprégnés de chlorhexidine et sulfadiazine, et concerne également *Candida* sp. [68]. Dans une étude prospective randomisée comparant les cathéters imprégnés d'antiseptiques aux cathéters imprégnés de fortes concentrations d'antibiotiques [69], ces derniers avaient une efficacité préventive double des premiers. La crainte de phénomènes de résistance chez les bactéries colonisant la peau au site d'insertion ne s'est pour l'instant pas confirmée.

Au final, comme le précisent l'actualisation 2002 de la 12e conférence de Consensus de la Société de réanimation de langue française (SRLF) sur les ILC et les recommandations des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [20, 48], l'utilisation de cathéters imprégnés d'agents anti-infectieux n'est pas recommandée en première intention. Elle doit être réservée aux unités où l'incidence des ILC demeure élevée malgré l'implantation et/ou le renforcement des mesures préventives recommandées qui ne font pas appel aux anti-infectieux [48], ou pour certaines catégories de cathéters à risque particulièrement élevé (nutrition parentérale totale, brûlés, hémodialyse chez l'obèse).

Remplacement des cathéters

Il est recommandé de changer systématiquement les cathéters veineux périphériques toutes les 72 à 96 heures [20], le risque d'infection augmentant nettement par la suite. Par extension, le changement systématique des CVC, à intervalles prédéfinis, a longtemps été la règle. Cobb et al. ont montré que cette pratique est sans intérêt et doit être abandonnée [70]. De même, le changement systématique des CVC sur guide n'a pas d'indication [70], induisant même une augmentation modérée du risque infectieux [71].

Malgré l'absence de bénéfice démontré de leurs retrait systématique à 4 jours [58], les cathéters artériels pulmonaires sont une exception, où le risque d'endocardite conduit à ne pas laisser en place un tel cathéter au-delà de 4 ou 5 jours, de même que l'introducteur, lui-même à haut risque d'infection [14, 72].

Pour les cathéters artériels périphériques, le taux d'incidence des ILC augmente à partir du 7e jour [73]. Mais là encore, leur changement systématique n'a jamais montré son intérêt et n'est pas recommandé.

Pour les cathéters de dialyse, le risque infectieux restant constant au cours du temps et identique à celui des autres CVC [74, 75], le changement systématique des cathéters de dialyse n'a pas davantage d'indication, y compris pour les cathéters fémoraux [20].

Au total, et à la stricte condition que chacun de ces dispositifs soit manipulé dans de parfaites conditions d'asepsie, il n'existe aucune indication au changement systématique des CVC, de dialyse, artériels périphériques ou pulmonaires (considérant qu'un cathéter de Swan-Ganz reste rarement en place plus de 4 jours).

Amélioration continue des soins

Le risque d'ILC, avec les multiples facteurs potentiellement impliqués, se prête bien aux études d'évaluation de l'amélioration continue des soins. L'étude pragmatique de Civetta et al. a été l'une des premières à montrer l'utilité clinique de l'association successive de plusieurs techniques : l'utilisation de cathéters imprégnés de chlorhexidine–sulfadiazine, puis l'adoption d'une désinfection cutanée par une solution à base de chlorhexidine, et enfin la réduction des indications de changement de cathéter sur guide ont permis de réduire le taux d'ILC de 15 à 8,6 % ainsi que les coûts engendrés [76].

Au cours des dernières années, plusieurs études ont confirmé que l'association de mesures simples permettait la réduction, voire la suppression, des ILC bactériémiques. Ainsi, l'association de cinq mesures (optimisation du lavage des mains, asepsie maximale à l'insertion du cathéter, utilisation de chlorhexidine,

limitation de l'accès fémoral et retrait précoce des cathéters devenus inutiles) a permis une quasi-disparition des bactériémies après 3 mois de mise en place [19] ; ce bénéfice était obtenu sur une large échelle (103 réanimations du Michigan !) et persistait à 18 mois et après 4 ans [77]. L'importance d'un programme d'éducation et d'une systématisation de la procédure avait déjà été soulignée par d'autres auteurs [17, 78]. D'autres programmes ont été mis en place avec succès, là aussi de façon multicentrique, aboutissant à une réduction de l'accès fémoral et une meilleure réalisation des pansements et, in fine, une réduction des ILC [18].

La prise en compte d'un ensemble de mesures préventives des infections liées aux cathétérismes de courte durée, fondées notamment sur la prévention des risques de contamination du site cutané d'insertion, devrait donc permettre une maîtrise satisfaisante de ce risque en réanimation (Tableau 223.1). L'effort devrait porter en priorité sur l'observance des mesures d'hygiène et d'asepsie simples et nécessite l'adhésion de toute l'équipe à des protocoles de soins diffusés, discutés et réactualisés régulièrement, associée à une surveillance continue des ILC suivant des modalités appropriées [79]. Si ces mesures sont insuffisantes ou difficiles à mettre en œuvre, des techniques plus spécifiques (tunnellisation pour certains sites, cathéters imprégnés d'antibiotiques ou antiseptiques) peuvent alors les compléter utilement, mais ne devraient pas être proposées en première intention. L'étude de Keohane et al. est à ce titre exemplaire, illustrant le fait que le seul entretien des cathéters par une équipe spécialisée suffit à faire disparaître le bénéfice apparent de la tunnellisation [41]. Soulignons enfin le fait qu'une charge de travail excessive a été identifiée comme facteur de risque des ILC [80]. L'organisation du service et des soins est ainsi un facteur important dans la stratégie préventive de ces infections, comme pour d'autres infections nosocomiales. Enfin, le seul fait de participer à un réseau de surveillance des ILC pourrait avoir un effet préventif sur leur survenue en réanimation [23].

Tableau 223.1

Mesures préventives d'efficacité probable ou prouvée.

Prévention de la colonisation par voie extraluminale
– Précautions d'asepsie maximales lors de la pose Désinfection soigneuse du site de pose, grands champs stériles, habillage « chirurgical » de l'opérateur – Solution antiseptique Chlorhexidine alcoolique à 1 ou 2 % ; polyvidone iodée alcoolique > polyvidone iodée aqueuse – Site de pose du cathéter Sous-clavier > jugulaire interne ≥ fémoral – Tunnellisation du cathéter Uniquement pour les cathéters jugulaires internes ou fémoraux – Pansements Occlusifs. Pansements transparents semi-perméables. Périodicité de réfection ≤ 7 jours
Prévention de la colonisation par voie endoluminale
– Nombre de lumières : indifférent – Prise en charge des lignes veineuses, rampes et robinets Changement systématique de la ligne principale ≤ 4 jours Changement quotidien en cas de nutrition parentérale, après chaque utilisation de produit sanguin Déconnexions au niveau de rampes et robinets : lavage antiseptique des mains, opérateur masqué et muni de compresses stériles imbibées d'antiseptique
Autres mesures préventives
– Composition physicochimique du cathéter Polyuréthane = élastomères de silicone > PVC – Cathéters imprégnés (Minocycline + rifampicine) > (chlorhexidine + sulfadiazine) > absence d'imprégnation Imprégnation sur faces externe et interne > face externe seule
Remplacement des cathéters
Pas de changement systématique : uniquement en cas de suspicion d'infection

Diagnostic

L'ablation du cathéter avec changement de site en cas de suspicion clinique d'ILC reste l'attitude la plus fréquente en réanimation. Elle induit cependant des retraits inutiles de CVC dans 70 à 90 % des cas, la

majorité des cathéters enlevés s'avérant indemnes d'infection après mise en culture [81, 82]. L'augmentation des risques infectieux ou traumatique associés à un changement inutile de CVC doit également être prise en compte.

Il existe cependant peu de critères cliniques permettant d'affirmer l'existence d'une ILC. Traditionnellement, seule la mise en évidence de bactéries en nombre « significatif » par culture de l'extrémité distale du cathéter permet en théorie d'affirmer l'ILC avec certitude. Il faut néanmoins définir des critères fiables, simples et reproductibles, sur cathéter retiré, permettant de différencier l'infection de la simple colonisation ou contamination bactérienne (Tableau 223.2).

Tableau 223.2

Contamination, colonisation, et infection des cathéters : définitions.

Contamination : introduction « accidentelle » de germes sur l'extrémité du cathéter
Culture quantitative : taux non significatif ($< 10^3$ UFC. ml^{-1})
Colonisation : présence de germes sur l'extrémité du cathéter en quantité importante, en l'absence de signes infectieux imputables au cathéter
Culture quantitative : taux significatif ($\geq 10^3$ UFC. ml^{-1})
Infection : présence de germes sur l'extrémité du cathéter en quantité importante, en présence de signes infectieux, locaux ou généraux (sepsis clinique, bactériémie), imputables au cathéter
Culture quantitative : taux significatif ($\geq 10^3$ UFC. ml^{-1})

Considérant la proportion élevée de retraits inutiles de cathéters, l'idéal serait de pouvoir porter le diagnostic d'ILC cathéter en place. En pratique, l'objectif principal consiste plutôt à éliminer l'ILC par un examen simple, c'est-à-dire de disposer d'une technique ayant une valeur prédictive négative proche de 100 %.

Diagnostic clinique

Infections locales

Les infections superficielles sont limitées à un aspect inflammatoire ou purulent de l'orifice d'entrée du cathéter ; des signes inflammatoires locaux ne suffisent pas à prédire l'ILC, en l'absence d'un écoulement purulent au point d'insertion [83, 84], mais ils doivent inciter à pousser les investigations microbiologiques.

Les infections profondes associent des signes de « tunnellite » (inflammation du trajet sous-cutané du cathéter sur 2 cm ou plus), voire de cellulite ; cette inflammation profonde, infiltrée et douloureuse est de très grande valeur diagnostique, en particulier chez l'aplasique où l'écoulement purulent manque souvent. La présence de ces signes impose le retrait du cathéter et un traitement par voie générale.

Infections systémiques

Dans la majorité des cas d'infection de CVC, les signes locaux sont discrets ou absents, et l'ILC est suspectée devant l'existence d'un syndrome infectieux sans autre explication apparente, ou la positivité d'hémocultures. Dans ce dernier cas, l'isolement d'un staphylocoque à coagulase négative, d'un *S. aureus* ou d'un *Candida* sp. a une bonne valeur d'orientation vers la responsabilité du cathéter, en l'absence d'autre source d'infection [12].

Face à un syndrome infectieux sans autre foyer septique, la disparition des signes cliniques de sepsis dans les 12 à 48 heures suivant l'ablation d'un CVC (en l'absence d'antibiothérapie préalable efficace), ou à l'opposé l'apparition d'un sepsis brutal lors du branchement de la perfusion (fièvre, frissons, hypotension) sont des arguments très forts en faveur de la responsabilité du cathéter [12, 48].

En cas de bactériémie, certains critères permettent de distinguer celles associées aux cathéters de façon certaine ou probable (Tableau 223.3). Ces définitions (ou des variantes) sont celles le plus souvent employées actuellement [10].

Tableau 223.3

Définitions des infections de cathéter avec bactériémie [11].

Infection de cathéter probable (ou bactériémie « primaire ») Isolement d'hémoculture d'un germe de la flore cutanée[1] (≥ 2 hémocultures), d'un *Staphylococcus aureus* ou *Candida* (une ou plusieurs hémocultures), chez un malade septique sans autre foyer infectieux identifié
Infection de cathéter prouvée Bactériémie ou septicémie (quel que soit le germe), associée à une preuve clinique ou microbiologique de l'infection d'un cathéter, selon l'un des cinq critères suivants : – Présence de pus au point d'insertion, d'où est isolé le même micro-organisme – Syndrome septique persistant malgré l'antibiothérapie, et régressant après l'ablation du cathéter – Culture quantitative positive du cathéter, au même germe que celui des hémocultures – Ratio de compte bactérien ≥ 5 entre hémocultures quantitatives différentielles, centrale et périphérique – Différentiel de délai de pousse des hémocultures centrale et périphérique simultanées > 2 heures

[1] Germes de la flore cutanée : staphylocoques à coagulase négative, micrococques, *Bacillus*, *Corynebacterium* sp. et *Propionibacterium* sp.

Diagnostic d'ILC cathéter enlevé

Méthodes de culture

Les vieilles méthodes qualitatives de culture du cathéter par immersion en bouillon liquide, très (trop) sensibles, ne distinguaient pas entre infection, colonisation et contamination ; très peu spécifiques, elles sont aujourd'hui abandonnées.

La technique de culture semi-quantitative (*semiquantitative culture* [SQC]), proposée par Maki en 1977, consiste à rouler la surface externe du cathéter sur un milieu gélosé solide, puis à compter les colonies après 24 à 48 heures de culture [83]. Un seuil de positivité à 15 unités formant colonie (UFC), témoignant d'une « colonisation significative du cathéter », est corrélé à l'existence d'une inflammation locale. Cette technique a cependant des limites : elle n'explore que la face externe du cathéter, et peut ignorer des infections à prédominance endoluminale (cathéters de longue durée). En outre, sa spécificité est probablement faible, comprise entre 10 et 50 %, de même que sa valeur prédictive positive (VPP) de bactériémie [85, 86]. Bien que simple et sensible, la SQC, avec le seuil utilisé, n'est donc pas suffisante pour établir le diagnostic d'ILC de façon satisfaisante.

La technique de référence est aujourd'hui la culture quantitative [48], comme celle proposée par Brun-Buisson et al. : l'extrémité du cathéter est placée dans 1 ml de sérum physiologique ; une agitation au vortex permet ensuite de recueillir les bactéries adhérant *à la fois* aux surfaces externe et interne du cathéter, avant ensemencement en milieu solide pour culture quantitative [16]. Cette technique a été validée chez des malades de réanimation porteurs de CVC en place depuis plusieurs jours, pour les syndromes septiques avec ou sans bactériémie associée. Pour un seuil à 10^3 UFC. ml^{-1}, sa sensibilité (97 %) est comparable à celle obtenue par Maki, mais sa spécificité (88 %) est en revanche bien supérieure, en particulier du fait de la bonne corrélation avec les critères cliniques. La simplicité de la méthode la rend largement accessible en routine. Sherertz a proposé d'utiliser la sonication en lieu et place de l'agitation au vortex [87], les résultats de ces deux techniques quantitatives étant similaires.

En conclusion, les techniques de culture qualitative doivent être abandonnées. Le manque de spécificité de la culture semi-quantitative de la face externe du cathéter (qui cependant reste la méthode de référence aux États-Unis) rend cette technique peu fiable en routine pour le diagnostic d'ILC ; elle paraît surtout utile pour les enquêtes épidémiologiques. Les méthodes de culture quantitative, sans accroître les difficultés techniques (rapidité, coût), offrent une meilleure fiabilité pour le diagnostic d'infection vraie, comme l'a montré une méta-analyse des techniques diagnostiques [48, 86].

Examen direct du cathéter

La coloration de Gram du cathéter lui-même [88], ou plus simplement de son empreinte sur lame [89], semble offrir des bonnes sensibilité et spécificité, mais elle nécessite un travail long et méticuleux, par un bactériologiste entraîné. Cet examen est donc peu utilisé en routine, sauf pour un diagnostic rapide lors d'un syndrome infectieux grave.

Diagnostic d'ILC cathéter en place

En dehors des situations où la sévérité (choc septique) impose le retrait du cathéter dès lors qu'une ILC est suspectée, le principal souci du clinicien est de pouvoir éliminer le diagnostic d'ILC cathéter en place, et de faire ainsi l'économie d'un changement inutile de CVC. Une étude randomisée suggère qu'une attitude de « surveillance armée » permet d'éviter un grand nombre de changements inutiles de cathéters chez les patients de réanimation, sans mise en danger du patient ni modification du pronostic [90].

Dans cette optique, on privilégiera les techniques à valeur prédictive négative élevée. Ces techniques diagnostiques peuvent en outre permettre le traitement et le suivi de certaines infections.

Culture du point d'insertion cutané

La culture du point d'entrée cutané reflète le risque de colonisation extraluminale du cathéter à partir de la flore résidente ou acquise au site d'insertion. Utilisant une technique de culture quantitative (avec des seuils de 15 à 50 UFC. ml^{-1}), plusieurs auteurs retrouvent une sensibilité et une valeur prédictive négative proches de 100 % de cette méthode [91–93]. En cas de suspicion d'ILC, la négativité de la culture du point d'insertion cutané permet en pratique d'éliminer l'ILC, du moins pour des cathétérismes de courte durée [48]. L'utilisation d'un écouvillon humidifié au NaCl 0,9 %, sur une aire de 4 cm^2 (2 × 2 cm), peut être recommandée.

La surveillance systématique du point d'insertion cutané n'a en revanche pas d'indication en pratique clinique. Ainsi, lorsqu'une culture quantitative est pratiquée autour du point d'insertion, sensibilité et valeur prédictive négative d'une culture négative passent de 75 % et 100 % respectivement en cas de prélèvements « ciblés » (suspicion clinique) à 18 % et 25 % seulement en cas de prélèvements de surveillance systématique [94].

Culture du pavillon du cathéter

La culture du pavillon (premier raccord) du cathéter, reflet du mécanisme endoluminal d'ILC [95], n'a en pratique aucune place dans le cadre des cathétérismes de courte durée en réanimation.

En revanche, lors des cathétérismes prolongés (alimentation parentérale prolongée, onco-hématologie), d'authentiques ILC peuvent être observées en dépit d'une SQC négative de l'extrémité distale du cathéter [95] : dans ces situations, il peut être utile de cultiver le raccord (pavillon) du cathéter, qui apparaîtra alors probablement fortement colonisé, et responsable de la bactériémie.

Hémocultures quantitatives (HcQ) sur cathéter

Lorsqu'il s'agit d'affirmer l'ILC cathéter en place, on privilégiera les techniques ayant une spécificité et une valeur prédictive positive élevées. Les hémocultures quantitatives sur cathéter ont cette propriété.

Deux méthodes sont utilisées, assorties de variantes : les cultures par étalement (*pour plates cultures*) sur une gélose d'une part ; la « centrifugation-lyse » d'autre part, consistant à inoculer le sang dans un tube contenant un agent lytique avant centrifugation (sauf en cas d'utilisation de tubes pédiatriques), ensemencement du surnageant et décompte des colonies. Le principe des HcQ sur cathéter est fondé sur l'hypothèse suivante : lorsqu'une septicémie est liée à un cathéter, le nombre de micro-organismes recueillis par hémoculture « centrale » (prélevée par le cathéter) est élevé. Pour un seuil entre 15 et 10^3 UFC. ml^{-1}, la spécificité des HcQ sur cathéter reste proche de 100 %, pour une sensibilité à l'inverse très faible (en référence au diagnostic d'ILC par culture semi-quantitative du cathéter) [84, 96, 97].

HcQ couplées (sur cathéter et périphériques)

Cette technique vise à améliorer la spécificité diagnostique des HcQ prélevées par cathéter [98]. La comparaison des comptes bactériens des deux hémocultures prélevées simultanément met en évidence une plus grande concentration en bactéries de l'hémoculture centrale comparée à l'hémoculture périphérique lorsqu'il existe une ILC. Inversement, lorsque la septicémie n'est pas liée au cathéter, les inoculum des deux hémocultures sont du même ordre.

Un rapport des comptes bactériens de 4 à 10 entre les deux HcQ simultanées, centrale et périphérique, est hautement prédictif d'ILC [99, 100]. Des performances similaires ont été retrouvées pour des patients de réanimation, le meilleur rapport de concentration entre les deux HcQ, défini par l'analyse de courbes ROC, étant trouvé à 8 contre 1 [101]. Un rapport supérieur à 5 contre 1 (HcQ sur cathéter/périphérique) a été retenu par le consensus de la SRLF [48].

Le compte bactérien différentiel des HcQ couplées, centrale et périphérique, est donc très spécifique, la sensibilité restant moins bonne, en particulier du fait que toutes les ILC ne sont pas bactériémiques. La méta-analyse des techniques diagnostiques déjà citée soulignait, en 1997, que les hémocultures quantitatives

couplées offraient jusqu'alors le meilleur compromis de sensibilité et de spécificité parmi les techniques de diagnostic « cathéter en place » [86].

Mesure du délai différentiel de positivité des hémocultures qualitatives couplées

La complexité et le coût des hémocultures quantitatives nous ont conduit à proposer cette méthode dérivée de la précédente. Celle-ci est rendue possible par la généralisation, dans la plupart des laboratoires de bactériologie, d'automates de culture détectant le délai de « positivation » des flacons d'hémoculture de façon continue. Ce délai est inversement proportionnel à l'inoculum initial du flacon d'hémoculture [102]. Ainsi, l'augmentation d'un $\log_{10}$ de la concentration en bactéries de l'inoculum initial entraîne un raccourcissement du temps de positivation de l'hémoculture de 140 minutes en moyenne pour *S. aureus*, de 85 minutes pour *E. coli*, et de 285 minutes pour *C. albicans.*

L'intérêt de la mesure du délai différentiel de positivité des hémocultures standard prélevées simultanément sur cathéter et en périphérie a été initialement montré en oncologie et réanimation onco-hématologique [102, 103] : une différence de temps de pousse entre les deux hémocultures d'au moins 2 heures en faveur de l'hémoculture prélevée sur cathéter apparaît hautement prédictive de bactériémie liée au cathéter (spécificité 100 %, sensibilité 96,4 %). Des résultats similaires ont été montrés en oncologie pédiatrique [104] et chez les patients neutropéniques [105]. Si la technique a pu faire l'objet de discussions dans le contexte de la réanimation [106], l'étude de Raad et al. comparant cathéters de courte (30 jours) suggère qu'elle est pertinente chez les patients de réanimation [107].

La mesure du délai différentiel de positivation des hémocultures standard prélevées simultanément sur cathéter et en périphérie, simple et peu onéreuse, apparaît donc remplacer avantageusement la technique des paires d'hémocultures quantitatives. Une limite de la technique demeure l'impossibilité, évaluée à environ un quart des cas [108], de recueillir une quantité suffisante de sang sur le cathéter pour effectuer l'hémoculture.

Une autre limite, récemment mise en évidence [109], concerne les bactériémies dues à *S. aureus* : la sensibilité du délai différentiel de positivité des hémocultures semble alors inférieure à 50 % (un délai < 2 heures n'excluant donc pas la responsabilité du cathéter), de sorte que toute bactériémie à *S. aureus*, chez un patient porteur d'un cathéter et en l'absence d'autre site infecté au même germe, peut conduire au diagnostic d'ILC probable à *S. aureus,* donc au retrait du cathéter.

Une variante a été proposée en pédiatrie, utilisant la comparaison des délais de positivation des hémocultures prélevées sur les différentes voies d'un cathéter multilumière sans prélever d'hémoculture périphérique [110]. Cette technique astucieuse, spécifique mais peu sensible, pourrait être intéressante en réanimation, mais elle demande confirmation dans ce contexte.

Brossage endoluminal et examen direct

Le brossage endoluminal du cathéter, suivi du recueil de 50 µl de sang et d'une coloration par acridine orange, a également été proposé pour le diagnostic des infections cathéter en place [111]. Cette méthode serait sensible et spécifique, mais un risque théorique d'embolisation et de bactériémie induite ne peut être exclu.

La même équipe anglaise a proposé une variante *sans* brossage endoluminal, avec prélèvement de 100 µl de sang et double coloration de Gram et par acridine orange (un « examen direct de l'hémoculture », en quelque sorte) [112]. Sensibilité et spécificité de la technique sont excellentes, supérieures à 90 %, mais celle-ci reste complexe à mettre en œuvre et donc peu répandue actuellement.

Lorsque les performances des trois techniques d'« hémoculture » ont été comparées, toutes trois avaient des spécificités de 90 à 95 %, alors que la sensibilité du brossage endoluminal apparaissait supérieure à celle des HcQ couplées et de la mesure du délai différentiel de positivation [108]. Néanmoins, la simplicité et le faible coût de cette dernière conduisaient les auteurs à proposer en première intention le prélèvement de couples d'hémocultures standard avec mesure du délai différentiel [108].

Échange du cathéter sur guide

Le remplacement d'un cathéter suspect sur guide métallique, proposé initialement pour des cathéters de nutrition parentérale [113], est un geste essentiellement diagnostique. L'échange du cathéter sur guide en cas de suspicion d'ILC (et en l'absence de signes locaux d'infection) économise le capital veineux et minimise les risques mécaniques associés à une insertion sur un nouveau site. La culture quantitative du cathéter échangé permet alors d'affirmer ou au contraire d'infirmer le diagnostic d'ILC, et d'éviter ainsi un changement inutile de site dans 80 % des cas ; inversement, le second cathéter est retiré (et le site changé) si la culture du premier s'avère positive [82]. Peu de données sont disponibles en réanimation sur cette procédure appliquée aux

suspicions d'ILC. Mais rappelons que le changement systématique sur guide à intervalles réguliers ne réduit pas [70], voire augmente le risque d'infection secondaire d'un facteur 1,3 [71].

Stratégie globale face à une suspicion d'ILC

L'existence d'un syndrome septique grave sans autre foyer infectieux évident, ou de signes locaux francs (tunnellite, cellulite) impose le retrait immédiat du cathéter, et la mise en route d'un traitement le plus souvent probabiliste (voir le paragraphe suivant). En dehors de ces situations, deux attitudes conservatrices peuvent être proposées [10] :

- *changement du cathéter sur guide*, et retrait du second cathéter si le premier est colonisé-infecté (± antibiothérapie selon le germe en cause, voir plus bas) ;
- réalisation successive ou simultanée d'un *écouvillonnage au point d'entrée du cathéter* (si le résultat est négatif, l'ILC peut être éliminée à 95 % pour les cathéters de courte durée) et d'un *couple d'hémocultures* (qualitatives avec mesure du délai différentiel de positivité).

Ces deux techniques associent de fortes valeurs prédictives négative (écouvillonnage) et positive (hémocultures couplées). En cas de doute persistant, on peut recourir au changement sur guide.

Pour les cathéters de longue durée tunnellisés, ou pour les sites implantables, l'écouvillonnage au site d'entrée cutané est sans objet ; en revanche, un *écouvillonnage au niveau du pavillon d'un cathéter extériorisé* (prudent, dans des conditions d'asepsie rigoureuses) est d'un grand intérêt potentiel, associé à la réalisation d'hémocultures couplées.

À l'issue de cette démarche réfléchie, la décision de retirer le cathéter (donc de confirmer, le cas échéant, le diagnostic d'ILC) ou de le laisser en place dépendra principalement de l'état clinique du patient et du type de germe incriminé. La Figure 223.1 propose une démarche diagnostique standardisée lorsqu'un cathéter est suspect d'infection.

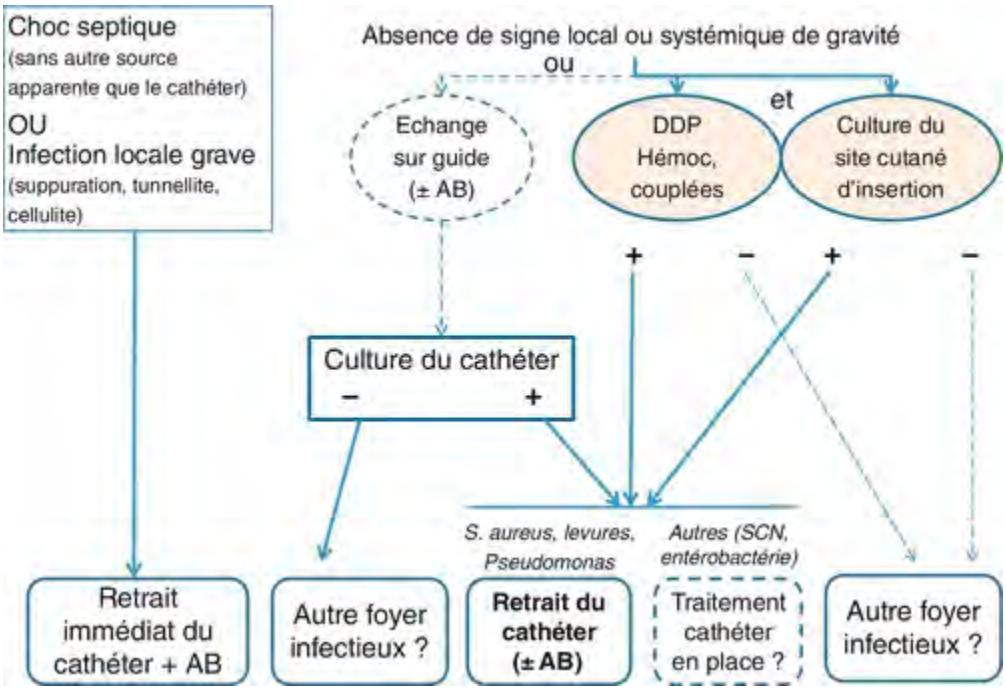


FIG. 223.1 Démarche diagnostique standardisée en cas de suspicion d'infection sur cathéter.
AB : antibiothérapie ; DDP : délai différentiel de positivation des hémocultures couplées (centrale et périphérique) ; SCN : staphylocoque à coagulase négative. Les options entourées de lignes pointillées sont rarement pratiquées en réanimation.

Traitement

L'existence d'un choc septique, sans autre cause apparente qu'un cathéter, impose le retrait immédiat de celui-ci (ou pour le moins son changement sur guide), et la mise en route d'une antibiothérapie probabiliste,

éventuellement orientée par les examens directs (prélèvement du point d'insertion). Le diagnostic définitif d'ILC sera obtenu par la culture du cathéter et les hémocultures. Le retrait du cathéter est également indispensable en cas d'infection locale profonde (tunnellite, cellulite). Dans d'autres situations, il est possible d'envisager un traitement cathéter en place, si son maintien apparaît indispensable ou son remplacement trop risqué dans l'immédiat.

Ablation du cathéter

Classiquement, l'ablation du cathéter s'impose si l'ILC est liée à l'un des germes suivants : *S. aureus*, *Pseudomonas* sp., *Candida* sp., *Corynebacterium JK* ou *Bacillus* sp., le maintien du cathéter sous traitement étant pour ces germes associé à un fort taux d'échecs [114]. Ainsi, dans l'étude menée par Rex et al. sur le traitement des candidémies par fluconazole [115], la durée de candidémie n'est que de 2,6 jours en cas d'ablation des cathéters et de 5,6 jours, avec un taux d'échecs du traitement plus élevé, en l'absence d'ablation des cathéters. Un travail plus récent confirme que le pronostic est, logiquement, amélioré par le retrait rapide du cathéter lorsque la candidémie est liée au cathéter, ce que laissait prévoir l'absence de candidose disséminée connue, de corticothérapie ou de chimiothérapie [116].

De même, l'ablation du cathéter est considérée comme obligatoire pour les *Pseudomonas* [117] et probablement les autres bactéries aérobies strictes, et pour les *S. aureus*. Elle n'est pas considérée comme indispensable pour les infections à entérobactéries ou à germes cutanés.

Antibiothérapie

Le retrait du cathéter infecté est le geste curatif essentiel ; néanmoins, une antibiothérapie adaptée peut être nécessaire, selon la gravité clinique, les facteurs de risque propres au patient et les caractéristiques microbiologiques de l'infection.

Lorsqu'une ILC est suspectée, une antibiothérapie empirique, avant les résultats définitifs des hémocultures, des prélèvements cutanés et/ou de la culture du CVC, ne s'impose qu'en cas de septicémie et/ou de syndrome septique grave, ou chez le malade sévèrement immunodéprimé. Dans ces cas (sauf orientation particulière fournie par un examen direct), elle comportera une bêta-lactamine active sur les bactéries à Gram négatif *et* un glycopeptide, du fait de la fréquence des ILC dues aux staphylocoques acquis en réanimation, qu'ils soient à coagulase négative (résistants à la méticilline dans plus de 50 % des cas) ou dorés (jusqu'à 30 % de résistance à la méticilline).

L'antibiothérapie sera ensuite adaptée aux résultats bactériologiques, voire interrompue rapidement selon le germe et le terrain, notamment en cas d'infection à staphylocoque à coagulase négative, cathéter retiré, sans facteurs de risque de greffe secondaire particulier. En général, il n'est pas utile de traiter un cathéter positif en culture sans bactériémie, sauf cas particulier : isolement de *S. aureus* ou de *Candida*, avec persistance d'un syndrome septique inexpliqué, ou présence de prothèse valvulaire ou de prothèse vasculaire récente [10]. L'isolement de *S. aureus* d'une culture de cathéter, y compris sans bactériémie préalable, conduit à recommander 5 à 7 jours d'antibiothérapie antistaphylococcique en raison du risque élevé (un quart des cas) de bactériémie ultérieure à *S. aureus* [10, 118]. À l'inverse, s'il s'agit d'un staphylocoque à coagulase négative, ou d'une entérobactérie ou même d'un entérocoque, l'antibiothérapie après retrait du cathéter ne semble pas indispensable, en l'absence de facteur de risque particulier, ou peut être de courte durée (5 à 7 jours).

Les modalités de l'antibiothérapie curative, et surtout de sa durée, sont cependant mal codifiées au cours des ILC. Aucune étude contrôlée n'a testé différentes stratégies antibiotiques, sauf dans le cas des infections à *S. aureus*. Il est habituellement proposé une durée de 7 à 10 jours, prolongée au moins à 14 jours (voire au-delà) en cas de septicémie à *S. aureus* ou *Candida*. Dans le cas des infections à *S. aureus*, plusieurs travaux discordants ont été publiés ; la seule étude randomisée conclut à l'efficacité d'une durée de 14 jours [119]. Raad et Sabbagh [120] ont également suggéré qu'en l'absence de complication apparente, le traitement pouvait être de 10 à 14 jours. Il est indispensable de faire une échographie transœsophagienne à J5–J7 du traitement pour s'assurer de l'absence d'endocardite, dont la fréquence dépasse 50 %, pour autoriser un traitement « court » [10, 121].

La persistance du syndrome infectieux au-delà de 72 heures en dépit d'un traitement efficace et/ou d'hémocultures positives, malgré le retrait du cathéter, doit conduire à rechercher un foyer infectieux intravasculaire, résiduel ou « métastatique » [120] : thrombophlébite suppurée (par écho-Doppler veineux), greffe valvulaire endocardique (échographie cardiaque transœsophagienne), ou foyer infectieux métastatique suppuré à distance (poumon, os, etc.). *S. aureus* est particulièrement pourvoyeur de telles complications [120, 122]. Dans ce cas, le traitement doit être poursuivi jusqu'à 4 semaines ou au-delà [10, 121]. Une thrombophlébite suppurée superficielle peut nécessiter, outre l'antibiothérapie, l'excision de la

veine, notamment si *S. aureus* ou *Candida* sp. sont impliqués [123]. Une thrombophlébite profonde justifie en outre un traitement anticoagulant efficace, la ligature étant rarement nécessaire.

Traitement cathéter en place

Le traitement d'une ILC cathéter en place n'est possible que : si aucun des germes cités au paragraphe précédent n'est en cause ; en dehors de tout syndrome infectieux grave non contrôlé ; *et* en l'absence de tout signe cutané profond d'ILC.

On peut alors opter pour un traitement par voie systémique, pour une durée a priori prolongée de 15 jours après l'apyrexie (CVC en place), associé si possible à un traitement « local » par « verrou » antibiotique, mais l'expérience de cette attitude est très limitée en réanimation. Dans tous les cas, un suivi précis et prolongé est nécessaire : pour les bactériémies à staphylocoque coagulase-négative chez les malades d'oncologie, le taux de récurrence après traitement cathéter en place a été évalué à 20 % [124], alors qu'il n'était que de 3 % après ablation du cathéter.

La technique du verrou antibiotique, proposée pour les CVC de nutrition parentérale [125], consiste à mettre la lumière du CVC en contact avec une concentration très élevée d'antibiotique, supérieure à 100 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) du germe incriminé. Les antibiotiques utilisés peuvent être l'amikacine, la gentamicine, la vancomycine ou la teicoplanine (jusqu'à 5 mg/ml de sérum physiologique, quelle que soit la molécule, pour un volume total de 2 à 3 ml) [126]. Les 3 ml injectés doivent être renouvelés à J2, laissés en place 24 heures/24 pendant les trois premiers jours (si possible), puis 12 heures/24 en fonction des nécessités de perfusion nocturne ; le « verrou » est renouvelé quotidiennement, pour une durée totale de 14 jours. Si le malade reste fébrile (ou si les hémocultures restent positives) au-delà de J3–J5, le CVC doit être retiré. L'efficacité du verrou antibiotique est moins bien établie pour les cathéters d'onco-hématologie ou de réanimation ; elle ne l'est pas du tout pour les sites implantables, pour lesquels les succès du verrou ne dépassent pas 30 % (persistance d'un coagulum infecté sous la membrane de la chambre, inaccessible aux antibiotiques) [127].

En tout état de cause, l'utilisation de cette technique ne doit jamais conduire à des maintiens abusifs de cathéters en place chez un patient ayant un état infectieux non maîtrisé.

Conclusion

Les infections de cathéters sont l'exemple type des infections liées à une procédure de soins, pour l'essentiel évitables. Leur prévention passe par la compréhension de leurs mécanismes physiopathogéniques et la prise en compte d'un ensemble de facteurs de risque associés à leur survenue. L'établissement de protocoles de pose et d'entretien des cathéters, le suivi de leur observance au sein des services et une attention de l'ensemble des intervenants sont nécessaires pour en réduire la fréquence au minimum.

Si les cathéters doivent être utilisés avec parcimonie, et retirés dès qu'ils ne sont plus indispensables, en revanche, devant une suspicion d'infection d'un cathéter central encore nécessaire et en l'absence de signes de gravité, tous les efforts doivent être faits pour confirmer ou infirmer le diagnostic sans retirer le cathéter, son ablation étant injustifiée dans les trois-quarts des cas. À l'inverse, le retrait d'un CVC s'impose en cas de signes locaux francs, de choc infectieux ou d'une bactériémie à *S. aureus*, *Pseudomonas*, ou *Candida.* Le traitement de l'infection en maintenant le cathéter en place est possible dans les autres cas (par antibiothérapie systémique ou verrou antibiotique), mais doit être reconsidéré en cas de persistance des signes infectieux ou d'hémocultures encore positives après 3 jours de traitement bien conduit.

Références

[1] Société de Réanimation de Langue Française. Infections liées aux cathéters veineux centraux en réanimation. Actualisation 2002 de la XII[e] Conférence de Consensus en réanimation et Médecine d'Urgence. http://www.srlf.org/rc/org/srlf/htm/Article/2013/20130731-083715-995/src/htm_fullText/fr/2002_infections%20li%C3%A9es%20aux%20cath%C3%A9ters%20veineux%20centraux%20en%20r%C3%A9animayion

[2] Vallés J., Leon C., Alvarez-Lerma F. The Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of SEMIUC. Nosocomial bacteremia in critically ill patients : A multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis.* 1997;24:387–395.

[3] Soufir L., Timsit J.F., Mahe C., et al. Attributable morbidity and mortality of catheter-related septicemia in critically ill patients : a matched, risk-adjusted, cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20:396–401.

[4] Renaud B., Brun-Buisson C. the ICU-Bacteremia Study Group. Outcomes of primary and catheter-related bacteremia. A cohort and case-control study in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1584–1590.
[5] Martin M.A., Pfaller M.A., Wenzel R.P. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Mortality and hospital stay. *Ann Intern Med.* 1989;110:9–16.
[6] Wey S.B., Mori M., Pfaller M.A., et al. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med.* 1988;148:2642–2645.
[7] Lecciones J.A., Lee J.Y., Navarro E.E., et al. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer : analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis.* 1992;14:875–883.
[8] Rex J.H., Bennett J.E., Sugar A.M., et al. The NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. *Clin Infect Dis.* 1995;21:994–996.
[9] O'Grady N.P., Alexander M., Dellinger E.P., et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 2002;51:1–29.
[10] Mermel L.A., Allon M., Bouza E., et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection : 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1–45.
[11] Richet H., Nitenberg G., Andremont A., et al. Prospective multicenter study of vascular catheter-related complications and risk factors for positive central catheter cultures in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol.* 1990;28:2520–2525.
[12] Raad I.I., Bodey G.P. Infectious complications of indwelling vascular catheters. *Clin Infect Dis.* 1992;15:197–210.
[13] Raad I.I., Costerton W., Sabharwal U., et al. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters : a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis.* 1993;168:400–407.
[14] Mermel L.A., McCormick R.D., Springman S.R., et al. The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters. A prospective study using molecular subtyping. *Am J Med.* 1991;38:197S–205S.
[15] Safdar N., Maki D.G. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Intensive Care Med.* 2004;30:62–67.
[16] Brun-Buisson C., Abrouk F., Legrand P., et al. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures. *Arch Intern Med.* 1987;147:873–877.
[17] Berenholtz S.M., Pronovost P.J., Lipsett P.A., et al. Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2004;32:2014–2020.
[18] Warren D.K., Cosgrove S.E., Diekema D.J., et al. A multicenter intervention to prevent catheter-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27:662–669.
[19] Pronovost P., Needham D., Berenholtz S., et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med.* 2006;355:2725–2732.
[20] O'Grady N.P., Alexander M., Burns L.A., et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control.* 2011;52(9):e162–e193.
[21] Marschall J., Mermel L.A., Classen D., et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(Suppl 1):S22–S30.
[22] Marschall J., Mermel L.A., Fakih M., et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals : 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35:753–771.
[23] L'Heriteau F., Olivier M., Maugat S., et al. Impact of a five-year surveillance of central venous catheter infections in the REACAT intensive care unit network in France. *J Hosp Infect.* 2007;66:123–129.
[24] Raad I.I., Hohn D.C., Gilbreath J., et al. Prevention of central venous catheter-related infection by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994;15:231–238.
[25] Eggimann P., Harbarth S., Constantin M.N., et al. Impact of a prevention strategy targeted at vascular-access care on incidence of infections acquired in intensive care. *Lancet.* 2000;355:1864–1868.
[26] Chaiyakunapruk N., Veenstra D.L., Lipsky B.A., et al. Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care : a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2002;136:792–801.

[27] Parienti J.J., du Cheyron D., Ramakers M., et al. Alcoholic povidone-iodine to prevent central venous catheter colonization : A randomized unit-crossover study. *Crit Care Med.* 2004;32(3):708–713.
[28] Mimoz O., Villeminey S., Ragot S., et al. Chlorhexidine-based antiseptic solution vs alcohol-based povidone-iodine for central venous catheter care. *Arch Intern Med.* 2007;167:2066–2072.
[29] Bleasdale S.C., Trick W.E., Gonzalez I.M., et al. Effectiveness of chlorhexidine bathing to reduce catheter-associated bloodstream infections in medical intensive care unit patients. *Arch Intern Med.* 2007;167:2073–2079.
[30] Climo M.W., Yokoe D.S., Warren D.K., et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med.* 2013;368:533–542.
[31] Montecalvo M.A., McKenna D., Yarrish R., et al. Chlorhexidine bathing to reduce central venous catheter-associated bloodstream infection : impact and sustainability. *Am J Med.* 2012;125:505–511.
[32] Marik P.E., Flemmer M., Harrison W. The risk of catheter-related bloodstream infection with femoral venous catheters as compared to subclavian and internal jugular venous catheters : a systematic review of the literature and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2012;40:2479–2485.
[33] Timsit J.F., Bruneel F., Cheval C., et al. Use of tunneled femoral catheters to prevent catheter-related infection. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:729–735.
[34] Merrer J., De Jonghe B., Golliot F., et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286:700–707.
[35] Timsit J.F., Schwebel C., Bouadma L., et al. Chlorhexidine-impregnated sponges and less frequent dressing changes for prevention of catheter-related infections in critically ill adults : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:1231–1241.
[36] Timsit J.F., L'Heriteau F., Lepape A., et al. A multicentre analysis of catheter-related infection based on a hierarchical model. *Intensive Care Med.* 2012;38:1662–1672.
[37] Parienti J.J., Thirion M., Megarbane B., et al. Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:2413–2422.
[38] Parienti J.J., du Cheyron D., Timsit J.F., et al. Meta-analysis of subclavian insertion and nontunneled central venous catheter-associated infection risk reduction in critically ill adults. *Crit Care Med.* 2012;40:1627–1634.
[39] Timsit J.F., Sebille V., Farkas J.C., et al. Effect of subcutaneous tunneling on internal jugular catheter- related sepsis in critically ill patients. A prospective randomized multicenter study. *JAMA.* 1996;276:1416–1420.
[40] Randolph A.G., Cook D.J., Gonzales C.A., et al. Tunneling short-term central venous catheters to prevent catheter-related infection : a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med.* 1998;26:1452–1457.
[41] Keohane P.P., Attrill H., Northover J., et al. Effect of catheter tunnelling and a nutrition nurse on catheter sepsis during parenteral nutrition. A controlled trial. *Lancet.* 1983;2:1388–1390.
[42] Maki D.G., Ringer M. Evaluation of dressing regimens for prevention of infection with peripheral intravenous catheters : gauze, a transparent polyurethane dressing, and an iodophor-transparent dressing. *JAMA.* 1987;258:2396–2403.
[43] Timsit J.F., Bouadma L., Ruckly S., et al. Dressing disruption is a major risk factor for catheter-related infections. *Crit Care Med.* 2012;40:1707–1714.
[44] Hoffmann K.K., Weber D.J., Samsa G.P., et al. Transparent polyurethane film as an intravenous catheter dressing. A meta-analysis of the infection risks. *JAMA.* 1992;267:2072–2076.
[45] Timsit J.F., Mimoz O., Mourvillier B., et al. Randomized controlled trial of chlorhexidine dressing and highly adhesive dressing for preventing catheter-related infections in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:1272–1278.
[46] Maki D.G., Band J.D. A comparative study of polyantibiotic and iodophor ointments in prevention of vascular catheter-related infection. *Am J Med.* 1981;70:738–744.
[47] Maki D.G., McCormack K.N. Defatting catheter insertion sites in total parenteral nutrition is of no value as an infection control measure. *Am J Med.* 1987;83:833–840.
[48] SRLF. Infections liées aux cathéters veineux centraux en réanimation. Actualisation 2002 de la XII^{e} Conférence de Consensus en réanimation et Médecine d'Urgence. www.srlf.org/Data/ModuleGestionDeContenu/PagesGenerees/Bibliothèque%20-%20Référentiels/Référentiels/Recommandations/CC/333.asp. 2002.
[49] Dezfulian C., Lavelle J., Nallamothu B.K., et al. Rates of infection for single-lumen versus multilumen central venous catheters : a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2003;31:2385–2390.

[50] Farkas J.C., Liu N., Bleriot J.P., et al. Single versus triple-lumen central catheter-related sepsis : a prospective, randomized study in a critically ill population. *Am J Med.* 1992;93:277–282.
[51] Ma T.Y., Yoshinaka R., Banaag A., et al. Total parenteral nutrition via multilumen catheters does not increase the risk of catheter-related sepsis : A randomized, prospective study. *Clin Infect Dis.* 1998;27:500–503.
[52] Gillies D., O'Riordan L., Wallen M., et al. Optimal timing for intravenous administration set replacement. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;4: CD003588.
[53] Timsit J.F., Farkas J.C., Boyer J.M., et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients : Incidence, risk factors, and relationship with catheter-related sepsis. *Chest.* 1998;114:207–213.
[54] Appelgren P., Ransjo U., Bindslev L., et al. Surface heparinization of central venous catheters reduces microbial colonization in vitro and in vivo : Results from a prospective, randomized trial. *Crit Care Med.* 1996;24:1482–1489.
[55] Hoar P.F., Wilson R.M., Mangano D.T., et al. Heparin bonding reduces thrombogenicity of pulmonary-artery catheters. *N Engl J Med.* 1981;305:993–995.
[56] Daniell H.W. Heparin in the prevention of infusion phlebitis. A double-blind controlled study. *JAMA.* 1973;226:1317–1321.
[57] Randolph A.G., Cook D.J., Gonzales C.A., et al. Benefit of heparin in peripheral venous and arterial catheters : systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J.* 1998;316:969–975.
[58] Maki D.G., Cobb L., Garman J.K., et al. An attachable silver-impregnated cuff for prevention of infection with central venous catheters : a prospective randomized multicenter trial. *Am J Med.* 1988;85:307–314.
[59] Dahlberg P.J., Agger W.A., Singer J.R., et al. Subclavian hemodialysis catheter infections : A prospective, randomized trial of an attachable silver-impregnated cuff for prevention of catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995;16:506–511.
[60] Maki D.G., Stolz S.M., Wheeler S.J., et al. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997;127:257–266.
[61] Pemberton L.B., Ross V., Cuddy P., et al. No difference in catheter sepsis between standard and antiseptic central venous catheters. A prospective randomized trial. *Arch Surg.* 1996;131:986–989.
[62] Heard S.O., Wagle M., Vijayakumar E., et al. Influence of triple-lumen central venous catheters coated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on the incidence of catheter-related bacteremia. *Arch Intern Med.* 1998;158:81–87.
[63] Veenstra D.L., Saint S., Saha S., et al. Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection : a meta-analysis. *JAMA.* 1999;281:261–267.
[64] Veenstra D.L., Saint S., Sullivan S.D. Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection. *JAMA.* 1999;282:554–560.
[65] Brun-Buisson C., Doyon F., Sollet J.P., et al. Prevention of intravascular catheter-related infection with newer chlorhexidine-silver sulfadiazine-coated catheters : a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2004;30:837–843.
[66] Rupp M.E., Lisco S.J., Lipsett P.A., et al. Effect of a second-generation venous catheter impregnated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on central catheter-related infections : a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2005;143:570–580.
[67] Raad I.I., Darouiche R.O., Hachem R., et al. Antimicrobial durability and rare ultrastructural colonization of indewelling central catheters coated with minocycline and rifampin. *Crit Care Med.* 1998;26:219–224.
[68] Raad I.I., Darouiche R.O., Hachem R., et al. The broad-spectrum activity and efficacy of catheters coated with minocyclin and rifampicin. *J Infect Dis.* 1996;173:418–424.
[69] Darouiche R.O., Raad I.I., Heard S.O., et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. *N Engl J Med.* 1999;340:1–8.
[70] Cobb D.K., High K.P., Sawyer R.D., et al. A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary artery catheters. *N Engl J Med.* 1992;327:1062–1068.
[71] Cook D.J., Randolph A.G., Kernerman P., et al. Central venous catheter replacement strategies : A systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 1997;25:1417–1424.
[72] Blot F., Chachaty E., Raynard B., et al. Mechanisms and risk factors for infection of pulmonary artery catheters and introducer sheaths in cancer patients admitted to an intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2001;48:289–297.

[73] Lucet J.C., Bouadma L., Zahar J.R., et al. Infectious risk associated with arterial catheters compared with central venous catheters. *Crit Care Med.* 2010;38:1030–1035.
[74] Souweine B., Traore O., Aublet-Cuvelier B., et al. Dialysis and central venous catheter infections in critically ill patients : results of a prospective study. *Crit Care Med.* 1999;27:2394–2398.
[75] Harb A., Estphan G., Nitenberg G., et al. Indwelling time and risk of infection of dialysis catheters in critically ill cancer patients. *Intensive Care Med.* 2005;31:812–817.
[76] Civetta J.M., Hudson-Civetta J., Ball S. Decreasing catheter-related infection and hospital costs by continuous quality improvement. *Crit Care Med.* 1996;24:1660–1665.
[77] Pronovost P.J., Goeschel C.A., Colantuoni E., et al. Sustaining reductions in catheter related bloodstream infections in Michigan intensive care units : observational study. *Br Med J.* 2010;340:c309.
[78] Eggimann P., Hugonnet S., Sax H., et al. Long-term reduction of vascular access-associated bloodstream infection. *Ann Intern Med.* 2005;142:875–876.
[79] Sherertz R.J. Surveillance for infections associated with vascular catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996;17:746–752.
[80] Fridkin S.K., Pear S.M., Williamson T.H., et al. The role of understaffing in central venous catheter-associated bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996;17:150–158.
[81] Ryan J.A., Abel R.M., Abbott W.M., et al. Catheter complications in total parenteral nutrition. A prospective study of 200 consecutive patients. *N Engl J Med.* 1974;290:757–761.
[82] McGee D.C., Gould M.K. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med.* 2003;348:1123–1133.
[83] Maki D.G., Weise C.E., Sarafin H.W. A semi-quantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med.* 1977;296:1305–1309.
[84] Moyer M.A., Edwards L.D., Farley L. Comparative culture methods on 101 intravenous catheters : routine, semi-quantitative and blood cultures. *Arch Intern Med.* 1983;143:66–69.
[85] Sherertz R.J., Heard S.O., Raad I.I. Diagnosis of triple-lumen catheter infection : comparison of roll plate, sonication, and flushing methodologies. *J Clin Microbiol.* 1997;35:641–646.
[86] Siegman-Igra Y., Anglim A.M., Shapiro D.E., et al. Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection : a meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 1997;35:928–936.
[87] Sherertz R.J., Raad I.I., Belani A., et al. Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbioogy laboratory. *J Clin Microbiol.* 1990;28:76–82.
[88] Cooper G.L., Hopkins C.C. Rapid diagnosis of intravascular catheter-associated infection by direct gram-staining of catheter segments. *N Engl J Med.* 1985;312:1142–1147.
[89] Collignon P., Chan R., Munro R. Rapid diagnosis of intravascular catheter-related sepsis. *Arch Intern Med.* 1987;147:1609–1612.
[90] Rijnders B.J., Peetermans W.E., Verwaest C., et al. Watchful waiting versus immediate catheter removal in ICU patients with suspected catheter-related infection : a randomized trial. *Intensive Care Med.* 2004;30:1073–1080.
[91] Bjornson H.S., Colley R., Bower R.H., et al. Association between micro-organisms growth at the catheter insertion site and colonization of the catheter in patients receiving total parenteral nutrition. *Surgery.* 1982;92:720–725.
[92] Fan S.T., Teoh-Chan C.H., Lau K.F., et al. Predictive value of surveillance skin and hub cultures in central venous catheter sepsis. *J Hosp Infect.* 1988;12:191–198.
[93] Guidet B., Nicola I., Barakett V., et al. Skin versus hub cultures to predict colonization and infection of central venous catheter in intensive care patients. *Infection.* 1994;22:43–52.
[94] Raad I.I., Baba M., Bodey G.P. Diagnosis of catheter-related infections : the role of surveillance and targeted quantitative skin cultures. *Clin Infect Dis.* 1995;20:593–597.
[95] Linares J., Sitges-Serra A., Garau J., et al. Pathogenesis of catheter sepsis : A prospective study with quantitative and semi-quantitative cultures of catheter hub and segments. *J Clin Microbiol.* 1985;21:357–360.
[96] Andremont A., Paulet R., Nitenberg G., et al. Value of semi-quantitative cultures of blood drawn through catheter hubs for estimating the risk of catheter tip colonization in cancer patients. *J Clin Microbiol.* 1988;26:2297–2299.
[97] Snydman D.R., Murray S.A., Kornfeld S.J., et al. Total parenteral nutrition-related infections. Prospective epidemiologic study using semiquantitative methods. *Am J Med.* 1982;73:695–699.
[98] Wing E.J., Norden C.W., Shadduck R.K., et al. Use of quantitative bacteriologic techniques to diagnose catheter-related sepsis. *Arch Intern Med.* 1979;139:482–483.
[99] Capdevilla J.A., Planes A.M., Palomar M., et al. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1992;11:403–407.

[100] Flynn P.M., Shenep J.L., Stokes D.C., et al. In situ management of confirmed central venous catheter-related bacteremia. *Ped Infect Dis J.* 1987;6:729–734.
[101] Quilici N., Audibert G., Conroy M.C., et al. Garric J, Weber M, Laxenaire MC. Differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis in intensive care units. *Clin Infect Dis.* 1997;25:1066–1070.
[102] Blot F., Schmidt E., Nitenberg G., et al. Earlier positivity of central venous versus peripheral blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol.* 1998;36:105–109.
[103] Blot F., Nitenberg G., Chachaty E., et al. Diagnosis of catheter-related bacteremia : A prospective comparison of the time to positivity of central vs. peripheral blood cultures. *Lancet.* 1999;354:1071–1077.
[104] Gaur A.H., Flynn P.M., Giannini M.A., et al. Difference in time to detection : a simple method to differentiate catheter-related from non-catheter-related bloodstream infection in immunocompromised pediatric patients. *Clin Infect Dis.* 2003;37:469–475.
[105] Seifert H., Cornely O., Seggewiss K., et al. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol.* 2003;41:118–123.
[106] Rijnders B.J., Verwaest C., Peetermans W.E., et al. Difference in time to positivity of hub-blood versus nonhub- blood cultures is not useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2001;29:1399–1403.
[107] Raad I., Hanna H.A., Alakech B., et al. Differential time to positivity : a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med.* 2004;140:18–25.
[108] Catton J.A., Dobbins B.M., Kite P., et al. In situ diagnosis of intravascular catheter-related bloodstream infection : a comparison of quantitative culture, differential time to positivity, and endoluminal brushing. *Crit Care Med.* 2005;33:787–791.
[109] Kaasch A.J., Rieg S., Hellmich M., et al. Differential time to positivity is not predictive for central line-related Staphylococcus aureus bloodstream infection in routine clinical care. *J Infect.* 2014;68:58–61.
[110] Gaur A.H., Flynn P.M., Heine D.J., et al. Diagnosis of catheter-related bloodstream infections among pediatric oncology patients lacking a peripheral culture, using differential time to detection. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:445–449.
[111] Tighe M.J., Kite P., Thomas D., et al. Rapid diagnosis of catheter-related sepsis using the acridine-orange leukocyte cytospin test and an endoluminal brush. *J Parenter Enter Nutr.* 1996;20:215–218.
[112] Kite P., Dobbins B.M., Wilcox M.H., et al. Rapid diagnosis of central-venous catheter-related bloodstream infection without catheter removal. *Lancet.* 1999;354:1504–1507.
[113] Bozzeti F., Terno G., Bonfanti G., et al. Prevention and treatment of central venous catheter sepsis by exchange over a guidewire. *Ann Surg.* 1983;198:48–52.
[114] Bleichner G., Beaucaire G., Gottot S., et al. 12e Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence : Infections liées aux cathéters veineux centraux en réanimation. *Réan Urg.* 1994;3:321–330.
[115] Rex J.H., Bennett J.E., Sugar A.M., et al. The NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med.* 1994;331:1325–1330.
[116] Raad I., Hanna H., Boktour M., et al. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1119–1127.
[117] Benezra D., Kiehn T.E., Gold J.W., et al. Prospective study of infections in indwelling central venous catheters using quantitative blood cultures. *Am J Med.* 1988;85:495–498.
[118] Ekkelenkamp M.B., van der Bruggen T., van de Vijver D.A., et al. Bacteremic complications of intravascular catheters colonized with Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis.* 2008;46:114–118.
[119] Rahal J.J., Chan Y.K., Johnson G. Relationship of staphylococcal tolerance, teichoic acid antibody, and serum bactericidal activity to therapeutic outcome in Staphylococcus aureus bacteremia. *Am J Med.* 1986;81:43–52.
[120] Raad I.I., Sabbagh M.F. Opimal duration of therapy for catheter-related Staphylococcus aureus bacteremia : a study of 55 cases and review. *Clin Infect Dis.* 1992;14:75–82.
[121] Rosen A.B., Fowler Jr. V.G., Corey G.R., et al. Cost-effectiveness of transesophageal echocardiography to determine the duration of therapy for intravascular catheter-associated Staphylococcus aureus bacteremia see comments]. *Ann Intern Med.* 1999;130:810–820.
[122] Fernandez-Guerrero M.L., Verdejo C., Azofra J., et al. Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery : an emerging problem. *Clin Infect Dis.* 1995;20:16–23.

[123] Benoit D., Decruyenaere J., Vandewoude K., et al. Management of Candidal thrombophlebitis of the central veins : Case report and review. *Clin Infect Dis.* 1998;26:393–397.
[124] Raad I.I., Davis S., Khan A., et al. Impact of central venous catheter removal on the recurrence of catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992;13:215–221.
[125] Messing B., Peitra-Cohen S., Debure A., et al. Antibiotic-lock technique : a new approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home parenteral nutrition patients. *J Parenter Enter Nutr.* 1988;12:185–189.
[126] Carratala J. The antibiotic-lock technique for therapy of "highly needed" infected catheters. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8:282–289.
[127] Longuet P., Douard M.C., Arlet G., et al. Venous access port--related bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome or cancer : the reservoir as a diagnostic and therapeutic tool. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1776–1783.

[1] Une étude randomisée multicentrique très récemment publiée en ligne (Mimoz et coll. Lancet http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00244-5) est venue confirmer la supériorité de la chlorhexidine alcoolique à 2% sur la PVI alcoolique à 5%, montrant une réduction du risque d'infection de > 75%.

CHAPITRE 224

Infections des prothèses vasculaires

A. Pasquet; É. Senneville

Introduction et épidémiologie

L'infection d'une prothèse vasculaire (IPV) est une complication rare mais redoutée en chirurgie vasculaire du fait d'une morbi-mortalité importante. L'incidence des infections de prothèse vasculaire est estimée à moins d'un cas par an et pour 100 000 habitants et sa fréquence varie selon les études entre 1 et 6 % tous sites confondus [1–8]. Elle est variable selon le site d'implantation du substitut vasculaire et le type de matériel prothétique. La fréquence des IPV fémoro-fémorales varie entre 1,3 et 4,5 %, entre 2 et 7 % pour les IPV les plus distales [3, 8] et les IPV touchant l'aorte ont une fréquence ≤ 1 % [3, 9]. Le délai moyen de survenue des IPV, tous sites confondus, varie entre 25 et 41 mois [5, 10, 11] : en moyenne 7 mois après implantation en ce qui concerne les IPV du membre inférieur et 40 mois après implantation pour les IPV aortiques [12]. Les IPV peuvent être tardives (délai postopératoire ≥ 4 mois) ou précoces (délai postopératoire < 4 mois) [4, 13, 14], le plus souvent tardives dans 68 à 85 % des cas [11, 14, 15]. Il n'existe à ce jour aucun critère validé pour définir l'IPV et son diagnostic repose sur un ensemble d'arguments cliniques, radiologiques, biologiques et microbiologiques [8, 14, 16].

Infectabilité et physiopathologie

L'infectabilité des prothèses n'est pas la même en fonction du type de substitut vasculaire utilisé. En ce qui concerne les prothèses synthétiques, les prothèses en polytétrafluoroéthylène (PTFE) sont moins susceptibles de s'infecter que les prothèses en polyéthylène téréphtalate (Dacron®) du fait d'une plus grande porosité et d'une moindre hydrophobicité du Dacron® [17–19]. **On peut schématiser l'infectabilité des différentes prothèses vasculaires par ordre décroissant comme suit : autogreffons veineux < allogreffe artérielle < bioprothèse PTFE < Dacron®** [19, 20]. Le mode de contamination [13, 21] peut être direct lors de la mise en place de la prothèse, par contiguïté indirecte à partir de foyers infectieux voisins ou par dissémination hématogène ou lymphatique.

Facteurs de risque

Plusieurs facteurs favorisant l'infection des substituts vasculaires, lors de leurs mise en place ou à distance ont été décrits et sont résumés dans le tableau 224.1 [3, 6–9, 12, 14, 19, 22–28].

Tableau 224.1

Facteurs favorisant l'infection des substituts vasculaires.

Pré- et périopératoires	Postopératoires	Liés au patient
Abord inguinal Portage nasal de SARM Réintervention Intervention en urgence Absence d'antibioprophylaxie Chirurgie digestive associée Plaie du tube digestif Temps opératoire > 4 heures Foyer infectieux à distance Hospitalisation préopératoire > 48 heures Hospitalisation postopératoire prolongée Score ASA > 2	Bactériémie Ischémie colique Hématome postopératoire	Âge > 80 ans Dénutrition Obésité Diabète Immunodépression Insuffisance rénale chronique BPCO Corticothérapie Traitement immunosuppresseur Néoplasie

L'antibioprophylaxie donnée généralement durant les 24 premières heures de l'intervention a démontré son efficacité pour diminuer le taux d'infection sur site chirurgical en cas de chirurgie vasculaire [24, 29, 30]. La plupart des études ont démontré une absence de bénéfice au-delà de 24 heures d'antibioprophylaxie [13, 29–31] ; néanmoins, certains auteurs soulignent un bénéfice à prolonger sa prescription à 48 heures chez les patients à haut risque infectieux [29]. Les recommandations du collège d'experts de la Société française d'anesthésie et de réanimation [32] sont les suivantes :

- céfazoline : 2 g en intraveineuse lente (IVL) et réinjecter 1 g si durée intervention > 4 heures ;
- céfamandole : 1,5 g IVL à T0 et réinjecter 0,75 g si durée intervention > 2 heures ;
- en cas d'allergie à la pénicilline, réintervention, ou en cas de colonisation à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) suspectée : vancomycine 15 mg/kg en IV sur 1 heure ou téicoplanine 6 mg/kg.

Diagnostic

Clinique

La symptomatologie des IPV dépend de leur délai d'apparition, de leur localisation et de la virulence de la bactérie incriminée [4, 17, 33]. La symptomatologie associée aux IPV, quel que soit le site, peut être résumée dans le tableau 224.2 [29, 34].

Tableau 224.2

Symptomatologie associée aux IPV.

Signes cliniques	Fréquence (%)
Tuméfaction inflammatoire	50
Fistule	50
Méléna	25
Fièvre	25
Altération de l'état général	14
Cellulite	7
Claudication	4
Hématémèse	4
Hydronéphrose	4

La présentation des IPV peut être différente en fonction du délai d'apparition.

- **IPV précoces** : la fièvre est quasi constante [14]. Ce syndrome est parfois associé à une symptomatologie plus bruyante à type d'ischémie de membre, de nécrose des orteils, de douleurs abdominales ou inguinales ou à la présence d'une masse pulsatile, voire d'une fistule purulente.
- **IPV tardives** : elles ont une présentation clinique souvent plus torpide avec altération de l'état général sans fièvre, déhiscence de la cicatrice [14, 16, 27]. On y décrit la présence d'anévrysmes mycotiques et/ou de fistules aorto-digestives.

Différentes classifications ont été proposées, basées sur l'observation macroscopique de la prothèse en peropératoire ; elles ne sont pas utilisables en pratique médicale courante pour le diagnostic.

Szilagyi en 1972 [35] proposa une première classification des IPV. Il s'agit de la classification la plus utilisée dans les pays anglo-saxons :

- stade 1 : infection du derme ;
- stade 2 : infection des tissus sous-cutanés ;
- stade 3 : infection de la prothèse.

Johnson en 1988 complète le stade 2 [36] de la classification de Szilagyi :

- classe 1 : érythème ou lymphocèle sans ouverture cutanée ;
- classe 2 : cicatrice nécrotique sans signe d'infection ;
- classe 3 : déhiscence cicatricielle infectieuse, sans exposition de la prothèse ;
- classe 4 : exposition de la prothèse à l'air ambiant.

Radiologique

- L'écho-Doppler vasculaire [14, 37] des membres inférieurs est un bon examen de dépistage. Il permet de rechercher une thrombose du pontage ou une collection périprothétique, et notamment le repérage d'une veine saphène en vue d'un prélèvement pour la réalisation d'une autogreffe veineuse.
- La tomodensitométrie avec injection de produit de contraste [1–3, 27, 28, 37–39] est l'examen le plus couramment utilisé pour faire le diagnostic d'IPV, avec une bonne sensibilité de 95 % et une moins bonne spécificité de 85 %. Cet examen présente l'avantage de pouvoir guider des ponctions de collections suspectes périprothétiques, ce qui permet d'en augmenter la sensibilité [14]. La sensibilité est excellente (95 %) quand certains critères sont associés, tels que la présence d'images gazeuses après 4-8 semaines en postopératoire, l'existence d'une collection périprothétique suspecte si présente à plus de 3 mois de la pose de la prothèse, ou la présence d'un faux anévrysme anastomotique [14].
- L'imagerie par résonnance magnétique [1, 2, 14, 37–39] peut être contributive avec une spécificité de 100 % et une sensibilité de 85 %. Elle permet de détecter une inflammation périprothétique mimine ; elle est donc particulièrement intéressante en cas de suspicion d'IPV tardive. L'accès à cet examen en urgence est cependant difficile et il manque de sensibilité et de spécificité dans les 6 mois suivant l'intervention.
- L'imagerie nucléaire [1, 2, 14, 37–39] : la scintigraphie aux leucocytes marqués a été décrite comme ayant une sensibilité de 100 %, mais chez des patients présentant des signes cliniques d'IPV et avec une spécificité de 80 %. Plus récemment, la Tomographie par Emission de Positron couplé à la tomodensitométrie (TEP-scanner) [14, 27] semble une technique prometteuse, mais qui manque encore d'évaluation. Le TEP-scanner permet de visualiser l'intensité (grade 0-4) et la nature de la fixation (diffus ou focal, homo/hétérogène) permettant de suspecter une infection. Une fixation périprothétique intense (SUV max > 8), focalisée et hétérogène, serait plus évocatrice d'un processus infectieux qu'inflammatoire [28, 40]. La sensibilité en fonction des séries est excellente, entre 90 et 100 %, mais la spécificité est moins bonne, entre 60 et 75 % (hyperfixation physiologique jusqu'à 8 semaines après une chirurgie, particulièrement pour les prothèses en Dacron® [40]). La combinaison du scanner injecté et du TEP scanner pourrait être envisagée dans le diagnostic des IPV (moins de faux positifs) et le suivi en cas de remplacement du matériel infecté [40].

Microbiologique

Les bactéries les plus souvent incriminées sont les cocci à Gram positif avec en première ligne les staphylocoques (*Staphylococcus aureus* et staphylocoques à coagulase négative) responsables d'environ 50 % des IPV [10, 13, 14, 25–27, 33]. Actuellement, *S. aureus* est l'agent pathogène le plus fréquemment isolé en cas d'IPV. Depuis les années 1980, *S. epidermidis* a été isolé dans un nombre croissant d'IPV (7 % des IPV avant 1980 *vs* 17-20 % après) [14, 22]. Les infections à *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) ont une place également de plus en plus importante dans les IPV [12] : récemment, Armstrong *et al.* [41] ont rapporté dans une étude portant sur 86 patients hospitalisés pour une IPV que le SARM était responsable de 50 % des réinfections après traitement. Les autres bactéries responsables d'IPV sont principalement les

entérobactéries (*Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp.* et *Proteus spp.)* et, plus rarement, *Pseudomonas aeruginosa* [12, 14, 29, 42]. D'autres pathogènes comme les champignons (*Candida spp., Aspergillus spp.*) et les mycobactéries [13] peuvent être responsables d'IPV, le plus souvent chez des patients immunodéprimés [5]. Le diagnostic microbiologique des IPV est difficile du fait de la présence fréquente de biofilm ; lorsque les prélèvements sont stériles, une IPV ne peut être totalement écartée. Les prélèvements peuvent être stériles dans 5-50 % des cas selon les études [5, 22, 25, 42], plus près de 5 % si des techniques de culture adaptées sont utilisées [13, 33, 43, 44] : culture en milieu liquide et destruction du biofilm par sonication (rarement réalisé en routine ; permet de « casser » le biofilm). Des techniques de biologie moléculaire récentes comme l'identification de ARN 16S suivi d'un séquençage peuvent alors permettre un diagnostic microbiologique en cas de cultures négatives [27]. Les IPV peuvent être plurimicrobiennes dans 10-30 % des cas selon les études [14], ce chiffre étant variable en fonction du type de prélèvement (prélèvement de fistule, peropératoire).

Il n'existe pas de recommandations concernant le diagnostic des IPV. Cependant, un certain nombre de recommandations sont à respecter afin augmenter le rendement des prélèvements bactériologiques. Les prélèvements réalisés si possible avant toute antibiothérapie au bloc opératoire permettent de confirmer l'existence d'une IPV [14]. En cas de prélèvements peropératoires non réalisables, il est recommandé la réalisation d'hémocultures et d'une ponction écho/TDM-guidée avant toute antibiothérapie si possible [14]. La recherche de bactéries englobées dans le biofilm de la prothèse peut être facilitée par ultracentrifugation du matériel sur milieu liquide ou par l'utilisation de la PCR (ARN 16S) [14].

Complications

Les IPV sont des infections graves et redoutées du fait d'un risque élevé de décès et d'amputation, dont l'incidence est variable selon le site [1, 29, 45] et a tendance à diminuer au cours du temps [46, 47] avec le développement de nouvelles techniques chirurgicales et diagnostiques. Le taux de mortalité associé aux IPV varie selon les études entre 10 et 50 % [2], plus récemment rapporté entre 6 et 22 % [8, 48] ; le taux d'amputation varie entre 10 et 30 % [10, 48]). L'incidence et la sévérité des IPV sont variables selon le site d'implantation du substitut vasculaire, les indications opératoires, les comorbidités associées du patient et le type de matériel prothétique [17]. Les IPV du membre inférieur sont associées à un taux d'amputation de 10 à 70 % et un taux de décès de 10 à 30 % selon les auteurs [5]. Les IPV aortiques sont associées à un taux de mortalité variant entre 20 et 56 % et un taux d'amputation entre 10 et 27 % [3, 5].

Les principales autres complications des IPV sont [29] :

- le sepsis sévère, le choc septique ;
- la thrombose du substitut vasculaire, dans 25 % des cas [1] ;
- l'hémorragie du fait de l'érosion de la paroi vasculaire ;
- la fistule aorto-digestive ou prothéto-digestive : décrite dans 1/3 des infections de prothèses aortiques, elle est associée à une mortalité d'environ 40 %.

Traitement

Il n'existe aucun consensus concernant l'antibiothérapie des IPV (antibiothérapie probabiliste et secondairement adaptée au germe, durée et voie d'administration). Les propositions suivantes sont le plus souvent issues de l'expérience clinique des auteurs, des connaissances issues des modèles expérimentaux d'IPV et d'extrapolation des connaissances concernant le traitement des endocardites et des infections sur matériel orthopédique [14, 49–51].

Antibiothérapie

Dans une revue de la littérature concernant le diagnostic et le traitement des IPV, Fitzgerald *et al.* [4] pointent l'absence d'étude randomisée et de consensus portant sur l'antibiothérapie des IPV. En effet, la plupart des études publiées sur le sujet portent sur le traitement chirurgical des IPV, l'antibiothérapie n'est souvent que mentionnée comme traitement adjuvant à la chirurgie. En l'absence d'évidence quant à la durée optimale d'antibiothérapie, les auteurs proposent la mise en route d'une antibiothérapie par voie parentérale pour une durée minimale de 4-6 semaines (tout comme le traitement de l'endocardite). Ce traitement peut être relayé *per os* au minimum 3 mois selon le contexte, notamment en cas de conservation du matériel prothétique infecté ou mise en place de prothèse *in situ* [3, 44, 52].

Antibiothérapie probabiliste

En situation d'urgence ou en période post-opératoire immédiate, une antibiothérapie dite probabiliste tenant compte des données générales de la microbiologie des IPV doit être envisagée pour limiter les conséquences du sepsis dans le premier cas et le risque de (re)colonisation du matériel dans le deuxième cas. Dans une étude prospective évaluant la microbiologie de 113 IPV distales, Calligaro *et al.* [53] recommandent l'association d'un glycopeptide à la ceftazidime en cas d'IPV du membre inférieur afin de couvrir *S. aureus* et *P. aeruginosa* (*P. aeruginosa* étant isolé dans 25 % des prélèvements à bacilles à Gram négatif [BGN]). **On pourrait alors proposer comme traitement empirique, en l'absence de consensus, une antibiothérapie par voie intraveineuse par une association β-lactamine-inhibiteur des β-lactamase couvrant *P. aeruginosa*, couverture anti-SARM de type glycopeptide ou daptomycine pour son action sur le biofilm** [8, 14, 54] **associé à un aminoside pour augmenter l'intensité de l'effet bactéricide** [27, 55]. L'antibiothérapie intraveineuse sera maintenue 4 semaines en cas d'IPV (bactériémie < 4 semaines après mise en place du pontage) par analogie avec l'endocardite [14]. Dans le cadre des IPV avérée, après ablation du matériel infecté, une antibiothérapie d'une durée de 6 semaines sera prescrite en cas de remplacement par allogreffe artérielle ou matériel prothétique ; 4 semaines en cas de remplacement par autogreffe veineux [27]. Un relai per os sera envisagé après 10 à 15 jours d'antibiothérapie IV.

Antibiothérapie documentée

Après réception des prélèvements microbiologiques, l'antibiothérapie sera secondairement adaptée aux bactéries identifiées ; on peut alors proposer la mise en route d'un traitement antibiotique comportant des molécules actives dans le biofilm [44] pour une durée totale de traitement de 6 à 12 semaines [27], comme la rifampicine, les fluoroquinolones, les cyclines, la daptomycine ou la clindamycine [24, 44, 56]. En effet, Edmiston *et al.* [57] ont démontré *in vivo*, après mise en contact et colonisation de prothèses en Dacron® et en PTFE par *S. epidermidis*, une plus grande efficacité et vitesse d'éradication microbienne de la rifampicine, de la daptomycine et du linézolide, comparativement à la vancomycine, la gentamicine et la ceftriaxone.

Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est la partie essentielle de la prise en charge des patients porteurs d'une IPV; il permet de diminuer l'inoculum bactérien, de réaliser des prélèvements bactériologiques fiables et se décline en plusieurs étapes [27, 44, 58] :

- parage et excision des tissus infectés ;
- débridement des tissus nécrotiques ;
- ablation prothèse : peut ne pas être suivi de revascularisation en cas d'IPV du membre inférieur avec une vascularisation d'aval perméable [1, 2] ;
- revascularisation : *in situ* ou extra-anatomique ;
- chirurgie réparatrice intestinale parfois associée en cas de chirurgie de l'IPV aortique ;
- antibiothérapie probabiliste mise en route après la réalisation des prélèvements au bloc opératoire ;
- anticoagulation.

Il n'existe aucun consensus [1, 29, 48] et aucune étude prospective n'a jamais comparé les différentes techniques chirurgicales utilisées dans les IPV en fonction de leur localisation [59]. L'approche chirurgicale d'une IPV dépend du degré d'urgence de prise en charge, des comorbidités du patient, de son anatomie vasculaire, du type d'infection et de sa localisation. Quelle que soit la technique chirurgicale choisie, le risque de complication est non négligeable et induit la nécessité d'un suivi à long terme des patients à 3, 6, 12, 18 et 24 mois avec, à chaque visite, la réalisation d'une CRP (C *reactive Protein*) et d'un scanner ou TEP scanner à M3, M6 et M12 [1, 8, 14].

Conservation partielle ou complète de la prothèse

La conservation partielle de la prothèse est une technique très controversée [58]. En effet, la résection complète de la prothèse infectée doit être faite de principe, chaque fois que cela est possible, pour prévenir le risque de récidive infectieuse à partir du segment de prothèse laissé en place. Une étude récente sur une série de 18 patients rapporte un taux de mortalité précoce nul, mais 60 % de rechute [60]. Un traitement médical seul avec parage des tissus nécrotiques peut être proposé chez des patients en mauvais état général sans atteinte des anastomoses ni faux anévrysme, syndrome septique ou complications thrombotiques [61]. Une antibiothérapie intraveineuse de 6 semaines sera alors relayée par une antibiothérapie dans un premier temps pour une durée totale de traitement allant de 3-6 mois selon les auteurs [8, 14, 60], puis une antibiothérapie suppressive maintenue tant que le matériel infecté est en place [14, 44]. Cette antibiothérapie

suppressive par cyclines, ou fluoroquinolones dans ce contexte, a montré des résultats prometteurs dans de petites séries de cas [27, 60, 62].

Exérèse de la prothèse et revascularisation

Revascularisation extra-anatomique [1, 2, 44, 58]

Elle est axillo-fémorale le plus souvent par la mise en place d'une prothèse en PTFE du fait d'un risque de complication moindre que le Dacron®. Elle peut être fémoro-fémorale croisée, de préférence par greffons autologues veineux car mise en place en contexte septique. Elle est enfin possible par greffons homologues, mais les complications sont plus fréquentes [63]. La morbi-mortalité associée à cette technique est lourde, mais la plupart des auteurs la recommandent chez des patients instables, en sepsis sévère ou en cas d'abcès rétropéritonéaux [1, 2]. De ce fait et du fait de temps opératoires très longs, cette technique n'est plus recommandée en première intention au profit de la revascularisation *in situ* [8].

Pontage *in situ* [1, 24, 44]

Bandyk *et al.* [64] rapportent leur expérience dans une étude rétrospective portant sur 110 patients hospitalisés pour IPV tardives (68 IPV aortiques et 51 inguinales et infra-inguinales) prises en charge entre 1991 et 2000. La mise en place d'un pontage *in situ*, prothèse PTFE et autogreffe veineuse) a été effectuée chez les patients présentant une infection à *S. epidermidis*, sans sepsis ou fistule aorto-digestive (n = 39). Le taux de mortalité à 30 jours associé à la mise en place d'une prothèse *in situ* était de 3 % (*vs* 21 % pour les 34 patients traités par pontage extra-anatomique). Cette technique est associée à une moindre mortalité, car elle est le plus souvent envisagée en cas d'infections tardives à bactéries peu virulentes (SCN).

Les techniques utilisées sont les suivantes :

- prothèse en Dacron® ou PTFE [2, 24, 58] : le taux de mortalité associé à cette technique est de 21-32 %, le taux d'amputation varie entre 0 et 15 % selon les études [2, 24, 58]. Le taux de réinfection associé à cette technique est élevé : de 11 à 22 % [2, 24, 58], ce qui explique que les indications soient restreintes à des IPV de faible virulence. L'isolement de la prothèse par des techniques de recouvrement plastique est possible, mais son efficacité à prévenir la réinfection n'est pas démontrée [2, 41] ;
- autogreffe veineuse [1, 44, 65–67] : la greffe utilise des veines fémorales superficielles et poplitées, ce qui nécessite un repérage préopératoire en Doppler. Le taux de mortalité associé à cette technique varie entre 7 et 17 %. Le risque ischémique associé à cette technique est faible avec un taux de sauvetage du membre de 85 à 100 % à 5 ans et un taux de réinfection nul [1, 65, 67, 68]. Néanmoins, la morbidité postopératoire associée à cette technique est importante [1, 24], atteignant 50 % des patients de la série de Clagett *et al.* [65] (syndrome des loges, thrombose veineuse profonde et thrombose du greffon, œdèmes postopératoires) ;
- allogreffes artérielles [1, 42, 69, 70] : leur prélèvement est effectué sur un patient en état de mort cérébrale, puis il est conservé dans des centres de références et conditionné après avoir écarté tout risque de transmission d'agents microbiens (virus de l'hépatite B, virus de l'hépatite C, virus d'immunodéficience humaine). Les greffons réfrigérés ne sont utilisables que dans un laps de temps inférieur à 1 mois, les greffons cryopréservés peuvent être conservés plus longtemps. Leur utilisation doit être, si possible, HLA-compatible [71]. Les allogreffes ont souvent été utilisées en cas d'infection de prothèses aortiques suprarénales [1, 72]. La mortalité qui leur est associée varie entre 6 et 23 % [70], le taux de survie à 3 ans entre 65 et 75 %. Les allogreffes sont faiblement thrombogènes [1], associées à un taux de sauvetage du membre de 95 % et un risque de réinfection faible (2-11 %). Récemment Harlander-Locke *et al.* [73] rapportent dans une étude multicentrique portant sur l'utilisation de l'allogreffe artérielle dans le traitement des IPV, une faible mortalité de 9 % à 30 jours, 8 % d'échec et un taux de survie de 75 % à 1 an. Les auteurs concluent que cette technique pourrait être une technique chirurgicale de première ligne en cas d'IPV.

Références

[1] Seeger J.M. Management of patients with prosthetic vascular graft infection. *Am Surg.* 2000 Feb;66(2):166–177.

[2] Valentine R.J. Diagnosis and management of aortic graft infection. *Semin Vasc Surg.* 2001 Dec;14(4):292–301.

[3] Baddour L.M., Bettmann M.A., Bolger A.F., et al. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation.* 2003 Oct 21;108(16):2015–2031.

[4] Fitzgerald S.F., Kelly C., Humphreys H. Diagnosis and treatment of prosthetic aortic graft infections: confusion and inconsistency in the absence of evidence or consensus. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Dec;56(6):996–999.
[5] Chiesa R., Astore D., Frigerio S., et al. Vascular prosthetic graft infection: epidemiology, bacteriology, pathogenesis and treatment. *Acta Chir Belg.* 2002 Aug;102(4):238–247.
[6] Davenport D.L., Zwischenberger B.A., Xenos E.S. Analysis of 30-day readmission after aortoiliac and infrainguinal revascularization using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program data set. *J Vasc Surg.* 2014 Nov;60(5):1266–1274.
[7] Kalish J.A., Farber A., Homa K., et al. Factors associated with surgical site infection after lower extremity bypass in the Society for Vascular Surgery (SVS) Vascular Quality Initiative (VQI). *J Vasc Surg.* 2014 Nov;60(5):1238–1246.
[8] Leroy O., Meybeck A., Sarraz-Bournet B., et al. Vascular graft infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2012 Apr;25(2):154–158.
[9] Vogel T.R., Symons R., Flum D.R. The incidence and factors associated with graft infection after aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2008 Feb;47(2):264–269.
[10] O'Hara P.J., Hertzer N.R., Beven E.G., et al. Surgical management of infected abdominal aortic grafts: review of a 25-year experience. *J Vasc Surg.* 1986 May;3(5):725–731.
[11] Bandyk D.F., Berni G.A., Thiele B.L., et al. Aortofemoral graft infection due to Staphylococcus epidermidis. *Arch Surg.* 1984 Jan;119(1):102–108.
[12] Bandyk D.F. Vascular surgical site infection: risk factors and preventive measures. *Semin Vasc Surg.* 2008 Sep;21(3):119–123.
[13] Hicks R.C., Greenhalgh R.M. The pathogenesis of vascular graft infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997 Dec;14(Suppl A):5–9.
[14] Legout L., D'Elia P.V., Sarraz-Bournet B., et al. Diagnosis and management of prosthetic vascular graft infections. *Med Mal Infect.* 2012 Mar;42(3):102–109.
[15] Santini C., Baiocchi P., Venditti M., et al. Aorto-femoral graft infections: a clinical and microbiological analysis. *J Infect.* 1993 Jul;27(1):17–26.
[16] Legout L., Sarraz-Bournet B., D'Elia P.V., et al. Characteristics and prognosis in patients with prosthetic vascular graft infection: a prospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Apr;18(4):352–358.
[17] Wilson S.E. New alternatives in management of the infected vascular prosthesis. *Surg Infect (Larchmt).* 2001 Summer;2(2):171–175 discussion 5–7.
[18] Chakfe N., Dieval F., Thaveau F., et al. Vascular graft prosthesis. *Ann Chir.* 2004 Jun;129(5):301–309.
[19] Homer-Vanniasinkam S. Surgical site and vascular infections: treatment and prophylaxis. *Int J Infect Dis.* 2007 May;11(Suppl 1):S17–S22.
[20] Koskas F. Infectabilité des substituts vasculaires. In: *Infections artérielles.* AERCV; 1997:13–33.
[21] Kaebnick H.W., Bandyk D.F., Bergamini T.W., et al. The microbiology of explanted vascular prostheses. *Surgery.* 1987 Oct;102(4):756–762.
[22] Leschi J., Goëau-Brissonnière O. Épidémiologie des infections de prothèses. In: *Infections artérielles.* AERCV; 1997:62–65.
[23] Richet H.M., Chidiac C., Prat A., et al. Analysis of risk factors for surgical wound infections following vascular surgery. *Am J Med.* 1991 Sep 16;91(3B):170S–172S.
[24] Perera G.B., Fujitani R.M., Kubaska S.M. Aortic graft infection: update on management and treatment options. *Vasc Endovascular Surg.* 2006 Jan-Feb;40(1):1–10.
[25] Antonios V.S., Noel A.A., Steckelberg J.M., et al. Prosthetic vascular graft infection: a risk factor analysis using a case-control study. *J Infect.* 2006 Jul;53(1):49–55.
[26] Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L., et al. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control.* 1999 Apr;27(2):97–132 quiz 3–4; discussion 96.
[27] Hasse B., Husmann L., Zinkernagel A., et al. Vascular graft infections. *Swiss Med Wkly.* 2013 Jan;24:143.
[28] Keidar Z, Nitecki S. FDG-PET in prosthetic graft infections. *Semin Nucl Med*. Sep;43(5):396-402.
[29] Oderich G.S., Panneton J.M. Aortic graft infection. What have we learned during the last decades? *Acta Chir Belg.* 2002 Feb;102(1):7–13.
[30] Goëau-Brissonnière O. Prévention des infections de prothèse. In: *Infections artérielles.* AERCV; 1997:43–53.
[31] Pollock A.V. Surgical prophylaxis – the emerging picture. *Lancet.* 1988 Jan 30;1(8579):225–230.
[32] Martin C. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle. In: *Actualisation 2010.* SFAR; 2010.

[33] Selan L., Passariello C. Microbiological diagnosis of aortofemoral graft infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997 Dec;14(Suppl A):10–12.
[34] Garnier D. *Infection de prothèse vasculaire: intérêts et limites du remplacement in situ à l'étage proximal par une autogreffe veineuse fémorale superficielle.* Faculté de médecine Henri Warembourg, Lille 2; 2003.
[35] Szilagyi D.E., Smith R.F., Elliott J.P., et al. Infection in arterial reconstruction with synthetic grafts. *Ann Surg.* 1972 Sep;176(3):321–333.
[36] Johnson J.A., Cogbill T.H., Strutt P.J., et al. Wound complications after infrainguinal bypass. Classification, predisposing factors, and management. *Arch Surg.* 1988 Jul;123(7):859–862.
[37] Modrall J.G., Clagett G.P. The role of imaging techniques in evaluating possible graft infections. *Semin Vasc Surg.* 1999 Dec;12(4):339–347.
[38] Orton D.F., LeVeen R.F., Saigh J.A., et al. Aortic prosthetic graft infections: radiologic manifestations and implications for management. *Radiographics.* 2000 Jul-Aug;20(4):977–993.
[39] Spartera C., Morettini G., Bafile G., et al. Diagnostic imaging techniques in vascular graft infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997 Dec;14(Suppl A):24–26.
[40] Saleem B.R., Pol R.A., Slart R.H., et al. 18 F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT scanning in diagnosing vascular prosthetic graft infection. *Biomed Res Int.* 2014 article ID471971.
[41] Armstrong P.A., Back M.R., Bandyk D.F., et al. Selective application of sartorius muscle flaps and aggressive staged surgical debridement can influence long-term outcomes of complex prosthetic graft infections. *J Vasc Surg.* 2007 Jul;46(1):71–78.
[42] Kieffer E., Gomes D., Chiche L., et al. Allograft replacement for infrarenal aortic graft infection: early and late results in 179 patients. *J Vasc Surg.* 2004 May;39(5):1009–1017.
[43] Bergamini T.M., Bandyk D.F., Govostis D., et al. Identification of Staphylococcus epidermidis vascular graft infections: a comparison of culture techniques. *J Vasc Surg.* 1989 May;9(5):665–670.
[44] Chambers S.T. Diagnosis and management of staphylococcal infections of vascular grafts and stents. *Intern Med J.* 2005 Dec;35(Suppl 2):S72–S78.
[45] Ten Raa S., Van Sambeek M.R., Hagenaars T., et al. Management of aortic graft infection. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2002 Apr;43(2):209–215.
[46] Reilly L. Aortic graft infection: evolution in management. *Cardiovasc Surg.* 2002 Aug;10(4):372–377.
[47] Yeager R.A., Taylor Jr. L.M., Moneta G.L., et al. Improved results with conventional management of infrarenal aortic infection. *J Vasc Surg.* 1999 Jul;30(1):76–83.
[48] Zetrenne E., McIntosh B.C., McRae M.H., et al. Prosthetic vascular graft infection: a multi-center review of surgical management. *Yale J Biol Med.* 2007 Sep;80(3):113–121.
[49] Grossi O., Talarmin J.P., Boutoille D., et al. Conservative treatment of a hip prosthesis infection due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus using prolonged antibiotic therapy based on linezolid followed by daptomycin. *Med Mal Infect.* 2008 Dec;38(Spec No 2):10–12.
[50] Muller-Serieys C., Saleh Mghir A., Massias L., et al. Bactericidal activity of the combination of levofloxacin with rifampin in experimental prosthetic knee infection in rabbits due to methicillin-susceptible Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Mar 9;53:2145–2148.
[51] Guéry B., Bru J.P., Gauzit R., et al. [Clinical practice recommendations. Osteoarticular infections on materials (prosthesis, implant, osteosynthesis]. *Med Mal Infect.* 2009 Nov;39(11):815–863.
[52] Nasim A., Thompson M.M., Naylor A.R., et al. The impact of MRSA on vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001 Sep;22(3):211–214.
[53] Calligaro K.D., Veith F.J., Schwartz M.L., et al. Recommendations for initial antibiotic treatment of extracavitary arterial graft infections. *Am J Surg.* 1995 Aug;170(2):123–125.
[54] Cirioni O., Mocchegiani F., Ghiselli R., et al. Daptomycin and rifampin alone and in combination prevent vascular graft biofilm formation and emergence of antibiotic resistance in a subcutaneous rat pouch model of staphylococcal infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010 Dec;40(6):817–822.
[55] Szczot M., Meybeck A., Legout L., et al. Vascular graft infections in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors. *J Infect.* 2011 Mar;62(3):204–211.
[56] Legout L., Delia P., Sarraz-Bournet B., et al. Factors predictive of treatment failure in staphylococcal prosthetic vascular graft infections: a prospective observational cohort study: impact of rifampin. *BMC Infect Dis.* 2014;14:228.
[57] Edmiston Jr. C.E., Goheen M.P., Seabrook G.R., et al. Impact of selective antimicrobial agents on staphylococcal adherence to biomedical devices. *Am J Surg.* 2006 Sep;192(3):344–354.
[58] Bunt T.J. Vascular graft infections: an update. *Cardiovasc Surg.* 2001 Jun;9(3):225–233.
[59] Darouiche R.O. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med.* 2004 Apr 1;350(14):1422–1429.

[60] Maze M.J., Laws P., Buckenham T., et al. Outcomes of infected abdominal aortic grafts managed with antimicrobial therapy and graft retention in an unselected cohort. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013 Apr;45(4):373–380.
[61] Calligaro K.D., Veith F.J., Schwartz M.L., et al. Selective preservation of infected prosthetic arterial grafts. Analysis of a 20-year experience with 120 extracavitary-infected grafts. *Ann Surg.* 1994 Oct;220(4):461–469 discussion 9–71.
[62] Baddour L.M. Long-term suppressive antimicrobial therapy for intravascular device-related infections. *Am J Med Sci.* 2001 Oct;322(4):209–212.
[63] Jicha D.L., Reilly L.M., Kuestner L.M., et al. Durability of cross-femoral grafts after aortic graft infection: the fate of autogenous conduits. *J Vasc Surg.* 1995 Oct;22(4):393–405 discussion 6–7.
[64] Bandyk D.F., Novotney M.L., Back M.R., et al. Expanded application of in situ replacement for prosthetic graft infection. *J Vasc Surg.* 2001 Sep;34(3):411–419 discussion 9–20.
[65] Clagett G.P., Valentine R.J., Hagino R.T. Autogenous aortoiliac/femoral reconstruction from superficial femoral-popliteal veins: feasibility and durability. *J Vasc Surg.* 1997 Feb;25(2):255–266 discussion 67–70.
[66] Gordon L.L., Hagino R.T., Jackson M.R., et al. Complex aortofemoral prosthetic infections: the role of autogenous superficial femoropopliteal vein reconstruction. *Arch Surg.* 1999 Jun;134(6):615–620 discussion 20–1.
[67] Nevelsteen A., Lacroix H., Suy R. Autogenous reconstruction with the lower extremity deep veins: an alternative treatment of prosthetic infection after reconstructive surgery for aortoiliac disease. *J Vasc Surg.* 1995 Aug;22(2):129–134.
[68] Benjamin M.E., Cohn Jr. E.J., Purtill W.A., et al. Arterial reconstruction with deep leg veins for the treatment of mycotic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1999 Dec;30(6):1004–1015.
[69] Koskas F., Plissonnier D., Bahnini A., et al. In situ arterial allografting for aortoiliac graft infection: a 6-year experience. *Cardiovasc Surg.* 1996 Aug;4(4):495–499.
[70] Vogt P.R., Brunner-LaRocca H.P., Lachat M., et al. Technical details with the use of cryopreserved arterial allografts for aortic infection: influence on early and midterm mortality. *J Vasc Surg.* 2002 Jan;35(1):80–86.
[71] Chiesa R., Astore D., Piccolo G., et al. Fresh and cryopreserved arterial homografts in the treatment of prosthetic graft infections: experience of the Italian Collaborative Vascular Homograft Group. *Ann Vasc Surg.* 1998 Sep;12(5):457–462.
[72] Coselli J.S., Koksoy C., LeMaire S.A. Management of thoracic aortic graft infections. *Ann Thorac Surg.* 1999 Jun;67(6):1990–1993 discussion 7–8.
[73] Harlander-Locke MP, Harmon LK, Lawrence PF, *et al.* The use of cryopreserved aortoiliac allograft for aortic reconstruction in the United States. *J Vasc Surg*. Mar;59(3):669-74.

CHAPITRE 225

Infections urinaires

B. Jung; O. Jonquet

Généralités

En France aujourd'hui, les infections urinaires communautaires graves représentent environ 10 % des admissions pour choc septique en réanimation, et les infections urinaires compliquant un cathétérisme représentent toujours la première cause d'infection nosocomiale à l'hôpital et la deuxième cause d'infection nosocomiale en réanimation. Le vieillissement de la population, l'augmentation des pathologies chroniques et de la dépendance concourent à l'augmentation de la fréquence de cathétérisme urinaire et de ses complications. La prise en charge thérapeutique associe antibiothérapie et parfois geste thérapeutique urologique. L'apparition de bactéries multirésistantes en pathologie communautaire rend cependant la stratégie thérapeutique plus complexe.

Les objectifs de cette mise au point sont de revoir les mécanismes physiopathologiques associés à la survenue d'une infection urinaire, d'actualiser les données microbiologiques et de proposer un algorithme décisionnel diagnostique, thérapeutique et préventif en accord avec les recommandations les plus récentes.

Physiopathologie

Voies de contamination

Deux voies de contamination sont possibles [1]:

- la voie hématogène : l'infection du parenchyme rénal est secondaire à une bactériémie. Elle aboutit à un abcès cortical du rein dont l'ouverture se fait soit dans les voies urinaires soit dans la graisse périrénale, créant ainsi un phlegmon périnéphrétique ;
- la voie ascendante, la plus fréquente : les bactéries responsables résident dans la flore fécale, colonisent le périnée, le méat urétral puis la vessie. Les germes peuvent être transmis par le personnel soignant lors de la réalisation de gestes (endoscopies, sondages, etc.) par voie manuportée. La colonisation se fait d'autant plus facilement que l'urètre est court, expliquant la plus grande fréquence des infections urinaires chez la femme. À ce stade, deux éventualités se présentent : soit l'infection reste localisée à la vessie (c'est alors une infection urinaire basse *a priori* bénigne), soit l'infection urinaire remonte l'uretère et se développe au niveau du rein dans la région médullaire. L'infection de la prostate est également une complication possible pouvant être à l'origine d'une infection aiguë, mais aussi de récurrences et d'infection chronique.

Pouvoir pathogène des bactéries

Pratiquement tous les germes peuvent infecter le tractus urinaire. Des facteurs d'adhésion à l'urothélium sont la condition du développement de l'infection. Ces adhésines sont de deux types : les *P. fimbriae* tout d'abord favorisent l'adhérence au parenchyme rénal, les *fimbriae* de type I permettent, elles, une adhésion aux matériels étrangers (sondes urinaires, etc.). Après adhésion au cathéter, les bactéries changent de phénotype et produisent des polysaccharides les protégeant du milieu extérieur, permettant leur multiplication et *in fine* la formation d'un biofilm mature. Le biofilm migre secondairement en quelques jours vers la vessie. Initialement monomicrobiens, les biofilms peuvent secondairement être colonisés par plusieurs espèces de bactéries qui communiquent entre elles, permettant l'acquisition de plasmides de résistances et l'échange de résistance chromosomique aux antibiotiques (Jacobsen). *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, et *Providencia species*, fréquemment impliquées dans la formation du biofilm, sont responsables de l'hydrolyse de l'urée en ammonium augmentant le pH urinaire.

L'alcalinisation urinaire favorise la précipitation des cristaux dans les urines, la formation d'hydroxyapatite ou de struvite et l'obstruction répétée de la sonde urinaire [2].

Facteurs favorisants [3]

Chez les patients non porteurs de sonde urinaire, les facteurs favorisants peuvent être listés en :

- facteurs anatomiques et locaux :
  - urètre court (femme),
  - reflux d'urine vers le haut appareil : reflux vésico-urétral, vessie neurologique,
  - obstacle au flux urinaire : obstruction extrarénale (compression extrinsèque des voies urinaires, hypertrophie prostatique, lithiase urinaire) ou intrarénale (néphrocalcinose, néphropathie associée à la goutte, néphropathie secondaire aux analgésiques, drépanocytose, polykystose rénale),
  - contamination directe par la flore fécale ou génitale : manœuvres endovésicales (sondage, cystoscopie, etc.), fistule urodigestive ou urogénitale, plasties urodigestives, infections urinaires post-coïtales ;
- facteurs généraux : grossesse, âge, dénutrition, alcoolisme, hospitalisation prolongée, alitement, immunodépression, diabète ;
- facteurs médicamenteux : antibiothérapie préalable, corticothérapie au long cours, immunosuppresseurs.

La greffe rénale est un facteur indépendant de risque d'infection urinaire ; elle combine une exposition au cathétérisme urinaire plus important, les risques liés au donneur cadavérique et au traumatisme chirurgical, le risque de complications chirurgicales de l'anastomose urétéro-vésicale, le reflux vésico-urétéral, une immunodépression et un terrain parfois diabétique [4].

Chez les patients porteurs de sonde urinaire, les facteurs de risque associés spécifiques sont :

- la durée de cathétérisme : chaque jour supplémentaire de cathétérisme est associé à un risque de 3 à 8 % supplémentaire d'acquisition d'infection. Après 30 jours de cathétérisme, 100 % des patients seraient bactériuriques [5] ;
- le lieu de cathétérisme et les soins prodigués : la mise en place d'un cathéter en dehors des conditions d'asepsie idéale du bloc opératoire est associée à une augmentation du risque infectieux, tout comme l'absence de soins locaux adéquats (*cf.* paragraphe « Prévention »).

Moyens de défense

En dehors des caractéristiques anatomiques mettant à distance la porte d'entrée principale (périnée) du haut appareil urinaire par l'interposition de l'urètre, de la vessie et de l'uretère avec absence de reflux en situation physiologique, le principal moyen de défense de l'hôte est la vidange mécanique des pathogènes de la vessie au cours de la miction [1, 3, 5].

Il existe également des moyens de défense locaux de l'arbre urinaire qui combinent :

- effet biochimique : acidité urinaire, hyperosmolarité et concentration élevée en urée sont bactéricides ;
- immunité innée et inflammation : les cellules épithéliales de la vessie sécrètent, après contact avec les bactéries, des cytokines pro-inflammatoires (interleukines 6 et 8) facilitant le recrutement de polynucléaires neutrophiles vers la lumière vésicale. L'épithélium de l'anse ascendante de Henlé sécrète la protéine de Tamm-Horsfall qui, une fois liée aux bactéries, évite leur adhésion au parenchyme et active cellules dendritiques et complément ;
- sécrétions bactéricides d'origine prostatique.

Lésions rénales

Les lésions, en cas d'infection rénale ascendante, sont de deux ordres :

- liées à la multiplication bactérienne : des micro-abcès confluents correspondent aux images rondes visualisées à l'échographie ou à la tomodensitométrie ;
- liées aux lésions inflammatoires pouvant évoluer secondairement vers la fibrose de siège centromédullaire. Elles sont responsables des images triangulaires révélées par les données de l'imagerie médicale (échographie, tomodensitométrie). Ces lésions expliquent les évolutions possibles vers les néphropathies interstitielles, voire l'altération de la fonction rénale. Elles soulignent aussi l'urgence d'un traitement antibiotique rapidement efficace et la levée rapide d'obstacles urologiques lorsqu'ils existent.

Épidémiologie

Dans les services d'urgence à travers le monde, 12 à 25 % des chocs septiques sont consécutifs à une infection urinaire [6–9]. En France, les infections urinaires communautaires seraient la cause principale du choc septique dans une moindre proportion, représentant 8 à 10 % des patients se présentant aux urgences puis en réanimation [10].

En réanimation, dans une étude mondiale « un jour donné » portant sur 14 414 patients à travers 1 265 services de réanimation répartis dans 75 pays, la moitié des patients étaient considérés comme infectés et 70 % étaient traités par antibiotiques le jour de l'enquête [11]. Les infections urinaires représentaient la deuxième cause d'infection et affectaient 11 % (en Europe de l'Ouest) à 22 % des patients inclus (en Amérique du Nord). Un essai thérapeutique multicentrique français retrouve des résultats comparables et rapporte que 13 % des chocs septiques évalués en réanimation étaient secondaires à une infection urinaire [12].

Dans les services hospitaliers français, les infections urinaires sont toujours au premier plan des infections nosocomiales. Ainsi, dans une enquête nationale « un jour donné » réalisée en 2012, 3 878 patients présentaient une infection nosocomiale sur 266 955 évalués (soit 1,5 %) [13]. Les infections urinaires étaient au premier rang des infections nosocomiales et représentaient 30 % des cas déclarés. La prévalence des infections nosocomiales est plus élevée dans les services de réanimation, mais les infections urinaires nosocomiales n'y représentent que 8 % des infections nosocomiales, devancées par les pneumonies et les bactériémies [13].

Le surcoût lié aux infections urinaires est peu évalué, mais pourrait représenter de 600 $ pour une bactériurie traitée à 3 000 $ en cas de bactériémie associée (données américaines). Le surcoût total annuel aux États-Unis est évalué par les Centers for Disease Control and Prevention à près de 500 millions de dollars [5]. Alors que le surcoût imputable aux infections urinaires paraît important, les études portant sur le devenir des patients présentant une infection urinaire nosocomiale sont controversées. Une étude ancienne rapportait ainsi une surmortalité [14], alors que les études plus récentes montrent l'absence de lien statistique indépendant entre la survenue d'une infection urinaire nosocomiale et une surmortalité [15–17].

Microbiologie

Pathologie communautaire

Le principal pathogène impliqué dans les infections urinaires communautaires est *E. Coli*. Les autres uropathogènes sont principalement les entérobactéries, *Enterococcus sp.* et *Pseudomonas aeruginosa*. *S. aureus* est principalement rencontré après des manœuvres urologiques.

L'actualisation 2014 des recommandations de la Société de pathologie infectieuse de langue française rapporte l'évolution de l'état de la résistance aux antibiotiques en pathologie communautaire et le tableau 225.1 synthétise les données actuelles. La résistance aux fluoroquinolones concerne aujourd'hui 3 à 25 % des souches d'*E. Coli* selon la présentation clinique et le terrain [18]. Chez la femme entre 15 et 65 ans, la résistance reste proche de 5 %. La résistance d'*E. coli* aux céphalosporines de troisième génération dans les infections urinaires communautaires progresse et est actuellement proche de 5 %, avec une grande variabilité selon la présentation clinique et le terrain. La production d'une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) est le principal mécanisme de résistance.

Tableau 225.1

Caractéristiques de résistance aux anti-infectieux de certains micro-organismes isolés d'infection nosocomiale en réanimation [13].

Pathogènes	Taux de résistance
P. aeruginosa (n = 228)	
Ceftazidime-R (%)	28,1
Carbapénème-R (%)	28,9
Entérobactéries (n = 582)	
C3G-R (%)	30,9
C3G-R et BLSE (%)	18
Carbapénème-R (%)	1,4
E. Coli (n = 207)	
C3G-R (%)	20,3
C3G-R et BLSE (%)	14,5
Carbapénème-R (%)	1,4
K. pneumoniae (n = 94)	
C3G-R (%)	48,9
C3G-R et BLSE (%)	39,4
Carbapénème-R (%)	2,1

Carbapénème-R : résistant à au moins l'un des carbapénèmes (imipénème, méropénème ou doripénème) ; C3G-R : résistant aux céphalosporines de troisième génération (céfotaxime ou ceftriaxone) ; BLSE : bêta-lactamase à spectre étendu. Une souche intermédiaire est assimilée à une souche résistante.

L'apparition de souches d'*E. Coli* sécrétrices de BLSE en pathologie urinaire communautaire est rapportée en Europe, mais il n'existe pas à notre connaissance de données épidémiologiques françaises. Une étude rétrospective monocentrique suisse a analysé 79 bactériuries communautaires à *E. Coli* BLSE, soit 1,5 % des bactériuries évaluées [19]. Près de deux tiers des patients porteurs d'*E. Coli* BLSE avaient été traités par antibiotiques dans l'année précédant l'épisode et 40 % avaient une anomalie anatomique du tractus urinaire. Vingt-quatre patients (30 %) ont présenté une infection urinaire compliquée, mais aucun n'est décédé. *E. Coli* était également résistant à la ciprofloxacine dans 85 % des cas, à l'amoxicilline-acide clavulanique dans 70 % des cas, à la pipéracilline-tazobactam dans 25 % des cas, au triméthoprime-sulfaméthoxazole dans 80 % des cas, à la gentamicine dans 51 % des cas, à l'amikacine dans 8 % des cas, à la nitrofurantoïne dans 15 % des cas, mais jamais à la fosfomycine. Un tiers des patients porteurs d'*E. Coli* BLSE était réadmis pour une récidive au décours d'un premier épisode. Une étude espagnole rapporte quant à elle une proportion de 5 à 8 % d'*E. Coli* BLSE (sensibles à la pipéracilline-tazobactam et à l'amikacine dans plus de 90 % des cas) et une proportion de *K. pneumoniae* BLSE compris entre 6 % et 7 % (sensibles à la pipéracilline-tazobactam dans moins de 50 % des cas). Cette étude espagnole, portant sur plus de 30 000 souches, rappelait la sensibilité médiocre des pathogènes urinaires au triméthoprime-sulfaméthoxazole (pathogènes sensibles dans moins de 50 % des cas) [20]. L'utilisation d'antibiotique dans les 3 mois précédant la visite aux urgences pour infection urinaire communautaire semble être un facteur indépendant associé à l'apparition de résistances aux fluoroquinolones et au triméthoprime-sulfaméthoxazole, ce qui rend son utilisation non souhaitable en première intention [21].

Pathologie nosocomiale

Dans l'enquête française de 2012, *E. coli* était également le micro-organisme le plus fréquemment isolé dans les infections urinaires nosocomiales, représentant près de la moitié des micro-organismes isolés [13]. Dans les services de réanimation, l'enquête rapportait une incidence élevée de résistance aux céphalosporines de troisième génération et de sécrétion de bêta-lactamase à spectre élargi. L'incidence d'*E. Coli*, *K. pneumoniae* et des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes était cependant inférieure à 2 % (Tableau 225.2).

Tableau 225.2

Synthèse de l'état de la résistance d'*E. Coli* aux antibiotiques en France en 2014 dans les IU[1] communautaires.

	Antibiotique	Population spécifique	Souches non sensibles
< 5 %	Fosmomycine-trométamol		3 %
	Nitrofurantoïne		2 %
Proche de 5 %	C3G		4-5 %
	Aztréonam		5 %
	Fluoroquinolones	Cystite simple et âge < 65 ans	3-5 %
10-20 %	Fluoroquinolones	IU à risque de complication	10-25 %
	Pivmécillinam	Tout type d'IU	12-15 %
> 20 %	Amoxicilline		45 %
	Amoxicilline/acide clavulanique		25-35 %
	TMP-SMX[2]		23 %

[1] IU : infection urinaire.

[2] TMP–SMX : triméthoprime–sulfaméthoxazole.

Diagnostic

Clinique

Chez le patient non sondé, la dysurie, la pollakiurie et les brûlures mictionnelles qualifient la cystite simple en l'absence de fièvre. Cependant, l'absence de fièvre n'élimine pas une infection du haut appareil qui peut se constituer à bas bruit. L'infection urinaire du haut appareil (pyélonéphrite) associe soit un critère parmi abcès rénal visualisé par un chirurgien/anatomopathologiste ou uropathogène isolé sur le tissu rénal ou périrénal, soit deux critères parmi fièvre, polyurie, douleur périnéphrétique (douleur à la percussion rénale ou signe de Giordano), pyurie, bactériurie supérieure à 10^5 UFC/mL, imagerie en faveur d'une pyélonéphrite [1].

Chez le patient sondé, l'infection urinaire basse est rarement symptomatique. Les signes cliniques du patient de réanimation sont pauvres et la pyurie un signe tardif. Devant une fièvre en réanimation dont la cause n'est pas évidente, un examen cytobactériologique des urines et, selon le contexte, un examen morphologique de l'arbre urinaire sont à réaliser.

Morphologique

L'objectif de l'imagerie dans le bilan d'une infection urinaire est triple :

1. objectiver une dilatation des cavités accessible à un geste urologique de dérivation des urines ;
2. dépister une malformation urogénitale requérant une consultation urologique à distance de l'épisode ;
3. diagnostiquer précocement une atteinte parenchymateuse justifiant une adaptation thérapeutique [22].

L'urographie intraveineuse peut être abandonnée, ne montrant des images contributives que dans 25 % des infections hautes [22].

Devant une infection parenchymateuse, la réalisation d'une échographie des voies urinaires est justifiée à la recherche d'une hydro- ou pyonéphrose et/ou d'une lithiase, mais la spécificité de l'uroscanner pour le diagnostic des atteintes parenchymateuses et le diagnostic de malformation urologique est supérieure à celle de l'échographie [1, 18, 23]. Si sa réalisation dans les infections communautaires graves ou les états de choc paraît justifiée, sa place dans le diagnostic et le traitement d'une infection urinaire fébrile nosocomiale chez le patient ventilé n'a pas été évaluée.

Devant une femme enceinte, la réalisation d'une IRM avec injection de gadolinium est l'alternative de choix [22]. Les caractéristiques IRM d'une pyélonéphrite sont un hyposignal T1 et un hypersignal T2, ainsi qu'une diminution de la différenciation cortimédullaire. Les lithiases sont des sources d'artefacts pouvant rendre l'interprétation de l'examen difficile [22].

Un tableau particulier, la pyélonéphrite aiguë emphysémateuse, peut survenir chez le diabétique ; elle est caractérisée par des images gazeuses dans le parenchyme rénal [24]. Elle est une des rares indications de néphrectomie en urgence. Mis à part le choc septique, deux complications sont à rechercher et sont susceptibles d'expliquer les échecs thérapeutiques même après un drainage *a priori* correct des urines.

L'abcès du rein peut être secondaire à une bactériémie ou peut survenir au cours de l'évolution d'une pyélonéphrite ascendante. Le diagnostic est fait par l'échographie lorsque sa taille est supérieure à 2 cm. La tomodensitométrie dessine une ou plusieurs masses arrondies à paroi épaisse et centre liquidien.

L'abcès du rein peut se drainer soit dans les urines soit dans l'espace périrénal, le plus souvent à la faveur d'une anomalie urologique avec mise sous tension des urines. Le diagnostic est tomodensitométrique, montrant l'abcès et l'infiltration du tissu périrénal parsemé de collections liquidiennes.

Biologique

Si la bandelette urinaire par la recherche de leucocytes et de nitrites dans les urines a une place en médecine communautaire, l'utilisation de la bandelette urinaire n'a pas sa place dans le diagnostic des infections urinaires sur sonde en raison de faux négatifs. En raison de sa fréquence chez un patient sondé, la leucocyturie ne permet ainsi pas de présupposer le diagnostic d'infection urinaire. Il en va de même pour la fréquence des colonisations sur sonde. À l'inverse, des nitrites « négatifs » peuvent être liés à la présence de bactéries n'utilisant pas les nitrates (*Pseudomonas sp.*, *Enterococcus sp.*, *Acinetobacter sp.*), de levures, ou à l'absence de nitrates dans l'urine, par exemple lors d'un régime pauvre en légumes [18].

La réalisation d'un examen cytobactériologique des urines (ECBU) est souhaitable dans les infections urinaires communautaires compliquées et en cas de suspicion d'infection urinaire sur sonde. La surveillance systématique de la colonisation urinaire par des ECBU réalisés sans point d'appel clinique n'est pas recommandée [5, 18].

L'ECBU réalisé après sondage urinaire est probablement de meilleure qualité que celui réalisé sur des urines au cours d'une miction. Ainsi, dans une étude prospective réalisée chez des patientes préménopausées se présentant pour une cystite aiguë non compliquée, l'identification d'entérocoques et de streptocoques était moins fréquente lorsque l'ECBU était réalisé après sondage, illustrant la médiocre spécificité de l'ECBU réalisé au cours de la miction [25]. L'acheminement au laboratoire doit être inférieur à 2 heures à température ambiante et jusqu'à 24 heures lorsque le prélèvement est conservé à 4 °C. Alors que chez le patient non sondé, l'association d'une bactériurie et d'une leucocyturie > 10^4/mL définissent l'infection, la leucocyturie n'est pas à prendre en considération chez le patient sondé.

Dans le consensus français de 2014, le seuil de positivité d'une bactériurie à l'ECBU est de 10^3 UFC/mL pour *E. Coli* et *Enterococcus sp.* et de 10^4 UFC/mL pour les autres bactéries [18]. Pour les recommandations américaines, le seuil de positivité est de 10^5 UFC/mL, mais ce seuil est revu à 10^4 UFC/mL pour *Candida*, à 10^2 UFC/mL lorsqu'un cathétérisme urinaire est utilisé pour le prélèvement et retiré immédiatement [5]. En pratique quotidienne, plus que la notion de seuil, c'est la suspicion clinique associée à un ajustement de la thérapeutique selon les résultats de la culture qui prévaut sur la notion de seuil d'unités formant colonies.

Les marqueurs biologiques (CRP, procalcitonine) peuvent être inclus dans la stratégie diagnostique, mais ne sont pas des marqueurs spécifiques de l'infection urinaire. Alors que l'intérêt de la procalcitonine dans le diagnostic et le suivi des pyélonéphrites de l'enfant semble être en faveur de son utilisation [26], son intérêt chez l'adulte est moins clair. Un taux élevé de procalcitonine dans le plasma est associé à l'atteinte parenchymateuse rénale et à une fréquence plus importante de bactériémie, à une durée d'hospitalisation plus longue, ainsi qu'une mortalité globale plus élevée [27–29]. Son utilisation en réanimation pour le diagnostic étiologique d'une dégradation circulatoire fébrile est cependant non souhaitable. La procalcitonine peut enfin être utilisée pour guider la durée de l'antibiothérapie (*cf.* paragraphe « Traitement »).

Les hémocultures doivent être systématiques lorsqu'il existe des critères de gravité justifiant une hospitalisation en réanimation et soins intensifs.

Traitement

Antibiothérapie

L'antibiothérapie ne se conçoit qu'en corrigeant simultanément une uropathie éventuelle. L'antibiotique doit avoir une bonne concentration dans le parenchyme rénal et les urines : les grandes molécules (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes, aminosides, fluoroquinolones) sont des possibilités thérapeutiques. La toxicité doit être la plus faible possible. La prescription d'aminosides ne doit se faire qu'en association, pour une durée la plus courte possible, en adaptant la posologie à l'aide d'un monitorage des taux sériques.

Le traitement des cystites communautaires ne fait pas partie d'une activité de réanimation. La stratégie thérapeutique a été récemment actualisée en 2014 [18, 30]. Les nouveautés concernent essentiellement la place des carbapénèmes en pathologie communautaire grave et la restriction de l'utilisation des fluoroquinolones chez les patients critiques lorsqu'une alternative est possible. La possibilité d'un traitement court en cas de bonne évolution clinique est à considérer.

Pyélonéphrite aiguë communautaire

E. coli est le premier germe en cause (*cf.* paragraphe « Microbiologie »). Lorsque le tableau est grave, l'hospitalisation en réanimation est nécessaire et le traitement d'attaque associera une bithérapie intraveineuse associant une céphalosporine de troisième génération à un aminoside. En cas d'allergie aux bêta-lactamines, on peut proposer l'aztréonam en remplacement de la céphalosporine.

Une monothérapie par fluoroquinolone *per os* n'est pas souhaitable lors de la phase initiale du sepsis grave. En cas de présence d'un seul facteur de risque d'entérobactéries communautaires sécrétant une BLSE et d'état de choc, la céphalosporine peut être remplacée par un carbapénème (imipénème, méropénème, doripénème mais pas ertapénème).

Les facteurs de risque d'entérobactéries communautaires sécrétant une BLSE ont été rappelés cette année par la Société de pathologie infectieuse de langue française et par une recommandation formalisée d'experts ayant pour objectif les « stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation » [18, 30] :

- colonisation urinaire ou IU à EBLSE dans les 6 mois précédents ;
- antibiothérapie par pénicilline + inhibiteur, céphalosporine de deuxième ou troisième génération, ou fluoroquinolone dans les 6 mois précédents ;
- voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE ;
- hospitalisation dans les 3 mois précédents ;
- vie en établissement de long séjour.

Le traitement ultérieur sera modifié en fonction des résultats de l'antibiogramme des germes isolés dans les urines et/ou les hémocultures. Si la situation clinique et la sensibilité du germe le permettent, le relais par une fluoroquinolone *per os* est licite.

En dehors de la surveillance clinique, l'évolution bactériologique peut être recontrôlée après 72 heures de traitement en cas d'évolution défavorable et en fin de traitement chez certains terrains particuliers (immunodéprimés, femme enceinte).

La durée de traitement recommandée est de 10 à 14 jours [18]. Les recommandations européennes d'urologie proposent une réduction de la durée de traitement à 3-5 jours après résolution des symptômes cliniques [23].

Les biomarqueurs, et en particulier la procalcitonine, peuvent aider à raccourcir la durée de l'antibiothérapie en cas d'évolution clinico-microbiologique favorable. Un essai multicentrique français portant sur 600 patients de réanimation (étude PRORATA) rapportait une diminution de la durée du traitement antibiotique de 2,7 jours (IC 95 % 1,4-4,1) chez les patients pour lesquels la durée du traitement était ajustée à la cinétique de la procalcitonine [31]. Dans cette étude, moins de 10 % des patients (soit 30 patients par groupe) présentaient une infection urinaire à l'origine du sepsis grave. Une étude prospective interventionnelle portant spécifiquement sur l'apport des biomarqueurs sur la durée du traitement est actuellement conduite en Suisse [32]. Les recommandations formalisées d'experts 2014 suggèrent d'intégrer la procalcitonine à un protocole local de durée de l'antibiothérapie pour limiter l'exposition des patients de réanimation aux antibiotiques et l'émergence de bactéries multirésistantes [30].

Infection sur sonde

Le traitement probabiliste d'un urosepsis suspecté ne se conçoit qu'en cas d'instabilité hémodynamique ou de terrain immunodéprimé. Dans les autres situations, il est souhaitable d'attendre le résultat de l'ECBU.

Les particularités du traitement anti-infectieux des patients présentant une infection sur sonde sont principalement liées à la problématique du biofilm (*cf.* paragraphe « Physiopathologie ») et à la nécessité chez certains patients de réanimation ou en postopératoire d'urologie de conserver une sonde urinaire malgré l'infection. Le risque de prostatite est également à prendre en considération. Le traitement d'une candidurie isolée n'est pas recommandé en dehors de la femme enceinte ou éventuellement en préopératoire de chirurgie urologique. La colonisation urinaire par *Candida* entre en compte dans le calcul du score de colonisation fongique lorsqu'un tel score est utilisé pour guider le traitement antifongique préemptif.

Si l'ablation de la sonde n'est pas réalisable, elle devra être changée en raison de la colonisation du matériel et du biofilm. Le choix de la date du changement n'est pas très bien codifié, mais les dernières recommandations proposent un changement 24 à 48 heures après le début de l'antibiothérapie [5, 18].

La durée du traitement est comprise entre 5-7 jours pour les infections urinaires sans signes de gravité et rejoint 10-14 jours en cas d'atteinte parenchymateuse.

Traitement urologique [23]

Le traitement urologique a bénéficié des progrès de l'imagerie médicale, en particulier de l'échographie et de la tomodensitométrie. À la phase aiguë, plus que la levée d'un obstacle lithiasique ou d'une obstruction urétérale compressive ou tumorale, c'est le drainage des urines infectées qui s'impose. Il peut se faire par ponction guidée percutanée grâce à l'échographie ou à la tomodensitométrie. La montée d'une sonde franchissant un obstacle lithiasique est aussi possible.

Toujours à la phase aiguë, la ponction percutanée d'un abcès du rein ou d'un phlegmon périnéphrétique a détrôné le traitement chirurgical. La chirurgie reste parfois nécessaire pour drainer un phlegmon périnéphrétique. Après la phase aiguë, le traitement de l'infection causale peut être effectué après guérison de l'infection ou sous traitement antibiotique. On procède alors à l'ablation ou à la dissolution d'un calcul par lithotripsie ou à la correction d'une malformation urologique. La néphrectomie en urgence est réservée à la pyélonéphrite emphysémateuse.

Prévention [5, 18, 33–35]

Ce qu'il faut faire

- Limiter au maximum les indications et la durée du sondage vésical qui ne sera fait qu'avec un système clos posé selon une procédure et un mode opératoire écrit et validé par le CLIN.
- Disposer d'un protocole de surveillance et de réévaluation quotidienne de l'intérêt du maintien du sondage urinaire.
- Privilégier les alternatives au sondage permanent (sondage intermittent, étui pénien, etc.).
- Utiliser l'échographie vésicale avant la (re)pose d'une sonde urinaire pour suspicion de globe vésical.
- Limiter l'antibiothérapie, source de pression de sélection.
- S'assurer de l'asepsie des procédures urologiques.

Ce qu'il ne faut pas faire

- Le changement routinier de la sonde ne doit pas être réalisé.
- Les cathéters enduits d'antibiotique ou d'argent n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.
- L'administration d'antiseptiques dans les poches de recueil n'a pas d'intérêt.
- Le cathéter sus-pubien en alternative au sondage n'a pas fait l'objet d'une évaluation prospective.

Références

[1] Nicolle L.E. Urinary tract infection. *Crit Care Clin.* juill 2013;29(3):699–715.

[2] Saint S., Chenoweth C.E. Biofilms and catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am.* juin 2003;17(2):411–432.

[3] Kasper D., Faucy A. *Urinary tract infections, pyelonephritis and prostatis. Harrison's infectious diseases.* In: McGraw Hill; 2010:272–282.

[4] Green H., Rahamimov R., Gafter U., et al. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* oct 2011;13(5):441–447.

[5] Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R., et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40:643–654.

[6] Holst L.B., Haase N., Wetterslev J., et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med.* 9 oct 2014;371(15):1381–1391.

[7] Ranieri V.M., Thompson B.T., Barie P.S., et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 31 mai 2012;366(22):2055–2064.

[8] ProCESS Investigators, Yealy D.M., Kellum J.A., et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 1 mai 2014;370(18):1683–1693.

[9] ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake S.L., et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 16 oct 2014;371(16):1496–1506.

[10] Zahar J.R., Timsit J.F., Garrouste-Orgeas M., et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med.* août 2011;39(8):1886–1895.
[11] Vincent J.L., Rello J., Marshall J., et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA J Am Med Assoc.* 2009;302(21):2323–2329.
[12] Asfar P., Meziani F., Hamel J.F., et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 24 avr 2014;370(17):1583–1593.
[13] Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012. [Internet]. Institut de veille sanitaire. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-France-mai-juin-2012.
[14] Platt R., Polk B.F., Murdock B., et al. Mortality associated with nosocomial urinary-tract infection. *N Engl J Med.* 9 sept 1982;307(11):637–642.
[15] Clec'h C., Schwebel C., Français A., et al. Does catheter-associated urinary tract infection increase mortality in critically ill patients? *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am.* déc 2007;28(12):1367–1373.
[16] Van der Kooi T.I.I., de Boer A.S., Manniën J., et al. Incidence and risk factors of device-associated infections and associated mortality at the intensive care in the Dutch surveillance system. *Intensive Care Med.* févr 2007;33(2):271–278.
[17] Kizilbash Q.F., Petersen N.J., Chen G.J., et al. Bacteremia and mortality with urinary catheter-associated bacteriuria. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am.* nov 2013;34(11):1153–1159.
[18] Société de pathologie infectieuse de langue française. *Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte.* cité 7 nov 2014. Disponible sur : http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections_urinaires-court.pdf.
[19] Meier S., Weber R., Zbinden R., et al. Extended-spectrum β-lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection.* août 2011;39(4):333–340.
[20] Sorlozano A., Jimenez-Pacheco A., de Dios Luna Del Castillo J., et al. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: A 7-year surveillance study. *Am J Infect Control.* oct 2014;42(10):1033–1038.
[21] Filiatrault L., McKay R.M., Patrick D.M., et al. Antibiotic resistance in isolates recovered from women with community-acquired urinary tract infections presenting to a tertiary care emergency department. *CJEM.* sept 2012;14(5):295–305.
[22] Stunell H., Buckley O., Feeney J., et al. Imaging of acute pyelonephritis in the adult. *Eur Radiol.* 8 juin 2007;17(7):1820–1828.
[23] Wagenlehner F.M., Naber K.G. Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. *Clin Microbiol Infect.* 2006 May;12(Suppl 3):67–80.
[24] Signe J., Jung B., Nougaret S., et al. Pneumonia in immunocompromised patients: more than meets the eye. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 déc 2012;186(11):e18.
[25] Hooton T.M., Roberts P.L., Cox M.E., et al. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med.* 14 nov 2013;369(20):1883–1891.
[26] Leroy S., Gervaix A. Procalcitonin: a key marker in children with urinary tract infection. *Adv Urol.* 2011;2011:397618.
[27] Van der Starre W.E., Zunder S.M., Vollaard A.M., et al. Prognostic value of Pro-adrenomedullin, Procalcitonin and C-reactive protein in predicting outcome of febrile urinary tract infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Oct;20(10):1048–1054.
[28] Xu R.Y., Liu H.W., Liu J.L., et al. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis. *BMC Urol.* 2014;14:45.
[29] Lee H., Lee Y.S., Jeong R., et al. Predictive factors of bacteremia in patients with febrile urinary tract infection: an experience at a tertiary care center. *Infection.* août 2014;42(4):669–674.
[30] Bédos J.P., Allaouchiche B., Armand-Lefèvre L., et al. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). *Réanimation.* sept 2014;23(5):558–582.
[31] Bouadma L., Luyt C.E., Tubach F., et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 6 févr 2010;375(9713):463–474.

[32] Drozdov D., Thomer A., Meili M., et al. Procalcitonin, pyuria and proadrenomedullin in the management of urinary tract infections – 'triple p in uti': study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14:84.
[33] Meddings J., Rogers M.A.M., Macy M., et al. Systematic review and meta-analysis: reminder systems to reduce catheter-associated urinary tract infections and urinary catheter use in hospitalized patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 sept 2010;51(5):550–560.
[34] Chenoweth C.E., Gould C.V., Saint S. Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am.* mars 2014;28(1):105–119.
[35] Tenke P., Köves B., Johansen T.E.B. An update on prevention and treatment of catheter-associated urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis.* févr 2014;27(1):102–107.

CHAPITRE 226

Infections fongiques en réanimation

J. Oziel; P. Karoubi; F. Gonzalez; Y. Cohen

Les infections fongiques constituent, avec les infections bactériennes à germes banals, le principal risque infectieux dans les services de réanimation. Elles représentent la troisième cause de sepsis documenté derrière les infections à staphylocoques, à streptocoques ou à *Pseudomonas aeruginosa* [1, 2].

La spectaculaire augmentation de la pathologie infectieuse fongique est la conséquence des progrès réalisés dans la prise en charge de patients de plus en plus profondément immunodéprimés et du rôle de la pression de sélection des antibiotiques et des antifongiques. L'amélioration de nouveaux outils biologiques a permis d'affiner la stratégie diagnostique de ces infections. Le développement de thérapeutiques antifongiques plus coûteuses mais mieux tolérées que l'amphotéricine B déoxycholate a ouvert la voie à l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Tous les problèmes sont cependant loin d'être résolus, notamment ceux concernant la validité et la prédictivité des tests de sensibilité *in vitro*, l'intérêt des traitements prophylactiques et préemptifs, la place des associations d'antifongiques.

Le réanimateur est particulièrement confronté à l'émergence des infections fongiques nosocomiales, car les patients cumulent nombre de facteurs de risque de ces infections qui, en cas de méconnaissance, de retard diagnostique ou thérapeutique, peuvent être à l'origine de défaillances viscérales motivant l'admission en réanimation.

Les levures du genre *Candida* sont majoritairement en cause, elles représentent 70 à 90 % des infections fongiques invasives [3] ; leur incidence est 7 à 15 fois plus élevée que celle des *Aspergillus sp.*

La prévalence d'*Aspergillus sp.* dépend du recrutement des services de réanimation et se caractérise par un pronostic nettement plus défavorable. L'aspergillose pulmonaire invasive (API) émerge en réanimation du fait de l'existence d'une pathologie pulmonaire sous-jacente, d'une corticothérapie ou encore de l'immunodépression induite par le sepsis.

Les patients d'hématologie, les transplantés d'organe solide ou sous corticothérapie au long cours sont exposés à un haut risque d'infections fongiques invasives à *Candida*, à *Aspergillus*, mais aussi à d'autres levures telles que *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptococcus sp.*, *Mucor sp.*, *Scedosporium sp.*, *Trichosporon sp.* ou *Acremonium sp.*

L'infection fongique doit donc être particulièrement connue du réanimateur, car elle grève le pronostic et implique une stratégie individualisée de prise en charge, alors même que le diagnostic est souvent difficile à porter rapidement et avec certitude.

Notions épidemiologiques

Candida

Candida sp. reste le principal champignon d'origine nosocomiale, puisqu'il représente à lui seul 10 à 15 % des infections hématogènes et 79 % des infections fongiques des patients de réanimation.

Les données nord-américaines ont montré une véritable explosion, entre 1980 et 2000, de l'incidence globale des infections fongiques qui est passée de 2 à 3,8 pour 1 000 patients hospitalisés, mais atteint 7,3, 10,1 et même 16,1 pour 1 000 patients sortant respectivement d'un service de « chirurgie générale », de « chirurgie cardiaque » ou de « traumatologie et brûlés ».

En Europe, une étude publiée en 2006 [4] retrouve quelques différences avec les données nord-américaines : l'incidence varie de 0,20 à 0,38 *vs* 0,46 pour 1 000 patients hospitalisés (0,31-0,44 pour

10 000 journées d'hospitalisation *vs* 1,5 aux États-Unis). L'incidence moyenne dans les services de réanimation européens est de 2,22 épisodes pour 10 000 journées d'hospitalisation (1,25-3,06) [5]. Les enfants de moins de 1 an représentent 8 % des candidémies et les patients de plus de 70 ans 28 %. Dans 48 % des cas, elles compliquent une intervention chirurgicale (dont les transplantations) et surviennent pour 40 % des cas dans les unités de réanimation.

Candida albicans reste l'espèce la plus fréquente (55 à 60 %), sauf dans les services d'hématologie où la prophylaxie par le fluconazole est largement utilisée (35 % des candidémies) [6]. En réanimation, la deuxième espèce est représentée par *C. glabrata* (15 à 20 %), excepté en Italie et en Espagne où *C. parapsilosis* se retrouve en deuxième position. Enfin, *C. tropicalis* représente 9 % des candidémies, *C. krusei* et autres *Candida* moins de 4 %.

Ces modifications épidémiologiques, apparues à la fin du XX^{e} siècle, sont la rançon des succès obtenus dans la gestion des patients les plus gravement atteints et les plus immunodéprimés avec un accroissement de l'utilisation de méthodes invasives, de traitements immunosuppresseurs (chimiothérapie, traitement antirejet) et de l'antibiothérapie. La prescription accrue d'antibiotiques, au profit de molécules à large spectre, modifie grandement la flore bactérienne intestinale normale et favorise la prolifération intra-intestinale de *Candida*. Ces modifications semblent néanmoins diminuer, car les études faites depuis le début des années 2000 montrent une réelle stabilisation du nombre d'infections à *Candida sp.* [4, 5]

Plusieurs études ont montré une relation entre la consommation du fluconazole (prophylaxie en hématologie et traitement préemptif en réanimation) et l'augmentation des *Candida* résistants aux azolés, en particulier *C. glabrata* [4–7].

Lhortholary et son équipe ont montré en 2011 l'évolution des espèces de *Candida* en fonction des traitements antifongiques reçus (Tableau 226.1) [8].

Tableau 226.1

Répartition des espèces de *Candida* après exposition aux azolés et aux échinocandines [8].

Espèce	Proportion	Après fluconazole	Après caspofungine
Albicans	56 %	36 %	21 %
Glabrata	18 %	29 %	35 %
Parapsilosis	13 %	14 %	31 %
Tropicalis	10 %	13 %	0 %
Krusei	3 %	8 %	13 %

L'étude multicentrique publiée en 2010 [9] a mis en évidence des facteurs de risque d'infection à *C. Glabrata* (Tableau 226.2).

Tableau 226.2

Facteurs de risque d'infection à *C. Glabrata* [9].

Variable	*Odds ratio*	Intervalle de confiance	*P*
Âge > 60 ans	6,90	2,33-20,44	< 0,001
Chirurgie digestive récente	6,06	2,12-17,36	< 0,001
Délai entre l'admission en réanimation et la première hémoculture positive ≤ 7 j	4,68	1,61-16,62	0,005
Exposition aux céphalosporines	4,51	1,38-14,77	0,01
Tumeur solide	5,96	2,01-17,72	0,001
Diabète	0,11	0,02-0,57	0,01

Aspergilloses

Aspergillus sp. est loin derrière *Candida sp.* Son incidence dépend du recrutement des unités de soins intensifs, car il s'agit là d'une infection opportuniste survenant chez des patients sévèrement immunodéprimés (chimiothérapies cytotoxiques, corticothérapie, greffés de moelle ou d'organe, hémopathies malignes). Le facteur prédisposant essentiel est une neutropénie importante (moins de 100/mm^3) prolongée, chimio-induite, expliquant la plus grande fréquence de cette infection au cours des traitements des hémopathies malignes. Les unités de soins intensifs accueillant de tels patients ou spécialisées dans la prise en charge des patients d'oncohématologie sont donc particulièrement exposées. Une étude récente retrouve, en dehors de patients d'oncohématologie, 2,2 % des prélèvements pulmonaires positifs à *Aspergillus sp*. Dans un peu plus de la moitié des cas, il s'agissait de véritables API (incidence de 1,1 %) favorisées par la prise de corticoïdes (OR : 4,5) ou l'existence d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (OR : 2,9) [10].

Cryptococcose

Cryptococcus sp. a émergé comme cause de méningites et de méningo-encéphalites en raison de la pandémie d'infection par le VIH, principal facteur favorisant. Son incidence a chuté (− 70 %) depuis l'apparition des multithérapies antirétrovirales. Le nombre de cas non liés au VIH n'est que de 15 à 25 par an, généralement favorisés par une corticothérapie prolongée, une maladie du système réticulo-endothélial (maladie de Hodgkin, leucémie lymphoïde chronique, sarcoïdose), une greffe d'organe, un diabète, une collagénose ou une cirrhose. Si les données de la littérature sont rares et concernent principalement les patients séropositifs pour le VIH, il est logique de retrouver en unités de soins intensifs les formes cliniques les plus sévères.

Autres levures

Enfin, les autres levures (*Saccharomyces*, *Trichosporon*) ou champignons filamenteux (*Mucor*, *Acremonium*, et *Fusarium*) sont beaucoup plus rares, mais leur incidence augmente depuis l'utilisation des nouveaux antifongiques. Elles surviennent généralement sur un terrain débilité, ont un caractère clinique protéiforme (fongémies, méningites, endocardites, atteintes rhinocérébrales) et bien souvent un mauvais pronostic.

Place des examens de laboratoire

Comme dans la plupart des maladies infectieuses, le *gold standard* est le prélèvement positif provenant d'un site stérile ou l'examen histologique lorsque celui-ci est possible. Mais dans le cadre des infections fongiques, la sensibilité et la spécificité de ces prélèvements restent limitées, obligeant le clinicien à associer dans sa stratégie diagnostique la présentation clinique, la présence des facteurs de risque et le résultat des prélèvements mycologiques.

Les cultures des prélèvements dans des sites non stériles entraînent des difficultés d'interprétation, dans plus de la moitié des cas, entre contamination, colonisation et véritable infection. Le plus souvent, il est nécessaire de pratiquer une étude anatomopathologique pour confirmer ou infirmer l'infection, mais celle-ci est rarement praticable pour des patients de réanimation.

On a assisté ces dernières années à de formidables avancées dans le domaine des examens diagnostiques, plus précoces et plus spécifiques par l'amélioration des milieux de prélèvement, de culture et de dépistage d'antigènes circulants.

Cette amélioration du diagnostic mycologique permettrait la mise sous traitement antifongique plus précocement, facteur essentiel dans l'amélioration du pronostic des infections fongiques en général et des candidoses en particulier [11, 12].

Hémocultures fongiques

Cet examen concerne principalement les infections à *Candida sp.*, les autres infections fongiques ne donnant qu'exceptionnellement des hémocultures positives.

Ces dernières années, plusieurs améliorations sur la sensibilité de ces hémocultures et sur la diminution du délai de positivité ont été réalisées. Les hémocultures standards ne sont positives que dans 40 % des cas de candidoses invasives, et 27 % en cas de co-infection levure/bactérie ; l'utilisation de flacons d'hémocultures particuliers, type Isolator®, ou de milieux de culture, type Bactec mycosis®, permet d'améliorer la sensibilité de ces examens avec des résultats positifs dans 70 % des cas [13].

Le système Isolator®, par centrifugation-lyse, améliore la sensibilité des hémocultures en permettant la libération des levures des cellules phagocytaires et en inactivant le système du complément, néfaste pour

la croissance fongique. Mais ce système est peu utilisé en routine compte tenu de son coût, de sa lourdeur (absence d'automate) et de la nécessité d'une manipulation directe du sang.

C'est donc surtout par la mise au point de systèmes automatisés (Bactec®) et de milieux spécifiques fongiques avec dépistage radiométrique (Mycosis IC/F®) ou non (HBV Fungal medium®) que ces progrès ont été obtenus. Tous les milieux standards aérobies d'hémocultures permettent d'isoler des levures, mais la technique des hémocultures simulées a montré que leur temps de détection est nettement plus long (56 à 79 h) que ceux obtenus avec les milieux fongiques spécifiques (14 à 29 h) [14]. Il y a donc un intérêt évident à utiliser un milieu fongique spécifique si l'on veut augmenter la rapidité diagnostique et donc thérapeutique, facteurs essentiels pour améliorer le pronostic. On peut aujourd'hui estimer que 90 % des fongémies sont diagnostiquées en 48 h par les hémocultures [14, 15]. Ce délai de positivité restera de toute façon toujours supérieur à celui obtenu avec des bactéries, car le temps de doublement des champignons est naturellement supérieur de 12 à 24 h. De plus, 24 à 48 h supplémentaires sont nécessaires pour l'obtention de l'antifongigramme.

Malgré ces progrès, trois notions importantes doivent être soulignées :

- le gain de temps observé avec les milieux les plus récents varie en fonction des espèces fongiques et 2 à 5 jours sont nécessaires pour l'identification de l'espèce. Les délais de pousse sont également différents en fonction de l'espèce de *Candida* : *albicans* 58 h +/− 18 h, *tropicalis* 51 h +/− 14 h, *parapsilosis* 71 h +/− 27 h et *glabrata* 91 h +/− 36 h [16]. Ce délai d'identification a néanmoins été considérablement réduit avec l'introduction de la spectrométrie de masse, en termes de rapidité et de fiabilité d'identification des espèces [17, 18] ;
- la répétition des prélèvements et l'augmentation du volume prélevé concourent à augmenter la sensibilité des hémocultures fongiques, à l'image des hémocultures bactériennes. Cela est d'autant plus vrai que, pour les candidémies, les hémocultures quantitatives ont montré la grande variabilité de la concentration sanguine des *Candida* en fonction des mécanismes physiopathologiques en cause [19] ;
- certaines situations cliniques ne sont pas propices à la positivité des hémocultures. C'est en particulier le cas des candidoses hépatospléniques et des aspergilloses invasives (AI). De même, on estime que les hémocultures fongiques sont positives dans la moitié des cas d'infections à *Fusarium sp.* et à *Scedosporium sp.*

L'*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) recommande en 2012, pour le diagnostic des candidémies, la réalisation de trois hémocultures avec un volume total de 40 à 60 mL, prélevées successivement (sur 30 minutes) sur différents sites, et une durée d'incubation minimale de 5 jours [18].

Sérodiagnostic

Malgré les progrès réalisés, les techniques mycologiques conventionnelles donnent des résultats trop tardifs pour améliorer le délai d'introduction du traitement. Différentes approches diagnostiques non basées sur la culture ont été développées. Ces techniques sont la détection d'antigènes (Ag), d'anticorps (Ac) et/ou d'acide désoxyribonucléique (ADN) [20].

Parmi ces techniques, les biomarqueurs sont des dérivés de composants structuraux, enzymatiques ou métaboliques des champignons. Les tests actuellement disponibles en routine et les mieux évalués sont la détection d'antigènes polysaccharidiques de paroi circulant dans le sérum des patients ou d'anticorps dirigés contre ces composants.

Anticorps

La recherche d'anticorps dans les infections à *Candida sp.*, qu'ils soient dirigés contre des antigènes métaboliques, somatiques, ou contre certains antigènes exprimés au cours du processus invasif (énolase, Ag 47 kDa), a un intérêt diagnostique faible. Dans l'AI, le dépistage des anticorps est souvent défaillant, compte tenu de l'importante immunodépression sous-jacente. Ils peuvent n'apparaître qu'à la sortie d'aplasie et perdent alors leur intérêt dans le diagnostic précoce. Dans l'infection cryptococcique, la recherche d'anticorps n'a pas d'intérêt. Enfin, le dosage des anticorps ne permet pas de différencier infection et colonisation, car les malades colonisés présentent une positivité de l'anticorps dans 40 % des cas.

Antigènes fongiques

La majorité des études portant sur le mannane et le β-D-glucane ont porté sur des patients d'hématologie ou de réanimation chirurgicale.

Mannane

Les mannanes composent 40 % de la paroi fongique.

Le test utilisable en routine peut détecter les mannanes issus des espèces *C. albicans*, *C. glabrata* et *C. tropicalis*, mais est moins performant pour *C. parapsilosis* et *C. kefyr* [7, 21]. Ce test est spécifique puisqu'aucun patient colonisé par *Candida* ou *Aspergillus* ne présente de mannanémie, mais peu sensible car il n'est positif que dans 50 % des infections. De plus, la mannanémie est transitoire. Il a été proposé de doser le couple antigène/anticorps, mais la positivité de ce test est peu précoce, survenant quasiment en même temps que la positivité des hémocultures [22].

Ces tests ont été évalués chez des patients neutropéniques et permettaient un gain de temps pour le diagnostic de candidose invasive (CI), notamment pour les patients avec des lésions hépatospléniques, comparé à l'apport de l'imagerie ; il est en effet positif 15 jours avant l'apparition de signes radiologiques [23].

C'est pour ces raisons que l'*European Conference on Infection in Leukemia* (ECIL) a recommandé en 2011 l'utilisation de ce test combiné pour le diagnostic des candidoses chroniques disséminées.

Galactomannane ou antigène aspergillaire

L'antigène galactomannane (Ag GM) est un polysaccharide (mannane et galactofurane) de la membrane fongique, libéré par les champignons du genre *Aspergillus* au cours de sa croissance. Il est détectable par ELISA dans le sang, le lavage broncho-alvéolaire (LBA) et le LCR au cours du processus invasif aspergillaire. La positivité du test ELISA dépend des lésions vasculaires associées à l'infection fongique, permettant la circulation sanguine du GM. Ceci peut expliquer que, dans certaines présentations au cours desquelles le foyer infectieux a peu de contact avec la circulation sanguine, le test peut se révéler négatif malgré une véritable AI.

Les performances de ce test ont été évaluées par de nombreuses publications et deux méta-analyses [24, 25]. Elles varient en fonction de la population de patients : la sensibilité est de 70 % et la spécificité de 92 % chez les patients adultes d'oncohématologie, alors qu'elles n'atteignent que 22 % pour la sensibilité et 84 % pour la spécificité chez les transplantés d'organes.

Sa détection est validée pour le diagnostic des API. Il est présent précocement, 48 heures avant l'apparition des signes cliniques et radiologiques, chez les patients ayant une leucémie aiguë. Il s'agit d'un test ayant de bonnes sensibilité (61-89 %) et spécificité (84-95 %). Ce test est plus performant chez les patients porteurs d'une hémopathie ou transplantés de moelle, comparé aux transplantés d'organes solides, et il se positive chez les sujets à haut risque 8 jours avant l'apparition des signes scannographiques [26].

La recherche dans le LBA du galactomannane serait un outil diagnostic intéressant et plus performant que la culture et l'examen direct, notamment en hématologie avec une sensibilité de 67 % et une spécificité de 89 %, et l'association de ce test au dosage sérique augmenterait la spécificité du diagnostic [27].

Le seuil de positivité semble varier selon les études, mais aussi le site prélevé : il est à 0,5 dans le sérum. Le seuil de positivité dans le LBA et le LCR n'est pas validé, il serait aux alentours de 1 à 1,5 selon les études.

Plus intéressant, le taux évoluerait sur des dosages successifs. C'est pourquoi l'ECIL recommande de pratiquer, chez les patients d'hématologie (leucémie aiguë, allogreffe de moelle) ayant des facteurs de risque d'API, la recherche de GM deux fois par semaine. La positivité de deux antigénémies consécutives chez ces patients à risque offre une sensibilité de 90 % avec une spécificité de 98 %. Chez les patients avec un seul résultat positif, la sensibilité est beaucoup plus basse, autour de 40 % [28]. Marr *et al.* ont montré que la positivité apparaissait en moyenne 48 heures avant les signes cliniques, renforçant l'intérêt de cet examen systématique chez les patients à risque [29].

Enfin, ce test aurait une valeur pronostique puisque sa diminution, voire sa disparition, serait un élément de bon pronostic, alors que sa persistance serait associée à un échec thérapeutique [27, 30].

Cependant, il existe des faux positifs, dont le taux varie de 5 à 14 % suivant la population de malades ; mais au regard du pronostic de l'API, cette limite paraît tolérable. Ils sont dus à la non-spécificité du GM, cet antigène étant produit par de nombreux champignons non pathogènes utilisés dans l'industrie. Tout produit perfusé, dans la synthèse duquel intervient un champignon, peut être contaminé par du GM, notamment :

- les pénicillines. Cela a été décrit avec l'amoxicilline-clavulanate [31] et la pipéracilline-tazobactam en 2003, mais cette interaction n'est plus décrite avec les nouvelles préparations [32] ;
- certaines immunoglobulines intraveineuses ;
- des solutions de nutrition parentérale à base de gluconate de calcium [33–36].

D'autres faux positifs correspondent à la translocation de GM d'origine alimentaire sur une muqueuse digestive lésée (mucite, au cours d'une chimiothérapie) ou immature.

Les performances du test ELISA en hématologie ont conduit de nombreuses équipes à l'utiliser dans d'autres populations. Or la prévalence de l'API est trop faible en dehors des patients neutropéniques

pour qu'un test utilisé en criblage soit pertinent. De plus, le principal facteur favorisant retrouvé dans les nouvelles populations à risque (syndromes lymphoprolifératifs, transplantés d'organes solides, maladies de système, pathologies pulmonaires chronique) est la corticothérapie. Ainsi, le développement du champignon est différent avec une masse fongique plus faible et une diffusion systémique des métabolites réduite par la présence des leucocytes autour du champignon qui ont un rôle certain dans la clairance de l'antigène chez l'immunocompétent, ce qui explique les nombreux faux négatifs observés dans ces populations [37]. La sensibilité a été évaluée dans les différentes études entre 53 et 70 % [38]. Enfin, chez les patients porteurs d'une BPCO, la difficulté est de différencier colonisation et infection ; or, le seuil de significativité du GM n'est pas établi.

(1-3)-β-D-glucane (BDG)

C'est un composant de la membrane de plusieurs levures qui peut être utilisé comme un marqueur non spécifique d'une infection fongique invasive (IFI). Ce test donne de bons résultats chez les patients infectés par *Candida*, *Aspergillus*, *Pneumocystis* et *Fusarium sp.*, mais il ne peut pas détecter les zygomycètes et *Cryptococcu*s qui n'ont pas ou trop peu de BDG dans leur paroi. Lors d'IFI chez des patients suivis pour des leucémies aiguës, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 69,9 % et 87,1 % [39].

Dans les candidoses invasives, plusieurs méta-analyses concluent à un intérêt de ce dosage hebdomadaire ou bihebdomadaire chez les patients à risque pour le diagnostic précoce des candidoses profondes sans un seuil encore bien validé (au minimum à 80 pg/mL), et à la nécessité d'avoir deux prélèvements positifs consécutifs permettant d'améliorer sa sensibilité et sa spécificité [40]. Ce test a l'avantage d'avoir une forte valeur prédictive négative et permettrait d'exclure une IFI. Bien que les performances soient semblables pour l'API et la candidose invasive [41], le test ne semble pas apporter d'éléments supplémentaires pour le diagnostic d'API par rapport au GM et n'est donc pas recommandé dans ce cadre.

Pour les pneumocystoses, en particulier chez les patients porteurs de VIH, ce test pourrait être plus sensible que la recherche du champignon dans les expectorations induites avec une valeur seuil supérieure à 500 pg/mL, et pourrait réduire le recours au LBA chez certains patients [41].

Néanmoins, il faut prendre en compte le fort taux de faux positifs de ce test qui est également utilisé pour le dosage du lipopolysaccharide (LPS) bactérien présent dans de nombreux produits. Ainsi, les patients à risque d'IFI étant également à risque d'infection bactérienne, l'analyse d'un résultat positif implique l'exclusion systématique des autres causes de positivité (hémodialyse en membrane de cellulose, immunoglobulines IV, albumine, mais aussi bactériémie, notamment à *Pseudomonas aeruginosa* et colonisation multiple à *Candida*, etc.).

Antigène cryptocoque

Dans l'infection cryptococcique, le dépistage de l'antigène soluble polysaccharidique de capsule peut être fait dans le sang, le LCR, le lavage alvéolaire et les urines. Dans le sang et le LCR, la recherche de l'antigène est sensible et spécifique. L'interprétation est plus délicate pour les prélèvements de LBA et des urines, et dépend des taux obtenus. C'est également un bon marqueur pronostique. Dans tous les cas de cryptococcose, le diagnostic positif repose avant tout sur la mise en évidence de la levure capsulée (encre de Chine sur le LCR) dans le prélèvement.

PCR

Encore peu utilisée en pratique clinique, la PCR sera probablement à l'avenir une technique de référence dans le diagnostic de l'API, et ce d'autant qu'elle pourra être faite en temps réel. Elle peut être réalisée dans la plupart des liquides biologiques (sang, sérum et LBA). Elle n'améliore pas encore le diagnostic, comparée au test GM, avec une sensibilité variant entre 50 à 70 %. Cependant, quand elle complète ce dernier, elle permet d'éliminer les faux positifs et d'améliorer sa spécificité à 100 % sans diminuer sa sensibilité [42].

De nombreuses études se sont intéressées depuis 10 ans au diagnostic moléculaire, mais se sont confrontées à des difficultés de standardisation des techniques car la paroi fongique est d'analyse difficile, ce qui induit des faux négatifs, et il existe des champignons environnementaux induisant des faux positifs.

Protéomique

L'avenir semble être au développement de la spectrométrie de masse (Maldi-Tof) pour l'identification rapide des levures. Le bénéfice clinique de cette technique est en cours d'évaluation [43], mais elle sera probablement à la base des processus d'identification de l'ensemble des colonies fongiques, moisissures, levures et dermatophytes inclus.

Antifongigramme

Le développement de nouveaux antifongiques a élargi les possibilités thérapeutiques et a entraîné une demande de tests de sensibilité de la part des cliniciens. Ce n'est qu'en 1997 qu'un milieu de culture standardisé permettant l'étude de la sensibilité des levures a été mis en place et approuvé par le *National Commitee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS), actuellement appelé *Clinical and Laboratory Standards Institute*. Ce milieu de culture appelé NCCLS M27-A, caractérisé par ses très bonnes fiabilité et reproductibilité, est donc devenu la référence dans l'étude de la sensibilité fongique. Il présente quelques limites : un phénomène « de traîne » pour l'étude des azolés, une appréciation imparfaite pour l'amphotéricine B, et surtout une lourdeur de mise en place rendant difficile son utilisation quotidienne. En 2003, un groupe européen, l'*Antifungal Susceptibility Testing Subcommitee of the European Commitee on Antibiotic Susceptibility Testing* (AFST-EUCAST), a développé un milieu de culture et d'étude de la sensibilité aux antifongiques, à partir du NCCLS M27-A, apportant une meilleure étude de la concentration minimale inhibitrice (CMI) et un temps d'inoculation plus court (24 h), mais qui reste de pratique quotidienne difficile [44].

En utilisation quotidienne, aucune des méthodes commercialisées ne permet de tester l'ensemble des antifongiques systémiques, et il n'existe pas de corrélation parfaite entre leurs résultats et ceux obtenus par la méthode de référence. Pour l'étude de la sensibilité des *Candida*, les meilleurs résultats, entre 77 et 81 % de corrélation, sont obtenus avec le Etest®, le Sensititre YeastOne® et le Fungitest® [45].

La connaissance des spectres d'activité (positif et négatif) des différents antifongiques systémiques, de l'espèce fongique en cause et de sa résistance naturelle est une information bien supérieure à celles apportées par l'antifongigramme pour prédire l'efficacité d'un traitement antifongique (Tableau 226.3). Lors d'un échec thérapeutique ou d'une candidémie récidivante, des hypothèses explicatives doivent être soulevées prioritairement avant d'évoquer un problème de résistance acquise d'une souche habituellement sensible : y a-t-il un relais endovasculaire (endocardite, thrombophlébite), une localisation secondaire (abcès, spondylodiscite) ? La posologie, la durée du traitement ont-elles été suffisantes ? S'agit-il d'une souche naturellement résistante à certains antifongiques (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitaniæ*) ?

Tableau 226.3

Activité des principaux antifongiques sur *Candida* et *Aspergillus sp.*

	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Flucytosine	Amphotéricine B	Candines
C. albicans	S	S	S	S	S	S	S
C. tropicalis	S	S	S	S	S	S	S
C. parapsilosis	S	S	S	S	S	S	S
C. glabrata	SDD/R	SDD/R	SDD/R	SDD/R	S	S/I	S
C. krusei	R	SDD/R	S	S	I/R	S/I	S
C. lusitaniæ	S	S	S	S	S	S/R	S
Aspergillus spp.	R	I	S	S	R	S	S
Cryptococcus neoformans	S	S	S	S	S	S	R

I : intermédiaire ; S : sensible ; R : résistant ; SDD : sensibilité dose-dépendante.

L'*Infectious Disease Society of America* (IDSA) recommandait en 2009 la réalisation d'un antifongigramme lors d'une infection à *C. glabrata* et en cas d'échec thérapeutique.

L'ESCMID recommande la réalisation d'un antifongigramme :

- systématiquement sur toutes les souches de *Candida sp.* isolées sur des hémocultures ou des sites profonds ;
- en cas de traitement antérieur par antifongiques ;
- en cas d'échec de traitement ;
- en cas de souche rare ou émergente ;
- en cas d'espèces résistantes ou de sensibilité diminuée aux antifongiques ;
- en cas de surveillance épidémiologique locale.

Molécules antifongiques

Le renouveau de l'arsenal thérapeutique antifongique a fait entrer la mycologie médicale dans l'ère moderne. L'élaboration de stratégies de traitement doit prendre en compte non seulement les champignons en cause, mais le terrain (neutropénique ou non), la qualité des émonctoires hépatiques ou rénaux, la nature des traitements associés, la gravité clinique, l'existence de localisations secondaires, le site infecté et le coût du traitement.

Les classes d'antifongiques utilisables sont représentées par :

- les polyènes, dont le chef de file est l'amphotéricine B déoxycholate, caractérisée par son large spectre, ses problèmes d'intolérance et de toxicité, néanmoins minimisés par des formulations lipidiques ;
- les dérivés azolés (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), dont la bonne tolérance a favorisé la prescription au risque de sélectionner des souches de *Candida* de moindre sensibilité (*C. krusei*, *C. glabrata)*. L'apparition du voriconazole a permis d'élargir le spectre aux *Aspergillus* et d'en devenir le traitement de référence ;
- les échinocandines, avec son chef de file, la caspofungine. Elles ont une action originale et une parfaite tolérance. Leur spectre d'activité permet de couvrir toutes les espèces de *Candida* et les *Aspergillus* ;
- la flucytosine, qui apparaît davantage comme un partenaire des autres antifongiques et ne doit jamais être utilisée en monothérapie.

Amphotéricine B conventionnelle et ses formulations lipidiques [46]

Amphotéricine B déoxycholate

L'intérêt principal de l'amphotéricine B, qu'il s'agisse de sa forme conventionnelle (amphotéricine B déoxycholate : Fungizone®) ou des différentes formulations lipidiques (AmBisome®, Abelcet®), réside dans son action fongicide, dans son large spectre qui inclut les levures (*Candida*, *Cryptococcus*, *Saccharomyces*), les champignons dimorphiques (*Histoplasma*, *Blastomyces*, *Sporothrix*, *Paracoccidioides*) et les champignons filamenteux (*Aspergillus*, *Mucor*), ainsi que dans la faible incidence des résistances acquises. Son activité est très réduite vis-à-vis de *C. lusitaniæ* et il existe des résistances chez *Fusarium sp.*, *Scedosporium sp.* et *Trichosporon sp.*

Elle est utilisée par voie parentérale à la dose de 0,6 à 1 mg/kg/j (la dose de 1 mg/kg/j est utilisée pour *C. krusei* et *C. glabrata*, ainsi que pour les aspergilloses). La principale difficulté de cet antifongique réside dans sa mauvaise tolérance qui est double, d'une part immédiate, source de fièvre et de frissons, d'autre part rénale, cause d'une insuffisance rénale dose totale-dépendante.

Plus de 70 % des patients traités par amphotéricine B déoxycholate développent au moins un effet secondaire (fièvre, frissons, nausées, vomissements, céphalées, thrombophlébite) dans les 7 premiers jours de traitement. Ceci justifie, pour certains, l'utilisation systématique d'hydrocortisone (25 à 50 mg par intraveineuse), d'ibuprofène (10 mg/kg *per os*) ou plus simplement de paracétamol ou d'antihistaminique *per os*. L'efficacité et l'utilisation de ces produits sont discutées et n'ont jamais été démontrées. Ces réactions semblent moins importantes si la perfusion dure au moins 6 heures.

L'incidence de la toxicité rénale varie de 39 à 65 % avec des facteurs de risque pour le sexe masculin : l'existence d'une insuffisance rénale chronique, l'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques et des doses quotidiennes supérieures ou égales à 35 mg.

Les recommandations consensuelles sur la prévention de cette néphrotoxicité doivent être systématiquement appliquées. Il s'agit, en particulier, d'une hydratation du patient par la perfusion supplémentaire de sérum salé isotonique (500 mL à 1 L par jour), de la possibilité d'un traitement à jour alterné, de la réduction de l'utilisation conjointe de produits néphrotoxiques et d'apports potassique et magnésique systématiques avec une surveillance des paramètres biologiques et des doses totales. La perfusion continue sur 24 heures semble diminuer cette néphrotoxicité, mais il reste à confirmer, chez cet antifongique concentration-dépendant, l'absence de diminution de son activité.

Formulations lipidiques d'amphotéricine B

Les formulations lipidiques d'amphotéricine B permettent une nette diminution de la néphrotoxicité. L'amphotéricine B peut être encapsulée dans des liposomes, comme dans l'AmBisome®, ou former un complexe phospholipidique, comme l'Abelcet®. Chaque formulation a des propriétés pharmacocinétiques particulières liées à celles de son vecteur lipidique et à la cinétique de libération de l'amphotéricine B à partir de celui-ci.

Leurs spectres sont identiques à celui de l'amphotéricine B déoxycholate ; ils sont indiqués chez des patients ayant une insuffisance rénale développée sous traitement conventionnel, en cas d'altération

préexistante ou persistante de la fonction rénale (taux de créatinine supérieur à 220 µmol/L) ou en cas d'association de deux médicaments néphrotoxiques.

Si l'amélioration de la tolérance est clairement démontrée, tant sur le plan des effets immédiats que sur la néphrotoxicité, aucune étude n'a démontré, même avec des doses plus élevées, une amélioration de l'efficacité, comparée à l'amphotéricine conventionnelle.

Les deux études comparant ces formulations lipidiques ont montré une efficacité équivalente, mais une néphrotoxicité moindre pour l'AmBisome® dans l'une [46], non retrouvée dans l'autre [47]. Les posologies recommandées sont de 3 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ pour l'AmBisome® et de 5 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ pour l'Abelcet®.

Dérivés triazolés : fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole et isavuconazole [45]

Leur mode d'action principal est l'inhibition d'une déméthylase fongique qui permet la transformation du lanostérol en ergostérol, élément essentiel de la paroi membranaire fongique. Ils sont le plus souvent fongistatiques.

Fluconazole

Le fluconazole (Triflucan®) est actif sur la plupart des espèces *Candida* et *Cryptococcus neoformans* ; *C. krusei*, *Aspergillus sp.* et les dermatophytes sont résistants. On assiste depuis la fin des années 1990 à une augmentation des *C. glabrata* résistants (CMI supérieure à 32 µg/mL) ou de sensibilité dose-dépendante (CMI comprise entre 16 et 32 µg/mL), pouvant représenter jusqu'à 30 % des souches.

Il se caractérise par :

- une biodisponibilité orale supérieure à 90 % conférant à la forme orale une bio-équivalence avec la forme parentérale (relais oral précoce). Son absorption orale n'est pas gênée par la prise concomitante de pansements gastriques ou d'anti-H2 ;
- une liaison faible aux protéines plasmatiques (moins de 12 %) et une hydrophilie favorisant sa diffusion dans de nombreux tissus, notamment dans le LCR, le parenchyme cérébral ou les urines ;
- une dose quotidienne de 12 mg/kg/j jusqu'à l'identification de la levure puis de 6 mg/kg/j en une prise si le *Candida* est sensible. Dans le cas de *Candida glabrata*, de sensibilité diminuée, la posologie du fluconazole doit rester à 12 mg/kg/j pendant toute la durée de traitement ;
- le fluconazole est faiblement métabolisé (11 %) et est éliminé à 80 % sous forme active dans les urines, expliquant son utilisation dans les candiduries. Ainsi, sa posologie doit être adaptée à la fonction rénale. Sa prescription prolongée nécessite une surveillance de la tolérance hépatique (transaminases) ;
- un dosage sérique peut être utilisé pour l'adaptation posologique, en particulier chez les brûlés, compte tenu des modifications pharmacocinétiques habituellement présentes chez ces patients.

Itraconazole

L'itraconazole (Sporanox®) a un spectre encore plus large que le fluconazole puisqu'il est actif à la fois sur *Aspergillus sp.*, *Cryptococcus sp.*, *Histoplasma sp.*, les dermatophytes et les dématiés. *Fusarium sp.*, *Acremonium sp.* et les *Mucorales* sont habituellement résistants. Sur *Candida sp.*, son spectre est équivalent au fluconazole.

La biodisponibilité orale (gélules ou suspension) est caractérisée par une absorption fortement influencée par le pH gastrique et la coprescription d'anti-H2. Sous forme de gélule, sa biodisponibilité orale est de 55 % à jeun, alors qu'elle atteint 85 % lorsqu'il est administré en même temps qu'un repas. Cette modalité de prise est donc recommandée alors qu'il est nécessaire d'ingérer la suspension d'itraconazole à jeun. On note d'importantes variations inter- et intra-individuelles qui peuvent être pondérées par la mesure régulière des taux sériques d'itraconazole et de son métabolite actif (hydroxy-itraconazole).

Il est fortement lié aux protéines (plus de 99 %) et sa lipophilie explique sa diffusion dans le poumon, l'os et la peau. Sa diffusion dans le LCR et les urines est en revanche médiocre.

Il subit un métabolisme hépatique important. Son métabolite principal, l'hydroxy-itraconazole, a une activité antifongique. L'élimination se fait dans les selles (50 %) et les urines (35 %), majoritairement sous forme inactive. En cas de traitement prolongé, une surveillance des tests hépatiques est nécessaire.

Son intérêt clinique principal réside dans son activité vis-à-vis d'*Aspergillus sp.* Dans cette pathologie où le traitement de référence est le voriconazole, l'itraconazole est utilisé lorsque certaines conditions sont remplies (prise orale possible, tube digestif fonctionnel, absence d'interactions médicamenteuses, contrôle des taux sériques), le plus souvent en relais. La posologie habituelle est de 200 à 800 mg/j en une à deux prises avec une posologie moyenne de 400 mg/j.

Enfin, d'autres études sont nécessaires pour édicter des recommandations quant à l'utilisation de la forme parentérale.

Voriconazole

Le voriconazole est le premier antifongique de la seconde génération des triazolés. Il présente une excellente activité contre les levures, les champignons filamenteux et les champignons dimorphiques. Il est fongistatique pour les levures comme les autres azolés, mais fongicide pour les champignons filamenteux. Il est disponible par voie orale, avec une biodisponibilité de 96 %, ou par voie veineuse.

Le principal effet secondaire est la survenue de troubles visuels chez 30 à 40 % des patients, à type de flou visuel, photophobie, modification de la perception des couleurs et sensation d'éblouissement. Ils sont transitoires et n'imposent pas l'arrêt du traitement [48]. Un rash cutané et l'élévation des enzymes hépatiques sont les autres toxicités potentielles. Enfin, il faut noter que la forme parentérale contient un solvant toxique, la cyclodextrine, à forte élimination rénale, faisant privilégier la forme orale en cas d'insuffisance rénale. Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses ; chez les patients de réanimation, une surveillance des taux sériques est indispensable.

Le voriconazole est devenu le traitement de référence de l'API depuis l'étude de Herbrech *et al.* Dans cette étude randomisée le comparant à l'amphotéricine conventionnelle, le taux de succès obtenu dans le groupe voriconazole était significativement supérieur à celui du groupe amphotéricine B déoxycholate (52,8 % *vs* 31,6 %) [49]. Il a également montré son intérêt dans le traitement de sauvetage des candidoses invasives chez des patients intolérants ou réfractaires aux autres antifongiques, en particulier dans les infections à *Candida krusei*.

Cependant, il faut noter des cas rapportés de zygomycose chez des patients d'hématologie traités par voriconazole [50, 51]. Les zygomycètes étant résistants au voriconazole, la possibilité de cette infection fongique chez des patients traités par cet antifongique doit toujours rester à l'esprit du réanimateur.

La posologie recommandée est de 2 × 6 $mg.kg^{-1}$ le premier jour puis de 2 × 4 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ par voie veineuse, et de 2 × 400 mg/j le premier jour puis 2 × 200 mg/j par voie orale.

Posaconazole [52]

Le posaconazole est un triazolé ayant une activité contre *Candida sp.*, *Aspergillus sp.*, *Cryptococcus neoformans* et les zygomycètes. Des études ont montré une efficacité au moins égale à celle du fluconazole dans la prophylaxie des infections fongiques chez le patient à risque. Il a été également utilisé dans des traitements curatifs de « rattrapage », mais nous restons dans l'attente d'une grande étude curative. Uniquement disponible par voie orale (la voie parentérale est en cours d'étude), sa posologie est de 200 mg 3 fois par jour en traitement préventif, et de 400 mg 2 fois par jour en curatif. Son absorption est nettement améliorée pendant un repas riche en graisse. Les effets indésirables sont peu fréquents à type de fièvre, troubles du transit et augmentation des enzymes hépatiques qu'il faudra systématiquement surveiller.

Isavuconazole [53]

L'isavuconazole est un nouveau triazolé ayant une activité comparable à celles du voriconazole et du posaconazole dans les aspergilloses invasives et dans les mucormycoses. Son activité sur *Candida* reste identique au voriconazole. Il a également une activité contre *Cryptococcus sp.* et *Geotrichum capitatum.*

Disponible par voie orale et intraveineuse, la posologie recommandée est tout d'abord une dose de charge de 600 mg 3 fois par jour pendant 48 heures puis 200 mg par jour.

La biodisponibilité orale avoisine 98 %, l'absorption n'est pas affectée par l'ingestion alimentaire et les effets indésirables sont peu fréquents : nausées, vomissements, diarrhées.

Les données cliniques du traitement des infections fongiques invasives étant plus limitées par rapport au voriconazole ou au posaconazole, l'utilisation de l'isavuconazole devrait etre réservée en alternative au voriconazole en cas d'intolérance à ce dernier.

Échinocandines : caspofungine, micafungine et anidulafungine

Ces antifongiques, disponibles seulement par voie parentérale, inhibent la (1,3)-ß-D-glucane synthétase, une enzyme nécessaire à la synthèse de la paroi fongique. Leur spectre comprend *Candida* et *Aspergillus sp.*, et leur mécanisme d'action explique leur absence d'activité si le champignon est dépourvu de la (1,3)-ß-D-glucane synthétase (zygomycètes, cryptocoque).

La caspofungine, dans une étude de non-infériorité randomisée en double aveugle la comparant à l'amphotéricine B déoxycholate, a démontré une efficacité identique lors des candidoses invasives (dont 83 % de candidémies), mais avec une meilleure tolérance [54]. Cet antifongique montre une très bonne activité contre toutes les espèces de *Candida*, y compris *Candida krusei* et *Candida glabrata*. Il faut noter par contre que les CMI pour *C. parapsilosis* et *C. guilliermondii* sont relativement élevées. Dans l'étude de Mora Duarte, les candidémies à *C. parapsilosis* traitées par caspofungine étaient associées dans 42 % des cas

à une persistance des candidémies, mais avec un taux de succès équivalent dans les deux groupes. Les échinocandines pourraient donc être utilisées dans les infections à *C. parapsilosis*, mais il faut garder à l'esprit que celles-ci pourraient être plus difficiles à guérir avec ces molécules.

La caspofungine, premier représentant de cette nouvelle famille, bientôt suivie par la micafungine et l'anidulafungine, est fongistatique et fongicide. Sa posologie est de 70 mg le premier jour et 50 mg les jours suivants (chez les patients avec un poids supérieur à 80 kg, la posologie est de 70 mg/j). Elle ne nécessite pas d'ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale, mais une diminution à 35 mg/j (après la même dose de charge) en cas d'insuffisance hépatique (*Child* supérieur à 6). Sa tolérance est excellente, rarement marquée par de la fièvre, une thrombose veineuse au site de perfusion et une élévation des enzymes hépatiques. Des interactions médicamenteuses ont été notées, nécessitant une modification de la dose quotidienne à 70 mg (rifampicine, anticalcineurines, anticonvulsivants).

La micafungine et l'anidulafungine sont de nouvelles molécules du groupe des échinocandines. Leur activité semble proche, mais leurs propriétés pharmacocinétiques diffèrent. Leurs activités ont été évaluées dans les infections invasives à *Candida*, principalement des candidémies. Il s'agissait de deux études de non-infériorité comparant la micafungine à l'amphotéricine liposomale et l'anidulafungine au fluconazole [55, 56]. Les résultats montraient une activité au moins équivalente entre l'échinocandine et son comparateur, avec des effets indésirables identiques entre l'anidulafungine et le fluconazole, mais plus fréquents dans le groupe amphotéricine liposomale comparé à la micafungine. Il faut également noter une moins forte proportion de patients neutropéniques dans l'étude anidulafungine. Dans cette dernière étude, l'anidulafungine permettait une meilleure réponse clinique, dans le groupe *Candida albicans*, que le fluconazole avec une négativation des hémocultures plus rapide, mais une survie à 6 semaines équivalente dans les deux groupes.

Les résultats de ces études ont été considérés comme suffisants pour les recommander en première intention dans les candidoses invasives chez des patients en sepsis sévère ou en choc septique, que ce soit dans les recommandations américaines de l'IDSA ou européennes de l'ECMID [57].

Flucytosine [58]

L'utilisation de la flucytosine ne se conçoit qu'en association avec l'amphotéricine B ou les dérivés azolés et dans le traitement d'infections fongiques documentées. La monothérapie est proscrite. La flucytosine (Ancotil®) est principalement active contre les levures *Candida* et *Cryptococcus*. Son utilisation dans le traitement des infections aspergillaires est discutée.

Elle se caractérise par une très bonne biodisponibilité orale (supérieure à 90 %) et une très bonne diffusion, notamment dans le LCR. Le choix entre la forme orale et injectable est important, car la solution injectable est très riche en NaCl (2 g de NaCl/flacon de 2,5 g de flucytosine) alors que les comprimés en sont dépourvus.

Éliminée par filtration glomérulaire (80-95 %) sous forme active, la flucytosine doit être adaptée à la fonction rénale. La posologie habituelle est de 100 à 150 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$, voire de 250 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ dans les infections sévères, en 4 prises journalières (demi-vie sérique de 3-4 h).

Ces doses et intervalles de prises doivent être ajustés individuellement pour obtenir des concentrations au pic (2 h après une prise orale, 30 min après l'injection intraveineuse) de 70-80 mg/L et de 30-40 mg/L en résiduelle. Dans tous les cas, la résiduelle doit être supérieure à 25 mg/L pour limiter l'émergence de résistants. La concentration au pic doit être inférieure à 100 mg/L afin de limiter la toxicité médullaire (anémie, leucopénie, thrombopénie) qui est l'effet secondaire le plus gênant mis à part les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée). Les taux sériques de flucytosine doivent être régulièrement contrôlés.

Les voies d'administration et les principaux effets indésirables des antifongiques sont résumés dans le tableau 226.4.

Tableau 226.4

Voies d'administration et effets indésirables des antifongiques.

	Voies d'administration	Principaux effets indésirables	
Fungizone® (amphotéricine B déoxycholate)	IV	– Hypokaliémie, hypomagnésémie, insuffisance rénale – Fièvre, frissons lors de l'injection – Cytopénie	
AmBisome® (AmB liposomale) Abelcet® (AmB *lipid complex*)	IV	– Mêmes complications que la fungizone, mais fréquence moindre – Tolérance supérieure pour l'Ambisome®	
Ancotil® (flucytosine)	IV/PO	Troubles digestifs, hématologiques et hépatiques dose-dépendants	
Sporanox® (itraconazole)	IV/PO	Troubles digestifs, cytolyse hépatique, cholestase, réactions allergiques et cutanées	Insuffisance cardiaque congestive
Triflucan® (fluconazole)	IV/PO		
Vfend® (voriconazole)[1]	IV/PO		Troubles visuels réversibles
Cancidas® (caspofungine) Mycamin® (micafungine) Ecalta® (anidulafungine)	IV	Peu fréquents et bénins	

PO : *per os* ; IV : intraveineux.

[1] Relais oral précoce recommandé chez l'insuffisant rénal (accumulation d'un excipient toxique de la forme IV).

Infections systémiques à *Candida* et leur traitement

Définition et épidémiologie

Candida est responsable de différentes manifestations cliniques : candidose superficielle, localisée (péritonite, cystite, œsophagite), candidose invasive. On parle de candidose invasive ou profonde si la levure est retrouvée dans un site normalement stérile, et de candidose disséminée si au moins deux sites non contigus sont atteints (endophtalmie, endocardite, ostéo-arthrite, spondylodiscite, méningite, atteinte cutanée, pulmonaire, rénale ou encore hépatosplénique) [59].

La candidémie, définie par la positivité d'au moins une hémoculture à *Candida sp.*, est l'entité la plus fréquente et la mieux étudiée. Elle peut révéler, voire engendrer une candidose invasive ou disséminée et impose donc la recherche systématique de localisations secondaires ainsi que de la porte d'entrée. En l'absence de localisation secondaire, on parlera de candidémie « simple » ou « isolée », en gardant à l'esprit que certaines localisations (endophtalmie, endocardite, ostéomyélite, arthrite) peuvent apparaître tardivement, 1 à 3 mois après l'épisode fongémique initial. Ainsi, toute candidémie nécessite un suivi médical de quelques mois, même après un traitement bien conduit et considéré comme un succès.

De nombreuses publications récentes concernent les aspects épidémiologiques, physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques des candidémies en unités de soins intensifs [5, 60]. Les points suivants méritent d'être mis en exergue :

- les candidémies sont des infections de plus en plus fréquentes et graves : on estime que le nombre de décès par candidémie en France a plus que doublé entre 1964 et 1976. L'étude épidémiologique récente menée par Lhortolary et son équipe a en effet montré une incidence de 5,9 cas/an/100 000 habitants et surtout une augmentation de l'incidence de 1,5 % par an entre 2001 et 2010 [61]. Le taux de mortalité à 30 jours est passé de 41,5 % à 56,9 % les dernières années de l'étude, et ce malgré le développement des traitements antifongiques ;
- les facteurs de risque de mortalité retrouvés étaient l'âge supérieur à 60 ans, la présence d'un cathéter artériel, l'espèce de *Candida*, la préexposition à la caspofungine et le délai d'initiation au traitement antifongique ;

- l'instauration précoce d'un traitement antifongique est un élément essentiel dans l'amélioration pronostique [62]. Elle se base sur l'identification de populations à risque, sur la présence de facteurs de risque d'acquisition, sur l'évolution défavorable d'un sepsis malgré une antibiothérapie bien conduite ou à large spectre, ainsi que sur la mise en évidence d'une colonisation cutanéomuqueuse par *Candida sp.*

Stratégie thérapeutique pour les candidémies [63]

Traitement curatif

Le diagnostic de candidose invasive impose la mise en route immédiate d'un traitement antifongique. L'augmentation continue des *Candida* peu ou non sensibles au fluconazole et l'arrivée des nouveaux antifongiques ont modifié la stratégie thérapeutique qui comporte systématiquement, en première intention, chez les patients en sepsis sévère ou en choc septique, une échinocandine.

Avant identification de la levure

Chez le patient en sepsis sévère, en choc septique ou neutropénique, le pronostic restant extrêmement réservé, on recommande l'utilisation d'un antifongique fongicide. Ce sont les échinocandines qui sont aujourd'hui recommandées par les conférences de consensus américaine ou européenne.

Enfin, il ne faut pas oublier que la présence de levure dans un flacon d'hémocultures ne signifie pas systématiquement *Candida sp.*, mais peut également correspondre à une cryptococcose toujours résistante aux échinocandines.

Après identification de la levure

L'échinocandine sera remplacée par le fluconazole dès la confirmation de la sensibilité du *Candida* en cause, comme il est recommandé dans la Conférence américaine, plutôt que les 10 jours d'échinocandine proposés par la Conférence européenne.

Le bilan d'extension doit être systématique et comporter la réalisation d'une hémoculture quotidienne jusqu'à la négativation, une échographie cardiaque transœsophagienne, un fond d'œil et la recherche d'un thrombus si le patient est porteur d'un dispositif intravasculaire central.

La durée du traitement est de 14 jours après négativation des hémocultures. Le traitement pourra être administré par voie orale, en l'absence de troubles du transit, dès stabilisation de l'état du patient.

Mais, compte tenu de l'incidence croissante des infections fongiques, de la difficulté du diagnostic mycologique, du pronostic très péjoratif et de l'importance de la mise en route précoce du traitement, il semble primordial d'identifier les patients à risque de développer une infection fongique invasive. Face à cet enjeu, les patients de réanimation peuvent recevoir un traitement antifongique basé sur différentes stratégies thérapeutiques. Elles prennent en compte le terrain, les facteurs de risque, voire de très haut risque, l'existence ou non d'une colonisation à *Candida* ou de score prenant en compte tous ces éléments.

Il est actuellement établi que les infections fongiques surviennent aussi bien chez les patients dits chirurgicaux (les patients les plus à risque seraient les pancréatites aiguës et les chirurgies compliquées marquées par des perforations digestives et des lâchages d'anastomoses [64] que chez des patients médicaux [65].

Il est donc nécessaire de chercher, chez tous les patients de réanimation, la présence de facteurs de risque de CI.

Chez le patient d'hématologie, les facteurs de risque sont les suivants :

- neutropénie < 500/mm^3 pendant plus de 14 jours ou neutropénie < 100/mm^3, quelle que soit la durée ;
- greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) : risque au cours de l'allogreffe > autogreffe et risque avec greffon médullaire ou sang placentaire > cellules souches périphériques ;
- réaction du greffon contre l'hôte (GVH) aiguë et chronique ;
- corticothérapie à hautes doses (> 1 mg/kg/j × 1-3 semaines) ;
- antécédent d'aspergillose invasive ;
- colonisation des voies aériennes par *Aspergillus* ou du tube digestif par *Candida* ;
- utilisation d'antibiothérapie à large spectre.

Chez le patient immunocompétent, Eggiman avait identifié en 2003 des facteurs de risque d'acquisition d'IFI (Tableau 226.5).

Tableau 226.5

Facteurs de risque d'acquisition d'IFI.

– Colonisation à *Candida* – Antibiothérapie à large spectre – Présence d'un cathéter veineux central – Nutrition parentérale – Chirurgie récente – Insuffisance rénale ou épuration extrarénale	– Neutropénie – Chimiothérapie anticancéreuse – Scores de sévérité élevés (score APACHE) – Ventilation mécanique – Âge – Séjour en réanimation > 7 j

L'existence de ces facteurs de risque va impliquer une confirmation mycologique, soit par la recherche de candidémie, soit par la présence de *Candida* dans un milieu stérile (plèvre, atteinte ophtalmique ou cutanée).

Mais le pronostic étant fortement impacté par le délai d'instauration du traitement, et ce d'autant que le diagnostic par hémoculture est peu sensible et souvent tardif, les patients de réanimation peuvent recevoir, en dehors du traitement curatif, un traitement antifongique basé sur différentes stratégies thérapeutiques définissant ainsi différents traitements : prophylactique, empirique et préemptif.

Traitement prophylactique

Il a pour but de prévenir la survenue d'IFI chez des patients à risque d'IFI.

Patient non neutropénique

L'intérêt de la prophylaxie des infections à *Candida* en réanimation n'est pas aussi bien établi que chez les patients neutropéniques ou chez les transplantés hépatiques. Les recommandations de l'ESCMID sont basées sur des études cotées C et une seule cotée B.

L'ESCMID recommande de réaliser une prophylaxie par fluconazole (400 mg/j) ou caspofungine en cas de :

- chirurgie digestive récente avec une perforation gastro-intestinale ou un lâchage d'anastomose : fluconazole (grade BI) ou caspofungine (grade CII). Cette recommandation, la seule classée B, repose sur une seule étude d'Eggimann qui évaluait un traitement prophylactique par fluconazole chez des patients présentant une chirurgie digestive récente compliquée de perforation ou de fuite anastomotique. La limite de cette étude est l'existence importante de pancréatite aiguë qui rend difficile l'interprétation des résultats [66] ;
- patients chirurgicaux sévères avec une durée de réanimation présumée ≥ 3 jours : fluconazole (CI) ;
- patient ventilé depuis 48 h et pour encore au moins 72 h : fluconazole (CI) ;
- patient ventilé, hospitalisé depuis plus de 3 jours, sous antibiothérapie, porteur d'un cathéter central et ayant au moins un facteur de risque parmi nutrition parentérale, dialyse, chirurgie, pancréatite, corticothérapie ou immunosuppresseur : caspofungine (CII).

Le traitement prophylactique dans ces études donne des résultats discordants, peu concluants pour confirmer cette attitude, et mériterait d'autres études pour confirmer l'intérêt de ce traitement.

Traitement empirique

Il correspond à l'initiation d'un traitement antifongique chez le patient non neutropénique fébrile sans cause identifiée ni réponse à l'antibiothérapie. À ce jour, aucune étude bien conduite ne permet de recommander un traitement empirique chez des patients non neutropéniques de réanimation. L'étude la plus aboutie est l'étude de Schuster qui comparait dans une étude randomisée en double aveugle un traitement empirique par fluconazole *versus* un placebo chez des patients de réanimation présentant des facteurs de risque de CI, une fièvre durant plus de 4 jours sous antibiothérapie à large spectre pendant au moins 4 jours. Les résultats retrouvaient l'absence de candidémie dans le groupe fluconazole, mais un nombre de candidoses invasives et une mortalité identiques dans les deux groupes. Une des explications de ces résultats négatifs est probablement expliquée par le faible pourcentage de patients colonisés à *Candida* dans les deux groupes (17 et 24 %) [67].

Malgré ces résultats négatifs, les sociétés savantes américaines et européennes recommandent le traitement empirique :

- l'IDSA recommande un traitement empirique des candidoses invasives suspectées chez les patients non neutropéniques avec des facteurs de risque de CI et une fièvre sans étiologie retrouvée. Une échinocandine est préférée lorsque le patient est dans un état grave ou a reçu un traitement préalable par un azolé ou est à haut risque d'infection due à *Candida glabrata* ou *Candida krusei* ;

- l'ESCMID recommande la mise sous échinocandine en empirique chez un patient non neutropénique en sepsis sévère présentant des facteurs de risque de candidose avec une fièvre d'origine inconnue ou chez un patient non neutropénique restant fébrile malgré une antibiothérapie à large spectre et un APACHE II supérieur à 16 (Tableau 226.6).

Tableau 226.6

Recommandations de l'ESCMID pour le traitement empirique.

Type de patient	Traitement
Non neutropénique	
– Patient de réanimation + des FR de candidose invasive + fièvre d'origine inconnue – Patient de réanimation + fièvre malgré une antibiothérapie large + APACHE II > 16	– Fluconazole ou échinocandine (CII) – Fluconazole 800 mg/j (DI)
Neutropénique fébrile	
Fièvre persistante malgré antibiothérapie large spectre (3-4 j) + neutropénie prolongée (> 10 j)	– Caspofungine – Amphotéricine B liposomale

Traitement préemptif

En 2011, l'ESCMID définit le traitement préemptif comme un traitement chez un patient avec des facteurs de risque associés soit à une colonisation, soit à un marqueur biologique comme le β-D-glucane.

Il correspond à un traitement chez des patients colonisés par *Candida sp.* et donc à très fort risque de candidose invasive. De ce point de vue, les travaux de Solomkin [68] ont démontré le rôle fondamental de la colonisation préalable dans le développement ultérieur d'une candidémie. Pittet a démontré l'importance de la colonisation à *Candida* de patients de réanimation chirurgicale en corrélant leur degré de colonisation et le risque ultérieur de candidémie [69].

Plusieurs études ont essayé de démontrer qu'un traitement prophylactique ou préemptif permettrait une amélioration du pronostic de ces patients. Celles retrouvant des résultats positifs ont toutes de forts défauts méthodologiques ne permettant pas de conclure sur leur intérêt. L'étude de Piarroux *et al.* est la plus aboutie. Elle compare à une cohorte historique l'intérêt du traitement préemptif par fluconazole chez des patients chirurgicaux ayant un index de colonisation positif. La survenue de candidose invasive passe de 2,2 % dans la cohorte historique à 0 % dans le groupe traitement ($p < 0,001$), sans augmentation des *Candida* peu ou non sensibles au fluconazole [70].

D'autres auteurs ont essayé d'améliorer la sélection de patients à risque majeur de candidose invasive. Ce sont les facteurs de « très haut risque » d'Ostrovsky *et al.* [71] ou le *Candida score* de León *et al.* [72]

Les facteurs de « très haut risque » comprennent, chez un patient septique, avec au moins un site de prélèvement positif à *Candida*, les critères suivants : une durée de séjour en réanimation supérieure à 3 jours, la présence d'une ventilation mécanique, une antibiothérapie à large spectre, un cathéter central et un des facteurs comme une nutrition parentérale, une hémodialyse, un acte chirurgical, une pancréatite aiguë, une corticothérapie ou l'utilisation d'un immunosuppresseur.

Une étude randomisée en double aveugle, avec une méthodologie complexe, a évalué l'intérêt de la caspofungine *versus* un placebo chez 222 patients de réanimation présentant les facteurs de très haut risque associés à une positivité du (1,3)-ß-D-glucane (à la place de la colonisation). Les résultats ne retrouvaient aucune amélioration sur la survenue de CI ni sur la mortalité [73].

Le *Candida score*, établi par León en 2006, est un score de décision de mise en route d'un traitement antifongique précoce chez des patients non neutropéniques de réanimation [74] et intègre des facteurs de risque et la colonisation (Tableau 226.7).

Tableau 226.7

Candida score.

Facteurs de risque	Points
Sepsis sévère	2
Chirurgie à l'admission	1
Alimentation parentérale	1
Colonisation multifocale à *Candida spp.*	1

Le score est positif si le nombre de points est supérieur à 3 avec une sensibilité de 81 % et une spécificité de 74 %. Leroy *et al.* ont montré dans une étude prospective, incluant un faible nombre de patients, l'intérêt de la valeur prédictive négative de ce score permettant de ne pas mettre en route de traitement antifongique chez les patients dont le score est inférieur à 4 [75]. Des études sont encore nécessaires pour confirmer ces résultats.

D'autres études plus tardives [76] confirment que les facteurs de risque habituels ne sont pas suffisants pour prédire la survenue d'IFI, mais que l'association de ces facteurs de risque à l'index de colonisation est indissociable.

Au total, l'ECMID recommande un traitement préemptif chez tout patient non neutropénique de réanimation ayant en plus des facteurs de risque avec un (1,3)-ß-D-glucane positif (grade CII) ou une colonisation pulmonaire à *Candida* (grade DII).

Candidémie et cathéter

Il est recommandé d'enlever les cathéters périphériques et centraux en cas de candidémie (AIII).

L'ablation systématique tient à l'importance de la charge fongique circulante en cas de candidémie sur cathéter, à la rapidité de sa décroissance spontanée grâce au retrait du matériel [19], mais également à la difficulté de stérilisation d'un cathéter par le traitement antifongique seul, du fait du biofilm dû à *Candida* réduisant l'activité de celui-ci [77]. La durée de la candidémie est réduite de moitié lorsque le traitement s'associe ou non au retrait du cathéter (2,5 j contre 5 j, $p < 0,05$). Son maintien est une cause démontrée d'échec thérapeutique et de décès précoce. Ainsi, dans l'étude de Almirante [78], qui analyse les facteurs de risque de décès, le maintien du cathéter fait partie des trois facteurs prédisposants statistiquement significatifs en analyse multivariée, avec l'existence d'une maladie hématologique et un traitement antifongique adéquat retardé [79]. Quant au changement des cathéters centraux sur guide, il n'est pas recommandé car source de recontamination immédiate.

En cas de cathéter de longue durée, de chambre implantable ou de situations où le changement systématique pose problème, le dispositif peut être conservé avec une ablation différée à J3, uniquement en cas de pérennité de la candidémie et d'utilisation d'un antifongique fongicide (échinocandine ou amphotéricine B liposomale). Tout dispositif maintenu en place malgré la candidémie nécessite une surveillance clinique prolongée, notamment après la fin du traitement antifongique. En cas de candidémie persistante, malgré l'ablation du cathéter et un traitement antifongique bien conduit, une complication endovasculaire doit être évoquée systématiquement et doit faire rechercher une thrombophlébite septique (échographie-Doppler vasculaire), une endophtalmie (fond d'œil) ou une endocardite (échographies cardiaques répétées).

Associations d'antifongiques

Les associations d'antifongiques pourraient améliorer la survie des patients présentant une candidose invasive. Trop peu d'études cliniques ont été réalisées permettant de confirmer l'intérêt de ces associations retrouvées *in vitro*. Elles montrent dans ce type d'infection l'absence d'amélioration sur la survie et une accumulation d'effets toxiques, notamment par l'association d'amphotéricine B déoxycholate et de fluconazole [79].

Nous restons dans l'attente d'autres études afin de confirmer ou d'infirmer l'intérêt de ces associations.

Il est tout de même recommandé d'associer la flucytosine chez les patients les plus gravement atteints, chez ceux n'évoluant pas favorablement sous monothérapie bien conduite (détérioration clinique ou candidémie persistante) ou en cas de localisation secondaire, en particulier d'endocardite, d'atteinte péritonéale, oculaire, méningée, vasculaire profonde ou articulaire sur matériel étranger [75].

Candidoses profondes et/ou disséminées

Certaines localisations traduisent la dissémination systémique de *Candida* et doivent être citées compte tenu de leur fréquence, de leur aspect caractéristique, voire de la nécessité d'une prise en charge particulière tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. Elles traduisent l'essaimage fongique par voie hématogène à partir de la porte d'entrée ou d'un foyer profond.

Endophtalmie

Elle doit systématiquement être recherchée lors des candidémies. L'atteinte oculaire est souvent paucisymptomatique au début, parfois bilatérale, et peut entraîner une perte complète de la vue. Les échinocandines ont une diffusion médiocre dans l'œil.

Il existe deux entités :

- la choriorétinite, diagnostiquée par le fond d'œil, correspondant à l'inflammation de la choroïde et de la rétine. En l'absence d'identification de l'espèce, l'amphotéricine B liposomale (5 mg/kg), seule ou associée à la flucytosine, est recommandée (BIII) ; pour les souches sensibles, le fluconazole (400-800 mg/j pendant 2 mois) ou le voriconazole sont les drogues de choix (AII) ;
- l'endophtalmie, qui traduit l'inflammation du vitré et peut survenir secondairement après la choriorétinite par diffusion hématogène.

L'atteinte du vitré nécessite une injection intravitréenne d'amphotéricine B déoxycholate (5-10 µg dans 0,1 mL d'eau stérile) ou de voriconazole en association au traitement systémique par fluconazole (400 mg/j pendant au moins 2 semaines) et à la vitrectomie.

La durée de traitement recommandée est de 6 à 12 semaines. L'existence d'une endophtalmie à *Candida* chez des patients de réanimation est un facteur pronostique isolé de surmortalité [80], probablement par le biais de la candidémie.

Ostéo-arthrite

L'atteinte ostéo-articulaire est favorisée par les traumatismes, l'immunodépression, l'arthrose ou la présence de prothèse. Son diagnostic positif repose sur la mise en évidence de la levure dans la ponction articulaire ou la biopsie osseuse. Toute symptomatologie ostéo-articulaire chez un patient ayant dans ses antécédents (jusqu'à 1 an) une candidémie doit être suspecte d'être d'origine fongique. La localisation osseuse la plus fréquente est vertébrale chez l'adulte, alors qu'il s'agit du genou chez l'enfant (ostéomyélite). La spondylodiscite à *Candida* est une complication tardive avec un délai d'apparition moyen de 5 mois (3 à 14 mois) après la candidémie initiale, nécessitant la réévaluation clinique systématique à distance de l'épisode initial. Les signes cliniques, radiographiques, la démarche diagnostique (ponction) et la prise en charge thérapeutique (corset, chirurgie) ne sont pas spécifiques d'une atteinte fongique. L'ESCMID recommande :

- en cas d'ostéomyélite ou de spondylodiscite : un traitement par fluconazole (400 mg/j) pendant 6 à 12 mois. Un traitement initial par de l'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg) peut être proposé pendant 2 à 6 semaines (AII) ;
- en cas d'arthrite : un traitement initial par l'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg) pendant 2 semaines, puis du fluconazole (400 mg/j) pendant au moins 4 semaines ;
- en cas d'infection de prothèse si celle-ci ne peut être enlevée : un traitement suppressif à vie par fluconazole (400 mg/j) peut être proposé (AIII).

Le pronostic est bon avec une guérison obtenue dans 67 à 100 % des cas, mais tient également au terrain sous-jacent.

Atteintes du système nerveux central

L'atteinte du système nerveux central est rapportée dans 11 à 52 % des cas lors des candidoses disséminées [81]. Ces chiffres ne reflètent pas la réalité clinique, car elle est exceptionnellement symptomatique et son diagnostic est généralement autopsique. Il s'agit avant tout de micro-abcès et plus rarement d'atteinte vasculaire (vascularite, thrombose, infarctus cérébraux) ou de macro-abcès dont moins de 20 cas ont été rapportés dans la littérature depuis 60 ans [82]. L'atteinte méningée survient rarement après candidémie, sauf chez le nouveau-né où l'on estime qu'il y a un essaimage méningé près d'une fois sur deux en cas de candidémie. Ceci justifie l'addition de flucytosine ou de fluconazole (si la souche est sensible) à l'amphotéricine B liposomale lors du traitement d'une candidémie dans cette population, car la diffusion de l'amphotéricine B dans le LCR est inférieure à 10 %. Il s'agit d'une pathologie rare et de mauvais pronostic et il n'existe à ce jour aucune donnée solide permettant de délivrer un haut niveau de recommandation.

L'atteinte méningée est plus fréquente au décours d'un geste neurochirurgical (adultes) ou de la pose d'une dérivation ventriculopéritonéale (enfants). Dans l'étude de Geers (21 cas), la méningite post-neurochirurgicale à *Candida* de l'adulte fait suite dans 63 % des cas à une méningite bactérienne, en moyenne 22 jours plus tard [83]. Elle se caractérise par des signes neurologiques variables (fièvre, léthargie, signes déficitaires locaux), alors que les anomalies du LCR (hyperprotéinorachie, pléiocytose) sont tardives et non spécifiques, et que l'examen direct ne visualise *Candida* que dans 23 % des cas (coloration de Gram). La mortalité est de 33 %. L'ablation du matériel étranger (shunt) semble améliorer le taux de guérison sous traitement médical.

Le traitement de référence est l'association d'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg/j) et de flucytosine (150 mg/kg/j) pendant 10 semaines, puis un relais par fluconazole (3 mg/kg/j) pendant 5 semaines.

Une autre alternative est l'association d'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg/j) et de fluconazole (6 mg/kg) pendant 4 semaines.

Endocardite

L'endocardite doit être évoquée systématiquement devant une candidémie persistante, l'existence d'une candidose profonde ou disséminée, ou des complications sévères telles que l'occlusion aiguë de gros vaisseaux, la présence d'emboles septiques secondaires à la fragmentation de végétations cardiaques exophytiques ou encore la constitution d'anévrysmes cérébraux ou aortiques. Bien que *Candida* représente moins de 1 % des micro-organismes responsables d'endocardite infectieuse en France, il s'agit toujours d'une pathologie grave avec un taux de mortalité supérieur à 50 % à un an lié à la présence de végétations massives et rapidement destructrices [81] et un taux de récidive important. En présence d'une candidémie, le diagnostic peut être étayé en utilisant les critères de Duke, bien qu'ils n'aient pas été validés pour cette situation. L'échographie cardiaque est donc essentielle pour le diagnostic et pour apprécier le retentissement valvulaire. Le traitement de référence est médico-chirurgical, assurant d'après Odds un taux de survie à 12 mois de 73 % contre 24 % en cas de traitement médical seul (0 % en l'absence de traitement ou traitement chirurgical seul) [81].

Sur valve native, l'ESCMID recommande une chirurgie précoce, dans les 7 premiers jours (AII), et un traitement antifongique par amphotéricine B liposomale seule ou en association avec la flucytosine pendant 6 à 8 semaines, avec un relais par fluconazole (BII).

Sur valve mécanique, la chirurgie la plus précoce est recommandée (AIII).

Si le matériel ne peut être enlevé, un traitement d'attaque par amphotéricine liposomale (5 mg/kg/j) ou caspofungine (50-70 mg/j) est recommandé (BIII), suivi par un traitement suppressif à vie par fluconazole (CIII).

De même, on recommande l'ablation de tout matériel étranger intracardiaque (*pacemaker*, défibrillateur implantable, assistance cardiaque).

Une surveillance prolongée pendant plusieurs années est indispensable, car certaines rechutes sur valves prothétiques ont été rapportées plus de 5 ans après l'épisode initial.

L'atteinte myocardique au cours des candidémies est fréquente (13-86 %), mais souvent méconnue. Elle relève d'un mécanisme identique à celle des lésions cérébrales, spléniques ou rénales (micro-abcès). Il est exceptionnel qu'elle soit isolée et/ou symptomatique : elle ne nécessite donc pas un traitement différent de celui de la candidémie ou de l'endocardite associée. La péricardite purulente candidosique est plus rare (5 à 11 % des patients), mais souvent fatale (mortalité : 76 %). Chez des patients non immunodéprimés, elle survient principalement dans un contexte de chirurgie thoracique. Le pronostic semble surtout dépendre de la réalisation d'une péricardectomie associée à l'amphotéricine liposomale ou au fluconazole [84].

Autres localisations

Si le diagnostic des localisations oculaires, ostéo-articulaires, méningées ou cardiaques ne prête généralement pas à confusion, il n'en est pas de même lors de l'isolement de *Candida* dans les urines, l'arbre trachéobronchique ou le liquide péritonéal chez des patients de réanimation sondés, intubés et ventilés ou au décours d'une chirurgie abdominale. La question posée est alors de faire la part entre infection et colonisation. Il est d'autant plus difficile d'en faire la distinction que la colonisation précède généralement l'infection. Il faut alors prendre en compte la situation clinique, l'état du patient, la répétition des prélèvements et se souvenir que la mise en évidence d'une colonisation multiple est un élément prédictif d'une infection fongique systémique à évoquer en particulier devant une situation de sepsis inexpliqué sans évolution favorable sous traitement antibiotique adapté aux germes retrouvés ou à large spectre.

Candidurie : infection ou colonisation ?

Il s'agit avant tout d'éliminer une contamination du prélèvement en le répétant, car les muqueuses intestinales et vaginales sont des niches écologiques de *Candida*. Aucun consensus n'existe sur la valeur limite de la quantification urinaire fongique pour faire la distinction entre colonisation et infection, et la leucocyturie n'est pas corrélée à l'importance de la candidurie. La prise en charge doit tenir compte de la présence de facteurs favorisants sur lesquels on peut intervenir : antibiothérapie à large spectre, sondage urinaire, anomalies morphologiques ou obstacles (*fungus balls* ou bézoards fongiques) des voies urinaires, manœuvres invasives urinaires, diarrhée et déséquilibre diabétique. La stratégie nécessite alors [84] :

- tout d'abord, d'enlever ou de changer les sondes urinaire ou urétérale ;
- ensuite, d'éliminer ou de traiter les facteurs prédisposants médicaux ;
- enfin, de mettre en place le traitement antifongique systémique chez les patients symptomatiques, neutropéniques, greffés rénaux ou ceux qui vont subir des manœuvres ou une chirurgie urologiques.

Le changement de sonde permet la stérilisation des urines dans moins de 20 % des cas. L'ablation des sondes urinaires, l'arrêt des antibiotiques, l'ajustement des glycémies entraînent la disparition spontanée de la candidurie chez environ 40 % des patients [84]. La cystite symptomatique sera traitée par du fluconazole (AIII).

Une pyélonéphrite aiguë peut compliquer une cystite à *Candida*, d'autant plus qu'il existe du matériel étranger, une obstruction, des anomalies des voies urinaires (bézoards fongiques) ou un diabète. Elle est plus généralement la conséquence d'une dissémination hématogène de *Candida*. Le tableau clinique est identique à celui d'une pyélonéphrite bactérienne et nécessite un traitement par du fluconazole ou de l'amphotéricine B liposomale, seule ou en association avec de la flucytosine (AIII) pendant 2 à 3 semaines.

Pneumonie

La pneumonie à *Candida* existe, mais elle est rare et généralement mortelle. Son diagnostic est rarement fait du vivant du malade, car les critères cliniques, radiologiques et mycologiques manquent ou sont non spécifiques. Le diagnostic de certitude est histologique, mais la biopsie pulmonaire n'est pas un examen de pratique courante. L'histologie peut même faire la distinction entre une atteinte pulmonaire d'origine hématogène (chez 40 % des patients candidémiques « non cancéreux » dans les séries autopsiques [81] : nodules milliaires parenchymateux) et celle liée à une inhalation (lésions inflammatoires avec hyphes fongiques autour des bronchioles). En revanche, la simple mise en évidence de *Candida sp.* par culture dans un prélèvement pulmonaire, qu'il s'agisse d'une aspiration, d'un lavage alvéolaire, d'un brossage protégé ou sur biopsie, ne permet pas de faire la distinction claire entre infection et colonisation [85]. Il faut savoir que la colonisation ou la contamination fongique de l'arbre trachéobronchique est fréquente et précoce chez un patient hospitalisé. C'est même le site profond le plus fréquemment colonisé (36 %) par *Candida* dans l'étude de Petri chez 435 patients non neutropéniques de réanimation (séjour de plus de 10 jours) [86]. L'explication est simple : 20 à 55 % des individus hébergent naturellement *Candida* dans leur oropharynx et ce pourcentage augmente en cas de prescription d'antibiotiques ou de stéroïdes. Örtqvist montre que 13 % (32/245) des patients acquièrent une colonisation par *Candida* au niveau de l'arbre trachéobronchique après 72 h d'hospitalisation [87]. Chez des patients de réanimation, intubés et ventilés depuis plus de 3 jours, le taux de colonisation bronchique atteint 40 % (10/25), alors que seulement 8 % des patients (2/25) sont infectés (diagnostic histologique, prélèvements en *post-mortem* immédiat) [88]. Ainsi, au moins 8 fois sur 10, la présence de *Candida* dans les bronches ne traduit pas une infection. L'introduction de critères quantitatifs (103 UFC/mL pour le brossage protégé, 104 UFC/mL pour le lavage alvéolaire) ne permet pas la distinction entre simple colonisation et véritable infection. Une fois de plus, le diagnostic doit donc reposer sur un faisceau d'arguments associant des critères cliniques de terrain, des symptômes (syndrome infectieux, atteinte parenchymateuse pulmonaire ne répondant pas à un traitement antibiotique « adapté », gravité clinique), des critères mycologiques (positivité répétée de prélèvements ciblés, critères quantitatifs, notion de colonisation fongique sur plusieurs sites), éventuellement des données histologiques et l'absence d'étiologie alternative. Si cette énumération reste théorique, elle traduit l'absence de critères simples et scientifiquement validés.

Sous réserve de la présence de certains de ces critères et en fonction de la gravité clinique, un traitement antifongique peut être débuté. Aucun schéma thérapeutique n'a été validé : en situation optimale de diagnostic, le traitement recommandé est logiquement l'association amphotéricine B ± flucytosine au moins initialement, au besoin en utilisant une formulation lipidique. Le fluconazole et les nouveaux antifongiques pourraient être utilisés, mais ont été peu évalués.

Péritonite

La simple mise en évidence de *Candida* sur un prélèvement péritonéal ne signe pas une péritonite à *Candida*. En effet, on retrouve du *Candida* dans 3 à 4 % des péritonites communautaires ou nosocomiales [65].

Un consensus existe cependant si le tableau clinique est celui d'une péritonite aiguë associée à des prélèvements profonds peropératoires positifs à *Candida*, avec ou sans bactérie associée, et plus particulièrement chez des patients identifiés à risque de péritonite fongique (perforation sus-mésocolique, perforation traitée tardivement après 24 heures, immunodéprimés, patients cirrhotiques, perforation sur pancréatite, ou péritonite avec critères de gravité clinique). Cette entité est distincte de la péritonite à *Candida* sur dialyse péritonéale qui est un tableau bien individualisé, relativement fréquent (6 à 18 % de patients en dialyse péritonéale depuis 2 à 7 ans), faisant généralement suite à un épisode d'infection péritonéale bactérienne (60 %), avec une mortalité de l'ordre de 38 % et qui justifie une prise en charge bien spécifique (ablation du cathéter, traitement local et/ou systémique) [84, 89].

La péritonite fongique sur perforation digestive ou postopératoire se caractérise par la présence, dans près de 25 % des cas, d'une dissémination fongique (candidémie, localisation profonde à distance), alors que celle-ci est peu fréquente chez le dialysé péritonéal. Cette dissémination est bien mise en évidence par l'étude de Pétri [86] qui retrouve comme facteurs de risque de mycoses invasives en réanimation la présence d'une péritonite (OR : 11,3), d'une suppuration abdominale (OR : 10), d'une pathologie intra-abdominale (OR : 5,14) ou gastro-intestinale (OR : 8,14). Dans ces situations, le traitement antifongique doit être débuté rapidement. Le fluconazole ou l'amphotéricine B déoxycholate sont recommandés, seuls ou associés à la flucytosine pour certains. Les injections locales d'antifongiques ne sont plus recommandées [84].

La culture positive de drains péritonéaux est un critère moins formel d'infection que des prélèvements peropératoires profonds, mais cela nécessite de réévaluer le patient en fonction du tableau clinique, de la pérennité de l'écoulement et de la mise en évidence d'une collection profonde.

Infections aspergillaires

Aspergillus sp. est une moisissure opportuniste ubiquitaire qui pénètre habituellement l'organisme par inhalation en entraînant une infection chez les patients ayant un déficit sévère de leur immunité (neutropénie prolongée inférieure à 100/mm^3, chimiothérapies cytotoxiques, greffés d'organe ou de moelle ou hémopathies aiguës, corticothérapie, infection par le VIH) et, bien plus rarement, chez des sujets apparemment « sains » (sujets âgés, alcooliques chroniques, diabétiques).

Aspergillose pulmonaire invasive (API)

L'API est la forme la plus foudroyante des présentations d'aspergilloses [90]. Il s'agit d'une infection opportuniste qui survient chez des patients immunodéprimés : patients allogreffés, atteints d'une tumeur solide, d'une hémopathie ou sous chimiothérapie, et transplantés [37, 91, 92]. L'incidence de l'API a considérablement augmenté ces dernières années avec de nouveaux patients à risque, en particulier les patients avec un syndrome lymphoprolifératif [37] et les patients sous corticoïdes [93].

Malgré les progrès en termes diagnostiques et thérapeutiques avec l'apparition du voriconazole en 2002 puis du posaconazole en 2007 [91], la mortalité globale reste supérieure à 30 % [49, 94] en raison des comorbidités, mais aussi du retard thérapeutique lié aux difficultés à poser le diagnostic [95].

L'API est caractérisée par l'invasion des bronches puis du parenchyme pulmonaire par des filaments d'*Aspergillus*, secondaire à l'inhalation quotidienne de centaines de spores aspergillaires par des patients immunodéprimés.

L'incidence de l'API est estimée entre 7 et 13 % chez les allogreffés avec deux pics [96] : le premier à la phase précoce de l'allogreffe après la première semaine d'aplasie, et le second, plus tardif, autour du troisième mois lors du traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs de la GVH [37, 94].

L'incidence est estimée entre 0,5 et 8 % en cas d'autogreffe et semble être liée à la durée de la neutropénie [90, 97].

La symptomatologie est aspécifique : toux quasi permanente (92 % des cas), détresse respiratoire, hypoxie [22] et fièvre résistante à l'antibiothérapie, parfois masquée par l'administration concomitante de corticoïdes. La croissance angio-invasive (ou tropisme vasculaire) est responsable d'hémorragies, de thromboses et de nécroses tissulaires.

Le diagnostic doit être le plus précoce possible. Les hémocultures sont toujours stériles.

Le scanner thoracique est très contributif en cas de suspicion d'API par la recherche de certains signes, dont le signe du halo, signe précoce car visible dès la première semaine dans 60 % des cas [98] autour d'une lésion parenchymateuse qui traduit l'hémorragie et l'œdème périlésionel. D'autres signes sont décrits :

des micro- ou macronodules, des zones de consolidation alvéolaire, des lésions excavées ou encore des épanchements pleuraux. Le caractère multiple des lésions pulmonaires semble être un facteur pronostic de mortalité [27].

Le signe du halo n'est toutefois pas spécifique et peut s'observer dans d'autres pathologies (carcinome ou lymphome broncho-alvéolaire, sarcoïdose, amylose, Wegener, pneumonie à herpès virus, etc.) [99]. L'imagerie est également évolutive, le nodule augmente à J7, puis se forme un croissant gazeux vers J10 au moment de l'aplasie.

Le diagnostic repose sur des examens mycologiques ciblés. Il s'agit de réaliser des tests directs avec la recherche d'*Aspergillus* sur une expectoration, un LBA ou encore un site habituellement stérile tel que la plèvre. La mise en évidence d'*Aspergillus* dans le poumon a une valeur prédictive positive de 80-90 % [100]. Elle est plus fréquente en cas de polynucléaires neutrophiles > 100 et en l'absence de leucémie aiguë [101], mais est moins évidente chez des patients BPCO souvent multicolonisés.

La recherche d'anticorps anti-aspergillaires n'est pas contributive pour le diagnostic d'API, car l'immunodépression sévère de ces patients ne leur permet pas de développer une réponse humorale satisfaisante. De plus, la synthèse d'immunoglobulines nécessite 2 à 3 semaines, alors que la maladie est rapidement évolutive.

L'analyse microbiologique fait appel à des tests indirects par la recherche d'antigènes circulants, tels que le galactomannane et le (1,3)-ß-D-glucane.

Les recommandations de l'ECIL suggèrent de doser deux fois par semaine l'Ag galactomannane des patients à haut risque d'API [102].

Le diagnostic d'API probable, possible ou prouvée repose sur l'association de critères cliniques et microbiologiques dans une population définie à risque.

L'EORTC-MSG (*European Organization for Research and Treatment of Cancer – National Institute of Allergy and Infections Deseases Mycoses Study Group*) a défini en 2002 puis corrigé en 2008 des critères diagnostiques d'API afin d'homogénéiser les populations dans les études et de prendre en compte la cinétique d'évolution scannographique et microbiologique (Tableau 226.8) [103].

Tableau 226.8

Critères diagnostiques de l'aspergillose selon l'EORTC.

Facteurs hôtes	Critères cliniques	Critères microbiologiques
– PNN 10 jours – Déficits immunitaires congénitaux – Immunosuppresseurs ≥ 90 jours : • ciclosporine • anti-TNF • anti-CD52 • analogues nucléosidiques – Receveur d'allogreffe de CSH – Corticothérapie ≥ 0,3 mg/kg/j prednisone > 3 semaines	**Critères scannographiques** – Lésion dense, bien circonscrite avec ou sans halo – Signe du croissant gazeux – Lésion excavée – Anomalie endobronchique (trachéobronchite)	**Tests directs** – Direct + expectoration ou LBA – Culture + expectoration ou LBA – Culture + dans site habituellement stérile **Tests indirects** – Ag GM + plasma, sérum ou LBA – (1,3)-ß-D-glucane + dans le sérum

En pratique, on retient plusieurs définitions :

- l'API prouvée correspond à une invasion tissulaire et une culture positive ;
- l'API probable correspond à l'association d'un critère « hôte », d'un critère clinique et d'un critère microbiologique ;
- l'API possible correspond à l'association d'un critère « hôte », d'un critère clinique sans critère mycologique, et impose l'exclusion d'un diagnostic alternatif.

Traitement de l'aspergillose invasive

La première mesure préventive consiste à surveiller l'environnement et isoler préventivement les patients à risque (filtres à air et ventilation en pression positive).

Les sociétés savantes (ECIL et IDSA) ont défini plusieurs stratégies thérapeutiques : prophylaxie primaire, secondaire, probabiliste, et préemptif ou documenté [104].

Prophylaxie primaire

- Lors de l'induction de leucémie aiguë ou de syndrome myélodysplasique, l'IDSA et l'ECIL recommandent l'utilisation du posaconazole.
- En cas d'allogreffe, il conviendra d'administrer du fluconazole (ECIL) jusqu'à la prise de la greffe, et du posaconazole (IDSA et ECIL) en cas de GVD.

Prophylaxie secondaire

Il n'existe qu'une seule étude prospective non randomisée, ce qui explique le degré AIII de recommandation de l'ECIL. Aucune molécule n'est recommandée en particulier, il faut tenir compte de la réponse antérieure à l'antifongique utilisé.

Traitement probabiliste

Il concerne les patients neutropéniques (profonds et prolongés) avec une fièvre d'origine inconnue persistant pendant 4-7 jours malgré une antibiothérapie à large spectre, ou ayant une recrudescence de la fièvre (clinique et imagerie normales, prélèvements négatifs).

Les molécules recommandées sont : AmBisome® (A1 IDSA, A1 ECIL), caspofungine (A1 IDSA, A1 ECIL), voriconazole (A1 IDSA, B1 ECIL), autres AmB (A1 IDSA, B/D1 ECIL), micafungine (B2 ECIL).

Préemptif ou documenté

Il s'agit toujours d'infections graves nécessitant un traitement antifongique systémique associé généralement à un traitement chirurgical. Le voriconazole est recommandé en première intention (A1 IDSA et ECIL) par voie IV à la dose de 6 mg/kg/12 h à J1 puis 4 mg/kg/12 h. Il a démontré sa supériorité sur l'amphotéricine conventionnelle, aussi bien en termes d'efficacité que de tolérance [49]. On propose en alternative l'amphotéricine B liposomale (A1 IDSA, B1 ECIL) à la dose de 3 mg/kg/j, en particulier si le patient est sous prophylaxie azolée. En troisième ligne, on utilisera la caspofungine ou le posaconazole (200 mg/6 h). Une bithérapie est indiquée en cas d'échec à J7, de mauvaise tolérance à la première ligne (amphotéricine B liposomale, posaconazole, itraconazole, caspofungine, micafungine). La durée du traitement est de 6 à 12 semaines.

Intérêt d'une surveillance scannographique rapprochée

Il existe des variations interindividuelles des concentrations sériques des azolés, il est donc indispensable de les surveiller au cours du traitement et on recommande de doser le posaconazole et le voriconazole à J5-7.

Le passage à un traitement oral par voriconazole ou itraconazole est possible, en l'absence de troubles du transit, dès les signes d'amélioration du sepsis, permettant une réduction significative du coût du traitement.

Aspergillose du patient immunocompétent

A. fumigatus peut être responsable de plusieurs atteintes cliniques, parfois complexes, chez le malade atteint de maladies respiratoires chroniques (BPCO, emphysème, asthme chronique ou dilatation des bronches.

On distingue :

- la pneumonie chronique nécrosante. Elle correspond à l'apparition de lésions excavées et évolue en général en moins de 3 mois ;
- la pneumonie chronique cavitaire. Elle survient sur un poumon pathologique, siège d'une lésion déjà excavée au sein de laquelle le champignon va se développer lentement et finir par déborder les parois cavitaires. Ces lésions excavées sont classiquement des séquelles de tuberculose, des dystrophies bronchiques au sein d'une pneumopathie fibrosante, des cavités de lobectomie ou de pleurectomie. Son évolution est en général plus lente que la forme chronique nécrosante ;
- l'aspergillome, correspondant au confinement du champignon dans une cavité préexistante sous la forme le plus souvent d'un grelot. Il peut également évoluer vers la forme chronique cavitaire ;
- la bronchite aspergillaire, rare, pouvant survenir sans antécédent respiratoire.

L'aspergillose invasive est la forme la plus grave des manifestations pulmonaires. Elle a été identifiée comme maladie émergente survenant chez des patients non neutropéniques et des patients de réanimation n'ayant pas les prédispositions d'immunodépression connues. Le facteur de risque principalement retrouvé est la corticothérapie dans plusieurs types de population :

- les transplantés d'organes solides (notamment pulmonaires), sous corticoïdes au long cours ;
- les patients dont les défenses pulmonaires locales ne sont pas altérées par le traitement médicamenteux, mais par une pathologie pulmonaire sous-jacente, notamment la BPCO. En effet, cette population

semble être à risque pour diverses raisons : colonisation fréquente des voies aériennes à *Aspergillus*, hospitalisations récentes, corticothérapie inhalée, voire systémique, antibiothérapies multiples, etc.

D'autres facteurs de risque sont décrits : le diabète, l'infection par le VIH, le cancer solide, qu'il soit traité ou non, la cirrhose et les connectivites sous corticothérapie [105, 106].

Plus récemment, on a décrit 9 cas d'API chez 40 patients admis en réanimation pour une grippe H1N1 [107].

L'incidence d'AI en réanimation varie entre 0,3 et 5,8 % selon les études [10, 38], avec une mortalité supérieure à 80 % [108].

Le diagnostic d'AI chez l'immunocompétent est difficile car la suspicion clinique est souvent faible, les symptômes sont aspécifiques (fièvre, toux, expectorations purulentes, etc.) et la description radiologique de l'AI diffère de la présentation classique des immunodéprimés. La persistance d'une infection pulmonaire malgré une antibiothérapie bien conduite et d'anomalies radiologiques chez un patient ayant un facteur de risque d'AI doivent inciter à rechercher l'*Aspergillus* dans les sécrétions pulmonaires et/ou par une antigénémie galactomannane.

Blot et son équipe ont rédigé un algorithme diagnostique qui permettrait de différencier colonisation et AI chez un patient de réanimation ayant des prélèvements endotrachéaux positifs à *Aspergillus* [109]. Cet algorithme intègre quatre critères. II est probable si (les quatre critères doivent être réunis) :

- culture d'*Aspergillus* positive dans un prélèvement pulmonaire bas ;
- présence d'un signe clinique compatible parmi : fièvre persistante à J3 d'une antibiothérapie adaptée, douleur thoracique pleurale, dyspnée, hémoptysie, insuffisance respiratoire malgré le support ventilatoire et l'antibiothérapie adaptée ;
- imagerie thoracique anormale ;
- critère parmi :
  – présence d'un facteur de risque « hôte » : neutropénie, pathologie oncohématologique sous chimiothérapie, corticothérapie > 20 mg/j d'équivalent prednisone, BPCO, cirrhose décompensée,
  – culture semi-quantitative d'*Aspergillus* positive dans le LBA.

Le diagnostic microbiologique repose sur la culture des prélèvements pulmonaires et la détection de l'antigène galactomannane. La recherche d'anticorps est peu utile, car elle dépend du statut immunitaire du patient.

Le traitement doit être le plus précoce possible en raison du pronostic péjoratif de cette pathologie.

Il n'existe néanmoins pas de recommandations d'un traitement préventif chez le non neutropénique.

Le traitement est le même que chez le neutropénique et repose sur l'utilisation en première intention du voriconazole.

Autres localisations aspergillaires

Les atteintes sinusiennes ou otitiques sont également possibles avec extension à l'œil ou au cerveau. L'atteinte cérébrale, présente dans 10 à 20 % des cas, rarement isolée, est de pronostic sombre, et nécessite, si possible, un traitement chirurgical associé au traitement médical.

Bien que les hémocultures restent souvent négatives, *Aspergillus sp.* ne représentant habituellement que 0,5 à 2 % des fongémies, de nombreuses atteintes localisées sont décrites (endocardites, spondylodiscites, péricardites, atteintes rénales ou cutanées) [110].

Autres infections fongiques systémiques

D'autres agents fongiques moins fréquents sont à l'origine d'infections sévères chez l'homme. Leur présence chez des patients de réanimation tient à leur gravité clinique, au retard ou à l'errance diagnostique, compte tenu de leur rareté.

Infections à *Cryptococcus sp.*

Cryptococcus sp. est responsable d'atteinte méningo-encéphalique et pulmonaire avec un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë chez les patients séropositifs pour le VIH et très immunodéprimés (CD4 < 100/mm^3), mais aussi chez les transplantés d'organes solides, notamment rénaux. La mortalité est très élevée (20 % dans les pays industrialisés et 50 % dans les pays en voie de développement) et atteint 100 % en cas de traitement inapproprié.

Le bilan doit être exhaustif et comporter des hémocultures, un examen des urines, une ponction lombaire avec la mesure de pression du LCR et un LBA en cas d'atteinte pulmonaire. L'antigène cryptococcique peut

être recherché dans le LCR, le sérum et le LBA ; il est très sensible et spécifique, en particulier chez le patient VIH [102].

Le traitement est l'amphotéricine B associée à la flucytosine pendant 2 semaines, relayées par le fluconazole : 400 mg/j *per os* pendant 8 semaines puis 200 mg/j *per os* jusqu'à obtention d'une réponse immunologique et virologique au traitement antirétroviral chez le patient VIH. Le traitement sera poursuivi pendant 6 à 12 mois en cas de transplanté d'organe solide.

Le traitement antifongique sera associé à des ponctions lombaires itératives, voire une dérivation ventriculopéritonéale en cas d'atteinte neurologique avec une hyperpression du LCR.

En cas d'atteinte pulmonaire, le traitement repose sur le fluconazole : 400 mg/j *per os* pendant 6 à 12 mois [111].

Le traitement antirétroviral devra être introduit une fois les prélèvements stérilisés, soit après 3 à 4 semaines de traitement.

Pneumocystose

Pneumocystis jirovecii est un champignon atypique transmissible par voie respiratoire par les sujets infectés ou colonisés, responsable d'infections pulmonaires [112].

La gravité de la pathologie est essentiellement liée à la réaction inflammatoire locale délétère. Les patients à risque sont : les sujets séropositifs pour le VIH avec un taux de CD4 < 200/mm^3, transplantation d'organes solides, hémopathie traitée par corticoïdes, immunosuppresseurs, chimiothérapie, anticorps monoclonaux, allogreffe de moelle, cancers solides, maladies de système sous corticoïdes et/ou immunosuppresseurs.

La présentation clinique associe une pneumopathie diffuse hypoxémiante, avec ou sans fièvre, aiguë ou subaiguë, avec une auscultation pulmonaire normale. La radiographie thoracique est normale dans 40 % des cas. Le scanner thoracique montre un syndrome interstitiel diffus avec des condensations, un épaississement des lignes septales et parfois des kystes et nodules.

Le diagnostic est fait sur un crachat induit ± LBA par un examen direct, l'immunofluorescence et la PCR, dont la valeur prédictive négative (VPN) avoisine 99 %. Le β-D-glucane est presque toujours positif.

La pneumocystose du patient non-VIH est de moins bon pronostic avec un diagnostic plus difficile, une évolution plus rapide, plus sévère et une mortalité plus élevée (20-50 % *vs* 8-14 %).

Le traitement de première ligne repose sur l'association : triméthoprime (15-20 mg/kg/j) + sulfaméthoxazole (75-100 mg/kg/j) pendant 14 jours si non-VIH *vs* 21 jours chez le VIH.

En alternative, on pourra utiliser la pentamidine (4 mg/kg/j) ou clindamycine (600 mg × 4/j), associée à de la primaquine (30 mg/j).

Chez le VIH, on associera une corticothérapie systémique en cas de pO_2 < 70 mmHg à dose décroissante :

- schéma *per os* : prednisone 40 mg × 2/j J1-J5 puis 40 mg/j J6-J10 puis 20 mg/j jusqu'à J21 ;
- schéma intraveineux : 1 mg/kg/6 h J1-J7 puis 1 mg/kg/12 h pendant 48 h puis 0,5 mg/kg/12 h pendant 48 h puis 1 mg/kg/j pendant 4 j [113].

Infections à *Acremonium sp.*

Acremonium sp. peut être cause de fongémies à point de départ d'un cathéter ou d'une chambre implantable. Quelques cas de localisations articulaires, notamment du genou, ont été rapportés et peuvent faire suite à un traumatisme local (plaie) favorisant la pénétration du champignon, toujours chez des patients fortement immunodéprimés (neutropénie). Le traitement antifongique optimal n'est pas connu. L'analyse de quelques publications montre que le traitement associe habituellement une option chirurgicale et un traitement par amphotéricine B. Les nouveaux azolés et les échinocandines pourraient fournir de bonnes alternatives thérapeutiques. Le facteur le plus important reste généralement la récupération de la neutropénie.

Infections à *Malassezia sp.*

Malassezia sp. a été rarement rapportée comme agent de fongémie à point de départ de cathéters, particulièrement lors de l'emploi d'une nutrition parentérale comportant des lipides et le plus souvent chez des patients immunodéprimés (nouveau-nés prématurés en particulier). La lipophilie de ce champignon peut expliquer cette association. L'utilisation d'un milieu de culture enrichi en lipides pourrait permettre de le mettre plus fréquemment en évidence, car il ne pousse pas sur les milieux habituels. Sa fréquence est donc probablement sous-estimée. Sur le plan thérapeutique, l'ablation du cathéter est indispensable et semble apporter la guérison sans nécessiter obligatoirement un traitement antifongique systémique (amphotéricine B déoxycholate).

Nouvelles mycoses émergentes

En 25 ans, la pathologie mycologique de l'homme a considérablement évolué. Vis-à-vis des agents pathogènes, l'évolution à partir de *Candida*, *Aspergillus* et *Cryptococcus* s'est faite dans un premier temps vers des souches de moindre sensibilité, puis secondairement vers des pathogènes émergents opportunistes de plus en plus fréquents, tels que zygomycètes, *Fusarium sp.*, *Endosporium sp.* ou *Trichosporon sp.*

Mucormycoses

Les zygomycoses ou mucormycoses [114] sont des champignons filamenteux opportunistes ubiquitaires appartenant à la classe des zygomycètes, habituellement saprophytes du sol, du compost, des fruits et des céréales. Ils sont source d'infections sévères chez des patients immunodéprimés par une hémopathie, un diabète, ou sont responsables d'atteinte cutanée chez des patients immunocompétents suite à des traumatismes telluriques [115].

Ils sont représentés majoritairement par *Rhizopus sp.*, *Mucor sp.*, *Rhizomucor sp.*, mais plus de 12 genres différents ont été rapportés [116, 117].

L'incidence des mucormycoses ne cesse de s'accroître, elle a été évaluée à 1,2 cas/million d'habitants en 2006 contre 0,7 cas/million d'habitants en 1997 en France. Elles représentent 7,2 % des infections fongiques invasives en hématologie [118].

L'augmentation de cette incidence est préoccupante en raison de la résistance naturelle de ces champignons à de nombreux traitements antifongiques et de la mortalité engendrée élevée [119].

Les principales localisations des mucormycoses sont pulmonaires (principalement dans les hémopathies et greffes de moelle ; elles représentent dans ce cas le principal diagnostic différentiel de l'API), rhinocérébrales, cutanées (principalement chez les brûlés) ou disséminées [116, 117].

La dissémination hématogène survient dans 23 % des cas du fait d'un tropisme vasculaire, source de thromboses et de nécrose tissulaire avec des localisations secondaires possibles, notamment cutanées, spléniques, hépatiques ou cérébrales. Si la mortalité globale a évolué en passant de 84 % dans les années 1950 à 47 % dans les années 1990, elle stagne depuis l'avènement des antifongiques les plus récents, avec de grandes variabilités en fonction du terrain et des formes cliniques. La mortalité atteint 67 % dans les formes rhinocérébrales, 83 % dans les formes pulmonaires multiples, et même 100 % dans les formes disséminées. Elle atteint un taux de 66 à 91 % dans les hémopathies malignes et les greffés de moelle.

D'autres localisations plus rares peuvent également être observées, comme les localisations gastro-intestinales, hépatiques, oculaires ou osseuses. La contamination se fait par l'inhalation de spores responsables d'une atteinte rhinocérébrale ou pulmonaire.

De récentes études ont montré que, parmi les récepteurs endothéliaux permettant cet envahissement vasculaire, figurait la GRP78 (*glucose regulated-protein 78*). L'élévation de la glycémie ou du taux sanguin en fer favoriserait l'expression de la GRP78. Cela pourrait expliquer en partie la susceptibilité de la population des diabétiques aux mucormycoses [120].

L'approche thérapeutique des mucormycoses est pluridisciplinaire et repose sur un triptyque : correction des facteurs favorisants, prise en charge chirurgicale majeure et rapide, et traitement antifongique initié le plus précocement possible.

Le contrôle des facteurs de risque repose sur l'équilibration du diabète, l'utilisation de facteurs de croissance de la lignée granuleuse en cas de neutropénie, la diminution, voire l'arrêt de la corticothérapie et des immunosuppresseurs.

Les infections à *Mucorales* se caractérisent par leur caractère nécrotique résultant de l'angio-invasion tissulaire par les champignons filamenteux. Cette nécrose tissulaire entraîne de fait une diminution de la pénétration des agents antifongiques dans les tissus infectés. Une prise en charge chirurgicale précoce avec exérèse de tous les tissus nécrosés apparaît donc comme une pierre angulaire du traitement, aussi bien pour diminuer la charge infectieuse fongique que pour favoriser l'action des thérapeutiques antifongiques initiées. Elle est particulièrement indiquée dans les atteintes rhino-orbito-cérébrales, des parties molles (principalement au décours de traumatismes telluriques) et en cas d'atteinte pulmonaire.

Les recommandations thérapeutiques actuelles [118] préconisent en première intention le recours à un dérivé lipidique d'amphotéricine B à forte dose : ≥ 5 mg/kg/jour en cas d'infection épargnant le système nerveux central et AmBisome® à 10 mg/kg/jour en cas d'atteinte du système nerveux central.

Le posaconazole (800 mg/j en deux prises) est dorénavant l'azolé de référence puisque la plupart des zygomycètes sont dans son spectre d'activité. Il pourrait représenter une alternative à l'amphotéricine B en traitement de sauvetage, voire un partenaire ou un relais oral. Actuellement, son meilleur usage se situe en relais oral après un traitement d'attaque de 10 à 14 jours par amphotéricine B liposomale à fortes doses,

après contrôle et stabilisation de l'infection. Le taux de réponse atteint 70 % en associant un antifongique actif et un geste de débridement chirurgical [116].

La durée du traitement ne peut être standardisée et doit tenir compte de la correction des facteurs favorisants (réduction de la corticothérapie, arrêt du chélateur de fer, correction de la neutropénie, prise en charge du diabète, lutte contre l'acidocétose) et de l'association à un geste chirurgical pour une excision des tissus nécrotiques plus ou moins radicale en fonction de sa possibilité, de l'évolution clinique, du stade et du pronostic de la maladie de fond. Elle s'échelonne entre quatre et six semaines, mais peut être prolongée davantage en cas de persistance de l'immunodépression et du caractère partiel ou absent d'un geste chirurgical dans des localisations complexes.

Scédosporioses

Il s'agit de champignons cosmopolites, saprophytes et opportunistes, présents en grande quantité dans la nature, le sol, les débris organiques et dans l'eau boueuse ou polluée. Ils peuvent coloniser (poumons des patients atteints de mucoviscidose) ou infecter l'homme par inoculation traumatique (plaie : peau, articulation, œil) ou par inhalation ou ingestion en donnant des infections localisées. Ils sont responsables d'infections profondes (spondylodiscites, endocardites, abcès du cerveau). La virulence de ces filamenteux et la complexité de la prise en charge sont particulièrement bien démontrées dans les cas d'infections à *S. apiospermum* chez l'immunocompétent.

Le caractère opportuniste explique son émergence chez les immunodéprimés profonds notamment infectés par le VIH, en cas de granulomatose septique chronique, chez les patients neutropéniques en oncohématologie ou chez les transplantés.

Scedosporium sp. représente environ un quart des infections fongiques par des champignons filamenteux hors *Aspergillus* lors de transplantation d'organes solides (TOS) (cœur, foie, poumon) et 29 % chez les greffés de moelle.

L'analyse rétrospective de Husain [121] sur 80 transplantés montre qu'il s'agit d'un événement habituellement précoce (60-75 % des cas) dans les six mois suivant la greffe, source d'infections disséminées dans 69 % des cas lors d'une greffe de moelle (n = 23) contre 46 % lors d'une greffe d'organe solide (n = 57). Une fongémie est présente dans respectivement 33 et 11 % des cas, alors que la fréquence de l'atteinte cérébrale est de 36 et 30 %. Cette fongémie est présente dans 40 % des cas d'infection à *S. prolificans* contre seulement 4,7 % en cas d'infections à *S. apiospermum*, mais les deux espèces ont été rapportées comme source d'endocardite. Le greffé de moelle est infecté plus précocement, plus fréquemment par *S. prolificans*. Elle survient en période de neutropénie et souvent fongémique, expliquant que la mortalité globale atteigne 68 % chez les greffés de moelle contre 54 % chez les TOS. Les facteurs prédictifs de mortalité sont corrélés à la gravité clinique (nécessité d'une prise en charge en soins intensifs, présence d'une fongémie, dissémination), alors qu'un traitement actif comme le voriconazole améliore la survie (OR : 10,4), de même que le recours à un geste chirurgical (OR : 5,5).

Dans tous les cas, le diagnostic de certitude est apporté avec l'aide du laboratoire et de la culture mycologique permettant d'analyser la conidiogenèse. Le prélèvement ciblé est fondamental, ainsi que la réalisation d'hémocultures. L'analyse du LCR est rarement informative, même en cas d'atteinte cérébrale : sa négativité n'élimine pas le diagnostic. Si la présence de filaments dans les tissus est informative, si elle permet d'affirmer l'infection invasive, elle ne permet pas toujours la distinction entre *Aspergillus sp*., *Fusarium sp*. et *Scedosporium sp*. car leurs filaments sont identiques.

Ces champignons sont caractérisés par l'inactivité de l'amphotéricine B et par une plus grande résistance de *S. prolificans* que *S. apiospermum* au voriconazole, expliquant parfois leur émergence sous ce traitement ou sous posaconazole [122, 123].

Le traitement par voriconazole (antifongigramme indispensable) reste la référence avec un taux de réponse favorable de 57 % qui oscille entre 29 % (œil/oreille) et 91 % (peau), pour atteindre 43 % dans les atteintes cérébrales et 48 % dans les formes disséminées [124].

La durée du traitement est difficilement standardisable, habituellement supérieure à 100 jours.

Fusarioses

Le genre *Fusarium sp*. correspond à des hyalohyphomycètes (champignons à filaments cloisonnés hyalins) et regroupe plus de 50 espèces de champignons filamenteux non pigmentés, ubiquitaires, cosmopolites, opportunistes et saprophytes du sol et des plantes. Seules une douzaine d'espèces sont pathogènes chez l'homme ; parmi les plus fréquentes, on retrouve *Fusarium solani* (50 %), *Fusarium oxysporum* (20 %), *Fusarium verticilloides* (10 %), *Fusarium* moniliforme (10 %). Le terrain favorisant des fusarioses disséminées est constitué par les immunodéprimés comme les leucémies aiguës (90 % des cas), les myélomes, les cancéreux,

les greffés de moelle ou d'organes solides ou encore les brûlés. Les facteurs favorisants sont la neutropénie profonde (< 100/mm^3) et son caractère prolongé (> 10 jours), une corticothérapie à fortes doses, le déficit de l'immunité cellulaire T et des signes cutanés d'infection comme une onychomycose. Ces infections disséminées se distinguent de celles survenant chez les immunocompétents, dont le tableau clinique est localisé et le pronostic bien moins grave (kératite, kératite sur lentille, onychomycose). La porte d'entrée est habituellement respiratoire (aérocontamination), cutanée, post-traumatique, ou à point de départ d'une onychomycose à *Fusarium sp*. qui, chez l'immunodéprimé, se réchauffe (cellulite péri-unguéale) souvent au moment de la dissémination.

Une fusariose disséminée peut être évoquée devant :

- un tableau clinique non spécifique, comme pour toutes les autres mycoses émergentes, proche de celui des aspergilloses, associant principalement une fièvre (92 % des cas) résistante au traitement antibiotique ;
- des localisations cutanées, présentes dans 50 à 90 % des cas, et qui sont en revanche évocatrices :
  - présence de papules ou nodules d'âge différent, inflammatoires et douloureux, disséminés mais localisés aux extrémités. Ils évoluent rapidement vers une nécrose centrale noirâtre ressemblant à un *Ecthyma gangrenosum* et s'associent dans 15 à 20 % des cas à des douleurs musculaires. Ces lésions cutanées apparaissent entre 5 jours avant et 13 jours après la positivité de l'hémoculture ; leur présence nécessite la réalisation systématique d'hémocultures fongiques, positives dans 50 à 60 % des cas. La biopsie de ces lésions permet d'identifier des filaments septés identiques à ceux d'*Aspergillus* ou de *Scedosporium*, mais avec des critères morphologiques (bords parallèles, dichotomie à angle aigu ou droit) qui peuvent être distinctifs, et permet la mise en culture indispensable pour affirmer l'infection à *Fusarium sp*.,
  - d'autres localisations sont possibles, notamment pulmonaires, sinusiennes ou cellulitiques péri-orbitaires, oculaires ou encore cérébrales : ces localisations sont à rechercher impérativement, notamment les localisations pulmonaires (54 %, douleurs thoraciques, toux, hémoptysie) mimant une aspergillose invasive du fait d'un tropisme vasculaire proche de celui d'*Aspergillus sp.* et des *Mucorales*, sinusiennes (11 %) ou oculaires (endophtalmie) qui peuvent faire modifier la prise en charge thérapeutique. Leur présence multiplie environ par deux le risque de décès qui est globalement de 75 % en cas de formes disséminées contre 36 %. Cette différence persiste même après avoir corrigé la neutropénie. Dans certaines populations à risque, le délai de survenue peut également être évocateur [125].

Chez les greffés de moelle, on décrit trois pics d'incidence, reflet des différents facteurs de risque : le pic précoce, dans les jours qui suivent la greffe (médiane J16, mortalité : 92 %), est secondaire à la neutropénie. Le second pic, autour de J70 (mortalité : 72 %, soit un mois environ avant le pic d'aspergillose), traduit l'effet des corticoïdes utilisés pour limiter le rejet aigu. Un troisième pic d'incidence survient plus d'un an après la greffe et traduit le déficit de l'immunité cellulaire lié à la prise en charge du rejet chronique (mortalité : 74 %). Dans cette population, la durée médiane de survie après le diagnostic est de 13 jours avec 13 % de survie à J90 : la porte d'entrée est fréquemment reliée à une onychomycose justifiant donc un dépistage et une prise en charge préalable. Chez les TOS, la fusariose est à la fois plus tardive (après M9), plus localisée et globalement d'un pronostic moins catastrophique (mortalité : 33 %). Le rôle pronostique des facteurs d'immunodépression est important et doit être pris en compte dans la stratégie thérapeutique. Hormis le caractère disséminé de l'infection (HR : 3,6), les facteurs prédictifs de mortalité sont, en analyse multivariée, la persistance de la neutropénie (HR : 5,4) et la présence d'un traitement corticoïde (HR : 2,2). Si les deux sont présents, la survie à J90 est alors de 0 % contre 4 % si seule la neutropénie persiste, 30 % si la neutropénie est corrigée avec la persistance de la corticothérapie et jusqu'à 66 % si ces deux facteurs sont absents.

Pour un diagnostic précoce, il faut insister sur l'intérêt des biopsies des lésions cutanées et des hémocultures fongiques spécifiques (Mycosis IC/F) qui permettent de gagner 10 à 35 heures sur le délai de positivité en fonction du *Fusarium* par rapport au milieu Bactec® Plus Aerobic/F [126].

Les *Fusarium sp.* sont relativement résistants aux antifongiques et la stratégie thérapeutique optimale n'est pas connue. Mais certains points peuvent être soulignés :

- une prise en charge chirurgicale doit être discutée au cas par cas pour réaliser un débridement cutané ou un drainage de sinus afin d'obtenir l'ablation des tissus nécrotiques ;
- l'ablation de cathéters, surtout s'il existe une fongémie.

L'amphotéricine B sous forme lipidique à fortes doses ou les nouveaux triazolés, voriconazole ou posaconazole, peuvent être utilisés. Les échinocandines sont inactives.

Trichosporonoses

Les filamenteux ne sont pas les seules espèces émergentes. Parmi les levures, domaine habituellement monopolisé par *Candida* et *Cryptococcus*, *Trichosporon sp*. occupe dorénavant une place de choix, même si l'incidence paraît faible (0,4-0,5 % en hématologie).

Dans les formes cliniques les plus sévères, le terrain comporte les populations classiques déjà citées : immunodépressions sévères, neutropénies prolongées, hémopathie ou cancer, greffés de moelle et transplantés d'organes solides, prématurés, brûlés. Des trichosporonoses profondes mais localisées sont possibles dans des populations moins débilitées (diabétiques, corticothérapie prolongée, dialyse péritonéale ou polypathologies de réanimation), sans les facteurs favorisants classiques, avec des pronostics différents [127].

C'est parfois la prescription d'un traitement antifongique préalable, notamment de l'amphotéricine B ou des échinocandines, qui peut favoriser cette émergence [128, 129].

La symptomatologie clinique est peu spécifique, proche de celles de candidoses : persistance de la fièvre malgré une antibiothérapie ou un traitement antifongique inadapté, signes cutanés fugaces et peu spécifiques comparés à ceux des fusarioses. À visée diagnostique, l'hémoculture est de loin l'examen le plus important car elle est positive dans 50 à 80 % des cas. La fréquence élevée des fongémies explique un risque élevé de localisations secondaires proche de 60 à 80 % contre 10 à 20 % dans les candidémies. Elles sont à rechercher systématiquement, notamment pulmonaires (27 %), cardiaques, rénales, cérébrales, oculaires ou ostéo-articulaires. Les localisations hépatiques peuvent mimer une candidose hépatosplénique.

Certaines localisations peuvent n'apparaître qu'à distance, après réascension des neutrophiles [130].

La prise en charge thérapeutique se caractérise par l'absence de traitement de référence. L'amphotéricine B n'est pas active sur toutes les espèces de *Trichosporon* et, si elle doit être utilisée en monothérapie, il est préférable d'utiliser une posologie élevée. La caspofungine et les autres échinocandines sont inactives sur l'ensemble des *Trichosporon sp.* Le voriconazole peut être recommandé en première intention, compte tenu de son activité régulière *in vitro*, de sa disponibilité en forme injectable, et sous réserve du contrôle des taux sériques. Le posaconazole a des CMI proches, mais est moins pratique d'utilisation en cas de sepsis grave (forme orale uniquement). L'ablation des cathéters peut être déterminante.

Références

[1] Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L., et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* févr 2006;34(2):344–353.

[2] Vincent J.L., Rello J., Marshall J., et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2 déc 2009;302(21):2323–2329.

[3] Lamagni T.L., Evans B.G., Shigematsu M., et al. Emerging trends in the epidemiology of invasive mycoses in England and Wales (1990-9). *Epidemiol Infect.* juin 2001;126(3):397–414.

[4] Tortorano A.M., Kibbler C., Peman J., et al. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents.* mai 2006;27(5):359–366.

[5] Bassetti M., Righi E., Costa A., et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis.* 2006;6:21.

[6] Bille J., Marchetti O., Calandra T. Changing face of health-care associated fungal infections. *Curr Opin Infect Dis.* août 2005;18(4):314–319.

[7] Sendid B., Cotteau A., François N., et al. Candidaemia and antifungal therapy in a French University Hospital: rough trends over a decade and possible links. *BMC Infect Dis.* 2006;6:80.

[8] Lortholary O., Desnos-Ollivier M., Sitbon K., et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2011;55(2):532–538.

[9] Cohen Y., Karoubi P., Adrie C., et al. Early prediction of *Candida glabrata* fungemia in non neutropenic critically ill patients. *Crit Care Med.* mars 2010;38(3):826–830.

[10] Garnacho-Montero J., Amaya-Villar R., Ortiz-Leyba C., et al. Isolation of *Aspergillus spp.* from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. *Crit Care Lond Engl.* juin 2005;9(3):R191–R199.

[11] Hsu D.I., Nguyen M., Nguyen L., et al. A multicentre study to evaluate the impact of timing of caspofungin administration on outcomes of invasive candidiasis in non-immunocompromised adult patients. *J Antimicrob Chemother.* août 2010;65(8):1765–1770.

[12] Morrell M., Fraser V.J., Kollef M.H. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2005;49(9):3640–3645.

[13] Ellepola A.N.B., Morrison C.J. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *J Microbiol Seoul Korea.* févr 2005;43: Spec No:65-84.
[14] Fricker-Hidalgo H., Chazot F., Lebeau B., et al. Use of simulated blood cultures to compare a specific fungal medium with a standard microorganism medium for yeast detection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* févr 1998;17(2):113–116.
[15] Meyer M.H., Letscher-Bru V., Jaulhac B., et al. Comparison of Mycosis IC/F and plus Aerobic/F media for diagnosis of fungemia by the bactec 9240 system. *J Clin Microbiol.* févr 2004;42(2):773–777.
[16] Cobos-Trigueros N., Morata L., Torres J., et al. Usefulness of time-to-positivity in aerobic and anaerobic vials to predict the presence of *Candida glabrata* in patients with candidaemia. *J Antimicrob Chemother.* déc 2013;68(12):2839–2841.
[17] Lacroix C., Gicquel A., Sendid B., et al. Evaluation of two matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) systems for the identification of *Candida* species. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* févr 2014;20(2):153–158.
[18] Cuenca-Estrella M., Verweij P.E., Arendrup M.C., et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* déc 2012;18(Suppl 7):9–18.
[19] Telenti A., Steckelberg J.M., Stockman L., et al. Quantitative blood cultures in candidemia. *Mayo Clin Proc.* nov 1991;66(11):1120–1123.
[20] Stevens D.A. Molecular epidemiology of *Candida*. *J Clin Microbiol.* juill 2002;40(7):2710.
[21] Rimek D., Singh J., Kappe R. Cross-reactivity of the PLATELIA CANDIDA antigen detection enzyme immunoassay with fungal antigen extracts. *J Clin Microbiol.* juill 2003;41(7):3395–3398.
[22] Sendid B., Poirot J.L., Tabouret M., et al. Combined detection of mannanaemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *J Med Microbiol.* mai 2002;51(5):433–442.
[23] Prella M., Bille J., Pugnale M., et al. Early diagnosis of invasive candidiasis with mannan antigenemia and antimannan antibodies. *Diagn Microbiol Infect Dis.* févr 2005;51(2):95–101.
[24] Pfeiffer C.D., Fine J.P., Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mai 2006;42(10):1417–1427.
[25] Leeflang M.M., Debets-Ossenkopp Y.J., Visser C.E., et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4: CD007394.
[26] Sulahian A., Boutboul F., Ribaud P., et al. Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric hematology units during a 4-year prospective study. *Cancer.* 15 janv 2001;91(2):311–318.
[27] Caillot D., Mannone L., Cuisenier B., et al. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;7(Suppl 2):54–61.
[28] Mennink-Kersten M.A.S.H., Donnelly J.P., Verweij P.E. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis.* juin 2004;4(6):349–357.
[29] Marr K.A., Balajee S.A., McLaughlin L., et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis.* 1 août 2004;190(3):641–649.
[30] Boutboul F., Alberti C., Leblanc T., et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: increasing antigenemia is associated with progressive disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 avr 2002;34(7):939–943.
[31] Shao P.L., Huang L.M., Hsueh P.R. Invasive fungal infection : laboratory diagnosis and antifungal treatment. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* juin 2006;39(3):178–188.
[32] Mikulska M., Furfaro E., Del Bono V., et al. Piperacillin/tazobactam (Tazocin™) seems to be no longer responsible for false-positive results of the galactomannan assay. *J Antimicrob Chemother.* juill 2012;67(7):1746–1748.
[33] Gangneux J.P., Lavarde D., Bretagne S., et al. Transient aspergillus antigenaemia: think of milk. *Lancet.* 6 avr 2002;359(9313):1251.
[34] Aubry A., Porcher R., Bottero J., et al. Occurrence and kinetics of false-positive *Aspergillus* galactomannan test results following treatment with beta-lactam antibiotics in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol.* févr 2006;44(2):389–394.
[35] Hayden R., Pounds S., Knapp K., et al. Galactomannan antigenemia in pediatric oncology patients with invasive aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J.* sept 2008;27(9):815–819.
[36] Asano-Mori Y., Kanda Y., Oshima K., et al. False-positive *Aspergillus* galactomannan antigenaemia after haematopoietic stem cell transplantation. *J Antimicrob Chemother.* févr 2008;61(2):411–416.

[37] Lortholary O., Gangneux J.P., Sitbon K., et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* déc 2011;17(12):1882–1889.
[38] Meersseman W., Vandecasteele S.J., Wilmer A., et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2004;170(6):621–625.
[39] Ostrosky-Zeichner L., Alexander B.D., Kett D.H., et al. Multicenter clinical evaluation of the (1-3)-beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 sept 2005;41(5):654–659.
[40] León C., Ruiz-Santana S., Saavedra P., et al. Value of β-D-glucan and *Candida albicans* germ tube antibody for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in patients with severe abdominal conditions. *Intensive Care Med.* août 2012;38(8):1315–1325.
[41] Persat F., Ranque S., Derouin F., et al. Contribution of the (1-3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol.* mars 2008;46(3):1009–1013.
[42] Pazos C., Pontón J., Del Palacio A. Contribution of (1-3)-beta-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan. *J Clin Microbiol.* janv 2005;43(1):299–305.
[43] Huang A.M., Newton D., Kunapuli A., et al. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* nov 2013;57(9):1237–1245.
[44] Cuenca-Estrella M., Moore C.B., Barchiesi F., et al. Multicenter evaluation of the reproducibility of the proposed antifungal susceptibility testing method for fermentative yeasts of the Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (AFST-EUCAST). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* juin 2003;9(6):467–474.
[45] Cuenca-Estrella M., Gomez-Lopez A., Mellado E., et al. Correlation between the procedure for antifungal susceptibility testing for *Candida spp.* of the European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST) and four commercial techniques. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* juin 2005;11(6):486–492.
[46] Wingard J.R., White M.H., Anaissie E., et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* nov 2000;31(5):1155–1163.
[47] Fleming R.V., Kantarjian H.M., Husni R., et al. Comparison of amphotericin B lipid complex (ABLC) vs ambisome in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. *Leuk Lymphoma.* févr 2001;40(5-6):511–520.
[48] Johnson L.B., Kauffman C.A. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mars 2003;36(5):630–637.
[49] Herbrecht R., Denning D.W., Patterson T.F., et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 8 août 2002;347(6):408–415.
[50] Marty F.M., Cosimi L.A., Baden L.R. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *N Engl J Med.* 26 févr 2004;350(9):950–952.
[51] Siwek G.T., Dodgson K.J., de Magalhaes-Silverman M., et al. Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 août 2004;39(4):584–587.
[52] Kwon D.S., Mylonakis E. Posaconazole: a new broad-spectrum antifungal agent. *Expert Opin Pharmacother.* juin 2007;8(8):1167–1178.
[53] Miceli M.H., Kauffman C.A. Isavuconazole: a new broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 nov 2015;61(10):1558–1565.
[54] Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C., et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 19 déc 2002;347(25):2020–2029.
[55] Kuse E.R., Chetchotisakd P., da Cunha C.A., et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet.* 5 mai 2007;369(9572):1519–1527.
[56] Reboli A.C., Rotstein C., Pappas P.G., et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 14 juin 2007;356(24):2472–2482.

[57] Cornely O.A., Bassetti M., Calandra T., et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* déc 2012;18(Suppl 7):19–37.
[58] Francis P., Walsh T.J. Evolving role of flucytosine in immunocompromised patients: new insights into safety, pharmacokinetics, and antifungal therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* déc 1992;15(6):1003–1018.
[59] Eggimann P., Garbino J., Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis.* nov 2003;3(11):685–702.
[60] Ostrosky-Zeichner L., Pappas P.G. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med.* mars 2006;34(3):857–863.
[61] Lortholary O., Renaudat C., Sitbon K., et al. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). *Intensive Care Med.* sept 2014;40(9):1303–1312.
[62] Nolla-Salas J., Sitges-Serra A., León-Gil C., et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU. *Intensive Care Med.* janv 1997;23(1):23–30.
[63] Spellberg B.J., Filler S.G., Edwards J.E. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 janv 2006;42(2):244–251.
[64] Calandra T., Bille J., Schneider R., et al. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet.* 16 déc 1989;2(8677):1437–1440.
[65] Leroy O., Gangneux J.P., Montravers P., et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med.* mai 2009;37(5):1612–1618.
[66] Eggimann P., Francioli P., Bille J., et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* juin 1999;27(6):1066–1072.
[67] Schuster M.G., Edwards J.E., Sobel J.D., et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 15 juill 2008;149(2):83–90.
[68] Solomkin J.S., Flohr A.M., Simmons R.L. Indications for therapy for fungemia in postoperative patients. *Arch Surg Chic Ill 1960.* oct 1982;117(10):1272–1275.
[69] Pittet D., Monod M., Suter P.M., et al. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* déc 1994;220(6):751–758.
[70] Piarroux R., Grenouillet F., Balvay P., et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med.* déc 2004;32(12):2443–2449.
[71] Eggimann P., Ostrosky-Zeichner L. Early antifungal intervention strategies in ICU patients. *Curr Opin Crit Care.* oct 2010;16(5):465–469.
[72] León C., Ruiz-Santana S., Saavedra P., et al. A bedside scoring system (« *Candida* score ») for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med.* mars 2006;34(3):730–737.
[73] Ostrosky-Zeichner L., Shoham S., Vazquez J., et al. MSG-01: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mai 2014;58(9):1219–1226.
[74] Leroy G., Lambiotte F., Thévenin D., et al. Evaluation of « *Candida* score » in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):50.
[75] Playford E.G., Lipman J., Kabir M., et al. Assessment of clinical risk predictive rules for invasive candidiasis in a prospective multicentre cohort of ICU patients. *Intensive Care Med.* déc 2009;35(12):2141–2145.
[76] Hawser S.P., Douglas L.J. Resistance of *Candida* albicans biofilms to antifungal agents in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 1995;39(9):2128–2131.
[77] Rex J.H., Bennett J.E., Sugar A.M., et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* oct 1995;21(4):994–996.
[78] Almirante B., Rodríguez D., Park B.J., et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* avr 2005;43(4):1829–1835.
[79] Rex J.H., Pappas P.G., Karchmer A.W., et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mai 2003;36(10):1221–1228.

[80] Menezes A.V., Sigesmund D.A., Demajo W.A., et al. Mortality of hospitalized patients with *Candida endophthalmitis*. *Arch Intern Med.* 26 sept 1994;154(18):2093–2097.
[81] Odds F.C. *In: Candida and candidosis; a review and bibliography.* 2nd ed. London: Bailliere Tindall; 1988.
[82] Sánchez-Portocarrero J., Pérez-Cecilia E., Corral O., et al. The central nervous system and infection by *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis.* juill 2000;37(3):169–179.
[83] Geers T.A., Gordon S.M. Clinical significance of *Candida* species isolated from cerebrospinal fluid following neurosurgery. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mai 1999;28(5):1139–1147.
[84] Pappas P.G., Rex J.H., Sobel J.D., et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 janv 2004;38(2):161–189.
[85] Delisle M.S., Williamson D.R., Perreault M.M., et al. The clinical significance of *Candida* colonization of respiratory tract secretions in critically ill patients. *J Crit Care.* 2008;23(1):11–17.
[86] Petri M.G., König J., Moecke H.P., et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. *Intensive Care Med.* mars 1997;23(3):317–325.
[87] Ortqvist A., Hammers-Berggren S., Kalin M. Respiratory tract colonization and incidence of secondary infection during hospital treatment of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* oct 1990;9(10):725–731.
[88] el-Ebiary M., Torres A., Fàbregas N., et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med.* août 1997;156(2 Pt 1):583–590.
[89] Bren A. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* déc 1998;17(12):839–843.
[90] Kousha M., Tadi R., Soubani A.O. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 1 sept 2011;20(121):156–174.
[91] Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A., et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 févr 2011;52(4):e56–e93.
[92] Salman N., Törün S.H., Budan B., et al. Invasive aspergillosis in hematopoietic stem cell and solid organ transplantation. *Expert Rev Anti Infect Ther.* mars 2011;9(3):307–315.
[93] Gangneux J.P., Camus C., Philippe B. Epidemiology of invasive aspergillosis and risk factors in non neutropaenic patients. *Rev Mal Respir.* oct 2010;27(8):e34–e46.
[94] Kontoyiannis D.P., Marr K.A., Park B.J., et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 avr 2010;50(8):1091–1100.
[95] De Pauw B.E., Viscoli C. Managing invasive fungal infections: relying on clinical instincts or on a rational navigation system? *J Antimicrob Chemother.* janv 2011;66(Suppl 1):i55–i58.
[96] Marr K.A., Carter R.A., Boeckh M., et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood.* 15 déc 2002;100(13):4358–4366.
[97] Post M.J., Lass-Floerl C., Gastl G., et al. Invasive fungal infections in allogeneic and autologous stem cell transplant recipients: a single-center study of 166 transplanted patients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* sept 2007;9(3):189–195.
[98] Greene R.E., Schlamm H.T., Oestmann J.W., et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 févr 2007;44(3):373–379.
[99] Georgiadou S.P., Sipsas N.V., Marom E.M., et al. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mai 2011;52(9):1144–1155.
[100] Horvath J.A., Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med.* févr 1996;100(2):171–178.
[101] Bergeron A., Porcher R., Sulahian A., et al. The strategy for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis should depend on both the underlying condition and the leukocyte count of patients with hematologic malignancies. *Blood.* 23 févr 2012;119(8):1831–1837 quiz 1956.
[102] Marchetti O., Lamoth F., Mikulska M., et al. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* juin 2012;47(6):846–854.

[103] De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juin 2008;46(12):1813–1821.
[104] Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W., et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 févr 2008;46(3):327–360.
[105] Ader F., Nseir S., Guery B., et al. Acute invasive pulmonary aspergillosis in chronic lung disease : a review. *Rev Mal Respir.* juin 2006;23(3 Suppl) 6S11-6S20.
[106] Vandewoude K.H., Blot S.I., Depuydt P., et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care Lond Engl.* févr 2006;10(1):R31.
[107] Wauters J., Baar I., Meersseman P., et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study. *Intensive Care Med.* nov 2012;38(11):1761–1768.
[108] Vandewoude K., Blot S., Benoit D., et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients: analysis of risk factors for acquisition and mortality. *Acta Clin Belg.* oct 2004;59(5):251–257.
[109] Blot S.I., Taccone F.S., van den Abeele A.M., et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juill 2012;186(1):56–64.
[110] Lortholary O. Les manifestations extrapulmonaires de l'aspergillose invasive. *Ann Med Intern.* 1995;146:96–101.
[111] Perfect J.R., Dismukes W.E., Dromer F., et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 févr 2010;50(3):291–322.
[112] Catherinot E., Lanternier F., Bougnoux M.E., et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia. *Infect Dis Clin North Am.* mars 2010;24(1):107–138.
[113] Moon S.M., Kim T., Sung H., et al. Outcomes of moderate-to-severe *Pneumocystis pneumonia* treated with adjunctive steroid in non-HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2011;55(10):4613–4618.
[114] Bitar D., van Cauteren D., Lanternier F., et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis.* sept 2009;15(9):1395–1401.
[115] Pilmis B., Lanternier F., Lortholary O. Mucormycosis: therapeutic news. *Médecine Sci (MS).* mars 2013;29:25–30 Spec No 1.
[116] Roden M.M., Zaoutis T.E., Buchanan W.L., et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 sept 2005;41(5):634–653.
[117] Lanternier F., Lortholary O. Zygomycosis and diabetes mellitus. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* oct 2009;15(Suppl 5):21–25.
[118] Skiada A., Pagano L., Groll A., et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* déc 2011;17(12):1859–1867.
[119] Lanternier F., Dannaoui E., Morizot G., et al. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005-2007). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* févr 2012;54(Suppl 1):S35–S43.
[120] Ibrahim A.S., Spellberg B., Walsh T.J., et al. Pathogenesis of mucormycosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* févr 2012;54(Suppl 1):S16–S22.
[121] Husain S., Muñoz P., Forrest G., et al. Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 janv 2005;40(1):89–99.
[122] Imhof A., Balajee S.A., Fredricks D.N., et al. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 sept 2004;39(5):743–746.
[123] Ananda-Rajah M.R., Grigg A., Slavin M.A. Breakthrough disseminated *Scedosporium prolificans* infection in a patient with relapsed leukaemia on prolonged voriconazole followed by posaconazole prophylaxis. *Mycopathologia.* août 2008;166(2):83–86.
[124] Troke P., Aguirrebengoa K., Arteaga C., et al. Treatment of scedosporiosis with voriconazole: clinical experience with 107 patients. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2008;52(5):1743–1750.
[125] Nucci M., Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* oct 2007;20(4):695–704.

[126] Hennequin C., Ranaivoarimalala C., Chouaki T., et al. Comparison of aerobic standard medium with specific fungal medium for detecting *Fusarium spp.* in blood cultures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* oct 2002;21(10):748–750.
[127] Ruan S.Y., Chien J.Y., Hsueh P.R. Invasive trichosporonosis caused by Trichosporon asahii and other unusual Trichosporon species at a medical center in Taiwan. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 juill 2009;49(1):e11–e17.
[128] Goodman D., Pamer E., Jakubowski A., et al. Breakthrough trichosporonosis in a bone marrow transplant recipient receiving caspofungin acetate. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 août 2002;35(3):E35–E36.
[129] Matsue K., Uryu H., Koseki M., et al. Breakthrough trichosporonosis in patients with hematologic malignancies receiving micafungin. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mars 2006;42(6):753–757.
[130] Meyer M.H., Letscher-Bru V., Waller J., et al. Chronic disseminated Trichosporon asahii infection in a leukemic child. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juill 2002;35(2):e22–e25.

CHAPITRE 227

Infections digestives à *Clostridium difficile*

F. Barbut; J.-L. Meynard; E. Maury; L. Surgers; C. Eckert

Introduction

Découvert en 1935, *Clostridium difficile* a été incriminé dans les colites et les diarrhées post-antibiotiques à la fin des années 1970. Cette bactérie à Gram positif anaérobie, sporulée, s'est rapidement imposée comme le principal agent étiologique des diarrhées associées aux soins. L'intérêt porté à ce germe a connu un tournant à partir de 2005 avec la description, d'abord en Amérique du Nord puis en Europe, d'épidémies d'infections, caractérisées par une augmentation des formes sévères et de la mortalité et une moins bonne réponse au traitement par métronidazole [1–3]. Cette évolution a coïncidé avec l'émergence et la dissémination d'un clone particulier de *C. difficile* appelé 027/NAP1/BI.

Données épidémiologiques et médico-économiques

Aux États-Unis, l'incidence des infections digestives à *Clostridium difficile* (ICD) varie de 6,4 à 7,9 ICD pour 10 000 journées d'hospitalisation (JH) [4]. En Europe, l'incidence est passée de 4,1 cas pour 10 000 JH en 2008 [5] à 7,3 cas pour 10 000 JH en 2012-2013 [6]. Cette évolution reflète à la fois une réelle augmentation de l'infection, mais aussi une plus grande sensibilisation des cliniciens à rechercher *C. difficile* et une amélioration des techniques diagnostiques. En France, l'incidence des ICD augmente également, mais reste inférieure à la moyenne européenne (3,6 cas pour 10 000 JH).

En réanimation, jusqu'à 40 % des patients développent une diarrhée au cours de leur hospitalisation [7]. La nutrition entérale est la principale cause non infectieuse de diarrhée, tandis que l'infection à *C. difficile* représente la principale étiologie infectieuse. Cette complication représente un facteur de risque de déshydratation, d'instabilité hémodynamique et de déséquilibre hydro-électrolytique. L'incidence des ICD en réanimation est plus élevée que celle de la population générale hospitalière, pouvant atteindre 4 % des patients hospitalisés [8]. Environ 20 % des patients de réanimation qui acquièrent une infection à *C. difficile* vont progresser vers une colite fulminante dont la mortalité peut atteindre 60 % [9, 10].

La survenue d'une colite à *C. difficile* chez un patient hospitalisé augmente sa durée de séjour de 7 à 21 jours, comparé à des témoins non infectés appariés sur l'âge et la sévérité de la maladie sous-jacente [11]. La mortalité à 30 jours varie, selon les études, de 3 à 30 %, et une étude récente suggère que le risque de décès des patients ayant une ICD est 2,5 fois plus élevé comparé à des témoins sans diarrhée appariés sur l'âge et la maladie sous-jacente [12].

L'impact économique des ICD a été évalué pour l'Union européenne (UE) à environ 3 milliards d'euros par an. En France, ce surcoût a été estimé à 9 024 € par épisode [13]. Le surcoût est lié principalement à la prolongation de l'hospitalisation, aux traitements spécifiques, ainsi qu'aux mesures de contrôle de l'infection mises en place.

Physiopathologie et facteurs de virulence

La contamination se fait par ingestion de spores de *C. difficile* qui résistent à l'acidité gastrique. Celles-ci se transforment, sous l'action des sels biliaires, en formes végétatives qui adhèrent aux entérocytes et colonisent le côlon. Cette implantation est favorisée par une dysbiose intestinale souvent induite par la prise d'antibiotiques. Les souches toxinogènes libèrent deux toxines dans la lumière intestinale (TcdA et TcdB) qui empêchent la polymérisation des filaments d'actine, détruisent les jonctions serrées des entérocytes, et

induisent une réaction inflammatoire intense avec recrutement de polynucléaires au niveau de la *lamina propria* aboutissant à la nécrose des entérocytes (Fig. 227.1). L'immunité de l'hôte intervient également dans la physiopathologie des ICD. Les patients ayant des taux faibles d'anticorps sérique antitoxine A sont plus à risque d'infection et de récidives [14, 15]. Le rôle de l'immunité a amené les cliniciens à envisager des traitements d'appoint par immunothérapie passive et a conduit les industriels à développer un vaccin contre *C. difficile*.

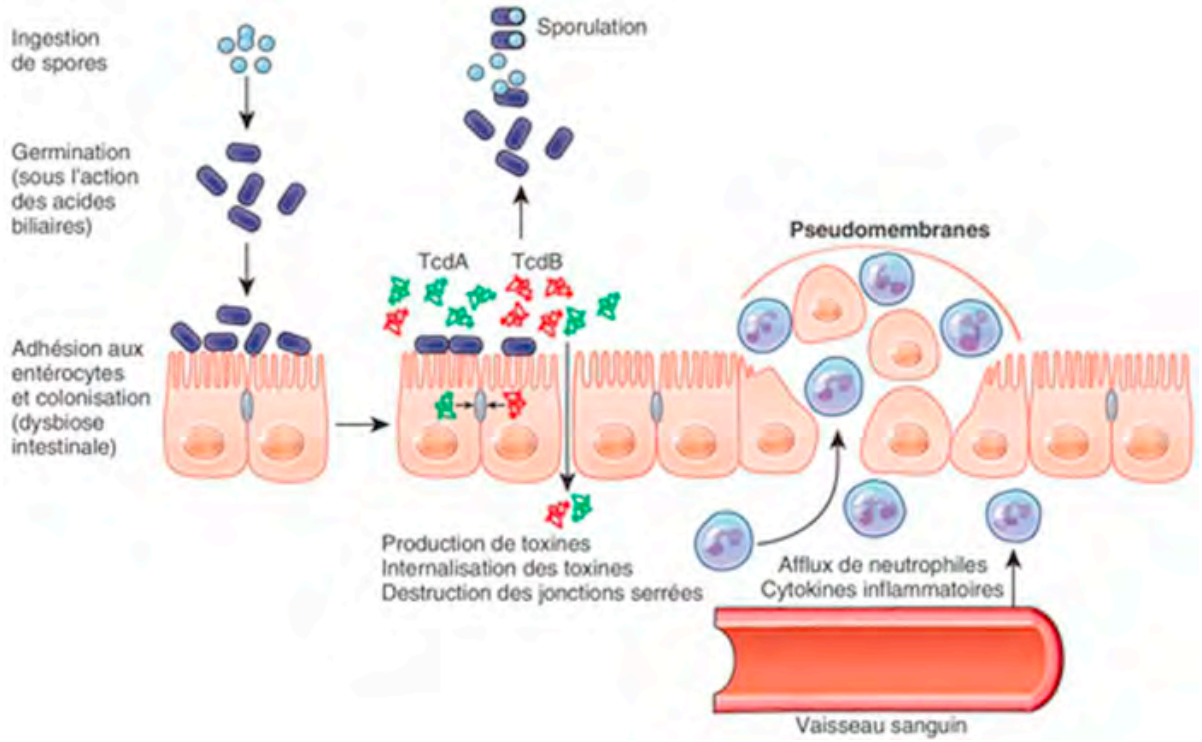


FIG. 227.1 **Physiopathologie des infections à *C. difficile*.**

TcdA et TcdB sont codées respectivement par les gènes *tcdA* et *tcdB* situés sur un locus de pathogénicité (PaLoc) [16] (Fig. 227.2). Ce PaLoc contient également un gène régulateur positif de la transcription (*tcdR*), un répresseur de la transcription (*tcdC*), ainsi que le gène *tcdE* qui jouerait un rôle dans l'excrétion des toxines [17, 18]. Des données récentes basées sur l'utilisation de mutants isogéniques dans le modèle de colite du hamster ont montré que les deux toxines A et B étaient capables d'entraîner le décès des animaux [19].

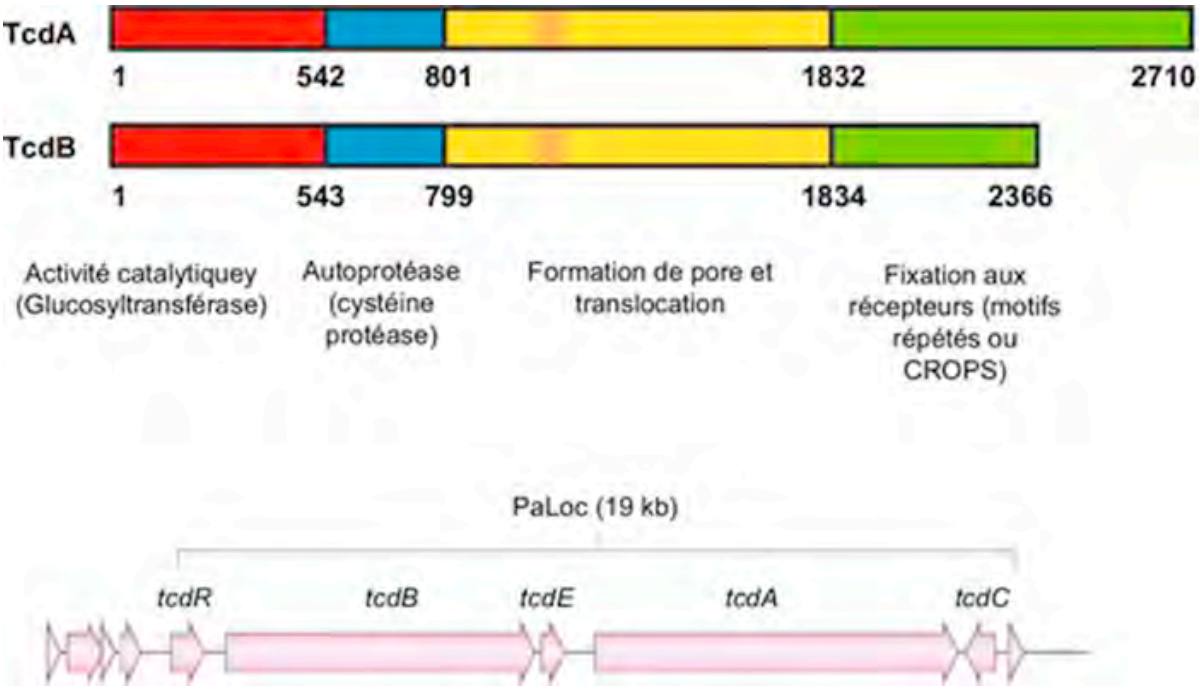


FIG. 227.2 **Représentation schématique des toxines A et B et du locus de pathogénicité PaLoc.**

Une troisième toxine, la toxine binaire ou CDT [20, 21], est retrouvée chez environ 16 à 23 % des souches [22–24]. Cette toxine agit directement en ADP-ribosylant les filaments d'actine [25]. Elle est codée par les gènes *cdtA* et *cdtB* regroupés au sein du locus CdtLoc situé à distance du PaLoc. Plusieurs études épidémiologiques plaident en faveur du rôle de la toxine binaire comme facteur de virulence [26–28]. L'utilisation de mutants isogéniques ne produisant que la toxine binaire dans le modèle de colite du hamster semble confirmer cette observation [19].

Les souches non toxinogènes sont considérées comme non pathogènes.

Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque d'ICD identifiés dans la littérature sont habituellement classés en trois groupes : les facteurs liés au patient (âge > 65 ans, sévérité de la pathologie sous-jacente, présence de comorbidités, etc.), ceux qui entraînent une dysbiose intestinale (antibiothérapie récente, médicaments diminuant l'acidité gastrique) et les facteurs favorisant le contact avec les spores de *C. difficile* (durée d'hospitalisation, hospitalisations répétées, etc.) (Fig. 227.3) [29, 30]. Bon nombre de ces facteurs sont retrouvés chez les patients de réanimation, expliquant l'incidence élevée des ICD en réanimation.

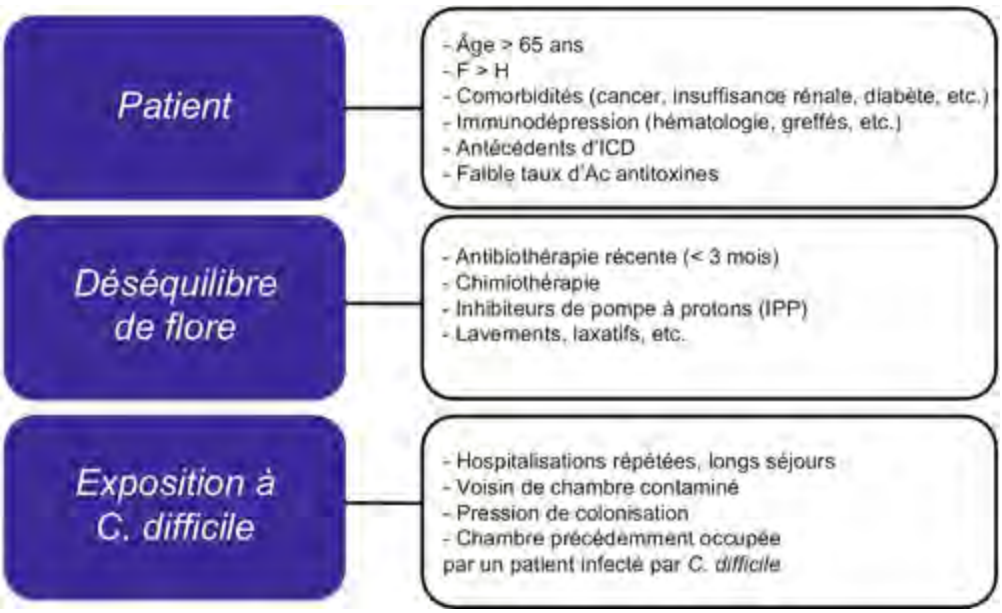


FIG. 227.3 **Facteurs de risque d'infections à *C. difficile*.**

Environ 90 % des ICD diagnostiquées chez des patients hospitalisés surviennent au cours ou au décours d'une antibiothérapie [31, 32]. Tous les antibiotiques peuvent être impliqués, mais ceux qui agissent sur la flore anaérobie de barrière (amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines, clindamycine et les fluoroquinolones de dernière génération telles la moxifloxacine ou la lévofloxacine) ont un risque intrinsèque plus élevé. Le rôle des inhibiteurs de pompe à protons (IPP), longtemps controversé, semble se confirmer [33, 34]. L'augmentation du pH gastrique au-delà de 5,5 permettrait aux formes végétatives de *C. difficile* de survivre et de coloniser l'intestin. Par ailleurs, les IPP entraînent une altération du microbiote intestinal, favorable à la prolifération de *C. difficile* [35]. La nutrition entérale, fréquemment utilisée chez les patients de réanimation, a été identifiée comme facteur de risque d'ICD. Dans une étude prospective incluant 152 patients, la nutrition entérale augmentait le risque d'acquisition d'une souche de *C. difficile* de 8 % à 23 % et le risque d'ICD de 1 % à 9 % [36].

Manifestations cliniques

C. difficile est retrouvé chez environ 3 % de la population générale. Loo *et al.* ont étudié la relation entre portage et infection à partir d'une cohorte de patients qui ont été systématiquement dépistés vis-à-vis de *C. difficile* dès leur admission à l'hôpital, puis une fois par semaine jusqu'à leur sortie. Ils ont montré que 5,8 % des patients non porteurs à l'admission ont acquis *C. difficile* au cours de leur hospitalisation : parmi ceux-ci, 3 % sont restés asymptomatiques et 2,5 % ont présenté une ICD. La fréquence d'acquisition de *C. difficile* est proportionnelle à la durée d'hospitalisation [37].

Les ICD sont habituellement classées en deux groupes distincts : les diarrhées post-antibiotiques de sévérité variable et les colites pseudomembraneuses (CPM) [38, 39]. Les symptômes surviennent en moyenne entre 3 et 7 jours après le début de l'antibiothérapie avec des extrêmes allant de 1 jour à plusieurs semaines après la prise d'antibiotiques.

Les diarrhées post-antibiotiques « simples » consistent en une diarrhée fécale (au moins 3 selles non formées par jour, sans glaire ni sang visibles) et nauséabonde sans altération marquée de l'état général.

La présentation clinique des CPM est plus bruyante : elle débute par une diarrhée liquide abondante (> 7 selles/jours), souvent accompagnée de fièvre (> 65 %) et de douleurs abdominales (70 %). Une hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile et un syndrome biologique inflammatoire (augmentation de la protéine C réactive [CRP]) sont habituels. À l'endoscopie, la muqueuse colique est recouverte de plaques surélevées jaunâtres (pseudomembranes), adhérentes, de 2 à 10 mm de diamètre, éparses ou confluentes selon le stade de la maladie (Fig. 227.4).

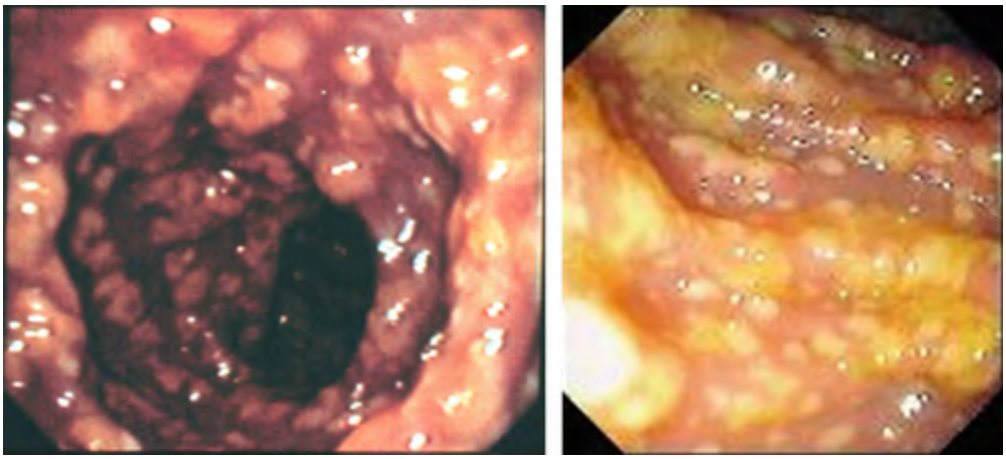


FIG. 227.4 **Aspect de colite pseudomembraneuse à l'endoscopie.**

Les deux principaux défis thérapeutiques auxquels doit faire face le clinicien sont la prise en charge des formes compliquées d'ICD et celle des récidives multiples.

La colite fulminante et le mégacôlon toxique (défini par un diamètre > 6 cm du côlon transverse sur le cliché de l'abdomen sans préparation ou à l'examen tomodensitométrique) représentent les principales complications nécessitant une prise en charge médico-chirurgicale. Elles surviennent chez environ 10 % des patients [40]. Les manifestations systémiques comprennent une altération profonde de l'état général, avec une diarrhée profuse et un abdomen tendu et douloureux, une déshydratation pouvant évoluer secondairement vers le choc hypovolémique. Une hyperleucocytose > 20 000/mm^3 est fréquente. En cas de mégacôlon toxique, la diarrhée peut être absente. Le scanner abdominal permet de diagnostiquer la présence d'une ascite, qui est un bon marqueur de sévérité de la colite, en association, en général, avec une hypo-albuminémie marquée (< 15 g/L) [41, 42]. Enfin, le scanner permet de déceler les perforations coliques en péritoine libre, qui constituent une indication chirurgicale formelle de colectomie subtotale en urgence.

Les récidives d'ICD sont fréquentes (environ 25 % après le premier épisode) [43, 44] et représentent un défi thérapeutique majeur. Certaines études ont suggéré que le taux de récidives avait tendance à augmenter ces dernières années [45, 46], sans doute en relation avec la diffusion de la souche épidémique 027/NAP1/BI. Les récidives sont liées soit à la persistance, malgré un traitement initial efficace, de la souche responsable de l'épisode initial dans le tube digestif sous forme sporulée (rechute), soit à l'acquisition d'une souche différente (réinfection) [47, 48]. Les facteurs de risque de récidive comprennent un âge > 65 ans, l'administration concomitante d'antibiotiques, la sévérité de la maladie sous-jacente (index de Horn), la durée prolongée d'hospitalisation [49], un nombre de selles > 10/j lors du premier épisode, une élévation de la créatininémie et la faible réponse immunitaire après un premier épisode [15, 48, 50].

Diagnostic

En 2012, l'étude EUCLID a montré que près de la moitié des ICD n'étaient pas diagnostiquées en France pour deux raisons essentielles : soit parce que le clinicien ne pensait pas à prescrire une recherche de *C. difficile* devant un patient diarrhéique, soit parce que le microbiologiste utilisait des méthodes diagnostiques inappropriées qui n'étaient pas suffisamment sensibles [51].

Selon les recommandations européennes et américaines, une ICD est définie [3, 52, 53] par les critères suivants :

- tableau clinique compatible (diarrhée, iléus, mégacôlon toxique) et test positif pour la présence de toxine de *C. difficile* dans les selles ou mise en évidence d'une souche toxinogène, sans autre cause évidente de diarrhée ;
- diagnostic de colite pseudomembraneuse (réalisé lors d'une endoscopie, après colectomie ou à l'autopsie).

Diagnostic microbiologique (Fig. 227.5)

Recommandations générales

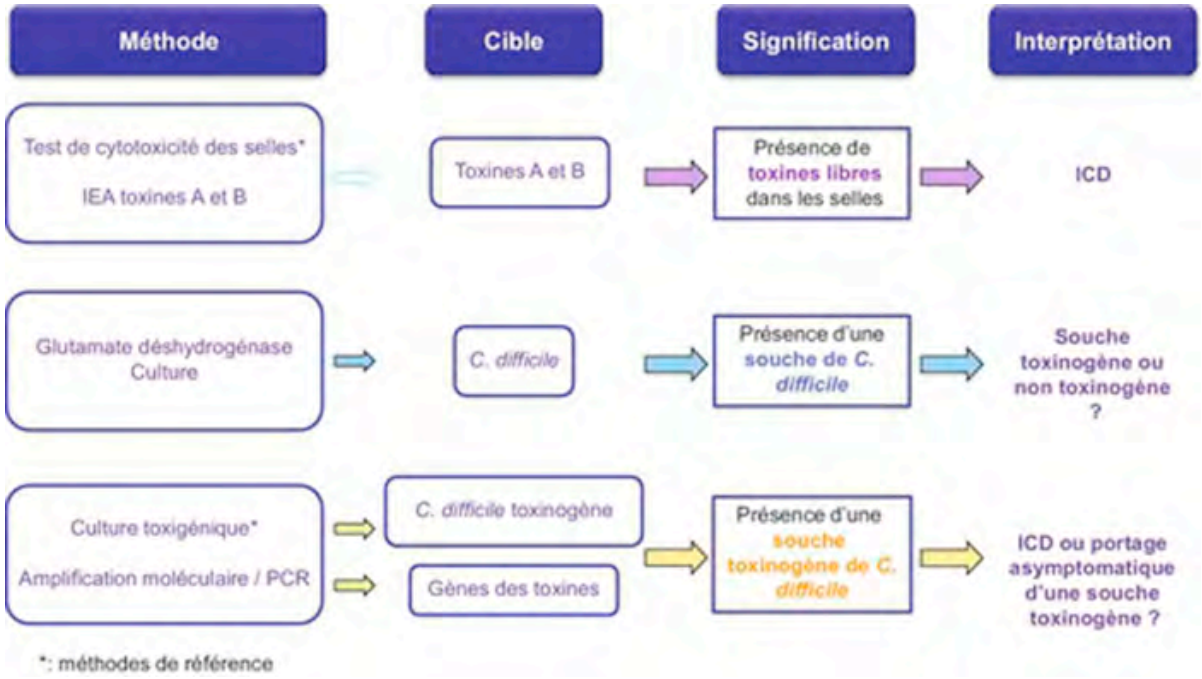


FIG. 227.5 **Cibles et interprétation des principales méthodes diagnostiques.**

Une seule recherche de *C. difficile* suffit ; le gain diagnostique à répéter cette recherche dans les 7 jours suivant un premier résultat négatif est relativement faible (0,9 à 3,8 %), et ce quelle que soit la méthode de diagnostic utilisée.

Il ne faut pas réaliser de coproculture de contrôle à la fin du traitement. En effet, 30 à 40 % des patients ayant cliniquement bien répondu à un traitement adapté présenteront encore des résultats positifs (toxines et/ou culture) vis-à-vis de *C. difficile* à l'issue du traitement. Les critères de guérison sont uniquement cliniques.

La coproculture doit être acheminée rapidement au niveau du laboratoire pour être analysée dans les 2 heures après l'émission de la selle ou être conservée à + 4 °C au maximum pendant 3 jours. Des conditions de transport inappropriées sont délétères pour les toxines, alors qu'elles affectent peu la viabilité des spores.

Méthodes

On peut les classer en deux groupes :

- celles qui mettent en évidence la présence de *C. difficile* dans les selles ;
- celles qui détectent directement les toxines dans les selles.

Méthodes mettant en évidence la présence de *C. difficile*

Culture toxigénique

La culture toxigénique est une méthode de diagnostic de référence qui s'effectue en deux temps :

- isolement de la bactérie sur milieux sélectifs ;
- puis détermination *in vitro* de la capacité de la souche isolée à produire des toxines. De nombreux milieux sélectifs prêts à l'emploi sont disponibles dans le commerce.

La culture toxigénique est une méthode longue (minimum : 48 heures) mais très sensible. Elle permet de documenter la présence d'une souche toxinogène dans les situations où les toxines libres n'ont pas été détectées dans les selles. Gerding *et al.* ont montré que 11 % des patients diarrhéiques porteurs d'une souche toxinogène et pour lesquels la présence de toxine dans les selles n'a pu être mise en évidence, présentaient des pseudomembranes à l'endoscopie témoignant d'un réel processus infectieux [54].

Méthodes moléculaires [55]

Apparues en 2008, les méthodes moléculaires (PCR ou amplification isothermique en boucle des gènes *tcd*B et/ou *tcd*A) présentent une sensibilité supérieure à 90 % par rapport à la culture toxigénique. En outre, le résultat est disponible en une à quelques heures, permettant d'instaurer un traitement spécifique et de mettre en place un isolement contact rapide en cas de résultat positif [56]. L'utilisation des tests moléculaires en première intention est actuellement freinée par leur coût prohibitif.

Mise en évidence d'un antigène de *C. difficile* dans les selles

La recherche d'un antigène spécifique (glutamate déshydrogénase ou GDH) de *C. difficile* dans les selles s'effectue par des tests immuno-enzymatiques (ELISA) ou immuno-chromatographiques. Ces méthodes renseignent sur la présence de *C. difficile* dans les selles sans prédire le caractère toxinogène de la souche. Elles doivent être considérées comme des méthodes de dépistage, compte tenu de leur excellente valeur prédictive négative, mais ne peuvent pas remplacer les tests détectant les toxines.

Mise en évidence des toxines dans les selles

Test de cytotoxicité des selles en culture cellulaire

La détection de la toxine B par la mise en évidence, à partir d'un filtrat de selles, d'un effet cytopathique (ECP) en culture cellulaire est encore aujourd'hui considérée comme une des méthodes de référence pour la mise en évidence des toxines libres dans les selles. Ce test est très spécifique à condition de neutraliser l'ECP observé par un antisérum spécifique.

Tests immuno-enzymatiques pour la détection des toxines A et B

Les toxines A et B peuvent être dépistées dans les selles à l'aide de tests ELISA ou immuno-chromatographiques. Leur spécificité est en général bonne (> 97 %), mais leur sensibilité est faible (72 à 82 %, comparée au test de cytotoxicité) [57, 58]. Compte tenu de leur manque de sensibilité, ces tests ne peuvent plus être utilisés comme seule méthode de diagnostic.

Interprétation des résultats

Les tests qui dépistent directement les toxines libres dans les selles (tests immuno-enzymatiques pour la détection des toxines A et B, test de cytotoxicité des selles en culture cellulaire) sont très spécifiques de l'infection à *C. difficile*, mais ces tests manquent souvent de sensibilité et peuvent aboutir à un « sous-diagnostic ». Par ailleurs, la présence de toxine libre est corrélée à la sévérité de l'infection [59].

Les tests qui mettent en évidence la présence d'une souche toxinogène (culture toxinogène, méthodes moléculaires) sont plus sensibles mais moins spécifiques du fait de l'existence de porteurs asymptomatiques de *C. difficile* toxinogène. Un résultat positif peut conduire à un « sur-diagnostic ». Cependant, un patient diarrhéique porteur d'une souche toxinogène, indépendamment du rôle qu'elle peut avoir dans la survenue des signes cliniques, doit faire l'objet d'un isolement et de la mise en place de précautions « contact » [60].

Propositions d'algorithmes diagnostiques

Différents algorithmes de diagnostic en 2 ou 3 étapes ont été proposés sous l'égide de sociétés savantes [52, 58, 61], afin de combiner sensibilité, spécificité, rapidité et moindre coût. Ces algorithmes reposent habituellement sur un premier test ayant une excellente valeur prédictive négative, comme la détection de la glutamate déshydrogénase (GDH). Un résultat négatif permet d'exclure le diagnostic d'ICD, tandis qu'un résultat positif doit être confirmé par une autre méthode (test immuno-enzymatique détectant les toxines A et B, test de cytotoxicité des selles, méthode moléculaire ou culture toxigénique).

Diagnostic endoscopique

La détection de pseudomembranes au cours de l'examen rectosigmoïdoscopique ou colonoscopique est pathognomonique d'ICD. Le diagnostic endoscopique est très spécifique, mais il manque de sensibilité ; en effet, les pseudomembranes ne sont pas toujours présentes dans les cas d'ICD modérée ou au début de la maladie. Un résultat négatif ne permet donc pas d'exclure une ICD. L'endoscopie est, par ailleurs, invasive et le risque de perforation en cas de colite fulminante est réel.

Sensibilité aux antibiotiques

La réalisation de l'antibiogramme de *C. difficile* n'a pas d'intérêt pour guider le traitement des ICD, car les souches sont habituellement sensibles au métronidazole ou à la vancomycine [62]. De très rares souches de *C. difficile* présentent une sensibilité diminuée au métronidazole [62–64], voire à la vancomycine, mais il n'a jamais été montré que de telles souches étaient associées à davantage d'échecs cliniques ou de récidives. En revanche, l'antibiogramme, en tant que marqueur phénotypique, peut avoir un intérêt dans le cadre d'études épidémiologiques.

Traitement des ICD

Mesures de base

La réhydratation du patient et l'arrêt du traitement antibiotique ou son remplacement par un antibiotique à moindre risque sont les premières mesures à envisager. Ces mesures simples suffisent à obtenir une amélioration clinique dans 25 % des cas [65, 66]. Si l'antibiotique responsable ne peut être arrêté ou modifié, ou si les symptômes persistent, un traitement spécifique doit être démarré. Trois molécules antibiotiques sont actuellement disponibles : le métronidazole, la vancomycine ou la fidaxomicine.

Il est recommandé d'arrêter tout agent antipéristaltique (lopéramide, diphénoxylate) qui peut favoriser une stase toxinique, et entraîner une aggravation du tableau clinique (mégacôlon).

Le traitement des porteurs asymptomatiques n'est pas recommandé, car ni le métronidazole ni la vancomycine ne permettent d'éradiquer le portage [67].

La réponse à un traitement repose sur des critères cliniques (diminution du nombre de selles ou amélioration de leur consistance).

Traitement antibiotique [68–70]

Métronidazole

L'efficacité clinique du métronidazole oral (500 mg 3 fois par jour, 10 jours) a longtemps été considérée comme équivalente à celle de la vancomycine [71]. Après administration par voie orale, le métronidazole est rapidement absorbé par la muqueuse digestive et les concentrations fécales sont faibles et varient de moins de 0,25 à 9,5 mg/L [72]. L'absorption rapide du métronidazole est à l'origine d'effets secondaires (nausées, vomissements, goût métallique, éruption ou rash cutanés, effet antabuse lors de prise d'alcool, neuropathie périphérique et optique en cas de traitement prolongé).

L'administration IV de métronidazole (500 mg/8 heures) permet d'atteindre des concentrations de métronidazole dans les selles entre 6,3 et 24 µg/g [73]. Aucune étude n'a comparé l'efficacité des administrations IV et orale de métronidazole dans le traitement des ICD.

Vancomycine

La vancomycine orale (125 mg 4 fois par jour, 10 jours) est souvent utilisée comme antibiotique de référence dans les essais cliniques de nouveaux traitements. Des données récentes ont montré une supériorité de la vancomycine par rapport au métronidazole (81,1 % *vs* 72,7 %, OR : 1,68, p = 0,013) et une réponse (disparition de la diarrhée) plus rapide (3,0 jours *vs* 4,6 jours, p < 0,001) [74]. En cas de formes sévères, la vancomycine est plus efficace que le métronidazole [74, 75].

En dépit de son efficacité, environ 25 % des patients présenteront une récidive au décours du traitement du premier épisode. Tedesco *et al.* [76] puis McFarland *et al.* [77] ont proposé d'utiliser des doses d'abord dégressives puis intermittentes de vancomycine pour traiter les patients atteints de récidives multiples. Le rationnel des doses dégressives et intermittentes de vancomycine est d'éradiquer progressivement toutes les formes sporulées de *C. difficile*. Le schéma proposé diffère selon les recommandations publiées. Surawicz *et al.* [78] proposent de commencer par 125 mg 4 fois par jour pendant 10 jours puis de faire 125 mg/j tous les trois jours pendant 30 jours tandis que Tedesco *et al.* avaient initialement proposé le schéma suivant étalé sur 6 semaines (Semaine 1 : 125 mg 4 fois par jour ; Semaine 2 : 125 mg 2 fois par jour ; Semaine 3 : 125 mg par jour ; Semaine 4 : 125 mg un jour sur 2 ; Semaines 5 et 6 : 125 mg 3 fois par semaine) [76].

Administrée par voie orale, la vancomycine n'est pas absorbée et des concentrations élevées (3 100 µg/g) sont retrouvées dans la lumière intestinale. Ces concentrations sont des centaines de fois supérieures à la CMI_{90} des souches qui varient entre 0,75 et 2 µg/mL. L'absence d'absorption digestive fait que la vancomycine *per os* n'induit pas les effets ototoxique et néphrotoxique de la forme IV.

La vancomycine et le métronidazole ont tous deux été associés à un risque de sélection d'entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) [79].

Fidaxomicine

La fidaxomicine est un antibiotique macrocyclique à 18 atomes de carbone commercialisé en France depuis 2012. La fidaxomicine inhibe la transcription en agissant sur l'ARN polymérase, possède une activité bactéricide et un effet post-antibiotique plus marqué que celui de la vancomycine [80]. Son spectre d'action est étroit et ciblé sur les bactéries à Gram positif. Il respecte mieux l'équilibre du microbiote intestinal que la vancomycine et le métronidazole [81]. Les CMI de la fidaxomicine varient de 0,015 à 0,25 µg/mL avec une CMI_{90} de 0,125 µg/mL [82]. Il n'y a pas d'absorption digestive : les concentrations fécales de fidaxomicine après administration orale de 200 mg 2 fois par jour sont de 1 225 ± 759 µg/g selles. Deux études pivots internationales randomisées en double aveugle de phase 3 ont montré que la fidaxomicine (200 mg 2 fois par jour, 10 jours) est non inférieure à la vancomycine (125 mg 4 fois par jour, 10 jours) en terme de guérison clinique des ICD [43, 44], mais entraîne significativement moins de rechutes à 28 jours (− 47 % par rapport à la vancomycine). Par ailleurs, le temps de résolution de la diarrhée est plus court et la sélection d'ERG est moins fréquente par rapport à la vancomycine (7 % *vs* 31 % au cours de l'essai 003). Des analyses sur des sous-groupes de patients définis *a priori* et en combinant les résultats des études pivots 003 et 004 ont montré une diminution significative des récidives chez les patients traités par fidaxomicine dans les groupes de patients âgés de plus de 65 ans, ceux recevant une antibiothérapie concomitante, ceux ayant une forme sévère d'ICD (les formes compliquées ou mettant en jeu le pronostic vital étaient exclues) ou ceux ayant présenté un épisode antérieur d'ICD [83]. La fréquence des effets indésirables est similaire à celle de la vancomycine [84]. Le prix actuel de la fidaxomicine (1 300 € environ en 2014 pour 10 jours de traitement) représente un frein majeur à son utilisation systématique pour tous les patients atteints d'ICD.

Autres traitements antibiotiques

D'autres antibiotiques ont été utilisés ponctuellement pour traiter des ICD, mais l'expérience clinique reste très limitée. Citons par exemple la téicoplanine *per os* (100 à 200 mg, 2 fois par jour), l'acide fusidique *per os* (0,5 à 1 g par jour, pendant 7 à 10 jours), la nitazoxanide *per os* (500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours), la tigécycline IV (50 mg 2 fois par jour, 14 jours), et la rifaximine (400 mg 2 fois par jour, 14 jours).

Autres approches thérapeutiques

Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical (colectomie totale avec iléostomie) doit être réalisé en cas de :

- perforation colique ;
- détérioration clinique avec absence de réponse antibiotique.

Il doit être envisagé avant que la colite ne devienne trop sévère, et notamment avant que la lactatémie ne dépasse 5 mmol/L. Le taux de mortalité associée à une chirurgie en urgence est élevé (19 %-71 % selon les séries) [85].

Transplantation de microbiote fécal (ou transfert de flore)

La transplantation de microbiote fécal consiste à administrer un filtrat de suspension de selles d'un donneur sain à un patient malade, dans l'espoir de reconstituer une microflore de barrière. Ce traitement a connu un regain d'intérêt depuis la publication des résultats d'une étude randomisée comparant la vancomycine orale à fortes doses (500 mg 4 fois par jour pendant 14 jours), la vancomycine orale associée à un lavement, et la transplantation fécale administrée par sonde naso-duodénale (précédée de 4 jours de vancomycine 500 mg 4 fois par jour et d'un lavement) pour le traitement des récidives multiples d'ICD [86]. Les résultats de cette étude ont montré que le taux de guérison (après 10 semaines de suivi) d'une transplantation fécale (81,3 %) ou deux transplantations fécales (93,8 %) était significativement supérieur à celui obtenu par vancomycine seule (30,8 %) ou associée à un lavement (23,1 %). Les modifications de microbiote induites par la transplantation fécale restaient stables dans le temps avec une population bactérienne à 24 semaines essentiellement composée du microbiote du donneur [87]. La transplantation du microbiote fécal a été également proposée chez des patients ayant des formes sévères d'ICD avec des résultats encourageants, même si ceux-ci restent à confirmer [88, 89].

Perfusions d'immunoglobulines polyvalentes humaines

Des perfusions d'immunoglobulines polyvalentes humaines (200 à 400 mg/kg, dose unique ou répétée) riches en anticorps antitoxine A ont été utilisées pour traiter avec des succès variables des formes sévères d'ICD ou des colites réfractaires à *C. difficile* [90–92]. Ces traitements sont toujours complémentaires d'un traitement standard (vancomycine). Les protocoles d'administration ne sont pas standardisés (les

posologies, le rythme et le délai d'administration varient d'une étude à l'autre), expliquant sans doute l'hétérogénéité des succès thérapeutiques (de 43 % à 100 %) [93].

Probiotiques

L'utilisation des probiotiques est toujours très controversée en 2014. Une méta-analyse (Cochrane review) [94] concluait en 2008 à l'insuffisance de preuves pour recommander l'administration systématique de probiotiques en même temps qu'un traitement antibiotique pour traiter les ICD. Toutefois, un essai contrôlé *versus* placebo chez des patients ayant déjà présenté une ou plusieurs récidives a montré que la co-administration d'une antibiothérapie standard (vancomycine ou métronidazole) et de *Saccharomyces boulardii* (1 g/j pendant 4 semaines) diminuait de 50 % le taux de récidives ultérieures (35 % *vs* 65 %, p = 0,04) [95, 96]. Des cas de fongémies à *S. boulardii* ont été rapportés, liés à l'aérosolisation de la levure au moment de l'ouverture des sachets et à la colonisation des abords vasculaires des patients.

Essais cliniques en cours (phase 3)

- Le CB-183,315 (Cubist) est un lipopeptide à spectre étroit, actif sur les bactéries anaérobies à Gram positif (CMI_{90} vis-à-vis des souches de *C. difficile* = 0,5 mg/L). Il possède une activité bactéricide [97]. Son efficacité est comparable à celle de la vancomycine dans le modèle de colite du hamster.
- Anticorps monoclonaux antitoxines A et B (MSD) : une étude multicentrique randomisée en double aveugle de phase 2 réalisée sur 200 patients a comparé l'efficacité d'un traitement standard (par métronidazole ou vancomycine) associé soit à deux anticorps monoclonaux dirigés contre les toxines A et B (10 mg/kg), soit à un placebo dans la prévention secondaire des ICD [98]. Les résultats ont montré que le taux de récidives était de 7 % dans le groupe qui a reçu des anticorps et de 25 % dans le groupe témoin (p < 0,001). Ce traitement semble efficace quel que soit l'antibiotique utilisé, la vancomycine ou le métronidazole, qu'il s'agisse d'une souche épidémique 027/NAP1/BI ou non, et chez les patients souffrant d'un premier épisode ou de multiples récidives.
- La cadazolide (actelion) est un antibiotique appartenant à la classe des oxazolidinones. Il présente un spectre d'action étroit et une excellente activité bactéricide sur *C. difficile* (CMI = 0,125 à 0,5 µg/mL). À la différence de la vancomycine, la cadazolide inhibe la production *de novo* de toxines A et B en phase stationnaire de croissance et la formation de spores. Sur le modèle de la colite du hamster, la cadazolide prévient la diarrhée et le décès des animaux [99].
- Un vaccin (Sanofi-Pasteur) reposant sur l'utilisation d'anatoxines de toxines A et B est en cours de développement. La phase 3 a débuté en août 2013 et durera environ quatre ans.

Recommandations [52, 68, 11]

Des recommandations pour le traitement médical des ICD ont été récemment publiées sous l'égide de l'ESCMID (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Disease). Le niveau de preuve scientifique (I à III) et la gradation des recommandations (A à D) ont été évalués selon la méthodologie GRADE. Ces recommandations sont résumées dans la figure 227.6.

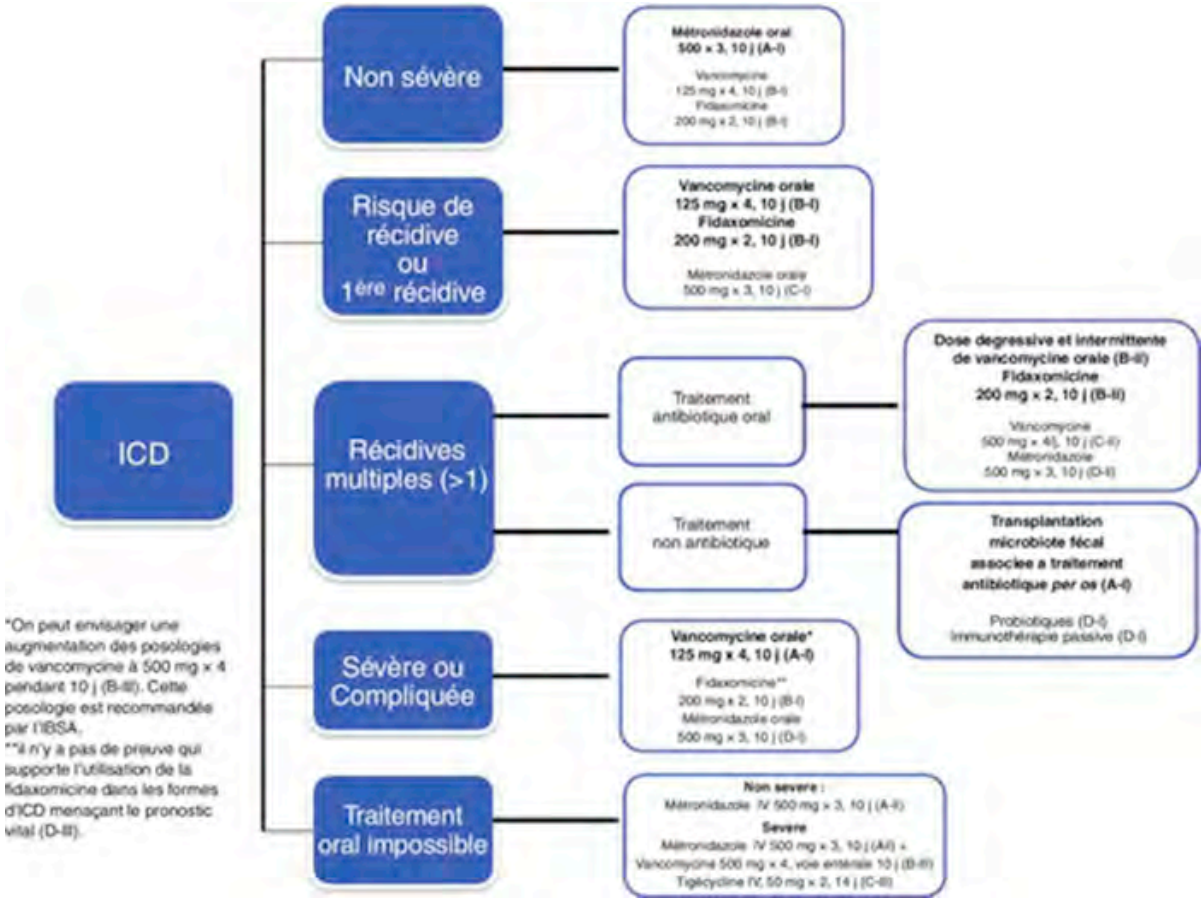


FIG. 227.6 **Schéma simplifié du traitement des ICD en fonction de la présentation clinique (d'après [52, 100]).**

Prévention

La prévention primaire repose avant tout sur le bon usage des antibiotiques selon une politique définie au sein de chaque établissement. La réduction de certains antibiotiques à risque (notamment la clindamycine, les céphalosporines ou les fluoroquinolones) a été corrélée à une diminution significative de l'incidence des ICD [101–103].

La prévention de la transmission croisée requiert un diagnostic précoce des ICD afin de mettre en place rapidement les précautions complémentaires « contact ». Ces mesures comprennent :

- l'isolement en chambre seule des patients infectés pendant toute la durée de l'épisode diarrhéique ;
- la désinfection quotidienne des locaux par l'eau de Javel à 0,5 % de chlore actif après nettoyage ou l'utilisation d'un désinfectant sporicide ;
- le port de gants systématique pour tout contact avec un patient infecté ou son environnement proche ;
- le renforcement de l'hygiène des mains après le retrait des gants (lavage à l'eau et au savon suivi d'une friction hydro-alcoolique). L'étape de lavage est importante pour enlever une partie des spores de *C. difficile* par un effet mécanique et l'étape de friction permet d'agir de manière plus efficace sur les autres bactéries potentiellement manuportées. Les solutions hydro-alcooliques, utilisées seules, sont inactives sur les spores de *C. difficile*.

Conclusion

C. difficile est un entéropathogène fréquent, en particulier chez les patients de réanimation qui réunissent de nombreux facteurs de risque d'infection (antibiothérapie, nutrition entérale, IPP, etc.). Un diagnostic rapide et sensible est une étape essentielle pour une prise en charge optimale du patient et pour limiter les risques de transmission nosocomiale. Les recommandations concernant le traitement des ICD ont été

récemment réactualisées par l'ESCMID au regard des derniers essais cliniques publiés dans la littérature scientifique. Le traitement de première intention reste le métronidazole pour les formes peu à modérément sévères, tandis que la vancomycine est réservée aux formes sévères. Ces recommandations définissent mieux la place de la fidaxomicine et de la transplantation fécale dans l'arsenal thérapeutique. La recherche thérapeutique s'oriente également vers une approche immunologique pour la prévention primaire (vaccin) ou la prévention des récidives (anticorps monoclonaux).

Références

[1] Loo V.G., Poirier L., Miller M.A., et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med.* 2005 Dec 1;353:2442–2449.

[2] McDonald L.C., Killgore G.E., Thompson A., et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2005 Dec 1;353:2433–2441.

[3] Kuijper E.J., Coignard B., Tull P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2006 Oct;12(Suppl 6):2–18.

[4] Campbell R.J., Giljahn L., Machesky K., et al. *Clostridium difficile* infection in Ohio hospitals and nursing homes during 2006. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Jun;30(6):526–533.

[5] Bauer M.P., Notermans D.W., van Benthem B.H., et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet.* 2011 Jan 1;377(9759):63–73.

[6] Davies K., Longshaw C., Davis G., et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis.* 2014;14(12):1208–1219.

[7] Kelly T.W., Patrick M.R., Hillman K.M. Study of diarrhea in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1983 Jan;11(1):7–9.

[8] Lawrence S.J., Puzniak L.A., Shadel B.N., et al. *Clostridium difficile* in the intensive care unit: epidemiology, costs, and colonization pressure. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 Feb;28(2):123–130.

[9] Grundfest-Broniatowski S., Quader M., Alexander F., et al. *Clostridium difficile* colitis in the critically ill. *Dis Colon Rectum.* 1996 Jun;39(6):619–623.

[10] Kyne L., Merry C., O'Connell B., et al. Factors associated with prolonged symptoms and severe disease due to *Clostridium difficile*. *Age Ageing.* 1999 Mar;28(2):107–113.

[11] Vonberg R.P., Reichardt C., Behnke M., et al. Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect.* 2008 Sep;70(1):15–20.

[12] Hensgens M.P., Goorhuis A., Dekkers O.M., et al. All-cause and disease-specific mortality in hospitalized patients with *Clostridium difficile* infection: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis.* 2013 Apr;56(8):1108–1116.

[13] Le Monnier A., Duburcq A., Zahar J.R., et al. Hospital cost of Clostridium difficile infection including the contribution of recurrences in French acute-care hospitals. *J Hosp Infect.* 2015 Jul 22;doi:10.1016/j.jhin.2015.06.017 pii: S0195-6701(15)00287-X.

[14] Kyne L., Warny M., Qamar A., et al. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med.* 2000 Feb 10;342(6):390–397.

[15] Kyne L., Warny M., Qamar A., et al. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet.* 2001 Jan 20;357(9251):189–193.

[16] Dupuy B., Sonenshein A.L. Regulated transcription of *Clostridium difficile* toxin genes. *Mol Microbiol.* 1998 Jan;27(1):107–120.

[17] Govind R., Dupuy B. Secretion of *Clostridium difficile* toxins A and B requires the holin-like protein TcdE. *PLoS Pathog.* 2012;8(6) e1002727.

[18] Carter G.P., Douce G.R., Govind R., et al. The anti-sigma factor TcdC modulates hypervirulence in an epidemic BI/NAP1/027 clinical isolate of *Clostridium difficile*. *PLoS Pathog.* 2011 Oct;7(10) e1002317.

[19] Kuehne S.A., Collery M.M., Kelly M.L., et al. Importance of toxin A, toxin B, and CDT in virulence of an epidemic *Clostridium difficile* strain. *J Infect Dis.* 2014 Jan 1;209(1):83–86.

[20] Gerding D.N., Johnson S., Rupnik M., et al. *Clostridium difficile* binary toxin CDT: mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. *Gut Microbes.* 2014 Jan-Feb;5(1):15–27.

[21] Perelle S., Gibert M., Bourlioux P., et al. Production of a complete binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase) by *Clostridium difficile* CD196. *Infect Immun.* 1997 Apr;65(4):1402–1407.

[22] Goncalves C., Decre D., Barbut F., et al. Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase) from *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol.* 2004 May;42(5):1933–1939.
[23] Stubbs S., Rupnik M., Gibert M., et al. Production of actin-specific ADP-ribosyltransferase (binary toxin) by strains of *Clostridium difficile*. *FEMS Microbiol Lett.* 2000 May 15;186(2):307–312.
[24] Eckert C., Coignard B., Hebert M., et al. Clinical and microbiological features of *Clostridium difficile* infections in France: the ICD-RAISIN 2009 national survey. *Med Mal Infect.* 2013 Feb;43(2):67–74.
[25] Popoff M.R., Rubin E.J., Gill D.M., et al. Actin-specific ADP-ribosyltransferase produced by a *Clostridium difficile* strain. *Infect Immun.* 1988 Sep;56(9):2299–2306.
[26] Barbut F., Decre D., Lalande V., et al. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea due to binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase)-producing strains. *J Med Microbiol.* 2005 Feb;54(Pt 2):181–185.
[27] Geric B., Carman R.J., Rupnik M., et al. Binary toxin-producing, large clostridial toxin-negative *Clostridium difficile* strains are enterotoxic but do not cause disease in hamsters. *J Infect Dis.* 2006 Apr 15;193(8):1143–1150.
[28] Bacci S., Molbak K., Kjeldsen M.K., et al. Binary toxin and death after *Clostridium difficile* infection. *Emerg Infect Dis.* 2011 Jun;17(6):976–982.
[29] Loo V.G., Bourgault A.M., Poirier L., et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med.* 2011 Nov 3;365(18):1693–1703.
[30] McFarland L.V., Mulligan M.E., Kwok R.Y., et al. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 1989 Jan 26;320(4):204–210.
[31] Bartlett J.G. *Clostridium difficile*: history of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. *Clin Infect Dis.* 1994 May;18(Suppl 4):S265–S272.
[32] Barbut F., Gariazzo B., Bonne L., et al. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated infections and molecular characterization of strains: results of a retrospective study, 2000-2004. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 Feb;28(2):131–139.
[33] Koretz R.L. ACP Journal Club: review: proton-pump inhibitors are associated with increased risk for *Clostridium difficile* infection. *Ann Intern Med.* 2012 Aug 21;157(4):JC2–JC13.
[34] Dial S., Delaney J.A., Schneider V., et al. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *Cmaj.* 2006 Sep 26;175(7):745–748.
[35] Thorens J., Froehlich F., Schwizer W., et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study. *Gut.* 1996 Jul;39(1):54–59.
[36] Bliss D.Z., Johnson S., Savik K., et al. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med.* 1998 Dec 15;129(12):1012–1019.
[37] Riggs M.M., Sethi A.K., Zabarsky T.F., et al. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis.* 2007 Oct 15;45(8):992–998.
[38] Bartlett J.G. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med.* 2006 Nov 21;145(10):758–764.
[39] Kelly C.P., LaMont J.T. *Clostridium difficile* infection. *Annu Rev Med.* 1998;49:375–390.
[40] Morrison R.H., Hall N.S., Said M., et al. Risk factors associated with complications and mortality in patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2011 Dec;53(12):1173–1178.
[41] Rubin M.S., Bodenstein L.E., Kent K.C. Severe *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum.* 1995 Apr;38(4):350–354.
[42] Zuckerman E., Kanel G., Ha C., et al. Low albumin gradient ascites complicating severe pseudomembranous colitis. *Gastroenterology.* 1997 Mar;112(3):991–994.
[43] Cornely O.A., Crook D.W., Esposito R., et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2012 Apr;12(4):281–289.
[44] Louie T.J., Miller M.A., Mullane K.M., et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 2011 Feb 3;364(5):422–431.
[45] Aslam S., Hamill R.J., Musher D.M. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis.* 2005 Sep;5(9):549–557.
[46] Musher D.M., Aslam S., Logan N., et al. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis.* 2005 Jun 1;40(11):1586–1590.
[47] Barbut F., Richard A., Hamadi K., et al. Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol.* 2000 Jun;38(6):2386–2388.

[48] D'Agostino Sr. R.B., Collins S.H., Pencina K.M., et al. Risk estimation for recurrent *Clostridium difficile* infection based on clinical factors. *Clin Infect Dis.* 2014 May;58(10):1386–1393.
[49] Pepin J., Routhier S., Gagnon S., et al. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec Canada. *Clin Infect Dis.* 2006 Mar 15;42(6):758–764.
[50] Hu M.Y., Katchar K., Kyne L., et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology.* 2009 Apr;136(4):1206–1214.
[51] Barbut F., Ramé L., Petit A., et al. Prévalence des infections à Clostridium difficile chez les patients hospitalisés avec une diarrhée : résultats d'une étude française prospective multicentrique. *Presse Med.* 2015 Apr;44(4 Pt 1):e75–e83. doi:10.1016/j.lpm.2014.09.021 Epub 2015 Feb 28.
[52] Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010 May;31(5):431–455.
[53] McDonald L.C., Coignard B., Dubberke E., et al. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 Feb;28(2):140–145.
[54] Gerding D.N., Olson M.M., Peterson L.R., et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis in adults. A prospective case-controlled epidemiologic study. *Arch Intern Med.* 1986 Jan;146(1):95–100.
[55] Eckert C., Jones G., Barbut F. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: the molecular approach. *Future Microbiol.* 2013 Dec;8:1587–1598.
[56] Barbut F., Surgers L., Eckert C., et al. Does a rapid diagnosis of *Clostridium difficile* infection impact on quality of patient management? *Clin Microbiol Infect.* 2014 Feb;20(2):136–144.
[57] Planche T., Aghaizu A., Holliman R., et al. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2008 Dec;8(12):777–784.
[58] Crobach M.J., Dekkers O.M., Wilcox M.H., et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2009 Dec;15(12):1053–1066.
[59] Planche T.D., Davies K.A., Coen P.G., et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C. difficile* infection. *Lancet Infect Dis.* 2013 Nov;13(11):936–945.
[60] Novak-Weekley S.M., Marlowe E.M., Miller J.M., et al. *Clostridium difficile* testing in the clinical laboratory by use of multiple testing algorithms. *J Clin Microbiol.* 2010 Mar;48(3):889–893.
[61] Cheng AC, Ferguson JK, Richards MJ, *et al.* Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *The Medical Journal of Australia*, Apr 4;194(7):353-8.
[62] Barbut F., Decre D., Burghoffer B., et al. Antimicrobial susceptibilities and serogroups of clinical strains of *Clostridium difficile* isolated in France in 1991 and 1997. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Nov;43(11):2607–2611.
[63] Wong S.S., Woo P.C., Luk W.K., et al. Susceptibility testing of *Clostridium difficile* against metronidazole and vancomycin by disk diffusion and Etest. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999 May;34(1):1–6.
[64] Pelaez T., Cercenado E., Alcala L., et al. Metronidazole resistance in *Clostridium difficile* is heterogeneous. *J Clin Microbiol.* 2008 Sep;46(9):3028–3032.
[65] Olson M.M., Shanholtzer C.J., Lee Jr. J.T., et al. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994 Jun;15(6):371–381.
[66] Teasley D.G., Gerding D.N., Olson M.M., et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet.* 1983 Nov 5;2(8358):1043–1046.
[67] Johnson S., Homann S.R., Bettin K.M., et al. Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1992 Aug 15;117(4):297–302.
[68] Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2014 Mar;20(Suppl 2):1–26.
[69] American Society for Microbiology. http://www.asm.org/asm/images/pdf/Clinical/clostridiumdifficile9-21.pdf.
[70] Institut de veille sanitaire. http://www.invs.sante.fr/surveillance/icd/index.htm.
[71] Nelson R.L., Kelsey P., Leeman H., et al. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;9(Sep 7) CD004610.

[72] Bolton R.P., Culshaw M.A. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to *Clostridium difficile*. *Gut.* 1986 Oct;27(10):1169–1172.
[73] Kleinfeld D.I., Sharpe R.J., Donta S.T. Parenteral therapy for antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *J Infect Dis.* 1988 Feb;157(2):389.
[74] Johnson S., Louie T.J., Gerding D.N., et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014 Aug;59(3):345–354.
[75] Zar F.A., Bakkanagari S.R., Moorthi K.M., et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis.* 2007 Aug 1;45(3):302–307.
[76] Tedesco F.J., Gordon D., Fortson W.C. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol.* 1985 Nov;80(11):867–868.
[77] McFarland L.V., Elmer G.W., Surawicz C.M. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* 2002 Jul;97(7):1769–1775.
[78] Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol.* 2013 Apr;108(4):478–498.
[79] Al-Nassir W.N., Sethi A.K., Li Y., et al. Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Jul;52(7):2403–2406.
[80] Karlowsky J.A., Laing N.M., Zhanel G.G. In vitro activity of OPT-80 tested against clinical isolates of toxin-producing *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Nov;52(11):4163–4165.
[81] Louie T.J., Cannon K., Byrne B., et al. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. *Clin Infect Dis.* 2012 Aug;55(Suppl 2):S132–S142.
[82] Hecht D.W., Galang M.A., Sambol S.P., et al. In vitro activities of 15 antimicrobial agents against 110 toxigenic *Clostridium difficile* clinical isolates collected from 1983 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Aug;51(8):2716–2719.
[83] Mullane K.M., Gorbach S. Fidaxomicin: first-in-class macrocyclic antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011 Jul;9(7):767–777.
[84] Weiss K., Allgren R.L., Sellers S. Safety analysis of fidaxomicin in comparison with oral vancomycin for *Clostridium difficile* infections. *Clin Infect Dis.* 2012 Aug;55(Suppl 2):S110–S115.
[85] Bhangu A., Nepogodiev D., Gupta A., et al. Systematic review and meta-analysis of outcomes following emergency surgery for *Clostridium difficile* colitis. *Br J Surg.* 2012 Nov;99(11):1501–1513.
[86] van Nood E., Dijkgraaf M.G., Keller J.J. Duodenal infusion of feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013 May 30;368(22):2145.
[87] Grehan M.J., Borody T.J., Leis S.M., et al. Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J Clin Gastroenterol.* 2010 Sep;44(8):551–561.
[88] Neemann K., Eichele D.D., Smith P.W., et al. Fecal microbiota transplantation for fulminant *Clostridium difficile* infection in an allogeneic stem cell transplant patient. *Transpl Infect Dis.* 2012 Dec;14(6):E161–E165.
[89] Trubiano J.A., Gardiner B., Kwong J.C., et al. Faecal microbiota transplantation for severe *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Feb;25(2):255–257.
[90] McPherson S., Rees C.J., Ellis R., et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe, refractory, and recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. *Dis Colon Rectum.* 2006 May;49(5):640–645.
[91] Salcedo J., Keates S., Pothoulakis C., et al. Intravenous immunoglobulin therapy for severe *Clostridium difficile* colitis. *Gut.* 1997 Sep;41(3):366–370.
[92] Wilcox M.H. Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother.* 2004 May;53(5):882–884.
[93] Abougergi M.S., Broor A., Cui W., et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe *Clostridium difficile* colitis: an observational study and review of the literature. *J Hosp Med.* 2010 Jan;5(1):E1–E9.
[94] Pillai A., Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;1: CD004611.
[95] McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N., et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *Jama.* 1994 Jun 22-29;271(24):1913–1918.

[96] Surawicz C.M., McFarland L.V., Greenberg R.N., et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis.* 2000 Oct;31(4):1012–1017.
[97] Mascio C.T., Mortin L.I., Howland K.T., et al. In vitro and in vivo characterization of CB-183,315, a novel lipopeptide antibiotic for treatment of *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Oct;56(10):5023–5030.
[98] Lowy I., Molrine D.C., Leav B.A., et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med.* 2010 Jan 21;362(3):197–205.
[99] Locher H.H., Seiler P., Chen X., et al. In vitro and in vivo antibacterial evaluation of cadazolid, a new antibiotic for treatment of *Clostridium difficile* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Feb;58(2):892–900.
[100] Bauer M.P., Kuijper E.J., van Dissel J.T. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2009 Dec;15(12):1067–1079.
[101] Climo M.W., Israel D.S., Wong E.S., et al. Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med.* 1998 Jun 15;128(12):989–995.
[102] Thomas C., Riley T.V. Restriction of third generation cephalosporin use reduces the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in hospitalised patients. *Commun Dis Intell.* 2003;27(Suppl):S28–S31.
[103] Valiquette L., Cossette B., Garant M.P., et al. Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. *Clin Infect Dis.* 2007 Sep 1;45(Suppl 2):S112–S121.

CHAPITRE 228

Épidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë

F. Jacobs; F.-G. Brivet

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une défaillance rapide et habituellement réversible de la fonction rénale. Ce syndrome, dû à une chute brutale du débit de filtration glomérulaire, se traduit par une incapacité du rein à éliminer les produits de dégradation du métabolisme azoté (urée, créatinine, acide urique, etc.), associée à une perte de contrôle des équilibres acido-basiques, hydroélectrolytiques, hormonaux. Complication fréquente au cours des situations aiguës, l'IRA constitue un événement grave dans l'évolution des malades de réanimation. Elle peut être à diurèse conservée ou oligoanurique et nécessiter momentanément l'utilisation de techniques d'épuration extrarénale (EER) pour assurer la survie du patient dans l'attente de la récupération de la fonction rénale.

Définition de l'IRA

Jusqu'en 2004, il n'existait pas de définition consensuelle de l'IRA, certains auteurs l'ayant définie par une créatinine allant de 177 à 500 $\mu mol.L^{-1}$, une urée sanguine supérieure à 30 $mmol.L^{-1}$, d'autres par un doublement de la créatinine ou la nécessité d'un traitement par EER [1]. En 2004, les experts de l'Acute Dialysis Quality Initiative Group ont défini par consensus l'échelle RIFLE qui a l'avantage de déterminer le nombre de patients nécessitant toujours des EER à quatre semaines et à trois mois, et les normes de la créatinine en fonction de l'âge, de l'ethnie et du sexe [2].

La classification AKIN [3], publiée en 2007, est une version modifiée de l'échelle RIFLE. Elle ne compte que trois stades et est exclusivement fondée sur des variations de créatinine et de diurèse. La combinaison de ces deux classifications a donné lieu à la publication des critères KDIGO [4]. Ceux-ci utilisent également des marqueurs habituels de la fonction rénale (créatinine plasmatique, débit de diurèse) pour définir la présence et la sévérité de l'IRA. A la suite de l'établissement de ces classifications, le concept d'*acute kidney injury* ou AKI (habituellement traduit en français sous les termes de défaillance rénale aiguë ou d'agression rénale aiguë) a été proposé pour mieux rendre compte du spectre de ce syndrome qui s'étend de changements mineurs de la fonction rénale jusqu'à la nécessité d'épuration extrarénale (Tableau 228.1).

Tableau 228.1

Classifications KDIGO, RIFLE et AKIN.

KDIGO	Créatinine plasmatique	Diurèse	Classification RIFLE	Classification AKIN
Stade 1	≥ 26,5 µmol/L en 48 h ou 1,5 à 1,9 fois la créatinine plasmatique de base au cours des sept derniers jours	< 0,5 mL/kg/h pendant 6 à 12 h	*Risk*	AKIN 1
Stade 2	2,0 à 2,9 fois la créatinine plasmatique de base au cours des sept derniers jours	< 0,5 mL/kg/h pendant ≥ 12 h	*Injury*	AKIN 2
Stade 3	3,0 fois la créatinine plasmatique de base au cours des sept derniers jours ou créatinine plasmatique ≥ 354 µmol/L ou mise en route de l'épuration extrarénale	< 0,3 mL/kg/h pendant 2 ≥ 4 h ou anurie pendant ≥ 12 h	*Failure*	AKIN 3

Incidence, prévalence

L'incidence des IRA pose le problème de la définition utilisée, mais à l'évidence elle croît avec l'âge : estimée à 8 par million (ppm) chez l'enfant, elle atteint 949 ppm chez les octogénaires. Dans une population adulte, elle varie de 102 à 620 ppm ; elle était en 1996 de 242 ppm en région Rhône-Alpes [5]. Phénomène nouveau, elle augmente régulièrement. Elle a été multipliée par 4,4 (228 pour 100 000 habitants en 2002) aux États-Unis entre 1988 et 2002 [6]. Dans une grande étude de cohorte écossaise (n = 523 590), l'incidence était de 1 811 ppm. Cette valeur beaucoup plus importante peut en partie être expliquée par l'utilisation des critères RIFLE dans ce travail [7].

L'incidence des défaillances rénales acquises en cours d'hospitalisation varie de 1,5 à 6,4 pour 1 000 admissions [8], ce qui correspond à peu près à la moitié des IRA. Aux Etats-Unis, l'incidence de l'IRA acquise en cours d'hospitalisation a augmenté de 4,9 % en 1979 à 7,2 % en 1996 [9, 10]. Une étude australienne sur une cohorte de 20 126 patients hospitalisés retrouve une incidence de 18 % en utilisant les critères RIFLE [11]. En appliquant les critères AKIN à 19 249 patients hospitalisés, Wang retrouve une incidence de 22,7 % [12]. Des valeurs proches (18,3 %) sont rapportées par Zeng en utilisant les critères KDIGO sur une cohorte de 31 970 patients hospitalisés [13]. L'incidence des IRA traitées par EER, estimée à 130-140 ppm [5, 14], a été multipliée par sept aux États-Unis entre 1988 et 2002 (270 ppm) [6] ; elle était de 9,2 % en Ile-de-France en 2002 [15] contre 3 à 5 % antérieurement [5, 16, 17]. Un malade sur six ayant une insuffisance rénale chronique préexistante, la prévalence de la nécessité d'EER lors d'une IRA surajoutée est de 72 ppm [15].

Plus spécifiquement en réanimation, dans une étude rétrospective sur cinq ans incluant 120 123 patients dans 57 services de réanimation, Bagshaw chiffre l'incidence à 36,1 % [18]. Deux autres études de cohorte ultérieures retrouvent une incidence de 65 à 67 % [19, 20]. Les différences de résultats entre ces différentes études sont liées à l'utilisation dans les deux dernières de critères de diurèse.

Causes et mécanismes des IRA

Dans 55 à 75 % des cas, les IRA sont secondaires à une cause médicale [5, 17, 21–23]. Les syndromes septiques sévères sont responsables de 35 à 50 % des IRA, les chocs d'autre origine de 30 %. Une cause toxique est retrouvée dans 20 à 30 % des cas. Les IRA obstructives sont rares (de 0,5 à 5 %). Les IRA prérénales (12 à 18 % des cas) sont réversibles si la cause est rapidement corrigée ; en l'absence de contrôle, la persistance de l'hypoperfusion entraînera une atteinte organique. Principal mécanisme des IRA d'origine rénale, les nécroses tubulaires sont secondaires dans 35 à 50 % des cas à une infection et sont dans ce cas associées à d'autres atteintes lésionnelles à type d'infiltration leucocytaire des capillaires et de lésions d'apoptose [24]. Elles peuvent être dues à une cause prérénale associée à une HTA, une insuffisance cardiaque, un diabète ou un âge avancé et un traitement par antagonistes du système rénine angiotensine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, anti-infectieux ou anticancéreux ou une exposition aux produits de contraste [23], plusieurs mécanismes pouvant être associés.

Les IRA d'origine glomérulaire ou vasculaire sont rares (moins de 5 % des cas). Chez l'enfant, le syndrome hémolytique et urémique est la principale étiologie des défaillances rénales.

Mortalité hospitalière

Malgré une tendance démographique caractérisée par une population plus âgée, une plus grande prévalence de comorbidités et une gravité croissante des patients, la mortalité associée à l'IRA est en baisse. La mortalité globale est estimée à 23,9 % chez l'adulte [25]. Dans une étude multicentrique finlandaise portant sur 2 901 patients ne nécessitant pas d'épuration extrarénale, la mortalité hospitalière est de 25,6 % et la mortalité à 90 jours de 33,7 % [26]. Bien évidemment, les chiffres sont supérieurs en cas de nécessité de recours à l'épuration extrarénale, particulièrement chez les patients de réanimation. La mortalité hospitalière approche alors 60 % [27–29]. Là encore, une tendance à la baisse est notée, des travaux récents retrouvent une mortalité hospitalière, à 90 jours et à six mois, à 35 %, 45 % et 49 % respectivement [26, 30].

Facteurs pronostiques

Le pronostic de l'IRA dépend du terrain (âge, état de santé antérieur), du mécanisme, de la cause, de sa date de survenue, de son intensité, de la maladie rénale, de la gravité et de la dose d'épuration extrarénale.

Terrain

L'âge favorise la survenue de la défaillance rénale et augmente le risque de décès [17], l'*odds ratio* pour chaque année d'âge étant de 1,027 pour une population francilienne de 5 000 patients épurés [15] et une population californienne [31].

Le sexe masculin favoriserait une surmortalité, avec un risque relatif de 2 à 2,5 [32, 33].

L'état de santé antérieur est un facteur pronostique important. Une insuffisance cardiaque préexistante, un cancer métastasé, une cirrhose ou une hépatopathie chronique, un score de McCabe égal à 2 [5] induisent incontestablement une surmortalité. La présence d'une des pathologies chroniques du score Apache II multiplie le risque de décès par 2,35 [17]. Le rôle d'une hémopathie semble moins prépondérant [34].

IRA

Alors que l'on considérait que l'IRA n'était pas par elle-même un facteur de gravité – le patient décédant avec une IRA et non à cause de l'IRA –, ce dogme a été remis en question par Metnitz *et al.* qui ont démontré que l'IRA avec nécessité d'EER était un facteur indépendant de mortalité [21].

L'intensité de l'IRA est un nouveau facteur pronostique qui a pu être démontré grâce aux échelles de dysfonction rénale, la mortalité étant multipliée par 3,6 en cas de dysfonction peu sévère (ARI), par 4,4 en cas d'IRA sévère (ARFS) et par 4,7 en cas d'EER [16]. Uchino *et al.* constatent que la mortalité augmente de 15,1 % (*risk*) à 41,1 % (*failure*) en utilisant l'échelle RIFLE chez 20 126 IRA [11].

Le mécanisme et la cause de l'IRA ont un rôle important pour le devenir, les IRA prérénales ayant une mortalité moindre que les IRA d'origine rénale. Les IRA toxiques, glomérulaires et/ou vasculaires sont responsables de 10 à 20 % de décès. Une nécrose tubulaire multiplie par 3 la mortalité [5] qui varie de 62 à 78,6 % et dépend de la cause (toxique : 38 %, ischémique : 60 %) [35]. Les IRA obstructives, réputées de bon pronostic, sont associées à un risque de décès de 20 %, du fait de la maladie sous-jacente et/ou de complications.

La date de survenue de l'IRA. L'acquisition d'une IRA avant le transfert en réanimation multiplie le risque de décès par 2, la survenue au cours du séjour en réanimation par 3 et entraîne une surmortalité de 20 % [17]. Dans une cohorte de 11 910 IRA dont 46 % acquises en réanimation, la survenue retardée induit une surmortalité de 8 à 9 %, quel que soit le niveau de dysfonction rénale [16].

La diurèse est un facteur pronostique important : une oligoanurie multiplie les risques de décès par 1,6 à 2,2 (risque relatif), l'*odds ratio* de la diurèse sur le pronostic étant de 0,64 par log de millilitre/jour [31]. Les patients oligoanuriques étant traités par EER, le rôle pronostique de l'oligurie n'a pas été étudié dans certains modèles, il pourrait être estimé par le poids des EER responsable d'une surmortalité de 10 à 26 %.

Facteurs associés

L'infection est un facteur de mauvais pronostic bien documenté. Cause majeure d'IRA et de défaillance multiviscérale, elle peut survenir au cours du traitement. Responsable de 57 à 89 % des décès, elle en augmente le risque de 30 %.

La gravité mesurée à l'admission et/ou à l'inclusion par des scores spécifiques ou généraux est un autre facteur pronostique. Les indices néphrologiques spécifiques [1] complexes, peu performants, ne sont pas recommandés [36]. Les indices de gravité généraux (SAPS II [37] ou Apache II [38]), qui prennent en compte la rétention azotée, la diurèse, les troubles hydroélectrolytiques et acido-basiques, démontrent que les patients décédés ont un score de gravité à l'admission supérieur à celui des survivants, mais leur performance est faible à l'admission ; par contre, elle augmente lorsqu'ils sont déterminés à l'inclusion. Actuellement, les auteurs la quantifient à l'admission et à l'inclusion [17, 22, 39, 40].

Le nombre de défaillances ou dysfonctions viscérales associées à l'IRA est un élément majeur du pronostic, qui a été démontré dès les années 1980 par des échelles personnelles aux auteurs. L'avènement d'échelles consensuelles telles que l'*organ system failure* [41], l'ODIN [42] et le SOFA *score* [43], a permis de mieux définir les populations et de confirmer que le pronostic dépend du nombre de défaillances ou de dysfonctions. Si antérieurement la mortalité des patients traités par EER était de 60 % en cas de défaillance monoviscérale, de 80 % en cas de deux défaillances et avoisinait 90 % dans les situations les plus graves (trois défaillances ou plus), elle tend à diminuer chez les patients épurés et ventilés pour atteindre 64 % [44], et 49 % en cas d'hémofiltration continue dans une série dont 82 % des patients étaient ventilés [45].

L'association de la surcharge volémique et du remplissage excessif à l'IRA est de plus en plus reconnue [46–48]. Les mécanismes associent une élévation de la pression veineuse centrale, la survenue d'un œdème du parenchyme rénal, une élévation de la pression intra-abdominale, l'effet délétère des traitements de la surcharge (ventilation mécanique, diurétiques). La surcharge volémique au cours de l'IRA est associée à une surmortalité observée [48–50].

Traitements utilisés

Le rôle de l'intensité du traitement par épuration extrarénale sur le pronostic a été largement étudié au cours des dix dernières années. En 2000, Ronco montre que l'utilisation d'un volume d'hémofiltration continue de 35 $mL.kg^{-1}.h^{-1}$ améliore la survie en comparaison avec un volume de 20 $mL.kg^{-1}.h^{-1}$ (57 % *vs* 41 %) [39]. Schiffl, en 2002, retrouve une baisse de la mortalité rapportée à l'augmentation de la fréquence des séances d'hémodialyse (28 % en cas d'hémodialyse quotidienne *vs* 46 % en cas d'hémodialyse un jour sur deux) [51].

Depuis, deux travaux ont étudié l'effet de la dose d'EER en hémodialyse intermittente [29, 52]. Aucune de ces deux publications ne montre une amélioration en termes de mortalité ou de récupération de la fonction rénale en augmentant la dose de dialyse au-delà d'une valeur hebdomadaire de Kt/V de 3,9.

En ce qui concerne les techniques continues, six autres études ne retrouvent pas d'effet bénéfique à l'augmentation de la dose d'épuration [53, 54, 29, 52, 55, 56]. Si les travaux monocentriques les plus anciens retrouvaient des résultats contrastés, les dernières grandes études multicentriques concluent de manière constante sur la dose d'EER qui doit être appliquée [29, 54]. La dose minimale recommandée se situe entre 20 et 25 $ml.kg^{-1}.h^{-1}$, mais n'est pas clairement déterminée. Ces résultats individuels sont confirmés dans deux méta-analyses [57, 58].

Le bénéfice d'une nutrition adéquate sur la survie des IRA n'a pu être affirmé que par une seule étude [21].

Pronostic à long terme

La survenue d'une IRA influe sur la mortalité à long terme des patients. En étudiant la mortalité à un an de 5 693 patients hospitalisés dans six services de réanimation entre 1999 et 2002, Bagshaw retrouve une élévation de 1,4 fois du risque de décès après la survenue d'une IRA (même modérée). Dans ce même travail, en cas de recours à l'EER pendant le séjour en réanimation, la mortalité à un an est multipliée par six [59]. Des résultats similaires sont publiés par Gammelager sur une cohorte de 30 762 patients admis en réanimation entre 2005 et 2010 [60]. La mortalité à J30 est de 35,5 %, 44,2 % et 41 % respectivement pour les patients des classes *Risk*, *Injury* et *Failure* de la classification RIFLE, celle des patients sans insuffisance rénale est de 12,8 %. Entre un mois et un an de suivi, le risque relatif de mortalité était de 1,33 pour la classe *Risk*, 1,60 pour la classe *Injury* et 1,64 pour la classe *Failure*.

Peu de données épidémiologiques relatives à l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique, notamment terminale, après la survenue d'une insuffisance rénale aiguë sont disponibles. Dans une cohorte de 234 patients de réanimation traités par épuration extrarénale, à la sortie de l'hôpital aucun n'est dépendant de la dialyse et 57 % d'entre eux ont une fonction rénale normale. A cinq ans, si 86 % des survivants ont une fonction rénale normale, 5 % ont néanmoins une insuffisance rénale terminale [61]. Une autre étude de cohorte portant sur 107 937 patients admis en réanimation entre 2005 et 2010 retrouve un taux de suffisance rénale terminale de 3,8 % à cinq ans [62]. Dans une méta-analyse publiée en 2012, Cocca retrouve une

incidence d'évolution vers une maladie rénale chronique de 25,8/100 patients-année et de 8,6/100 patients-année en ce qui concerne l'évolution vers une insuffisance rénale terminale [63].

Références

[1] Jacobs F.M., Brivet F.G. Epidémiologie et pronostic des insuffisances rénales aiguës en réanimation. *Réanimation.* 2005;14:472–482.

[2] Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., et al. Acute renal failure. Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs : the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Crit Care Med.* 2004;8:204–212.

[3] Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V., et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31.

[4] Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines on acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;2(Suppl):8–12.

[5] Guérin C., Girard R., Selli J.M., et al. Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Resp Crit Care Med.* 2000;161:872–879.

[6] Wiakar S.S., Curghan G.G., Wald R.R., et al. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1143–1150.

[7] Ali T., Khan I., Simpson W., et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1292–1298.

[8] Liano F., Pascual J. The Madrid Acute Renal Failure Study group. Epidemiology of acute renal failure : a prospective multicenter, community-based study. *Kidney Int.* 1996;50:811–818.

[9] Hou S.H., Bushinsky D.A., Wish J.B., et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med.* 1983;74:243–248.

[10] Nash K., Hafeez A., Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:930–936.

[11] Uchino S., Bellomo R., Goldsmith D., et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2006;34:1913–1917.

[12] Wang H.E., Munter P., Chertow G.M., et al. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. *Am J Nephrol.* 2012;35:349–355.

[13] Zeng X., McMahon G.M., Brunelli S.M., et al. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:12–20.

[14] Metcalfe W., Simpson M., Khan I.H., et al. Acute renal failure requiring renal replacement therapy : incidence and outcome. *QJM.* 2002;95:579–583.

[15] Brivet F.G., Aegerter P., Martel P., et al. Insuffisances rénales aiguës admises en réanimation traitées par épuration extrarénale : un meilleur pronostic depuis 2001. *Réanimation.* 2007;S70 (abstract).

[16] Ostermann M.E., Chang RWS for the Riyadh ICU Program users group. Prognosis of acute renal failure : an evaluation of proposed consensus. *Intensive Care Med.* 2005;31:250–256.

[17] Brivet F.G., Kleinknecht D., Loirat P., et al. Acute renal failure in intensive care units. Causes, outcome, and pronostic factors of hospital mortality : a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 1996;24:192–198.

[18] Bagshaw S.M., George C., Dinu I., et al. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1203–1210.

[19] Piccinni P., Cruz D.N., Gramaticopolo S., et al. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anestesiol.* 2011;77:1072–1083.

[20] Hoste E.A., Clermont G., Kersten A., et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care.* 2006;10:R73.

[21] Metnitz P.G.H., Krenn C.G., Steltzer H., et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002;30:2051–2058.

[22] De Mendonça A., Vincent J.L., Suter P.M., et al. Acute renal failure in the ICU, risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med.* 2000;26:915–921.

[23] Lameire N., van Biesen W., Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet.* 2005;365:417–430.

[24] Lerolle N., Nochy D., Guérot E., et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury : apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med.* 2010;36:471–478.

[25] Susantitaphong P., Cruz D.N., Cerda J., et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1482–1493.

[26] Nisula S., Kaukonen K.M., Vaara S.T., et al. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med.* 2013;39:420–428.

[27] Bagshaw S.M., Laupland K.B., Doig C.J., et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care.* 2005;9:R700–R709.
[28] Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R., et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294:813–818.
[29] Palevsky P.M., Zhang J.H., O'Connor T.Z., et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2008;359:7–20.
[30] The RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R., Cass A., et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;361:1627–1638.
[31] Mehta R.L., Pascual M.T., Gruta C.G., et al. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1350–1357.
[32] Liano F., Junco E., Pascual J., et al. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. *Kidney Int.* 1998;53:S16–S24.
[33] Chertow G.M., Lazarus J.M., Paganini E.P., et al. Predictors of mortality and the provision of dialysis in patients with acute tubular necrosis. The auriculin anaritide acute renal failure study group. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:692–698.
[34] Darmon M., Thiery G., Ciraldi M., et al. Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury ? *Intensive Care Med.* 2007;33:765–772.
[35] Santos W.J.Q., Zanetta D.M.T., Pires A.C., et al. Patients with ischaemic, mixed and nephrotoxic acute tubular necrosis in the intensive care unit, a homogenous population ? *Crit Care.* 2006;10:R68.
[36] Uchino S., Bellomo R., Morimatsu H., et al. External validation of severity scoring systems for acute renal failure using a multinational database. *Crit Care Med.* 2005;33:1961–1967.
[37] Le Gall J.R., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1994;270:2957–2963.
[38] Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., et al. Apache II : a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818–829.
[39] Ronco C., Bellomo R., Homel P., et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure : a prospective randomised trial. *Lancet.* 2000;356:26–30.
[40] Jörres A., Gahl G.M., Dobis C., et al. Haemodialysis-membrane biocompatibility and mortality of patients with dialysis-dependent acute renal failure : a prospective randomised multicentre trial. *Lancet.* 1999;354:1337–1341.
[41] Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., et al. Prognosis in acute organ system failure. *Ann Surg.* 1985;202:685–693.
[42] Fagon J.Y., Chastre J., Novara A., et al. Characterization of intensive care unit patients using a model based on the presence or absence of organ dysfunctions and/or infection : the ODIN model. *Intensive Care Med.* 1993;19:137–144.
[43] Vincent J.L., de Mendoça A., Cantraine F., et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units : results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med.* 1998;26:1793–1800.
[44] Noble J.S., MacKirdy F.N., Donaldson S.I., et al. Renal respiratory failure in Scottish ICUs. *Anaesthesia.* 2001;56:124–129.
[45] Cole L., Bellomo R., Silvester W., et al. A prospective, multicenter study of the epidemiology, management and outcome of severe acute renal failure in a "closed" ICU system. *Am J Resp Crit Care Med.* 2000;162:191–196.
[46] Liu K.D., Thompson B.T., Ancukiewicz M., et al. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med.* 2011;39:2665–2671.
[47] Grams M.E., Estrella M.M., Coresh J., et al. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:966–973.
[48] Payen D., de Pont A.C., Sakr Y., et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care.* 2008;12:R74.
[49] Bouchard J., Soroko S.B., Chetow G.M., et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009;76:422–427.
[50] Vaara S.T., Korhonen A.M., Kaukonen K.M., et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care.* 2012;16:R197.
[51] Schiffl H., Lang S.M., Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med.* 2002;346:305–310.

[52] Faulhaber-Walter R., Hafer C., Jahr N., et al. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2179–2186.
[53] Bouman C.S., Oudemans-van Straaten H.M., Tijssen J.G., et al. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med.* 2002;30:2205–2211.
[54] Bellomo R., Cass A., Cole L., et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;361:1627–1638.
[55] Saudan P., Niederberger M., de Seigneux S., et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2006;70:1312–1317.
[56] Tolwani A.J., Campbell R.C., Stofan B.S., et al. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1233–1238.
[57] Jun M., Heerspink H.J., Ninomiya T., et al. Intensities of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:956–963.
[58] Van Wert R., Friedrich J.O., Scales D.C., et al. High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2010;38:1360–1369.
[59] Bagshaw S.M., Mortis G., Doig C.J., et al. One-year mortality in critically ill patients by severity of kidney dysfunction: a population-based assessment. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:402–409.
[60] Gammelager H., Christiansen C.F., Johansen M.B., et al. One-year mortality among Danish intensive care patients with acute kidney injury: a cohort study. *Crit Care.* 2012;16:R124.
[61] Schiffl H., Fischer R. Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2235–2241.
[62] Gammelager H., Christiansen C.F., Johansen M.B., et al. Five-year risk of end-stage renal disease among intensive care patients surviving dialysis-requiring acute kidney injury: a nationwide cohort study. *Crit Care.* 2013;17:R145.
[63] Coca S.G., Singanamala S., Parikh C.R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012;81:442–448.

CHAPITRE 229

Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë

J. Chanard

Introduction et définitions

L'insuffisance rénale aiguë est une entité pathologique complexe. Cliniquement, l'insuffisance rénale aiguë se caractérise par la détérioration plus ou moins brutale du fonctionnement rénal, soit sur un mode oligo-anurique, soit sur celui d'une diurèse conservée, au décours d'une période d'agression de durée variable [1]. Les reins perdent tout à la fois leur aptitude à éliminer les déchets du métabolisme azoté et à contrôler l'homéostasie hydro-électrolytique, l'équilibre acido-basique et phosphocalcique, ainsi que leurs fonctions endocrines.

La suspension brutale du fonctionnement rénal peut être la conséquence d'une perturbation hémodynamique induisant une baisse de la filtration glomérulaire (insuffisance rénale aiguë prérénale), d'une obstruction urinaire (insuffisance rénale aiguë post-rénale), ou d'une atteinte organique du parenchyme rénal.

Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ou prérénale

Toute altération hémodynamique qui diminue la pression de perfusion des reins ou augmente la résistance vasculaire rénale, ou l'association des deux mécanismes, diminue la filtration glomérulaire. Débordant les capacités d'autorégulation du flux sanguin et de la filtration glomérulaire, la production endogène d'urée, indicateur du fonctionnement rénal, devient supérieure à la capacité de son élimination urinaire. Cette situation est aussi dénommée urémie ou hyperazotémie prérénale. Elle disparaît rapidement avec la correction de la circonstance extrarénale qui a provoqué l'ischémie rénale, comme le traitement d'une insuffisance cardiaque aigüe. Si la correction des anomalies n'est pas faite rapidement, une nécrose ischémique du parenchyme rénal survient et l'insuffisance rénale aiguë, de fonctionnelle devient organique [2].

Insuffisance rénale aiguë post-rénale ou obstructive

Toute condition clinique qui entraîne l'obstruction complète des voies urinaires excrétrices, induit une augmentation de pression dans les voies urinaires en amont de l'obstacle. Lorsque cette valeur atteint 40 à 50 cm d'eau, la pression de filtration glomérulaire est annulée. Ces situations modifient les conditions de perfusion glomérulaire, sans toutefois supprimer le débit sanguin rénal de façon significative. Le drainage des cavités urinaires permet en règle une restitution fonctionnelle normale dont la rapidité est corrélée à la durée de l'obstruction. Celle-ci conditionne la durée de la phase polyurique qui suit la levée d'obstacle pendant laquelle le débit urinaire est gouverné par la charge osmotique de l'urine et la restauration du pouvoir de concentration, c'est-à-dire la capacité à générer un gradient osmotique cortico-médullaire. Elle conditionne aussi le risque de séquelles à type de fibrose interstitielle [3].

Insuffisance rénale aiguë organique

Cette condition clinique liée à des lésions nécrotiques du parenchyme rénal est souvent dénommée *nécrose tubulaire,* critère histologique qui fait implicitement référence à une origine vasculaire ischémique et à la baisse du débit sanguin rénal. Ce terme répond aussi aux conséquences d'une atteinte néphrotoxique. Il sera utilisé comme synonyme d'insuffisance rénale aiguë. En pratique clinique, il est souvent difficile de

rassembler les arguments qui militent pour l'un ou l'autre mécanisme. Les situations déclenchantes sont toujours complexes, multifactorielles, d'autant que de nombreux facteurs d'agression rénale, associés aux complications de l'insuffisance rénale aiguë, contribuent à l'amplification des lésions parenchymateuses initiales. Des anomalies métaboliques, comme celles associées à une insuffisance hépatique, peuvent contribuer à une agression rénale tant endotoxinique que néphrotoxique. Ces lésions itératives résultent d'instabilité hémodynamique, de surinfection, de toxicité médicamenteuse, de bio-incompatibilité des membranes de dialyse, etc.

Dans le cadre de ce travail, nous n'envisagerons ni les glomérulopathies ni les anomalies extrarénales responsables d'une obstruction urinaire qui, dans certaines situations, peuvent s'exprimer par une insuffisance rénale aiguë. C'est dire que la biopsie rénale, qui révèle des lésions de nécrose tubulaire aiguë, est peu informative quant aux mécanismes inducteurs [4]. Aucune corrélation anatomo-clinique prédictive de gravité, reposant sur la quantification de la nécrose tubulaire et de la réaction inflammatoire qui lui est associée, n'a pu être démontrée chez l'homme. L'évaluation de l'apoptose des cellules tubulaires pourrait avoir un intérêt pronostique : elle reste à faire. Chez l'animal comme chez l'homme, les formes d'insuffisance rénale aiguë à diurèse conservée sont moins sévères que les formes anuriques [5].

Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ou prérénale

Les situations cliniques pouvant conduire à une insuffisance rénale aiguë sont résumées sur la figure 229.1. Il faut mettre en exergue la rapidité de l'intervention thérapeutique appropriée, et notamment la normalisation hémodynamique, dans la qualité de la guérison et de la restitution fonctionnelle *ad integrum*. À l'opposé, lorsque la correction des anomalies responsables de l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle est tardive, des lésions anatomiques anoxiques ont pu se constituer qui transforment l'insuffisance rénale fonctionnelle en une atteinte organique.

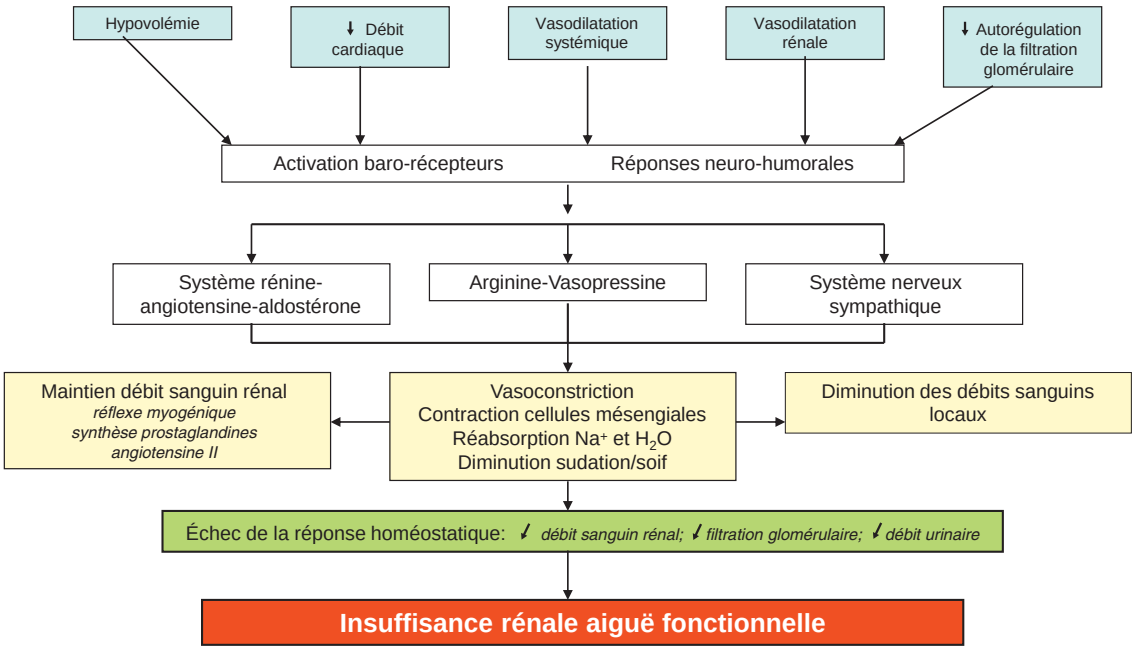


FIG. 229.1 **Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ou prérénale.**

La multiplicité des facteurs induisant une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle requiert l'évaluation attentive du malade et l'établissement de critères biologiques documentant la conservation du pouvoir de concentration du rein et sa réponse appropriée à un hyperaldostéronisme secondaire. Les mécanismes de régulation associent l'hyperactivité sympathique, la sécrétion d'arginine-vasopressine, la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'angiotensine II qui régule en partie la balance glomérulo-

tubulaire et la réabsorption du sodium, la diminution de la synthèse rénale de kallikréine, de dopamine et d'autres facteurs vasodilatateurs, alors que la synthèse d'endothéline est stimulée.

Les situations cliniques pouvant se compliquer d'insuffisance rénale aiguë prérénale sont généralement complexes et multifactorielles. Elles sont résumées sous les rubriques suivantes, classées selon le mécanisme inducteur principal, et renvoient le lecteur aux chapitres correspondants :

- hypovolémies : hémorragies, pertes gastro-intestinales, pertes rénales (diurétiques, diabète insipide, hyperglycémie, insuffisance surrénalienne), brûlures étendues, hyperthermies ;
- insuffisance cardiaque, quelle que soit sa cause, ventilation assistée en pression positive ;
- vasodilatation systémique : sepsis, insuffisance hépatique, choc anaphylactique, médicaments anesthésiques et antihypertenseurs ;
- vasodilatation rénale : sepsis, hypercalcémie, noradrénaline, ergotamine ;
- altération de la balance glomérulo-tubulaire : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bloqueurs des récepteurs AT2, anti-inflammatoires non stéroïdiens en association à une hypovolémie.

Modèles pathologiques : de la physiopathologie d'organe à la biologie cellulaire

Caractéristiques des principaux modèles d'insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale exprime la suppression de la filtration glomérulaire, bien qu'il y ait un débit sanguin rénal suffisant pour maintenir l'intégrité métabolique de la plupart des constituants du parenchyme rénal. Des modèles expérimentaux ont été établis, tant chez les vertébrés que chez les poissons (*poisson zèbre*). Ils mettent en évidence des modifications de l'hémodynamique intrarénale et le rôle de l'obstruction tubulaire par les cellules épithéliales desquamées. Ils ont le mérite de permettre l'étude d'agents pharmacologiques destinés à une éventuelle néphroprotection et de mieux cerner les mécanismes de l'agression cellulaire.

L'anoxie cellulaire est la conséquence obligée de tous les mécanismes inducteurs d'insuffisance rénale aiguë [6]. Dans cette perspective, l'insuffisance rénale aiguë n'est plus seulement une maladie de l'épithélium tubulaire, elle est tout autant une maladie de l'endothélium vasculaire intrarénal. L'intensité et la durée de l'anoxie, dont les conséquences peuvent être étudiées *in vitro* sur cellules en culture, viennent moduler la réponse cellulaire. Une nécrose ischémique est la conséquence d'une anoxie intense ; une mort cellulaire différée, par apoptose, est la réponse possible à une agression modérée [7].

Modèle d'ischémie-reperfusion

Ce modèle est le plus étudié. Il reproduit les conséquences de la diminution du flux sanguin rénal et de l'arrêt de la filtration glomérulaire. La durée du clampage de l'artère rénale permet de graduer les lésions ischémiques [8]. Au déclampage, le rétablissement de la perfusion sanguine génère des réactions nocives liées à l'activation de facteurs plasmatiques leucocytaires et plaquettaires par les cellules endothéliales rénales lésées par l'ischémie [9]. Ce modèle a permis de démontrer que les lésions rénales résultaient aussi d'une réaction inflammatoire systémique (*cf.* infra et Fig. 229.2). Histologiquement, les glomérules sont intacts. Les lésions tubulaires nécrotiques sont typiquement parsemées, prédominant sur le tube contourné proximal, l'anse de Henlé et le tube contourné distal. Le segment du tube contourné proximal, dénommé *pars recta* (S3), et le segment large de la branche ascendante de l'anse de Henlé (MTAL) sont particulièrement vulnérables à l'ischémie. Ces segments tubulaires sont riches en mitochondries et ont une activité métabolique très importante. De ce fait, ils apparaissent plus vulnérables que d'autres structures à l'ischémie. Des cellules tubulaires et des fibroblastes interstitiels, modifiés par l'ischémie, évolueront soit vers l'apoptose, soit vers un processus de régénération accélérée qui permettra la reconstruction de l'épithélium tubulaire et la guérison de l'insuffisance rénale organique. Expérimentalement, il a été démontré que des cellules souches de la moelle osseuse contribuaient à cette différenciation épithéliale.

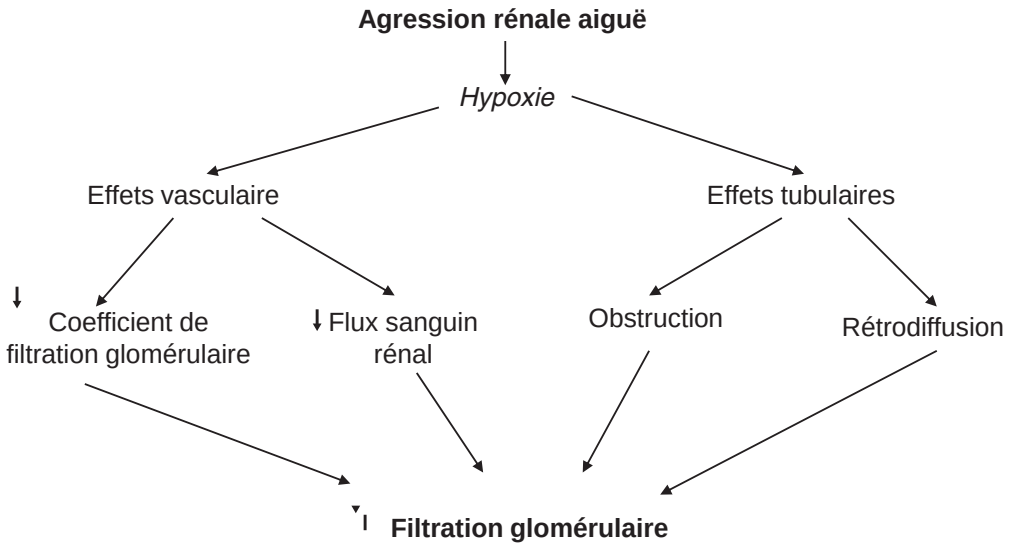


FIG. 229.2 Schéma indiquant les mécanismes de la diminution de la filtration glomérulaire dans l'insuffisance rénale aiguë organique.

L'hypoxie est considérée comme le dénominateur commun des lésions cellulaires, que celles-ci soient produites par une anomalie hémodynamique ou une intoxication.

La connaissance du modèle ischémique a contribué à l'élaboration des solutions de conservation d'organes de cadavres en vue de transplantation, qui permettent aujourd'hui, pour les reins, une récupération fonctionnelle jusqu'à 48 heures d'ischémie dite « froide » [10].

Modèles de tubulopathie toxique

De nombreux toxiques ou médicaments peuvent induire une insuffisance rénale aiguë [11]. Le rein est particulièrement vulnérable, car les cellules tubulaires concentrent et éliminent dans l'urine de nombreuses molécules toxiques comme les métaux lourds, les toxines végétales, des médicaments (antibiotiques, par exemple les aminosides, antitumoraux, antiviraux). Des modèles utilisant le mercure, le tétrachlorure de carbone, l'éthylène glycol, le paraquat, la gentamicine, le cisplatine, la ciclosporine A, etc., ont été développés. Le modèle d'injection d'hémoglobine, élaborée pour comprendre la physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë secondaire aux écrasements de membres (syndrome de Bywaters), a mis en évidence le rôle des cylindres épithéliaux associés à la protéine de Thamm-Horsfall ou uromoduline, dans l'obstruction tubulaire [12, 13].

Les produits de contraste iodés peuvent induire une insuffisance rénale aiguë lorsqu'ils sont associés à des facteurs de risque, comme l'hypovolémie, un traitement par les diurétiques, l'insuffisance cardiaque ou l'insuffisance rénale chronique. Ils induisent une vacuolisation intense des cellules tubulaires, dénommée « néphrose osmotique », car leur tonicité élevée (jusqu'à 5 fois celle du plasma pour certains d'entre eux) est considérée comme le facteur lésionnel déterminant. Des lésions du même type sont observées après infusion de certains colloïdes synthétiques. Les mécanismes biologiques conduisant à la mort cellulaire sont mal connus, toutefois ils sont associés à la production de radicaux libres de l'oxygène dont la neutralisation, par des agents anti-oxydants (*N*-acétylcystéine), est utilisée par certains en traitement prophylactique [14].

Les mécanismes de la toxicité rénale des médicaments anticancéreux ne sont pas univoques et restent mal élucidés [15]. Tous les anticancéreux peuvent entraîner une insuffisance rénale fonctionnelle du fait de vomissements et de diarrhées (cisplatine, cyclophosphamide). Certains ont une toxicité glomérulaire directe (adriamycine, mitomycine), d'autres une toxicité tubulaire directe (cisplatine, méthotrexate, etc.). Ils peuvent aussi induire un syndrome hémolytique et urémique avec coagulation intravasculaire rénale (mitomycine, 5-fluorouracile, gemcitabine) ou une néphropathie immuno-allergique (cisplatine, interféron, cytosine arabinosine). Comme les médicaments anticancéreux, les antiviraux sont potentiellement néphrotoxiques, quelle que soit la classe pharmacologique à laquelle ils appartiennent (ex. : l'aciclovir, le foscarnet, l'interféron α, le ténofovir, dont la toxicité est amplifiée par les facteurs de risque représentés par la déshydratation et l'insuffisance rénale préexistante).

Modèle d'insuffisance rénale aiguë induite par injection d'endotoxine (LPS) [16]

L'injection intraveineuse d'endotoxine (ligand du *Toll-like* récepteur 4) entraîne une diminution de 40 % du flux sanguin rénal et de plus de 50 % de la filtration glomérulaire. Dans les trois heures qui suivent l'injection chez le rat, survient une oligo-anurie, l'excrétion fractionnelle du sodium augmente et la clairance de l'eau libre est nulle. Des lésions de nécrose tubulaire éparses sont observées tout au long du tubule. L'interprétation de ces lésions suggère une ischémie rénale. Les cellules endothéliales sont œdématiées et de nombreux leucocytes sont séquestrés dans les glomérules et les capillaires péritubulaires. Il a été montré que les liposaccharides provenant des membranes des bactéries à Gram négatif sensibilisent le rein aux effets de l'ischémie. Les effets des endotoxines sur les reins varient selon les espèces utilisées en expérimentation. La diminution du flux sanguin induite par l'endotoxine résulte de la stimulation de nombreux facteurs vasoconstricteurs (parmi lesquels : catécholamines, angiotensine II, thromboxanes, *platelet activating factor*, endothélines) et de la suppression de l'effet vasodilatateur du monoxyde d'azote (NO) et des prostaglandines. Le NO, qui neutralise les radicaux libres de l'oxygène, a un effet néphroprotecteur avéré [17]. Les endotoxines ont un effet direct sur les cellules endothéliales et sur les cellules épithéliales. Il est suggéré que la réaction inflammatoire générale associée aux états septiques induit la formation massive de cytokines telles TNF-α et IL-1β, médiateurs de lésions multiviscérales, y compris néphrologiques, qui s'observent dans le syndrome de défaillance multiviscérale [18, 19]. Les lymphocytes T ($CD3^+$), par la voie d'activation du CD28, contribuent aux lésions rénales en contrôlant le recrutement local des polynucléaires neutrophiles [20] par la sécrétion de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. À l'opposé, des lymphocytes T régulateurs ont un effet protecteur, médié par la sécrétion d'IL-10 [21].

Mécanismes de la suppression de la filtration glomérulaire

La multiplicité des mécanismes de l'insuffisance rénale aiguë conduit à proposer un modèle physiopathologique général dans lequel se conjuguent des anomalies vasculaires et tubulaires. Ce modèle associe obstruction tubulaire par des cylindres épithéliaux, réabsorption du fluide tubulaire en amont de cette obstruction et altération de l'hémodynamique intrarénale (Fig. 229.3) [22].

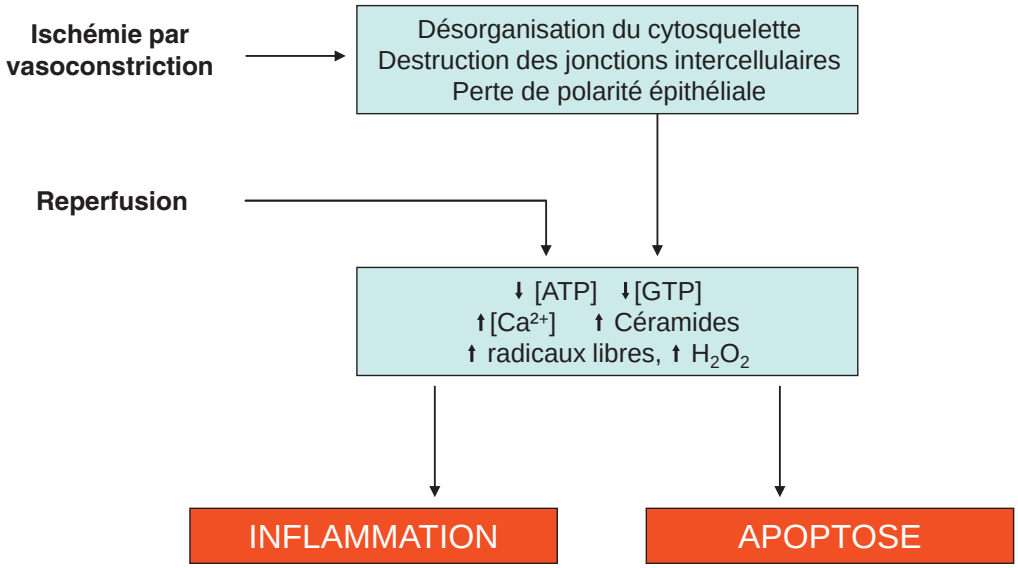


FIG. 229.3 Conséquences biologiques de l'ischémie-reperfusion après clampage prolongé de l'artère rénale.

La durée de l'ischémie conditionne l'intensité de la nécrose.

L'obstruction tubulaire augmente la pression dans l'espace de Bowman et annule la pression de filtration de l'ultrafiltrat plasmatique. L'augmentation de la pression intratubulaire cause aussi la rétrodiffusion de l'urine primitive dans l'espace péritubulaire, cette diffusion étant facilitée par la destruction des cellules épithéliales. Ces dernières contribuent à la formation de l'œdème interstitiel qui augmente la pression interstitielle et diminue le flux sanguin dans la médullaire, amplifiant l'ischémie des cellules tubulaires.

Après clampage de l'artère rénale, le débit de reperfusion est diminué de 30 % à 50 % de la normale. Cette hypoperfusion a été démontrée chez l'homme par la mesure du flux sanguin rénal par élution

de gaz rares radioactifs (^{85}Kr, ^{133}Xe) [23]. La baisse du débit sanguin rénal est due à l'augmentation des résistances vasculaires tant dans les artérioles afférentes qu'efférentes des glomérules. La topographie de ces modifications est hétérogène : l'ischémie domine dans le cortex dont la perfusion est détournée vers la médullaire. Parallèlement, la surface d'échange glomérulaire diminue du fait de la contraction des cellules mésangiales. Il a été suggéré que les anomalies de réabsorption tubulaire proximale contribuent à la vasoconstriction préglomérulaire par activation de la *macula densa* qui régule la balance glomérulo-tubulaire. La diminution de la réabsorption tubulaire proximale du chlorure de sodium augmente le débit de ce soluté dans les segments tubulaires distaux, ce qui induit la vasoconstriction de l'artériole afférente [1]. Dans les conditions d'ischémie, la *macula densa* surexprime l'activation de nombreux gènes comme ceux des cyclo-oxygénases qui contrôlent la formation des prostanoïdes, et de la NO-synthase inductible qui conduit à la formation locale de monoxyde d'azote.

Ces mécanismes [24] ne tiennent pas compte de l'évolution chronologique des événements ni des facteurs responsables du maintien des anomalies hémodynamiques intrarénales. Les mécanismes qui entretiennent la redistribution du flux sanguin rénal sont mal élucidés. L'hypothèse la plus vraisemblable retient le déséquilibre créé par l'hypoxie entre facteurs vasoconstricteurs et facteurs vasodilatateurs élaborés localement. Parmi les facteurs vasoconstricteurs, citons l'angiotensine II, la noradrénaline, les thromboxanes A2 et B1, les leukotriènes C4 et D4, le *platelet activating factor* et l'endothéline-1. Parmi les facteurs vasodilatateurs, citons les prostaglandines E1, E2 et I2, l'acétylcholine, la bradykinine, le monoxyde d'azote et l'adénosine obtenue par hydrolyse de l'ATP [25].

Récemment, l'endothéline-1 et le monoxyde d'azote ont fait l'objet de travaux approfondis. Ces effets tubulaires opposés sont sous la dépendance de facteurs non encore identifiés [26–28]. Le monoxyde d'azote est un puissant vasodilatateur qui contribue à réguler la perfusion médullaire du rein normal [29]. En réponse à une hypoxie, la NO-synthase est fortement exprimée dans la médullaire externe et la perfusion de L-arginine, précurseur du NO, avant clampage de l'artère rénale, induit une néphroprotection significative. Toutefois, un effet inverse est constaté si l'on apporte du monoxyde d'azote sur un rein ischémié, lors de la reperfusion. Comme pour l'endothéline, le monoxyde d'azote peut avoir des effets nocifs ou protecteurs selon le stade évolutif de la nécrose tubulaire ischémique [30, 31].

D'autres facteurs hormonaux contribuent à la régulation de l'hémodynamique rénale. Le facteur natriurétique auriculaire et le facteur natriurétique cérébral, ainsi que l'alpha-mélanocorticotrophine, auraient, en quantités pharmacologiques, un effet protecteur contre l'ischémie. Leur mécanisme d'action est mal connu, il impliquerait un contrôle de la production intracellulaire de cGMP [32].

Conséquence univoque : l'hypoxie médullaire

Les reins sont très sensibles à l'hypoxie qui contrôle, par le biais du HIF (*Hypoxia Inducible Factor*), la synthèse d'érythropoïétine. Normalement, la pression partielle en oxygène dans la médullaire est comprise entre 10 et 20 mmHg, alors qu'elle est de 50 mmHg dans le cortex. Ces apports d'oxygène sont suffisants pour permettre la dépense énergétique requise par les activités métaboliques tubulaires, dont le maintien du gradient osmotique cortico-médullaire lié à la réabsorption active du sodium le long du segment MTAL. De ce fait, toute diminution du débit sanguin médullaire induit des lésions hypoxiques dans la médullaire externe. La redistribution du flux sanguin au profit de la médullaire peut être considérée comme protectrice de lésions ischémiques. Ce mécanisme n'a toutefois qu'une faible amplitude.

Les mécanismes intracellulaires sensibles aux variations de pression partielle d'oxygène sont présents dans toute variété de cellules [33, 34]. Ils induisent l'activation de HIF et la transcription de STAT-3. L'hypoxie régule la disponibilité de fer divalent et l'activité des oxygénases dépendantes du 2-oxoglutarate (2-OG). La réponse à l'hypoxie n'est pas univoque [35]. Elle inclut l'activation de nombreux gènes de molécules de l'inflammation, de facteurs de croissance, dont le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF). HIF, se fixant sur le promoteur du gène du VEGF, entraîne la synthèse de ce facteur, qui aurait un effet cytoprotecteur. C'est à l'activation de HIF que l'on impute l'effet favorable de « préconditionnement » par des phases d'hypoxie itératives, démontré dans le modèle d'ischémie-reperfusion [36]. En réponse au VEGF, la cellule endothéliale sécrèterait des facteurs vasomoteurs agissant localement. Parmi ceux-ci, la prostacycline et le monoxyde d'azote. L'activation des cellules endothéliales par le VEGF induit aussi la surexpression de molécules d'adhésion et augmente la perméabilité capillaire. C'est dans l'hypothèse d'un apport maximal d'oxygène que peuvent s'interpréter les effets expérimentaux de nombreux agents pharmacologiques destinés à maintenir une perfusion médullaire fonctionnelle. Notons qu'aucune molécule vasodilatatrice (y compris la dopamine) n'a donné, chez l'homme, de résultat thérapeutique probant [37].

Réponse tubulaire à l'anoxie

Il n'a pas été établi, *in vivo*, une relation dose-effet entre l'intensité de l'hypoxie et des lésions tubulaires. *In vitro*, sur cellules tubulaires en culture, cette relation peut être mesurée dans des conditions très précises. La cellule peut mourir par nécrose ischémique, survivre de façon transitoire, puis mourir en apoptose ou survivre et proliférer, permettant la formation d'un nouveau revêtement épithélial tubulaire [38, 39]. Que la cellule survive ou qu'elle meure en apoptose, elle exprime initialement des modifications fonctionnelles qui aboutissent à l'épuisement de ses stocks énergétiques, à la perte de sa polarité, à la modification de sa perméabilité membranaire et à la destruction de son adhésion à la membrane basale tubulaire. Ces phénomènes conduisent à sa migration dans la lumière tubulaire où elle forme des cylindres obstructifs.

Le modèle d'ischémie-reperfusion a permis d'étudier avec précision les modifications biologiques de l'épithélium tubulaire induites par l'anoxie (*cf.* Fig. 229.3). Les stocks d'ATP s'effondrent. Le métabolisme évolue en anaérobiose et le milieu intracellulaire s'acidifie. La production énergétique dans le tubule proximal est dépendante de la phosphorylation oxydative. Une corrélation inverse a été établie entre l'acidose intracellulaire et l'augmentation de la concentration cytosolique du calcium ionisé. L'augmentation de la perméabilité des membranes mitochondriales induites par l'hypoxie est un phénomène critique [40]. Son inhibition pharmacologique prévient la mort cellulaire immédiate par rupture de l'intégrité membranaire (nécrose) ou différée (apoptose), en inhibant la diffusion dans le cytosol de protéines mitochondriales (cytochrome C, facteur d'induction d'apoptose) qui stimulent des protéases spécifiques de l'apoptose : caspases et endonucléases [41, 42].

L'hypoxie stimule de nombreuses oxydases [30, 43]. Le système le mieux étudié est la xanthine oxydo-réductase dont l'activation conduit à la formation de peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée). Sous l'influence de l'hypoxie, l'ATP est métabolisé en adénosine puis en hypoxanthine. Des protéases calcium et calmoduline dépendantes convertissent la xanthine déshydrogénase en xanthine oxydase, qui utilise l'hypoxanthine comme substrat pour induire la formation d'ion superoxyde. La superoxyde dismutase convertit l'ion superoxyde en peroxyde d'hydrogène qui peut ensuite générer des radicaux hydroxyles hautement réactifs [44]. La génération de radicaux libres de l'oxygène peut être diminuée par l'administration, préalable à l'hypoxie, d'inhibiteurs de la xanthine oxydase, comme l'allopurinol. Chez l'animal, ces inhibiteurs se sont montrés rénoprotecteurs : ils diminuent la synthèse des radicaux libres de l'oxygène et le recrutement puis l'activation secondaire de leucocytes circulants qui s'accumulent dans les vaisseaux et l'interstitium. L'injection d'anticorps monoclonal dirigé contre la molécule d'adhésion ICAM-1 avant l'ischémie protège le rein [45]. Cet effet a été corrélé au degré d'infiltration des polynucléaires neutrophiles [46]. Parallèlement à l'activation de la xanthine oxydase, l'hème oxygénase est activée. L'enzyme protège la cellule contre la toxicité héminique : c'est un puissant anti-oxydant [30]. La membrane cytoplasmique est altérée, en partie du fait de la peroxydation des phospholipides membranaires. L'activation de la phospholipase A2, fixée à la membrane, active la formation intracellulaire de sphingosine puis de céramide, médiateurs reconnus de l'apoptose [47]. Les protéines dites non spécifiques de l'inflammation, comme la protéine C réactive, pourraient inhiber l'activation de la phospholipase [48]. C'est en partie par ces mécanismes biochimiques que les anesthésiques halogénés volatiles récents ont un effet néphroprotecteur et anti-inflammatoire [49].

Les modifications de fluidité membranaires ont deux conséquences : la perte de polarité fonctionnelle de la cellule [50] et les modifications de son adhésion à la membrane basale [51]. Le déplacement de protéines membranaires comme la Na^+-K^+-ATPase est bien documenté : de topographie latérobasale, l'enzyme est retrouvée dans la bordure en brosse luminale. Cette translocation est la conséquence d'une altération du complexe ankyrine-fodrine qui fixe l'ATPase à l'actine, c'est-à-dire aux différents éléments du cytosquelette [52]. Des modifications similaires ont été démontrées pour de nombreux transporteurs ioniques et d'amino-acides.

L'altération du cytosquelette induit la desquamation des cellules tubulaires après destruction des intégrines et d'autres molécules d'adhésion [53]. En se basant sur l'hypothèse que les cylindres épithéliaux intratubulaires peuvent se constituer par l'adhésion de cellules desquamées, des molécules de synthèse contenant la séquence RGD (arginine-glycine-acide aspartique), caractéristique du domaine d'adhésion du récepteur des intégrines, ont été synthétisées. Injectées chez le rat ayant une insuffisance rénale aiguë par ischémie-reperfusion, ces peptides inhibent la formation de cylindres et de ce fait atténuent la gravité et la durée de l'insuffisance rénale [45]. Le rôle des intégrines dans la genèse de l'insuffisance rénale aiguë a été confirmé : des souris transgéniques, invalidées pour le gène ICAM-1, ne développent pas d'insuffisance rénale après clampage de l'aorte, contrairement à ce qui est observé chez la souris sauvage [54].

Réponse inflammatoire à la nécrose ischémique

La réponse inflammatoire qui s'associe aux lésions d'ischémie a fait évoquer le rôle amplificateur de la reperfusion après clampage de l'artère rénale. Le blocage des récepteurs des intégrines, c'est-à-dire l'inhibition de l'adhésion de polynucléaires neutrophiles, a un effet protecteur [46]. Les polynucléaires agissent localement, non seulement par la formation de radicaux libres de l'oxygène et la sécrétion de protéases, mais aussi par la libération de cytokines comme l'interleukine-1β et le TNF-α [38, 55]. La protéine MCP-1 stimule le recrutement des leucocytes : elle amplifie la réponse inflammatoire. Le taux plasmatique de cytokines pro-inflammatoires associées à la reperfusion n'est pas corrélé aux lésions ischémiques [56]. L'activation des plaquettes et du complément joue aussi un rôle essentiel dans la genèse de l'inflammation locale, vraisemblablement similaire à celui noté dans d'autres territoires. Les modifications d'expression génique observées sur le segment MTAL après clampage de l'artère rénale, peuvent s'interpréter de deux façons : soit elles résultent directement de l'ischémie et participent à la réaction inflammatoire, soit elles expriment la réponse régénérative tubulaire et sont éventuellement médiées par la production de facteurs paracrines dans les cellules adjacentes du tube contourné proximal. Dans un modèle d'insuffisance rénale aiguë par clampage bilatéral des artères rénales, l'expression du TGF-β1 est augmentée de façon différée, entre 5 et 7 jours après le clampage, correspondant à la phase de restauration rénale organique. Elle est associée au remodelage de la matrice extracellulaire et contrôle la production de collagène α1 (IV) [57].

Mécanismes de guérison : facteurs de croissance et régulation génomique de la réparation tubulaire. Un rôle pour les cellules souches ?

Les mécanismes de réparation qui conduisent à la formation d'un nouveau revêtement épithélial, se substituant aux cellules nécrosées ou apoptotiques, sont mal connus. Une réaction immédiate à l'hypoxie, qui survient dans les premières minutes du clampage de l'artère rénale, est l'expression de protéines du choc thermique, dont la protéine HSP70. Parmi les facteurs susceptibles d'induire l'expression de cette dernière, on note la baisse de la concentration d'ATP. Il faut une réduction de plus de 40 % des stocks d'ATP pour stimuler la synthèse de HSP70, dont les fonctions sont mal connues mais paraissent impliquer le maintien de l'intégrité anatomique et fonctionnelle de la cellule [58]. L'activation de la protéine p53 est aussi induite par l'hypoxie. Interagissant avec la famille des Bcl-2 mitochondriales, la p53 stimule l'apoptose. Son inhibition par un micro-ARN (siRNA) à la phase précoce d'une ischémie-reperfusion protège le rein de lésions d'apoptose et de nécrose [59]. On ne sait pas si les cellules épithéliales lésées par l'anoxie mais non détruites par nécrose ischémique, auront toutes une mort différée mais inéluctable, ou pourront survivre et se diviser. L'anoxie induit l'expression de CD27 à la surface des cellules tubulaires, récepteur de la famille des récepteurs du TNF qui inclut TNFR-1 et FAS. L'expression du CD27 est associée à la synthèse d'une molécule pro-apoptotique *Siva* [60].

Les cellules épithéliales mortes doivent être remplacées. Normalement, les cellules épithéliales sont stables et ne se divisent que sous l'influence de facteurs de croissance [61]. Parmi ceux-ci, notons l'*insuline growth factor* (IGF-1), l'*hepatocyte growth factor* (HGF) et l'*epidermal growth factor* (EGF)-*like peptide transforming growth factor alpha* [62, 63]. L'angiotensine II participe aussi à l'hypertrophie des cellules épithéliales en stimulant une NADPH oxydase. Ces facteurs se fixent sur des récepteurs spécifiques. Les concentrations élevées du mRNA de ces facteurs après ischémie aiguë suggèrent qu'ils peuvent amplifier la synthèse du DNA et se comporter en régulateur du processus de régénération épithéliale. L'injection de ces facteurs chez l'animal, après ischémie rénale, accélère la récupération fonctionnelle et la régénération de l'épithélium tubulaire [64]. Il est vraisemblable que chacun de ces facteurs a un effet biologique spécifique, et qu'ils agissent de façon synergique dans le cycle cellulaire [65–67].

L'injection de cellules souches médullaires, multipotentes, chez le rat ayant une insuffisance rénale aiguë par clampage de l'artère rénale, atténue la maladie et accélère la guérison [68]. La présence de ces cellules différenciées en cellules épithéliales et incorporées dans les tubules a été démontrée [69], mais reste difficile à confirmer. Cette voie thérapeutique fait l'objet d'intenses recherches.

Références

[1] Thadhani R., Pascual M., Bonventre J.V. Acute Renal Failure. *N Engl J Med.* 1996;334:1448–1460.

[2] Badr K.F., Ichikawa I. Renal failure : deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med.* 1988;219:623–629.
[3] Klahr S., Morrissey J.J. The role of growth factors, cytokines and vasoactive compounds in obstructive nephropathy. *Semin Nephrol.* 1998;18:622–632.
[4] Richards N.T., Darby S., Howie A.J., et al. Knowledge of renal kistology alters patient managements in over 40 % of cases. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9:1255–1259.
[5] Honda N., Hishida A. Pathophysiology of experimental nonoliguric acute renal failure. *Kidney Int.* 1993;43:513–518.
[6] Brezis M., Rosen S. Hypoxia of the renal medulla : its implications for disease. *N Engl J Med.* 1995;332:647–655.
[7] Beeri R., Symon Z., Brezis M., et al. Rapid DNA fragmentation from hypoxia along the thick ascending limb of rat kidneys. *Kidney Int.* 1995;97:1806–1810.
[8] Granger D.N., Korthuis R.J. Physiologic mechanisms of post-ischemic tissue injury. *Ann Rev Physiol.* 1995;57:311–332.
[9] Bresis M., Epstein F.J. Cellular mechanisms of ischemic injury in the kidney. *Ann Rev Med.* 1993;44:27–37.
[10] Bonventre J.V., Weinberg J.M. Kidney preservation ex vivo for transplantation. *Ann Rev Med.* 1992;43:523–553.
[11] Dinour D., Bresis M. Acute renal failure in renal toxicity. In: Goldstein R., Sipes I.G., Mc Queen C.A., Fandolfi A.J., eds. *Comprehensive Toxicitology.* Oxford; 1997:143–158.
[12] Zager R.A. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int.* 1996;49:314–326.
[13] Heyman S.N., Rosen S., Fuchs S., et al. Myoglobinuric acute renal failure in the rat : role for medullary hypoperfusion, hypoxia and tubular obstruction. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:1166–1174.
[14] Marenzi G., Assanelli E., Marana I., et al. *N*-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med.* 2006;354:2773–2782.
[15] Isnard-Bagnis C., Moulin B., Launay-Vacher V., et al. Toxicité rénale des anticancéreux. *Nephrol Therapeutique.* 2005;1:101–114.
[16] Zager R.A. *Escherichia coli* endotoxin injection potentiates experimental ischemic renal injury. *Am J Physiol.* 1986;251:F988–F994.
[17] Schrier R.W., Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med.* 2004;351:159–169.
[18] Hacka C.E., Aarden L.A., Thijs L.G. Role of cytokines in sepsis. *Adv Immuno.* 1997;66:95–101.
[19] Wardle E.N. Acute renal failure and multiorgan failure. *Nephron.* 1994;66:380–385.
[20] Singbartl K., Grose S., Zarbock A., et al. Tcell modulates neutrophil-dependent acute renal failure during endotoxinemia: critical role for CD28. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:720–728.
[21] Kinsey G.R., Okusa M.D. Expanding role of T cells in acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23:9–16.
[22] Lavinski N.D. Pathophysiology of acute renal failure. *N Engl J Med.* 1977;296:1453–1458.
[23] Hollenberg N.K., Adams D.F., Oken D.E., et al. Acute renal failure due to nephrotoxines : renal hemodynamic and angiographic studies in men. *N Engl J Med.* 1970;282:1329–1334.
[24] Zager R.A. Pathogenetic mechanisms in nephrotoxic acute renal failure. *Seminars in Nephrol.* 1997;17:3–14.
[25] Che R., Yuan Y., Huang S., et al. Mitochondrial dysfunction in the pathophysiology of renal diseases. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;306:F367–F378.
[26] Espinoga G., Farre A., Sernadase M., et al. Role of endothelin in the pathophysiology of renal ischemia-reperfusion in normal rabbits. *Kidney Int.* 1996;50:767–782.
[27] Miller L.R., Kohen D.E. Hypoxia regulates endothelin-1 production by the inner medullary collectingduct. *J Lab Clin Med.* 1998;131:45–48.
[28] Gellai M., Jugus M., Feltcher T., et al. Reversal of post-ischemic acute renal failure with the selective endothelin A receptor antagonist in the rat. *J Clin Invest.* 1994;93:900–906.
[29] Noiri E., Peresleni T., Miller F., et al. In vivo targeting of inducible NO synthetase with oligo-deoxynucleotide protects rat kidney against ischemia. *J Clin Invest.* 1996;97:2376–2383.
[30] Platt J.L., Nath K.A. NO oxygenases. *Nature Med.* 1998;4:1364–1365.
[31] Schwartz D., Mendoca M., Schwartz I., et al. Inhibition of constitutive nitric oxide synthetase (NOS) by nitric oxide generated by inducible NOS after lipopolisaccaride administration provokes renal dysfunction in rats. *J Clin Invest.* 1997;100:439–448.
[32] Chiao H., Kohda Y., Mc Leroy P., et al. Alphamelanocyte stimulating hormone protects against renal injury after ischemia in mice and rats. *J Clin Invest.* 1997;99:1165–1172.

[33] Bunn H.F., Poyton R.O. Oxygen sensing and molecular adaptation to hypoxia. *Physiol Rev.* 1996;776:839–846.
[34] Ratcliffe P.J., O'Rourke J.F., Maxwell P.H., et al. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factor-1 and the regulation of mammalian gene expression. *J Exp Biol.* 1998;201:1153–1162.
[35] Haase V.H. Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;291:F276–F281.
[36] Bernhardt W.M., Campean V., Kany S., et al. Preconditional activation of hypoxia-inducible factors ameliorates ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1970–1978.
[37] Conger J.D. Interventions in clinical acute renal failure : what on the data ? *Am J Kidney Dis.* 1995;26:265–275.
[38] Eldestein C.L., Ling H., Schrier R.W. The nature of renal cell injury. *Kidney Int.* 1997;51:1341–1351.
[39] Linkermann A., Bräsen J.H., Darding M. Kyung Jin M, *et al*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:12024–12029.
[40] Kroener G., Dalaporta P., Resch-Rigon M. The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol.* 1998;60:619–642.
[41] Leist M., Sigle B., Quastolfi A.K., et al. Intracellular adenosine triphosphate (ATP) concentration : switch in the decision between apotosis and necrosis. *J Exp Med.* 1997;185:1481–1486.
[42] Hetts S.W. To die or not to die : an another view of apoptosis and its role in disease. *J Am Med Ass.* 1998;276:30–307.
[43] Baliga R., Ueda N., Walker P.D., et al. Oxydant mechanism in toxic acute renal failure. *Am J Kidney.* 1997;29:465–477.
[44] Bonventre J.V. Mecanisms of ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 1993;43:1160–1166.
[45] Goligorski M.S., Noiri E., Kessler H., et al. Therapeutic potential of RGD in acute renal injury. *Kidney Int.* 1997;51:1487–1492.
[46] Bradi H. Leucocytes adhesions molecules and kidney diseases. *Kidney Int.* 1994;45:1285 1230.
[47] Zager R.A., Conrad D.S., Burkhart K. Ceramide accumulation during oxidant renal tubular injury : mechanisms and potential consequences. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:1670–1680.
[48] Hacka C.E., Wolbink G.J., Schalkwijk C., et al. Role for secretory phospholipase A 2 and C-reactive protein in the rimevolt on injured cells. *Immunol Today.* 1997;18:111–115.
[49] Fukazawa K., Thomas Lee H. Volatile anesthetics and AKI: risks, mechanisms and a potential therapeutic window. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:884–892.
[50] Molitoris B., Wagner M. Surface membrane polarity of proximal tubular cells : alteration as a basis for malfunction. *Kidney Int.* 1996;49:1592–1597.
[51] Goligorsky M.S., Dibona G.F. Pathogenetic role of Arg-gly-asp-recognising integrins in acute renal failure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90:5700–5704.
[52] Molitoris B. Potting with acting cytoskeleton into perspective : pathophysiology of ischemic alterations. *Am J Physiol.* 1997;292:F430–F433 (Renal Physiol 41).
[53] Fish E.M., Molitoris B.A. Alterations in epithelial polarity and the pathogenesis of disease states. *N Engl J Med.* 1994;330:1580–1588.
[54] Kelly K., Williams W., Colvin R., et al. Intracellular adhesion molecule-1-deficient-mice are protected against ischemic renal injury. *J Clin Invest.* 1996;97:1056–1063.
[55] Linas S.L., Whittenburg D., Parson P.E., et al. Ischemia increase neutrophil retention and worsen acute renal failure : role of oxygen metabolites and ICAM-1. *Kidney Int.* 1995;48:1584–1591.
[56] De Greef K.E., Isenbaertz D.K., Ghielli M., et al. Neutrophils and acute ischemia-reperfusion injury. *J Nephrol.* 1998;11:110–122.
[57] Basile D.P., Martin D.R., Hammerman M.R. Extracellular matrix-related genes in kidney after ischemic injury : potential role for TGF-β in repair. *Am J Physiol.* 1998;275:F894–F903 (Renal Physiol 44).
[58] Lovis C., Mach F., Donati Y.R., et al. Heat shock proteins and the kidney. *Ren Fail.* 1994;16:179–186.
[59] Kaushal G.P., Shah S.V. Challenges and advances in the treatment of AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:877–883.
[60] Padanilam B.J., Lewiston A.J.P., Hammerman M.R. Expression of CD27 and ischemia/reperfusion-induced expression of its ligand Siva in rat kidneys. *Kidney Int.* 1998;54:1967–1975.
[61] Safirstein R. Gene expression in nephrotoxic and ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1994;4:1387–1395.
[62] Price P., Megyesi J., Sadji S., et al. Regulation of transcription by the rat EGF gene promoteur in normal and ischemic murine kidney cell. *Ann J Physiol.* 1995;268:F664–F670 Renal Fluid Electrolyte Physiol 37).
[63] Cantley L.G. Growth factors and the kidney : regulation of epithelial cell movement and morphogenesis. *Am J Physiol.* 1996;271:F1003–F1113 (Renal Fluid Electrolyc Physiol 40).

[64] Hammerman M.R., Miller S.B. Therapetic use of growth factors in renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1994;5:1–11.
[65] Xia Z., Dikeses M., Reingeaud J., et al. Opposing effects of ERK and JNK-P 38 MAP Kinases of apoptosis. *Science.* 1995;270:1326–1331.
[66] Evan G., Littewood T. A matter of life and cell death. *Science.* 1998;281:1317–1322.
[67] Adams J.M., Cory S. The Bcl-2 protein family : arbiters of cell survival. *Science.* 1998;281:1322–1326.
[68] Tögel F., Hu Z., Weiss K., et al. Administered mesengial stem cells protect against aschemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289:F31–F42.
[69] Kale S., Karihaloo A., Clark P.R., et al. Bone marrow stem cells contribute to repair of the ischemically injured renal tubule. *J Clin Invest.* 2003;112:42–49.

CHAPITRE 230

Insuffisance rénale aiguë de l'adulte : signes cliniques, enquête étiologique et indications de la biopsie rénale

T. Robert; A. Kanfer; A. Hertig

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est définie par la diminution brusque, en quelques heures ou quelques jours, du débit de filtration glomérulaire (DFG). Elle peut être oligo-anurique ou non oligurique (dite « à diurèse conservée »). Deux classifications évaluant le degré de sévérité de l'IRA ont été proposées et validées dans la littérature. Elles sont fondées sur la créatinine plasmatique et la diurèse : RIFLE établie en 2004 et AKIN (Acute Kidney Injury Network) établie en 2007 (Tableau 230.1) [1, 2]. Finalement, en 2013, le groupe de Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) a publié une nouvelle définition de l'IRA et un nouveau système de classification fondé sur une combinaison de RIFLE et AKIN [3, 4] (Tableau 230.2). Ce groupe définit l'IRA comme une augmentation de la créatinine supérieure ou égale à 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) en 48 heures ou une augmentation de la créatinine de plus de 50 % en 48 heures, ou encore un débit urinaire < 0,5 ml/kg/h durant 6 heures.

Tableau 230.1

Classifications consensuelles du degré de sévérité de l'insuffisance rénale aiguë : 1) initiale, selon la créatininémie et/ou le débit urinaire horaire et 2) selon l'évolution avec le temps.

Système RIFLE	Critère DFG	Critère débit urinaire (DU)	Critère DFG	Stade AKIN
R pour *risk*	Créatinine × 1,5 ou DFG – 25 %	DU < 5 $ml.kg^{-1}.h^{-1}$ pendant 6 à 12 heures	Augmentation de la créatinine de 26,5 µmol/l ou créatinine × 1,5–2	Stade 1
I pour *injury*	Créatinine × 2 ou DFG – 50 %	DU < 5 $ml.kg^{-1}.h^{-1}$ pendant plus de 12 heures	Créatinine × 2–3	Stade 2
F pour *failure*	Créatinine × 3 ou créatinine > 354 µmol/l ou DFG – 75 %	DU < 3 $ml.kg^{-1}.h^{-1}$ pendant plus de 24 heures ou anurie pendant plus de 12 heures	Créatinine × 3 ou créatinine > 354 µmol/l ou nécessité d'épuration extrarénale	Stade 3
L pour *loss* E pour *end stage kidney disease*	Persistance de la défaillance au-delà de 4 semaines Absence de fonction rénale à 3 mois			

AKIN : Acute Kidney Injury Network ; DFG : débit de filtration glomérulaire.

Tableau 230.2

Classification de l'insuffisance rénale aiguë selon les recommandations KDIGO.

	Critère DFG	Critère débit urinaire (DU)
Stade 1	Augmentation de la créatinine de 26,5 µmol/l ou créatinine × 1,5–1,9	DU < 5 ml.kg^{-1}.h^{-1} pendant 6 heures
Stade 2	Augmentation de la créatinine × 2–2,9	DU < 5 ml.kg^{-1}.h^{-1} pendant 12 heures
Stade 3	Créatinine × 3 ou créatinine > 353,6 µmol/l ou nécessité d'épuration extra-rénale ou un patient de moins de 18 ans présentant un DFG < 35 ml/min.	DU < 3 ml.kg^{-1}.h^{-1} pendant 24 heures ou anurie > 12 heures

DFG : débit de filtration glomérulaire ; KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes.

Les causes d'IRA sont multiples et souvent intriquées, notamment chez un patient hospitalisé en service de réanimation. L'enquête clinique a deux objectifs :

- apprécier le retentissement de l'IRA, avec ses signes propres, par l'analyse du syndrome d'urémie aiguë ;
- déterminer la cause de l'IRA, et la nature de la néphropathie par l'analyse du syndrome rénal.

L'état initial des patients atteints d'IRA est variable. Certains patients sont asymptomatiques, en particulier au cours des nécroses tubulaires aiguës non oliguriques d'origine médicamenteuse, et l'IRA est mise en évidence par un dosage systématique de la créatininémie et de l'urée plasmatique ; le syndrome humoral et clinique d'urémie aiguë est atténué et son développement prévenu par le traitement approprié. À l'opposé, chez d'autres patients, la situation est d'emblée menaçante en raison de lésions viscérales, d'une infection grave, d'un collapsus circulatoire, d'un état hypercatabolique ; la présence d'un syndrome d'urémie aiguë avec rétention azotée majeure, une tendance hémorragique marquée et les désordres hydroélectrolytiques sont des facteurs supplémentaires de gravité. Il faut dans ces circonstances déterminer l'ordre de priorité de plusieurs urgences thérapeutiques : traitement du choc, traitement anti-infectieux, intervention ou réintervention chirurgicale, mise en route de l'épuration extrarénale. Tous les intermédiaires existent entre ces deux situations extrêmes. Dans la suite de l'évolution des IRA, les méthodes de dialyse (l'hémodialyse intermittente ou hémo[dia]filtration continue, et beaucoup plus rarement de nos jours la dialyse péritonéale), parfois aussi des thérapeutiques conservatrices (non dialytiques), permettent de prévenir les troubles humoraux et d'apporter par voie orale ou parentérale les nutriments et les médicaments nécessaires.

Signes propres de l'insuffisance rénale aiguë : syndrome bioclinique d'urémie aiguë

Conséquence directe de l'arrêt du fonctionnement rénal, le syndrome d'urémie aiguë est indépendant de la néphropathie responsable. Il est caractérisé par des anomalies humorales, dont les manifestations cliniques et les conséquences viscérales sont retardées (Tableau 230.3). Elles sont dépistées par la mesure quotidienne ou biquotidienne du ionogramme, de l'urée et de la créatinine plasmatiques, pour être corrigées, puis prévenues par le traitement. Le pronostic vital des IRA reste cependant grave, en raison de l'évolution de l'affection sous-jacente ou de l'apparition de complications extrarénales pendant l'hospitalisation [5, 6].

Tableau 230.3

Syndrome d'urémie aiguë.

Rétention azotée
Créatininémie ↑, urée plasmatique ↑, uricémie ↑
Hyperkaliémie
Acidose métabolique
Hyperhydratation : intracellulaire, extracellulaire, globale

Hypocalcémie
Hyperphosphorémie
Anémie normocytaire normochrome
Thrombopathie et tendance hémorragique
Hypercoagulabilité et tendance thrombotique
Malnutrition

Rétention azotée

C'est le reflet même de la diminution extrême ou de l'arrêt de la filtration glomérulaire, se traduisant par l'élévation de la créatininémie, de l'urée plasmatique et de l'uricémie. Dans l'évolution de l'IRA, le comportement de la créatinine est le suivant :

- à la phase initiale, et pendant toute la durée de réduction extrême du DFG, la production musculaire de créatinine est supérieure à son excrétion : la créatininémie s'élève chaque jour (bilan positif) dans les formes non oliguriques comme oliguriques d'IRA ;
- à la phase d'amélioration, on observe deux périodes : dans un premier temps de l'augmentation du DFG, l'excrétion de créatinine tend à égaler sa production : la créatininémie reste élevée en plateau (bilan nul) ; dans un second temps de l'amélioration du DFG (phase de guérison de l'IRA), l'excrétion de créatinine dépasse la production (bilan négatif) : la créatininémie diminue jusqu'à redevenir normale ou proche de la normale avec de nouveau bilan nul.

Le comportement de l'urée plasmatique est proche de celui de la créatininémie ; il dépend cependant en plus du degré de l'oligurie, de l'apport alimentaire en protides, du catabolisme protéique de l'organisme, de sa production hépatique et éventuellement de la réabsorption intestinale d'hémorragies digestives hautes. Dans de nombreux cas, les rythmes d'ascension de la créatininémie et de l'urée plasmatique sont parallèles : de l'ordre de 80 à 100 µmol/l/24 h pour la première et de 7 à 10 mmol/l/24 h pour la seconde. L'ascension est plus rapide dans les formes oliguriques que dans les formes non oliguriques d'IRA et dans les états hypercataboliques, où la créatininémie et l'urée plasmatique peuvent augmenter chaque jour respectivement chacun de plus de 200 µmol/l et 25 mmol/l. Dans la majorité des cas d'IRA, le rapport plasmatique urée/créatinine est maintenu dans une fourchette normale de l'ordre de 50 à 70. Dans certaines circonstances, ce rapport est modifié :

- en cas de rhabdomyolyse aiguë traumatique ou non traumatique, la lyse musculaire entraîne une ascension plus rapide et plus importante de la créatininémie que de l'urée ; le rapport plasmatique urée/créatinine est inférieur à 50 ;
- en cas d'insuffisance hépatocellulaire grave, une dissociation du même ordre est également observée, en raison du déficit de la synthèse hépatique d'urée ;
- à l'opposé, en cas d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (voir ci-après), l'urée plasmatique s'élève généralement plus vite que la créatininémie.

L'uricémie s'élève parallèlement à la créatininémie, sauf en cas de lyse tumorale dans les hémopathies malignes où l'hyperuricémie est extrême dès la phase initiale de l'IRA.

Les signes propres de la rétention azotée restent mal définis. Il est probable qu'une concentration très élevée d'urée plasmatique (de plus de 50 à 60 mmol/l) entraîne une anorexie, aggrave les manifestations hémorragiques notamment digestives (ulcères gastroduodénaux), accentue la thrombopathie urémique, et favorise l'apparition de troubles neurologiques (myoclonies, torpeur, confusion).

Hyperkaliémie

Provoquée par la brusque diminution ou l'arrêt de l'excrétion rénale de potassium, l'hyperkaliémie est plus précoce et plus marquée dans les formes oliguriques que dans les formes non oliguriques d'IRA. Des facteurs de transfert du potassium cellulaire vers le secteur extracellulaire contribuent à l'aggravation de l'hyperkaliémie dans les IRA : l'acidose métabolique ; l'état hypercatabolique postopératoire ou post-traumatique ; l'utilisation des curares dépolarisants ; les rhabdomyolyses et les chimiothérapies cytolytiques des hémopathies malignes (syndrome de lyse tumorale). Les solutés intraveineux contenant du potassium peuvent à l'évidence aggraver l'hyperkaliémie et sont donc contre-indiqués. Dans les IRA obstructives, l'hyperkaliémie est précoce parce que l'oligurie est souvent précédée d'une phase non oligurique d'obstacle incomplet avec déficit électif des sécrétions tubulaires de potassium et d'ion H^+ (acidose tubulaire de type IV). Les conséquences myocardiques de l'hyperkaliémie, détaillées dans le chapitre 237, à type d'hypo-

excitabilité, sont d'abord décelées par l'électrocardiogramme ; le risque majeur est la survenue d'une défaillance circulatoire brutale par troubles de la conduction intracardiaque. Dans de rare cas, cela peut être précédé d'une paralysie des muscles respiratoires. Le traitement relève avant tout de l'épuration extrarénale chez un patient oligurique lorsque la kaliémie atteint ou dépasse 7 mmol/l. En l'absence d'oligo-anurie, un traitement médical peut être entrepris dans un premier temps. Dans la suite de l'évolution, les précautions diététiques et l'utilisation systématique de résines échangeuse d'ions assurent efficacement sa prévention.

Acidose métabolique

L'acidose métabolique est modérée dans la majorité des cas. Deux mécanismes l'expliquent : l'arrêt de l'acidurie en cas d'anurie ou d'oligurie et la rétention d'acides organiques et minéraux. Elle est caractérisée par un trou anionique plasmatique augmenté atteignant 20 à 25 mEq/l avec hypochlorémie (90 à 95 mmol/l). Dans certaines IRA, l'acidose métabolique est majeure, avec un pH inférieur à 7,25 et une bicarbonatémie inférieure à 10 mmol/l :

- acidose lactique des états de choc ou des intoxications à la metformine [7] ;
- acidose oxalique de l'intoxication par éthylène glycol [8] ;
- acidocétose diabétique ;
- acidose des IRA fonctionnelles au cours de diarrhées avec perte fécale de bicarbonate ;
- acidose tubulaire de type IV des IRA obstructives.

Dans les deux dernières situations, la chlorémie peut être normale ou élevée. Une acidose métabolique marquée modifie l'électrocardiogramme [9], aggrave les signes myocardiques de l'hyperkaliémie et peut favoriser une défaillance circulatoire, notamment dans un contexte septique. Le but du traitement n'est pas de corriger complètement l'acidose métabolique en quelques heures, ce qui exposerait aux risques d'alcalose mixte, d'œdème cérébral, d'hypernatrémie, de coma parfois irréversible ; l'objectif initial est de ramener le pH vers 7,30 et la bicarbonatémie vers 16 mmol/l.

États d'hyperhydratation

L'hyperhydratation est une manifestation des IRA oliguriques constituées ; elle peut être purement intracellulaire (hyponatrémie), ou purement extracellulaire, ou globale. Une hyponatrémie isolée est fréquente, souvent modérée (125 à 130 mmol/l), le plus souvent sans retentissement clinique. Elle peut être sévère en cas d'ingestion excessive d'eau ou d'apport excessif de solutés glucosés, en période postopératoire notamment. L'hyperhydratation extracellulaire de l'IRA se manifeste par des œdèmes périphériques déclives, souvent associés à des épanchements séreux (pleuraux, péricardiques). Elle doit être traitée d'urgence en cas d'hypervolémie avec hypertension artérielle et œdème pulmonaire. L'hypervolémie s'accompagne d'une augmentation de la pression veineuse centrale (supérieure à 20 cmH_2O). L'hyperhydratation extracellulaire est particulièrement fréquente dans les cas suivants :

- apport excessif de solutés de chlorure ou de bicarbonate de sodium ;
- néphropathies glomérulaires ou vasculaires aiguës, au cours desquelles une rétention rénale élective de sodium avec œdèmes préexistait à la phase d'IRA (contrairement aux situations de nécrose tubulaire aiguë) ;
- insuffisance cardiaque ;
- défaillance polyviscérale chez des patients traités par ventilation artificielle avec pression positive permanente : l'hyperperméabilité capillaire et la gêne au retour veineux ainsi que la diminution du drainage lymphatique favorisent la constitution des œdèmes ou leur persistance [10].

Hypocalcémie, hyperphosphatémie

L'hypocalcémie, généralement absente à la phase initiale de l'IRA, apparaît après quelques jours et reste modérée (de l'ordre de 2 mmol/l). Dans son mécanisme interviennent l'hypercalcitoninémie et l'hyperphosphatémie. L'hypocalcémie est précoce et marquée dans trois situations :

- les rhabdomyolyses aiguës, par dépôts calciques dans les masses musculaires lésées. À la phase de guérison des IRA par rhabdomyolyse, la libération du calcium musculaire peut entraîner à l'opposé une hypercalcémie ;
- la pancréatite aiguë hémorragique par dépôts calciques dans les tissus nécrosés ;
- l'intoxication par éthylène glycol, par formation d'oxalate de calcium insoluble.

L'hyperphosphatémie favorise l'hypocalcémie. Due à l'arrêt de l'excrétion rénale de phosphate, elle est présente dès les premiers jours, en règle générale modérée, de l'ordre de 2,5 mmol/l. Elle favorise

l'hypocalcémie. L'hyperphosphatémie est plus importante en cas de rhabdomyolyse aiguë et de syndrome de lyse tumorale, par libération de phosphate cellulaire surajoutée au trouble de l'excrétion urinaire.

Anémie

Une anémie est présente dès la constitution de l'IRA en cas d'accident hémorragique ou d'hémolyse intravasculaire aiguë à l'origine de l'IRA. En dehors de ces situations, l'anémie absente à la phase initiale de constitution de l'IRA se développe ensuite : normochrome normocytaire, avec concentration d'hémoglobine s'abaissant à 8 à 10 g/100 ml en 1 à 2 semaines. Son mécanisme est multifactoriel, associant : érythroblastopénie ; déficit relatif ou absolu en érythropoïétine ; inflammatoire ; hémolyse exagérée liée à la rétention de toxines urémiques et hémorragies gastroduodénales occultes.

Troubles de l'hémostase

Deux types de troubles de l'hémostase peuvent compliquer l'IRA : une tendance au saignement et une tendance à l'hypercoagulabilité.

Tendance au saignement : thrombopathie de l'insuffisance rénale aiguë

Le signe d'une thrombopathie au cours de l'insuffisance rénale est l'allongement du temps de saignement, mesuré au mieux par la méthode standardisée d'Ivy. L'adhésivité et l'agrégabilité des plaquettes ainsi que leur pouvoir procoagulant (glycoprotéine) sont diminués. La thrombopathie est multifactorielle : excès de production vasculaire de prostacycline antiagrégante et diminution du contenu plaquettaire en thromboxane A2 et en ADP (adénosine diphosphate) pro-agrégants ; l'excès de monoxyde d'azote (NO), puissant inhibiteur de l'agrégabilité et de l'adhésion plaquettaire, produit par les plaquettes et les cellules endothéliales ; l'anémie en est aussi un facteur déterminant [11]. La thrombopathie est rarement à l'origine d'hémorragies spontanées mais favorise la survenue d'accidents hémorragiques en cas d'intervention chirurgicale ou de biopsie rénale, surtout s'il existe une hypertension artérielle. Dans le cadre d'un phénomène d'origine rhéologique, elle est améliorée ou corrigée par les transfusions ramenant l'hématocrite à plus de 30 %. Chez les patients non ou peu anémiques, la perfusion de DDAVP (desmopressine, Minirin®) permet de raccourcir le temps de saignement ou de le ramener à la normale en augmentant le taux circulant de facteur de Willebrandt et de facteur VIII : 0,3 mg/kg (ou 10 mg/m^2 de surface corporelle) est dilué dans 50 ml de soluté physiologique et perfusé en 30 minutes [12]. Chez les patients répondeurs, l'effet est net 1 heure après la fin de la perfusion et persiste environ 6 à 8 heures. Une hypotension artérielle par vasodilatation systémique peut survenir et entraîner une tachycardie réactionnelle avec un effet délétère chez le patient coronarien.

Tendance thrombotique de l'insuffisance rénale aiguë

Des accidents vasculaires thrombotiques et/ou une coagulation intravasculaire sont la cause de la mort d'environ 10 % des patients atteints d'IRA. Leur pathogénie est multifactorielle, peut-être liée en partie à l'état d'hypercoagulabilité sanguine commun à toutes les situations d'urémie aiguë, avec élévation du facteur VIII, du facteur Willebrand, du fibrinogène et des inhibiteurs circulants de la fibrinolyse [13–17]. Par ailleurs, des déficits qualitatifs ou quantitatifs des inhibiteurs naturels de la coagulation comme l'antithrombine III peuvent aussi participer. Enfin, la bio-incompatibilité du circuit de dialyse contribue aussi à une agréabilité exagérée menant à la coagulation rapide des circuits extracorporels en l'absence d'anticoagulant.

Malnutrition, hypercatabolisme

Dans les situations graves, notamment infectieuses, traumatiques, postopératoires, compliquées d'IRA, un état de malnutrition et d'hypercatabolisme est présent.

La malnutrition est liée à l'impossibilité de s'alimenter, à des nausées ou à des vomissements. L'hypercatabolisme associé peut aboutir à la destruction de 100 à 200 g de protéines corporelles par jour, et consécutivement à la perte de tissu maigre musculaire. Avec l'affection sous-jacente, l'IRA participe à cet état hypercatabolique par la résistance à l'insuline et par l'acidose métabolique. L'évaluation de l'état nutritionnel est difficile ; la perte de poids est souvent masquée par un état d'hyperhydratation latent, et ne devient évidente qu'à la phase de guérison (reprise de diurèse) de la néphropathie. L'hypo-albuminémie, bien qu'elle soit multifactorielle, peut être un bon reflet de l'état de nutrition.

Enquête étiologique des insuffisances rénales aiguës

L'enquête étiologique a deux objectifs : préciser la cause déclenchant l'IRA et préciser la nature de la néphropathie.

Cause déclenchante de l'insuffisance rénale aiguë

Une IRA peut compliquer l'évolution d'un grand nombre de maladies, d'intoxications et d'affections chirurgicales, obstétricales, post-traumatiques. La cause de l'IRA est dans la majorité des cas connue ou évidente dès l'admission en service spécialisé, ou rapidement décelée par l'anamnèse, le contexte de survenue et l'examen clinique. Cependant, une rhabdomyolyse non traumatique, certaines intoxications méconnues ou volontairement cachées, ou une affection urologique latente peuvent être de mise en évidence difficile. L'apparition de l'IRA chez un patient déjà hospitalisé est fréquente, en particulier chez les sujets âgés, souvent en rapport avec une cause médicamenteuse et/ou un état hypovolémique.

À une même cause déclenchante peuvent correspondre divers mécanismes d'IRA et diverses néphropathies aiguës, que l'enquête étiologique doit révéler et qui peuvent impliquer des décisions thérapeutiques différentes.

Nature de la néphropathie – sa détermination par l'analyse du syndrome rénal

L'IRA peut être : fonctionnelle/prérénale ; due à un obstacle sur la voie excrétrice/postrénale ; due à une obstruction des gros vaisseaux rénaux ; due à des lésions rénales parenchymateuses (IRA dite « organique »). Les lésions parenchymateuses elles-mêmes sont soit spontanément réversibles, comme dans la nécrose tubulaire aiguë, soit non spontanément réversibles dans d'autres néphropathies, en particulier glomérulovasculaires ou interstitielles. Cependant, environ 20 % de l'ensemble des patients ayant développé une nécrose tubulaire aiguë gardent des séquelles rénales avec insuffisance rénale chronique, le plus souvent modérée [18], sans conséquence clinique à court terme, mais nécessitant une surveillance régulière.

Le diagnostic étiologique de la néphropathie se fonde sur l'analyse du syndrome rénal, constitué de données cliniques, de laboratoire et d'imagerie (Tableau 230.4). Le cliché de l'abdomen sans préparation et l'échographie rénale sont faits si nécessaire au lit du patient. La pesée et la comparaison avec le poids habituel ou récent sont importantes pour estimer l'état d'hydratation, et sont trop souvent négligées. L'analyse des urines recueillies dès l'admission par sondage vésical fournit des éléments diagnostiques de valeur si le patient n'a pas reçu de diurétiques. La décision de poursuivre l'investigation étiologique par imagerie ou biopsie rénale est prise en fonction des résultats de l'enquête initiale. Il est utile, au moins dans les IRA de cause ou de mécanisme incertain, de prélever du sang pour une sérothèque pour d'éventuels examens diagnostics rétrospectifs.

Tableau 230.4

Enquête étiologique initiale d'une insuffisance rénale aiguë.

Anamnèse : identification d'une cause déclenchante
Examen clinique
– Poids
– État d'hydratation extracellulaire
– Pression artérielle
– État lombo-abdominopelvien
– Estimation de la diurèse par sondage vésical
Examens de laboratoire
– Composition de l'urine (sur échantillon)
– Natriurèse
– Osmolalité
– Protéinurie[1]
– Hématurie[1] (avant sondage vésical)
– Rapport urine/plasma de l'urée, de la créatinine, de l'osmolalité
– Rapport urée/créatinine plasmatique
– Fraction excrétée du sodium et de l'urée (en cas de diurétique)
– Numération-formule sanguine avec plaquettes
– Protidémie
– Créatinine-phosphokinase sérique
Imagerie
– Radiographie de l'appareil urinaire sans préparation
– Échographie rénale

1. Bandelette réactive, puis quantification.

Indications de la biopsie rénale

La biopsie rénale a pour objectif de fournir les données anatomopathologiques nécessaires aux décisions thérapeutiques. Elle est indiquée chez 10 à 25 % de l'ensemble des patients atteints d'IRA. Ces patients sont ceux chez qui, une IRA fonctionnelle ou obstructive ayant été exclue, le syndrome rénal et/ou les circonstances de survenue suggèrent la possibilité de lésions parenchymateuses non spontanément réversibles, accessibles au traitement. Les principales situations en cause sont les suivantes :

- syndrome de néphropathie glomérulaire ou vasculaire aiguë ;
- syndrome rénal d'interprétation incertaine ;
- absence de cause déclenchante identifiable de l'IRA ;
- présence de signes extrarénaux, notamment fièvre, signes cutanés, articulaires, pulmonaires, hématologiques, rétiniens ou évocateurs d'une affection systémique avec localisation glomérulaire ou interstitielle ;
- durée prolongée de l'oligurie (de plus de 20 à 25 jours) [19, 20].

Dans la presque-totalité des cas, la biopsie est faite par ponction biopsie percutanée (PBR) du rein gauche (sauf en cas de splénomégalie) à l'aide d'un pistolet calibré au lit du patient, sous anesthésie locale, au moins 8 heures après une hémodialyse sans héparinothérapie, et chaque fois que possible sous repérage échographique. La PBR est réalisable même chez des patients sous ventilation artificielle, remplacée par la ventilation au masque pendant la brève durée du geste. Si le rein est mal visualisé, par exemple en cas d'obésité importante, et si l'état du patient autorise son déplacement, le repérage tomodensitométrique permet au mieux le placement de l'aiguille dans la corticale du pôle inférieur du rein. Le fragment rénal est étudié en microscopie optique et en immunofluorescence avec divers antisérums. Les résultats immuno-histochimiques et anatomopathologiques peuvent être obtenus en quelques heures pour les premiers et en 24 heures pour les seconds.

La PBR est contre-indiquée en cas de thrombopénie inférieure à 100 000/mm^3, d'allongement du temps de céphaline activé (supérieur de plus de 10 secondes à celui du témoin) et du temps de Quick (inférieur à 60 %). La thrombopathie urémique doit être corrigée par l'administration de desmopressine chaque fois que le temps de saignement atteint ou dépasse 10 minutes [6]. Un score clinique validé et gratuit (score de Tosetto) pour prédire le risque de complication hémorragique semble avoir la même valeur prédictive que le temps de saignement ou le temps d'occlusion plaquettaire [21, 22]. Les autres contre-indications temporaires ou définitives de la PBR, en plus des troubles de l'hémostase, sont :

- la présence d'antiagrégant plaquettaire ;

- l'existence d'un rein unique (fonctionnel ou anatomique) ;
- l'hypertension artérielle non contrôlée ;
- la présence de lésions cutanées dans la région lombaire ;
- la présence d'anévrismes intrarénaux ;
- la grossesse (sauf enjeu thérapeutique majeur pour la mère) en raison du risque que toute hypotension artérielle maternelle fait courir au fœtus.

Les risques hémorragiques de la PBR ne sont pas négligeables : hématurie massive et hématome péri- ou intrarénal important, fistule artérioveineuse, qui compliquent 0,2 à 2 % des PBR (toutes indications confondues) [23]. Si la voie percutanée est contre-indiquée, le rein peut être biopsié par voie transjugulaire sous contrôle scopique. La ponction est transfixiante (jusqu'à la capsule rénale), mais la graisse périrénale contient le plus souvent l'hématome (pas de saignement rétropéritonéal) et le risque hémorragique s'en trouverait atténué. La quantité de parenchyme est souvent moins grande, mais presque toujours suffisante au diagnostic [24] ; en outre, d'autres organes peuvent être biopsiés si nécessaire pendant la procédure (notamment le foie).

La concordance entre l'hypothèse diagnostique clinique et la réalité des lésions histologiques est de l'ordre de 60 %. La meilleure corrélation anatomoclinique (environ 90 %) est obtenue quand la biopsie rénale est faite chez un patient dont le syndrome rénal oriente vers une glomérulonéphrite aiguë ou rapidement progressive (avec ou sans signes d'angéite aiguë), ou vers une néphropathie vasculaire aiguë microangiopathique avec syndrome hémolytique et urémique. En revanche, quand la biopsie rénale est indiquée parce qu'il n'y a pas de cause déclenchante identifiable de l'IRA, et/ou parce que le syndrome rénal est d'interprétation incertaine, la concordance anatomoclinique est médiocre (environ 20 à 50 %).

Ainsi, fondé, l'examen histologique influence de façon décisive l'attitude thérapeutique, qui dépend non seulement de la nature de la néphropathie, mais aussi du caractère potentiellement réversible ou non des lésions rénales. Deux études, dont une menée à l'hôpital Tenon, ont montré que les résultats de la biopsie rénale avaient influencé le traitement dans 71 et 75 % des cas [19, 25], aussi bien dans le sens de l'administration ou du remplacement d'un médicament que dans celui de l'abstention thérapeutique. Un premier exemple représentatif des situations où la PBR est indiquée est celui des IRA des états infectieux sévères [8], à l'exclusion des syndromes de nécrose tubulaire aiguë typiques succédant à un état de choc septique. Une insuffisance rénale installée en quelques jours avec protéinurie et hématurie modérées peut correspondre :

- à une glomérulonéphrite proliférative satellite de l'infection ou à une néphrite interstitielle aiguë d'origine bactérienne avec infiltration de polynucléaires neutrophiles et micro-abcès : toutes deux incitent à poursuivre, à renforcer ou à adapter l'antibiothérapie ;
- à une néphrite interstitielle aiguë d'origine immuno-allergique liée à l'antibiothérapie, qui conduit à changer de traitement ;
- à une nécrose tubulaire aiguë de sémiologie atypique et de mécanisme incertain, au pronostic spontanément favorable.

Un autre exemple est celui des syndromes de glomérulonéphrite rapidement progressive avec manifestations viscérales systémiques diverses et présence d'anticorps circulants anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), affirmant le diagnostic d'angéite aiguë nécrosante. Le rôle de la PBR est alors de confirmer le diagnostic, et de révéler le caractère inflammatoire/prolifératif ou, à l'opposé, fibreux/irréversible des lésions rénales, conduisant ainsi à la décision d'entreprendre un traitement immunosuppresseur, ou d'y renoncer.

Classification et diagnostic étiologique des insuffisances rénales aiguës

La classification des IRA apparaît sur le Tableau 230.5. Les principaux types étiologiques d'IRA et leurs syndromes sont décrits ci-après, brièvement pour les nécroses tubulaires aiguës et les IRA d'origine glomérulaire et vasculaire, qui sont détaillées dans d'autres chapitres de cet ouvrage.

Tableau 230.5

Classification des insuffisances rénales aiguës (IRA).

IRA fonctionnelles (prérénales) : – États d'hypoperfusion rénal – Médicaments – Syndrome hépatorénal
Nécrose tubulaire aiguë : – États d'hypoperfusion rénale – Produits néphrotoxiques ; rhabdomyolyses – Hémolyses intravasculaires ; CIVD – Pancréatites aiguës
IRA micro-obstructives aiguës (obstruction tubulaire intrarénale) – Lyse tumorale postchimiothérapique : hyperuricémie, hyperphosphatémie – Précipitations médicamenteuses – Tubulopathie du myélome multiple
Néphrites interstitielles aiguës (voir Tableau 230.7)
Néphropathies glomérulaires et vasculaires aiguës – Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse – Glomérulonéphrites extracapillaires rapidement progressives – Angéites aiguës nécrosantes – Maladie athéro-embolique rénale (emboles de cholestérol) – Syndrome hémolytique et urémique Occlusions artérielles aiguës des gros troncs (thromboses, embolies des artères rénales)
IRA obstructives (postrénales) (voir Tableau 230.8)

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.

Insuffisances rénales aiguës fonctionnelles (prérénales)

Définition

Les IRA fonctionnelles résultent d'une réduction brutale du DFG par hypoperfusion rénale avec dépassement des capacités d'autorégulation rénale. Elles ne comportent pas de lésions anatomiques rénales : l'échographie rénale est normale ; il n'y a pas de protéinurie. Les autres signes biocliniques sont variables, car dépendant en partie de la cause déclenchante de l'IRA. La réversibilité rapide avec le traitement de la cause, en 2 à 3 jours dans la plupart des cas, est le trait constant et essentiel des IRA fonctionnelles. Elles sont consécutives à tous les états d'hypoperfusion rénale : collapsus circulatoires ou états de choc, hypovolémie et insuffisance cardiaque aiguë ou décompensée. L'administration de certains médicaments favorise leur survenue.

Lors d'une hypotension ou d'une hypovolémie modérées, le flux plasmatique rénal et le DFG restent constants. Cette autorégulation rénale, démontrée expérimentalement, est liée à l'interaction locale d'agents vasoconstricteurs de l'artériole efférente avec augmentation de la pression d'ultrafiltration et d'agents vasodilatateurs de l'artériole afférente avec augmentation du débit sanguin intraglomérulaire [26–29]. La constriction élective de l'artériole efférente est provoquée par l'angiotensine II en concentration physiologique haute. La dilatation de l'artériole afférente est due :

- à la stimulation de la production rénale de prostaglandines vasodilatatrices, PGI_2 et PGE_2 ;
- à la relaxation des cellules musculaires lisses des artères rénales, due au réflexe myogénique (lié à l'hypotension), et au rétrocontrôle tubuloglomérulaire exercé par les cellules de la macula densa au contact du tubule distal lorsqu'il détecte la réduction de l'apport de NaCl (réabsorption proximale de NaCl augmentée sous l'effet de l'angiotensine II).

À côté des phénomènes locaux d'autorégulation rénale, des modifications systémiques sont présentes dans les états d'hypoperfusion-hypovolémie : stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone et de la sécrétion d'hormone antidiurétique avec stimulation de la soif, réabsorption tubulaire distale maximale de sodium et d'eau et oligurie physiologique, et stimulation du système adrénergique.

L'IRA fonctionnelle se constitue quand les capacités d'autorégulation rénale sont dépassées. Quand la pression artérielle systémique moyenne devient inférieure à 80 mmHg, le flux plasmatique rénal et le DFG chutent alors parallèlement à la réduction de la pression artérielle. Dans ces circonstances, l'angiotensine II

en concentration excessive et l'activation noradrénergique contribuent à la réduction du DFG par constriction de l'artériole afférente du glomérule, et par contraction des cellules mésangiales avec diminution de la surface filtrante du glomérule. Le risque d'IRA fonctionnelle est accru chez les sujets âgés, chez les patients athéroscléreux ou diabétiques, chez les insuffisants cardiaques recevant des diurétiques. La présence de ces comorbidités est associée à une diminution de la capacité d'autorégulation rénale, et l'IRA peut apparaître pour un abaissement de la pression artérielle et/ou une hypovolémie moindre que chez le sujet antérieurement bien portant. En outre, l'autorégulation est inhibée par l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (disparition de la vasoconstriction physiologique de l'artériole efférente) ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (inhibition de la vasodilatation de l'artériole afférente par inhibition de la synthèse des prostaglandines). Les observations d'IRA fonctionnelles humaines dans ces circonstances s'accordent bien avec les données expérimentales obtenues chez l'animal.

Formes étiologiques (Tableau 230.6)

États d'hypoperfusion rénale : hypotension, déshydratation extracellulaire, hypovolémie vraie ou « efficace »

Tableau 230.6

Circonstances de survenue des insuffisances rénales aiguës fonctionnelles : états d'hypoperfusion rénale.

Hypovolémie par déshydratation extracellulaire (DEC)
États de choc (collapsus circulatoire) :
– hypovolémique : hémorragique ou par DEC
– cardiogénique
– septicémique
Insuffisance cardiaque globale décompensée, aiguë
Syndrome néphrotique avec hypovolémie
Médicaments :
– anti-inflammatoires non stéroïdiens
– inhibiteurs de l'enzyme de conversion
– antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
– stimulateurs de l'ovulation
– diurétiques (par DEC)

Les états de choc sont de diagnostic évident. Les signes d'hypovolémie peuvent être manifestes : perte de poids (modérée, 2 à 3 kg), hypotension et tachycardie aggravées par la position orthostatique, persistance du pli cutané en cas de déshydratation extracellulaire. Souvent, le diagnostic est incertain par le seul examen clinique, en particulier chez des patients ayant des œdèmes périphériques secondaires à un trouble de la perméabilité capillaire, chez des sujets obèses et chez les insuffisants cardiaques. De façon générale, la prédiction clinique de l'état hémodynamique est médiocre pour les malades les plus gravement atteints, exacte dans environ 50 % des cas [30, 31]. Les données les plus fiables d'appréciation de la volémie et de l'état hémodynamique sont :

- la mesure de la pression veineuse centrale par cathéter jugulaire, sous-clavier ou fémoral [32, 33] : inférieure à 1 cmH_2O en cas d'hypovolémie vraie ;
- la mesure des pressions artérielle et capillaire pulmonaires par cathétérisme droit (cathéter de Swan-Ganz), ou à l'aide d'un moniteur de PiCCO™, permettant également la mesure du débit cardiaque, des résistances périphériques, et de la saturation en oxygène du sang veineux mêlé ;
- enfin, en échographie, un diamètre télé-expiratoire de la veine cave inférieure en dessous de 12 mm (8 mm/m^2 de surface corporelle), son collapsus inspiratoire de plus de 50 %, des pressions de remplissages basses ou encore une surface télédiastolique du ventricule gauche inférieure à 5 cm^2/m^2 laissent espérer un bénéfice de l'expansion volémique.

L'IRA fonctionnelle des hypovolémies par pertes hydrosodées extrarénales, des états de choc circulatoire et de l'insuffisance cardiaque est, en l'absence de traitement diurétique, oligurique (débit urinaire inférieur ou égal à 400 ml/24 h). Les fonctions tubulaires étant normales, la réabsorption proximale et distale du sodium, sous les influences respectives de l'angiotensine II et de l'aldostérone, est maximale. La natriurèse est inférieure à 20 mmol/l. La fraction excrétée du sodium (FENa), définie par le rapport [^{U}Na]/[^{P}Na]:[^{U}créat]/[^{P}créat], est inférieure à 1 %. Les urines sont concentrées, avec un rapport osmolalité urinaire/osmolalité plasmatique supérieur à 1,5. Témoins du degré de réabsorption tubulaire, les rapports

[créatinine urinaire]/[créatinine plasmatique] et [urée urinaire]/[urée plasmatique] sont supérieurs à 40 et 8, respectivement. Dans la plupart des cas, l'urée plasmatique est proportionnellement plus élevée que ne l'est la créatininémie (rapport urée/créatinine supérieur à 100, en notation molaire) parce que l'urée filtrée est réabsorbée de façon maximale dans le tubule rénal avec l'eau et le sodium. À l'opposé, quand l'IRA fonctionnelle est due, au moins en partie, à des pertes hydrosodées rénales, la FENa est supérieure à 1 %, l'osmolalité urinaire proche de celle du plasma et la diurèse dépasse 1 litre par 24 heures ; c'est le cas des épisodes de déshydratation extracellulaire compliquant les traitements diurétiques, l'évolution de néphropathies chroniques avec pertes rénales obligatoires de Na, et les insuffisances surrénales hyper- ou hyporéninémiques. Ces particularités s'atténuent quand la déshydratation et l'hypovolémie sont extrêmes.

La valeur diagnostique des indices urinaires doit être considérée avec prudence [27, 34, 35]. Si des valeurs de natriurèse supérieures à 40 mmol/l et de FENa supérieures à 2 % ainsi que des urines iso-osmotiques au plasma suggèrent l'existence de lésions de nécrose tubulaire aiguë, elles peuvent aussi être constatées dans certaines IRA fonctionnelles comme indiqué ci-dessus. Réciproquement, la FENa peut être inférieure à 1 % au cours des nécroses tubulaires aiguës par rhabdomyolyse aiguë, toxicité des produits de contraste iodés ou état de choc chez les grands brûlés, ainsi qu'au cours des néphropathies glomérulaires aiguës. Enfin, les chiffres intermédiaires – natriurèse comprise entre 20 et 40 mmol/l, FENa entre 1 et 2 % – sont difficilement interprétables. Une difficulté supplémentaire doit être mentionnée : beaucoup de patients admis pour IRA ont préalablement reçu un traitement diurétique. Dans ce cas, la natriurèse est évidemment ininterprétable, mais il a été établi que la fraction excrétée de l'urée ($[^{U}Urée]/[^{P}Urée]:[^{U}créat]/[^{P}créat]$) a alors une excellente valeur discriminante : normalement de l'ordre de 50 %, elle s'abaisse en dessous de 30 % en cas d'IRA fonctionnelle, même en cas de prise de diurétiques [36].

Insuffisances rénales aiguës fonctionnelles médicamenteuses

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS et coxibs)

Les AINS peuvent entraîner une IRA fonctionnelle chez des patients ayant une hypovolémie vraie ou une hypovolémie efficace (insuffisance cardiaque, cirrhose). L'accident est favorisé par la prise concomitante de diurétiques ou d'inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Le mécanisme probable de la réduction du DFG est l'inhibition de la production rénale des prostaglandines vasodilatatrices agissant sur l'artériole afférente. L'insuffisance rénale apparaît 2 à 5 jours après le début du traitement. Il peut exister une hyperkaliémie majeure par hypo-aldostéronisme hyporéninémique. L'IRA régresse spontanément en quelques jours après l'arrêt des AINS. Si ce n'est pas le cas, on doit envisager le diagnostic de néphrite interstitielle aiguë secondaire aux AINS [37].

Inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC] et antagonistes du récepteur de l'angiotensine II [ARA 2] et inhibiteur direct de la rénine et anti-aldostérone)

Les inhibiteur du SRAA entraînent une IRA fonctionnelle chez les patients dont la pression de filtration glomérulaire est dépendante de l'activation du système rénine-angiotensine : sténose bilatérale des artères rénales (ou unilatérale sur rein unique), néphroangiosclérose évoluée, ou encore hypovolémie vraie ou efficace [38]. L'insuffisance rénale apparaît dans les premiers jours du traitement, avec souvent hyperkaliémie sévère par hypo-aldostéronisme associé à l'oligurie. Le DFG est plus abaissé que dans d'autres types d'IRA fonctionnelles, par suppression de la vasoconstriction de l'artériole efférente du glomérule. En conséquence, la créatininémie peut s'élever jusqu'à 700 à 800 µmol/l, dans la même proportion que l'urée plasmatique, avec conservation d'une valeur normale du rapport urée plasmatique/créatinine plasmatique (de l'ordre de 50 à 60). L'amélioration de la fonction rénale est rapide après arrêt du traitement inhibiteur du SRAA.

Stimulateurs de l'ovulation [39]

L'hyperstimulation ovarienne par gonadotrophines (hormone folliculostimulante [FSH], hormone chorionique gonadotrope humaine [hCG], gonadotrophine ménopausique humaine [hMG]) chez les femmes traitées pour stérilité peut s'accompagner d'un état d'hyperperméabilité capillaire généralisé avec hypo-albuminémie, exsudation intrapéritonéale importante engendrant la constitution d'un troisième secteur avec une hypovolémie majeure et une IRA fonctionnelle. Cet état d'anasarque est associé à une ascite, des œdèmes et des épanchements pleuraux. L'hypovolémie est curable par la perfusion d'albumine. L'IRA est également facilitée par l'augmentation de la pression intra-abdominale (syndrome du compartiment abdominal) qui augmente la pression dans la veine cave et les veines rénales, empêchant la constitution d'un gradient de pression favorable à la filtration glomérulaire ; pour cette raison, il est utile dans ce contexte de

mesurer la pression abdominale (égale à la pression intravésicale) et, en cas d'élévation, de drainer l'ascite sous échographie [40].

Syndrome hépatorénal

Le syndrome hépatorénal survient au cours des cirrhoses décompensées avec ictère, œdème et ascite ; et des insuffisances hépatocellulaires graves [41]. Il est à rapprocher des insuffisances rénales fonctionnelles habituelles car il ne comporte pas de lésions histologiquement décelables ; il s'en différencie par son irréversibilité, seule la transplantation hépatique étant capable de le faire régresser. Le syndrome hépatorénal est caractérisé par une hypoperfusion rénale majeure et une vasoconstriction corticale intense, avec activation extrême du SRAA et du système noradrénergique, et concentration circulante excessive d'endothéline. La vasoconstriction rénale est probablement consécutive à l'activation des barorécepteurs, elle-même liée à la diminution du volume circulant efficace due à la vasodilatation et au stockage sanguin splanchnique. Le DFG est corrélé négativement avec la réninémie, et positivement avec la production rénale de prostaglandine E_2 vasodilatatrice.

La pression artérielle est modérément abaissée (systolique de l'ordre de 90 mmHg). L'urée plasmatique est relativement peu élevée par diminution de sa synthèse hépatique. La natrémie est abaissée par trouble de la dilution de l'urine avec sécrétion persistante et concentration plasmatique élevée d'hormone antidiurétique. La natriurèse est inférieure à 5 mmol/l, négativement corrélée avec l'aldostéronémie. Il n'y a pas de protéinurie et pas d'hématurie. L'échographie rénale est normale. Parce qu'en dehors de la transplantation hépatique il n'a pas de traitement efficace (même si la terlipressine ou une dérivation portosystémique peuvent aider à passer un cap), le syndrome hépatorénal doit être considéré comme un diagnostic d'exclusion [41]. Il importe, avant d'en affirmer l'existence, de rechercher une cause curable d'IRA fonctionnelle chez le patient cirrhotique : déshydratation extracellulaire par excès de traitement diurétique, administration d'AINS ou hypotension au cours d'un état septique d'origine intestinale ou péritonéale [42].

Insuffisances rénales aiguës parenchymateuses

Nécrose tubulaire aiguë (NTA) (voir chapitre 232)

Le syndrome de NTA associe habituellement une cause déclenchante manifeste, la brutalité d'installation, une oligurie, l'absence d'œdèmes et d'hypertension artérielle, l'absence de protéinurie ou une protéinurie minime inférieure à 1 g/l. Les reins sont de taille normale ou modérément augmentée, avec cavités pyélocalicielles non dilatées, peu visibles. Cependant, les formes non oliguriques de NTA représentent environ 50 % des cas [43], en raison notamment de l'administration de furosémide avant l'admission en service spécialisé. En outre, l'installation de la NTA peut être insidieuse, en particulier en cas de toxicité médicamenteuse.

Typiquement, les urines sont peu concentrées, proches de l'isotonie (osmolalité environ 300 mOsm/kg H_2O, concentration uréique faible avec rapport urine/plasma de l'urée inférieur à 3), riches en sodium, avec FENa supérieure à 2 % ; la fraction excrétée de l'urée est supérieure à 50 % comme indiqué dans le paragraphe consacré aux IRA fonctionnelles. Les exceptions à ce schéma sont assez nombreuses et les valeurs urinaires « intermédiaires » (FENa comprise entre 1 et 2 %) sont d'interprétation difficile. Il est possible que ces valeurs correspondent à des formes mineures de NTA. Finalement, dans les situations fréquentes où la cause déclenchante peut provoquer aussi bien une IRA fonctionnelle qu'une NTA (états de choc), c'est l'évolution sous traitement du désordre hémodynamique qui tranchera entre les deux diagnostics et, en pratique, indiquera s'il est nécessaire ou non de mettre en route un moyen d'épuration extrarénale. L'IRA fonctionnelle dite « prérénale », qui est une diminution du DFG causée par hypoperfusion sans dommages structurels du rein, peut être le lit de la NTA caractérisée par des lésions structurelles. Pour comprendre ce continuum, il faut considérer l'organisation structurelle unique du rein et sa physiologie. Cela permet de mieux appréhender l'IRA dite ischémique par NTA qui peut être secondaire à une altération de la macrocirculation (chocs) ou à une altération de la microcirculation. Deux caractéristiques rendent le rein aussi sensible à l'hypoperfusion. Tout d'abord, en dépit du fait que le rein reçoive 25 % du débit cardiaque, celui-ci est l'organe le plus sensible à l'hypoperfusion. La pression en oxygène dans la médullaire est de 20 mmHg. Les cellules tubulaires rénales vivent donc dans un environnement à peine compatible avec la survie. Par ailleurs, la perfusion rénale est organisée de telle manière que la vascularisation médullaire des tubules naît de l'artériole efférente du glomérule. Ainsi, en situation de diminution du débit sanguin rénal, des mécanismes d'autorégulation intrarénaux interviennent pour maintenir un DFG normal, dont la conséquence est une diminution nette du débit sanguin dans la vascularisation tubulaire. Il existe alors une souffrance des cellules tubulaires rénales par diminution de l'apport d'oxygène. Puis, lorsque le débit sanguin rénal chute en dessous du seuil minimal de

l'autorégulation rénale, la synthèse de vasoconstricteurs endogènes provoque une chute du DFG, aggravant aussi l'hypoperfusion de la médullaire. Ainsi, l'optimisation de la perfusion rénale est le seuil moyen actuellement disponible pour empêcher l'apparition d'une NTA dans le contexte d'hypoperfusion avec IRA fonctionnelle.

Néphropathies glomérulaires et vasculaires aiguës (voir chapitre 233)

Le syndrome de ces néphropathies associe diversement, selon l'affection sous-jacente et la prédominance glomérulaire ou vasculaire des lésions, les signes suivants : œdèmes, hypertension artérielle, protéinurie abondante (supérieure ou égale à 3 g/l ou 24 heures) avec ou sans syndrome néphrotique, hématurie microscopique avec hématies déformées (acanthocytes), ou hématurie macroscopique, hémolyse intravasculaire aiguë microangiopathique avec schizocytose (syndrome hémolytique et urémique).

Néphrites interstitielles aiguës (NIA)

Définition, anatomie pathologique

Les NIA comportent par définition un infiltrat cellulaire interstitiel rénal, cortical et médullaire, diffus ou localisé à certaines zones, accompagné d'un œdème interstitiel. Les glomérules et les vaisseaux apparaissent normaux ou peu modifiés. Il n'y a pas de nécrose tubulaire épithéliale, mais il peut exister des lésions de la membrane basale tubulaire, rompue et siège de dépôts d'immunoglobulines G (IgG), d'IgM et de complément détectés par immunofluorescence. La réaction inflammatoire intense a pour conséquence l'apparition d'une fibrose interstitielle susceptible de se constituer en quelques jours. Elle s'accompagne de lésions tubulaires (nécrose, atrophie, dilatation des lumières) et à un stade plus tardif de lésions glomérulaires. La physiopathologie des NIA reste mal connue. Il pourrait exister une réactivité antigénique croisée entre les facteurs déclenchants et les structures rénales, par exemple entre des antigènes streptococciques et les membranes basales, et entre la protéine de Tamm-Horsfall des cellules tubulaires distales et la paroi bactérienne d'*Escherichia coli*.

Syndrome bioclinique et imagerie

Le syndrome de NIA est proche de celui de la NTA. Il n'y a pas d'œdèmes ; la pression artérielle est normale. Certaines formes de NIA sont oliguriques. Les douleurs lombaires liées à l'œdème du parenchyme rénal provoquant la distension de la capsule sont rares et plus spécifiques d'une origine immuno-allergique. Dans d'autres cas, le débit urinaire peut rester élevé, spontanément supérieur à 1,5 l/24 h. Les urines sont peu concentrées, l'osmolalité proche de celle du plasma (rapport U/P osmolaire proche de 1), le rapport U/P de l'urée est d'environ 2, la natriurèse élevée est supérieure à 40 mmol/l, et la FENa supérieure à 2 %. Une leucocyturie, sans germe, supérieure à 10 000/ml est habituelle. La protéinurie est variable : souvent minime ou absente, parfois supérieure à 3 g/24 h. Dans certaines circonstances, il existe une hématurie abondante, parfois macroscopique. L'échographie rénale met en évidence des reins de taille nettement augmentée, sans dilatation de la voie excrétrice. L'examen tomodensitométrique rénal a une excellente valeur diagnostique en montrant la présence de zones parenchymateuses sièges d'infiltrats d'une densité moindre que celle du parenchyme normal. Un élément majeur de distinction entre NIA et NTA est l'absence du facteur déclenchant habituellement présent dans cette dernière. Certains signes extrarénaux associés, variables selon la cause de la néphropathie, sont en faveur d'une NIA et non pas d'une NTA. Au terme des premières investigations biocliniques et d'imagerie, la biopsie rénale apparaît en général indiquée parce que, chez la plupart des patients, la NIA une fois identifiée précisément relève d'un traitement étiopathogénique spécifique.

Formes étiologiques (Tableau 230.7)

NIA infectieuses

Tableau 230.7

Causes principales de néphrites interstitielles aiguës avec insuffisance rénale aiguë.

Infectieuses
– Pyélonéphrites aiguës bactériennes
– Septicémies à pyogène :
• bacilles à Gram négatif
• staphylocoque doré
– Leptospirose ictérohémorragique
– Fièvre hémorragique avec syndrome rénal (virus de Hantaan)
Immuno-allergiques
– Antibiotiques : bêta-lactamines, rifampicine, ciprofloxacine
– Sulfamides, cotrimoxazole
– Allopurinol
– Anti-inflammatoires non stéroïdiens
– Interféron
– Phénindione
– Diurétiques
– Cimétidine, oméprazole
Néoplasiques
– Infiltration lymphomateuse
Idiopathiques

Les signes de NIA infectieuse sont la fièvre et un tableau septique variable selon l'agent responsable ; l'IRA est souvent oligurique.

Les pyélonéphrites bactériennes aiguës [44] sont à l'origine d'une IRA quand l'atteinte rénale infectieuse est bilatérale, constituée au-dessus d'un obstacle sur la voie excrétrice urinaire : lithiase, adénome prostatique ou cancer pelvien. Le germe est présent dans les urines avec pyurie associée. Une septicémie, d'origine urinaire, est souvent mise en évidence. L'examen tomodensitométrique rénal, fait avec ou sans injection d'un produit de contraste iodé (non ionique, iso-osmotique), montre des zones hypodenses (généralement triangulaires à base externe) correspondant à des lésions présuppuratives ou des abcès constitués [45]. L'imagerie par résonance magnétique des voies urinaires (uro-IRM) est également contributive ; elle sera, chez la femme enceinte, faite de préférence à l'examen tomodensitométrique. La biopsie rénale est faite (excepté chez la femme enceinte) en cas de doute sur l'imagerie. L'infiltrat cellulaire contient des polynucléaires neutrophiles, accompagnés par des cellules mononucléaires si la biopsie rénale a été faite tardivement. Des aspects de micro-abcès interstitiels peuvent être observés. Quand l'infection a été traitée tardivement ou insuffisamment, et/ou si l'obstacle urologique n'a pas été levé en temps utile, des lésions de fibrose irréversible sont responsables d'une insuffisance rénale définitive, de gravité variable [44]. Rarement, une pyélonéphrite aiguë bilatérale peut survenir sans obstacle, sur un terrain débilité (alcoolisme chronique), ou si les symptômes douloureux ont été masqués par une prise d'AINS.

Des septicémies sont susceptibles de se compliquer de NIA. Le germe n'est pas présent dans l'urine. Les germes le plus souvent incriminés sont les streptocoques, les staphylocoques, notamment au cours d'endocardites ; *E. coli* et d'autres bactéries à Gram négatif (*Klebsiella*, *Proteus*) ; *Legionnella pneumophilia*. Des cas rares ont été rapportés dans des brucelloses, des rickettsioses (en particulier la fièvre des montagnes Rocheuses), des yersinioses, des salmonelles, des infections à *Campylobacter*.

La leptospirose, due au spirochète ictérohémorragique, est rare en France mais fréquente dans les DOM-TOM. Le réservoir primaire est constitué par les rongeurs qui contaminent les sols humides et les eaux douces avec leurs urines. Les professions au contact de l'eau polluée (égoutiers, agriculteurs, pêcheurs, jardiniers) sont à risque. Les facteurs de risque sont les baignades en eaux douces et les sports nautiques. La NIA est associée à :

- une hépatite avec cytolyse et un ictère par cholestase intrahépatique ;
- un syndrome hémorragique dû à une thrombopénie ;
- une myocardite avec troubles de la conduction ;
- une méningo-encéphalite ;
- une détresse respiratoire aiguë par hémorragie intra-alvéolaire.

Le diagnostic repose sur le sérodiagnostic par un test de micro-agglutination microscopique (agglutination-lyse de Martin et Petit) ; il ne se positive qu'a partir du 8ème jour après le début de la fièvre. Il représente la référence. L'hémoculture est très rarement positive au stade d'IRA. La recherche par PCR (*polymerase chain reaction*) sur sang, liquide céphalorachidien (LCR) et urine peut permettre de faire le diagnostic de façon fiable seulement si les prélèvements sont effectués précocement.

La fièvre hémorragique avec syndrome rénal est une forme virale de NIA, de plus en plus souvent reconnue en Europe occidentale [46]. Elle est provoquée par les Hantavirus qui appartiennent à la famille des Bunyaviridae. Ceux-ci sont en fait responsables de deux entités infectieuses : la fièvre hémorragique avec syndrome rénal due à l'espèce Puumala (du groupe des *Hantaan virus*), présente en Europe, Chine et Russie ; le syndrome pulmonaire humain due à l'espèce Sin nombre présente uniquement aux États-Unis et au cours de laquelle l'atteinte rénale est aspécifique. La transmission à l'homme se fait par voie respiratoire à partir des excreta des rongeurs (campagnols). Les massifs forestiers de l'est de la France sont les foyers réservoirs du virus. Les professions à risque sont les travailleurs agricoles, les travailleurs forestiers et notamment ceux qui pratiquent l'affouage (prélèvement de bois en forêt pour le chauffage domestique), ainsi que les personnes résidant à proximité d'une forêt dans ces territoires épidémiques. La phase d'incubation varie de 10 à 25 jours. La phase initiale de la maladie est un syndrome pseudogrippal de début brutal avec des fièvres à 39 °C, une altération majeure de l'état général qui peut aller jusqu'à la prostration, un syndrome algique avec des myalgies, des lombalgies, des douleurs abdominales, des céphalées diffuses intenses à prédominance rétro-orbitaire, et un flou visuel secondaire à un défaut d'accommodation aigu et transitoire dû à un œdème des corps ciliaires. La thrombopénie, précoce et caractéristique, est très fréquente, allant de 50 000/mm^3 à 10 000/mm^3 ; elle peut s'accompagner de signes hémorragiques : purpura, hémorragies sous-conjonctivales ou rétiniennes et épistaxis.

Cependant, le syndrome hémorragique est en général au premier plan en Asie du Sud-Est et non corrélé à l'intensité de la thrombopénie : hémoptysie, méléna, métrorragie, hémorragie cérébrale. Dans cette forme, de rares atteintes pulmonaires, des systèmes nerveux central et cardiaque sous forme de myocardite ont été décrites. Les particularités de la NIA sont l'hématurie abondante souvent macroscopique et une protéinurie, pouvant aller de 2,5 g/24 h à plus de 15 g/24 h sans syndrome néphrotique, et dont l'intensité est corrélée à la sévérité de la maladie. Une IRA souvent oligurique apparaît dans les 15 premiers jours de la maladie avec recours à l'épuration extrarénale dans près de 10 % des cas. Puis, la phase de récupération correspond à l'apparition d'une polyurie. L'évolution de la néphropathie est spontanément favorable, avec un pronostic rénal excellent. La mortalité liée au Puumala est faible, de l'ordre de 1 %. Le diagnostic est sérologique, avec une recherche d'IgM spécifique par un test ELISA et d'IgG immunofluorescence effectuée au Centre national de référence des fièvres hémorragiques à l'Institut pasteur de Lyon. Les anticorps antivirus de Hantaan sont en concentration sérique élevée, permettant le diagnostic rétrospectif. Cependant, un test diagnostique rapide recherchant les IgM spécifiques a été validé sans faux positif et permet un diagnostic rapide en 2 heures. La lésion rénale caractéristique est l'infiltrat hémorragique massif de l'interstitium cortical et médullaire avec une congestion des capillaires péritubulaires. L'évolution de l'affection est presque toujours favorable. Si le diagnostic est fait à la phase précoce, le traitement par la ribavirine présente un intérêt. Des vaccins sont en cours d'évaluation dans les zones endémiques.

D'autres viroses peuvent, rarement, être à l'origine d'une NIA : cytomégalovirus, virus d'Eptsein-Barr et *Polyomavirus*. Des parasitoses sont impliquées dans la survenue de quelques cas de NIA : toxoplasmose et schistosomiase mekongi.

NIA médicamenteuses

L'imputabilité de l'accident au médicament repose sur :

- des antécédents d'atopie ;
- son introduction ou sa réintroduction récente ;
- la relation chronologique entre la prise du médicament et l'apparition des signes rénaux (en moyenne une dizaine de jours) ;
- l'existence de signes d'allergie : fièvre modérée, éruption cutanée, prurit, éosinophilie, présents seulement chez une minorité de patients.

L'éosinophilurie (plus de 1 % d'éosinophiles dans le culot leucocytaire urinaire) est un signe de grande valeur, mais inconstant. L'infiltrat interstitiel est composé de cellules mononucléaires, lymphocytes, monocytes/macrophages et/ou d'éosinophiles, et peut comporter des granulomes. Les deux classes médicamenteuses le plus souvent impliquées sont les antibiotiques (β-lactamines principalement) et les AINS. L'IRA peut survenir une semaine à plusieurs mois après le début d'un traitement par AINS, suggérant que l'hypersensibilité n'est pas le seul mécanisme en cause ; un syndrome néphrotique avec lésions glomérulaires minimes peut être associé aux lésions interstitielles [47].

NIA immunologiques

Chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), une NIA peut survenir lors de la reconstitution immunitaire qui suit l'introduction du traitement antirétroviral en réponse à une infection infraclinique débutant durant cette phase (*immune restauration inflammatory syndrom* [IRIS]) [48]. La tuberculose méconnue ou en cours de traitement représente l'infection la plus courante dans ce tableau. Plus rarement, c'est l'infection à VIH elle-même qui déclenche un *Sjögren like syndrome*, en rapport avec l'infiltration polyviscérale (dont rénale) par des lymphocytes T CD_{8+} en excès dans les organes présentant les antigènes du VIH et dont l'atteinte parotidienne est la règle (*diffuse infiltrative lymphocytic syndrome* [DILS]) [49]. Pour ces deux atteintes liées au VIH, l'évolution est en général favorable en maintenant le traitement antirétroviral avec une faible corticothérapie. Citons aussi chez la femme jeune de moins de 35 ans le TINU syndrome (*tubulointerstitial nephritis and uveitis*), défini par une NIA survenant associée à une uvéite antérieure qui peut être concomitante ou survenir plus tardivement, avec une corticosensibilité remarquable. Des granulomes peuvent être présents dans la biopsie rénale. La physiopathologie de ce syndrome reste débattue mais la présence d'anticorps dirigés contre les structures tubulaires rénales et uvéales des corps ciliaires et de l'iris a été mise en évidence. Enfin, des cas syndrome de néphrite interstitielle aiguë idiopathique sans signes extrarénaux ont été décrits dans la littérature. La biopsie met en évidence un œdème et un infiltrat interstitiel de cellules mononucléées avec des dépôts linéaires d'IgG et de complément le long des membranes basales tubulaires en immunofluorescence. L'évolution sous corticoïdes semble favorable. Pour finir, l'atteinte tubulo-interstitielle de la sarcoïdose se manifeste très rarement par une IRA. Enfin, dans un quart à un tiers des cas, aucune cause médicamenteuse ou infectieuse n'est décelée. L'infiltrat cellulaire est composé de lymphocytes.

NIA néoplasiques

La NIA complique l'évolution de lymphomes non hodgkiniens connus, plus rarement de leucémies aiguës ; elle peut être révélatrice de l'hémopathie [50]. L'IRA est oligurique. Elle peut être accompagnée par une hypertension artérielle rapportée à la compression néoplasique des artérioles intrarénales. Les reins sont nettement augmentés de taille à l'échographie. La tomodensitométrie met en évidence l'envahissement du parenchyme rénal normal par des zones hypodenses correspondant à l'infiltration lymphomateuse ou leucémique massive, pouvant déborder la capsule rénale. Si le lymphome est connu, cet aspect est assez caractéristique pour qu'on renonce à la ponction biopsie rénale. Dans quelques cas, celle-ci est indiquée parce qu'un doute persiste entre IRA par infiltration lymphomateuse et IRA d'une autre cause, spécifique de l'hémopathie (néphropathie tubulaire hyperuricémique ou hyperphosphatémique), ou non spécifique (NIA infectieuse ou médicamenteuse). L'aspect histologique est celui d'un remplacement presque complet du tissu rénal par des nappes de cellules néoplasiques.

IRA micro-obstructives aiguës (obstacles intrarénaux) : lyse tumorale aiguë, précipitations médicamenteuses intratubulaires

L'IRA de ces néphropathies réalise un syndrome proche de celui des NTA. Les voies excrétrices urinaires sont non dilatées, non ou à peine visibles à l'échographie. L'obstruction est intrarénale ; en conséquence, toute manœuvre urologique est contre-indiquée. La présence de la protéine de Tamm-Horsfall dans l'espace urinaire du glomérule traduit le reflux du fluide tubulaire au-dessus de l'obstruction intraluminale.

Néphropathies aiguës hyperuricémiques et hyperphosphatémiques : syndrome de lyse tumorale postchimiothérapique des hémopathies malignes [51, 52]

Les affections en cause sont les leucémies aiguës prolifératives et les lymphomes non hodgkiniens de haut grade de malignité, en particulier le lymphome de Burkitt. La concentration sérique de lacticodéshydrogénase (LDH) est augmentée, témoignant du degré élevé du renouvellement cellulaire. Le syndrome de lyse tumorale est dû à l'irruption massive dans la circulation de potassium, d'acide urique, et des phosphates intracellulaires libérés par la destruction chimiothérapique des cellules néoplasiques. L'hyperkaliémie est précoce et marquée. L'IRA de la néphropathie hyperuricémique est consécutive à la précipitation intraluminale d'acide urique (uricémie supérieure à 1200 mmol/l). Elle est devenue rare car efficacement prévenue d'une part avec l'allopurinol qui diminue la formation d'acide urique à partir de la xanthine et de l'hypoxanthine issues du métabolisme de base purique provenant de l'ADN libérée en très grande quantité par la lyse des cellules cancéreuses, et d'autre part avec le rasburicase qui est un agent uricolytique catalysant l'oxydation enzymatique de l'acide urique en allantoïne qui est une substance hydrosoluble dont l'élimination est rénale. L'IRA de la néphropathie aiguë hyperphosphatémique survient quand la phosphatémie atteint 6,5 mmol/l ou plus, associée constamment à une hypocalcémie inférieure à 1,5 mmol/l, avec produit phosphocalcique supérieur à 6. Elle traduit l'existence d'une néphrocalcinose

aiguë par précipitation massive de phosphate de calcium dans les tubules et le tissu interstitiel rénal [51]. Les dépôts calciques peuvent être détectés par l'échographie rénale. Une hyperhydratation et la correction de l'acidose sont les traitements symptomatiques incontournables. Concernant l'alcalinisation des urines, celle-ci devrait être évitée lorsque le taux d'acide urique est maîtrisé et lorsque une hyperphosphatémie se développe.

Précipitation intratubulaire des médicaments

L'acétazolamide, le triamtérène, le méthotrexate, l'aciclovir, l'adiazine et l'indinavir peuvent être en cause chez des sujets déshydratés ou en restriction liquidienne. Cet accident est particulièrement à redouter chez les malades atteints du sida [53]. Des cristaux médicamenteux biréfringents sont présents dans l'urine.

Précipitation intratubulaire de l'oxalate

Citons ici une cause émergente d'IRA : les patients ayant subi un *bypass* gastrique en Y, une *sleeve* gastrique pour traiter une obésité morbide ont une malabsorption (thérapeutique) des graisses ; c'est le cas aussi dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ainsi que dans les résections iléales. Non absorbées, ces graisses saponifient le calcium dans le tube digestif, laissant libre l'oxalate, absorbé ensuite par le côlon : ces patients ont une hyperoxalémie et donc une hyperoxalurie qui les placent à risque de précipitation intratubulaire de cristaux d'oxalate de calcium pouvant mener à l'IRA comme chez les enfants atteints d'hyperoxalurie primitive. À la phase aiguë, la cristallurie est souvent négative. L'interrogatoire retrouve parfois un excès alimentaire avec une prise massive d'oxalates (rhubarbe, épinards, etc.), ou une antibiothérapie récente (qui éradique parfois *Oxalobacter formigenes*, une bactérie anaérobie à Gram négatif de la flore digestive qui est capable de dégrader l'oxalate avant son absorption [54].

Néphropathie aux antivitamines K

L'observation qu'un surdosage en antivitamine K peut induire non seulement une hématurie macroscopique, mais aussi une IRA organique avec nécrose tubulaire et congestion des tubes par des hématies ayant franchi la barrière glomérulaire est récente. Les patients ayant une néphropathie glomérulaire sous-jacente (et donc une protéinurie avant le surdosage) sont les plus à risque. Le pronostic en est incertain, au mieux lentement favorable [55].

Néphropathie à la bilirubine

La néphropathie cholestatique est une entité qui a été découverte au début du XX^{e} siècle puis oubliée. La bilirubine est issue du métabolisme de l'hémoglobine. Son poids de 584 Da lui permet d'être librement filtrée par la barrière glomérulaire. En cas de défaillance hépatique sévère, la bilirubine peut entraîner une tubulopathie proximale, mais aussi une IRA par formation de cylindres de bilirubine favorisée par un pH acide dans les tubes distaux. La néphropathie cholestatique a été décrite au cours des hépatopathies avec ou sans cirrhose associée. Le syndrome hépatorénal est facilement évoqué lorsqu'une IRA apparaît au cours d'une défaillance hépatique sévère, mais il faut savoir éliminer une néphropathie cholestatique lorsque la bilirubine dépasse durablement les 340 µmol/l [56, 57].

Tubulopathie myélomateuse [58, 59]

La tubulopathie myélomateuse entraîne une IRA, le plus souvent anurique, dans 5 à 10 % des cas de myélome. Elle représente une des causes majeures d'insuffisance rénale au cours du myélome. C'est une cause importante d'IRA du sujet âgé, chez qui elle est à rechercher systématiquement devant toute IRA de cause non évidente, par l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse des urines et du plasma. L'IRA est souvent déclenchée par des circonstances favorisant la précipitation intratubulaire des cylindres protéiques : déshydratation extracellulaire, hypercalcémie, acidose, utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou de diurétiques, administration d'AINS et injection de produits de contraste iodés (en principe contre-indiqués dans le myélome). Elle peut compliquer l'évolution d'un myélome connu avec protéinurie abondante constituée presque exclusivement de la chaîne légère monoclonale : la biopsie rénale n'est pas indiquée dans de tels cas, en raison de la quasi-certitude du diagnostic. À l'opposé, l'IRA peut être révélatrice de la maladie, surtout en cas de myélome « B-J », sans dysprotéinémie sérique décelable. Dans ces cas, la biopsie rénale révèle la lésion caractéristique : présence de cylindres intratubulaires polychromatophiles au trichrome de Masson, avec la présence de traits de fracture dans le corps du cylindre dus à la présence de cristaux associés à une réaction gigantocellulaire de contact. Les cylindres myélomateux se forment dans les tubes distaux par précipitation intratubulaire de chaînes légères monoclonales auto-agrégées (détectées par immunofluorescence) ou associées à la protéine de Tamm-Horsfall. Ces chaînes légères se lient via la région complémentaire variable 3 à un site spécifique sur la glycoprotéine Tamm–Horsfall. Une

étude a analysé cette interaction : elle a montré que la structure secondaire et la composition en acides aminés de la région complémentaire variable 3 des chaînes légères sont extrêmement importantes dans la détermination de l'interaction moléculaire avec la glycoprotéine Tamm-Horsfall. Une atrophie tubulaire et des lésions interstitielles fibrocellulaires associées ont une valeur pronostique péjorative [60, 61]. Sous traitement, l'IRA est totalement ou partiellement réversible dans environ la moitié des cas. L'intérêt des échanges plasmatiques reste encore très discuté. Le protocole MYRE permettra de répondre quant à l'intérêt d'utiliser des membranes à haute perméabilité en présence d'une tubulopathie myélomateuse à la biopsie rénale.

Insuffisances rénales aiguës obstructives [62]

L'IRA survient en cas d'obstacle bilatéral sur les voies excrétrices ou d'obstacle unilatéral sur rein unique anatomiquement ou fonctionnellement.

La diminution du DFG en cas d'obstacle aigu est due pour la plus grande part à l'augmentation de la pression intratubulaire ; au maximum, il y a égalisation entre la pression intratubulaire et la pression hydrostatique glomérulaire. Des données expérimentales suggèrent que d'autres facteurs interviennent : vasoconstriction des artérioles afférentes par excès local de thromboxane A_2, diminution de synthèse de monoxyde d'azote et infiltration du parenchyme rénal par des cellules mononucléées.

Syndrome bioclinique et imagerie

L'IRA obstructive, bien qu'elle puisse être asymptomatique, est généralement accompagnée par des signes urologiques évocateurs : douleurs lombaires avec parfois iléus réflexe, dysurie, cystalgies et infection urinaire ; hématurie macroscopique dans certaines formes étiologiques (lithiase, cancer vésical). L'IRA constituée est le plus souvent oligo-anurique. La protéinurie est absente ou minime. L'acidose métabolique et l'hyperkaliémie sont précoces. L'anurie peut avoir été précédée, pendant quelques jours ou semaines, par des épisodes alternés d'oligurie et de polyurie évocateurs d'une phase préalable d'obstacle incomplet (anurie dite « à éclipses »).

L'examen diagnostique essentiel est l'échographie rénale. Elle met en évidence la dilatation des cavités pyélocalicielles. La sensibilité et la spécificité de l'échographie sont excellentes, voisines de 95 %. L'absence de dilatation pyélocalicielle échographiquement décelable est cependant possible à la phase initiale de certaines IRA obstructives, et au cours de fibroses rétropéritonéales [63] : la suspicion diagnostique se fonde alors sur les circonstances de survenue, et sur la « trop bonne » visibilité des voies excrétrices chez un patient anurique. La nature de l'obstacle est parfois manifeste : d'emblée en cas de cancer pelvien connu, ou facilement décelable par l'examen clinique (touchers pelviens) ; dès l'examen du cliché de l'appareil urinaire sans préparation en cas de lithiase radio-opaque. Si l'échographie et les clichés simples sont insuffisants pour préciser la nature de l'obstacle et sa localisation, on recourt aux techniques suivantes [64] : soit examen tomodensitométrique, hélicoïdal ou classique, sans préparation ou avec injection d'un produit de contraste iodé non ionique iso-osmotique ; soit uro-IRM avec injection de gadolinium non néphrotoxique (Fig. 230.1) – quelques cas exceptionnels de fibrose néphrogénique systémique à prédominance cutanée ont été récemment rapportés après injection de gadolinium chez l'insuffisant rénal. L'urographie intraveineuse sous perfusion est de moins en moins pratiquée. Finalement, le diagnostic étiologique des IRA obstructives peut nécessiter l'un des examens suivants : opacification ascendante par urétéropyélographie rétrograde (UPR), ou pyélographie antérograde (descendante) par ponction percutanée du bassinet à l'aiguille fine. Ces examens doivent être suivis immédiatement de l'acte urologique de dérivation : montée de sonde urétérale chaque fois que possible, avec parfois mise en place d'endoprothèse urétérale ; ou plus rarement intervention chirurgicale d'emblée.

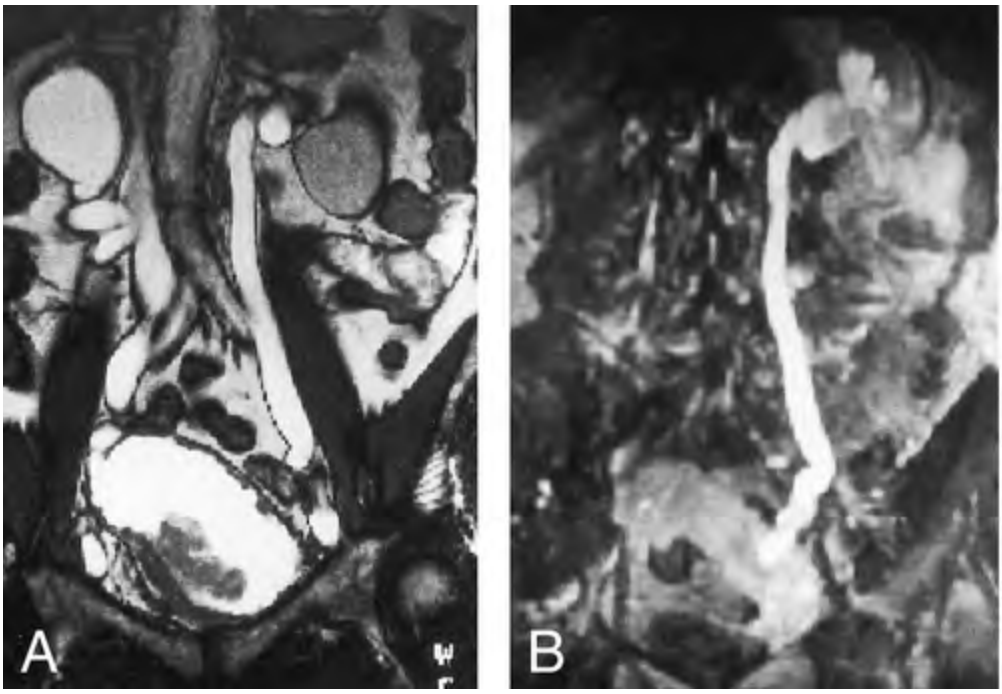


FIG. 230.1 **Imagerie par résonance magnétique de l'insuffisance rénale aiguë. Homme de 50 ans.** Cancer de la vessie. Insuffisance rénale aiguë par envahissement des uretères pelviens. **A.** Sans injection. Dilatation majeure des deux voies excrétrices urinaires. **B.** Après injection de gadolinium. Sécrétion persistante à gauche, absente à droite. (Service de radiologie, hôpital Tenon, Paris.)

Formes étiologiques (Tableau 230.8)

Tableau 230.8

Causes principales des insuffisances rénales obstructives.

Lithiases (urique, calcique, médicamenteuse)
Nécrose papillaire
Hypertrophie prostatique avec rétention vésicale aiguë
Tumeurs malignes :
– cancers génitaux féminins : col utérin, corps utérin, ovaire
– cancer de la vessie
– cancer de la prostate
– tumeurs urétérales
– cancer du côlon
– adénopathies lymphomateuses rétropéritonéales
Fibroses rétropéritonéales (voir Tableau 230.9)
Endométriose
Bilharziose urinaire
Candidose urinaire
Complications de la chirurgie urologique, gynécologique, aortique

L'obstacle peut être pyélique, urétéral, vésical ou uréthral.

Les causes les plus fréquentes d'IRA obstructives sont :

- les lithiases, notamment d'acide urique ;
- l'adénome prostatique et la rétention vésicale aiguë ;
- les tumeurs malignes responsables d'envahissement ou de compression de la voie excrétrice urinaire : cancer du col utérin, cancer de vessie, cancer de prostate, plus rarement cancer du côlon ;
- la blessure ou la ligature des uretères dans les suites de la chirurgie urologique ou gynécologique.

Les médicaments responsables de précipitations intratubulaires avec oligurie (voir ci-dessus) peuvent également être à l'origine de calculs de la voie excrétrice urinaire, avec IRA obstructive, nécessitant parfois un geste urologique de levée d'obstacle.

La fibrose rétropéritonéale (FRP) [65] est une cause rare d'IRA obstructive. Elle est idiopathique ou secondaire à des affections iatrogènes, infectieuses, auto-immunes, inflammatoires, néoplasiques (Tableau 230.9). La FRP idiopathique est une maladie de l'adulte d'âge moyen, de pathogénie mal connue. C'est une plaque mêlant fibrose et inflammation développée sur la ligne médiane prévertébrale recouvrant les gros vaisseaux sans les comprimer et s'étendant des pédicules rénaux jusqu'au promontoire et à l'origine des artères iliaques ; le tissu fibreux contient des infiltrats mononucléés (lymphocytes, plasmocytes, macrophages) périvasculaires. La fibrose comprime précocement les uretères, en général de façon bilatérale au niveau des quatrième et cinquième vertèbres lombaires. Associés aux signes rénaux et urinaires, des signes de compression veineuse avec phlébite, ou de compression artérielle, peuvent être présents. Le syndrome inflammatoire avec augmentation importante de la vitesse de sédimentation est constant. L'UPR met en évidence la sténose urétérale bilatérale de siège lombo-iliaque, avec attraction des uretères vers la ligne médiane, et permet d'en évaluer l'étendue. L'échographie, la tomodensitométrie ou l'IRM montrent l'étendue de la plaque de fibrose et ses rapports avec les uretères et les gros vaisseaux. Pour préciser la nature histologique de la FRP avant l'intervention chirurgicale, on peut s'aider de l'aspiration à l'aiguille fine sous repérage tomodensitométrique et de la laparoscopie avec biopsie du tissu pathologique. Cependant, l'identification du tissu ou des cellules ainsi prélevés est parfois incertaine ; en particulier, les cellules malignes des FRP néoplasiques sont entourées d'un abondant tissu fibreux et peuvent être difficilement reconnaissables. La biopsie peropératoire est toujours indispensable au diagnostic histologique. Une corticothérapie dans les FRP idiopathique permet une évolution favorable dans un bon nombre de cas.

Tableau 230.9

Causes principales des fibroses péritonéales.

Idiopathiques
Médicaments : dérivés de l'ergot de seigle, bêta-bloquants, bromocriptine
Suites de radiothérapie
Infection de voisinage : iléite de Crohn, sigmoïdite, rectocolite
Anévrismes aortiques
Angéites aiguës (périartérite noueuse, granulomatose de Wegener)
Malignes :
– fibroses périmétastatiques (cancer du sein, de l'estomac, du côlon)
– tumeurs carcinoïdes

Conclusion

Deux types d'urgences caractérisent les IRA [66] :

- la mise en évidence des désordres humoraux et de leurs éventuelles conséquences viscérales, parfois menaçantes pour la vie ;
- le diagnostic étiologique et lésionnel de la néphropathie, permettant l'institution en temps utile du traitement approprié des affections rénales aiguës non spontanément réversibles.

Références

[1] Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs : the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8(4):R204–R212.

[2] Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V., et al. Acute Kidney Injury Network : report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.

[3] Section 2 : AKI Definition. *Kidney Inter.* 2012;2(1):19–36 Suppl.

[4] Kellum J.A., Lameire N., Group KAGW. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury : a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013;17(1):204.

[5] Woodrow G., Turney J.H. Cause of death in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7(3):230–234.

[6] Chew S.L., Lins R.L., Daelemans R., et al. Outcome in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8(2):101–107.

[7] Madiraju A.K., Erion D.M., Rahimi Y., et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature.* 2014;510(7506):542–546.

[8] Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *N Engl J Med.* 2009;360(21):2216–2223.
[9] Dreyfuss D., Jondeau G., Couturier R., et al. Tall T waves during metabolic acidosis without hyperkalemia : a prospective study. *Crit Care Med.* 1989;17(5):404–408.
[10] Koomans H.A., Boer W.H. Causes of edema in the intensive care unit. *Kidney Int Suppl.* 1997;59:S105–S110.
[11] Pietrzak I., Komarnicki M., Zaremba-Drobnik D. Platelet aggregation and prostaglandin metabolism in uremic patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4 Suppl 1):S111–S114.
[12] Gotti E., Mecca G., Valentino C., et al. Renal biopsy in patients with acute renal failure and prolonged bleeding time : a preliminary report. *Am J Kidney Dis.* 1985;6(6):397–399.
[13] Sirolli V., Strizzi L., Di Stante S., et al. Platelet activation and platelet-erythrocyte aggregates in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Thromb Haemost.* 2001;86(3):834–839.
[14] Gritters M., Borgdorff P., Grooteman M.P., et al. Platelet activation in clinical haemodialysis : LMWH as a major contributor to bio-incompatibility ? *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(9):2911–2917.
[15] Gritters M., Grooteman M.P., Schoorl M., et al. Citrate anticoagulation abolishes degranulation of polymorphonuclear cells and platelets and reduces oxidative stress during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(1):153–159.
[16] Landray M.J., Wheeler D.C., Lip G.Y., et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease : the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(2):244–253.
[17] Thekkedath U.R., Chirananthavat T., Leypoldt J.K., et al. Elevated fibrinogen fragment levels in uremic plasma inhibit platelet function and expression of glycoprotein IIb-IIIa. *Am J Hematol.* 2006;81(12):915–926.
[18] Liaño F., Felipe C., Tenorio M.T., et al. Long-term outcome of acute tubular necrosis : a contribution to its natural history. *Kidney Int.* 2007;71(7):679–686.
[19] Andreucci V., Kourilsky O., Morel-Maroger L., et al. Renal biopsy in acute renal failure : its indications and usefulness. In: *Acute renal failure.* New York: Springer; 1984:201–204.
[20] Andreucci V.E., Fuiano G., Stanziale P., et al. Role of renal biopsy in the diagnosis and prognosis of acute renal failure. *Kidney Int Suppl.* 1998;66:S91–S95.
[21] Tosetto A., Castaman G., Plug I., et al. Prospective evaluation of the clinical utility of quantitative bleeding severity assessment in patients referred for hemostatic evaluation. *J Thromb Haemost.* 2011;9(6):1143–1148.
[22] Ferrandiz I., Faguer S., Huart A., et al. Exploration du risque hémorragique avant biopsie rénale : étude prospective du temps d'occlusion plaquettaire et comparaison avec le score de Tosetto et le temps de saignement chez 98 patients. *Nephrol Ther.* 2013;9(5):324–325.
[23] Tøndel C., Vikse B.E., Bostad L., et al. Safety and complications of percutaneous kidney biopsies in 715 children and 8573 adults in Norway 1988-2010. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(10):1591–1597.
[24] Cluzel P., Martinez F., Bellin M.F., et al. Transjugular versus percutaneous renal biopsy for the diagnosis of parenchymal disease : comparison of sampling effectiveness and complications. *Radiology.* 2000;215(3):689–693.
[25] Richards N.T., Darby S., Howie A.J., et al. Knowledge of renal histology alters patient management in over 40 % of cases. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(9):1255–1259.
[26] Grünfeld J.P., Kleinknecht D., Moreau J.F., et al. Intrarenal hemodynamics and renin secretion during acute renal failure in man. Preliminary results. *J Urol Nephrol (Paris).* 1973;79(12):978–983.
[27] Grünfeld J.P. Physiopathology of acute renal insufficiency. *Schweiz Med Wochenschr.* 1986;116(17):527–531.
[28] Badr K.F., Ichikawa I. Prerenal failure : a deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med.* 1988;319(10):623–629.
[29] Blantz R.C. Pathophysiology of pre-renal azotemia. *Kidney Int.* 1998;53(2):512–523.
[30] Connors A.F., McCaffree D.R., Gray B.A. Evaluation of right-heart catheterization in the critically ill patient without acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1983;308(5):263–267.
[31] Eisenberg P.R., Jaffe A.S., Schuster D.P. Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients. *Crit Care Med.* 1984;12(7):549–553.
[32] Joynt G.M., Gomersall C.D., Buckley T.A., et al. Comparison of intrathoracic and intra-abdominal measurements of central venous pressure. *Lancet.* 1996;347(9009):1155–1157.
[33] Ait-Oufella H., Boelle P.Y., Galbois A., et al. Comparison of superior vena cava and femoroiliac vein pressure according to intra-abdominal pressure. *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):21.

[34] Pru C., Kjellstrand C.M. The FENa test is of no prognostic value in acute renal failure. *Nephron.* 1984;36(1):20–23.
[35] Zarich S., Fang L.S., Diamond J.R. Fractional excretion of sodium. Exceptions to its diagnostic value. *Arch Intern Med.* 1985;145(1):108–112.
[36] Carvounis C.P., Nisar S., Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int.* 2002;62(6):2223–2229.
[37] Ejaz P., Bhojani K., Joshi V.R. NSAIDs and kidney. *J Assoc Physicians India.* 2004;52:632–640.
[38] Bridoux F., Hazzan M., Pallot J.L., et al. Acute renal failure after the use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors in patients without renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7(2):100–104.
[39] Peces R., Escalada P., Sánchez-Fructuoso A., et al. Treatment of prerenal azotaemia associated with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(3):326–328.
[40] Kumar P., Sait S.F., Sharma A., et al. Ovarian hyperstimulation syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2011;4(2):70–75.
[41] Moore K. The hepatorenal syndrome. *Clin Sci (Lond).* 1997;92(5):433–443.
[42] Izzedine H., Baumelou A. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2010;36(1):80 author reply : 31.
[43] Dixon B.S., Anderson R.J. Nonoliguric acute renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1985;6(2):71–80.
[44] Mayaud C., Marsac J., Kanfer A., et al. Acute microbial interstitial nephropathies during septicemia of urologic point of departure. *J Urol Nephrol (Paris).* 1976;82(Suppl 2):182–189.
[45] Huang J.J., Sung J.M., Chen K.W., et al. Acute bacterial nephritis : a clinicoradiologic correlation based on computed tomography. *Am J Med.* 1992;93(3):289–298.
[46] van Ypersele de Strihou C., Méry J.P. Hantavirus-related acute interstitial nephritis in western Europe. Expansion of a world-wide zoonosis. *Q J Med.* 1989;73(270):941–950.
[47] Brezin J.H., Katz S.M., Schwartz A.B., et al. Reversible renal failure and nephrotic syndrome associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1979;301(23):1271–1273.
[48] Crum-Cianflone N.F. Immune reconstitution inflammatory syndromes : what's new ? *AIDS Read.* 2006;16(4):199–206 13, 16–17 ; discussion 14–17.
[49] Ghrenassia E., Martis N., Boyer J., et al. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome (DILS). A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;59:19–25.
[50] Kanfer A., Vandewalle A., Morel-Maroger L., et al. Acute renal insufficiency due to lymphomatous infiltration of the kidneys : report of six cases. *Cancer.* 1976;38(6):2588–2592.
[51] Kanfer A., Richet G., Roland J., et al. Extreme hyperphosphataemia causing acute anuric nephrocalcinosis in lymphosarcoma. *Br Med J.* 1979;1(6174):1320–1321.
[52] Tsokos G.C., Balow J.E., Spiegel R.J., et al. Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas. *Medicine (Baltimore).* 1981;60(3):218–229.
[53] Rao T.K. Acute renal failure syndromes in human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol.* 1998;18(4):378–395.
[54] Nazzal L., Puri S., Goldfarb D.S. Enteric hyperoxaluria : an important cause of end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 pii: gfv005. [Epub ahead of print].
[55] Zerah L., Brochériou I., Galichon P., et al. Warfarin-related nephropathy : a case report. *Rev Med Interne.* 2015;36(1):51–54.
[56] Rafat C., Burbach M., Brochériou I., et al. Bilirubin-associated acute tubular necrosis in a kidney transplant recipient. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(5):782–785.
[57] van Slambrouck C.M., Salem F., Meehan S.M., et al. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int.* 2013;84(1):192–197.
[58] Ganeval D., Rabian C., Guérin V., et al. Treatment of multiple myeloma with renal involvement. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1992;21:347–370.
[59] Rota S., Mougenot B., Baudouin B., et al. Multiple myeloma and severe renal failure : a clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients. *Medicine (Baltimore).* 1987;66(2):126–137.
[60] Huang Z.Q., Sanders P.W. Localization of a single binding site for immunoglobulin light chains on human Tamm-Horsfall glycoprotein. *J Clin Invest.* 1997;99(4):732–736.
[61] Ying W.Z., Sanders P.W. Mapping the binding domain of immunoglobulin light chains for Tamm-Horsfall protein. *Am J Pathol.* 2001;158(5):1859–1866.
[62] Andreucci V., Dal Canton A. Acute obstructive renal failure (postrenal failure). In: *Acute renal failure.* New York: Springer; 1984:365–386.
[63] Rascoff J.H., Golden R.A., Spinowitz B.S., et al. Nondilated obstructive nephropathy. *Arch Intern Med.* 1983;143(4):696–698.

[64] Mucelli R.P., Bertolotto M. Imaging techniques in acute renal failure. *Kidney Int Suppl.* 1998;66:S102–S105.
[65] Estrade V., Traxer O., Sibony M., et al. Retroperitoneal fibrosis. *Ann Urol (Paris).* 2004;38(1):3–13.
[66] Richet G., Sraer J.D., Kourilsky O., et al. Emergencies in acute medical uremias. *Nephrologie.* 1980;1(2):55–56.

CHAPITRE 231

Agression rénale aiguë chez le patient de réanimation (*acute kidney injury*) : une évolution du concept de nécrose tubulaire aiguë

N. Lerolle

Concept d'agression rénale aiguë (*acute kidney injury*) en réanimation

Dans la littérature internationale de réanimation, un changement de nomenclature s'est établi au milieu des années 2000 pour définir la défaillance rénale aiguë du patient de réanimation. Le terme d'insuffisance rénale aiguë (*acute renal failure*) a été complètement remplacé par celui d'*acute kidney injury* (AKI) que l'on peut traduire littéralement par « lésion rénale aiguë », mais dans l'esprit plutôt par « agression rénale aiguë ».

Le terme d'insuffisance rénale aiguë sous-entendait une séparation physiopathologique et clinique délimitée entre atteinte fonctionnelle et atteinte organique par nécrose tubulaire aiguë [1]. L'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle impliquait une réversibilité rapide et une gravité très faible. Il est apparu que cette séparation fonctionnelle/organique était inopérante pour plusieurs raisons. Les études épidémiologiques en réanimation ont montré l'impossibilité de séparer en pratique les atteintes fonctionnelles des formes organiques du fait de la multiplicité des facteurs retrouvés chez un même patient [2]. La démonstration d'une relation type dose/effet d'une élévation de la créatinine sur la mortalité, avec un effet observé même pour des élévations très modérées (dès + 25 µmol/L) de la créatininémie a montré que le spectre de la défaillance rénale aiguë cliniquement pertinente était beaucoup plus large qu'initialement envisagé. Une définition très large et non restreinte par des considérations physiopathologiques doit donc être envisagée [3, 4]. Enfin, l'absence de données histopathologiques sur les patients ayant une insuffisance rénale aiguë en réanimation devait rendre prudent quant à l'application de concepts nosologiques dérivés des patients de néphrologie. Le terme d'*acute kidney injury* a été proposé en 2004 par un groupe d'experts internationaux [5]. Le terme *injury* devant être entendu comme décrivant l'ensemble des facteurs d'agression rénale d'origine systémique pouvant entraîner des modifications tout autant fonctionnelles que structurelles, plus ou moins rapidement réversibles [5]. Les classifications RIFLE (*Renal Injury – Failure – Loss – End stage*) puis AKIN et enfin KDIGO [6, 7] sont directement issues de ce changement conceptuel, et ont permis d'en décrire précisément le cadre épidémiologique.

Aspects étiologiques et physiopathologiques généraux

De très nombreuses études animales ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de l'agression rénale aiguë. Seront principalement rappelées ici les données humaines permettant de mieux appréhender la prise en charge des patients.

Histopathologie

Historiquement, l'insuffisance rénale aiguë organique du patient de réanimation était synonyme de nécrose tubulaire aiguë ischémique [8]. Cependant, très peu d'études humaines ont décrit les lésions rénales observées chez le patient de réanimation. La plupart de ces séries concernent des patients décédés en choc septique, et donc la forme la plus sévère d'agression rénale [9–11]. Le point marquant de ces études est d'avoir montré que les lésions rénales aiguës sont multiples, bien au-delà de simples lésions tubulaires, car s'y associent des lésions vasculaires, une infiltration leucocytaire monocytaire, des dépôts de fibrine, etc., et que les lésions de nécroses sont rares. Les lésions cellulaires observées sont plus volontiers de l'apoptose et/ou des lésions mitochondriales. Le terme de nécrose tubulaire aiguë est en fait totalement inapproprié pour définir l'entité nosologique de l'agression rénale du patient de réanimation puisque partiel, les lésions étant tout autant vasculaires que tubulaires, et faux du fait du faible contingent de nécrose observé.

Principaux facteurs étiologiques

L'étude observationnelle d'Uchino sur plus de 29 000 patients a permis de décrire les facteurs associés au développement d'une atteinte rénale en réanimation [2]. 1 738 patients avaient développé une défaillance rénale au cours de leur séjour. Dans près de la moitié des cas, était retrouvé un choc septique, dans un tiers des cas une chirurgie majeure, dans un quart des cas un choc cardiogénique et/ou une hypovolémie, et enfin une cause médicamenteuse dans presque 20 % des cas. Cette étude a pour mérite de montrer la multiplicité des causes d'agression rénale chez un même patient de réanimation, et que le sepsis sévère/choc septique est une cause majoritaire.

Les facteurs de risques associés au développement d'une agression rénale aiguë ont également été bien définis dans de multiples études. Deux catégories de paramètres peuvent être dessinées. La première catégorie regroupe les paramètres décrivant l'intensité de la pathologie aiguë ayant mené en réanimation : score SOFA et IGSII, lactacidémie, taux de cytokines [12, 13], etc. La deuxième catégorie comprend les facteurs de risques préexistants à l'agression et recoupe exactement les facteurs de risques d'insuffisance rénale chronique : diabète, hypertension, maladie vasculaire et insuffisance rénale chronique préexistante [14, 15].

L'intégration de la défaillance rénale dans la physiopathologie globale de l'ensemble des défaillances d'organes et des interactions entre organes est un point important. Imai *et al.* ont ainsi mis en évidence l'interaction entre poumon et lésion rénale [16] : le plasma des patients de l'étude ARDS net sur le volume courant dans le SDRA a été mis en contact avec des cellules rénales en culture. Le plasma prélevé chez des patients ventilés avec un grand volume courant (12 mL/kg) entraînait plus de lésions cellulaires rénales que le plasma prélevé chez des patients ventilés avec un petit volume courant (6 mL/kg, ventilation dite protectrice). Cette étude confirme et étend les données animales montrant que des lésions rénales aiguës peuvent apparaître par un mécanisme purement humoral, indépendamment d'altérations hémodynamiques. À l'inverse, des données animales montrent que la présence d'une agression rénale aiguë peut entraîner directement des lésions pulmonaires et cardiaques [17]. Ces lésions secondaires à distance du rein sont indépendantes du syndrome d'insuffisance rénale avec échec de l'épuration de toxines, car elles apparaissent même en cas de lésion rénale unilatérale.

Aspects inflammatoires et hémodynamiques

Les études animales et humaines ont mis en évidence l'importance de l'immunité innée dans le développement de lésions rénales aiguës, faisant de l'agression rénale aiguë le résultat d'une attaque inflammatoire [12, 18]. Les altérations hémodynamiques des états de choc restent une composante majeure, bien que non nécessaire, du développement de l'agression rénale aiguë. Il convient toutefois de signaler que nous ne disposons d'aucune donnée humaine sur le débit sanguin rénal dans les états de choc. Seules les données disparates issues de l'exploration animale sont disponibles. Il a été montré dans le choc septique que la réanimation liquidienne, permettant de maintenir le débit cardiaque, s'associait à une conservation, voire à des valeurs supranormales du débit sanguin rénal à la phase initiale de l'agression rénale [19]. À la phase installée, une étude humaine sur 10 patients de réanimation utilisant l'IRM a montré une diminution du débit sanguin rénal malgré un débit cardiaque conservé et une chute très marquée de la fraction de filtration (% du débit sanguin « devenant » du débit de filtration glomérulaire) [20]. Ces résultats illustrent que le débit sanguin rénal évolue au cours du temps : il est possible qu'à une phase hyperdynamique initiale contemporaine du début de l'agression rénale (pourvu que l'hémodynamique systémique soit restaurée), succède en cas de lésion rénale établie une phase de bas débit due à des lésions rénales vasculaires. Dans ce schéma physiopathologique, la baisse du débit sanguin rénal est un phénomène secondaire au développement des lésions rénales et non à l'origine de celles-ci. Les situations où l'agression

des reins est liée à une baisse du débit sanguin rénal existent néanmoins : choc réanimé tardivement, chirurgie avec clampage aortique, arrêt cardiaque, etc. Les altérations vasculaires rénales secondaires aux agressions rénales aiguës ont pu être objectivées par l'utilisation du Doppler rénal pour la mesure des vitesses du sang dans les artères interlobaires rénales : plusieurs études ont montré que des stades de gravité croissants d'agression rénale s'accompagnaient d'une élévation de l'index de résistance rénale (calculé selon la formule : $\frac{\text{Vitesse télésystolique} - \text{Vitesse télédiastolique}}{\text{Vitesse télésystolique}}$) [21–23]. L'utilisation de cet index comme outil de diagnostic précoce a été envisagée, sa dispersion interindividuelle importante empêche son utilisation en pratique quotidienne. Ces variations sont liées à la multiplicité des déterminants : résistance et compliance rénale, hémodynamique et oxygénation systémique, pression parenchymateuse rénale, etc.

Plusieurs études récentes sont venues éclairer les relations entre les paramètres hémodynamiques et l'agression rénale aiguë. Poukkanen et Badin ont montré sur des données de manière très similaire qu'une pression artérielle moyenne en dessous de 72-73 mmHg dans les premiers jours d'un état de choc était associée de manière significative à une progression de la défaillance rénale [13, 24]. Cette association entre pression artérielle moyenne et agression rénale a été confirmée de manière très convaincante dans l'étude interventionnelle de Asfar *et al.* : dans cette étude portant sur deux niveaux de pression artérielle cible dans les cinq premiers jours d'un état de choc septique (65-70 mmHg *vs* 80-85 mmHg), une pression artérielle cible > 80 mmHg entraînait une moindre progression de l'insuffisance rénale et une diminution du recours à l'épuration extrarénale, chez les patients hypertendus chroniques [25]. Cette étude démontre de manière claire la relation causale entre pression artérielle moyenne et agression rénale, que la cible de 65-70 mmHg est probablement suffisante chez les patients indemnes d'hypertension artérielle, et qu'un objectif plus élevé est nécessaire chez les patients atteints d'hypertension. Plusieurs études ont montré une association entre excès de remplissage et surmortalité en réanimation [26]. Legrand *et al.* ont montré plus précisément que l'augmentation de la pression veineuse centrale était associée au développement d'une agression rénale [27]. Ainsi, à rebours de la conception communément admise de l'effet favorable du remplissage sur la fonction rénale, cette étude indique que le remplissage par le biais probable de la congestion veineuse a un impact défavorable sur les reins. Néanmoins, ces données restent observationnelles et la démonstration de l'impact positif d'une stratégie de remplissage limitée sur l'agression rénale reste à faire.

Causes spécifiques

Causes médicamenteuses

Le lecteur est invité à se rapporter au chapitre 234 pour toutes les atteintes rentrant dans ce cadre.

Rhabdomyolyse

Historiquement, la rhabdomyolyse a été une des premières descriptions d'agression rénale aiguë dans la littérature de langue anglaise : Bywaters *et al.* ont effectivement très bien décrit en 1941 dans le *British Medical Journal* les tableaux clinico-biologiques d'anurie observés chez les victimes d'écrasement de membres lors du bombardement de Londres [28]. Les patients sortis des décombres sans aucune lésion externe apparente présentaient dès les heures suivantes un état de choc avec urines rouge sombre, puis une anurie dans les 24-48 heures, et décédaient dans la semaine. Les causes identifiées dans les séries récentes étaient à fréquence égale chirurgicales (traumatisme dont syndrome de loge, chirurgie vasculaire et cardiaque, etc.) et médicales (station allongée prolongée, convulsions, sepsis, arrêt cardiaque, statines, exercice physique violent, myopathie/myosite, syndrome malin des neuroleptiques, etc.) [29].

Plusieurs mécanismes concourent à l'agression rénale lors des rhabdomyolyses. La myoglobine libérée par les muscles précipite dans les tubes rénaux en milieu acide et exerce également une toxicité directe (peroxydation des lipides) et indirecte (production de radicaux libres lors de la dégradation du fer). La toxicité isolée de la myoglobine est cependant faible. L'hypovolémie induite par la séquestration liquidienne dans les muscles lésés et la libération de nombreux autres médiateurs vasoactifs expliquent tout autant l'agression rénale [28]. La myoglobine est libérée très rapidement par le muscle avec un pic à 30 minutes et retour à la normale en 6 h, elle est responsable de la coloration rouge des urines. Les CPK sont libérés plus tardivement (début à H12, pic à 24-72 h, décroissance en 3-5 jours), mais n'ont pas de toxicité. Si les CPK sont utiles à la confirmation du diagnostic de rhabdomyolyse du fait de leur cinétique, lorsque les CPK s'élèvent, le pic de myoglobine avec toxicité rénale est le plus souvent déjà passé. Une hyperphosphorémie et une hyperkaliémie (libération musculaire et insuffisance rénale), ainsi qu'une hypocalcémie (fixation du calcium sur les muscles lésés et complexation avec le phosphore libéré) sont observées dans les atteintes sévères. Un

syndrome des loges dans les régions des muscles touchés est à évaluer par la mesure régulière des pressions musculaires dans toutes les loges atteintes.

Dans les deux plus grandes séries publiées portant sur 475 et 2 371 cas, le taux de CPK était très faiblement corrélé au risque de décès ou de défaillance rénale [29, 30]. L'existence d'une défaillance rénale à l'admission, l'âge élevé, le sexe masculin, une hypocalcémie, une hyperphosphorémie, une baisse des bicarbonates et une origine de la rhabdomyolyse autre que convulsions, exercice intense, statine, myosite, étaient associés à un risque plus élevé de décès ou de recours à l'épuration extrarénale [29].

La prise en charge des patients avec rhabdomyolyse a surtout été étudiée dans le cadre des traumatismes, où une intervention rapide peu après l'agression et au moment du pic de myoglobine a le plus de chance d'être efficace. Issue de l'expérience israélienne, Better et Stein ont proposé en 1990 l'association d'une perfusion instaurée avant désincarcération associant sérum salé, bicarbonates et mannitol au débit de 1 500 mL/h poursuivie ensuite pendant 24-36 h (12 L/j) [28]. Il existe maintenant des arguments clairs contre le mannitol (augmentation de la consommation d'oxygène rénale). Aucune donnée humaine ne permet de préciser l'impact du bicarbonate. Seul le remplissage abondant est incontestable. Dans les rhabdomyolyses « médicales », lors de la prise en charge, le pic de toxicité est le plus souvent déjà passé, mais la correction d'une hypovolémie (séquestration liquidienne musculaire) reste cruciale. L'hypocalcémie doit être respectée, sauf si elle est symptomatique du fait du risque de précipitation avec le phosphore et de rebond ultérieur. Les indications d'épuration extrarénale sont identiques aux autres situations de défaillance rénale. La dialyse « prophylactique » dans le but d'épurer la myoglobine est inefficace [31]. Une aponévrotomie de décharge doit être considérée lorsque la pression dans les loges est supérieure à 50 mmHg.

Coagulation intravasculaire disséminée

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est très fréquemment citée dans les causes d'agression rénale aiguë/nécrose tubulaire aiguë. Il a été montré que les patients en sepsis sévère avec CIVD avaient plus fréquemment une défaillance rénale que les patients sans CIVD [32]. Il n'existe cependant pas de littérature spécifiquement consacrée à ce sujet. La plupart des CIVD surviennent dans le cadre de sepsis sévère/choc septique, de choc hémorragique ou de catastrophe obstétricale où le rôle de l'activation de la coagulation dans la dysfonction de tous les organes s'intègre dans le cadre général des désordres humoraux de ces états d'agression aiguë [33].

Hémolyse

De même que pour la CIVD, l'hémolyse est citée à l'origine des agressions rénales aiguës, mais la littérature sur ce sujet est encore plus limitée. Les situations d'hémolyses massives (incompatibilité ABO, toxicité du chlorate de soude et autres toxiques, piqûres de serpents et scorpions, paludisme, septicémie à *C. perfringens*, hémoglobinurie paroxystique nocturne, déficit en G6PD, etc.) s'associent à des défaillances rénales brutales, et une toxicité de l'hème est très probable (en association avec d'autres mécanismes concomitants…) [34].

Syndrome de lyse tumorale aiguë

Cette forme d'insuffisance rénale est décrite en détail dans le chapitre 291 consacré à l'oncohématologie.

La physiopathologie permet de détailler les manifestations biologiques associées à la survenue de l'agression rénale :

- libération de phosphore avec hyperphosphorémie souvent importante (> 3 mmol/L) et hyperphosphaturie. L'hyperphosphorémie augmente le produit phosphocalcique (> 5,5 mmol/L), responsable d'une hypocalcémie profonde par précipitation entraînant des dépôts vasculaires et une néphrocalcinose favorisée par l'alcalinisation des urines ;
- libération d'acide urique (> 1 200 µmol/L), hypoxanthine et xanthine. L'hyperuricémie aiguë provoque la formation intratubulaire de cristaux d'urates, favorisée par un pH urinaire acide ;
- libération de potassium du fait de la lyse cellulaire ;
- augmentation de l'acide lactique.

Le traitement fait appel à l'hydratation abondante et prévenir ou traiter l'hyperuricémie (allopurinol et éventuellement rasburicase), et à une chimiothérapie progressive.

Affections hépato-biliaires

Les maladies hépatiques et biliaires, en particulier les cirrhoses, se compliquent fréquemment d'insuffisance rénale aiguë. Le diagnostic différentiel entre syndrome hépato-rénal, qui ne sera pas abordé ici, et agression rénale aiguë, en particulier lors d'un sepsis, est difficile à faire. Sur une méta-analyse sur plus de

1 500 patients cirrhotiques avec élévation aiguë de la créatinine, il a été retenu le diagnostic d'agression rénale aiguë dans 32 % des cas, de syndrome hépato-rénal dans 23 % des cas, et d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle régressive après remplissage dans 45 % des cas [35]. Depuis 2007 et la publication des nouveaux critères diagnostics, la présence d'une infection bactérienne n'est plus considérée comme un critère d'exclusion du syndrome hépato-rénal [36]. Les infections sont donc reconnues comme authentiquement facteur d'initiation de ce syndrome, ce qui laisse également envisager des formes mixtes agression rénale/syndrome hépato-rénal. En cas de choc septique, la présence d'une cirrhose s'associe à une franche augmentation de la fréquence d'agression rénale aiguë par rapport aux patients non cirrhotiques (72 % *vs* 55 %) [37].

Chez les patients avec hyperbilirubinémie, il a été très récemment montré que les cristaux de biles pouvaient précipiter dans les tubes et provoquer des lésions tubulaires aiguës par un mécanisme identique à la myoglobine [38].

Pronostic à court et moyen terme

Les aspects épidémiologiques sont présentés en détail dans le chapitre 229. Il sera seulement reprécisé ici brièvement quelques points clés. La survenue d'une agression rénale aiguë sévère chez le patient de réanimation est statistiquement associée au même risque de décès que la survenue d'une défaillance hémodynamique ou respiratoire [39]. Néanmoins, même des élévations très modestes de créatininémie (+ 25 µmol/L) sont associées à une augmentation de la mortalité. Au-delà de l'impact pronostic défavorable à court terme d'une agression rénale aiguë, un des changements majeurs de notre connaissance sur le rein aigu des dix dernières années est la mise en évidence du risque à long terme d'insuffisance rénale chronique après insuffisance rénale aiguë [40]. Cet impact est observé même si cette élévation de créatinine était résolue au décours de l'épisode initial [41]. Au-delà du rein, la présence d'une insuffisance rénale aiguë augmente de manière prolongée le risque de décès et d'événement cardiovasculaire. L'augmentation du risque cardiovasculaire après agression rénale aiguë est analogue à celui conféré par la présence d'un diabète [42].

Diagnostic de l'agression rénale aiguë

Devant une élévation aiguë de la créatinine, le diagnostic d'agression rénale aiguë repose sur une anamnèse soigneuse du dossier à la recherche de facteurs systémiques d'agression rénale. Chez un patient de réanimation, la distinction tranchée entre atteinte fonctionnelle et atteinte parenchymateuse est peu pertinente. Il existe un continuum mêlant agression rénale hémodynamique, dont la réversibilité dépend de la possibilité de corriger ces anomalies, et lésions parenchymateuses plus ou moins graves et prolongées. Ainsi, il est maintenant plus pertinent de distinguer les agressions rénales aiguës transitoires (correction de la créatinine en moins de 48 h) des agressions prolongées, partant du principe qu'une correction de tous les facteurs d'agression hémodynamiques et non hémodynamique doit être systématiquement visée.

Il n'existe pas de critères biologiques permettant de diagnostiquer ou d'exclure une agression rénale aiguë par rapport aux autres formes d'insuffisance rénale. Il a été montré que les marqueurs biologiques d'agression rénale aiguë (Kim-1, cystatine C urinaire et IL-18, *cf. infra*) s'élevaient en cas d'atteinte rénale pourtant jugée comme fonctionnelle, indiquant probablement un certain degré d'altération organique chez ces patients (confirmant l'idée d'un continuum entre les atteintes fonctionnelles et organiques) [43]. De même, il a été observé que les critères usuels d'insuffisance rénale fonctionnelle (Na urinaire < 5 mmol/L, FeNa 10) étaient fréquemment observés chez des patients en état de choc ayant des dysfonctions rénales non rapidement réversibles et ayant des lésions rénales histologiquement sévères [9]. Chez le patient de réanimation, ou tout au moins chez les patients en état de choc, ces indices urinaires n'ont pas de pertinence. Enfin, toujours chez les patients en état de choc, une protéinurie de fort débit peut s'observer en l'absence de lésion glomérulaire histologique [9]. Chez ces patients, une protéinurie n'a donc pas de valeur pour remettre en cause le diagnostic d'agression rénale aiguë.

C'est donc sur le contexte, fondé sur l'analyse de l'anamnèse, avec mise en évidence de facteurs, souvent multiples, d'agression rénale, concordant avec le degré et la cinétique de l'élévation de la créatinine, que repose exclusivement le diagnostic d'agression rénale aiguë. Seule l'échographie rénale reste impérative pour éliminer un obstacle sur les voies urinaires.

Le principal problème concernant le diagnostic de l'agression rénale est le retard diagnostique et/ou le sous-diagnostic, liés à la cinétique de la créatininémie. La rapidité avec laquelle la créatinine va s'élever en cas de chute de la filtration glomérulaire dépend, outre son volume de distribution, de sa production musculaire, des variations de la sécrétion tubulaire, et enfin de la dilution du secteur extracellulaire en cas

de remplissage vasculaire abondant. Tous ces facteurs sont altérés chez les patients de réanimation. Ainsi, il a été montré dans les états septiques chez l'animal une diminution de la production musculaire de créatinine [44]. Il a été observé dans une cohorte de patients en SDRA avec remplissage dit « libéral » que lorsque la créatininémie était corrigée en fonction de la dilution du secteur extracellulaire liée au remplissage, la prévalence de l'agression rénale cotée AKIN2 (doublement de la créatininémie) était pratiquement doublée par rapport à une observation non corrigée de la créatinine [45].

La cystatine C est une petite protéine produite par toutes les cellules de l'organisme, filtrée librement par les glomérules puis totalement dégradée par les tubules. Son taux plasmatique est donc fonction de la filtration glomérulaire et est indépendant des variations de la masse musculaire. Son volume de distribution plus restreint que la créatinine (1/3) entraîne une demi-vie plus courte (1,5 h *vs* 4 h pour la créatinine). Dans une série de patients atteints d'agression rénale secondaire au produit de contraste iodé, son élévation précédait de 5 à 24 h celle de la créatininémie [46]. Toutefois, un tel profil favorable n'a pas été retrouvé dans d'autres situations d'agression rénale.

La diminution de la diurèse est intégrée dans les classifications RIFLE, AKIN et KDIGO. L'oligurie peut être d'apparition plus précoce que la modification de créatininémie, mais manque totalement de spécificité. L'oligurie peut aussi être la résultante d'une lésion rénale ou être secondaire à une adaptation physiologique rapidement réversible. Une faible proportion de patients développant une oligurie présentera une agression rénale persistante [47, 48].

Des outils de diagnostics « lésionnels » ont été développés afin de circonvenir les défauts des marqueurs « fonctionnels ». Ces marqueurs « lésionnels » ont pour principe d'indiquer non pas une altération de la fonction rénale, mais la souffrance du tissu rénal. Historiquement, l'analyse du sédiment urinaire au microscope a été le premier outil de diagnostic des lésions tubulaires aiguës avec la mise en évidence de cylindre granuleux et/ou de cellules épithéliales. Néanmoins, ces analyses requièrent une expertise et une standardisation non encore établie. Parmi les « nouveaux » marqueurs d'agression rénale aiguë, le plus étudié est le NGAL (*N Gelatinase Associated Lipocalin*). NGAL est produit par les cellules tubulaires en cas d'agression et est excrété dans les urines. NGAL est également synthétisé par de nombreux organes en cas d'agression rénale, ce qui augmente son taux plasmatique. Ainsi, aussi bien l'augmentation urinaire que plasmatique permet de diagnostiquer l'agression rénale aiguë. L'augmentation de NGAL est plus précoce que la créatinine et est associée à une surmortalité (même en l'absence d'élévation de la créatinine). L'IL-18 est une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la physiopathologie de l'agression rénale aiguë. L'augmentation urinaire de l'IL-18 est un marqueur précoce d'agression rénale. KIM-1 est secrété par les tubes proximaux en cas d'agression et sa détection dans les urines permet également le diagnostic de l'agression. Si ces marqueurs ont tous fait l'objet de publications intéressantes lorsqu'ils sont appliqués à des populations homogènes, ils ont été décevants appliqués à des populations hétérogènes. En effet, l'enzymurie est un phénomène observé dans de multiples conditions, outre l'agression rénale aiguë : insuffisance rénale chronique, sepsis sévère sans atteinte rénale patente, etc. En 2014, deux marqueurs (*insulin-like growth-factor binding protein 7* et *tissue inhibitor of metalloproteinases*) ont été combinés dans un test unique. Une étude a montré qu'en association avec les paramètres cliniques, ce test était capable de prédire le diagnostic d'une agression rénale aiguë dans les 12 h [49]. Certaines enzymes sont normalement dégradées par les tubules et leur apparition urinaire pourrait signifier de manière un peu plus spécifique une atteinte tubulaire aiguë (*retinol binding protein*-4, cystatine C, β2-microglobuline, etc.). Si ces hypothèses ont été vérifiées chez l'animal et de manière débutante chez l'homme, la validation clinique à grande échelle est encore manquante. En résumé, en 2014, les biomarqueurs ont permis d'aider à changer notre conception de l'agression rénale aiguë en montrant qu'il existait des agressions rénales sans augmentation de la créatinine néanmoins associée à une surmortalité et que la frontière entre l'insuffisance rénale fonctionnelle et organique était en fait un continuum/*overlap* [43, 50]. Ils n'ont toutefois pas encore trouvé une place en clinique.

Prévention et traitement de l'agression rénale aiguë

La liste des progrès réalisés ces dernières années pour la prévention et la prise en charge de l'agression rénale aiguë est très pauvre. Les quelques études interventionnelles réalisées ont plutôt amené des résultats négatifs. Les progrès ont surtout consisté à définir tout ce qu'il ne fallait pas ou plus faire. La seule étude ayant démontré une réduction de la défaillance rénale en réanimation porte sur le niveau de pression artérielle dans les états de choc septique (*cf.* ci-après).

Les hydroxyéthylamidons ont clairement démontré un effet délétère sur les reins [51]. Une étude rétrospective sur le mode comparaison avant/après a soulevé l'hypothèse que les solutés riches en chlore (tel le sérum salé isotonique) étaient associés à un sur-risque de défaillance rénale par rapport aux solutés dits « balancés » comprenant d'autres anions [52]. Une vasoconstriction rénale liée au chlore ou à l'acidose

induite par ces solutés riches en chlore a été évoquée, mais aucune recommandation ne peut encore être établie avant que des études interventionnelles bien conduites infirment ou confirment un avantage des solutions pauvres en chlore.

Les comparaisons, dans les états de choc, de la noradrénaline avec l'adrénaline ou avec la dopamine n'ont pas montré de différence significative pour la survie et pour la défaillance rénale [53]. La dopamine à faible dose (« dose rénale ») a été démontrée inefficace, de même que le fénoldopam [54, 55]. La comparaison de la noradrénaline avec la vasopressine dans le choc septique n'a pas montré de différence de survie, mais une analyse en sous-groupes a montré une moindre aggravation de l'agression rénale sous vasopressine + noradrénaline que sous noradrénaline seule [56]. Ces résultats nécessiteraient d'être validés dans une étude spécifique.

De même, les objectifs hémodynamiques à atteindre dans les états de choc ont été l'objet de multiples recherches. Seule l'étude de Pierre Asfar a permis d'objectiver un résultat positif devant impacter nos pratiques [25]. La comparaison de deux objectifs de pression artérielle moyenne (65-70 mmHg *vs* 80-85 mmHg) dans les cinq premiers jours d'un état de choc septique n'a pas montré de différence de survie, mais chez les patients hypertendus chroniques, une pression artérielle moyenne élevée était significativement associée à moins de défaillance rénale et de recours à l'épuration extrarénale.

Une étude observationnelle sur plus de 500 patients a montré que l'utilisation du furosémide en cas d'agression rénale aiguë était associée à une augmentation de la mortalité et de l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale [57]. Les quelques études ayant montré une réduction du recours à l'épuration extrarénale en cas de prescription de diurétiques avaient défini comme critère de dialyse des seuils de diurèse. Ces études ont donc uniquement montré que les diurétiques étaient bien… diurétiques. Ainsi, il convient de décourager l'utilisation des diurétiques pour le traitement des agressions rénales. Ces traitements doivent être réservés à la prise en charge des surcharges hydrosodées symptomatiques. Les peptides natriurétiques (anaritide) n'ont pas montré de supériorité par rapport au placébo [58].

La prévention de la toxicité rénale des produits de contraste iodé fait l'objet d'intenses recherches. L'application des études réalisées majoritairement chez des patients de cardiologie aux patients de réanimation doit être prudente. Une étude a montré que, chez le patient de réanimation, la toxicité des produits de contraste iodé était faible, voire impossible à observer en comparaison avec les autres facteurs d'agression, montrant ainsi que chez de tels patients, la réalisation d'examen radiologique avec produit de contraste iodé dans un contexte d'urgence vitale ne doit pas être retardée ou annulée au seul prétexte d'un risque rénal, quel que soit le niveau de défaillance rénale. Aucune donnée n'existe quant à un éventuel bénéfice d'un protocole d'expansion volémique en réanimation, la correction d'une éventuelle hypovolémie semble évidemment incontestable. La N-acétylcystéine a été proposée en prévention après une étude *princeps* en semblant montrer les effets protecteurs de cette molécule. L'absence d'effet sur des critères comme le recours à l'épuration extrarénale ou le décès dans les études ultérieures ont jeté un doute sur l'intérêt de cette molécule. Finalement, il a été montré qu'elle modifiait la sécrétion tubulaire de créatinine : l'observation d'un effet sur la créatininémie est donc indépendant d'un effet sur la fonction rénale [59].

Le choix d'une technique d'épuration extrarénale et les modalités de prescription sont traités dans les chapitres XXX. Les indications « urgentes » de dialyse en cas d'hyperkaliémie menaçante, d'acidose métabolique sévère ou d'œdème aigu du poumon réfractaire aux diurétiques ne sont pas contestables, même en l'absence de données de la littérature. En revanche, aucune donnée ne permet de préciser ni le paramètre devant être utilisé, ni un seuil pour définir des critères de début de l'épuration extrarénale en l'absence de critère d'urgence. Une méta-analyse a observé qu'une initiation précoce était associée à une diminution de la mortalité, mais les auteurs de cette méta-analyse argumentaient qu'il existait manifestement un biais de publication ne permettant pas de conclure sur ces résultats [60]. Une étude récente observationnelle de grande ampleur n'a pas permis de confirmer qu'une initiation précoce permettait une amélioration de la survie [61]. Il faut en effet mettre en balance le bénéfice de l'épuration en cas de défaillance rénale avec le risque lié au cathéter et à la circulation extracorporelle. Des critères plus « tardifs » permettent à un certain nombre de patients de s'améliorer et ainsi d'échapper finalement à toute épuration.

Références

[1] Lameire N., van Biesen W., Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet.* 2005 Feb 29;365(9457):417–430.

[2] Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R., et al. Acute renal failure in critically ill patients : a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005 Aug 17;294(7):813–818.

[3] Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M., et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Jun;15(6):1597–1605.

[4] Linder A., Fjell C., Levin A., et al. Small acute increases in serum creatinine are associated with decreased long-term survival in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 May 1;189(9):1075–1081.
[5] Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004 Aug;8(4):R204–R212.
[6] Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V., et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
[7] KDIGO. 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;3(1):1–150.
[8] Solez K., Morel-Maroger L., Sraer J.D. The morphology of "acute tubular necrosis" in man: analysis of 57 renal biopsies and a comparison with the glycerol model. *Medicine (Baltimore).* 1979 Sep;58(5):362–376.
[9] Lerolle N., Nochy D., Guérot E., et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med.* 2010 Mar;36(3):471–478.
[10] Augusto J.F., Lassalle V., Fillatre P., et al. Safety and diagnostic yield of renal biopsy in the intensive care unit. *Intensive Care Medicine [Internet].* 2012 Jul 10. [cited 2012 Jul 17]; Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22777517.
[11] Takasu O., Gaut J.P., Watanabe E., et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Mar;187(5):509–517.
[12] Payen D., Lukaszewicz A.C., Legrand M., et al. A multicentre study of acute kidney injury in severe sepsis and septic shock: association with inflammatory phenotype and HLA genotype. In: Burdmann E.A., ed. *PLoS ONE.* 2012 Jun 6;7 (6):e35838.
[13] Poukkanen M., Wilkman E., Vaara S.T., et al. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. *Crit Care.* 2013;17(6):R295.
[14] Chawla L.S., Eggers P.W., Star R.A., et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *New England Journal of Medicine.* 2014 Jul 3;371(1):58–66.
[15] Grams M.E., Astor B.C., Bash L.D., et al. Albuminuria and estimated glomerular filtration rate independently associate with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Oct;21(10):1757–1764.
[16] Imai Y., Parodo J., Kajikawa O., et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2003 Apr 23;289(16):2104–2112.
[17] Druml W. Acute renal failure is not a "cute" renal failure! *Intensive Care Med.* 2004 Oct;30(10):1886–1890.
[18] Sharfuddin A.A., Molitoris B.A. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2011 Apr;7(4):189–200.
[19] Langenberg C., Bellomo R., May C., et al. Renal blood flow in sepsis. *Crit Care.* 2005 Aug;9(4):R363–R374.
[20] Prowle J.R., Molan M.P., Hornsey E., et al. Measurement of renal blood flow by phase-contrast magnetic resonance imaging during septic acute kidney injury: a pilot investigation. *Crit Care Med.* 2012 Jun;40(6):1768–1776.
[21] Lerolle N., Guérot E., Faisy C., et al. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med.* 2006 Oct;32(10):1553–1559.
[22] Darmon M., Schortgen F., Vargas F., et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2010 Sep 23;37(1):68–76.
[23] Dewitte A. Doppler resistive index to reflect regulation of renal vascular tone during sepsis and acute kidney injury. *Crit Care.* 2012 Sep 12;16(5):R165. doi:10.1186/cc11517.
[24] Badin J., Boulain T., Ehrmann S., et al. Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock: a prospective, explorative cohort study. *Crit Care.* 2011;15(3):R135.
[25] Asfar P., Meziani F., Hamel J.F., et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *New England Journal of Medicine.* 2014 Apr 24;370(17):1583–1593.
[26] Boyd J.H., Forbes J., Nakada T., et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2011 Feb;39(2):259–265.

[27] Legrand M., Dupuis C., Simon C., et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care.* 2013;17(6):R278.
[28] Bosch X., Poch E., Grau J.M. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2009 Jul 2;361(1):62–72.
[29] McMahon G.M., Zeng X., Waikar S.S. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. *JAMA Internal Medicine.* 2013 Oct 28;173(19):1821.
[30] Melli G., Chaudhry V., Cornblath D.R. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore).* 2005 Nov;84(6):377–385.
[31] Shigemoto T., Rinka H., Matsuo Y., et al. Blood purification for crush syndrome. *Ren Fail.* 1997 Sep;19(5):711–719.
[32] Dhainaut J.F., Yan S.B., Joyce D.E., et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2004 Nov;2(11):1924–1933.
[33] Aird W.C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood.* 2003 May 15;101(10):3765–3777.
[34] Braun S.R., Weiss F.R., Keller A.I., et al. Evaluation of the renal toxicity of heme proteins and their derivatives: a role in the genesis of acute tubule necrosis. *J Exp Med.* 1970 Mar 1;131(3):443–460.
[35] Garcia-Tsao G., Parikh C.R., Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology.* 2008 Dec;48(6):2064–2077.
[36] Salerno F., Gerbes A., Ginès P., et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut.* 2007 Sep;56(9):1310–1318.
[37] Galbois A., Aegerter P., Martel-Samb P., et al. Improved prognosis of septic shock in patients with cirrhosis: a multicenter study. *Crit Care Med.* 2014 Jul;42(7):1666–1675.
[38] Van Slambrouck C.M., Salem F., Meehan S.M., et al. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int.* 2013 Jul;84(1):192–197.
[39] Fagon J.Y., Chastre J., Novara A., et al. Characterization of intensive care unit patients using a model based on the presence or absence of organ dysfunctions and/or infection: the ODIN model. *Intensive Care Med.* 1993;19(3):137–144.
[40] Coca S.G., Singanamala S., Parikh C.R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012 Mar;81(5):442–448.
[41] Bucaloiu I.D., Kirchner H.L., Norfolk E.R., et al. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012 Mar;81(5):477–485.
[42] Wu V.C., Wu C.H., Huang T.M., et al. Long-term risk of coronary events after AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Mar;25(3):595–605.
[43] Nejat M., Pickering J.W., Devarajan P., et al. Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. *Kidney Int.* 2012 Jun;81(12):1254–1262.
[44] Doi K., Yuen P.S.T., Eisner C., et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Jun;20(6):1217–1221.
[45] Liu K.D., Thompson B.T., Ancukiewicz M., et al. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med.* 2011 Dec;39(12):2665–2671. doi:10.1097/CCM.0b013e318228234b.
[46] McMahon G.M., Waikar S.S. Biomarkers in nephrology: core curriculum 2013. *Am J Kidney Dis.* 2013 Jul;62(1):165–178.
[47] Prowle J.R., Liu Y.L., Licari E., et al. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care.* 2011;15(4):R172.
[48] Mandelbaum T., Lee J., Scott D.J., et al. Empirical relationships among oliguria, creatinine, mortality, and renal replacement therapy in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2013 Mar;39(3):414–419.
[49] Bihorac A., Chawla L.S., Shaw A.D., et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Apr 15;189(8):932–939.
[50] Haase M., Kellum J.A., Ronco C. Subclinical AKI – an emerging syndrome with important consequences. *Nat Rev Nephrol.* 2012 Sep 25;8(12):735–739.
[51] Myburgh J.A., Finfer S., Bellomo R., et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *New England Journal of Medicine.* 2012 Nov 15;367(20):1901–1911.
[52] Yunos N.M., Bellomo R., Hegarty C., et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA.* 2012 Oct 17;308(15):1566–1572.

[53] De Backer D., Biston P., Devriendt J., et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010 Mar 4;362(9):779–789.
[54] Bellomo R., Chapman M., Finfer S., et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet.* 2000 Dec 23;356(9248):2139–2143.
[55] Bove T., Zangrillo A., Guarracino F., et al. Effect of fenoldopam on use of renal replacement therapy among patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA [Internet].* 2014 Sep 29. [cited 2014 Nov 27]; Available from http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.13573.
[56] Gordon A.C., Russell J.A., Walley K.R., et al. The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med.* 2010 Jan;36(1):83–91.
[57] Mehta R.L., Pascual M.T., Soroko S., et al. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA.* 2002 Nov 27;288(20):2547–2553.
[58] Allgren R.L., Marbury T.C., Rahman S.N., et al. Anaritide in acute tubular necrosis. *New England Journal of Medicine.* 1997 Mar 20;336(12):828–834.
[59] Hoffmann U., Fischereder M., Krüger B., et al. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Feb;15(2):407–410.
[60] Karvellas C.J., Farhat M.R., Sajjad I., et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2011;15(1):R72.
[61] Jun M., Bellomo R., Cass A., et al. Timing of renal replacement therapy and patient outcomes in the randomized evaluation of normal versus augmented level of replacement therapy study. *Crit Care Med.* 2014 Aug;42(8):1756–1765.

CHAPITRE 232

Insuffisances rénales aiguës d'origine glomérulaire et vasculaire

E. Thervet

Les néphropathies glomérulaires et vasculaires représentent 10 à 15 % des causes d'insuffisance rénale aiguë (IRA) de l'adulte. Cette proportion est certes relativement faible, mais la reconnaissance de ces causes est primordiale puisqu'elles nécessitent une prise en charge spécifique et souvent urgente. Le risque le plus important est donc de porter par défaut un diagnostic de nécrose tubulaire aiguë, prenant du retard pour assurer une récupération de la fonction rénale, avec un éventuel risque vital dans le cadre d'une atteinte systémique.

Insuffisances rénales aiguës d'origine glomérulaire

De façon schématique, les IRA d'origine glomérulaire peuvent présenter deux grands tableaux clinico-biologiques : le syndrome néphritique ou la glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP).

Le syndrome néphritique associe dans sa forme classique une IRA organique, même s'il existe parfois des stigmates de mauvaise perfusion rénale avec une natriurèse basse. Les patients présentent une oligurie, avec un aspect « bouillon sale » des urines. Les signes de rétention sodée sont au premier plan, avec un syndrome œdémateux généralisé et une hypertension artérielle (HTA) souvent sévère. Cette rétention et cette HTA peuvent entraîner des signes de défaillance cardiaque présents jusque dans 20 à 40 % des cas chez les patients adultes.

Les GNRP, quant à elles, se caractérisent par une insuffisance rénale « rapidement progressive », c'est-à-dire en s'installant en 2 à 8 semaines, avec une hématurie marquée mais rarement macroscopique, une protéinurie modérée d'origine glomérulaire (albuminurie aux alentours de 1 g/24 h ou 0,1 g/mmoles de créatininurie) et une pression artérielle souvent normale ou modérément élevée. Les principaux examens complémentaires à réaliser en cas de GNRP sont résumés dans le Tableau 232.1. Il existe souvent, histologiquement, des lésions extracapillaires dont les principales étiologies selon l'aspect des dépôts d'immunoglobulines en immunofluorescence sont résumées dans le Tableau 232.2.

Tableau 232.1

Examens complémentaires à réaliser de première intention en cas de tableau clinicobiologique de glomérulonéphrite rapidement progressive.

Systématique
Complément sérique et ses fractions C3, C4
Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
Anticorps antinucléaires
Recherche et typage d'une cryoglobulinémie
Sérologie de l'hépatite C
Hémocultures

Selon le contexte
Anticorps anti-ADN natif
Anticorps anti-ENA
Anticorps antimembrane basale glomérulaire
Facteur rhumatoïde
Dosage pondéral des immunoglobulines
Après avis spécialisé et en l'absence de contre-indication
Biopsie rénale

Tableau 232.2

Principales étiologies des glomérulonéphrites extracapillaires selon l'aspect des dépôts d'immunoglobuline en immunofluorescence.

Dépôts linéaires d'immunoglobuline G le long de la membrane basale glomérulaire
Syndrome de Goodpasture Vascularite à dépôts anti-membrane basale glomérulaire
Dépôts granuleux d'immunoglobulines
Immunoglobulines G – Lupus érythémateux disséminé – GNA poststreptococcique – GN postinfectieuses – Cryoglobulinémie – Glomérulonéphrite primitive – GN membranoproliférative – GN extramembraneuse – Autres GN Immunoglobulines A – Vascularite à IgA ou Purpura rhumatoïde – GN à dépôts mésangiaux d'IgA (Maladie de Berger) – GN postinfection staphylococcique
Absence de dépôts immuns
Micropolyangéite microscopique Ganulomatose avec polyangéite Granulomatose éosinophile avec polyangéite

GN : glomérulonéphrite ; GNA : glomérulonéphrite aiguë.

Ces tableaux sont bien sûr schématiques et différentes causes peuvent se présenter avec des tableaux mixtes et/ou intriqués, mais ils ont le mérite d'aider dans la détection d'une cause glomérulaire en cas d'IRA et d'orienter le diagnostic dans un premier temps.

Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse

Les glomérulonéphrites post-infectieuses (GNPI) sont des glomérulonéphrites secondaires à des mécanismes immunologiques qui sont causées par des infections bactériennes non rénales (à différencier donc des pyélonéphrites aiguës). La forme la plus classique est la glomérulonéphrite aiguë (GNA) poststreptococcique de l'enfant. Cependant, cette forme est de moins en moins observée dans les pays développés et elle est remplacée par des formes touchant l'adulte et, encore plus souvent le sujet âgé présentant des comorbidités, avec des germes également différents, en particulier un nombre important de cause poststaphylococcique.

Glomérulonéphrite aiguë poststreptococcique

Le diagnostic de GNA poststreptococcique nécessite la preuve d'un antécédent d'infection streptococcique chez un patient présentant une GNA. Dans sa présentation typique, il s'agit d'une angine à streptocoque précédant de 7 à 15 jours ou d'un impétigo précédant de 4 à 6 semaines l'atteinte rénale. Les GNA restent

encore fréquentes chez l'enfant de plus de 2 ans et les adolescents. Cependant, la meilleure prise en charge des infections bactériennes a permis une diminution importante de leur prévalence, en particulier dans les pays développés [1].

Présentation clinicobiologique

En cas d'IRA, les GNA poststreptococciques se traduisent cliniquement par l'installation brutale d'un syndrome néphritique tel que nous l'avons décrit avec un tableau de rétention hydrosodée au premier plan.

Les examens biologiques retrouvent une hématurie qui est constante, expliquant l'aspect bouillon sale et qui peut être macroscopique dans 30 % des cas. Il existe une protéinurie composée d'albumine qui ne dépasse pas 3 g/24 h (ou 0,3 g/mmoles de créatininurie), même si les analyses faites en cas d'oligoanurie sont parfois d'interprétation difficile [2].

En cas de suspicion de GNA poststreptococcique, les examens complémentaires essentiels sont la preuve d'une infection à streptocoque par la recherche d'anticorps antistreptococciques et, pour l'atteinte générale, le dosage du complément. La recherche d'anticorps antistreptococciques est positive chez au moins 80 % des patients, témoignant d'une infection streptococcique qui a souvent disparu lorsque le patient est hospitalisé pour le tableau de GNA. Elle ne doit pas se limiter à la recherche d'antistreptolysine O, qui n'est pas produite par toutes les souches de streptocoques néphritogènes. Typiquement, le dosage du complément et de ses facteurs montre une baisse du CH50, avec une baisse importante du C3 et un C4 normal ou peu abaissé. Ce profil particulier aide à distinguer les GNA poststreptococciques des autres GNA associées à une baisse du complément [1, 2].

La réalisation d'une biopsie rénale n'est pas systématique chez les patients atteints de GNA poststreptococcique. Elle n'est effectuée que si la présentation clinique et biologique n'est pas typique (en particulier si le complément est normal ou la protéinurie est d'ordre néphrotique). La biopsie est aussi indiquée en cas de doute diagnostique ou si l'insuffisance rénale continue d'évoluer. L'examen en microscopie optique montre une glomérulonéphrite (GN) avec une prolifération endocapillaire aiguë touchant les cellules mésangiales et une infiltration du mésangium par des cellules circulantes. Il existe des dépôts immuns granuleux sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire qui sont appelés des *humps*. L'examen en immunofluorescence met en évidence des dépôts glomérulaires de C3 et éventuellement d'immunoglobulines G (IgG). Il peut exister également (dans moins de 4 % des cas chez l'enfant) une prolifération extracapillaire pouvant réaliser une GN à croissant.

Évolution et traitement

Le complément revient à la normale en 8 à 10 semaines. La persistance d'une hypocomplémentémie pendant plus de 3 mois peut d'ailleurs être une indication à la pratique d'une biopsie rénale avec souvent dans ce cas des lésions de GN membranoprolifératives (GNMP).

En cas d'infection steptococcique bien documentée, un traitement par pénicilline (macrolide en cas d'allergie) pour traiter l'infection et pour prévenir la contamination des proches peut être indiqué. Le traitement de la GNA poststreptococcique est principalement symptomatique. Chez l'adulte, il peut être nécessaire d'hospitaliser les patients, surtout en cas d'HTA sévère ou d'insuffisance cardiaque. Le traitement repose essentiellement sur le traitement de la surcharge hydrosodée, avec un recours à un régime sans sel strict et à des diurétiques de l'anse. Il est important d'obtenir rapidement une perte de poids permettant de faire disparaître d'éventuels œdèmes viscéraux et de contrôler l'HTA. En cas de protéinurie importante, les bloqueurs du système rénine-angiotensine sont particulièrement indiqués.

Chez la majorité des patients (au moins 90 à 95 % des enfants et 70 à 75 % des adultes), l'évolution est rapidement favorable, avec une augmentation de la diurèse en moins d'une semaine, une disparition de l'insuffisance rénale et de l'HTA en quelques jours. Le complément revient à la normale en 1 semaine à 2 mois. Les anomalies du sédiment urinaire disparaissent plus lentement, en plusieurs mois voire en plus d'un an. Dans quelques cas, surtout chez l'adulte, l'évolution est moins favorable, avec l'évolution en quelques semaines vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). Il existe souvent à la biopsie rénale une prolifération extracapillaire importante. Dans ce cas, un traitement utilisant de fortes doses intraveineuses de méthylprednisolone peut être utile. Enfin, chez environ 5 à 15 % des patients en particulier âgés, il peut persister à long terme une hématurie microscopique, une protéinurie, ou une HTA. Même s'il peut persister une réduction néphrotique, les GNA ne sont responsables que de 1 % d'IRCT après un suivi de plus de 15 ans.

Glomérulonéphrite aiguë postinfectieuse non streptococcique

Les dernières années ont vu l'émergence de GNPI de l'adulte en particulier immunodéprimé avec des germes, des sites et des durées d'infection différents des causes habituelles. Dans les pays en voie de

développement, l'incidence est estimée à 24,3 cas chez l'enfant et 2 cas chez l'adulte par 100 000 patients années, et à 6 et 0,3 par 100 000 patients années respectivement dans les pays développés [3]. Cependant, cette incidence est probablement très sous-estimée. Chez les adultes, les infections à staphylocoque sont les plus fréquentes. Les sites de l'infection peuvent être la peau, les voies aériennes supérieures, le poumon, le cœur, les foyers stomatologiques et les voies urinaires (Fig. 232.1) [4].

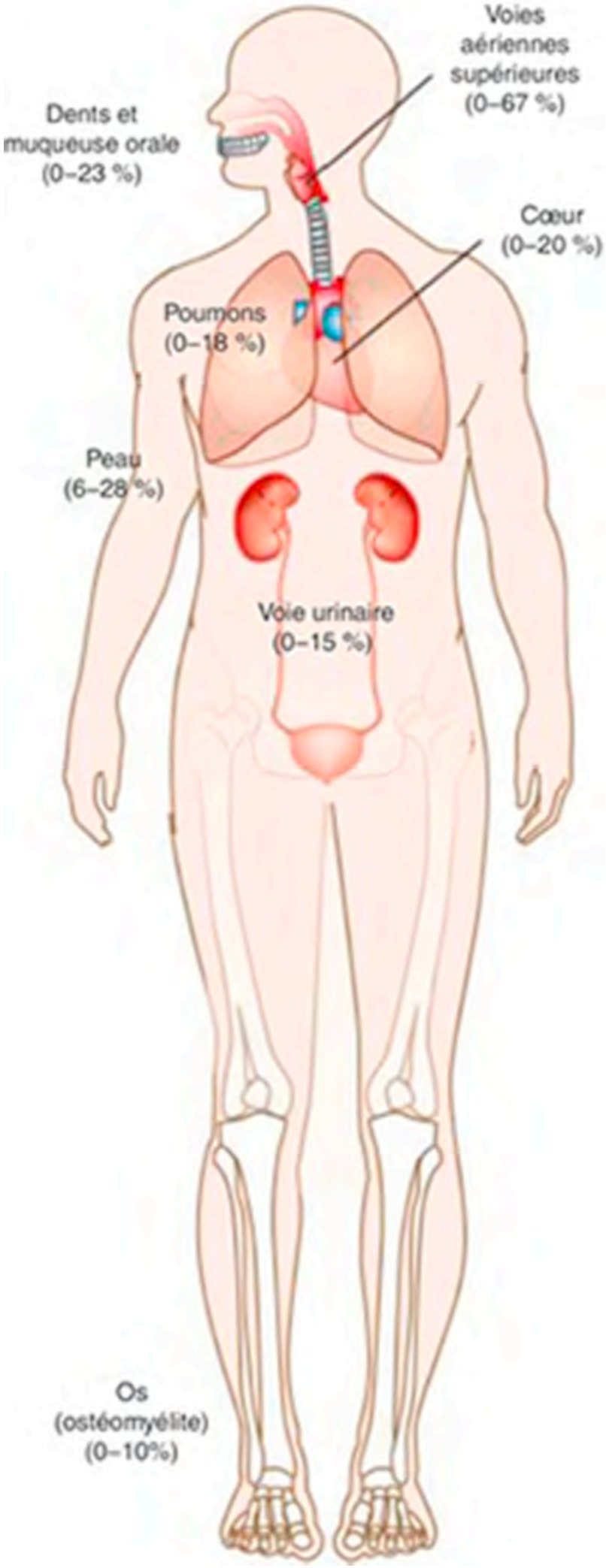

Voies aériennes supérieures (0–67 %)
Dents et muqueuse orale (0–23 %)
Cœur (0–20 %)
Poumons (0–18 %)
Peau (6–28 %)
Voie urinaire (0–15 %)
Os (ostéomyélite) (0–10%)

FIG. 232.1 Principaux sites des infections responsables d'une glomérulonéphrite postinfectieuse.

Présentation clinicobiologique

Il existe une prédominance masculine de 1,4 à 3. Des antécédents d'immunosuppression sont présents dans environ 50 % des cas, en particulier le diabète, l'alcoolisme, mais aussi des antécédents carcinologiques, une malnutrition, des valves cardiaques synthétiques et l'utilisation de drogues par voie intraveineuse [5].

Les sites possibles d'infection sont nombreux, avec une prédominance pour les voies aériennes supérieures chez les jeunes adultes et la peau chez les patients plus âgés.

Les manifestations cliniques sont le plus souvent un syndrome néphritique aigu avec une hématurie, une protéinurie, une HTA présente dans 60 à 80 % des cas et une insuffisance rénale. La rétention hydrosodée peut se caractériser par des œdèmes périphériques (deux tiers des patients), voire des poussées aiguës d'insuffisance cardiaque [5, 6].

La protéinurie est le plus souvent de l'ordre de 1 g par jour, mais un tiers des patients présentent un syndrome néphrotique. Tous les patients ont une hématurie microscopique avec ou sans cylindres et une hématurie macroscopique chez 20 à 60 % des patients. Une leucocyturie est présente chez environ 60 % des patients.

Les manifestations extrarénales sont plus fréquentes chez l'enfant. Le symptôme le plus fréquent est le purpura (20 % des cas). En cas de néphrite de shunt, il existe aussi une fièvre, une anémie, une hépatosplénomégalie et des symptômes cérébraux. Nous ne détaillerons pas ici les symptômes extrarénaux des endocardites aiguës et subaiguës qui peuvent se compliquer d'atteintes glomérulaires.

Au plan biologique, une hypocomplémentémie est présente chez 40 à 80 % des patients, avec une diminution du C3 associée ou non à une diminution du C4 (respectivement dans 71 % et 15 % de cas dans une étude) [7]. Ces anomalies se normalisent en 2 mois, sauf s'il persiste une infection. Il peut aussi exister une cryoglobulinémie, des anticorps antinucléaires positifs, des complexes immuns circulants et une élévation des concentrations d'IgM et/ou d'IgG en cas de néphrite de shunt et d'endocardites. Des ANCA (anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles) sont rarement présents et surviennent dans le cadre des endocardites infectieuses.

Les germes en cause sont extrêmement variables [8]. Les agents les plus fréquents sont les streptocoques dans les pays en développement et les staphylocoques dans les pays développés, en particulier d'origine cutanée et chez les patients diabétiques. La majorité des staphylocoques sont des staphylocoques dorés avec des souches méticilline résistantes. Les bactéries à Gram négatif représentent 10 % des causes de GN postinfectieuse. *Escherichia coli* est le germe le plus fréquent, suivi des *Yersinia*, des *Pseudomonas* et des *Haemophilus*. D'autres germes sont plus rarement retrouvés et dépassent le cadre de ce chapitre.

La biopsie rénale est souvent une aide importante pour poser le diagnostic (Fig. 232.2). En microscopie optique, il s'agit principalement d'une GN proliférative endocapillaire diffuse avec de nombreux polynucléaires neutrophiles intracapillaires [5]. Il peut aussi exister une GN endocapillaire focale et une GN à prolifération mésangiale (environ 10 % des cas). Les prolifératons extracapillaires, à croissant, et nécrosantes sont beaucoup plus rares, même si des croissants focaux peuvent être rencontrés. Ces formes sont plus fréquentes en cas d'endocardite. Enfin, de façon exceptionnelle, il peut être noté des GNMP, surtout lors des infections de shunt. Il faut aussi insister sur le fait que des lésions non spécifiques peuvent être associées, par exemple des lésions diabétiques. En immunofluorescence, il existe des dépôts granuleux de complément dans le mésangium et les parois vasculaires glomérulaires avec une prédominance de C3, mais de possibles dépôts de C1q. Il existe aussi dans 50 % des cas des dépôts d'immunoglobulines. Cette fixation prend typiquement un aspect en ciel étoilé. Une forme particulière est la présence d'IgA prédominante toujours associée à des infections staphylococciques [9]. La microscopie électronique, peu utilisée en France, montrerait des dépôts sous-épithéliaux électron-denses avec un aspect de *hump*.

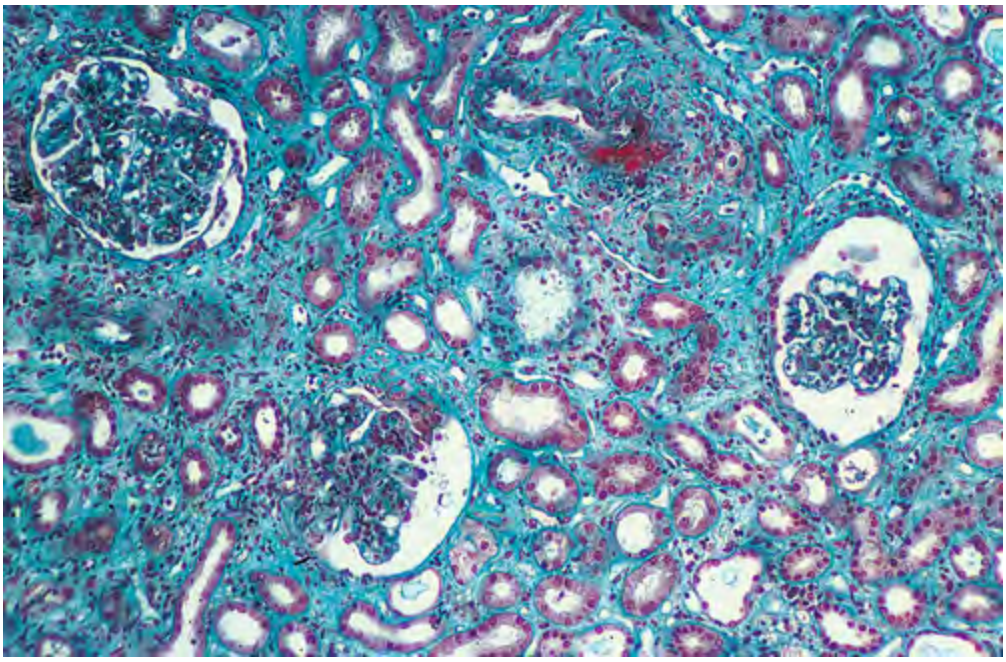


FIG. 232.2 Glomérulopathie infectieuse.
Coloration par le trichrome de Masson. Les glomérules sont le siège d'une prolifération cellulaire mésangiale et d'une prolifération extracapillaire pour l'un d'entre eux. À noter un aspect en double contour des parois des capillaires glomérulaires.
(Collection B. Mougenot, hôpital Tenon, Paris.)

Traitement et pronostic

À côté du traitement symptomatique de la surcharge, des troubles hydroélectrolytiques, le premier traitement est bien sûr l'éradication de l'infection. La recherche du site doit être complète, avec un examen cardiologique, dentaire et sinusien. La pratique d'un PET-scan peut être utile en l'absence de foyer évident. Le traitement repose alors sur une antibiothérapie adaptée, associée si nécessaire à un geste chirurgical [8].

Le rôle d'un traitement immunosuppresseur n'est pas clair, même s'il a pu être proposé en particulier en cas de prolifération extracapillaire.

Contrairement aux formes pédiatriques pour lesquelles une guérison survient chez la majorité des patients, environ 8 à 54 % des patients adultes gardent une dysfonction rénale et 4 à 33 % évoluent vers l'insuffisance rénale terminale. Des anomalies du sédiment urinaire ou une protéinurie peuvent persister dans 50 % des cas environ. En cas de prolifération extracapillaire, la guérison complète n'est observée que dans 10 % des cas. Les facteurs de mauvais pronostic sont l'âge avancé, l'existence d'un diabète, l'importance de l'insuffisance rénale, les lésions chroniques, en particulier tubulo-interstitielles [8].

Glomérulonéphrite rapidement progressive avec dépôts linéaires d'immunoglobuline : vascularite à anticorps antimembrane glomérulaire

La définition de la vascularite à anticorps antimembrane basale glomérulaire (anti-MBG) est une vascularite touchant les capillaires glomérulaires et/ou pulmonaires avec la présence d'anticorps anti-MBG [10]. L'atteinte pulmonaire provoque des hémorragies pulmonaires graves et l'atteinte rénale provoque une GN nécrosante et à croissant (voir Tableau 232.2). Le syndrome de Goodpasture associe les deux atteintes mais il peut exister des vascularites à anti-MBG purement rénales. La fréquence des vascularites à anti-MBG est estimée à 0,5 à 1 cas par million d'habitants par an. Il existe deux pics d'incidence (troisième et septième décennie) sans prédominance sexuelle.

Le rôle pathogène des anticorps anti-MBG a été démontré par élution des anticorps humains à partir de reins et le transfert aux primates. Les patients développent des auto-anticorps contre le domaine non collagénique 1 de la chaîne $\alpha 3$ de collagène de type IV (COL4A3 NC1) exprimée dans quelques membranes basales spécialisées dont le glomérule et l'alvéole pulmonaire [11]. Ces anticorps se lient aux membranes basales et activent la voie classique du complément. Parmi les agents environnementaux mis en cause,

des cas en relation avec une infection virale ont été publiés ainsi qu'un traitement par lithotritie, par D-pénicillamine ou une exposition à des agents chimiques, tels que des solvants organiques et la fumée de cigarette. Le tabagisme prédispose aux manifestations pulmonaires de la maladie [12].

Présentation clinicobiologique

Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique.

La présentation typique est celle d'un syndrome pneumorénal, mais de nombreux autres types de présentation ont été décrits. Dans certaines séries, plus de 50 % des patients se présentent avec seulement une atteinte rénale. La plupart des patients signalent des prodromes tels que de la fatigue et un malaise général. La pression artérielle est en général normale, sauf s'il existe une inflation hydrosodée. Les symptômes de l'atteinte pulmonaire comprennent une toux, une dyspnée, une hémoptysie, des douleurs thoraciques et de l'hypoxie, mais les patients peuvent être asymptomatiques, soulignant l'importance de la recherche d'une hémorragie alvéolaire.

Le tableau néphrologique est celui d'une insuffisance rénale rapidement progressive, voire aiguë. Parfois, la progression est même explosive, avec une anurie. La protéinurie est généralement modeste, mais il peut exister un syndrome néphrotique. Il existe dans la quasi-totalité des cas une hématurie souvent macroscopique.

La radiographie du thorax montre généralement une atteinte bilatérale avec des images alvéolaires constituées de nodules denses d'environ 1 à 4 mm de diamètre de contours flous, de répartition bilatérale et symétrique et à prédominance centrale, remplacées par des atteintes réticulaires en quelques jours. La tomodensitométrie thoracique peut révéler l'importance des lésions. En cas de doute, la pratique d'un lavage bronchoalvéolaire (LBA) peut être indiquée. Une étude avec LBA a montré que la sensibilité de la radiographie était de 86 % et celle du scanner de 80 % [13].

Pour le diagnostic positif, la recherche en urgence d'anticorps anti-MBG est primordiale et la pratique d'une biopsie rénale systématique, en dehors d'une contre-indication (Tableau 232.3). Au cours de la maladie rénale, la gravité et le pronostic sont corrélés avec le niveau d'anti-MBG. Les anticorps anti-MBG peuvent être détectés par immunofluorescence (IF) indirecte, Western Blot souvent « maison », ou un test ELISA. Il existe de très rares formes de double positivité ANCA/anti-MBG. Il s'agit cliniquement comme biologiquement de formes mixtes qu'il convient de discuter dans un centre de référence. Il convient cependant de rechercher systématiquement des ANCA s'il existe une positivité des anti-MBG.

Tableau 232.3

Contre-indications de la biopsie rénale.

Troubles de l'hémostase[1]
Hypertension artérielle non contrôlée[1]
Rein unique[1]
Certaines malformations rénales
Tumeurs et kystes multiples du rein[2]
Périartérite noueuse avec anévrismes rénaux
Grossesse[3]
Insuffisance rénale chronique avancée[4]

[1] Indication possible d'une biopsie par voie transjugulaire.

[2] Indication possible d'une biopsie guidée par échographie et/ou tomodensitométrie sans injection.

[3] À discuter en milieu spécialisé (la limite en termes de semaines d'aménorrhée reste discutée).

[4] À discuter selon la taille des reins par échographie et/ou tomodensitométrie sans injection.

La biopsie rénale révèle généralement une atteinte extensive de tous les glomérules (en tout cas supérieure à 80 %) sous la forme d'une glomérulonéphrite extracapillaire avec prolifération extracapillaire et des nécroses plus ou moins étendues (Fig. 232.3). Il existe une bonne corrélation entre le pourcentage d'atteinte glomérulaire et le pronostic rénal. L'IF est typique avec un dépôt linéaire d'IgG (et souvent de C3) associé à de la fibrine le long des capillaires glomérulaires et dans la chambre urinaire.

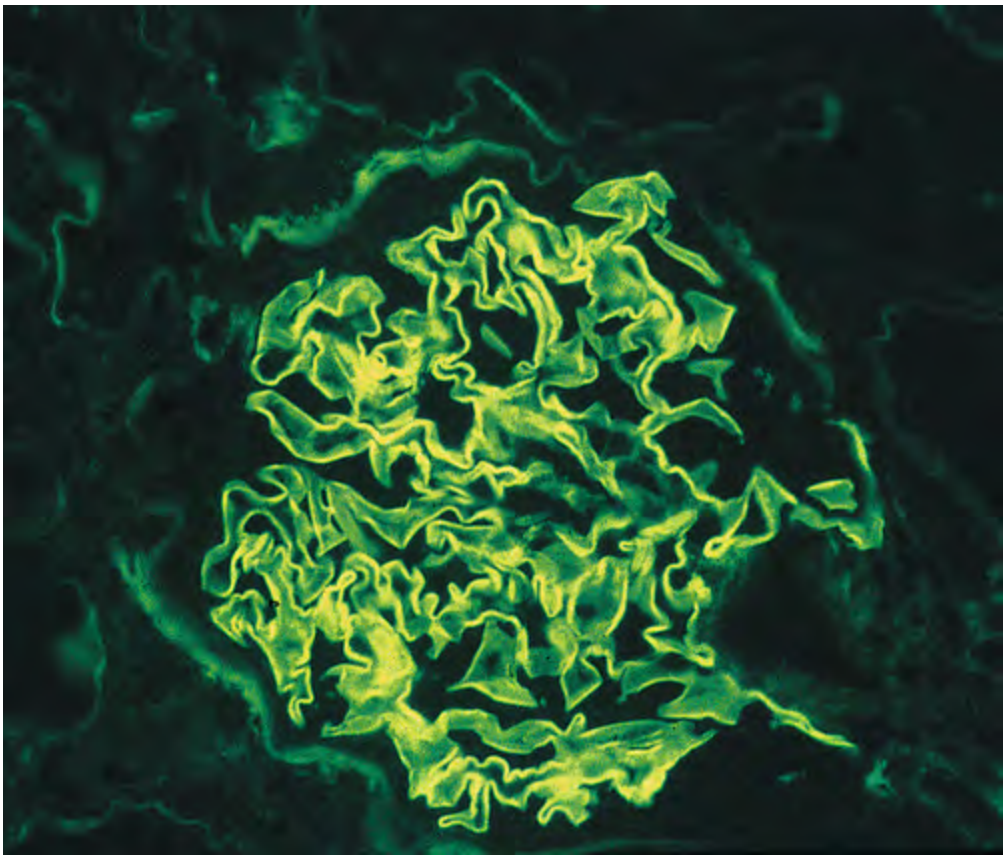


FIG. 232.3 Syndrome de Goodpasture.
L'examen en immunofluorescence après marquage par un anticorps anti−IgG met en évidence des dépôts linéaires d'IgG le long des membranes basales glomérulaires.
(Collection B. Mougenot, hôpital Tenon, Paris.)

Traitement et pronostic

Le traitement standard comporte l'association de fortes doses de stéroïdes, de cyclophosphamide et des échanges plasmatiques. L'efficacité du traitement est souvent modeste lorsque le patient est en IRCT et/ou s'il existe une atteinte histologique de 100 % des glomérules [14]. Cependant, le risque vital pulmonaire justifie à lui seul le traitement.

Le schéma thérapeutique le plus souvent proposé associe une série d'échanges plasmatiques de 50 ml/kg de poids, quotidiens pendant au moins 2 semaines ou jusqu'à disparition des anticorps anti-MBG, avec apport de plasma frais congelé en fin de séance chez les patients ayant des hémorragies pulmonaires ou juste après la biopsie rénale ; l'administration de prednisone à la dose initiale de 1 mg/kg/j avec une diminution progressive pour un arrêt 6 à 9 mois environ après la disparition des anticorps anti-MBG ; et l'administration de cyclophosphamide per os à la dose moyenne de 2 mg/kg/j pendant 3 à 6 mois. La posologie de cyclophosphamide est adaptée de façon à maintenir un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à 1500/mm^3 [15].

Il faut également maintenir une volémie extracellulaire basse (pour les hémorragies intra-alvéolaires) et bien sûr recourir à l'épuration extrarénale si nécessaire. Dans une vision à plus long terme, il convient d'insister sur la nécessité d'une négativation des anticorps anti-MBG pendant 6 mois avant de proposer une transplantation rénale.

Glomérulonéphrite rapidement progressive avec dépôts granuleux d'immunoglobulines

Il s'agit d'un groupe hétérogène comprenant des pathologies multiples. Il est possible cependant, très schématiquement, de proposer les cadres nosologiques du lupus érythémateux disséminé, des cryoglobulinémies, des glomérulonéphrites primitives et du purpura rhumatoïde (voir Tableau 232.2).

Lupus érythémateux disséminé

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est l'archétype de la maladie auto-immune pouvant affecter tous les organes. Une de ses manifestations viscérales les plus fréquentes et les plus sévères est l'atteinte rénale, source de morbimortalité par l'insuffisance rénale chronique (IRC) et/ou par la toxicité des traitements.

L'incidence et la prévalence du LED à travers le monde sont comprises respectivement entre 1 et 5 pour 100 000 et entre 20 et 150 pour 100 000 [16]. En France, son incidence et sa prévalence sont estimées à 5 pour 100 000 et 40 pour 100 000, respectivement. La fréquence de la maladie chez les femmes est 9 fois supérieure à celle chez les hommes. La prévalence d'atteinte rénale au diagnostic de lupus de 15 % (définie par une protéinurie supérieure à 0,5 g/24 h, des anomalies du sédiment urinaire ou une élévation inexpliquée de la créatininémie). Ce n'est que dans un petit nombre de cas (1 à 2 %) que le lupus est responsable d'une IRA grave.

Diagnostic clinicobiologique

Il n'est pas possible dans le cadre ce chapitre de reprendre tous les signes cliniques possibles du LED. Il faut insister sur le fait que les signes cliniques de poussée ou d'atteinte rénale lupique peuvent être dissociés. On peut seulement noter ici les critères actuels utilisés pour définir le diagnostic de LED (Tableau 232.4) [17].

Tableau 232.4

Critères diagnostiques SLICC pour le diagnostic du lupus érythémateux disséminé*.

Critères cliniques	Critères biologiques
1. Lupus cutané aigu ou subaigu 2. Lupus cutané chronique 3. Ulcération nasale et/ou orale 4. Alopécie 5. Polyarthrite non érosive (au moins deux articulations touchées) et vue par un médecin ou arthralgies inflammatoires avec dérouillage matinal 6. Pleurésie ou péricardite 7. Atteinte rénale, protéinurie supérieure à 0,5 g/24 heures ou cylindre urinaire, ou hématurie 8. Atteinte neurologique : convulsion, psychose, mononévrite multiple, myélite, neuropathie crânienne ou périphérique, encéphalite 9. Anémie hémolytique 10. Leucopénie inférieure à 4000/mm^3 (au moins une fois) ou lymphopénie inférieure à 1000/mm^3 (au moins une fois) 11. Thrombopénie inférieure à 100 000/mm^3 (au moins une fois)	1. Présence d'un titre anormal de facteur antinucléaire recherché par un test de référence 2. Présence d'anti-ADN à un taux significatif 3. Présence d'anti-Sm 4. Présence d'anticorps antiphospholipides : soit sérologie syphilitique dissociée positive à deux déterminations à 6 mois d'écart, soit anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anticardiolipine et IgG et/ou IgM, soit anticorps anti-Beta2GP1 5. Baisse du complément, soit C3 bas, soit C4 bas, soit CH50 bas 6. Test de Coombs direct positif en l'absence d'anémie hémolytique

SLICC : Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

* Au moins 4 critères dont un clinique et un biologique sont nécessaires *ou* une néphrite lupique prouvée par biopsie avec des anticorps antinucléaires ou anti-ADN positifs.

L'atteinte biologique rénale constante est la protéinurie. Elle est significative même pour un faible débit (dès 0,05 g/mmoles de créatininurie voire 0,03 g/mmoles s'il existe une hématurie concomitante). Les autres anomalies rénales sont inconstantes. Il n'existe pas de parallélisme anatomoclinique ; il n'est donc pas possible d'établir un diagnostic précis de l'atteinte rénale sans biopsie rénale.

Il faut rechercher bien sûr les anomalies immunologiques caractéristiques que nous ne détaillerons pas ici (anticorps anti-ADN natif et chute du complément [CH50, C3 et C4]) (Tableau 232.4).

En cas d'IRA, la biopsie rénale met souvent en évidence une GN proliférative endo- et extracapillaire, volontiers associée à des lésions nécrotiques (classe IV) [18]. La classe IV est définie comme une néphropathie lupique diffuse avec des lésions extramésangiales actives et/ou chroniques intéressant 50 % des glomérules ou plus. Les lésions peuvent être segmentaires (S) ou globales (G). En IF, outre des dépôts

de fibrine associés à la prolifération extracapillaire, on retrouve constamment des dépôts glomérulaires (et parfois extraglomérulaires) d'IgG et de C1q, très évocateurs du diagnostic.

Traitement et évolution

Le traitement des formes graves de GN lupique repose classiquement sur l'administration de trois bolus de méthylprednisolone de 500 mg à 1 g, 3 jours de suite, par voie intraveineuse, suivie d'une corticothérapie par voie orale à la dose de 1 mg/kg/j, poursuivie à la même dose plusieurs semaines puis diminuée progressivement ; et l'administration de bolus de cyclophosphamide à la dose de 0,6 g/m^2 administrée toutes les 4 semaines pendant 6 mois [19]. Ce traitement peut être remplacé, en particulier chez les patients originaires d'Afrique subsaharienne, par un traitement par mycophénolate mofétil [20]. Les autres modalités thérapeutiques, en particulier en cas de lupus « réfractaires », doivent faire l'objet d'un consensus avec les équipes en charge de la maladie lupique [21].

Cryoglobulinémie

La cryoglobulinémie est définie par la présence, dans le sérum, d'immunoglobulines précipitant à basse température et se dissolvant lors du réchauffement. Il s'agit d'une anomalie biologique souvent asymptomatique, mais qui peut parfois se révéler par une vascularite des vaisseaux de petit calibre, touchant essentiellement les artérioles et les capillaires. La cryoglobuline peut donner des manifestations systémiques (vascularite cutanée, articulaire, neurologique), mais aussi rénales, sous la forme d'une GNMP.

Identification et classification des cryoglobulines

L'identification de la cryoglobuline passe d'abord par la mise en évidence d'un cryoprécipité qui apparaît lorsqu'on met le sérum à une température de 4 °C. Pour que la recherche de cryoglobuline soit fiable, elle doit répondre à un protocole de prélèvement, d'acheminement et de traitement bien établi. Le sang doit être prélevé dans des tubes préchauffés à 37 °C, acheminés au laboratoire et centrifugés à cette même température, avant que le sérum soit séparé et placé dans un réfrigérateur à 4 °C. La lecture se fait au bout de 7 jours et, en cas de positivité (présence d'un cryoprécipité), l'analyse est complétée par une quantification de la cryoglobuline (exprimée en g/l) puis une caractérisation, grâce à des techniques comme l'immunofixation ou l'immuno-empreinte (Western Blot), qui permettent de définir si le cryoprécipité est composé d'IgG, d'IgM ou d'IgA, et s'il contient un composé monoclonal (prédominance de chaînes légères kappa ou lambda).

Les cryoglobulines sont divisées en trois classes, selon la composition du cryoprécipité (Tableau 232.5) [22] :

Tableau 232.5

Classification des cryoglobulines.

Type	Composant monoclonal	Composant polyclonal	Activité facteur rhumatoïde
Cryoglobulinémie de type 1	+	–	–
Cryoglobulinémie de type 2	+	+	+
Cryoglobulinémie de type 3	–	+	+

- les cryoglobulines de type I, composées uniquement d'un composant monoclonal, le plus souvent de type IgM, plus rarement IgG ;
- les cryoglobulines de type II, contenant à la fois un composant monoclonal (le plus souvent de type IgM, possédant soit une activité facteur rhumatoïde, soit une activité anticorps anti-IgG) et une partie polyclonale, faite essentiellement d'IgG ;
- les cryoglobulines de type III, composées uniquement d'immunoglobulines polyclonales.

Les étiologies des cryoglobulinémies varient selon leur type.

Les cryoglobulinémies de type I représentent environ 6 à 25 % des cryoglobulines détectées. Ces cryoglobulines monoclonales peuvent être rencontrées dans le cadre de gammapathies dites « bénignes », sans masse tumorale, mais elles sont le plus souvent en rapport avec une maladie hématologique.

Les cryoglobulinémies de types II et III sont appelées aussi les cryoglobulinémie mixtes. Pour les cryoglobulines de type II, près de 60 à 90 % sont secondaires à une infection virale chronique en particulier liée à l'hépatite C (VHC) [23]. Parmi les autres causes de cryoglobulinémies mixtes, on retrouve d'autres pathologies infectieuses comme l'hépatite B ou l'infection par le VIH, l'endocardite subaiguë ou la

surinfection de shunt atrioventriculaire, la syphilis et la GNA poststreptococcique. Les hémopathies malignes les plus souvent associées à une cryoglobulinémie mixte (presque toujours une cryoglobuline de type II) sont essentiellement des lymphomes B de bas grade, mais aussi des leucémies lymphoïdes chroniques, des macroglobulinémies de Waldenström ou des lymphomes du manteau. Parmi les maladies systémiques associées, on notera surtout le syndrome de Gougerot-Sjögren, la cirrhose biliaire primitive, le LED, les thyroïdites auto-immunes et la polyarthrite rhumatoïde [24].

Présentation clinicobiologique

De nombreux organes peuvent être atteints par la vascularite cryoglobulinémique, même si la majorité (> 80 %) des cryoglobulines détectées au plan biologique ne s'accompagnent d'aucune manifestation clinique [25]. L'atteinte cutanée résulte de l'atteinte des petits vaisseaux cutanés et reste la manifestation la plus fréquente (30 à 100 % des patients atteints). Le mode de présentation habituel est un purpura vasculaire survenant par poussées et souvent déclenché par le froid, l'orthostatisme ou l'effort physique. Le syndrome de Raynaud est parfois révélateur de la cryoglobulinémie, tout comme les ulcérations digitales distales ou les ulcères suspendus supra-malléolaires. La biopsie cutanée montre une vascularite leucocytoclasique touchant les vaisseaux de petit calibre, parfois centrée autour d'un thrombus intravasculaire correspondant au cryoprécipité plasmatique. L'atteinte articulaire prend la forme d'arthralgies bilatérales, symétriques et intermittentes, ou de réelles arthrites peuvent toucher les articulations des chevilles et des mains, voire les genoux et les coudes. Une neuropathie périphérique est retrouvée chez 10 à 50 % des patients sous la forme de polyneuropathies sensitivomotrices distales, se révélant initialement par des paresthésies, mais aussi des syndromes douloureux sévères ou un déficit moteur. Plus rarement, il existe une mononévrite ou une multinévrite asymétrique. Les autres atteintes (système nerveux central, myocardique, digestive) sont rares mais sévères.

Pour les manifestations rénales, l'incidence de la néphropathie est évaluée entre 2 et 50 % parmi les patients ayant une vascularite secondaire à une cryoglobulinémie mixte [26]. La présentation clinique est variable, mais dans ce chapitre nous ne reverrons que les IRA. Il peut exister un réel syndrome néphritique aigu, avec hématurie micro- ou macroscopique et parfois insuffisance rénale rapidement progressive. Dans la majorité des cas, l'HTA est sévère et résistante aux traitements de première intention, révélant même parfois la pathologie glomérulaire lorsqu'elle se complique d'un œdème aigu pulmonaire ou d'une encéphalopathie hypertensive dans le cadre d'une HTA maligne. Dans tous les cas, l'hématurie, micro- ou macroscopique, est constante.

Pour les cryoglobulines de type 1, l'atteinte cutanée reste la plus fréquente (50 % des patients), la neuropathie périphérique étant notée dans 44 % des cas. L'atteinte rénale est retrouvée dans 30 % des cas) sous la forme d'un syndrome néphrotique avec hématurie microscopique et insuffisance rénale, souvent sévère.

Au plan immunologique, l'hypocomplémentémie est fréquente mais non constante, prédominant sur la fraction C4 et CH50, témoignant d'une activation de la voie classique du complément par les complexes immuns. La cryoglobulinémie est de degré variable et il n'y a pas toujours de corrélation directe entre le taux sérique et la gravité de l'atteinte rénale. Son typage révèle dans 75 % des cas une cryoglobulinémie de type II, le plus souvent composée d'une IgM monoclonale et d'IgG polyclonales. Les cryoglobulinémies de type III ne se compliquent qu'exceptionnellement d'une atteinte glomérulaire. L'activité facteur rhumatoïde de l'IgM monoclonale est un bon reflet de l'activité cryoglobulinémique.

Pour les cryoglobulines de type 1, la cryoglobulinémie est le plus souvent (80 %) une IgG kappa, avec sans doute une prédominance des sous-classes IgG3.

Au plan histologique, la cryoglobulinémie mixte est une glomérulonéphrite à complexes-immuns, prenant dans la grande majorité des cas la forme d'une GNMP. En microscopie optique, on observe une prolifération des cellules mésangiales ainsi que des dépôts endomembraneux et mésangiaux avec un aspect de double contour. La formation de croissants épithéliaux, signant la prolifération cellulaire extracapillaire, est observée dans 10 à 15 % des cas et témoigne d'une gravité histologique supplémentaire. La GN de la cryoglobulinémie est caractérisée par une hypercellularité endocapillaire importante, constituée essentiellement de macrophages. Cette stase cellulaire s'accompagne dans près de 50 % des cas de thrombus intracapillaires obstruant la lumière vasculaire, qui sont très évocateurs de la cryoglobulinémie avec nécrose fibrinoïde et infiltrat à polynucléaires neutrophiles. En immunofluorescence, les dépôts endomembraneux et les thrombus intraluminaux (véritables « bouchons ») fixent les sérums anti-IgG et anti-IgM, et les sérums dirigés contre les fractions C3 et C4 du complément.

Pour les cryglobulines de type 1, l'histologie montre essentiellement une GNMP exsudative avec obstruction des capillaires glomérulaires par des thrombus, comme dans les cryoglobulinémies mixtes. L'étude en IF montre que les dépôts mésangiaux et endomembraneux, et les thrombus intracapillaires,

sont constitués exclusivement de l'immunoglobuline monoclonale qui compose le cryoprécipité. L'étude en microscopie électronique révèle une organisation microtubulaire ou fibrillaire.

Traitement et évolution

En l'absence de traitement spécifique, la néphropathie évolue souvent par poussées itératives, associant signes extrarénaux et aggravation de la fonction rénale, pouvant aboutir à l'insuffisance rénale terminale.

Les facteurs prédictifs de l'insuffisance rénale terminale sont une créatinine supérieure à 300 µmol/l au diagnostic, l'existence d'un syndrome néphrotique, le sexe masculin, l'importance de l'HTA [27].

Le traitement des cryoglobulinémies de type I repose sur la prise en charge de l'hémopathie sous-jacente visant à la disparition du composé monoclonal, soit par une chimiothérapie classique, soit par l'utilisation du rituximab dans les gammapathies monoclonales dites bénignes. La réponse clinique et immunologique est assez bonne après mise en route d'un traitement. La prise en charge thérapeutique repose donc essentiellement sur la caractérisation précise du clone cellulaire en cause, qu'il soit plasmocytaire (myélome ou plasmocytome), lymphoplasmocytaire (Waldenström) ou lymphocytaire (lymphome B), pour le choix de la combinaison thérapeutique qui conduira à l'élimination du composé monoclonal.

Pour les cryoglobulinémies de type II, la prise en charge est mixte, étiologique (souvent antivirale) et immunologique. Parallèlement à l'avènement de traitements antiviraux efficaces, la prise en charge thérapeutique de la cryoglobulinémie a été transformée depuis quelques années grâce à l'utilisation du rituximab [28]. Les nouveaux traitements anti-hépatite C restent à évaluer dans ce cadre. En ce qui concerne les cryoglobulinémies non liées à l'hépatite C, les données sont beaucoup plus parcellaires. Une étude rétrospective suggère néanmoins que l'association rituximab et corticoïdes est également le traitement le plus efficace, en comparaison avec les corticoïdes seuls ou l'association corticoïde et agents alkylants.

Purpura rhumatoïde

Le purpura rhumatoïde ou purpura de Schönlein-Henoch est une vascularite systémique des vaisseaux de petit calibre en rapport avec des dépôts immuns prédominants d'IgA. Il est caractérisé par l'association de signes cutanés, articulaires et gastro-intestinaux, qui peuvent survenir par poussées successives. Une atteinte rénale s'associe parfois à ces signes. La fréquence de cette atteinte est extrêmement variable selon les séries.

Le purpura rhumatoïde peut se manifester à tout âge (de 5 mois à 89 ans), mais atteint principalement l'enfant entre 3 et 15 ans. Chez l'enfant, l'incidence annuelle de cette maladie est de l'ordre de 6 à 22 cas pour 100 000 enfants par an. Il est beaucoup plus rare chez l'adulte où son incidence serait plutôt de l'ordre de 0,1 pour 100 000 adultes.

Tableau clinicobiologique

Le diagnostic de purpura rhumatoïde repose sur une association extrêmement évocatrice de signes cliniques. En 2010, l'EULAR (European League Against Rheumatism) a proposé une définition pour distinguer le purpura rhumatoïde des autres vascularites. Chez un enfant présentant un purpura ou des pétéchies prédominant aux membres inférieurs, au moins un des quatre critères suivants doit être présent : douleurs abdominales ; présence d'IgA à l'histologie ; arthrite ou arthralgie ; atteinte rénale. L'utilisation de ces critères a une sensibilité de 100 % et une spécificité de 87 % [29].

L'atteinte cutanée est quasi constante et inaugure le tableau clinique dans plus de deux tiers des cas [30]. Elle débute souvent par des lésions urticariennes, mais la lésion caractéristique est un purpura vasculaire symétrique, non prurigineux, prédominant aux zones de pression et aux extrémités, en particulier autour des chevilles et sur les fesses, mais qui peut s'étendre à l'ensemble du tégument. Il épargne généralement le tronc, l'abdomen, le visage et le cuir chevelu. Chez l'adulte, cette atteinte se complique de nécrose ou de bulles hémorragiques dans 35 % des cas, ce qui est exceptionnel chez l'enfant.

Les manifestations articulaires sont présentes dans deux tiers des cas et inaugurales dans un tiers des cas. Chez l'adulte, il s'agit plus souvent d'arthralgies que d'arthrites. Elles se traduisent par des oligoarthralgies d'horaire inflammatoire touchant principalement les chevilles et les genoux.

Les manifestations digestives sont fréquentes, variables en fonction des séries (en moyenne 66 % chez l'enfant et 50 % chez l'adulte), inaugurales dans 10 % des cas. Il s'agit de douleurs de type colique. Elles peuvent s'associer à une hémorragie digestive occulte (présence de sang dans les selles à la bandelette), mais parfois gravissime (hématémèse ou méléna), engageant le pronostic vital.

Il n'existe aucun signe biologique spécifique de la maladie. Le taux sérique d'IgA est élevé dans 60 % des cas, mais cela ne constitue en aucun cas un argument formel pour affirmer le diagnostic.

La biopsie cutanée en peau lésée d'une lésion récente montre une vascularite leucocytoclasique des vaisseaux dermiques avec nécrose fibrinoïde et infiltrat périvasculaire (capillaires et veinules postcapillaires)

fait de neutrophiles et de cellules mononucléées avec des noyaux pycnotiques et fragmentés (leucocytoclasie) et en immunofluorescence, dans la paroi des vaisseaux lésés, des dépôts granuleux d'IgA polyclonale, de C3 et fibrinogène.

Une atteinte rénale survient dans 20 à 54 % des cas de purpura rhumatoïde chez l'enfant et dans 45 à 85 % chez l'adulte. L'atteinte rénale survient généralement au cours du premier mois de la maladie, mais des anomalies urinaires peuvent être observées après plusieurs mois, parfois au cours d'une nouvelle poussée de purpura cutané. Il peut s'agir d'une IRA principalement sous la forme d'une GNRP. L'hématurie, le plus souvent microscopique, est le signe le plus constant. À cette hématurie peut s'associer une protéinurie de débit variable, pouvant être néphrotique [31].

Histologiquement, la néphropathie du purpura rhumatoïde est une néphropathie glomérulaire à dépôts d'IgA avec des dépôts de fibrine. L'examen en microscopie optique montre une grande diversité de type et de sévérité de lésions glomérulaires. Les lésions histologiques d'IRA sont variables (nécrose tubulaire, obstruction par hématurie), mais il s'agit surtout de GN prolifératives diffuses endo- et extracapillaires (classe IV). Le risque d'évolution vers l'IRCT chez l'enfant est en moyenne de l'ordre de 8 %, variable selon l'atteinte. Chez l'adulte, le risque de développer une IRC est de 8 à 68 %.

Traitement

Pour prévenir les complications rénales, les résultats des études utilisant les stéroïdes seuls chez l'enfant sont contradictoires, avec une méta-analyse montrant qu'il n'existe pas de différence significative pour la prévention de la néphropathie chez les enfants entre prednisone, placebo ou traitement symptomatique [32].

En ce qui concerne le traitement curatif pour des formes avec IRA, les recommandations actuelles proposent une prise en charge de type « vascularite à ANCA » (voir plus loin). Il a été récemment proposé un schéma de prise en charge selon l'importance de la protéinurie et l'atteinte histologique (Tableau 232.6) [30].

Tableau 232.6

Prise en charge thérapeutique des néphropathies du purpura rhumatoïde.

Atteinte histologique	Proteinurie < 1 g/j	Proteinurie 1–3 g/j	Protéinurie > 3 g/j
Classe I	Bloqueurs du SRA	Bloqueurs du SRA	Stéroïdes*
Classe II	Bloqueurs du SRA	± Protocole « Locatelli** »	Stéroïdes
Classe III	Bloqueurs du SRA	Protocole « Locatelli »	Stéroïdes
Classe IV	Stéroïdes	Stéroïdes ± CYC	Stéroïdes + CYC
Classe V	Conservateur	Conservateur	Conservateur

CYC : cyclophosphamide ; SRA : système rénine–angiotensine.

* Stéroïdes : 1 mg/kg/j pendant un mois puis diminution progressive.

** Locatelli : 3 cycles de 2 mois, comportant chacun des bolus de cyclophosphamide : 1000 mg J1, J2, J3 puis prednisolone per os : 0,5 mg/kg/48 h de J4 jusqu'à J60.

Glomérulonéphrite rapidement progressive sans dépôts d'immunoglobulines : vascularite à ANCA (voir Tableau 232.3)

Les GNRP sans dépôts d'immunoglobulines ou GN extracapillaires pauci-immunes compliquent soit une micropolyangéite (encore appelée polyangéite microscopique [MPA]), soit une granulomatose avec polyangéite (GPA), appelée autrefois syndrome de Wegener, soit une granulomatose éosinophile avec polyangéite (*eosinophilic granulomatosis with polyangiitis* [EGPA]), appelée autrefois syndrome de Churg et Strauss [10]. En revanche, elles ne s'intègrent pas dans le cadre des périartérites noueuses « classiques », qui touchent les vaisseaux de moyen calibre, qui sont responsables d'infarctus rénaux et non de glomérulopathies (Fig. 232.4). La valeur et la spécificité de ANCA est variable selon leurs caractéristiques (Tableau 232.7)

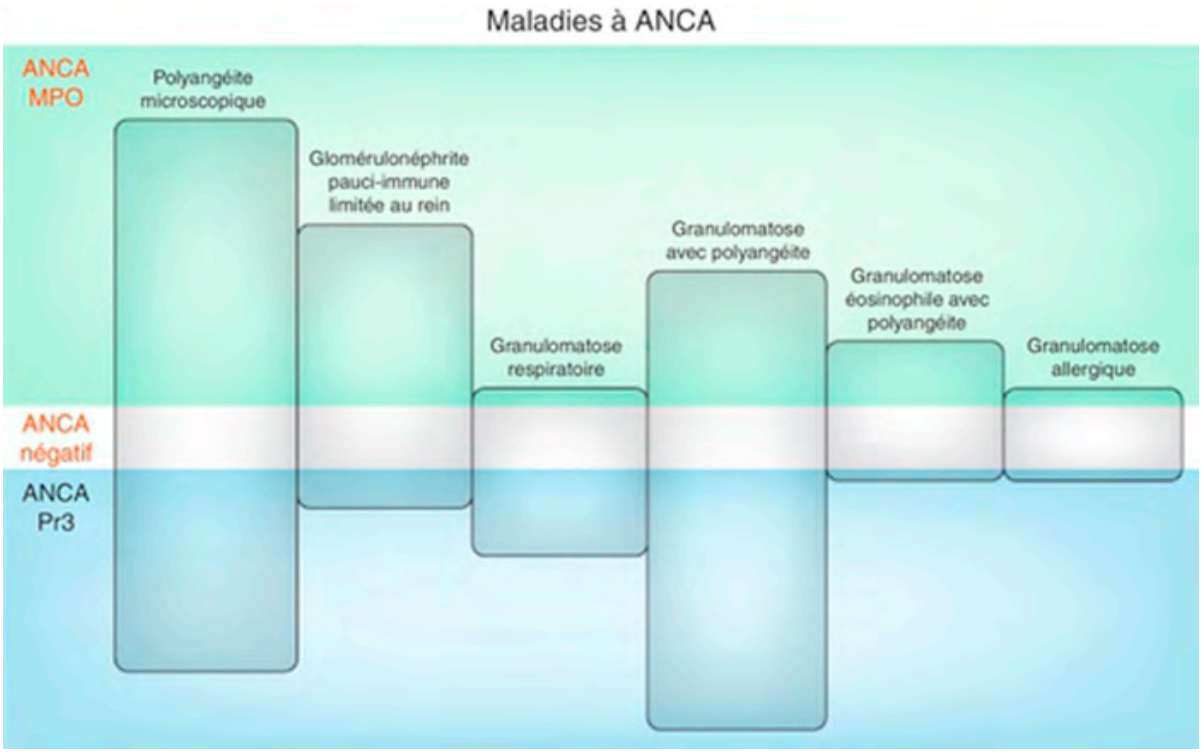


FIG. 232.4 **Part relative des types d'ANCA selon la pathologie présentée.**
ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
MPO : myélopéroxydase
Pr3 : Protéinase 3

Tableau 232.7

Valeurs d'ANCA dans la définition des micropolyangéites et des granulomatose avec polyangéite.

	Micropolyangéite	Granulomatose avec polyangéite
ANCA + (immunofluorescence) ANCA cytoplasmique ANCA périnucléaire	80 % 25 % 55 %	84 % 63 % 21 %
ANCA + dosage immunologique Anti-protéinase 3 Anti-myélopéroxydase	95 % 34 % 61 %	91 % 67 % 24 %

Micropolyangéite

Tableau clinicobiologique

Les vascularites nécrosantes de type MPA surviennent entre 40 et 60 ans avec une légère prédominance masculine [33]. Les atteintes sont bien sûr nombreuses, avec une prédominance pour les signes rénaux et pulmonaires. Les atteintes pulmonaires se caractérisent principalement par une dyspnée, mais aussi une hémoptysie avec un syndrome alvéolaire sur la radiographie. L'hémorragie pulmonaire peut avoir un pronostic défavorable. Il existe également souvent une asthénie, une perte de poids, de la fièvre, des arthralgies, un purpura et une atteinte neurologique (mono- ou multinévrite). L'atteinte rénale se traduit par un syndrome de GNRP. Dans 30 % des cas, les patients sont oliguriques au moment du diagnostic.

Au plan histologique, les MPA font partie des vascularites associées aux ANCA caractérisées par une vascularite nécrosante des petits vaisseaux (artérioles, capillaires et veinules) et pas ou peu de dépôts immuns (Fig. 232.5). Dans la peau, il existe une vascularite leucocytoclasique. Dans le rein, il peut exister des croissants. Une classification a été proposée pour mieux définir les atteintes rénales : plus de 50 % de

glomérules scléreux (classe sclérotique), plus de 50 % de prolifération extracapillaire (classe à croissants), plus de 50 % de glomérules normaux (classe focale), le reste étant considéré comme des classes mixtes.

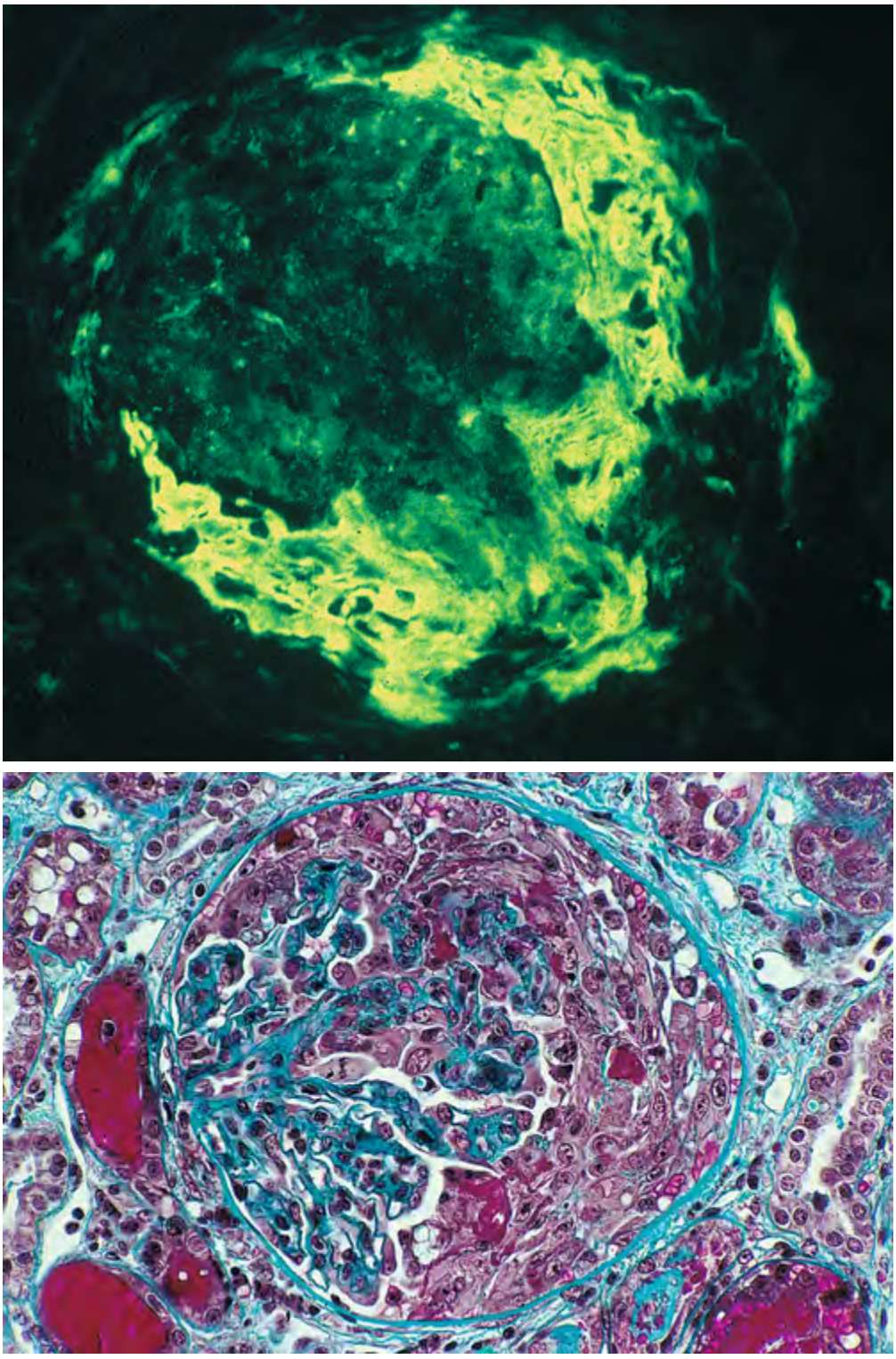


FIG. 232.5 Glomérulonéphrite extracapillaire lors de vascularites à ANCA.
A. L'examen en immunofluorescence, après marquage avec un anticorps antifibrine, met en évidence des dépôts de fibrine dans la chambre urinaire. **B.** L'examen en microscopie optique, après coloration par le trichrome de Masson, met en évidence la prolifération extracapillaire, composée de cellules épithéliales et de cellules inflammatoires, qui remplissent l'espace urinaire. À noter la présence d'une anse capillaire nécrosée avec dépôt de fibrine.

(Collection B. Mougenot, hôpital Tenon, Paris.)

Traitement et évolution

Même s'il n'y a pas de données actuelles, le pronostic est grave sans traitement, avec une mortalité de 90 % environ après 5 ans [34]. Le traitement par stéroïdes et cyclophosphamide, ou actuellement le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20 à la dose de 375 mg/m^2 par semaine pendant 4 semaines, ont modifié le pronostic avec une survie à 1 et 5 ans respectivement égale à 82 % et 76 % [35, 36]. Une IRCT survient dans environ 30 % des cas avec, dans ce cas, une mortalité de 50 %.

Le traitement d'attaque repose encore principalement sur le cyclophosphamide en association avec des stéroïdes. Si la créatinine est supérieure à 500 µmol/l au moment du diagnostic, l'adjonction d'échanges plasmatiques peut se discuter [37, 38]. Un point important est le traitement de maintenance, puisqu'un des principaux risques est la rechute. Classiquement, ce traitement de maintenance reposait sur l'utilisation d'azathioprine, mais une étude récente semble montrer une supériorité du rituximab [39]. Il faut aussi insister sur l'importance de la prévention des complications du traitement immunosuppresseur par une politique de vaccination, d'antibioprophylaxie, ou d'immunoglobulines en cas d'hypogammaglobulinémie avec une complication infectieuse. La toxicité du cyclophosphamide est de mieux en mieux gérée, mais il convient de prendre les mesures pour prévenir ces complications, en particulier sur les aspects urologiques et la reproduction.

Granulomatose avec polyangéite

La GPA est une vascularite auto-immune des petits vaisseaux dont les manifestations cliniques comprennent une vascularite nécrosante systémique, une inflammation granulomateuse nécrosante et une glomérulonéphrite nécrosante [40].

L'incidence annuelle de GPA est de 5 à 10 cas par million d'habitants avec la même fréquence chez les hommes et les femmes. Le pic d'incidence de la GPA se situe dans la 7^e décennie de la vie. La prévalence de GPA se situe entre 24 et 157 cas par million, nettement plus élevée parmi les Caucasiens, en particulier d'Europe du Nord.

Il a été rapporté des associations avec des causes infectieuses, environnementales, toxiques ou pharmacologiques et une part possible de prédisposition génétique [41]. Les facteurs déclenchants environnementaux sont la pollution, le tabac, des toxines ou des chimiques inhalés, l'exposition à des métaux comme le mercure ou le plomb. Pour les médicaments, ont été incriminés les antibiotiques (céfotaxime, minocycline), des antithyroïdiens, des anti-TNF (*tumor necrosis factor*), mais aussi la clozapine, la thioridazine, l'allopurinol, etc.

Tableau clinicobiologique

Les patients atteints de GPA cliniquement active peuvent présenter des signes généraux (fatigue, myalgie, arthralgie, anorexie, perte de poids et fièvre).

Les signes cutanés de vascularite leucocytoclasique sont un purpura, des ulcères cutanés et/ou de la gangrène. De façon plus évocatrice, le tableau peut comprendre des ulcères buccaux, des lésions granulomateuses orales, et des atteintes oculaires variées (épisclérite, sclérite, conjonctivite, kératite, uvéite, etc.). Il peut exister une exophtalmie en rapport avec un granulome rétro-orbitaire.

Les atteintes ORL sont fréquentes, avec une perte auditive neurosensorielle et de conduction, mais surtout des sécrétions nasales récurrentes, tachées de sang voire une épistaxis, des croûtes nasales, ou une ulcération nasale, de type granulomatose. Un scanner sinusien sans injection peut aider au diagnostic. L'atteinte des voies aériennes supérieures peut entraîner une sténose sous-glottique ou trachéale.

Les manifestations des voies respiratoires inférieures incluent la toux, la dyspnée, un stridor, une respiration sifflante. Cela peut aller jusqu'à l'obstruction des petites voies respiratoires et même un aspect de nécrose pulmonaire par une atteinte granulomateuse.

L'atteinte rénale présente une importance pronostique à court terme de premier plan, avec un tableau de GNRP sans particularité clinicobiologique.

Le diagnostic se fait sur un ensemble de signes cliniques, la positivité d'ANCA de type protéinase 3 et la présence d'un granulome sur un prélèvement histologique dans la mesure du possible.

Traitement et évolution

Le traitement se différencie entre induction et prévention des rechutes. Les traitements proposés sont schématiquement les mêmes que ceux décrits dans le paragraphe précédent (MPA) [35, 36, 39].

C'est le cas pour le traitement d'induction (association de stéroïdes d'abord par bolus intraveineux, de cyclophosphamide ou de rituximab).

Le traitement est particulièrement important puisque l'incidence des rechutes est importante. Deux types de traitement par azathioprine ou rituximab peuvent être proposés. Ce dernier vient de montrer sa supériorité dans une étude récente [39].

À côté des traitements adjuvants pour la prévention des complications des traitements, une prophylaxie par cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole 800 mg/160 mg) 3 fois par semaine est un traitement adjuvant qui peut réduire les taux de rechute et fournir de l'aide dans le maintien de la rémission clinique.

Le score *Five Factors Score* ou FFS est utilisé dans ce cadre comme pour d'autres vascularites. Les cinq facteurs (un point chacun) conférant un risque plus élevé du taux de mortalité sont les suivants : 1. un âge supérieur à 65 ans ; 2. des symptômes cardiaques ; 3. l'implication gastro-intestinale ; 4. une insuffisance rénale caractérisée par la créatinine sérique supérieure à 150 µmol/l ; et 5. l'absence de manifestations ORL [42].

Granulomatose éosinophile avec polyangéite

L'EGPA est l'une des vascularites les plus rares touchant les vaisseaux de petit et moyen calibres qui se caractérise par rapport aux autres vascularites par la présence d'un asthme sévère et d'une hyperéosinophilie [43, 44]. Sa prévalence varie de 10,7 à 13 cas/million d'habitants, avec une incidence annuelle de 0,5 à 6,8 nouveaux cas/million d'habitants. L'EGPA peut se produire à tous les âges, avec un âge moyen au moment du diagnostic de 48 ans, sans prédominance sexuelle. Elle se caractérise par la présence d'une vascularite nécrosante avec des infiltrats éosinophiles dans les tissus et des granulomes. Il est rare d'identifier les trois lésions chez le même patient. Le diagnostic d'EGPA repose principalement sur des paramètres cliniques dont les critères spécifiques ont été établis (Tableau 232.8).

Tableau 232.8

Critères diagnostiques des granulomatoses éosinophiles avec polyangéite (4 critères doivent être présents).

Asthme
Éosinophilie
Antécédents d'allergie
Infiltrats pulmonaires non fixés
Anomalies sinusiennes
Éosinophiles extravasculaires

Une autre caractéristique est son association chez environ 30 à 40 % des patients à des ANCA de type MPO. L'hyperéosinophilie est souvent supérieure à 1500/mm^3, avec une valeur moyenne entre 4000 et 8000/mm^3. Divers agents environnementaux ont été impliqués dans l'apparition d'une EGPA, y compris des agents infectieux, des médicaments, une désensibilisation ou une vaccination.

Traitement et évolution

Le traitement de l'EGPA repose encore principalement sur les corticoïdes et, si nécessaire, sur des médicaments immunosuppresseurs, en particulier le cyclophosphamide.

La survie globale des patients EGPA est bonne, égale à 97 % à 5 ans, malgré la fréquence importante de rechute. Cependant, tous les patients n'ont pas le même pronostic, car il dépend du degré initial d'extension de la maladie et du type d'atteinte. L'utilisation du score FFS est là aussi utile [42].

Insuffisance rénale aiguë d'origine vasculaire

Il s'agit d'un groupe très hétérogène que l'on peut résumer selon la taille du vaisseau atteint : entre petits vaisseaux – syndrome hémolytique et urémique/emboles de cholestérol/néphroangiosclérose maligne – ; et gros vaisseaux – thrombose artérielle rénale.

Dans tous les cas, le signe clinique le plus important et en première ligne est l'hypertension artérielle.

Syndrome hémolytique et urémique

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) fait partie des microangiopathies thrombotiques (MAT). La MAT est un syndrome anatomoclinique qui se caractérise par l'association d'une anémie hémolytique mécanique, d'une thrombopénie périphérique et de lésions thrombotiques des microvaisseaux. Ces microthromboses diffuses, expliquant la thrombopénie, créent des résistances au passage des globules rouges qui se fragmentent en schizocytes. Les thromboses peuvent toucher préférentiellement le cerveau et le rein, mais aussi le cœur et pratiquement tous les autres organes vitaux.

Une première étape nécessite de distinguer, parmi les MAT, le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), le SHU et les autres causes. Le PTT a un début souvent brutal, avec le développement de thromboses artériolaires ou capillaires dans le cerveau, le cœur et d'autres organes. L'hypertension et l'insuffisance rénale sévère sont rares. Cette maladie est due à une carence congénitale ou acquise en ADAMTS13, protéase du facteur de von Willebrand.

Le SHU est une entité différente où l'atteinte rénale est prédominante [45]. Elle se distingue également schématiquement entre les formes typiques postinfectieuses, précédées souvent d'une diarrhée hémorragique, et les formes atypiques. Dans tous les cas, la pathogénie du SHU est une lésion endothéliale.

Tableau clinicobiologique

Le SHU est une maladie rare dont l'incidence annuelle chez l'adulte a été estimée à environ 0,1 cas pour 100 000. Les symptômes les plus fréquents comprennent une asthénie, des troubles psychiques, un purpura, des hémorragies, des douleurs abdominales et de la fièvre. Une diarrhée volontiers sanglante peut précéder de quelques jours les signes généraux. La diarrhée est évocatrice d'une infection par une entérobactérie pathogène, mais peut se voir chez des patients non infectés par ischémie colique. Les troubles neurologiques centraux peuvent aller jusqu'à un tableau de confusion avec des déficits focaux (moteurs, aphasie, troubles visuels), des crises convulsives et un coma [45].

L'atteinte rénale est caractérisée par une hématurie microscopique, plus rarement macroscopique, et une protéinurie. L'IRA, souvent oligoanurique, associée habituellement à une HTA sévère, complique 10 à 20 % des cas des SHU de l'adulte. L'examen du fond d'œil peut retrouver un œdème papillaire, des hémorragies rétiniennes et du vitré.

Un tableau de SHU nécessite des explorations (Tableau 232.9).

Tableau 232.9

Explorations nécessaires en cas de tableau de syndrome hémolytique et urémique.

– NFS plaquettes, réticulocytes, schizocytes
– Haptoglobine, LDH ; test de Coombs ; TP, TCA
– Urée, créatinine, ionogramme sanguin, protéinurie, ECBU
– Fond d'œil, ECG, IRM cérébrale
– Coproculture ; recherche de vérotoxine dans les selles (PCR) ; sérodiagnostic des entérobactéries
– Dosage de la protéase du facteur de Willebrand ; et dosage du complément sérique (C3, C4, CH50)
– Étude du facteur H et du facteur I (dosage antigénique, dosage d'activité, séquençage du gène)
– Étude de la protéine MCP (CD46) sur les leucocytes
– Recherche de facteurs antinucléaires et d'anticorps anti-ADN
– Sérothèque, plasmathèque
– Ponction biopsie rénale (éventuellement transjugulaire)

ECBU : examen cytobactériologique des urines ; ECG : électrocardiogramme ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; LDH : lactates déshydrogénases ; PCR : *polymerase chain reaction* ; TCA : temps de céphaline activé ; TP : temps de prothrombine.

L'anémie hémolytique microangiopathique est de type mécanique avec fragmentation des hématies sur les microagrégats obstruant les petits vaisseaux, aboutissant à la formation d'hématies fragmentées ou schizocytes. Il existe une augmentation des réticulocytes, des LDH sériques et de la bilirubine non conjuguée. L'haptoglobine sérique est diminuée. La thrombopénie est constante, parfois très profonde.

Une baisse du complément sérique (CH50, C3 et C4) a été observée chez certains malades. Un dosage des différents composants du complément, dont le facteur H, le facteur I et la protéine MCP, doit être effectué avant toute transfusion de plasma.

La biopsie rénale au cours du SHU a un intérêt diagnostique et pronostique. En cas de thrombopénie, la voie transjugulaire peut être utilisée. Les lésions glomérulaires typiques associent un gonflement des cellules endothéliales et un élargissement de l'espace sous-endothélial qui réduit le diamètre des capillaires glomérulaires. Des thrombus composés de plaquettes et de fibrine obstruent ces capillaires. Les lésions artériolaires et artérielles sont constituées de thromboses avec des agrégats plaquettaires et de fibrine, associées à une prolifération cellulaire intimale (Fig. 232.6). Contrairement aux angéites nécrosantes, il n'y a pas de réaction inflammatoire autour de la paroi vasculaire. L'existence d'une nécrose tubulaire aiguë est de meilleur pronostic.

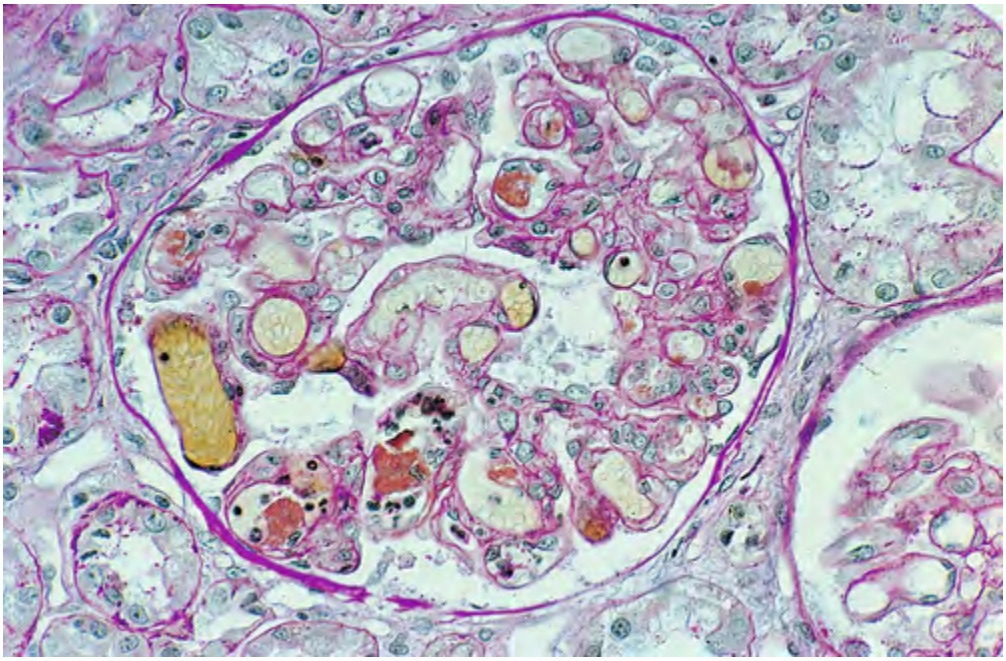


FIG. 232.6 Syndrome hémolytique et urémique.
Coloration par le trichrome de Masson. Les cellules endothéliales sont turgescentes, avec présence de dépôts sous-endothéliaux et de thrombus intracapillaires.
(Collection B. Mougenot, hôpital Tenon, Paris.)

Étiologies

Les deux formes principales dans le cadre de ce chapitre sont les SHU typiques et les SHU atypiques.

Formes typiques postinfectieuses

L'incidence du SHU postinfectieux est particulièrement importante chez l'enfant mais existe aussi chez l'adulte et même chez le sujet âgé, et justifie la recherche systématique de la shigatoxine dans les selles des patients présentant un SHU [45]. L'intervalle entre l'ingestion de l'aliment contaminé et la survenue de la diarrhée varie de 2 à 12 jours. La cause prédominante du SHU dans le monde est l'infection par *E. coli* O157:H7 (environ 70 % des cas) qui induit typiquement une diarrhée non sanglante initialement puis sanglante. Des tests commerciaux sont disponibles pour la détection directe de la shigatoxine, éventuellement pour des souches différentes du O157:H7.

L'IRA est souvent sévère, oligoanurique, associée à une HTA, parfois un œdème pulmonaire [46]. La protéinurie est habituellement entre 1 et 2 g/24 h, mais peut être néphrotique. La biopsie rénale permet de reconnaître les formes avec atteinte artériolaire prédominante, de pronostic plus défavorable que les formes avec atteinte glomérulaire exclusive ou prédominante.

Outre les infections par entérobactéries pathogènes sécrétant la shigatoxine, d'autres infections bactériennes peuvent se compliquer de SHU par un mécanisme différent. C'est le cas des SHU à pneumocoque ou après infection virale (par exemple entérovirus, VIH ou cytomégalovirus).

Syndromes hémolytiques et urémiques atypiques

À côté des SHU postinfectieux, il a été décrit des SHU atypiques sans prodrome évident qui représentent environ 20 % des SHU de l'enfant. Un lien clair a été établi entre ces SHU atypiques et des mutations des gènes codant pour des protéines régulatrices de la voie alterne du complément. Ces anomalies de régulation de la voie alterne peuvent être associées à une hypocomplémentémie avec une baisse du C3. Celle-ci est cependant inconstante et n'est pas nécessaire au diagnostic. Les principales protéines en cause sont le facteur H (mutation du gène ou anticorps antifacteur H), le facteur I et la protéine CD46 [47] (Tableau 232.10)

Tableau 232.10

Principales causes des syndromes hémolytiques et urémiques.

Infections	**Médicaments**
Bactéries	Chimiothérapies
E. coli (surtout O157:H7)	Ciclosporine, tacrolimus
Shigella dysenteriae de type I	Contraceptifs oraux
Salmonella typhi	Quinine
Streptococcus pneumoniae	Ticlopidine, clopidogrel
Campylobacter jejuni	**Autres**
Yersinia pseudo-tuberculosis	Greffe de moelle
Virus	Cancers métastasés
Toga virus (rubéole)	Lupus
Coxsackie virus	Crise aiguë sclérodermique
Échovirus	Hypertension artérielle maligne
Rotavirus	**Formes familiales**
Virus influenza	
Virus d'Epstein-Barr	
VIH	
Grossesse	
Prépartum	
Post-partum	

Autres étiologies

Un déficit en ADAMTS-13, qui caractérise le PTT, peut se compliquer d'une atteinte rénale, limitée à une protéinurie, et une insuffisance rénale modérée peut être observée dans 20 à 30 % des cas.

Le SHU de la grossesse survient habituellement au cours du 3e trimestre de grossesse et pose des problèmes diagnostiques avec certaines formes de prééclampsie et de syndrome HELLP (*Haemolysis, Elevated Liver enzymes Low Platelet count*). Les signes de CIVD sont habituellement présents dans la prééclampsie. Le SHU peut aussi apparaître dans le post-partum avec un intervalle libre de quelques semaines à quelques mois. Ce SHU du post-partum est souvent plus sévère que celui qui survient au cours de la grossesse, avec une évolution fréquente vers l'IRCT.

Beaucoup d'autres causes ont été retrouvées que nous ne ferons que citer ici. Il s'agit d'affections malignes, comme les leucémies aiguës promyélocytaires, les cancers de la prostate, des carcinomes gastriques ou pancréatiques. Le SHU peut être en rapport avec la maladie elle-même ou son traitement par chimiothérapie (mitomycine C, gemcitabine, cisplatine, bléomycine, ou la vinblastine). Des SHU ou PTT parfois sévères ont aussi été rapportés après allogreffe de moelle.

De très nombreux médicaments ont aussi été mis en cause. Il peut s'agir des inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) de l'interféron α, du clopidogrel et de la quinine. Des formes de MAT rénales sont actuellement rapportées avec les nouveaux anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor* ; bevacizumab), ou inhibiteurs de la tyrosine kinase du VEGF (sunitinib).

Enfin, un SHU peut survenir au cours du LED ou du syndrome des antiphopholipides (SAPL) avec parfois des auto-anticorps dirigés contre la protéase du facteur de Willebrand. Dans le cadre du SAPL, des thromboses capillaires glomérulaires peuvent être associées aux microthromboses artérielles ou artériolaires.

Traitement

Le traitement repose sur la prise en charge de l'insuffisance rénale qui impose une surveillance très précise de l'état d'hydratation pour éviter la surcharge hydrosodée et les épisodes d'HTA et d'œdème pulmonaire. En cas de surcharge, des diurétiques à forte dose type furosémide par voie intraveineuse peuvent être utilisés. Le recours à la dialyse peut être nécessaire. L'HTA doit être traitée avec des agents vasodilatateurs, en particulier par des bloqueurs du système rénine-angiotensine, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et/ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans). Ils permettent de contrôler l'HTA, de diminuer l'ischémie rénale et la composante mécanique de l'hémolyse. L'objectif tensionnel est très strict, ne dépassant pas 120 mmHg de systolique.

En cas de diarrhée aiguë sanglante, les patients doivent être admis à l'hôpital et isolés. Les antibiotiques ne doivent pas être administrés à ces patients en raison du risque d'augmenter la fréquence du SHU, probablement en relation avec l'augmentation de la lyse bactérienne. De même, il n'est pas recommandé d'administrer des agents inhibiteurs de la motilité digestive.

Il est recommandé d'entreprendre rapidement des perfusions de plasma ou des échanges plasmatiques avec du plasma frais comme liquide de substitution.

Si l'efficacité des échanges est bien démontrée pour le PTT, leur efficacité au cours du SHU post-diarrhée ou lié à des toxiques médicamenteux reste incertaine [48]. L'intérêt des échanges plasmatiques dans les SHU atypiques liés à un déficit en facteur H, facteur I ou protéine CD46 est probable. Il semble que les échanges plasmatiques quotidiens doivent être continués jusqu'à ce que le chiffre de plaquettes soit stabilisé et normal. Le taux de LDH qui reflète à la fois l'ischémie tissulaire et l'hémolyse est également un bon marqueur de la réponse au traitement.

Dans les formes atypiques, un traitement par un anticorps monoclonal anti-C5, l'éculizumab, a complétement modifié le pronostic [49].

Le SHU de l'adulte a un pronostic variable selon la cause. Certaines séries rapportent une mortalité immédiate de 12,5 % chez les patients ayant un SHU de novo, et une récupération excellente de la fonction rénale dans plus de 70 % des cas. Les SHU postinfectieux ne récidivent pas. En revanche, ceux liés à un déficit en facteurs régulateurs de la voie alterne du complément récidivent fréquemment et peuvent conduire à l'IRCT.

Néphroangiosclérose maligne

La pathogénie de l'HTA maligne au cours de la néphroangiosclérose maligne fait intervenir avant tout une sécrétion importante de rénine et la génération d'angiotensine II intrarénale et systémique. Il pourrait s'agir d'une maladie primitive de la cellule endothéliale ou de la cellule musculaire lisse artérielle [50].

Tableau clinicobiologique

La néphroangiosclérose maligne se manifeste par une HTA maligne avec une pression artérielle diastolique supérieure à 130 mmHg, et un retentissement viscéral. Elle peut survenir spontanément mais fait suite le plus souvent à une HTA ancienne pas ou mal contrôlée, quelle qu'en soit l'étiologie. Si elle complique l'évolution d'une glomérulonéphrite chronique, elle marque souvent l'IRCT.

Cliniquement, les troubles visuels sont fréquents, pouvant aller jusqu'à la cécité. Les lésions au fond d'œil montrent une rétinopathie de stade IV avec des hémorragies, des exsudats et un œdème papillaire. L'encéphalopathie hypertensive est parfois au premier plan, avec des céphalées, une confusion, une somnolence, voire un coma, avec des convulsions généralisées ou une hémorragie cérébroméningée. Une insuffisance ventriculaire gauche, liée à l'augmentation des résistances vasculaires périphériques, peut entraîner un œdème pulmonaire.

L'atteinte rénale est marquée par une IRA ou rapidement progressive, pouvant devenir oligoanurique. Le plus souvent, les malades signalent une phase polyuropolydipsique précédant leur hospitalisation, associée à une asthénie et à un amaigrissement, avec de véritables états cachectiques. La protéinurie est minime et il n'y a pas d'hématurie.

Au plan biologique, une anémie hémolytique de type microangiopathique est fréquente, avec une thrombopénie souvent absente ou peu marquée. Une augmentation des enzymes musculaires peut témoigner de l'ischémie musculaire due à la vasoconstriction périphérique. Le volume plasmatique est souvent diminué du fait de la polyurie induite par l'HTA, avec une rénine plasmatique constamment extrêmement élevée.

Après contrôle de l'HTA et des troubles de l'hémostase, une biopsie rénale peut être pratiquée pour éliminer une maladie rénale sous-jacente. Hors de toute pathologie sous jacente, elle montre des lésions caractéristiques d'endartérite proliférative majeure touchant les artères interlobulaires et surtout les

artérioles pré- et postglomérulaires. La prolifération intimale des cellules musculaires lisses aboutit à la formation des lésions en « bulbe d'oignon ». De façon plus caractéristique, une nécrose des cellules musculaires lisses et des infiltrats de fibrine dans la paroi vasculaire peuvent être observés, constituant les lésions de nécrose fibrinoïde. Une nécrose fibrinoïde de l'artériole afférente, éventuellement étendue au glomérule, est très caractéristique de la néphroangiosclérose maligne et n'est pas observée dans les autres néphropathies vasculaires.

Traitement

Le traitement de l'IRA au cours de l'HTA maligne fait essentiellement appel au traitement antihypertenseur avec, comme traitement de choix, les bloqueurs du système rénine-angiotensine associés à d'autres vasodilatateurs [51]. Une expansion volémique doit être associée car l'hypotension brutale à l'introduction des IEC/sartans liée à l'hypovolémie peut entraîner une ischémie rétinienne rénale ou cérébrale. Il convient aussi d'éviter les diurétiques. La normalisation de la pression artérielle peut s'accompagner initialement d'une aggravation de l'insuffisance rénale, mais elle est cependant indispensable pour prévenir l'installation de nouvelles lésions artériolaires. Cette aggravation à court terme n'empêche pas une amélioration à long terme de la fonction rénale en quelques semaines ou quelques mois, permettant parfois d'interrompre le traitement par dialyse.

Emboles de cholestérol

Le syndrome des emboles de cholestérol est en relation avec la migration souvent multiple du contenu des plaques d'athérosclérose (en particulier les cristaux de cholestérol) à partir d'une artère à large calibre vers des artères de petits ou moyens calibres entraînant des signes en relation avec l'obstruction directement, mais aussi en raison de la réaction inflammatoire secondaire [52].

L'atteinte rénale peut se voir en cas d'atteinte de l'aorte descendante avec des signes cutanés (livedo, orteils bleus). Une atteinte de l'aorte ascendante sera plutôt associée à des signes neurologiques, même si des atteintes sous-ombilicales peuvent se voir.

Tout ceci est souvent associé à des signes non spécifiques en relation avec une réponse inflammatoire aiguë non spécifique entraînant des signes cliniques généraux (fièvre, malaise) et biologiques (éosinophilie, augmentation de la vitesse de sédimentation).

Physiopathologie

Les éléments clés pour le développement du syndrome des emboles de cholestérol sont la présence d'une plaque dans un vaisseau de large calibre ; une rupture de la plaque spontanée, traumatique, ou iatrogène ; des emboles de débris de la plaque ; un blocage et une occlusion secondaire dans des artères de petit à moyen calibre de 100 à 200 nm, entraînant une occlusion mécanique ; une réponse inflammatoire à corps étranger ; suivis d'une insuffisance d'organe.

Dans une étude autopsique, le risque d'embolie était plus marqué selon l'érosion de la plaque aortique : 1,3 % chez les patients avec une plaque modérément érodée contre 12,3 % des patients avec une érosion sévère. L'aorte abdominale et les artères iliofémorales sont les sources les plus fréquentes d'emboles, puisque les plaques sont plus érosives à leur niveau. Une bonne exploration du caractère érosif peut être réalisée par échographie transœsophagienne (ETO) suivie d'une tomodensitométrie (TDM) et/ou d'une IRM. Avec d'ETO, une épaisseur supérieure de la plaque à 4 mm est une élément prédictif important.

Les embolies de cholestérol surviennent habituellement chez des hommes de plus de 50 ans, ayant des facteurs de risques cardiovasculaires, hypertendus (environ 70 % des cas) et porteurs d'un athérome symptomatique (environ 70 % des cas). Elles sont habituellement déclenchées par un cathétérisme artériel, surtout s'il y a eu angioplastie, par une chirurgie cardiaque ou artérielle, ou encore par un traitement anticoagulant ou fibrinolytique. Dans 20 à 40 % des cas, on ne retrouve pas de facteur déclenchant. Les embolies de cholestérol peuvent survenir rapidement après le facteur déclenchant, mais elles surviennent en fait volontiers plusieurs semaines après. Le risque de développer des emboles de cholestérol est résumé dans le Tableau 232.11.

Tableau 232.11

Risque d'embolie de cholestérol selon la situation clinique.

Contexte clinique	Type d'étude	Incidence d'emboles (%)
Spontané	Clinique	0,79–3,4
Cathétérisme cardiaque	Clinique	1,4–1,9
Angioplastie coronaire	Clinique	0,6
Chirurgie cardiaque	Autopsie	≤ 22
Après angiographie aortique	Autopsie	≤ 20
Après résection d'anévrisme aortique	Autospique	≤ 70

Tableau clinicobiologique

Les symptômes observés dépendent bien sûr des organes atteints. Les organes le plus souvent atteints sont le cerveau, les reins, le tube digestif, la peau et les muscles des extrémités inférieures.

En ce qui concerne l'atteinte rénale, des emboles étaient présents dans une étude autopsique chez 6,9 % des patients âgés de plus de 60 ans (seuls 3 avaient un diagnostic prémortem). Une augmentation de la créatinine et une protéinurie sont les signes le plus souvent retrouvés (83 et 54 % des cas respectivement). Le tableau est souvent associé à une HTA difficile à contrôler. Une évolution vers l'IRC a été notée chez plus de 30 % des patients à 2 ans avec un très mauvais pronostic vital (83 % et 75 % de survie à un et à 2 ans respectivement).

Le diagnostic est évoqué par l'interrogatoire (antécédents, geste endovasculaire, traitement anticoagulant) associé à des signes évocateurs d'une atteinte cérébrale (amarause), digestive (douleur, diarrhée sanglante dans 20 à 50 % des cas), cutanée dans 35 à 95 % des cas (orteils bleus, livedo réticulaire, gangrène, ulcération, purpura, etc.). Le diagnostic repose donc sur une association avec des signes généraux, des douleurs musculaires, un syndrome inflammatoire et une hyperéosinophilie (80 % des cas) dans un contexte évocateur et des signes cliniques décrits ci-dessus.

L'atteinte rénale associe une IRA qui nécessite le recours à la dialyse dans 50 % des cas ; une protéinurie, inconstante, presque toujours inférieure à 3 g/j ; rarement, une hématurie microscopique (20 % des cas environ) ; et une majoration de l'hypertension artérielle chez 75 % des patients environ, souvent associée à une défaillance ventriculaire gauche, et parfois une HTA maligne.

À cette IRA peuvent s'associer des signes témoignant de la diffusion de la maladie avec une atteinte cutanée fréquente (plus de 70 % des cas) et particulièrement évocatrice. Il peut s'agir d'un livedo, prédominant habituellement aux membres inférieurs, de plaques pourpres sur la face plantaire des orteils et éventuellement sur les talons ou le bord externe des pieds, voire de plages de nécrose. L'atteinte rétinienne, présente dans 10 % des cas environ, est également très caractéristique, avec des cristaux visibles au fond d'œil. L'atteinte musculaire se traduit par des myalgies intenses associées à une élévation des enzymes musculaires. Les localisations digestives peuvent être responsables de douleurs abdominales avec troubles du transit, d'ulcérations gastro-intestinales, d'hémorragies digestives, d'infarctus intestinaux, de pancréatite. Les atteintes du système nerveux central sont responsables de manifestations cliniques diverses comme un syndrome confusionnel, des déficits focaux, transitoires ou permanents, des crises convulsives, des atteintes médullaires avec paraplégie habituellement définitive. À ces signes cliniques s'associe presque constamment une profonde altération de l'état général.

Les examens biologiques ont peu de valeur diagnostique. Un syndrome inflammatoire est habituel, avec une hyperleucocytose supérieure à 10 000/mm^3 dans 30 % des cas. Une éosinophilie supérieure à 500/mm^3 est présente dans 50 à 70 % des cas. Le complément est le plus souvent normal. La cholestérolémie n'a aucune valeur diagnostique.

Lorsque le diagnostic clinique est hésitant, l'examen essentiel est la mise en évidence des cristaux de cholestérol dans un fragment de tissu. Chez les patients ayant une IRA, lorsque les biopsies cutanée et éventuellement musculaire sont négatives, la biopsie rénale permet en règle générale d'affirmer le diagnostic. Elle met en évidence des cristaux de cholestérol qui siègent dans les lumières des petites artères et se présentent comme des fentes biconvexes en forme d'aiguilles optiquement vides (Fig. 232.7).

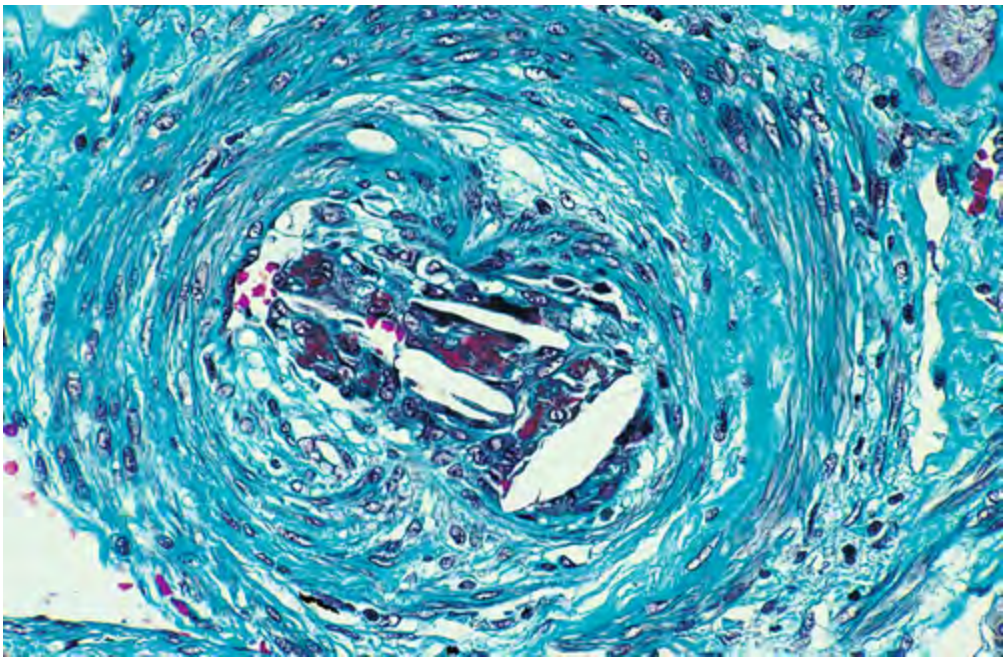


FIG. 232.7 Embolies de cholestérol.
Coloration par le trichrome de Masson. Dans cette artériole, les cristaux de cholestérol apparaissent sous forme de fentes lancéolées optiquement vides, entourées d'une réaction intimale.
(Collection B. Mougenot, hôpital Tenon, Paris.)

Traitement

Il n'y a pas de traitement spécifique des embolies de cholestérol [53]. À 6 mois, la survie est de l'ordre de 60 % et la survie rénale d'environ 25 %. À côté du traitement symptomatique, l'utilisation de corticoïdes a été proposée et est en cours d'évaluation. Il en est de même pour l'utilisation des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase qui pourraient avoir un effet favorable, en stabilisant la plaque d'athérome.

Il est essentiel d'essayer d'empêcher la récidive des embolies de cholestérol en proscrivant définitivement tout traitement anticoagulant, et en s'abstenant de tout cathétérisme artériel.

Sclérodermie

Les IRA compliquant une sclérodermie surviennent pratiquement toujours chez un patient ayant une sclérodermie connue et posent en règle générale peu de problèmes diagnostiques [54]. Elles peuvent survenir chez 10 à 40 % des malades sclérodermiques.

Elles s'intègrent dans le cadre des « crises aiguës sclérodermiques » qui associent une dégradation rapide de la fonction rénale, avec IRA souvent oligurique ; une hypertension artérielle accélérée ou maligne ; et une atteinte du système nerveux central [55]. Elles se manifestent aussi par une majoration des signes viscéraux, une altération de l'état général, un syndrome inflammatoire qui peuvent précéder la « crise vasculorénale ». La prise d'AINS ou de corticoïdes a été incriminée comme facteur déclenchant. Les lésions au fond d'œil sont constantes, avec nodules dysoriques et/ou décollement de rétine, non corrélées avec le niveau de la pression artérielle.

La biopsie rénale montre des lésions essentiellement vasculaires, touchant surtout les artères interlobulaires, siège d'une endartérite proliférante ou fibreuse circonférentielle réduisant la lumière vasculaire. L'endartère est infiltrée par un matériel mucoïde, assez caractéristique de la sclérodermie ou par un matériel fibrinoïde.

Le traitement repose sur un contrôle strict de l'HTA. Les bloqueurs du système rénine-angiotensine, IEC ou sartans, occupent une place essentielle dans ce traitement, car il y a toujours une stimulation très importante du système rénine-angiotensine. Cependant, il est presque toujours nécessaire d'y associer d'autres classes d'antihypertenseurs et notamment des diurétiques de l'anse et des vasodilatateurs puissants de type minoxidil.

Le pronostic de l'IRA au cours de la sclérodermie, autrefois catastrophique, reste péjoratif ; la mortalité peut atteindre 50 % la première année, par accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque ou cachexie.

Thrombose des artères rénales

Il s'agit de toute façon d'un groupe hétérogène qui se caractérise par l'arrêt brutal de la circulation dans un ou des territoires rénaux [56].

L'occlusion d'une artère rénale survient le plus souvent chez des sujets qui ont une sténose athéromateuse serrée de cette artère. Dans ce cas, la thrombose est habituellement soit asymptomatique, soit responsable de l'aggravation aiguë d'une IRC. La thrombose ou l'embolie du tronc d'une artère rénale saine est beaucoup plus rare. Elle peut compliquer une maladie cardiaque emboligène, une dissection aortique, un traumatisme lombaire, une décélération brutale, une thrombose aortique, un cathétérisme de l'artère rénale, ou une anomalie prothrombogène de l'hémostase.

Les facteurs de risque sont variables selon que l'étiologie est cardiaque (phénomène embolique) avec des sujets plus âgés, avec antécédents d'HTA ou de cardiopathie ischémique ou rythmique. Il faut cependant noter que les autres facteurs de risque cardiovasculaires (diabète, tabagisme) ne sont pas plus fréquents.

Le tableau clinique associe dans plus de 95 % des cas des douleurs abdominales et/ou lombaires et dans 50 % des cas une HTA en particulier diastolique non contrôlée [57]. Il existe aussi une hématurie macroscopique inconstante et un syndrome fébrile. Il faut aussi noter que des signes digestifs (nausées, vomissements) sont présents dans plus de 20 % des cas. Lorsque l'obstruction est bilatérale ou qu'il existe un rein fonctionnel unique, le tableau biologique comporte une IRA qui est rapportée dans 40 % des cas et dont l'importance est variable selon l'importance du territoire atteint. L'IRA est associée à une augmentation des LDH (lactates déshydrogénases) dans 90 % des cas et une augmentation de la CRP dans 75 % des cas.

Le diagnostic est évoquée sur les données de l'écho-Doppler mais doit être confirmé par un examen avec produit de contraste (scanner et surtout artériographie) qui précise l'atteinte et peut dans certains faire partie de la thérapeutique [58].

La plupart des études insistent sur l'importance d'un examen tomodensitométrique injecté chez les patients présentant la triade évocatrice de douleurs persistantes (flanc, abdomen, lombes) avec une augmentation des LDH et une hématurie. Dans une étude portant sur 94 patients adultes, une origine cardiaque était retrouvée dans 25 % des cas et une lésion artérielle rénale dans 30 %, alors qu'un état d'hypercoagulabilité était noté dans 15 %. Aucune cause spécifique n'était retrouvée dans 27 cas.

Les diagnostics différentiels sont principalement les pyélonéphrites aiguës, avec un aspect évocateur sur le scanner injecté qui va montrer la persistance d'un liseré cortical perfusé en cas d'infarctus.

La prise en charge thérapeutique dépend du mécanisme sous-jacent. Une cardiopathie emboligène devra être traitée en association avec un traitement anticoagulant efficace. Il en est de même en cas d'hypercoagulabilité.

Une lésion artérielle (fibrodysplasie, lyse de la média, dissection) doit faire rechercher des localisations dans d'autres territoires, en particulier neurologiques, et l'association à des syndromes généraux type Marfan ou Elher-Danlos. Leur prise en charge soit par voie endovasculaire soit par des thérapeutiques spécifiques doit être discutée avec des équipes de référence.

Thrombose des veines rénales

La thrombose des veines rénales est une complication classique et non exceptionnelle des syndromes néphrotiques secondaires à une glomérulonéphrite extramembraneuse et une complication plus rare des syndromes néphrotiques d'autre étiologie [59]. Elle peut également compliquer un traumatisme lombaire, une compression extrinsèque, un cancer du rein avec extension aux veines rénales, une grossesse ou la prise d'estroprogestatifs, une déshydratation aiguë chez l'enfant [60]. Elle reste une cause très exceptionnelle d'IRA. Lorsque la thrombose est responsable d'une IRA, le tableau clinique peut être bruyant, avec douleur lombaire, gros rein, hématurie macroscopique, et douleur testiculaire chez l'homme. Il peut être au contraire silencieux avec simplement détérioration rapide de la fonction rénale.

Si le Doppler peut être utile, l'angio-IRM semble très performante pour le diagnostic de thrombose des veines rénales.

Le traitement est symptomatique et repose sur l'anticoagulation. Quelques patients ont été traités avec succès par fibrinolytiques.

Références

[1] Eison T.M., Ault B.H., Jones D.P., et al. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children : clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2011;26(2):165–180.

[2] Ahn S.-Y., Ingulli E. Acute poststreptococcal glomerulonephritis : an update. *Curr Opin Pediatr.* 2008;20(2):157–162.

[3] Carapetis J.R., Steer A.C., Mulholland E.K., Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(11):685–694.
[4] DREAM Trial Investigators, Bosch J., Yusuf S., Gerstein H.C., et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med.* 2006;355(15):1551–1562.
[5] Nasr S.H., Markowitz G.S., Stokes M.B., et al. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era : experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(1):21–32.
[6] Montseny J.J., Meyrier A., Kleinknecht D., Callard P. The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1995;74(2):63–73.
[7] Moroni G., Pozzi C., Quaglini S., et al. Long-term prognosis of diffuse proliferative glomerulonephritis associated with infection in adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(7):1204–1211.
[8] Nasr S.H., Radhakrishnan J., D'Agati V.D. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int.* 2013;83(5):792–803.
[9] Haas M., Racusen L.C., Bagnasco S.M. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis : a report of 13 cases with common ultrastructural features. *Hum Pathol.* 2008;39(9):1309–1316.
[10] Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1–11.
[11] Pedchenko V., Bondar O., Fogo A.B., et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med.* 2010;363(4):343–354.
[12] Hellmark T., Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun.* 2014;48–49:108–112.
[13] Lazor R., Bigay-Gamé L., Cottin V., et al. Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease : a series of 28 cases. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(3):181–193.
[14] Levy J.B., Turner A.N., Rees A.J., Pusey C.D. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 2001;134(11):1033–1042.
[15] Salama A.D., Levy J.B., Lightstone L., Pusey C.D. Goodpasture's disease. *Lancet.* 2001;358(9285):917–920.
[16] Feldman C.H., Hiraki L.T., Liu J., et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):753–763.
[17] Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S., et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677–2686.
[18] Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M., et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(2):241–250.
[19] Houssiau F.A., Vasconcelos C., D'Cruz D., et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis : the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002;46(8):2121–2131.
[20] Ginzler E.M., Dooley M.A., Aranow C., et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2219–2228.
[21] Kalloo S., Aggarwal N., Mohan P., Radhakrishnan J. Lupus nephritis : treatment of resistant disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(1):154–161.
[22] Trejo O., Ramos-Casals M., García-Carrasco M., et al. Cryoglobulinemia : study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(4):252–262.
[23] Agnello V., Chung R.T., Kaplan L.M. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med.* 1992;327(21):1490–1495.
[24] Terrier B., Carrat F., Krastinova E., et al. Prognostic factors of survival in patients with non-infectious mixed cryoglobulinaemia vasculitis : data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):374–380.
[25] Cacoub P., Renou C., Rosenthal E., et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Étude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(1):47–56.
[26] Roccatello D., Fornasieri A., Giachino O., et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(1):69–82.

[27] Tarantino A., Campise M., Banfi G., et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1995;47(2):618–623.
[28] Terrier B., Saadoun D., Sène D., et al. Efficacy and tolerability of rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus ribavirin in severe hepatitis C virus-related vasculitis : a long-term followup study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum.* 2009;60(8):2531–2540.
[29] Ozen S., Pistorio A., Iusan S.M., et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis : Ankara 2008. Part II : Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):798–806.
[30] Audemard-Verger A., Pillebout E., Guillevin L., et al. IgA vasculitis (Henoch-Shönlein purpura) in adults : Diagnostic and therapeutic aspects. *Autoimmun Rev.* 2015 pii: S1568-9972(15)00036-1.
[31] Pillebout E., Thervet E., Hill G., et al. Henoch-Schönlein Purpura in adults : outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1271–1278.
[32] Pillebout E., Alberti C., Guillevin L., et al. CESAR study group. Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schönlein Purpura. *Kidney Int.* 2010;78(5):495–502.
[33] Kallenberg C.G.M. The diagnosis and classification of microscopic polyangiitis. *J Autoimmun.* 2014;48–49:90–93.
[34] Smith R.M., Jones R.B., Jayne D.R.W. Progress in treatment of ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):210.
[35] Specks U., Merkel P.A., Seo P., et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013;369(5):417–427.
[36] Charles P., Bienvenu B., Bonnotte B., et al. Rituximab : Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides. *Presse Med.* 2013;42(10):1317–1330.
[37] Walsh M., Catapano F., Szpirt W., et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis : a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(4):566–574.
[38] Walsh M., Casian A., Flossmann O., et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int.* 2013;84(2):397–402.
[39] Guillevin L., Pagnoux C., Karras A., et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1771–1780.
[40] Lutalo P.M.K., D'Cruz D.P. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun.* 2014;48–49:94–98.
[41] Cartin-Ceba R., Peikert T., Specks U. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(6):481–493.
[42] Guillevin L., Pagnoux C., Seror R., et al. The Five-Factor Score revisited : assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* 2011;90(1):19–27.
[43] Comarmond C., Pagnoux C., Khellaf M., et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):270–281.
[44] Mouthon L., Dunogue B., Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome). *J Autoimmun.* 2014;48–49:99–103.
[45] George J.N., Nester C.M. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371(7):654–666.
[46] Tarr P.I., Gordon C.A., Chandler W.L. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9464):1073–1086.
[47] Fremeaux-Bacchi V., Fakhouri F., Garnier A., et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome : a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):554–562.
[48] Rock G.A., Shumak K.H., Buskard N.A., et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med.* 1991;325(6):393–397.
[49] Legendre C.M., Licht C., Muus P., et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2169–2181.
[50] Kitiyakara C., Guzman N.J. Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(1):133–142.

[51] Pak K.J., Hu T., Fee C., et al. Acute hypertension : a systematic review and appraisal of guidelines. *Ochsner J.* 2014;14(4):655–663.
[52] Saric M., Kronzon I. Cholesterol embolization syndrome. *Curr Opin Cardiol.* 2011;26(6):472–479.
[53] Meyrier A. Cholesterol crystal embolism : diagnosis and treatment. *Kidney Int.* 2006;69(8):1308–1312.
[54] Hudson M., Fritzler M.J. Diagnostic criteria of systemic sclerosis. *J Autoimmun.* 2014;48–49:38–41.
[55] Mouthon L., Bussone G., Berezné A., et al. Scleroderma renal crisis. *J Rheumatol.* 2014;41(6):1040–1048.
[56] Antopolsky M., Simanovsky N., Stalnikowicz R., et al. Renal infarction in the ED : 10-year experience and review of the literature. *Am J Emerg Med.* 2012;30(7):1055–1060.
[57] Bourgault M., Grimbert P., Verret C., et al. Acute renal infarction : a case series. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(3):392–398.
[58] Huang C.C., Lo H.C., Huang H.H., et al. ED presentations of acute renal infarction. *Am J Emerg Med.* 2007;25(2):164–169.
[59] Zhang L.J., Zhang Z., Li S.J., et al. Pulmonary embolism and renal vein thrombosis in patients with nephrotic syndrome : prospective evaluation of prevalence and risk factors with CT. *Radiology.* 2014;273(3):897–906.
[60] Zucchelli P. Renal vein thrombosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7(Suppl 1):105–108.

CHAPITRE 233

Toxicité rénale des médicaments

B. Aloy; S. Karie-Guigues; C. Isnard-Bagnis; G. Deray

L'incidence de la toxicité rénale secondaire à l'administration d'un médicament est en augmentation. Il s'agit d'un événement grave, associé à une morbidité et une mortalité importantes. Cette dernière est liée principalement au terrain sur lequel la défaillance rénale survient, mais également à l'altération du débit de filtration glomérulaire (DFG) en elle-même, qui met la vie du patient en danger en l'exposant à de multiples complications.

Le rein est un organe particulièrement sensible à la toxicité des médicaments circulant dans l'organisme, car il reçoit chaque minute 25 % du débit cardiaque dans un réseau capillaire qui représente une très importante surface endothéliale. De plus, l'existence d'un gradient osmotique corticomédullaire favorise l'accumulation interstitielle de toxiques au niveau de la papille et de la médullaire. Enfin, le rôle fondamental du tubule rénal dans la réabsorption des solutés l'expose à une concentration particulièrement élevée de médicament dans la lumière tubulaire, mais aussi dans la cellule tubulaire.

Le diagnostic de toxicité rénale d'un médicament est le plus souvent posé devant une altération aiguë de la filtration glomérulaire, une des présentations cliniques les plus fréquentes, les autres (atteinte tubulaire isolée, syndrome néphrotique, syndrome hémolytique et urémique) étant probablement largement sous-estimées car moins bien diagnostiquées par les cliniciens. La gravité du problème est soulignée par la possibilité d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

Les axes majeurs vers lesquels des progrès peuvent être réalisés sont doubles : la prévention, qui repose sur la détermination des populations à risque et des facteurs favorisants, et l'adaptation de la posologie à la fonction rénale, qui nécessite une détermination précise de celle-ci et qui doit permettre d'éviter le surdosage.

Définition et présentation clinique

La néphrotoxicité d'un médicament peut se présenter cliniquement de multiples façons (Tableau 233.1). La plus classique est l'insuffisance rénale aiguë (IRA), définie par l'altération aiguë de la fonction rénale secondaire à l'administration d'un (ou de plusieurs) médicament(s). Le paramètre caractérisant la faillite de la fonction rénale peut être le dosage plasmatique de la créatinine, la mesure de la clairance de la créatinine, l'appréciation de la filtration glomérulaire ou d'autres méthodes plus sophistiquées.

Tableau 233.1

Caractéristiques cliniques et biologiques des principales formes d'atteintes rénales secondaires à l'administration d'un médicament.

Type d'atteinte	Signes évocateurs
IRA fonctionnelle	Osmolarité urinaire élevée (> 500 mOsml/L), fraction d'excrétion sodée[1] < 1 %, sédiment urinaire normal
IRA organique par nécrose tubulaire aiguë	Osmolarité urinaire basse (< 300 mOsml/L), fraction d'excrétion sodée[1] > 2 %, cylindres granuleux et cellules épithéliales tubulaires nécrosées dans le sédiment urinaire
IRA organique par rhabdomyolyse	Élévation des CPK
Néphropathie tubulo-interstitielle aiguë	Fièvre, rash cutané, hyperéosinophilie, cylindres leucocytaires et éosinophilurie
Micro-angiopathie thrombotique	Fièvre, anémie hémolytique (élévation des LDH, schizocytes), thrombocytopénie
Glomérulopathie	Syndrome œdémateux, protéinurie modérée à sévère, hématurie avec cylindres hématiques
Obstacle intrarénal ou urétéral	Dilatation des voies excrétrices (non systématique)
Néphropathie interstitielle chronique	Leucocyturie, prise médicamenteuse au long cours

CPK : créatine phosphokinase ; LDH : lactate déshydrogénase.

1. Fraction d'excrétion sodée = (clairance du sodium/clairance de la créatinine) × 100

Il existe deux classifications des IRA. La classification RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss and End stage renal desease*) permet de définir le degré de sévérité de l'atteinte rénale selon l'augmentation de la créatininémie, la baisse du DFG ou de la diurèse et les conséquences de l'IRA sur la fonction rénale [1]. La classification AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) se base sur la classification RIFLE en définissant l'IRA par une augmentation de la créatininémie en valeur absolue, en plus des critères de la classification RIFLE [2]. Les *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) regroupent la classification RIFLE et AKIN et définissent l'IRA comme une augmentation de la créatininémie supérieure à 0,3 mg/dL ou 26,5 µmol/L dans les 48 heures, ou une augmentation de la créatininémie d'au moins 1,5 par rapport aux valeurs de références dans les 7 derniers jours, ou comme une diurèse inférieure à 0,5 mL/kg/h pendant 6 heures [3]. Les KDIGO préconisent une utilisation prospective de ces recommandations afin d'anticiper une atteinte rénale chez les patients à risque de développer une IRA.

Par ailleurs, des biomarqueurs d'atteinte rénale iatrogène ont été identifiés et sont en cours de validation, afin de permettre une détection plus précoce de l'atteinte rénale. Ces biomarqueurs, dont notamment la *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1), la *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) et la N-acétylglucosaminidase (NAG), permettront de localiser le site touché par la néphrotoxicité, ainsi que le mécanisme intrinsèque de cette néphrotoxicité [4].

L'atteinte rénale peut évoluer sur un mode chronique. Il existe habituellement une atteinte tubulo-interstitielle. Elle apparaît souvent après de longues années de traitement et peut évoluer même après l'arrêt du médicament en cause. Elle peut alors conduire à l'insuffisance rénale chronique terminale.

Un syndrome néphrotique, des troubles hydro-électrolytiques, une crise de colique néphrétique, une fièvre associée à des signes immuno-allergiques ou un syndrome hémolytique et urémique sont autant de situations susceptibles d'être secondaires à la prescription d'un médicament.

Fréquence et gravité

La fréquence de l'atteinte rénale médicamenteuse est difficile à évaluer. Selon les résultats de l'étude prospective EMIR, menée en 2007 par le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance de Bordeaux, l'incidence des hospitalisations suite à un effet indésirable médicamenteux est de 3,60 % [5]. Plus particulièrement, la toxicité rénale induite par les médicaments représente 15 à 27 % des cas d'IRA recensés à l'hôpital [6]. Compte tenu de la consommation souvent non avouée de médicaments (en particulier

d'analgésiques, de préparations à base d'herbes et, d'une façon générale, de médicaments vendus sans prescription médicale), l'évaluation précise de l'incidence de l'IRA toxique reste délicate. Par ailleurs, l'exposition à des médicaments potentiellement néphrotoxiques est fréquente. Dans une étude réalisée chez 808 patients hospitalisés dans des services de médecine interne et de rhumatologie, 25 % d'entre eux présentaient une insuffisance rénale modérée à terminale. Tous ces patients (sauf 6) prenaient au moins deux médicaments potentiellement dangereux pour le rein ou administrés à des posologies inadaptées à la fonction rénale [7].

L'insuffisance rénale chronique toxique est également mal évaluée. Les données disponibles dans la littérature sont spécifiques à une molécule donnée.

L'IRA secondaire à la toxicité d'un médicament est un événement grave. Elle survient plus fréquemment chez un patient hospitalisé chez qui l'évolution est habituellement plus sévère. Dans cette population, une augmentation de 25 % de la créatininémie, secondaire à l'administration par exemple d'un produit de contraste, multiplie la mortalité par un facteur 5 [8]. L'IRA (quelle que soit sa cause) nécessite le recours à la dialyse temporaire dans 20 à 60 % des cas [8]. La mortalité globale associée à une IRA est comprise entre 15 et 60 % et elle augmente significativement (jusqu'à 70 %) en cas de recours à l'épuration extrarénale [9]. Dans tous les cas, la survenue d'un épisode d'IRA prolonge l'hospitalisation, car le délai moyen de récupération de la fonction rénale est compris entre dix et vingt jours. Le pronostic de l'IRA (qu'elle qu'en soit sa cause) ne s'est pas amélioré malgré les progrès réalisés concernant la prise en charge thérapeutique des patients, ce qui souligne l'intérêt de la prévention.

Facteurs de risque

Le rôle des facteurs de risque dans la détermination d'une atteinte rénale médicamenteuse est essentiel. La toxicité rénale des médicaments ne s'exprime en effet que dans des circonstances bien particulières faisant intervenir un ou plusieurs facteurs simultanément. Les trois principaux sont : le médicament responsable en lui-même, le patient et sa comorbidité et une interaction médicamenteuse (Tableau 233.2) [10].

Tableau 233.2

Facteurs de risque de néphrotoxicité.

Facteurs liés au patient	Facteurs liés au médicament
– Âge > 65 ans – Insuffisance rénale préexistante – Maladies (diabète, myélome, lupus, cancer) – Hypovolémie relative (cirrhose, insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique) – État de déshydratation, déplétion volémique – Perturbations métaboliques : acidose, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypercalcémie, etc. – Infection, choc septique – Transplantation rénale – Pharmacogénétique favorisant les effets secondaires rénaux des médicaments	– Néphrotoxicité intrinsèque du médicament ou de ses métabolites – Dose administrée – Durée du traitement, voie d'administration – Expositions répétées – *Interactions médicamenteuses* – Utilisation combinée ou rapprochée dans le temps d'agents néphrotoxiques – Compétition au niveau des transporteurs membranaires et accumulation de médicaments au niveau tubulaire

Un petit nombre de médicaments est intrinsèquement néphrotoxique. Le potentiel toxique de la plupart des autres médicaments ne s'exprime qu'en situation de surdosage ou de traitement trop prolongé. Le surdosage est favorisé par une mauvaise évaluation de la fonction rénale du patient (surestimée en général), la prescription d'un médicament à faible index thérapeutique ou l'association avec un autre médicament.

Évaluation de la fonction rénale

La toxicité rénale des médicaments est souvent liée à (ou aggravée par) un surdosage. La méthode utilisée pour déterminer la fonction rénale doit donc être la plus précise possible tout en étant rapide et facile à utiliser.

La technique historique de référence pour l'évaluation de la fonction rénale est la clairance de l'inuline, glucide ayant la particularité d'être librement filtré à travers les glomérules, sans être ni réabsorbé ni sécrété par les tubules et sans aucune métabolisation rénale. D'autres méthodes de détermination du DFG

font appel à des substances inertes radiomarquées (51Cr-EDTA, 99mTc-DTPA) ou au iohexol, librement filtré et sans métabolisation rénale. L'irradiation reçue par les patients est inférieure à celle d'un examen radiologique standard, mais il s'agit néanmoins de l'injection d'un produit radioactif parfois mal accepté. Son utilisation implique pour les services d'explorations fonctionnelles le respect des contraintes liées à la manipulation d'éléments radioactifs. Toutes ces méthodes sont de réalisation complexe et non applicables en pratique clinique quotidienne.

L'urée est un mauvais reflet de la filtration glomérulaire, car son taux est fonction des apports et du catabolisme protéique ainsi que de l'état d'hydratation extracellulaire de l'organisme qui conditionne l'importance de sa réabsorption tubulaire. La créatininémie est le paramètre le plus utilisé pour apprécier la fonction rénale. La créatinine est un dérivé du métabolisme de la créatine du muscle squelettique. La créatininémie est donc dépendante de la masse musculaire. En pratique, la créatininémie doit être interprétée en fonction de l'âge et du poids, même pour une valeur dite « normale ».

La mesure de la clairance de la créatinine présente l'avantage d'être indépendante de la masse musculaire et de l'excrétion extrarénale de créatinine. En revanche, elle est étroitement liée à l'intensité de la sécrétion tubulaire de créatinine. Celle-ci induit une surestimation de la filtration glomérulaire. En outre, cette méthode, si elle est théoriquement simple, reste en pratique exceptionnellement réalisée dans des conditions satisfaisantes de recueil urinaire qui doit être réalisé idéalement sur 24 heures. Son résultat est donc inexact la plupart du temps.

Des formules permettant une estimation de la fonction rénale ont été établies, les plus connues étant celles de Cockcroft et Gault, la version abrégée de la formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) et la formule CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). En pratique, il est recommandé d'utiliser les formules d'estimation du DFG, aMDRD et CKD-EPI, plus précises que l'estimation de la clairance de la créatinine *via* la formule de Cockcroft et Gault qui ne devrait plus être utilisée [3].

La cystatine C est une protéine inhibitrice de la cystéine produite par toutes les cellules nucléées. Elle est exclusivement éliminée par le glomérule. Cependant, son réel intérêt comme marqueur de la fonction rénale n'a pas été établi.

Pour toutes les méthodes de mesure de la fonction rénale, la fiabilité est inversement proportionnelle à la faisabilité (coût, facilité de réalisation, contrainte pour le patient). La méthode idéale sera donc choisie en fonction de l'information que l'on veut obtenir. L'estimation de la fonction rénale à l'aide des formules précitées est utile pour détecter une altération de la fonction rénale dans la population générale ou lorsqu'il s'agit de dépister par exemple les patients à risque lors d'une exploration radiologique nécessitant l'injection de produit de contraste iodé (PCI). En revanche, lorsque le degré d'atteinte rénale doit être déterminé avec précision parce qu'il modifie le pronostic et le traitement d'une affection (lupus érythémateux disséminé) ou parce que la posologie d'un médicament à faible index thérapeutique doit être déterminée (chimiothérapie anticancéreuse), le recours aux radionucléides peut être justifié. De plus, lors d'une IRA, l'estimation du DFG à partir de la créatininémie ne reflète pas le niveau de fonction rénale réel d'un patient. En effet, il existe un décalage chronologique entre la reprise du DFG et la diminution de la créatininémie, la fonction rénale peut donc être sous-estimée si le patient est en phase de récupération. Au contraire, si sa fonction rénale continue de se dégrader, le DFG est surestimé.

Physiopathologie

Les médicaments peuvent être responsables de toutes les formes physiopathologiques d'atteinte rénale :

- IRA : prérénale (fonctionnelle), intrarénale (nécrose tubulaire aiguë [NTA], syndrome hémolytique et urémique, glomérulopathie) ou post-rénale (obstructive) ;
- insuffisance rénale chronique (néphropathie interstitielle chronique) ;
- anomalies de l'équilibre acidobasique et électrolytique (hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hyperkaliémie, acidose tubulaire rénale, alcalose métabolique, diabète insipide néphrogénique).

Les principaux mécanismes en cause et médicaments responsables sont résumés dans le tableau 233.3.

Tableau 233.3

Mécanismes impliqués dans la toxicité rénale des médicaments.

Mécanisme physiopathologique impliqué	Classe thérapeutique ou médicament
Atteinte tubulaire	Acide valproïque, aminosides, amphotéricine B, ciclosporine, cidofovir, cisplatine, didanosine, foscarnet, ifosfamide, interférons, immunoglobulines intraveineuses, métaux lourds, méthotrexate, méthoxyflurane, pentamidine, produits de contraste iodés, solvants organiques, streptozotocine, tacrolimus, ténofovir, zolédronate
Atteinte glomérulaire	AINS, bévacizumab, étanercept, foscarnet, héroïne, interférons, lithium, mercure, pamidronate, rifampicine, sels d'or, sulfasalazine, thiopronine
Hypoperfusion rénale par atteinte hémodynamique	AINS, amphotéricine B, ciclosporine, IEC, interleukine-2 (par fuite capillaire), produits de contraste iodés, tacrolimus
Obstruction intratubulaire par précipitation du médicament ou de ses métabolites	Aciclovir, acétazolamide, éthylène glycol (cristaux d'oxalate de calcium), foscarnet, indinavir, méthotrexate, sulfonamides (sulfadiazine, sulfaméthoxazole)
Néphropathie interstitielle aiguë	De très nombreux médicaments peuvent être responsables de néphrite interstitielle aiguë Parmi les grandes classes de médicaments en cause, il faut citer : les AINS, les antibiotiques, les sulfamides, les anticoagulants, les diurétiques thiazidiques, ainsi que l'allopurinol, le bévacizumab, le sorafénib et le furosémide
Insuffisance rénale chronique par néphropathie interstitielle chronique	Lithium, AINS, analgésiques, cidofovir, nitroso-urées (streptozotocine, carmustine), plomb, sulfasalazine, ciclosporine, tacrolimus
Rhabdomyolyse	Barbituriques, codéine, diazépam, éthanol, fibrates, quinine, statines, association sulfaméthoxazole-triméthoprime
Hémolyse sévère	Cocaïne, hydralazine, méphénytoïne, nitrofurantoïne, quinidine, quinine, sulfonamides, triamtérène
Syndrome hémolytique et urémique	5-fluoro-uracil, bévacizumab, ceftriaxone, ciclosporine, cocaïne, gemcitabine, interférons, mitomycine, œstrogènes, quinine, tacrolimus, valaciclovir
Fibrose rétropéritonéale	Aténolol, dihydroergotamine, méthyldopa, méthysergide, pindolol
Anomalie de l'équilibre potassique	AINS, bêtabloquants, ciclosporine, inhibiteurs du SRAA, pentamidine, spironolactone, association triméthoprime-sulfaméthoxazole, diurétiques thiazidiques, triamtérène
Anomalie du bilan de l'eau, hyponatrémie	AINS, aripiprazole, chlorpropamide, citalopram, clofibrate, déméclocycline, foscarnet, lithium, mirtazapine, paroxétine, thiazidiques, vincristine

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone.

Lorsqu'un patient présente une défaillance cardiaque, une cirrhose, un syndrome néphrotique ou une insuffisance rénale préalable, la perfusion rénale n'est maintenue qu'au prix d'une sécrétion importante de substances vasorégulatrices intrarénales comme l'angiotensine II (qui contracte l'artériole efférente pour maintenir la pression de filtration) ou les prostaglandines vasodilatatrices. Dans ce cas, les anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS) ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) rendent l'autorégulation rénale impossible et altèrent parfois sévèrement le flux sanguin rénal et le DFG avec pour conséquence l'IRA. Toutes les situations de rein unique fonctionnel ou anatomique (transplantation rénale, sténose de l'artère rénale uni- ou bilatérale) sont également associées à des taux élevés d'angiotensine

II, de catécholamines, et d'arginine vasopressine contrebalancés par la synthèse de prostaglandines. Il s'agit donc également de situations à haut risque en cas de prescription d'AINS ou d'IEC.

Certains médicaments peuvent directement induire des perturbations de l'hémodynamique rénale avec vasoconstriction des artérioles glomérulaires conduisant à une baisse du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. Ces modifications de l'hémodynamique rénale médicamenteuse sont souvent de physiopathologie complexe, faisant intervenir par exemple pour la ciclosporine, l'endothéline, le facteur d'activation plaquettaire, les prostaglandines, ainsi que le système rénine-angiotensine-aldostérone et le système sympathique.

La toxicité endothéliale des médicaments peut s'exprimer, en particulier chez le transplanté ou le patient traité pour cancer, par la survenue d'un syndrome hémolytique et urémique sous la forme d'une micro-angiopathie thrombotique ou d'un purpura thrombopénique. Il faut donc penser à rechercher l'existence de schizocytes sur le frottis sanguin et une augmentation des LDH, associées à la thrombopénie, à l'anémie et à l'effondrement de l'haptoglobine.

De nombreux médicaments ont un effet toxique direct sur l'épithélium tubulaire. L'apparition de cylindres tubulaires granuleux dans le sédiment urinaire évoque la NTA toxique. La présence d'une enzymurie (rarement recherchée en pratique) atteste également de la souffrance tubulaire. La toxicité tubulaire peut ne s'exprimer que sous la forme d'un syndrome de Fanconi associant glycosurie (sans hyperglycémie), amino-acidurie, hypophosphatémie, acidose métabolique, hypokaliémie, hypo-uricémie, protéinurie tubulaire et augmentation des bicarbonates et des phosphates urinaires.

L'interstitium rénal est la cible de la toxicité médicamenteuse, principalement sous la forme d'une réaction immuno-allergique dont les signes extrarénaux n'ont rien de particulier (fièvre, rash cutané, arthralgies). Dans le sédiment urinaire, l'existence d'une éosinophilie est très évocatrice, mais présente dans un tiers des cas seulement. La biopsie rénale, si elle est réalisée, montre un infiltrat composé de cellules inflammatoires comme des lymphocytes, des monocytes, des éosinophiles et des plasmocytes. L'atteinte rénale isolée est possible. L'arrêt immédiat de tous les médicaments potentiellement en cause est essentiel.

Les atteintes glomérulaires secondaires aux médicaments ne sont pas exceptionnelles et principalement diagnostiquées dans le cadre du traitement des maladies rhumatologiques. Les deux principaux types histologiques observés sont la glomérulonéphrite extramembraneuse et le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes. Les AINS en sont la principale cause.

Les néphropathies obstructives secondaires aux médicaments peuvent se présenter cliniquement de deux façons différentes : précipitation du médicament sous forme cristalline dans l'uretère ou dans les tubules intrarénaux, ou bien organisation des cristaux en lithiase médicamenteuse, l'association des deux étant possible. L'administration de fortes doses, la déshydratation et la faible solubilité du médicament sont les principaux facteurs favorisants. Dans certains cas, la valeur du pH urinaire intervient de manière essentielle pour favoriser la solubilisation ou la précipitation de la drogue et l'alcalinisation des urines peut permettre de dissoudre complètement des lithiases constituées. La fibrose rétropéritonéale est une autre cause possible d'uropathie obstructive médicamenteuse. Elle est rare et de physiopathologie non connue.

Les troubles hydro-électrolytiques induits par les médicaments peuvent résulter d'une toxicité directe sur les cellules tubulaires avec inhibition des transports ioniques transépithéliaux. L'hypokaliémie induite par les diurétiques est secondaire à l'hypovolémie qui active le système rénine-angiotensine-aldostérone et favorise la réabsorption de sodium au prix de l'excrétion de potassium. L'hyponatrémie observée sous traitement diurétique est liée à une perte de sel dans les urines, concomitante d'un apport hydrique trop important parfois associé à un régime hyposodé. Elle peut également résulter de l'effet antidiurétique de certains médicaments qui induisent un trouble de l'excrétion de l'eau libre.

Principaux médicaments impliqués

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS peuvent entraîner des effets rénaux chez 1 à 5 % des patients, et jusqu'à 20 % en cas de comorbidité [11]. L'effet secondaire rénal le plus fréquemment observé suite à l'administration des AINS est l'IRA qui survient principalement en cas de facteur favorisant associé (cirrhose, insuffisance cardiaque, hypovolémie, sepsis, traitement par les diurétiques). Le sédiment urinaire est généralement normal. En revanche, une hyperkaliémie est fréquemment observée, notamment chez les patients ayant des facteurs de risque (insuffisance rénale, IEC ou antagonistes de l'angiotensine II, diabète, diurétiques épargneurs de potassium). Une récupération de la fonction rénale est en règle générale observée et la dialyse exceptionnellement nécessaire. La néphropathie interstitielle survient avec un délai de quelques mois, la majorité des patients présentant un syndrome néphrotique, associé dans de rares cas à une fièvre, une

éruption cutanée ou une hyperéosinophilie. La survenue d'un syndrome néphrotique sous traitement par AINS peut être liée à l'apparition de lésions glomérulaires minimes.

Antalgiques

Paracétamol

Le paracétamol peut être responsable d'une atteinte rénale aiguë, généralement observée en cas d'ingestion massive. Cette complication est néanmoins rare et l'atteinte hépatique est plus fréquente. Sur l'ensemble des cas de surdosage en paracétamol, la fréquence de l'IRA est estimée à 2 % et peut atteindre 10 % en cas d'intoxication sévère [12]. L'atteinte rénale est en règle générale du type NTA. Ainsi, dans un cas rapporté, l'IRA anurique nécessitant une hémodialyse a été diagnostiquée chez un patient de 35 ans, 7 jours après l'ingestion de 12,5 g de paracétamol ; la biopsie rénale a mis en évidence une NTA. Dans un autre cas, ce diagnostic de NTA a été posé pour un homme de 33 ans ayant développé une IRA 5 jours après la prise de 75 g de paracétamol. Dans les deux cas, toutefois, aucun des patients n'a présenté d'encéphalopathie hépatique et l'évolution de leur fonction rénale était favorable. Par ailleurs, un centre antipoison a effectué une analyse de 17 cas de patients ayant présenté une néphrotoxicité au paracétamol. Les facteurs de risque de l'atteinte rénale étaient les suivants : une utilisation combinée ou rapprochée dans le temps d'agents néphrotoxiques, une déshydratation liée aux vomissements, un surdosage chronique en paracétamol, une insuffisance rénale préexistante et enfin une atteinte hépatique préexistante.

Le mécanisme de l'atteinte hépatique ou rénale en cas de surdosage est causé par un dépassement des capacités de métabolisation de la molécule. À doses thérapeutiques, le paracétamol est majoritairement conjugué dans le foie. Au-delà de ces doses, une voie oxydative est davantage sollicitée : elle aboutit à la formation d'un métabolite réactif, cytotoxique, neutralisé par le glutathion. Mais ce système de détoxification ne peut faire face à une ingestion massive de paracétamol, de sorte que des doses importantes provoquent une atteinte hépatique et/ou rénale.

À doses thérapeutiques, l'atteinte rénale est favorisée par une déplétion en glutathion (alcoolisme, cachexie, jeûne) et par les médicaments inducteurs du cytochrome P450 (rifampicine, carbamazépine, etc.). L'IRA peut avoir un profil clinique de NTA, de nécrose papillaire, de tubulopathie proximale ou de néphrite interstitielle aiguë.

Antibiotiques

Aminosides

La prévalence de la néphrotoxicité due aux aminosides varie entre 10 et 25 % [13]. Les aminosides sont peu liés aux protéines et sont éliminés par filtration glomérulaire sans métabolisme. Ils s'accumulent dans les cellules tubulaires proximales dans lesquelles ils pénètrent par endocytose et sont stockés dans les lysosomes sous forme de corps myéloïdes. Leur accumulation intracellulaire conduit à la nécrose de la cellule tubulaire. Une fois présente dans le tissu rénal, la gentamicine a une demi-vie d'environ 100 heures et n'est éliminée complètement qu'au bout de plusieurs mois. L'accumulation progressive des aminosides dans le tube proximal explique que l'atteinte rénale ne s'observe qu'après plusieurs jours de traitement (7 à 10 en moyenne) et parfois alors que celui-ci est déjà interrompu. L'incidence de l'atteinte rénale est directement proportionnelle à la durée du traitement. Le tableau clinique associe classiquement une IRA non oligurique d'installation progressive à des signes d'atteinte tubulaire proximale (glycosurie, amino-acidurie, protéinurie tubulaire, syndrome de Fanconi). Dans certains cas, des signes d'atteinte tubulaire distale sont associés avec apparition d'une polyurie (peut-être responsable de la fréquence des formes non oliguriques), de troubles de la concentration des urines et d'une hypomagnésémie. En plus de l'atteinte tubulaire, il a été rapporté une atteinte glomérulaire ainsi qu'une atteinte vasculaire pouvant expliquer la baisse du débit de filtration glomérulaire et de l'excrétion rénale. Le traitement comporte l'arrêt des aminosides ainsi que des mesures symptomatiques. En cas de surdosage, la dialyse peut permettre de diminuer de 30 % en 4 heures le taux circulant d'aminosides, mais dans la majorité des cas le maintien d'une diurèse supérieure ou égale à 3 litres par 24 heures est suffisant. L'évolution se fait habituellement vers la récupération avec un délai pouvait aller jusqu'à 4 à 6 semaines. Dans un petit nombre de cas, la fonction rénale reste altérée avec présence de lésions de néphropathie interstitielle chronique. Le respect des doses, la réduction de la durée de traitement (4 à 5 jours au maximum, voire une à deux injections), une hydratation adéquate, une surveillance étroite des taux résiduels du médicament et l'administration d'une dose unique journalière sont des moyens de prévention de la néphrotoxicité des aminosides. Une administration topique ou locale (aérosols respiratoires, collyres) sera préférée à l'administration intraveineuse lorsque cela est possible.

Autres antibiotiques

Toutes les classes d'antibiotiques peuvent être responsables de néphropathie tubulo-interstitielle aiguë de type immuno-allergique.

La vancomycine peut être à l'origine d'une néphrotoxicité directe par NTA. Cependant, la fréquence de cette complication est faible (moins de 5 % des patients traités) lorsque le médicament est utilisé seul et ne devient réellement significative qu'en présence de facteurs de risque dont le plus important est la co-administration d'autres agents néphrotoxiques, en particulier les aminosides (22 à 35 % des patients traités).

Une NTA peut également être observée suite à l'administration du sulfaméthoxazole (SMX), induite par le *propylène glycol*, un excipient de la forme IV du Bactrim®. De plus, l'association triméthoprime (TMP) + SMX peut être à l'origine de la formation de calculs rénaux et d'une élévation de la créatininémie sans modification du DFG, par une inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine par le TMP. En général, l'augmentation est < 30 µmol/L en cas de fonction rénale normale de base, mais peut être plus importante en cas d'insuffisance rénale sous-jacente. Enfin, l'association TMP + SMX peut être responsable d'une hyperkaliémie suite à l'inhibition de la sécrétion du potassium dans le tube collecteur cortical.

Anticancéreux

Tout agent antinéoplasique qui induit une cytotoxicité importante (lors d'une masse tumorale importante) peut être responsable d'un syndrome de lyse et donc d'une IRA par dépôt intratubulaire de cristaux d'acide urique.

Anti-angiogéniques

Les anti-angiogéniques présentent tous le même profil de tolérance rénovasculaire. Ils peuvent ainsi entraîner une hypertension artérielle, une protéinurie, toutes deux doses-dépendantes, une insuffisance rénale et une micro-angiopathie thrombotique [12]. Ainsi, il est nécessaire de surveiller la pression artérielle, la créatininémie et la protéinurie chez les patients traités par anti-angiogéniques, selon le schéma suivant : avant l'initiation du traitement, une fois par semaine le premier mois de traitement et une fois par mois les mois suivants. La prise en charge de l'hypertension artérielle sera réalisée par l'utilisation d'un IEC ou d'un antagoniste de l'angiotensine II (sartan) en cas de protéinurie > 1 g/jour. En cas de protéinurie comprise entre 1 et 3 g/g ou g/j, le traitement anti-angiogénique peut être maintenu avec une surveillance mensuelle néphrologique. Si la protéinurie est > 3 g/g ou g/j, un traitement par un IEC ou un sartan doit être instauré et un avis néphrologique rapidement demandé. Si la protéinurie reste stable et en l'absence de syndrome néphrotique sévère, le traitement n'est pas nécessairement interrompu si le patient est répondeur au traitement [14].

Vémurafénib

Dans un essai clinique non publié de tolérance du vémurafénib conduit chez 132 patients, une pollakiurie et une protéinurie ont été listées comme des événements indésirables fréquents. Une dégradation de la fonction rénale parfois irréversible a également été rapportée chez plusieurs patients traités par vémurafénib, avec ou sans protéinurie. Une analyse rétrospective menée chez 16 patients atteints de mélanome et présentant une insuffisance rénale préexistante de stades 3 et 4 a montré une baisse significative du débit de filtration glomérulaire (en moyenne 29 mL/min) un mois après le début du traitement par vémurafénib chez 93,7 % des patients. Chez 5 d'entre eux, cette dégradation s'accompagnait d'une protéinurie significative sans hypertension associée [15]. Quatre cas publiés rapportent également une dégradation de la fonction rénale, associée à un rash cutané sévère de grade 3 [16]. Par ailleurs, dans une série de 8 cas d'IRA associées au vémurafénib, la baisse du DFG était de 20 à 74 % par rapport au niveau de base [17]. Une biopsie rénale a mis en évidence une nécrose tubulaire aiguë. Enfin, un syndrome de Fanconi sans altération du DFG sous vémurafénib a également été rapporté [18].

Le mécanisme physiopathologique de la néphrotoxicité du vémurafénib reste inexpliqué. Plusieurs hypothèses ont été émises, dont une origine immuno-allergique [16] et une toxicité tubulaire liée à l'activité antiprolifération du vémurafénib [15]. Un cas de nécrose tubulaire aiguë a été mis en évidence lors d'une biopsie rénale.

Gemcitabine

La gemcitabine peut être responsable d'IRA par micro-angiopathie thrombotique (MAT). Plusieurs cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU) liés à l'utilisation prolongée (5 à 36 cures) de la gemcitabine ont été rapportés dans la littérature. Les manifestations cliniques apparaissent habituellement après plusieurs mois de traitement, mais peuvent également survenir lors de la première cure. Le tableau clinique consiste

en l'apparition d'une HTA ou l'aggravation d'une HTA ancienne, une augmentation de la créatininémie, une anémie hémolytique mécanique et une thrombopénie périphérique. Après arrêt de la gemcitabine, moins de 30 % des patients récupèrent complètement leur fonction rénale.

Ifosfamide

L'atteinte rénale secondaire à l'administration de l'ifosfamide peut se manifester par une NTA à l'origine d'une IRA, par un syndrome de Fanconi à l'origine d'anomalies hydro-électrolytiques (hypophosphorémie, hypokaliémie, glycosurie, acidose métabolique), par une néphrite interstitielle, une atteinte glomérulaire ainsi que par une cystite hémorragique, même lorsqu'il est utilisé en association avec le mesna. L'atteinte tubulaire est très prolongée, potentiellement progressive et peut conduire à l'insuffisance rénale chronique terminale à distance du traitement. Les facteurs de risque de néphrotoxicité comportent l'existence d'une insuffisance rénale préalable, l'association avec des sels de platine et/ou avec d'autres molécules néphrotoxiques, la dose cumulée d'ifosfamide (dose cumulée > 119 g/m^2), l'irradiation rénale.

La prévention de l'uro- et de la néphrotoxicité de l'ifosfamide repose essentiellement sur l'hydratation et l'administration de mesna. En pratique, l'hydratation orale ou parentérale doit assurer une diurèse d'au moins 3 L/j pendant les 24 premières heures suivant le début du traitement et de 2 L/j pendant les deux jours suivants. Le mesna est utilisé en association avec l'ifosfamide afin de neutraliser la toxicité vésicale et rénale de l'acroléine et du chloracétaldéhyde, deux métabolites uro- et néphrotoxiques de l'ifosfamide. Il a également été rapporté l'intérêt de l'utilisation de N-acétylcystéine (NAC) dans la prévention de la néphrotoxicité de l'ifosfamide [19].

Sels de platine

Le cisplatine est puissamment néphrotoxique, principalement par atteinte de la cellule tubulaire proximale. Un tiers des patients traités présentent une dégradation de la fonction rénale après une première cure de cisplatine. Le risque de survenue et la gravité de l'atteinte augmentent avec le nombre de cures réalisées. La toxicité du cisplatine est liée à son accumulation dans les cellules rénales du tube proximal, mais aussi du tubule collecteur et du tubule distal. Cliniquement, l'atteinte rénale observée est une néphropathie tubulo-interstitielle aiguë ou d'évolution subaiguë, dose-dépendante, qui peut continuer à s'aggraver à distance de l'arrêt du traitement. Une protéinurie tubulaire avec cylindres leucocytaires est présente. L'étude histologique montre des zones de nécrose tubulaire avec dégénérescence de la membrane basale tubulaire et dépôts hyalins. L'hypomagnésémie et l'hypocalcémie peuvent être sévères et doivent être recherchées et traitées. Quelques cas de syndrome hémolytique et urémique secondaires à l'administration de cisplatine ont également été rapportés.

Même si son potentiel toxique est inférieur à celui du cisplatine, *le carboplatine* est un agent néphrotoxique. La néphrotoxicité du carboplatine se manifeste principalement par une IRA. Des observations d'IRA ont été rapportées, surtout avec de fortes doses (1 500 à 2 000 mg/m^2) et lors de l'association du carboplatine avec l'ifosfamide et l'étoposide où l'incidence peut atteindre 29 %, avec 8 % de patients hémodialysés. Chez la majorité des patients, l'insuffisance rénale survient quelques jours après l'administration de la chimiothérapie. L'évolution est favorable dans la majorité des cas, mais la créatininémie, souvent, ne retrouve pas ses valeurs antérieures. Une hypomagnésémie peut également être observée, mais semble moins fréquente et moins sévère qu'avec le cisplatine.

Plusieurs études cliniques ont montré une bonne tolérance rénale de *l'oxaliplatine* par rapport au carboplatine et au cisplatine. Cependant, l'oxaliplatine peut également entraîner une néphrotoxicité. Il existe plusieurs cas rapportés dans la littérature de nécrose tubulaire aiguë, d'anémie hémolytique ou de syndrome hémolytique et urémique/micro-angiopathie thrombotique (anémie hémolytique avec thrombocytopénie et insuffisance rénale aiguë) suite à l'administration d'oxaliplatine [20]. L'oxaliplatine peut également entraîner une hypokaliémie par activation des canaux ioniques potassiques par l'oxaliplatine, engendrant une augmentation du potassium intracellulaire [21].

La prévention de la néphrotoxicité des sels de platine repose sur l'hydratation par voie intraveineuse à l'aide de sérum salé isotonique. L'administration du sel de platine sera réalisée au moins 12 heures après le début de l'hydratation et lorsque la diurèse est supérieure à 2,5 L/j (sans diurétiques). L'hydratation sera poursuivie pendant au moins 24 heures après la fin du traitement. L'apparition de troubles digestifs dans les jours suivant l'administration doit conduire à la reprise immédiate de l'hydratation, par voie intraveineuse, à l'aide de sérum salé isotonique ou de bicarbonate isotonique. L'apport de magnésium pourrait être un facteur protecteur supplémentaire, en prévention (pour compenser une hypomagnésémie si elle existe avant le traitement) et au moment de chaque cure. Il est également essentiel d'éliminer les facteurs de risque de néphrotoxicité, lorsque cela est possible. Ces facteurs de risque sont une insuffisance rénale préexistante,

une association avec d'autres médicaments modifiant l'hémodynamique glomérulaire (AINS, inhibiteurs du SRAA), une vitesse de perfusion trop élevée ou une durée de perfusion trop courte.

Antifongiques

Amphotéricine B

La toxicité rénale de l'amphotéricine B est initialement dirigée contre les cellules tubulaires distales avec apparition de troubles de la concentration des urines, d'une acidose tubulaire rénale et de pertes rénales importantes en potassium et magnésium. L'amphotéricine B induit également une vasoconstriction intrarénale avec des lésions ischémiques prédominantes sur la médullaire rénale. L'augmentation de créatinine observée chez 80 % des patients est dose-dépendante et généralement réversible à l'arrêt du traitement. L'hyperhydratation durant le traitement par amphotéricine B permet de prévenir son effet hémodynamique, mais ne protège pas de la toxicité tubulaire. L'augmentation de la durée de perfusion pour prévenir la néphrotoxicité de l'amphotéricine B semble avoir plus d'effets cliniquement délétères que bénéfiques [22]. Des apports en potassium et magnésium sont habituellement nécessaires, ainsi que la correction de l'acidose métabolique. L'intérêt de l'utilisation de la forme liposomale de l'amphotéricine B réside dans la moindre néphrotoxicité de cette formulation galénique par rapport à l'amphotéricine B dite « nue » et celle associée à des phospholipides. Cette moindre néphrotoxicité a également été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante [23].

Antiviraux

Abacavir

Dans une analyse de cohorte rétrospective sur 13 ans chez 7 378 patients atteints de VIH, il a été mis en évidence une augmentation du risque de développer une insuffisance rénale chronique chez les patients traités par abacavir [24]. Le mécanisme de la toxicité rénale de l'abacavir n'est pas clairement établi. Une atteinte tubulaire a été mise en évidence [25]. Un cas d'IRA d'origine immuno-allergique a également été décrit [26].

Aciclovir

L'aciclovir est excrété par le rein par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire, et il est faiblement soluble dans l'urine. Sa néphrotoxicité, dont la fréquence varie entre 12 et 48 % pour l'administration intraveineuse du médicament, est principalement due à la précipitation intratubulaire de cristaux du médicament. En dehors d'une insuffisance rénale de type obstructif, l'aciclovir peut également entraîner une atteinte interstitielle aiguë et une nécrose tubulaire aiguë. Les manifestations cliniques incluent des nausées, des douleurs lombaires et une hématurie. Les données histologiques (bien que la biopsie rénale soit exceptionnellement nécessaire au diagnostic) sont celles d'une NTA plus ou moins sévère avec parfois des tubes obstrués par des cellules inflammatoires. L'évolution est le plus souvent favorable à l'arrêt du traitement, mais le recours à la dialyse peut être indispensable à la phase aiguë de l'insuffisance rénale. Celle-ci permet de plus, en cas de surdosage, de ramener plus rapidement les taux plasmatiques à l'intérieur des intervalles thérapeutiques, car l'aciclovir est partiellement épuré par la dialyse. Les facteurs de risque sont la déshydratation, la déplétion volémique et la survenue d'un pic plasmatique d'aciclovir secondaire à l'administration en bolus, fortement déconseillée. Le respect des mesures préventives suivantes permet de réduire les complications rénales :

- évaluation de la fonction rénale du patient et adaptation de la posologie du médicament suivant la clairance de la créatinine ;
- dilution suffisante de l'aciclovir et administration en perfusion lente sur 1 heure ;
- apports hydriques suffisants, estimés à 1 litre par gramme d'aciclovir pour éviter la cristallisation urinaire.

Cidofovir

Le cidofovir est un médicament éliminé exclusivement par voie rénale. Sa néphrotoxicité semble être dose-dépendante et à l'origine de lésions tubulaires et de néphropathies interstitielles (survenant à distance des signes d'atteinte proximale) parfois irréversibles aboutissant à une insuffisance rénale chronique, terminale dans certains cas. 25 à 30 % des patients recevant le cidofovir à la posologie de 3 mg/kg développent une protéinurie et/ou une augmentation de la créatinine sérique associée à une tubulopathie proximale. La protéinurie est un indice précoce et sensible mais très peu spécifique, alors que la glycosurie normoglycémique est un signe précoce, sensible et spécifique qui, en règle générale, précède l'élévation de

la créatininémie. Il a été également rapporté un cas de diabète insipide néphrogénique au cidofovir ainsi qu'un cas d'IRA suite à l'administration locale du médicament. Pour limiter la néphrotoxicité du cidofovir, il est recommandé d'administrer du probénécide par voie orale (2 grammes 3 heures avant l'injection et 1 gramme 2 heures et 8 heures après la fin de la perfusion) et 1 à 2 litres de sérum salé isotonique par voie parentérale. Le probénécide diminue la pénétration intracellulaire tubulaire et l'accumulation du cidofovir au niveau des cellules rénales. La co-administration d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques étant un facteur de risque de néphrotoxicité, leur administration devra dans la mesure du possible être suspendue. Un dosage de la créatininémie et de la protéinurie doit être systématiquement effectué 48 heures avant l'administration du cidofovir. Chez le patient dont la clairance de la créatinine est inférieure à 55 mL/min et/ou dont la créatininémie est supérieure à 133 µmol/L ou qui présente une protéinurie > 1 g/L (équivalente à > 2 + sur la bandelette urinaire), l'administration du cidofovir n'est pas recommandée du fait de sa néphrotoxicité. Le cidofovir administré à de faibles doses (0,25 mg/kg/toutes les 2 semaines à 1 mg/kg/semaine), avec ou sans probénécide dans le traitement de la néphropathie à BK virus chez des transplantés rénaux, semble avoir une bonne tolérance rénale.

Foscarnet

Le foscarnet est éliminé principalement par le rein sans être métabolisé. Environ 2/3 des malades traités par foscarnet en l'absence de mesures préventives présentent une augmentation de la créatinine supérieure à 25 % par rapport aux chiffres de base. Cette incidence est de l'ordre de 5 à 10 % lorsque les patients sont hydratés. Le foscarnet est néphrotoxique suivant deux mécanismes, la toxicité tubulaire directe étant associée à la possibilité de précipitation intratubulaire et intraglomérulaire de cristaux de foscarnet. Des dépôts intraglomérulaires ont été associés dans une observation à une glomérulopathie extracapillaire à croissants. Le foscarnet est également susceptible d'induire un diabète insipide néphrogénique et des troubles hydro-électrolytiques. Les manifestations rénales sont observées en général entre la 2^{e} et la 3^{e} semaine du traitement et dans 10 à 15 % des cas nécessitent la mise en œuvre d'une hémodialyse temporaire. La protéinurie est en règle inférieure à 1 g/j. L'insuffisance rénale est habituellement régressive sur une dizaine de jours après l'arrêt du médicament, mais dans certains cas le retour de la créatininémie à la normale ou aux chiffres de base peut prendre quelques mois, notamment chez les sujets ayant une insuffisance rénale préexistante. Pour limiter le risque d'apparition d'une néphrotoxicité au foscarnet, il est recommandé de réaliser une perfusion de 2 L de soluté isotonique 24 heures avant chaque administration et de la poursuivre pendant l'administration du médicament.

Ritonavir

Aux doses thérapeutiques, le ritonavir peut être à l'origine d'une insuffisance rénale sévère caractérisée par une très nette élévation de la créatininémie rapidement après le début du traitement (2 à 21 jours) et nécessitant un traitement par hémodialyse dans certains cas. La récupération complète de la fonction rénale est observée généralement en 6 à 10 jours après l'arrêt du ritonavir. Toutefois, actuellement utilisé à faible dose pour potentialiser la pharmacocinétique des autres antirétroviraux, le ritonavir semble bien toléré au plan rénal.

Ténofovir

Dans la majorité des cas, la toxicité rénale du ténofovir se manifeste par une tubulopathie proximale associée ou non à une élévation de la créatininémie et une protéinurie modérée. Les signes principaux de tubulopathie proximale sont une hypophosphorémie, une glycosurie sans hyperglycémie et une protéinurie tubulaire (< 1,5 g/j). D'autres anomalies rénales peuvent être également présentes : une hypokaliémie, une hyperaminoacidurie, une acidose métabolique à trou anionique normal, une hypo-uricémie. Dans quelques cas, la tubulopathie proximale était associée à un diabète insipide néphrogénique. Le délai moyen d'apparition des signes de néphrotoxicité est de 6,7 ± 5,5 mois, mais peut varier entre 2 semaines et 22 mois. La ponction-biopsie rénale met en évidence des lésions tubulaires. Après l'arrêt du ténofovir, les anomalies rénales régressent en 4 à 8 semaines dans la quasi-totalité des cas. Le surdosage en ténofovir ainsi que l'association avec le ritonavir semblent être des facteurs favorisants. Le traitement prolongé par ténofovir est également associé à un débit de filtration glomérulaire diminué dans de nombreuses études de cohorte rétrospectives et dans des études prospectives [27]. La réalisation régulière d'un bilan rénal (créatininémie, bandelette urinaire, phosphorémie) et l'adaptation de la posologie au niveau de fonction rénale sont nécessaires tout au long du traitement par ténofovir. Les dernières recommandations américaines de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) proposent de ne pas l'utiliser chez les patients dont le DFG est inférieur à 60 mL/min/1,73 m^{2} [28].

L'utilisation d'un nouveau sel de ténofovir, le ténofovir alafenamide fumarate (TAF), devrait entraîner une diminution de la toxicité rénale du ténofovir. En effet, la métabolisation du TAF en ténofovir au niveau intracellulaire diminue le taux plasmatique de ténofovir, limitant ainsi sa toxicité. Une étude comparant TAF et ténofovir diproxil fumarate (TDF) a mis en évidence une diminution de la protéinurie tubulaire et de la variation de la clairance de la créatinine sous TAF, comparée au TDF [29].

Cobicistat, Dolutegravir, Rilpivirine

Ces trois antiviraux utilisés pour le traitement des infections à VIH entraînent une augmentation de la créatininémie par inhibition de sa sécrétion tubulaire, réversible à l'arrêt du traitement. Cette augmentation de la créatininémie induit une fausse diminution du DFG s'il est estimé par les formules basées sur la créatininémie. Le cobicistat, utilisé comme *booster* dans des associations d'antirétroviraux est associé à une augmentation de la créatininémie correspondant à une diminution du DFG estimé d'en moyenne 10 mL/min/1,73 m^2 dans les 7 premiers jours de traitement [30]. Une augmentation légère et régulière de la créatininémie, entre 5,69 et 9,07 µmol/L a été mise en évidence entre 2 et 4 semaines après l'instauration d'un traitement par rilpivirine [31], et entre 10,2 et 13,4 µmol/L pour le dolutegravir [32]. Une mesure du DFG par méthode isotopique ou iohexol est alors recommandée. En pratique, ces mesures n'étant pas applicables en routine, un suivi régulier de la fonction rénale *via* l'estimation du DFG par les formules basées sur la créatininémie peut être effectué, en tenant compte de l'élévation de la créatininémie induite par le médicament au début du traitement.

Inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

L'effet bénéfique des ARA II sur le ralentissement à long terme de la vitesse de progression de l'insuffisance rénale a été démontré dans l'étude RENAAL. Cette étude a comparé, en double aveugle *versus* placebo, l'effet rénal d'un ARA II (losartan) administré isolément ou en association à un traitement antihypertenseur conventionnel (inhibiteurs calciques, diurétiques, β-bloquants, antihypertenseurs centraux). Les résultats montrent que, comparé au traitement antihypertenseur conventionnel seul, l'ARA II permet de réduire le taux d'excrétion urinaire protéique de 25 % et le risque d'insuffisance rénale terminale de 28 % [33]. Cependant, si le traitement par un inhibiteur du SRAA est néphroprotecteur, l'association de deux médicaments inhibiteurs du SRAA n'a pas montré de bénéfice sur la fonction rénale et a même été associée à une augmentation de l'altération de la fonction rénale et du risque d'hyperkaliémie par rapport à une monothérapie [34].

Le mécanisme par lequel les inhibiteurs du SRAA diminuent la protéinurie et modifient la créatininémie est le même. En effet, la fonction rénale (le DFG) dépend en partie de la pression intraglomérulaire, celle-ci étant essentiellement dépendante du tonus de l'artériole efférente. Par exemple, une vasoconstriction de l'artériole efférente entraîne une augmentation de la pression intraglomérulaire et en conséquence une augmentation du DFG (et *vice versa*). Chez les patients qui présentent une néphropathie, une élévation de la pression intraglomérulaire est observée pour compenser la perte de la masse rénale fonctionnelle. Cependant, une augmentation permanente de la pression intraglomérulaire a un effet délétère sur le glomérule. La prescription d'un inhibiteur du SRAA entraîne une diminution du tonus de l'artériole efférente avec pour conséquence une diminution de la pression intraglomérulaire. Toutefois, il existe un risque que cet effet bénéfique à long terme s'accompagne d'une élévation de la créatininémie (suite à une baisse du DFG) à court terme. Cette complication potentielle du traitement par les inhibiteurs du SRAA est liée à la baisse de la filtration glomérulaire d'origine hémodynamique au cours des premiers mois après l'institution du traitement et ne s'accompagne pas de lésions organiques en règle générale.

Les inhibiteurs du SRAA peuvent entraîner des insuffisances rénales hémodynamiques dans toutes les situations où l'angiotensine II est stimulée pour maintenir la perfusion rénale (sténose bilatérale significative des artères rénales, sténose d'une artère rénale sur un rein fonctionnel unique, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, hypovolémie). En pratique, la toxicité rénale des inhibiteurs du SRAA se manifeste par une augmentation de la créatininémie qui survient précocement (quelques jours) après le début du traitement. L'amélioration est rapide après l'arrêt ou la diminution de la posologie. En pratique, il faut accepter une augmentation de la créatininémie ≤ 20 % par rapport aux chiffres de base. En cas d'augmentation de la créatininémie > 20 %, un avis néphrologique doit être pris. Le respect de certaines règles de prudence permet de définir les patients à risque chez qui le traitement devra être introduit sous surveillance biologique et éventuellement précédé d'explorations complémentaires (Tableau 233.4).

Tableau 233.4

Comment établir et surveiller un traitement par inhibiteurs du SRAA.

Éliminer la possibilité d'une sténose serrée d'une (ou des) artère(s) rénale(s)
Vérifier l'absence d'hypovolémie ou de cause de déshydratation associée
Vérifier les apports sodés du patient (régime hyposodé strict concomitant déconseillé)
Vérifier l'association à d'autres médicaments susceptibles de majorer la toxicité rénale des inhibiteurs du SRAA (AINS, diurétiques) ou néphrotoxiques (aminosides)
L'induction d'une anesthésie nécessite souvent (au cours de la consultation de préanesthésie) l'interruption temporaire du traitement par inhibiteurs du SRAA
Dans tous les cas, le traitement sera initié à doses progressives, d'autant plus que le patient présente des facteurs d'intolérance rénale aux inhibiteurs du SRAA
En cas de facteurs de risque, la créatininémie et la kaliémie seront contrôlées 48 à 72 heures après le début du traitement et après 3 à 4 semaines
La pression artérielle sera également surveillée de façon rapprochée au début du traitement chez un sujet à risque en raison de la possibilité d'une baisse brutale des chiffres tensionnels
Une baisse franche de la diurèse après le début du traitement devra faire suspecter une dégradation de la fonction rénale
Les ajustements posologiques ne seront pas effectués avant 3 à 4 semaines de traitement
À chaque augmentation de la posologie, chez un sujet à risque, la même surveillance sera répétée
Le patient doit être informé du risque d'IRA et doit être incité à interrompre le traitement en cas de vertiges, diarrhée, vomissements abondants, et à consulter rapidement
Le patient doit être informé de la nécessité d'éviter l'association aux AINS

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone ; IRA : insuffisance rénale aiguë.

Chez le patient ayant une insuffisance rénale préexistante, certaines mesures doivent être mises en place pour éviter l'hyperkaliémie, notamment le régime pauvre en potassium, la contre-indication d'utilisation des AINS et, si nécessaire, l'utilisation à faible dose de résine échangeuse de potassium.

Lithium

La néphrite interstitielle chronique représente l'anomalie anatomique la plus fréquente liée au traitement par lithium. Dans une étude portant sur 24 patients traités par lithium au long cours (13,6 ans en moyenne), une néphrite tubulo-interstitielle chronique a été prouvée histologiquement dans 100 % des cas [35]. Une atteinte glomérulaire a également été retrouvée dans tous les cas, dont 50 % par glomérulosclérose segmentaire et focale. Cliniquement, une protéinurie néphrotique (> 3 g/j) et un diabète insipide néphrogénique ont été retrouvés respectivement chez 25 et 87 % des patients. Les auteurs précisent que l'insuffisance rénale est dans la plupart des cas irréversible, même si le traitement par lithium est arrêté. De plus, l'évolution de l'insuffisance rénale n'est pas favorable : sur 9 patients dont la créatininémie avait augmenté jusqu'à 2,5 mg/dL (220 µmol/L environ) sous traitement par lithium, 7 ont évolué jusqu'à l'insuffisance rénale terminale malgré l'arrêt du traitement.

Le mécanisme du diabète insipide est une diminution de l'expression des aquaporines 2 et 3 (canaux hydriques) des cellules principales du canal collecteur. De plus, il a été montré qu'il existe une réduction de la fraction des cellules principales et une altération dans l'organisation cellulaire du canal collecteur. Un syndrome polyuropolydipsique est observé chez la majorité des patients présentant une altération du pouvoir de concentration des urines. Le bilan diagnostique doit comprendre un test de restriction hydrique, car d'autres causes de syndrome polyuropolydipsique (en particulier la potomanie) peuvent être observées chez les patients psychiatriques recevant parfois des traitements psychotropes (inducteurs d'une sécheresse buccale). Le lithium étant réabsorbé à 80 % au niveau du tubule proximal en même temps que le sodium, en cas de diminution de l'apport de sodium, cette compétition est à l'origine de la rétention de lithium par le rein. C'est pourquoi il existe une contre-indication relative au traitement par lithium au cours du traitement par les diurétiques, au cours des régimes désodés et, de façon générale, lors de toute déplétion hydrosodée. Dans le cadre du syndrome polyuropolydipsique, le principe du traitement qui, souvent, ne

peut pas comprendre l'arrêt du lithium, comporte en premier choix l'introduction de l'amiloride qui diminue la diurèse quotidienne d'environ 50 %. Les thiazidiques ont également été utilisés dans cette indication, mais ils exposent le patient à une déshydratation (à l'augmentation de la lithémie) et à l'hypokaliémie, elle-même susceptible d'induire un diabète insipide néphrogénique. Enfin, les AINS sont théoriquement efficaces, mais également peu faciles d'emploi (risque d'augmentation de la lithémie par diminution du DFG).

L'atteinte tubulaire rénale peut comporter un trouble de l'acidification des urines, la plupart du temps sous la forme d'une acidose tubulaire distale de type 1 incomplète, avec un pH urinaire > 5,3.

Une hypercalcémie a été décrite sous traitement par le lithium par altération de la régulation de la synthèse de PTH en rapport avec la calcémie. L'hypercalcémie est susceptible d'aggraver à la fois les troubles de la concentration des urines et la néphropathie interstitielle chronique. Une hypercalcémie et une hyperparathyroïdie ont été rapportées chez 5 à 10 % des patients traités dans la plupart des études. Un suivi de la calcémie et de la PTH peut être envisagé chez les patients traités par lithium [36].

La néphropathie au lithium semble se manifester par l'apparition de microkystes rénaux, sans conséquences cliniques, dont le diagnostic peut être réalisé de façon précoce par une IRM [37]. La biopsie est réalisée en cas d'évolution clinique atypique, d'insuffisance rénale sévère ou de protéinurie importante [35]. Au stade d'insuffisance rénale, la biopsie montre principalement un aspect de néphrite interstitielle chronique avec atrophie tubulaire et fibrose interstitielle proportionnellement bien plus marquées que l'atteinte glomérulaire ou vasculaire. La présence surajoutée de kystes tubulaires est caractéristique de la néphropathie au lithium. En cas d'insuffisance rénale, des kystes tubulaires sont présents sur 62,5 % des biopsies, et de simples dilatations tubulaires sans kystes sur 33,3 % des autres biopsies.

Le rôle du lithium dans la progression d'une insuffisance rénale chronique a été étudié chez 54 patients. La réduction de la clairance de la créatinine chez des patients ayant une néphropathie au lithium a été estimée à 2,29 mL/min/an avec une corrélation à la durée du traitement. De plus, le degré de fibrose interstitielle à la biopsie est corrélé à la durée du traitement et à la dose cumulative [38].

Cependant, la toxicité rénale du lithium ne se développe pas chez tous les malades prenant ce médicament même de façon prolongée. En effet, dans une étude contrôlée portant sur 114 patients recevant le lithium sur une période de 4 à 30 ans, l'insuffisance rénale s'est développée chez 21 % des patients. Les auteurs de cette étude rapportent que ni la durée du traitement, ni les concentrations plasmatiques, ni la dose cumulative du lithium n'étaient associées au risque de développer une insuffisance rénale [39]. Dans une autre étude, les auteurs rapportent que, parmi les patients ayant reçu du lithium sur une période de 15 ans, environ 1 % ont développé une insuffisance rénale chronique [33]. Comme pour d'autres toxicités médicamenteuses, une susceptibilité individuelle et/ou des facteurs génétiques interviennent probablement.

Produits de contraste iodés (PCI)

La fréquence de survenue de la néphrotoxicité aux produits de contraste iodés (NPCI) est dépendante de facteurs de risque associés dont les principaux sont : l'âge, le diabète, l'insuffisance rénale préexistante, l'insuffisance cardiaque, la déshydratation et la dose de PCI administrée. Chez le sujet diabétique à fonction rénale normale, l'incidence de l'IRA induite par les PCI semble négligeable, alors qu'elle est d'environ 5,5 % en présence d'une insuffisance rénale préexistante modérée. Le risque est majeur si l'insuffisance rénale est sévère ou en cas d'association de plusieurs facteurs de risque tels que déshydratation, insuffisance cardiaque et injections répétées de PCI à moins de 72 heures d'intervalle.

Le principal mécanisme physiopathologique impliqué est la vasoconstriction intrarénale, induite par l'endothéline et l'adénosine, observée chez l'animal après injection de PCI de haute osmolalité qui conduit à une ischémie médullaire rénale. Les PCI ont par ailleurs un effet toxique sur la cellule tubulaire, majoré en situation d'ischémie. Expérimentalement, l'antagonisme des récepteurs de l'adénosine limite l'atteinte rénale et l'inhibition de la synthèse de l'oxyde nitrique l'aggrave. Le traitement concomitant par furosémide réduit chez l'animal la toxicité des PCI en diminuant les besoins en oxygène par inhibition de la réabsorption hydrosodée et en limitant l'obstruction tubulaire. Chez l'homme insuffisant rénal, le furosémide et le mannitol aggravent la toxicité rénale des PCI.

Le principal diagnostic différentiel est la néphropathie secondaire à l'embolie de cristaux de cholestérol qui survient dans des circonstances comparables lorsque l'injection de produit de contraste est réalisée après cathétérisme artériel. Le délai d'apparition de l'insuffisance rénale (supérieur dans ce contexte : trois à huit semaines), la recherche de signes cliniques et biologiques associés (dépôts de cristaux de cholestérol dans d'autres localisations comme le *livedo reticularis*, hyperéosinophilie et baisse du complément sérique) et le profil évolutif (pas de tendance à la récupération) sont autant d'arguments pour le diagnostic différentiel.

La prévention repose sur le choix raisonné de la prescription d'un examen nécessitant l'injection d'un PCI en tenant compte des facteurs de risque individuels de chaque patient. L'utilisation des PCI de faible osmolarité et des PCI iso-osmolaires étant associée à une moindre néphrotoxicité, ces derniers doivent

être privilégiés chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique préexistante ou un (d') autre(s) facteur(s) de risque. Les médicaments néphrotoxiques (AINS) seront temporairement interrompus dans la mesure du possible au décours de l'examen. L'hydratation est universellement préconisée dans la prévention de la NPCI. Le but de l'hydratation est d'augmenter les volumes extracellulaires et le débit tubulaire. L'administration intraveineuse de solutés sera préférée à une hydratation orale seule. Les propriétés anti-oxydantes de la N-acétylcystéine dans la prévention de la NPCI n'ont pas été clairement démontrées. Cependant, du fait de sa bonne tolérance et de son faible coût, une administration de N-acétylcystéine en prévention de la NPCI peut être envisagée.

La créatininémie devra absolument être contrôlée dans les 48 heures suivant l'injection de PCI. Il est conseillé de ne pas répéter l'injection de PCI à moins de 5 jours d'intervalle. L'épuration extracorporelle n'améliore pas l'incidence de la NPCI.

Traitement

L'arrêt du traitement potentiellement responsable de l'atteinte rénale doit être envisagé dans la mesure du possible. La dégradation de la fonction rénale impose d'effectuer une adaptation de la posologie des autres médicaments éventuellement prescrits pour éviter le surdosage.

La prise en charge de l'IRA toxique comporte principalement des éléments symptomatiques non spécifiques. Le but est de corriger et/ou de prévenir les troubles hydro-électrolytiques qui menacent le pronostic vital (hyperkaliémie, œdème pulmonaire) et de lutter contre la rétention azotée liée au syndrome d'urémie aiguë.

En cas d'IRA non oligurique, le traitement peut être conservateur et associer le maintien d'une diurèse abondante (2 à 3 litres par 24 heures) et d'un état d'hydratation normal. La rétention azotée ne doit pas être menaçante, le taux plasmatique de l'urée devant rester en dessous de 40 à 50 mmol/L. Les diurétiques ne doivent être utilisés qu'en cas de surcharge volémique.

L'hyperkaliémie sera prévenue par l'apport de résine échangeuse de potassium et l'acidose métabolique par la perfusion de bicarbonates de sodium isotonique. La perfusion de dopamine dans ce contexte n'a pas fait la preuve de son efficacité.

L'épuration extrarénale devient nécessaire lorsque les troubles hydro-électrolytiques ou la rétention azotée sont menaçants et non contrôlés par le traitement conservateur (hyperkaliémie supérieure à 7 mmol/L, acidose métabolique sévère, hyperhydratation extracellulaire ou globale avec œdème pulmonaire, urée sanguine supérieure à 50 mmol/L). Les différentes techniques d'épuration extrarénale sont toutes utilisables (hémodialyse continue, hémofiltration artérioveineuse ou veinoveineuse continue, hémodiafiltration, dialyse péritonéale) dans ce contexte, le choix étant fonction de l'état clinique général du patient [3].

La prévention des complications comporte un apport nutritif suffisant et équilibré, la prévention des hémorragies digestives et la lutte contre l'infection.

Conclusion

Un nombre restreint de médicaments est responsable de la majorité des IRA médicamenteuses. Celles-ci surviennent presque toujours sur un terrain favorisant et après surdosage. En l'absence de traitement spécifique actuellement disponible, la prévention des accidents reste le meilleur moyen de réduire la morbidité observée. Pour cela, des règles simples de prescription et de surveillance des traitements doivent être appliquées.

Références

[1] Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., et al. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care Lond Engl.* 2004;8:R204–R212.

[2] Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V., et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care Lond Engl.* 2007;11:R31.

[3] KDIGO AKI Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;17:1–138.

[4] Huang J.X., Blaskovich M.A., Cooper M.A. Cell- and biomarker-based assays for predicting nephrotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10:1621–1635.

[5] Bénard-Laribière A., Miremont-Salamé G., Pérault-Pochat M.C., et al. the EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29(1):106–111.
[6] Taber S.S., Pasko D.A. The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7:679–690.
[7] Blix H.S., Viktil K.K., Moger T.A., et al. Use of renal risk drugs in hospitalized patients with impaired renal function – an underestimated problem? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc.* 2006;21:3164–3171.
[8] Lévy E.M., Viscoli C.M., Horwitz R.I. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA.* 1996;275:1489–1494.
[9] Lameire N.H., Bagga A., Cruz D., et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet.* 2013;382:170–179.
[10] Perazella M.A. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol (CJASN).* 2009;4:1275–1283.
[11] Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Société Can Sci Pharm.* 2013;16:821–847.
[12] Izzedine H., Escudier B., Lhomme C., et al. Kidney Diseases Associated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF): An 8-year Observational Study at a Single Center. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:333–339.
[13] Lopez-Novoa J.M., Quiros Y., Vicente L., et al. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int.* 2011;79:33–45.
[14] Halimi J.M., Azizi M., Bobrie G., et al. Vascular and renal effects of anti-angiogenic therapy. *Néphrologie thérapeutique.* 2008;4:602–615.
[15] Uthurriague C., Thellier S., Ribes D., et al. Vemurafenib significantly decreases glomerular filtration rate. *J Eur Acad Dermatol Venereol (JEADV).* 2014;28:978–979.
[16] Regnier-Rosencher E., Lazareth H., Gressier L., et al. Acute kidney injury in patients with severe rash on vemurafenib treatment for metastatic melanomas. *Br J Dermatol.* 2013;169:934–938.
[17] Launay-Vacher V., Zimner-Rapuch S., Poulalhon N., et al. Acute renal failure associated with the new BRAF inhibitor vemurafenib: a case series of 8 patients. *Cancer.* 2014;120:2158–2163.
[18] Denis D., Franck N., Fichel F., et al. Fanconi Syndrome Induced by Vemurafenib: A New Renal Adverse Event. *JAMA Dermatol.* 2015;151(4):453–454.
[19] Hanly L.N., Chen N., Aleksa K., et al. N-acetylcysteine as a novel prophylactic treatment for ifosfamide-induced nephrotoxicity in children: translational pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol.* 2012;52:55–64.
[20] Ito I., Ito Y., Mizuno M., et al. A rare case of acute kidney injury associated with autoimmune hemolytic anemia and thrombocytopenia after long-term usage of oxaliplatin. *Clin Exp Nephrol.* 2012;16:490–494.
[21] Chay W.Y., Chew L., Yeoh T.T., et al. An association between transient hypokalemia and severe acute oxaliplatin-related toxicity predominantly in women. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2010;49:515–517.
[22] Karimzadeh I., Farsaei S., Khalili H., et al. Are salt loading and prolonging infusion period effective in prevention of amphotericin B-induced nephrotoxicity? *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11:969–983.
[23] Alvarez-Lerma F., Soriano M.C., Rodríguez M., et al. Impact of liposomal amphotericin B on renal function in critically ill patients with renal function impairment. *Rev Esp Quimioter Publ Of Soc Esp Quimioter.* 2012;25:206–215.
[24] Flandre P., Pugliese P., Cuzin L., et al. Risk factors of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin J Am Soc Nephrol (CJASN).* 2011;6:1700–1707.
[25] Andrade-Fuentes K., Mata-Marín J.A., López-De León J.I., et al. Proximal Renal Tubular Dysfunction Related to Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Patients in an HIV Clinic in Mexico. *AIDS Patient Care STDS.* 2015;29(4):181–185.
[26] Krishnan M., Nair R., Haas M., et al. Acute renal failure in an HIV-positive 50-year-old man. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2000;36:1075–1078.
[27] Cooper R.D., Wiebe N., Smith N., et al. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2010;51:496–505.
[28] Lucas G.M., Ross M.J., Stock P.G., et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2014;59:e96–e138.

[29] Sax P.E., Zolopa A., Brar I., et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999;67:52–58 2014.
[30] German P., Liu H.C., Szwarcberg J., et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999;61:32–40 2012.
[31] Molina J.M., Cahn P., Grinsztejn B., et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet.* 2011;378:238–246.
[32] Walmsley S.L., Antela A., Clumeck N., et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2013;369:1807–1818.
[33] Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861–869.
[34] Persson F., Rossing P. Sequential RAAS blockade: is it worth the risk? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21:159–165.
[35] Markowitz G.S., Radhakrishnan J., Kambham N., et al. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol (JASN).* 2000;11:1439–1448.
[36] Albert U., De Cori D., Aguglia A., et al. Lithium-associated hyperparathyroidism and hypercalcaemia: a case-control cross-sectional study. *J Affect Disord.* 2013;151:786–790.
[37] Karaosmanoglu A.D., Butros S.R., Arellano R. Imaging findings of renal toxicity in patients on chronic lithium therapy. *Diagn Interv Radiol Ank Turk.* 2013;19:299–303.
[38] Presne C., Fakhouri F., Noël L.H., et al. Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int.* 2003;64:585–592.
[39] Lepkifker E., Sverdlik A., Iancu I., et al. Renal insufficiency in long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:850–856.

CHAPITRE 234

Anomalies de l'équilibre acidobasique d'origine métabolique

F.-G. Brivet; F. Jacobs

Chez le sujet normal, le pH plasmatique varie peu malgré une production cellulaire d'acide carbonique (H_2CO_3) et d'acides organiques non volatils ou fixes. Chez l'adulte, le métabolisme cellulaire produit quotidiennement entre 15 000 et 20 000 mmol de CO_2, ce qui devrait entraîner une importante formation d'acide carbonique et d'ions H^+, mais le système respiratoire, en éliminant en continu une quantité de CO_2 équivalente à la production journalière, maintient le pH constant (pH : 7,38-7,42) et la $PaCO_2$ à un niveau constant (40 mmHg ou 5,3 kPa). Par ailleurs, l'alimentation et le métabolisme intermédiaire induisent une production d'acides métaboliques fixes de 1 $mmol.kg^{-1}.j^{-1}$ d'ions H^+, excrétés par le rein. Pour maintenir l'équilibre acidobasique dans les normes physiologiques avant l'élimination des acides, l'organisme doit neutraliser la charge acide.

D'après Henderson-Hasselbalch, cette neutralisation dépend du couple bicarbonate/acide carbonique, des phosphates et des protéines. Les protéines et les phosphates, par leur concentration intracellulaire et leur pK_a (constante d'acidité), sont les principaux systèmes régulateurs du pH intracellulaire. Le système bicarbonate-acide carbonique-CO_2 est le principal système tampon du milieu extracellulaire, malgré un pK_a (6,1) très éloigné du pH extracellulaire. Grâce à son ouverture sur l'extérieur permettant l'élimination du CO_2, à sa masse et à la présence ubiquitaire de l'anhydrase carbonique (AC), ce système est un excellent régulateur du pH extracellulaire, d'autant que les bicarbonates peuvent être générés ou réabsorbés par le rein. L'AC transforme l'acide carbonique en H_2O et CO_2 :

$$HCO^-_3 + H^+ \leftarrow [AC] \rightarrow H_2CO_3 \leftarrow [AC] \rightarrow H_2O + CO_2$$

Cette réaction extrêmement rapide se produit dans l'ensemble des cellules : H_2CO_3 se dissocie au fur et à mesure de sa production en H_2O et en CO_2, éliminé par le poumon.

Basée sur la loi d'action de masse à l'équilibre du CO_2, l'équation d'Henderson-Hasselbalch permet de calculer le pH sanguin à partir de la concentration en HCO_3^- (en $mmol.L^{-1}$) et de la $PaCO_2$ exprimée en mmHg :

$pH = 6,1 + \log_{10} (HCO_3^-)/0,03 \times PaCO_2$

Les acidoses et les alcaloses métaboliques sont donc secondaires à une variation de la concentration des bicarbonates plasmatiques qui modifie le pH sanguin et induit une modification de la concentration en CO_2, le pH étant déterminé par l'équation suivante :

pH = constante × (composante métabolique/composante respiratoire)

Ainsi, une baisse des bicarbonates génère une acidose métabolique qui tend à être compensée par une baisse de la $PaCO_2$. Une augmentation des bicarbonates induit une alcalose métabolique et une augmentation de la $PaCO_2$.

Le diagnostic des anomalies acido-basiques repose sur les résultats de la gazométrie artérielle et du ionogramme sanguin prélevés simultanément. L'ionogramme mesure le CO_2 total (somme de HCO_3^- de

H_2CO_3 et du CO_2 dissous). La gazométrie mesure le pH, la $PaCO_2$, calcule les bicarbonates à partir de l'équation d'Henderson-Hasselbalch et détermine le *base excess* (BE) et le *standard base excess* (SBE) [1]. La différence entre les bicarbonates calculés et les bicarbonates mesurés (CO_2 total) ne doit pas dépasser 3 mmol.L^{-1}. Supérieure, elle évoque des prélèvements non simultanés ou un problème technique. Le BE se définit comme la quantité d'acides ou de bases fortes nécessaire pour ramener à un pH à 7,40, un sang oxygéné maintenu à 37 °C et une $PaCO_2$ à 40 mmHg. Basé sur le pH et le taux de bicarbonate calculé, il est déterminé par la formule de Van Slyke. En s'affranchissant des variations de la $PaCO_2$, le BE isole artificiellement la composante métabolique du désordre rencontré. Mesuré *in vitro*, il ne prend pas en compte les tampons interstitiels et cellulaires. Pour s'affranchir de ce problème, le SBE basé sur une concentration théorique d'hémoglobine de 5 g/dL a été proposé (N : − 3 à + 3 mEq.L^{-1}). En pratique, les différences entre ces deux paramètres sont faibles. Un SBE négatif (< − 5 mEq.L^{-1}) affirme une acidose métabolique ; positif (> + 5 mEq.L^{-1}), il affirme une alcalose métabolique [1].

L'approche récente de Stewart, modifiée par Fencl, est, contrairement à la théorie classique, indépendante du métabolisme des anions et des cations générateurs ou consommateurs de bicarbonate, donc du couple bicarbonate/acide carbonique [2, 3]. Elle repose sur l'électroneutralité et trois variables indépendantes : la $PaCO_2$, la différence des ions forts dissociés (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, lactate, etc.) et la concentration totale en acides faibles (A_{tot} : phosphates et protéines). La concentration en bicarbonate et le pH sont tributaires de ces trois variables, en lien avec les constantes de dissociation des acides faibles. Le bilan acide dépend du ratio acides forts/bases fortes et des acides faibles, c'est-à-dire de la différence en ions forts des apports qui modifie la différence des ions forts plasmatiques (SID). Le rein, en ajustant l'excrétion des ions forts, en particulier les chlorures, rétablit l'équilibre plasmatique. L'analyse repose sur la différence des ions forts apparents ou *strong ion difference* apparent, défini par :

$(Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+}) - (Cl^- + \text{lactate})$

et le SID effectif qui correspond aux acides faibles :

$$HCO^-_3 + \left[\text{albumine}\left(g.L^{-1}\right)\right] \times (0,123 \times pH - 0,631 + \left[\text{phosphore}\left(mEq.L^{-1}\right)\right] \times (0,309 \times pH - 0,469)$$

On calcule ensuite le *strong ion gap* (SIG) par la différence entre le SID apparent et le SID effectif. La valeur normale du SID est voisine de 40 mEq.L^{-1}. Physiologiquement en l'absence d'anions indosés, le SID effectif est voisin du SID apparent. Le SIG, qui devrait être nul, varie de 2 ± 2 à 8 ± 2 mEq.L^{-1} [4].

En fait, le concept physicochimique de Stewart, basé sur une variation du chlore, et l'approche physiologique centrée sur les bicarbonates sont interchangeables et correspondent à deux approches en miroir du même phénomène [5]. La nécessité de déterminer pour le modèle de Stewart l'albuminémie, la phosphatémie, associée à des calculs complexes et une valeur pronostique faible [4, 6], expliquent sa faible utilisation, même si le SIG pourrait être remplacé par un trou anionique corrigé pour l'albumine et le lactate ou par la différence entre la natrémie et la chlorémie [7]. Pour le réanimateur, le concept de Stewart permet d'élucider des troubles acido-basiques complexes mal classés par l'approche traditionnelle et démontre l'importance du chlore, un anion majeur mais « délaissé » [8].

Acidoses métaboliques

Selon Stewart, les acidoses métaboliques sont le plus souvent secondaires à une diminution du SID, soit par baisse de la natrémie par augmentation de l'eau, soit par excès de chlore ou par rétention d'anions. Les acidoses par augmentation des acides faibles (albumine, phosphates) sont rares et en fait théoriques (Tableau 234.1). Suivant l'approche traditionnelle, les acidoses métaboliques sont secondaires à une déperdition digestive ou rénale de bases tampons et plus particulièrement des bicarbonates, ou à une consommation de ceux-ci par des ions H^+ [1]. Évoqué devant une baisse des bicarbonates plasmatiques, le diagnostic ne peut être affirmé que par la mesure du pH artériel. En clinique, l'exploration des acidoses métaboliques ne peut se faire que par des moyens limités : les prélèvements sanguins, l'analyse d'urines, voire l'évaluation du pH de la muqueuse gastrique [9]. L'acidose métabolique est définie par un pH artériel inférieur à 7,38, associé à un taux plasmatique de bicarbonate inférieur à 22 mmol.L^{-1} et une $PaCO_2$ inférieure à 40 mmHg.

Tableau 234.1

Anomalies acido-basiques d'origine métabolique (adapté de [3]).

Approche classique		
Acidose métabolique : pH ↘, HCO_3^- ↘, BE ou SBE ↘ Alcalose métabolique : pH ↗, HCO_3^- ↗, BE ou SBE ↗		
Approche de Stewart		
Mécanismes	Anomalies	Conséquences
***Strong ion difference* diminué** Excès d'eau Excès de chlore Rétention d'anions	Acidose de dilution Acidose hyperchlorémique Acidose par rétention d'H^+	**Acidose métabolique**
***Strong ion difference* augmenté** Déficit en eau Déficit en chlore	Alcalose de contraction Alcalose hypochlorémique	**Alcalose métabolique**
Acides faibles non volatils augmentés Albumine augmentée Phosphates augmentés	Acidose hyperalbuminémique Acidose hyperphosphatémique	**Acidose métabolique**
Acides faibles non volatils diminués Albumine diminuée	Alcalose hypoalbuminémique	**Alcalose métabolique**

BE : *base excess* ; SBE : *standard base excess*.

Compensation respiratoire des acidoses métaboliques

Toute acidose métabolique provoque une hyperventilation immédiate qui a pour but d'accroître l'élimination des ions H^+ et donc de limiter la baisse du pH. Si la compensation est adaptée, le pH se normalise, l'acidose est dite compensée. L'hyperventilation induit une baisse de la $PaCO_2$ proportionnelle à celle des bicarbonates et une augmentation de la PaO_2 équivalente à la baisse de la $PaCO_2$ suivant l'équation des gaz alvéolaires ($PaO_2 + PaCO_2 = 140$ mmHg en air ambiant), en l'absence de trouble de la diffusion alvéolocapillaire. En cas d'acidose métabolique, la $PaCO_2$ exprimée en mmHg est proche des deux décimales du pH ou peut être prédite par la formule :

$PaCO_2 = 1{,}5 \times HCO_3^- + 8 \pm 2$ mmHg [1]

ou celle de Schlichtig :

$\Delta PaCO_2$ (mmHg) = ΔSBE [10]

En pratique :

- une baisse de 1 mmol de bicarbonate entraîne une chute de 1,25 mmHg de la $PaCO_2$, qui ne peut être inférieure à 8 mmHg (1,1 kPa) ;
- pour un taux de bicarbonates, une $PaCO_2$ insuffisamment basse évoque une fatigue respiratoire ou une pathologie respiratoire antérieure ;
- une $PaCO_2$ inférieure évoque une alcalose gazeuse associée.

Compensation rénale des acidoses métaboliques

Lors d'une charge acide métabolique, l'élimination urinaire des acides augmente et le pH urinaire devient inférieur à 5,5, l'excrétion des ions NH_4^+dépasse 70 mmol.24 h^{-1} [11]. La mesure du NH_4^+restant du domaine des laboratoires spécialisés, on peut calculer l'élimination urinaire de NH_4^+à partir du trou anionique urinaire (TAU) défini par la différence entre les anions indosés ($SO_4^=$: 34, $H_2PO_4^-$: 20, anions organiques : 26, total : 80) et les cations indosés (NH_4^+ : 40 ; Mg^{2+} : 6, Ca^{2+} : 4, total : 50). Il se calcule par la formule :

$Na^+ + K^+ - Cl^-$

Positif et voisin de 30 mmol.24 h^{-1} chez le sujet normal ayant une élimination urinaire de NH_4^+ de 40 mmol.24 h^{-1}, il devient négatif en cas d'acidose métabolique extrarénale avec réponse rénale adaptée (l'augmentation de l'excrétion urinaire de NH_4^+ accroît linéairement la chlorurie), alors qu'il reste positif en cas d'acidose d'origine rénale ou de réponse rénale inadaptée [12].

Conséquences des acidoses métaboliques

Conséquences cardiovasculaires

Les conséquences cardiovasculaires dépendent de l'étiologie, de la présence ou non d'une dysoxie. Au niveau cellulaire, l'acidose diminue le pH, accumule le sodium et le calcium cytosolique, réduit la sensibilité au calcium ionisé des myofilaments. Sur le muscle papillaire cardiaque, elle a un effet inotrope négatif, diminue sa réponse à une stimulation β-adrénergique [13]. Dans un modèle porcin normoxique, elle induit une vasoconstriction pulmonaire et une baisse du volume d'éjection systolique. Les résistances vasculaires périphériques restent inchangées, de même que le débit cardiaque, au prix d'une tachycardie importante [14]. En clinique, en l'absence d'hypoxie cellulaire, les conséquences cardiovasculaires paraissent peu importantes, sauf chez les patients ayant une cardiopathie préexistante. L'acidose déplace la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine vers la droite et favorise la délivrance de l'O_2 aux tissus, un phénomène temporaire du fait de la diminution du 2,3-diphosphoglycérate érythrocytaire.

Conséquences électrolytiques

Classiquement, l'acidose métabolique induit une hyperkaliémie par variations de la répartition du potassium. L'insuline, l'aldostérone et l'épinéphrine favorisent sa capture cellulaire, alors que l'hyperglycémie et la baisse des bicarbonates l'inhibent. En fait, le transfert de potassium du secteur intracellulaire vers le secteur extracellulaire n'est favorisé que par les acides inorganiques. En pratique, la kaliémie augmente en cas d'insuffisance rénale sévère associée et reste souvent normale au cours des acidocétoses ou des acidoses lactiques. Abaissée, elle témoigne d'un déficit. La calcémie reste normale, mais l'acidose favorise la fixation du calcium ionisé sur l'albumine et bloque l'entrée cellulaire du calcium et sa réabsorption tubulaire. L'hyperphosphatémie est fréquente. Elle se corrige avec l'acidose, mais elle peut être suivie par une hypophosphatémie profonde, témoin d'une déplétion sévère. Le SBE est négatif (< -5 mEq.L^{-1}) [10]. Il affirme l'acidose métabolique, quel qu'en soit le mécanisme.

Analyse étiologique

L'analyse étiologique fait appel aux anomalies acido-basiques, hydroélectrolytiques, à la recherche d'une éventuelle hémoconcentration, à l'anamnèse et à l'examen clinique.

Suivant Henderson-Hasselbalch, les acidoses métaboliques sont secondaires à une perte urinaire ou digestive de bases tampons ou à leur consommation par des ions H^+. Ces deux mécanismes, primordiaux pour la recherche étiologique, sont facilement évoqués grâce au calcul du trou anionique plasmatique (Tableau 234.2).

Tableau 234.2

Analyse étiologique des acidoses métaboliques en fonction du TAP (en l'absence d'hypoalbuminémie sévère).

<table>
<tr><th colspan="2">Trou anionique plasmatique</th></tr>
<tr><th>normal
(acidoses par perte de bases)</th><th>augmenté
(rétention d'acides non volatils)</th></tr>
<tr><td>Pertes digestives de HCO_3^-
• Diarrhée
• Fistule duodéno-pancréatico-jéjunale
• Urétéro-sigmoïdostomie
• Médicaments :
– cholestyramine
– chlorure de calcium
– chlorure de magnésium</td><td>Acidocétoses
Diabétiques, alcooliques, jeunes</td></tr>
<tr><td>Acidoses tubulaires
• Hypo- ou normokaliémiques : type I, II, III
• Hyperkaliémique : acidose distale de type IV</td><td>Insuffisance rénale sévère
Rétention phosphates, sulfates</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Avec kaliémie normale ou augmentée
• Apport de chlore
Perfusion rapide, importante de NaCl (acidose de dilution), NH_4Cl, $CaCl_2$, HCl, chlorhydrate d'arginine, de lysine
• Pertes de bicarbonates
– Altérations de voltage : ciclosporine, lithium
– Déficits en minéralocorticoïdes avec réninémie élevée
• Perte de CO_2
Acidose métabolique post-hypocapnique : correction plus rapide de la capnie que des bicarbonates plasmatiques</td><td>Acidoses lactiques
• Secondaires à une hypoxie cellulaire
– Défaillances circulatoires
– Hypoxémie sévère
– Intoxication au CO, au cyanure
– Infarctus mésentérique, ischémie d'un membre
• Secondaires à des anomalies métaboliques
– Sepsis
– Insuffisance hépatocellulaire
– Leucémies, lymphomes, tumeurs solides
– Déficit en vitamine B1
– Grêle court (D-lactate)
– Frissons, myoclonies
– État de mal asthmatique
– β2 stimulation
– Syndrome de Reye
– Toxiques : inhibiteurs de la transcriptase inverse, linézolide, salicylés, metformine, cocaïne</td></tr>
<tr><td>Erreurs innées du métabolisme
• Intolérance au fructose
• Déficit en pyruvate carboxylase, pyruvate déshydrogénase, fructose-1,6-diphosphatase, phosphorylation oxydative
• Glycogénose
• MELAS</td></tr>
<tr><td>Intoxications
• Biguanides
• Alcools : éthylène glycol, méthanol, isopropanol, éthanol, propylène glycol
• Salicylés
• Cyanure</td></tr>
</table>

Trou anionique plasmatique

Suivant la loi de l'électroneutralité, la somme des cations ($Na^+ + K^+ +$ indosés) est égale aux anions ($Cl^- + HCO_3^- +$ indosés). Le trou anionique plasmatique (TAP) représente la différence entre les anions indosés (protéines, acides organiques, phosphates, sulfates) et les cations indosés (calcium, magnésium) normalement présents. Le TAP a une valeur normale de 12 ± 2 mmol.L^{-1} [15], mais depuis les nouveaux automates, il est voisin de 7 ± 2 mmol.L^{-1} [16, 17]. Plusieurs facteurs limitent son utilisation : un risque de faux positif de 15 %, une faible augmentation en cas d'acidose modérée, une baisse de sa valeur normale en

cas d'hypoalbuminémie sévère. À pH constant, une chute de 10 grammes par litre d'albumine diminue le TAP de 2,5 mEq.L^{-1}. L'équation de Figge permet de calculer un TAP corrigé :

TAP calculé + 0,25 (40 − albuminémie mesurée [g.L^{-1}]) [18]

Le TAP est utilisé pour déterminer le mécanisme de l'acidose à l'admission, avant toute perfusion. Normal, il évoque une perte de HCO_3^- ; augmenté, il affirme une acidose par rétention d'acides. Il permet aussi d'évoquer un trouble acido-basique associé. En cas d'acidose par rétention d'acides, toute baisse de HCO_3^- (Δ HCO_3^-) est associée à une augmentation équivalente du TAP (ΔTAP). Tout écart à cette règle témoigne d'un trouble acido-basique mixte. Si le rapport ΔTAP/Δ HCO_3^- est inférieur à 0,8, une part d'acidose hyperchlorémique existe. Lorsqu'il est supérieur à 1,5, une alcalose métabolique est associée [19]. Ce concept est remis en question [20]. Du fait de la dilution secondaire aux expansions volémiques, le TAP est inutile au cours du séjour en réanimation.

Trou osmolaire

L'osmolalité plasmatique dépend de trois composants : un majeur (le sodium) et deux mineurs (l'urée et le glucose). Mesurée, sa valeur normale se situe entre 290 et 300 mOsm.kg^{-1} d'eau. Le plasma ayant une densité proche de l'eau, l'osmolalité peut être comparée, malgré la différence d'unité, à l'osmolarité calculée, exprimée en mmol.L^{-1}. Le trou osmolaire, défini par la différence entre l'osmolalité mesurée et l'osmolarité calculée, est exprimé en mOsm.L^{-1}.

L'osmolarité est calculée à partir de deux formules où l'urée et le glucose sont exprimés en mmol.L^{-1} :

1,86 × Na^+ + urée + glucose + 9

ou 2 × Na^+ + urée + glucose

Le trou osmolaire augmente en cas de baisse importante du contenu en eau du plasma ou lors de la présence de substances osmotiquement actives [21]. En l'absence d'hyperlipidémie ou d'hyperprotidémie majeures, un trou osmolaire supérieur à 10 mOsm.L^{-1} témoigne de la présence d'une substance exogène toxique (éthanol, éthylène glycol, mannitol, méthanol) [21] ou de substances endogènes (acétone, corps cétoniques, lactates) [22].

Acidoses métaboliques par rétention d'acides ou à trou anionique augmenté

Les acidoses par rétention d'acide non volatil dont l'anion n'est pas le chlore sont les plus fréquentes en réanimation. Elles persistent tant que l'anion responsable reste présent dans le sang. Le plus souvent secondaires à une surcharge acide endogène, elles peuvent être dues à une absorption de toxiques (*cf.* Tableau 234.2).

Acidoses par surcharge endogène

Acidoses lactiques

L'hyperlactatémie est fréquente chez les malades graves et souvent considérée comme un marqueur d'une dysoxie cellulaire, alors qu'elle peut être secondaire à d'autres mécanismes. Les acidoses lactiques sont dues à une oxygénation tissulaire défaillante, à des anomalies métaboliques ou des cytopathies mitochondriales. Des mécanismes parfois intriqués.

Le couple lactate/pyruvate, une navette *redox* et un substrat énergétique

Le glucose et l'alanine sont les principales sources du lactate. Métabolite de la glycolyse anaérobie, le lactate est le produit de la réduction du pyruvate par la lacticodéshydrogénase (LDH), lors de l'oxydation de la NADH en NAD^+. La glycolyse anaérobie produit deux molécules de pyruvate et deux ATP ; une voie métabolique peu énergétique, mais la seule possible pour les globules rouges. En l'absence d'hypoxie ou d'anomalies de la chaîne respiratoire, le pyruvate pénètre dans la mitochondrie, grâce à deux protéines (MPC) [23], pour être transformé en acétyl-CoA par la pyruvate déshydrogénase (PDH), et rejoindre le cycle de Krebs. Une molécule de glucose produit au total 38 ATP. L'alanine, via le cétoglutarate et le pyruvate, est la deuxième source de lactate. Le rapport lactate/pyruvate (L/P) est proche de 10 (Fig. 234.1) [24].

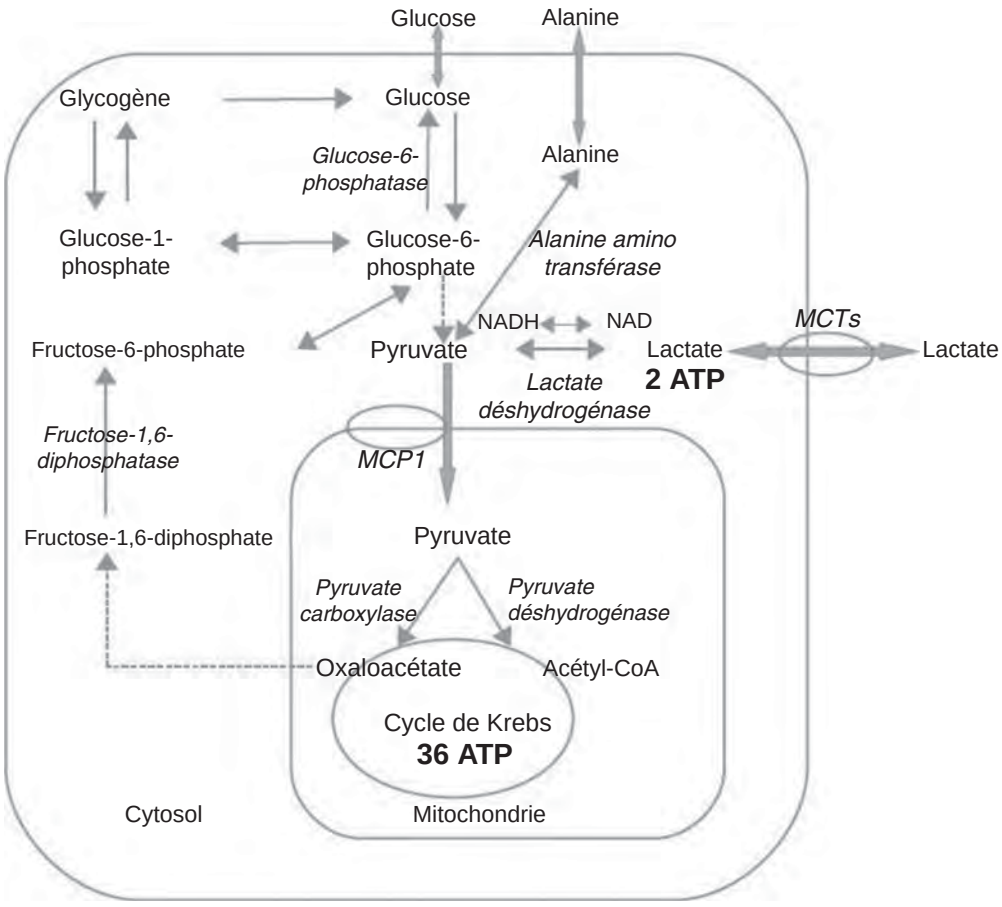


FIG. 234.1 **Métabolisme du lactate et du pyruvate.**
Flèches en pointillés : néoglucogenèse à partir de l'oxaloacétate, glycolyse à partir du glucose-6-phosphate. MPC1 : *Mitochondrial Pyruvate Carrier 1* ; MCTs : *Monocarboxylate Transporters*.

Au repos, la production quotidienne de lactate est estimée à 20 mmol/kg. La lactatémie, inférieure à 2 mmol.L^{-1}, dépend de l'équilibre entre la production et l'élimination. Toute augmentation de la glycolyse induit une élévation du pyruvate et du lactate, dont la clairance est extrêmement rapide. Le lactate cellulaire est oxydé par la LDH en pyruvate, utilisé pour la néoglucogenèse, ou rejoint par le biais de transporteurs l'espace extracellulaire et la circulation. Libre, il pénètre directement par le biais du *lactate shuttle* dans les astrocytes, les muscles striés et le myocarde [23]. Le foie métabolise 70 % du lactate pour la néoglucogenèse et la néoglycogenèse (cycle de Cori), le rein 30 %. Seuls le foie et le rein sont capables d'exporter du glucose synthétisé à partir du lactate. La production de lactate dépend de la concentration en pyruvate, de H^+ et du rapport $NADH/NAD^+$.

En situation de stress, la glycolyse augmentant, le pyruvate est majoritairement métabolisé en lactate par la LDH :

1 glucose → 2 pyruvates + 2 NADH + 2 H^+ → 2 lactates + 2 NAD^+

En situation d'hypoxie, le blocage de l'oxydation phosphorylante inhibe la synthèse de l'ATP et la réoxydation de NADH, abaisse le rapport ATP/ADP, augmente le rapport $NADH/NAD^+$ et modifie le potentiel *redox*. La baisse du rapport ATP/ADP entraîne l'accumulation de lactate, dont l'élimination est diminuée par l'inhibition de la pyruvate carboxylase. L'augmentation du rapport $NADH/NAD^+$ active la transformation du pyruvate en lactate. Le rapport L/P augmente. Lors de la phase de récupération, le lactate est reconverti en pyruvate qui peut de nouveau intégrer le cycle de Krebs et répondre aux besoins énergétiques.

Les acidoses métaboliques avec hyperlactatémie doivent être différenciées des hyperlactatémies isolées [24, 25]. Les acidoses lactiques sont définies par une lactatémie supérieure à 5 mmol.L^{-1} et un pH inférieur à 7,35. Une baisse de la clairance hépatique les favorise [26]. Classiquement considérée comme un marqueur du métabolisme anaérobie secondaire à une hypoxie cellulaire, l'hyperlactatémie peut être secondaire

à une β2-stimulation adrénergique [27]. Les acidoses lactiques ont un TAP augmenté, en l'absence d' hypoalbuminémie. Suivant l'approche de Stewart, le SID est diminué et le SIG augmenté.

Les acidoses lactiques acquises sont classiquement divisées en deux grands groupes physiopathologiques (*cf.* Tableau 234.2) [28] :

- **les acidoses lactiques de type A sont secondaires à une hypoxie cellulaire**. Les défaillances circulatoires, le choc distributif, le choc cardiogénique, le choc hémorragique, responsables de bas débit cardiaque, induisent une baisse de la perfusion tissulaire et une acidose lactique hypoxique. Les intoxications au CO par la formation de la carboxyhémoglobine et le blocage enzymatique de la chaîne respiratoire, les infarctus mésentériques ou les ischémies d'un membre, les hypoxémies sévères, et le blocage de la cytochrome c oxydase par le cyanure, sont les autres causes. Le traitement consiste à identifier la cause et à la corriger rapidement. La persistance d'une hyperlactatémie malgré le traitement est un facteur péjoratif, mais une réanimation basée sur la lactatémie est discutable [29]. L'alcalinisation est inefficace et délétère [30–33] ;
- **les acidoses lactiques de type B** sont secondaires à des anomalies métaboliques acquises responsables d'une hyperproduction non hypoxique de lactate, souvent associée à un déficit de catabolisme. Les acidoses lactiques par insuffisance hépatique ne surviennent qu'en cas de nécrose ou d'infiltration tumorale importante. Constatées au cours de tumeurs solides, de lymphomes ou de leucémies, elles seraient secondaires à une hyper-expression des enzymes de la glycolyse, à des anomalies mitochondriales et un déficit en thiamine. Une carence en vitamine B1 pendant la grossesse bloque chez le nouveau-né la PDH et l'α-cétoglutarate. La voie anaérobie étant la seule possible, le lactate s'accumule. La défaillance cardiaque suraiguë (Béribéri) régresse en 48 heures après une dose de charge de 100 mg.

Les acidoses lactiques médicamenteuses sont, en dehors des surdosages, souvent imprévisibles et secondaires à plusieurs mécanismes [34]. La metformine inhibe la néoglucogenèse, induit des anomalies mitochondriales et diminue la clairance du lactate. L'acidose ne survient qu'en cas de clairance de la créatinine < 30 mL.min^{-1} ou chez des patients sans contre-indication qui développent ultérieurement un choc avec défaillance rénale [35]. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse et le linézolide ont une toxicité mitochondriale. Le propofol altère la chaîne respiratoire et diminue l'oxydation des acides gras libres. Le paracétamol dégrade l'épuration hépatique et la chaîne respiratoire. L'aspirine jouerait un rôle dans le syndrome de Reye en inhibant la phosphorylation oxydative et l'oxydation des acides gras à longues chaînes (LCFA) [36].

Cette classification garde un intérêt didactique, mais des données concernant le **sepsis** la remettent en cause. Des études récentes démontrent que l'hypoxie n'est pas la principale cause de l'hyperlactatémie observée lors du choc septique, malgré une hypoperfusion. Les taux de lactate étant corrélés aux catécholamines plasmatiques, des modèles expérimentaux ont exclu le rôle de l'hypoxie par un blocage sélectif des β2-récepteurs adrénergiques. Un blocage qui inhibe la production de lactate [25, 37]. De plus, contrairement aux hypothèses anciennes, la PaO_2 tissulaire est augmentée et le rapport L/P reste normal [27]. Par ailleurs, le remplissage vasculaire ou l'augmentation du transport en oxygène ne modifient pas la lactatémie. La production de lactate est stimulée par les endotoxines qui accroissent la synthèse des ARN messagers codant le transporteur du glucose (GLUT1), par la baisse de l'activité de la PDH et la stimulation β2. Les muscles produisent une part importante de lactate par accélération de la glycolyse due à la β2-stimulation de la pompe Na^+-K^+-ATPase [27, 37]. Le myocarde et le poumon sont les deux autres grands producteurs. Le lactate diffuse dans la circulation et devient le substrat préférentiel des astrocytes et du myocarde qui augmente sa rentabilité énergétique en privilégiant l'oxydation des hydrates de carbone. Le lactate est capté par le foie pour la néoglucogenèse qui consomme 6 ATP par molécule de glucose synthétisée. Au niveau musculaire, la glycolyse ne produit que 2 ATP par molécule de pyruvate incapable de traverser la membrane mitochondriale. Cette production non hypoxique de lactate par glycolyse accélérée ou « *stress hyperlactaemia* » est une réponse de sauvegarde de l'organisme. Le lactate ne doit donc plus être considéré comme délétère. Associé à l'hyperglycémie, au cycle de Cori ou par le biais de la « *cell to cell lactate shuttle* », il maintient le métabolisme bioénergétique lors du stress [38]. Une baisse de la lactatémie par utilisation accrue, par diminution de production ou par dilution, rend le concept de clairance discutable pour la prise en charge réanimatoire [39].

Les anomalies du syndrome post-arrêt cardiaque semblent aussi multifactorielles. Si l'hypoxie par dysfonction myocardique et anomalies microcirculatoires reste la principale cause de l'acidose lactique, une β2-stimulation secondaire à la réponse inflammatoire liée à l'ischémie-reperfusion et des anomalies mitochondriales coexistent [34].

Les acidoses lactiques secondaires aux erreurs innées du métabolisme, favorisées par une agression, une crise métabolique et/ou une insuffisance hépatique, sont rares. Les déficits de la néoglucogenèse (fructose-1,6-diphosphatase, glucose-6-phosphatase ou glycogénose de type 1), les anomalies du carrefour

du pyruvate et certaines anomalies de la chaîne respiratoire sont responsables des acidoses lactiques du nourrisson. À la différence des déficits en biotine réversibles par supplémentation, ces acidoses ont un pronostic sévère. Chez l'adulte, un MELAS (*Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic acidosis, and Strokelike episodes*) sera évoqué devant un état de mal convulsif, un déficit neurologique ne correspondant pas à un territoire vasculaire. Un syndrome fébrile, l'acide valproïque favorisent les épisodes aigus, souvent réversibles.

Acidocétoses

Les acidocétoses diabétiques, dues à une carence en insuline, peuvent être inaugurales, secondaires à l'arrêt du traitement ou à une augmentation des besoins. L'insulinopénie active la lipolyse, augmente les acides gras plasmatiques et hépatiques, favorise leur oxydation en acétyl-CoA, précurseur des corps cétoniques, et diminue leur catabolisme. Lors de la constitution de l'acidocétose, les malades perdent une quantité importante d'eau, de sodium, de chlore, de potassium et de phosphate [40, 41]. Les acidocétoses diabétiques sont les plus sévères des acidoses métaboliques, le pH moyen à l'admission étant inférieur à 7,10 [19]. L'acidose est liée à l'augmentation des corps cétoniques (acétone, acéto-acétate), et surtout à l'acide β-hydroxybutyrique non dépisté par certaines bandelettes urinaires (Acétest®). La tolérance neurologique et hémodynamique est satisfaisante. Des douleurs abdominales avec contracture peuvent évoquer une pathologie chirurgicale, d'autant qu'une hyperleucocytose est fréquente. Dans 30 % des cas, on observe à l'admission une part d'acidose hyperchlorémique ($\Delta TAP/\Delta\ HCO_3^- \leq 0,8$). Lors du traitement, l'acidose devient hyperchlorémique dans 80 % des cas [19]. Le traitement repose, en dehors du contrôle du facteur déclenchant, sur l'insulinothérapie, une réhydratation à base de soluté salé à 0,9 %, la correction du déficit en potassium parfois masqué à l'admission par une kaliémie > 5 mmol.L^{-1}. L'apport de bicarbonate est inutile et dangereux. Il ne diminue ni la durée de l'acidocétose ni les doses d'insuline, mais favorise un œdème cérébral chez l'enfant [42].

Les acidocétoses alcooliques majeures sont rares, les formes mineures plus fréquentes mais souvent méconnues [43]. La consommation d'alcool diminuant, le jeûne, la déplétion en glycogène, l'inversion du rapport NADH/NADH$^+$ et un déficit relatif en insuline stimulent la formation de corps cétoniques qui s'accumulent. Leur utilisation périphérique est diminuée et l'excrétion rénale altérée par l'hypovolémie liée aux pertes digestives. Le tableau clinique associe des douleurs abdominales, des vomissements et des stigmates d'alcoolisme chronique. L'acidose peut être sévère, de diagnostic parfois difficile, mais la glycémie et la lactatémie sont peu élevées. La correction de l'hypovolémie, en relançant l'élimination rénale et l'apport de glucose, la corrigent rapidement. Le déficit en potassium et la carence en thiamine doivent être corrigés. Une cause favorisante sera éliminée.

Les acidocétoses de jeûne sont très rares, même lorsque le jeûne est prolongé, et en général peu sévères.

Acidoses métaboliques avec insuffisance rénale

Lorsque la filtration glomérulaire devient inférieure à 30 mL.min^{-1}, le bilan en ions H^+ se positive en raison de la diminution de l'ammoniogenèse et induit une acidose modérée par rétention de phosphates et de sulfates. La mise en jeu des tampons cellulaires et la fixation osseuse des ions H^+ sous forme de phosphates, limitent l'acidose au prix d'une libération de carbonate de calcium osseux et d'une ostéomalacie. L'acidose est d'autant plus précoce que l'atteinte rénale est tubulaire ou interstitielle. L'excrétion urinaire de NH_4^+ est inappropriée à l'acidose, le TAU reste positif. Au cours des agressions aiguës, l'acidose est secondaire au choc ou à l'hypercatabolisme.

Acidoses par surcharge exogène

Intoxications par alcools et glycols

Essentiellement dues à des ingestions accidentelles, les acidoses par surcharge exogène sont rares. Évoquées sur l'anamnèse ou le tableau clinique tardif, le diagnostic repose sur un TAP élevé par l'accumulation des métabolites toxiques, sans rétention d'acides endogènes, et la découverte d'un trou osmolaire augmenté par effet direct de l'alcool ingéré. Une hyperlactatémie peu élevée est fréquente. En cas de prise en charge tardive, la faible augmentation du trou osmolaire liée au métabolisme du toxique complique le diagnostic. Le traitement basé sur l'évacuation gastrique dans les deux heures suivant l'ingestion, la perfusion de bicarbonates, une expansion volémique et l'administration d'un inhibiteur de l'alcool déshydrogénase (ADH) doivent être immédiatement mis en route [43]. Le dosage confirmera le diagnostic et guidera la durée du traitement par le fomépizole, l'inhibiteur de référence de l'ADH.

L'éthylène glycol, solvant hydrosoluble inodore à la saveur douce, est le composant principal des antigels, des liquides de freins et des produits pour laver les vitres. Sa toxicité est due à sa transformation par l'ADH

en acide glycolique, responsable de l'acidose, puis en acide oxalique. La précipitation sous forme de cristaux de l'oxalate de calcium génère l'atteinte multiviscérale. La dose létale est de 1 $mL.kg^{-1}$. L'intoxication se déroule en quatre phases : pseudo-ébriété, troubles du rythme, nécrose tubulaire, troubles neurologiques focaux et détresse cardiorespiratoire. Le dosage plasmatique et la présence de cristaux urinaires confirment l'intoxication. Le traitement antidotique, débuté dès la suspicion d'intoxication, repose sur le fomépizole (dose de charge : 15 $mL.kg^{-1}$, suivie de 10 $mL.kg^{-1}$ par 12 heures) [29]. En cas d'indisponibilité, une perfusion d'éthanol, substrat compétitif de l'ADH, doit être administrée sans délai afin de bloquer le métabolisme. L'hémodialyse est discutée pour les formes les plus graves [44].

Le méthanol, solvant incolore, entre dans la composition de nombreux produits ménagers (alcool à brûler) ou industriels (antigels, dissolvants, décapants). Introduit dans les alcools frelatés, il a été responsable de nombreux décès. Métabolisé par l'ADH en formaldéhyde puis par l'aldéhyde déshydrogénase, il se transforme en acide formique. Son oxydation stimule la glycolyse. Les formates sont responsables des troubles oculaires. Il existe un risque de cécité pour une ingestion de 10 à 15 mL. La dose létale est de 1,2 $mL.kg^{-1}$. L'absorption peut être digestive, respiratoire ou cutanée. L'ébriété est rare. Une diplopie ou une amaurose précédant les troubles neurologiques, respiratoires et hémodynamiques. Une mydriase aréactive est péjorative, à la différence de l'atteinte rétinienne précoce réversible sous traitement. En l'absence d'anamnèse, le diagnostic sera évoqué devant une acidose métabolique à trous anionique et osmolaire augmentés et des troubles visuels. La méthanolémie confirmera le diagnostic. Le traitement antidotique, identique à celui de l'intoxication par éthylène glycol, doit être entrepris dès la suspicion clinique. L'acide folinique limite les lésions rétiniennes. Les acidoses les plus graves, une défaillance rénale ou les troubles visuels imposent le recours à l'hémodialyse [44].

L'intoxication salicylée associe une alcalose ventilatoire par effet direct sur les centres respiratoires et une acidose métabolique. Chez l'adulte, l'alcalose gazeuse, responsable d'une perte urinaire de bicarbonates, persiste très longtemps avec un pH proche de la normale, mais le SBE abaissé affirme l'acidose. En cas d'intoxication massive, l'acidose est évidente, liée aux ions salicylates, à la rétention de phosphates et de sulfates, à la production de corps cétoniques par lipolyse et une hyperlactatémie par anomalies du cycle de Krebs. Chez l'enfant, l'intoxication est souvent sévère, la dose toxique étant plus faible (150 $mg.kg^{-1}$). L'alcalose gazeuse est rapidement suivie d'une acidose sévère avec cétose, hyperlactatémie associée à des troubles de la glycorégulation. La conscience est altérée, des convulsions sont fréquentes. L'hyperthermie liée au découplage de la phosphorylation oxydative est un signe de gravité. La neurotoxicité par inhibition de l'ATPase membranaire justifie une alcalinisation pour limiter la diffusion intracérébrale et favoriser l'élimination urinaire. Elle doit faire discuter une hémodialyse justifiée en cas d'acidose sévère ou s'aggravant et d'une salicylémie supérieure à 1 000 $mg.L^{-1}$ [45].

Acidoses métaboliques sans augmentation du trou anionique plasmatique à l'admission

Dues à une perte primitive de bicarbonate, ces acidoses s'accompagnent d'une valeur normale des indosés plasmatiques, du fait de la réabsorption tubulaire du chlore imposée pour le maintien de l'électroneutralité. Souvent appelées hyperchlorémiques, elles sont secondaires à des pertes digestives ou rénales, les autres causes étant plus rares (*cf.* Tableau 234.2). Suivant Stewart, ces acidoses sont caractérisées par une diminution du SID apparent et du SID efficace, sans variation du SIG. L'anamnèse étant très souvent évocatrice, l'étude de la réponse rénale n'est pas toujours nécessaire. En cas d'acidose d'origine digestive, l'excrétion de NH_4^+ est fortement augmentée : le TAU est négatif. En cas d'acidose d'origine rénale, l'excrétion urinaire ne dépasse pas 50 $mmol.24\ h^{-1}$: le TAU reste positif.

Acidoses par pertes gastro-intestinales de HCO_3^-

Secondaires aux diarrhées aiguës infectieuses ou toxiques (champignons, colchicine, trichloréthylène), ces acidoses s'expliquent par une sécrétion intestinale de bicarbonate supérieure à celles du sodium et du chlore. En cas d'hypovolémie secondaire, une hyperlactatémie peut augmenter le TAP. Les pertes importantes de bicarbonate par drainages biliaires ou pancréatiques, la sécrétion de bicarbonate avec réabsorption de chlore par la muqueuse digestive en contact avec l'urine (néo-vessie iléale, urétéro-sigmoïdostomie), les laxatifs ou la cholestyramine, qui précipitent les bicarbonates digestifs et certaines tumeurs villeuses, sont les autres causes. La réponse rénale est adaptée à l'acidose, le TAU est négatif [10].

Acidoses tubulaires

Caractérisées par une hyperchlorémie, un TAP normal et un TAU positif témoin d'une ammoniure inadaptée, les acidoses tubulaires sont classées en quatre types : proximale (type II), distale (types I et IV),

mixte (type III) ou en fonction de la kaliémie : hyperkaliémiques (type IV) ou non. Les acidoses distales de type I, dues à des anomalies de la pompe H^+-ATPase ou de l'échangeur Cl^-/HCO_3^-, sont congénitales ou s'observent au cours de lupus, de Sjögren, de drépanocytose, de traitement par l'amphotéricine B ou des analgésiques. L'alcalinisation est efficace. L'acidose proximale (type II) est liée à une baisse de réabsorption des bicarbonates. Survenant au cours du myélome, de l'amylose, des intoxications par des métaux lourds, elle associe une glycosurie, une amino-acidurie, une phosphaturie, caractéristiques du syndrome de Fanconi. Isolée, elle évoque une anomalie congénitale du cotransporteur Na^+/HCO_3^-. L'hypokaliémie s'aggrave lors de l'apport d'alcalins. Le type III, très rare, est secondaire à une anomalie congénitale de l'anhydrase carbonique. Ces trois types d'acidoses sont normo- ou hypokaliémiques. Plus fréquentes, les acidoses distales de type IV hyperkaliémiques sont induites par un hypoaldostéronisme qui réduit l'excrétion de K^+, entraîne une rétention cellulaire de K^+ et une fuite d'H^+. Le transporteur Na^+/K^+ ou NH_4^+ favorisant l'excrétion de K^+, NH_4^+ stagne et provoque l'acidose. Elles s'observent au cours des uropathies obstructives, de traitements par la ciclosporine, le tacrolimus. Elles sont secondaires à une résistance à l'aldostérone par mutation ou blocage du canal sodium épithélial ENaC. Le pH urinaire est < 5,5. Les diurétiques de l'anse sont utiles pour le contrôle de la kaliémie.

Acidoses de dilution

L'utilisation de grands volumes de soluté salé (0,9 %) est devenue la première cause d'acidose hyperchlorémique [46, 47]. Suivant le concept d'Henderson-Hasselbalch, ces acidoses de dilution sont secondaires à une baisse des bicarbonates. Stewart les attribue à l'hyperchlorémie : les concentrations en Na^+ et en Cl^- du soluté salé isotonique sont identiques (SID = 0), alors que la natrémie est supérieure de 35 à 40 $mEq.L^{-1}$ à la chlorémie. Les perfusions massives lors de la prise en charge des états de choc, augmentant plus la concentration de Cl^- que celle de Na^+, réduisent les SID plasmatiques et extracellulaires. L'hypoalbuminémie secondaire correspond à une alcalose métabolique associée et masquée [3, 4].

Traitement

Traitement étiologique

Le traitement étiologique est primordial :

- réhydratation et apport d'insuline dans les acidocétoses diabétiques ;
- optimisation hémodynamique avec recherche et traitement immédiat de la cause de l'acidose lactique ;
- suppression et épuration des toxiques.

Traitement symptomatique

L'alcalinisation des acidoses métaboliques a été longtemps préconisée pour une possible amélioration hémodynamique et la limitation des effets délétères sur les transporteurs cellulaires. Recommandée pour les acidoses métaboliques chroniques à TAP normal et les insuffisances rénales chroniques sévères, elle est inutile, voire dangereuse pour les acidocétoses. Son intérêt pour les autres acidoses aiguës persiste pour certaines [48]. Basée sur un concept physiopathologique, diminuer l'acidose par l'apport d'alcalins, les modèles d'acidose lactique ont démontré l'inefficacité et les effets délétères de l'alcalinisation par le **bicarbonate de sodium** [24]. Les bicarbonates augmentent le pH. Combinés aux ions H^+, ils forment de l'acide carbonique qui se dissocie en H_2O et en CO_2, dont la diffusion intracellulaire aggrave l'acidose cellulaire [31]. Dans les modèles hypoxiques, la contractilité myocardique, le débit cardiaque et le débit splanchnique chutent, la lactatémie augmente [49]. Chez l'homme, aucune étude randomisée n'a évalué son impact sur la mortalité. À court terme, l'alcalinisation n'entraîne aucune amélioration hémodynamique, mais augmente la $PaCO_2$ et diminue le calcium ionisé [32, 50]. Malgré ces évidences, l'alcalinisation reste recommandée par certains en cas d'acidose sévère (pH < 7,2 ou < 7). Basée sur un volume de distribution de 50 % du poids, la vitesse maximale de perfusion d'une solution à 1,4 % est de 0,1 $mL.kg^{-1}$ par minute [33, 48]. Au cours de l'arrêt cardiaque, l'alcalinisation n'est recommandée qu'en cas d'hyperkaliémie ou d'intoxication aux antidépresseurs tricycliques [51]. L'alcalinisation des acidoses métaboliques aiguës à TAP normal n'a fait l'objet d'aucune étude.

Le THAM fixe les protons en générant du bicarbonate sans produire de CO_2. Il augmente le pH sanguin, sans faire varier le pH cellulaire. Non métabolisé, il est contre-indiqué en cas de filtration glomérulaire < 30 mL.min. Très hypertonique, responsable de nécroses hépatiques, il est peu utilisé. **Le Carbicar**, mélange équimolaire de $NaHCO_3$ et de $CaCO_3$ n'est plus commercialisé. Le dichloroacétate, activateur de la PDH, est inutile dans le sepsis [52] et responsable de neuropathies dans les anomalies mitochondriales [53].

Autres moyens thérapeutiques

L'hyperventilation compensatoire élimine une quantité importante de CO_2, diminue la charge d'H^+. Elle doit être respectée, mais elle peut être difficile à maintenir ou insuffisante. La sédation associée à la ventilation mécanique diminue le travail musculaire, la production d'acides, mais une ventilation minute imposée inférieure au débit spontané accroît l'acidose.

L'épuration extrarénale augmente le taux de bicarbonate, sans risque d'hypernatrémie ou de surcharge, et induit une production accrue de CO_2 qui doit être éliminée. Elle reste réservée aux patients ayant une défaillance rénale sévère. Elle permet d'éliminer la charge acide de certains toxiques ou de leurs métabolismes.

Alcaloses métaboliques

Suivant l'approche classique, l'alcalose métabolique est définie par une augmentation des bicarbonates plasmatiques (> 27 $mmol.L^{-1}$), une élévation du pH artériel (pH > 7,42) et une hypercapnie compensatrice. Désordre acido-basique le plus fréquent (51,1 %) [54], elle est secondaire à un apport ou un gain en bicarbonates, à une perte d'acides, à un transfert intracellulaire d'ions H^+ (hypokaliémie sévère). Contrairement aux autres anomalies acido-basiques, elle peut persister malgré la disparition du mécanisme d'apparition. Souvent associé à une baisse de la filtration glomérulaire et du volume extracellulaire (VEC), deux mécanismes considérés comme obligatoires pour la pérennisation des alcaloses par déficit en chlore, ce concept est discutable, l'alcalose étant corrigée par l'apport de Cl^- sans apport de Na^+, alors que l'hypovolémie et la baisse de la filtration glomérulaire persistent [54, 55]. Une réduction des capacités d'excrétion rénale des bicarbonates et/ou une réabsorption augmentée expliquent sa persistance [56] (Tableau 234.3). Le sujet normal est protégé de l'alcalose métabolique par une importante capacité d'excrétion rénale, linéaire et corrélée au taux plasmatique de bicarbonate, qui débute dès 26–28 $mmol.L^{-1}$. Toute augmentation de bicarbonate filtré est excrétée. En situation chronique, l'excrétion au niveau du canal collecteur augmente. Lorsque la réponse rénale est appropriée, le pH urinaire est alcalin (> 7,50), l'urine est riche en bicarbonate, dépourvue d'acidité titrable et pauvre en ammonium.

Tableau 234.3

Causes et mécanisme de maintien des alcaloses métaboliques (d'après Gennari) [58].

Causes	Mécanisme de maintien
Apport ou gain en alcalins	1. **Diminution de la filtration glomérulaire** 2. **Activation secondaire des transports d'ions du canal collecteur (déficits en Cl^- à pression artérielle normale ou basse)** • Pertes extrarénales de Cl^- avec pertes secondaires de K^+ : – pertes digestives – mucoviscidose • Pertes rénales de Cl^- – diurétiques chlorurétiques – anomalies génétiques : syndromes de Bartter et de Gitelman – déficit sévère en K^+ – post-hypercapnie chronique sévère 3. **Activation primaire des transports d'ions du canal collecteur** • Hyperminéralocorticisme : – hyperaldostéronisme, Cushing, hyperplasie congénitale – tumeur rénine sécrétante • Pseudo-hyperaldostéronisme : – syndrome de Liddle – déficits enzymatiques en 11β ou 17α hydroxylase
– Apport oral ou IV de $NaHCO_3$ – Anions métabolisables : citrate (transfusion massive), acétate, Ringer Lactate®) – *Milk-alkali syndrome*	
Pertes d'acides	
• **Extrarénales**[1] • **Pertes digestives :** – liquide gastrique : vomissements, aspiration digestive – pertes intestinales : iléostomies à haut débit, chloridorrhées congénitales, tumeurs villeuses (?) – Mucoviscidose (+ pertes extradigestives)[1] • **Pertes rénales :** – hyperaldostéronisme – diurétiques[1] – syndrome de Bartter, syndrome de Gitelman – correction rapide d'une hypercapnie chronique[1] – hypercalcémies – déficit sévère en magnésium	
Transferts d'ions H^+ dans les cellules	
– Hypokaliémie sévère	
Hypovolémie, sans modification du pool	
– Alcalose de contraction	
Toxiques, médicamenteuses	
– Glycérrhizine – Carbénicilline	

[1] Sensibles au chlore.

Suivant Stewart, les alcaloses métaboliques se caractérisent par un SID augmenté. Elles sont secondaires à un déficit en eau (alcalose de contraction), à un déficit en chlore (alcalose hypochlorémique) ou à une hypoalbuminémie (alcalose hypoalbuminémique) (*cf.* Tableau 234.1). Constatées chez 45 % des malades de réanimation, elles sont générées par l'hypochlorémie, le rôle de l'hypoalbuminémie étant mineur [57].

En fonction de leurs réponses à un apport de chlore, les alcaloses métaboliques sont « chlorodépendantes » ou « chlororésistantes ». Une classification utile en clinique, mais discutable aux vues des données récentes.

Suivant Gennari, l'augmentation de l'excrétion des ions H^+ au niveau du tube collecteur du fait de la réabsorption accrue de Na^+ par l'échangeur épithélial ENaC est le mécanisme *princeps* de toutes les alcaloses métaboliques [58]. L'excrétion d'H^+ est liée à l'activation secondaire des transports d'ions le long du néphron ou à une stimulation primitive d'ENaC. Dans les deux cas, l'excrétion accrue de K^+ diminue le pool potassique, pérennise l'alcalose par perte des ions H^+, renforce la production et l'excrétion de NH_4^+ et dérégule la réabsorption sodée au niveau de l'anse de Henlé et du tube distal. La pendrine, un échangeur Cl^-/HCO_3^-, serait le régulateur de l'homéostasie du chlore, elle augmente en cas de charge alcaline. Un concept utile pour la compréhension de la pérennisation de l'alcalose (*cf.* Tableau 234.3).

Compensation ventilatoire et délivrance d'oxygène

L'alcalose métabolique s'accompagne d'une hypoventilation par effet direct sur les chémorécepteurs, l'hypercapnie tendant à limiter l'élévation du pH. La $PaCO_2$ s'élève de 0,7 mmHg pour chaque augmentation

d'une mmol.L^{-1} d' HCO_3^- et dépasse rarement 55 mmHg [59]. L'hypercapnie théorique est calculée par la formule de Kellum :

$PaCO_2 = 40 + 0{,}6 \times SBE$ [1]

ou celle de Sclichtig :

$\Delta PaCO_2 = 0{,}6 \times \Delta SBE$ [10]

Une $PaCO_2$ mesurée inférieure à la valeur théorique témoigne d'une alcalose mixte ; supérieure, elle témoigne d'une acidose respiratoire associée. La PaO_2 diminue au prorata de l'hypoventilation, mais reste supérieure à 60 mmHg en l'absence de pathologie respiratoire. Cette baisse de la PaO_2 est associée à une hypoxémie due à la diminution de l'affinité de l'O_2 pour l'hémoglobine et à une vasoconstriction liée à l'augmentation du pH [56]. Le rapport ventilation/perfusion s'altère en cas d'insuffisance respiratoire.

Manifestations cliniques de l'alcalose métabolique

Elles sont en général inexistantes ou mineures, la compensation respiratoire étant asymptomatique. Une confusion, un coma, des myoclonies, un état de mal convulsif, des troubles du rythme, une hyperexcitabilité supraventriculaire ou ventriculaire ne s'observent qu'en cas d'alcalose majeure (pH > 7,60) ou survenue rapidement. Des manifestations cliniques secondaires à la baisse du calcium ionisé ou à l'hypokaliémie qui disparaissent à la correction de l'alcalose [59].

Signes biologiques associés à l'alcalose métabolique

Pour maintenir l'électroneutralité, l'hypochlorémie est obligatoire et inversement proportionnelle à l'élévation des bicarbonates. L'hypokaliémie est constante. Elle induit un transfert intracellulaire de H^+, une sécrétion tubulaire accrue de H^+ et de NH_4^+ qui pérennisent l'alcalose. Le TAP est normal ou légèrement augmenté en cas d'alcaloses avec hypovolémie [20]. Le SBE est positif (> + 5 mmol.L^{-1}) [1]. Dans la majorité des cas, on observe une hémoconcentration et une insuffisance rénale fonctionnelle. La calcémie reste normale, mais le calcium ionisé est abaissé. Une chlorurèse basse (< 25 mmol.L^{-1}) témoigne d'une alcalose chlorodépendante, la natriurèse varie en fonction de l'étiologie. Une chlorurèse élevée est en faveur d'une alcalose chlororésistante ; la kaliurèse et la calciurèse servent pour la démarche étiologique [56, 60, 61] (Fig. 234.2).

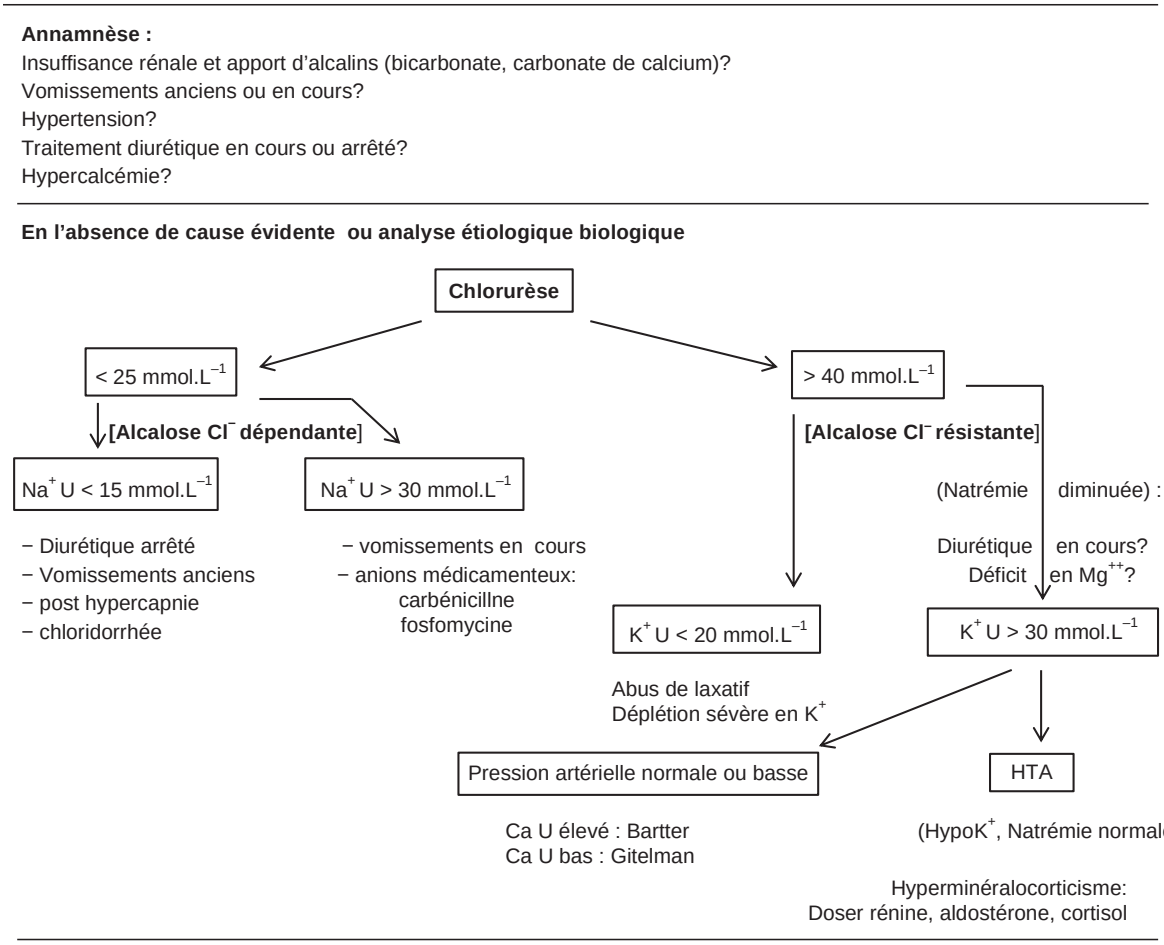


FIG. 234.2 **Approche diagnostique des alcaloses métaboliques.**

Analyse étiologique

Il est rare que la cause ne soit pas évidente à l'interrogatoire ou qu'elle soit niée par le patient. La mesure de la pression artérielle, l'évaluation de la volémie et de l'hydratation sont incontournables. En l'absence de cause flagrante, l'analyse étiologique recherche une éventuelle hémoconcentration, une défaillance rénale et s'appuie sur la chlorurèse, la natriurèse et la kaliurèse, le pH urinaire ayant moins d'intérêt. De nombreux algorithmes ont été proposés. Certains se basent sur la réponse à l'apport de chlore, d'autres sur la volémie [56, 58, 59] ou la chlorurèse [61]. Pour les examens urinaires, un échantillon de 20 mL est suffisant, mais il doit être prélevé avant tout traitement.

Une hypokaliémie associée à une kaliurèse > 30 mmol.L^{-1} évoque une néphropathie, un traitement diurétique ou un hyperaldostéronisme. Une kaliurèse < 20 mmol.L^{-1} traduit une perte extrarénale.

Une chlorurèse < 25 mmol.L^{-1} affirme la chlorodépendance ; elle reste basse jusqu'à la correction du déficit.

Une chlorurèse > 40 mmol.L^{-1} affirme la chlororésistance ; la kaliurèse élevée associée à une hypertension évoque, en l'absence de traitement diurétique, un hyperminéralocorticisme.

Une chlorurèse et une natriurèse basses traduisent un déficit volémique. Une chlorurèse basse associée à une natriurèse élevée et un pH urinaire < 6,5 suggèrent une absorption d'ions non réabsorbables. Un pH supérieur à 7 traduit une bicarbonaturie de cause extrarénale [56]. Malgré son attrait, le concept de Gennari est peu utile en clinique. L'approche classique reste la référence (*cf.* Fig. 234.2).

Alcaloses métaboliques secondaires à un gain en bicarbonate

L'administration de bicarbonate, de carbonate de calcium, de citrate ou de Ringer lactate® n'induit une alcalose que lorsque la quantité de bicarbonate administrée ou synthétisée dépasse l'excrétion rénale (N :

200 mmol.m^{-2}/24 h). En pratique, les surcharges alcalines ne s'observent qu'en cas d'insuffisance rénale [61, 62]. Elles se corrigent spontanément après l'arrêt de la surcharge exogène.

Le *Milk-alkali syndrome* est actuellement la troisième cause d'hypercalcémie. Conséquence des suppléments vitamino-calciques prescrits dans la prévention de l'ostéoporose, il survient chez les femmes ménopausées dont la filtration glomérulaire est altérée, traitées par des AINS, des diurétiques et/ou des inhibiteurs du système rénine-angiotensine. Ce *Calcium-Alkali syndrome* associe une hypercalcémie, une alcalose métabolique, une insuffisance rénale et une hypophosphatémie. L'expansion volémique augmente la calciurie. Associée à l'arrêt des suppléments vitamino-calciques, elle corrige l'alcalose mais des séquelles rénales peuvent survenir [63].

Alcaloses métaboliques par perte de chlore ou chlorodépendantes

Pertes extrarénales

Les vomissements ou les aspirations digestives prolongées induisent une alcalose métabolique par perte d'HCl (les sécrétions gastriques contiennent entre 60 et 140 mmol.L^{-1} d'HCl). La perte de chlore génère un gain équimolaire de bicarbonate. La capacité maximale de réabsorption tubulaire en bicarbonate est dépassée. Elle induit une perte urinaire de bicarbonate, de Na^+ et K^+. L'hypovolémie consécutive aux pertes digestives et à la natriurèse augmente la réabsorption tubulaire du chlore (chlorurèse < 25 mmol.L^{-1}) et déclenche un hyperaldostéronisme secondaire. L'hypokaliémie résulte de la bicarbonaturie et de l'hyperaldostéronisme. Caractérisées par une chlorurèse basse et une natriurèse variable, elles sont chlorodépendantes. Tant que le déficit chloré n'est pas corrigé, l'alcalose et l'hypokaliémie persistent malgré l'arrêt des pertes digestives. Seul un apport de NaCl et de KCl normalise le pH.

La chloridorrhée congénitale se manifeste par une diarrhée riche en chlore (> 90 mmol.L chloridorrhée congénitale) liée à une mutation de l'échangeur apical Cl^-/HCO_3^- de l'iléon et du côlon. Responsable d'une déshydratation, les pertes digestives peuvent être contrôlées par un apport oral de NaCl et de KCl. Les alcaloses métaboliques rapportées au cours de tumeurs villeuses sont discutables [56, 59].

Les épisodes aigus d'alcalose métabolique au cours de la mucoviscidose sont majoritairement dus aux pertes digestives, mais en cas de coup de chaleur, les déperditions cutanées peuvent y contribuer ou être le seul mécanisme [59].

Pertes rénales

Alcaloses post-hypercapniques chroniques

La compensation de l'acidose respiratoire est une excrétion rénale accrue d'ions H^+, responsable d'une réabsorption du bicarbonate malgré un taux plasmatique normal. Lors de la correction rapide de l'hypercapnie, les bicarbonates plasmatiques en excès sont responsables de l'alcalose métabolique qui disparaît en 24 à 48 h par excrétion rénale si la volémie est normale. En revanche, elle se pérennise en cas d'hypovolémie ou de traitement diurétique. L'apport de NaCl, en normalisant la volémie, corrige l'alcalose.

Diurétiques

L'alcalose métabolique apparaît au deuxième jour de la prise de furosémide et d'un régime pauvre en chlore, sans modification de la volémie, de la filtration glomérulaire et sans perte potassique importante. L'aldostérone ne semble pas jouer un rôle important, son taux augmentant lors de la phase de correction [58]. De nombreuses hypothèses existent, mais il semble que la sécrétion d'H^+ et de K^+ soit liée à la réabsorption sodée par ENaC. Un hyperaldostéronisme associé, secondaire à l'hypovolémie, a été évoqué. En fonction de la poursuite ou non du traitement, les alcaloses secondaires aux diurétiques sont considérées comme chlororésistantes ou chlorodépendantes. À la fin de l'effet des diurétiques, la chlorurèse et la natriurèse sont basses. Lors de la poursuite du traitement, elles sont élevées, la réponse rénale étant inhibée. Dues à une perte de chlore, ces alcaloses persistent en cas de régime pauvre en chlore malgré l'arrêt du traitement. Elles se corrigent uniquement par l'apport de KCl.

Hypercalcémies

Elles surviennent lorsque les capacités rénales d'élimination du calcium sont inférieures à l'influx calcique dans l'espace extracellulaire. Les alcaloses hypercalcémiques bloquent l'activité des canaux sécréteurs d'H^+ de l'anse de Henlé par inhibition du *calcium-sensing receptor*. En bloquant le récepteur de la vasopressine, elles induisent un diabète insipide responsable d'une hypovolémie qui stimule la réabsorption calcique [63]. Une expansion volémique augmente la filtration glomérulaire, l'excrétion calcique réduit ou corrige l'alcalose.

Déplétions potassiques prolongées

Une déplétion potassique prolongée entraîne une augmentation modérée des bicarbonates. Associée à un régime pauvre en chlore, l'alcalose métabolique est plus importante. Trois mécanismes expliquent l'alcalose : un transfert intracellulaire d'H^+, une sécrétion d'H^+ et de NH_4^+ augmentée, une dérégulation de la réabsorption sodée chlorodépendante responsable de l'augmentation de la sécrétion d'H^+ et K^+ [58]. Seule la correction de la déplétion potassique par apport de KCl corrige l'alcalose. Des alcaloses secondaires à un déficit sévère en magnésium ont été rapportées, elles sont souvent associées à une déplétion potassique.

Alcaloses dites de « contraction » ou « alcaloses chlorodéficitaires »

Le concept d'alcalose de contraction est remis en question [64]. Basé sur le principe qu'une contraction du volume extracellulaire (VEC) augmente au niveau du tube proximal la réabsorption des bicarbonates et excrète du chlore, le concept d'alcalose de contraction semblait cohérent. En fait, le rôle majeur du déficit en chlore dans le maintien de l'alcalose est évident. L'apport de chlore sous forme de NaCl ou KCl corrige les alcaloses induites par une perte de chlore, alors que l'apport de Na^+ ou de K^+ sous une forme non chlorée ne les corrige pas. Le rôle de la diminution du VEC dans le maintien des alcaloses induites par un déficit de chlore est maintenant éliminé. Chez le rat, la perfusion d'albumine ne corrige pas l'alcalose, alors que le VEC augmente de 15 %. À l'inverse, l'apport de chlore normalise le pH, malgré un débit glomérulaire abaissé et une contraction du VEC. La bicarbonaturie augmente lors de la perfusion de chlore, mais diminue lors de l'expansion volémique. Chez le volontaire sain, l'administration de furosémide et un régime pauvre en chlore induisent une alcalose, corrigée par l'apport de KCl, sans variation du déficit volémique et de la filtration glomérulaire. L'apport de chlore, en baissant l'expression de la pendrine, normalise le pH [58]. Des arguments qui éliminent le rôle de la contraction du VEC dans la genèse et le maintien de l'alcalose qui n'est en fait que chlorodéficitaire et chlorodépendante.

Alcaloses métaboliques chlororésistantes

Hyperminéralocorticismes

Dues à une activation primaire des transports d'ions du canal collecteur, les alcaloses métaboliques par hyperminéralocorticismes ne résultant pas d'une perte de chlore sont chlororésistantes. Elles partagent avec les alcaloses chlorosensibles l'augmentation du débit sodé dans le canal collecteur et une réabsorption accrue de Na^+ par l'échangeur ENaC [58].

Le régime sodé et la déplétion potassique ont un rôle majeur dans la genèse et le maintien de ces alcaloses. L'administration de désoxycorticostérone (DOC) et un régime peu sodé sont sans effet, alors qu'un régime riche en sodium (180 $mmol.j^{-1}$) induit une rétention sodée, une fuite potassique, une augmentation importante des bicarbonates plasmatiques et de l'excrétion d'ammonium. L'alcalose est moins sévère en cas d'apport sodé normal, mais elle s'accompagne d'une hypokaliémie. Un afflux sodé important au niveau du canal collecteur est donc nécessaire pour la formation et la pérennisation de l'alcalose. Un régime pauvre en potassium augmente la concentration intracellulaire en Na^+ et en H^+, induit une alcalose métabolique et augmente l'excrétion de NH_4^+ [56, 58, 59]. Chez l'animal déplété en potassium, le taux de bicarbonate sérique double, traduisant l'interférence de la déplétion potassique avec la réabsorption chlorée et l'augmentation du flux sodé au niveau du canal collecteur.

En clinique, malgré l'augmentation du pool sodé et de la volémie, l'hyperminéralocorticisme persiste du fait d'un phénomène d'échappement. Une hypertension sans œdème apparaît. Tant que le régime sodé reste normal et le flux sodé du canal collecteur abondant, l'élimination urinaire de K^+ et de NH_4^+ est augmentée. Le déficit en potassium s'amplifie et pérennise l'alcalose qui l'accroît sans fin, sans échappement. Évoqué devant une hypertension rebelle à une trithérapie ou associée à une hypokaliémie, la recherche étiologique de l'hyperminéralocorticisme fait appel aux dosages de l'aldostérone, de la rénine et du cortisol. **L'hyperaldostéronisme primaire**, défini par une rénine basse, est devenu, depuis l'utilisation du rapport aldostérone/rénine, la première cause d'hypertension secondaire. Le scanner, les épreuves dynamiques et les taux veineux surrénaliens rechercheront une cause chirurgicalement curable (adénome, hyperplasie unilatérale) ou relevant uniquement d'un traitement médicamenteux (hyperplasie bilatérale).

Les autres hyperminéralocorticismes (Cushing, sténose de l'artère rénale, tumeurs sécrétant de la rénine, apport exogène) sont beaucoup plus rares.

Les alcaloses métaboliques des **pseudo-hyperminéralocorticismes** sont secondaires soit à un taux très élevé de DOC au puissant effet minéralocorticoïde, soit à un excès de cortisol. Les augmentations importantes de DOC s'observent lors des tumeurs sécrétant des précurseurs de l'aldostérone, caractérisées par une rénine et un taux d'aldostérone effondrés, lors des déficits en 11β-hydroxylase responsables d'une pseudo-puberté précoce chez le garçon et d'une virilisation chez la fillette, ou lors des exceptionnels déficits

en 17α-hydroxylase. L'absorption en quantité importante de glycyrrhizine inhibe la 11β-désoxyhydrogénase qui convertit le cortisol en cortisone qui ne se lie pas au récepteur minéralocorticoïde. Le cortisol extrêmement élevé se fixe sur ce récepteur et le stimule. L'intoxication à la glycyrrhizine reproduit une maladie génétique au cours de laquelle le récepteur minéralocorticoïde est activé par le cortisol en excès et l'ENaC est stimulé. Le syndrome de Liddle est dû à une mutation qui interfère au niveau d'ENaC, la réabsorption sodée est stimulée. L'aldostéronémie est faible.

Syndromes de Bartter et de Gitelman

Les syndromes de Bartter et de Gitelman associent une hypokaliémie avec kaliurèse élevée, une rénine augmentée et une pression artérielle normale ou basse. L'hypomagnésémie et l' hypocalciurie, constantes dans le syndrome de Gitelman, ne sont retrouvées que dans 20 % des syndromes de Bartter. Le syndrome de Bartter, diagnostiqué chez le jeune enfant, est secondaire à une fuite potassique liée à plusieurs mutations qui altèrent le cotransporteur $Na^+/K^+/2Cl^-$ de l'anse de Henlé, créant un effet furosémide-like associé à une hyperprostaglandinurie E_2 [58]. Les IEC, les ARA2, les inhibiteurs des prostaglandines améliorent l'alcalose, une supplémentation en magnésium est parfois utile. Le syndrome de Gitelman survient chez l'adolescent. Il correspond à une mutation du cotransporteur Na^+/Cl^- du tube distal, réalisant un effet thiazidique [58]. Le régime doit être riche en sodium, en potassium et en magnésium. Le traitement repose sur les diurétiques épargneurs de potassium [59].

Traitement des alcaloses métaboliques

Traitement symptomatique

La déplétion en chlore, en potassium, associée ou non à un hyperminéralocorticisme, et l'apport d'alcalin sont les trois mécanismes de la genèse des alcaloses métaboliques. Si l'arrêt de l'apport d'alcalin permet une correction progressive de l'alcalose, les alcaloses secondaires aux deux autres mécanismes persistent malgré la disparition de la cause. Le traitement symptomatique repose sur la correction des déficits en Cl^- et en K^+. L'apport en chlore corrige le déficit, induit une bicarbonaturie et normalise les bicarbonates plasmatiques. L'apport systématique en potassium recharge la cellule en K^+, en échange d'ions H^+ qui rejoignent le compartiment extracellulaire et tamponnent l'excès de bicarbonate. L'augmentation du pH des cellules tubulaires réduit la sécrétion H^+ et la réabsorption des bicarbonates. L'expansion du VEC est importante pour la normalisation de la filtration glomérulaire, mais en l'absence d'apport de chlore, elle ne peut corriger l'alcalose [64].

En cas d'alcalose majeure mal tolérée ou d'impossibilité d'apporter des quantités importantes de chlorure de sodium (syndrome œdémateux important) ou de chlorure de potassium (kaliémie > 5 $mmol.L^{-1}$), le traitement symptomatique peut faire appel à l'apport d'acide, à l'acétazolamide ou aux techniques d'épuration extrarénales [59, 65, 66]. Le but est de ramener rapidement le pH vers 7,50, et les bicarbonates à 40 $mmol.L^{-1}$. Les perfusions hypertoniques d'acide chlorhydrique sont abandonnées. Des solutions 0,1 $mol.L^{-1}$ peuvent être préparées à partir d'ampoules de 10 mL. NH_4Cl est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale et en cas d'insuffisance hépatique, il peut être administré par voie orale [67]. L'acétazolamide inhibe l'anhydrase carbonique, diminue la réabsorption des bicarbonates, induit une bicarbonaturie et une perte d'eau et de potassium. Contre-indiquée en cas d'hypovolémie, d'insuffisance hépatique ou rénale, elle est utilisée en cas d'alcalose post-hypercapnique sévère ou d'insuffisance cardiaque œdémateuse [66, 68]. En cas d'insuffisance rénale sévère et d'hyperhydratation, les techniques d'épuration extrarénales sont parfois nécessaires, mais la concentration en bicarbonate du dialysat doit être basse. Une hémodialyse à l'aide d'un moniteur à concentration en HCO_3^- programmable est préférable, mais un dialysat à 30 $mmol.L^{-1}$ est efficace [69].

Les inhibiteurs de la pompe à protons, les antiémétiques et les diurétiques épargneurs de potassium sont utiles pour le contrôle étiologique.

Références

[1] Kellum J.A. Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care.* 2004;4:6–14.

[2] Stewart P.A. Modern quantitative acid–base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol.* 1983;91:1–16.

[3] Fencl V., Jabor A., Kazda A., et al. Diagnosis of metabolic acid–base disturbance in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;16:2246–2251.

[4] Dubin A., Menises M.M., Masevicius F.D., et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid–base disorders. *Crit Care Med.* 2007;35:1264–1270.

[5] Blanchard A., Lorthioir A., Zhygalina V., et al. Approche de Stewart : ou comment faire du neuf avec du vieux ? *Réanimation.* 2014;23:359–369.
[6] Rocktaeschel J., Morimatsu H., Uchino S., et al. Unmeasured anions in critically ill patients : can they predict mortality ? *Crit Care Med.* 2003;31:2131–2136.
[7] Nagaoka D., Nassar Jr. A.P., Maciel A.T., et al. The use of sodium-chloride difference and chloride sodium ratio as strong ion difference surrogates in the evaluation of metabolic acidosis in critically ill patients. *J Crit Care.* 2010;25:525–531.
[8] Yunos N.M., Bellomo R., Story D., et al. Bench-to-bedside review: chloride in critical illness. *Crit Care.* 2010;14(4):226.
[9] Fiddian-Green R.G., Baker S. Predictive value of stomach wall pH for complications after cardiac operations : comparison with other monitoring. *Crit Care Med.* 1987;15:153–156.
[10] Schlichtig R., Grogono A.W., Severinghaus J.W. Human $PaCO_2$ and standard base excess compensation for acid–base imbalance. *Crit Care Med.* 1998;26:1173–1179.
[11] Halperin M.L., Goldstein M.B., Richardson R.M.A., et al. Distal renal tubular acidosis syndromes : a pathophysiological approach. *Amer J Nephrol.* 1985;5:1–8.
[12] Paillard M., Houillier P., Borenstein P., et al. Acidoses rénales. *La Revue du Praticien.* 1990;40:2047–2057.
[13] Biais M., Jouffroy R., Carillion A., et al. Interaction of metabolic and respiratory acidosis with alpha and beta-adrenoceptor stimulation in rat myocardium. *Anesthesiology.* 2012;117:1212–1222.
[14] Stengl M., Ledinova L., Chvojka J., et al. Effects of clinically relevant acute hypercapnic and metabolic acidosis on the cardiovascular system: an experimental porcine study. *Crit Care.* 2013;17:R303.
[15] Oh S.M., Caroll H.J. The anion gap. *N Engl J Med.* 1977;297:814–817.
[16] Reilly R.F., Anderson R.J. Interpreting the anion gap. *Crit Care Med.* 1998;26:1771 1172.
[17] Sadjadi J.A., Manalo R., Jaipaul N., et al. Ion-selective electrode and anion gap range : what should the anion gap be? *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2013;6:55–60.
[18] Figge J., Jabor A., Kazda A., et al. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med.* 1998;26:1807–1810.
[19] Adrogué H.J., Wilson H., Boyd A.E., et al. Plasma acid–base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 1982;307:1603–1610.
[20] Krault J.A., Madias N.E. Serum anion gap : its use and limitations in clinical medecine. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:162–174.
[21] Gennari F.J. Serum osmolality : uses and limitations. *N Engl J Med.* 1984;310:102–105.
[22] Schelling J.R., Howard R.L., Winter S.D., et al. Increased osmolal gap in alcoholic ketoacidosis and lactic acidosis. *Ann Intern Med.* 1990;113:580–582.
[23] Adeva-Andany M., Lopez-Ojén M., Funcasta-Calderon R., et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion.* 2014;17:76–100.
[24] Madias N.E. Lactic acidosis. *Kidney Int.* 1986;29:752–772.
[25] Levraut J., Ciebiera J.P., Chave S., et al. Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than over production. *Amer J Resp Crit Care Med.* 1998;157:1021–1026.
[26] Levy B. Acidose lactique et hyperlactacidémie. In: *Actualités en réanimation et urgences.* Paris: Elsevier; 2006:301–313.
[27] Levy B., Gibot S., Franck P., et al. Relation between muscle Na^+ K^+ ATPase activity and raised lactate concentration in septic shock : a prospective study. *Lancet.* 2005;365:871–875.
[28] Cohen R.D., Woods H.F. Lactic acidosis revisited. *Diabetes.* 1983;32:181–191.
[29] Bakker J., Nijsten M.W.N., Jansen T.C. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Annals of Intensive Care.* 2013;3:12.
[30] Stackpoole P.N. Lactic acidosis : the case against bicarbonate therapy. *Ann Intern Med.* 1986;105:276–278.
[31] Levraut J., Labib Y., Chave S., et al. Effect of sodium bicarbonate on intracellular pH under different buffering conditions. *Kidney Int.* 1996;49:1262–1267.
[32] Cooper D.J., Walley K.R., Wiggs B.R., et al. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. *Ann Intern Med.* 1990;112:492–498.
[33] XIXe Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine d'Urgences. Correction de l'acidose métabolique en réanimation. *Réanim Urgences.* 1999;8:426–432.
[34] Andersen L.W., Mackenhauer J., Roberts J.C., et al. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:1127–1140.

[35] Rocha A., Almeida M., Santos J., et al. Metformin in patients with chronic kidney disease : strengths and weaknesses. *J Nephrol.* 2013;26:55–60.
[36] Glasgow J.F.T., Middelton B. Reye syndrome – insights on causation and prognosis. *Arch Dis Child.* 2001;85:351–353.
[37] Levy B., Dessebe O., Montemont C., et al. Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock.* 2008;30:417–420.
[38] Garcia-Alvarez M., Marik P., Bellomo R. Stress hyperlactataemia: present understanding and controversy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:339–347.
[39] Marik P.E., Bellomo R., Demia V. Lactate clearance as a target of therapy in sepsis : a flawed paradigm. *OA Critical Care.* 2013;1:3.
[40] Foster D.W., McGarry J.D. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 1983;309:159–167.
[41] Wolfsdorf J., Glaser N., Sperling M.A. Diabetic ketoacidosis in infants, children and adolescents. A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2006;29:1150–1159.
[42] Chua R.C., Schneider A., Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis : a systematic review. *Annals of Intensive Care.* 2011;1:23.
[43] Kraut J.A., Kurtz I. Toxic alcohol ingestions : clinical features, diagnosis and management. *Clim J Am J Soc Nephrol.* 2008;3:205–225.
[44] Mégarbane B., Borron S.W., Baud F.J. Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. *Intensive Care Med.* 2005;31:189–195.
[45] Klig J.E., Sharma A., Skolnik A.B. Case 26–2014: a 21 month-old boy with lethargy, respiratory distress, and abdominal distention. *N Engl J Med.* 2014;371:767–773.
[46] Prough D.S., Bidani A. Hyperchloremic metabolic acidosis is a predictable consequence of intraoperative infusion of 0,9 % saline. *Anesthesiology.* 1999;90:1247–1249.
[47] Mallat J., Michel D., Salaum P., et al. Defining metabolic acidosis in patients with septic schock using the Stewart approach. *Am J Emerg Med.* 2012;30:391–398.
[48] Kraut J.A., Ne Madias. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiological approach. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:589–601.
[49] Graf H., Leach W., Arieff A.I. Metabolic effects of sodium bicarbonate in hypoxic lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol.* 1985;249:F630–F635.
[50] Mathieu D., Neviere R., Billard V., et al. Effect of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis. A prospective controlled clinical study. *Crit Care Med.* 1991;19:1352–1356.
[51] Neumar R.W., Otto C.W., Link M.S., et al. Part 8: Adult advanced cardiovascular life support 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation.* 2010;122:S729–S767.
[52] Stackpoole P.W., Wright E.C., Baumgartner T.G., et al. A controlled trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. *N Engl J Med.* 1992;327:1564–1569.
[53] Pfeffer G., Majamas K., Turnbull D.M., et al. Treatment of mitochondrial disorders. *Cochrane Data Syst Rev.* 2012;4:CD004426.
[54] Hodgkin J.E., Soeprono F.F., Chan D.M. Incidence of metabolic alkalemia in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 1980;8:725–728.
[55] Rosen R.A., Julian B.A., Dubosky E.V., et al. On the mechanism by which chloride corrects metabolic alkalosis in man. *Am J Med.* 1988;84:449–458.
[56] Palmer B.F., Alpern R.J. Metabolic alkalosis. *J Amer Soc Nephrol.* 1997;8:1462–1469.
[57] Funk G.C., Doberer D., Heinze G., et al. Changes of serum chloride and metabolic acid–base state in critically ill patients. *Anaesthesia.* 2004;59:1111–1115.
[58] Gennari F.J. Pathophysiology of metabolic alkalosis: a new classification based on the centrally of stimulated collecting duct ion transport. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:626–636.
[59] Galla J.H. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:369–375.
[60] Berend K., van Hulsteijn L.H., Gans R.O.B. Chloride: the queen of electrolytes? *Europ J Intern Med.* 2012;23:203–211.
[61] Berend K., de Vries A.P.J., Gans R.O.B. Physiological approach to assessment of acid–base disturbances. *N Engl J Med.* 2014;371:1434–1445.
[62] Driscoll D.F., Bistrian B.R., Jenkins R.L., et al. Development of metabolic alkalosis after massive transfusion during orthotopic liver transplantation. *Crit Care Med.* 1987;15:905–908.
[63] Patel A.M., Adeseum G.A., Goldfarb S. Calcium-alkali syndrome in the modern era. *Nutrients.* 2013;5:4880–4893.

[64] Luke R.G., Galla J.H. It is chloride depletion alkalosis, not contraction alkalosis. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:204–207.
[65] Shah N., Schaw C., Forni L.G. Metabolic alkalosis in the intensive care unit. *Neth J Crit Care.* 2008;12:113–119.
[66] Peixoto A.J., Alpern R.J. Treatment of severe metabolic alkalosis in a patient with congestive heart failure. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:822–827.
[67] Mathew J.T., Bio L.L. Injectable ammonium chloride used enterally for the treatment of persistent metabolic alkalosis in three pediatric patients. *J Pediat Pharmacol Ther.* 2012;17:98–103.
[68] Moffett B.S., Moffett T.T., Dickerson H.A. Acetazolamine therapy for hypochloremic metabolic alkalosis in pediatric patients with heart disease. *Am J Ther.* 2007;14:331–335.
[69] Lu Huber, Gennari F.J. Severe metabolic alkalosis in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:144–149.

CHAPITRE 235

Anomalies de l'équilibre acidobasique d'origine respiratoire

E. Guérot; P. Amstutz; J.-L. Diehl

Le pH artériel est normalement parfaitement régulé de façon à se maintenir autour d'une valeur précise : 7,40 ± 0,03. Cette régulation est assurée par un ensemble de systèmes, comprenant des systèmes tampons, le rein, l'appareil digestif et l'appareil respiratoire.

Le rôle de ce dernier est essentiel afin de maintenir un équilibre précis entre production et élimination de dioxyde de carbone (CO_2). En effet, le métabolisme cellulaire d'un adulte produit environ 15 000 mmol de CO_2 par jour, soit 10 $mmol.min^{-1}$, éliminés au niveau pulmonaire. Le transport du CO_2 dans le sang s'effectue sous trois formes [1] : dissous, sous forme de bicarbonate plasmatique, et combiné aux protéines sanguines.

CO_2 dissous. La solubilité (*s*) du CO_2 dans le sang est de 0,0307 $mmol.L^{-1}.mmHg^{-1}$ à 37 °C. La PCO_2 est un peu plus élevée dans le sang veineux mêlé (46 mmHg) que dans le sang artériel (40 mmHg). Moins de 10 % du CO_2 épuré sont transportés sous forme dissoute, forme importante cependant, car assurant les échanges cellules-sang et sang-gaz alvéolaire.

Bicarbonate plasmatique. La majeure partie du CO_2 est transportée sous forme de bicarbonate plasmatique. Le CO_2 quittant les cellules est transformé en acide carbonique (H_2CO_3) dans les hématies, grâce à l'anhydrase carbonique, l'acide carbonique est ionisé, et le bicarbonate (HCO_3^-) transféré dans le plasma (effet Hamburger) :

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO^-_3$$

En appliquant la loi d'action de masse de cette équation, on peut en définir la constante de dissociation K :

$$K = \left[H^+\right] \times \left[HCO^-_3\right] / \left[H_2CO_3\right]$$

Après réarrangement, on obtient l'équation d'Henderson-Hasselbalch :

$$pH = pK + \log\left[HCO^-_3\right] / \left[H_2CO_3\right]$$

où *pK* est le logarithme négatif de la constante de dissociation *K*.

En raison de la très faible concentration de H_2CO_3 et de ses difficultés de mesure, il est plus simple d'utiliser le CO_2, avec une nouvelle constante de dissociation K'. En donnant au CO_2 dissous sa valeur ($s.PCO_2$), l'équation d'Henderson-Hasselbalch devient alors :

$$pH = pK' + \log\left[HCO^-_3\right] / \left(s \times PCO_2\right) = 6{,}1 + \log\left[HCO^-_3\right] / \left(0{,}03 \times PCO_2\right)$$

Protéines sanguines. Enfin, une partie du CO_2 épuré se combine de façon réversible avec les groupements α-aminés des protéines sanguines, notamment de l'hémoglobine, formant des acides carbamiques de formule générale $R\text{-}NHCO_2H$, en fait ionisés en carbamates et ions H^+ (ceux-ci étant tamponnés par les radicaux imidazoles de l'hémoglobine). L'hémoglobine réduite a une plus grande affinité que l'oxyhémoglobine pour H^+ et pour CO_2 (effet Haldane) : réduite, elle fixe en périphérie du CO_2 ; réoxygénée dans les poumons, elle libère ce CO_2.

L'évacuation pulmonaire du CO_2 est très efficace pour trois raisons :

- l'anhydrase carbonique, présente dans les hématies mais aussi dans l'endothélium capillaire pulmonaire, permet la transformation instantanée d'acide carbonique en CO_2 et *vice versa* ;
- le CO_2 très liposoluble franchit aisément la membrane alvéolocapillaire (il n'y a pas de gradient de CO_2 entre le sang et le gaz alvéolaire) ;
- la courbe de dissociation du CO_2 sous ses différentes formes en fonction de PCO_2 est linéaire, avec une pente bien plus forte que celle de l'oxygène.

L'équation liant la $PaCO_2$ (en mmHg), la production de CO_2 (VCO_2 en $mL.min^{-1}$) et la ventilation alvéolaire (VA) (en $L.min^{-1}$) est la suivante :

$$PaCO_2 = K \times VCO_2 / VA$$

Le facteur K = 0,863 permet la concordance entre unités et entre systèmes STPD (VCO_2) et BTPS ($PaCO_2$ et VA).

À production constante de CO_2, la $PaCO_2$ est fonction inverse de la ventilation alvéolaire.

Une VA normale maintient une $PACO_2$ de 40 mmHg, identique à la $PaCO_2$.

L'équilibre acidobasique a pour valeurs normales, respectivement dans le sang artériel et dans le sang veineux mêlé :

pHa = 7,40 ± 0,03	$(HCO_3^-)a = 25 \pm 3$ mmol.L^{-1}	$PaCO_2 = 40 \pm 3$ mmHg
pHv = 7,375 ± 0,05	$(HCO_3^-)v = 27 \pm 3$ mmol.L^{-1}	$PvCO_2 = 46 \pm 5$ mmHg

Si la ventilation alvéolaire diminue (hypoventilation), la PCO_2 augmente (hypercapnie) dans le gaz alvéolaire, le sang artériel et les tissus. L'augmentation de CO_2 dans le gaz expiré ($PECO_2$) permet d'atteindre un nouvel équilibre. En même temps que $PaCO_2$, la concentration $[H^+]$ augmente dans les espaces extra- et intracellulaires (acidose respiratoire). Cette acidification est corrigée, partiellement dans l'immédiat grâce à la production de bicarbonate à partir de tampons non bicarbonatés, et à terme par production rénale d'ions bicarbonate.

Inversement, une augmentation de la ventilation alvéolaire (hyperventilation) entraîne la diminution de la $PaCO_2$ (hypocapnie), de la $PaCO_2$ et de la concentration $[H^+]$ (alcalose respiratoire).

Acidose respiratoire

Diagnostic humoral de l'acidose respiratoire

En cas d'acidose respiratoire aiguë, l'augmentation de la PCO_2 entraîne immédiatement une augmentation de la concentration d'acide carbonique, qui se dissocie en H^+ et HCO_3^-. Des expériences chez des volontaires sains permettent de retenir les relations approximatives suivantes [2, 3] :

$$\Delta\left[HCO^-_3\right]\left(mmol.L^{-1}\right) \approx 0,1\,\Delta\,PaCO_2\,(mmHg)$$

$$\Delta\left[H^+\right]\left(nmol.L^{-1}\right) \approx 0,8\,\Delta\,PaCO_2\,(mmHg)$$

$$\Delta\,pH \approx -0,01\,\Delta\left[H^+\right]\left(\text{pour des valeurs de pH comprises entre } 7,10 \text{ et } 7,50\right)$$

Par exemple, si la $PaCO_2$ passe rapidement de 40 à 70 mmHg, $[HCO_3^-]$ augmente de 3 $mmol.L^{-1}$, $[H^+]$ augmente de 24 $nmol.L^{-1}$ et le pH baisse donc de 0,24, passant de 7,40 à 7,16.

Si l'acidose respiratoire persiste (acidose respiratoire chronique), le rein élève son seuil de réabsorption des bicarbonates et augmente l'ammoniogenèse et l'excrétion de NH_4Cl. Le taux des bicarbonates plasmatiques s'élève, corrigeant partiellement le pH. L'ionogramme plasmatique montre une hypochlorémie.

Si l'acidose respiratoire chronique est pure, le pH peut rester subnormal jusqu'à une $PaCO_2$ de 50 mmHg. Au-delà de cette valeur, il devient acide [3].

La kaliémie augmente un peu, ce qu'on explique traditionnellement par une extrusion de potassium intracellulaire vers l'espace extracellulaire, pour maintenir l'électroneutralité dans les cellules face à la pénétration des ions H^+.

Van Ypersele *et al.*, dans un collectif de 420 insuffisants respiratoires chroniques ($PaCO_2$ entre 39 et 77 mmHg), ont calculé la réponse à l'hypercapnie chronique [4] :

$$\left[H^+\right]\left(nmol.L^{-1}\right) = 0,30 \times PaCO_2\,(mmHg) + 26,8$$

Ils ont tracé un diagramme permettant d'interpréter une acidose respiratoire, aiguë ou chronique, et son intrication éventuelle avec un autre désordre acidobasique.

En pratique, on peut retenir les relations approximatives suivantes [3] :

$$\Delta\left(HCO^-_3\right)\left(mmol.L^{-1}\right) \approx 0,35\,\Delta\,PaCO_2\,(mmHg)$$

$$\Delta\left[H^+\right]\left(nmol.L^{-1}\right) \approx 0,3\,\Delta\left(PaCO_2\right)$$

Par exemple, dans une hypercapnie chronique à 70 mmHg, $[HCO_3^-]$ augmente de 10,5 $mmol.L^{-1}$, $[H^+]$ de 9 $nmol.L^{-1}$ et le pH s'abaisse à 7,31.

Physiopathologie de l'acidose respiratoire

Acidose respiratoire et transport de l'oxygène

L'équation des gaz alvéolaires relie PAO_2 et $PaCO_2$:

$$PAO_2 = PiO_2 - PaCO_2 / R + F$$

où *R* est le quotient respiratoire (variant usuellement entre 0,8 et 1) et *F* un facteur correctif d'importance négligeable.

Ainsi, en cas d'hypoventilation alvéolaire, l'augmentation de $PaCO_2$ a pour corollaire une baisse de la PAO_2 (d'amplitude égale si R = 1 ou sinon voisine), abaissant donc la PaO_2. En clinique, la comparaison des variations de $PaCO_2$ et de PaO_2 permet donc d'identifier les situations d'hypoventilation alvéolaire pure et celles où d'autres mécanismes perturbent les rapports V/Q et majorent le gradient alvéolo-artériel d'O_2, abaissant encore la PaO_2.

L'acidose respiratoire élève la P_{50} et diminue l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Si ce phénomène (effet Bohr), dû principalement à la baisse du pH, entraîne une diminution de la fixation d'oxygène sur l'hémoglobine dans les poumons, il favorise en revanche la libération d'oxygène en périphérie. Compte tenu de la forme sigmoïde de la courbe de saturation de l'hémoglobine, le bénéfice en périphérie est supérieur au handicap au niveau pulmonaire ; comme, en outre, l'hypercapnie accroît les débits cardiaque et cérébral, les conséquences de l'hypoventilation alvéolaire sur l'oxygénation tissulaire sont minimisées [1].

Acidose respiratoire et système nerveux

La $PaCO_2$ intervient sur le fonctionnement nerveux à plusieurs niveaux.

Contrôle des centres respiratoires bulbaires

Les centres respiratoires bulbaires reçoivent des afférences provenant de centres suprabulbaires, de mécanorécepteurs (pulmonaires et pariétaux) et surtout de chémorécepteurs (périphériques et centraux).

Les chémorécepteurs périphériques des corpuscules carotidiens sont responsables chez l'homme de la réponse ventilatoire à l'hypoxie : leur activité augmente lorsque la PaO_2 descend au-dessous de 60 mmHg. Leur rôle dans le contrôle de la $PaCO_2$ est en revanche modeste. Certes, ils réagissent immédiatement et déchargent en phase avec les oscillations de la $PaCO_2$ au cours d'exercices musculaires. Mais après leur ablation, une réponse à l'hypercapnie de 80 % persiste, prouvant la prééminence des chémorécepteurs centraux.

Les chémorécepteurs centraux sont les régulateurs principaux de la $PaCO_2$. Situés superficiellement dans la région antérolatérale du bulbe, ils réagissent à la concentration $[H^+]$ dans le liquide céphalorachidien (LCR). La barrière hémato-encéphalique est certes peu perméable aux ions H^+, mais elle laisse diffuser librement le CO_2 qui, transformé en acide carbonique, libère des ions H^+ dans le LCR pauvre en tampons. Ce processus implique une relative lenteur de la réponse à l'hypercapnie aiguë (constante de temps d'environ une minute et demie). La $PaCO_2$ est maintenue normalement dans des limites étroites de 3 mmHg, au-delà desquelles la réponse ventilatoire est à peu près linéaire et abrupte, de l'ordre de 2 à 5 $L.min^{-1}.mmHg^{-1}$, quoique sujette à de fortes variations individuelles et diminuant avec l'âge.

Dans l'hypercapnie chronique, le taux des bicarbonates du LCR augmente parallèlement à celui du sang, entraînant une baisse du tonus et de la chémosensibilité des centres [5].

Action sur le débit sanguin cérébral [6]

Normalement, le débit sanguin cérébral (DSC) augmente de 6 % pour chaque incrément de 1 mmHg de $PaCO_2$ jusque vers 80–120 mmHg. L'augmentation est immédiate et plafonne en 5 à 15 minutes. Elle est due à une vasodilatation cérébrale, principalement artériolaire, laquelle paraît conditionnée par le pH extracellulaire périvasculaire (pHe) plus que par la $PaCO_2$. Si l'hypercapnie persiste, le DSC se normalise en un ou deux jours, parallèlement au pHe. Dans l'hypercapnie chronique, l'augmentation de HCO_3^- dans le LCR amortit la réactivité cérébrovasculaire aux variations aiguës de $PaCO_2$.

Les anesthésiques volatils sont vasodilatateurs et majorent la réponse au CO_2 [1].

La réactivité au CO_2 peut être localement diminuée au sein de lésions traumatiques, tumorales ou vasculaires. Une vasodilatation hypercapnique risque alors de détourner le flux sanguin vers les zones saines aux dépens de ces zones lésées [1].

Action sur la pression intracrânienne [6]

L'hypercapnie accroît la pression intracrânienne (PIC), surtout par l'augmentation du volume sanguin intracérébral. La production de LCR n'est pas modifiée. Dans l'acidose respiratoire chronique, la PIC peut s'élever durablement, entraînant maux de tête, obnubilation, voire œdème papillaire.

Actions sur les cellules nerveuses [6]

Ces effets sont liés aux modifications du pH intracellulaire (pHi) et extracellulaire (pHe). Le pHi est bien protégé grâce aux tampons protéiques cellulaires, grâce à un ralentissement de la glycolyse (qui diminue la teneur cérébrale en acide lactique et en acides intermédiaires du cycle de Krebs) [7] et grâce à une extrusion active d'ions H^+, surtout par l'antiport H^+/Na^+ (d'où résulte une intrusion de Na^+ et un gonflement des cellules). Le cerveau résiste à des PCO_2 très élevées. Des rats ventilés avec un mélange à 50/50 d'O_2 et de CO_2 ($PaCO_2$ atteignant 320 mmHg) ont vu leur pH intracérébral baisser de 0,57. Pourtant, à la fin de l'expérience, les animaux se sont réveillés avec un comportement normal. L'examen neuropathologique n'a pas montré de lésions significatives [8].

Les humains hypercapniques ont un seuil de carbonarcose entre 90 et 120 mmHg. Toutefois, certains patients avec une $PaCO_2$ supérieure à 125 mmHg respirant des mélanges hyperoxiques peuvent conserver une idéation normale. La narcose au CO_2 n'est pas principalement due à son effet de gaz inerte. Il est possible qu'interviennent la baisse du pH intracellulaire et les perturbations métaboliques qu'elle entraîne [1].

Acidose respiratoire et système cardiovasculaire

L'hypercapnie a des retentissements hémodynamiques qui, pour nombre d'entre eux, sont secondaires à une stimulation du système sympathique. En effet, l'hypercapnie entraîne une augmentation proportionnelle des taux d'adrénaline et de noradrénaline plasmatiques.

Contractilité myocardique

L'acidose diminue la force contractile des cellules myocardiques. Dans l'acidose respiratoire aiguë en particulier, la diffusion intracellulaire rapide du CO_2 entraîne une baisse immédiate du pHi qui perturbe les mouvements cellulaires calciques et diminue la réactivité des myofibrilles au Ca^{2+} [9].

Ainsi, l'acidose respiratoire aiguë entraîne chez des chiens une diminution de la contractilité ventriculaire gauche. Cette baisse de contractilité était compensée par une augmentation des volumes télésystolique et télédiastolique, permettant le maintien d'un volume d'éjection et d'un débit cardiaque normaux [10].

Rythme cardiaque

L'hypercapnie aiguë entraîne une tachycardie [9].

Si les arythmies supraventriculaires ou ventriculaires sont plus fréquentes dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) décompensées, d'autres facteurs que l'hypercapnie, notamment l'hypoxémie, interviennent.

L'acidose hypercapnique sévère réduit les chances de défibrillation dans l'arrêt cardiorespiratoire. Des rats en fibrillation ventriculaire ont été défibrillés avec succès pour des $FICO_2$ de 0,3 ($PaCO_2$ = 135 mmHg, pHa = 6,92), alors que l'échec était constant pour des $FICO_2$ de 0,5 ($PaCO_2$ = 234 mmHg, pHa = 6,69) [11].

Circulation coronaire

Le CO_2 est un puissant vasodilatateur coronaire : l'hypercapnie élève le débit coronaire et la PO_2 du sinus coronaire. La disparition du phénomène sous bêtabloquants atteste le rôle de l'activation sympathique. En cas de coronaropathie, on peut craindre que la perfusion augmente dans le myocarde sain aux dépens des zones ischémiques.

Circulation systémique

L'hypercapnie, l'hypoxie, et plus encore l'association des deux, entraînent une vasoconstriction du réservoir capacitif veineux, ce qui augmente le remplissage ventriculaire [12] ; elles diminuent les résistances périphériques totales.

Malgré la diminution de la force contractile du myocarde, l'augmentation du remplissage ventriculaire, la tachycardie et la diminution des résistances périphériques totales expliquent l'augmentation du débit cardiaque, tandis que la pression artérielle moyenne varie peu.

L'acidose ne semble pas altérer les propriétés vasoactives de l'épinéphrine et de la norépinéphrine, au moins jusqu'à des valeurs de de 6,80 [13].

Circulation pulmonaire

L'hypercapnie provoque une vasoconstriction artériolaire pulmonaire et potentialise la vasoconstriction hypoxique [6].

L'hypercapnie aurait un rôle protecteur sur la microcirculation pulmonaire. Elle aurait un effet anti-apoptotique sur les cellules endothéliales. Elle aurait des effets anti-inflammatoires, par inhibition de l'activation du facteur NF-κB, conduisant à une *down-regulation* de l'ICAM-1 et de l'IL-8, qui à son tour diminue l'adhérence des neutrophiles aux cellules endothéliales pulmonaires. Toutefois, ces résultats ont été récemment remis en question [14, 15].

Acidose respiratoire et métabolisme calcique

Dans l'acidose métabolique chronique, des sels alcalins du squelette sont utilisés pour tamponner l'excès d'ions H^+. L'acidose respiratoire a des effets osseux bien moins importants, comme l'ont montré des cultures de cellules osseuses, beaucoup moins perturbées par l'acidose respiratoire que métabolique [16].

Des rats placés quatorze jours dans une atmosphère enrichie en CO_2 avaient une calciurie et une absorption intestinale du calcium augmentées, un bilan calcique plus positif que les témoins, sans variation significative de la calcémie, de la parathormone et de la 25-OH-vitamine D3 [17].

Des humains placés pendant deux périodes de vingt-cinq jours dans une atmosphère enrichie en CO_2 (0,7 %, puis 1,2 %) avaient un bilan calcique positif au cours des deux périodes [18].

Étiologies des acidoses respiratoires

Les causes d'hypoventilation alvéolaire sont multiples :

- dépression des centres respiratoires : intoxications (sédatifs, morphiniques), lésions centrales, etc. ;
- lésions de la moelle cervicale haute, atteintes des nerfs périphériques (polyradiculonévrites), blocs neuromusculaires (myasthénie), myopathies, etc. ;
- atteintes de la paroi thoracique : cyphoscolioses, fibrothorax, séquelles de thoracoplastie, etc.

Deux étiologies méritent un commentaire :

- les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) ;
- les hypoventilations alvéolaires chroniques autres que les BPCO.

Bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO)

Les patients atteints de BPCO sévère en état stable ont une acidose respiratoire chronique. La ventilation minute de ces patients n'est pourtant pas significativement différente de celle de sujets normaux, mais une augmentation de l'espace mort et une tachypnée sont responsables d'une diminution de la VA. L'activité des centres respiratoires est élevée (comme en témoigne l'augmentation de la pression pleurale inspiratoire et de la pression d'occlusion) [19], mais insuffisamment pour normaliser la VA.

Sur cet état peuvent se greffer d'autres perturbations acidobasiques. Le pH et les bicarbonates s'écartent alors significativement des valeurs prévues par le chiffre de $PaCO_2$:

- le pH est plus bas en cas d'insuffisance respiratoire aiguë ou d'acidose métabolique intercurrentes. À noter que, dans les BPCO, l'oxygénation tissulaire est préservée grâce à l'augmentation de l'hématocrite, du débit circulatoire et à l'effet Bohr. Le risque d'acidose lactique n'est donc pas particulièrement élevé ;
- un pH se rapprochant de la normale, une $PaCO_2$ et des bicarbonates très élevés orientent vers une alcalose métabolique associée. Un traitement diurétique en est une cause fréquente. L'alcalose métabolique peut aggraver l'hypoventilation en déprimant les centres respiratoires.

En clinique, une manifestation critique de décompensation des BPCO est l'encéphalopathie respiratoire, parfois précipitée par certaines thérapeutiques (diurétiques alcalinisants, oxygénothérapie, sédatifs de la toux, hypnotiques).

Au stade initial, on note une céphalée, souvent matinale, après un mauvais sommeil nocturne. Puis apparaissent un syndrome confusionnel, avec parfois de l'agitation et du délire, et un *flapping tremor* (asterixis). En l'absence de traitement, s'installe un coma calme, aréflexique, sans signe focal, avec souvent des myoclonies. Dans quelques cas, on note un œdème papillaire. Aboutissant à la mort en l'absence de traitement, l'encéphalopathie respiratoire régresse sans séquelle sous ventilation assistée.

La physiopathologie de l'encéphalopathie respiratoire et ses corrélations avec l'hypoxie et l'hypercapnie ne sont pas évidentes : certains sujets peuvent rester conscients malgré une $PaCO_2$ très élevée. L'approvisionnement et la consommation en oxygène du cerveau ne paraissent pas diminués. L'acidose

intracellulaire hypercapnique ne diminue pas les stocks énergétiques (ATP), mais ralentit la glycolyse, induit un œdème cellulaire et une extrusion de potassium qui pourrait être responsable d'hyperpolarisation membranaire.

À ce tableau neurologique qui domine le pronostic s'ajoutent des signes cutanéomuqueux : vasodilatation et sueurs, imputées à l'hypercapnie, se combinent à la cyanose et souvent à une érythrose polyglobulique.

On note aussi des signes cardiovasculaires : tachycardie et tendance hypertensive (avant le collapsus final en l'absence de traitement), éventuellement signes d'insuffisance ventriculaire droite.

L'oxygène prescrit dans les décompensations aiguës de BPCO aggrave fréquemment l'hypercapnie, ce qu'on impute à tort à une moindre sensibilité des centres respiratoires au CO_2 secondaire à l'hypercapnie chronique.

En fait, il a été montré que, sous oxygénothérapie, les centres respiratoires restent vigilants (la pression d'occlusion, index d'activité centrale, reste supérieure à la normale) et la ventilation diminue peu et transitoirement, sans corrélation avec l'augmentation de $PaCO_2$ et insuffisamment pour expliquer celle-ci [19].

L'aggravation de l'hypercapnie sous oxygène est due à une augmentation de l'effet espace mort : la levée de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique augmente l'hétérogénéité des rapports V/Q, majorant un « espace mort Haldane » dans des zones à faible rapport V/Q et majorant l'effet espace mort dans des zones à rapport V/Q élevé [20].

Autres hypoventilations [21]

Le syndrome d'hypoventilation alvéolaire primitive est caractérisé par l'absence de toute anomalie de la paroi thoracique, de maladie neuromusculaire ou parenchymateuse pulmonaire. Rare, il touche surtout le sexe masculin, et débute le plus souvent chez l'adulte jeune. Les patients ne se plaignent pas de symptômes respiratoires, mais de somnolence diurne, de sommeil agité et de céphalées matinales. Ils ont à l'examen des signes de cœur pulmonaire chronique. Bien que capables de normaliser volontairement leur gazométrie, ils ont spontanément un VT et une ventilation minute anormalement bas, ainsi que des réponses ventilatoires à l'hypercapnie et à l'hypoxie diminuées. L'hypoventilation s'aggrave pendant le sommeil, lorsque l'activité tonique des centres respiratoires diminue.

Des hypoventilations alvéolaires d'origine centrale peuvent aussi s'observer au cours du syndrome de Shy-Drager, de méningo-encéphalites, de sclérose en plaques et de lésions du tronc cérébral.

Le syndrome d'obésité avec hypoventilation se distingue de l'obésité habituelle par une diminution de la capacité pulmonaire totale, de la ventilation maximum volontaire, des compliances (pariétale et pulmonaire), de la force des muscles inspiratoires, et par une augmentation du travail respiratoire et de la production de CO_2, auxquels s'ajoute une réponse ventilatoire diminuée au CO_2 ou à l'hypoxie. Dans le syndrome de Pickwick, se surajoutent des apnées obstructives du sommeil.

Tous ces patients doivent être prévenus des dangers des sédatifs et de l'alcool. L'oxygénothérapie nocturne par sonde nasale doit être évaluée au cas par cas, car elle comporte le risque de majorer l'hypercapnie. Le traitement de ces affections est la ventilation assistée en pression positive, le plus souvent par masque nasal ou facial, plus rarement sur canule de trachéotomie [22].

Traitement des acidoses respiratoires

Le traitement de l'acidose respiratoire est d'abord celui de sa cause. Lorsque l'hypoventilation s'aggrave et n'est pas spontanément réversible, notamment lorsqu'une encéphalopathie respiratoire prive le patient des moyens de lutter, la ventilation mécanique est un moyen efficace de rétablir une situation gazométrique et acidobasique normale.

En début de traitement, chez les sujets en acidose respiratoire chronique, la baisse rapide de la $PaCO_2$ alors que le taux des bicarbonates sanguins est initialement très élevé entraîne un profil d'alcalose métabolique pendant un ou deux jours, délai nécessaire au rein pour normaliser le taux des bicarbonates.

L'hypoventilation mécanique contrôlée vise à éviter les accidents de la ventilation mécanique dus à l'hyperinflation pulmonaire, beaucoup plus redoutables que les effets indésirables de l'hypercapnie. Elle autorise donc une « hypercapnie permissive » [6]. Utilisée d'abord dans des cas d'état de mal asthmatique [23], elle a vu ses indications élargies au syndrome de détresse respiratoire aiguë ; dans ce cas, une ventilation mécanique avec un volume courant de 6 $mL.kg^{-1}$ au lieu des 10–15 $mL.kg^{-1}$ traditionnels a permis de réduire la mortalité de 39,8 à 31,0 % [24].

Alcalose respiratoire

L'alcalose respiratoire est la conséquence d'une hyperventilation alvéolaire, responsable d'une diminution de $PaCO_2$ et de $[H^+]$ plasmatiques.

Au cours de l'hyperventilation aiguë, on a la relation suivante [25] :

$$\left[H^+\right] = 0,74 \times PaCO_2 + 10,4$$

$[H^+]$ exprimé en $nmol.L^{-1}$, et $PaCO_2$ en mmHg

L'augmentation du pH entraîne la libération, par les tampons sanguins et tissulaires, d'ions H^+ qui réagissent avec des ions HCO_3^-, dont le taux diminue dans le plasma d'environ 2 $mmol.L^{-1}$ par décrément de 10 mmHg de PCO_2.

Dans l'hyperventilation chronique, une compensation rénale de l'alcalose est assurée par élimination de bicarbonates et diminution de l'excrétion d'ions H^+. Elle est progressive (1,5 à 3 jours), mais incomplète chez l'homme. Chez des humains, après six jours passés en altitude, on a trouvé la relation suivante [26] :

$$\left[H^+\right] = 0,39 \times PaCO_2 + 21,6$$

Les bicarbonates diminuent d'environ 4 $mmol.L^{-1}$ par décrément de 10 mmHg de $PaCO_2$.

Physiopathologie de l'alcalose respiratoire

Alcalose respiratoire et oxygénation tissulaire [27]

L'hypocapnie diminue l'apport d'oxygène aux cellules et augmente les besoins cellulaires en oxygène, ce qui provoque ou aggrave une hypoxie cellulaire.

En effet, bien que l'hyperventilation augmente la PAO_2, la PaO_2 est diminuée, car l'alcalose hypocapnique entraîne une bronchoconstriction, une atténuation de la vasoconstriction hypoxique et une augmentation du shunt intrapulmonaire. De plus, la délivrance de l'oxygène aux tissus est diminuée, car l'hypocapnie provoque une vasoconstriction artérielle systémique et un déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine.

D'autre part, l'hypocapnie augmente le métabolisme et les besoins cellulaires en oxygène, et l'alcalose supprime le *feed-back* négatif grâce auquel la production endogène d'acides organiques, notamment lactique, est autocontrôlée par la baisse du pH.

Alcalose respiratoire et système nerveux [27]

L'alcalose hypocapnique entraîne une vasoconstriction cérébrale puissante et une diminution du volume sanguin cérébral ; la PIC est diminuée. L'hyperventilation a donc jadis été proposée pour traiter des hypertensions intracrâniennes aiguës menaçantes. Cette méthode est aujourd'hui écartée. Elle entraîne en effet une hypoxie cérébrale : le DSC diminue et la délivrance d'oxygène par l'hémoglobine est diminuée par l'alcalose (effet Bohr).

D'autre part, la diminution progressive du taux de bicarbonates du liquide extracellulaire ramène progressivement le pH à la normale. Le DSC retrouve son niveau antérieur, ce qui annule l'effet sur la PIC. Ensuite, un retour à la normale de la PCO_2 peut provoquer un rebond de la PIC.

De plus, l'hypocapnie augmente les besoins cérébraux en oxygène, la production d'amino-acides excitotoxiques et abaisse le seuil épileptogène.

Alcalose respiratoire et appareil respiratoire [27]

Expérimentalement, un abaissement de la $PACO_2$ provoque une bronchoconstriction. Une diminution de la $PETCO_2$ de 7,5 mmHg, sans effet chez les sujets normaux, augmente la résistance des voies aériennes chez les asthmatiques.

L'hypocapnie agirait sur la musculature lisse des voies aériennes, soit par l'influence de l'alcalose intracellulaire sur la concentration intracellulaire de calcium libre, soit par la libération de tachykinines par des afférences vagales, augmentant la perméabilité microvasculaire.

Alcalose respiratoire et système cardiovasculaire

L'hypocapnie aiguë est associée à une baisse des résistances périphériques et de la pression artérielle moyenne, une augmentation transitoire du rythme et du débit cardiaques et une vasoconstriction cutanée. Elle entraîne une diminution du calibre et du débit des artères coronaires, une hypoxie du myocarde, mais sans modification de sa consommation d'O_2.

Diagnostic

Signes cliniques [28]

Cliniquement visible quand elle est aiguë, l'hyperventilation passe inaperçue quand elle est chronique, car une augmentation de la ventilation de 10 % suffit à diminuer la $PECO_2$ de moitié.

Les symptômes d'alcalose respiratoire sont variés et le seuil de $PaCO_2$ auquel ils surviennent est variable. Des signes cliniques (paresthésies aux mains, au visage et sur le tronc, étourdissements) apparaissent parfois dès 30 mmHg et habituellement vers 20 mmHg. Une activité électromyographique spontanée apparaît si la $PaCO_2$ baisse encore. Hormis la tétanie, les symptômes ne sont pas spécifiques, imputés à une hypoxie cérébrale : paresthésies, impression d'évanouissement, tremblements, troubles visuels, céphalées, acouphènes ; certains sont plus alarmants : hallucinations, symptômes unilatéraux parfois pris pour une migraine, une épilepsie ou un accident ischémique transitoire (AIT). L'électroencéphalogramme (EEG) se ralentit quand la PO_2 jugulaire tombe à 21 mmHg.

Une maladie coronarienne peut être simulée lorsque l'hyperventilation aiguë suscite gêne thoracique et sous-décalage de ST, déclenchés par l'exercice. La douleur peut être due à des spasmes de la musculature thoracique ou de l'œsophage. Un cercle vicieux peut s'amorcer, l'anxiété aggravant l'hyperventilation.

Chez des patients angineux, l'hypocapnie peut provoquer un spasme coronaire visible angiographiquement. Des arythmies auriculaires ne surviennent guère qu'en cas de maladie coronaire préexistante.

Signes biologiques [28]

Le critère diagnostique d'hyperventilation et d'alcalose respiratoire est la baisse de la $PaCO_2$. L'anxiété induite par la ponction artérielle peut déclencher une hyperventilation, d'où l'intérêt de la mesure de PCO_2 en fin d'expiration ($PETCO_2$), non invasive, qui permet en outre des études en continu. Le taux des bicarbonates plasmatiques est plus ou moins abaissé et le pH plus ou moins alcalin, selon le degré et le caractère aigu ou chronique de l'alcalose respiratoire. À la diminution des bicarbonates plasmatiques se substitue une hyperchlorémie.

Dans les vingt-quatre premières heures d'alcalose ventilatoire, l'excrétion rénale du K^+ augmente, puis elle se normalise, mais l'hypokaliémie est durable, reflétant un abaissement du seuil de régulation du K^+ sérique et un transfert intracellulaire du K^+.

La lactatémie est légèrement mais significativement augmentée.

La calcémie n'est pas modifiée, mais la phosphorémie est diminuée (peut-être par transfert intracellulaire du phosphore, lié à une glycolyse accrue).

Étiologies [28]

Causes physiologiques

Certains phénomènes physiologiques s'accompagnent d'hyperventilation. Isolément, ils entraînent rarement des hypocapnies symptomatiques, mais en association, ils peuvent abaisser la $PaCO_2$ au-dessous du seuil critique de 20 mmHg.

La progestérone peut diminuer la $PaCO_2$ pendant la phase lutéinique du cycle menstruel, plus encore pendant la grossesse, d'où peut-être l'incidence plus élevée des hyperventilations symptomatiques chez la femme.

La fièvre stimule la respiration en agissant directement sur les corpuscules carotidiens.

En altitude, l'hyperventilation permet de compenser partiellement l'hypoxémie secondaire à la baisse de la PiO_2. Ainsi, chez des sujets résidant à 4 000 m, la $PaCO_2$ a été trouvée à 30 mmHg et le pH à 7,44 [29]. La $PaCO_2$ est de 25 mmHg à 5 000 m, de 7,5 mmHg au sommet de l'Everest sans oxygène. L'action vasodilatatrice cérébrale de l'hypoxie l'emporte sur l'action vasoconstrictrice de l'hypocapnie et le DSC augmente de 25 à 50 % [30], ce qui explique peut-être les céphalées d'altitude qui ressemblent aux céphalées vasculaires.

Les symptômes du mal aigu des montagnes semblent secondaires à l'alcalose qu'entraîne l'augmentation de la ventilation minute ; ils sont améliorés par l'acétazolamide qui corrige cette alcalose [31].

Cependant, les manifestations extrêmes du mal aigu des montagnes (œdème cérébral, œdème pulmonaire) ne paraissent pas dues à l'hypocapnie ou à l'alcalose ventilatoire, mais à l'hypoxémie. Il s'agirait d'un œdème vasogénique, avec augmentation de la perméabilité capillaire, l'hypoxie stimulant la production de *vascular endothelial growth factor* (VEGF) et de NO-synthase inductible [32, 33].

Causes organiques

Certaines hyperventilations sont secondaires à une stimulation pathologique des centres respiratoires : intoxications (salicylés, analeptiques respiratoires), encéphalopathie hépatique, acidose lactique, atteintes neurologiques (hémorragie méningée, méningite, accident vasculaire cérébral, tumeurs du tronc cérébral) ou hypoxies cérébrales (intoxication oxycarbonée, anémies sévères, états de choc).

Une alcalose respiratoire s'observe dans de nombreuses maladies respiratoires hypoxémiantes, aiguës ou chroniques comportant des anomalies de la diffusion, du rapport ventilation-perfusion ou un effet shunt (pneumonie, embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, fibroses interstitielles). Dans les crises d'asthme, même avec un FEV_1 modérément diminué, la $PaCO_2$ peut s'abaisser au-dessous de 25 mmHg. La stimulation hypoxique des chémorécepteurs périphériques peut expliquer l'hyperventilation, quoique l'oxygénothérapie ne la corrige pas nécessairement.

Causes psychogènes

Les relations entre hyperventilation et névrose d'angoisse ne sont pas simples. Le stress peut induire des modifications de la $PaCO_2$ chez des sujets normaux, *a fortiori* chez des anxieux. Les patients phobiques ont certes une incidence élevée d'irrégularités du rythme respiratoire et de soupirs, mais l'hyperventilation est rare.

La soif d'air peut être un symptôme névrotique isolé, mais dans certains cas peut cacher un asthme discret.

Dans le *syndrome d'hyperventilation aiguë* ou d'essoufflement comportemental [34], survenant au repos et/ou pour des efforts mineurs, la gêne respiratoire, prédominant à l'inspiration, s'accompagne de symptômes liés à l'hypocapnie dont le seuil d'apparition semble abaissé. Le terrain psychologique est particulier (personnalité obsessionnelle, état dépressif).

Au diagnostic différentiel figure l'attaque de panique, telle que définie dans le DSM-IV. Celle-ci peut être déclenchée par une perfusion de lactate, d'isoprotérénol, de yohimbine, de caféine ou par l'inhalation de CO_2. La répétition d'attaques paniques définit le désordre panique. Chez les sujets atteints de désordre panique, la $PaCO_2$ s'abaisse sous hyperventilation plus que chez les témoins et revient plus lentement à la normale.

Les similitudes entre accès d'hyperventilation aiguë et attaque de panique soulèvent le problème de liens possibles. Quoique ne concernant habituellement pas les mêmes patients, ils peuvent coexister chez certains, la panique déclenchant une hyperventilation ou *vice versa* ; un mécanisme neurobiochimique sous-jacent commun n'est pas exclu, peut-être au niveau du *locus cœruleus* [35].

Le *syndrome d'hyperventilation chronique* rassemble des symptômes non caractéristiques : fatigue, douleurs thoraciques atypiques, dyspnée modérée ou intolérance à l'exercice. La soif d'air est fréquente. Il n'y a pas de morbidité psychiatrique définie, sinon un état phobique discret dans la moitié des cas. La $PETCO_2$ est diminuée au repos et s'abaisse beaucoup pendant l'exercice ou l'hyperventilation volontaire. La $PaCO_2$ se normalise pendant le sommeil et s'abaisse au réveil. Le seuil de chémosensibilité au CO_2 ne semble cependant pas déréglé.

Au diagnostic différentiel figurent certaines maladies pulmonaires (embolie pulmonaire, fibrose débutante), d'où la nécessité d'un bilan pneumologique approfondi ; il faut en particulier que la PaO_2 soit non seulement normale, mais élevée en proportion de l'hypocapnie.

Traitement

Lorsque l'hyperventilation aiguë a une cause organique (pneumopathie hypoxémiante, syndrome septique, intoxication salicylée, etc.), seul compte le traitement de celle-ci.

Lorsque l'hyperventilation est idiopathique, elle doit être considérée en elle-même. Le traitement a plus de chances d'être efficace dans des formes récentes que dans les formes chroniques, avec un long passé de nomadisme médical et d'échecs thérapeutiques.

Une anamnèse minutieuse et une prise en charge psychologique sont essentielles.

Une rééducation respiratoire (rééducation du diaphragme, contrôle des soupirs, relaxation) est parfois utile.

Dans l'hyperventilation aiguë, le *rebreathing* dans un sac en papier peut être proposé, quoique son efficacité n'ait pas été formellement établie. Il faut en tout cas, notamment en urgence et en cas d'anamnèse incertaine, éliminer auparavant une maladie hypoxémiante sous-jacente.

Les médicaments ont un rôle limité. Les bêtabloquants peuvent être utiles pour traiter des symptômes sympathiques : tremblement, sueurs et palpitations, à condition d'avoir éliminé un asthme. Les benzodiazépines peuvent réduire les plaintes subjectives, mais leur maniement comporte à long terme le risque de dépendance.

Les inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO) ont une place chez les patients avec panique et multiples symptômes autonomes. Les antidépresseurs, qui diminuent l'activité du *locus cœruleus*, peuvent être utiles dans le syndrome d'essoufflement inapproprié, dans le désordre panique ou lorsqu'il y a un état dépressif.

Références

[1] Nunn J.F. *Applied Respiratory Physiology (3rd ed).* Cambridge (UK): Butterworths; 1987.

[2] Brackett N.C., Cohen J.J., Schwartz W.B. Carbon dioxide titration curve of normal man : effect of increasing degrees of acute hypercapnia on acid–base equilibrium. *N Engl J Med.* 1965;272:6–12.

[3] Narins R.G., Emmett M. Simple and mixed acid–base disorders : a practical approach. *Medicine.* 1980;59:161–187.

[4] Van Ypersele de Strihou C., Frans A. Les désordres acidobasiques au cours de l'insuffisance respiratoire : un nouveau diagramme destiné à leur interprétation. *Presse Med.* 1967;75:1797–1800.

[5] Kazemi H. Cerebrospinal fluid and the control of ventilation. In: Crystal R.G., West J.B., et al., eds. *The Lung.* New York: Raven Press; 1991.

[6] Feihl F., Perret C. State of the art : permissive hypercapnia. How permissive should we be ? *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:1722–1737.

[7] Hood V.L., Tannen R.L. Protection of acid–base balance by pH regulation of acid production. *N Engl J Med.* 1998;339:819–826.

[8] Cohen Y., Chang L.H., Litt L., et al. Stability of brain intracellular lactate and ^{31}P-metabolite levels at reduced intracellular pH during prolonged hypercapnia in rats. *J Cerebr Blood Flow Metabol.* 1990;10:277–284.

[9] Orchard C.H., Kentish J.C. Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. *Am J Physiol.* 1990;258:C967–C981.

[10] Walley K.R., Lewis T.H., Wood L.D.H. Acute respiratory acidosis decreases left ventricular contractility but increases cardiac output in dogs. *Circ Res.* 1990;67:628–635.

[11] Von Planta I., Weil M.H., Von Planta M., et al. Hypercarbic acidosis reduces cardiac resuscitability. *Crit Care Med.* 1991;19:1177–1182.

[12] Rothe C.F., Flanagan D., Maass-Moreno R. Reflex control of vascular capacitance during hypoxia, hypercapnia, or hypoxic hypercapnia. *Can J Physiol Pharmacol.* 1990;68:384–391.

[13] Vidal C., Grassin-Delyle S., Devillier P., et al. Effect of severe acidosis on vasoactive effects of epinephrine and norepinephrine in human distal mammary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:1698–1705.

[14] Kavanagh B.P. Therapeutic hypercapnia. Careful science, better trials. *Am J Resp Crit Care Med.* 2005;171:96–97.

[15] Doerr H., Gajic O., Berrios J.C., et al. Hypercapnic acidosis impairs plasma membrane wound resealing in ventilator-injured lungs. *Am J Resp Crit Care Med.* 2005;171:1371–1377.

[16] Bushinsky D.A. Stimulated osteoclastic and suppressed osteoblastic activity in metabolic but not respiratory acidosis. *Am J Physiol.* 1995;268:C80–C88.

[17] Canzanello V.J., Kraut J.A., Holick M.F., et al. Effect of chronic respiratory acidosis on calcium metabolism in the rat. *J Lab Clin Med.* 1995;126:81–87.

[18] Drummer C., Friedel V., Borger A., et al. Effects of elevated carbon dioxide environment on calcium metabolism in humans. *Aviat Space Environ Med.* 1998;69:291–298.
[19] Derenne J.P., Fleury B., Murciano D., et al. Physiopathologie des décompensations aiguës des insuffisances respiratoires chroniques obstructives. *Rev Fr Mal Resp.* 1983;1:813–832.
[20] Hanson C.W., Marshall B.E., Frasch H.F., et al. Causes of hypercarbia with oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med.* 1996;24:23–28.
[21] Krachman S., Criner G.J. Hypoventilation syndromes. *Clin Chest Med.* 1998;19:139–155.
[22] Bradley T.D., Phillipson E.A. Central sleep apnea. *Clin Chest Med.* 1992;13:493–505.
[23] Darioli R., Perret C. Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Am Rev Resp Dis.* 1984;129:385–387.
[24] ARDS Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med.* 2000;342:1301–1308.
[25] Arbus G.S., Hebert L.A., Levesque P.R., et al. Characterization and clinical application of the « significance band » for acute respiratory alkalosis. *New Engl J Med.* 1969;280:117–123.
[26] Krapf R., Beeler I., Hertner D., et al. Chronic respiratory alkalosis – The effect of sustained hyperventilation on renal regulation of acid–base equilibrium. *N Engl J Med.* 1991;324:1394–1401.
[27] Laffey J.G., Kavanagh B.P. Hypocapnia. *New Engl J Med.* 2002;347:43–53.
[28] Gardner W.N. The pathophysiology of hyperventilation disorders. *Chest.* 1996;109:516–534.
[29] Chiodi H. Respiratory adaptation to chronic high altitude hypoxia. *J Appl Physiol.* 1957;10:81–87.
[30] Johnson T.S., Rock P.B. Acute mountain sickness. *New Engl J Med.* 1988;319:841–844.
[31] Hackett P.H., Roach R.C. High altitude illness. *New Engl J Med.* 2001;345:107–114.
[32] Kroach R.C., Hackett P.H. Frontiers of hypoxia research : acute mountain sickness. *J Exp Biol.* 2002;204:3161–3170.
[33] Bärtsch P., Mairbäul H., Maggiorini M., et al. Physiological aspects of high altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol.* 2005;98:1101–1110.
[34] Howell J.B.L. Behavioural breathlessness. *Thorax.* 1990;45:287–292.
[35] Cowley D.H., Roy-Byrne P.P. Hyperventilation and panic disorder. *Am J Med.* 1987;83:929–936.

CHAPITRE 236

Œdèmes

T. Robert; A. Hertig

Les œdèmes correspondent à une augmentation cliniquement décelable du volume du liquide contenu dans le secteur interstitiel. Ils témoignent le plus souvent d'une réabsorption massive de sodium par le rein, dont la cause doit être déterminée. Les œdèmes périphériques sont habituellement bien tolérés, contrairement aux œdèmes pulmonaires ou cérébroméningés qui font toute la gravité de ce symptôme.

Physiopathologie

Le volume du liquide extracellulaire représente normalement environ 20 % du poids corporel : 5 % dans le secteur plasmatique et 15 % dans le secteur interstitiel. Il est déterminé par la quantité totale de sodium qu'il contient, et non par sa concentration en sodium.

Le volume du secteur plasmatique est soumis à une régulation qui fait intervenir [1, 2] :

- les barorécepteurs du système à basse pression situés dans les parois des deux oreillettes, sensibles au gradient de pression existant de part et d'autre de ces parois, et les barorécepteurs du système à haute pression situés dans l'aorte et dans le sinus carotidien. Ces barorécepteurs peuvent moduler l'activité sympathique et la libération d'hormone antidiurétique (ADH) ;
- les cellules auriculaires et ventriculaires sensibles à l'étirement de la paroi, qui synthétisent le peptide atrial natriurétique (ANP) et le peptide *brain* natriurétique (BNP), dont l'effet est de diminuer la réabsorption de sodium par le canal collecteur médullaire interne ;
- l'activité de l'appareil juxtaglomérulaire, où la sécrétion de rénine par les cellules myoépithéliales de l'artériole afférente est modulée par l'activité de barorécepteurs situés dans la paroi de cette artériole, et par les cellules de la *macula densa* du tube distal qui sont sensibles à la concentration de chlorure de sodium (c'est-à-dire qu'une diminution de la concentration de NaCl dans la *macula densa* provoque une libération de rénine). De la production de rénine découle la production d'angiotensine II, puissant vasoconstricteur, et d'aldostérone, hormone dont l'effet principal est d'augmenter la réabsorption de sodium au niveau du néphron distal, réabsorption couplée à la sécrétion de potassium.

Cette régulation permet l'adaptation de l'excrétion rénale de sodium en fonction des entrées et du volume circulant dit efficace. Ce terme de volume efficace sous-entend une perfusion adéquate des différents organes. Ainsi, en cas de déséquilibres de la balance sodée (entrées et sorties) ou en cas de diminution de la volémie efficace, le rein est capable de moduler sa réabsorption de sodium pour tenter de retrouver un volume plasmatique efficace.

À l'inverse, le volume du secteur interstitiel dépend uniquement des forces physiques en présence de part et d'autre de la membrane capillaire périphérique, et non pas de récepteurs. Ainsi, l'accumulation de fluide dans le secteur interstitiel représente une surcharge hydrosodée, mais n'aura pas d'influence sur l'excrétion rénale de sodium. Ces forces en présence sont la pression hydrostatique et la pression oncotique. Elles s'affrontent selon l'équation établie par Starling en 1896 :

$$J_v = L_p S\left[\left(P_c - P_i\right) - \acute{O}\left(\pi_c - \pi_i\right)\right]$$

où J_v représente le flux transcapillaire, L_pS le coefficient de filtration, Ó le coefficient de réflectivité capillaire pour les protéines, P la pression hydrostatique et π la pression oncotique à l'intérieur du capillaire (c) et dans le secteur interstitiel (i). À l'intérieur du capillaire, la pression oncotique dépend essentiellement de la concentration en albumine du plasma. À l'entrée du capillaire, c'est la pression hydrostatique qui est la plus importante, et il en résulte un flux du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel. Ce flux tend à diminuer la pression hydrostatique à l'intérieur du capillaire et à y augmenter la concentration en protéines donc la pression oncotique, de sorte que dans la deuxième moitié du capillaire, le flux s'inverse et le liquide est réintégré. En cas de déséquilibre et d'accumulation de fluide dans le secteur interstitiel, il est drainé par le système lymphatique. On voit ici que plusieurs mécanismes peuvent rendre compte de l'apparition d'œdèmes :

- l'augmentation de la pression hydrostatique dans les capillaires veineux (c'est le mécanisme principal) : l'ultrafiltrat du plasma, qui se forme du côté artériel, ne peut réintégrer le compartiment vasculaire veineux et tend à s'accumuler dans le secteur interstitiel. Cette augmentation de la pression hydrostatique intravasculaire du côté veineux s'observe lors des compressions veineuses, de la gêne au retour veineux par insuffisance valvulaire veineuse, de l'insuffisance cardiaque droite et de l'augmentation du volume sanguin contenu dans le compartiment veineux ;
- la diminution de la pression oncotique plasmatique par diminution de la synthèse d'albumine (insuffisance hépatocellulaire, dénutrition sévère), augmentation de son catabolisme, ou encore en cas de pertes extracorporelles (syndrome néphrotique, malabsorption) ;
- l'augmentation anormale de la perméabilité capillaire sous l'effet de médiateurs augmentant les pores de certaines cellules endothéliales ou élargissant les espaces intercellulaires (état de choc septique, grossesse) ;
- l'insuffisance relative ou absolue du drainage lymphatique à éliminer le liquide interstitiel qui s'accumule dans le compartiment extravasculaire, liée à l'obstruction lymphatique mécanique, parasitaire ou tumorale.

Plusieurs de ces mécanismes peuvent bien sûr être associés chez un même patient.

Néanmoins, des sécurités existent qui préviennent l'accumulation de fluide dans le secteur interstitiel : l'augmentation du débit lymphatique d'abord, dont l'effet est direct mais aussi indirect puisqu'il permet la diminution de la pression oncotique interstitielle et donc augmente le gradient de pression oncotique de part et d'autre de la membrane, limitant l'extravasation de liquide. Enfin, le secteur interstitiel est peu compliant et toute accumulation de fluide augmente considérablement la pression hydrostatique à cet endroit et donc limite également l'accumulation de liquide. Tout ceci signifie que la présence d'œdèmes témoigne d'une rétention de sodium majeure et prolongée, rétention que l'on ne peut expliquer que par une avidité anormale du rein pour le sodium.

Deux théories s'affrontent ici [3], ou plutôt cohabitent. La théorie de l'*underfilling*, où cette rétention rénale de sodium est secondaire à une diminution du volume sanguin circulant efficace. Le meilleur exemple est l'insuffisance cardiaque. Dans cette situation, les barorécepteurs sont stimulés et aboutissent à une réponse neurohumorale qui module l'activité de l'hormone antidiurétique (augmentation de la réabsorption d'eau par le canal collecteur médullaire), des nerfs sympathiques rénaux (diminution du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire avec augmentation de la fraction de filtration, et donc de la pression oncotique péritubulaire à l'origine d'une réabsorption accrue de sodium par le tube contourné proximal ; stimulation β-adrénergique de la production de rénine). Le système rénine-angiotensine-aldostérone est également stimulé, et avec lui la réabsorption de sodium.

La seconde théorie appelée théorie de l'*overfilling* est illustrée au mieux par les œdèmes observés dans les glomérulonéphrites aiguës : dans cette situation, la rétention rénale de sodium est une anomalie rénale primitive, qui ne répond pas à une diminution du volume sanguin efficace, mais à un véritable emballement du système régulateur de l'excrétion de sodium. Il faut noter ici que cette rétention de sodium est majeure, car dans d'autres situations liées à un dérèglement du système hormonal, comme dans l'hyperaldostéronisme primaire par exemple, le rein est capable de s'adapter jusqu'à l'obtention d'un nouvel état d'équilibre à partir duquel la totalité des entrées de sodium est excrétée : il n'y a pas d'œdèmes cliniquement décelables [4].

Au niveau de la circulation pulmonaire, les mêmes mécanismes contrôlent les transferts liquidiens de part et d'autre de la membrane alvéolocapillaire. Ici, l'espace interstitiel est presque virtuel et l'eau plasmatique sortant du capillaire pulmonaire peut rapidement s'accumuler dans l'alvéole pulmonaire. Cependant, contrairement à la circulation périphérique, le régime de pression dans le capillaire pulmonaire est bas, de 0 à 10 mmHg, et les altérations de la pression oncotique et du drainage lymphatique sont plus rarement les mécanismes déclenchants de l'œdème pulmonaire. Les principaux facteurs impliqués sont l'hyperpression capillaire pulmonaire et l'augmentation anormale de la perméabilité de la paroi du capillaire pulmonaire. Ces facteurs peuvent être associés chez un même malade. L'augmentation de la pression hydrostatique dans

le capillaire pulmonaire définit l'œdème pulmonaire hémodynamique ou cardiogénique et est toujours due à une défaillance cardiaque gauche.

L'augmentation importante de la perméabilité de la membrane alvéolocapillaire est à l'origine de l'œdème pulmonaire lésionnel ou non cardiogénique. Il témoigne d'une lésion inflammatoire, infectieuse ou toxique, de la paroi alvéolocapillaire pulmonaire et, selon l'intensité des lésions, l'exsudation plasmatique dans les alvéoles pulmonaires est plus ou moins riche en protéines plasmatiques. Initialement, la pression capillaire pulmonaire est normale. Elle peut augmenter secondairement en cas d'hypoxie et de défaillance cardiaque associées.

Au niveau cérébral, le développement de l'œdème est limité par la boîte crânienne qui, chez l'adulte, ne peut se distendre. L'œdème va donc rapidement entraîner une hypertension intracrânienne, avec compression des cavités ventriculaires et des espaces sous-arachnoïdiens. Au maximum, l'engagement d'une partie du cortex cérébral, en particulier les amygdales temporales, à l'étage sous-tentoriel peut se produire, rapidement compliqué de décérébration. Le principal mécanisme de l'œdème cérébral, lorsqu'il est diffus, est l'hypertension artérielle sévère ou maligne. Lorsque la pression artérielle diastolique dépasse 120 à 130 mmHg, il peut se produire une perte de l'autorégulation du flux sanguin cérébral qui, normalement, tend à vasoconstricter les artères cérébrales en cas d'augmentation du flux sanguin. Les capillaires cérébraux sont alors soumis à des pressions très élevées, et l'eau plasmatique tend à infiltrer le tissu cérébral avoisinant. L'hypertension intracrânienne peut comprimer les veines intracérébrales et gêner le retour veineux, entraînant ainsi un processus d'auto-aggravation de l'œdème cérébral. Une hypo-osmolalité plasmatique qui tend aussi à augmenter le volume cérébral par transfert d'eau dans les cellules cérébrales est un facteur aggravant de l'hypertension intracrânienne.

Signes cliniques

Les signes cliniques sont ceux de l'hyperhydratation extracellulaire et peuvent associer les signes suivants.

Œdèmes périphériques

Les œdèmes blancs, mous, indolores sont caractéristiques et facilement diagnostiqués. On dit qu'ils prennent le godet lorsque la pression ferme par le pouce de l'examinateur du tissu œdématié pendant au moins dix secondes entraîne une dépression persistante. Ils s'accompagnent d'une prise de poids qui reflète assez bien la quantité de liquide accumulée dans le secteur interstitiel. Il faut savoir les rechercher lorsqu'ils sont discrets, en comprimant la région rétromalléolaire interne chez le malade ambulatoire ou dans les fosses lombaires chez le malade alité. Des œdèmes remontant jusqu'aux genoux correspondent à une rétention de 2 à 3 litres.

Lorsqu'ils sont chroniques, les œdèmes peuvent être inflammatoires, durs et peu dépressibles. Des troubles trophiques cutanés sont alors fréquents, sous forme de vergetures et d'ulcérations parfois infectées.

Épanchements des séreuses

L'ascite doit être recherchée systématiquement, cliniquement et par échographie. À la ponction, il s'agit d'un transsudat, contenant moins de 20 g/L de protéines et moins de 10 leucocytes/mL. Lorsqu'elle est volumineuse, elle peut distendre l'ombilic et représenter plus de 4 à 5 litres.

Des épanchements pleuraux peuvent aussi être associés, décelés cliniquement et radiologiquement. Il s'agit également de transsudats. Lorsqu'ils sont abondants, ils gênent l'expansion pulmonaire et doivent être drainés chez les malades hypoxémiques, qu'ils soient ventilés artificiellement ou non.

Plus rarement, un épanchement péricardique sera observé. Les épanchements des séreuses associés aux œdèmes constituent l'anasarque et témoignent d'une rétention hydrosodée importante correspondant à au moins 10 % du poids du corps.

Œdèmes viscéraux

L'œdème pulmonaire est un signe de gravité. Il peut survenir pour une rétention hydrosodée modeste, lorsqu'il existe une défaillance cardiaque préexistante sévère ou lorsque la défaillance cardiaque est précipitée par une poussée hypertensive. L'orthopnée, la toux et les râles crépitants bilatéraux sont habituellement associés. La pression artérielle peut être basse, témoignant d'une grande défaillance cardiaque gauche, ou au contraire élevée, orientant vers une élévation importante ou brutale de la précharge ou de la postcharge.

L'œdème cérébroméningé est également un signe de gravité. Il ne se voit que lorsque la rétention hydrosodée s'accompagne d'une hypertension artérielle sévère ou maligne. Les céphalées, les nausées et les vomissements, un flou visuel et une somnolence sont les principaux symptômes. Le fond d'œil montre un œdème papillaire, avec ou sans signe de rétinopathie hypertensive. Les risques majeurs sont la survenue de crises convulsives généralisées (voire d'état de mal épileptique), d'une hémorragie intracérébrale et d'une décérébration par engagement.

Examens complémentaires

Les examens complémentaires dépendent bien sûr du contexte clinique, mais certains sont nécessaires dans tous les cas.

Il faut évaluer la fonction rénale (concentrations d'urée et de créatinine plasmatiques), et surtout le comportement rénal vis-à-vis de l'eau et du sodium : natriurèse sur échantillon, rapport Na/K urinaire, rapport des concentrations urinaire et plasmatique de l'urée (U/P urée), osmolalité urinaire et rapport des osmolalités urinaire et plasmatique (U/P osm). Des urines concentrées (U osm supérieur à 500 mOsml/kg d'eau), riches en urée (U/P urée supérieur à 10) et pauvres en sodium (natriurèse inférieure à 20 mmol/L) témoignent d'une réabsorption tubulaire intense d'eau et de sel, et indiquent l'existence d'une hypovolémie réelle ou efficace. À l'inverse, des urines peu concentrées, riches en sodium, indiquent que la réabsorption tubulaire n'est pas en cause dans la formation des œdèmes. Il s'agit alors le plus souvent d'un excès d'apport sodé par rapport aux capacités d'excrétion rénale et cela ne peut se voir qu'en cas d'insuffisance rénale sévère. Ces différents paramètres ne sont interprétables qu'en l'absence de traitement diurétique. Cependant, une natriurèse effondrée malgré un traitement diurétique reste interprétable et indique l'existence d'une hypovolémie réelle ou efficace.

La recherche d'une hypoalbuminémie doit être systématique devant tout syndrome œdémateux ; le cas échéant, il faut en établir sa cause (protéinurie de fort débit, insuffisance hépatique, etc.). La fonction hépatique (taux de prothrombine) et la fonction cardiaque (concentration plasmatique du BNP [*brain natriuretic peptide*], échographie cardiaque) doivent être mesurées.

La radiographie pulmonaire peut montrer une cardiomégalie, un subœdème ou un œdème pulmonaire et des épanchements pleuraux.

Lorsque l'état hémodynamique est très préoccupant, on peut recourir à des mesures hémodynamiques invasives. La pression veineuse centrale peut être mesurée au moyen d'un cathéter placé dans une veine centrale ou dans l'oreillette droite. Son interprétation est toutefois souvent délicate.

Étiologies

Œdèmes primitifs d'origine rénale

Au cours des glomérulonéphrites aiguës, les œdèmes sont liés à une rétention primitive de sodium par le rein qui augmente sa réabsorption distale de sodium indépendamment de toute diminution du volume artériel efficace, et ce malgré une activité normale voire basse des systèmes sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone, et des concentrations de peptide atrial natriurétique très augmentées. Incidemment, cela implique de ne pas systématiquement interpréter une natriurèse basse comme le témoin d'une hypovolémie, vraie ou efficace. Dans le contexte d'une glomérulonéphrite aiguë sévère, la diminution du débit de filtration glomérulaire joue certainement un rôle aggravant.

En revanche, au cours de l'insuffisance rénale chronique, les néphrons restants conservent longtemps une capacité d'excrétion importante de sodium, de sorte que les patients n'ont pas d'œdèmes jusqu'à un stade très tardif de la maladie.

Insuffisance cardiaque

La diminution du débit cardiaque et donc du volume artériel efficace est à l'origine de l'activation des systèmes sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone, et de la stimulation non osmotique de la libération d'ADH [5]. L'angiotensine II et les nerfs sympathiques tentent de maintenir la perfusion efficace des organes, notamment du rein. L'aldostérone augmente la réabsorption sodée par le néphron distal, et l'ADH augmente la réabsorption d'eau par le canal collecteur.

L'augmentation de la pression veineuse liée à l'hypervolémie qui s'ensuit mais également à l'incompétence cardiaque est directement responsable des œdèmes. Cette élévation de la pression veineuse a deux effets bénéfiques. D'une part, le volume d'éjection systolique augmente par le mécanisme de régulation intrinsèque hétérométrique de Starling (avec toutefois la conséquence fâcheuse d'augmenter le travail du

myocarde). D'autre part, les barorécepteurs du système à basse pression sont stimulés, ce qui augmente la production de peptides auriculaires natriurétiques, de monoxyde d'azote (NO), et active le système kallicréine-kinine. Ces médiateurs viennent contrebalancer la vasoconstriction et la rétention hydrosodée. L'insuffisance cardiaque est ainsi à l'état d'équilibre. Dès que cet équilibre est rompu, c'est-à-dire lorsque le tonus vasoconstricteur dépasse le tonus vasodilatateur, l'insuffisance cardiaque est décompensée et les œdèmes apparaissent. La réabsorption sodée est alors telle que le débit de sodium au niveau du néphron distal est effondré, ce qui explique d'ailleurs l'inefficacité des peptides natriurétiques dont l'effet est également très distal.

Syndrome néphrotique

Les œdèmes manquent rarement au cours du syndrome néphrotique [6]. Une approche physiopathologique classique mais fausse chez la plupart des patients voulait que les œdèmes soient ici en rapport avec une rétention hydrosodée rénale secondaire à la diminution du volume sanguin efficace. Dans cette hypothèse, la seule chute de la pression oncotique favorise la transsudation des fluides vers le secteur interstitiel et donc la diminution du volume sanguin efficace. Les activations réflexes et secondaires des systèmes sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone, et la libération d'ADH déclenchaient alors la réabsorption de sodium et d'eau, aggravant les œdèmes. Cette explication trop simple est rendue insuffisante par le faible niveau de corrélation existant entre la valeur de l'albuminémie (l'albumine est le principal déterminant de la pression oncotique) et l'importance du syndrome œdémateux. Mais il a été montré chez l'homme que le gradient de pression oncotique était préservé en conséquence d'une diminution parallèle de la pression oncotique interstitielle et vasculaire, rendant l'implication de ce mécanisme minime dans la formation des œdèmes. Par ailleurs, dans la cohorte russe de patients analbuminémiques, 43 % ne présentaient pas d'œdèmes, et 38 % avaient un œdème à hauteur de la cheville [7]. L'hypothèse avancée pour expliquer la conservation du gradient osmotique est une augmentation du drainage lymphatique parallèle à l'augmentation du volume de fluide passant du secteur vasculaire au secteur interstitiel au cours du syndrome néphrotique [8]. De plus, lorsque l'on mesure la volémie des patients néphrotiques, elle est le plus souvent normale, voire augmentée et non basse. Enfin, comme nous l'avons vu, des mécanismes de défense existent ; ils empêchent ou limitent l'apparition des œdèmes en cas de chute de la pression oncotique. En réalité, ces mécanismes se trouvent dépassés par une rétention rénale majeure de sodium, en raison notamment d'une trop grande activité du système nerveux sympathique rénal, d'une résistance à l'effet natriurétique de l'ANP et d'une hyperactivité du canal épithélial sodique (ENaC). En effet, les protéines normalement filtrées par le glomérule provoquent une rétention rénale du sodium en activant le canal ENaC au niveau du tube collecteur. Mais ce n'est pas le seul mécanisme impliqué dans la formation des œdèmes, comme le syndrome de Liddle peut en témoigner. Une diminution de la réponse rénale à l'ANP est aussi impliquée. La production intracellulaire de son second messager, le GMPc, est diminuée, et ce malgré une fixation normale de l'ANP sur son récepteur. Le GMPc favorise la vasodilatation de l'artériole afférente, la vasoconstriction de l'artériole efférente, augmente donc la filtration glomérulaire, augmente l'activité des aquaporines-2 de la membrane apicale et déprime l'activité du canal sodique épithélial (ENaC). Le mécanisme de cette résistance serait lié à une diminution de l'expression d'une sérine/thréonine protéase appelée corin au niveau rénal, dont le rôle est d'activer l'ANP à partir du clivage de son propeptide. La résultante est une diminution de la quantité d'ANP actif se fixant sur son récepteur, diminuant donc la synthèse de GMPc aboutissant à la rétention d'eau et de sodium. Ce mécanisme semble exacerbé par une augmentation de l'activité de la phosphodiestérase, qui dégrade le GMPc [9]. Finalement, le système rénine-angiotensine-aldostérone n'apparaît pas comme le mécanisme principal de la rétention rénale de sodium [10]. Enfin, un certain degré d'hyperperméabilité vasculaire semble être incriminé et explique la différence d'intensité des œdèmes entre certains patients, malgré un débit de protéinurie similaire [11].

Cirrhose

Au cours de la cirrhose [12], le facteur déclenchant la rétention hydrosodée par le rein est la vasodilatation artérielle primitive, observée essentiellement dans le territoire splanchnique. Celle-ci aboutit à une diminution du volume sanguin efficace à l'origine d'une stimulation du système sympathique, du système rénine-angiotensine-aldostérone, et d'une augmentation de la libération d'ADH en réponse à un stimulus non osmotique mais volémique. C'est le « réflexe hépatorénal ». Les effets combinés de cette rétention hydrosodée, de l'hypoalbuminémie due à l'insuffisance hépatocellulaire et de l'hypertension portale concourent à l'apparition d'un syndrome œdémato-ascitique.

La vasodilatation artérielle splanchnique est ici secondaire à l'hypertension portale, qui aboutit à une perturbation hémodynamique locale par le biais d'un excès de production de monoxyde d'azote (NO),

comme en témoignent les hautes valeurs de concentration vasculaire de GMPc, second messager intracellulaire du NO. L'augmentation de l'excrétion de sodium et la diminution de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, observées lorsque l'on normalise expérimentalement la production de NO chez des animaux cirrhotiques, renforcent cette hypothèse. Cet excès de NO est lié à l'augmentation de l'activité de la NO synthase endothéliale (eNOS) en réponse à l'augmentation des forces de cisaillement observées au cours de l'hypertension portale. L'insuffisance hépatique pourrait également stimuler l'activité de cette enzyme, par un mécanisme inconnu.

L'excès de production d'ADH provoque une antidiurèse destinée à compenser l'hypovolémie efficace induite par la vasodilatation artérielle. Elle a aussi pour conséquence de diminuer considérablement la capacité de dilution des urines des patients cirrhotiques. Cette incapacité à excréter l'eau ingérée favorise l'apparition d'une hyponatrémie qui a une valeur pronostique très péjorative.

Enfin, pour maintenir le débit plasmatique rénal et le débit de filtration glomérulaire et lutter contre la vasoconstriction rénale secondaire à l'activation des systèmes sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone, le rein accroît normalement sa production de prostaglandines vasodilatatrices, PGE_2 et PGI_2. Ce réflexe est altéré au cours de la cirrhose, et l'on observe à un stade avancé une insuffisance rénale fonctionnelle qui aggrave l'antidiurèse et la rétention sodée, réalisant au maximum le tableau dramatique appelé syndrome hépatorénal [13].

Œdèmes idiopathiques

Les œdèmes cycliques idiopathiques [14] sont une cause très particulière d'œdème, et se rencontrent chez des patients prenant de façon prolongée mais irrégulière des diurétiques [12]. Ce sont volontiers des femmes préoccupées par leur poids, appartenant parfois au milieu paramédical, qui utilisent des diurétiques à des fins d'amaigrissement. Dans cette situation, l'utilisation de diurétiques au long cours est à l'origine d'une stimulation permanente de l'activité rénine plasmatique, avec des taux élevés d'aldostérone circulante. L'appareil juxtaglomérulaire s'hypertrophie et, si le diurétique est interrompu, la réabsorption de sodium est maintenue à un haut niveau, favorisant l'apparition d'œdèmes, qui à leur tour poussent les patientes à reprendre le traitement diurétique. Il s'agit d'un véritable cercle vicieux, que seule l'interruption totale de tout diurétique, associée à une restriction sodée, peut rompre en deux à trois semaines.

Trouble de la perméabilité capillaire

Le syndrome de Clarkson, ou *systemic capillary leak syndrome* [15], est une cause rare de syndrome œdémateux diffus, pouvant conduire les patients en réanimation [6]. Il s'agit d'un trouble très paroxystique de la perméabilité capillaire, responsable d'une brutale extravasation d'eau, d'électrolytes et de protéines de poids moléculaire inférieur à 350 kDa (orosomucoïde, haptoglobine, fraction C3 du complément, IgG ou IgA [mais pas des IgM] et facteurs de la coagulation), à l'origine d'une hémoconcentration majeure et d'un choc hypovolémique dans les formes les plus graves. Ce syndrome associe de façon quasi pathognomonique une hémoconcentration avec une hypoalbuminémie paradoxale. Une IRA fonctionnelle est souvent observée. Trouver une voie d'abord est ici souvent laborieux. L'administration massive de solutés de remplissage est alors salutaire, mais peut aboutir à un œdème pulmonaire lors de la deuxième phase de la maladie dite de récupération, lorsque la perméabilité capillaire est recouvrée et que le fluide accumulé dans le secteur interstitiel au cours de la première phase est réincorporé au secteur plasmatique. Cette phase se manifeste par une polyurie avec disparition des œdèmes, une normalisation de la pression artérielle et un retour au poids de forme. On retrouve parfois un facteur déclenchant les poussées. Cette pathologie exceptionnelle est très fréquemment associée à une gammapathie monoclonale de type IgG kappa, qui peut évoluer vers un myélome. Sa physiopathologie reste incertaine, mais un excès de production de leucotriène B4 et d'acide 5-hydroxy-éicosatétraénoïque par les leucocytes pendant les poussées a été incriminé, ainsi que l'augmentation du nombre de cellules mononucléées portant le récepteur de l'interleukine-2. En 2012, l'équipe du *National Institute of Health* a permis d'avancer dans la compréhension de cette pathologie. En utilisant des sérums de patients prélevés au moment des crises sur des cultures de cellules endothéliales, ils ont observé une modification des jonctions endothéliales associées à des concentrations élevées de VEGF et d'angiopoïétine 2. L'hyperperméabilité capillaire de ce modèle était contrôlée par l'utilisation d'anticorps inhibiteur de l'angiopoïétine 2 ainsi que d'immunoglobuline intraveineuse polyvalente. Le pronostic de la maladie est sévère [16]. Il existe des formes secondaires de syndrome de fuite capillaire, dont les principales étiologies à rechercher sont les hémopathies malignes et leur traitement par greffe de moelle, certaines infections virales et des médicaments.

Œdèmes en réanimation

Les œdèmes sont un problème courant en réanimation [17]. Dans les situations d'urgence comme le choc septique par exemple, la ressuscitation des malades passe souvent par l'administration en quantité massive de solutés de remplissage afin d'augmenter le débit cardiaque et de maintenir une pression de perfusion suffisante. Notons ici que les solutés cristalloïdes restent beaucoup moins longtemps dans le secteur plasmatique que les solutés colloïdes et sont donc plus œdématogènes. Malgré ces apports massifs, le contexte d'hypovolémie efficace explique que le rein continue à montrer une grande avidité pour le sodium et l'eau, pour deux raisons. D'une part, le système sympathique, la sécrétion de rénine et celle d'ADH sont fortement stimulés. D'autre part, le rein reçoit une mauvaise information sur le volume sanguin artériel efficace en cas de ventilation mécanique associée, particulièrement si on utilise la pression télé-expiratoire positive (PEEP). Dans ce cas, l'augmentation de la pression intrathoracique gêne le retour veineux. Le débit cardiaque diminue et active encore davantage les barorécepteurs du système à haute pression. La pression auriculaire transmurale diminue également, et avec elle la production de peptide natriurétique auriculaire, ce qui explique que l'excès de volume ne soit pas excrété. Enfin, le retour veineux empêché, la pression veineuse augmente, limitant encore le drainage lymphatique dans le système cave, ce qui favorise l'apparition des œdèmes. L'utilisation presque systématique des myorelaxants, qui aide à une bonne ventilation mécanique, a, par son action sur les muscles striés des membres, l'effet pervers de limiter encore davantage le retour veineux. Bref, en réanimation, les œdèmes sont la conséquence d'une conjonction d'apports considérables et d'un niveau de réabsorption hydrosodé à son maximum. Mais l'endothélium n'est pas innocent : dans certaines conditions, comme le sepsis grave, la pancréatite aiguë, ou les brûlures étendues, il existe une réaction inflammatoire majeure capable d'activer la production par les leucocytes et les plaquettes de certains médiateurs dont l'effet sur l'endothélium sera de provoquer une vasodilatation et d'accroître la perméabilité capillaire et l'exsudation des protéines du plasma, favorisant l'œdème interstitiel. Des travaux récents ont montré le rôle déterminant du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) au cours du choc septique [18].

Autres causes d'œdèmes généralisés

L'anémie chronique et certaines prises médicamenteuses (vasodilatateurs artériels essentiellement) sont associées à des œdèmes généralisés par des mécanismes portant sur le tonus vasculaire de la microcirculation.

En fin de grossesse, la sécrétion placentaire du récepteur soluble du VEGF (sFlt1) est à l'origine d'un syndrome qui, au maximum, réalise le tableau de prééclampsie, avec des œdèmes parfois massifs (jusqu'à 20 kg). Le mécanisme physiopathologique est mieux compris depuis 2003 : sFlt1, produit par le placenta et traversant la barrière materno-placentaire, capture le VEGF maternel, essentiel à l'intégrité de tous les endothéliums fenestrés. Les patientes prééclamptiques ont donc un trouble de la perméabilité capillaire tant que le placenta « toxique » (c'est le *primum movens* du syndrome) reste en place [19].

Traitement des œdèmes

Traitement symptomatique

Quelle que soit l'étiologie du syndrome œdémateux, le repos au lit, la restriction sodée et le traitement diurétique sont conseillés.

Le repos au lit permet de limiter l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et du système sympathique.

La restriction sodée est indispensable pour rendre le bilan sodé négatif. Une restriction sodée stricte (moins de 100 mmol de sodium/j) ne peut se concevoir qu'en milieu hospitalier. La restriction hydrique ne s'impose que si, aux œdèmes, se surajoute une hyponatrémie.

Les diurétiques sont largement prescrits afin de réduire le syndrome œdémateux [20]. Parmi eux, le furosémide, diurétique de l'anse, est le plus employé. En dehors de la spironolactone, les diurétiques agissent tous par compétition avec un transporteur de sodium situé sur la membrane apicale (luminale) d'un segment du néphron. Maintenus dans le secteur plasmatique grâce à une forte fixation aux protéines, ils rejoignent la lumière tubulaire après avoir été sécrétés par les cellules du tube contourné proximal. L'insuffisance rénale est donc un facteur limitant leur efficacité. Leur demi-vie varie selon la classe thérapeutique utilisée (environ deux heures pour le furosémide) et rythme la fréquence d'administration du produit. Entre chaque prise, l'effet natriurétique peut être annulé par le rebond de réabsorption de sodium qui suit leur élimination, ce qui explique qu'une restriction sodée leur soit systématiquement associée.

La pharmacocinétique d'un diurétique est déterminée par la relation entre l'arrivée du diurétique sur son site et la réponse natriurétique. Il existe un seuil de réponse pour chaque patient, et pour chaque type de diurétique, de sorte qu'il est souhaitable de titrer la dose de diurétique nécessaire à une activité maximale efficace en mesurant la natriurèse observée au décours immédiat de la prise du produit. À titre d'exemple, l'injection intraveineuse de 40 mg de furosémide provoque chez un sujet normal une natriurèse de 200 à 250 mmol de sodium en trois à quatre heures.

Il existe une tolérance aux diurétiques. Une tolérance à court terme : on observe une diminution de l'efficacité dès la deuxième dose, par un mécanisme incertain. Et une tolérance à long terme, expliquée par l'hypertrophie des segments du néphron situés en aval du site bloqué. Ainsi, l'utilisation d'un diurétique de l'anse entraîne-t-elle une augmentation de la réabsorption distale de sodium, ce qui rend logique l'association de plusieurs classes médicamenteuses.

En cas d'échec des traitements médicamenteux, des techniques extracorporelles de déplétion peuvent être utilisées. Ainsi, le recours à l'hémodialyse chez l'insuffisant rénal chronique terminal permet d'obtenir, par ultrafiltration, un transfert d'eau par convection à travers une membrane dialysante grâce à l'établissement d'une différence de pression hydrostatique entre le sang et le dialysat. L'ultrafiltration peut d'ailleurs être utilisée seule, sans dialyse. L'hémofiltration, intermittente ou continue, est une technique alternative d'épuration extrarénale qui utilise ce même principe convectif à travers une membrane à haute perméabilité en face de laquelle il n'y a pas de dialysat. Tous les transferts (eau et solutés) sont ici purement convectifs. Cette technique permet l'ultrafiltration de grandes quantités de plasma, et nécessite donc un soluté de réinjection. C'est la différence entre le volume ultrafiltré et le volume réinjecté qui donne le volume effectivement épuré.

Traitement selon l'étiologie

Insuffisance cardiaque

La plupart des patients en insuffisance cardiaque congestive nécessitent la prescription d'un traitement diurétique associé au régime sans sel. Les diurétiques de l'anse sont ici normalement délivrés dans le fluide tubulaire (il est donc inutile d'augmenter les doses en cas d'inefficacité dans l'insuffisance cardiaque), mais leur absorption digestive est plus lente, et l'effet natriurétique est obtenu avec un certain retard (plus de 4 heures) en cas de prise orale. Par rapport aux sujets normaux, l'efficacité est réduite de plus de 50 % dès la classe II de la NYHA. Plusieurs solutions s'offrent alors : administrer des doses modérées avec une plus grande fréquence ou associer un diurétique thiazidique pour obtenir un effet synergique. Néanmoins, la réponse natriurétique observée peut être très importante et provoquer un collapsus. De plus, l'importante majoration du débit sodé au niveau du néphron distal favorise d'autant l'excrétion de potassium, et une hypokaliémie peut s'installer et engendrer des complications cardiaques indésirables sur ce terrain. Il faut donc supplémenter ces patients en potassium.

La prescription d'un diurétique épargneur de potassium dans l'insuffisance cardiaque peut se justifier si le rapport sodium/potassium est inversé dans les urines, mais elle ne sera efficace que si l'excrétion de potassium est importante car elle témoigne alors d'un échange du sodium contre le potassium par le néphron distal quantitativement important et donc utile à bloquer.

En cas de résistance aux diurétiques, situation pouvant se rencontrer aux stades avancés de l'insuffisance cardiaque (stade IV de la classification de la NYHA), l'hémofiltration continue doit être discutée. Les effets hémodynamiques obtenus par la soustraction de plusieurs litres (réduction de la pression auriculaire droite, réduction de l'activité rénine plasmatique, du système sympathique, et normalisation de l'osmolalité plasmatique) peuvent conduire à la reprise d'une diurèse efficace et à la restauration de la sensibilité rénale aux diurétiques [21].

Le traitement vasodilatateur par inhibiteur de l'enzyme de conversion au long cours reste le traitement de référence de l'insuffisance ventriculaire gauche : il diminue le nombre d'hospitalisations et améliore la survie et la qualité de vie. Il améliore la fonction rénale et permet parfois l'interruption du traitement diurétique.

Syndrome néphrotique

Il est souvent bien difficile d'obtenir une diurèse efficace au cours du syndrome néphrotique, pour plusieurs raisons. L'hypoalbuminémie augmente la fraction libre du médicament, qui peut ainsi diffuser dans le secteur interstitiel et donc parvenir moins facilement à son site d'excrétion rénale. C'est dans ce sens que certains auteurs continuent de proposer la co-administration d'albumine et de furosémide. Cependant, les effets de cette association sont modestes et transitoires, et semblent davantage s'effectuer par des effets hémodynamiques (augmentation du débit sanguin rénal lié à l'expansion volémique) [22]. De plus, la réponse au diurétique est atténuée par sa fixation aux protéines anormalement situées dans la lumière du

néphron. Il est donc logique ici d'utiliser le furosémide à des doses plus élevées. Enfin, la réabsorption de sodium est accrue au niveau des tubes contournés proximal et distal, ce qui peut amener à augmenter la fréquence des prises et à associer au furosémide un diurétique thiazidique ou épargneur de potassium.

Cirrhose

Le diurétique de choix dans le traitement du syndrome œdémateux au cours de la cirrhose est la spironolactone, en raison de l'intensité de l'hyperaldostéronisme secondaire associé. En raison de sa longue demi-vie, une prise unique de 50 à 200 mg est suffisante et permet d'obtenir une natriurèse efficace au bout de 3 à 4 jours de traitement. Si des doses plus importantes sont nécessaires (jusqu'à 400 mg/j), l'association d'un thiazidique est préconisée. En cas d'inefficacité, on préférera au thiazidique un diurétique de l'anse.

Insuffisance rénale

En dessous de 50 mL/min, les diurétiques de l'anse sont le traitement de choix. Les doses de furosémide doivent être augmentées. La natriurèse maximale étant de l'ordre de 20 % de la charge sodée filtrée avec ces diurétiques, un patient ayant une clairance de la créatinine à 15 mL/min ne pourra pas excréter plus de 25 mmol de Na à chaque prise orale. On voit donc bien que, même en administrant cette dose maximale efficace trois fois par jour, on n'obtient que l'excrétion de 75 mmol de Na par jour. Si les apports exogènes de sodium sont plus importants, on peut tenter la perfusion intraveineuse continue de furosémide (précédée d'un bolus pour obtenir une efficacité d'emblée) pour maintenir une concentration efficace permanente au niveau de son site d'action, et ainsi augmenter un peu la natriurèse. Si ce dernier moyen ne suffit pas, un thiazidique à forte dose (50 à 100 mg d'hydrochlorothiazide 1 à 2 fois par jour) est le dernier moyen avant la dialyse.

Références

[1] Blanchard A., Houillier P., Paillard M. Cellular and extracellular dehydration and hyperhydration. Etiology, physiopathology, diagnosis, treatment. *Rev Prat.* 1997;47(7):765–776.

[2] Joles J.A., Rabelink T.J., Braam B., et al. Plasma volume regulation: defences against edema formation (with special emphasis on hypoproteinemia). *Am J Nephrol.* 1993;13(5):399–412.

[3] Andreoli T.E. Edematous states: an overview. *Kidney Int Suppl.* 1997;59:S2–S10.

[4] Schrier R.W., Fassett R.G. A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1998;53(5):1111–1117.

[5] Martin P.Y., Schrier R.W. Sodium and water retention in heart failure: pathogenesis and treatment. *Kidney Int Suppl.* 1997;59:S57–S61.

[6] Palmer B.F., Alpern R.J. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl.* 1997;59:S21–S27.

[7] Siddall E.C., Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2012;82(6):635–642.

[8] Aukland K., Nicolaysen G. Interstitial fluid volume: local regulatory mechanisms. *Physiol Rev.* 1981;61(3):556–643.

[9] Polzin D., Kaminski H.J., Kastner C., et al. Decreased renal corin expression contributes to sodium retention in proteinuric kidney diseases. *Kidney Int.* 2010;78(7):650–659.

[10] Brown E.A., Markandu N.D., Sagnella G.A., et al. Evidence that some mechanism other than the renin system causes sodium retention in nephrotic syndrome. *Lancet.* 1982;2(8310):1237–1240.

[11] Rostoker G., Behar A., Lagrue G. Vascular hyperpermeability in nephrotic edema. *Nephron.* 2000;85(3):194–200.

[12] Martin P.Y., Schrier R.W. Pathogenesis of water and sodium retention in cirrhosis. *Kidney Int Suppl.* 1997;59:S43–S49.

[13] Izzedine H., Baumelou A. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2010;362(1):80 author reply -1.

[14] de Wardener H.E. Idiopathic edema: Role of diuretic abuse. *Kidney Int.* 1981;19(6):881–892.

[15] Amoura Z., Papo T., Ninet J., et al. Systemic capillary leak syndrome: report on 13 patients with special focus on course and treatment. *Am J Med.* 1997;103(6):514–519.

[16] Duron L., Delestre F., Amoura Z., et al. Idiopathic and secondary capillary leak syndromes: A systematic review of the literature. *Rev Med Interne.* 2015;36(6):386–394.

[17] Koomans H.A., Boer W.H. Causes of edema in the intensive care unit. *Kidney Int Suppl.* 1997;59:S105–S110.

[18] Yano K., Liaw P.C., Mullington J.M., et al. Vascular endothelial growth factor is an important determinant of sepsis morbidity and mortality. *J Exp Med.* 2006;203(6):1447–1458.

[19] Levine R.J., Maynard S.E., Qian C., et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672–683.
[20] Brater D.C. Diuretic therapy. *N Engl J Med.* 1998;339(6):387–395.
[21] Iorio L., Simonelli R., Nacca R.G., et al. Daily hemofiltration in severe heart failure. *Kidney Int Suppl.* 1997;59:S62–S65.
[22] Fliser D., Zurbrüggen I., Mutschler E., et al. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1999;55(2):629–634.

CHAPITRE 237

Dysnatrémies

G. Offenstadt; J. Guglielminotti

Les variations de l'osmolalité plasmatique entraînent des mouvements d'eau entre les secteurs intra- et extracellulaires. La conséquence essentielle des variations de l'osmolalité est la modification du volume cellulaire, et en particulier des cellules cérébrales. De façon à éviter toute modification du volume cellulaire, l'osmolalité est finement régulée. Les risques neurologiques sont au premier plan, non seulement au cours de l'hypo- ou de l'hyperosmolalité, mais également pendant leur correction. Afin d'éviter l'aggravation des troubles neurologiques, la normalisation de l'osmolalité doit être lente. Les calculs évaluant la perte ou l'excès d'eau ont le mérite d'impliquer le raisonnement physiopathologique, mais ils ne sont qu'un guide pour le traitement qui ne doit pas se substituer au bon sens clinique, à l'évaluation clinique des patients et à la mesure régulière de la natrémie.

La natrémie normale est comprise entre 135 et 145 mmol/L. On parle d'hypernatrémie au-dessus de 145 mmol/L et d'hypernatrémie sévère au-dessus de 155 mmol/L ; on parle d'hyponatrémie au-dessous de 135 mmol/L et d'hyponatrémie sévère au-dessous de 125 mmol/L [1]. Le qualificatif sévère tend à être remplacé par profond car la valeur mesurée de la natrémie ne préjuge pas des symptômes en raison des phénomènes d'adaptation du volume cellulaire. Si l'hyponatrémie est fréquente (1 à 2 % des patients hospitalisés), en revanche l'hyperosmolalité est environ 10 fois plus rare. En réanimation, les fréquences sont plus élevées. Ainsi, parmi 852 ionogrammes sanguins réalisés à l'admission dans le service de réanimation médicale de l'hôpital Saint-Antoine en 2013, 10,6 % avaient une natrémie inférieure ou égale à 130 mmol/L, 1,6 % une natrémie inférieure ou égale à 120 mmol/L et 1,4 % une natrémie supérieure ou égale à 150 mmol/L.

La prise en charge des dysnatrémies implique un raisonnement rigoureux reposant sur la physiopathologie.

Physiopathologie

Principes

La membrane cellulaire est librement perméable à l'eau et seulement à certains solutés. Le passage d'eau à travers cette membrane dépend de la concentration des substances dissoutes non diffusibles ou tonicité de part et d'autre de cette membrane, responsables de la pression osmotique. La membrane cellulaire ne pouvant pas maintenir de gradient de pression osmotique, cette dernière est, à l'équilibre, égale de part et d'autre de celle-ci et donc dans tous les liquides de l'organisme. Il est important de bien faire la différence entre trois définitions [2, 3].

L'osmolalité est égale à la somme des concentrations de toutes les molécules, quelle que soit leur nature, diffusibles ou non, qui sont dissoutes dans un kilogramme de solvant, en l'occurrence l'eau plasmatique. C'est une mesure du nombre total de particules dans le solvant. Elle est mesurée au laboratoire par l'abaissement du point de congélation du plasma. Elle est comprise entre 280 et 295 mOsm/kg d'eau plasmatique. Le sodium est le principal cation extracellulaire et les sels de sodium constituent la quasi-totalité de l'osmolalité extracellulaire.

L'osmolarité est la somme des concentrations de toutes les molécules quelle que soit leur nature, diffusibles ou non, qui sont dissoutes dans un litre de solution, en l'occurrence le plasma. En pratique clinique, la différence entre osmolarité et osmolalité n'est pas significative.

La tonicité est la somme des concentrations de toutes les molécules non diffusibles dissoutes dans un litre de plasma. Les mouvements d'eau sont régis uniquement par la tonicité plasmatique encore appelée « osmolalité efficace ». S'il n'y a pas de modification de tonicité, il n'y a pas de mouvement d'eau. Les solutés comme l'urée ou l'alcool, qui traversent librement les membranes cellulaires, modifient l'osmolalité mais

n'ont pas d'effet sur la tonicité donc pas d'effets sur les mouvements d'eau. La tonicité plasmatique ne peut être que calculée en additionnant les concentrations des solutés non diffusibles. En pratique, il est possible de l'estimer à partir de la natrémie. La concentration de sodium multipliée par 2, éventuellement additionnée de la glycémie, en cas de carence en insuline, estime bien la tonicité plasmatique.

Si l'hypernatrémie est toujours le témoin d'une hypertonicité plasmatique, l'hyponatrémie ne témoigne pas toujours d'une hypotonicité et donc d'une hyperhydratation intracellulaire. Lorsqu'il y a dans le plasma une concentration anormalement élevée de macromolécules (protides, lipides, etc.), le contenu en eau par litre de plasma diminue. La natrémie mesurée par photométrie de flamme et exprimée en mmol/L de plasma est abaissée. Cette fausse hyponatrémie n'apparaît pas si la mesure est réalisée avec une électrode spécifique et exprimée en mmol/L d'eau plasmatique, ce qui est le plus souvent le cas actuellement. Une hyponatrémie peut accompagner une hypertonicité liée à la présence dans le plasma de substances osmotiquement actives (Encadré 237.1). Il peut s'agir de substances endogènes comme l'urée et le glucose, ou exogènes comme l'éthanol et l'éthylène glycol. Dans ces cas, l'osmolalité mesurée est supérieure à l'osmolarité calculée et il y a un trou osmolaire.

Encadré 237.1

Étapes dans l'évaluation de l'osmolalité plasmatique [2]

1. Mesurer l'osmolalité au laboratoire (Osm_{mes})
2. Calculer l'osmolarité à partir des éléments du ionogramme sanguin :
[(natrémie) × 2 + glycémie + urée] (Osm_{cal})
3. Calculer le trou osmolaire (TO) : $TO = Osm_{mes} - Osm_{cal}$

Si TO > 10 mOsm/kg, il faut évoquer soit une diminution du contenu en eau du sérum (hyperlipidémie, hyperprotidémie), soit la présence de substances osmotiquement actives de bas poids moléculaire (mannitol, éthanol, méthanol, éthylène glycol, glycocol, sorbitol, *sick cell syndrome*).

En l'absence d'insuline, le glucose devient non diffusible, reste dans le milieu extracellulaire, augmente la tonicité plasmatique et entraîne un passage d'eau depuis les cellules vers le milieu extracellulaire. Une augmentation pathologique de la glycémie s'accompagne d'une diminution de la natrémie. La natrémie diminue de 1,35 à 1,6 mmol/L pour toute augmentation de la glycémie de 5,5 mmol/L [4, 5]. Le facteur de correction pourrait être plus important, en particulier quand la glycémie dépasse 4 g/L [6].

Conséquences cellulaires des variations de la tonicité plasmatique

Toute variation d'osmolalité extracellulaire entraîne un mouvement d'eau visant à égaliser les osmolalités extra- et intracellulaires. En cas d'hypertonicité extracellulaire, les cellules se contractent et inversement en cas d'hypotonicité extracellulaire. La réponse cellulaire dépend du type de cellule, du type de soluté et de la vitesse de constitution du trouble de la tonicité extracellulaire. Les hyper- et les hypotonicités chroniques produites sur plusieurs jours sont mieux supportées.

Si les conséquences des variations du volume cellulaire sont particulièrement graves au niveau des cellules cérébrales, celles-ci ont cependant un comportement différent des autres cellules de l'organisme [7, 8]. Elles ne réagissent pas comme un osmomètre parfait, c'est-à-dire une structure dont le volume est totalement contrôlé par les osmolalités externe et interne. Les variations d'eau sont beaucoup plus faibles que celles prévues par la variation d'osmolalité, car la cellule cérébrale peut modifier rapidement son contenu osmolaire. Ainsi, en cas d'hypo-osmolalité, elle perd presque immédiatement des électrolytes (sodium, potassium) ; dans un second temps (plusieurs heures ou jours), elle perd des osmoles organiques dites « idiogéniques » (glutamate, taurine, myo-inositol) et inversement en cas d'hypertonicité. Les mouvements transcellulaires de ces osmoles idiogéniques sont assurés par des transporteurs spécifiques [8]. Ces osmoles idiogéniques ont des fonctions propres et la variation de leurs concentrations pourrait avoir des effets éventuellement néfastes. Ainsi, la diminution du glutamate intracellulaire en cas d'hyponatrémie pourrait favoriser les convulsions [8]. Toutefois, ces phénomènes d'adaptation ne sont complets qu'après 48 heures. Par ailleurs, l'adaptation à l'hypo-osmolalité pourrait être perturbée par l'hypoxie, les œstrogènes et le sexe féminin, ainsi qu'une pathologie cérébrale sous-jacente. Lorsque le milieu extracellulaire redevient isotonique, le contenu osmotique intracellulaire se normalise avec une certaine inertie pouvant être à l'origine d'œdème ou de rétraction des cellules cérébrales. C'est pourquoi il faut être extrêmement prudent pour traiter ces troubles de l'hydratation. Tout trouble asymptomatique, même avec des valeurs biologiques impressionnantes, doit être corrigé lentement [9].

Régulation de la natrémie, osmorégulation

D'après l'équation d'Edelman, il apparaît clairement que les variations de la natrémie sont essentiellement liées à celles du sodium et à celles de l'eau (Na^+_e et K^+_e symbolisent le sodium et le potassium échangeables) [10] :

$$\text{Natrémie} = \left(Na^+_e + K^+_e\right) / \text{eau totale}$$

Il est utile de rappeler que l'eau totale varie en fonction du poids, de l'âge et du sexe. Ces variations sont expliquées par la proportion relative du tissu adipeux pauvre en eau. Chez l'homme adulte, l'eau totale représente 60 % du poids, et seulement 50 % chez l'homme plus âgé. Elle se distribue pour 55 à 65 % dans le secteur intracellulaire et pour 35 à 45 % dans le secteur extracellulaire. Chez la femme jeune, l'eau totale est de 50 %, elle diminue à 40 % chez la femme âgée. Pendant des temps courts (heures, jours), les variations de poids sont un excellent reflet des variations de l'eau totale.

L'osmolalité efficace dont témoigne la natrémie est une grandeur finement régulée pour éviter les variations du volume cellulaire. Si la natrémie est directement liée à l'hydratation, elle ne préjuge en revanche aucunement du bilan sodé. Le gain ou la perte de 3 mL d'eau par kg modifie la natrémie de 1 mmol/L [8].

L'osmolalité normale est comprise entre 280 et 295 mOsm/kg d'eau. Toute variation de l'ordre de 0,5 à 1 % entraîne en quelques minutes la mise en route des mécanismes de régulation. Cette régulation repose sur le contrôle rénal de la sortie d'eau et sur le contrôle des entrées par la soif. L'élimination rénale de l'eau est sous la dépendance de l'hormone antidiurétique (HAD) ou arginine-vasopressine. Après liaison au récepteur V2 au pôle basal des tubes collecteurs médullaires, elle permet la réabsorption d'eau par l'intégration de canaux à eau ou aquaporines au pôle luminal de ces structures. L'action de l'HAD ne sera efficace que si le mécanisme rénal de dilution-concentration est fonctionnel. L'osmolalité plasmatique agit au niveau d'osmorécepteurs situés dans l'hypothalamus antérolatéral, à proximité mais distincts des noyaux supra-optiques et paraventriculaires responsables de la sécrétion de l'HAD. Les osmorécepteurs hypothalamiques sont des neurones qui expriment sur leurs membranes cellulaires des canaux de la famille des vanilloïdes ou TRPV (*transient receptor potential channels*) de types 1 ou 4 [8]. La relation entre les variations de la tonicité plasmatique et celles des taux d'HAD plasmatique est linéaire. Les taux d'HAD sont indétectables lorsque la tonicité descend au-dessous de 280 mOsm/kg d'eau et maximum (10 pg/mL) lorsque la tonicité dépasse 300 mOsm/kg d'eau. L'HAD est donc sécrétée dans une zone étroite de variation de la tonicité de l'ordre de 20 mOsm/kg. La demi-vie plasmatique de l'HAD est d'une dizaine de minutes. La tonicité des urines d'un sujet dont la fonction rénale est normale peut varier de 60 à 1 200 mOsm/kg avec des débits urinaires allant de 20 à 1 000 mL/h. La tonicité urinaire est donc un élément d'appréciation de la sécrétion d'HAD. D'autres stimuli non osmotiques, très fréquents chez les malades de réanimation, peuvent faire sécréter l'HAD : douleur, fièvre, nausées, vomissements, hypoglycémie, hypoxie, hypovolémie et chute de la pression artérielle. Ces stimuli peuvent être responsables d'une sécrétion d'HAD inadaptée à l'hypotonicité, ce d'autant que le contrôle de la volémie prévaut sur celui de la tonicité.

La soif est la sensation impérieuse du besoin de boire. Les stimuli sont les mêmes que ceux de la sécrétion d'HAD, osmotiques et non osmotiques. Les osmorécepteurs de la soif sont probablement distincts de ceux de l'HAD. Il y a une importante variation interindividuelle dans la relation quantitative soif-tonicité. Le rôle de l'hypovolémie est important. On connaît la sensation de soif des malades en état de choc. La sécrétion d'HAD précède la sensation de soif mais, au-dessus de 300 mOsm/L, l'apport de boissons provoqué par la soif est le seul moyen de défense contre la déshydratation. Il est cependant très efficace. Ainsi, chez un adulte ressentant la sensation de soif et pouvant accéder librement à l'eau, l'hyperosmolalité avec déshydratation est pratiquement impossible.

Étiologie et aspects cliniques des états hyperosmolaires [1, 11–14]

Un état hyperosmolaire avec déshydratation ne peut s'installer que lorsque l'apport d'eau est insuffisant [15]. Devant toute hyperosmolarité, il faut se demander pourquoi le patient ne boit pas suffisamment. Chez l'adulte, il s'agit le plus souvent de causes multifactorielles associant des pertes urinaires hypotoniques en

sodium à une compensation insuffisante en raison d'une mauvaise perception de la soif (sujet âgé, troubles de la conscience, troubles du comportement, etc.). Ainsi, chez le patient de réanimation, pour qui l'apport d'eau dépend des équipes médicale et paramédicale, la survenue d'une hypernatrémie pourrait être un indicateur d'une qualité de soins insuffisante [16]. La symptomatologie neurologique liée directement à la déshydratation est souvent difficile à apprécier en raison du terrain, s'agit-il de la cause ou de la conséquence d'une déshydratation intracérébrale ? Tous les signes neurologiques ont été décrits, depuis le nystagmus en passant par les convulsions jusqu'au coma profond. Il est clair que plus l'installation de la déshydratation intracellulaire est lente, meilleure est sa tolérance. L'évolution propre de l'hypernatrémie est difficile à apprécier en raison de la mortalité liée au terrain. Un aspect de myélinolyse pontine et extrapontine a été décrit dans plusieurs cas d'hypernatrémie avec hyperglycémie [17]. L'appréciation de la volémie par les signes cliniques et biologiques de routine est une aide au raisonnement. L'analyse des urines, et en particulier la mesure de la natriurie, ne doit jamais être oubliée.

États hyperosmolaires sans hypertonicité plasmatique

L'augmentation de la concentration extracellulaire de substances facilement diffusibles ne modifie pas la tonicité plasmatique et ne provoque pas de mouvement d'eau. C'est en particulier le cas pour l'urée et l'éthanol.

En dehors de l'administration intraveineuse rapide d'urée, l'augmentation de l'urée sanguine ne s'accompagne pas de mouvement d'eau.

L'intoxication éthylique est une cause fréquente d'hyperosmolarité puisque 1 g/L d'alcool augmente l'osmolarité de 22 mOsm/L. Cette hyperosmolarité n'a aucun rôle dans les troubles de la conscience provoqués par l'éthylisme aigu.

États hyperosmolaires avec hypertonicité plasmatique

Pertes d'eau sans ou très pauvre en électrolytes

Ce sont des causes rares où les pertes d'eau sont imputées à tous les secteurs hydriques de l'organisme, de telle sorte que la volémie est peu modifiée. En effet, les conséquences sur la volémie de la perte d'un même volume d'eau sont différentes selon sa concentration en sodium. Une perte d'eau sans sodium sera imputée à tous les compartiments liquidiens proportionnellement à leur volume. La volémie ne participera qu'à hauteur de 1/12^{e} puisque le volume plasmatique représente 4 à 5 % du poids du corps, soit 1/12^{e} de l'eau totale.

Polyurie du diabète insipide (DI)

Polyurie (débit urinaire supérieur à 3 litres/jour) pauvre en électrolytes et polydipsie sont les signes cardinaux du DI. Un DI ne se complique de déshydratation intracellulaire que si la polydipsie n'est pas assouvie. Le DI peut être secondaire soit à un défaut de sécrétion hypophysaire (DI central) soit à un défaut de réponse rénale à l'HAD (DI néphrogénique). Une osmolalité urinaire basse (U_{Osm} < 150 mOsm/kg) oriente vers le diagnostic de diurèse aqueuse. Un test prudent de déshydratation, couplé aux dosages plasmatiques d'HAD, permet de faire la distinction entre DI néphrogénique et central. Schématiquement, en cas de DI central complet, l'HAD plasmatique endogène est indétectable, U_{Osm} avant l'injection d'HAD exogène est inférieure à P_{Osm} et devient supérieure à P_{Osm} après.

DI central

Le déficit peut être partiel ou complet et se situer n'importe où sur le circuit de la sécrétion de l'HAD. Il est idiopathique ou congénital dans un tiers des cas. Parmi les DI acquis, les causes les plus fréquentes sont la destruction, postopératoire ou traumatique, et néoplasique, primitive (craniopharyngiome, etc.) ou secondaire (poumon, rein).

DI néphrogénique

Toutes les maladies tubulo-interstitielles rénales qui affectent la constitution du gradient osmotique peuvent provoquer un DI. Parmi les étiologies affectant plutôt l'action rénale de l'HAD, nous citerons les causes médicamenteuses (lithium, déméclocycline, méthoxyflurane, amphotéricine B) et les désordres électrolytiques (hypercalcémie, hypokaliémie). Les inhibiteurs non peptidiques du récepteur V2, récemment apparus, induisent une situation similaire.

Apport d'eau insuffisant pour compenser les pertes extrarénales normales

Les pertes cutanées et respiratoires sont hypo-osmotiques et de l'ordre de 300 à 500 mL par jour chez le sujet non fébrile. Les sujets ayant des troubles de la conscience et/ou des troubles du comportement ne perçoivent pas la soif et/ou ne peuvent pas exprimer leur désir de boire. La sensation de soif est moins efficace chez les sujets âgés, comme en témoigne la plus grande fréquence des hypernatrémies dans cette population. De façon exceptionnelle, une hypernatrémie peut apparaître chez un sujet conscient, peu symptomatique, ayant une dysfonction hypothalamique.

Pertes d'eau avec des électrolytes

À volume de perte égal, la perte de liquide hypotonique en sodium entraîne une réduction plus importante du liquide extracellulaire que la perte d'eau sans électrolyte. Le risque d'hypovolémie est donc plus grand, mais l'hypertonicité et l'hypernatrémie sont moindres.

Les pertes hypotoniques peuvent être extrarénales ou rénales. Dans les 2 cas, du fait de la fréquence de l'hypovolémie associée, il y a souvent une insuffisance rénale fonctionnelle associée. Cette insuffisance rénale entrave la constitution du gradient osmotique, favorisant encore les pertes d'eau et soulignant ainsi l'intrication des mécanismes physiopathologiques. Schématiquement, lors de pertes extrarénales, la natriurie est inférieure à 10 mmol/L avec U_{Osm} supérieure à 400 mOsm/L, alors qu'en cas de pertes rénales, la natriurie est supérieure à 20 mmol/L et U_{Osm} est inférieure à 300 mOsm/L. Les causes sont très proches de celles responsables de la constitution d'une hyponatrémie hypovolémique. Dans cette dernière situation, le remplacement des pertes est assuré par trop d'eau, pratiquement sans électrolyte, alors que dans la première, l'apport hydrique est insuffisant. Nous répéterons encore le rôle essentiel de tous les facteurs qui entravent l'absorption liquidienne : grand âge, troubles de conscience et troubles du comportement.

Pertes extrarénales

Il peut s'agir de pertes digestives à type de vomissements prolongés, d'aspirations gastriques importantes et de diarrhées profuses. Si la température extérieure est très élevée, la sudation peut devenir considérable, surtout en cas d'exercice physique.

Pertes rénales

Chez l'adulte, la polyurie osmotique est une cause fréquente d'hypertonicité. Le débit urinaire est réglé par le débit osmotique. Des substances de faible poids moléculaire sont librement filtrées par les glomérules, puis elles restent dans la lumière tubulaire à forte concentration en raison de la limitation de leur réabsorption. Cette charge osmotique favorise la diurèse. Si U_{Osm} est habituellement proche de P_{Osm}, en revanche la concentration en électrolytes est nettement plus faible. Schématiquement, U_{Osm} est inférieure à 350 mOsm/L et la natriurie dépasse 20 mmol/L. Les solutés responsables de la polyurie osmotique peuvent être diffusibles (urée par exemple) ou non diffusibles (glucose, mannitol, etc.), en sachant que la cause la plus fréquente de diurèse osmotique est la glycosurie du diabète sucré déséquilibré. Chez l'insuffisant rénal chronique, les néphrons restants peuvent être submergés par la charge osmotique et une polyurie osmotique apparaît. La polyurie des levées d'obstacle est aussi de type osmotique. Une alimentation très riche en protéines peut entraîner une diurèse osmotique uréique dans la mesure où chaque gramme de protéines produit 6 mmol d'urée.

Surcharge en solutés non diffusibles

La cause de loin la plus fréquente est l'hyperglycémie du diabétique. Une surcharge en sodium est beaucoup plus rare chez l'adulte et, à l'inverse de la précédente, elle s'accompagne d'une hypervolémie.

Surcharge en sodium

La surcharge aiguë et massive en sodium peut entraîner une inflation du secteur extracellulaire avec risque d'insuffisance cardiaque congestive, associée aux complications neurologiques liées à la rétraction des cellules cérébrales (convulsions, coma). En effet, l'excrétion rénale de sodium n'est pas immédiate, de même que la production d'osmoles idiogéniques cérébrales. Le capital osmotique extracellulaire est peu important, de l'ordre de 4 000 mOsm chez un adulte de 70 kg, de telle sorte qu'il ne faut pas ajouter des quantités considérables de sodium pour entraîner une hypernatrémie aiguë responsable de mouvements d'eau très brutaux. Il est possible d'estimer la quantité d'eau qu'il faudrait ajouter pour rétablir la pression osmotique initiale. Prenons l'exemple d'un homme de 70 kg ayant une pression osmotique de 295 mOsm/L et absorbant 30 grammes de chlorure de sodium (2–3 cuillères à soupe). Chaque gramme de chlorure de sodium apporte 34 mOsm. Le nouveau capital osmotique est de $(295 \times 42) + (34 \times 30) = 12\,390 + 1\,020 = 13\,410$ mOsm, en

supposant que l'eau totale représente 60 % du poids du corps. Le volume d'eau total n'ayant pas changé, la nouvelle P_{Osm} est de 13 410/42 soit 319 mOsm. Si l'on souhaite restaurer l'ancienne P_{Osm}, le volume d'eau totale doit être de 13 410/295 soit 45,4 litres. Il faudrait théoriquement ajouter 3,4 litres d'eau pour rétablir la P_{Osm}. Ce calcul fait l'hypothèse, d'ailleurs fausse, que le malade n'a plus de diurèse, de telle sorte que le capital sodé est constant.

Chez l'adulte, des apports excessifs de sodium sont surtout dus à l'administration de bicarbonate de sodium molaire au cours du traitement d'un arrêt cardiorespiratoire ou d'une hyperkaliémie. Il peut s'agir exceptionnellement d'ingestion très importante de chlorure de sodium chez des sujets ayant des troubles du comportement (intoxication par le sel). Cette situation est très grave. L'absorption de 60 g de chlorure de sodium (4 à 6 cuillères à soupe) est souvent mortelle.

Hyperglycémie

Les hyperglycémies aiguës, en dehors du diabète sucré, sont très rares (brûlés, hyperalimentation). En l'absence d'insuline, le glucose devient une molécule non diffusible provoquant dans un premier temps une sortie d'eau des cellules à l'origine d'une hyponatrémie. Puis l'hyperglycémie entraîne une polyurie osmotique avec déshydratation et insuffisance rénale fonctionnelle. L'insuffisance rénale et l'hypertonicité aggravent encore l'hyperglycémie car le rein ne joue plus son rôle de soupape de sécurité pour une glycémie supérieure à 10 mmol/L et l'hypertonicité inhibe la sécrétion pancréatique d'insuline. La déshydratation est souvent très importante et associée à une hypovolémie marquée. Les troubles de la conscience sont de degré variable, pouvant aller jusqu'au coma profond. Ils peuvent s'associer à des convulsions et des signes de localisation. L'appréciation de la déshydratation intracellulaire à partir de la natrémie nécessite, comme nous l'avons déjà vu, une correction. En pratique, une natrémie non corrigée normale ou élevée témoigne d'une importante perte d'eau. La polyurie osmotique entraîne une kaliurie importante et une hypokaliémie peut apparaître lors de l'administration d'insuline qui fait rentrer le potassium dans les cellules. Le pronostic du coma hyperosmolaire est beaucoup plus grave que celui de l'acidocétose diabétique.

Autres surcharges osmotiques

D'autres substances non diffusibles utilisées à fortes doses sont susceptibles d'entraîner une hypertonicité secondaire au produit lui-même, ainsi qu'à la diurèse osmotique induite. Il s'agit du mannitol, du sorbitol et du glycérol. En pratique, ce sont des situations exceptionnelles.

Étiologie et aspects cliniques des états hypo-osmolaires

Comme nous l'avons déjà vu, toute hyponatrémie n'est pas hypotonique. Devant une hyponatrémie, il faut au préalable éliminer une fausse hyponatrémie iso-osmolaire par diminution du contenu en eau du plasma, et une hyponatrémie hypertonique associée à une hyperglycémie importante ou à la présence d'autres substances osmotiquement actives par un calcul du trou osmolaire (*cf.* Encadré 237.1). Le glycocolle utilisé en chirurgie endoscopique urologique ou gynécologique ne contient presque pas de sodium. Il peut entraîner des hyponatrémies profondes sans hypo-osmolarité. Le trou osmolaire est alors augmenté. Le glycocolle est partiellement métabolisé en ammoniaque parfois responsable d'encéphalopathie. Le syndrome des membranes malades (*sick cell hyponatremia*) est observé chez des patients en situation d'agression sévère. Une « défaillance » de la membrane cellulaire est responsable d'une fuite de solutés intracellulaires conduisant à une réduction de l'osmolalité intracellulaire et à un transfert d'eau intracellulaire vers le secteur extracellulaire. Ce type d'hyponatrémie est associé à un trou osmolaire [18, 19].

Les signes cliniques de l'hyponatrémie hypotonique sont essentiellement neurologiques [9]. Toutefois, dans de nombreux cas, l'hyponatrémie est pauci-asymptomatique, témoignant d'une constitution lente ayant permis une adaptation du volume cellulaire cérébral [20]. Toutefois, ces hyponatrémies chroniques paucisymptomatiques sont associées à un risque de fractures osseuses qui pourraient résulter soit de chutes liées à des troubles de l'équilibre et de l'attention soit à un effet sur le métabolisme osseux favorisant l'ostéoporose [8, 21]. La vitesse d'apparition de l'hyponatrémie est certainement déterminante sur la gravité des symptômes expliquant l'absence de parallélisme entre l'importance de l'hyponatrémie et les signes cliniques. Les signes cliniques sont variables et non spécifiques : crampes musculaires, asthénie, céphalées, torpeur, délire, confusions, coma, etc.

L'algorithme diagnostique d'une hyponatrémie utilise deux éléments : l'osmolalité urinaire et l'état d'hydratation extracellulaire du patient (Fig. 237.1) [1]. Une osmolalité urinaire inférieure à l'osmolalité plasmatique traduit une capacité rénale de dilution des urines normale. Cependant, une approche plus physiopathologique, qui repose sur l'analyse de la balance de l'eau sans électrolyte, a été proposée [22].

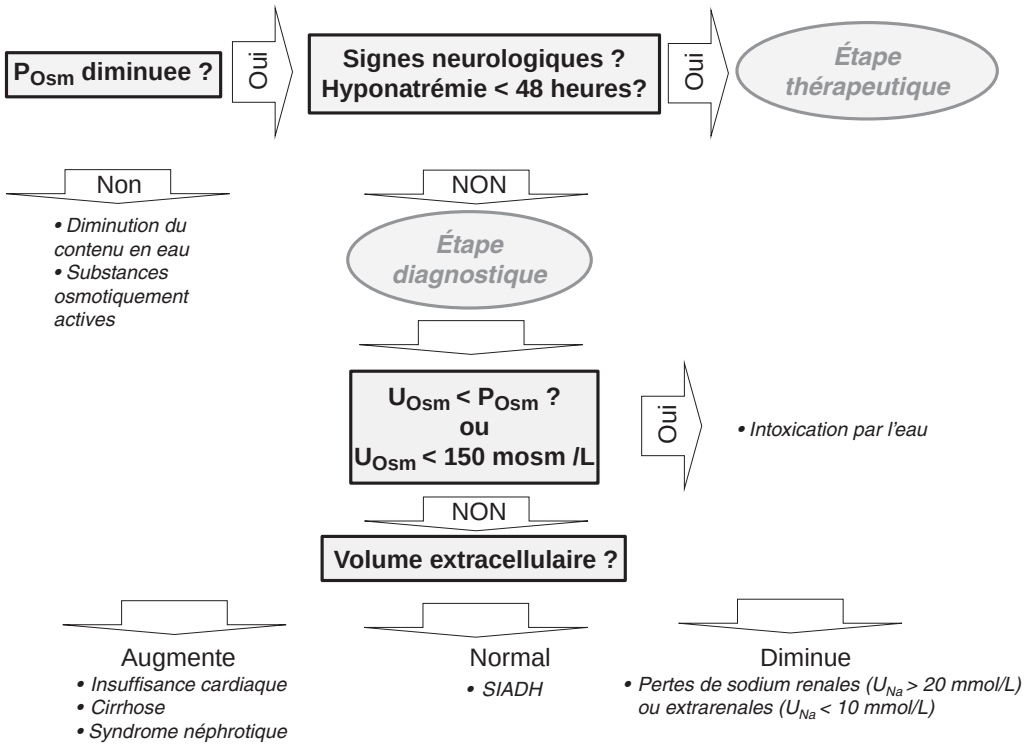


FIG. 237.1 **Algorithme diagnostique et thérapeutique d'une hyponatrémie.**

Hyponatrémie hypotonique associée à une déshydratation extracellulaire

Les pertes de sodium et d'eau sont presque toujours hypotoniques, et devraient donc entraîner une hypernatrémie. En fait, le sujet compense ces pertes avec de l'eau, sans reconstituer le capital sodé. Un rein normal devrait alors excréter l'eau en excès. Or le rein hypovolémique ne peut excréter une surcharge aqueuse. En effet, l'hypovolémie d'une part stimule la sécrétion d'HAD, d'autre part entraîne une réabsorption maximale de sodium et d'eau dans le tubule proximal, empêchant la formation d'eau libre. L'organisme sacrifie ainsi le maintien de son osmolarité au maintien de sa volémie.

Les pertes de sodium et d'eau peuvent être d'origine rénale ou extrarénale.

La natriurie est basse (inférieure à 10 mmol/L) lorsque les pertes d'eau et de sel sont extrarénales, qu'il s'agisse de pertes digestives (diarrhées, vomissements, fistules), de la constitution d'un « troisième secteur » (occlusions intestinales) ou de pertes cutanées (brûlures).

La natriurie est élevée (supérieure à 20 mmol/L) lorsque les pertes sont d'origine rénale. Deux cas sont à considérer. D'abord celui des néphropathies avec perte de sel qui témoignent d'une atteinte tubulo-interstitielle. La deuxième éventualité est l'insuffisance surrénale, cause classique de pertes rénales d'eau et de chlorure de sodium, souvent associée à une hyperkaliémie. Le déficit en minéralocorticoïdes, responsable de la fuite sodée, entraîne une déshydratation extracellulaire et une hypovolémie. Quant aux glucocorticoïdes, le rôle de leur déficit n'est pas encore clairement établi. Ils favoriseraient la libération d'HAD.

Deux entités cliniques de descriptions relativement récentes méritent d'être individualisées dans ce groupe : le syndrome de perte de sel d'origine cérébrale (*cerebral salt wasting syndrome*) et l'hyponatrémie post-marathon. Le *cerebral salt wasting syndrome* est associé aux pathologies cérébroméningées. Il est caractérisé par une fuite rénale de sodium qui, si elle n'est pas compensée, peut conduire à une hypovolémie [23]. Il serait lié à la libération de peptides natriurétiques. Sa distinction avec le SIADH au cours d'une atteinte cérébroméningée est difficile et repose sur l'hypovolémie et un début plus tardif que le SIADH. L'hyponatrémie observée après un marathon peut se compliquer d'œdèmes pulmonaire et/ou cérébral mortels. La physiopathologie associerait des pertes hydrosodées par sudation, le stockage intestinal de boissons hypotoniques ingérées pendant la course suivi de leur absorption digestive brutale après l'effort, et une libération d'HAD qui serait provoquée par l'interleukine-6 d'origine musculaire [24].

Hyponatrémie hypotonique associée à une hyperhydratation extracellulaire

L'hyponatrémie avec œdèmes est fréquente au cours de la cirrhose hépatique décompensée, de l'insuffisance cardiaque congestive et du syndrome néphrotique avec hypo-albuminémie. La pathogénie n'est pas définitivement établie. Ces malades, malgré l'inflation des liquides extracellulaires, n'excrètent que peu de sodium : la natriurie ne dépasse pas 10 mmol/L en l'absence de prise de diurétiques. La diminution du débit cardiaque dans l'insuffisance cardiaque, la séquestration splanchnique dans la cirrhose, l'hypo-albuminémie dans la cirrhose et le syndrome néphrotique seraient à l'origine d'une hypovolémie efficace. Celle-ci entraînerait une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) et une réabsorption sodée maximale dans le tube contourné proximal, donc une diminution de la quantité d'eau et de solutés parvenant aux sites distaux de dilution. À ces modifications rénales s'ajouterait la stimulation non osmotique de la libération d'HAD.

Une situation un peu différente est celle de malades ayant une insuffisance rénale grave, qui constitue facilement une hyponatrémie après une ingestion excessive d'eau. Cette hypo-osmolarité est due principalement à une chute du DFG. Ce mécanisme explique la survenue fréquente d'hyponatrémies dans l'insuffisance rénale aiguë, pendant la période oligurique. La natriurie est dans cette éventualité habituellement supérieure à 20 mmol/L lorsque la diurèse est conservée.

Hyponatrémie hypotonique avec volume extracellulaire cliniquement normal

Cette situation correspond à une augmentation de l'eau totale qui entraîne rarement des œdèmes puisque l'excès d'eau se répartit proportionnellement entre les secteurs intra- et extracellulaires. Les œdèmes n'apparaissant que pour une inflation extracellulaire de 3 ou 4 litres, il faudrait donc une rétention d'eau de 10 litres pour qu'ils soient perceptibles. Deux groupes sont distingués en fonction de l'osmolalité urinaire.

Excès d'eau avec urines hypotoniques ($U_{Osm} < P_{Osm}$)

L'intoxication par l'eau peut survenir même chez le sujet sain, car l'élimination d'eau n'est pas illimitée. Elle dépend d'une part de la capacité de dilution maximale des reins, d'autre part de la quantité de substances osmotiquement actives susceptibles d'être excrétées. Ainsi, la capacité de dilution permet à l'osmolalité urinaire de descendre jusqu'à 50 mOsm, et si le débit osmotique est de 1 000 mOsm/24 heures, le débit urinaire maximal sera de 1 000/50, soit 20 litres. Dans cet exemple, si l'apport d'eau sans soluté est supérieur à 20 litres, il y aura une rétention d'eau. Cette situation se rencontre dans les surcharges aqueuses importantes et entretenues (potomanie, buveurs de bière, administration inconsidérée de solutions hypotoniques par sonde gastrique). Chez le sujet âgé, la capacité de dilution est réduite, de sorte que cet accident peut survenir pour des quantités d'eau ingérées plus modestes.

Excès d'eau avec urines hypertoniques insuffisamment diluées ($U_{Osm} \geq P_{Osm}$)

L'antidiurèse avec une anomalie de degré variable de la sécrétion d'eau libre entraîne une rétention de l'eau totale avec prise de poids et hyponatrémie. Comme nous l'avons vu, il y a de nombreux stimuli non osmotiques de la sécrétion d'HAD (stress, douleurs, période postopératoire, etc.). À ces stimuli, il faut ajouter de nombreux médicaments qui soit provoquent la libération d'HAD, soit majorent son action rénale. On peut citer des hypoglycémiants oraux (chlorpropamide : Diabinèse®, tolbutamide : Dolipol®), des hypolipémiants (clofibrate : Lipavlon®), des psychotropes (carbamazépine : Tégrétol®, phénothiazines, antidépresseurs tricycliques), des antinéoplasiques (cyclophosphamide : Endoxan®, vincristine : Oncovin®, ifosfamide : Holoxan®) et la morphine et ses dérivés. De nouvelles causes sont régulièrement rapportées : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine : Prozac®), ecstasy, etc. Paradoxalement, la vinblastine (Velbé®), autre alcaloïde de la pervenche, aurait plutôt une action diurétique. Enfin, l'hypothyroïdie et le déficit en glucocorticoïdes favorisent aussi la sécrétion d'HAD.

La sécrétion d'HAD est dite inappropriée lorsqu'elle se produit en l'absence de stimuli osmotiques ou non osmotiques connus. Schwartz a décrit en 1957 un syndrome de sécrétion inappropriée d'HAD (SIADH) chez deux malades ayant un carcinome bronchique, et il en a défini les limites : natriurie supérieure à 20 mmol/L malgré l'hyponatrémie, évoluant parallèlement aux apports sodés, absence de signes d'hypovolémie et intégrité des fonctions rénale et surrénale [25]. Une hypo-uricémie est souvent associée au SIADH. Depuis, ce syndrome a été décrit principalement dans trois groupes pathologiques : les tumeurs malignes (cancer du poumon à petites cellules, tumeurs du duodénum et du pancréas, lymphomes, etc.), affections

thoracopulmonaires non tumorales (pneumonies, tuberculose, aspergillose, etc.) et affections du système nerveux (traumatisme crânien, méningites, hémorragies méningées, tumeurs intracrâniennes, polyradiculonévrites, porphyries aiguës intermittentes). Le terme SIADH tend toutefois à être remplacé par celui de syndrome d'antidiurèse inappropriée, compte tenu du caractère variable de la sécrétion d'HAD au cours de ce syndrome [26].

La période postopératoire est propice au développement d'une hyponatrémie en raison des nombreux stimuli de la sécrétion d'HAD et de la perfusion de solutés hypotoniques. Ainsi, 4,4 % des patients opérés développent une hyponatrémie inférieure à 130 mmol/L au cours de la première semaine postopératoire, et 25 % des hyponatrémies inférieures à 130 mmol/L mesurées dans un hôpital le sont chez des patients en postopératoires [27]. Les descriptions initiales de ces hyponatrémies postopératoires peignaient des tableaux dramatiques (convulsions, arrêts cardiaques hypoxiques) et d'évolution catastrophique (décès, séquelles cérébrales définitives) [28]. Ces données dramatiques n'ont pas été confirmées par d'autres équipes.

L'hyponatrémie associée aux diurétiques est isovolémique, bien qu'elle fût longtemps rattachée au groupe des hyponatrémies avec diminution du volume du secteur extracellulaire. Le mécanisme de l'hyponatrémie qu'ils induisent est complexe. Il ferait intervenir une stimulation de la libération d'HAD par l'hypovolémie liée à la perte sodée, une altération de la sensibilité des osmorécepteurs et de la soif liée à la kaliopénie et enfin une altération de la capacité de dilution des urines. L'altération de la capacité de dilution est surtout le fait des thiazidiques qui agissent sur le tube contourné distal au niveau du segment cortical de dilution.

Traitement

Nous n'aborderons que le traitement symptomatique. Dans tous les cas, l'objectif n'est pas de normaliser des chiffres, qu'il faut d'ailleurs toujours vérifier avant le choix du traitement, mais de traiter des symptômes chez un patient.

États hyperosmolaires

Le plus souvent, l'hypertonicité s'est installée progressivement, de telle sorte que de nouvelles osmoles ont eu le temps d'apparaître dans les cellules cérébrales. Cette hyperosmolarité intracellulaire de protection doit conduire à apporter de l'eau lentement, de façon à éviter un œdème cérébral de récupération responsable de convulsions, de séquelles neurologiques, voire de décès.

Il est théoriquement possible de quantifier l'excès ou le déficit d'eau à partir de l'équation suivante :

Déficit en eau = 0,6 × poids normal × [1 − (140/natrémie mesurée)]

Cette équation repose sur la conservation du capital osmotique après la perte d'eau. Sa validité implique plusieurs conditions qui ne sont pas toujours vérifiées, telles que la connaissance du poids normal, l'absence de perte de sodium bien rare en pratique et une proportion d'eau de 60 % par rapport au poids. Il faut donc considérer le résultat du calcul comme une estimation utile, mais qui doit être replacée dans le contexte clinique. Aucun travail clinique ne permet de dire quelle est la vitesse idéale de correction de la natrémie. Les vitesses conseillées sont de 0,5 à 1 mmol/h sans dépasser 10 mmol au cours des premières 24 heures. Il s'agit de valeurs empiriques. Au plan pratique, il est essentiel de surveiller précisément l'état neurologique et la natrémie. La voie orale doit toujours être privilégiée lorsqu'elle est possible. Elle a l'avantage de pouvoir passer de l'eau « pure ». Le choix des types de solutés dépend de l'état clinique. Lorsqu'il y a une hypovolémie, voire un état de choc, le remplissage vasculaire par cristalloïdes ou colloïdes est prioritaire. En cas de normovolémie et si la glycémie est normale, le sérum glucose à 5 % est recommandé. Il est préférable de ne pas dépasser 500 mL à 1 L par heure au risque de provoquer une hyperglycémie. Il est bien évident que le traitement de l'hypertonicité doit être associé aux autres mesures symptomatiques nécessaires et au traitement étiologique.

Dans les situations exceptionnelles d'hypernatrémie aiguë provoquées par une erreur thérapeutique, par une ingestion massive de sel ou pour une autre cause, la correction de l'hypertonicité peut être beaucoup plus rapide. Elle est au mieux assurée par hémodialyse avec éventuellement des dialysats hypotoniques en sodium, ce d'autant qu'il y a une insuffisance rénale aiguë associée [29].

États hypo-osmolaires

La vitesse d'installation de l'hyponatrémie et la présence de symptômes cliniques sont les deux éléments clés qui doivent être évalués avant toute correction (*cf.* Fig. 237.1). Chez l'animal, l'adaptation cérébrale à l'hypotonicité plasmatique s'établit en 48 heures et ce délai est actuellement utilisé pour distinguer une hyponatrémie aiguë d'une hyponatrémie chronique [30]. La paucité des symptômes cliniques traduit une adaptation des cellules cérébrales et n'impose aucune urgence thérapeutique. Ainsi, le problème de

l'hyponatrémie aiguë ou symptomatique est d'abord thérapeutique puis diagnostique, tandis que celui de l'hyponatrémie chronique ou paucisymptomatique est d'abord diagnostique.

Plusieurs formules mathématiques sont proposées pour estimer la quantité de sodium à apporter pour corriger la natrémie [26, 31]. Bien que le résultat des calculs puisse être une estimation utile, il ne doit pas remplacer l'évaluation clinique du patient et la mesure fréquente de la natrémie. La Société européenne de réanimation a publié récemment des recommandations sur le traitement des hyponatrémies [32].

Traitement d'une hyponatrémie aiguë ou symptomatique

Une correction rapide n'est indiquée que chez les patients ayant des symptômes neurologiques graves (convulsion, coma) ou une hyponatrémie évoluant depuis moins de 48 heures (hyponatrémie aiguë postopératoire, postmarathon, potomanie). Si la durée d'évolution de l'hyponatrémie n'est pas connue, il est recommandé de la considérer comme chronique. Le traitement repose sur l'administration en urgence de soluté salé hypertonique associé au furosémide. Une prescription de 1 $mmol.kg^{-1}.h^{-1}$ de NaCl sous forme de sérum salé à 3 % a été recommandée [26, 31]. En France, il est habituel d'utiliser des ampoules de 10 mL de NaCl à 20 % contenant 2 g de NaCl, soit 34 mmol de Na par ampoule. Ce traitement administré avec prudence à raison de 0,5 mmol de Na/kg par heure, soit en moyenne 2 g de NaCl par heure, doit être interrompu dès la disparition des symptômes ou si l'augmentation de la natrémie dépasse 5 mmol [32].

Traitement d'une hyponatrémie chronique ou paucisymptomatique

Correction de la natrémie

En cas d'hyponatrémie paucisymptomatique ou chronique ou de durée indéterminée, la correction doit être lente. Ainsi, l'augmentation de la natrémie ne dépassera pas 8 à 10 mmol au cours des 24 premières heures. Les moyens dépendent de l'état des volumes extracellulaires, sachant qu'il faut apporter moins d'eau que de sel. Dans tous les cas, la surveillance clinique et biologique doit être très précise, car la normalisation n'est pas exactement prévisible. Si le volume extracellulaire est diminué, il est possible de perfuser du sérum salé hypertonique (solution à 20 %). Bien souvent, l'apport de soluté salé physiologique suffit car la correction de l'hypovolémie permet le rétablissement de la fonction rénale et la suppression du stimulus volémique de la sécrétion d'HAD aboutissant à une excrétion d'eau pauvre ou sans électrolytes. En cas d'augmentation du volume extracellulaire, il ne faut pas bien sûr apporter de chlorure de sodium supplémentaire. Les diurétiques de l'anse sont conseillés avec exceptionnellement un recours à l'hémodialyse en modulant la concentration en sodium du dialysat. Si le volume extracellulaire est normal, la restriction hydrique peut suffire, éventuellement associée à l'administration de chlorure de sodium et de diurétiques de l'anse. Le furosémide amplifie les effets du sérum salé en altérant la fonction de concentration. Dans les formes subaiguës de SIHAD, un diabète insipide néphrogénique peut être créé par le carbonate de lithium ou plutôt par la déméclocycline (600 à 1 000 mg/j) (Lédermycine® ou Mexocine®) mieux tolérée. Les indications des inhibiteurs non peptidiques du récepteur V2 de l'HAD ou vaptans, utilisables par voie orale, sont maintenant mieux précisés. Ils peuvent être utilisés dans les hyponatrémies asymptomatiques, euvolémiques et hypervolémiques [32, 33]. L'urée est employée par certaines équipes en raison de la diurèse osmotique qu'elle provoque.

Myélinolyse centropontine

Il faut individualiser la myélinolyse centropontine, complication particulière attribuée à une correction trop rapide d'une hyponatrémie d'apparition volontiers plus progressive. Elle peut apparaître également au cours des hypernatrémies et de leurs corrections [8]. Elle est favorisée par une intoxication alcoolique chronique, une malnutrition, une hépathopathie ou une hypokaliémie. Elle est la conséquence d'une déshydratation cellulaire cérébrale liée à l'inertie d'élimination des osmoles accumulées par la cellule cérébrale. Cette atteinte du tronc cérébral survient après un intervalle libre de quelques jours et associe une tétraplégie, une atteinte des paires crâniennes et des troubles variables de la vigilance. L'IRM cérébrale est d'un bon apport diagnostique, mais les images sont souvent retardées. La gravité de cette complication souligne l'importance de bien évaluer au préalable les modalités de la correction de l'hyponatrémie. Deux pistes ont été proposées récemment en cas de correction trop rapide de l'hyponatrémie afin de prévenir la myélinolyse. La première, rapportée sous forme de deux cas cliniques, consiste à réinduire l'hyponatrémie par un apport d'eau sans électrolytes et d'HAD [34, 35]. La deuxième, rapportée uniquement chez l'animal, est l'administration de dexaméthasone [36]. Il faut souligner que l'hyponatrémie n'est pas la cause la plus fréquente de myélinolyse et qu'elle a été principalement rapportée au cours de l'alcoolisme chronique, de la dénutrition ou de la transplantation hépatique.

Références

[1] Kumar S., Berl T. Sodium. *Lancet.* 1998;352:220–228.
[2] Gennari F.J. Serum osmolality. Uses and limitations. *N Engl J Med.* 1984;310:102–105.
[3] Oster J.R., Singer I. Hyponatremia, hypo-osmolality, and hypotonicity. *Arch Intern Med.* 1999;159:333–336.
[4] Katz M.A. Hyperglycemia-induced hyponatremia-calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med.* 1973;289:843–844.
[5] Roscoe J.M., Halperin M.L., Rolleston F.S., et al. Hyperglycemia-induced hyponatremia : metabolic considerations in calculation of serum sodium depression. *Can Med Assoc J.* 1975;112:452–453.
[6] Hillier T.A., Abott R.D., Barett E.J. Hyponatremia : evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med.* 1999;106:399–403.
[7] Mc Manus M.L., Churchwell K.B., Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med.* 1995;333:1260–1266.
[8] Sterns R.H. Disorders of plasma sodium. Causes, consequences, and correction. *N Engl J Med.* 2015;372:55–65.
[9] Arieff A.I., Guisado R. Effects on the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic states. *Kidney Int.* 1976;10:104–116.
[10] Edelman I.S., Leibman J., O'Meara M.P., et al. Interrelations between serum sodium concentrations, serum osmolarity and total exchange potassium and total body water. *J Clin Invest.* 1958;37:1236–1256.
[11] Loeb J.N. The hyperosmolar state. *N Eng J Med.* 1974;290:1184–1187.
[12] Feig P.U. Hypernatremia and hypertonic syndromes. *Med Clin North Am.* 1981;65:271–290.
[13] Marsden P.A., Halperin M.L. Pathophysiological approach to patients presenting with hypernatremia. *Am J Nephrol.* 1985;5:229–235.
[14] Star R.A. Hyperosmolar states. *Am J Med Sci.* 1990;4:402–412.
[15] Palevsky P.M., Bhagrath R., Greenberg A. Hypernatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med.* 1996;124:197–203.
[16] Polderman K.H., Schreuder W.O., Strack van Schijndel R.J.M., et al. Hypernatremia in the intensive care unit : an indicator of quality of care ? *Crit Care Med.* 1999;27:1105–1108.
[17] McComb R.D., Pfeiffer R.F., Casey J.H., et al. Lateral pontine and extrapontine myelinolysis associated with hypernatremia and hyperglycemia. *Clin Neuropathol.* 1989;8:284–288.
[18] Guglielminotti J., Pernet P., Maury E., et al. Osmolar gap hyponatremia in critically ill patients. An evidence for the sick cell syndrome ? *Crit Care Med.* 2002;30:1051–1055.
[19] Gill G.V., Osypiw J.C., Shearer E., et al. Critical illness with hyponatremia and impaired cell membrane integrity – the « *sick cell syndrome* » revisited. *Clin Biochem.* 2005;38:1045–1048.
[20] Decaux G. Is asymptomatic hyponatremia really asymptomatic ? *Am J Med.* 2006;119:S79–S82.
[21] Zaino C.J., Maheshwari A.V., Goldfarb D.S. Impact of mild chronic hyponatremia on falls, fractures, osteoporosis, and death. *Am J Orthop.* 2013;42:522–527.
[22] Mallie J.P., Ait-Djaffer Z., Laroche F., et al. Variations in plasma sodium concentration in post-operative patients depend on an electrolyte-free water balance, part of a tonicity balance. *Clin Nephrol.* 1998;49:287–292.
[23] Singh S., Bohn D., Carlotti A.P., et al. Cerebral salt wasting : truths, fallacies, theories, and challenges. *Crit Care Med.* 2002;30:2575–2579.
[24] Siegel A.J. Exercise-associated hyponatremia : role of cytokines. *Am J Med.* 2006;119:S74–S78.
[25] Schwartz W.B., Bennett W., Curelop S., et al. A syndrome of renal sodium lost and hyponatremia resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med.* 1957;23:529–542.
[26] Ellison D.H., Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007;356:2064–2072.
[27] Chung H.M., Kluge R., Schrier R.W., et al. Postoperative hyponatremia. A prospective study. *Arch Intern Med.* 1986;146:333–336.
[28] Arieff A.I. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med.* 1986;314:1529–1535.
[29] Pazmino P.A., Pazmino B.P. Treatment of acute hypernatremia with hemodialysis. *Am J Nephrol.* 1993;13:260–265.
[30] Halperin M.L., Bohn D. Clinical approach to disorders of salt and water balance. Emphasis on integrative physiology. *Crit Care Clin.* 2002;18:249–272.
[31] Adrogue H.J., Madias N.E. Hyponatremia. *N Eng J Med.* 2000;342:1581–1589.
[32] Spasovski G., Vanholder R., Allolio B., et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intens Care Med.* 2014;40:320–331.

[33] Berl T. Vasopressin Antagonists. *N Engl J Med.* 2015;372:2207–2216.
[34] Oya S., Tsutsumi K., Ueki K., et al. Reinduction of hyponatremia to treat central pontine myelinolysis. *Neurology.* 2001;57:1931–1932.
[35] Soupart A., Ngassa M., Decaux G. Therapeutic relowering of the serum sodium in a patient after excessive correction of hyponatremia. *Clin Nephrol.* 1999;51:383–386.
[36] Sugimura Y., Murase T., Takefuji S., et al. Protective effect of dexamethasone on osmotic-induced demyelination in rats. *Exp Neurol.* 2005;192:178–183.

CHAPITRE 238

Dyskaliémies

J.-R. Lavillegrand; D. Anglicheau

Le potassium, de poids atomique 39, est le principal cation des liquides intracellulaires où sa concentration varie de 100 à 150 mEq/L. Plus de 90 % du potassium de l'organisme est dans le compartiment intracellulaire, la majorité étant contenue dans le muscle. La concentration corporelle totale en potassium est d'environ 50 à 70 mEq/kg de masse corporelle. Le potassium est peu abondant dans le compartiment extracellulaire (plasma et liquide interstitiel) qui contient moins de 2 % du potassium total. La kaliémie peut donc ne pas refléter l'état du capital potassique total. Le gradient entre les concentrations intra- et extracellulaires de potassium est un déterminant majeur intervenant dans le métabolisme cellulaire et l'excitabilité neuromusculaire. La physiologie du potassium, développée ailleurs dans cet ouvrage, ne sera pas rappelée ici.

Hyperkaliémie [1–3]

L'hyperkaliémie est définie par une concentration plasmatique de potassium supérieure à 5,0 mmol/L. L'hyperkaliémie de constitution brutale peut mettre rapidement en jeu le pronostic vital et nécessite donc une conduite diagnostique et thérapeutique simultanée, rigoureuse et urgente.

Fausses hyperkaliémies

Il faut suspecter une fausse hyperkaliémie lorsqu'il existe une discordance entre la valeur mesurée et l'absence de tableau clinique et électrocardiographique évocateur.

Les fausses hyperkaliémies sont dues à la libération de potassium du compartiment intracellulaire vers le compartiment extracellulaire des éléments figurés du sang pendant ou après un prélèvement sanguin. Cette situation peut se rencontrer en cas d'hyperleucocytose majeure (supérieure à 100 000/mm^3) ou de thrombocytémie (supérieure à 1 000 000/mm^3), en cas d'hémolyse lors d'un prélèvement laborieux avec un garrot trop serré ou laissé trop longtemps en place ou lors d'agitation intempestive du tube de sang. Une perméabilité membranaire excessive des hématies (généralement accompagnée d'anomalies morphologiques) d'origine familiale peut également être à l'origine d'une fausse hyperkaliémie : la stomacytose familiale.

Symptomatologie des hyperkaliémies

Les manifestations cliniques de l'hyperkaliémie résultent des modifications du gradient potassique entre les compartiments intra- et extracellulaires responsables d'altérations des potentiels de membrane.

Les symptômes cardiaques [4] se manifestent par les modifications électrocardiographiques diffuses d'apparition progressive que sont successivement une augmentation de l'amplitude des ondes T qui deviennent pointues et symétriques, des anomalies de la conduction auriculaire (diminution voire disparition de l'onde P), auriculoventriculaire (blocs sino-auriculaires et auriculoventriculaires) puis de la conduction intraventriculaire avec élargissement des complexes QRS et tachycardie ventriculaire précédant la fibrillation ventriculaire et le décès. Ces anomalies et leur potentielle gravité justifient la pratique immédiate devant toute suspicion d'hyperkaliémie d'un électrocardiogramme avant même de confirmer le diagnostic par la mesure de la kaliémie. Il n'existe pas de parallélisme strict entre le niveau d'hyperkaliémie et la sévérité des manifestations électrocardiographiques ; l'absence de toute anomalie électrique pour des kaliémies supérieures à 6 mmol/L doit cependant faire rechercher une fausse hyperkaliémie.

Les symptômes neuromusculaires, non spécifiques, comportent des paresthésies des extrémités et de la région péribuccale. Plus tardivement, peuvent apparaître une faiblesse musculaire, voire une paralysie débutant aux membres inférieurs et d'évolution ascendante.

Étiologies des hyperkaliémies [1–3, 5]

Une hyperkaliémie peut être liée à un excès d'apport, à un transfert exagéré du compartiment intracellulaire vers le compartiment extracellulaire ou à une diminution de la capacité d'excrétion rénale.

Excès d'apport

Une hyperkaliémie peut survenir après administration de doses massives de potassium par voie orale ou intraveineuse, d'autant plus que le rythme d'infusion est rapide, qu'il s'agisse d'un enfant (pénicillinate de potassium, exsanguino-transfusion avec du sang total conservé) ou d'un insuffisant rénal.

Transfert excessif du compartiment intracellulaire vers le compartiment extracellulaire

Le transfert excessif du compartiment intracellulaire au compartiment extracellulaire est une cause fréquente d'hyperkaliémie, en raison du caractère souvent brutal du passage de potassium en comparaison avec le retard d'adaptation rénale.

Acidose métabolique

Il est classiquement admis qu'une acidose aiguë est responsable d'une hyperkaliémie par transfert extracellulaire de potassium, les ions hydrogène pénétrant dans le même temps dans les cellules où ils sont tamponnés. L'élévation de la kaliémie est évaluée à 0,5 mmol/L par diminution de 0,1 du pH artériel.

On notera que l'acidose respiratoire ne peut être retenue comme responsable d'une hyperkaliémie sévère.

Hyperosmolalité plasmatique

De véritables hyperkaliémies ont été décrites en cas d'hyperosmolalité avec hypernatrémie, injections de produits hyperosmolaires (mannitol) ou perfusion d'immunoglobulines.

La perte d'eau intracellulaire augmenterait la concentration intracellulaire potassique, favorisant ainsi la diffusion passive à travers la cellule. Une autre hypothèse serait une interaction solvant/soluté à travers les membranes cellulaires.

Carence en insuline et/ou hyperglycémie

L'insuline joue un rôle important dans la distribution transcellulaire du potassium. En pratique clinique, une hyperkaliémie liée uniquement à une carence insulinique est rarement constatée, en raison de la faible quantité d'insuline nécessaire pour réguler le passage de potassium vers le compartiment intracellulaire.

Catabolisme cellulaire accru

Une destruction tissulaire aiguë et massive conduit à la libération du potassium intracellulaire. Toutes les causes de lyse cellulaire peuvent être responsables d'hyperkaliémie, d'autant plus s'il existe une insuffisance rénale concomitante : rhabdomyolyse, brûlures étendues, crush syndrome, hémolyse massive, lyse tumorale spontanée ou iatrogène, hémorragie digestive sévère, hypothermie, etc.

Exercice physique intense

L'exercice musculaire intense et prolongé est responsable d'une libération de potassium par les cellules musculaires, favorisée par la sécrétion de glucagon et l'inhibition de la sécrétion d'insuline induites par l'exercice.

Causes médicamenteuses et toxiques

De nombreuses substances peuvent être responsables d'une hyperkaliémie par le biais d'un transfert extracellulaire de potassium :

- les bêtabloquants non cardiosélectifs, qui ne constituent cependant qu'un facteur favorisant d'hyperkaliémie, particulièrement en cas d'insuffisance rénale ou d'atteinte de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone ;
- l'intoxication digitalique, au cours de laquelle l'inhibition de la pompe Na-K-ATPase conduit à une augmentation du potassium extracellulaire et à un effondrement du potassium intracellulaire ;
- les agonistes α-adrénergiques, qui limitent le passage intracellulaire de potassium ;

- la succinylcholine, utilisée en anesthésie, inhibe la repolarisation membranaire qui provoque normalement une pénétration intracellulaire de potassium ;
- le monohydrochloride d'arginine, utilisé dans le traitement du coma hépatique, de l'alcalose métabolique sévère ou lors du test de stimulation de l'hormone de croissance, responsable d'un transfert extracellulaire de potassium transitoire ;
- les intoxications par les fluorures ou les ions cyanures ;
- les injections d'octréotide ou de somatostatine, par inhibition de la sécrétion d'insuline peuvent engendrer des hyperkaliémies importantes, notamment chez les insuffisants rénaux ;
- les transfusions massives de globules rouges par fuite potassique lors de la conservation.

Paralysie périodique hyperkaliémique

Appelée aussi maladie de Gamstorp, c'est une affection autosomique dominante à pénétrance complète d'une prévalence estimée à 1/200 000 naissances. Elle est responsable de faiblesse musculaire, voire d'accès paralytiques récidivants qui débutent le plus souvent dans l'enfance, déclenchés par le froid, l'apport de potassium, les anesthésies, le jeûne et l'exercice physique.

Cette maladie est liée à un défaut d'inactivation d'un canal sodium voltage dépendant du muscle squelettique, provoqué par des mutations ponctuelles (gène SCN4a) aboutissant à un transfert extracellulaire de potassium.

Réduction de l'excrétion rénale

Trois circonstances principales sont à l'origine d'une réduction de la capacité d'excrétion rénale du potassium : l'insuffisance rénale aiguë ou chronique, l'hypominéralocorticisme quelle qu'en soit la cause, la déshydratation extracellulaire, et plus rarement la forme hyperkaliémique de l'acidose tubulaire distale de type 1.

Insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë peut être responsable d'une hyperkaliémie sévère mettant rapidement en jeu le pronostic vital, particulièrement en cas d'anurie ou si l'insuffisance rénale aiguë est due à une cause génératrice d'hyperkaliémie telle qu'une rhabdomyolyse ou une hémolyse.

Insuffisance rénale chronique

L'homéostasie du potassium est maintenue jusqu'à un degré avancé d'insuffisance rénale en raison d'une adaptation des excrétions rénales et digestives du potassium. En pratique clinique, la survenue d'une hyperkaliémie avant le stade d'insuffisance rénale préterminale doit faire rechercher un facteur favorisant associé.

Atteintes de l'axe rénine-aldostérone

Il y a peu de place dans le calcul du gradient transtubulaire en potassium (GTTK), censé représenter la part de l'atteinte du système rénine-aldostérone en estimant la réabsorption tubulaire potassium distale. Des études ont montré que le GTTK n'était pas validé dans la prise en charge diagnostique de l'hyperkaliémie.

Il existe trois types d'atteinte de l'axe rénine-aldostérone pouvant générer une hyperkaliémie :

- une insuffisance corticosurrénalienne au cours de la maladie d'Addison ou des rares déficits en 21-hydroxylase (hyperplasie congénitale des surrénales, pseudohermaphrodisme chez les filles, virilisation précoce chez les garçons, perte de sel) et en 3-β-hydroxystéroïde déshydrogénase (déficit sévère en cortisol, aldostérone et testostérone) ;
- un syndrome d'hyporéninisme-hypoaldostéronisme, se traduisant habituellement par une hyperkaliémie associée à une acidose métabolique hyperchlorémique dite acidose tubulaire distale de type 4. Les causes de ce syndrome sont essentiellement la néphropathie diabétique et les néphropathies interstitielles ;
- un hypoaldostéronisme d'origine iatrogène : anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de type I de l'angiotensine II, ciclosporine A, tacrolimus et héparine.

Anomalies de la sécrétion tubulaire rénale

Les anomalies de la sécrétion tubulaire rénale sont :

- le pseudohypoaldostéronisme de type 1. En règle générale, diagnostiqué chez le nourrisson, il comporte une fuite sodée rénale, une hyperkaliémie et une diminution de la kaliurèse liée à une résistance cellulaire à l'action de l'aldostérone par mutation du canal épithélial sodique (transmission autosomale

récessive) ou d'un récepteur aux minéralocorticoïdes (transmission autosomale dominante ou mutation sporadique) ;

- le pseudohypoaldostéronisme de type 2 (syndrome de Gordon), qui associe une rétention sodée responsable d'hypertension artérielle et une hyperkaliémie par diminution de l'excrétion rénale de potassium ;
- l'acidose tubulaire distale hyperkaliémique voltage-dépendante, dont les causes sont les mêmes que celles associées au syndrome d'hyporéninisme-hypoaldostéronisme ;
- l'inhibition de la sécrétion tubulaire de potassium : diurétiques épargneurs de potassium, ciclosporine A, triméthoprime et lithium ;
- les dérivations chirurgicales urinaires, comme les urétéro-jéjunostomies, peuvent être responsables d'hyperkaliémie par réabsorption jéjunale importante en potassium.

Démarche diagnostique

Toute suspicion d'hyperkaliémie impose la réalisation d'un électrocardiogramme qui posera le diagnostic positif d'hyperkaliémie en présence d'anomalies électriques typiques et participera au diagnostic de gravité. L'évaluation du degré de gravité est indispensable pour décider du traitement symptomatique, l'existence de troubles de la conduction imposant un traitement en extrême urgence. Le diagnostic étiologique passe par la recherche d'une pseudohyperkaliémie, l'évaluation des apports potassiques, la recherche d'une lyse cellulaire, l'évaluation de la kaliurèse et la recherche de facteurs favorisants d'hyperkaliémie (Fig. 238.1).

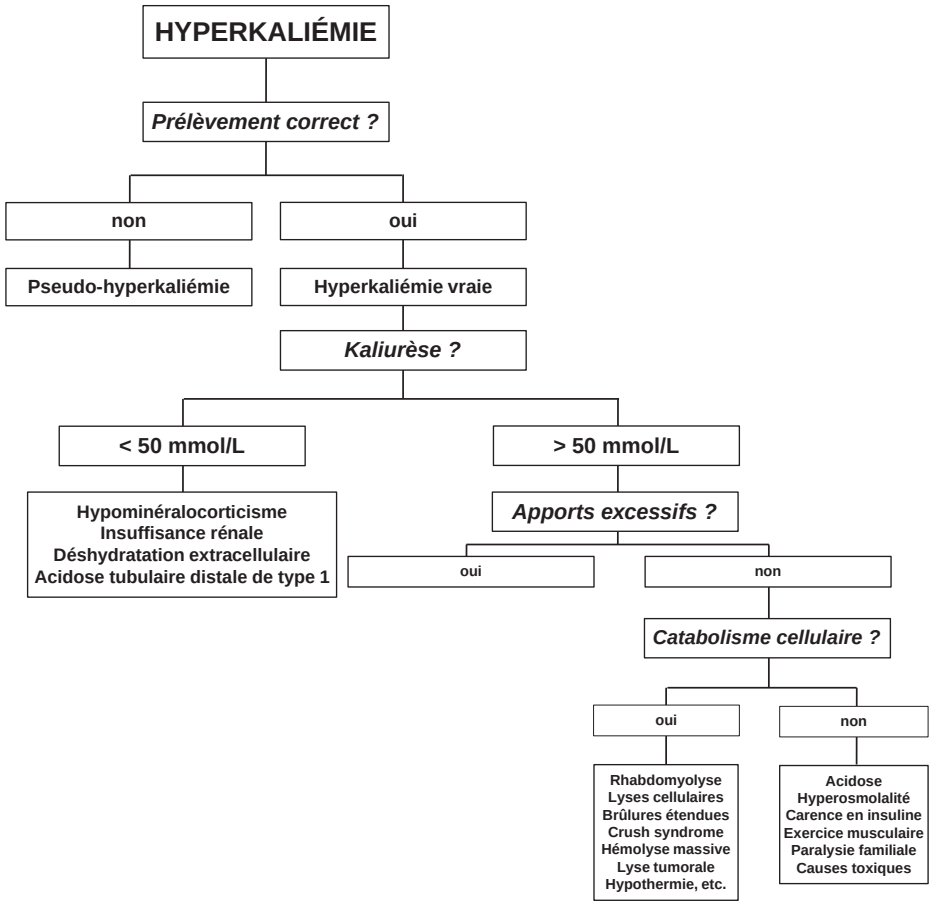


FIG. 238.1 **Démarche diagnostique d'une hyperkaliémie.**

Traitement de l'hyperkaliémie

L'hyperkaliémie peut rapidement mettre en jeu le pronostic vital en raison de son retentissement cardiaque. La vitesse et les modalités du traitement dépendent de la vitesse d'installation et du niveau de l'hyperkaliémie, du retentissement électrocardiographique et de l'état clinique du malade. En règle générale, si l'hyperkaliémie dépasse 6,5 mmol/L, si elle est responsable de troubles conductifs sévères (bloc sino-atrial ou élargissement du QRS) ou si l'état clinique laisse envisager une aggravation rapide de l'hyperkaliémie, un traitement doit être entrepris en urgence.

Méthodes de traitement

Les différents traitements symptomatiques de l'hyperkaliémie ont des délais d'action variables de quelques minutes à quelques heures et des sites d'action différents. Les principaux objectifs seront d'antagoniser l'action du potassium au niveau de la membrane cellulaire, de favoriser l'entrée de potassium à l'intérieur de la cellule, d'éliminer la surcharge potassique et de réduire les apports en potassium. Il n'existe que peu d'études méthodologiquement bien conduites pour comparer les différents traitements de l'hyperkaliémie sévère ou menaçante. Ces différentes mesures thérapeutiques ont cependant fait l'objet d'une méta-analyse [6].

Antagonistes membranaires directs

L'administration intraveineuse lente de calcium sous contrôle électrocardiographique s'oppose aux effets de l'hyperkaliémie sur la conduction cardiaque de façon quasi immédiate. En pratique, l'injection intraveineuse de 10 à 30 mL de gluconate ou de chlorure de calcium conduit à une amélioration des anomalies de conduction cardiaque en 1 à 3 minutes. À volume égal, le chlorure de calcium 10 % apporte 27,2 mg de calcium/mL, alors que le gluconate n'en apporte que 9 mg/mL. Le chlorure de calcium est donc trois fois plus puissant pour antagoniser les effets membranaires de l'hyperkaliémie. Une absence d'efficacité après 5 minutes peut conduire à une nouvelle injection. Les sels de calcium ne sont pas contre-indiqués en cas de traitement par digitalique si l'hyperkaliémie est sévère, à la condition de délivrer une solution diluée (10 mL de gluconate de calcium dans 100 mL de G 5 %) perfusée par voie intraveineuse en 30 minutes afin d'éviter les effets d'une hypercalcémie aiguë. Si l'hyperkaliémie rentre dans le cadre d'une intoxication ou d'un surdosage en digitaliques, l'utilisation d'anticorps spécifiques de la digoxine est indiquée.

L'association à l'hyperkaliémie d'une hyponatrémie aggrave les conséquences cardiaques de l'hyperkaliémie. La correction de l'hyponatrémie par injection de solutés salés hypertoniques a un effet rapide sur les troubles de conduction.

Transfert du potassium vers le compartiment intracellulaire

L'alcalinisation plasmatique conduit à un rapide transfert du potassium vers le compartiment intracellulaire. Son efficacité semble cependant inconstante et possiblement inférieure à celle de l'insuline [6]. Chez l'insuffisant rénal terminal, le sérum bicarbonaté est peu ou pas efficace. En pratique, le bicarbonate de sodium est administré par voie intraveineuse sous forme de soluté isotonique (14 ‰ soit 150 mmol/L de HCO_3^-) ou hypertonique (42 ‰ ou 84 ‰). La dose à injecter est d'environ 50 mmol de HCO_3^- et le délai d'action se situe entre 15 et 30 minutes. L'apport de bicarbonate de sodium doit tenir compte de l'apport de sodium, en particulier chez l'insuffisant cardiaque ou rénal. La perfusion ne doit pas être injectée concomitamment à l'injection de calcium en raison du risque de précipitation de bicarbonate de calcium.

L'insuline favorise la captation cellulaire du potassium. L'injection d'insuline conduit à une baisse de la kaliémie en 15 à 30 minutes et son action dure environ 4 heures. Une perfusion de soluté glucosé est systématiquement associée pour éviter toute hypoglycémie. Les posologies habituellement proposées sont de 0,5 à 2 unités d'insuline ordinaire par gramme de glucose administrées dans le soluté glucosé (500 à 1 000 cm^3 en 1 heure de G 10 % ou G 30 %). L'action de l'insuline demeure limitée, la kaliémie ne diminuant que de 0,5 à 1,2 mmol/L en 1 à 2 heures.

L'utilisation d'agents β-adrénergiques, en particulier le salbutamol (par exemple 20 mg en nébulisation), facilite le transfert intracellulaire de potassium, conduisant à une réduction de la kaliémie en 30 minutes. Dans une méta-analyse, ces agents se sont révélés régulièrement efficaces. Les différentes voies d'utilisation (intraveineuse, nébulisation ou inhalation) semblent équivalentes [6]. Divers agents peuvent être utilisés : le salbutamol, l'albutérol, la terbutaline, l'adrénaline, etc. L'utilisation de ces agents demeure cependant controversée en raison du risque de tachycardie, d'arythmie et d'insuffisance coronarienne chez des sujets prédisposés, et il est raisonnable de déconseiller l'utilisation de ces agents en cas de coronaropathie active et toujours sous couvert d'un monitorage ECG continu.

Élimination de la surcharge potassique

Les diurétiques de l'anse (furosémide, bumétamide) augmentent l'excrétion rénale de potassium. Leur délai d'action est de 1 à 4 heures et leur utilisation nécessite le maintien d'un débit de filtration glomérulaire suffisant.

Les résines échangeuses d'ions échangent au niveau de la muqueuse digestive le potassium contre un autre ion. Le sulfonate de polystyrène sodique (Kayexalate®) échange un ion potassium contre un ion sodium, et le sulfonate de polystyrène calcique (Calcium Sorbisterit®) fait de même contre un ion calcium. Elles sont administrées soit *per os* (15 à 30 g) soit en lavement (50 à 100 g), agissant respectivement en 2 heures ou 1 heure. La baisse de la kaliémie atteint 0,5 à 1 mmol/L en 4 à 6 heures.

De récents essais cliniques sur de nouvelles molécules (cyclosilicate sodique de zirconium et patiromer soluble) ont montré des résultats intéressants dans la prise en charge de l'hyperkaliémie modérée des patients insuffisants rénaux chroniques et/ou sous inhibiteurs du SRAA, mais leur place dans la prise en charge de l'hyperkaliémie aiguë menaçante, bien que non encore testée, apparaît secondaire compte tenu du délai d'action [7, 8].

L'épuration extrarénale par hémodialyse constitue le moyen le plus sûr et le plus efficace pour traiter une hyperkaliémie sévère. Pendant la première heure d'hémodialyse avec un bain pauvre en potassium (1 à 2 mmol/L dans le bain), 30 à 40 mmol de potassium peuvent être retirées. L'indication de dialyse est impérative en cas d'insuffisance rénale oligo-anurique ou d'hyperkaliémie menaçante au plan électrocardiographique.

Principes de traitement

Il n'existe pas de recommandations consensuelles sur l'utilisation des différents moyens de traitement. De façon générale, les modalités de traitement dépendent de plusieurs facteurs : la cause, la sévérité, l'intensité du retentissement cardiaque, le risque de récidive ou de reconstitution de l'hyperkaliémie. Quoi qu'il en soit, l'hyperkaliémie sévère (kaliémie supérieure à 7 mmol/L) ou menaçante au plan électrocardiographique est une urgence absolue. Une injection intraveineuse de calcium doit précéder l'administration d'insuline et/ou d'agents β-adrénergiques et/ou de sérum bicarbonaté dans l'attente d'une épuration extrarénale.

Le traitement d'une hyperkaliémie modérée et sans retentissement sur la conduction cardiaque repose sur la diminution des apports potassiques, les résines échangeuses d'ions et l'éviction des médicaments hyperkaliémiants. Les rares cas d'hyperkaliémie avec hypoaldostéronisme sont efficacement traités par la 9-α-fluorohydrocortisone.

Hypokaliémies [2, 5, 9, 10]

L'hypokaliémie est définie par une concentration plasmatique de potassium inférieure à 3,5 mmol/L. Elle peut mettre rapidement en jeu le pronostic vital en raison de son retentissement cardiaque.

Fausses hypokaliémies

Les fausses hypokaliémies sont dues au passage de potassium du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire chez des patients leucémiques très hyperleucocytaires si le prélèvement sanguin reste de façon prolongée à température ambiante.

Symptomatologie des hypokaliémies

Les signes cliniques sont essentiellement neuromusculaires et liés à l'hyperpolarisation membranaire.

L'atteinte myocardique est liée à une augmentation de l'automaticité cardiaque et à un retard de repolarisation ventriculaire conduisant à une prolongation de la période réfractaire. Les signes électrocardiographiques présents de façon diffuse comportent une dépression du segment ST, un affaissement voire une inversion de l'onde T, une augmentation d'amplitude de l'onde U physiologique, un allongement de l'espace QU, un élargissement des complexes QRS puis une apparition de troubles du rythme supraventriculaires ou ventriculaires (extrasystoles, tachycardie ventriculaire, torsade de pointe, fibrillation ventriculaire) [11]. La survenue d'arythmie est favorisée par une cardiopathie ischémique sous-jacente, l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'hypercalcémie et les traitements par digitalique ou anti-arythmiques. La survenue d'une torsade de pointe est de plus favorisée par une hypomagnésémie.

L'atteinte des muscles striés comporte des crampes, des myalgies, une faiblesse musculaire, voire une paralysie, survenant typiquement par accès, débutant aux membres inférieurs puis à progression

ascendante, atteignant progressivement le tronc et le diaphragme. Une rhabdomyolyse peut survenir en cas de déplétion potassique sévère.

L'atteinte des muscles lisses est essentiellement responsable d'une constipation, voire d'un iléus paralytique.

Une déplétion chronique et prolongée en potassium est responsable d'une néphropathie hypokaliémique se traduisant par des perturbations fonctionnelles rénales à type de syndrome polyuropolydipsique (lié à une résistance tubulaire à l'ADH et à une réduction du gradient corticopapillaire), d'alcalose métabolique (liée à une augmentation de la réabsorption des bicarbonates par le tube contourné proximal, à la sécrétion de protons et à la production d'ammonium), de diminution du débit de filtration glomérulaire, de protéinurie tubulaire, et rarement de rétention hydrosodée. Au plan histologique, la déplétion potassique chronique est responsable d'un aspect vacuolisé des tubules proximaux, de lésions interstitielles pouvant évoluer vers la fibrose, responsable d'insuffisance rénale chronique.

L'hypokaliémie est responsable de divers troubles endocriniens, tels que la réduction de la sécrétion d'aldostérone, d'insuline et d'hormone de croissance.

Étiologies des hypokaliémies

Une hypokaliémie peut être liée à une carence d'apport en potassium, un transfert exagéré du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire ou un excès de pertes [2, 5, 9, 10].

Carence d'apport

Rarement responsable à elle seule d'une hypokaliémie, la carence d'apport en potassium en facilite la survenue en cas de perte potassique supplémentaire. Elle peut survenir au cours de l'anorexie mentale où l'hypokaliémie doit alors faire rechercher également des vomissements, la prise de laxatifs ou de diurétiques ou au cours de la nutrition artificielle exclusive si un apport de 3 g par jour de potassium n'est pas maintenu.

Transfert excessif du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire

La redistribution transcellulaire du potassium peut être à l'origine d'une hypokaliémie par passage intracellulaire. Elle peut être induite par :

- l'alcalose métabolique ou respiratoire, responsable de l'entrée du potassium extracellulaire en échange de protons relargués par les tampons intracellulaires. La kaliémie baisse d'environ 0,4 mmol/L par élévation de 0,1 du pH extracellulaire ;
- l'insuline endogène ou exogène. L'administration d'insuline au cours du coma acidocétosique est particulièrement propice à la survenue d'une hypokaliémie sévère en raison du risque de surestimation de la kaliémie initiale en situation d'acidose. De façon similaire, une hypokaliémie peut apparaître après perfusion de grandes quantités d'hydrate de carbone ;
- les agents β-adrénergiques endogènes (phéochromocytome, cardiopathies ischémiques, traumatismes crâniens, *delirium tremens*) ou exogènes (salbutamol au cours du traitement de l'asthme ou des menaces de fausse couche, dobutamine, intoxication à la théophylline) ;
- une forte stimulation de l'hématopoïèse au cours de laquelle la synthèse cellulaire capte d'importantes quantités de potassium, en particulier après administration d'acide folique ou de vitamine B12 en cas d'anémie mégaloblastique, au cours de leucémies d'évolution rapide ou au cours du traitement par GM-CSF en cas de neutropénie ;
- l'hypothermie qui comporte un risque de rebond d'hyperkaliémie lors du réchauffement ;
- la paralysie périodique familiale, maladie à transmission autosomale dominante, caractérisée par l'apparition brutale de paralysie des membres inférieurs et du tronc, favorisée par un repas riche en glucose ou par l'exercice musculaire. Un tableau clinique similaire peut être provoqué par l'ingestion de sels de baryum ou la thyrotoxicose, en particulier chez des patients asiatiques.

Augmentation des pertes de potassium

Les pertes de potassium sont digestives, rénales ou cutanées.

Pertes d'origine digestive

Des pertes digestives de potassium peuvent être liées à :

- des vomissements abondants ou prolongés ou une aspiration gastrique, le liquide gastrique contenant environ 10 mmol/L de potassium. Une alcalose métabolique hypochlorémique s'associe alors et majore l'hypokaliémie par perte urinaire de potassium et transfert intracellulaire ;

- des diarrhées aiguës ou chroniques, les pertes intestinales pouvant contenir 60 à 80 mmol/L de potassium (VIPomes, tumeurs villeuses, syndrome de Zollinger-Ellison, maladie des laxatifs, malabsorption) ;
- des fistules digestives.

Pertes d'origine rénale

Les pertes d'origine rénale peuvent être liées à :

- la prise de diurétiques thiazidiques et de diurétiques de l'anse de Henlé en raison d'une augmentation du flux tubulaire distal, d'une hypomagnésémie, de l'induction d'un hyperaldostéronisme par la déplétion et d'une alcalose hypochlorémique qui stimule la kaliurèse ;
- une sécrétion excessive de stéroïdes surrénaliens : hyperaldostéronisme primaire ou secondaire, hyperminéralocorticismes sans hyperaldostéronisme (déficits en 17-α ou 11-β-hydroxylase, syndrome d'excès apparent de minéralocorticoïdes, syndrome de Liddle, intoxication à la glycyrrhizine), hypercortisolisme ;
- la présence dans le tube contourné distal de Na^+ combiné à un anion non réabsorbable autre que le chlore (acide β-hydroxybutyrique au cours de l'acidocétose diabétique, bicarbonates au cours de vomissements prolongés ou d'acidose tubulaire proximale de type II, toluène après intoxication à la colle, pénicillinate lors de traitements par pénicilline à forte dose) ;
- diverses néphropathies (néphropathies interstitielles chroniques, acidose tubulaire distale, acidose tubulaire rénale proximale de type II, syndrome de Liddle, syndrome de Bartter, syndrome de Gitelman, toutes les polyuries) ;
- une acidose métabolique chronique ;
- diverses tubulopathies toxiques (amphotéricine B, aminosides, polymyxine B, cisplatine) ;
- une hypomagnésémie responsable d'altérations de la pompe Na-K-ATPase et du canal sécréteur du néphron distal ROMK [12] ;
- la L-dopa.

Pertes d'origine cutanée

Les pertes d'origine cutanée sont exceptionnelles et surviennent lors de sueurs profuses ou de brûlures étendues.

Démarche diagnostique

Le diagnostic d'hypokaliémie est parfois évoqué devant un tableau clinique évocateur ou l'existence de signes électrocardiographiques, mais la découverte est souvent fortuite. Le diagnostic étiologique repose sur la recherche de pertes potassiques, l'évaluation de la kaliurèse, la recherche d'une hypertension artérielle associée et la recherche d'anomalies acido-basiques concomitantes (Fig. 238.2).

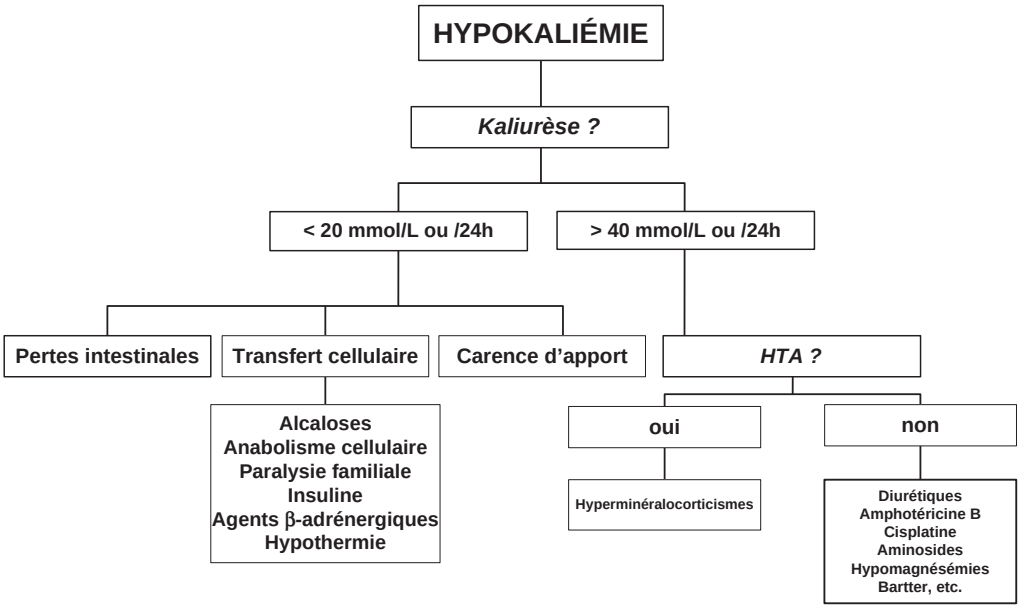


FIG. 238.2 **Démarche diagnostique d'une hypokaliémie.**

Traitement [13, 14]

Le traitement de l'hypokaliémie est avant tout étiologique. La prise en charge symptomatique impose d'apprécier en premier lieu le retentissement de l'hypokaliémie, en particulier sur le myocarde (ECG). Le but du traitement symptomatique sera d'éviter la survenue de troubles du rythme cardiaque. L'appréciation du déficit potassique est difficile à évaluer, la kaliémie ne reflétant qu'imparfaitement le *pool* potassique global, en particulier en raison des modifications des passages transcellulaires de potassium.

Une supplémentation potassique orale est en règle générale suffisante, et doit toujours être privilégiée, pour corriger une hypokaliémie modérée sans signe électrocardiographique. En cas d'hypokaliémie sévère ou compliquée de troubles cardiaques ou de paralysie, l'objectif est de parvenir rapidement à rétablir une kaliémie supérieure à 3 mmol/L et la voie intraveineuse est alors recommandée.

L'apport oral consiste d'abord à privilégier les aliments riches en potassium (fruits frais et secs, légumes, viandes, chocolat). L'apport alimentaire peut être complété par la prise de divers sels de potassium, le plus utilisé étant le chlorure de potassium sous forme de sirop ou de microcapsules à libération prolongée (Kaleorid®, Diffu-K®), l'apport de chlore facilitant la correction d'une alcalose métabolique associée. Le chlorure de potassium peut être administré par voie veineuse en cas d'hypokaliémie sévère ou lorsque l'absorption digestive est impossible. Le débit de perfusion ne doit pas dépasser 1,5 g par heure, débit qui augmente la kaliémie en moyenne de 0,25 mmol/h. La concentration maximale tolérable de KCl sur veine périphérique est de 4 g/L. L'apport de potassium par voie intraveineuse nécessite une surveillance itérative de la kaliémie et une surveillance permanente du rythme cardiaque, ainsi qu'une surveillance veineuse en raison de la veinotoxicité du KCl.

Compte tenu de la fréquente association (40 % selon les séries) [15] avec une hypomagnésémie, il peut être intéressant d'associer une supplémentation en magnésium (chlorure ou sulfate de magnésium) en cas de recharge potassique par voie intraveineuse.

Références

[1] Bouachour G. Physiopathologie et traitement des hyperkaliémies. In: Offenstadt G., Brunette M.G., eds. *Réanimation : Désordres acido-basiques et hydroélectrolytiques.* Paris: Arnette Blackwell; 1997:253–276.

[2] Legendre C. Le potassium. In: Legendre C., Choukroun G., Thervet E., eds. *Désordres hydroélectrolytiques.* Paris: Arnette Blackwell; 1995:127–148.

[3] Evans K.J., Greenberg A. Hyperkalemia : a review. *J Intensive Care Med.* 2005;20:272–290.

[4] Bellet S. The electrocardiogram in electrolyte imbalance. *Arch Intern Med.* 1955;96:618–632.

[5] Paillard M., Houillier P. Bilan de potassium et kaliémie. In: Paillard M., ed. *Physiopathologie rénale et désordres électrolytiques.* Paris: Hermann; 1992:153–183.

[6] Mahoney B.A., Smith W.A., Lo D.S., et al. Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 CD003235.
[7] Packham D.K., Rasmussen H.S., Lavin P.T., et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med.* 2015 Jan 15;372(3):222–231. doi:10.1056/NEJMoa1411487 Epub 2014 Nov 21.
[8] Weir M.R., Bakris G.L., Bushinsky D.A., et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med.* 2015 Jan 15;372(3):211–221. doi:10.1056/NEJMoa1410853 Epub 2014 Nov 21.
[9] Kleinknech D. Physiopathologie et traitement des hypokaliémies. In: Offenstadt G., Brunette M.G., eds. *Réanimation : Désordres acido-basiques et hydroélectrolytiques.* Paris: Arnette Blackwell; 1997:278–293.
[10] Gennari F.J. Hypokalemia. *N Eng J Med.* 1998;339:451–458.
[11] Helfant R.H. Hypokalemia and arrythmias. *Am J Med.* 1986;80(Suppl 4A):13–22.
[12] Yang L., Frindt G., Palmer L.G. Magnesium modulates ROMK channel-mediated potassium secretion. *JASN.* 2010;21:2109.
[13] Cohn J.N., Kowey P.R., Whelton P.K., et al. New guidelines for potassium replacement in clinical practice : a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med.* 2000;160:2429–2436.
[14] Kim G.H., Han J.S. Therapeutic approach to hypokalemia. *Nephron.* 2002;92(Suppl 1):28–32.
[15] Whang R., Whang D.D., Ryan M.P. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch Intern Med.* 1992;152:40.

CHAPITRE 239

Dyscalcémies

P. Morinière; N. El Esper; A. Marek; M. Slama; A. Fournier

La mesure de la calcémie permet de dépister des hypercalcémies nécessitant très rarement l'hospitalisation en réanimation. Les principales étiologies sont l'hyperparathyroïdie primaire et les néoplasies. Les hypocalcémies sont plus fréquemment rencontrées lors des hospitalisations en réanimation. Elles sont liées aux insuffisances rénales aiguës, aux pancréatites, aux sepsis, aux transfusions et aux hypomagnésémies en dehors des hypoparathyroïdies et des déficits en vitamine D. La prise en charge thérapeutique des dyscalcémies pose rarement de difficultés.

Mesure de la calcémie et de ses différentes fractions [1, 2]

La mesure de la calcémie plasmatique par auto-analyseur donne la valeur de la calcémie totale. Elle est de 2,50 ± 0,08 mM. Elle représente la somme des différentes fractions qui sont (Fig. 239.1) :

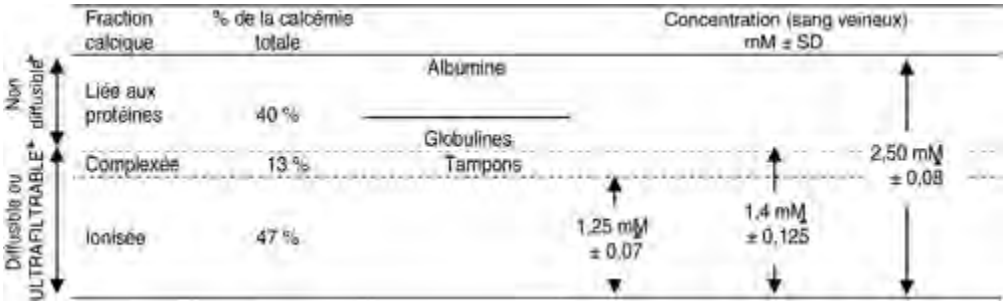


FIG. 239.1 **Représentation des différentes fractions calciques exprimées.**

- la calcémie ionisée : elle est de 1,25 ± 0,07 mM (sang veineux), elle représente environ 50 % de la calcémie totale, dont seulement 15 % sont biologiquement actifs (0,38 mM) car la plus grande partie du calcium ionisé est neutralisée par les forces électrostatiques des ions environnants ;
- les formes liées du calcium qui sont :
  – la fraction calcique liée aux protéines, et plus spécifiquement à l'albumine. Elle représente environ 40 % de la calcémie totale. Elle est de 1 ± 0,125 mM,
  – la fraction calcique liée aux tampons (bicarbonate, lactate, phosphate, citrate, sulfate, etc.), appelée calcium complexé. Elle représente 10 % de la calcémie totale. Elle est de 0,225 ± 0,075 mM ;
- les fractions ionisées et complexées représentent le calcium ultrafiltrable. Sa valeur est de 1,4 ± 0,125 mM.

L'équilibre entre toutes ces fractions obéit à la loi d'action de masse, et dépend des concentrations en calcium total, protéines, ions H^+ et autres ligands du plasma. Toute augmentation d'un de ces paramètres modifie le pourcentage de chacune des fractions par rapport à la calcémie totale, d'où la nécessité de calculer la calcémie corrigée par rapport à la protidémie ou à l'albuminémie à l'aide des formules suivantes [1–3] :

$$\text{Ca corr.} = \frac{\text{Ca mesurée}}{\left[0{,}55 + \frac{\text{protidémie}\,(g/l)}{160}\right]}$$

$$\text{Ca corr.} = \text{Ca mesurée} + \left[(40 - \text{albuminémie}) \times 0{,}8\right]$$

Ces formules ne sont pas utilisables lors des dysglobulinémies et ne permettent pas d'évaluer la valeur de la calcémie ionisée.

La mesure de cette dernière est capitale pour le diagnostic de dyscalcémie, quelle qu'en soit la cause, en particulier lorsqu'elle est modérée ou lorsque la fraction calcique liée aux protéines est importante, comme dans les dysglobulinémies. En cas d'hypoprotidémie (protéinurie, brûlures, insuffisance hépatocellulaire, etc.), une fausse hypocalcémie, par diminution du calcium fixé aux protéines, peut être diagnostiquée par la mesure de la calcémie ionisée qui est normale. En cas d'hyperventilation responsable d'alcalose ventilatoire, la mesure de la calcémie ionisée permet de dépister une hypocalcémie secondaire à la baisse de la fraction ionisée, alors que la calcémie totale est normale.

La mesure du calcium ionisé peut être effectuée au lit du malade sur sang total avec une électrode spécifique. La valeur de la calcémie ionisée est exprimée par rapport à un pH de 7,40 puisqu'elle diminue en alcalose et augmente en acidose, états métaboliques liés à l'état clinique ou à la quantité de CO_2 dégagée par le prélèvement sanguin [2].

Les unités utilisées : la notation en mmol/L ou mM est la plus logique puisqu'elle représente le nombre d'atomes de calcium présents dans un litre d'eau (molarité), ce qui est plus réel que l'expression en mEq/L qui représente une masse définie par la quantité d'électricité qu'elle transporte. Comme le calcium n'est pas totalement dissocié, la valeur en mEq/L n'est pas justifiée. La correspondance entre chaque unité est la suivante :

100 mg/L = 5 mEq/L = 2,5 mM soit = 20 × mEq/L = 40 × mM

Hypercalcémies

La prévalence et les causes des hypercalcémies sont différentes dans la population générale et chez les patients hospitalisés. En général, l'hyperparathyroïdie primaire et les néoplasies représentent plus de 80 % de l'ensemble des hypercalcémies. Parfois, le diagnostic n'est pas évident lorsque plusieurs causes d'hypercalcémie sont présentes chez un même patient [1, 2, 4, 5].

Diagnostic clinico-biologique [3–6]

Le diagnostic d'hypercalcémie est essentiellement biologique. Il est posé au-delà d'une valeur de calcémie totale de 2,63 mM ou d'une valeur de calcémie ionisée supérieure à 1,32 mM. L'hypercalcémie est généralement peu symptomatique pour des valeurs inférieures à 3 mM. Au-delà, elle s'exprime cliniquement de manière dissociée et peu spécifique. Elle se traduit par un tableau d'asthénie et d'anorexie, avec syndrome polyurique, une hypertension artérielle (HTA) et une tachycardie sinusale avec raccourcissement non spécifique de l'intervalle QTc (mesuré du début du QRS au sommet de l'onde T). L'onde T s'inverse, devient biphasique et diminue d'amplitude.

Sont observées avec une fréquence variable en fonction du degré de l'hypercalcémie :

- des manifestations digestives : nausées, vomissements, constipation pouvant aller jusqu'à l'occlusion fonctionnelle avec tableau pseudochirurgical ;
- des manifestations neurologiques : asthénie, adynamie associée à des troubles psychiques profonds (agitation, délire et coma entrecoupé de crises convulsives) ;
- des manifestations cardiaques précitées pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque, surtout si le patient reçoit de la digitaline (risque de fibrillation ventriculaire) et présente une hypokaliémie. L'association de l'hypokaliémie à l'hypercalcémie doit être évoquée devant un tracé ECG avec disparition de l'espace ST, prolongation de l'onde T et apparition d'une onde U.

Des désordres biologiques réversibles sont associés [1, 3, 4, 7]. Ils sont induits par le dysfonctionnement rénal lié à l'hypercalciurie et intéressent l'excrétion de l'eau, du sodium, du potassium et des acides. Il existe une déshydratation secondaire au syndrome polyurique résistant à l'hormone anti diurétique (ADH) avec urines hypotoniques et perte sodée modérée et potassique contribuant à l'installation d'une hypokaliémie

délétère dans ce contexte. Le pH urinaire reste acide malgré l'alcalose métabolique, en raison d'une excrétion persistante et importante d'ions H^+. Cette acidurie contribue à entretenir l'alcalose métabolique. Toutefois, cette acidurie n'existe pas dans l'hyperparathyroïdie avec hypercalcémie, car la parathormone (PTH) augmente l'excrétion urinaire des bicarbonates, d'où une acidose métabolique. Ces désordres associés aux vomissements peuvent conduire à une insuffisance rénale fonctionnelle. La déshydratation, dans le cas d'une hypercalcémie myélomateuse, peut induire une insuffisance rénale aiguë organique.

Diagnostic étiologique (Tableau 239.1)

Tableau 239.1

Étiologies des hypercalcémies.

Hyperparathyroïdie : – primaire – induite par le lithium – autonomisée : • insuffisance rénale chronique • syndrome malabsorptif
Hypercalcémie d'origine néoplasique : – hypercalcémie ostéolytique locale – hypercalcémie humorale d'origine maligne – lymphome sécrétant de la vitamine D
Maladies endocrines : – hyperthyroïdie, phéochromocytome, maladie d'Addison, cancer du pancréas, cancer parathyroïdien
Insuffisance rénale aiguë : – après récupération
Insuffisance rénale chronique : – transplantation – apports excessifs de calcium : *per os*, par le dialysat – intoxication aluminique – granulomatose – autonomisation hyperparathyroïdie secondaire – Ostéopathie adynamique
Hypervitaminose D
Médications hypercalcémiantes : – thiazidiques, tamixofène, etc.
Sarcoïdose et maladies granulomateuses : – tuberculose, histoplasmose, coccydiomycose, bérylliose, etc.
Hypercalcémie néonatale

Une hypercalcémie est induite par le dysfonctionnement d'un des appareils participant au métabolisme phosphocalcique, à savoir :

- l'os, où la résorption osseuse excessive stimulée par la PTH ou un facteur d'origine tumoral (OAF, PGE_2, PTH-rP) libère une importante quantité de calcium, supérieure à celle nécessaire à l'accrétion osseuse. À l'opposé, une inhibition de la résorption avec blocage de la minéralisation peut induire une hypercalcémie si les apports calciques sont maintenus (freination excessive de la sécrétion de la PTH, dépôts aluminium, etc.) [3, 5, 8, 9] ;
- les reins, où une réabsorption tubulaire de calcium peut être stimulée par la PTH, le 1,25-$(OH)_2D_3$ et les diurétiques thiazidiques. À l'opposé, une diminution de la calciurie concourt au maintien d'une calcémie élevée (lithium, hypercalcémie familiale) [3–7] ;
- le tube digestif, où l'absorption intestinale peut être augmentée par la vitamine D et ses métabolites actifs (intoxication vitaminique D, granulomatose) [3–5, 9].

En conséquence, diverses affections responsables d'une modification de fonctionnement de ces organes peuvent induire une hypercalcémie. L'orientation diagnostique doit se faire en fonction du contexte clinique, de l'anamnèse, des médications ingérées, des désordres observés et du résultat des dosages de PTH intact, de la phosphorémie et de la calciurie.

Hyperparathyroïdie primaire (HPT-I)

C'est la première cause d'hypercalcémie dans la population générale. Elle touche 2 femmes pour 1 homme. Elle ne nécessite pas d'hospitalisation en soins intensifs. Elle est induite par une hypersécrétion de PTH secondaire à un adénome unique (90 % des cas) ou multiple des glandes parathyroïdes. Les atteintes sont rénales et osseuses. Au niveau rénal, on retrouve la maladie lithiasique (20 à 30 % des cas), une néphrocalcinose ou une néphrite interstitielle. Au niveau osseux, l'étude radiographique du squelette montre toujours un amincissement des corticales des os longs responsables à long terme de fractures, de tassements vertébraux et d'une résorption sous-périostée visible au niveau des phalanges. S'associent des calcifications tendineuses et périarticulaires. À un stade très évolué, on retrouve la maladie fibrokystique osseuse avec des images de tumeurs brunes (5 % des cas). Des dépôts calciques dans les tissus mous induisent des calcifications viscérales et vasculaires. On observe une calciphylaxie diffuse responsable de nécrose cutanée localisée. Des dépôts cornéens sont visibles à la lampe à fentes. Une cataracte précoce survient. L'hyperparathyroïdie primaire peut s'associer à une pancréatite, un ulcère gastrique, une hypertension artérielle, des crises de pseudo-goutte, une anémie et un syndrome dépressif. Elle peut aussi s'inscrire dans une *multiple endocrine neoplasia* (NEM) familiale dont on distingue le type 1 qui associe l'HPT-I à un adénome hypophysaire et/ou pancréatique (syndrome de Werner) et le type 2 qui associe HPT-I, cancer médullaire de la thyroïde et/ou phéochromocytome (syndrome de Sipple). Il s'agit d'affections ayant un mode de transmission autosomique dominant [1, 3, 5, 7]. L'existence de plusieurs glandes parathyroïdes hyperplasiques en dehors de l'insuffisance rénale chronique doit obligatoirement faire évoquer le diagnostic de NEM.

Différentes formes cliniques d'hyperparathyroïdie primaire

Le cancer parathyroïdien représente 1 % des HPT-I. Il se rencontre chez les sujets de la cinquantaine. Il induit rapidement une hypercalcémie supérieure à 3,5 mM avec atteinte rénale et osseuse. Le diagnostic est histologique [6, 8, 9]. Les formes familiales d'HPT-I (2 à 5 % des cas) avec hyperplasie des glandes parathyroïdes sont associées aux NEM 1 et 2. L'adénome kystique parathyroïdien est beaucoup plus rare. Pendant la grossesse l'HPT-I peut s'exprimer. Elle doit être évoquée chez la mère en présence d'une hypocalcémie néonatale profonde avec tétanie. Chez le nouveau-né, l'HPT-I doit être évoquée devant une hypocalcémie avec hypotonie caractéristique.

Pour mémoire, rappelons la crise hypercalcémique aiguë qui n'est plus rencontrée. Elle est secondaire à une hyperparathyroïdie autonomisée négligée.

Diagnostic biologique d'HPT-I

Le diagnostic biologique d'HPT-I repose sur l'association d'une hypercalcémie modérée évoluant depuis quelques années (2,8 mM) et d'un taux élevé de PTH intacte 1-84 ou à la limite supérieure de la normale, alors qu'elle devrait être peu détectable en présence d'une hypercalcémie. S'associent une hypophosphorémie, une hyperchlorémie avec rapport Cl/PO_4 supérieur à 3,3 et une hypercalciurie (Ca des urines des 24 heures largement supérieur à 0,1 mM/kg). Dans les formes très évoluées, la PTH est 10 à 20 fois supérieure à la normale et les phosphatases alcalines d'origine osseuse sont élevées. Il n'y a pas d'acidose [1, 6, 7].

Hypercalcémie en rapport avec une néoplasie [8, 9]

L'hypercalcémie en rapport avec une néoplasie représente la cause la plus fréquente en milieu hospitalier et peut s'exprimer cliniquement sous la forme d'une crise hypercalcémique en cas de négligence ou d'évolution ultime. Elle survient essentiellement chez les patients porteurs d'un cancer touchant le sein, le rein et la vessie, d'un myélome multiple et d'un lymphome. Dans ce cas, l'hypercalcémie (de plus de 3 mM) est secondaire à une activité ostéolytique locale des métastases osseuses stimulées par des cytokines dénommées *osteoclast activating factors* (OAF). La PGE_2 est impliquée dans cette activité. Dans le cancer du sein, cette activité est majorée par le traitement anti-œstrogène. Le bilan biologique montre une suppression de la PTH intacte, une phosphorémie normale et une hypercalciurie.

D'autres cancers induisent une hypercalcémie aussi sévère en inhibant l'ostéoblastose et en sécrétant un peptide hypercalcémiant proche de la PTH : la *PTH related peptide* (PTH-rP) qui possède une séquence NH_2 terminale analogue à celle de la PTH, d'où la nouvelle dénomination *humoral hypercalcemia of malignancies* (HHM). Il s'agit de cancers épidermoïdes (poumons, œsophage, sphère stomatologique et gynécologique). 80 % des hypercalcémies paranéoplasiques sont issues de ces cancers.

Le diagnostic biologique repose sur la PTH qui est abaissée, l'existence d'une hypophosphorémie inhabituelle et un taux de PTH-rP élevé.

Enfin, dans 5 % des cas, il existe des causes inhabituelles d'hypercalcémie paranéoplasique représentées par la sécrétion tumorale de 1,25-$(OH)_2D_3$, métabolite actif de la vitamine D. C'est le cas de certains lymphomes, du VIH et du HTLV-I [3, 9].

Hypercalcémies d'origine endocrinienne [3, 5, 6]

Thyréotoxicose

5 à 10 % des hyperthyroïdies sont associées à une hypercalcémie modérée (inférieure à 2,9 mM), corrigée par le traitement de l'hyperthyroïdie. La thyréotoxicose serait secondaire à une augmentation du *turn-over* osseux par un effet de la T3 sur l'os. Il existe une hyperphosphorémie avec PTH intacte normale ou basse.

Phéochromocytome

Le phéochromocytome est une association rare qui rentre dans le cadre des NEM type 1 (HPT-I + tumeur surrénale). Les catécholamines stimulent la sécrétion de PTH ou d'un OAF. L'hypercalcémie se corrige avec la cure chirurgicale du phéochromocytome.

Vipome

Le vipome rentre dans le cadre des NEM type 2 (HPT-I + tumeur pancréatique). L'hypercalcémie peut être sévère et guérit après ablation de la tumeur pancréatique.

Insuffisance surrénale

L'insuffisance surrénale est une cause inhabituelle d'hypercalcémie. Elle s'associe à la crise hypercalcémique aiguë qu'elle favorise par la déshydratation qu'elle induit. Le mécanisme physiopathologique est inconnu. Les glucocorticoïdes sont efficaces.

Hypercalcémies secondaires à l'hypervitaminose D [10]

Elles sont induites par intoxication secondaire à une prise excessive ou accidentelle de vitamine D ou de ses métabolites actifs (25-$(OH)D_3$; 1α-$(OH)D_3$; 1,25-$(OH)_2D_3$) ou de médications contenant de la vitamine D. Le diagnostic est évoqué devant l'association hypercalcémie et hyperphosphorémie avec hypercalciurie. La PTH est basse et les taux de 25-$(OH)D_3$ ou de 1,25-$(OH)_2D_3$ sont élevés en fonction du métabolite absorbé. Les maladies granulomateuses sont représentées par la sarcoïdose, la tuberculose, l'histoplasmose, la coccidioïmycose, la lèpre, la bérylliose, les candidoses, le granulome éosinophile et les implants de silicone. Les cellules épithélioïdes du granulome produisent sans freinage du 1,25-$(OH)_2D_3$ en fonction des taux circulants de 25-$(OH)D_3$, d'où l'apparition d'hypercalcémie après l'été ou lors d'apport de vitamine D *per os*. Le tableau biologique est identique au précédent. Toutefois, dans ce cas, les taux plasmatiques de 25-$(OH)D_3$ ne sont pas augmentés.

Médications hypercalcémiantes [3, 4]

Diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques induisent une hypercalcémie en augmentant la réabsorption tubulaire du calcium et en contractant le volume plasmatique. Ces diurétiques sont utilisés comme test diagnostic dans l'HPT-I en favorisant l'hypercalcémie qui persiste 2 à 3 mois après l'arrêt du diurétique, alors que la PTH reste élevée. L'utilisation large d'antihypertenseurs associant un thiazidique permet de démasquer précocement ces hyperparathyroïdies primaires devant l'apparition d'une hypercalcémie modérée. Le lithium favoriserait la sécrétion de PTH par modification de son *set-point* calcique et diminution de la calciurie. Le traitement anti-œstrogène (tamoxifène) induit chez les patientes ayant un cancer du sein métastasé une hypercalcémie transitoire considérée comme une réponse favorable au traitement.

Syndrome des buveurs de lait

Étiologie historique d'une hypercalcémie liée à l'ingestion massive de lait et d'alcalins chez les ulcéreux, s'accompagnant d'insuffisance rénale par néphrocalcinose.

Intoxication à la vitamine A

Hypervitaminose qui augmente la résorption osseuse et s'accompagne de myalgies, d'une perte des sourcils et de chéilite fissurative. Il existe des images radiographiques non spécifiques d'apposition périostée. Les glucocorticoïdes sont efficaces [6].

Hypercalcémie familiale bénigne

L'hypercalcémie familiale bénigne est un désordre autosomique dominant avec PTH normale et rapport calciurie/créatininurie inférieur à 0,01 (normale = 0,11). Elle débute dans l'enfance et ne se complique pas de maladie lithiasique ni de syndrome hypercalcémique, mais d'une fréquence élevée de pancréatite et de chondrocalcinose. À ne pas parathyroïdectomiser [1, 4, 6].

Hypercalcémie d'immobilisation

L'hypercalcémie d'immobilisation s'observe chez les sujets ayant une accélération du *turn-over* osseux (maladie de Paget, sujet jeune) et dans certaines néoplasies avec métastases osseuses. Elle est à rapprocher des hypercalcémies observées en réanimation de longue durée. Il existe une déminéralisation rapide expliquant l'hypercalcémie, une élévation de la calciurie et de l'hydroxyprolinurie. Elle régresse avec la reprise d'activité [3, 6].

Hypercalcémie avec nutrition parentérale

L'hypercalcémie liée à la nutrition parentérale est secondaire à un apport quotidien calcique excessif supérieur à 300 mg ou 5 mg/kg. L'intoxication aluminique responsable d'hypercalcémie par dépôt au niveau du front de la minéralisation osseux n'est plus d'actualité depuis l'utilisation d'hydrolysats de caséine dépourvus d'aluminium [3, 6].

Hypercalcémie et insuffisance rénale [1, 3, 4, 6, 7, 10]

Insuffisance rénale aiguë

Une hypercalcémie est observée après récupération de la fonction rénale, surtout dans les rhabdomyolyses (25 % des cas). On incrimine l'élévation transitoire de la PTH et du 1,25-$(OH)_2D_3$ secondaire à l'hypocalcémie apparue pendant l'insuffisance rénale, ainsi que la dissolution des calcifications des tissus mous après récupération.

Après transplantation rénale

Il y a disparition de la résistance de l'os à la PTH avec synthèse de PTH maintenue par l'hyperplasie des glandes parathyroïdes et la corticothérapie par effet direct et par diminution de l'absorption calcique intestinale. Il existerait un déficit relatif en 1,25-$(OH)_2D_3$. Le traitement ultime nécessitera la parathyroïdectomie.

Insuffisance rénale terminale en dialyse

On observe une hypercalcémie lors de l'insuffisance rénale terminale en dialyse :

- par surcharge en apport calcique :
  - sous forme orale, par apport excessif de sels alcalins de calcium utilisés pour complexer les phosphates de l'intestin ;
  - par le dialysat : l'utilisation d'un dialysat trop riche en calcium (1,75 mM) induit un bilan calcique positif d'environ 200 mg par séance, auquel il faut ajouter le calcium ingéré oralement. Cet apport calcique freine la synthèse de PTH et induit une ostéopathie adynamique par défaut de résorption osseuse, d'où une hypercalcémie par accumulation plasmatique du calcium apporté. S'associe une hyperphosphorémie avec taux bas de PTH. Une hypercalcémie par apports calciques excessifs peut s'observer lors de la réalisation quotidienne de séances de dialyse comme d'hémofiltration en réanimation. Une autorégulation existe par l'épuration extrarénale, mais une hypercalcémie corrigée (essentiellement ionisée), comprise entre 3 et 3,2 mM, peut être observée. Dans ce cas, l'utilisation d'un dialysat ou d'un liquide de réinjection ne contenant que 1,50 mM de calcium est nécessaire ;
- par intoxication aluminique : l'utilisation d'un dialysat contenant de l'aluminium et/ou l'ingestion d'aluminium à partir de gels d'alumine fortement favorisée par la prise concomitante d'alcalins expose à une déposition d'aluminium au niveau du front de minéralisation de l'os en formation, responsable d'une ostéomalacie fracturaire avec hypercalcémie. La PTH est basse, il existe une hyperphosphorémie et les phosphatases alcalines sont normales. L'hyperaluminémie est mise en évidence par un test au Desféral®. Cette intoxication, qui semble avoir disparu, est à rapprocher de celle observée avec l'alimentation parentérale ;
- par granulomatose : des épisodes d'hypercalcémie associés à une cholestase hépatique anictérique ont été observés chez des dialysés chroniques. La présence de granulomes hépatiques faits de silicone ou de

calcium semble en être la cause, puisque l'hypercalcémie et la cholestase disparaissent sous corticothérapie ;

- par autonomisation de l'HPT : l'évolution à long terme de l'HPT, secondaire à la rétention phosphatée induite par la réduction néphronique et au bilan calcique négatif, induit une hypercalcémie avec hyperphosphorémie, élévation des phosphatases alcalines osseuses et des taux de PTH 10 à 20 fois supérieurs à la normale. La parathyroïdectomie est le seul traitement.

Traitement des hypercalcémies [3, 6]

Traitement général

Le traitement dépend de la sévérité de l'hypercalcémie et de son étiologie. Il associe toujours une réhydratation avec expansion volémique. Dans les hypercalcémies supérieures à 3,25 mM, elle est obtenue par la perfusion de sérum salé isotonique (300 à 750 mL/h pendant les premières heures puis 3 à 4 L/24 h en fonction du degré de déshydratation). D'emblée, la calcémie diminue d'environ 0,5 mM par dilution, augmentation de la filtration glomérulaire et diminution de la réabsorption proximale du calcium. Une augmentation de la calciurie est obtenue par l'instauration d'une diurèse forcée compensée initialement à 100 % à l'aide d'un diurétique de l'anse (furosémide : 20 à 40 mg en intraveineuse toutes les 4 à 6 heures). Elle est ajustée en fonction de la pression artérielle, de la tolérance cardiaque, de l'état d'hydratation et des concentrations ioniques plasmatiques en sodium, potassium et bicarbonate contrôlés avec la calcémie 3 à 4 fois par jour. La magnésémie est contrôlée quotidiennement.

En l'absence de biphosphonate injectable et d'anticorps monoclonal spécifique, la calcitonine peut être utilisée d'emblée en raison de son innocuité et de l'absence de contre-indication (4 à 8 UI.kg^{-1}.j^{-1} en 2 à 4 injections intraveineuses lentes). Elle agit en diminuant la résorption osseuse et en augmentant la calciurie. L'effet hypocalcémiant s'observe dans les huit heures suivant son administration, mais est inconstant, c'est le traitement de choix dans la maladie de Paget. Issue du saumon, elle expose à des réactions allergiques, flushs et nausées.

Pour les hypercalcémies sévères, le plus souvent d'origine tumorale, le traitement de première ligne repose sur le dénosumab (Xgeva®, Prolia®). C'est un anticorps monoclonal, inhibiteur de la résorption osseuse, indiqué dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses. Le dénosumab est un anticorps monoclonal (IgG2) humain qui cible le RANKL, ligand du récepteur RANK. Le dénosumab se lie de façon spécifique au RANKL avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Le blocage de l'interaction RANK/RANKL inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire. L'efficacité de ce traitement sous-cutané (posologies de 60 et 120 mg/mois) expose au risque de survenue d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie sévère. L'ostéonécrose de la mâchoire semble survenir chez des patients ayant bénéficié d'un traitement antérieur par biphosphonates, un âge avancé, une mauvaise hygiène buccale, des interventions dentaires invasives et des comorbidités (pathologie dentaire préexistante, anémie, coagulopathie, infection), un tabagisme, un cancer avec lésions osseuses et des traitements concomitants : chimiothérapie, agents anti-angiogéniques, corticoïdes, radiothérapie de la tête et du cou. En conséquence, il est recommandé au patient d'avoir une hygiène buccale irréprochable, d'éviter si possible toute intervention dentaire invasive et de signaler immédiatement tout symptôme buccal, tel qu'une mobilité dentaire, une douleur ou un gonflement de la gencive. En cas de doute, l'interruption du traitement est la règle. De rares cas d'hypocalcémie symptomatique sévère ont été rapportés chez des insuffisants rénaux durant les premières semaines suivant l'initiation du traitement, principalement sous Prolia®.

Bien que le dénosomab (denosumab) soit préféré aujourd'hui aux biphosphonates, il ne faut pas oublier que ces derniers sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse. Le zolédronate (Zometa®) est le biphosphonate de choix efficace [11] à la dose de 4 à 8 mg en IV sur 15 à 20 minutes. Un retour à la normocalcémie est observé en 48 heures chez 70 à 90 % des patients.

Les doses de biphosphonates doivent être adaptées à la fonction rénale. Ils peuvent être responsables d'une lymphopénie transitoire, de douleurs osseuses et musculaires, de fièvre et exceptionnellement d'ostéonécrose de la mâchoire.

Le clodronate (Clastoban®) garde son AMM, mais n'est presque plus utilisé en urgence. Il peut être utilisé, *per os*, en relais de la forme injectable, dans les hypercalcémies malignes à la dose de 1 600 mg/j en une prise quotidienne, à distance des repas.

Lorsque l'hypercalcémie est menaçante, avec manifestations cardiologiques, ou en cas d'insuffisance rénale, le traitement de choix repose sur l'épuration extrarénale. L'hémodialyse est alors réalisée avec un dialysat appauvri en calcium permettant une correction rapide et efficace de l'hypercalcémie.

D'autres thérapeutiques ont été utilisées pour le traitement de l'hypercalcémie, comme les calcitonines (4 à 8 UI/kg), la phicamycine (25 µg/kg en perfusion sur 6 heures), les glucocorticoïdes (3 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$). Cependant, depuis l'avènement du dénosumab, des biphosphonates et l'utilisation de l'épuration extrarénale, ces mesures ne sont plus couramment usitées [12]. Le nitrate de gallium à la dose de 100 à 200 mg/m^2 de surface corporelle a été également cité comme traitement.

Traitements spécifiques : hyperparathyroïdie secondaire et cancer de la parathyroïde

Le récepteur sensible au calcium présent à la surface de la cellule principale de la glande parathyroïde est le principal régulateur de la sécrétion de PTH. Le cinacalcet est un agent calcimimétique qui abaisse directement le taux de PTH en augmentant la sensibilité du récepteur sensible au calcium extracellulaire. La diminution du taux de PTH est associée à une réduction concomitante de la calcémie et de la phosphatémie.

Le cinacalcet est indiqué dans l'hyperparathyroïdie secondaire des patients dialysés atteints d'insuffisance rénale terminale, dans le traitement de l'hypercalcémie des patients atteints de cancer de la parathyroïde, et dans l'hyperparathyroïdie primaire non opérable [13, 14].

Les doses vont de 30 à 180 mg/j, augmentées par paliers toutes les 2 à 4 semaines après vérification du taux de PTH intacte (PTHi) et de la calcémie.

Dans les hyperparathyroïdies primaires sévères et secondaires autonomisées, la parathyroïdectomie de l'adénome et de 7/8^{e} des glandes hyperplasiées permet la correction immédiate de l'hypercalcémie.

Hypocalcémies

Une hypocalcémie est définie par une valeur de calcémie corrigée inférieure à 2,25 mM ou une calcémie ionisée inférieure à 1,13 mM, ce qui permet d'éliminer les fausses hypocalcémies liées à une hypoprotidémie ou hypoalbuminémie (insuffisance hépatocellulaire, syndrome néphrotique, etc.) [1, 3, 15, 16].

Physiopathologie des hypocalcémies

Le maintien d'une concentration normale en calcium ionisé nécessite une sécrétion de PTH ajustée et la réponse adaptée de l'os et du rein. L'hypocalcémie est invariablement associée, soit à un défaut de synthèse de PTH (l'hypoparathyroïdie), soit à une résistance de l'organe cible à l'action de la PTH (le pseudohypoparathyroïdisme). En dehors de ces mécanismes, elle est acquise (*cf.* ci-après).

Principales étiologies (Tableau 239.2)

Tableau 239.2

Étiologies des hypocalcémies.

Hypoparathyroïdie : – acquise – idiopathique
Pseudohypoparathyroïdie
Hypomagnésémie
Hypovitaminose D : – rachitisme nutritionnel et ostéomalacie – malabsorption – syndrome hépatobiliaire – anticonvulsivants – syndrome néphrotique
Insuffisance rénale chronique
Rachitisme vitamino-dépendant
Hyperphosphatémie
Pancréatite aiguë
Le *Hungry bone disease*
Les médications hypocalcémiantes : – œstrogène – dénosumab, mithramicine, biphosphonate – citrate : transfusion, anticoagulation CEC – albumine, foscarnet, furosémide
Sepsis et soins intensifs

Les hypocalcémies sont rencontrées dans les insuffisances rénales aiguës et chroniques, les sepsis, les hypomagnésémies, la pancréatite, l'hypoparathyroïdie postchirurgicale, les gastrectomies, l'hypovitaminose D, les perfusions de phosphore, citrate, albumine, dénosumab, biphosphonates et mithramycine et les métastases osseuses à activité ostéoblastique. Les affections familiales d'hypoparathyroïdie et de pseudohypoparathyroïdie sont plus rares [1, 16].

En soins intensifs, 70 % des patients présentent une hypocalcémie, dont 55 % sont en rapport avec une hypoalbuminémie [3].

Manifestations cliniques [1, 3, 4, 15, 16]

Les manifestations cliniques sont dominées par des manifestations neuromusculaires et sensitives. Elles n'apparaissent que pour des calcémies totales inférieures à 1,75 mM. Le syndrome classique est la tétanie secondaire à une augmentation de l'excitabilité neuromusculaire qui touche essentiellement les mains et la région péribuccale.

Paresthésies

Les paresthésies sont constantes. Elles s'accompagnent d'une hypoesthésie tactile superficielle et profonde. L'électromyogramme (EMG) met en évidence des signes caractéristiques, comme l'abaissement du seuil d'excitabilité des fibres nerveuses, une contraction musculaire plus longue pour une intensité de stimulation plus faible, et la présence de triplets ou de multiplets lors du test du garrot sensibilisé par une hyperpnée.

Troubles moteurs

Les troubles moteurs se traduisent par des fasciculations distales visibles au repos. La tétanie s'exprime par la main d'accoucheur et par le signe de Chvostek (percussion du nerf facial, moins spécifique). Le spasme musculaire chez l'enfant peut toucher le larynx et induire le stridor laryngé avec asphyxie.

Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques s'expriment sous la forme de crises convulsives de type focal, petit et grand mal avec tracé EEG spécifique.

L'altération intellectuelle survient dans les hypocalcémies chroniques avec retard mental irréversible chez l'enfant. Chez l'adulte survient une démence améliorable par la correction de l'hypocalcémie.

Les mouvements anormaux choréiformes, observés dans les hypoparathyroïdies et liés aux calcifications intracrâniennes, sont parfois améliorés par la normalisation de la calcémie.

Œdème papillaire et cataracte

L'œdème papillaire est secondaire à une élévation de la pression intracrânienne liée à une production accrue de liquide céphalorachidien (LCR). Il est réversible avec la correction de la calcémie. L'hypocalcémie chronique induit une cataracte d'évolution inéluctable.

Manifestations psychiatriques

Des manifestations psychiatriques, de type dépression avec lassitude, agitation, irritabilité, hallucination, état confusionnel et psychose, sont observées. Elles sont réversibles après correction de l'hypocalcémie.

Myopathies

Les myopathies de caractère proximal touchant les ceintures (démarche de gallinacé) sont surtout observées dans les déficits en vitamine D et les ostéomalacies vitaminoprive. Elles se corrigent sous apport vitaminique D.

Manifestations dermatologiques et dentaires

Dans le cas de l'hypoparathyroïdie sont observés : peau sèche, dépigmentation, cheveux cassants, psoriasis, impétigo et ongles cassants. Dans l'hypoparathyroïdie idiopathique, une candidose cutanéomuqueuse liée au déficit immunitaire peut survenir. Des lésions dentaires de type hypoplasie, carie et atteinte de l'émail sont observées.

Manifestations cardiovasculaires

Le rôle du calcium intracellulaire dans la contraction musculaire explique la diversité des manifestations cardiovasculaires observées dans les hypocalcémies. L'hypocalcémie induit rarement une hypotension artérielle. En revanche, des cas de dépression myocardique avec insuffisance cardiaque sont rapportés dans la littérature (calcémie inférieure à 1,27 mM). Ils sont réfractaires aux digitaliques et sont améliorés par les apports calciques, vitaminiques D et la réplétion magnésienne. Les manifestations électrocardiographiques de l'hypocalcémie (moins de 2,1 mM) sont caractéristiques. Il existe un retard de la repolarisation ventriculaire avec allongement de l'espace Q-Tc. L'onde T est pointue comme dans l'hyperkaliémie. L'association à une hypokaliémie déprime le segment ST et diminue la hauteur de l'onde T sans modifier l'allongement de Q-Tc.

Il est à remarquer que les manifestations neuromusculaires tétaniques ne sont pas toujours secondaires à une hypocalcémie. La tétanie normocalcémique isolée s'observe sans anomalie électrolytique associée. L'hypomagnésémie isolée induit une tétanie comparable à celle de l'hypocalcémie. La déplétion potassique induit une tétanie latente qui peut être compliquée par l'association à une alcalose, avec hypomagnésémie et hypocalcémie dont les effets sur l'excitabilité neuromusculaire sont additifs. L'acidose protège de la tétanie, alors que l'alcalose la favorise. L'intensité des manifestations cliniques liées à l'hypocalcémie dépend de la rapidité des changements de la calcémie, puisque des hypocalcémies profondes d'installation lente sont bien supportées (insuffisance rénale, maladie cœliaque, etc.).

Diagnostic étiologique et biologique

Hypoparathyroïdie

L'hypoparathyroïdie est secondaire à une altération ou un défaut de sécrétion de la PTH [17]. Il existe une hypocalcémie (inférieure à 2 mM) avec hyperphosphorémie (supérieure à 2 mM) liée au défaut de résorption osseuse et de réabsorption tubulaire du calcium. Il existe une insuffisance d'absorption calcique par défaut de synthèse de la 1,25-$(OH)_2D_3$ secondaire à l'hyperphosphorémie et la PTH basse. La calciurie des 24 h est diminuée. Ce tableau se rencontre dans les circonstances suivantes :

- hypoparathyroïdies acquises :

– la principale cause d'hypoparathyroïdie acquise est l'hypoparathyroïdie postchirurgicale survenant après intervention sur la parathyroïde ou la thyroïde ou après chirurgie cervicale radicale pour des cancers ORL. L'hypoparathyroïdie peut survenir chez 1 à 2 % des patients après thyroïdectomie pour carcinome de la thyroïde,
– l'hypoparathyroïdie dite idiopathique correspond à une atteinte auto-immune avec la présence d'anticorps dirigés contre les récepteurs sensibles au calcium (RSCa). Il s'agit le plus souvent d'une polyendocrinopathie auto-immune de type I associant candidose cutanéomuqueuse chronique, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale auto-immune, diabète, anémie de Biermer, hypothyroïdie, insuffisance gonadique, etc. ; elle atteint la femme dans 90 % des cas,
– exceptionnellement, on peut observer une hypoparathyroïdie dans les maladies de surcharges, telles que l'hémochromatose ou la maladie de Wilson ;

- hypoparathyroïdies génétiques :
  – on identifie l'hypocalcémie familiale hypercalciurique : il s'agit d'une pathologie rare à transmission autosomique dominante, se traduisant par une hypocalcémie modérée avec une PTHi basse, une hypercalciurie. L'atteinte correspond à des mutations activatrices du gène des récepteurs S en calcium,
  – d'autres hypoparathyroïdies génétiques ont été décrites, soit par mutation de la séquence signal de la prépro-PTH, soit liée à une délétion partielle du chromosome 22 (syndrome de délétion 22q11,2) dans le syndrome de Di Georges (syndrome vélocardiofacial).

Pseudohypoparathyroïdie

La pseudohypoparathyroïdie est due à une insensibilité des récepteurs périphériques de la PTH. Le tableau biologique est identique avec PTH élevée. C'est une maladie familiale dysmorphique (l'ostéodystrophie héréditaire d'Albright) qui associe petite taille, faciès arrondi, bradymétacarpie, détérioration mentale et obésité. Deux types sont distingués en fonction de la réponse de l'AMPc à la PTH [1, 4, 16].

Hypomagnésémie

Une restriction chronique en magnésium, responsable d'une hypomagnésémie (inférieure à 0,5 mM), induit une hypocalcémie malgré une balance calcique positive. Elle est réfractaire aux apports calciques et vitaminiques D. Elle s'accompagne d'une hypokaliémie avec hyperphosphorémie. Elle s'observe chez les alcooliques, dans les malabsorptions, avec la prise de diurétiques ou de médications (aminosides, cisplatine, foscarnet et pentamidine). Elle serait secondaire à trois phénomènes : un défaut de relargage de la PTH et de synthèse du 1,25-$(OH)_2D_3$ et une résistance de l'os à la PTH. L'hypocalcémie est rapidement corrigée par l'apport magnésien qui permet le relargage immédiat de la PTH [1, 4, 15, 16].

Hypovitaminose D

L'hypovitaminose D est la cause la plus courante d'hypocalcémie. Elle est secondaire à un défaut d'apport, d'absorption intestinale, d'hydroxylation en 25 et 1α, à une fuite urinaire (protéinurie importante) ou à un défaut des récepteurs. Elle induit un rachitisme chez l'enfant et une ostéomalacie chez l'adulte. Elle s'associe à une hypophosphorémie, une PTH et des phosphatases alcalines osseuses élevées.

Le défaut d'apport touche essentiellement les enfants et les femmes enceintes ou allaitantes non exposés au soleil et ne recevant pas de supplément vitaminique D, ainsi que les sujets présentant une affection gastro-intestinale. La chirurgie gastrique (subtotale, gastrojéjunostomie) représente la cause la plus connue d'hypovitaminose D aux États-Unis. L'atteinte osseuse survient 7 à 8 ans après la chirurgie sous la forme d'une ostéomalacie vitaminoprive avec hypocalcémie associée à une stéatorrhée. Le syndrome malabsorptif (un défaut d'absorption digestif de la vitamine D) est secondaire à une modification du métabolisme des sels biliaires, à une prolifération bactérienne, une accélération du transit intestinal ou une atteinte de la muqueuse intestinale (amylose, maladie cœliaque). Peuvent s'associer une hypomagnésémie et une perte protéique [1, 3, 4, 16].

Atteinte hépatobiliaire

En présence d'une cholestase chronique, il existe un défaut d'absorption de la vitamine D lié à l'insuffisance de sécrétion des sels biliaires. C'est le cas de la cirrhose biliaire. Un défaut d'hydroxylation en 25 de la vitamine D s'observe dans l'hypertension portale et la cirrhose hépatique.

Le traitement par anticonvulsivants est essentiellement rencontré avec les barbituriques responsables d'une activation du système enzymatique hépatique qui accélère la dégradation de la 25-$(OH)D_3$ en métabolites inactifs. Cet effet secondaire a été proposé comme traitement des hypercalcémies induites par une surcharge en vitamine D (glutethimide) [16].

Autres causes

Syndrome néphrotique

La fuite protéique urinaire s'accompagne d'une perte de 25-OHD_3 qui lui est liée.

Insuffisance rénale

L'hypocalcémie est la conséquence d'une hyperphosphorémie secondaire au défaut d'élimination rénale avec déficit en 1,25-$(OH)_2D_3$ lié à la réduction néphronique responsable d'un défaut d'absorption calcique intestinale. Le tableau biologique associe hypocalcémie, hyperphosphorémie, acidose métabolique et taux élevés de PTH [1, 4].

Rachitisme vitamino-dépendant

C'est un tableau comparable à celui du déficit nutritionnel en vitamine D qui serait secondaire à un défaut d'hydroxylation en 1α, de la 25-$(OH)D_3$ (VDDR type I). Il existe un VDDR type II familial, rare, touchant les femmes, qui serait secondaire à une anomalie du récepteur de la vitamine D. Dans ce cas, on prescrit de fortes doses de 1,25-$(OH)_2D_3$ [1, 3, 4].

Hypocalcémie et néoplasie

L'hypocalcémie se rencontre avec les métastases ostéoblastiques de certains cancers (30 % prostate). Elle associe une hyperphosphorémie avec PTH élevée. Des ostéomalacies par inhibition de la 1α-hydroxylase par une substance sécrétée par la tumeur ont été rapportées [16].

Hyperphosphorémie

L'hyperphosphorémie secondaire à une insuffisance rénale, à une lyse tumorale massive, à une rhabdomyolyse entraîne une précipitation du calcium dans les tissus mous, une néphrocalcinose et diminue la synthèse de la 1α, 25-$(OH)_2D_3$, d'où un défaut d'absorption calcique intestinale.

Pancréatite

La pancréatite s'accompagne dans 66 à 75 % des cas d'une hypocalcémie dont l'importance est liée au pronostic de la pancréatite. Elle serait secondaire à une déposition importante de calcium dans les tissus mous et une freination de la synthèse de la PTH par une hypomagnésémie associée et une action directe des enzymes protéolytiques [16].

Hungry bone disease

La *hungry bone disease* s'observe lors de l'accrétion osseuse très importante survenant après parathyroïdectomie, lorsque l'hyperparathyroïdie était sévère et prolongée. Elle se traduit par une hypocalcémie avec hypophosphorémie dont la normalisation surviendra en même temps que celle des phosphatases alcalines. De fortes posologies de vitamine D et de calcium sont nécessaires, ainsi qu'un apport de phosphore [1, 3, 16].

Médications hypocalcémiantes

Les œstrogènes inhibent la résorption osseuse et contribuent à l'hypocalcémie dans les cancers du sein et dans l'hypoparathyroïdie. Les diurétiques de l'anse augmentent la calciurie, d'où une hypocalcémie en cas d'hypoparathyroïdie, sinon survient une hyperparathyroïdie réactionnelle [1].

Le dénosumab, les biphosphonates, la mithramycine, la calcitonine peuvent induire une hypocalcémie lors d'une utilisation non contrôlée. Le foscarnet, qui est un analogue des pyrophosphates, complexe le calcium. Le citrate injecté lors des transfusions massives et pour anticoaguler les CEC peut induire une hypocalcémie en complexant le calcium. Les injections de sulfate de magnésium peuvent inhiber la synthèse de PTH et induire une hypocalcémie par hypermagnésémie aiguë. L'intoxication par l'éthylène glycol peut induire une hypocalcémie par précipitation de cristaux d'oxalate de calcium [3, 4, 15].

Dans les états de choc et les sepsis en réanimation, des hypocalcémies sont fréquemment observées ; leur mécanisme est mal élucidé. Une sécrétion insuffisante de PTH, un taux bas de 1,25-$(OH)_2D_3$ une résistance de l'organe cible ont été évoqués [8].

Traitement des hypocalcémies [3, 4, 16]

Le traitement des hypocalcémies vise à maintenir la calcémie entre 2,1 et 2,25 mM. L'hypocalcémie symptomatique nécessite un traitement urgent. Deux à trois ampoules de 10 mL de gluconate de calcium

à 10 % seront injectées par voie intraveineuse en 5 à 10 minutes jusqu'à disparition de la tétanie et répétées si besoin, soit un apport de 200 à 300 mg de Ca élément (93 mg de Ca élément/10 mL). Une injection intraveineuse continue de 15 mg/kg de Ca élément prendra le relais pendant 6 à 8 heures et sera renouvelée jusqu'à normalisation de la calcémie. Cette posologie augmente la calcémie totale de 0,5 à 0,75 mM. L'ECG sera contrôlé régulièrement. En cas d'hyperexcitabilité ventriculaire ou de trouble de la conduction, les injections de calcium seront interrompues.

En cas d'hypomagnésémie associée (inférieure à 0,7 mM), un apport en magnésium est nécessaire, soit par voie orale (4 × 500 mg/24 h de $MgCO_3$ officinal) avec le risque d'induire une diarrhée et une hyperkaliémie chez l'urémique, soit par voie intraveineuse lente ou en perfusion de $MgSO_4$ (ou $MgCl_2$) (2 à 4 ampoules de 10 mL/24 h, soit 300 à 600 mg de Mg élément ou 12 à 24 mmol). Chez l'enfant, la posologie est de 7 à 10 $mg.kg^{-1}.24\ h^{-1}$. La vitesse d'injection sera toujours inférieure à 6 mmol/min. En cas d'insuffisance rénale, les posologies seront très fortement diminuées. La magnésémie sera contrôlée toutes les 24 heures. Les digitaliques seront diminués en raison de l'augmentation de leur effet. Le relais du traitement intraveineux se fera *per os* par apports de sels de calcium ($CaCO_3$) à des posologies croissantes 3 à 9 g/24 h. L'absorption calcique sera potentialisée par la prise de métabolites actifs de la vitamine D : $25OHD_3$: 25 µg/24 h (Dédrogyl®) ; 1α-$(OH)D_3$: 1 à 2 µg/24 h (Un-Alfa®) et 1,25-$(OH)_2D_3$: 0,5 à 1 µg/24 h (Rocaltrol®) dont la posologie sera ajustée en fonction de la valeur de la calcémie et de la phosphorémie. L'augmentation de ce dernier paramètre peut limiter l'augmentation de la calcémie. Dans ce cas, les posologies de la vitamine D doivent être diminuées et les apports calciques oraux augmentés. Les dérivés 1α-hydroxylés seront préférés aux fortes doses de vitamines D_3 en raison de leur demi-vie courte réduisant les risques d'intoxication.

Références

[1] Bataille P., Boudailliez B., Puy H., et al. Mesure de la calcémie. In: Kamoun P., Frejaville J.P., eds. *Guide des examens de laboratoire.* 3e éd Paris: Flammarion; 1993:623–641.

[2] Garabédian M., Gouget B., Gourrelin Y., et al. Le calcium ionisé. *Presse Med.* 1990;19:915–919.

[3] Shoback D. Disorders of calcium and bone and mineral metabolism. In: Arieff A.I., de Fronzo R.A., eds. *Fluid, electrolyte and acid-base disorders.* 2nd ed New York: Churchill Livingstone; 1995:427–473.

[4] Gardin J.P., Paillard M. Bilan de calcium et calcémie. In: Fries D., Druet P., Fournier A., Paillard M., eds. *Physiologie rénale et désordres hydroélectrolytiques.* Paris: Hermann; 1992:225–250.

[5] Mallette L.E. The hypercalcemias. *Semin Nephrol.* 1992;12:159–190.

[6] Bilezikian J.P. Hypercalcemic states : their differential diagnosis and acute management. In: Coe F.L., Favus M.J., eds. *Disorders of bone and mineral metabolism.* New York: Raven Press; 493–522. 1992;23.

[7] Kurokawa H. The kidney and calcium homeostasis. *Kidney Int.* 1994;45:S97–S105.

[8] Barri Y.M., Knochel J.P. Hypercalcemia and electrolyte disturbance in malignancy. *Hematol Oncol Clin North Amer.* 1996;10:775–790.

[9] Orloff J.J., Stewart A.F. Disorders of serum mineral caused by cancer. In: Coe F.L., Favus M.J., eds. *Disorders of bone and mineral metabolism.* New York: Raven Press; 539–562. 1992;25.

[10] De Simone D.P., Bell N.H. Hypercalcemia and abnormal vitamin D metabolism. In: Coe F.L., Favus M.J., eds. *Disorders of bone and mineral metabolism.* New York: Raven Press; 563–570. 1992;26.

[11] Major P., Lortholary A., Hon J., et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy : a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol.* 2001;19:558–567.

[12] Spinazze S., Schrijvers D. *Critical reviews in Oncology/Hematology.* 2006;58:79–89.

[13] Block G.A., Martin K.J., de Francisco A.L., et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2004;350:1516–1525.

[14] Stewart A.F. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:373–379.

[15] Lebowitz M.R., Moses A.M. Hypocalcemia. *Semin Nephrol.* 1992;12:146–158.

[16] Eastell R., Heath 3rd H. The hypocalcemic states : their differential diagnosis and management. In: Coe F.L., Favus M.J., eds. *Disorders of bone and mineral metabolism.* New York: Raven Press; 571–586. 1992;27.

[17] Ariyan C.E., Sosa J.A. Assessment and management of patients with abnormal calcium. *Crit Care Med.* 2004;32(Suppl):S146–S154 n° 4.

CHAPITRE 240

Anomalies du phosphore, du magnésium et autres oligo-éléments

J.-L. Ricôme; Y. Loubières

Anomalies du phosphore

Hypophosphorémies

Les hypophosphorémies (HP) sont fréquemment observées en réanimation.

Si elles sont négligées, elles peuvent avoir des conséquences graves et être associées à une surmortalité significative [1].

Physiologie du phosphore

Elle est détaillée dans le chapitre 6. Nous rappellerons seulement les éléments suivants.

Bilan et régulation du phosphore [2]

- L'organisme contient environ 700 g de phosphore, répartis entre l'os (environ 84 %), le milieu intracellulaire (PI) des tissus (15 %) et le secteur extracellulaire (1 %).

Ceci explique qu'une déplétion phosphorée peut coexister avec une phosphorémie longtemps normale.

- La phosphorémie normale est comprise entre 0,64 et 1,50 mmol/L.
- L'absorption de phosphore est duodénale, favorisée par la vitamine D.
- L'équilibre de la balance phosphorée est obtenu par une élimination rénale du phosphore au niveau du tube contourné proximal par l'intermédiaire des cotransporteurs Na-Pi des cellules tubulaires. Cette élimination est favorisée par la parathormone
- Il existe aussi des transferts permanents entre l'os, le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire. Ces échanges sont également régulés par des cotransporteurs Na-Pi et par le *fibroblast growth factor* [3].

Rôle du phosphore

- Il joue un rôle capital dans l'anabolisme, les mitoses et la contractilité cellulaire par le biais de l'adénosine-5'-triphosphate (ATP) [4].
- Au niveau tissulaire, il favorise (ou non) la distribution de l'oxygène par son rôle dans la formation du 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG).

Hypophosphorémies en réanimation

- 1 à 3 % des patients hospitalisés en médecine présentent une hypophosphorémie [5].
- Cette prévalence est beaucoup plus élevée en réanimation, de 26 à 67 % selon les études [6].
- Les hypophosphorémies profondes et symptomatiques (< 0,32 mmol/L) sont de l'ordre de 4 à 8 % [7].

Circonstances étiologiques (Tableau 240.1) [8]

Une déplétion phosphorée préalable

Tableau 240.1

Facteurs favorisants et causes des hypophosphorémies en réanimation.

Déplétion du phosphore à l'admission	– Diminution des apports : • alcoolisme chronique • dénutrition • carence en vitamine D – Augmentation des pertes : • diurétiques • diurèse osmotique • hypomagnésémie • hyperparathyroïdie
Transfert intracellulaire en réanimation	– Alcalose respiratoire : • sepsis • sevrage alcoolique • syndrome de renutrition • coup de chaleur et syndrome malin des neuroleptiques – Choc septique – Effets médicamenteux et hormonaux : • insuline • apport glucosé • catécholamines • corticoïdes – Captation cellulaire et osseuse : • leucémie, lymphome • métastases osseuses
Pertes de phosphore en réanimation	– Diurétiques – Épuration extrarénale – Hémofiltration – Paludisme grave – Traumatisme crânien – Brûlures – Médicaments

- C'est le principal facteur favorisant à l'admission en réanimation.
- Elle peut s'accompagner d'une phosphorémie initialement normale.
- Elle relève de plusieurs pathologies chroniques fréquentes chez les patients admis en réanimation : alcoolisme, dénutrition, diurèse osmotique des diabétiques, etc.
- Cette déplétion risque d'entraîner une hypophosphorémie sévère à l'occasion d'un phénomène de transfert intracellulaire.

Hypophosphorémies de transfert

Fréquentes en réanimation, elles sont provoquées par trois situations principales :
- une alcalose respiratoire ;
- une augmentation des hormones de stress ;
- un syndrome de renutrition.

Alcalose respiratoire et hyperventilation

- L'effondrement du CO_2 accélère la glycolyse et augmente la demande cellulaire en phosphore.
- Toutes les situations d'hyperventilation peuvent être en cause :
  – ventilation mécanique mal réglée ;
  – sepsis ;
  – sevrage alcoolique ;
  – pneumonie hypoxémiante ;
  – syndrome malin des neuroleptiques ;
  – coup de chaleur.

Des perturbations hormonales (insuline, glucagon, adrénaline, etc.)

- L'insuline favorise le transfert intracellulaire en agissant sur la synthèse de cotransporteur Na-Pi [9].
- Les catécholamines endogènes et exogènes ont la même action, en particulier au cours du sepsis.

Syndrome de renutrition

Une HP est fréquente au cours de l'alimentation parentérale totale, potentialisée par une dénutrition préalable [10].

Associée à d'autres troubles hydro-électrolytiques, elle constitue le syndrome de renutrition qui expose à des complications viscérales graves [11, 12].

Circonstances étiologiques particulières en réanimation

Elles méritent d'être individualisées par leur fréquence et leur mécanisme multifactoriel [13].

Chez les patients éthyliques chroniques

- Les patients éthyliques chroniques ayant une déplétion phosphorée [14] sont particulièrement exposés à l'apparition rapide d'une hypophosphorémie sévère.
- Elle sera démasquée par un transfert intracellulaire lié à de nombreuses causes :
  – hyperventilation de sevrage alcoolique ;
  – apports de glucose et d'insuline ;
  – sepsis.

Hypophosphorémie du sepsis et du choc septique

- Elle est fréquente lors des bactériémies à Gram négatif [15] ; elle aggrave les pneumonies bactériennes.
- Elle paraît liée à l'action des cytokines : TNF-α, interleukine 1β, interleukine 6, dont le taux est corrélé à l'importance de l'hypophosphorémie [16]. L'existence d'une hypophosphorémie paraît être un facteur de mauvais pronostic [17].
- Les catécholamines prescrites dans ces situations aggravent encore le transfert de phosphore.

Hypophosphorémie et acidocétose diabétique

Elle est constante lors du traitement de celle-ci, mais ne demande pas en règle de traitement de substitution [18].

Hypophosphorémie postopératoire

- D'origine multifactorielle, elle peut compliquer toute chirurgie lourde.
- Elle est particulièrement sévère et fréquente (67 %) en cas de chirurgie hépatique [19].

Traumatismes crâniens et brûlures étendues

Les traumatismes crâniens et les brûlures étendues s'accompagnent souvent d'une hypophosphorémie par hyperventilation et fuite rénale de phosphore [20].

Médicaments

- Certains médicaments peuvent aussi altérer la réabsorption tubulaire de phosphore. Exemples : foscarnet, aminoside, cisplatine.
- Une hypophosphorémie est aussi fréquente dans les intoxications graves du paracétamol [21].

Hémopathies et greffes de moelle

Au cours des hémopathies et des greffes de moelle, il peut exister une hypophosphorémie par augmentation de la captation cellulaire des cellules malignes. Ceci à l'inverse des hyperphosphorémies observées lors des syndromes de lyse.

Conséquences cliniques des hypophosphorémies (Tableau 240.2)

Tableau 240.2

Conséquences des hypophosphorémies aiguës.

Neurologiques	Encéphalopathie hypophosphorémique Neuropathie périphérique
Respiratoires	Altération de la contractilité diaphragmatique Difficultés de sevrage de la ventilation mécanique
Musculaires	Rhabdomyolyse aiguë Myopathie proximale chronique
Cardiovasculaires	Cardiomyopathie Diminution de l'inotropisme ventriculaire Troubles du rythme ventriculaire
Hématologiques	Sur les globules rouges : – augmentation affinité O_2 (2,3-DPG ↘) – hémolyse Sur les globules blancs : – chimiotactisme ↘ – phagocytose ↘ – bactéricidie ↘ Sur les plaquettes : – demi-vie plaquetteraire ↘

- L'hypophosphorémie ne reflète pas forcément une déplétion du capital phosphoré.
- Les hypophosphorémies brèves par transfert intracellulaire ne semblent pas pathogènes en l'absence de déplétion intracellulaire.
- Les hypophosphorémies aiguës et sévères < 0,32 mmol/L, survenant dans un contexte de déplétion probable, sont en revanche susceptibles d'aboutir à des manifestations cliniques graves. Celles-ci sont dues essentiellement à un défaut du métabolisme énergétique cellulaire et à un défaut de relargage de l'oxygène [22].
- L'hypophosphorémie est définie comme modérée entre 0,32 et 0,65 mmol/L, comme sévère si < 0,32 mmol/L.

Les manifestations cliniques des hypophosphorémies mettant en jeu le pronostic vital sont très rares. Ce sont des manifestations neurologiques, hémodynamiques et respiratoires.

Manifestations neurologiques

- L'encéphalopathie hypophosphorémique fait partie des causes d'encéphalopathie métabolique.
- Elle doit être évoquée devant un tableau associant : troubles psychiques, ataxie, confusion, convulsions, coma [23].
- Il peut également exister des manifestations neurologiques périphériques à type de polyradiculonévrite à ponction lombaire normale [24].
- Des cas évoquant une encéphalopathie de Gayet-Wernicke ou un tableau de myélinose centropontine ont été rapportés.

Manifestations hémodynamiques et cardiaques

- Expérimentalement, il existe une corrélation entre l'hypophosphorémie, la pression intracrânienne et la phosphocréatine des myocytes cardiaques.
- En clinique, les hypophosphorémies peuvent provoquer une insuffisance cardiaque aiguë qui est réversible après recharge en phosphore [25–27].
- Au cours du choc septique, une hypophosphorémie doit être recherchée et traitée, car sa correction restaure la sensibilité aux catécholamines et améliore la fonction ventriculaire [28].
- L'hypohosphorémie peut également induire des troubles du rythme ventriculaire [29] réversibles.

Manifestations respiratoires

- L'étude d'Aubier [30] a démontré que l'hypophosphorémie était responsable d'une diminution de la force contractile du diaphragme. Celle-ci peut provoquer une insuffisance respiratoire aiguë qui est réversible après recharge en phosphore.
- L'hypophosphorémie est également suspectée de retarder le sevrage ventilatoire des patients BPCO [31, 32].

Anomalies du transport en oxygène

- La déplétion en phosphore induit une carence érythrocytaire en ATP et la diminution du 2,3-DPG.
- Ces perturbations ont été démontrées après chirurgie cardiaque et au cours de syndrome de renutrition [11].
- Il en est de même au cours des acidocétoses diabétiques [33].
- La carence en PI est associée à une déformabilité des hématies et à un risque accru d'hémolyse.

Manifestations musculaires

L'hypophosphorémie aiguë, survenant sur un terrain de déplétion en PI, peut provoquer une rhabdomyolyse aiguë [34]. C'est le cas dans les situations d'alcalose gazeuse, de syndrome de renutrition, de syndrome malin des neuroleptiques. Elles sont réversibles, mais peuvent être très prolongées et responsables de difficultés de sevrage ventilatoire.

Autres manifestations

Sur les globules blancs

L'hypophosphorémie diminue la synthèse d'ATP nécessaire au mouvement des leucocytes. Il s'ensuit une baisse de 50 % du pouvoir bactéricide et phagocytaire des leucocytes. Cette atteinte est réversible après apport de Ph [35]. Ceci peut expliquer la valeur pronostique de l'hypophosphorémie au cours du sepsis.

Sur les plaquettes

L'hypophosphorémie peut aussi induire des anomalies des plaquettes quantitatives et qualitatives.

Manifestations métaboliques

Des manifestations métaboliques sont possibles, comme une acidose tubulaire rénale [2].

Ostéomalacie

Une ostéomalacie peut se développer secondairement à une résorption osseuse accrue [2].

Traitement des hypophosphorémies

Traitement substitutif et préventif

- Il est indiqué chez les patients à risque : patients alcooliques, dénutris, soumis à une alimentation parentérale.
- Dans ce cas, les apports recommandés sont de 10 à 20 mmol (1 à 2 A) pour 1 000 kcal.
- La nutrition entérale assure des apports suffisants.
- En réanimation, il est important d'éviter toute alcalose gazeuse chez les patients ventilés.

Traitement curatif

- Il est discutable en cas d'hypophosphorémie de transfert modéré (> 0,32 mmol/L), en l'absence d'une déplétion intracellulaire sous-jacente. C'est le cas en particulier au cours des acidocétoses diabétiques où la supplémentation en phosphore n'est en règle pas utile.
- Le traitement curatif est recommandé en cas d'hypophosphorémie symptomatique ou en cas d'hypophosphorémie sévère < 0,32 mmol/L), même asymptomatique. Il doit être rapide (4 à 6 h) lorsque l'hypophosphorémie met en jeu le pronostic vital.

Modalités du traitement

Plusieurs formes de préparation injectable, seules utilisables en réanimation, existent (Tableau 240.3).

Tableau 240.3

Formes de préparations injectables.

Préparation injectable	Posologie
Phosphate dipotassique	
Phosphore	10 mmol par ampoule de 10 mL
Potassium	20 mmol par ampoule de 10 mL
Phosphate disodique (Phocytan)	
Phosphore	6,6 mmol pour 10 mL
Sodium	13,2 mmol par ampoule de 10 mL

De nombreux protocoles, en général bien tolérés, peuvent être proposés :

- un apport phosphoré de 0,5 mmol/kg ou 30 mmol/j est en règle suffisant [36, 37] ;
- des apports plus rapides peuvent être effectués :
  - Rosen [38] apporte 15 mmol de Ph en 2 h, à répéter deux fois par 24 h,
  - Zazzo [6] apporte sur 30 min 0,4 mmol/kg en cas d'hypophosphorémie modérée et 0,8 mmol/kg en cas d'hypophosphorémie sévère < 0,32 mmol/L, ce qui permet une correction immédiate.

Le phosphate dipotassique sera privilégié en cas d'hypokaliémie associée.

Risques du traitement

La contre-indication essentielle est l'existence d'une hypercalcémie associée. Il existe alors un risque de précipitation phosphocalcique dans les tissus et les vaisseaux.

Chez un patient normocalcémique, la perfusion de phosphore peut conduire à une hypocalcémie avec cétonie secondaire.

Ces risques justifient une surveillance rapprochée (toutes les 6 h environ) de la phosphorémie et de la calcémie au cours du traitement [2].

En conclusion

Les hypophosphorémies sont fréquentes en réanimation, favorisées par les situations d'agression, de sepsis, de terrain à risque.

Leur rôle délétère au cours du sepsis et sur les défenses immunitaires est probable.

Souvent asymptomatiques et transitoires, elles peuvent avoir des conséquences graves demandant un traitement rapide [1].

Hyperphosphorémies

L'hyperphosphorémie est définie par un phosphore inorganique plasmatique supérieur à 1,5 mmol/l une fausse hyperphosphorémie peut être liée à une hémolyse.

Causes des hyperphosphorémies

Les hyperphosphorémies sont dues à plusieurs mécanismes (Tableau 240.4). En réanimation, les causes les plus fréquentes d'hyperphosphorémie sont liées à un excès de libération cellulaire. Ce sont les rhabdomyolyses avec insuffisance rénale aiguë, les nécroses cellulaires surtout associées à une acidose lactique (il faut toujours penser à une ischémie intestinale devant une hyperphosphorémie), les états hypercataboliques, les polytraumatismes, les lyses tumorales après chimiothérapie.

Tableau 240.4

Causes des hyperphosphorémies.

Par libération à partir des cellules et redistribution interne	– Rhabdomyolyse/Hémolyse – Ischémie intestinale – Syndrome de lyse tumorale – Hyperthyroïdie
Par réduction de l'excrétion urinaire	– Insuffisance rénale (surtout chronique) – Hypoparathyroïde – Hypomagnésémie – Calcinose tumorale
Par augmentation des apports et de l'absorption intestinale	– Phosphore intraveineux et oral – Intoxication par la vitamine D

Conséquences cliniques

Les conséquences cliniques sont rares et dues aux désordres associés du métabolisme du calcium [39] :

- hypocalcémie avec tétanie en cas d'augmentation rapide de la phosphorémie ;
- dépôts de phosphates de calcium dans les tissus mous, les artères, la conjonctive, la cornée en cas d'élévation prolongée et augmentation du produit calcium phosphore ;
- insuffisance rénale aiguë de cause inexpliquée.

Traitement des hyperphosphorémies

En cas d'insuffisance rénale aiguë ou chronique associée, le traitement repose sur les techniques de dialyse.

L'apport *per os* de préparation d'alumine, de magnésium ou de calcium (carbonates de Ca), se combinant au phosphore, peut être essayé.

L'hypocalcémie sévère associée à une hyperphosphorémie doit être traitée quand elle est symptomatique.

Anomalies du magnésium

Le magnésium participe à plus de 300 réactions enzymatiques [40] dans l'organisme et agit comme un *antagoniste physiologique du calcium.*

Les points d'impact des désordres de la magnésémie sont la transmission neuromusculaire, la contraction et l'excitabilité cardiaque et l'homéostasie du calcium et du potassium.

Évaluation du capital magnésien

Le magnésium est un cation intracellulaire (99 % du *pool* magnésien, dont 3 à 5 % de fraction libre ionisée active). Seul 1 % du contenu en magnésium est extracellulaire [41]. Sa concentration plasmatique totale est de 0,9 à 0,1 mmol/l avec une fraction libre diffusible (magnésium plasmatique ionisé) de 0,6 mmol/l (55 % du magnésium plasmatique total).

L'évaluation du capital magnésien est difficile. Alors qu'une hypomagnésémie témoigne en général d'un déficit en magnésium, une magnésémie normale peut être associée à un authentique déficit intracellulaire [42].

Hypomagnésémie

L'hypomagnésémie est définie par une magnésémie plasmatique inférieure à 0,7 mmol/l Une hypokaliémie et une hypocalcémie sont souvent associées à l'hypomagnésémie. En effet, une hypomagnésémie inférieure à 0,4 mmol/l bloque la sécrétion de PTH, d'où l'hypocalcémie associée.

Une hypokaliémie est présente chez environ 50 % des patients présentant une hypomagnésémie [43]. La déplétion en magnésium inhibe la réabsorption rénale de potassium Ceci rend l'hypokaliémie réfractaire à l'apport de chlorure de potassium tant que la déplétion en magnésium persiste.

Les déficits en magnésium dont les causes sont fréquentes (Tableau 240.5) existent chez 65 % des malades de réanimation, notamment chez l'alcoolique, et seraient associés à une augmentation de la morbi-mortalité [44]. Ils sont méconnus cliniquement dans 90 % des cas et doivent donc être systématiquement recherchés chez les patients de réanimation à risque :

Tableau 240.5

Étiologies des hypomagnésémies.

Apports insuffisants	– Malnutrition – Nutrition parentérale inadéquate
Atteintes digestives	– Vomissements, aspirations gastriques – Fistules digestives, diarrhée, malabsorption – Pancréatite, insuffisance pancréatique exocrine – Cirrhose alcoolique
Pertes rénales	– Éthylisme aigu/*delirium tremens* – Diurétiques, sels de platine, aminosides, ciclosporine, amphotéricine B, foscarnet – Hypophosphorémie, hypercalcémie, épuration extrarénale – Épuration extrarénale – Levée d'obstacle, diurèse osmotique
Endocrinopathies	– Hyperparathyroïdie primaire – Hypoparathyroïdie – Hyperthyroïdie – Insulinothérapie, acidocétose diabétique – Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Autres situations	– États septiques graves – Redistribution intracellulaire (apports glucosés, catécholamines, agonistes β2 +)

- malades sous diurétiques ou EER ;
- insuffisants cardiaques ;
- patients présentant des troubles du rythme ;
- patients en *delirium tremens* ;
- patients ayant des troubles digestifs.

Signes cliniques

Ils sont difficiles à individualiser en raison de l'interdépendance du métabolisme du magnésium avec celui du calcium et du potassium. Ils apparaissent en dessous de 0,5 mmol/l de magnésium plasmatique et consistent en une hyperexcitabilité neuromusculaire et des troubles du rythme et de la conduction (Tableau 240.6). Il n'a cependant pas été démontré qu'une hypomagnésémie isolée était responsable de troubles du rythme [45]. L'hypomagnésémie potentialise les effets délétères d'une hypokaliémie très souvent associée.

Tableau 240.6

Signes cliniques de l'hypomagnésémie.

Signes neuromusculaires	– Hyperexcitabilité – Myoclonies, tétanie, crampes – Paralysie (hypomagnésémie profonde)
Signes cardiovasculaires	– Torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, trouble du rythme supraventriculaire – Allongement de PR, de QT, modification de T, élargissement QRS – Spasme coronaire, hypertension artérielle
Anomalies métaboliques associées	– Hypokaliémie (40-60 %) – Hypocalcémie, hypophosphorémie – Alcalose métabolique

Traitement de l'hypomagnésémie

Il consiste à supprimer la cause et à corriger le déficit. Si l'effet pharmacologique du magnésium est rapide, la reconstitution des réserves est plus lente et progressive [46].

Les besoins alimentaires minimaux sont de 0,2 mmol/kg/jour (15 à 20 mmol/j), soit 2 à 3 ampoules/24 h au cours d'une nutrition parentérale, ils sont de 0,5 mmol/j chez l'alcoolique. Devant des symptômes

neuromusculaires ou d'arythmies cardiaques, la dose recommandée est de 25 mmol/j. En cas de convulsions ou de troubles du rythme ventriculaires, il est conseillé d'injecter 8 mmol en bolus (2 g) suivi d'un apport de 1 à 2 g par heure en continu ; l'objectif est d'atteindre une concentration sérique supérieure à 0,4 mmol/l [47].

Les formes injectables disponibles sont :

- le chlorure de magnésium à 10 % (ampoule de 10 mL) : 4,9 mmol par ampoule ;
- le sulfate de magnésium à 15 % (ampoule de 10 mL) : 6,1 mmol par ampoule.

L'insuffisance rénale est une contre-indication relative à un apport en magnésium.

Les réflexes ostéotendineux (ROT) doivent être surveillés régulièrement au cours de ces perfusions de magnésium.

Le magnésium en thérapeutique

Au cours de la pré-éclampsie et de l'éclampsie, l'efficacité du magnésium est expliquée par son action vasodilatatrice au niveau des vaisseaux cérébraux et par son action tocolytique et hypotensive [48].

En cardiologie, les torsades de pointe sont des indications idéales au magnésium. Certains auteurs lui ont trouvé une efficacité pour réduire une fibrillation atriale [49]. La place du magnésium dans la prise en charge de l'infarctus n'est pas clairement démontrée [50]. Certains auteurs le proposent dans le traitement des formes rebelles de l'asthme aigu grave (IV ou en aérosols) [51].

Hypermagnésémie

L'hypermagnésémie est rare et ne survient qu'en cas d'apports excessifs (traitement de l'éclampsie) ou d'insuffisance rénale. Elle est définie par une magnésémie supérieure à 2 mmol/l Il existe d'autres causes plus rares, comme la rhabdomyolyse avec libération du magnésium intracellulaire et l'abus de pansements gastriques riches en magnésium.

Elle entraîne une paralysie progressive (muscles respiratoires) avec abolition des réflexes ostéotendineux, des troubles de la conscience, voire un coma, et des troubles de la conduction auriculoventriculaire. Les signes d'intoxication sont réversibles après administration de sels de calcium.

Anomalies des oligo-éléments

Les oligo-éléments sont des micronutriments inorganiques intervenant comme cofacteurs ou co-enzymes dans le métabolisme des macronutriments (glucides, lipides, protides).

Ils participent aux défenses antioxydantes (neutralisation des radicaux libres), à la régulation de l'expression des protéines en phase aiguë, aux défenses immunitaires et à la cicatrisation [52, 53]. Toutes les situations rencontrées en réanimation sont propices au développement de carence par baisse des apports ou de l'absorption d'une part (troubles de la motilité digestive, perte de l'intégrité muqueuse, instabilité hémodynamique, etc.) et par augmentation des besoins (hypermétabolisme, infection, syndrome de réponse inflammatoire systémique [SIRS], alcoolisme, etc.) ou des pertes d'autre part (diarrhée, aspiration digestive, épuration extrarénale, brûlures, diurétiques, etc.) [54]. L'ajout d'oligo-éléments est nécessaire au-delà d'une semaine de nutrition parentérale totale. Un organisme carencé et agressé est incapable de faire face à un stress oxydatif, situation fréquemment rencontrée en réanimation (syndrome de détresse respiratoire aiguë [SDRA], ischémie-reperfusion, états de choc, sepsis, polytraumatisme, traumas crâniens, brûlures, pancréatite, etc.).

Compte tenu des réserves tissulaires et des dosages sériques complexes, et pas toujours disponibles, une carence en oligo-éléments est difficile à authentifier, d'autant que les premières manifestations sont infracliniques et non spécifiques [55]. Les variations des concentrations biologiques peuvent simplement témoigner d'une redistribution tissulaire des micronutriments sous l'effet des cytokines. L'importance de l'apport en micronutriments est généralement sous-estimée et les besoins du malade agressé non couverts. Les éléments essentiels sont le zinc, le sélénium, le cobalt, le fer, l'iode, le cuivre, le chrome, le manganèse et le molybdène.

Différents oligo-éléments

Zinc

Le zinc participe à plus de 200 réactions enzymatiques (second messager, transcription génomique, synthèse du collagène et cicatrisation, antioxydant). Une carence perturbe constamment l'immunité et peut favoriser un sepsis grave [56].

Senapati *et al.* ont montré qu'un déficit était corrélé aux complications pariétales postopératoires [57]. Le zinc joue également un rôle dans la tolérance au glucose et dans l'incorporation de l'azote nutritionnel [58]. Il n'est possible de positiver le bilan azoté que si le bilan en zinc est positif.

Une hospitalisation prolongée en réanimation est une situation à risque de carence, en particulier en cas d'éthylisme, de pancréatite, de brûlures, de polytraumatisme [59].

Sélénium

En tant que constituant de la glutathion peroxydase, il joue un rôle dans les défenses antioxydantes par neutralisation des radicaux libres et protège ainsi les membranes cellulaires. Son action est renforcée par la vitamine E. Forceville *et al.* ont montré une baisse de 40 % des taux plasmatiques chez le malade de réanimation, en cas d'état infectieux sévère [60]. Les autres conséquences d'une carence sont une augmentation de la T_4 avec baisse de la T_3 et une atteinte musculaire (notamment respiratoire). Les apports doivent être de 30 à 60 µ/j, à multiplier par 5 en cas de stress oxydatif accru (Tableau 240.7). Il semble particulièrement nécessaire au cours du SDRA et des sepsis graves. Un apport d'au moins 200 γ/j est alors recommandé [61].

Tableau 240.7

Cas particulier du sélénium, du zinc et du cuivre.

	Sélénium	Zinc	Cuivre
Apports conseillés IV/j	30-60 γ	3,2-6,5 mg	0,3-1,3 mg
Decan® Laboratoire Aguettant 40 ml	70 γ	10 mg	480 γ
Éléments uniques Laboratoire Aguettant 10 ml	100 γ	10 mg	
Supplémentation IV/j pendant la 1re semaine de réanimation	– Brûlé : 300 γ – EER : 100 γ/séance – TC : 300-500 γ – SDRA : 200 γ	– Brûlé : 200 γ – EER : 5 mg/séance – TC : 12-22 mg	– Brûlé : 2 mg – Transplanté : 2 mg
Conséquences d'un déficit	– Baisse des propriétés antioxydantes – Pneumopathies nosocomiales	– Déficit immunitaire/ sepsis – Mauvaise cicatrisation – Baisse des propriétés antioxydantes	– Anémie – Neutropénie
Situation à risque de déficit	– SDRA, SIRS – Brûlures – Pancréatite – Polytraumatisme – Sepsis	– VIH, éthylisme – Brûlures, sepsis – Insuffisance hépatique – Insuffisance rénale – Diarrhée, pancréatite – Polytraumatisme – Dialyse	– Diarrhée – Brûlures

Cuivre

Une carence en cuivre entraîne une anémie hypochrome microcytaire arégénérative à ferritine normale et une neutropénie. Le cuivre est également impliqué dans la neutralisation des radicaux libres et dans certaines réactions immunitaires. Les apports sont à majorer en cas de diarrhées et de brûlures.

Cobalt

Le cobalt fait partie intégrante de la vitamine B12. Une carence entraîne une anémie macrocytaire arégénérative et une dégénérescence du système nerveux central.

Molybdène

Le molybdène joue un rôle essentiel dans le métabolisme des acides nucléiques en tant qu'élément de la xanthine oxydase et de la sulfite oxydase. Un taux faible d'acide urique dans le sang doit faire suspecter sa carence. Sa carence peut entraîner des tachycardies inconnues.

Manganèse

Le manganèse a un rôle antioxydant. Aucun déficit n'est décrit.

Chrome

En tant que composant du *glucose tolerance factor*, un déficit en chrome peut s'accompagner d'une intolérance aux hydrates de carbone.

Fer

En raison de ses capacités pro-oxydantes, il est conseillé de limiter les apports en cas de stress oxydatif important. De même, en période septique, le fer pourrait altérer les défenses immunitaires.

Besoins (Tableau 240.8)

Tableau 240.8

Concentration sérique, besoins et formes disponibles d'oligo-éléments.

	Sérique normale µmol/l(µg/dl)	Apports conseillés *per os*/j	Apports conseillés IV/j	Decan®, Aguettant 40 ml	Éléments uniques, Aguettant 10 ml
Chrome	0,004 (0,02)	50-200 γ	10-20 γ		
Sélénium	1,6	50-200 γ	30-60 γ	70 γ	100 γ
Zinc	15 (100)	15-20 mg	3,2-6,5 mg	10	10 mg
Molybdène	0,1 (1)	150-500 γ	19 γ	25 γ	
Cobalt (vit. B12)	0,0001 (0,0007)	140 γ	90 g	1,47 γ	
Manganèse	0,01 (0,1)	0,7-2,5 mg	0,3 mg	0,2 mg	
Cuivre	16 (100)	2-6 mg	0,3-1,3 mg	480 γ	

1. Contient également : fer = 1 mg ; fluor = 1,45 mg ; iode = 1,52 γ.

Il y a peu de données disponibles sur les besoins en oligo-éléments des malades de réanimation. Les apports recommandés ont été déterminés par analogie avec le sujet sain et pour les patients en nutrition parentérale totale. Ils ne constituent donc pas les apports optimaux chez le malade agressé.

En cas de carence préalable (éthylisme), de situations anaboliques et de pertes abondantes (brûlures, diarrhées, fistule digestive, épuration rénale, etc.), les apports doivent être augmentés et combinés en raison des interactions entre les différents oligo-éléments [42].

Ces apports doivent être encore plus augmentés dans certaines situations aiguës à risque, comme les sepsis graves et les SDRA.

Berger [54] a montré qu'un apport en fer, sélénium et cuivre permet d'obtenir une diminution significative des épisodes de pneumonies et de la durée d'hospitalisation.

On peut schématiquement envisager quatre situations (d'après [51]) :

- malade peu agressé en nutrition entérale : les micronutriments présents dans les solutions nutritives suffisent en général à couvrir les besoins ;
- malade peu agressé en nutrition parentérale totale : les mélanges injectables standardisés suffisent (ex. : une ampoule de Decan®/j) ;

- malade très agressé en alimentation entérale où l'on peut douter de la qualité de l'absorption : solutions nutritives entérales + mélanges standardisés injectables + supplémentation selon la pathologie (*cf.* Tableau 240.7) ;
- malade très agressé en alimentation parentérale : mélanges standardisés injectables + supplémentation selon la pathologie (*cf.* Tableau 240.7).

Préparations disponibles (Tableau 240.8)

Les préparations entérales disponibles dans le commerce contiennent des oligo-éléments adaptés pour le sujet sain, mais en quantité insuffisante pour le sujet agressé. Par contre, les mélanges nutritifs parentéraux industriels ne contiennent pas d'oligo-éléments. Le clinicien dispose de mélanges standardisés injectables (Decan®, laboratoires Aguettant, Lyon, France) et de deux éléments uniques : zinc injectable Aguettant (flacon de 10 mL à 1 mg/ml) et sélénium injectable Aguettant (flacon de 10 mL à 10 γ/ml)].

Conclusion

La place des oligo-éléments dans de nombreuses réactions métaboliques particulièrement sollicitées chez le malade agressé, les carences spécifiques liées à certaines pathologies et le lien établi pour certaines d'entre elles avec une morbi-mortalité accrue soulignent l'importance des micronutriments lors de la prescription d'une nutrition artificielle en réanimation.

Références

[1] Thomas C., Fourrier F. Hypophosphorémies en réanimation. *Réanimation.* 2003;12:280–287.

[2] Ichai C. *Hypophosphatémies en réanimation. EMC (Elsevier Masson Paris), Anesthésie-Réanimation.* 2011 36-860, A-35.

[3] Prie D., Friedlander G. Genetic disorders of renal phosphate transport. *N Engl J Med.* 2010;362:2399–2409.

[4] Friedlander G. Troubles du métabolisme du phosphore. In: Offenstadt G., Brunette M.G., eds. *Désordres acidobasiques et hydro-électrolytiques.* Paris: Arnett Blackwell; 1997:351–372.

[5] Rimailho A. Causes et conséquences des hypophosphorémies. Réanimation soins intensifs. *Med Urg.* 1986;2(4):177–185.

[6] Zazzo J.F., Troche G., Ruel P., et al. High incidence of hypophosphatemia in surgical intensive care patients; efficacy of phosphorus therapy on myocardial function. *Intensive Care Med.* 1995;21(10):826–831.

[7] Camp M.A., Allan M. Severe hypophosphoremia in hospitalized patients. *Miner Electrolyte Metab.* 1990;16:365–368.

[8] Knochel J.P. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med.* 1977;137:203–220.

[9] Li H., Ren P., Onwochei M. Regulation of Na/Pi cotransporter. 1 gene expression : the roles of glucose and insuline. *Am J Physio.* 1996;271:1021–1028.

[10] Marik P., Mary K. Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. *Arch Surg.* 1996;131:1043–1047.

[11] Melchior J.C. Le syndrome de renutrition inapproprié. *Med Hyg.* 1996;54:850–856.

[12] Marinella M.A. Refeeding syndrome and hypophosphotemia. *J Intensive Care Med.* 2005;20:155–159.

[13] Ricome J.L., Bouvier A.M. Hypophosphorémie et alimentation parentérale. In: *JEPU d'anesthésie réanimation.* Paris: Arnette; 1986:267–290.

[14] Angeli P., Gotter A., Caregaro L., et al. Hypophosphatemia and renal tubular dysfonction in alcoholics. Are the related to liver function impairement. *Gastroenterology.* 1991;100:502–512.

[15] Riedler C.F., Scheitlin W.A. Hypophosphatemia in septicemia : higher incidence in gram negative than in gram positive infection. *Br Med J.* 1969;1:753–756.

[16] Barak V., Schwartz A., Kalickman I., et al. Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection : the role of cytokines. *Am J Med.* 1998;104:40–42.

[17] Shor R., Halabe A., Rishver S., et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci.* 2006;359:1627–1638.

[18] Fisher J.N., Kitabchi A.E. A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketacidosis. *J Clin Endocrin Metab.* 1983;57:172.

[19] Buell J.F., Adam C., Jeffrey S., et al. The clinical implications of hypophosphatemia following Major Hepatic Resection or cryosurgery. *Arch Surg.* 1998;133:757–761.

[20] Daily W., Tonnesen A., Allen J. Hypophosphatemia. Incidence, etiology and prevention in the trauma patient. *Crit Care Med.* 1990;18(11):1210–1214.
[21] Schmidt L.E., Dolhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophene induced hepatotoxicity. *Hepatology.* 2003;36:659–665.
[22] Knochel J.P. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med.* 1977;137:203–220.
[23] Weisinger J., Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet.* 1998;352:391–396.
[24] Lhoste E., Cordonnier C., Rapin M. Neuropathie hypophosphorémique au cours de la nutrition parentérale. *Lyon Med.* 1979;242:467.
[25] Darsee J.R., Nutter D.O. Reversible severe congestive cardiomyopathy in three causes of hypophosphatemia. *Ann Intern Med.* 1978;89:867.
[26] O'Connor L.R., Wheeler W., Bethune J.E. Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N Engl J Med.* 1977;297:901–903.
[27] Fond B., Harari A., Ricome J.L., et al. Perturbations cardiocirculatoires induites par l'hypophosphorémie. *New Press Med.* 1979;8:49.
[28] Bollaert P.E., Levy B., Nace L., et al. Hemodynamic and metabolic effects of rapid correction of hypophosphatemia in patients with septic shock. *Chest.* 1995;107(6):1698–1701.
[29] Schwartz A., Guerman G., Cohen G., et al. Association between hypophosphatemia and cardio arythmies in early stages of sepsis. *Eur J Intern Med.* 2002;13:434.
[30] Aubier M., Murciano D., Lecoguic Y., et al. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with respiratory failure. *N Engl J Med.* 1985;313:420–424.
[31] Squara P., Bleichner G., Aubier M., et al. Hypophosphorémie au cours de la ventilation mécanique des BPCO. *Presse Med.* 1985;14:1225–1228.
[32] Ficcadori F., Coffini E., Fracchia C., et al. Hypophosphatemia and phosphorus depletion in respiratory and peripheral muscles of patients with respiratory failure due to COPD. *Chest.* 1994;105:1392–1398.
[33] Clerbaux T., Detry B., Reynaert M., et al. Reestimation of the effects in inorgano phosphates on the equilibrium between oxygen and hemoglobin. *Intens Care Med.* 1992;18:221.
[34] Knochel J.P. Hypophosphatemia and rhabdomyolysis. *Ann J Med.* 1992;92:455–459.
[35] Craddock P.R., Yawata Y., Vansanten C., et al. Acquired phagocyte dysfunction. A complication of the hypophosphatemia of parental hyperalimentation. *N Engl J Med.* 1974;290:1402.
[36] Perreault M.M., Ostrop N.J., Tierney M.G. Efficacy and safety of intravenous phosphate replacement in critically ill patients. *Ann Pharmacother.* 1997;31(6):683–688.
[37] Geerse D.A., Bindels A.J., Kuiper M.A., et al. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit : a review. *Crit Care.* 2010;14:R147.
[38] Rosen G.H., Boullata J.L., O'rangers E.A., et al. Intravenous phosphate repletion regimen for critically ill patients with moderate hypophosphatemia. *Crit Care Med.* 1995;23:1204–1210.
[39] Sutters M., Gaboury C.L., Bennet W.M. Severe hyperphosphatemia and hypocalcemia : a dilemma in patient management. *J Ann Nephrol.* 1996;7(10):2056–2061.
[40] Salem M., Munoz R., Chernow B. Hypomagnesemia in critical illness. A common and clinically important problem. *Crit Care Clin.* 1991;7:225–248.
[41] Essig M., Amiel C. Désordres de la magnésémie. In: Offenstadt G., Brunette M.G., eds. *Désordres acidobasiques et hydro-électrolytiques.* Paris: Arnette Blackwell; 1997:379–406.
[42] Foley C., Zaritsky A. Should we measure ionized magnesium ? *Crit Care Med.* 1998;26:1949–1950.
[43] Rubeiz G.J., Thill-Baharozian M., Hardie D., et al. Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients. *Crit Care Med.* 1993;21:203–209.
[44] Whang R., Kenneth W., Ryder M.D. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. *JAMA.* 1990;263:3063–3064.
[45] Maurat J.P., Kantelip J.P., Anguenot P., et al. Pathologie cardiovasculaire et magnésium. *Therapie.* 1993;48:599–607.
[46] Zaloga G.P., Chernow B. Divalent ions : calcium, magnesium and phosphorus. In: Chernow B., ed. *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient.* Baltimore: Williams and Wilkins; 1994:777–804.
[47] Weisinger J.R., Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet.* 1998;352:391–396.
[48] Rudnicki M., Frolich A., Rasmussen N.F., et al. The effect of magnesium on maternal blood pressure in pregnancy induced hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991;70:445–450.
[49] Moran J.L., Gallagher J., Peake S.L., et al. Parenteral magnesium sulfate versus amiodarone in the therapy of atrial tachyarrhythmias: a prospective, randomized study. *Crit Care Med.* 1995;23:1816–1824.

[50] Flather M., Pipilis A., Collins R., et al. Randomized controlled trial of oral captopril, of oral isosorbide mononitrate and of intravenous magnesium sulfate started early in acute myocrdial infarction: safety and haemodynamic effects. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) pilot study investigators. *Eur Heart J.* 1994;15:608–619.
[51] Bloch H., Silverman R., Mancherje N., et al. Intravenous magnesium sulfate as an adjunct in the treatment of acute asthma. *Chest.* 1995;107:1576–1581.
[52] Conférence de consensus de la Société francophone de nutrition entérale et parentérale. *Nutrition de l'agressé Rean Urg.* 1998;7:347–356.
[53] Zazzo J.F. Oligo-éléments, vitamines et immunité. *Nutr Clin Metab.* 1993;7:121–130.
[54] Berger M.M. Rôle des oligo-éléments et des vitamines en périopératoire. *Nutr Clin Metab.* 1995;9:91–103.
[55] Brubacher M. Cinétiques des carences vitaminiques. *Cali Nutr Diet.* 1991;26:37–38.
[56] Nitenberg G. Apports nutritionnels en réanimation. *Réanimation.* 2003;12(5):340–349.
[57] Senapati A., Slavin B.M., Thompaon R.P. Zinc depletion and complications of surgery. *Clin Nutr.* 1990;9:1376–1386.
[58] Taylor Baer M., King J., Tamura T., et al. Nitrogen utilisation, enzyme activity, glucose intolerance and leucocyte chemotaxis in human experimental zinc depletion. *Amer J Clin Nutr.* 1985;41:1220 1215.
[59] Berger M.M., Chiolero R.L. Key vitamins and trace elements in the critically ill. *Nestle Nutr Worhshop Ser Clin Perform Program.* 2003;8:99–117.
[60] Forceville X., Vitoux D., Gauzit R., et al. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1998;26:1536–1544.
[61] Barnaud D. Place de la nutrition parentérale en réanimation. *Réanimation.* 2009;18:493–500.

CHAPITRE 241

Hémorragies digestives

N. Carbonell; D. Thabut; M. Rudler; F. Bumsel

L'hémorragie digestive représente la principale urgence en gastro-entérologie. La prise en charge initiale d'une hémorragie (haute ou basse) repose sur deux grands principes :

- évaluer la gravité de l'hémorragie ;
- évaluer le terrain sur lequel elle survient.

Ces patients sont au mieux hospitalisés en secteur de soins spécialisés pour bénéficier d'une réanimation efficace suivie d'une endoscopie précoce à visée diagnostique, thérapeutique et pronostique. Les principales causes d'hémorragies aiguës sont d'origine haute et soit en rapport avec une pathologie ulcéreuse, soit liées à l'hypertension portale.

Hémorragies digestives hautes aiguës

Définition

Une hémorragie digestive est dite haute lorsque l'origine de l'hémorragie est en rapport avec une lésion située en amont de l'angle de Treitz ou angle duodénojéjunal. Elle se manifeste par une hématémèse (vomissement de sang rouge) ou un méléna (émission de sang noir, digéré, par l'anus). Lorsqu'elle est abondante, elle peut se manifester par une hématochésie (émission de sang rouge noir par l'anus) voire par des rectorragies ; c'est alors une urgence thérapeutique.

Prise en charge

La survenue d'une hémorragie digestive impose une hospitalisation en urgence, au mieux dans un centre de soins spécialisés permettant une réanimation active et offrant un accès à un plateau technique d'endoscopie, de radiologie interventionnelle et de chirurgie. Le patient est perfusé avec une ou deux voies veineuses de bon calibre, un soluté de remplissage est prêt à passer, un bilan biologique standard avec bilan prétransfusionnel est prélevé sans délai. La transfusion de culots globulaires sera décidée en fonction du terrain, du retentissement hémodynamique et de la spoliation sanguine. L'examen clinique s'attache rapidement à éliminer les « fausses hémorragies digestives » : saignement buccal (morsure de langue), épistaxis ou hémoptysie déglutie.

L'*importance de l'hémorragie* est appréciée sur la présence de signes cliniques d'hypovolémie (pouls, pression artérielle, pâleurs, marbrures, etc.), sur la quantité de sang extériorisé et les données de l'hémogramme. Ces données seront à interpréter en fonction du terrain : ces paramètres pourraient être faussement rassurants chez un patient sous bêta-bloquant par exemple, ou au contraire majorés en présence d'un syndrome de sevrage en alcool. De même, la mesure de l'hématocrite peut être faussement rassurante si elle a été prélevée très précocement avant que l'hémodilution « physiologique » n'ait eu lieu. À l'inverse, l'hématocrite peut surestimer les pertes sanguines si elle est prélevée après un remplissage vasculaire actif.

L'*activité de l'hémorragie* est suggérée par les données de l'examen clinique, mais peut être renforcée par la mise en place d'une sonde nasogastrique qui ramène un liquide rouge abondant. Néanmoins, la pose d'une sonde gastrique n'est plus systématique car jugée par certains comme un geste traumatisant et peu efficace pour laver l'estomac [1]. L'examen clinique apprécie le terrain sous-jacent et recherche notamment la présence de comorbidités associées : pathologies cardiovasculaires, néoplasies, dénutrition, prise d'anticoagulant, etc. D'autres éléments orientent l'enquête étiologique : présence d'une cirrhose, prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ou d'aspirine, antécédents d'hémorragie, de maladie ulcéreuse, de maladie de Rendu-Osler, etc.

L'endoscopie œsogastroduodénale est l'examen clé de la prise en charge de ces malades. Elle est réalisée sur un malade qui a été au préalable réanimé et préparé pour l'examen, voire intubé en cas de trouble de la conscience. Certains auteurs ont montré qu'une perfusion d'érythromycine (250 mg IVL en 15 à 20 min) permettait d'améliorer la vacuité gastrique et augmentait le rendement de la gastroscopie [2]. La réalisation précoce de l'endoscopie (< 12 heures après l'admission) augmente la probabilité d'établir un diagnostic étiologique, permet le traitement hémostatique et renseigne sur le risque de récidive hémorragique. Au terme de cette prise en charge et pour éviter ou raccourcir l'hospitalisation de certains patients, Rockall et al. proposent un score pronostique et d'évaluation du risque de récidive hémorragique facilitant l'orientation initiale des malades et la décision de sortie [3]. L'établissement du score fait intervenir l'âge (0–2), la présence d'un choc hémorragique (0–2), les comorbidités (0–3) et la présence de stigmate d'hémorragie récente (0–2) (Tableau 241.1). Avant l'endoscopie, le score ne peut pas dépasser 7 ; après l'endoscopie, le score maximal est de 11. Les scores inférieurs ou égaux à 2 sont considérés comme à bas risque de récidive et de mortalité. Pour les auteurs, les patients qui ont un score inférieur ou égal à 2 devraient pouvoir être traités sans être hospitalisés ou avec un minimum de jours d'hospitalisation.

Tableau 241.1

Score numérique du risque de mortalité des hémorragies digestives hautes Score de Rockall [3].

Variable	0	1	2	3
Âge	**< 60 ans**	**60 à 79 ans**	**> 80 ans**	
Choc hypovolémique	Pas de choc (PAS > 100 mmHg Pouls < 100/min)	Tachycardie PAS > 100 mmHg Pouls > 100/min	Hypotension (PAS < 100 mmHg)	
Pathologie associée	Aucune		Insuffisance cardiaque Cardiopathie ischémique Pathologies associées importantes	Insuffisance rénale ou hépatique Cancer à un stade avancé
Diagnostic	Mallory-Weiss Pas de lésion visible Pas de signe de saignement récent	Tout autre diagnostic	Cancer du tube digestif supérieur	
Signes majeurs d'hémorragie récente	Aucun ou taches noires		Présence de sang dans l'estomac Caillot adhérent, vaisseau visible Hémorragie artériolaire	

PAS : pression artérielle systolique.

Quelle stratégie transfusionnelle au cours de l'hémorragie digestive haute ?

L'hémorragie digestive haute (HDH) est une des principales causes de transfusion sanguine. Jusqu'aux années 2000, il était recommandé d'obtenir un taux d'hémoglobine de 10 g/dl. Lorsque le patient est instable avec une hémorragie active et une hémoglobine (Hb) < 7 g/dl, il doit être rapidement transfusé. Des études rétrospectives récentes ont montré que la transfusion était un facteur de risque de récidive hémorragique, de recours à la chirurgie et de décès au cours des HD. En 2013, Villanueva et al. ont publié la première étude randomisée comparant une stratégie transfusionnelle restrictive (taux seuil d'Hb < 7 g/dl) et une stratégie transfusionnelle libérale (taux seuil d'Hb < 9 g/dl) chez plus de 900 patients avec HD [4]. Le bénéfice de la stratégie restrictive était significatif sur le taux global de décès à 6 semaines (5 % versus 9 %, p= 0,02) et sur le taux de récidive hémorragique (10 % versus 16 %, p= 0,01).

- Au cours de l'HD liée à l'hypertension portale (HTP), la conférence de consensus de Baveno 2015 recommande un taux de seuil de transfusion pour une hémoglobine de 7 à 8 g/dl. Cette

recommandation s'appuie sur l'analyse de sous-groupe de l'étude de Villanueva chez les patients cirrhotiques score de Child A et B avec HD. Dans ce sous-groupe, la stratégie restrictive était associée à une réduction de la mortalité à J45 (4 % versus 12 %), et une diminution de la récidive hémorragique (11 % versus 21 %) par rapport à la stratégie libérale. Cette différence n'était pas significative pour les patients score de Child C, même si une tendance existait pour une moindre récidive hémorragique dans le groupe avec stratégie restrictive. L'analyse du gradient porto-sushépatique montrait une augmentation significative du gradient dans le groupe transfusé de manière libérale. Cette étude montre un rebond d'HTP après transfusion, ce qui pourrait expliquer les récidives hémorragiques dans le groupe de patients transfusés.

- Au cours de l'HD non liée à l'HTP, le bénéfice de la stratégie transfusionnelle restrictive est moins étayé. Dans l'étude de Villanueva, il existait une tendance en faveur de la stratégie restrictive dans le sous-groupe de patients avec hémorragie ulcéreuse. Le manque de significativité peut être dû à un défaut de puissance de l'étude.
- Au cours de l'HD chez les patients avec comorbidités cardiovasculaires, il n'y a pas d'étude randomisée démontrant le bénéfice de telle ou telle stratégie transfusionnelle puisque ces patients n'étaient pas inclus dans l'étude de Villanueva. Il semble logique de proposer une stratégie restrictive à ces patients mais avec un seuil supérieur dans cette population.

Les propositions sont :

- HD et HTP seuil de transfusion 7 g/dl ;
- HD non liée à l'HTP seuil de transfusion 7à 8 g/dl ;
- HD et comorbidités cardiovasculaires : seuil de transfusion 8 à 9 g/dl.

Étiologies et conduite thérapeutique

Hémorragies ulcéreuses gastroduodénales

Épidémiologie

On estime qu'il y a, en France, environ 25 000 hémorragies digestives ulcéreuses (HDU) par an [5], ce qui représente l'urgence gastro-entérologique la plus fréquente. Malgré les progrès dans la prise en charge de ces patients, la mortalité hospitalière des hémorragies ulcéreuses reste élevée et stable depuis plus de 30 ans, autour de 15 % [6]. C'est probablement expliqué par une évolution du profil des patients, plus âgés et présentant de nombreuses comorbidités à risque de décompensation en période hémorragique.

Facteurs favorisants

Les deux principaux médicaments incriminés dans la survenue d'hémorragie digestive sur ulcère peptique sont les AINS et l'aspirine, avec pour cette dernière un risque dose-dépendant mais existant dès les plus faibles posologies. L'infection à *Helicobacter pylori* (HP) est un autre facteur de risque majeur et indépendant pour la survenue d'une HD pouvant agir en synergie en cas d'association à un AINS [7].

Certaines situations cliniques de stress (séjour en réanimation) sont caractérisées par une augmentation du risque d'HDU. Certains facteurs de risque ont ainsi été retrouvés en situation de réanimation médicale ou chirurgicale :

- intubation de plus de 48 heures (3,5 % d'hémorragie sur ulcère de stress) ;
- coagulopathie (plaquettes < 50 000 ou INR (*international normalized ratio*) > 1,5) ;
- sepsis abdominal ;
- insuffisance rénale aiguë ;
- coma neurologique ;
- prescription d'AINS ou de corticoïdes ;
- choc hypovolémique, cardiogénique ou septique ;
- brûlure étendue (> 30 % de la surface corporelle) ;
- antécédent d'ulcère gastroduodénal.

En présence d'un de ces facteurs de risque, un traitement prophylactique par antisécrétoires (inhibiteur de la pompe à protons ou anti-H_2) peut être proposé [8].

Enfin, certaines thérapeutiques ciblées utilisées actuellement en cancérologie (bevacisumab, sorafénib, etc.), du fait de leur action anti-angiogénique, favorisent la survenue d'un saignement chez des patients présentant un ulcère.

Facteurs pronostiques

Le risque de récidive hémorragique est fondé sur l'aspect endoscopique de l'ulcère en utilisant la *classification de Forrest* (Tableau 241.2). Sont considérés à haut risque de récidive les ulcères avec saignement actif, un vaisseau visible et un caillot adhérent. L'évaluation du pronostic vital est, quant à elle, fondée sur un faisceau d'arguments cliniques et endoscopiques. L'utilisation du *score de Rockall* (voir Tableau 241.1) regroupant un certain nombre de ces données est actuellement considérée comme le plus prédictif et discriminant [3] : un score ≤ 2 est associé à une mortalité < 1 % ; un score ≥ 8 est associé à une mortalité > 40 %.

Tableau 241.2

Classification de Forrest [9].

Classification		Description	Traitement endoscopique
I	Ia	Saignement artériel	Oui
	Ib	Saignement actif en nappe	Oui
II	IIa	Vaisseau(x) visible(s)	Oui
	IIb	Caillot adhérent	Oui
	IIc	Caillot plat (dépôts)	Non
III	III	Ulcère à fond propre	Non

Traitement médical

Actuellement, seuls les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) ont montré une efficacité chez les patients présentant une HDU, en réduisant le risque d'HD ou d'intervention chirurgicale, et en diminuant la mortalité globale, pour le sous-groupe de patients présentant des ulcères à haut risque de récidive sur les constatations endoscopiques (stades de Forrest Ia, Ib, IIa, IIb). La posologie recommandée pour ces patients est un bolus équivalent à 80 mg IV d'Oméprazole®, suivi d'une perfusion continue équivalente à 8 $mg.h^{-1}$ d'Oméprazole® pour une durée de 72 heures (ou cinq injections équivalentes à 200 mg d'Oméprazole® par 24 heures). Pour les patients n'étant pas considérés comme à haut risque de récidive, les données montrent une diminution du risque de récidive après traitement par IPP, mais pas de bénéfice en termes de mortalité. Le traitement recommandé est alors un traitement oral (deux fois la posologie standard) [10]. En revanche, les anti-H_2, octréotide (Sandostatine®) et acide tranexamique, n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans cette indication. En cas d'infection à HP, une éradication doit être réalisée. Bien que celle-ci n'améliore par le risque de récidive hémorragique à court terme, elle réduit le risque de récidive ulcéreuse et de récidive hémorragique à long terme [11]. De nombreuses études ont évalué l'intérêt d'une prophylaxie primaire ou secondaire chez les patients sous AINS ou aspirine. On considère actuellement qu'un patient ayant un antécédent d'ulcère gastroduodénal, traité au long cours par de l'aspirine, bénéficie, en termes de complication ulcéreuse, d'un traitement par IPP au long cours [12]. Les patients ayant un antécédent d'ulcère, traités par AINS, bénéficient soit de l'adjonction d'un traitement par IPP en plus de l'AINS, soit du remplacement de ce dernier par un inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) [13]. Enfin, les patients à très fort risque d'HDU (antécédents d'HDU) bénéficient de l'association d'un IPP et d'un anti-COX-2 [14].

Traitement endoscopique

La qualité de l'endoscopie initiale s'est considérablement améliorée en raison de l'amélioration du matériel, du développement d'unités spécialisées avec du personnel qualifié et, plus récemment, par l'administration d'érythromycine (250 mg IVL) 30 minutes avant la réalisation de la gastroscopie, permettant d'obtenir un estomac vide dans 80 % des cas [2]. Trois méthodes d'hémostase endoscopique sont actuellement utilisées : les techniques d'injection (le plus souvent adrénaline diluée au 1/10 000), les techniques de thermocoagulation (sonde de coagulation bipolaire ou sonde chaude unipolaire) et les techniques de clippage (deux ou trois branches). Pour les ulcères à haut risque de récidive, les données de la littérature montrent la supériorité de l'association de l'injection d'adrénaline couplée à une technique mécanique ou de thermocoagulation sur l'injection d'adrénaline seule [15]. En cas de récidive hémorragique précoce, il faut tenter une seconde hémostase endoscopique avant d'envisager une prise en charge chirurgicale ou une artério-embolisation sélective.

Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est indiqué après deux échecs endoscopiques, ou d'emblée en cas d'hémorragie massive sans possibilité endoscopique. Le traitement chirurgical peut être envisagé dès l'échec d'un premier traitement endoscopique en cas d'ulcère de grande taille (> 2 cm) et/ou de choc à l'admission. En cas d'ulcère de la face postérieure du bulbe, le traitement consiste en une gastroduodénectomie emportant l'ulcère couplée à une vagotomie. Les hémorragies par ulcères gastriques sont traitées par une gastrectomie plus ou moins étendue en fonction de la localisation de l'ulcère (gastrectomie des deux tiers en cas d'ulcère de la partie distale de l'estomac). Dans cette indication, les taux de complication et mortalité postopératoire sont très élevés (respectivement 44 % et 24 %). Le POSSUM-score (*Physiologic and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity*) permet de sélectionner les patients à risque de complications postopératoires [16]. Dans certains cas, la suture simple de l'ulcère peut suffire. La vagotomie chimique par IPP peut se substituer à la vagotomie tronculaire chirurgicale autrefois systématique.

Traitement par artério-embolisation

L'artério-embolisation est une alternative à la chirurgie. En cas d'hémorragie récidivante ou non contrôlée par le traitement endoscopique, elle permet une hémostase efficace. La pose de clips endoscopiques permet de guider le geste radiologique.

Hémorragies hautes liées à l'hypertension portale

Épidémiologie et facteurs de risque

Les hémorragies digestives en rapport avec l'hypertension portale représentent environ 30 % des causes d'HDH en France. La plupart des patients cirrhotiques vont développer des varices œsophagiennes au cours de leur suivi et un tiers présenteront une hémorragie [17, 18].

Les varices œsophagiennes sont une conséquence de l'hypertension portale. Elles se développent pour un gradient veineux porto-sus-hépatique supérieur à 10 mmHg et présentent un risque hémorragique lorsque ce gradient est supérieur à 12 mmHg [17, 19]. Les varices apparaissent principalement dans le tiers inférieur de l'œsophage et dans la région cardiotubérositaire. Elles sont asymptomatiques ; leur découverte se fait soit lors d'un bilan de dépistage systématique chez un patient cirrhotique, soit au cours d'une HD. Les ruptures de varices œsophagiennes (RVO) représentent 80 % des HD liées à l'hypertension portale [20]. On recense, en France, environ 12 000 hémorragies par RVO par an [21]. Les facteurs de risque d'une RVO dépendent de facteurs liés à la gravité de la cirrhose d'une part, et à l'aspect des varices d'autre part. Globalement, un score de Child-Pugh élevé, des varices de grande taille, et la présence de signes rouges sur les varices sont des critères faisant craindre une hémorragie digestive à court terme [17]. Le pronostic et la prise en charge des patients cirrhotiques avec RVO se sont profondément améliorés au cours des deux dernières décennies, avec un taux de mortalité d'environ 15 % en 2000 contre plus de 40 % en 1980 [22].

Plus rarement, l'hypertension portale peut être responsable d'hémorragie par rupture de varices gastriques, voire de varices ectopiques (duodénales, péristomiale ou autre). Enfin, dans moins de 10 % des cas, il s'agit d'une hémorragie liée à une gastrite d'hypertension portale.

Mesures générales

Remplissage

Le remplissage est un point clé de la prise en charge de ces malades. D'un côté, l'hypovolémie est délétère, en particulier sur la fonction rénale [23] ; de l'autre, un surremplissage risque de majorer l'hypertension portale et de favoriser la récidive hémorragique [24, 25]. À la phase aiguë de l'hémorragie, l'objectif est de maintenir une pression artérielle moyenne à 70 mmHg [26]. L'utilisation de colloïdes ou cristalloïdes est possible. Il a été montré que les colloïdes à base d'amidon (hydroxyéthylamidon) administrés de façon répétée pouvaient aggraver l'hypertension portale [27], mais pour des doses plus faibles, il est probable que cet inconvénient soit mineur. Les dextrans ne sont plus utilisés à cause de la survenue de troubles de l'hémostase et du risque allergisant. L'albumine humaine à 20 % offre un bon pouvoir de remplissage ; son efficacité a été démontrée dans d'autres complications de la cirrhose : pour prévenir la dysfonction circulatoire postparacentèse [28] et dans le traitement de l'infection du liquide d'ascite [29]. Son principal inconvénient reste son coût. La transfusion de concentrés érythrocytaires a pour but d'atteindre un hématocrite à 25 à 30 % et un taux d'hémoglobine à 7 $g.dl^{-1}$. La mise en place d'une voie veineuse centrale n'est pas systématique compte tenu du risque septique et hémorragique chez les patients cirrhotiques.

Antibioprophylaxie

L'infection bactérienne est fréquente au cours de l'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes (40 %). Elle précède l'hémorragie ou survient dans les jours qui la suivent, et il est bien démontré qu'elle augmente le risque de récidive hémorragique et la mortalité hospitalière [30]. Les infections les plus fréquentes sont les infections du liquide d'ascite, les infections urinaires et pulmonaires. Les germes les plus souvent retrouvés sont des entérobactéries. L'antibioprophylaxie systématique, dès l'admission, diminue de façon significative la mortalité hospitalière de ces patients [31]. La norfloxacine à 400 mg deux fois par jour pendant 5 jours est l'antibiothérapie la plus couramment utilisée.

Prévention de l'encéphalopathie

La survenue d'une encéphalopathie est fréquente au cours de l'hémorragie digestive. Son traitement repose sur des mesures générales non spécifiques : arrêt de l'hémorragie, correction des troubles hydroélectrolytiques, traitement d'une infection associée, arrêt de traitement psychotrope, etc. L'utilisation du lactulose ne fait pas l'objet d'un consensus.

Facteurs de coagulation

L'intérêt de l'administration de facteur de coagulation n'a pas à ce jour été prouvé. Une étude a suggéré que l'administration de facteur VII activé recombinant pourrait améliorer le pronostic des patients cirrhotiques sévères avec rupture de varices œsophagiennes, mais ces résultats n'ont pas été confirmés dans une seconde étude. Il n'y a donc pas actuellement de recommandation pour l'utilisation de tels produits.

Mesures spécifiques

Substances vasoactives

Les traitements spécifiques reposent sur les substances vasoactives (somatostatine ou ses dérivés et la terlipressine) et les traitements endoscopiques. Les deux traitements sont équivalents sur le contrôle de l'hémorragie. Une étude a montré une diminution de la mortalité après RVO chez des patients traités par terlipressine au domicile par les médecins du SAMU par rapport à un groupe placebo. La terlipressine s'administre à la dose de 1 à 2 mg/4 h en injection intraveineuse directe ; elle permet une réduction de la pression portale, mais au prix d'un effet vasoconstricteur source parfois d'effets indésirables de type ischémiques. Elle est contre-indiquée en cas d'artériopathie ou d'insuffisance coronaire. La somatostatine (administré à 250 $\mu g.h^{-1}$) ou son dérivé synthétique, comme l'octréotide (administré à 25 $\mu g.h^{-1}$), permet un contrôle de l'hémorragie significativement supérieur à un placebo et ne présente pas d'effet indésirable majeur. Quel que soit le produit utilisé, la durée du traitement est d'au moins 48 heures et au maximum de 5 jours.

Traitement endoscopique

Le traitement endoscopique qui a été le premier proposé est la sclérose endoscopique. Elle est actuellement abandonnée au profit de la ligature élastique des varices œsophagiennes. Au cours d'une même séance, plusieurs élastiques peuvent être posés. Cette technique est plus efficace que la sclérose et source de moins d'effets indésirables. Plusieurs études et deux méta-analyses, la comparant à la sclérothérapie, confirment la supériorité de la ligature sur la récidive hémorragique, voire la survie [32, 33]. L'obturation des varices est une autre alternative thérapeutique. Elle consiste en l'injection d'une colle biologique (N-butyl-cyanoacrylate) dans la varice. Cette technique est réservée aux grosses varices œsophagiennes mais surtout aux traitements des varices gastriques hémorragiques. En période hémorragique, le patient recevra un traitement combiné associant traitement vasoactif et traitement endoscopique. Les différentes méta-analyses montrent la supériorité d'une approche combinée par rapport au traitement pharmacologique seul ou au traitement endoscopique seul [34]. Enfin, la mise en place d'une sonde de tamponnement œsophagien (sonde de Blakemore) n'est plus recommandée en première intention [26]. Cette sonde est efficace sur le contrôle initial de l'hémorragie, mais est la source de complications majeures (nécrose œsophagienne, pneumopathie d'inhalation). Elle est réservée aux hémorragies cataclysmiques dans l'attente d'un traitement plus radical comme la pose d'un TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*). Des prothèses œsophagiennes auto-expansibles et rétractables sont à l'étude et pourraient remplacer la sonde de Blakemore dans cette indication.

Traitement par anastomose portocave (APC)

L'anastomose portocave chirurgicale est un moyen efficace de traiter l'hypertension portale. Néanmoins, chez les patients avec insuffisance hépatocellulaire sévère, la mortalité opératoire est très élevée, proche

de 100 % dans certaines séries. Cette approche chirurgicale de l'APC a été remplacée par la mise au point de shunts intrahépatiques porto-sus-hépatiques mis par voie transjugulaire appelés TIPS. Cette technique permet une APC au prix d'une faible morbidité. Il existe trois indications principales du TIPS dans le traitement de l'hémorragie liée aux varices œsophagiennes ou aux varices gastriques.

- Le TIPS de sauvetage : en cas d'hémorragie réfractaire ou de récidive hémorragique précoce (dans les 5 jours). Des études pilotes montrent que le contrôle hémorragique est obtenu dans la majorité des cas (entre 70 et 100 %), mais avec une mortalité à 6 semaines d'au moins 50 % (insuffisance hépatique, défaillance multiviscérale),
- Le TIPS en cas d'échec de la prévention secondaire : la prévention secondaire de l'hémorragie par rupture de varice œsophagienne repose sur l'association des bêta-bloquants et de la ligature élastique. Des essais randomisés et méta-analyses ont comparé le TIPS à la ligature, la chirurgie et à l'association bêta-bloquants ± dérivés nitrés en prophylaxie secondaire, et montrent que le TIPS réduit significativement le risque de récidive hémorragique, mais avec un risque d'encéphalopathie hépatique plus important. Cette encéphalopathie est mieux contrôlée par l'utilisation de prothèse d'un plus petit diamètre. L'autre inconvénient du TIPS était la survenue d'une sténose ou obstruction du stent en rapport avec l'hyperplasie pseudo-intimale. Cette sténose est actuellement prévenue par l'utilisation de prothèses couvertes en poly-tétra-fluoroéthylène avec un taux de perméabilité à un an de 80 %
- Le TIPS précoce (*early TIPS*) chez les patients à haut risque de récidive hémorragique précoce : c'est une nouvelle indication du TIPS qui a émergé ces dernières années. Il concerne des patients avec une hémorragie contrôlée par le traitement médical (c'est-à-dire l'association substances vasoactives, traitement endoscopique et antibioprophylaxie) mais à haut risque de récidive précoce. Les patients à haut risque de récidive sont définis comme les patients ayant une cirrhose Child C10 à C12 ou Child B avec un saignement actif à l'endoscopie. Le TIPS est posé dans les 72 heures après l'obtention du contrôle hémorragique. Dans un travail prospectif randomisé, le taux d'absence de récidive hémorragique était significativement plus haut dans le groupe TIPS par rapport au traitement médical seul (97 % versus 50 %) [35]. La survie à un an était également significativement plus haute dans le groupe TIPS (86 % versus 60 %). Il n'y avait pas de différence significative concernant le risque d'encéphalopathie hépatique et d'apparition d'ascite. Ces résultats ont été confirmés par deux études rétrospectives avec les mêmes critères d'inclusion.

Prévention de la récidive hémorragique ou prophylaxie secondaire

La prophylaxie de la récidive hémorragique repose sur l'administration de bêta-bloquants non cardiosélectifs (propranolol ou nadolol) et la ligature de varice œsophagienne. L'éradication des varices œsophagiennes par ligature nécessite plusieurs séances espacées de 3 à 4 semaines, puis un contrôle tous les ans à tous les 2 ans pour prévenir l'apparition de nouvelle varice. En cas d'échec de cette prophylaxie secondaire, la pose d'un TIPS est discutée.

Prévention de la première hémorragie ou prophylaxie primaire

Les bêta-bloquants non cardiosélectifs ont largement démontré leur efficacité pour prévenir une première hémorragie par RVO. Ils sont indiqués en présence de varice de taille moyenne (grade 2). La ligature élastique semble au moins aussi efficace que les bêta-bloquants et peut également être proposée en prophylaxie primaire, en particulier si les varices sont volumineuses ou présentent des signes rouges.

Gastrite et duodénite

Une gastrite hémorragique diffuse est responsable de 10 à 20 % des HDH de l'adulte. Elle survient dans un contexte de prise médicamenteuse (AINS), de stress, de prise de caustique ou autre. Le pronostic dépend du terrain. L'hémorragie cède en général spontanément ; la mise sous IPP est la règle.

Syndrome de Mallory-Weiss

Le syndrome de Mallory-Weiss est dû à une déchirure de la muqueuse au niveau de la jonction œsogastrique, consécutive à des efforts de vomissements. L'anamnèse retrouve des vomissements d'abord alimentaires puis secondairement sanglants. Ce syndrome représente environ 5 à 15 % des causes d'HD aiguës d'origine haute. Dans plus de la moitié des cas, l'hémorragie est peu importante et ne s'accompagne d'aucun retentissement hémodynamique. Ce syndrome est classique chez les femmes enceintes au cours du premier trimestre de la grossesse. Le plus souvent, l'hémorragie cesse spontanément. Dans les autres cas, on a recours à une hémostase endoscopique (pose de clips ou sclérose).

Tumeurs

Les tumeurs gastriques représentent environ 5 % des causes d'HDH aiguës. Il s'agit principalement d'adénocarcinome, plus rarement de tumeur gastrique sous-muqueuse. Une hémostase endoscopique peut être utile pour permettre un traitement chirurgical électif.

Œsophagite peptique et hernie hiatale

L'œsophagite érosive est une cause fréquente d'hémorragies chez les sujets âgés. L'hémorragie peut être favorisée par la prise d'aspirine, d'anticoagulants et d'AINS. Un ulcère au collet d'une hernie hiatale et un ulcère de Barrett compliquant un endobrachyœsophage peuvent être occasionnellement à l'origine d'hémorragies.

Exulcération simplex de Dieulafoy

L'exulcération simplex de Dieulafoy correspond à une artère de moyen calibre cheminant anormalement dans la sous-muqueuse. Une simple érosion peut être responsable d'une hémorragie massive. Cette malformation artérielle siège le plus souvent dans la région sous-cardiale. Le diagnostic endoscopique en est très difficile compte tenu de sa petite taille (« en tête d'épingle »). C'est l'endoscopie en période hémorragique qui permettra le diagnostic, mais parfois il faut recourir à l'écho-endoscopie ou l'artériographie. Le traitement associe une sclérose au sérum adrénaliné avec la pose de clips ou d'élastique. En cas d'échec, le traitement est chirurgical.

Lésions vasculaires

Les *angiodysplasies* sont des anomalies vasculaires malformatives. Elles sont souvent en relief et comportent un gros vaisseau central ; le reste des vaisseaux est tortueux et irrégulier. Elles peuvent s'associer à des syndromes malformatifs comme la maladie de Rendu-Osler, le syndrome d'Ehlers-Danlos, etc.

Les *ectasies vasculaires antrales* (EVA) forment des stries rouges parallèles le plus souvent convergeant vers le pylore et réalisant dans les formes sévères l'estomac pastèque. Les EVA sont distinctes de la gastrite d'hypertension portale. Le traitement de ces lésions vasculaires est l'électrocoagulation de surface par plasma argon.

Une *fistule aortodigestive* constitue une hémorragie digestive cataclysmique. C'est une urgence vasculaire et digestive. Une fistule peut se créer entre l'aorte et l'œsophage (après ingestion d'une arête de poisson par exemple) ou entre l'aorte et le duodénum (après chirurgie de l'aorte et mise en place de prothèse vasculaire).

Hémobilie ou wirsungorragie

L'hémobilie peut être secondaire à un geste invasif intrahépatique (biopsie du foie). Une wirsungorragie peut être secondaire à la rupture d'un faux kyste pancréatique. Le traitement repose sur l'embolisation artérielle ou la chirurgie.

Hémorragies digestives basses

Les hémorragies digestives basses sont des hémorragies provenant d'un segment intestinal situé en aval de l'angle duodénojéjunal. Souvent bénignes et de faible abondance, elles peuvent être massives ou récidivantes dans 10 % des cas, mettant alors en jeu le pronostic vital, essentiellement chez les sujets âgés avec des comorbidités. La mortalité d'un épisode d'hémorragie digestive basse est de 4 %, mais est supérieure chez les patients qui saignent au cours d'une hospitalisation pour une autre raison [36].

Conduite diagnostique

Manifestations cliniques

Les hémorragies digestives basses peuvent se présenter sous forme de méléna, traduisant alors une hémorragie du grêle, ou du côlon en amont de l'angle colique droit, et peu abondante. Elles peuvent se présenter sous forme de rectorragies, lorsque le siège du saignement est en aval de l'angle colique droit, ou lorsque l'hémorragie est abondante et que le transit est accéléré. Les rectorragies basses, modérées, survenant après les selles, orientent vers une pathologie anorectale. Des selles tapissées de sang rouge orientent vers une lésion siégeant au niveau du côlon gauche. Enfin, des rectorragies peuvent traduire une hémorragie haute très abondante. L'appréciation de la gravité de l'hémorragie est effectuée en tenant compte des critères habituels, retentissement hémodynamique et anémie. En fonction de celle-ci, les mesures de

réanimations adaptées sont mises en œuvre selon les modalités déjà décrites dans le paragraphe concernant les hémorragies hautes.

Diagnostic étiologique

L'interrogatoire et l'examen clinique permettent souvent de recueillir des arguments en faveur d'une étiologie. Chez les sujets âgés, les causes les plus fréquentes sont la diverticulose colique, l'angiodysplasie, la colite ischémique et le cancer colorectal. Chez les sujets plus jeunes, les causes les plus fréquentes sont les hémorroïdes, une maladie inflammatoire de l'intestin, les polypes et la pathologie anale [37, 38].

Explorations à visée diagnostique

Les explorations digestives seront fonction du tableau clinique.

En cas de méléna ou de rectorragies abondantes, une fibroscopie œsogastroduodénale sera toujours réalisée en première intention, afin d'éliminer une HDH. La coloscopie effectuée dans les 24 heures après une préparation colique a un rendement diagnostique supérieur à 50 % [39]. La coloscopie en urgence sans préparation colique est difficile et doit être évitée. Lorsque l'hémorragie est abondante et qu'un diagnostic urgent s'impose, il faut avoir recours à l'artériographie digestive précédée ou non d'une angiotomodensitométrie (TDM ; examen le plus sensible mais seulement diagnostique). Cet examen est souvent décevant, car un débit minimal de 1 ml/min est nécessaire pour objectiver des lésions. En revanche, lorsqu'une lésion est mise en évidence, il permet l'hémostase par une embolisation artérielle. En cas d'hémorragie massive, une intervention chirurgicale d'urgence peut être nécessaire. Dans ce cas, une coloscopie peropératoire peut aider à l'identification du siège du saignement.

Lorsque l'hémorragie se présente sous forme de rectorragies peu abondantes, la coloscopie avec préparation colique reste l'examen de référence.

Principales étiologies et conduite thérapeutique

Hémorroïdes

Les hémorroïdes sont la cause la plus fréquente d'hémorragie digestive basse, mais il s'agit d'un diagnostic d'élimination et il est toujours recommandé de faire une coloscopie totale pour éliminer une autre cause, en particulier un cancer colorectal. En général, les saignements d'origine hémorroïdaire sont peu sévères et limités, mais un tableau d'hémorragie massive est possible [36]. En urgence, l'hémostase peut être assurée par coagulation, sclérothérapie, endoscopie ou ligature du paquet variqueux responsable. L'exérèse chirurgicale des paquets hémorroïdaires sera réalisée à distance [37].

Cancers et polypes

Les tumeurs coliques malignes représentent environ 11 % des hémorragies digestives basses nécessitant une hospitalisation, mais sont rarement responsables d'hémorragies graves. Les tumeurs du côlon gauche ou du rectum sont alors plus souvent en cause. Le diagnostic repose sur la coloscopie. L'hémorragie peut être favorisée par la prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants. Le traitement est la colectomie chirurgicale. Par ailleurs, une hémorragie peut survenir après une polypectomie endoscopique (0,2 %). Dans ce cas, l'hémostase endoscopique par clips ou sclérose est habituellement efficace [37].

Diverticules coliques

Un diverticule est la cause de l'hémorragie chez un quart des patients ayant une hémorragie digestive basse [38]. Cependant, en raison de la fréquence de la maladie diverticulaire, notamment dans les pays industrialisés, le diagnostic d'hémorragie d'origine diverticulaire doit être posé après élimination d'une cause tumorale de saignement, ou lorsque le saignement ou des stigmates de saignement récent sont objectivés à la base d'un diverticule en colonoscopie, ce qui est rare. Alors que les diverticules sont plus fréquents dans le sigmoïde, il ne semble pas y avoir de localisation préférentielle des diverticules responsables de l'hémorragie. L'abondance de l'hémorragie est très variable, du saignement occulte à l'hémorragie massive. Chez 80 % des patients, l'hémorragie s'arrête spontanément. En cas d'échec, ou de récidive hémorragique après un traitement d'hémostase endoscopique, une résection chirurgicale est indiquée. Dans tous les cas, la prescription d'antiagrégants plaquettaires et AINS doit être évitée.

Colite ischémique

La colite ischémique est une cause fréquente de saignement (10 % des saignements d'origine basse), surtout chez le sujet âgé avec un terrain vasculaire. Généralement, les lésions coliques sont diffuses et le saignement

cesse spontanément. Les lésions sont généralement situées dans le côlon gauche. La coloscopie est l'examen de choix. Les biopsies coliques permettront d'affirmer le diagnostic et d'éliminer une pathologie inflammatoire ou infectieuse. L'intensité de la colite ischémique à l'endoscopie permettra de poser l'indication d'un traitement médical (réhydratation, anticoagulation préventive) ou chirurgical.

Angiodysplasies coliques

Les angiodysplasies coliques sont le plus souvent des lésions dégénératives dont l'origine serait une obstruction des veines sous-muqueuses, responsable d'ectasies vasculaires et de shunts artérioveineux développés dans la muqueuse colique. Elles siègent préférentiellement au niveau du cæcum. Leur incidence de 3 à 6 % augmente avec l'âge et semble atteindre 25 % chez le sujet âgé. L'arrêt spontané de l'hémorragie est observé dans 80 % des cas et la récidive est estimée entre 25 et 50 % des cas. Le diagnostic peut être difficile et n'être fait qu'au terme de plusieurs épisodes hémorragiques. En période hémorragique, le traitement de choix est l'hémostase endoscopique par une sonde thermique, l'électrocoagulation au plasma argon ou par le laser Yag. Lorsque le saignement est abondant, l'artériographie mettra en évidence une veine de drainage sur les clichés tardifs, une touffe vasculaire à la phase artérielle ou une communication artérioveineuse. Une embolisation artérielle sélective ou à une intervention chirurgicale avec résection colique et parfois nécessaire [36].

Hémorragies digestives non diagnostiquées par endoscopie conventionnelle

Les hémorragies digestives non diagnostiquées par l'endoscopie conventionnelle correspondent aux hémorragies dont le siège est situé au-delà du champ d'investigation de la fibroscopie gastrique et de la coloscopie. Ces hémorragies proviennent du grêle ou des voies biliopancréatiques. Elles représentent environ 5 % des hémorragies gastro-intestinales. En fonction de l'étiologie et du siège de la lésion, le tableau clinique est très variable ; il peut s'agir d'une hémorragie aiguë fréquemment récidivante, extériorisée le plus souvent par voie basse sous forme de sang rouge, accompagnée d'un retentissement hémodynamique ou d'un méléna témoignant d'une hémorragie moins abondante ou d'un transit ralenti. Ces lésions peuvent également entraîner un saignement chronique microscopique responsable d'une anémie microcytaire hypochrome hyposidérémique ; les patients ont souvent été multitransfusés et ont souvent eu plusieurs endoscopies du fait de la difficulté du diagnostic [40].

Affections de l'intestin grêle

Les principales causes d'hémorragie digestive siégeant au niveau de l'intestin grêle sont les anomalies vasculaires et les tumeurs [37, 41].

Anomalies vasculaires

Il n'existe pas de classification satisfaisante des anomalies vasculaires du tube digestif en raison de leur caractère très polymorphe et de leur histogenèse mal connue. La classification radioclinique de Moore distingue trois types de lésions. Les lésions vasculaires de type I correspondent à des lésions vasculaires sous-muqueuses de petite taille, souvent multiples, siégeant sur le côlon droit et en particulier au niveau du cæcum ; ces lésions survenant après 60 ans apparaissent comme des lésions dégénératives acquises. Les lésions de type II constatées chez le sujet jeune siègent le plus souvent sur l'intestin grêle, sont souvent plus volumineuses que les précédentes et visibles sous la séreuse ; elles seraient congénitales. Les lésions de type III correspondent aux télangiectasies de la maladie de Rendu-Osler.

Des angiodysplasies qui, depuis cette classification, ont également été décrites dans l'estomac, le duodénum et l'intestin grêle correspondent aux lésions de type I. Elles représentent la première cause des lésions hémorragiques du grêle. La maladie de Rendu-Osler est une maladie héréditaire, autosomique dominante. Les premières télangiectasies apparaissent entre 20 et 30 ans. L'épistaxis, variable dans son abondance et dans sa répétition, reste à cette période le maître symptôme de la maladie. Les hémorragies gastro-intestinales surviennent dans 15 % des cas et sont dues essentiellement à des télangiectasies gastriques et du grêle proximal. Des télangiectasies du grêle, associées à des lésions des mains, du visage et de la bouche, existent dans le syndrome CRST (calcinose, phénomène de Raynaud, sclérodactylie, télangiectasie).

Tumeurs

Les tumeurs sont la deuxième cause de saignement du grêle. Les tumeurs du grêle ne représentent que 6 % des tumeurs gastro-intestinales et sont responsables de 5 à 10 % des cas d'hémorragies provenant du grêle. Plus de la moitié de ces tumeurs sont bénignes. Les patients ayant une tumeur du grêle sont plus jeunes que ceux ayant une angiodysplasie. Les tumeurs bénignes du grêle les plus fréquentes sont les adénomes, les lipomes et les léiomyomes. Les léiomyomes sont les tumeurs du grêle les plus fréquemment symptomatiques et surviennent entre la 5e et la 6e décennies. Ce sont des tumeurs sous-muqueuses ou sous-séreuses qui peuvent passer inaperçues sur le transit du grêle. Le principal symptôme est le saignement dû à une ulcération muqueuse. Les tumeurs malignes du grêle représentent 1 % des cancers gastro-intestinaux. Les tumeurs malignes primitives du grêle les plus fréquentes sont les adénocarcinomes, les sarcomes, les carcinoïdes et les lymphomes. La maladie de Crohn et la maladie cœliaque sont deux facteurs de risque de tumeurs malignes du grêle. Environ la moitié des patients ont des douleurs abdominales. Parmi les tumeurs malignes secondaires, il faut essentiellement penser aux métastases de mélanome et de cancer du sein. Un cancer du pancréas peut envahir le duodénum et entraîner une hémorragie.

Diverticule de Meckel

Le diverticule de Meckel correspond à la persistance totale ou partielle du canal omphalomésentérique habituellement résorbé vers le 3e mois de la vie fœtale. Le diverticule de Meckel se situe dans l'iléon terminal, sur le bord antimésentérique, et contient dans 50 % des cas une hétérotopie gastrique capable de sécrétion acide à l'origine d'un ulcère hémorragique. Il est plus fréquent chez l'homme et est la cause de l'hémorragie chez les deux tiers des hommes de moins de 30 ans ayant une hémorragie du grêle. Les autres diverticules du grêle sont rarement responsables d'hémorragies digestives.

Fistules aorto-intestinales

Les communications aorto-intestinales sont la conséquence soit de la rupture d'un anévrisme artériel dans la paroi digestive, soit d'une fistule au niveau de la ligne de suture d'un greffon vasculaire en dacron et la paroi intestinale. L'hémorragie est habituellement importante et récidivante chez un patient hémodynamiquement instable. Le diagnostic est suspecté si l'on a la notion d'un pontage récent ; en revanche, l'anévrisme est la plupart du temps méconnu. La TDM ou l'aortographie confirme le diagnostic. Le traitement est l'intervention chirurgicale en urgence.

Autres causes

Parmi les autres affections du grêle responsables d'hémorragie, citons la maladie de Crohn, l'entérite radique, les duplications intestinales, la maladie de Zollinger et Ellison, les ulcérations médicamenteuses (potassium, AINS), les infections (tuberculose, syphilis, typhoïde, histoplasmose), les varices du grêle.

Conduite à tenir devant une hémorragie digestive non diagnostiquée par endoscopie conventionnelle

La stratégie diagnostique dépend de l'importance de l'hémorragie.

Hémorragie massive

Il faut d'emblée avoir recours à l'artériographie cœliaque et mésentérique supérieure suivie, si elle est négative, par une laparotomie exploratrice avec une endoscopie peropératoire.

Hémorragie minime ou modérée

Lorsqu'une hémorragie digestive minime ou modérée n'est pas élucidée par une endoscopie haute et une coloscopie, on proposera une vidéocapsule endoscopique. Le patient ingère une vidéocapsule qui chemine dans le tractus digestif. Cette capsule envoie des images à des capteurs placés dans une ceinture disposée autour du patient. Cet examen permet d'explorer tout le tube digestif, avec un rendement diagnostique supérieur à 60 %, et ce d'autant plus qu'il est fait au plus proche de l'épisode hémorragique [42]. Dans 20 % des cas environ, la capsule révèle une lésion qui a été méconnue par les endoscopies classiques, ce qui souligne l'intérêt de savoir refaire les endoscopies si elles ont été faites initialement dans des conditions difficiles (en urgence, la nuit, malade non à jeun, sans anesthésie générale, etc.). Cet examen ne permet pas actuellement d'être thérapeutique, mais si une lésion du grêle est identifiée, on pourra tenter un traitement endoscopique au moyen d'une entéroscopie par voie haute ou par voie basse voire d'une entéroscopie double ballon. L'entéroscopie à double ballon permet théoriquement de voir la totalité du grêle, même

si en pratique elle n'est pas toujours complète. Dans une étude, elle permettait d'objectiver une cause de saignement chez 75 % des patients ayant une hémorragie digestive non diagnostiquée par endoscopie conventionnelle [43]. Enfin, en cas d'échec, on fera une entéroscopie peropératoire.

S'il s'agit d'un patient de moins de 30 ans, une scintigraphie au technétium 99 m (^{99}Tc) recherchera un diverticule de Meckel.

S'il existe des arguments (biologiques et/ou endoscopiques) en faveur d'une pathologie pancréaticobiliaire, on effectuera un scanner abdominal et/ou une écho-endoscopie biliopancréatique et/ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) des voies biliaires (cholangio-IRM). Si ces examens n'ont pas permis de conclure, une cholangiographie rétrograde endoscopique voire une artériographie cœliaque et mésentérique supérieure seront demandées.

Références

[1] Carbonell N., Pauwels A., Serfaty L., et al. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding : a randomized, controlled, double-blind trial. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1211–1245.

[2] Frossard J.L., Spahr L., Queneau P.E., et al. Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding : a randomized, controlled, double-blind trial. *Gastroenterology.* 2002;123:17–23.

[3] Rockall T.A., Logan R.F.A., Devlin H.B., et al. Selection of patients for early discharge or out patient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet.* 1996;347:1138–1140.

[4] Villanueva C., Colomo A., Bosch A., et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368(1):11–21.

[5] Nousbaum J.B., Hochain P., Kerjean A., et al. Les ulcères œso-gastroduodénaux hémorragiques : épidémiologie et prise en charge. Étude prospective multicentrique. *Ann Chir.* 1999;53:942–948.

[6] Bourienne A., Pagenault M., Heresbach D., et al. Étude prospective multicentrique des facteurs pronostiques des hémorragies ulcéreuses gastro-duodénales : réévaluation des facteurs cliniques et endoscopiques à l'ère de l'hémostase endoscopique. *Gastroenterol Clin Biol.* 2000;24:193–200.

[7] Huang J.K., Sridhar S., Hunt R.H. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease : a meta-analysis. *Lancet.* 2002;359:14–22.

[8] Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H., et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:858–873.

[9] Forrest J.A., Finlayson N.D., Shearman D.J. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet.* 1974;2(7877):394–397.

[10] Leontiadis G.I., Howden C.W. Pharmacologic treatment of peptic ulcer bleeding. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2007;10:134–142.

[11] Schilling D., Demel A., Nüsse T., et al. Helicobacter pylori infection does not affect the early rebleeding rate in patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic hemostasis : a prospective single-center trial. *Endoscopy.* 2003;35:393–396.

[12] Lai K.C., Lam S.K., Chu K.M., et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med.* 2002;346:2033–2038.

[13] Schnitzer T.J. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Clin Rheumatol.* 2006;25(Suppl 1):S22–S29.

[14] Chan F.K., Wong V.W., Suen B.Y., et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk : a double-blind, randomised trial. *Lancet.* 2007;369:1621–1626.

[15] Marmo R., Rotondano G., Piscopo R., et al. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers : a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:279–289.

[16] Egberts J.H., Summa B., Schulz U., et al. Impact of preoperative physiological risk profile on postoperative morbidity and mortality after emergency operation of complicated peptic ulcer disease. *World J Surg.* 2007;31:1449–1457.

[17] De Franchis R. Hémorragies digestives. Que doit-on faire pour prévenir les hémorragies par rupture de varices œsophagiennes ? *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;28:B203–B207.

[18] Dib N., Oberti F., Calès P. Current management of the complications of portal hypertension : variceal bleeding and ascites. *CMAJ.* 2006;174(10):1433–1443.

[19] Bosch J., Dell'Era A. Hémorragies digestives. Comment traiter une hémorragie digestive aiguë par rupture de varices œsophagiennes. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;28:B186–B189.

[20] Sharara A.I., Rockey D.C. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med.* 2001;30(345):669–681.
[21] Czernichow P., Hochain P., Nousbaum J.B., et al. Epidemiology and course of acute upper gastrointestinal haemorrhage in four French geographical areas. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12:175–181.
[22] Carbonell N., Pauwels A., Serfaty L., et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology.* 2004;40:652–659.
[23] Cardenas A., Gines P., Uriz J., et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis : incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology.* 2001;34(4 Pt 1):671–676.
[24] Duggan J.M. Review article : transfusion in gastrointestinal haemorrhage--if, when and how much ? *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(8):1109–1113.
[25] Castaneda B., Morales J., Lionetti R., et al. Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. *Hepatology.* 2001;33(4):821–825.
[26] Lebrec D., Vinel J.P., Dupas J.L. Complications de l'hypertension portale : un consensus. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;28:B5.
[27] Christidis C., Mal F., Ramos J., et al. Worsening of hepatic dysfunction as a consequence of repeated hydroxyethylstarch infusions. *J Hepatol.* 2001;35(6):726–732.
[28] Gines A., Fernandez-Esparrach G., Monescillo A., et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology.* 1996;111:1002–1010.
[29] Sort P., Navasa M., Arroyo V., et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999;341(6):403–409.
[30] Bernard B., Cadranel J.F., Valla D., et al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients : a prospective study. *Gastroenterology.* 1995;108(6):1828–1834.
[31] Bernard B., Grangé J.D., Khac E.N., et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *A meta-analysis Hepatology.* 1999;29:1655–1661.
[32] Heresbach D., Jacquelinet C., Nouel O., et al. Sclerotherapy versus ligation in hemorrhage caused by rupture of esophageal varices. Direct meta-analysis of randomized trials. *Gastroenterol Clin Biol.* 1995;19:914–920.
[33] Laine L., Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. *A meta-analysis Ann Intern Med.* 1995;123:280–287.
[34] Banares R., Albillos A., Rincon D., et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding : a meta-analysis. *Hepatology.* 2002;35(3):609–615.
[35] García-Pagán J.C., Caca K., Bureau C., et al. Early TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) Cooperative Study Group. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2370–2379.
[36] Machicado G.A., Jensen D.M. Endoscopic diagnosis and treatment of severe lower gastrointestinal bleeding. *Indian J Gastroenterol.* 2006;25(Suppl 1):S43–S51.
[37] Miller L.S., Barbarevech C., Friedman L.S. Less frequent causes of lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am.* 1994;23:21–52.
[38] Reinus J.F., Brandt L.J. Vascular ectasias and diverticulosis. Common causes of lower intestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am.* 1994;23:1–20.
[39] Jensen D.M., Machicado G.A. Diagnosis and treatment of severe hematochezia. The role of urgent colonoscopy after purge. *Gastroenterology.* 1988;95:1569–1574.
[40] Naveau S., Aubert A. Digestive hemorrhage undiagnosed by conventional endoscopy. *Rev Prat.* 1995;45:2313–2318.
[41] Katz P.O., Salas L. Less frequent causes of upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993;22:875–889.
[42] Neu B., Ell C., May A., et al. Capsule endoscopy versus standard tests in influencing management of obscure digestive bleeding : results from a German multicenter trial. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1736–1742.
[43] Manabe N., Tanaka S., Fukumoto A., et al. Double-balloon enteroscopy in patients with GI bleeding of obscure origin. *Gastrointest Endosc.* 2006;64:135–140.

CHAPITRE 242

Pancréatite aiguë

C. Paugam-Burtz; A. Sauvanet; P. Lévy

Introduction

La pancréatite aiguë (PA) est une des causes d'admission pour urgence digestive les plus fréquentes. Une PA doit être diagnostiquée, sa gravité évaluée, sa cause cherchée et trouvée.

Sa gravité est variable, 80 % environ étant œdémateuses et bénignes, 20 % nécrosantes avec une mortalité globale de l'ordre de 3 %. Les deux principales causes de décès sont :

- le syndrome de défaillance multiple d'organes dû à « l'orage cytokinique » induit par la PA, survenant précocement ;
- l'infection de la nécrose réalisant un véritable foyer infectieux profond, survenant plus tardivement.

La PA connaît désormais de nombreuses causes, dont le bilan débute dès l'admission.

Enfin, son traitement a considérablement évolué ces dernières années, que ce soit dans le domaine de l'antalgie, de l'antibiothérapie, du mode nutritionnel ou du traitement de la nécrose. Tous ces aspects seront traités ici avec également un sous-chapitre dédié à la prise en charge spécifique de la PA biliaire.

Diagnostic positif de la pancréatite aiguë

Signes cliniques

Les signes cliniques présents au moment d'une poussée de PA sont donnés dans le tableau 242.1.

Tableau 242.1

Signes présents au moment du diagnostic d'une PA (d'après [3]).

Signe ou symptôme	Fréquence (%)
Douleurs abdominales	95-100
Tension épigastrique	95-100
Nausées ou vomissements	70-90
Fièvre	70-85
Hypotension	20-40
Confusion mentale	20-35
Signe de Cullen	< 5
Syndrome de Weber-Christian	< 1

Cependant, le diagnostic n'est pas toujours aisé. Ainsi, dans des séries où le diagnostic de PA est fait sur une autopsie, le diagnostic n'avait pas été évoqué *ante mortem* dans 30-40 % des cas, notamment dans les PA postopératoires ou associées à un choc sévère ou un coma [1, 2]. Dans le cadre de cet ouvrage, nous n'insisterons pas sur la sémiologie de la PA. Les formes trompeuses qui peuvent aboutir directement en réanimation sont celles qui s'expriment au premier plan par des troubles hémodynamiques, respiratoires ou des fonctions supérieures [2, 3].

Signes biologiques

La conférence de consensus française en 2001 a clairement déterminé que seul le dosage de la lipasémie devrait être effectué. Le dosage de la lipase sérique est facile, rapide, fiable car spécifique du fait de son origine essentiellement pancréatique. Le dosage de l'amylasémie et celui de l'amylasurie doivent être abandonnés, compte tenu de leur manque de sensibilité et de spécificité.

Le dosage de la lipasémie a une sensibilité moyenne de 94 % et une spécificité de 96 %, supérieures à celles de l'amylasémie (respectivement 83 et 88 %). L'élévation de la lipasémie est plus prolongée que celle de l'amylasémie. La combinaison des deux n'ajoute rien [4].

Les données biologiques doivent cependant être interprétées en fonction du contexte clinique, en ne tenant compte que d'élévations significatives (au moins trois fois la limite supérieure de la normale).

Au cours de l'insuffisance rénale, la lipasémie peut être modérément élevée [5, 6]. Des cas d'hyperlipasémie persistante et isolée par macrolipasémie ont été décrits [7]. La lipasémie peut s'élever en cas de perforation d'ulcère duodénal, d'infarctus mésentérique.

Une élévation chronique des enzymes pancréatiques sans affection pancréatique sous-jacente est possible, et peut avoir un caractère familial [8].

Le dosage de la lipasémie n'a aucune valeur comme index de sévérité. Il ne doit pas être effectué dans le cadre de la surveillance d'une PA ni comme dépistage chez un malade asymptomatique ou ayant des troubles fonctionnels intestinaux.

Ce dosage ne devrait être fait qu'une seule fois : aux urgences, devant un tableau abdominal aigu.

Examens radiologiques

Le scanner est l'examen radiologique essentiel.

Il a comme indications :

- une incertitude diagnostique devant une urgence abdominale ;
- la confirmation d'une forme sévère, suspectée sur les paramètres biocliniques ;
- l'absence de réponse clinicobiologique aux premières mesures de réanimation ou en cas de détérioration de l'état clinique.

Comme l'a rappelé la récente conférence de consensus internationale, le meilleur moment pour faire un scanner est entre le troisième et le quatrième jour. La réalisation d'un scanner dans un délai plus précoce n'a pas intérêt, sauf en cas de doute diagnostique, et ne modifie pas la prise en charge. Il n'y a aucune preuve que les scores tomodensitométriques soient supérieurs aux scores biocliniques pour prédire la sévérité [9]. La réalisation d'un scanner plus précoce allonge paradoxalement la durée de l'hospitalisation et ne modifie pas le pronostic [10]. De plus, il y a un risque de néphrotoxicité induit par les produits de contraste iodé, et même d'aggraver la PA. Attendre un délai plus prolongé a comme avantage de permettre un rétablissement du volume plasmatique en cas de troisième secteur important, et donc de la fonction rénale.

Il n'est pas souhaitable de répéter les scanners de façon systématique. L'indication d'un nouveau scanner doit être dictée par l'évolution clinicobiologique. La seule complication qui peut évoluer à bas bruit est un pseudo-anévrysme artériel, mais son occurrence est suffisamment rare pour ne pas recommander de le dépister systématiquement.

Diagnostic de causalité

Plus de 80 % des causes de PA sont l'alcoolisme chronique et la lithiase biliaire (environ 40 % chacun) dans les pays où la consommation d'alcool est régulière. Les autres causes sont listées dans le tableau 242.2.

Tableau 242.2

Causes des pancréatites aiguës.

Causes	Remarques
Toxiques	
Alcool*	Alcoolisme pendant plus de 10 ans chez la femme, 15 ans chez l'homme
Médicaments*	Nombreux médicaments en cause, seuls le didanosine ou l'asparaginase pouvant donner des PA graves
Venin de scorpion*	
Métaboliques	
Hyperlipoprotéinémie*	Type I, IV ou V ; triglycérides > 10 $mmol.L^{-1}$
Hypercalcémie	$[Ca^{+}]$ > 120 $mg.L^{-1}$
*Génétiques**	Mutation du gène CFTR ou du trypsinogène cationique ou du gène SPINK1 ou du gène CTRC
Mécaniques	
Lithiase biliaire*	
Postopératoire*	Surtout chirurgie sus-mésocolique, chirurgie aortique, circulation extra-corporelle
Pancreas divisum	Imputabilité encore discutable, PA exceptionnellement graves
Post-traumatique*	Atteinte multiviscérale fréquente (duodénum, rachis, foie)
Post-pancréatographie rétrograde*	Facteurs de risque : inexpérience de l'opérateur, précoupe, absence de prophylaxie par AINS, tentatives multiples, dysfonctionnement du sphincter d'Oddi,
Tumeurs pancréatiques	5-10 % des tumeurs pancréatiques sont révélées par une PA (en particulier tumeur intracanalaire papillaire et mucineuse)
Parasites intracanalaires*	Ascaris
*Vasculaires**	
Postopératoires	
Panartérite noueuse	
Syndrome des anticardiolipines	
Embolies de cholestérol	
Infections	Les PA infectieuses sont exceptionnellement graves
Oreillons	
Coxsackie B	
Cytomégalovirus	
Cryptococcus	
Salmonelles	
*Idiopathiques**	

* Possibilité de PA nécrosantes.

Pancréatite biliaire

Diagnostic

La lithiase biliaire est responsable d'environ 40 % des PA [11]. Les facteurs de risque sont les mêmes que ceux de la lithiase biliaire (femme, soixantaine, surpoids, grossesses et régimes amaigrissants multiples, antécédents familiaux, etc.). La présence de petits calculs biliaires serait plus à risque de déclencher une PA.

Le diagnostic de l'origine biliaire repose sur :

- la présence de calculs vésiculaires (*a fortiori* de la voie biliaire principale) sur l'échographie qui doit être faite en urgence dans le seul but d'examiner la vésicule biliaire ;
- la constatation d'une élévation précoce, parfois importante (jusqu'à 10 N, voire au-delà) et *fugace* (moins de 48 h) des transaminases ASAT et ALAT [12].

Au-delà de la 48e heure, les critères biochimiques permettant de suspecter une origine biliaire n'ont plus aucune valeur discriminante [12].

La constatation des anomalies biologiques concomitantes est essentielle, compte tenu de la prévalence de la lithiase biliaire dans la population générale au-delà de 50 ans. Il faut donc savoir chercher d'autres causes si une lithiase est présente mais n'est pas accompagnée par les anomalies transitoires du bilan hépatique.

En cas de doute sur la présence d'une lithiase biliaire, une écho-endoscopie doit être réalisée à distance de l'épisode aigu [13].

Spécificités de la prise en charge de la pancréatite biliaire

En cas de PA biliaire grave, il faut s'attacher à chercher des symptômes d'angiocholite associée qui requiert une sphinctérotomie biliaire endoscopique urgente, délicate en cas de défaillance viscérale. Cette situation est cependant rare, la plupart des calculs responsables de PA biliaire migrant spontanément et très rapidement.

Faut-il faire une sphinctérotomie endoscopique en urgence ?

Ce sujet a fait l'objet de nombreuses polémiques. La situation est désormais claire et a été très bien résumée lors de la dernière conférence de consensus internationale [11] :

- la cholangiopancréatographie rétrograde et la sphinctérotomie endoscopique (CPRE ± SE) ne sont pas indiquées en cas de PA bénigne ;
- CPRE ± SE ne sont probablement pas indiquées en cas de PA sévère **sans** angiocholite ;
- CPRE ± SE sont probablement indiquées en cas de PA avec obstruction biliaire persistante ;
- CPRE ± SE sont indiquées en cas de PA et d'angiocholite associée, quelle que soit la sévérité de la PA.

Ceci a été confirmé par une méta-analyse récente de la *Cochrane Library* portant sur 757 patients [14]. Rappelons aussi qu'une étude randomisée avait montré une tendance à la surmortalité pour des PA sévères sans angiocholite dans le groupe CPRE + SE, comparé au traitement conservateur [15].

Quand faire la cholécystectomie ?

Le traitement de la cause de la PA est un axe thérapeutique important. En cas de PA biliaire bénigne, l'ablation de la vésicule biliaire au cours de la même hospitalisation, si possible avant la reprise alimentaire *per os*, est nécessaire et sûre. En son absence, le risque de récidive d'accidents biliaires, parfois graves, est de l'ordre de 18 % à 6 semaines [16].

Si la PA est plus sévère et que les conditions locales (inflammation ou coulée dans le pédicule hépatique) empêchent un abord précoce de la région vésiculaire, le choix est :

- soit de laisser le malade sous nutrition entérale exclusive pendant le temps nécessaire à la régression des coulées de nécrose, autorisant l'abord sûr du pédicule hépatique ;
- soit de proposer une sphinctérotomie endoscopique « à froid » pour prévenir le risque de récidive d'une migration lithiasique, notamment au moment de la réalimentation [17].

Le choix entre ces deux procédures dépend de l'estimation subjective du temps nécessaire à la régression des coulées inflammatoires. Si ce temps dépasse 6 semaines, la seconde solution semble raisonnable.

Pancréatite alcoolique

L'alcoolisme chronique et important est responsable de 40 % environ des PA. En revanche, moins de 5 % des malades alcooliques chroniques vont avoir une PA. Le terrain habituel est un homme de la quarantaine consommant entre 100 et 150 g d'alcool par jour depuis 10 à 15 ans (5-10 ans chez les femmes). Le tabagisme est un cofacteur étiologique et de gravité. La PA alcoolique est toujours le premier événement d'une pancréatite chronique [18].

Un alcoolisme aigu (sauf *via* une hypertriglycéridémie) ou de faible intensité ne peut être responsable d'une pancréatite.

L'interrogatoire non culpabilisant, l'examen clinique et les examens biologiques habituels doivent s'attacher à chercher des stigmates d'alcoolisme chronique. La présence de signes de pancréatite chronique (cependant souvent absents au début de la maladie, c'est-à-dire lors des premières poussées) est un fort argument en faveur de cette cause : calcifications pancréatiques, alternance de sténose et dilatation du canal pancréatique principal.

La présence d'une cirrhose associée est rare, car la durée d'alcoolisme pour aboutir à une cirrhose est de l'ordre de 10 ans, supérieure à celle nécessaire pour une pancréatite alcoolique.

La prise en charge d'un malade ayant une PA grave alcoolique doit s'attacher à chercher et prévenir un syndrome de sevrage, parfois difficile à distinguer dans le contexte de défaillance multiviscérale.

Pancréatite obstructive

Une PA peut être déclenchée par une sténose canalaire, quelle qu'en soit la cause.

La présence d'une tumeur est la troisième cause la plus fréquente après la lithiase biliaire et l'alcoolisme chronique. Sa recherche doit être une véritable obsession devant une PA sans cause évidente, surtout si elle survientaprès 50 ans. La tumeur peut être maligne (adénocarcinome, plus exceptionnellement une tumeur endocrine) ou bénigne, en particulier les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses qui sont présentes chez près de 7 % de la population générale. Leur diagnostic repose sur l'analyse minutieuse d'un scanner éventuellement répété à distance de la PA et de l'IRM, associée à des clichés de pancréato-IRM en coupes épaisses. Ne pas faire le diagnostic de la présence de la tumeur est potentiellement une perte de chance considérable pour le malade.

L'anamnèse et le terrain peuvent être évocateurs (âge, tabagisme, altération de l'état général préalable, douleurs persistantes, antécédents familiaux). Les signes d'imagerie qui doivent alerter sont la présence d'une dilatation canalaire s'interrompant brutalement en amont de la papille, d'une sténose canalaire courte, l'atrophie pancréatique en amont.

Les pancréatites d'origine tumorale sont rarement sévères [19].

La sténose canalaire peut aussi être la conséquence d'un traumatisme abdominal, parfois ancien, important ou d'une rupture parenchymateuse secondaire à une PA grave. Les contusions canalaires post-traumatiques siègent le plus souvent à l'aplomb du bord gauche du rachis.

Pancréatite métabolique

L'hypertriglycéridémie est une cause de pancréatite au-dessus du seuil de 10 mmol/L [20]. À ce niveau, l'aspect du sérum est très lactescent. L'hypertriglycéridémie peut être très fugace et disparaître en quelques heures, surtout dans les formes dépendant de la consommation de glucides ou d'alcool. Son dosage dès l'admission est essentiel.

L'hypertriglycéridémie peut provoquer des PA sévères. Il est possible qu'une aphérèse limite la survenue ou l'aggravation des défaillances d'organes. Elle n'est indiquée qu'en cas d'hypertriglycéridémie majeure persistante [21].

L'hypercalcémie au-dessus de 3 mmol/L peut provoquer une PA, quelle que soit la cause de l'hypercalcémie (hyperparathyroïdie, métastases osseuses, etc.). C'est le calcium qui est toxique et non la PTH. Le dosage de la PTH en l'absence d'hypercalcémie n'a aucun sens.

Pancréatites héréditaires

Plusieurs systèmes géniques sont à l'origine des PA héréditaires [22]. Certains se transmettent sur un mode dominant (trypsinogène cationique). Le diagnostic est alors aisé puisqu'une personne sur deux dans la famille est atteinte, dans toutes les générations. La pénétrance est supérieure à 90 %.

D'autres mutations se transmettent sur un mode récessif ou sont des mutations facilitatrices. Les antécédents familiaux manquent le plus souvent, puisque seule la fratrie est exposée (avec un risque individuel de 25 %). Ce sont les gènes CFTR (impliqué aussi dans la mucoviscidose), SPINK1 (inhibiteur de la trypsine) et CTRC. D'autres pistes sont en cours d'exploration.

La recherche de ces mutations est justifiée devant une PA récidivante, survenant avant l'âge de 35 ans sans autre cause évidente [23].

Les PA héréditaires peuvent être sévères.

Pancréatites auto-immunes

Elles sont rarement cause de PA. Elles surviennent généralement après l'âge de 40 ans, sont parfois associées à des signes extrapancréatiques (syndrome de Mickulicz ‘(syndrome sec n'entrant pas dans le cadre d'un syndrome de Goujerot Sjögren), fibrose rétropéritonale, cholangite auto-immune, maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique).

C'est surtout l'imagerie, plus que la biologie, et notamment la cholangio-pancréato-IRM, qui en permet le diagnostic en montrant un pancréas délobulé, lissé, avec un système canalaire très fin, voire évanescent

donnant de longues sténoses sans dilatation d'amont. Les PA auto-immunes peuvent prendre un aspect pseudotumoral qui peut conduire à une résection inappropriée.

Elles sont exceptionnellement sévères.

Autres causes

Citons :

- les PA infectieuses virales (adénovirus, virus coxsackie, etc.), bactériennes (salmonellose, shigellose, etc.), parasitaires, notamment en Asie du Sud-Est (ascaridiose dans les canaux biliaires et pancréatiques) ;
- les PA post-endoscopie interventionnelle (cathétérisme rétrograde) ou postopératoire (surtout la chirurgie sus-mésocolique et la chirurgie aortique avec clampage) ;
- un certain nombre de médicaments sont pancréatotoxiques. Il faut cependant distinguer les véritables PA répondant aux critères clinicobiologiques énoncés ci-dessus des simples élévations asymptomatiques des enzymes pancréatiques qui n'ont aucune conséquence et qui ne devraient en aucun cas aboutir à l'éviction d'un médicament, *a fortiori* si celui-ci est essentiel au malade. Les médicaments les plus souvent impliqués sont les antirétroviraux, les salicylés, l'azathioprine, certains cytotoxiques. L'établissement d'une chronologie en corrélation avec la clinique est essentiel, ainsi que la consultation des fichiers appropriés avant d'imputer la cause d'une PA à un médicament ; la réintroduction est interdite.

Conduite du bilan étiologique : à débuter dès l'admission

Sauf cas particulier, le bilan biologique initial doit toujours comporter le dosage des transaminases répété tous les jours pendant 3 jours, de la calcémie et de la triglycéridémie.

L'échographie en urgence à la recherche d'une lithiase biliaire et le scanner complètent le bilan étiologique.

La répétition du scanner à distance peut se discuter si la cause n'a pas été trouvée afin d'avoir des images de meilleure qualité après régression des signes inflammatoires.

Plus à distance se discute la pancréato-IRM (le plus souvent indispensable à condition qu'elle soit faite dans de bonnes conditions techniques, incluant des coupes épaisses en T2 centrées sur le canal pancréatique). L'écho-endoscopie ne doit être réalisée qu'en quatrième ligne si le bilan ci-dessus n'a pas apporté la solution.

Diagnostic de gravité

Classifications de sévérité

En 1992, la classification d'Atlanta avait permis d'établir pour la première fois une catégorisation de la sévérité de la PA, permettant à l'époque d'uniformiser les descriptions cliniques [24]. En relation avec l'évolution des connaissances et une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de cette maladie, la classification a été révisée en 2012 avec une clarification de la terminologie clinique et radiologique [25, 26]. Une PA modérée correspond à une forme sans défaillance d'organe ni complication locale (nécrose pancréatique ou péripancréatique ou pseudokyste). Une PA de sévérité modérée correspond à une PA associée à des défaillances d'organes transitoires d'une durée inférieure à 48 heures et généralement d'intensité modérée et/ou une PA avec complications locales. Une PA sévère est définie par l'existence de défaillance d'organes durant plus de 48 heures. Ces formes sévères sont constamment associées à la présence de nécrose pancréatique. Dans le même temps, une nouvelle classification a également été proposée. Elle repose sur les mêmes principes d'évaluation des complications locales et de la réaction de l'hôte, mais propose une quatrième catégorie isolant les formes les plus sévères (PA « critiques ») [27].

Il est important de noter que ces classifications correspondent à des tableaux cliniques très différents en termes de morbidité et de mortalité. Dans les formes modérées, la mortalité est nulle et les durées d'hospitalisation courtes ; dans les formes de sévérité modérée, la mortalité est faible mais les durées d'hospitalisation sont longues, de l'ordre de trois semaines, liées à la prise en charge des complications de la nécrose pancréatique. Enfin, les formes sévères sont associées à une mortalité pouvant aller jusqu'à 60 % et des durées d'hospitalisation longues [28]. Ceci justifie également la démarche d'évaluation de la gravité, permettant de reconnaître de façon précoce et adaptée les patients devant bénéficier d'attention ou de soins particuliers.

Scores biocliniques

Les scores biocliniques peuvent être séparés en scores spécifiques de la PA et scores généralistes de défaillance d'organe issus de la réanimation.

Scores spécifiques de la pancréatite aiguë

Le score de Ranson, développé dès 1974, est le premier score spécifique visant à prédire la gravité de la PA. Il reste probablement le plus utilisé. Il est constitué de 11 signes objectifs relevés pendant les premières 48 heures [29]. Pour les PA avec un score inférieur ou égal à 2, la mortalité est proche de zéro. Un score entre trois et cinq signes est associé à une mortalité de 10 à 20 %. Au-delà, la mortalité est supérieure à 50 %, atteignant 100 % au-delà de sept signes. Les malades ayant plus de trois signes présents sont à haut risque de complications systémiques, de nécrose et donc d'infection pancréatique. Malgré son succès, ce score comporte de nombreux inconvénients, notamment le délai de 48 heures, la sensibilité aux thérapeutiques mises en œuvre. La dernière conférence internationale de consensus a recommandé son abandon [30].

Depuis ce score pionnier, de très nombreux scores parfois plus simples et utilisables dès l'admission ont été développés [31, 32].

Scores de défaillances d'organes

Le score APACHE II a été le premier et le plus souvent étudié avec un seuil de 8 habituellement retenu pour définir une PA grave. Les scores permettant de quantifier les défaillances d'organes et leur intensité prennent une importance croissante. Ils ont été validés dans des cohortes larges et variées de patients de réanimation et prédisent la mortalité de façon globalement performante. La classification révisée de 2012 a ainsi choisi de s'appuyer sur le score de Marshall pour apprécier les défaillances d'organes [25].

Tous ces scores ont été comparés à plusieurs reprises. La comparaison de leurs performances montre que les aptitudes à prédire la gravité d'une PA sont très similaires d'un score à l'autre avec des performances relativement moyennes [32].

Récemment, le score HAPS (*Harmless acute pancreatitis score*) a été développé et permet une évaluation de la gravité de la PA en 30 minutes. Il a été validé dans des études multicentriques et internationales démontrant son excellente capacité (précision : 98 %) à reconnaître très rapidement les formes modérées avec des patients qui ne présenteront pas de complications locales ou de défaillance d'organe. Pour les patients les moins graves, ceci représente l'aspect en miroir de la prédiction des plus graves, mais avec une meilleure performance et donc un intérêt plus important à la bonne orientation des patients [31].

À l'occasion de la conférence de consensus déjà citée, le seul score qui a été retenu est le score du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS). Sa présence à l'admission et surtout sa persistance plus de 48 heures prédisent une évolution sévère et un sur-risque de mortalité. Un SIRS persistant plus de 48 h est associé à une mortalité de 25 % *versus* 8 % pour un SIRS transitoire [33]. La sensibilité et la spécificité d'un SIRS persistant pour la prédiction de la mortalité sont respectivement de 77-89 % et 79-86 %. Un SIRS présent à l'admission a une sensibilité de 100 %, mais une spécificité de 31 % [34]. Eu égard à la simplicité de ce score, sa mémorisation facile, la possibilité de le répéter, aucun des autres scores (APACHE II, Ranson, Glasgow) ou marqueurs (y compris la CRP) n'a été retenu.

Tomodensitométrie et IRM

Le scanner avec injection de produit de contraste, réalisé au mieux au-delà de la 72^{e} heure, est l'examen de référence pour établir la gravité de la PA. Les critères utilisés sont la taille du pancréas, la présence de collections inflammatoires péripancréatiques et l'absence de rehaussement de la glande pancréatique lors de l'injection de produit de contraste. Il détermine ainsi d'une part le pourcentage de nécrose glandulaire, et d'autre part la présence de nécrose péripancréatique. Le score de sévérité radiologique de Balthazar (CTSI) est calculé à partir de ces deux atteintes (Tableau 242.3). Ce score est bien corrélé à la morbidité, la mortalité et le risque d'infection de nécrose, constituant un élément pronostique majeur dans l'évaluation de la gravité d'une PA [35, 36].

Tableau 242.3

Valeur pronostique du score de sévérité radiologique (CTSI) (d'après [28]).

Grade scannographique		Nécrose pancréatique		CTSI	Pronostic	
Grade	Points	Pourcentage	Points		Mortalité (%)	Morbidité (%)
A : pancréas normal B : élargissement du pancréas	0 1	0 0	0 0	0 1	0	0
				2	0	4
C : infiltration de la graisse péripancréatique	2	< 30	2	4 6	6	35
D : une coulée de nécrose E : plus d'une coulée ou présence de bulles	3 4	30-50 > 50	4 6	7 10	17	92

L'IRM possède des caractéristiques intéressantes, car l'examen n'est pas irradiant, possède une résolution supérieure à celle du scanner, même sans injection de produits de contraste. Surtout, l'IRM détecte la nécrose pancréatique de façon plus sensible et plus spécifique que le scanner [37]. Malheureusement, sa faible disponibilité et les difficultés techniques de sa réalisation chez des patients souvent incapables de tenir l'apnée limitent son utilisation en pratique quotidienne.

Biomarqueurs

De très nombreux biomarqueurs ont été étudiés et la liste s'allonge tous les jours [28]. Il s'agit le plus souvent de marqueurs de l'inflammation, tels que l'IL-6, la protéine C réactive (CRP) ou la procalcitonine. Les résultats sont variables [28]. La CRP mesurée à H48, délai nécessaire à sa synthèse, pourrait avoir un intérêt pour reconnaître les formes non graves avec une excellente valeur prédictive négative pour un seuil de concentration sérique inférieur à 150 ng/L. La concentration plasmatique de la procalcitonine mesurée à H24 semble avoir une sensibilité et une spécificité intéressantes pour prédire une défaillance d'organes. À noter que généralement, à ce stade, ce diagnostic ne pose pas de problème clinique.

Transfert en réanimation et centre spécialisé : sur quels critères ?

En dehors des scores précédemment décrits, il est fondamental de rappeler le rôle péjoratif de l'âge et des comorbidités. Le rôle négatif de l'obésité doit être souligné ; en effet, l'obésité est associée à un risque relatif de 3 pour la PA sévère, de 2 pour les complications systémiques, de 3,8 pour les complications locales et de 2,1 pour la mortalité [38].

Les différents scores ou outils pronostiques ont été comparés à plusieurs reprises et il semble qu'ils possèdent tous des aptitudes identiques et relativement moyennes à prédire la gravité de la PA [32, 39]. Ils sont généralement complexes, nécessitent 48 heures le plus souvent et finissent souvent pas montrer l'évidence clinique. De même, les biomarqueurs ont un intérêt limité à la phase initiale et le scanner doit être fait au-delà des 48 premières heures pour avoir une valeur prédictive intéressante. Pour ces raisons, dans ses dernières recommandations, la Société américaine de gastro-entérologie propose que l'évaluation de la gravité repose sur une évaluation clinique intégrant l'âge, la présence d'une obésité, d'épanchement pleural sur la radio de thorax, la présence d'un SIRS, de défaillances d'organes [40].

Les principes qui avaient été énoncés dans l'algorithme d'orientation proposé par le consensus français de 2001 étaient identiques et restent donc d'actualité (Fig. 242.1) [4].

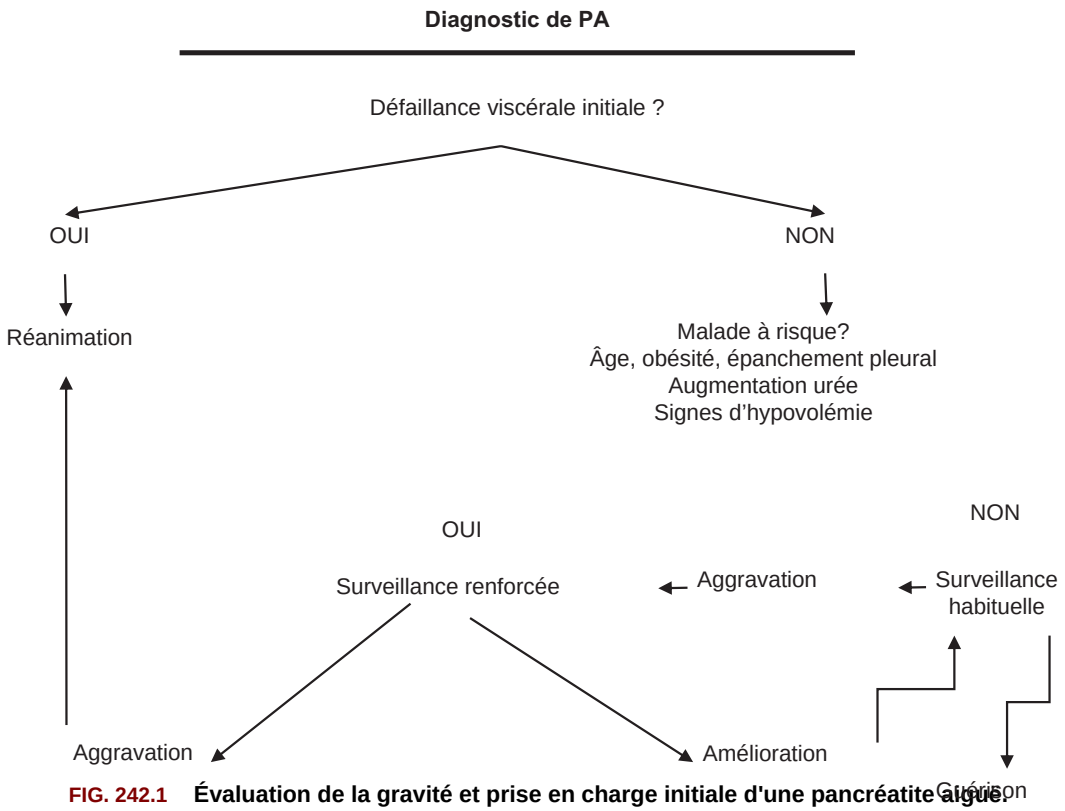


FIG. 242.1 **Évaluation de la gravité et prise en charge initiale d'une pancréatite aiguë.**

En pratique, les formes avec défaillances d'organes (respiratoire, hémodynamique, rénale) manifestes ne posent pas de problème de diagnostic et doivent être admises en réanimation. Il peut être difficile de prédire dans les toutes premières heures de prise en charge lequel de ces patients ne répondra pas favorablement au traitement symptomatique et développera un tableau de défaillance multiviscérale. Plus difficiles à reconnaître sont les formes moins « bruyantes » où les défaillances peuvent être minimes (acidose métabolique modérée, ascension isolée de l'urée plasmatique, etc.). Le rôle des comorbidités est alors majeur à évaluer avec un point d'attention spécifique sur l'obésité. Ces patients doivent être reconnus précocement et surveillés dans des unités de surveillance continue permettant de mettre en route le traitement symptomatique en temps et en heure, la surveillance adaptée et le transfert précoce en réanimation le cas échéant.

Enfin, il est démontré, à l'instar de nombreuses pathologies, que la prise en charge des patients souffrant de PA dans des centres à haut volume est associée à un meilleur pronostic [28]. Ceci plaide en faveur d'un transfert en centre spécialisé lorsque la prise en charge s'avère limitée du fait des ressources locales (*cf. infra*).

Avant d'envisager le transfert, une prise de contact anticipée avec un centre spécialisé permet d'établir les stratégies diagnostiques et thérapeutiques de première ligne.

Prise en charge de la pancréatite aiguë grave en réanimation

Mesures thérapeutiques spécifiques

Les traitements étiologiques de la phase aiguë se sont avérés décevants. Le consensus japonais est le seul à retenir l'administration d'antiprotéases dans les formes sévères de PA [41]. L'octréotide n'a pas démontré de bénéfice [35].

Les mesures thérapeutiques à la phase initiale sont donc essentiellement symptomatiques. Elles reposent sur la correction rapide de l'hypovolémie, guidée par un monitorage hémodynamique approprié. Le remplissage, selon des algorithmes préétablis de volume, doit été abandonné car non soutenu par des données scientifiques. Les principes de la réanimation moderne concernant l'optimisation hémodynamique rapide mais « à la carte » guidée par un monitorage doivent être appliqués, permettant de limiter au maximum les effets délétères d'un remplissage excessif ou trop restrictif [42].

Nutrition

En quelques années, la place de la nutrition entérale a drastiquement évolué dans les PA sévères. Les concepts ont évalué du « repos pancréatique » à la démonstration très fortement établie du bénéfice thérapeutique de la nutrition entérale précoce, faisant de ce traitement un traitement spécifique de cette maladie [43]. La nutrition entérale réduit le risque relatif de décès de 0,5 (IC 95 % [0,28-0,91]), le risque relatif de défaillance multiviscérale de 0,55 (IC 95 % [0,37-0,41]), le risque relatif d'infection de nécrose de 0,39 (IC 95 % [0,23-0,65]) et le risque relatif de décès des formes sévères de 0,18 (IC 95 % [0,06-0,58]) [43].

L'administration de l'alimentation par voie gastrique a été également évaluée en comparaison de de l'administration post-pylorique sur sonde posée généralement sous endoscopie [44] et est maintenant devenue la voie d'administration en première intention. La voie post-pylorique est actuellement réservée aux échecs (vomissements) de l'administration gastrique.

Le *timing* exact du début de la nutrition entérale précoce reste discuté dans les formes sévères entre les premières 48 heures ou au-delà. Deux revues systématiques récentes montrent que l'administration dans les premières 48 heures est associée à une amélioration de tous les paramètres, y compris dans les formes sévères [45, 46].

Concernant le choix des solutés de nutrition, une méta-analyse récente du groupe *Cochrane* conclut à l'absence de preuve suffisante en faveur d'un type de soluté particulier [47]. Enfin, une méta-analyse récente vient compléter de nombreux essais et semble montrer que la supplémentation parentérale en glutamine serait associée à une réduction de la mortalité de l'incidence des complications infectieuses [48].

Antibiothérapie préventive et curative

Antibioprophylaxie de l'infection de nécrose pancréatique

L'infection de nécrose pancréatique est une des complications les plus redoutées des PA sévères, responsable d'environ la moitié des décès associés à cette affection. L'administration d'une antibiothérapie « préventive » en l'absence d'infection documentée visant à réduire la survenue de l'infection de nécrose a fait l'objet d'une littérature extrêmement abondante et de très nombreuses méta-analyses parfois discordantes. La conférence de consensus française de 2001 a été la première à prôner l'absence d'indication à une antibioprophylaxie [4]. Elle a ensuite été reprise par une grande majorité des consensus internationaux et américains [30, 49, 50]. Cependant, certaines recommandations nationales concluent en faveur de cette antibioprophylaxie [41].

En pratique, que faire ? Les méta-analyses les plus récentes ne concluent pas en faveur de l'antibiothérapie, notamment parce qu'elles incluent les essais les plus récents, les plus satisfaisants d'un point de vue méthodologique [51], prenant en compte les nouvelles modalités de prise en charge des PA. Ainsi, l'administration en routine de la nutrition entérale précoce dans les formes graves se traduit dans les essais sur l'antibiothérapie par une baisse de l'incidence de l'infection dans les groupes témoins.

Il faut néanmoins reconnaître que nous manquons d'essais s'intéressant spécifiquement aux PA les plus graves (PA critiques, telles que définies récemment) [27]. Au total, le faisceau d'arguments et la grande majorité des consensus poussent à ce jour à ne pas recommander l'administration d'une antibiothérapie prophylactique.

Antibiothérapie à visée curative

Autant la réalisation d'une antibioprophylaxie visant à réduire le risque d'infection de nécrose ne semble pas légitime, autant la mise en route rapide d'une antibiothérapie à visée curative probabiliste chez un patient grave suspect d'infection active est indispensable. Cependant, le diagnostic ou la suspicion d'une infection active est difficile chez les patients porteurs d'une PA sévère. En effet, la présence du SIRS d'origine non infectieuse, constante et au premier plan en cas de forme sévère, complique la reconnaissance de l'infection.

L'analyse des événements infectieux montre la fréquence des bactériémies et de pneumopathies précoces dans les formes graves, ces infections justifiant bien évidemment une antibiothérapie à visée curative [52]. À noter que, même si le pic de survenue de l'infection de nécrose pancréatique se situe entre la deuxième et la troisième semaine d'évolution, il existe une possibilité faible d'infection très précoce [52]. Compte tenu de la répartition de fréquence de ces infections précoces, il est légitime de réaliser en première intention un bilan infectieux classique et de réserver la ponction de nécrose en seconde intention. La suspicion d'une infection suppose donc la réalisation de prélèvements microbiologiques (hémocultures, prélèvements pulmonaires) et la mise en route d'une antibiothérapie probabiliste à visée curative. Il est impératif de réévaluer ce traitement qui doit être arrêté en cas de négativité des prélèvements.

Enfin, les complications chirurgicales de la pancréatite (nécrose digestive responsable de péritonite) justifient également une antibiothérapie curative conforme aux recommandations françaises.

Antibiothérapie de la nécrose infectée

Les données microbiologiques montrent une infection qui peut être monomicrobienne. Les entérobactéries restent la première cause, mais la présence de cocci Gram + de type entérocoque et staphylocoque est fréquente. L'identification de levures type *Candida* augmente, notamment en présence de facteurs de risque tels qu'une antibiothérapie large spectre préalable [53].

Le résultat de l'examen direct constituera le premier critère du choix d'antibiothérapie. Le second critère de choix tient aux particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et aux propriétés de diffusion des molécules dans la nécrose. Sur la base de données expérimentales et cliniques limitées, les molécules diffusant correctement dans la nécrose, c'est-à-dire avec des concentrations supérieures aux concentrations sériques, sont l'imipénème, le méropénème, les fluoroquinolones, les imidazolés et le fluconazole. Les aminopénicillines et les aminosides diffusent mal, et le céfotaxime et la pipéracilline de façon variable. Il n'existe pas de données concernant la durée optimale du traitement, et des durées de l'ordre de 10 à 14 jours sont classiques à défaut d'être démontrées.

Syndrome du compartiment abdominal

Une revue récente montre que les PA sévères sont associées à une hyperpression intra-abdominale, généralement définie par une pression intra-abdominale supérieure à 12 mmHg dans 54 % des cas. La survenue d'un syndrome du compartiment abdominal, défini par une hyperpression abdominale et la survenue ou l'aggravation d'une ou plusieurs défaillances d'organes, concerne 22 % des cas, associée à une mortalité de 50 % et une morbidité allant de 17 à 90 % [54]. Le niveau de pression intra-abdominale et la fréquence de survenue d'un syndrome du compartiment sont directement corrélés à la gravité initiale de la PA, mesurée par le score de Ranson ou l'APACHE II. Ces événements surviennent dans les premiers jours de prise en charge, possiblement favorisés par un remplissage excessif. Au total, ceci plaide fortement en faveur de la mesure régulière de la pression intra-abdominale lors de la prise en charge d'une PA grave [55].

Les modalités thérapeutiques du syndrome du compartiment abdominal en contexte de PA sont particulièrement mal établies [54]. Les mesures de première intention comprennent le drainage percutané des collections intra-abdominales, l'amélioration de la compliance de la paroi abdominale par sédation profonde, voire curarisation, et une administration raisonnée du remplissage [28]. Lorsque ces mesures sont insuffisantes, la question d'une décompression chirurgicale peut se poser. Elle peut être précédée d'incisions de décharge prépéritonéales. En cas de PA sévère, cette décompression est associée à une morbidité propre comprenant infection de nécrose stérile initialement, fistules digestives imposant une réelle discussion risque-bénéfice. Il semble que, si une décompression est décidée, elle doit être réalisée précocement dans l'évolution de la maladie pour espérer une amélioration de la mortalité [55].

Prise en charge de la nécrose

Histoire naturelle de la nécrose pancréatique

La nécrose pancréatique et péripancréatique est une lésion évolutive, dont le devenir s'apprécie sur plusieurs semaines ou mois. Les possibilités d'évolution sont :

- l'organisation en collections et pseudokystes, définis en fonction de données d'imagerie et du délai s'étant écoulé depuis le début de la pancréatite. Les différents stades, définis par la dernière conférence de consensus internationale, sont :
  – la collection péripancréatique liquidienne (pas de paroi individualisable, contenu homogène),
  – la collection nécrotique (pas de paroi individualisable, contenu hétérogène),
  – le pseudokyste (délai > 4 semaines, paroi présente, contenu homogène),
  – la collection nécrotique collectée (délai > 4 semaines, paroi présente, contenu hétérogène) [56] ;
- la surinfection complique environ deux tiers des pancréatites nécrosantes. Son pic de fréquence est la troisième semaine, mais une surinfection est possible dès la fin de la première semaine [57–60]. À l'inverse, elle devient très rare au-delà de la cinquième semaine [60]. Le mécanisme le plus fréquemment invoqué est la translocation bactérienne à partir du contenu du tube digestif, ce qui explique qu'elle soit le plus souvent due à des germes digestifs, qu'elle puisse être plurimicrobienne et/ou due à des levures [60, 61]. Une surinfection hématogène, à partir des accès veineux, le plus souvent à staphylocoque, est plus rare [60, 61]. La surinfection s'accompagne de manifestations systémiques qui sont d'autant plus intenses que la survenue de la surinfection est précoce. En particulier, la mortalité de la chirurgie pour surinfection est proche de 40 % au cours des 10 premiers jours suivant le début de la pancréatite contre 20 % en cas d'intervention vers J30 [52] ;

- la deuxième complication grave est la survenue d'érosion viscérale ou vasculaire se traduisant par une surinfection massive de la nécrose, une hémorragie digestive haute (fistulisation dans le duodénum ou l'estomac), une diarrhée glairosanglante (fistulisation dans le côlon), un choc hémorragique (rupture de l'artère splénique ou de l'artère gastroduodénale) ou une douleur abdominale avec déglobulisation modérée (rupture d'une artère de petite taille). Une ischémie colique, résultant de thromboses vasculaires au contact de la nécrose, et favorisée par une défaillance hémodynamique, est possible ;
- la régression nécessite plusieurs semaines ou mois en cas de nécrose stérile. Il s'agit souvent d'une régression partielle avec des pseudokystes pouvant eux-mêmes persister pendant des mois, voire un an ou plus [56].

Diagnostic de l'infection de nécrose

L'infection de nécrose complique environ 20 % des pancréatites nécrosantes et en augmente la mortalité par 2 [62]. Du fait de sa fréquence et de sa gravité, la nécrose doit être diagnostiquée précocement. Les deux critères diagnostiques sont :

- au scanner, la présence de bulles d'air au sein de la nécrose, traduisant soit une surinfection à germes anaérobies, soit une fistulisation dans le tube digestif. Ce signe permet le diagnostic d'environ 40 % des cas de surinfection avec une spécificité proche de 95 % [61] ;
- la ponction de la ou des coulées de nécrose guidée par échographie ou TDM. Le diagnostic est fait à l'examen direct (présence de germes, car la présence de polynucléaires n'a pas de valeur) ou à la culture, avec une sensibilité et une spécificité de 90 à 95 % [57, 61]. Les faux négatifs peuvent être expliqués par une antibiothérapie préalable ou, en cas de plusieurs coulées de nécrose, la ponction d'une coulée non surinfectée [57]. Le caractère plurimicrobien de la surinfection est méconnu dans environ 30 % des cas [61]. Des faux positifs sont possibles par ponction d'un organe creux, en particulier sous guidage échographique [57, 61].

Prise en charge de la nécrose stérile

Le traitement de la nécrose pancréatique et péripancréatique stérile à la phase aiguë n'est pas indiqué de principe en raison de l'absence de bénéfice prouvé sur la correction des défaillances viscérales et également du risque élevé (30 à 50 %) de surinfection de la nécrose liée au geste opératoire [63]. De plus, il est probable que la topographie de la nécrose influe sur son pronostic et donc la nécessité d'une intervention, car la nécrose péripancréatique isolée est de meilleur pronostic que la nécrose parenchymateuse en l'absence de surinfection [64]. En conséquence, les indications de la chirurgie en cas de nécrose présumée stérile sont très limitées et réservées aux cas suivants :

- exceptionnellement, à la phase aiguë, en cas de doute sur une nécrose digestive ou une perforation (colique, plus rarement duodénale), chez un malade dont les défaillances viscérales s'aggravent [65, 66]. Le diagnostic préopératoire de la nécrose digestive est difficile et le côlon transverse est alors le plus souvent en cause [66]. Il faut alors adopter une voie d'abord transpéritonéale pour faire un inventaire complet des organes intra-abdominaux et la mortalité est d'environ 50 % ;
- en cas d'hémorragie par érosion vasculaire sans possibilité d'hémostase radiologique efficace, soit du fait de l'importance du saignement, soit après échec d'une tentative d'embolisation, il faut intervenir chirurgicalement pour assurer l'hémostase et la nécrosectomie dans le même temps. Cet événement rare (environ 5 % des pancréatites nécrosantes) est associé à une mortalité pouvant atteindre 30 % [67] ;
- plus tardivement, une compression importante des organes de voisinage, responsable d'une intolérance digestive ou exceptionnellement d'un ictère. Cette complication est souvent tardive et liée à la nécrose complète du pancréas central, remplacé par une collection alimentée par le pancréas gauche (« *disconnected duct syndrom* »), et une intervention est en règle proposée plusieurs semaines après le début de la pancréatite, après échec d'un traitement conservateur (nutrition entérale continue, drainage endoscopique transpapillaire ou de type transgastrique) [68]. Le caractère tardif de l'intervention et donc organisé de la nécrose peut permettre de réaliser un drainage interne (anastomose kystodigestive) plutôt qu'une nécrosectomie ou une résection pancréatique, intervention plus lourde et pourvoyeuse de fistule pancréatique externe et/ou d'insuffisance pancréatique.

Traitements instrumentaux de la nécrose infectée

Chirurgie

Le drainage de la nécrose pancréatique infectée a reposé jusque dans les années 1990 sur la nécrosectomie par voie antérieure transpéritoneale, associée pour certains à une pancréatectomie gauche, et suivie d'une

laparostomie (« ventre ouvert ») pour faciliter la réalisation de compléments de nécrosectomie au fur et à mesure de la délimitation des lésions [69]. Cette technique permettait un bilan complet des lésions et le traitement de la lithiase biliaire si elle était présente, mais a été abandonnée en raison de la lourdeur des soins périopératoires et d'un risque très élevé de fistule pancréatique ou digestive, puis d'éventration.

La nécrosectomie « à la demande », par voie antérieure transpéritonéale, respectant les segments de parenchyme pancréatique non complètement nécrosés, et associée à un système d'irrigation-drainage et une fermeture pariétale, est devenue ensuite la technique « de référence », ce qui été validé par une conférence de consensus en 2004 [70]. Toutefois, la mortalité postopératoire reste élevée (pouvant atteindre 25 %) et cette technique n'empêche pas, malgré le système d'irrigation-drainage, la constitution d'abcès et de fistules nécessitant une réintervention ou un drainage par radiologie interventionnelle dans 20 à 45 % des cas [71, 72].

Avec l'avènement de la TDM, l'abord transpéritonéal a été considéré comme « excessif » en cas de nécrose limitée à la moitié gauche de l'abdomen, surtout en l'absence d'indication à une cholécystectomie. Dans cette indication, le concept d'abord chirurgical moins invasif a été développé en utilisant une incision rétropéritonéale en avant de la 12^{e} côte gauche. Pour ses promoteurs, cet abord permettait une diminution du retentissement du geste chirurgical avec en particulier moins de défaillance respiratoire et moins d'iléus postopératoires, mais n'était envisageable que pour des lésions de nécrose latéralisées à gauche et bien délimitées [73].

Plus récemment, s'est développée la nécrosectomie par abord mini-invasif. Très rarement, il s'agit d'une intervention par voie cœlioscopique antérieure transpéritonéale. La technique mini-invasive la plus utilisée consiste successivement en :

- un drainage percutané de la nécrose guidée par TDM ;
- 24-48 h plus tard, une dilatation du trajet et une nécrosectomie sous contrôle visuel en utilisant un endoscope rigide chirurgical (laparoscope ou néphroscope), suivies de la mise en place d'une irrigation-drainage ;
- si l'évolution clinique et TDM le demande, d'autres séances de nécrosectomie selon la même technique toutes les 72 heures [74]. Des études comparatives ont suggéré que cette technique améliorait nettement la tolérance à la chirurgie, comparativement à la chirurgie ouverte [75].

En cas de surinfection tardive, intéressant un pseudokyste à parois bien organisées, il est possible d'éviter un drainage externe (source de fistule pancréatique d'évolution prolongée) au profit d'un drainage interne (anastomose kystodigestive endoscopique ou chirurgicale) [76].

Radiologie

Le drainage radiologique exclusif de la nécrose pancréatique infectée nécessite en règle, pour être efficace, plusieurs drains qui doivent être surcalibrés et fréquemment changés pour limiter le risque d'obstruction par les débris nécrotiques. Avec ces mesures, l'efficacité du drainage radiologique exclusif est supérieure à 70 %, mais au prix d'un nombre élevé de sessions par malade [77]. Le drainage est d'autant plus efficace qu'il s'intéresse à des lésions bien organisées, à contenu surtout liquidien, ou à des abcès résiduels après nécrosectomie [78].

Endoscopie

Le drainage endoscopique de la nécrose pancréatique est la technique la plus récente. Elle ne permet de traiter que la nécrose située au contact de la face postérieure de l'estomac et consiste, après repérage TDM éventuellement complété par une écho-endoscopie, à :

- ponctionner la face postérieure de l'estomac ;
- puis dilater le trajet dans le même temps ou 24 h plus tard ;
- puis introduire l'endoscope dans la nécrose pour enlever, sous contrôle de la vue, les fragments de nécrose non adhérents, en laissant en place en fin de procédure un système d'irrigation drainage (drain nasokystique et/ou prothèse kystogastrique) ;
- et, si l'évolution clinique et TDM le demande, d'autres séances de nécrosectomie selon la même technique toutes les 72 heures.

Cette technique, souvent très bien tolérée par le patient, nécessite un opérateur entraîné et du temps (chaque session pouvant durer plusieurs heures) et reste encore peu diffusée [79, 80].

Vers une prise en charge multidisciplinaire

La possibilité de traiter efficacement la nécrose infectée par le seul drainage radiologique et la meilleure tolérance de la chirurgie mini-invasive *versus* chirurgie « ouverte » ont suscité la réalisation d'un essai multicentrique randomisé comparant, chez des patients ayant une nécrose infectée, la chirurgie « ouverte »

(technique de référence) à une approche mini-invasive par étape incluant successivement le drainage percutané de la nécrose puis, en cas de persistance du sepsis et/ou des défaillances viscérales, une ou plusieurs séances de nécrosectomie par voie rétropéritonéale mini-invasive et, en cas d'échec, une nécrosectomie par voie ouverte [81]. Cet essai, qui a inclus 88 malades, a montré :

- que le drainage percutané permettait isolément la guérison dans 40 % des cas ;
- une bien meilleure tolérance de l'approche par étape par rapport à la chirurgie ouverte d'emblée, avec une diminution significative du nombre de défaillances et de l'intensité des défaillances viscérales au cours du traitement ;
- à distance, une diminution significative de la prévalence des éventrations, mais aussi de l'insuffisance pancréatique endocrine et exocrine, témoignant du caractère excessif et en partie aveugle de la résection des tissus nécrotiques lors de la chirurgie ouverte, l'étendue de la nécrose parenchymateuse étant souvent surestimée par la TDM [82].

La nécrosectomie endoscopique a été comparée à la nécrosectomie mini-invasive par un essai randomisé ayant inclus 20 malades [83]. Dans cet essai, l'abord endoscopique était mieux toléré avec une diminution des défaillances multiviscérales après drainage, comparativement au drainage chirurgical, une diminution du risque de fistules externes pancréatiques ou digestives, et à distance une diminution significative de la prévalence de l'insuffisance pancréatique exocrine.

Au vu des résultats de la littérature et en particulier de ces deux essais randomisés, il est donc désormais licite de proposer cette approche par étape en cas de nécrose surinfectée, à la condition qu'une perforation digestive ne soit pas la cause la plus probable de la surinfection.

L'indication de drainage percutanée est posée en fonction de données radiologiques (présence de bulles gazeuses dans la nécrose), d'un résultat positif de la ponction à visée bactériologique, ou d'une détérioration clinique très évocatrice de surinfection [61]. Le drainage percutané permet un examen bactériologique plus précis (diminution du risque de faux négatifs, meilleure détection des infections plurimicrobiennes), une adaptation du traitement antibiotique (et antifongique si nécessaire), et en règle une amélioration de la condition clinique. Enfin, dans environ 40 % des cas, le drainage percutané permet, au besoin après changement de drain, une guérison sans nécessité d'un geste additionnel.

L'échec du drainage percutané, se traduisant par l'absence d'amélioration des défaillances viscérales et du sepsis, nécessite une nécrosectomie par voie chirurgicale ouverte ou mini-invasive, ou par voie endoscopique. Le choix de la voie d'abord dépend de la localisation des lésions nécrotiques, de leur délimitation et des compétences de l'équipe prenant en charge le patient. La chirurgie mini-invasive doit être privilégiée dans les localisations gauches, mais pourrait s'imposer comme la technique standard avec les progrès des matériels utilisés et l'expérience croissante des équipes. Du fait des difficultés de la cholécystectomie par voie mini-invasive, une sphinctérotomie endoscopique permet de limiter le risque de récidive et de laisser en place la vésicule en cas de pancréatite biliaire. La voie ouverte permet le traitement de la nécrose, quelle que soit sa localisation, et le traitement de la lithiase biliaire, mais majore au moins transitoirement le risque de défaillance viscérale. La voie ouverte permet aussi la mise en place d'une jéjunostomie d'alimentation ou le bon positionnement d'une sonde nasojéjunale pour l'alimentation entérale continue, mais la supériorité de ces deux abords sur une sonde d'alimentation nasogastrique n'est pas démontrée. L'abord endoscopique, s'il est possible anatomiquement et du fait des compétences locales, semble une alternative valable à la chirurgie mini-invasive.

Toutes ces options et la difficulté de prendre les bonnes décisions au bon moment soulignent la nécessité d'une prise en charge spécialisée dans un centre capable de proposer toutes les techniques chirurgicales, radiologiques et endoscopiques 24 h/24 et 7 j/7. Ceci peut justifier de véritables réunions de concertation multidisciplinaire, à l'instar de ce qui est imposé par la loi en oncologie. C'est à ce prix que la mortalité de cette affection inflammatoire continuera à diminuer.

Références

[1] Wilson C., Imrie C.W., Carter D.C. Fatal acute pancreatitis. *Gut.* 1988 Jun;29(6):782–788 PubMed PMID: 3384362.

[2] Lankisch P.G., Schirren C.A., Kunze E. Undetected fatal acute pancreatitis: why is the disease so frequently overlooked? *Am J Gastroenterol.* 1991 Mar;86(3):322–326 PubMed PMID: 1705388.

[3] Levitt M.D., Eckfeldt J.H. Diagnosis of acute pancreatitis. In: Go V.L.W., DiMagno E.P., Gardner J.D., Lebenthal E., Reber H.A., Scheele G.A., eds. *The pancreas Biology, pathobiology, and disease.* New York: Raven Press, Ltd; 1993:613–635.

[4] Conférence de consensus: pancréatite aiguë. *Gastro-entérologie clinique et biologique.* 2001;25(2):177–192 PubMed PMID: 11319443.

[5] Chen C.C., Wang S.S., Chen T.W., et al. Serum procarboxypeptidase B, amylase and lipase in chronic renal failure. *J Gastroenterol Hepatol.* 1996 May;11(5):496–499 PubMed PMID: 8743924.
[6] Seno T., Harada H., Ochi K., et al. Serum levels of six pancreatic enzymes as related to the degree of renal dysfunction. *Am J Gastroenterol.* 1995 Nov;90(11):2002–2005 PubMed PMID: 7485010.
[7] Keating J.P., Lowe M.E. Persistent hyperlipasemia caused by macrolipase in an adolescent. *J Pediatr.* 2002 Jul;141(1):129–131 PubMed PMID: 12091864.
[8] Gullo L., Lucrezio L., Migliori M., et al. Benign pancreatic hyperenzymemia or Gullo's syndrome. *Adv Med Sci.* 2008;53(1):1–5 PubMed PMID: 18650145.
[9] Bollen T.L., Singh V.K., Maurer R., et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2012 Apr;107(4):612–619 PubMed PMID: 22186977.
[10] Fleszler F., Friedenberg F., Krevsky B., et al. Abdominal computed tomography prolongs length of stay and is frequently unnecessary in the evaluation of acute pancreatitis. *Am J Med Sci.* 2003 May;325(5):251–255 PubMed PMID: 22186977.
[11] Working Group IAPAPAAPG. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology.* 2013 Jul-Aug;13(4 Suppl 2):e1–e15 PubMed PMID: 24054878.
[12] Levy P., Boruchowicz A., Hastier P., et al. Diagnostic criteria in predicting a biliary origin of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasound: multicentre prospective evaluation of 213 patients. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology.* 2005;5(4-5):450–456 PubMed PMID: 15985771.
[13] Dahan P., Andant C., Levy P., et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and microscopic examination of duodenal bile in the diagnosis of cholecystolithiasis in 45 patients with normal conventional ultrasonography. *Gut.* 1996 Feb;38(2):277–281 PubMed PMID: 8801211.
[14] Tse F., Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2012;5: PubMed PMID: 22592743, CD009779.
[15] Folsch U.R., Nitsche R., Ludtke R., et al. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med.* 1997 Jan 23;336(4):237–242 PubMed PMID: 8995085.
[16] Van Baal M.C., Besselink M.G., Bakker O.J., et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg.* 2012 May;255(5):860–866 PubMed PMID: 22470079.
[17] Vazquez-Iglesias J.L., Gonzalez-Conde B., Lopez-Roses L., et al. Endoscopic sphincterotomy for prevention of the recurrence of acute biliary pancreatitis in patients with gallbladder in situ: long-term follow-up of 88 patients. *Surg Endosc.* 2004 Oct;18(10):1442–1446 PubMed PMID: 15791366.
[18] Skinazi F., Levy P., Bernades P. Les pancréatites aiguës alcooliques révèlent-elles toujours une pancréatite chronique ? *Gastro-entérologie clinique et biologique.* 1995;19(3):266–269 PubMed PMID: 0007781938.
[19] Pelletier A.L., Hammel P., Rebours V., et al. Acute pancreatitis in patients operated on for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: frequency, severity, and clinicopathologic correlations. *Pancreas.* 2010 Jul;39(5):658–661 PubMed PMID: 20173669. Epub 2010/02/23. eng.
[20] Lloret Linares C., Pelletier A.L., Czernichow S., et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas.* 2008 Jul;37(1):13 2, PubMed PMID: 18580438, Epub 2008/06/27. eng.
[21] Click B., Ketchum A.M., Turner R., et al. The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology : Pancreatology.* 2015 Jul-Aug;15(4):313–320.
[22] Rebours V., Boutron-Ruault M.C., Schnee M., et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut.* 2009 Jan;58(1):97–103 PubMed PMID: 18755888. Epub 2008/08/30. eng.
[23] Maire F., Bienvenu T., Ngukam A., et al. [Frequency of CFTR gene mutations in idiopathic pancreatitis]. Étude prospective de la fréquence des mutations du gène CFTR chez des malades ayant une pancréatite idiopathique. *Gastro-entérologie clinique et biologique.* 2003 Apr;27(4):398–402 PubMed PMID: 12759680.
[24] Bradley 3rd. E.L. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg.* 1993 May;128(5):586–590 PubMed PMID: 8489394.
[25] Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., et al. Classification of acute pancreatitis, 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013 Jan;62(1):102–111 PubMed PMID: 23100216. Epub 2012/10/27. eng.

[26] Zaheer A., Singh V.K., Qureshi R.O., et al. The revised Atlanta classification for acute pancreatitis: updates in imaging terminology and guidelines. *Abdom Imaging.* 2013 Feb;38(1):125–136 PubMed PMID: 22584543. Epub 2012/05/16. eng.
[27] Dellinger E.P., Forsmark C.E., Layer P., et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg.* 2012 Dec;256(6):875–880 Pub Med PMID: 22735715. Epub 2012/06/28. eng.
[28] Sabo A., Goussous N., Sardana N., et al. Necrotizing pancreatitis: a review of multidisciplinary management. *JOP.* 2015;16(2):125–135 PubMed PMID: 25791545. Epub 2015/03/21. eng.
[29] Ranson J.H., Rifkind K.M., Roses D.F., et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1974;139(1):69–81 PubMed PMID: 0004834279.
[30] IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology.* 2013 Jul-Aug;13(4 Suppl 2):e1–e15 PubMed PMID: 24054878. Epub 2013/09/27. eng.
[31] Lankisch P.G., Apte M., Banks P.A. Acute pancreatitis. *Lancet.* 2015 Jul 4;386(9988):85–96.
[32] Mounzer R., Langmead C.J., Wu B.U., et al. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2012 Jun;142(7):1476–1482 quiz e15-6. PubMed PMID: 22425589. Epub 2012/03/20. eng.
[33] Mofidi R., Duff M.D., Wigmore S.J., et al. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2006 Jun;93(6):738–744 PubMed PMID: 16671062.
[34] Singh V.K., Wu B.U., Bollen T.L., et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Nov;7(11):1247–1251 PubMed PMID: 19686869.
[35] Xu W., Zhou Y.F., Xia S.H. Octreotide for primary moderate to severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2013 Sep;60(126):1504–1508 PubMed PMID: 24298575. Epub 2013/12/04. eng.
[36] Balthazar E.J., Robinson D.L., Megibow A.J., et al. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990;174(2):331–336 PubMed PMID: 0002296641.
[37] Arvanitakis M., Delhaye M., de Maertelaere V., et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastro-enterology.* 2004 Mar;126(3):715–723 PubMed PMID: 14988825. Epub 2004/02/28. eng.
[38] Martinez J., Johnson C.D., Sanchez-Paya J., et al. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology.* 2006;6(3):206–209 PubMed PMID: 16549939.
[39] Cho J.H., Kim T.N., Chung H.H., et al. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2015 Feb 28;21(8):2387–2394 PubMed PMID: 25741146. Pubmed Central PMCID: 4342915. Epub 2015/03/06. eng.
[40] Tenner S., Baillie J., DeWitt J., et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013 Sep;108(9):1400–1415 PubMed PMID: 23896955. 16. Epub 2013/07/31. eng.
[41] Hirota M., Takada T., Kitamura N., et al. Fundamental and intensive care of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010 Jan;17(1):45–52 PubMed PMID: 20012652. Epub 2009/12/17. eng.
[42] Haydock M.D., Mittal A., Wilms H.R., et al. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Ann Surg.* 2013 Feb;257(2):182–188 PubMed PMID: 23207241. Epub 2012/12/05. eng.
[43] Al-Omran M., Albalawi Z.H., Tashkandi M.F., et al. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2010;1: PubMed PMID: 20091534, CD002837.
[44] Chang Y.S., Fu H.Q., Xiao Y.M., et al. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17(3):R118 PubMed PMID: 23786708. Pubmed Central PMCID: 4057382. Epub 2013/06/22. eng.
[45] Li J.Y., Yu T., Chen G.C., et al. Enteral nutrition within 48 hours of admission improves clinical outcomes of acute pancreatitis by reducing complications: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(6) PubMed PMID: 23762266. Pubmed Central PMCID: 3675100. Epub 2013/06/14. eng, e64926.
[46] Li X., Ma F., Jia K. Early enteral nutrition within 24 hours or between 24 and 72 hours for acute pancreatitis: evidence based on 12 RCTs. *Med Sci Monit.* 2014;20:2327–2335 PubMed PMID: 25399541. Pubmed Central PMCID: 4247233. Epub 2014/11/18. eng.
[47] Poropat G., Giljaca V., Hauser G., et al. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2015;3: PubMed PMID: 25803695. Epub 2015/03/25. eng, CD010605.

[48] Yong L., Lu Q.P., Liu S.H., et al. Efficacy of Glutamine-Enriched Nutrition Support for Patients With Severe Acute Pancreatitis: A Meta-analysis. *J Parenter Enteral Nutr (JPEN).* 2015 Feb;5: PubMed PMID: 25655622. Epub 2015/02/07. Eng.
[49] UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut.* 2005 May;54(Suppl 3):iii1–iii9 PubMed PMID: 15831893.
[50] AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2007 May;132(5):2019–2021 PubMed PMID: 17484893. Epub 2007/05/09. eng.
[51] Villatoro E., Mulla M., Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2010;5: PubMed PMID: 20464721, CD002941. Epub 2010/05/14. eng.
[52] Besselink M.G., van Santvoort H.C., Boermeester M.A., et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2009 Mar;96(3):267–273 PubMed PMID: 19125434. Epub 2009/01/07. eng.
[53] Schwender B.J., Gordon S.R., Gardner T.B. Risk Factors for the Development of Intra-Abdominal Fungal Infections in Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2015 Apr 11 PubMed PMID: 25872170. Epub 2015/04/15. Eng.
[54] Van Brunschot S., Schut A.J., Bouwense S.A., et al. Abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas.* 2014 Jul;43(5):665–674 PubMed PMID: 24921201. Epub 2014/06/13. eng.
[55] Mentula P., Leppaniemi A. Position paper: timely interventions in severe acute pancreatitis are crucial for survival. *World J Emerg Surg.* 2014;9(1):15 PubMed PMID: 24512891. Pubmed Central PMCID: 3926684. Epub 2014/02/12. eng.
[56] Lerch M.M. Classifying an unpredictable disease: the revised Atlanta classification of acute pancreatitis. *Gut.* 2013 Jan;62(1):2–3 PubMed PMID: 23220948.
[57] Rau B., Pralle U., Mayer J.M., et al. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg.* 1998 Feb;85(2):179–184 PubMed PMID: 9501810.
[58] Rattner D.W., Legermate D.A., Lee M.J., et al. Early surgical debridement of symptomatic pancreatic necrosis is beneficial irrespective of infection. *Am J Surg.* 1992;163(1):105–109 PubMed PMID: 0001733356. discussion 9–10.
[59] Mier J., Leon E.L., Castillo A., et al. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg.* 1997 Feb;173(2):71–75 PubMed PMID: 9074366.
[60] Beger H.G., Bittner R., Block S., et al. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology.* 1986 Aug;91(2):433–438 PubMed PMID: 3522342.
[61] Van Baal M.C., Bollen T.L., Bakker O.J., et al. The role of routine fine-needle aspiration in the diagnosis of infected necrotizing pancreatitis. *Surgery.* 2014 Mar;155(3):442–448 PubMed PMID: 24287142. Epub 2013/11/30. eng.
[62] Petrov M.S., Shanbhag S., Chakraborty M., et al. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2010 Sep;139(3):813–820 PubMed PMID: 20540942. Epub 2010/06/15. eng.
[63] Bradley 3rd E.L., Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg.* (1):1991 Jan;19–24 discussion -5. PubMed PMID: 1987854.
[64] Bakker O.J., van Santvoort H., Besselink M.G., et al. Extrapancreatic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis: a separate entity in necrotising pancreatitis? *Gut.* 2013 Oct;62(10):1475–1480 PubMed PMID: 22773550.
[65] Rau B., Pralle U., Uhl W., et al. Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis [see comments]. *J Am Coll Surg.* 1995;181(4):279–288 PubMed PMID: 0007551320.
[66] Mohamed S.R., Siriwardena A.K. Understanding the colonic complications of pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology.* 2008;8(2):153–158 PubMed PMID: 18382101.
[67] Andersson E., Ansari D., Andersson R. Major haemorrhagic complications of acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2010 Sep;97(9):1379–1384 PubMed PMID: 20564308. Epub 2010/06/22. eng.
[68] Nadkarni N.A., Kotwal V., Sarr M.G., et al. Disconnected Pancreatic Duct Syndrome: Endoscopic Stent or Surgeon's Knife? *Pancreas.* 2015 Jan;44(1):16–22 PubMed PMID: 25493375.
[69] Bradley 3rd. E.L. A fifteen year experience with open drainage for infected pancreatic necrosis. *Surg Gynecol Obstet.* 1993 Sep;177(3):215–222 PubMed PMID: 8356492.

[70] Nathens A.B., Curtis J.R., Beale R.J., et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med.* 2004 Dec;32(12):2524–2536 PubMed PMID: 15599161. Epub 2004/12/16. eng.
[71] Van Santvoort H.C., Bakker O.J., Bollen T.L., et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology.* 2011 Oct;141(4):1254–1263 PubMed PMID: 21741922.
[72] Parikh P.Y., Pitt H.A., Kilbane M., et al. Pancreatic necrosectomy: North American mortality is much lower than expected. *J Am Coll Surg.* 2009 Dec;209(6):712–719 PubMed PMID: 19959039.
[73] Castellanos G., Pinero A., Serrano A., et al. Infected pancreatic necrosis: translumbar approach and management with retroperitoneoscopy. *Arch Surg.* 2002 Sep;137(9):1060–1063 PubMed PMID: 12215161. discussion 3.
[74] Carter C.R., McKay C.J., Imrie C.W. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann Surg.* 2000 Aug;232(2):175–180 PubMed PMID: 10903593. Pubmed Central PMCID: 1421126.
[75] Raraty M.G., Halloran C.M., Dodd S., et al. Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy: improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach. *Ann Surg.* 2010 May;251(5):787–793 PubMed PMID: 20395850.
[76] Takahashi N., Papachristou G.I., Schmit G.D., et al. CT findings of walled-off pancreatic necrosis (WOPN): differentiation from pseudocyst and prediction of outcome after endoscopic therapy. *Eur Radiol.* 2008 Nov;18(11):2522–2529 PubMed PMID: 18563416.
[77] Mouli V.P., Sreenivas V., Garg P.K. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013 Feb;144(2):333–340 PubMed PMID: 23063972. e2. Epub 2012/10/16. eng.
[78] Van Sonnenberg E., Wittich G.R., Chon K.S., et al. Percutaneous radiologic drainage of pancreatic abscesses. *Am J Roentgenol (AJR).* 1997 Apr;168(4):979–984 PubMed PMID: 9124154.
[79] Seewald S., Groth S., Omar S., et al. Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: a new safe and effective treatment algorithm (videos). *Gastrointest Endosc.* 2005 Jul;62(1):92–100 PubMed PMID: 15990825.
[80] Escourrou J., Shehab H., Buscail L., et al. Peroral transgastric/transduodenal necrosectomy: success in the treatment of infected pancreatic necrosis. *Ann Surg.* 2008 Dec;248(6):1074–1080 PubMed PMID: 19092353. Epub 2008/12/19. eng.
[81] Van Santvoort H.C., Besselink M.G., Bakker O.J., et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2010 Apr 22;362(16):1491–1502 PubMed PMID: 20410514. Epub 2010/04/23. eng.
[82] Sakorafas G.H., Tsiotos G.G., Sarr M.G. Extrapancreatic necrotizing pancreatitis with viable pancreas: a previously under-appreciated entity. *J Am Coll Surg.* 1999 Jun;188(6):643–648 PubMed PMID: 10359357.
[83] Bakker O.J., van Santvoort H.C., van Brunschot S., et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA.* 2012 Mar 14;307(10):1053–1061 PubMed PMID: 22416101. Epub 2012/03/15. eng.

CHAPITRE 243

Insuffisances hépatiques aiguës graves

P. Lutun; M. Guillot; J.E. Herbrecht; B. Lebas; V. Castelain

L'insuffisance hépatique (IH) aiguë grave résulte d'une altération profonde et brutale des fonctions hépatiques en rapport avec une destruction massive d'un foie au préalable sain [1–5]. Elle est caractérisée par une diminution marquée des facteurs de coagulation (INR [*international normalized ratio*] > 1,5) et une encéphalopathie. À ces signes sont souvent associés un œdème cérébral et un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV). Des complications septiques sont fréquentes. Le taux de guérison était de l'ordre de 20 à 30 % avant l'ère de la transplantation hépatique (TH) qui a radicalement modifié le pronostic de ces affections (50 à 80 % des malades survivent actuellement). En cas de guérison spontanée, elle se fait souvent sans séquelle hépatique. Un transfert précoce en centre spécialisé est indispensable pour l'organisation optimale des soins, en particulier lorsqu'une TH est indiquée [3].

Définitions

Une quarantaine de définitions de l'IH aiguë ont été proposées. Celle de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) propose de dénommer IH aiguë les situations d'agression hépatique aiguë engendrant une encéphalopathie et une altération des fonctions de synthèse (INR > 1,5), chez un patient sans maladie hépatique connue et dont l'évolution de l'affection est inférieure à 26 semaines [4]. Les patients souffrant d'une hépatite alcoolique aiguë sévère ont souvent une hépatopathie chronique sous-jacente et n'entrent pas dans ce cadre nosologique. L'équipe du King's College Hospital (Londres) a proposé une classification en insuffisance hépatique hyperaiguë (intervalle ictère–encéphalopathie hépatique [EH] : 0–7 jours), aiguë (intervalle ictère–EH : 8–28 jours) et subaiguë (intervalle ictère–EH : 29–72 jours) [5]. Cette stratification prend mieux en compte certains aspects cliniques (majorité d'hépatites au paracétamol [Pc] et d'hépatites virales A et E dans le groupe hyperaiguë, d'hépatites virales B dans le groupe aiguë et d'hépatites médicamenteuses et auto-immunes dans le groupe subaiguë, incidence élevée de l'œdème cérébral dans les deux premiers groupes) et a un intérêt pronostique (survie plus fréquente pour les IH hyperaiguës avec le seul traitement médical comparativement aux IH subaiguës pour lesquelles une TH est souvent nécessaire).

Nous adopterons dans ce chapitre les définitions proposées par Benhamou et Bernuau (Hôpital Beaujon, Clichy) en 1986 [1]. Elles reposent sur trois critères (Tableau 243.1) et ont l'avantage de quantifier l'IH. Le taux du facteur V, facteur pronostique essentiel, joue un rôle important dans cette classification. Lorsqu'il est supérieur à 50 %, le risque de survenue d'une encéphalopathie est quasi nul.

Tableau 243.1

Les formes cliniques des insuffisances hépatiques aiguës graves.

	Facteur V	Encéphalopathie hépatique	Intervalle ictère–encéphalopathie hépatique
Insuffisance hépatique aiguë sévère	< 50 %	–	
Insuffisance hépatique fulminante (IHF)	< 50 %	+	< 15 jours
Insuffisance hépatique subfulminante (IHSF)	< 50 %	+	Entre 2 semaines et 3 mois

Insuffisances hépatiques aiguës sévères

La plupart des hépatopathies aiguës guérissent rapidement et seul un petit nombre se compliquera d'une IH. Les symptômes initiaux de la maladie (nausées, douleurs abdominales, fièvre, arthralgies, myalgies, etc.) n'ont pas de valeur pronostique, mais peuvent engendrer la prescription de médicaments (Pc, antiémétiques, sédatifs, etc.) potentiellement dangereux s'ils sont hépatotoxiques, ou trompeurs s'ils induisent des troubles de la conscience pouvant simuler une EH. Au stade d'IH aiguë sévère, l'ictère est fréquent, le foie de taille normale ou réduite. Les aminotransférases peuvent être supérieures à 50 fois la valeur normale (N), le taux de facteur V est inférieur à 50 % et il n'y a pas d'encéphalopathie. L'évolution se fait le plus souvent vers la guérison en 2 à 4 semaines.

C'est à ce stade que les traitements étiologiques (voir plus loin « Traitement ») ont le maximum d'efficacité pour éviter le passage au stade d'IHF/SF. Certaines circonstances doivent rendre particulièrement attentif à ce risque : âge de moins de 15 ans ou de plus de 40 ans, fièvre supérieure à 38 °C, hémorragie cutanéomuqueuse, douleur épigastrique, ascite, prise de Pc (même à dose thérapeutique), taux de prothrombine (TP) 150 mmol/l, créatinine > 100 mmol/l, grossesse, post-partum, intervention chirurgicale récente, infection par le VIH, traitement médicamenteux d'introduction récente ou non. La crainte d'une hépatotoxicité impose l'arrêt de tout xénobiotique sans indication vitale [6].

Insuffisances hépatiques fulminantes et subfulminantes

Épidémiologie

L'enquête réalisée en France nous avait permis de recenser 108 cas (96 IHF et 12 IHSF) pour l'année 1991 ; l'âge moyen était de 37,7 ans et le taux de mortalité de 45 %. L'incidence semble en diminution depuis 1993 si l'on se réfère au nombre de malades en IHF/SF inscrits pour TH en urgence. L'incidence dans les pays développés est de 1 à 6 cas par million d'individus et par an [2].

Sémiologie des IHF/SF

Les IHF/SF surviennent après une phase plus ou moins prolongée d'IH aiguë sévère. À ce stade, coexistent les signes propres à l'atteinte hépatique (ictère, EH, déficit en facteurs de coagulation) et ceux liés à un SDMV.

Encéphalopathie hépatique

Les mécanismes physiopathologiques de l'EH et de l'œdème cérébral qui l'accompagne souvent sont mal élucidés. L'ammoniac joue un rôle important dans la genèse de l'œdème cytotoxique. Il est produit et absorbé au niveau du tube digestif mais n'est plus métabolisé par le foie défaillant. Il est transformé dans le muscle en glutamine qui va être capté et s'accumuler dans les astrocytes, créant une hyperosmolarité et un œdème intracellulaires [2–7]. D'autres facteurs contribuent également à cette agression cellulaire : des cytokines pro-inflammatoires relarguées en réponse à la nécrose hépatocytaire et à un éventuel sepsis associé, et des toxines « synergistiques » (acides gras libres, mercaptans, phénols, tryptophane). Une hyperperméabilité de la membrane hémato-encéphalique est aussi probable [8]. Enfin, il semble que le débit sanguin cérébral (DSC) soit augmenté indépendamment des paramètres hémodynamiques systémiques avant même que n'apparaisse une élévation de la pression intracrânienne (PIC), attestant une composante vasogénique à cet

œdème. Cette élévation du DSC serait due à des médiateurs vasodilatateurs locaux (monoxyde de carbone [CO], monoxyde d'azote [NO]) libérés sous l'effet de l'œdème astrocytaire et du stress oxydatif des cellules gliales. Au stade précoce de l'EH, le DSC est diminué parallèlement au métabolisme cérébral oxydatif. Il en est de même en cas d'hypertension intracrânienne (HTIC) sévère [7, 8].

L'EH est classée en quatre stades de gravité croissante (Tableau 243.2). Elle est d'installation progressive, fluctuante dans le temps et induit une hyperventilation. Des convulsions sont possibles au stade 4 (32 % des patients dans une étude). Des ondes lentes diffuses sont détectables à l'électroencéphalogramme (EEG) lors de la phase préclinique de l'EH. Au stade de coma, il est habituel d'enregistrer des ondes triphasiques. De nombreux facteurs peuvent l'aggraver : la prescription de sédatifs, une hypoglycémie, une hyponatrémie, une hypoxie, une hypercapnie, des hémorragies digestives, un sepsis et une insuffisance rénale.

Tableau 243.2

Les quatre stades de l'encéphalopathie hépatique.

Stade 1	Inversion du cycle veille–sommeil astérixis intermittent
Stade 2	Confusion temporospatiale, somnolence entrecoupée d'agitation, comportements anormaux, astérixis, incoordination
Stade 3	Stupeur, phases d'agitation spontanée ou déclenchée par des stimulations astérixis
Stade 4	Coma Absence d'astérixis

L'œdème cérébral est fréquent dès le stade 3 (50 à 85 % des patients), en particulier dans les formes hyperaiguës d'IH. Il se manifeste au début par des pics hypertensifs, souvent déclenchés par des stimulations sensorielles. Les symptômes de cette HTIC n'ont aucune spécificité : majoration des troubles de la conscience, arythmies cardiaques, sueurs, hyperthermie, trismus et anomalies pupillaires. Lorsque l'évolution est favorable, la guérison se fait en général sans séquelle neurologique, même après un coma profond. En cas d'aggravation apparaissent des signes de décérébration et l'évolution finale vers la mort cérébrale est alors possible. La plupart des malades ont à ce stade une ammoniémie supérieure à 200 µmol/l. De 20 à 25 % des décès sont imputables à cette HTIC. Les signes scannographiques sont inconstants et peu prédictifs de la PIC, de même que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et le Doppler transcrânien. La surveillance de la PIC par un capteur sous-dural permet une détection précoce de l'œdème cérébral et de mieux guider le traitement, mais expose à des complications infectieuses et hémorragiques (10 % des patients) parfois mortelles. Le bénéfice de ce monitorage en termes de survie n'est pas démontré [9].

Signes hépatiques

L'ictère est habituellement franc à ce stade et d'aggravation rapide. Le foie est rarement douloureux ; sa taille au mieux estimée par échographie est le plus souvent réduite. Le taux des aminotransférases est toujours anormal (supérieur à 50 à 100 N en cas d'IHF, moins élevé lors d'IHSF). Il existe une hyperbilirubinémie principalement à bilirubine conjuguée. Les phosphatases alcalines sont normales alors que les gamma-GT et l'ammoniémie sont élevées. Une hypertension portale est très fréquente, liée aux modifications architecturales hépatiques.

Anomalies de la coagulation

Le foie est le lieu de synthèse de presque tous les facteurs de coagulation et de ses inhibiteurs ; on observe une diminution de la concentration plasmatique du fibrinogène et des activités des facteurs II, V, VII, IX et X [10]. Le niveau du facteur VIII est peu modifié en raison d'une synthèse en partie extrahépatique par les cellules endothéliales. Les concentrations d'antithrombine III (ATIII), de protéines C et S sont basses. La dynamique de formation du caillot, étudiée par thromboélastogramme, est préservée même lorsque l'INR est compris entre 1,5 et 9,6 [11]. La baisse parallèle des facteurs pro- et anticoagulants (à l'exception du facteur VIII) explique probablement le faible risque hémorragique observé en l'absence de thrombopénie sévère (< 50 000/mm^3) ou de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Les dosages du TP (temps de prothrombine)/INR et du facteur V permettent de suivre l'évolution de l'IH. En dehors de contextes particuliers, les CIVD symptomatiques sont exceptionnelles et ne contribuent que faiblement à la baisse des facteurs de coagulation. L'incidence des thrombopénies (< 100 000/mm^3) est de 69 %. Les mécanismes sont multiples : insuffisance médullaire, hypersplénisme par hypertension portale et activation plaquettaire.

Les anomalies fonctionnelles plaquettaires (agrégation et adhésion défectueuses) seraient la conséquence d'une concentration élevée en facteur von Willebrand. Les sites à risque hémorragique les plus souvent en cause sont le tube digestif, le nasopharynx, les poumons, le rétropéritoine et les points de ponction. Les hémorragies cérébrales sont exceptionnelles.

Anomalies rénales

Une oligurie avec insuffisance rénale est présente chez 30 à 40 % des patients en IHF avec une EH stade 4 [12]. Il s'agit le plus souvent d'un syndrome fonctionnel rapidement réversible après amélioration de la fonction hépatique, comme on l'observe après TH. Ce syndrome hépatorénal est la conséquence d'une vasoconstriction des artérioles rénales générée par le système sympathique, de l'activation du système rénine-angiotensine et de l'augmentation des concentrations d'endothéline-1. Il s'agirait d'un phénomène réactionnel à la vasodilatation splanchnique et systémique fréquente au cours des IHF/SF. L'insuffisance rénale est parfois en rapport avec une nécrose tubulaire aiguë ; quelques cas de glomérulonéphrites ont également été rapportés.

Anomalies circulatoires

Fréquentes dès le stade initial, les anomalies circulatoires sont dues à la production de cytokines pro-inflammatoires et de substances vasoactives en réponse à la nécrose cellulaire hépatique. Elles consistent en une hypotension artérielle avec vasodilatation périphérique, index cardiaque élevé et hypovolémie [12]. Le transport en O_2 (TO_2) est augmenté ; la consommation en O_2 (VO_2) et le coefficient d'extraction tissulaire en O_2 sont bas. Une relation de dépendance TO_2/VO_2 a été décrite. L'hyperlactatémie, très fréquente, témoigne d'une hypoxie tissulaire mais aussi d'une diminution de la clairance hépatique. La physiopathologie de l'hypoperfusion tissulaire n'est pas connue avec précision. L'effet bénéfique de la N-acétylcystéine observé tant au niveau circulatoire que de l'oxygénation périphérique serait expliqué par son effet sur le métabolisme du NO [13].

Anomalies respiratoires

Une hyperventilation en relation avec l'EH est habituelle ; elle est observée dès les stades 2–3 de l'EH. L'apparition d'une hypoventilation est à mettre sur le compte d'une obstruction trachéobronchique, d'un épuisement musculaire ou d'une aggravation neurologique. Les causes des hypoxémies observées sont multiples : pneumopathie infectieuse, syndrome hépatopulmonaire (shunt intrapulmonaire), atélectasies, hémorragie intrapulmonaire et œdème pulmonaire lésionnel (très souvent concomitant d'un œdème cérébral, il serait lié à la gravité de l'insuffisance hépatique).

Infections

Les patients en IHF/SF sont à considérer comme des hôtes immunocompromis. Plusieurs anomalies concourent à cette situation : déficit en facteurs opsonisants (fibronectine, facteurs du complément), anomalies fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles (diminution de l'adhérence, du chimiotactisme et de la phagocytose), réduction en nombre et anomalies fonctionnelles des cellules de Küpfer. L'incidence des infections bactériennes est élevée : 80 % des malades présentent un sepsis au cours des IHF/SF et 14 % font au moins deux épisodes infectieux. Elles surviennent durant les premiers jours. Leur point de départ est digestif (translocation bactérienne) ou bien iatrogène (cathéter veineux, intubation trachéale, sonde urinaire). Les germes les plus fréquemment en cause sont les staphylocoques, entérocoques et *Escherichia coli.* Elles se répartissent en pneumopathies (50 %), infections urinaires (25 %) et bactériémies (20 %) à Gram positif (44 %) et Gram négatif (52 %). Les infections fongiques (incidence 32 %) sont d'installation plus tardive. *Candida* et *Aspergillus* sont les espèces les plus communément isolées (4 % de fongémies à *Candida*) [14]. La symptomatologie de ces états septiques est souvent atypique (absence de fièvre ou de leucocytose). Sont évocateurs une instabilité hémodynamique, un approfondissement des troubles de la conscience, une aggravation de l'insuffisance rénale et une hypoglycémie.

Anomalies métaboliques et hydroélectrolytiques

L'hypoglycémie est fréquente, en rapport avec une réduction du stock hépatique de glycogène, une diminution de la néoglucogenèse hépatique et un hyperinsulinisme. Le taux de cholestérol est bas alors que celui des acides gras libres est élevé.

Les causes des désordres hydroélectrolytiques sont multiples : pertes digestives par vomissements, oligurie du syndrome hépatorénal, utilisation de diurétiques, perfusions excessives. Le stock potassique est souvent effondré, de même que celui en magnésium. Les hypophosphorémies en rapport avec l'alcalose

respiratoire et les perfusions de glucose sont parfois profondes. L'alcalose hypocapnique liée à l'EH est habituelle ; une normocapnie doit faire rechercher une complication. L'acidose métabolique est souvent multifactorielle (hyperlactatémie, insuffisance rénale).

Évolution des IHF/SF

Trois facteurs sont déterminants : la cause de l'hépatopathie, la capacité de régénération du parenchyme restant qui peut être suivie sur le taux des alpha-fœtoprotéines et surtout l'étendue de la nécrose hépatocytaire. La situation la plus favorable est celle où l'on dispose d'un traitement étiologique (voir « Traitement ») [6]. Les premiers signes d'amélioration consistent en une remontée progressive des facteurs de coagulation (facteur V) suivie quelques jours plus tard d'un amendement de l'EH. Les lésions hépatiques guérissent sans séquelle en cas d'étiologie virale. La première cause de décès des malades en IHF est la mort cérébrale, parfois observée alors que la fonction hépatique est en voie d'amélioration. Les autres causes sont le SDMV, le sepsis et les hémorragies. La mort au cours des IHSF est le plus souvent due à un sepsis survenant après quelques semaines d'évolution chez un patient ictérique et présentant une ascite importante.

Étiologies des IHF/SF

Leur répartition varie selon les pays. Ainsi, si les étiologies virales restent largement prédominantes en Extrême-Orient, les intoxications aiguës par le Pc tiennent la première place en Europe et en Amérique du Nord [2].

Hépatites virales aiguës

VHA

Les infections par le virus de l'hépatite A (VHA) concernent les enfants et les adultes jeunes. Le diagnostic repose sur la présence d'immunoglobulines M (IgM) anti-VHA. Une IH survient chez 0,01 à 0,001 % des patients présentant une hépatite A symptomatique. L'IHF est plus fréquente que l'IHSF.

VHB

Les hépatites aiguës B surviennent chez l'adulte jeune présentant des facteurs de risque (toxicomanie intraveineuse, partenaire sexuel de porteur chronique). Moins de 1 % des patients présentant une hépatite B symptomatique développe une IHF. Elle est diagnostiquée sur la présence d'IgM anti-HBc. L'antigène (Ag) HBs est absent dans 15 à 20 % des cas ; la survie est de 47 % chez les malades Ag HBs négatif et de 17 % chez ceux Ag HBs positif. L'élimination du virus est précoce, ce qui expliquerait le faible risque de récidive observé après TH. Quelques cas d'hépatites B séronégatives ont pu être diagnostiqués par détection de l'ADN viral dans le tissu hépatique.

La réactivation d'une infection virale B quiescente (réplication faible ou nulle du virus) peut être spontanée ou survenir dans un contexte de traitement immunosuppresseur, de greffe de moelle ou de primo-infection par le VIH. Après une phase de multiplication virale (ADN viral en grande quantité dans le sérum) et en général lors de la restauration immunitaire survient une hépatite cytolytique évoluant parfois sur le mode d'une IHSF.

Le portage chronique de virus B prédispose à la survenue d'IHF/SF déclenchées par d'autres agents étiologiques (virus A, C, D, etc., médicaments).

VHD

Les infections ne sont possibles qu'en présence du VHB. Les co-infections (infection simultanée par les deux virus) ont un pronostic similaire à celui d'une hépatite fulminante virale B. Les surinfections concernent les porteurs chroniques de VHB. L'évolution se fait plutôt sur un mode subfulminant. Elles évoluent sous forme d'hépatite chronique active ou de cirrhose lorsque le malade survit à la phase aiguë. Le diagnostic repose sur la détection de l'Ag du VHD, d'anticorps anti-VHD (IgM) et de l'ADN du VHD.

VHC

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'ARN viral par PCR (*polymerase chain reaction*). Ce virus, seul, est exceptionnellement cause d'IHF/SF ; il jouerait plutôt un rôle de cofacteur en association avec le VHB.

VHE

Le virus de l'hépatite aiguë E affecte les populations du Sud-Est asiatique (Inde, Pakistan, Chine), d'Afrique (Algérie, Libye, Guinée) et du Mexique ainsi que des voyageurs de retour de ces pays. Plus récemment ont été identifiés des foyers endémiques européens. Sa transmission est exclusivement orale, avec une période d'incubation de 40 jours. Le diagnostic se fait par la recherche d'Ac anti-VHE et de l'ARN viral. Le risque de survenue d'une IHF est élevé lorsque l'infection survient chez des immunodéprimés et au cours du 3e trimestre d'une grossesse (mortalité de 15 à 20 %) ; des cytolyses importantes ont été rapportées chez les nouveau-nés.

Virus herpétiques

Les virus *herpes simplex* (VHS) 1 et 2 sont très rarement à l'origine d'IHF, en général dans un contexte clinique particulier (nouveau-nés, femmes enceintes, patients sous immunosuppresseurs, infectés par le VIH, présentant un cancer ou un syndrome myélodysplasique). Une fièvre élevée, des lésions cutanéomuqueuses herpétiques, en fait inconstantes, et une leucopénie permettent d'évoquer le diagnostic qui repose sur des tests sérologiques (PCR). Un traitement par aciclovir, débuté tôt, permet d'obtenir une guérison complète.

Le virus varicelle-zona (VZV) a exceptionnellement été mis en cause chez des patients immunodéprimés ou transplantés de moelle. Une pneumopathie est souvent associée ; l'aciclovir est indiqué.

Le cytomégalovirus (CMV), le virus d'Epstein-Barr, l'herpèsvirus humain de type 6 peuvent aussi être à l'origine d'IHF.

Autres virus

Les Parvovirus humains B19 (cause d'anémie centrale), les adénovirus et les virus des fièvres hémorragiques (Asie, Afrique) sont des causes possibles d'IHF.

Hépatites aiguës médicamenteuses

Ces hépatites ne sont pas doses-dépendantes et s'observent en général dans les six premiers mois de traitement. Elles se présentent sous forme d'IHSF et surviennent surtout dans le cadre d'hépatites cytolytiques ou stéatosiques. La formation de métabolites réactifs toxiques lors de la dégradation du médicament par le cytochrome P450 est probablement le mécanisme physiopathologique le plus fréquemment en cause. Le risque de survenue d'une IH est très largement accru lorsque le médicament n'est pas stoppé dès l'apparition des premiers signes de l'atteinte hépatique. L'hépatotoxicité des médicaments est plus importante dans certaines situations : maladie chronique du foie, prise concomitante d'autres substances hépatotoxiques (alcool, Pc), jeûne prolongé.

De nombreux médicaments, y compris des herbes médicinales, peuvent être en cause (banque de données disponible au Centre national de pharmacovigilance). Citons parmi les plus fréquents : les AINS, la pyrazinamide, l'isoniazide, l'halothane et ses dérivés (risque accru par des anesthésies répétées à intervalle court), l'amoxicilline + l'acide clavulanique, des anticomitiaux (carbamazépine, acide valproïque, phénytoïne) [2].

Hépatites aiguës toxiques

Intoxications au paracétamol [2, 15]

Les intoxications au Pc sont la première cause d'IHF en Grande-Bretagne et aux États-Unis. Il s'agit le plus souvent d'intoxication aiguë volontaire avec une dose ingérée supérieure à 10 à 12 g sur une période de 24 heures. Le Pc est rapidement absorbé (pic de concentration atteint 4 heures après l'ingestion d'une overdose). La toxicité est due à la formation par le cytochrome P450 de radicaux superoxydes (N-acétyl-p-benzoquinone imine), produits lorsque la voie métabolique usuelle (non toxique) est saturée (déplétion en glutathion). Certaines conditions augmentent le risque : l'éthylisme chronique, la prise de médicaments inducteurs du CYP2E1, le jeûne, la dénutrition, les sujets âgés. La paracétamolémie dosée 4 heures après l'ingestion permet de détecter les patients à risque de développer une IH aiguë (voir le nomogramme de Rumack-Matthew modifié en 2012 [15]). Lors d'une intoxication aiguë, la cytolyse débute entre la 12e et la 24e heure et culmine au 3e jour alors que s'installe l'EH. La néphrotoxicité propre au Pc explique une incidence élevée d'insuffisance rénale. Certains patients développent un SDMV précoce qui peut être la cause du décès. Les acidoses par hyperlactatémie et les hypophosphorémies (signe de régénération hépatique) sont fréquentes. Des myocardiopathies, pancréatites et nécroses coliques segmentaires ont été rapportées. La N-acétylcystéine permet de prévenir la nécrose hépatocytaire si elle est débutée dans les 12 à 24 heures qui suivent l'intoxication. Il a été montré qu'elle gardait une certaine efficacité jusqu'à la 80e heure

après l'ingestion du Pc. L'hépatotoxicité du Pc peut aussi s'exprimer lors de prises répétées de doses légèrement suprathérapeutiques ou normales dans certains contextes (éthylisme chronique, hépatopathie, dénutrition, prise de médicaments inducteurs de CYP2E1 [anticonvulsivants, antituberculeux], d'herbes médicinales, de Bactrim®, de zidovudine [compétition au niveau de la voie de métabolisation usuelle du Pc]).

Intoxications par amanites [16]

L'ingestion de certaines amanites (*Amanita phalloides*, *Amanita virosa*) et de *Lepiota helveola* peut entraîner une IHF. Les premiers signes, diarrhées profuses et vomissements, surviennent 6 à 12 heures après le repas toxique et durent 1 à 4 jours. Un intervalle de temps entre l'ingestion et l'apparition des diarrhées inférieur à 8 heures est prédictif d'une évolution grave. L'hépatotoxicité n'est manifeste qu'au 2e ou 3e jour de l'intoxication et l'encéphalopathie apparaît entre le 2e et le 4e jour de l'hépatite. Le taux d'intoxications graves (décès ou traitement par TH) est de 30 %. Les décès sont imputables à l'œdème cérébral ou à un SDMV qui peut survenir tôt sans que le malade n'ait présenté d'EH ou d'insuffisance rénale. Intoxications autres

L'ecstasy a été incriminée dans la survenue d'IHF avec un taux de mortalité élevé. De nombreuses autres substances toxiques peuvent être en cause : la racine d'*Atractylis gummifera*, le phosphore, les sels de fer, etc.

Autres causes

Nécrose hépatique hypoxique

La nécrose hépatique prédomine dans la région centrolobulaire. Elle est secondaire dans la majorité des cas à un effondrement du débit sanguin hépatique avec congestion veineuse hépatique. Elle survient chez des patients en insuffisance cardiaque chronique, qui présentent une chute brutale du débit cardiaque, par exemple à l'occasion d'un trouble du rythme rapide. Plus rarement, elle s'inscrit dans le cadre d'une insuffisance cardiaque aiguë grave compliquant un infarctus du myocarde, une embolie pulmonaire ou une tamponnade. Une hypoxie sans ischémie est exceptionnellement en cause. Cette situation peut se rencontrer chez des insuffisants respiratoires chroniques avec une hypoxie profonde et une insuffisance cardiaque droite congestive. Les signes biologiques sont toujours en retard de 24 à 72 heures par rapport à l'événement causal et le pic d'aminotransférases est souvent supérieur à 200 N. Une insuffisance rénale aiguë associée est fréquente et la mortalité élevée en cas d'encéphalopathie.

Hyperthermie

Des cytolyses hépatiques massives ont été décrites chez des patients victimes de coup de chaleur. L'agression hépatique résulte de l'hyperthermie ainsi que des troubles circulatoires et de la crase (CIVD) associés.

Obstruction des veines et sinusoïdes hépatiques

Le syndrome de Budd-Chiari (obstruction des veines hépatiques) peut se révéler sur un mode aigu sous forme d'IH aiguë grave, marqué par des douleurs abdominales, une hépatomégalie et fréquemment de l'ascite et des hémorragies digestives. Le diagnostic se fait par imagerie (Doppler, tomodensitométrie [TDM], imagerie par résonance magnétique [IRM]). La cause la plus fréquente est une thrombose des troncs veineux sus-hépatiques secondaire à un état d'hypercoagulabilité (syndrome myéloprolifératif, déficit en inhibiteurs de la coagulation : antithrombine III, protéine C, protéine S, etc.).

L'obstruction des sinusoïdes hépatiques (maladie veino-occlusive) est observée après chimiothérapie, radiothérapie à hautes doses, greffe de moelle (surtout pendant les trois premières semaines) ou TH.

Infiltration maligne massive du foie

Cause exceptionnelle d'IHF, il peut s'agir de métastases d'un cancer (hépatomégalie nodulaire ou homogène par infiltration diffuse) ou d'une localisation spécifique d'une hémopathie (leucémie aiguë, lymphome). L'IHF peut être révélatrice. Le seul traitement envisageable est une chimiothérapie lorsqu'elle est possible.

Maladie de Wilson

La maladie de Wilson est une affection héréditaire qui peut se révéler par une IHF/SF (plus souvent SF) chez des adolescents ou des adultes jeunes jusque-là indemnes des symptômes hépatiques ou neuropsychiatriques de la maladie. L'association d'une IHF/SF à une hémolyse intravasculaire avec un test de Coombs négatif et une cuprémie élevée est très suggestive. Les antécédents familiaux et l'anneau de Kayser-Fleischer peuvent manquer ; le taux de céruléoplasmine (synthèse hépatique) n'a pas grande valeur (un taux normal n'exclut pas le diagnostic et un taux bas n'est pas interprétable dans un contexte d'IH).

Hépatites auto-immunes

Leur présentation est en général subfulminante. Le diagnostic repose sur différents critères : association fréquente à une maladie auto-immune extrahépatique, hypergammaglobulinémie sérique, présence d'auto-anticorps de type antinucléaire, antimuscle lisse, antimicrosome de foie et rein (anti-LKM 1), anticytosol hépatique et *antiSoluble Liver Antigen*. Certaines formes sont séronégatives.

Stéatoses hépatiques microvésiculaires

Les stéatoses hépatiques microvésiculaires sont causes d'IHF/SF essentiellement dans deux situations. La première, la stéatose hépatique aiguë de la grossesse, sera évoquée devant la survenue, au cours du 3e trimestre, de nausées et vomissements, de douleurs épigastriques et d'un ictère. Des signes de prééclampsie sont souvent présents. La seconde, le syndrome de Reye (plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte), survient dans un contexte d'infection virale avec prise d'acide acétylsalicylique. Des stéatoses médicamenteuses (acide valproïque, antirétroviraux) ont aussi été rapportées. Les aminotransférases sont souvent peu élevées (15 N).

Stéato-hépatite après court-circuit intestinal chirurgical pour obésité morbide

Hémophagocytose lympho-histiocytaire

Transplantation hépatique

Les IHF survenant au décours immédiat d'une TH conduisent souvent à une retransplantation. Les causes sont multiples : stéatose du greffon, non-fonction primaire, obstruction vasculaire et rejet hyperaigu. La symptomatologie est particulière dans ce contexte : réveil postopératoire incomplet, cytolyse importante, TP bas, hyperlactatémie, oligurie. Les IHF tardives sont rares, en général secondaires à une infection virale (CMV, VHS, adénovirus, récidive de l'infection à VHB).

Hépatectomies partielles

Seules des résections hépatiques étendues (plus de 80 % du parenchyme) peuvent déterminer une IHF lorsque le foie restant est sain. Dans le cas contraire, le risque d'IHF postopératoire apparaît pour des hépatectomies plus limitées.

Hépatites de cause indéterminée

Nommées « non A », « non B », etc. ou séronégatives, ces hépatites de cause indéterminée constituent 15 à 20 % des IHF/SF. Elles évoluent souvent sur un mode subfulminant. Leur pronostic est particulièrement sombre (taux de mortalité de 80 à 90 %).

Facteurs pronostiques

De nombreux facteurs influencent l'évolution des IH aiguës graves, rendant difficile l'appréciation du pronostic individuel [2, 3, 17, 18]. L'âge du patient est un facteur important ; le taux de survie est meilleur entre 11 et 40 ans. L'étiologie joue également un rôle majeur dans cette évaluation. Dans le groupe des hépatites virales, le pronostic est meilleur pour les infections virales A (60 % de guérison) que pour les virales B (20 à 35 % de guérison ; l'absence d'Ag HBs au moment de l'IHF serait un critère favorable). Le taux de survie des IHF par intoxication au Pc est de 60 %. Les IHF/SF de cause indéterminée, médicamenteuse, secondaire à une maladie de Wilson, à un syndrome de Budd-Chiari ou à une hépatite auto-immune ont le plus mauvais pronostic (15 à 20 % de guérison). Le stade maximal de l'EH reflète la sévérité de la maladie. En l'absence d'EH, le taux de mortalité est de 0 à 5 %. La survenue d'un œdème cérébral est un facteur péjoratif, en particulier lorsque lui est associée une insuffisance rénale. Une atrophie hépatique ou un foie diminuant rapidement de taille est un signe de mauvais pronostic. Les facteurs de coagulation ont une valeur essentielle. Le TP et la mesure de l'activité du facteur V sont les meilleurs critères indépendants de prédiction de la survie dans plusieurs études, que l'étiologie soit virale ou toxique (Pc, amanites phalloïdes). D'autres paramètres biologiques ont également une valeur pronostique : la bilirubinémie, la créatininémie, le pH et la lactatémie chez les patients présentant une intoxication au Pc [19]. La concentration de la protéine Gc, protéine synthétisée par le foie, est bien corrélée au taux de mortalité.

Traitement [2, 4]

Aspects généraux

L'admission précoce en unité spécialisée proche d'un service de TH, idéalement avant le stade d'IHF/SF, améliore le pronostic [3, 6]. Le transfert est d'autant plus mal toléré sur le plan neurologique que le stade de l'encéphalopathie est avancé. Les modalités de surveillance et de conditionnement des malades seront organisées selon les critères habituels, en tenant compte toutefois de la susceptibilité particulière de ces patients aux infections et des complications hémorragiques que peut générer tout geste invasif.

Tous les médicaments et autres xénobiotiques en dehors d'une indication vitale doivent impérativement être arrêtés le plus tôt possible, qu'ils soient d'introduction récente ou non : ils peuvent être la cause de l'hépatite ou bien un facteur aggravant du fait de leur éventuelle hépatotoxicité ou de leur effet sédatif. De même, l'introduction de nouveaux médicaments chez ces patients doit être restreinte à l'indispensable. Leur métabolisme est profondément modifié et le risque d'hépatotoxicité ou de survenue d'effets secondaires brouillant l'évaluation pronostique est important.

L'étude régulière des critères pronostiques (voir « Transplantation hépatique en urgence ») permettra de fixer la stratégie thérapeutique : traitement médical seul ou associé à une TH.

Traitement étiologique

Le traitement spécifique de certaines étiologies figure dans le Tableau 243.3. Débuté tôt avant l'apparition de l'EH, il peut éviter le passage au stade d'IHF/SF.

Tableau 243.3

Le traitement spécifique à certaines étiologies.

Étiologie	Traitement spécifique
Intoxication aiguë au paracétamol	N-acétylcystéine (bénéfique jusqu'à H80)
Stéatose aiguë de la grossesse	Arrêt immédiat de la grossesse
Maladie de Wilson	Hémofiltration, échanges plasmatiques ± chélateurs du cuivre
Hépatite à VHS/VZV	Aciclovir
Hépatite à CMV	Ganciclovir
Hépatite auto-immune	Discuter une corticothérapie
Hépatite B aiguë ou réactivation	Ténofovir, entécavir
Hépatite hypoxique	Traitement de l'insuffisance cardiaque
Syndrome de Budd-Chiari	Thrombolyse, angioplastie, TIPS, shunt chirurgical
Infiltration maligne du foie	Chimiothérapie
Intoxication par amanite	Réhydratation, charbon activé, pénicilline G, silibinine

CMV : cytomégalovirus ; TIPS : *transjugular intrahepatic portosystemic shunt* ; VHS : virus *herpes simplex* ; VZV : virus varicelle–zona.

Encéphalopathie hépatique [2, 4]

Il n'y a pas de traitement spécifique de l'EH. L'utilisation de lactulose expose à des diarrhées et à des désordres hydroélectrolytiques ; son efficacité est discutée. L'intérêt de la rifaximine dans l'IH aiguë n'est pas connu.

La présence d'un œdème cérébral justifie un isolement en chambre calme, en position légèrement assise (angle d'inclinaison 20 à 30°). Seront évités tous les facteurs contribuant à une majoration de la PIC ou à une diminution de la pression de perfusion cérébrale : gêne au retour veineux céphalique, hyponatrémie, hyperthermie, hypercapnie et hypotension artérielle. Une sédation est indiquée en cas d'agitation ; elle permet de réduire l'HTIC. Les corticoïdes n'ont aucun effet bénéfique. L'osmothérapie par mannitol 20 % est le traitement de première ligne de l'œdème cérébral [20]. La dose recommandée est de 0,5 g/kg perfusé en 20 minutes. Elle peut éventuellement être répétée toutes les 4 heures, sauf si la diurèse est insuffisante ou en cas d'hyperosmolarité supérieure à 320 mOsmol/kg (risque de néphrotoxicité et de lésion de la barrière hémato-encéphalique). Chez le patient oligurique, le traitement doit être couplé à une ultrafiltration (volume

UF = 3–5 fois le volume de solution de mannitol injecté). L'administration de sérum salé hypertonique avec pour objectif d'obtenir une natrémie entre 145 et 155 mmol/l réduit l'incidence et la sévérité de l'HTIC et peut être utilisée préventivement chez les sujets à haut risque [21]. L'hyperventilation permet de réduire le DSC en induisant une vasoconstriction cérébrale et est ponctuellement efficace pour contrôler une poussée d'HTIC. Elle n'a pas d'indication au long cours. L'indométacine, puissant vasoconstricteur cérébral, aurait la même action. L'hypothermie a aussi un effet favorable sur l'œdème cérébral en diminuant le DSC et l'entrée d'ammoniac dans les astrocytes [22]. Ses risques (sepsis, coagulopathie, instabilité hémodynamique) et sa durée d'application optimale sont mal évalués. En pratique, l'objectif est de maintenir le patient en normothermie et de ne recourir à l'hypothermie (34 à 35 °C) qu'en cas d'HTIC réfractaire. L'utilisation de barbituriques a été proposée dans le traitement des HTIC rebelles, en particulier en cas d'insuffisance rénale associée (pentobarbital 3 à 5 mg/kg IV en 15 minutes relayés par une perfusion continue de 1 à 3 mg/kg/h). Ce type de traitement expose à des hypotensions délétères dans ce contexte. Le traitement des crises convulsives se fait par phénytoïne ou benzodiazépines ; Leur prophylaxie n'est pas recommandée.

Insuffisance rénale aiguë

Les indications d'épuration extrarénale n'ont aucune spécificité. Les techniques continues sont mieux adaptées que les intermittentes dans la mesure où elles assurent une meilleure stabilité hémodynamique et minimisent les fluctuations de l'osmolarité plasmatique ainsi que ses conséquences sur l'œdème cérébral [23].

Coagulopathie

Le risque hémorragique induit par la coagulopathie est faible, sauf en cas de thrombopénie sévère ou de CIVD franche. L'apport de plasma frais en l'absence de saignement actif ne réduit ni la morbidité ni la mortalité, et surtout ne permet plus d'interpréter des critères pronostiques essentiels (TP/INR, facteur V) lors de la discussion de l'indication de TH. L'administration de facteurs de coagulation sous forme de plasma frais ne s'impose qu'en cas d'hémorragie ou en prévision d'un geste invasif. L'utilisation de facteur VII recombinant activé réduit le risque hémorragique lors de la pose de capteur de PIC, mais pourrait générer des accidents thrombotiques [24].

Anomalies cardiocirculatoires

L'objectif tensionnel doit tenir compte d'une éventuelle HTIC et de la perte de l'autorégulation du DSC. Idéalement, la pression de perfusion cérébrale doit être comprise entre 50 et 65 mmHg. Le remplissage vasculaire par du sérum physiologique est le traitement de première intention d'une hypotension, relayé par de la noradrénaline en cas d'inefficacité [25]. Un remplissage excessif peut aggraver l'œdème cérébral. La vasopressine ou des analogues peuvent être utilisés. La terlipressine pourrait aggraver l'hyperhémie cérébrale et l'HTIC [26]. Trente pour cent des patients présenteraient une insuffisance surrénale relative, pour certains sans sepsis [27]. L'hydrocortisone (300 mg/j) permettrait de réduire les besoins en noradrénaline de ces malades. L'oxygénation tissulaire semble être améliorée par la perfusion de N-acétylcystéine [13]. Débutée tôt, elle augmente la survie sans transplantation des patients avec une EH stades I et II [28].

Nutrition

La nutrition doit être débutée rapidement, avec pour objectifs d'éviter la survenue d'hypoglycémie, de freiner le catabolisme protéique et de permettre la régénération hépatique [29]. Elle n'a pas de spécificité. L'apport protéique conseillé est de 1 g/kg et sera diminué si l'hyperammoniémie s'aggrave. Les apports volumiques doivent être contrôlés pour éviter une hyponatrémie. La voie entérale sera privilégiée. Les paramètres à surveiller sont la glycémie, la lactatémie, la triglycéridémie, l'ammoniémie et la phosphorémie.

Troubles respiratoires

Certaines hypoxémies peuvent obliger à recourir à la ventilation mécanique. L'intubation peut être difficile du fait d'un trismus fréquent au cours de l'EH et d'éventuelles hémorragies rhinopharyngées. Elle peut occasionner une poussée hypertensive avec majoration de l'HTIC. L'hypercapnie doit être évitée et la pression expiratoire positive (PEP) utilisée à des niveaux modérés en raison du risque d'aggravation de l'HTIC.

Infections

Le traitement curatif des infections n'a aucune spécificité, mais leur fréquence justifierait une prophylaxie systématique. Une décontamination digestive sélective est souvent recommandée ; certains auteurs proposent de lui associer une antibioprophylaxie systémique (céphalosporine de troisième génération) pendant 4 à 5 jours, en particulier lorsque le malade est sous ventilation mécanique. Cette prévention permet de réduire significativement l'incidence des infections mais n'améliore pas le pronostic global [30].

Transplantation hépatique en urgence

La TH en urgence est le seul traitement curatif des formes les plus graves d'IHF/SF [31–33]. Après inscription sur une liste d'attente spécifique gérée par l'Agence de la biomédecine, le malade recevra prioritairement un greffon. La durée d'attente varie de quelques heures à 2 à 3 jours ; 10 % des malades décèdent durant cette période faute d'organe disponible. L'intervention consiste en une TH orthotopique ; son corollaire est une immunosuppression à vie. Le taux de survie est de 70 à 80 % à 5 ans. Les deux principales causes de décès postopératoire précoce sont la mort cérébrale par HTIC et le sepsis. Trois facteurs influencent le pronostic de la TH : l'âge, la sévérité de l'IH ainsi que la nature et la qualité du greffon (facteurs péjoratifs : greffon de taille réduite, stéatosique, incompatible dans les groupes ABO). La récidive de l'infection par le VHB peut être prévenue par la perfusion d'Ig anti-HBs et la prescription d'un traitement antiviral spécifique (ténofovir, entécavir). Une prise en charge psychologique s'avère souvent nécessaire chez ces malades opérés dans le coma et non préparés à ce stress. Dans quelques situations exceptionnelles, la TH a été réalisée avec un greffon prélevé sur un donneur vivant apparenté.

L'indication de TH est décidée après examen des critères pronostiques ; les plus fréquemment utilisés figurent dans le Tableau 243.4 [17, 18]. Ils ont été établis rétrospectivement et validés ultérieurement. Les critères du King's College Hospital ont été les plus étudiés. Une étude récente trouve une sensibilité pour prédire la mortalité de 68 % et une spécificité de 82 % pour des IH aiguës non induites par le Pc [34]. Ces critères exposent à un risque de transplantation par excès, de l'ordre de 10 à 20 %. À l'inverse, quelques malades ne les remplissant pas mourront s'ils ne sont pas transplantés. La prise en compte du taux de lactate après correction d'une hypovolémie pour les IHF par surdosage au Pc améliorerait leur sensibilité [19]. Pour les intoxications par amanites phalloïdes, un TP < 10 % (INR > 6) à J4 semble suffisant pour retenir l'indication de TH, que le malade présente une EH ou non [16].

Tableau 243.4

Critères de transplantation hépatique pour les patients en insuffisance hépatique fulminante/subfulminante (IHF/SF).

Critères de Beaujon-Paul Brousse
– Si patient < 30 ans : facteur V < 20 % et confusion (ou coma) – Si patient > 30 ans : facteur V < 30 % et confusion (ou coma)
Critères du King's College Hospital modifiés
IHF par intoxication au paracétamol : – pH artériel < 7,30 après correction d'anomalies circulatoires et hydroélectrolytiques ou – l'association des 3 critères suivants : • temps de prothrombine > 100 s (INR > 6,5) • créatinine > 300 mmol/l • encéphalopathie hépatique (EH) stade 3 ou 4 ou – lactate > 3 mmol/l après correction d'anomalies circulatoires et hydroélectrolytiques
IHF autres (non paracétamol) : – Temps de prothrombine > 100 s (INR > 6,5) ou – l'association de 3 des critères suivants : • patient < 10 ans ou > 40 ans • étiologie défavorable (hépatite non A non B, médicamenteuse) • intervalle ictère–EH > 7 jours • temps de prothrombine > 50 s (INR > 3,5) • bilirubine > 300 mmol/l

Des TH auxiliaires ont également été réalisées dans ce type d'indication [35]. Elles consistent à implanter un greffon hépatique en position ortho- ou hétérotopique tout en laissant en place une partie ou la totalité du foie natif. L'espoir est que le foie propre du malade guérira et que le maintien du greffon sera alors inutile. L'immunosuppression pourra être stoppée et ses risques à long terme évités (HTA, insuffisance rénale chronique, néoplasie). L'objectif final, la guérison avec arrêt de l'immunosuppression, a pu être atteint chez 40 % des malades. La régénération hépatique n'est pas toujours satisfaisante et les critères permettant de la prévoir sont imprécis. Les résultats les meilleurs ont été obtenus chez des patients jeunes présentant une IHF virale ou toxique.

Techniques d'assistance hépatique

Assistances hépatiques biologiques

Leur objectif est de suppléer l'ensemble des fonctions hépatiques défaillantes par des hépatocytes exogènes. La greffe d'hépatocytes isolés d'origine humaine par voie intraportale ou intrasplénique est un concept séduisant car simple [36]. Les quelques observations publiées relatent une certaine efficacité (diminution de l'EH et de l'ammoniémie). Plusieurs équipes travaillent également au développement de foies bioartificiels [37, 38]. Ces techniques utilisent des hépatocytes d'origine humaine ou animale (porc) insérés dans le secteur extravasculaire d'un dialyseur à fibres creuses dans lesquels circulent le sang ou le plasma du malade. Les travaux publiés font état d'une amélioration neurologique, d'une diminution de la PIC et d'une baisse de l'ammoniémie. L'efficacité en termes de survie reste à démontrer. Les risques infectieux en cas d'utilisation d'hépatocytes de porc (rétrovirus porcin) sont mal connus.

Assistances hépatiques artificielles

Ces assistances visent à épurer des molécules toxiques dont l'accumulation au cours de l'IH serait la cause des différentes atteintes viscérales. Ces « toxines » sont, pour certaines (ammoniac, lactate), hydrosolubles et, pour d'autres (bilirubine, acides gras libres, acides aminés aromatiques, indols, mercaptans, NO, phénols, etc.), liées à l'albumine du malade. Les plasmaphérèses à haut volume ont l'inconvénient d'éliminer des molécules (cytokines, facteurs de croissance, etc.) jouant un rôle important dans le processus de régénération hépatique, mais pourraient avoir une certaine efficacité [39]. Les autres dispositifs utilisés (SPAD®, MARS®, Prometheus®), plus spécifiques, fonctionnent selon le concept de dialyse de l'albumine. Ils permettent de soustraire les toxines fixées sur l'albumine du patient. Les études de cohorte publiées font état d'une amélioration biologique, hémodynamique et de l'EH avec baisse de la PIC. Le bénéfice réel reste toutefois difficile à apprécier. Le système MARS® a été le plus étudié [40–42], sans qu'il ait été possible de démontrer une amélioration de la survie (75 % des patients de l'étude réalisée par Saliba ont été greffés dans les 24 heures après la randomisation, ce qui empêche l'appréciation de l'efficacité du système [41]). Ces assistances ne peuvent au mieux qu'assurer une suppléance transitoire de l'IH et ne permettent pas en général d'éviter la TH.

La TH conventionnelle a permis de transformer le pronostic des IHF/SF mais au prix d'une immunosuppression conférant à ces individus le statut de « patients à vie ». Cet inconvénient joint à d'autres (prix élevé de la TH, pénurie des greffons, TH par excès) justifie la recherche de thérapeutiques innovantes. La mise au point de traitements temporaires et efficaces de l'IH qui, dans de nombreux cas, peut guérir sans séquelle pourvu que du temps lui soit donné, permet d'envisager pour les années à venir une guérison complète des IHF/SF. La gravité de ces affections impose la poursuite d'une politique de prévention active : vaccination contre le VHA et le VHB chez les sujets à risque, surveillance régulière des tests hépatiques lors de la prescription de médicaments hépatotoxiques (antituberculeux, antirétroviraux, AINS, etc.) et leur arrêt le plus tôt possible en cas d'anomalie, prescription raisonnée du Pc.

Références

[1] Bernuau J., Rueff B., Benhamou J.P. Fulminant and subfulminant liver failure : definitions and causes. *Sem Liver Dis.* 1986;6:97–106.

[2] Bernal W., Auzinger G., Dhawan, et al. Acute liver failure. *Lancet.* 2010;376:190–201.

[3] Saliba F., Samuel D. Acute liver failure : current trends. *J Hepatol.* 2013;59:6–8.

[4] http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf.

[5] O'Grady J.G., Schalm S.W., Williams R. Acute liver failure : redefining the syndromes. *Lancet.* 1993;342:273–275.

[6] Bernuau J. Acute liver failure : avoidance of deleterious cofactors and early specific medical therapy for the liver are better than late intensive care for the brain. *J Hepatol.* 2004;41:152–155.

[7] Blei A.T. Brain edema in acute liver failure : can it be prevented ? Can it be treated ? *J Hepatol.* 2007;46:564–569.
[8] Blei A.T. Monitoring cerebral blood flow : a useful clinical tool in acute liver failure ? *Liver Transpl.* 2005;11:1320–1322.
[9] Vaquero J., Fontana R.J., Larson A.M., et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl.* 2005;11:1581–1589.
[10] O'Grady J.G., Langley P.G., Isola L.M., et al. Coagulopathy of fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis.* 1986;6:159–163.
[11] Stravitz R.T., Lisman T., Luketic V.A., et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J Hepatol.* 2012;56:129–136.
[12] Bihari D.J., Gimson A.E., Williams R. Cardiovascular, pulmonary and renal complications of fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis.* 1986;6:119–128.
[13] Harrison P.M., Wendon J.A., Gimson A.E., et al. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med.* 1991;324:1852–1857.
[14] Karvellas C.J., Pink F., Phail Mc, et al. Predictors of bacteremia and mortality in patients with acute liver failure. *Intensive Care Med.* 2009;35:1390–1396.
[15] Lancaster E.M., Hiatt J.R., Zarrinpar A. Acetominophen hepatotoxicity : an update review. *Anal Toxicol.* 2015;89:193–199.
[16] Escudie L., Francoz C., Vinel J.P., et al. Amanita phalloides poisoning : reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *J Hepatol.* 2007;46:466–473.
[17] Bernuau J., Goudeau A., Poynard T., et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology.* 1986;6:648–651.
[18] O'Grady J.G., Alexander G.J., Hayllar K.M., et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1989;97:439–445.
[19] Bernal W., Donaldson N., Wyncoll D., et al. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure : a cohort study. *Lancet.* 2002;359:558–563.
[20] Canalese J., Gimson A.E., Davis C., et al. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral œdema of fulminant hepatic failure. *Gut.* 1982;23:625–629.
[21] Murphy N., Auzinger G., Bernel W., et al. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology.* 2004;39:464–470.
[22] Vaquero J., Rose C., Butterworth R.F. Keeping cool in acute liver failure : rationale for the use of mild hypothermia. *J Hepatol.* 2005;43:1067–1077.
[23] Davenport A., Will E.J., Davison A.M. Early changes in intracranial pressure during haemofiltration treatment in patients with grade 4 hepatic encephalopathy and acute oliguric renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5:192–198.
[24] Pavese P., Bonadona A., Beaubien J., et al. FVIIa corrects the coagulopathy of fulminant hepatic failure but may be associated with thrombosis : a report of four cases. *Can J Anaesth.* 2005;52:26–29.
[25] Wendon J.A., Harrison P.M., Keays R., et al. Effects of vasopressor agents and epoprostenol on systemic hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *Hepatology.* 1992;15:1067–1071.
[26] Shawcross D.L., Davies N.A., Mookerjee R.P., et al. Worsening of cerebral hyperemia by the administration of terlipressin in acute liver failure with severe encephalopathy. *Hepatology.* 2004;39:471–475.
[27] O'Beirne J., Holmes M., Agarwal B., et al. Adrenal insufficiency in liver disease - What is the evidence ? *J Hepatol.* 2007;47:418–423.
[28] Lee W.M., Hynan L.S., Rossaro L., et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology.* 2009;137:856–864.
[29] Plauth M., Cabré E., Riggio O., et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition : liver disease. *Clin Nutr.* 2006;25:285–294.
[30] Rolando N., Gimson A., Wade J., et al. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology.* 1993;17:196–201.
[31] Bismuth H., Samuel D., Castaing D., et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg.* 1995;222:109–119.
[32] Earl T.M., Chari R.S. Which types of graft to use in patients with acute liver failure ? (A) Auxiliary liver transplant (B) Living donor liver transplantation (C) The whole liver. (C) I take the whole liver only. *J Hepatol.* 2007;46:578–582.
[33] Germani G., Theocharidou E., Adam R., et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe : outcome over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol.* 2012;57:288–296.

[34] Mc Phail M.J., Wendon J., Bernal W. Metaanalysis of performance of King's College Hospital criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol.* 2010;53:492–499.
[35] Jaeck D., Pessaux P., Wolf P. Which types of graft to use in patients with acute liver failure ? (A) Auxiliary liver transplant (B) Living donor liver transplantation (C) The whole liver. (A) I prefer auxiliary liver transplant. *J Hepatol.* 2007;46:570–573.
[36] Fisher R.A., Strom S.C. Human hepatocyte transplantation : worldwide results. *Transplantation.* 2006;82:441–449.
[37] Singhal A., Neuberger J. Acute liver failure : bridging to transplant or recovery-are we there yet ? *J Hepatol.* 2007;46:557–564.
[38] Rozga J. Liver support technology--an update. *Xenotransplantation.* 2006;13:380–389.
[39] Larsen F.S., Schmidt L.E., Wendon J., et al. Liver assisting with high volume plasma exchange in patients with acute liver failure. *Hepatology.* 2010;52:376A.
[40] Camus C., Lavoue S., Gacouin A., et al. Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. *Intens Care Med.* 2006;32:1817–1825.
[41] Saliba F., Camus C., Durand F., et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure : a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2013;159:522–531.
[42] Wai C.T., Lim S.G., Aung M.O., et al. MARS : a futile tool in centres without active liver transplant support. *Liver Int.* 2007;27:69–75.

CHAPITRE 244

Prise en charge des cirrhotiques en réanimation

C. Francoz; F. Durand

Notions préliminaires

Cirrhose : maladie du foie et conséquences extrahépatiques

La cirrhose est définie par la constitution au sein du parenchyme hépatique d'une fibrose annulaire, entourant des îlots d'hépatocytes et transformant l'architecture lobulaire du foie. La cirrhose se constitue à la phase terminale de la plupart des maladies chroniques du foie, quelle qu'en soit la cause. Les causes les plus fréquentes sont l'infection par les virus des hépatites B et C, la consommation excessive d'alcool et le syndrome dysmétabolique.

L'histoire naturelle de la cirrhose est caractérisée par une première phase au cours de laquelle les fonctions hépatiques sont relativement préservées. À cette phase, il n'existe pas de complications graves. On parle alors de cirrhose compensée [1]. La décompensation de la cirrhose est marquée par la survenue de complications spécifiques telles que l'ascite ou les hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes. On parle alors de cirrhose décompensée. Lorsque la cirrhose est décompensée, la progression de la maladie tend à s'accélérer et les complications se succèdent. Certaines de ces complications ne sont qu'indirectement liées à la cirrhose qui favorise leur apparition. Il s'agit principalement d'infections bactériennes conduisant à un sepsis sévère et de complications iatrogènes liées soit à la toxicité de certains médicaments, soit à des interventions thérapeutiques invasives.

La cirrhose, quelle qu'en soit la gravité, s'accompagne systématiquement de dysfonctions d'organes ou de systèmes autres que le foie. Ces altérations concernent le système cardiocirculatoire, le système respiratoire, le rein, le système nerveux central, les systèmes de défense contre les infections bactériennes, la réponse inflammatoire aux infections bactériennes et l'hémostase. Les dysfonctions des autres organes ou systèmes sont présentes au stade de cirrhose compensée. Toutefois, à ce stade, elles sont généralement infracliniques. Les dysfonctions extrahépatiques s'intensifient au stade de cirrhose décompensée. Elles sont d'autant plus marquées que l'insuffisance hépatique est sévère. De plus, toute complication grave de la cirrhose peut conduire à une accentuation brutale de ces dysfonctions, avec comme conséquence à court terme une défaillance multiviscérale.

La survenue brutale d'une ou de plusieurs défaillances d'organes/systèmes autres que le foie au cours de la cirrhose définit l'« insuffisance hépatique aiguë au cours d'une maladie chronique du foie » ou *acute-on-chronic liver failure* (ACLF) [2, 3]. En l'absence d'acronyme équivalent en français, cet acronyme dérivé de l'anglais sera utilisé dans la suite du texte. L'ACLF, dont la définition a été révisée au cours des dernières années, est une des principales indications de prise en charge en réanimation chez les cirrhotiques.

Cirrhose et insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique est définie par une réduction des fonctions de synthèse, de transformation métabolique et d'excrétion biliaire du foie. La sévérité de l'insuffisance hépatique est généralement évaluée par référence aux seules fonctions de synthèse du foie, en particulier celle des facteurs de la coagulation car leur demi-vie plasmatique est brève. Une altération des fonctions de synthèse du foie se traduit par une diminution rapide des facteurs de coagulation circulants avec un allongement du temps de thrombine, une diminution du taux de prothrombine et du facteur V ainsi qu'une élévation de l'INR (*international normalized ratio*). La mesure du facteur V a l'avantage d'être indépendante de la vitamine K (dont la concentration est réduite en cas de cholestase). Toutefois, il existe une importante variabilité du facteur V d'un laboratoire

à l'autre. Depuis quelques années, on utilise de plus en plus l'INR qui représente la mesure de référence dans les scores pronostiques les plus récents. Il est important toutefois de souligner que l'INR n'a pas été développé pour évaluer la fonction hépatique, mais pour suivre les traitements anticoagulants par AVK.

La cirrhose n'est pas synonyme d'insuffisance hépatique. Au stade initial (cirrhose compensée), les fonctions hépatiques sont relativement préservées. L'élévation de la bilirubine et l'ictère ne sont pas nécessairement le témoin d'une insuffisance hépatique au cours de la cirrhose. En dehors des maladies des voies biliaires, ils peuvent être la conséquence d'une inflammation intrahépatique (hépatite alcoolique) ou extrahépatique (sepsis, quelle qu'en soit l'origine).

Cirrhose et hypertension portale

L'hypertension portale résulte des modifications architecturales du foie avec une augmentation des résistances vasculaires hépatiques et une augmentation du gradient de pression sinusoïdale. Le gradient de pression sinusoïdale peut être mesuré en cathétérisant les veines hépatiques (par voie transjugulaire habituellement) et en mesurant la différence entre la pression libre et la pression bloquée (témoin indirect de la pression portale). On parle d'hypertension portale lorsque ce gradient excède 5 mmHg. Les hémorragies digestives en rapport avec l'hypertension portale sont traitées séparément. En dehors des varices œsophagiennes et de l'hypersplénisme, l'hypertension portale s'accompagne d'une augmentation du débit sanguin splanchnique et d'anomalies pariétales du tube digestif favorisant les translocations de bactéries intraluminales et/ou de produits bactériens.

Dysfonction des systèmes et organes autres que le foie au cours de la cirrhose – physiopathologie, manifestations et traitements

Dysfonction du système cardiocirculatoire

Mécanismes

La cirrhose s'accompagne d'une hypercinésie cardiocirculatoire caractérisée par une vasodilatation périphérique globale, responsable d'une diminution des résistances vasculaires systémiques et d'une augmentation du débit cardiaque [4]. La diminution des résistances vasculaires systémiques et l'augmentation du débit cardiaque sont d'autant plus marquées que l'insuffisance hépatique est sévère. Elles constituent un marqueur de gravité de la cirrhose et ont une valeur pronostique à part entière [5]. Il existe en parallèle une vasodilatation splanchnique avec une augmentation du débit sanguin splanchnique contribuant à l'hypertension portale. L'augmentation du débit sanguin splanchnique et la vasodilatation systémique conduisent à un état d'hypovolémie centrale efficace à l'origine d'une activation des mécanismes de rétention hydrosodée (système rénine-angiotensine).

La vasodilatation périphérique observée au cours de la cirrhose semble résulter d'une stimulation anormalement importante des récepteurs impliqués dans la régulation du tonus vasculaire par des substances vasodilatatrices. Parmi ces substances, le monoxyde d'azote (NO) a une action prépondérante (mais non exclusive). Le NO est une substance vasodilatatrice synthétisée dans les vaisseaux par les cellules endothéliales et en dehors des vaisseaux par d'autres types de cellules (tels que les macrophages). La synthèse de NO dépend des NO-synthases. L'activité de certaines de ces enzymes peut être induite par des endotoxines et des cytokines. On ne connaît pas précisément les mécanismes qui conduisent à la synthèse excessive de NO au cours de la cirrhose. On sait toutefois que les anomalies de la perméabilité de la paroi digestive observées au cours de la cirrhose favorisent les translocations bactériennes et le passage systémique de produits bactériens (lipopolysaccharides dérivés de bactéries à Gram négatif ou LPS) qui activent les récepteurs TLR4 (*toll-like receptors 4*) [6]. On suppose que, comme au cours du choc septique, le passage systémique de ces endotoxines stimule la production de cytokines et en particulier de TNF-α (*tumor necrosis factor* α), qui à son tour stimule les NO-synthases et accroît la production de NO. De plus, les voies de dérivation portosystémiques résultant de l'hypertension portale favorisent le passage direct des endotoxines d'origine digestive des vaisseaux splanchniques à la circulation systémique. Les mécanismes conduisant à la vasodilatation splanchnique font intervenir le NO, mais aussi une inhibition des gènes impliqués dans la production de vasoconstricteurs (endothéline-1 et angiotensine II), une réduction de l'activité Rho kinase et une augmentation de l'expression de facteurs pro-angiogéniques (*vascular endothelial growth factor* [VEGF], *platelet-derived growth factor* [PDGF]) [4]. Il existe également une réduction de la réponse splanchnique et systémique aux vasoconstricteurs [7].

Le syndrome hyperkinétique peut être associé à une cardiopathie cirrhotique définie par une diminution de la contractilité myocardique, une dysfonction diastolique et des anomalies électrocardiographiques [8]. L'altération de la fonction systolique est le plus souvent latente au cours de la cirrhose. Au repos, la fraction d'éjection du ventricule gauche et les pressions sont normales. Cependant, une adaptation insuffisante de la fonction systolique peut être démasquée par l'exercice ou une échographie avec stimulation par la dobutamine [9]. En cas de cardiomyopathie du cirrhotique, on observe alors une augmentation insuffisante de la contractilité myocardique et de la fraction d'éjection de ventricule gauche à l'effort. Il a également été observé une élévation des concentrations de BNP (*brain natriuretic peptide*) et pro-BNP au cours de la cirrhose, témoignant de l'atteinte myocardique. La dysfonction diastolique est caractérisée par une réduction de la compliance et un défaut de relaxation. Ainsi, le flux transmitral est modifié et la contribution auriculaire au remplissage ventriculaire en fin de diastole est augmentée [10]. Cette anomalie peut être mise en évidence par l'échographie cardiaque avec une augmentation du rapport E/A [11]. Les mécanismes de la dysfonction diastolique font intervenir une hypertrophie myocardique, une fibrose et un œdème subendothélial [8]. L'incapacité d'adaptation à une augmentation brutale de la précharge est illustrée par les épisodes d'insuffisance cardiaque dans les suites précoces de la mise en place d'un TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt* ; prothèse endovasculaire insérée entre une veine hépatique et la branche droite de la veine porte). L'anomalie électrocardiographique la plus fréquente chez les cirrhotiques est un allongement de l'intervalle QT, témoignant d'un retard à la repolarisation des myocytes [12]. Cette anomalie tend à être corrigée par les β-bloquants non sélectifs. Au total, la dysfonction diastolique semble être l'élément prépondérant dans la cardiomyopathie cirrhotique. Cette cardiomyopathie peut être difficile à mettre en évidence dans un contexte de vasodilatation systémique et de syndrome hyperkinétique, en particulier chez les patients ayant une cirrhose grave. Les anomalies cardiaques des cirrhotiques doivent être interprétées en tenant compte des comorbidités fréquentes et/ou des facteurs de risque (tabagisme, consommation excessive d'alcool, diabète, etc.) potentiellement impliqués dans l'altération des fonctions cardiaques.

Il n'existe pas de traitement spécifique de la cardiomyopathie cirrhotique qui représente davantage une adaptation circulatoire à la vasodilatation et à l'augmentation de la volémie qu'une entité pathologique.

Défaillance circulatoire

En cas de défaillance circulatoire, il peut être difficile d'estimer la volémie centrale efficace chez un patient cirrhotique ayant une hypertension portale avec une importante augmentation du volume sanguin splanchnique, une rétention hydrosodée et une ascite. En cas d'hypotension sévère ou de choc, la mise en place d'un cathéter veineux central et d'un cathéter artériel est un préalable indispensable. Chez les patients potentiellement hypovolémiques, une épreuve de remplissage doit être réalisée. Compte tenu 1) de l'hypoalbuminémie secondaire à l'insuffisance hépatique et 2) des anomalies structurelles de l'albumine au cours de la cirrhose, l'albumine est en théorie le soluté de remplissage le plus adapté. En pratique, l'albumine est coûteuse et il n'est pas certain qu'elle soit supérieure aux autres solutés de remplissage (cristalloïdes et colloïdes) qui peuvent être utilisés. Les solutés à base d'amidon sont contre-indiqués en raison de leur potentielle néphrotoxicité. Un volume total de 10 à 20 ml/kg peut être suffisant chez des patients ayant une surcharge hydrosodée. En cas de surcharge patente (ascite tendue, œdèmes volumineux), l'albumine concentrée (20 à 25 %) est une alternative. En cas d'infection du liquide d'ascite ou d'infection bactérienne autre que celle de l'ascite, l'albumine à 4 à 5 % est une option en raison des bénéfices potentiels sur la fonction rénale et la survie [13, 14].

Le premier objectif est de déterminer la nature du choc qui, en dehors des hémorragies digestives, est distributif dans la majorité des cas. Il est important de s'assurer que la contractilité myocardique est suffisante, que le retour veineux est préservé et que l'oxygénation tissulaire est optimisée [15]. Dans le contexte circulatoire complexe de la cirrhose, il n'existe pas de méthode optimale pour le monitorage hémodynamique. Une variation de la pression veineuse centrale après remplissage est plus instructive qu'une mesure isolée. En cas d'ascite volumineuse, une augmentation de la pression intra-abdominale peut augmenter artificiellement la pression veineuse centrale. L'échocardiographie est performante pour assurer le monitorage hémodynamique des cirrhotiques. Les techniques micro-invasives (*stroke volume variation* et *pulse contour analysis*) doivent être interprétées avec précaution car elles ne sont pas validées [16]. Le cathétérisme cardiaque droit n'est pas recommandé en dehors d'une détresse respiratoire associée. Certains patients ont une cardiomyopathie cirrhotique avec une dysfonction diastolique prédominante. Cette dysfonction peut être difficile à documenter dans un contexte de syndrome hyperkinétique et de choc surajouté [8].

Certains marqueurs doivent être interprétés avec précaution. La concentration des lactates est en moyenne plus élevée en cas de cirrhose du fait de l'insuffisance hépatique et d'une clairance réduite. Les variations sont plus informatives que les valeurs absolues. Indépendamment du choc et de ses mécanismes, la cirrhose

s'accompagne à la base d'un syndrome hyperkinétique. Les bêta-bloquants administrés en prévention des hémorragies digestives peuvent réduire artificiellement la fréquence cardiaque. La diurèse en réponse au remplissage vasculaire peut être difficile à interpréter en cas de syndrome hépatorénal et de vasoconstriction rénale. Les marqueurs d'oxygénation tissulaire pourraient avoir un intérêt [17].

La pression artérielle moyenne doit être maintenue aux alentours de 65 mmHg [18]. Le remplissage vasculaire doit être prudent afin d'éviter un œdème pulmonaire. En effet, le recours à une ventilation artificielle est associé à une mortalité particulièrement élevée et compromet l'accès à une transplantation hépatique « de sauvetage ». Si le remplissage vasculaire ne permet pas de maintenir une pression artérielle moyenne suffisante, la noradrénaline peut être utilisée en première intention. En cas de choc réfractaire, l'intérêt de la terlipressine en association à la noradrénaline est discuté.

Rétention hydrosodée, ascite et volémie

La conjonction de l'hypertension portale, de l'augmentation du débit sanguin splanchnique et d'une hypovolémie centrale relative conduit à l'activation des systèmes de rétention hydrosodée avec comme conséquences possibles une ascite, un œdème (dont ce n'est pas le seul mécanisme) et, à un stade avancé, d'une vasoconstriction rénale [19].

Le traitement d'une ascite de moyenne abondance ne constitue pas une urgence, sauf si celle-ci est infectée (voir ci-dessous). Le traitement de référence associe un régime désodé et des diurétiques.

Le traitement de référence de l'ascite volumineuse (tendue) repose en premier lieu sur la ponction évacuatrice [20]. Il n'y a pas d'inconvénient à évacuer l'ascite en une seule ponction, même si celle-ci est très abondante. La restriction des apports hydriques doit être proscrite (même en cas d'hyponatrémie) car elle a peu d'influence sur la production d'ascite et risque d'induire une insuffisance rénale. L'évacuation d'un volume important d'ascite est suivie d'une dysfonction circulatoire avec une majoration de l'hypovolémie efficace et une activation du système rénine-angiotensine favorisant la rétention hydrosodée et contribuant à la dégradation de la fonction rénale [20]. Il est donc recommandé de prévenir l'hypovolémie efficace par un remplissage vasculaire dans les suites immédiates de la ponction avec de l'albumine (8 g/l d'ascite) [20]. L'hydroxyéthyl-amidon doit être évité car ce soluté de remplissage est parfois à l'origine d'insuffisances rénales aiguës correspondant à une tubulopathie osmotique [21].

Lorsqu'elle est très abondante ou récidivante, l'ascite conduit éventuellement à l'apparition d'une hernie ombilicale. Les hernies ombilicales volumineuses sont à risque d'érosion cutanée, de rupture et d'étranglement. La rupture de hernie est une urgence thérapeutique qui justifie une antibiothérapie à large spectre et une réparation chirurgicale [22]. En cas d'étranglement d'une anse digestive non réductible par des manœuvres externes, une intervention chirurgicale est parfois nécessaire.

L'infection du liquide d'ascite est définie par un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à 250/mm^3 dans le liquide d'ascite [20]. La culture du liquide d'ascite n'est positive que dans 40 % des cas environ [20]. L'absence de germes en culture ne permet donc pas d'écarter le diagnostic d'infection du liquide d'ascite. Les infections du liquide d'ascite pour lesquelles la culture est négative justifient le même traitement que celles pour lesquelles la culture est positive. Parmi les infections du liquide d'ascite pour lesquelles la culture est positive, les plus fréquentes (75 % environ) sont dues à des bactéries à Gram négatif issues de la flore digestive. Le plus souvent, il s'agit d'*Escherichia coli* ou de *Klebsiella pneumoniae*. Dans 25 % des cas, environ, il s'agit de bactéries à Gram positif, parmi lesquelles *Streptococcus pneumoniae* est le germe le plus fréquent [23]. Lorsque l'infection est acquise en milieu hospitalier, elle peut être due à une bactérie à Gram négatif multirésistante ou à *Staphylococcus aureus*. Actuellement, 30 % environ des souches isolées sont résistantes aux quinolones [24].

À l'état normal, les propriétés antibactériennes de l'ascite sont liées à la présence d'immunoglobulines et de protéines opsonisantes (fibronectine et complément). La capacité d'opsonisation du liquide d'ascite est liée à la concentration de ces substances ainsi qu'à la concentration globale de protéines. Une concentration de protéines inférieure à 10 g/l est un facteur de risque vis-à-vis des infections du liquide d'ascite [20].

Le traitement de l'infection du liquide d'ascite est fondé sur l'administration d'antibiotiques actifs contre les bactéries à Gram négatif. L'émergence de souches d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération (production de bêta-lactamase à spectre étendu [BLSE]) est constatée depuis environ une quinzaine d'années en France. Celles-ci sont observées non seulement chez les patients hospitalisés (infections nosocomiales), mais également chez ceux qui ont des hospitalisations itératives et/ou récentes (infections associées aux soins). L'antibiothérapie doit donc être adaptée à la situation. Les différentes stratégies sont résumées dans le Tableau 244.1.

Tableau 244.1

Traitement antibiotique des infections du liquide d'ascite (ILA), en fonction du contexte.

Contexte	Traitement
ILA communautaire	C3G* ou amoxicilline–acide clavulanique
ILA associée aux soins	
Pas de sepsis sévère – Pas de C3G dans le mois précédent – Pas d'antécédent d'infection par une entérobactérie résistante	C3G
Sepsis sévère ou choc septique – C3G dans le mois précédent – Antécédent d'infection par une entérobactérie résistante	Pipéracilline–tazobactam ou carbapénème
ILA nosocomiale	Pipéracilline–tazobactam ou carbapénème ± vancomycine

* Céphalosporine de troisième génération

Même en présence d'une infection grave (sepsis sévère, choc septique), l'administration d'aminosides est fortement déconseillée en raison du risque élevé de néphrotoxicité. La durée du traitement est de 5 jours. Il est recommandé de réaliser une ponction exploratrice 48 heures après le début de l'antibiothérapie pour s'assurer de la diminution du taux de polynucléaires neutrophiles. Il a été montré que la perfusion d'albumine (1,5 g/kg à J0 puis 1 g/kg à J3) en combinaison avec l'antibiothérapie était associée à une amélioration significative de l'hémodynamique systémique (pression artérielle moyenne, résistance vasculaire systémique) qui n'existe pas lorsqu'on utilise un soluté de remplissage synthétique [25]. Dans cette indication, l'administration d'albumine est donc recommandée.

Anomalies rénales

Syndrome hépatorénal

Le syndrome hépatorénal (SHR) de type I est une insuffisance rénale aiguë de type fonctionnel survenant chez des patients ayant une cirrhose décompensée avec le plus souvent une ascite de grande abondance. Il est caractérisé par l'absence de réponse au remplissage vasculaire (Tableau 244.2) [19, 26]. Le SHR résulte d'une vasoconstriction rénale extrême, elle-même secondaire à l'activation des systèmes neurohormonaux mis en œuvre pour contrebalancer la vasodilatation splanchnique et systémique ainsi que l'hypovolémie efficace induites par l'insuffisance hépatique et l'hypertension portale. La vasoconstriction rénale associée à la perte de l'autorégulation du flux sanguin rénal aux stades les plus avancés s'accompagnent d'un effondrement du débit de filtration glomérulaire (DFG). L'effondrement du DFG est également favorisé par la réduction des vasodilatateurs rénaux (prostaglandines, kallikréine). L'hypercinésie circulatoire, en particulier les modifications du débit cardiaque, pourrait également jouer un rôle dans la diminution de la perfusion rénale [27]. À un stade très évolué de la cirrhose, il a été suggéré qu'une augmentation insuffisante du débit cardiaque pourrait contribuer à la diminution de la perfusion rénale. Un facteur déclenchant est fréquemment identifié lors de la survenue d'un SHR. Les principaux facteurs précipitants sont des hémorragies digestives et des infections bactériennes. Le syndrome inflammatoire, qu'il y ait ou non une infection documentée, participe probablement à l'atteinte rénale en accentuant l'hypovolémie et la vasoconstriction rénale. La mortalité associée au syndrome hépatorénal est particulièrement élevée (environ 80 % à 3 mois) [28].

Tableau 244.2

Définition du syndrome hépatorénal [26].

Cirrhose avec de l'ascite
Créatininémie > 133 µmol/l

Pas de diminution de la créatinine (≤ 133 µmol/l) après au moins 2 jours d'arrêt des diurétiques et une expansion volémique avec de l'albumine, la dose recommandée étant de 1 g/kg/j sans dépasser 100 g
Absence de choc
Pas de prise récente d'agents néphrotoxiques
Absence d'arguments pour une maladie rénale chronique sous-jacente (protéinurie > 500 mg/j, microhématurie (> 50 hématies/champ) ou anomalies échographiques

Par définition, le remplissage vasculaire n'est pas efficace sur le SHR. Paradoxalement, le traitement de référence du SHR, syndrome caractérisé par une vasoconstriction rénale intense, est un agent vasoconstricteur : la terlipressine [28, 29]. Il s'agit d'un analogue de la vasopressine qui peut également être utilisé à la phase aiguë de l'hémorragie digestive. À la dose de 1 mg par voie intraveineuse toutes les 6 à 8 heures, la terlipressine s'accompagne chez la majorité des patients d'une augmentation de la diurèse et d'une diminution de la créatininémie [28, 30]. Les mécanismes d'action de la terlipressine dans cette indication ne sont pas clairement identifiés. Il pourrait s'agir d'une redistribution du volume sanguin vers le secteur systémique du fait d'une vasoconstriction splanchnique prédominante. La durée optimale du traitement par terlipressine n'est pas uniformément établie. En cas de réponse positive, on arrête habituellement le traitement au bout d'une semaine. Certains malades ont une réascension rapide de la créatininémie à l'arrêt du traitement et nécessitent une administration prolongée, dans l'attente d'une transplantation par exemple. En l'absence de réponse objective dans les 48 à 72 heures qui suivent le début du traitement, il est recommandé d'arrêter. Les agonistes alpha-adrénergiques (noradrénaline [31] ou midodrine [32]) sont une alternative à la terlipressine et améliorent chez certains patients la fonction rénale.

Même en cas de réponse à la terlipressine, la mortalité à moyen terme du SHR reste très élevée. La dialyse à l'albumine avec le système MARS® a également été proposée, mais ne semble pas s'accompagner d'un bénéfice significatif en termes de survie [33]. Le seul traitement durablement efficace est la transplantation hépatique. Une hémofiltration conventionnelle peut être utilisée pour optimiser les patients atteints de SHR et les amener dans de meilleures conditions à la transplantation. En théorie, le SHR est réversible après la transplantation hépatique seule. Toutefois, les études montrent que même si la fonction rénale s'améliore, les patients transplantés avec un SHR ont, en moyenne, un DFG inférieur à celui des patients transplantés sans SHR.

Autres causes d'insuffisance rénale chez les cirrhotiques

Des lésions rénales organiques chroniques sont fréquemment observées chez les cirrhotiques [34, 35]. Les plus fréquentes sont des lésions de néphropathie mésangiale à dépôts d'immunoglobulines A (IgA ; en particulier chez les malades qui ont eu une consommation excessive d'alcool), des lésions de néphropathie diabétique, d'artériolosclérose ou des lésions en rapport avec une cryoglobulinémie (chez les malades infectés par le virus de l'hépatite C). Le plus souvent, ces lésions sont intriquées. Isolément, elles n'ont fréquemment que peu de conséquences fonctionnelles. Toutefois, lorsqu'elles s'ajoutent à une réduction de la perfusion rénale dans le contexte de la cirrhose, elles peuvent contribuer pour une part importante à la dégradation de la fonction rénale et réduire les chances d'amélioration. L'évaluation de la fonction rénale est difficile chez les patients atteints de cirrhose. La créatininémie et les équations évaluant le DFG dérivées de la créatininémie tendent à sous-estimer le DFG. Les marqueurs usuels orientant vers la cause de la maladie rénale (protéinurie, hématurie, analyse du sédiment urinaire) sont peu sensibles. L'absence de protéinurie ne permet pas d'écarter une atteinte glomérulaire marquée [35]. La nécrose tubulaire aiguë semble être marquée par une élévation plus importante de la concentration urinaire de NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) par rapport à l'insuffisance rénale fonctionnelle et au SHR [36]. Toutefois, il n'existe pas de seuil clairement discriminant, et l'infection urinaire augmente artificiellement la concentration de NGAL.

En plus des lésions organiques chroniques, il peut apparaître des lésions organiques aiguës en rapport avec la toxicité de certains médicaments (en particulier les aminosides et les anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]). Lorsque la fonction rénale est préservée, il n'est pas certain que le risque d'insuffisance rénale secondaire à l'injection de produits de contraste iodés soit supérieur chez les patients cirrhotiques par rapport aux non-cirrhotiques [37].

Anomalies pulmonaires

En cas de cirrhose grave, il existe fréquemment une hypoxémie modérée en rapport avec une compression des bases avec des atélectasies (surtout lorsqu'il existe une ascite abondante). On peut également observer une pneumopathie bactérienne et/ou une inhalation (surtout chez les patients atteints d'encéphalopathie). En plus de ces anomalies non spécifiques, on peut observer trois types d'anomalies plus spécifiques de la cirrhose et qui peuvent conduire à une admission en réanimation : l'ascite avec hydrothorax, le syndrome hépatopulmonaire et l'hypertension portopulmonaire.

Ascite avec hydrothorax

Les patients ayant une cirrhose et une ascite abondante peuvent avoir un épanchement pleural abondant correspondant au passage d'ascite dans la cavité pleurale, surtout à droite. Chez certains patients, l'épanchement est responsable d'une dyspnée et d'une hypoxémie. Le passage d'ascite dans la cavité pleurale peut se faire au travers de communications anatomiques spontanées (en particulier chez les malades dénutris).

Le traitement médical (régime désodé et diurétiques) est en général inefficace, de même que le TIPS. En cas d'hypoxémie sévère, le traitement repose sur les ponctions évacuatrices. Toutefois, si l'épanchement se reconstitue à intervalles rapprochés, des ponctions pleurales répétées se compliquent fréquemment d'hémorragies (hémothorax), d'infection et/ou de pneumothorax [38]. Dans la mesure du possible, il est recommandé de ne pas mettre en place de drain pleural car la morbidité est élevée. L'épanchement n'ayant pas tendance à se tarir spontanément, il est souvent difficile de retirer le drain. Une option attractive est la mise en place d'une chambre implantable sous-cutanée dont le cathéter est placé dans la cavité pleurale. Les ponctions évacuatrices sont alors réalisées par ponction de la chambre en sous-cutané et non par ponction transpleurale.

L'ascite pleurale symptomatique et récidivante reste une complication grave de la cirrhose. Elle doit faire envisager une transplantation hépatique.

Syndrome hépatopulmonaire

Le syndrome hépatopulmonaire est une complication rare de l'hypertension portale (10 % environ) résultant d'une vasodilatation pulmonaire majeure et dont la cause n'est pas clairement identifiée. Ce syndrome est défini par l'existence 1) d'une hypoxémie sévère ($PaO_2 < 70$ mmHg), 2) d'une augmentation du gradient alvéolocapillaire d'oxygène au-dessus de 20 mmHg, et 3) d'une vasodilatation pulmonaire et/ou de shunts documentés [39, 40]. La survenue d'un syndrome hépatopulmonaire n'est pas corrélée à la gravité de la cirrhose.

Au cours du syndrome hépatopulmonaire, l'hypoxémie résulte du fait que le sang veineux circule trop rapidement dans des capillaires dilatés et s'enrichit imparfaitement en oxygène. L'hypoxémie peut être corrigée (au moins en partie) par l'augmentation de la pression partielle d'oxygène inspiré. En plus de la vasodilatation capillaire pulmonaire, d'authentiques shunts artérioveineux microscopiques peuvent s'ouvrir, constituant un court-circuit anatomique, shuntant les alvéoles. En principe, cette part d'hypoxémie n'est pas corrigée par l'apport d'oxygène. Au cours du syndrome hépatopulmonaire, les anomalies vasculaires prédominent à la partie inférieure et moyenne des champs pulmonaires [40]. Par conséquent, l'hypoxémie tend à s'aggraver en orthostatisme (orthodéoxie) car le débit sanguin pulmonaire se redistribue préférentiellement aux segments inférieurs du poumon. La vasodilatation et les shunts peuvent être documentés par une échographie cardiaque avec épreuve des bulles. En cas de syndrome hépatopulmonaire, les microbulles, injectées dans une veine périphérique, sont visualisées dans les cavités gauches 3 à 6 systoles après leur passage dans les cavités droites, traduisant leur passage rapide dans les capillaires dilatés. La scintigraphie pulmonaire avec des macroagrégats d'albumine radiomarquée repose sur le même principe. Elle permet, grâce à des abaques, de quantifier le shunt [41].

L'évolution du syndrome hépatopulmonaire est relativement lente. On estime que la diminution de la PaO_2 en air ambiant est de 5 mmHg par an environ [42]. Certains malades développent une hypoxémie très sévère avec une PaO_2 inférieure à 50 mmHg en air ambiant. Il n'existe pas de traitement médical spécifique. Le traitement de première intention repose essentiellement sur l'oxygénothérapie. La transplantation hépatique reste le seul moyen de corriger l'hypoxémie. La régression de l'hypoxémie après la transplantation est presque constante, mais elle est généralement lente (parfois plus de 6 mois) [43]. La mortalité périopératoire est plus élevée lorsque la PaO_2 initiale est inférieure à 50 mmHg en air ambiant [42, 44].

Hypertension portopulmonaire

L'hypertension portopulmonaire est également une complication rare de la cirrhose (moins de 5 % des cas), distincte du syndrome hépatopulmonaire, et caractérisée par une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) précapillaire. L'hypertension portopulmonaire est définie par l'existence 1) d'une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25 mmHg, 2) des résistances vasculaires pulmonaires supérieures à 125 dynes.sec.cm–5 (1,6 unités Wood) et 3) une pression capillaire pulmonaire normale (< 15 mmHg) [39] en l'absence de tout autre cause d'HTAP. L'HTAP est liée à une vasoconstriction artérielle pulmonaire et, surtout, à des lésions anatomiques associant une hypertrophie de la média, une fibrose intimale et parfois des thromboses pariétales. Comme pour le syndrome hépatopulmonaire, l'hypertension portopulmonaire n'est pas liée à la gravité de la cirrhose. Ses mécanismes ne sont pas connus avec précision.

L'hypertension portopulmonaire reste longtemps asymptomatique. Au stade précoce, elle se manifeste essentiellement par une dyspnée d'effort qui, dans le contexte de la cirrhose, est peu spécifique. Les manifestations deviennent plus marquées lorsque la PAPm excède 40 mmHg. Une hypertension portopulmonaire, jusqu'alors peu symptomatique, peut être révélée brutalement à l'occasion de l'initiation d'un traitement par bêta-bloquants (en prévention des complications de l'hypertension portale) [45].

Le diagnostic repose en premier lieu sur l'échographie cardiaque qui montre une PAP systolique (PAPs) calculée supérieure à 30 mmHg. Il peut également exister des signes indirects avec une dilatation des cavités droites. L'absence d'élévation de la PAPs en échocardiographie permet d'écarter de façon certaine l'hypertension portopulmonaire (tous les malades atteints d'hypertension portopulmonaire ont une insuffisance tricuspide permettant le calcul de la PAPs en échocardiographie) [46]. En revanche, tous les cirrhotiques ayant une PAPs supérieure à 30 mmHg n'ont pas d'hypertension portopulmonaire. L'élévation de la PAPs est liée dans 40 à 50 % des cas à l'hyperdébit, lui-même secondaire au syndrome hyperkinétique de la cirrhose. Dans ce cas, les résistances vasculaires pulmonaires sont normales et la pression capillaire pulmonaire est modérément élevée. La confirmation de l'hypertension portopulmonaire repose donc sur le cathétérisme cardiaque droit [46]. En l'absence de traitement, le pronostic est particulièrement sévère, avec une survie moyenne de 15 mois après son diagnostic [47].

Le traitement de l'hypertension portopulmonaire repose sur des vasodilatateurs ainsi que sur des agents agissant sur le remodelage vasculaire (effet antiproliférant). Les analogues de prostacyclines administrés en perfusion intraveineuse continue ont été les premiers traitements utilisés dans l'hypertension portopulmonaire. Plus récemment, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 (bosentan, ambrisentan) et les inhibiteurs de la phophodiestérase de type 5 (sildénafil) par voie orale ont montré leur efficacité. Les anticoagulants ne sont pas indiqués et les bêta-bloquants doivent être arrêtés dès que le diagnostic d'hypertension portopulmonaire est posé en raison du risque de décompensation cardiaque [45]. Compte tenu de l'efficacité des nouveaux traitements pharmacologiques, la place de la transplantation hépatique dans le traitement de l'hypertension portopulmonaire est controversée. À l'inverse du syndrome hépatopulmonaire, l'hypertension portopulmonaire persiste le plus souvent après la transplantation et peut même continuer de s'aggraver [48]. En revanche, chez des patients qui ont par ailleurs des complications graves de la cirrhose, une transplantation hépatique peut être proposée, à condition que l'hypertension portopulmonaire soit contrôlée par des traitements pharmacologiques [49].

Anomalies neurologiques : encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique résulte de perturbations métaboliques du système nerveux central. Ces manifestations couvrent un large spectre de gravité allant d'anomalies électroencéphalographiques asymptomatiques jusqu'au coma. Les épisodes d'encéphalopathie sont particuliers par le fait que les manifestations, quelle qu'en soit la gravité, sont réversibles. La gravité de l'encéphalopathie est donc liée à de possibles complications associées telles que les pneumopathies d'inhalation. Cependant, l'encéphalopathie chronique, plus rare, peut être associée à des lésions organiques de l'encéphale et occasionner des manifestations irréversibles (troubles extrapyramidaux en particulier).

Au cours des maladies chroniques du foie, deux facteurs distincts contribuent à l'apparition d'une encéphalopathie : 1) l'existence de shunts vasculaires portosystémiques résultant de l'hypertension portale et 2) l'insuffisance hépatique. Ces deux facteurs sont habituellement associés au cours de la cirrhose. Il est important de noter qu'une encéphalopathie sévère peut apparaître chez des malades qui n'ont pas d'insuffisance hépatique notable. L'encéphalopathie peut être spontanée lorsqu'il existe des shunts portosystémiques volumineux. Le plus souvent, elle est secondaire à des facteurs déclenchants dont les principaux sont la prise de médicaments sédatifs, les infections, l'hémorragie digestive et l'insuffisance rénale.

Les mécanismes cérébraux de l'encéphalopathie sont multifactoriels. Schématiquement, on peut les regrouper dans quatre catégories. Le premier mécanisme correspond à une augmentation globale et non

spécifique de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, qui favorise le passage cérébral de diverses substances neurotoxiques présentes dans le sang. Il existe des anomalies des systèmes de transport spécifiques responsables du transfert des acides aminés au cerveau conduisant à des perturbations de la neurotransmission. Le deuxième mécanisme correspond aux effets neurotoxiques de substances telles que l'ammoniac dont la concentration sanguine est élevée au cours de la cirrhose [50]. Le troisième mécanisme correspond à des perturbations de la neurotransmission avec un déséquilibre entre les systèmes neurotransmetteurs inhibiteurs (dont l'activité est globalement augmentée) et les systèmes neurotransmetteurs activateurs (dont l'activité est globalement diminuée) [51]. Enfin, il a été démontré plus récemment que l'inflammation jouait un rôle clé dans la dysfonction des astrocytes [52].

Le diagnostic d'encéphalopathie hépatique est essentiellement clinique. L'imagerie cérébrale n'est pas nécessaire, sauf lorsqu'il existe des signes de localisation. Les anomalies électroencéphalographiques ne sont pas spécifiques. Il peut survenir des convulsions, voire un état de mal épileptique.

Le traitement de l'encéphalopathie est avant tout celui de sa cause. En cas d'agitation, la prescription de sédatifs, en particulier de benzodiazépines, doit être proscrite car ces derniers risquent d'induire un coma et de prolonger l'encéphalopathie. En cas d'altération de la vigilance, une sonde nasogastrique doit être mise en place afin de réduire le risque d'inhalation. Dans les formes les plus sévères, l'intubation orotrachéale et la ventilation mécanique peuvent être nécessaires pour protéger les voies aériennes. La restriction protéique, destinée à réduire la production de métabolites azotés, est inefficace et potentiellement délétère en contribuant à la dénutrition. Il n'est pas démontré que le lactulose a un intérêt dans le traitement des épisodes aigus d'encéphalopathie. Au mieux, l'effet est modéré et transitoire. De plus, la diarrhée osmotique induite par le lactulose peut conduire à une déshydratation et favoriser l'insuffisance rénale. L'administration orale d'antibiotiques non absorbés par le tube digestif tels que la néomycine ou, plus récemment, la rifaximine a été proposée pour réduire la population digestive de bactéries productrices d'urée. La rifaximine par voie orale au long cours diminue le risque de récidive de l'encéphalopathie [53]. Son efficacité au cours des épisodes aigus est incertaine.

Au total, l'encéphalopathie aiguë se corrige spontanément avec le traitement de la cause, sans occasionner de séquelles. La régression peut être retardée de plusieurs jours. L'objectif principal de la prise en charge est de prévenir l'inhalation et les pneumopathies en attendant l'amélioration spontanée. Chez un patient ventilé, le réveil peut être retardé, parfois de plusieurs jours, et l'arrêt de la sédation doit être anticipé. Les agents à durée d'action courte sont à privilégier et les benzodiazépines sont à éviter. Lorsque des épisodes répétés d'encéphalopathie sont la conséquence de volumineux shunts portosystémiques (shunts spontanés, shunts chirurgicaux ou TIPS), une obstruction des shunts peut éventuellement être envisagée, chez des patients sans insuffisance hépatique marquée.

Anomalies de l'hémostase

Au cours de la cirrhose, les examens de laboratoire usuels évaluant la coagulation (temps de prothrombine) d'une part et l'hémostase primaire (taux de plaquettes) d'autre part montrent habituellement des anomalies qui, en l'absence de maladie du foie, exposent théoriquement à un risque de saignement. Toutefois, les patients cirrhotiques ne sont pas protégés vis-à-vis du risque de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire [54], et la thrombose de la veine porte est un événement qui survient chez 10 à 15 % des patients cirrhotiques candidats à la transplantation hépatique [55].

Malgré la diminution des facteurs de coagulation liée à l'insuffisance hépatique, la génération de thrombine in vitro est maintenue voire augmentée chez les patients cirrhotiques ayant un taux de plaquettes supérieur à 75 000/µl, à cause de la diminution simultanée des inhibiteurs de la coagulation (protéine C, protéine S et antithrombine) et de l'augmentation du facteur VIII, procoagulant. Des éléments de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et de fibrinolyse (augmentation des D-dimères, des complexes thrombine–antithrombine, du fibrinopeptide A et de la fibrine soluble, diminution du temps de lyse du caillot) peuvent également être observés, probablement du fait de l'endotoxémie, fréquente au cours de la cirrhose, mais l'impact de ces anomalies n'est pas connu [56].

L'hémostase primaire est également préservée. Une thrombopénie est fréquente et s'explique par plusieurs mécanismes associés : une séquestration splénique liée à l'hypertension portale, une augmentation de la destruction des plaquettes d'origine immunologique et une diminution de la synthèse de thrombopoïétine. Parallèlement à la sévérité de la cirrhose, le taux de facteur de Willebrand est augmenté, ce qui explique que l'hémostase primaire soit préservée. De plus, il existe une augmentation de multimères de facteur de Willebrand résultant d'un déficit en ADAMTS13, qui améliore l'adhésion plaquettaire. Occasionnellement, le temps de saignement est allongé, traduisant une altération des fonctions plaquettaires, mais l'impact sur le saignement est débattu [56].

L'évaluation de l'hémostase et de la coagulation au cours de la cirrhose est difficile. Le taux de plaquettes n'est pas prédictif d'hémorragie, en particulier d'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, cause la plus fréquente de saignement chez le cirrhotique. Les tests habituels n'évaluent pas de façon correcte la génération de thrombine (taux de prothrombine ou INR). Enfin, l'INR a été développé pour suivre l'anticoagulation par antivitamines K, et non pour évaluer un allongement du temps de thrombine lié à une maladie du foie. Finalement, le principal facteur responsable des hémorragies digestives est l'hypertension portale et non pas les anomalies de l'hémostase.

En pratique, le traitement des hémorragies digestives liées à l'hypertension portale repose principalement sur les traitements endoscopiques et pharmacologiques, qui ont comme objectif de diminuer la pression portale. Aucun traitement pharmacologique corrigeant les anomalies de la coagulation (desmopressine, antifibrinolytiques, vitamine K, facteur VII recombinant, plasma frais congelé ou facteurs de la coagulation) n'est efficace ni sur les hémorragies digestives, ni sur les saignements d'autre cause. La transfusion de plaquettes est recommandée si les plaquettes sont inférieures à 50 000/µl, lors de procédures invasives telle la biopsie hépatique percutanée. En revanche, l'administration de facteur de croissance plaquettaire (eltrombopag) utilisée de façon préventive augmente le risque de développer une thrombose porte et n'est pas recommandée.

En cas de geste invasif de réanimation (voies veineuses centrales, cathéter artériel, etc.), il n'est pas nécessaire de corriger les anomalies de la coagulation. Il est important de noter qu'en cas d'épuration extrarénale, la baisse des facteurs de la coagulation n'évite pas la thrombose des circuits extracorporels et une anticoagulation du circuit est possible (Tableau 244.3).

Tableau 244.3

Points clés et recommandations pratiques concernant la prise en charge des complications non spécifiques de la cirrhose en réanimation (en dehors des hémorragies digestives).

Sepsis
– Pour toute infection bactérienne, le risque de sepsis grave est plus fréquent chez les cirrhotiques.
– En cas de sepsis, une antibiothérapie empirique doit être administrée rapidement (en évitant les aminosides). – En cas d'infection du liquide d'ascite, l'antibiothérapie doit être associée à de l'albumine. En cas d'infection d'une autre nature, l'albumine peut également être recommandée.
– En cas de choc septique, faire une substitution par de l'hémisuccinate d'hydrocortisone.
Encéphalopathie
– Une encéphalopathie sévère peut apparaître chez un malade qui n'a pas d'insuffisance hépatique.
– Le principal risque de l'encéphalopathie est l'inhalation.
Œdèmes et ascite
– En réanimation, le traitement des œdèmes et de l'ascite n'est pas une priorité.
– Éviter la restriction des apports hydriques pour préserver la fonction rénale.
– Associer des perfusions d'albumine aux antibiotiques en cas d'infection du liquide d'ascite.
Hypotension
– Utiliser des colloïdes plutôt que des cristalloïdes pour le remplissage vasculaire.
– En cas d'échec du remplissage vasculaire, utiliser en première intention de la noradrénaline plutôt que des agents inotropes positifs du fait du syndrome hyperkinétique.
Abords vasculaires
– Éviter l'abord sous-clavier en raison du risque hémorragique. – Pas de transfusion systématique de PFC.
Sédation
– Utiliser en première intention des sédatifs dont la demi-vie est brève (propofol) pour les manœuvres ponctuelles.
– En cas de sédation prolongée, utiliser le propofol, la dexméthomidine ou des benzodiazépines mais à faible dose et avec une titration.
Ventilation artificielle
– En raison de l'effet prolongé des sédatifs, anticiper l'arrêt de la sédation sur les critères d'extubation.
– Le risque de pneumopathie nosocomiale est particulièrement élevé.
Épuration extrarénale
– La tolérance de l'hémodiafiltration continue est meilleure que celle de l'hémodialyse intermittente.
– En cas d'insuffisance rénale aiguë, la kaliémie est habituellement normale ou basse. Surveiller attentivement la kaliémie durant l'épuration extrarénale.
– La baisse des facteurs de coagulation et/ou des plaquettes n'exclut pas le risque de thrombose du circuit extracorporel. Utiliser une anticoagulation.

PFC : plasma frais congelé.

Infections bactériennes au cours de la cirrhose : particularités

La cirrhose augmente notablement le risque d'infection bactérienne [6]. On estime ainsi que l'incidence des infections bactériennes observées au cours de l'hospitalisation chez les cirrhotiques est de l'ordre de 30 à 50 % contre 10 % en moyenne chez les non-cirrhotiques [57]. Parmi les mécanismes en cause, on peut citer la translocation bactérienne à partir de la lumière du tube digestif, la colonisation des ganglions splanchniques, l'apparition de nouveaux sites d'infection (ascite essentiellement), les troubles ventilatoires mécaniques liés à l'ascite et/ou à l'encéphalopathie ainsi qu'une inhibition des défenses anti-infectieuses (inhibition des cellules de Kupffer, d'autres cellules macrophagiques de l'organisme et des polynucléaires neutrophiles) [6, 58].

Outre une sensibilité particulière aux infections bactériennes, des arguments récents montrent que les cirrhotiques développent une réaction inflammatoire systémique inappropriée en cas de sepsis. Chez ces patients, le sepsis induit en effet une stimulation anormalement importante des monocytes, avec des concentrations sanguines de cytokines pro-inflammatoires (dont le TNF-α et l'interleukine 6) plus élevées que chez les non-cirrhotiques [6, 59]. Cet effet est plus marqué chez les malades qui ont une insuffisance hépatique et une cirrhose décompensée que chez les malades qui ont une cirrhose compensée. Parallèlement, la sécrétion d'interleukine 10, principale cytokine anti-inflammatoire, est diminuée dans les monocytes des cirrhotiques [60]. Non seulement la synthèse d'albumine est diminuée en cas d'insuffisance hépatique, mais il existe de plus des anomalies qualitatives de l'albumine au cours de la cirrhose [61, 62]. Les propriétés anti-oxydantes et la capacité de l'albumine à se lier à des médiateurs pro-inflammatoires susceptibles d'activer la réponse immune innée par l'intermédiaire d'une activation de TLR-4 est altérée. L'altération structurelle de l'albumine conduit également à une réduction de sa capacité à se lier à la prostaglandine E2, impliquée dans l'immunomodulation [61]. Au total, en cas de cirrhose et de sepsis, la réaction inflammatoire systémique est plus marquée que chez des malades non cirrhotiques, ce qui contribue à la fréquence accrue du sepsis sévère et de défaillances d'organes.

Il a été montré que l'administration d'albumine associée à une antibiothérapie améliore le pronostic des patients ayant une infection spontanée du liquide d'ascite par rapport à une antibiothérapie isolée [63]. Chez les patients ayant une infection bactérienne autre que l'infection du liquide d'ascite, il n'a pas été démontré que l'albumine en association aux antibiotiques améliore significativement la survie. En revanche, l'albumine diminue l'incidence de l'insuffisance rénale ou en retarde la survenue [13, 14]. En cas de choc septique avec une augmentation des besoins en catécholamines, l'administration d'hydrocortisone (50 mg toutes les 6 heures) est recommandée [64].

Comme pour les patients non cirrhotiques en réanimation, le choix de l'antibiothérapie dépend du contexte. Compte tenu de la fréquence des résistances aux antibiotiques dans cette population, l'utilisation de céphalosporines de troisième génération est recommandée en cas d'infections telles que les infections du liquide d'ascite, quitte à rétrocéder selon le résultat de l'antibiogramme [20]. En dehors du choc septique avec une forte suspicion d'infection par des bactéries à Gram négatif multirésistantes, l'utilisation des aminosides est fortement déconseillée en raison de leur néphrotoxicité. En cas de pneumopathie bilatérale, le diagnostic de pneumocystose doit être systématiquement évoqué, en particulier chez les malades qui reçoivent des corticoïdes dans un contexte d'hépatite alcoolique [65].

Défaillances d'organes et cirrhose : le concept d'*acute-on-chronic liver failure* (ACLF)

Au cours de la cirrhose, même chez des patients dont la maladie était alors compensée, il peut survenir une ou plusieurs défaillances d'organes autres que le foie, définissant l'ACLF [2]. Ces défaillances sont souvent initiées par un facteur précipitant (infection bactérienne, hémorragie digestive, intervention chirurgicale, etc.). Elles peuvent également survenir sans facteur précipitant clairement identifié. Les défaillances d'organes au cours de la cirrhose sont associées à une mortalité élevée. Le mauvais pronostic peut être la conséquence de l'initiation d'un cercle vicieux au cours duquel la cirrhose favorise les défaillances d'organes, et les défaillances d'organes contribuent à aggraver l'insuffisance hépatique.

L'ACLF est définie selon trois grades de gravité croissante en fonction du nombre et de la sévérité des défaillances d'organes (Tableau 244.4) [2]. La mortalité à 28 jours est estimée aux alentours de 20, 30 et 80 % pour les ACLF de grades 1, 2 et 3, respectivement (Fig. 244.1). Les principales causes de décès sont une défaillance multiviscérale sans choc septique ou hypovolémique (37 %) ou un choc septique (24 %). Plus de 20 % des patients présentant une ACLF n'ont pas eu d'antécédent de décompensation de la cirrhose auparavant et, pour 40 d'entre eux, aucun facteur précipitant la survenue de défaillances d'organes n'est identifié [2].

Tableau 244.4

Classification de l'*acute-on-chronic liver failure* chez les cirrhotiques [2].

Grade d'ACLF	Critères
Pas d'ACLF	Patients sans défaillance d'organes ; patients avec une défaillance d'organes autre que le rein et une créatininémie < 130 µmol/l et patients ayant une défaillance neurologique (encéphalopathie) isolée avec une créatininémie < 130 µmol/l
ACLF grade 1	Patients avec une insuffisance rénale isolée ou (b) patient ayant une défaillance isolée du foie, de la coagulation, du système circulatoire ou respiratoire avec une créatininémie entre 130 et 170 µmol/l et/ou une encéphalopathie modérée ou (c) patients ayant une défaillance neurologique avec une créatininémie entre 130 et 170 µmol/l
ACLF grade 2	Patients ayant 2 défaillances d'organes
ACLF grade 3	Patients ayant 3 défaillances d'organes ou plus

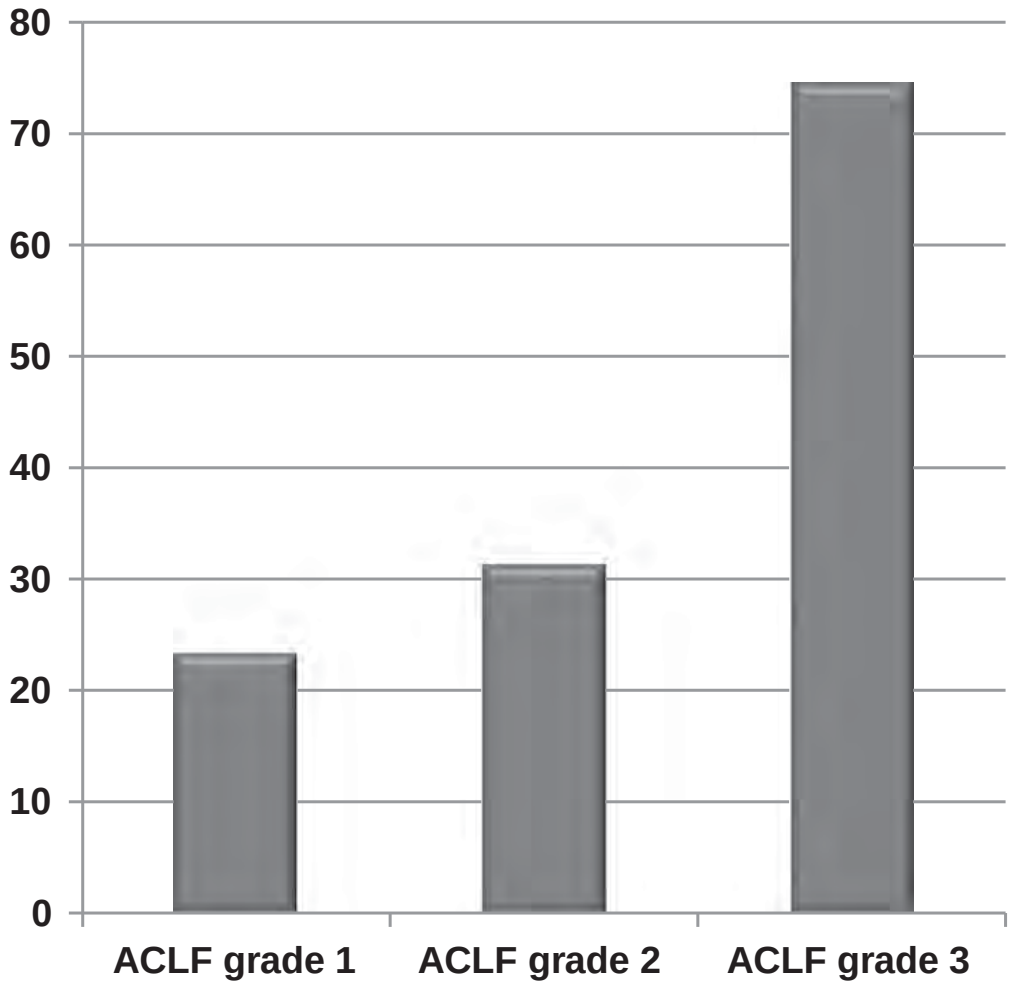


FIG. 244.1 **Mortalité à 28 jours (%) des patients cirrhotiques en fonction des défaillances d'organes selon la définition de l'*acute-on-chronic liver failure* (ACLF).**

ACLF grade 1 : patients avec une insuffisance rénale isolée ou patient ayant une défaillance isolée du foie, de la coagulation, du système circulatoire ou respiratoire avec une créatininémie entre 130 et 170 µmol/l et/ou une encéphalopathie modérée, ou patients ayant une défaillance neurologique avec une créatininémie entre 130 et 170 µmol/l. ACLF grade 2 : patients ayant deux défaillances d'organes. ACLF grade 3 : patients ayant trois défaillances d'organes ou plus.

Un des principaux avantages de cette classification est de pouvoir définir objectivement des stades de gravité associés à un risque de mortalité précoce donné, prenant en compte non seulement des variables liées aux fonctions hépatiques et à la fonction rénale (comme le score MELD [*Model for End-stage Liver Disease*]) [66], mais aussi les défaillances d'organes autres que le foie.

Suppléance artificielle : dialyse à l'albumine

Principes

Au cours de l'insuffisance hépatique, de nombreuses substances potentiellement toxiques ainsi que des médiateurs non hydrosolubles s'accumulent dans le sang, faute d'un métabolisme et d'une élimination hépatiques suffisants. Les substances à forte affinité pour les protéines sont peu ou pas éliminées par les systèmes d'hémofiltration et d'hémodialyse conventionnels. L'objectif de la dialyse à l'albumine est d'épurer en partie ces substances en ajoutant dans le soluté de dialyse de l'albumine humaine à une concentration élevée avec un circuit veino-veineux (cathéter à double courant). Comme pour une hémofiltration, le sang circule le long d'une membrane semi-perméable. Les substances liées à l'albumine traversent cette membrane et se fixent à l'albumine contenue dans le dialysat. Les toxines liées à l'albumine passent alors dans une colonne contenant des particules de charbon puis dans une colonne échangeuse d'anions où l'albumine est « détoxifiée ». L'albumine ainsi libérée des toxines (ou « régénérée ») passe alors à nouveau

le long de la membrane semi-perméable pour de nouveaux échanges avec le sang [67]. Le système MARS® (pour *Molecular Adsorbent Recirculating System*) correspondant à la description ci-dessus doit nécessairement être couplé à un générateur d'hémodialyse intermittente ou d'hémodiafiltration. Un second système, Prometheus®, est fondé sur une séparation du plasma dans le circuit. Les échanges se font avec le plasma qui, après avoir été « épuré », est restitué au patient [68].

Applications et résultats au cours des complications graves de la cirrhose

La dialyse à l'albumine permet objectivement de réduire plus efficacement la concentration sérique de substances à forte affinité protéique telles que la bilirubine ou les acides biliaires. Toutefois, une difficulté majeure vient du fait que l'on ne sait pas quelles substances doivent être épurées pour améliorer les fonctions hépatiques et/ou les défaillances d'organes au cours de l'ACLF, ni la nature des toxines et médiateurs qui sont effectivement épurés. L'utilisation de la dialyse à l'albumine reste donc nécessairement empirique.

Des études préliminaires ont montré que la dialyse à l'albumine avec MARS® chez des patients atteints d'ACLF pourrait s'accompagner d'une amélioration des paramètres circulatoires avec une diminution du débit cardiaque, une augmentation de la pression artérielle moyenne et des résistances vasculaires systémiques ainsi qu'une diminution de l'activité rénine plasmatique [69, 70]. Une autre étude préliminaire a suggéré que MARS® pouvait améliorer le pronostic en cas de syndrome hépatorénal [71]. Toutefois, les effectifs étaient faibles et le bénéfice en termes de survie très limité. Une étude contrôlée multicentrique plus récente a mis en évidence une amélioration significative de l'encéphalopathie avec MARS® par rapport à un traitement conventionnel chez des patients ayant une cirrhose avancée [72]. Deux essais contrôlés multicentrique, l'un avec le système MARS® [73] et l'autre avec le système Prometheus® [74] chez des patients atteints d'ACLF n'ont pas mis en évidence de bénéfice en termes de survie par rapport à un traitement conventionnel. Globalement, dans ces études, la tolérance de la dialyse à l'albumine était bonne. Toutefois, il est important de noter que certains patients ont développé des accidents hémorragiques graves à type de fibrinolyse en cours de traitement.

Au total, des arguments assez robustes suggèrent que la dialyse à l'albumine peut améliorer l'encéphalopathie en cas de cirrhose grave. À ce titre, MARS® peut être utile pour améliorer la vigilance, éviter le recours à une ventilation mécanique et amener un patient à la transplantation avec des chances de succès plus élevées. En revanche, MARS® ne peut pas être proposé à titre systématique chez des patients ayant une ACLF (Tableau 244.5).

Tableau 244.5

Propositions concernant les indications de dialyse à l'albumine chez les cirrhotiques.

Contexte	Indication
Encéphalopathie sévère (grades III–IV) avec un risque de ventilation mécanique chez un candidat à la transplantation	Indication raisonnable
Syndrome hépatorénal	Pas d'indication*
Hépatite alcoolique grave	Pas d'indication
Défaillance multi-organes avec ou sans une perspective de transplantation hépatique	Pas d'indication

* Pas de bénéfice par rapport à une hémofiltration conventionnelle si indication d'épuration extrarénale.

Alternatives et perspectives

Il a été montré in vitro qu'un système d'épuration simplifié, sans re-circulation de l'albumine dans le circuit de dialyse (*single pass albumin dialysis*) avait des capacités d'épuration comparables à celles du système MARS® pour des substances telles que la bilirubine et les acides biliaires [75]. Des essais in vivo sont nécessaires.

Les systèmes correspondant à un « foie bio-artificiel », c'est-à-dire comportant des hépatocytes en culture sont en théorie plus attractifs. Ils pourraient permettre non seulement d'épurer des toxines, mais aussi de remplacer en partie les fonctions de synthèse et de transformation métabolique du foie. Ils sont cependant encore plus complexes. Le développement des systèmes comportant des cellules animales (hépatocytes porcins) est limité par le risque potentiel de transmission de zoonoses à l'homme. Il en est de même des

systèmes fondés sur des hépatocytes humains transformés, provenant de tumeurs malignes avec un risque potentiel de dissémination.

Pronostic et scores pronostiques

Quels que soient le nombre et la nature des défaillances d'organes, le pronostic des cirrhotiques en réanimation est moins bon que celui des non-cirrhotiques. À titre d'exemple, la mortalité du choc septique est actuellement de l'ordre de 35 % chez les non-cirrhotiques [76] contre 70 à 75 % chez les cirrhotiques [77]. La mortalité des cirrhotiques en réanimation dans plusieurs séries récentes est présentée dans le Tableau 244.6. Le pronostic des patients cirrhotiques admis en réanimation pour une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes ou pour une encéphalopathie isolée (même si une ventilation assistée est nécessaire pour une courte durée) est nettement meilleur que celui des patients admis pour une défaillance multiviscérale dans un contexte d'ACLF. Même s'il reste médiocre, le pronostic des patients admis pour un choc septique s'est amélioré significativement au cours des dernières années [77, 78].

Tableau 244.6

Mortalité chez les patients cirrhotiques admis en réanimation.

Auteur	Année	Patients	Ventilés (%)	Mortalité (%)	Meilleur score pronostique
Das [85]	2010	138	58	54*	SOFA
Cholongitas [86]	2012	412	–	61*	SOFA
Levesque [87]	2012	377	30	43*	SOFA
Levesque [88]	2014	246	100	66**	SOFA
Galbois [77]	2014	2383	87	74*	–

* Mortalité à l'hôpital.

** Mortalité en réanimation.

Le pronostic dépend en premier lieu de la gravité de la cirrhose. Le score de gravité de la cirrhose qui a été le plus fréquemment utilisé dans la littérature est le score de Child-Pugh, fondé sur trois variables objectives (bilirubine, taux de prothrombine et albumine) et deux variables subjectives (ascite et encéphalopathie) [79]. Le score MELD, fondé sur les valeurs objectives de la bilirubinémie, de la créatininémie et de l'INR, a été largement validé au cours des dernières années pour estimer le pronostic des patients cirrhotiques [66]. Il correspond à la formule suivante : MELD = (9,6 × $\log_e$ [créatinine mg/dl]) + (3,8 × $\log_e$ [bilirubine mg/dl]) + (11,2 × $\log_e$ [INR]) + 6,4. Le score de Child-Pugh comme le score MELD sont très performants pour évaluer le pronostic à court terme des cirrhotiques. Le score MELD, largement validé, a pour avantage de ne reposer que sur des variables objectives. Toutefois, dans le contexte de la réanimation, il est limité par le fait qu'il ne prend pas en compte les défaillances d'organes autres que l'insuffisance rénale. Les scores pronostiques « généralistes » de réanimation sont plus pertinents. Ainsi, le score SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) est plus performant que le score de Child-Pugh et le score MELD chez les cirrhotiques admis en réanimation (Tableau 244.6). Le score SOFA, bien qu'il prenne en compte les défaillances d'organes, a des limites dans le contexte de la cirrhose. La coagulation est évaluée par les plaquettes, or celles-ci peuvent être artificiellement abaissées en cas d'hypertension portale et d'hypersplénisme. Les fonctions hépatiques ne sont évaluées que par la bilirubine, or il existe de multiples causes d'élévation de la bilirubinémie indépendantes de l'insuffisance hépatique (dont l'inflammation systémique). Enfin, la créatinine tend à surévaluer la fonction rénale au cours de la cirrhose.

Le CLIF-SOFA (CLIF pour *Chronic Liver Failure*) score [2], dérivé du score SOFA, a été développé pour mieux refléter le pronostic des cirrhotiques ayant des défaillances d'organes. Avec ce score, les limites de bilirubine et de créatinine ont été modifiées. Les plaquettes ont été remplacées par l'INR. Plus récemment, un score spécifique de l'ACLF a été développé, prenant en compte une version simplifiée du CLIF-SOFA score (Tableau 244.7) et deux variables pronostiques indépendantes : l'âge et le taux de polynucléaires neutrophiles [80]. Le score final est calculé comme suit : 10 × ([0,33 × score *CLIF-organ failure*] + (0,04 × âge) + (0,63 × ln leucocytes [× 10^9/l]) – 2) [80]. La valeur de ce score pour prédire la mortalité à 28 jours (aire sous la courbe ROC [*receiver operating characteristic*]) est de l'ordre de 0,76 [80]. Même s'il est supérieur au score MELD, il est donc encore imparfait.

Tableau 244.7

Système CLIF-*organ failure* [80].

Organes/systèmes	1	2	3
Respiration*			
PaO_2/FiO_2 ou SpO_2/FiO_2	> 300 ou > 357	≤ 300 et > 200 ou ≤ 357 et > 214	≤ 200 ou ≤ 214
Coagulation			
INR	< 2	≥ 2 et < 2,5	≥ 2,5
Foie			
Bilirubine (µmol/l)	< 100	≥ 100 et < 200	≥ 200
Circulation			
Hypotension	PAM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Vasopresseurs
Système nerveux			
Encéphalopathie (West Haven)	Grade 0	Grades 1–2	Grades 3–4
Rein			
Créatinine (µmol/l)	< 176	≥ 176 et < 308	≥ 308 ou épuration extrarénale

* Les patients recevant une ventilation artificielle uniquement pour une encéphalopathie sont considérés comme ayant une encéphalopathie de grades 3–4.

Cirrhose, réanimation et transplantation hépatique

Depuis 2002 aux États-Unis et depuis 2007 en France, l'attribution des donneurs en transplantation hépatique est fondée sur le score MELD. Les malades dont le score MELD est le plus élevé ont l'accès le plus rapide à la transplantation. L'objectif de cette politique est de favoriser la transplantation des patients dont la maladie est la plus grave, ceux qui ont le risque de décès le plus important en l'absence de transplantation. Il a été montré que cette politique n'affecte pas les résultats de la transplantation en termes de survie. Plus le score MELD est élevé, plus le bénéfice de la transplantation est important [81]. Toutefois, la priorité fondée sur le score MELD a conduit à transplanter des patients en moyenne plus graves, ayant plus fréquemment une insuffisance rénale (le score MELD inclut la créatininémie). L'existence d'une insuffisance rénale aiguë (SHR par exemple) n'est pas une contre-indication à la transplantation, même chez des patients nécessitant une épuration extrarénale. Lorsqu'il existe des critères d'irréversibilité, une transplantation combinée du foie et du rein peut être proposée avec des résultats comparables à ceux de la transplantation hépatique isolée [82, 83].

La transplantation de patients avec un score MELD élevé (> 30) s'est accompagnée d'une augmentation de la fréquence des complications postopératoires telles que l'insuffisance rénale aiguë et les infections bactériennes, avec en parallèle une augmentation de la durée de séjour postopératoire en réanimation. La question de la transplantation « de sauvetage » chez des cirrhotiques en réanimation du fait de défaillance d'organes peut être posée. Au plan général, dans un contexte de pénurie d'organes, il est généralement admis qu'une transplantation n'est pas justifiée si les chances de survie à moyen et long termes sont inférieures à 50 %. Au plan individuel, le score MELD n'est pas prédictif de la survie après la transplantation. Toutefois, une difficulté vient du fait que le score MELD est artificiellement capé à 40 et qu'au-delà de 40, il existe un vaste spectre de gravité. À ce stade, il est indispensable d'utiliser d'autres scores pronostiques pour évaluer le risque de la transplantation, prenant en compte les défaillances d'organes. Isolément, ni l'épuration extrarénale, ni la ventilation artificielle, ni l'administration de vasopresseurs ne sont une contre-indication définitive à la transplantation. Toutefois, l'association de plusieurs défaillances d'organes s'accompagne rapidement d'une forte augmentation de la mortalité. En dehors des infections réfractaires des voies biliaires, un sepsis non contrôlé est une contre-indication à la transplantation. Des données sont nécessaires pour définir plus clairement les limites de la transplantation.

Les résultats obtenus par certaines équipes suggèrent qu'un score MELD élevé n'est pas une contre-indication à la transplantation par donneur vivant [84]. Toutefois, le bénéfice de la transplantation doit

être mis en balance avec le risque pour le donneur. En l'absence d'éléments objectifs, la transplantation par donneur vivant n'est pas recommandée en cas de cirrhose compliquée de défaillances d'organes.

Cirrhose et admission en réanimation

Pour des raisons qui ont été exposées aux chapitres précédents, le pronostic des malades cirrhotiques admis en réanimation pour une défaillance multiviscérale est mauvais. Il serait illogique d'utiliser systématiquement des moyens de réanimation invasifs et coûteux chez des patients dont les chances de survie à court terme sont très faibles. Cependant, la cirrhose en elle-même ne peut pas constituer une contre-indication à des mesures de réanimation intensive. En particulier, certains malades cirrhotiques peuvent accéder à une transplantation après avoir surmonté des complications aiguës graves, avec un excellent pronostic à long terme.

En dehors de l'âge et d'éventuelles comorbidités, les facteurs qui doivent être pris en compte pour prendre la décision d'une réanimation intensive sont : 1) la gravité de la cirrhose (estimée par le score de Child-Pugh ou le score MELD), 2) la possibilité de corriger à court ou moyen terme l'insuffisance hépatique par des traitements spécifiques, 3) les circonstances de survenue des complications graves de la cirrhose (hémorragie digestive ou complication iatrogène aiguë versus évolution terminale de la maladie), et 4) la perspective d'un traitement radical (transplantation) à court ou moyen terme. Une approche pragmatique consiste à proposer une réanimation sans restrictions de moyens pendant une période de 72 heures. Si au terme de 72 heures il persiste une défaillance multiviscérale, une limitation thérapeutique est justifiée compte tenu du pronostic particulièrement défavorable [85].

Références

[1] D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis : a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217–231.

[2] Moreau R., Jalan R., Gines P., et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1426–1437 1437e1–9.

[3] Jalan R., Gines P., Olson J.C., et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol.* 2012;57(6):1336–1348.

[4] Iwakiri Y., Shah V., Rockey D.C. Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis - current status and future directions. *J Hepatol.* 2014;61(4):912–924.

[5] Llach J., Gines P., Arroyo V., et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology.* 1988;94(2):482–487.

[6] Gustot T., Durand F., Lebrec D., et al. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology.* 2009;50(6):2022–2033.

[7] Hennenberg M., Trebicka J., Sauerbruch T., et al. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension. *Gut.* 2008;57(9):1300–1314.

[8] Moller S., Henriksen J.H. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol.* 2010;53(1):179–190.

[9] Wong F., Girgrah N., Graba J., et al. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut.* 2001;49(2):268–275.

[10] Moller S., Henriksen J.H. Cardiovascular dysfunction in cirrhosis. Pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(8):785–794.

[11] Finucci G., Desideri A., Sacerdoti D., et al. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(3):279–284.

[12] Puthumana L., Chaudhry V., Thuluvath P.J. Prolonged QTc interval and its relationship to autonomic cardiovascular reflexes in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2001;35(6):733–738.

[13] Guevara M., Terra C., Nazar A., et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol.* 2012;57(4):759–765.

[14] Thevenot T., Bureau C., Oberti F., et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol.* 2015;62(4):822–830.

[15] Cecconi M., De Backer D., Antonelli M., et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1795–1815.

[16] Monnet X., Teboul J.L. Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation : recent advances. *Crit Care.* 2013;17(2):217.

[17] Galbois A., Bige N., Pichereau C., et al. Exploration of skin perfusion in cirrhotic patients with septic shock. *J Hepatol.* 2015;62(3):549–555.

[18] LeDoux D., Astiz M.E., Carpati C.M., et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28(8):2729–2732.
[19] Gines P., Schrier R.W. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1279–1290.
[20] EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53(3):397–417.
[21] Cittanova M.L., Leblanc I., Legendre C., et al. Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet.* 1996;348(9042):1620–1622.
[22] Belghiti J., Durand F. Abdominal wall hernias in the setting of cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 1997;17(3):219–226.
[23] Rimola A., Garcia-Tsao G., Navasa M., et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis : a consensus document. *International Ascites Club J Hepatol.* 2000;32(1):142–153.
[24] Fernandez J., Navasa M., Gomez J., et al. Bacterial infections in cirrhosis : epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology.* 2002;35(1):140–148.
[25] Fernandez-Seara J., Prieto J., Quiroga J., et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology.* 1989;97(5):1304–1312.
[26] Wong F., Nadim M.K., Kellum J.A., et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut.* 2011;60(5):702–709.
[27] Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(7):382–391.
[28] Moreau R., Durand F., Poynard T., et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome : a retrospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2002;122(4):923–930.
[29] Sanyal A.J., Boyer T., Garcia-Tsao G., et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1360–1368.
[30] Ortega R., Gines P., Uriz J., et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome : results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology.* 2002;36(4 Pt 1):941–948.
[31] Duvoux C., Zanditenas D., Hezode C., et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome : a pilot study. *Hepatology.* 2002;36(2):374–380.
[32] Cavallin M., Kamath P.S., Merli M., et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome : A randomized trial. *Hepatology.* 2015 Jan 16 doi : 10.1002/hep.27709. [Epub ahead of print].
[33] Wong F., Raina N., Richardson R. Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type 1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis with ascites who have failed vasoconstrictor treatment. *Gut.* 2010;59(3):381–386.
[34] Francoz C., Glotz D., Moreau R., et al. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;52(4):605–613.
[35] Trawale J.M., Paradis V., Rautou P.E., et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis : a clinicopathological study. *Liver Int.* 2010;30(5):725–732.
[36] Fagundes C., Pepin M.N., Guevara M., et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol.* 2012;57(2):267–273.
[37] Guevara M., Fernandez-Esparrach G., Alessandria C., et al. Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis : a prospective study. *Hepatology.* 2004;40(3):646–651.
[38] Garcia Jr. N., Mihas A.A. Hepatic hydrothorax : pathophysiology, diagnosis, and management. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(1):52–58.
[39] Herve P., Lebrec D., Brenot F., et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J.* 1998;11(5):1153–1166.
[40] Rodriguez-Roisin R., Krowka M.J. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2378–2387.
[41] Abrams G.A., Nanda N.C., Dubovsky E.V., et al. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome : a new approach. *Gastroenterology.* 1998;114(2):305–310.
[42] Swanson K.L., Wiesner R.H., Krowka M.J. Natural history of hepatopulmonary syndrome : Impact of liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41(5):1122–1129.
[43] Taille C., Cadranel J., Bellocq A., et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome : a ten-year experience in Paris. *France Transplantation.* 2003;75(9):1482–1489 discussion 1446–1487.

[44] Goldberg D.S., Krok K., Batra S., et al. Impact of the hepatopulmonary syndrome MELD exception policy on outcomes of patients after liver transplantation : an analysis of the UNOS database. *Gastroenterology.* 2014;146(5):1256–1265 e1251.
[45] Provencher S., Herve P., Jais X., et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology.* 2006;130(1):120–126.
[46] Colle I.O., Moreau R., Godinho E., et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation : a prospective study. *Hepatology.* 2003;37(2):401–409.
[47] Swanson K.L., Wiesner R.H., Nyberg S.L., et al. Survival in portopulmonary hypertension : Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant.* 2008;8(11):2445–2453.
[48] Khaderi S., Khan R., Safdar Z., et al. Long-term follow-up of portopulmonary hypertension patients after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20(6):724–727.
[49] Ashfaq M., Chinnakotla S., Rogers L., et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7(5):1258–1264.
[50] Ferenci P., Puspok A., Steindl P. Current concepts in the pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Eur J Clin Invest.* 1992;22(9):573–581.
[51] Basile A.S., Hughes R.D., Harrison P.M., et al. Elevated brain concentrations of 1,4-benzodiazepines in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med.* 1991;325(7):473–478.
[52] Romero-Gomez M., Montagnese S., Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2015;62(2):437–447.
[53] Bass N.M., Mullen K.D., Sanyal A., et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010;362(12):1071–1081.
[54] Tripodi A., Anstee Q.M., Sogaard K.K., et al. Hypercoagulability in cirrhosis : causes and consequences. *J Thromb Haemost.* 2011;9(9):1713–1723.
[55] Francoz C., Valla D., Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol.* 2012;57(1):203–212.
[56] Valla D.C., Rautou P.E. The coagulation system in patients with end-stage liver disease. *Liver Int.* 2015;35(Suppl 1):139–144.
[57] Caly W.R., Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1993;18(3):353–358.
[58] Ben-Eliyahu S., Page G.G., Yirmiya R., et al. Acute alcohol intoxication suppresses natural killer cell activity and promotes tumor metastasis. *Nat Med.* 1996;2(4):457–460.
[59] Tazi K.A., Quioc J.J., Saada V., et al. Upregulation of TNF-alpha production signaling pathways in monocytes from patients with advanced cirrhosis : possible role of Akt and IRAK-M. *J Hepatol.* 2006;45(2):280–289.
[60] Le Moine O., Marchant A., De Groote D., et al. Role of defective monocyte interleukin-10 release in tumor necrosis factor-alpha overproduction in alcoholics cirrhosis. *Hepatology.* 1995;22(5):1436–1439.
[61] O'Brien A.J., Fullerton J.N., Massey K.A., et al. Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2. *Nat Med.* 2014;20(5):518–523.
[62] Arroyo V., Garcia-Martinez R., Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol.* 2014;61(2):396–407.
[63] Sort P., Navasa M., Arroyo V., et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999;341(6):403–409.
[64] Tsai M.H., Peng Y.S., Chen Y.C., et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology.* 2006;43(4):673–681.
[65] Faria L.C., Ichai P., Saliba F., et al. Pneumocystis pneumonia : an opportunistic infection occurring in patients with severe alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20(1):26–28.
[66] Durand F., Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis : Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol.* 2005;42(Suppl(1)):S100–S107.
[67] Stange J., Ramlow W., Mitzner S., et al. Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins. *Artif Organs.* 1993;17(9):809–813.
[68] Rifai K., Ernst T., Kretschmer U., et al. Prometheus--a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol.* 2003;39(6):984–990.
[69] Catalina M.V., Barrio J., Anaya F., et al. Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Int.* 2003;23(Suppl 3):39–43.

[70] Laleman W., Wilmer A., Evenepoel P., et al. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care.* 2006;10(4):R108.
[71] Mitzner S.R., Stange J., Klammt S., et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS : results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl.* 2000;6(3):277–286.
[72] Hassanein T.I., Tofteng F., Brown Jr. R.S., et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology.* 2007;46(6):1853–1862.
[73] Banares R., Nevens F., Larsen F.S., et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure : the RELIEF trial. *Hepatology.* 2013;57(3):1153–1162.
[74] Kribben A., Gerken G., Haag S., et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology.* 2012;142(4):782–789 e783.
[75] Sauer I.M., Goetz M., Steffen I., et al. In vitro comparison of the molecular adsorbent recirculation system (MARS) and single-pass albumin dialysis (SPAD). *Hepatology.* 2004;39(5):1408–1414.
[76] Asfar P., Meziani F., Hamel J.F., et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1583–1593.
[77] Galbois A., Aegerter P., Martel-Samb P., et al. Improved prognosis of septic shock in patients with cirrhosis : a multicenter study. *Crit Care Med.* 2014;42(7):1666–1675.
[78] Sauneuf B., Champigneulle B., Soummer A., et al. Increased survival of cirrhotic patients with septic shock. *Crit Care.* 2013;17(2):R78.
[79] Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., et al. Transsection of the oesophagus for beeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60:646–649.
[80] Jalan R., Saliba F., Pavesi M., et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2014;61(5):1038–1047.
[81] Merion R.M., Schaubel D.E., Dykstra D.M., et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5(2):307–313.
[82] Nadim M.K., Davis C.L., Sung R., et al. Simultaneous liver-kidney transplantation : a survey of US transplant centers. *Am J Transplant.* 2012;12(11):3119–3127.
[83] Francoz C., Nadim M.K., Baron A., et al. Glomerular filtration rate equations for liver-kidney transplantation in patients with cirrhosis : validation of current recommendations. *Hepatology.* 2014;59(4):1514–1521.
[84] Selzner M., Kashfi A., Cattral M.S., et al. Live donor liver transplantation in high MELD score recipients. *Ann Surg.* 2010;251(1):153–157.
[85] Das V., Boelle P.Y., Galbois A., et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit : early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med.* 2010;38(11):2108–2116.
[86] Cholongitas E., Agarwal B., Antoniadis N., et al. Patients with cirrhosis admitted to an intensive care unit. *J Hepatol.* 2012;57(1):230–231 author reply 231–232.
[87] Levesque E., Hoti E., Azoulay D., et al. Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit. *J Hepatol.* 2012;56(1):95–102.
[88] Levesque E., Saliba F., Ichai P., et al. Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. *J Hepatol.* 2014;60(3):570–578.

CHAPITRE 245

Diarrhées aiguës

D. Perrotin

La diarrhée aiguë est rarement un motif d'admission en réanimation. En revanche, c'est une complication assez fréquente chez les malades de soins intensifs.

Les diarrhées aiguës communautaires et les diarrhées aiguës acquises en réanimation posent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques radicalement différents. Si la déshydratation et l'hypovolémie résument les principales conséquences des premières, l'inconfort, les complications cutanées, nutritionnelles ou infectieuses sont les principales conséquences des secondes.

En raison de ces profondes différences, elles seront exposées séparément.

Physiopathologie

Rappel physiologique

La quantité de liquide entrant quotidiennement dans le jéjunum est de l'ordre de 6 à 8 litres et représente la somme des liquides ingérés (1,5 L environ) et des liquides des sécrétions salivaires, gastriques, pancréatiques et biliaires. Le débit hydrique quotidien de l'iléon terminal est de l'ordre de 1,5 à 2 L/j, alors que l'excrétion hydrique fécale est en moyenne de 100 à 150 mL d'eau/j.

Les capacités de réabsorption de l'intestin sont donc considérables, notamment celles du côlon dont la capacité maximum peut aller jusqu'à 5 L/j. L'augmentation de l'excrétion hydrique dans les selles, qui définit la diarrhée, survient quand ces capacités coliques sont dépassées.

La réabsorption d'eau est en fait un phénomène passif qui suit les mouvements des solutés et notamment du sodium, le plus important d'entre eux. Dans le jéjunum, très perméable, l'absorption du sodium est passive et couplée à celles du glucose et des acides aminés ; dans l'iléon et le côlon, où la muqueuse est moins perméable, le mécanisme principal de l'absorption du sodium est un transport actif grâce à la « pompe à sodium ». À côté de ces phénomènes d'absorption assurés préférentiellement par les entérocytes des villosités, l'intestin est capable de sécréter du NaCl et de l'eau par l'intermédiaire des entérocytes des cryptes. Dans les conditions normales, l'absorption l'emporte sur les sécrétions.

Les mouvements ioniques sont régulés par différents facteurs : hormones, neurotransmetteurs, substances paracrines, etc.

Mécanismes des diarrhées [1]

L'augmentation de l'osmolarité du contenu intestinal entraîne un appel d'eau pour rétablir l'iso-osmolarité au plasma. L'ingestion de substances non absorbables ou de nutriments non absorbés en raison de troubles de l'absorption intestinale est susceptible de retenir de l'eau dans la lumière intestinale et d'être à l'origine de diarrhée quand les capacités coliques sont dépassées.

L'augmentation de la motricité intestinale peut raccourcir le temps de contact nécessaire entre le contenu intestinal et la muqueuse pour permettre l'absorption, notamment au niveau du côlon où l'absorption est lente. L'accélération du transit intestinal (facilement mesurable par le test au rouge carmin) et notamment du transit colique peut ainsi être à l'origine de diarrhée, même si les mécanismes associés ne sont pas clairement identifiés.

La diminution de l'absorption des fluides (et du sodium) peut être secondaire à des altérations de la muqueuse intestinale, notamment au niveau villositaire, et expliquer une diarrhée en cas de dépassement des capacités coliques.

L'augmentation de la sécrétion intestinale (souvent couplée à une diminution de l'absorption) peut être causée par des agents sécrétants qui induisent une diarrhée abondante, hydrique (iso-osmolarité équivalente

à celle du plasma) et persistant à jeun. L'exemple le plus classique est le choléra ; la toxine cholérique pénètre dans l'entérocyte et stimule l'adénylate cyclase qui permet la transformation d'ATP en AMP cyclique, ce dernier induisant une sécrétion de sodium, de chlore et de bicarbonate.

Diarrhées aiguës communautaires graves

Physiopathologie (Tableau 245.1)

Tableau 245.1

Principales caractéristiques des diarrhées aiguës infectieuses.

	Diarrhées sécrétoires	Diarrhées invasives
Mécanisme	Action d'une toxine	Invasion cellulaire
Site de l'atteinte	Grêle proximal	Iléon-côlon
Durée d'incubation	Quelques heures	Quelques jours
Selles	Aqueuses, très abondantes	Glairosanglantes, purulentes
Autres signes	Quelques douleurs	Douleurs importantes, syndrome rectal
Complications possibles	Déshydratation, choc hypovolémique	Sepsis

Les diarrhées aiguës communautaires graves sont le plus souvent d'origine infectieuse et relèvent habituellement de deux mécanismes principaux :

- l'atteinte directe de la muqueuse intestinale, notamment colique, par une bactérie ou un parasite qui agit souvent dans un premier temps par un mécanisme d'hypersécrétion avant d'entraîner une altération de la muqueuse. Les lésions ainsi créées sont responsables d'une malabsorption des nutriments qui laissent persister des petites molécules dans la lumière intestinale, à l'origine secondairement d'une diarrhée par mécanisme osmotique. La diarrhée qui en résulte peut rester d'apparence hydrique, mais elle est souvent glaireuse ou mucosanglante et s'intègre alors dans un syndrome dysentérique ;
- l'action d'une toxine, comme celle du choléra ou d'une toxi-infection alimentaire, qui est responsable d'une hypersécrétion et de la production d'une diarrhée aqueuse sans glaire ni sang, souvent de grande abondance.

Circonstances d'admission en réanimation

La diarrhée aiguë communautaire est rarement un motif d'admission en réanimation, sauf quand elle se complique de déshydratation, d'insuffisance circulatoire, d'insuffisance rénale ou de sepsis sévère.

Une « gastroentérite virale » ou une banale toxi-infection alimentaire peuvent cependant conduire à ces complications quand elles surviennent chez des personnes âgées ou souffrant d'affection cardiovasculaire ou rénale préexistante. À signaler que la prise au long cours de thérapeutiques comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui bloquent les principaux mécanismes d'homéostasie circulatoire peuvent précipiter l'hypotension ou l'oligurie.

Le développement des voyages outre-mer explique qu'un choléra ou une salmonellose grave peuvent se manifester dans les premières heures du retour dans l'hexagone.

Principaux signes de gravité

Déshydratation

La déshydratation est la principale complication à redouter. Elle est la conséquence des pertes intestinales parfois considérables, des vomissements parfois associés et des pertes hydrosodées liées à la fièvre. La composition électrolytique habituelle d'une diarrhée aiguë (sodium : 110-140 mmol/L ; chlore : 100 mmol/L ; potassium : 10 à 30 mmol/L ; bicarbonates : 20 à 50 mmol/L) explique que la déperdition hydrosodée s'associe à une acidose métabolique qui peut masquer l'importance de l'hypokaliémie. Cette déshydratation, d'abord extracellulaire, se manifeste par la persistance d'un pli cutané, une hypotonie des globes oculaires, une sécheresse des muqueuses et doit être mesurée au mieux par la perte de poids. Biologiquement, cette déshydratation se traduit par une hémoconcentration avec augmentation de l'hématocrite et de la

protidémie. La natrémie est le plus souvent normale (selles isotoniques) ; parfois augmentée (selles légèrement hypotoniques), elle témoigne alors d'une déshydratation globale. L'acidose métabolique sans augmentation du trou anionique est sévère et rend compte d'une kaliémie variable.

Un choc hypovolémique peut faire suite à cette déshydratation. Il se manifeste par des extrémités froides, des marbrures chez un patient prostré, aux yeux enfoncés dans les orbites, aux propos incohérents, tachypnéique, tachycarde, hypotendu et oligurique. On admet que l'état de choc peut survenir dès qu'il existe un déficit hydrosodé supérieur à 10 % du poids corporel. En fait, il peut survenir plus tôt chez des personnes âgées, souffrant d'une réserve cardiocirculatoire insuffisante, parfois altérée par des thérapeutiques (IEC, bêtabloquant, amiodarone).

L'oligurie significative, dès qu'elle est inférieure à 0,5 $mL.kg^{-1}.h^{-1}$ chez un patient sondé, est d'abord le témoin d'une insuffisance rénale fonctionnelle avec natriurèse basse et urée urinaire élevée. Une insuffisance rénale organique par nécrose tubulaire peut survenir chez des patients vus tardivement ou souffrant d'atteinte vasculaire rénale chronique.

Complications digestives

Les complications digestives sont rares. Des signes péritonéaux doivent être recherchés : douleur augmentée par la palpation profonde, défense, contracture, et douleur provoquée au toucher rectal. Ils font craindre une perforation intestinale secondaire à un syndrome dysentérique grave. Un pneumopéritoine doit être recherché sur les clichés d'abdomen sans préparation ou sur le scanner abdominal. L'intervention chirurgicale est alors indiquée. L'existence d'une colectasie doit aussi conduire à un bilan préopératoire. Des rectorragies importantes doivent faire rechercher une anémie.

Sepsis sévère

Un sepsis sévère est souvent la conséquence d'une diarrhée invasive, type salmonellose. Les troubles de conscience doivent être interprétés en fonction des troubles hydro-électrolytiques, mais peuvent s'intégrer aussi dans le cadre du classique tuphos, manifestation non spécifique d'une infection sévère. La fièvre peut être remplacée par une hypothermie, notamment en cas d'insuffisance circulatoire associée. Une splénomégalie doit être recherchée, de même que des foyers infectieux à distance, et conduire à la pratique d'hémocultures et à la mise en route rapide d'un traitement anti-infectieux.

Orientation étiologique (Fig. 245.1)

Interrogatoire

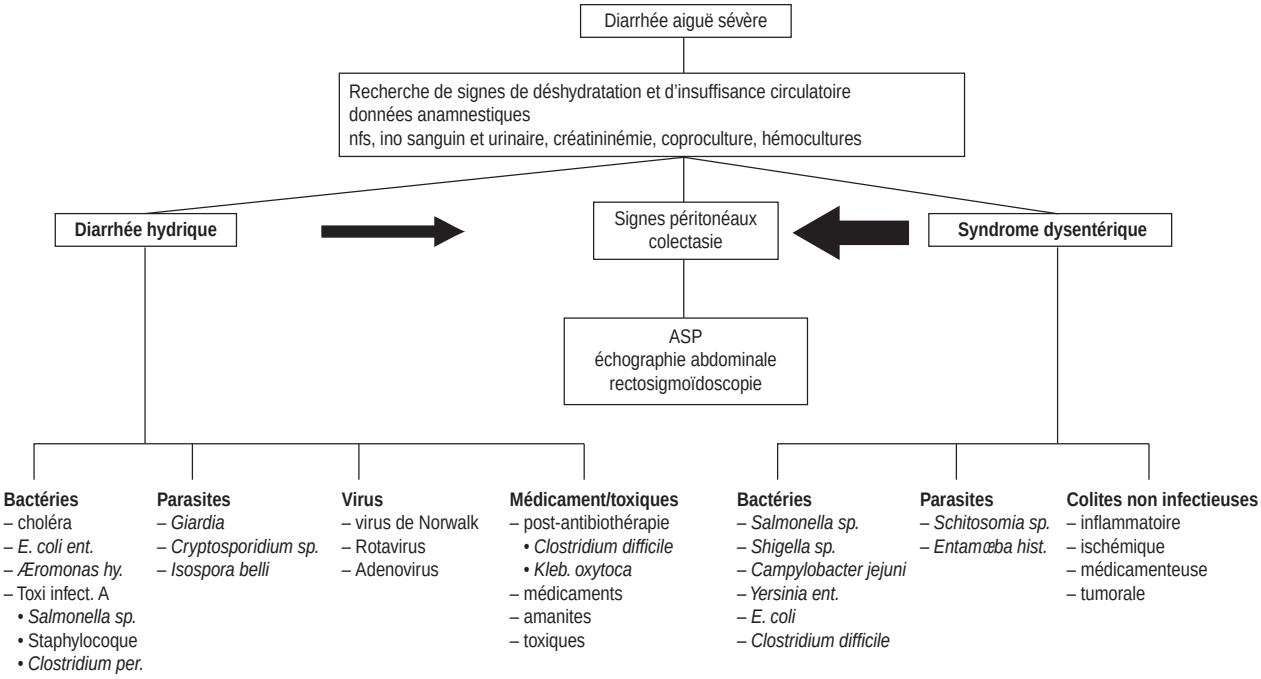


FIG. 245.1 **Conduite pratique devant une diarrhée aiguë communautaire grave.**

L'interrogatoire est essentiel. Le recueil d'un certain nombre de renseignements oriente d'emblée vers un diagnostic :

- voyage récent en pays d'endémie ;
- cas similaire dans l'entourage ;
- collectivité de personnes âgées ;
- aliments particuliers (fruits de mer, champignons, pâtisseries, œufs crus, viande mal cuite, etc.) ;
- antibiothérapie ;
- nouveau médicament ou ingestion de toxique ;
- infection par le VIH.

Examen clinique

L'examen clinique est de peu d'aide. Dans un contexte non infectieux, on recherchera des adénopathies, une arthrite, des lésions cutanéomuqueuses (colite inflammatoire) et un souffle vasculaire (colite ischémique).

Examens complémentaires

Les hémocultures sont systématiques en cas de diarrhée invasive.

La coproculture est l'examen principal pour le diagnostic des diarrhées bactériennes. En fonction des données anamnestiques, certains milieux de culture seront utilisés en cas d'antibiothérapie préalable (toxine de *Clostridium difficile*, *Klebsiella oxytoca*) et de diarrhée sanglante (*E. Coli* O157).

L'examen parasitologique des selles doit être effectué au retour de pays d'endémie pour l'amibiase et systématiquement chez le sujet immunodéprimé.

La rectosigmoïdoscopie ou la coloscopie courte permettent de visualiser la muqueuse colique, de réaliser des biopsies et des prélèvements à visée infectieuse.

Principales étiologies nécessitant la réanimation

Diarrhées bactériennes

Le choléra, responsable d'une mortalité importante dans le tiers-monde, peut toucher le touriste ou l'immigré de retour en France. Il se manifeste par un début brutal, une diarrhée aqueuse, afécale, profuse, indolore qui aboutit rapidement à une perte hydrosodée majeure pouvant atteindre 10 litres par jour et expliquer des chiffres de protidémie dépassant 100 g/L. Le traitement repose essentiellement sur la réhydratation.

Les salmonelloses peuvent se présenter schématiquement sous deux tableaux :

- la fièvre typhoïde, dont le diagnostic repose sur les hémocultures et la coproculture, doit faire craindre les hémorragies et les perforations intestinales. Une antibiothérapie de courte durée (5 jours) par quinolone ou ceftriaxone conduit habituellement à la guérison ;
- les salmonelloses non typhiques responsables d'intoxications alimentaires nécessitent une antibiothérapie uniquement si elles durent plus de 3 jours et surviennent sur un terrain débilité (personne âgée, immunodéprimée, présence de matériel étranger).

Les shigelloses sont devenues exceptionnelles. Elles sont responsables d'un syndrome dysentérique typique. Le diagnostic repose sur la coproculture et exceptionnellement sur l'hémoculture.

Les diarrhées à *E. Coli* O157:H7 peuvent se manifester par des tableaux variés. Il peut s'agir d'une diarrhée sanglante qui peut se compliquer de colectasie. Elle peut s'accompagner ou être suivie d'un syndrome hémolytique et urémique.

Diarrhées post-antibiotiques

Clostridium difficile est responsable de la majorité des diarrhées post-antibiotiques et des colites pseudomembraneuses. Ces diarrhées surviennent une fois sur trois en milieu communautaire et leur incidence est en augmentation ces dernières années. La plupart des antibiotiques peuvent être en cause, mais les plus fréquemment impliqués sont l'ampicilline, l'amoxicilline, les céphalosporines, la clindamycine et les fluoroquinolones [2]. Quelques jours après le début de l'antibiothérapie, mais jusqu'à 6 semaines après son arrêt, surviennent diarrhée hydrique avec fièvre, douleurs abdominales, hyperleucocytose. Le tableau peut se compliquer d'un syndrome dysentérique et d'une colectasie. Le diagnostic repose sur la présence de toxines A ou B dans les selles. Dans quelques cas difficiles, notamment chez les patients souffrant de pathologie colique chronique, une coloscopie courte confirmera le diagnostic en montrant typiquement de fausses membranes.

Klebsiella oxytoca est parfois en cause et se manifeste par un syndrome dysentérique. Tout rentre dans l'ordre à l'arrêt de la bêtalactamine.

Diarrhées toxiques

Certains toxiques sont responsables de syndromes diarrhéiques majeurs (colchicine-organophosphorés, métaux lourds, amanite phalloïde), mais le pronostic vital est conditionné par d'autres défaillances (cardiaque, respiratoire, hépatique).

Causes diverses

Une poussée de colite inflammatoire (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) peut débuter brutalement par une diarrhée fébrile et se compliquer de colectasie.

Une colite ischémique peut s'accompagner d'une diarrhée aiguë qui apparaît surtout comme une manifestation d'accompagnement d'un problème circulatoire.

Traitement

Réhydratation

La réhydratation est le traitement essentiel et doit être débutée en urgence sur veine périphérique pour limiter si possible les conséquences circulatoires et rénales. On considère habituellement que la moitié du déficit hydrique doit être compensée sur les 3 premières heures (1 L/h au début), le reste dans les 6 heures suivantes. Il faut également tenir compte des pertes intestinales qui peuvent se poursuivre et qui doivent être compensées. Le liquide utilisé est du soluté salé isotonique à 9 pour mille ou du Ringer Lactate®. Les pertes en bicarbonate peuvent être compensées par du soluté bicarbonaté isotonique à 14 pour mille (500 à 1 000 mL) et les pertes potassiques par l'apport de KCl. La surveillance se fait par la mesure répétée de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, de la diurèse et par la mesure régulière des gaz du sang et des ionogrammes sanguin et urinaire. L'existence d'un choc hypovolémique ne modifie pas fondamentalement cette approche thérapeutique. Il n'est pas démontré que l'utilisation d'albumine soit préférable à celle des cristalloïdes, malgré la constatation fréquente d'une hypoalbuminémie, facteur indépendant de mauvais pronostic. La pose d'une sonde de Swan-Ganz est rarement nécessaire, mais peut s'avérer utile dans certaines situations : sepsis sévère, absence de reprise de diurèse et crainte de nécrose tubulaire qui expose à l'excès de compensation, et pathologie cardiaque préexistante.

Autres thérapeutiques

L'isolement du malade est indispensable pour prévenir tout risque de contamination microbienne.

Le traitement anti-infectieux est recommandé dans les formes graves de diarrhée invasive (salmonellose, shigellose, campylobacter, yersiniose, amibiase). Il est habituel de prescrire un antibiotique dans le choléra, surtout pour diminuer le portage de vibrions.

Dans les formes sévères de diarrhée à *Clostridium difficile*, outre l'arrêt de l'antibiotique incriminé, des études récentes suggèrent l'utilisation préférentielle de la vancomycine plutôt que le métronidazole [2].

Les antidiarrhéiques n'ont pas leur place en réanimation dans le traitement des formes graves de diarrhée.

Diarrhées acquises en réanimation

La diarrhée est une complication fréquemment observée chez les malades de réanimation. Elle n'entraîne que rarement des pertes hydro-électrolytiques importantes, mais les conséquences en termes d'inconfort pour le patient, de surcroît de travail infirmier et de risque de transmission d'infection nosocomiale sont loin d'être négligeables.

Définitions et incidences

Dans une étude réalisée chez le volontaire sain, Wyman [3] a mesuré le débit quotidien de selles et a défini la diarrhée comme un poids de selles dépassant 250 g/j. En pratique, un poids de selles supérieur à 300 g/j quand celles-ci sont recueillies par un collecteur, ou plus simplement l'existence de plus de deux selles liquides par jour sont habituellement utilisés. Ces définitions variables expliquent que l'incidence rapportée dans les études varie de 2 % [4] à 68 % [5]. Dans les études plus récentes, cette incidence semble avoir diminué et on peut estimer qu'un tiers des patients environ présente au cours de son hospitalisation au moins 3 selles liquides par jour sur 2 jours consécutifs.

Physiopathologie

La physiopathologie est le plus souvent multifactorielle et tous les mécanismes décrits dans le paragraphe « Physiopathologie » peuvent être incriminés.

L'altération de la muqueuse intestinale peut certes résulter d'une atteinte infectieuse, mais aussi d'une souffrance ischémique [6]. Le tube digestif a souvent été « mis au repos » et quelques jours de privation de nutriments suffisent pour entraîner une atrophie de la muqueuse intestinale. Tous ces facteurs concourent à une diminution de la capacité d'absorption qui se révèle notamment lors de la nutrition entérale par une diarrhée de type osmotique.

Une hypersécrétion peut résulter d'une atteinte infectieuse, soit directe, soit comme conséquence d'une modification de la flore intestinale. Les médiateurs de l'inflammation, prostaglandines, histamine, interféron et surtout interleukine-1 (IL-1), peuvent avoir un effet sécrétoire sur l'épithélium intestinal soit directement, soit par l'intermédiaire d'un relais nerveux local. L'IL-1 est également impliquée dans les troubles de l'absorption [7]. Cette production de cytokines peut faire suite à une infection, mais aussi à des phénomènes inflammatoires locaux ou généraux secondaires à une ischémie intestinale ou à une souffrance d'organe à distance. Une hypersécrétion peut enfin résulter d'une expansion volémique qui conduit à une augmentation de la filtration de liquides à travers la muqueuse intestinale parallèlement à une baisse des protéines et de la pression oncotique plasmatique [8]. L'hypoalbuminémie en elle-même, par le biais d'un œdème de la muqueuse intestinale, pourrait être responsable d'une diminution de l'absorption et d'une augmentation de la sécrétion intestinale.

Principales étiologies

La grande fréquence des diarrhées et l'échec de beaucoup de mesures préventives rendent compte d'un grand nombre d'étiologies souvent suspectées et rarement démontrées. On peut considérer que quatre grands groupes étiologiques dominent, souvent intriqués chez un même patient : la nutrition entérale, des médicaments, l'infection intestinale et la gravité de l'affection sous-jacente.

Nutrition entérale

Les complications de la nutrition entérale (NE) font l'objet d'un autre chapitre (*cf.* Chapitre 132) et ne sont pas développées ici. Il faut noter que la diarrhée est plus fréquente chez les patients soumis à la NE [5] ; celle-ci peut être considérée comme un révélateur des troubles de l'absorption intestinale.

Causes médicamenteuses

Un certain nombre de médicaments utilisés occasionnellement en réanimation sont susceptibles d'entraîner des diarrhées [9], souvent par un mécanisme osmotique : laxatifs, sorbitol utilisé comme excipient dans certaines préparations, antiarythmiques (quinidine, digoxine), antihypertenseurs (bêtabloquants, IEC, diurétiques, dihydralazine), hypocholestérolémiants (statines), théophylline, coumadine, etc.

Les anti-H2 et les anti-acides utilisés en prévention des ulcères sont souvent incriminés. L'élévation du pH gastrique pourrait être responsable de diarrhée en favorisant la pullulation microbienne. Dans l'étude de Kelly [5], les patients sous cimétidine développent deux fois plus de diarrhées que les autres. Plusieurs études ont montré une augmentation significative des diarrhées chez les patients sous anti-acides ; le magnésium souvent contenu dans ces produits est le principal responsable de ces diarrhées osmotiques. Il a été démontré récemment que les inhibiteurs de la pompe à protons favorisent la survenue d'infections à *Clostridium difficile* ainsi que leurs rechutes [10].

Les agents de la chimiothérapie anticancéreuse, notamment aux doses utilisées dans les protocoles d'intensification, entraînent des altérations de l'épithélium intestinal. La plupart des patients développent une intolérance digestive, des douleurs abdominales, de la diarrhée, un météorisme abdominal et parfois une véritable « entérocolite neutropénique ».

Les antibiotiques sont largement utilisés en réanimation et sont souvent considérés comme les principaux responsables des diarrhées. Plusieurs études ont montré une association significative entre l'existence d'une diarrhée et l'utilisation d'antibiotiques à large spectre [4, 11] ; d'autres auteurs ne l'ont pas retrouvée [5]. Dans l'étude multicentrique de Bleichner [12], l'antibiothérapie n'apparaît pas comme un facteur indépendant favorisant la diarrhée en analyse multivariée, contrairement à l'existence de foyers infectieux. Les antibiotiques sont responsables de modifications de la flore intestinale en réduisant notamment la flore anaérobie ; l'une des conséquences de ces modifications est le développement des infections à *C. difficile*, mais les antibiotiques sont aussi capables de favoriser des diarrhées indépendamment d'une cause infectieuse. Une première explication pourrait être un effet direct du médicament sur la motricité intestinale. Un autre facteur pourrait être la diminution de la flore anaérobie limitant la fermentation colique des

hydrates de carbone et ainsi leur transformation en acides gras à chaîne courte normalement absorbés par la muqueuse colique. Il en résulte une augmentation de la charge osmotique liée aux hydrates de carbone non dégradés et une possible diarrhée.

Causes infectieuses

La contamination bactérienne des nutriments ou du système de tubulure permettant la nutrition entérale était classiquement considérée comme un facteur essentiel des diarrhées en réanimation. Les aliments préparés industriellement sont dorénavant stériles et sûrs. Exceptionnellement, la survenue d'une « épidémie » de diarrhée invasive inexpliquée doit faire évoquer cette hypothèse.

La cause infectieuse prédominante reste l'infection à *C. difficile* dont la responsabilité est diversement appréciée selon les études ; la toxine de *C. difficile* est en effet retrouvée chez 50 % des patients diarrhéiques dans l'étude de Guenter [4], mais chez aucun des patients de deux études prospectives [5, 11]. Rappelons que *C. difficile* est détecté dans la flore intestinale chez 1 à 3 % des adultes sains, chez 5 à 70 % des nourrissons sains, chez 21 % des adultes non diarrhéiques recevant des antibiotiques et chez 15 à 18 % des patients souffrant de diarrhée sans présence d'entérotoxine [13]. Cliniquement, il s'agit le plus souvent d'une diarrhée de faible abondance, parfois d'une diarrhée avec fièvre et présence d'une colite pseudomembraneuse. Les antibiotiques les plus fréquemment impliqués sont les bêtalactamines, céphalosporines notamment, les lincosamines et les fluoroquinolones, mais tous les antibiotiques peuvent être responsables en dehors des aminosides. Enfin, une colite à *C. difficile* peut survenir sans antibiothérapie. Les différences d'incidences de *C. difficile* entre les études pourraient être liées à l'existence d'infections nosocomiales. L'acquisition nosocomiale de *C. difficile* est un fait maintenant établi ; McFarland [14] a montré que 21 % des malades acquéraient cette infection pendant l'hospitalisation et un tiers d'entre eux souffraient de diarrhée ; la moitié des chambres occupées par ces malades était contaminée et plus de la moitié des prélèvements effectués sur les mains du personnel soignant étaient positifs à *C. difficile*.

Gravité de l'affection sous-jacente

Un certain nombre de conditions sont maintenant bien connues pour favoriser l'existence d'une diarrhée dès lors que l'on utilise la nutrition entérale. L'état de choc [14], l'arrêt cardiocirculatoire, l'infection sévère [14], l'existence de foyers infectieux extradigestifs [12, 15] et la défaillance multiviscérale [16] sont fréquemment retrouvés. L'hypoalbuminémie [17], qui accompagne souvent ces situations, est retrouvée comme facteur favorisant dans la plupart des études [12]. La physiopathologie est complexe et multifactorielle ; l'ischémie mésentérique et la production des médiateurs de l'inflammation jouent probablement le rôle le plus important. Toutes ces situations, qui peuvent être considérées comme des facteurs de risques, se révèlent avec l'utilisation de plus en plus fréquente de la nutrition entérale précoce. Un traitement par morphiniques souvent prescrit parallèlement dans les premiers jours chez ces patients sévèrement atteints peut retarder l'apparition de la diarrhée qui se manifeste lors de la levée de la sédation.

Conduite pratique

La survenue d'une diarrhée chez un malade de réanimation est donc un phénomène fréquent qui témoigne le plus souvent d'une souffrance intestinale transitoire révélée par la nutrition entérale. Des mesures simples, figurant si possible dans un protocole incluant toutes les procédures de nutrition entérale, peuvent en limiter les conséquences.

Un toucher rectal doit être effectué systématiquement pour éliminer un fécalome.

Les médicaments considérés comme non indispensables doivent être arrêtés ou remplacés par d'autres, jugés moins à risque de diarrhée. Le traitement préventif de l'ulcère gastroduodénal ou la prolongation d'une antibiothérapie méritent d'être discutés.

Les pertes hydriques doivent être mesurées par la mise en place d'un collecteur fécal qui permet en outre de limiter l'inconfort lié aux selles liquides.

Si la diarrhée persiste au-delà du troisième jour :

- la mesure de la concentration sodée et potassique dans les selles permet à l'aide d'une formule simple [18] le calcul du trou osmolaire : 290-2 (Na^+ fécal et K^+ fécal). Un trou osmolaire supérieur à 100 mOsmol/L est fortement évocateur d'une diarrhée osmotique (nutrition entérale, médicaments). L'absence de trou osmolaire témoigne d'une diarrhée sécrétoire ;
- la réduction de l'apport nutritionnel (l'arrêt total de la NE est rarement indispensable) sans diminution de l'apport hydrosodé peut réduire une diarrhée osmotique liée à la nutrition entérale ;
- la toxine de *C. difficile* doit être recherchée ;

- l'existence d'une fièvre et de douleurs abdominales peut conduire à la pratique d'une TDM abdominale et d'une coloscopie.

Traitement

Symptomatique

La compensation des pertes électrolytiques est la principale mesure à prendre. L'absence d'étude en réanimation et le risque de composante infectieuse à l'origine de la diarrhée incitent à ne pas utiliser de ralentisseur du transit.

Curatif

Une étude portant sur un effectif limité de patients diarrhéiques et de gravité moyenne a pu montrer l'intérêt de l'utilisation des fibres pour diminuer l'incidence de la diarrhée [19].

Préventif

Un certain nombre d'approches préventives ont été tentées pour limiter la fréquence et la durée de la diarrhée. Celles portant sur les produits adsorbants ont été décevantes [16]. Les fibres possèdent des propriétés susceptibles de diminuer la diarrhée en prolongeant le temps de transit, en favorisant la production d'acides gras à chaîne courte et ainsi la réabsorption colique hydro-électrolytique, en se liant aux acides biliaires et en diminuant la production de toxines de *C. difficile*. Malgré ces bases physiopathologiques séduisantes, la plupart des études ayant testé les fibres dans les solutions de nutrition entérale n'ont pas permis de montrer un effet préventif ; mais la taille des populations étudiées et les durées d'observation étaient vraisemblablement insuffisantes [20]. Récemment, une étude conduite chez des patients en sepsis grave a montré une diminution significative du score de diarrhée et des jours de diarrhée dans le groupe bénéficiant d'apport de fibres solubles [21]. Cette étude portant sur une population bien ciblée invite à reconsidérer l'intérêt des fibres en réanimation. Enfin, une étude multicentrique [12] a montré l'efficacité d'un traitement par *Saccharomyces boulardii* chez des patients sous nutrition entérale. Cet effet préventif est d'autant plus important que les patients présentaient des risques de diarrhée.

Références

[1] Binder H.J. Pathophysiology of acute diarrhea. *Am J Med.* 1990;88:6A2S 6A4S.
[2] Leffler D.A., Lamont T. Clostridium difficile infection. *N Engl J Med.* 2015;372:1539–1548.
[3] Wyman J.B., Heaton K.W., Manning A.P., et al. Variability of colonic function in healthy subjects. *Gut.* 1978;19:146–150.
[4] Guenter P.A., Settle R.G., Perlmutter S., et al. Tube feeding-related diarrhea in acutely ill patients. *J Parent Enter Nutr.* 1991;15:277–280.
[5] Kelly T., Patrick M.R., Hillman K.M. Study of diarrhea in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1983;11:7–9.
[6] Fink M.P. Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma, and sepsis. *Crit Care Med.* 1991;19:627–641.
[7] Austgen T.R., Chen M.K., Dudrick P.S., et al. Cytokine regulation of intestinal glutamine utilization. *Am J Surg.* 1992;163:174–180.
[8] Duffy P.A., Granger D.N., Taylor A.E. Intestinal secretion induced by volume expansion in the dog. *Gastroenterology.* 1978;75:413–418.
[9] Ringel A.F., Jameson G.L., Foster E.S. Diarrhea in the intensive care patient. *Crit Care Clin.* 1995;11:465–477.
[10] Bobo L.D., Dubbercke E.R., Kollef M. *Clostridium difficile* in the ICU. *Chest.* 2011;140:1643–1653.
[11] Gottschlich M., Warden G.D., Michel M., et al. Diarrhea in tube-fed burn patients: incidence, etiology, nutritional impact, and prevention. *J Parent Enter Nutr.* 1988;12:338–345.
[12] Bleichner G., Blehaut H., Mentec H., et al. *Saccharomyces boulardii* prevents diarrhea in critically ill tube-fed patients. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Intens Care Med.* 1997;23:517–523.
[13] Bartlett J. Treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Gastroenterology.* 1985;89:1192–1195.
[14] Bleichner G., Thomas O., Sollet J.P. Diarrhea in intensive care: diagnosis and treatment. *J Antimicrob Agents.* 1993;3:33–48.
[15] Hart G.K., Dobb G.J. Effect of a fecal bulking agent on diarrhea during enteral feeding in the critically ill. *J Parent Enter Nutr.* 1988;12:465–468.

[16] Dobb G.J. Diarrhea in the critically ill. *Intens Care Med.* 1986;12:113–155.
[17] Brinson, Kolts B.E. Hypoalbuminemia as an indicator of diarrheal incidence in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1987;15:506–509.
[18] Edes T.E., Walk B.E., Austin J.L. Diarrhea in tube-fed patients: feeding formula not necessarily the cause. *Amer J Med.* 1990;88:91–93.
[19] Rushdi T.A., Pichard C., Khater Y.H. Control of diarrhea by fiber-enriched diet in ICU patients on enteral nutrition : a prospective randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2004;23:1344–1352.
[20] Perrotin D. *Fibres alimentaires en réanimation. Perspectives en réanimation.* In: Paris: Arnette Blackwell; 1996:182–193.
[21] Spapen H., Diltoer M., van Malderen C., et al. Soluble fiber reduces the incidence of diarrhea in septic patients receiving total enteral nutrition : a prospective, double-bind, randomized, and controlled trial. *Clin Nutr.* 2001;20:301–305.

CHAPITRE 246

Ischémie mésentérique en réanimation

S. Bourcier; D. Perrotin

L'ischémie mésentérique est un des problèmes cliniques les plus difficiles et les plus frustrants parmi les urgences médicochirurgicales. Le diagnostic n'est pas aisé car les signes cliniques ne sont pas spécifiques avant un stade avancé et la prise en charge est associée à une mortalité élevée [1].

L'ischémie mésentérique se définit comme une inadéquation entre les besoins et les apports en oxygène des organes vascularisés par la circulation mésentérique. On peut individualiser deux présentations cliniques et physiopathologiques différentes : d'une part, les patients hospitalisés en réanimation pour la prise en charge d'une ischémie mésentérique aiguë, en général par occlusion macrovasculaire, et d'autre part l'ischémie mésentérique survenant chez des patients hospitalisés en réanimation, liée souvent à un épisode d'hypoperfusion tissulaire préalable, et généralement sans occlusion macrovasculaire.

Physiopathologie

Anatomie de la circulation splanchnique

Macrocirculation

La circulation splanchnique est assurée par trois principaux troncs artériels issus de l'aorte abdominale :

- le tronc cœliaque avec ses trois branches principales, l'artère hépatique commune, l'artère splénique et l'artère gastrique gauche ;
- l'artère mésentérique supérieure qui vascularise le pancréas, le duodénum, le jéjunum, l'iléon, les côlons droit et transverse ;
- l'artère mésentérique inférieure qui vascularise le côlon gauche et le rectum.

Toutes ces artères peuvent être impliquées dans l'ischémie mésentérique, mais un système très développé de collatérales peut limiter les répercussions de l'occlusion d'un gros vaisseau. Ce réseau collatéral comprend quatre niveaux d'anastomoses : outre les anastomoses avec le réseau systémique, on distingue un niveau primaire entre les artères principales, un niveau secondaire au sein de chaque lit vasculaire (arcades vasculaires et marginales) et un niveau tertiaire de collatérales intramurales situées notamment dans la sous-muqueuse intestinale. Au sein du réseau primaire, l'arcade de Riolan qui relie les vaisseaux mésentériques supérieur et inférieur constitue un repère angiographique important ; habituellement non visible chez le sujet normal, son opacification angiographique traduit l'oblitération d'une ou de plusieurs artères du système splanchnique.

Microcirculation

La microcirculation intestinale se compose de trois circuits en parallèle qui irriguent la musculeuse, la sous-muqueuse et la muqueuse [2]. Chacun de ces circuits comporte successivement en série une zone de résistance (artérioles), d'ouverture (sphincters précapillaires), d'échange (capillaires) et une zone de capacitance (veinules). À l'état physiologique :

- la perfusion tissulaire est surtout sous la dépendance des résistances artériolaires ; les sphincters précapillaires jouent un rôle dans la répartition de la perfusion des capillaires ;
- les sphincters postcapillaires modulent les résistances de sortie et déterminent la pression hydrostatique moyenne dans le capillaire, c'est-à-dire dans la zone d'échange ;

- la capacitance vasculaire splanchnique est régulée par le tonus veinulaire ; celui-ci peut varier de façon importante en modifiant la volémie splanchnique qui peut représenter de 5 à 30 % du volume sanguin total.

La disposition anatomique des vaisseaux dans les microvillosités de la muqueuse intestinale est très particulière puisqu'elle doit répondre à deux exigences physiologiques : l'apport en oxygène aux tissus et l'absorption digestive. Cette microcirculation présente un système de contre-courant artérioveineux qui permet la réalisation d'un gradient de concentration hydroélectrolytique le long de la villosité [3] ; celui-ci s'accompagne d'un gradient de concentration en oxygène entre la base et le sommet de la villosité. Le sommet de la villosité, où la PaO_2 est très basse, est ainsi très exposé à l'hypoxie dans les situations de diminution d'apport en oxygène ou de baisse de la perfusion villositaire.

Physiologie de la circulation mésentérique

Les vaisseaux mésentériques contiennent environ le tiers du volume sanguin total de l'organisme au repos ; ils reçoivent 20 à 25 % du débit cardiaque au repos et jusqu'à 35 % en postprandial. Environ 70 % du débit mésentérique est destiné à la muqueuse intestinale [4].

Sujet sain

Chez le sujet sain, il existe une autorégulation splanchnique [5] qui fonctionne par une modulation du tonus artériolaire. Toute réduction de la pression de perfusion entraîne une relaxation artériolaire compensatoire (mécanisme myogénique) et l'accumulation de métabolites ischémiques, adénosine notamment, ainsi qu'une dilatation supplémentaire de l'artériole (mécanisme métabolique). Ainsi, la perfusion splanchnique est maintenue pour une large gamme de pressions artérielles systémiques mais diminue à partir de 70 mmHg de pression de perfusion.

La consommation d'oxygène peut être maintenue constante par une modulation de l'extraction en oxygène qui peut être multipliée par 6 en cas de diminution du flux mésentérique. Cette augmentation s'effectue par une diffusion plus rapide de l'oxygène en raison d'un gradient de concentration plus important et par le recrutement de capillaires jusqu'alors non perfusés [6]. Au repos, la muqueuse intestinale ne recrute qu'un capillaire sur cinq.

Les veinules mésentériques ont une capacitance importante ; en cas d'hypotension, une réponse vasoconstrictrice via le système nerveux autonome peut générer une « autotransfusion » importante vers le secteur veineux central.

La richesse de la circulation collatérale mésentérique constitue aussi une réserve physiologique susceptible de limiter l'ischémie d'un segment intestinal ; le flux sanguin peut être facilité dans les collatérales par une vasodilatation obéissant aux mécanismes myogéniques et métaboliques.

En cas d'hypotension et de choc

En cas d'hypotension et de choc, deux mécanismes hémodynamiques sont mis en jeu. D'une part, une vasoconstriction veinulaire réduit la capacitance veineuse et effectue un transfert vers la circulation « active » pouvant aller jusqu'à 30 % du volume sanguin total, cette augmentation du retour veineux améliorant le débit cardiaque. D'autre part, une vasoconstriction artériolaire intense liée essentiellement au système rénine-angiotensine déborde et annule les mécanismes normaux de vasodilatation compensatoire ; les vaisseaux mésentériques sont 5 fois plus sensibles à l'angiotensine que les artérioles systémiques [7]. Cette vasoconstriction disproportionnée redistribue le flux sanguin préférentiellement vers le cœur, le cerveau et les muscles, et expose ainsi l'intestin à un plus grand degré d'ischémie que les autres organes. Cependant, la capacité d'ouvrir les sphincters précapillaires persiste et permet de maintenir la consommation d'oxygène et une certaine vitalité de la muqueuse intestinale pour des pressions de perfusion inférieures à 70 mmHg ; au-dessous de 40 mmHg, l'ischémie s'installe.

En cas de sepsis sévère et de choc septique, les données sont moins précises. Dans la plupart des cas, on observe une augmentation importante des besoins métaboliques [8]. Cette augmentation de la demande en oxygène peut dépasser les possibilités des mécanismes compensatoires et être à l'origine d'une ischémie mésentérique.

Lésions intestinales ischémiques

Caractéristiques des lésions

Les lésions intestinales sont directement liées à la durée, à la profondeur et à l'étendue anatomique de l'ischémie [9]. Elles dépendent aussi de la cause de l'ischémie.

Au cours du choc, les lésions restent le plus souvent localisées à la muqueuse et se traduisent par des altérations fonctionnelles comme l'augmentation de la perméabilité capillaire ou épithéliale ou par des altérations histologiques localisées au sommet des villosités [10]. Si le choc est plus marqué ou prolongé, l'ischémie peut être à l'origine d'une destruction villositaire mais celle-ci est susceptible de se réparer en moins de 24 heures.

L'obstruction vasculaire complète peut conduire à l'infarctus.

Après 15 minutes d'ischémie complète, des lésions villositaires du grêle apparaissent.

Après 3 heures survient une érosion muqueuse avec desquamation des cellules épithéliales, mais la régénération d'un nouvel épithélium à partir des cellules cryptiques est encore possible [11] ; à ce stade, l'intestin n'est pas fonctionnel et les tentatives de nutrition entérale peuvent s'accompagner de douleurs, de distension abdominale ou de diarrhée.

Après 6 heures, la nécrose transmurale est complète, de la muqueuse à la séreuse ; en l'absence de chirurgie de résection, la mort survient par perforation, sepsis ou défaillance multiviscérale. À un degré moindre d'ischémie, notamment si elle reste localisée, la nécrose peut être évitée, mais des sténoses digestives se développeront.

Un continuum de lésions intestinales ischémiques peut ainsi être considéré, allant d'une simple augmentation de la perméabilité intestinale à la destruction tissulaire, et peut rendre compte des différents degrés d'ischémie [12].

Mécanismes des lésions

Les lésions intestinales surviennent au cours de la phase ischémique et au cours de la phase de reperfusion. Après une courte période d'ischémie, les effets délétères de reperfusion dépassent ceux de l'ischémie. Si la période d'ischémie se prolonge, les effets délétères de l'ischémie deviennent prédominants. En cas de nécrose irréversible, la reperfusion n'a aucune influence sur l'évolution [4].

La dette en oxygène (hypoxie), plutôt que la dette en autres nutriments, est le facteur déterminant des lésions ischémiques. Cela peut être illustré de façon indirecte par les capacités d'extraction en oxygène considérables, qui peuvent varier de 15 à 70 % chez certains patients [13]. Ce mécanisme de réserve peut être insuffisant en cas de choc, notamment au niveau des villosités de la muqueuse intestinale, ou non opérationnel en cas d'occlusion vasculaire complète.

Les effets délétères de la reperfusion sont liés à la génération de radicaux libres. Dans l'intestin, le mécanisme le plus important à l'origine de la production accrue de radicaux oxygénés est le système de l'hypoxanthine-xanthine oxydase ; l'accumulation de ces purines faisant suite au catabolisme de l'ATP (adénosine triphosphate) durant la phase ischémique. Ces radicaux libres vont créer des lésions cellulaires amplifiées par le recrutement et l'activation des neutrophiles circulants qui participent aux dommages cellulaires par la production de protéases, de cytokines et d'autres radicaux libres.

Conséquences des lésions intestinales

Localement, il existe une augmentation de la perméabilité vasculaire et intestinale avec une fuite de liquide et de protéines dans l'espace interstitiel, la cavité péritonéale et la lumière intestinale. L'hémoconcentration qui en résulte peut aggraver secondairement la perfusion tissulaire. La correction de l'hypovolémie est donc impérative. L'augmentation de la perméabilité intestinale pourrait expliquer une aggravation des phénomènes de translocation bactérienne.

À distance, l'ischémie intestinale est associée à une réponse inflammatoire systémique due au relargage de médiateurs comme les cytokines par les leucocytes activés, les plaquettes et les cellules endothéliales des vaisseaux mésentériques. Tous ces médiateurs peuvent altérer des organes à distance comme le foie, le poumon et le rein, et conduire à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), une insuffisance rénale aiguë ou un syndrome de défaillance multiviscérale [14] malgré le traitement correct d'un état de choc ou d'une obstruction aiguë d'une artère mésentérique.

Étiologies (Tableau 246.1)

Thrombose artérielle

Tableau 246.1

Principaux facteurs prédisposant à l'ischémie mésentérique.

Embolie artérielle	Thrombose artérielle	Thrombose veineuse	Ischémie non occlusive
Événement embolique préalable Fibrillation auriculaire Cardiopathie valvulaire Prothèse valvulaire Infarctus du myocarde récent Cathétérisme vasculaire récent Cathétérisme cardiaque récent Angiographie	Athérosclérose Dissection aortique Angor intestinal Vascularite Insuffisance cardiaque Déshydratation Hypercoagulabilité Chirurgie abdominale	Grossesse/hormones Cancers Polyglobulie Drépanocytose Splénectomie Déshydratation Hypercoagulabilité et déficits en facteurs de coagulation Hypertension portale Insuffisance cardiaque Choc Infection intra-abdominale Traumatismes Chirurgie portale	Choc Sepsis Déshydratation Insuffisance cardiaque Tamponnade Intervention majeure Polytraumatisme Insuffisance respiratoire Pancréatite Hémodialyse Circulation extracorporelle Médicaments/ drogues : – digitaliques – vasopresseurs – bêta-bloquants – diurétiques – cocaïne

Les patients sont souvent connus athéromateux dans d'autres territoires (coronaropathies notamment) et présentent les facteurs de risque cardiovasculaire classiques. La thrombose artérielle compte pour 25 à 30 % des causes d'ischémie mésentérique. Elle siège le plus souvent sur une plaque ulcérée à l'origine de l'artère mésentérique supérieure, et peut survenir chez des patients asymptomatiques jusqu'alors ou bien présentant des symptômes d'angor mésentérique en rapport avec une plaque sténosante.

Thrombose veineuse

Un état d'hypercoagulabilité, une thrombophilie, une cirrhose, un cancer intra-abdominal sont des causes souvent retrouvées à l'origine de la thrombose veineuse, qui représente 10 % des causes d'ischémie mésentérique. Le thrombus est le plus souvent localisé au niveau de la veine mésentérique supérieure. L'intestin est alors le siège d'une nécrose hémorragique segmentaire.

Embolie

Les causes emboliques, avec 40 à 50 % des cas, sont la première cause d'ischémie mésentérique. Les emboles à l'origine de l'ischémie mésentérique sont le plus souvent d'origine cardiaque : thrombus atrial lié à un trouble du rythme supraventriculaire, thrombus mural lié à une cardiomyopathie ischémique ou dilatée, ou thrombus valvulaire lié à une endocardite ou autre pathologie valvulaire.

Un embole d'origine aortique est également possible dans le cadre d'un anévrisme ou d'une plaque d'athérome ulcéré.

Ischémie mésentérique non occlusive (IMNO)

L'ischémie mésentérique est dite non occlusive lorsqu'elle survient en l'absence d'occlusion macrovasculaire (20 % des cas). Elle fait généralement suite à un bas débit mésentérique au cours d'un état de choc [15]. C'est donc une cause d'infarctus mésentérique survenant chez des patients hospitalisés pour une pathologie sévère en réanimation notamment, ou bien au décours d'une chirurgie lourde (cardiaque ou aortique) [16],

ou chez les hémodialysés [17]. Une sténose mésentérique peut être associée dans 40 % des cas [18]. Le diagnostic est en général plus difficile.

Pronostic

Avec une mortalité toute cause confondue établie entre 60 et 80 %, l'ischémie mésentérique reste associée à un pronostic catastrophique [1]. Les deux principales raisons en sont la difficulté d'établir le diagnostic entraînant un retard délétère à la prise en charge thérapeutique qui, elle, reste probablement à adapter en fonction des causes et de l'état du patient. Dans une série rétrospective de 72 patients pris en charge pour une ischémie mésentérique, les deux facteurs aggravant le pronostic étaient le retard à la prise en charge et les sujets âgés [19]. L'IMNO, peu étudiée jusqu'alors mais survenant chez des patients hospitalisés pour une pathologie sévère, est décrite dans la littérature comme ayant le pire pronostic, avec une mortalité entre 70 et 90 % [20].

Prise en charge diagnostique

Diagnostic clinique

La difficulté à évoquer le diagnostic précocement tient au fait qu'aucun signe clinique n'est spécifique, mais ces signes dans un contexte compatible peuvent constituer un faisceau d'arguments devant faire évoquer le diagnostic (Tableau 246.2).

Tableau 246.2

Principaux signes de l'ischémie mésentérique selon l'étiologie.

Embolie artérielle	Thrombose artérielle	Thrombose veineuse	Ischémie non occlusive	Colite ischémique
Douleur abdominale brutale Nausées/vomissements Diarrhée transitoire Selle sanglante Distension abdominale	Douleur abdominale – plus progressive – intense – continue	Début insidieux Distension abdominale Déshydratation Diarrhée transitoire Selle sanglante	Rien Douleur continue/ diffuse Distension abdominale Nausées	Rien Distension abdominale Diarrhée sanglante

Classiquement, le tableau est brutal, avec l'apparition soudaine de douleurs abdominales diffuses extrêmement intenses. Une distension abdominale en rapport avec un iléus est possible. Des diarrhées sont fréquentes, associées à des rectorragies, vomissements. L'examen physique peut retrouver des signes péritonéaux inconstants, une défense, une contracture généralisée. Des signes généraux apparaissent rapidement : tachycardie, marbrures, fièvre ou hypothermie, jusqu'à l'état de choc avec défaillance multiviscérale.

Diagnostic biologique

Aucun marqueur biologique n'est spécifique. Les marqueurs d'ischémie tissulaire sont en général élevés : ASAT (aspartate aminotransférase), LDH (lactate déshydrogénase) et acidose lactique. Une élévation des CPK (créatines phosphokinases) et une hyperleucocytose peuvent être observées. D'autres biomarqueurs ayant été étudiés, comme I-FABP (*intestinal fatty acid-binding protein*), la citrulline plasmatique, n'ont pas fait leur preuve.

Endoscopie (rectosigmoïdoscopie, coloscopie, fibroscopie œsogastroduodénale)

L'examen endoscopique du tube digestif a l'avantage d'être réalisable au lit du malade et peut permettre de faire le diagnostic : la visualisation de plages blanchâtres alternant avec des plages érythémateuses et œdémateuses, une muqueuse d'aspect atone, des ulcérations (disparition de la muqueuse, visualisation de la musculeuse), et aux stades les plus graves un aspect gangréneux (gris noir) du côlon, correspondant à une nécrose transmurale hémorragique irréversible.

L'intérêt de la rectosigmoïdoscopie a déjà été montré dans le contexte postopératoire de chirurgie aortique où elle permettrait de réaliser le diagnostic dans près de 90 % des cas [21].

Imagerie

Le cliché d'abdomen sans préparation est peu sensible. Avec l'évolution de la tomodensitométrie, notamment par le biais des scanners multibarrettes avec injection de produit de contraste et acquisition au temps artériel et portal, les performances sont décrites comme bonnes avec une sensibilité de 93 %, une spécificité de 95,9 % [22]. Les anomalies observées sont des signes directs d'ischémie pariétale comme l'absence de rehaussement, la pneumatose pariétale, l'aéroportie décrite comme très spécifique, étiologiques avec un thrombus artériel ou veineux mésentérique ou un embole, une dissection aortique. La visualisation d'une occlusion artérielle mésentérique d'origine thrombotique ou embolique permet alors de guider la prise en charge vers une revascularisation en urgence.

La tomodensitométrie (TDM) permet également la localisation de l'ischémie à l'intestin grêle et/ou au côlon, la distinction entre une ischémie localisée et diffuse. Enfin, elle permet d'observer à un stade sévère les complications évoquant une perforation : épanchement péritonéal ou pneumopéritoine [23] (Fig. 246.1).

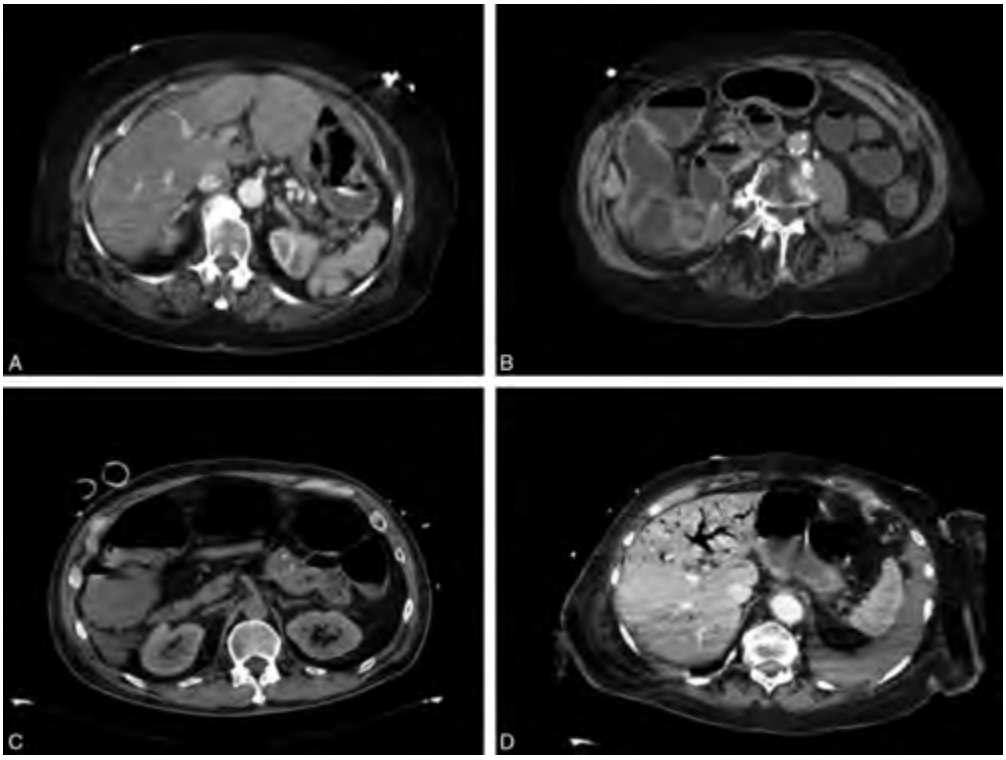


FIG. 246.1 **Signes en faveur d'une ischémie mésentérique à la TDM.**
A. Thrombus de l'artère mésentérique supérieure. **B.** Défaut de rehaussement de la paroi intestinale. **C.** Dilatation des anses digestives et pneumatose pariétale. **D.** Aéroportie.

Prise en charge thérapeutique

Mesures générales

Une prise en charge en réanimation s'impose pour monitorer et stabiliser le patient, réduire les délais et engager une approche multidisciplinaire avec les radiologues, endoscopistes et chirurgiens viscéraux (Fig. 246.2).

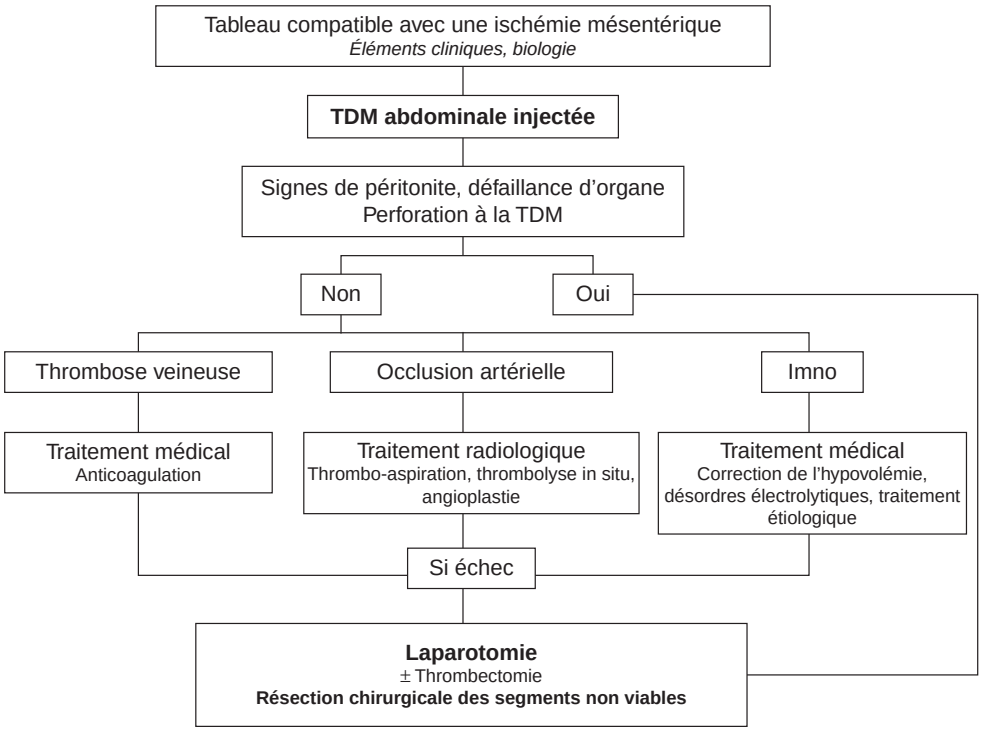


FIG. 246.2 **Stratégie de prise en charge proposée des patients atteints d'une ischémie mésentérique.**
IMNO : ischémie mésentérique non occlusive ; TDM : tomodensitométrie.

Cette prise en charge implique en premier lieu de corriger l'hypovolémie à l'aide de cristalloïdes. Souvent importante, elle constitue un facteur aggravant l'ischémie mésentérique. En cas de défaillance hémodynamique, il s'y associe un support vasopresseur pour assurer une perfusion splanchnique et tissulaire adéquate.

L'alimentation entérale doit être évidemment suspendue et relayée par une nutrition parentérale.

Bien que la bactériémie soit probablement fréquente, aucune étude ne permet de valider une stratégie incluant une antibiothérapie probabiliste avant même l'apparition de signe infectieux. Dans le cas contraire ou en situation de péritonite, l'antibiothérapie s'impose et vise les entérobactéries et anaérobies.

Occlusion artérielle

La prise en charge thérapeutique est alors véritablement multimodale. La clé de voûte du traitement est la reperméabilisation artérielle. Elle peut s'envisager par voie endovasculaire par thrombo-aspiration, éventuellement associée à une thrombolyse in situ [24], parfois suffisante à des stades précoces mais essentiellement pour les occlusions de l'artère mésentérique supérieure [25]. Une anticoagulation à dose curative par héparine non fractionnée encadre la procédure.

Une revascularisation chirurgicale associée à la résection des segments intestinaux nécrotiques est à entreprendre pour les stades les plus tardifs, c'est-à-dire en présence de sepsis, de défaillance d'organe ou de péritonite [26]. L'embolectomie est alors réalisée lors de la laparotomie à l'aide d'un cathéter de Fogarty ; les segments gangréneux ou sans viabilité sont ensuite réséqués et les extrémités intestinales sont mises à la peau.

Thrombose veineuse

La balance bénéfice/risque est en faveur d'une anticoagulation par héparine à dose curative (temps de céphaline activé [TCA] de 2 à 3 fois le témoin) [27], éventuellement associée à une chirurgie d'exérèse des segments nécrotiques.

Ischémie mésentérique non occlusive (IMNO)

Les traitements vasodilatateurs n'ayant pas fait la preuve de leur efficacité, en cas de péritonite ou de défaillance d'organe, la chirurgie selon le principe du *damage control* doit être réalisée sans retard afin de

réséquer les segments nécrosés, puis une chirurgie de *second look* est parfois nécessaire [28]. Le pronostic reste malgré tout extrêmement mauvais.

Références

[1] Oldenburg W., Lau L., Rodenberg T.J., et al. Acute mesenteric ischemia : A clinical review. *Arch Intern Med.* 2004;164(10):1054–1062.

[2] Folkow B. Regional adjustments of intestinal blood flow. *Gastroenterology.* 1967;52(2):423–432.

[3] Hallbäck D.A., Hultén L., Jodal M., et al. Evidence for the existence of a countercurrent exchanger in the small intestine in man. *Gastroenterology.* 1978;74(4):683–690.

[4] Bradbury A.W., Brittenden J., McBride K., et al. Mesenteric ischaemia : a multidisciplinary approach. *Br J Surg.* 1995;82(11):1446–1459.

[5] Bulkley G.B., Kvietys P.R., Parks D.A., et al. Relationship of blood flow and oxygen consumption to ischemic injury in the canine small intestine. *Gastroenterology.* 1985;89(4):852–857.

[6] Kvietys P.R., Granger D.N. Relation between intestinal blood flow and oxygen uptake. *Am J Physiol.* 1982;242(3):G202–G208.

[7] Bulkley G.B., Womack W.A., Downey J.M., et al. Collateral blood flow in segmental intestinal ischemia : effects of vasoactive agents. *Surgery.* 1986;100(2):157–166.

[8] Dahn M.S., Lange P., Lobdell K., et al. Splanchnic and total body oxygen consumption differences in septic and injured patients. *Surgery.* 1987;101(1):69–80.

[9] Haglund U., Bulkley G.B., Granger D.N. On the pathophysiology of intestinal ischemic injury. *Clinical review. Acta Chir Scand.* 1987;153(5-6):321–324.

[10] Chiu C.J., McArdle A.H., Brown R., et al. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg.* 1970;101(4):478–483.

[11] Kummerlen C., Seiler N., Galluser M., et al. Polyamines and the recovery of intestinal morphology and function after ischemic damage in rats. *Digestion.* 1994;55(3):168–174.

[12] Haglund U. Gut ischaemia. *Gut.* 1994;35(1 Suppl):S73–S76.

[13] Takala J. Determinants of splanchnic blood flow. *Br J Anaesth.* 1996;77(1):50–58.

[14] Moore E.E., Moore F.A., Franciose R.J., et al. The postischemic gut serves as a priming bed for circulating neutrophils that provoke multiple organ failure. *J Trauma.* 1994;37(6):881–887.

[15] Wilcox M.G., Howard T.J., Plaskon L.A., et al. Current theories of pathogenesis and treatment of nonocclusive mesenteric ischemia. *Dig Dis Sci.* 1995;40(4):709–716.

[16] Andersson B., Nilsson J., Brandt J., et al. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Br J Surg.* 2005;92(3):326–333.

[17] John A.S., Tuerff S.D., Kerstein M.D. Nonocclusive mesenteric infarction in hemodialysis patients. *J Am Coll Surg.* 2000;190(1):84–88.

[18] Acosta S., Ogren M., Sternby N.H., et al. Fatal nonocclusive mesenteric ischaemia : population-based incidence and risk factors. *J Intern Med.* 2006;259(3):305–313.

[19] Kougias P., Lau D., El Sayed H.F., et al. Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg.* 2007;46(3):467–474.

[20] Mitsuyoshi A., Obama K., Shinkura N., et al. Survival in nonocclusive mesenteric ischemia : early diagnosis by multidetector row computed tomography and early treatment with continuous intravenous high-dose prostaglandin E(1). *Ann Surg.* 2007;246(2):229–235.

[21] Björck M., Bergqvist D., Troëng T. Incidence and clinical presentation of bowel ischaemia after aortoiliac surgery--2930 operations from a population-based registry in Sweden. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996;12(2):139–144.

[22] Menke J. Diagnostic accuracy of multidetector CT in acute mesenteric ischemia : systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2010;256(1):93–101.

[23] Wiesner W., Khurana B., Ji H., et al. CT of acute bowel ischemia. *Radiology.* 2003;226(3):635–650.

[24] Björnsson S., Björck M., Block T., et al. Thrombolysis for acute occlusion of the superior mesenteric artery. *J Vasc Surg.* 2011;54(6):1734–1742.

[25] Jia Z., Jiang G., Tian F., et al. Early endovascular treatment of superior mesenteric occlusion secondary to thromboemboli. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47(2):196–203.

[26] Acosta S., Björck M. Modern treatment of acute mesenteric ischaemia. *Br J Surg.* 2014;101(1):e100–e108.

[27] Condat B., Pessione F., Hillaire S., et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults : risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology.* 2001;120(2):490–497.

[28] Ward D., Vernava A.M., Kaminski D.L., et al. Improved outcome by identification of high-risk nonocclusive mesenteric ischemia, aggressive reexploration, and delayed anastomosis. *Am J Surg.* 1995;170(6):577–580 discussion 580–581.

CHAPITRE 247

Péritonites

G. Troché

La péritonite se définit comme une inflammation de la cavité abdominale avec activation de la cascade des médiateurs de l'inflammation sous l'effet de stimuli locaux microbiologiques ou chimiques. Le terme de péritonite recouvre une très grande variété de pathologies dont la physiopathologie, le diagnostic, le traitement et le pronostic diffèrent considérablement.

La classification actuelle des péritonites est acceptée par tous. Elle distingue :

- les péritonites primitives, péritonites sans lésion du tube digestif et regroupant les infections d'ascite, les infections associées à la dialyse péritonéale et les rares péritonites à pneumocoque du sujet jeune ou les péritonites tuberculeuses ;
- les péritonites secondaires, qui incluent les péritonites par perforation, par ischémie digestive d'origine vasculaire ou obstructive, par inflammation digestive, mais également les péritonites postopératoires et post-traumatiques ;
- les péritonites tertiaires, entité moins bien définie, qui se caractérisent par la persistance ou la récurrence postopératoire d'une péritonite sans cause chirurgicale retrouvée et liée à des levures ou des germes ayant un faible pouvoir pathogène [1–4].

Ce chapitre est centré essentiellement sur les péritonites secondaires, à l'exclusion des péritonites postopératoires et des péritonites post-traumatiques dont la prise en charge est très différente. Il réduit volontairement les données physiopathologiques pour se borner essentiellement à des données pragmatiques.

Les principes de la prise en charge des péritonites incluent des mesures générales, une antibiothérapie et un traitement chirurgical en urgence. La prise en charge de cette pathologie est complexe : recherche des pathologies sous-jacentes, évaluation de la gravité et du retentissement viscéral, mise en route préopératoire des mesures symptomatiques et de l'antibiothérapie, réalisation de l'anesthésie et prise en charge postopératoire du patient. Ces différentes actions contribuent à améliorer le pronostic d'une pathologie dont la mortalité, toutes étiologies confondues, reste élevée. La mortalité moyenne est de 20 à 30 % mais varie de 0 à 60 voire 100 % selon l'origine anatomique, le mécanisme physiopathologique et le terrain [1, 5, 6]. La réponse cytokinique locale et générale explique les signes observés et la gravité de la maladie [7, 8].

Les infections intra-abdominales sont un problème fréquent. Leur prise en charge nécessite une approche multidisciplinaire : urgentiste, radiologue, anesthésiste, chirurgien, réanimateur, microbiologiste. Cette prise en charge est coûteuse alors que le pronostic vital immédiat est souvent incertain. Néanmoins, le devenir fonctionnel des survivants est particulièrement bon, justifiant tous les efforts pour améliorer la prise en charge des péritonites [9]. C'est vrai même pour les patients dont le pronostic de la maladie de fond est mauvais. En effet, les séquelles à distance des péritonites se résument aux colostomies définitives, aux cicatrices et aux brides.

Physiopathologie

La physiopathologie et sa corrélation avec le pronostic ne sont bien connues que chez l'animal [10, 11]. Chez l'homme, les données sont limitées en nombre et peu concluantes.

L'apparition de germes ou de fragments de germes, les endotoxines ou le lipide A, dans le péritoine, entraîne une activation immédiate du complément. Celle-ci est la première ligne de défense et met en jeu aussi bien l'immunité innée que l'immunité acquise. Le complément est activé aussi bien par la voie classique que par la voie alterne et la voie de la lectine. La cavité péritonéale contient de nombreuses cellules variées. Lors de l'agression, les cellules mésothéliales péritonéales jouent un rôle clé en activant les autres cellules péritonéales (macrophages, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, cellules dendritiques,

fibroblastes, etc.) et en sécrétant de nombreux médiateurs pro-inflammatoires (interleukine 6 [IL6], IL8, MCP [monocyte chemotactic protein-1], MIP1 α [macrophage inflammatory protein-1], PGI_2 [prostaglandine I2], PGE_2, TNF-α [*tumor necrosis factor alpha*], etc.) [12]. L'activation des cellules du péritoine et la sécrétion des médiateurs entraînent un afflux de macrophages et de polynucléaires, une augmentation brutale du nombre de polynucléaires dans le péritoine, mais également dans le poumon et le rein. Cette augmentation est proportionnelle au nombre de germes injectés. Ces polynucléaires sont attirés et activés par les médiateurs de l'inflammation [13]. Les médiateurs de l'inflammation sont produits par les macrophages après activation par l'endotoxine qui se fixe sur l'antigène CD14. La production de médiateurs de l'inflammation est proportionnelle au nombre de polynucléaires. Cette augmentation de l'afflux de polynucléaires persiste plus longtemps dans le poumon que dans les autres organes. Le recrutement, la migration, l'adhésion et la phagocytose des polynucléaires et des macrophages dans le péritoine dépendent des molécules d'adhésion telles que la sélectine P, les intégrines β_2 (CD11/CD18), l'ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule 1*), l'IL-1 β (interleukine 1 β) et le rIL-1 (récepteur soluble à l'IL-1), l'IL-8, le TGF-β (*transforming growth factor* β), le PAF (*platelet-activating factor*), la PECAM-1 (*platelet endothelial cell adhesion molecule 1*) au niveau du péritoine, des cellules mésothéliales et des vaisseaux mésentériques. Il existe une interaction entre les molécules d'adhésion aux cellules endothéliales et la sélectine P, interaction indispensable à la migration des polynucléaires dans le péritoine. Les dérivés C3a et C5a du complément sont également des chémo-attractants. Ces molécules, favorisant la migration et l'adhésion des polynucléaires et des macrophages, n'ont pas toutes des effets similaires en rapidité et en efficacité [4, 12]. Les leucocytes se fixent également au diaphragme et induisent une diminution de la force maximale sans induire de fatigue aiguë.

Les polynucléaires activés libèrent un grand nombre de substances telles que la myéloperoxydase, l'élastase, des collagénases et des radicaux libres. De plus, les macrophages libèrent des dérivés de l'acide arachidonique. Il y a une augmentation des prostaglandines pro-inflammatoires et des thromboxanes associés à une baisse des prostaglandines anti-inflammatoires. Ils libèrent également du monoxyde d'azote (NO) produit par la NO synthase inductible, des cytokines telles que les interleukines et le TNF-α, et des facteurs de croissance, G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) et GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*).

Les capillaires perdent leurs propriétés de passage sélectif des protéines. Ainsi, l'albumine est retrouvée dans l'interstitium. Ce trouble de la perméabilité est associé à une augmentation de l'eau interstitielle, à l'apparition d'un exsudat péritonéal et à une baisse de la volémie.

Au cours du sepsis, il existe une augmentation des résistances vasculaires musculaires, portales et cérébrales via une modification des récepteurs à l'adénosine. Les résistances vasculaires rénales, coronariennes et du tissu adipeux ne sont pas modifiées. Il existe également des anomalies de la réponse microvasculaire à la vasoconstriction induite par l'angiotensine II, les agonistes α_1 et α_2 ; en revanche, la vasodilatation est préservée. Lors de la phase de choc, le NO semble être le médiateur principal puisque son inhibition par le L-NMMA permet de restaurer la pression artérielle et d'améliorer considérablement la survie.

Ces anomalies sont induites par la production de cytokines, telles que le TNF, par les macrophages sous la dépendance du NF-κB (*nuclear factor kappa B*) qui régule les gènes d'expression et augmente la production de l'ARNm (acide ribonucléique messager). Les IL-1, 6, 8 et 10 sont également augmentées. Leurs effets sont contradictoires. L'IL-10 a un effet « protecteur ». Il existe également une activation de la voie alterne du complément par l'endotoxine.

L'ensemble de ces anomalies est observé au niveau du péritoine. Les taux d'endotoxine, de cytokines et de métabolites du complément sont nuls ou très faibles dans le sang. De plus, il existe une autorégulation de ces mécanismes. En quelques heures, l'« orage » des médiateurs de l'inflammation disparaît. L'existence d'une endotoxinémie et/ou de cytokines dans le sang est associée aux anomalies métaboliques et hémodynamiques du choc septique, aux défaillances viscérales et à la mortalité.

La procalcitonine est non seulement un marqueur de l'inflammation, mais également un élément clé du processus inflammatoire puisque la mortalité est directement proportionnelle à son taux sérique.

Les données expérimentales microbiologiques montrent que les bacilles à Gram négatif font la mortalité et que les germes anaérobies sont responsables des abcès postopératoires.

Phase préopératoire

L'évaluation préopératoire est indispensable et urgente. Tout retard à la chirurgie augmente la mortalité. Mais la gravité potentielle de ces malades, lors de l'induction anesthésique, impose une évaluation préopératoire et la mise en route, en urgence, de certaines thérapeutiques.

Évaluation de la volémie

L'hypovolémie est constante, résultant des vomissements, de l'arrêt des apports, de la fièvre, du troisième secteur digestif par iléus réflexe et de l'extravasation péritonéale [14]. L'importance de ces pertes est extrêmement variable. Aucune règle spécifique aux péritonites ne permet de les quantifier [15]. Il faut donc se fonder sur les critères habituels d'hypovolémie [16]. Pour l'établir, il convient de tenir compte du contexte, des signes cliniques et de signes paracliniques peu nombreux, à quoi il faut ajouter l'évolution de ces signes, spontanée ou sous l'influence du remplissage vasculaire. Le contexte de péritonite suffit à évoquer et rechercher une hypovolémie. L'interrogatoire du patient essaiera de quantifier l'importance des pertes par diarrhée et/ou par vomissement. La fréquence cardiaque, la recoloration capillaire, la fréquence respiratoire, l'état neurologique, la diurèse et la pression artérielle sont utiles au diagnostic. Leurs modifications, chez le sujet non anesthésié et exempt de troubles de la fonction myocardique, sont corrélées à l'intensité de l'hypovolémie. L'hypotension artérielle ne survient que pour des pertes volémiques égales ou supérieures à 30 % ; elle n'a d'intérêt que comme signe de gravité. Dans certains cas où l'hypovolémie n'a pas de traduction clinique initiale (hypovolémie inférieure à 10 % de la masse sanguine), des circonstances intercurrentes peuvent favoriser l'apparition des symptômes :

- passage à l'orthostatisme ;
- administration de médicaments supprimant les réponses adaptatives de l'organisme, tels qu'anesthésiques généraux, anesthésie locorégionale, sédatifs, vasodilatateurs, inotropes négatifs, bêta-bloquants, etc. ;
- mise en route d'une ventilation mécanique.

La survenue d'une tachycardie ou d'une hypotension artérielle dans ces circonstances doit faire évoquer le diagnostic d'hypovolémie jusque-là inapparente [15]. Dans ces situations, compte tenu du contexte, un remplissage préopératoire systématique est justifié pour éviter l'hypotension lors de l'induction anesthésique.

La correction de l'hypovolémie nécessite d'augmenter le volume du secteur intravasculaire sans augmenter le secteur interstitiel. Cet objectif théorique est irréalisable en pratique en raison du trouble de la perméabilité capillaire induit par le sepsis. Aucun soluté, cristalloïde ou colloïde, n'a démontré sa supériorité dans ce contexte [17]. Néanmoins, les consensus et les recommandations pour la pratique clinique préconisent l'emploi de colloïdes [15]. Mais, depuis la lettre de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) datant de novembre 2013, l'utilisation des hydroxyéthylamidons est contre-indiquée pour les sepsis et sepsis graves. L'objectif de la réhydratation et de la correction de l'hypovolémie est de prévenir la survenue du syndrome de défaillance multiviscérale. La mise en place d'une sonde urinaire est indispensable. L'objectif du remplissage est d'obtenir un débit urinaire horaire de plus de 0,5 $ml.kg^{-1}.h^{-1}$.

La péritonite est une maladie infectieuse. Celle-ci peut évoluer vers la défaillance vasculaire induite par la baisse des résistances vasculaires périphériques, artérielles et veineuses, associée à une atteinte myocardique [18]. Dans la prise en charge des péritonites, le remplissage est l'élément thérapeutique clé car cette pathologie associe hypovolémie absolue et relative. Le recours aux catécholamines ne se fera qu'en cas d'échec d'un remplissage important. Le recours précoce aux catécholamines, quel que soit le volume de remplissage déjà administré, s'impose uniquement lorsque le pronostic vital immédiat est mis en jeu par l'importance de l'hypotension artérielle [19]. L'association noradrénaline–dobutamine semble être l'association de choix, car permettant d'être active séparément sur les résistances artérielles systémiques et sur le débit cardiaque, même si elle ne change pas la survie [19, 20].

Évaluation des atteintes viscérales

La recherche de défaillances viscérales est indispensable car elle conditionne le pronostic vital et nécessite des mesures thérapeutiques spécifiques [21, 22]. Le bilan doit donc comprendre une évaluation des fonctions rénale, respiratoire, cardiaque, vasculaire, hépatique et de la coagulation. De nombreux paramètres clinicobiologiques doivent être relevés : pression artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, SpO_2, débit urinaire, conscience, température, dextro, poids, numération-formule sanguine (NFS), temps de prothrombine (TP), temps de céphaline activé (TCA), transaminases, bilirubine, gaz du sang avec lactates artériels, ionogramme sanguin, créatinine, etc. [23].

Évaluation du pronostic

L'évaluation de la gravité et la prédiction de la mortalité sont importantes aussi bien pour les décisions thérapeutiques que pour la comparaison des études [7, 24, 25]. De nombreuses études ont recherché les

facteurs de mauvais pronostic. Mais ces études ont un faible nombre de malades et s'intéressent à des pathologies différentes [26].

Le pronostic ne dépend pas des signes cliniques, biologiques ou radiologiques de la péritonite, ni des données bactériologiques [3, 26].

Le pronostic dépend :

- de l'âge du malade ;
- de la classe ASA (American Society of Anesthesiology) ;
- de l'existence d'un cancer ;
- du terrain (pathologie cardiovasculaire, pulmonaire, hépatique, rénale, immunodépression, diabète, etc.) si la cause de la péritonite est de bon pronostic (par exemple perforation d'ulcère) ;
- de l'existence d'un choc initial ;
- de l'existence d'une défaillance viscérale (voir plus haut) ;
- de l'origine de la péritonite : les péritonites d'origine gastroduodénale, biliaire ou par occlusion du grêle ont une mortalité (5 à 10 %) beaucoup plus faible que les péritonites d'origine colique, les infarctus mésentériques ou les péritonites postopératoires (50 à 100 %) ;
- du délai préopératoire [6, 11] ;
- de l'existence d'une péritonite généralisée ;
- de l'existence d'une péritonite stercorale ou purulente ;
- de l'absence d'éradication du foyer infectieux (drainage simple) : l'exérèse complète du foyer infectieux améliore le pronostic même si elle prolonge la durée du geste chirurgical [27, 28].

Ces différents paramètres ont été étudiés au travers de scores. De la littérature, il ressort que deux scores, l'un général, l'APACHE II [1, 2, 5, 21, 22, 24–26, 29–33], l'autre spécifique, le *Mannheim Peritonitis Index* (MPI), sont les mieux corrélés à la mortalité (Tableau 247.1) [22, 24, 25, 34–36]. Le premier doit être calculé avant l'intervention ; le deuxième prend en compte les données chirurgicales.

Tableau 247.1

Le *Mannheimer Peritonitis Index* (MPI) [36].

Facteurs de risque	Valeur (en points)
Âge > 50 ans	5
Sexe : féminin	5
Défaillance viscérale*	7
Maladie cancéreuse	4
Délai préopératoire > 24 heures	4
Origine non colique	4
Péritonite généralisée	6
Épanchement citrin	0
Épanchement trouble ou purulent	6
Péritonite stercorale	12

– Rein : créatininémie ≥ 177 µmol/l ; urée sanguine ≥ 16,7 mmol/l ; oligurie < 20 ml/h.

– Poumon : PaO_2 50 mmHg.

– Choc : hypo– ou hyperdynamique selon la définition de Shoemaker.

– Occlusion intestinale (uniquement si profonde) : paralysie ≥ 24 heures ou iléus complet.

* Définitions des défaillances d'organe :

Ces scores ne permettent pas une prédiction individuelle [2]. Ils permettent seulement d'évaluer la gravité potentielle d'un malade.

Mesures symptomatiques

Même si les données scientifiques sont moindres qu'en traumatologie, une stratégie rigoureuse doit être appliquée dans la prise en charge de ces malades. La qualité de la prise en charge conditionne vraisemblablement l'avenir du patient [37]. Des recommandations internationales sur la prise en charge

du sepsis sont publiées et associent de nombreuses mesures permettant de diminuer la mortalité [38]. L'expansion volémique précoce, la réalisation d'hémocultures, la réalisation d'un examen radiologique pour rechercher le foyer infectieux, une antibiothérapie précoce et à large spectre ainsi qu'une chirurgie en urgence doivent permettre d'améliorer le pronostic.

En préopératoire, certaines mesures thérapeutiques sont indispensables. La pose d'une sonde gastrique à prise d'air diminue la distension gastrique, favorise la vascularisation digestive, facilite la course diaphragmatique, permet d'estimer les pertes à compenser et de réduire le risque d'inhalation lors de l'induction anesthésique. Des voies veineuses de gros calibre seront posées pour faciliter la compensation rapide de la déshydratation et de l'hypovolémie. La pose d'une sonde urinaire affirme le diagnostic d'hypovolémie sur le débit urinaire et l'ionogramme urinaire. Elle permettra de suivre l'efficacité du remplissage vasculaire. Une courte période préopératoire d'expansion volémique et d'optimisation cardiaque est indispensable [37, 38]. La correction préopératoire des troubles de l'hémostase s'impose. Pour les plaquettes, l'objectif recommandé est de maintenir la numération plaquettaire au-dessus de 50 000/mm^3. Pour l'hémoglobine, l'objectif est d'avoir un taux compris entre 7 et 9 g/100 ml [38].

Malgré l'urgence de la prise en charge et du geste chirurgical, la consultation d'anesthésie doit être rigoureuse.

Phase opératoire

L'anesthésie d'un patient ayant une péritonite est une anesthésie « à risque » en raison de l'estomac plein, de l'hypovolémie et du sepsis.

Phase d'induction

Le patient doit être considéré comme un « estomac plein », car c'est une chirurgie en urgence chez un malade ayant un syndrome occlusif. Le risque d'inhalation du contenu gastrique, décrit pour la première fois par Mendelson, est l'une des causes principales de décès en anesthésie. Ce risque est lié à l'augmentation du volume gastrique en rapport avec l'occlusion, la diminution du tonus inférieur de l'œsophage et la diminution de la réactivité des voies aérodigestives supérieures induites par l'anesthésie générale. Ce risque existe aussi bien à l'induction qu'à la phase de réveil [25]. Il expose à l'inhalation et aux complications respiratoires, d'autant plus que le volume gastrique est supérieur à 50 ml, que le contenu a un pH inférieur à 2,5 ou qu'il comporte des aliments. La vidange gastrique par sonde d'aspiration gastrique avec prise d'air diminue le volume gastrique et soulage le malade, mais favorise le risque de reflux lors de l'induction anesthésique. La prévention repose sur l'utilisation d'un anti-H_2 associé à du citrate de sodium permettant l'alcalinisation immédiate et prolongée du contenu gastrique. Son intérêt, dans cette situation, n'a jamais été démontré. L'intubation trachéale est incontournable même pour les gestes courts afin de minimiser le risque de syndrome de Mendelson. La prévention repose surtout sur une induction anesthésique de type « séquence rapide » associant un hypnotique quel que soit son type à un curare dépolarisant et à une manœuvre de Sellick. Le délai entre l'hypnose et l'intubation doit être le plus court possible. Pour ce faire, l'utilisation d'un curare dépolarisant, succinylcholine, est indispensable. La succinylcholine, à la dose de 1 mg/kg, augmente la pression intragastrique mais augmente également le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage. Entre l'apnée induite par l'hypnotique et la curarisation induite par la succinylcholine, le malade ne doit pas être ventilé afin de minimiser le risque de régurgitation. C'est dire l'importance, renforcée dans cette situation, de la préoxygénation. La dénitrogénation complète du sang est obtenue en faisant ventiler le malade en $FiO_2 = 1$ pendant 3 à 5 minutes ou en lui demandant d'effectuer quatre inspirations maximales en moins de 30 secondes avant l'induction anesthésique. Cette préoxygénation permet, chez le sujet sain, une apnée de 6 à 8 minutes sans que la SpO_2 ne descende au-dessous de 95 %. La manœuvre de Sellick consiste en l'écrasement de l'œsophage contre le rachis cervical par une forte pression sur le cartilage cricoïde. La compression du cartilage thyroïde rend l'intubation plus difficile ; la pression doit donc être exercée sur le cartilage cricoïde. La pression exercée doit être de 4 à 5 kg, soit une pression sur l'aile du nez induisant une douleur supportable. Elle doit être débutée immédiatement avant l'induction anesthésique. Cette technique est efficace même avec la sonde gastrique en place. Elle évite le reflux pharyngé du contenu gastrique. Elle doit être réalisée par une personne exclusivement dédiée à cette technique. Elle ne doit être arrêtée qu'après intubation trachéale, gonflement du ballonnet et vérification de la bonne position de la sonde d'intubation grâce à l'auscultation et au capnographe [25]. Même avec cette technique, l'aspiration trachéale doit être prête et vérifiée. La mise en position proclive ou déclive du patient reste discutée. En cas d'intubation difficile prévisible (Mallampati III–IV, cou court, distance thyromentonnière de moins de 6 cm, extension cervicale limitée, rétrognatisme, etc.), l'intubation sera vigile avec le recours possible d'un fibroscope.

Phase peropératoire : anesthésie

L'entretien de l'anesthésie doit être réalisé avec des médicaments ayant peu d'effets hémodynamiques. Les morphiniques et les benzodiazépines seront préférés aux agents halogénés et aux barbituriques. Mais le choix de l'agent d'induction et de l'agent d'entretien de l'anesthésie est une question d'école et d'expérience personnelle. La curarisation doit être profonde en peropératoire afin de faciliter la chirurgie. Elle doit être maintenue jusqu'à la fermeture car l'iléus et l'œdème digestif rendent ce temps chirurgical difficile. La répétition des curares est réalisée au mieux sous monitorage de la curarisation, la réinjection s'effectuant lorsqu'il existe une réponse au T4. Le monitorage de la curarisation des muscles périphériques sera effectué au niveau du nerf cubital. L'évaluation de la curarisation du diaphragme se fera par le monitorage de l'orbiculaire de l'œil. En cas de choc, la diminution du métabolisme des médicaments impose la diminution de leurs doses.

La fraction inspirée d'oxygène (FiO_2) sera d'au moins 40 % et sera monitorée par un analyseur de gaz et par un oxymètre de pouls.

Les apports hydriques nécessaires pour compenser le jeûne, l'évaporation (125 ml/h), l'exsudation (100 à 200 ml/h) et le troisième secteur sont d'au moins 10 $ml.kg^{-1}.h^{-1}$. Cet apport se fait sous forme de cristalloïdes, classiquement du Ringer-lactate. L'apport important de lactate par le Ringer-lactate chez un patient en état septique peut faire préférer le sérum physiologique, bien qu'aucune étude n'ait démontré sa supériorité dans cette situation [15].

La surveillance de la volémie est fondée sur des critères simples au cours de l'anesthésie générale :

- la fréquence cardiaque est un meilleur marqueur que la pression artérielle ;
- la chute de la $FetCO_2$ (fraction de fin d'expiration en CO_2) alors que la ventilation minute n'est pas modifiée évoque une baisse du débit cardiaque par baisse de la volémie ;
- le débit horaire urinaire ;
- la mesure du *Delta down* [15].

Lorsqu'un malade sous ventilation mécanique est porteur d'un cathéter artériel permettant la mesure continue de la pression artérielle systolique, l'observation de ses variations au cours du cycle respiratoire permet d'éliminer le diagnostic d'hypovolémie si les variations ne dépassent pas 5 mmHg. L'existence de variations systoliques ou d'un *Delta down* de plus de 10 mmHg est en faveur d'un déficit volémique d'au moins 500 ml [16, 39].

Chez les malades dont la fonction cardiaque est altérée, l'utilisation d'une exploration hémodynamique par échocardiographie transœsophagienne ou cathéter artériel pulmonaire (Swan-Ganz) est indispensable.

La lutte contre l'hypothermie repose sur l'utilisation de couvertures chauffantes dès le début de l'intervention et le contrôle systématique de la température par sonde œsophagienne. En cas d'apport liquidien important, le réchauffement des solutés est indispensable. Le bloc opératoire doit être à 20 - 22 °C.

Phase peropératoire : chirurgie

La chirurgie par cœlioscopie peut réduire la durée de la chirurgie, la douleur postopératoire, les durées de séjour hospitalier et de retour à une activité professionnelle, sachant néanmoins que le taux de conversion peropératoire en laparotomie n'est pas nul : 14,3 %. La fréquence des complications infectieuses pulmonaires est beaucoup moins élevée après cœlioscopie qu'après laparotomie : 0 % versus 12,1 %.

L'intérêt du lavage péritonéal abondant est discuté, car il n'a pas clairement démontré un intérêt en termes de survie.

De même, le débridement extensif des fausses membranes et des dépôts fibrinopurulents a été abandonné, n'ayant pas montré de bénéfice en termes de morbidité ou de mortalité. En revanche, il exposait le patient à un risque hémorragique élevé et à un risque de perforation du tube digestif.

Chez les patients les plus graves, les anastomoses digestives et les reconstructions complètes/complexes doivent être différées. Un deuxième geste, à distance, après stabilisation du patient, doit être préféré [37]. Laisser le ventre ouvert semble diminuer la fréquence des sepsis postopératoires [40]. Les réinterventions de principe sont également abandonnées. Les indications de reprise chirurgicale sont à discuter au cas par cas en fonction de l'évolution postopératoire du sepsis après chirurgie et antibiothérapie adaptées.

Mais, en chirurgie, les études randomisées sont peu nombreuses ; leurs qualités méthodologiques sont souvent faibles ; le risque de biais est élevé ; l'ensemble de ces paramètres rend difficile d'établir des recommandations [40]. Les recommandations préconisent un débridement complet des tissus ischémiques, nécrosés, infectés, etc., associé à un lavage abondant et parfois des drainages en plus du traitement de la cause [4, 28]. Des recommandations formalisées d'expert édictées par la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) sur la « prise en charge des infections intra-abdominales » viennent d'être publiées.

Phase postopératoire

Sevrage de la ventilation mécanique

Le sevrage de la ventilation mécanique chez le malade en état septique, hypovolémique et opéré de l'abdomen est difficile. Outre le terrain, certains critères conditionnent le sevrage de la ventilation mécanique. Il est indispensable que le malade soit parfaitement réveillé et décurarisé (rapport T4/T1 supérieur à 70 % ; *head lift test* positif, le malade devant pouvoir soulever sa tête du plan du lit pendant plus de 5 secondes), qu'il soit normotherme et qu'il soit stable au plan hémodynamique sans anomalie biologique majeure. Le risque d'inhalation durant cette période étant plus élevé que lors de l'induction anesthésique, la vidange gastrique par aspiration doit être systématique. L'analgésie doit être de bonne qualité. Ces conditions étant remplies, un test de sevrage de 2 heures sur pièce en T permet de mesurer la fréquence respiratoire et le volume courant moyen (volume expiré par minute, en l/min, divisé par la fréquence respiratoire). Le ratio fréquence respiratoire sur volume courant permet, s'il est inférieur à 105 $c.min^{-1}.l^{-1}$, d'extuber le patient avec un taux faible d'échec [41]. Ce test n'a pas été évalué dans cette situation mais permet de quantifier la polypnée et la respiration superficielle.

Prise en charge respiratoire

La dysfonction diaphragmatique postopératoire étant maximale entre le premier et le troisième jour et pouvant durer 15 jours, l'administration d'oxygène et la surveillance par oxymètre de pouls sont indispensables durant les premiers jours postopératoires. En postopératoire, la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) est diminuée de 30 %. Le volume courant (Vt) est diminué de 30 % et la fréquence respiratoire (FR) est augmentée. La ventilation minute (VE) et la pression partielle artérielle en gaz carbonique ($PaCO_2$) restent inchangés. La différence alvéolo-artérielle en oxygène ($PAaO_2$) est diminuée de 30 % et est proportionnelle à la baisse de la CRF. Les modifications des volumes pulmonaires induites lors de la chirurgie digestive sont responsables des complications respiratoires postopératoires. Chez ces malades, l'encombrement bronchique et les atélectasies sont des complications fréquentes. Elles doivent être prévenues par une kinésithérapie respiratoire débutée précocement. Afin de faciliter celle-ci, une attention particulière sera portée à l'analgésie. Les facteurs de risque de ces complications respiratoires sont : un âge supérieur à 60 ans, une obésité avec un poids de plus de 20 % du poids idéal, une intoxication tabagique supérieure à 20 paquets-année et une pathologie bronchopulmonaire préexistante. La survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est fréquente lors des péritonites sans que l'on sache clairement pourquoi le poumon est un organe cible. Près d'un patient sur deux nécessite une ventilation mécanique en postopératoire [42]. Pour tout malade septique, les modalités de sédation, les critères de curarisation, les modalités de réglage du ventilateur sont bien précisés [38].

Apports hydroélectrolytiques

Des apports importants doivent être poursuivis en postopératoire. L'apport hydrique sera de 35 à 40 $ml.kg^{-1}.j^{-1}$, l'apport sodé de 1,5 à 2,5 $mmol.kg^{-1}.j^{-1}$ et l'apport potassique de 1 à 2 $mmol.kg^{-1}.j^{-1}$. Toutes les pertes digestives devront être compensées. La composition de la compensation dépend du site des pertes digestives (gastrique, biliopancréatique, grêle, côlon). Ces apports visent à corriger la volémie et à maintenir une diurèse satisfaisante. Ils sont associés à une rétention hydrosodée de 12,5 litres en 48 heures essentiellement localisée dans l'abdomen [43, 44].

Nutrition

Le catabolisme de ces patients est dû au sepsis, à la chirurgie et, éventuellement, à la maladie causale (cancer, etc.). Il est considérable. En 21 jours, la perte protéique atteint 1,2 kg, soit 13 % de la masse protéique totale [44]. L'objectif de la nutrition est de réduire ce catabolisme pour minimiser les complications postopératoires et de réduire la durée de séjour hospitalier. Le bénéfice n'existe que si la nutrition est poursuivie au moins 7 jours [45]. Dans cette pathologie d'urgence, elle ne peut être réalisée qu'en postopératoire. Les indications sont limitées aux patients dénutris (perte de poids de plus de 10 % en moins de 6 mois, perte de poids de plus de 5 % en moins de 3 mois, albuminémie inférieure à 35 g/l), aux patients dont les apports prévisibles, au-delà de la première semaine, seront inférieurs à 60 % des besoins métaboliques théoriques ou à ceux ayant des complications postopératoires graves. L'apport calorique glucidolipidique préconisé est de 30 à 35 $Kcal.kg^{-1}.j^{-1}$. Il doit être composé à 50 à 70 % par les glucides. Les apports glucidiques seront donc de 4 à 5 $g.kg^{-1}.j^{-1}$. Les apports lipidiques seront de 1 à 2 $g.kg^{-1}.j^{-1}$. Seuls les solutés lipidiques à 20 % sont recommandés. L'apport azoté préconisé est de 0,25 à 0,30 $g.kg^{-1}.j^{-1}$. La nutrition sera poursuivie jusqu'à ce

que le malade soit capable d'assurer seul plus de 60 % de ses besoins théoriques [45]. La voie entérale est la voie préconisée, mais elle est rarement utilisée dans cette pathologie. Pourtant, les études animales et certaines études humaines montrent une diminution de la morbidité, même avec une suture digestive, lors de l'alimentation entérale par rapport à la nutrition parentérale. Ainsi, dans l'étude de Singh, prospective, randomisée, non aveugle, portant sur 43 patients, la nutrition entérale précoce par jéjunostomie, dès le quatrième jour, positive le bilan azoté et réduit significativement les complications infectieuses [46]. L'apport d'albumine n'est justifiable que si l'albuminémie est inférieure à 25 g/l [15].

Prophylaxie antithrombotique

La prophylaxie antithrombotique sera réalisée en postopératoire après avoir éliminé des troubles de l'hémostase induits par le sepsis ou par le remplissage. La chirurgie digestive est une chirurgie à bas risque. La prophylaxie reposera donc sur une héparine calcique avec deux injections par jour (méthode de Kakkar) ou sur une héparine de bas poids moléculaire avec un dosage faible et une injection par jour. Seule l'existence d'un cancer ou d'une pathologie préexistante justifie une prophylaxie lourde.

Surveillance évolutive

Le calcul quotidien des scores de gravité permet d'évaluer l'évolution et le pronostic. L'augmentation du score APACHE II à J3 et J7 par rapport à sa valeur préopératoire est associée à une mortalité de 92 % [32]. La persistance d'une procalcitonine élevée (> 10 mg/l) pendant au moins 2 jours est un facteur prédictif d'évolution défavorable, de développement d'une défaillance multiviscérale et de décès. La valeur prédictive négative est bonne mais la valeur prédictive positive est très faible pour prédire le décès ou la persistance d'un sepsis intra-abdominal [42]. Dans une méta-analyse, l'apport de la procalcitonine est bon, avec une sensibilité et une spécificité autour de 80 %. La procalcitonine fait mieux que la CRP (protéine C réactive). Le *cutoff* utilisé dans les études varie de 0,6 à 5 ng/ml [47].

Le plus souvent, seule la persistance ou l'apparition de défaillances viscérales indique que l'infection n'est pas contrôlée [21]. Dans ce cas, les relaparotomies à la demande ont une moindre morbidité que les relaparotomies systématiques : 39 contre 68 %, même si elles ne diminuent pas de façon significative la mortalité : 13 contre 21 % [48]. Il n'y a pas de critère pertinent permettant de poser l'indication d'une reprise chirurgicale. Le seul élément d'orientation est la persistance ou l'aggravation des défaillances d'organe [49].

Antibiothérapie

Mise en route de l'antibiothérapie

L'antibiothérapie doit être débutée dès que le diagnostic est posé car elle conditionne le pronostic [11]. Il existe une relation linéaire entre le délai de l'antibiothérapie et la mortalité [50]. Elle doit donc être débutée dès la phase préopératoire. À cette phase, l'antibiothérapie est le plus souvent empirique. Elle repose sur la connaissance des germes en cause en fonction du site anatomique de la péritonite. En effet, selon la localisation sur le tube digestif, la concentration et la répartition des germes varient considérablement. Le nombre et le type de germes augmentent progressivement de l'estomac au côlon. Néanmoins, les germes retrouvés dans le péritoine diffèrent en type et en fréquence des germes présents dans le tube digestif [2]. Cette discordance peut s'expliquer soit par les mécanismes de défense du péritoine, soit par les difficultés microbiologiques de leur mise en évidence (anaérobies stricts), soit par les caractéristiques de croissance, d'adhérence et de virulence de certains germes [3]. Cette discordance pose le problème de l'intérêt et de la validité des prélèvements bactériologiques péritonéaux. En pratique, les germes le plus souvent retrouvés sont, pour les aérobies : *Escherichia coli*, les streptocoques et les autres entérobactéries ; pour les anaérobies : *Bacteroides* du groupe *fragilis*, *Bacteroides* non *fragilis* (*ovatus, vulgatus, thetaiotamicron*) *Peptostreptococcus* et *Clostridium* sp. [21, 51–53]. Dans plus de 50 % des cas, la flore est polymicrobienne [2, 53]. La fréquence des infections à cocci à Gram positif et à levures augmente [3]. La flore microbiologique retrouvée dans les prélèvements péritonéaux n'est pas un facteur pronostique indépendant [3].

De même, le profil de résistance des germes varie considérablement selon l'origine du malade : domicile–communautaire ou hôpital–nosocomial. Le malade doit être considéré comme nosocomial s'il a récemment reçu une antibiothérapie ou s'il a été récemment hospitalisé. En effet, des études ont montré que les modifications de la flore digestive, de la répartition des germes et de leurs sensibilités aux antibiotiques, induites par une antibiothérapie ou l'hospitalisation, persistent durant de nombreux mois. Ainsi, l'étude de Pedersen démontre, pour les bactériémies, que la résistance aux antibiotiques est deux fois plus fréquente si

le malade a eu une antibiothérapie dans les 3 mois précédents. L'*odds ratio* est de 3,4 si le malade a reçu deux antibiotiques ou plus [54].

L'antibiothérapie doit couvrir l'ensemble des germes pathogènes. En effet, une antibiothérapie « incomplète » ou « inadéquate », soit pour des raisons de spectre, soit pour des raisons de résistance, augmente le nombre d'échecs thérapeutiques des patients [11, 51, 55]. Mais l'étude de Christou comparant céfoxitine 2 g/6 h et imipénème 500 mg/6 h ne rapporte pas de différence d'échec thérapeutique ou de décès [51]. Pourtant, la sensibilité des germes retrouvés à ces antibiotiques est différente, mais les auteurs ne précisent pas si ces différences sont statistiquement significatives.

L'antibiothérapie peut être guidée par le contexte et les données anamnestiques. Le calcul du score d'APACHE II peut guider l'antibiothérapie. Un score supérieur ou égal à 15 est associé à une fréquence inhabituelle de certains germes : 42 % de *Candida* sp., 31 % d'*Enterococcus species*, 21 % d'*Enterobacter* sp. et 21 % de *Staphylococcus epidermidis* [32].

Chez les patients d'origine communautaire, il est habituellement recommandé l'association céphalosporine de troisième génération ou apparenté (uréidopénicilline ou carboxypénicilline) + imidazolé ou pénicilline + inhibiteur des β-lactamases ou quinolone + imidazolé [30]. L'imidazolé est remplaçable par la clindamycine. Dans beaucoup d'études, le traitement de référence reste l'association aminoside + clindamycine, bien que cette association soit peu utilisée en France. Les études récentes sont des études d'équivalence et concernent l'imipénème, l'association pipéracilline + tazobactam, l'ertapénem et la tigécycline.

Certains de ces antibiotiques, en particulier les β-lactamines, induisent, in vitro et chez l'animal, selon le germe, la production de cytokines ou d'endotoxines. Mais la pertinence clinique de cet effet n'a jamais été clairement démontrée [56].

La base Cochrane a réalisé en 2006 une méta-analyse de toutes les études randomisées, publiées entre 1966 et 2004, comparant différentes associations d'antibiotiques dans le traitement des péritonites secondaires, à l'exclusion des péritonites d'origine gynécologique ou appendiculaire. Aucun régime d'antibiotique n'a démontré de supériorité en termes de mortalité globale ou de mortalité directement liée à la péritonite. L'utilisation d'aminoside n'est pas associée à une morbidité supérieure, probablement du fait d'une sélection des patients et du monitorage des dosages sanguins. Les auteurs recommandent d'utiliser les antibiotiques en fonction de choix locaux (protocoles, procédures opérationnelles standardisées, etc.), de leur facilité d'utilisation (injection unique), de la possibilité d'un relais par la forme orale et de leurs coûts. En raison de l'hétérogénéité des études, la méta-analyse de Cochrane n'est pas en mesure de donner des recommandations sur les doses d'antibiotiques à administrer et sur la durée de l'antibiothérapie [57].

En pratique, l'antibiothérapie initiale doit couvrir tous les germes potentiels et donc être à large spectre, surtout dans les formes sévères où une antibiothérapie inadaptée expose à une surmortalité [28]. Néanmoins, à H48–H72, en fonction des données microbiologiques, une désescalade thérapeutique s'impose et la durée maximale de traitement ne doit pas dépasser 5 à 7 jours. Les doses d'antibiotiques doivent être augmentées pour tenir compte de l'augmentation du volume de distribution et des dosages réalisés en cas d'insuffisance rénale [11].

La prise en compte initiale d'*Enterococcus* sp. pour le choix de l'antibiothérapie reste controversée [58]. De nombreuses études cliniques ont démontré que l'absence d'antibiothérapie sur l'entérocoque n'augmentait pas la mortalité. Néanmoins, dans les études animales, l'absence d'antibiothérapie sur l'entérocoque est associée à une augmentation importante du nombre d'abcès postopératoires. Les entérocoques semblent être des copathogènes en synergie avec *E. coli* ou *Bacteroides* sp. [58, 59]. De plus, l'incidence des infections nosocomiales à entérocoque augmente ainsi que la gravité des patients pris en charge. Dans certaines études, l'existence d'un entérocoque dans la bactériologie péritonéale est un facteur indépendant d'échec thérapeutique : 28 % contre 14 % en son absence ($p < 0{,}01$) [59]. Les facteurs de risque d'infection intra-abdominale à entérocoques sont : le score APACHE II, l'âge, la durée de séjour à l'hôpital, les infections postopératoires et le site colique, biliaire ou grêlique. En revanche, l'antibiothérapie initiale, qu'elle soit ou non efficace sur les entérocoques, ne modifie pas la survie des patients [59].

Le traitement antifongique reste très discuté en l'absence de données concordantes dans la littérature. *Candida* sp. est retrouvé fréquemment dans les péritonites d'origine sus-mésocolique, essentiellement gastroduodénale, et dans les péritonites postopératoires ou nosocomiales. Une réunion d'experts préconise de n'utiliser initialement, donc empiriquement, un antifongique que chez les patients à risque : cancer, retard diagnostique, choc, immunodéprimé, reprise chirurgicale, cirrhose, pancréatite ou caractère nosocomial de la péritonite. De plus, la découverte, en culture, de champignons justifie, selon eux, un traitement systématique. L'antifongique de référence est le fluconazole à la dose de 12 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ en deux fois par jour si la fonction rénale est normale. L'amphotéricine B est réservée aux *Candida* non *albicans* et autres champignons, et aux malades en état de choc ou dont le pronostic vital est en jeu. En l'absence de ces signes de gravité, la plus faible toxicité du fluconazole par rapport à l'amphotéricine B doit le faire préférer,

même si son efficacité sur la mortalité n'est pas supérieure. De nouvelles molécules sont apparues ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les infections invasives à levures, et en particulier à *Candida*. Leur intérêt principal est d'avoir un spectre large et une excellente tolérance clinique. Leur inconvénient est un coût souvent très élevé. La micafungine peut être utilisée dans cette indication [60]. Les dernières recommandations sont de traiter s'il existe des levures à l'examen direct du prélèvement peropératoire ou en cas de reprise chirurgicale par du fluconazole. Les échinocandines sont réservées aux malades de réanimation, en défaillances multiviscérales ou ayant déjà reçu des azolés [61]. La surveillance au décours d'une infection à levures doit être d'au moins 3 mois. Elle comporte la recherche de localisations rénale, hépatique, splénique, cardiaque, ophtalmologique, etc., par les examens appropriés.

Réadaptation de l'antibiothérapie

La réadaptation de l'antibiothérapie selon les résultats bactériologiques ne modifie pas le pronostic des patients [52, 55]. En revanche, une modification secondaire d'une antibiothérapie inadaptée aux germes retrouvés et à leur sensibilité semble augmenter la morbidité et la mortalité [55]. En pratique courante, l'adaptation de l'antibiothérapie aux résultats bactériologiques n'est réalisée que chez 12 % des malades ayant eu un prélèvement bactériologique. De plus, cette modification n'est adaptée que dans 29 % (2/7) des cas [52]. Ces données sont conformes à la pratique quotidienne. Les délais nécessaires pour identifier tous les germes, en particulier les anaérobies, et tester leurs sensibilités aux antibiotiques sont souvent supérieurs à la durée de l'antibiothérapie. L'intérêt des prélèvements bactériologiques semble donc limité aux situations où les germes ou leur sensibilité aux antibiotiques sont inhabituels : péritonite postopératoire, péritonite nosocomiale, antibiothérapie préalable, malade immunodéprimé, etc.

Il semble que le « pari » antibiotique initial soit essentiel pour le pronostic du patient [21, 55, 62]. Dans l'étude de Koperna, 71 % des patients ont une antibiothérapie inadéquate ; ce pourcentage monte à 94 % chez ceux qui vont décéder (p=0,04) [21]. Dans l'étude de Mosdell, une antibiothérapie adaptée d'emblée diminue la morbidité sans modifier la mortalité [55]. Dans l'étude de Montravers portant sur 100 patients ayant une péritonite postopératoire, la réadaptation secondaire, alors que l'antibiothérapie initiale était inadéquate, est associée à une morbidité et une mortalité significativement plus élevées que si l'antibiothérapie initiale était adaptée [62]. Cette réadaptation secondaire n'améliore pas le pronostic [55].

Choix de l'antibiothérapie

L'objectif de l'antibiothérapie est de « couvrir » d'emblée tous les germes responsables de la péritonite. Il faut donc connaître la flore digestive et sa concentration selon les sites. En pratique, les germes les plus fréquemment retrouvés sont *E. coli* et le groupe des *Bacteroides fragilis*. *E. coli* communautaire sécrète une pénicillinase dans 30 à 50 % des cas. Il est presque constamment sensible aux céphalosporines de troisième génération, aux quinolones, aux aminosides, et souvent sensible aux associations pénicillines–inhibiteur des β-lactamases. *Bacteroides fragilis* communautaire sécrète presque constamment une pénicillinase. Il est presque constamment sensible aux imidazolés et aux associations pénicillines–inhibiteur des β-lactamases. Une association d'antibiotiques permet de contourner ces difficultés. Ainsi, dans l'étude de Montravers portant sur des péritonites postopératoires, l'antibiothérapie est inadéquate dans 100 % des cas lorsqu'on utilise une monothérapie, dans 56 % des cas lorsqu'on utilise une bithérapie et dans 33 % des cas lorsqu'on utilise une trithérapie [62]. Dans l'étude descriptive de Mosdell, une trithérapie diminue significativement les abcès de paroi, les abcès profonds et le nombre total de complications par rapport à une bithérapie, mais pas par rapport à une monothérapie [55]. Si la β-lactamine utilisée est à large spectre et donc efficace sur les entérobactéries, la nécessité d'un aminoside n'est pas claire [53].

Aucun antibiotique n'a démontré sa supériorité. Les études publiées ou réalisées dans le cadre de l'AMM visent seulement à prouver l'égalité des traitements. Ainsi, dans une étude prospective, randomisée, non aveugle, Jaccard retrouve une efficacité strictement comparable entre imipénème–cilastatine et pipéracilline–tazobactam dans les péritonites communautaires [53]. Les études retrouvant une différence comparent des antibiotiques dont le spectre et le pourcentage de germes résistants ne sont pas identiques [51]. Certaines études visent à démontrer des différences de coût importantes pour une efficacité similaire. L'étude de Messick compare ampicilline–sulbactam à céfoxitine en termes d'efficacité et de coût. Le coût de l'antibiothérapie par ampicilline–sulbactam est plus faible ainsi que la fréquence des complications (chaque malade traité par ampicilline–sulbactam coûte 425 dollars de moins que s'il avait été traité par céfoxitine) [63].

Dans la pratique, chaque service doit mettre en place un « protocole d'antibiothérapie curative » écrit, précisant le choix des molécules, leurs doses, leurs durées en fonction de critères scientifiques et économiques [57].

Durée de l'antibiothérapie

Aucune étude ne permet de préciser la durée nécessaire de l'antibiothérapie. Les recommandations préconisent une durée de 5 à 7 jours, mais variant selon la sévérité du tableau initial et le terrain du malade [2, 7, 11]. Ainsi, on peut raccourcir à 24 à 48 heures la durée d'antibiothérapie des appendicites et cholécystites, et augmenter la durée chez les malades immunodéprimés ou ayant une défaillance viscérale initiale. La persistance de signes de sepsis au-delà de 3 à 5 jours doit plutôt inciter à rechercher une complication qu'à poursuivre l'antibiothérapie.

Certaines études montrent un intérêt à la surveillance répétée de la procalcitonine (PCT) pour guider la durée d'antibiothérapie. L'étude de Huang recommande un dosage répété à J1, 3, 5, 7 au moins. Des seuils de PCT sont retenus pour débuter (≥ 0,5 µg/l) ou arrêter (≤ 1 µg/l). La PCT n'est pas très discriminante pour débuter une antibiothérapie mais permet de réduire nettement la durée d'antibiothérapie (de 6,1 à 3,4 jours) sans changer la mortalité [64]. Chez des patients de réanimation ayant un sepsis grave sans foyer infectieux évident, la PCT ne permet pas de guider le choix ou la durée de l'antibiothérapie [65]. En fait, chez les malades graves, la PCT est souvent élevée et ne permet donc pas de décider de la mise en route d'une antibiothérapie. Son intérêt serait de guider l'arrêt de l'antibiothérapie.

Prise en charge hémodynamique

La défaillance hémodynamique est fréquente : près de 40 % des patients [42]. De nombreuses recommandations, en particulier françaises, permettent de suivre un schéma pour l'utilisation du remplissage puis des catécholamines [66, 67]. L'expansion volémique avec des cristalloïdes, en particulier hypertoniques, a un effet immunomodulateur en augmentant la phagocytose des cellules péritonéales et en diminuant la production de radicaux libres [13].

Chez l'animal, l'utilisation intrapéritonéale de la protéine C activée réduit l'inflammation locale et générale et réduit la mortalité. Chez l'homme, dans le choc septique sévère, la protéine C activée a montré une diminution du risque relatif de mortalité de 19,4 % [68]. Dans des analyses de sous-groupes réalisées a posteriori, les malades ayant un sepsis intra-abdominal semblent avoir un bénéfice encore plus important. Mais le risque hémorragique important, démontré dans les études récentes, a fait retirer du marché la molécule.

Les données scientifiques pour utiliser des facteurs de croissance, en particulier le GM-CSF, sont encore insuffisantes.

Conclusion

La prise en charge des péritonites est une urgence multidisciplinaire où l'anesthésiste-réanimateur est particulièrement impliqué. L'évaluation préopératoire de l'hypovolémie et sa correction ainsi qu'une antibiothérapie raisonnée sont des éléments clés du pronostic. Le risque d'inhalation est important et justifie une attitude spécifique lors de l'induction anesthésique. En peropératoire, la surveillance de la volémie et du retentissement du sepsis est essentielle. La phase postopératoire requiert des précautions particulières pendant plusieurs jours. Malgré ces mesures diagnostiques et thérapeutiques, la mortalité est élevée, mais la morbidité à distance est faible.

Références

[1] Nyström P.O., Bax R., Dellinger E.P., et al. Proposed definitions for diagnosis, severity scoring, stratification and outcome for trials on intraabdominal infections. *World J Surgery.* 1990;14:148–158.

[2] Berger D., Buttenschoen K. Management of abdominal sepsis. *Langenbeck's Arch Surg.* 1998;383:35–43.

[3] Farthmann E.H., Schöffel U. Epidemiology and pathophysiology of intraabdominal infections. *Infection.* 1998;26:329–334.

[4] Marshall J.C., Innes M. Intensive care unit management of intra-abdominal infection. *Crit Care Med.* 2003;31:2228–2237.

[5] Meakins J.L., Solomkin J.S., Allo M.D., et al. A proposed classification of intra-abdominal infections. Stratification of etiology and risk for future therapeutic trials. *Arch Surg.* 1984;119:1372–1378.

[6] Chakma S.M., Singh R.L., Parmekar M.V., et al. Spectrum of perforation peritonitis. *J Clin Diagn Res.* 2013;13:2518–2520.

[7] Johnson C.C., Baldessarre J., Levison M.E. Peritonitis : update on physiopathology, clinical manifestations, and management. *Clin Infect Dis.* 1997;24:1035–1047.
[8] Hamilton G., Hofbauer S., Hamilton B. Endotoxin, TNF-alpha, Interleukin-6 and parameters of the cellular immune system in patients with intraabdominal sepsis. *Scand J Infec Dis.* 1992;24:361–368.
[9] McLauchlan G.J., Anderson I.D., Grant I.S., et al. Outcome of patients with abdominal sepsis treated in an intensive care unit. *Brit J Surg.* 1995;82:524–529.
[10] Hall J.C., Heel K.A., Papadimitriou J.M., et al. The pathobiology of peritonitis. *Gastroenterology.* 1998;114:185–196.
[11] Sartelli M., Catena F., Di Saviero S., et al. Current concept of abdominal sepsis : WSES position paper. *World J Emerg Surg.* 2014;9:22.
[12] Moine P. Physiopathologie du péritoine lors de l'inflammation. In: *SFAR conférences d'actualisation.* Paris: Elsevier; 2004:355–362.
[13] Chen L.W., Huang H.L., Lee I.T., et al. Hypertonic saline enhances host defense to bacterial challenge by augmenting Toll-like receptors. *Crit Care Med.* 2006;34:1758–1768.
[14] Lentschener C. Péritonites : prise en charge per et postopératoire. *Med Mal Infect.* 1995;25:100–111 (Spécial).
[15] *Recommandations pour la pratique clinique : remplissage vasculaire au cours des hypovolémies relatives ou absolues.* In: Paris: ANDEM; 1997:13–26.
[16] Teboul J.L., et le groupe d'experts de la SRLF. Recommandations d'expert de la SRLF. Indicateurs du remplissage vasculaire au cours de l'insuffisance circulatoire. *Réanimation.* 2004;13:255–263.
[17] Annane D., Siami S., Jaber S., et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock. The CRISTAL randomized study. *JAMA.* 2013;310:1809–1817.
[18] Capellier G., Boillot A., Rontes O., et al. Défaillance vasculaire du sepsis. In: *Conférences d'actualisation 1997, 39e Congrès national d'anesthésie et de réanimation.* Paris: Elsevier; 1997:399–415.
[19] Utilisation des catécholamines au cours du choc septique. In: *Rean Urg.* Conférence de Consensus de la SRLF, Lille, 13 juin 1996; 441–532. 1996;5.
[20] Annane D., Vignon V., Renault A., et al. Norepinephrine plus dobutamine verus epinephrine alone for the management of septic shock : a randomised trial. *Lancet.* 2007;370:676–684.
[21] Koperna T., Schulz F. Prognosis and treatment of peritonitis. Do we need new scoring systems ? *Arch Surg.* 1996;131:180–186.
[22] Pacelli F., Doglietto G.B., Alfieri S., et al. Prognosis in intra-abdominal infections. *Arch Surg.* 1996;131:641–645.
[23] Jones A.E., Puskarich M.A. The surviving sepsis compaign guidelines 2012: update for emergency physicians. *Ann Emerg Med.* 2014;63:35–47.
[24] Ohmann C. Prognostic scores and design in clinical studies. *Infection.* 1998;26:342–344.
[25] Gibbs C.P., Modell J.H. Inhalation du contenu gastrique : physiopathologie, prévention et prise en charge. In: Miller R.D., ed. *Anesthésie.* Paris: Flammarion; 1996:1437–1464.
[26] Troché G. Pronostic des péritonites. *Med Mal Infect.* 1995;25:20–37 (Spécial).
[27] Schein M., Saadia R., Freinkel Z., et al. Aggressive treatment of severe diffuse peritonitis : a prospective study. *Brit J Surg.* 1988;75:173–176.
[28] *Prise en charge des péritonites communautaires.* In: Conférence de consensus de la SFAR 2000; Paris: ANDEM; 2000.
[29] Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., et al. A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818–829.
[30] Wittmann D.H., Schein M., Condon R.E. Management of secondary peritonitis. *Ann Surg.* 1996;224:10–18.
[31] Holzheimer R.G., Muhrer K.H., L'Allemand N., et al. Intraabdominal infections : classification, mortality, scoring and pathophysiology. *Infection.* 1991;19:447–452.
[32] Sawyer R.G., Rosenlof L.K., Adams R.B., et al. Peritonitis into the 1990s : changing pathogens and changing strategies in the critically ill. *Amer Surg.* 1992;58:82–87.
[33] Bohnen J.M.A., Mustard R.A., Oxholm S.E., et al. APACHE II score and abdominal sepsis. A prospective study. *Arch Surg.* 1988;123:225–229.
[34] Wacha H., Linder M.M., Feldmann U., et al. Mannheim peritonitis index-prediction of risk of death from peritonitis : construction of a statistical and validation of an empirically based index. *Theor Surg.* 1987;1:169–177.
[35] Van Laarhoven C.J.H.M., Hoofwijk A.G.M., Van Vroonhoven J.M.V. The Mannheimer peritonitis indpar exemple a valuable method in predicting the outcome of severe peritonitis ? *Neth J Surg.* 1988;40:168–172.

[36] Billing A., Fröhlich D., Schildberg F.W., et al. Prediction of outcome using the Mannheim peritonitis index in 2003 patients. *Brit J Surg.* 1994;81:209–213.
[37] Weber D.G., Bendinelli C., Balogh Z.J. Damage control surgery for abdominal emergencies. *BJS.* 2014;344:e109–e118.
[38] Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165–228.
[39] Duranteau J., Teboul J.L., Descorps Declère A. Appréciation de la volémie. In: *Communications scientifiques 1996.* Kremlin-Bicètre: Mapar; 1996:585–598.
[40] Banghu H., Singh P., Lundy J., et al. Systemic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing primary vs delayed primary skin closure in contaminated and dirty abdominal incisions. *JAMA.* 2013;148:779–786.
[41] Yan K., Tobin M.J. A prospective study of indexes predicting outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 1991;324:1445–1450.
[42] Rau B.M., Frigerio I., Büchler M.W., et al. Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis. A prospective, international multicenter stury. *Arch Surg.* 2007;142:137–142.
[43] Wilmore D.W. Does loss of body protein determine outcome in patients who are critically ill ? *Ann Surg.* 1998;228:143–145.
[44] Plank L.D., Connolly A.B., Hill G.L. Sequential changes in the metabolic response in severely septic patients during the first 23 days after the onset of peritonitis. *Ann Surg.* 1998;228:146–158.
[45] Conférence de Consensus. Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte. Recommandations du jury (texte long). *Nutr Clin Metabol.* 1995;9(Suppl 1):13–22.
[46] Singh G., Ram R.P., Khanna S.K. Early postoperative enteral feeding in patients with nontraumatic perforation and peritonitis. *J Amer Coll Surg.* 1998;187:142–146.
[47] Uzzan B., Cohen R., Nicolas P., et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critical ill adults after surgery or trauma : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006;34:1996–2003.
[48] Hau T., Ohmann C., Wolmerschaüser A., et al. Planned relaparotomy vs relaparotomy on demand in the treatment of intra-abdominal infections. *Arch Surg.* 1995;130:1193–1197.
[49] van Ruler O., Lamme B., Gouma D.J., et al. Variables associated with positive findings at relaparotomy in patients with secondary peritonitis. *Crit Care Med.* 2007;35:468–476.
[50] Ferrer R., Martin-Loeches I., Phillips G., et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour : results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014;42:1749–1755.
[51] Christou N.V., Turgeon P., Wassef R., et al. and the Canadian intra-abdominal infection study group. Management of intra-abdominal infections. The case for intraoperative cultures and comprehensive broad-spectrum antibiotic coverage. *Arch Surg.* 1996;131:1193–1201.
[52] Mosdell D.M., Morris D.M., Fry D.E. Peritoneal cultures and antibiotic therapy in pediatric perforated peritonitis. *Amer J Surg.* 1994;167:313–316.
[53] Jaccard C., Troillet N., Harbarth S., et al. Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:2966–2972.
[54] Pedersen G., Schønheyder H.C., Steffensen F.H., et al. Risk of resistance related to antibiotic use before admission in patients with community-acquired bacteraemia. *J Antimicrobial Chemother.* 1999;43:119–126.
[55] Mosdell D.M., Morris D.M., Voltura A., et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg.* 1991;214:543–549.
[56] Holzheimer R.G. The significance of endotoxin release in experimental and clinical sepsis in surgical patients-Evidence for antibiotic-induced endotoxin release ? *Infection.* 1998;26:77–84.
[57] Wong P.F., Gilliam A.D., Kumar S., et al. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2: CD004539.
[58] Jett B.D., Huycke M.M., Gilmore M.S. Virulence of Enterococci. *Clin Microbiol Rev.* 1994;4:462–478.
[59] Burnett R.J., Haverstock D.C., Patchen Dellinger E., et al. Definition of the role of enterococcus in intra-abdominal infection : Analysis of a prospective randomized trial. *Surgery.* 1995;118:716–723.
[60] de la Torre P., Reboli A.C. Micafungin : an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evidence.* 2014;344:27–39.
[61] Bassetti M., Marchetti M., Chakrabarti A., et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis : result from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med.* 2013;39:2092–2106.

[62] Montravers P., Gauzit R., Muller C., et al. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis.* 1996;23:486–494.
[63] Messick C.R., Mamdani M., McNicholl I.R., et al. Pharmacoeconomic analysis of ampicillin-sulbactam versus cefoxitin in the treatment of intraabdominal infections. *Pharmacotherapy.* 1998;18:175–183.
[64] Huang T.S., Huang S.S., Shyu Y.C., et al. A procalcitonin-based algorithm based to guide antibiotic therapy in secondary peritonitis following emergency surgery : a prospective study with propensity score matching analysis. *Plos One.* 2014;34: e90539.
[65] Annane D., Maxime V., Faller J.P., et al. Procalcitonin level to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis : a randomised controlled study. *BMJ.* 2013;3: e002186.
[66] Rotero R.M., Nguyen H.B., Huang D.T., et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited. Concepts, controversies and contemporary findings. *Chest.* 2006;130:1579–1595.
[67] *Prise en charge hémodynamique du sepsis sévère (nouveau-né exclu).* In: Conférence de Consensus commune SFAR-SRLF; 13 octobre 2005. texte court http://www.sfar.org/s/IMG/pdf/pechemodsepsisccons.pdf.
[68] Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F., et al. For the recombinant human activated protein C worldwide evaluation in severe sepsis (PROWESS) study group. Efficacity and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344:699–709.

CHAPITRE 248

Œsophagites

B. Garo†; J.-B. Nousbaum; A. Renault; J.-M. Boles

Parmi les complications digestives de la réanimation, les ulcérations digestives, dites de stress, ont été pendant longtemps une préoccupation en raison de leur risque hémorragique aggravant la morbidité et la mortalité. Les lésions gastroduodénales aiguës étaient les plus connues et responsables d'hémorragies digestives chez 10 à 20 % des patients en l'absence de traitement préventif. Les œsophagites étaient plus rarement décrites, mais pouvaient être à l'origine d'hémorragies récidivantes parfois abondantes, voire de sténoses secondaires [1–4]. Toutefois, les hémorragies sévères rapportées à des ulcérations digestives de stress sont devenues exceptionnelles en réanimation, ce qui témoigne d'une meilleure prise en charge des malades et d'une meilleure efficacité du traitement des défaillances viscérales organiques.

Définition et diagnostic

La reconnaissance des lésions œsophagiennes est faite par l'examen endoscopique réalisé, à titre systémique, à l'occasion d'une hémorragie extériorisée voire microscopique, plus rarement en raison d'une dysphagie. Les lésions sont classées en stades de gravité croissante selon leur aspect endoscopique ; la classification ancienne de Savary et Miller a surtout décrit les œsophagites par reflux ; d'autres descriptions comme celle de Tytgat semblent plus appropriées pour décrire les lésions les plus fréquemment observées (Tableau 248.1) [5, 6]. La classification de Los Angeles (Tableau 248.1) doit remplacer les deux précédentes en cas de reflux gastro-œsophagien (RGO) [7]. En effet, seules les pertes de substance muqueuses (et non un simple érythème) ont une signification diagnostique dans le RGO [8].

Tableau 248.1

Classification endoscopique des œsophagites.

Grade	Savary-Miller [5]	Tytgat [6]	Grade	Los Angeles [7]
0		**Normal**		
1	Lésions uniques ou multiples, érythémateuses ou érythémato-exsudatives ou érosives superficielles, non confluentes, longitudinales	Érythème, friabilité, sans interruption de la muqueuse	A	Une ou plusieurs lésions muqueuses (perte de substance) de moins de 5 mm
2	Lésions érosives et exsudatives confluentes non circonférentielles	Lésions érosives superficielles, discrètes, rouges, avec ou sans exsudat blanchâtre, longitudinales, sur moins de 10 % des 5 derniers centimètres	B	Une ou plusieurs lésions muqueuses (perte de substance) de plus de 5 mm, ne s'étendant pas entre les sommets de deux plis muqueux adjacents
3	Lésions érosives et exsudatives circonférentielles avec infiltration pariétale, sans sténose	Lésions érosives confluentes, non circonférentielles sur moins de 50 % des 5 derniers centimètres	C	Une ou plusieurs lésions muqueuses se prolongeant en continuité entre les sommets de deux ou plusieurs plis muqueux, mais qui occupent moins de 75 % de la circonférence
4	Lésions chroniques : ulcère, fibrose pariétale, sténose, brachy-œsophage, cicatrice épithéliale, métaplasie de Barrett	Lésions érosives circonférentielles ou exsudatives, lésions exsudatives jonctionnelles	D	Une ou plusieurs lésions muqueuses occupant plus de 75 % de la circonférence
5	–	Ulcération profonde		
6	–	Sténose		

Ces lésions prédominent habituellement au niveau de la portion terminale de l'œsophage, sur les cinq derniers centimètres, mais des lésions suspendues sont parfois observées. Si le diagnostic des formes évoluées est évident, l'appréciation des premiers stades, notamment des lésions érythémateuses, peut être source d'erreurs diagnostiques plus souvent par excès que par défaut. L'intérêt des biopsies est limité au diagnostic différentiel de lésions chroniques d'allure suspecte.

Fréquence des œsophagites en réanimation

L'existence de lésions œsophagiennes chez les malades porteurs d'une sonde œsogastrique était connue depuis plusieurs années, sans que l'on ait de notion précise de leur incidence, car l'examen endoscopique était fait en raison d'une hémorragie digestive ou d'une dysphagie douloureuse apparue après ablation de la sonde œsogastrique. Quelques études prospectives ont évalué l'incidence des œsophagites entre 15 et 60 %, variable selon le contexte pathologique des patients, la gravité et le moment de la fibroscopie par rapport à la date d'admission en réanimation ; l'incidence semble augmenter avec la durée de séjour en réanimation [1–4, 9–12]. Des formes graves d'allure nécrotique sont exceptionnellement décrites [13].

Complications

Le risque immédiat d'une œsophagite est la survenue d'une hémorragie digestive parfois très abondante. Chez des malades qui ont un saignement digestif extériorisé, une œsophagite est présente dans 44 à 90 % des cas et associée à des lésions gastroduodénales dans les deux tiers des cas [1, 3, 10–12]. Dans une étude rétrospective portant sur 810 malades admis sur une période de 2 ans, 34 malades avaient eu une

hématémèse et/ou un méléna ; une œsophagite était présente 21 fois (61 %) et participait à l'hémorragie 11 fois, soit chez 47 % des malades ayant une cause de saignement digestif identifiée ; elle était la seule cause de l'hémorragie 8 fois, soit dans 34 % des étiologies trouvées [3]. Le saignement est souvent peu abondant et nécessite moins de transfusions qu'un saignement d'origine gastrique, ou parfois très important et peut mettre en jeu le pronostic vital. Le risque d'évolution vers une œsophagite sténosante a pratiquement disparu avec l'abandon des sondes gastriques en polychlorure de vinyle.

Physiopathologie

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

La présence d'une œsophagite est traditionnellement imputée à la survenue de RGO acides répétés et l'œsophagite est alors qualifiée de peptique. La constatation d'une œsophagite n'est cependant pas synonyme de RGO ; anatomiquement, une hernie hiatale est souvent associée à un RGO, mais il existe des œsophagites par reflux, sans hernie hiatale [3, 9, 11, 14–16].

Plusieurs mécanismes contribuent à l'apparition d'un RGO et d'une œsophagite [2, 10, 14–17] :

- la diminution permanente ou le relâchement transitoire du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage ;
- les anomalies du péristaltisme œsophagien qui modifient et altèrent la clairance œsophagienne ;
- la diminution de la résistance muqueuse de l'œsophage ;
- le volume et l'agressivité du liquide de reflux, notamment par sa composante acide ;
- enfin, l'augmentation du gradient de pression gastro-œsophagien sous l'effet des contractions gastriques et/ou du retard à l'évacuation gastrique.

En réanimation, plusieurs facteurs, souvent intriqués, favorisent l'apparition d'un RGO par la mise en jeu de ces différents mécanismes [2, 15–18] :

- la position du malade en décubitus dorsal, permanente ou intermittente, expose naturellement au risque de RGO ;
- la présence d'une sonde gastrique contribue potentiellement à l'apparition d'un RGO acide en ouvrant l'angle de His et en altérant le fonctionnement du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) ;
- la ventilation mécanique en pression positive intermittente ou permanente modifie le tonus du SIO et augmente le gradient de pression abdominothoracique. Il en est de même pour les efforts de toux violents à glotte ouverte et les aspirations trachéales ;
- les désordres cliniques et métaboliques, nombreux chez le malade de réanimation, dépriment le tonus du SIO et/ou altèrent le péristaltisme œsophagien : coma, choc, acidose, hypercapnie et hypoxie ;
- de nombreux médicaments utilisés en réanimation peuvent altérer le fonctionnement du SIO ; d'autres sont toxiques pour la muqueuse digestive [18–21] ;
- l'hyperacidité gastrique est fréquente chez les malades de réanimation malgré la nutrition entérale et/ou l'utilisation de médicaments antisécrétoires ;
- enfin, on peut trouver chez ces malades les conditions épidémiologiques traditionnelles du RGO : grand âge, éthylisme, obésité ou bronchopathie chronique obstructive.

La pH-métrie œsophagienne de longue durée est l'examen de référence pour diagnostiquer un RGO. Elle quantifie le pourcentage de temps d'exposition de l'œsophage à un pH inférieur à 4 ; une conférence de consensus a conclu que le seuil de reflux pathologique était de 5 % du temps total des 24 heures [18].

Il est légitime d'incriminer le RGO dans la genèse de l'œsophagite en réanimation, mais peu d'études ont été menées pour en évaluer la fréquence et la gravité. Dans une étude prospective chez 51 malades ventilés mécaniquement et alimentés de façon continue par sonde gastrique, 37 % d'entre eux avaient un RGO pathologique, avec un pourcentage de temps passé à pH inférieur à 4 compris entre 13 et 37 %. Il n'était cependant pas possible d'inférer du RGO acide à une lésion anatomique ; en effet, le pourcentage d'œsophagites n'était pas différent, qu'un RGO soit présent ou pas : 52 % contre 44 % [3].

Malgré l'apport des données pH-métriques, plusieurs problèmes persistent [3, 7, 15, 17, 18, 22] :

- quels sont les critères exacts de RGO pathologique en réanimation ?
- l'hypothèse d'un reflux alcalin, dont l'agressivité sur la muqueuse œsophagienne est établie, doit être évoquée ;
- le RGO acide peut exister sans qu'il y ait d'œsophagite ; cela confirme les discordances entre pH-métrie et endoscopie et fait s'interroger sur le niveau de résistance propre de la muqueuse œsophagienne au reflux ;
- enfin, il existe des œsophagites sans reflux.

Sonde gastrique

La sonde gastrique crée les conditions théoriques du RGO, d'une part en favorisant la béance cardiale et d'autre part en déprimant le tonus du SIO. De plus, elle modifie le péristaltisme gastrique et ralentit l'évacuation gastrique. Des études expérimentales chez l'animal avaient démontré que trois facteurs présents simultanément favorisaient les ulcérations œsogastriques : le décubitus, la sonde gastrique et l'existence d'une balance azotée négative ; les lésions n'apparaissaient pas lorsque la sonde gastrique était remplacée par une gastrostomie et lorsque la balance azotée était équilibrée par une hyperalimentation. Le rôle mécanique de la sonde n'est donc pas exclusif. En outre, on ne connaît pas exactement les rôles respectifs du matériau de la sonde et de son calibre. Depuis plusieurs années, les sondes en polychlorure de vinyle ont été remplacées par des sondes en polyuréthanne ou en silicone, mais aucune étude prospective n'a documenté le bénéfice clinique de l'utilisation de l'une par rapport à l'autre. Une étude récente n'a pas démontré le bénéfice de la gastrostomie précoce par rapport à la sonde nasogastrique quant au risque de survenue de RGO et d'œsophagite [22].

Infection

Le séjour en réanimation est une situation à risque de colonisation bactérienne du tube digestif. L'alimentation entérale, les traitements antisécrétoires et la stase gastrique favorisent la prolifération de cocci à Gram positif et de bacilles à Gram négatif et de *Candida albicans*, micro-organismes responsables de pneumopathies nosocomiales. La persistance d'un pH gastrique inférieur à 4, malgré un traitement anti-acide ou antisécrétoire, est un témoin d'un état septique grave.

Une infection locale, notamment à *Candida*, herpèsvirus, cytomégalovirus ou bacille à Gram négatif, peut favoriser l'apparition d'une œsophagite comme cela est documenté chez les immunodéprimés ou chez certains patients en période postopératoire. L'interprétation de telles données microbiologiques au niveau de l'œsophage du malade de réanimation est, cependant, sujette à caution et seuls devraient être pris en compte des stigmates d'infection intracellulaire.

La place d'une infection systémique mérite d'être discutée. Dans une étude prospective portant sur 65 malades, la fréquence de l'œsophagite à l'admission en réanimation n'était pas différente, qu'une infection grave fût présente ou pas, mais les lésions étaient plus sévères chez les malades infectés. Après 10 jours de ventilation mécanique et d'alimentation continue par sonde, le nombre d'œsophagites était significativement plus important chez les malades dont l'infection initiale était mal contrôlée ou qui avaient une infection nosocomiale [3].

En dehors de la ventilation mécanique et de la sonde gastrique, aucun des facteurs étiologiques de l'œsophagite n'est véritablement prédominant et ne peut être incriminé de façon univoque chez tous les malades. Il s'agit plutôt d'une conjonction de facteurs qui se renforcent les uns les autres dans des proportions différentes pour chaque malade, selon la gravité, la présence d'autres défaillances viscérales et l'altération de la circulation digestive. De nouvelles techniques d'exploration œsophagienne permettraient de mieux appréhender la physiopathologie de ces lésions, en particulier la manométrie pour l'étude du SIO et la mesure des différences de potentiel transpariétales pour l'étude de la barrière muqueuse œsophagienne.

Traitement

Moyens mécaniques

La prévention repose avant tout sur des moyens mécaniques simples. La logique commande l'utilisation d'une sonde gastrique du calibre le plus petit possible et dont le matériau soit peu agressif. Ainsi, seules les sondes en polyuréthane ou en silicone doivent être utilisées. Il est légitime de prévenir les situations d'hyperpression abdominale, notamment par des aspirations trachéales, douces pour éviter les efforts de toux violents. La position semi-assise, dite de Fowler, est traditionnellement recommandée pour diminuer les risques de RGO et améliorer la clairance acide de l'œsophage mais son intérêt n'a jamais été bien démontré.

Moyens médicamenteux

L'indication de moyens médicamenteux est théorique et aucun n'a définitivement fait la preuve de son efficacité pour la prévention des ulcérations digestives de stress dont les œsophagites [23–27].

Les modificateurs de la motricité agissent en augmentant le péristaltisme œsophagien, la pression de repos du SIO et la vitesse d'évacuation gastrique. Le métoclopramide est actif sur le SIO, mais à doses

élevées, alors que le bétanéchol diminue significativement la fréquence du RGO et le temps de clairance acide.

Les anti-acides neutralisent l'acidité gastrique et renforcent le tonus du SIO. Les alginates font obstacle au RGO acide. Le sucralfate réduit l'incidence des hémorragies digestives de stress dans la même proportion que d'autres anti-acides ou que les antisécrétoires ; sans action sur le pH gastrique, son utilisation pourrait diminuer l'incidence des pneumopathies nosocomiales chez les malades ventilés.

Les antisécrétoires ont été proposés dans le traitement préventif des ulcérations digestives de stress, et malgré les nombreuses études réalisées, le consensus est difficile à obtenir. Les antagonistes des récepteurs H_2 de l'histamine sont sans effet sur le SIO ; ils augmentent théoriquement le pH intragastrique par inhibition de la sécrétion acide. Leur intérêt reste à démontrer chez les malades de réanimation alimentés par voie entérale, tant en ce qui concerne leurs effets sur le pH gastrique que pour le traitement préventif et/ou curatif des lésions œsophagiennes. Les inhibiteurs de la pompe à protons ont une efficacité supérieure à celle de toutes les autres classes thérapeutiques sur les lésions d'œsophagite quelle qu'en soit la gravité, notamment dans les formes par reflux acide. Les modalités thérapeutiques sont à définir [23–27]. Une méta-analyse récente a montré que les inhibiteurs de la pompe à protons étaient plus efficaces que les anti-H_2 pour la réduction du risque d'hémorragie digestive haute, sans augmenter de façon significative le risque de pneumopathie nosocomiale [28]. Cependant, aucun essai n'a pu montrer que la prophylaxie des ulcères de stress réduisait la mortalité [29].

Alimentation entérale

L'alimentation entérale apparaît aussi efficace que les antisécrétoires et les anti-acides dans la prévention, en réanimation, des hémorragies digestives [25]. L'effet cytoprotecteur des mélanges nutritifs est lié à l'apport d'énergie directement au niveau de la muqueuse gastrique, naturellement pauvre en glycogène et à la neutralisation des ions acides libres.

Elle n'empêche pas l'aggravation de lésions préexistantes ou la survenue de nouvelles lésions. Elle doit être néanmoins instaurée aussi précocement que possible, avec un volume modéré afin de ne pas provoquer de réplétion gastrique trop abondante et de ralentir la vidange gastrique. Enfin, elle doit être continue et de préférence gastrique plutôt que duodénale pour tamponner en permanence la sécrétion acide, mais elle stimule également la sécrétion de gastrine.

Au total, le traitement préventif et curatif des œsophagites en réanimation repose avant tout sur le contrôle des défaillances viscérales et des désordres métaboliques, le maintien d'un équilibre nutritionnel avec correction de la balance azotée et l'éradication des foyers infectieux profonds. Enfin, il semble important d'éviter autant que possible l'utilisation prolongée des médicaments qui agissent sur le SIO.

Références

[1] Gastinne H., Canard J.M., Pillegand B., et al. Œsophagite au cours de la ventilation artificielle. *Nouv Presse Med.* 1982;41:3029–3032.

[2] Garo B., Boles J.M., Robaszkiewicz M., et al. Œsophagites sur sonde gastrique en réanimation. *Rean Soins Intens Med Urg.* 1989;5:179–184.

[3] Boles J.M., Garo B., Nousbaum J.B., et al. Hémorragies d'origine œsophagienne. In: *Réanimation et appareil digestif.* Paris: Expansion Scientifique Française; 1990:145–153.

[4] Wahl D., De Korwin J.D., Bollaert P.E., et al. Bilan des lésions endoscopiques œogastroduodénales observées en réanimation médicale. Étude rétrospective. In: *Réanimation et appareil digestif.* Paris: Expansion Scientifique Française; 1990:141–144.

[5] Savary M., Miller G. L'œsophage pathologique. In: Savary M., Miller G., eds. *L'Œsophage. Manuel et atlas d'endoscopie.* Soleure: Gassman SA; 1977:120–159.

[6] Tytgat G.N.J. Endoscopy of the œsophagus. In: Cotton P.B., Tytgat G.N.J., Williams C.B., eds. *Annual of gastrointestinal endoscopy.* London: Current Science; 1990:15–26.

[7] Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R., et al. Endoscopic assessment of oesophagitis : clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999;45:172–180.

[8] Devière J. Interprétation et place de l'endoscopie dans le reflux gastro-œsophagien. *Gastroenterol Clin Biol.* 1999;23:S217–S220.

[9] Niederau C., Lübke H., Schumacher B., et al. Endoscopy in the intensive care unit. *Z Gastroenterol.* 1994;32:465–469.

[10] Plaisier P.W., Van Buuren H.R., Bruining H.A. An analysis of upper GI endoscopy done for patients in surgical intensive care : high incidence of, and morbidity from reflux œsophagitis. *Eur J Surg.* 1997;10:903–907.

[11] Faigel D.O., Metz D.C. Prevalence, etiology, and prognostic significance of upper gastrointestinal hemorrhage in diabetic ketoacidosis. *Dig Dis Sci.* 1996;41:1–8.
[12] Plaisier P.W., Van Buuren H.R., Bruining H.A. Upper gastrointestinal endoscopy at four intensive care units in one hospital : frequency and indication. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10:997–1000.
[13] Pelletier C., Rouquette I., Chazalon P., et al. L'œsophage noir, une complication exceptionnelle du patient de réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004;23:601–603.
[14] Mittal R.K., Balaban D.H. The œsophagogastric junction. *N Engl J Med.* 1997;336:924–932.
[15] Wilmer A., Tack J., Frans E., et al. Duodenogastrœsophageal reflux and esophageal mucosal injury in mechanically ventilated patients. *Gastroenterology.* 1999;116:1293–1299.
[16] Mutlu G.M., Mutlu E.A., Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest.* 2001;119:1222–1241.
[17] Nind G., Chen W.H., Protheros R., et al. Mechanisms of gastrœsophageal reflux in critically ill mechanically ventilated patients. *Gastroenterology.* 2005;128:600–616.
[18] In: *Gastroenterol Clin Biol.* Conférence de Consensus franco-belge, Reflux gastro-œsophagien de l'adulte, diagnostic et traitement, Paris, France, 21-22 janvier 1999; 56–65. 1999;23.
[19] Bott S., Prakasah C., McCallum R.W., et al. Medication-œsophageal injury : survey of the literature. *Am J Gastroenterol.* 1987;82:758–763.
[20] Eng J., Sabanathan S. Drug-induced esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 1991;86:1127–1133.
[21] Parfitt J.R., Driman D.K. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract : a review. *Human Pathol.* 2007;38:527–536.
[22] Roy P.M., Person B., Souday V., et al. Percutaneous radiologic gastrostomy versus nasogastric tube in critically ill patients. *Clin Nutr.* 2005;24:321–325.
[23] Boyce H.W. Therapeutic approaches to healing œsophagitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(Suppl 4):S22–S27.
[24] Saint S., Matthay M.A. Risk reduction in the intensive care unit. *Am J Med.* 1998;105:515–523.
[25] Raff T., German G., Hartmann B. The value of early enteral nutrition in the prophylaxis of stress ulceration in the severely burned patient. *Burns.* 1997;23:313–318.
[26] Mutlu G.M., Mutlu E.A., Factor P. Prevention and treatment of gastrointestinal complications in patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Med.* 2003;2:395–411.
[27] Stollman N., Metz D.C. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2005;20:35–45.
[28] Alhazzani W., Alenezi F., Jaeschke R., et al. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress-ulcer prophylaxis in critically ill patients : A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2013;41:693–705.
[29] Bardou M., Quenot J.P., Barkun A. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:98–107.

CHAPITRE 249

Prévention des hémorragies gastroduodénales de stress

G. Offenstadt; E. Maury

Les hémorragies gastroduodénales de stress (HGDS) étaient, il y a 40 ans, une complication fréquente et redoutée. Actuellement, vraisemblablement grâce aux progrès de la réanimation, elles sont exceptionnelles [1]. C'est pourquoi leur prévention systématique est contestée, voire abandonnée [2]. Cependant, en Amérique du Nord où elle était un dogme, elle est encore très utilisée [3]. Cette remise en cause est d'autant plus justifiée que l'efficacité de la prophylaxie spécifique est discutable. Enfin, la lecture des études doit être très rigoureuse pour bien en évaluer la signification clinique.

Physiopathologie

Les lésions de stress de la muqueuse gastrique habituellement superficielles sont situées de préférence dans le fundus et le corps de l'estomac. En fait, elles peuvent siéger partout dans l'estomac, mais aussi dans le duodénum et l'œsophage. Leur nombre et leur répartition sont variables (lésions uniques, multiples, disséminées). Elles sont parfois profondes à type d'ulcération [4]. L'étude histologique trouve peu de cellules inflammatoires et de fibrose. Leur risque majeur est l'hémorragie (HGDS), le plus souvent à type de suintement.

Les lésions de stress apparaissent vite et sont bien souvent déjà présentes à l'admission des malades. La physiopathologie, probablement multifactorielle, est attribuée à la rupture d'équilibre entre les facteurs de défense et d'agression de l'épithélium gastroduodénal. En cas de stress, la muqueuse, fragilisée essentiellement par l'ischémie, n'est plus capable de se défendre contre la sécrétion acide, qui n'est d'ailleurs pas nécessairement augmentée voire au contraire diminuée (faillite de la sécrétion exocrine). La muqueuse gastrique, au même titre que les autres tissus, souffre des différentes agressions ; cependant, l'hypoxie locale y est particulièrement précoce au cours des chocs, de telle sorte qu'elle est considérée comme le « canari » de l'organisme pour informer sur l'état d'oxygénation [5]. Un point essentiel est donc le traitement rapide des défaillances viscérales associées.

Le rôle d'*Helicobacter pylori* est discuté. L'absence de consensus dans la méthode de diagnostic de l'infection par *H. pylori* dans ce contexte explique possiblement la divergence des travaux. Les immunoglobulines A anti-*Helicobacter pylori* semblent être associées à la survenue des HGDS dans une étude *a posteriori* [6]. Dans une étude cas-témoin, *H. pylori* a été moins souvent trouvé dans des biopsies d'HGDS que dans celles provenant d'ulcère chronique [7]. Dans une autre étude cas-témoin, l'infection par *H. pylori*, diagnostiquée sur les résultats de la sérologie, de la biopsie d'HGDS ou de la recherche d'antigène pariétal d'*H. pylori* dans les selles, est plus fréquente chez les patients ayant une HGDS que chez les patients qui ne saignent pas [8]. Enfin, dans un travail prospectif, l'infection, quand son diagnostic est uniquement fondé sur la mise en évidence de l'antigène pariétal d'*H. pylori* dans les selles, n'est pas associée à une incidence plus élevée d'HGDS [9].

Fréquence et gravité

La majorité des lésions gastroduodénales de stress demeurent asymptomatiques et guérissent en même temps que la maladie sous-jacente.

Seule l'endoscopie gastroduodénale permet d'affirmer les lésions de stress et de les différencier de traumatismes secondaires à une sonde nasogastrique voire d'autres causes de saignement (varices, etc.). La fréquence des hémorragies dépend aussi beaucoup des critères d'appréciation. Il y a actuellement

un accord pour penser que seules devraient être prises en compte les hémorragies avec conséquences clinicobiologiques, en particulier celles nécessitant une transfusion sanguine supérieure à 2 unités par 24 heures. Malheureusement, de nombreuses études même plus récentes prennent en compte tous les degrés d'hémorragie, en particulier les hémorragies occultes ou microscopiques. Les HGDS graves sont beaucoup plus rares, même en l'absence de prophylaxie. Dans une étude prospective multicentrique menée en France, il y a 25 ans, sur 4289 patients de réanimation chez lesquels une prophylaxie spécifique n'était pas systématique, l'incidence des HGDS avec retentissement clinique était de 0,72 %. Cette incidence atteignait 1,02 % lorsque les malades avaient une ventilation mécanique [10]. Au Canada, en 1990 et 1991, sur 2252 patients chez lesquels une prophylaxie spécifique n'était pas systématique, l'incidence des HGDS avec retentissement clinique était de 1,5 % (intervalle de confiance [IC] 95 % : 1–2,1 %) [11]. Dans un travail multicentrique mené en réanimation, sur un collectif de 4341 patients, l'incidence des HGDS avec retentissement clinique et confirmées par endoscopie était de 0,67 % (IC 95 % : 0,56–0,77 %) [8].

La mortalité des malades qui ont saigné est plus importante que celle de ceux qui n'ont pas eu d'HGDS. Cette surmortalité témoigne de la gravité de la pathologie sous-jacente, car il est tout à fait exceptionnel que le décès soit directement lié à l'hémorragie. Dans une étude menée en réanimation médicale, sur 300 malades, aucun décès n'a été attribué aux HGDS [12].

Facteurs de risque

Il est clair que la gravité de la maladie sous-jacente est essentielle. Classiquement, de nombreux paramètres avaient la réputation d'être des facteurs de risque : antécédent d'ulcère gastroduodénal, infections graves, brûlures étendues, polytraumatisme, traumatisme crânien, insuffisance respiratoire aiguë, ventilation mécanique, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, défaillance polyviscérale, choc, coagulopathie, etc… Bien que ces facteurs de risque n'aient pas été validés, ils sont utilisés dans des scores et des recommandations [13]. Cependant, certains des facteurs classiques ne sont pas retrouvés dans des études plus récentes. Ainsi, les deux seuls facteurs de risque indépendants dans une population de polytraumatisés étaient l'*Injury Severity Score* supérieur à 15 et le traumatisme médullaire et non le traumatisme crânien [14]. Dans les études prospectives, deux facteurs apparaissent plus nettement : la durée de la ventilation mécanique et une coagulopathie [11, 15, 16]. Ainsi, dans l'étude canadienne, la fréquence des HGDS avec retentissement clinique était de 3,7 % dans le groupe à haut risque (ventilation mécanique durant plus de 2 jours ou coagulopathie, c'est-à-dire taux de plaquettes inférieur à 50 000 mm^3 ou temps de céphaline activé [TCA] supérieur à 2 fois le témoin) contre 0,1 % dans le groupe sans ces facteurs de risque.

Si le profil précis du malade devant recevoir une prophylaxie n'est pas connu, en revanche celui qui ne doit pas en recevoir apparaît plus clairement : patient qui n'a pas de défaillance viscérale grave, qui n'est pas sous ventilation mécanique ou qui n'a pas de coagulopathie.

Prévention des hémorragies gastroduodénales de stress (HGDS)

Principes et médicaments

Ce sont les hémorragies que l'on essaie de prévenir et non les lésions de stress qui, le plus souvent, sont déjà présentes à l'admission du malade. Le traitement des autres défaillances viscérales est la pierre angulaire de la prophylaxie.

Les principes du traitement préventif spécifique reposent sur la physiopathologie : la muqueuse n'étant plus capable de se défendre, les premières tentatives thérapeutiques spécifiques ont été orientées vers l'utilisation des anti-acides (AA). Ensuite, d'autres objectifs de restauration des moyens de défense ont été proposés : antagonistes des récepteurs H_2 de l'histamine (anti-H_2), sucralfate, pirenzepine, prostaglandines et inhibiteurs de la pompe à protons. Le bon usage des AA exige la surveillance horaire du pH gastrique, ce qui est une contrainte de soins importante. La cimétidine a été l'anti-H_2 le plus utilisé. La famotidine est le plus puissant des anti-H_2, 7,5 fois plus que la ranitidine et 20 fois plus que la cimétidine à dose équimolaire. Si l'on prend comme objectif l'élévation du pH, plusieurs notions doivent être connues : la posologie est variable d'un sujet à l'autre et l'administration en perfusion continue après une dose de charge est plus efficace qu'en bolus. Des syndromes confusionnels peuvent apparaître après administration de cimétidine et de ranitidine, surtout chez les insuffisants hépatiques et rénaux ; parfois aussi, une thrombopénie. La cimétidine, en se liant aux enzymes lysosomiales du cytochrome P450, diminue le métabolisme de certaines substances : théophylline, phénytoïne, carbamazépine, diazépam, propranolol, et carvedidlol. En outre, la cimétidine diminue l'absorption digestive de l'itraconazole, mais augmente celle de la ciclosporine.

La ranitidine diminue les concentrations d'atanazavir et de posaconazole. Le sucralfate, cytoprotecteur gastrique, est un saccharose sulfate basique d'aluminium administré seulement par voie orale. Il n'inhibe pas la sécrétion acide. Les analogues des prostaglandines E_1 ou E_2 ont de nombreuses actions sur l'estomac, potentiellement utiles pour la prévention des HGDS. Les nombreuses études menées depuis 40 ans ont évalué, en fait, des produits actuellement beaucoup moins utilisés. Aujourd'hui, les inhibiteurs de la pompe à protons sont les AA de référence. Une étude randomisée suggère que l'administration intraveineuse de 40 mg d'oméprazole permet de maintenir pendant 12 heures le pH gastrique au-dessus de 6 [17]. Il n'y a, en revanche, pas d'étude irréfutable démontrant l'efficacité des inhibiteurs de la pompe à protons pour prévenir les HGDS.

L'élévation du pH intragastrique est-elle un objectif utile ?

À pH 4,5, la pepsine est inactivée et, à pH 5, plus de 99 % de l'acidité est neutralisée. Cependant, la valeur prédictive du pH sur la survenue des hémorragies est discutée. Il est intéressant de signaler que la coagulation locale est d'autant meilleure que le pH est plus élevé. De plus, la mesure habituelle du pH avec du papier réactif, faite de manière discontinue, est mal corrélée aux résultats obtenus par un recueil continu avec une électrode [18]. Il est donc clair que le pH intragastrique ne peut pas être le seul critère de jugement de l'efficacité d'un traitement préventif. L'élévation du pH intragastrique a par ailleurs des conséquences sur la colonisation bactérienne du liquide gastrique. La croissance des bacilles à Gram négatif augmente parallèlement au pH [18], ce qui pourrait peut-être favoriser la survenue de pneumopathies nosocomiales.

Analyse de l'efficacité des traitements préventifs

La lecture des études avec intervention thérapeutique doit être particulièrement critique, car il y a de nombreux problèmes méthodologiques (critères d'appréciation des hémorragies, grande hétérogénéité des malades, variétés des objectifs, etc.). Par exemple, l'étude de Hastings [19] qui est toujours citée comme la référence de la prophylaxie par les AA amène plusieurs remarques : aucune endoscopie digestive n'a été pratiquée ; toutes les hémorragies étaient microscopiques dans le groupe contrôle et n'ont jamais nécessité de transfusion ; la seule hémorragie macroscopique survenait dans le groupe AA ; enfin, la mortalité était identique dans les deux groupes et jamais en relation directe avec l'hémorragie. Si, depuis le milieu des années 1980, il y a un relatif consensus pour ne prendre en compte que les hémorragies avec retentissement clinique, les problèmes méthodologiques persistent. Ainsi, en 1993, une étude prospective dans un service de réanimation chirurgicale montre une efficacité supérieure de la cimétidine par rapport au placebo. En fait, la différence est constituée par des hémorragies affirmées par Gastroccult® et les quantités de sang transfusé sont équivalentes [20]. Dans 4 études publiées depuis 1990 [21–24], les traitements ne sont pas plus efficaces que les placebos. Dans l'étude canadienne identifiant les facteurs de risque [11], si l'on isole le groupe des malades à haut risque, les HGDS sont plus fréquentes chez les patients qui reçoivent une prophylaxie que chez ceux qui n'en reçoivent pas (5,9 % contre 2,0 % ; $p < 0{,}005$). Signalons encore que, dans 2 études rétrospectives descriptives, la fréquence des HGDS n'a pas augmenté, alors que la prophylaxie spécifique était absente [25], ou diminuée [26]. On peut enfin regretter qu'un travail prospectif plus récent, comparant la cimétidine à l'oméprazole dans la prévention des HGDS, n'ait pris en compte que la présence de sang dans la sonde gastrique et non pas les hémorragies cliniquement significatives confirmées par endoscopie [27]. La dernière grande étude randomisée canadienne publiée en 1998 a comparé chez des patients ventilés le sucralfate à la ranitidine. Les hémorragies cliniquement significatives étaient plus fréquentes avec le sucralfate (3,8 %, $n = 23$) qu'avec la ranitidine (1,7 %, $n = 10$), mais seuls 14 des 33 patients chez qui le diagnostic d'hémorragie a été retenu ont bénéficié d'une endoscopie digestive [28] ! La confirmation endoscopique est essentielle pour mener un essai de qualité sur les hémorragies de stress. En effet, l'endoscopie peut objectiver des lésions gastroduodénales n'ayant aucun rapport avec le stress (fistule aortodigestive, ulcération œsophagienne liée à la sonde nasogastrique) et qui n'auraient pas dû être prises en compte [29]. Pour tenter d'apprécier plus précisément l'efficacité des traitements préventifs, de nombreuses méta-analyses parfois très récentes ont été menées [29–36]. Il faut rappeler qu'une méta-analyse est un travail original dont les résultats doivent être lus avec un esprit critique. L'hétérogénéité des études poolées dans ces travaux, qu'il s'agisse de la gravité des patients, des critères de jugement ou du traitement reçu, explique sans doute l'absence de concordance des résultats. Cette hétérogénéité statistique correspond aux discordances entre les études, en particulier lorsqu'on prend en compte les quantités de sang transfusé. Il est intéressant de noter que la majeure partie de ces méta-analyses conclut à l'impérative nécessité de réaliser un essai prospectif randomisé contre placebo de qualité afin de solutionner la question de la prophylaxie [32–36].

Contrairement au débat sur l'efficacité de ces traitements sur la prévention des hémorragies, il y a un consensus sur leur inefficacité pour diminuer la mortalité, comme en témoignent certaines des méta-analyses [29, 30, 37].

Pneumopathies nosocomiales et augmentation du pH intragastrique

L'élévation du pH intragastrique entraîne indiscutablement la colonisation par les bactéries à Gram négatif du liquide gastrique. L'inhalation par voie rétrograde de ces bactéries pourrait favoriser la survenue de pneumopathies nosocomiales. Si l'association entre la survenue de pneumopathies nosocomiales et l'utilisation de médicaments augmentant le pH gastrique est évoquée depuis 20 ans, pour l'instant, il n'y a aucune preuve de cette complication. Plusieurs méta-analyses aboutissent à des résultats contradictoires [22, 29, 31, 37], ce d'autant que la dernière étude multicentrique ne confirme pas l'effet bénéfique du sucralfate [28]. Une des explications est la difficulté de faire le diagnostic de pneumopathies nosocomiales chez les malades de réanimation, en particulier lorsqu'ils sont sous ventilation mécanique et reçoivent des antibiotiques. De plus, la physiopathologie des pneumopathies nosocomiales chez les malades sous prophylaxie n'est pas clairement connue. La contamination à partir de l'estomac est discutée. Certains pensent que cette voie de contamination n'interviendrait que pour les pneumopathies tardives (après 4 jours de ventilation mécanique) [38]. Les pneumopathies précoces seraient moins dépendantes des variations du pH gastrique [39]. Dans une étude prospective randomisée comparant le sucralfate aux AA chez des patients sous ventilation mécanique, la fréquence des pneumopathies était la même (22 %), ainsi que le volume gastrique résiduel. L'acidité gastrique appréciée en continu était aussi similaire, suggérant la fréquence de la faillite de la sécrétion exocrine chez ces patients. Il n'y avait pas de relation certaine entre le niveau du pH gastrique et la survenue de pneumopathies [40]. Pour aller dans le même sens, l'administration orale d'oméprazole (40 mg), malgré sa plus grande efficacité antisécrétoire, ne s'est pas accompagnée de plus de pneumopathies que la ranitidine dans une étude prospective randomisée en réanimation [41]. Les méta-analyses ne sont sur ce point encore d'aucun apport.

Infection à *Clostridium difficile*

L'élévation du pH intragastrique semble également associée à une augmentation de la survenue d'infections à *Clostridium difficile*. Ainsi, l'analyse rétrospective de dossiers de plus de 100 000 admissions dans un hôpital universitaire nord-américain sur une période de 5 ans montre que l'incidence de l'infection à *C. difficile* est corrélée à l'intensité de la suppression acide [42]. La suppression acide maximale (administration pluriquotidienne d'un inhibiteur de la pompe à protons) accroît le risque d'infections, avec un odds ratio de 2,36 (IC 95 %, 1,79–3,11). L'augmentation de l'incidence de l'infection par *C. difficile* a été également retrouvée chez les patients de réanimation recevant une prophylaxie des hémorragies de stress dans plusieurs travaux récents [43, 44]. Le risque d'infection y est le plus élevé avec les inhibiteurs de la pompe à protons, mais il s'agit encore d'études à la méthodologie critiquable (analyse rétrospective, score de propension). Quoi qu'il en soit, l'infection à *C. difficile* est là encore une complication possible d'un traitement prophylactique qui n'a pas montré son utilité.

Alimentation entérale

Intuitivement, beaucoup de réanimateurs pensent que l'alimentation entérale précoce a un effet bénéfique et qu'elle est un des facteurs à l'origine de la diminution de la fréquence des HGDS. Trois études rétrospectives, deux chez les brûlés [45, 46] et une chez les malades sous ventilation mécanique [47], soulignent la valeur prophylactique de l'alimentation entérale, en particulier lorsqu'elle est précoce [46].

L'alimentation pourrait agir de plusieurs façons. Au plan général, elle s'opposerait à la dénutrition, en particulier au niveau de la muqueuse gastrique dont les réserves en glycogène sont faibles. Au plan local, elle protégerait directement la muqueuse contre l'agression acide en augmentant le volume gastrique et le pH intraluminal. La possibilité d'une alcalose de dilution n'est pas exclue.

Conclusion

Les ulcérations gastroduodénales de stress témoignent d'une défaillance circulatoire de la muqueuse digestive. Cette situation est particulièrement fréquente chez les malades les plus graves. Le risque de ces ulcérations est l'hémorragie. Toutefois, les hémorragies ayant un retentissement clinique sont actuellement très rares. La justification de leur prévention systématique apparaît d'autant plus discutable que les nombreuses études menées depuis plus de 40 ans pour prévenir ces hémorragies n'ont aucunement fait la preuve de leur efficacité. C'est pourquoi toute nouvelle étude évaluant l'efficacité de la prophylaxie devra ne prendre en compte que les hémorragies cliniquement significatives, et nécessiter une confirmation endoscopique. Enfin et surtout, ce type d'étude devra comporter un groupe de comparaison soit non

traité, soit recevant un placebo. Enfin, ces traitements prophylactiques sont susceptibles d'avoir des effets secondaires et des coûts qu'il est important de prendre en compte.

Références

[1] Tempé J.D., Colin R., Florent C., et al. Prévention des hémorragies gastroduodénales de stress. *Rean Soins Intens Med Urg.* 1988;4:241–245.

[2] Offenstadt G., Guidet B., Staikowsky F. Prévention des hémorragies gastroduodénales de stress. In: *Réanimation et appareil digestif, monographie de la Société de Réanimation de langue française.* Paris: Expansion Scientifique Française; 1990:165–175.

[3] Lam N.P., Lê P.D.T., Crawford S.Y., et al. National survey of stress ulcer prophylaxis. *Crit Care Med.* 1999;27:98–103.

[4] Fogelman M.J., Garvey J.M. Acute gastroduodenal ulceration incident to surgery and disease. Analysis and review of eighty-eight cases. *Am J Surg.* 1966;112:651–656.

[5] Dantzker D. The gastrointestinal tract : the canari of the body ? *JAMA.* 1993;279:1247.

[6] Ellison R.T., Perez-Perez G., Welsh C.H., et al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in intensive care unit patients : role of Helicobacter pylori. *Crit Care Med.* 1996;24:1974–1981.

[7] Terdiman J.P., Ostroff J.W. Gastrointestinal bleeding in the hospitalized patient : a case-control study to assess risk factors, causes, and outcome. *Am J Surg.* 1998;104:349–354.

[8] Maury E., Tankovic J., Ebel A., et al. A survey of upper gastro intestinal bleeding in intensive care unit. Is Helicobacter pylori the culprit ? *Crit Care Med.* 2005;33:1513–1518.

[9] Robert R., Gissot V., Pierrot M., et al. Helicobacter pylori is not associated with an increased hemorrhagic risk in patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006;10(3):R77.

[10] Bedock B., Mahul P., Canamella A., et al. Incidence et épidémiologie des complications digestives de la réanimation. Étude prospective multicentrique. In: *Réanimation et appareil digestif.* Paris: Expansion Scientifique Française; 1990:25–32.

[11] Cook D.J., Fuller H.D., Gordon M.B., et al. Risk factors of gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med.* 1994;330:377–381.

[12] Ben-Menachem T., Fogel R., Patel R.V., et al. Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit. *Ann Intern Med.* 1994;121:568–575.

[13] Erstad B.L., Camamo J.M., Miller M.J., et al. Impacting cost and appropriateness of stress ulcer prophylaxis at a university mecical center. *Crit Care Med.* 1997;25:1678–1684.

[14] Simons R.K., Hoyt D.B., Winchell R.J., et al. A risk analysis of stress ulceration after trauma. *J Trauma.* 1995;39:289–294.

[15] Lacroix J., Nadeau D., Laberge S., et al. Frequency of upper gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 1992;20:35–42.

[16] Schuster D.P., Rowley H., Feinstein S., et al. Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J Surg.* 1984;76:623–630.

[17] Laterre P.F., Horsmans Y. Intravenous omeprazole in critically ill patients : a randomized, crossover study comparing 40 mg with 80 mg plus 8 mg/hour on intragastric pH. *Crit Care Med.* 2001;29:1931–1935.

[18] Bonten M.J.M., Gaillard C.A., Stockbrügger R.W., et al. Assessment of gastric acidity in intensive care patients : intermittent pH registration cannot replace continuous pH monitoring. *Intensive Care Med.* 1996;22:220–225.

[19] Hastings P.R., Skillman J.J., Bushnell L.S., et al. Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding. A controlled, randomized trial in 100 critically ill patients. *N Engl J Med.* 1978;298:1041–1045.

[20] Martin L.F., McL Booth F.V., Karlstadt R.G., et al. Continuous intravenous cimetidine decreases stress-related upper gastrointestinal hemorrhage without promoting pneumonia. *Crit Care Med.* 1993;21:19–30.

[21] Du Moulin G.C., Paterson D.G., Hedley-White J., et al. Aspiration of gastric bacteria in antacid treated patients : a frequent cause of postoperative colonisation of the airway. *Lancet.* 1982;1:242–245.

[22] Kantorova I., Svoboda P., Scheer P., et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients : a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterolgy.* 2004;51:757–761.

[23] Apte N.M., Karnad D.R., Medhekar T.P., et al. Gastric colonization and pneumonia in intubated critically ill patients receiving stress ulcer prophylaxis : a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 1992;20:590–593.

[24] Ruiz-Santana S., Ortiz E., Gonzalez B., et al. Stress-induced gastroduodenal lesions and total parenteral nutrition in critically ill patients : frequency, complications, and the value of prophylactic treatment. A prospective, randomized study. *Crit Care Med.* 1991;19:887–891.
[25] Faisy C., Guérot E., Diehl J.L. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med.* 2003;29:1306–1313.
[26] Devlin J.W., Ben-Menachem T., Ulep S.K., et al. Stress ulcer prophylaxis in medical ICU patients : Annual utilization in relation to the incidence of endoscopically proven stress ulceration. *Ann Pharmacother.* 1998;32:869–874.
[27] Conrad S., Gabrielli A., Margolis B., et al. Randomized, double blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2005;33:760–765.
[28] Cook D., Guyatt G., Marshall J., et al. A comparison of sucralfate and ranitine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 1998;338:791–797.
[29] Cook D.J.K., Reeve B.K., Gordon H., et al. Stress ulcer prophylaxis in critically III patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA.* 1996;275:308–314.
[30] Lacroix J., Infante-Rivard C., Jenicek M., et al. Prophylaxis of upper gastrointestinal bleeding in intensive care units : a meta-analysis. *Crit Care Med.* 1989;17:862–968.
[31] Messori A., Trippoli S., Vaiani M., et al. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer : meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2000;321:1–7.
[32] Marik P.E., Vasu T., Hirani A., et al. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2010;38:2222–2228.
[33] Lin P.C., Chang C.H., Hsu P.I., et al. The efficay and safety of proton pump inhibitors vs hsistamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients : a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2010;38:1197–1205.
[34] Kragg M., Perner A., Wetterslev H., et al. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients : a systematic oreview of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2014;40:11–22.
[35] Alhazzani W., Alezeni F., Jaeschke R., et al. Proton pump inhibitors versus histamine 2 recptors antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2013;41:693–705.
[36] Barkun An., Bardou M., Pham C.Q.D., et al. Proton pump inhubitors vs histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients. A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:507–520.
[37] Tryba M. Sucralfate versus antacids or H2-antagonists for stress ulcer prophylaxis : a meta-analysis on efficacy and pneumonia rate. *Crit Care Med.* 1991;19:942–949.
[38] Prod'hom G., Leuenberger P., Koerfer J., et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. *Ann Intern Med.* 1994;120:653–662.
[39] Metz C.A., Livingston D.H., Smith J.S., et al. Impact of multiple risk factors and ranitidine prophylaxis on the developement of stress-related upper gastrointestinal bleeding : A prospective, multicenter, double-blind, randomized trial. *Crit Care Med.* 1993;21:1844–1849.
[40] Bonten M.J.M., Gaillard C.A., Van der Geest S., et al. The role of intragastric acidity and stress ulcus prophylaxis on colonization and infection in mechanically ventilated ICU patients. A stratified, randomized, double-blind study of sucralfate versus antacids. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1825–1834.
[41] Levy M.J., Seelig C.B., Robinson N.J., et al. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Digest Dis Sci.* 1997;42:1255–1259.
[42] Howell M.D., Novack V., Grgurich P., et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial Clostridium difficile infection. *Arch Intern Med.* 2010;170:784–790.
[43] MacLaren R., Reynolds P.M., Allen R.R. Histamine-2 receptor antagonists vs proton pump inhibitors on gastrointestinal tract hemorrhage and infectious complications in the intensive care unit. *JAMA Intern Med.* 2014;174:564–574.
[44] Barletta J.F., Sclar D.A. Proton pump inhibitors increase the risk for hospital-acquired Clostridium difficile infection in critically ill patients. *Crit Care.* 2014;18:714.
[45] Choctow W.T., Fujita C., Zawacki B.E. Prevention of upper gastrointestinal bleeding in burn patients. A role for “elemental” diet. *Arch Surg.* 1980;115:1073–1076.

[46] Raff T., Germann G., Hartmann B. The value of early enteral nutrition in the prophylaxis of stress ulceration in the severely burned patient. *Burns.* 1997;23:313–318.
[47] Pingleton S.K., Hadzima S.K. Enteral alimentation and gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 1983;11:13–16.

CHAPITRE 250

Cholécystites aiguës alithiasiques

A. Bonadona; C. Arasomohano; C. Schwebel

Introduction

Si la cholécystite aiguë alithiasique (CAA) est connue depuis plus de 150 ans [1], son diagnostic reste souvent difficile. La clinique est peu spécifique, le tableau souvent complexe, et la littérature manque d'études prospectives de grande envergure. La CAA se définit comme une maladie nécrotico-inflammatoire de la vésicule biliaire (VB) en l'absence de lithiase [2–4]. D'origine multifactorielle, elle se développe souvent chez des patients aux multiples comorbidités, hospitalisés pour une situation critique, initialement sans rapport avec un problème biliaire [4]. Les patients de réanimation sont fréquemment concernés par cette pathologie grevée d'une lourde morbimortalité du fait d'une progression rapide vers la gangrène ou la perforation. Seul un traitement médicochirurgical rapide permet d'améliorer favorablement le pronostic.

Physiopathologie

La stase biliaire et l'ischémie vésiculaire sont les mécanismes physiopathologiques principaux.

1 Stase biliaire

Toute situation entraînant une perte de motilité ou une obstruction fonctionnelle de la VB peut provoquer une stase biliaire avec épaississement de la bile et distension vésiculaire. L'augmentation de pression intraluminale et la tension pariétale altèrent la circulation locale vasculaire et lymphatique, favorisant ainsi l'infection et la nécrose. Les agonistes morphiniques peuvent provoquer une obstruction ou un spasme du sphincter d'Oddi. L'absence de contraction de la VB est favorisée par l'absence de passage de bol alimentaire en cas de jeûne, d'iléus intestinal ou de nutrition parentérale (NPE). La NPE totale ou prolongée est responsable de la formation de *sludge* en quelques semaines, l'incidence des CAA pouvant alors atteindre 30 % [5]. Les traitements préventifs par administration de cholécystokinine pour stimuler périodiquement la contraction vésiculaire ont échoué. Enfin, une stase biliaire peut être favorisée par l'hypovolémie, la ventilation assistée avec pression télé-expiratoire positive (PEEP) (provoquant une hypoperfusion portale) [6], les transfusions et la résorption d'hématomes (par production accrue de pigments biliaires qui épaississent la bile) [7]. La stase biliaire altère la composition chimique de la bile qui provoque une agression locale au niveau de la muqueuse et favorise la pullulation bactérienne [8].

2 Ischémie

L'ischémie vésiculaire joue un rôle déterminant dans la physiopathologie de la CAA. Le réseau vasculaire de la VB est grêle et de nombreuses situations entraînent une baisse de sa pression de perfusion. Ce défaut de perfusion peut d'abord provenir d'une augmentation de la pression intraluminale liée à la stase et à la distension vésiculaire. Mais ce sont surtout les épisodes d'hypotension prolongée qui sont à l'origine des phénomènes ischémiques. La déshydratation profonde, l'état de choc, le clampage vasculaire et les amines peuvent provoquer une hypoperfusion tissulaire et des lésions d'ischémie-reperfusion. Une étude expérimentale a pu reproduire une CAA par 45 minutes d'ischémie suivie de 90 minutes de reperfusion, alors qu'une ischémie seule ne la provoque pas [9]. Plusieurs études rétrospectives renforcent cette hypothèse en ayant retrouvé comme facteurs de risque de nombreuses situations de bas débit vasculaire [10–12]. L'examen angiographique des CAA montre une atteinte microvasculaire avec occlusions artérielles multiples et pauvreté du réseau capillaire, alors qu'au contraire il existe une vasodilatation artérielle dans les cholécystites aiguës lithiasiques (CAL) [13]. L'étude de Laurila fournit une excellente description

histologique de la CAA qui corrobore ces hypothèses physiopathologiques. L'infiltrat biliaire qui atteint les couches en profondeur suggère une stase biliaire avec hyperperméabilité et dommages épithéliaux. On note d'importantes lésions d'ischémie-reperfusion avec margination des leucocytes, dilatation lymphatique focale, œdème interstitiel et occlusions microvasculaires localisées [14]. En cumulant plusieurs facteurs de risque, les patients de réanimation sont très exposés à la survenue d'une CAA et de ses complications à type de gangrène et de perforation.

3 Infection

Des infections virales ou opportunistes peuvent directement causer une atteinte de la VB avec tableau de CAA [3, 15–17]. En cas d'infection biliaire primitive, la pullulation microbienne favorise la stase biliaire. Mais en général, l'infection n'intervient que comme un phénomène secondaire, l'invasion bactérienne du tissu ischémié n'étant pas systématique. Un sepsis surajouté aggrave cependant les anomalies microcirculatoires, et des études animales ont montré qu'une CAA peut être induite par l'injection de lipopolysaccharides d'*Escherichia coli*.

Dans la physiopathologie de la CAA, le *primum movens* serait donc une hypoperfusion/ischémie (quelle qu'en soit l'étiologie, y compris septique), puis une progression secondaire vers une inflammation voire une invasion bactérienne de la VB [10]. Cependant, ces hypothèses méritent d'être modulées car de plus en plus de cas de CAA sont décrits chez des patients ambulatoires sans aucun facteur déclenchant [18, 19], et l'absence d'explication chez ces patients souligne la carence partielle du modèle physiopathologique admis.

Facteurs de risque

La CAA est principalement décrite chez les polytraumatisés, les grands brûlés, les patients de réanimation, ou dans les suites d'une chirurgie cardiovasculaire [3, 20–22]. Les facteurs de risque ont été identifiés essentiellement sur la base de séries rétrospectives [10, 11, 19, 23], une seule étude prospective étant disponible [22]. Ceux-ci sont résumés dans le Tableau 250.1. Vu les mécanismes physiopathologiques supposés, toute situation médicochirurgicale aiguë à l'origine d'une hypotension, d'une hémorragie importante ou d'une hypoperfusion vésiculaire constitue un facteur de risque, avec un délai de survenue variable de 1 à 50 jours. De même, toute pathologie aiguë ou chronique responsable d'anomalies vasculaires peut favoriser la survenue d'une CAA [2, 20]. Plus rarement, elle peut être d'origine primitivement infectieuse ou être secondaire à une occlusion non lithiasique des voies biliaires.

Tableau 250.1

Facteurs de risque de la cholécystite aiguë alithiasique (CAA).

État de choc, quelle que soit l'étiologie
Polytraumatisme, polytransfusion
Brûlés
Chirurgie récente, notamment cardiovasculaire
Agonistes morphiniques
Arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque
Hospitalisation en réanimation
Ventilation assistée + PEEP
Jeûne, nutrition parentérale totale ou prolongée
Hypovolémie, déshydratation majeure
Infections
– Bactériennes : brucellose, fièvre Q, leptospirose, tuberculose, typhoïde, salmonellose, choléra
– Fongiques : candidoses
– Parasitaires : microsporidiose, cryptosporidiose, bilharziose, paludisme
– Virales : cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr, dengue
Vascularites : lupus, Churg et Strauss, polyartérite noueuse, etc.
Maladie chronique responsable d'atteinte vasculaire : diabète, maladie athéroscléreuse, hypertension artérielle, emboles de cholestérol, néoplasie, maladie veino-occlusive, etc.
Immunodépression : greffes, sida (liée aux infections opportunistes), etc.
Obstruction biliaire intrinsèque ou extrinsèque d'origine infectieuse ou non : échinococcose, ascaridiose, sténose, tumeur, hémobilie, etc.
Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique

PEEP : pression télé-expiratoire positive.

Épidémiologie

Les CAA représentent 3 à 15 % des cholécystites aiguës [3, 17, 19, 23]. L'incidence varie selon le type de population étudiée et selon les critères diagnostiques utilisés. Les études rétrospectives rapportent une incidence de CAA de 0,1 à 0,8 % en chirurgie cardiaque ou aortique après un délai de 3 à 4 semaines [24–27]. Chez les patients polytraumatisés ou grands brûlés développant une cholécystite aiguë, il s'agit dans 80 à 90 % des cas d'une CAA [2, 26, 28]. En traumatologie, l'incidence de CAA est de 2 à 10 % selon le niveau de gravité du patient [22, 28]. Les séries de réanimation médicale ou polyvalente sont plus rares et il est difficile de déterminer précisément cette incidence, qui semble être de 0,35 à 4 % [11, 29–31]. Une étude prospective multicentrique menée sur 4279 patients rapporte une fréquence de 0,35 %, passant à 0,49 % en cas de ventilation assistée [31]. Les CAA représentent 90 % des cholécystites survenant durant l'hospitalisation en réanimation [26, 29].

Le ratio homme/femme varie de 2/1 à 4/1 [3, 10, 19, 20, 23]. Deux tiers des patients sont âgés de plus de 60 ans et ont un terrain athéromateux [10, 23], mais des présentations *de novo* sont décrites chez des patients ambulatoires sans facteur déclenchant évident [18, 19, 23, 32, 33]. Des cas d'origine virale ou bactérienne ont également été rapportés chez des enfants ou de jeunes adultes sans antécédents [15, 16].

Diagnostic

Le diagnostic est rendu difficile par l'absence de signe pathognomonique et du fait des nombreux facteurs confondants. Les patients de réanimation ont souvent un niveau de coopération limité voire inexistant du fait de la sédation. Les symptômes comme l'ictère sont souvent aspécifiques du fait des pathologies intriquées et des défaillances d'organes. Si la présentation clinique ne diffère théoriquement pas de celle d'une CAL [3, 23], les signes habituels peuvent être frustes voire absents. Cette problématique est parfaitement soulignée par les résultats très hétérogènes des études : les signes les plus fréquents sont la douleur de l'hypochondre droit (25–74 %), l'hyperthermie (13–100 %), l'hyperleucocytose (54–100 %), la cytolyse (0–70 %) et l'hyperbilirubinémie (0–87 %) [10, 11, 17, 19]. Parfois, il n'existe qu'une fièvre inexpliquée, voire une intolérance digestive, une atélectasie ou un épanchement pleural droit. Au regard de ces constatations et du fait de la fréquence et de la gravité des CAA, il est impératif de savoir évoquer ce diagnostic chez tout patient de réanimation présentant un tableau de sepsis ou d'ictère inexpliqué.

L'imagerie joue un rôle capital dans le diagnostic, mais aucun examen radiologique ne possède une sensibilité/spécificité suffisante. Des controverses existent concernant la technique de choix, mais l'échographie abdominale semble un examen fiable et surtout facile à réaliser au lit du patient [2, 3, 17]. Les critères diagnostiques sont différents de la CAL puisqu'on ne peut s'aider de la présence de calculs ou de la dilatation des voies biliaires. Ils comportent [2, 3, 34] :

- un épaississement de la paroi vésiculaire ≥ 3,5–4 mm ;
- un signe de Murphy positif ;
- un épanchement périvésiculaire ;
- des irrégularités de la paroi vésiculaire ou un aspect de double contour ;
- une distension vésiculaire (≥ 5 cm de large ou ≥ 8–10 cm de long) ;
- un *sludge*.

L'épaississement de paroi semble être le plus pertinent [34], mais l'association de plusieurs critères et une concordance clinicobiologiques sont requises pour évoquer le diagnostic. La plupart des études utilisent la triade épaississement pariétal/*sludge*/distension. L'interprétation des signes échographiques n'est pas univoque et il existe des faux positifs comme des faux négatifs. L'épaississement pariétal ou l'épanchement périvésiculaire peuvent se retrouver de façon aspécifique dans de nombreuses situations de réanimation comme l'hypoalbuminémie, l'anasarque, l'ascite, l'insuffisance cardiaque et l'hépatite fulminante. Une distension vésiculaire et un *sludge* sont fréquents en cas de sédation ou de NPE. Une étude prospective montre que 84 % des patients de réanimation ont au moins une anomalie échographique de la VB, et que 57 % ont plus de trois anomalies (*sludge* 55 %, distension 59 %, épaississement pariétal 25 %, épanchement périvésiculaire 18 %) [35]. Inversement, la normalité de l'échographie n'élimine pas formellement le diagnostic et l'imagerie peut être prise en défaut même en cas de CAA compliquée avérée [11, 19].

La spécificité de l'échographie est de 89 à 100 %, mais la sensibilité varie de 29 à 92 % [3, 17] du fait des critères diagnostiques très hétérogènes et du fait du manque d'étude prospective. La pertinence de l'échographie peut être optimisée par certaines règles si on l'utilise : 1) en cas de forte suspicion clinique, 2) chez des patients ayant des facteurs de risque reconnus, 3) sans ignorer les faux positifs liés à la réanimation (dont l'épaisseur de paroi), 4) et en sachant répéter l'examen quotidiennement en cas de doute. Même en cas de normalité, il faut aussi savoir renouveler l'examen si les anomalies clinicobiologiques persistent sans cause identifiée [3].

En réanimation, la plupart des équipes recommandent l'échographie en première intention car elle offre des avantages de rapidité, d'innocuité, de facilité de réalisation au lit du malade et de reproductibilité [3, 20, 26].

Le scanner abdominal a peu d'intérêt par rapport à l'échographie en dehors d'un diagnostic différentiel [20]. Il est à réserver en deuxième intention en cas d'échographie normale ou en cas d'hésitation avec d'autres diagnostics [17]. Comme pour l'échographie, des faux négatifs sont possibles [11].

Dans l'objectif d'un diagnostic rapide, la bili-IRM (imagerie par résonance magnétique) et la cholescintigraphie sont peu adaptées aux patients de réanimation du fait des délais d'obtention et/ou de la durée des procédures. La cholescintigraphie, d'une sensibilité de 67 à 100 %, est cependant défendue par certaines équipes [21, 36]. Si une heure après l'injection d'un radioélément marqué, la vésicule est non visualisée, la réponse est pathologique. Sa pertinence peut être accrue par l'injection de morphine ou de cholécystokinine : après 30 minutes supplémentaires, l'absence de contraction et de remplissage de la VB est anormale. Une étude prospective sur 28 patients de réanimation a démontré l'intérêt de l'association échographie + cholescintigraphie avec une spécificité de 100 % [36]. Néanmoins, la réalisation de cet examen étant difficile en réanimation, très peu d'équipes l'intègrent dans leur démarche diagnostique. Enfin, une ponction échographique de la bile pourrait aider au diagnostic en cas de culture positive, ce qui est rarement le cas, le mécanisme physiopathologique principal de la CAA étant une inflammation et non pas une infection.

Dans tous les cas, la stratégie diagnostique s'appuie sur une approche plurimodale et sur un faisceau d'arguments circonstanciels, cliniques, biologiques et radiologiques. Le diagnostic final ne peut être retenu que sur l'aspect anatomopathologique de la VB.

Pronostic

Le taux élevé de complications (40 à 60 %) peut s'expliquer par les difficultés diagnostiques donc par un certain retard thérapeutique. Elles sont principalement de trois types : gangrène, perforation et empyème [2, 10, 11, 23]. La gangrène vésiculaire est décrite dans 31 à 60 % des cas [2, 10, 11, 21, 23], contre 2 à 30 % dans la CAL [23, 29]. Elle peut évoluer vers une perforation (20 %) localisée dans l'espace sous-hépatique, ou responsable d'une péritonite généralisée [2]. Dans les CAA, l'empyème (31 %) est beaucoup moins fréquent que dans les CAL (57 %) [23]. Plus rarement, des complications à type d'hémorragie hépatique et d'embolie pulmonaire biliaire ont été décrites.

La CAA est associée à une lourde mortalité, de 30 à 40 % en moyenne, variable selon le profil de patients et selon la précocité du diagnostic [2, 3, 10, 11, 17, 20, 24–27, 37–39]. La mortalité dépend d'abord du terrain sous-jacent. Chez le patient ambulatoire, elle est même très faible, rejoignant celle des CAL (1 à 3 %), mais le diagnostic est plus aisé donc plus précoce [10, 16, 23]. Lorsque la CAA survient chez des patients hospitalisés pour pathologies complexes et graves, le taux de décès est bien plus élevé, mais la mortalité attribuable à la CAA est plus difficile à appréhender. Dans les études réalisées en réanimation, les scores de gravité étaient élevés, et plus de 50 % avaient plus de trois défaillances d'organe [10, 11]. Il est possible que la CAA survienne alors comme un épiphénomène et ne soit directement responsable du décès que de façon occasionnelle. Néanmoins, en cas de retard diagnostique, elle reste un important facteur de surmortalité. Dans un *trauma center*, la mortalité n'était que de 4,4 % chez les patients ayant bénéficié d'une cholécystectomie précoce dans les 24 heures [28]. Une étude rétrospective montre également que l'intervalle entre le début des symptômes et la cholécystectomie était de 8 jours chez les survivants et de 12 jours chez les décédés [10]. Cela souligne l'impact du diagnostic précoce et de la prise en charge rapide.

Traitement

Deux options thérapeutiques existent et restent actuellement débattues : le drainage biliaire par cholécystostomie percutanée (CP) et la cholécystectomie chirurgicale, sous cœlioscopie ou par laparotomie.

Historiquement, le traitement de référence était la cholécystectomie par laparotomie et certaines équipes préfèrent toujours cette solution chez le patient de réanimation [11, 39, 40]. En effet, le taux élevé de complications de type gangrène ou perforation donne au traitement chirurgical toute son importance, permettant une inspection de la cavité abdominale et offrant une solution radicale. Durant ces 20 dernières années, la cœlioscopie a progressivement remplacé la laparotomie, devenant le standard thérapeutique. L'approche est moins invasive, le taux de réussite similaire et la morbidité moindre. Une conversion en laparotomie s'avère néanmoins nécessaire dans 16 à 30 % des cas, essentiellement en cas de découverte de cholécystite gangreneuse avec péritonite [4, 19, 38].

Si la cœlioscopie est souvent réalisable, la présence de comorbidités et l'instabilité clinique peuvent imposer un choix différent. En effet, la cholécystectomie urgente chez les patients âgés ou fragiles est grevée d'une lourde mortalité (14 à 30 %) [29, 41] et le taux de complications chirurgicales est élevé [38]. De ce fait, la CP s'est peu à peu imposée comme un traitement alternatif moins invasif. Décrite pour la première fois en 1980 [42], plusieurs séries ont montré sa faisabilité chez les patients en sepsis biliaire ou à haut risque chirurgical [38]. Celle-ci est même actuellement souvent envisagée comme seul traitement de la CAA [43]. Elle peut aussi être pratiquée en solution d'attente avant une cholécystectomie ultérieure qui sera ainsi réalisée dans de meilleures conditions. Enfin, elle peut constituer une procédure diagnostique et thérapeutique précoce dans les sepsis inexpliqués où une étiologie biliaire est suspectée. Le drainage confirme le diagnostic s'il entraîne une amélioration clinique rapide, la laparotomie exploratrice étant rapidement proposée en cas de réponse négative.

La CP est en général de réalisation facile, sûre et efficace [3, 4, 37, 38]. La VB est ponctionnée sous échographie par voie transhépatique pour minimiser le risque de fuite biliaire, et un drain est laissé pour 3 à 4 semaines. Il permet le drainage de la bile, la décompression de la VB et la réalisation d'une cholangiographie qui contrôle la position du drain et élimine d'éventuelles microlithiases. En revanche, la CP ne permet pas de visualiser la vésicule et peut se solder par un échec lorsque la CAA est au stade de complication. Les autres causes d'échec sont un mauvais positionnement du drain ou la survenue d'un biliopéritoine. Dans tous les cas, une réévaluation clinique voire radiologique sera nécessaire. Une amélioration clinique en 72 heures survient dans 78 à 100 % des cas [37, 38]. Il peut exister des complications précoces ou tardives de gravité variable [29, 37, 38]. La plus fréquente est le déplacement du drain à l'origine de péritonite biliaire. Pour limiter le risque de fuite biliaire au moment du retrait du drain, celui-ci est laissé au moins 3 semaines, puis une cholangiographie est pratiquée pour vérifier la perméabilité des voies biliaires. Les autres complications décrites sont diverses : hémorragie, hématome hépatique, hémobilie, bactériémie, pneumothorax, perforation intestinale ou infection secondaire de la VB [29].

Chez le patient de réanimation et en l'absence de complications évidentes de la CAA, le drainage percutané est aujourd'hui préféré à la cholécystectomie d'urgence dans beaucoup d'institutions [37, 38, 44]. Il peut s'avérer un bon test diagnostique et une thérapeutique adaptée, facile à mettre en œuvre. Une cholécystectomie secondaire n'est souvent pas nécessaire, vu le faible taux de récidive de 0 à 7 % [23, 37, 38]. En cas de non-amélioration, le diagnostic doit être réévalué et une complication suspectée. Une laparotomie doit être rapidement réalisée avec cholécystectomie si le diagnostic est confirmé. S'il existe d'emblée des arguments pour une complication de type gangrène ou perforation, le traitement chirurgical constitue la seule option thérapeutique.

Aucun essai prospectif randomisé comparant la CP à la chirurgie urgente n'existe à ce jour. L'analyse d'une base de données de 1725 patients montre une mortalité identique mais une morbidité plus basse en cas de drainage percutané. Le taux d'admission en réanimation, le coût et la durée d'hospitalisation sont inférieurs [4]. Chez les patients traités chirurgicalement, la morbi-mortalité est inférieure en cas de cœlioscopie par rapport à la laparotomie, sauf quand une conversion en laparotomie s'avère nécessaire. Une petite étude sur 42 patients ayant une cholécystite aiguë (dont seulement 18 CAA) montre un taux de complication très supérieur en cas de chirurgie par rapport au drainage (47 % versus 8,7 %) [38]. Une étude récente rétrospective montre l'inverse, avec une survie supérieure en cas de cholécystectomie, mais celle-ci souffre de nombreux biais méthodologiques [39].

En résumé, le traitement optimal des cholécystites aiguës chez les patients sévères n'est pas bien codifié et il n'existe pas de niveau de preuves dans la littérature en faveur du drainage percutané ou de la chirurgie. Les deux approches sont utilisées couramment et dépendent de l'expérience locale. En pratique, beaucoup d'équipes privilégient la réalisation rapide d'une cholécystectomie sous cœlioscopie. En revanche, en présence de multiples comorbidités, en cas de contre-indication chirurgicale, ou si le risque de conversion en laparotomie est élevé, une CP sera effectuée avec surveillance rapprochée et réalisation de laparotomie en cas de non-amélioration [4].

L'antibiothérapie est indispensable mais ne se substitue en aucun cas au drainage ou à la cholécystectomie. Il n'existe pas forcément d'infection du liquide biliaire mais, au moins jusqu'aux résultats microbiologiques, un traitement actif sur les entérobactéries et avec de bonnes concentrations biliaires doit être initié. Les pathogènes isolés sont souvent les mêmes que ceux des péritonites nosocomiales. La culture de la bile se révèle positive dans 6 à 66 % des cas, et les hémocultures dans 24 à 80 % [10, 11, 19].

Conclusion

Le diagnostic de CAA est difficile à porter, mais l'impact pronostique est tel que celle-ci doit être suspectée chez tout patient de réanimation présentant un sepsis et/ou un ictère inexpliqués, d'autant plus s'ils surviennent dans les suites d'une chirurgie lourde ou d'un état de choc. En l'absence d'étude codifiant

la démarche diagnostique et thérapeutique, l'approche doit être pragmatique et avoir pour objectif le traitement le plus précoce possible. C'est en effet l'élément clé qui améliore le pronostic. Le diagnostic s'appuie sur un faisceau d'arguments dont l'échographie est un pilier. Chez le patient de réanimation à haut risque, le drainage échographique s'impose actuellement comme l'option thérapeutique de choix, du fait de sa facilité de réalisation et de son innocuité relative. Cependant, le moindre signe de complication ou l'absence d'amélioration rapide doivent conduire à une exploration chirurgicale en urgence.

Références

[1] Duncan J. Femoral hernia; gangrene of gallbladder; extravasation of bile; peritonitis; death. *North J Med.* 1844;2:151–153.

[2] Barie P.S., Eachempati S.R. Acute acalculous cholecystitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2003;5(4):302–309.

[3] Huffman J.L., Schenker S. Acute acalculous cholecystitis : a review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(1):15–22.

[4] Simorov A., Ranade A., Parcells J., et al. Emergent cholecystostomy is superior to open cholecystectomy in extremely ill patients with acalculous cholecystitis : a large multicenter outcome study. *Am J Surg.* 2013;206(6):935–940.

[5] Kouroumalis E., Hopwood D., Ross P.E., et al. Gallbladder epithelial acid hydrolases in human cholecystitis. *J Pathol.* 1983;139(2):179–191.

[6] Johnson E.E., Hedley-Whyte J. Continuous positive-pressure ventilation and choledochoduodenal flow resistance. *J Appl Physiol.* 1975;39(6):937–942.

[7] Lindberg E.F., Grinnan G.L., Smith L. Acalculous cholecystitis in Viet Nam casualties. *Ann Surg.* 1970;171(1):152–157.

[8] Luk W.K., Liu C.L., Yuen K.Y., et al. Biliary tract infection due to bile-soluble bacteria : an intriguing paradox. *Clin Infect Dis.* 1998;26(4):1010–1012.

[9] Taoka H. Experimental study on the pathogenesis of acute acalculous cholecystitis, with special reference to the roles of microcirculatory disturbances, free radicals and membrane-bound phospholipase A2. *Gastroenterol Jpn.* 1991;26(5):633–644.

[10] McChesney J.A., Northup P.G., Bickston S.J. Acute acalculous cholecystitis associated with systemic sepsis and visceral arterial hypoperfusion : a case series and review of pathophysiology. *Dig Dis Sci.* 2003;48(10):1960–1967.

[11] Laurila J., Syrjälä H., Laurila P.A., et al. Acute acalculous cholecystitis in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(8):986–991.

[12] Savoca P.E., Longo W.E., Pasternak B., et al. Does visceral ischemia play a role in the pathogenesis of acute acalculous cholecystitis ? *J Clin Gastroenterol.* 1990;12(1):33–36.

[13] Hakala T., Nuutinen P.J., Ruokonen E.T., et al. Microangiopathy in acute acalculous cholecystitis. *Br J Surg.* 1997;84(9):1249–1252.

[14] Laurila J.J., Ala-Kokko T.I., Laurila P.A., et al. Histopathology of acute acalculous cholecystitis in critically ill patients. *Histopathology.* 2005;47(5):485–492.

[15] Gora-Gebka M., Liberek A., Bako W., et al. Acute acalculous cholecystitis of viral etiology--a rare condition in children ? *J Pediatr Surg.* 2008;43(1):e25–e27.

[16] Gagneux-Brunon A., Suy F., Pouvaret A., et al. Acute acalculous cholecystitis, a rare complication of Epstein-Barr virus primary infection : report of two cases and review. *J Clin Virol.* 2014;61(1):173–175.

[17] Owen C.C., Jain R. Acute acalculous cholecystitis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2005;8(2):99–104.

[18] Parithivel V.S., Gerst P.H., Banerjee S., et al. Acute acalculous cholecystitis in young patients without predisposing factors. *Am Surg.* 1999;65(4):366–368.

[19] Ganpathi I.S., Diddapur R.K., Eugene H., et al. Acute acalculous cholecystitis : challenging the myths. *HPB (Oxford).* 2007;9(2):131–134.

[20] Barie P.S., Eachempati S.R. Acute acalculous cholecystitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(2):343–357.

[21] Kalliafas S., Ziegler D.W., Flancbaum L., et al. Acute acalculous cholecystitis : incidence, risk factors, diagnosis, and outcome. *Am Surg.* 1998;64(5):471–475.

[22] Pelinka L.E., Schmidhammer R., Hamid L., et al. Acute acalculous cholecystitis after trauma : a prospective study. *J Trauma.* 2003;55(2):323–329.

[23] Gu M.G., Kim T.N., Song J., et al. Risk factors and therapeutic outcomes of acute acalculous cholecystitis. *Digestion.* 2014;90(2):75–80.

[24] Passage J., Joshi P., Mullany D.V. Acute cholecystitis complicating cardiac surgery : case series involving more than 16,000 patients. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(3):1096–1101.

[25] Mastoraki A., Mastoraki S., Kriaras I., et al. Complications involving gall bladder and biliary tract in cardiovascular surgery. *Hepatogastroenterology.* 2008;55(85):1233–1237.
[26] Barie P.S., Fischer E. Acute acalculous cholecystitis. *J Am Coll Surg.* 1995;180(2):232–244.
[27] Hagino R.T., Valentine R.J., Clagett G.P. Acalculous cholecystitis after aortic reconstruction. *J Am Coll Surg.* 1997;184(3):245–248.
[28] Hamp T., Fridrich P., Mauritz W., et al. Cholecystitis after trauma. *J Trauma.* 2009;66(2):400–406.
[29] Bonadona A., Bricault I., Timsit J.F. Cholécystites. In: *Imagerie en réanimation.* Paris: Elsevier; 2007:183–201.
[30] Vantalon E. Cholécystectomie pour suspicion de cholécystite alithiasique en réanimation polyvalente. In: *Épidémiologie et facteurs prédictifs de cholécystite aiguë alithiasique histologique [Thèse de médecine].* Paris: Faculté de Médecine Necker-Enfants malades; 2000.
[31] Bedock B., Mahul P., Canamella A. Incidence et épidémiologie des complications digestives de la réanimation. In: *Réanimation et appareil digestif.* Paris: Expansion Scientifique Française; 1990:25–32.
[32] Savoca P.E., Longo W.E., Zucker K.A., et al. The increasing prevalence of acalculous cholecystitis in outpatients. Results of a 7-year study. *Ann Surg.* 1990;211(4):433–437.
[33] Ryu J.K., Ryu K.H., Kim K.H. Clinical features of acute acalculous cholecystitis. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36(2):166–169.
[34] Deitch E.A., Engel J.M. Acute acalculous cholecystitis. *Am J Surg.* 1981;142(2):290–292.
[35] Boland G.W., Slater G., Lu D.S., et al. Prevalence and significance of gallbladder abnormalities seen on sonography in intensive care unit patients. *Am J Roentgenol.* 2000;174(4):973 937.
[36] Mariat G., Mahul P., Prév t N., et al. Contribution of ultrasonography and cholescintigraphy to the diagnosis of acute acalculous cholecystitis in intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 2000;26(11):1658–1663.
[37] Chung Y.H., Choi E.R., Kim K.M., et al. Can percutaneous cholecystostomy be a definitive management for acute acalculous cholecystitis ? *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(3):216–219.
[38] Melloul E., Denys A., Demartines N., et al. Percutaneous drainage versus emergency cholecystectomy for the treatment of acute cholecystitis in critically ill patients : does it matter ? *World J Surg.* 2011;35(4):826–833.
[39] Anderson J.E., Inui T., Talamini M.A., et al. Cholecystostomy offers no survival benefit in patients with acute acalculous cholecystitis and severe sepsis and shock. *J Surg Res.* 2014;190(2):517–521.
[40] Laurila J., Laurila P.A., Saarnio J., et al. Organ system dysfunction following open cholecystectomy for acute acalculous cholecystitis in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50(2):173–179.
[41] Podnos Y.D., Jimenez J.C., Wilson S.E. Intra-abdominal sepsis in elderly persons. *Clin Infect Dis.* 2002;35(1):62–68.
[42] Radder R.W. Ultrasonically guided percutaneous catheter drainage for gallbladder empyema. *Diagn Imaging.* 1980;49(6):330–333.
[43] Boland G.W., Lee M.J., Leung J., et al. Percutaneous cholecystostomy in critically ill patients : early response and final outcome in 82 patients. *Am J Roentgenol.* 1994;163(2):339–342.
[44] Zerem E., Omerovic S. Can percutaneous cholecystostomy be a definitive management for both acute calculous and acalculous cholecystitis ? *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(3):251.

CHAPITRE 251

Pseudo-occlusion colique

G. Bonmarchand; F. Moritz; F. Tamion; C. Girault

La pseudo-occlusion colique (POC) est une distension colique aiguë qui survient sans obstruction mécanique, sur un côlon antérieurement sain. La POC complique habituellement le cours d'une maladie extracolique sévère, ce qui en fait une maladie caractéristique des services de réanimation. Ce syndrome transitoire et réversible a vu son pronostic transformé par la colo-exsufflation endoscopique et la prostigmine.

Terrain et pathogénie

La pseudo-obstruction colique (POC), ou syndrome d'Ogilvie, est favorisée par des médicaments et/ou des affections locales ou générales dont la liste est loin d'être close. Les médicaments les plus fréquemment incriminés sont ceux du système nerveux central (neuroleptiques, antidépresseurs, morphiniques, etc.), les anticalciques et les corticoïdes [1]. Les affections les plus fréquemment rencontrées sont celles du système nerveux et de l'appareil respiratoire, avec notamment la décompensation des bronchopneumopathies chroniques obstructives. Il peut s'agir aussi d'une infection, d'un cancer, d'une insuffisance rénale, hépatique, ou cardiaque, d'un trouble métabolique (diabète, hypothyroïdie), d'une greffe rénale, d'une pathologie intra- ou rétropéritonéale (cholécystite, pancréatite), d'une radiothérapie, d'un traumatisme, d'une intervention chirurgicale pelvienne, abdominale, thoracique, ou orthopédique, comme le remplacement d'une tête fémorale. Le plus souvent, la POC survient chez des malades âgés, ventilés, victimes d'une ou de plusieurs affections extracoliques sévères. Parfois, au contraire, la POC apparaît chez des femmes jeunes en bon état général récemment césarisées ou simplement au décours d'un accouchement par voie basse [2–4].

La pathogénie communément admise est celle qu'Ogilvie avait initialement évoquée après avoir constaté, chez deux malades, une infiltration néoplasique du plexus cœliaque et du ganglion semi-lunaire [5]. Ogilvie avait suggéré que la POC était due à un déséquilibre entre l'innervation colique sympathique qui inhibe la motricité colique et l'innervation colique parasympathique qui la stimule. L'innervation sympathique et/ou parasympathique pourrait être fonctionnellement lésée par une des affections associées à la POC. Rappelons très schématiquement que les axones du système sympathique quittent le névraxe au niveau de la moelle épinière thoracolombaire. Les axones du système parasympathique quittent le névraxe au niveau du tronc cérébral en étant très liés au vague, et au niveau des segments sacrés de la moelle épinière. Les centres médullaires sympathiques et parasympathiques sont connectés à des centres situés plus haut.

La preuve n'a pas été clairement apportée qu'un déséquilibre entre le tonus sympathique et parasympathique soit à l'origine de la POC. Toutefois, il y a plusieurs arguments indirects. Le premier est la fréquente distribution segmentaire de la colectasie qui est celle de l'innervation végétative. Le deuxième est l'efficacité de la prostigmine. La troisième est la diffusion de l'atteinte de la motricité viscérale à d'autres organes que le côlon comme l'œsophage et la vessie [6, 7].

Manifestations cliniques et radiologiques

C'est une distension abdominale diffuse, parfois monstrueuse, qui attire l'attention. Le plus souvent, elle s'est installée progressivement en quelques jours. C'est l'élément clinique le plus constant ; le reste est variable. Habituellement, et paradoxalement, les malades se plaignent peu de leur abdomen. Quand ils s'en plaignent, la douleur est très modérée, diffuse ou localisée au flanc et à la fosse iliaque droite. L'état général est conservé, il n'y a ni nausée, ni vomissement, ni gaz, ni selle. L'abdomen, sonore à la percussion, est tendu, difficilement dépressible, sans défense ni contracture. La région cæcale peut être douloureuse à la pression

appuyée. À l'auscultation, les bruits hydroaériques sont rares, caverneux. Au toucher rectal, l'ampoule est habituellement vide. Toutefois et parfois, il peut exister non seulement des douleurs abdominales spontanées, mais aussi des vomissements, des gaz et des selles diarrhéiques [2–4].

Les examens biologiques usuels n'ont aucun intérêt pour l'établissement du diagnostic. Une hyponatrémie et une hypokaliémie sont fréquemment observées. Ces anomalies ne sont pas le facteur déclenchant de la POC, mais plutôt une conséquence des affections associées.

Une radiographie de l'abdomen de face, de débrouillage, sera simplement réalisée pour évaluer la distension colique et conforter l'impression clinique. La distension gazeuse est diffuse dans le tiers des cas, ou localisée avec une distension qui part du cæcum pour s'arrêter à l'angle hépatique ou splénique, ou au sigmoïde [2–4]. L'absence de continence de la valvule iléocolique explique que, dans 80 % des cas, les dernières anses iléales sont visibles et distendues avec parfois des niveaux hydro-aériques.

A priori, une distension colique diffuse, avec des gaz dans le sigmoïde et le rectum, exclut une occlusion mécanique. En revanche, une distension colique localisée sans zone de transition évoque un obstacle.

Pour éliminer un obstacle, un lavement aux hydrosolubles est théoriquement possible. Néanmoins, chez un malade peu stable, peu mobilisable, peu continent, etc., il est préférable d'effectuer un scanner abdominal dont la sensibilité et la sensibilité diagnostiques sont > 90 % [8]. Les avantages de la réalisation d'un scanner avec injection de produit de contraste iodé compensent les risques de tout déplacement de malade réanimé et ventilé. Le scanner objectivera la distension colique proximale, avec typiquement une zone de transition entre la zone dilatée et la zone normale. Le scanner permettra de mesurer correctement le diamètre colique, d'évaluer le degré d'inflammation ou d'ischémie de la muqueuse colique, l'état des structures péricoliques, d'objectiver un éventuel pneumopéritoine ou un obstacle mécanique et sa nature [9–11].

Rappelons enfin que, par rapport aux examens radiologiques, une coloscopie a trois avantages : elle est réalisée au lit en étant dans le même temps un moyen diagnostique et un acte thérapeutique.

Diagnostic différentiel

La banalisation tant diagnostique que thérapeutique de la POC ne doit pas faire porter ce diagnostic par excès ; il reste un diagnostic d'élimination. L'anamnèse permet souvent d'écarter les colectasies des affections coliques chroniques, pour faire discuter essentiellement le mégacôlon toxique des colites pseudomembraneuses, les volvulus, et les occlusions coliques mécaniques intrinsèques, plus souvent un fécalome qu'une tumeur.

Évolution spontanée

La survenue d'une POC est toujours gênante car elle induit ou accentue un handicap ventilatoire et nutritionnel. Elle est aussi potentiellement dramatique car elle peut évoluer vers la perforation cæcale qui survient chez le tiers des malades non traités. La loi de Laplace permet de comprendre pourquoi la distension de l'ensemble du côlon aboutit presque toujours à la perforation cæcale et exceptionnellement à celle du sigmoïde. Elle se formule comme suit : $T = PD \times \pi$, où T est la tension, P la pression, et D le diamètre.

Selon cette loi, une même pression appliquée à l'intérieur de l'ensemble du côlon va induire une tension pariétale d'autant plus grande que le diamètre est élevé. Cela explique que le cæcum soit l'endroit où prédominent la distension colique et l'étirement des vaisseaux pariétaux. Au-delà d'un certain diamètre, la tension pariétale devient supérieure à la pression de perfusion des vaisseaux ; il apparaît une ischémie, puis une nécrose pariétale qui siège préférentiellement à l'opposé de l'insertion mésentérique, là où les vaisseaux sont le plus éloignés de leur origine.

Traitement

L'objectif thérapeutique essentiel est la réduction du calibre colique pour éviter la perforation cæcale. L'usage de la prostigmine, de la colo-exsufflation ou de la chirurgie doit être discuté cas à cas. Néanmoins, il est possible de dégager de grandes orientations générales.

Traitement médical « palliatif ou conservateur »

Le traitement médical s'impose dans tous les cas, très rapidement devant la moindre suspicion, sans attendre que l'abdomen soit monstrueusement dilaté. Il peut être suffisant dans 30 à 90 % des cas ; il entraîne la résolution de la colectasie progressivement en 5 à 6 jours. Le traitement médical doit toujours être associé à la colo-exsufflation quand elle est réalisée et/ou aux prokinétiques quand ils sont administrés.

Le premier geste est de supprimer très précocement et absolument tout apport entéral, même liquidien. L'erreur fréquemment observée est de retarder cette décision chez des malades se plaignant peu ou pas de leur abdomen.

Le deuxième geste est d'instituer une aspiration gastrique continue qui produit un liquide clair et peu abondant.

Le troisième geste est de retirer ou diminuer la posologie de tous les médicaments susceptibles de favoriser la POC. Ce retrait, parfois impossible, a des résultats variables.

Parallèlement, il convient de mobiliser le patient tant que faire se peut et d'assurer par une réanimation polyvalente la correction des désordres hydroélectrolytiques et hémodynamiques éventuels, le traitement des affections sous-jacentes, et l'alimentation parentérale.

Prokinétiques

Parmi les différents prokinétiques, c'est la prostigmine qui a été la plus étudiée. Sa place par rapport à la colo-exsufflation a longtemps été mal définie. Toutefois, depuis les résultats du travail de Ponec et al., la prostigmine apparaît comme le traitement de première intention de la POC résistante au traitement médical palliatif ou conservateur [12] ; une fois, bien sûr, acquise la conviction que l'occlusion n'a pas une origine mécanique, qu'il n'y a pas de contre-indication à l'emploi de prostigmine, et que le traitement médical palliatif est insuffisant.

La prostigmine (Néostigmine®) est un acétylcholinomimétique indirect qui agit en prolongeant l'action de l'acétylcholine au niveau de la membrane postsynaptique par inhibition réversible de sa dégradation par l'acétylcholinestérase. C'est manifestement le traitement le plus souvent, le plus rapidement, le plus simplement et le plus constamment efficace [12–14].

Turégano-Fuentes et al. ont rapporté en 1997 une série de 16 patients dont 12 ont été rapidement et définitivement, c'est-à-dire sans récidive, traités par l'injection intraveineuse de 2,5 mg de prostigmine [14]. Dans cette étude, la prostigmine était contre-indiquée chez tous les patients recevant des bêta-bloquants, ayant une acidose ou un infarctus du myocarde récent. Les 2,5 mg de prostigmine étaient administrés, dilués dans 100 ml de sérum salé physiologique, en 1 heure. Une deuxième et dernière dose de prostigmine était administrée, devant l'absence de réponse, 3 à 4 heures plus tard chez 4 des 16 patients. Les malades étaient surveillés avec un scope ; seul un cas de bradycardie a été signalé. Cette étude, pour convaincante qu'elle ait été, avait l'inconvénient de ne pas être contrôlée.

Cet inconvénient n'existe pas dans le travail de Ponec et al. qui ont publié en 1999 l'étude de 21 patients dont les manifestations ne s'étaient pas amendées malgré 24 heures de traitement palliatif [12]. Onze patients ont été traités par l'injection intraveineuse, en 3 à 5 minutes, de 2 mg de prostigmine ; 10 patients ont reçu du sérum salé comme placebo. Dans tous les cas, en l'absence d'amélioration, les malades recevaient 2 mg de prostigmine 3 heures plus tard. Pour être inclus dans l'étude, les malades ne devaient pas être bradycardes, hypotendus ou bronchospastiques. Dix des 11 malades qui ont reçu de la prostigmine ont eu, en quelques minutes, une résolution de leurs signes, contre aucun des malades du groupe contrôle. Trois heures plus tard, le malade qui ne s'était pas amélioré avec de la prostigmine et 7 malades témoins ont reçu avec succès de la prostigmine. La récidive de la POC chez 2 malades a nécessité la réalisation d'une exsufflation endoscopique. La prostigmine a entraîné des douleurs abdominales, une hypersalivation, des vomissements, et deux épisodes de bradycardie nécessitant l'injection d'atropine.

Les résultats très séduisants de ces deux études [12, 14] ont été confirmés par de nombreuses publications résumées récemment par Kayani et al. [15]. La plupart des publications concernent de petits effectifs, n'ont parfois pas de groupe contrôle ou de critère objectif de succès, utilisent des posologies variables de prostigmine ; néanmoins, la prostigmine est devenue le traitement de référence de la POC résistante au traitement médical conservateur. Schématiquement, la prostigmine est efficace 8 fois sur 10 ; une récidive survenant dans le tiers des cas est encore accessible à une deuxième dose de prostigmine. Les risques de la prostigmine pourraient être réduits en adoptant une perfusion continue (0,4 à 0,8 mg/h pendant 24 heures) plutôt que des bolus, ou des bolus de 1 mg plutôt que de 2 mg ou 2,5 mg. Les effets secondaires très inconstants de la prostigmine ne doivent toutefois pas être occultés : bradycardie qui impose que de l'atropine soit immédiatement disponible, bronchospasme, hypersalivation, hypotension, douleurs abdominales, nausées, vomissements, etc. Le bronchospasme peut être très gênant chez l'insuffisant respiratoire chronique décompensé non ventilé. La prostigmine, enfin et bien sûr, ne peut être injectée que si toute idée d'occlusion mécanique a été écartée. Elle nécessite d'être maniée avec prudence chez les patients où existent des antécédents d'infarctus du myocarde, de bronchospasme, d'insuffisance rénale, ou recevant des bêta-bloquants [10, 15].

Colo-exsufflation

La colo-exsufflation doit être réalisée d'emblée si la distension colique est segmentaire ou après l'échec d'un traitement par la prostigmine, ce d'autant que le plus grand diamètre colique, habituellement celui du cæcum, est menaçant, entre 10 et 12 cm. L'exsufflation doit être exécutée au lit du malade. Elle peut être longue et difficile, chez des malades peu mobilisables et non préparés. Elle peut être précédée d'un petit lavement préparateur qui ne vise qu'à éliminer ou diluer les débris stercoraux du rectum et du sigmoïde pour faciliter l'introduction du coloscope. Les grands lavements sont à proscrire pas ; ils augmentent la pression intracolique et le risque de perforation.

La colo-exsufflation ne doit pas être réalisée devant un abdomen péritonéal évoquant une ischémie colique ou une perforation, incitant à un geste chirurgical [16, 17].

La colo-exsufflation peut être rendue plus confortable par une sédation qui sera administrée avec d'autant moins de réticence que le malade est ventilé mécaniquement. L'insufflation est limitée à l'extrême pour ne pas provoquer la perforation d'un côlon fragilisé. Les manœuvres de décompression durent en moyenne 45 minutes. La colo-exsufflation est possible et efficace neuf fois sur dix [18]. Elle peut se compliquer d'une perforation une fois sur 100. La progression du coloscope peut être gênée ou rendue impossible par les matières fécales. Le passage de la charnière rectosigmoïdienne, de l'angle gauche, ou de l'angle droit, peut être difficile ou impossible. Une coloscopie complète est souhaitable ; toutefois, une exsufflation peut être efficace même si le coloscope n'atteint pas le cæcum à la condition que le sigmoïde soit dépassé. Parallèlement à l'exsufflation, la coloscopie s'attache à la recherche d'aspects préperforatifs qui doivent conduire à l'intervention chirurgicale, et vérifie l'absence de toute pathologie colique organique [16, 19, 20].

Les limites de l'exsufflation sont les risques de récidives de la POC. La récidive survient dans près du tiers des cas. Pour pallier cet inconvénient, et pour éviter l'inconfort et le risque de la multiplication des endoscopies, plusieurs auteurs ont proposé de laisser une sonde multiperforée dans le côlon au décours de l'endoscopie. Cette attitude est loin d'être systématique ; elle dépend des habitudes et des convictions de l'endoscopiste. Les sondes sont placées le plus loin possible dans le côlon, avec ou sans l'aide d'un amplificateur de brillance ; elles peuvent être placées autour du coloscope, être tractées par le coloscope, ou être glissées sur un guide métallique préalablement monté dans le côlon. Une fois en place, le tube est fixé minutieusement à la cuisse du malade pour éviter sa trop fréquente mobilisation accidentelle. Le tube est laissé en siphonnage, connecté par exemple à un sac de récoltes d'urines, ou en aspiration douce jusqu'à la disparition de la colectasie qui peut demander 2 à 15 jours. La position du tube est vérifiée radiologiquement après sa pose et toutes les 48 heures. Il peut être irrigué par 15 ml d'eau douce ou salée, toutes les heures ou toutes les 2 heures, pour éviter l'obstruction des orifices distaux qui rendrait le drainage inefficace.

Surveillance – prévention des récidives

Une fois le traitement institué, l'abdomen du malade est l'objet de toutes les attentions. La répétition des clichés et la palpation sont de bien meilleurs moyens de surveillance que la mesure du périmètre abdominal. La fréquence des radiographies de l'abdomen dépend de la clinique. Si l'abdomen s'assouplit, la répétition des clichés est inutile ; au contraire, s'il n'y a pas d'amélioration, il faut répéter les clichés toutes les 12 heures pour surveiller le diamètre colique et juger ainsi du moment de la décompression.

Le risque de récidive est diminué par l'administration de polyéthylène glycol (PEG). Sgouros et al. ont étudié les effets du PEG chez 30 patients consécutifs dont la dilatation colique avait été traitée avec succès par prostigmine (22 patients) ou colo-exsufflation (8 patients) [21]. Les patients ont reçu 29,5 $g.j^{-1}$ de PEG pendant 7 jours ou un placebo. Cinq patients (33 %) du groupe placebo ont récidivé, aucun dans le groupe PEG (p= 0,04).

Traitement chirurgical ou percutané

Historiquement, le traitement de la POC menaçante était chirurgical et consistait en une cæcostomie ou en une résection colique segmentaire qui, chez des malades fragiles, entraînait le décès dans 10 à 35 % des cas [3, 4]. Actuellement, le traitement de première intention n'est plus chirurgical ; toutefois, la laparotomie s'impose dès l'instant où le diagnostic est douteux, quand une perforation est suspectée ou endoscopiquement imminente, ou après l'échec de la colo-exsufflation si la distension s'aggrave.

La laparotomie réalisée, le côlon décomprimé, le choix du geste est guidé par l'état du côlon et du malade, cæcostomie ou résection segmentaire.

Une procédure invasive a minima telle qu'une cæscostomie ou une colostomie percutanée, radiologique (scanner) ou endoscopique, a pu être réalisée non sans risque chez des patients très fragiles ne répondant pas aux thérapeutiques médicamenteuses [10, 22].

Autres traitements

D'autres traitements ont été proposés et continuent à être proposés, comme : le patch de nicotine [23] ; l'anesthésie péridurale [24] ; l'érythromycine (agoniste de la motiline : neuropeptide digestif induisant des contractions propulsives) per os (500 mg/6 h) [25] ou par voie parentérale (250 mg/6 h) [26] ; le cisapride (stimule la libération d'acétylcholine à partir des terminaisons nerveuses des plexus myentériques, mais il ne peut plus être utilisé car il allonge l'espace QT et peut entraîner des torsades de pointe mortelles) ; la pyridostigmine (un autre inhibiteur de l'acétylcholinestérase) ; ou le bromure de méthylnaltrexone (un antagoniste sélectif périphérique des récepteurs μ aux opioïdes) [22].

Les implications thérapeutiques et pathogéniques qui découlent de toutes ces propositions thérapeutiques, intéressantes à suivre, ne doivent pas faire oublier que les traitements de référence sont la prostigmine et la colo-exsufflation.

Références

[1] Cappell M.S., Simon T. Colonic toxicity of administered medications and chemicals. *Amer J Gastroenterol.* 1993;88:1684–1699.

[2] Nanni G., Garbini A., Luchetti P., et al. Ogilvie's syndrome (acute colonic pseudo-obstruction): review of the literature (october 1948 to march, 1980) and report of four additional cases. *Dis Colon Rectum.* 1982;25:157–166.

[3] Vanek V.W., AI-Salti M. Acute pseudo-obstruction of the colon (Ogilvie's syndrome). An analysis of 400 cases. *Dis Colon Rectum.* 1986;29:203–210.

[4] Wegener M., Bôrsch G. Acute colonic pseudo-obstruction (Ogilvie's syndrome). Presentation of 14 of our own cases and analysis of 1027 cases reported in the literature. *Surg Endosc.* 1987;1:169–174.

[5] Ogilvie H. Large-intestine colic due to sympathetic deprivation. A new clinical syndrome. *Brit Med J.* 1948;2:671–673.

[6] Guillemot F., Touchais J.Y., Weber J., et al. Pseudo-obstruction colique associée à des anomalies motrices diffuses digestives et vésicales. À propos de deux cas. *Gastroen Clin Biol.* 1988;12:198–201.

[7] Bonmarchand G., Denis P., Weber J., et al. Colonic inertia in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. A clinical feature of colonic pseudo-obstruction. *Digest Dis Sci.* 1989;34:1231–1237.

[8] Beattie G.C., Peters R.T., Guy S., et al. Computed tomography in the assessment of suspected large bowel obstruction. *ANZ J Surg.* 2007;77:160–165.

[9] Choi J.S., Lim J.S., Kim H., et al. Colonic pseudoobstruction : CT findings. *Am J Roentgenol.* 2008;190:1521–1526.

[10] De Giorgio R., Knowles C.H. Acute colonic pseudo-obstruction. *Br J Surg.* 2009;96:229–239.

[11] Lee G.E., Lim G.Y., Lee J.W., et al. Acute colonic pseudo-obstruction complicating chemotherapy in paediatric oncohaematological patients : clinical and imaging features. *Br J Radiol.* 2012;85:377–381.

[12] Ponec R.J., Saunders M.D., Kimmey M.B. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *N Engl J Med.* 1999;341:137–141.

[13] Stephenson B.M., Morgan A.R., Drake N., et al. Parasympathomimethic decompression of acute colonic pseudo-obstruction. *Lancet.* 1993;342:1181–1182.

[14] Turegano-Fuentes F., Munoz-Jimenez F., Del Valle-Hernandez E., et al. Early resolution of Ogilvie's syndrome with intravenous neostigmine : a simple, effective treatment. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:1353–1357.

[15] Kayani B., Spalding D.R., Jiao L.R., et al. Does neostigmine improve time to resolution of symptoms in acute colonic pseudo-obstruction ? *Int J Surg.* 2012;10:453–457.

[16] ASGE Standards of Practice Committee, Harrison M.E., Anderson M.A., Appalaneni V., et al. The role of endoscopy in the management of patients with known and suspected colonic obstruction and pseudo-obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:669–679.

[17] Tsirline V.B., Zemlyak A.Y., Avery M.J., et al. Colonoscopy is superior to neostigmine in the treatment of Ogilvie's syndrome. *Am J Surg.* 2012;204:849–855.

[18] Gosche J.R., Sharpe J.N., Larson G.M. Colonoscopic decompression for pseudo-obstruction of the colon. *Amer Surg.* 1989;55:111–115.

[19] Strodel W.E., Nostrant T.T., Eckhauser F.E., et al. Therapeutic and diagnostic colonoscopy in nonobstructive colonic dilatation. *Ann Surg.* 1983;197:416–421.

[20] Lavignolle A., Jutel P., Bonhomme J., et al. Syndrome d'Ogilvie : résultats de l'exsufflation endoscopique dans une série de 29 cas. *Gastroen Clin Biol.* 1986;10:147–151.

[21] Sgouros S.N., Vlachogiannakos J., Vassiliadis K., et al. Effect of polyethylene glycol electrolyte balanced solution on patients with acute colonic pseudo obstruction after resolution of colonic dilation : a prospective, randomised, placebo controlled trial. *Gut.* 2006;55:638–642.
[22] Jain A., Vargas H.D. Advances and challenges in the management of acute colonic pseudo-obstruction (ogilvie syndrome). *Clin Colon Rectal Surg.* 2012;25:37–45.
[23] Leuzinger D., Simon O. Un traitement original du syndrome d'Ogilvie : le patch de nicotine. *Presse Med.* 1995;24:1089.
[24] Lee J.T., Taylor B.M., Singleton B.C. Epidural anesthesia for acute pseudo-obstruction of the colon (Ogilvie's syndrome). *Dis Colon Rectum.* 1988;31:686–691.
[25] Armstrong D.N., Ballantyne G.H., Modlin I.M. Erythromycin for reflex ileus in Ogilvie's syndrome. *Lancet.* 1991;337:378.
[26] Rovira A., Lopez A., Cambray C., et al. Acute colonic pseudo-obstruction (Ogilvie's syndrome) treated with erythromycin. *Intens Care Med.* 1997;23:798.

CHAPITRE 252

Syndrome compartimental abdominal

G. Plantefève; O. Pajot; M. Thirion; H. Mentec

Introduction

Dans la vie quotidienne, la pression intra-abdominale (PIA) peut s'élever sans caractère péjoratif : vomissements, défécation, exercice physique [1]. Une valeur de PIA entre 0 et 5 mmHg est considérée comme normale [2]. Chez l'obèse, le volume de graisse intra-abdominale et les modifications de compliance pariétale expliquent probablement une norme de PIA à 10 mmHg. Chez ces patients, au-delà de 12 mmHg, il existe une corrélation entre la PIA et la survenue de reflux gastro-œsophagien et d'incontinence urinaire [3]. La correction de l'obésité permet de corriger l'hyperpression et ses symptômes. Ainsi, une valeur isolée de PIA n'a aucune valeur. Il est nécessaire de la replacer dans un contexte clinique.

L'augmentation de la PIA au-delà de 12 mmHg définit l'hyperpression intra-abdominale (HIA) [4]. Lorsque l'HIA est rapide, incontrôlée et excessive, elle peut entraîner des défaillances d'organe. Le syndrome compartimental abdominal (SCA) est défini par l'association d'une HIA au-delà de 20 mmHg et de défaillances d'organe directement imputables à l'HIA [4]. La conférence d'experts préconise l'utilisation du SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) > 3 [5]. L'HIA n'est pas synonyme de SCA. L'enjeu du diagnostic de SCA est d'affirmer le lien de cause à effet entre HIA et défaillance d'organe. Dès lors, la prise en charge thérapeutique n'aura qu'un seul but : diminuer le plus rapidement possible l'HIA pour améliorer les défaillances d'organe. Aucune étude n'a pour autant réussi à démontrer que la baisse de pression permettait d'améliorer les défaillances.

Épidémiologie

Selon les valeurs de PIA et le contexte clinique, l'incidence de l'HIA varie entre 1 et 78 % des patients hospitalisés [5]. Ces données épidémiologiques concernent essentiellement les patients chirurgicaux (postopératoire ou traumatologie), qu'ils soient ou non en réanimation. L'incidence du SCA est moindre. Toujours avec les mêmes réserves de disparité de population et de définition, l'incidence du SCA varie entre 0 et 36 %. En période postopératoire de chirurgie abdominale, quand les critères diagnostiques du SCA sont moins stricts (hyperpression au-delà de 20 mmHg et insuffisance rénale), son incidence est plus importante (20 %) [6]. Dans une série portant sur 97 patients en réanimation, 58,8 % avaient au moins une fois une HIA au-delà de 12 mmHg et seulement 8,2 % une PIA au-delà de 20 mmHg [7]. Sur 265 patients dans 14 réanimations dans le monde, la même équipe rapporte une PIA moyenne à 10 ± 4,8 mmHg [8]. La pression était normale (< 12 mmHg) pour 140 d'entre eux (67,9 %). Seulement 11 patients (4,2 %) développaient un SCA et un seul nécessitait une décompression chirurgicale.

Physiopathologie

La littérature ne cesse d'apporter des preuves et des précisions sur les conséquences physiopathologiques de l'élévation de la PIA. La qualité méthodologique et la rigueur scientifique des démonstrations restent très variables. Les modèles expérimentaux animaux présentent le handicap fréquent d'un nombre faible de sujets étudiés. Les études en anesthésie pour cœlioscopie concernent des patients sains et les facteurs confondants sont nombreux (agents anesthésiques, rôle du CO_2, position du patient et geste chirurgical). L'extrapolation de toutes ces données chez des patients de réanimation nécessite une grande prudence. Les études spécifiques à la réanimation se multiplient mais les effectifs sont souvent limités.

Conséquences rénales

Il semble que le rein soit l'organe le plus sensible à l'augmentation de la PIA. Le flux sanguin rénal diminue de 36 % lorsque l'HIA atteint 15 mmHg [9]. Chez le porc, la perfusion corticale rénale diminue de 60 % au cours d'un pneumopéritoine de 15 mmHg au CO_2 [10]. Par ailleurs, il existe une diminution du débit de filtration glomérulaire, une augmentation des résistances vasculaires rénales, une compression des veines rénales et une augmentation des concentrations sanguines d'hormone antidiurétique, de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone [11, 12].

Conséquences cardiovasculaires [13]

La principale conséquence de l'HIA est une diminution du retour veineux et donc du débit cardiaque. La compression du réseau veineux splanchnique entraîne une augmentation de la pression veineuse systémique moyenne. Modérée chez le chien hypervolémique (la pression dans la veine cave s'oppose à l'écrasement), elle est majorée en cas d'hypovolémie (faible résistance à l'écrasement du réseau veineux) [14]. Pour des augmentations brutales de PIA de 5 à 10 mmHg, il existe un effet chasse du secteur veineux splanchnique vers l'oreillette droite, d'où une augmentation du débit cardiaque. Pour des valeurs de PIA plus élevées, le débit cardiaque diminue essentiellement par la baisse du retour veineux. La compression mécanique du système artériel abdominal entraîne une élévation de la postcharge du ventricule gauche et participe à la diminution du débit cardiaque. Chez l'animal, la contractilité ventriculaire ne semble pas altérée pour des PIA entre 5 et 25 mmHg [15]. Enfin, l'augmentation transmise de la pression intrathoracique et la compression directe du parenchyme pulmonaire favorisent l'élévation de la postcharge du ventricule droit par l'élévation de la pression artérielle pulmonaire, de la pression capillaire et de la pression dans les voies aériennes. Une altération des compétences ventriculaires droites a ainsi été décrite chez l'animal [16].

Conséquences respiratoires [17]

La proximité des compartiments thoracique et abdominaux explique très simplement les conséquences respiratoires qui existent au cours de l'HIA et du SCA. La principale conséquence est la limitation de la course diaphragmatique. En pratique, les effets délétères apparaissent cliniquement pour une valeur de PIA à 15 mmHg. Ainsi, il existe des altérations du rapport ventilation/perfusion et une diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle et pulmonaire totale [18]. Il existe une diminution à la fois de la compliance pulmonaire et, contrairement à ce qui est constaté dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), de la paroi thoracique [18, 19]. Lorsque la PIA s'élève, entre 20 et 80 % de sa valeur est transmise au thorax, d'où l'augmentation de la pression pleurale [20]. Le SCA s'accompagne d'une baisse du rapport PaO_2/FiO_2 et d'une hypercapnie. Une étude chez le porc souligne non seulement l'importance du niveau de PIA, mais aussi de la durée de HIA : hypercapnie et hypoxémie sont majorées lorsque la pression est maintenue à 30 mmHg (versus 20 mmHg) pendant 3 heures (versus 1 h 45 min) [21].

Conséquences digestives

L'HIA a de nombreuses répercussions sur la microcirculation intestinale et sur la viabilité du tube digestif. Le flux vasculaire des différentes portions du tube digestif, du pancréas, du foie et de la vésicule biliaire diminue pour des PIA de 20 à 40 mmHg [22]. La physiopathologie de cette baisse de perfusion est paradoxalement encore obscure. En effet, l'hypothèse la plus simple est une compression directe du lit vasculaire par la pression régnant dans la cavité abdominale. Cependant, la pression dans le lit vasculaire splanchnique est supérieure à 40 mmHg. Une élévation de la PIA devrait être supérieure à cette valeur pour entraîner une hypoperfusion. Il existe donc d'autres facteurs pour expliquer les lésions digestives. À l'aide d'une chambre artificielle où l'on peut faire monter la pression, une équipe allemande montre in vitro une altération de la perfusion muqueuse sur un fragment de jéjunum isolé de lapin [23]. Dès 10 mmHg, il existe une diminution de la microcirculation sans microthrombus artériel ou veineux sur l'étude histologique. Une des conséquences de cette atteinte muqueuse est une fragilisation des anastomoses digestives. En effet, une étude chez le rat rapporte un ralentissement de la cicatrisation d'anastomose colo-colique, une diminution de la pression endoluminale de rupture de cette anastomose, et ce pour des PIA postopératoires supérieures à 20 mmHg [24]. Chez l'homme, une étude retrouve une altération de la perfusion muqueuse par mesure spectrophotométrique de la saturation capillaire en oxygène de l'estomac chez 16 patients sous cœlioscopie pour des PIA peu élevées entre 8 et 12 mmHg [25]. Pour de telles valeurs de pression, il existe une augmentation du débit cardiaque (par augmentation du retour veineux), ce qui pourrait expliquer l'augmentation constatée du flux artériel mésentérique supérieur. C'est à partir de 20 mmHg qu'il existe une diminution notable du flux artériel et du pH intramuqueux.

Chez l'animal, les données portant sur le rôle des translocations bactériennes comme facteur aggravant du SCA sont contradictoires. Chez le porc, après 1 heure d'HIA à 15 mmHg, des bactéries du tube digestif sont retrouvées dans le foie, la rate et les ganglions mésentériques. Dans une autre série, 1 heure à 25 mmHg semble induire des translocations uniquement dans les ganglions mésentériques mais pas dans le foie ou la rate. Chez le rat, une ischémie-reperfusion suivie d'une HIA augmentent le nombre de translocations bactériennes.

Conséquences sur le système nerveux central

Chez certains patients obèses, l'HIA chronique a été reliée à la survenue d'hyperpression intracrânienne idiopathique. La correction chirurgicale de l'obésité permet de diminuer la pression abdominale et la pression intracrânienne. Chez le porc, l'augmentation de la pression abdominale de 0 à 25 mmHg fait passer la pression intracrânienne de 7 à 16 mmHg. Lorsque la transmission de la pression abdominale au thorax est abolie par une sternotomie, la pression intracrânienne reste inchangée. Chez l'homme, une étude chez des traumatisés crâniens montre une augmentation concomitante de la PIA et de la pression intracrânienne. Constatant une élévation associée des pressions artérielle moyenne et veineuse centrale, les auteurs concluent à une hypertension intracrânienne liée à l'augmentation du compartiment veineux intracrânien. Cette hypothèse reliant élévation de pression abdominale, élévation de pression thoracique, diminution du retour veineux cave supérieur et élévation de la pression intracrânienne n'est pas clairement démontrée [26, 27]. En clinique, une équipe nord-américaine a rapporté une série de 17 patients laparotomisés afin de diminuer une hypertension intracrânienne incontrôlable [28]. La diminution de l'HIA (passant de 27,5 mmHg avant à 17,5 mmHg après laparotomie) est concomitante à la baisse de la pression intracrânienne.

Clinique et causes

Au-delà d'un réel SCA où la pression crée des défaillances d'organe, l'HIA pourrait être un facteur supplémentaire d'agression et d'aggravation d'état précaire comme un choc septique ou une pancréatite grave. Une même valeur de PIA peut avoir des conséquences variables. Au cours d'un choc hémorragique, une HIA, même modérée, peut être un facteur de risque supplémentaire d'insuffisance rénale. Dans une étude prospective multicentrique portant sur 265 patients, Malbrain montre que la survenue d'une HIA au-delà de 12 mmHg au cours du séjour est un facteur indépendant de mortalité en réanimation (risque relatif de 1,85 avec un intervalle de confiance à 95 % entre 1,12 et 3,06) [8].

En pratique, il semble que des PIA inférieures à 12 à 15 mmHg soient peu parlantes cliniquement. Leurs conséquences physiologiques n'auront de conséquences que si des facteurs supplémentaires d'agression interviennent. Au-delà de 20 mmHg, l'HIA peut réaliser un réel SCA où les défaillances d'organe sont directement dues à l'hyperpression. Par ailleurs, l'HIA peut n'être qu'un épiphénomène aggravant qui participe aux défaillances d'organe préexistantes. Ces deux tableaux n'ont pas les mêmes causes et ne se présentent pas de la même manière cliniquement.

Le SCA primaire (l'HIA crée les défaillances) regroupe des causes abdominales telles que les traumatismes abdominaux, les hématomes rétropéritonéaux, les péritonites, pancréatites et complications postopératoires [4]. Le tableau clinique associe classiquement une insuffisance rénale avec fréquente oligoanurie, une acidose métabolique avec état de choc, une augmentation importante des pressions d'insufflation dans les voies aériennes supérieures en ventilation mécanique (augmentation de la pression de plateau). L'abdomen est alors un point d'appel clinique. Bien que la distension abdominale et la valeur du périmètre abdominale soient peu corrélées à la valeur de la PIA, l'abdomen est fréquemment distendu.

Le SCA secondaire (l'HIA semble participer aux défaillances sans en être la seule responsable) regroupe des causes telles que le choc septique, les chocs vasoplégiques avec syndrome de fuite capillaire, les brûlés. Le tableau clinique est bien souvent moins typique. Les défaillances sont expliquées par le contexte et la présence d'une HIA semble aggraver le pronostic de ces patients [8].

Les causes d'HIA sont aussi des causes de SCA (Tableau 252.1). En pratique, les patients médicaux peuvent présenter jusqu'à 54 % d'HIA, mais se compliquent plus rarement de réel SCA [7, 8]. En postopératoire d'une chirurgie aortique abdominale, le SCA est un diagnostic à évoquer devant un état de choc, une défaillance respiratoire ou une insuffisance rénale. Au cours de la réanimation du patient polytraumatisé, un SCA peut pérenniser un état de choc ou une insuffisance rénale alors même que l'hémorragie a pu être jugulée. Le principal facteur de risque démontré de SCA dans ce contexte est un remplissage vasculaire important (15 à 16 litres de cristalloïdes dans les 24 premières heures) [29]. Selon une conférence d'experts, plusieurs situations à risque d'HIA et de SCA ont été individualisés (Tableau 252.2) [5].

Tableau 252.1

Principales étiologies d'hyperpression intra-abdominale (HIA) et de syndrome compartimental abdominal (SCA) [5].

HIA/SCA primaire = cause abdominale
Traumatologie
Traumatisme abdominal (pénétrant ou non)
Hématome rétropéritonéal
Fermeture pariétale sous tension et *packing* abdominal
Pantalon antichoc
Brûlures abdominales modifiant la compliance pariétale
Postopératoire, contexte chirurgical
Chirurgie aortique, rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale
Occlusion digestive, distension gastrique importante
Réintégration de volumineuse hernie
Pancréatite aiguë nécrosante
Transplantation hépatique
HIA/SCA secondaire = sans origine abdominale
Choc septique avec remplissage vasculaire massif (plus de 5 litres/24 heures)
Coagulation intravasculaire disséminée

Tableau 252.2

Facteurs de risque d'hyperpression intra-abdominale (HIA) et de syndrome compartimental abdominal (SCA) [5].

Diminution de la compliance pariétale abdominale
Insuffisance respiratoire aiguë avec élévation des pressions intrathoraciques
Chirurgie abdominale avec fermeture pariétale
Polytraumatisme/brûlure
Décubitus ventral, obésité
Augmentation de volume des organes creux
Gastroparésie
Iléus digestif
Syndrome occlusif
Augmentation du contenu de la cavité abdominale
Hémopéritoine/pneumopéritoine
Ascite/dysfonction hépatique sévère
Fuite capillaire/remplissage vasculaire
Acidose (pH < 7,20)
Hypotension artérielle
Hypothermie (< 33 °C)
Polytransfusion (> 10 culots globulaires sur 24 heures)
Coagulopathie (plaquettes < 55 000/mm^3 ou TCA > 2 fois le témoin ou TP < 50 % ou INR > 1,5)
Remplissage vasculaire massif (> 5 litres/24 heures)
Oligurie
Sepsis
Laparotomie de sauvetage avec packing (*damage control laparotomy*)

TCA : temps de céphaline activé ; TP : temps de prothrombine.

Mesure de la pression intra-abdominale (PIA) [30]

Détecter les patients avec une HIA pourrait permettre de prévenir la survenue de SCA. Ainsi, la mesure de la PIA au lit du patient est maintenant facilement réalisable. Le principe commun à toutes les techniques est de mesurer la pression dans un organe contenu dans la cavité abdominale en admettant que la pression est intégralement transmise à cet organe. Différentes techniques ont été utilisées : intragastrique, intrarectale, intravaginale [30]. La méthode la plus utilisée est la mesure de la pression intravésicale (PIV) via un cathéter de Foley [31]. La mesure par la PIV est une méthode simple et reproductible au lit du patient (Fig. 252.1) [4]. Le patient doit être porteur d'une sonde vésicale de Foley. Un système de prise de pression est connecté à une poche de 500 ml de soluté isotonique de NaCl placée dans une poche de contre-pression. Avec une asepsie rigoureuse, un angiocathéter de calibre 18 Gauge est inséré dans la membrane de prélèvement située sur la ligne de recueil des urines. Le respect du système clos de drainage des urines est ainsi assuré. L'aiguille de l'angiocathéter est retirée, laissant le cathéter plastique en place dans la membrane et dirigé vers la vessie. La ligne de recueil des urines est clampée en aval du cathéter. L'adaptation d'une seringue graduée de 50 ml permet de remplir le contenu de la vessie avec du soluté isotonique de NaCl. Il est actuellement établi que le volume de liquide injecté dans la vessie conditionne le résultat de la mesure. Un volume de 50 ml de soluté isotonique de NaCl permet une mesure fiable [4]. Le système est purgé de manière à former une colonne liquide. Le zéro de la tête de pression est réalisé avec la pression atmosphérique à hauteur de la symphyse pubienne. Les vessies radiques, la chirurgie vésicale et les hématomes ou tumeurs comprimant localement la vessie peuvent altérer la compliance de la paroi vésicale. La PIV n'est donc pas fiable. Les mouvements respiratoires entraînent des oscillations de la courbe de PIA. La valeur à considérer est la valeur télé-expiratoire [4]. Plusieurs autres techniques sont disponibles. Certaines permettent une mesure sans manipulation par un système de perfusion continue de la vessie ou par une mesure directe sur une colonne liquide.

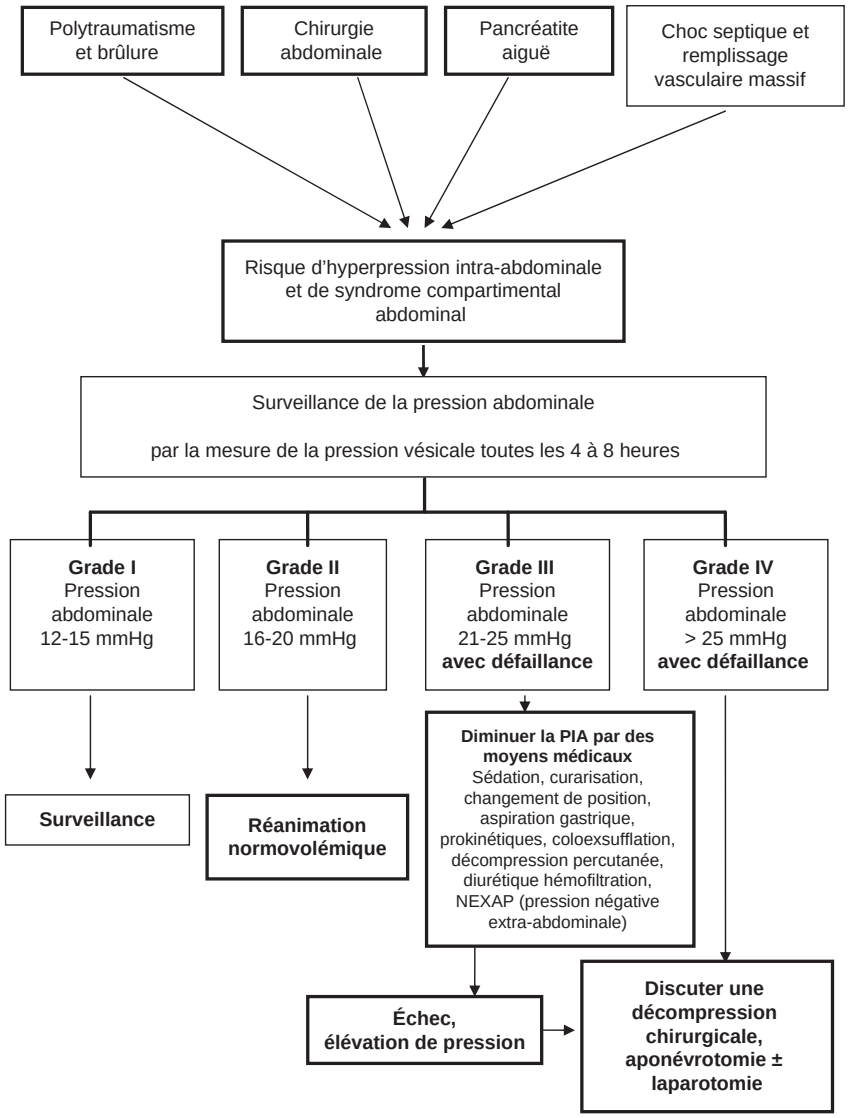


FIG. 252.1 **Proposition de prise en charge des patients avec une hyperpression intra-abdominale.**

La surveillance de la PIA est recommandée chez les polytraumatisés, les patients en postopératoire d'une chirurgie digestive lourde et après une chirurgie de l'aorte abdominale (voir Tableau 252.1) [5]. Une surveillance toutes les 4 à 8 heures peut être proposée là encore sans démonstration scientifique.

Propositions thérapeutiques [5]

L'enjeu thérapeutique du SCA est de déterminer la responsabilité propre de l'augmentation de PIA dans la pérennisation des défaillances d'organe. Ainsi, hormis le traitement symptomatique des défaillances et spécifique de la cause de l'HIA, le traitement vise à diminuer la PIA.

Dans le SCA primaire, le traitement est chirurgical. Bien que l'efficacité de la chirurgie apparaisse évidente, aucune étude prospective n'a démontré une amélioration de survie ou n'a précisé ces modalités (à partir de quelle valeur de pression, quelle valeur de pression cible, quelle technique ?). Une première étape est l'incision de décharge de la paroi abdominale jusqu'à l'aponévrose musculaire. Geste simple, il peut être réalisé au lit du patient. La morbidité de ce geste est faible et ses conséquences esthétiques à distance minimes [32]. Cette technique est plus souvent utilisée en préventif du SCA quand la fermeture de la paroi abdominale se fait sous tension. Les indications sont donc « chirurgien-dépendantes ». La deuxième possibilité est une laparotomie exploratrice. Elle permet à la fois de traiter le SCA et d'en retrouver une cause : ischémie mésentérique, hématome, abcès. Malgré le traitement de la cause du SCA, la fermeture pariétale abdominale peut poser problème. Plusieurs solutions existent : incisions de décharge, fermeture

partielle par sac extensible pariétal (Bogota Bag), laparostomie assistée du système VAC (*vacuum assisted closure*).

Il est plus difficile de formuler des recommandations de prise en charge du SCA secondaire. En effet, le recours d'emblée à la chirurgie chez des patients en choc septique par pneumonie ou chez des patients atteints de pancréatite sans infection de nécrose est difficile à admettre. Ainsi, différentes méthodes « médicales » ont été développées pour diminuer la PIA sans avoir recours à la chirurgie. Aucune n'a démontré son intérêt dans une étude clinique humaine à effectif suffisant. Cependant, certaines méthodes paraissent simples et efficaces : sédation, curarisation, vidange du tube digestif [5].

Une proposition de prise en charge des patients avec un SCA peut être avancée (Fig. 252.2). Sans être validé, ce schéma reprend l'ensemble des principes développés au cours de la conférence d'experts [5].

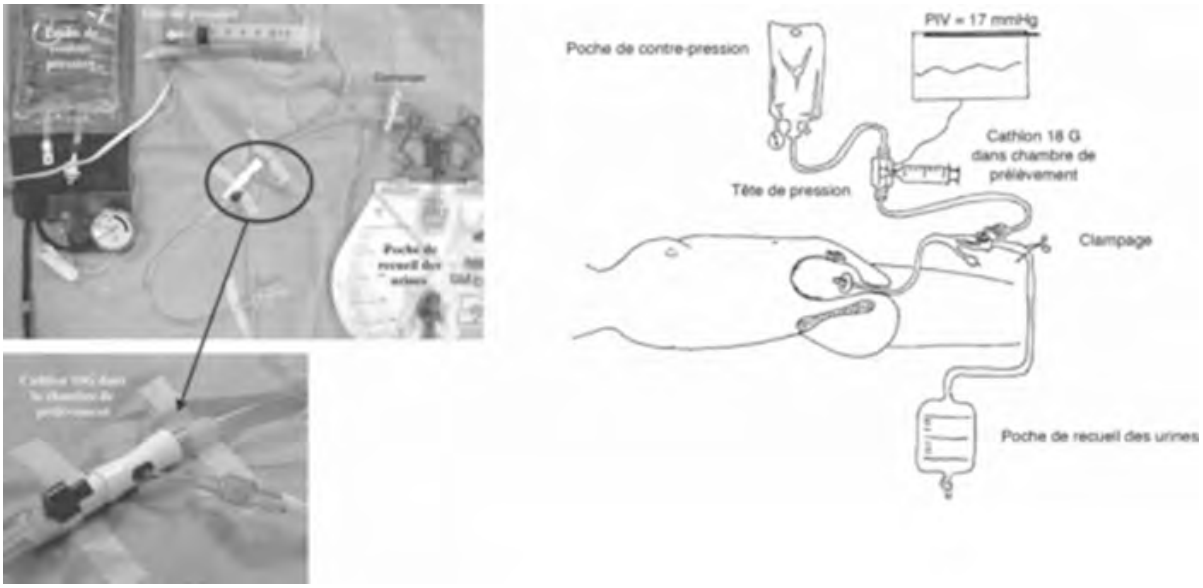


FIG. 252.2 **Proposition de prise en charge des patients atteints de SCA [5].**

Pronostic du SCA

En l'absence de traitement, le pronostic du SCA est réputé redoutable, avec une mortalité entre 80 et 100 % [33]. Ce sont l'évolution vers un syndrome de défaillance multiviscérale et l'ischémie mésentérique conséquence de l'HIA qui pourraient expliquer ce pronostic sombre.

Références

[1] Hodges P.W., Gandevia S.C. Changes in intra-abdominal pressure during postural and respiratory activation of the human diaphragm. *J Appl Physiol.* 2000;89:967–976.

[2] Sanchez N.C., Tenofsky P.L., Dort J.M., et al. What is normal intra-abdominal pressure ? *Am Surg.* 2001;67:243–248.

[3] Sugerman H., Windsor A., Bessos M., et al. Effects of surgically induced weight loss on urinary bladder pressure, sagittal abdominal diameter and obesity co-morbidity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22:230–235.

[4] Malbrain M., Cheatham M.L., Kirkpatrick A.W., et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-Abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med.* 2006;32:1722–1732.

[5] Cheatham M.L., Malbrain M., Kirkpatrick A.W., et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-Abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med.* 2007;33:951–962.

[6] Sugrue M., Buist M.D., Hourihan F., et al. Prospective study of intra-abdominal hypertension and renal function after laparotomy. *Br J Surg.* 1995;82:235–238.

[7] Malbrain M.L., Chiumello D., Pelosi P., et al. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients : a multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med.* 2004;30:822–829.
[8] Malbrain M.L., Chiumello D., Pelosi P., et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients : a multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med.* 2005;33:315–322.
[9] Are C., Kutka M., Talamini M., et al. Effect of laparoscopic antireflux surgery upon renal blood flow. *Am J Surg.* 2002;183:419–423.
[10] Chiu A.W., Chang L.S., Birkett D.H., et al. The impact of pneumoperitoneum, pneumoretroperitoneum, and gasless laparoscopy on the systemic and renal hemodynamics. *J Am Coll Surg.* 1995;181:397–406.
[11] Bloomfield G.L., Blocher C.R., Fakhry I.F., et al. Elevated intra-abdominal pressure increases plasma renin activity and aldosterone levels. *J Trauma.* 1997;42:997–1004 discussion 1004–1005.
[12] Le Roith D., Bark H., Nyska M., et al. The effect of abdominal pressure on plasma antidiuretic hormone levels in the dog. *J Surg Res.* 1982;32:65–69.
[13] Cheatham M.L., Malbrain M. Cardiovascular implications of abdominal compartment syndrome. *Acta Clin Belg.* 2007;62:98–112.
[14] Kashtan J., Green J.F., Parsons E.Q., et al. Hemodynamic effect of increased abdominal pressure. *J Surg Res.* 1981;30:249–255.
[15] Marathe U., Lilly R., Silvestry S., et al. Alterations in hemodynamics and left ventricular contractility during carbon dioxide pneumoperitoneum. *Surg Endosc.* 1996;10:974–978.
[16] Kitano Y., Takata M., Sasaki N., et al. Influence of increased abdominal pressure on steady-state cardiac performance. *J Appl Physiol.* 1999;86:1651–1656.
[17] Pelosi P., Quintel M., Malbrain M. Effect of intra-abdominal pressure on respiratory mechanics. *Acta Clin Belg.* 2007;62:78–88.
[18] Mutoh T., Lamm W.J., Embree L.J., et al. Abdominal distension alters regional pleural pressures and chest wall mechanics in pigs in vivo. *J Appl Physiol.* 1991;70:2611–2618.
[19] Ranieri V.M., Brienza N., Santostasi S., et al. Impairment of lung and chest wall mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome : role of abdominal distension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1082–1091.
[20] Barnes G.E., Laine G.A., Giam P.Y., et al. Cardiovascular responses to elevation of intra-abdominal hydrostatic pressure. *Am J Physiol.* 1985;248:R208–R213.
[21] Gudmundsson F.F., Heltne J.K. Respiratory changes during prolonged increased intra-abdominal pressure in pigs. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:463–468.
[22] Caldwell C.B., Ricotta J.J. Changes in visceral blood flow with elevated intraabdominal pressure. *J Surg Res.* 1987;43:14–20.
[23] Samel S.T., Neufang T., Mueller A., et al. A new abdominal cavity chamber to study the impact of increased intra-abdominal pressure on microcirculation of gut mucosa by using video microscopy in rats. *Crit Care Med.* 2002;30:1854–1858.
[24] Polat C., Arikan Y., Vatansev C., et al. The effects of increased intraabdominal pressure on colonic anastomoses. *Surg Endosc.* 2002;16:1314–1349.
[25] Schwarte L.A., Scheeren T.W., Lorenz C., et al. Moderate increase in intraabdominal pressure attenuates gastric mucosal oxygen saturation in patients undergoing laparoscopy. *Anesthesiology.* 2004;100:1081–1087.
[26] Ben-Haim M., Mandeli J., Friedman R.L., et al. Mechanisms of systemic hypertension during acute elevation of intraabdominal pressure. *J Surg Res.* 2000;91:101–105.
[27] Josephs L.G., Este-McDonald J.R., Birkett D.H., et al. Diagnostic laparoscopy increases intracranial pressure. *J Trauma.* 1994;36:815–818 discussion 818–819.
[28] Joseph D., Dutton R., Aarabi B., et al. Decompressive laparotomy to treat intractable intracranial hypertension after traumatic brain injury. *J Trauma.* 2004;57:687–693.
[29] McNelis J., Marini C.P., Jurkiewicz A., et al. Predictive factors associated with the development of abdominal compartment syndrome in the surgical intensive care unit. *Arch Surg.* 2002;137:133–136.
[30] Malbrain M.L. Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intensive Care Med.* 2004;30:357–371.
[31] Iberti T.J., Lieber C.E., Benjamin E. Determination of intra-abdominal pressure using a transurethral bladder catheter : clinical validation of the technique. *Anesthesiology.* 1989;70:47–50.
[32] Cheatham M.L., Safcsak K., Llerena L.E., et al. Long-term physical, mental, and functional consequences of abdominal decompression. *J Trauma.* 2004;56:237–241 discussion 241–242.
[33] Malbrain M. Abdominal pressure in the critically ill. *Curr Opin Crit Care.* 2000;6:17–29.

CHAPITRE 253

Ictère et réanimation

P. Bilbault; V. Castelain; X. Delabranche

La constatation d'un ictère (correspondant à une bilirubinémie supérieure à 35 mmol/l soit 2 mg/dl) est une éventualité courante en réanimation, bien que son incidence exacte soit méconnue. Elle varie d'un centre à l'autre, dépendant en particulier du recrutement des patients (médicaux ou chirurgicaux) et de la gravité de leur état. Les incidences rapportées dans la littérature sont variables ; ainsi, Boekhorst et al. ont retrouvé un ictère chez 35 % et 62 % des malades admis respectivement pour polytraumatisme et complication septique intra-abdominale [1]. Larcan avait déjà noté la présence d'un ictère chez 80 % des malades admis en état de choc [2] et, plus récemment, Kramer et al. ont rapporté, dans leur étude prospective multicentrique, une incidence de 11 % de dysfonction hépatique en réanimation [3]. Dans une étude observationnelle en réanimation polyvalente, Brienza et al. ont observé trois facteurs indépendants de survenue d'un ictère : l'existence d'un état de choc avec recours aux catécholamines, la présence d'un état septique (en particulier lors de septicémie à bacilles à Gram négatif) et le recours à la ventilation mécanique avec pression expiratoire positive (PEP) [4]. De plus, nous rappelons que la dysfonction hépatique est un des facteurs cardinaux du syndrome de défaillance multiviscérale [5]. L'ictère peut procéder de trois mécanismes étiopathogéniques principaux, parfois intriqués. Il peut s'agir [6] (Tableau 253.1) : d'une production accrue de bilirubine, d'une dysfonction hépatocellulaire ou encore de l'obstruction des voies biliaires extrahépatiques.

Tableau 253.1

Classification étiopathogénique des ictères de réanimation [5].

Production accrue de bilirubine
Hémolyses
– Congénitales
– Médicamenteuses, toxiques
– Septiques
– Transfusionnelles
– Résorption d'hématome
– Valves artificielles, circulations extracorporelles
Dysfonction hépatocellulaire
Hépatite
– Ischémique
– Médicamenteuse
– Anesthésique
– Sur hépatopathie préexistante
– Virale
– Cholestase
– Cholestase bénigne postopératoire
– Sepsis
– Secondaire à hépatite ischémique
– Médicamenteuse
– Nutrition parentérale
Maladie de Gilbert
Obstruction biliaire extrahépatique
– Cholédocholithiase
– Cholécystite alithiasique

Les dysfonctions hépatocellulaires ayant une expression d'hépatite ou de cholestase parfois mixte constituent plus précisément ce que certains ont dénommé les « ictères de réanimation » (*ICU jaundice*) [1, 7].

Les tests biologiques hépatiques de base réalisés dès l'admission du patient en réanimation permettent dans la majorité des cas de détecter, de surveiller et d'interpréter une dysfonction hépatique. Le bilan biologique s'articule autour d'un nombre limité de tests courants, que sont : le dosage dans le sérum de la bilirubine totale et conjuguée, des phosphatases alcalines (PA), des gammaglutamyl-transpeptidases (GGT), des transaminases (ASAT ou aspartate aminotransférase ; ALAT ou alanine aminotransférase), du taux de prothrombine, du facteur V et de la protidémie (électrophorèse des protéines). Ces tests permettent d'isoler trois syndromes biologiques majeurs : la cholestase, la nécrose hépatocytaire et l'insuffisance hépatocellulaire [4, 8]. Ces tests peuvent être complétés autant que de besoin par l'imagerie hépatobiliaire (échographie, scanner voire bili-IRM [imagerie par résonance magnétique] ou écho-endoscopie biliopancréatique). Des biopsies hépatiques sont parfois nécessaires pour préciser le diagnostic.

Ictère lié à une production accrue de bilirubine

Le foie, qui excrète dans les conditions normales environ 250 mg de bilirubine par 24 heures, est capable d'assurer l'excrétion d'une production bien plus importante de celle-ci. Aussi, la survenue d'un ictère est rare et nécessite en général une hémolyse aiguë et massive [6]. Un processus hémolytique doit être envisagé devant une hyperbilirubinémie à prédominance non conjuguée, associée à une anémie, une réticulocytose, une élévation des LDH (lactates déshydrogénases) et une diminution de l'haptoglobine. Si, grâce aux mesures d'hémovigilance, les accidents transfusionnels deviennent exceptionnels, des hémolyses peuvent être observées en réanimation à la suite de transfusions massives ou lors de résorption d'hématomes volumineux et multiples. Bien que cela arrive rarement, les états septiques graves peuvent entraîner une hémolyse par deux mécanismes : soit directement par le germe lui-même (septicémies à *Clostridium perfringens* ou *Escherichia coli*), soit indirectement lors de la formation d'agglutinines froides en cas de pneumonie à *Mycoplasma pneumoniae* ou *Legionella spp.* [9].

La survenue d'un ictère peut être favorisée par l'existence d'une hépatopathie préexistante (cirrhose, hépatectomie, etc.) ou d'affections hémolytiques congénitales (déficit en 6-phosphates-D-hydrogénase, drépanocytose, etc.). La chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (CEC), certaines valves cardiaques artificielles, le sepsis et enfin certains médicaments peuvent favoriser une hémolyse. L'insuffisance rénale, quant à elle, peut également contribuer à majorer l'ictère, puisque l'élimination de la bilirubine conjuguée par le rein est diminuée [9].

Ictère par dysfonction hépatique

Hépatite ischémique (HI) (Tableau 253.2)

Tableau 253.2

Principales caractéristiques des hépatites ischémiques et hépatites cholestatiques [6].

	Hépatites ischémiques	Hépatites cholestatiques (« ictères de réanimation »)
Contexte clinique	Choc	Sepsis Traumatisme postopératoire Défaillance multiviscérale
Pathogénie	Débit sanguin hépatique	Débit sanguin hépatique Médiateurs de l'infection Endotoxine(s) Facteurs nutritionnels Médicaments
Début	Dans les 24 heures	Le plus souvent après 1 à 2 semaines
Tests hépatiques : – bilirubine – ASAT, ALAT – PAL, gamma-GT – taux de prothrombine	N ou ↑ modérée > 1000 UI/l N ou ↑ modérée –	150–800 mmol/l N ou ↑ modérée N ou ↑ modérée N
Sels biliaires	N	Très élevés
Histologie	Nécrose centrolobulaire	Cholestase intrahépatique Stéatose ↑ Cellules de Küpfer Nécrose hépatocytaire ±
Morbidité	> 50 %	> 50 %
Évolution clinique	Récupération si le choc est réversible Prédispose à « l'ictère de réanimation »	Participe à la défaillance multiviscérale, immunosuppression

L'HI est une situation régulièrement rencontrée en réanimation. Elle est parfois dénommée « foie de choc » [3]. Elle se caractérise par une nécrose hépatique centrolobulaire. Elle est la conséquence d'une insuffisance circulatoire aiguë sévère, ayant entraîné un collapsus tensionnel et un effondrement du débit cardiaque. L'HI dépend plus de la gravité et de la durée des perturbations hémodynamiques que de leurs causes [10].

Cette HI peut être la conséquence aussi bien d'un choc cardiogénique survenant sur un cœur sain ou sur une cardiopathie préexistante (infarctus aigu du myocarde, myocardite aiguë, tamponnade, troubles du rythme, etc.) que d'une défaillance circulatoire aiguë d'étiologie variée (chocs hémorragiques, traumatiques, obstétricaux, brûlures, septiques, pancréatiques, etc.) [8]. Le délai d'apparition des signes cliniques et biologiques d'une HI est bref, inférieur à 48 heures [3]. Les signes cliniques de l'insuffisance hépatique aiguë sont variables : parfois absents, parfois masqués ou intriqués avec d'autres signes d'insuffisance viscérale (rénaux, pulmonaires, etc.). Ils peuvent comporter un ictère, des vomissements, des hépatalgies, une hépatomégalie, des manifestations hémorragipares ainsi qu'une encéphalopathie hépatique [8]. Sur le plan biologique, on constate [6–8, 11] :

- une élévation rapide (dans les 24 premières heures) et très importante des aminotransférases qui peuvent aller de 10 N à 100 N (une élévation des aminotransférases supérieure à 15 N signe une nécrose centrolobulaire). Une amélioration de l'état circulatoire est en général suivie d'une chute rapide des aminotransférases qui peuvent être inférieures à 2 N au 6e jour. Les LDH exclusivement d'origine hépatique s'élèvent plus fortement que dans les hépatites virales ;
- la bilirubine peut être subnormale ou légèrement augmentée ; elle dépasse rarement 4 N ;
- les PA et les GGT sont normales ou légèrement augmentées ;
- les facteurs de coagulation peuvent être abaissés.

L'association ictère–encéphalopathie et abaissement des facteurs de coagulation au-dessous de 50 % signe une insuffisance hépatique aiguë grave [8].

L'aspect histologique d'une HI se caractérise par une atrophie hépatocytaire et une nécrose strictement centrolobulaire, sans infiltration inflammatoire. Elle est souvent associée à une distension des veinules centrolobulaires et des sinusoïdes [3, 8, 10].

Toutes les perturbations cliniques, biologiques et histologiques sont rapidement réversibles en l'espace de quelques jours dès la restauration d'un état hémodynamique correct. En revanche, lors de la persistance d'une situation d'agression, la réversibilité est incomplète et constitue le prélude à une hépatite cholestatique le plus souvent dans le cadre d'une défaillance multiviscérale [7, 12].

Quels sont la pathogénie et les mécanismes physiopathologiques de l'HI ? Il est admis que cette nécrose centrolobulaire est d'origine hypoxique. En effet, dans les HI, l'effondrement du débit sanguin hépatique est tel que l'apport en oxygène aux hépatocytes centrolobulaires n'est plus assuré, la majeure partie d'O_2 étant consommée par des hépatocytes périphériques [13].

Les perturbations hémodynamiques des HI ont été abondamment documentées à partir d'expérimentations animales. Dans les études expérimentales, la chute du débit hépatique est essentiellement liée à une chute du débit portal consécutive à la fois à une réduction du débit cardiaque et à une vasoconstriction des artères mésentériques, gastriques et spléniques, alors que le débit artériel hépatique reste momentanément privilégié par une vasodilatation (le débit hépatique normal est assuré pour deux tiers par la veine porte et pour un tiers par l'artère hépatique). Lorsque, dans un choc hémorragique ou cardiogénique, la pression artérielle est effondrée en dessous de 20 à 50 % de sa valeur initiale, le débit portal est effondré ainsi que le débit de l'artère hépatique, et ce malgré les mécanismes de redistribution du débit cardiaque au profit du débit hépatique [14].

Peu d'études ont été réalisées chez l'homme. Une étude prospective faite chez des cardiaques en état de choc a montré la survenue régulière d'une HI lors d'une élévation de la pression veineuse centrale supérieure à 15 cmH_2O, associée à une chute de plus de la moitié du débit hépatique total, mesuré par la clairance au galactose à faible concentration [13]. Cette étude illustre le rôle aggravant d'une élévation de la pression veineuse sus-hépatique telle qu'elle peut être observée dans l'insuffisance cardiaque aiguë et la tamponnade. Une élévation isolée de la pression veineuse est susceptible d'entraîner des atrophies hépatocytaires centrolobulaires, mais pas de nécrose [10].

L'hypoxie associée, comme la congestion veineuse, représente un autre facteur aggravant de l'HI. Si une élévation des aminotransférases est observée régulièrement en présence d'une insuffisance respiratoire aiguë [9], l'hypoxie isolée n'entraîne généralement pas de nécrose centrolobulaire [10]. Celle-ci n'a qu'exceptionnellement été observée dans l'insuffisance respiratoire aiguë sévère et prolongée, incompatible le plus souvent avec la survie du patient. La nécrose centrolobulaire n'est pas prévenue par l'oxygénothérapie hyperbare (OHB) dans le choc expérimental [10].

Hépatite médicamenteuse (HM) (Tableau 253.3)

Tableau 253.3

Hépatites médicamenteuses (non exhaustif).

Classe	Cytolytique	Cholestatique	Mixtes
Anesthésiques	– Halothane[1] – Isoflurane – Enflurane – Desflurane	– Chlorpromazine	
Psychotropes	– Antidépresseur tricyclique – IMAO – Fluoxétine		– Halopéridol – Diazépam – Clozapine
Anticonvulsivants	– Phénytoïne[1] – Valproate[1]		– Carbamazépine
Anti-inflammatoires	– Salicylés – Paracétamol – Allopurinol[1] – Sulfasalazine		– AINS[1]
Antibiotiques	– Isoniazide[1] – Kétoconazole – Flucytosine	– Érythromycine – Amoxicilline – Acide clavulanique – Acide fusidique	– Sulfaméthoprime–triméthoprime – Cloxacilline
Antihypertenseurs	– Vérapamil – Méthyldopa[1]	– Captopril	
Divers	– Furosémide – Streptokinase – Ranitidine – Amiodarone[1]	– Ticlopidine – Atorvastatine – Fénofibrate – Antiprotéases	

IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase.

[1] Responsable d'insuffisance hépatique fulminante.

Bien que de très nombreux médicaments soient potentiellement hépatotoxiques, les jaunisses médicamenteuses sont relativement peu fréquentes. Pour autant, elles doivent être régulièrement envisagées. Mais il ne faut pas perdre de vue que de multiples associations médicamenteuses accroissent le risque d'hépatotoxicité. Le rôle hépatotoxique d'un médicament peut être a posteriori confirmé par son éviction. L'hépatotoxicité des médicaments est rarement due aux médicaments eux-mêmes mais à des métabolites réactifs, toxiques, formés lors de leur métabolisme par le cytochrome P450. L'hépatotoxicité des médicaments peut être augmentée chez des malades de réanimation soit à la suite de l'administration de médicaments inducteurs augmentant l'activité du cytochrome P450 avec pour conséquence la formation d'une plus grande quantité de métabolites réactifs, soit par diminution du glutathion hépatocytaire. Les métabolites réactifs peuvent exercer leur hépatotoxicité selon deux mécanismes [8, 15, 16] : soit ils peuvent détruire certaines protéines essentielles des hépatocytes (hépatotoxicité de type métabolite), soit ils peuvent former, en s'unissant à certaines protéines de l'hépatocyte, des néoantigènes s'exprimant à la surface de la cellule et déterminant une réponse immunitaire dirigée contre les hépatocytes à la surface desquels ils sont exprimés (hépatotoxicité de type immuno-allergique) [8]. L'hépatotoxicité de nature immuno-allergique est plus fréquente que celle de nature métabolique. Ce qui caractérise les hépatites d'origine immuno-allergique est le délai d'apparition plus bref et la plus grande gravité des rechutes de l'hépatite lors de la réadministration du médicament.

Les hépatites médicamenteuses peuvent avoir plusieurs modes d'expression : soit cytolytique, soit cholestatique et soit mixte, ce qui est la situation la plus fréquente.

Les hépatites aiguës cytolytiques comportent une nécrose à prédominance centrolobulaire, une augmentation modérée de la bilirubine et une forte augmentation des aminotransférases. Elles font courir un risque d'insuffisance hépatique fulminante, presque toujours mortelle [8].

Même si elle est devenue exceptionnelle, l'hépatite à l'halothane mérite encore d'être mentionnée. C'est une complication rare mais redoutable de l'anesthésie par inhalation [4]. De nombreuses équipes ont à ce jour abandonné l'administration de cet anesthésique en raison de ses risques potentiels. Elle a été le plus souvent observée chez des patients ayant eu deux ou plusieurs anesthésies à l'halothane. L'ictère, presque constamment précédé de fièvre, apparaît 10 à 28 jours après une première anesthésie. L'hépatite est de type cytolytique. L'hyperbilirubinémie est de type conjuguée ; les aminotransférases sont très élevées à plus de 20 N ; les phosphatases alcalines sont modérément augmentées et une hyperéosinophilie sanguine peut être observée. L'aspect histologique est similaire à celui des hépatites virales aiguës. Le pronostic est sévère en raison d'un risque élevé d'hépatite fulminante. Il est admis que l'hépatite à l'halothane est liée à la production d'un métabolite (l'acide trifluoro-acétique) qui induit une toxicité immuno-allergique [8, 16]. Les autres agents anesthésiques halogénés (enflurane, isoflurane, desflurane) ont également été impliqués dans des hépatites aiguës mais comportent un risque moins élevé.

Hépatite cholestatique (HC) (Tableau 253.4)

Tableau 253.4

Principales caractéristiques des hépatites ischémiques et hépatites cholestatiques

	Hépatites ischémiques	Hépatites cholestatiques « ictères de réanimation »
Contexte clinique	choc	sepsis traumatisme postopératoire défaillance multiviscérale
Pathogénie	↓ débit sanguin hépatique	↓ débit sanguin hépatique, médiateurs de l'infection endotoxine[s], facteurs nutritionnels médicaments
Début	dans les 24 heures	le plus souvent après 1 à 2 semaines
Tests hépatiques – bilirubine – ASAT - ALAT – PAL - GGT – taux de prothrombine – sels biliaires	N ou ↑ modérée > 1 000 UI/l N ou ↑ modérée ↓ N	150-800 µmol/l N ou ↑ modérée N ou ↑ modérée N très élevés
Histologie	nécrose centrolobulaire	choléstases intrahépatique stéatose ↑ cellules de Küpfer nécrose hépatocytaire ±
Morbidité	> 50 %	> 50 %
Évolution clinique	récupération si le choc est réversible prédispose à « l'ictère de réanimation »	participe à la défaillance multiviscérale, immunosuppression

L'hépatite cholestatique (HC) représente la cause la plus commune des ictères par dysfonction hépatique observée en réanimation. Elle a été observée chez 44 % des patients admis dans un service de réanimation pour traumatisme grave ou complications postopératoires de chirurgie abdominale [1]. Le sepsis représente actuellement un des facteurs les plus fréquemment retrouvés et la fréquence de survenue d'une jaunisse dans les septicémies est de 20 % [8]. La survenue de l'ictère dépend davantage de la sévérité de l'infection que de son site ou de la nature des bactéries [7]. Les infections bactériennes peuvent se compliquer de cholestase quel que soit le foyer d'origine, médical ou chirurgical : infections urinaires, bronchopulmonaires, appendicite et péritonite. Souvent, l'infection locale est compliquée de bactériémie, mais celle-ci n'est pas constante. Tous les germes peuvent être en cause [9]. La cholestase intrahépatique a également été décrite à la suite de brûlures, de traumatismes, d'hématomes, de pancréatites, en l'absence de tout sepsis.

L'ictère survient quelques jours après le début de l'affection ou des lésions tissulaires. Il n'y a pas de prurit. Une hépatomégalie est retrouvée dans la moitié des cas. Il n'y a pas de signe d'hypertension portale. Les signes et symptômes hépatiques sont souvent occultés par ceux de l'affection sous-jacente : le

sepsis et d'autres défaillances viscérales. Le profil hémodynamique habituel est celui rencontré dans un sepsis ou dans une hépatopathie : débit cardiaque augmenté, résistances vasculaires systémiques abaissées, augmentation de la consommation d'oxygène et réduction de l'extraction tissulaire périphérique de l'oxygène [7].

Sur le plan biologique, on note :

- une élévation progressive de la bilirubine plasmatique, de l'ordre de 150 à 300 mmol/l et pouvant dépasser 800 mmol/l (70 à 80 % de la bilirubine est sous forme conjuguée) ;
- en l'absence d'insuffisance circulatoire aiguë préalable, les aminotransférases sont normales ou à peine augmentées ;
- les phosphatases alcalines peuvent s'élever à plusieurs fois la normale mais sont en général moins élevées qu'en cas d'obstruction biliaire extrahépatique. Le pic d'élévation des phosphatases alcalines succède habituellement à celui du pic de la bilirubine [7] ;
- la constatation d'une élévation importante des phosphatases alcalines, associée à une élévation modérée de la bilirubine, est fréquente en cas d'affection systémique ;
- les GGT s'élèvent en général parallèlement à la bilirubine et atteignent plusieurs fois la normale ;
- l'hyperglycémie est habituelle ;
- l'albuminémie est normale ou subnormale ;
- les facteurs de coagulation sont normaux, sauf en cas de CIVD associée [7, 9].

Sur le plan histologique, les faits marquants sont la constatation d'une cholestase intrahépatique souvent à prédominance centrolobulaire, avec canalicules dilatés contenant des bouchons de bile et la présence de pigments biliaires dans le cytoplasme des hépatocytes et de bile dans les cellules de Küpfer [7]. Il existe souvent une infiltration des sinusoïdes et des espaces portes par les polynucléaires. La nécrose centrolobulaire est en général absente mais peut se rencontrer en cas de choc préalable [8]. Une stéatose diffuse avec hyperplasie des cellules de Küpfer peut également être observée.

Le mécanisme de la cholestase intrahépatique des infections bactériennes et des complications postopératoires n'est pas complètement élucidé. Les lésions histologiques des hépatocytes étant discrètes, la cholestase ne peut être rapportée qu'à un dysfonctionnement du foie [17].

Les travaux de Bolder et al. ont montré que la présence d'endotoxine au niveau de l'hépatocyte entraînait une réduction de la sécrétion des acides biliaires et des anions organiques. Pour ces auteurs, le transport canaliculaire de la bilirubine conjuguée est perturbé dans le sepsis. Cette réduction du flux biliaire semble en relation avec la réduction de la sécrétion des acides biliaires. L'endotoxine est susceptible d'entraîner une rétention des acides biliaires ainsi que d'autres substrats destinés au transport canaliculaire. La réduction de la concentration des acides biliaires parvenant dans l'intestin constitue à son tour un élément favorisant la translocation bactérienne et l'absorption d'endotoxines au même titre que cela a été constaté dans l'obstruction biliaire extrahépatique [18]. Cependant, il semble que cette réduction de flux biliaire soit précédée d'une altération du transport hépatocellulaire sur le versant de l'excrétion caniculaire. En effet, sur un modèle animal de péritonite, Gonnert et al. ont observé une accumulation significative de xénobiotiques fluorescents au pôle canaliculaire des hépatocytes avec une excrétion retardée et diminuée [19]. Actuellement, il semble que le dénominateur commun soit l`état pro-inflammatoire lié au sepsis. En effet, les cytokines inflammatoires, telles que TNF-α (*tumor necrosis factor alpha*) et interleukine 1 (IL-1), sont de puissants inhibiteurs biliaires et modifient aussi profondément le métabolisme hépatique. En effet, ces cytokines (ainsi que le lipopolysaccharide [LPS]) entraînent la synthèse hépatique des protéines de la phase aiguë de l'inflammation au détriment des protéines de structure. Ces mêmes composants stimulent les cellules de Küpfer (cellules hépatiques participant à l'immunité innée) avec production intense d'IL-6, cytokine pivot de la réponse hépatique au sepsis. D'autres cytokines sont impliquées dans la dysfonction hépatique, comme l'IL-18, avec de complexes interactions entre elles [revue in 20]. Enfin, le rôle du monoxyde d`azote est évoqué, car celui-ci stimule, à faible concentration, le transit biliaire, mais à haute concentration (induction des iNOS), il devient cytotoxique pour toutes les cellules du foie [21].

Cholestase postopératoire bénigne

Cette entité a été décrite au décours d'interventions chirurgicales, le plus souvent longues et difficiles et ayant nécessité de nombreuses transfusions sanguines ou une circulation extracorporelle. L'ictère débute précocement dès le 2^{e} jour postopératoire pour atteindre son maximum au 10^{e} jour. La jaunisse s'estompe en 2 à 3 semaines sans laisser de séquelle, d'où sa dénomination de « bénigne » [8]. Les hépatites cholestatiques postopératoires bénignes qui correspondent aux descriptions initiales de l'hépatite cholestatique de réanimation ne semblent pas constituer une entité nosologique différente, mais sont l'expression d'une évolution rapidement favorable de l'affection causale.

Le terme de bénin devient tout à fait inapproprié dans les cholestases sévères, intenses, survenant dans un contexte de complications postopératoires ou de défaillances multiviscérales d'origine diverse. L'intensité de

l'ictère, reflétant alors la gravité de l'affection causale, est un signe de mauvais pronostic, mais pour autant, le pronostic défavorable n'est pas le fait de la cholestase.

Nutrition parentérale

Une nutrition parentérale déséquilibrée peut entraîner après 2 à 3 semaines des perturbations des tests hépatiques et parfois un ictère plus ou moins intense, expression d'une stéatose hépatique (régime hypercalorique) ou d'une cholestase. La prescription d'une nutrition parentérale mieux équilibrée a fait diminuer l'incidence de ces anomalies hépatiques [21].

Hépatites virales

Le risque d'hépatite virale des malades de réanimation est principalement lié aux transfusions de sang ou de dérivés du sang. Grâce au dépistage et à l'exclusion des porteurs de virus et des sujets à risque, le risque actuel est minime mais non nul. En 1999 (Réseau national de santé publique, colloque de Versailles, mai 1999), il est évalué à 1/200 000 transfusions pour le virus de l'hépatite B (VHB) et à 1/280 000 pour le virus de l'hépatite C (VHC). Rappelons que le délai séparant l'exposition au virus et la survenue de l'ictère est habituellement court, de 15 à 45 jours pour le VHC, et long, environ 60 jours, pour le VHB.

En ce qui concerne les risques de contamination par le cytomégalovirus (CMV) auquel étaient autrefois principalement exposés les immunodéprimés, ceux-ci ont été considérablement réduits à ce jour par l'administration de produits CMV négatifs (en provenance de donneurs chez lesquels la recherche d'anticorps anti-CMV est négative au moment du don) et surtout de produits déleucocytés (concentrés de globules rouges et de plaquettes) dont l'efficacité est similaire voire supérieure à celle des produits CMV négatifs. L'incubation de l'ictère est de 2 à 6 semaines et l'atteinte hépatique est plus sévère chez les immunodéprimés. Ni la séroconversion ni la virémie ne constituent des arguments en faveur d'une hépatite à CMV ; son diagnostic doit être établi par la constatation de lésions histologiques compatibles avec ce diagnostic par biopsie hépatique [8].

Coup de chaleur

Les coups de chaleur accompagnés d'une hyperthermie supérieure à 41 °C déterminent des manifestations polyviscérales notamment hépatiques qui se traduisent par une cytolyse intense, une hypoglycémie et la survenue d'un ictère 24 à 36 heures plus tard. Les survivants récupèrent totalement leurs fonctions hépatiques.

Maladie de Gilbert

La survenue d'un ictère modéré avec élévation de la bilirubine non conjuguée, isolée doit évoquer une maladie de Gilbert caractérisée par une diminution de la capacité de conjugaison hépatique de la bilirubine. Elle touche 3 à 7 % de la population. Les porteurs de cette anomalie peuvent présenter des poussées à l'occasion de divers stress ou de jeûne [6].

Ictère par obstruction biliaire extrahépatique

Bien que peu fréquentes en réanimation, les obstructions des voies biliaires extrahépatiques doivent être systématiquement évoquées dans un contexte de chirurgie hépatobiliaire [22]. Un ictère postopératoire cholestatique survenant au décours d'une intervention hépatobiliaire peut être lié à une obstruction intracanalaire (lithiase biliaire résiduelle, caillot), à une plaie ou une ligature peropératoire de la voie biliaire principale ou à une pancréatite aiguë. Une angiocholite peut survenir dans ce contexte.

La cholécystite aiguë acalculeuse (alithiasique) est une manifestation sévère, non exceptionnelle en réanimation. Elle a été décrite dans diverses situations post-traumatiques, postopératoires (après chirurgie abdominale et digestive, après chirurgie cardiaque), mais également en l'absence de tout geste chirurgical parfois dans un contexte de choc mais non obligatoirement.

Le diagnostic doit être évoqué en présence d'un état fébrile, d'une douleur de l'hypochondre droit. Les signes biologiques sont aspécifiques : leucocytose et élévation de la bilirubine, des transaminases et des LDH. Le diagnostic est confirmé par échographie ou examen scanographique. Si la cholécystectomie représente le traitement de choix, la précarité du patient peut faire préférer en première intention une cholécystostomie percutanée transhépatique [22].

Conclusion

La survenue d'un ictère en réanimation peut relever de causes distinctes. Celles-ci sont généralement reconnues en fonction du contexte clinique, des caractéristiques de l'atteinte hépatique, de la chronologie et du type des anomalies des tests hépatiques. Parfois, l'interprétation de cet ictère n'est pas aisée, d'autant plus que l'association de plusieurs causes et mécanismes est fréquente : ce peut-être l'association d'une hépatite ischémique, septique et médicamenteuse ou l'association d'une cytolyse et d'une cholestase. Il ne faut pas oublier que l'ictère peut être majoré dans les situations particulières que sont les transfusions importantes, l'existence d'une hépatopathie antérieure et celle d'une insuffisance rénale. Sur le plan physiopathologique, de nombreux aspects restent à ce jour à élucider, même si le rôle du stress inflammatoire semble prépondérant.

Les mesures thérapeutiques dépendent de l'étiologie. Celles-ci doivent être précoces et adaptées à la cause : chirurgie, hémostase, antibiotiques, arrêt immédiat de toute médication hépatotoxique, etc. Le traitement des dysfonctions hépatiques ne comporte en général pas de mesures spécifiques mais implique la correction rapide des perturbations hémodynamiques (la défaillance cardiaque, l'hypovolémie) avec restauration d'une bonne perfusion viscérale grâce à l'utilisation d'inotropes et de sympathicomimétiques adéquats. Elle nécessite également la correction d'une hypoxémie et la rééquilibration métabolique.

Soulignons enfin que la survenue d'une atteinte hépatique et d'un ictère en réanimation reflète en général la gravité de la situation et constitue le plus souvent un facteur de pronostic péjoratif. Mais hormis quelques situations particulières (hépatites aiguës cytolytiques d'origine médicamenteuse ou virale, hépatectomies importantes, rejets de greffe après transplantation, etc.), l'atteinte hépatique n'est pas par elle-même responsable du décès du malade.

Références

[1] Boekhorst T., Urlus M., Doesburg W., et al. Etiologic factors of jaundice in severely ill patients. A retrospective study in patients admitted to an intensive care unit with severe trauma or with septic intra-abdominal complications following surgery and without evidence of bile duct obstruction. *J Hepatol.* 1988;7:111–117.

[2] Larcan A., Lambert H., Rauber G., et al. L'atteinte hépatique au cours des états de choc (« foie de choc »). *Gastroen Clin Biol.* 1979;3:105–118.

[3] Kramer L., Jordan B., Druml W., et al. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients – A prospective study. *Crit Care Med.* 2007;35:1099–1104.

[4] Brienza N., Dalfino L., Cinnella G., et al. Jaundice in critical illness : promoting factors of a concealed reality. *Intensive Care Med.* 2006;32:267–274.

[5] American College of Chest Physician/Society of Critical Care Consensus Conference : definitions of sepsis, organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864–874.

[6] Salmeron J.M., Rodes J. Postoperative jaundice. In: Bircher J., Benhamou J.P., McIntyre N., eds. *Oxford textbook of clinical hepatology.* 2nd ed New York: Oxford Medical Publications; 1999:2023–2027.

[7] Hawker F. Liver dysfunction in critical illness. *Anaesth Intensive Care.* 1991;19:165–181.

[8] Benhamou J.P. Le foie en réanimation. In: *Réanimation et appareil digestif.* Paris: Expansion Scientifique Française; 1990:277–285.

[9] Chand N., Sanyal A.J. Sepsis-induced cholestatis. *Hepatology.* 2007;45:230–241.

[10] McIntyre N., Collins P. The liver in cardiovascular and pulmonary disease. In: Bircher J., Benhamou J.P., McIntyre N., eds. *Oxford textbook of clinical hepatology.* 2nd ed New York: Oxford Medical Publications; 1999:1671–1683.

[11] Johnson R.D., O'Connor M.L., Kerr R.M. Extreme serum elevations of aspartate aminotransferase. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:1244–1245.

[12] Dahn M.S. Hepatic dysfunction in the critically ill and injured. *Intens Care Med.* 1994;11:9–14.

[13] Strassburg C.P. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Shock liver. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17:369–381.

[14] Valla D. Les modifications hémodynamiques de la circulation hépatique au cours de l'agression. In: *Réanimation et appareil digestif.* Paris: Expansion Scientifique Française; 1990:207–216.

[15] Pessayre D. Mécanismes toxiques et immunitaires des lésions hépatiques médicamenteuses. In: *Insuffisance hépatique aiguë grave et réanimation.* Paris: Arnette; 1993:41–72.

[16] Miguet J.P., Vanlemmens C., Bresson-Hadni S. Insuffisance hépatique aiguë grave et médicaments. In: *Insuffisance hépatique aiguë grave et réanimation.* Paris: Arnette; 1993:127–146.

[17] Moseley R.H. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2004;8:83–94.
[18] Bolder U., Ton-Nu H.T., Schteingart C.D., et al. Hepatocyte transport of bile acids and organic anions in endotoxemic rats : impaired uptake and secretion. *Gastroenterology.* 1997;112:214–225.
[19] Gonnert F.A., Recknagel P., Hilger I., et al. Hepatic excretory function in sepsis : implications from biophonic analysis of transcellular xenobiotic transport in a rodent model. *Crit Care.* 2013;17:R67.
[20] Nesseler N., Launey Y., Aninat C., et al. Clinical review : The liver in sepsis. *Crit Care.* 2012;16:235.
[21] Geier A., Fickert P., Trauner M. Mechanism of disease : mechanism and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3:574–585.
[22] Bansal V., Schubert V.D. Jaundice in the intensive care unit. *Surg Clin North Am.* 2006;86:1495–1502.

CHAPITRE 254

Stupeur et coma

H. Outin; B. Rohaut; P. Fangio; M. Alves

La souffrance cérébrale fonctionnelle ou structurelle s'accompagne très souvent à un stade avancé d'un état stuporeux voire comateux. Caractérisé par la suppression prolongée du comportement de veille et des activités conscientes, état non réversible sous l'influence de stimuli, le coma n'a pas de définition univoque en pratique [1–3]. De nombreux auteurs admettent que l'on peut parler de coma devant un état associant l'absence d'ouverture des yeux et d'émission verbale spontanée ou provoquée, et de réponse motrice appropriée aux stimuli. Quel que soit le degré d'altération de la vigilance, il faut d'emblée pallier les défaillances vitales, optimiser tous les paramètres susceptibles d'aggraver la souffrance cérébrale, reconnaître et traiter aussitôt un engagement cérébral et déceler les étiologies dont le traitement n'admet aucun retard. Dans cette situation d'urgence, l'anamnèse et l'examen clinique en particulier neurologique permettent d'évaluer le degré de souffrance cérébrale, de suspecter son mécanisme, d'orienter le diagnostic étiologique et de préciser la stratégie des examens complémentaires. Le recueil des données cliniques doit être interprété, après optimisation de l'état hémodynamique et respiratoire, en fonction d'éventuels traitements sédatifs, analgésiques ou curarisants. La prise en charge symptomatique du coma doit certes être optimale mais la question primordiale est de savoir au plus tôt si la cause du coma est accessible à un traitement spécifique. Il est enfin nécessaire de recueillir les éléments d'évaluation du pronostic très variables avec l'étiologie, susceptibles d'influer sur la prise en charge du malade.

Bases physiopathologiques

La vigilance est un état se traduisant par un comportement d'éveil (ouverture des yeux). Elle dépend de structures sous-corticales complexes qui comprennent la formation réticulée activatrice ascendante située dans la partie centrale du tegmentum pontomésencéphalique à proximité des voies oculomotrices. Ces neurones projettent sur l'ensemble du cortex cérébrale et régulent ainsi les différents états physiologiques de conscience (veille, sommeil lent et sommeil paradoxal). Une fois son cortex activé, et si les connexions intercorticales sont opérationnelles, le sujet vigilant va pouvoir exercer des activités mentales et comportementales conscientes [4].

La conscience peut être définie comme la connaissance qu'a l'individu de lui-même et de son environnement. En fait, la conscience est longtemps restée une notion complexe et énigmatique touchant non seulement à la neuropsychologie mais encore à la philosophie [3]. Ce n'est que récemment que les neurosciences ont investi ce fascinant champ de recherche. La conscience ne peut être appréciée en clinique de façon « objective » qu'à travers les apparences et les activités exprimées par la personne. Deux composantes gouvernent le comportement conscient :

- l'éveil, étroitement lié du point de vue comportemental à l'apparence de la vigilance ;
- le contenu apparent de la conscience, somme des fonctions cognitives et impliquant la mise en jeu d'un réseau fronto-pariétal.

Cette approche empirique, pragmatique et comportementale de la conscience ne permet pas d'en cerner tous les aspects. Des facteurs psychologiques peuvent influer considérablement les comportements [2]. Enfin, un malade ne présentant pas un comportement d'éveil peut être parfaitement conscient, mais incapable de le montrer par exemple du fait d'une paralysie complète.

Le coma a l'apparence du sommeil, phénomène physiologique actif et complexe, mais en diffère fondamentalement : une personne endormie peut être aisément éveillée. Le coma est au contraire un trouble primitif de la vigilance qui correspond à un état de non-veille avec pour conséquence la suppression de la conscience. Il résulte d'une atteinte plus ou moins étendue des dispositifs activateurs du tronc cérébral au cortex lui-même. Les mécanismes en jeu, souvent intriqués, sont très schématiquement les suivants :

- souffrance cérébrale diffuse fonctionnelle (intoxication, hypothermie, hypoglycémie, etc.) ou structurelle (comme une anoxie prolongée) ;
- souffrance cérébrale focale pouvant perturber directement les structures activatrices dans le cadre d'une lésion sous-tentorielle ou bien générer par son étendue un dysfonctionnement cortical majeur, en cas de lésion sus-tentorielle.

Il faut noter que l'hypertension intracrânienne résultant d'un processus expansif, d'une hydrocéphalie ou d'un œdème cérébral éventuellement associés, est susceptible de réduire la pression de perfusion cérébrale de façon subite en précipitant les phénomènes d'engagement.

Enfin, une activité épileptique dans le cadre de certains états de mal, en particulier tonico-clonique généralisé, s'accompagne d'un coma. L'état de mal absence et les états de mal partiels complexes peuvent altérer la vigilance, mais parfois seulement les capacités cognitives.

Approche clinique du sujet comateux ou stuporeux

Mesures immédiates

Il faut d'emblée :

- assurer la liberté des voies aériennes supérieures, oxygéner et éventuellement mettre en œuvre une ventilation mécanique ;
- contrôler l'état hémodynamique (pression artérielle moyenne de l'ordre de 70 mmHg, en respectant en règle une hypertension artérielle sauf si elle est responsable d'une défaillance cardiaque, d'une dissection aortique, ou s'il s'agit d'une hypertension artérielle maligne ; ce point est cependant discuté dans le cadre des hématomes intracrâniens non post-traumatiques) ;
- effectuer une glycémie capillaire suivie d'un prélèvement sanguin systématique pour vérifier celle-ci et évaluer d'autres paramètres métaboliques ou toxiques en fonction du contexte ;
- mettre en place une perfusion veineuse périphérique de sérum physiologique ou, si une hypoglycémie est suspectée, de sérum glucosé éventuellement associé à de la vitamine B1 au moindre doute.

En cas de contexte traumatique, un bilan lésionnel précis doit être effectué car le traitement de lésions viscérales associées peut être prioritaire ; on veillera à l'immobilisation du rachis cervical. Certaines situations telles un état de mal épileptique, un purpura fulminans, un neuropaludisme, une encéphalite herpétique, une méningite purulente ne souffrent aucun retard thérapeutique. L'administration de naloxone dans un contexte évident d'intoxication par des opiacés doit être effectuée promptement. Le recours au flumazénil en cas d'intoxication par des benzodiazépines est moins urgent et doit être correctement pesé [5]. En revanche, la présence du moindre signe d'engagement cérébral impose des mesures symptomatiques immédiates, et, en cas d'affection éventuellement opérable (par exemple, hématome sous- ou extradural, ischémie ou hématome cérébelleux, infarctus malin [6], certaines hémorragies intraparenchymateuses, tumeurs, abcès, hydrocéphalie aiguë…), le transfert d'urgence en neurochirurgie.

Anamnèse

Il faut interroger l'entourage du malade et recueillir toutes les informations possibles en particulier auprès des témoins et des médecins qui ont initialement pris en charge le malade. Il faut s'enquérir des antécédents (maladie chronique, psychiatrique, neurologique, etc.), des traitements suivis (patient et entourage), du mode de vie (profession(s), voyage(s), loisirs, exposition professionnelle ou domestique à des toxiques dont le monoxyde de carbone, éthylisme, toxicomanie, etc.). L'historique du coma doit être soigneusement reconstitué : lieu de découverte et circonstances de survenue (accident de la voie publique, à domicile, incendie, etc.), éventuel contexte infectieux, mode d'installation (brutal ou progressif, éventuellement fluctuant), précession ou non d'un tableau évocateur d'une hypertension intracrânienne, manifestations initiales du coma (convulsion, céphalée soudaine, déficit(s), trouble du comportement, agitation, etc.). Les constatations de l'examen clinique initial, en particulier neurologique telles l'aspect des pupilles, l'existence ou non de mouvements anormaux, de signes pyramidaux, méningés, mais encore bien d'autres signes, d'allure parfois anodine telles une éventuelle coloration rosée des téguments (monoxyde de carbone), une cyanose sous oxygène (méthémoglobinémie), une odeur particulière de l'haleine, une couleur rouge des urines (porphyrie), peuvent contribuer de façon décisive au diagnostic étiologique.

Examen général

Quelle que soit la cause apparente ou présumée d'un trouble de vigilance, il faut chercher de façon systématique :

- des stigmates de traumatisme crânien (contusions ou hématomes du scalp, ecchymose périorbitaire ou mastoïdienne, écoulement de sang ou de LCR au niveau des oreilles, du nez, du cavum) ;
- des éléments évocateurs de convulsion telle une morsure latérale de la langue ;
- des arguments en faveur d'un contexte infectieux et en particulier d'une méningite.

Par ailleurs, on recherchera une atteinte hépatique, rénale, endocrinienne, tumorale, rhumatologique, pulmonaire, cardiovasculaire, des éléments évocateurs d'une perturbation de l'hémostase, d'une maladie hématologique ou de système. L'examen du revêtement cutanéomuqueux doit être soigneux (éruption, purpura, ecchymose, trace de piqûre).

Examen neurologique

Limité du fait des troubles de vigilance, c'est néanmoins l'instrument le plus performant pour apprécier finement et rapidement la souffrance cérébrale [1, 7]. Il peut être fluctuant. Il doit être refait une dizaine de minutes après la survenue d'une éventuelle crise d'épilepsie. Consigné avec minutie, il est effectué selon une technique particulière. L'état hémodynamique et respiratoire doit être impérativement contrôlé pour qu'il soit interprétable. Il faut bien sûr tenir compte d'une éventuelle sédation entreprise pour intuber et mettre en œuvre une ventilation mécanique.

Vigilance

Réduite, labile ou abolie, la réaction d'éveil se mesure sur l'ouverture des yeux, spontanée ou provoquée par des stimulations d'intensité croissante (appel, bruit, secousse, stimulation *a priori* nociceptive, comme la pression du sternum du lit unguéal ou de la région rétromandibulaire [manœuvre de Pierre-Marie Foix]). Il faut s'assurer de la réalité du trouble de la vigilance. Les possibilités résiduelles de communication par le langage sont recherchées en tenant compte d'une éventuelle aphasie. Enfin, et après avoir soulevé les paupières si les yeux sont fermés, des arguments en faveur d'un comportement visuel, indices d'une activité consciente doivent être notés : suivi du regard, adhérence à l'environnement, réaction d'orientation. Certaines altérations de l'oculomotricité peuvent priver le patient de ce mode d'expression.

Motricité et tonus

L'activité de chaque hémicorps est analysée de façon comparative en notant toute asymétrie.

Mouvements spontanés

S'ils existent, on en apprécie le degré d'organisation et leur finalité. Des tremblements peuvent s'observer dans certains états confusionnels. Des bâillements avec ronflements, croisements des jambes témoignent en règle générale d'une altération peu importante de la vigilance. En revanche, la présence de mouvements de déglutition ou d'un hoquet ne permet pas de préjuger de la profondeur du coma. Les mouvements dystoniques (chorée ou athétose) sont exceptionnellement observés dans le coma. On peut constater en revanche fréquemment des convulsions, des myoclonies et des paroxysmes hypertoniques. Au niveau de la face, on évaluera la mimique.

Réactivité motrice

La réactivité motrice est explorée par des stimulations nociceptives adéquates de façon symétrique en divers lieux du corps (doigts ou orteils, pression du lit unguéal, face interne des bras et des cuisses, région sous-claviculaire et sternum, sillon rétromandibulaire et encoches sus-orbitaires). On peut alors observer une réponse appropriée, variable avec la nature et le siège de la stimulation, qui peut prendre un caractère localisateur (déplacement de la main vers la zone stimulée), ou se traduire par un retrait brusque (évitement) ou un mouvement comportant une composante en abduction par exemple lors de la stimulation de la face interne du bras. Les réponses sans finalité apparente sont qualifiées d'inappropriées. Elles se traduisent par une modification posturale grossièrement reproductible pouvant dépendre dans son aspect du point d'application et de l'intensité du stimulus. Aux membres inférieurs, on peut observer un triple retrait ou une réponse en extension et adduction. Aux membres supérieurs, on distingue la réaction dite de décortication (adduction du bras, flexion lente de l'avant-bras), de celle dite de décérébration (adduction, extension, rotation interne, associé à une projection de l'épaule en avant) réalisant un mouvement d'enroulement. Ces phénomènes ne sont pas spécifiques et peuvent s'observer dans le cadre d'engagements cérébraux mais également dans des comas toxiques ou métaboliques. La réactivité doit aussi être explorée au niveau de la face (grimace) par pincement du cou, pression sus-orbitaire ou rétromandibulaire (manœuvre de Pierre Marie et Foix) en notant toute asymétrie de réponse.

Enfin, l'étude de la motricité comportera l'examen comparatif des réflexes ostéotendineux et cutanés plantaires ainsi que l'évaluation du tonus musculaire lors de la mobilisation passive. Celui-ci est sujet à de grandes variations dans le temps.

Examen des yeux

L'examen des yeux permet d'explorer avec précision un grand nombre de fonctions du tronc cérébral [2, 8].

Occlusion des yeux

Dans le coma, la fermeture des yeux est due à la prépondérance du tonus des orbiculaires sur celui du releveur de la paupière supérieure. Cependant, lors d'un coma très profond, en cas de diplégie faciale ou de curarisation, on peut constater une occlusion incomplète des yeux en rapport avec l'hypotonie des orbiculaires. Certaines personnes peuvent donner le sentiment qu'elles voudraient ouvrir les yeux et que cela leur est impossible (lésions diencéphaliques bilatérales). La constatation de clonies palpébrales doit faire évoquer un état de mal épileptique larvé. Exceptionnellement des accès d'écarquillements peuvent être notés. Après deux à quatre semaines de coma, il est très fréquent d'observer une ouverture spontanée des yeux (évolution en règle vers l'état végétatif).

Réflexes de clignement

Au bruit

Le réflexe de clignement au bruit est recherché en produisant un bruit fort et bref (claquement des mains le plus souvent). On observe un bref clignement, témoignant de l'intégrité au moins partielle des premiers niveaux des voix auditives et de leurs relais avec les noyaux du nerf facial.

À la menace visuelle

Le réflexe de clignement des yeux à la menace traduit l'activation du cortex occipital [4]. Il doit être recherché dans la totalité du champ visuel, et après ouverture manuelle des paupières chez les patients dont les yeux sont fermés.

Réflexe cornéen

Le réflexe cornéen, recherché par attouchement précautionneux et stérile de la cornée, comporte un clignement et une élévation syncinétique du globe oculaire. On peut observer une réponse anormale avec diduction (déplacement latéral) de la mâchoire du côté opposé à la stimulation cornéenne, appelée réflexe cornéoptérygoïdien, traduisant une souffrance mésencéphalique avec libération de l'activité protubérantielle.

Autres réflexes palpébraux

La percussion de la glabelle peut induire un réflexe nasopalpébral, le bruit un réflexe cochléopalpébral et une lumière vive projetée à travers les paupières fermées, un réflexe photopalpébral.

Analyse des pupilles

Les modifications pupillaires sont d'une extrême importance dans la surveillance d'un coma. Toute inégalité du diamètre pupillaire (anisocorie) doit être notée. Les yeux étant maintenus ouverts, la recherche des réflexes photomoteurs et consensuels (peu influencés par les toxiques et les anomalies métaboliques) doit être effectuée à l'aide d'une lumière vive, inondant séparément chaque œil. Les pupilles sont normalement égales et ont un diamètre de trois à sept millimètres. Vingt pour cent des personnes présentent une très légère anisocorie inférieure à un millimètre. Point fondamental, celle-ci persiste lors de la recherche des réflexes pupillaires. Les modifications des pupilles peuvent avoir une grande valeur localisatrice en particulier dans le cadre des engagements (tableau 254.1). Leur aspect peut être aussi modifié par divers toxiques, l'emploi de catécholamines et une atteinte oculaire, notamment traumatique, récente ou non. Il faut profiter de ce temps de l'examen pour s'assurer que le patient ne porte pas de lentilles de contact et, le cas échéant, les retirer pour éviter des complications infectieuses locales graves (kératite).

Tableau 254.1

Symptomatologie des engagements cérébraux.

Engagement central	Engagement temporal
Stade diencéphalique – Réactivité motrice en flexion – ± Déficit moteur croisé – Myosis bilatéral réactif – Parfois respiration périodique	*Stade initial* – Déficit moteur croisé parfois direct (10 %) – Anisocorie du côté de la lésion (dilatation de la pupille et diminution du photomoteur)
Stade mésencéphalique – Réactivité motrice en extension – Mydriase ou diamètre intermédiaire – Réflexe photomoteur aboli – Réflexes oculomoteurs verticaux abolis – Tachypnée ample	*Stade intermédiaire* – Réactivité motrice en flexion ou en extension – Mydriase fixée homolatérale et paralysie du III – Tachypnée
Stade protubérantiel – Hypotonie – Réflexes oculomoteurs horizontaux abolis – Tachypnée superficielle	*Stade mésencéphalo-protubérantiel* – *Idem* engagement central
Stade bulbaire – Mydriase fixée – Pauses respiratoires – Bradycardie, hypotension	

Position et mouvements des globes oculaires

Au repos

La situation des globes en position axiale ou non est à noter. En dehors d'une légère divergence banale dans le coma, toute perte de parallélisme indique une paralysie oculomotrice. L'atteinte du VI, nerf extrêmement fragile, est banale et est loin d'exprimer toujours une souffrance cérébrale grave. Une déviation conjuguée latérale des yeux peut s'observer ; typiquement controlatérale à une lésion protubérantielle, elle est homolatérale à une lésion sus-jacente. Cette règle n'est pas absolue. Par exemple, dans le cas de crises oculogyres subintrantes de nature épileptique, on peut observer une déviation controlatérale à une lésion hémisphérique (frontale ou pariéto-occipitale). Une déviation tonique vers le bas est fréquente. Enfin, une divergence des yeux dans le plan vertical (*skew deviation*) évoque une lésion bulboprotubérantielle.

Mouvements spontanés

Il faut comparer l'amplitude des déplacements de chaque œil et préciser leur caractère conjugué ou dysconjugé (atteinte de la bandelette longitudinale). Les mouvements pendulaires ou d'errance des yeux (balancement horizontal lent et synergique) impossibles à effectuer volontairement, témoignent de l'intégrité des voies oculomotrices. Ils sont fréquemment observés dans les comas d'origine métabolique ou toxique. Ils sont à distinguer de mouvements anormaux tels les opsoclonies (mouvements très brusques, multidirectionnels) ou les mouvements saccadés de nature épileptique. Le *bobbing* oculaire (brusque mouvement de plongée verticale suivi d'une remontée lente) témoigne d'une atteinte de la protubérance évocatrice mais non spécifique d'une thrombose du tronc basilaire. Bien d'autres mouvements anormaux ont été décrits. Citons le *nystagmus retractorius* ou de convergence en rapport avec une atteinte structurale ou fonctionnelle du tegmentum rostral.

Mouvements réflexes

Les mouvements réflexes sont recherchés en l'absence de mouvements spontanés. Ils se composent de :

- réflexes oculocéphaliques : lors d'un mouvement imprimé à la tête (rotation, flexion-extension), on constate, si le malade est dans le coma et si les voies sont intactes, une déviation conjuguée des globes oculaires en sens inverse suivie de leur retour lent en position axiale (phénomène des yeux de poupée).

Ces réflexes sont facilement atténués par la prise de toxiques et des anomalies métaboliques. Leur recherche est contre-indiquée en cas de lésion du rachis cervical ou d'hypertension intracrânienne ;

- réflexe oculovestibulaire : après contrôle otoscopique, on procède à l'irrigation successive de chaque oreille avec de l'eau fraîche, la tête étant fléchie à 30°. Cinquante à deux cents millilitres peuvent être nécessaires. Si les voies réflexes du tronc cérébral sont intactes, le nystagmus physiologique est remplacé en cas de coma par une déviation lente et tonique du côté stimulé (si l'on utilise de l'eau froide). L'irrigation simultanée des deux oreilles avec de l'eau fraîche provoque une déviation conjuguée des yeux vers le haut. En cas d'atteinte thalamique ou de la partie haute du tronc cérébral, les mouvements de verticalité peuvent être seuls altérés. Si ces réflexes ne sont pas recherchés, on peut s'orienter à tort vers un coma d'autre origine par exemple métabolique.

Signes méningés

Les signes méningés traduisant un processus infectieux ou la présence de sang au niveau sous-arachnoïdien peuvent disparaître si le coma est profond [3].

Troubles végétatifs

Parfois en rapport avec la cause du coma, les troubles végétatifs témoignent plus souvent d'une souffrance cérébrale parfois dans le cadre d'un engagement. Certains d'entre eux peuvent influer sur le niveau de vigilance.

Respiratoires

Une fois la perméabilité des voies aériennes contrôlées il faut consigner les modifications de la fréquence et de l'amplitude du rythme respiratoire. Des irrégularités ou des pauses peuvent être notées [2]. La persistance ou non du réflexe de toux chez le sujet intubé doit être relevée.

Circulatoires

Les variations de la pression artérielle et du rythme cardiaque peuvent influer sur la pression de perfusion cérébrale. La recherche du réflexe oculocardiaque par la compression des globes oculaires qui induit normalement une bradycardie peut être dangereuse et doit être réservée au diagnostic de mort encéphalique.

Autres

Les autres troubles végétatifs peuvent être des modifications thermiques, des phénomènes vasomoteurs et d'horripilation, des modifications de la sudation et des troubles digestifs ou sphinctériens.

Synthèse clinique neurologique

Coma et stupeur

La définition du coma fournie en introduction, réductrice car comportementale, est un pis-aller. Parmi les multiples définitions proposées [1–3], elle peut être cependant retenue pour des raisons de commodité. La stupeur est à la frontière du coma ; les yeux peuvent s'ouvrir transitoirement avec une activité motrice plus ou moins organisée, mais avec un contact très fruste.

Diagnostic différentiel

Les altérations isolées du contenu mental (aphasie, négligence, etc.) et les altérations chroniques observées dans le cadre des états démentiels sont aisément éliminées. Les syncopes entraînent des pertes de connaissance brèves. Une simple commotion cérébrale, en rapport avec une brève inactivation de la substance réticulée activatrice ascendante au niveau de la partie haute du tronc après un traumatisme, ne pose pas de difficultés [9]. Si des troubles de conscience durent plus de 30 minutes après une crise convulsive, une autre explication (traumatisme consécutif à la crise ou processus à l'origine de celle-ci, persistance d'un état de mal infraclinique) doit être recherchée.

D'autres diagnostics peuvent prêter à discussion.

État confusionnel aigu ou delirium des Anglo-Saxons

Cet état souvent très fluctuant et de début aigu comporte constamment des troubles de l'attention, une désorganisation de la pensée, une perception erronée de l'environnement qui s'expriment par une

désorientation temporospatiale, des troubles mnésiques et une difficulté à effectuer des tâches mentales [10]. Il s'accompagne d'une altération et d'une fluctuation plus ou moins importantes de la vigilance. Dans un certain nombre de cas, particulièrement s'il existe des hallucinations auditives, visuelles ou tactiles, le malade peut être agité.

Aréactivité psychogène

L'aréactivité psychogène, s'intégrant le plus souvent dans un contexte hystérique, générée par l'inconscient du sujet, s'inscrit ailleurs dans le cadre de conduites de simulation, et bien plus rarement dans celui de la mélancolie stuporeuse ou d'un état catatonique. Ces diagnostics sont à considérer avec prudence ; en effet, ils peuvent s'intriquer avec une autre cause de coma. L'existence d'une résistance à l'écartement des paupières, la persistance d'un clignement à la menace, la fuite des globes oculaires vers le bas lorsqu'on ouvre les yeux, l'évitement du regard de l'examinateur, l'évitement du visage lors de la chute du bras placé au-dessus de lui (signe du peigne), orientent vers une cause psychogène. Des mouvements pendulaires des yeux, la conservation des réflexes oculocéphalogyres, la déviation tonique des yeux sans nystagmus lors de la recherche des réflexes oculovestibulaires témoignent de l'organicité du coma. L'EEG est parfois nécessaire pour trancher.

Hypersomnie

L'hypersomnie s'accompagne de bâillements, d'étirements et de soupirs. Surtout, elle est complètement réversible par des stimulations (une exception notable est la cataplexie chez les patients narcoleptiques).

Locked-in syndrome

Ce diagnostic doit être impérativement recherché compte tenu de la situation très pénible dans laquelle est placé le patient conscient. Le tableau peut être réalisé dès les premières heures. L'interruption des voies motrices au niveau de la protubérance habituellement en rapport avec un accident vasculaire cérébral entraîne ce tableau qui comporte une absence de mouvements des membres et de la face. L'atteinte suprabulbaire explique l'absence de mouvements volontaires au niveau des mâchoires, du visage, du pharynx, du larynx et de la langue. Les mouvements de latéralité des yeux sont abolis. La persistance de l'ouverture des yeux et des mouvements de verticalité permet dans la forme « typique » de communiquer avec le malade. La conscience, les capacités perceptives, les cycles veille-sommeil et la fonction respiratoire sont habituellement respectés. L'EEG est normal. Dans un certain nombre de cas où les lésions sont plus étendues, l'établissement d'un contact peut être impossible : il s'agit là de ce que l'on devrait véritablement appeler *locked-in syndrome*. Il est cependant possible qu'à la phase aiguë certains patients présentent un authentique coma et la recherche de signes de conscience doit être dans ce cas répétée durant les premiers jours.

Malade paralysé conscient

De telles situations peuvent se rencontrer notamment dans d'exceptionnels cas de botulisme et de polyradiculonévrite aiguë extrêmement sévères. À noter que dans ce dernier cadre, l'électroencéphalogramme peut être perturbé par diminution des afférences sensorielles et qu'il peut exister quelques troubles de conscience. Les capacités de rêve, de mémoire et la connaissance de soi sont toutefois dans l'immense majorité des cas préservées. On peut en rapprocher la situation des malades sous curare et mal sédatés.

Tableaux cliniques observés au décours d'un coma

Le mutisme akinétique (atteinte massive bifrontale), le syndrome de perte d'autoactivité psychique (atteinte bilatérale des ganglions de la base), l'état de conscience minimal, les états paucirelationnels ou de conscience minimale et l'état végétatif seront abordés dans une autre partie de cet ouvrage.

Mort cérébrale (cf. chapitre 352 sur la mort cérébrale)

Comme son nom l'indique, cette situation correspond en fait à une définition de la mort basée non sur l'arrêt de la circulation, mais sur celui des fonctions cérébrales. Les conséquences de ce diagnostic sont considérables. La mort étant avérée, le maintien de cet état n'est concevable que si l'on envisage des prélèvements d'organes. Dans le cas contraire, la réanimation doit être arrêtée.

Siège de la souffrance cérébrale

Parfois l'anamnèse a permis de recueillir les indices d'une souffrance localisée (déficit moteur, sensitif, visuel, ataxie, atteintes des paires crâniennes, troubles de langage, crise épileptique partielle). Au stade de coma, l'examen est en quête de toute asymétrie motrice (grimace, mouvements spontanés, réactivité des membres, tonus, réflexes ostéotendineux, cutanés plantaires), d'une déviation ou d'une dysconjugaison oculaire, d'anomalies pupillaires diverses, en particulier d'une anisocorie, et d'anomalies des réflexes de clignements telles une abolition unilatérale du réflexe cornéen.

Souffrance focale

Les données colligées permettent parfois de rassembler des arguments en faveur d'une atteinte sus- ou sous-tentorielle. En faveur d'une atteinte sus-tentorielle, on retiendra la précession sur le coma de manifestations neurologiques corticales indiscutables (aphasie, syndrome frontal, convulsions focalisées) ou très évocatrices comme un déficit latéralisé. En faveur d'une atteinte sous-tentorielle, la précession sur le coma de manifestations typiques d'une atteinte de la fosse postérieure est parfois retrouvée (syndrome alterne, atteinte cérébelleuse, etc.). L'atteinte bilatérale des voies longues et la constatation de paralysies des paires crâniennes et d'autres signes de souffrance du tronc cérébral (dysconjugaison des yeux, *bobbing*, perte des réflexes oculovestibulaires, etc.). Il n'y a parfois aucun argument permettant d'évoquer cliniquement une souffrance autre que diffuse, ce qui n'exclut pas un processus focalisé sous-jacent.

Souffrance axiale

Les données de l'examen neurologique peuvent également être interprétées en fonction d'un niveau de souffrance axiale (fig. 254.1). Celle-ci s'inscrit très souvent dans le cadre d'engagements cérébraux. Il faut cependant être prudent : les correspondances anatomo-fonctionnelles ne sont pas formelles, les modalités de la réactivité motrice peuvent varier avec le siège et l'intensité des stimuli, les réflexes cornéens et oculomoteurs sont plus sensibles aux sédatifs que les photomoteurs sauf imprégnation atropinique ou morphinique. Les variations du rythme respiratoire doivent être interprétées en fonction de l'état pulmonaire et humoral (hypoxie, acidose). Par ailleurs, une souffrance axiale sera plus volontiers observée précocement en cas de lésion sous-tentorielle.

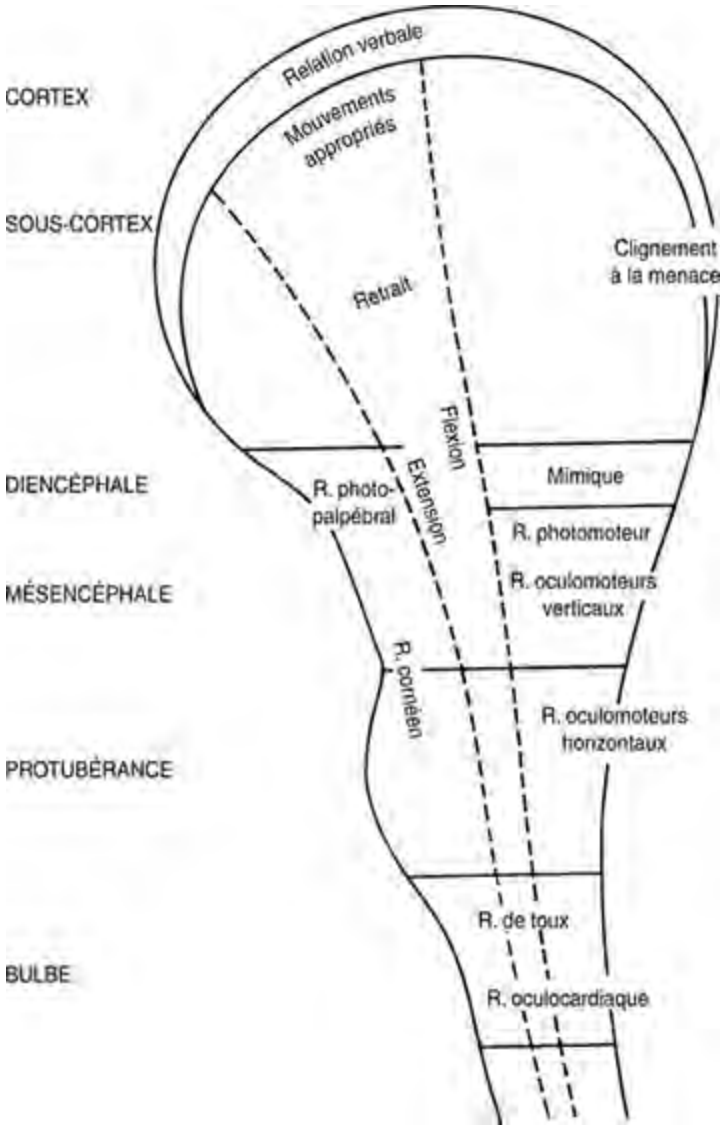


FIG. 254.1 **Représentation schématique des niveaux d'intégration de l'encéphale.**

Engagements cérébraux

Leur symptomatologie peut s'amorcer avant le stade de coma et doit être aussitôt reconnue. Elle impose en effet une prise en charge immédiate, et éventuellement neurochirurgicale. En cas d'atteinte supratentorielle, divers types d'engagements peuvent être observés. L'engagement central se manifeste par des signes de souffrance du tronc cérébral qui s'enchaînent selon la séquence dite de la détérioration rostrocaudale (tableau 254.1). L'engagement temporal correspond à une compression latérale du tronc cérébral d'évolution généralement très rapide. Il peut se compliquer d'ischémie du tronc et d'ischémie dans le territoire des artères cérébrales postérieures. L'engagement sous la faux du cerveau, peu symptomatique, est susceptible de se compliquer d'ischémie par compression de l'artère cérébrale antérieure. En cas d'atteinte sous-tentorielle, on peut observer un engagement du cerveau vers le haut dans le foramen ovale avec des conséquences analogues à celles d'un engagement temporal ou un engagement dans le trou occipital qui comporte des crises toniques postérieures réalisant une attitude de rejet de la tête en arrière, hypertonie en extension, voire opisthotonos, tremblements pseudo-cloniques en vague à distinguer de crises convulsives, hypersudation et troubles respiratoires et circulatoires.

Système de classification : échelles de profondeur du coma

Généralités et conditions d'utilisation

Le recours à des échelles dont la simplicité apparente laisse à penser qu'elles permettent une évaluation objective des malades comporte de nombreux pièges. L'échelle idéale devrait être facile l'emploi (items simples et rapides à recueillir, non ambigus). Elle devrait également satisfaire à un certain nombre de propriétés clinimétriques : bonne reproductibilité inter et intra-observateur, et mesure effective, par l'échelle utilisée, de ce que l'on cherche à mesurer (validité). Il existe trois objectifs possibles pour un score clinimétrique : objectif discriminatif (capacité de différencier l'état clinique de 2 patients), objectif prédictif (capacité à prédire le pronostic) et objectif évaluatif (capacité à détecter un changement de l'état clinique au cours du temps, notamment sous l'influence de diverses modalités thérapeutiques). L'utilisation éventuelle de valeurs obtenues au moyen d'échelles à des fins de prédiction individuelle et de décision thérapeutique, ou dans le cadre d'essais cliniques, ne saurait être préconisée que si l'on est absolument certain des qualités clinimétriques de ces outils. Leur extrapolation à des populations différentes de celles pour lesquelles elles ont été conçues, expose à des erreurs importantes.

Malheureusement, aucune échelle publiée à ce jour ne répond entièrement à ces exigences méthodologiques. De plus, les échelles ne peuvent être utilisées pour évaluer la conscience chez un malade totalement paralysé (*locked-in syndrome* complet, PRNA sévère, botulisme, malade sous curare). Elles ne sont pas non plus interprétables lorsque les fonctions vitales ne sont pas stabilisées, notamment en cas d'hypotension artérielle. Certaines peuvent être difficiles à utiliser chez le sujet intubé ou aphasique.

Outils disponibles

Stades du coma

Cette classification : I : obnubilation ; II : coma ; III : coma profond et IV : aréactivité totale n'a jamais été évaluée et ne donne qu'une estimation grossière sans intérêt pratique.

Échelle de Glasgow

Décrite par Teasdale et Jennett en 1974 [11] pour apprécier le niveau de vigilance et de conscience de patients traumatisés crâniens en ventilation spontanée, cette échelle, détaillée dans le tableau 254.2, connaît du fait de son apparente simplicité une fortune extraordinaire et est diffusée universellement. Elle ne répond pourtant que très partiellement aux exigences décrites plus haut. De nombreux travaux ont cherché à évaluer ses qualités clinimétriques chez le traumatisé crânien [12]. La reproductibilité interobservateur est satisfaisante, mais uniquement aux deux extrémités de l'échelle (3 à 6 et 14 à 15). Le score possède une bonne valeur discriminante, dans des conditions de réalisation rigoureuses. Il ne possède de valeur prédictive chez le traumatisé crânien que lorsque sont également pris en compte l'âge du patient et une évaluation complémentaire des réflexes du tronc cérébral [13]. Sa capacité à détecter un changement dans l'état de conscience n'a pas été démontrée. En dehors du traumatisé crânien, les études sur les propriétés clinimétriques du score de Glasgow sont rares et peu convaincantes. Sa valeur prédictive dans les comas postanoxiques ou vasculaires est plus faible que celle obtenue par l'examen des réflexes du tronc cérébral.

Tableau 254.2

Score de Glasgow et sa traduction française[1].

Eye opening Spontaneously On spoken command On pain No response	4 3 2 1	*Ouverture des yeux* Spontanée À l'appel À la douleur Aucune	4 3 2 1
Best motor response To spoken command : obeys To painful stimulus : – Localizes pain – Flexion withdrawal – Flexion (abnormal) – Extension – No response	6 5 4 3 2 1	*Meilleure réponse motrice* Obéit à la commande verbale Réponse aux stimuli douloureux : – Localisatrice – Évitement – Flexion inadaptée – Extension – Aucune	6 5 4 3 2 1
Best verbal response Oriented and converses Disoriented and converses Inappropriate words *Incomprehensible sounds* *No response*	5 4 3 2 1	*Meilleure réponse verbale*[2] Claire et adaptée Confuse Incohérente : prononce des mots Incompréhensible : émet des sons Aucune	5 4 3 2 1

[1] Malgré le large usage qui en est fait aujourd'hui dans les indices de gravité en réanimation, il est fréquent de relever des traductions imprécises de cette échelle, d'où cette transcription française qui paraît la plus conforme à l'original.

[2] Si le malade est intubé, on attribue 5 points s'il semble capable de parler, 3 s'il semble capable de réponses simples et 1 s'il ne répond pas.

Il faut insister sur le fait que les conditions de mesure du score (stabilisation hémodynamique et respiratoire) doivent être rigoureusement respectées [13, 14]. Seuls la pression unguéale, la pression sus-orbitaire appuyée ou le frottement sternal [7] sont utilisables pour tester la réactivité motrice. L'administration de drogues sédatives rend ininterprétable une valeur anormale du score. Enfin, la présence d'une sonde d'intubation ou d'une canule de trachéotomie rend impossible la mesure de l'item « réponse verbale ». La SRLF a proposé de remplacer cet item par un item simplifié qui n'a pas fait l'objet d'analyse clinimétrique (tableau 254.2).

Autres échelles

L'échelle de Glasgow Liège adjoint la mesure de certains réflexes du tronc cérébral au score initial de Glasgow, ce qui alourdit sa mesure tout en améliorant légèrement sa valeur prédictive chez les traumatisés crâniens. L'échelle d'Innsbruck [15], plus complexe, mais qui ne prend pas en compte la réponse verbale est applicable aux malades graves et en particulier intubés, mais la pondération de nombreux items, en particulier celui ayant trait aux pupilles, prête à discussion. Sa valeur prédictive serait comparable à celle du Glasgow [15, 16]. L'E2CS (*Edimbourg 2 coma scale*) ne comporte pas de variables interdépendantes mais sa réponse n'est pas linéaire et elle n'est pas applicable aux personnes intubées. La RLS 85 (*reaction level scale*) est utilisable chez les personnes intubées présentant des ecchymoses importantes des paupières. Sa reproductibilité interobservateur et sa sensibilité aux changements (*responsiveness*) paraissent satisfaisantes et seraient supérieures à celles du Glasgow. Sa diffusion reste confidentielle.

Une nouvelle échelle, FOUR (*full outline of unresponsiveness score*) (tableau 254.3), a été élaborée en 2005 [17]. C'est actuellement l'échelle la plus étudiée et la mieux validée en réanimation [18, 19]. Elle répond assez bien aux trois critères précédemment cités et semble mieux à même de détecter des variations cliniques que le score de Glasgow [18, 19]. Elle est par ailleurs adaptée aux patients intubés incapable de réponses verbales et à même de détecter un *locked-in syndrome* par la recherche d'une poursuite oculaire.

Tableau 254.3

FOUR *score*

Réponse oculaire • fermeture des yeux sur commande ou poursuite visuelle • yeux ouverts sans poursuite visuelle volontaire • ouverture des yeux au bruit • ouverture des yeux à la douleur • pas d'ouverture des yeux à la douleur	4 3 2 1 0	*Réponse motrice* • mouvement sur commande • localisation de la douleur • réponse en flexion à la douleur (compression du lit de l'ongle) • réponse en extension stéréotypée • pas de réponse motrice ou myoclonies si état de mal épileptique	4 3 2 1 0
Réflexes du tronc cérébral • réflexes pupillaires et cornéens présents • mydriase fixe unilatérale • réflexes pupillaires OU cornéens absents • réflexes pupillaires ET cornéens absents • réflexes pupillaires ET cornéens ET de toux absents	4 3 2 1 0	*Ventilation* • respiration spontanée régulière • respiration spontanée Cheyne Stokes • respiration spontanée irrégulière • respiration assistée (déclenche le ventilateur) • respiration contrôlée ou apnée	4 3 2 1 0

En pratique

En l'an 2014, le score de Glasgow reste incontournable. Il serait cependant dangereux de se laisser séduire et aveugler par son apparente simplicité. Il faut en connaître parfaitement les limites et les conditions de mesure, et garder en mémoire ses qualités clinimétriques imparfaites. Bien qu'il soit utilisé actuellement dans de nombreuses pathologies comportant des troubles de vigilance et de conscience, ses propriétés clinimétriques n'ont été étudiées que chez les traumatisés crâniens, chez lesquels son utilisation semble donc justifiée. En dehors de ce contexte, son utilisation en pratique quotidienne, tant hospitalière que préhospitalière, permet tout au plus d'obtenir un certain degré de standardisation dans l'appréciation rapide du niveau de vigilance, de l'expression verbale et de la réactivité motrice du patient comateux. Le « Glasgow » n'est alors qu'un outil sommaire de communication entre différents intervenants dans un contexte d'urgence. Il ne constitue en aucun cas un résumé de l'état neurologique du patient. Il n'est qu'un élément rudimentaire du suivi clinique des patients. Le FOUR *score* semble plus adapté aux patients de réanimation et son utilisation est de plus en plus répandue.

Diagnostic étiologique

Les causes de coma sont extrêmement diverses et parfois intriquées (tableau 254.4). Les données recueillies lors de l'examen clinique permettent d'orienter la stratégie des examens complémentaires. Le clinicien doit garder en permanence à l'esprit la nécessité de ne pas « passer à côté » d'une cause curable [20].

Tableau 254.4

Coma : principales étiologies.

Comas traumatiques
Hématome
- extradural
- sous-dural
- intracérébral

Contusion cérébrale
Lésions axonales diffuses
Vasospasme, dissection artérielle
Embolie graisseuse
Comas non traumatiques
Infectieux
- Méningites
- Encéphalites (Herpès en particulier)
- Abcès et empyèmes
- Neuropaludisme
- Encéphalopathie des états septiques

Toxiques (liste non exhaustive ; associations et mécanismes divers)
- Benzodiazépines
- Alcool
- Morphiniques
- Antidépresseurs
- Neuroleptiques
- Oxyde de carbone
- Cyanure
- Barbituriques
- Anticholinergiques
- Lithium
- Antiépileptiques
- Éthylène glycol

Métaboliques
- Anoxo-ischémique :
  - asphyxie
  - arrêt cardiaque
  - intoxication oxycarbonée, méthémoglobinémie
- Hypoglycémie
- Dyscalcémie
- Hypophosphorémie extrême
- Désordres osmolaires surtout brutaux
  - hypoosmolalité (risque de myélinolyse centropontine en cas de correction trop rapide)
  - hyperosmolaire
- Dérèglement thermique (température 42 °C)
- Encéphalopathie hépatique
- Encéphalopathie rénale
- Encéphalopathie respiratoire
- Autres encéphalopathies (anomalies du cycle de l'urée dont déficit en ornithine transcarbamylase, D-lactique en cas de grêle court…)
- Gayet-Wernicke, pellagre
- Marchiafava-Bignami
- Syndrome de Reye (enfant)

Endocriniens
- Coma myxœdémateux et hyperthyroïdie
- Insuffisance surrénale aiguë
- Panhypopituitarisme
- Hyperparathyroïdie

Vasculaires
- Hémorragie sus-arachnoïdienne
- Hémorragie cérébrale sus- ou sous-tentorielle
- Infarctus cérébraux
- Thrombophlébite cérébrale
- Vascularite
- Embolie gazeuse

– Encéphalopathies hypertensives (*posterior reversible encephalopathy syndrome* ou PRES, éclampsie…)
Tumeurs primitives ou non
État de mal épileptique
Encéphalites dysimmunes (paranéoplasiques ou non, anti-NMDA, etc.)
ADEM (*acute disseminated encephalomyelitis*)
Divers
– Malades inflammatoires et de système
– Encéphalopathie associée au sepsis
– Affections neurologiques diffuses au stade terminal

Données anamnestiques

Schématiquement, certaines notions tirées de l'interrogatoire peuvent orienter vers un coma lié à une atteinte structurale : signes focaux précédant le coma, début brutal, traumatisme crânien, syndrome hémorragique, cancer, lésions neurologiques préexistantes (AVC, tumeur). Parfois on peut être orienté vers une cause métabolique (en particulier en cas d'antécédent de maladie hépatique, rénale ou pulmonaire) ou toxique (prise médicamenteuse, profession exposée, syndrome dépressif, alcoolisme ou toxicomanie). La précession par un état confusionnel sans localisation franche est plus évocatrice d'une cause métabolique ou toxique.

Données de l'examen général

Comme cela a été souligné plus haut, l'examen général doit être complet et comporter la recherche, quelle que soit la cause présumée du coma, de signes méningés, d'un contexte infectieux, de stigmates de traumatisme et de convulsions.

Données neurologiques

La mise en évidence des signes de localisation est bien sûr en faveur d'une atteinte structurelle. Toutefois, certaines lésions (hématome sous-dural chronique, atteinte frontale, temporale droite ou bilatérale) peuvent se manifester par un coma sans signe de localisation patent. À l'inverse, des signes trompeurs de localisation accompagnent quelquefois certaines encéphalopathies métaboliques (hypoglycémie, état hyperosmolaire, encéphalopathie hépatique). Certains signes neurologiques témoignent de lésions du tronc cérébral très vraisemblables, telles l'abolition unilatérale du réflexe cornéen, la présence d'un réflexe cornéoptérygoïdien unilatéral, de mouvements oculaires anormaux (*bobbing*), d'une dysconjugaison des yeux en dehors de l'atteinte du VI et de troubles pupillaires comme une mydriase unilatérale ou un myosis punctiforme aréactif. Les encéphalopathies métaboliques ou toxiques épargnent dans la plupart des cas les réflexes pupillaires et oculovestibulaires. Certains toxiques peuvent entraîner des modifications pupillaires (myosis des opiacés, mydriase des antidépresseurs tricycliques et de la cocaïne, etc.), s'accompagner d'agitation (antidépresseurs), d'une hypotonie (benzodiazépines). La constatation de myoclonies dans les encéphalopathies métaboliques ou postanoxiques est fréquente. Une hypertonie majeure avec hyperthermie oriente vers un syndrome malin des neuroleptiques. Plus généralement, la connaissance des principaux toxidromes [21] permet de s'orienter avec plus ou moins de certitude vers certaines causes toxiques : syndrome sérotoninergique, opioïde, adrénergique, anticholinesthérasique, sevrage… Si le malade présente des signes très nets de dysfonction du tronc cérébral, avec en particulier abolition des réflexes pupillaires et des réponses oculovestibulaires, il peut être difficile en l'absence d'anamnèse de déterminer à ce stade si le processus initial responsable a débuté dans la fosse postérieure ou s'il s'agit d'une détérioration rostrocaudale consécutive à une lésion supratentorielle. Il ne faut pas oublier que certaines intoxications médicamenteuses ou l'hypothermie profonde peuvent induire un tableau neurologique très inquiétant pouvant aller jusqu'à simuler la mort cérébrale.

Investigations

Examens biologiques et ponction lombaire

Parmi les examens de routine, l'ionogramme plasmatique, la calcémie, la numération formule sanguine et les tests hépatiques, rénaux et de l'hémostase ainsi que les gaz du sang artériels sont indispensables. Il faut insister à nouveau sur le contrôle urgent de la glycémie devant tout coma inexpliqué. La recherche de toxiques sans omettre celle du monoxyde de carbone est orientée par les données cliniques et anamnestiques. Elle est de rigueur quand le contexte ne permet pas de rendre compte de la profondeur du coma. L'indication de la ponction lombaire repose en urgence sur la suspicion d'infection méningée. Il est

recommandé de réaliser une imagerie cérébrale avant la ponction lombaire en cas de trouble de la conscience (Glasgow < 12), il faut bien entendu dans ce cas administrer les anti-infectieux adaptés immédiatement. De même, en cas de signes évocateurs d'hypertension intracrânienne et surtout en présence de signes focaux, il est indispensable de s'assurer de l'absence de processus expansif menaçant par un scanner cérébral. En cas de suspicion clinique d'hémorragie méningée et si le scanner (ou l'IRM) est normal, il faut effectuer une ponction lombaire. Une hémorragie méningée sans signe d'imagerie ne s'accompagne pas d'un coma. Outre la ponction lombaire, divers prélèvements bactériologiques et en particulier des hémocultures peuvent être indiqués. D'autres examens peuvent être requis selon l'étiologie suspectée.

Fond d'œil

Une hémorragie rétrohyaloïdienne (en nid de pigeon) oriente vers une rupture d'anévrisme jusqu'à preuve du contraire. Un œdème papillaire bilatéral témoigne souvent de l'augmentation de la pression intracrânienne mais d'autres étiologies telles l'hypertension artérielle maligne peuvent en être responsables. Le fond d'œil peut également fournir des arguments étiologiques pour diverses maladies infectieuses (mycose, endocardites bactériennes, cytomégalovirus, tuberculose), inflammatoires (vascularites) ou hématologiques (hyperviscosité sanguine, hémorragies).

Imagerie cérébrale

Le scanner cérébral a considérablement modifié la tactique d'investigation des malades dans le coma. Il ne s'agit cependant pas d'un examen systématique. Les données cliniques doivent avoir été soigneusement recueillies et le malade stabilisé. Ses indications en urgence doivent toujours être pesées en fonction de la contribution attendue aux décisions thérapeutiques. Il est indiqué en cas de traumatisme crânien, devant des signes focaux, un tableau d'hypertension intracrânienne, d'hémorragie méningée et d'accident vasculaire cérébral, et en cas de coma inexpliqué.

Les autres investigations neuroradiologiques sont effectuées en deuxième intention dans le cadre d'indications bien spécifiques. L'angiographie est indispensable en cas d'hémorragie méningée, et peut être nécessaire dans certains cas pour poser le diagnostic de mort cérébrale. L'IRM, nécessitant un matériel spécifique pour permettre la surveillance des patients de réanimation, est devenue incontournable dans le cadre des encéphalites, des lésions du tronc cérébral, de la substance blanche et de la pathologie vasculaire cérébrale (en particulier thrombophlébite).

D'autres moyens d'imagerie relèvent encore de la recherche. Le SPECT (*single photon emission computed tomography*) évalue le flux sanguin régional lié au métabolisme cérébral. Il est plus facile d'emploi que l'IRM fonctionnelle et la tomographie à émission de positons. Les appareils disponibles sont rares.

Explorations neurophysiologiques

L'EEG permet d'authentifier et de classer la dysfonction cérébrale. Il est constamment anormal chez les personnes dans le coma, et permet de déceler celles qui ont une aréactivité psychogène. Un certain nombre d'anomalies électroencéphalographiques sont bien individualisées [22] : ondes delta-thêta qui occupent plus de 5 % de l'enregistrement avec ou sans réactivité, ondes triphasiques, *burst suppression* avec ou sans activité épileptique, alpha-coma, activité épileptique généralisée ou focale et tracé aplati avec conservation d'une activité électrique. Il faut bien sûr effectuer un EEG en urgence s'il y a un contexte évocateur d'épilepsie et en particulier une déviation tonique des yeux ou des clonies au niveau de la face ou des membres, mais les indications de l'EEG chez les patients comateux devraient être étendues en raison de la fréquence des états de mal non convulsifs souvent méconnus [23]. L'attitude thérapeutique précise à adopter dans cette situation prête à discussion [24]. Certains aspects électriques sont très évocateurs mais non caractéristiques d'une encéphalopathie métabolique comme des ondes triphasiques généralisées et des activités delta intermittentes rythmiques survenant sur un tracé peu actif. L'EEG permet aussi d'évaluer la profondeur du coma et de suivre son évolution à l'aide de méthodes d'analyses spectrales qui ne sont pas encore entrées dans la pratique quotidienne. L'enregistrement électroencéphalographique continu semble particulièrement utile dans la prise en charge de l'état de mal épileptique [23, 24]. Cette méthode est encore sous employée en réanimation.

Les potentiels évoqués ont un certain intérêt pour apprécier la profondeur d'un coma et surtout son pronostic [25] ; ils permettent de juger par ailleurs de l'atteinte des voies sensorielles.

Autres

Le Doppler transcrânien permet d'évaluer à travers les fenêtres osseuses la perméabilité des grosses artères cérébrales (par exemple après thrombolyse), la vasoréactivité et l'autorégulation du flux cérébral, la pression intracrânienne, la constitution d'un spasme artériel, par exemple dans le cadre des hémorragies sous-

arachnoïdiennes, l'arrêt de perfusion dans le cadre de la mort encéphalique. La mesure de la pression intracrânienne (par cathéter intraventriculaire qui permet également la soustraction et l'analyse du liquide céphalorachidien mais expose à un risque infectieux, ou par capteur intraparenchymateux), permet en la retranchant de la pression artérielle moyenne d'estimer la pression de perfusion cérébrale. Cette mesure globale ne permet pas d'évaluer les variations régionales du flux sanguin et du métabolisme. Des effets de masse, des engagements et des déplacements parenchymateux importants, susceptibles de générer des lésions cérébrales graves parfois irréversibles, peuvent survenir sans qu'il y ait de modification importante de la pression de perfusion cérébrale globale. Cependant, la mesure de la pression de perfusion cérébrale, couplée avec le Doppler transcrânien, l'analyse de la saturation du sang veineux jugulaire voire de techniques de microdialyse [26], paraît améliorer la prise en charge des traumatisés crâniens, même si cela reste controversé. Cette approche instrumentale ou *neuromonitoring* est préconisée par certains dans le cadre d'hémorragies cérébrales, de tumeurs avec œdème important, de certaines encéphalites, des méningites comateuses, voire de certains accidents vasculaires ischémiques.

Situations particulières

Le réanimateur peut être confronté à toutes les étiologies consignées dans le tableau 254.4 ; trois situations particulièrement fréquentes et non traitées par ailleurs dans cet ouvrage paraissent devoir être individualisées.

Encéphalopathie anoxique aiguë

Le terme d'encéphalopathie anoxique aiguë préjuge d'un mécanisme unique. Les Anglo-Saxons parlent plus volontiers d'encéphalopathie anoxo-ischémique, ce qui paraît plus approprié. Après un arrêt cardiaque récupéré, 80 % des patients sont dans le coma [27]. Sur le plan clinique, tous les degrés d'altération de la conscience peuvent être observés mais entre les cas extrêmes d'une évolution rapide vers la restauration *ad integrum* de la conscience ou une issue fatale, l'encéphalopathie anoxo-ischémique est souvent marquée par des séquelles neurologiques plus ou moins sévères dont l'état végétatif chronique (1 à 2 % des survivants). Il est très fréquent d'observer des troubles mnésiques, de l'attention, de la concentration, de la pensée concrète et des fonctions supérieures, un syndrome pyramidal et des convulsions. D'autres manifestations sont plus rares : cécité corticale, paralysie bibrachiale (*man-in-the-barrel syndrome*), myoclonies d'intention et d'action (syndrome de Lance et Adams), leuco-encéphalopathie retardée, syndrome cérébelleux, atteinte extrapyramidale ou exceptionnelle myélopathie. Les manifestations dépressives sont également fréquentes à court terme. Roine dès 1993 fait état, dans une population de 54 survivants d'arrêt cardiaque lié à une fibrillation ventriculaire, non seulement d'un déficit des fonctions cognitives qualifiées de modéré à sévère pour 48 % d'entre eux mais encore d'une dépression dans 45 % des cas, sévère dans 22 % [28]. Les facteurs du pronostic seront détaillés plus loin. À un an, 5 à 10 % des malades victimes d'un arrêt cardiaque sont vivants.

Encéphalopathie associée au sepsis (EAS)

L'EAS se caractérise par une altération de la vigilance avec confusion fluctuante pouvant s'accompagner de délire, d'agitation, de léthargie et conduire au coma [29]. Ce diagnostic est souvent négligé chez les personnes âgées. Il est fréquent d'observer une rigidité oppositionnelle dite paratonique, avec résistance aux mouvements passifs si l'on cherche à déplacer des segments de membres de façon rapide et disparaissant si la mobilisation est lente. On peut parfois observer des myoclonies voire des crises épileptiques. Il n'y a pas d'atteinte des paires crâniennes. Elle peut être associée à une neuromyopathie de réanimation dont la constatation est souvent plus tardive [30]. Les examens complémentaires ne sont pas spécifiques, en particulier l'EEG. Le scanner est le plus souvent normal, l'examen du liquide céphalorachidien montre parfois une légère augmentation de la protéinorachie. Des travaux montrent des anomalies en IRM [31]. On considère que parmi les personnes qui ont une hémoculture positive, 70 % ont des signes témoignant d'une dysfonction cérébrale. L'EAS est un diagnostic d'élimination.

De très nombreuses causes de troubles de vigilance peuvent s'accompagner de fièvre soit d'emblée, soit secondairement, en général à l'occasion de diverses complications infectieuses.

La physiopathologie de l'EAS est mal connue. La responsabilité des médiateurs de l'infection est largement prépondérante. Des facteurs fonctionnels ou anatomiques peuvent être en cause. De rares constatations anatomopathologiques ont parfois montré des infarctus et des micro-abcès disséminés siégeant au niveau du cortex. Les hypothèses sont les suivantes :

- activation directe de l'endothélium cérébral avec rupture de la barrière hématoencéphalique ;
- altération du métabolisme neuronal et astrocytaire, induction de l'apoptose neuronale ;

- augmentation de la proportion des acides aminés aromatiques par rapport aux acides aminés ramifiés qui induiraient des troubles dans l'équilibre des neurotransmetteurs ;
- perturbation directe des neurotransmetteurs et en particulier du GABA et de ses récepteurs ;
- responsabilité de crises ou états de mal épileptiques infracliniques ;
- leucoencéphalopathie nécrotique ;
- défaillance d'autres organes dans le cadre d'une défaillance multiviscérale ;
- rôle de variations d'osmolalité ;
- rôle de multiples perturbations métaboliques dont l'hypophosphatémie ;
- responsabilité des différents médicaments utilisés ;
- bas débit cérébral en cas d'état de choc avec, par exemple, lésions ischémiques de zones cérébrales jonctionnelles ;
- enfin, il pourrait exister une réponse insuffisante ou inadaptée des systèmes immunitaires, neuroendocriniens et neurovégétatifs au stress.

La survenue d'une EAS est un signe de gravité du sepsis [10]. Une étude prospective déjà ancienne portant sur 1 333 patients de réanimation ayant un sepsis a montré qu'une encéphalopathie septique décelée dans 33 % des cas était associée à une mortalité deux fois plus importante, et constituait un facteur pronostic indépendant [32]. Par ailleurs, des travaux récents insistent sur la plus grande fréquence de troubles cognitifs à long terme [33].

Coma persistant après la levée de la sédation

Après un séjour prolongé en réanimation, il n'est pas rare que l'on assiste à un réveil particulièrement lent d'un certain nombre de malades non hospitalisés pour une pathologie neurologique centrale. Avant d'incriminer la responsabilité de l'accumulation des drogues sédatives, fréquente notamment en cas d'administration prolongée, d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance hépatique, et très variable selon les malades, il faut tout d'abord s'assurer que l'aréactivité du malade ne s'explique pas en fait par une atteinte périphérique massive, par exemple dans le cadre d'une neuromyopathie de réanimation [30], ou de neuropathies diverses (porphyrie, diabète). Il faut également évoquer le diagnostic de myélinolyse centropontine s'il y a eu des variations importantes d'osmolalité. Les conséquences d'un éventuel arrêt cardiorespiratoire ou d'une hypoxémie prolongée sont souvent incriminées. Certaines complications iatrogéniques ont pu être méconnues : embolie gazeuse, migrations d'emboles de cristaux de cholestérol lors d'une artériographie, etc. Dans un contexte post-traumatique, une embolie graisseuse, une dissection des vaisseaux à destinée encéphalique voire un hématome sous-dural chronique tardif peuvent être évoqués. Bien d'autres facteurs peuvent être responsables de troubles de conscience. Ainsi, on peut observer un accident vasculaire cérébral hémorragique dans le cadre de troubles de coagulation divers et en particulier en cas de thrombopénie majeure ou après utilisation de fibrinolytiques. Des accidents vasculaires cérébraux ischémiques ont pu résulter de l'arrêt d'un traitement anticoagulant, ou être observés après cardioversion ; une endocardite peut être aussi en cause. Une encéphalopathie associée au sepsis témoigne d'un état septique non contrôlé. Les diverses causes métaboliques (hépatique, rénales, etc.), endocriniennes, et bien sûr médicamenteuses ou toxiques doivent être envisagées. Le malade peut être encore victime de l'évolutivité d'une maladie sous-jacente. Ainsi, selon les données anamnestiques et cliniques jointes à celles des examens biologiques et de l'électroencéphalogramme, il est parfois nécessaire de faire effectuer un scanner, une IRM cérébrale et divers examens en rapport avec les étiologies évoquées. Lorsqu'aucune cause n'apparaît clairement, certains utilisent des antagonistes des benzodiazépines. Cette pratique doit être très précautionneuse car le risque de syndrome de sevrage et en particulier de crises convulsives voire d'état de mal épileptique n'est pas négligeable dans cette situation.

Pronostic

La souffrance cérébrale est une des défaillances viscérales qui pèse le plus lourdement sur le devenir des malades. Le coma est donc souvent synonyme de gravité mais cela est très variable avec l'étiologie.

Appréciation du devenir

Le pronostic du coma est habituellement exprimé selon une classification en 5 stades du devenir du patient (*Glasgow outcome scale*) [34] :

- bonne récupération : reprise normale des activités professionnelles et sociales ;
- invalidité modérée : malade indépendant, capable de reprendre des activités quotidiennes, mais qui ne peut assumer la totalité de ses activités professionnelles ou sociales ;

- invalidité sévère : malade dépendant pour les activités quotidiennes ;
- état végétatif ;
- mort.

Cette échelle représente un moyen commode de classer les malades mais l'évaluation précise des séquelles, en particulier en ce qui concerne la mémorisation, la concentration, l'attention, les capacités intellectuelles et cognitives, nécessite un examen neuropsychologique approprié rarement effectué. Par ailleurs des troubles psychologiques et psychiatriques peuvent être observés (dépression, stress post-traumatique). Enfin, il est possible d'étudier le devenir des malades sous l'angle de la qualité de vie, outil d'évaluation à première vue séduisant, dont l'utilisation est encore restreinte.

Pronostic global

L'étude menée en 1981 par Levy [35] est souvent citée. Sur une cohorte prospective de 500 malades âgés de plus de 12 ans, hospitalisés au moins 6 heures et victimes d'un coma d'origine non traumatique et non médicamenteuse, les auteurs relatent une mortalité de 22 % à 24 heures et de 88 % à un an. Soixante et un pour cent des malades sont morts sans être sortis du coma. Le meilleur état fonctionnel observé pendant l'année qui a suivi l'installation du coma était le suivant : 12 % en état végétatif, 11 % présentant une invalidité sévère et 16 % autonomes (4 % invalidité modérée, 12 % récupération complète). Le risque de passage à l'état végétatif chronique un an après le début du coma concerne 1 à 2 % de l'ensemble de cette population et est principalement observé dans les encéphalopathies anoxiques. Ces chiffres globaux recouvrent une grande hétérogénéité de pronostic propre aux diverses étiologies amalgamées : hémorragie méningée (38 malades), AVC (143 malades), hypoxie ou ischémie (110 malades), encéphalopathie hépatique (51 malades) et causes diverses (58 malades). Ainsi, seulement 8 % des malades atteints d'AVC et 12 % des comas anoxiques sont redevenus autonomes, alors que ce chiffre est de 35 % pour les encéphalopathies hépatiques. D'autres travaux relatent un taux de mortalité de 5 % parmi les comas toxiques et de 33 % chez les traumatisés crâniens sévères. Mais quoi de commun entre le pronostic d'un coma lié à une anoxie cérébrale, celui d'un coma lié à l'ingestion de benzodiazépines et un coma post-traumatique ?

Malgré la classification en grands cadres nosologiques, la très grande diversité des situations rencontrées incite à interpréter avec une extrême prudence ces chiffres.

Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques ont un poids extrêmement variable selon l'étiologie du coma. L'abolition des réflexes du tronc cérébral peut être constatée dans le cadre de certaines intoxications de bon pronostic ; à l'inverse une imagerie normale ne permet aucunement de juger de l'absence de gravité d'une anoxie cérébrale.

La prédiction du retour à la conscience et surtout du handicap fonctionnel est une préoccupation majeure pour le réanimateur mais, à ce jour, il n'existe pas d'algorithme simple qui pourrait s'appliquer indifféremment à l'ensemble des comas. Il faut garder à l'esprit que la recherche dans ce domaine est particulièrement hétérogène, par exemple le critère de « bon pronostic » varie selon les études de « handicap modéré » à « conscient mais dépendant pour tous les actes de la vie quotidienne ». Le risque de « prophétie autoréalisée », biais résultant d'une prise en charge involontairement déterminée par le facteur pronostique évalué est aujourd'hui bien connu et sans doute mieux contrôlé.

L'évaluation pronostique des patients cérébro-lésés fait aujourd'hui appel à une approche dite « multimodale » qui est, de fait, propre à chaque structure et mêle marqueurs cliniques (terrain, anamnèse, étiologie, délais, examen neurologique) et paracliniques (imagerie cérébrale, électrophysiologie, biomarqueurs).

Terrain

L'âge est bien sûr un facteur pronostique important mais non déterminant comme cela est clairement établi pour les traumatismes crâniens [13]. L'état antérieur et les défaillances préexistantes ou consécutives au coma doivent être pris en compte.

Marqueurs cliniques

Les seules données de l'examen neurologique ne permettent pas d'apprécier d'emblée le devenir des patients comateux survivants après un arrêt cardiaque. Aucun élément clinique ne permet de prévoir si le devenir neurologique sera bon. En revanche, l'évolution vers la mort, l'état végétatif ou des séquelles neurologiques très graves, est prévisible. Les facteurs suivants, recueillis chez des patients stabilisés sur le plan hémodynamique et ne recevant pas de sédatifs, sont de très mauvais pronostics : absence de réflexe cornéen

à 24 heures, absence de réflexe pupillaire à 24 heures, absence de réponse à la douleur à 24 heures, pas de réponse motrice à 24 heures ni à 72 heures, présence de myoclonies postanoxiques précoces [36, 37]. Ces études sont potentiellement biaisées par la tendance qu'a le praticien à limiter ou interrompre les soins autres que de confort s'il considère, personnellement, que le pronostic est mauvais, réalisant ainsi sa propre prédiction (*self-fulfilling prophecy)*. Le problème de l'évaluation clinique s'est toutefois compliqué dans les 24 à 48 premières heures du fait de la mise en œuvre large d'une hypothermie, à la suite de travaux ayant montré l'effet protecteur de cette thérapeutique dans certains arrêts cardiaques [38]. En effet même si cette pratique est encore sujette à controverse [39] elle est largement utilisée et de nombreux travaux ont montré que les marqueurs pronostiques (clinques et paracliniques) validés en l'absence d'hypothermie thérapeutique n'avaient pas les mêmes valeurs prédictives [40]. Ces nouvelles données doivent nous conduire à une approche « multimodale » du pronostic en fonction, bien sûre, des techniques disponibles pour chacun [36].

Durée du coma

La durée du coma a certainement une incidence pronostique mais dans une échelle de temps variable avec l'étiologie. Dans les comas postanoxiques, une évolution favorable est rare au-delà de quelques semaines tandis que l'on peut observer d'importantes récupérations après plusieurs mois d'un coma post-traumatique. De façon générale, on estime qu'un grand nombre de malades qui restent plus de deux semaines dans le coma à la suite d'une lésion non traumatique décèdent ou évoluent vers un état végétatif chronique.

Scores

Le score initial de Glasgow dont les limites ont été analysées plus haut est relativement bien corrélé avec le devenir d'un coma post-traumatique [13]. De façon générale, le Glasgow est un système trop imprécis pour permettre une prédiction individuelle. Cela a été par exemple montré dans le cadre des comas toxiques [5].

Examens complémentaires

Les données de l'imagerie cérébrale de routine semblent globalement moins informatives au plan du pronostic que les marqueurs cliniques. Cependant des travaux ont montré que des lésions tomodensitométriques avaient une valeur pronostique dans le cadre des hémorragies cérébrales ou méningées et dans celui des traumatismes crâniens graves. L'IRM multimodalité (en tenseur de diffusion et en spectroscopie) est une technique prometteuse [41]. L'hyperglycémie est un facteur de mauvais pronostic. Certains marqueurs biologiques (NSE, PS 100) ont montré une valeur pronostique notamment dans l'arrêt cardiaque et le traumatisme crânien [36, 37]. Depuis plus de vingt ans, les potentiels somesthésiques et auditifs sont utilisés par certaines équipes pour évaluer le pronostic des comas. L'abolition de certaines composantes des réponses élicitées est de très mauvais pronostic, en particulier en cas de coma anoxique. *A contrario*, leur persistance ne permet aucune conclusion. De façon plus récente, les potentiels cognitifs liés à des événements inhabituels imposés aléatoirement (auditifs en général), sont utilisés dans l'évaluation de patients comateux. Les paramètres alors recueillis permettent de considérer qu'il existe chez certains patients une détection au moins automatique inconsciente de ces stimuli inhabituels qui s'avère être un puissant indicateur de la probabilité de recouvrir la conscience à court terme [42]. Le degré des séquelles éventuelles reste toutefois impossible à préciser. Un EEG plat (hors intoxication ou hypothermie), présentant des *burst suppressions* ou un alpha-coma est aussi de mauvais pronostic. Enfin, l'enregistrement d'une pression intracrânienne supérieure de façon durable à 50 mmHg a une signification péjorative dans le cadre des traumatismes crâniens [13]. L'IRM fonctionnelle, la tomographie à émission de positons apportent, surtout dans le cadre de la recherche, des arguments cruciaux à la compréhension de l'état de conscience minimal et des états végétatifs [43].

Étiologie

Chaque étiologie recouvre des lésions et des mécanismes divers ce qui explique la très grande diversité pronostique. Celui-ci est exposé dans les chapitres respectifs traitant de ces affections. Par exemple, en cas d'arrêt cardiaque, lorsque la récupération d'une situation hémodynamique satisfaisante n'a pu être obtenue après 30 minutes de réanimation, et si le malade n'est pas en hypothermie, le décès rapide est presque constant, les rares survivants ayant de lourdes séquelles neurologiques.[27] Dans de très nombreuses autres situations, et en particulier dans le cadre des AVC, les marqueurs du pronostic ne sont pas individualisés avec la même précision [44].

Qualité de la prise en charge

Le poids de ce paramètre est difficile à apprécier en dehors d'essais thérapeutiques contrôlés où les traitements sont codifiés. Éminemment variable suivant la pathologie considérée (vasculaire, infectieuse, traumatique), son influence est difficile à évaluer. Par exemple, le pronostic d'un coma postanoxique est fonction non seulement de la durée de l'arrêt cardiaque, mais encore de la qualité de la réanimation initiale.

La seule certitude pronostique concerne la mort cérébrale. Quelle que soit la gravité apparente d'une souffrance cérébrale, il est bien difficile de réunir au début l'ensemble des éléments circonstanciés susceptibles d'étayer une prédiction convenable de la survie et de sa qualité. Certains éléments cliniques, bien analysés dans quelques situations et en particulier dans le coma postanoxique semblent être fortement prédictifs d'un très mauvais pronostic sous réserve qu'ils aient été recueillis dans des conditions précises (absence de sédatifs, bonne technique de l'examen clinique). L'absence bilatérale de potentiels évoqués somesthésiques dans la première semaine paraît avoir également une valeur prédictive positive très forte dans cette situation. *A contrario*, il faut souligner que la persistance d'une réactivité motrice, de tous les réflexes du tronc cérébral, des potentiels évoqués somesthésiques et d'un EEG relativement peu perturbé n'a pas forcément une valeur pronostique favorable. Ainsi, dans bien des cas, l'évolution vers des séquelles neurologiques graves ou le très redouté état végétatif chronique est impossible à prévoir sur les données initiales.

Traitement

Mesures visant à limiter la souffrance cérébrale

Mesures non spécifiques

Les mesures non spécifiques s'inscrivent dans la lignée des mesures immédiates décrites plus haut : contrôle respiratoire, circulatoire, glycémique et hydroélectrolytique. Comme cela a été amplement souligné dans le cadre de la prise en charge des traumatisés crâniens et des AVC, il est nécessaire de lutter en règle générale contre toute hypotension artérielle, hypo ou hyperglycémie, hypoosmolalité, hyperthermie et hypercapnie. Il est cependant clair que les conséquences de certaines de ces anomalies comme l'hypotension artérielle ne sont pas du tout les mêmes dans le cadre d'un coma toxique ou chez un malade présentant un accident vasculaire cérébral. Un état de mal épileptique [45–47] et une hypertension intracrânienne doivent être contrôlés. Si le recours à des drogues sédatives est décidé, en particulier dans le but d'adapter le malade à la ventilation mécanique, il est souhaitable d'utiliser celles qui permettent d'évaluer le plus aisément possible l'état neurologique. Il est impossible de décrire ici les divers aspects et indications du *neuromonitoring*.

Mesures spécifiques

Les progrès des connaissances sur les mécanismes qui préludent à la mort du neurone suggèrent l'utilisation d'agents ou de méthodes qui interfèrent avec le transfert intracellulaire du calcium, la libération d'aminoacides excitateurs, la production de radicaux libres ou la destruction des phospholipides membranaires. L'utilisation du thiopental dans le cadre des arrêts cardiocirculatoires n'a pas montré son efficacité. Le recours à l'hypothermie contrôlée dans le cadre de l'anoxie cérébrale après fibrillation ventriculaire semble efficace [38] même s'il reste sujet à débat [39]. Cela n'a pas été démontré chez les traumatisés crâniens. Diverses molécules sont en cours d'essai chez l'homme, notamment en pathologie vasculaire.

Urgences neurochirurgicales

Relativement rares au stade de coma, elles relèvent essentiellement :

- des processus expansifs intracrâniens d'évolution rapide (associés ou non à une hydrocéphalie aiguë) surtout en pathologie traumatique (hématome extradural, sous-dural), parfois en pathologie vasculaire (hématome ou infarctus massif du cervelet, infarctus malin), tumorale ou infectieuse (abcès ou empyèmes cérébraux). Dans ce dernier cas l'intervention permettra de plus une identification bactériologique ;
- des hémorragies méningées par rupture d'anévrisme qui peuvent aussi bénéficier de gestes de radiologie interventionnelle.

Urgences médicales

Certaines étiologies justifient un traitement spécifique, citons :

- en pathologie infectieuse : méningite bactérienne, encéphalite herpétique et neuropaludisme ;
- pathologie métabolique : correction d'une hypoglycémie, d'une hyponatrémie, d'une dyscalcémie et mise en route d'un traitement hormonal supplétif dans certaines endocrinopathies (coma myxœdémateux, insuffisance surrénalienne aiguë) ;
- pathologie toxique : naloxone en cas d'intoxication morphinique, oxygénothérapie hyperbare dans l'intoxication oxycarbonée et d'embolie gazeuse, flumazénil en cas d'intoxication pure par les benzodiazépines, hydroxycobalamine en cas d'intoxication par le cyanure et dantrolène en cas d'hyperthermie maligne.

Mesures générales

Dans la situation de dépendance totale qui caractérise le coma, les mesures d'hygiène, de soins des yeux (ablation de lentilles de contact, prévention des kératites), d'entretien de la peau, des muscles et des articulations (kinésithérapie), les apports alimentaires équilibrés, la prévention des infections nosocomiales et des thromboses veineuses doivent être assurés.

Bien que le coma implique *a priori* une rupture totale du malade avec son milieu, les frontières entre état conscient et inconscient sont difficiles à établir avec certitude. Il est possible que des personnes considérées comme comateuses soient susceptibles de ressentir certains affects. Une grande prudence dans l'attitude adoptée envers les malades comateux et les propos tenus à leur chevet doit être observée. Enfin, une fois la phase aiguë passée, il est essentiel de transférer les malades présentant des perturbations d'état de conscience ou un état végétatif dans des structures adaptées pour leur donner les plus grandes chances de récupération possibles.

Références

[1] Nouailhat F., Outin H.D. Les comas. In: Goulon M., ed. *Les Urgences.* Paris: Maloine; 1997:310–330.

[2] Posner J.B., Saper C.B., Schiff N.D., et al. *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma.* In: 4 ed New York: Oxford University Press; 2007.

[3] Young G.B., Ropper A.H., Bolton C.F. Coma and impaired consciousness. *A clinical perspective.* McGraw-Hill; 1998.

[4] Rohaut B., Faugeras F., Naccache L. Neurology of consciousness impairments. In: *Brain Disorders in Critical Illness : Mechanisms, Diagnosis, and Treatment.* Cambridge: Cambridge University Press; 2013:59–67.

[5] Hantson P., Mahieu P. Conduite à tenir devant des troubles de la conscience d'origine toxique. In: Jaeger A., Vale J., eds. *Intoxications aiguës.* Paris: Elsevier; 1999:96–112.

[6] Vahedi K., Hofmeijer J., Juettler E., et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cérébral artery : a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007;6(3):215–222.

[7] Stevens R.D., Bhardwaj A. Approach to the comatose patient. *Crit Care Med.* 2006;34(1):31–41.

[8] Fisher C.M. The neurological examination of the comatose patient. *Acta Neurol Scand.* 1969;36:1–56.

[9] Ropper A.H., Gorson K.C. Clinical practice. Concussion. *N Engl J Med.* 2007;356(2):166–172.

[10] Ely E.W., Shintani A., Truman B., et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Jama.* 2004;291(14):1753–1762.

[11] Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974;2(7872):p81–p84.

[12] Prasad K. The Glasgow Coma Scale : a critical appraisal of its clinimetric properties. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(7):755–763.

[13] Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce. Recommandations pour la pratique clinique. *Réan Urg.* 1998;7:697–836.

[14] Marion D.W., Carlier P.M. Problems with initial Glasgow Coma Scale assessment caused by prehospital treatment of patients with head injuries : results of a national survey. *J Trauma.* 1994;36(1):89–95.

[15] Benzer A., Mitterschiffthaler G., Marosi M., et al. Prediction of non-survival after trauma : Innsbruck Coma Scale. *Lancet.* 1991;338(8773):977–978.

[16] Diringer M.N., Edwards D.F. Does modification of the Innsbruck and the Glasgow Coma Scales improve their ability to predict functional outcome? *Arch Neurol.* 1997;54(5):606–611.

[17] Wijdicks E.F. Clinical Scales for Comatose Patients : The Glasgow Coma Scale in Historical Context and the New FOUR Score. *Rev Neurol Dis.* 2006;3(3):109–117.

[18] Iyer V.N., Mandrekar J.N., Danielson R.D., et al. Validity of the FOUR score coma scale in the medical intensive care unit. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(8):694–701.
[19] Wijdicks E.F., Rabinstein A.A., Bamlet W.R., et al. FOUR score and Glasgow Coma Scale in predicting outcome of comatose patients : a pooled analysis. *Neurology.* 2011;77(1):84–85.
[20] Edlow J.A., Rabinstein A. *Traub SJ, et al.* Lancet: Diagnosis of reversible causes of coma; 2014.
[21] Mégarbane B., Donetti L., Blanc T., et al. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation.* 2006;15(5):332–342.
[22] Young G.B., McLachlan R.S., Kreeft J.H., et al. An electroencephalographic classification for coma. *Can J Neurol Sci.* 1997;24(4):320–325.
[23] Claassen J., Taccone F.S., Horn P., et al. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients : consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med.* 2013;39(8):1337–1351.
[24] Sutter R., Stevens R.D., Kaplan P.W. Continuous electroencephalographic monitoring in critically ill patients : indications, limitations, and strategies. *Crit Care Med.* 2013;41(4):1124–1132.
[25] Fischer C., Luaute J., Nemoz C., et al. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1520–1524.
[26] Bouzat P., Marques-Vidal P., Zerlauth J.B., et al. Accuracy of brain multimodal monitoring to detect cérébral hypoperfusion after traumatic brain injury*. *Crit Care Med.* 2015;43(2):445–452.
[27] Booth C.M., Boone R.H., Tomlinson G., et al. Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *Jama.* 2004;291(7):870–879.
[28] Roine R.O., Kajaste S., Kaste M. Neuropsychological sequelae of cardiac arrest. *JAMA.* 1993;269(2):237–242.
[29] Iacobone E., Bailly-Salin J., Polito A., et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med.* 2009;37(10 Suppl):S331–S336.
[30] De Jonghe B., Sharshar T., Hopkinson N., et al. Paresis following mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2004;10(1):47–52.
[31] Sharshar T., Carlier R., Bernard F., et al. Brain lesions in septic shock : a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med.* 2007;33(5):798–806.
[32] Sprung C.L., Peduzzi P.N., Shatney C.H., et al. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Crit Care Med.* 1990;18(8):801–806.
[33] Annane D., Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(1):61–69.
[34] Jennett B., Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet.* 1975;1(7905):480–484.
[35] Levy D.E., Bates D., Caronna J.J., et al. Prognosis in nontraumatic coma. *Ann Intern Med.* 1981;94(3):293–301.
[36] Taccone F., Cronberg T., Friberg H., et al. How to assess prognosis after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Crit Care.* 2014;18(1):202.
[37] Sandroni C., Cariou A., Cavallaro F., et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest : An advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1816–1831.
[38] Bernard S.A., Gray T.W., Buist M.D., et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346(8):557–563.
[39] Nielsen N., Wetterslev J., Cronberg T., et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013;369(23):2197–2206.
[40] Golan E., Barrett K., Alali A.S., et al. Predicting neurologic outcome after targeted temperature management for cardiac arrest : systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014;42(8):1919–1930.
[41] van der Eerden A.W., Khalilzadeh O., Perlbarg V., et al. White matter changes in comatose survivors of anoxic ischemic encephalopathy and traumatic brain injury : comparative diffusion-tensor imaging study. *Radiology.* 2014;270(2):506–516.
[42] Daltrozzo J., Wioland N., Mutschler V., et al. Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials : a meta-analysis. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(3):606–614.
[43] Stender J., Gosseries O., Bruno M.A., et al. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness : a clinical validation study. *Lancet.* 2014;384(9942):514–522.
[44] Holloway R.G., Benesch C.G., Burgin W.S., et al. Prognosis and decision making in severe stroke. *Jama.* 2005;294(6):725–733.

[45] Chen J.W., Wasterlain C.G. Status epilepticus : pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol.* 2006;5(3):246–256.
[46] Meierkord H., Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults : clinical forms and treatment. *Lancet Neurol.* 2007;6(4):329–339.
[47] Outin H., Blanc T., Vinatier I. Emergency and intensive care unit management of status epilepticus in adult patients and children (new-born excluded). Societe de reanimation de langue francaise experts recommendations. *Rev Neurol (Paris).* 2009;165(4):297–305.

CHAPITRE 255

États végétatifs

F. Tasseau

L'expression « état végétatif » (EV) est apparue dans le vocabulaire médical en 1972 dans un article du *Lancet* intitulé « Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name ». Ses auteurs, Bryan Jennett et Fred Plum, souhaitaient attirer l'attention sur une des issues du coma, peu fréquente mais particulièrement déroutante [1]. Le terme « état végétatif » est passé dans le langage courant, mais il est souvent mal perçu par les proches des patients et aujourd'hui encore il est controversé, certains lui préférant l'expression « état d'éveil non répondant » plus neutre et qui ne préjuge pas de l'état de conscience réelle du patient [2].

Malgré la pluralité des mécanismes physiopathologiques et des lésions anatomiques à l'origine de l'état végétatif, ce qui semble commun à tous ces malades est un comportement identique. Selon Jennett et Plum « tout se passe comme si, chez ces patients, le cortex cérébral ne fonctionnait pas, que la lésion siège sur le cortex lui-même, dans les régions sous-corticales ou dans la partie haute du tronc cérébral ».

Le qualificatif « persistant » est ambigu. Signifie-t-il que cet état dure un certain temps ou bien s'agit-il d'une situation permanente définitive ? Pour éviter cette ambiguïté, il est recommandé d'utiliser l'expression état végétatif chronique (ou permanent) (EVC), et non pas persistant, dans les seuls cas où l'irréversibilité peut être affirmée avec un haut degré de certitude [3].

La question du niveau de soins à apporter à ces patients, en particulier le maintien ou l'arrêt de la nutrition et de l'hydratation administrée artificiellement, est débattue depuis plusieurs décades dans de nombreux pays et a donné lieu à une abondante littérature médicale et éthique. Aujourd'hui, en France, la justice a été saisie sur cette question à propos d'un cas.

Épidémiologie et étiologie

La prévalence des EV en France n'est toujours pas connue de manière précise. Elle est seulement estimée à partir de quelques données issues de la littérature, mais les chiffres avancés sont difficilement interprétables et comparables, car les informations recueillies diffèrent d'une étude à l'autre [3].

En tenant compte de ces réserves, on estime, en France, à un peu plus de 1 000 le nombre de malades en EVC. Aux États-Unis, la prévalence serait comprise entre 10 000 et 25 000 chez l'adulte et entre 4 000 et 10 000 chez l'enfant [4].

La plupart des EV sont la conséquence d'agressions cérébrales sévères entraînant d'abord un coma de durée variable, dépassant rarement deux à trois semaines. Ainsi, un tiers des EV fait suite à un coma traumatique grave, un autre tiers à des lésions anoxiques et ischémiques (arrêt cardiaque, arrêt respiratoire, inefficacité circulatoire, accident vasculaire, etc.) et le dernier tiers à des affections diverses (infectieuses, tumorales, toxiques, encéphalopathie hépatique, etc.).

Définition de l'état végétatif

En 1994, la Multi Society Task Force on PVS a défini l'EV comme une « condition clinique dépourvue de toute conscience de soi et de l'environnement, associée à la présence de cycles veille/sommeil avec maintien complet ou partiel des fonctions automatiques de l'hypothalamus et du tronc cérébral » [4].

Pour être retenu, le diagnostic d'EV doit réunir sept critères :

- l'absence de preuve d'une conscience de soi et de l'environnement ;
- l'absence de preuve d'un comportement approprié en réponse à des sollicitations ;
- l'absence de preuve de la compréhension et de l'expression du langage ;
- la présence de cycles veille/sommeil ;

- le maintien des fonctions autonomes de l'hypothalamus et du tronc cérébral ;
- l'incontinence sphinctérienne ;
- la préservation des réflexes des nerfs crâniens et des réflexes spinaux.

En pratique, tout semble se passer comme si après une période de coma plus ou moins longue, un processus d'éveil s'amorçait puis s'interrompait précocement laissant le patient dans une position surprenante : en dehors du coma (les yeux sont ouverts, il existe une activité cyclique veille/sommeil) mais incapable d'émettre le moindre signe d'une activité consciente (il n'a pas la possibilité d'entrer en relation et d'interagir avec les autres, il ne parvient pas à s'exprimer, ni par la parole ni par des gestes, il ne répond pas de façon adaptée aux sollicitations qui lui sont adressées).

Description de l'état végétatif

Lorsque les yeux sont ouverts, le regard est tantôt fixe, tantôt animé de mouvements d'errance sans aptitude à s'orienter vers un interlocuteur ou à suivre une cible en mouvement dans le champ visuel.

Certains patients ont un visage figé, amimique, d'autres au contraire ont une motricité bucco-faciale plus expressive faite de bâillements, de mâchonnements, de bruxisme et parfois de grimaces. Il n'est pas rare d'observer des larmes. La déglutition est parfois possible mais les fausses routes trachéales sont fréquentes, déclenchant des accès de toux. Les fuites salivaires à travers l'orifice labial sont habituelles.

Le tronc et les membres sont en général le siège d'une hypertonie dont l'origine n'est pas univoque, mais qui favorise les rétractions tendineuses, les déformations articulaires, les attitudes posturales anormales et la survenue d'escarres en regard des points d'appui. Sur ce fond d'hypertonie et de rigidité, la motricité spontanée est très pauvre, réduite à quelques mouvements stéréotypés en flexion ou en extension.

Les principales fonctions vitales, sous la dépendance du tronc cérébral et du système nerveux végétatif, sont préservées : activité cardiaque, respiratoire, absorption des nutriments introduits dans le tube digestif, équilibre thermique, etc. Cependant, la régulation de cette « autonomie végétative » n'est pas normale, cela se traduit fréquemment par des accès sudoraux, une horripilation, des poussées hypertensives et des épisodes de tachycardie survenant pendant la réalisation de soins ou dans certaines circonstances comme la réplétion vésicale ou la présence d'un fécalome, d'une escarre ou d'un ongle incarné. Habituellement, ces épisodes de dysrégulation, que l'on appelle aussi « crises neurovégétatives », cèdent quand les facteurs déclenchant disparaissent.

Enfin, le dernier élément caractérisant l'état végétatif est l'absence de la moindre expression d'une activité consciente. Il n'y a aucune manifestation reconnaissable des fonctions supérieures. Le malade ne parle pas, il ne répond pas aux questions, il n'effectue pas les demandes qui lui sont adressées, y compris les plus simples, son comportement n'est jamais adapté aux différentes sollicitations de l'entourage et aucune finalité n'apparaît dans l'activité gestuelle [5].

Diagnostic de l'état végétatif

Le diagnostic d'EV est difficile à établir avec certitude et plusieurs publications ont montré que le nombre d'erreurs était important : 40 % selon Andrews [6]. Deux risques sont à éviter : d'un côté l'interprétation d'une activité réflexe ou automatique comme étant d'origine volontaire, de l'autre à l'inverse, la non-reconnaissance de signes intentionnels. Face à ces risques, il convient d'être particulièrement attentif, car le diagnostic d'EV repose essentiellement sur l'observation clinique. Celle-ci doit être suffisamment longue et répétée à plusieurs moments de la journée, car le comportement du malade est variable au cours du nycthémère. Elle nécessite également de prendre en compte tous les facteurs susceptibles de réduire la vigilance notamment l'administration de médicaments anticomitiaux, myorelaxants ou antidépresseurs. L'ensemble des intervenants auprès du malade est concerné par cette observation, y compris la famille et les proches. Chaque attitude, chaque manifestation doit être soigneusement notée, analysée et critiquée en fonction des circonstances de survenue : spontanément, au cours d'un soin, pendant un exercice de sollicitation ou encore en situation affective avec la famille.

Aujourd'hui, l'utilisation d'échelles validées permet d'aider les cliniciens dans leur démarche diagnostique. Elles sont nombreuses, mais les plus utilisées sont la *Coma recovery scale-revisited* (CRS-R), la *Smart* et la *Wessex head injury matrix* (WHIM). Ces échelles reposent sur l'observation d'un grand nombre de comportements, d'attitudes et de réponses à certaines situations. La WHIM intègre également dans ses objectifs la prise en compte de l'environnement et la manière dont le patient se comporte face à lui [7].

Examens complémentaires

Les examens complémentaires font appel à l'électrophysiologie et à l'imagerie.

L'EEG permet une évaluation globale du fonctionnement cérébral et de sa réactivité. Il est habituel d'observer un ralentissement diffus du rythme de base associé à une déstructuration de l'organisation cyclique normale veille-sommeil. Des tracés asymétriques ou entrecoupés d'activités paroxystiques ont aussi été décrits. Les potentiels évoqués, d'utilisation plus récente, permettent d'étudier de façon plus précise et objective la manière dont le cerveau traite les stimuli extérieurs à différents niveaux : tronc cérébral, cortex primaire, cortex associatif. Leur intérêt pronostique, de non-éveil ou d'éveil, est variable selon les modalités d'enregistrements et selon l'étiologie. Ainsi l'absence bilatérale des potentiels évoqués somesthésiques (PES) dans la pathologie anoxique, et uniquement dans celle-ci, permet d'identifier de façon quasi certaine les patients qui vont rester en EV. En revanche l'enregistrement d'un potentiel cognitif est un argument pronostic positif d'éveil chez les traumatisés crâniens [8, 9].

En imagerie conventionnelle l'aspect des lésions, leur nombre et leur localisation sont des éléments déterminants du pronostic à long terme. On constate habituellement des anomalies diffuses non systématisées et surtout s'accompagnant d'une grande atrophie cortico-sous-corticale avec dilatation ventriculaire en général passive. L'IRM fonctionnelle (IRMf), de réalisation plus récente, permet de montrer l'activation des différentes régions cérébrales en réponse à des sollicitations mais cet examen n'est pas de pratique courante. Quant à la tomographie par émission de positons elle est encore du domaine de la recherche [10].

Parmi les perspectives, on note un regain d'intérêt pour l'EEG grâce aux traitements des signaux qui peuvent être réalisés à partir d'enregistrement multiélectrodes au repos ou en réponse à des stimuli de différentes natures. Il s'agit notamment de l'étude de la connectivité des différentes régions du cortex à visée diagnostique et pronostique. L'étude en ligne du signal EEG ou lors de tâches spécifiques en IRMf pourrait également être utilisée pour développer de nouveaux outils de communication selon le principe des interfaces cerveau-machine.

Diagnostic différentiel et états proches

L'EV ne doit pas être confondu avec le *locked-in syndrome* aussi appelé « syndrome de verrouillage ». Ce syndrome correspond à une atteinte organique, le plus souvent d'origine vasculaire, du tronc cérébral dans sa portion supérieure. Les malades ont une paralysie des quatre membres et des dernières paires crâniennes. À la différence des malades en EV, l'observation clinique montre que les fonctions supérieures sont totalement ou partiellement conservées. Il est tout à fait possible de communiquer avec le patient en établissant un code à partir de certains mouvements oculaires.

D'autres conditions proches de l'EV peuvent être observées au décours du coma. L'une d'elles est connue sous le terme « mutisme akinétique ». Cette expression a été introduite par Cairns en 1941 à propos de l'observation d'une adolescente présentant un craniopharyngiome kystique comprimant les parois du troisième ventricule. Le mutisme akinétique peut être un état transitoire. Il est caractérisé par une immobilité, un mutisme et la présence d'une alternance cyclique veille-sommeil. La motricité bucco-linguo-faciale est absente, celle des membres est très faible. Cependant, l'existence de mouvements de poursuite oculaire confère une certaine « promesse de langage » qui distingue ces patients de ceux décrits par Jennett et Plum.

La situation des patients dont la dépendance fonctionnelle est importante mais qui ont la possibilité de communiquer avec leur entourage (réponse constante à quelques demandes simples, code de communication) est appelée handicap sévère dans la terminologie de l'échelle du devenir des comas de Glasgow (GOS) [11].

Enfin, lorsque la communication avec l'entourage existe mais de façon extrêmement réduite et inconstante ne permettant pas d'établir un code, une autre terminologie est proposée, on parle alors d'« état paucirelationnel » (EPR) ou encore de *minimally conscious state* (état de conscience minimale). Chez ces malades, à la différence de l'EV, il existe une perception certaine de l'environnement et l'on observe des réactions qui s'inscrivent encore sur un mode stimulation-réponse, même si ces réponses surviennent de manière réduite et inconstamment [3].

Devenir de l'état végétatif

Le pronostic de l'EV est péjoratif, surtout lorsque les lésions sont la conséquence d'une anoxie prolongée. Selon la Task Force on PVS de 1994, 53 % des malades en EV à la suite d'une affection médicale décèdent la première année tandis que pour les EV post-traumatiques, le taux de mortalité à un an est de 24 %. Chez

l'enfant, la mortalité est moins élevée : 22 % de décès à un an lorsque la cause est médicale et 9 % lorsque l'origine est traumatique [12]. Cependant, chez l'enfant, si le pronostic vital et moteur semble meilleur, les séquelles fonctionnelles et cognitives restent très sévères.

L'EV peut être une étape transitoire au cours de l'éveil du coma. Ainsi, la même étude rapporte que la moitié des enfants et le tiers des adultes en EV depuis trois mois peuvent retrouver une activité consciente un an après un traumatisme crânien, mais plus la durée de l'EV se prolonge, moins les possibilités de récupération sont importantes.

Malheureusement, l'EV peut aussi se prolonger et évoluer vers la chronicité. La chronicité est toujours difficile à affirmer avec certitude surtout lorsque l'origine est traumatique. L'argument principal est le temps. Selon l'American Academy of Neurology, l'EV peut être considéré comme « permanent » après trois mois d'évolution en cas de lésions anoxiques et après un an d'évolution après un traumatisme cranio-encéphalique. Ce délai peut paraître long, cependant, il convient d'être prudent car des observations de récupérations tardives ont été rapportées [13, 14].

La vie en EV peut être longue, elle est comprise en moyenne entre trois et cinq ans. L'analyse de plusieurs études portant sur le devenir de ces patients indique un taux de mortalité de 82 % à trois ans et de 95 % à cinq ans. Le décès survient habituellement à la suite de complications infectieuses graves d'origine pulmonaire ou urinaire.

Réflexions juridiques et éthiques

Le débat éthique à propos du « niveau de traitement » à apporter aux personnes en EV chronique est apparu aux États-Unis dès 1976 puis ultérieurement dans d'autres pays notamment européens comme la Grande-Bretagne et l'Italie.

Ainsi, la question de l'arrêt ou du maintien de la nutrition et de l'hydratation administrée artificiellement a été posée et dans un certain nombre de cas où les avis divergeaient elle a été soumise à l'appréciation des cours de justice. Des affaires très médiatisées ont ainsi été traitées par les instances judiciaires de différents pays et plusieurs d'entre elles se sont conclues par des décisions d'arrêt de la nutrition et de l'hydratation. Il est important de noter que pour fonder leur avis, les tribunaux se sont toujours appuyés sur la recherche d'une preuve attestant du refus exprimé antérieurement par le patient d'être maintenu dans un tel état [3, 15].

En France, la réflexion éthique sur l'EVC est apparue plus tardivement. Elle a porté essentiellement sur la reconnaissance de l'humanité de ces patients, sur l'analyse des compétences requises vis-à-vis des soins et sur le niveau de traitement à adopter lorsque survient, au stade de la chronicité, une complication grave mettant en danger la vie du patient. Dans ce cas précis, il a été recommandé d'être très prudent dans l'emploi des thérapeutiques à but curatif pour ne pas sombrer dans l'obstination déraisonnable [3]. La loi Léonetti, votée en 2005, a conforté cette position éthique de prudence et a apporté un cadre légal aux éventuelles décisions de limitation ou d'abstention thérapeutique [16]. Cette attitude, compréhensible dans le cas d'un patient en EVC qui présente une complication grave, est difficilement acceptable lorsque l'état de la personne en EVC est stable. Cette question délicate – peut-on arrêter de nourrir et d'hydrater une personne en EVC qui n'est pas en fin de vie ? – est actuellement débattue en France et l'appareil judiciaire a été récemment saisi à propos d'une telle demande chez une personne en EVC dont la famille est divisée sur l'attitude à adopter. Les plus hautes instances professionnelles et éthiques (Conseil national de l'Ordre, Académie de médecine, Comité consultatif national d'éthique) ont été sollicitées et se sont exprimées sur la question et les débats ne sont pas terminés.

Aspect sanitaire

Pour faire face à l'insuffisance constatée dans l'organisation des prises en charge et aux inégalités que cela provoque en termes de qualité des soins et d'accessibilité des lieux d'accueil pour les familles, une circulaire ministérielle a été publiée en mai 2002 « relative à la création d'unités de soins dédiées aux personnes en EVC ou en EPR » [17].

Un cahier des charges, annexé au texte de la circulaire, a formulé des recommandations précises concernant l'organisation générale de ces unités : une unité de six à huit lits par bassin de 300 000 habitants, située dans la proximité d'une unité de soins de suite et de réadaptation ; le respect de critères d'admission stricts après une évaluation pluridisciplinaire rigoureuse en amont ; des indications concernant la nature et la manière dont les soins doivent être prodigués, les conditions de l'accueil et du soutien des familles, la supervision de l'équipe, les ressources humaines… La circulaire insiste sur le fonctionnement de ces unités dans un contexte de filière et de réseau, non seulement avec les structures intervenant en amont,

mais également avec d'autres services susceptibles d'apporter une aide occasionnelle : un hôpital général du secteur, un service de médecine physique et de réadaptation, un réseau de lutte contre les infections nosocomiales, une structure d'éthique médicale…

Enfin, la circulaire n'exclut pas l'éventualité que des familles demandent le retour de leurs proches au domicile ; pour cela, elle formule le souhait que cette démarche soit préparée en lien avec les structures intervenant dans le milieu communautaire et que des séjours temporaires à l'hôpital, dits séjours de « soulagement » ou de « répit » soient possibles dans ces cas-là.

Toutes ces préconisations constituent des avancées importantes pour la prise en charge des patients EVC. Cependant, pour que cette démarche sanitaire soit pérenne, il convient qu'elle soit menée de façon conjointe avec la formalisation d'un concept de soins adapté à ces patients qui ne sont plus en phase d'éveil de coma et qui ne sont pas non plus en fin de vie.

Références

[1] Jennett B., Plum F. Persistent Vegetative State after Brain Damage. A syndrome in Search of a Name. *Lancet.* 1972;1:734–737.

[2] Laureys S., et al. Unresponsive wakefulness syndrome : a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med.* 2010;8:68.

[3] Tasseau F., Boucand M.H., Le Gall J.R., et al. États végétatifs chroniques. Répercussions humaines. *Aspects médicaux juridiques et éthiques.* Rennes: ENSP; 1991.

[4] The Multi-Society Task Force on PVS. Medical Aspects of the Persistent Vegetative State (First of Two Parts). *N Engl J Med.* 1994;330:1499–1508.

[5] Tasseau F. Approche clinique du malade en état végétatif. *Acta Neurol Belg.* 1994;94:190–193.

[6] Andrews K., Murphy L., Munday R., et al. Misdiagnosis of the vegetative state : retrospective study in a rehabilitation unit. *Brit Med J.* 1996;313:13–16.

[7] Rigaux P. Définition des patients en état végétatif et en état pauci-relationnel. Echelles cliniques. In: Pellas F., Kiefer C., Weiss J.J., Pelissier J., eds. *Problèmes en médecine de rééducation. Eveil de coma et états limites.* Masson; 2008:1–9.

[8] Luauté J., Boisson D., Tell L., et al. Les potentiels évoqués chez les patients en état végétatif. In: Guérit J.M., ed. *L'évaluation neurophysiologique des comas, de la mort encéphalique et des états végétatifs.* Marseille: Sola; 2001:389–397.

[9] Fischer C., Luauté J., Morlet D. Event-related potentials (MMN and novelty P 3) in permanent vegetative state or minimally conscious states. *Clin Neurophysiol.* 2010;121:1032–1042.

[10] Galanaud D., Puybasset L. Exploration par IRM des traumatisés crâniens. *Réanimation.* 2008;17:651–656.

[11] Jennett B., Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. A practical scale. *Lancet.* 1975;I:480–484.

[12] The Multi-Society Task Force on PVS. Medical Aspects of the Persistent Vegetative State (Second of Two Parts). *N Engl J Med.* 1994;330:1572–1578.

[13] Childs N., Mercer W. Brief Report : Late Improvment in Consciousness After Post-Traumatic Vegetative State. *N Engl J Med.* 1996;334:24–25.

[14] Luauté J., Maucort-Boulch D., Tell L., et al. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetatives states. *Neurology.* 2010;75:246–252.

[15] Jennett B. The Vegetative State. *Medical Facts, Ethical and Legal dilemmas.* Cambridge University Press; 2002.

[16] Loi n° 2005–370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie. Journal Officiel de la République Française, 23 avril 2005.

[17] Circulaire DHOS/DGS/DGSA n° 288 du 43 mai, 2002, relative à la création d'unités de soins dédiées aux personnes en état végétatif chronique ou en état pauci-relationnel.

CHAPITRE 256

État de mal épileptique et convulsions

B. Clair

La prolongation ou la répétition à très brefs intervalles de crises épileptiques crée une situation d'une gravité particulière appelée état de mal épileptique (EME). L'EME généralisé convulsif (EME GC) est l'expression majeure et la plus fréquente de cette urgence neurologique. Il existe maintenant un large accord sur les critères de sa définition et les principes de sa prise en charge. Des recommandations formalisées d'experts ont récemment été établies à ce sujet sous l'égide de la SRLF (RFE 2009) [1].

Les mêmes modalités de traitement ne doivent pas être appliquées sans discernement aux convulsions simples ou autres variétés d'EME, partielles et/ou non convulsives, qui, pour la plupart, ne relèvent pas spécifiquement de la réanimation et seront envisagées plus brièvement dans ce chapitre. Les spécificités pédiatriques – étiologiques, cliniques et thérapeutiques – ne seront pas abordées ici.

Définitions et fréquence

L'EME s'individualise comme une « condition épileptique fixe et durable » à la différence des crises communes, brèves et spontanément résolutives. Le terme s'applique à toutes les variétés sémiologiques d'EME, partiels ou généralisés, convulsifs ou non [2]. La prolongation des crises crée des perturbations cérébrales et éventuellement systémiques croissantes, avec des risques vitaux et/ou fonctionnels, et ce indépendamment des circonstances étiologiques. Cette durée et cette gravité particulières justifient une prise en charge spécifique.

Il a d'abord été admis que l'activité critique, continue ou subintrante, devait dépasser 30 minutes pour qu'un véritable EME soit constitué, et ce quelle que soit la présentation clinique car un délai du même ordre était nécessaire pour provoquer des lésions cérébrales irréversibles en épileptologie expérimentale [3].

Mais à l'usage, cette durée est rapidement apparue excessive dans le cas de l'EME GC. En effet il a été constaté qu'une convulsion simple ne dépassait pas quelques minutes et surtout que les crises convulsives généralisées qui se prolongeaient pendant 10 à 30 minutes ne s'arrêtaient spontanément qu'environ une fois sur deux, l'autre moitié nécessitant d'être traitée [4]. C'est pourquoi une autre définition plus pratique a été retenue : 5 à 10 minutes de manifestations motrices continues ou une succession de deux à trois crises sans reprise de conscience (5 minutes de crises continues ou subintrantes pour les RFE) suffisent pour poser le diagnostic d'EME GC et débuter un traitement antiépileptique approprié [1, 5, 6].

Des convulsions répétées avec une récupération intercritique totale mais brève (crises sérielles) n'ont pas été incluses dans cette définition. Il convient cependant de les considérer comme une véritable menace d'EME GC et de les traiter de la même manière [6].

Fixer une durée seuil pour définir les EME non convulsifs est beaucoup plus difficile. Leur expression clinique peu caractéristique, qu'ils soient généralisés (états d'absence) ou partiels (états de mal partiels simples sensitifs, visuels ou aphasiques, états de mal partiels complexes d'origine temporale ou frontale) ne permet que rarement d'en dater le début et explique un diagnostic tardif.

En épidémiologie, c'est la définition classique (durée de crise supérieure à 30 min) qui a été en règle générale utilisée. L'incidence annuelle des EME observée était très variable selon les études, 10,3 à 41 pour 100 000 dont 33 à 70 % d'EME GC [7, 8]. Une étude récemment publiée, s'appuyant sur le codage des séjours dans un important panel d'hôpitaux américains sur plus de trente ans, a retrouvé également une grande variabilité de l'incidence, de 3,5/100 000 en 1979 à 12,5/100 000 en 2010 [9]. Les écarts de fréquence ont certainement des explications multiples : plus ou moins bonne identification des EME non convulsifs, prise en compte ou non des états postanoxiques, populations différentes… [9]

Étiologie

Les circonstances de survenue des EME se caractérisent par une extrême variété. Ils peuvent s'inscrire dans le contexte d'une maladie épileptique ou ne constituer qu'un événement isolé, être révélateurs d'une affection évolutive cérébrale ou systémique, ou être symptomatiques de lésions encéphaliques anciennes et fixées.

États de mal épileptique compliquant une épilepsie préexistante

La fréquence d'une épilepsie antérieure à l'EME est globalement inférieure à la moitié des cas. Elle ne dépasse pas 30 % chez les patients de plus de 60 ans, groupe d'âge qui a la plus forte incidence d'EME [8].

Différents facteurs plus ou moins intriqués expliquent souvent la décompensation d'une épilepsie jusque-là équilibrée :

- mauvaise observance du traitement antiépileptique ou sous-dosage. Ce sous-dosage en antiépileptiques peut être lié à une diminution récente de leur posologie, mais aussi à l'introduction d'autres médicaments susceptibles de modifier leur pharmacocinétique ;
- ivresse aiguë ou sevrage alcoolique ;
- prise de médicaments à risque convulsivant : antidépresseurs tricycliques ou phénothiazines ;
- privation de sommeil, surmenage ;
- infection intercurrente.

Mais la survenue d'un EME chez un épileptique peut avoir d'autres causes (récidive d'un accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien, trouble métabolique intercurrent) qu'il faut rechercher au moindre doute, en particulier quand aucun des facteurs déclenchants précédents n'a été retrouvé.

États de mal épileptique inauguraux

En l'absence d'antécédent épileptique, les étiologies les plus fréquentes sont des pathologies aiguës nécessitant souvent des thérapeutiques spécifiques urgentes :

- affections systémiques : troubles métaboliques (hyponatrémie, hypoglycémie, hypocalcémie), surdosages médicamenteux (théophylline, lidocaïne, bêtalactamines, etc.), intoxications volontaires ou accidentelles (antidépresseurs tricycliques, cocaïne, toxiques industriels ou domestiques), syndrome de sevrage (alcool, benzodiazépines, héroïne), encéphalopathie post-anoxique, éclampsie, porphyrie, etc. ;
- affections cérébrales : accidents vasculaires hémorragiques ou ischémiques d'origine artérielle ou veineuse, tumeurs primitives ou métastases, traumatismes craniocérébraux ou infections neuroméningées (méningites, encéphalites, abcès, empyème).

Plus rarement l'EME vient témoigner de lésions cérébrales anciennes, séquellaires d'un accident vasculaire cérébral, ou post-traumatiques par exemple.

Après élimination des causes précédentes, l'enquête étiologique ne doit pas s'arrêter pour autant, tout particulièrement en cas d'EME réfractaire au traitement antiépileptique. Il faut aussi envisager des maladies auto-immunes, mitochondriales, génétiques… [10]

Enfin au terme d'un bilan présumé complet, l'origine de certains EME reste indéterminée. Ils sont alors considérés comme révélateurs d'une épilepsie idiopathique (notion de prédisposition génétique) ou cryptogénique. Une grande partie des états d'absence observés à l'âge adulte appartient à ce groupe.

Chez l'adulte, les accidents vasculaires cérébraux représentent plus de 40 % des causes d'EME et même 60 % au-delà de 60 ans. Les autres étiologies ou facteurs déclenchants fréquents (plus de 10 % des cas) comprennent les états post-anoxiques, les troubles métaboliques, le sous-dosage en médicaments antiépileptiques et les conséquences d'un alcoolisme (intoxication aussi bien que sevrage) [8].

Les convulsions simples reconnaissent les mêmes grandes catégories étiologiques que les EME et la notion de comitialité antérieure est également un élément d'orientation majeur.

Aspects cliniques et diagnostic

La reconnaissance des crises convulsives est en général aisée, celle des EME GC de difficulté variable selon le moment de leur prise en charge et le terrain sur lequel ils surviennent. Le diagnostic des EME non convulsifs nécessite toujours l'aide de l'électroencéphalogramme (EEG).

Convulsions

Le risque de présenter au cours de la vie une ou plusieurs crises convulsives est estimé à environ 5 % [10].

L'expression la plus fréquente des crises généralisées de l'adulte est tonicoclonique. Des formes toniques pures ou myocloniques sont également rencontrées. Il est rare qu'un médecin assiste à la crise. Le diagnostic rétrospectif repose donc avant tout sur les données de l'interrogatoire du patient et des témoins, et sur les renseignements apportés par l'examen clinique. Il peut être difficile d'écarter formellement une syncope, parfois accompagnée de mouvements convulsifs et d'une perte d'urine, ou certaines manifestations psychogènes : hystérie, simulation ou crise d'hyperventilation. L'EEG à distance de la crise a une valeur d'orientation lorsqu'il montre des décharges de pointes ou pointes ondes mais sa normalité n'élimine absolument pas une convulsion.

Un syndrome confusionnel plus ou moins prolongé n'est pas rare après une convulsion généralisée. Mais la persistance de troubles francs de la conscience et, bien sûr, les crises prolongées ou multiples et rapprochées sortent de ce cadre. La distinction est fondamentale par ses conséquences pratiques, choix de l'unité d'accueil du patient et des traitements à mettre en œuvre.

Les crises convulsives partielles ne posent habituellement pas de problème de diagnostic. Chez l'adulte, elles doivent être considérées comme symptomatiques. Une généralisation secondaire peut se produire.

État de mal tonicoclonique généralisé

L'état de mal tonicoclonique généralisé est la forme typique d'EME GC, spectaculaire et d'identification facile. Les crises tonicocloniques se succèdent à une fréquence variable, entre 3 et 20 par heure, généralisées d'emblée ou après un début partiel somatomoteur qui a valeur localisatrice, et des troubles importants de la conscience persistent entre elles. Les manifestations d'un retentissement cardiovasculaire, respiratoire et métabolique croissant s'y associent : dans un premier temps hypertension artérielle, tachycardie avec parfois des épisodes d'arythmie cardiaque, encombrement des voies aériennes, hypoxémie, hyperglycémie et acidose métabolique ; puis, si l'EME se prolonge, collapsus cardiovasculaire, hyperthermie et hypoglycémie.

Cet aspect caractéristique suffit habituellement au diagnostic. Toutefois, quelques pathologies peuvent mimer un EME tonicoclonique généralisé :

- syncopes convulsivantes en série consécutives à des troubles cardiaques conductifs ou rythmiques paroxystiques ; l'ECG est donc systématique ;
- accès de décérébration accompagnés de trémulations trompeuses des membres, lors d'un engagement ou d'une anoxie ;
- « pseudo-état de mal » d'origine hystérique, d'autant plus trompeur s'il survient chez un authentique épileptique. Cette pathologie doit être envisagée si l'on a la notion d'une affection psychiatrique, d'épisodes antérieurs identiques, ou lorsque la séméiologie clinique présente des atypies : mouvements désordonnés sans systématisation neurologique, maintien des yeux fermés avec résistance à l'ouverture, conservation de réactions d'éveil et absence de désaturation artérielle en cours de crise. L'élévation des CPK, différée d'environ 3 heures, n'apporte qu'un argument rétrospectif au diagnostic d'EME GC. Si dans l'incertitude des anticonvulsivants sont administrés, il est alors impératif d'obtenir un EEG en urgence ; sa normalité en phase critique élimine un EME et évite la poursuite d'un traitement inapproprié [11].

Autres formes d'état de mal généralisé convulsif

État de mal larvé [12]

Lorsqu'un EME GC est vu tardivement, n'a pas répondu aux traitements ou qu'il survient en réanimation chez un patient déjà comateux, sous sédatif ou sous curare, il prend souvent un aspect dégradé, larvé, d'identification difficile que les Anglo-Saxons nomment *subtle status epilepticus* : les manifestations motrices se réduisent alors à de brefs accès toniques axiaux ou à quelques clonies discrètes, espacées, localisées à la face ou aux extrémités ; parfois même un coma avec troubles végétatifs résume la symptomatologie (EME purement électrique). Les risques majeurs d'un retard de diagnostic justifient la réalisation immédiate d'un EEG au moindre doute. Cet examen est également indispensable au suivi de l'efficacité thérapeutique et devrait donc être disponible 24 heures/24 dans de telles situations.

État de mal myoclonique

Des EME GC à expression myoclonique peuvent compliquer l'évolution d'une épilepsie généralisée idiopathique ou d'une épilepsie myoclonique progressive. Cette situation rare ne doit pas être confondue avec les myoclonies observées dans certaines encéphalopathies (cf. infra).

États de mal non convulsifs [13]

Leur expression essentielle est un état confusionnel aigu, d'intensité variable, fluctuant ou permanent, faisant parfois suite à une crise convulsive. De discrètes myoclonies périorbitaires, faciales ou des membres peuvent orienter, mais elles sont inconstantes. L'état d'absence, fréquent chez le sujet âgé, souvent induit par des facteurs métaboliques, toxiques ou médicamenteux, peut être pris pour un ictus amnésique. Les manifestations rencontrées au cours des EME partiels complexes, automatismes moteurs ou verbaux plus ou moins élaborés ou troubles de l'humeur, risquent plutôt d'égarer vers une affection psychiatrique.

Finalement, le problème est de savoir évoquer le diagnostic d'EME non convulsif parmi les causes de confusion mentale aiguë et de le confirmer alors par un EEG. Cet examen permet également la distinction formelle des états d'absence et des EME partiels complexes, de traitement et de pronostic différents.

États de mal au cours des encéphalopathies

Dans un contexte d'état postanoxique, mais aussi d'encéphalopathie métabolique ou toxique, de maladie de Creutzfeld Jacob, peuvent survenir des myoclonies répétées chez des patients à la conscience altérée. Le risque, en se fiant au seul aspect clinique, est de porter le diagnostic d'état de mal par excès (10 % des cas postanoxiques seulement seraient des EME) et de donner un traitement antiépileptique inutile

Dans les mêmes circonstances, il n'est pas rare, en l'absence de toute manifestation clinique d'allure convulsive, de détecter chez un patient comateux des anomalies électroencéphalographiques d'interprétation difficile, décharges épileptiformes latéralisées ou généralisées par exemple, avec là encore le risque de conclure à tort à un EME [14].

L'expertise d'un médecin électroencéphalographiste expérimenté, informé avec précision du contexte clinique, est indispensable à une analyse correcte de ces différentes situations.

Bases du traitement spécifique des états de mal épileptique

Lors de la prise en charge d'un EME GC le traitement antiépileptique a pour objectifs l'arrêt rapide des convulsions et la prévention de leur récidive, avec un minimum d'effets indésirables. Deux écueils doivent être évités : trop temporiser avec comme conséquences une aggravation des effets systémiques et cérébraux de l'état de mal qui perdure et une augmentation de sa résistance au traitement (phénomène bien démontré expérimentalement), ou au contraire, procéder à une rapide escalade thérapeutique responsable d'effets secondaires importants. Les médicaments qui paraissent le mieux combiner efficacité et tolérance sont utilisés en première intention. Ce n'est que lorsque l'EME leur résiste, situation appelée EME réfractaire, que l'on est autorisé à recourir à d'autres thérapeutiques de maniement plus difficile (anesthésiques essentiellement).

Pour les EME partiels ou non convulsifs, les premiers traitements font appel aux mêmes molécules que pour l'EME GC, mais en cas de résistance ce sont d'autres antiépileptiques que l'on discute et non l'anesthésie générale, sauf exception.

Antiépileptiques utilisés en première intention

Toutes les stratégies thérapeutiques proposées actuellement font appel aux mêmes médicaments – benzodiazépines et autres antiépileptiques administrés par voie intraveineuse (AEIV)- phénytoïne, phénobarbital, valproate de sodium, et ces dernières années lévétiracétam – diversement combinés [1, 15–17].

Benzodiazépines [18]

Les benzodiazépines agissent en potentialisant le système inhibiteur GABAA. Leurs qualités principales sont une grande rapidité d'action (1 à 3 min) et une bonne tolérance si certaines règles d'utilisation sont respectées :

- l'injection intraveineuse doit être lente pour éviter tout risque d'apnée brutale ;
- il est déconseillé de procéder à des injections répétées ou à la mise en place d'une perfusion continue de benzodiazépines pour contrôler un EME persistant ou éviter sa rechute. En effet, leur accumulation expose à des complications importantes, troubles de la conscience, dépression respiratoire ou collapsus et leur efficacité apparaît limitée par des phénomènes de tachyphylaxie.

Parmi les benzodiazépines injectables, le lorazépam a une longue durée d'action (12 h) permettant un contrôle prolongé des EME, mais il n'est pas disponible en France. L'action du diazépam est brève (15-20 min), celle du clonazépam apparemment plus soutenue (6-8 h).

La posologie du clonazépam est de 0,015 mg/kg, celle du diazépam de 0,15 mg/kg, pour le lorazépam de 0,1 mg/kg, injectée en deux minutes au moins par voie intraveineuse. Une seconde injection à la même posologie est réalisable en cas d'échec de la première, mais ensuite l'administration ne doit pas être répétée davantage pour les raisons déjà exposées. En médecine préhospitalière, en l'absence d'abord veineux, le traitement d'un EME peut être débuté par l'administration de diazépam intrarectal, à la dose de 0,2 mg/kg sans dépasser 20 mg, ou de 0,2 mg/kg de midazolam par voie intramusculaire.

Phénytoïne [18]

La phénytoïne a pour cible les canaux sodiques voltage-dépendants qu'elle inhibe. Ses avantages sont une activité prolongée (12-24 h) et l'absence totale de retentissement sur la conscience et sur la respiration. Mais elle provoque des hypotensions et des arythmies cardiaques, surtout chez le sujet âgé ou atteint d'une cardiopathie et son intervalle thérapeutique est faible. Il est impératif si l'on veut limiter l'importance de ces complications de s'en tenir aux posologies et vitesse d'administration recommandées : perfusion initiale de 15 à 20 mg/kg (si des doses complémentaires sont jugées nécessaires, ne pas dépasser 30 mg/kg/24 h), rythme d'injection limité à 50 mg/min. Cette dernière contrainte explique une obtention tardive de taux cérébraux efficaces avec finalement un délai d'action de 10 à 30 minutes.

La toxicité cardiovasculaire de la phénytoïne parentérale est pour partie liée à son solvant, le propylène glycol. La fosphénytoïne, prodrogue de la phénytoïne, est directement hydrosoluble. Elle peut être administrée plus rapidement à 150 mg/minutes d'équivalent phénytoïne par voie intraveineuse. Cependant, son délai d'action n'est pas inférieur à celui de la phénytoïne et le seul gain démontré de ce médicament est une réduction des réactions inflammatoires au point d'injection au niveau des veines perfusées [5].

Phénobarbital [18]

Le phénobarbital possède un effet antiépileptique lié une action agoniste sur le système GABAA, à la fois rapide (5 à 20 min) et prolongé (6 à 12 h), proportionnel à la dose administrée. Certains ne l'utilisent qu'en deuxième intention, arguant de ses risques de dépression neurologique, respiratoire et cardiovasculaire, éventuellement majorés par l'association à des benzodiazépines. En fait, ces effets dépresseurs ne sont habituellement observés qu'à doses élevées et apparaissent de manière progressive. Les posologies habituelles pour traiter les EME sont comprises entre 10 et 20 mg/kg administrés au rythme de 100 mg/min, mais certains ont recours à des doses beaucoup plus élevées.

Valproate de sodium [18]

Le valproate de sodium possède l'intérêt théorique de mécanismes d'action multiples : potentialisation GABAA, blocage des canaux sodiques, mais aussi inhibition NMDA et blocage des canaux calciques. Il n'a pas les inconvénients cardiovasculaires, respiratoires ou neurologiques des médicaments cités plus haut et n'est contre-indiqué qu'en cas d'hépatopathie préexistante. En administration aiguë, même à fortes doses, les complications graves (encéphalopathie avec ou sans hyperammoniémie, pancréatite, hépatite toxique) apparaissent exceptionnelles. Les posologies proposées varient entre 12 et 25 mg/kg en bolus suivi d'une perfusion continue de 1 à 4 mg/kg/h.

Lévétiracétam [18]

L'effet antiépileptique du lévétiracétam paraît s'exercer par une liaison à la protéine SV2A qui module la libération des neurotransmetteurs. Lui aussi n'altère ni la conscience ni l'état respiratoire ou hémodynamique. Son emploi n'est limité par aucun effet secondaire grave ou contre-indication particulière. Les doses initiales recommandées varient entre 1 et 3 g au rythme de 2 à 5 mg/kg/min, des réinjections ou perfusions d'entretien sont possibles.

Résultats et comparaison des différents traitements

De nombreuses études ouvertes ont fait état de l'efficacité des benzodiazépines et des autres AEIV sur une majorité des EME, EME GC ou autres formes cliniques. Il a toutefois été observé un taux d'échec nettement plus important quand ces EME étaient symptomatiques d'une lésion encéphalique aiguë que lorsqu'ils compliquaient une épilepsie préexistante ou une pathologie cérébrale ancienne non évolutive (échecs supérieurs ou égaux à 50 % dans un cas, inférieurs ou égaux à 10 % dans l'autre) [19].

Une étude préhospitalière réalisée en double insu a démontré qu'une benzodiazépine intraveineuse, lorazépam ou diazépam, utilisée seule, sans adjonction d'un autre antiépileptique d'action prolongée, était supérieure à un placebo pour contrôler des convulsions généralisées qui duraient depuis plus de 5 minutes (59,1 % et 42,1 % *versus* 21 %), validant ainsi la définition opérationnelle de l'EME GC [20].

En préhospitalier, et également pour la prise en charge d'EME GC définis par une durée supérieure à 5 minutes, le midazolam IM s'est révélé plus efficace que le lorazépam IV (73,4 % versus 63,4 % d'arrêt des convulsions), probablement en raison de fréquentes difficultés d'abord veineux [21].

Un large essai multicentrique prospectif randomisé mené en double aveugle, publié en 1998, a comparé le lorazépam, la phénytoïne, le phénobarbital ou l'association diazépam-phénytoïne chez plus de 500 patients adultes (environ 60 ans d'âge moyen) présentant un EME tonicoclonique généralisé ou un EME larvé. Mis à part une activité du lorazépam supérieure à celle de la phénytoïne utilisée seule sur les EME tonicocloniques généralisés, il n'a été objectivé aucune différence significative d'efficacité ou de tolérance entre les traitements [22].

Les trois études précédentes n'ont pas été les seules à comparer les différents AEIV, en traitement de première ligne ou après échec d'une benzodiazépine. Mais la qualité des autres travaux réalisés sur le sujet n'a permis aucune conclusion : ils ne portaient pour la plupart que sur de faibles effectifs, les critères d'inclusion (définition des EME, type d'EME inclus) étaient variables [23]. Il n'a ainsi pas pu être établi que le valproate de sodium ou le lévétiracétam, potentiellement intéressants en raison de leur bonne tolérance, étaient d'efficacité au moins identique à la phénytoïne ou le phénobarbital [23, 24].

Les données de la littérature sur la conduite à adopter quand le traitement initial avait échoué sont elles aussi demeurées très restreintes. L'injection d'une dose complémentaire de la phénytoïne ou du phénobarbital donné en première ligne est une pratique très fréquente, souvent recommandée, mais aucune publication n'en a confirmé le bien-fondé. L'administration de l'antiépileptique qui n'a pas encore été employé (phénobarbital après phénytoïne ou vice versa) a été évaluée dans deux études. Dans l'essai américain déjà cité [22], la persistance ou la rechute rapide de l'EME ont été très fréquentes (44,5 % des EME tonicocloniques généralisés, 85,1 % des EME larvés) et le recours à des antiépileptiques non utilisés en première ligne n'a été efficace que dans moins de 10 % des cas. Cependant, ces mauvais résultats tenaient peut-être à une prise en charge tardive (après 2,8 h d'évolution en moyenne). Une autre publication, au contraire, a montré qu'après échec de l'association benzodiazépine-phénytoïne, le contrôle d'au moins la moitié des EME GC pouvait être obtenu par l'administration de phénobarbital [24].

En définitive, sans remettre véritablement en cause les recommandations émises lors de la conférence de consensus organisée par la SRLF en 1995 [6], certaines modifications de la stratégie thérapeutique ont été proposées lors des RFE de 2009 [1] et apparaissent encore justifiées en 2015 :

- une monothérapie par clonazépam ou à défaut diazépam (durée d'action du premier présumée plus longue) semble suffisante pour un EME GC vu précocement entre 5 et 30 minutes d'évolution (EME débutant). En revanche, en cas d'échec de ce premier traitement ou si la durée de l'EME est déjà supérieure à 30 minutes (EME établi), il reste recommandé d'associer à la benzodiazépine un autre antiépileptique en intraveineux (AEIV), phénytoïne ou phénobarbital ;
- après échec du traitement précédent, la prise en compte de certaines caractéristiques de l'EME GC apparaît importante pour décider de la conduite à tenir. Si l'état de mal évolue depuis moins d'une heure, que la probabilité de pathologie cérébrale aiguë est faible et qu'il n'existe aucun facteur incontrôlé d'agression cérébrale (altération hémodynamique, hypoxie, hyperthermie majeure), il n'y a pas d'indication à une dose complémentaire de l'AEIV déjà administré mais le recours à l'AEIV non encore utilisé est licite. Dans le cas contraire, le niveau de résistance au traitement devient élevé et le risque de lésions neuronales définitives croît ; il est alors préférable de considérer que le stade de l'EME réfractaire est atteint et d'instaurer une anesthésie générale ;
- certaines situations particulières peuvent relever du valproate de sodium, bien qu'il n'y ait toujours pas d'AMM (autorisation de mise sur le marché) pour le traitement de l'EME GC : en première intention, contre-indication aux deux AEIV, phénytoïne et phénobarbital, EME lié à l'arrêt d'un traitement au long cours par le valproate lui-même – en seconde intention, après échec des AEIV précédents, pour éviter l'anesthésie et la ventilation mécanique (limitation de soins).

Médicaments de l'état de mal épileptique réfractaire

Bien qu'il n'y ait pas de définition admise par tous [1, 25, 26], il apparaît raisonnable en pratique de considérer comme réfractaire tout EME persistant malgré 50 à 60 minutes de traitement antiépileptique bien conduit et même de réduire cette durée à 20-30 minutes quand existent des facteurs péjoratifs (cf. paragraphe précédent) [7, 8]. Cela revient à dire que l'EME n'est pas contrôlé après administration à posologie correcte d'au moins deux antiépileptiques différents, le plus souvent une benzodiazépine et un (ou plusieurs) autres AEIV [26]

La plupart des thérapeutiques actives vis-à-vis des EME réfractaires induisent une anesthésie générale. Avant de les entreprendre, le patient doit être intubé et ventilé si cela n'a pas encore été fait. Les risques cardiovasculaires conjugués de l'EME prolongé et des médicaments administrés imposent une surveillance

étroite. Un monitorage électroencéphalographique est également indispensable à l'ajustement du traitement. En effet, l'arrêt des convulsions chez un patient comateux ne peut à lui seul être assimilé à un contrôle de l'EME ; il faut aussi s'assurer de la disparition de toute activité électrique de nature épileptique. Certains préfèrent même l'obtention d'un tracé dit de burst suppression, tracé aplati sur lequel ne persistent plus que des bouffées d'ondes espacées de plusieurs secondes.

Principaux médicaments anesthésiques

Les barbituriques, pentobarbital et thiopental (seul ce dernier est disponible en France), ont été les premiers anesthésiques employés et restent un traitement de référence des EME GC réfractaires, mais on possède maintenant aussi une expérience importante du midazolam et du propofol.

Quel que soit le médicament utilisé, il doit d'abord être injecté en bolus, si nécessaire répétés, jusqu'à cessation des convulsions, puis perfusé en continu pour que son action se maintienne (tableau 256.1).

Tableau 256.1

Schéma thérapeutique proposé pour l'état de mal généralisé convulsif.

<table>
<tr><td colspan="2">Traitement initial selon la durée préalable d'évolution</td></tr>
<tr><td>EME après 5 à 30 min d'évolution
clonazépam 0,015 mg/kg (à défaut diazépam 0,15 mg/kg)
Si échec = convulsions > 5 min après 1re injection
2e injection de clonazépam (à défaut diazépam) idem 1re
+ (fos)phénytoïne ou phénobarbital ou valproate
mêmes modalités que EME>30 min</td><td>EME au-delà de 30 min d'évolution ou durée indéterminée
clonazépam 0,015 mg/kg (à défaut diazépam 0,15 mg/kg)
répété 1 fois si convulsions > 5 min après 1re injection
+
AEIV choix fonction des contre-indications (CI) et avantages (AV)
(fos)phénytoïne 20 mg/kg à 50 mg/min (phé) ou 150 mg/min (fosphé)
CI : tr conduction, cardiopathie sévère AV : respect conscience
ou phénobarbital 15 mg/kg à 100 mg/min
CI : insuffisance respiratoire sévère AV : rapidité d'action
ou valproate 25 mg/kg en bolus puis 1 à 4 mg/kg/h
CI : hépatopathie — Indications : CI à (fos)phénytoïne et phénobarbital
EME par sevrage en valproate</td></tr>
<tr><td colspan="2">Si échec = convulsions > 30 min après début de la (fos)phénytoïne ou > 20 min après début du phénobarbital
Rechercher facteurs de gravité ou résistance au traitement : suspicion de lésion cérébrale aiguë — facteur incontrôlé d'agression cérébrale (altération hémodynamique, hypoxie, hyperthermie majeure) — durée EME > 60 min
Facteurs absents ⇒ recours à l'AEIV non encore utilisé, phénobarbital après (fos)phénytoïne) ou vice et versa – mêmes modalités qu'en 1re ligne
si échec = convulsions > 30 min après début de (fos)phénytoïne) ou > 20 min après début du phénobarbital ⇒ anesthésie générale
Facteur(s) présent(s) ⇒ anesthésie générale</td></tr>
<tr><td colspan="2">Si échec de l'étape précédente = EME réfractaire ⇒ anesthésie générale (+ poursuite d'AEIV)
midazolam ou propofol ou thiopental
bolus jusqu'à arrêt bolus n° 1 0,1 mg/kg 2 mg/kg 2 mg/kg
des convulsions bolus suivants 0,05 mg/kg/5 min 1 mg/kg/5 min 2 mg/kg/5 min
puis dose d'entretien 0,05 à 0,6 mg/kg/h 2 à 5 mg/kg/h 3 à 5 mg/kg/h
Après arrêt des convulsions EEG le plus rapidement possible pour vérifier le contrôle de l'EME</td></tr>
<tr><td colspan="2">Si échec de l'étape précédente = EME persistant ou récurrent à la diminution de l'anesthésie générale après traitement > 24-48 h
Différents traitements proposés seuls ou en association sous contrôles EEG répétés :
recours aux anesthésiques précédents non encore utilisés ou association entre eux (problèmes de tolérance ++)
autres médicaments anesthésiques : kétamine, isoflurane, desflurane
autres médicaments antiépileptiques : topiramate, prégabaline, lacosamide
autres traitements non médicamenteux : hypothermie, régime cétogène, électroconvulsivothérapie
Expertise neuroépileptologique indispensable à ce stade</td></tr>
</table>

Les anesthésiques n'agissent souvent qu'au prix de doses élevées dont la tolérance hémodynamique est médiocre. Le recours au remplissage et/ou aux drogues vasoactives est quasi constant avec les barbituriques ; les effets hypotenseurs du propofol et surtout du midazolam seraient moins marqués.

Un autre inconvénient des barbituriques est l'accumulation dans l'organisme, qui explique un réveil très retardé après leur arrêt. À l'opposé, le propofol, même poursuivi longtemps à des doses élevées, garde une élimination rapide. Quant au midazolam, il se comporte de façon très variable de ce point de vue.

En revanche, on retiendra à l'encontre du midazolam et à moindre degré du propofol l'épuisement progressif de l'effet antiépileptique (tachyphylaxie).

L'utilisation du propofol expose de surcroît à une complication rare, mais particulièrement grave, le PRIS (*propofol perfusion syndrome*) caractérisé par un état de choc, une acidose métabolique majeure, une hyperlipidémie et une rhabdomyolyse. Pour prévenir ce syndrome, on conseille une limitation des doses

(débit < 5 mg/kg/h) si le traitement est poursuivi plus de 48 heures. Il est recommandé aussi d'effectuer une surveillance rapprochée des lactates, des triglycérides et des CPK [26].

Il reste impossible actuellement de départager les trois médicaments en termes d'efficacité ou de tolérance [27]. Des chiffres de mortalité extrêmement variables ont été rapportés dans diverses séries d'EME réfractaires traités par l'un ou l'autre d'entre eux, avec des extrêmes de 17 et 88 %. Il n'a jamais été mené jusqu'ici d'étude comparative prospective. Cependant, une démarche souvent préconisée consiste à essayer d'abord le midazolam et/ou le propofol et à ne recourir au thiopental qu'en cas d'échec.

Autres traitements de l'état de mal réfractaire [27]

Certains EME apparaissent particulièrement résistants aux traitements et, même si un contrôle transitoire a pu être obtenu, rechutent à toute tentative de décroissance thérapeutique. Au-delà de 24 à 48 heures d'évolution, cette situation est maintenant individualisée sous le terme d'EME super-réfractaire et à ce stade aucun traitement n'est validé.

Une pratique fréquente est d'associer les médicaments anesthésiques précédents pendant des périodes souvent prolongées. Mais il a été observé récemment que cette attitude n'était pas sans risque : mauvaise tolérance hémodynamique, surcroît d'infections (barbituriques) et finalement pronostic péjoratif [28].

De ce fait, parmi les nombreuses alternatives qui ont été proposées, n'est-il pas déraisonnable de considérer d'autres anesthésiques (kétamine, anesthésiques inhalés), d'autres antiépileptiques (topiramate, prégabaline, lacosamide), voire des thérapeutiques non médicamenteuses (hypothermie, régime cétogène, électroconvulsivothérapie) [27] ?

Prise en charge de l'état de mal généralisé convulsif

Pour l'essentiel, les modalités de la prise en charge sont identiques, qu'elle débute à domicile ou directement en milieu hospitalier. Une admission en surveillance continue peut être licite si l'EME est contrôlé, la vigilance normalisée, et qu'il n'y a pas de défaillances associées ; sinon le transfert en réanimation est indispensable. Le traitement comporte, outre l'administration des antiépileptiques, des mesures symptomatiques générales et si nécessaire des thérapeutiques propres à la cause de l'EME.

Traitement symptomatique [29]

Les premières mesures à prendre immédiatement et dans tous les cas comprennent :

- la prévention des lésions traumatiques en évitant la chute du lit ou du brancard ;
- le maintien de la liberté des voies aériennes : insertion non traumatique d'une canule oropharyngée en phase intercritique ;
- l'oxygénation par masque facial ou sonde nasale sous contrôle de la SpO_2 ;
- la mise en place d'un abord veineux périphérique alimenté par du sérum glucosé isotonique. Une seconde voie veineuse entretenue par du sérum salé physiologique est nécessaire si l'on recourt à la phénytoïne (le médicament précipite dans le glucosé) ;
- la mesure de la glycémie capillaire. Une hypoglycémie, rare à un stade précoce est alors à considérer comme une cause potentielle de l'EME et sera immédiatement corrigée par du sérum glucosé hypertonique ;
- l'injection intraveineuse de 100 mg de vitamine B1 chez tout sujet suspect de carence, en particulier l'éthylique ;
- la mise en route d'une surveillance cardiovasculaire étroite par scope et tensiomètre automatique ;
- des prélèvements sanguins usuels : ionogramme sanguin, urée sanguine, créatinine, calcémie, bilan hépatique, CPK et gaz du sang artériel. L'acidose métabolique constante est, sauf exception, à respecter. D'autres examens guidés par la clinique peuvent être demandés : dosage des antiépileptiques pris avant l'EME, alcoolémie, dosage de toxiques, etc.

L'intubation n'est pas systématique car un traitement efficace de l'EME permet souvent un réveil rapide. Elle est en revanche indiquée quand apparaît une véritable défaillance respiratoire (encombrement majeur, hypoxémie persistante sous oxygénothérapie, acidose respiratoire) ou si un coma profond persiste quelle qu'en soit l'origine. La nécessité d'un transport urgent avant contrôle des convulsions peut amener aussi à avancer le moment de sa réalisation. Cette intubation, considérée comme effectuée à estomac plein, doit être précédée d'une anesthésie, selon la technique de l'induction à séquence rapide.

Les graves désordres systémiques et les agressions cérébrales qui peuvent en résulter (« ACSOS »), auxquels expose la prolongation d'un EME peuvent imposer d'autres mesures de réanimation :

- remplissage, administration de drogues vasoactives et/ou inotropes en cas de collapsus cardiovasculaire ;
- lutte contre l'hyperthermie dont les effets cérébraux délétères, surajoutés à ceux de l'EME, ont été bien démontrés sur des modèles expérimentaux ;
- correction d'une hypoglycémie tardive ;
- hémodialyse lorsqu'une rhabdomyolyse s'est compliquée d'insuffisance rénale aiguë.

Traitement antiépileptique

Le traitement antiépileptique doit faire l'objet d'un protocole écrit précis, « minuté », dans toute unité assurant régulièrement la prise en charge d'EME : SAMU, neurochirurgie et réanimation. Les spécificités des patients traités et des conditions d'exercice sont à prendre en compte. Le schéma thérapeutique proposé (tableau 256.1) est conçu pour les EME vus en réanimation médicale, mais ses grands principes sont applicables en tout lieu de prise en charge : préhospitalier, urgences, neurochirurgie.

Suivi de l'efficacité thérapeutique [30]

Le contrôle de l'EME est apprécié sur des critères cliniques (arrêt des convulsions, amélioration de l'état de conscience) et électroencéphalographiques (disparition de l'activité paroxystique).

Lorsque le réveil rapide du patient témoigne d'une évolution favorable, l'EEG peut être différé sans inconvénient de 12 ou 24 heures. Mais l'analyse des autres situations commande sa réalisation en urgence. Il ne faut en effet pas ignorer un EME purement électrique quand, après arrêt des convulsions, persistent des troubles de conscience que l'on pourrait attribuer à tort à un état postcritique prolongé, au traitement antiépileptique déjà administré, au maintien d'une sédation ou à l'étiologie de l'EME.

La technique d'enregistrement qui apparaît la mieux adaptée aux services de réanimation utilise des électrodes-aiguilles et comporte 8 dérivations. Elle permet la réalisation de tracés périodiques systématiques ou en fonction de la clinique.

Dans l'idéal, la disponibilité de l'EEG devrait être permanente ; il serait souhaitable que les réanimateurs maîtrisent cette technique simple et sachent faire une première lecture du tracé en attendant un avis spécialisé.

Les difficultés d'interprétation doivent être soulignées dans les situations d'EME non convulsifs avec coma. Le risque est de confondre les éléments épileptiformes associés à de nombreuses encéphalopathies avec un véritable EME. Les conseils d'un neuroépileptologue expérimenté sont ici essentiels pour décider de la conduite à tenir, institution ou renforcement d'un traitement antiépileptique ou au contraire désescalade thérapeutique [30].

Traitement de relais

Quand l'EME a été jugulé par les antiépileptiques de première intention, un relais par benzodiazépine est nécessaire et habituellement suffisant pour éviter la récidive des crises à court terme, par voie entérale (clobazam 5 à 10 mg, 3 fois par jour ou clonazépam 1 à 2 mg, 3 fois par jour) ou parentérale (clonazépam 1 à 2 mg, 3 fois par jour). Hormis dans les quelques cas où l'EME constitue un événement isolé lié à un facteur déclenchant ponctuel qui a été maîtrisé, il est ensuite indispensable de reprendre ou d'instaurer un traitement antiépileptique de fond et d'orienter le patient en milieu neurologique.

Les problèmes posés par l'EME réfractaire sont beaucoup plus difficiles. Les rechutes à l'arrêt des anesthésiques sont fréquentes. Pour en limiter le risque il est conseillé d'attendre 12 à 24 heures avant de diminuer les doses et d'effectuer un arrêt progressif sur au moins 24 heures, sous couvert d'un traitement antiépileptique par AEIV, guidé par les taux sanguins.

Enquête étiologique

Débutée parallèlement aux premiers soins, elle tire des renseignements primordiaux de l'interrogatoire de l'entourage et de l'examen clinique :

- antécédents neurologiques (épilepsie, traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral, etc.), psychiatriques et autres, etc. ;
- traitements en cours : antiépileptiques, psychotropes, etc. ;
- notion d'éthylisme, de toxicomanie ;
- contexte traumatique, infectieux, etc. ;
- signes neurologiques de localisation : début focalisé des crises, déficit post-critique.

La vérification de la glycémie, de la natrémie et de la calcémie est systématique. Les taux sanguins des antiépileptiques en cours sont mesurés. D'autres examens biologiques peuvent être demandés en fonction de l'orientation : recherche de toxiques, dosage de porphyrines, bilan immunologique, etc.

Le recours au scanner cérébral en urgence, dès cessation des convulsions doit être facile :

- après traumatisme crânien ou intervention neurochirurgicale ;
- face à des symptômes d'hypertension intracrânienne ou des signes cliniques et/ou électriques focaux ;
- mais aussi plus généralement, devant tout EME d'origine indéterminée.

Si la qualité du premier examen est médiocre ou si l'origine de l'état de mal reste obscure, le scanner est à répéter ou à compléter par une IRM encéphalique. Toutefois il semble que certaines anomalies réversibles observées en neuro-imagerie (hypersignaux en T2 et œdème dans les régions temporales) soient à rattacher à l'EME lui-même et non à sa cause.

La suspicion d'une infection impose la ponction lombaire, après scanner si l'on craint un abcès ou un empyème. Le problème est ici compliqué par l'observation fréquente de plusieurs dizaines d'éléments, lymphocytes et/ou polynucléaires, éventuellement accompagnés d'une hyperprotéinorachie modérée, au cours des EME en dehors de tout contexte infectieux. Si le doute n'est pas levé il est prudent d'entreprendre les traitements empiriques habituels des méningo-encéphalites.

Particularités thérapeutiques des convulsions et des autres états de mal épileptique

Les convulsions et états de mal autres que l'EME GC sont souvent traités hors du cadre de la réanimation. Si des antiépileptiques intraveineux doivent être administrés, une stricte surveillance cardiovasculaire et respiratoire n'en est pas moins nécessaire.

Pendant une crise convulsive ou au décours immédiat, les gestes sont préventifs : insertion d'une canule buccale, protection contre les traumatismes et mise en position latérale de sécurité. L'administration d'anticonvulsivant est inutile pour une crise unique de durée habituelle. En revanche, les crises itératives sérielles indiquent l'injection d'une benzodiazépine comme un EME vu à un stade précoce.

Les questions qui se posent ensuite, éventuelle modification d'un traitement antiépileptique en cours, décision ou non d'instituer un traitement chronique après une première crise relèvent d'un avis neurologique. Schématiquement chez le patient sans antécédent comitial il est licite d'attendre la deuxième, voire la troisième crise avant de traiter à moins que le risque de récidive n'apparaisse élevé : notion d'épilepsie familiale, importantes perturbations électroencéphalographiques ou survenue après traumatisme crânien ou accident vasculaire cérébral. Les médicaments utilisés en première intention sont le valproate de sodium, le lévétiracétam ou la lamotrigine ou, dans le cas des épilepsies partielles, le lévétiracétam ou la carbamazépine. Une monothérapie initiale est de règle [17].

Les EME convulsifs localisés (somatomoteurs) possèdent le double risque de généralisation secondaire et de séquelles déficitaires en cas de prolongation. Ils sont donc à traiter de la même façon que les EME GC.

Pour les EME non convulsifs, les benzodiazépines intraveineuses constituent le traitement de première intention. Leur efficacité est un véritable test diagnostique dans l'état d'absence classique mais elle est plus aléatoire dans les EME partiels complexes qui relèvent alors de la phénytoïne.

Pronostic

Il est difficile de donner des chiffres précis sur la mortalité des EME. Pour certaines études épidémiologiques, elle atteindrait ou dépasserait 20 % (maximum 39 %), pour d'autres elle n'excéderait pas 10 %. La variabilité résulte vraisemblablement de méthodologies et de populations analysées différentes [7]. Malgré cette incertitude, plusieurs facteurs importants du pronostic paraissent avoir été validés [31].

La mortalité élevée est d'abord reliée au contexte étiologique. Deux groupes d'évolution très différente ont pu être définis, l'un composé de patients atteints d'une pathologie aiguë évolutive, l'autre de ceux qui en étaient indemnes : plus de 30 % des décès ont été observés pour les premiers, moins de 10 % pour les seconds. Le pronostic d'un EME après anoxie ou dans les suites immédiates d'un accident vasculaire cérébral est particulièrement péjoratif. Les EME liés à l'alcool ou à l'arrêt des antiépileptiques ont une issue beaucoup plus favorable. La létalité importante des EME réfractaires s'explique probablement en grande partie par leurs causes [26]

Indépendamment de l'étiologie, le risque vital des EME augmente avec l'âge, il a été évalué à 15 % chez l'adulte jeune, 30 à 40 % au-delà de 60-65 ans [8, 29]. Plus récemment, le degré d'altération de la conscience au cours de l'EME a également été identifié comme un facteur indépendant du pronostic et il semble que le

type des crises puisse aussi intervenir. Un score prédictif de la mortalité utilisant toutes ces variables a été récemment proposé [32].

En revanche, il est difficile de savoir dans quelle mesure l'EME lui-même contribue à la mortalité par ses propres conséquences systémiques ou cérébrales. Il pourrait être directement lié au {1/3} voire à la {1/2} des décès. Une durée d'EME supérieure à 1 ou 2 heures ainsi qu'une thérapeutique jugée insuffisante apparaissent d'ailleurs prédictives d'un mauvais pronostic dans certaines études.

Diverses séquelles sont également observées après EME : déficits neurologiques, détérioration mentale et apparition ou aggravation d'épilepsies souvent difficiles à équilibrer. Leur fréquence reste mal connue. Il existe là aussi une incertitude sur les responsabilités respectives de l'EME et de son étiologie. Un suivi prospectif effectué sur une cohorte d'EME GC a objectivé une altération du pronostic fonctionnel à trois mois significativement plus importante, non seulement avec l'âge et en cas de lésion structurale cérébrale, mais aussi quand la durée de l'EME avait été élevée et qu'il s'était révélé réfractaire au traitement [33].

Les EME non convulsifs ne mettent pas directement en jeu le pronostic vital mais il semble que certaines formes puissent entraîner des lésions cérébrales irréversibles et que d'autres guérissent sans séquelles. Une atrophie hippocampique, responsable de troubles mnésiques et comportementaux, associée à une comitialité grave, a été mise en évidence après des EME partiels d'origine temporale. En revanche des états d'absence particulièrement prolongés ont été suivis de récupération totale.

Conclusion

Il est possible que des études en cours ou non encore publiées viennent quelque peu modifier le traitement antiépileptique actuel des EME [34]. Cela ne remettra cependant pas en cause les grands principes de la prise en charge, garants du meilleur pronostic :

- respect de protocoles thérapeutiques précis ;
- recours immédiat à l'EEG dans les nombreuses situations où la surveillance clinique ne suffit pas ;
- réalisation immédiate d'un bilan étiologique complet permettant la mise en œuvre de traitements spécifiques dans les meilleurs délais.

Références

[1] Outin H., Blanc T., Vinatier V., et al. Prise en charge en situation d'urgence et en réanimation des états de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclus). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française. *Réanimation.* 2009;18:4–12.

[2] Gastaut H. *Dictionnaire de l'épilepsie. Partie 1 : définitions.* Genève: Organisation Mondiale de la Santé; 1973.

[3] Chen J.W.Y., Wasterlain C.G. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol.* 2006;5:246–256.

[4] De Lorenzo R.J., Garnett L., Towne A.R., et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia.* 1999;40:164–169.

[5] Lowenstein D.H., Alldredge B.K. Status epilepticus. *N Engl J Med.* 1998;338:970–976.

[6] XIVe conférence de Consensus en réanimation et médecine d'urgence. « Prise en charge de l'état de mal épileptique (Enfants-Adutes) ». *Le Kremlin Bicêtre, 23 juin 1995 Rean Urg.* 1995;4(4 bis):387–396.

[7] Waterhouse E.J. Epidemiology of status epilepticus. In: Drislane F.D., ed. *Status epilepticus. A clinical perspective.* Himana Press Inc; 2005:55–75.

[8] De Lorenzo R.J., Pellock J.M., Towne A.R., et al. Epidemiology of Status epilepticus. *J Clin Neurophysiol.* 1995;12:316–325.

[9] Dham B.S., Hunter K., Rincon F. The epidemiology of status epilepticus in the United States. *Neurocrit Care.* 2014;20:476–483.

[10] Trinka E., Höfler J., Zerbs A. Causes of status epilepticus. *Epilepsia.* 2012;53(Suppl.4):127–138.

[11] Howell S.J., Owen L., Chadwick D.W. Pseudostatus epilepticus. *Quart J Med.* 1989;266:507–519.

[12] Treiman D.M., De Gorgio C.M., Salisbury S.M., et al. Subtle generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsia.* 1984;25:653.

[13] Kaplan P.W. Non convulsive status epilepticus in the emergency room. *Epilepsia.* 1996;37:643–650.

[14] Bauer G., Trinka E. Non convulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia.* 2010;51:177–190.

[15] Shearer P., Riviello J. Generalized convulsive status epilepticus in adults and children: treatment guidelines and protocols. *Emerg Med Clin North Am.* 2011;29:51–64.

[16] Brophy G.M., Bell R., Claassen J., et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2012;17:3–23.
[17] Schmidt D., Schachter S.C. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ.* 2014;348:g2546.
[18] Navarro V., Mazoit J.X. Pharmacologie des agents utilisés dans l'état de mal epileptique. *Réanimation.* 2009;18:60–69.
[19] Shorvon S. *Status Epilepticus : its clinical features and treatment in children and adults.* Cambridge, England: Cambridge University Press; 1994.
[20] Alldredge B.K., Gelb A.M., Isaacs S.M., et al. A comparison of lorazepam, diazépam and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2001;345:631–637.
[21] Silbergleit R., Durkalski V., Lowenstein D., et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2012;366:591–600.
[22] Treiman D.M., Meyers P.D., Walton N.Y., et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med.* 1998;339:792–798.
[23] Prasad M., Krishnan P.R., Sequeira R., et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database of Systematis Reviews.* 2014 Issue 9 Art N° : CD003723.
[24] Trinka E., Höfler J., Zerbs A., et al. Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: A systematic review. *CNS Drugs.* 2014;28:623–639.
[25] Holtkamp M. The anesthetic and intensive care of status epilepticus. *Curr Opin Neurol.* 2007;20:188–193.
[26] Rossetti A.O., Lowenstein D.H. Management of refractory status epilepticus in adults. *Lancet Neurol.* 2011;10:922–930.
[27] Shorvon S., Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus : a critical review of available therapys and a clinical treatment protocol. *Brain.* 2011;134:2802–2818.
[28] Sutter R., Marsch S., Fuhr P., et al. Anesthetic drugs in status epilepticus : risk or rescue. *Neurology.* 2014;82:656–664.
[29] Engrand N., Demeret S., Savary D., et al. Prise en charge non spécifique de l'état de mal convulsif. *Réanimation.* 2009;18:53–59.
[30] Navarro V., Engrand N., Gelisse P. Place de l'EEG dans l'état de mal épileptique. *Réanimation.* 2009;18:33–43.
[31] Rossetti A.O., Hurwitz S., Logroscino G., et al. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:611–615.
[32] Rossetti A.O., Logroscino G., Bromfield E.B. A clinical score for prognosis of status epilepticus in adults. *Neurology.* 2006;66:1736–1738.
[33] Legriel S., Azoulay E., Resche-Rigon M., et al. Functional outcome after convulsive status epilepticus. *Crit Care Med.* 2010;38:2295–2303.
[34] Bleck T., Cock H., Chamberlain J., et al. The established status epilepticus trial 2013. *Epilepsia.* 2013;54:89–92.

CHAPITRE 257

Accidents vasculaires cérébraux

S. Crozier; F. Woimant

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une pathologie fréquente avec plus de 140 000 personnes hospitalisées chaque année en France pour un AVC ou un AIT (accident ischémique transitoire). L'incidence des AVC augmente avec l'âge, 5 % surviennent avant 40 ans et 75 % après 65 ans. Du fait du vieillissement de la population, le nombre de personnes à risque d'AVC augmente, malgré les progrès de la prévention et on estime qu'en 2020, presque 30 % des personnes hospitalisées pour un AVC auront plus de 85 ans. Les AVC représentent encore la troisième cause de mortalité dans les pays développés et la première cause de morbidité. 10 % des AVC décèdent le premier mois, 20 % restent institutionnalisés et parmi les 70 % qui regagnent leur domicile, la moitié garde des séquelles aux conséquences physiques, neuropsychologiques, familiales ou professionnelles souvent dramatiques. Les AVC sont de deux types : 80 % sont ischémiques (artériels ou veineux) et 20 % hémorragiques.

AVC : une urgence diagnostique et thérapeutique

L'AVC, qu'il soit constitué ou transitoire, est une grande urgence. Les premières heures sont primordiales ; les traitements, dont la thrombolyse, sont d'autant plus efficaces qu'administrés très rapidement. C'est durant cette phase initiale que la plupart des AVC sont évolutifs : certains s'aggravent et seule une intervention rapide peut permettre d'éviter ou de limiter l'extension du déficit voire l'évolution fatale ; d'autres régressent rapidement et nécessitent une exploration immédiate afin de déterminer leur étiologie et d'éviter, par un traitement approprié, une récidive. Ces accidents régressifs sont encore trop souvent négligés par le patient ou par le médecin traitant du fait de leur aspect faussement bénin ; pourtant ils représentent un signe d'alarme : environ 30 % des patients vus pour un infarctus cérébral (qui laissera le plus souvent des séquelles physiques et/ou intellectuelles) ont présenté, au cours des heures ou des jours précédents, des accidents transitoires (régressifs en quelques minutes ou heures). La prise en charge initiale associe le traitement spécifique des infarctus cérébraux par antithrombotiques (dont la thrombolyse lorsqu'elle est possible) et des hémorragies cérébrales, et pour tous, l'application de mesures générales et la prévention des complications et des récidives. Le lieu privilégié de la prise en charge des AVC est l'unité neurovasculaire qui réduit de 30 % mortalité et morbidité.

Diagnostic d'AVC : un diagnostic en général facile

Le diagnostic d'AVC est évoqué devant l'installation brutale ou rapide d'un déficit neurologique focalisé. La présentation clinique varie considérablement en fonction de l'importance et du siège de la lésion ; tous les intermédiaires sont possibles entre des symptômes fugaces régressant en quelques minutes et des symptômes sévères tel le coma hémiplégique évoluant vers la mort en quelques heures. Les problèmes diagnostiques se posent essentiellement pour les patients comateux, aphasiques ou amnésiques dont on ne peut reconstituer l'histoire et pour les accidents transitoires où le diagnostic ne repose que sur l'interrogatoire. Cette soudaineté d'installation n'est cependant pas spécifique des AVC, car des déficits focaux d'installation rapide peuvent être observés dans d'autres affections, comme les processus expansifs (tumeurs, abcès) ou les hématomes sous-duraux voire la sclérose en plaque. Environ 10 % des patients admis dans les unités neurovasculaires pour AVC souffrent en fait d'une pathologie autre [1].

L'imagerie cérébrale

L'imagerie cérébrale est un temps essentiel de la prise en charge des AVC. Elle permet de différencier l'hémorragie de l'ischémie, d'écarter les diagnostics différentiels, d'apprécier la topographie, la taille et l'âge des lésions et donne des éléments pronostiques. L'IRM cérébrale ou, à défaut, le scanner cérébral doivent être réalisés en urgence.

Le scanner sans injection permet de différencier l'hémorragie, qui apparaît comme une zone spontanément hyperdense, de l'infarctus qui se traduit par une hypodensité. Dans les toutes premières heures de l'ischémie, le diagnostic d'infarctus repose sur des signes souvent subtils dits signes précoces : effacement ou disparition partiels des limites du noyau lenticulaire, effacement du ruban insulaire et des sillons corticaux, perte de la différenciation substance grise-substance blanche [2]. Une hyperdensité sur le trajet d'une artère réalisant une trop belle artère (sylvienne, tronc basilaire) et correspondant à un thrombus frais endoluminal témoigne d'une occlusion de cette artère.

L'IRM cérébrale doit comporter des séquences pondérées en diffusion, FLAIR (*fluid attenuated inversion-recovery*), T2 écho de gradient (T2*), et une angio-IRM des artères intracrâniennes (polygone) en temps de vol. La séquence en diffusion, très sensible à l'œdème cytotoxique, permet de visualiser dès la 20e minute de l'AVC les zones d'ischémie cérébrale sous la forme d'un hypersignal. La séquence FLAIR est négative dans environ 80 % des cas dans les premières 90 minutes et se positive progressivement pour n'être plus négative que dans 20 % des cas ou moins après 6 heures [3].

Ainsi à la phase hyperaiguë de l'ischémie cérébrale, l'analyse conjointe des deux séquences, diffusion et FLAIR, peut permettre d'estimer approximativement l'heure de début de l'AVC.

Par ailleurs, la séquence FLAIR peut montrer des lésions anciennes ou permettre un diagnostic différentiel. La séquence en T2* met en évidence un éventuel saignement récent ou ancien. L'ARM en temps de vol, technique ne nécessitant pas d'injection de produit de contraste, permet l'exploration des vaisseaux intracrâniens dont le polygone de Willis ; elle permet de révéler une occlusion ou une sténose intracrânienne, et ainsi de conduire à une prise en charge rapide et adaptée.

Accidents ischémiques cérébraux

Une fois la nature ischémique de l'AVC affirmé, il faut préciser son évolutivité, sa topographie, son mécanisme et sa cause, éléments indispensables à son traitement aussi bien à la phase aiguë qu'en prévention de récidives. Ne sont pas traitées dans ce chapitre les thromboses veineuses cérébrales.

Préciser l'évolutivité de l'AIC

Accidents ischémiques transitoires (AIT)

Un AIT est un épisode bref de dysfonction neurologique, dû à une ischémie focale cérébrale ou rétinienne, dont les symptômes cliniques durent typiquement moins d'une heure, sans preuve d'infarctus aigu. Ainsi, pour affirmer le diagnostic d'AIT, la neuro-imagerie est indispensable ; elle ne doit pas montrer d'image évoquant un infarctus récent. Les AIT représentent 10 % de l'ensemble des AVC. L'évolution à court terme d'un AIT est imprévisible : il peut rester isolé, se reproduire à très brève échéance, réalisant un véritable syndrome de menace, ou précéder de quelques heures la survenue d'un infarctus cérébral. Le risque de présenter un infarctus cérébral après un AIT est élevé, en particulier au décours immédiat de l'épisode, estimé entre 2,5 et 5 % à 48 heures, 5 et 10 % à un mois, et entre 10 et 20 % à un an [4]. Ces quelques chiffres suffisent à démontrer que l'AIT est une urgence, nécessitant un diagnostic et une exploration rapide, afin d'en déterminer la cause et de débuter le traitement.

Accidents en évolution

Les premières heures de l'AVC sont primordiales ; c'est alors que la plupart des AVC évoluent, certains vers la mort ou des séquelles majeures, d'autres vers la régression constituant les accidents rapidement régressifs ou transitoires. L'aggravation d'un accident ischémique peut être due à une extension de la thrombose, à une récidive thromboembolique, à un facteur hémodynamique en rapport avec une baisse de la pression de perfusion cérébrale, à l'aggravation d'un œdème ischémique ou à des crises comitiales. Il s'agit d'urgences thérapeutiques, la correction de ces facteurs permettant de limiter l'extension du déficit, voire l'évolution fatale.

Préciser la topographie d'un accident ischémique cérébral (AIC)

Il est important de préciser la topographie d'un AIC pour la prise en charge de l'accident, que ce soit pour orienter les explorations complémentaires ou pour définir le traitement de prévention secondaire (par exemple, la chirurgie carotidienne a fait la preuve de son efficacité pour les sténoses carotidiennes serrées et symptomatiques, alors que ni la chirurgie ni l'angioplastie n'ont encore démontré leur efficacité dans les sténoses vertébrales). La topographie se détermine cliniquement par l'analyse des signes focaux et radiologiquement par le scanner et l'IRM, plus performante en phase aiguë et pour les accidents de petite taille.

Sont évocateurs d'accidents dans le territoire carotidien, les symptômes suivants, et ce d'autant plus qu'ils sont associés :

- la cécité monoculaire traduisant une ischémie dans le territoire de l'artère ophtalmique homolatérale ;
- l'hémiplégie, d'intensité variable, de topographie typiquement brachiofaciale pour les accidents sylviens superficiels ou cruraux pour les cérébraux antérieurs, mais pouvant atteindre tout un hémicorps dans les territoires sylviens profonds ou totaux ;
- les troubles sensitifs unilatéraux : paresthésies, hypoesthésie d'un hémicorps, extinction sensitive ou astéréognosie ;
- les troubles du langage : suspension du langage, manque du mot, jargonophasie ou troubles de la compréhension (lésion de l'hémisphère majeur) ;
- une hémiasomatognosie, une anosognosie ou des troubles de l'orientation spatiale (lésion de l'hémisphère mineur).

Sont évocateurs d'ischémie dans le territoire vertébrobasilaire, les symptômes suivants, volontiers associés entre eux :

- troubles moteurs et/ou sensitifs atteignant un ou plusieurs membres homo- ou controlatéraux (le tronc basilaire est impair et médian) ;
- déficits du champ visuel : hémianopsie latérale homonyme en cas d'ischémie unilatérale de l'artère cérébrale postérieure, ou cécité corticale si l'ischémie est bilatérale ;
- syndrome cérébelleux, ou vestibulaire central ;
- diplopie (paralysie oculomotrice), dysarthrie, troubles de la déglutition ;
- *locked-in syndrome*.

Préciser le mécanisme des AIC

Les infarctus cérébraux constituent un groupe très hétérogène sur le plan physiopathologique. Les deux principaux mécanismes sont les occlusions thromboemboliques et les phénomènes hémodynamiques.

Phénomènes occlusifs

Les phénomènes occlusifs sont les plus fréquents. Il peut s'agir d'une embolie venant du système artériel (embolie d'artère à artère) ou du cœur ou d'une thrombose artérielle *in situ* se développant au contact d'une lésion artérielle. La nature des emboles est variable : thrombus fibrinocruorique, fibrinoplaquettaire ou mixte, fragments de plaques athéromateuses, cristaux de cholestérol, matériel calcaire, voire fragments de végétations valvulaires cardiaques. Les thromboses *in situ* sont secondaires à des lésions pariétales : plaque athéroscléreuse, maladie des petites artères, épaississement de paroi en rapport avec des lésions inflammatoires (artérite) ou dissection pariétale.

Mécanismes hémodynamiques

L'infarctus peut également être la conséquence de phénomènes hémodynamiques : baisse de débit en aval d'une sténose serrée d'une artère à distribution cérébrale ou intracrânienne, d'étiologie athéromateuse ou non (dissection, angiopathie intracrânienne, etc.) ou au décours d'un arrêt cardiaque. Ces phénomènes hémodynamiques, plus rares, doivent être rapidement reconnus car ils nécessitent de restaurer rapidement une perfusion cérébrale suffisante : décubitus strict, maintien d'une hypertension artérielle, si fréquente à la phase aiguë des AIC, ou correction d'une hypotension artérielle par perfusion de macromolécules voire de médicaments vasopresseurs.

Spasme

Le spasme, en dehors de l'hémorragie méningée, n'est que rarement impliqué dans l'AIC ; il intervient dans certaines artériopathies toxiques ou médicamenteuses (amphétamines, crack, cocaïne, vasoconstricteurs, dérivés de l'ergot de seigle), dans les exceptionnels infarctus migraineux ou dans les encéphalopathies hypertensives. Le diagnostic de syndrome de vasoconstriction réversible doit être évoqué devant la

survenue d'une céphalée brutale, en coup de tonnerre et peut exceptionnellement s'accompagner d'un AIC. Les facteurs déclenchants sont multiples, notamment médicamenteux et doivent être recherchés [5].

Préciser l'étiologie d'un AIC

Les étiologies sont dominées par l'athérome, les cardiopathies emboligènes et les maladies des petites artères perforantes ou lacunes. Plus de 80 autres causes d'accidents ischémiques ont été recensées, représentant une minorité des AIC (tableau 257.1). Malgré un bilan complet, environ un tiers des AIC restent d'étiologie indéterminée.

Tableau 257.1

Étiologies des accidents ischémiques cérébraux.

Étiologies fréquentes	Étiologies rares
Artérielles – Athérome – Maladie des petites artères (lacune)	Artérielles – Dissection des artères cervicales et cérébrales – Artériopathie radique – Artérites infectieuses, inflammatoires – Artériopathie toxique – Dysplasie
Cardiaques – Arythmie complète par fibrillation auriculaire – Infarctus du myocarde – Valvulopathies – Complications de la chirurgie – Endocardite infectieuse	Cardiaques – Cardiomyopathies non obstructives – Myxome – Embolie transcardiaque – Endocardite thrombotique non bactérienne
	Hématologiques – Syndromes myéloprolifératifs – Drépanocytose – Déficit en protéine anticoagulante – Anticoagulant circulant – Coagulopathie intravasculaire disséminée
	Autres causes – Affections métaboliques – Affections mitochondriales

La hiérarchie des examens complémentaires est guidée par les antécédents, le contexte, l'examen clinique (souffle vasculaire, cardiaque, arythmie), l'âge du patient et la fréquence relative des différentes étiologies. Il faut garder à l'esprit que plusieurs causes peuvent être associées telles que l'athérome cervical et l'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA).

Examens biologiques

Parmi les examens biologiques, certains (numération formule sanguine, plaquettes, fibrinémie, taux de prothrombine, temps de céphaline activée, vitesse de sédimentation, protidémie) orientent vers une cause (polyglobulie, thrombocytémie, coagulopathie, macroglobulinémie, vascularite). D'autres évaluent les facteurs de risque vasculaire (glycémie, cholestérol, triglycérides). La recherche d'une thrombophilie (déficit en protéines S et C, anomalie du plasminogène) et d'anticorps antiphospholipides ne se justifie qu'en présence d'antécédents familiaux ou personnels de thromboses artérielles ou veineuses. D'autres examens, telles les sérologies VIH ou syphilitique sont effectuées en fonction du contexte.

Exploration des artères cervicales et intracrâniennes

L'exploration des artères cervicales et intracrâniennes est indispensable. Elle peut être réalisée par explorations ultrasonores, angioscanner ou angio-IRM. Elle permet de diagnostiquer sténoses et occlusions artérielles, d'en présumer la cause (athérome, dissection, thrombus endoluminal).

Les explorations ultrasonores cervicales et transcrâniennes permettent de visualiser une sténose serrée ou une occlusion des artères extra ou intracrâniennes, d'apprécier et de surveiller le retentissement transcrânien hémodynamique cérébral d'une obstruction ou d'une sténose serrée extra-crânienne. De plus,

l'enregistrement prolongé du signal Doppler de l'artère sylvienne permet la détection d'éventuels signaux micro-emboliques (les HITS) qui pourraient être associés à un risque plus important de récidives précoces.

L'angioscanner et l'ARM cervicoencéphalique permettent également le diagnostic des sténoses extra- et intracrâniennes. L'IRM permet de visualiser l'hématome de paroi des dissections, qui apparaît sous la forme d'un hypersignal en croissant jouxtant un hyposignal excentré correspondant à la lumière artérielle.

Explorations cardiaques

L'électrocardiogramme est systématique et permet le diagnostic des troubles du rythme supraventriculaire et en particulier de la fibrillation auriculaire qui est la principale cause d'embolies cérébrales. L'échographie par voie transthoracique permet de détecter les maladies valvulaires, les hypokinésies ou akinésies ventriculaires, les thrombi intraventriculaires et d'apprécier le retentissement d'une hypertension artérielle (environ 60 % des patients présentant un AIC souffrent d'hypertension artérielle chronique). L'échographie cardiaque par voie œsophagienne (ETO) visualise mieux oreillette et auricule gauches, valves mitrale et aortique, septum interauriculaire, aorte thoracique ascendante et crosse de l'aorte. Le monitoring rythmique cardiaque est essentiel pour dépister une fibrillation auriculaire. Il repose au minimum sur un holter ECG de 24 heures et plus, prolongé (jusqu'à plusieurs semaines) si ce dernier est négatif.

Traitement des infarctus cérébraux à la phase aiguë

Les objectifs du traitement des AIC à la phase aiguë sont d'éviter que la zone de pénombre ne bascule vers la mort neuronale, ce qui permet de limiter la taille de l'infarctus et les séquelles neurologiques. Des recommandations sur la prise en charge aiguë des AIC et des AIT sont régulièrement publiées par l'American Stroke Association et l'European Stroke Association [6, 7].

Mesures générales

Les principaux facteurs aggravants reconnus, nécessitant une surveillance et une correction éventuelle sont l'hypotension artérielle, l'hypo- et surtout l'hyperglycémie, l'hyperthermie et l'hypoxie. Les mesures dites générales visent aussi à prévenir et à traiter les complications générales. Environ un patient sur deux hospitalisés pour AIC va présenter des complications métaboliques, thromboemboliques, infectieuses, cutanées, orthopédiques…, qui vont aggraver les lésions ischémiques et grever le pronostic vital et fonctionnel. Leur prévention et leur traitement précoce expliquent le meilleur pronostic des infarctus hospitalisés dans les unités spécialisées.

Maintien d'une fonction respiratoire efficace et d'une oxygénation correcte

Le maintien d'une fonction respiratoire efficace et d'une oxygénation correcte est assuré en prévenant l'encombrement bronchique par une kinésithérapie respiratoire et des aspirations régulières et, en évitant les pneumopathies de déglutition par la pose d'une sonde nasogastrique en cas de troubles de la déglutition. Il faut également éviter l'hypercapnie, facteur aggravant de l'œdème cérébral. En cas d'hypoxie, aussi bien l'ESO (European Stroke Organisation) [6] que l'ASA (American Stroke Association) [7] recommandent une oxygénothérapie. L'indication d'une ventilation assistée se discute au cas par cas en fonction de la cause de la défaillance respiratoire, de l'âge du patient, du type, de la topographie et de l'étendue de l'infarctus et donc de son pronostic [8].

Maintien des paramètres hémodynamiques

Le maintien des paramètres hémodynamiques permet d'assurer une pression de perfusion cérébrale suffisante. La pression artérielle, habituellement élevée après un infarctus cérébral, est à respecter ; elle revient spontanément aux chiffres antérieurs en une huitaine de jours dans la plupart des cas. Dans la zone de pénombre ischémique, l'autorégulation entre débit sanguin cérébral et pression artérielle est défaillante ; le débit sanguin cérébral varie directement en fonction de la tension artérielle ; aussi, toute baisse de la pression artérielle entraîne une diminution du débit sanguin cérébral, ce qui risque d'aggraver la taille de l'ischémie par nécrose du tissu encore préservé situé à la périphérie de l'infarctus. Si les chiffres à plusieurs mesures successives sont supérieurs à 220 mmHg pour la systolique et 120 mmHg pour la diastolique, il est recommandé de traiter en utilisant la voie intraveineuse afin d'obtenir une réduction progressive des chiffres lésionnels ; toute réduction brutale de la tension artérielle est susceptible d'aggraver l'AIC. En l'absence d'hypotension artérielle, il est conseillé de poursuivre le traitement antihypertenseur que le patient prenait avant son accident soit *per os*, soit par sonde d'alimentation gastrique si l'alimentation orale n'est pas possible.

L'hypotension artérielle est plus rare. Elle peut justifier dans certains cas l'utilisation de macromolécules, voire de médicaments vasopresseurs.

Apports hydroélectrolytiques, glucosés et caloriques

Le bilan hydroélectrolytique doit être équilibré : une déshydratation peut entraîner, par hémoconcentration, une hyperviscosité sanguine ayant un retentissement sur la microcirculation autour de l'infarctus, une hyperhydratation peut favoriser l'œdème perilésionnel. Il est important de maintenir un apport calorique suffisant, toute dénutrition même transitoire étant un facteur favorisant de complications infectieuses et cutanées. L'alimentation sera réalisée par sonde nasogastrique s'il existe des troubles de la déglutition. Cette sonde permet de plus de poursuivre le traitement pris avant l'AIC par le patient (par exemple antihypertenseur, antidiabétique, hypolipémiant, tonicardiaque, antiarythmique, etc.).

Il est recommandé de traiter l'hyperglycémie, qui, nous l'avons vu, est un facteur de mauvais pronostic, même si l'étude récemment publiée GIST-UK n'a pas montré l'effet bénéfique d'un traitement par insuline sur la réduction de mortalité des IC [9]. Aussi, si une voie veineuse est nécessaire, elle repose sur la perfusion de soluté isotonique (sérum salé isotonique), afin d'éviter une hyperglycémie et l'apparition ou l'aggravation d'un œdème cérébral.

Complications infectieuses et fièvre

Les complications infectieuses pulmonaires en rapport avec les troubles de déglutition si fréquents à la phase aiguë doivent être évitées par leur évaluation précoce, par des aspirations pharyngées régulières et par l'alimentation par sonde nasogastrique. Les infections urinaires seront limitées si on évite autant que possible les sondages, en réalisant régulièrement des échographies vésicales ; leur principale indication est la présence de troubles sphinctériens rétentionels.

L'hyperthermie est traitée si la température est supérieure à 37,5 °C, en recherchant bien sûr la cause de la fièvre pour la traiter.

Thromboses veineuses des membres inférieurs

Fréquentes, les thromboses veineuses des membres inférieurs siègent habituellement sur le membre paralysé. On estime qu'environ 10 % des décès à la phase aiguë sont secondaires à une embolie pulmonaire. Elles sont prévenues par une mobilisation passive précoce et par les héparines de bas poids moléculaire à dose prophylactique. Ce traitement n'augmente pas significativement le risque d'hémorragie cérébrale. Il n'existe pas d'indication à mettre en place des bas de contention systématiquement [10]. Les bas de compression intermittente ont également montré leur efficacité [11].

Prévention et traitement des complications neurologiques

Œdème ischémique

Environ 10 à 20 % des patients souffrant d'un infarctus cérébral développent un œdème responsable d'une aggravation de l'état neurologique. L'œdème cérébral atteint son maximum trois à cinq jours après l'infarctus et peut être responsable d'un décès par engagement cérébral (environ {1/3} des décès précoces).

Aucun essai clinique n'a démontré l'efficacité de l'hyperventilation, des corticoïdes à des doses conventionnelles ou élevées, du furosémide, du mannitol ou du glycérol pour réduire l'œdème ischémique et contrôler la pression intracrânienne. Toutefois le mannitol (à des doses maximales de 2 g/kg) est souvent utilisé, par exemple en attendant un acte chirurgical. Une alternative pourrait être l'hypothermie modérée (33 °C à 34 °C) en utilisant des dispositifs de refroidissement externes ou internes. Cette stratégie thérapeutique n'a pas prouvé son efficacité.

L'hémicrâniectomie décompressive dans les infarctus sylviens malins a fait l'objet de 3 essais randomisés en Europe, dont la méta-analyse a été publiée récemment [12]. Quatre-vingt-treize patients âgés de 18 à 65 ans ont été inclus dans cette analyse. L'hémicrâniectomie réalisée dans les 48 premières heures permet d'augmenter le nombre de patients survivants : 78 % survivent *versus* 29 % dans le groupe traité médicalement. Soixante-quinze pour cent des patients du groupe chirurgical ont un score de Rankin ≤ 4 *versus* 24 % dans le groupe médical. Ainsi, avec une hémicrâniectomie, la probabilité de survivre dans des conditions nécessitant l'aide d'autrui, pour marcher et pour les actes de la vie quotidienne, est multipliée par 10 (score de Rankin = 4) et la probabilité de survivre avec un score de Rankin ≤ 3 double (un score de Rankin à 3 correspond à un handicap modéré, nécessitant une aide mais permettant de marcher sans assistance). L'étude sur la qualité de vie des patients survivants et des aidants n'a pas été publiée. La décision de réaliser une hémicrâniectomie doit donc être discutée au cas par cas avec la famille en expliquant la réduction de mortalité et le risque de dépendance. Ces données ne concernent que des patients âgés de moins de 65 ans.

Le traitement chirurgical est indiqué dans les infarctus cérébelleux œdémateux comprimant le quatrième ventricule et se compliquant d'hydrocéphalie triventriculaire. Le traitement neurochirurgical est urgent : soit hémisphérectomie cérébelleuse, soit pose d'une valve de dérivation externe. Dans les infarctus sylviens malins, certains proposent une hémicrâniectomie.

Crises comitiales

Le traitement anticomitial n'est indiqué qu'en cas de crises cliniques *per os*. En l'absence de crise, il peut se discuter, en cas de volumineuse ischémie supratentorielle, œdémateuse, où toute crise pourrait se compliquer d'un engagement rapidement létal. La nécessité de poursuivre ce traitement doit être réévaluée à la sortie du patient.

Kinésithérapie, orthophonie et ergothérapie

La prévention des attitudes vicieuses doit être réalisée dès la phase aiguë par une prise en charge kinésithérapique. Une mobilisation précoce permet de prévenir les rétractions tendineuses et articulaires. D'autre part, toutes les complications précoces (encombrement bronchopulmonaire, thrombose veineuse, escarres) sont, bien sûr, limitées par un lever précoce avec passage en position assise au lit puis au fauteuil, dès que l'état de vigilance, l'état hémodynamique et le tonus du tronc le permettent.

La rééducation orthophonique permettra de démutiser rapidement les patients, d'éviter la survenue de stéréotypies, de canaliser certaines aphasies fluentes, de rééduquer les syndromes de l'hémisphère mineur.

L'ergothérapie doit également être débutée précocement pour permettre au patient de s'adapter au mieux à ses déficits.

Traitements antithrombotiques

Traitement fibrinolytique

La thrombolyse par le rt-PA (*recombinant tissue-plasminogen activator*) par voie IV est bénéfique lorsqu'elle est administrée dans les 4 heures et demie qui suivent l'installation des premiers signes d'infarctus cérébral. Le bénéfice de la thombolyse IV est maximal dans les premières 30 minutes. Il s'amenuise ensuite pour devenir nul après 4 h 30, en même temps que le risque d'aggravation et de décès augmente [13–15].

Elle s'accompagne d'un risque élevé d'hémorragie en particulier cérébrale. Aussi, la décision de thrombolyse doit donc être prise par un médecin spécialisé en pathologie neurovasculaire après évaluation des contre-indications majeures (sévérité de l'AVC, taille de l'infarctus cérébral en imagerie, antécédents, contrôle de la pression artérielle…). La *thrombectomie* a très récemment montré son efficacité dans 4 essais randomisés, en association avec la thrombolyse IV [16–18]. Cette stratégie combinée dite de *bridging* repose sur l'administration du rt-PA IV aux doses habituelles, qui est suivie par une thrombectomie (avec un dispositif de type *stent retriever*) dans les 6 heures du début de l'AVC, s'il existe une occlusion artérielle de moyen calibre (notamment artère cérébrale moyenne ou tronc basilaire) et si le patient n'a pas récupéré de son déficit neurologique. Les indications de ce type de traitement restent à préciser, tout comme son organisation sur le territoire français.

Le risque des traitements fibrinolytiques et héparinique est la transformation hémorragique de l'ischémie, survenant lors de la reperfusion soit par les vaisseaux collatéraux, soit par l'artère reperméabilisée, de la zone nécrosée dont la barrière hémato-encéphalique est lésée. Les transformations hémorragiques spontanées sont le plus souvent asymptomatiques ; sous traitement anticoagulant ou fibrinolytique, les transformations hémorragiques ont un pronostic sévère avec une mortalité proche de 50 %.

Traitement antiplaquettaire

La méta-analyse des études IST [19] et CAST [20] (portant chacune sur 20 000 patients) et du groupe aspirine de l'étude MAST-Italy [21] (étude testant la streptokinase à la phase aiguë de l'infarctus cérébral) montre une efficacité modeste de l'aspirine prescrite aux doses de 160 et 300 mg/j dans les premières heures de l'infarctus. L'aspirine permet de diminuer significativement le taux de récidives précoces (2,5 % contre 3,2 %), sans augmenter le nombre d'accidents hémorragiques. Ainsi, pour 1 000 patients traités, l'aspirine permet d'éviter 9 décès ou récidives d'AVC non mortels dans les premières semaines et 13 décès ou dépendances durant les premiers mois.

Traitement anticoagulant

L'étude IST n'a pas mis en évidence d'effet bénéfique de doses faibles (5 000 UI 2/j) ou moyennes (12 500 UI 2/j) d'héparine calcique sous-cutanée sur les critères de jugement principaux suivants : décès dans les deux

premières semaines et décès ou dépendance à six mois. La diminution significative du taux de récidives ischémiques précoces était contrebalancée par une augmentation du taux d'accidents hémorragiques [19].

Association héparine-aspirine

L'étude IST suggère que l'association de faibles doses d'héparine calcique (5 000 UI 2/j) et d'aspirine (300 mg/j) pourrait avoir un meilleur rapport bénéfice/risque à court terme sur les récidives et les décès que l'aspirine ou l'héparine seule [19].

Quelle attitude en pratique ?

Dans la fenêtre thérapeutique de 4 h 30 l'administration d'un thrombolytique pour la voie intraveineuse doit être discutée et dans la fenêtre de 6 heures l'indication d'une thrombectomie doit être discutée avec les neuroradiologues interventionnels.

Le traitement antithrombotique que ce soit par aspirine et/ou anticoagulant doit être débuté le plus rapidement possible, en l'absence de traitement thrombolytique, et 24 heures après le traitement thrombolytique (en l'absence de transformation hémorragique). Il vise à éviter les récidives précoces et repose sur l'aspirine (160 à 300 mg/j) associée le plus souvent à une héparine de bas poids moléculaire en prévention de la maladie thromboembolique veineuse. Le traitement anticoagulant à dose hypocoagulante ne se discute que dans les accidents mineurs ou transitoires. Les contre-indications formelles à ce traitement sont l'absence de scanner, l'hypertension artérielle chronique et sévère, les accidents massifs supratentoriels avec troubles de la vigilance et l'existence d'un infarctus étendu sur le scanner. Les indications de l'héparinothérapie à dose hypocoagulante sont (sans qu'aucune étude n'ait apporté la preuve de son efficacité) : les accidents ischémiques évolutifs lorsque l'aggravation est en rapport avec le phénomène thromboembolique (en particulier dans le territoire vertébrobasilaire), les accidents ischémiques transitoires ou mineurs en rapport avec une occlusion ou une sténose serrée d'une artère à distribution cérébrale, les thrombi endoluminaux et les dissections des artères extracrâniennes. On voit donc l'importance des explorations des artères cervico-encéphaliques à la phase aiguë de l'infarctus cérébral (explorations ultrasonores, et/ou angioscanner et/ou angio-IRM), examens qui permettent de détecter ces situations. En ce qui concerne les accidents cardio-emboliques, la date d'introduction du traitement anticoagulant se discute, au cas par cas, en fonction de la cardiopathie, de l'importance de son caractère emboligène et de la sévérité de l'AIC. Dans les arythmies complètes par fibrillation auriculaire, cardiopathie emboligène la plus fréquente, le risque de récidives emboliques précoce est inférieur à 2 % au cours des dix premiers jours. Le traitement anticoagulant sera débuté rapidement en cas d'accidents transitoires ou mineurs ; dans les autres cas, il sera différé de quelques jours.

Neuroprotection

Les progrès concernant la physiopathologie des AIC ont conduit à développer des molécules susceptibles de diminuer à l'échelon cellulaire les conséquences de l'ischémie : inhibiteurs des canaux calciques, antagonistes du NMDA, piégeurs de radicaux libres, antioxydants, molécules antiadhésion des polynucléaires… Aucune de ces molécules n'a, à ce jour, fait la preuve de son efficacité.

Unités neurovasculaires

Diverses études ont démontré que les patients hospitalisés dans les unités neurovasculaires ont non seulement un meilleur pronostic fonctionnel et vital mais aussi une durée d'hospitalisation et un nombre de réhospitalisations significativement réduits. La prise en charge dans ces unités réduit d'un quart la mortalité à trois et douze mois et d'un tiers le risque combiné d'institutionnalisation et de décès. L'efficacité de ces unités s'explique :

- par la compétence du personnel médical et paramédical qui est spécifiquement formé à la prise en charge des AVC ;
- par leur disponibilité 24 heures sur 24 ;
- par la possibilité de réaliser dès l'admission du patient et ce, quelle que soit l'heure, les explorations nécessaires au traitement de l'AVC, à savoir neuro-imagerie (IRM ou à défaut scanner et explorations ultrasonores cervicales et transcrâniennes) ;
- par la surveillance « intensive » des premières heures qui permet de dépister les aggravations, d'en rechercher les mécanismes et de les traiter ;
- par la prévention précoce des complications secondaires et des récidives.

Ces unités permettent également de débuter précocement les rééducations motrice et orthophonique et enfin de diriger à leur sortie les patients vers les centres les plus appropriés pour eux et leur famille. Ces

équipes spécialisées ont défini des organisations efficaces et des réseaux pluridisciplinaires afin d'offrir aux patients des prises en charge adaptées tout au long de l'évolution de leur besoin [22].

Prévention des récidives

Les récidives durant le premier mois sont évaluées à 3 %, puis entre 6 et 14 % durant la première année et entre 20 à 37 % à cinq ans. Au-delà du sixième mois, la plupart des décès sont secondaires à un infarctus du myocarde ce qui témoigne de l'importance et de la sévérité de la maladie vasculaire systémique.

Contrôle des facteurs de risque

Le contrôle des facteurs de risque associe le traitement de l'HTA à distance de l'accident, l'arrêt du tabac et la correction du diabète ou d'une dyslipidémie. La seule exception au contrôle rigoureux de l'HTA concerne les AIC de mécanisme hémodynamique, survenant par exemple lors du passage en orthostatisme, chez des sujets ayant une sténose serrée ou une occlusion d'une artère à destination cérébrale. L'étude PROGRESS a testé l'efficacité et la tolérance du traitement antihypertenseur (périndopril ± indapamide) en prévention secondaire des AIC et des hémorragies cérébrales. Pendant les quatre années de l'étude, la pression artérielle systolique sous traitement a diminué de 9 mmHg et la pression artérielle distolique de 4 mmHg. Cette réduction de la pression artérielle s'est accompagnée d'une réduction significative de 28 % du risque de récidive d'AVC [23]. L'étude SPARCL (*Stroke Prevention by Agressive Reduction of Cholesterol Levels*) a évalué l'efficacité et la tolérance d'une statine en prévention de récidives des AVC chez des patients non coronariens ayant présenté un AVC et ayant un taux de LDL cholestérol compris entre 1 et 1,9 g/L. Dans le groupe traité par atorvastatine 80 mg, on observe une réduction significative du risque de survenue de tous les AVC de 16 % et de 22 % pour les infarctus cérébraux [24]. Chez le diabétique, l'obtention d'un bon équilibre glycémique ne suffit pas et doit être associée au contrôle optimal des facteurs de risque associés, principalement l'HTA, mais aussi le tabac et les hyperlipidémies.

Traitements antithrombotiques

Les antiplaquettaires permettent une réduction relative de 25 % du risque de survenue d'un événement thrombotique (infarctus cérébral, infarctus du myocarde ou décès vasculaire) après un AIC ou un AIT [25]. Plusieurs options sont possibles. L'aspirine a démontré son efficacité quelle que soit la dose, ses effets secondaires sont essentiellement digestifs et les faibles doses (75 mg) améliorent la tolérance, sans diminuer le risque d'hémorragie digestive. Le clopidogrel, une thiénopyridine, a démontré une réduction modeste, mais significative du risque de survenue d'un événement thrombotique de 8,7 % par rapport à l'aspirine [26]. Le bénéfice du clopidogrel est plus important chez les diabétiques et les patients présentant plusieurs localisations de l'athérothrombose. L'association aspirine/clopidogrel a fait l'objet de deux grandes études. L'une (MATCH) a testé l'efficacité et la tolérance de 75 mg de clopidogrel associé à 75 mg d'aspirine, à 75 mg de clopidogrel seul chez des patients ayant eu un AIC ou un AIT et à haut risque vasculaire [27]. L'autre CHARISMA a testé l'association aspirine/clopidogrel puis l'aspirine seule chez des patients à haut risque athérothrombotique [28]. Aucune de ces deux études n'a montré la supériorité de l'association. On ne peut donc recommander actuellement l'association aspirine/clopidogrel. D'autres études sont nécessaires pour savoir si certains sous-groupes de patients sont susceptibles de bénéficier de l'association, tels ceux présentant une sténose athéromateuse intracrânienne ou un athérome aortique. L'association 50 mg d'aspirine et 400 mg de dipyridamole à libération prolongée a démontré son efficacité dans l'étude ESPS 2 ; plus récemment l'étude ESPRIT et une méta-analyse ont confirmé sa supériorité par rapport à l'aspirine seule après une ischémie cérébrale non cardioembolique [29, 30].

Le traitement anticoagulant est utilisé en prévention de récidives d'embolies cérébrales d'origine cardiaque : valvulopathie, myocardiopathie dilatée, insuffisance cardiaque sévère, fibrillation auriculaire… Les anticoagulants ont depuis longtemps fait la preuve de leur efficacité et de leur supériorité par rapport à l'aspirine dans la fibrillation auriculaire (FA) en prévention de récidives d'AIC ou d'AIT, sous réserve de l'obtention d'un INR entre 2 et 3, correspondant au meilleur rapport efficacité sur risque hémorragique [31]. L'étude ACTIVE a montré que les AVK sont également plus efficaces que l'association clopidogrel/aspirine dans la prévention d'événements emboliques liés à une fibrillation auriculaire [32].

Par ailleurs, plusieurs études ont montré récemment l'efficacité et la bonne tolérance de nouveaux anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, et apixaban) dans la situation d'une FA non valvulaire [33–35]. Toutes les études randomisées ont montré une non-infériorité de ces molécules dans la prévention de l'AIC en cas de FA. Elles peuvent être données en première intention ou cas de traitement par AVK mal équilibré.

L'indication des anticoagulants ou de la fermeture du *foramen ovale* perméable (FOP), en prévention de récidives d'AIT ou d'AIC chez les patients présentant un anévrisme du septum interauriculaire et un FOP, n'est pas démontrée à ce jour [36].

Chirurgie des sténoses carotides symptomatiques

Les études NASCET et ECST ont établi les indications de la chirurgie carotide après un AIT ou un AIC selon le degré de sténose. Le bénéfice est manifeste pour les sténoses supérieures à 70 % (90 % pour ECST), plus modeste pour les sténoses comprises entre 50 et 70 % et nul pour les sténoses inférieures à 50 % [37]. Les résultats récents des études sur l'angioplastie carotidienne (EVA 3S et SPACE) n'ont pas permis de montrer la non-infériorité de l'angioplastie par rapport à la chirurgie [38, 39]. Aussi actuellement, le traitement de première intention de la sténose carotidienne reste la chirurgie, l'angioplastie n'est proposée qu'en cas de contre-indication locale (sténose radique, par exemple) ou générale à la chirurgie.

Hémorragies cérébrales (HC)

Une fois la nature hémorragique de l'AVC affirmée par l'IRM ou le scanner, il faut apprécier, comme pour l'accident ischémique, son évolutivité, préciser sa topographie et son étiologie, éléments indispensables à sa prise en charge en urgence. Sont exclus de ce chapitre, les hématomes traumatiques, les infarctus secondairement hémorragiques et les hémorragies sous-arachnoïdiennes.

Préciser l'évolutivité

Si l'installation d'une hémorragie cérébrale est classiquement brutale, une aggravation ou une fluctuation de l'état neurologique est fréquente au cours des premières heures. Le pronostic des HC est sombre : 30 à 50 % de décès et seulement 20 % de patients indépendants à six mois [40]. Il est lié non seulement à la croissance de l'hématome – près de 40 % des patients présentent une augmentation de plus d'un tiers du volume de leur hématome cérébral (HC) dans les 3 premières heures [41] –, mais aussi aux complications survenant à la phase aiguë : complications générales dues à la gravité neurologique de l'AVC et complications neurologiques telles que l'hypertension intracrânienne (HTIC), l'hydrocéphalie aiguë et les crises d'épilepsie.

Préciser la topographie

La topographie de l'hématome est déterminée par l'IRM ou le scanner réalisé en urgence.

Hématomes de topographie profonde

Ce sont les plus fréquents (1 cas sur 2). On distingue différentes formes anatomiques : hématome thalamique, putaminal et capsulaire. De volume très variable, ils peuvent se révéler par un déficit moteur ou sensitif isolé, par des mouvements anormaux (par exemple l'hémiballisme dans les hématomes du corps de Luys) ou par un déficit massif associé à des troubles de la vigilance (par compression des pédoncules cérébraux ou par hypertension intracrânienne importante). Ils s'accompagnent parfois d'une hémorragie ventriculaire. L'étiologie la plus fréquente de ces hématomes est l'hypertension artérielle.

Hématomes de topographie lobaire

Les hématomes de topographie lobaire représentent 30 à 40 % des hémorragies intracérébrales. Ils se manifestent cliniquement par des céphalées, un déficit fonction de la localisation de l'hématome, et parfois des crises comitiales. Les hématomes frontaux se révèlent par une hémiparésie ou une hémiplégie et des troubles du comportement, les hématomes occipitaux par une hémianopsie latérale homonyme, les hématomes pariétaux par des troubles sensitifs d'un hémicorps et un syndrome d'Anton Babinski (hémisphère mineur), les hématomes temporaux par des troubles phasiques (hémisphère dominant). Les hématomes de gros volume s'accompagnent de troubles de la vigilance et d'une hypertension intracrânienne importante. Les étiologies des hématomes lobaires sont dominées chez les sujets jeunes par les malformations vasculaires et chez le sujet âgé par l'angiopathie amyloïde.

Hématomes du tronc cérébral

La symptomatologie est, là aussi, fonction du volume de l'hématome. Les hématomes de gros volume conduisent rapidement au décès dans un tableau de quadriplégie associé à des troubles oculomoteurs et respiratoires. Les hémorragies de plus petit volume se manifestent le plus souvent par des paralysies des

nerfs crâniens (troubles oculomoteurs fréquents) associés à une ataxie et à un déficit moteur ou sensitif. Les étiologies sont essentiellement l'hypertension artérielle et les malformations vasculaires, cavernomes ou télangiectasies.

Hématomes du cervelet

Les hématomes du cervelet se manifestent par des céphalées, des vertiges, des vomissements et une instabilité à la marche parfois associés à des signes de souffrance du tronc cérébral : signes pyramidaux ou paralysie faciale et oculomotrice. Ces hématomes peuvent se compliquer d'une hydrocéphalie. Il s'agit alors d'une urgence chirurgicale. L'étiologie de ces hématomes est le plus souvent l'hypertension artérielle.

Hémorragies intraventriculaires pures

Les hémorragies intraventriculaires pures représentent moins de 5 % de l'ensemble des hémorragies intracérébrales. Elles peuvent se manifester par des céphalées isolées, des troubles de la vigilance ou des anomalies oculomotrices affectant la verticalité. L'étiologie la plus fréquemment retrouvée est une malformation vasculaire.

Préciser l'étiologie

Les étiologies des hémorragies intraparenchymateuses (HIP) sont nombreuses (tableau 257.2). Les malformations vasculaires, l'abus de drogues et les anomalies constitutionnelles de la coagulation sont les étiologies les plus fréquentes chez le jeune, l'HTA, les traitements anticoagulants et l'angiopathie amyloïde représentent la grande majorité des étiologies du sujet âgé.

Tableau 257.2

Étiologies des accidents hémorragiques cérébraux.

Étiologies fréquentes	Étiologies rares
Hypertension artérielle Malformations vasculaires Angiopathie amyloïde Traitement anticoagulant	Anomalies de l'hémostase constitutionnelles Tumeurs cérébrales Thrombophlébites cérébrales Endocardite Collagénose Angiopathie toxique

Hypertension artérielle

L'élévation chronique de l'hypertension artérielle crée des lésions des petites artères associant lipohyalinose et anévrismes de Charcot et Bouchard. Ces lésions touchent de façon préférentielle les artères de 40 à 200 nm de diamètre correspondant aux artères perforantes des artères sylviennes, du tronc basilaire et des artères cérébelleuses supérieures ou antéro-inférieures. Ceci explique la topographie bien particulière des HIP compliquant l'HTA : hématomes profonds des noyaux gris centraux, de la capsule interne, du thalamus, de la protubérance et du cervelet.

Malformation vasculaire

Environ 5 % des HIP sont secondaires à la rupture d'une malformation vasculaire. Chez le sujet jeune, 40 % des HIP sont secondaires à une malformation vasculaire qui doit donc être systématiquement recherchée. La rupture d'un anévrisme artériel provoque un hématome lobaire souvent associé à une hémorragie sous-arachnoïdienne : hématome de topographie frontale pour les anévrismes de l'artère cérébrale antérieure, hématome de la région parasylvienne et temporale antérieure pour les anévrismes de la bifurcation sylvienne. Les malformations artérioveineuses se révèlent en général avant 40 ans par une hémorragie plus souvent lobaire que profonde. Les sièges des hémorragies compliquant les cavernomes sont variés : corticaux, sous-corticaux, supra ou sous-tentoriels voire médullaires. Non visibles sur l'angiographie, ils sont diagnostiqués par l'IRM. Les hémorragies intraventriculaires pures sont le plus souvent d'origine malformative.

Angiopathie amyloïde

L'angiopathie amyloïde cérébrale est une variété d'amylose strictement limitée aux vaisseaux cérébraux, observée en dehors de toute amylose systémique extracérébrale. La protéine amyloïdogène la plus fréquemment en cause est la protéine A4, aussi impliquée dans la pathogénie de la démence de type Alzheimer. Cette angiopathie se manifeste par des hématomes intracérébraux lobaires et récidivants, multifocaux, survenant chez le sujet âgé. Un syndrome démentiel avec leuco-encéphalopathie au scanner lui est fréquemment associé.

Anomalies de l'hémostase

Les traitements antithrombotiques et en particulier les traitements anticoagulants peuvent se compliquer d'HIP de siège volontiers lobaire. La part exacte de l'aspirine et des autres antiplaquettaires dans la survenue des hématomes intracérébraux est mal connue. Les principales anomalies constitutionnelles de la coagulation pouvant favoriser les hématomes intracérébraux sont l'hémophilie, l'hypoprothrombinémie, l'afibrinogénémie, la maladie de Willebrand et la drépanocytose. Parmi les affections acquises, il faut citer les leucémies, les thrombocytopénies secondaires, le purpura thrombocytopénique idiopathique, la maladie de Vaquez, les syndromes d'hyperviscosité (myélome multiple, maladie de Waldenström), l'insuffisance hépatique et les coagulopathies intravasculaires disséminées aiguës.

Angiopathies cérébrales

Au cours des vascularites, les accidents ischémiques cérébraux sont plus fréquents que les accidents hémorragiques. Une angéite sera recherchée essentiellement chez le sujet jeune ayant un hématome lobaire inexpliqué ou associé à des anomalies cliniques et biologiques évocatrices. Différentes drogues peuvent entraîner des hémorragies cérébrales par le biais d'un vasospasme ou d'une angiopathie de mécanisme encore discuté ; ce sont l'héroïne, les amphétamines, la cocaïne, la Talwin-pyribenzamine et le crack. Les décongestionnant des muqueuses nasales contenant de la phénylpropanolamine peuvent également induire des angiopathies cérébrales bénignes et des HIP.

Causes inconnues

Dans 10 à 15 % des cas, l'étiologie de l'hémorragie reste inconnue.

Examens complémentaires

Examens biologiques

Devant toute hémorragie intracérébrale, seront effectués une numération formule sanguine avec numération plaquettaire, un temps de céphaline activée et un taux de prothrombine. Chez le sujet jeune, ces explorations seront complétées par un temps de saignement, un dosage du fibrinogène et des différents facteurs de la coagulation.

Imagerie par résonance magnétique

Elle a sa place dès la phase aiguë grâce notamment aux séquences FLAIR et en écho de gradient, dont l'association permet une bonne sensibilité et spécificité et qui dispense de réaliser un scanner cérébral [42]. Par ailleurs, elle peut montrer des signes en faveur d'une étiologie, tels des vaisseaux de drainages anormaux en cas de malformation artério-veineuse, ou un cavernome sur des séquences en écho de gradient.

Angiographie

À la phase aiguë, la recherche d'une malformation vasculaire est réalisée suivant les cas par angio-RM ou angioscanner ou angiographie conventionnelle,

Traitement

Le traitement des hématomes a pour objectif de minimiser le risque de resaignement, de limiter l'extension et les conséquences de l'hypertension intracrânienne et de diminuer le risque de complications liées à l'état neurologique [40, 43]. Il repose avant tout, comme pour tout AVC, sur une prise en charge spécialisée en unité neurovasculaire, sur une prévention et un traitement des complications. L'efficacité d'un traitement spécifique par le facteur VII n'est pas démontrée et le traitement chirurgical reste limité à certaines indications [40]. La prise en charge des HC sous anticoagulant requiert un traitement spécifique qui sera détaillé. Le traitement de la cause pour les hémorragies secondaires doit bien sûr être envisagé : traitement

d'une éventuelle malformation artérioveineuse ou cavernome, prise en charge d'une pathologie tumorale, etc. Seul le traitement des hémorragies dites primaires sera abordé ici, sachant que la plupart des mesures générales sont également applicables aux HC secondaires.

Mesures générales

La prise en charge des accidents hémorragiques intracérébraux comporte de nombreux points communs avec celle des infarctus cérébraux : assurer la liberté des voies aériennes supérieures, traiter les crises comitiales, prévenir les thromboses veineuses des membres inférieurs, prévenir les complications infectieuses, cutanées, débuter une rééducation kinésithérapique, orthophonique et ergothérapique précoce. Le bénéfice des UNV est démontré pour les hémorragies cérébrales. La réduction intensive de la pression artérielle avec un objectif de TA < 140 mmHg de systolique pourrait être bénéfique et apparaît dans les dernières recommandations européennes (mais avec un faible niveau de recommandation) [43].

Traitement médical spécifique : place du facteur VII

Le facteur VII recombinant activé est un puissant anti-hémostatique déjà utilisé avec succès pour le traitement des hémorragies graves des hémophiles. L'objectif d'un tel traitement est de stopper l'augmentation de volume de l'hématome, qui est un facteur pronostic majeur des HC. La tolérance et l'efficacité du facteur VII administré dans les 4 premières de l'HC ont été évaluées dans deux essais randomisés. Si la première étude de phase II concluait à une efficacité radiologique (critère primaire d'évaluation) et clinique (critère secondaire) les résultats de la deuxième étude de phase III sont négatifs et ne permettent donc pas d'utiliser ce traitement aujourd'hui [44]. Les analyses en sous-groupes sont néanmoins attendues pour préciser l'existence d'une indication de traitement par le facteur VII pour certains patients sélectionnés.

Traitement des HC survenant sous antithrombotiques

La conduite à tenir en cas d'HC sous antithrombotiques doit être évaluée selon le bénéfice potentiel de l'arrêt du traitement, le risque d'accident thrombotique (qui dépend essentiellement de l'indication du traitement et de son type : antiagrégants plaquettaires, AVK, héparines, thrombolytiques). Les premières mesures sont bien sûr le dosage du TCA et de l'INR et une numération formule sanguine, l'arrêt du traitement antithrombotique en cours et l'administration d'antagonistes spécifiques [45].

Pour les patients sous anti-vitamines K, il est proposé d'administrer du plasma frais congelé ou du Kaskadil® (20 U/kg en IVL) et de la vitamine K (10 à 20 mg en IVL). Un contrôle du TP et de l'INR doit être réalisé à la 6e heure avec un objectif de TP > 70 % et INR < 1,5. En cas d'administration de Kaskadil® ou de vitamine K chez des patients porteurs de valve cardiaque, il est recommandé d'introduire un traitement par héparine IV à la seringue électrique avec un objectif de TCA à 1,5 fois le témoin. Par ailleurs, certaines études récentes suggèrent que le facteur VII pourrait être utile pour accélérer la normalisation de la coagulation chez des patients sous AVK (une seule injection) [46]. Ce traitement doit être ensuite complété par une injection de vitamine K, car l'effet du facteur VII ne dure que quelques heures. Enfin il est recommandé d'arrêter dix à quatorze jours les AVK même chez des patients avec valve cardiaque [47].

Pour les patients sous héparine fractionnée ou non, un traitement par sulfate de protamine doit être administré (1 mg pour 100 unités d'héparine ou pour 1 mg d'énoxaparine).

Hématomes pouvant relever de la neurochirurgie

La tolérance des hématomes du cervelet est mauvaise dès qu'ils sont volumineux, du fait de la proximité du tronc cérébral et de l'hydrocéphalie provoquée par la compression du quatrième ventricule. L'aggravation peut être rapide conduisant au décès en quelques heures. Aussi, tout hématome du cervelet nécessite un avis neurochirurgical afin de discuter d'un éventuel geste : traitement de l'hydrocéphalie (par dérivation ventriculaire externe ou ventriculo-cisternostomie endoscopique) et/ou évacuation de l'hématome cérébelleux [40, 43].

En revanche, la chirurgie dans les HC supratentoriels reste très controversée. Les données de la littérature jusqu'à la publication récente de l'étude randomisée STICH étaient discordantes. Ces études concernaient un nombre modeste de patients et étaient relativement inhomogènes en termes d'investigation diagnostique. Une méta-analyse des trois essais randomisés (249 patients) a montré une augmentation de la mortalité et de la dépendance après chirurgie *versus* traitement médical (83 *versus* 70 %) [48]. En revanche, l'étude de Fernandes en 2000 trouvait une diminution, mais non significative de la mortalité dans le groupe chirurgical [49].

L'étude STICH, randomisée, multicentrique a comparé le traitement chirurgical au traitement médical chez 1 033 patients, dans les 72 premières heures [50] L'analyse globale n'a révélé aucune différence de

handicap ni de mortalité entre traitement médical et chirurgical, précoce ou non. En revanche l'analyse en sous-groupe a montré une efficacité du traitement chirurgical chez les patients ayant un HC situé à moins d'1 cm de la surface corticale (p = 0,02). Ce dernier point a été réexaminé par l'étude STICH II dans laquelle il a été montré que chez des patients conscients opérés précocement d'un hématome lobaire sans hémorragie ventriculaire associée, un bénéfice modeste en termes de survie était observé par comparaison au traitement médical seul [51].

Prévention des récidives

Elle repose, comme pour les infarctus cérébraux, sur le traitement des facteurs de risque, notamment de l'HTA et d'une éventuelle malformation vasculaire à l'origine du saignement.

Conclusion

L'AVC est une pathologie fréquente et grave dont la prise en charge thérapeutique a connu de grandes évolutions ces dernières années. La rapidité de prise en charge et sa spécificité sont des facteurs pronostiques majeurs.

À l'exception des patients relevant de techniques réanimatoires, les AVC doivent être hospitalisés en unité neurovasculaire dont le bénéfice a été largement démontré. Ce type d'unité spécialisée réduit en effet d'un tiers la morbimortalité, et ce principalement grâce à la prévention et aux traitements des complications à la phase aiguë. Le traitement spécifique des AIC repose avant tout sur la thrombolyse IV le plus rapidement possible mais la revascularisation artérielle par thrombectomie peut-être indiquée chez certains patients. Cette stratégie thérapeutique est actuellement en pleine évolution et sa place reste à préciser.

Références

[1] The Members of the Lille Stroke Program. Misdiagnoses in 1 250 consecutive patients admitted in an stroke unit. *Cerebrovasc Dis.* 1997;7:284–288.

[2] Muir K.W., Buchan A., von Kummer R., et al. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol.* 2006;5:755–768.

[3] Thomalla G., Cheng B., Ebinger M., et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4 · 5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol.* 2011;10:978–986.

[4] Easton J.D., Saver J.L., Albers G.W., et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke.* 2009;40:2276–2293.

[5] Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol.* 2012;11:906–917.

[6] Recommandations 2008 pour la Prise en Charge des Infarctus Cérébraux et des Accidents Ischémiques Transitoires. Comité Exécutif de « l'European Stroke Organization » (ESO) et Comité de Rédaction de l'ESO : http://www.congrex-switzerland.com/fileadmin/files/2013/eso-stroke/pdf/ESO08_Guidelines_French.pdf

[7] Guideline A. for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2013;44:870–947.

[8] Crozier S., Santoli F., Outin H., et al. AVC graves : pronostic, critères d'admission en réanimation et décisions de limitations et arrêt de traitements. *Rev Neurol.* 2011;167:468–473.

[9] Gray C.S., Hildreth A.J., Sandercock P.A., et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia : the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol.* 2007;6:397–406.

[10] CLOTS Trials Collaboration, Dennis M., Sandercock P.A., et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:1958–1965.

[11] Dennis M., Sandercock P., Reid J., et al. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382:516–524.

[12] Vahedi K., Hofmeijer J., Juettler E., et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery : a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007;6:215–222.
[13] Hacke W., Donnan G., Fieschi C., et al. Association of outcome with early stroke treatment : pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004;363:768–774.
[14] Wahlgren N., Ahmed N., Dávalos A., et al. Thrombolysis with alteplase 3–4 · 5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *The Lancet.* 2008;372:1303–1309.
[15] Wardlaw J.M., Murray V., Berge E., et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379:2364–2372.
[16] Berkhemer O.A., Fransen P.S., Beumer D., et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:11–20.
[17] Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K., et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1019–1030.
[18] Consensus statement on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke – ESO-Karolinska Stroke Update 2014 in collaboration with ESMINT and ESNR. http://2014.strokeupdate.org/consensus-statement-mechanical-thrombectomy-acute-ischemic-stroke
[19] International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19 435 patients with acute ischaemic Stroke. *Lancet.* 1997;349:1569–1581.
[20] Chinese Acute Stroke Trial Collaborative Group. CAST : randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1997;349:1641–1649.
[21] Multicentre Acute Stroke Trial Italy MAST I Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin and combinaation of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1995;346:1509–1514.
[22] Woimant F. Faut-il développer les Stroke Units ? *Neurologies.* 1998;1:XIV–XVI.
[23] PROGRESS Collaborative group. Randomized trialof a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033–1041.
[24] Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A., et al. For Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:613–615.
[25] Antithrombotic Trialists'Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71–86 12.
[26] CAPRIE steering committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348:1329–1339.
[27] Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M., et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic Stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH) : randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:331–337.
[28] Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W., et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354:1706–1717 20.
[29] Diener H.C., Cunha L., Forbes C., et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyramidole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996;143:1–13.
[30] ESPRIT Study Group, Halkes P.H., van Gijn J., et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1665–1673.
[31] Howard P.A. Guidelines for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Drugs.* 1999;58:997–1009.
[32] ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators, Connolly S., Pogue J., et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W) : a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1903–1912.
[33] Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–1151.
[34] Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891.
[35] Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992 See comment in PubMed Commons below.

[36] Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale, Furlan A.J., Reisman M., et al. *N Engl J Med.* 2012;366:991–999.
[37] Barnett H.J., Taylor D.W., Eliasziw M., et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1998;339:1415–1422.
[38] EVA 3S Mas J.L., Chatellier G., Beyssen B., et al. EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2006;355:1660–1671.
[39] SPACE Collaborative Group, Ringleb P.A., Allenberg J., et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients : a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2006;3681:239–247.
[40] Morgenstern L.B., Hemphill 3rd J.C., Anderson C., et al. Tamargo RJ; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2010;41(9):2108–2129.
[41] Brott T., Broderick J., Kothari R., et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 1997;28:1–5.
[42] Oppenheim C., Touze E., Hernalsteen D., et al. Comparison of five MR sequences for the detection of acute intracranial hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20(5):388–394.
[43] Steiner T., Al-Shahi Salman R., Beer R., et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2014;9:840–855.
[44] Mayer S.A., Brun N.C., Begtrup K., et al. Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2005;352:777–785.
[45] Masotti L., Di Napoli M., Godoy D.A., et al. The practical management of intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy. *Int J Stroke.* 2011;6:228–240.
[46] Freeman W.D., Brott T.G., Barrett K.M., et al. Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:1495–1500.
[47] Ananthasubramaniam K., Beattie J.N., Rosman H.S., et al. How safely and for how long can warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major hemorrhage ? *Chest.* 2001;119:478–484.
[48] Hankey G.J., Hon C. Surgery for primary intracerebral haemorrhage : is it safe and effective ? A systematic review of case series and randomized trials. *Stroke.* 1997;28:2126–2132.
[49] Rabinstein A.A., Atkinson J.L., Wijdicks E.F. Emergency craniotomy in patients worsening due to expanded cerebral hematoma : to what purpose ? *Neurology.* 2002;58:1367–1372.
[50] Mendelow A.D., Gregson B.A., Fernandes H.M., et al. for the STICH investigators. Early versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH) : a randomised trial. *Lancet.* 2005;365:387–397.
[51] Mendelow A.D., Gregson B.A., Rowan E.N., et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet.* 2013;382:397–408.

CHAPITRE 258

Hémorragies sous-arachnoïdiennes non traumatiques

A.-L. Derelle; R. Tonnelet; C. Barbier; R. Anxionnat; S. Bracard

Introduction

Les hémorragies sous-arachnoïdiennes (HSA) non traumatiques peuvent être séparées en deux entités en fonction de leur topographie, avec des étiologies, une prise en charge et un pronostic différents.

La forme « corticale » est de localisation périphérique, le plus souvent secondaire à une thrombose veineuse corticale, une angiopathie amyloïde, un anévrisme mycotique, une artérite de type toxique (cocaïne), des troubles de la coagulation…

Dans les HSA de type « cisternal », les plus fréquentes, la rupture d'anévrisme est la première étiologie à évoquer.

Nous nous intéresserons ici uniquement aux HSA non traumatiques de type « cisternal ».

Épidémiologie, facteurs de risque et pronostic

Ces HSA sont des pathologies fréquentes et graves dont la première étiologie est la rupture d'anévrisme intracrânien.

L'incidence est d'environ 6 pour 100 000 habitants par an [1].

Le risque est multiplié par 1,6 chez la femme, et par 2,1 dans la population noire [2]. En Finlande et au Japon, les incidences sont bien plus importantes que dans les autres pays du monde (entre 22 et 23/100 000 hab./an) [3, 4].

La prédisposition familiale [5] est importante, et le risque d'avoir un anévrisme est significatif lorsque dans une famille, deux membres au premier degré en sont porteurs.

La pathologie héréditaire la plus fréquemment retrouvée est la polykystose rénale autosomique dominante, même si elle ne représente que 2 % des HSA [6]. La maladie d'Ehlers-Danlos de type IV, la neurofibromatose de type 1 et le syndrome de Marfan sont les autres pathologies héréditaires associées.

Parmi les facteurs de risque modifiables, le tabagisme, l'HTA et la consommation d'alcool excessive sont identifiés, avec un *odds ratio* de 2 à 3 [3].

Malgré les progrès médicaux, le pronostic reste grave. La mortalité est supérieure à 30 %, la dépendance concerne environ {1/3} des patients et chez ceux ayant une évolution favorable, tous ne récupèrent pas leur qualité de vie antérieure après un an [4].

Symptomatologie clinique

L'HSA se présente le plus fréquemment par une céphalée brutale en « coup de tonnerre », pouvant être associée à des signes focaux : un déficit focal ou une crise convulsive (le plus souvent à cause d'un hématome associé), une atteinte du III intrinsèque et extrinsèque lorsqu'elle est secondaire à la rupture d'un anévrisme de l'artère communicante postérieure homolatérale, des signes méningés (raideur de nuque, nausées, vomissements), d'hypertension intracrânienne (HTIC) (paralysie du VI), voire un coma dans les hémorragies les plus graves.

L'évaluation clinique se fait sur la base d'échelles internationales. L'échelle de Hunt et Hess [7] n'est plus guère utilisée. L'échelle de la World Federation of Neurological Surgeons (tableau 258.1) [8], la plus utilisée, comporte 5 grades reliés à l'échelle de coma de Glasgow.

Tableau 258.1

Classification de la World Federation of Neurological Surgeons (WFNS)

Grade	Score de Glasgow	Déficit moteur
I	15	Absent
II	13 – 14	Absent
III	13 – 14	Présent
IV	7 – 12	Présent ou absent
V	3 – 6	Présent ou absent

Même avec les évolutions récentes de la prise en charge, cette échelle a un intérêt pronostique avec une corrélation directe entre le grade clinique initial et la qualité de l'évolution ultérieure. Les patients WFNS I et II ont une évolution défavorable respectivement dans 14,8 et 29,4 % des cas ; ce pourcentage est supérieur à 50 % pour les patients WFNS III et IV [9] et à 70 % pour les grades V [10].

Cette symptomatologie, dont l'évaluation précise permet d'avoir un bon indice pronostique, constitue une véritable urgence et requiert des mesures diagnostiques et thérapeutiques appropriées, immédiatement suivies d'un transfert en milieu spécialisé comportant des moyens en neurochirurgie et neuroradiologie interventionnelle, afin d'occlure au plus vite l'anévrisme et de traiter les conséquences de l'HSA sur le cerveau.

Diagnostic positif et étiologique de l'HSA

Scanner cérébral sans injection et angioscanner artériel intracrânien

Le scanner cérébral sans injection (Figure 258.1) est l'examen de première ligne et doit être réalisé dès que le diagnostic est cliniquement évoqué. En effet, si le scanner est réalisé au cours des premières 24 heures, l'hyperdensité caractéristique de l'HSA est visible dans plus de 90 à 95 % des cas [11]. La sensibilité du diagnostic scanographique diminue ensuite après le premier jour. L'intensité de l'HSA est habituellement évaluée en 4 grades selon la classification de Fisher [12]. Il existe d'autres classifications, comme la classification de Fisher modifiée (dans laquelle l'inondation intraventriculaire rentre dans des sous-groupes), la classification de Hijdra [13] (des points sont attribués en fonction de la quantité de sang dans les principales citernes) ou la mesure directe de la quantité de sang, plutôt utilisées dans les études cliniques.

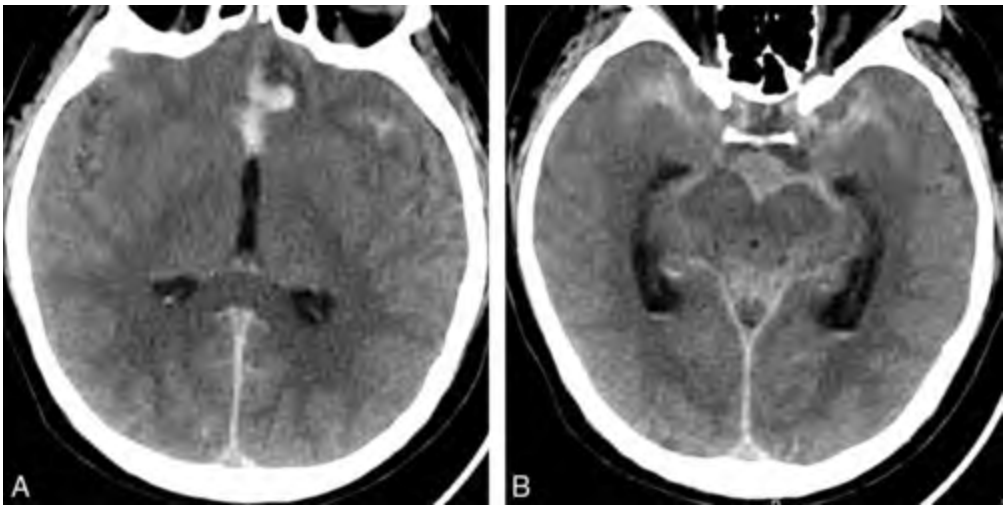


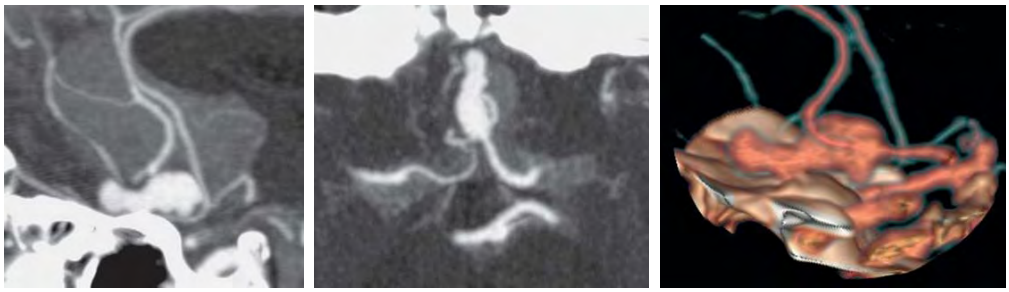
FIGURE 258.1 **Homme de 47 ans amené par le SAMU suite à un malaise, GCS 7 (WFNS 4).**
Le scanner cérébral initial sans injection montre une hémorragie sous arachnoïdienne sus et sous-tentorielle, un petit hématome fronto-basal gauche et une inondation intra-ventriculaire sans dilatation associée initialement (Fisher 4).

La valeur topographique de l'HSA est importante et oriente vers un anévrisme voire une dissection artérielle sous-jacente.

Lorsque le scanner s'avère négatif, la ponction lombaire doit être réalisée. Elle est au mieux réalisée 6 à 12 heures après la céphalée et reste positive après 2 semaines de délai [14]. Le LCR apparaît hémorragique, avec une couleur homogène sur 3 tubes recueillis successivement, et des pigments xanthochromiques sont présents.

Le scanner sans injection permet d'identifier des complications associées telles que l'hydrocéphalie aiguë ou l'hématome intraparenchymateux, des signes d'hypertension intracrânienne (effacement des sillons) nécessitant une prise en charge neurochirurgicale urgente ou encore des lésions ischémiques précoces (*cortical spreading* [15]) de pronostic plus grave.

L'angioscanner artériel intracrânien (Figure 258.2) recherche une lésion sous-jacente, principalement un anévrisme situé au niveau du polygone de Willis (85 % des HSA) [16]. Les autres étiologies moins fréquentes sont les dissections, les malformations, les fistules artério-veineuses, voire les artérites. L'angiographie cérébrale reste l'examen de référence.



A

FIGURE 258.2 **Angioscanner artériel intra-crânien.**

L'acquisition au temps artériel, après injection d'un faible volume de produit de contraste iodé hautement concentré poussé par un bolus de sérum physiologique, permet d'obtenir des images d'excellente qualité (seules les artères sont opacifiées) . Un anévrisme situé à la jonction des segments A1 et A2 de l'artère cérébrale antérieure gauche et de l'artère communicante antérieure (a com ant) est identifié.

Cet anévrisme sacciforme présente de multiples irrégularités, et est mesuré à 15 mm de profondeur pour un collet d'environ 5 mm. Cet anévrisme semble techniquement possible à occlure par voie endovasculaire, option retenue après discussion avec les neurochirurgiens.

Les reconstructions MIP (a. oblique inférieur et b. sagittal) et en volume rendering (c.) nous permettent de comprendre la forme et la taille précise, les possibilités et difficultés potentielles thérapeutiques en rapport.

Les évolutions techniques actuelles permettent, avec une injection faible de produit de contraste iodé hautement concentré, d'avoir une excellente sensibilité et spécificité dans l'identification de la lésion responsable, même si l'angiographie reste l'exploration de référence [17]. En cas d'HTIC, une acquisition plus tardive pourra être réalisée.

Dans 5 % des cas, il s'agit d'une HSA de topographie périmésencéphalique. Dans cette localisation, les hémorragies sous-arachnoïdiennes constituent une entité particulière. Considérées comme étant d'origine veineuse, elles sont de faible abondance, strictement limitées à l'espace périmésencéphalique et se caractérisent par un bon état clinique à l'entrée, l'absence d'étiologie à l'angioscanner ou l'angiographie et une bonne évolution clinique sans complication ni récidive [18].

IRM cérébrale et ARM

L'IRM est encore peu utilisée pour diagnostiquer l'HSA, malgré des séquences performantes comme la séquence FLAIR [19]. Elle peut être une alternative intéressante si le scanner est négatif et la ponction lombaire délicate (PL difficile ou pour des patients sous anticoagulants). Cette séquence permet de visualiser des signes d'HSA dans des délais plus longs comparativement au TDM [20].

Les principaux diagnostics différentiels des hypersignaux FLAIR dans les espaces sous-arachnoïdiens sont la méningite et les artefacts en rapport avec l'oxygénation des patients pendant l'IRM.

La séquence T2* a une moins bonne sensibilité que le FLAIR en phase aiguë de l'HSA.

La séquence d'angio-IRM non injectée 3D TOF présente une bonne résolution spatiale notamment en 3 T, mais inférieure à celle de l'angioscanner. De plus, cette séquence pondérée T1 peut être perturbée par le signal de l'HSA.

Les séquences d'ARM dynamiques sont intéressantes pour le diagnostic et pour apprécier la morphologie et l'architecture des MAV et FAV, la séquence 3DT1, avec injection, complète l'exploration des MAV.

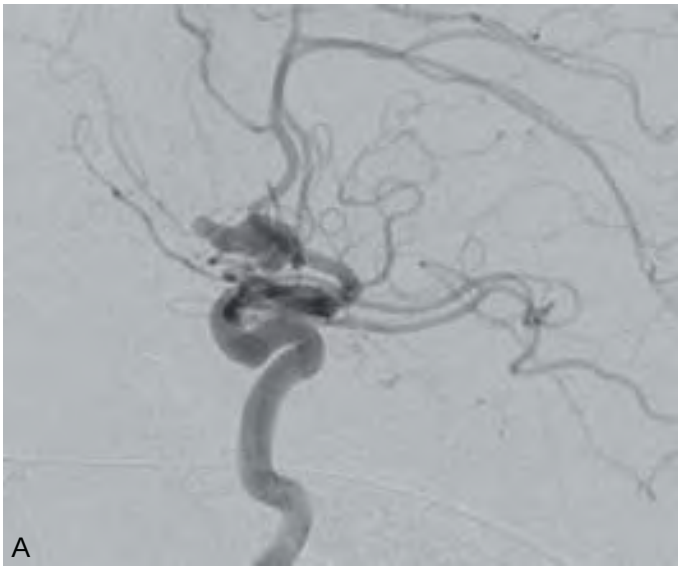
IRM médullaire

L'IRM médullaire doit être envisagée si les explorations cérébrales sont négatives. De rares anévrismes des artères spinales [21], des dissections anévrismales, des MAV ou FAV, voire des cavernomes ou plus rarement des tumeurs médullaires sont à l'origine d'une HSA. Des séquences conventionnelles, sans et avec injection, voire avec des séquences ARM dynamiques 4D peuvent être utiles. Une angiographie médullaire complétera l'exploration.

Angiographie cérébrale, le *gold standard*

L'angiographie cérébrale (Figure 258.3) reste l'examen de référence pour rechercher une lésion vasculaire responsable de l'HSA. Le cathétérisme sélectif des 4 axes (artères carotides internes et vertébrales), voire

des 6 axes (+ artères carotidiennes externes) explore l'ensemble des vaisseaux cérébraux. Cet examen peut se centrer sur un axe, si l'anévrisme a été clairement identifié sur l'angioscanner et si sa localisation concorde avec la répartition de l'HSA, afin de l'occlure par voie endovasculaire.


A


A2 G
Statif désactivé
A1 G
A2 D
B

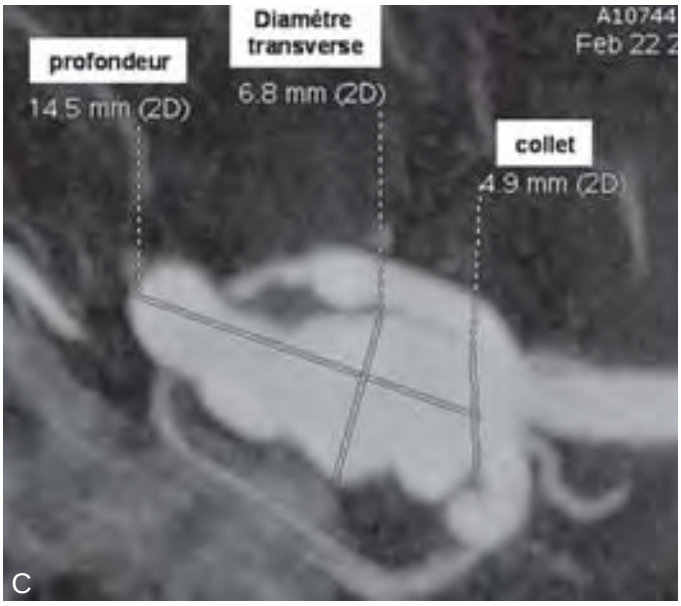

Diamètre transverse
profondeur
14.5 mm (2D)
6.8 mm (2D)
collet
4.9 mm (2D)
C

FIGURE 258.3 Angiographie cérébrale.

A : acquisition de profil 2D par cathétérisme de l'artère carotide interne gauche ACI G.
B : acquisition 3D et reconstructions obliques en *volume rendering* correspondant à l'incidence de travail dégageant le collet et les branches de division à respecter.
C : reformation MIP de l'acquisition 3D nous permettant de prendre les mesures de cet anévrisme sacciforme implanté à la jonction A1, A2 G et A com ant, l'extrémité de l'anévrisme, très irrégulier, correspondant vraisemblablement à la zone de rupture.

Les acquisitions 2D et 3D permettent de donner la localisation, la taille (profondeur, collet), la morphologie (identification d'une zone de rupture au sein de l'anévrisme) et ses rapports avec les artères adjacentes. Ces différentes données guident le choix du type de traitement. L'acquisition 3D [22] permet de trouver l'incidence de travail du traitement endovasculaire.

Le retard d'opacification dans le cadre d'une HTIC, et les sténoses évocatrices de vasospasme dans les diagnostics tardifs, sont mis en évidence.

Les autres étiologies moins fréquentes telles les MAV, FAV ont une angio-architecture bien étudiée par cet examen.

Les dissections sont des causes rares et graves, parfois difficiles à diagnostiquer : elles nécessitent parfois des explorations angiographiques répétées, des acquisitions multiples 2D en petit champ, et 3D avec des reconstructions multiplanaires.

Réalisée dans ces conditions, l'angiographie va montrer l'anévrisme responsable de l'hémorragie sous-arachnoïdienne dans 75 à 80 % des cas. Dans 10 % des HSA, aucune étiologie n'est retrouvée, une nouvelle angiographie doit être réalisée une semaine plus tard, ce qui permettra alors de découvrir, dans 1 à 2 % des cas, un anévrisme initialement invisible en raison du vasospasme ou d'une thrombose partielle. Si cette exploration est toujours négative, par prudence, une angio-IRM sera programmée trois mois plus tard.

Critères de décision thérapeutique

Angio-architecture de l'anévrisme

L'analyse angio-architecturale précise de l'anévrisme est fondamentale. C'est elle qui va déterminer le type de traitement qui sera appliqué : traitement endovasculaire par des *coils* ou traitement chirurgical par clip(s). Cette analyse est basée sur les reconstructions tridimensionnelles et multiplanaires de l'angioscanner et/ou de l'angiographie.

Cette analyse prend en compte la forme : sacculaire, la plus fréquente ou fusiforme. L'existence d'un collet, c'est-à-dire d'une jonction clairement identifiable entre le vaisseau porteur et l'anévrisme. Le rapport entre le diamètre du collet et le diamètre du sac anévrismal permet de savoir si l'anévrisme est traitable simplement par *coils* (schématiquement si le rapport diamètre du collet sur diamètre du sac anévrismal est inférieur à 1), ou si le traitement endovasculaire risque d'être plus difficile nécessitant un dispositif additionnel comme le stent pour réduire ce collet (rapport supérieur ou égal à 1). La taille de l'anévrisme est un critère fondamental, les anévrismes géants (diamètre supérieur à 20 mm), difficiles pour toutes les techniques, peuvent justifier l'occlusion du vaisseau porteur. La forme de l'anévrisme est elle aussi importante, bien que difficile à systématiser ; les anévrismes plurilobés ne sont pas exceptionnels.

Dans 20 à 25 % des cas, l'angiographie montre plusieurs anévrismes (2, 3, 4, voire plus). L'anévrisme responsable de l'HSA doit être reconnu afin d'être traité en premier. Pour l'identifier, plusieurs éléments sont utilisés : prédominance de l'HSA en regard de l'anévrisme responsable sur le scanner, taille du sac supérieure à 7-10 mm, aspect irrégulier du sac pouvant comporter une hernie correspondant au point de rupture, vasospasme prédominant au niveau de l'anévrisme responsable, etc. Dans certains cas, l'identification peut s'avérer difficile, voire impossible, imposant le traitement de plusieurs anévrismes en urgence.

Vasospasme

Le vasospasme reste une grave complication des HSA [23] ; il est considéré comme la cause principale des complications secondaires. Le plus souvent, le vasospasme débute vers le 3e-4e jour pour atteindre son maximum entre le 5e et le 14e jour ; il va ensuite progressivement diminuer pour disparaître en deux à quatre semaines. Si, au départ, il s'agit d'une modification fonctionnelle, visualisée par le rétrécissement des artères sur l'angioscanner ou l'angiographie, il se produit ensuite un véritable épaississement pariétal. Il est responsable d'un déficit neurologique dans 20 à 35 % des cas, pouvant ensuite entraîner la mort ou des séquelles ischémiques définitives.

Le Doppler transcrânien (Figure 258.4a) qui mesure la vitesse circulatoire [24] est une méthode non invasive qui permet d'apprécier l'intensité mais surtout l'évolution du vasospasme. Il n'y a malheureusement pas de corrélation directe entre le niveau de vitesse circulatoire et le vasospasme. Cependant, dans notre expérience, si les patients qui ont des vitesses circulatoires supérieures à 150 cm/s n'ont pas tous de vasospasme clinique, en revanche, les patients qui ont un déficit neurologique dû au vasospasme ont tous une vitesse circulatoire supérieure à 150 cm/s. Plus que la valeur absolue, c'est l'évolution de cette valeur qui est importante, de telle sorte que le Doppler transcrânien doit être régulièrement répété.

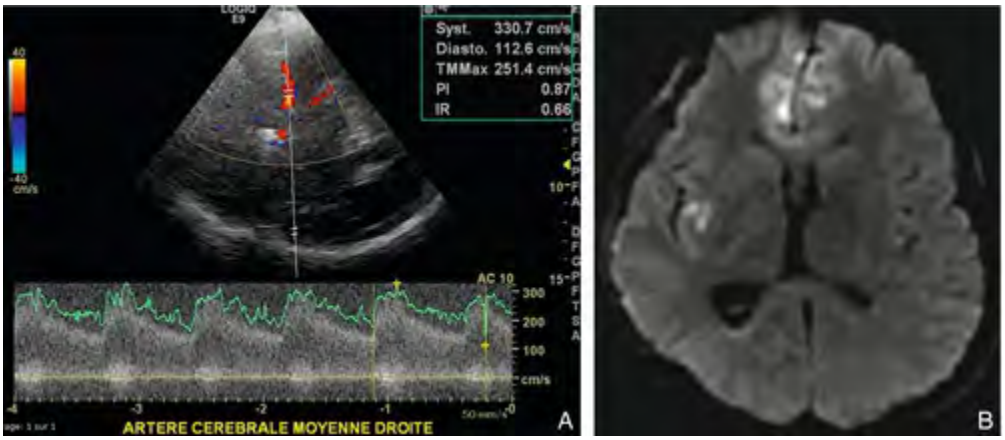


FIGURE 258.4 **Patiente de 48 ans, ayant présenté une hémorragie cérébro-méningée (WFNS 5, Fisher 4), sur rupture d'anévrisme.**

Deux anévrismes mis en évidence ont été traités par voie endovasculaire dans le même temps au niveau du siphon D et de la terminaison carotidienne D.
Une dérivation externe puis une craniectomie de décompression ont été nécessaires dans les suites en raison d'une HTIC. La patiente sédatée en réanimation, a bénéficié de Döpplers trans-crâniens quotidiens. A J8, un vasospasme sévère de ACM D est mis en évidence au Döppler (a) : en M1 D, les vitesses moyennes étaient supérieures à 250 cm/s). Les résultats du Döppler nous incitaient à réaliser une IRM ; la séquence de diffusion montrant des lésions ischémiques récentes sylviennes superficielles droites et cérébrales antérieures bilatérales (b).

De plus, l'exploration topographique reste réduite, le vasospasme distal n'est pas visible, et certains patients, notamment les patients âgés n'ont pas de bonne fenêtre acoustique.

L'angioscanner et le scanner de perfusion [25] donnent des informations objectives sur le vasospasme : localisation et sévérité du rétrécissement, retentissement perfusionnel. Ces examens restent assez irradiants et doivent être réservés aux patients chez qui le Doppler est peu contributif ou chez les patients sédatés à haut risque de vasospasme vers les 8e-10e jours.

L'IRM et l'angio-IRM (Figure 258.4b) ont leur place mais sont parfois plus difficilement accessibles. La séquence de diffusion montre des lésions ischémiques, même de petite taille le plus souvent de topographie jonctionnelle. La séquence 3D TOF précise les zones de sténose et la séquence de perfusion le retentissement hémodynamique.

La sévérité du vasospasme guide le choix de la thérapeutique.

Traitement de l'HSA

Le traitement doit être divisé en deux axes tout à fait distincts même s'ils doivent être envisagés simultanément :

- le traitement de l'hémorragie sous-arachnoïdienne et de ses conséquences ;
- le traitement de la lésion causale, le plus fréquemment de la rupture anévrismale et la prévention d'un resaignement.

Traitement de l'HSA et de ses conséquences

Dilatation ventriculaire et HTIC

L'hydrocéphalie est la complication aiguë la plus fréquente des HSA (20 à 27 % des cas [26]). Elle survient très rapidement après le saignement, le plus souvent secondairement à des HSA massives avec inondation intraventriculaire. Des caillots bloquent la circulation physiologique du LCR dans le système ventriculaire et cisternal. L'hydrocéphalie se traduit par des troubles de la conscience. L'obstruction de l'aqueduc de Sylvius par un petit caillot peut expliquer une hydrocéphalie aiguë pour des HSA de moindre abondance, se traduisant par une dégradation brutale neurologique.

Elle nécessite une prise en charge neurochirurgicale en urgence par mise en place d'une dérivation externe (DE). Il est préférable de la réaliser en urgence, immédiatement avant le traitement endovasculaire, afin d'éviter les risques hémorragiques non négligeables d'une dérivation ventriculaire réalisée chez un patient ayant reçu des anticoagulants voire des antiagrégants, dans les suites du traitement endovasculaire.

Cette DE est fragile et peut être ultérieurement à l'origine d'une infection méningée nécessitant une antibiothérapie adaptée, prolongeant l'hospitalisation et pouvant aggraver le pronostic, lorsqu'une ventriculite s'y associe.

Certains patients peuvent se présenter avec une hydrocéphalie initiale modérée sans hémorragie intraventriculaire importante, et une régression rapide par rétablissement spontanément de leur système de résorption du LCR. À l'inverse, chez les patients plus âgés, et dans les HSA massives, les patients ne peuvent être sevrés de leur DE et requièrent une dérivation ventriculo-péritonéale définitive.

Lorsqu'il y a une hypertension intracrânienne (HTIC), visualisée au scanner (effacement des sillons, signes d'engagement, hématome) et/ou objectivée par une sonde de pression intracrânienne (ou PIC), le patient nécessite une décompression en urgence pouvant aller de l'évacuation d'un hématome à un volet décompressif.

L'HTIC gène le traitement endovasculaire d'un anévrisme : la navigation vasculaire est beaucoup plus difficile, les structures vasculaires sont moins visibles et les risques de la procédure sont très largement majorés avec un bénéfice/occlusion de l'anévrisme moindre. En cas d'HTIC, l'anévrisme est le plus souvent traité dans le même temps que la décompression par le neurochirurgien. Si le traitement de celui-ci s'avère complexe, et pour des valeurs de PIC « acceptables », un traitement médical de l'HTIC peut permettre un traitement endovasculaire dont le but est de sécuriser l'anévrisme avant d'envisager une chirurgie de décompression.

Traitement du vasospasme

Le vasospasme est la complication secondaire la plus fréquente et la plus grave [27]. Elle correspond à un épaississement pariétal artériel survenant en moyenne entre le 3^{e} et le 21^{e} jour avec un pic entre J8 et J10. Il est d'autant plus sévère dans les HSA massives, chez les femmes et les fumeurs. Un traitement par nimodipine [28] *per os* ou IV est systématiquement instauré pendant les 21 jours qui suivent l'HSA pour prévenir des formes sévères. Une bonne tension artérielle doit être conservée pour lutter contre l'hypoperfusion, dès que l'anévrisme est sécurisé (les traitements antihypertenseurs sont généralement suspendus pendant cette période).

Cette complication potentiellement grave nécessite une surveillance rapprochée : clinique si elle est possible, par Doppler transcrânien voire par angioscanner cérébral et scanner de perfusion, ou IRM cérébrale.

Hypertension

La triple H thérapie associant hypertension, hypervolémie et hémodilution est abandonnée. Il demeure que le maintien d'une bonne tension artérielle est nécessaire, et peut requérir un traitement par amines vasopressives d'autant plus que la nimodipine efficace sur la relaxation des vaisseaux baisse la pression artérielle.

Milrinone

Le traitement par milrinone selon différents protocoles, est une thérapeutique très prometteuse [29]. Elle peut être instillée *in situ* puis en IVSE dans les formes sévères symptomatiques. Elle débute par une perfusion intra-artérielle sur l'axe le plus atteint (Figure 258.5), puis se poursuit par une perfusion continue [30]. La prise en charge en réanimation ou aux soins intensifs est nécessaire, d'autant plus que l'ajout d'amines est quasi systématique afin de maintenir un objectif tensionnel assez haut. C'est une alternative efficace et moins agressive à l'angioplastie transluminale.

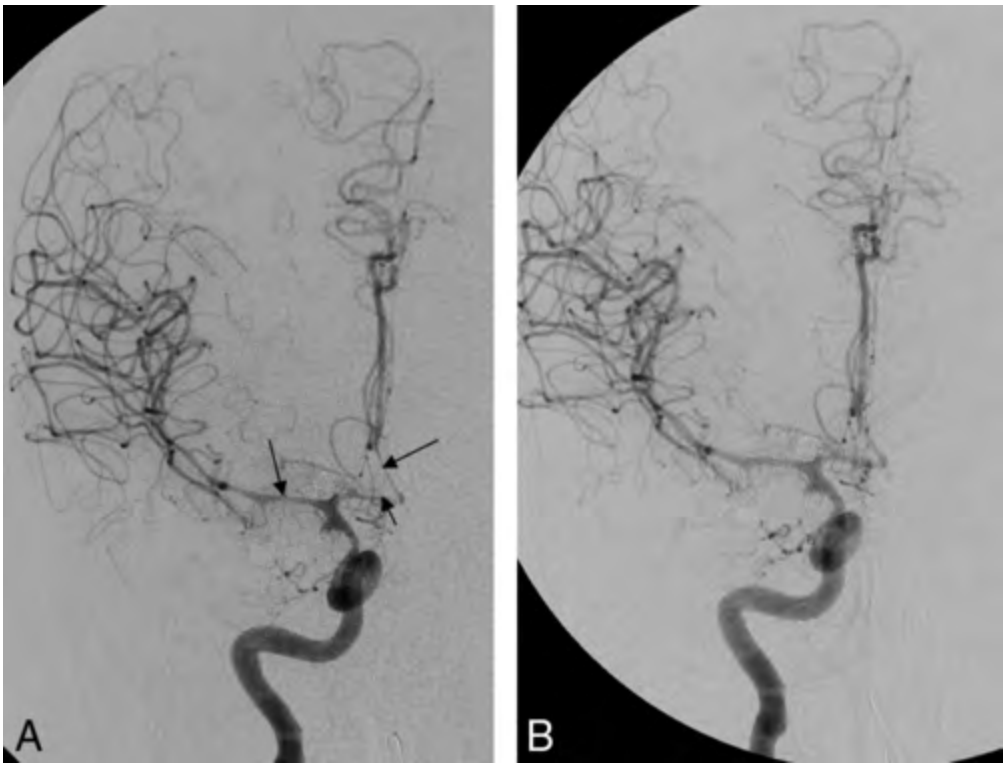


FIGURE 258.5 Angiographie cérébrale confirmant le vasospasme.
La patiente a alors bénéficié d'une angiographie cérébrale confirmant le vasospasme en M1 D et A1–A2 D notamment. Une injection de milrinone in situ dans l'ACI D a été réalisée, puis par voie intra-veineuse pendant 7jours.
A : angiographie de face par cathétérisme de ACI D montrant un rétrécissement des portions M1 de ACM D et A1 et A2 proximal de ACA D (flèches).
B : élargissement de ces segments après 30 min d'infusion in situ de milrinone.

Angioplastie endovasculaire

L'angioplastie endoluminale consiste à dilater prudemment les zones des sténoses les plus marquées par voie endovasculaire [31]. Elle concerne les artères proximales notamment le siphon (C1), le segment M1 de l'artère cérébrale moyenne, le segment A1 de l'artère cérébrale antérieure et le tronc basilaire. L'inflation du ballon doit être très délicate, car le risque de dissection ou de rupture n'est pas négligeable sur ces artères très fragiles. Les dilatations plus distales restent dangereuses. Heureusement, les zones de rétrécissement sont, le plus souvent, proximales.

L'instillation de papavérine *in situ* pendant 15 minutes avant l'angioplastie permet de dilater efficacement mais transitoirement les artères d'aval et d'être moins traumatique lors du passage du ballon.

Cette procédure peut être réalisée sous anesthésie locale si le patient est calme.

Les séries de contrôle postprocédure montrent une réduction des sténoses et une amélioration hémodynamique, et souvent il s'ensuit une amélioration clinique rapide.

Chez les patients ne répondant pas à une prise en charge classique médicale du vasospasme, il est nécessaire d'intervenir très vite. Rosenwasser [32] a ainsi montré une amélioration de ces patients traités par angioplastie dans les 2 heures suivant leur dégradation neurologique.

Traitement étiologique de l'HSA : traitement de l'anévrisme

Le traitement d'un anévrisme rompu est une urgence : le risque de resaignement d'un anévrisme qui vient de se rompre est évalué entre 9 et 17 % [33], selon les études, dans les 24 premières heures, le plus souvent dans les 6 premières heures [33], et le risque cumulé les 2 premières semaines de 9 à 23 % [34–37]. Le resaignement est toujours plus grave que le premier épisode hémorragique induisant un pronostic beaucoup plus sévère : le taux de mortalité reporté est compris entre 50 et 80 % [37–42].

Il peut être neurochirurgical ou endovasculaire [43]. Les progrès en neuroradiologie interventionnelle font de cette technique micro-invasive une intervention de première intention dans de nombreux centres.

Le traitement endovasculaire [44] permet d'occlure par des *coils* (spires de platine) les anévrismes (Figure 258.6). Cette intervention se pratique sous anesthésie générale. Des mesures de radioprotection pour le patient et l'opérateur sont respectées. Par voie d'abord fémorale, on cathétérise l'axe porteur de l'anévrisme et on acquiert des séries de face, de profil et en 3D par injection de produit de contraste iodé. Les reconstructions multiplanaires permettent d'apprécier la taille et la forme de l'anévrisme. Parfois, une zone de fragilité sous forme d'une petite dilatation sur la paroi même de l'anévrisme est repérée : cette zone constitue la probable zone de rupture, elle est fragile et doit être occluse en fin de procédure. Des incidences de travail sont définies à partir des acquisitions 3D, dégageant le collet et les éventuelles branches de divisions qui doivent être respectées.

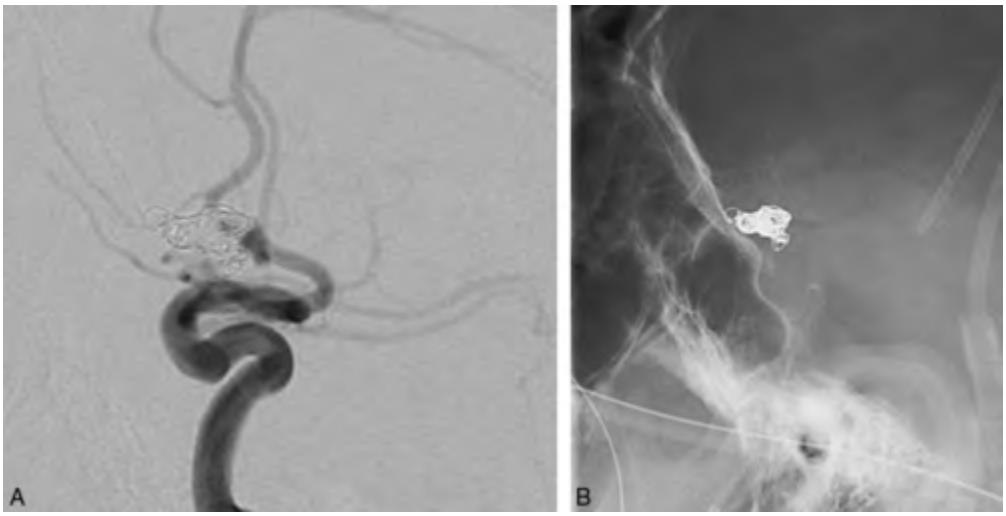


FIGURE 258.6 Angiographie cérébrale, fin de traitement.
a : acquisition de profil par cathétérisme de ACI G montrant une occlusion sub-totale de l'anévrisme.
b : même image non soustraite : coils remplissant l'anévrisme.

Le traitement endovasculaire commence alors, sous couvert d'une héparinothérapie avec un contrôle régulier de l'ACT (*activating clotting time*) per-procédure [45]. En effet, un traitement anticoagulant per-procédure est nécessaire, les risques de formation de caillots par contact avec le matériel endovasculaire étant élevé, d'autant plus que ces patients présentent un état d'hypercoagulabilité. Un vasodilatateur, comme la papavérine ou la nimodipine, peut être utilisé pour améliorer la navigabilité.

Un microcathéter étant placé grâce à un microguide dans le sac anévrismal, des *coils* multiples, de taille et de longueur variables, sont alors positionnés en fonction de la taille et de la forme de l'anévrisme. Des séries angiographiques intermédiaires sont réalisées afin de contrôler le bon positionnement du matériel d'embolisation, la circulation résiduelle intra-anévrismale et l'absence de complications per-procédure (emboles et/ou hémorragie). Des ballons, dits de remodelling, peuvent être utilisés conjointement, dans des anévrismes à large collet, ou présentant des branches adjacentes nécessitant d'être protégées pendant l'occlusion de l'anévrisme. Ce ballon gonflé transitoirement permet de contrôler plus précisément le déploiement des *coils* dans l'anévrisme. En cas de rupture, il est gonflé en attendant l'arrêt du saignement.

Le risque de rupture d'un anévrisme rompu lors du traitement endovasculaire n'est pas négligeable (3,7 % dans l'étude CLARITY [46]), il est surveillé par les paramètres hémodynamiques et les acquisitions angiographiques. Si l'anévrisme se rompt pendant la procédure, il faut antagoniser l'héparine et occlure rapidement l'anévrisme.

Les stents qui permettent de reconstruire la base des anévrismes à large collet sont peu utilisés dans les anévrismes rompus, puisqu'une double anti-agrégation est indispensable afin d'éviter la thrombose de ceux-ci.

La tension artérielle pendant la procédure doit être suffisamment haute pour pouvoir naviguer facilement dans les artères, mais assez basse pour éviter un resaignement tant que l'anévrisme n'est pas sécurisé.

Une fois l'occlusion terminée, des séries de contrôle sont réalisées dans différentes incidences afin de vérifier l'absence de complications notamment de thrombus proximaux, au contact des *coils*, et d'emboles distaux par projection. Dans ce cas, malgré l'hémorragie, des antiagrégants comme l'aspirine peuvent être utilisés.

La neurochirurgie garde une place prépondérante dans les anévrismes associés à des hématomes nécessitant dans le même temps une décompression, une évacuation de l'hématome et un clipping de l'anévrisme. De rares anévrismes, par leur forme notamment, ne sont pas accessibles au traitement endovasculaire et sont donc traités neurochirurgicalement.

Ces patients seront suivis à distance, par angio-IRM et éventuellement angiographie pour les anévrismes embolisés, et par angioscanner et angiographie pour les anévrismes clippés. Une surveillance tensionnelle étroite et le sevrage tabagique sont recommandés.

Traitement étiologique de l'HSA : traitement des autres étiologies

Parmi les autres lésions possibles de l'HSA, la dissection artérielle intracrânienne (dont la forme pseudo-anévrismale) est rare mais grave. Son diagnostic peut être difficile et nécessite des explorations précises et répétées. Le risque de resaignement en l'absence de traitement est très important. Le traitement peut être un véritable challenge où la neurochirurgie a peu de place. Le traitement endovasculaire est à haut risque et consiste soit en l'occlusion par *coils* d'une dissection pseudo-anévrismale, soit en la reconstruction de l'artère sous-jacente par un stent conventionnel, ou par plusieurs stents en *over-lapping* (plusieurs stents se recouvrant) voire par des stents de type *flow-diverter* (à redirection de flux) ; mais ces stents supposent une double anti-agrégation ce qui pose problème en phase hémorragique.

Les autres étiologies, comme les MAV ou FAV bénéficient d'une prise en charge semi-urgente. Les étiologies médullaires sont exceptionnelles et sont prises en charge spécifiquement.

Conclusion

L'évolution clinique sera appréciée à la sortie par le Glasgow Outcome Scale [47]. À trois mois et un an, le score de Rankin évalue mieux le retentissement fonctionnel. Cependant, chez les patients présentant une bonne récupération clinique, les conséquences à long terme, notamment la fatigabilité, les troubles de la mémoire, restent invalidants et ne permettent pas toujours un retour à la qualité de vie antérieure.

Ceci doit nous inciter à inscrire l'hémorragie sous-arachnoïdienne dans les programmes de formation médicale continue et de prendre, en urgence, les mesures nécessaires dès que le diagnostic peut être cliniquement évoqué.

Beaucoup de patients victimes d'HSA décrivent à l'interrogatoire des céphalées inhabituelles précédant la rupture : ces *warning headaches* [48] devraient inciter à rechercher un anévrisme cérébral qui se fragilise.

La gravité de la rupture anévrismale justifie un dépistage systématique des anévrismes non rompus dans un contexte familial (chez les parents au premier degré) ou de pathologie héréditaire associée.

Mais de plus en plus d'anévrismes non rompus sont découverts fortuitement par la multiplication des scanners et des IRM cérébraux. La prise en charge de ces patients, leur information, leur traitement et leur suivi sont effectués par des équipes spécialisées, même s'il est encore difficile d'évaluer avec précision le risque hémorragique de ces anévrismes non rompus (ISUIA) [49].

Remarque : on se reportera avec intérêt à la conférence d'experts publiée dans les *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* en 2005 [50–52] et aux guidelines dans la prise en charge de ces hémorragies cérébro-méningées sur rupture d'anévrisme intracrânien proposée par les sociétés savantes européenne [53] et américaine [54].

Références

[1] Menghini V.V., Brown Jr. R.D., Sicks J.D., et al. Incidence and prevalence of intracranial aneurysms and hemorrhage in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1995. *Neurology.* 1998;51:405–411.

[2] Linn F.H., Rinkel G.J., Algra A., et al. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke.* 1996;27:625–629.

[3] Teunissen L.L., Rinkel G.J., Algra A., et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke.* 1996;27:544–549.

[4] Hop J.W., Rinkel G.J., Algra A., et al. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke.* 1997;28:660–664.

[5] Teasdale G.M., Wardlaw J.M., White P.M., et al. The familial risk of subarachnoid haemorrhage. *Brain.* 2005;128:1677–1685.

[6] Schievink W.I., Parisi J.E., Piepgras D.G. Familial intracranial aneurysms: an autopsy study. *Neurosurgery.* 1997;41:1247–1251 discussion 1251–1242.

[7] Hunt W.E., Hess R.M. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1968;28:14–20.
[8] Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg.* 1988;68:985–986.
[9] van Heuven A.W., Dorhout Mees S.M., Algra A., et al. Validation of a prognostic subarachnoid hemorrhage grading scale derived directly from the Glasgow Coma Scale. *Stroke.* 2008;39:1347–1348.
[10] Wostrack M., Sandow N., Vajkoczy P., et al. Subarachnoid haemorrhage WFNS grade V: is maximal treatment worthwhile? *Acta Neurochir (Wien).* 2013;155:579–586.
[11] Kassell N.F., Torner J.C., Haley Jr. E.C., et al. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg.* 1990;73:18–36.
[12] Fisher C.M., Kistler J.P., Davis J.M. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery.* 1980;6:1–9.
[13] Hijdra A., Van Gijn J., Stefanko S., et al. Delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: clinicoanatomic correlations. *Neurology.* 1986;36:329–333.
[14] Vermeulen M., van Gijn J. The diagnosis of subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53:365–372.
[15] Hubschmann O.R., Kornhauser D. Effect of subarachnoid hemorrhage on the extracellular microenvironment. *J Neurosurg.* 1982;56:216–221.
[16] Velthuis B.K., Rinkel G.J., Ramos L.M., et al. Subarachnoid hemorrhage: aneurysm detection and preoperative evaluation with CT angiography. *Radiology.* 1998;208:423–430.
[17] Millon D., Derelle A.L., Omoumi P., et al. Nontraumatic subarachnoid hemorrhage management: evaluation with reduced iodine volume at CT angiography. *Radiology.* 2012;264:203–209.
[18] van Gijn J., van Dongen K.J., Vermeulen M., et al. Perimesencephalic hemorrhage: a nonaneurysmal and benign form of subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 1985;35:493–497.
[19] Noguchi K., Ogawa T., Inugami A., et al. Acute subarachnoid hemorrhage: MR imaging with fluid-attenuated inversion recovery pulse sequences. *Radiology.* 1995;196:773–777.
[20] Ogawa T., Inugami A., Fujita H., et al. MR diagnosis of subacute and chronic subarachnoid hemorrhage: comparison with CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;165:1257–1262.
[21] Kurita M., Endo M., Kitahara T., et al. Subarachnoid haemorrhage due to a lateral spinal artery aneurysm misdiagnosed as a posterior inferior cerebellar artery aneurysm: case report and literature review. *Acta Neurochir (Wien).* 2009;151:165–169.
[22] Anxionnat R., Bracard S., Ducrocq X., et al. Intracranial aneurysms: clinical value of 3D digital subtraction angiography in the therapeutic decision and endovascular treatment. *Radiology.* 2001;218:799–808.
[23] Kassell N.F., Sasaki T., Colohan A.R., et al. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1985;16:562–572.
[24] Aaslid R., Huber P., Nornes H. Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg.* 1984;60:37–41.
[25] Wintermark M., Ko N.U., Smith W.S., et al. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: utility of perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:26–34.
[26] van Gijn J., Hijdra A., Wijdicks E.F., et al. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1985;63:355–362.
[27] Bracard S., Schmitt E. Vasospasm and delayed consequences. *Interv Neuroradiol.* 2008;14(Suppl 1):17–22.
[28] Pickard J.D., Murray G.D., Illingworth R., et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ.* 1989;298:636–642.
[29] Lannes M., Teitelbaum J., del Pilar Cortes M., et al. Milrinone and homeostasis to treat cerebral vasospasm associated with subarachnoid hemorrhage: the Montreal Neurological Hospital protocol. *Neurocrit Care.* 2012;16:354–362.
[30] Fraticelli A.T., Cholley B.P., Losser M.R., et al. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2008;39:893–898.
[31] Eskridge J.M., McAuliffe W., Song J.K., et al. Balloon angioplasty for the treatment of vasospasm: results of first 50 cases. *Neurosurgery.* 1998;42:510–516 discussion 516–517.
[32] Rosenwasser R.H., Armonda R.A., Thomas J.E., et al. Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm: timing of endovascular options. *Neurosurgery.* 1999;44:975–979 discussion 979–980.

[33] Starke R.M., Connolly Jr. E.S. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2011;15:241–246.
[34] Steiger H.J., Fritschi J., Seiler R.W. Current pattern of in-hospital aneurysmal rebleeds. Analysis of a series treated with individually timed surgery and intravenous nimodipine. *Acta Neurochir (Wien).* 1994;127:21–26.
[35] Roos Y.B., Beenen L.F., Groen R.J., et al. Timing of surgery in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: rebleeding is still the major cause of poor outcome in neurosurgical units that aim at early surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63:490–493.
[36] Kassell N.F., Torner J.C. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery.* 1983;13:479–481.
[37] Rosenorn J., Eskesen V., Schmidt K., et al. The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1987;67:329–332.
[38] Biller J., Godersky J.C., Adams Jr. H.P. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1988;19:1300–1305.
[39] Locksley H.B. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1966;25:321–368.
[40] Fujii Y., Takeuchi S., Sasaki O., et al. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1996;84:35–42.
[41] Juvela S. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. *Surg Neurol.* 1989;32:323–326.
[42] Hijdra A., Vermeulen M., van Gijn J., et al. Rerupture of intracranial aneurysms: a clinicoanatomic study. *J Neurosurg.* 1987;67:29–33.
[43] Proust F., Dufour H., Lejeune J.P., et al. Severe subarachnoid haemorrhage: treatment of rebleeding and of an intracerebral haematoma. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005;24:756–760.
[44] Bracard S., Barbier C., Derelle A.L., et al. Endovascular treatment of aneurisms: pre, intra and post operative management. *Eur J Radiol.* 2013;82:1633–1637.
[45] Kubalek R., Berlis A., Schwab M., et al. Activated clotting time or activated partial thromboplastin time as the method of choice for patients undergoing neuroradiological intervention. *Neuroradiology.* 2003;45:325–327.
[46] Pierot L., Cognard C., Anxionnat R., et al. Ruptured intracranial aneurysms: factors affecting the rate and outcome of endovascular treatment complications in a series of 782 patients (CLARITY study). *Radiology.* 2010;256:916–923.
[47] Jennett B., Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet.* 1975;1:480–484.
[48] Ostergaard J.R. Headache as a warning symptom of impending aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cephalalgia.* 1991;11:53–55.
[49] Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N Engl J Med.* 1998;339:1725–1733.
[50] Dufour H., Bonafé A., Bruder N., et al. Diagnosis in general hospital and immediate care of patients suffering from severe subarachnoid haemorrhage. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005;24(7):715–720.
[51] Proust F., Ter Minassian A., Hans P., et al. Treatment of intracranial hypertension in patients suffering from severe subarachnoid haemorrhage. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005;24(7):729–733.
[52] Puybasset L., Beydon L., Dufour H., et al. Severe subarachnoid haemorrhage: patient follow-up (biology, local metabolic measurements. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005;24(7):787–790.
[53] Steiner T., Juvela S., Unterberg A., et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35:93–112.
[54] Bederson J.B., Connolly Jr. E.S., Batjer H.H., et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke.* 2009;40:994–1025.

CHAPITRE 259

Hypertension intracrânienne en milieu non neurochirurgical

S. Silva; T. Geeraerts

Introduction

Si l'hypertension intracrânienne (HTIC) est fréquente en réanimation neurochirurgicale, elle est loin d'être exceptionnelle en milieu non spécialisé (ne disposant pas d'un neurochirurgien 24 heures/24 et d'une neuroréanimation) [1]. De nombreuses pathologies « médicales » peuvent conduire les patients en réanimation et s'accompagner d'une modification du volume et de la compliance des éléments viscoélastiques intracrâniens (*i.e.* parenchyme cérébral, liquide cérébrospinal, volume sanguin cérébral) et être à l'origine d'une HTIC. De même, de très nombreux traumatismes crâniens modérés et un pourcentage important (environ 30 %) des traumatisés crâniens graves sont pris en charge dans des réanimations n'ayant pas accès à un monitorage continu de la pression intracrânienne [2]. Une proportion non négligeable de ces patients peut s'aggraver sur le plan neurologique et nécessiter des traitements spécifiques. L'objectif principal du réanimateur doit alors être de dépister ces patients à risque et d'éviter l'évolution vers l'ischémie cérébrale secondaire.

Étiologies

L'HTIC est le reflet de l'altération de la compliance cérébrale en relation avec la présence d'un œdème cérébral, des lésions cérébrales focales, d'hydrocéphalie ou d'une modification du retour veineux intracrânien [3] (fig. 259.1). Même si l'atteinte neurologique n'est pas toujours au premier plan, un œdème cérébral important accompagne un grand nombre de pathologies pouvant conduire les malades dans des réanimations non neurochirurgicales (tableau 259.1). À titre d'exemple, nous en détaillerons quelques-unes.

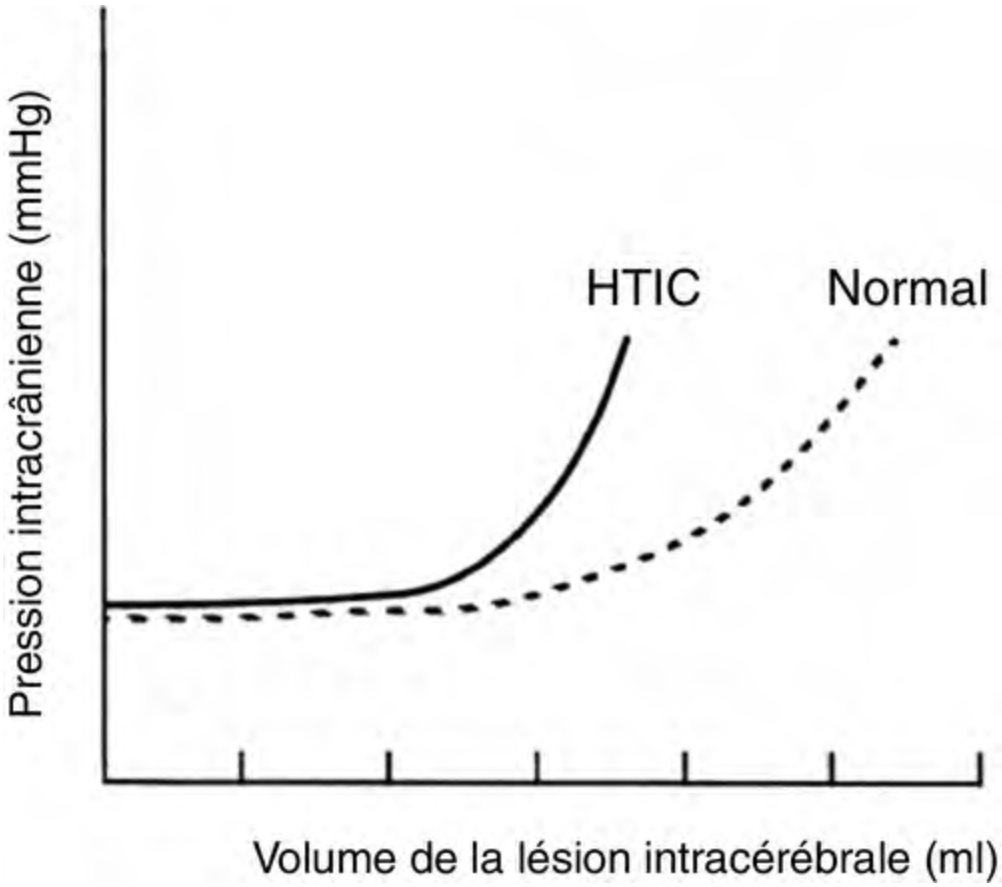


FIG. 259.1 **Courbe de compliance cérébrale, d'après Langfitt [3].**

En cas de lésion focale la compliance cérébrale diminue, et toute augmentation supplémentaire du volume intracrânien sera à l'origine d'une augmentation rapide et importante de la pression intracrânienne.

Tableau 259.1

Principales causes d'hypertension intracrânienne.

Pathologies	Commentaires
Traumatisme crânien	
Hémorragie sous-arachnoïdienne	Habituellement en milieu neurochirurgical
Hydrocéphalie aiguë	
Thrombophlébite cérébrale	
Hémorragie intracérébrale spontanée	Souvent en milieu non neurochirurgical
AVC ischémique	
HTIC « idiopathique »	
Œdème cérébral post-arrêt cardiaque	
Syndrome de Reye	
Méningite bactérienne ou virale	
Neuropaludisme	Quasiment toujours en milieu non neurochirurgical
Cryptococcose neuroméningée	
Encéphalopathie hépatique	
Hyperthermie maligne	
Coma métabolique acidocétosique	
Éclampsie	

AVC = accident vasculaire cérébral.

L'encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique peut conduire les patients en réanimation du fait d'un coma associé à une défaillance hépatique. Elle survient en cas d'insuffisance hépatique aiguë ou chronique comme la cirrhose avec hypertension portale. L'œdème cérébral est une complication fréquente de l'hépatite fulminante (environ 40 % des patients) [4, 5]. Un œdème intracellulaire principalement astrocytaire est décrit lors de l'encéphalopathie hépatique [6]. L'hyperammoniémie en est la principale cause. L'ammonium non métabolisé par le foie défaillant est en effet recyclé par les astrocytes en glutamine qui est une substance osmotiquement active [7]. L'eau est attirée vers le secteur intracellulaire astrocytaire et entraîne un œdème cérébral. Par ailleurs, il existe une altération de l'autorégulation du débit sanguin cérébral avec une augmentation du débit sanguin cérébral non associée à une augmentation de la consommation en oxygène (profil hyperhémique) pouvant contribuer à majorer l'hypertension intracrânienne [8]. L'œdème cérébral peut conduire à une HTIC et à un engagement cérébral responsable du décès du patient avant la transplantation hépatique [9]. Une tomodensitométrie cérébrale est préconisée lors d'aggravation neurologique chez ces patients, plutôt pour dépister un éventuel saignement que pour retrouver des signes scannographiques d'HTIC qui restent difficiles à identifier et sont peu spécifiques.

La mise en place d'un monitorage invasif de la pression intracrânienne au cours d'un coma hépatique reste l'objet de controverses [10]. En effet, son bénéfice sur le devenir neurologique n'est pas clairement démontré, et en cas de troubles de l'hémostase, constants par définition dans l'insuffisance hépatique aiguë, les complications hémorragiques cérébrales peuvent survenir dans 10 à 20 % des cas avec des conséquences cliniques potentiellement graves [10, 11].

Les méningites et méningo-encéphalites

Une HTIC avec engagement est la principale cause de décès des enfants présentant une méningite bactérienne [12]. L'œdème cérébral est mixte, intracellulaire et interstitiel avec ouverture de la barrière hémato-encéphalique [13]. Des thromboses veineuses cérébrales sont possibles majorant l'œdème cérébral. Une altération de l'autorégulation cérébrale est également décrite [14].

De même, dans les méningites parasitaires comme le neuropaludisme ou la cryptococcose neuroméningée, une HTIC est fréquente et associée à une mortalité élevée [15, 16]. Des stratégies basées sur le monitorage invasif de la PIC ont montré une efficacité pour améliorer la survie de ces patients [17, 18].

Éclampsie et encéphalopathie hypertensive

L'éclampsie s'accompagne de signes neurologiques pouvant aller jusqu'au coma. Il s'agit d'une leucoencéphalopathie postérieure réversible (comme l'encéphalopathie hypertensive) avec altération du fonctionnement endothélial cérébral, ouverture de la barrière hémato-encéphalique, altération de l'autorégulation et œdème cérébral majoritairement interstitiel [19]. L'HTIC peut y être majeure, aggravée par les convulsions, et conduire à des séquelles neurologiques voire au décès de la patiente.

Œdème cérébral post-arrêt cardiaque

Le syndrome post-ressuscitation s'accompagne d'un œdème cérébral avec risque d'hypertension intracrânienne [20]. Une aggravation secondaire est parfois observée avec œdème cérébral massif et évolution vers la mort encéphalique [21]. Le monitorage invasif de la PIC n'est pas recommandé dans ce contexte [20, 21].

Traumatisé crânien pris en charge en milieu non neurochirurgical

En Europe, une proportion importante (environ 30 %) des patients présentant un traumatisme crânien (TC) grave est prise en charge en dehors des structures spécialisées, ayant un accès limité aux consultations neurochirurgicales et à la mise en place d'un monitorage invasif de la PIC [22]. Le manque de disponibilité de lits d'hospitalisation dans ces structures est probablement la principale explication à cette constatation. Pourtant, on sait aujourd'hui que la prise en charge de ces patients dans des unités spécialisées permet d'améliorer la survie et de diminuer les séquelles neurologiques [23]. Ceci reste vrai même pour les patients ne nécessitant pas d'intervention neurochirurgicale. Malheureusement, la décision de transfert vers les centres neurochirurgicaux dépend bien souvent de l'indication opératoire et de la tomodensitométrie initiale. Or, une tomodensitométrie cérébrale initiale normale ne permet pas d'éliminer une HTIC et une aggravation secondaire est toujours possible [24]. Ainsi, les traumatisés crâniens graves pris en charge en dehors des structures spécialisées présentent un risque non négligeable d'HTIC pouvant passer totalement inaperçue sans monitorage invasif de la pression intracrânienne.

De la même façon, il est important de souligner que tous les traumatismes crâniens modérés hospitalisés pour surveillance sont susceptibles de s'aggraver vers une HTIC morbide si elle est négligée.

Mesure invasive de la pression intracrânienne

L'utilisation d'un monitorage invasif de la PIC dans les comas d'origine non traumatique est décrite de longue date dans la littérature, dans des domaines aussi différents que les encéphalopathies métaboliques [25], septiques [26] ou encore l'agression anoxo-ischémique cérébrale [27]. Néanmoins, des études comparatives randomisées destinées à explorer la pertinence clinique de l'utilisation de ce monitorage invasif dans ces contextes non neurochirurgicaux font largement défaut à ce jour.

À titre d'information, et en espérant souligner des voies de recherche et de développement potentiel à partir de l'utilisation du monitorage de la PIC en réanimation médicale, nous voudrions évoquer quelques points autour de l'utilisation de ce monitorage en réanimation neurochirurgicale. Premièrement, l'association entre augmentation de la PIC et mauvais pronostic neurologique est clairement démontrée depuis les années quatre-vingt dans la traumatologie crânienne [28–30]. Bien qu'il n'existe pas de preuves robustes de l'amélioration du pronostic des patients traumatisés crâniens par ce monitorage [31–33], celui-ci est consensuel dans le cadre des protocoles pour la préservation du débit sanguin cérébral [34]. Récemment, l'analyse mathématique du signal PIC (*i.e.* analyse de courbe de PIC, recherche de corrélation avec d'autres paramètres hémodynamiques), a permis de définir plusieurs indices dérivés destinés à l'estimation continue de la *compliance* et de *l'autorégulation* cérébrales. Parmi ces nouveaux indices développés à ce jour et validés exclusivement chez des patients neurochirurgicaux, nous pouvons souligner les points suivants :

- l'analyse de la courbe de PIC dans le domaine fréquentiel : il s'agit d'un paramètre destiné à la caractérisation de la compliance cérébrale [35]. En effet, l'amplitude (AMP) de la courbe de PIC – dont la fréquence égale la fréquence cardiaque – permet de définir un coefficient de corrélation linéaire nommé RAP. Le RAP décrit la corrélation entre l'amplitude de la courbe de PIC et la valeur moyenne de PIC sur de courtes périodes. Lorsque ces deux paramètres évoluent dans le même sens, le RAP est

positif. Lorsque l'amplitude de la PIC est inversement proportionnelle à la valeur moyenne de la PIC, le RAP se négative ce qui prédit un pronostic défavorable et traduit une diminution majeure de la « réserve de compensation » liée à l'effondrement de la compliance du système viscoélastique intracrânien ;
- le PRx (*pressure reactivity index*) est un indice d'autorégulation reflétant la vasomotricité suite aux variations pulsatiles de la pression artérielle moyenne (PAM) [36]. Il correspond au coefficient de corrélation linéaire entre la PAM et la PIC pendant des intervalles de mesure. Un PRx positif traduit une autorégulation altérée du fait de la variation dans le même sens de la PIC et de la PAM. Un PRx négatif traduit une autorégulation du DSC préservée. Des protocoles thérapeutiques, centrés sur l'optimisation individuelle des niveaux de pression de perfusion cérébrale (PPC) en fonction des valeurs de PRx ont été décrits [37, 38].

Dépistage non invasif de l'hypertension intracrânienne

La mesure continue de la pression intracrânienne par capteur intraventriculaire ou intraparenchymateux est la méthode de référence [39]. Elle seule permet de dépister tous les épisodes d'HTIC. Pour la quasi-totalité des équipes, sa mise en place et sa surveillance imposent la présence d'un neurochirurgien. Les patients à risque d'HTIC pris en charge en dehors des structures neurochirurgicales ne disposent donc quasiment jamais de ce monitorage [40]. Nous allons décrire les moyens alternatifs, actuellement disponibles pour nous permettre de dépister une HTIC dans ces contextes.

Clinique

L'examen clinique reste indispensable pour évaluer l'évolution des patients. L'HTIC s'accompagne d'une somnolence avec obnubilation, céphalées, nausées ou vomissements. Le coma apparaît en cas d'HTIC avec baisse du débit sanguin cérébral et risque d'engagement cérébral dont la traduction clinique tardive sera une mydriase aréactive, uni- puis bilatérale, une décérébration, puis une hypertension artérielle sévère associée à une bradycardie (réflexe de Cushing). Néanmoins, chez les patients sédatés les signes cliniques d'HTIC sont peu sensibles et apparaissent, le plus souvent, tardivement lorsque les lésions ischémiques cérébrales sont malheureusement définitives [40, 41].

L'examen au fond d'œil à la recherche du classique œdème papillaire témoignant d'une HTIC n'est pas satisfaisant, car l'œdème papillaire nécessite plusieurs jours pour se constituer et pour disparaître. De plus, la présence de nombreux faux positifs en fait un examen aujourd'hui totalement désuet pour la recherche d'une HTIC aiguë en réanimation. De même la mesure de la pression intra-oculaire n'est pas une estimation fiable de la PIC [42].

Imagerie cérébrale

De nombreuses publications soulignent les limites de la tomodensitométrie cérébrale pour le dépistage d'une HTIC. Pour les traumatisés crâniens par exemple, l'incidence de l'HTIC est élevée (plus de 50 %) pour les patients ayant un score de Glasgow initial ≤ 8 et un scanner cérébral anormal [43]. Toutefois, la prédiction de l'HTIC reste difficile y compris en examinant les signes scannographiques classiques d'HTIC que sont l'augmentation de la taille des ventricules en cas d'hydrocéphalie, la disparition des sillons corticaux, la présence d'un déplacement sous la faux, ou la dédifférenciation substance blanche/substance grise [44, 45]. Le risque d'HTIC est multiplié par trois en cas de citernes de la base comprimées ou absentes [46]. Néanmoins, une HTIC peut survenir même en cas de scanner jugé normal [47]. En effet, une hydrocéphalie compressive peut s'accompagner d'une taille normale des ventricules en cas d'œdème parenchymateux associé. En conséquence, on ne peut exclure une HTIC avec un scanner normal [48, 49]. *A contrario*, un scanner cérébral d'un sujet jeune peut ressembler à tort à un scanner d'un patient présentant une HTIC. Une surveillance basée sur des scanners répétés sans arguments cliniques apparaît donc non rentable, très consommatrice de temps et dangereuse du fait du transport qu'elle impose au patient [50].

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale contribue à préciser les lésions cérébrales, et permet d'en préciser le pronostic à l'aide des acquisitions fonctionnelle et structurelle. Dans le contexte spécifique du coma post-anoxique, l'utilisation des séquences en IRM de diffusion semble particulièrement prometteuse dans l'évaluation du pronostic de ces patients à la phase aiguë de leur prise en charge [51]. Pour autant, de manière globale, la place de l'IRM dans l'évaluation initiale de la gravité des comas non neurochirurgicaux n'est pas encore validée et nécessite des travaux supplémentaires.

Doppler transcrânien

L'utilisation du DTC a débuté dès les années quatre-vingt [52]. Le mode Doppler pulsé permet d'étudier une zone d'intérêt afin d'enregistrer la vitesse des globules rouges ou vélocité le plus souvent exprimée en cm/s. La vitesse moyenne des globules rouges (Vm) mesurée par le Doppler est un témoin indirect du débit sanguin cérébral. En effet, le débit (Q) est égal au produit de la Vm et de la section (s) du vaisseau étudié (Q = Vm × s). Tous les appareils d'échographie disposant d'une sonde basse fréquence (2 à 4 MHz) peuvent servir à la mesure des flux sanguins dans les artères cérébrales. En utilisant le mode Doppler pulsé, on peut mesurer la vélocité des globules rouges dans certains gros troncs artériels cérébraux de la base du crâne, en amont (carotide interne, tronc basilaire) ou en aval (artères cérébrales antérieures, moyennes ou postérieures) du polygone de Willis. Le flux sylvien (artère cérébrale moyenne ou ACM) est estimé à 50-60 % de la circulation hémisphérique homolatérale [53]. L'écaille de l'os temporal (ou fenêtre temporale) est une zone privilégiée de passage du signal Doppler pour l'ACM. À ce niveau, l'os est relativement fin permettant le passage des ultrasons, et l'artère est particulièrement accessible sur une grande profondeur avec un angle faible (maximum de 30°) entre la sonde et l'artère. L'ACM est donc l'artère la plus souvent étudiée. Pour cela, la sonde est positionnée au niveau de la fenêtre temporale sur une ligne située au-dessus de l'arcade zygomatique allant du tragus en arrière, au bord externe de l'orbite en avant (canthus externe). Cette ligne est divisée en trois fenêtres : antérieure, médiane idéale, car l'angle d'insonation est proche de zéro et postérieure, souvent seule possible chez le sujet âgé. Il est également possible de capter le flux provenant de l'artère cérébrale postérieure en positionnant la sonde au-dessus du pavillon de l'oreille. Certains appareils disposent d'un mode Doppler couleur permettant de visualiser tous les vaisseaux de la zone étudiée : on peut ainsi parfois avoir une vision quasi complète du polygone de Willis.

Le DTC est, avant tout, reconnu comme extrêmement sensible pour la recherche d'une baisse de la pression de perfusion cérébrale [54]. Cet examen est d'une très grande importance pour juger précisément du retentissement hémodynamique d'une pathologie en aidant aux décisions d'orientation ou de chirurgie. Parmi les différents paramètres obtenus par cette technique nous voudrions en souligner deux dans ce contexte :

- *l'index de pulsatilité* : la mesure des vitesses permet le calcul de l'index de pulsatilité (IP) : IP = (Vs − Vd)/Vm. Sa valeur normale chez l'adulte est 1 ± 0,2. L'IP est une valeur indépendante de l'angle d'insonation. Des valeurs faibles de vélocité avec un IP normal signifient simplement un angle d'insonation ouvert et n'ont pas à être considérées comme pathologiques. Dans le cerveau, les résistances distales sont basses (artérioles dilatées) et autorisent le passage des globules rouges même pour des niveaux bas de pression artérielle (comme la pression diastolique) alors que pour le muscle au repos, les résistances distales sont élevées et n'autorisent pas le passage des globules rouges pour cette même pression diastolique. Il faut donc comprendre qu'après l'IP, c'est la vélocité diastolique (Vd) qui est la valeur essentielle pour caractériser le flux obtenu. Le cerveau, comme d'autres organes (foie, rein), fonctionne avec des résistances distales basses. Une augmentation des résistances cérébrales sera donc d'abord figurée par une diminution des vélocités diastoliques et donc une augmentation de l'index de pulsatilité (IP) (fig. 259.2). Une élévation de la pression intracrânienne (PIC) avec baisse de la pression de perfusion cérébrale aura pour première conséquence de modifier le profil de vélocité des gros troncs artériels à destinée cérébrale en le rapprochant de celui retrouvé pour des artères destinées aux muscles au repos, c'est-à-dire un système à hautes résistances. Chez les traumatisés crâniens, l'indice le plus sensible au DTC pour détecter la baisse de PPC est l'index de pulsatilité [55]. Par exemple, une stratégie d'accueil des patients présentant un TC grave (score de Glasgow < 9) centrée sur les résultats du DTC dès l'arrivée, avant tout examen TDM, a été proposée [56]. Au total, les seuils choisis (Vd 1,4) ont permis d'orienter le traitement et d'organiser les examens complémentaires (le plus rapidement possible pour les DTC anormaux, de façon moins urgente pour les DTC normaux) ;

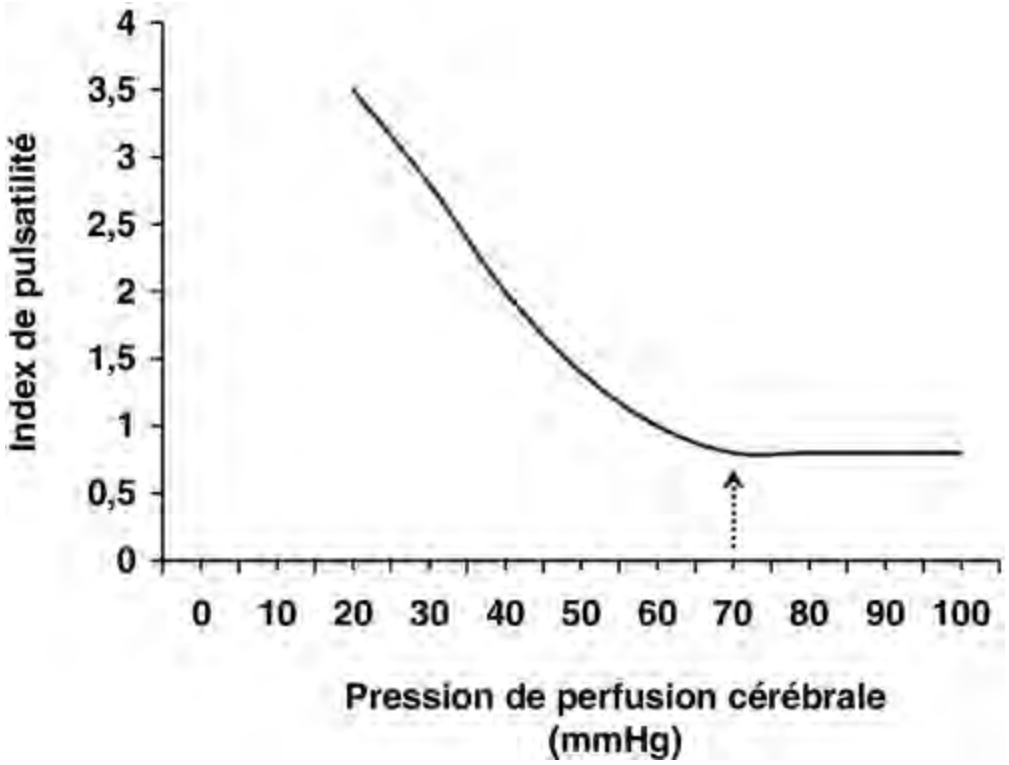


FIG. 259.2 **Relation entre pression de perfusion cérébrale et index de pulsatilité mesuré au Doppler transcrânien, d'après Kirkpatrick [93].**

- *les indices de réactivité vasculaire* : la réactivité vasculaire cérébrale peut être appréhendée au Doppler de différentes manières : statique ou dynamique. L'évaluation statique consiste à mesurer la vitesse dans l'ACM à deux niveaux de pression artérielle lors de l'administration d'un vasopresseur. L'évaluation dynamique consiste à évaluer les variations de vitesse lors d'une épreuve d'hypotension artérielle brutale (méthode des brassards de cuisse). Le test de réponse hyperhémique transitoire (THRT) évalue également la vasoréactivité cérébrale : on mesure de manière continue les vitesses dans l'ACM, avant et après une compression de 10 secondes de l'artère carotidienne (AC) homolatérale. Enfin, la vasoréactivité au CO_2 (mesure des vitesses à deux niveaux de $PaCO_2$) peut être utilisée. La perte de l'autorégulation est un élément de mauvais pronostic chez le traumatisé crânien [40]. Le DTC permet le calcul de deux coefficients de corrélation [57, 58], le Mx et le Mxa. Le Mx est le coefficient de corrélation entre la vélocité moyenne au Doppler et la PPC, le Mxa est le coefficient de corrélation entre la vélocité moyenne au Doppler et la PAM. Leur valeur prédictive du pronostic neurologique et de la mortalité est retrouvée dans deux travaux récents [59, 60]. Il existe deux valeurs seuils de Mx [61], respectivement un seuil à 0,05 en dessous duquel le pronostic est bon, et un seuil à 0,3 au-dessus duquel le pronostic est altéré. L'intervalle entre ces deux seuils correspond à une zone grise faiblement prédictive du pronostic. La valeur prédictive du Mx est supérieure à celle du Mxa [62]. Les autres indices dérivés du signal Doppler sont le *dynamic autoregulation index* (ARI) et le *rate of resistance* (RoR) [63].

Enfin, le DTC a été proposé pour l'aide au diagnostic de mort encéphalique. Quand la PPC est nulle, le DTC offre un signal caractérisé par un flux oscillant (flux systolique antérograde, absence de flux moyen, flux diastolique rétrograde) : cela est synonyme d'arrêt circulatoire cérébral, et non de mort encéphalique. Le DTC présente donc un intérêt lorsque les critères de mort cérébrale ne peuvent être utilisés, comme dans le cas d'une sédation résiduelle [64]. Néanmoins, certaines mesures de neuroréanimation, comme la réalisation d'un volet décompressif, peuvent laisser persister un flux diastolique [65]. Le Doppler est recommandé aux États-Unis comme aide au diagnostic en cas d'examen clinique douteux ou de contre-indication au test d'hypercapnie (hypoxémie le plus souvent) sans remplacer l'examen clinique [66]. Le Doppler doit retrouver un arrêt circulatoire cérébral (vélocité nulle) au niveau des fenêtres temporale et sous-occipitale [66–68] ce qui confirme le diagnostic avec une sensibilité de 91 à 100 % et une spécificité de 97 à 100 %. La spécificité est imparfaite en raison de la possibilité d'absence transitoire de flux dans l'artère cérébrale moyenne et de la persistance de flux dans le tronc basilaire [69]. En résumé, le DTC ne permet pas de confirmer la mort

cérébrale, il ne se substitue pas à l'examen neurologique. Sa place exacte reste imprécise, il pourrait orienter la réalisation d'examen de confirmation comme l'EEG ou l'artériographie cérébrale [70].

Le DTC a certaines limites. Il demande un niveau d'expertise médical (dans sa réalisation et son interprétation) et est opérateur dépendant. De plus, 10 % des patients n'ont pas une fenêtre temporale adéquate pour réaliser un DTC ; le risque d'échec de la méthode n'est pas nul. Enfin, le DTC étudie les gros vaisseaux et ne reflète pas la microcirculation cérébrale. Comme nous l'avons vu, les vitesses mesurées au DTC ne sont pas synonymes de débit, et une vitesse accélérée peut correspondre à un vasospasme ou une hyperhémie. Des vitesses basses, en particulier diastoliques, associées à un index de pulsatilité élevé sont fortement évocatrices de PPC basse, et donc à risque de bas DSC. Le DTC semble donc dans ces conditions intéressant pour dépister les malades à risque ischémique.

Mesure du diamètre des enveloppes du nerf optique

En 1806, Tenon a décrit l'enveloppe du nerf optique et la sclère du globe oculaire comme étant en continuité avec la dure-mère [71]. Ces travaux ont été complétés en 1867 par Luschka, qui montra que l'enveloppe fibreuse du nerf optique était en continuité avec la portion interne de la dure-mère [71]. *In vivo*, le liquide céphalorachidien (LCR) circule dans cet espace de sa portion postérieure vers sa portion antérieure à un débit variable en fonction de facteurs mécaniques, du rythme de production et de réabsorption du LCR, de la pression artérielle, ou de la ventilation [72]. La portion antérieure du nerf optique, ou portion rétrobulbaire, située immédiatement derrière le globe oculaire, est la partie la plus fine et distensible [72], car elle est entourée par la graisse périorbitaire. Une augmentation de pression dans le LCR sera donc transmise autour du nerf optique et entraînera une augmentation du diamètre de l'enveloppe du nerf optique (DENO).

Pour la première fois en 1997, Hansen *et al.* ont montré que les variations de PIC induites par l'injection intrathécale de Ringer lactate® entraînaient des variations du DENO mesurées par échographie [73]. Par la suite, de nombreuses études cliniques conduites chez des enfants transplantés hépatiques [74], chez des traumatisés crâniens sévères [75, 76] ou encore chez des sujets souffrant d'hémorragies méningées [77], ont confirmé le lien étroit entre la PIC et la mesure échographique du DENO. Une étude a montré que les variations de PIC mesurées par un cathéter intraparenchymateux s'accompagnaient de variations du DENO dans le même sens et de manière quasi simultanée [78]. En 2011, deux méta-analyses ont conclu à une bonne corrélation entre la PIC et le DENO [79]. L'excellente corrélation entre la mesure du DENO et la PIC a également été retrouvée lorsque le DENO était mesuré par IRM [80]. Toutes les études cliniques, sauf une, retrouvaient un seuil de DENO entre 5,2 et 5,9 mm pour prédire une PIC > 20 mmHg [81]. Avec un tel seuil, la sensibilité était de 95 % et la spécificité de 79 % [82]. Il est admis que l'échographie est une technique « opérateur dépendant » et même si dans le cas du DENO, la courbe d'apprentissage semble rapide [83], le risque de mesures erronées est important. Une mise en garde a été publiée sur le risque de mesure d'artefacts et donc de valeurs de DENO erronées [84, 85]. L'apprentissage de la technique avec un expert en échographie est préférable, et un nombre minimum de 20 mesures, dont 5 pathologiques, est nécessaire pour obtenir des mesures fiables.

L'aspect échographique normal d'un nerf optique est, du centre vers la périphérie : la pie-mère d'aspect hyperéchogène, l'espace sous-arachnoïdien apparaissant hypo- ou anéchogène et la dure-mère apparaissant hyperéchogène. La graisse périorbitaire entourant la dure-mère est d'aspect hyperéchogène. Le DENO correspond à la distance délimitée par la dure-mère (fig. 259.3). La mesure doit être réalisée de manière bilatérale et selon une procédure standardisée. Le DENO est mesuré, à l'aide d'un curseur électronique, 3 mm derrière le globe oculaire, dans un axe perpendiculaire au nerf optique. Deux mesures doivent être effectuées pour chaque œil : une mesure dans le plan sagittal et une mesure dans le plan longitudinal. Le DENO moyen correspond à la moyenne des quatre valeurs obtenues pour chaque patiente (plans sagittal et longitudinal pour chaque œil).



FIG. 259.3 Aspect échographique du nerf optique.
DENO : diamètre de l'enveloppe du nerf optique.

Traitements de première ligne

Le traitement étiologique est évidemment spécifique et indispensable. Par ailleurs, nous allons développer quelques éléments de réflexion physiopathologique communs à tous les processus d'HTIC aiguës sévères, ayant des conséquences sur la prise en charge de ces patients.

Après une agression cérébrale, l'autorégulation du débit sanguin cérébral peut être altérée et le cerveau est alors plus vulnérable aux agressions secondaires. L'apparition de lésions cérébrales ischémiques secondaires faisant suite aux lésions primaires est favorisée par de nombreux facteurs décrits sous le terme d'agressions cérébrales secondaires [42, 43]. Cette aggravation en cascade conduit à des lésions ischémiques et apoptotiques. Ces lésions secondaires s'ajoutant aux lésions primitives vont aggraver le pronostic vital et fonctionnel de ces patients. Elles peuvent survenir dans les minutes, les heures ou les jours suivant le traumatisme [44]. Ces aggravations peuvent être d'origine intracrânienne, mais également d'origine extracrânienne. On parle alors d'agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS). L'université d'Édimbourg a développé, pour les patients de neuroréanimation, une échelle de gravité permettant de donner des valeurs seuils pour ces différents paramètres (tableau 259.2). La prise en charge

initiale générale de ces patients vise à prévenir l'apparition de ces ACSOS par une prévention stricte de l'hypotension artérielle, les variations de capnie, ou encore de la fièvre par des moyens médicamenteux (paracétamol ou AINS) ou physiques (refroidissement actif). Le positionnement de la tête en rectitude légèrement surélevée de 30° (après avoir vérifié l'absence de lésions rachidiennes en cas de traumatisme) améliore le retour veineux et permet une diminution de la PIC ainsi qu'une prévention des pneumopathies d'inhalation. Le soluté de remplissage de choix chez les patients à risque d'HTIC est le sérum salé isotonique. L'hypoosmolarité plasmatique (osmolarité plasmatique < 280 mOsm/L) doit être prévenue et traitée de façon agressive. Enfin un contrôle strict de la glycémie est nécessaire.

Tableau 259.2

Seuils et durées des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique, d'après l'université d'Édimbourg.

Agressions secondaires	Paramètres	Seuils	Durées
Hypoxémie	SaO_2	≤ 90%	5 min
	PaO_2	≤ 60 mmHg	5 min
Hypotension artérielle	Pression artérielle systolique	≤ 90 mmHg	5 min
	Pression artérielle moyenne	≤ 70 mmHg	5 min
Hypertension artérielle	Pression artérielle systolique	≥ 160 mmHg	5 min
	Pression artérielle moyenne	≥ 110 mmHg	5 min
Hypercapnie	$PaCO_2$	45 mmHg	5 min
Hypocapnie	$PaCO_2$	≤ 22 mmHg	5 min
Fièvre	Température	≥ 38 °C	1 heure

De manière plus spécifique, l'administration de stéroïdes dans le but de diminuer l'œdème intracellulaire n'est pas efficace dans l'AVC ischémique ou hémorragique, l'hémorragie sous-arachnoïdienne ou le TC grave [45, 46]. En cas d'aggravation avec risques d'engagement, on peut administrer en urgence une osmothérapie afin de diminuer la PIC (mannitol 20 %, 1 g/kg, ou sérum salé hypertonique) avant le transfert vers un centre spécialisé pour un traitement spécifique.

Quand faut-il transférer les patients ?

L'attitude idéale serait de pouvoir prendre en charge tous les malades à risque d'HTIC dans des milieux spécialisés. Une attitude raisonnable nous semble être la suivante : si le monitorage continu de la PIC est indiqué, il convient de transférer les patients en centre spécialisé. À l'image de la prise en charge des traumatismes crâniens, on peut retenir les indications suivantes pour le monitorage continu de la PIC [47] :

- patient comateux présentant une pathologie intracrânienne (score de Glasgow ≤ 8) ;
- patient suspect d'HTIC avec un scanner montrant un effet de masse (déviation ligne médiane ou effacement des citernes de la base) ;
- pronostic permettant d'envisager un bénéfice d'une réanimation agressive.

Des études prospectives et randomisées sont indispensables afin d'évaluer la pertinence de l'utilisation d'un monitorage (invasif ou non) de la PIC et des algorithmes thérapeutiques dérivés, dans des contextes pathologiques non neurochirurgicaux.

Conclusion

L'hypertension intracrânienne peut survenir en dehors des pathologies classiquement dites neurochirurgicales. La pire des situations serait de méconnaître ce danger et de faire courir au patient un risque inacceptable d'ischémie cérébrale et de séquelles neurologiques évitables. Le Doppler transcrânien, réalisable sans équipement spécialisé, permet de dépister les patients à risque ischémique cérébral. Cet examen très informatif peut aider à la décision thérapeutique et au transfert pour un éventuel traitement neurochirurgical. Des études prospectives et randomisées sont indispensables afin d'évaluer la place du

monitorage de la PIC dans des contextes non neurochirurgicaux et la pertinence clinique des nouveaux algorithmes thérapeutiques obtenus par cette démarche.

Références

[1] Bhatia A., Gupta A.K. Neuromonitoring in the intensive care unit. I. Intracranial pressure and cerebral blood flow monitoring. *Intensive Care Med.* 2007;33:1263–1271.

[2] Masson F., Thicoipe M., Mokni T., et al. Epidemiology of traumatic comas : A prospective population-based study. *Brain Inj.* 2003;17:279–293.

[3] Langfitt T.W., Kassell N.F., Weinstein J.D. Cerebral Blood Flow with Intracranial Hypertension. *Neurology.* 1965;15:761–773.

[4] Ware A.J., D'Agostino A.N., Combes B. Cerebral edema: a major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology.* 1971;61(6):877–884.

[5] Han M.K., Hyzy R. Advances in critical care management of hepatic failure and insufficiency. *Crit Care Med.* 2006;34(9 Suppl):S225–S231.

[6] Norenberg M.D. Astrocytic-ammonia interactions in hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 1996;16(3):245–253.

[7] Blei A.T. Pathophysiology of brain edema in fulminant hepatic failure, revisited. *Metab Brain Dis.* 2001;16(1-2):85–94.

[8] Strauss G., Hansen B.A., Kirkegaard P., et al. Liver function, cerebral blood flow autoregulation, and hepatic encephalopathy in fulminant hepatic failure. *Hepatology.* 1997;25(4):837–839.

[9] Lidofsky S.D., Bass N.M., Prager M.C., et al. Intracranial pressure monitoring and liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatology.* 1992;16(1):1–7.

[10] Stravitz R.T., Kramer A.H., Davern T., et al. Intensive care of patients with acute liver failure : recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med.* 2007;35(11):2498–2508.

[11] Vaquero J., Fontana R.J., Larson A.M., et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl.* 2005;11(12):1581–1589.

[12] Quagliarello V., Scheld W.M. Bacterial meningitis : pathogenesis, pathophysiology, and progress. *N Engl J Med.* 1992;327(12):864–872.

[13] Tunkel A.R., Wispelwey B., Quagliarello V.J., et al. Pathophysiology of blood-brain barrier alterations during experimental Haemophilus influenzae meningitis. *J Infect Dis.* 1992;165(Suppl 1):S119–S120.

[14] Pedersen M., Brandt C.T., Knudsen G.M., et al. Cerebral blood flow autoregulation in early experimental S. pneumoniae meningitis. *J Appl Physiol.* 2007;102(1):72–78.

[15] Newton C.R., Crawley J., Sowumni A., et al. Intracranial hypertension in Africans with cerebral malaria. *Arch Dis Child.* 1997;76(3):219–226.

[16] Calvo A., Hernandez P., Spagnuolo E., et al. Surgical treatment of intracranial hypertension in encephalic cryptococcosis. *Br J Neurosurg.* 2003;17(5):450–455.

[17] Lindvall P., Ahlm C., Ericsson M., et al. Reducing intracranial pressure may increase survival among patients with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;38(3):384–390.

[18] Baussart B., Cheisson G., Compain M., et al. Multimodal cerebral monitoring and decompressive surgery for the treatment of severe bacterial meningitis with increased intracranial pressure. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50(6):762–765.

[19] Cipolla M.J. Cerebrovascular function in pregnancy and eclampsia. *Hypertension.* 2007;50(1):14–24.

[20] Xiao F. Bench to bedside : brain edema and cerebral resuscitation : the present and future. *Acad Emerg Med.* 2002;9(9):933–946.

[21] Bergman R., Tjan D.H., Adriaanse M.W., et al. Unexpected fatal neurological deterioration after sucessful cardio-pulmonary resuscitation and therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2008;76(1):142–145.

[22] Patel H.C., Bouamra O., Woodford M., et al. Trends in head injury outcome from 1989 to 2003 and the effect of neurosurgical care : an observational study. *Lancet.* 2005;366(9496):1538–1544.

[23] Patel H.C., Menon D.K., Tebbs S., et al. Specialist neurocritical care and outcome from head injury. *Intensive Care Med.* 2002;28(5):547–553.

[24] Bulger E.M., Nathens A.B., Rivara F.P., et al. Management of severe head injury : institutional variations in care and effect on outcome. *Crit Care Med.* 2002;30(8):1870–1876.

[25] Forsyth R.J., Wolny S., Rodrigues B. Routine intracranial pressure monitoring in acute coma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 CD002043.

[26] Helmke K., Burdelski M., Hansen H.C. Detection and monitoring of intracranial pressure dysregulation in liver failure by ultrasound. *Transplantation.* 2000;70:392–395.
[27] Miller J.D., Becker D.P., Ward J.D., et al. Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J Neurosurg.* 1977;47:503–516.
[28] Choi S.C., Muizelaar J.P., Barnes T.Y., et al. Prediction tree for severely head-injured patients. *J Neurosurg.* 1991;75:251–255.
[29] Narayan R.K., Greenberg R.P., Miller J.D., et al. Improved confidence of outcome prediction in severe head injury. À comparative analysis of the clinical examination, multimodality evoked potentials, ct scanning, and intracranial pressure. *J Neurosurg.* 1981;54:751–762.
[30] Balestreri M., Czosnyka M., Hutchinson P., et al. Impact of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on severe disability and mortality after head injury. *Neurocrit Care.* 2006;4:8–13.
[31] Forsyth R.J., Wolny S., Rodrigues B. Routine intracranial pressure monitoring in acute coma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 CD002043.
[32] Narotam P.K., Morrison J.F., Nathoo N. Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury and major trauma: Outcome analysis of a brain tissue oxygen-directed therapy. *J Neurosurg.* 2009;111:672–682.
[33] Helmy A., Vizcaychipi M., Gupta A.K. Traumatic brain injury: Intensive care management. *Br J Anaesth.* 2007;99:32–42.
[34] Bratton S.L., Chestnut R.M., Ghajar J., et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Viii. Intracranial pressure thresholds. *J Neurotrauma.* 2007;24(Suppl 1):S55–S58.
[35] Czosnyka M., Smielewski P., Kirkpatrick P.J., et al. Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke.* 1996;27(10):1829–1834.
[36] Czosnyka M., Smielewski P., Piechnik S., et al. Cerebral Autoregulation following head injury. *J Neurosurg.* 2001;95(5):756–763.
[37] Steiner L.A., Czosnyka M. Should we measure cerebral blood flow in head-injured patients. *Br J Neurosurg.* 2002;16(5):429–439.
[38] Steiner L.A., Czosnyka M., Piechnik S.K., et al. Continous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2002;30(4):733–738.
[39] Steiner L.A., Andrews P.J. Monitoring the injured brain : ICP and CBF. *Br J Anaesth.* 2006;97(1):26–38.
[40] Cremer O.L., van Dijk G.W., van Wensen E., et al. Effect of intracranial pressure monitoring and targeted intensive care on functional outcome after severe head injury. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2207–2213.
[41] Struchen M.A., Hannay H.J., Contant C.F., et al. The relation between acute physiological variables and outcome on the glasgow outcome scale and disability rating scale following severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2001;18:115–125.
[42] Juul N., Morris G.F., Marshall S.B., et al. Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: Influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. The executive committee of the international selfotel trial. *J Neurosurg.* 2000;92:1–6.
[43] Narayan R.K., Greenberg R.P., Miller J.D., et al. Improved confidence of outcome prediction in severe head injury. À comparative analysis of the clinical examination, multimodality evoked potentials, ct scanning, and intracranial pressure. *J Neurosurg.* 1981;54:751–762.
[44] Miller M.T., Pasquale M., Kurek S., et al. Initial head computed tomographic scan characteristics have a linear relationship with initial intracranial pressure after trauma. *J Trauma.* 2004;56(5):967–972.
[45] Hiler M., Czosnyka M., Hutchinson P., et al. Predictive value of initial computerized tomography scan, intracranial pressure, and state of autoregulation in patients with traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2006;104(5):731–737.
[46] Marshall L.F., Marshall S.B., Klauber M.R., et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma.* 1992;9(Suppl 1):S287–S292.
[47] O'Sullivan M.G., Statham P.F., Jones P.A., et al. Role of intracranial pressure monitoring in severely head-injured patients without signs of intracranial hypertension on initial computerized tomography. *J Neurosurg.* 1994;80(1):46–50.
[48] Stein S.C., Spettell C., Young G., et al. Delayed and progressive brain injury in closed-head trauma : radiological demonstration. *Neurosurgery.* 1993;32(1):25–30.
[49] Kaups K.L., Davis J.W., Parks S.N. Routinely repeated computed tomography after blunt head trauma : does it benefit patients? *J Trauma.* 2004;56(3):475–480.
[50] Laureys S., Boly M. The changing spectrum of coma. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008;4(10):544–546.

[51] Luyt C.E., Galanaud D., Perlbarg V., et al. Diffusion tensor imaging to predict long-term outcome after cardiac arrest : a bicentric pilot study. *Anesthesiology.* 2012;117(6):1311–1321.
[52] Czarnik T., Gawda R., Latka D., et al. Noninvasive measurement of intracranial pressure : is it possible? *J Trauma.* 2007;62(1):207–211.
[53] Aaslid R., Markwalder T.M., Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982;57:769–774.
[54] Rutgers D.R., Blankensteijn J.D., van der Grond J. Preoperative mra flow quantification in cea patients : Flow differences between patients who develop cerebral ischemia and patients who do not develop cerebral ischemia during cross-clamping of the carotid artery. *Stroke.* 2000;31:3021–3028.
[55] Czosnyka M., Richards H.K., Whitehouse H.E., et al. Relationship between transcranial doppler-determined pulsatility index and cerebrovascular resistance : An experimental study. *J Neurosurg.* 1996;84:79–84.
[56] Kirkpatrick P.J., Chan K.H. Transcranial Doppler. In: Reilly P., Bullock R., eds. *Head injury.* London: Chapman & Hall; 1997.
[57] Chan K.H., Miller J.D., Dearden N.M. Intracranial blood flow velocity after head injury: Relationship to severity of injury, time, neurological status and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55:787–791.
[58] McQuire J.C., Sutcliffe J.C., Coats T.J. Early changes in middle cerebral artery blood flow velocity after head injury. *J Neurosurg.* 1998;89:526–532.
[59] Trabold F., Meyer P.G., Blanot S., et al. The prognostic value of transcranial Doppler studies in children with moderate and severe head injury. *Intensive Care Med.* 2004;30:108–112.
[60] Jaffres P., Brun J., Declety P., et al. Transcranial Doppler to detect on admission patients at risk for neurological deterioration following mild and moderate brain trauma. *Intensive Care Med.* 2005;31:785–790.
[61] Ract C., Le Moigno S., Bruder N., et al. Transcranial doppler ultrasound goal-directed therapy for the early management of severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2007;33:645–651.
[62] Lang E.W., Lagopoulos J., Griffith J., et al. Noninvasive cerebrovascular autoregulation assessment in traumatic brain injury : Validation and utility. *J Neurotrauma.* 2003;20:69–75.
[63] Sorrentino E., Budohoski K.P., Kasprowicz M., et al. Critical thresholds for transcranial doppler indices of cerebral autoregulation in traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2011;14:188–193.
[64] Panerai R.B. Transcranial doppler for evaluation of cerebral autoregulation. *Clin Auton Res.* 2009;19:197–211.
[65] Lewis P.M., Smielewski P., Pickard J.D., et al. Dynamic cerebral autoregulation : Should intracranial pressure be taken into account? *Acta Neurochir (Wien).* 2007;149:549–555 discussion 555.
[66] Hadani M., Bruk B., Ram Z., et al. Application of transcranial doppler ultrasonography for the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med.* 1999;25:822–828.
[67] Wijdicks E.F., Varelas P.N., Gronseth G.S., et al. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults: Report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology.* 2010;74:1911–1918.
[68] Sloan M.A., Alexandrov A.V., Tegeler C.H., et al. Assessment : Transcranial doppler ultrasonography: Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology.* 2004;62:1468–1481.
[69] White H., Venkatesh B. Applications of transcranial doppler in the icu: A review. *Intensive Care Med.* 2006;32:981–994.
[70] Sharma D., Souter M.J., Moore A.E., et al. Clinical experience with transcranial doppler ultrasonography as a confirmatory test for brain death: A retrospective analysis. *Neurocrit Care.* 2011;14:370–376.
[71] Hayreh S.S. The sheath of the optic nerve. *Ophthalmologica.* 1984;189:54–63.
[72] Liu D., Kahn M. Measurement and relationship of subarachnoid pressure of the optic nerve to intracranial pressures in fresh cadavers. *Am J Ophthalmol.* 1993;116:548–556.
[73] Hansen H.C., Helmke K. Validation of the optic nerve sheath response to changing cerebrospinal fluid pressure: Ultrasound findings during intrathecal infusion tests. *J Neurosurg.* 1997;87:34–40.
[74] Helmke K., Burdelski M., Hansen H.C. Detection and monitoring of intracranial pressure dysregulation in liver failure by ultrasound. *Transplantation.* 2000;70:392–395.
[75] Blaivas M., Theodoro D., Sierzenski P.R. Elevated intracranial pressure detected by bedside emergency ultrasonography of the optic nerve sheath. *Acad Emerg Med.* 2003;10:376–381.

[76] Geeraerts T., Launey Y., Martin L., et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med.* 2007;33:1704–1711.
[77] Moretti R., Pizzi B., Cassini F., et al. Reliability of optic nerve ultrasound for the evaluation of patients with spontaneous intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2009.
[78] Geeraerts T., Merceron S., Benhamou D., et al. Non-invasive assessment of intracranial pressure using ocular sonography in neurocritical care patients. *Intensive Care Med.* 2008;34:2062–2067.
[79] Dubourg J., Javouhey E., Geeraerts T., et al. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011.
[80] Moretti R., Pizzi B. Ultrasonography of the optic nerve in neurocritically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011.
[81] Geeraerts T., Newcombe V.F., Coles J.P., et al. Use of t2-weighted magnetic resonance imaging of the optic nerve sheath to detect raised intracranial pressure. *Crit Care.* 2008;12:R114.
[82] Kimberly H.H., Noble V.E. Using mri of the optic nerve sheath to detect elevated intracranial pressure. *Crit Care.* 2008;12:181.
[83] Rajajee V., Vanaman M., Fletcher J.J., et al. Optic nerve ultrasound for the detection of raised intracranial pressure. *Neurocrit Care.* 2011.
[84] Tayal V.S., Neulander M., Norton H.J., et al. Emergency department sonographic measurement of optic nerve sheath diameter to detect findings of increased intracranial pressure in adult head injury patients. *Ann Emerg Med.* 2007;49:508–514.
[85] Geeraerts T. Reply to Copetti and Cattarossi. *Intensive Care Med.* 2009;35:1490–1491.

CHAPITRE 260

Thromboses veineuses cérébrales

B. Law-ye; E. Maury; D. Leclercq; G. Offenstadt

Les thromboses veineuses cérébrales (TVC) sont rares et représentent 0,5 à 1 % des accidents vasculaires cérébraux de l'adulte. Elles sont 3 fois plus fréquentes chez la femme probablement en raison des facteurs de risque spécifiques (contraceptifs oraux, grossesse, péripartum et traitement de substitution hormonale). L'incidence annuelle est estimée à 3 à 4 cas pour un million chez l'adulte [1–3]. Une étude observationnelle menée sur 89 centres répartis dans 21 pays (l'*International Study on Cerebral and Sinus Vein Dural Thrombosis* [ISCVT]) incluant 624 patients constitue à ce jour la série la plus importante de TVC [4–6]. Les TVC sont plus fréquentes chez les sujets jeunes : 80 % des patients ont moins de 50 ans. L'épidémiologie des TVC s'est modifiée au cours du temps et les troubles de la coagulation représentent aujourd'hui des causes de TVC plus fréquentes que les foyers infectieux locaux (mastoïdite, sinusite, méningite). Les tableaux cliniques sont très polymorphes : céphalées avec un mode d'installation variable, signes d'hypertension intracrânienne dans 20 à 40 % des cas et, en cas d'infarctus veineux associé, déficit neurologique focal d'apparition plus ou moins brutale ainsi que des crises convulsives. On observe parfois un tableau d'encéphalopathie sévère avec des troubles de la conscience. Il est à noter que les signes cliniques sont fluctuants dans 70 % des cas. Bien que le pronostic neurologique soit bon chez plus de 80 % des patients, l'évolution des TVC peut être fatale dans moins de 10 % des cas [4].

Définition

Les TVC regroupent les occlusions des sinus veineux duraux, des veines corticales et des veines profondes. Les veines cérébrales corticales et profondes se drainent dans les sinus veineux de la dure-mère (sinus veineux sagittal supérieur, longitudinal inférieur, droit, pétreux, sphénoïdal et latéraux). Les sinus de la dure-mère se drainent à leur tour dans les deux veines jugulaires internes (fig. 260.1). Les veines cérébrales sont divisées en 3 contingents :

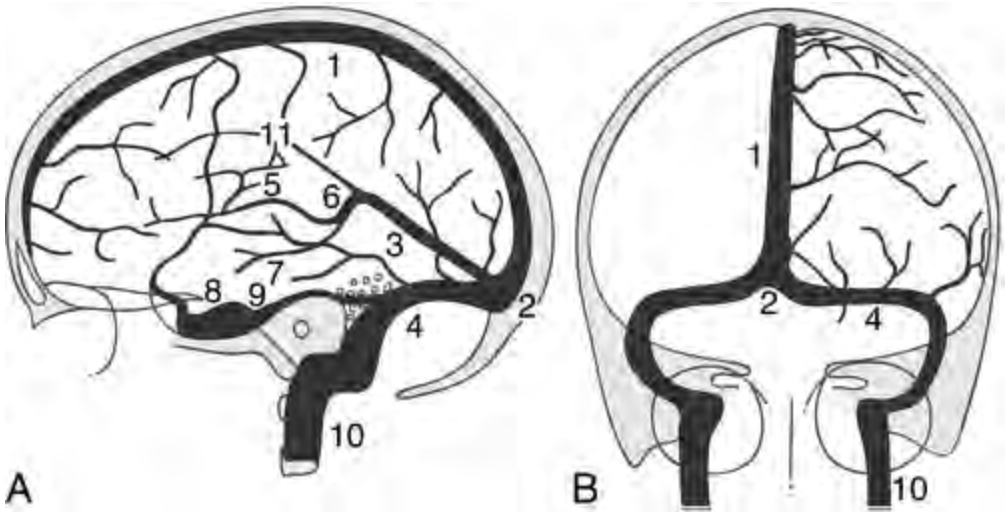


FIG. 260.1 Représentation schématique du drainage veineux de l'encéphale, vue de profil (a) et de face (b).
1 : sinus longitudinal supérieur ; 2 : torcular ; 3 : sinus droit ; 4 : sinus latéral ; 5 : veine cérébrale interne ; 6 : grande veine de Galien ; 7 : veine basilaire ; 8 : sinus caverneux ; 9 : sinus pétreux supérieur ; 10 : veine jugulaire interne et 11 : sinus longitudinal inférieur.

- le réseau veineux superficiel (veines corticales) draine le cortex cérébral et la substance blanche immédiatement sous-jacente vers le sinus longitudinal supérieur et les sinus latéraux. Ces veines superficielles ont un réseau de suppléance anastomotique très développé expliquant la pauvreté des symptômes dans certains cas. La thrombose de ce type de veine peut se compliquer d'un œdème localisé et d'un infarctus veineux ;
- le réseau veineux profond draine le diencéphale, les noyaux gris centraux et de la substance blanche la plus profonde. Il se collecte dans les veines cérébrales internes puis dans le sinus sagittal inférieur et le sinus droit. Ce contingent profond est dépourvu d'anastomose et une thrombose à ce niveau peut être responsable d'une hypertension intracrânienne ;
- le réseau veineux drainant la fosse postérieure vers les veines jugulaires par la grande veine de Galien, le sinus droit et les sinus latéraux. Ce réseau est riche en anastomoses.

Étiologies

Les étiologies des TVC sont multiples et souvent intriquées [3, 6]. Dans l'ISCVT, au moins deux facteurs de risque étaient retrouvés chez 44 % des patients. Dans moins de 15 % des cas, aucune cause n'est retrouvée [6, 7]. Une thrombophilie constitutionnelle ou acquise est mise en évidence chez un tiers des patients [6]. Il était classique de différencier les TVC septiques des TVC survenant en dehors d'un contexte infectieux.

Les TVC septiques représentent actuellement environ 12 % des TVC [6–8] et compliquent le plus souvent une infection locale (sinusite, otite, pharyngite, cellulite de la face, abcès cérébral, empyème sous-dural, méningite) ou plus rarement une infection à distance (pneumopathie, etc.). Les germes les plus fréquemment responsables sont *S. aureus*, les streptocoques dont *S. pneumoniae*, les germes anaérobies et les bacilles à Gram négatif [9].

Les TVC non septiques sont secondaires à des causes locales ou générales [8]. Les TVC liées à une cause locale (traumatisme crânien, malformation artérioveineuse, cathétérisme jugulaire, ponction lombaire) ne représentent que 4 % des cas recensés dans l'étude ISCVT [6]. Nous n'aborderons pas dans ce chapitre les thromboses des sinus, secondaires aux méningiomes, fréquentes. Les causes générales sont dominées par trois conditions : l'état gravidopuerpéral, les anomalies de la coagulation [7–9] et les œstroprogestatifs [10–11]. D'autres causes sont classiques mais plus rares : cancers (syndromes myéloprolifératifs, tumeurs solides), vascularite (maladie de Behçet, lupus érythémateux disséminé, maladie de Horton, maladie de Wegener, etc.), hémoglobinurie nocturne paroxystique, sarcoïdose, syndrome néphrotique, etc, [7,12].

État gravidopuerpéral

Cet état est un risque classique de TVC. Dans la série de l'ISCVT regroupant 624 TVC, 20 % des cas de TVC, chez les femmes de moins de 50 ans, sont observés au cours d'une grossesse ou en *post-partum*. [2, 3].

Anomalies de la coagulation

Alors que les anomalies classiques de la coagulation (déficit en protéine C, déficit en protéine S, déficit en antithrombine III, syndrome des antiphospholipides) sont assez rarement retrouvées au cours du bilan des TVC [13], des mutations constitutionnelles du facteur V [14] et de la prothrombine [15] sont en revanche plus fréquentes. La mutation du facteur V Leiden entraîne une résistance à la protéine C activée. La fréquence de cette anomalie estimée à 5 % dans la population générale atteint 21 % chez des patients ayant une TVC [16]. Dans une étude cas-témoin [17], la mutation hétérozygote du facteur V Leiden augmente le risque de TVC (*odds ratio* : 7,8, IC 95 % [1,8-34,1]). La résistance à la protéine C non liée au facteur V Leiden a été également incriminée [18].

La mutation de la prothrombine (mutation du nucléotide 20210) est associée à un risque accru de maladie thromboembolique et augmente le risque de TVC [15, 17, 19,] (rapport des cotes à 10,2, IC 95 % [2,3-31]) [17]. Plus récemment, des travaux ont souligné l'importance de l'hyperhomocystéinémie avec un risque relatif de développer une TVC atteignant 4 [20], voire 7 [21] lorsque cette anomalie est présente. Le rôle des facteurs génétiques ou acquis associés à une hyperhomocystéinémie (jeûne, charge en méthionine, carence en folate, mutation de la méthylène-tétrahydrofolate réductase…) ainsi que l'impact de leur éventuelle correction sont par contre plus débattus [20, 22].

Œstroprogestatifs

Les œstroprogestatifs augmentent le risque de développer une TVC avec un *odds ratio* allant de 13 à 22,1 [17,23]. Une anomalie de l'hémostase associée accroît ce risque (*odds ratio* variant de 15,8, lorsque la contraception orale est associée à la mutation du facteur V Leiden, à 149,3 si la prise d'œstroprogestatifs est associée à la mutation du nucléotide 20210 du gène de la prothrombine). L'activité procoagulante des contraceptifs oraux classiquement attribuée à une diminution de l'antithrombine III et de la protéine S serait en fait liée à une résistance à la protéine C activée [24]. Les œstroprogestatifs sont probablement en partie responsables de la prépondérance féminine des TVC [23–25]] ; ainsi, 86 % des patients dans une série de 60 TVC étaient des femmes [26]. En revanche, parmi les œstroprogestatifs, la responsabilité des produits contenant du désogestrel ou du gestodène ne semble pas différente des œstroprogestatifs plus classiques [10, 23,24].

Le tabagisme associé aux œstroprogestatifs ne semble pas majorer le risque de TVC.

Manifestations cliniques

Il faut évoquer une TVC devant une hypertension intracrânienne, de signes déficitaires et des crises convulsives. Les cinq signes les plus fréquents sont les céphalées (> 80 % des cas), les déficits focaux, les convulsions (généralisées ou non), l'œdème papillaire et les troubles de la conscience allant de la confusion au coma profond. La symptomatologie peut être aiguë (moins de 48 h), subaiguë (jusqu'au 30^{e} jour) ou chronique (au-delà d'un mois). L'hypertension intracrânienne (HTIC) d'installation insidieuse peut être isolée. Elle peut être la conséquence d'une augmentation du compartiment vasculaire intracrânien par obstacle au retour veineux ou diminution de la résorption de LCS en cas de thrombose intéressant les granulations de Pacchioni [26]. Les manifestations épileptiques surviennent dans 40 % à la phase initiale des TVC et dans 7 % au cours des deux semaines suivant le diagnostic. Les troubles de la conscience sont d'origine variable : post-critiques ou secondaires à une atteinte du tronc cérébral voire à l'HTIC. Si l'apparition en quelques jours de signes déficitaires associés à des crises convulsives et à une HTIC est la forme la plus évocatrice, les formes atypiques sont nombreuses (céphalées à début explosif, formes psychiatriques du *post-partum*, baisse de l'audition, etc.) [27,28]. La localisation anatomique permet d'individualiser des formes cliniques. Ainsi en cas de thrombose du sinus sagittal supérieur s'étendant aux veines corticales, les céphalées sont suivies d'un déficit à bascule prédominant sur les membres inférieurs. La thrombose du sinus latéral étendue au sinus pétreux peut entraîner l'atteinte du nerf trijumeau [26]. La thrombose du sinus caverneux est remarquable par les céphalées frontales ou rétro-orbitaires, l'importance et la bilatéralité des signes oculaires : ptosis, exophtalmie et paralysies oculomotrices [7].

Le liquide céphalorachidien (LCR) est anormal dans plus de 75 % des cas. La formule la plus caractéristique (hyperprotéinorachie généralement inférieure à 1 g/L, nombre d'hématies supérieur à 20/mm^{3}, pléiocytose) n'est retrouvée que dans 30 à 50 % des cas [26]. L'intérêt de l'examen du LCR est surtout d'écarter une autre pathologie [7, 26]. En revanche, la constatation d'une hyperpression au cours de la ponction lombaire peut être une aide au diagnostic [7]. La négativité de la recherche par un test rapide des d-dimères ne permet pas de récuser le diagnostic de TVC [29].

Imagerie des thromboses veineuses cérébrales

Imagerie par résonance magnétique

L'IRM est une technique d'imagerie atraumatique permettant de mettre en évidence la thrombose et son retentissement sur le parenchyme cérébral [30]. Le signal du caillot dépend de son âge. Il est fondamental de ne pas oublier de vérifier l'absence de contre-indication à l'IRM (pacemakers, certains clips vasculaires, nombreux autres dispositifs médicaux implantés, corps étrangers métalliques).

Grâce aux séquences d'imagerie de flux, il n'est pas nécessaire d'injecter du gadolinium pour réaliser une angio-IRM veineuse, ce qui présente un intérêt majeur en cas de contre-indication (grossesse, insuffisance rénale < 30 mL/min, autres) [31,32].

Technique

Imagerie par résonance magnétique

Le protocole comprend des séquences axiales en pondération T2 FLAIR (*fluid attenuating inversion-recovery*), diffusion et T2*, sagittales T1 et coronales T2 pour l'exploration du parenchyme cérébral et l'analyse des structures veineuses. La séquence T2* permet en outre de visualiser les thrombus, responsables d'artefacts de susceptibilité magnétique. Les séquences de susceptibilité magnétique SWI (*susceptibility weighted imaging*) sont plus sensibles que les séquences T2* [33].

À l'état normal, les sinus veineux apparaissent le plus souvent sous la forme d'absence de signal en T1 et en T2. En cas TVC, ce vide de signal sera remplacé par un thrombus dont le signal est variable en fonction de l'âge.

On distingue schématiquement 3 stades de la thrombose [32] :

- aigu (< 3 jours) : thrombus en isosignal T1 et hyposignal T2 et T2* ;
- subaigu : thrombus en hypersignal T1 et T2 ;
- chronique : thrombus en isosignal T1 et hypersignal T2.

Les granulations de Pacchioni sont des invaginations physiologiques de la dure-mère et ne doivent pas être prises pour des thrombus. On les distingue aisément des thrombus car ils présentent un signal similaire au liquide cérébro-spinal (fig. 260.2) L'IRM permet en outre de réaliser le bilan étiologique de la TVC.

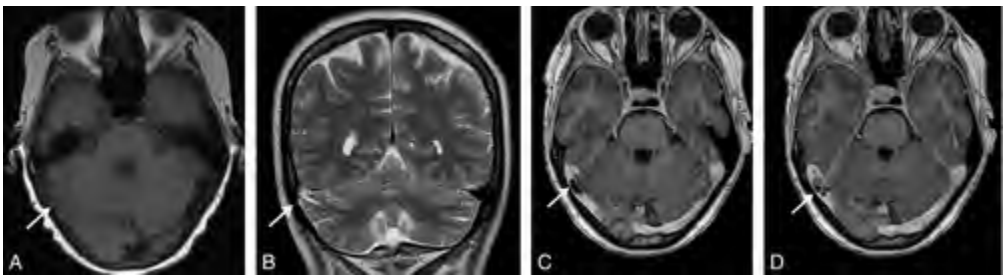


FIG. 260.2 Granulation de Pacchioni simulant une occlusion du sinus latéral droit (diagnostic différentiel).
a) Coupe axiale en pondération T1 : granulation de Pacchioni du sinus transverse droit en hyposignal T1 (isosignal au LCS).
b) Coupe coronale en pondération T2 : granulation en hypersignal.
c) et d) Coupes axiales 3D T1 écho de gradient après injection IV de chélates de gadolinium : la granulation apparaît sous la forme d'un *defect* endoluminal (d).

Angio-IRM

On distingue les angio-IRM veineuses sans et avec injection de gadolinum.

Il existe deux techniques d'acquisition d'ARM (angiographie par résonance magnétique) non injectée, l'imagerie de temps de vol et de contraste de phase, chacune pouvant être acquise en 2D ou en 3D [30, 33]. La technique en contraste de phase acquise en coupes axiale et sagittale 2D, est souvent utilisée en raison de sa rapidité d'acquisition et de sa bonne sensibilité aux flux lents. Si l'on utilise une séquence de temps de vol, il faut utiliser une séquence de temps de vol 2D (sensibilité aux flux lents) dans un plan coronal.

Quelle que soit la technique d'angio-IRM utilisée, l'absence de signal de flux dans un sinus latéral doit être analysée avec prudence, car l'anatomie veineuse est variable et ce qui paraît être un sinus occlus peut

être simplement un sinus hypoplasique, une absence de sinus ou un ralentissement physiologique du flux. Il faut donc s'assurer de la présence du thrombus sur les images IRM en écho de spin.

Après injection, on réalisera soit une séquence d'ARM dynamique (TRICKS, TWIST, 4D-TRAK ou TREAT), soit une acquisition rapide 3D écho de gradient avec codage elliptique du plan de Fourier (fig. 260.3)

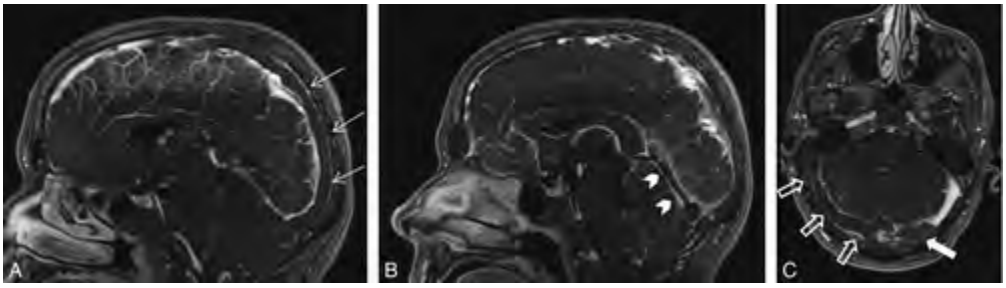


FIG. 260.3 a) Séquence 3D T1 elliptique après injection de chélates de gadolinium en coupe sagittale : thrombose du sinus sagittal supérieur visible sous la forme d'un défect endoluminal (flèches).
b) Coupe sagittale : thrombose du sinus droit (têtes de flèches).
c) Coupe axiale : thrombose du sinus latéral droit (flèches creuses) et de la portion proximale du sinus latéral gauche (flèche pleine).

Signes directs d'occlusion veineuse

L'occlusion des sinus dure-mériens se traduit par un signal anormal dans la lumière vasculaire. Au-delà detrois jours et dans les trois premières semaines on observera un hypersignal T1 et T2 dans la lumière du sinus (fig. 260.4) et un hyposignal T2* en raison des artefacts de susceptibilité magnétique liés aux produits de dégradation sanguins. Après trois semaines, cet hypersignal disparaît. Les anomalies de signal en pondération T2 persistent aussi longtemps que l'occlusion du sinus (Fig. 260.5), permettant ainsi de suivre l'évolution de la thrombose dans le temps [34–37].

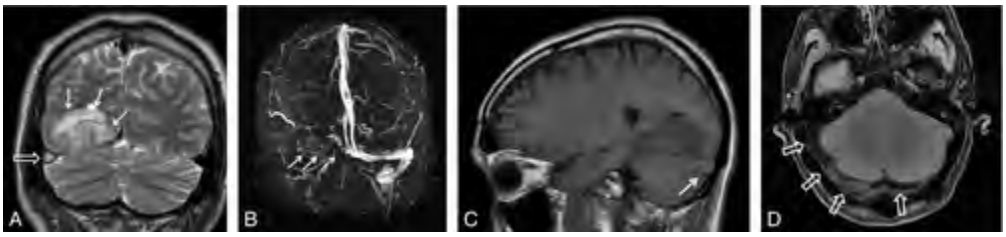


FIG. 260.4 a) Coupe coronale en séquence pondérée en T2 écho de spin : présence d'un hypersignal anormal dans la lumière du sinus latéral droit (flèche) correspondant à une thrombose. Le sinus controlatéral apparaît normal, présentant un « vide de signal » correspondant à du sang circulant.
b) Angiographie par résonance magnétique temps de vol 2D : absence de visualisation du sinus latéral droit (flèches).
c) Coupe sagittale en pondération T1 : thrombus visible en hypersignal T1 intermédiaire (flèche).
d) Coupe axiale en pondération T2* : thrombose du sinus latéral droit et du sinus latéral gauche proximal en hyposignal T2*.

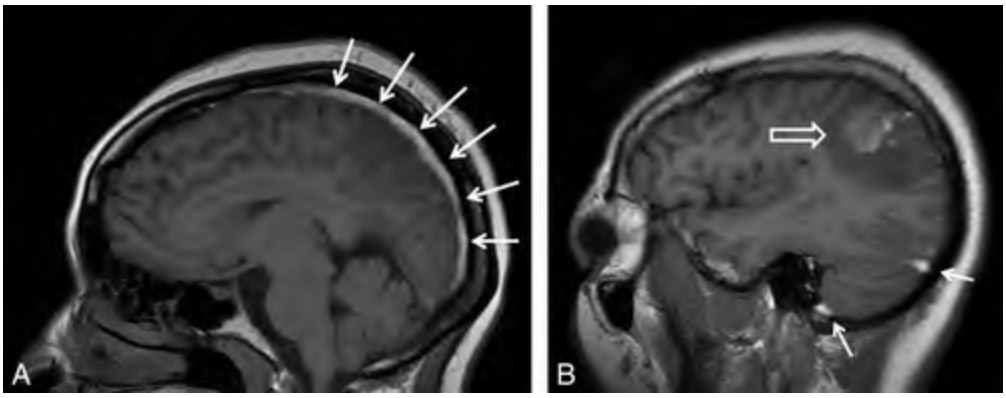


FIG. 260.5 a) Coupe sagittale en pondération T1 : thrombose étendue du sinus sagittal supérieur en hypersignal T1 (flèches).
b) Coupe parasagittale gauche en T1 : thrombose associée du sinus latéral gauche (flèche) et infarctus veineux hémorragique pariétal homolatéral (flèche creuse)

Les thromboses des veines corticales ou des sinus latéraux peuvent poser des problèmes. Il est fréquent d'observer, en séquence pondérée T2, un hypersignal à l'intérieur de la lumière d'un sinus latéral, sans thrombose. Le diagnostic de thrombose apparaît alors difficile en IRM et il est indispensable de multiplier les incidences de coupe.

Les thromboses veineuses corticales peuvent être des causes de faux négatifs en ARM sans injection en raison de la variabilité anatomique des veines superficielles. Il faut s'aider des séquences T2* ou SWI, qui doivent couvrir l'ensemble du vertex (fig. 260.6) ; Dans les cas difficiles on pourra également utiliser une ARM dynamique ou une acquisition 3D elliptique après injection [32].

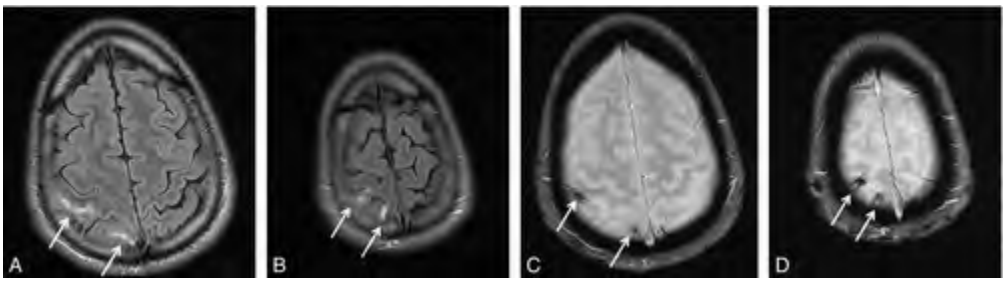


FIG. 260.6 a) et b) Coupes axiales en pondération FLAIR sur le vertex : thromboses veineuses corticales pariétales droites visibles sous la forme d'hypersignaux linéaires (flèches).
c) et d) Coupes axiales T2*: thromboses visibles en hyposignal (flèches).

Signes indirects

Signes d'hyperpression veineuse

L'engorgement veineux peut provoquer un aspect trop bien visible des veines transmédullaires, en « tire-bouchon », visibles en SWI et après injection. On peut parfois observer des microhémorragies en amont. Un autre signe fréquent d'hypertension intracrânienne est la dilatation des gaines des nerfs optiques dans les orbites.

Infarctus veineux

Les infarctus veineux apparaissent comme des lésions cortico-sous-corticales ovalaires ou arrondies, très œdémateuses, souvent hémorragiques, non systématisées à un territoire artériel. Elles sont généralement lobaires et peuvent être bilatérales, sus- et sous-tentorielles. L'hémorragie entraîne un hypersignal en séquence pondérée en T1 et, en séquence pondérée en T2, apparaît en hypersignal entouré d'un anneau noir en hypersignal, lié à des dépôts d'hémosidérine. L'œdème se caractérise par un hypersignal intense sur tous les échos de la séquence pondérée en T2 [34, 36] (fig. 260.7), le plus souvent centré sur un sillon cortical.

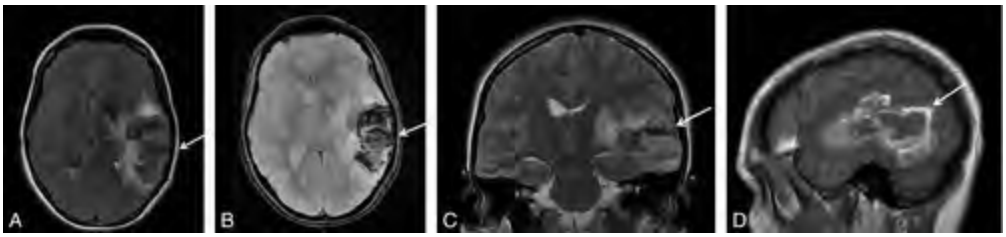


FIG. 260.7 a) Coupe axiale en pondération FLAIR : infarctus veineux hémorragique temporal droit en hypersignal T2. Zones hémorragiques en hyposignal T2. Œdème périlésionnel en hypersignal.
b) Coupe axiale T2*: hyposignaux T2* liés aux hémorragies.
c) Coupe coronale T2 : même sémiologie qu'en FLAIR.
d) Coupe sagittale T1 : infarctus veineux en hyposignal T1 central. Hypersignal spontané T1 périphérique lié aux remaniements hémorragiques.

La séquence de diffusion est acquise rapidement, en moins d'une minute. Une baisse du coefficient de diffusion peut être observée dans les infarctus veineux mais elle n'est en aucun cas systématique (contrairement aux infarctus artériels). Par ailleurs, les séquences de perfusion, non réalisées en routine, peuvent montrer une congestion veineuse sans déficit de perfusion [38].

Les TVC profondes (30 % des TVC) sont de diagnostic difficile et peuvent être la cause de faux négatifs [39].

Elles peuvent entraîner une atteinte œdémateuse bilatérale des thalamus et des striatum avec aspect pseudo-tumoral (fig. 260.8). Il faut alors évoquer le diagnostic de TVC sous peine de voir réaliser des gestes de biopsie inutiles potentiellement pourvoyeurs de morbimortalité (fig. 260.8)

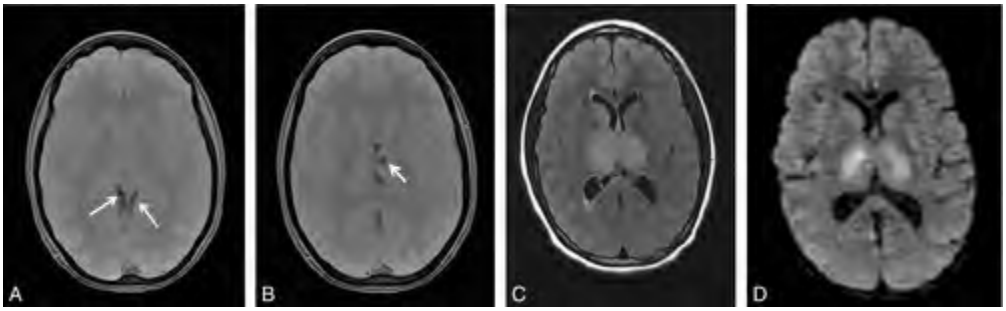


FIG. 260.8 a) Coupe axiale en pondération T2 écho de gradient : thrombose bilatérale des veines cérébrales internes (flèches)
b) Coupe axiales en pondération T2 écho de gradient : thrombose des veines cérébrales internes et des veines thalamo-stiées en hyposignal T2* et saignement thalamique gauche (flèche)
c) Coupe axiale en pondération T2 FLAIR : œdème bi-thalamique en hypersignal T2 FLAIR en rapport avec la thrombose profonde et l'engorgement veineux
d) Coupe axiale en diffusion : hypersignal de diffusion bi-thalamique

Scanner et angioscanner veineux cérébral

Le scanner cérébral sans injection représente un examen de débrouillage devant un tableau clinique souvent aspécifique et permet de rechercher des diagnostics différentiels. Des signes directs et/ou indirects de thrombose veineuse cérébrale sont à rechercher. Il est indispensable de réaliser un angioscanner cérébral veineux au décours du scanner sans injection.

L'angioscanner est de réalisation facile et rapide. L'acquisition est réalisée 45 secondes après injection du vertex à C1. Ses intérêts, comparativement à l'ARM, sont son excellente résolution spatiale, l'absence d'artefacts de flux, l'analyse des veines corticales et, en fenêtre osseuse, l'analyse de l'empreinte des sinus [32].

Signes directs

Ils correspondent à la visualisation directe de la thrombose veineuse. La densité d'un thrombus dépend de son âge.

Au stade aigu, on observe une hyperdensité spontanée d'une veine superficielle et/ou d'un sinus veineux dural associé à un aspect tuméfié.

En angioscanner, on observe un défaut d'opacification (fig. 260.9). Dans le sinus sagittal supérieur, on décrit classiquement l'aspect de « triangle vide », correspondant à une prise de contraste des parois du sinus qui s'oppose à l'absence de modification de densité de la lumière thrombosée, qui demeure discrètement hyperdense par rapport au tissu cérébral. Ce signe est rapporté dans environ 35 % des cas et n'apparaît que quatre à cinq jours après le début des signes cliniques [33, 39, 40].

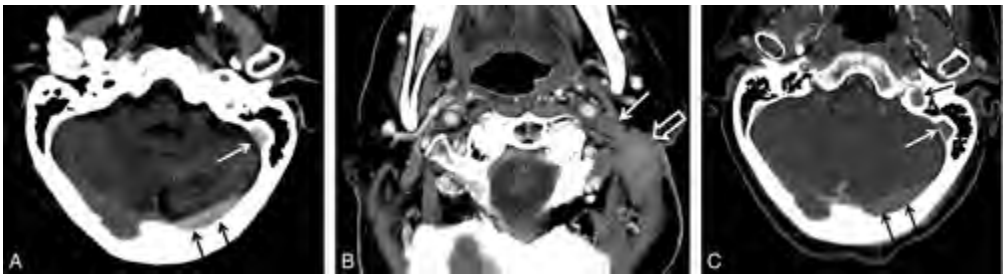


FIG. 260.9 a) Scanner cérébral sans injection : hyperdensité spontanée du sinus latéral gauche (flèche).
b) Angioscanner cérébral veineux : défect endoluminal du sinus latéral gauche et de la veine jugulaire interne (flèches).
c) Angioscanner veineux cervical : thrombose de la veine jugulaire interne gauche (flèche) par envahissement d'une lésion néoplasique des tissus mous cervicaux (flèche creuse).

La prise de contraste des parois du sinus correspond à l'hyperhémie du site de l'occlusion et au développement d'une circulation de suppléance dans la paroi du sinus. On peut y rapprocher la prise de contraste intense observée au niveau de la tente du cervelet et de la faux du cerveau [41].

Signes indirects

Ils représentent le retentissement parenchymateux de la thrombose veineuse et en particulier de l'hyperpression veineuse qu'elle entraîne. Ils sont inconstants, variant en fonction du territoire thrombosé et parfois non spécifiques.

Signes d'œdème cérébral

Ils peuvent être diffus ou localisés, isolés ou associés à d'autres lésions. L'œdème de la substance blanche sous-corticale entraîne une augmentation de la différence de densité entre substance blanche et cortex. Il s'accompagne d'un effet de masse marqué par un effacement des sillons corticaux adjacents et une compression du système ventriculaire. Celle-ci peut parfois prendre l'aspect d'une compression isolée et unilatérale d'un ventricule.

Infarctus veineux

Le ramollissement veineux engendre un infarcissement de taille variable, touchant le cortex et la substance blanche. Au sein de la zone infarcie, il y a souvent une rupture de la barrière hémato-encéphalique, responsable d'une prise de contraste, qui est parfois le seul signe d'une lésion parenchymateuse.

Dans 10 à 50 % des cas, le ramollissement est hémorragique, réalisant des hyperdensités spontanées de siège cortical et sous-cortical. Cette topographie, le caractère multifocal et l'aspect très irrégulier, souvent gyriforme des ramollissements permettent de les différencier des hématomes [34, 41]. Ces infarctus hémorragiques d'origine veineuse prennent classiquement un aspect dit « floconneux » (fig. 260.10).



FIG. 260.10 **Scanner cérébral sans injection : infarctus veineux hémorragique pariétal droit (flèches) avec remaniements hémorragiques hyperdenses « floconneux » (flèche creuse).**

Angiographie

L'angiographie cérébrale numérisée (DSA) a aujourd'hui été quasiment supplantée par le scanner et l'IRM, notamment en raison de son caractère invasif. Elle n'est indiquée que dans les cas (extrêmement rares maintenant) où l'angioscanner, l'IRM et l'angio-IRM ne sont pas formellement concluants, ou ne peuvent pas être réalisés ou avant une thrombolyse ou une thrombectomie mécanique [30].

Les signes angiographiques sont classés en trois groupes : la non-visualisation des veines cérébrales ou des sinus occlus, le retard circulatoire et le développement d'une circulation veineuse collatérale de suppléance [34, 42].

Occlusions veineuses

L'occlusion des sinus réalise une absence d'opacification. Le diagnostic est facile lorsque l'interruption du sinus est étendue (fig. 260.11). Il peut être difficile lorsqu'il s'agit d'une occlusion localisée sur 1 à 2 cm, d'autant plus qu'elle doit être distinguée d'un défaut de remplissage lié à un flux de lavage en regard de l'afférence de veines corticale controlatérales. L'opacification de l'artère carotide controlatérale permet d'éviter ces faux positifs.

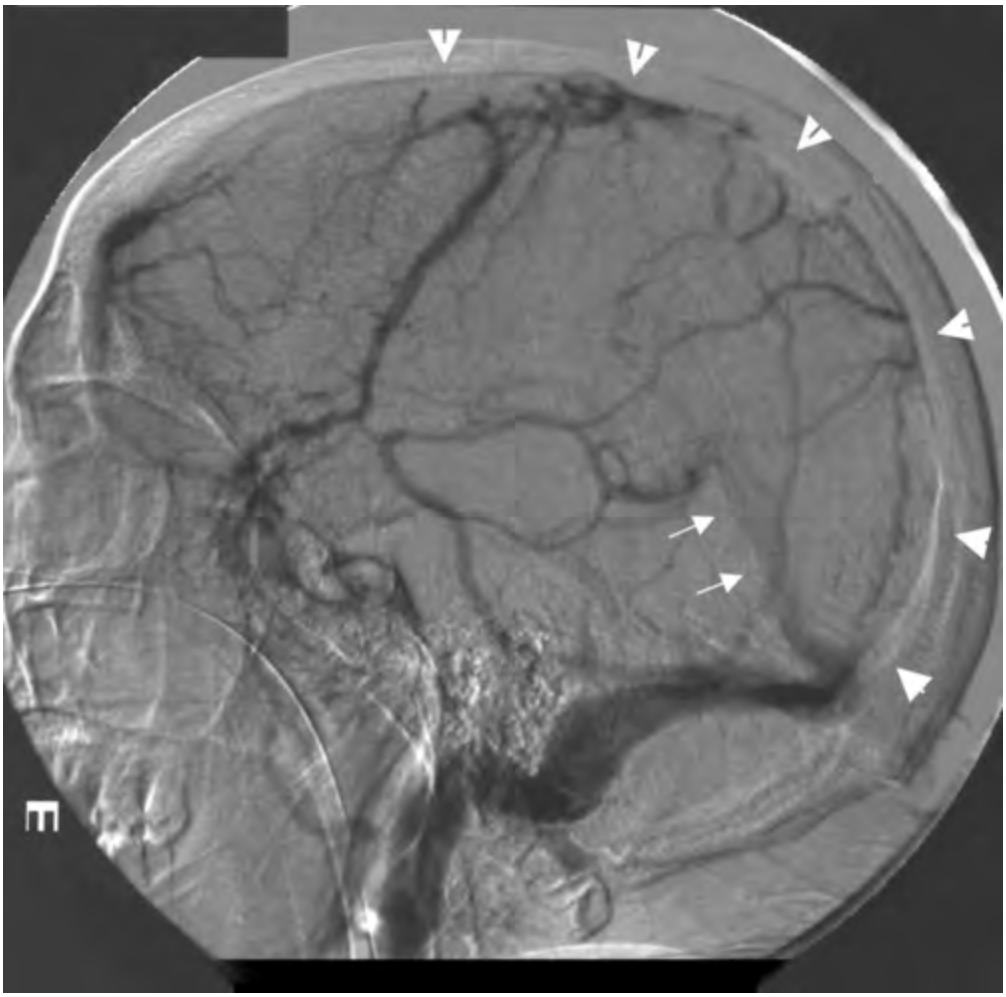


FIG. 260.11 **Angiographie carotidienne droite, vue latérale : occlusion complète du sinus longitudinal supérieur (grosses flèches), occlusion partielle du sinus droit (petites flèches).**

L'absence d'opacification de la portion transverse des sinus latéraux pose les plus grands problèmes diagnostiques car l'hypoplasie d'un segment est fréquente. Dans ce cas, les coupes IRM dans un plan frontal peuvent aider l'interprétation.

L'occlusion des veines corticales est difficile à mettre à évidence ; elle réalise une interruption d'une veine avec dilatation variqueuse de veines adjacentes et stagnation du produit de contraste en amont.

Retard circulatoire

Le retard circulatoire est très fréquent, marqué par une stagnation du produit de contraste dans les veines cérébrales et parfois dans les artères en amont de l'occlusion. Il peut être global en cas d'occlusion du sinus longitudinal supérieur ou du torcular, ou localisé en cas d'occlusion d'un sinus latéral ou de veines corticales. Le retard circulatoire est d'autant plus marqué qu'il n'y a pas de voies collatérales de suppléance.

Voies de suppléance

Une TVC entraîne la dilatation plus ou moins importante d'un réseau collatéral de suppléance. Selon le siège et l'importance de l'occlusion, ce réseau peut être formé de veines corticales, de veines cérébrales transépendymaires ou de veines extracérébrales superficielles.

Pronostic

On estime actuellement la mortalité globale des TVC à 10 % [2], avec une guérison sans séquelle dans deux tiers des cas [2,3]. La récupération est meilleure que dans les infarctus artériels . L'évolution est imprévisible, toutefois, les formes cliniques du péripartum, celles avec hypertension intracrânienne pure (thrombose d'un

sinus sans participation parenchymateuse) ont un meilleur pronostic à l'exception du risque visuel. Des facteurs péjoratifs ont été décrits : âge avancé [5], néoplasie sous-jacente, caractère septique de la thrombose, profondeur du coma, atteinte cérébelleuse et infarctus hémorragique [4, 6, 26]. L'incidence annuelle de la récidive (survenue d'une thrombose veineuse cérébrale dans un autre territoire) est de 5/100 patients [43].

Traitement

L'efficacité des traitements est difficile à apprécier en raison de la rareté de cette maladie et du caractère évolutif imprévisible.

Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique assure la prise en charge des troubles de la conscience, des convulsions et de l'HTIC. Si l'administration d'anticonvulsivants à la phase aiguë des TVC est logique en cas de convulsion, leur administration prophylactique ne doit pas être systématique [44]. L'existence d'un déficit moteur focal, d'une thrombose d'une veine corticale et d'une hémorragie cérébrale augmente significativement le risque de convulsion par 5,8, 2,8 et 2,9 respectivement [44].

Les traitements de l'HTIC sont détaillés dans un autre chapitre. En l'absence de traitement anticoagulant la soustraction de LCR par ponction lombaire itérative est une méthode simple pour limiter l'HTIC des TVC surtout en cas de menace visuelle [7].

Traitement étiologique

En cas de TVC septique, le traitement du foyer infectieux est essentiel et repose sur l'antibiothérapie parfois associée à un geste chirurgical (drainage d'une sinusite maxillaire, d'une mastoïdite, d'un empyème). L'association d'une céphalosporine de 3e génération (céfotaxime ou ceftriaxone) et d'un produit actif sur les germes anaérobies peut être utilisée lorsque les germes suspectés sont les streptocoques et/ou les anaérobies. La suspicion d'infection à *S. aureus* (infection de la face ou du scalp, thrombose du sinus caverneux) fait prescrire une pénicilline M [45]. En cas de TVC compliquant une staphylococcie maligne de la face, l'intérêt des corticoïdes jadis recommandé, n'a pas été confirmé. En cas de participation méningée sans germe à l'examen direct, l'association d'une céphalosporine de 3e génération à la fosfomycine et au métronidazole est raisonnable.

Traitement du thrombus

L'héparine a été proposée mais il n'y a pas de preuve indiscutable de son efficacité [46]. En effet, l'évolution spontanée des TVC est imprévisible [47]. L'amélioration clinique de certaines TVC peut survenir avant que la veine occluse ne se reperméabilise voire en l'absence de reperméabilisation [48]. Si l'on admet que l'héparine n'a pas d'action thrombolytique, il est difficile d'attribuer à l'héparine seule les améliorations spectaculaires et quasi immédiates observées après le début des anticoagulants [47]. Enfin, l'éventuelle transformation hémorragique des TVC (infarctus hémorragique) doit inciter à une utilisation prudente des anticoagulants. Deux essais européens randomisés contre placebo ont été menés, le premier (allemand) avec l'héparine non fractionnée, le second (hollandais) avec une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) [49, 50]. L'essai allemand incluant 20 patients montre un effet favorable du traitement anticoagulant avec 8 guérisons complètes et 2 déficits résiduels légers chez les 10 patients traités, contre 3 décès, 1 guérison complète et 6 déficits résiduels de modérés à sévères dans le groupe placebo. Il faut noter que les 3 patients du groupe traité ayant un infarctus hémorragique à l'inclusion ont évolué favorablement alors que les 2 patients du groupe placebo ayant à l'inclusion un infarctus hémorragique sont décédés. L'évolution particulièrement péjorative du groupe contrôle mérite d'être soulignée [49].

Il y avait dans l'essai hollandais 60 malades dont 49 % avaient un infarctus hémorragique à l'inclusion [50]. Le pourcentage d'évolution péjorative (décès ou index de Barthel inférieur à 15) est plus faible dans le groupe traité à trois semaines (20 % contre 24 %) et à douze semaines (10 % contre 21 %), mais la différence n'est pas significative. Il faut noter la rareté de la récupération complète qui est toutefois meilleure dans le groupe contrôle (28 % contre 12 %). Les HBPM n'ont pas entraîné de saignement intracérébral, mais les 6 décès sont survenus chez des patients ayant un infarctus hémorragique. Si l'héparine ne semble donc pas aggraver les TVC même en cas d'infarctus hémorragique initial, son efficacité au plan statistique n'a pas été démontrée . La méta-analyse incluant ces deux essais montre un avantage non significatif à l'utilisation des anticoagulants (*odds ratio* du risque de décès ou de dépendance : 0,46 IC 95 % [0,16-1,31]) [51].

Les indications des traitements de sauvetage (thrombolytiques et thrombectomie interventionnelle) restent à définir. Dans une étude non randomisée, les thrombolytiques ont aggravé les hémorragies intracérébrales préexistantes [53].

Références

[1] De Bruijn S.F., Stam J. Vandenbroucke, for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *Lancet.* 1998;351:1404.

[2] Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinus. *N Engl J Med.* 2005;352:1791–1798.

[3] Bousser M.G., Ferro J.M. Cerebral venous thrombosis : an update. *Lancet Neurol.* 2007;6:162–170.

[4] Canhao P., Ferro J.M., Lindgren A.G., et al. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 2005;36:1720–1725.

[5] Ferro J.M., Canhao P., Bousser M.G., et al. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. *Stroke.* 2005;36:1927–1932.

[6] Ferro J.M., Canhao P., Stam J., Barinagarrementeria F for the ISCVT investigators, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis Results of the international Study on cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Stroke.* 2004;35:664–670.

[7] Bousser M.G., Barnett H.J.M. Cerebral venous thrombosis. In: Barnett H.J.M., Mohr J.P., Stein B.M., Yatsu F.M., eds. *Stroke, pathophysiology, diagnosis and management.* 2e ed New York: Churchill Livingstone; 1992:517–537.

[8] Preter M., Tzourio C., Ameri A., et al. Long-term prognosis in cerebral venous thrombosis. Follow-up of 77 patients. *Stroke.* 1996;27:243–246.

[9] Greenlie J.E., Mandell, Douglas, et al. Suppurative intracranial phlebitis. In: *Principles and practice of infectious diseases.* 7e ed Livingstone: Churchill; 2010.

[10] Jick S.S., Jick H. Cerebral venous sinus thrombosis in users of four hormonal contraceptives : levonorgenostrel-containing oral contraceptives, norgestimate-containing oral contracceptive, desogestrel-containing oral contraceptives and the contraceptive patch. *Contraception.* 2006;74:290–292.

[11] Vandenbroucke J.P. Cerebral sinus thrombosis and oral contraceptives, there are limits to predictability. *BMJ.* 1998;317:483–484.

[12] Vidailhet M., Piette J.C., Wechsler B., et al. Cerebral venous thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Stroke.* 1990;21:1226–1231.

[13] Deschiens M.A., Conard J., Horellou M.H., et al. Coagulation studies, factor V Leiden and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 1996;27:1724–1730.

[14] Bertina R.M., Koeleman B.P.M., Koster T., et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994;369:64–67.

[15] Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., et al. A common genetic variaton in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996;88:3698–3703.

[16] Zuber M., Toulon P., Marnet L., et al. Factor V Leiden mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 1996;27:1721–1723.

[17] Martinelli I., Sacchi E., Landi G., et al. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med.* 1998;338:1793–1797.

[18] Dulli D.A., Luzzio C.C., Williams E.C., et al. Cerebral venous thrombosis and activated protein C resistance. *Stroke.* 1996;27:1731–1733.

[19] Biousse V., Conard J., Brouzes C., et al. Frequency of the 20210 G/A mutation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene in 35 cases of cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 1998;29:1398–1400.

[20] Martinelli I., Battaglioli T., Pedotti P., et al. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood.* 2003;102:1363–1366.

[21] Ventura P., Cobelli M., Marietta M., et al. Hyperhomocysteinemia and other newly recognized inherited coagulation disorders (factors V leiden and prothrombin gene mutation) in patients with idiopathic cerebral vein thrombosis. *Cerebrovasc Dis.* 2004;17:153–159.

[22] Cantu C., Alonso E., Jara A., et al. Hyperhomocysteinemia, low folate and vitamin B12 concentrations, and methylene tetrahydrofolate reductase mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 2004;35:1790–1794.

[23] De Bruijn S.F., Stam J., Koopman M.M.W., et al. Case control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of hereditary prothrombotic conditions. *BMJ.* 1998;316:589–592.

[24] Risk of cerebral vein thrombosis and oral contraceptives. *Lancet.* 1998;352:326.
[25] Bertina R.M., Rosendaal F.R. Venous thrombosis-the interaction of genes and environment. *N Engl J Med.* 1998;25:1840–1841.
[26] Roullet E., Offenstadt G., Vassal T. *Thrombophlébites cérébrales. Réanimation et médecine d'urgence.* In: Paris: Expansion scientifique française; 1990:491–505.
[27] De Bruijn S.F., Stam J., Kappelle LJ for CVST Study Group. Thunderclap headache as first syptom of cerebral venous sinus thrombosis. *Lancet.* 1996;348:1623–1625.
[28] Crassard I., Biousse V., Bousser M.G., et al. Hearing loss and headache revealing lateral sinus thrombosis in a patient with factor V Leiden mutation. *Stroke.* 1997;28:876–877.
[29] Crassard I., Soria C., Tzourio C., et al. A negative D-dimer assay does not rule out cerebral venous thrombosis : a series of seventy seven patients. *Stroke.* 2005;36:1716–1719.
[30] Osborn A. *Osborn's Brain : Imaging.* Pathology and Anatomy: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
[31] Dietemann J.L. *Vetter D.* Société Française de Radiologie: Contre-indications et precautions à prendre en rapport avec une exploration IRM; 2013.
[32] Miaux Y., Cognard C., Savin D., et al. Angio-IRM des thromboses veineuses cérébrales. In: Paris: Elsevier; 1996:31–644. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale.* A-10.
[33] Drier A, Gerber S, Rodallec M, Bertrand A, Galanaud D, Dormont D. Thromboses veineuses Pièges et astuces. Journées Françaises de Radiologie 201.
[34] Ameri A., Bousser M.G., Chiras J., et al. Thromboses veineuses cérébrales. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale.* Paris: Elsevier; 1992 17-046-R-10.
[35] Bianchi D., Maeder P., Bogousslavsky J., et al. Diagnosis of cerebral venous thrombosis with routine magnetic resonance : an update. *Eur Neurol.* 1998;40:179–190.
[36] Dormont D., Anxionnat R., Evrard S., et al. MRI in cerebral venous thrombosis. *J Neuroradiol.* 1994;21:81–99.
[37] Isensee C., Reul J., Thron A. Magnetic resonance imaging of thrombosed dural sinuses. *Stroke.* 1994;25:29–34.
[38] Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in a case of cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 1998;29:2649–2652.
[39] Provenzale J.M., Joseph G.J., Barboriak D.P. Dural sinus thrombosis : findings on CT and MR imaging and diagnostic pitfalls. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170:777–783.
[40] Virapongse C., Cazenave C., Quisling R., et al. The empty delta sign : frequency and significance in 76 cases of dural sinus thrombosis. *Radiology.* 1987;162:779–785.
[41] Chiras J., Bousser M.G., Meder J.F., et al. CT in cerebral thrombophlebitis. *Neuroradiology.* 1985;27:145–154.
[42] Bousser M.G., Chiras J., Bories J., et al. Cerebral venous thrombosis-a review of 38 cases. *Stroke.* 1985;16:199–213.
[43] Gosk-Bierska I., Wysokinski W., Brown R.D., et al. Cerebral venous sinus thrombosis. Incidence of venous thrombosis recurrence and survival. *Neurology.* 2006;67:814–819.
[44] Masuhr F., Busch M., Amberger N., et al. Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venus and sinus thrombosis. *Eur J Neurol.* 2006;13:852–856.
[45] Régnier B., Wolff M., Bédos J.P., et al. Prise en charge des infections aiguës du système nerveux central. In: Gajdos P., Loh L., eds. *Réanimation et neurologie.* Paris: Arnette Blackwell; 1995:211–269.
[46] Stam J., De Bruijn S.F., de Veber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Stroke.* 2003;34:1054–1055.
[47] Bousser M.G. Cerebral venous thrombosis. Nothing, heparin or local thrombolysis. *Stroke.* 1999;3:481–483.
[48] Amarenco P. Accidents vasculaires cérébraux. *Rev Prat.* 1998;48:1939–1952.
[49] Einhäupl K.M., Villringer A., Meister W., et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet.* 1991;338:597–600.
[50] De Bruijn S.F., Stam J for the venous sinus Thrombosis Group. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke.* 1999;3:484–488.
[51] Couthino J., de Bruijn S.F.T.M., deVeber G., et al. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Th eCochrane Database of sytematic Reviews.* 2011.
[52] Frey J.L., Muro G.J., Mc Dougall C.G., et al. Cerebral venous thrombosis. Combined intrathrombus rtPA and intravenous heparin. *Stroke.* 1999;30:489–494.

CHAPITRE 261

Polyradiculonévrites

D. Orlikowski; T. Sharshar; D. Annane

Les polyradiculonévrites (PRN) regroupent un ensemble de maladies neurologiques qui provoquent un déficit moteur de type périphérique, bilatéral, symétrique, à prédominance proximale, ascendant, et associé à des manifestations sensitives et à une dissociation albumino-cytologique. Les formes secondaires ou symptomatiques surviennent dans un contexte particulier : porphyrie, cancer, hémopathie, intoxication d'étiologies diverses, maladies infectieuses comme certaines méningo-radiculites, ou infection par le virus de l'immunodéficience. Les formes aiguës, dont la manifestation la plus fréquente est le syndrome de Guillain-Barré, sont caractérisées par une phase d'extension des paralysies rapide, inférieure à un mois (une douzaine de jours en moyenne), et une évolution monophasique. Dans les formes chroniques, la phase d'extension des paralysies est nettement plus longue et de surcroît évolue habituellement par poussées successives. L'essentiel de ce chapitre sera consacré au syndrome de Guillain-Barré, qui est la situation la plus fréquemment observée en réanimation. Les formes chroniques seront brièvement décrites, en insistant notamment sur les particularités thérapeutiques.

Syndrome de Guillain-Barré

Depuis la disparition de la poliomyélite antérieure aiguë dans les pays développés, le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est devenu la cause la plus fréquente des paralysies aiguës et extensives. Dans cette revue générale, seront successivement envisagés les aspects historiques, physiopathologiques, épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques.

Historique

La description princeps de Guillain-Barré et Strohl a été présentée à la Société médicale des hôpitaux de Paris à la séance du 13 octobre 1916 1. Cette communication porte sur deux soldats âgés respectivement de 25 et 35 ans qui ont présenté un déficit moteur ascendant de type périphérique, sans fièvre, avec une dissociation albumino-cytologique. La première observation était une forme que l'on qualifierait maintenant de forme bénigne, avec conservation de la marche et d'évolution rapidement favorable. La seconde observation fait état d'un déficit plus sévère, avec tétraplégie, qui lui aussi va s'améliorer.

Précédemment, Octave Landry avait rapporté en 1859 2 dix cas d'observation de paralysies ascendantes, dont certaines pourraient être considérées comme proches d'un « syndrome de Guillain-Barré ». Cela dit, il manquait le résultat de la ponction lombaire, à l'époque non disponible. De la même façon, William Osler décrivit en 1892 des cas de « polynévrites aiguës fébriles ». L'absence de documentation du liquide céphalorachidien et la fièvre expliquent que cette distinction fut ultérieurement critiquée par Guillain et Barré.

Physiopathologie

Démyélinisation aiguë

La démyélinisation aiguë, plus ou moins disséminée le long du système nerveux périphérique, spontanément réversible, est la caractéristique physiopathologique fondamentale du SGB. Elle s'associe à une réaction inflammatoire faite de lymphocytes et de macrophages. La démyélinisation segmentaire des fibres nerveuses qui accompagne ces lésions inflammatoires est caractérisée par la pénétration de macrophages dans les gaines de myéline, d'apparence normale. La myéline du segment concerné va être rapidement détruite, phagocytée et emportée par les macrophages. Les axones débarrassés de leurs débris

sont ensuite remyélinisés après prolifération des cellules de Schwann. Ces lésions histologiques provoquent un bloc de conduction, c'est-à-dire sur le plan électrophysiologique, une diminution, voire un arrêt de la progression du potentiel d'action. Le caractère aigu de la démyélinisation explique le début brutal de la phase ascendante des paralysies. La récupération motrice spontanée est la conséquence de l'arrêt du processus de démyélinisation et/ou de la remyélinisation. Les axones sont en principe respectés. Néanmoins, une démyélinisation prolongée augmente le risque d'atteinte axonale du fait des rapports physico-chimiques étroits qui existent entre la myéline et l'axone. C'est là, l'explication des séquelles motrices observées lorsque la phase de plateau est élevée. La distribution très hétérogène des lésions de démyénilisation explique également le fait que la sévérité maximale du déficit soit très variable d'un sujet à l'autre. Les similitudes des lésions observées avec celles de la névrite allergique expérimentale sont une des bases de la théorie immunitaire.

Pourtant, les mécanismes intimes de la démyélinisation sont mal connus. Outre les anomalies cellulaires précédemment décrites, des facteurs humoraux ont également été incriminés : présence de nombreuses cytokines, de différents anticorps circulants dirigés contre des structures, d'ailleurs différentes de la myéline périphérique, activation du complément, etc. [3, 4].

Un facteur démyélinisant sérique a été mis en évidence dans le sérum des malades atteints de SGB [5]. Le sérum de ces malades provoque *in vitro* un bloc de conduction et des lésions histologiques de démyélinisation. Néanmoins, la nature chimique de ces substances n'est pas connue.

La séquence et la responsabilité respective des différents agents incriminés restent néanmoins hypothétiques. En pratique, il n'existe pas de marqueur biologique fiable du syndrome. Nous verrons que l'évaluation des différentes thérapeutiques proposées ne peut se faire que par la méthode de l'essai thérapeutique randomisé, ce qui compte tenu de l'hétérogénéité clinique de la maladie, nécessite d'inclure un nombre élevé de patients.

À côté de la forme myélinisante classique, on décrit maintenant des formes axonales motrices pures et des formes axonales sensitivomotrices. La physiopathologie de ces différentes atteintes est dissemblable [4]. Néanmoins, les mesures thérapeutiques sont identiques, ce qui justifie pour l'instant de conserver le nom de syndrome de Guillain-Barré à ces manifestations différentes.

Arguments en faveur de la théorie infectieuse

Si la description et les conséquences cliniques et électrophysiologiques de la démyénilisation sont bien établies, la ou les raisons qui déclenchent ce processus restent hypothétiques.

La théorie infectieuse repose sur un fait clinique bien connu qui est que les premiers signes neurologiques sont précédés dans environ 60 % des cas d'un épisode infectieux d'allure virale. Les tableaux cliniques les plus fréquents sont une infection des voies aériennes supérieures ou des troubles digestifs non spécifiques. Dans 10 % des cas supplémentaires, on note l'existence d'un acte chirurgical, d'une sérothérapie ou d'une vaccination.

Un antécédent infectieux récent, infection respiratoire, syndrome grippal ou diarrhée, est retrouvé dans deux tiers des cas. Une infection par *Campylobacter jejuni* serait retrouvée dans près de 30 % des cas, et une primo-infection par cytomégalovirus (CMV) dans environ 10 à 20 %. Les autres agents infectieux fréquemment associés au syndrome de Guillain Barré sont le *Mycoplasma pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae*, l'EBV ou le VIH.

Les fréquences de survenue d'un syndrome de Guillain-Barré ont été respectivement évaluées entre 0,25 et 0,65 pour 1 000 infections par *Campylobacter jejuni* et entre 0,6 et 2,2 pour 1 000 primo-infections par CMV dans une étude prospective française.

La campagne de vaccination contre la grippe porcine H1N1 aux États-Unis, en 1976, avait donné lieu à une importante recrudescence du nombre de SGB. La grippe en elle-même est un facteur causal de SGB [6]. Un travail récent [7] semble éliminer la responsabilité de la vaccination antigrippale. Particulièrement suivie, la campagne de vaccination de 2009 contre la même souche de grippe n'a donné lieu qu'à une augmentation minime du nombre de cas de SGB [8].

Aucun lien significatif n'a pu être démontré entre le syndrome de Guillain Barré et les autres vaccinations [9].

Parmi les différents agents pathogènes précédemment cités, *Campylobacter jejuni* présente dans son enveloppe des dérivés glycoconjugués gangliosidiques, chimiquement proches de certaines structures du nerf périphérique. Une réaction immunologique croisée pourrait donc se produire contre certaines souches de *Campylobacter jejuni* et la myéline périphérique (anticorps anti-GM1, GD1a, GT1a ou GQ1b). Ces anticorps anti-GM1 sont plus souvent positifs chez les sujets présentant un SGB succédant à une infection à *Campylobacter jejuni*, que dans un groupe contrôle formé de SGB, sans infection à *Campylobacter jejuni* [10, 11]. Selon les séries, une infection à *Campylobacter jejuni* est retrouvée dans 4 à 40 % des événements prodromiques qui précédent l'apparition d'un SGB. Encore faut-il distinguer les séries chez qui le diagnostic

ne repose que sur l'existence de signes digestifs, de celles chez qui le diagnostic a été fait par la coproculture et/ou des modifications du taux des anticorps [12]. Le SGB succédant à une infection à *Campylobacter jejuni* aurait des caractéristiques cliniques particulières : diarrhée prodromique, prédominance motrice, atteinte axonale précoce, mauvais pronostic fonctionnel et prédominance particulière chez l'enfant, le sujet jeune, et les patients de race jaune [12]. L'infection à *Campylobacter jejuni* est la plus fréquente des entérites bactériennes, l'immunisation initiale se faisant probablement dans l'enfance puis la maladie neurologique se déclencherait lors d'un contact ultérieur avec une souche identique. Ceci pourrait expliquer certaines des récidives de la maladie et l'augmentation de l'incidence avec l'âge [13, 14].

Le cytomégalovirus représente la seconde cause de SGB et a la particularité d'être liée à une primo-infection. La physiopathologie est probablement liée à la persistance de la réplication active du virus comme montre la persistance de l'ADN viral qui peut être détecté plusieurs semaines après le début des signes neurologiques. Le SGB au cours de la primo-infection à CMV présente également des caractéristiques cliniques particulières : syndrome grippal prodromique, atteinte démyélinisante, adulte jeune, sexe féminin, atteinte des paires crâniennes, troubles sensitifs marqués, anomalies fréquentes du bilan hépatique. La responsabilité de *Campylobacter jejuni* ou de CMV dans l'apparition de certaines formes de SGB est théoriquement séduisante, mais n'a pas pour l'instant d'impact thérapeutique. Les tentatives, non contrôlées, de traitements antibiotiques ou antiviraux précoces ne se sont pas révélées positives et mériteraient une évaluation plus précise. Un vaccin est en cours d'évaluation [15]. En dehors de protocoles de recherche, il ne nous paraît pas aujourd'hui utile de préconiser la recherche systématique de *Campylobacter jejuni*, du CMV ou d'autres agents pathogènes, qui pose de réels problèmes techniques et risque d'augmenter, sans bénéfice actuel, les dépenses dues à cette maladie.

Données épidémiologiques générales et pronostic

L'incidence du syndrome de Guillain-Barré dans les pays occidentaux est estimée entre 0,81 et 1,89 pour 100 000 habitants. Il existe une prédominance masculine avec un *sex-ratio* de 1,78 et on note une augmentation de l'incidence en fonction de l'âge, de 0,62 à 2,66 pour 100 000 par tranche de dix ans. Le SGB atteint les deux sexes, tous les âges et toutes les ethnies. Des variantes particulières de ce syndrome ont été observées en Chine [16]. L'âge moyen habituel est d'environ 40 ans. Cela dit le SGB a été décrit chez des nourrissons, des personnes âgées de plus de 90 ans et des femmes enceintes.

Pour des raisons historiques, et particulièrement en France, le SGB est souvent associé à un pronostic bénin. Depuis que des définitions internationales ont été adoptées [17], il est évident que cette notion doit être abandonnée. Le pourcentage de malades devant être soumis à une ventilation mécanique est d'environ 30 %. Le pourcentage de mortalité était de 25 % dans les années 1960–1965 et de 10 % dans les années 1970–1980 [4, 18]. Il est actuellement proche de 5 % [19, 20]. C'est l'amélioration des mesures symptomatiques destinées à lutter contre les complications intercurrentes (infectieuses, embolie pulmonaire, manifestations neurovégétatives) qui explique cette réduction spectaculaire de mortalité. L'impact des mesures spécifiques (échanges plasmatiques [EP], fortes doses d'immunoglobulines) n'apparaît pas dans les essais thérapeutiques récents. Non seulement, le SGB peut entraîner des décès à la phase aiguë de la maladie, mais il peut provoquer des séquelles motrices. Le pourcentage de malades qui après un an de recul vont récupérer une force musculaire normale n'était que de 50 % avant l'utilisation des échanges plasmatiques [18], il est maintenant compris entre 60 et 70 %. En revanche, le taux de séquelles motrices invalidantes, nécessitant par exemple une aide pour marcher ou un fauteuil, reste proche de 10 %, même dans les séries récentes utilisant les EP ou de fortes doses d'immunoglobulines voire leur association [12–23]. Les facteurs de mauvais pronostic fonctionnel identifiés dans la littérature sont un âge supérieur à 60 ans, une durée de la phase d'extension des paralysies courte, inférieure à quelques jours, la nécessité de recourir rapidement à la ventilation mécanique, les stigmates électrophysiologiques précoces d'une atteinte axonale, l'existence dans les facteurs prodromiques de signes digestifs, diarrhée notamment, témoignant d'une infection à *Campylobacter jejuni*, les formes motrices pures et une phase de plateau longue supérieure à sept jours [18, 24, 25]. Les séquelles non motrices comme les douleurs ont pu être rapportées jusque 38 % après un an. Enfin, 16 % des patients vont présenter des difficultés dans leurs activités professionnelles, familiales ou sociales et 22 % des séquelles psychologiques [26].

Description clinique

Le diagnostic de syndrome de Guillain Barré est avant tout clinique, les examens complémentaires venant éventuellement le confirmer, mais surtout éliminer les diagnostics différentiels. C'est une polyradiculonévrite aiguë, se présentant classiquement comme une paralysie sensitivomotrice, d'évolution ascendante touchant les quatre membres de façon globalement symétrique. L'évolution de la maladie suit

schématiquement quatre phases : une phase prodromique qui regroupe les événements survenus dans le mois précédant les premiers symptômes neurologiques, une phase d'extension des paralysies comprises entre le premier signe déficitaire et le maximum des paralysies, une phase de plateau qui se termine au premier signe de récupération motrice et une phase de récupération.

Phase prodromique

Nous avons vu que la description de cette phase est importante sur le plan physiopathologique. L'identification des différents agents pathogènes possibles reste néanmoins du domaine de la recherche et ne doit pas, à notre avis, aboutir à une recherche systématique, coûteuse et pour l'instant sans conséquence thérapeutique.

Une question importante, non résolue dans la littérature, souvent posée par les patients est de savoir s'il est possible de vacciner un patient qui a présenté un syndrome de Guillain-Barré sans augmenter le risque ultérieur de récidive. Faute de réponse scientifique précise, la réponse pragmatique est sans doute de ne pas refuser les vaccinations essentielles.

Phase d'extension des paralysies

La durée moyenne de cette phase est d'une douzaine de jours. Des formes fulminantes sont possibles où un sujet en apparente bonne santé peut se retrouver tétraplégique et sous ventilation mécanique en 48 heures. Ailleurs, l'évolution est plus lente. Le déficit débute le plus souvent aux membres inférieurs et atteint parfois d'emblée les quatre membres (plus rarement les seuls membres supérieurs). Une atteinte initiale des paires crâniennes, du nerf facial et de la déglutition notamment est possible dans un quart des cas. L'évolution des paralysies est régulièrement ascendante et de jour en jour on note l'aggravation d'un territoire déjà touché et l'apparition de nouvelles atteintes. Des échelles qui permettent de quantifier ce déficit ont été élaborées dans la littérature [27]. Des formes descendantes avec atteintes des paires crâniennes initiales ont été rapportées, ce qui pose la question de forme de passage avec le syndrome de Miller-Fisher. Il est également fondamental de quantifier l'éventuelle atteinte des muscles respiratoires ce qui nécessite la mesure répétée, au lit, de la capacité vitale. Des paresthésies des quatre membres sont très fréquemment associées aux signes déficitaires. Le plus souvent, elles les précèdent, mais elles peuvent survenir de façon simultanée ou leur succéder. Outre les paresthésies, les malades ressentent des myalgies, des rachialgies ou des sciatalgies qui au début du syndrome peuvent rendre difficile l'analyse du déficit moteur. L'évaluation du déficit peut également être gênée par les troubles de la sensibilité objective associés. Les troubles de la sensibilité profonde peuvent être prédominants, et, par exemple, participer aux troubles de la marche. En dehors des complications infectieuses précoces, pulmonaires notamment, ces malades sont apyrétiques. Le diagnostic positif repose sur le caractère ascendant des paralysies, l'atteinte de type périphérique, sensitivomotrice, l'absence de terrain particulier et la dissociation albumino-cytologique. Dans la grande majorité des cas, le diagnostic est évident. Pourtant, dans environ 10 à 15 % des cas, d'autres diagnostics peuvent être envisagés. Parmi les diagnostics le plus souvent discutés, citons les atteintes médullaires, un syndrome de la queue-de-cheval devant une forme motrice atteignant les membres inférieurs et d'autres neuropathies, notamment les poussées de décompensation des neuropathies diabétiques, alcooliques ou les atteintes axonales de certaines maladies systémiques. L'hypokaliémie majeure provoque une atteinte purement motrice, habituellement associée à une abolition de la réponse idiomusculaire. L'intensité des myalgies peut simuler une atteinte primitive non musculaire. Une élévation modérée des CPK peut d'ailleurs être observée dans d'authentiques SGB [4]. La dissociation albumino-cytologique peut manquer à un stade précoce de la maladie, notamment dans les formes d'évolution rapide [18]. Une cellularité anormalement élevée (supérieure à 10 éléments/ mm^3) doit faire évoquer la possibilité d'une méningo-radiculite, maladie de Lyme notamment, du fait de ses implications thérapeutiques immédiates. Les localisations métastatiques de certaines néoplasies, lymphome notamment, s'associent à la présence de cellules anormales dans le liquide céphalorachidien et à une hypoglycorachie, signe très évocateur, mais malheureusement inconstant. Une primo-infection par le virus de l'immunodéficience doit systématiquement être éliminée. La poliomyélite antérieure aiguë est caractérisée par le terrain (absence de vaccination, séjour en pays d'endémie), l'aspect non systématisé des paralysies, l'absence de trouble de la sensibilité objective, l'existence d'un syndrome méningé fébrile ou le fait qu'il existe une réaction cellulaire importante à la ponction lombaire, sans élévation de la protéinorachie à un stade précoce. Le syndrome de Miller-Fisher est une forme particulière de PRN aiguë, beaucoup moins fréquente que le syndrome de Guillain-Barré, dont il ne représente qu'environ 5 % des cas. Il est typiquement caractérisé par l'existence d'une ophtalmologie, d'une ataxie et d'une abolition des réflexes ostéotendineux sans déficit moteur. Son évolution est habituellement favorable, sans atteinte respiratoire ; des formes de transition sont néanmoins possibles avec le SGB [4].

Les complications neurologiques des porphyries aiguës sont devenues exceptionnelles depuis que l'on peut détecter les sujets à risque. Elles provoquent une paralysie de type périphérique prédominant classiquement sur les membres supérieurs et les extenseurs (paralysie pseudo-radiale). Elles peuvent ensuite s'étendre et atteindre les muscles respiratoires. Des paresthésies sont fréquentes, mais il n'existe habituellement pas de trouble de la sensibilité objective. La ponction lombaire est habituellement normale. D'autres manifestations accompagnent ces troubles neurologiques : violentes douleurs abdominales, troubles psychiques, crises convulsives. Le diagnostic repose sur la recherche d'antécédents personnels et familiaux. Il impose surtout l'examen en urgence des urines, qui doit être fait même en l'absence de la classique élimination d'urines rouges. L'analyse biologique révèle une élimination accrue des porphyrines et surtout de la présence de précurseurs : acide delta-aminolévulinique (ALA) et porphobilinogène. Le traitement symptomatique nécessite le recours à la morphine comme traitement des douleurs, du Largactil® pour traiter l'angoisse, les barbituriques sont formellement contre-indiqués. Le traitement étiologique est la perfusion d'hémo-arginate (Normosang®) à la posologie d'une ampoule (3 à 4 mg/kg) par jour pendant quatre jours. Le pronostic vital est engagé dans les formes graves, les troubles neurologiques sont de récupération lente et laissent le plus souvent des séquelles majeures. C'est la raison pour laquelle on insiste sur les mesures de prévention et la détection des porteurs asymptomatiques dans une famille, afin d'éviter toute thérapeutique potentiellement dangereuse (hypnotiques, tranquillisants, anticonvulsivants, sulfamides, antipaludéens de synthèse). L'anesthésie générale, qui est une cause classique de décompensation, nécessite une procédure spécifique.

Phase de plateau

La durée de la phase plateau est extrêmement variable. Elle peut durer de quelques jours à quelques semaines. La sévérité de l'atteinte neurologique est également très variable. Le déficit peut rester localisé aux membres inférieurs ou atteindre les membres supérieurs, les muscles du tronc, les muscles respiratoires et les muscles pharyngés. L'atteinte des paires crâniennes est d'autant plus fréquente que le déficit des membres est sévère. Ce sont les VII^{e}, IX^{e} et X^{e} paires qui sont le plus souvent touchées. Dans les formes graves, une paralysie de l'oculomotricité, ou du XII peut être observée.

Outre l'atteinte neurologique, différents événements peuvent survenir durant la phase d'extension (au maximum des paralysies) qui, en plus de l'atteinte respiratoire, peuvent engager le pronostic vital. Les troubles végétatifs sont les plus spectaculaires. Il peut s'agir de poussées d'hypertension artérielle, de tachycardies, et surtout de bradycardies paroxystiques, spontanées ou le plus souvent provoquées par les aspirations trachéales qui peuvent entraîner un arrêt cardiaque brutal. Les manifestations végétatives sont explosives, débutent lors de la phase d'extension des paralysies et disparaissent lors de la récupération motrice. Elles peuvent s'associer entre elles, s'accompagner de troubles fugaces de la repolarisation sur l'électrocardiogramme et d'anomalies biologiques : hyperglycémie ou hyponatrémie provoquée par un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. Ces désordres dysautonomiques sont d'autant plus fréquents que l'atteinte neurologique est sévère et étendue [18]. Depuis l'utilisation des thérapeutiques spécifiques, les échanges plasmatiques notamment [19], la fréquence et la gravité de ces manifestations ont diminué de façon très significative.

Phase de récupération

La vitesse de récupération est extrêmement variable d'un sujet à l'autre. Certains malades récupèrent rapidement une force musculaire voisine de la normale, d'autres vont pendant plusieurs mois être dans l'incapacité de marcher. La durée moyenne de ventilation mécanique varie également entre quelques jours et quelques semaines (moyenne entre 20 et 40 jours). Chez certains malades, elle peut être de plusieurs mois.

Les séquelles motrices sont en principe distales, prédominent aux membres inférieurs, sont souvent modérées et entravent peu ou pas l'activité physique. Une paralysie faciale uni- ou bilatérale peut persister. En plus de l'atteinte motrice, certains malades se plaignent de dysesthésies des extrémités parfois très gênantes et de troubles de la sensibilité profonde qui gênent la marche. Il est devenu habituel de faire l'évaluation des séquelles après au moins un an de recul. Certaines manifestations, comme une sensation persistante de faiblesse musculaire à l'effort, s'améliorent généralement avec le temps. En revanche, les séquelles graves, par exemple la perte de l'autonomie de la marche, peuvent s'atténuer, mais la chance de réelle récupération s'estompe avec le temps.

L'évolution de la maladie est habituellement monophasique. Des rechutes ou des récidives sont néanmoins possibles. Leur fréquence est estimée à environ 5 % dans la littérature [4, 19, 20].

Principes de la prise en charge thérapeutique

Deux types de mesures doivent être distingués : les mesures symptomatiques et les mesures spécifiques.

Mesures symptomatiques

La prise en charge d'un malade atteint d'un SGB nécessite des équipes pluridisciplinaires comportant des neurologues, des réanimateurs et des rééducateurs. Les soins paramédicaux (infirmiers, kinésithérapeutes) sont fondamentaux. Les équipes soignantes ne sont peut-être pas suffisamment averties de l'angoisse légitime qu'éprouvent ces patients et leurs familles. En dehors de toute procédure de recherche, il est évidemment indispensable de donner des informations sur les différentes étapes de la maladie, les risques encourus et l'utilité des examens demandés et des thérapeutiques proposées.

De façon idéale, ces patients devraient être hospitalisés dans une structure qui puisse répondre à ces besoins. Comme l'incidence de la maladie est relativement faible, il n'est probablement pas souhaitable de multiplier les structures d'accueil. Une proposition serait par exemple de déterminer au sein d'une région un centre de référence. Outre le caractère multidisciplinaire, le cahier des charges de ce centre serait d'avoir un minimum d'expérience de la maladie, de pouvoir accéder rapidement à une structure de réanimation, d'obtenir sans difficulté la mesure répétée de la capacité vitale qui est l'un des paramètres majeurs de la surveillance, de délivrer l'ensemble des thérapeutiques spécifiques qui seront ultérieurement détaillées, d'établir un suivi afin de confirmer l'efficacité et la tolérance de tel ou tel traitement, et de participer à la réadaptation socioprofessionnelle.

Outre l'évaluation de la force des muscles du tronc et des membres, la détection et la surveillance de l'atteinte respiratoire sont un des problèmes essentiels de la phase aiguë des paralysies. Il ne faut pas ici attendre les signes cliniques et gazométriques habituels de l'insuffisance respiratoire aiguë. La dyspnée et la polypnée manquent habituellement. La surveillance de l'ampliation thoracique est essentielle, mais nécessite une expérience particulière. L'hypoxémie artérielle peut traduire l'existence d'un trouble de la ventilation. L'hypercapnie est beaucoup trop tardive pour être utile au diagnostic. Le seul paramètre fiable est la mesure répétée de la capacité vitale (CV), quotidienne si besoin, effectuée au lit du patient. Cette mesure est simple, non coûteuse et non invasive. De plus, la comparaison des chiffres obtenus en positions assise et couchée peut détecter une atteinte diaphragmatique. Malheureusement, elle n'est pas toujours disponible, d'où la nécessité des « centres de référence » précédemment évoqués. L'existence d'une CV inférieure à 50 % des valeurs théoriques nécessite le passage en réanimation et des valeurs proches de 30 % (15 à 20 mL/kg) [28] imposent habituellement le recours à la ventilation mécanique. La poursuite de la surveillance de la CV permet enfin de suivre l'évolution ultérieure de la fonction respiratoire et de préciser les étapes du sevrage de la ventilation mécanique.

La mesure des pressions maximales à la bouche, inspiratoires et expiratoires (PImax et PEmax), peut être également envisagée pour la détection de l'insuffisance respiratoire ; leur diminution est plus précoce mais leur réalisation en pratique est plus difficile et ne semble pas apporter de plus-value pour le monitoring de la fonction respiratoire [29].

Différentes thérapeutiques sédatives ou antalgiques ont été proposées. Citons les massages, les changements de position, l'acétaminophène, l'aspirine, la quinine, et à un degré de plus, les anticonvulsivants, les antidépresseurs, voire la morphine [4]. De fait, nous ne connaissons pas de protocole rigoureux évaluant l'effet des différentes thérapeutiques ou des stratégies thérapeutiques proposées. Il est vrai que l'intensité des douleurs est très variable d'un sujet à l'autre, n'est pas corrélée avec l'intensité du déficit moteur, n'est pas non plus toujours facile à analyser (myalgies, sciatalgies, paresthésies, douleurs positionnelles, etc.), et que l'utilisation des différentes thérapeutiques peut de surcroît être gênée par l'apparition des premiers signes d'une insuffisance respiratoire. Il n'en reste pas moins que des progrès sérieux doivent être accomplis dans ce domaine. De nombreuses descriptions existent dans la littérature de l'angoisse et de la douleur physique et morale que ressentent ces patients. On peut par exemple lire le récit particulièrement poignant d'un médecin lui-même atteint de ce syndrome [30].

Il a récemment été montré qu'un tiers des patients environ présente des anomalies initiales et non spécifiques du bilan hépatique (augmentation modérée des transaminases) [31]. La signification de ces anomalies n'est pas connue. Au quinzième jour, la fréquence de ces anomalies est plus élevée chez les patients traités par immunoglobulines que par échanges plasmatiques [22, 31]. Elles disparaissent secondairement. Il serait sûrement utile de mieux préciser le mécanisme de ces perturbations, ne serait-ce que pour mesurer l'impact des nombreuses thérapeutiques associées, antalgiques notamment. Deux études récentes ont identifié des facteurs précoces de risque de ventilation mécanique. Dans la première, trois facteurs ont été identifiés : CV initiale < 60 % des valeurs théoriques, impossibilité de relever la tête du plan du lit, extension rapide du déficit moteur, < à 7 jours, et anomalie initiale du bilan hépatique [32]. Dans la seconde [33], il apparaît que le risque de ventilation mécanique est plus important dans les

formes démyélinisantes. Ces considérations sont importantes, car elles devraient permettre d'éviter des pneumopathies précoces sources de complication [34].

Mesures spécifiques

Les mesures spécifiques associées, de façon évidemment impérative, aux mesures symptomatiques, ont pour but de limiter l'extension des paralysies, favoriser la récupération motrice et diminuer la fréquence et la gravité des séquelles. Trois revues *Cochrane* ont été consacrées à la description de ces mesures [35–37]. Les considérations qui suivent résument ces travaux.

Corticothérapie

Quelle que soit la façon dont elle fut utilisée (ACTH, corticothérapie *per os*, ou plus récemment corticoïdes sous forme de bolus par voie intraveineuse), la corticothérapie s'avère inefficace dans tous les essais thérapeutiques réalisés. Ce traitement est donc en pratique inutile et dangereux dans le SGB. Ce résultat négatif, surprenant pour une maladie supposée inflammatoire, s'explique probablement par le fait que la corticothérapie demande un certain temps pour agir et qu'elle est administrée à un moment où le processus aigu de démyélinisation est largement débuté.

Échanges plasmatiques

Les échanges plasmatiques (EP) furent le premier traitement dont l'efficacité fut démontrée par deux essais thérapeutiques de puissance suffisante, aussi bien à court qu'à moyen terme. Un second travail a permis de définir le nombre optimal de séances à réaliser [20]. Il est maintenant logique de proposer deux séances d'EP dans les formes bénignes, c'est-à-dire pour les malades qui n'ont pas perdu la fonction de la marche, et quatre séances lorsque la fonction de la marche est perdue. L'augmentation du nombre de séances dans les formes les plus graves, avec recours rapide à la ventilation mécanique, ne paraît pas en revanche justifiée. Le chiffre maximal de quatre séances est à l'heure actuelle la proposition la plus logique qui tient compte à la fois de l'efficacité du traitement, du coût et de sa morbidité. Chaque séance consiste en l'épuration d'une masse plasmatique et demie, les séances sont répétées toutes les 48 heures. L'utilisation de voies veineuses périphériques est fortement recommandée.

Effet de fortes doses d'immunoglobulines ou de l'association immunoglobulines et échanges plasmatiques

De fortes doses d'immunoglobulines données par voie intraveineuse (IgIV) se sont avérées, dans les formes graves, tout aussi efficaces que les EP [22]. Une seconde étude a confirmé ces résultats, toujours dans les formes graves, avec perte de la marche [21]. Un résultat supplémentaire, tiré de cette étude, est que l'association EP-IgIV, n'est pas cliniquement suivie de résultats supérieurs aux EP ou aux IgIV lorsqu'ils sont utilisés de façon isolée. L'association IgIV et méthylprednisolone ne donne pas de résultats supérieurs aux IgIV seules [38].

Schéma d'utilisation des mesures spécifiques

La conduite pratique que l'on peut à l'heure actuelle préconiser est résumée dans le tableau 261.1. Les formes bénignes bénéficient de deux EP. En cas d'aggravation, deux EP supplémentaires doivent être faits. Les formes plus graves (perte de la marche, ventilation mécanique précoce) bénéficient soit de quatre EP, soit de fortes doses d'IgIV (0,4 $g.kg^{-1}.j^{-1}$ pendant 5 jours). Le choix entre les deux traitements dépend de leurs contre-indications respectives. Les principales contre-indications aux EP sont des complications infectieuses, les principales contre-indications aux IgIV sont l'insuffisance rénale et les allergies connues à ce produit.

Tableau 261.1

Schéma d'utilisation des traitements spécifiques dans le syndrome de Guillain-Barré de l'adulte.

Forme bénigne **Marche conservée**		**Forme intermédiaire ou sévère** **Malade grabataire ou soumis à une ventilation mécanique**
Traitement initial	2 EP	4 EP ou IgIV (0,4 $g.kg^{-1}.j^{-1}$ pendant 5 jours) Respect des contre-indications des deux thérapeutiques
Aggravation	2 EP supplémentaires	Pas de traitement
Rechutes	Pas de traitement ou reprise du premier traitement déjà utilisé	Pas de traitement ou reprise du premier traitement déjà utilisé

D'autres considérations que leurs contre-indications respectives risquent d'influencer le choix entre EP et IgIV. Elles tiennent à la disponibilité des traitements, à leur morbidité et à leur coût.

Incontestablement, les EP sont une technique contraignante, qui nécessite des équipes entraînées et disponibles 24 heures sur 24. Cette contrainte majeure explique que, logiquement, les équipes ne disposant pas de cette technique ont tendance à prescrire les IgIV en première intention. Pourtant la surveillance d'un patient en phase d'extension des paralysies nécessite une surveillance particulière qui ne peut se faire que dans un nombre limité de centres hospitaliers. Ces centres de référence devraient disposer idéalement des deux techniques.

Bien que de nature différente, le nombre de complications observé avec les EP ou les IgIV est identique [28]. En revanche, il apparaît que le traitement doit plus souvent être arrêté du fait de complications ou d'intolérance dans le groupe EP que dans le groupe IgIV.

Le coût direct d'un EP a été estimé en France à 4 000 francs en 1995 [39] alors que celui d'une cure de 0,4 $g.kg^{-1}.j^{-1}$ d'IgIV était d'environ 5 000 francs. Les dépenses induites par les traitements spécifiques sont donc très dépendantes de leur posologie et mériteraient d'être réévaluées. À vrai dire, les considérations économiques paraissent peu discriminatives quant au choix de telle ou telle procédure. Ainsi, nous avons pu montrer que le coût des EP ne représente que 5 % environ des dépenses quand on examine l'ensemble des coûts engendrés par la maladie en un an (hospitalisation, rééducation, convalescence, etc.) [40].

Il n'est pas utile d'associer les deux traitements. En cas de rechute ou de récidive, l'évaluation des thérapeutiques n'est pas connue. Il est conseillé dans la littérature, et selon la gravité, soit l'abstention thérapeutique, soit la reprise du premier traitement déjà utilisé.

Vingt à trente pour cent des patients présentent des contre-indications immédiates ou secondaires aux échanges plasmatiques. Cette population s'avère de gravité particulière avec notamment un taux de mortalité de 15 % [41]. Les résultats d'une étude pilote montrent que la perfusion d'IgIV est bien tolérée chez ces patients. Six jours de perfusion (0,4 $g.kg^{-1}.j^{-1}$) semble montrer de meilleurs résultats que trois jours, notamment chez les malades ventilés. La faible puissance de l'étude interdit toutefois toute conclusion définitive. Les EP ou les IgIV n'agissent pas selon les mêmes principes physiopathologiques, bien que dans le détail, les mécanismes de leurs actions restent ignorés. Il est donc parfaitement concevable que dans un avenir proche, leurs indications respectives et leurs résultats soient différents selon que l'on étudie tel ou tel sous-groupe de patients. Cela est un argument supplémentaire pour proposer que les centres de référence, qui s'intéressent à cette pathologie, puissent délivrer les deux traitements.

Polyradiculonévrites chroniques

Les polyradiculonévrites chroniques sont infiniment moins fréquentes que le SGB. On distingue les formes démyélinisantes chroniques, les PRN associées à des gammapathies monoclonales et les neuropathies multifocales avec bloc de conduction. Bien que leur physiopathologie précise reste ignorée, il est très probable que des mécanismes immunitaires soient mis en jeu. Les principes thérapeutiques généraux associent l'utilisation des immunosuppresseurs, les échanges plasmatiques ou de fortes doses d'IgIV. Cela dit, l'utilisation de ces différents traitements dépend de la pathologie principale. Ainsi les PRN avec gammapathies monoclonales répondent mal aux corticoïdes et les neuropathies multifocales avec bloc de conduction peuvent être aggravées par les échanges plasmatiques. Nous nous limiterons ici à une description succincte. Ces pathologies, déjà rares, sont encore moins fréquemment observées dans les services de réanimation. Cela dit, les réanimateurs peuvent être confrontés à ces malades, soit qu'il s'agisse

d'un diagnostic différentiel avec le SGB, soit qu'ils soient sollicités pour participer à la prise en charge thérapeutique.

Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)

Aspects physiopathologiques et cliniques

Le SGB est une maladie aiguë et d'évolution monophasique. En revanche, les formes chroniques de polyradiculonévrite évoluent sur plusieurs années, avec des rechutes successives. Les PIDC doivent être distinguées des polyneuropathies évoluant dans le contexte d'une maladie de système ou d'une paraprotéine bénigne ou maligne. La fréquence des PIDC est beaucoup plus faible que celle des SGB. Les cinq grandes séries disponibles font état d'un collectif variant de 23 à 60 patients [4]. Sur le plan clinique, l'atteinte neurologique est de type périphérique, bilatérale, symétrique ou amyotrophiante. Les troubles de la sensibilité subjective et objective sont plus importants que dans le SGB. L'atteinte des paires crâniennes (VII^{e}, IX^{e} et X^{e}) est possible mais moins fréquente que dans les formes aiguës. Le recours à la ventilation mécanique est également plus rare. La protéinorachie est souvent élevée (supérieure à 1 g/L) sans réaction cellulaire. L'électromyogramme montre un ralentissement diffus des vitesses de conduction et un allongement des latences distales. La biopsie permet d'éliminer une vascularite associée. Dans 20 % à 40 % des cas, elle révèle une démyélinisation, associée à des processus de remyélinisation (formation en bulbe d'oignon). La biopsie peut également révéler une atteinte axonale, une infiltration cellulaire et des dépôts d'IgM, d'IgIV ou de fraction C3 du complément. Ces constatations, jointes à la possibilité de mettre en évidence des anticorps plus ou moins spécifiques dirigés contre la myéline périphérique, font suspecter la mise en jeu de processus immunitaires, dont la physiopathologie précise reste ignorée. Le pronostic est mal connu, ne serait-ce que du fait des discussions diagnostiques, de la prévalence faible et de l'impact des thérapeutiques. Dans les séries précédemment citées, et avec un recul variant de sept à dix ans, le pourcentage de malades récupérant une force musculaire normale ou proche de la normale varie entre 4 % et 26 %, la mortalité entre 5 % et 10 %.

Traitements

Un nombre très élevé d'études contrôlées ou non contrôlées a abouti à la conclusion que la corticothérapie était efficace, une opinion qui est probablement partagée par la majorité des cliniciens [4]. Comme pour la myasthénie, le problème est de limiter les effets secondaires de la corticothérapie prolongée. L'azathioprine a été utilisée. Un essai thérapeutique semble montrer que l'association corticoïdes-azathioprine ne donne pas de meilleurs résultats que la corticothérapie seule [42]. Le nombre limité de patients ne permet toutefois pas de conclure de façon définitive. L'effet bénéfique des EP, plusieurs fois suggéré dans la littérature, a été confirmé par un essai thérapeutique fait en double aveugle par des « faux échanges plasmatiques » portant sur 29 patients [43]. Les EP sont efficaces dans environ 50 % des cas. Lorsqu'ils sont efficaces, les EP le sont rapidement qu'il s'agisse de formes en phase d'extension des paralysies ou en phase de plateau. Le problème est qu'il est impossible de prévoir les sujets « répondeurs ». Le nombre d'EP recommandé est d'environ quatre à cinq en une quinzaine de jours. L'arrêt des EP peut être suivi de rechute ce qui pose le problème ultérieur de la reprise des EP et à terme conduit à de réelles difficultés, d'abord vasculaires. L'effet de fortes doses d'IgIV a été évalué par un récent essai thérapeutique [44], portant sur 20 patients, comparant soit les EP (2 par semaine pendant 3 semaines), soit les IgIV (0,4 g/kg une fois par semaine pendant 3 semaines). Cet essai a été organisé en simple aveugle et avec croisement des deux traitements. Treize malades ont reçu les deux traitements.

Les résultats suggèrent un effet identique des IgIV et des EP. Comme le premier traitement est de morbidité plus faible, qu'il peut plus facilement être utilisé à domicile, les auteurs recommandent d'utiliser les IgIV en première intention [45]. La posologie pourrait d'ailleurs être diminuée. On retrouve là une argumentation identique à celle développée dans les formes aiguës. Cela dit, il est facile de comprendre les difficultés d'évaluation de ces thérapeutiques dans une maladie peu fréquente d'évolution subaiguë ou chronique. De plus, contrairement au SGB, les EP comme les IgIV ne sont qu'un des moyens thérapeutiques disponibles. Ils doivent s'intégrer, comme dans la myasthénie, dans une stratégie plus globale, avec l'utilisation des immunosuppresseurs notamment. Un schéma raisonnable est d'utiliser en première intention les IgIV, de recourir aux EP en cas d'échec et d'utiliser des corticoïdes lorsque la fréquence des EP ou des IgIV devient trop élevée [4]. Un autre schéma consiste à utiliser d'emblée les immunosuppresseurs (corticoïdes ou association corticoïdes-azathioprine) et de recourir aux EP ou aux IgIV en cas de poussées.

Polyradiculonévrites démyélinisantes chroniques associées aux gammapathies monoclonales

Aspects physiopathologiques et cliniques

Ces situations ont en commun l'association d'une polyradiculonévrite chronique et d'un pic monoclonal d'immunoglobulines qui peut être bénin ou malin. Ces maladies sont en fait très diverses tant sur le plan clinique, qu'histologique ou pronostique. Un schéma physiopathologique généralement proposé est de supposer que le pic monoclonal aurait une toxicité contre la myéline périphérique. Effectivement dans environ 50 % des cas, il a pu être montré que le pic monoclonal d'IgIV se lie de façon spécifique à un composant de la myéline humaine. Les pathologies les moins rares sont les polyradiculonévrites associées à un pic monoclonal de signification inconnue. Le pic peut être une IgA, une IgIV ou une IgM, sans signe de malignité. Les signes cliniques ressemblent à ce qui a été décrit dans les PIDC. Les formes associées à un pic d'IgM seraient de moins bon pronostic fonctionnel, elles sont caractérisées par l'importance des manifestations sensitives.

Traitements

Un essai thérapeutique [46], chez 39 sujets atteints d'une polyradiculonévrite avec pic monoclonal, a comparé en double aveugle deux EP faits deux fois par semaine pendant trois semaines à des faux échanges. Une amélioration fonctionnelle et électrophysiologique est constatée dans le groupe traité. De moins bons résultats sont toutefois obtenus en cas d'association avec un pic d'IgM, ce qui confirme la distinction clinique faite dans la littérature. Il est important de souligner que dans ce travail les EP ont été réalisés seuls, sans immunosuppresseurs associés. Bien que l'explication de l'efficacité des EP et que les différences de résultats obtenus selon le type de gammapathie soient mal élucidées, ce travail plaide pour l'utilisation des EP dans cette affection. La corticothérapie, les IgIV semblent moins efficaces [47].

Neuropathies multifocales avec bloc de conduction

Il s'agit là d'une entité particulièrement rare, caractérisée par une atteinte motrice asymétrique, chronique, débutant le plus souvent aux membres supérieurs. Le déficit est souvent associé à des crampes et à des fasciculations. Les réflexes ostéotendineux sont diminués ou abolis dans les territoires atteints. Le diagnostic est authentifié par l'EMG qui révèle des blocs de conduction disséminés le long des nerfs moteurs. Des anticorps anti-GME sont positifs dans 20 % à 40 % des cas. L'évolution de la maladie est habituellement progressive, atteignant plusieurs nerfs moteurs aussi bien aux membres supérieurs qu'inférieurs, ce qui aboutit à différents degrés de handicaps moteurs.

La maladie est insensible aux corticoïdes ou aux EP qui peuvent même aggraver la symptomatologie neurologique. Les IgIV semblent être le traitement le plus efficace [48].

Références

[1] Guillain G., Barre J.A., Strohl A. Sur un syndrome de radiculonévrite avec hyperalbuminose du liquide céphalorachidien sans réaction cellulaire. *Bull Mem Soc Med Hop Paris.* 1916;1462–1470.

[2] Landry O. Note sur la paralysie ascendante aiguë. *Gaz Habd Med Chir.* 1859;6:472–474 et 486–488.

[3] Hughes R.A., Cornblath D.R. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2005;366:1653–1666.

[4] Ropper A.H., Wijdicks E.F.M., Truax B.T. *Guillain-Barré syndrome.* Philadelphia: Contemporary Neurology Series. F.A. Davis Company; 1991 1.

[5] Metral S., Raphael J.C., Cl Hort-Legrand, et al. Activité démyélinisante sérique et syndrome de Guillain-Barré : effet favorable des échanges plasmatiques. *Rev Neurol.* 1989;145:312–319.

[6] Sivadon-Tardy V., Orlikowski D., Porcher R., et al. Guillain-Barré syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis.* 2009 Jan 1;48(1):48–56.

[7] Lasky T., Terracciano G.J., Magder L., et al. and 1993–1994 influenza vaccines. *N Engl J Med.* 1992–1993;1998(339):1797–1802.

[8] Salmon D.A., Proschan M., Forshee R., Gargiullo P., Bleser W., Burwen D.R., Cunningham F., Garman P., Greene S.K., Lee G.M., Vellozzi C., Yih W.K., Gellin B., Lurie N. H1N1 GBS Meta-Analysis Working Group. Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis. *Lancet.* 2013 Apr 27;381(9876):1461–1468.

[9] Baxter R., Bakshi N., Fireman B., et al. Lack of association of Guillain-Barré syndrome with vaccinations. *Clin Infect Dis.* 2013 Jul;57(2):197–204.

[10] Saida T., Kuroki S., Hao Q., et al. Campylobacter jejuni isolates from Japanese patients with Guillain-Barré syndrome. *J Infec Dis.* 1997;176(Suppl 2):S129–S134.
[11] Yuki N. Molecular mimicry between gangliosides and lipopolysaccharides of Campylobacter jejuni isolated from patients with Guillain-Barré syndrome and Miller-Fisher syndrome. *J Infec Dis.* 1997;176(Suppl 2):S150–S153.
[12] Hughes R.A.C., Rees J.H. Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome. *J Infec Dis.* 1997;176(Suppl 2):S92–S98.
[13] Hughes R.A., Cornblath D.R. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2005 Nov 5;366(9497):1653–1666 Review. PubMed PMID: 16271648.
[14] Sejvar J.J., Baughman A.L., Wise M., et al. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology.* 2011;36(2):123–133.
[15] Scott D.A. Vaccines against Campylobacter jejuni. *J Infec Dis.* 1997;176(Suppl 2):S183–S188.
[16] McKhann G.M., Cornblath D.R., Ho T., et al. Clinical and electrophysiological aspects of acute paralytic disease of children and young adults in northern China. *Lancet.* 1991;338:593–597.
[17] Asbury A.K., Arnason B.G.W., Karp H.R., et al. Criteria for the diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1978;3:565–566.
[18] Raphael J.C., Masson C., Morice V., et al. Le syndrome de Landry-Guillain-Barré. Étude des facteurs pronostiques dans 223 cas. *Rev Neurol.* 1986;142:613–624.
[19] French Cooperative Group on plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome : role of replacement fluids. *Ann Neurol.* 1987;22:753–761.
[20] French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol.* 1997;41:298–306.
[21] Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 1997;349:225–230.
[22] Van Der Meché F.G.A., Schmitz P.I.M., the Dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med.* 1992;326:1123–1129.
[23] French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. Plasma exchange in Guillain-Barré syndrome : one-year follow-up. *Ann Neurol.* 1992;32:94–97.
[24] McKhann G.M., Griffin J.W., Cornblath D.R., et al. Plasmapheresis and Guillain-Barré syndrome : analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. *Ann Neurol.* 1988;23:347–353.
[25] Hadden R.D.M., Cornblath D.R., Hughes R.A.C., et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome : clinical associations and outcome. *Ann Neurol.* 1998;44:780–788.
[26] Khan F., Pallant J.F., Ng L., et al. Factors associated with long-term functional outcomes and psychological sequelae in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol.* 2010 Dec;257(12):2024–2031.
[27] Raphael J.C., Chevret S., Jars-Guincestre M.C., et al. Prise en charge des patients atteints d'un syndrome de Guillain-Barré de l'adulte : proposition d'une stratégie thérapeutique. *Réan Urg.* 1998;7:571–579.
[28] Chevrolet J.C., Deleamont P. Repeated vital capacity measurements as predictive parameters for mechanical ventilation need and weaning success in the Guillain-Barré syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:814–818.
[29] Prigent H., Orlikowski D., Letilly N., et al. Vital capacity versus maximal inspiratory pressure in patients with Guillain-Barré syndrome and myasthenia gravis. *Neurocrit Care.* 2012 Oct;17(2):236–239.
[30] Rice D. Landry Guillain-Barré syndrome : personal experience of acute ascending paralysis. *Br Med J.* 1977;1:1330–1332.
[31] Oomes P.G., Van Der Meché F.G.A., Kleyweg R.P., et al. Liver function disturbances in Guillain-Barré syndrome : a prospective longitudinal study in 100 patients. *Neurology.* 1996;46:96–100.
[32] Sharshar T., Chevret S., Bourdain F., et al. Early predictors of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Crit Care Med.* 2003;31:278–283.
[33] Durand M.C., Porcher R., Orlokowski D., et al. Clinical and electrophysiological predictors of respiratory failure in Guillain Barré syndrome : a prospective study. *Lancet Neurol.* 2006;5:1021–1028.
[34] Orlikowski D., Sharshar T., Porcher R., et al. Prognosis and risk factors of early onset pneumonia in ventilated patients with Guillain-Barré syndrome. *Intensive Care Med.* 2006;32:1962–1969.
[35] Hughes R.A.C., Raphaël J.C., Swan A.V., et al. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* (Issue 3):2006.

[36] Raphaël J.C., Chevret S., Hughes R.A.C., et al. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* (Issue 3):2006.
[37] Hughes RAC, van der Meché FGA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Library, 2002 Issue.
[38] Van Koningsveld R., Schmitz P.I.M., van der Meché F.G.A., et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain Barré syndrome : randomised trial. *Lancet.* 2004;363:192–196.
[39] Minvielle E., Viens-Bitker C., Rochant H., et al. La maîtrise de la diffusion d'une innovation en santé : le cas des immunoglobulines intraveineuses polyvalentes à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. *Ann Med Interne.* 1995;146:19–24.
[40] Esperou H., Durand-Zaleski I., Chevret S., et al. Étude coût-efficacité de différentes stratégies d'échanges plasmatiques dans le syndrome de Guillain-Barré. *Intensive Care Med.* 2000;26(8):1094–1100.
[41] Raphael J.C., Harboun M., Bolgert F. et le Groupe coopératif d'étude sur le SGB. Comparaison de deux posologies d'immunoglobulines (IgIV) chez les patients présentant un syndrome de Guillain-Barré (SGB) et des contre-indications aux échanges plasmatiques. Résultats de la première analyse intermédiaire. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(2):235–238.
[42] Dyck P.J., O'Brien P., Swanson C., et al. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory-demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology.* 1985;35:1173–1176.
[43] Dyck P.J., Daube J., O'Brien P., et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med.* 1986;314:461–465.
[44] Dyck P.J., Litchy W.J., Kratz K.M., et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol.* 1994;36:838–845.
[45] Van shaick I.N., Winer J.B., de Hann R., et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* (Issue 3):2006.
[46] Dyck P.J., Low P.A., Windebank A.J., et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammapathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 1991;325:1482–1486.
[47] Dalakas M.C., Quarles R.H., Farrer R.G., et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol.* 1996;40:792–795.
[48] Leger J.M., Viala K. Acquisitions récentes dans le traitement des polyneuropathies dysimmunitaires chroniques. *Rev Neurol (Paris).* 2004;160(2):205–210.

CHAPITRE 262

Polyneuropathies et myopathies acquises en réanimation

T. Sharshar

Introduction

Les neuromyopathies acquises en réanimation (NMAR) sont une des principales complications de la réanimation. Elles se caractérisent par une tétraparésie flasque et sont en rapport avec une myopathie (*i.e. critical illness myopathy*, CIM) et/ou une polyneuropathie (*critical illness polyneuropathy*, CIP), les atteintes de la jonction neuromusculaire étant exceptionnelles et en rapport avec une curarisation résiduelle [1, 2]. Les atteintes du système nerveux central sont exclues du cadre nosologique (encéphalopathie septique, médicamenteuse, lésions ischémiques ou traumatiques…), ainsi que les pathologies neuromusculaires périphériques présentes à l'entrée en réanimation (syndrome de Guillain-Barré et myasthénie notamment). Depuis les descriptions en 1984 par des équipes canadienne [3] et française [4] de patients ayant développé un déficit moteur au décours d'un sepsis prolongé, de nombreux travaux ont cherché à établir l'incidence, les facteurs de risque, les caractéristiques sémiologiques, électrophysiologiques et histopathologiques ainsi que la morbidité des NMAR [1, 2, 5]. Il appert que les NMAR sont de prévalence élevée et qu'elles sont responsables d'une surmortalité, d'un retard de sevrage de la ventilation mécanique ainsi que de séquelles fonctionnelles et d'une dégradation de la qualité de vie à long terme. Elles sont considérées comme un enjeu thérapeutique majeur.

Prévalence, facteurs de risque et physiopathologie

Leur prévalence varie selon les critères diagnostiques choisis mais également selon le type de population étudiée et le délai diagnostique. Lorsque le critère retenu est un déficit musculaire, elle est de 25 % chez des patients ayant été mécaniquement ventilés plus de sept jours [6] et atteindrait de 60 % chez des patients ayant développé un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [7]. L'incidence varie de 47 à 100 % et de 71 à 96 % lorsque le diagnostic repose sur des critères respectivement électrophysiologiques [1, 8, 9] et histopathologiques [10, 11] La prévalence clinique et électrophysiologique varie au cours du temps et augmente ou diminue selon que le diagnostic ait lieu à la phase d'agression ou de récupération. Les anomalies électrophysiologiques sont très précoces et peuvent persister plusieurs mois ; le déficit moteur est de constitution plus tardif et peut-être rapidement réversible en cas de myopathie modérée ou très prolongé en cas d'axonopathie sévère.

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés. Il s'agit du syndrome de réponse inflammatoire systémique, souvent en rapport avec un sepsis et d'autant plus déterminant qu'il se complique d'une défaillance multiviscérale, d'une immobilisation prolongée, notamment favorisée par la ventilation mécanique et la sédation, et le déséquilibre glycémique, le contrôle strict de la glycémie par insuline améliorant les anomalies électrophysiologiques [12]. Les corticoïdes et les curares sont des facteurs de risque plus controversés. Si leur administration a été souvent incriminée [6, 13], des essais thérapeutiques sur le SDRA montrent qu'elle ne s'accompagne pas d'un surcroît de NMAR [14, 15], indiquant que son impact est nettement moindre que celui d'un état inflammatoire ou d'un alitement prolongé. Si l'effet hyperglycémiant des corticoïdes a également été avancé [7], de nombreuses observations cliniques et des données expérimentales étayent toutefois leur myotoxicité, notamment en cas de dénervation par un curare. Il a été rapporté que Les NMAR étaient plus fréquentes chez les femmes ménopausées [6].

La physiopathologie des NMAR est encore insuffisamment comprise (fig. 262.1) et les connaissances acquises concernent essentiellement la myopathie, par défaut de biopsie nerveuse. Nous avons toutefois à

notre disposition des modèles expérimentaux de CIM et CIP – qui ont permis de mettre en évidence des processus particuliers [16, 17] – et la biopsie cutanée permet d'étudier les petites fibres nerveuses [18]. Les atteintes musculaire et nerveuse sont d'origine multifactorielle et partagent plusieurs mécanismes.

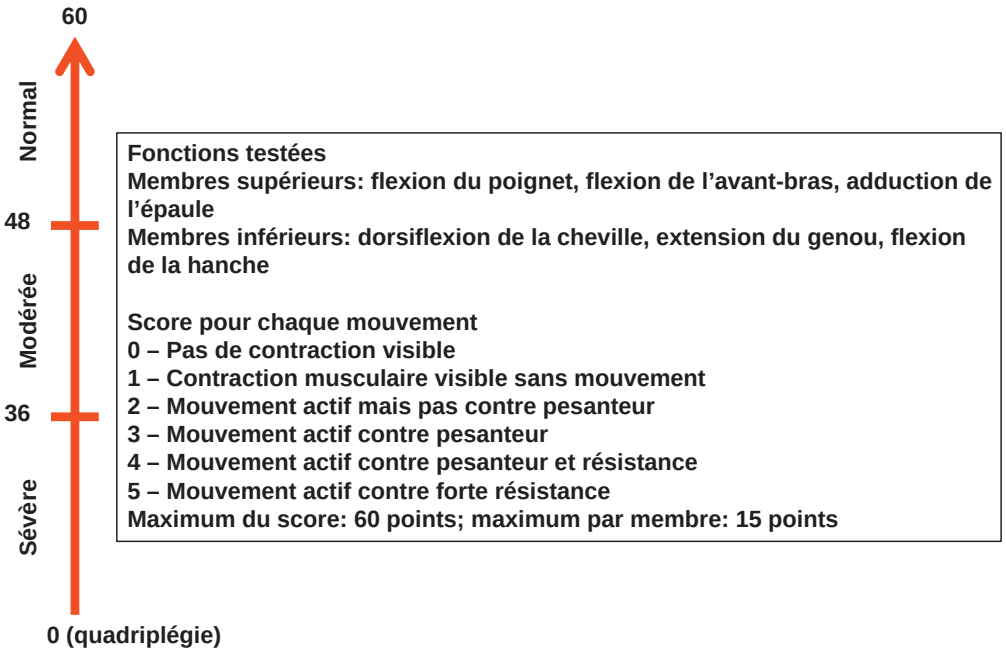


FIG. 262.1 **MRC *sum score*.**

Nous pouvons distinguer des facteurs et des mécanismes [19]. Ceux-ci sont l'inexcitabilité membranaire par anomalie des canaux sodiques [16, 17], un défaut bioénergétique par dysfonctionnement mitochondrial [20], une activation de la protéolyse (notamment par induction du complexe ubiquitine-protéasome) [21] et un trouble de l'homéostasie calcique intracellulaire. Ils aboutissent à une atrophie et une faiblesse musculaire par stress oxydatif, dysfonctionnement des protéines contractiles [22] et apoptose [23]. Ces processus sont activés par les cytokines pro-inflammatoires [24], le NO, les anomalies hydroélectrolytiques, les traitements dépolarisants (tels que les aminosides) ou catabolisants (tels que les corticoïdes), l'immobilisation, la dénutrition et les déséquilibres entre hormones cata- et anabolisantes [25]. Une parésie sévère serait ainsi associée à des taux plus bas d'IgF1 [25]. Il est à noter que certains processus sont absolument nécessaires à la réponse au stress, telle la protéolyse qui permet la libération d'acides aminés. Des anomalies des canaux sodiques, la neurotoxicité des cytokines pro-inflammatoires et du glucose ainsi que des troubles microcirculatoires sont incriminés dans l'atteinte nerveuse [19]. Il est difficile de proposer une séquence de ces différents processus, mais il est probable que le dysfonctionnement canalaire soit le plus précoce. Par ailleurs, l'impact de la réanimation sur les mécanismes de régénérescence a été très peu étudié. Il semblerait que l'autophagie soit essentielle à la récupération [26]. L'âge du patient et les facteurs liés au vieillissement pourraient être ici déterminants.

Tableau clinique, biologique, électrophysiologique et histologique

La présentation clinique la plus caractéristique est la survenue lors du séjour en réanimation d'un déficit moteur hypotonique, bilatéral, symétrique et proximal, épargnant la face et souvent associé à une hypo- ou aréflexie [6, 27]. La présence de troubles sensitifs, plus particulièrement de la sensibilité thermo-algique, est en faveur d'une polyneuropathie qui s'accompagne souvent d'un déficit distal et d'une atrophie. S'il n'y a pas d'atteinte des nerfs crâniens, des troubles de la déglutition seraient plus fréquents chez les patients ayant une NMAR [28]. L'évaluation du déficit moteur et sensitif réclame la coopération du patient et donc un état d'éveil préservé ou recouvré. Néanmoins, lorsque la conscience est altérée, une discordance de la réponse motrice aux stimulations douloureuses qui se manifeste par une préservation de la réactivité faciale et une diminution des réponses des membres, doit faire suspecter le diagnostic. L'intensité du déficit moteur peut

être facilement évaluée à l'aide du Medical Research Council (MRC) *sum score* qui mesure la force des trois segments de chaque membre et varie de 0 à 60, une valeur inférieure à 48 et à 36 indiquant une tétraparésie modérée ou sévère (fig. 262.1) [6]. Des mesures plus précises de la force ou de l'atrophie musculaire peuvent être effectuées à l'aide respectivement d'un dynanomètre ou d'une échographie.

Une NMAR doit également être évoquée lors d'un échec du sevrage ventilatoire [29, 30], d'autant qu'il n'est pas expliqué par une pathologie intercurrente pulmonaire ou cardiovasculaire. Les mesures de la capacité vitale (CV) et des pressions inspiratoires et expiratoires maximales (PIM et PEM) permettent de confirmer la parésie des muscles respiratoires et d'en évaluer l'intensité, dont il a été montré qu'elle était corrélée au déficit des muscles squelettiques et à la difficulté de sevrage ventilatoire et qu'elle serait plus fréquente chez les patients septiques [29]. Elles sont de réalisation simple chez le patient intubé.

Les enzymes musculaires sont le plus souvent faiblement et transitoirement augmentées. Une rhabdomyolyse en rapport avec une nécrose musculaire peut être observée, notamment chez des patients traités pour un état de mal asthmatique par l'association de corticoïdes et de curares [31]. Une ponction lombaire n'est pas indiquée, car ne mettant en évidence aucune anomalie ou, plus rarement, une hyperprotéinorachie modérée.

L'électroneuromyogramme (ENMG) a un intérêt à la fois diagnostique et pronostique. En effet, il permet de confirmer et de typer l'atteinte neuromusculaire. L'atteinte musculaire est observée dans plus de 60 % des cas, en association ou non avec une neuropathie, et peut-être mise en évidence à l'aide d'une stimulation musculaire directe, notamment chez les patients pour lequel une détection à l'aiguille n'est pas possible [1, 8, 9, 32]. La polyneuropathie est axonale, motrice pure ou sensitivomotrice. La recherche d'un bloc neuromusculaire est recommandée. Une étude électrophysiologique phrénique et diaphragmatique peut compléter l'exploration de l'atteinte respiratoire, mais est en pratique très rarement indiquée. L'ENMG en service de réanimation est un examen long et difficile, en raison des risques d'artefacts, et qui doit être réalisé par un neurophysiologiste expérimenté [8]. Il a été montré qu'une étude de la conduction des nerfs sciatiques poplités externes suffirait à l'établissement du diagnostic [8].

En pratique, l'ENMG ne doit pas être systématique (fig. 262.2). En effet, un contexte clinique évocateur, un déficit bilatéral symétrique proximal, et surtout un début d'amélioration après quelques jours doivent inciter à ne pas recourir aux examens complémentaires. Inversement, un déficit moteur sans signe de récupération même modeste justifie le recours à un ENMG, afin de confirmer le diagnostic. La détection d'une atteinte axonale indiquerait alors une récupération lente et un risque de séquelles motrices et sensitives [33]. L'ENMG est également utile en cas de doute sur une pathologie neurologique préexistante, une suspicion de maladie de système et une atypie clinique (telle qu'une atteinte des nerfs crâniens). Les diagnostics différentiels d'une NMAR sont alors toutes les causes de myopathies, polyneuropathies et syndromes myasthéniques.

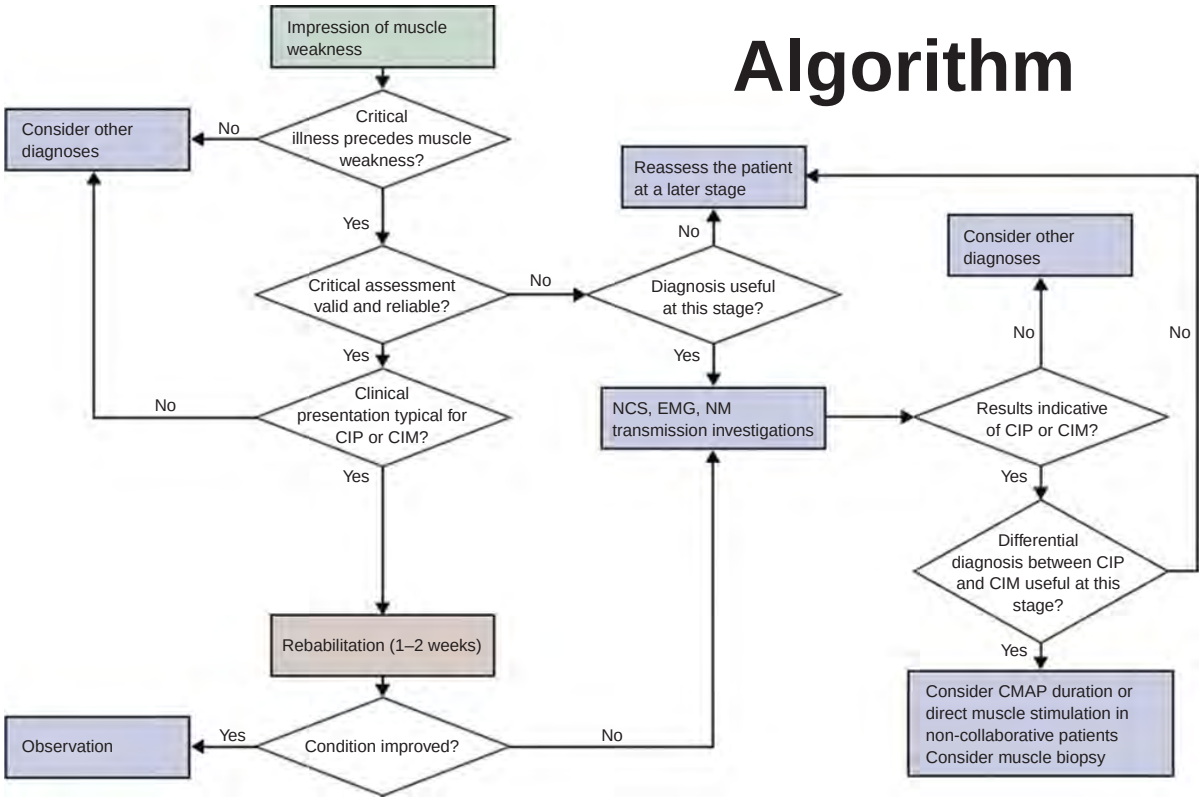


FIG. 262.2 **Algorithme diagnostique.**

Latronico and Bolton, *Lancet Neurology*, 2011

La biopsie musculaire met en évidence dans la quasi-totalité des cas une atrophie des fibres musculaires de type II avec perte de myosine et dans une moindre mesure des lésions de nécrose et/ou de dénervation [24, 10, 34]. Différentes entités histologiques ont été identifiées [1, 5]. Ainsi, est-il classique de distinguer les myopathies cataboliques, induites par l'immobilisation prolongée ou la dénutrition, des myopathies par perte des filaments épais (*thick-filament myopathy*) et secondaires à un sepsis ou à l'administration de corticoïdes ou curares ou encore des myopathies avec nécroses de causes variables. Toutefois, ces distinctions sont souvent mises en défaut compte tenu de l'intrication des facteurs et mécanismes étiopathogéniques. Il n'y a pas de corrélation entre les anomalies cliniques, électrophysiologiques et histopathologiques [32], cependant celles-ci ne sont jamais observées en cas de normalité de l'ENMG [11]. La réalisation d'une biopsie musculaire ou neuromusculaire n'a aucune conséquence sur la prise en charge du patient et est donc surtout réservée aux études de recherche clinique [10].

Évolution et pronostic

Les NMAR sont une pathologie grave et leur pronostic impose de les détecter systématiquement. Leur détection clinique repose sur le MRC *sum score* [6] mais la stimulation directe musculaire peut permettre d'identifier précocement les patients à risque de développer une paralysie acquise en réanimation [9].

Les NMAR sont un facteur indépendant de mortalité [35] et d'échec de sevrage de la ventilation mécanique [29, 30]. Aucune cause particulière de décès n'a été mise en évidence et une dysautonomie ne semble pas impliquée. Elle serait alors un indicateur d'une altération des réserves physiologiques. Leurs conséquences respiratoires imposent au clinicien de mesurer systématiquement les CV, PIM et PEM chez les patients déficitaires et de conduire en fonction le sevrage ventilatoire. Des épreuves de pièce en T prolongées de plusieurs heures sont recommandées chez les patients neuromusculaires et une trachéotomie doit être discutée en cas de déficit moteur sévère et lentement régressif. Une surveillance de plusieurs jours en réanimation après extubation est justifiée afin d'éviter une détresse respiratoire par encombrement bronchique ou épuisement diaphragmatique.

Le retentissement fonctionnel des NMAR est majeur. L'atteinte des muscles squelettiques retarde l'autonomisation du patient, ce qui prolonge son hospitalisation, impose parfois un séjour dans un service

de rééducation et diffère son retour à domicile. Le délai de récupération d'une force musculaire normale est de trois semaines en médiane [6] mais peut excéder, en cas notamment d'axonopathie, plusieurs mois voire être définitivement compromise [33, 36]. Même après récupération, les performances musculaires sont durablement amoindries [37, 38]. Cinq années après leur hospitalisation pour un SDRA, les patients ont une réduction significative de leur périmètre de marche et une fatigabilité musculaire qui dégradent leur qualité de vie [37, 38]. La durée de séjour en réanimation serait le principal déterminant de séquelles à long terme [13], l'administration de corticoïdes étant plus associée à la diminution des performances musculaires qu'à la persistance d'une faiblesse [39]. Des douleurs musculaires et neuropathiques sont également souvent rapportées. Signalons enfin qu'une compression du nerf sciatique poplité externe, favorisée par la dénutrition et la malposition des membres inférieurs, est fréquente et entrave la récupération de la marche.

Prévention et traitement

Les NMAR sont devenues un critère et un objectif thérapeutiques. Leur évaluation sera certainement intégrée à la plupart des essais thérapeutiques. La prévention des NMAR passe d'abord par le traitement de ses facteurs de risque dont certains sont difficilement contrôlables tels que la sévérité et la durée de la défaillance multiviscérale. Plusieurs travaux ont démontré l'effet bénéfique de la diminution des doses de sédatifs sur la durée de ventilation [40], sans que l'on sache si cet effet est lié à un réveil plus précoce ou à une moindre atteinte neuromusculaire. Il est souhaitable de limiter l'administration de corticoïdes et des curares à leur stricte indication en réanimation [41]. Le contrôle de la glycémie est recommandé bien que son effet sur l'intensité du déficit moteur n'ait pas été étudié. Aucun essai thérapeutique n'a mis en évidence de réduction significative de la faiblesse musculaire par un programme de nutrition ou d'enrichissement nutritif particulier [41]. La mobilisation précoce, passive [42] ou active, semble être bénéfique, bien que l'amélioration de la force musculaire ne se soit pas avérée statistiquement significative dans un essai thérapeutique [43]. Plusieurs études ont fait état de sa bonne tolérance et de son effet positif sur les performances musculaires. L'électrostimulation musculaire réduit également l'atrophie mais son bénéfice clinique reste à démontrer [44]. Des essais thérapeutiques évaluant l'intérêt d'une réadaptation post-réanimation sont en cours. Nous recommandons toutefois que l'avis d'un médecin rééducateur soit pris, notamment chez les patients très déficitaires et/ou âgés, afin d'orienter à bon escient le patient dans un service de rééducation ou vers un kinésithérapeute de ville. Nous recommandons également que le retour à domicile soit organisé avec l'aide d'une assistante sociale. Les douleurs neuropathiques peuvent indiquer un traitement spécifique, notamment par gabapentine ; les myalgies peuvent être résistantes aux antalgiques de première intention.

Diverses approches thérapeutiques ont été expérimentalement testées, notamment anti-inflammatoires, anti-oxydantes et antiprotéolytiques, sans à ce jour avoir été évaluées chez les patients. Les immunoglobulines intraveineuses ont été proposées comme traitement curatif, mais une étude récente n'a pas mis en évidence d'efficacité [45, 46]. L'administration d'anabolisant n'est pas à ce jour recommandée.

Si le caractère réversible des NMAR doit en théorie éviter de les retenir comme un argument de limitation thérapeutique, leur impact potentiel sur la qualité de vie à court, moyen et long terme fait qu'elles ne peuvent être ignorées dans une discussion éthique. Aucune recommandation ne peut être ici suggérée. Toutefois, il serait utile de déterminer dans quelle mesure l'existence d'une NMAR sévère oriente les décisions de limitations thérapeutiques, plus particulièrement de réadmission en réanimation.

Conclusion

La survenue au cours de l'hospitalisation en réanimation d'un déficit neurologique périphérique est désormais individualisée sous le terme de paralysie acquise en réanimation. Cette paralysie est en rapport avec une myopathie, parfois associée à une polyneuropathie axonale sensitivomotrice ; une axonopathie isolée étant plus rare. Des troubles sensitifs, une atrophie et un déficit distal moteur sont en faveur d'une CIP. Elle affecte 25 % des patients se réveillant en réanimation et se caractérise par un déficit moteur des quatre membres, hypotonique symétrique et proximal, épargnant la face et souvent accompagné d'une aréflexie ostéotendineuse. L'atteinte diaphragmatique et des muscles expiratoires associés est une cause d'échec de sevrage ventilatoire et doit être évaluée par la mesure de la CV et des PIM et PEM. L'ENMG est, en routine, recommandé en cas de doute diagnostique ou à visée pronostique, car les CIP sont associées à des séquelles. Les mécanismes physiopathologiques de la CIM incluent des troubles de l'excitabilité membranaire, une protéolyse et un dysfonctionnement mitochondrial et un stress oxydatif. Une canalopathie et des processus inflammatoires et ischémiques seraient impliqués dans les CIP. Ces mécanismes sont activés par divers facteurs, notamment inflammatoires (cytokines), nutritionnels, hormonaux et toxiques ou encore liés à l'alitement. Les facteurs de risque d'ANMAR sont surtout le SIRS, l'immobilisation, l'hyperglycémie et de

manière plus controversée, l'administration de corticoïdes et de curares. Une fois les difficultés de sevrage ventilatoire amendées, le délai de récupération de la marche est de trois semaines chez la plupart des patients, mais peut excéder plusieurs mois dans certains cas. À ce jour, les moyens de prévention d'ANMAR sont, outre un usage pondéré des médicaments neuromyotoxiques ou concourant à l'alitement, un contrôle de la glycémie, et une mobilisation précoce. Il n'y a aucun traitement curatif spécifique. Les NMAR doivent être considérées comme une complication grave, car elles sont associées à une surmortalité, à un échec de sevrage de la ventilation mécanique et à des séquelles fonctionnelles. Ces constatations imposent qu'elles soient détectées systématiquement, à l'aide par exemple du score MRC, qu'elles soient prises en compte dans la conduite du sevrage ventilatoire, avec à la clef une éventuelle décision de trachéotomie, et dans l'orientation post-réanimation du patient, en prenant l'avis d'un médecin rééducateur et d'une assistante sociale.

Références

[1] Latronico N., Bolton C.F. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol.* 2011;10(10):931–941.

[2] Kress J.P., Hall J.B. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *New England Journal of Medicine.* 2014;370:1627–1635.

[3] Bolton C.F., Gilbert J.J., Hahn A.F., et al. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984;47:1223–1231.

[4] Couturier J., Robert D., Monier P. Polynevrites complicant des séjours prolongés en réanimation. *Lyon Med.* 1984;252:247–249.

[5] Stevens R.D., Marshall S.A., Cornblath D.R., et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med.* 2009;37(10 Suppl):S299–S308.

[6] De Jonghe B., Sharshar T., Lefaucheur J.P., et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA.* 2002;288(22):2859–2867.

[7] Bercker S., Weber-Carstens S., Deja M. Critical illness polyneuropathy and myopathy with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2005;33:711–715.

[8] Latronico N., Bertolini G., Guarneri B., et al. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit Care.* 2007;11(1):R11.

[9] Weber-Carstens S., Koch S., Spuler S., et al. Nonexcitable muscle membrane predicts intensive care unit-acquired paresis in mechanically ventilated, sedated patients. *Crit Care Med.* 2009;37(9):2632–2637.

[10] Puthucheary Z.A., Rawal J., McPhail M., et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA.* 2013;310:1591–1600.

[11] Coakley J.H., Nagendran K., Yarwood G.D., et al. Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness. *Intensive Care Med.* 1998;24:801–807.

[12] Hermans G., Wilmer A., Meersseman W., et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(5):480–489.

[13] Needham D.M., Wozniak A.W., Hough C.L., et al. Risk factors for physical impairment after acute lung injury in a national, multicenter study. *Am J Resp Crit Care Med.* 2014;189:1214–1224.

[14] Papazian L., Forel J.M., Gacouin A., et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363:1107–1116.

[15] Steinberg K.P., Hudson L.D., Goodman R.B., et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354:1671–1684.

[16] Novak K.R., Nardelli P., Cope T.C., et al. Inactivation of sodium channels underlies reversible neuropathy during critical illness in rats. *J Clin Invest.* 2009;119(5):1150–1158.

[17] Rich M.M., Pinter M.J., Kraner S.D., et al. Loss of electrical excitability in an animal model of acute quadriplegic myopathy. *Ann Neurol.* 1998;43(2):171–179.

[18] Latronico N., Filosto M., Fagoni N., et al. Small nerve fiber pathology in critical illness. *PLoS One.* 2013;8(9):e75696.

[19] Batt J., dos Santos C.C., Cameron J.I., et al. Intensive care unit-acquired weakness: clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(3):238–246.

[20] Brealey D., Brand M., Hargreaves I., et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet.* 2002;360(9328):219–223.

[21] Chai J., Wu Y., Sheng Z.Z. Role of ubiquitin-proteasome pathway in skeletal muscle wasting in rats with endotoxemia. *Crit Care Med.* 2003;31(6):1802–1807.

[22] Callahan L.A., Nethery D., Stofan D., et al. Free radical-induced contractile protein dysfunction in endotoxin-induced sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;24(2):210–217.
[23] Di Giovanni S., Molon A., Broccolini A., et al. Constitutive activation of MAPK cascade in acute quadriplegic myopathy. *Ann Neurol.* 2004;55(2):195–206.
[24] De Letter M.A., van Doorn P.A., Savelkoul H.F., Op de Coul A.A., et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy (CIPNM): evidence for local immune activation by cytokine-expression in the muscle tissue. *J Neuroimmunol.* 2000;106(1–2):206–213.
[25] Sharshar T., Bastuji-Garin S., De Jonghe B., et al. Hormonal status and ICU-acquired paresis in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2010;36(8):1318–1326.
[26] Hermans G., Casaer M.P., Clerckx B., et al. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1(8):621–629.
[27] Fan E., Cheek F., Chlan L., Herridge M.S., et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. The Diagnosis of Intensive Care Unit-acquired Weakness in Adults. *Am J Resp Crit Care Med.* 2014.
[28] Mirzakhani H., Williams J.N., Mello J., et al. Muscle weakness predicts pharyngeal dysfunction and symptomatic aspiration in long-term ventilated patients. *Anesthesiology.* 2013;119:389–397.
[29] De Jonghe B., Bastuji-Garin S., Durand M.C., et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med.* 2007;35:2007–2015.
[30] Garnacho-Montero J., Amaya-Villar R., Garcia-Garmendia J.L., et al. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med.* 2005;33:349–354.
[31] Barrett S., Mourani S., Villareal C., et al. Rhabdomyolysis associated with status asthmaticus. *Crit Care Med.* 1993;21:151–153.
[32] Bednarik J., Lukas Z., Vondracek P. Critical illness polyneuromyoathy: the electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med.* 2003;29:1505–1514.
[33] Guarneri B., Bertolini G., Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNEstudy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:838–841.
[34] Sander H.W., Golden M. Danon MJ. *Quadriplegic areflexic ICU illness: selective thick filament loss and normal nerve histology Muscle Nerve.* 2002;26:499–505.
[35] Sharshar T., Bastuji-Garin S., Stevens R.D., et al. Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality. *Crit Care Med.* 2009;37(12):3047–3053.
[36] Hermans G., Van Mechelen H., Clerckx B., et al. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. À cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Resp Crit Care Med.* 2014;190:410–420.
[37] Herridge M.S., Cheung A.M., Tansey C.M., et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(8):683–693.
[38] Herridge M.S., Tansey C.M., Matté A., et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364:1293–1304.
[39] Fan E., Dowdy D.W., Colantuoni E., et al. Physical complications in acute lung injury survivors: a two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med.* 2014;42:849–859.
[40] Kress J.P., Pohlman A.S., O'Connor M.F. Hall JB. *Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation N Engl J Med.* 2000;342:1471–1477.
[41] Hermans G., de Jonghe B., Bruyninckx F., et al. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy (Review). *Cochrane Library.* 2014;1:1–66.
[42] Griffiths R.D., Palmer T.E., Helliwell T., et al. MacMillan RR. *Effect of passive stretching on the wasting of muscle in the critically ill : Nutrition.* 1995;11:428–432.
[43] Schweickert W.D., Pohlman M.C., Pohlman A.S., et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9678):1874–1882.
[44] Gerovasili V., Stefanidis K., Vitzilaios K., et al. Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: a randomized study. *Crit Care.* 2009;13:R161.
[45] Brunner R., Rinner W., Haberler C., et al. Early treatment with IgM-enriched intravenous immunoglobulin does not mitigate critical illness polyneuropathy and/or myopathy in patients with multiple organ failure and SIRS/sepsis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Crit Care.* 2013;17:R213.

[46] Wijdicks E.F., Fulgham J.R. Failure of high dose intravenous immunoglobulins to alter the clinical course of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 1994;17:1494–1495.

CHAPITRE 263

Myasthénie

D. Friedman; B. Clair; T. Sharshar; D. Annane

La myasthénie est une maladie chronique liée à une atteinte auto-immune de la jonction neuromusculaire. Elle se manifeste par un déficit des muscles volontaires. Son évolution est caractérisée par des épisodes d'aggravation dont les plus sévères, appelés crises myasthéniques, entraînent une paralysie des muscles respiratoires nécessitant la ventilation mécanique. Les crises myasthéniques ont vu leur pronostic transformé par la ventilation mécanique, puis plus récemment par des thérapeutiques d'immunomodulation. Leur prise en charge nécessite une stratégie thérapeutique précise.

Physiopathologie

Le déficit musculaire de la myasthénie est provoqué par un défaut de la transmission neuromusculaire et plus précisément par une atteinte de la membrane post-synaptique : des altérations de cette membrane sont visibles en microscopie électronique et le nombre de récepteurs membranaires de l'acétylcholine est réduit de 70 à 90 % par rapport à la normale [1]. L'origine auto-immune de la myasthénie est bien établie : une myasthénie expérimentale a pu être créée chez l'animal par injection de récepteurs d'acétylcholine de poissons torpilles, avec apparition d'anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine (Ac anti-RACh) [2]. L'importance des Ac anti-RACh dans la pathogénie de la myasthénie est indéniable. Toutefois, il n'existe aucune corrélation entre le taux des Ac anti-RACh et la gravité ou l'ancienneté de la maladie. Le mécanisme d'action des anticorps est mal élucidé : ils pourraient agir en accélérant la dégradation du récepteur ou par blocage fonctionnel ou encore par destruction en présence de complément de la membrane post-synaptique. Il faut enfin noter que 10 à 15 % des patients myasthéniques n'ont pas d'Ac anti-RACh. L'existence d'anticorps dirigés contre un récepteur musculaire spécifique de la tyrosine kinase (Ac anti-MuSK) a été mise en évidence chez environ 40 % de ces patients [3]. Depuis 2011, d'autres anticorps ont été mis en évidence : Ac de faible affinité et Ac LRP4 (*lipoprotein receptor-related protein* 4). Leur dosage n'est pas disponible en France pour le moment [4]. Certains patients myasthéniques peuvent donc être séronégatifs.

La myasthénie s'associe, avec une remarquable fréquence, à des anomalies thymiques : thymome dans 10 à 20 % des cas, hyperplasie thymique dans environ 50 % des cas. Le thymus est peut-être le siège de l'autosensibilisation initiale contre le RACh, mais selon des modalités qui restent inconnues [5]. Il n'y a pas d'atteinte du thymus dans les myasthénies à Ac anti-MuSK [6].

Épidémiologie

Selon une revue systématique de la littérature récente, la prévalence de la myasthénie se situe autour de 70 par million avec une incidence annuelle de 5 nouveaux cas par million d'habitants [7].

La myasthénie peut débuter à tout âge, mais avec deux pics de fréquence : l'un entre 20 et 40 ans et l'autre autour de 50 ans. Pour les myasthénies débutant entre 20 et 40 ans, le sex-ratio femme/homme est de 2/1. Après 40 ans, les deux sexes sont également atteints.

Signes cliniques

La myasthénie est caractérisée par une fatigabilité musculaire fluctuante. Le déficit moteur apparaît ou s'aggrave lors de l'effort et s'atténue après une période de repos. Son intensité est variable d'un jour à l'autre et d'un moment à l'autre de la journée, souvent plus marquée le soir. Tous les muscles squelettiques peuvent être touchés. Il n'y a pas d'atteinte myocardique dans la myasthénie. La nature des groupes musculaires

atteints et l'importance de leur déficit varient beaucoup d'un malade à l'autre et chez un même malade au cours de l'évolution.

Certaines présentations cliniques peuvent se distinguer : l'association plus fréquente chez le sujet jeune d'une hyperplasie thymique, l'atteinte bulbaire plus fréquemment rencontrée chez le sujet âgé en cas de crise myasthénique… [8].

L'asthénie, souvent majeure, est un signe constant.

L'atteinte des muscles oculaires est d'une particulière fréquence. Elle peut être responsable d'un ptosis uni- ou bilatéral parfois à bascule et alors très évocateur du diagnostic. La paralysie des muscles oculomoteurs entraîne une diplopie variable, transitoire ou permanente, voire une ophtalmoplégie. Il n'y a pas d'atteinte de la musculature intrinsèque de l'œil.

La paralysie des muscles pharyngo-laryngés entraîne des troubles de la phonation rendant la voix nasonnée, celle-ci s'épuisant au cours de la conversation jusqu'à devenir inintelligible, et surtout des troubles de la déglutition, de la simple difficulté à avaler à de véritables fausses routes, y compris des régurgitations nasales des liquides. Rarement, il peut y avoir une dyspnée laryngée, secondaire à la paralysie plus ou moins complète des cordes vocales. Les muscles masticateurs sont souvent intéressés au point de gêner fortement l'alimentation solide. La difficulté de la phonation et de l'alimentation peut encore être aggravée par une atteinte de la langue. Le déficit des muscles de la face se traduit par un aspect inexpressif de la mimique, l'impossibilité de siffler, de retenir les liquides dans la bouche, de bien articuler.

La faiblesse de la musculature axiale est objectivée par une chute de la tête en avant ou au moins une difficulté à la soulever du plan du lit. Dans ce cas, la contraction répétée des muscles de la nuque pour maintenir la tête droite peut entraîner des cervicalgies postérieures (alors qu'il n'y a pas de douleur dans la myasthénie). Aux membres, le déficit prédomine aux racines, permanent ou n'apparaissant qu'à l'effort. Mais il peut y avoir aussi une faiblesse à la main, se révélant en particulier lors d'efforts répétés (taper à la machine, tricoter…)

Enfin, point essentiel, la myasthénie peut concerner les muscles respiratoires déterminant une réduction plus ou moins marquée de la capacité vitale. Cela se manifeste par une respiration rapide, d'amplitude diminuée souvent avec une orthopnée témoin de la paralysie diaphragmatique. L'angoisse et l'oppression thoracique, bien que non spécifiques, sont de bons signes d'atteinte respiratoire chez les patients myasthéniques. La paralysie diaphragmatique est objectivée par l'absence de gonflement du creux épigastrique à l'inspiration, voire par l'existence d'une respiration paradoxale. L'atteinte des muscles abdominaux entraîne une inefficacité de la toux. Un encombrement, conséquence de l'hypersécrétion bronchique, des troubles de la déglutition et de l'inefficacité de la toux, aggrave fréquemment la défaillance respiratoire.

La crise myasthénique est caractérisée par une défaillance respiratoire aiguë, qui va nécessiter une assistance respiratoire [9].

La gravité de l'atteinte respiratoire est en fait souvent sous-estimée par l'examen clinique. En effet, les signes de lutte sont souvent absents, du fait de l'atteinte contemporaine des muscles respiratoires accessoires. La détresse respiratoire est donc très « silencieuse ». Les gaz du sang sont également peu fiables dans cette situation. Ils ne permettent pas de dépister l'insuffisance respiratoire de façon précoce. L'hypoxémie et surtout l'hypercapnie n'apparaissent que tardivement et témoignent alors d'une insuffisance respiratoire majeure avec risque d'arrêt respiratoire. La meilleure évaluation de la défaillance est donnée par la mesure répétée, au lit du malade, de la capacité vitale dont la baisse en dessous de 15 mL/kg représente la meilleure indication pour la ventilation mécanique [9]. La mesure des pressions inspiratoires et expiratoires maximales statiques, qui donnent une indication sur la force des muscles respiratoires, peut également être utilisée.

La paralysie des muscles respiratoires est associée dans 90 % des cas [10] à une atteinte des muscles de la nuque et des territoires oropharyngés avec des troubles de la déglutition qui entraînent un risque majeur de fausses routes orotrachéales. Le déficit des membres peut être mineur ou absent.

Le diagnostic de crise myasthénique est généralement aisé. Le problème est plutôt d'identifier une dégradation plus insidieuse de l'état d'un myasthénique, qui risquerait d'évoluer, parfois brutalement, vers la crise proprement dite. La valeur de certains signes ne doit pas être sous-estimée : asthénie croissante pour des efforts musculaires minimes, déglutition laborieuse même sans fausse route ou dyspnée et orthopnée même modérées. De même, une grande fluctuation des signes cliniques témoigne d'une instabilité et est un signe de gravité.

Les premiers signes à apparaître sont très variés. Les plus fréquents sont les signes oculaires qui sont présents de façon isolée au début dans environ 50 % des cas. Les muscles des territoires bulbaires sont atteints en premier dans environ 30 % des cas, les muscles des membres et du tronc dans 10 à 25 % des cas. Une atteinte des muscles respiratoires sans aucune autre atteinte préalable est rarement révélatrice de la maladie, autour de 1 % dans les différentes séries. Les myasthénies avec anticorps anti-MuSK sont

caractérisées par une plus grande fréquence de l'atteinte faciale, bulbaire et respiratoire (y compris une insuffisance respiratoire chronique) que les formes avec anticorps anti-RACh.

L'évolution est très variable d'un malade à l'autre. Dans l'ensemble, la tendance est à l'extension à d'autres territoires et à l'aggravation, le maximum des signes étant atteint dans les trois premières années dans 84 % des cas [11]. Un cas particulier est représenté par les myasthénies dites oculaires (représentant 10 à 15 % des myasthénies) qui, ayant débuté par des signes oculaires, restent localisées à ces territoires pendant plusieurs années. Cependant, le risque de généralisation de l'atteinte musculaire est maximal dans les trois premières années.

Des études ont montré que le syndrome d'apnée du sommeil était plus fréquent chez les patients myasthéniques que dans la population générale [12, 13].

Diagnostic

Le diagnostic de myasthénie est en général évoqué devant la variabilité du déficit et l'étendue de l'atteinte musculaire. Un élément essentiel en faveur du diagnostic de myasthénie est, en dehors du déficit moteur fluctuant, l'absence d'autre signe neurologique. En particulier, il n'y a aucun signe sensitif et les réflexes ostéotendineux sont normaux. Trois arguments vont pouvoir conforter le diagnostic :

- l'injection d'un anticholinestérasique d'action rapide est un bon test diagnostique lorsqu'elle entraîne une régression nette et objective des signes cliniques. La négativité du test n'élimine pas le diagnostic. En pratique, on utilise la Prostigmine® par voie intraveineuse, dont l'action débute au bout de quelques minutes et dure environ deux heures. Il est recommandé de faire précéder l'injection de l'anticholinestérasique par une injection d'atropine 0,5 mg en sous-cutanée qui a l'avantage de diminuer les effets muscariniques éventuellement gênants de l'anticholinestérasique ;
- l'électromyogramme (EMG) apporte un argument important pour le diagnostic de myasthénie lorsqu'il montre un décrément, c'est-à-dire une diminution de l'amplitude des potentiels d'action, d'au moins 10 % entre la première et la cinquième stimulation lors d'une stimulation répétitive supramaximale de 2 à 5 Hz. L'EMG doit être réalisé sur un muscle facial et sur un muscle squelettique. Ce test n'est cependant pas toujours positif. En cas de diagnostic difficile, on peut compléter l'EMG avec une étude du *jitter*, par une équipe spécialisée ;
- les Ac anti-RACh sont présents chez 85 à 90 % des patients myasthéniques avec une spécificité totale. La présence d'anticorps anti-MuSK permet aussi d'affirmer le diagnostic. Il faut compter un délai de trois à quatre semaines pour récupérer ces résultats sérologiques.

Dans la majorité des cas, l'histoire clinique, la topographie des paralysies, leur caractère variable et les tests diagnostiques permettent d'affirmer la myasthénie. Une série de recherches complémentaires doit alors être faite notamment pour détecter un éventuel thymome (scanner ou IRM thoracique) et des maladies auto-immunes associées (notamment thyroïdiennes). Le diagnostic des myasthénies à Ac anti-MuSK peut être plus difficile, car les patients sont généralement moins sensibles aux anticholinestérasiques et l'EMG est souvent négatif [14].

Les fluctuations qui caractérisent l'évolution de la myasthénie imposent d'évaluer le déficit de façon objective et reproductible. Plusieurs scores ont ainsi été proposés pour quantifier la force musculaire. Ces scores, pour être fiables, nécessitent de bien connaître leur utilisation. Leur variation constitue un bon élément de surveillance, mais ils ne donnent qu'un reflet ponctuel du déficit, ne permettant pas d'apprécier au mieux le retentissement fonctionnel de celui-ci. De plus, ils ne rendent pas bien compte de la gravité notamment respiratoire (Tableau 263.1).

Tableau 263.1

Score de la force musculaire (0-100).

Membres supérieurs étendus à l'horizontale en antéroposition : – pendant 150 secondes – pendant 100 secondes – pendant 50 secondes	15 10 5
Membres inférieurs, malade en décubitus dorsal, cuisses fléchies à 90° sur le bassin, jambes à 90° sur les cuisses : – pendant 75 secondes – pendant 50 secondes – pendant 25 secondes	15 10 5
Flexion de la tête, le malade en décubitus dorsal : – contre résistance – sans résistance – impossible	10 5 0
Passage de la position couchée à la position assise : – possible sans l'aide des mains – impossible sans l'aide des mains	10 0
Oculomotricité extrinsèque : – normale – ptosis isolé – diplopie	10 5 0
Occlusion palpébrale : – complète – diminuée – incomplète (mais avec recouvrement cornéen) – nulle (sans recouvrement cornéen)	10 7 5 0
Mastication (serrer un abaisse-langue entre les dents) : – normale – diminuée – nulle	10 5 0
Déglutition (faire boire un verre d'eau) : – normale – dysphagie sans fausse route – dysphagie avec fausse route	10 5 0
Phonation : – voix normale – voix nasonnée – aphonie	10 5 0

Évolution

L'évolution de la myasthénie est marquée, nous l'avons vu, par une tendance à l'aggravation, surtout dans les trois premières années, en l'absence de traitement de fond. Cette évolution est entrecoupée de poussées plus ou moins sévères, conférant un caractère fluctuant à la maladie. Une poussée myasthénique est une décompensation aiguë, récente (datant de moins d'un mois), qui d'une part comporte l'aggravation des déficits (les membres, le tonus axial, les troubles bulbaires avec apparition/majoration de troubles de la déglutition et l'atteinte respiratoire), et d'autre part va nécessiter une hospitalisation (en réanimation ou proche d'une réanimation) et une modification thérapeutique, ou bien au moins des consultations rapprochées. Environ 30 % des patients myasthéniques ont au cours de leur évolution un déficit des muscles respiratoires et 15 à 20 % ont au moins un épisode de crise myasthénique. Les crises apparaissent tôt dans l'évolution de la maladie, 75 % surviennent dans les deux ans après le début de la maladie [10].

Sous l'influence de la réanimation, la mortalité des crises myasthéniques est passée de 30 à 40 % dans les années cinquante à moins de 5 % dans les années quatre-vingt-dix [10]. Cette mortalité est actuellement plus liée à des complications ou à des comorbidités qu'à la crise elle-même. Le plus souvent, le contrôle des facteurs déclenchants, les mesures de réanimation et le traitement spécifique permettent d'obtenir une résolution de la crise, mais pas avant plusieurs semaines. Dans une série récente [9], portant sur 73 crises,

25 % des patients ont pu être extubés après une semaine, 50 % après deux semaines et 75 % à un mois avec une médiane de durée de la crise de treize jours. Chez certains patients, le sevrage respiratoire total ne peut être obtenu d'emblée ; une ventilation non invasive (VNI) est nécessaire pour le moyen ou le long terme. Cela concerne en particulier les patients ayant des anticorps anti-MuSK positifs, ceux ayant eu une résection pulmonaire ou une section du nerf phrénique lors de la thymectomie.

Un patient myasthénique, surtout s'il a déjà fait une crise myasthénique et qu'il est âgé, est plus à risque de refaire une crise [15]. Il doit avoir un suivi régulier, par une équipe d'un centre de référence, au minimum une à deux fois par an, et même en période de stabilité.

Lorsque la myasthénie est traitée, on obtient une amélioration clinique, puis une stabilisation voire une rémission. Cependant, il peut toujours persister un certain degré de fluctuations cliniques, de fatigue, et la myasthénie est toujours à risque de redécompenser, même au bout de plusieurs années de rémission ou de stabilisation.

Facteurs déclenchants des poussées et des crises myasthéniques

En cas de décompensation de la maladie, il faut toujours rechercher un facteur déclenchant.

La survenue d'une crise myasthénique est déclenchée dans 70 % des cas par un événement intercurrent [9]. Le plus fréquent est une pathologie infectieuse notamment une pneumopathie bactérienne ou virale sans qu'il y ait de correspondance entre sa gravité et le risque de crise. Le lien de cause à effet est cependant quelquefois difficile à établir, la pneumopathie pouvant être aussi la conséquence de fausses routes ou d'une toux inefficace. La deuxième cause fréquente de crise est la prise de médicaments susceptibles d'altérer la transmission neuromusculaire (tableau 263.2). La grossesse est une cause de déséquilibre de la myasthénie, les périodes les plus critiques étant le premier trimestre, l'accouchement et surtout le post-partum. Les traumatismes, les interventions chirurgicales (y compris la thymectomie) sont également sources de décompensation. La prudence commande donc de maintenir le myasthénique en milieu de réanimation durant la période postopératoire immédiate. La récidive d'un thymome est également à rechercher comme facteur de décompensation. L'institution d'une corticothérapie s'accompagne, dans plus de la moitié des cas, d'une aggravation de la myasthénie entre le troisième et le dixième jour. La diminution du traitement de fond, même si elle est justifiée et bien conduite, peut aussi être un facteur de décompensation.

Tableau 263.2

Médicaments contre-indiqués au cours de la myasthénie.

Médicaments contre-indiqués	Médicaments à utiliser avec précaution
Aminosides Colimycine Polymyxine Cyclines injectables Télithromycine Quinine-chloroquine Quinidine Procaïnamide Diphénylhydantoïne Triméthadione Bêtabloquants (même en collyre) Dantrolène D-pénicillamine Magnésium intraveineux Curarisants	Neuroleptiques Benzodiazépines Phénothiazines Carbamazépine Quinolones

En réanimation, les médicaments contre-indiqués peuvent être utilisés seulement si le patient est intubé-ventilé (par exemple : infection grave nécessitant un aminoside intraveineux). Ne pas utiliser de curares pour l'intubation.

Les fluidifiants bronchiques sont à utiliser avec grande précaution chez les patients myasthéniques, et sont à proscrire en cas d'atteinte des muscles respiratoires (cela majorerait l'encombrement, sans possibilité d'expectorer).

Diagnostic différentiel de la crise myasthénique

Un patient est parfois hospitalisé en réanimation pour défaillance respiratoire, sans que le diagnostic de myasthénie soit évoqué. L'atteinte respiratoire est exceptionnellement isolée. La reprise de l'anamnèse permet alors de retrouver d'autres signes d'atteinte musculaire associés, qui seront compatibles avec le diagnostic de myasthénie.

Dans les autres cas, le caractère, par ailleurs normal, de l'examen neurologique et les examens complémentaires permettent d'éliminer les étiologies neurologiques : certaines formes (motrice pure) de syndrome de Guillain-Barré, d'autres atteintes de la jonction neuromusculaire : syndrome de Lambert-Eaton, syndromes myasthéniques congénitaux (pouvant se révéler à l'âge adulte), botulisme, polymyosites ou certaines myopathies (myotonie de Steinert, mitochondriopathies…), et pour les personnes plus âgées : sclérose latérale amyotrophique et lésions vasculaires du tronc cérébral.

Le test à la prostigmine, quand il est positif, peut apporter une réponse simple et rapide à la suspicion clinique.

La crise cholinergique, liée au surdosage en anticholinestérasique, n'est pas un diagnostic différentiel, mais plutôt un facteur d'aggravation potentiel en cas de décompensation myasthénique. Elle se traduit par une faiblesse musculaire accompagnée d'une hypersalivation, hypersécrétion bronchique, diarrhée, bradycardie et de fasciculations musculaires. Son importance dans la décompensation de la myasthénie est controversée mais probablement mineure [16]. Il est toutefois possible qu'il y ait quelquefois une intrication entre crise et surdosage en anticholinestérasique, le myasthénique qui s'aggrave ayant tendance à augmenter ses prises d'anticholinestérasiques. En cas de doute, il est raisonnable de diminuer voire d'arrêter temporairement les anticholinestérasiques.

Traitement

En réanimation, la prise en charge initiale sera celle de la poussée ou de la crise (anticholinestérasiques, échanges plasmatiques, immunoglobulines), parfois avant d'avoir récupéré tous les résultats diagnostiques, puis devra comprendre l'instauration d'un traitement de fond (corticothérapie et immunosuppresseurs).

Traitement des poussées et crises myasthéniques

Mesures générales

Le traitement de première intention est un anticholinestérasique : Mestinon® ou Mytélase® : un comprimé toutes les quatre à six heures, chez le patient intubé avec une alimentation entérale, ou à donner de préférence une demi-heure avant le repas, compte tenu du délai d'action, chez le patient ayant une alimentation per os. L'augmentation d'anticholinestérasiques est rarement utile en cas de crise myasthénique. En effet, la marge thérapeutique est étroite.

Le traitement d'une éventuelle cause déclenchante, notamment infectieuse, est impératif. L'existence de fausses routes ou d'une déglutition impossible, impose la mise en place d'une sonde nasogastrique. Celle-ci permet l'administration des traitements et l'alimentation. En dehors d'une pathologie digestive associée, l'alimentation parentérale n'a pas d'indication.

En cas de signes myasthéniques gênant le sommeil ou présents tôt le matin, on peut donner du Mestinon® retard : un demi à un comprimé au moment du coucher. Le Mestinon® retard ne peut pas être donné par sonde gastrique. L'adjonction d'un atropinique (teinture de Belladone 10 gouttes 3 à 4 fois par jour) permet le plus souvent de réduire les signes muscariniques, notamment l'hypersalivation, la diarrhée, l'hypersécrétion bronchique et les signes nicotiniques : les crampes. Le délai et la durée d'action des différents anticholinestérasiques sont indiqués dans le tableau 263.3.

Tableau 263.3

Anticholinestérasiques utilisés au cours de la myasthénie.

Médicaments	Administration	Début de l'effet	Durée d'action
Néostigmine (Prostigmine®)	Parentérale (ampoules à 0,5 mg) IV ou IM	15 minutes	2 heures
Pyridostigmine (Mestinon®)	Orale (comprimés à 60 mg)	30 minutes	4 à 6 heures
Pyridostigmine retard	Orale (comprimés à 180 mg)	30 minutes	8 à 10 heures
Ambénomium (Mytélase®)	Orale (comprimés à 10 mg)	30 minutes	4 à 6 heures

Ventilation mécanique

L'indication de la ventilation mécanique repose sur des critères cliniques et spirométriques :

- polypnée, orthopnée, difficulté voire impossibilité de parler, toux inefficace et encombrement ;
- l'atteinte clinique étant souvent sous-estimée, la mesure de la capacité vitale fournit un critère plus objectif : la ventilation mécanique est considérée comme impérative dès que la capacité vitale est inférieure à 15 mL/kg. Une pression statique maximale inspiratoire inférieure à 20 cmH_2O ou expiratoire inférieure à 40 cmH_2O a également été considérée comme un critère d'intubation [10] ;
- il ne faut en aucun cas attendre d'éventuelles modifications des gaz du sang. Mais l'existence d'une hypercapnie, si elle existe, est une indication à la ventilation mécanique d'urgence.

La ventilation mécanique se fait en pression positive intermittente avec éventuellement une PEP de 4 à 5 cmH_2O s'il existe des atélectasies. Il n'y a aucune donnée dans la littérature privilégiant une ventilation en mode barométrique chez les patients myasthéniques. Le but initial est de mettre au repos les muscles respiratoires.

Le sevrage ventilatoire

Il constitue un problème difficile pour lequel quelques règles essentielles doivent être respectées :

- le contrôle du facteur déclenchant et d'une éventuelle complication intercurrente, en particulier pulmonaire, est un préalable indispensable ;
- le sevrage ne peut être débuté que si la capacité vitale dépasse 15 mL/kg ;
- la toux doit être efficace, car le myasthénique aura souvent à lutter après l'extubation contre l'encombrement par hypersécrétion bronchique et stase salivaire ;
- en l'absence d'étude contrôlée, validant un mode de sevrage particulier (notamment l'aide inspiratoire), celui-ci est habituellement réalisé par des épreuves de respiration sur pièce en T de durée progressivement croissante. Les épreuves doivent être étroitement surveillées, une défaillance voire un arrêt respiratoire étant toujours à craindre. La myasthénie est caractérisée par une fatigabilité plus ou moins rapide. Dans ces conditions, la constatation d'une bonne ampliation thoracique et d'un bon volume courant au début de l'épreuve de sevrage ne préjuge pas de ce que seront ces valeurs une heure plus tard. La tolérance à une période de sevrage doit être appréciée sur des critères cliniques (stabilité de la fréquence respiratoire, jeu diaphragmatique, absence de tachycardie, d'agitation ou d'anxiété) et gazométriques en fin d'épreuve. La normalité gazométrique peut rassurer à tort. *A contrario*, l'hypercapnie est une contre-indication au sevrage. Dans tous les cas, tenant compte de la fatigabilité musculaire, les épreuves de sevrage doivent être prolongées : jusqu'à huit heures voire même douze heures, comme proposé dans certaines études [9].

La reprise de l'alimentation orale et le retrait de la sonde gastrique ne seront entrepris que deux à trois jours après l'extubation.

La ventilation non invasive est déconseillée en cas de crise myasthénique, en raison des troubles bulbaires associés, de la grande fluctuation respiratoire, et de la durée moyenne des crises myasthéniques pouvant durer plusieurs semaines. Une équipe de réanimation neurologique de la Mayo Clinic a évalué, en 2008 [17], le sevrage ventilatoire chez les patients myasthéniques : la VNI a pu éviter la ventilation invasive dans 14 cas, mais a été un échec dans 46 cas.

Il n'y a pas d'argument pour proposer une trachéotomie précoce dans la crise myasthénique, même si les traitements entrepris peuvent mettre plusieurs semaines à être efficaces. Il faut donc parfois tolérer une intubation allant jusqu'à huit semaines. Le cas échéant, la trachéotomie a plusieurs avantages : meilleur confort, plus grande facilité de sevrage et possibilité de reprendre une alimentation orale si les troubles de

la déglutition ont régressé. Les patients restent susceptibles d'avoir des fluctuations et ne doivent pas être décanulés trop vite.

Échanges plasmatiques et immunoglobulines intraveineuses

Malgré l'absence d'étude contrôlée, la crise myasthénique est l'indication majeure des échanges plasmatiques (EP). Ceux-ci permettent d'obtenir une amélioration dans 70 à 75 % des cas dès le deuxième ou troisième EP [18]. Le nombre optimal d'échanges et leur espacement sont discutés. La plupart des auteurs réalisent trois à cinq EP en trois à dix jours [18, 19]. Les EP agissent en entraînant une chute passive des Ac anti-RACh. Ceux-ci remontent à leur taux initial en une vingtaine de jours. Il faut par ailleurs connaître les effets indésirables potentiels des EP : complications liées aux abords vasculaires, intolérance aux produits de substitution et exacerbation des infections. Ces dernières, fréquemment à l'origine de la crise constituent une contre-indication aux EP tant qu'elles ne sont pas contrôlées. Une autre contre-indication aux EP est une cardiopathie non contrôlée, en raison des variations volumétriques importantes pendant les EP. Des complications peuvent survenir en cours d'échange : fièvre, frissons et hypotension artérielle malgré le remplissage, qui imposent l'arrêt de l'échange en cours.

Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) ont également été proposées pour le traitement des poussées ou des crises myasthéniques [20]. Une étude randomisée comparant les effets de trois EP et des IgG IV administrées à la dose de 0,4 $g.kg^{-1}.j^{-1}$ pendant trois ou cinq jours n'a pas montré de différence de résultat entre les deux modes thérapeutiques [21]. Un essai randomisé n'a pas montré de différence de résultat selon que les patients étaient traités pour une poussée myasthénique par les IgG IV 1 $g.kg^{-1}.j^{-1}$ pendant un ou deux jours [22]. Les IgG IV représentent ainsi une alternative thérapeutique aux EP, en particulier lorsqu'il existe des difficultés d'abords vasculaires ou des contre-indications infectieuses. Il ne faut toutefois pas négliger le risque de complications liées aux IgG, en particulier : l'insuffisance rénale, la méningite aseptique et le risque non complètement exclu de transmission d'agents pathogènes. Les nouveaux produits disponibles (Privigen®) semblent diminuer nettement le risque d'insuffisance rénale. L'hypertension artérielle et les céphalées sont un effet secondaire fréquent des IgG IV. Il peut être facilement résolu en diminuant le débit de la perfusion (le produit passant sur 18 à 24 heures).

La durée d'action des EP et des IgG IV est globalement équivalente (quelques semaines). Le délai d'action varie selon les patients de un à dix-quinze jours. Ils peuvent être entrepris, dans l'urgence, avant la confirmation certaine du diagnostic. Les myasthénies Ac anti-MuSK répondent davantage aux EP qu'aux IgG IV [14].

Corticostéroïdes et immunosuppresseurs

L'amélioration, parfois spectaculaire, apportée par les anticholinestérasiques, devient souvent insuffisante avec le temps. Les IgG IV ou les EP, même répétés à brève échéance, sont également insuffisants pour un contrôle durable de la maladie (effet partiel, temporaire, ou épuisement de l'efficacité). C'est pourquoi un traitement de fond par corticothérapie et immunosuppresseurs doit être engagé dès que possible, dès que les éventuelles contre-indications ont disparu.

Lorsque la crise myasthénique survient chez un patient sans traitement de fond, cela signe un élément de gravité qui nécessite l'instauration des corticostéroïdes et des immunosuppresseurs.

Lorsque la crise survient chez un patient ayant déjà un traitement de fond, on peut ne pas modifier celui-ci, à condition que l'évolution de la crise soit rapidement favorable en quelques jours, et que le facteur déclenchant soit clairement identifié et traité. Cependant, il est impossible de garantir le potentiel évolutif de la maladie ; une réévaluation rapprochée doit être effectuée. En l'absence d'amélioration après huit à dix jours, ou en l'absence de cause déclenchante, il faut augmenter la corticothérapie. Habituellement, on commence par doubler la dose journalière antérieure et en cas d'échec on revient à 1 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ de prednisone.

L'instauration de la corticothérapie s'accompagne dans la moitié des cas d'une aggravation de la myasthénie entre le troisième et le dixième jour. Même en cas d'amélioration précoce, le patient doit rester hospitalisé et prévenu des possibilités d'aggravation. La corticothérapie est habituellement commencée à la dose de 1 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ de prednisone. Il n'y a pas d'indication à effectuer des bolus de méthylprednisolone.

L'amélioration apparaît au bout d'une à huit semaines. La corticothérapie doit ensuite être lentement réduite à partir du trentième ou du quarante-cinquième jour.

Concernant les immunosuppresseurs, l'enjeu est ici le contrôle de la maladie à long terme. Il a été montré que les formes sévères de myasthénie étaient mieux contrôlées à long terme par l'association prednisone-azathioprine que par la prednisone seule [23] et que les doses de prednisone étaient réduites lorsque l'azathioprine lui était associée [24]. La tendance actuelle est donc d'associer d'emblée prednisone et azathioprine d'autant que la myasthénie est plus sévère. L'azathioprine est l'immunosuppresseur le

plus utilisé en raison de sa bonne tolérance et malgré un délai d'action de quatre à six mois. La dose d'attaque est de 2 à 3 mg/kg/j en une prise. Un contrôle biologique de la numération, des fonctions hépatique et pancréatique doit être réalisé mensuellement. Si l'azathioprine est d'emblée mal tolérée, l'alternative habituelle est le mycophénolate mofétil.

En cas d'intolérance ou de myasthénie réfractaire après six à douze mois, d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés, mais leurs effets secondaires sont nettement plus importants. Il s'agit de la ciclosporine [25], du cyclophosphamide [26], du mycophénolate mofétil, du rituximab.

Traitement au long cours de la myasthénie

La prise en charge de la myasthénie ne s'arrête pas à un contrôle de la crise. La thymectomie ne constitue jamais une urgence thérapeutique. Il est même préférable d'attendre une stabilisation et un contrôle satisfaisant de la myasthénie. La thymectomie s'impose en cas de thymome. Dans les autres cas, son indication doit être plus nuancée, aucune étude randomisée n'ayant été faite dans ce domaine. La forte prévalence d'une hyperplasie thymique dans les formes à début avant 40 ans et le résultat d'études ouvertes, rétrospectives ou prospectives, ont amené un certain consensus pour proposer cette intervention aux patients de moins de 40 ans et dans les trois premières années de la maladie. Cependant, certains auteurs la proposent pour les patients non améliorés par les autres traitements ou de façon quasi systématique [27, 28]. Après l'ablation du thymome, une surveillance annuelle par scanner ou IRM thoracique est nécessaire. En fonction des constatations anatomopathologiques, un traitement complémentaire par radiothérapie peut être indiqué.

La poursuite du traitement corticostéroïde et immunosuppresseur ainsi que leurs effets indésirables doivent être surveillés attentivement. La décroissance de la corticothérapie doit être très lente pour obtenir une dose journalière de 7 à 10 mg au bout d'un an. Cette posologie doit être réaugmentée en cas d'aggravation. Le traitement immunosuppresseur doit être poursuivi pendant plusieurs années.

Il est enfin primordial d'éduquer le patient myasthénique et son entourage proche. Le patient doit connaître les premiers signes d'une décompensation et ce qui peut la déclencher, les symptômes d'un surdosage en anticholinestérasiques et les médicaments qui lui sont contre-indiqués. Il doit consulter rapidement en cas de troubles de déglutition et de difficultés respiratoires. Il doit être suivi par une équipe spécialisée dans un centre de référence. Une « carte de soins et d'urgence » appliquée à la myasthénie est éditée par le ministère de la Santé (www.sante.gouv.fr). Elle contient des informations pour les patients et des mesures à prendre pour les soignants en cas d'urgence, ainsi que les médicaments contre-indiqués. Enfin, la myasthénie relève d'une prise en charge à 100 % par la sécurité sociale.

Références

[1] Fambrough D.M., Drachman D.B., Satyamurti S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis : decreased acetylcholine receptors. *Science.* 1973;82:293–295.

[2] Patrick J., Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science.* 1973;180:871–872.

[3] Vincent A., Palace J., Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet.* 2001;357:2122–2128.

[4] Zisimopoulou P., Evangelakou P., Tzartos J., et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun.* 2013 Dec24.

[5] Eymard B., Berrih-Aknin S. Rôle du thymus dans la physiopathologie de la myasthénie. *Rev Neurol.* 1995;151:6–15.

[6] Leite M.I., Strobel P., Jones M., et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody positive than in MuSK antibody negative. *MG Ann Neuronal.* 2005;57:444–448.

[7] Carr A.S., Cardwell C.R., O McCArron P., et al. A systemic review of population based epidemiological studies in Myasthenie Gravis. *BMC Neurol.* 2010;10:46.

[8] Berrih Aknin S., Le Panse R. Myasthénie et auto-anticorps : physiopathologie des différentes entités. *Rev Med Interne.* 2014;35:413–420.

[9] Mayer A.M. Intensive care of the myasthenic patient. *Neurol.* 1997;48(5):S70–S75.

[10] Thomas C.E., Mayer S.A., Gungor Y., et al. Myasthenic crisis : clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurol.* 1997;48:1253–1260.

[11] Grob B., Brunner N.G., Namba T. The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. *Ann N Y Acad Sci.* 1981;377:652–669.

[12] Gajdos P., Quera Salva M.A. Respiratory Disorders during sleep and myasthenia. *Rev Neurol.* 2001 Nov;157(11 pt2):S145–S147.

[13] Nicole M.W., Rask S., Koopman W.J., et al. sleep apnea in patients with myasthenia gravis. *Neurology.* 2006 Jul 11;67(1):140–142.

[14] Guptill J.T., Sanders D.B., Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis : clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve.* 2011 Jul;44(1):36–40.
[15] Chaudhuri A., Behan P.O. Myasthenic crisis. *QJ Med.* 2009;102:97–107.
[16] Jaretzki A., Barohn R.J., Ernstoff R.M., et al. Myasthenia gravis. Recommendations for clinical research standards. *Neurology.* 2000;55:16–23.
[17] Seneviratne J., Mandrekar J., Wijdicks E.F., et al. Predictor of extubation failure in myasthenic crisis. *Arch Neurol.* 2008 Jul;65(7):929 3.
[18] Gajdos P., Chevret S., Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis (Cochrane Review). *Cochrane Library.* Oxford: Update Software; 2003 Issue 2.
[19] Lewis R.A., Selwa J.F., Lisak R.P. Myasthenia gravis : immunological mechanisms and immunotherapy. *Ann Neurol.* 1995;37(S1):S51–S62.
[20] Gajdos P., Chevret S., Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 (2) : CD002277.pub2.
[21] Gajdos P., Chevret S., Clair B., et al. Clinical trial of plasma exchange and high dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 1997;48:789–796.
[22] Gajdos P., Tranchant C., Clair B., et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin 1 g/kg versus 2 g/kg : a randomized double blind clinical trial. *Arch Neurol.* 2005;62:1689–1693.
[23] Gajdos P., Elkharrat D., Chevret S. Chastang Cl. A randomised clinical trial comparing prednisone and azathioprine in Myasthenia Gravis. Results of the second interim analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56:1157–1163.
[24] Palace J., Newsom-Davis J., Lecky B., et al. A randomized, double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in Myathenia Gravis. *Neurology.* 1998;50:1778–1783.
[25] Tindall R.S.A., Rollins J.A., Philips J.T., et al. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 1987;316:719–724.
[26] Perez M.C., Buot W.C., Merlado-Danguilan C., et al. Stable remision in myasthenia gravis. *Neurology.* 1981;31:32–37.
[27] Rowland L.P. Controversies about the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1980;43:644–659.
[28] Lanska D.J. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology.* 1990;40:1828–1829.

CHAPITRE 264

Syndromes dysautonomiques

C. Hallynck; E. Darnal; M. Mazighi; T. Sharshar; J.-C. Raphaël; D. Annane

Les syndromes dysautonomiques sont les manifestations cliniques ou infracliniques de l'atteinte du système nerveux autonome (SNA). Le système nerveux autonome est un déterminant de l'homéostasie de l'organisme. Il innerve tous les tissus et ajuste en continu les fonctions circulatoire et respiratoire de manière à garantir l'apport cellulaire énergétique et en oxygène. Cette microrégulation est rendue possible grâce à un équilibre permanent entre un système activateur, le système sympathique et un système freinateur, le vague.

De très nombreuses pathologies sont caractérisées par une altération du système nerveux autonome, dont le diabète, l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypertension artérielle ou l'infarctus du myocarde [1]. En réanimation, à côté de situations classiques telles que le syndrome de Guillain-Barré ou les lésions médullaires ou cérébrales aiguës, des travaux de plus en plus nombreux semblent impliquer des troubles dysautonomiques dans la physiopathologie du syndrome de défaillance multiviscérale [2] et du sepsis [2–7]. Le développement d'outils non invasifs, utilisables au lit du patient, devrait permettre d'affiner nos connaissances, d'une part sur le rôle de l'altération du système nerveux autonome au cours des pathologies rencontrées en réanimation, d'autre part sur l'effet de certaines thérapeutiques couramment utilisées chez ces patients sur le contrôle autonomique, telles que la sédation, les catécholamines ou la ventilation.

L'objectif de ce chapitre est de fournir aux lecteurs les bases physiologiques nécessaires à la compréhension du fonctionnement du système nerveux autonome, de décrire les principaux moyens d'investigation du contrôle autonomique de la fonction circulatoire et de faire la synthèse des situations cliniques de réanimation caractérisées par une atteinte du système nerveux autonome.

Physiologie

L'atteinte du système nerveux autonome entraîne une incapacité de l'organisme à maintenir son homéostasie face aux variations de l'environnement. Son action est essentiellement modulatrice, avec la convergence sur un même viscère d'une double représentation : le contingent parasympathique et sympathique à médiation effectrice périphérique, essentiellement cholinergique pour le premier et adrénergique pour le second.

Cette innervation comprend un contingent afférent, sensitif, et un contingent efférent, moteur et/ou sécrétoire. Ces deux contingents peuvent se retrouver tous les deux dans les filets parasympathique et sympathique (fig. 264.1).

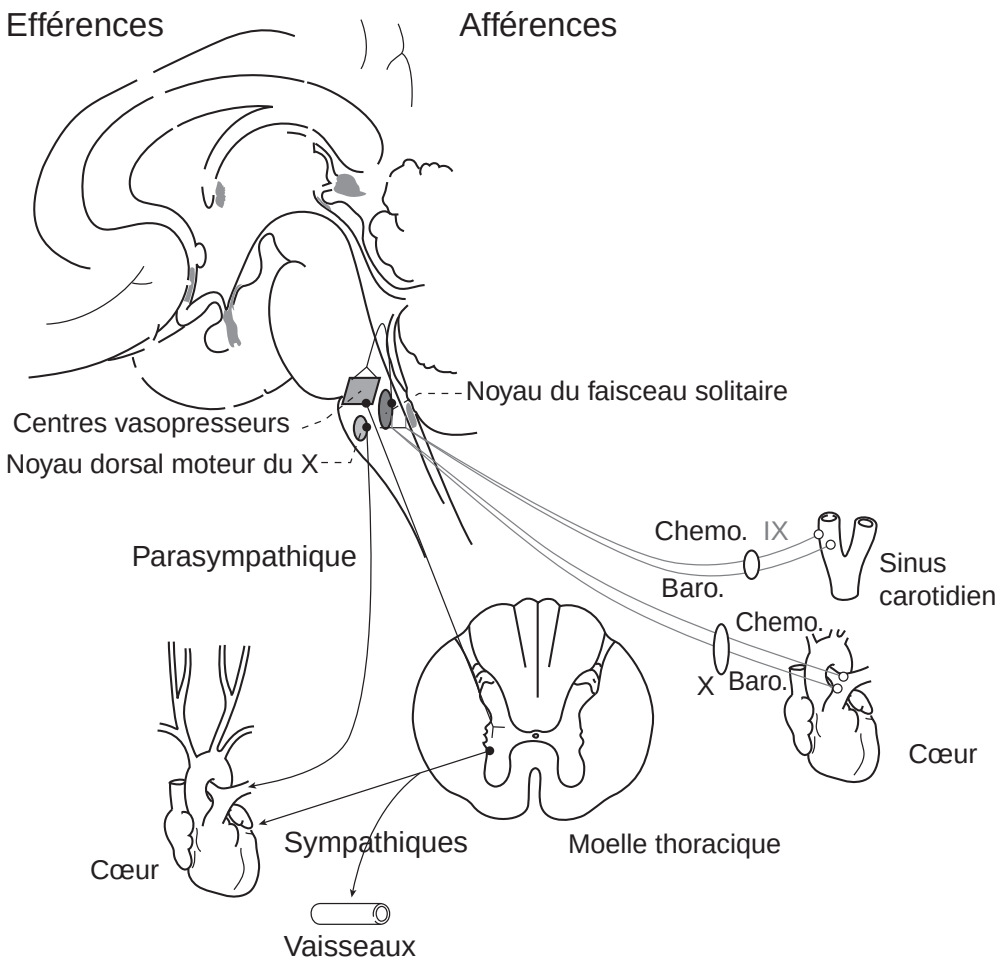


FIGURE 264.1 **Organisation du système nerveux autonome.**

La régulation du système cardiovasculaire, sur lequel notre propos est volontairement centré, a pour but de maintenir un niveau continu d'activité durant l'effort, de prévenir les grandes variations de la pression artérielle à travers des réflexes compensateurs et d'initier des réponses adaptées complexes [8].

Ce système est sous la dépendance des neurones préganglionnaires parasympathique et sympathique, qui constituent la voie finale efférente.

Les neurones préganglionnaires sympathiques sont localisés dans la colonne intermédiolatérale de la partie supérieure de la moelle thoracique (T1 à T4). Alors que les neurones préganglionnaires parasympathiques sont largement localisés dans la partie latérale du bulbe et dans le noyau ambigu, avec une composante variable dans le noyau dorsal du X [9, 10].

Leur ajustement fonctionnel nécessite la présence d'une intégration qui se réalise à différents niveaux du névraxe. Les centres nerveux segmentaires autonomes sont soumis à une sommation d'influences facilitatrices ou inhibitrices qui se disposent suivant un double plan :

- transversal, de niveau segmentaire qui correspond à l'articulation des fibres afférentes sensitives périphériques et à l'organisation des réponses réflexes ;
- longitudinal, constitué par les interconnexions avec des structures nerveuses suprasegmentaires, situées à différents niveaux d'intégration.

Afférences

Les voies afférentes sont celles du système nerveux périphérique. Les corps cellulaires sont situés dans les ganglions spinaux ou céphaliques mélangés à ceux de la sensibilité générale.

Le noyau du faisceau solitaire (NFS) est le premier relais pour les barorécepteurs [11] et autres afférences cardiovasculaires. À partir du NFS, l'articulation s'effectue avec le noyau moteur dorsal du X, la région ventrolatérale du bulbe (ou région VLM pour *ventro lateral medulla*) [12] pour le contrôle des efférences

sympathique et parasympathique intervenant dans les arcs réflexes, et de multiples régions du tronc cérébral impliquées dans des réponses cardiovasculaires intégrées [13].

Ces réflexes cardiovasculaires font intervenir des barorécepteurs et des chémorécepteurs.

L'accroissement de la pression artérielle locale dans le sinus carotidien ou la crosse aortique provoque une diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systémique. À l'inverse, une diminution de la pression artérielle entraîne une tachycardie et une élévation de la pression systémique. Les barorécepteurs artériels du sinus carotidien et de l'arc aortique (y compris ceux de la paroi des veines caves et pulmonaires dans leurs trajets intrapéricardiques) atteignent le noyau solitaire, par les fibres du X pour l'arc aortique et du IX pour le sinus carotidien [14, 15].

Le glomus carotidien et la crosse de l'aorte possèdent des chémorécepteurs sensibles à la teneur du sang en O_2 et CO_2, d'où sont issues des fibres afférentes qui suivent le même trajet que celui cité ci-dessus, entraînant une vasoconstriction splanchnique qui augmente la pression sanguine, et une élévation de la fréquence cardiaque.

Efférences

Les noyaux A1, C1, noradrénergiques et adrénergiques sont localisés dans la formation réticulaire bulbaire ventrolatérale, qui reçoit des afférences du noyau du tractus solitaire et du noyau *parabrachialis* (ce dernier recevant des afférences de l'amygdale). Les noyaux C1, par des faisceaux descendants bulbospinaux, interviennent dans le contrôle tensionnel, vasomoteur et cardiaque. Leur action s'oppose à celle du réflexe barorécepteur qui met en jeu le noyau dorsal du X et exerce une action hypotensive et bradycardisante [16, 17]. L'articulation avec les noyaux catécholaminergiques s'effectue à partir des projections du noyau du faisceau solitaire et par l'intermédiaire d'un neurone GABA-ergique excitateur [18]. Ils sont soumis à l'action inhibitrice de neurones noradrénergiques A1. Des voies descendantes sérotoninergiques sont issues des noyaux B1 et B2 et possèdent une action sympatho-excitatrice, contribuant au maintien du tonus vasoconstricteur par une action directe sur les neurones des colonnes intermédiaires. Les neurones A1 et C1 ont également un effet stimulateur sur les neurones hypothalamiques, supra-optiques et paraventriculaires, sur la sécrétion d'ADH [19, 20] intervenant ainsi sur l'équilibre tensionnel simultanément à deux niveaux d'action [21]. Il en est de même pour les neurones sérotoninergiques [22] qui par leur branche descendante renforcent le tonus vasomoteur, et stimulent la sécrétion de vasopressine [19]. Cette double influence permet une harmonisation fonctionnelle des dispositifs périphériques et centraux, avec en même temps mise en jeu de systèmes de motivation comportementale par action sur le système limbique [23]. L'efférence finale de ces circuits centraux de régulation se fait par les neurones préganglionnaires sympathiques des cellules de la colonne intermédiolatérale de la moelle, les motoneurones du noyau ambigu, les neurones magnocellulaires des noyaux supra-optiques et paraventriculaires sécrétant l'ADH.

Contrôle suprasegmentaire

La formation réticulaire représente le premier niveau d'intégration (elle s'étend sur toute la hauteur du tronc cérébral, avec une organisation en réseau, sur laquelle convergent des afférences descendantes corticales et sous-corticales et ascendantes viscérales) ; dans sa partie ventrolatérale bulbaire, on trouve des zones contrôlant la régulation tensionnelle et le rythme cardiaque [24, 25].

L'hypothalamus postérieur et latéral est impliqué dans des situations de réponses au stress (hypoglycémie, hypovolémie) induisant une vasoconstriction périphérique et une augmentation de la pression artérielle moyenne.

Le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus intègre des réponses autonomiques et neuroendocriniennes au stress. Les neurones de ce dernier sécrètent l'ADH, activent l'axe corticotrope et agissent via des projections sur le tronc cérébral et des noyaux du SNA spinal [23, 26].

L'hypothalamus antérieur et médian est à dominante cholinergique, et a une orientation fonctionnelle parasympathique. Il module, dans le sens d'une augmentation, le débit et le rythme cardiaques, la pression veineuse centrale et la sécrétion d'ADH.

Enfin, le cortex est également impliqué dans le contrôle des dispositifs segmentaires à partir d'informations conscientes et intégrées.

Explorations du système nerveux autonome en réanimation

Le principe de l'exploration du contrôle neurovégétatif du système cardiocirculatoire repose traditionnellement sur la mesure des variations de la fréquence cardiaque (FC) et des pressions artérielles systoliques (PAS) et diastoliques (PAD) lors d'épreuves de stimulation physiologique ou pharmacologique

(Tableau 264.1) [27]. Les deux dernières décennies ont vu le développement de méthodes d'analyse de la variabilité spontanée du signal cardiovasculaire dans l'étude du système nerveux autonome appliquées à diverses pathologies [1]. Ces méthodes permettent d'appréhender les modulations sympathiques, parasympathiques et hormonales des effecteurs cardiovasculaires. Leur facilité d'utilisation et leur reproductibilité en font un outil de choix pour l'étude du système nerveux autonome chez le patient de réanimation.

Tableau 264.1

Tests cliniques de fonctionnement du système nerveux autonome.

Partie testée de l'arc réflexe	Test	Réponse normale
Voies afférente et efférente	– Réponse de la pression artérielle à l'orthostatisme actif ou au lever passif – Réponse de la fréquence cardiaque à l'orthostatisme – Rapport de Valsalva – Manœuvre de Valsalva – Test de sensibilité baroréflexe (bolus de phényléphrine) – Vasopressine plasmatique	– Chute ≤ 30/15 mmHg – Augmentation du pouls de 11 à 29/min, rapport 30/15 > 1,04 – ≥ 1,41 – Quatre phases : – phase I = augmentation du pouls – phase II = réduction graduelle de la PA en plateau, tachycardie – phase III = chute de la PA – phase IV = rebond de la PA, bradycardie1 – Réponses de stabilisation à l'augmentation et à la diminution induites de la PA – Augmentation de la vasopressine plasmatique en réponse à la diminution de la pression artérielle
Voie efférente sympathique	– Contraction isométrique – Noradrénaline plasmatique – Tests de sudation – Réchauffement du tronc – Immersion de la main dans l'eau froide – Test pressif au froid – Stress émotionnel – Gasp inspiratoire	– Augmentation de la pression artérielle diastolique > 15 mmHg – Augmentation lors du lever passif de l'horizontale à la verticale – Sudation de tout le corps – Augmentation du flux sanguin de la main – Augmentation du flux sanguin de la main opposée – Réduction du flux sanguin – Augmentation de la PA – Diminution du flux sanguin de la main
Voies afférente et efférente vagales	– Variation du pouls avec la respiration – Sensibilité baroréflexe – Perfusion de drogues vasopressives	– Variation ≥ 15/min, rapport E/1 ≥ 1,21 – Diminution du pouls par l'augmentation induite de la PA – Diminution du pouls

1. Réponses dépendant de l'âge.

Test de basculage

Le passage en orthostatisme provoque la translocation de 300 à 800 mL de sang du compartiment intravasculaire central vers le système veineux sous-diaphragmatique. La réponse qui s'ensuit, pour éviter une chute significative de la pression artérielle, consiste en une activation du sympathique (vasoconstriction) et une diminution du tonus vagal (tachycardie compensatrice).

Chez des sujets normaux, la PAS chute de moins de 10 mmHg, la PAD est stable ou augmente d'environ 10 mmHg, la PAM ne varie pas, le débit cardiaque baisse d'environ 20 %, la FC et les résistances périphériques s'élèvent d'environ 10 à 30 % de leurs valeurs initiales.

L'épreuve, de réalisation délicate chez le patient de réanimation, est maintenant standardisée : repos strict d'au moins 10 minutes, en décubitus dorsal, sur une table d'inclinaison, afin de s'assurer de la stabilité de la PA et de la FC. L'inclinaison se fait ensuite selon un angle de 45° à 60° pendant au moins 10 minutes (au mieux 30 minutes).

L'interprétation fine des résultats nécessite l'enregistrement continu de la FC et de la PA ; il existe une variabilité inter- et intra-individuelle (selon la volémie, l'émotion…).

Fonction vagale

Lors du passage rapide en orthostatisme, la fréquence cardiaque s'accélère jusqu'à son maximum après 15 battements, puis diminue et se stabilise après 30 battements. L'élévation du pouls se situe entre 11 et 30 battements par minute. Quand la fonction vagale est déficiente ou abolie par l'atropine, la baisse de FC ne se produit pas. Ainsi, on considère que ce ratio fournit une mesure de la fonction vagale cardiaque. La survenue d'une bradycardie et d'une hypotension est le signe d'une hyperactivité vagale.

Fonction adrénergique sympathique

L'hypotension orthostatique est définie par une diminution de la PAS d'au moins 20 mmHg ou de la PAD d'au moins 10 mmHg, sans augmentation réflexe de la FC, dans un délai de 3 minutes d'une bascule en orthostatisme d'un angle d'au moins 60°.

Ceci est typiquement observé dans l'hypotension orthostatique idiopathique, lors du syndrome de Shy-Drager et chez les traumatisés de la moelle de niveau supérieur à D6. Une tachycardie excessive (supérieure à 120 battements par minute), suivie d'une hypotension lors d'une épreuve prolongée, doit faire suspecter un état hyperadrénergique tel que peut le provoquer, entre autres, une hypovolémie.

L'augmentation des taux circulants de noradrénaline et de l'activité rénine plasmatique à l'orthostatisme est abolie en cas de dysautonomie d'origine sympathique. D'autres dosages hormonaux ont été proposés durant le basculage, notamment le dosage des vasopressines et des endothélines. Leur utilité clinique reste à évaluer.

En pratique, l'enregistrement continu de la PA et de la FC est indispensable pour une interprétation fine de la réponse à l'orthostatisme. Les résultats sont variables d'un sujet à un autre, et chez le même sujet d'une épreuve à l'autre (rôle de la volémie, de l'émotion, de la température, etc.)

Manœuvre de Valsalva

Le but de cette manœuvre est d'étudier les modifications de PA et de FC, enregistrées en continu, induites par une augmentation soudaine de la pression intrathoracique maintenue pendant au moins 10 secondes. Cette élévation est classiquement obtenue par une expiration forcée à glotte fermée ou de préférence à glotte ouverte sur une pression préétablie de 40 mmHg (simple à effectuer chez le patient de réanimation). Cette épreuve est sans valeur chez les insuffisants respiratoires chroniques. L'augmentation de la pression intrathoracique induit une baisse du retour veineux et du débit cardiaque.

Les variations hémodynamiques liées à cette manœuvre son classiquement divisées en quatre phases :

- phase 1 : augmentation transitoire de la PA et diminution de la FC dues à la propulsion de sang dans la circulation périphérique, par compression de l'aorte, phénomène purement mécanique ;
- phase 2 : diminution du retour veineux entraînant une diminution du débit cardiaque, avec pour conséquences une augmentation de la FC, une augmentation de l'activité musculaire sympathique et une augmentation des résistances artérielles systémiques. On assiste normalement :
  – à une baisse de la PA dans la phase 2 « précoce »,
  – en partie compensée par une élévation de la FC, avec retour à la normale en phase 2 « tardive » ;
- phase 3, phase où la PA diminue et la FC augmente, avec la fin de l'expiration, par relâchement des pressions expiratoires ;
- en « phase 4 », lorsque l'expiration forcée est stoppée, la PA remonte et devient même supérieure aux valeurs de base (*overshoot*, dû à la restauration d'un retour veineux normal, avec une vasoconstriction résiduelle) ce qui induit une bradycardie réflexe.

Ainsi cette technique permet d'accéder à l'exploration :

- du système nerveux parasympathique par l'étude des changements de la FC :
  – plus court intervalle RR en phase 2/plus long intervalle RR en phase 4, qui est normalement supérieur à 1. Cet indice, grossier et très dépendant de l'âge, a peu de valeur si les variations simultanées de la PA ne sont pas connues ;
- du système nerveux sympathique et de la fonction baroréflexe par mesure de la PA battement par battement :
  – diminution de la PA en début de phase 2, retour à la normale en fin de phase 2 et *overshoot* en phase 4 sont utilisés comme mesures de la fonction adrénergique vasomotrice, et des arcs baroréflexes efférents, constitués des voies parasympathiques et sympathiques.

Les anomalies reconnues de cette épreuve sont une baisse continue de la PA sans élévation de la FC durant la phase de compression, l'absence d'*overshoot* et/ou de bradycardie. Ces anomalies peuvent être toutes présentes ou seulement certaines d'entre elles selon le type de lésion du système nerveux autonome.

En pratique, la manœuvre de Valsalva nécessite que le patient soit coopérant et mobilisable, car elle est effectuée en position assise. Ces conditions de réalisation rendent cette méthode difficilement utilisable chez le patient de réanimation.

Exploration de la voie efférente parasympathique

Durant la respiration profonde, la FC augmente en fin d'inspiration pour diminuer en fin d'expiration. Ces variations sont médiées par le nerf vague. La différence entre la FC inspiratoire et la FC expiratoire est normalement supérieure à 15. La variabilité de la fréquence cardiaque en fonction de la respiration dépend de la fréquence respiratoire (elle est normalement maximale pour des FR entre 5 et 10) et du volume courant [28].

À partir d'un enregistrement électrocardiographique réalisé au cours de 6 cycles respiratoires profonds, on détermine également le rapport entre le plus long intervalle R-R pendant l'expiration et le plus court intervalle R-R pendant l'inspiration (rapport E/I). Ce rapport est normalement supérieur à 1,4 et décroît physiologiquement, de façon linéaire avec l'âge [28]. L'injection d'atropine, à doses progressivement croissantes, est normalement suivie d'une tachycardie dont l'absence à des doses d'environ 2 mg signifie une lésion du pneumogastrique. (La sensibilité du test peut être améliorée en établissant une courbe dose/réponse dont la pente est diminuée en cas de lésion de la voie efférente parasympathique.) La bradycardie provoquée par la compression des globes oculaires ou le massage d'un sinus carotidien disparaît en cas d'atteinte du nerf vague, qui fait partie de la voie efférente du contrôle réflexe de la PA et de la FC. Néanmoins, le réflexe sinocarotidien peut être physiologiquement absent. À l'inverse, ces deux manœuvres peuvent déclencher des réponses explosives, bradycardie voire asystolie. Elles ne peuvent être réalisées qu'en milieu de réanimation.

Exploration de la voie efférente sympathique

Des tests pharmacologiques peuvent permettre de déterminer la régulation des récepteurs autonomes et de différencier les dysfonctions pré- et postganglionnaires. La perfusion de doses croissantes de noradrénaline peut entraîner des réponses pressives excessives en cas d'altération de la voie efférente sympathique. Cette exploration est néanmoins complexe, car elle nécessite d'établir les courbes dose/réponse de la PA et de la FC et de les comparer avec celles de sujets-témoins [28]. Cette étude peut être complétée par le test à la tyramine, agoniste sympathomimétique indirect (relargage des *pools* de noradrénaline par le neurone adrénergique) dont la perfusion entraîne physiologiquement une élévation de la PA par libération de noradrénaline à partir des granules présynaptiques. L'absence d'élévation de PA est interprétée comme une dénervation postganglionnaire, ou une déplétion des stocks de noradrénaline. D'autres tests pharmacologiques ont été proposés (isoprénaline, clonidine) dont le résultat ne peut être développé [28].

L'exercice musculaire isométrique, l'immersion de la main dans l'eau glacée pendant au moins 60 secondes et le calcul mental sont normalement suivis d'une élévation de la PA qui traduit l'intégrité des centres de régulation et de l'ensemble de la voie efférente sympathique. L'absence d'élévation de la PA est un signe classique mais non spécifique d'atteinte de la voie sympathique. Notre opinion est que ces tests n'ont de valeur que s'ils sont positifs.

Analyse de la variabilité des signaux de fréquence cardiaque et de pression artérielle

Principe

La FC, la PAS et la PAD sont caractérisées par des oscillations périodiques ou variabilités qui sont enregistrables de manière continue et non invasive [29].

La mesure de ces variabilités permet d'évaluer la balance qui existe en permanence entre tonus sympathique et parasympathique.

Il a été montré chez le sujet sain et dans de nombreuses pathologies altérant la microcirculation que l'enregistrement non invasif des pressions artérielles par méthode photopléthysmographique était comparable à celui de la pression sanglante [7, 30, 31]. Les variabilités des espaces R-R sont également enregistrables par l'électrocardiogramme.

L'analyse temporelle des signaux de FC, de PAS et de PAD, qui consiste à calculer leur moyenne, leur variance et leur écart-type, ne permet qu'une approche grossière et descriptive de la variabilité de ces paramètres [1, 32] (tableau 264.2).

Tableau 264.2

Analyse dans le domaine temporel.

Index	Description	Commentaire
Moyennes et écarts-types des intervalles R-R	Moyennes et écarts-types des intervalles R-R sur une période temporelle définie ou un nombre d'intervalles défini	Simple mais ne distingue pas les variations de premier, deuxième et troisième ordres Il est indispensable de soustraire les battements ectopiques et les artefacts
Index d'Edinburgh	Nombre d'intervalles R-R successifs variant de plus de 50 ms sur une période de 24 h	Mesure des variations brutales de la fréquence cardiaque
pNN50	Pourcentage des intervalles R-R successifs qui diffèrent de plus de 50 ms sur une période de 24 h	Proche de l'index d'Edinburgh, peu utile en cas de faible variabilité
rMSSD	Racine carré des différences entre les intervalles R-R normaux successifs sur une période de 24 h	Prend en compte les séquences temporelles des intervalles R-R pNN50 et rMMSD sont hautement corrélés à la composante spectrale de haute fréquence dans certaines pathologies
SDNN	Écart-type des intervalles R-R normaux sur une période de 24 h	Corrélé à la puissance spectrale totale obtenue par la transformée rapide de Fourier
SDNN index	Moyenne des écarts types des intervalles R-R normaux obtenus par tranche de 5 min sur une période de 24 h	Semble être corrélé aux composantes spectrales de très basse et de basse fréquence
SDANN index	Écart-type des moyennes des intervalles R-R normaux obtenus par tranche de 5 min sur une période de 24 h	Hautement corrélé à la puissance spectrale totale et la composante spectrale d'ultrabasse fréquence
Différence nycthémérale	Différence entre les moyennes des intervalles R-R normaux nocturnes et des intervalles normaux R-R diurnes	Faible corrélation avec SDNN, SDANN et la composante spectrale de basse fréquence
Index de Saint-George	2 × surface/hauteur du tachogramme enregistré sur 24 h	Ne nécessite pas de soustraire les battements ectopiques et les artefacts

L'analyse spectrale permet une meilleure évaluation de la variabilité des signaux cardiovasculaires, et permet d'étudier l'activité des systèmes sympathique, parasympathique et du baroréflexe tant au repos que lors des tests de stimulation.

À l'aide d'outils mathématiques (transformée de Fourier rapide, modèle d'autorégression), les oscillations périodiques des signaux cardiovasculaires peuvent être décomposées en fonction de leur fréquence d'oscillation (tableau 264.3). Les modules ainsi obtenus sont caractérisés par leur fréquence et leur amplitude. Schématiquement, la transformation spectrale des signaux de FC, de PAS et de PAD fait apparaître deux composantes principales, une de basse fréquence (LF pour *low frequency*) située entre 0,02 et 0,15 Hz et une de haute fréquence (HF pour *high frequency*) située autour de 0,25 Hz [1, 32, 33]. L'analyse spectrale n'est fiable que lorsque la fréquence respiratoire est entre 15 et 25 cycles par minute [34].

Tableau 264.3

Analyse dans le domaine fréquentiel.

Index	Description	Commentaire
FTT	Transformée rapide de Fourier (*fast Fourier transform*)	Décomposition du signal de fréquence cardiaque en ces composantes fréquentielles (ou spectre), chacune étant définie par une fréquence et une amplitude
ARMA	Méthode autorégressive	Autre méthode d'obtention du spectre de la fréquence cardiaque
ULF	Composante d'ultrabasse fréquence (*ultra-low frequency*) située entre 0 et 0,01 Hz	Signification physiologique controversée
VLF	Composante de très basse fréquence (*very-low frequency*) située entre 0,01 et 0,04 Hz	Dépendant de la thermorégulation et de l'activité neurohormonale
LF	Composante de basse fréquence (*low frequency*) située entre 0,02 et 0,2 Hz	Index de l'activité sympathique, parasympathique et système rénine-angiotensine
HF	Composante de haute fréquence (*high frequency*) située entre 0,2 et 0,35 Hz	Index de l'activité parasympathique
LF/HF	Rapport de la composante LF et de la composante HF	Index de la balance sympathovagale

La composante HF reflète, pour la TA et la FC, l'activité parasympathique à travers les effets mécaniques de la respiration [35].

La composante de basse fréquence, LF, est médiée par les systèmes sympathique, parasympathique et rénine-angiotensine. La composante LF du signal de fréquence cardiaque et de pression artérielle est étroitement corrélée à l'activité sympathique mesurée à l'aide d'électrodes neurales [36]. Cependant, elle ne peut pas être considérée comme un index pur de l'activité sympathique [36].

Les composantes de très basse fréquence dépendent de la thermorégulation et de l'activité neurohormonale.

Le rapport LF_{FC}/HF_{FC} est considéré comme un index de la balance sympathovagale s'exerçant sur le nœud sinusal [1, 32, 35].

Au repos, les composantes HF des pressions artérielles et de la fréquence cardiaque sont prédominantes, la valeur du rapport LF_{FC}/HF_{FC} est entre 1,5 et 2 et ne varie pas avec l'âge [1, 32, 35]. En revanche, l'orthostatisme actif, l'effort et le calcul mental induisent une augmentation des composantes LF des pressions artérielles et de la fréquence cardiaque et une diminution de HF_{FC}. Il en résulte une augmentation du rapport LF_{FC}/HF_{FC}. Le coefficient α, racine carrée du rapport LF_{FC}/LF_{PAS}, est considéré comme un marqueur de l'arc baroréflexe [37].

La principale restriction de l'analyse spectrale est qu'elle requiert une stabilité du signal tout au long de l'enregistrement [1]. Cette limite a en réalité peu de conséquences pour les analyses sur des périodes courtes de 256 secondes, pendant lesquelles la stationnarité du signal est quasi constante. L'analyse spectrale ne permet pas de déterminer la contribution des signaux périodiques des autres systèmes couplés à l'appareil cardiocirculatoire.

L'analyse « entropique », qui exprime les désordres du système cardiovasculaire, qui consiste en l'étude de la régularité des signaux cardiovasculaires, semble mieux appréhender ces mécanismes de couplage [2].

Résultats de l'analyse spectrale au repos et au cours des épreuves de stimulation

L'analyse spectrale permet donc d'étudier l'activité des systèmes sympathique et parasympathique et du baroréflexe tant au repos que lors des tests de stimulation. Au repos, les composantes HF des pressions artérielles et de la fréquence cardiaque sont prédominantes, la valeur du rapport LF_{FC}/HF_{FC} est entre 1,5 et 2 et ne varie pas avec l'âge [1, 32, 35]. En revanche, l'orthostatisme actif, l'effort et le calcul mental induisent une augmentation des composantes LF des pressions artérielles et de la fréquence cardiaque et une diminution de HF_{FC}. Il en résulte une augmentation du rapport LF_{FC}/HF_{FC} [35].

Microneurographie

La microneurographie permet la mesure directe des décharges des nerfs sympathiques, à l'aide d'une microélectrode métallique insérée dans un nerf des membres. Par cette technique, on peut obtenir des informations sur les mécanismes sous-jacents aux dysfonctions autonomes souvent rencontrées lors d'affections neurologiques, comme l'hypotension orthostatique, les apnées du sommeil et les troubles de la sudation, ainsi que sur le contrôle neuronal des organes effecteurs autonomes, incluant les vaisseaux sanguins et les glandes sudoripares [36].

En pratique, cette technique permet la mesure du flux sympathique à la peau ou aux muscles, au repos et dans diverses situations physiologiques. Deux parties du système nerveux sympathique, fonctionnellement différentes, sont ainsi évaluées :

- l'activité du nerf sympathique musculaire, qui consiste principalement en un influx efférent vasoconstricteur, et qui participe à l'homéostasie de la PA ;
- l'activité sympathique des nerfs cutanés, impliquée dans la thermorégulation à court terme (sudation, vasoconstriction).

Étude de la sensibilité des barorécepteurs

Le système nerveux autonome a été mis en cause dans la mort subite après choc cardiogénique. La sensibilité des barorécepteurs caractérise la capacité du SNA à augmenter l'activité vagale au détriment du sympathique après une hausse brutale de la PA. Ceci conduit à une diminution de la FC, des RVS et de la PA.

Méthode d'Oxford modifiée

La technique d'Oxford est une des plus anciennes méthodes pour tester le baroréflexe. Elle fait appel à l'injection d'un bolus intraveineux d'un agent vasopresseur et à la description des changements des intervalles R-R successifs après le changement de PAS.

Cependant, l'évaluation des réponses à la seule augmentation de PA ne permet pas d'appréhender le contrôle des influx sympathiques par le contrôle baroréflexe ; chez des sujets jeunes et sains, le tonus sympathique au repos est faible, et la capacité qu'a le baroréflexe de diminuer l'activité sympathique est bien moindre que sa capacité à l'augmenter.

La technique modifiée, qui consiste en une injection d'un bolus de vasodilatateur (nitroprussiate de sodium) puis d'un vasoconstricteur (phényléphrine, alpha-1 +), permet d'évaluer le baroréflexe cardiaque vagal et vasculaire sympathique.

Une mesure du contrôle baroréflexe du flux vagal cardiaque est possible par la relation entre l'intervalle R-R avec la PAS. La relation entre l'activité sympathique du nerf péronier et la PAD permet une mesure du contrôle baroréflexe du flux vasculaire sympathique.

Techniques non invasives

Ce sont :

- *l'index alpha* : comme toute analyse spectrale, elle requiert une stabilité du signal tout au long de l'enregistrement ;
- *la pression négative appliquée sur le bas du corps* : réponse baroréflexe à un stress hypovolémique graduel ;
- *la succion et pression du cou* : réponse médiée par le nerf vague.

Une réduction de la sensibilité des barorécepteurs chez les patients neurochirurgicaux est corrélée à la sévérité et au pronostic [38, 39].

La sensibilité des barorécepteurs diminue avec l'âge, mais n'est pas modifiée par la sédation ou les catécholamines [40].

Étude de la sensibilité des chémorécepteurs

L'arc réflexe des chémorécepteurs permet de réguler la balance sympathovagale en modulant l'activité cardiaque, respiratoire et circulatoire pour maintenir une oxygénation optimale des organes.

La baisse de la PaO_2 stimule les chémorécepteurs périphériques, ce qui induit la stimulation du sinus carotidien, puis l'activation du sympathique, avec des effets respiratoires et cardiaques.

Chez des patients ventilés mécaniquement, on peut augmenter la FiO_2 jusqu'à obtenir une augmentation de la PaO_2 pendant 5 minutes, puis retourner à la FiO_2 initiale. Cela permet d'étudier la désactivation des chémorécepteurs (phase 1) puis leur activation (phase 2).

Rôle du système nerveux autonome au cours de pathologies rencontrées en réanimation

Syndrome de Guillain-Barré

Le syndrome de Guillain-Barré est la plus fréquente des polyradiculonévrites aiguës inflammatoires. Les troubles dysautonomiques sont classiques au cours de cette affection. Ils concernent habituellement les systèmes cardiovasculaire, gastro-intestinal, sudoripare ou encore la thermorégulation. L'atteinte de la fonction cardiocirculatoire se traduit par une tachycardie sinusale, des arythmies d'origine vagale ou une instabilité tensionnelle [41]. L'incidence des désordres autonomiques sévères a considérablement diminué, probablement du fait des traitements (plasmaphérèses ou immunoglobulines) dont la mise en œuvre est beaucoup plus rapide et systématique. Néanmoins, des manifestations infracliniques d'atteinte du sympathique et du vague peuvent être objectivées par des méthodes quantitatives [42]. L'analyse de la variabilité des signaux cardiovasculaires suggère une atteinte de l'arc baroréflexe (notamment des afférences), avec perte de l'amplitude de l'arythmie sinusale ainsi qu'une diminution de la sensibilité vasculaire à la noradrénaline [43]. L'altération du contrôle neurovégétatif cardiovasculaire rend ces patients particulièrement sensibles aux variations brutales de pression artérielle ou de fréquence cardiaque induites par exemple par les postures, la toilette, l'aspiration trachéale, ou certains médicaments (anesthésiques, succinylcholine, alphastimulants ou bloquants, etc.).

Atteintes médullaires

Atteintes médullaires aiguës

La phase initiale d'une section médullaire est marquée par un état transitoire « d'hypo-excitabilité » du segment de moelle isolée, appelé choc spinal, d'une durée de quelques jours à quelques semaines, et dont les mécanismes biochimiques et moléculaires sont encore inconnus.

Cet état est caractérisé par une paralysie flasque avec abolition des réflexes ostéotendineux, une atonie vésicale et colique et une atteinte du système nerveux autonome, prédominant sur le système sympathique.

Sur le plan cardiovasculaire, on note généralement une diminution de la pression artérielle (en particulier la diastolique), et des taux circulants de catécholamines [44].

Les postures doivent être particulièrement prudentes chez ces patients, à haut risque d'hypotension orthostatique. La fréquence cardiaque est habituellement basse (inférieure à 100 battements par minute).

Les efférences parasympathiques cardiaques sont quant à elles intactes, et prédisposent le patient tétraplégique à des bradycardies vagales brutales pouvant conduire à l'arrêt cardiaque, notamment au cours de stimulations trachéales (aspiration ou intubation). Les traitements préventifs des bradycardies et de l'arrêt cardiaque reposent sur l'atropine.

Atteintes médullaires chroniques

Habituellement, chez le tétraplégique, la pression artérielle est plutôt basse, reflétant l'absence de stimulation sympathique supraspinale et la diminution de l'activité sympathique périphérique. Les systèmes de compensation, notamment hormonaux (système rénine-angiotensine-aldostérone, par exemple) sont particulièrement importants dans la régulation de la pression artérielle chez ces patients, qui sont ainsi très sensibles à toute manipulation de ces systèmes de compensation.

Le syndrome dysautonomique le plus caricatural chez ces patients est l'hyperréflexie autonome. Il se manifeste lorsque la lésion est supérieure à T5-T6 [44]. Ce syndrome est caractérisé par une hypertension artérielle brutale avec bradycardie vagale réflexe, des paresthésies au niveau du cou, des épaules ou des mains, des acouphènes, des céphalées frontales et occipitales. Parfois, on note une douleur thoracique et une dyspnée, une mydriase bilatérale. Dans le territoire sous-lésionnel, les extrémités sont froides, on observe une accélération du transit intestinal et une piloérection. Dans le territoire sus-lésionnel, après une pâleur initiale, un érythème du visage et du cou ainsi qu'une hypersudation sont habituelles [45]. Cet orage dysautonomique peut avoir des conséquences redoutables telles qu'une insuffisance cardiaque aiguë, des troubles du rythme cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou un œdème cérébral. Le traitement est avant tout étiologique (recherche et élimination d'une lithiase urinaire, rétention aiguë d'urines, fécalome, fissure anale, lithiase vésiculaire, dilatation gastrique, escarres…). L'objectif du traitement symptomatique est de diminuer rapidement la pression artérielle, par exemple par un α_2-bloquant comme la clonidine ou d'autres vasodilatateurs d'action courte tels que la trinitrine ou la nifédipine.

Sepsis

La réponse de l'hôte à l'agression que représente le sepsis comporte trois volets, un axe endocrinien (principalement l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien), un axe immunitaire, et une réponse du système nerveux autonome. L'activation du système noradrénergique au cours du sepsis explique au moins en partie, la tachycardie et l'élévation des taux plasmatiques de catécholamines. Néanmoins, l'activation du système nerveux autonome est peut-être inappropriée au cours du choc infectieux. L'administration d'endotoxine chez l'animal [3], ou chez le volontaire sain [4], entraîne une altération de la composante LF du spectre de fréquence cardiaque témoignant d'une perte de la modulation sympathique cardiaque. De même, les composantes sympathiques du spectre de fréquence cardiaque, mais aussi de pression artérielle, sont effondrées au cours du sepsis chez l'homme de façon proportionnelle à la sévérité de l'infection [5–7]. L'analyse spectrale de la variabilité cardiaque semble être une méthode fiable d'évaluation du pronostic à 28 jours des patients en défaillance multiviscérale [50]. Ainsi, un rapport LF_{FC}/HF_{FC} inférieur à 1,5 serait un bon facteur prédictif de décès [46, 47].

L'origine de la diminution de l'activité sympathique au cours du choc septique est probablement multifactorielle : action directe de l'endotoxine au niveau central par blocage des récepteurs α-centraux [48], apoptose neuronale et microgliale des centres contrôlant le SNA cardiovasculaire (rôle pro-apoptotique de l'iNOS, TNF α) [49].

Le système immunitaire contribue, en association au SNA, à la défense de l'organisme, par une action anti-inflammatoire de l'acétylcholine *via* son récepteur $\alpha 7$ (diminution des cytokines pro-inflammatoires et préservation des cytokines anti-inflammatoires sur les macrophages). La stimulation externe du nerf vague et le développement pharmacologique d'un agoniste du récepteur $\alpha 7$ pourraient constituer une nouvelle voie thérapeutique pour diminuer la réponse inflammatoire dans le sepsis.

L'atteinte du contrôle neurovégétatif cardiovasculaire au cours du sepsis est-elle un déterminant de la défaillance circulatoire ou simplement un marqueur de la sévérité de la maladie ? La perte de la variabilité cardiaque pourrait témoigner d'un « découplage » des principaux oscillateurs biologiques dont la conséquence serait l'évolution du stade de SIRS à celui de défaillance multiviscérale, et pourrait préjuger du caractère irréversible de cette évolution [2, 50, 51].

L'administration d'hydrocortisone [52] ou d'antagoniste sélectif bêta-1 adrénergique [53] pourrait partiellement restaurer la variabilité du système cardiovasculaire au cours du sepsis.

Autres situations

Certaines pathologies dont le tableau clinique comporte presque constamment des troubles dysautonomiques sont plus rarement rencontrées en réanimation. C'est le cas par exemple du tétanos dont l'incidence a fortement chuté, ou encore de l'hypertension intracrânienne compliquée d'engagement du tronc cérébral. Dans d'autres cas, c'est une comorbidité qui expliquera l'altération du système nerveux autonome, par exemple, diabète, insuffisance cardiaque chronique, hypertension, ou encore syndrome de Shy-Dragger, ou syndrome de Parkinson. Ces patients sont prédisposés à une inadaptation de leur contrôle autonomique lors de stress aigu.

Certains anesthésiques, tels que le propofol, les barbituriques ou encore les analgésiques morphiniques entraînent une diminution de la variabilité cardiaque [54]. Chez le volontaire sain, les catécholamines exogènes diminuent la variabilité de la pression artérielle et n'ont aucun effet sur le spectre de fréquence cardiaque [55] ; chez le malade de réanimation, l'effet de l'administration d'agents sympathomimétiques ne semble pas modifier la variabilité des signaux cardiovasculaires [47]. Enfin, la ventilation mécanique modifie l'arythmie respiratoire et la composante de haute fréquence du spectre de pression artérielle.

Ainsi, il est probable qu'un grand nombre de patients de réanimation présente une altération du système nerveux autonome, du fait de comorbidité, de l'affection aiguë ou des traitements prodigués.

Références

[1] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability : Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.* 1996;93:1043–1065.

[2] Godin P.J., Buchman T.G. Uncoupling of biological oscillators : a complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med.* 1996;24:1107–1116.

[3] Goldstein D.S., Holmes C., Cannon R.C., et al. Sympathetic cardioneuropathy in dysautonomias. *N Engl J Med.* 1997;336:696–702.

[4] Godin P.J., Fleisher L.A., Eidsath A., et al. Experimental human endotoxemia increases cardiac regularity : results from a prospective, randomized, crossover trial. *Crit Care Med.* 1996;24:1117–1124.
[5] Garrad C.S., Kontoyannis D.A., Piepoli M. Spectral analysis of heart rate variability in the sepsis syndrome. *Clin Auton Res.* 1993;3:5–13.
[6] Piepoli M., Garrad C.S., Kontoyannis D.A., et al. Autonomic control of the heart and peripheral vessels in human septic shock. *Intensive Care Med.* 1995;21:112–119.
[7] Annane D., Trabold F., Sharshar T., et al. Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock : a spectral analysis approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:458–465.
[8] Benarroch E.E. Central neurotransmitters and neuromodulators in cardiovascular regulation. In: Bannister R., Mathias C.J., eds. *Autonomic Failure.* 1992:36–53.
[9] Jordan D., Spyer K.M. Central neural mechanisms mediating respiratory-cardiovascular interactions. In: *Neurobiology of the cardiorespiratory system.* 1987:342–368.
[10] Loewy A.D., Spyer K.M. Vagal preganglionic neurons. In: Loewy A.D., Spyer K.M., eds. *Central regulation of autonomic functions.* 1990:68–87.
[11] Mifflin S.W., Felder R.B. Synaptic mechanisms regulating cardiovascular afferent inputs to solitary tract nucleus. *Am J Physiol.* 1990;259:H653–H661.
[12] Sun M.K. Central neural organization and control of sympathetic nervous system in mammals. *Prog Neurobiol.* 1995;47:157–233.
[13] Loewy A.D. Central autonomic pathways. In: Loewy A.D., Spyer K.M., eds. *Central regulation of autonomic functions.* 1990:88–103.
[14] Jordan D., Spyer K.M. Brainstem integration of cardiovascular and pulmonary afferent activity. *Prog Brain Res.* 1986;67:295–314.
[15] Sanders J.S., Mark A.L., Ferguson D.W. Importance of aortic baroreflex in regulation of sympathetic responses during hypotension. Evidence from direct sympathetic nerve recordings in humans. *Circulation.* 1989;79:83–92.
[16] Blessing W.W., Li Y.W. Inhibitory vasomotor neurons in the caudal ventrolateral region of the medulla oblongata. *Prog Brain Res.* 1989;81:83–97.
[17] Reis D.J., Ruggiero D.A., Morrison S.F. The C1 area of the rostral ventrolateral medulla oblongata. A critical brainstem region for control of resting and reflex integration of arterial pressure. *Am J Hypertens.* 1989;2:363S–374S.
[18] Guyenet P.G., Filtz T.M., Donaldson S.R. Role of excitatory amino acids in rat vagal and sympathetic baroreflexes. *Brain Res.* 1987;407:272–284.
[19] Blessing W.W., Willoughby J.O. Central neural pathways mediating baroreceptor-initiated secretion of vasopressin. In: Hainsworth R., McWilliam P.N., Mary D.A.S.G., eds. *Cardiogenic reflexes.* 1987:301–317.
[20] Day A.D. Control of neurosecretory vasopressin cells by noradrenergic projections of the caudal ventrolateral medulla. *Prog Brain Res.* 1989;81:303–317.
[21] Share L. Role of vasopressin in cardiovascular regulation. *Physiol Rev.* 1988;68:1248–1284.
[22] Pilowsky P.M., Llewellyn-Smith I.J., Minson J.B., et al. Substance P and serotonergic inputs to sympathetic preganglionic neurons. *Clin Exp Hypertens.* 1995;17:335–344.
[23] Loewy A.D. Forebrain nuclei involved in autonomic control. *Prog Brain Res.* 1991;87:253–268.
[24] Ciriello J., Caverson M.M., Polosa C. Function of the ventrolateral medulla in the control of the circulation. *Brain Res.* 1986;396:359–391.
[25] Tork I. Anatomy of the serotonergic system. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;600:9–34.
[26] Swanson L.W., Sawchenko P.E., Lind R.W. Regulation of multiple peptides in CRF parvocellular neurosecretory neurons : implications for the stress response. *Prog Brain Res.* 1986;68:169–190.
[27] Lamy C., Bouche P. *Exploration du système nerveux autonome.* In: Bouche P., Vallat J.M., eds. Paris: Doin; 1992:148–163.
[28] Mac Loed J.G. *Tests de fonctionnement du système nerveux autonome.* In: Serratrice G., Pellissier J.F., Pouget J., Blin O., eds. Paris: Expansion Scientifiques Française; 1991:13–19.
[29] Penaz J. *Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger.* In: Digest of the International Conference on Medicine and Biological Engineering, Dresden; 1973:104.
[30] Imholz B.P.M., Van Montfrans G.A., Settels J.J., et al. Continuous non-invasive blood pressure monitoring : reliability of Finapres device during the Valsalva manoeuvre. *Cardiovasc Res.* 1988;22:390–397.
[31] Parati G., Casadei R., Gropelli A., et al. Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring in rest and during laboratory tests. *Hypertension.* 1989;13:647–655.

[32] Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A., et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation : a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science.* 1981;213:220–223.
[33] Pomeranz B., Maccaulay R.J.B., Caudill M.A., et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol.* 1985;248:H151–H153.
[34] Pagani M., Lucini D., Rimoldi O., et al. Low and high frequency components of blood pressure variability. In: Portaluppi F., Smolenski M.H., eds. *Time-dependent structure and control of arterial blood pressure.* 10–23. *Ann N Y Acad Sci.* 1996;783.
[35] Pagani M., Lombardi F., Guzzetti S., et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res.* 1986;59:178–193.
[36] Pagani M., Montano N., Porta A., et al. Relationships between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in human. *Circulation.* 1997;95:1441–1448.
[37] Pagani M., Somers V., Furlan R., et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension.* 1988;12:600–610.
[38] Pitzalis M.W., Mastropasqua F., Passantino F., et al. Comparison between non-invasive indices of baroreceptor sensitivity and the phenylephrine method in post-myocardial infarction patients. *Circulation.* 1998;97:1362–1367.
[39] Schmidt H., Müller-Werdan U., Hoffmann T., et al. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med.* 2005;33(9):1994–2002.
[40] Tadaaki, et al. Microneurography as a tool in clinical neurophysiology to investigate peripheral neural traffic in humans. *Clinical Neurophysiology.* 2006.
[41] Raphael J.C., Patte D., de Rohan Chabot P., et al. La dysautonomie des polyradiculonévrites. In: Goulon M., Rapin M., eds. *Réanimation et Médecine d'Urgence.* Expansion Scientifique; 1975:42–56.
[42] Flachenecker P., Wermuth P., Hartung H.P., et al. Quantitative assessment of cardiovascular autonomic function in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1997;42:171–179.
[43] Annane D., Baudrie V., Blanc A.S., et al. Short-term variability of blood pressure and heart rate in Guillain-Barré syndrome. *Clin Sci.* 1999;96:613–621.
[44] Mathias C.J., Frankel H.L. The neurological and hormonal control of blood vessels and heart in spinal man. In: *J Auton Nerv Syst.* 1986:457–464.
[45] Head H., Riddoch G. The autonomic bladder, excessive sweating and some other reflex conditions in gross injuries of the spinal cord. *Brain.* 1917;40:339–352.
[46] Winchell R.J., Hoyt D.B. Spectral analysis of heart rate variability in the ICU. *J Surg Res.* 1996;63:11–16.
[47] Yien H.W., Hseu S.S., Lee L.C., et al. Spectral analysis of systemic arterial pressure and heart rate signals as a prognostic tool for the prediction of outcome in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 1997;25:258–266.
[48] Auclair M.C., Svinareff P., Schmitt H. Vascular α-adrenoreceptor blockade by E. coli endotoxin in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1986;127:121–124.
[49] Sharshar T., Gray F., Lorin de la Grandmaison G., et al. Autopsis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inductible nitric oxyde synthase after death from septic shock. *Lancet.* 2003;362(9398):1799–1805.
[50] Korach M., Sharshar T., Jarrin I., et al. Cardiac variability in critically ill adults : influence of sepsis. *Crit Care Med.* 2001;29:1380–1385.
[51] Seely A.J., Christou N.V. Multiple organ dysfunction syndrome : exploring the paradigm of complex non linear systems. *Crit Care Med.* 2000;28:2193–2200.
[52] Aboab J., Polito A., Orlikowski D., et al. Hydrocortisone effects on cardiovascular variability in septic shock: a spectral analysis approach. *Crit Care Med.* 2008;36:1481–1486.
[53] de Montmollin E., Aboab J., Mansart A., et al. Bench-to-bedside review: Beta-adrenergic modulation in sepsis. *Crit Care.* 2009;13:230.
[54] Yang C.H., Shyr M.H., Kuo T.B.J., et al. Effects of propofol on nociceptive response and power spectra electroencephalographic and systemic arterial pressure signals in the rat : correlation with plasma concentration. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;275:1568–1574.
[55] Ahmed M.W., Kadish A.H., Parker M.A., et al. Effect of physiologic and pharmacologic adrenergic stimulation on heart rate variability. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1082–1090.

CHAPITRE 265

Traumatismes crâniens graves

B. Vigué; K. Tazarourte

Les traumatismes crâniens sont partagés en traumatismes légers et modérés et traumatismes crâniens graves (TCG). Cette division se fait à partir de l'examen clinique qui permet le calcul d'un score reconnu par tous, appelé le *coma Glasgow score* (GCS) [1, 2]. Ce score est obtenu en sommant les points de trois volets (scores visuel, verbal et moteur) d'une échelle dite de Glasgow (encadré 265.1). Il s'étend de 3 points (aucune réponse) à 15 points (toutes réponses normales).

Encadré 265.1

Score obtenu à partir de l'échelle de Coma de Glasgow. Quatre points pour les réactions oculaires, 5 points pour les réactions verbales et 6 points pour les réactions motrices. La somme obtenue correspond au score de Glasgow du patient (GCS) de 3 à 15.

Ouverture des yeux (score de 1 à 4).

1. Jamais
2. À la douleur
3. Au bruit
4. Spontanée.

Réponse verbale (score de 1 à 5).

1. Aucune
2. Incompréhensible
3. Inappropriée
4. Confuse
5. Orientée

Meilleure réponse motrice (score de 1 à 6).

1. Aucune réponse
2. Extension
3. Flexion inadaptée
4. Flexion adaptée et évitement
5. Orientée à la douleur
6. Obéit à la commande

Un TCG est défini par un patient traumatisé crânien présentant un GCS inférieur ou égal à 8. Un tel patient ne répond pas aux ordres simples et les réflexes protégeant ses voies aériennes font défaut. Il doit donc être intubé en urgence et la poursuite de ses soins en milieu de réanimation est une évidence. Il existe des recommandations et des règles strictes de prise en charge qui ont conduit, quand elles sont appliquées, à l'obtention de progrès visibles en termes de mortalité comme de morbidité des TCG [3–6].

Le but de toute réanimation est, bien sûr, de diminuer la mortalité, mais aussi d'apporter une qualité de vie acceptable à nos patients et donc de limiter les séquelles futures. Le TCG reste une pathologie

extrêmement lourde en termes de mortalité et de morbidité. En tenant compte des premières heures de prise en charge, la mortalité est de l'ordre de 30 à 50 % [7–9]. La morbidité est aussi très importante avec seulement 15-20 % de reprise du travail à un an et la constatation de déficiences cognitives graves : syndromes frontaux appelés syndromes dysexécutifs dominés par les difficultés de réalisation des actes de la vie quotidienne, fatigabilité et dépression [10–12]. Mortalité et morbidité ont des liens étroits et, le plus souvent, limiter la mortalité revient à diminuer la morbidité [13].

Cette lourde mortalité présente une cinétique singulière. Soixante pour cent des décès interviennent dans les 48 heures qui suivent le traumatisme [9, 14]. Cette très lourde mortalité des premières heures impose de se concentrer d'abord sur le traitement initial. Une extrême vulnérabilité du tissu cérébral aux épisodes d'ischémie est acquise après un traumatisme crânien. Cette vulnérabilité est maximale immédiatement après le traumatisme crânien [15] et diminue très progressivement au cours de la première semaine du traumatisme. Elle commande la conduite des traitements, car elle est à l'origine d'aggravations secondaires dramatiques comme des œdèmes ischémiques importants provoquant hypertension intracrânienne (HTIC) et décès [16]. C'est pour en limiter ces effets que les notions de prévention des accidents secondaires d'origine ischémique ont été développées. De ces constatations, découlent les règles de prise en charge : rôle crucial des premières heures post-traumatiques, importance du contrôle immédiat de la pression artérielle et de l'oxygénation, importance du contrôle étroit dans les premiers jours, de l'hémodynamique et du métabolisme (hyperthermie), du système nerveux central.

Une deuxième grande règle importante conduit les traitements après la phase aiguë, en l'absence de danger hémodynamique. C'est l'importance d'une mise en œuvre rapide de la rééducation dès que possible en réanimation, avec sevrage de la sédation et stimulation cognitive du patient pour limiter les séquelles.

Importance de la prise en charge des 24 premières heures

De très nombreux travaux soulignent l'importance des premières heures post-traumatiques. Après traumatisme, les mécanismes de défense à l'ischémie du tissu cérébral sont inefficaces et le cerveau post-traumatique est très sensible à l'ischémie et ce, d'autant plus, que l'on est proche du traumatisme [15, 17, 18]. L'hypoxie, l'hypotension artérielle qui limitent les apports mais aussi l'hyperthermie qui augmente les besoins sont reconnus comme délétères. Le contrôle des voies aériennes reste donc une priorité. L'intubation préhospitalière limite la mortalité [7]. Par ailleurs, un seul épisode d'hypotension artérielle pendant la prise en charge préhospitalière (pression artérielle systolique, PAS < 90 mmHg pendant au moins 5 min) augmente la mortalité par 2 [19]. Le contrôle de la ventilation et celui de la circulation sont donc les deux axes centraux de la prise en charge immédiate. Les premières études qui soulignent le poids de l'hypotension artérielle sur la mortalité des TCG datent du début des années quatre-vingt-dix [19, 20]. Depuis cette date, aucune étude ne démontre de diminution de la fréquence de ces hypotensions artérielles préhospitalières ({1/3} des patients) avec la même augmentation de la morbidité retrouvée après hypotension [21, 22]. Un contrôle extrêmement strict de l'hypotension préhospitalière doit être un objectif.

Rôle du maintien de la pression artérielle systolique (PAS)

La pression systolique, parce qu'elle est facile à déterminer dans les conditions difficiles du préhospitalier, reste la pression de référence pour cette période. L'origine de l'hypotension est le plus souvent multifactorielle : hypovolémie liée aux hémorragies extracérébrales, pression positive intrathoracique élevée provoquée par la mise en ventilation contrôlée et, surtout, les à-coups d'une sédation sans titration [23]. Pour qu'un contrôle préhospitalier strict soit effectif, il faut imposer une surveillance fréquente (toutes les 2 min) de la mesure de la PAS, une titration soigneuse de la sédation et instaurer un traitement rapide des hypotensions avec utilisation des catécholamines (phényléphrine ou noradrénaline). Ces conditions sont indispensables au recul du nombre d'hypotension.

Pour mieux contrôler les épisodes ischémiques sur le tissu cérébral fragilisé, beaucoup d'équipes ont relevé le seuil minimal de PAS de 90 à 110 mmHg et proposent de modifier les recommandations en ce sens [9, 14, 21].

Le contrôle strict des premières heures évite les traitements lourds en réanimation

Les recommandations de la prise en charge des TCG à la phase précoce indiquent l'absence de différence entre conduite médicale préhospitalière et conduite médicale à l'accueil hospitalier [3, 4]. Comme en préhospitalier, le plus important est le contrôle des perturbations périphériques que sont l'hypoxie et l'hypotension. L'arrivée à l'hôpital est d'abord l'occasion de renforcer le contrôle de la ventilation et de

la circulation en utilisant des moyens non disponibles en préhospitalier. Cette phase du premier bilan à l'arrivée est importante, elle se fait dans un espace consacré à l'accueil des traumatisés (salle de déchoquage).

Les premières règles sont : 1) Vérifier le travail préhospitalier : contrôle des voies aériennes, des sondes d'intubation et gastriques, $ETCO_2$ et voie veineuse périphérique, contrôles de la PAM et de la SaO_2 avec vérification de l'absence de gène à la ventilation : radio et échographies pleurale et péricarde, drainages immédiats si nécessaire ; 2) Vérifier l'absence d'hémorragie : radiographie du bassin et échographies pulmonaire et abdominale, la chirurgie d'hémostase est impérative avant le diagnostic précis intracrânien [24] ; 3) Obtenir une pression continue invasive (artère fémorale, plus rapide) pour faciliter le contrôle hémodynamique et les bilans biologiques, couplée à la pose d'un cathéter veineux fémoral (3 voies) pour la perfusion contrôlée de la sédation et, si nécessaire, de la noradrénaline ; 4) Assurer un bon niveau de PAM et d'oxygénation : expansion volémique, noradrénaline si nécessaire en fonction des résultats du Doppler transcrânien mesurant les flux cérébraux des artères sylviennes [25] ; 5) Corriger les troubles biologiques dont l'hémostase, facteur aggravant potentiel des lésions cérébrales ; 6) Prévenir et coordonner les équipes chirurgicales susceptibles d'intervenir (neurochirurgiens ou autres).

Le contrôle étroit de la ventilation et de l'hémodynamique périphérique d'un TCG est crucial pour son avenir. Il est donc logique qu'il bénéficie de la même prise en charge qu'un autre traumatisé et ce, avant tout examen paraclinique. En fait, le TCG apparaît comme le premier bénéficiaire d'un accueil standardisé en centre spécialisé de traumatologie [26]. Cet accueil passe d'abord par une phase diagnostique et thérapeutique qui permet le contrôle de la ventilation et de la circulation [27]. Tenant compte du rôle crucial sur le pronostic des épisodes d'hypotension et d'hypoxie d'un TCG, nous pouvons dire que ce n'est qu'une fois le contrôle hémodynamique et ventilatoire obtenu que la question de la gravité du traumatisme crânien se pose.

Intérêt du Doppler transcrânien (DTC) à l'arrivée

En fait, une fois l'hémodynamique périphérique stable, il est possible, dès l'accueil d'avoir l'information d'un bas débit cérébral. En effet, le DTC est performant pour la détection rapide d'une diminution du flux sanguin cérébral. La situation la plus fréquente d'une baisse du flux sanguin est induite par la baisse de la pression de perfusion cérébrale (PPC) [28]. La PPC est basse quand la pression artérielle moyenne (PAM) est basse ou quand la pression intracrânienne (PIC) est haute (PPC = PAM − PIC). On comprend qu'il soit nécessaire de contrôler au mieux la circulation périphérique (PAM) avant la réalisation du Doppler. La fenêtre temporale permet de sonoriser l'artère cérébrale moyenne qui représente 70 % du flux de la carotide homolatérale. Tous les appareils d'échographie actuels sont capables de mesurer les flux cérébraux. Cet examen est donc disponible dans tous les hôpitaux, sa réalisation est brève même chez des opérateurs peu entraînés (2 min 25 s ± 2 min par côté pour des débutants, *data* personnelles). Il permet d'identifier rapidement la population à haut risque ischémique qui est d'environ 40 % des TCG graves [25, 28, 29]. Il devient alors possible d'adapter la prise en charge thérapeutique et la stratégie diagnostique en fonction de l'altération de la perfusion cérébrale.

C'est la conjonction d'un index de pulsativité élevé (IP = (Vs − Vd)/Vm) avec une vitesse diastolique basse (Vd) qui indique la gravité de la baisse de la circulation cérébrale [25, 29, 30]. Une valeur pathologique d'un seul des deux côtés suffit à indiquer la gravité de la situation. L'IP est la première valeur à connaître pour discuter du résultat, car sa mesure est indépendante de l'angle d'insonation (angle entre le flux d'ultrasons de la sonde et l'axe du vaisseau étudié), et donc des erreurs possibles liées au positionnement de la sonde. Des IP normaux (1,0 ± 0,2) signent une circulation cérébrale normale dans les artères sylviennes (hors fosse postérieure). Les seuils de gravité ne sont pas encore définis précisément mais les premiers résultats suggèrent la nécessité d'un traitement urgent (osmothérapie : mannitol 20 %, 250 mL) pour une Vd < 20 cm/s si, et seulement si, l'IP est > 1,4 (fig. 265.1) [25]. L'osmothérapie permet de normaliser circulation cérébrale et DTC en 15 minutes et d'obtenir un délai de 4 heures permettant d'organiser la tomodensitométrie (TDM) en sécurité puis, si nécessaire, de préparer le bloc neurochirurgical ou d'introduire de nouveaux traitements (catécholamines, hypothermie, volet de décompression).

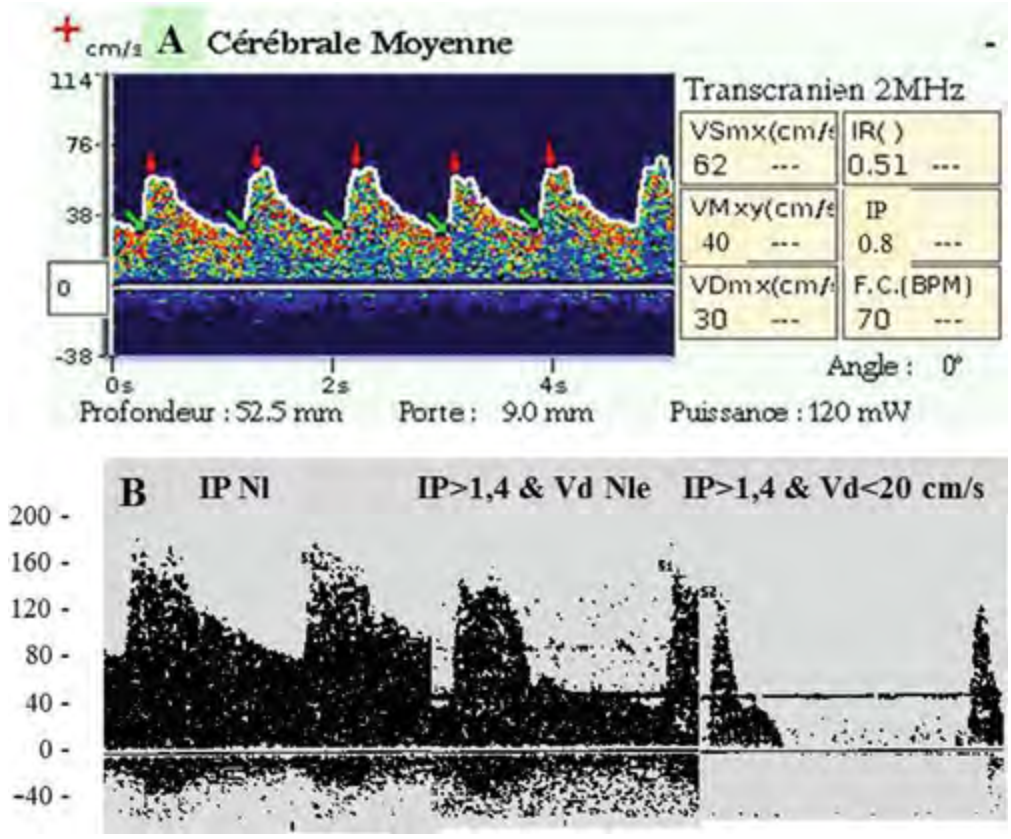


FIG. 265.1 **Titre**

(A) Valeurs normales des vélocités (cm/s) dans l'artère cérébrale moyenne (ACM) mesurées par Doppler transcrânien. L'index de pulsativité (IP = 1,0 ± 0,2) (ou l'index de resistivité, IR = 0,7 ± 0,2) est la première valeur à examiner pour interpréter le résultat obtenu, car ces index sont affranchis du risque d'erreur lié à l'angle de mesure appelé angle d'insonation. (B) Présentation des 3 résultats possibles en urgence, témoins de la perfusion cérébrale de l'ACM : 1) Valeurs normales où aucun traitement particulier n'est nécessaire ; 2) Valeurs inquiétantes (IP élevé > 1,4 mais Vd normale) où il est nécessaire de rééquilibrer le flux (PAM, $ETCO_2$) et, surtout, 3) Valeurs pré-mortem (IP > 1,4 et Vd basse, 20 cm/s) indiquant un bas débit sanguin cérébral dangereux et nécessitant un traitement immédiat (osmothérapie, augmentation de la pression artérielle) pour rétablir la perfusion dans l'artère étudiée puis l'organisation d'une TDM immédiate pour analyser les causes de l'hypoperfusion et définir une thérapeutique adaptée. Les deux ACM seront, bien sûr, étudiées, il ne sera tenu compte que du côté le plus pathologique [28].

Dans le cas d'index de pulsativité (IP) retrouvés normaux au Doppler transcrânien, correspondant à 60 % des situations après stabilisation, le patient est à faible risque ischémique. Cette information modifie, de fait, immédiatement, la stratégie de prise en charge.

La rapidité de l'information obtenue pousse à développer l'utilisation du Doppler transcrânien en préhospitalier [29]. Il est alors un argument important pour traiter, mais aussi trier et orienter les TCG avec ou sans lésions associées vers des centres spécialisés en traumatologie [29]. Il est aussi très intéressant dans l'évaluation des traumatismes crâniens mineurs ou modérés permettant, là aussi, le tri des patients à haut risque d'aggravation [30].

La gestion du temps

Comme dans toutes les situations d'urgence, la gestion du temps est centrale pour le pronostic vital et fonctionnel. L'urgence est à l'évaluation du débit cérébral et à son contrôle pour éviter tout épisode d'ischémie. La conduite des traitements (maintien de la PAS, recherche des hémorragies, Doppler transcrânien) est clairement orientée dans ce but. Les situations les plus extrêmes nécessitent, toutes, d'abord un traitement urgent pour permettre la perfusion cérébrale. L'exemple est l'arrêt circulatoire cérébral objectivé par les signes de localisation (mydriases aréactives). Sans traitement, l'arrêt circulatoire cérébral lié à une HTIC entraîne rapidement l'irréversibilité des lésions. L'utilisation de l'osmothérapie est importante

puisqu'elle peut permettre la restauration temporaire (3-4 h) de la perfusion cérébrale (avec régression des mydriases) et l'augmentation du délai d'irréversibilité des lésions jusqu'à 4 heures après le traumatisme, limitant ainsi mortalité et morbidité [31].

Une fois contrôlée l'hémodynamique cérébrale, la tomodensitométrie est urgente chez les patients pour lesquels un traitement stabilisateur de la circulation cérébrale a été nécessaire (mydriase(s) et/ou Doppler pathologique) soit 40 % des patients. Le scanner cérébral permet de discuter des éventuelles options chirurgicales.

Place de la tomodensitométrie (TDM)

La TDM cérébrale est utile et indispensable, car elle pose les indications chirurgicales. Un scanner du rachis cervical est obligatoire et recommandé dans le même temps [3, 4]. Malheureusement, les indications chirurgicales ne concernent qu'environ 7 à 20 % des TCG [7, 8, 14, 32, 33] ce qui limite le bénéfice attendu d'un tel examen. Cependant, l'intérêt qu'il y a pour le patient à bénéficier d'une chirurgie quand l'indication existe, même rare, justifie le scanner dans les premières heures à l'arrivée, mais pas dans la précipitation et au détriment de la recherche de l'équilibre hémodynamique.

Les indications chirurgicales sont définies dans des recommandations spécifiques [34]. Les dilatations ventriculaires, hématomes extraduraux, sous-duraux aigus et intracérébelleux sont des indications faciles. Une déviation de la ligne médiane de plus de 5 millimètres, même si l'hématome est moins important, est le principal signe retenu pour la chirurgie (fig. 265.2) [34]. D'autres indications sont plus discutées et dépendent de leur localisation et des habitudes des services (volet de décompression à l'arrivée, contusions et hématomes intracérébraux).

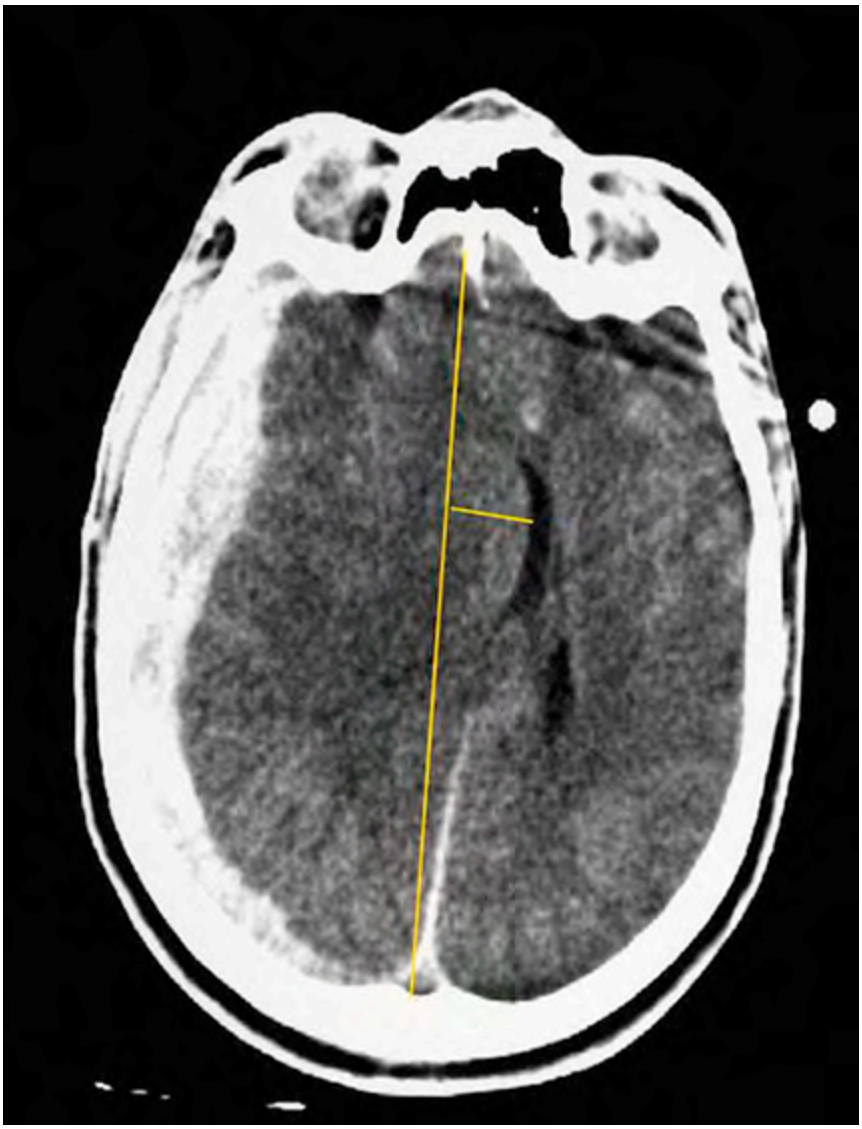


FIG. 265.2 Image d'une tomodensitométrie cérébrale représentant un hématome sous-dural aigu post-traumatique.

La ligne médiane étant déviée de plus de 5 millimètres, il existe une indication chirurgicale [34].

Par ailleurs, la TDM ne permet pas d'avoir une vision précise des risques ischémiques. Même si les définitions et classifications des images sont corrélées à l'HTIC, la TDM n'est pas un témoin précis de la PIC [35]. De plus, l'image renseigne sur la situation à un moment donné et la répétition des transports intrahospitaliers est reconnue dangereuse pour ces patients [36]. La TDM permet donc difficilement une approche des modifications induites par un traitement. Enfin, il a été montré que les lésions hémorragiques sont susceptibles de s'aggraver dans les premières heures post-traumatiques. Une TDM trop précoce peut alors méconnaître des lésions significatives voire même chirurgicales [37]. Il est donc utile de réfléchir au meilleur moment pour l'organiser.

Mise en place des moyens de surveillance continue

Les règles de surveillance sont clairement définies dans les conférences de consensus [3, 4]. La PIC permet de surveiller la valeur de la pression intracrânienne en continu. Elle est recommandée dès que le GCS est inférieur à 9, dans tous les cas quand la TDM est anormale et, quand la TDM est normale, dans les situations où le cerveau est fragilisé (âge > 40 ans, hypotension ou signes de localisation) [3, 4]. La valeur physiologique de la PIC est inférieure à 15 mmHg et une valeur supérieure à 20 mmHg est considérée pathologique (voir chapitre XXX « Pression intracrânienne ») [38]. Il est souhaitable pour bien contrôler les risques d'ischémie de la poser le plus rapidement possible. Mais, il est important, avant de réaliser ce geste invasif, d'avoir le

bilan d'hémostase et d'évaluer l'état neurologique (GCS) le plus indépendamment possible de la sédation ou d'une prise de toxique, l'alcoolémie pouvant être positive chez nombre de TCG. Il est donc nécessaire de réaliser, avant la pose, la TDM pour évaluer si le réveil est possible. Il est aussi utile de s'aider de la mesure du diamètre du nerf optique (*optic nerve sheath diameter* ou ONSD). L'enveloppe de ce nerf est en continuité des méninges, en contact avec le liquide céphalorachidien. L'augmentation du diamètre échographique du nerf derrière l'œil approche la mesure de la PIC avec une bonne sensibilité (90 %) et une bonne spécificité (85 %) et permet donc de détecter les HTIC [39].

La mise en place de la PIC ne se fera qu'après correction de l'hémostase si nécessaire (INR ≤ 1,5 [40] ; plaquettes ≥ 100 000). Au total, la pose de la PIC (intraparenchymateuse ou intraventriculaire), posée par des réanimateurs ou des chirurgiens [41], se fait de 2 à 10 heures (médiane à 6 h) après l'arrivée du patient [14]. Ce délai renforce l'importance d'un outil comme le DTC pour évaluer la perfusion cérébrale à l'arrivée des patients. Un cathéter jugulaire, permettant la mesure de la saturation veineuse en oxygène à la sortie du cerveau ($SvjO_2$), peut être posé à la phase d'accueil et peut renseigner sur la gravité du déséquilibre entre apports et consommation (situation pathologique si $SvjO_2 < 55$ %) [42]. La lourdeur d'installation à l'arrivée des patients a gêné la diffusion de ce moyen. La pression tissulaire en oxygène ($PtiO_2$) apparaît comme une alternative élégante. Posée en même temps que la PIC, dans le même écrou, elle est susceptible de détecter des épisodes d'hypoxie du tissu cérébral ($PtiO_2 < 15$ mmHg) pas toujours concomitants d'une augmentation de la PIC [43].

La PIC est donc obligatoire chez les TCG, la pose de la forme intraparenchymateuse est la plus rapide, car elle est possible hors bloc opératoire sur le brancard de l'accueil. La $PtiO_2$ systématique pourrait être utile mais son intérêt reste à démontrer. Des études historiques montrent que la mise en place de moyens de surveillance continue invasifs dans le traitement des TCG est responsable de la baisse de mortalité et de morbidité enregistrée des années soixante-dix aux années quatre-vingt-dix (voir chapitre XXX « Pression intrâcranienne »). D'autres études présentent les résultats de centres prenant en charge les TCG comparant centres invasifs et centres non invasifs ou patients monitorés *vs* non monitorés. Ils décrivent une diminution de la mortalité de 50 à 25 % dans les centres invasifs [5] et une augmentation significative de la mortalité chez les TCG sans moyens de surveillance [6]. Certaines études d'observation montrent que, dans de nombreuses équipes, des décisions éthiques de non intensification des soins se prennent à l'accueil des patients TCG et perturbent grandement les jugements cliniques sur le devenir de ces patients [44]. L'absence de pose de PIC pour les patients âgés ou jugés trop graves entraîne leur décès rapide qui autoconforte l'opinion donnée à l'arrivée (prédiction autoréalisées ou *self-fufilling prophecies*). La mortalité des deux premiers jours est tellement forte chez ces patients sans PIC qu'il n'existe alors plus de différence de mortalité entre TCG avec ou sans PIC si l'on exclut les patients décédés ces deux jours-là [45]. Les décisions de réanimer ou non, prises dans l'urgence, sans critères scientifiques mais liées à des jugements préconçus, sont très souvent rencontrées en neurologie comme facteurs aggravant la mortalité [46]. Ces décisions sont tellement présentes qu'elles biaisent les modèles statistiques de prédiction [44] et perpétuent incertitudes et polémiques [47].

Comme dans toutes les pathologies aiguës, la survie du TCG dépend de l'effort de soins. Il est donc important, dans l'avenir, de renforcer le réseau de soins des traumatisés crâniens vers des centres spécialisés, de mieux contrôler les traitements et de respecter les recommandations. Ces conditions sont indispensables pour progresser et organiser des études cliniques libérées de tous préjugés, qui dégageront de nouveaux éléments. Les premières heures post-traumatiques sont reconnues comme contrôlant le devenir des patients. Les questions éthiques doivent se poser plus tard. Les progrès sont dans l'organisation d'un réseau de soins où l'accueil en centre spécialisé est souhaitable [26]. Mais ce centre spécialisé doit mériter son nom et donner l'exemple d'une pratique unique et systématique. Cela, seul, en réduisant les pratiques aléatoires, permettra la diminution de l'impressionnante mortalité immédiate et renforcera une culture unique de traitement pour l'ensemble de la chaîne médicale, même préhospitalière.

Prise en charge au bloc opératoire

Même si le nombre de TCG présentant dans les premières heures une indication chirurgicale est faible, autour de 10-20 % des patients [7, 8, 14, 32, 33], tout TCG peut nécessiter une prise en charge au bloc opératoire après un délai : apparition ou aggravation d'une lésion, pose d'une dérivation ventriculaire externe (DVE) ou décision d'un volet de décompression. Les centres d'accueil des traumatisés doivent donc toujours être adossés à un service de neurochirurgie et la collaboration avec les neurochirurgiens est importante pour progresser dans la prise en charge de ces patients.

Surveillance peropératoire

La chirurgie, quand elle est indiquée, est la voie la plus aisée pour régler rapidement un problème d'HTIC, permettant souvent un allégement des moyens de la réanimation. Les moyens de surveillance au bloc opératoire doivent être centrés sur le contrôle de la volémie, du niveau de PAM et de l'hémostase. Les solutés isotoniques sont recommandés, l'équilibre entre expansion volémique et doses de noradrénaline pour le maintien de la PAM doit être respecté [48]. L'ouverture de la dure-mère met brutalement la PIC à 0, le niveau de PPC est alors donné par la PAM seule. Maintenir une PAM, et donc une PPC, élevée (> 80 mmHg) après ouverture de la dure-mère favorise l'œdème vasogénique et est donc à éviter.

Par avis d'expert, les seuils de transfusion dans ces situations d'urgence neurologique sont souvent rehaussés devant la gravité de l'hémorragie dans ce tissu : 60 % de TP, 100 000 plaquettes et 10 g/dL de concentration d'hémoglobine. Une fibrinolyse est souvent présente, potentialisée par l'augmentation plasmatique de facteur tissulaire cérébral. Le seuil pour la transfusion de fibrinogène est de plus en plus autour de 2 g/dL.

Suivant le contexte (extradural, sous-dural aigu, embarrure), il peut être licite de réévaluer cliniquement, en levant la sédation, le patient en postopératoire. L'absence de repose chirurgicale du volet osseux permet une augmentation de la compliance cérébrale, qui permet de mieux contrôler une poussée d'œdème, mais qui peut aussi laisser inaperçue, par absence d'augmentation de la PIC, l'apparition d'un hématome. Un TDM de contrôle est donc recommandé dans les premières 24 heures postopératoires. La décision de garder sous sédation un patient en postopératoire impose une discussion sur les moyens de surveillance à mettre en œuvre. Le maintien d'une sédation oblige, le plus souvent, à contrôler la PIC pour la poursuite du traitement.

Pour l'hémodynamique périphérique, la diminution brutale de la PIC, en peropératoire après ouverture de la dure-mère, peut avoir des conséquences immédiates. L'arrêt brutal de toute stimulation sympathique due à l'HTIC peut entraîner la baisse immédiate des catécholamines plasmatiques et une chute brutale de la PAM. La perfusion de catécholamines avant l'ouverture de la dure-mère permet de mieux contrôler cette chute souvent potentialisée par les saignements.

La dérivation ventriculaire externe (DVE)

Tout TCG qui présente une HTIC et des ventricules latéraux présents à la TDM doit bénéficier de la pose d'une DVE. Cette dérivation permettra une meilleure évacuation du liquide céphalorachidien et donc un meilleur contrôle de la PIC. L'absence de ventricule rend difficile et dangereuse la pose de la DVE. L'opportunité de sa mise en place dans ce contexte n'est pas démontrée et peu d'équipes posent systématiquement une DVE à tous les TCG.

La DVE est indispensable en cas de défaut de résorption du LCR avec absence d'adaptation physiologique du volume du liquide intracérébral face à l'augmentation de PIC. La DVE permet de suppléer aux difficultés de résorption du liquide. Cependant la position de la DVE est importante puisque, une fois en place, elle contrôle la pression tissulaire. Une chute du niveau de la DVE peut entraîner un œdème vasogénique *a vacuo*. Il est donc utile de contrôler la PIC avant de régler la hauteur de la DVE. La différence entre la PIC et la pression tissulaire imposée au cerveau par la DVE ne doit pas être supérieure à 10-15 cm d'eau sous peine d'aggraver l'œdème voire, si une différence importante est imposée brutalement, de provoquer une HTIC mortelle.

Cranioplastie de décompression

La cranioplastie de décompression est la dépose chirurgicale d'un grand volet osseux qui permet d'améliorer la compliance cérébrale. Cette amélioration autorise l'expansion sous le scalp du tissu cérébral sans écraser les artérioles, améliorant les paramètres de surveillance et limitant ainsi l'ischémie [49]. Elle n'est effective que si la dure-mère est aussi ouverte ou élargie par un patch. Elle se fait dans deux situations différentes : dans les suites d'une intervention chirurgicale, sous-durale, par exemple, devant un œdème cérébral le plus souvent localisé qui gène ou empêche la remise du volet osseux ou devant un œdème diffus avec une HTIC non contrôlable et malgré l'absence d'indication chirurgicale.

Cette dernière indication est la plus discutée. Le volet est alors le plus souvent large et temporal. L'évaluation de volets de décompression bifrontaux s'est révélée négative entraînant une augmentation significative du nombre de patients végétatifs [50]. Cette étude est un exemple de diminution de la mortalité provoquant une augmentation de la morbidité. Ce traitement a été abandonné. Des lésions anatomiques de la substance blanche des fibres frontales provoquées par la décompression chirurgicale pourraient être responsables de ces aggravations secondaires. La preuve de l'intérêt d'un large volet temporal unilatéral, ne

sollicitant pas les fibres frontales, dans les lésions diffuses pour contrôler l'HTIC reste à faire. Le choix du moment de l'indication dans l'histoire de l'HTIC est la donnée essentielle de tout protocole de ce type.

La réanimation

Après la phase d'accueil, phase d'équilibration du patient et de diagnostic des lésions, la réanimation du TCG va s'orienter vers le contrôle de l'hémodynamique cérébrale et le maintien du métabolisme pour limiter et contrôler la formation d'œdème cérébral. Contrôler la circulation cérébrale et limiter l'œdème cérébral, c'est chercher à limiter les zones ischémiques responsables de mortalité par HTIC et mort encéphalique, mais aussi de morbidité et des séquelles futures. Les thérapeutiques et leurs suivis sont jugés en fonction des moyens de surveillance mis en place. Le choix de ces moyens est donc très important, leur nombre va augmenter en fonction de la gravité du patient.

Les moyens de surveillance en réanimation

Comme nous l'avons vu, les premiers moyens de surveillance sont le contrôle continu de la PAM par cathéter, la pose d'une PIC et, donc, la surveillance continue de la PPC (PPC = PAM − PIC). Au-delà des recommandations reconnues [3, 4], cette surveillance continue se discute aussi à chaque fois que l'on maintient un patient sous hypnotiques, c'est-à-dire sans surveillance clinique possible. Le travail de la réanimation est de rechercher la meilleure PPC un jour donné pour un patient.

La surveillance continue du gaz carbonique expiré ou $ETCO_2$, et le suivi de la température corporelle (ou cérébrale) sont les deux autres moyens indispensables à la surveillance de ces patients. Le respect d'une ventilation normocapnique et l'absence d'hyperthermie sont deux des principes de cette phase de la réanimation [3, 4]. L'objectif d'une normothermie n'est pas toujours facile à obtenir en pratique et peut entraîner une cascade de traitement : paracétamol puis renforcement de la sédation voire curarisation, rendant le patient très dépendant des soins.

Le Doppler transcrânien est un outil non invasif et reproductible qui permet surtout de juger à tout moment dans la prise en charge de la présence d'un flux sanguin cérébral bas (IP > 1,4). La mesure des flux sylviens [25] et basilaires [51] et la recherche de flux normaux sont utiles à l'ajustement des thérapeutiques. La présence d'un flux élevé ne permet pas de distinguer entre hyperhémie et spasme artériel, toujours possibles dans les suites des traumatismes crâniens.

La $SvjO_2$ et la $PtiO_2$ sont des marqueurs de l'oxygénation cérébrale. La $SvjO_2$, reflet de la différence artério-veineuse en oxygène cérébral, permet de mesurer le rapport entre transport et consommation en oxygène cérébral. La présence du cathéter dans une seule jugulaire en fait un reflet global et peu précis. Une $SvjO_2$ basse (< 50 %) indique toujours un défaut d'apport par rapport à la demande et nécessite un traitement pour rétablir l'équilibre [52, 53]. Une $SvjO_2$ normale ou élevée n'indique pas l'absence de risque ischémique [53]. La $SvjO_2$ est donc très sensible et peu spécifique. La $PtiO_2$ reflète la pression en oxygène du volume de tissu (7 mm^3) entourant la sonde. Elle est généralement localisée en zone frontale droite avec la PIC dans le même écrou. Sa valeur dépend de la microcirculation locale et de la pression artérielle en oxygène (PaO_2). Cette technique a permis de mettre en évidence des épisodes d'hypoxie du tissu cérébral ($PtiO_2$ < 15 mmHg) sans troubles de la PPC, épisodes d'hypoxie du tissu qui apparaissent avoir une influence sur le pronostic des patients [43, 54]. Ces résultats restent à confirmer, mais laissent penser que la $PtiO_2$ a un rôle complémentaire dans le traitement des épisodes secondaires de diminution des apports en oxygène. De plus, l'étude des relations entre $PtiO_2$ et PPC apparaît utile pour déterminer la meilleure PPC [55].

La microdialyse cérébrale est une technique qui permet de mesurer la concentration de petites particules (glucose, lactate, pyruvate, glutamate, glycérol…) dans l'interstitium cérébral. La technique consiste à insérer dans le parenchyme cérébral une micropipette fermée d'une membrane à son extrémité. Le soluté perfusé dans cette pipette s'équilibre à travers cette membrane avec le milieu extracellulaire cérébral. Le recueil à la sortie du soluté équilibré avec le liquide extracellulaire cérébral permet de mesurer les concentrations des petites particules désirées. Cette technique, qui autorise une analyse métabolique précise de la situation à un moment donné, a permis de comprendre plusieurs phénomènes physiologiques importants. L'aggravation ischémique dans les zones péricontuses en cas de PPC basse a été ainsi démontrée [56]. Mais aussi, il existe, en post-traumatique, des situations où le rapport lactate/pyruvate augmente significativement (L/P > 30) sans épisodes ischémiques évidents [57]. Ces travaux ont permis de souligner l'importance de la consommation de glucose et de lactate ainsi que l'équilibre du couple NAD^+/NADH dans les cellules du tissu cérébral. Cette constatation oriente aussi vers l'analyse des troubles de la mitochondrie après traumatisme et pourrait expliquer l'incapacité du tissu cérébral post-traumatique à lutter contre un événement ischémique. Un autre intérêt est la mesure des rapports entre glucose interstitiel et glycémie. Ces

recherches ont entraîné un conseil de prudence dans un contrôle trop strict de la glycémie chez les cérébrolésés [58].

L'électroencéphalogramme (EEG) continu permet de surveiller les éventuelles crises d'épilepsie. La recommandation d'un traitement prophylactique des crises la première semaine post-traumatique est fortement critiquée après l'aggravation des troubles cognitifs retrouvés après ce traitement prophylactique dans d'autres indications neurologiques [59].

Le contrôle de l'osmolarité plasmatique est une règle d'or. Toute baisse de l'osmolarité risque d'augmenter l'œdème cérébral. La mesure biologique régulière des osmolarités sanguine et urinaire (Δ cryoscopique) est souvent utile à la compréhension des phénomènes ioniques et des mouvements d'eau intracellulaires fréquents dans cette pathologie (polyurie osmotique, diabète insipide, syndrome inapproprié de sécrétion d'hormone antidiurétique, perte de sel). La mesure du poids et le calcul du bilan entrées/sorties permettent de faire le point sur les apports en eau et en sel et évitent nombre de surcharges hydrosodées importantes souvent à l'origine de surcharge pulmonaire et d'hypoxémie [60].

Recherche de la meilleure PPC

Les rapports de la PPC et du débit sanguin cérébral (DSC) sont dominés par la définition de l'autorégulation selon laquelle le débit reste constant autour d'un intervalle de pression allant, en physiologie humaine, de 50 à 150 mmHg de PPC, définissant ainsi un plateau d'autorégulation (voir chapitre XXX "Pression intracrânienne"). Le maintien d'une PPC sur le plateau d'autorégulation indique une relative indépendance entre PPC et DSC ce qui autorise le bon fonctionnement des régulations régionales et, ainsi, une meilleure capacité à limiter les zones ischémiques. L'objectif est donc de maintenir le patient sur son plateau d'autorégulation. Pour ce faire, l'utilisation de toutes les données des moyens de surveillance mis en place est nécessaire. Le positionnement du patient, sa ventilation, sa température, sa concentration d'hémoglobine, tout peut être utilisé pour équilibrer au mieux le patient et individualiser le traitement. Si une PPC basse (≤ 50 mmHg) peut entraîner de l'ischémie dans les zones cérébrales contuses [56], une PPC trop élevée favorise, par la loi de Starling, l'augmentation de l'œdème vasogénique [61]. La recommandation générale est donc de maintenir une PPC autour de 60 mmHg [3], mais il est important de comprendre que les moyens de surveillance sont là pour orienter le traitement et individualiser si c'est nécessaire le niveau de PPC. L'utilisation de la PRx, pente de la relation entre PAM et PIC, qui rend compte de l'autorégulation à une PPC donnée, peut être utile pour déterminer la meilleure PPC. Le couplage avec la $PtiO_2$ peut permettre d'améliorer la recherche [55]. La bonne PPC est donc différente pour chaque patient, mais peut aussi changer d'un jour à l'autre chez le même patient si les conditions de l'équilibre ont changé.

La PPC sur le plateau n'empêche pas la lutte contre l'HTIC. Une PIC élevée est un signe de compliance cérébrale basse et donc un risque d'engagement inacceptable. Si une PIC supérieure à 20 mmHg est pathologique, un chiffre supérieur à 35 mmHg n'est pas tolérable. La présence d'une telle HTIC impose d'augmenter les moyens de surveillance et d'approfondir les traitements de contrôle : certaines équipes augmentent le niveau de sédation et utilisent alors le thiopental à la recherche des *burst suppression* (plages de tracé plat) à l'EEG ou discutent un volet de décompression. D'autres instaurent un traitement d'hypothermie modérée (33-34 °C) qui permet de diminuer la PIC sous couvert d'un contrôle de l'oxygénation cérébrale ($SvjO_2$ ou $PtiO_2$). Si l'hypothermie précoce et systématique pour tout TCG ne montre pas d'amélioration du pronostic [62], le contrôle de la PIC peut être grandement facilité par le contrôle de la température et les variations de $PaCO_2$ qui en découlent [63].

Même si les moyens mis en place manquent souvent de spécificité et n'empêchent pas des événements ischémiques de se dérouler hors notre contrôle [53], tout ce travail tend à limiter leurs nombres et tâche ainsi de diminuer la mortalité. Notre travail doit s'efforcer de progresser et d'être plus précis pour diminuer la morbidité et la gravité des séquelles.

Limitation des séquelles en réanimation

Malgré la diversité des atteintes initiales, l'analyse des séquelles post-traumatiques après TCG laisse apparaître quelque chose de commun à tous les survivants : les atteintes frontales et thalamiques. Qu'elles soient cliniques, mises en évidence par un syndrome dysexécutif (désinhibition et/ou dépression avec troubles du comportement [64]) et/ou radiologiques (PET-Scan [65, 66], résonance magnétique [IRM]), ces lésions sont les plus fréquemment retrouvées. Leur physiopathologie n'est pas encore déterminée et de nombreux travaux tentent de les caractériser pour organiser un traitement. Elles peuvent être secondaires, d'origine ischémique, avec ou sans contusion initiale sous-jacente, ou apoptotiques post-traumatiques. Le développement des lésions a lieu dès la réanimation et semble pouvoir durer jusqu'à deux ans [67]. Essayer de limiter cette atteinte passe par un renforcement des moyens de surveillance locaux. L'habitude de situer

les moyens de surveillance comme la $PtiO_2$ ou la microdialyse dans ces régions frontales avec la PIC devrait nous aider à mieux analyser les événements locaux et prévenir ces atteintes.

Une tâche importante est donc de travailler sur ces régions particulières du cerveau dont les lésions engendrent des handicaps majeurs, gênant considérablement la réinsertion de ces patients, et ce d'autant plus qu'ils ne sont pas visibles immédiatement comme un handicap physique.

La réflexion éthique en neuroréanimation a lieu au moment de l'évaluation des séquelles après la période aiguë de prise en charge. Les décisions seront éclairées par les désirs exprimés par le patient, relatés par ses proches. L'analyse de la situation clinique doit prendre du temps et ne peut que très rarement se faire dans les 48 premières heures ; elle est renforcée par l'IRM [68, 69] et/ou le PET-Scan [66] et peut conduire, en accord avec la famille, à la limitation des soins ou même à privilégier le confort du patient à sa survie éventuelle. La loi française, déjà claire sur ce sujet, est en cours d'adaptation pour permettre une liberté d'action plus précise dans le respect de la personne et de ses proches [70].

Place des traumatisés crâniens modérés

Le traumatisme modéré est défini par un GCS entre 9 et 13, le traumatisme léger de 14 et 15. Les patients traumatisés modérés récupèrent souvent avec des séquelles cognitives qui peuvent rester longtemps ignorées et niées par le patient. Ces symptômes s'aggravent par défaut d'attention de la chaîne médicale, les patients étant rapidement exclus ou même jamais inscrits dans un système de soins qui prend en compte leurs lésions cérébrales. Les progrès obtenus dans la prise en charge des TCG ont abouti à une telle amélioration du pronostic des moins graves de ces traumatismes sévères (GCS 6-8) que la distinction en termes de pronostic avec les séquelles des traumatismes modérés est devenue difficile [71]. Heureusement, l'attention et les études cliniques sur les traumatismes modérés se développent à partir du suivi des joueurs professionnels de sports brutaux (football américain, boxe, rugby) où les traumatismes modérés répétitifs et leurs conséquences sur ces joueurs ont permis de mieux cerner la gravité du problème et de réfléchir aux réponses médicales [72]. Des études d'observation sur l'évaluation précoce de ces patients (Doppler transcrânien à l'arrivée [30], mesure du diamètre du nerf optique [39], type de liaisons : contusions bifrontales [73]) proposent un tri des patients les plus aptes à profiter des soins de réanimation. Bien évidemment, l'alcool, l'âge avancé et un traitement chronique modifiant l'hémostase sont reconnus comme les grands facteurs de sous-estimation de ces patients et doivent être considérés comme des facteurs de risque [74]. La réversion rapide des traitements anticoagulants, la prise en charge immédiate et soigneuse de l'hémodynamique cérébrale et l'organisation d'un suivi et d'une rééducation précoce, même pour ceux qui n'ont pas besoin de réanimation, devrait permettre d'aligner cette pathologie aux progrès obtenus avec le TCG.

La rééducation en réanimation

Il est nécessaire d'organiser spécifiquement la rééducation des patients en réanimation. Les atteintes somatiques d'abord : l'hyperspasticité, les rétractions tendineuses ou l'apparition de paraostéoarthropathies se font en réanimation. Ces troubles ne sont pas seulement l'apanage des TCG, mais sont fréquents chez eux et limitent considérablement la réinsertion future. L'attention portée en réanimation à ces problèmes est souvent faible alors que l'utilisation de moyens techniques (péridurale de baclofène ou injection musculaire sous échographie de toxine botulique) devrait être facilitée en réanimation. La compréhension des phénomènes physiopathologiques à l'origine de ces atteintes doit aussi être mieux analysée pour pouvoir mieux les prévenir.

Des études sur une stimulation précoce du cerveau post-traumatique, avant la sortie de réanimation, favorisant la plasticité cérébrale avant fixation de certaines atteintes commencent à être conduites avec certains succès [75, 76]. Hors traumatisme crânien, il a été démontré qu'alléger le plus rapidement possible la sédation en réanimation est un facteur qui diminue la fréquence des complications immédiates [77] et autorise de meilleures récupérations cognitives à long terme [78]. Après TCG, la recherche de stimulation post-sédation (musique, tests…) pourrait influencer la récupération des patients et limiter les séquelles cognitives, favorisant la plasticité cérébrale [75]. La phase de réveil souvent agitée rencontrée après la première période de lutte contre l'œdème est mal étudiée. L'environnement du patient (attaches, alarmes, stress, désorganisation spatiale et temporelle) influe fortement sur le comportement, entraînant une augmentation significative des deliriums. Il est possible qu'une meilleure attention à l'environnement et des stimulations appropriées des patients TCG, très tôt en réanimation, permette de limiter les troubles cognitifs futurs et favorise la réinsertion de patients. Cette hypothèse est renforcée par certaines études cliniques qui établissent un lien entre durée et intensité des troubles cognitifs, du premier mois après traumatisme et devenir cognitif du patient à un an [79].

Conclusion

Comme on peut le voir, les progrès à faire ne peuvent se cantonner à un seul domaine. Le préhospitalier (contrôle de la PAS), l'accueil en hôpital spécialisé, l'organisation générale de la chaîne médicale, les moyens de surveillance engagés et les soins en réanimation comme l'attention à l'environnement, la stimulation des patients, tous ces domaines sont touchés et doivent progresser. Cet effort est indispensable si l'on désire diminuer les séquelles encore très lourdes des TCG, pathologie souvent comparée à une, peu médiatique, épidémie silencieuse [64].

Références

[1] Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974;2(7872):81–84.

[2] Teasdale G., Maas A., Lecky F., et al. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):844–854.

[3] Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2007;27:S1–S117.

[4] ANAES. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce. Recommandations pour la pratique clinique. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1999;18:1–172.

[5] Bulger E.M., Nathens A.B., Rivara F.P., et al. Brain Trauma Foundation. Management of severe head injury: institutional variations in care and effect on outcome. *Crit Care Med.* 2002;30:1870–1876.

[6] Tilford J.M., Aitken M.E., Anand K.J., et al. Hospitalizations for critically ill children with traumatic brain injuries: a longitudinal analysis. *Crit Care Med.* 2005;33:2074–2081.

[7] Bernard S.A., Nguyen V., Cameron P., et al. Prehospital rapid sequence intubation improves functional outcome for patients with severe traumatic brain injury. A randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2010;252:959–965.

[8] Myburgh J.A., Cooper J., Finfer S.R., et al. Epidemiology and 12-month outcomes from traumatic brain injury in Australia and New Zealand. *J Trauma.* 2008;64:854–862.

[9] Cooper D.J., Myles P.S., McDermott F.T., et al. Prehospital hypertonique saline ressucitation of patients with hypotension and sévère traumatic brain injury. *A randomized controlled trial JAMA.* 2004;291:1350–1357.

[10] Jourdan C., Bosserelle V., Azerad S., et al. Predictive factors for 1-year outcome of a cohort of patients with severe traumatic brain injury (TBI): Results from the PariS-TBI study. *Brain Inj.* 2013;27(9):1000–1007.

[11] Vaishnavi S., Rao V., Fann J.R. Neuropsychiatric problems after traumatic brain injury: unraveling the silent epidemic. *Psychosomatics.* 2009;50:198–205.

[12] Evans S.A., Airey M.C., Chell S.M., et al. Disability in young adults following major trauma: 5 years follow up of survivors. *BMC Public Health.* 2003;3:8.

[13] Geeraerts T., Menon D.K. Does intracranial pressure monitoring improve outcome after severe traumatic brain injury? *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29:171–175.

[14] Vigué B., Matéo J., Ghout I., et al. *Influence de la pose de la PIC dans la mortalité immédiate des patients TCG.* 2007 Etude PariS-TBI, PHRC, Abstract SFAR 2011.

[15] Geeraerts T., Friggeri A., Mazoit X., et al. Post-traumatic brain vulnerability to hypoxia-hypotension. The importance of the delay between brain trauma and secondary insult. *Intensive Care Med.* 2008;34:551–560.

[16] Graham D.I., Ford I., Adams J.H., et al. Ischaemic brain damage is still common in fatal non-missile head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989;152(3):346–350.

[17] Østergaard L., Engedal T.S., Aamand R., et al. Capillary transit time heterogeneity and flow-metabolism coupling after traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(10):1585–1598.

[18] Ishige N., Pitts L.H., Pogliani L., et al. Effect of hypoxia on traumatic brain injury in rats: Part 2. Changes in high energy phosphate metabolism. *Neurosurgery.* 1987;20(6):854–858.

[19] Chesnut R.M., Marshall L.F., Klauber M.R., et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from stern head injury. *J Trauma.* 1993;34:216–222.

[20] Jones P.A., Andrew P.J.D., Midgley S., et al. Measuring the burden of secondary insults in head-injured patient during intensive care. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1994;6:4–14.

[21] Butcher I., Maas A.I.R., Lu J., et al. The prognostic value of admission blood pressure in TBI: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.* 2007;24:293–302.

[22] Tazarourte K., Ghout I., Matéo J., et al. *L'hypotension préhospitalière reste en 2011 un facteur prédictif majeur de mortalité des traumatisés crâniens graves.* 2007 Etude PariS-TBI, PHRC, Abstract SFAR 2011.

[23] Rouxel J.M., Tazarourte K., Le Moigno S., et al. Prise en charge préhospitalière des traumatisés crâniens. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004;23:6–14.
[24] Wisner D.H., Victor N.S., Holcroft J.W. Priorities in the management of multiple trauma. Intracranial pressure versus intraabdominal injury. *J Trauma.* 1993;35:271–278.
[25] Ract C., Le Moigno S., Bruder N., et al. Early Transcranial Doppler ultrasound goal-directed therapy for the early management of severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2007;33:645–651.
[26] MacKenzie E.J., Rivara F.P., Jurkovich G.J., et al. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. *N Engl J Med.* 2006;354:366–378.
[27] Peytel E., Menegaux E., Cluzel P., et al. Initial imaging assessment of severe blunt trauma. *Intensive Care Med.* 2001;27:1756–1761.
[28] Kirkpatrick P.J., Chan K.H. *National Neurotrauma Society Guest Book, Transcranial Doppler 13:244-259 in Head Injury.* In: Reilly Peter, Bullock Ross, eds. 1997 London.
[29] Tazarourte K., Atchabahian A., Tourtier J.P., et al. Pre-hospital Transcranial Doppler in severe brain injury: a pilot study. *Acta Anaesthesio Scandinav.* 2011;55(4):422–428.
[30] Bouzat P., Fancony G., Declety P., et al. Transcranial Doppler to creen on admission patients with mild to moderate traumatic brain injury. *Neurosurgery.* 2011;68:1603–1610.
[31] Seelig J.M., Becker D.P., Miller J.D., et al. Traumatic acute subdural hematoma. Major mortality reduction in comatose patients treated within four hours. *N Engl J Med.* 1981;304:1511–1518.
[32] Bulger E.M., May S., Brasel K.J., et al. Out-of-hospital resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304:1455–1464.
[33] Bouhours G., Lehousse T., Mylonas J., et al. Evaluation de la régulation préhospitalière et de la prise en charge initiale des traumatisés crâniens graves dans la région des Pays-de-la-Loire. Etude prospective, multicentrique. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008;27:397–404.
[34] Bullock M.R., Chesnut R., Ghajar J., et al. Surgical Management of Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery.* 2006;58(3 Suppl):S16–S60.
[35] Eisenberg H.M., Gary Jr. H.E., Aldrich E.F., et al. Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *J Neurosurg.* 1990;73:688–698.
[36] Andrews P.J., Piper I.R., Dearden N.M., et al. Secondary insults during intrahospital transport of head-injured patients. *Lancet.* 1990;335(8685):327–330.
[37] Oertel M., Kelly D.F., McArthur D., et al. Progressive hemorrhage after head trauma: predictors and consequences of evoluting injury. *J Neurosurg.* 2002;96:109–116.
[38] Stocchetti N., Maas A.I. Traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2121–2130.
[39] Dubourg J., Javouhey E., Geeraerts T., et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath diameter for raised intracranial pressure detection: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011;37:2062–2067.
[40] Bauer D.F., McGwin G., Malton S.M., et al. The relationship between between INR and development of hemorrhage with placement of ventriculostomy. *J Trauma.* 2010 2010.
[41] Ehtisham A., taylor S., Bayless L., et al. Placement of external ventricular drains and intracranial pressure monitors by neurointensivists. *Neurocrit Care.* 2009;10:241–247.
[42] Vigué B., Ract C., Benayed M., et al. Early $SvjO_2$ in patients with severe brain trauma. *Intensive Care Med.* 1999;25:445–451.
[43] Chang J.J.J., Youn T.S., Benson D., et al. Physiologic and functional outcome correlates of brain tissue hypoxia in traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2009;37:283–290.
[44] Creutzfeldt C.J., Becker K.J., Weinstein J.R., et al. Do-not-attempt-resuscitation orders and prognostic models for intraparenchymal hemorrhage. *Crit Care Med.* 2011;39:158–162.
[45] Cremer O.L., van Dijk G.W., van Wensen E., et al. Effect of intracranial pressure monitoring and targeted intensive care on functional outcome after severe head injury. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2207–2213.
[46] Zahuranec D.B., Brown D.L., Lisabeth L.D., et al. Early care limitations independently predict mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2007;68:1651–1657.
[47] Lavinio A., Menon D.K. Intracranial pressure: why we monitor it, how to monitor it, what to do with the number ans what's the future? *Cur Opin Anaesthesiol.* 2011;24:1–7.
[48] Ract C., Vigué B. Comparaison of the cerebral effects of dopamine and norepinephrine in severely head-injured patients. *Intensive Care Med.* 2001;27:101–106.
[49] Daboussi A., Minville V., Leclerc-Foucras S., et al. Cerebral hemodynamic changes in severe head injury patients undergoing decompressive craniectomy. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2009;21:339–345.

[50] Cooper D.J., Rosenfeld J.V., Murray L., et al. Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2011;364:1493–1502.
[51] Geeraerts T., Tomé W., Tanaka S., et al. A new anterior approach for the assessment of blood flow velocities in basilar artery using transcranial Doppler. *Neurosurgery.* 2011;68(2 Suppl Operative):276–281.
[52] Gopinath S.P., Cormio M., Ziegler J., et al. Intraoperative jugular desaturation during surgery for traumatic intracranial hematomas. *Anesth Analg.* 1996;83:1014–1021.
[53] Coles J.P., Fryer T.D., Smielewski P., et al. Incidence and mechanisms of cerebral ischemia in early clinical head injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24:202–211.
[54] Spiotta A.M., Stiefel M.F., Gracias V.H., et al. Brain tissue oxygen–directed management and outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2010;113:571–580.
[55] Jaeger Lang E.W., Czosnyka M., Mehdorn M. Tissue oxygen reactivity and cerebral autoregulation after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2010;31:267–271.
[56] Nordström C.H., Reinstrup P., Xu W., et al. Assessment of thelower limit for cerebral perfusion pressure in severe head injuries by bedside monitoring of regional energy metabolism. *Anesthesiology.* 2003;98:809–814.
[57] Vespa P., Bergsneider M., Hattori N., et al. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25:763–774.
[58] Vespa P., Boonyaputthikul R., McArthur D.L., et al. Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2006;34:850–856.
[59] Messé S.R., Sansing L.H., Cucchiara B.L., et al. Prophylactic antiepileptic drug use is associated with poor outcome following ICH. *Neurocrit Care.* 2009;11(1):38–44.
[60] Robertson C.S., Valadka A.B., Hannay H.J., et al. Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury. *Crit Care Med.* 1999;27(10):2086–2095.
[61] Kroppenstedt S.N., Kern M., Thomale U.W., et al. Effect of cerebral perfusion pressure on contusion volume following impact injury. *J Neurosurg.* 1999;90(3):520–526.
[62] Clifton G.L., Valadka A., Zygun D., et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2011;10(2):131–139.
[63] Vigué B., Ract C., Zlotine N., et al. Relationship between intracranial pressure, mild hypothermia and temperature-corrected $PaCO_2$ in patients with traumatic brain injury. *Inensive Care Med.* 2000;26:722–728.
[64] Vaishnavi S., Rao V., Fann J.R. Neuropsychiatric problems after traumatic brain injury: unraveling the silent epidemic. *Psychosomatics.* 2009;50(3):198–205.
[65] Kawai N., Maeda Y., Kudomi N., et al. Focal neuronal damage in patients with neuropsychological impairment after diffuse traumatic brain injury: evaluation using 11C-Flumazenil positron emission tomography with statistical image analysis. *J Neurotrauma.* 2010;27:2131–2138.
[66] Stender J., Gosseries O., Bruno M.A., et al. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. *Lancet.* 2014;384(9942):514–522.
[67] Dinkel J., Drier A., Khalilzadeh O., et al. Long-term white matter changes after severe traumatic brain injury: a 5-year prospective cohort. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(1):23–29.
[68] Galanaud D., Perlbarg V., Gupta R., et al. Assessment of white matter injury and outcome in severe brain trauma: a prospective multicenter cohort. *Anesthesiology.* 2012;117(6):1300–1310.
[69] Stevens R.D., Hannawi Y., Puybasset L. MRI for coma emergence and recovery. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(2):168–173.
[70] http://www.assemblee-nationale.fr/14/pdf/propositions/pion0228.pdf.
[71] Davis D.P., Serrano J.A., Vilke G.M., et al. The predictive value of field versus arrival Glasgow Coma Scale score and TRISS calculations in moderate-to-severe traumatic brain injury. *J Trauma.* 2006;60(5):985–990.
[72] Pearce N., Gallo V., McElvenny D. Sports-related head trauma and neurodegenerative disease. *Lancet Neurol.* 2014;13(10):969–970.
[73] Peterson E.C., Chesnut R.M. Talk and die revisited: bifrontal contusions and late deterioration. *J Trauma.* 2011;71(6):1588–1592.
[74] Nakahara S., Matsuoka T., Ueno M., et al. Prédictive factors for undertriage among severe blunt trauma patients: what enables them to slip through an established trauma triage protocol? *J Trauma.* 2010;68:761–770.

[75] Kurowski B.G., Wade S.L., Kirkwood M.W., et al. Long-term benefits of an early online problem-solving intervention for executive dysfunction after traumatic brain injury in children: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014;168(6):523–531.
[76] Singh R., Venkateshwara G., Batterley J., et al. Early rehabilitation in head injury; can we improve the outcomes? *Arch Trauma Res.* 2013;2(3):103–107.
[77] Kress J.P., Pohlman A.S., O'Connor M.F., et al. Dailly interuption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2000;342:1471–1477.
[78] Jackson J.C., Girard T.D., Gordon S.M., et al. Long-term cognitive and psychological outcomes in the awakening and breathing controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:183–191.
[79] Nakase-Richardson R., Yablon S.A., Sherer M. prospective comparison of acute confusion severity with duration of post-traumatic amnesia in predicting employment outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:872–876.

CHAPITRE 266

Traumatisme médullaire

P. Garçon; O. Langeron

L'incidence annuelle des traumatismes médullaires dans les pays industrialisés est de quarante à cinquante cas par million d'habitants [1]. Ils représentent moins de 1 % des traumatismes mais sont responsables de plus de 5 % des décès. Les traumatismes cervicaux sont plus fréquents (60 %) que les traumatismes dorso-lombaires (40 %) [2]. Les accidents de la voie publique constituent une cause importante de traumatismes du rachis (60-70 %), les autres causes principales étant les chutes d'une grande hauteur (suicide ou accident du travail) et les accidents de loisirs ou de sport, en particulier les lésions du rachis cervical secondaires à un plongeon en eau peu profonde. La nature de ces causes explique une prédominance masculine (80 % des cas) et des patients jeunes, avec une incidence maximale dans la tranche d'âge de 20 à 30 ans [2].

Physiopathologie

Les lésions médullaires sont très variables, allant de la simple « commotion médullaire » qui récupère en quelques heures, jusqu'à la section complète. Les lésions de compression médullaire induisent une ischémie, la contusion médullaire associe destruction axonale et foyers hémorragiques. Les lésions médullaires ne sont pas fixées d'emblée mais évoluent pour leur propre compte : extension de l'ischémie et des zones hémorragiques, conséquences néfastes de l'ischémie, et syndrome de reperfusion. De nombreux médiateurs libérés (prostaglandines, leucotriènes, thromboxanes, radicaux libres) altèrent la vascularisation médullaire, libèrent des neurotransmetteurs excitateurs aggravant les lésions cellulaires, et déclenchant une peroxydation lipidique membranaire et une lyse cellulaire [3]. Même lors d'une section médullaire complète, non susceptible de récupérer, ces phénomènes sont importants car ils intéressent les zones sus-lésionnelles et la limitation de l'extension des lésions peut avoir une incidence sur le plan fonctionnel en permettant une récupération neurologique sur un ou deux métamères. Cette notion de limitation de la progression des lésions médullaires est cruciale pour les traumatismes cervicaux en raison des conséquences du niveau lésionnel définitif sur le handicap neurologique. Les charnières cervico-dorsale et dorso-lombaire sont particulièrement vulnérables sur un plan biomécanique, et donc fréquemment lésées. Enfin, l'existence d'un canal rachidien étroit peut majorer la gravité des lésions médullaires. L'atteinte médullaire entraîne la disparition de l'activité sympathique et la perte des réflexes d'adaptation dans le territoire sous-lésionnel. Les conséquences cardio-vasculaires sont d'autant plus importantes que la lésion médullaire est haute, en pratique au-dessus de T6. La disparition du tonus sympathique est responsable d'une vasoplégie sous-lésionnelle et donc d'une hypovolémie relative. De plus, il existe une diminution des possibilités d'adaptation aux variations volémiques. La persistance d'un système parasympathique efficient, notamment cardiaque, explique la bradycardie habituelle de ces patients, surtout chez les traumatisés cervicaux, elle est maximale au 4^{e} jour [4]. Cette hypertonie parasympathique peut être responsable de bradycardies extrêmes voire d'arrêts circulatoires au cours de stimulations telles qu'une aspiration bronchique.

L'atteinte ventilatoire dépend du niveau lésionnel. Au-dessus de C4, émergence des nerfs phréniques, il existe une paralysie diaphragmatique et la dépendance ventilatoire est complète, nécessitant une ventilation contrôlée en pré- et postopératoire. Dans les atteintes cervicales basses (C4 à C7) et dorsales hautes, la conservation de l'activité diaphragmatique permet une autonomie ventilatoire. En raison de la disparition de tout ou d'une partie de l'activité des muscles intercostaux et de l'absence de celle des muscles abdominaux, cette autonomie est relative et précaire. L'absence de toux efficace facilite l'encombrement bronchique et la survenue d'atélectasie. L'activité des muscles abdominaux est intacte pour des atteintes situées en dessous de T12.

L'atteinte médullaire s'accompagne d'un iléus paralytique qui peut durer entre trois et dix jours et impose la mise en place d'une sonde gastrique. La présence d'une vessie neurologique rend nécessaire un sondage

urinaire qui constitue une source de complications iatrogènes. Enfin, tout concourt à rendre ces patients hypothermes : vasodilatation sous-lésionnelle augmentant les pertes thermiques et disparition d'une partie des possibilités de thermogenèse par atteinte motrice.

Bilan lésionnel

Transport préhospitalier

Durant la phase préhospitalière, l'apparition ou l'aggravation de lésions neurologiques est prévenue en maintenant la rectitude de l'axe tête-cou-tronc au cours des manœuvres de dégagement et de brancardage, en immobilisant le traumatisé avec un matelas coquille et une minerve rigide mise en place systématiquement et qui ne sera enlevée qu'à l'hôpital uniquement après l'élimination formelle de toute lésion [5]. Tout patient traumatisé dont l'état de conscience ne permet pas un interrogatoire doit être considéré comme ayant une lésion instable du rachis cervical, jusqu'à preuve (radiologique) du contraire. La découverte d'une hypotension artérielle isolée, d'une bradycardie, d'un priapisme ou d'une béance anale est un élément très évocateur de lésion médullaire. L'examen clinique préhospitalier doit être complet et reproductible. L'horaire et les résultats doivent être notés permettant de juger d'une éventuelle aggravation de la lésion médullaire.

Examen clinique

En dehors d'une urgence vitale immédiate (chirurgie d'hémostase, drainage thoracique), un examen clinique détaillé devra être effectué et consigné par écrit. Il a pour objectif de rechercher une atteinte neurologique et de préciser le niveau moteur ou sensitif de la lésion, et son caractère complet ou incomplet. Cet examen a été codifié par l'American Spinal Injury Association (ASIA) permettant d'établir un score moteur et un score sensitif ASIA (fig. 266.1) [6]. L'examen de la motricité volontaire impose une étude de tous les groupes musculaires testés par fonction et cotés de 0 à 5. L'examen de la sensibilité analyse la sensibilité superficielle, la sensibilité proprioceptive, et la sensibilité thermoalgique. D'un point de vue pronostique, la sensibilité superficielle est la plus importante. La sensibilité périnéale et les fonctions sphinctériennes (tonicité et contraction volontaire du sphincter anal, réflexe anal), lorsqu'elles sont conservées au cours d'une lésion médullaire, en traduisent le caractère incomplet, et sont donc de meilleur pronostic. Les signes pyramidaux sont rares au cours de la phase initiale et traduisent alors une lésion complète, de mauvais pronostic ; de même un priapisme ou un réflexe bulbo-carverneux ou clitorido-anal vif associé à un déficit périnéal sensitif. Les lésions incomplètes peuvent se traduire par des syndromes neurologiques variés et le diagnostic différentiel avec une atteinte neurologique périphérique est parfois difficile.

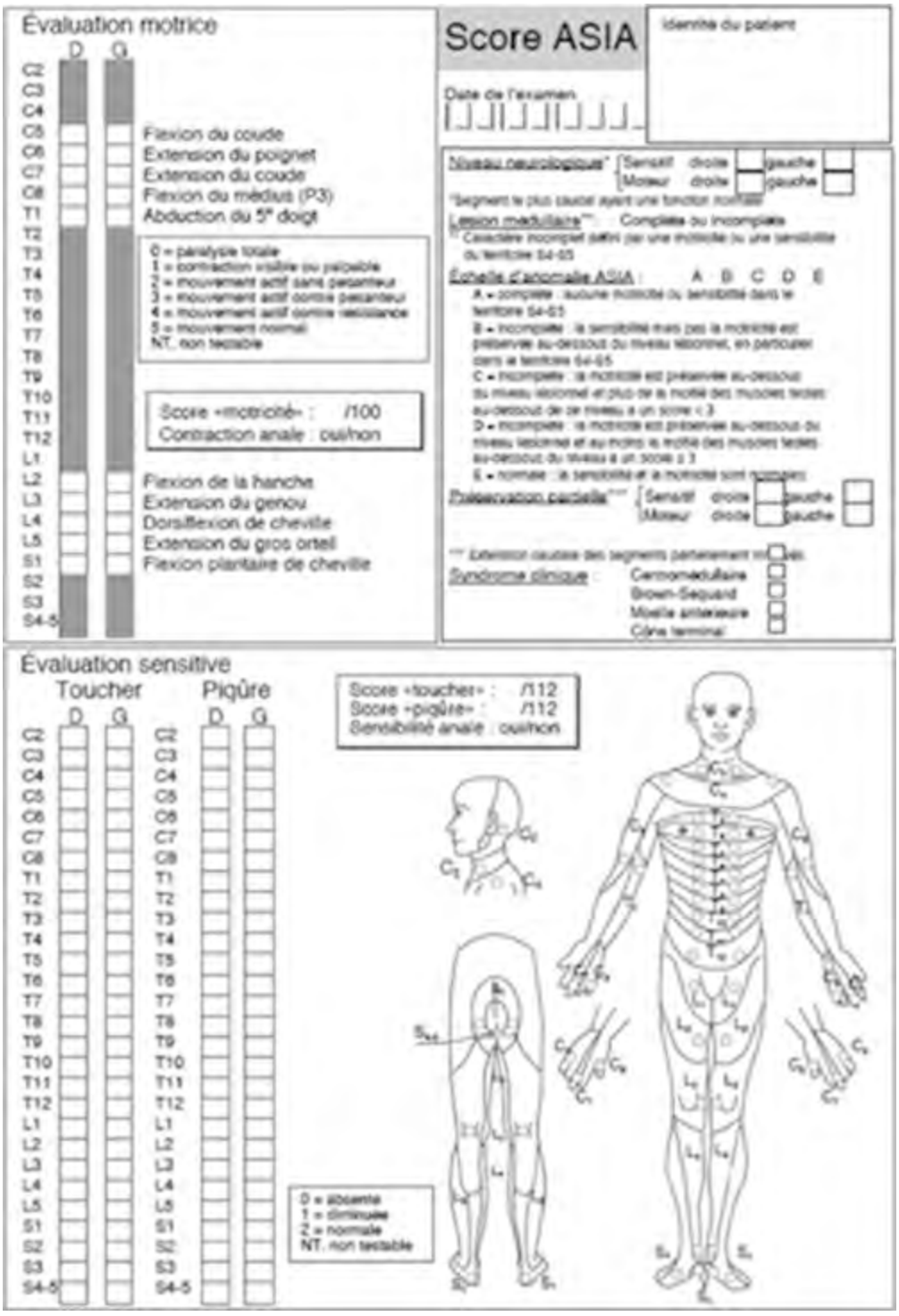


FIG. 266.1 **Score ASIA codifié par l'American Spinal Injury Association.**

Imagerie

L'imagerie est fondamentale pour affirmer le diagnostic d'une lésion médullaire traumatique, en particulier dans le cadre d'un polytraumatisme où la tomodensitométrie (TDM) est l'examen pivot pour la prise en charge. Ainsi, le patient traumatisé doit bénéficier en première intention d'un examen radiologique complet et systématique comprenant des clichés de face et surtout de profil, complétés pour le rachis cervical par un cliché centré sur C1-C2 bouche ouverte [7]. Le cliché du rachis cervical de profil permet de visualiser C7 et T1, siège fréquent de lésions, nécessitant l'abaissement des épaules par traction des bras. En cas

de chute d'une grande hauteur, un cliché du sacrum de profil est indiqué. Mais de par la difficulté de lecture des clichés standards, c'est la TDM qui permettra de bien visualiser au mieux les traits de fractures, le recul du mur vertébral postérieur et les fragments intracanalaires [7, 8]. L'analyse par TDM avec des coupes de reconstruction permet le diagnostic de lésions en particulier au niveau de l'odontoïde, des charnières cervicothoracique et dorso-lombaire [8]. Un examen des vaisseaux du cou (TDM avec injection de produit de contraste iodé) est recommandé lorsque le mécanisme du traumatisme ou la nature des lésions rachidiennes suggèrent la possibilité d'une lésion vasculaire, en particulier au niveau des artères vertébrales. La seule indication de la résonance magnétique nucléaire (RMN) en urgence est la suspicion d'une atteinte médullaire sans lésion osseuse décelable à la TDM car elle visualise alors la cause (hernie discale traumatique, hématome extradural, contusion médullaire) dans 97 % des cas [9].

L'évaluation du traumatisé présentant une lésion médullaire qui nécessite un geste chirurgical urgent doit être particulièrement complète en prévision d'une chirurgie longue, hémorragique et effectuée en décubitus ventral. La réalisation d'une échographie abdominale est systématique, la recherche d'une contusion pulmonaire (radiographie, gazométrie artérielle) et d'une contusion myocardique à l'échographie est recommandée, en particulier dans les traumatismes du rachis dorsal. Lorsqu'une TDM est effectuée pour un traumatisme du rachis dorsal, celle-ci doit permettre d'évaluer l'importance de la contusion pulmonaire et de rechercher un pneumothorax limité passant facilement inaperçu sur le cliché simple du thorax.

Traitement médical

L'ischémie médullaire est un facteur de risque important d'atteinte neurologique, aggravant la lésion médullaire initiale. Les études expérimentales démontrent que l'autorégulation du débit sanguin médullaire est altérée après une atteinte de la moelle, aggravant l'ischémie locale liée au traumatisme et rendant la moelle épinière d'autant plus vulnérable à l'hypotension artérielle [10, 11]. Ainsi, une hypotension artérielle et une hypoxémie peuvent aggraver la lésion initiale et empêcher une éventuelle récupération neurologique. Différentes études cliniques montrent que maintenir une pression artérielle moyenne entre 85 et 90 mmHg permet d'améliorer le devenir neurologique après un traumatisme médullaire (tableau 266.1) [12–14]. Ceci nécessite la correction de l'hypovolémie relative (vasodilatation) ou absolue (hémorragie) par un remplissage vasculaire et souvent un agent vasoconstricteur (noradrénaline). La perfusion d'un vasopresseur permet en outre de limiter le volume de remplissage vasculaire en cas d'association d'une contusion pulmonaire au traumatisme vertébromédullaire. Le monitorage de la pression artérielle doit donc être fiable pour dépister précocement une hypotension et guider son traitement. Un cathétérisme artériel est nécessaire le plus tôt possible au cours de la prise en charge médicale.

Tableau 266.1

Exemples d'études cliniques évaluant la gestion de la pression artérielle au cours des traumatismes médullaires.

Référence	Description de l'étude	Conclusion
Levi *et al.* [12]	50 patients, traitement médical agressif, PAM > 90 mmHg	Amélioration de récupération à 6 semaines de la chirurgie
Levi *et al.* [13]	103 patients dont 50 avec lésions incomplètes (gr. A) et 53 complètes (gr. B), support hémodynamique, PAM > 85 mmHg	Amélioration de la récupération neurologique, pas de différence significative entre chirurgie précoce et tardive
Vale *et al.* [14]	Étude prospective sur 77 patients, support hémodynamique, PAM > 85 mmHg Pas de groupe contrôle	Amélioration du devenir neurologique par traitement médical agressif jusqu'à un an après chirurgie

PAM : pression artérielle moyenne, gr. : groupe.

La correction d'une hypoxie et d'une hypothermie profonde fait également partie de la réanimation « médullaire », et comme dans la réanimation des traumatismes cérébraux, il faut éviter toute hyperglycémie [15].

Expérimentalement, l'administration précoce de méthylprednisolone à fortes doses améliore le pronostic neurologique de la compression ou de l'ischémie médullaire, en inhibant la peroxydation lipidique membranaire [16]. L'utilisation chez l'homme de la méthylprednisolone après un traumatisme médullaire a été dominée par les trois études NASCIS (*National acute spinal cord injury study*). L'étude NASCIS I a inclus 330 patients repartis en deux groupes selon la posologie du traitement (1 000 mg en bolus ou 100 mg.j^{-1}

pendant 10 jours) [17]. Cette étude, sans groupe contrôle, n'a révélé aucune différence de récupération motrice ou sensitive à six semaines, six mois et un an d'évolution entre les groupes. L'étude NASCIS II a inclus 487 patients répartis en trois groupes : méthylprednisolone, naloxone ou placebo [18]. Un bénéfice neurologique sur la motricité et la sensibilité apparaît à six mois chez les patients ayant reçu la méthylprednisolone moins de 8 heures après le traumatisme. À un an d'évolution, ce bénéfice limité à la motricité n'apparaît que chez 13 % des patients. En revanche, les patients ayant reçu la méthylprednisolone plus de 8 heures après le traumatisme ont une moins bonne récupération que les patients du groupe placebo. L'étude NASCIS III a inclus 499 patients répartis en trois groupes : méthylprednisolone (30 $mg.kg^{-1}$ en IV en 60 min puis 5,4 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$ pendant 23 h), méthylprednisolone (30 $mg.kg^{-1}$ en IV en 60 min puis 5,4 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$ pendant 47 h) ou un lazaroïde, le mesylate de tirilazard [19]. Les auteurs ne retrouvent pas de différence significative sur l'état neurologique (examen clinique et récupération fonctionnelle) à un an d'évolution entre les trois groupes.

Ces études ont fait l'objet de nombreuses critiques méthodologiques (largesse des critères d'inclusion, absence de groupe placebo dans NASCIS I, emploi d'un autre médicament dans NASCIS II et III, prise en charge médicale et chirurgicale non standardisées…). Par ailleurs, devant la modeste récupération neurologique présentée par ces études, il est fréquemment rapporté un effet néfaste de la corticothérapie à forte dose sur l'immunocompétence, les complications infectieuses (en particulier respiratoire), les hémorragies digestives et la durée de séjour en réanimation. Ainsi, une conférence d'expert, organisée en 2003 sous l'égide de la société française d'anesthésie-réanimation en association avec d'autres sociétés savantes impliquées dans ce domaine, ne recommande plus l'utilisation de la corticothérapie en termes de médulloprotection pharmacologique dans les traumatismes vertébro-médullaires [20].

Les inhibiteurs calciques, le blocage des récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA), la naloxone et les gangliosides (GM1) n'ont pas fait la preuve de leur intérêt clinique. L'utilisation de l'érythropoïétine peut apparaître comme une perspective dans le cadre de la médulloprotection post-traumatique. L'érythropoïétine présente un effet neuroprotecteur sur un modèle expérimental d'ischémie neuronale traumatique. Cet effet passe par une réduction de l'apoptose neuronale, avec des effets antioxydants et anti-inflammatoires [21]. L'administration d'érythropoïétine diminue l'œdème glial et a un effet proangiogénique après un traumatisme médullaire permettant une réduction de la cavitation médullaire, une augmentation de la préservation tissulaire périlésionnelle et, *in fine*, une meilleure récupération locomotrice [22]. Ainsi, l'érythropoïétine préviendrait certains effets délétères liés à l'ischémie-reperfusion, en particulier l'apoptose des motoneurones [23, 24]. Chez l'animal, le délai d'injection est un élément important pour la réponse au traitement par l'érythropoïétine. En effet, il a été observé la nécessité de réinjecter de l'érythropoïétine en cas d'administration différée par rapport à une administration précoce [24]. Chez l'homme, le bénéfice clinique apparaît lors des compressions médullaires néoplasiques au cours desquelles l'érythropoïétine permet une récupération neurologique chez une majorité de patients après radiothérapie [25]. Ainsi, de nouvelles études sur la médulloprotection pharmacologique post-traumatique au cours desquelles la prise en charge médicale et chirurgicale des patients serait standardisée sont nécessaires pour évaluer l'effet bénéfique de l'érythropoïétine [24].

Traitement chirurgical

Les indications thérapeutiques dépendent non seulement de l'existence de signes neurologiques déficitaires mais également des lésions ostéoligamentaires (déplacement, stabilité). Quatre grands principes guident le traitement chirurgical des lésions du rachis, qu'il y ait ou non des troubles neurologiques :

- réduction du déplacement des structures ostéoarticulaires ;
- décompression des éléments du canal spinal par la suppression de la compression directe, médullaire ou radiculaire associée à une exploration intracanalaire ;
- hémostase régionale (permettant une prévention précoce de la maladie thromboembolique) ;
- stabilisation du rachis (facilitant la mobilisation pour la réalisation des soins postopératoires).

Aucune étude n'a mis en évidence de relation entre le délai de réalisation d'une intervention chirurgicale et le bénéfice pour le patient en termes de récupération neurologique. Toutefois, lorsque la lésion médullaire est incomplète ou qu'une aggravation progressive est notée dans les premières heures, la plupart des équipes considèrent qu'il s'agit d'une urgence chirurgicale. En revanche, l'attitude chirurgicale pour les lésions médullaires complètes d'emblée reste discutée. Il faut souligner que la chirurgie s'accompagne d'une mortalité périopératoire très faible (moins de 2 %) [16] et qu'elle semble logique en association avec une prise en charge médicale [27]. Néanmoins, il est parfois nécessaire de contre-indiquer une intervention chirurgicale précoce en raison du risque vital peropératoire encouru (traumatisme crânien sévère, contusion pulmonaire sévère) [6]. Des arguments expérimentaux laissent penser qu'il est raisonnable d'attendre un

bénéfice lorsque la chirurgie est débutée dans les six premières heures [28]. En revanche, il est possible qu'une chirurgie effectuée après 24 heures, puisse aggraver les lésions médullaires. Seule une véritable étude prospective randomisée permettra de répondre à cette question essentielle. En attendant, il n'est possible que de proposer des éléments de décision empiriques (tableau 266.2).

Tableau 266.2

Principaux éléments de décision d'une intervention chirurgicale d'urgence devant un traumatisme médullaire [27].

Pour	Contre
Lésion incomplète (+)	Lésion complète
Lésion progressive (+)	Délai de plus de 24 h
Délai de moins de 6 h (+)	Contusion pulmonaire grave*
Délai de moins de 24 h	Traumatisme crânien grave

* Élément pouvant entraîner la décision, même isolément.

Contrôle des voies aériennes

L'intubation trachéale pose surtout des problèmes chez le traumatisé du rachis cervical. En cas de détresse respiratoire, l'intubation trachéale ne doit pas être différée sous prétexte d'une lésion avérée ou hypothétique du rachis cervical. La technique qui doit être alors utilisée est l'intubation par voie orale, un aide maintenant le rachis cervical dans la position la plus proche de la neutralité [28], associée à une induction anesthésique rapide. En dehors de l'urgence ventilatoire, plusieurs techniques sont possibles : intubation avec un guide lumineux [29], intubation par voie rétrograde [30] et surtout utilisation du fibroscope bronchique. Chez les patients ayant une immobilisation du rachis cervical, les vidéolaryngoscopes facilitent l'intubation trachéale avec une meilleure visualisation de l'orifice laryngé par rapport à la laryngoscopie standard [31, 32]. Les multiples techniques possibles font qu'il n'y a aucune place pour les techniques de trachéotomie ou de coniotomie. En l'absence de détresse ventilatoire, une technique d'intubation ne mobilisant pas le rachis cervical est impérative, et la fibroscopie bronchique est alors recommandée. L'utilisation de curares expose à un risque accru de mobilisation du rachis cervical par suppression de la contraction tonique des muscles du cou. Ceci ne contre-indique pas leur utilisation, mais impose un contrôle rigoureux et permanent de l'absence de mobilité du rachis cervical. Enfin, la manœuvre de Sellick recommandée devant un estomac plein, est probablement contre-indiquée en cas de traumatisme instable du rachis cervical bas car elle risque d'induire des déplacements vertébraux délétères [28].

Réanimation postopératoire

Les complications respiratoires et cardio-vasculaires (en particulier thromboemboliques) représentent respectivement la première et la deuxième cause de mortalité des patients présentant un traumatisme médullaire [20].

L'incidence des thrombophlébites en l'absence de prophylaxie est particulièrement élevée chez les patients présentant une paralysie, proche de 100 % [33]. Une prévention non pharmacologique de la thrombose veineuse est recommandée dès l'admission hospitalière. Elle passe par une hémodilution normovolémique, la pose précoce de bas de contention voire d'une compression pneumatique intermittente des mollets et des pieds. L'administration d'anticoagulants est également nécessaire et les héparines de bas poids moléculaire ont été utilisées avec succès avec moins de complications hémorragiques que l'héparine non fractionnée. Un début de traitement par héparine de bas poids moléculaire est recommandé avant la 36e heure post-traumatique en l'absence de syndrome hémorragique évolutif [20].

La seconde préoccupation est la prévention des complications ventilatoires et le sevrage de la ventilation mécanique [34]. Il s'agit de la première cause de décès chez les patients qui ont survécu au traumatisme initial. Les patients ayant un traumatisme médullaire au-dessus de T6 doivent être considérés comme ayant une autonomie ventilatoire relative. Pour les traumatismes cervicaux avec paralysie ventilatoire centrale, la dépendance ventilatoire est définitive et le patient sera dépendant du respirateur par trachéotomie. La trachéotomie doit alors être envisagée précocement et ses conséquences sur la phonation, la déglutition et

la nécessité des aspirations doivent être présentées au patient et à ses proches. La stimulation phrénique implantée peut permettre de séparer un patient tétraplégique de son respirateur, cette technique n'est indiquée qu'après une évaluation électromyographique du diaphragme et dans les lésions de niveau supérieur ou égal à C3.

Les complications uronéphrologiques sont la première cause de morbidité. Le sondage vésical intermittent est recommandé le plus tôt possible permettant une réduction des bactériuries asymptomatiques, des infections urinaires et des complications génitales. L'éducation du traumatisé à l'auto-sondage doit être précocement envisagée dans les limites du handicap.

Enfin, le nursing précoce est un élément important chez les patients paralysés pour éviter la constitution d'escarres, de même que l'alimentation et la kinésithérapie en prévention des attitudes vicieuses.

Références

[1] Bracken M.B., Freeman Jr. D.H., Hellenbrand K. Incidence of acute traumatic hospitalized spinal cord injury in the United States, 1970-1977. *Am J Epidemiol.* 1981;113(6):615–622.

[2] Haberer J. Traumatisme du rachis et des membres. In: *Anésthesie Réanimation Chirurgicale.* Paris: SK; 1990:1082–1097.

[3] Braughler J.M., Hall E.D. Lactate and pyruvate metabolism in injured cat spinal cord before and after a single large intravenous dose of methylprednisolone. *J Neurosurg.* 1983;59(2):256–261.

[4] Lehmann K.G., et al. Cardiovascular abnormalities accompanying acute spinal cord injury in humans : incidence, time course and severity. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10(1):46–52.

[5] Podolsky S., et al. Efficacy of cervical spine immobilization methods. *J Trauma.* 1983;23(6):461–465.

[6] Langeron O., Riou B. Prise en charge du rachis traumatique. In: *Encyclopédie Médico-Chirugicale, Traité d'Anesthésie Réanimation (36-605-A20).* Paris: Elsevier; 1998.

[7] Young J. Cervical spine trauma. In: Mirvis S., Young J., eds. *Imaging in trauma and critical care.* Baltimore: Williams and Wilkins; 1992:291–379.

[8] Young J. Fracture of the thoracic and lumbar spine. In: Mirvis S., Young J., eds. *Imaging in trauma and critical care.* Baltimore: Williams and Wilkins; 1992:421–453.

[9] el-Khoury G.Y., Kathol M.H., Daniel W.W. Imaging of acute injuries of the cervical spine : value of plain radiography, CT, and MR imaging. *Am J Roentgenol.* 1995;164(1):43–50.

[10] Tator C.H. Hemodynamic issues and vascular factors in acute experimental spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 1992;9(2):139–140 discussion 141.

[11] Amar A.P., Levy M.L. Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery.* 1999;44(5):1027–1039 discussion 1039–40.

[12] Wolf Levi L.A., Belzberg H. Hemodynamic parameters in patients with acute cervical cord trauma : description, intervention, and prediction of outcome. *Neurosurgery.* 1993;33(6):1007–1016 discussion 1016-7.

[13] Levi L., et al. Anterior decompression in cervical spine trauma : does the timing of surgery affect the outcome ? *Neurosurgery.* 1991;29(2):216–222.

[14] Vale F.L., et al. Combined medical and surgical treatment after acute spinal cord injury : results of a prospective pilot study to assess the merits of aggressive medical resuscitation and blood pressure management. *J Neurosurg.* 1997;87(2):239–246.

[15] Drummond J.C., Moore S.S. The influence of dextrose administration on neurologic outcome after temporary spinal cord ischemia in the rabbit. *Anesthesiology.* 1989;70(1):64–70.

[16] Cavallieri S., et al. Intraoperative autologous transfusion in emergency surgery for spine trauma. *J Trauma.* 1994;36(5):639–643.

[17] Bracken M.B., et al. Methylprednisolone and neurological function 1 year after spinal cord injury. Results of the National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg.* 1985;63(5):704–713.

[18] Bracken M.B., et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med.* 1990;322(20):1405–1411.

[19] Bracken M.B., et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. *Jama.* 1997;277(20):1597–1604.

[20] Edouard A. In: Conférence d'experts : Prise en charge d'un blessé adulte présentant un traumatisme vertébro-médullaire; SFAR; 2003. wwwsfarorg.

[21] Baptiste D.C., Fehlings M.G. Pharmacological approaches to repair the injured spinal cord. *J Neurotrauma.* 2006;23(3-4):318–334.

[22] Vitellaro-Zuccarello L., et al. Chronic erythropoietin-mediated effects on the expression of astrocyte markers in a rat model of contusive spinal cord injury. *Neuroscience.* 2008;151(2):452–466.
[23] Celik M., et al. Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(4):2258–2263.
[24] Matis G.K., Birbilis T.A. Erythropoietin in spinal cord injury. *Eur Spine J.* 2009;18(3):314–323.
[25] Loblaw D.A., et al. Functional and pharmacokinetic outcomes after a single intravenous infusion of recombinant human erythropoietin in patients with malignant extradural spinal cord compression. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007;19(1):63–70.
[26] Wilberger J.E. Diagnosis and management of spinal cord trauma. *J Neurotrauma.* 1991;8(Suppl 1):S21–S28 discussion S29-30.
[27] Delamarter R.B., Sherman J., Carr J.B. Pathophysiology of spinal cord injury. Recovery after immediate and delayed decompression. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77(7):1042–1049.
[28] Grande C.M., Barton C.R., Stene J.K. Appropriate techniques for airway management of emergency patients with suspected spinal cord injury. *Anesth Analg.* 1988;67(7):714–715.
[29] Langeron O., et al. Evaluation de l'apprentissage d'un nouveau guide lumineux (Trachlight) pour l'intubation trachéale. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1997;16:229–233.
[30] Barriot P., Riou B. Retrograde technique for tracheal intubation in trauma patients. *Crit Care Med.* 1988;16(7):712–713.
[31] Enomoto Y., et al. Pentax-AWS, a new videolaryngoscope, is more effective than the Macintosh laryngoscope for tracheal intubation in patients with restricted neck movements: a randomized comparative study. *Br J Anaesth.* 2008 Apr;100(4):544–548. doi:10.1093/bja/aen002 Epub 2008 Jan 31.
[32] Malik M.A., et al. Comparison of Macintosh, Truview EVO2, Glidescope, and Airwayscope laryngoscope use in patients with cervical spine immobilization. *Br J Anaesth.* 2008;101(5):723–730.
[33] Green D., et al. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low-molecular-weight heparin. *Ann Intern Med.* 1990;113(8):571–574.
[34] Mansel J.K., Norman J.R. Respiratory complications and management of spinal cord injuries. *Chest.* 1990;97(6):1446–1452.

CHAPITRE 267

Confusion en réanimation

G. Moneger; R. Sonneville; T. Sharshar

Introduction

La confusion (ou *delirium* pour les auteurs anglo-saxons) se définit par la survenue soudaine de troubles de la vigilance qui sont associés à des troubles cognitifs et du comportement. Elle se caractérise par une fluctuation de l'ensemble de ces symptômes [1]. Elle peut se présenter comme un état d'hypovigilance allant d'un simple ralentissement psychomoteur au coma, ou comme un état de vigilance augmenté avec une agitation et une hyperréactivité aux stimuli environnementaux. Les troubles de l'attention avec déficit de la mémoire antérograde et la désorientation temporo-spatiale sont les principales manifestations de l'altération des fonctions cognitives. On retrouve de façon quasi constante une inversion du rythme nycthéméral avec une fragmentation et une réduction du sommeil, associant le plus souvent une hypersomnie diurne et une insomnie et une agitation nocturnes. Les troubles du comportement sont également fréquents avec des anomalies perceptives (illusions ou hallucinations non critiquées, propos délirants), et des perturbations affectives en particulier à type d'anxiété. L'une des principales caractéristiques du syndrome confusionnel est sa variabilité dans le temps. L'ensemble des symptômes n'est pas nécessaire pour porter le diagnostic. Les syndromes confusionnels peuvent se décliner en trois catégories motrices : hyperactif, hypoactif ou mixte.

La confusion constitue une urgence diagnostique et thérapeutique. Les étiologies des confusions sont nombreuses. La confusion est généralement déclenchée soit par une maladie générale (en particulier septique ou métabolique), une intoxication médicamenteuse ou une prise de toxique, un syndrome de sevrage, soit par une atteinte cérébrale. Elle est très souvent multifactorielle. Elle impose un examen neurologique et général rigoureux avant de décider des examens complémentaires, notamment d'une imagerie cérébrale, d'un électroencéphalogramme (EEG) ou d'une ponction lombaire (PL).

On peut distinguer au sein des syndromes confusionnels quelques entités, comme l'encéphalopathie septique, le syndrome de sevrage en alcool, l'encéphalopathie de Gayet Wernicke ou l'encéphalopathie hépatique.

Épidémiologie et facteurs de risque

Épidémiologie

L'incidence de la confusion en réanimation est élevée allant de 20 à 80 % notamment chez les patients ventilés [2] contre 20 % chez les patients non intubés [3]. La disparité des incidences rapportées dans la littérature s'explique notamment par les différentes populations étudiées, le motif d'admission (pathologie médicale ou postopératoire), la sévérité de la pathologie aiguë, les méthodes diagnostiques et la prise en compte ou non des patients sous sédation.

Les formes hypoactives ou mixtes sont les plus représentées [4]. La forme hypoactive semble plus fréquente chez le sujet âgé et associée à un pronostic plus mauvais avec 32 % de mortalité à six mois contre 8,7 % dans les autres formes motrices [5].

Facteurs de risque

Le *delirium* et l'agitation sont fréquemment observés dans les suites d'une intervention chirurgicale, chez le patient d'onco-hématologie, ou au cours du sepsis [6].

De nombreux facteurs de risque de *delirium* en réanimation ont été identifiés et peuvent se classer en trois catégories [7] :

1) Facteurs liés au patient lui-même (*i.e.* âge > 65 ans, antécédents de troubles cognitifs, troubles visuels ou auditifs, maladie chronique du système nerveux central, intoxication alcoolique chronique ou tabagique, hypertension artérielle, usage de drogues psychotropes) ;
2) Facteurs liés à la pathologie aiguë (*i.e.* sepsis, défaillance respiratoire, rénale, hépatique) ;
3) Facteurs liés aux traitements (benzodiazépines, morphiniques, anticholinergiques, antibiotiques, etc..), à l'environnement de réanimation (*i.e.* bruits, altérations du sommeil…) ou sa iatrogénie (*i.e.* troubles hydroélectrolytiques, surdosage médicamenteux…).
Une bonne connaissance de ces facteurs de risque est indispensable dès l'admission du patient afin d'orienter le bilan étiologique d'une part et de mettre en œuvre des mesures préventives d'autre part.

Manifestations cliniques et scores

Manifestations cliniques

La confusion se caractérise par un mode aigu de survenue et par une fluctuation des troubles de la conscience. Les manifestations cliniques peuvent être classées en symptômes cognitifs comprenant une désorientation temporo-spatiale, des troubles de l'attention, des troubles de la mémoire à court terme, des troubles visuo-spatiaux, une diminution du niveau de conscience, des persévérations ; et en troubles du comportement avec des perturbations du cycle nycthéméral, irritabilité, hallucination et délire.

La variabilité d'un patient à l'autre peut être très importante. Certains patients présentent une somnolence voire un coma, d'autres une anxiété, une agitation, voire un état combatif. On décline classiquement les syndromes confusionnels en trois catégories motrices : hyperactif, hypoactif, ou mixte.

L'étiologie sous-jacente modifie les manifestations cliniques. Une confusion « hypoactive » est le plus souvent retrouvée dans une bactériémie alors qu'une hyperactivité est classiquement retrouvée au cours des syndromes de sevrage en alcool avec une stimulation du système sympathique (agitation, insomnie, tremblement, tachycardie, et hypertension) [8].

Méthodes d'évaluation, scores de *delirium*

De nombreuses échelles sont utilisées pour détecter la confusion en réanimation. Sans leur utilisation, le syndrome confusionnel peut passer « inaperçu ». Si la reconnaissance de la confusion dans les formes hyperactives est aisée, elle est en effet beaucoup plus difficile dans les formes hypoactives, qui sont les plus fréquentes en réanimation.

L'échelle la plus souvent utilisée est la CAM-ICU [9], qui a été développée pour détecter la confusion chez les patients ventilés ne pouvant communiquer verbalement. Cette échelle explore quatre axes : 1) Le début/la fluctuation des troubles ; 2) Les troubles attentionnels ; 3) La désorganisation de la pensée et 4) L'altération du niveau de conscience. À notre avis, l'ICDSC (*Intensive Care Delirium Screening Checklist Worksheet*) [10] se rapproche plus de la définition « neurologique » du syndrome confusionnel. Il a été montré que la corrélation entre ces échelles était acceptable [11]. Elles peuvent être utilisées par tout soignant et chez les patients ventilés.

Explorations

Si l'origine de la confusion est le plus souvent multifactorielle, elle peut être aussi le témoin d'une pathologie aiguë et non contrôlée. La mise en évidence d'une confusion en réanimation doit faire réaliser des explorations à la recherche d'une pathologie neurologique, en particulier en présence de signes de localisation, ou extra-neurologique, avec en priorité les causes iatrogènes (tableau 267.1).

Tableau 267.1

Liste non exhaustive des étiologies d'une confusion en réanimation.

Causes extraneurologiques	Causes neurologiques
Surdosage médicamenteux – traitement antibiotique (fluoroquinolone, isoniazide, bêtalactamines) – traitement anticholinergique – syndrome sérotoninergique – surdosage en psychotrope, lithium, antiépileptique – traitement morphinique – théophylline	Causes cérébrovasculaires – hématome intracrânien – accident vasculaire cérébral ischémique en particulier temporal droit – hémorragie méningée – encéphalopathie hypertensive, embolie gazeuse ou graisseuse – vascularite – encéphalopathie postérieure réversible
Intoxication – intoxication au CO – intoxication alcoolique aiguë – cocaïne, amphétamine, LSD	Causes tumorales – tumeur cérébrale primitive – tumeur cérébrale secondaire
Syndrome de sevrage – sevrage en benzodiazépine – sevrage en alcool	Causes traumatiques – rechercher un traumatisme crânien méconnu – hématome sous-dural
Troubles hydroélectrolytiques – hypoglycémie – hypercalcémie – hyponatrémie – hypernatrémie – hypercapnie – hypoxémie – hyperosmolarité	Cause infectieuse – méningo-encéphalite herpétique – endocardite infectieuse
Encéphalopathie métabolique – encéphalopathie hépatique – encéphalopathie urémique	Cause épileptique – état de mal non convulsif – phase postcritique
Contexte postopératoire – morphinique – infection du site opératoire	Cause démentielle – démence sous-jacente décompensée type Alzheimer
Endocrinopathie – thyrotoxicose – insuffisance surrénale – hypothyroïdie – insuffisance antéhypophysaire – maladie d'Addison	
Encéphalopathie septique	
Encéphalopathie carentielle – encéphalopathie de Gayet Wernicke – pseudo-pellagre alcoolique	
Globe/fécalome	
Douleurs non contrôlées	

Physiopathologie

Structures cérébrales impliquées

Les structures cérébrales impliquées sont les cortex préfrontal, pariétal postérieur de l'hémisphère mineur, et temporal interne, et le système limbique. Le rôle du tronc cérébral et des noyaux sous-corticaux doit également être souligné.

Altération de la neurotransmission

Une perturbation de la neurotransmission est une hypothèse solide. Contrôlant le fonctionnement harmonieux des structures corticales et sous-corticales, les neurotransmetteurs appartiennent aux systèmes à projections diffuses (acétylcholine, dopamine, sérotonine, noradrénaline…) et au système excitateur/inhibiteur (glutamate/GABA). Tout déséquilibre entre les systèmes de neurotransmission peut être à l'origine d'un syndrome confusionnel. Une diminution de l'activité cholinergique est particulièrement incriminée [12]. Les traitements anticholinergiques sont en effet de grands pourvoyeurs de confusion et les patients confus présentent une activité anticholinergique plus élevée dans le sang. Toutefois, les traitements procholinergiques sont également confusiogènes. Une hyperactivité du système dopaminergique ou des modifications du système sérotoninergique sont également proposées.

Autres mécanismes impliqués

Les mécanismes responsables de la confusion sont multiples et partiellement compris : les désordres métaboliques, les modifications globales ou focales du flux sanguin cérébral, les altérations de l'électrogenèse cérébrale.

Chez les sujets âgés ou atteints d'une maladie neurodégénérative, les cellules microgliales auraient une sensibilité accrue aux médiateurs de l'inflammation et amplifieraient un processus neuro-inflammatoires neurotoxique.

Un facteur génétique a été recherché. Chez l'homme, trente polymorphismes dont au moins huit facilitants ont été décrits.

Cas de l'encéphalopathie septique

Les mécanismes de l'encéphalopathie associée au sepsis [13] incluent à la fois un processus neuro-inflammatoire (résultant d'une activation endothéliale et d'un dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique et du passage de médiateurs de l'inflammation et de substances neurotoxiques) et ischémique (résultant d'anomalie de la régulation du débit sanguin cérébral, d'altérations microcirculatoires, d'anomalies de la coagulation). L'élément clé du processus neuro-inflammatoire est la cellule microgliale qui activée peut agir sur le fonctionnement et la viabilité astrocytaire et neuronale.

Cas de l'encéphalopathie hépatique

Elle résulterait de l'action de substances neurotoxiques issues du tube digestif favorisée par l'insuffisance hépatique et les shunts porto-systémiques. L'ammoniémie joue un rôle central dans l'encéphalopathie hépatique. Celle-ci est produite par divers organes (rein, muscle) mais surtout par l'activité uréase des bactéries coliques et du métabolisme de la glutamine dans l'intestin grêle. L'ammoniaque franchit la barrière hémato-encéphalique, a un effet neurotoxique direct et crée un déséquilibre osmotique consécutif à son métabolisme accru au sein des astrocytes, altérant la neurotransmission cérébrale [14]. D'autres mécanismes sont impliqués comme la production endogène de substances apparentées aux benzodiazépines, un processus neuro-inflammatoire ou une surcharge en manganèse. Il faut souligner qu'un sepsis est souvent à l'origine d'une encéphalopathie hépatique chez un patient cirrhotique, notamment, soulignant l'intrication entre ces deux encéphalopathies. Ce commentaire s'applique également aux encéphalopathies carentielles.

Pronostic de la confusion en réanimation

Pronostic à court terme

La confusion en réanimation augmente le risque iatrogène (autoextubation, désinsertion de cathéter…) [15]. Elle est associée à une surmortalité jusqu'à six mois [2] et une augmentation de la durée du séjour hospitalier [9].

Pronostic à long terme

La confusion en réanimation est associée à une altération cognitive globale à moyen et long terme, mais peut également retentir de façon plus spécifique sur certaines fonctions cognitives et a également des conséquences socio-économiques importantes.

L'altération cognitive globale

Un suivi de dix-huit mois de 900 patients ayant été hospitalisés en réanimation [16] retrouve une altération cognitive plus marquée chez ceux ayant été confus durant la réanimation, et ce d'autant plus en cas de confusion hyperactive.

Chez des patients ventilés survivant à la réanimation, la durée de la confusion est associée à une altération cognitive [17] à trois et douze mois. L'impact du *delirium* sur les performances cognitives a été confirmé récemment. Elles seraient, au sixième et douzième mois de la sortie de réanimation, équivalentes à celles observées dans la maladie d'Alzheimer ou le traumatisme crânien, d'intensité modérée [18]. Ces troubles cognitifs n'épargnent pas les sujets jeunes.

La durée de la confusion est corrélée significativement à des troubles de mémoire [16]. Les troubles observés à moyen terme vont en s'améliorant, mais restent généralement en deçà de la moyenne de la population générale [19]. Dépression et anxiété, deux séquelles psychologiques majeures de l'hospitalisation en réanimation, exacerbent l'altération cognitive [20].

L'altération ciblée de certaines fonctions cognitives

Une altération cognitive est observée chez 78 % des patients à un an d'un SDRA [21]. Celle-ci concerne au moins un des domaines suivants : la mémoire, l'attention, la concentration, la fluence psychomotrice. Sur 300 patients ventilés en réanimation, 32 % présentent à six mois une dégradation neuropsychique [22], notamment : un ralentissement psychomoteur, des troubles de mémoire visuelle, des troubles de la mémoire de travail, une baisse de fluence verbale. Ces troubles sont plus marqués que ceux d'une population ayant une démence légère.

Une revue de la littérature publiée dans *Chest* en 2006 [23] retrouve des résultats similaires : 70 % d'altération cognitive à la sortie de l'hôpital chez des patients survivant après un SDRA, puis la persistance de troubles pour 45 % à un an et 47 % à deux ans [24]. Ce sont des troubles de l'attention, de la concentration et de l'exécution. En cas de troubles cognitifs, l'amélioration survient principalement dans les six premiers mois [23]. Une étude publiée en 2007 [25], sur le suivi à deux ans de patients après la réanimation, montre que les souvenirs factuels sont moins fréquents chez les patients ayant été confus lors de la réanimation (66 %) que chez ceux ne l'ayant pas été (96 %).

L'altération neurocognitive peut passer inaperçue. Ce serait le cas pour 35 à 90 % des patients sortant de réanimation [26], en particulier car certains patients sont impactés sur quelques domaines précis, mais restent bien adaptés de façon générale.

Les conséquences de l'altération cognitive

Une altération cognitive après la réanimation peut persister pendant des années, engendrant alors des conséquences sur la qualité de vie individuelle ou familiale [27], la capacité de retour au travail, les performances dans les actes de la vie quotidienne, les coûts médicaux, et plus insidieusement sur le suivi et l'exécution d'instructions écrites, la conduite, la gestion de son budget.

Le coût annuel de la société par patient ayant une légère altération cognitive est de 15 000 dollars, contre 34 000 dollars par patient ayant une altération cognitive sévère [28]. Un suivi à deux ans de patients hospitalisés pour SDRA, publié en 2005 [24], montre que {1/3} des patients ont repris leur travail, {1/3} perçoit une aide financière pour handicap, {1/3} sont retraités ou sans travail.

Les mécanismes de l'altération cognitive

Les causes des troubles cognitifs sont multifactorielles. Outre la confusion, l'hypoxémie, la dysrégulation glycémique, les sédatifs et analgésiques administrés peuvent participer à l'installation des troubles cognitifs [23]. L'altération cognitive est précipitée chez les patients âgés [17], ceux ayant des troubles cognitifs préexistants, ceux aux antécédents de traumatisme cérébral [23]. Un processus neuro-inflammatoire, caractérisé par une activation microgliale, est également incriminé. Cette hypothèse avait conduit à un essai thérapeutique sur la rivastigmine (*i.e.* administrée également dans la maladie d'Alzheimer), afin de restaurer l'inhibition cholinergique de la microglie, qui s'était soldé par une surmortalité sans effet sur la durée de *delirium*. Des études en cours évaluent l'impact d'un suivi spécialisé adapté (neuropsychologue, orthophoniste, kinésithérapeute…) et d'un entraînement cognitif sur la qualité de vie ou les fonctions supérieures.

Traitements

Mesures préventives

Mesure d'optimisation des traitements médicamenteux

Limitations des traitements

Les traitements médicamenteux sont un facteur de risque important de confusion en particulier chez les sujets âgés. Les classes médicamenteuses le plus souvent responsables sont les médicaments anticholinergiques, les antibiotiques (bêtalactamines et fluoroquinolones notamment), les benzodiazépines, et la morphine.

Choix de la drogue sédative

Les sédatifs peuvent potentiellement induire la confusion. Les benzodiazépines semblent plus pourvoyeuses de confusion que la morphine, le propofol ou la dexmédétomidine.

L'utilisation de benzodiazépines (agents $GABA_A$-agonistes) est un facteur de risque de *delirium* chez les malades de réanimation ; en effet la probabilité de survenue du *delirium* dépend de la dose reçue par le patient dans les 24 heures précédentes [29]. Les benzodiazépines restent cependant indiquées dans le syndrome de sevrage en alcool.

La dexmédétomidine (DEX) est proposée comme une alternative efficace aux benzodiazépines pour la sédation du patient de réanimation. La DEX est un agoniste des récepteurs α_2-adrénergiques qui permet d'obtenir une sédation avec préservation de la vigilance et de la conscience du patient, sans effet dépresseur respiratoire. Elle entraîne en revanche une bradycardie. Elle pourrait être la sédation de choix chez les patients intubés, ventilés, agités ou confus chez qui l'extubation est envisagée.

Dans les essais thérapeutiques MENDS [30] et SEDCOM [31], l'administration de DEX, comparativement aux benzodiazépines, était associée à une réduction significative de l'incidence du *delirium*. Dans l'étude MENDS, cet effet bénéfique était essentiellement observé chez les patients présentant un sepsis [32]. Il est toutefois à noter que l'incidence du *delirium* demeure élevée chez les patients traités par DEX, indiquant le caractère plurifactoriel du *delirium*, non réductible au choix de l'agent sédatif.

Stratégie de diminution des doses de sédation

L'effet délétère d'une sédation prolongée par benzodiazépines étant prouvé, l'utilisation d'un protocole consistant en l'arrêt quotidien systématique de la sédation, minimisant ainsi l'exposition aux benzodiazépines, est justifiée. Plusieurs essais randomisés ont montré que l'utilisation d'un tel protocole s'accompagnait d'une réduction de l'exposition aux benzodiazépines, ainsi que d'une diminution de la durée de ventilation mécanique et de celle du séjour en réanimation et ce, sans compromettre le confort du patient [33].

Dans une étude conduite par Girard *et al.* en 2008, une intervention comparant la combinaison « arrêt de la sédation et épreuve de respiration spontanée (ERS) » à l'ERS seule ne s'accompagnait pas d'une réduction de la prévalence du *delirium* [34]. Cette observation complexifie les liens entre sédation et *delirium*. Nous avons montré que l'abolition du réflexe oculo-céphalogyre chez les patients sédatés était associée à un risque accru de *delirium* à l'arrêt de la sédation [35]. L'hypothèse serait que ce réflexe serait un marqueur de trop grande dépression de la substance réticulée activatrice ascendante, qui contrôle le réveil.

Mesures non médicamenteuses

Les traitements non pharmacologiques ont un rôle important dans la prévention et le traitement de la confusion. Ils comprennent l'ensemble des mesures visant à réassurer et réorienter le patient. Voici quelques exemples de mesures à mettre en œuvre : limiter le nombre de soignants en charge du patient, favoriser l'autonomie, éviter les contraintes physiques, améliorer la vue et l'audition, favoriser la normalisation du rythme veille-sommeil en luttant contre le bruit, la lumière et les interruptions de sommeil nocturnes, recourir à des techniques de massage et de relaxation.

Le bruit en réanimation perturbe le sommeil, l'utilisation de bouchons d'oreilles la nuit pourrait aboutir à un sommeil de meilleure qualité et à moins de confusion.

Dans une étude portant sur 852 patients âgés de plus de 65 ans admis à l'hôpital, une stratégie de prévention de la confusion a conduit à une réduction de 40 % de l'incidence de la confusion. Celle-ci consistait en la prévention de la déshydratation, de l'insomnie, les mobilisations précoces, la prise en charge des troubles neurosensoriels, la réorientation [36].

Plus récemment une stratégie combinant *spontaneous awakening trial* (SAT) et mobilisation précoce des patients ventilés en réanimation montre une réduction significative de la durée du *delirium* par comparaison à la stratégie SAT isolée (2 *vs* 4 jours en médiane, p = 0,02) [37].

Mesures thérapeutiques

Traitements étiologiques

Le traitement de la confusion reste d'abord celui de la cause avant toute autre mesure thérapeutique. En réanimation, la cause à rechercher en priorité, en dehors des conséquences de la pathologie responsable de l'admission, est une cause iatrogène.

Le contexte de survenue de la confusion est primordial pour orienter la recherche étiologique et donc les mesures thérapeutiques à entreprendre.

La survenue d'une confusion postopératoire est fréquente. L'âge, la chirurgie cardiaque, la gravité de l'intervention estimée par les pertes sanguines, et la douleur postopératoire constituent des facteurs de risque plus important que le type ou les modalités d'anesthésie [39]. Elle doit faire rechercher en particulier une infection du site opératoire.

Une carence vitaminique doit être recherchée et systématiquement substituée par voie intraveineuse chez les patients alcooliques dénutris et les femmes enceintes présentant des vomissements. En effet, ils sont particulièrement à risque de développer une encéphalopathie de Gayet Wernicke.

L'état de mal non convulsif est une cause classique de confusion ; il est parfois retrouvé chez des sujets âgés en sevrage des benzodiazépines et justifie la réalisation systématique d'un EEG devant une confusion.

La survenue d'une confusion en réanimation nécessite une prise en charge étiologique et thérapeutique active qui doit être systématique (fig. 267.1).

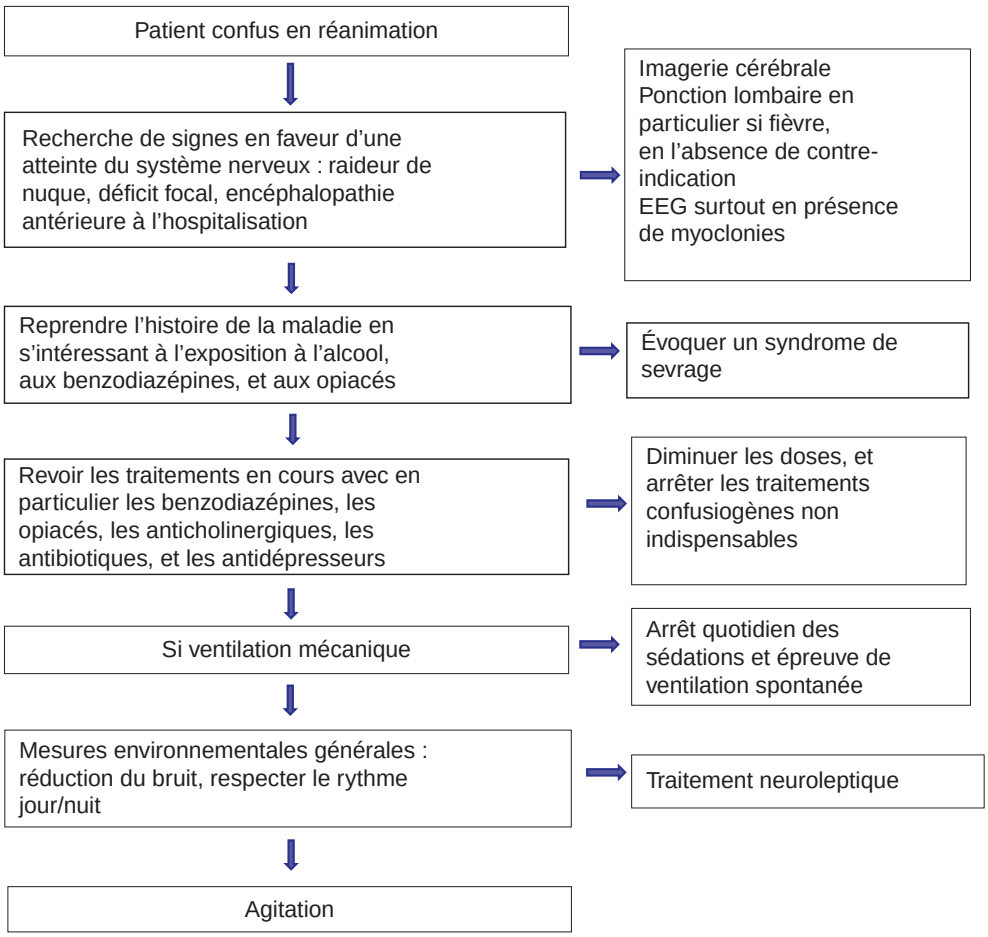


FIG. 267.1 **Proposition d'arbre décisionnel pour l'exploration et la prise en charge d'une confusion en réanimation.**

Traitements médicamenteux symptomatiques

Un traitement médicamenteux s'avère nécessaire lorsque les mesures non pharmacologiques sont insuffisantes afin de prévenir l'agitation des patients et toutes ses complications.

La Société américaine de réanimation (SCCM) a publié en 2013 des recommandations sur la prise en charge de l'agitation et de la confusion en réanimation. Elle suggère d'utiliser des stratégies de sédation sans benzodiazépine en préférant le propofol ou la DEX chez les patients ventilés. Il n'y a pas de données dans la littérature prouvant que l'halopéridol réduit la durée du *delirium* [40]. Les neuroleptiques atypiques pourraient réduire la durée du *delirium* en réanimation.

Elle suggère de ne pas utiliser de neuroleptique chez les patients à risque de torsade de pointe (allongement du QT, traitement concomitant pouvant allonger le QT, antécédent de torsade de pointe). Il n'y a pas d'intérêt à l'utilisation de la rivastigmine pour réduire la durée de la confusion. Enfin elle suggère d'utiliser chez les patients de réanimation ne présentant pas un syndrome de sevrage en alcool ou en benzodiazépine des perfusions continues de DEX plutôt que des benzodiazépines pour réduire la durée de la confusion [41].

Les sociétés de réanimation recommandent également l'utilisation d'un neuroleptique dans la prise en charge de l'agitation, en association avec un alpha-2 agoniste (clonidine) dans les orages neurovégétatifs et dans les syndromes de sevrage (conférence de consensus sédation et analgésie en réanimation, 2007).

Dans tous les cas, l'utilisation de neuroleptiques doit être réservée à la forme « agitée » du *delirium*. Les neuroleptiques doivent être utilisés à la dose minimale nécessaire et pour une durée la plus courte possible. Par ailleurs, leur prescription implique une surveillance étroite de l'apparition éventuelle d'effets secondaires (allongement du QT, dystonie aiguë, hypotension).

Plusieurs études suggèrent la bonne tolérance des neuroleptiques utilisés en réanimation à court terme, et leur possible efficacité ; cependant la survenue de complications tardives n'a jamais été évaluée chez le malade en réanimation [42].

La DEX est proposée en alternative à l'halopéridol dans la prise en charge du patient agité ; cette molécule pourrait permettre une réduction de la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation [43]. L'AMM n'a cependant pas encore été obtenue en France.

Conclusion

La confusion ou *delirium* est très fréquente en réanimation mais très souvent ignorée. L'utilisation systématique d'outils diagnostiques est nécessaire. Il est important d'en faire le diagnostic, car elle témoigne souvent d'une cause à traiter spécifiquement. La confusion en réanimation doit être prévenue par un ensemble de mesure ; elle expose en effet à de nombreuses complications, avec un risque de décès et de séquelles cognitives à long terme. Les approches non pharmacologiques physiques et occupationnelles doivent être mises en œuvre. L'approche médicamenteuse classique consistant en un traitement par neuroleptique doit être exclusivement réservée à la forme agitée du *delirium*. De nouvelles thérapeutiques sont actuellement à l'étude comme la dexmédétomidine.

Références

[1] Anonyme. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th edition Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

[2] Ely E.W., Shintani A., Truman B., et al. *Delirium* as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Jama.* 2004;291:1753–1762.

[3] Van Rompaey B., Schuurmans M.J., Shortridge-Baggett L.M., et al. A comparison of the CAM-ICU and the NEECHAM Confusion Scale in intensive care *delirium* assessment: an observational study in non-intubated patients. *Crit Care.* 2008;12(1):R16.

[4] Peterson J.F., Pun B.T., Dittus R.S., et al. *Delirium* and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(3):479–484.

[5] Robinson T.N., Raeburn C.D., Tran Z.V., et al. Motor subtypes of postoperative *delirium* in older adults. *Arch Surg.* 2011;146(3):295–300.

[6] Iacobone E., Bailly-Salin J., Polito A., et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med.* 2009;37:S331–S336.

[7] Pun B.T., Ely E.W. The importance of diagnosing and managing ICU *delirium*. *Chest.* 2007;132:624–636.

[8] Muzyk A.J., Fowler J.A., Norwood D.K., et al. Role of α2-agonists in the treatment of acute alcohol withdrawal. *Ann Pharmacother.* 2011;45(5):649–657.

[9] Ely E.W., Gautam S., Margolin R., et al. The impact of *delirium* in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med.* 2001;27:1892–1900.

[10] Bergeron N., Dubois M.J., Dumont M., et al. Intensive Care *Delirium* Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001;27:859–864.

[11] Gusmao-Flores D., Salluh J.I., Chalhub R.A., et al. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care *delirium* screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of *delirium*: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care.* 2012;16(4):R115.

[12] Hshieh T.T., Fong T.G., Marcantonio E.R., et al. Cholinergic deficiency hypothesis in *delirium*: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(7):764–772.

[13] Ebersoldt M., Sharshar T., Annane D. Sepsis-associated *delirium*. *Intensive Care Med.* 2007, Jun;33(6):941–950.

[14] Bleibel w, Ai-Osaimi A.M. Hepatic encephalopathy. *Saudi J Gastroenterol.* 2012 Sept-Oct;18(5):301–309.

[15] Ouimet S., Kavanagh B.P., Gottfried S.B., et al. Incidence, risk factors and consequences of ICU *delirium*. *Intensive Care Med.* 2007;33:66–73.

[16] Van den Boogaard M., Schoonhoven L., Evers A.W., et al. *Delirium* in critically ill patients : impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning. *Crit Care Med.* 2012 Jan;40(1):112–118.

[17] Girard T.D., Jackson J.C., Pandharipande P.P., et al. *Delirium* as a predictor of long-term cognitive impairmaent in survivors of critical illness. *Crit Care Med.* 2010 Jul;38(7):1513–1520.

[18] Pandharipande P.P., Girard T.D., Jackson J.C., et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1306–1316.
[19] Sukantarat K.T., Burgess P.W., williamson R.C., et al. Prolonged cognitive dysfunction in survivors of critical illness. *Anaesthesia.* 2005 Sep;60(9):847–853.
[20] Misak C. cognitive dysfunction after critical illness : measurement, rehabilitation, and disclosure. *Crit Care.* 2009;13(4):312.
[21] Hopkins R.O., Weaver L.K., Pope D., et al. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:50–56.
[22] Jackson J.C., Hart R.P., gordon S.M., et al. Six month neuropsychological outcome of medical intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2003 Apr;31(4):1226–1234.
[23] Hopkins Ramona O., Jackson James C. Long-term neurocognitive function after critical illness. PhD, PsyD *Chest.* 2006;130(3):869–878.
[24] Hopkins R.O., Weaver L.K., Collingridge D., et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:340–347.
[25] Roberts B.L., Rickard C.M., Rajbhandari D., et al. Factual memories of ICU : recall at two-years post discharge and comparison with *delirium* status during ICU admission – a multicentre cohort study. *J Clin Nurs.* 2007 Sep;16(9):1669–1677.
[26] Callahan C.M., Hendrie H.C., Tierney W.M. Documentation and evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients. *Ann Intern Med.* 1995;122:422–429.
[27] Hopkins R.O., Brett S. Chronic neurocognitive effects of critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2005 Aug;11(4):369–375.
[28] Rockwood K., Brown M., Merry H., et al. Societal costs of vascular cognitive impairment in older adults. *Stroke.* 2002;33:1605–1609.
[29] Pandharipande P., Shintani A., Peterson J., et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to *delirium* in intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 2006;104:21–26.
[30] Pandharipande P.P., Pun B.T., Herr D.L., et al. Effect of sedation with dexmedetomidine *vs* lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *Jama.* 2007;298:2644–2653.
[31] Riker R.R., Shehabi Y., Bokesch P.M., et al. Dexmedetomidine *vs* midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *Jama.* 2009;301:489–499.
[32] Pandharipande P.P., Sanders R.D., Girard T.D., et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care.* 2010;14:R38.
[33] Girard T.D., Kress J.P., Fuchs B.D., et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:126–134.
[34] Mehta S., Burry L., Cook D. SLEAP Investigators. Sedation interruption for mechanically ventilated patients-reply. *JAMA.* 2013;309(10):982–983.
[35] Sharshar T., Porcher R., Siami S., et al. Brainstem responses can predict death and *delirium* in sedated patients in intensive care unit. *Crit Care Med.* 2011 Aug;39(8):1960–1967.
[36] Inouye S.K., Bogardus Jr. S.T., Charpentier P.A., et al. A multicomponent intervention to prevent *delirium* in hospitalized older patients. *N Engl J Med.* 1999;340:669–676.
[37] Schweickert W.D., Pohlman M.C., Pohlman A.S., et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:1874–1882.
[38] Pohlman M.C., Schweickert W.D., Pohlman A.S., et al. Feasibility of physical and occupational therapy beginning from initiation of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2010;38(11):2089–2094.
[39] Bilotta F., Lauretta M.P., Borozdina A., et al. Postoperative *delirium*: risk factors, diagnosis and perioperative care. *Minerva Anestesiol.* 2013 Sep;79(9):1066–1076.
[40] Page V.J., Ely E.W., Gates S., et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of *delirium* and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013 Sep;1(7):515–523.
[41] Barr J., Fraser G.L., Puntillo K., et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and *delirium* in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013 Jan;41(1):263–306.
[42] Girard T.D., Pandharipande P.P., Carson S.S., et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit *delirium*: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 2010;38:428–437.

[43] Reade M.C., O'Sullivan K., Bates S., et al. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care.* 2009;13:R75.

CHAPITRE 268

Troubles du sommeil en réanimation

C. Andréjak; P.-A. Roger; A. Basille-Fantinato; V. Jounieaux

Généralités sur le sommeil

Le sommeil normal

Le sommeil est un besoin physiologique universel, assurant des fonctions d'adaptation et jouant un rôle déterminant dans la restauration des ressources du corps humain (conservation de l'énergie, homéothermie…) [1, 2]. Le sommeil est une perte de conscience de soi et de l'environnement, très rapidement réversible sous l'influence de diverses stimulations (ce qui le différencie du coma). Ce cycle est contrôlé au niveau du cerveau par de nombreuses structures qui sont associées à différents neurotransmetteurs et neuromodulateurs. Il existe trois états de vigilance : l'éveil, le sommeil lent et le sommeil paradoxal [3].

Le sommeil lent est composé de trois stades correspondant à des sommeils de profondeur croissante, du stade NREM1 (*non rapid eye movement* ou sommeil lent) au stade NREM3. L'endormissement se fait en stade NREM1. Ce stade ne persiste que quelques minutes pendant lesquelles l'électroencéphalogramme (EEG) se ralentit, le tonus musculaire diminue, les mouvements oculaires ainsi que les fréquences cardiaques et respiratoires ralentissent. Le stade NREM2 est caractérisé par la présence sur l'EEG de grapho-éléments spécifiques (les fuseaux et les complexes K) ainsi que par l'apparition graduelle d'une activité plus lente qu'en éveil (4-8 Hz). On regroupe les stades NREM1 et NREM2 sous le terme « sommeil lent léger ». Le stade NREM3 correspond au « sommeil lent profond ». Ce stade présente une augmentation de l'activité à ondes lentes (0,5 à 3,5 Hz) de haut voltage, c'est-à-dire un ralentissement et une synchronisation marquée de décharges neuronales corticales. Le sommeil paradoxal – stade (*rapid eye movement*-REM) – se caractérise par un EEG rapide, désynchronisé, proche de celui de l'éveil, associé à une atonie musculaire et à des mouvements oculaires rapides. L'alternance veille-sommeil est soumise à une régulation circadienne et homéostatique.

Conséquences de la privation de sommeil

Le rôle du sommeil n'est pas complètement élucidé. Néanmoins, on sait que le sommeil a une fonction restauratrice de l'organisme avec un impact sur la synthèse protéique, un rôle dans la synthèse de certaines hormones comme l'hormone de croissance (GH), un rôle dans la mémorisation et l'apprentissage de tâches nouvelles, et même dans la vie psychique (par les rêves).

La privation de sommeil va donc avoir des conséquences multiples et variées. Elle va empiéter sur la récupération du patient, et sur sa capacité de résister à l'infection. Il a été montré que la privation de sommeil avait un rôle immunodépresseur par diminution du TNFα [4] et un rôle pro-inflammatoire par augmentation des IL-6 [5]. La privation de sommeil entraîne des problèmes respiratoires prolongeant ainsi la durée de la ventilation [6], avec des altérations de la réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie [7].

La somnolence induite par la privation de sommeil aiguë totale, chronique, partielle, ou la fragmentation du sommeil a pour conséquence un tableau cognitif et psychologique relativement homogène et comporte une réduction de l'humeur, une altération de la prise de décision, et une diminution de la flexibilité mentale et de l'inhibition, une baisse de la vigilance, un ralentissement cognitif et des déficits dans le traitement des informations [8]. La privation de sommeil favorise la désorientation et les hallucinations chez le sujet sain [9] et l'apparition d'un syndrome délirant en réanimation [10]. La privation de sommeil a également une répercussion sur le système cardiovasculaire, modifiant la tension artérielle par l'augmentation des

catécholamines sanguines et urinaires, favorisant l'apparition d'arythmie, ou aggravant l'insuffisance cardiaque [11].

Sommeil en réanimation

Perception subjective

Le milieu réanimatoire n'est pas un lieu propice au sommeil ! Simimini *et al.* [12] avaient interrogé 76 patients après leur séjour en réanimation et 61 % se sont plaints de la privation subjective de sommeil. La qualité subjective du sommeil est également jugée plus mauvaise en milieu réanimatoire par rapport au sommeil habituel [13].

Perception objective = polysomnographie

Les études objectives du sommeil par analyse polysomnographique (EEG, électromyogramme [EMG] et électro-oculogramme [EOG]) en réanimation confirment l'impression subjective des patients. Le sommeil des patients en réanimation est pathologique tant en quantité qu'en qualité. Plusieurs équipes ont réalisé des études polysomnographiques en réanimation [14–18].

Aurell *et al.* ont trouvé une durée moyenne de sommeil quotidienne sur 24 heures de 4,6 ± 1,6 heures chez 9 patients en postopératoire [15], et Hilton *et al.*, de 5,5 ± 3,4 heures chez 10 patients intubés ventilés pour une insuffisance respiratoire aiguë [14].

Cooper *et al.* [17] ont étudié le sommeil de 20 patients intubés ventilés, Freedmann *et al.* [16], celui de 22 patients et Hardin *et al.* [18], en 2006, celui de 18 patients. Ces trois études ont été réalisées chez des patients hospitalisés en réanimation soit chirurgicale soit médicale, *via* un enregistrement polysomnographique de 24 ou de 48 heures. Elles ont mis en évidence une perte du rythme circadien avec une proportion importante de sommeil pendant la partie diurne, une altération importante de l'architecture du sommeil, avec une prédominance de sommeil lent léger NREM1 et une diminution voire une suppression du sommeil paradoxal – et une fragmentation importante du sommeil.

Classification du sommeil en réanimation

Les études objectives du sommeil en réanimation sont de réalisation difficile. Il faut réussir à couvrir l'ensemble du nycthémère, puisque le sommeil perd sa rythmicité circadienne. De nombreux problèmes techniques sont rencontrés (soins apportés aux patients, transport aux examens, toilettes, artefacts de sudation…). Une autre limitation majeure pour ce genre d'étude vient de l'hétérogénéité des patients en réanimation avec des degrés divers de niveaux de sédation et des lésions cérébrales. Enfin, il existe une difficulté pour analyser et quantifier le sommeil chez ces patients selon les règles classiques [19]. Les caractéristiques habituelles de l'EEG de sommeil en réanimation sont différentes des caractéristiques du sujet sain [20, 21]. L'équipe de Drouot propose une classification du sommeil spécifique au milieu réanimatoire avec le scorage de deux états qui seraient le « sommeil atypique », type sommeil lent léger sans complexe K ni fuseaux, et « l'éveil atypique », avec des réactions anormales à l'ouverture des yeux [21].

Les anomalies de la structure du sommeil observées lors des études objectives renforcent l'idée que la perturbation du sommeil en réanimation doit être un axe de travail prioritaire pour améliorer l'efficacité de la prise en charge thérapeutique.

Facteurs influençant le sommeil en réanimation

Perte du rythme circadien-rôle de la mélatonine

Le système circadien est un mécanisme d'horloge, indépendant du sommeil ou de l'éveil précédent, qui régule l'alternance de phases à haute ou basse pression de sommeil.

Le système homéostatique maintient un quota journalier de sommeil par une balance entre la durée et l'intensité du sommeil et de l'éveil. Le sommeil paradoxal et le sommeil lent ont probablement des mécanismes homéostatiques distincts. L'action de ce système est observée suite à une privation de sommeil, par une récupération proportionnelle. La récupération du sommeil lent est non seulement quantitative mais aussi qualitative.

L'alternance veille-sommeil est générée, entre autres, par le rythme circadien dont les marqueurs les plus robustes sont les variations de température et la variation du taux sérique de mélatonine. Le taux de mélatonine commence habituellement à augmenter au moment du coucher avec un pic vers 3 heures du

matin. Les études en réanimation montrent une perte du rythme circadien, avec en particulier une perte du rythme normal de sécrétion de mélatonine, avec des taux identiques la journée et la nuit, et globalement plus bas que les taux normaux [22]. Les études, pour l'instant, ne permettent pas de montrer l'efficacité d'un traitement par mélatonine chez nos patients [23, 24]. Néanmoins, les résultats sont encourageants, et il est nécessaire de tester différentes posologies et divers rythmes d'administration. Une étude prospective randomisée en double aveugle, avec utilisation de la polysomnographie, est en cours pour évaluer son éventuel intérêt à la dose de 3 mg, quatre soirs d'affilée à 21 heures [25].

Pathologies sous-jacentes

Diverses pathologies, qu'elles soient aiguës ou chroniques, ont un impact direct sur le sommeil. Par exemple, les patients en sepsis sévère n'ont pas de réel sommeil au niveau polysomnographique, avec une absence de sommeil paradoxal et des éléments caractéristiques du sommeil lent profond [16]. Plus la pathologie responsable de la décompensation est grave, plus le sommeil est perturbé [26] avec un rôle probable de la sécrétion des catécholamines [6, 27] et des médiateurs de l'inflammation [28, 29]. On retrouve également un rôle des pathologies chroniques, comme l'insuffisance cardiaque (40 % des patients ont un rythme de Cheyne-Stockes associé), l'insuffisance respiratoire chronique ou l'insuffisance rénale, mais aussi les pathologies psychiatriques ou neurologiques.

Environnement

Lumière

La lumière est le principal stimulus environnemental responsable de la synchronisation de l'horloge interne [30]. Il n'existe actuellement pas de recommandation concernant le degré d'exposition lumineuse ou d'intensité minimale suffisante pour une bonne synchronisation du rythme circadien [31, 32]. Peu d'études s'intéressent spécifiquement à l'exposition lumineuse des patients de réanimation. Les patients hospitalisés seraient trop exposés à des stimulations lumineuses, avec trop peu de différence entre nuit et jour, ce qui pourrait jouer sur une désynchronisation du rythme circadien et une altération de la qualité du sommeil. [33, 34]. La synchronisation simple de l'ouverture des stores le matin et leur fermeture en fin d'après midi est une mesure simple proposée pour maintenir un rythme circadien normal.

Bruit

Le bruit en réanimation est décrit comme une cause majeure de réveils intempestifs. Ces bruits sont responsables, pour la plupart de micro-éveils ou de modifications dans la profondeur du sommeil et bien souvent de réveils. Ils sont aussi responsables d'effets physiologiques cardiotensionnels. Ils altèrent donc le sommeil tant en quantité qu'en qualité et influent sur le système autonome. Le bruit intempestif est aussi décrit comme responsable d'une augmentation de la sécrétion gastrique, d'une augmentation de la sécrétion des glandes surrénales et de l'hypophyse, d'une diminution de la réponse immunitaire. L'OMS recommande un niveau sonore à l'hôpital n'excédant pas les 30 dB la nuit [35].

On estime que l'intensité du bruit en réanimation s'échelonne dans des valeurs de 50 à 75 dB. Des pics sonores sont principalement dus aux alarmes de monitorage continu, aux respirateurs artificiels, aux activités de soins et tours médicaux, aux équipes médicales et paramédicales (discussions, correspondances téléphoniques, bruits de pas et manutention) et enfin aux autres patients [36]. Selon les auteurs, ces bruits sont responsables de 11 à 30 % des éveils [13].

Plusieurs solutions ont été décrites pour diminuer le son, par l'ajout de panneaux d'isolation phonique, par la mise à disposition de bouchons d'oreilles et par l'ajout de diffuseur de bruits blancs, mais aussi par l'établissement de simples protocoles de réduction de bruit dans les services [37].

Rôle des traitements

Les médicaments peuvent interférer avec le sommeil en réanimation de multiples façons. Tout d'abord, l'arrêt brutal de certains traitements pris au long cours (en particulier, les anxiolytiques, sédatifs de type benzodiazépines ou antidépresseurs) peut modifier le sommeil [38]. Il faut également prendre en compte la possibilité d'interactions médicamenteuses et le fait que les fonctions rénale et hépatique peuvent être altérées et donc modifier l'élimination de certains médicaments. Bien entendu, c'est le plus souvent l'introduction de certains médicaments en réanimation qui sont pourvoyeurs d'altération du sommeil.

En dehors des « drogues sédatives », il ne faut pas oublier d'autres médications fréquemment utilisées et qui peuvent altérer le sommeil en quantité et en qualité. Par exemple, les bêtabloquants vont diminuer le temps total de sommeil, et en particulier le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal [39]. Les

antidépresseurs, qu'ils soient tricycliques ou antisérotoninergiques, vont diminuer la durée du sommeil paradoxal, et augmenter la durée du sommeil lent profond [40]. Enfin, parmi les principales classes interférant avec le sommeil (hormis sédatifs et analgésiques), on retrouve les anticonvulsivants et les antipsychotiques. Ainsi, par exemple, la carbamazépine augmente la durée du sommeil lent profond aux dépens du sommeil paradoxal [41–43].

Les drogues sédatives ont un impact direct sur le sommeil. Elles sont responsables d'un état qui ressemble au sommeil puisqu'elles diminuent la réponse aux stimuli et le tonus musculaire, et sont responsables d'une dépression respiratoire. Mais contrairement au sommeil, il n'y a pas de cycles circadiens, et le tracé EEG dépend de la profondeur du sommeil. Le débat n'est d'ailleurs toujours pas clos sur le fait que la sédation puisse avoir les mêmes propriétés de restauration que le sommeil. Néanmoins, clairement, l'architecture du sommeil apparaît modifiée. Par exemple, le propofol entraîne une diminution voire une abolition du sommeil paradoxal et du sommeil lent profond [44]. Les benzodiazépines et les morphiniques diminuent également la proportion de sommeil paradoxal et de sommeil lent profond, le stade II (sommeil lent léger) étant augmenté sous benzodiazépines [45, 46]. La drogue qui mime le mieux le sommeil est la dexmédétomidine. En effet, la régulation du passage de l'état de veille à celui de sommeil est dépendante d'un système complexe de neurotransmetteurs. Lors du sommeil naturel, il existe une inhibition de la sécrétion de la norépinéphrine au niveau du *locus cæruleus*, ce qui va favoriser le relargage des promoteurs favorisant le sommeil que sont le GABA et la galanine [47]. Les benzodiazépines et le propofol agissent directement au niveau du noyau préoptique ventrolatéral, favorisant le relargage de GABA et galanine, promoteurs du sommeil ; mais contrairement au sommeil naturel, il n'y a pas d'inhibition de la sécrétion de norépinéphrine, qui est donc présente en excès [48, 49]. La dexmédétomidine agit au niveau du *locus cæruleus* comme le sommeil naturel, favorisant le relargage des promoteurs du sommeil par inhibition de la sécrétion de noradrénaline [50]. Ce mode d'action proche du sommeil naturel pourrait peut-être expliquer un taux moindre de *delirium* et un pattern EEG proche du sommeil lent profond.

Ventilation

De nombreux travaux ont montré ou confirmé l'impact de la ventilation mécanique sur le sommeil [51]. La période du sevrage est une période critique. Compte tenu de la dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation mécanique contrôlée, les recommandations actuelles déconseillent son emploi au profit des modes assisté (ventilation assistée contrôlée, VAC) ou spontané (aide inspiratoire, AI), qui favorisent la reprise précoce d'une activité musculaire respiratoire [52].

L'aide inspiratoire peut induire des apnées centrales lorsque le niveau d'aide est trop élevé. Le mécanisme physiologique est une hypocapnie « relative » induite par un volume courant excessif avec survenue d'apnées centrales lorsque la $PaCO_2$ du patient passe en dessous du seuil apnéique. Ces apnées peuvent être responsables de désaturations significatives et de micro-éveils [53]. En milieu de réanimation, Parthasarathy et Tobin ont montré que la fragmentation du sommeil était significativement plus importante en aide inspiratoire qu'en VAC et que cette fragmentation était la conséquence d'apnées centrales induites par l'aide inspiratoire [54].

La VAC ne peut induire d'apnée centrale, compte tenu du réglage d'une fréquence respiratoire minimale. Par contre, la VAC comme l'aide inspiratoire peuvent se solder d'asynchronismes (plus particulièrement, efforts inspiratoires non récompensés) lorsque la ventilation mécanique est trop élevée [55]. La présence d'asynchronismes est un facteur indépendant de ventilation mécanique prolongée. Leur impact sur le sommeil n'a pas été démontré formellement même si des travaux laissent suggérer qu'ils puissent induire une fragmentation du sommeil [56].

L'impact du mode ventilatoire en période de sevrage concerne essentiellement les patients ayant un sevrage difficile et donc prolongé. Ces patients, essentiellement ceux souffrant de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), accusent une consommation excessive d'oxygène par leurs muscles respiratoires durant la phase de sevrage [57]. Le sevrage, et donc la reprise d'une activité musculaire respiratoire spontanée, est responsable chez ces patients d'un « vol en oxygène » qui peut retentir sur les autres organes [58], voire générer un stress compromettant un sommeil réparateur.

Deux études ont étudié l'impact sur le sommeil de la mise au repos des muscles respiratoires par la ventilation contrôlée, par comparaison avec le maintien d'une ventilation spontanée avec faible niveau d'aide inspiratoire (6 cmH_2O). La première étude [59], menée chez 20 patients (dont 12 BPCO), utilisait la VAC (mode volumétrique) pour mettre au repos les muscles respiratoires. Par comparaison, avec la ventilation spontanée, la VAC se soldait en première partie de nuit d'une diminution de l'éveil et d'une augmentation du sommeil lent léger et en deuxième partie de nuit d'une augmentation du sommeil lent profond ($p < 0,05$). La seconde étude [60], menée chez 26 patients BPCO, utilisait la ventilation en pression contrôlée (VPC) pour mettre au repos les muscles respiratoires. Par comparaison avec la ventilation

spontanée, la VPC se solde d'une diminution de l'éveil, d'une augmentation du stade II de sommeil lent léger, d'une augmentation du sommeil lent profond ainsi que du sommeil paradoxal ($p < 0,01$) (fig. 268.1).

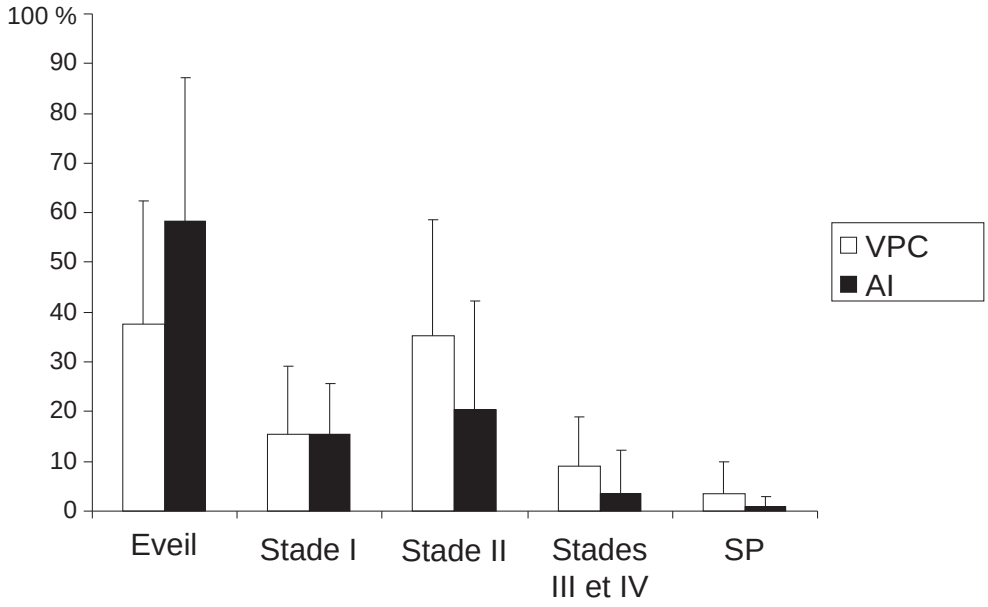


FIG. 268.1 Comparaisons des différents stades de sommeil (exprimés en pourcentage du temps d'enregistrement durant la nuit) entre la ventilation en pression contrôlée (VPC) et la ventilation spontanée (AI) avec faible niveau d'aide inspiratoire (6 cmH_2O).

$*p < 0,01$

D'après la référence : Andréjak C. *et al.* [60].

Au total, ces deux études ont montré que la reventilation nocturne (par la mise au repos des muscles respiratoires) améliore significativement la quantité et la qualité de sommeil. Des études sont en cours pour évaluer l'impact de cette amélioration du sommeil en ventilation contrôlée sur la durée du sevrage.

Des études similaires ont été faites chez le patient trachéotomisé [61], avec des résultats proches.

Conclusion

Le sommeil des patients en réanimation est très altéré en quantité, en qualité, avec une perte du rythme circadien. Ce sommeil dépend de facteurs sur lesquels on ne peut intervenir comme la gravité de l'état, ou les pathologies sous-jacentes ou associées. Mais, nous pouvons agir sur différents facteurs, notamment, le bruit, la lumière, les médicaments ou le mode de ventilation. Ainsi, nous pouvons améliorer le sommeil de nos patients *via* une limitation du bruit (conversations des équipes soignantes, bouchons d'oreilles), de la lumière la nuit. Il est nécessaire d'être vigilant vis-à-vis des médicaments prescrits et en particulier quant au choix des sédatifs utilisés. Le mode ventilatoire semble avoir un impact important. Des publications suggèrent l'intérêt d'une reventilation nocturne. Enfin, l'avenir sera peut-être dans l'utilisation de la mélatonine pour essayer de rétablir le rythme circadien.

Références

[1] Richardson A., Crow W., Coghill E., et al. A comparison of sleep assessment tools by nurses in critical care. *Clinical Nursing.* 2007;16(9):1660–1668.

[2] Straham E.H.E., Brown R.J. A qualitative study of the experiences of patients following transfer from intensive care. *Intensive and Critical Care Nursing.* 2004;21(3):160–171.

[3] Rechtschaffen A., Kales A. *A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects.* Los Angeles: BIS/BRI, University of California; 1968.

[4] Irwin M., McClintickJ Costlow C., Fortner M., et al. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *FASEB J.* 1996;10(5):643–653.

[5] Vgontzas J., Zoumakis E., Bixier E.O., et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *Clin Endoc Metab.* 2004;89(5):2119–2126.
[6] Parthasarathy S., Tobin M.J. 2004. Sleep in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2004;30(2):197–206.
[7] Spengler C.M., Gozal D., Shea S.A. Chemoreceptive mechanisms elucidated by studies of congenital central hypoventilation syndrome. *Respir Physiol.* 2001;129(1-2):247–255.
[8] Dinges D.F., Pack F., Williams K., et al. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep.* 1997 Apr;20(4):267–277 1997.
[9] Horne J.A. A review of the biological effects of total sleep deprivation in man. *Biol Psychol.* 1978;7(1-2):55–102.
[10] Weinhouse G.L., Scwab R.J., Watson P.L., et al. Bench-to-bedside review: delirium in ICU patients — importance of sleep deprivation. *Crit Care.* 2009;13(6):234.
[11] Sin D.D., Logan A.G., Fitzgerald F.S., et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation.* 2000;102(1):61–66.
[12] Simimini B. Patients' perceptions of intensive care. *Lancet.* 1999;354(9178):571–572.
[13] Freedman N.S., Kotzer N., Scwab R.J. Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4):1155–1162.
[14] Hilton B.A. Quantity and quality of patients' sleep and sleep-disturbing factors in a respiratory intensive care unit. *J Adv Nurs.* 1976;1(6):453–468.
[15] Aurell J., Elmqvist D. Sleep in the surgical intensive care unit: continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. *Br Med J.* 1985;290(6474):1029–1032.
[16] Freedman N.S., Gazendam J., Levan L., et al. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(2):451–457.
[17] Cooper A.B., Thornley K.S., Young G.B., et al. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest.* 2000;117(3):809–818.
[18] Hardin K.A., Seyal M., Stewart T., et al. Sleep in critically ill chemically paralyzed patients requiring mechanical ventilation. *Chest.* 2006;29(6):1468–1477.
[19] Watson P.L. Measuring sleep in critically ill patients: Beware the pitfalls. *Crit Care.* 2007;11:159.
[20] Ambrogio C., Koebnick J., Quan S.F., et al. Assessment of sleep in ventilator-supported critically ill patients. *Sleep.* 2008;31:1559–1568.
[21] Drouot X., Roche-Campo F., Thille A.W., et al. A new classification for sleep analysis in critically ill patients. *Sleep Med.* 2012;13:7–14.
[22] Olofsson K, Alling C, Lundberg D, Malamros C. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients. Acta Anaesthesiol Scand 20104 ;48 :679-84
[23] Bourne R.S., Mills G.H., Minelli C. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. *Crit Care.* 2008;12(2):R52.
[24] Bellapart J., Boots R. Potential use of melatonin in sleep and delirium in the critically ill. *Br J Anaesth.* 2012 Apr;108(4):572–580.
[25] Huang H., Jiang L., Shen L., et al. Impact of oral melatonin on critically ill adult patients with ICU sleep deprivation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014 Aug 18;15:327.
[26] Dohno S., Paskewitz D.A., Lynch J.J., et al. Some aspects of sleep disturbance in coronary patients. *Percept Mot Skills.* 1979;48:199–205.
[27] Pandharipande P., Ely E.W. Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill. *Crit Care Clin.* 2006;2:313–327.
[28] Friese R.S. Good night, sleep tight: the time is ripe for critical care providers to wake up and focus on sleep. *Crit Care.* 2008;12(3):146.
[29] Reishtein J.L. Sleep in mechanically ventilated patients. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2005;17(3):251–255.
[30] Lack L.C., Wright H.R. Treating chronobiological components of chronic insomnia. *Sleep Med.* 2007;8(6):637–644.
[31] Boivin D.B., Duffy J.F., Kronauer R.E., et al. Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light. *Nature.* 1996;379(6565):540–542.
[32] Middleton B., Stone B.M., Arendt J. Human circadian phase in 12:12 h, 200: < 8 lux and 1000: < 8 lux light-dark cycles, without scheduled sleep or activity. *Neurosci Lett.* 2002;329(1):41–44.

[33] Bernhofer E.I., Higgins P.A., Daly B.J., et al. Hospital lighting and its association with sleep, mood and pain in medical inpatients. *J Adv Nurs.* 2014;70(5):1164–1173.
[34] Friese R.S. Sleep and recovery from critical illness and injury: a review of theory, current practice, and future directions. *Crit Care Med.* 2008;36(3):697–705.
[35] Berglund B., Lindvall T., Schwela D.H. *Guidelines for Community Noise.* Geneva: World Health Organization; 1999.
[36] Al-Samsam R.H., Cullen P. Sleep and adverse environmental factors in sedated mechanically ventilated pediatric intensive care patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(5):562–567.
[37] Hu R., Jiang X., Zeng Y., et al. Effects of earplugs and eye masks on nocturnal sleep, melatonin and cortisol in a simulated intensive care unit environment. *Crit Care.* 2010;14(2):R66.
[38] Haddad P.M. Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf.* 2001;24(3):183e97.
[39] Van Den Heuvel C.J., Reid K.J., Dawson D. Effect of atenolol on nocturnal sleep and temperature in young men: reversal by pharmacological doses. *Physiol Behav.* 1997;61(6):795e802.
[40] Wilson S., Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs.* 2005;65(7):927e47.
[41] Bourne R.S., Mills G.H. Sleep disruption in critically ill patients pharmacological considerations. *Anaesthesia.* 2004;59(4):374e84.
[42] Legros B., Bazil C.W. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Med.* 2003;4(1):51e5.
[43] Placidi F., Scalise A., Marciani M.G., et al. Effect of antiepileptic drugs on sleep. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(Suppl. 2):S115e9.
[44] Kondili E., Alesxopoulou C., Xirouchaki N., et al. Effects of propofol on sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: a physiological study. *Intensive Care Med.* 2012;38:1640–1646.
[45] Achermann P., Borbely A.A. Dynamics of EEG slowwave activity during physiological sleep and after administration of benzodiazepine hypnotics. *Hum Neurobiol.* 1987;6(3):203e10.
[46] Cronin A.J., Keifer J.C., Davies M.F., et al. Postoperative sleep disturbance: influences of opioids and pain in humans. *Sleep.* 2001;24(1):39e44.
[47] Saper C.B., Scammell T.E., Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 2005;437:1257–1263.
[48] Watson P.L., Shintani A.K., Tyson R., et al. Presence of electroencephalogram burst suppression in sedated, critically ill patients is associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2008;36:3171–3177.
[49] Andresen J., King M.S., Davidson M.A., et al. Deeper sedation during coma as measured by bispectral index monitoring is associated with delirium upon emergence from coma. *Intensive Care Med.* 2010 Ref Type: Abstract.
[50] Nelson L.E., Lu J., Guo T., et al. The **a**2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology.* 2003;98:428–436.
[51] Levine S., Nguyen T., Taylor N., et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med.* 2008;358(13):1327–1335.
[52] Boles J.M., Bion J., Connors A., et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 2007;29:1033–1056.
[53] Parreira V.F., Delguste P., Jounieaux V., et al. Glottic aperture and effective minute ventilation during nasal two-level positive pressure ventilation in spontaneous mode. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(6 Pt 1):1857–1863.
[54] Parthasarathy S., Tobin M.J. Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1423–1429.
[55] Thille A.W., Rodriguez P., Cabello B., et al. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2006;32(10):1515–1522.
[56] Gleeson K., Zwillich C.W., White D.P. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(2):295–300.
[57] Jounieaux V., Mayeux I. Oxygen cost of breathing in patients with emphysema or chronic bronchitis in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(6 Pt 1):2181–2184.
[58] Jounieaux V., Demey I., Levi-Valensi P. Kidney function and chronic respiratory insufficiency: relation to the ventilatory method. A physiopathological hypothesis apropos of a case]. *Rev Mal Respir.* 1992;9(2):205–207.
[59] Toublanc B., Rose D., Glérant J.C., et al. Assist-control ventilation vs. low levels of pressure support ventilation on sleep quality in intubated ICU patients. *Intensive Care Med.* 2007;33(7):1148–1154.

[60] Andréjak C., Monconduit J., Rose D., et al. Does using pressure-controlled ventilation to rest respiratory muscles improve sleep in ICU patients? *Respir Med.* 2013;107(4):534–541.
[61] Roche-Campo F., Thille A.W., Drouot X., et al. Comparison of sleep quality with mechanical versus spontaneous ventilation during weaning of critically ill trachreostomized patients. *Crit Care Med.* 2013;41:1637–1644.

CHAPITRE 269

Prise en charge d'un suicidant en réanimation

C. Pichené; R. Schwan

Contexte

On dénombre près de 200 000 tentatives de suicide par an en France et 10 500 décès par suicide (2011). Il s'agit toutefois d'un chiffre probablement sous-estimé dans la mesure où l'on sait qu'un certain nombre de suicidants n'ont aucun contact avec une structure de soins, quelle qu'elle soit.

Le risque de décès par suicide après une tentative de suicide est trente à quarante fois plus élevé que dans la population générale, ce qui en fait de loin le plus important facteur de risque. 20 à 30 % des patients récidivent dans l'année qui suit et 2 à 3 % décéderont par suicide (8 à 10 % vie entière). Outre cette mortalité élevée, la morbidité psychiatrique ultérieure est importante. Une tentative de suicide est toujours l'expression d'une grande souffrance psychique et doit faire l'objet d'une évaluation psychiatrique systématique.

Le patient suicidant dans un service de réanimation

Une évaluation psychiatrique est indispensable même si le patient banalise l'intentionnalité de son geste. Certains patients demandent à sortir rapidement de l'hôpital. Il faut être dans ce cas particulièrement prudent surtout si les conditions de vie qui ont conduit au geste suicidaire n'ont pas été modifiées. En effet, l'hospitalisation en réanimation, l'effet cathartique du passage à l'acte, la mobilisation de l'entourage peuvent induire une amélioration clinique qui peut être de courte durée après le retour à domicile. La famille et l'entourage doivent être aussi souvent que possible informés et engagés dans la suite du traitement.

Le choix du moment opportun de cette consultation est difficile à déterminer. Certes, le moment du réveil est privilégié ; toutefois, un entretien psychiatrique nécessite un minimum de restauration des facultés cognitives et la notion de « réveil » n'est pas nécessairement la même pour un réanimateur et pour un psychiatre. La plupart des suicidants ont pris des psychotropes, souvent des benzodiazépines, et l'expérience montre qu'un entretien réalisé trop tôt n'est pratiquement pas mémorisé. En outre, les benzodiazépines masquent l'angoisse et même souvent les affects dépressifs et conduisent à sous-évaluer la gravité psychique.

Autant que possible, cette consultation doit avoir lieu dans un bureau ou une pièce calme, en respectant la confidentialité.

L'environnement d'un service de réanimation n'offre pas toujours la surveillance adaptée à un risque suicidaire et certaines précautions doivent être prises (encadré 269.1) [1].

Encadré 269.1

Surveillance d'un patient suicidant dans un service de réanimation.

- Retirer les objets dangereux et choisir un lit facile à surveiller pour les infirmières, si possible avec une fenêtre à ouverture limitée et en contrôlant les accès à la salle de bains. Ne pas laisser le patient seul sans surveillance.

- Les patients présentant un délire, un obscurcissement de la conscience ou une agitation doivent bénéficier d'une sédation, éventuellement d'une contention physique momentanée. De la même façon, une sédation est nécessaire avant tout transport chez ces patients pour prévenir un état d'agitation ou un passage à l'acte impulsif.
- Quel que soit le traitement de sortie, il conviendra d'éviter une prescription potentiellement dangereuse, soit en associant la famille à la gestion des médicaments, soit en effectuant une.prescription à délivrance restreinte.

La consultation psychiatrique

Modalités

La consultation psychiatrique revêt deux dimensions simultanées : il s'agit à la fois de recueillir le maximum d'informations pour évaluer le diagnostic, le risque de récidive et la conduite à tenir, mais aussi de créer un lien de confiance. Les conditions de l'examen dans un service de réanimation rendent cette pratique très complexe.

Il faut ainsi recueillir les caractéristiques de l'acte suicidaire (méthode, circonstances, intentionnalité), les antécédents en particulier suicidaires, les facteurs prédisposants et précipitants, l'existence d'un support social, le fonctionnement de la personnalité (mécanismes de défense *vs* ceux d'adaptation).

L'entretien se centre sur la crise actuelle, mais il doit également prendre en compte les éléments (sentiments conflictuels, fausses croyances, pensées automatiques, etc.) qui représentent autant d'obstacles au fait d'entrevoir d'autres réponses possibles. En effet, l'objectif n'est pas simplement de faire changer d'avis le patient, mais plutôt de l'accompagner dans un processus d'élaboration dans lequel la pensée remplace le passage à l'acte, de lui permettre de prendre un certain recul par rapport à ses émotions actuelles, de les relativiser.

Le style relationnel doit être calme, neutre et empathique. Le sujet des idées suicidaires doit être abordé avec tact, mais sans aucune ambiguïté en évoquant successivement les idées de suicide, leur prégnance, la persistance d'un scénario suicidaire. L'ambivalence fait partie des conduites suicidaires et le désir de mourir coexiste souvent avec celui d'être aidé. Il est d'ailleurs fréquent que les suicidants préviennent leur entourage immédiatement après le geste ; le désir d'influencer ses proches, qui n'est pas toujours parfaitement conscient, est souvent présent et traduit les difficultés d'adaptation et la souffrance des patients. Se suicider, c'est d'abord ne plus supporter une situation de vie qui paraît sans solution, mais c'est aussi, en même temps, exprimer le désir de vivre autrement. Paradoxalement, dans le geste suicidaire, désir de mort et désir de vie restent indissociables.

Diagnostiquer une pathologie psychiatrique

Il existe une pathologie psychiatrique associée à la tentative de suicide dans 50 à 60 % des cas, avec des variations notables selon l'âge, en tout premier lieu les troubles de l'humeur (état dépressif majeur, troubles bipolaires (encadré 269.2)) mais également les troubles de la personnalité en particulier les états limites, la dépendance à l'alcool, les troubles anxieux notamment post-traumatiques, les psychoses.

Encadré 269.2

Critères diagnostiques d'un état dépressif.

État dépressif majeur : au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir :

- humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours ;
- diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités ;
- perte ou gain de poids significatif ;
- insomnie ou hypersomnie ;
- agitation ou ralentissement psychomoteur ;
- fatigue ;

- sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ;
- diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ;
- pensées de mort récurrentes.

Dans les autres cas, les tentatives de suicide viennent répondre à l'intrication de difficultés réelles et d'une fragilité de la personnalité sans dimension réellement pathologique (manque de tolérance à la frustration, dépendance affective…). L'élément déclenchant est le plus souvent de l'ordre du manque (rupture sentimentale, perte, deuil réel ou symbolique, maladie, atteinte de l'image de soi, occasion de dévalorisation ou d'infériorité, échec). Bien entendu, la probabilité d'un geste suicidaire sera alors d'autant plus importante s'il s'agit d'un sujet psychologiquement vulnérable.

Évaluer le risque de récidive suicidaire

La persistance d'un désir de mort, l'intensité des idées suicidaires, l'envahissement de toute la sphère psychique, l'existence d'un profond sentiment de désespoir constituent des éléments qui font craindre une récidive à court terme.

Parmi les facteurs de risque, aucun élément n'a de réelles valeurs prédictives. Néanmoins, on peut dégager des facteurs associés à un risque suicidaire accru (encadré 269.3) et des facteurs de protection (encadré 269.4).

Encadré 269.3

Principaux facteurs de risque de récidive.

- Existence d'une pathologie psychiatrique (épisode dépressif majeur d'intensité sévère, trouble psychotique, trouble grave de la personnalité)
- Intentionnalité et conditions de réalisation de la tentative de suicide
- Antécédents suicidaires
- Mauvaise intégration sociofamiliale
- Existence d'un alcoolisme

Encadré 269.4

Principaux facteurs de protection.

- Convictions personnelles religieuses ou autres
- Soutien social et familial
- Le fait d'avoir des enfants
- L'absence de pathologie psychiatrique
- Capacités d'adaptation et flexibilité mentale.

Les échelles d'idéation suicidaire ne remplacent pas un entretien psychiatrique et n'ont pu montrer une totale prédictibilité en raison de nombreux faux positifs et du nombre de facteurs pris en compte qui vont se modifier dans le temps ou/et interagissent. Néanmoins en l'absence d'entretien psychiatrique, elles gardent un certain intérêt. L'échelle de Beck est la plus utilisée.

Poser l'indication d'une hospitalisation dans un service de psychiatrie

Environ 15 à 20 % des patients sont hospitalisés ultérieurement dans un service de psychiatrie (encadré 269.5). Il n'a pas été montré qu'en elle-même l'hospitalisation psychiatrique ait un effet préventif d'une récidive. Par ailleurs, elle n'est pas dépourvue d'effets négatifs. Elle favorise la régression et peut compromettre une alliance thérapeutique surtout si elle s'effectue sous contrainte [1]. C'est pourquoi l'existence d'un support familial et social ainsi que l'accès à des soins ambulatoires sont des critères de la décision aussi importants que l'existence d'une pathologie psychiatrique (encadrés 269.6 et 269.7).

Encadré 269.5

Éléments en faveur d'une hospitalisation psychiatrique [2, 3].

- Patient psychotique
- Gravité du geste, préméditation
- Précautions prises pour ne pas être découvert
- Persistance d'une intentionnalité suicidaire
- Absence de critique par rapport au geste suicidaire
- Homme, plus de 45 ans, pathologie psychiatrique de début récent avec idées suicidaires
- Absence d'entourage familial, de support social
- Agitation, comportements impulsifs, altération du jugement, opposition massive aux soins
- Altérations cognitives liées à des troubles métaboliques, toxiques ou infectieux

Encadré 269.6

Éléments conduisant à discuter une hospitalisation psychiatrique ultérieure [2, 3].

- Pathologie psychiatrique sévère, épisode psychotique
- ATCD de tentatives de suicide (particulièrement avec des conséquences somatiques)
- Pathologie somatique préexistante (neurologique, néoplasique, infectieuse…)
- Jugement altéré ou impossibilité d'adhérer à un traitement ambulatoire
- Nécessité d'une surveillance constante
- Peu de soutien social/familial ou perturbé
- Absence d'une relation thérapeutique de qualité ambulatoire

Encadré 269.7

Éléments en faveur d'une absence d'indication [2, 3].

- Aspect très réactionnel du passage à l'acte (particulièrement si modifications du contexte durant l'hospitalisation)
- Faible degré d'intentionnalité, de létalité et de préparation
- Bon entourage familial et social
- Acceptant et comprenant le sens d'un suivi ambulatoire

Une hospitalisation de quelques jours dans un centre d'accueil et de crise ou d'urgences psychiatriques, lorsqu'il existe, permet souvent d'éviter un transfert vers un service de psychiatrie et de mettre en place un contrat de soins dans de bonnes conditions.

Prise en charge psychothérapique ambulatoire

L'adhésion aux soins ambulatoires est généralement faible (20 à 50 %) et tout doit être mis en œuvre pour la renforcer.

Il est important de rencontrer l'entourage du suicidant, tout particulièrement chez les adolescents pour lesquels un entretien avec les parents devrait être systématique. Plus la famille est partie prenante, plus grandes sont les chances de réussite de la prise en charge ultérieure.

Après la sortie de l'hôpital, d'autres consultations sont en effet souvent nécessaires, si possible avec le même praticien. Le nombre, la fréquence de ces consultations et leurs modalités thérapeutiques sont cependant encore relativement mal codifiés, car les conduites suicidaires recouvrent des aspects psychopathologiques variés et sont multifactorielles. Il n'existe donc pas de modalités de prise en charge

unique. Elles seront liées à l'éventualité d'une pathologie psychiatrique ainsi qu'aux souhaits et aux besoins du patient. Dans tous les cas, le délai de rendez-vous de consultation après la sortie doit être court.

Les patients et leur entourage doivent quitter l'hôpital avec les coordonnées d'un centre de crise ou d'un service de psychiatrie qu'ils doivent pouvoir contacter à tout moment en cas de nouvelle crise suicidaire.

Les dispositifs de veille

Complémentaires des différentes interventions thérapeutiques, des dispositifs de veille se sont développés depuis une dizaine d'années et ont montré une efficacité en termes de récidive et de décès par suicide. Les soignants, urgentistes ou psychiatres, prennent des nouvelles, de façon personnalisée, de leurs patients par courrier, téléphone, courriel ou SMS, montrant ainsi leur souci du devenir des patients et les assurant de leur disponibilité en cas de nouvelle crise suicidaire. Ces dispositifs sont aisément généralisables et ont l'avantage de s'adresser à tous les suicidants, même à ceux qui adhérent peu aux soins, et ce pour un coût réduit.

Références

[1] Wasserman D., Rihmer Z., Rujescu D., et al. The European Psychiatric Association guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry.* 2012;27:129–141.

[2] Bertolote J.M., Mello-Santos C., Botega N.J. Detecting suicide risk in psychiatric emergency services. *Rev Bras Psichiatr.* 2010;32: S87-95se.

[3] American Psychiatric Association. *Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors.* Nov 2003. Avaible on the website www.psych.org.

CHAPITRE 270

Abord du toxicomane en réanimation

P. Nuss

Introduction

Une des caractéristiques du sujet toxicomane est de susciter chez le soignant un cortège de représentations mentales à forte composante émotionnelle. Dans le contexte de la réanimation, le toxicomane est en effet habituellement un sujet jeune qui non seulement semble délibérément mettre sa vie en danger par la prise de substances pharmacologiquement puissantes, mais aussi en revendiquer l'usage et, souvent, l'expertise. Pour un réanimateur dont l'exercice est de prendre en charge des personnes prises au dépourvu par la maladie ou l'accident et de manipuler des médications puissantes dans un projet structuré de soins, le patient toxicomane peut incarner l'archétype de l'intrus et de l'usurpateur. Intrus, car il revendique comme un acte délibéré de s'exposer à des situations qui le conduisent à aller en réanimation ; usurpateur, car il manipule – sans autre expertise que son expérience personnelle et ses croyances – des molécules à forte action physiologique. Il semble en outre indifférent aux conséquences à terme de telles pratiques. Ce faisant, il incarne une sorte d'anti-modèle du patient légitime en réanimation. Là où le hasard ou la maladie conduisent la plupart des patients en réanimation, le toxicomane semble en être l'unique instigateur. Là où l'apprentissage et la rigueur scientifique, la précaution et le projet guident le réanimateur dans ses choix pharmacologiques, l'impéritie et l'absence d'anticipation semblent habiter le toxicomane. Souvent récidiviste, le toxicomane paraît aussi manifester une incapacité d'apprentissage.

Le soignant, mis à mal par ce comportement, développe ainsi – presque malgré lui – une représentation assez contrastée et négative du toxicomane et de la toxicomanie. Le patient est compris comme victime de forces obscures, celles issues d'un passé traumatique personnel à jamais inaccessible qui dépassent le champ intrinsèque non seulement de la réanimation mais aussi plus généralement de la médecine. Par ailleurs, les propos et le comportement du patient faits d'hostilité, de falsification ou de fausse contrition ont tôt fait de convaincre les soignants que toute tentative de rencontre et de soin est vouée par avance à l'échec, que toute confiance est à jamais impossible. L'incompréhension du comportement du patient ou l'impression qu'il est inaccessible conduisent parfois le réanimateur au découragement, au désintérêt ou à la colère.

En contraste et paradoxe avec ce tableau monolithique, il s'avère que la toxicomanie est une pathologie dont la clinique est éminemment variable d'un individu à l'autre, utilisant des substances toujours nouvelles, vis-à-vis de laquelle la société ne cesse de changer de regard. La réalité clinique quotidienne contrecarre ainsi l'impression d'immuabilité que peut avoir initialement donnée l'observation des toxicomanes et de la toxicomanie. Ainsi, le réanimateur, en observateur attentif de l'évolution des conditions médicales et sociales, a-t-il perçu la diversité comportementale et psychologique des patients toxicomanes qu'il rencontre. En effet, le profil sociodémographique des toxicomanes s'est profondément modifié ces dernières années (sujets admis de plus en plus jeunes, comorbidité additive plus fréquente chez les patients plus âgés admis pour d'autres motifs que la toxicomanie, davantage de jeunes femmes). Les drogues utilisées se sont diversifiées avec, dans certains cas, des mécanismes d'action dans le système nerveux central très différents de ceux habituels. Enfin, les comorbidités somatiques de ces patients sont graves (VIH, hépatites notamment) ; mais ceux-ci, en dépit de leur marginalité apparente, bénéficient aujourd'hui, en majorité, de nouveaux traitements. Par ailleurs, le champ de la toxicomanie s'est beaucoup élargi dans la sphère sociale. Médecin, mais aussi citoyen, le réanimateur se trouve ainsi sous l'influence de la vulgarisation de la conception de l'existence d'une toxicomanie sans drogue (au jeu, au travail, au sexe), mais aussi de la promotion des sevrages partiels, de la substitution. L'usage des drogues festives est banalisé chez les jeunes auprès desquels il est considéré non seulement comme banal mais nécessaire. Il a entendu parler aussi de

cas de toxicomanie chez les soignants, notamment chez les réanimateurs, de la légalisation du cannabis dans certains États et, en général, d'une société de consommation dans laquelle le risque de dépendance est fort, quasi inéluctable.

Face à cette complexité, quelques repères simples peuvent être utiles pour mieux prendre en charge ces patients en gardant à l'esprit le fait qu'il convient toujours de travailler en réseau avec d'autres soignants. Les psychiatres, et/ou spécialistes en addictologie, sollicités prendront contact avec les structures locales *ad hoc* pour gérer les différentes problématiques (addictives, sociales et psychiatriques) s'exprimant chez ces patients.

Épidémiologie clinique

Le suivi et le signalement des effets dangereux des drogues illicites, à savoir essentiellement les décès et les intoxications aiguës, sont peu codifiés rendant difficile l'obtention de données fiables en Europe, et en France [1]. Il n'existe en effet pas de système de transmission des données normalisé au niveau de l'UE. Les données nord-américaines semblent plus robustes [2].

Les valeurs les mieux établies sont celles des décès associés aux surdoses bien qu'il ne soit pas toujours facile lors des autopsies psychiques de distinguer les décès par surdose de ceux par suicide. Le récent rapport (2014) de l'Office européen des drogues et de la toxicomanie (OEDT, www.ofdt.fr) indique un nombre de décès par surdose de produits stupéfiants en relative diminution en 2011 après plusieurs années de hausse. Toutefois, le changement de la nomenclature utilisée pour indiquer les causes de décès sur les certificats de décès intervenu en 2000 doit faire relativiser cette donnée. La baisse de la consommation d'héroïne peut aussi expliquer la diminution des décès par surdose chez ces patients. En accord avec le vieillissement de la population des usagers de drogues, on observe parmi les décès par surdose une part non négligeable de personnes de plus de 50 ans (*in* ansm.sante.fr/content/…/4/…/CR_CEIP_CT022014013_13-02-2014.pdf). Parmi les décès par surdose, on compte un peu plus d'une femme pour quatre hommes.

On observe aussi des rapports anecdotiques de séries de décès par surdose chez un groupe ponctuel d'usagers de substances. Ils sont relatifs à la puissance soudain plus importante des produits (moins coupés d'adjuvants neutres) ou au contraire en raison d'ajouts d'autres substances dangereuses (par exemple le fentanyl).

Approche psychologique du patient toxicomane

La psychopathologie des usagers de drogue vus en réanimation est très vaste car elle couvre un spectre allant de l'usage exceptionnel chez un sujet indemne de toute psychopathologie à la polyconsommation chronique chez un sujet présentant une lourde psychopathologie psychiatrique dans un contexte de marginalisation sociale.

Dans le cadre de ce livre, nous proposons une approche psychologique succincte immédiatement accessible en réanimation. Le lecteur intéressé se référera à des ouvrages spécialisés détaillant les très nombreux modèles théoriques associés à l'usage de drogue, tant génétiques, neurodéveloppementaux, psychologiques, que sociologiques. Nous avons retenu d'une part une approche phénoménologique centrée sur l'expérience vécue par le patient lors de l'usage de la substance. Nous proposons d'autre part un modèle permettant de comprendre les raisons des difficultés relationnelles avec ces patients.

Pour des raisons diverses tant innées qu'acquises, les sujets ayant recours à des toxiques de façon régulière présentent un niveau élevé d'insécurité interne (face à eux-mêmes) et externe (vis-à-vis de l'environnement) [3]. Dans ce contexte, on fait l'hypothèse que l'usage qu'ils ont des toxiques vise à diminuer cette insécurité, notamment manifestée par des signes cliniques d'anxiété. Une des raisons pour lesquelles ces substances sont rassurantes – outre leur effet anxiolytique direct comme ceux de l'alcool ou du cannabis – résulte du fait que la sensation qu'elles induisent est forte, caractéristique, reproductible. Cet éprouvé intense est perçu comme un point fixe, une expérience de soi et du monde sur laquelle on peut compter dans un contexte existentiel quotidien vécu comme incertain, habité de représentations contradictoires et entremêlées. Chez ces sujets fragiles présentant des failles du développement psychoaffectif, l'effet neurobiologique produit par la drogue est conçu comme une émotion issue de soi. Par un glissement entre sensation, émotion et pensée, cet éprouvé est aussi considéré comme un équivalent de pensée, de vécu corporel singulier donnant sens au présent. Ce vécu sensoriel, affectif et cognitif conjugué avec les effets physiologiques propres à la substance conduit à une baisse des tensions internes liées à l'insécurité permanente. L'état affectivo-cognitif procuré par la drogue présente l'avantage non seulement d'être prévisible, initié par le sujet lui-même, mais aussi ressenti en l'absence de tout contact avec les autres. Ainsi, dans un monde insécurisant, au sein duquel

l'estime de soi est faible, le recours aux autres, aléatoire ou dangereux, le fait de générer par soi-même un état fixe et reconnaissable est intrinsèquement rassurant sur le court terme. En termes de communication avec le patient toxicomane, le concevoir comme un anxieux *insecure* qui a ritualisé comme un obsessionnel la prise de toxiques est certainement plus utile et exact que de s'attacher au personnage fanfaron, opposant et assertif qu'il affiche souvent.

L'autre grille de lecture qui peut être utile pour gérer le moment assez court de rencontre entre le réanimateur et le sujet toxicomane consiste à concevoir la toxicomanie comme une pathologie de la relation. De manière imagée, le modèle est celui dans lequel la pathologie ne serait pas intrinsèquement et exclusivement portée par le patient, mais qu'elle s'exprimerait principalement lorsqu'il y a rencontre avec un tiers. À ce titre, et c'est ce qui est compliqué à gérer, le soignant en interaction avec le patient ne serait pas un simple observateur du patient, mais pris malgré lui dans un jeu relationnel pathologique. De nombreux modèles théoriques ont été développés pour concevoir ce qui est souvent décrit comme le fait d'être « manipulé » par le patient. En réalité, il ne s'agit pas de manipulation, ce d'autant que le soignant s'attend à l'être, or, on n'est manipulé qu'à son insu. L'ancien modèle théorique pour décrire ce phénomène est celui de la perversion au sens psychologique (et non pas populaire du terme) entravant le soignant dans son interaction thérapeutique avec le patient. Cette « perversion » relationnelle se manifeste lorsque le patient pose comme condition préalable à la communication le fait que le soignant doive apporter une réponse à une demande faite dans un champ (social, psychologique, légal…) au sein duquel il ne s'appuie pas sur sa légitimité intrinsèque, à savoir celle de réanimateur. Dans ce contexte, le soignant a souvent l'impression d'être « utilisé », d'avoir recours pour répondre aux demandes du patient à des actions coûteuses au plan de l'énergie mise en œuvre. En outre, l'option qui sera alors choisie par le soignant le mettra souvent en porte-à-faux vis-à-vis de l'équipe soignante qui se trouve, de ce fait, souvent divisée sur la conduite à tenir avec ces patients. On considère aujourd'hui que ces difficultés résultent de troubles neurocognitifs en rapport avec ce qu'on nomme aujourd'hui la cognition sociale, à savoir les compétences cognitives mises en jeu lors des interactions sociales. On a pu identifier chez les patients toxicomanes des troubles de la cognition sociale [4], notamment en ce qui concerne le traitement du contexte (dans quel contexte a lieu telle information) et la théorie de l'esprit (compétence à se représenter les états mentaux et les intentions d'autrui). Ces anomalies de traitement des informations sociales résultent d'anomalies de fonctionnement de ce qu'on nomme aujourd'hui le cerveau social [5], c'est-à-dire les régions cérébrales impliquées dans la vie relationnelle. À titre d'illustration, on considère aujourd'hui que l'autisme est une pathologie qui résulte d'anomalies du développement du cerveau social. Cette dysfonction cérébrale sociale *a minima* chez le toxicomane est habituellement conçue autant comme un préalable à la prise de toxiques qu'une conséquence de cette dernière. Il en résulte une tendance à la persécution, à la méprise, à la réponse désadaptée dans les situations à forte charge émotionnelle. D'un point de vue pratique, et en raison de ces déficits de cognition sociale, il est important pour le réanimateur qu'il explicite l'implicite des situations (par exemple rappeler au patient en réanimation qu'il est en réanimation, d'être factuel sur les différentes étapes qui l'y ont conduit jusqu'au moment de la rencontre au lit du malade, d'indiquer les champs dans lesquels le réanimateur n'a pas de compétence, etc.). Cette paraphrase de ce qui en train d'avoir lieu est particulièrement importante pour ces patients pour lesquels le contexte et les intentions d'autrui ne sont pas facilement et automatiquement accessibles.

Quelques remarques relatives aux substances utilisées

Il est illusoire de recenser l'ensemble des drogues susceptibles de conduire directement ou indirectement un usager en réanimation. Leur nombre est croissant, la nature ou la teneur des substances utilisées souvent inconnues, leur imputabilité intrinsèque bien souvent difficile à établir dans un contexte de polytoxicomanie. En revanche, certaines tendances peuvent être dessinées pour les années à venir.

Notre attention se portera d'une part sur des toxiques déjà connus, d'approvisionnement *via* un revendeur identifiable, mais avec des concentrations et des modes d'administration différents comme le cannabis, la métamphétamine. Elle concernera d'autre part des toxiques mal ou peu connus accessibles *via* des sites Internet ou à l'occasion de grandes réunions dites festives. Dans le premier cas, l'idée de l'acquéreur est d'obtenir une substance de la meilleure qualité possible (le bon plan, « de la bonne ») alors que dans le second, le côté aléatoire, la prise de risque sont plus désirables que la certitude de trouver le meilleur produit possible dans sa gamme.

Dans la première série de toxiques, on citera le cannabis dont la concentration de tétrahydrocannabinol est actuellement de plus en plus élevée avec des taux de cannabidiol (effet antagoniste au THC) très faibles, mais aussi les cannabis de synthèse. On mentionnera aussi l'augmentation des prises de psychostimulants de type amphétaminique, le plus souvent mélangés (par exemple éphédrine avec métamphétamine). Pour des raisons diverses, l'usage récréatif de la cocaïne est fortement banalisé en France au sein de toutes les

couches de la société. Un grand nombre de jeunes insérés, mais aussi d'individus non marginaux aux revenus modestes, considèrent ainsi la cocaïne comme une substance qu'il est possible de consommer ponctuellement sans représentation particulière de dangerosité. L'usage détourné des produits de substitution est aussi fréquemment à l'origine d'une hospitalisation en réanimation.

Le rapport OFDT 2014 (*in* www.ofdt.fr) met en exergue quelques nouvelles drogues d'intoxication. On citera :

- des opiacés de synthèse. Par exemple, le AH-7921 aurait occasionné 6 intoxications non mortelles et 15 décès en Suède, au Royaume-Uni et en Norvège ;
- des dérivés de cathinone dont l'administration est parfois intraveineuse. La prise de ce toxique accessible initialement dans la rubrique « sels de bains » est souvent associée à des rencontres sexuelles multiples, habituellement sans protection. Le MDPV (méthylènedioxypyrovalérone) est un dérivé synthétique psychostimulant d'usage croissant. Il a été associé depuis 2008 à 107 intoxications non mortelles et 99 décès, la plupart en Finlande et au Royaume-Uni ;
- des dérivés de la kétamine sont utilisés par des personnes qui recherchent un effet dysleptique fort. Le méthoxétamine a provoqué une vingtaine de décès et 110 intoxications non mortelles ;
- on assiste aussi au détournement de substances connues comme médicaments. C'est le cas du GHB [6] dont la consommation croît, mais aussi de la prégabaline (utilisée pour le traitement de la douleur neuropathique, de l'épilepsie et des troubles anxieux généralisés), de la tropicamide (utilisée lors d'examens oculaires pour dilater la pupille) et du carfentanil (opiacé servant de tranquillisant pour les gros animaux). Il en va de même pour des dérivés des benzodiazépines.

Conclusion

La prise en charge du toxicomane en réanimation est souvent complexe tant en raison de l'accroissement du nombre et de la concentration des substances absorbées que par la multitude des enjeux psychologiques, psychiatriques et sociaux à l'œuvre. La toxicomanie est une pathologie chronique qui donne l'apparence d'une succession de situations aiguës ce qui incite souvent les soignants et les proches à sur/sous-réagir. La toxicomanie suscite en outre chez les soignants de nombreuses représentations à forte composante affective. Le moment de la réanimation est important dans la prise en charge de ces patients pour lesquels le rapport au corps est souvent mauvais et le flirt avec la mort pathologique. Ce passage souvent bref avec la réanimation est l'occasion de solliciter de nombreux protagonistes du soin, au premier rang desquels l'addictologue et le psychiatre. Les échanges entre soignants à propos des situations rencontrées doivent être encouragés car ils sont très fructueux, souvent indispensables. Ils témoignent autant de l'importance de la multidisciplinarité que du fait que la médecine est un lieu d'observation unique des incessants changements de notre société.

Références

[1] Espinoza P., Mathy F., Massari V., et al. [Drug users attending at hospital emergency rooms. Changes in sociodemographic features, health care, referral attitudes and impact of substitution therapy, between 1993 and 1998]. *Ann Med Interne.* 2002;153(3 Suppl):1S7 13.

[2] Mack K.A., Centers for Disease C., Prevention. Drug-induced deaths — United States, 1999-2010. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ.* 2013;62(Suppl 3):161–163.

[3] Nuss P. [Is the anxious patient dependent?]. *Encéphale.* 1998;24(3):260–266.

[4] Verdejo-Garcia A. Social cognition in cocaine addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(7):2406–2407.

[5] Blakemore S.J. Development of the social brain in adolescence. *J R Soc Med.* 2012;105(3):111–116.

[6] Galicia M., Nogue S., Miro O. Liquid ecstasy intoxication: clinical features of 505 consecutive emergency department patients. *Emergency medicine journal : EMJ.* 2011;28(6):462–466.

CHAPITRE 271

Hémophilie constitutionnelle ou autre déficit en facteur procoagulant

B. Tardy

L'hémophilie est la plus fréquente des diathèses hémorragiques ; cependant, tous les facteurs de coagulation peuvent être diminués avec un degré de déficit plus ou moins sévère. La prise en charge thérapeutique de l'hémophilie permet actuellement d'envisager les mêmes gestes thérapeutiques (en considérant qu'ils ont été bien pesés) que chez un sujet non hémophile.

Hémophilie

Généralités

L'hémophilie est due à un déficit plus ou moins sévère, soit en facteur VIII (hémophilie A, 85 % des cas), soit en facteur IX (hémophilie B). L'hémophilie est une maladie hémorragique constitutionnelle à transmission récessive liée à l'X, mais qui peut être d'apparition *de novo* dans 30 % des cas. C'est une maladie rare. L'expression clinique est liée à l'importance du déficit. Ainsi, on distingue :

- l'hémophilie sévère où le taux du facteur VIII ou IX est inférieur à 1 % ;
- l'hémophilie modérée où le taux de facteur VIII ou IX est compris entre 1 et 4 % ;
- l'hémophilie mineure avec un taux de facteur VIII ou IX entre 5 et 30-40 % [1].

Les hémorragies sont souvent provoquées, peuvent être retardées et prolongées. Chez l'hémophile sévère, elles peuvent être spontanées. Elles siègent préférentiellement au niveau des articulations et des muscles. La localisation des hémorragies peut être dangereuse ou même menaçante sur le plan vital : hématome des loges des membres, du creux axillaire, sublingual, du cou et de la région péri- ou rétro-orbitaire. Les hémorragies intracrâniennes sont relativement fréquentes et semblent toucher le jeune enfant avec absence de traumatisme identifiable dans 40 % des cas [2]. Les hémophiles mineurs n'ont des manifestations hémorragiques qu'en cas de traumatisme ou de chirurgie. En l'absence de traitement, les hémorragies peuvent alors être majeures avec même un risque vital.

Prise en charge thérapeutique

Traitement substitutif

Il fait appel à des concentrés spécifiques de très haute pureté préparés, soit par fractionnement de plasma, soit par des techniques de génie génétique.

Nous citerons les principaux produits utilisés en France :

- pour les facteurs anti-hémophiliques d'origine plasmatique, il s'agit pour les concentrés de facteurs VIII du Factane® et de l'Octanate®, pour les concentrés de facteur IX du Bétafact®, de l'Octafix® et du Mononine® ;
- pour les facteurs recombinants, ce sont, pour les concentrés de facteur VIII : Advate®, Kogenate®, Hélixate-Nexgen®, Refacto® et Novoeight®, et pour les concentrés de facteur IX : Bénéfix®.

Les modalités d'administration de ces produits tiennent compte [3] :

- du taux de récupération (ou taux de remise en circulation) ;
- de la demi-vie de la molécule.

Lorsqu'on injecte 1 $U.kg^{-1}$ de facteur VIII, le taux plasmatique de facteur VIII s'élève en théorie de 2 % (0,02 $U.mL^{-1}$), alors que lorsqu'on injecte 1 $U.kg^{-1}$ de facteur IX, le taux plasmatique de facteur IX s'élève en théorie de 1 % (0,01 $U.mL^{-1}$).

Ainsi, on calculera la dose de concentrés de facteur VIII ou IX à administrer afin d'élever le taux plasmatique de facteur VIII ou facteur IX à un niveau assurant une hémostase normale. Ce taux est fonction de la sévérité de la situation chirurgicale et/ou hémorragique et pourra varier de 50 à 100 %.

Tenant compte de la demi-vie, il faut répéter les injections toutes les 8 à 12 h pour les concentrés de facteur VIII et toutes les 12 h pour les concentrés de facteur IX. La durée du traitement substitutif sera fonction de la situation hémorragique. Des facteurs antihémophiliques de demi-vie plus longue arrivent sur le marché.

Toutes ces molécules sont administrées en IVD lente. L'administration continue des concentrés est possible, car la stabilité sur plusieurs jours à température ambiante des différents produits a été démontrée [4]. La perfusion continue a pour but d'assurer une hémostase stable tout en faisant une économie de 20 à 40 % de produits ; c'est donc pour des traitements antihémophiliques de plusieurs jours qu'elle apparaît intéressante. Elle peut se faire au pousse-seringue ou par système de minipompe portable (pour les petits volumes), au niveau d'un cathéter périphérique ou par une voie veineuse centrale. Dans le cas de la voie périphérique [5], il faut penser à prévenir les thrombophlébites locales en ajoutant deux à cinq unités d'héparine par millilitre de concentrés de facteur VIII reconstitué. Les concentrés de facteur IX contiennent déjà de l'héparine sodique à 5 $U.mL^{-1}$. Attention, les produits doivent être passés tels que reconstitués et ne pas être dilués.

Complications du traitement substitutif

Complications infectieuses

Depuis 1985, les médicaments dérivés du sang bénéficient de plusieurs étapes de sécurisation vis-à-vis des virus (déleucocytation, techniques de précipitation, de filtration, traitement « solvant-détergent », nanofiltration). Certaines de ces étapes contribuent à la sécurisation vis-à-vis des prions (sélection des donneurs, déleucocytation, nanofiltration) [6] :

- infections à VIH et VHC : il n'y a pas eu de nouveaux cas décrits en Europe depuis 1986. Mais la plupart des hémophiles traités avant 1985 sont contaminés par le virus de l'hépatite C, et la co-infection avec le VIH aggrave la pathogénicité du VHC ;
- hépatite B et hépatite A : les hémophiles sont vaccinés [3] ;
- agents transmissibles non conventionnels : si la transmission du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob est reconnue comme possible avec les produits sanguins labiles, à ce jour aucun cas de transmission par les médicaments dérivés du sang (MDS) n'a été retenu. La fabrication de ces MDS répond à des aspects réglementaires stricts de sécurisation avec réglementation sur la qualité de la matière première et réglementation sur les procédés mis en œuvre pour éliminer et/ou inactiver les agents potentiellement présents [6].

Développement d'un inhibiteur

C'est la complication actuelle la plus fréquente et la plus grave du traitement de l'hémophilie retentissant alors sur la prise en charge thérapeutique puisque cet anti-VIII ou anti-IX va inhiber l'activité du facteur antihémophilique injecté [7]. L'apparition d'un inhibiteur est relativement précoce dans l'histoire d'un hémophile : le risque de développement d'inhibiteur est majeur dans les 50 premières journées cumulées de présence de l'antigène (JCPA) ou jours de traitement. Cet inhibiteur apparaît donc le plus souvent dans l'enfance et touche surtout les hémophiles sévères [8]. Cette complication survient chez 10 à 30 % des hémophiles A sévères [9, 10]. Par contre, l'inhibiteur anti-IX est plus rare (prévalence de 1,5 à 4 % dans les formes sévères) mais de révélation parfois grave, avec au moment de sa survenue des réactions anaphylactiques lors des injections de concentrés de facteur IX. Un traitement de fond d'éradication de l'inhibiteur doit être proposé le plus tôt possible avec induction de tolérance immune. La survenue d'un inhibiteur complique le traitement des accidents hémorragiques [11]. Si le taux de l'inhibiteur est faible (inférieur à 5 UB ou Unités Bethesda), on peut utiliser des concentrés de facteur VIII ou IX en quantité importante de manière à saturer l'anticorps. Mais rapidement (en un à trois jours) va avoir lieu une réaction anamnestique; à ce moment-là, on ne pourra pas obtenir de taux hémostatique correct de facteur VIII ou IX, même avec des quantités importantes de facteurs VIII ou IX. Si le taux d'inhibiteur est élevé (supérieur à 5 UB) d'emblée ou après réaction anamnestique, on propose alors l'utilisation de :

- « complexes prothrombiques activés ». Ces complexes contiennent des formes activées de facteurs de coagulation (IIa, VIIa, IXa, Xa, quelques traces de VIII et des phospholipides) : Feiba®. La dose à

administrer est de 80 $U.kg^{-1}$ toutes les 8 à 12 h sans dépasser 240 $U.kg^{-1}.j^{-1}$ et chaque injection se fait en 20 à 60 min. Les tests habituels d'hémostase ne sont pas modifiés, et il n'y a pas de critère simple de suivi biologique. Le test de génération de thrombine a été proposé comme un test de ce suivi thérapeutique, mais est encore peu utilisé en routine ;

- Facteur VIIa recombinant (Novoseven®) [12]. Le facteur VIIa, en présence de facteur tissulaire, génère la formation de thrombine indépendamment des facteurs VIII et IX. La posologie est de 90 à 120 $\mu g.kg^{-1}$ en bolus toutes les 2 à 3 h (car demi-vie courte) puis toutes les 4 à 12 h. Là aussi, le test de génération de thrombine pourrait être utile pour le suivi thérapeutique [13].

Autres traitements : desmopressine et antifibrinolytiques

La désamino-D-arginine-vasopressine (DDAVP) (Minirin® par voie IV), composé synthétique équivalent de la desmopressine, a la propriété d'augmenter le taux plasmatique de facteur Willebrand et de facteur VIII. Cette augmentation peut être de trois à cinq fois le taux de base du facteur VIII avec un pic d'activité 60 min après la fin de son administration qui doit être lente (perfusion). Son utilisation est envisageable dans l'hémophilie A mineure avec un taux de facteur VIII au moins supérieur à 5 % et après un test thérapeutique préalable. La posologie est de 0,3 $\mu g.kg^{-1}$. Le Minirin® est contre-indiqué en cas d'HTA, d'insuffisance coronarienne, après 65 ans et si grossesse. Les patients doivent être mis en restriction hydrique.

Les antifibrinolytiques du type de l'acide tranexamique (Exacyl®) sont conseillés en cas d'hémorragies buccales ou ORL, localement mais aussi *per os*.

Prise en charge pratique d'un hémophile

En pratique, la prise en charge d'un hémophile nécessite :

- de connaître : le type de l'hémophilie, son degré de sévérité, la présence ou non d'un inhibiteur. Un hémophile conscient donne ces renseignements, mais on peut les vérifier sur sa carte et/ou son carnet d'hémophile. Un hémophile est avant tout suspect de saigner. Il faut substituer en premier lieu et explorer dans un deuxième. Il faut évoquer le diagnostic d'hémophilie devant des complications hémorragiques inhabituelles par rapport au geste initial : une hémophilie mineure non diagnostiquée en préopératoire peut se révéler ainsi. De même, devant une inefficacité du traitement substitutif, il faut penser au développement d'un inhibiteur anti-VIII ou anti-IX ;
- de proscrire :
  – toute injection intra musculaire (IM),
  – toute prescription d'aspirine et d'AINS en dehors du Celebrex®,
  – tout geste invasif (en dehors de la ponction veineuse périphérique) sans correction du déficit ; il faudra respecter les veines utilisées par l'hémophile à domicile ;
- de « substituer » le facteur déficitaire pour prévenir et/ou traiter les hémorragies à risque vital ou fonctionnel lors :
  – de traumatisme crânien, traumatisme vertébral ou traumatisme violent (accident de la route, chute de vélo, chute d'escalier, etc.),
  – d'hématomes de régions telles que l'œil, le plancher de la bouche, le cou, le creux axillaire, les membres (avant-bras, mollet),
  – de complications infectieuses du système nerveux central.

Il faut d'abord substituer (de préférence, mais non obligatoirement si urgence avec le produit habituellement utilisé par l'hémophile) et ensuite faire le bilan lésionnel. La dose initiale est calculée pour augmenter le taux de facteur VIII à environ 100 % et celui du facteur IX à environ 80 %, soit 50 $U.kg^{-1}$ de facteur VIII et 80 $U.kg^{-1}$ de facteur IX. Le niveau de facteur souhaité et la durée du traitement dépendent de la localisation de l'hématome ; il est impératif d'entrer en contact avec le centre de traitement de l'hémophilie pour ajuster le traitement. Pour adapter les doses des injections discontinues, on fera un contrôle du taux résiduel avant l'injection suivante.

Il sera aussi nécessaire de substituer le facteur déficitaire pour prévenir les hémorragies provoquées par des gestes « invasifs » (aucun geste n'est banal) : intubation, pose de voie veineuse centrale, ponction lombaire, ponction pleurale, gazométrie, fibroscopie bronchique, lavage alvéolaire, gastroscopie et suture. Il faut essayer dans la mesure du possible de regrouper ces gestes après l'injection intraveineuse des facteurs. On apporte en général 30 $U.kg^{-1}$ de facteur VIII, 40 $U.kg^{-1}$ de facteur IX. Si une biopsie est réalisée, la couverture est prolongée sur 48 h [14].

Tous ces gestes sont à discuter lorsqu'il s'agit d'un hémophile avec inhibiteur. Leur couverture sera assurée par le produit « habituel », soit les complexes prothrombiques, soit le facteur VIIa. Ces traitements doivent être coordonnés avec le médecin qui suit habituellement l'hémophile.

Déficits constitutionnels en facteur de la coagulation en dehors de l'hémophilie [15, 16]

Déficit en facteur XII

Le patient déficitaire en facteur XII n'a pas de risque hémorragique particulier ; aucun traitement substitutif n'est proposé.

Déficit en facteur XI

Le diagnostic est évoqué sur un allongement isolé du TCA.

Les hémorragies spontanées sont rares, y compris chez des patients ayant des déficits sévères. La plupart des saignements constatés sont observés après des gestes chirurgicaux, surtout lorsqu'ils intéressent la sphère ORL, buccodentaire, les voies urinaires ou l'utérus ; des hémorragies du post-partum sont aussi décrites. Ces localisations de saignement sont des zones à forte activité fibrinolytique, ce qui est en rapport avec le rôle du facteur XI dans la fibrinolyse. Le risque hémorragique est difficile à prévoir. On considère que seuls les taux de XI en dessous de 20 % doivent être corrigés pour une intervention chirurgicale. Pour cela, il existe des concentrés de facteur XI ou Hemoleven®. La posologie est de 10 à 20 UI/kg en fonction du taux de base. Les patients ayant des taux de XI voisins de 40 à 50 % peuvent aussi avoir un risque hémorragique en situation chirurgicale. Pour ces patients, l'utilisation de l'Exacyl® est proposée.

Déficit en facteur VII

Le diagnostic est évoqué sur une diminution isolée du TP. L'expression clinique est variable et mal corrélée au taux plasmatique de facteur VII. Pour les déficits sévères, les manifestations hémorragiques sont parfois précoces et graves. On retient les hémorragies du cordon ombilical à la naissance ou des céphalhématomes. On retrouve aussi des épistaxis, des ménorragies, des gingivorragies, mais aussi des hémarthroses, des hémorragies digestives et des saignements du système nerveux central. Un certain nombre de patients restent asymptomatiques malgré des taux très faibles. Un fait fréquemment rapporté est la tolérance aux gestes invasifs. En prévention d'hémorragie, le taux de facteur VII à maintenir est de 15 à 20 %. On dispose de concentrés de facteur VIIa (Novoseven®) que l'on va apporter à la dose de 20 à 30 $\mu g.kg^{-1}$ toutes les 4 à 6 h.

Déficit en facteur II ou X

Le diagnostic de déficit en l'un de ces facteurs est suspecté sur l'association d'un allongement du TCA à une diminution du TP.

Les manifestations hémorragiques sont rares chez l'hétérozygote, importantes chez l'homozygote ou hétérozygote composite (hémorragie à la chute du cordon, hémarthroses). Le traitement préventif des hémorragies consistera à apporter des concentrés riches en facteurs II ou X (PPSB = Kaskadil®). Le but est de maintenir un taux de facteur II ou X à 40 et 30 % respectivement. La demi-vie du facteur II est de 2 à 4 jours et celle du X est de 1 à 2 jours.

Déficit en facteur V

Le facteur V est présent dans le plasma et les granules plaquettaires. La prévention des hémorragies consiste en l'apport de plasma frais congelé ou de concentrés plaquettaires. Le but est de maintenir le facteur V à 15 %.

Autres déficits

Il existe des déficits exceptionnels en facteur XIII, des afibrinogénémies, symptomatiques sous forme homozygote avec des manifestations sévères dès la naissance. La prévention du risque hémorragique se fait par des concentrés spécifiques.

Références

[1] Negrier C., Sultan Y. Hémophilie. In: *Manuel d'hémostase.* Paris: Elsevier; 1995:337–357.

[2] De Tezanos M., Fernandez J., Perez Bianco P.R. Update of 156 episodes of central nervous system bleeding in hemophiliacs. *Haemostasis.* 1992;22:259–267.
[3] Goudemand J. Hémophilies. In: *Encyclopédie médico-chirurgicale, Traité d'Hématologie.* Paris: Elsevier; 1997:13 021-B-10.
[4] Varon D., Martinowitz U. Continuous infusion therapy in haemophilia. *Haemophilia.* 1998;4:431–435.
[5] Berntorp E. The treatment of haemophilia. *Baillère Clin Haematol.* 1996;9:259–271.
[6] Piotrowicz-Theizen D. (communication) Sécurisation des médicaments dérivés du plasma vis-à-vis des nouveaux agents infectieux. *Rev Med Interne.* 2005;26:29–31.
[7] Cahill M.R., Colvin B.T. Haemophilia. *Postgrad Med J.* 1997;73:201–206.
[8] Cohorte française des patients atteints de maladies hémorragiques par déficits héréditaires en protéines de la coagulation. Réseau France Coag. *Données descriptives.* 2005. www.francecoag.org.
[9] Bray G., Gomperts E.D., Courter S., et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate) safety, efficacy and inhibitor risk in previously untreated patients with haemophilia A. *Blood.* 1994;83:2428–2435.
[10] Guérois C. Incidence des inhibiteurs. *Sang Thrombose Vaisseaux.* 1998;10:90–91.
[11] Brettler D.B. Inhibitors in congenital haemophilia. *Baillère Clin Haematol.* 1996;9(2):319–329.
[12] Luscher J.M. Early treatment with recombinant factor VIIa results in greater efficacy with less product. *Eur J Haematol.* 1998;61:7–10.
[13] Dargaud Y., Lienhart A., Meunier S., et al. Major surgery in a severe haemophilia A patient with high titre inhibitor : use of the thrombin generation test in the therapeutic decision. *Haemophilia.* 2005;11:552–558.
[14] *Prise en charge de l'hémophilie Guide pratique COMETH (Coordination médicale pour l'étude et le traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles).* 1997.
[15] Borg J.Y. Déficits constitutionnels en facteur de la coagulation en dehors de l'hémophilie. In: *Manuel d'hémostase.* Paris: Elsevier; 1995:359–377.
[16] Samama M.M. Hémorragies et thromboses. In: *Du diagnostic au traitement.* Masson; 2008.

CHAPITRE 272

Maladie de Willebrand

L. Rugeri

Dans sa forme modérée, la maladie de Willebrand (MWD) est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase. Sa prévalence est estimée entre 0,57 et 1,15 % [1]. Sa transmission est généralement autosomale dominante. Toutefois, la prévalence des formes sévères et symptomatiques serait plutôt de l'ordre de 0,003 % à 0,01 % [2]. Elle se caractérise par un déficit quantitatif ou qualitatif en Facteur Willebrand (VWF). La MWD est très hétérogène dans son expression clinique et biologique. Pour comprendre cette variabilité, il faut rappeler la structure et le rôle du VWF. Il s'agit d'une glycoprotéine de très haut poids moléculaire car multimérique, synthétisée par les cellules endothéliales (CE) et par les mégacaryocytes, stockée dans les corps de Weibel Palade de la CE et les granules α-plaquettaires. Dans le plasma, le VWF forme un complexe non covalent avec le facteur VIII (FVIII) coagulant. Les différents domaines fonctionnels ont été identifiés [3] :

- le VWF sert de lien entre le collagène du sous-endothélium vasculaire lésé et la glycoprotéine Ib-IX (GP Ib-IX) plaquettaire (rôle dans l'adhésion) ; les multimères de haut poids moléculaire (HPM) assurent ce rôle ;
- une zone des multimères est impliquée dans la liaison avec la glycoprotéine IIb-IIIa (GP IIb-IIIa) plaquettaire : rôle dans l'agrégation plaquettaire, surtout à forces de cisaillement élevées [4] ;
- le VWF permet le transport du FVIII dans le plasma et le protège de la protéolyse.

Diagnostic

Le diagnostic précis de la MWD est indispensable au choix thérapeutique.

Ainsi, le diagnostic doit reposer sur les résultats d'un panel de tests biologiques et sur les antécédents hémorragiques personnels et/ou familiaux. Il doit être réalisé par un centre spécialisé disposant des différents tests et pouvant dispenser des conseils thérapeutiques adaptés au patient. Les formes modérées ne doivent pas être diagnostiquées par excès. Pour cela, les résultats des tests biologiques doivent être confrontés à la symptomatologie hémorragique. Celle-ci peut être évaluée par l'établissement d'un score hémorragique. Récemment l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) a validé un questionnaire pour l'établissement de ce score [5].

Le diagnostic de MWD est évoqué devant une baisse de l'activité cofacteur de de la ristocétine du VWF (ou VWF:RCo < 40 %) associée à une caractérisation du déficit. En général, les taux < 30 % sont souvent associés à des formes cliniques sévères, confirmées par un score hémorragique élevé (> 3) et par la présence de mutations dans le gène du VWF.

Classification

Récemment, une classification physiopathologique a été proposée [6].

Les déficits quantitatifs en VWF sont classés en :

- type 1 : déficit partiel (transmission dominante : sujet hétérozygote), c'est la forme la plus fréquente ;
- type 3 : déficit complet (forme récessive : sujet homozygote ou hétérozygote composite), c'est une forme exceptionnelle (0,5 à 5,3 par million).

Les déficits qualitatifs sont classés dans les types 2 variants (30 % des différentes formes) :

- le type 2A se caractérise par une diminution de l'interaction du VWF avec les plaquettes : il manque les multimères de HPM ;
- le type 2B se caractérise par une augmentation de l'affinité du VWF pour la GP Ib-IX qui se traduit par une hyperagrégabilité à la ristocétine, associée de façon inconstante à une thrombopénie ;

- le type 2 M se caractérise par une diminution de l'affinité du VWF pour la GP Ib-IX mais les multimères HPM sont présents ;
- le type 2 N se caractérise par une diminution de l'affinité du VWF pour le FVIII qui a une durée de vie courte : le diagnostic différentiel se pose avec l'hémophilie A modérée ou atténuée. Dans cette forme, il n'y a pas d'altération de l'hémostase primaire.

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques sont très variables dans leur intensité d'un sujet à l'autre, chez des sujets d'une même famille et selon les périodes de la vie, la tendance hémorragique s'atténuant avec l'âge. Elles sont modérées dans le type 1 et plus sévères dans les types 2 et 3. En général, la sévérité de la symptomatologie est corrélée au taux de FVIII.

Elles se caractérisent essentiellement par des hémorragies cutanéomuqueuses (épistaxis, ménorragies, gingivorragies, ecchymoses), parfois spontanées. Les manifestations hémorragiques sont surtout fréquentes lors de traumatismes, après avulsions dentaires ou actes chirurgicaux, certaines formes même sévères pouvant être longtemps asymptomatiques [7]. Le diagnostic peut être méconnu jusqu'au premier acte invasif ou traumatique et le risque hémorragique difficile à évaluer. Le VWF étant une protéine inflammatoire, le taux va augmenter avec l'infection, le stress, en postopératoire, lors de la grossesse, si bien que les interventions réalisées à froid comportent plus de risques que les actes réalisés en urgence lors d'un épisode infectieux (appendicectomie par exemple).

À l'inverse de l'hémophilie, les hématomes sous-cutanés profonds, les hémarthroses et les hémorragies intra-abdominales sont exceptionnels, à l'exception des patients des types 3 (présentant un déficit complet en VWF et FVIII) et 2 N qui auront un profil hémorragique identique à une hémophilie mineure.

Explorations biologiques

Les tests doivent être réalisés en dehors d'une période inflammatoire ou de la grossesse. Le diagnostic du type de MWD est plus difficile à faire en urgence.

Le diagnostic biologique repose sur un certain nombre de tests de routine et de tests spécialisés [8].

Les tests de routine sont perturbés de façon inconstante :

- le temps de céphaline activé (TCA) est normal ou allongé si le déficit en VWF s'associe à un déficit en FVIII ;
- le TP ou temps de Quick (TQ) est normal ;
- la numération plaquettaire est normale, sauf dans le variant de type 2B ;
- le taux du FVIII est abaissé ou normal ;
- les temps d'occlusion plaquettaires (TOP) ou temps de saignement *ex vivo* (PFA®, Siemens) permettent d'apprécier la capacité du sang total prélevé sur citrate à adhérer sur des membranes recouvertes de collagène et en présence de 2 inducteurs plaquettaires (ADP ou épinéphrine). Ce test est sensible pour le dépistage des patients atteints de MWD [9] ;
- les dosages du VWF :
  - le VWF:Ag, ou dosage antigénique, est diminué et corrélé à l'activité dans le type 1, effondré dans le type 3 et normal ou peu diminué dans les types 2.
  - le VWF:RCo mesure l'activité cofacteur de la ristocétine. Il est diminué et corrélé au VWF:Ag dans le type 1, effondré dans le type 3 et diminué de façon plus importante que le VWF:Ag dans les types 2,

La réalisation de ces deux derniers tests permet ainsi d'orienter vers le type de MWD :

- un rapport VWF:RCo/VWF:Ag proche de 1 oriente vers un déficit quantitatif des types 1 ou 3 ;
- un rapport VWF:RCo/VWF:Ag est < 0,7 dans les anomalies qualitatives des types 2.

Il est à noter que les sujets de groupe O ont spontanément des taux de VWF plus bas que les sujets de groupe non O.

Des tests complémentaires réservés aux laboratoires spécialisés permettent d'identifier le type de MWD :

- agrégation plaquettaire à la ristocétine (RIPA) : normale dans les types 1 ou diminuée dans les types 2 et 3, augmentée à faibles doses dans le type 2B ;
- étude de la liaison au collagène ou VWF:CB, diminuée dans les types 1, 3 et 2A et normale dans le type 2 M ;
- étude de la distribution des multimères du facteur VWF : les multimères de HPM sont absents dans les types 2A et 2B ;
- étude de la liaison du VWF au FVIII (VWF:FVIIIB) : diminuée dans le type 2 N.

La détection des anomalies génétiques est rendue difficile par la grande taille du gène (52 exons) et la présence d'un pseudogène sur le chromosome 22. Dans le type 3, de transmission autosomique récessive, l'étude génotypique recherchera des mutations présentes sur l'ensemble du gène. Dans le type 1, d'autres facteurs influencent également le phénotype (groupage sanguin, etc.), ce qui limite l'intérêt de l'étude génotypique. Dans les types 2, principalement de transmission autosomique dominante, l'analyse de l'exon 28 codant pour les domaines A1 et A2 de la protéine permet d'identifier en grand nombre des mutations décrites dans les types 2A, 2B et 2 M. De même, la mutation R854Q, majoritairement mise en évidence dans le type 2 N, peut être recherchée dans l'exon 20 [10].

Le tableau 272.1 permet de récapituler les différentes formes de MWD et leurs critères diagnostiques.

Tableau 272.1

Diagnostic biologique des différents types de MWD.

Type	Sous-type	VWF:RCo	VWF:Ag	VIII	VWF:CB	RIPA[1]	Numération plaquettaire	Multimères
1		± ↓	± ↓	± ↓	± ↓	± ↓	N	Normaux
2	2A	↓↓	N ou peu ↓	N ou ↓	↓↓	↓	N	Absence HPM
	2B	↓	N ou peu ↓	N ou ↓	↓	↑	↓	Absence HPM
	2 M	↓	N ou peu ↓	N ou ↓	N	↓	N	Normaux
	2 N	N	N	↓	N	N	N	Normaux
3		Nul	Nul	< 5 %	Nul	↓↓	N	Absence

N : normal ; HPM : forme de haut poids moléculaire.

[1] RIPA : test d'agrégation plaquettaire à la ristocétine.

Principes du traitement

Le traitement a pour objectif de normaliser les taux de VWF et FVIII en cas d'hémorragies ou à titre préventif en cas de traumatisme comportant un risque hémorragique ou en cas de geste invasif.

Il existe actuellement deux possibilités de traitement :

- la desmopressine ou DDAVP (1-déamino-8-D-arginine vasopressine) ;
- les concentrés plasmatiques de VWF.

À côté de ces deux types de traitement qui doivent corriger les taux de VWF et FVIII, d'autres traitements peuvent limiter l'hémorragie en agissant de façon indirecte. Un traitement limitant la fibrinolyse (antifibrinolytique) ou l'acide tranexamique (Exacyl®) peut être proposé seul ou associé aux autres traitements et est souvent utile sur les hémorragies des muqueuses.

Les traitements hormonaux œstroprogestatifs sont proposés pour le traitement des ménorragies [11].

Enfin, il ne faut pas négliger les moyens locaux : méchage, compression et colles biologiques. Ces moyens sont souvent suffisants sur des hémorragies bien localisées chez des patients atteints de MWD modérée.

Desmopressine (DDAVP) [12]

La desmopressine (DDAVP) est un analogue synthétique de la vasopressine, elle est pratiquement dénuée d'effet vasoconstricteur, sa principale utilisation a été pendant de nombreuses années à visée antidiurétique. La DDAVP entraîne une augmentation rapide et importante des taux du FVIII, du VWF et de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). Les sites de libération du FVIII sont les cellules endothéliales des sinusoïdes hépatiques et pour le VWF les cellules endothéliales.

L'efficacité de la DDAVP dans la MWD n'est possible qu'en cas de déficit partiel, les stocks intracellulaires devant être corrects et le VWF libéré suffisamment fonctionnel. La DDAVP ne sera jamais efficace dans la maladie de type 3, elle est déconseillée dans le type 2B (risque d'aggravation de la thrombopénie). Le type 1 (VWF supérieur à 20 %) est généralement bon répondeur, les types 2A et 2 M ont des réponses variables, de même que le type 2 N (surveillance du taux de FVIII qui a généralement une durée de vie raccourcie). Cette réponse après administration de DDAVP est évaluée par un test thérapeutique préalable au traitement avec dosages des VWF et FVIII, réalisé si possible environ 5 jours avant une utilisation thérapeutique (durée de reconstitution des stocks intracellulaires).

La DDAVP peut être administrée par voie intraveineuse (Minirin®) à la dose de 0,3 µg/kg ou par voie intranasale (Octim® spray : 150 µg soit 1 pulvérisation au-dessous de 50 kg, ou 300 µg soit 2 pulvérisations [1 dans chaque narine] au-dessus de 50 kg) [13]. La voie sous-cutanée est possible mais très peu utilisée. Pendant la période de traitement, une restriction des apports liquidiens est recommandée, ne devant pas dépasser 1 L/24 h.

En cas d'administration intraveineuse, les ampoules (4 µg/ mL) sont diluées dans 50 mL de sérum physiologique et perfusées en 15 à 30 minutes. La répétition des injections est possible toutes les 12 heures selon les résultats biologiques. Le coefficient moyen d'augmentation du taux de FVIII et VWF par rapport au taux de base est de 3 à 4 (extrêmes de 1,5 à 20), le délai d'obtention du pic est de 30 à 60 minutes après administration par voie intraveineuse et de 60 à 90 minutes par voie intranasale. La demi-vie plasmatique est de 5 à 8 heures pour le FVIII et de 8 à 12 heures pour le VWF. Lorsque la DDAVP est utilisée durant plusieurs jours consécutifs, on observe une diminution de la réponse : phénomène de tachyphylaxie [14]. Le deuxième jour de traitement, la réponse diminue de 30 % puis se stabilise. Une surveillance des taux de FVIII et VWF doit être effectuée. La contre-indication absolue à respecter est le type 2B (risque d'aggravation de la thrombopénie). Des précautions d'emploi sont recommandées chez l'enfant de moins de 2 ans (difficulté de restriction hydrique), pendant la grossesse. La responsabilité de la DDAVP dans la survenue d'infarctus du myocarde n'a pas pu être établie avec certitude [15]. Ainsi, chez les sujets âgés, en cas d'hypertension ou en cas d'antécédent coronarien, on propose de réduire la posologie à 0,2 µg/kg.

Les événements indésirables comportent le flush du visage, une tachycardie, une diminution légère et transitoire de la pression artérielle, des céphalées et des nausées. Une restriction hydrique doit être observée pendant les 12 heures après l'administration. Du fait de l'effet antidiurétique, en cas d'administration prolongée, la balance hydro-électrolytique sera surveillée. Le risque d'hyponatrémie est surtout important chez l'enfant.

Du fait de l'absence de risque de contamination virale et de son faible coût, la DDAVP est le traitement de choix des patients bons répondeurs.

Concentrés plasmatiques de VWF

La thérapeutique substitutive est nécessaire lorsque le patient ne répond pas (ou ne répond plus) à l'administration de desmopressine ou en cas de contre-indication.

Le principe est d'apporter le facteur manquant en concentration suffisante, l'objectif dans la MWD étant de corriger les taux de VWF et de FVIII.

Différents produits sont disponibles. Selon leur mode de préparation, ils contiennent des quantités variables de VWF et FVIII. Des concentrés de VWF hautement purifié dérivés de plasma humain (ne contenant pas de FVIII) sont disponibles pour le traitement spécifique des patients atteints de MWD. Il s'agit du Wilfactin® (LFB). Plus récemment un concentré contenant du FWF et du FVIII dans un ratio de 2,4/1 a été autorisé dans le traitement de la MWD. Il s'agit de Voncento® (CSL Berhing).

L'étude de la pharmacocinétique du Wilfactin® a montré une demi-vie d'environ 12 heures et un taux de récupération du VWF:RCo de 2,1 UI/dL. Chez les types 3, dont le taux de FVIII est < 5 %, la synthèse endogène de FVIII atteint 40 % dès la 6e heure et se maintient environ 24 heures [16].

Le Wilfactin® administré seul est indiqué dans le traitement préventif ou curatif des épisodes hémorragiques chez les patients ne présentant pas de déficit sévère en FVIII associé (FVIII > 30 %). Chez les autres patients, l'apport conjoint de VWF et FVIII est alors nécessaire pour traiter les hémorragies ou en cas de chirurgies pour lesquelles il est nécessaire de corriger rapidement le déficit en FVIII. Il existe deux possibilités :

- soit une injection de Wilstart® contenant des concentrés de VWF + des concentrés de FVIII ;
- soit une injection de Wilfactin® (concentrés de VWF) associée à une injection de FVIII (concentrés de FVIII plasmatique de type Factane® ou recombinant de type Advate®, Refacto®).

Ainsi, en cas de chirurgie programmée, la correction du FVIII chez un patient présentant un taux de FVIII < 30 % peut être réalisée de deux façons :

- soit on débute le traitement par Wilfactin® la veille de l'intervention (12 heures), ce qui permet la remontée progressive du FVIII. On renouvellera l'administration de Wilfactin® une heure avant le geste invasif ;
- soit une heure avant le geste invasif, on réalise une injection de Wilstart® ou Wilfactin® + concentrés de FVIII.

Dans les traitements des épisodes hémorragiques ou de prévention des saignements en chirurgie, les injections suivantes seront des injections de Wilfactin® seul.

La posologie et le rythme des injections seront adaptés en fonction du type de chirurgie et des résultats biologiques. En général, 50 UI/kg sont administrés 1 fois/jour (entre 40 à 60 UI/kg selon le type de chirurgie

et la profondeur du déficit). Dans le type 3, il est préconisé de normaliser le taux de VWF et FVIII au-delà de 50 % [17, 18].

Les conseils d'un spécialiste de la coagulation sont souvent utiles pour adapter les thérapeutiques en fonction des différents types de cette maladie très hétérogène. Il s'aidera des résultats biologiques pour préciser le type de produit le mieux adapté et les posologies. Il faudra également, en cas d'urgence, utiliser au mieux les produits disponibles dans les pharmacies distributrices des produits dérivés sanguins stables.

Les concentrés de VWF et FVIII s'administrent en intraveineux direct, sans dépasser 4 mL/min, après reconstitution du produit avec le kit de reconstitution fourni par le fabricant.

La tolérance des produits plasmatique ou recombinant est bonne. Les cas d'allergie et d'anaphylaxie sont rares. Le risque de transmission d'agents infectieux (y compris ceux dont la nature est inconnue) ne peut pas être totalement exclu. Les patients susceptibles de recevoir ces concentrés doivent être vaccinés contre l'hépatite A et l'hépatite B.

Maladie de Willebrand et réanimation

Hospitalisation pour un syndrome hémorragique sévère

Dans un contexte de syndrome hémorragique sévère (traumatisme crânien, hémorragie digestive sévère, polytraumatisme ou hémorragie interne), il faut compenser au plus vite le déficit en VWF et FVIII par l'administration de concentrés de VWF (50 UI/kg) et, si nécessaire, de concentrés de FVIII (30-50 UI/kg). Ce traitement sera à administrer avant d'éventuelles explorations radiologiques et/ou endoscopiques. Il sera à adapter selon le type de MWD. Des conseils thérapeutiques, le type de déficit et surtout les coordonnées du centre de traitement figurent sur la carte remise au patient. La perfusion sera renouvelée 12 heures plus tard, puis toutes les 24 heures, mais le rythme et la durée dépendront de l'étiologie et des résultats biologiques. Un médecin spécialiste en hémostase pourra fournir des conseils thérapeutiques pour la poursuite du traitement.

Des dosages de VWF et FVIII pourront être réalisés avant la première injection et avant chaque nouvelle injection, mais ces résultats ne sont pas toujours disponibles en urgence ; ils permettront essentiellement de guider le rythme et la posologie des injections suivantes.

Les tubes à prélever sont des tubes citratés comme ceux qui sont utilisés pour les bilans de coagulation de routine (un tube de 5 mL est suffisant).

Hospitalisation en réanimation pour une autre raison

Le déficit en VWF sera traité avant tout geste invasif : biopsie, ponction artérielle, chirurgie et greffe. Selon l'intensité du déficit et le type de la maladie, il sera traité par DDAVP ou concentrés de VWF selon les critères définis préalablement.

Dans tous les cas, il est rappelé que certains gestes sont à proscrire :

- injections intramusculaires ;
- ponctions artérielles ;
- utilisation de l'acide acétylsalicylique et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui majorent le risque hémorragique.

Les règles sont identiques à celles qui ont été établies pour l'hémophilie (*cf.* chapitre 272).

Il est utile de rappeler que les formes modérées de MWD (type 1 en général) vont parfaitement se corriger en situation inflammatoire, postopératoire ou de stress. Il n'est pas utile d'utiliser des traitements substitutifs onéreux et comportant toujours des risques si les taux de VWF sont suffisants pour assurer une hémostase normale. De plus, les patients ne sont pas à l'abri de complication thrombo-embolique veineuse en situation à risque lorsque les taux de VWF sont corrigés. D'ailleurs, il n'y a pas de consensus quant à l'opportunité d'un traitement préventif anticoagulant.

Références

[1] Rodeghiero F., Castaman G., Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand disease. *Blood.* 1987;69:454–459.

[2] Sadler J.E., Mannucci P.M., Berntorp E., et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 2000;84:160–174.

[3] Sadler J.E. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem.* 1998;67:395–424.

[4] Goto S., Salomon D.R., Ikeda Y., et al. Characterization of the unique mechanism mediating the shear dependant binding of soluble von Willebrand factor to platelets. *J Biol Chem.* 1995;270:23352–23361.
[5] Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, *et al.* ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*, 201, 8(9) : 2063-5.
[6] Sadler J.E., Budde U., Eikenboom J.C., et al. Working Party on von Willebrand Disease Classification. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2103–2114.
[7] Castaman G., Tosetto A., Federicci A.B., et al. Bleeding tendency and efficacy of anti-haemorrhagic treatments in patients with type 1 von Willebrand disease and increased von Willebrand factor clearance. *Thromb Haemost.* 2011;105(4):647–654.
[8] Veyradier A., Goudemand J. *Hématologie.* mars 2014;Volume 20(suppl 2).
[9] Favaloro E.J. The utility of the PFA-100 in the identification of von Willebrand disease: a consise review. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32:537–545.
[10] Goodeve A. The genetic basis of von Willebrand disease. *Blood Rev.* 2010;24:123–134.
[11] Rodeghiero F., Castaman G., Tosetto A. How I treat von Willebrand disease. *Blood.* 2009;114(6):1158–1165.
[12] Lethagen S., Flordal P.A., Van Haken H., et al. Utilisation de la desmopressine à forte dose dans les désordres hémorragiques. *STV.* 1997;9:8 (n° spécial).
[13] Rose E.H., Aledort L.M. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild haemophilia A and von Willebrand's disease. *Ann Intern Med.* 1991;114:563–568.
[14] Mannucci P.M., Bettega D., Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with hemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol.* 1992;82:87–93.
[15] Mannucci P.M., Carlsson S., Harris A.S. Desmopressin, surgery and thrombosis. *Thromb Haemost.* 1994;71:154–155.
[16] Goudemand J., Scharrer I., Berntorp E., et al. Pharmacokinetic studies on Wilfactin, a von Willebrand factor concentrate with a low factor VIII content treated with three virus-inactivation/ removal methods. *J Thromb Haemost.* 2005;3(10):2219–2227.
[17] Mannucci P.M. Treatment of von Willebrand's disease. *N Engl J Med.* 2004;351:683–694.
[18] Borel-Derlon A., Federici A.B., Roussel-Robert V., et al. Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): a prospective study of 50 patients. *J Thromb Haemost.* 2007;5(6):1115–1124.

CHAPITRE 273

Anomalies thrombotiques constitutionnelles

B. Tardy-Poncet

Le risque de thrombose veineuse est particulièrement élevé chez les patients de réanimation. L'état d'hypercoagulabilité acquis lié à l'alitement et au syndrome inflammatoire que présentent la plupart des patients hospitalisés en réanimation s'exprimera d'autant plus facilement par une thrombose veineuse qu'il existe une anomalie constitutionnelle prothrombotique.

Anomalies constitutionnelles des systèmes inhibiteurs de la coagulation

La coagulation plasmatique est une cascade de réactions enzymatiques dont le but ultime est la génération de thrombine qui permettra de transformer le fibrinogène soluble en réseau de fibrine insoluble qui sera capable de colmater une éventuelle brèche vasculaire. Ce phénomène est contrôlé par des inhibiteurs limitant la génération de thrombine dont font partie l'antithrombine III ou antithrombine (AT) et le système protéine C-protéine S-thrombomoduline [1].

Antithrombine

L'antithrombine est synthétisée par le foie. Elle inactive essentiellement la thrombine et le facteur Xa. L'inactivation de ces protéases implique la formation d'un complexe entre le site actif de l'enzyme et le site réactif de l'inhibiteur. L'inhibition de l'enzyme par l'AT est catalysée par l'héparine et les protéoglycanes de l'endothélium vasculaire. Les déficits héréditaires peuvent être quantitatifs (type I) ou qualitatifs (type II). Les déficits en AT de type II peuvent être divisés en trois groupes. Dans les déficits de type IIRS (*reactive site*), l'anomalie porte sur le site actif. Dans les déficits de type IIHBS (*heparin binding site*), le site actif est normal, mais le site de liaison à l'héparine est modifié. Les déficits de type IIPE (à effet pléiotropique) correspondent à l'association d'un déficit quantitatif et d'anomalies à la fois sur HBS et RS. L'association du dosage immunologique et de la mesure de l'activité permet de typer les différents déficits. Les valeurs normales pour l'antithrombine se situent entre 80 % et 120 %. Elles sont voisines de 50 % pour le nouveau-né au 5^{e} jour de vie, et atteignent les valeurs de l'adulte à l'âge de 6 mois [2].

Système inhibiteur protéine C-protéine S-thrombomoduline

Le système inhibiteur protéine C-protéine S-thrombomoduline permet d'assurer la dégradation protéolytique des cofacteurs Va et VIIIa. Les protéines C (PC) et S (PS) sont de synthèse hépatique et vitamine K-dépendantes. La protéine S circule dans le plasma sous deux formes : une forme liée à la *C4b binding proteine* (C4b-BP) et une forme libre. Seule la forme libre exerce une activité cofacteur pour la protéine C activée. Une augmentation de la C4b-BP, telle celle que l'on observe dans les états inflammatoires, est responsable d'une diminution de la PS libre et par conséquent de l'activité cofacteur de la protéine S. Les déficits héréditaires peuvent pour l'une ou l'autre de ces protéines être quantitatifs ou qualitatifs. Les valeurs normales des protéines S et C se situent au-delà de 70 % (au-delà de 60 % pour la protéine S chez la femme). À la naissance, elles sont en moyenne de 35 %. Elles se normalisent à l'âge de 6 mois pour la protéine S et parfois seulement à l'adolescence pour la protéine C [2]. Une résistance de certains plasmas à l'activité anticoagulante de la protéine C activée a été décrite [3]. Dans la grande majorité des cas familiaux, cette résistance correspond au remplacement d'une arginine par une glutamine en position 506 sur l'un des

sites de clivage du facteur Va. Ce V muté, appelé V Leiden, est d'une part moins rapidement inactivé par la protéine C activée, et est d'autre part un cofacteur moins efficace que le facteur V normal pour l'inactivation du facteur VIIIa par la protéine C activée.

Ces déficits constitutionnels en inhibiteurs de la coagulation et la résistance à la protéine C activée (RPCA) se transmettent habituellement sur le mode autosomique dominant. Le facteur V Leiden est retrouvé chez 20 % des patients ayant un antécédent de thrombose veineuse. Des déficits constitutionnels en inhibiteurs de la coagulation sont retrouvés pour 10 % des sujets ayant des thromboses veineuses avec, par ordre décroissant de fréquence, les déficits en PC, PS et AT [1]. Les déficits homozygotes en AT de type I et IIRS sont probablement incompatibles avec la vie [4]. Ces mêmes déficits à l'état hétérozygote se manifestent dans 80 % des cas avant l'âge de 40 ans. Les manifestations thrombotiques sont en règle générale des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs avec ou sans embolie pulmonaire associée [4]. Le déficit peut aussi se révéler par des thromboses veineuses insolites. Il est par exemple retrouvé dans 8 % des cas de thromboses veineuses mésentériques. L'expression clinique du déficit homozygote en AT de type IIHBS est précoce ; il s'agit d'une maladie thrombo-embolique sévère. Les déficits homozygotes ou hétérozygotes composites en protéines C ou S se traduisent par un *purpura fulminans* dès la naissance ou dans la première année de vie avec nécrose cutanée et thromboses rétiniennes (responsables de cécité). L'expression clinique du facteur V Leiden à l'état homozygote serait plus sévère qu'à l'état hétérozygote. À l'état hétérozygote, les déficits en protéine C, les facteurs II et V Leiden induisent une maladie thrombo-embolique essentiellement veineuse (thrombose profonde ou superficielle), s'exprimant le plus souvent à partir de la puberté ou à l'âge adulte [4]. Ils peuvent s'exprimer dans l'enfance, surtout dans la période néonatale, lorsque se surajoutent des facteurs de risques acquis de thrombose. Le risque relatif de thrombose veineuse associé à un déficit hétérozygote de type I ou IIRS en AT est très supérieur au risque relatif des déficits hétérozygotes en protéine C ou S ou à celui du facteur V Leiden [4]. Le taux de récidive thrombotique pour chacune de ces anomalies est élevé [4].

Autres anomalies constitutionnelles prothrombotiques

Plus récemment, d'autres anomalies constitutionnelles responsables d'une hypercoagulabilité ont été décrites. Une mutation sur le gène de la prothrombine (20210G/A) [5] est responsable d'une augmentation du taux de prothrombine et du risque de thrombose veineuse (5 2 à 3). Cette anomalie est recherchée par biologie moléculaire qui permet la mise en évidence de cette mutation, les dosages plasmatiques de prothrombine n'étant pas discriminants. L'augmentation constitutionnelle d'autres facteurs de la coagulation, tels que le facteur VIII surtout mais aussi les facteurs IX et XI, a été à un degré moindre impliquée dans la pathologie thrombotique veineuse. Une augmentation constitutionnelle du facteur VIII (supérieur à 180 %) serait par contre un facteur de récidive thrombotique important [6]. L'hyperhomocystéinémie plasmatique, connue pour augmenter le risque de thrombose artérielle, est aussi responsable d'une augmentation du risque de thrombose veineuse (3 ou 4 quand l'homocystéine est supérieure à 20 $\mu mol.L^{-1}$) [7]. L'hyperhomocystéinémie modérée est liée à des mutations sur les gènes codant les enzymes responsables de son métabolisme (β-cystathionine synthase, méthylène tétrahydrofolate réductase) et majorée par des déficits acquis en vitamines cofacteurs de ce métabolisme (acide folique, vitamines B6 et B12). La mutation 20210A, l'augmentation du facteur VIII et l'hyperhomocystéinémie modérée sont retrouvées respectivement chez 6 %, 25 % et 10 % des patients qui présentent une thrombose veineuse.

Le facteur V Leiden ayant une prévalence élevée, il peut être associé à un déficit en protéine C ou S ou en antithrombine. On le retrouve aussi fréquemment associé à une hyperhomocystéinémie modérée. L'association de plusieurs anomalies constitutionnelles pour un même patient augmente encore le risque de thrombose veineuse [8].

Traitement préventif de la maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients présentant une anomalie thrombotique constitutionnelle

Les anomalies thrombotiques constitutionnelles vont d'autant plus s'exprimer que se surajoutent un ou plusieurs facteurs de risque de thrombose [8], tels ceux présentés par les patients de réanimation (alitement, sepsis, polytraumatismes, etc.). L'expression clinique de ces déficits constitutionnels sera aussi majorée en cas d'insuffisance de synthèse hépatique ou d'augmentation de consommation (coagulation intravasculaire disséminée [CIVD]). Si le déficit a déjà été authentifié, le patient est généralement porteur d'une carte qui le mentionne. Si le déficit n'est pas connu, il peut être suspecté sur la notion de thromboses veineuses personnelles et/ou familiales, récidivantes, parfois insolites, survenues le plus souvent avant l'âge de 50 ans et sans facteur déclenchant. Un traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique doit donc

impérativement être entrepris pour ces patients en tenant compte pour le choix de la posologie de l'association des facteurs de risque (constitutionnels et acquis). En réalité, qu'une anomalie thrombotique constitutionnelle ait ou pas été identifiée, lorsqu'un patient présente un antécédent personnel de thrombose veineuse et/ou lorsqu'il existe une thrombophilie familiale, ce patient est considéré comme à risque de thrombose veineuse. Le risque thrombotique varie selon la nature du déficit, le déficit en AT étant en effet beaucoup plus thrombogène qu'un facteur V Leiden à l'état hétérozygote. Cependant, la posologie des traitements anticoagulants proposés ne varie pas avec le degré de gravité de chaque anomalie. En revanche, si une anticoagulation prophylactique au long cours par antivitamines K (AVK) (avec un INR entre 2 et 3) a été proposée à un patient avec antécédents de maladie thrombo-embolique, l'arrêt des AVK, s'il est rendu obligatoire par l'hospitalisation en réanimation, doit se faire au profit d'un traitement par héparine non fractionnée (HNF) à doses curatives.

Cas particuliers des déficits en AT

Pour les patients porteurs d'un déficit en AT encore asymptomatiques, une prophylaxie doit être entreprise dans toutes les situations à risque de thrombose [4]. La période périopératoire, la grossesse, l'accouchement, le post-partum représentent des situations à risque thrombotique particulièrement élevé pour les patients atteints de déficit constitutionnel en AT. Ces situations à risque thrombotique s'accompagnent souvent d'un risque hémorragique important. On peut alors, pour couvrir le risque thrombotique sans majorer le risque hémorragique, remplacer l'héparine par (ou associer l'héparine à) des concentrés d'antithrombine [9]. L'Aclotine® est un concentré d'antithrombine humaine très sécurisé sur le plan de l'inactivation virale. Des études sont en cours avec de l'antithrombine recombinante. La dose d'Aclotine® varie en prophylaxie de 30 à 50 UI.kg^{-1} et vise à maintenir un taux d'antithrombine dans les valeurs normales. Le rythme des injections est adapté à l'évolution clinique et biologique.

Pendant la période périopératoire, le nadir du taux d'AT est obtenu au 3^{e} jour postopératoire et retourne à son niveau de base après le 5^{e} jour. De nombreux cas cliniques ainsi que de petites études ont montré l'efficacité des concentrés d'AT seuls ou associés à l'héparine ou au dextran, dans la prévention de thromboses post-chirurgicales [9]. Les doses d'AT varient selon les cas rapportés de 500 U à 3 000 U.j^{-1}. La durée du traitement varie de 1 à 13 jours. Certains auteurs font une perfusion préopératoire d'AT. Aucune complication hémorragique n'a été rapportée. L'utilisation de concentrés d'antithrombine est d'autant plus justifiée qu'il s'agit d'une chirurgie lourde (chirurgie orthopédique, chirurgie nécessitant une circulation extracorporelle) à risques thrombo-embolique et hémorragique élevés.

Pendant la grossesse et le post-partum, l'incidence des thromboses veineuses en l'absence de traitement pour les femmes déficitaires en AT est particulièrement élevée [10]. Pendant la grossesse, l'utilisation des AVK est prohibée pendant le 1er trimestre et discutée pour le 2^{e} et le 3^{e}. L'utilisation des HNF est recommandée, car elles ne franchissent pas la barrière fœtoplacentaire. Elles ont cependant l'inconvénient de diminuer le taux d'AT, induisant ainsi une diminution de l'efficacité de l'héparine. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) diminuent moins les taux d'AT que l'héparine standard ; elles ne passent pas la barrière fœtoplacentaire [11]. Elles ont été utilisées avec succès pour un grand nombre de grossesses [12]. Les HBPM sont autorisées en préventif aux 2^{e} et 3^{e} trimestres de la grossesse. Plusieurs auteurs ont rapporté l'efficacité (absence d'événements thrombotiques, absence de complications hémorragiques) des concentrés en AT associés au traitement à l'héparine pour l'accouchement (ou les avortements) et le péripartum [9]. Lorsque se surajoute une pathologie associée à la grossesse (CIVD, pré-éclampsie), la supplémentation en AT est d'autant plus recommandée.

En ce qui concerne le nouveau-né atteint de déficit en AT, il a été proposé de couvrir le risque thrombotique par des concentrés d'antithrombine [9]. En ce qui concerne la prise en charge du nouveau-né, il convient surtout d'éviter la survenue de facteurs de risque de thrombose surajoutés qui pourrait permettre au déficit constitutionnel de s'exprimer.

Traitement curatif de la maladie thrombo-embolique veineuse

Pour les patients qui présentent une anomalie prothrombotique constitutionnelle identifiée, la prise en charge à leur phase aiguë des thromboses veineuses (avec ou sans embolie pulmonaire associée) est généralement la même (traitement anticoagulant identique) que pour les patients indemnes de ces anomalies. Cependant, en ce qui concerne les déficits en AT et protéine C, la prise en charge peut associer au traitement anticoagulant classique des mesures plus spécifiques [10].

Cas particuliers des déficits en AT

Compte tenu de la faible incidence des déficits en AT, il n'existe pas d'études contrôlées ayant démontré le bénéfice apporté par l'association concentrés d'AT-héparine par rapport à l'héparine seule. On peut cependant dire que les concentrés d'AT doivent être associés à l'héparine lorsqu'il existe une résistance à l'héparine (objectivée par l'absence ou l'insuffisance d'allongement du TCA) prescrite aux doses adaptées, ou si une récidive thrombotique est observée malgré une héparinisation efficace [4, 10]. L'Aclotine® a l'AMM dans cette indication. Pour un taux basal de 50 %, la perfusion de 50 $UI.kg^{-1}$ de concentrés d'AT permet d'obtenir un taux d'AT de 120 % [4, 10] ; 60 % de la dose initiale permet de maintenir le taux d'AT au-dessus de 80 %. Les taux plasmatiques d'AT doivent être contrôlés une fois par jour, car la demi-vie de l'AT varie selon les individus et le contexte clinique. Elle diminue chez les patients qui présentent une thrombose veineuse aiguë, qui reçoivent de l'héparine ou qui présentent une CIVD. L'efficacité des concentrés d'AT associés à l'héparine dans le traitement des thromboses a été rapportée [9].

Cas particuliers des déficits en protéine C

Déficit homozygote en protéine C

Le déficit homozygote en protéine C (taux inférieur à 1 %) se manifeste généralement dès la naissance par un tableau de *purpura fulminans* et CIVD s'associant parfois à des thromboses rétiniennes et rénales. Le traitement fait appel aux concentrés de protéine C en veillant à maintenir des taux plasmatiques de protéine C toujours supérieurs à 20 %. Il existe des concentrés de protéine C d'origine humaine et des concentrés de protéine C activée d'origine recombinante. Il n'existe pas d'étude ayant comparé ces deux types de concentrés. La demi-vie de la protéine C est courte (10 h), ce qui justifie des injections intraveineuses quotidiennes [13]. La demi-vie diminue encore en cas de CIVD, ce qui nécessite de faire deux ou trois injections de protéine C par 24 h. Les AVK sont introduits sous couvert de perfusion de concentrés de protéine C. L'INR doit être maintenu dans des valeurs hautes (3 à 4,5) pour éviter le risque de nécrose cutanée. Un traitement prophylactique au long cours par HBPM à doses curatives dans un premier temps, diminuées de moitié six mois plus tard, a été proposé [14]. Rarement, des déficits homozygotes peuvent se révéler plus tardivement (enfance, adulte jeune) par une maladie thrombo-embolique sévère pour laquelle on aura recours aux mêmes armes thérapeutiques.

Déficits hétérozygotes en protéine C

Lors du traitement de la phase aiguë d'une thrombose veineuse, pour les patients atteints de déficit hétérozygote en protéine C, des nécroses cutanées peuvent survenir lors du relais héparine-AVK [4, 10]. Ces nécroses cutanées sont liées à des thromboses capillaires. Elles ont plus rarement été décrites pour les patients atteints de déficit hétérozygote en protéine S. L'introduction des AVK doit donc, en cas de déficit en l'une de ces deux protéines, se faire à doses faibles, progressivement croissantes, sous couvert d'un traitement par héparine bien conduit. Si des nécroses cutanées apparaissent malgré le respect de ces règles, les AVK doivent être arrêtées. La réintroduction de l'héparine est alors insuffisante et doit le plus souvent s'accompagner de l'administration de concentrés de protéine C de manière à normaliser la protéine C plasmatique. La période de réintroduction ultérieure des AVK sera alors couverte par l'administration de concentrés de protéine C [4, 10].

Conclusion

Un patient qui présente des antécédents de thrombose doit être considéré comme un patient à haut risque thrombotique, qu'une anomalie biologique prothrombotique ait ou pas été identifiée. La prise en charge des patients qui présentent une anomalie biologique identifiée fait appel aux mêmes traitements antithrombotiques que les patients sans anomalie. Cependant, en ce qui concerne les déficits en antithrombine, protéine C ou protéine S, une prise en charge plus spécifique est recommandée.

Références

[1] Lane D.A., Manucci P.M., Bauer K.A., et al. Inherited thrombophilia : part 1. *Thromb Haemost.* 1996;76:651–662.

[2] Andrew M., Paes B., Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Amer J Pediat Hematol Oncol.* 1990;12:95–104.

[3] Dahlback B., Carlsson M., Svensson P.J. Familial thrombophilia due to a previously unrecognised mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C : prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1993;90:1004–1008.
[4] Lane D.A., Manucci P.M., Bauer K.A., et al. Inherited thrombophilia : part 2. *Thromb Haemost.* 1996;76:824–834.
[5] Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996;88:3698–3703.
[6] Weitz J.I., Middeldorp S., Geerts W., et al. Thrombophilia and new anticoagulant drugs. *Hematology.* 2004;1:424–438.
[7] Den Heijer M., Rosendaal F.R., Blom H.J., et al. Hyperhomocysteinemiaand venous thrombosis : a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 1998;80:874–877.
[8] Rosendaal F.R. Venous thrombosis : a multicausal disease. *Lancet.* 1999;353:1167–1173.
[9] Bucur S.Z., Levy J.H., Desporis G.J., et al. Uses of antithrombin III concentrate in congenital and acquired deficiency states. *Transfusion.* 1998;38:481–498.
[10] Bauer K.A. Management of patients with hereditary defects predisposing to thrombosis including pregnant women. *Thromb Haemost.* 1995;74:94–100.
[11] Hansen J.B., Sandset P.M. Differential effects of low molecular weight heparin and unfractionated heparin on circulating levels of antithrombin and tissue factor pathway inhibitor (TFPI): a possible mechanism for difference in therapeutic efficacy. *Thromb Res.* 1998;91:177–181.
[12] Hunt B.J., Doughty H.A., Majumdar G., et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in high risk pregnancies. *Thromb Haemost.* 1997;77:39–43.
[13] Baliga V., Thwaites R., Tillyer M.L., et al. Homozygous protein C deficiency management with protein C concentrate. *Eur J Pedriat.* 1995;154:534–538.
[14] Monagle P., Andrew M., Halton J., et al. Homozygous protein C deficiency : description of a new mutation and successful treatment with low molecular weight heparin. *Thromb Haemost.* 1998;79:756–761.

CHAPITRE 274

Thrombopénies induites par l'héparine

B. Tardy; B. Tardy-Poncet

Avec une fréquence comprise entre 20 et 45 %, les thrombopénies apparaissent comme un événement particulièrement fréquent chez les patients hospitalisés en réanimation médicale ou chirurgicale [1]. À côté des étiologies principales des thrombopénies (sepsis, CIVD, hémodilution, etc.), les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) représentent une cause rare et de prise en charge diagnostique et thérapeutique particulièrement difficile en milieu de réanimation.

Physiopathologie

Les TIH résultent d'une activation plaquettaire sous la dépendance d'anticorps dirigés le plus souvent contre le complexe héparine-facteur 4 plaquettaire (H-PF4) [2]. Ces TIH peuvent survenir quel que soit le type d'héparine utilisée, héparine non fractionnée (HNF) ou héparine de bas poids moléculaire (HBPM), mais aussi lors de traitements par le polysulfate de pentosane [3] et exceptionnellement au cours de traitement par fondaparinux [4]. La cible antigénique de ces anticorps est donc le plus souvent un complexe stœchiométrique (H-PF4) [5, 6], mais aussi parfois entre l'héparine et d'autres protéines comme l'interleukine 8 (IL-8) ou plus rarement le *neutrophil-activating peptide 2* (NAP-2) [7]. La présence d'anticorps de classes et de spécificités différentes peut expliquer que le diagnostic biologique de TIH soit difficile chez certains malades avec des résultats discordants entre les tests d'activation plaquettaire et les tests immunologiques. Diverses études ont montré que la production de ces anticorps varie selon le type d'héparine utilisée (HNF ou HBPM), son origine (bovine ou porcine), la posologie et la durée du traitement, le contexte clinique, et même certains facteurs génétiques. L'immunisation résultant de l'héparinothérapie est une allo-immunisation dont la cinétique est de type immunologique classique. Dans un premier temps, les malades immunisés développent des anticorps de type IgM, parfois associés aux isotypes IgA, et évoluent avec le temps vers les isotypes IgG, qui peuvent être associés aux isotypes IgA. Les trois isotypes peuvent coexister chez certains patients. L'apparition d'anticorps héparine-dépendants chez les patients sous héparinothérapie est un phénomène relativement fréquent, mais seule une faible proportion des patients concernés développe une TIH avec ou sans thrombose associée. Il est aujourd'hui admis que les TIH sévères sont associées dans la majorité des patients à des anticorps de classe IgG [2, 6]. Néanmoins, les mêmes complications cliniques ont été rapportées en présence uniquement d'IgM ou d'IgA (parfois les deux), à forte concentration [8, 9]. Il est admis que la fixation des immuns complexes formés par les anticorps héparine-dépendants et leur cible antigénique, généralement les complexes stœchiométriques H-PF4 (mais aussi les complexes H-IL8-héparine ou H-NAP2) sur les récepteurs plaquettaires FCγRIIa induit l'activation plaquettaire avec une agrégation plaquettaire et une libération de microparticules procoagulantes. Il en résulte une thrombopénie et la survenue de thromboses veineuses ou artérielles, en particulier au niveau des sites où préexiste un foyer pathogène. Toutefois, les connaissances actuelles permettent de dire que le mécanisme impliqué est plus complexe et que l'interaction des immuns complexes avec les FCγRIIa n'est qu'une étape importante de l'amplification du processus d'activation plaquettaire. L'endothélium et les monocytes, notamment par libération de facteur tissulaire puissamment thrombogène, jouent également un rôle majeur dans la constitution de l'état d'hypercoagulabilité observé au cours des TIH [10, 11]. En résumé, le mécanisme des TIH est multifactoriel avec diverses cibles cellulaires, sanguines et/ou endothéliales.

Fréquence des TIH en réanimation

Globalement, la fréquence des TIH en réanimation est très difficile à estimer en raison notamment d'une définition variable des « Intensive Care Units » (ICU) patients. La fréquence des TIH en réanimation peut être approchée au travers de deux études prospectives. Dans la première étude, une TIH fut suspectée chez 40 patients sur 267 traités par héparine (Apache II score moyen : 19,6 ± 9,3). Seul un cas de TIH fut confirmé par les tests biologiques (test de libération de la sérotonine marquée) sur 32 testés, soit une fréquence de 0,39 % (IC 95 % : 0,01-2,1 %) [12]. Dans la seconde étude, comparant l'efficacité de la daltéparine *versus* HNF dans la prophylaxie de la maladie veineuse thromboembolique chez 3 746 patients médicaux et chirurgicaux hospitalisés en soins intensifs, la fréquence des TIH sous HBPM et sous HNF fut respectivement de 0,3 % et de 0,6 % [13]. Cette fréquence globale des TIH apparaît donc comme très basse, mais varie de façon assez sensible en fonction du type de pathologie considérée. En effet, cette fréquence de TIH peut atteindre 1,6 % dans les syndromes coronariens [14], 2,8 % chez les brûlés graves [15] et 3 % en postchirurgie cardiaque, notamment en cas d'utilisation d'une HNF [16].

Diagnostic clinique de TIH

Classiquement, le diagnostic clinique de TIH repose sur le délai de survenue de la thrombopénie, la profondeur de celle-ci, l'existence ou non de complications thrombotiques associées, l'absence d'autres causes évidentes expliquant la thrombopénie et la correction de la thrombopénie à l'arrêt de l'héparine.

La thrombopénie survient dans la majorité des cas entre le 5e et le 15e jour du traitement héparinique. Cependant, et notamment en milieu de réanimation, il convient de connaître un certain nombre d'atypies. La thrombopénie peut apparaître dès la première administration d'héparine chez les sujets ayant déjà reçu un traitement par héparine au cours des 100 jours précédents [17]. Sur le plan clinique, les patients dans cette situation peuvent présenter, dans les minutes qui suivent l'injection, certaines manifestations cliniques annonciatrices de la TIH, telles qu'un malaise avec perte de connaissance, une poussée hypertensive, une hyperthermie, une dyspnée aiguë, une douleur thoracique, voire un arrêt cardiorespiratoire [18]. À l'inverse, la thrombopénie peut survenir au-delà de deux semaines de traitement par héparine, notamment en cas de traitement par HBPM [19, 20]. Enfin, il convient d'insister sur le fait qu'une thrombopénie survenant au décours d'une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC) est un événement classique, le plus souvent lié à une consommation et à l'hémodilution. Plus qu'une aggravation de cette thrombopénie à partir du 4e ou 5e jour postopératoire, c'est surtout la récidive de cette thrombopénie (à partir du 5e jour environ), donc survenant après une correction du premier épisode postopératoire de thrombopénie, qui est évocatrice de TIH [21]. Cette notion est d'autant plus importante que 20 à 50 % des patients développent après une CEC des anticorps anti-H-PF4 et que seuls 3 % au plus développeront une authentique TIH [21].

La profondeur de la thrombopénie dans les TIH est habituellement nettement moins marquée que dans les autres thrombopénies, notamment d'origine médicamenteuse ou post-transfusionnelle (taux voisins de 10 à 20.10^9/L). La thrombopénie est inférieure à 100.10^9/L et avoisine 30 à 70.10^9/L dans la majorité des cas de TIH, mais des taux plus bas peuvent être observés notamment en cas de CIVD associée. Plus qu'un niveau de thrombopénie, c'est le pourcentage de diminution du compte plaquettaire qui importe et on considère à l'heure actuelle qu'une diminution de 40 % du compte plaquettaire au cours du traitement par héparine doit faire évoquer le diagnostic de TIH [22].

L'existence d'une thrombose survenant au cours d'un traitement par héparine est vraisemblablement le signe le plus évocateur d'une TIH. Ces complications thrombotiques (extension d'une thrombose préexistante ou thrombose *de novo*) surviennent dans plus de la moitié des cas à la phase aiguë de la TIH, parfois même deux à trois jours avant la survenue de la thrombopénie, en notant que ce niveau de risque de thrombose persiste même plusieurs jours après arrêt de l'héparinothérapie. Les thromboses veineuses sont quatre fois plus fréquentes que les thromboses artérielles, concernent tous les territoires avec une prédominance aux membres inférieurs, peuvent être asymptomatiques, ce qui impose donc leur recherche systématique par examen de type échographie de compression [23]. Les thromboses artérielles peuvent concerner également tous les territoires avec une prédilection pour les membres inférieurs, les coronaires et le cerveau. Ce sont ces thromboses qui sont principalement à l'origine de la morbi-mortalité des TIH. En milieu de réanimation, il convient de connaître trois particularités :

- les thromboses récurrentes de filtre de dialyse doivent faire évoquer le diagnostic de TIH [24] ;
- les thromboses se situent souvent au niveau des sites d'insertion des cathéters [18] ;
- la survenue d'un collapsus doit faire évoquer une insuffisance surrénalienne par infarctus veineux des surrénales lié à une TIH [18].

L'absence d'autres causes de thrombopénie est un argument fort du diagnostic de TIH, mais malheureusement en milieu de réanimation c'est la situation inverse qui est la plus fréquente. Néanmoins,

le délai de survenue de la thrombopénie par rapport au traitement par héparine, l'absence d'altération des autres lignées sanguines, le caractère relativement modéré de la thrombopénie et sa survenue assez brutale sont des éléments majeurs dans l'évocation du diagnostic de TIH. Alors que, chez les patients en unités médicales ou chirurgicales classiques, la thrombopénie au cours des TIH n'entraîne que très peu de manifestations hémorragiques, elle est source de manifestations hémorragiques (y compris majeures), particulièrement fréquentes chez les patients en réanimation [25].

La correction de la thrombopénie à l'arrêt de l'héparine est un des points essentiels dans le diagnostic de TIH. Habituellement, on assiste à une amorce de réascencion du compte plaquettaire au cours des cinq premiers jours suivant l'arrêt de l'héparine, mais ce délai peut être différé jusqu'à deux semaines en cas de TIH associée à un taux très élevé d'anticorps anti-H-PF4 [24]. L'évolution du compte plaquettaire ne peut, en tout état de cause, n'être qu'une aide rétrospective au diagnostic de TIH.

Afin d'améliorer la pertinence du diagnostic clinique, un score clinique de suspicion a été proposé : score de 4 T [1]. Ce score reprend les quatre premiers éléments sus-cités du diagnostic en les pondérant de 0, 1 ou 2 points, le score maximal étant donc de 8 points. La probabilité de TIH est considérée comme haute en cas de score compris entre 6 et 8, possible en cas de score à 4 ou 5, et faible en cas de score inférieur à 3. La pertinence de ce score 4 T en milieu de réanimation a récemment été évaluée dans une étude prospective [13]. Malheureusement, ni la sensibilité ni la spécificité de ce score ne se sont avérées suffisantes : sur les 407 patients ayant une faible probabilité de TIH (score 4 T ≤ 3), 6 patients présentaient une authentique TIH, et sur les 8 patients ayant une probabilité élevée de TIH (score 4 T > 6), un seul patient présentait une TIH. L'existence de diagnostics alternatifs à la cause de la thrombopénie est un facteur explicatif majeur de la faible pertinence du score 4 T en réanimation.

Diagnostic biologique de TIH

Il n'existe pas à ce jour de test dit « *gold standard* » pour le diagnostic de TIH, dans la mesure où aucun test ne dispose d'une sensibilité et/ou d'une spécificité de 100 %. Néanmoins, il existe deux types de tests biologiques pour renforcer le diagnostic de TIH.

Tests fonctionnels

Les tests fonctionnels permettent de démontrer la présence dans le plasma ou le sérum du malade d'anticorps IgG héparine-dépendants activant les plaquettes *in vitro*. Trois types de tests existent, tous nécessitant des laboratoires spécialisés en hémostase.

Test d'agrégation plaquettaire

C'est l'une des méthodes les plus communément utilisées. La méthode consiste à incuber le plasma du malade en présence d'héparine et de plaquettes témoins. La sensibilité de ce test dépend de la réactivité des plaquettes à l'anticorps héparine-dépendant. Il est recommandé de réaliser ce test sur des plaquettes issues d'au moins deux sujets témoins. Un test négatif peut également être observé lorsqu'il existe un faible taux d'anticorps dans le plasma du malade et il est conseillé de renouveler ce test lorsque la suspicion du diagnostic de TIH est forte. Lorsque tous les contrôles de qualité du test sont optimisés, la sensibilité et la spécificité de ce test sont respectivement de 90 et 80 % [22].

Test de libération de la sérotonine marquée

La spécificité et la sensibilité de ce test sont meilleures que celles du test d'agrégation, approchant les 95 %, ce qui en fait le test de référence. Cependant, ce test est particulièrement contraignant, imposant l'utilisation d'isotopes radioactifs et de plaquettes lavées. De plus, ce test n'est pas réalisable en « temps réel » et n'est réalisé au mieux qu'une fois par semaine dans les centres qui le réalisent.

Cytométrie en flux

La cytométrie en flux est une méthode qui permet la détection de plaquettes activées. L'avantage de cette technique est d'être de réalisation simple (plaquettes lavées non nécessaires) et rapide. Deux études récentes semblent montrer une sensibilité et une spécificité de la cytométrie dans le diagnostic de TIH superposable à celles observées avec le test de sérotonine marquée [23, 24].

Tests immuno-enzymatiques

Test Elisa

Il permet de mettre en évidence et de quantifier les anticorps anti-H-PF4 de type IgG, IgM et IgA. À noter par ailleurs que certains auteurs remettent en question le pouvoir pathogène des anticorps de type IgA et IgM. Ce test est de réalisation simple et accessible à des laboratoires non spécialisés. Il semble montrer une sensibilité proche de 95 %, étant pris en défaut lorsque la cible antigénique n'est pas le complexe H-PF4 [28]. Toutefois, une méta-analyse française a révélé que ce test Elisa était faussement négatif dans près de 20 % des cas de suspicion de TIH. La spécificité du test Elisa n'est pas bonne car des anticorps anti-H-PF4 peuvent apparaître en dehors de tout contexte de thrombopénie et/ou de TIH (chirurgie cardiaque, syndrome des anticorps antiphospholipidiques, grossesse, diabète, etc.). Ce type de test n'est donc à demander et à interpréter que dans un contexte de suspicion de TIH.

Test d'immunodiffusion en gel

Ce test permettant de mettre en évidence les anticorps anti-H-PF4 est strictement qualitatif. Les avantages théoriques de ce test par rapport au test Elisa sont qu'il est réalisable en moins de 15 minutes et qu'il permet des dosages unitaires. La spécificité et la sensibilité restent à être évaluées de façon prospective sur une cohorte importante de patients.

Compte tenu de la diversité des anticorps et des cibles antigéniques (Tableau 274.1), les tests fonctionnels et immuno-enzymatiques doivent être considérés comme complémentaires dans la démarche diagnostique. Le diagnostic de TIH repose dans tous les cas sur une approche concertée entre clinicien et biologiste pour chaque cas considéré.

Tableau 274.1

Résultats des tests en fonction de la cible antigénique et du type d'anticorps générés.

Complexes	Agrégation plaquettaire	Test Elisa
IgG/H-PF4	+	+
IgA ou IgM/H-PF4	–	+
IgG/autre cible	+	–
IgA ou IgM/autre cible	–	–

Traitements des TIH

Mesures générales : proscriptions

L'arrêt de tout type d'héparine est obligatoire dès que le diagnostic de TIH est fortement suspecté. Il est recommandé aussi de noter explicitement sur la feuille de température, dans le dossier et sur tout autre document de transmission, que toute administration d'héparine, si minime soit-elle, est à proscrire. Ceci est fondamental, notamment en réanimation où l'utilisation de rinçure d'héparine est fréquente pour maintenir la « perméabilité » de certaines voies d'abord ou dispositifs implantables [29]. De plus, tout cathéter comportant dans sa composition de l'héparine doit être retiré, car celui-ci peut tout à fait créer ou entretenir une authentique TIH [30].

Les transfusions de plaquettes, susceptibles d'aggraver les phénomènes thrombotiques dans ce contexte d'activation plaquettaire, sont à proscrire sauf en cas d'hémorragies majeures.

Les antiplaquettaires sont également à proscrire, d'une part au regard de leur inefficacité comme traitement de la TIH, d'autre part au regard du risque hémorragique qu'ils peuvent provoquer [19].

Les antivitamines K (AVK) sont à proscrire, car à la phase aiguë de la TIH, ils augmentent paradoxalement le risque thrombotique (notamment de gangrène des membres inférieurs) par la baisse du taux de protéine C qu'ils induisent [2].

Mesures spécifiques

L'arrêt seul de l'héparine ne suffit pas à juguler l'hypercoagulabilité acquise induite par la TIH. Pour rappel, plus de 50 % des patients développent une thrombose dans les trente jours suivant le diagnostic de

TIH en l'absence de mise en route d'un traitement spécifique [18]. Il est donc fondamental d'instaurer un traitement antithrombotique de substitution sans attendre le résultat des tests biologiques si la suspicion clinique est forte. Depuis l'arrêt de commercialisation de la lépirudine, il n'existe plus que deux traitements antithrombotiques disposant en France d'une AMM dans le traitement des TIH. On ne dispose à l'heure actuelle d'aucune étude prospective randomisée comparant ces deux traitements. De plus, il n'existe que peu de données dans la situation particulière des patients de réanimation.

Le danaparoïde (Orgaran®)

Le danaparoïde est un héparinoïde de faible poids moléculaire (6 kDa) constitué d'un mélange de glycoaminoglycanes comprenant de l'héparane sulfate (84 %), du dermatane sulfate (12 %) et du chondroïtine sulfate (4 %). Il ne contient pas d'héparine ou de fragments hépariniques. L'activité antithrombotique du danaparoïde est principalement liée à son action anti-facteur Xa par l'intermédiaire de l'antithrombine III (AT III), associée à une action antithrombinique (anti-IIa) faible. De plus, le danaparoïde inhibe *in vitro* l'agrégation plaquettaire induite par l'anticorps héparine-dépendant [31]. À ce titre, les prélèvements sanguins pour les tests biologiques de TIH doivent être effectués avant la mise sous danaparoïde (risque de faux négatifs). La biodisponibilité du danaparoïde après administration sous-cutanée est voisine de 100 %. Le danaparoïde est principalement éliminé par voie rénale. La demi-vie plasmatique de l'activité anti-Xa est longue (environ 25 h). La protamine ne neutralise pas l'activité anticoagulante du danaparoïde. Plusieurs études rétrospectives (Tableau 274.2) ont évalué l'efficacité du danaparoïde avec principalement les différents rapports d'utilisation compassionnelle du danaparoïde [19, 32–35]. Une seule étude s'est intéressée spécifiquement à des patients hospitalisés en réanimation [19]. Dans cette étude, le danaparoïde a montré une très bonne efficacité puisqu'aucune nouvelle thrombose ne s'est développée sous ce traitement, quelle que soit l'indication préventive (20 cas) ou curative (26 cas). Cependant, dans deux cas de thrombose artérielle, le traitement par danaparoïde à doses curatives n'a pu éviter une évolution fatale de cette thrombose. Par ailleurs, le danaparoïde présente, *in vitro*, une réactivité croisée avec les anticorps anti-H-PF4 dans 7 à 10 % des cas [31]. Cette réactivité croisée est plus rare *in vivo* (de l'ordre de 2 à 3 %), mais peut s'accompagner d'authentiques manifestations thrombotiques [36]. Ceci impose une stricte surveillance du compte plaquettaire pendant la durée du traitement par Orgaran® et particulièrement pendant la première semaine. À titre prophylactique, la posologie recommandée est de 750 US/C trois fois par jour pour un poids inférieur à 90 kg. À doses curatives, il est recommandé de faire un bolus de 2 500 U (pour un poids entre 50 et 90 kg) puis d'instaurer 400 $U.h^{-1}$ pendant 4 h puis 300 $U.h^{-1}$ pendant 4 h puis 150 à 200 $U.h^{-1}$ à adapter en fonction des résultats de l'activité anti-Xa. Chez les patients âgés et/ou en insuffisance rénale, la dose d'entretien du danaparoïde doit être adaptée en fonction du degré de l'insuffisance rénale et les variations de posologies guidées par la mesure de l'activité anti-Xa. En curatif, l'activité anti-Xa souhaitée se situe entre 0,5 et 0,8 $U.mL^{-1}$. Il existe des protocoles (bien détaillés dans le *Vidal*) pour l'utilisation du danaparoïde, notamment dans les situations de cathétérismes cardiaques, d'angioplastie coronaire, de pontage vasculaire périphérique, de dialyse quotidienne et d'hémofiltration continue. La nécessité d'une application rigoureuse de ces différents schémas thérapeutiques a été récemment illustrée par une étude cas témoins. Celle-ci montre qu'outre un délai supérieur à 48 h entre le début de la TIH et la mise en route du traitement par Orgaran®, et l'existence d'emblée d'une complication thrombotique, une posologie non adaptée de l'Orgaran® est un des facteurs indépendants majeurs de mauvais pronostic [37].

Tableau 274.2

Orgaran® et TIH : données rétrospectives.

Référence	Curatif/ préventif	Nouvelles thromboses (%)	Décès liés à la TIH (%)	Hémorragie majeure (%)	Hémorragie mineure (%)
[30] (Magnani, 1997)	213/454	1,7	2	3,1	ND
[19] (Tardy, 1999)	26/20	0	4,3	6,5	4,3
[31] (Chong, 2001)	25/0	ND	4	0	ND
[32] (Lubenow, 2006)	55/7	12,9 % à J7 17,7 % à J35	1,6 % à J7 3,2 % à J35	11,3 %	ND
[33] (Magnani, 2006)	1 478	9,7 % à 3 mois	ND	8,1 %	ND

L'Argatroban (Arganova®)

L'argatroban est un inhibiteur direct de la thrombine. Son avantage majeur par rapport à la lépirudine est l'absence d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale, son élimination se faisant par voie biliaire. En l'absence d'atteinte hépatique, il est recommandé de débuter l'argatroban à la dose de 2 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ puis d'adapter les doses selon le TCA. Cependant, en cas d'insuffisance hépatique et/ou de risque hémorragique et/ou en post-CEC, la dose recommandée est de 0.5 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$. La surveillance biologique se fait par le TCA (1,5 à 3 fois le témoin) mais en cas de trouble de coagulation (CIVD, anticoagulant circulant, etc.), la surveillance biologique peut se faire par la mesure de l'activité anti-IIa. L'efficacité de l'argatroban dans le traitement des TIH repose essentiellement sur des études comparatives avec un groupe historique de patients. L'analyse des 697 patients traités par argatroban pour une TIH prouvée montre que, par rapport à un groupe historique de 185 patients, l'argatroban diminue le composite (décès, thrombose, amputation), aussi bien chez les patients avec une TIH sans thrombose (HR 0,33 ; IC 95 : 0,2-0,54) que chez ceux avec une TIH avec thrombose (HR 0,39 ; IC 95 : 0,25-0,62) [38]. Les taux de saignement étaient similaires dans les deux groupes (6 et 7 %). L'intérêt de l'argatroban chez les patients en réanimation a été évalué dans une étude rétrospective [39] et une étude prospective randomisée *versus* lépirudine [40]. Dans l'étude rétrospective portant sur 12 patients (SAPSII score moyen : 61,5 ± 13,6), aucun cas de thrombose ou d'hémorragie grave ne fut rapporté pendant le traitement par argatroban en notant que les doses moyennes utilisées étaient de 0,24 ± 0,16 µg/kg/min, soit 8 fois inférieures à celles préconisées. Dans l'étude prospective, sur les 34 patients randomisés dans le groupe argatroban (SAPS II Score moyen : 35 ± 14), seuls 10 avaient une authentique TIH, et sur les 32 randomisés dans le groupe lépirudine (SAPS II Score moyen : 36 ± 14), seuls 5 avaient une authentique TIH. L'analyse comparative chez les patients atteints de TIH ne montre pas de différence en termes d'accidents thrombotiques. Dans cette étude, là encore, la dose moyenne d'entretien d'argatroban était de 0,5 ± 0,3 µg/kg/min en l'absence d'insuffisance hépatique sévère.

Autres approches thérapeutiques

Le pentasaccharide ou fondaparinux est une molécule de synthèse à action anti-Xa pure. L'avantage théorique du fondaparinux dans les TIH est que le fondaparinux n'est pas reconnu par les anticorps anti-H-PF4 [41]. Plusieurs cas de TIH traitées avec succès par fondaparinux ont d'ailleurs été rapportés, dont une série incluant 11 patients en post-chirurgie cardiaque [42]. Dans cette étude, le traitement par fondaparinux, à la dose de 5 mg à 15 mg par jour par voie sous-cutanée, ne s'est accompagné d'aucune complication hémorragique ou thrombotique. Il est cependant difficile de recommander ce traitement chez des patients de réanimation, notamment en raison de leur risque hémorragique de base, de l'absence de posologie définie en cas d'insuffisance rénale et de la longue demi-vie de cette molécule, alors même qu'il n'existe pas de procédure d'antagonisation.

En conclusion, en réanimation, la fréquence des TIH est faible, alors même que les thrombopénies sont extrêmement fréquentes. Le diagnostic repose sur une analyse rigoureuse du cas et non sur une demande tous azimuts de tests biologiques.

Références

[1] Warkentin T.E., Cook D.J. Heparin, low molecular weight heparin and heparin induced thrombocytopenia in the ICU. *Crit Care Clin.* 2005;21:513–529.

[2] Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia : recognition, treatment, and prevention. *Chest.* 2004;126:311S–337S.

[3] Tardy-Poncet B., Tardy B., Grelac F., et al. Pentosan polysulfate-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Am J Haematol.* 1994;45:252–257.

[4] Warkentin T.E., Maurer B.T., Aster R.H. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med.* 2007;356:2653–2654.

[5] Amiral J., Bridey J., Dreyfus M., et al. Platelet Factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced-thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 1992;68(1):95–96.

[6] Amiral J., Bridey F., Wolf M., et al. Antibodies to macromolecular platelet factor 4-heparin complexes in heparin-induced thrombocytopenia : a study of 44 cases. *Thromb Haemost.* 1995;73(1):21–28.

[7] Amiral J., Marfaing-Koka A., Wolf M., et al. Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Blood.* 1996;88(2):410–416.

[8] Amiral J., Wolf M., Fischer M., et al. Pathogenicity of IgA and/or IgM antibodies to heparin-PF4 complexes in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1996;92(4):954–959.

[9] Tardy-Poncet B., Piot M., Rancon F., et al. Confirmation of the Pathogenic Role of Ig M and Ig A Anti Heparin-PF4 Antibodies in Patients with Heparin-Induced-Thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2005;3:310.

[10] Arepally G.M., Mayer I.M. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia stimulate monocytic cells to express tissue factor and secrete interleukin-8. *Blood.* 2001;98:1252–1254.

[11] Pouplard C., Iochman S., Renard B., et al. Induction of monocyte tissue factor expression by antibodies to heparin-platelet factor 4 complexes developed in heparin induced thrombocytopenia. *Blood.* 2001;97:3300–3302.

[12] Verma A.K., Levine M., Shalansky S.J., et al. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia in critical care patients. *Pharmacotherapy.* 2003 Jun;23(6):745–753.

[13] Crowther M., Cook D., Guyatt G., et al. Heparin induced thrombocytopenia in the critically ill: interpreting the 4Ts test in a randomized trial. *J Crit Care.* 2014;29:470e7–470e15.

[14] Matsuo T., Tomaru T., Kario K., et al. Incidence of heparin-PF4 complex antibody formation and heparin-induced thrombocytopenia in acute coronary syndrome. *Thromb Res.* 2005;115:475–481.

[15] Bargues L., Foissaud V., Jault P., et al. Thrombopénie induite par l'héparine de type II : description de 4 observations chez le brûlé grave. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2006;25:1135–1139.

[16] Pouplard C., May M.A., Regina S., et al. Changes in platelet count after cardiac surgery can effectively predict the development of pathogenic heparin-dependent antibodies. *Br J Haematol.* 2005;128:837–841.

[17] Lubenow N., Kempf R., Eichner A., et al. Heparin-induced thrombocytopenia : temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest.* 2002 Jul;122:37–42.

[18] Warkentin T.E. Clinical picture of heparin induced thrombocytopenia. In: Warkentin T.E., Greinacher A., eds. *Heparin induced Thrombocytopenia.* 3rd ed New York: Marcel Decker; 2004:53–106.

[19] Tardy-Poncet B., Tardy B., Reynaud J., et al. Efficacy and safety of danaparoid sodium (ORG 10172) in critically ill patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Chest.* 1999;115:1616–1620.

[20] Gruel Y., Pouplard C., N Guyen P., et al. Biological and clinical features of low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2003;121:786–792.

[21] Lillo-Le Louêt A., Boutouyrie P., Alhenc-Gelas M., et al. Diagnostic score for heparin induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1882–1888.

[22] SFAR, GEHT, SFC, SRLF. Heparin induced thrombocytopenia. Conférences d'experts. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2003;22:150–159.

[23] Tardy B., Tardy-Poncet B., Fournel P., et al. Lower limb veins should be systematically explored in patients with isolated thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 1999;82:1199–1200.

[24] Selleng K., Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med.* 2007;35:1–12.
[25] Wester J.P., Haas F.J., Biesma D.H., et al. Thrombosis and hemorrhage in heparin induced thrombocytopenia in seriously ill patients. *Intensive Care Med.* 2004;30:1927–1934.
[26] Garriston H.S., Probst-Kepper M., Legath N., et al. High sensitivity and specificity of a new functional flow cytometry assay for clinically significant heparin induced thrombocytopenia antibodies. *Int Jnl Lab Hzm.* 2014;36:135–143.
[27] Tardy B., Montmartin A., Piot M., et al. Serotonin release assay and flow cytometry assay in the diagnosis of HIT based on expert'opinion. ISTH subcommittees, Milwaukee. *J Thromb Haemost.* June 2014 PI 10.
[28] Fohlen-Walter A., De Maistre E., Mulot A., et al. Does negative heparin-platelet factor 4 enzyme-linked immunosorbent assay effectively exclude heparin induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1844–1845.
[29] Heeger P.S., Backstrom J.T. Heparin flushes and thrombocytopenia. *Ann Interm Med.* 1986;105:143.
[30] Laster J.L., Nichols W.K., Silver D. Thrombocytopenia associated with heparin-coated catheters in patients with heparin-associated antiplatelet antibodies. *Arch Intern Med.* 1989;149(10):2285–2287.
[31] Chong B.H., Ismail F., Cade J., et al. Heparin induced thrombocytopenia : studies with a new molecular weight heparinoid Org 10172. *Blood.* 1989;73:1592–1596.
[32] Magnani H.N. Orgaran (danaparoide sodium) use in the syndrome of heparin-induced thrombocytopenia. *Platelets.* 1997;8:74–81.
[33] Chong B.H., Gallus A.S., Cade J.F., et al. Prospective randomised open-label comparison of danaparoid with dextran 70 in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis. *Thromb Haemost.* 2001;86:1170–1175.
[34] Lunenow N., Warkentin T.E., Greinacher A., et al. Results of a systematic evaluation of treatment outcomes for heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving danaparoid, ancrod, and/or coumarin explain the rapid shift in clinical practice during the 1990s. *Thromb Res.* 2006;117:1–9.
[35] Magnani H.N., Gallus A. Heparin-induced thrombocytopenia. A report of 1 478 clinical outcomes of patients treated with danaparoid (Orgaran) from 1982 to mid 2004. *Thromb Haemost.* 2006;95:967–981.
[36] Tardy-Poncet B., Wolf M., Lasne D. Danaparoid cross reactivity with heparin induced thrombocytopenia antibodies : report of 12 cases. *Intensive Care Med.* 2009;35:1449–1453.
[37] Elalamy I., Tardy-Poncet B., Mulot A., et al. Risk factors for unfavorable clinical outcome in patients with documented type II heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Research.* 2009;124:554–559.
[38] Lewis B.E., Wallis D.E., Hursting M.J., et al. Effects of argatroban therapy, demographic variables, and platelet count on thrombotic risks in heparin-induced thrombocytopenia. *Chest.* 2006 Jun;129(6):1407–1416.
[39] Saugel B., Phillip V., Moessmer G., et al. Argatroban therapy for heparin induced thrombocytopenia in ICU patients with multiple organ dysfunction syndrome: a retrospective study. *Crit Care.* 2010;14:R90.
[40] Treschan T.A., Schaefer M.S., Geib J., et al. Argatroban versus lepirudin in critically ill patients : a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2014;18:588.
[41] Amiral J., lormeau J.C., Marfaing-Koka A., et al. Absence of cross-reactivity of SR90107A/ ORG31540 pentasaccharide with antibodies to heparin-PF4 complexes developed in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coag Fibrinol.* 1997;8:114–117.
[42] Warkentin T.E., Pai M., Sheppard J.I., et al. Fondaparinux treatment of acute heparin induced thrombocytopenia confirmed by the serotonin release assay: a 30-month, 16 patient-case series. *J Thromb Haemost.* 2011;9:2389–2396.

CHAPITRE 275

Thrombopénie en réanimation

définition, épidémiologie, rôle pronostique, démarche diagnostique

M. Darmon; L. Calvet; F. Zeni; B. Souweine

Définition

La thrombopénie est classiquement définie par une numération plaquettaire inférieure à 150 Gigas/L (G/L). Cette définition n'est cependant pas unanime. En effet, dans des populations orientales et africaines, un compte plaquettaire entre 100 et 150 G/L est régulièrement observé en l'absence de pathologie [1–3]. Chez les femmes enceintes, de par l'hémodilution, la mise en évidence de façon isolée d'un compte plaquettaire entre 100 et 150 G/L est considérée comme physiologique et ne nécessite pas de prise en charge spécifique [4]. Enfin, les résultats d'une enquête de cohorte prospective effectuée dans une population de patients ayant un compte plaquettaire entre 100 et 150 G/L révèlent que moins de 7 % d'entre eux développeront une thrombopénie avec une numération plaquettaire inférieure à 100 G/L dans les 10 ans [5]. Aussi, récemment, plusieurs experts internationaux ont retenu la valeur de 100 G/L comme seuil diagnostique pour définir la thrombopénie [6, 7]. En réanimation, les études sur l'épidémiologie des TP sont peu nombreuses. Si quelques auteurs utilisent la valeur de 100 G/L pour définir la thrombopénie [8, 9], la plupart utilisent le seuil classique de 150 G/L, seuil retenu par la récente conférence d'experts de la SRLF [10–17].

Au-delà du compte plaquettaire, l'évolution du compte plaquettaire, et en particulier la baisse de 30 à 50 % de ce dernier, a été étudiée par plusieurs auteurs en raison de l'association de cette dernière avec le pronostic. Si elle ne permet pas de définir une thrombopénie, ce seuil pourrait être utile pour alerter les cliniciens et mettre en place un bilan étiologique.

Enfin, il est important de rappeler que deux mécanismes peuvent entraîner une fausse thrombopénie : l'agrégation plaquettaire en présence d'EDTA ou le pseudo-satellitisme avec les leucocytes [18]. La répétition des examens ou le contrôle du compte plaquettaire sur tube citraté ou hépariné peuvent permettre de s'affranchir de ces erreurs de mesure [19]. Au cours des traitements par antagonistes de la glycoprotéine Ib/IIIa, un tiers des thrombopénies survenant au cours de ces traitements est en fait une pseudo-thrombopénie avec présence d'agrégat plaquettaire au frottis sanguin [18, 20]. La réalisation d'un frottis sanguin dans cette situation est donc nécessaire en cas d'anomalie du compte plaquettaire afin de diagnostiquer cette cause classique d'erreur de mesure. Cela pourrait permettre d'éviter un arrêt inutile des antiagrégants plaquettaires liés à cette dernière.

Épidémiologie

Si la survenue d'une thrombopénie a été analysée par plusieurs études, les études se focalisant spécifiquement sur l'épidémiologie des thrombopénies en réanimation sont peu nombreuses, le plus souvent anciennes, mono- ou bicentriques, et incluent un effectif réduit de patients. Il s'agit généralement d'études de cohorte descriptives, le plus souvent prospectives [9, 11–15, 21]. La comparaison entre ces études est donc rendue difficile du fait de l'hétérogénéité des populations étudiées, de la diversité des critères diagnostiques et des éléments analysés.

Fréquence

La fréquence des thrombopénies dans les études diffère en fonction du seuil diagnostique, du recrutement des patients et de la période de temps analysée dans les différentes études. Au seuil diagnostique de 150 G/L, une thrombopénie survient chez 40 à 66 % des patients [11, 14, 15]. L'utilisation de définitions plus restreintes est associée à une prévalence de 13 à 35 % pour un seuil de 100 G/L [9, 11, 22] et inférieure à 10% pour un seuil de 50 G/L [11].

De plus, il est intéressant de noter que jusqu'à un tiers des patients présentent une thrombopénie à l'admission et que plus de la moitié des thrombopénies (51 à 65 % des thrombopénies) sont présentes dès l'admission en réanimation lorsqu'un seuil de 150 G/L est considéré [11, 14].

En pratique, la thrombopénie est le trouble de l'hémostase le plus fréquent en réanimation. Son incidence dépend grandement du type de patients admis. Le sepsis sévère et le choc septique sont les principaux pourvoyeurs de thrombopénies [11, 12, 23, 24]. De plus, l'incidence des thrombopénies est plus élevée chez les patients polytraumatisés ou chirurgicaux que chez les patients médicaux [9, 25].

Mécanismes des thrombopénies

Il est classique de distinguer les thrombopénies selon les mécanismes impliqués :

- thrombopénie centrale par baisse de la production médullaire ;
- thrombopénie de dilution ou liée à des anomalies de distribution ;
- thrombopénies périphériques liées à un excès de destruction des plaquettes.

En réanimation cependant, les thrombopénies se caractérisent volontiers par des mécanismes et des étiologies multiples et intriqués. Le sepsis, la chirurgie, l'hémorragie, les transfusions massives représentent les principales étiologies. Les thrombopénies d'origine médicamenteuse sont rarement rapportées, mais sont probablement sous-estimées du fait des mécanismes complexes de ces dernières, des difficultés diagnostiques liées aux étiologies principales qui sont souvent associées, et du fait de la multiplicité des médicaments impliqués (antibiotiques principalement, mais aussi anti-épileptiques, anti-arythmiques, psychotropes, anticoagulants, anti-agrégants plaquettaires, inhibiteurs de la pompe à protons, etc.) [26, 27]. Ainsi, des étiologies multiples sont évoquées chez plus d'un quart des patients thrombopéniques, plusieurs mécanismes ou étiologies sont intriqués ou se succèdent pour contribuer au développement ou à la persistance de la thrombopénie [9, 11].

Les principaux mécanismes et étiologies des thrombopénies sont rappelés dans le tableau 275.1.

Tableau 275.1

Principales étiologies des thrombopénies (adapté de Thiele *et al.* [28]).

Dilution/Anomalie de distribution	Consommation/Destruction	Anomalie de production
Remplissage vasculaire	Hémorragie/Chirurgie lourde	Thrombopénies médicamenteuses
Transfusion de CG ou plasma	Sepsis	Infiltration médullaire
Splénomégalie	CIVD	Myélodysplasie/Aplasie médullaire
Hypothermie	Circulation extracorporelle	Virus (herpesvirus, VIH)
Choc	MAT/HELLP Syndrome	Carences vitaminiques (B12/folates)
	Paludisme	Chimiothérapie
	Auto-immunes	Hémophagocytose/SALH
	TIH	

CG : culot globulaire ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; MAT : micro-angiopathie thrombotique ; SALH : syndrome d'activation lymphohistiocytaire ; TIH : thrombopénie induite par l'héparine.

Il est important de noter que des images d'hémophagocytose ont été décrites chez près de deux tiers des patients thrombopéniques [9, 29]. Si ce phénomène peut participer à la thrombopénie en favorisant la destruction des plaquettes, il convient de distinguer ces images d'hémophagocytose d'un syndrome d'activation lymphohistiocytaire vrai. Ce dernier se caractérise en effet par un tableau clinique bruyant incluant une fièvre élevée (en général supérieure à 39 °C), une bicytopénie et une hépatomégalie ou une splénomégalie constante au diagnostic [30–32]. Les critères classiquement utilisés pour définir le syndrome d'activation lymphohistiocytaire sont rappelés dans le tableau 275.2 [33]. Il est important de noter que, dans

ce cadre, l'hémophagocytose cytologique n'est ni sensible (elle peut être absente au diagnostic ou sur les premiers prélèvements) ni spécifique (la présence d'une hémophagocytose cytologique peut survenir en l'absence de tout syndrome d'activation lymphohistiocytaire) [34]. Lorsque ce syndrome est évoqué, un bilan est nécessaire pour déterminer son caractère génétique ou réactionnel, son étiologie et ses facteurs déclenchants [30, 32]. Enfin, le syndrome d'activation lymphohistiocytaire nécessite un traitement spécifique [30, 32, 34]. Les immunoglobulines polyvalentes, les corticoïdes, le VP16 et la ciclosporine comptent parmi les traitements les plus fréquemment utilisés [32, 34]. L'efficacité de ces derniers pourrait cependant varier selon le contexte de survenue et un avis spécialisé est absolument nécessaire, en urgence, afin de confirmer le diagnostic et proposer un traitement adapté selon chaque situation [32, 34].

Tableau 275.2

Critères diagnostiques du syndrome d'activation lymphohistiocytaire [33].

Diagnostic moléculaire compatible avec le diagnostic	Ou 5 des critères diagnostiques ci-dessous
Mutations touchant PRF1, UNC13D, STXBP1, RAB27A, STX11, SH2D1A ou XIAP	Fièvre ≥ 38,5 °C Splénomégalie Bi- ou pancytopénie Hypertriglycéridémie ou hypofibrinogénémie Hyperferritinémie Hémophagocytose cytologique (moelle, rate, foie ou adénopathie) Activité NK abaissée ou absente Concentrations accrues de CD25s (chaîne alpha du récepteur soluble de l'IL-2)

PRF1 : perforine ; STXBP1 : *syntaxin-binding protein 1* ; RAB27A : *Ras-related protein Rab-27A* ; SH2D1A : *SH2 domain-containing protein 1A* ; STX11 : Syntaxine 11 ; UNC13D : protéine UNC13 homologue D ; XIAP : *X-linked inhibitor of apoptosis protein*.

De manière générale, les études disponibles n'ont pas analysé de manière précise les étiologies des thrombopénies en réanimation. Si plusieurs études ont évalué les facteurs de risque, c'est-à-dire les facteurs associés, sans qu'un lien de causalité ne soit forcément impliqué, ces dernières sont peu nombreuses et incluent un trop faible nombre de patients pour permettre d'élaborer une liste exhaustive de ces facteurs [8, 9, 13, 35]. Le sepsis ressort comme le principal facteur de risque et est associé à une augmentation par quinze du risque de thrombopénie [8, 9, 13, 35, 36]. Parmi les autres facteurs de risque indépendants de thrombopénie identifiés, il faut principalement noter la sévérité clinique initiale du patient [9, 14, 35, 36], l'admission au décours d'un arrêt cardiorespiratoire [14], les hémorragies ou les transfusions de produits sanguins labiles [13, 35], un traitement préalable par chimiothérapie anticancéreuse [35] et l'utilisation d'équipements intravasculaires [8]. Chez les patients thrombopéniques, l'existence d'un choc septique [14] et la gravité à l'admission [9, 14] sont aussi des facteurs indépendants de mortalité.

Rôle pronostique de la thrombopénie

Plusieurs études ont analysé l'impact pronostique d'une thrombopénie, que ce soit en ce qui concerne le risque hémorragique, les complications thrombotiques pouvant survenir dans certains contextes étiologiques, la prise en charge transfusionnelle, l'impact médico-économique ou les conséquences sur le devenir des patients. Ainsi, la plupart des études notent une association statistique entre d'une part thrombopénie et d'autre part séjour prolongé en réanimation [9, 15, 35], à l'hôpital [9, 13, 35], ou pronostic péjoratif [9, 21, 37, 38].

Thrombopénie et hémorragie

Compte tenu du rôle des plaquettes dans l'hémostase primaire, le risque hémorragique est augmenté en cas de thrombopénie. Chez les patients non thrombopéniques à l'admission en réanimation, une simple diminution de 30 % du compte plaquettaire est associée à une augmentation significative des hémorragies gastro-intestinales ou sévères (transfusion d'une demi-masse sanguine ou plus) [21]. Chez les patients thrombopéniques, cette association est plus complexe à analyser, l'hémorragie pouvant être cause ou conséquence de la thrombopénie. Ainsi, dans une étude de cohorte prospective incluant 338 patients dont 136 avec une thrombopénie (compte plaquettaire < 150 G/L), plus d'un tiers des patients (37,5 %)

présentaient une complication hémorragique [11, 21]. De plus, la thrombopénie ne précédait l'hémorragie que dans 45 % des cas, soulignant le rôle des hémorragies actives et des transfusions dans la survenue d'une thrombopénie [11, 21]. Par contre, dans une population de patients médicaux, la thrombopénie précédait le plus souvent la survenue d'une hémorragie et semblait ainsi être la cause des événements hémorragiques [14, 21].

La plupart des études suggèrent qu'une thrombopénie, définie par un compte plaquettaire < 150 G/L, est un facteur de risque d'hémorragie [11, 21]. Pendant la période de thrombopénie, le risque hémorragique est quatre fois plus important chez les patients ayant un compte plaquettaire inférieur à 100 G/L par rapport à ceux dont le nadir plaquettaire se situe entre 100 et 150 G/L [11, 21]. Chez les patients médicaux indemnes de thrombopénie à l'admission, le risque hémorragique est multiplié par 3 lorsqu'ils développent une thrombopénie, y compris lorsque la thrombopénie est modérée (100 à 150 G/L) [14, 21].

Certains auteurs rapportent que le risque hémorragique augmente de façon linéaire avec la profondeur de la thrombopénie [14, 21], alors que d'autres suggèrent l'existence d'un risque augmenté mais stable en deçà de 100 G/L [11, 21]. L'utilisation de stratégies transfusionnelles plaquettaires prophylactiques variables selon les centres, de facteurs de risque de saignement associés tels que la présence d'une thrombopathie (hémopathie, insuffisance rénale, etc.) ou d'une coagulopathie, l'administration de traitements anti-agrégants ou anticoagulants et la réalisation d'actes invasifs ou opératoires expliquent en grande partie ces différences. Ces études soulignent ainsi que l'analyse du volume plaquettaire, à elle seule, ne permet pas d'évaluer le risque hémorragique en réanimation [14].

Les hémorragies chez les patients thrombopéniques prédominent au niveau du tractus gastro-intestinal, des voies aériennes et du site d'insertion des cathéters [11]. Les hémorragies spontanées intracérébrales sont rares et surviennent pour des thrombopénies extrêmes (< 10 G/L) ou dans des situations spécifiques (CIVD associées aux hémopathies, par exemple) [39]. Les complications hémorragiques peuvent intéresser plusieurs territoires, simultanément ou au cours du temps, et menacer le pronostic vital par leur intensité [21]. En réanimation, jusqu'à 26 % des décès chez les patients thrombopéniques semblent consécutifs à une complication hémorragique [11].

La définition d'un seuil plaquettaire prédisposant à une hémorragie spontanée, c'est-à-dire pouvant correspondre à un seuil transfusionnel plaquettaire prophylactique, est débattue. Ce seuil transfusionnel dépend probablement du terrain, des comorbidités et de l'étiologie de la thrombopénie. Ainsi, en hématologie, si un seuil plaquettaire de 10 G/L est considéré comme suffisant au cours des thrombopénies centrales consécutives aux chimiothérapies anticancéreuses, un seuil de 20 G/L est proposé pour les thrombopénies périphériques [7, 17]. En réanimation, il est probable que les seuils transfusionnels soient plus élevés que ceux proposés en hématologie, compte tenu des spécificités de prise en charge des patients, des facteurs de risque hémorragique associé et des gestes invasifs [17]. En l'absence de réalisation de procédure invasive ou d'intervention chirurgicale, le seuil plaquettaire exposant aux hémorragies spontanées est probablement autour de 30 G/L, comme le suggèrent indirectement les études sur la protéine C activée [23, 40]. Dans ces études, les taux de complications hémorragiques chez les patients thrombopéniques septiques traités par protéine C activée n'augmentent significativement que pour des seuils plaquettaires inférieurs à 30 G/L [23, 40]. Ce seuil est par ailleurs le seuil habituellement proposé au cours des CIVD chez les patients ayant un risque hémorragique.

Thrombopénie et transfusion

Les patients thrombopéniques sont les récipiendaires de la majeure partie des produits sanguins labiles délivrés dans les unités de réanimation [14, 15, 41]. Dans une étude cas-témoin, une thrombopénie < 50 G/L augmente de 50 % le risque de recevoir des produits sanguins labiles en réanimation chirurgicale [41]. Dans les différentes études, plus de 60 % des patients thrombopéniques nécessiteront une transfusion de culots érythrocytaires ou de plasma, et ce quelle que soit la définition de la thrombopénie [14, 15, 41]. Ces besoins transfusionnels sont significativement plus élevés que ceux des patients non thrombopéniques et d'autant plus intenses que la thrombopénie est sévère [14, 15, 41]. Comme pour l'hémorragie, la relation entre la transfusion et la thrombopénie est complexe puisque la transfusion peut être cause ou conséquence de cette dernière. Néanmoins, plus de 80 % des produits sanguins labiles reçus par les patients thrombopéniques le sont après le diagnostic de cette dernière [14, 41].

L'administration prophylactique ou curative de plaquettes est presque exclusivement réservée aux patients thrombopéniques [14, 15, 41]. Le pourcentage de patients thrombopéniques recevant une transfusion plaquettaire augmente avec l'intensité de la thrombopénie : inférieur à 15% pour un nadir plaquettaire compris entre 100 et 50 G/L [11, 41], environ 60 % pour un nadir entre 20 et 50 G/L [11, 14, 41] et entre 70 et 100 % pour un nadir inférieur à 20 G/L [11, 14, 41].

Thrombopénie et mortalité

Des taux élevés de mortalité (38-54 %) sont rapportés chez les patients thrombopéniques [35, 41, 42]. Aucun lien de causalité ne peut cependant en être déduit. En effet, en réanimation, les pathologies conduisant à l'apparition d'une thrombopénie sont des pathologies sévères qui sont, en elles-mêmes, associées à une mortalité élevée. Il est ainsi difficile de définir si la thrombopénie est la cause ou la conséquence de la sévérité clinique du patient. Certaines études ont cependant suggéré qu'une thrombopénie, ou une baisse du compte plaquettaire, est un facteur associé au pronostic indépendamment de la sévérité clinique [11, 21, 41]. Les modèles démontrant cette association ne tenaient cependant pas compte, pour la plupart, de la pathologie sous-jacente.

Plusieurs arguments expérimentaux et physiologiques suggèrent cependant qu'une association de causalité serait plausible. Les plaquettes sont en effet impliquées aussi bien dans les réactions hémostatiques que dans la réponse à l'agression [43, 44]. De plus, plusieurs études ont suggéré un rôle des plaquettes dans l'immunité anti-infectieuse et une diminution du compte plaquettaire prédisposerait à la survenue d'infections associées aux équipements intravasculaires [43, 44].

Prise en charge

Bien que les mécanismes impliqués dans la survenue de thrombopénies soient multiples, il est nécessaire de déterminer le (ou les) facteur(s) étiologique(s) en cause [17, 45]. En l'absence d'étiologie évidente ou en cas d'atteinte des autres lignées, la réalisation d'un myélogramme peut permettre une orientation diagnostique [17].

Le recours à la transfusion de plaquettes prophylactiques doit être évoqué selon l'hémostase et la situation clinique lorsque le taux de plaquette est inférieur à 50 G/L ; il est habituellement proposé indépendamment de ces facteurs en dessous de 20 G/L [17]. L'intérêt des transfusions prophylactiques reste cependant discuté. Ainsi, les transfusions plaquettaires exposent au risque théorique de contamination virale et d'incidents immunologiques, dont les manifestations vont de la fièvre à la détresse respiratoire (*transfusion related acute lung injury*) [41, 46]. Elles favorisent l'allo-immunisation et pourraient compromettre le rendement transfusionnel ultérieur [47]. L'injection de plaquettes au cours de certaines thrombopénies compliquées de thromboses contribuerait à l'extension du processus pathologique et à l'aggravation du pronostic. Ce phénomène a notamment été rapporté au cours des micro-angiopathies thrombotiques [48, 49]. La part de morbidité liée aux transfusions plaquettaires chez les patients thrombopéniques en réanimation n'est pas définie. Plusieurs études en réanimation ou en hématologie ont évalué la pertinence d'une stratégie transfusionnelle basée uniquement sur l'apparition d'un saignement actif [50–52]. Bien que ces études suggèrent la faisabilité d'une stratégie transfusionnelle basée uniquement sur le saignement, plutôt qu'une stratégie de transfusion prophylactique, le niveau méthodologique des études réalisées, les différences observées selon le contexte [50, 52, 53] et l'absence d'étude de bonne qualité en réanimation limitent les conclusions que l'on peut tirer dans ce domaine et appellent à des études supplémentaires. En cas d'hémorragie active ou dans certaines situations spécifiques (chirurgie oculaire ou du système nerveux central, polytraumatisme ou CIVD liée aux hémopathies malignes par exemple), un seuil transfusionnel de 50 G/L, voire de 100 G/L, se discute [17].

La transfusion, lorsqu'elle est proposée, doit recourir de principe aux mélanges de culots plaquettaires standards (MCPS) qui sont mieux tolérés que les culots plaquettaires de donneurs uniques prélevés par aphérèse (CUP) [17]. Les plaquettes provenant de donneurs uniques (aphérèse) sont réservées aux patients immunisés [17]. La posologie est habituellement de 1 unité pour 7 kg de poids [17].

Conclusion

En réanimation, la cinétique du compte plaquettaire est classiquement biphasique avec une baisse initiale et transitoire suivie d'une réascension rapide dans des études incluant une forte proportion de patients chirurgicaux. L'extrapolation de cette donnée dans des populations de patients médicaux est incertaine. La mise en évidence d'un compte plaquettaire < 150 G/L signe la thrombopénie et impose un bilan étiologique. Plus de 90 % des thrombopénies surviennent précocement, avec un nadir plaquettaire vers le cinquième jour. Une baisse du compte plaquettaire de 30 % ou plus doit également imposer la réalisation d'une enquête étiologique.

La signification pronostique d'une thrombopénie est péjorative puisqu'elle est associée à un allongement des durées de séjour en réanimation, une surincidence d'événements hémorragiques ou thrombotiques, une consommation accrue de produits sanguins labiles et une augmentation du risque de décès de 50 à 100 %. Une baisse de 30 % du compte plaquettaire ou la persistance d'une thrombopénie sont aussi des

facteurs prédictifs de décès. L'impact pronostique de ces dernières serait plus important que celui d'une thrombopénie précoce.

La prise en charge passe par un traitement étiologique, une évaluation du risque hémorragique et la transfusion de concentrés plaquettaires. Ces derniers sont habituellement recommandés en dessous de 20 G/L ou selon les caractéristiques cliniques et le terrain.

Références

[1] Bain B.J. Bone marrow biopsy morbidity and mortality. *Br J Haematol.* 2003;121:949–951.

[2] Lugada E.S., Mermin J., Kaharuza F., et al. Population-based hematologic and immunologic reference values for a healthy Ugandan population. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004;11:29–34.

[3] Adibi P., Faghih Imani E., Talaei M., et al. Population-based platelet reference values for an Iranian population. *Int J Lab Hematol.* 2007;29:195–199. doi:10.1111/j.1751-553X.2006.00843.x.

[4] Burrows R.F., Kelton J.G. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med.* 1988;319:142–145. doi:10.1056/NEJM198807213190304.

[5] Stasi R., Amadori S., Osborn J., et al. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med.* 2006;3:e24doi:10.1371/journal.pmed.0030024.

[6] Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009;113:2386–2393. doi:10.1182/blood-2008-07-162503.

[7] Provan D., Stasi R., Newland A.C., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115:168–186. doi:10.1182/blood-2009-06-225565.

[8] Cawley M.J., Wittbrodt E.T., Boyce E.G., et al. Potential risk factors associated with thrombocytopenia in a surgical intensive care unit. *Pharmacotherapy.* 1999;19:108–113.

[9] Stéphan F., Hollande J., Richard O., et al. Thrombocytopenia in a surgical ICU. *Chest.* 1999;115:1363–1370.

[10] Nijsten M.W., ten Duis H.J., Zijlstra J.G., et al. Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome. *Crit Care Med.* 2000;28:3843–3846.

[11] Vanderschueren S., de Weerdt A., Malbrain M., et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med.* 2000;28:1871–1876.

[12] Akca S., Haji-Michael P., de Mendonça A., et al. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002;30:753–756.

[13] Shalansky S.J., Verma A.K., Levine M., et al. Risk markers for thrombocytopenia in critically ill patients: a prospective analysis. *Pharmacotherapy.* 2002;22:803–813.

[14] Strauss R., Wehler M., Mehler K., et al. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med.* 2002;30:1765–1771.

[15] Crowther M.A., Cook D.J., Meade M.O., et al. Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *J Crit Care.* 2005;20:348–353. doi:10.1016/j.jcrc.2005.09.008.

[16] Vandijck D.M., Blot S.I., de Waele J.J., et al. Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection. *Heart Lung J Crit Care.* 2010;39:21–26. doi:10.1016/j.hrtlng.2009.07.005.

[17] Van der Linden T., Souweine B., Dupic L., et al. Management of thrombocytopenia in the ICU (pregnancy excluded). *Ann Intensive Care.* 2012;2:42. doi:10.1186/2110-5820-2-42.

[18] Bain B.J. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med.* 2005;353:498–507. doi:10.1056/NEJMra043442.

[19] Lippi G., Plebani M. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: further insights and recommendations for prevention of a clinically threatening artifact. *Clin Chem Lab Med CCLM FESCC.* 2012;50:1281–1285. doi:10.1515/cclm-2012-0081.

[20] Sane D.C., Damaraju L.V., Topol E.J., et al. Occurrence and clinical significance of pseudothrombocytopenia during abciximab therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:75–83.

[21] Moreau D., Timsit J.F., Vesin A., et al. Platelet count decline: an early prognostic marker in critically ill patients with prolonged ICU stays. *Chest.* 2007;131:1735–1741. doi:10.1378/chest.06-2233.

[22] Williamson D.R., Lesur O., Tétrault J.P., et al. Thrombocytopenia in the critically ill: prevalence, incidence, risk factors, and clinical outcomes. *Can J Anaesth.* 2013;60:641–651. doi:10.1007/s12630-013-9933-7.

[23] Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F., et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344:699–709. doi:10.1056/NEJM200103083441001.
[24] Sharma B., Sharma M., Majumder M., et al. Thrombocytopenia in septic shock patients – a prospective observational study of incidence, risk factors and correlation with clinical outcome. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35:874–880.
[25] Hanes S.D., Quarles D.A., Boucher B.A. Incidence and risk factors of thrombocytopenia in critically ill trauma patients. *Ann Pharmacother.* 1997;31:285–289.
[26] Williamson D.R., Lesur O., Tétrault J.P., et al. Drug-induced thrombocytopenia in the critically ill: a case-control study. *Ann Pharmacother.* 2014;48:697–704. doi:10.1177/1060028013519065.
[27] Priziola J.L., Smythe M.A., Dager W.E. Drug-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2010;38:S145–S154. doi:10.1097/CCM.0b013e3181de0b88.
[28] Thiele T., Selleng K., Selleng S., et al. Thrombocytopenia in the intensive care unit – diagnostic approach and management. *Semin Hematol.* 2013;50:239–250. doi:10.1053/j.seminhematol.2013.06.008.
[29] Stéphan F., Thiolière B., Verdy E., et al. Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1997;25:1159–1164.
[30] Buyse S., Teixeira L., Galicier L., et al. Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med.* 2010;36:1695–1702. doi:10.1007/s00134-010-1936-z.
[31] Janka G.E. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr.* 1983;140:221–230.
[32] Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., López-Guillermo A., et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014;383:1503–1516. doi:10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
[33] Henter J.I., Horne A., Aricó M., et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:124–131. doi:10.1002/pbc.21039.
[34] Janka G.E. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev.* 2007;21:245–253. doi:10.1016/j.blre.2007.05.001.
[35] Baughman R.P., Lower E.E., Flessa H.C., et al. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest.* 1993;104:1243–1247.
[36] Thiollière F., Serre-Sapin A.F., Reignier J., et al. Epidemiology and outcome of thrombocytopenic patients in the intensive care unit: results of a prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2013;39:1460–1468. doi:10.1007/s00134-013-2963-3.
[37] Vincent J.L., Moreno R., Takala J., et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22:707–710.
[38] Le Gall J.R., Klar J., Lemeshow S., et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA (J Am Med Assoc).* 1996;276:802–810.
[39] Oppenheim-Eden A., Glantz L., Eidelman L.A., et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage in critically ill patients: incidence over six years and associated factors. *Intensive Care Med.* 1999;25:63–67.
[40] Bernard G.R., Macias W.L., Joyce D.E., et al. Safety assessment of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis. *Crit Care Lond Engl.* 2003;7:155–163.
[41] Stephan F., Montblanc J.D., Cheffi A., et al. Thrombocytopenia in critically ill surgical patients: a case-control study evaluating attributable mortality and transfusion requirements. *Crit Care Lond Engl.* 1999;3:151–158. doi:10.1186/cc369.
[42] Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V., et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995;23:1638–1652.
[43] Fitzgerald J.R., Foster T.J., Cox D. The interaction of bacterial pathogens with platelets. *Nat Rev Microbiol.* 2006;4:445–457. doi:10.1038/nrmicro1425.
[44] Yeaman M.R. Platelets in defense against bacterial pathogens. *Cell Mol Life Sci (CMLS).* 2010;67:525–544. doi:10.1007/s00018-009-0210-4.
[45] Pène F., Benoit D.D. Thrombocytopenia in the critically ill: considering pathophysiology rather than looking for a magic threshold. *Intensive Care Med.* 2013;39:1656–1659. doi:10.1007/s00134-013-3022-9.
[46] Gajic O., Rana R., Winters J.L., et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:886–891. doi:10.1164/rccm.200702-271OC.
[47] Ten Haaft M.A., van den Berg-Loonen P.M., Van Rhenen D.J. Prevention of primary HLA class I allo-immunization with leucocyte-poor blood components produced without the use of platelet filters. *Vox Sang.* 1992;63:257–261.

[48] Duffy S.M., Coyle T.E. Platelet transfusions and bleeding complications associated with plasma exchange catheter placement in patients with presumed thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apheresis.* 2013;28:356–358. doi:10.1002/jca.21279.
[49] Lozano M., Domingo A., Pereira A., et al. Platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura: between Scylla and Charybdis. *Transfusion (Paris).* 2005;45:1984. doi:10.1111/j.1537-2995.2005.00656.x.
[50] Stanworth S.J., Estcourt L.J., Powter G., et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med.* 2013;368:1771–1780. doi:10.1056/NEJMoa1212772.
[51] Wandt H., Schaefer-Eckart K., Wendelin K., et al. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet.* 2012;380:1309–1316. doi:10.1016/S0140-6736(12)60689-8.
[52] Kumar A., Mhaskar R., Grossman B.J., et al. Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence. *Transfusion (Paris).* 2015;55:1116–1127. doi:10.1111/trf.12943.
[53] Stanworth S.J., Estcourt L.J., Llewelyn C.A., et al. Impact of prophylactic platelet transfusions on bleeding events in patients with hematologic malignancies: a subgroup analysis of a randomized trial. *Transfusion (Paris).* 2014;54:2385–2393. doi:10.1111/trf.12646.

CHAPITRE 276

Microangiopathies thrombotiques

P. Coppo; A. Veyradier pour le Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT)

Introduction

Le terme de microangiopathie thrombotique (MAT) définit un syndrome regroupant un ensemble de pathologies distinctes caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique (qui se traduit par la présence de schizocytes sur le frottis sanguin, Fig. 276.1), d'une thrombopénie périphérique de consommation et de défaillances d'organe de sévérité variable. Au plan histopathologique, le syndrome de MAT se définit par la présence de microthrombi obstruant la lumière des capillaires et des artérioles de la microcirculation. Un syndrome de MAT reflète des pathologies graves engageant le pronostic vital. Il est donc nécessaire de savoir les reconnaître afin d'instituer un traitement adapté en urgence. Ces principales pathologies sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), ou syndrome de Moschcowitz, et le syndrome hémolytique et urémique (SHU), mais aussi le HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*) syndrome chez la femme enceinte. Un syndrome de MAT peut également s'observer au cours des cancers, d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides ou d'une hypertension artérielle (HTA) maligne.

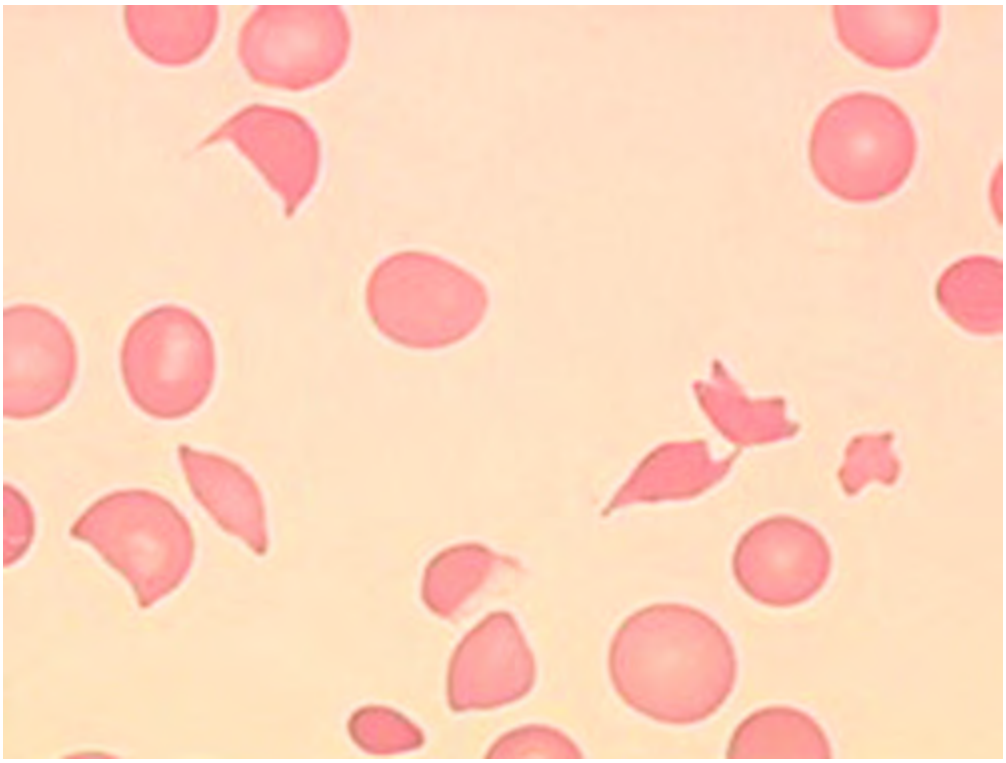


FIG. 276.1 **Schizocytes sur le frottis sanguin, caractéristiques d'un syndrome de microangiopathie thrombotique.**
L'aspect cytologique est dit bicorne ou en cimier de casque.

Purpura thrombotique thrombocytopénique

Physiopathologie

Le PTT résulte d'une rupture de l'équilibre entre les propriétés adhésives des multimères de facteur Willebrand (FW) vis-à-vis des plaquettes et la fonction de clivage des multimères de FW par la protéine ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin type 1 repeats*, 13e membre). Physiologiquement, les multimères les plus grands du FW, dits « mégamultimères », subissent un clivage par ADAMTS13, ce qui permet de limiter leur capacité adhésive vis-à-vis des plaquettes. Lors d'un déficit sévère en ADAMTS13 (activité < 10 %), les mégamultimères de FW s'accumulent dans le plasma et à la surface des cellules endothéliales, ce qui aboutit à l'activation des plaquettes et à la formation de microthrombi au sein de la microcirculation des organes. Ce phénomène peut être favorisé par une activation endothéliale (comme au cours d'une infection) au cours de laquelle des quantités plus importantes de FW sont libérées dans la circulation. Le déficit sévère en ADAMTS13 peut être secondaire à des mutations bialléliques du gène (essentiellement dans le PTT de l'enfant et de la femme enceinte) ou à des auto-anticorps dirigés contre ADAMTS13 (forme classique de l'adulte) [1].

Clinique

Le PTT survient préférentiellement chez la femme (3 femmes/2 hommes), au cours de la quatrième décennie. Son incidence est de 3 à 4 cas/million d'habitants/an. Le début de la maladie est brutal et parfois précédé d'une phase prodromique pouvant évoquer un processus infectieux. Typiquement, le PTT associe cinq signes cardinaux : fièvre, insuffisance rénale, atteinte cérébrale, anémie hémolytique mécanique et thrombopénie périphérique. Un PTT doit cependant être évoqué (et le traitement débuté) devant une bicytopénie (anémie et thrombopénie) associée à une défaillance d'organe, ou devant une seule bicytopénie sans défaillance d'organe apparente mais pour laquelle l'anémie hémolytique est mécanique (associée à des schizocytes). Une atteinte cérébrale s'observe dans plus de 50 % des cas. Elle est caractérisée par son apparition brutale et sa fugacité, et peut atteindre différents territoires de manière intermittente, à quelques

heures d'intervalle. Une insuffisance rénale, en règle modérée, est retrouvée dans 50 % des cas. Les autres manifestations (digestive, pancréatique, cardiaque) témoignent du caractère disséminé du PTT.

L'anémie est profonde et régénérative. Le frottis sanguin met en évidence des schizocytes, traduisant le caractère mécanique de l'hémolyse. Le test de Coombs est négatif. L'hémolyse est caractérisée par des taux sériques de bilirubine libre et de lactate déshydrogénase (LDH) élevés (l'élévation du taux de LDH est également liée à la souffrance viscérale) et par un taux d'haptoglobine sérique bas ou indosable. La thrombopénie est constante et souvent $< 30 \times 10^9$/L. L'hémostase est normale.

Traitement de première intention (Fig. 276.2) [2]

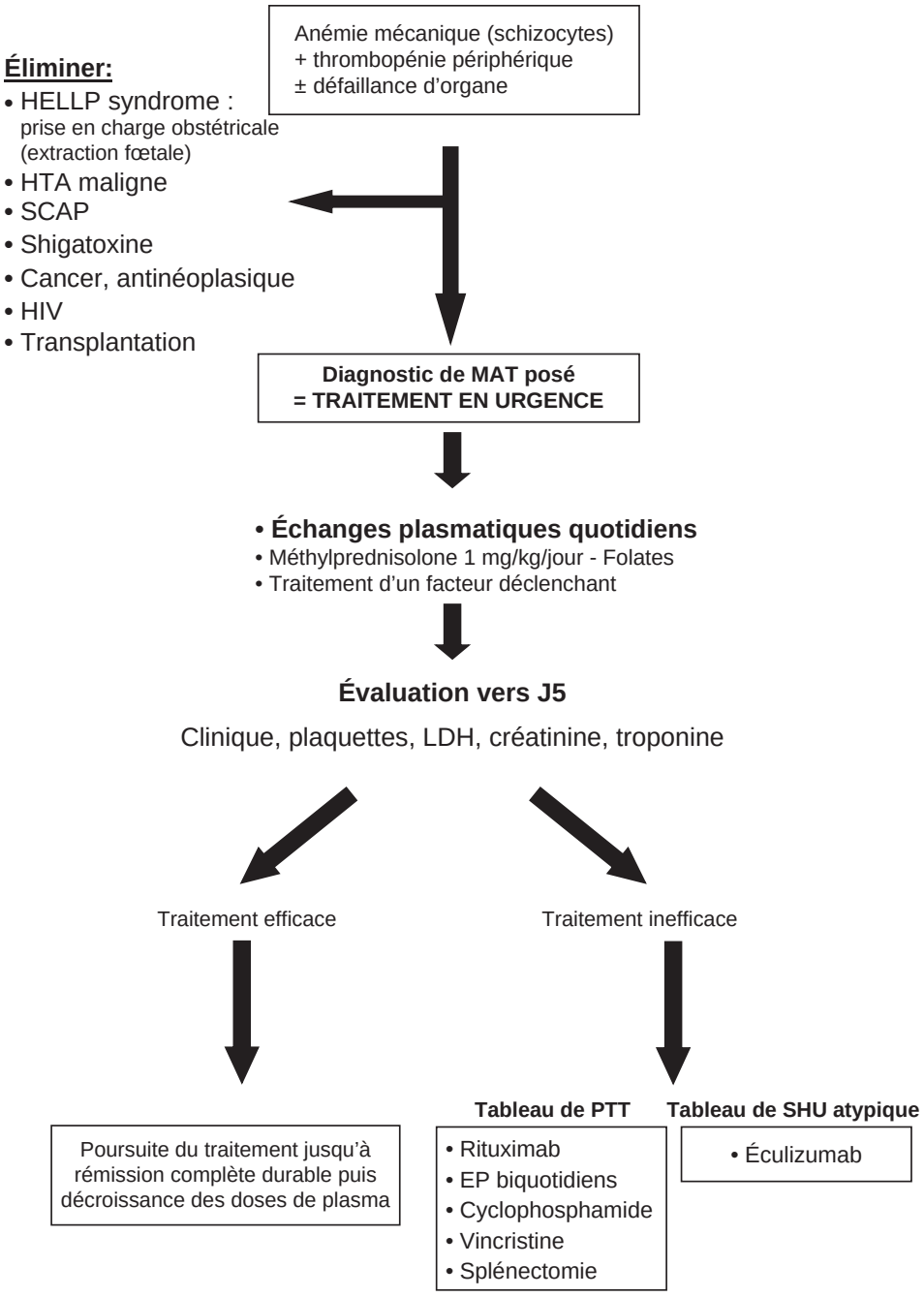


FIG. 276.2 **Schéma de traitement d'un syndrome de microangiopathie thrombotique chez l'adulte.**
MAT : microangiopathie thrombotique ; HELLP : *Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count* ; HTA : hypertension artérielle ; SCAP : syndrome catastrophique des antiphospholipides ; LDH : lactate déshydrogénase ; PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique ; SHU : syndrome hémolytique et urémique.

Le traitement du PTT est une urgence. Il ne faut pas attendre le résultat de l'exploration d'ADAMTS13 pour débuter le traitement. La fréquence des souffrances viscérales à la phase aiguë et l'évolution potentiellement grave de celles-ci justifient une hospitalisation en unité de soins intensifs. Dans la forme acquise, le

traitement repose sur les échanges plasmatiques, qui permettent l'apport de volumes importants de plasma (et donc d'ADAMTS13). Le traitement est à poursuivre jusqu'à la normalisation durable du chiffre de plaquettes (> 150 × 10^9/L au moins 48 heures). Les taux de réticulocytes et de LDH doivent être en cours de décroissance. La durée du traitement est variable, allant de 7 jours à parfois plusieurs semaines. L'utilisation du rituximab (Mabthera®, Roche) chez les patients en réponse suboptimale permet de réduire la durée du traitement et possiblement la fréquence des complications liées aux échanges plasmatiques [3, 4]. La décroissance du rythme des échanges plasmatiques se fait classiquement sur trois semaines. Dans la forme héréditaire, la seule option thérapeutique efficace de manière curative mais aussi préventive sur les poussées de PTT est la plasmathérapie.

Une corticothérapie est habituellement associée aux échanges plasmatiques. Les antiagrégants plaquettaires augmentent le risque de saignement et ne sont en général pas utilisés à la phase aiguë. Des transfusions de concentrés érythrocytaires sont réalisées afin de maintenir un taux d'hémoglobine ≥ 8 g/dL. En l'absence de saignement grave, les transfusions de concentrés plaquettaires sont à éviter, car elles risqueraient d'entretenir et de majorer la formation de microthrombi. Il faut traiter un facteur déclenchant ou une pathologie associée (par exemple : une infection par le VIH).

Évolution et pronostic

Le traitement standard permet d'obtenir une guérison dans 80 % des cas. Dans 10 % des cas cependant, les patients sont réfractaires au traitement standard. De plus, 50 % peuvent répondre initialement mais présenter dans un second temps une exacerbation de la maladie nécessitant de poursuivre les échanges plasmatiques. Dans ces deux situations, un traitement par rituximab permet alors de raccourcir la durée du traitement. En cas d'aggravation malgré des injections de rituximab, des échanges plasmatiques à un rythme de deux fois par jour, des bolus de cyclophosphamide, une splénectomie ou des injections hebdomadaires de vincristine peuvent être proposés. Une rechute à distance peut survenir dans 30 % des cas et nécessite la reprise des échanges plasmatiques en association à du rituximab. Chez les patients conservant un déficit sévère acquis en ADAMTS13 en rémission, des perfusions préemptives de rituximab permettent de prévenir les rechutes [5]. Une souffrance myocardique, se traduisant par une élévation de la troponine Ic (> 0,25 ng/mL), a été associée à un risque de décès et de maladie réfractaire plus important [6]. L'âge est aussi un facteur pronostique important, puisque le taux de décès chez les patients de plus de 60 ans est de 23 à 43 %, contre 4 à 17 % chez les patients âgés de moins de 60 ans [7].

Syndrome hémolytique et urémique

On distingue le SHU associé à une infection à entérobactérie, et le SHU survenant en dehors d'une infection à entérobactérie et appelé SHU atypique.

Physiopathologie et nosologie

Le SHU associé à une infection à entérobactérie se caractérise par la survenue d'une colite à *Escherichia coli* (*E. coli*) ou *Shigella dysenteriae* qui survient dans les dix jours précédant le diagnostic. Ces bactéries sécrètent des toxines appelées shigatoxines (pour *S. dysenteriae*) et toxines « *shiga-like* » pour *E. coli*, compte tenu de leur analogie structurale. L'abréviation STEC (*shiga-like toxin-producing E. coli*) est utilisée pour désigner ces souches. La souche d'*E. coli* O157:H7 est la plus fréquente. Les bactéries sont contractées à l'occasion de la consommation de produits laitiers, de charcuterie, ou par l'ingestion d'eau souillée ou de crudités ayant été en contact avec celle-ci. Les toxines passent dans la circulation systémique et entraînent l'activation ou la mort par apoptose des cellules endothéliales du rein, aboutissant à la formation de microthrombi.

Certains SHU de l'enfant ont été associés à des infections à pneumocoque. Ils résultent de l'expression de l'antigène de Thomsen-Friedenreich à la surface des érythrocytes, des cellules endothéliales et des glomérules. Cet antigène, normalement recouvert d'acide sialique, est démasqué par la neuraminidase sécrétée par le pneumocoque, et par la suite reconnu par des IgM circulantes, ce qui entraîne une agrégation plaquettaire et des lésions endothéliales et glomérulaires.

Le SHU atypique résulte d'une dérégulation du complément identifiée dans 50 à 70 % des cas, chez l'enfant comme chez l'adulte. Cette dérégulation s'explique par la survenue de mutations hétérozygotes sur des gènes codant pour des protéines du complément ou impliquées dans la régulation de la voie alterne : facteur H, facteur I, MCP (membrane *cofactor protein*, ou CD46) et thrombomoduline (mutations perte de fonction), facteur B et protéine C3 (mutations gain de fonction). Des anticorps anti-facteur H sont également décrits. Ces anomalies ont en commun d'aboutir à des lésions endothéliales prédominant au niveau de l'endothélium de la microcirculation rénale par dépôt de fractions du complément. Plusieurs

mutations peuvent s'observer chez un même malade. Leur pénétrance est incomplète et leur présence seule est insuffisante pour développer un SHU ; ces mutations constituent ainsi des facteurs de risque [8]. Elles doivent être recherchées chez des patients atteints de MAT en apparence idiopathique avec une insuffisance rénale (créatinine plasmatique ≥ 200 µmol/L). Un épisode de SHU atypique est classiquement déclenché par des infections ou les modifications hormonales survenant au cours de la grossesse et du *post-partum*. Un tableau de MAT cliniquement proche du SHU peut se rencontrer au cours d'une infection avancée par le VIH (stade SIDA), une maladie auto-immune, un cancer ou une chimiothérapie, ou une greffe. Chez le nourrisson, des formes exceptionnelles de SHU atypique ont été décrites en association à une acidémie méthylmalonique par anomalie du métabolisme intracellulaire de la vitamine B12. Des mutations hétérozygotes sur le gène codant pour la protéine diacylglycérol kinase epsilon (DGKE) ont été décrites.

Clinique

Un SHU peut être observé à tout âge, mais le SHU STEC + est surtout fréquent chez l'enfant, dès l'âge de 1 mois. La diarrhée du SHU STEC + est classiquement glairo-sanglante. L'insuffisance rénale organique est le plus souvent sévère et oligo-anurique. Une hypertension artérielle sévère est classique. Des complications extrarénales sont possibles, comme une atteinte du système nerveux central. Rarement, il existe une atteinte multiviscérale.

L'anémie du SHU a les mêmes caractéristiques que celle du PTT. En revanche, la thrombopénie est moins profonde. L'activité d'ADAMTS13 est détectable (> 20 %). Le dosage des composants C3 et C4 du complément et l'étude du complément hémolytique 50 peuvent permettre de mettre en évidence une hypocomplémentémie C3 dans 30 % des cas, suggérant une anomalie de la voie alterne. Le diagnostic de SHU atypique doit motiver la recherche d'un déficit en une protéine du complément, ainsi qu'une recherche de mutations au niveau des gènes correspondants et d'anticorps anti-facteur H. Une souche bactérienne productrice de shigatoxine est documentée dans environ 70 % des cas. Les gènes de virulence des toxines sont mis en évidence par technique de PCR (*polymerase chain reaction*) dans les selles ou sur écouvillonnage rectal. Les anticorps anti-lipolysaccharides (LPS) des 8 sérogroupes de bactéries les plus souvent responsables de SHU en France sont recherchés dans le sérum. La biopsie rénale n'est indiquée qu'en cas de doute diagnostique ou lorsque l'insuffisance rénale persiste, afin d'évaluer le pronostic rénal.

Traitement (Fig. 276.2) [9]

Le traitement symptomatique, incluant typiquement des séances d'hémodialyse, est systématique. L'hypertension artérielle nécessite le recours aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion, parfois associés aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Dans le SHU STEC +, un traitement par plasma ne semble pas modifier la survie. Cependant, des échanges plasmatiques sont classiquement réalisés chez les patients ayant une souffrance cérébrale. L'intérêt d'une antibiothérapie reste discuté. Le taux de décès ou d'insuffisance rénale terminale est estimé à 12 %. Des séquelles rénales sont observées chez 25 % des patients. Dans le SHU atypique, les échanges plasmatiques quotidiens ont représenté le traitement de première intention. L'identification d'anomalies du complément a motivé l'utilisation d'un anticorps monoclonal dirigé contre la fraction C5 du complément (éculizumab, Soliris®, Alexion), qui s'est révélé remarquablement efficace. L'éculizumab représente donc maintenant le traitement de première intention du SHU atypique.

Syndrome de MAT au cours de la grossesse

Un syndrome de MAT peut s'observer au cours de la grossesse et du *post-partum*. Il peut s'intégrer dans le cadre d'un authentique PTT, mais aussi parfois d'un SHU atypique ou d'un HELLP syndrome. Ce dernier est une MAT plus spécifique de la grossesse, qu'il est parfois difficile de distinguer du PTT. L'activité ADAMTS13 indétectable permet *a posteriori* de porter le diagnostic de PTT puisque, dans les HELLP syndromes, elle est typiquement normale ou modérément diminuée. En cas de doute diagnostique, une plasmathérapie se justifie [10].

Syndrome de MAT au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques

Ce syndrome de MAT est favorisé par de nombreux facteurs déclenchants, souvent associés entre eux (conditionnements de la greffe, infections, anticalcineurines et tacrolimus, maladie du greffon contre l'hôte).

Il se caractérise par son mauvais pronostic. L'activité d'ADAMTS13 est normale. Une réponse globale aux échanges plasmatiques n'est observée que dans 30 % des cas. La prise en charge doit inclure dans la mesure du possible le traitement des facteurs déclenchants. Quelques études ont rapporté l'efficacité du défibrotide (un polyribonucléotide simple brin obtenu à partir d'ADN de mammifère). Les traitements par bloqueurs du complément sont en cours d'investigation dans cette indication.

Syndrome de MAT chez les patients atteints de cancer

Les cancers les plus pourvoyeurs de MAT sont les cancers de l'estomac et du sein, puis le poumon, la prostate et le pancréas. L'activité d'ADAMTS13 est le plus souvent normale ou modérément diminuée. Le pronostic de ces MAT survenant dans un contexte de pathologie tumorale est très sombre, compte tenu de la néoplasie sous-jacente le plus souvent disséminée. Le syndrome de MAT peut régresser, le plus souvent transitoirement, pendant la période de contrôle de la pathologie tumorale sous-jacente sous chimiothérapie [10].

Syndrome de MAT associé à une prise de médicament ou de toxique

D'authentiques PTT, associés à un déficit sévère acquis en ADAMTS13, ont été décrits chez des patients traités par ticlopidine. Le pronostic est favorable sous échanges plasmatiques. Le clopidogrel peut s'associer à des MAT caractérisées par une insuffisance rénale, une activité ADAMTS13 détectable ou normale et une réponse médiocre aux échanges plasmatiques. Différents antinéoplasiques peuvent déclencher un syndrome de MAT, comme la mitomycine C, la gemcitabine et les antagonistes du VEGF (*vascular-endothelial growth factor*) [10].

Syndrome de MAT survenant chez le sujet infecté par le VIH

Différents mécanismes peuvent contribuer à la survenue d'un syndrome de MAT chez les individus VIH^+. Un premier est la survenue d'anticorps anti-ADAMTS13. Cette situation est classique chez les patients infectés par le VIH et jusqu'alors asymptomatiques. Le tableau est celui d'un PTT et le pronostic comparable à celui du PTT chez le sujet VIH^-. À des stades plus avancés de l'infection (stade SIDA), la présentation est moins typique d'un PTT et le mécanisme du syndrome de MAT est souvent multifactoriel. Par exemple, des infections opportunistes comme le cytomégalovirus ont été associées à la survenue d'une MAT chez ces patients. La réponse à la plasmathérapie est médiocre dans cette situation et le pronostic péjoratif. Le traitement du syndrome de MAT doit s'associer à celui de l'infection VIH [10].

Conclusion

Les syndromes de MAT ont bénéficié ces dernières années des avancées réalisées dans le domaine de la physiopathologie, ce qui permet d'ébaucher une classification de ces syndromes basée sur les déficits en protéines successivement décrits, ce qui devrait prochainement ouvrir la voie à des thérapeutiques immunomodulatrices et ciblées à base de protéines purifiées extraites du plasma humain ou recombinantes.

Références

[1] Veyradier A., Coppo P. ADAMTS13, von Willebrand factor specific cleaving protease. *Med Sci (Paris).* 2013;27:1097–1105.

[2] Coppo P., Veyradier A. Current management and therapeutical perspectives in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Presse Med.* 2012;41:e163–e176.

[3] Scully M., McDonald V., Cavenagh J., et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2011;118:1746–1753.

[4] Froissart A., Buffet M., Veyradier A., et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med.* 2012;40:104–111.

[5] Hie M., Gay J., Galicier L., et al. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2014;124:204–210.
[6] Benhamou Y., Boelle P.Y., Baudin B., et al. Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *J Thromb Haemost.* 2015;13:293–302.
[7] Benhamou Y., Assie C., Boelle P.Y., et al. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Haematologica.* 2012;97:1181–1186.
[8] Malina M., Roumenina L.T., Seeman T., et al. Genetics of hemolytic uremic syndromes. *Presse Med.* 2012;41:e105–e114.
[9] Loirat C., Saland J., Bitzan M. Management of hemolytic uremic syndrome. *Presse Med.* 2012;41:e115–e135.
[10] George J.N., Terrell D.R., Vesely S.K., et al. Thrombotic microangiopathic syndromes associated with drugs, HIV infection, hematopoietic stem cell transplantation and cancer. *Presse Med.* 2012;41:e177–e188.

CHAPITRE 277

Coagulations intravasculaires disséminées

P.-A. Pioche; B. Souweine; A. Lautrette

Préambule

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un désordre complexe caractérisé par l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse, la consommation des facteurs de coagulation et la déplétion en inhibiteurs de la coagulation. En réanimation, les CIVD sont principalement observées chez les patients septiques, polytraumatisés et au cours des urgences hémorragiques obstétricales. Cette mise au point sur les CIVD est principalement centrée sur les CIVD du sepsis. En fin de chapitre, un paragraphe est consacré aux CIVD du polytraumatisé. Les hémorragies obstétricales, qui font l'objet d'un chapitre spécifique, ne seront pas abordées dans ce texte.

Définitions et généralités

La CIVD n'est pas une entité particulière, mais une complication hémostatique commune à de nombreuses pathologies qui sont le plus souvent associées à une inflammation (Tableau 277.1). La CIVD se définit par l'existence d'un syndrome d'activation systémique de la coagulation qui intéresse conjointement la thrombinoformation et la plasminoformation [1]. Le ratio thrombine/plasmine diffère selon les étiologies et explique le mode de présentation clinique thrombotique ou hémorragique (Tableau 277.2). L'intensité de la symptomatologie des CIVD est très variable. Lorsque la symptomatologie clinique est discrète ou absente, on parle de CIVD biologique. Le terme de CIVD clinique est réservé aux CIVD compliquées de manifestations ischémiques ou hémorragiques. Le tableau hémorragique de CIVD est plutôt l'apanage des CIVD obstétricales ou traumatologiques, il est rarement observé en pathologie médicale sauf au cours de la leucémie promyélocytaire. Le sepsis représente la première cause de CIVD en réanimation. Une CIVD complique environ 30 % des sepsis sévères [2, 3].

Tableau 277.1

Principales étiologies des CIVD.

CIVD cliniques	CIVD biologiques
Médicales	
Sepsis sévère/choc septique Envenimation Accident transfusionnel Cancer métastasé Hémopathie Choc anaphylactique Intoxication aiguë grave	Anévrysme Malformation artérioveineuse Vascularite Maladies de système
Chirurgicales	
Brûlures étendues Délabrement tissulaire Embolie graisseuse Traumatisme cérébroméningé	Circulation extracorporelle
Obstétricales	
Hémorragies du *post-partum* Embolie amniotique Hématome rétroplacentaire Éclampsie	Rétention d'œuf mort

Tableau 277.2

Principales manifestations cliniques au cours des CIVD.

Organe cible	Hémorragie	Thrombose
Peau	Pétéchie Bulle hémorragique Ecchymose	Purpura fulminans Acral cyanosis Gangrène
Tube digestif	Hématémèse Méléna Rectorragie	Ulcération focale Entérite nécrosante
Poumon	Hémoptysie	Infarctus pulmonaire Œdème lésionnel
Rein	Hématurie	Tubulopathie interstitielle Nécrose corticale
Système nerveux central		Ramollissement ischémique ou hémorragique
Appareil endocrinien		Syndrome de Waterhouse-Friderichsen Syndrome de Sheehan
Cœur		Infarcissement myocardique Endocardite thrombotique

Les lésions de CIVD peuvent intéresser tous les organes. Elles se traduisent par des hémorragies diffuses et par des foyers de nécrose tissulaire hémorragique. Les lumières des microvaisseaux sont obstruées par des microthrombi fibrinoplaquettaires orientés dans le sens du flux sanguin. Dans les artères et les veines de plus grande taille, on peut observer des thrombi parfois associés à des lésions des cellules endothéliales.

De nombreux éléments plaident pour un rôle déterminant des microthromboses vasculaires dans la genèse des défaillances viscérales observées chez les patients atteints de CIVD [4]. Chez l'homme, la survenue d'une CIVD au cours d'un sepsis ou d'un polytraumatisme est un facteur indépendant de mortalité [2, 5, 6].

Le groupe de travail des CIVD de la Société Internationale d'Hémostase a proposé une définition de la CIVD fondée sur un algorithme prenant en compte d'une part l'existence d'une maladie sous-jacente

associée à la CIVD et d'autre part le résultat d'un score calculé à partir des résultats de tests de laboratoires (Fig. 277.1). Le diagnostic de CIVD est retenu pour un score supérieur ou égal à 5 [7]. Ce score est validé en réanimation [8, 9]. Dans la figure 277.2 sont présentés les critères simples proposés par la conférence de consensus de la Société de Réanimation de Langue Française pour diagnostiquer les CIVD biologiques hors hématocancérologie [1]. Il semble qu'il y ait une diminution de l'incidence de la CIVD en réanimation (de 26 cas en 2004 à 19 cas en 2010/100 000 personnes/an) sur la première décennie du XXIe siècle, mais avec une stabilité du taux de mortalité hospitalière (50 %) [10].

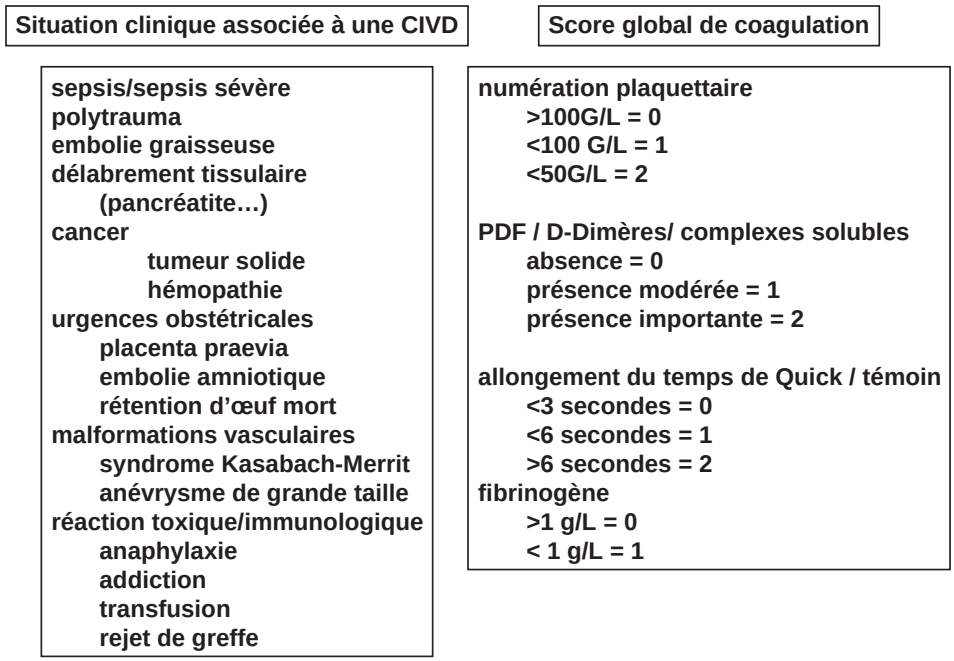


FIG. 277.1 **Critères de CIVD d'après l'ISTH [7].**

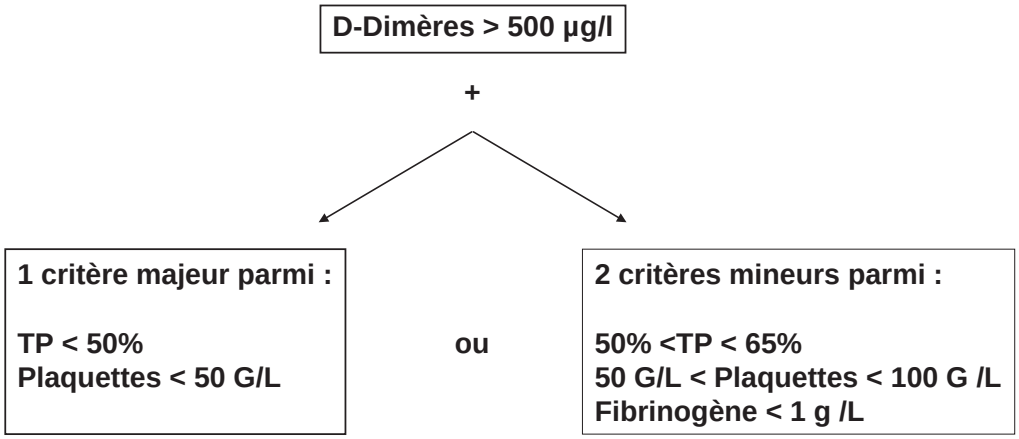


FIG. 277.2 **Critères de CIVD biologique.**

Le diagnostic différentiel biologique des CIVD est présenté dans le tableau 277.3. Le diagnostic formel de CIVD dans l'insuffisance hépatocellulaire est impossible [1]. Classiquement, dans l'insuffisance hépatique aiguë, la cinétique de décroissance des facteurs de coagulation est moins rapide que dans la CIVD et suit une cinétique parallèle à leur demi-vie (*cf.* Tableau 277.1). La thrombopénie au cours du sepsis n'est pas

synonyme de CIVD. Lorsque la CIVD se complique d'hémolyse intravasculaire par fragmentation, le tableau hémolytique est toujours très discret. Au cours des micro-angiopathies thrombotiques, l'existence d'une CIVD est rare et de faible intensité.

Tableau 277.3

Diagnostic biologique différentiel des CIVD.

Tests	CIVD	Hypovitaminose K	Insuffisance hépatique	Fibrinolyse primitive
Plaquettes	↘	N	N ou ↘	N
TP	↘	↘	↘	↘
TCA	↗	↗	↗	↗
Facteur V	↘	N	↘	↘
Fibrinogène	↘	N	↘	↘
D-dimères	↗↗	N	↗	N
Complexes solubles	↗	N	↗	N
PDF	↗	N	↗	↗
Temps de lyse des euglobulines	↘	N	N	↘↘↘

TP : taux de prothrombine ; TCA : temps de céphaline activé ; PDF : produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine.

Rappels sur l'hémostase normale

L'hémostase regroupe le temps vasculoplaquettaire (hémostase primaire) et la coagulation plasmatique. La thrombinoformation est l'étape clé de la coagulation. La génération de thrombine (IIa) est initiée par l'exposition de facteur tissulaire (FT) sous-endothélial lors d'une brèche vasculaire (Fig. 277.3A). Le FT est une protéine transmembranaire exprimée constitutivement par de nombreuses cellules de l'organisme. Il est présent au niveau de toutes les barrières hématotissulaires. À l'état physiologique, le FT n'a pas de contact direct avec le sang. La thrombine a des effets multiples sur l'hémostase : auto-amplification de sa génération (Fig. 277.3B), transformation du fibrinogène en fibrine (Fig. 277.3C), activation plaquettaire, rétrocontrôle négatif sur sa formation par activation du système de la protéine C et inhibition de la fibrinolyse *via* l'activation de l'inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine (TAFI).

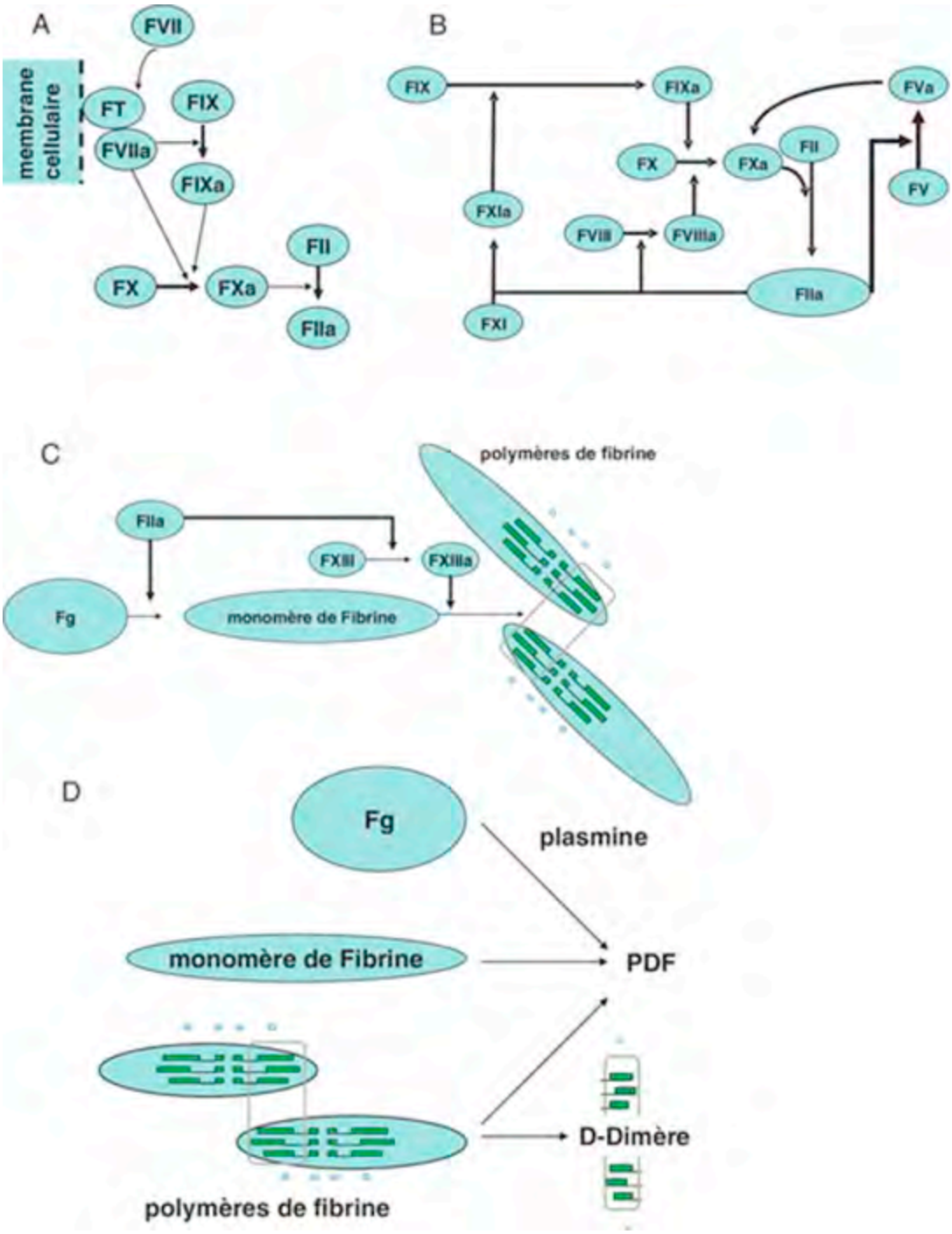


FIG. 277.3 **Schéma simplifié de la coagulation et de la fibrinolyse.**
A : génération initiale de thrombine. B : amplification de la génération de thrombine. C : fibrinoformation. D : fibrinolyse.

L'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) convertit le plasminogène en plasmine. La plasmine est une enzyme protéolytique globale dont l'affinité est identique pour le fibrinogène et la fibrine. La détection de D-dimères objective l'action de la plasmine sur la fibrine stabilisée et témoigne donc d'une activité thrombine et d'une activité plasmine (Fig. 277.3D). L'activité antifibrinolytique est principalement sous le contrôle de PAI-1, un des inhibiteurs du t-PA. Le TAFI est un autre inhibiteur de la fibrinolyse qui digère le site de liaison du t-PA sur la fibrine et limite ainsi l'activation du plasminogène en plasmine.

Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation sont principalement l'antithrombine (AT), le système de la protéine C et l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI).

L'AT est un inhibiteur des sérines protéases (IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa), dont l'activité est exaltée par l'héparine. La protéine C est activée par la liaison de la thrombine à son récepteur cellulaire, la thrombomoduline (Fig. 277.4). La protéine C activée (PCA) retarde la thrombinoformation en dégradant les facteurs Va et VIIIa. Cette action est majorée en présence de protéine S libre. La concentration de protéine S libre active est en équilibre avec la fraction de protéine S liée à la protéine porteuse de la fraction C4b du complément (C4bBP). La PCA accroît l'activité fibrinolytique en neutralisant PAI-1. L'activité de la PCA est accrue lorsqu'elle se lie à son récepteur endothélial (EPCR). Le TFPI inhibe l'activation de la coagulation en constituant un complexe quaternaire avec le FT, le FVIIa et le FXa.

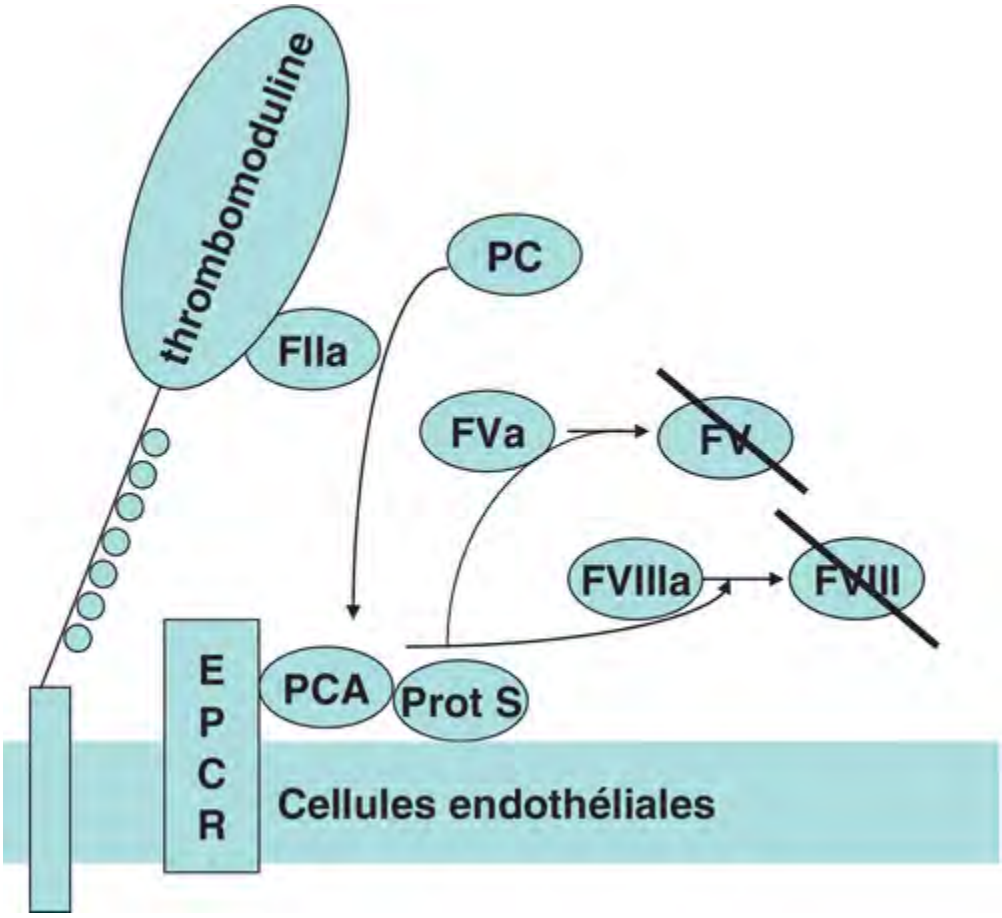


FIG. 277.4 **Système de la protéine C.**
EPCR : récepteur endothélial de la protéine C ; PC : protéine C ; PCA : protéine C activée ; Prot S : protéine S.

Physiopathologie

La CIVD traduit un déséquilibre entre coagulation et fibrinolyse. Elle aboutit à la diffusion de monomères de fibrine. La captation des plaquettes circulantes par les microthrombi est responsable de la thrombopénie. Les contacts mécaniques entre les hématies et les monomères de fibrine sont à l'origine d'une anémie hémolytique schizocytaire. Les phospholipides exposés à la suite de l'activation plaquettaire et des lésions érythrocytaires entretiennent l'activation de l'hémostase primaire et de la coagulation. La mise en circulation de la plasmine entraîne une digestion enzymatique des facteurs I, V, VIII, IX, XI et XII et de certaines hormones peptidiques. L'activité protéolytique de la plasmine s'exerce indifféremment sur le fibrinogène et la fibrine et aboutit à une libération de PDF. Les PDF se fixent à la surface des plaquettes et entraînent une thrombopathie fonctionnelle. Ils interfèrent aussi avec la polymérisation des monomères de fibrine et ralentissent la génération de fibrine. Au cours des CIVD, la déplétion en facteurs de la coagulation et en

inhibiteurs résulte principalement de leur consommation dans le processus de thrombino-fibrinoformation et de leur biodégradation par la plasmine.

Pathogénie de l'activation de la coagulation au cours des CIVD

Au cours des CIVD, l'étape initiale de l'activation de la coagulation implique la voie du facteur tissulaire (FT). On parle ici de coagulopathie, puisque ce phénomène n'a pas pour objectif d'assurer localement un rétablissement de la continuité vasculaire. Dans la CIVD, l'activation de la coagulation est liée à l'irruption dans le torrent circulatoire de FT à partir de tissus lésés (CIVD obstétricales ou traumatiques), ou à l'induction de l'expression de FT à la surface de certaines cellules circulantes (sepsis, hémopathie, néoplasie). La génération de IIa est ensuite amplifiée par le déficit des systèmes anticoagulants. La diffusion et le dépôt des monomères de fibrine dans la microcirculation sont enfin favorisés par l'hypofibrinolyse.

Le sepsis représente en réanimation, par ordre de fréquence, la première circonstance clinique de CIVD. La plupart des études expérimentales sur la CIVD ont été réalisées à partir de modèles de sepsis. Ces travaux ont permis de décrire les interactions complexes et bilatérales entre la coagulation et l'inflammation.

Sepsis et fibrinolyse

Le TNF-α joue un rôle central sur la régulation de la fibrinolyse. Chez le chimpanzé, la dérégulation de la fibrinolyse induite par de faibles doses d'endotoxine est prévenue par l'administration d'anticorps anti-TNF [11]. L'injection d'endotoxine ou de TNF-α au volontaire sain entraîne successivement une activation puis une inhibition du système fibrinolytique qui se traduit par un pic rapide et transitoire de tPA suivi dès la 3^{e} heure d'une ascension du taux de PAI-1 [12]. Cette inhibition de la fibrinolyse survient alors que s'active la coagulation [12]. La combinaison de ces événements aboutit à un état global et durable procoagulant. Chez les patients septiques, une hypofibrinolyse est observée, sa signification pronostique est péjorative [5]. Cette hypofibrinolyse est en partie liée à la protéolyse partielle du plasminogène par l'élastase leucocytaire sous forme de mini-plasminogène. Au cours de la méningococcémie, les patients dont le génotype est associé à un taux plasmatique élevé de PAI-1 développent plus souvent un état de choc et ont une surmortalité [13, 14].

Activation de la coagulation au cours du sepsis

Chez le volontaire sain, l'injection de faibles doses d'endotoxine ou de TNF-α entraîne une élévation des marqueurs plasmatiques de la thrombinoformation [12]. Cet effet est probablement indirect puisque chez le chimpanzé infecté par colibacille, l'administration d'anticorps anti-TNF prévient le décès [15] mais n'inhibe pas la thrombinoformation [16]. Chez les patients septiques, l'intensité de la thrombinoformation est corrélée positivement avec la mortalité [17].

Voie du facteur tissulaire

L'endotoxine induit l'expression du FT à la surface des cellules endothéliales et des monocytes [18]. L'expression du FT dans les monocytes/macrophages est également inductible par les cytokines inflammatoires, la protéine C réactive, les substrats glycosylés. Elle peut être consécutive aux interactions cellulaires impliquant les plaquettes ou les polynucléaires activés. Les monocytes activés sont susceptibles de libérer des microvésicules riches en FT et en phospholipides contribuant à la diffusion du processus de coagulopathie [19]. Par ailleurs, *in vitro*, les cellules endothéliales sous l'action de l'endotoxine, du TNF-α ou de l'IL-1 sont également susceptibles d'exprimer le FT. Le rôle déterminant de la voie du FT dans la CIVD septique est démontré chez l'animal, puisque le blocage de la voie du FT par l'injection d'Ac anti-FT [20] ou par l'injection d'anticorps anti-FVII-FVIIa [11] prévient la CIVD chez le singe endotoxinique. De même, chez le singe infecté par une dose létale de colibacille, l'injection d'anticorps anti-FT [21] ou du TFPI [22] prévient la CIVD et réduit la mortalité [23]. Chez l'homme, l'administration d'endotoxine ou de TNF-α induit au niveau des monocytes une augmentation de l'expression cytosolique de transcrits du FT et de la densité membranaire de FT [24].

Voie du facteur XII

Le facteur XII peut être directement activé par l'endotoxine [25]. Toutefois, son rôle dans l'activation de la coagulation au cours du sepsis semble minoritaire, puisque le prétraitement par anticorps anti-XII ne prévient pas la CIVD chez le babouin infecté par colibacille. À la phase initiale d'un processus infectieux, les taux de FXII sont généralement normaux ; en revanche, à la 48^{e} heure, les taux de XII abaissés sont plus souvent observés chez les patients qui décéderont [26]. Si le XII est faiblement impliqué dans la dérégulation

de l'hémostase au cours du sepsis, en revanche il semble interférer avec la réponse inflammatoire systémique. Ainsi, l'utilisation d'anticorps anti-XII au cours de l'endotoxinémie chez le babouin prévient l'hypotension. Chez le singe infecté par des colibacilles, l'administration du C1 inhibiteur (sérine estérase qui inhibe le XII) réduit l'intensité de la réponse cytokinique [27]. Chez les patients septiques, l'utilisation du C1 inhibiteur prévient l'augmentation du C3a et améliore les paramètres hémodynamiques [28].

Inactivation des inhibiteurs de la coagulation au cours du sepsis

Antithrombine

Dans les modèles expérimentaux, l'administration d'endotoxine s'accompagne, dès la 4e heure, d'une baisse de l'AT. Chez le patient septique, un déficit en AT est également noté à la phase initiale du sepsis. Ce déficit est associé à la présence d'une CIVD et revêt une signification pronostique péjorative [5]. Cette diminution d'AT au cours du sepsis est d'origine multifactorielle : consommation par formation des complexes IIa-AT, protéolyse partielle par l'élastase leucocytaire, extravasation par augmentation de la perméabilité vasculaire, défaut de synthèse. L'AT se comporte comme une protéine négative de l'inflammation. Un déficit fonctionnel de l'AT serait également observé au cours du sepsis, lié à une moindre disponibilité des glycosaminoglycans, cofacteurs de l'AT, dont la synthèse est inhibée au cours du sepsis. La diminution de la demi-vie plasmatique de l'AT au cours du sepsis explique la nécessité de prescrire des posologies élevées d'AT dans les études expérimentales et dans les essais thérapeutiques chez l'homme.

Système protéine C

Un déficit acquis du système de la protéine C est observé au cours du sepsis, à la fois dans les modèles expérimentaux et en clinique humaine. Des biopsies de peau, réalisées chez des enfants atteints de *purpura fulminans* méningococcémique, révèlent une diminution transitoire du taux d'expression vasculaire de la thrombomoduline et d'EPCR [29]. Au cours du sepsis sévère, l'existence d'un taux abaissé de protéine C est associée à une surmortalité [5, 17]. Le déficit du système de la protéine C est d'origine multifactorielle. Chez le rat, la ligature/perforation cæcale s'accompagne d'une réduction de transcrits hépatiques de la protéine C [30]. En culture cellulaire, le TNF-α diminue la transcription et l'expression membranaire de la thrombomoduline et d'EPCR [31]. Des résultats analogues sont observés avec l'IL-1. Outre ces mécanismes, l'inhibition du système anticoagulant de la protéine C au cours du sepsis implique une consommation de la protéine C dans le processus de thrombinoformation, une dégradation de la protéine S par l'élastase leucocytaire et un détournement de la fraction libre de la protéine S au profit de la fraction liée à la C4bp dont les concentrations augmentent au cours de l'inflammation.

Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

Dans les modèles expérimentaux de CIVD induite par administration de FT exogène ou d'endotoxine, le tableau de CIVD est majoré par la déplétion profonde en TFPI. Toutefois, il ne semble pas exister de diminution des taux plasmatiques de TFPI au cours du sepsis sévère [32].

Plaquettes

Les plaquettes pourraient jouer un rôle au cours de l'activation de la coagulation induite par la réponse inflammatoire en amplifiant les processus hémostatiques. L'endotoxine et de nombreuses autres cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-6 et l'IL-8 [33], sont susceptibles d'induire l'activation plaquettaire. Le TNF-α et l'IL-8 favorisent la mise en circulation à partir de l'endothélium de facteurs Von Willebrand de haut poids moléculaire. Enfin, le TNF-α et l'IL-6 inhibent le clivage du facteur Von Willebrand de haut poids moléculaire par ADAMTS 13. Ces facteurs Von Willebrand de haut poids moléculaire sont impliqués dans l'agrégation spontanée des plaquettes et dans la survenue de thromboses [34].

Interactions réciproques entre la coagulation et l'inflammation

Effet pro-inflammatoire des protéases de la coagulation

Certaines protéases de la coagulation exaltent la réponse inflammatoire. Il existe ainsi une boucle d'amplification réciproque entre inflammation et hémostase. La thrombine a des propriétés prolifératives et pro-inflammatoires. Elle favorise le « *rolling* », l'adhésion et le chimiotactisme leucocytaire. Elle induit un changement de forme des cellules endothéliales, favorise la perméabilité de la monocouche endothéliale,

induit la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, PAF) et de facteurs de croissances cellulaires et mitogéniques (PGDF, TGF-α) [35]. Le facteur Xa exerce un effet pro-inflammatoire. Il accroît l'expression des sélectines [36]. Il augmente la production de cytokines pro-inflammatoires en interférant avec la régulation intracellulaire de la translocation de NFkB. Le complexe FT/FVIIa, présent à la surface des monocytes, induit aussi la synthèse de cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-6 [37].

La plupart des effets pro-inflammatoires des protéases de la coagulation sont liés à leur liaison à un récepteur membranaire de la famille PAR. Ces récepteurs membranaires sont couplés aux protéines G. Les récepteurs « PAR » hébergent leur propre ligand qui est exposé après hydrolyse partielle du récepteur natif par les protéases [38].

Effet anti-inflammatoire des protéases de la coagulation

Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

Le TFPI semble impliqué dans la réponse inflammatoire observée dans les modèles expérimentaux. Chez le babouin infecté par colibacille, le TFPI limite la CIVD, le nombre de microthrombi dans les viscères, réduit le pic d'IL-6 et améliore la survie, même lorsqu'il est administré après l'induction de la septicémie [23]. L'effet bénéfique du TFPI dans ces expériences pourrait être en partie lié à la liaison du TFPI à l'endotoxine et aux interactions entre le TFPI et le récepteur CD14. Chez l'homme, le TFPI est susceptible de limiter l'activation de la voie du FT après administration d'endotoxine [39], mais ne paraît pas moduler la réponse cytokinique. Il faut souligner que le déficit en TFPI n'exposerait pas à un risque accru de CIVD. Le TFPI recombinant injecté aux patients en sepsis sévère n'améliore pas la survie, mais induit un surcroît notable d'hémorragies [40].

Antithrombine

L'AT est impliquée dans le contrôle de la réponse inflammatoire. Elle inhibe la migration des polynucléaires en se liant au syndecan-4 [19]. L'effet anti-inflammatoire de l'AT serait en partie médié par la PGI_2 libérée par les cellules endothéliales après liaison de l'AT aux glycosaminoglycans. Il est aboli par l'indométacine. Chez le rat endotoxinique, l'AT réduit la séquestration pulmonaire des polynucléaires et la perméabilité vasculaire pulmonaire. L'AT prévient également les lésions d'ischémie-reperfusion hépatique. L'héparine pourrait s'opposer aux effets anti-inflammatoires de l'AT en occupant le site de liaison par lequel l'AT interagit avec les glycosaminoglycans. L'effet protecteur de l'AT sur le poumon de l'animal endotoxinique est observé à des doses pharmacologiques (250 UI/kg), alors que la prévention de la CIVD biologique apparaît à des posologies beaucoup plus basses (150 UI/kg) [41]. Enfin, l'AT inhibe la réponse mitogénique et proliférative induite par la thrombine après agression vasculaire [42]. Dans les études animales, le DEGR-Xa (inhibiteur spécifique du facteur X) prévient la CIVD mais n'a pas d'effet anti-inflammatoire, suggérant que les effets anticoagulants et anti-inflammatoires de l'AT seraient distincts. Chez le babouin infecté par colibacille, l'administration d'AT à dose pharmacologique s'accompagne d'une réduction des pics d'IL-6 et d'IL-8 et améliore la survie [43]. Chez le volontaire sain endotoxinémique (2 ng d'endotoxine), le prétraitement par AT recombinante à dose pharmacologique réduit la réponse inflammatoire mesurée sur la polynucléose et le taux d'IL-6 [44].

Chez les patients septiques ou polytraumatisés, l'AT prescrite à des posologies suffisantes pour maintenir des taux plasmatiques supérieurs à 120 % réduit le taux de protéinases lyzosomiales, les taux d'IL-6, d'IL-8 et de certaines molécules d'adhésion (sICAM) [45]. Chez les patients en sepsis sévère, l'administration d'AT (30 000 UI pendant 4 jours) n'améliore pas la survie de la population globale [46]. Dans une analyse du sous-groupe de patients de gravité intermédiaire effectuée *a posteriori* et n'incluant pas la totalité des patients inclus, l'AT aurait un effet bénéfique sur la survie, notamment chez les patients ne recevant pas concomitamment d'héparine [47]. Toutefois, l'analyse globale de la littérature ne fait pas apparaître de linéarité entre la mortalité prédite et la mortalité observée chez le patient septique traité par AT [48]. Dans les analyses de sous-groupes, l'effet bénéfique de l'AT sur la survie serait d'autant plus marqué que l'AT est administrée aux patients développant un sepsis avec CIVD [49].

Système de la protéine C

Le système de la protéine C joue un rôle majeur dans le contrôle de la réaction inflammatoire au cours du sepsis [50]. La protéine C activée (PCA), en limitant la génération de thrombine, s'oppose aux effets pro-inflammatoires de la thrombine.

Dans de nombreux modèles expérimentaux, les effets anti-inflammatoires et cytoprotecteurs de la PCA requièrent sa liaison à EPCR, impliquent la liaison à PAR-1 et semblent indépendants de son effet anticoagulant. Ces effets anti-inflammatoires sont multiples : inhibition de l'adhésion du *rolling* et du

chimiotactisme leucocytaire, réduction de la translocation de NFkB, diminution de l'expression membranaire du FT et de la production endothéliale de TNF-α, d'IL-1 et d'IL-6. Cependant, la plupart de ces effets ne sont rapportés que dans des modèles expérimentaux dans lesquels les concentrations de PCA sont d'ordre pharmacologique.

La thrombomoduline séquestre la thrombine et la détourne de ses effets pro-inflammatoires. Elle prévient l'hydrolyse de PAR-1 par la thrombine en occupant compétitivement le récepteur PAR-1. L'analyse de la structure de la thrombomoduline révèle l'existence de deux domaines extracellulaires impliqués dans le contrôle de la réponse inflammatoire : une extrémité terminale « lectine-*like* » et une séquence répétée de type « EGF-*like* ». Les propriétés anti-inflammatoires du domaine lectine-*like* seraient indépendantes des propriétés anticoagulantes de la molécule. Ce domaine interfère notamment avec les kinases impliquées dans la mitogenèse et l'activation de NF-κB. La délétion de ce domaine s'accompagne d'une augmentation des adhésines leucocytaires. C'est par ce mécanisme que la thrombomoduline soluble exercerait un effet vasculoprotecteur [51]. Les effets anti-inflammatoires de la PCA et de la thrombomoduline sont redondants et coordonnés.

De façon synthétique, on peut concevoir que lors d'une agression mineure, la thrombomoduline séquestre la thrombine à la surface cellulaire et que la génération du complexe PCA-EPCR protège l'endothélium de l'inflammation et de l'effet procoagulant. Lorsque la réponse inflammatoire est majeure, les cytokines réduisent l'expression membranaire de thrombomoduline et d'EPCR. La thrombine serait alors libre d'exercer ses effets procoagulants et pro-inflammatoires sur un endothélium sensibilisé à l'inflammation et à l'apoptose. Le phénomène serait exalté par la migration et l'activation leucocytaire.

La manipulation du système de la protéine C semble modifier la réponse inflammatoire et l'évolution naturelle du sepsis. Chez le rat endotoxinique, la production de TNF-α est réduite par l'administration de PCA [52]. Chez le babouin infecté par colibacille, la neutralisation de la protéine S par administration de C4-BP [53], l'utilisation d'Ac antiprotéine C [54] ou l'inhibition de l'EPCR [55] majorent la mortalité. Inversement, l'administration préventive de protéine C au cours du sepsis expérimental prévient la mortalité [54]. L'utilisation de la PCA améliorerait la survie au cours du sepsis sévère compliqué de plusieurs défaillances d'organes [56], cet effet bénéfique serait d'autant plus marqué que les patients ont une CIVD [3]. La PCA n'améliore pas la survie des patients septiques de faible gravité [57].

Traitement

Généralités, produits sanguins labiles et médicaments dérivés du sang

À côté des mesures symptomatiques assurant le contrôle des défaillances viscérales, le traitement de l'affection causale de la CIVD représente la clé de voûte de la prise en charge de ce syndrome et dispense dans de nombreux cas d'un traitement substitutif. Le traitement substitutif est limité à l'administration des produits sanguins labiles (plasma et plaquettes) ou de médicaments dérivés du sang (fibrinogène). La transfusion de ces produits sanguins labiles est associée à un risque plus important de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) en réanimation médicale [58]. L'AFSAAPS rappelle que les plasmas ne doivent pas être utilisés comme produit de remplissage et que l'administration de plasma ou de plaquettes en réanimation est injustifiée devant une chute isolée des facteurs de coagulation en l'absence d'hémorragie ou d'exposition à un acte invasif ou chirurgical. Dans ces situations, la transfusion de plasma est proposée devant une hypocoagulabilité définie par un TP < 40 % ou un ratio TCA malade sur témoin > 1,5, la perfusion de fibrinogène en cas de fibrinopénie < 1 g/L et l'administration de plaquettes en cas de thrombopénie < 50 gigas/litre. Les recommandations de l'AFSAAPS sont proches de celles retenues dans la conférence de consensus de la SRLF [1]. Il faut rappeler qu'aucune étude scientifique n'étaye les recommandations de prescription des plasmas ou du fibrinogène [59]. À titre indicatif, on peut proposer comme posologie de départ 15 à 20 mL/kg pour la transfusion de plasma, 2 à 3 g pour l'administration de fibrinogène et 1 à 2 U/10 kg pour la transfusion de plaquettes. L'utilisation des fractions coagulantes types « PPSB » est classiquement contre-indiquée, car d'une part elles contiennent des traces de facteur VIIa susceptible d'emballer la coagulopathie, et d'autre part elles sont déficitaires en facteur V.

Anticoagulants

La place de l'héparine dans le traitement des CIVD est controversée. Chez le babouin traité par thrombine, l'injection préventive d'héparine à la posologie de 10 U/kg/h prévient la CIVD et le décès [60]. On ne dispose pas de travaux permettant de justifier son utilisation en pratique courante chez l'homme. L'héparine est contre-indiquée en cas d'hémorragie active. Elle est classiquement proposée à posologie curative au

cours des CIVD avec thrombose ou nécroses extensives [61], dans les embolies amniotiques, dans les CIVD chroniques associées aux rétentions d'œuf mort, aux anévrysmes de l'aorte et aux tumeurs compliquées de thromboses [62]. Les patients avec CIVD devraient bénéficier d'une prophylaxie de la maladie veineuse thrombo-embolique par une héparinothérapie à dose prophylactique. L'efficacité de l'héparine dépend de son cofacteur, l'AT, dont les concentrations s'abaissent volontiers au cours des CIVD. L'association héparine-AT majore considérablement le risque d'hémorragie [49].

La restauration du potentiel anticoagulant paraît une approche séduisante au cours des CIVD. Plusieurs molécules ont fait l'objet de travaux de recherche sur la survie ou la diminution de la durée et de l'intensité de la CIVD. Les résultats des premières études qui évaluaient l'intérêt de l'administration de PCA lors du choc septique étaient très encourageants avec un effet bénéfique sur la survie [56]. Mais devant des études plus récentes qui ne confirmaient pas ces résultats [63], la commercialisation de PCA a été interrompue en octobre 2011. D'autres études ont évalué l'efficacité de l'AT dans un contexte de CIVD induit par un sepsis. L'administration d'AT réduit la durée de la CIVD [64] et pourrait être associée à une diminution de la durée de la CIVD [65] et une amélioration de la survie [66]. Enfin, de récents travaux réalisés ont montré un potentiel bénéfice de l'administration d'une forme recombinante soluble de la thrombomoduline en termes de survie chez des patients avec une CIVD lors d'un sepsis [67, 68]. Ces données nécessitent d'être confirmées par d'autres études.

Autres traitements

Le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) est parfois proposé au cours de syndromes hémorragiques incontrôlables en situations traumatologiques ou obstétricales. Les antifibrinolytiques sont ponctuellement proposés au cours de syndromes hémorragiques sévères liés à une fibrinolyse démesurée. À l'opposé, au cours des purpuras avec nécrose extensive et hypofibrinolyse, certains auteurs ont rapporté des succès thérapeutiques lors de l'utilisation d'agents profibrinolytiques [69].

Aspects particuliers des CIVD chez le polytraumatisé

Une coagulopathie est fréquemment observée chez le polytraumatisé. Sa survenue est corrélée à la gravité des lésions [70] et son intensité a une valeur pronostique. Chez le polytraumatisé, un allongement du TCA ou du TQ avec ratio patient/témoin > 1,35 multiplierait par 4 le risque de décès [71]. Les principaux mécanismes de cette coagulopathie sont d'une part la nature et l'importance des lésions tissulaires, d'autre part la survenue d'un état de choc avec hypoxie tissulaire et défaillance viscérale. De nombreux arguments expérimentaux suggèrent qu'il existe une forte similitude entre les mécanismes de la coagulopathie chez le polytraumatisé et chez le patient septique avec la mise en jeu de médiateurs inflammatoires endogènes responsables de la dérégulation hémostatique. Le phénotype hémorragique de la CIVD du polytraumatisme est lié à l'intensité du délabrement tissulaire à l'acidose, à l'hypothermie et à l'hémodilution [72].

Le traumatisme expose et libère du facteur tissulaire à l'origine de l'activation de la coagulation. Cette coagulopathie est notamment favorisée par la mise en circulation d'emboles graisseux postfracturaires ou de thromboplastine tissulaire après lésions du système nerveux central. La triade létale au cours du traumatisme associe hypothermie, acidose et coagulopathie. L'acidémie profonde et l'hypothermie ont un impact majeur sur l'hémostase. L'acidémie profonde (pH = 7) réduit de 90 % l'activité enzymatique des facteurs de coagulation. L'hypothermie diminue l'activité de ces facteurs de 10 % par − 1 °C, réduit l'agrégabilité des plaquettes et favorise leur séquestration splénique. Les anomalies hémostatiques, quant à elles, entretiennent le saignement, l'ischémie tissulaire et l'acidose. L'administration intraveineuse de cristalloïdes et de colloïdes perfusés à température ambiante et la perfusion de culots érythrocytaires conservés à + 4 °C entretiennent l'hypothermie.

La coagulopathie chez le polytraumatisé se traduit par un syndrome hémorragique diffus au niveau des muqueuses, des séreuses, des plaies et des abords vasculaires qui, par définition, n'est pas contrôlable par un acte chirurgical. L'hémorragie est associée à des anomalies quantitatives ou qualitatives de l'hémostase. La déplétion en facteurs de la coagulation et en plaquettes est la conséquence d'une déperdition massive dans le torrent hémorragique, d'une activation et d'une consommation majeure dans le processus de thrombino-fibrinoformation, d'une hémodilution liée à l'administration massive de cristalloïdes, de colloïdes et de culots érythrocytaires.

À la phase d'hypocoagulabilité succède souvent un état d'hypercoagulabilité, comme en témoignent la grande fréquence des manifestations veineuses thrombo-emboliques et le développement de défaillances d'organes liées notamment à l'ischémie tissulaire. L'agression tissulaire initiale, l'hypoperfusion et la dissémination de microthrombi sont probablement responsables des défaillances viscérales qui s'installent au décours de la phase initiale.

Chez le polytraumatisé nécessitant des transfusions massives, il est difficile d'évaluer la part respective de coagulopathie appartenant à l'agression tissulaire, à la transfusion massive et à la chirurgie. Le temps de saignement est globalement toujours allongé chez ces patients. Sa réalisation ne présente pas d'intérêt dans cette situation : l'intensité de son allongement n'est corrélée ni au risque hémorragique ni aux besoins transfusionnels. Les tests de coagulation plasmatique globaux utilisés en routine sont effectués sur du plasma pauvre en plaquettes et ne sont donc pas affectés par l'existence d'une thrombopénie. La réalisation du temps de céphaline activé (TCA), du temps de Quick ou du temps de thrombine impose un délai d'au moins 30 minutes pour la centrifugation. Ces tests sont effectués en phase liquide à 37 °C. Ils ne tiennent compte ni de l'impact de l'anémie sur l'hémostase primaire ni de l'hypothermie du patient. Ces tests chronométriques, qui mesurent le temps d'apparition de la fibrine, sont allongés en cas d'hypofibrinogénémie < 1 g/L. Les dosages quantitatifs des plaquettes et du fibrinogène n'informent que sur la valeur pondérale de ces paramètres et non sur leur caractère fonctionnel. L'allongement du TCA ou du temps de Quick (ratio patient/témoin > 1,2) est associé à des taux de facteurs V, VIII et IX < 50 %. Les taux de FV et FVIII sont généralement < 30 % lorsque le ratio est > 1,8 ; ils sont < 20 % lorsque le ratio est > 1,5 et le taux de fibrinogène < 0,75 g/L. Le développement de tests simplifiés réalisés au lit du malade, tels que le thromboélastogramme, pourrait fournir des alternatives séduisantes. Des études complémentaires sont nécessaires pour définir leur place dans le diagnostic et le suivi thérapeutique de la coagulopathie chez le polytraumatisé.

En cas de choc hémorragique, les priorités thérapeutiques sont d'une part la restauration du volume sanguin pour assurer la perfusion et l'oxygénation tissulaire, et d'autre part le contrôle de l'hémostase par le traitement de la cause du saignement et la correction de la coagulopathie. La lutte contre la triade létale est d'emblée un objectif prioritaire et implique un réchauffement précoce et la chirurgie limitée au contrôle des lésions hémorragiques.

En cas de transfusion massive, l'apport de plasma est réalisé conjointement aux transfusions érythrocytaires jusqu'à l'arrêt du saignement. L'apport systématique de plaquettes peut être proposé lorsque la déperdition sanguine excède les deux masses sanguines en moins de 24 heures. Si la coagulopathie et l'hémorragie restent incontrôlables, des thérapeutiques adjuvantes associant traitement hémostatique systémique substitutif par rFVIIa et pansements chirurgicaux locaux hémostatiques peuvent être envisagées.

L'utilisation du rFVIIa en traumatologie est rapportée depuis 1999 et sa prescription dans cette indication est croissante. Le rFVIIa est généralement administré lorsque plus d'une masse sanguine sont perfusées (8 à 10 culots globulaires transfusés). La posologie classique est de l'ordre de 100 à 200 µg/kg avec réinjection éventuelle de 100 µg/kg une à deux heures plus tard [73, 74]. L'administration de FVIIa recombinant réduirait les besoins transfusionnels érythrocytaires, notamment après traumatisme non pénétrant [75]. Les études rapportant l'impact du rFVIIa sur la mortalité hospitalière sont majoritairement rétrospectives, et une seule suggère que le traitement par FVIIa tend à améliorer la survie chez les polytraumatisés nécessitant des transfusions massives [76]. La principale étude prospective contre placébo, en dépit d'un effectif important (277 patients), n'a pas démontré d'impact du rFVIIa recombinant sur la survie, mais cette étude était une étude de tolérance et non d'efficacité. Des études de confirmation sont nécessaires pour proposer l'utilisation large du rFVIIA recombinant en traumatologie, et ce d'autant que ce traitement se complique d'événements thrombo-emboliques sévères, voir fatals dans un pourcentage non négligeable de cas [77].

Lors des transfusions massives, le ratio de transfusion des différents produits sanguins labiles est 1 :1 :1 de culots globulaires, plasma, plaquette [78, 79]. En dehors des situations de transfusions massives, le traitement substitutif de la coagulopathie par des produits sanguins labiles ou les médicaments dérivés du sang dépend du contexte clinique et des résultats des tests de laboratoire. Si la coagulopathie est associée à des manifestations hémorragiques, la transfusion de plasma est recommandée lorsque le ratio malade sur témoin du temps de Quick ou du temps de céphaline activé excède 1,5 ; l'injection de fibrinogène lorsque la fibrinopénie est inférieure à 0,8 g/L, et l'apport de plaquettes en cas de thrombopénie < 50 gigas/litre. Ces seuils transfusionnels sont également appliqués aux patients indemnes d'hémorragie active, mais exposés à un acte invasif ou à une intervention chirurgicale.

Conclusion

En réanimation, le sepsis représente la principale cause de CIVD. Les formes aiguës se manifestent par des hémorragies et des thromboses à l'origine de défaillance viscérale. Chez les patients survivants, les complications thrombotiques peuvent être à l'origine de séquelles mutilantes. Il existe une intrication étroite entre les réactions inflammatoires et hémostatiques. La réponse inflammatoire intervient dans la genèse du processus de CIVD et réciproquement, les protéines de la coagulation et leurs inhibiteurs modulent la cascade inflammatoire. Des molécules telles que l'antithrombine, la forme recombinante soluble de la

thrombomoduline pourraient avoir un effet bénéfique sur la maîtrise de la CIVD lors d'un sepsis. Chez le polytraumatisé, le traitement de la coagulopathie, la lutte contre l'hypothermie et contre l'acidose sont des éléments majeurs à prendre en compte dans le contrôle initial du syndrome hémorragique.

Références

[1] XXIIe conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence sur les coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation. Définition, classification et traitement (à l'exclusion des cancers et des hémopathies malignes). *Lille.* octobre 2002. http://www.srlf.org/conferences/XXII-conf-Lille.html.

[2] Levi M., Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 1999;341(8):586–952 19.

[3] Dhainaut J.F., Yan S.B., Joyce D.E., et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1924–1933.

[4] Wheeler A.P., Bernard G.R. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med.* 1999;340:207–214.

[5] Fourrier F., Chopin C., Goudemand J., et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest.* 1992;101:816–823.

[6] Gando S., Kameue T., Nanzaki S., et al. Intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost.* 1996;75:224–228.

[7] Taylor F.B., Toh C.H., Hoots W.K., et al. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86:1327–1330.

[8] Bakhtiari K., Meijers J.C., de Jonge E., et al. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2004;32:2416–2421.

[9] Gando S., Iba T., Eguchi Y., et al. Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med.* 2006;34:625–631.

[10] Singh B., Hanson A.C., Alhurani R., et al. Trends in the incidence and outcomes of disseminated intravascular coagulation in critically ill patients (2004-2010). *Chest.* 2013;143:13235 1242.

[11] Biemond B.J., Levi M., ten Cate H., et al. Complete inhibition of endotoxin-induced coagulation activation in chimpanzees with a monoclonal Fab fragment against factor VII/VIIa. *Thromb Haemost.* 1995;73:223–230.

[12] Van Deventer S.J., Buller H.R., ten Cate J.W., et al. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood.* 1990;76:2520–2526.

[13] Hermans P.W., Hibberd M.L., Booy R., et al. 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and outcome of meningococcal disease. Meningococcal Research Group. *Lancet.* 1999;354:556–560.

[14] Westendorp R.G., Hottenga J.J., Slagboom P.E. Variation in plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and risk of meningococcal septic shock. *Lancet.* 1999;354:561–563.

[15] Hinshaw L.B., Tekamp-Olson P., Chang A.C., et al. Survival of primates in LD100 septic shock following therapy with antibody to tumor necrosis factor (TNF alpha). *Circ Shock.* 1990;30:279–292.

[16] Van der Poll T., Levi M., van Deventer S.J., et al. Differential effects of anti-tumor necrosis factor monoclonal antibodies on systemic inflammatory responses in experimental endotoxemia in chimpanzees. *Blood.* 1994;83:446–451.

[17] Lorente J.A., Garcia-Frade L.J., Landin L., et al. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest.* 1993;103:1536–1542.

[18] Gregory S.A., Morrissey J.H., Edgington T.S. Regulation of tissue factor gene expression in the monocyte procoagulant response to endotoxin. *Mol Cell Biol.* 1989;9:2752–2755.

[19] Esmon C.T. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol.* 2005;131:417 340.

[20] Levi M., ten Cate H., Bauer K.A., et al. Inhibition of endotoxin-induced activation of coagulation and fibrinolysis by pentoxifylline or by a monoclonal anti-tissue factor antibody in chimpanzees. *J Clin Invest.* 1994;93:114–120.

[21] Taylor Jr. F.B., Chang A., Ruf W., et al. Lethal E. coli septic shock is prevented by blocking tissue factor with monoclonal antibody. *Circ Shock.* 1991;33:127–134.
[22] Carr C., Bild G.S., Chang A.C., et al. Recombinant E. coli-derived tissue factor pathway inhibitor reduces coagulopathic and lethal effects in the baboon gram-negative model of septic shock. *Circ Shock.* 1994;44:126–137.
[23] Creasey A.A., Chang A.C., Feigen L., et al. Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from Escherichia coli septic shock. *J Clin Invest.* 1993;91:2850–2860.
[24] Franco R.F., de Jonge E., Dekkers P.E., et al. The in vivo kinetics of tissue factor messenger RNA expression during human endotoxemia: relationship with activation of coagulation. *Blood.* 2000;96:554–559.
[25] Kalter E.S., Daha M.R., ten Cate J.W., et al. Activation and inhibition of Hageman factor-dependent pathways and the complement system in uncomplicated bacteremia or bacterial shock. *J Infect Dis.* 1985;151:1019–1027.
[26] Pixley R.A., Zellis S., Bankes P., et al. Prognostic value of assessing contact system activation and factor V in systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 1995;23:41–51.
[27] Jansen P.M., Eisele B., de Jong I.W., et al. Effect of C1 inhibitor on inflammatory and physiologic response patterns in primates suffering from lethal septic shock. *J Immunol.* 1998;160:475–484.
[28] Hack C.E., Ogilvie A.C., Eisele B., et al. C1-inhibitor substitution therapy in septic shock and in the vascular leak syndrome induced by high doses of interleukin-2. *Intensive Care Med.* 1993;19:S19–S28.
[29] Faust S.N., Levin M., Harrison O.B., et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med.* 2001;345:408–416.
[30] Heuer J.G., Sharma G.R., Gerlitz B., et al. Evaluation of protein C and other biomarkers as predictors of mortality in a rat cecal ligation and puncture model of sepsis. *Crit Care Med.* 2004;32:1570–1578.
[31] Nan B., Lin P., Lumsden A.B., et al. Effects of TNF-alpha and curcumin on the expression of thrombomodulin and endothelial protein C receptor in human endothelial cells. *Thromb Res.* 2005;115:417–426.
[32] Novotny W.F., Brown S.G., Miletich J.P., et al. Plasma antigen levels of the lipoprotein-associated coagulation inhibitor in patient samples. *Blood.* 1991;78:387–393.
[33] Lumadue J.A., Lanzkron S.M., Kennedy S.D., et al. Cytokine induction of platelet activation. *Am J Clin Pathol.* 1996;106:795–798.
[34] Bernardo A., Ball C., Nolasco L., et al. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. *Blood.* 2004;104:100–106.
[35] Esmon C.T. Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1343–1348.
[36] Hezi-Yamit A., Wong P.W., Bien-Ly N., et al. Synergistic induction of tissue factor by coagulation factor Xa and TNF: evidence for involvement of negative regulatory signaling cascades. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:12077–12082.
[37] Arnold C.S., Parker Upshaw R., Prydz H., et al. The antithrombotic and anti-inflammatory effects of BCX-3607, a small molecule tissue factor/factor VIIa inhibitor. *Thromb Res.* 2006;117:343–349.
[38] Coughlin S.R. Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1800–1814.
[39] De Jonge E., Dekkers P.E., Creasey A.A., et al. Tissue factor pathway inhibitor dose-dependently inhibits coagulation activation without influencing the fibrinolytic and cytokine response during human endotoxemia. *Blood.* 2000;95:1124–1129.
[40] Abraham E., Reinhart K., Opal S., et al. OPTIMIST Trial Study Group. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:238–247.
[41] Okajima K. Antithrombin prevents endotoxin-induced pulmonary vascular injury by inhibiting leukocyte activation. *Blood Coag Fibrinolysis.* 1998;9:S25–S37.
[42] Risberg B. Antithrombin : facts and new hypotheses. *Blood Coag Fibrinol.* 1998;9:S3–S6.
[43] Minnema M.C., Chang A.C., Jansen P.M., et al. Recombinant human antithrombin III improves survival and attenuates inflammatory responses in baboons lethally challenged with Escherichia coli. *Blood.* 2000;95:1117–1123.
[44] Leitner J.M., Firbas C., Mayr F.B., et al. Recombinant human antithrombin inhibits thrombin formation and interleukin 6 release in human endotoxemia. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79:23–34.

[45] Jochum M. Influence of high-dose antithrombin concentrate therapy on the release of cellular proteinases, cytokines, and soluble adhesion molecules in acute inflammation. *Semin Hematol.* 1995;32:S19–S32.
[46] Warren B.L., Eid A., Singer P., et al. KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286:1869–1878.
[47] Wiedermann C.J., Hoffmann J.N., Juers M., et al. KyberSept Investigators. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: efficacy and safety. *Crit Care Med.* 2006;34:285–292.
[48] Minneci P.C., Deans K.J., Cui X., et al. Antithrombotic therapies for sepsis: a need for more studies. *Crit Care Med.* 2006;34:538–541.
[49] Kienast J., Juers M., Wiedermann C.J., et al. KyberSept investigators. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2006;4:90–97.
[50] Van de Wouwer M., Collen D., Conway E.M. Thrombomodulin-protein C-EPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1374–1383.
[51] Conway E.M., van de Wouwer M., Pollefeyt S., et al. The lectin-like domain of thrombomodulin confers protection from neutrophil-mediated tissue damage by suppressing adhesion molecule expression via nuclear factor kappaB and mitogen-activated protein kinase pathways. *J Exp Med.* 2002;196:565–577.
[52] Hancock W.W., Tsuchida A., Hau H., et al. The anticoagulants protein C and protein S display potent antiinflammatory and immunosuppressive effects relevant to transplant biology and therapy. *Transplant Proc.* 1992;24:2302 233.
[53] Taylor Jr. F.B., Chang A.C., Peer G.T., et al. DEGR-factor Xa blocks disseminated intravascular coagulation initiated by Escherichia coli without preventing shock or organ damage. *Blood.* 1991;78:364–368.
[54] Taylor F.B., Chang A., Esmon C.T., et al. Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of Escherichia coli infusion in the baboon. *J Clin Invest.* 1987;79:918–925.
[55] Taylor F.B., Stearns-Kurosawa D.J., Kurosawa S., et al. The endothelial cell protein C receptor aids in host defense against Escherichia coli sepsis. *Blood.* 2000;95:1680–1686.
[56] Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F. et al.; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344:699–709.
[57] Abraham E., Laterre P.F., Garg R., et al. Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med.* 2005;353:1332–1341.
[58] Khan H., Belsher J., Yilmaz M., et al. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest.* 2007;131:1308–1314.
[59] Gajic O., Dzik W.H., Toy P. Fresh frozen plasma and platelet transfusion for nonbleeding patients in the intensive care unit: benefit or harm? *Crit Care Med.* 2006;34:S170–S173.
[60] Du Toit H.J., Coetzee A.R., Chalton D.O. Heparin treatment in thrombin-induced disseminated intravascular coagulation in the baboon. *Crit Care Med.* 1991;19:1195–1200.
[61] Levi M., de Jonge E., van der Poll T. Plasma and plasma components in the management of disseminated intravascular coagulation. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19:127–142.
[62] Bick R.L. Disseminated intravascular coagulation: pathophysiological mechanisms and manifestations. *Semin Thromb Hemost.* 1998;24:3–18.
[63] Ranieri V.M1., Thompson B.T., Barie P.S., et al. PROWESS-SHOCK Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2012;366:2055–2064.
[64] Fourrier F., Chopin C., Huart J.J., et al. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest.* 1993;104:882–888.
[65] Gando S., Saitoh D., Ishikura H., et al. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care.* 2013;17:R297.
[66] Iba T., Saito D., Wada H., et al. Efficacy and bleeding risk of antithrombin supplementation in septic disseminated intravascular coagulation: A prospective multicenter survey. *Thromb Res.* 2012;130:e129–e133.
[67] Yamakawa K., Ogura H., Fujimi S., et al. Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Intensive Care Med.* 2013;39:644–652.

[68] Vincent J.L., Ramesh M.K., Ernest D., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2013;41:2070–2079.
[69] Aiuto L.T., Barone S.R., Cohen P.S., et al. Recombinant tissue plasminogen activator restores perfusion in meningococcal purpura fulminans. *Crit Care Med.* 1997;25:1079–1082.
[70] Brohi K., Singh J., Heron M., et al. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma.* 2003;54:1127–1130.
[71] Hardy J.F., de Moerloose P., Samama M. Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth.* 2004;51:293–310.
[72] Schreiber M.A. Coagulopathy in the trauma patient. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:590–597.
[73] Schreiber M.A., Holcomb J.B., Hedner U., et al. The effect of recombinant factor VIIa on noncoagulopathic pigs with grade V liver injuries. *J Am Coll Surg.* 2003;196:691–697.
[74] Dutton R.P., Stein D.M. The use of factor VIIa in haemorrhagic shock and intracerebral bleeding. *Injury.* 2006;37:1172–1177.
[75] Thomas G.O., Dutton R.P., Hemlock B., et al. Thromboembolic complications associated with factor VIIa administration. *J Trauma.* 2007;62:564–569.
[76] Boffard K.D., Riou B., Warren B., et al. NovoSeven Trauma Study Group. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma.* 2005;59:8–15.
[77] Rizoli S.B., Boffard K.D., Riou B., et al. NovoSeven Trauma Study Group. Recombinant activated factor VII as an adjunctive therapy for bleeding control in severe trauma patients with coagulopathy: subgroup analysis from two randomized trials. *Crit Care.* 2006;10:R178.
[78] Sihler K.C., Napolitano L.M. Massive transfusion : new insights. *Chest.* 2009;136:1654–1667.
[79] Kashuk J.L., Moore E.E., Sawyer M., et al. Postinjury coagulopathy management: goal directed resuscitation via POC thrombelastography. *Ann Surg.* 2010;251:604–614.

CHAPITRE 278

Syndrome des antiphospholipides (SAPL) et syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS)

N. Costedoat-Chalumeau; G. Guettrot-Imbert; J.-C. Piette

Introduction

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est défini par l'association de manifestations thrombo-emboliques et/ou obstétricales et d'anticorps antiphospholipides (APL) détectables sur au moins deux prélèvements espacés de plus de 12 semaines (Encadré 278.1) [1]. Les thromboses sont particulièrement fréquentes, mais d'autres manifestations sont possibles (Tableau 278.1) [2].

Encadré 278.1

Consensus international sur les critères de classification du SAPL défini [1]

Critères cliniques

- Thrombose vasculaire (artérielle, veineuse ou microcirculatoire) : ≥ 1 épisode clinique confirmé par l'imagerie ou l'histologie, à l'exception des phlébites superficielles.
- Morbidité obstétricale :
  - ≥ 1 mort inexpliquée d'un fœtus morphologiquement normal à partir de 10 semaines d'aménorrhée ;
  - ou ≥ 1 naissance prématurée d'un nouveau-né morphologiquement normal avant 34 semaines d'aménorrhée due à une prééclampsie sévère ou une insuffisance placentaire[1] ;
  - ou ≥ 3 fausses couches consécutives inexpliquées avant 10 semaines d'aménorrhée, après exclusion des causes anatomiques, hormonales et chromosomiques.

Critères biologiques

- *Anticorps anticardiolipine* IgG et/ou M, à un titre moyen ou élevé (> 40 UGPL ou UMPL ou > 99° percentile par une méthode standardisée ELISA).
- *Anticoagulant circulant de type lupique* présent dans le plasma selon les recommandations internationales (ISTH).
- *Anticorps anti-bêta2 glycoprotéine I (anti-β_2 GPI)* IgG et/ou M à un titre > 99° percentile, par une méthode standardisée ELISA.

Il suffit d'un critère clinique et d'un critère biologique avec les restrictions suivantes : le critère biologique doit être présent sur deux examens au moins à 12 semaines d'intervalle, entre 12 semaines et 5 ans après l'événement clinique.

[1] L'insuffisance placentaire correspond à la présence d'un retard de croissance in utero, d'un oligoamnios, d'anomalies du doppler ombilical ou du rythme cardiaque fœtal.

Tableau 278.1

Principales manifestations cliniques du SAPL [3].

Manifestations neurologiques	– Accident vasculaire cérébral constitué ou transitoire – Épilepsie, démence vasculaire, chorée
Thromboses périphériques	– Phlébites profondes ou superficielles des quatre membres – Thromboses artérielles
Manifestations cardiaques	– Valvulopathies avec ou sans végétations – Infarctus du myocarde, myocardiopathie, thrombus cavitaire
Manifestations pulmonaires	– Embolies pulmonaires – Hypertension artérielle pulmonaire
Manifestations rénales	– Thromboses capillaires et glomérulaires – Infarctus rénal, thrombose de la veine ou de l'artère rénale
Manifestations hépatiques et gastro-intestinales	– Infarctus splénique, pancréatique, intestinal – Syndrome de Budd-Chiari
Manifestations endocriniennes	Infarctus surrénalien bilatéral
Manifestations cutanées	– *Livedo racemosa* – Ulcères de jambe, lésions pseudovasculitiques – Gangrène distale, nécrose cutanée
Manifestations ostéo-articulaires	– Arthralgies – Ostéonécroses aseptiques
Manifestations obstétricales maternelles	Prééclampsie, éclampsie, syndrome HELLP, hématome rétroplacentaire
Manifestations fœtales	– Pertes fœtales précoces ou tardives – Prématurité, retard de croissance in utéro

Au sein de ce syndrome, il est possible de distinguer des sous-groupes cliniques caractérisés par des manifestations obstétricales isolées (SAPL obstétrical), des manifestations thrombotiques artérielles (SAPL artériel, d'expression surtout neurologique) ou des manifestations thrombotiques veineuses (SAPL veineux). On parle de « SAPL primaire » lorsque le SAPL est isolé. Quand le patient a une autre maladie auto-immune (le plus souvent un lupus systémique), on parle de « SAPL associé ».

Le traitement du SAPL n'est que partiellement codifié [4]. Pour la prévention primaire des thromboses, l'aspirine à faible dose est prescrite au long cours chez les patients lupiques ayant une biologie antiphospholipides persistante et chez les patientes ayant un SAPL obstétrical. Le traitement curatif des thromboses repose sur l'héparine. La prévention secondaire des thromboses (SAPL veineux et artériel) repose sur une anticoagulation prolongée par antivitamine K visant un INR entre 2 et 3 dans le premier cas, entre 2,5 et 3,5 dans le second. La prévention secondaire des fausses couches ou morts fœtales repose sur l'administration gravidique d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) associée à l'aspirine.

SAPL et réanimation

Le SAPL peut amener un patient à être pris en charge en unités de soins intensifs, du fait des différentes atteintes thrombotiques, des complications obstétricales, iatrogènes (surdosage en antivitamine K) et surtout du syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS), parfois inaugural et dont le pronostic est mauvais en l'absence de traitement adapté.

Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS)

L'existence d'un CAPS (Encadré 278.2) doit être évoquée devant l'apparition rapide de thromboses multiples atteignant avec prédilection la microcirculation et qui conduisent à un tableau de défaillance multiviscérale pouvant associer un syndrome de détresse respiratoire, une atteinte rénale avec hypertension artérielle

sévère, une atteinte neurologique centrale, une myocardiopathie, des manifestations digestives ou cutanées et des stigmates biologiques de micro-angiopathie thrombotique [5–7]. Des macrothromboses artérielles ou veineuses peuvent s'y associer. La majorité des données disponibles proviennent du registre international des CAPS [8].

Encadré 278.2

Critères de classification du CAPS [5, 6]

1. Atteinte d'au moins trois organes, systèmes et/ou tissus.
2. Développement des symptômes simultanément ou en moins d'une semaine.
3. Confirmation anatomopathologique d'une occlusion microvasculaire dans au moins un organe ou tissu.
4. Confirmation biologique, après au moins 12 semaines, de la présence d'anticorps antiphospholipides (présence d'un anticoagulant circulant de type lupique et/ou d'un anticorps anticardiolipine et/ou d'un anticorps anti-bêta2 glycoprotéine de type 1).

CAPS certain : présence des 4 critères.

CAPS probable :

- présence des critères 2, 3 et 4, mais atteinte de seulement deux organes, systèmes ou tissus ;
- présence des critères 1, 2 et 3, mais absence de confirmation biologique à au moins 12 semaines d'intervalle, due au décès précoce d'un patient jamais testé pour la présence d'anticorps antiphospholipides avant la survenue du CAPS ;
- présence des critères 1, 2 et 4 ;
- présence des critères 1, 3 et 4, avec développement du troisième événement clinique une semaine à un mois après le début du CAPS, en dépit du traitement anticoagulant.

Le CAPS complique moins de 1 % des SAPL. Il s'agit d'une pathologie du sujet jeune (âge moyen de survenue : 37 ± 14 ans), qui touche les femmes dans 72 % des cas [8]. Le CAPS est souvent inaugural et donc révélateur du SAPL (50 % des cas environ), rendant son diagnostic particulièrement difficile, mais il peut aussi survenir en cours d'évolution d'un SAPL et/ou d'un lupus. Sa survenue est volontiers favorisée par une infection, un geste chirurgical et/ou un arrêt transitoire de l'anticoagulation. La mortalité à court terme a diminué et est actuellement inférieure à 30 %.

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques résultent de deux facteurs : l'étendue des thromboses et les manifestations du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS). Tous les organes peuvent être atteints, la combinaison la plus fréquente étant l'association d'une atteinte rénale, cardiaque et pulmonaire.

L'atteinte rénale, très fréquente, est une néphropathie vasculaire aiguë qui se manifeste par une hypertension artérielle souvent sévère, une protéinurie modérée, une hématurie microscopique et une insuffisance rénale aiguë, inconstante, d'importance très variable, mais pouvant nécessiter rapidement le recours à la dialyse. Une récupération plus ou moins complète de la fonction rénale survient le plus souvent en quelques semaines, mais parfois plus lentement.

L'atteinte pulmonaire, également fréquente, se présente sous la forme d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (parfois dû à une hémorragie intra-alvéolaire), voire d'une embolie pulmonaire. En pratique, il est difficile d'identifier la part respective d'une infection, des microthromboses diffuses, de la défaillance ventriculaire gauche et du SIRS dans la genèse de ces manifestations.

L'atteinte myocardique responsable d'insuffisance cardiaque résulte des mêmes mécanismes intriqués. Un infarctus myocardique et une valvulopathie (préalablement présente) peuvent être observés.

L'atteinte neurologique centrale est fréquente : une souffrance encéphalique diffuse se traduisant par des troubles de la vigilance, un syndrome confusionnel, ou plus rarement des céphalées ou des convulsions, voire un accident vasculaire cérébral constitué.

L'atteinte cutanée peut comporter un *livedo* ramifié non infiltré, des nécroses cutanées, une gangrène ischémique des extrémités, un *purpura* ou surtout des hémorragies sous-unguéales en flammèche qui doivent être systématiquement recherchées.

L'atteinte abdominale, moins fréquente, inclut les atteintes hépatique, splénique, voire pancréatique, les atteintes du tube digestif et de la vésicule biliaire. L'atteinte surrénalienne n'est pas rare (13 % des cas) et doit être systématiquement évoquée devant une normo- ou une hypotension artérielle « paradoxale » au

cours d'un CAPS. Elle s'explique probablement par une thrombose bilatérale des veines surrénaliennes, responsable de la constitution d'un infarctus veineux (ou infarcissement hémorragique) surrénalien donnant un aspect d'« hématome » de la surrénale. Cette atteinte généralement bilatérale entraîne rapidement une insuffisance surrénalienne habituellement définitive. L'imagerie montre initialement deux grosses surrénales évoluant secondairement vers l'atrophie. Cette atteinte, classique lors des méningococcémies, est parfois aussi rencontrée lors des thrombopénies induites par l'héparine.

D'autres atteintes ont été plus rarement décrites, notamment rétinienne, neurologique périphérique, médullaire (nécrose diffuse de la moelle osseuse), utérine, testiculaire, thyroïdienne ou œsophagienne. Enfin, une thrombose veineuse ou artérielle périphérique est notée dans respectivement 23 et 11 % des cas.

Manifestations biologiques

Les manifestations biologiques comportent d'une part les anomalies durables liées au SAPL, parfois associé à un lupus, et les anomalies non spécifiques contemporaines du processus de micro-angiopathie aiguë.

Les APL sont présents, souvent à titre fort. Ils incluent les anticoagulants circulants lupiques (ACC), les anticorps anticardiolipine (ACL) et les anticorps anti-bêta2 glycoprotéine de type I (anti-β2 GPI). La présence d'un anticoagulant circulant peut être suspectée sur l'allongement du temps de céphaline activée (TCA), mais la normalité de celui-ci n'exclut pas sa présence dans un autre test comme le temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT). La recherche d'une biologie APL est impérative devant tout tableau de micro-angiopathie thrombotique diffuse, en particulier s'il existe un antécédent de thrombose, d'accident obstétrical, de « fausse sérologie syphilitique » ou bien une histoire familiale de lupus ou de SAPL. Enfin, plus de la moitié des patients ont des facteurs antinucléaires.

Les anomalies contemporaines de la micro-angiopathie aiguë associent une thrombopénie parfois profonde, une anémie hémolytique mécanique (un tiers des cas) avec présence de schizocytes dans 16 % des cas, généralement moins abondants que dans le *purpura* thrombotique thrombocytopénique (PTT). Des stigmates biologiques de coagulation intravasculaire disséminée sont présents dans 15 % des cas. Les D-dimères sont souvent très élevés (contrairement au PTT).

Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels sont les autres micro-angiopathies thrombotiques (essentiellement le PTT, mais aussi le syndrome HELLP), la thrombopénie induite par l'héparine, la coagulation intravasculaire disséminée, l'endocardite marastique, les manifestations associées aux myxomes de l'oreillette gauche, aux cryoglobulines et cryofibrinogènes, ainsi que la maladie des emboles de cholestérol [7].

Traitement

Le traitement curatif du CAPS repose sur l'association d'une anticoagulation efficace, d'une corticothérapie et soit d'échanges plasmatiques, soit de perfusions d'immunoglobulines intraveineuses à fortes doses. L'anticoagulation est en effet primordiale et doit être maintenue ou instaurée, même en cas de thrombopénie, d'HTA sévère, d'hémorragie intra-alvéolaire, d'aspect d'« hématome » des surrénales, ces manifestations étant secondaires aux thromboses. Les héparines de bas poids moléculaire sont contre-indiquées si l'insuffisance rénale est marquée, l'héparine non fractionnée étant alors utilisée. Si le patient a un anticoagulant circulant lupique la surveillance du traitement par héparine ne doit pas reposer sur le TCA mais sur l'héparinémie. Le relais par les AVK doit être entrepris dès que la situation semble durablement contrôlée et que la perspective d'un geste chirurgical paraît exclue. Le traitement de l'éventuel facteur déclenchant, notamment infectieux, est bien sûr indispensable. Le cyclophosphamide n'est ajouté que s'il existe un lupus systémique actif [7]. Des biothérapies peuvent être discutées dans certains cas [9, 10]. Enfin, le traitement symptomatique comporte la ventilation mécanique (nécessaire dans 14 % des cas), l'épuration extrarénale et les mesures de réanimation habituelles. Quelques patients ont pu bénéficier d'une assistance circulatoire transitoire dans ce contexte.

La prévention du CAPS repose sur une prise en charge adaptée de la période périopératoire lorsqu'une intervention chirurgicale ne peut être évitée, sur le traitement rapide des épisodes infectieux et sur l'éducation des patients atteints de SAPL [7].

Références

[1] Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295–306.

[2] Ruiz-Irastorza G., Crowther M., Branch W., et al. Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010;376:1498–1509.

[3] Cervera R., Piette J.C., Font J., et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1 000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1019–1027.

[4] Saadoun D., Piette J.C., Wahl D., et al. Traitement du syndrome des anticorps antiphospholipides. *Rev Med Interne.* 2012;33:217–222.

[5] Asherson R.A., Cervera R., de Groot P.G., et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2003;12:530–534.

[6] Erkan D., Espinosa G., Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev.* 2010;10:74–79.

[7] Costedoat-Chalumeau N., Arnaud L., Saadoun D., et al. Le syndrome catastrophique des antiphospholipides. *Rev Med Interne.* 2012;33:194–199.

[8] Cervera R., Bucciarelli S., Plasin M.A., et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun.* 2009;32:240–245.

[9] Berman H., Rodriguez-Pinto I., Cervera R., et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev.* 2013;12:1085–1090.

[10] Shapira I., Andrade D., Allen S.L., et al. Induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2719–2723.

CHAPITRE 279

Prise en charge des accidents hémorragiques sous anticoagulants

P. Mismetti; F. Zeni

La prise en charge d'un accident hémorragique sous anticoagulants repose sur des mesures générales et sur une réversion de l'effet anticoagulant obtenu par des mesures spécifiques ou non de l'anticoagulant prescrit. Ces mesures seront adaptées à la gravité de l'hémorragie. Les hémorragies graves sont définies par la présence d'au moins un des critères suivants [1] :

- instabilité hémodynamique et/ou nécessité d'une transfusion de culots globulaires ;
- nécessité d'un geste hémostatique radiologique, endoscopique ou chirurgical ;
- localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (intracrânienne ou intraspinale, intra-oculaire, hémothorax, hémopéricarde, hémo- et rétropéritoine, hématome profond ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose).

Mesures générales

Les mesures générales correspondent :

- à l'interruption bien évidemment du traitement anticoagulant ;
- à l'évaluation du degré d'exposition aux anticoagulants par un test d'hémostase comme le temps de Quick exprimé en International Normalized Ratio (INR), le temps de céphaline avec activateur, l'activité anti-facteur Xa) ou la mesure des concentrations pour les anticoagulants oraux directs (AOD) (test d'hémostase spécifique ou chromatographie) afin de confirmer l'imputabilité et d'optimiser la prise en charge (nature de la réversion et posologie) ;
- à la recherche de facteurs favorisants, tels qu'une erreur de posologie, une dégradation récente de la fonction rénale, une interaction médicamenteuse et notamment une association avec un agent antiplaquettaire. Cette recherche est nécessaire pour adapter la prise en charge de l'hémorragie (transfusion plaquettaire éventuelle ou prescription de desmopressine, etc.) et pour limiter le risque de récidive ultérieure (changement d'anticoagulant ou de posologie, arrêt de coprescription, etc.) [2] ;
- à la réalisation d'un geste d'hémostase chirurgical, endoscopique ou radiologique ;
- au contrôle hémodynamique, à une transfusion globulaire adaptée le cas échéant, un apport le cas échéant de fibrinogène et l'utilisation éventuelle d'un antifibrinolytique comme l'acide tranexamique (1 g en bolus suivi d'une perfusion de 1 g sur 8 h) [3].

Pour les mesures plus spécifiques, nous aborderons successivement les antagonistes de la vitamine K (AVK), les AOD puis les anticoagulants parentéraux. Pour tous les agents de réversion décrits ci-dessous, la recherche de la posologie optimale est fondamentale, car ces patients sont à haut risque thrombotique en raison de l'indication initiale de leur traitement anticoagulant, du processus hémorragique lui-même et des propriétés prothrombotiques des agents de réversion [1, 2].

Antagonistes de la vitamine K (AVK)

La prise en charge d'un accident hémorragique grave sous AVK repose sur la prescription de facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants (facteurs II, VII, IX et X), inactifs sous la forme de concentrés de

complexes prothrombiniques (CCP), anciennement appelés PPSB, et sur la prescription concomitante de vitamine K.

Quatre types de CCP sont actuellement disponibles en France. Trois de ces spécialités contiennent de faibles quantités d'héparine (Confidex®, Octaplex®, Kaskadil®), ce qui est théoriquement gênant pour prendre en charge un accident hémorragique, mais surtout en cas d'antécédents de thrombopénie induite par héparine ; seul le Kanokad® ne contient pas d'héparine. Cependant, il n'existe aucun argument en termes d'efficacité permettant de différentier ces CCP. Les posologies sont exprimées en unité de facteur IX et les CCP disponibles sont présentés avec une concentration proche de 25 UI/mL. Ainsi, une posologie de 25 UI/kg est équivalente à 1 mL/kg.

Les posologies sont fonction du niveau d'anticoagulation mesuré à l'admission. Une proposition de schéma posologique de CCP pour obtenir un INR < 1,5, issue des résumés des caractéristiques des produits et de différentes recommandations nationales et internationales, est fournie dans le tableau 279.1 [1, 4]. Il est fortement recommandé de vérifier l'INR 30 minutes après l'administration de CCP et d'éventuellement prescrire une nouvelle dose de CCP selon les mêmes modalités. Un total de 100 UI/kg ne sera pas dépassé.

Tableau 279.1

Posologie théorique de CCP à administrer pour obtenir un INR < 1,5 en fonction de la valeur initiale de l'INR.

INR initial	Posologie CCP (UI/kg poids corporel)
Non disponible	25 UI/kg soit 1,0 mL/kg
< 2,0	15 UI/kg soit 0,6 mL/kg
2,0-3,9	25 UI/kg soit 1,0 mL/kg
4,0-5,9	35 UI/kg soit 1,4 mL/kg
≥ 6,0	50 UI/kg soit 2,0 mL/kg

Si l'INR recherché est inférieur à 2,0, les posologies proposées peuvent être divisées par 2.

Les posologies de vitamine K, systématiquement associées aux CCP, sont de 5 à 10 mg en IV lente. Selon l'INR mesuré et la nécessité de reprendre une anticoagulation efficace le plus rapidement possible (prothèse valvulaire mécanique), la posologie de 5 mg pourra être privilégiée afin de ne pas gêner la reprise des AVK.

Une étude récente a montré que le non-respect de cette stratégie (administration ≥ 20 UI/kg et ≥ 5 mg de vitamine K dans les 8 heures) était associé à une augmentation du risque de décès à J7 pour tout accident hémorragique (n = 822, OR = 2,15 [IC 95 % 1,20 ; 3,88], p = 0,01) et pour les hémorragies intracrâniennes (n = 262, OR = 3,23 [IC 95 % 1,53 ; 6,79], p = 0,002) [5].

En cas d'admission en réanimation d'un patient présentant par ailleurs un accident hémorragique non grave ne menaçant pas le pronostic fonctionnel ou vital du malade, la réversion de l'effet anticoagulant des AVK repose uniquement sur l'arrêt du traitement AVK et la prescription de vitamine K selon la proposition suivante, protocole adapté par les auteurs à la réanimation à partir des recommandations de l'HAS [1] :

- INR < 1,5 : pas de vitamine K ;
- INR < 3,0 : 1 mg IV lente ;
- INR < 6 : 2 mg IV lente ;
- INR < 10 : 5 mg IV lente ou 5 mg *per os* ;
- INR ≥ 10 : 10 mg IV lente.

Anticoagulants oraux directs (AOD)

Les AOD sont des inhibiteurs directs, soit du facteur X activé pour les « xabans » (rivaroxaban, apixaban, edoxaban), soit du facteur II activé pour les « gatrans » (dabigatran).

La réversion de l'effet anticoagulant obtenu sous AOD peut se faire :

- par apport aux facteurs de la coagulation :
  - sous forme inactive avec les CCP décrits précédemment,
  - sous forme active avec le FEIBA® (*Factor Eight Inhibitor Bypassing Activator*), complexe utilisé dans la prise en charge des hémophilies,
  - ou enfin par du facteur VII activé recombinant (Novoseven®) ;

- par l'administration d'antidotes spécifiques encore en cours de développement (phases II et III) au moment de la rédaction de ce texte. Les produits les plus avancés sont :
  – l'idarucizumab, anticorps monoclonal humanisé ayant une haute affinité pour le dabigatran,
  – l'aripazine (PER977), petite molécule inhibant l'effet des « xabans », du dabigatran, des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et du fondaparinux par une liaison non covalente,
  – l'andexanet alfa, facteur X recombinant sans activité catalytique mais capable d'inhiber l'activité anti-facteur Xa des « xabans », mais également des héparines et du fondaparinux [6].

En cas d'hémorragie grave, la stratégie de réversion de l'effet anticoagulant des AOD peut être la suivante [7].

- En cas d'hémorragie menaçant directement le pronostic vital (intracrânienne ou rétropéritonéale) :
  – FEIBA® à la posologie de 35 à 50 UI/kg ;
  – ou CPP à la posologie de 50 UI/kg ;
  – en seconde intention et si échec, rFVIIa (Novosen®) : 60 à 120 µg/kg.
- En cas d'hémorragie grave touchant une autre localisation :
  – privilégier un geste hémostatique ;
  – réaliser un dosage spécifique des AOD :
    - ne pas proposer de réversion spécifique si ≤ 30 ng/mL,
    - réversion par CCP en première intention ou FEIBA® si AOD > 30 ng/mL.

La place des antidotes spécifiques dans cette stratégie n'est pas définie à ce jour, mais ils seront certainement privilégiés en cas d'hémorragie grave sans possibilité de geste hémostatique et bien sûr en cas de nécessité de geste invasif urgent.

En dehors de la réversion de l'effet anticoagulant, il est également possible de réduire l'absorption et de favoriser l'élimination de ces AOD par la prescription de charbon activé. En effet, une administration même tardive (jusqu'à 6 heures après la prise) de 50 g de charbon permettrait de réduire d'environ 50 % la demi-vie des AOD et notamment de l'apixaban [8].

Il est également possible d'accélérer l'élimination du dabigatran par hémodialyse, et ce quels que soient les paramètres de l'épuration extrarénale (diminution attendue de 50 % des concentrations en 4 à 5 heures) [9]. L'hémodialyse est donc particulièrement indiquée en cas d'exposition élevée (concentration ≥ 200 ng/mL) et en cas d'hémorragie grave menaçant le pronostic vital et sans possibilité de geste hémostatique.

Le tableau 279.2 résume les possibilités de réversion avec les AOD d'ores et déjà disponibles ou en cours d'évaluation.

Tableau 279.2

Stratégie de réversion de l'effet anticoagulant des AOD.

Agent de réversion	Dabigatran Pradaxa®	Apixaban Eliquis®	Edoxaban Lixiana®	Rivaroxaban Xarelto®
CCP	+	+	+	+
FEIBA®	+	+	+	+
rFVIIa	?	?	?	?
Idarucizumab	+	–	–	–
Andexanet alfa	+	+	+	+
Aripazine	+	+	+	+
Charbon activé	+	+	+	+
Hémodialyse	+	–	–	–

Anticoagulants parentéraux

L'effet anti-facteur II des héparines peut être antagonisé par l'administration de sulfate de protamine. Cette réversion sera donc importante pour les héparines non fractionnées (HNF) et modeste pour les héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

Les schémas posologiques théoriques du sulfate de protamine peuvent être résumés ainsi [10] :

- HNF : 1 mg pour 100 UI injectées par heure dans les 2 à 3 heures précédentes (par exemple, 20 à 30 mg si le débit est de 1 000 UI/h)
- HBPM : 1 mg pour 100 U d'HBPM si injection < 8 heures.

Les antidotes développés pour les AOD pourront prochainement être utilisés pour inhiber l'effet anticoagulant des HBPM et du fondaparinux (andexanet alfa et aripazine). Leur stratégie de prescription reste à définir.

Au total, nous disposons aujourd'hui de stratégies de réversion en cas d'accidents hémorragiques graves pour chacun des anticoagulants. Cependant, la létalité d'un accident hémorragique grave reste préoccupante (environ 30 % pour les hémorragies intracrâniennes et environ 10 % pour les hémorragies digestives). L'efficacité de ces stratégies sera certainement renforcée par la prochaine mise sur le marché d'antidotes plus spécifiques que l'apport de facteurs de la coagulation. La limitation des conséquences de ces accidents hémorragiques passe également par une stratégie optimale de reprise des anticoagulants (délai, nature et posologie de l'anticoagulant à prescrire). Il s'agira de toute façon d'une discussion pluridisciplinaire.

Références

[1] Pernod G., Godier A., Gozalo C., et al. for the working group members. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding and active bleeding). *Thromb Res.* 2010;126:e167–e174.

[2] Greinacher A., Thiele T., Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb Haemost.* 2015;113(5) [Epub ahead of print] PMID:25832311.

[3] CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376:23–32.

[4] Ageno W., Gallus A.S., Wittkowsky A., et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e44S–e88S.

[5] Tazaroute K., Riou B., Tremey B., et al. EPAHK study group. Guideline-concordant administration of prothrombin complex concentrate and vitamin K is associated with decreased mortality in patients with severe bleeding under vitamin K antagonist treatment (EPAHK study). *Crit Care.* 2014;18:R81.

[6] Siegal D.M. Managing target-specific oral anticoagulant associated bleeding including an update on pharmacological reversal agents. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;39:395–402.

[7] Pernod G., Albaladejo P., Godier A., et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-Iia ou anti-Xa. Propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP), mars 2013. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013;32:691–700.

[8] Wang X., Mondal S., Wang J., et al. Effect of activated charcoal on Apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14(2):147–154.

[9] Liesenfeld K.H., Staab A., Härtter S., et al. Pharmacometric Characterization of Dabigatran Hemodialysis. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52:453–462.

[10] Garcia D.A., Baglin T.P., Weitz J.I., et al. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e24S–e43S.

CHAPITRE 280

Coma myxœdémateux

G. Bernardin; M. Mattéi

Le coma myxœdémateux représente le terme évolutif ultime d'une hypothyroïdie méconnue, non ou insuffisamment traitée, que l'origine en soit périphérique ou hypophysaire. Il s'agit d'une entité pathologique rare eu égard à la prévalence de l'hypothyroïdie dans la population générale (1 à 2 %). Le pronostic de cette urgence endocrinienne est réservé, la mortalité restant de l'ordre de 30 à 40 % selon les études.

Circonstances étiologiques et facteurs déclenchants

Le coma myxœdémateux survient dans 80 % des cas chez une femme âgée de plus de 60 ans dont l'hypothyroïdie a été non ou mal suivie. Cette hypothyroïdie est le plus souvent la conséquence d'une thyroïdite de Hashimoto, d'une chirurgie thyroïdienne, d'un traitement par iode radioactif, ou par certains agents pharmacologiques (amiodarone, lithium, antithyroïdiens) [1]. Le mode d'installation est variable : soit progressif et insidieux chez un sujet hypothyroïdien pour lequel l'attention est attirée par une torpeur, une apathie ou une somnolence croissante ; soit parfois plus brutal, à la faveur d'un facteur déclenchant : diminution de la température ambiante expliquant la recrudescence hivernale de l'affection et sa survenue préférentielle chez des sujets socialement défavorisés, infection particulièrement pulmonaire venant altérer un état respiratoire déjà précaire, interruption d'une hormonothérapie substitutive, un stress (affectif, traumatique, chirurgical), une pathologie médicale intercurrente ou la prise de médications sédatives (benzodiazépines, chlorpromazine, imipramine) dont l'absorption et la dégradation s'effectuent plus lentement chez le sujet hypothyroïdien [2].

Manifestations cliniques

Hypothermie

L'hypothermie, quasi constante, nécessite l'utilisation d'un thermomètre hypothermique pour être mesurée avec précision. Elle précède généralement l'aggravation neurologique. Élément de mauvais pronostic lorsqu'elle est profonde, elle peut manquer en cas d'infection associée.

Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques incluent torpeur, léthargie, lenteur d'idéation jusqu'au coma calme, profond, hypotonique, hypo- ou aréflexique, sans signe de localisation. S'il persiste des mouvements spontanés, ils sont pauvres, lents et stéréotypés. Exceptionnellement peuvent survenir des crises convulsives généralisées. Dans certains cas, ce sont plutôt des troubles psychiques qui occupent le devant de la scène clinique (état psychotique, hallucinations, démence). Sur le plan électroencéphalographique, certains travaux rapportent chez des patients en coma myxœdémateux la présence d'ondes triphasiques résolutives après traitement par thyroxine.

Manifestations respiratoires

Les manifestations respiratoires sont à type de bradypnée (5 à 10 cycles.min^{-1}) entrecoupée de pauses respiratoires. De multiples facteurs concourent à constituer le tableau d'insuffisance respiratoire avec hypoxémie et acidose gazeuse habituellement rencontrées chez ces patients :

- atteinte centrale liée au processus myxœdémateux lui-même, marquée par une diminution de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie et à l'hypoxémie (avec pour corollaire une extrême sensibilité du patient à l'effet des substances sédatives) ;
- obstruction des voies aériennes supérieures due à la macroglossie et à l'infiltration myxœdémateuse des structures pharyngées pouvant réaliser une symptomatologie de type syndrome d'apnée du sommeil et atélectasie par obstruction bronchique distale favorisée par l'absence de toux ;
- dysfonction neuromusculaire, véritable myopathie des muscles respiratoires responsable d'une diminution de l'ampliation thoracique favorisant les micro-atélectasies distales ;
- contraintes mécaniques additionnelles à l'origine d'un syndrome obstructif : obésité, épanchements pleuraux volontiers bilatéraux, rigidité thoracique de ces sujets âgés et limitation du jeu diaphragmatique en rapport avec un météorisme abdominal par iléus paralytique ;
- surinfection bronchopulmonaire (inhalation) ;
- altération de la membrane alvéolocapillaire par anomalie du surfactant.

Manifestations cardiovasculaires

En premier lieu survient une bradycardie constante souvent inférieure à 40 bpm, non en rapport avec le degré d'hypothermie et dont la valeur pronostique est certaine. Les bruits du cœur sont assourdis avec parfois un frottement péricardique. La radiographie thoracique révèle une importante cardiomégalie. La pression artérielle systolique est abaissée alors que la pression diastolique, reflet des résistances périphériques, est fréquemment augmentée. La formule hémodynamique associe bas débit cardiaque par réduction de la fréquence et du volume d'éjection systolique, élévation des résistances vasculaires systémiques et hypovolémie. La consommation en oxygène est diminuée d'environ 40 %, mais la normalité de la différence artérioveineuse en oxygène suggère que le débit est adapté à la situation métabolique. Un épanchement péricardique souvent volumineux est retrouvé par échocardiographie chez plus de 30 % des patients. Habituellement bien toléré en raison de sa constitution progressive, il nécessite une surveillance répétée à la recherche de signes d'adiastolie. De type exsudatif, sa pathogénie est complexe, associant hyperperméabilité capillaire, rétention hydrosodée et anomalie du drainage lymphatique. Un tableau franc d'insuffisance cardiaque ne survient que très rarement. Il s'agit plus souvent d'une insuffisance circulatoire aiguë liée à l'incapacité d'un myocarde encore hypotherme à compenser les effets d'un réchauffement trop agressif (élévation brutale des besoins périphériques en O_2 et vasoplégie) ou d'une modification des conditions de charge (remplissage vasculaire) [3]. L'examen échocardiographique révèle souvent la présence d'une dysfonction ventriculaire gauche de type diastolique dont il faut tenir compte dans l'approche clinique hémodynamique. Lorsqu'il existe une coronaropathie par athéromatose évoluée, c'est alors un mécanisme ischémique qui peut déterminer cette dysfonction cardiaque (réserve coronaire limitée ne pouvant satisfaire l'élévation de la demande en oxygène du myocarde en rapport avec le traitement substitutif). L'électrocardiogramme objective une bradycardie sinusale, un microvoltage, un aplatissement ou une inversion des ondes T. Les troubles de la conduction auriculoventriculaire (1er degré) et intraventriculaire sont retrouvés chez un tiers des patients.

Manifestations musculo-cutanéo-muqueuses

Les manifestations musculo-cutanéo-muqueuses sont caractéristiques du myxœdème [4] : infiltration cutanéomuqueuse diffuse ; macroglossie ; peau pâle, froide, sèche, rugueuse, cireuse et jaunâtre aux extrémités ; dépilation (sourcils, pubis, aisselles) ; cheveux épais, secs et cassants ; goitre cervical ou au contraire cicatrice évocatrice. Une stimulation forte permet parfois d'obtenir du malade un grognement lentement articulé et caverneux. L'infiltration des masses musculaires est patente avec myo-œdème à la percussion.

Diagnostic biologique

Le dosage des hormones thyroïdiennes viendra confirmer le diagnostic en montrant un effondrement des taux plasmatiques des fractions libres de T_3 et de T_4, associé à une très forte élévation de la TSH (*thyroid-stimulating hormone*) plasmatique affirmant le caractère primaire de cette hypothyroïdie. Parfois, le diagnostic est plus délicat, lorsque coexistent une T_4 libre basse et une TSH normale ou diminuée. Un coma myxœdémateux d'origine hypophysaire sera évoqué sur la présence de signes cliniques d'hypothyroïdie et d'une diminution concomitante de la cortisolémie (insuffisance surrénalienne associée). Un syndrome de T_3/T_4 basse (*euthyroid sick syndrome*) sera, lui, affirmé sur un taux plasmatique élevé de *T_3 reverse*. Chez la femme âgée ménopausée, pour différencier ces deux entités, on peut s'aider du dosage des gonadotrophines

plasmatiques (hormone folliculostimulante [FSH], hormone lutéinisante [LH]) : des valeurs basses plaident pour une insuffisance antéhypophysaire alors que des taux élevés confirment le syndrome de T_3 basse [3]. Il faut retenir que certaines interventions thérapeutiques, telles que la dopamine et les corticoïdes, inhibent la sécrétion de TSH, compliquant ainsi sérieusement l'interprétation des résultats des dosages hormonaux thyroïdiens.

Les enzymes musculaires, créatines kinases (CK) et aldolases, sont élevées, témoignant de la myopathie hypothyroïdienne. C'est l'isoforme MM libérée par le muscle squelettique qui contribue essentiellement à l'augmentation des CK totales (500 à 1000 U. l^{-1} le plus souvent).

Une hyponatrémie avec hypo-osmolalité plasmatique et osmolarité urinaire élevée est constamment retrouvée. Son mécanisme, complexe et polyfactoriel, associe à divers degrés un déficit d'excrétion de l'eau libre par réduction du débit sanguin rénal, une hypersécrétion d'hormone antidiurétique, une réduction de l'activité rénine plasmatique et une baisse de l'aldostérone et du facteur atrial natriurétique.

Une hypoglycémie est possible (hypersensibilité à l'insuline, réduction de la néoglucogenèse). Elle doit cependant faire rechercher une insuffisance hypophysaire ou surrénale associée.

Une anémie normochrome normocytaire non régénérative est fréquente. Conséquence de l'abaissement du taux plasmatique d'érythropoïétine, l'hématocrite est diminuée en moyenne de 30 %. Une anémie macrocytaire par déficit en vitamine B_{12} peut être observée. Les anomalies de la coagulation (maladie de Von Willebrand acquise [5] et déficit en facteurs de coagulation) qui sont fréquemment observées sont rapidement corrigées par le traitement hormonal.

Traitement

En urgence, sans attendre les résultats des dosages hormonaux, le traitement est institué en secteur de réanimation, seule structure adaptée à la prise en charge des multiples défaillances (métabolique, cardiovasculaire, respiratoire, neurologique) présentées par ces patients âgés et fragiles.

Traitement symptomatique

Le rétablissement de la liberté des voies aériennes et l'oxygénothérapie par sonde nasale sont les mesures de base de l'amélioration de la fonction respiratoire. Une acidose respiratoire par hypoventilation alvéolaire est un facteur de mauvais pronostic qui impose la mise en route d'une ventilation mécanique après intubation orotrachéale.

La correction de l'hypothermie se fait par de simples moyens de réchauffement passif de façon à limiter la déperdition calorique (exposition du patient à la température ambiante de la chambre, couvertures non chauffantes). Le réchauffement externe actif est formellement contre-indiqué en raison du risque majeur de collapsus induit par la chute des résistances vasculaires périphériques.

La correction d'une hypotension artérielle est guidée au mieux par les données de l'échocardiographie voire du cathétérisme cardiaque droit. Bien que l'hypovolémie soit constante, le remplissage vasculaire, et en particulier la transfusion de culots globulaires très souvent nécessaire, devra s'effectuer lentement. En cas d'hypotension réfractaire au remplissage et après réévaluation échocardiographique de la situation hémodynamique, un vasopresseur tel que la noradrénaline sera administré pour corriger le collapsus et maintenir une pression de perfusion coronaire satisfaisante. Rappelons qu'au cours de l'hypothyroïdie sévère il existe une diminution de la sensibilité du système β-adrénergique aux β-agonistes inotropes. Concernant la bradycardie, il a bien été démontré qu'il n'y avait aucune indication à la mise en place d'un entraînement électrosystolique.

La correction de l'hyponatrémie est facilement obtenue par restriction hydrique. Une hyponatrémie menaçante (inférieure à 110 $mmol.l^{-1}$) et/ou symptomatique (crises convulsives) justifie l'administration prudente de soluté salé isotonique voire hypertonique. En fait, seule l'hormonothérapie corrigera définitivement l'ensemble des désordres hydroélectrolytiques.

La recherche et le traitement du facteur déclenchant sont impératifs. Une infection (pneumonie ou infection des voies urinaires) est mise en évidence dans 35 % des cas de coma myxœdémateux. La pauvreté de la symptomatologie justifie la réalisation d'un bilan bactériologique extensif à l'admission. Une cause médicamenteuse (tranquillisants, carbonate de lithium, amiodarone), de même que l'absence de reprise d'un traitement par thyroxine chez un patient dont l'évolution postopératoire a été longue et compliquée doivent être recherchées de manière systématique.

Traitement spécifique

Compte tenu de l'absence d'études contrôlées liée à la rareté de l'affection, il n'existe encore actuellement aucune recommandation thérapeutique consensuelle [6]. La difficulté initiale de la prise en charge réside dans l'évaluation correcte du ratio bénéfice/risque relatif à la thérapeutique (nécessité d'une hormonothérapie substitutive à forte dose pour être rapidement efficace contre son risque cardiovasculaire, en particulier ischémique). Il semble judicieux que le choix du protocole thérapeutique, en particulier son niveau d'agressivité, repose sur une bonne appréciation du risque vital fondée sur la reconnaissance des facteurs de pronostic péjoratif (hypothermie inférieure à 35 °C, profondeur du coma, bradycardie inférieure à 50 bpm, collapsus, hyponatrémie inférieure à 120 mmol.l^{-1}).

Les hormones thyroïdiennes (T_3 et T_4) sont disponibles en France sous les présentations suivantes :

- T_4 : peut être administrée par voie orale (L-Thyroxine®, comprimé à 100 mg et solution buvable à 5 µg/goutte soit 150 µg. ml^{-1} ; Lévothyrox®, comprimé à 25, 50, 75 et 100 mg) ou bien par voie intraveineuse (L-Thyroxine®, ampoule à 200 mg). La nécessité d'une conversion périphérique de la T_4 en T_3, seule fraction biologiquement active, explique son délai d'action retardé (24 à 48 heures). Sa longue demi-vie plasmatique (7 jours) a l'avantage d'assurer des taux stables de T_3, évitant toutes les fluctuations potentiellement délétères au plan cardiovasculaire [7] ;
- T_3 : administrable uniquement par voie orale ou par sonde gastrique (Cynomel®, comprimé à 25 mg). Elle se caractérise par la rapidité de son délai d'action (6 heures) et par une courte demi-vie (24 heures). Une répartition des prises en trois à quatre fois sur le nycthémère est nécessaire tout en connaissant les problèmes d'absorption digestive qui limitent la biodisponibilité du produit chez les patients myxœdémateux.

Plusieurs schémas thérapeutiques peuvent être proposés :

- L-Thyroxine® IV : dose de charge de 300 à 500 µg (destinée à restaurer le capital thyroxinique de l'organisme qui est de 360 µg et dont le renouvellement quotidien est de l'ordre de 50 à 80 mg) suivie dès le lendemain d'une administration quotidienne de 75 à 100 mg IV tant que le patient est comateux. Relais par voie orale (100 à 200 µg.j^{-1}) dès que possible ;
- Cynomel® 25 mg 3 à 4 fois par jour ;
- association de T_3 et T_4 : pendant les trois premiers jours Cynomel® 75 mg en trois prises associé à L-Thyroxine® 100 à 150 mg.j^{-1} IV ; les jours suivants, uniquement L-Thyroxine® IV 100 à 150 mg.j^{-1}, relayée ensuite per os. Ce protocole aurait l'avantage d'une efficacité plus rapide (action immédiate de T_3) et d'une plus grande sécurité car il évite de recourir à des doses massives de T_4 qui majorent inutilement le risque coronarien [8].

Une corticothérapie systématique se justifie car l'effet métabolique des hormones thyroïdiennes risque de démasquer une insuffisance surrénalienne latente (une hypoglycémie et/ou une éosinophilie sont alors très évocatrices). Il peut s'agir d'une simple atteinte fonctionnelle marquée par une diminution de la réponse cortisolique au stress, très fréquente chez ces patients, ou bien d'une atteinte organique en rapport avec une insuffisance antéhypophysaire ou avec une polyendocrinopathie d'origine auto-immune (syndrome de Schmidt associant hypothyroïdie et insuffisance surrénale) [9]. En même temps que la première dose d'hormone thyroïdienne sera débutée, un traitement par hémisuccinate d'hydrocortisone (100 mg toutes les 8 heures initialement, puis arrêt progressif sur 4 à 5 jours). Le schéma thérapeutique ultérieur sera fondé sur les résultats de la cortisolémie prélevée à l'admission avant tout traitement. Seule une cortisolémie basse ou normale mais, en tout état de cause, inadaptée à la situation de stress justifie la poursuite de la corticothérapie.

Traitement préventif

Le traitement préventif repose sur la surveillance systématique et itérative de tous les patients à risque : sujets hypothyroïdiens connus et traités, ou au contraire patients autrefois hyperthyroïdiens ayant bénéficié d'un traitement chirurgical ou d'une administration d'iode radioactif. Une action de sensibilisation auprès de l'entourage est nécessaire pour que le suivi spécialisé de ces patients, par essence négligents, puisse s'effectuer dans de bonnes conditions. Une diffusion de la liste des médicaments dont la prescription est indésirable (hypnotiques, sédatifs, neuroleptiques) est hautement souhaitable.

Évolution sous traitement

La température corporelle commence à s'élever 24 heures après initiation du traitement et se normalise en 2 à 3 jours. La fréquence cardiaque augmente de manière significative dans les 12 premières heures, la

récupération de la fonction cardiorespiratoire nécessitant 3 à 4 jours. Une amélioration substantielle de l'état de conscience est obtenue en 2 à 3 jours.

Même si une meilleure prise en charge du coma myxœdémateux (précocité du diagnostic, nouveaux schémas d'hormonothérapie, recours à la logistique de réanimation) a permis au fil des décennies une réduction notable de la mortalité passant de 80 à 20-40 % dans les séries récentes [10], le pronostic en reste à chaque fois réservé en raison de l'âge et du terrain de la population exposée.

Références

[1] Tsitouras P.D. Myxedema coma. *Clin Geriatric Dis.* 1995;11:251.

[2] Wartofsky L. Myxedema coma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35:687–698.

[3] Chanson P., Richard C. Prise en charge en réanimation du coma myxœdémateux et des formes graves de thyrotoxicose. *Réanimation.* 2012;21:753–764.

[4] Kerlan V., Bercovici J.P. Le coma myxœdémateux. In: Hautecouverture M., ed. *Urgences endocriniennes et métaboliques.* Paris: Masson; 1989:125–135.

[5] Manfredi E., Van Zaane B., Gerdes V.E., et al. Hypothyroidism and von Willebrand's syndrome : a systematic review. *Hemophilia.* 2008;14:423–433.

[6] Papi G., Corsello S.M., Pontecorvi A. Clinical concepts on thyroid emergencies. *Front Endocrinol.* 2014;5:102.

[7] Mandl S.J., Brent G.A., Larsen P.R., et al. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med.* 1993;119:492–498.

[8] Yamamoto T., Fukuyama J., Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of myxedema coma : report of eight cases and literature survey. *Thyroid.* 1999;9:1167–1174.

[9] Michels A.W., Gottlieb P.A. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:270–277.

[10] Beynon J., Akthar S., Kearney T. Predictors of outcome in myxoedema coma. *Crit Care.* 2008;12:111.

CHAPITRE 281

Crise aiguë thyréotoxique

G. Bernardin; M. Mattéi

Forme clinique « explosive » d'hyperthyroïdie (*thyroid storm* des auteurs anglo-saxons) liée à une élévation rapide des concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes, la crise aiguë thyréotoxique est une entité rare (prévalence de l'ordre de 1 % des patients hyperthyroïdiens hospitalisés [1]) mais qui engage à court terme le pronostic vital [2]. La simple suspicion diagnostique, fondée sur des arguments cliniques et la notion de contexte évocateur, autorise la mise en route en urgence d'un traitement destiné à contrôler l'ensemble des manifestations systémiques de la maladie. En dépit d'une prise en charge adaptée, la mortalité reste de l'ordre de 10 % [2, 3].

Circonstances étiologiques et facteurs déclenchants

Il peut s'agir tout d'abord d'une libération massive d'hormones thyroïdiennes telle qu'elle s'observait autrefois au décours d'une chirurgie thyroïdienne ou d'une administration d'iode radioactif à but thérapeutique. Les protocoles de préparation des patients visant à la normalisation préalable de la fonction thyroïdienne ont rendu cette éventualité exceptionnelle. La crise peut également s'inscrire dans l'évolution spontanée d'une maladie de Basedow ou d'un goitre multinodulaire toxique non diagnostiqué. Plus fréquemment, elle sera déclenchée par un événement intercurrent survenant chez un patient présentant une hyperthyroïdie méconnue ou mal contrôlée : infection, acidocétose diabétique, chirurgie extrathyroïdienne, traumatisme, accident vasculaire cérébral, induction anesthésique, infarctus myocardique, accouchement ou césarienne, surcharge iodée iatrogène (produit de contraste, amiodarone), voire simple palpation appuyée du corps thyroïde. De manière plus anecdotique, l'autoadministration d'hormones thyroïdiennes (thyréotoxicose factice) ou leur ingestion accidentelle doit toujours être évoquée.

Manifestations cliniques

Hyperthermie

L'hyperthermie est constante (plus de 38,5 °C), avec sueurs profuses et déshydratation massive.

Manifestations cardiovasculaires

La tachycardie est constante, sinusale ou supraventriculaire ; elle n'est pas corrélée avec le degré d'élévation thermique. Chez un tiers des patients survient une fibrillation auriculaire peu sensible au traitement anti-arythmique. Les effets électrophysiologiques des hormones thyroïdiennes sur le tissu de conduction (raccourcissement de la période réfractaire du nœud atrioventriculaire et de la durée du potentiel d'action, accélération de la vitesse de dépolarisation diastolique) expliquent cet état d'hyperexcitabilité auriculaire. L'incidence de la fibrillation auriculaire est encore plus fréquente chez les patients hyperthyroïdiens présentant une dilatation de l'oreillette gauche liée à une cardiopathie sous-jacente. Le risque d'accidents emboliques artériels (15 %), en particulier lors du retour en rythme sinusal, justifie une anticoagulation prolongée. Le syndrome circulatoire lié à l'imprégnation hormonale associe élévation du débit cardiaque par augmentation concomitante de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique, diminution des résistances vasculaires systémiques (de l'ordre de 50 %) et hypervolémie (augmentation des volumes plasmatique et érythrocytaire) [4]. Un tableau d'insuffisance cardiaque congestive globale ou à prédominance droite est possible. Il est alors le plus souvent en rapport avec une cardiopathie préexistante incapable de s'adapter aux modifications aiguës des conditions de charge (vasodilatation périphérique intense, perturbation du remplissage diastolique lors d'une arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire

[ACFA]). Ailleurs, elle constitue une véritable myocardiopathie hyperthyroïdienne survenant sur cœur sain et représentant alors la complication la plus grave de la cardiothyréose [5]. La physiopathologie de cette dysfonction biventriculaire n'est pas claire mais les mécanismes sous-jacents sont à l'évidence multiples (diminution de la réserve contractile, surcharge volémique, réduction de la durée de remplissage diastolique). Dans les formes dramatiques, un véritable état de choc avec bas débit cardiaque peut survenir.

Manifestations digestives

Les manifestations digestives sont plus à type d'anorexie que de polyphagie. Vomissements incoercibles et diarrhée profuse motrice participent à la déshydratation sévère de ces patients. La survenue d'un ictère est considérée comme un marqueur de mauvais pronostic. Un syndrome douloureux abdominal peut simuler une urgence abdominale chirurgicale.

Manifestations neuropsychiques

Les manifestations neuropsychiques associent insomnie, tremblements et agitation. Les tableaux psychiatriques (confusion, délire, psychose) sont fréquents. Des mouvements anormaux (chorée) peuvent même inaugurer le tableau clinique. Progressivement, l'évolution peut se faire vers un état de torpeur voire de coma avec syndrome extrapyramidal.

Manifestations musculaires

Un amaigrissement massif et rapide qui précède l'épisode aigu est particulièrement évocateur dans ce contexte. Chez certains patients peut s'installer un déficit musculaire majeur (forme apathique) avec hypotonie musculaire profonde, ptosis, maxillaire inférieur tombant, troubles de la déglutition et difficultés ventilatoires dues à l'extrême fatigabilité des muscles respiratoires.

Le diagnostic est facile lorsque ce tableau clinique survient chez un patient aux antécédents d'hyperthyroïdie ou qu'il existe une séméiologie évocatrice (exophtalmie œdémateuse, goitre vasculaire, myxœdème prétibial). À l'opposé, le diagnostic est difficile dans les formes monosymptomatiques à expression purement neuromusculaire (apathie), cardiovasculaire (défaillance cardiaque, choc) ou métabolique (acidocétose par insulinorésistance) que l'on peut observer chez le vieillard. Le diagnostic d'une crise aiguë thyréotoxique survenant chez un patient déjà hospitalisé en réanimation peut s'avérer particulièrement délicat. La tachycardie n'a pas ici la même valeur séméiologique que chez le patient ambulatoire. De même, dans ce contexte particulier, torpeur, fatigue musculaire et tachyarythmie paroxystique peuvent relever de causes multiples.

Diagnostic biologique

Dès que le diagnostic est suspecté, les prélèvements sont réalisés en vue du dosage plasmatique des hormones thyroïdiennes. Le traitement est alors institué sans en attendre les résultats. Le profil habituellement observé associe une élévation des fractions libres de T_4 (T_{4L}) et T_3 (T_{3L}) associée à une TSH (*thyroid-stimulating hormone*) indétectable. D'autres tests peuvent être d'un certain intérêt diagnostique. La thyroglobulinémie est effondrée en cas de thyréotoxicose factice, l'iodurie des 24 heures est élevée dans le cas d'une hyperthyroïdie par surcharge iodée. Comme il est classique de le noter, cholestérol total et HDL (*high density lipoprotein*) sont abaissés. Une discrète hypercalcémie (Ca^{2+} ionisé) retrouvée chez 20 % des patients témoigne de l'activité ostéoclastique des hormones thyroïdiennes. Il existe fréquemment un état d'intolérance glucidique avec insulinorésistance. Des cas d'hypokaliémie profonde se manifestant par un tableau de paralysie musculaire [6] ont été décrits exclusivement chez des patients asiatiques en situation d'hyperthyroïdie sévère (paralysie thyrotoxique hypokaliémique périodique).

Traitement spécifique

Le traitement spécifique est institué en urgence, en milieu de réanimation, avant la confirmation biologique du diagnostic. Il vise à contrôler les manifestations viscérales de l'imprégnation hormonale (cardiothyréose en particulier), à restaurer un état d'euthyroïdie, ainsi qu'à traiter le facteur déclenchant (Tableau 281.1).

Tableau 281.1

Crise aiguë thyréotoxique : schéma thérapeutique.

1. Propylthiouracile (cp 50 mg) : 800–1200 mg.j^{-1} en 4 à 6 administrations
ou
Carbimazole (Néo-Mercazole®, cp 5 et 20 mg) : 60–90 mg.j^{-1} en 4 à 6 administrations
2. Lugol VIII gouttes/6 h, ou iodure de sodium (1–2 g perfusion continue)
3. Perchlorate de potassium (gélules 100 et 200 mg) : 1 g.j^{-1} (particulièrement si surcharge iodée)
4. Propranolol (Avlocardyl®, cp 40 mg) : 40–60 mg 4 fois.j^{-1} ; éventuellement voie IV (voir le texte)
5. Hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg 3 à 4 fois par jour
6. Réhydratation et correction des désordres électrolytiques
Lutte contre l'hyperthermie : refroidissement externe, paracétamol
Prévention des complications thrombo-emboliques
Recherche et traitement du facteur déclenchant

Réduction de la synthèse des hormones thyroïdiennes

La réduction de la synthèse des hormones thyroïdiennes est obtenue par l'administration d'un antithyroïdien de synthèse (ATS) à posologie élevée par la sonde gastrique.

Propylthiouracile

Le propylthiouracile (PTU ; comprimé à 50 mg, disponible uniquement en pharmacie hospitalière), molécule de choix, a la caractéristique d'inhiber la conversion périphérique de la T_4 à la différence du carbimazole. Cette action spécifique explique l'évolution dissociée des taux plasmatiques de fractions libres de T_3 et T_4 avec une chute rapide de T_{3L} (jusqu'à 50 % de réduction en 24 heures). De ce fait l'adaptation ultérieure de la posologie de PTU sera fondée sur le monitorage de T_{4L}. La posologie initiale est de 800 à 1200 mg.j^{-1} répartis en quatre à six administrations. Notons qu'une dose de charge initiale de 800 mg est proposée par certains auteurs, en particulier avant de débuter un traitement par iode. La pleine efficacité des ATS n'est obtenue qu'après 1 à 2 semaines. Une surveillance régulière de la numération formule sanguine est impérative compte tenu de la médullotoxicité des antithyroïdiens de synthèse (neutropénie, agranulocytose). Parmi les autres effets indésirables, citons : rashs cutanés, goût métallique dans la bouche et hépatotoxicité.

Carbimazole

Le carbimazole (Néo-Mercazole®, comprimés à 5 et 20 mg) est prescrit habituellement à la dose de 60 à 90 mg.j^{-1} en quatre à six prises. L'administration par voie rectale est également efficace. Leucopénie, réactions cutanées et hépatite toxique en sont les inconvénients majeurs.

Blocage de la libération des hormones thyroïdiennes à partir de la glande thyroïdienne

Ce blocage est réalisé par l'administration d'iode, le plus souvent sous forme d'iodures. Celle-ci doit intervenir une heure après la première dose de PTU (pour éviter que l'iode ne serve de substrat pour la biosynthèse de thyroxine) – solution de Lugol (contenant 125 mg.ml^{-1} d'iode) à la dose de 8 gouttes per os quatre fois par jour. Rashs cutanés et parotidites en sont les effets indésirables les plus classiques. Il est également possible d'utiliser l'iodure de sodium (1 à 2 g.j^{-1}) en perfusion continue. Certains produits de contraste organo-iodés (ipodate de sodium 1 à 3 g.j^{-1}) sont potentiellement intéressants. Compte tenu de leur haute teneur en iode, non seulement ils bloquent le relargage des hormones thyroïdiennes, mais ils diminuent également la conversion périphérique de la T_4 et sa captation hépatique. Leur clairance rapide autorise, dans les suites de l'épisode aigu, la mise en route éventuelle d'un traitement par iode radioactif.

Le carbonate de lithium (Téralithe®, comprimé à 250 mg) ne peut être considéré que comme un agent de recours chez les patients présentant une intolérance à l'iode. Sa marge thérapeutique étroite nécessite

une stricte surveillance de la lithiémie qui doit être maintenue entre 0,5 et 1,3 $mEq.l^{-1}$. La posologie habituellement préconisée dans cette indication est de 500 mg trois à quatre fois par jour.

Le perchlorate de potassium (gélules à 100 et 200 mg disponibles en pharmacie hospitalière) est très efficace en cas d'hyperthyroïdie par surcharge iodée (amiodarone, produits de contraste) car il inhibe la captation de l'iode par la glande thyroïde [7]. La posologie habituelle de $KClO_4$ est de 1 $g.j^{-1}$.

Atténuer les effets périphériques des hormones thyroïdiennes

Bêta-bloquants

La symptomatologie hyperadrénergique à expression cardiovasculaire, neuropsychique et métabolique de la crise aiguë thyréotoxique relève d'une hypersensibilité du système β-adrénergique à des taux plasmatiques normaux voire abaissés de catécholamines circulantes [8]. Cette hyperadrénergie semble pouvoir être mise sur le compte d'une augmentation de la densité en récepteurs adrénergiques, particulièrement de type β1. À la condition d'être dépourvu d'activité sympathicomimétique intrinsèque, tout bêta-bloquant est susceptible de convenir, mais le propranolol (Avlocardyl®, comprimé à 40 mg) reste le plus prescrit. Il semble de plus qu'il soit le seul produit de cette classe à inhiber partiellement la conversion périphérique de la thyroxine. Les posologies efficaces sont élevées (40 à 60 mg quatre fois par jour, per os ou par sonde gastrique), l'objectif étant de maintenir une fréquence cardiaque de l'ordre de 100/min. Lorsqu'il existe des antécédents d'asthme, il est préférable de recourir à un bêta-bloquant cardiosélectif, tel que l'aténolol ou le métoprolol (50 à 100 mg deux fois par jour) en portant une attention particulière à la fonction respiratoire. Dans certaines circonstances (arythmie complète par fibrillation auriculaire extrêmement rapide, ischémie coronarienne), le recours à la voie intraveineuse est justifié (injection initiale de 0,5 à 1 mg de propranolol à répéter pour une dose maximale de 5 mg en 15 minutes, surveillance continue de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque). La vitesse d'injection doit être lente (≤ 1 $mg.min^{-1}$). Une fois l'objectif de fréquence obtenu, une perfusion continue de 5 à 10 $mg.h^{-1}$ permet généralement de contrôler la situation. L'esmolol intraveineux (Brévibloc®), dont la demi-vie n'est que de quelques minutes, est particulièrement utile [9] lorsque l'on veut être immédiatement efficace sur un trouble du rythme supraventriculaire mal toléré au plan hémodynamique.

Corticoïdes

Deux raisons principales sous-tendent l'utilisation des corticoïdes : d'une part leur efficacité à bloquer la conversion périphérique de la T_4, d'autre part le risque théorique de survenue d'une insuffisance surrénalienne secondaire à l'état d'hypermétabolisme chez un sujet exposé (polyendocrinopathie auto-immune). Les posologies sont élevées : hémisuccinate d'hydrocortisone à la dose de 300 à 400 $mg.j^{-1}$, ou dexaméthasone (Soludécadron®, ampoule à 4 mg) à la dose de 4 mg quatre fois par jour.

Soustraction des hormones thyroïdiennes circulantes

Dans les cas les plus sévères, l'absence d'amélioration du patient après 48 heures de traitement conventionnel bien conduit peut justifier le recours à une méthode de soustraction. La détérioration de la fonction ventriculaire gauche appréciée sur les données échocardiographiques serait alors un argument supplémentaire pour recourir aux thérapeutiques les plus agressives [10]. Échanges plasmatiques et hémoperfusion sur charbon se sont révélés efficaces sur de petites séries de patients particulièrement en situation de surdosage massif [9] en hormones thyroïdiennes (volume d'échange de 60 $ml.kg^{-1}$ avec substitution par albumine à 4 %, deux séances espacées de 24 heures). Cependant, l'effet de ces thérapeutiques d'exception sur la pharmacocinétique des médicaments est à prendre en considération. Ainsi, il a été démontré une forte extraction de propranolol par plasmaphérèse, de sorte que sa demi-vie est divisée d'un facteur 4.

Exceptionnellement, une thyroïdectomie totale de sauvetage a pu être proposée.

Mesures de réanimation non spécifiques

La rééquilibration hydroélectrolytique vise à compenser les pertes massives d'origine digestive et cutanée. Elle nécessite une surveillance clinique rigoureuse compte tenu du volume important à perfuser (de l'ordre de 4 litres par jour, avec NaCl et KCl) chez un sujet dont la fonction cardiaque est potentiellement altérée.

La lutte contre l'hyperthermie est réalisée par les méthodes classiques de refroidissement externe (glace au niveau des axes vasculaires ; draps humidifiés en permanence avec ventilateur au pied du lit pour accélérer l'extraction calorique par évaporation cutanée). Les antipyrétiques type paracétamol sont efficaces.

L'aspirine est contre-indiquée car elle déplace la thyroxine de sa protéine porteuse, augmentant ainsi sa fraction libre.

Une sédation est souvent nécessaire en cas d'agitation (barbituriques, benzodiazépines). La chlorpromazine (Largactil®) combine à la fois des effets antipyrétique et sédatif.

Un traitement anticoagulant est prescrit à titre systématique compte tenu du risque thrombo-embolique.

Par ailleurs, oxygénothérapie, régime désodé, traitement diurétique et inhibiteur de l'enzyme de conversion seront prescrits en cas de décompensation cardiaque. Utilisés prudemment, les bêta-bloquants peuvent se justifier lorsque l'accélération du rythme cardiaque paraît être le facteur déterminant de la défaillance cardiaque. Dans cette situation, leur action bénéfique passe par une réduction de la consommation en oxygène du myocarde et une amélioration du remplissage ventriculaire passif.

Dans tous les cas, recherche et traitement du facteur déclenchant (infection, surcharge iodée, etc.) seront menés en parallèle. Après stabilisation du patient, un avis spécialisé est requis pour tenter de comprendre la genèse de la crise aiguë thyréotoxique et adapter le traitement, particulièrement vis-à-vis de la poursuite des ATS. Deux grands cas de figure peuvent être rencontrés : une hyperthyroïdie *avec* surcharge iodée au cours de laquelle une hyperthyroïdie préexistante est aggravée par la charge iodée (amiodarone le plus souvent) ; à différencier d'une hyperthyroïdie *par* surcharge iodée liée à un processus de thyroïdite destructrice dû à une charge iodée sur glande antérieurement saine (absence de fixation thyroïdienne à la scintigraphie et absence de flux à l'écho-Doppler plaident pour ce dernier mécanisme) [9, 11].

Traitement préventif

Le traitement préventif consiste en une préparation soigneuse (durant 4 à 6 semaines) des patients hyperthyroïdiens candidats à un traitement radical (chirurgie ou traitement par iode radioactif). Les protocoles proposés associent généralement antithyroïdien de synthèse et solution de Lugol ; le bêta-bloquant étant prescrit pour contrôler les manifestations périphériques. En cas de chirurgie urgente ou semi-urgente, un protocole court incluant une corticothérapie a été proposé [12].

En définitive, la prévention de ces formes graves d'hyperthyroïdie relève d'une bonne connaissance des circonstances favorisantes et d'une vigilance clinique particulière à la recherche de signes évocateurs (instabilité, irritabilité, fièvre non expliquée, troubles digestifs).

Références

[1] Akamizu T., Satoh T., Isozaki O., et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid.* 2012;22:661–679.

[2] Burch H.B., Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis : thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin N Amer.* 1993;22:263–277.

[3] Trasciatti S., Prete C., Palummeri E., et al. Thyroid storm as precipiting factor in onset of coma in an elderly woman : case report and literature review. *Aging Clin Exp Res.* 2004;16:490–494.

[4] Ladenson P.W. Recognition and managment of cardiovascular disease related to thyroid dysfunction. *Amer J Med.* 1990;88:638–641.

[5] Woeber K.A. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med.* 1992;327:94–98.

[6] Kung A.W. Thyrotoxic periodic paralysis : a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2490–2495.

[7] Martino E., Aghini-Lombardi F., Mariotti S., et al. Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. *J Endocrinol Invest.* 1986;9:201–208.

[8] Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Amer J Med.* 1990;88:631–637.

[9] Chanson P., Richard C. Prise en charge en réanimation du coma myxœdémateux et des formes graves de thyrotoxicose. *Réanimation.* 2012;21:753–764.

[10] O'Sullivan A.J., Lewis M., Diamond T. Amiodarone-induced thryrotoxicosis : left ventricular dysfunction is associated with increased mortality. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:533–536.

[11] Papi G., Corsello S.M., Pontecorvi A. Clinical concepts on thyroid emergencies. *Front Endocrinol.* 2014;5:102.

[12] Baeza A., Aguayo J., Barria M., et al. Rapid preoperative preparation in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol.* 1991;35:439–443.

CHAPITRE 282

Insuffisance corticosurrénalienne absolue et relative

V. Maxime; D. Annane

L'insuffisance surrénalienne aiguë est une pathologie rare, pouvant menacer le pronostic vital, nécessitant une prise en charge symptomatique et étiologique en urgence. L'origine de cette insuffisance peut être primitive, basse, par lésions bilatérales des surrénales, ou secondaire, haute, par dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Par ailleurs, les patients de réanimation peuvent développer une insuffisance surrénale relative, pour laquelle le diagnostic et la prise en charge sont extrêmement débattus [1].

Étiologies des insuffisances surrénaliennes absolues [2]

Insuffisance surrénalienne primitive

Maladie d'Addison

La maladie d'Addison touche 3 à 6 habitants pour 100 000, avec deux principales causes : les maladies auto-immunes et la tuberculose.

L'étiologie auto-immune est suspectée principalement chez la femme de moins de 40 ans, et en l'absence d'antécédent de tuberculose. Elle est associée à d'autres maladies auto-immunes dans la moitié des cas. Les anticorps antisurrénaliens sont à rechercher. La tomodensitométrie centrée sur les surrénales retrouve une atrophie bilatérale des surrénales.

La tuberculose surrénalienne survient chez des patients immunodéprimés (virus de l'immunodéficience humaine [VIH]) ou aux antécédents de tuberculose. Elle se caractérise par la présence de calcifications visibles sur un cliché d'abdomen sans préparation.

Les circonstances favorisant la survenue d'une insuffisance surrénale aiguë sont multiples : stress, interruption de l'opothérapie substitutive, régime désodé, administration de diurétiques, etc.

Nécrose hémorragique des surrénales

Les facteurs de risque des nécroses hémorragiques des surrénales sont les traitements anticoagulants, les troubles de l'hémostase, l'insuffisance cardiaque, la période postopératoire et le syndrome des antiphospholipides.

Étiologies plus rares

Les causes plus rares d'insuffisance surrénalienne primitive sont les suivantes :

- infections bactériennes (syndrome de Waterhouse-Friderichsen), virales (VIH) ou à germes opportunistes (histoplasmose, coccidioïdomycose, etc.). Au cours du sida, si l'atteinte surrénale est fréquente, l'insuffisance surrénale est rare et le plus souvent du fait des infections opportunistes associées [3] ;
- métastases, qui sont relativement fréquentes mais le plus souvent asymptomatiques. Les cancers du poumon et du sein sont les plus fréquemment concernés ;
- lymphomes ;
- maladies de système (sarcoïdose, amylose) ;
- traumatismes avec hémorragie rétropéritonéale ;
- médicaments (Op'DDD, kétoconazole, RU486, étomidate) ;

- adrénomyéloneuropathie : atteinte du métabolisme des acides gras à longue chaîne (maladie récessive liée au chromosome X) associant une paralysie spastique et une insuffisance surrénalienne chez l'homme jeune. L'insuffisance surrénalienne peut précéder l'atteinte neurologique ;
- blocs de la stéroïdogenèse (hyperplasie congénitale des surrénales).

Insuffisance surrénalienne secondaire

Les étiologies de l'insuffisance surrénalienne secondaire sont :
- la corticothérapie au long cours, qui est de loin la première étiologie ;
- toute pathologie hypothalamo-hypophysaire :
  – pathologie auto-immune ou tumorale ;
  – nécrose hypophysaire du post-partum (syndrome de Sheehan) ;
  – nécrose ou saignement d'un macroadénome hypophysaire.

Diagnostic clinique de l'insuffisance surrénalienne aiguë

La présentation clinique aiguë ou chronique dépend de l'étiologie.

Arguments anamnestiques

Le diagnostic facilement évoqué lorsqu'il s'agit d'une insuffisance surrénalienne connue, décompensant à l'occasion d'un stress quelconque, reste difficile devant une première crise révélatrice.

La recherche de signes d'insuffisance surrénalienne basse et chronique (maladie d'Addison) est une aide précieuse : mélanodermie (hyperpigmentation des zones découvertes, plis, cicatrices, lunule des ongles), vitiligo, tâches ardoisées de la muqueuse jugale. La recherche d'un facteur déclenchant est impérative.

Signes généraux

L'asthénie est constante, physique, psychique et sexuelle.

La fièvre est présente en dehors de toute infection dans plus de 60 % des cas.

L'hypotension artérielle est présente d'emblée ou démasquée en orthostatisme.

Il existe une perte de poids, une fatigabilité, avec en particulier la présence de crampes musculaires [4].

Il existe des signes de déshydratation extracellulaire.

Signes digestifs

Les signes digestifs peuvent prendre tous les aspects et faire retenir à tort une indication chirurgicale. Ces signes associent classiquement des douleurs abdominales, avec ou sans contracture, une anorexie, des nausées, des vomissements, des diarrhées.

Signes neuropsychiatriques

Les signes neuropsychiatriques peuvent aller de l'adynamie au coma sans signe de localisation ou, au contraire, mimer un tableau psychotique aigu.

Particularités hémodynamiques de l'insuffisance surrénalienne aiguë [5]

Au cours de l'insuffisance surrénalienne aiguë non traitée, les patients présentent habituellement un tableau de choc hypovolémique, avec des résistances artérielles systémiques augmentées. Après remplissage vasculaire et en l'absence de traitement substitutif, se démasque un tableau de choc hyperdynamique avec une augmentation de l'index cardiaque et une diminution des résistances artérielles systémiques mimant en tout point un tableau hémodynamique de choc septique qui se corrige après l'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

Diagnostic biologique de l'insuffisance surrénalienne aiguë

Biochimie

Les deux principaux examens complémentaires sont l'ionogramme plasmatique et l'ionogramme urinaire.

L'ionogramme plasmatique met en évidence une hyponatrémie, une hyperkaliémie, une hypoglycémie et une hypochlorémie associées à une acidose métabolique. L'ionogramme urinaire montre une natriurèse élevée supérieure à 20 mmol.l^{-1} et une kaliurèse basse qui, dans ce contexte de déshydratation extracellulaire avec hypovolémie, doivent faire évoquer le diagnostic d'insuffisance surrénalienne aiguë.

Le reste du bilan biologique montre des signes d'hémoconcentration avec insuffisance rénale fonctionnelle en rapport avec les pertes hydrosodées urinaires. Une hyperéosinophilie est classiquement décrite.

Dosages hormonaux

Les dosages hormonaux ne doivent pas retarder la prise en charge thérapeutique. Dès la suspicion diagnostique, une cortisolémie doit être prélevée ; un résultat bas ou effondré, inférieur à 30 ng/ml ou 3 µg/dl, affirme le diagnostic.

Le test au synacthène immédiat (250 mg IV ou IM) constitue le test de référence. Une réponse insuffisante lors de la stimulation confirme le diagnostic : élévation à la soixantième minute en deçà de 200 µg.dl^{-1} ou mieux 180 µg.dl^{-1} [2].

Le dosage de l'ACTH (hormone corticotrope) plasmatique est utile pour préciser le niveau de l'atteinte de l'axe corticosurrénalien.

Traitements de l'insuffisance surrénalienne aiguë

Le traitement curatif doit être débuté dès la suspicion diagnostique sans attendre les résultats des dosages hormonaux. La prise en charge initiale comporte quatre volets : le traitement symptomatique, l'opothérapie substitutive, le traitement du facteur déclenchant et la surveillance clinicobiologique. La surveillance et la prise en charge thérapeutique seront au mieux assurées en réanimation ou dans une unité de soins intensifs.

Le traitement symptomatique de la déshydratation extracellulaire repose sur une perfusion par voie veineuse de 4 à 6 litres par jour de soluté salé isotonique à 0,9 % dont 1 litre pendant la première heure et un deuxième litre sur les 3 heures suivantes. La quantité totale de sodium apportée varie en fonction de la déplétion hydrosodée appréciée par la perte de poids et oscille entre 20 et 40 g/j^{-1} de NaCl. Un remplissage vasculaire sera débuté en cas d'état de choc. La présence d'une hypoglycémie justifie la perfusion de soluté glucosé à 10 % et, en cas de persistance de celle-ci, une perfusion de soluté glucosé à 30 %.

Le traitement substitutif par hémisuccinate d'hydrocortisone constitue une urgence. Le patient doit recevoir, dès la suspicion diagnostique après un prélèvement de cortisol plasmatique et sans attendre le résultat de celui-ci, 100 mg IVD (intraveineuse directe) d'hydrocortisone suivis d'une perfusion continue de 200 à 400 mg/24 h tant que persistent les troubles digestifs. Le relais par voie orale sera pris dès l'amélioration clinique et les posologies diminuées progressivement jusqu'à 30 mg/j^{-1} (20 mg le matin et 10 mg le soir) associés à la 9-α-fluorocortisone à la posologie de 50 à 100 µg/j^{-1} en cas d'insuffisance surrénalienne basse. En cas d'insuffisance corticotrope, la posologie quotidienne sera de 10 mg matin et soir [6]. Le patient sera muni d'une carte notifiant son statut d'insuffisant surrénalien et éduqué vis-à-vis des facteurs de risque de décompensation, en particulier vis-à-vis du régime normosodé et de la posologie d'hydrocortisone à doubler en cas d'agression (stress, fièvre, etc.).

Le traitement de la cause déclenchante sera assuré parallèlement au reste du traitement.

La surveillance reposera sur un monitorage électrocardiographique, la prise de la pression artérielle non sanglante et la mesure de la diurèse horaire. La mesure de la glycémie capillaire sera initialement faite toutes les heures. L'électrocardiogramme répété permet de rechercher des arguments en faveur d'une hyperkaliémie menaçante. Le suivi biologique sera assuré par des ionogrammes répétés en fonction du contexte. L'ionogramme urinaire évalue les pertes sodées quotidiennes et permet d'adapter les apports sodés.

Insuffisances corticosurrénaliennes relatives

Cortisolémie et états d'agression (CIRCI)

Au cours des états d'agression, la réponse physiologique attendue est un hypercorticisme. En effet, la cortisolémie s'élève habituellement au cours des états d'agression [7, 8]. Cependant, lors du sepsis sévère et, a fortiori, lors du choc septique, la réponse pro-inflammatoire peut être exagérée, secondaire à des mécanismes de régulation dépassés. L'activité corticoïde apparaît inadaptée à la sévérité de la pathologie, soit du fait d'un défaut de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, soit du fait d'un phénomène de résistance périphérique aux glucocorticoïdes. Cette insuffisance glucocorticoïde des patients de réanimation est appelée CIRCI (*critical illness related corticosteroid insufficiency*) [9].

Exceptionnellement, il peut exister une insuffisance surrénalienne absolue mise en évidence par le dosage isolé du cortisol, inférieur à 10 µg/dl [8, 10]. Cependant, le plus souvent, pour mettre en évidence l'insuffisance surrénalienne relative, il est nécessaire de recourir à la réalisation d'un test au synacthène immédiat, d'interprétation difficile dans la mesure où il n'existe pas de norme de références, la cortisolémie dépendant de l'état de gravité du patient, de la durée du choc, du type d'infection et du niveau de la pression artérielle au moment du prélèvement plasmatique [8]. Biologiquement, cette insuffisance surrénalienne relative se traduit par un cortisol basal normal ou augmenté, mais une réponse insuffisante lors de la stimulation par le test au synacthène. Diverses valeurs seuils ont été proposées. La plus classiquement reconnue est une augmentation de la cortisolémie à 60 minutes de la stimulation inférieure à 9 µg/dl.

Cependant, l'interprétation du test au synacthène est particulièrement compliquée dans la mesure où la plupart des études ont dosé le *cortisol plasmatique total* (cortisol libre + cortisol lié aux protides) et non pas la forme active, le *cortisol libre*. Attendu que les patients de réanimation ont fréquemment une hypoprotidémie, la cortisolémie totale peut être abaissée (suggérant ainsi une insuffisance surrénalienne), alors que la cortisolémie libre peut être normale ou élevée [11].

Les recommandations actuelles ne préconisent toutefois plus l'utilisation d'aucun test biologique.

Facteurs favorisant l'insuffisance surrénalienne relative

Les facteurs favorisant l'insuffisance surrénalienne relative en réanimation ont été rapportés par Lamberts [1]. Outre les facteurs habituels d'insuffisance surrénalienne (voir ci-dessus), l'atteinte aiguë et partielle des glandes surrénales ou de l'axe corticotrope (hémorragie, coagulation intravasculaire disséminée [CIVD], anticoagulants, etc.) peut se rencontrer au cours du choc septique.

Au cours des états d'agressions aiguës, l'insuffisance surrénalienne peut être en rapport avec une dysfonction d'un ou de plusieurs des étages de l'axe hypothalamo-hypohyso-surrénalien. Cette atteinte le plus souvent réversible est favorisée par les médiateurs pro-inflammatoires du sepsis et peut, à son tour, influencer négativement la réponse anti-inflammatoire des corticoïdes, et impacter l'immunité, les voies métaboliques, la réactivité vasculaire et la survenue de dysfonctions d'organes. Ces différents mécanismes ont été synthétisés par Gonzalez et al. [12].

Enfin, l'utilisation d'étomidate dans le cadre de l'intubation trachéale est susceptible de bloquer la synthèse endogène de cortisol et d'induire une insuffisance surrénalienne relative dans les 24 heures suivantes [13].

Évaluation clinique des différentes posologies de corticoïdes au cours du sepsis et du choc septique

Si les altérations de fonctionnement de l'axe corticosurrénalien ne sont pas mises en doute au cours du sepsis et du choc septique [14], la corticothérapie précoce à fortes posologies dans le sepsis [15] et dans le choc septique [16, 17] n'a pas amélioré la survie. L'absence de bénéfice de la corticothérapie à fortes doses administrée précocement est peut-être liée à une surmortalité secondaire due aux infections cortico-induites [17].

Le bénéfice de l'utilisation de doses modérées d'hydrocortisone (200 à 300 $mg.j^{-1}$) chez les patients en choc septique a été évalué dans six études contrôlées [18–23]. La méta-analyse de ces six études montre qu'un traitement prolongé par faibles doses de corticoïdes accélère le sevrage en catécholamines, la durée du choc, la résolution des défaillances d'organes, diminue l'intensité et la durée de la réponse inflammatoire systémique et améliore la survie. Ainsi, sur 2700 patients étudiés, on peut conclure, d'une part, qu'un traitement par corticoïdes à forte dose, pendant une durée brève, n'a pas d'effet sur la survie (risque relatif [RR] = 0,99, intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,83–1,17) ; d'autre part, qu'un traitement à faibles doses (300 mg ou moins d'hydrocortisone ou équivalent), pour une durée d'au moins 5 jours, améliore la survie (RR = 0,87, IC 95 % : 0,76–0,99) [24].

Au vu de ces résultats, il est raisonnable de recommander le traitement par hydrocortisone IV (50 mg/6 heures ou 200 mg en perfusion continue) pendant au moins 5 jours et au plus 7 jours, à pleine dose, chez les patients présentant un choc septique répondant médiocrement au remplissage vasculaire et aux vasopresseurs. La supplémentation en fludrocortisone ne semble pas montrer d'amélioration de la mortalité [25].

Conclusion

En pratique, si l'insuffisance surrénalienne absolue reste de diagnostic difficile, son traitement est bien codifié. Le concept d'insuffisance surrénalienne relative ou CIRCI est plus confus et doit être évoqué chez

les patients hospitalisés depuis quelques jours en réanimation devant un tableau de choc septique sans porte d'entrée évidente, un syndrome fébrile persistant avec une instabilité hémodynamique ou un tableau de choc vasoplégique dépendant des amines pressives. Chez ces patients de réanimation, les désordres métaboliques au cours des insuffisances surrénaliennes relatives sont peu spécifiques et/ou d'interprétation difficile (épuration extrarénale, etc.). Le test au synacthène immédiat ne permet pas d'éliminer une insuffisance surrénalienne relative. En cas de choc avec échec du remplissage et échec des catécholamines, il est licite de débuter un traitement d'épreuve par de l'hydrocortisone (200 à 300 mg en perfusion continue ou discontinue). La réponse clinique permet de conforter la prescription d'une corticothérapie.

Références

[1] Lamberts S.W.J., Bruining H.A., De Jong F.H. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med.* 1997;337:1285–1292.

[2] Oeklers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996;335:1206–1212.

[3] Sellmeyer D.E., Grunfeld C. Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome. *Endocrine Rev.* 1996;17:518–532.

[4] Blandford R.L., Samanta A.K., Burden A.C., et al. Muscles contractures associated with glucocorticoid deficiency. *Brit J Med.* 1985;291:127–128.

[5] Bouachour G., Tirot P., Varache N., et al. Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency. *Intensive Care Med.* 1994;20:138–141.

[6] Orth D.N., Kovacs W.S. The adrenal cortex. In: Wilson S.D., Foster D.W., Kronenberg H.M., Larsen P.R., eds. *Williams textbook of endocrinology.* 9th ed Philadelphia: WB Saunder; 1998:517–664.

[7] Munck A., Guyre P.M., Holbrook N.J. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrine Rev.* 1984;5:25–44.

[8] Schein R.M.H., Sprung C.L., Marcial E., et al. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 1990;18:259–263.

[9] Marik P.L. Critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Chest.* 2009;135:181–193.

[10] Bouachour G., Tirot P., Gouëllo J.P., et al. Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med.* 1995;21:57–62.

[11] Hamrahian A.H., Oseni T.S., Arafah B.M. Measurement of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2004;350:1629–1638.

[12] Gonzalez H., Nardi O., Annane D. Relative adrenal failure in the ICU : An identifiable problem requiring treatment. *Crit Care Clin.* 2006;22:105–118.

[13] Malerba G., Romano-Girard F., Cravoisy A., et al. Risk factors of relative adrenocortical deficiency in ICU patients needing mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2005;31:388–392.

[14] Briegel J., Schelling G., Haller M., et al. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. *Intensive Care Med.* 1996;22:894–899.

[15] Veterans administration systemic sepsis cooperative study group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med.* 1987;317:659–665.

[16] Sprung C.L., Caralis P.V., Marcial E.H., et al. The effects of high dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective controlled study. *N Engl J Med.* 1984;311:1137–1143.

[17] Bone R.C., Fisher C.J., Clemmer T.P., et al. A controlled clinical trial of high doses methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 1997;317:653–658.

[18] Annane D., Sebille V., Charpentier C., et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002;288:862–871.

[19] Sprung C.L., Annane D., Keh D. Moreno Ret al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008 Jan 10;358(2):111–124.

[20] Chawala K., Kupfer Y., Tessler S. Hydrocortisone reverses refractory septic shock. *Crit Care Med.* 1999;27(Suppl):A33.

[21] Oppert M., Schindler R., Husuang C., et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med.* 2005;33:2457–2464.

[22] Bollaert P.E., Charpentier C., Levy B., et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med.* 1998;26:645–650.

[23] Briegel J., Forst H., Haller M., et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamicseptic shock : a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med.* 1999;27:723–732.

[24] Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E., et al. Corticosteroids for treating severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;1: CD002243.
[25] Marik P.E., Pastores S.M., Annane D., et al. Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2008;36:1937–1949.

CHAPITRE 283

Phéochromocytome

K. Jaffal; M. Jourdain

Introduction

Définition

Phéochromocytomes et paragangliomes sont des tumeurs neuroendocrines qui se développent aux dépens des cellules chromaffines issues des crêtes neurales embryonnaires. Le terme de phéochromocytome désigne les tumeurs se situant dans la médullosurrénale. Le paragangliome est, quant à lui, extra-surrénalien et se développe à partir du système nerveux autonome. Ces pathologies ne doivent pas être considérées comme une entité uniforme mais plutôt comme un groupe de tumeurs très hétérogènes étant donné leur profil de sécrétions hormonales, leurs localisations, leur potentiel de malignité et les mutations génétiques sous-jacentes.

Épidémiologie

Ces tumeurs sont rares. Elles peuvent se manifester à tout âge mais plus fréquemment autour de la cinquantaine et touchent de manière égale les deux sexes. Le phéochromocytome représente 4 % des tumeurs surrénaliennes découvertes le plus souvent de manière fortuite et 0,2 % des patients hypertendus [1–3]. L'incidence est de 0,8 pour 1000 personnes par an [4]. Ces chiffres sont probablement sous-estimés. En effet, l'étude de *Sutton MG et al* rapporte plus de 50 % de phéochromocytomes identifiés sur une série de 54 autopsies [5], ce qui pourrait expliquer un certain nombre de décès inexpliqués ou brutaux.

Physiopathologie

Les catécholamines (noradrénaline, adrénaline et dopamine) sont des hormones produites, stockées et sécrétées par le système sympathique. Elles sont localisées dans des granules intracytoplasmiques au sein des cellules chromaffines et dans les vésicules des terminaisons nerveuses sympathiques. La glande surrénale produit environ 80 % d'adrénaline et 20 % de noradrénaline. Ces hormones sont libérées dans la circulation sanguine en réponse à différents stimuli tels que la douleur, le stress ou l'hypoxie. Elles vont se lier à leurs récepteurs et rendre compte des manifestations cliniques et paracliniques vasculaires (effet α1, α2 entraînant une vasoconstriction artérielle et veineuse), myocardiques (effet β1 et β2 : effet inotrope, chronotrope et arythmogène) et métaboliques (effet β2: hypokaliémie et intolérance glucidique).

Dans le cas du phéochromocytome, ces amines sont synthétisées en excès puis captées par les terminaisons nerveuses présynaptiques se retrouvant alors saturées. Tout stimulus entraîne alors une réponse sympathique amplifiée avec la libération plasmatique des catécholamines pouvant induire des concentrations de plus de 1000 fois la normale. C'est ce qui explique la symptomatologie clinique hyperadrénergique caractérisée par des accès d'hypertension artérielle maligne mettant en jeu le pronostic vital [6]. Paragangliomes et phéochromocytomes libèrent essentiellement de la noradrénaline contrairement à la surrénale saine. Les tumeurs sécrétant de l'adrénaline (15 %) sont plus rares et souvent de petite taille. Celles qui sécrètent de la dopamine sont exceptionnelles et sont à l'origine d'accidents hypotensifs sévères. En parallèle à cette libération massive de catécholamines, il existe également une sécrétion concomitante de nombreux autres peptides (peptide vaso-intestinal, substance P, somatostatine, neuropeptide Y, etc.) susceptibles d'apporter une note séméiologique et d'aider à préciser le caractère néoplasique de la tumeur. Ces derniers agents neurohumoraux potentialisent l'effet vasoconstricteur et peuvent en partie expliquer la résistance de certains patients aux traitements α-bloquants.

Pour le phéochromocytome, la « règle des 10 » de Manger établit qu'il y a 10 % de localisations multiples ou bilatérales, 10 % de localisations extra-surrénaliennes, 10 % de formes malignes, 10 % de récidives après chirurgie et 10 % de survenue chez l'enfant. Enfin, on observe 10 % de formes familiales au cours desquelles le phéochromocytome peut être associé à une phacomatose ou à une néoplasie endocrinienne multiple [7].

Diagnostic

Clinique et motifs d'entrée en réanimation

Les symptômes sont variables et non spécifiques. Ils peuvent être permanents, intermittents ou absents (retardant dans ce dernier cas la prise en charge). L'hypertension artérielle est le symptôme prédominant. Souvent résistante, elle est définie par une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou diastolique ≥ 90 mmHg sous trithérapie hypertensive, rythmée par des paroxysmes, évoluant vers une forme maligne avec rétinopathie et néphropathie. L'association à des céphalées, palpitations et sueurs constitue la classique et spécifique triade de Ménard [7].

En réanimation, toute défaillance aiguë d'organe sans cause évidente doit faire suspecter ce diagnostic. La crise aiguë adrénergique peut engendrer des urgences vitales aussi diverses qu'une encéphalopathie hypertensive, un accident vasculaire cérébral, un œdème aigu du poumon, un infarctus du myocarde, voire une mort subite [8]. Ces crises d'hypertension artérielle maligne peuvent être spontanées ou déclenchées par des stimuli très variés comme l'examen clinique ou l'injection de produit de contraste iodé. Elles sont stéréotypées, de début brutal, pouvant être associées à des douleurs thoraciques violentes, une sensation de mort imminente et de résolution spontanée quand elles n'entraînent pas de défaillance organique.

Sur le plan cardiovasculaire, la sécrétion chronique d'amines entraîne une cardiomyopathie hypertrophique qui évolue vers une insuffisance cardiaque congestive compliquant la prise en charge [9]. L'augmentation brutale des catécholamines entraîne une augmentation de la postcharge gauche et un spasme artériel coronarien aboutissant à une hypoxie cellulaire avec nécrose ischémique. Cliniquement, la cardiomyopathie aiguë adrénergique se traduit par des anomalies de la repolarisation, des troubles de la cinétique segmentaire et une défaillance ventriculaire gauche pouvant orienter à tort vers une pathologie coronarienne. À l'échocardiographie, on observe un aspect de ballonisation systolique de l'apex du ventricule gauche et une diminution de la fraction d'éjection identique à la cardiomyopathie de stress dite de « tako-tsubo » [10, 11]. Vingt pour cent des patients sont en état de choc cardiogénique et le pronostic est d'autant plus sévère que la réserve myocardique est altérée [12]. L'électrocardiogramme peut montrer des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche, un sus-décalage du segment ST, un allongement du QT ou une tachycardie ventriculaire [13]. La troponine étant élevée, la coronarographie souvent faite en urgence est « normale ». La poussée hypertensive secondaire à la décharge adrénergique peut associer une pression artérielle systolique à plus de 300 mmHg, une fréquence cardiaque supérieure à 200 battements par minute, des troubles du rythme avant de faire place à un collapsus majeur difficilement contrôlable. Deux éléments sont intéressants à relever chez ces patients : ils présentent souvent une hypovolémie efficace et plus d'événements cardiovasculaires que les patients hypertendus. En effet, une analyse rétrospective portant sur 109 patients atteints d'un phéochromocytome et appariés avec des patients hypertendus non traités montre que les patients porteurs de phéochromocytome avaient une pression artérielle moyenne plus basse, mais paradoxalement plus d'événements cardiovasculaires (angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) [14]. Cette différence peut s'expliquer par un effet toxique direct des catécholamines.

Sur le plan digestif, les symptômes résultent d'une diminution du péristaltisme et du tonus ainsi que d'une ischémie des anses intestinales. En effet, l'activation des récepteurs α provoque la contraction du muscle lisse splanchnique, des sphincters pyloriques et la vasoconstriction des artérioles digestives. Celle des récepteurs β-2 aboutit à la relaxation du muscle lisse intestinal. Il en résulte un risque d'occlusion et de péritonite par perforation et translocation bactérienne digestive.

De multiples désordres métaboliques sont observés du fait de la stimulation des récepteurs par les catécholamines : hyperglycémie, hypokaliémie sur un hyperaldostéronisme secondaire, acidose lactique, insuffisance rénale aiguë liée à une vasoconstriction intense des artères rénales, agrégation plaquettaire avec pour conséquence des thromboses vasculaires comme dans les microangiopahies thrombotiques [15]. L'hypercalcémie menaçante peut être un autre motif d'entrée. En effet, 10 % des phéochromocytomes se compliquent de forme maligne avec des métastases osseuses ostéolytiques pouvant être à l'origine de compression médullaire imposant une laminectomie en urgence.

Enfin, dans le cas de la femme enceinte où la grossesse joue un rôle révélateur, le phéochromocytome reste un diagnostic différentiel de la prééclampsie, notamment lorsque les symptômes évoluent par paroxysme.

Diagnostic biologique

Toute suspicion clinique doit conduire à un dosage biologique des dérivés méthoxylés des catécholamines : métanéphrine et normétanéphrine (produit de dégradation de l'adrénaline et la noradrénaline). En effet, le diagnostic positif est biologique. Ce dosage est plus sensible et spécifique (sensibilité supérieure à 96 % et spécificité allant de 85 à 100 %) que le dosage direct des catécholamines sanguines. Le prélèvement sanguin est réalisé en dehors de toute crise, tout stress ou toute stimulation afin d'éviter les faux positifs. Cette attitude peut être mise en défaut si la sécrétion est intermittente. Il faudra alors répéter les prélèvements même à l'acmé d'une crise, permettant, si les dosages reviennent négatifs, d'exclure alors le diagnostic. En cas de doute diagnostique, on réalise un test de freination à la clonidine. La persistance d'une élévation du taux plasmatique de catécholamines après injection de 300 µg de clonidine permet de poser le diagnostic avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 79 % [16].

Le prélèvement urinaire se fait sur des urines de 24 heures, ce qui permet de prendre en compte les variations de sécrétion du nycthémère. Un taux supérieur à trois fois la normale rend le diagnostic très probable [16]. Le dosage de la métoxytyramine aide au diagnostic de rare tumeur sécrétrice de dopamine. Le profil de sécrétion hormonale oriente vers des mutations génétiques qui ont une valeur thérapeutique et pronostique. On ne pratique plus le dosage de l'acide vanillymandélique ni de la chromogramine A par manque de sensibilité et de spécificité respectivement.

Diagnostic topographique

La deuxième étape diagnostique associe imagerie anatomique et fonctionnelle. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) devrait être préférée afin d'éviter tout risque de crise hypertensive lors de l'injection de produit de contraste réalisée au scanner. Cet examen a une bonne sensibilité pour la détection des lésions tumorales, mais une spécificité médiocre. La scintigraphie corps entier à l'octréotide marqué ou l'angio-IRM permettra de distinguer le phéochromocytome d'autres tumeurs et de détecter les localisations extra-surrénaliennes (paragangliomes et métastases) [17]. Ces examens sont plus sensibles et spécifiques que la scintigraphie au méta-iodobenzylguanidine (MIBG) et à la tomographie par émission de positons au 18-fluorodésoxyglucose.

Enquête génétique

La prévalence des formes héréditaires est estimée à 35 %. Depuis les années 2000, les connaissances sur les phéochromocytomes ont été bouleversées par la découverte d'une douzaine de gènes de prédisposition (*RET*, *NF1*, *VHL*, *SDHD*, *SDHC*, *SDHB*, *SDHAF2*, *SDHA*, *TMEM127*, *MAX*, *HIF2A*, *FH*). Des mutations sont à rechercher si l'anamnèse évoque une origine héréditaire (âge inférieur à 45 ans, mort subite inexpliquée, tumeurs multiples, bilatérales, forme maligne, atteinte entrant dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple [NEM]). Si une mutation est confirmée, un conseil génétique sera proposé pour dépister les apparentés et leur proposer une prise en charge thérapeutique et une surveillance adaptées [18].

Traitement

La prise en charge nécessite une équipe médicochirurgicale experte. Il est par conséquent nécessaire de transférer les patients dans un centre spécialisé. Une fois le diagnostic posé, une exérèse chirurgicale sera programmée.

En préopératoire

L'objectif est de préparer l'intervention, seul traitement radical. Cette préparation passe par le blocage des effets de la libération des catécholamines, le contrôle durable de la pression artérielle avec un objectif inférieur à 130/80 mmHg sans hypotension orthostatique et la prévention des troubles du rythme. Cette stratégie a montré une diminution significative de la mortalité périopératoire. Une surveillance hémodynamique continue s'impose, avec l'analyse du segment ST et la surveillance de la pression artérielle invasive. Une échographie cardiaque sera systématiquement réalisée pour dépister une cardiopathie sous-jacente.

Le traitement repose d'abord sur les α-bloquants, puis sur les β-bloquants cardiosélectifs qui doivent être débutés quelques jours après pour éviter une tachycardie réactionnelle pourvoyeuse de trouble du rythme. Il n'y a pas de durée de traitement minimale validée. Ce traitement hypotenseur est poursuivi jusqu'à la

veille de l'intervention mais à moindre dose afin d'éviter une hypotension persistante après l'ablation de la tumeur.

Lenders et al. préconisent la prescription d'α-1 bloqueurs spécifiques tels que la prazosine, à débuter au moins 7 jours avant la chirurgie d'exérèse [19]. En effet, leur durée d'action plus courte permet un ajustement des doses avec moins d'effets secondaires (tachycardie réflexe, collapsus post exérèse) en comparaison au blocage α-adrénergique complet réalisé avec la phénoxybenzamine.

D'autres classes d'antihypertenseurs peuvent être utilisées voire combinées pour le contrôle des paroxysmes tensionnels lors des crises aiguës adrénergiques. Les inhibiteurs calciques permettent un effet hypotenseur proportionnel à la dose prescrite, mais aussi d'inhiber le transport de noradrénaline endothéliale calcium-dépendant. Il n'y a pas d'étude de supériorité permettant de préconiser une classe d'antihypertenseur. Les β-bloquants cardiosélectifs sont prescrits uniquement après un α blocage complet en raison du risque d'accentuation des effets vasopresseurs, secondaires à la suppression de la vasodilatation via les récepteurs β-2-adrénergiques. Les β-bloquants sont administrés à dose progressive pour ne pas décompenser ou démasquer une cardiomyopathie latente. Enfin, l'α-méthylparatyrosine, analogue structural de la tyrosine, inhibe la synthèse des catécholamines. Son utilisation a été décrite chez des patients résistant aux traitements α et β-bloquants [6].

Les troubles du rythme persistant après correction hydro électrolytique et optimisation de la volémie sont traités par l'esmolol titré selon la fréquence cardiaque. La lidocaïne est parfois préférée par certains auteurs pour son absence d'effet inotrope négatif [10]. L'utilisation avec succès du sulfate de magnésium aux propriétés vasodilatatrices et anti-arythmiques est également rapportée dans la littérature.

Dans certains cas d'instabilité hémodynamique majeure ou de choc cardiogénique inaugural, il est décrit le recours à une assistance circulatoire type extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). En effet, cette défaillance hémodynamique peut être réversible dans la majorité des cas. Cette technique permettrait de stabiliser l'état hémodynamique du patient et de sursoir à une intervention chirurgicale dans l'urgence grevée d'une morbi-mortalité plus lourde que si l'exérèse chirurgicale était différée dans le temps [20].

En peropératoire

Tout comme en réanimation, pour l'induction d'une anesthésie générale, le thiopental, le diprivan, l'étomidate sont tous utilisables et ont été testés avec succès. La kétamine est proscrite en raison de la libération indirecte de catécholamines qu'elle entraîne. Concernant les curares, la célocurine et l'atracurium sont proscrits du fait de l'histaminolibération induite et de la stimulation de la tumeur suite aux fasciculations musculaires. Le rocuronium et le vécuronium semblent les curares le plus adaptés.

Les poussées hypertensives et les troubles du rythme sont traités comme en réanimation et par approfondissement de l'anesthésie. On n'utilise plus le nitroprussiate de sodium exposant à des effets rebonds difficilement contrôlables. Le monitorage hémodynamique est important pour évaluer la volémie, titrer le remplissage, anticiper une hypotension liée à l'induction anesthésique ou au clampage veineux tumoral. L'utilisation du cathétérisme artériel pulmonaire est devenue exceptionnelle, d'autant que le débit cardiaque peut être mesuré de façon moins invasive.

L'exérèse de la tumeur se fait par laparoscopie. Les techniques d'imagerie permettent de nos jours une localisation très précise permettant cet abord chirurgical en première intention [21]. Cet technique permet de diminuer la morbidité et la mortalité peropératoires et de réduire la durée d'hospitalisation [22]. La dissection chirurgicale se fait en étroite collaboration avec l'équipe anesthésique qui fera part de la mauvaise tolérance cardiovasculaire imposant parfois l'arrêt de la manipulation tumorale.

En postopératoire

Deux complications sont fréquentes : l'hypotension artérielle post exérèse de la tumeur et l'hypoglycémie. L'hypotension est traitée par une expansion volémique titrée, guidée par le monitorage hémodynamique. Ce remplissage doit être anticipé dès le bloc opératoire avec l'arrêt des thérapeutiques antihypertensives avant le clampage veineux. Dans un second temps, il sera nécessaire d'utiliser les amines vasopressives. Cependant, ces dernières peuvent être inefficaces du fait de la désensibilisation des récepteurs ou de leur blocage par les thérapeutiques préopératoires. Dans ce cas, l'utilisation de la vasopressine a été décrite [23], et une corticothérapie substitutive s'avère nécessaire en cas de surrénalectomie bilatérale. Dans 30 % des cas, une hypertension artérielle persiste. Cette hypertension peut être fixée, non résolutive ou être liée – outre les causes habituelles (douleurs, surcharge liée au remplissage) – à une résection tumorale incomplète, une dysautonomie ou une ligature accidentelle de l'artère rénale.

L'hypoglycémie devra être dépistée par une surveillance horaire. Elle s'explique par un hyperinsulinisme secondaire et concerne 20 % des patients opérés. Dans les suites de la prise en charge, il est nécessaire

d'instaurer un suivi endocrinologique en centre de référence afin de traiter les formes malignes, programmer la surveillance ultérieure et dépister toute récidive.

Conclusion

Le paragangliome surrénalien ou extra-surrénalien reste une étiologie rare mais curable d'hypertension artérielle maligne en réanimation. Malgré une réduction de la mortalité des patients alternant crises aiguës adrénergiques à l'origine de défaillance multiviscérale et collapsus en post exérèse tumorale, la prise en charge reste un défi relevant d'une collaboration interdisciplinaire en centre spécialisé.

Références

[1] Mantero F., Terzolo M., Arnaldi G., et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:637–644.

[2] Oshmyansky A.R., Mahammedi A., Dackiw A., et al. Serendipity in the diagnosis of pheochromocytoma. *J Comput Assist Tomogr.* 2013;37:820.

[3] Young Jr. W.F. Adrenal causes of hypertension : pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disorder.* 2007;8:309.

[4] Beard C.M., Sheps S.G., Kurland L.T., et al. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc.* 1983;58:802.

[5] Sutton M.G., Sheps S.G., Lie J.T. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc.* 1981;56:354.

[6] Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4069–4079.

[7] Manger W.M., Gifford R.W. *Clinical and experimental pheochromocytoma.* Cambridge (MA): Blackwell Science; 1996.

[8] Verzeletti A., Amariti M.L. Sudden death from an asymptomatic phaeochromocytoma : a case report. *J Forensic Leg Med.* 2011;18(4):180–181.

[9] Battimelli A., Polito M.V., Di Maio M., et al. Stress-related cardiomyopathy, ventricular dysfunction, artery thrombosis : a hidden pheochromocytoma. *Am J Emerg Med.* 2014;32(3):286 e5-9.

[10] Prejbisz A., Lenders J.W., Eisenhofer G., et al. Cardiovascular manifestations of phaeochromocytoma. *J Hypertens.* 2011;29(11):2049–2060.

[11] Ueda N., Satoh S., Kuroiwa Y. Multiple cerebral infarction and cardiomyopathy with pheochromocytoma. *Neurologist.* 2011;17(1):34–37.

[12] Di Maio M., Polito M.V., Citro R., et al. Stress-induced cardiomyopathy in pheochromocytoma : the way we treat and the way we think. *Am J Emerg Med.* 2014;32(8):940–941.

[13] Choi S.Y., Cho K.I., Han Y.J., et al. Impact of pheochromocytoma on left ventricular hypertrophy and QTc prolongation : comparison with Takotsubo cardiomyopathy. *Korean Circ J.* 2014;44(2):89–96.

[14] Stolk R.F., Bakx C., Mulder J., et al. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines ? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1100–1106.

[15] Amar L., Gimenez-Roqueplo A.P., Hernigou A., et al. Phéochromocytomes. In: Chanson P., Young J., eds. *Traité d'endocrinologie.* Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2007:380–386.

[16] Van Berkel A., Lenders J.W., Timmers H.J. Diagnosis of endocrine disease : Biochemical diagnosis of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3):R109–R119.

[17] Gimenez-Roqueplo A.P., Caumont-Prim A., Houzard C., et al. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers : a multicenter prospective study from the PGL. EVA Investigators. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):E162–E173.

[18] Favier J., Amar L., Gimenez-Roqueplo A. Paraganglioma and phaeochromocytoma : from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:101–111.

[19] Lenders J.W., Duh Q.Y., Eisenhofer G., et al. Pheochromocytoma and paraganglioma : an endocrine society clinical practice guideline. Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915–1942.

[20] Müller G., Saint F., Hamy A., et al. Pheochromocytoma revealed by acute heart failure. When should we operate? *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398(5):729–733.

[21] Jalil N.D., Pattou F., Combemale Chapuis Y., et al. Effectiveness and limits of preoperative imaging studies for the localization of pheochromocytomas and paragangliomas: a review of 282 cases. *Eur J Surg.* 1998;164:23–28.

[22] Murphy M.M., Witkowski E.R., Ng Sc. Trends in adrenalectomy: a recent national review. *Surg Endosc.* 2010;24:2518.
[23] Augoustides J.G., Abrams M., Berkowitz D., et al. Vasopressin for hemodynamic rescue in catecholamine-resistant vasoplegic shock after resection of massive pheochromocytoma. *Anesthesiology.* 2004;101:1022–1024.

CHAPITRE 284

Insuffisance antéhypophysaire aiguë

A. Renault; V. Kerlan; J.-M. Boles; M. Dolz (a participé à la rédaction de la deuxième édition)

L'insuffisance antéhypophysaire aiguë est devenue extrêmement rare. Demeurant une urgence médicale, son pronostic dépend de la rapidité de la prise en charge [1, 2].

Tableau clinique

Le diagnostic est évoqué devant un coma calme, profond, associé à une hypothermie, une bradycardie, une hypotension artérielle, voire un collapsus cardiovasculaire.

Les signes cliniques évocateurs du panhypopituitarisme associent :

- pâleur nette de tous les téguments, associée à une dépigmentation des aréoles mamelonnaires et des organes génitaux chez l'homme ;
- peau fine, mince et sèche ;
- cheveux rares, fins ;
- enfin, une dépilation diffuse, particulièrement en région pubienne et axillaire.

L'interrogatoire de la famille est important à la recherche :

- d'une asthénie, d'une apathie, de frilosité, de crampes musculaires évoluant depuis quelques mois, voire plus ;
- mais aussi de malaises, torpeur et sensation de faim évoquant des épisodes d'hypoglycémie ;
- enfin, des signes de déficit gonadotrope : une aménorrhée sans bouffées de chaleur chez la femme et une absence de libido chez l'homme.

Formes cliniques

Diverses formes cliniques, parfois trompeuses, ont été décrites :

- chez le sujet âgé, les signes cliniques peu spécifiques sont souvent attribués au vieillissement. Les signes d'insuffisance thyroïdienne prédominent, faisant méconnaître les autres déficits. Dans plus de la moitié des cas, on ne trouve aucune étiologie à ce panhypopituitarisme chez le sujet âgé ;
- formes hypoglycémiques ;
- formes anémiques ou hyponatrémiques prédominantes ;
- formes psychiatriques ;
- formes d'apparition lente, dans la plupart des cas, l'hypopituitarisme s'installant lentement. La symptomatologie fait suite à une longue période d'aggravation progressive. Le facteur déclenchant est souvent une infection ou un traumatisme, voire une intervention chirurgicale ;
- formes dissociées, dans lesquelles l'atteinte d'un axe hormonal prédomine dans le tableau et occulte les signes cliniques provoqués par l'atteinte des autres axes.

Tableau biologique et hormonal

Les examens biologiques usuels montrent une hyponatrémie sans hyperkaliémie (absence de déficit minéralocorticoïde), une hypoglycémie parfois franche, une hypoprotidémie et une anémie normochrome normocytaire.

Les dosages hormonaux sériques, prélevés avant l'instauration du traitement, permettent d'affirmer le diagnostic :

- axe thyréotrope : T4 libre inférieure à la normale, T3 libre abaissée, d'interprétation parfois difficile dans ce contexte aigu (où coexiste un syndrome de basse T3 plus ou moins de basse T4) et TSH le plus souvent normale, parfois basse ;
- axe corticotrope : cortisolémie basse et ACTH normale ou basse ;
- axe gonadotrope : stéroïdes plasmatiques (œstradiol chez la femme, testostérone chez l'homme) et gonadotrophines (FSH et LH) bas ;
- axe somatotrope : IGF-1 bas.

En urgence, l'exploration des fonctions thyroïdienne et corticosurrénalienne suffit. L'origine centrale ou périphérique du déficit n'a pas d'incidence sur le traitement initial. Cette différence sera établie ultérieurement. En dehors des atteintes hypothalamiques, il n'y a pas de déficit en hormone antidiurétique.

Tableau étiologique

Nécrose antéhypophysaire du post-partum ou syndrome de Sheehan [3]

Le syndrome de Sheehan est la conséquence d'un infarctus hypophysaire survenant dans les suites d'un accouchement compliqué d'hémorragie avec collapsus circulatoire et troubles de la coagulation. Le tableau complet associe la survenue brutale de céphalées, nausées, vomissements, troubles de la vue, instabilité hémodynamique ne répondant pas au remplissage vasculaire. Le diagnostic est affirmé par l'IRM montrant typiquement une augmentation de volume de la selle turcique de faible densité avec une prise de contraste périphérique. Le traitement est une urgence et repose sur des corticoïdes à fortes doses et le remplissage vasculaire [3].

Les formes tardives ou décalées associent l'impossibilité d'allaiter (absence de prolactine) et l'absence de retour de couches avec aménorrhée (absence de gonadotrophines). Les autres symptômes de l'insuffisance antéhypophysaire apparaissent plus tardivement. L'IRM révèle une selle turcique partiellement ou complètement vide [3].

Le syndrome de Sheehan est rare dans les pays développés en raison des progrès dans le suivi de la grossesse et de l'accouchement, mais l'est moins dans les pays en voie de développement [4].

Hypophysite lymphocytaire

C'est une maladie auto-immune, atteignant essentiellement la femme durant la grossesse ou le post-partum. Elle est responsable d'un déficit hypophysaire complet ou dissocié. Le diagnostic positif repose sur l'IRM, la présence d'anticorps antéhypophysaires spécifiques et en dernier ressort sur une biopsie antéhypophysaire montrant une infiltration lymphocytaire particulière [5]. Elle peut se révéler de façon progressive ou sous une forme aiguë, nécessitant une prise en charge rapide [5].

Adénomes hypophysaires

Tous les adénomes, sécrétant ou non, peuvent entraîner un hypopituitarisme complet ou dissocié. L'apoplexie hypophysaire est une forme révélatrice bruyante, spécifique des adénomes hypophysaires, due à une hémorragie intra-adénomateuse [6]. La symptomatologie initiale associe des céphalées intenses, une atteinte des nerfs oculomoteurs et un déficit du champ visuel, suivies rapidement d'un coma associant des troubles neurovégétatifs. Un panhypopituitarisme est très fréquent, complet ou dissocié, portant surtout sur les fonctions corticotrope et gonadotrope, souvent accompagné d'une hyponatrémie [6].

Le diagnostic est rapidement établi par la tomodensitométrie cérébrale visualisant l'adénome, son extension et l'hémorragie. L'IRM révèle l'hémorragie (hypersignal T1 et hyposignal T2 initiaux).

Après les prélèvements sanguins pour dosages hormonaux ultérieurs, le traitement est une urgence, notamment l'utilisation de doses élevées d'hydrocortisone et la discussion d'une indication neurochirurgicale de décompression [6].

Autres étiologies

Les autres étiologies sont :

- iatrogènes : panhypopituitarisme post-radiothérapie ou post-corticothérapie prolongée (déficit corticotrope isolé) ;

- infectieuses : tuberculeuse ; syphilis chez un patient porteur du VIH ;
- infitratives sarcoïdose ou histiocytose X ;
- tumorales : craniopharyngiome ou carcinomes métastatiques ;
- envenimation par certains types de vipères (de Russell) ;
- idiopathiques.

Thérapeutique

Dès que le diagnostic est suspecté, le traitement doit être débuté sans retard après prélèvements sanguins de routine et en vue du dosage ultérieur des hormones, notamment dosage du cortisol, des hormones thyroïdiennes [1, 2].

Le traitement symptomatique est instauré en urgence, initialement en réanimation, associant une rééquilibration hydro-électrolytique et le traitement d'un collapsus, d'une hypothermie ainsi que celui d'un éventuel facteur déclenchant.

Le traitement de l'insuffisance corticotrope aiguë doit être débuté le plus précocement possible : apport de glucocorticoïdes sous forme d'hémisuccinate d'hydrocortisone (100 mg toutes les 4 h par voie intraveineuse directe ou 400 mg/24 h à la seringue électrique). La dexaméthasone à hautes doses a été utilisée en cas d'apoplexie hypophysaire avec œdème cérébral [6]. En revanche, l'apport de minéralocorticoïdes n'est pas indiqué dans l'insuffisance antéhypophysaire aiguë.

Le traitement hormonal thyroïdien est débuté plus ou moins précocement en fonction du tableau clinique, le plus souvent à des doses modérées de l'ordre de 50 à 100 $\mu g.j^{-1}$ de L-Thyroxine®.

Dans le cas de l'apoplexie hypophysaire, les signes de compression, notamment oculaires, peuvent imposer un geste neurochirurgical en urgence concomitant de la substitution de l'axe corticotrope.

Un traitement au long cours et une surveillance clinique et biologique seront nécessaires, de même que l'éducation des patients à risque.

Références

[1] Gaillard R.C. Pituitary gland emergencies. *Bailliere Clin Endocrinol Met.* 1992;6:57–75.

[2] Vance M.L. Hypopituitarism. *N Engl J Med.* 1994;330:1651–1652.

[3] Khoo C.M. Endocrine emergencies in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013 Dec;27(6):885–891. doi:10.1016/j.bpobgyn.2013.08.005 Epub 2013 Sep 7.

[4] Tessnow A.H., Wilson J.D. The changing face of Sheehan's syndrome. *Am J Med Sci.* 2010;340(5):402–406. doi:10.1097/MAJ.Ob013e3181f8c6df.

[5] Bellastella A., Bizzaro A., Coronella G., et al. Lymphocytic hypophysitis: a rare or underestimated disease ? *Eur J Endocrinol.* 2003;149(5):363–376.

[6] Capatina C., Inder W., Karavita N., et al. Management of endocrine disease: pituitary tumour 6 apoplexy. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:R179–R190.

CHAPITRE 285

Coma hypoglycémique

S. Grangé; F. Tamion

Diagnostic

L'hypoglycémie est généralement symptomatique lorsque la glycémie baisse au-dessous de 0,5 $g.l^{-1}$ (2,4 $mM.l^{-1}$) ; le coma est possible à moins de 0,3 $g.l^{-1}$.

C'est le diagnostic à évoquer en tout premier lieu devant un coma chez le diabétique. Les signes habituellement annonciateurs d'hypoglycémie traduisent la sécrétion adrénergique : sueurs, pâleur, palpitations, fringale. Ils peuvent laisser place à des troubles du comportement sous forme de délire ou d'agressivité. Le coma hypoglycémique est de début brutal, avec le plus souvent une agitation avec hypertonie, hypersudation, abolition des réflexes ostéotendineux et Babinski bilatéral. Des signes neurologiques focalisés sont fréquents : crises bravais-jacksonniennes ou généralisées, paralysie faciale, hémiplégie. Une hypothermie est possible. Jusqu'à une période récente, la durée de l'épisode était le principal facteur de mauvais pronostic. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) de diffusion semble avoir une valeur pronostique intéressante. Chez les patients en coma hypoglycémique, les lésions apparaissent d'abord au niveau de la capsule interne avant de se répandre au reste de la substance blanche. L'absence de lésion ou une lésion focale au niveau de la capsule interne sont associées à un bon pronostic. En revanche, les lésions diffuses hémisphériques de la substance blanche sont de mauvais pronostic [1]. Les risques majeurs, mis à part le décès, sont les lésions cérébrales définitives : état végétatif, démentiel, déficitaire, épilepsie.

Étiologies (Tableau 285.1)

Tableau 285.1

Principales causes d'hypoglycémie sévère.

Exogène (surdosage, tentative de suicide, erreur thérapeutique)
– Insuline, sulfamides hypoglycémiants, alcool éthylique, dextropropoxyphène, quinine, disopyramide, alcool, pentamidine
Endogène
– Insuffisance hépatique : cirrhose, hépatite fulminante, qu'elle soit virale ou après intoxication (paracétamol, amanite phalloïde, tétrachlorure de carbone)
– Choc septique dans certaines circonstances
– Insulinome, insuffisance hypophysaire, insuffisance corticosurrénalienne
– Tumeur mésenchymateuse de grande taille

L'hypoglycémie est la principale complication du diabète et plus particulièrement du diabète insulinodépendant pour les raisons évoquées précédemment. Elle est le plus souvent iatrogène, en relation avec une dose d'insuline trop importante du fait d'un repas retardé ou omis, d'une gastroparésie, de vomissements ou d'un effort physique intense [2].

Le risque d'hypoglycémie sévère augmente lorsque l'insulinothérapie est optimisée [3]. Il est plus important chez les diabétiques insulinodépendants que chez les diabétiques de type 2 [4]. De plus, la survenue d'épisodes hypoglycémiques à répétition atténue le ressenti des premiers symptômes (symptômes neurovégétatifs) et favorise ainsi les récidives avec des hypoglycémies non ressenties de plus en plus sévères, tout particulièrement chez les diabétiques de type 1 et de type 2 devenus insulinorequérants [4]. De

8 à 25 % des patients diabétiques de type 1 ne ressentent pas les premiers symptômes de l'hypoglycémie [5–7]. Les symptômes de dysfonction cérébrale apparaissent alors brutalement et sont au premier plan.

Les sulfamides hypoglycémiants peuvent entraîner des hypoglycémies prolongées et sont parfois responsables d'hypoglycémies graves, récidivantes, malgré l'apport de glucose. Le risque est majoré pour les sulfamides d'action longue, lorsqu'il existe une insuffisance rénale ou hépatique, lors de l'administration concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de salicylés, de warfarine, de sulfamides antibactériens, ou de kétoconazole, ou encore lors de la prise simultanée d'alcool [8].

Les biguanides administrés seuls n'entraînent pas d'hypoglycémie. De même, les incrétines telles que les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) et les analogues du *glucagon-like peptide 1* (GLP1) ne provoquent pas d'hypoglycémie.

La répétition des hypoglycémies, favorisées par le jeûne, oriente vers une tumeur du pancréas. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une glycémie franchement basse (inférieure à 0,3 $g.l^{-1}$) associée à une insulinémie élevée (de 6 $mU.\ ml^{-1}$ à 100 $mU.\ ml^{-1}$) et à un peptide C augmenté (au-delà de 200 $pmol.l^{-1}$). L'hyperinsulinisme est le plus souvent lié à un insulinome, tumeur développée aux dépens des cellules bêta-langerhansiennes. Cette tumeur pancréatique est rare, le plus souvent bénigne (85 %) et de petite taille initialement. L'échographie et le scanner abdominal, l'écho-endoscopie, l'IRM ainsi que la scintigraphie avec marqueurs spécifiques des récepteurs de la somatostatine peuvent aider à la localisation de la tumeur. La moitié des insulinomes ne sont pas repérés avant la chirurgie et sont mis en évidence par la palpation ou l'échographie peropératoire [9]. Bien que, dans la majorité des cas, la tumeur langerhansienne soit unique, sa découverte doit conduire à rechercher d'autres adénomes dans le cadre de tumeurs endocrines multiples de type I : adénomes parathyroïdiens, hypophysaires, thyroïdiens et surrénaliens [10].

Trois autres diagnostics sont à évoquer. Il s'agit de la tentative de suicide par ingestion de sulfamides hypoglycémiants ou par injection d'insuline qui entraînent des hypoglycémies gravissimes car profondes et durables. La prise de sulfamides hypoglycémiants est confirmée par l'anamnèse ou le dosage sanguin. L'injection d'insuline est éventuellement confirmée par le dosage d'une insulinémie élevée avec un peptide C indosable [11].

L'insuffisance hépatique aiguë grave se complique souvent d'une hypoglycémie qui aggrave l'état de conscience du patient. L'hypoglycémie est la conséquence d'une insulinémie élevée, d'une diminution de la néoglucogenèse et d'une inaptitude à mobiliser les stocks de glycogène. Une surveillance rapprochée de la glycémie est nécessaire. Un apport quotidien de 200 g de glucose est en général suffisant.

Le choc septique s'accompagne fréquemment d'une hyperglycémie avec intolérance aux hydrates de carbone ; toutefois, le choc septique peut aussi induire une hypoglycémie chez le patient ayant une atteinte hépatique aiguë ou chronique et/ou dénutri et/ou ayant jeûné plus de 24 heures.

Conduite à tenir

Le traitement du coma hypoglycémique est débuté, sans attendre les résultats des prélèvements envoyés au laboratoire, par l'administration intraveineuse d'une vingtaine de grammes de glucose, soit 60 ml de sérum glucosé à 30 %. Le réveil qui s'ensuit est quasi immédiat, permettant une nouvelle administration de 20 à 25 g de glucides per os (équivalent de quatre morceaux de sucre).

Si le patient est agité ou si l'accès à une voie d'abord est difficile, l'injection intramusculaire ou sous-cutanée de 1 mg (deux ampoules) de glucagon est une alternative au traitement. Le délai d'action est de 10 à 15 min et l'injection est souvent suivie de nausées 60 à 90 minutes plus tard. L'efficacité du glucagon dépend de l'importance des réserves hépatiques en glycogène ; le glucagon a peu d'effet sur la glycémie chez les patients qui ont eu un jeûne ou une hypoglycémie prolongée. Cette injection peut être très transitoirement efficace si l'hypoglycémie est liée à la prise de sulfamides hypoglycémiants ou en cas d'insulinome. L'injection de glucagon doit par conséquent être suivie d'une prise alimentaire glucidique dès que le patient a récupéré un état de conscience normal.

Pour le traitement des insulinomes qui entrent dans le cadre de tumeurs endocrines multiples, l'octréotide, analogue de la somatostatine, est utilisé pour réduire la progression tumorale mais peut provoquer lui-même des hypoglycémies sévères [12].

Si l'hypoglycémie est liée à une surcharge en sulfamides hypoglycémiants ou à une overdose d'insuline, elle peut nécessiter la mise sous perfusion de glucosé à 10 % ou à 30 %, sous surveillance rapprochée de la glycémie capillaire et régulière de la kaliémie. Dans certaines tentatives de suicide à l'insuline, l'apport de glucose a été important et prolongé sur cathéter veineux central [10].

Afin d'éviter cet événement potentiellement grave qu'est le coma hypoglycémique, la famille et les amis d'un patient diabétique doivent pouvoir reconnaître et traiter une hypoglycémie ; ils doivent surtout connaître les modalités de préparation et d'administration du glucagon.

Références

[1] Jokhura K., Nakae Y., Kudo Y., et al. Early diffusion MR imaging findings and short-term outcome in comatose patients with hypoglycemia. *Am J Neuroradiol.* 2012;33:904–909.

[2] Amiel S.A. Hypoglycaemia avoidance-technology and knowledge. *Lancet.* 1998;352:502–503.

[3] UK prospective diabetes study group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet.* 1998;9131:837–853.

[4] Akram K., Pedersen-Bjergaard U., Borch-Johnsen K., et al. Frequency and risk factors of severe hypoglycemia in insulin-treated type 2 diabetes : a litterature survey. *J Diabetes Complications.* 2006;20:402–408.

[5] Galan B.E., Schouwenberg B.J.J.W., Tack C.J., et al. Pathophysiology and management of recurrent hypoglycaemia and hypoglycaemia unawareness in diabetes. *Nth J Med.* 2006;8:269–279.

[6] Henderson J.N., Allen K.V., Deary I.J., et al. Hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes : frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med.* 2003;20:1016–1021.

[7] Akram K., Pedersen-Bjergaard U., Carstensen B., et al. Frequency and risk factors of severe hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes : a cross sectional survey. *Diabet Med.* 2006;7:750–756.

[8] Shozz R.I., Ray W.A., Daugherty J.R., et al. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med.* 1997;157:1681–1686.

[9] Richard R., Warner P. Enteroendocrine tumors other than carcinoid : a review of clinically significant advances. *Gastroenterology.* 2005;128:1668–1684.

[10] Vinik A.I., Renar I.P. Insulin-producing tumors. *Adv Endocrinol Metab.* 1993;4:1.

[11] Roberge R.J., Martin T.G., Delbridge T.R. Intentional massive insulin overdose : recognition and management. *Ann Emerg Med.* 1993;2:228–234.

[12] Healy M.L., Dawson S.J., Murray R.M., et al. Severe hypoglycaemia afer long-acting octreotide in a patient with an unrecognized malignant insulinoma. *Intern Med J.* 2007;6:406–409.

CHAPITRE 286

Acidocétose diabétique

F. Tamion; S. Grangé

Unger a défini le concept d'acidocétose diabétique comme un désordre bihormonal impliquant un taux d'insuline trop bas et un taux de glucagon trop haut [1]. En situation physiologique, l'insuline est capable de contrebalancer les effets biologiques du glucagon, des catécholamines et du cortisol. Lorsque cet équilibre est perturbé, l'acidocétose diabétique survient.

En pratique, elle est définie par la triade associant une cétonémie augmentée, une hyperglycémie et une acidémie. C'est une complication fréquente. En Angleterre, 11 % des patients d'une cohorte de patients diabétiques de type 1 ont présenté un épisode d'acidocétose entre 2004 et 2009 [2].

Physiopathologie

Le principe physiopathologique est représenté par l'incapacité des cellules de l'organisme à métaboliser le glucose libéré ; quatre phases principales sont décrites.

Première phase : instauration de la lipolyse dans les cellules adipeuses

Au niveau des cellules adipeuses, l'insuline est le facteur essentiel de contrôle de la lipolyse en inhibant l'activité de la lipase tissulaire [3]. La chute de l'insulinémie lors du jeûne entraîne la mise en route de la voie catabolique, permettant à l'organisme de puiser dans ses réserves : le muscle, cardiaque en particulier, utilise les acides gras provenant du tissu adipeux et les corps cétoniques produits par leur métabolisme hépatique. Le système nerveux, le cerveau principalement, a besoin de glucose. Mais, les réserves hépatiques en glycogène ne pouvant satisfaire que la moitié de la consommation quotidienne de glucose par le cerveau, l'essentiel des besoins est assuré par la néoglucogenèse hépatique. Les acides gras libres sont les précurseurs hépatiques des corps cétoniques sous l'action de l'acétyl-coenzyme A mitochondriale [4]. Chez le diabétique insulinoprive, le taux d'acides gras libres est de 2 à 4 fois plus élevé durant l'acidocétose que durant le jeûne. L'hyperglycémie est due à l'absence de transport insulinosensible du glucose dans le tissu adipeux et le muscle, à la glycogénolyse hépatique et surtout à la néoglucogenèse. Elle produit quelques centaines de grammes de glucose par jour, essentiellement à partir des acides aminés (alanine).

Deuxième phase : formation des corps cétoniques par le foie

L'insuline qui inhibe la lipase adipocytaire est la seule hormone antilipolytique. La carence en insuline provoque donc un accroissement de la lipolyse [5]. Cet accroissement de la lipolyse entraîne une libération des acides gras libres qui, au niveau du foie, sont oxydés en acétyl-coenzyme A. De toutes les voies de réutilisation de l'acétyl-coenzyme A, la synthèse des corps cétoniques est la voie préférentielle. L'augmentation de la cétonémie et l'apparition d'une cétonurie résultent donc essentiellement de l'hypercétogenèse. En outre, l'utilisation des corps cétoniques par les tissus est diminuée en l'absence d'insuline. Les deux acides cétoniques sont l'acide acéto-acétique et l'acide béta-hydroxybutyrique. L'acétone se forme spontanément par décarboxylation de l'acide acéto-acétique.

Les conséquences de l'hypercétonémie sont les suivantes :

- les acides cétoniques sont des acides forts, totalement ionisés au pH du plasma. Cet apport d'ions H^+ plasmatiques provoque une acidose métabolique lorsque les mécanismes de compensation sont débordés ;
- l'élimination rénale des corps cétoniques sous forme de sel de sodium et de sel de potassium est responsable d'une perte importante de ces deux cations. Parallèlement, l'anion chlore est réabsorbé. Cette élimination est diminuée en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle secondaire à l'hypovolémie ;

- l'élimination pulmonaire grâce au système tampon bicarbonate–acide carbonique permet de transformer un acide fort en acide faible volatile. L'hyperventilation n'atteint son maximum que lorsque la réserve alcaline est inférieure à 10 mEq/litre.

En s'intensifiant, l'acidose grave peut, pour sa part, provoquer une dépression respiratoire. Elle est responsable d'une diminution de la contractilité myocardique et d'une diminution du tonus vasculaire, avec baisse de la sensibilité aux catécholamines endogènes, entraînant finalement un collapsus cardiovasculaire.

Troisième phase : apparition de la diurèse osmotique

L'hyperglycémie induit une hyperosmolarité extracellulaire qui entraîne un passage de l'eau et du potassium intracellulaires vers le compartiment extracellulaire. L'hypervolémie provoque une augmentation du flux et du débit de filtration glomérulaires. La non-réabsorption du glucose par le tubule rénal au-delà de sa capacité maximale de réabsorption entraîne une glycosurie avec diurèse osmotique [6]. Cette diurèse osmotique, insuffisamment compensée par les boissons, a pour conséquence un déficit hydrique important avec hypovolémie responsable secondairement d'une chute du flux et du débit de filtration glomérulaires. Cette insuffisance rénale fonctionnelle, élevant le seuil rénal du glucose, majore l'hyperglycémie. Les corps cétoniques, l'acétoacétate et l'hydroxybutyrate, se comportent comme des anions non résorbables dans le tube distal. Ils sont excrétés dans les urines avec le sodium et le potassium, entraînant ainsi une perte massive d'eau et d'électrolytes. La déshydratation est la conséquence de la diurèse osmotique, de la polypnée qui peut être responsable d'une perte de 2 litres en 24 heures, et de vomissements qui sont très fréquents et peuvent entraîner une perte de 1 à 3 litres par 24 heures. Au total, la perte est de 75 ml environ par kg, dont 60 % proviennent de l'espace intracellulaire. Cette déshydratation entraîne une hypovolémie responsable d'une insuffisance rénale fonctionnelle avec hyperaldostéronisme secondaire.

Quatrième phase : fuite du potassium intracellulaire

L'insuline favorise la pénétration du potassium dans les cellules musculaires où celui-ci est stocké avec les protéines et le glycogène [7]. L'acidose mais surtout le catabolisme (glycogénolyse et protéolyse) et l'hyperosmolarité entraînent un passage du potassium intracellulaire vers le compartiment extracellulaire. Le potassium extracellulaire est éliminé dans les urines en raison de la diurèse osmotique, de l'élimination des corps cétoniques sous forme de sel de potassium et de l'hyperaldostéronisme. Ainsi, la kaliémie peut être haute, normale ou basse, mais il y a toujours un déficit potassique qui va se révéler pendant les premières heures du traitement.

Diagnostic clinique [8]

Phase initiale : précoma diabétique

L'aggravation du diabète est en général progressive sur plusieurs jours, mais cette période peut être très brève. Il existe une asthénie croissante, une anorexie, et une majoration des signes cardinaux du diabète : polyurie et polydipsie. Les signes digestifs sont au premier plan, avec des nausées, vomissements et douleurs abdominales, et une sensation de flatulence. La polypnée s'installe rapidement, associée le plus souvent à des troubles neurologiques à type d'obnubilation et de somnolence.

Phase d'acidocétose sévère

Dix pour cent seulement des patients atteints d'acidocétose sont dans un coma clinique ; 20 % ont une conscience parfaitement normale ; les autres patients sont plus ou moins obnubilés.

La polypnée est un signe fondamental présent dans 90 à 100 % des cas. La mesure de la fréquence respiratoire est un bon indice de l'évolution de l'acidose en l'absence de pneumopathie. Il existe une odeur caractéristique d'acétone exhalée.

La déshydratation est globale, extracellulaire et intracellulaire. Un collapsus cardiovasculaire est retrouvé dans 25 % des cas.

L'hypothermie est fréquente, y compris en cas d'infection. Une hypothermie profonde inférieure à 35 °C témoigne souvent d'une infection sévère au mauvais pronostic.

Les signes digestifs sont très fréquents. Les nausées et vomissements se voient dans plus de 80 % des cas. Les douleurs abdominales se voient dans 40 % des cas, surtout en cas d'acidose sévère et surtout chez l'enfant ; elles sont sources d'erreurs diagnostiques redoutables, avec un abdomen chirurgical aigu.

Diagnostic biologique

Les six critères biologiques nécessaires au diagnostic d'acidocétose diabétique sont [9] :

- une hyperglycémie au-delà de 2,50 g/l (13,7 mmol/l) ;
- une glycosurie massive ;
- une acidose métabolique avec un pH inférieur à 7,20 ;
- une réserve alcaline au-dessous de 15 mmol/l ;
- une augmentation du trou anionique ;
- et la présence de corps cétoniques dans le sérum avec une cétonurie.

Depuis quelques années, il est possible de mesurer la cétonémie au lit du patient. Une cétonémie augmentée égale ou supérieure à 3 mmol/l est en faveur du diagnostic d'acidocétose diabétique [10].

La constatation d'un syndrome clinique d'acidose, d'une hyperglycémie capillaire > 13,7 mmol/l (2,50 g/l), d'une glycosurie et d'une cétonurie permet d'entreprendre un traitement précoce avant les résultats des examens biologiques plus complets.

Les autres données biologiques sont :

- la kaliémie élevée, normale ou basse mais avec une déplétion potassique constante. C'est essentiel pour le traitement dont un des objectifs est d'éviter l'hypokaliémie ;
- les protides et l'hématocrite élevés témoignant de l'hémoconcentration ;
- une élévation de l'urée sanguine ;
- un déficit en calcium, phosphore et magnésium qui se révélera en cours de traitement ;
- une amylasémie parfois élevée en dehors même des rares cas de pancréatite ;
- une augmentation possible de la créatine phosphokinase et des transaminases.

Paramètres utiles au diagnostic et à la thérapeutique

Osmolalité effective

L'osmolalité effective plasmatique se calcule selon :

$2\,(Na^+ + K^+)$ + glycémie (mmol/l) + urée (mmol/l)

Ce calcul est important pour l'évaluation de l'état neurologique qui est toujours corrélé à l'osmolalité. Le coma ne peut être attribué à l'hyperglycémie en l'absence d'état hyperosmolaire [10]. Un état hyperosmolaire se définit par une valeur au-delà de 340 mOsml/l.

Déficit hydrique

Le déficit hydrique se calcule selon :

Masse hydrique corporelle × $[(Na^+$ en mmol/l/$140)^{-1}]$

La masse hydrique corporelle est estimée entre 50 et 60 % du poids du corps. Cette formule permet d'estimer la quantité d'eau nécessaire à l'obtention d'une natrémie à 140 mmol/l. Cette formule ne prend pas en compte le déficit hydrique induit par les modifications ioniques [11].

Natrémie corrigée

La natrémie corrigée se calcule selon :

Na^+ (mmol/l) + 1,6 × glycémie (g/l)

Ce calcul permet d'évaluer le déficit hydrique effectif car il prend en compte le pouvoir osmotique du glucose [12]. Une augmentation de la natrémie corrigée indique un déficit hydrique avec une déshydratation intracellulaire. Lors du traitement, cette information est essentielle, puisque l'insuline entraîne un mouvement d'eau du secteur intravasculaire vers le secteur cellulaire, responsable d'un collapsus en l'absence de réhydratation.

Trou anionique

Le trou anionique se calcule selon :

$$Na^+ - \left(Cl^- + HCO_3^-\right)$$

Sa valeur normale de 12 à 16 mmol/l est due aux acides organiques physiologiques indosés (phosphates et sulfates) [13]. Dans l'acidocétose, l'augmentation du trou anionique est liée à la présence de corps cétoniques : l'acétoacétate et le β-hydroxybutyrate. L'hydrogène des corps cétoniques va se fixer mole par mole à une molécule de bicarbonate, responsable de la diminution de la réserve alcaline sérique. Une acidose grave (pH < 7,10) est une menace pour la fonction myocardique.

Troubles mixtes

La présence d'une acidose mixte suggère une pathologie respiratoire associée à l'acidocétose. La présence d'une alcalose respiratoire peut indiquer une hypoxémie initiale dans un contexte de pneumopathie ou être le premier témoin d'un sepsis débutant. Dans le cas d'une acidose métabolique pure, il existe une relation prédictible entre le pH, le taux de bicarbonate et la valeur de PCO_2 mesurée (PCO_2 mes = 1,5 × HCO_3^- ± 8 ± 2). Une valeur de PCO_2 mesurée plus basse que prévue est le témoin d'une alcalose respiratoire associée. À l'inverse, une valeur de PCO_2 mesurée plus haute que prévue traduit une acidose respiratoire associée [14].

Formes biologiques particulières de l'acidocétose diabétique

Acidocétose sans hyperglycémie

L'acidocétose sans hyperglycémie peut s'observer en cas de réhydratation précoce ou lorsque la filtration glomérulaire permet une élimination du glucose par le rein (au cours de la grossesse).

Acidocétose avec une alcalose

L'acidocétose avec une alcalose traduit la coexistence d'une alcalose métabolique avec une acidose métabolique. Des vomissements, l'utilisation de diurétiques, ou l'ingestion d'alcalins peuvent être responsables d'une alcalose masquant l'existence d'une acidocétose sous-jacente [15]. Les vomissements diminuent la chlorémie, ce qui majore l'augmentation du trou anionique ; le pH est paradoxalement élevé comparé à la valeur de la PCO_2 mesurée. Ainsi, un trou anionique élevé associé à une hypochlorémie, une baisse des bicarbonates, et un pH élevé sont des éléments majeurs pour évoquer une alcalose métabolique et une acidose diabétique.

Recherche d'un facteur déclenchant

La carence aiguë en insuline peut être révélatrice de la maladie diabétique (10 % des cas), surtout chez le sujet jeune. Dans 85 % des cas, le coma acidocétosique complique un diabète de type 1. Mais dans 15 % des cas, il complique un diabète non traité par l'insuline. Il s'agit alors d'un diabète de type 2 en état d'agression. Toutefois, le plus souvent, l'acidocétose diabétique est induite par un facteur déclenchant chez un patient insulinodépendant connu. Les facteurs déclenchant sont multiples.

Les erreurs de traitement sont le plus souvent dues à un arrêt intempestif de l'insulinothérapie ou à une erreur d'injection.

Les infections constituent la première cause de décompensation acidocétosique [16]. Les infections à germes banaux sont les plus fréquentes, comme les infections urinaires ou les pneumopathies communautaires. En cas de douleur abdominale, il faut évoquer une cholécystite, une appendicite ou une diverticulite. En l'absence de réponse au traitement par l'insuline, la recherche d'un foyer infectieux doit être systématique. La grippe est une cause infectieuse souvent mise en évidence dans la décompensation acidocétosique du diabétique. Il existe aussi une susceptibilité du sujet diabétique aux infections fongiques.

Les maladies générales sous-jacentes (maladie de système, néoplasie, ou pathologie endocrinienne) peuvent être à l'origine de la décompensation aiguë d'un diabète jusqu'ici parfaitement équilibré.

La nécrose myocardique est associée à une libération de catécholamines endogènes suffisante pour stimuler la lipolyse, la cétogenèse et la glycolyse, et conduire à l'acidocétose [17].

La grossesse, pendant le deuxième trimestre, est caractérisée par une augmentation des besoins en insuline. La recherche d'une grossesse évolutive doit être systématiquement réalisée devant une acidocétose chez une femme jeune.

Les médicaments, comme les sympathomimétiques, peuvent précipiter une acidocétose par leurs effets adrénergiques.

La pancréatite aiguë, les traumatismes, les interventions chirurgicales et le stress physique ou psychologique peuvent aussi favoriser la survenue d'une acidocétose diabétique.

Complications

Les complications sont plus ou moins présentes selon le terrain. Les complications sont plus fréquentes chez le sujet âgé : sepsis parfois sans fièvre, ischémie myocardique asymptomatique, insuffisance ventriculaire gauche et ischémie mésentérique. Chez les malades ayant une insuffisance cardiaque, le risque d'œdème pulmonaire hémodynamique lors de la réhydratation est majoré. Chez l'insuffisant rénal, le risque d'hyperkaliémie et de surcharge vasculaire prédomine ; le recours à l'épuration extrarénale est parfois nécessaire.

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë a une pathogénie exacte mal élucidée. Il peut être attribué et/ou majoré par une réhydratation excessive. Toutefois, une augmentation de la perméabilité capillaire a déjà été rendue responsable de certains œdèmes pulmonaires lésionnels [18].

L'infarctus du myocarde peut précipiter ou compliquer une acidocétose chez le sujet diabétique. Il représente la principale cause de mortalité du sujet âgé [19].

Les douleurs abdominales sont très fréquentes. Le plus souvent, ces douleurs sont rapidement résolutives et ne sont qu'une manifestation sans spécificité. Toutefois, ces douleurs révèlent parfois une gastroparésie, une cholécystite, une ischémie mésentérique ou une pancréatite. L'augmentation de l'amylase s'observe chez 79 % des patients dont 40 % seulement sont de nature pancréatique [20].

L'hyperlipidémie, spontanément résolutive dans la plupart des cas, est rapportée aux troubles métaboliques aigus (lipolyse, inhibition de la lipase tissulaire). Une hypertriglycéridémie majeure peut être responsable d'une pancréatite sévère dans 10 % des cas.

L'œdème cérébral a surtout été démontré chez l'enfant, avec une fréquence inférieure à 1 %. Sa pathogénie n'est pas clairement élucidée ; toutefois, le rôle d'une correction trop rapide de l'hyperosmolarité plasmatique est régulièrement évoqué [21].

Principes thérapeutiques (Tableau 286.1)

Tableau 286.1

Thérapeutique de l'acidocétose.

Réhydratation	– 1000 ml de sérum salé à 0,9 % en 1 heure – 1000 ml de sérum salé à 0,9 % en 2 heures – 1000 ml de sérum salé 0,9 % en 3 heures – 1000 ml toutes les 4 heures, perfusion de glucosé en l'absence de cétonurie L'apport moyen est de 6 à 8 litres en 24 heures
Insulinothérapie	– 10 U en bolus – 0,1 U.kg^{-1}.h^{-1} en perfusion intraveineuse continue – Doubler le débit toutes les 1 à 2 heures si l'acidose métabolique et la cétonurie persistent – Baisser à 5 U/h si glycémie est < 11 mmol/l et si la cétonurie a disparu
Potassium	La quantité de potassium à administrer dépend de la kaliémie – 40 mmol/h si K^+ < 3 mmol/l – 30 mmol/h si K^+ < 4 mmol/l – 20 mmol/h si K^+ < 5 mmol/l – 0 mmol/h si K^+ > 5 mmol/l
Traitement du facteur déclenchant	

Les principes de la thérapeutique sont bien codifiés : l'eau et les électrolytes perdus doivent être remplacés, la carence en insuline doit être corrigée et le facteur déclenchant doit être traité.

Les critères d'hospitalisation en réanimation médicale classiquement admis sont les suivants : cétonémie > 6 mmol/l, bicarbonatémie < 5 mmol/l, pH < 7,10, hypokaliémie à l'admission < 3,5 mmol/l, score de Glasgow < 12, pression artérielle systolique < 90 mmHg [2].

Réhydratation

C'est la prescription la plus importante et la plus urgente du coma acidocétosique : 6 à 8 litres en 24 heures, dont la moitié doit être apportée dans les six premières heures. La réhydratation s'effectue initialement avec

du sérum salé isotonique [22]. Le but est de compenser les pertes hydriques sans induire d'œdème cérébral par une diminution trop rapide de l'osmolalité. Il existe de nombreux protocoles. Il semble raisonnable de prescrire :

- 1 ou 2 litres de sérum physiologique dans les premières heures ;
- Une perfusion de glucosé isotonique enrichi en chlorure de sodium et en chlorure de potassium lorsque la cétonurie a disparu.

La réhydratation est poursuivie par voie intraveineuse tant que le patient est inconscient. Lorsque le patient est conscient, la réhydratation se poursuit par voie orale. Les quantités de sérum salé isotonique utilisées seront moins importantes chez les patients adolescents, âgés et insuffisants cardiaques. Il n'y a pas d'intérêt à utiliser de colloïdes, même en cas d'hypotension.

Insulinothérapie

L'insuline va diminuer la concentration plasmatique de glucose, diminuer la production de corps cétoniques et augmenter le métabolisme des corps cétoniques. Historiquement, des doses massives d'insuline étaient utilisées. Actuellement, des doses d'insuline plus faibles et continues sont recommandées [23]. La perfusion intraveineuse d'insuline à 0,1 $U.kg^{-1}.h^{-1}$ produit un taux circulant d'insuline de 100 à 200 mU/ml suffisant pour saturer les récepteurs membranaires cellulaires. Après un bolus de 10 à 20 unités permettant de saturer certains anticorps anti-insuline, l'administration se fait de façon régulière à la dose de 8 à 15 unités par heure jusqu'à la normalisation des perturbations biochimiques. Il faut doubler la dose toutes les heures si la cétose urinaire ou si l'acidose métabolique persiste. Il faut baisser l'insulinothérapie à 5 U/h si la glycémie est inférieure à 11 mmol/l et s'il n'existe plus de cétose urinaire. Lorsque des doses de 100 U/h sont nécessaires, l'administration de corticoïdes peut être utile. L'administration d'insuline se réalise le plus souvent en intraveineuse ; néanmoins, une administration intramusculaire ou sous-cutanée apparaît aussi efficace.

Lorsqu'il existe une hypovolémie initiale sévère, l'insulinothérapie sera débutée après 1 à 2 litres de remplissage.

L'objectif du traitement est une réduction de la cétonémie d'au moins 0,5 mmol/l/h. Si la mesure de la cétonémie n'est pas disponible, l'objectif est une augmentation du taux de bicarbonates plasmatiques > 3 mmol/l/h et une diminution de la glycémie capillaire > 3 mmol/l/h. Si ces objectifs ne sont pas atteints, une augmentation des doses d'insuline devrait être considérée.

Potassium

Malgré un taux sérique normal ou élevé, le *pool* potassique est largement diminué en raison des pertes digestives et urinaires. Les recommandations thérapeutiques sont d'anticiper les mouvements potassiques et de maintenir le potassium à des taux sériques normaux au cours de la thérapeutique. En l'absence d'insuffisance rénale et de signes électriques d'hyperkaliémie, l'administration de potassium se réalise en fonction du taux plasmatique potassique [24] :

- 40 mmol/h si $K^+ < 3$ mmol/l ;
- 30 mmol/h si $K^+ < 4$ mmol/l ;
- 20 mmol/h si $K^+ < 5$ mmol/l.

Glucose

Le taux de glucose chute souvent très rapidement lors de la correction de l'acidocétose et une erreur commune est de laisser survenir une hypoglycémie. Le but de la thérapeutique n'est pas de rétablir une glycémie normale, mais de traiter l'acidocétose. Dans tous les cas, même si les glycémies sont basses, l'insulinothérapie ne doit pas être arrêtée en raison du risque de récidive rapide de l'acidocétose. Du glucosé à 10 % devrait être prescrit dès que la glycémie devient inférieure à 14 mmol/l. Le soluté glucosé ne doit pas être arrêté tant que le patient ne boit pas et ne mange pas normalement. L'alimentation orale doit être reprise dès que possible.

Bicarbonate

Longtemps, les acidoses métaboliques ont été traitées par des perfusions de bicarbonate de sodium. Le dogme était établi sur l'amélioration hémodynamique secondaire à la restauration d'une contractilité myocardique et à une meilleure efficacité des catécholamines exogènes. Au cours de ces dernières années, ce dogme a été complètement remis en question. L'administration de bicarbonate aggrave paradoxalement l'acidose intracellulaire, influe négativement sur l'oxygénation tissulaire, augmente le risque de surcharge sodée et d'hypokaliémie, et majore les lésions cérébrales par une acidose paradoxale du liquide

céphalorachidien. Dans l'acidocétose, l'administration de bicarbonates est inutile lorsque le pH est supérieur à 7 et il n'y a pas de différence dans l'évolution entre les patients en acidocétose avec un pH inférieur à 7 traités ou non avec des bicarbonates [25]. Actuellement, les acidocétoses diabétiques ne doivent plus être alcalinisées quelle que soit la valeur du pH.

Phosphates

L'acidose métabolique induit le transfert des ions phosphore du secteur intra- vers le secteur extracellulaire. Le *pool* total est diminué par une perte urinaire. La mise en route de l'insulinothérapie permet l'entrée des ions phosphore dans la cellule. La description de manifestations cliniques liées à l'hypophosphorémie a conduit certains praticiens à proposer une administration prophylactique de phosphore. Toutefois, aucune étude n'a montré une modification de la morbidité par l'adjonction systématique de phosphore. Aussi, l'administration prophylactique de phosphore ne doit pas être réalisée. La supplémentation doit être effectuée uniquement lors d'une hypophosphorémie sévère persistant après 12 à 24 heures d'insulinothérapie [26].

Traitement préventif

Le traitement préventif repose sur une bonne éducation du sujet diabétique. Le sujet diabétique doit savoir augmenter la surveillance de sa glycémie, de son poids et de sa diurèse en cas d'infection ou de tout autre facteur déclenchant. L'apparition de troubles de la conscience et d'une polypnée doit conduire à l'hospitalisation du patient. L'acidocétose est une « maladie » encore trop souvent récurrente responsable d'un véritable coût pour la collectivité. En effet, certains patients feront plusieurs épisodes par an [27]. La prévention doit avoir pour but de diminuer cette récurrence et ainsi de réduire les dépenses de santé dans ce domaine. On peut dire qu'un diabétique bien éduqué ne doit pas faire de coma acidocétosique.

Conclusion

Au cours des 20 dernières années, la mortalité de l'acidocétose diabétique a été diminuée à 2 %. La mise en œuvre de véritables stratégies thérapeutiques bien codifiées a sans doute largement contribué à ce résultat ainsi que l'amélioration de l'éducation des diabétiques. La réhydratation et l'administration d'électrolytes jouent un rôle clé dans le succès thérapeutique. Au cours des dernières années, l'insulinothérapie a été améliorée par l'administration de faibles doses. La surveillance clinique et biologique a permis de limiter les complications en rapport avec l'hypovolémie et l'hypokaliémie. Enfin, une réhydratation moins rapide a permis de limiter certaines complications graves comme l'œdème cérébral. Néanmoins, le taux de mortalité de l'acidocétose sera réellement limité par une meilleure prophylaxie et par une meilleure éducation thérapeutique des patients diabétiques.

Références

[1] Unger R.H. Glucagon and the insulin/glucagon ratio in diabetes and other catabolic illnesses. *Diabetes.* 1971;20:834–838.

[2] Savage M.W., Dhatariya K.K., Kilvert A., et al. for the Joint British Diabetes Societies. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med.* 2011;5:508–515.

[3] Laffel L. Ketone bodies : a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999;15:412–426.

[4] Linfoot P., Bergstrom C., Ipp E. Pathophysiology of ketoacidosis in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2005;22:1414–1419.

[5] Giorgino F., Laviola L., Eriksson J.W. Regional differences of insulin action in adipose tissue : insights from in vivo and in vitro studies. *Acta Physiol Scand.* 2005;183:13–30.

[6] Corey H.E. Bench-to-bedside review : Fundamental principles of acid-base physiology. *Crit Care.* 2005;9:184–192.

[7] Decaux G. Electrolyte and acid-base disturbances in diabetes mellitus. *Acta Clin Belg.* 2004;59:241–245.

[8] Kearney T., Dang C. Diabetic and endocrine emergencies. *Postgrad Med J.* 2007;83:79–86.

[9] Charfen M.A., Fernandez-Frackelton M. Diabetic ketoacidosis. *Emerg Med Clin North Am.* 2005;23:609–628.

[10] Sheikj-Ali M., Karon B.S., Basu A., et al. Can serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis ? *Diabetes Care.* 2008;4:643–647.
[11] Adrogue H.J., Madias N.E. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000;342:1581–1589.
[12] Nguyen M.K., Kurtz I. New insights into the pathophysiology of the dysnatremias : a quantitative analysis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;287:F172–F180.
[13] Bobulescu I.A., Moe O.W. Na^+/H^+ exchangers in renal regulation of acid-base balance. *Semin Nephrol.* 2006;26:334–344.
[14] Adrogue H.J. Mixed acid-base disturbances. *J Nephrol.* 2006;19:S97–S103.
[15] McLaughlin M.L., Kassirer J.P. Rational treatment of acid-base disorders. *Drugs.* 1990;39:841–855.
[16] Peleg A.Y., Weerarathna T., McCarthy J.S., et al. Common infections in diabetes : pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23:3–13.
[17] Eledrisi M.S., Alshanti M.S., Shah M.F., et al. Overview of the diagnosis and management of diabetic ketoacidosis. *Am J Med Sci.* 2006;331:243–251.
[18] Dixon A.N., Jude E.B., Banerjee A.K., et al. Simultaneous pulmonary and cerebral oedema, and multiple CNS infarctions as complications of diabetic ketoacidosis : a case report. *Diabet Med.* 2006;23:571–573.
[19] Terano T., Fukuda K., Nakamura M., et al. Diabetic ketoacidosis associated with recurrent pulmonary edema and rhabdomyolysis in a patient with Turner's syndrome. *Intern Med.* 2001;40:418–420.
[20] Koul P.B., Sussmane J.B. Metabolic hyperglycemic emergencies with acute pancreatitis in a child with known insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Emerg Med.* 2005;12:309–311.
[21] Bohn D., Daneman D. Diabetic ketoacidosis and cerebral edema. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14:287–291.
[22] Inward C.D., Chambers T.L. Fluid management in diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child.* 2002;86:443–444.
[23] Sanson T.H., Levine S.N. Management of diabetic ketoacidosis. *Drugs.* 1989;38:289–300.
[24] Murthy K., Harrington J.T., Siegel R.D. Profound hypokalemia in diabetic ketoacidosis : a therapeutic challenge. *Endocr Pract.* 2005;11:331–334.
[25] Viallon A., Zeni F., Lafond P., et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis ? *Crit Care Med.* 1999;27:2690–2693.
[26] White N.H. Management of diabetic ketoacidosis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003;4:343–353.
[27] Wolfsdorf J., Glaser N., Sperling M.A., et al. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents : A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2006;29:1150–1159.

CHAPITRE 287

Coma hyperosmolaire

F. Tamion; S. Grangé

Le coma hyperosmolaire est une complication aiguë du diabète caractérisée par une déshydratation sévère, des signes neurologiques, une hyperglycémie, une hyperosmolarité (plus de 340 $mOsm.l^{-1}$), et l'absence de corps cétoniques. Il est classiquement observé chez le sujet âgé diabétique non insulinodépendant. Malgré les progrès de la thérapeutique, la mortalité reste élevée.

Physiopathologie

Le coma hyperosmolaire, hyperglycémique, et sans cétose se rencontre le plus souvent chez le sujet diabétique non insulinodépendant. La carence en insuline active la néoglucogenèse hépatique et la conversion des acides aminés en glucose [1]. Le résultat est un afflux excessif de glucose dans l'espace extracellulaire. En l'absence d'une quantité adéquate d'insuline, le glucose libéré ne peut ni pénétrer dans les cellules ni être métabolisé, ce qui conduit à l'hyperglycémie. Les hormones de la contre-régulation, en particulier le glucagon, sont augmentées. C'est pourquoi la néoglucogenèse hépatique est un déterminant majeur de l'hyperglycémie. La diminution du débit de filtration glomérulaire est à l'origine d'une baisse de l'excrétion urinaire de glucose, expliquant en partie l'hyperglycémie majeure associée à ce syndrome. Cette hyperglycémie entraîne une augmentation de l'osmolarité plasmatique, une glycosurie et une perte hydroélectrolytique par la diurèse osmotique ainsi induite [2]. L'absence de corps cétoniques ne connaît pas d'explication simple. Au cours du coma hyperosmolaire, l'insulinosécrétion n'est pas nulle, même si elle s'effondre rapidement. La présence de cette insuline, en permettant l'inhibition de la lipolyse et la diminution des acides gras libres plasmatiques, pourrait expliquer en partie l'absence de cétose [3]. L'évolution spontanée se fait vers un état hyperosmolaire avec déshydratation massive, hypovolémie, coma et décès [4]. Le pouvoir osmotique du glucose est capital dans la pathogénie du coma hyperosmolaire. L'hyperosmolarité entraîne un transfert d'eau du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire [5]. Ce mécanisme reste toutefois insuffisant pour maintenir une volémie adéquate. Le résultat final est une déshydratation intracellulaire responsable du coma, et une déshydratation extracellulaire responsable d'un état de choc. Le cerveau possède la capacité de se préserver de l'augmentation de l'osmolarité en produisant des « osmoles idiogéniques » qui limitent la perte d'eau intracellulaire [6]. Ce mécanisme permet de maintenir un état neurologique correct jusqu'à une osmolarité de 340 $mOsm.l^{-1}$. Le facteur étiopathogénique de l'état hyperosmolaire est l'impossibilité d'avoir un apport hydrique adapté. Cela s'observe lorsque la sensation de soif est perturbée ou lorsqu'il existe une impossibilité d'accéder à un apport hydrique satisfaisant. Lors de l'installation de l'état hyperosmolaire, la sensation de soif se modifie, aboutissant alors à un véritable cercle vicieux [7].

Facteurs déclenchants

L'état hyperosmolaire hyperglycémique se rencontre principalement chez le sujet diabétique non insulinodépendant dans 95 % des cas, le plus souvent âgé. Toutefois, la moitié des patients admis pour un état hyperosmolaire ne présente aucun passé diabétique connu (un cas sur deux) ; l'état hyperosmolaire révèle la maladie diabétique. Rarement, cet état survient chez un sujet jeune, insulinodépendant. Le processus hyperosmolaire peut être déclenché par toute cause de déshydratation ou par tout facteur d'hyperglycémie.

L'infection est le facteur déclenchant le plus souvent retrouvé. Par des mécanismes peu connus, l'infection entraîne une augmentation des besoins en insuline et peut précipiter un état hyperosmolaire. L'infection est le plus souvent banale, comme une cystite, une bronchite ou une infection cutanée.

Les médicaments sont nombreux à être capables d'induire une hyperosmolarité en induisant une résistance périphérique à l'insuline comme les corticoïdes [8], ou en diminuant la sécrétion d'insuline comme les thiazidiques, les bêta-bloquants, la phénytoïne, l'alcool et les inhibiteurs calciques.

Une pancréatite aiguë, un infarctus du myocarde, une hyperthyroïdie peuvent induire une hyperosmolarité.

L'hypokaliémie souvent liée à un traitement diurétique inhibe la sécrétion d'insuline et diminue la sensibilité à l'insuline.

Le stress, physique et/ou psychique, peut être le facteur déclenchant du coma hyperosmolaire en libérant massivement et rapidement les catécholamines endogènes.

La déshydratation induite par les vomissements, la diarrhée et la fièvre majorent l'hyperosmolarité.

Le terrain d'élection du coma hyperosmolaire est donc plus banalement le patient âgé ayant une hypertension artérielle traitée par ~~les~~ diurétiques, faisant un accident vasculaire cérébral, le patient traité par corticoïdes pour une maladie de Horton ou le patient âgé institutionnalisé~~e~~ pour démence victime d'une infection bronchopulmonaire. On retrouve souvent deux ou trois causes favorisantes associées et, dans tous les cas, un défaut de surveillance du bilan hydrique. À l'opposé, on peut voir des comas hyperosmolaires dans un contexte de consommation de grandes quantités de boissons sucrées.

Diagnostic clinique [9]

C'est un tableau de déshydratation globale sévère avec des signes neurologiques qui s'installe souvent sur plusieurs jours.

Les signes de déshydratation dominent le tableau clinique. Il existe une déshydratation globale sévère pouvant aller jusqu'à l'état de choc hypovolémique. La perte de poids est importante et rapide.

Les signes neurologiques sont dominés par des troubles de la conscience allant de l'obnubilation jusqu'au coma calme. Il existe parfois des signes de souffrance cérébrale avec des signes neurologiques focaux : un signe de Babinski, une asymétrie des réflexes et des crises convulsives, localisées ou parfois généralisées, aggravant le pronostic. Les troubles de la conscience sont bien corrélés au degré d'hyperosmolarité.

Les signes généraux associent une altération de l'état général, une asthénie profonde et une fièvre d'intensité variable parfois élevée. Le coma hyperosmolaire à lui seul ne peut expliquer une fièvre supérieure à 38,5 °C. Une température au-delà de 38,5 °C indique toujours la présence d'une infection associée à l'origine de la décompensation du diabète.

Les signes digestifs – nausées, vomissements et douleurs abdominales – sont d'intensité variable. Ils peuvent égarer le diagnostic en faisant suspecter une affection chirurgicale.

Les signes cliniques de cétose sont absents : pas de polypnée, pas d'odeur acétonique de l'haleine.

Diagnostic biologique [10, 11]

Le diagnostic biologique repose sur la constatation :

- d'une hyperosmolarité (supérieure à 340 mOsm.l^{-1} et pouvant atteindre 380 mOsm.l^{-1}, qui est constatée en utilisant la formule suivante :

  $2 \times [Na^+ (mmol.l^{-1}) + K^+ (mmol.l^{-1})] + glycémie (mmol.l^{-1}) + urée (mmol.l^{-1})$
- d'une hyperglycémie, qui est toujours très élevée et dépasse souvent 44 mmol.l^{-1} ;
- de l'absence de corps cétoniques.

Parallèlement, il est habituel de constater une pseudo-hyponatrémie secondaire à l'hyperglycémie qui génère un mouvement d'eau des cellules vers le secteur plasmatique. Cela entraîne une diminution de la concentration plasmatique du sodium. L'hyponatrémie constatée est qualifiée de pseudo-hyponatrémie puisque la natrémie corrigée est normale ou subnormale. La natrémie corrigée se calcul selon :

$Na^+ (mmol.l^{-1}) + 1,6 \times glycémie (g.l^{-1})$

Néanmoins, la diurèse osmotique liée à l'hyperglycémie entraîne une réelle perte de sel.

On retrouve également :

- un taux de bicarbonates diminué entre 15 et 20 mmol.l^{-1} en raison de la présence de sulfates, phosphates et lactates ; l'acidose est rarement sévère, avec un pH le plus souvent > 7,30, sauf en cas d'insuffisance rénale aiguë sévère, d'hyperlactatémie ou d'hypercétonémie associée (50 % des cas) ;
- une kaliémie variable, souvent élevée, masquant un déficit potassique qui se révélera en cours de traitement ;
- une insuffisance rénale fonctionnelle ;
- une hyperleucocytose habituelle en dehors de toute infection.

Complications

Les complications du coma hyperosmolaire sont directement liées à la durée et la sévérité de l'hyperosmolarité qui dépendent de la précocité du traitement mais aussi de l'âge et des tares associées.

Le collapsus peut être initial, nécessitant un remplissage massif par des macromolécules, ou secondaire en rapport avec une baisse brutale de l'osmolarité plasmatique.

Les accidents neurologiques sont dominés par la survenue d'un œdème cérébral. Cette complication survient au cours de la réhydratation alors que l'évolution clinique et biologique apparaît plutôt favorable [12]. Sa physiopathologie reste complexe. La diminution rapide de l'osmolarité plasmatique entraînerait un transfert d'eau vers les cellules neuronales. L'absence de réveil ou la persistance de signes neurologiques après 24 heures de réhydratation doit faire suspecter la présence d'un œdème cérébral, et discuter la réalisation d'un scanner et l'adjonction de mannitol. Par ailleurs, l'hyperviscosité plasmatique peut entraîner une ischémie vasculaire cérébrale. Des hémorragies intracrâniennes ont été décrites. Des séquelles encéphaliques et psychiques peuvent persister après récupération d'une conscience normale.

Les accidents cardiovasculaires sont directement liés à l'hyperviscosité et l'hémoconcentration : infarctus du myocarde, thrombose artérielle et veineuse. Cela justifie un traitement héparinique préventif systématique.

Les infections, pneumonies d'inhalation, septicémies et choc septique restent les principales causes de mortalité du coma hyperosmolaire.

L'insuffisance rénale aiguë est le plus souvent fonctionnelle et réversible.

Diagnostic différentiel

En dehors du diabète, un état hyperosmolaire peut s'observer dans plusieurs situations :

- une diarrhée osmotique d'origine virale ou toxique (lactulose, sorbitol) peut entraîner une hypernatrémie avec une hyperosmolarité par une perte d'eau prédominante ;
- le diabète insipide central ou néphrogénique peut s'accompagner d'une hyperosmolalité avec hypernatrémie [13]. Il s'agit d'une complication rare. En effet, l'hyperosmolalité stimule les centres de la soif, ce qui est responsable de la polydipsie. Lorsque cette sensation de soif est perturbée, une hyperosmolalité va s'installer pouvant aller jusqu'au coma hyperosmolaire. Parmi les différentes étiologies du diabète insipide, le lithium est la cause la plus fréquente de coma hyperosmolaire ;
- la diurèse osmotique liée à la présence de mannitol ou d'urée peut entraîner une perte d'eau supérieure aux pertes de sodium.

Principes du traitement (Tableau 287.1)

Tableau 287.1

Thérapeutique de l'état hyperosmolaire.

Réhydratation	Choix du soluté – en cas d'hypotension : sérum salé à 0,9 % + macromolécules – Na < 140 : sérum salé à 0,9 % – Na ≥ 145 : sérum salé à 0,45 % + K^+ : 40 $mmol.l^{-1}$ Quantité à perfuser – 1 litre en 30 min – 1 litre en 1 heure – 1 litre en 2 heures – puis 1 litre toutes les 3 heures L'apport moyen est de 5 à 8 litres pendant les 12 premières heures
Insulinothérapie	– 10 U en bolus – 2 à 5 U. h^{-1} en perfusion intraveineuse continue Si glycémie < 13 $mmol.l^{-1}$: soluté glucosé à 5 % à 250 $ml.h^{-1}$
Potassium	L'adjonction de potassium se fait dans le sérum salé à 0,45 % ou dans le glucosé – 30 $mmol.h^{-1}$ si K^+ < 4 $mmol.l^{-1}$ – 20 $mmol.h^{-1}$ si K^+ < 5 $mmol.l^{-1}$ – 0 $mmol.h^{-1}$ si K^+ > 5 $mmol.l^{-1}$
Traitement du facteur déclenchant	

Le but du traitement est de restaurer un volume intravasculaire correct pour assurer la perfusion des différents organes [13–15].

Réhydratation

La réhydratation représente l'essentiel de la thérapeutique, le déficit hydrique pouvant atteindre 8 à 10 litres. Le choix des solutés reste encore controversé. Toutefois, le sérum salé isotonique (NaCl 0,9 %) doit être prescrit à la phase initiale. Il limite la survenue d'œdème cérébral grâce à la diminution progressive de l'osmolarité [16]. Un autre sujet de discussion est la vitesse de la réhydratation. Lorsqu'il existe un état de choc, la réhydratation doit être rapide, associant du sérum salé et des macromolécules. En l'absence d'état de choc, une administration de sérum salé isotonique à la vitesse de 1000 $ml.h^{-1}$ pendant les deux premières heures est suffisante. Une réhydratation prudente permet d'éviter une réduction trop rapide de l'osmolarité corrélée au risque d'œdème cérébral et pulmonaire. Lorsque la natrémie est supérieure à 145 $mmol.l^{-1}$, le sérum salé isotonique 0,9 % est remplacé par du sérum à 0,45 % pour éviter les complications liées à l'hyperosmolarité. Lorsque la glycémie atteint 15 $mmol.l^{-1}$, le soluté glucosé à 5 % est administré [17]. Le statut volémique doit être régulièrement évalué chez les patients avec insuffisance cardiaque ou rénale.

Insulinothérapie

L'insulinothérapie apparaît au second plan dans le traitement du coma hyperosmolaire. Un bolus de 10 à 15 unités d'insuline est administré initialement, suivi d'une perfusion continue de 0,1 $U.kg^{-1}.h^{-1}$ [18]. Quand la glycémie devient inférieure à 3 g/l, un soluté glucosé doit être ajouté à la réhydratation parentérale pour prévenir les hypoglycémies et continuer l'insulinothérapie jusqu'à la résolution du syndrome d'hyperosmolarité. Les doses d'insuline et la concentration du soluté glucosé doivent être adaptées pour obtenir des glycémies entre 2,5 et 3 g/l jusqu'à la guérison du syndrome d'hyperosmolarité.

Potassium

Le déficit potassique est constant. Le potassium, le plus souvent administré dans du sérum salé à 0,45 %, compense la diminution du stock potassique [19]. En l'absence d'hyperkaliémie, la supplémentation potassique doit être débutée dès le début de la prise en charge. Si le patient a une hypokaliémie sur le bilan d'admission, l'insulinothérapie est suspendue jusqu'à normalisation de cette dernière.

Anticoagulation

Une anticoagulation à dose préventive est préconisée en raison des risques majeurs de thrombose vasculaire.

Traitement du facteur déclenchant

Le traitement du facteur déclenchant est essentiellement celui des infections bactériennes qui sont la cause la plus fréquente de l'état hyperosmolaire. Un traitement antibiotique contre les bacilles à Gram négatif sera prescrit systématiquement chez les sujets âgés et/ou ayant une pathologie chronique sous-jacente.

Traitement préventif

La mortalité du coma hyperosmolaire atteint encore 20 à 30 % en raison des complications et du terrain largement dominé par les sujets âgés. La prévention reste ainsi sans doute la meilleure des thérapeutiques avec le dépistage du diabète, la correction des troubles métaboliques, et la vaccination antigrippale des patients à risque [20].

Conclusion

Le coma hyperosmolaire est une urgence caractérisée par une déshydratation extrême, une hyperosmolalité plasmatique, et l'absence de corps cétoniques, chez un sujet le plus souvent diabétique non insulinodépendant et âgé. L'administration précoce de grandes quantités de sérum salé, d'une insulinothérapie et d'une recharge en potassium constitue l'essentiel de la thérapeutique. La complication majeure reste la survenue de l'œdème cérébral. Malgré une prise en charge adaptée, la mortalité du coma hyperosmolaire reste encore élevée.

Références

[1] Kearney T., Dang C. Diabetic and endocrine emergencies. *Postgrad Med J.* 2007;83:79–86.
[2] Feig P.U., McCurdy D.K. The hypertonic state. *N Engl J Med.* 1977;297:1444.
[3] Nugent B.W. Hyperosmolar hyperglycemic state. *Emerg Med Clin North Am.* 2005;23:629–648.
[4] Kitabchi A.E., Nyenwe E.A. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus : diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35:725–751.
[5] Guthrie R.A., Guthrie D.W. Pathophysiology of diabetes mellitus. *Crit Care Nurs Q.* 2004;27:113–125.
[6] Verbalis J.G. Control of brain volume during hypoosmolality and hyperosmolality. *Adv Exp Med Biol.* 2006;576:113–129.
[7] Iwamoto T. Na^+/Ca^{2+} exchange as a drug target--insights from molecular pharmacology and genetic engineering. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1099:516–528.
[8] Scott A. Hyperosmolar hyperglycaemic syndrome. *Diabet Med.* 2006;23:22–24.
[9] Brenner Z.R. Management of hyperglycemic emergencies. *AACN Clin Issues.* 2006;17:56–65.
[10] Bartoli E., Guidetti F., Bergamasco L. Estimating excess glucose, sodium and water deficits in non-ketotic hyperglycaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:3478–3486.
[11] Gunnerson K.J. Clinical review : the meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit part I – epidemiology. *Crit Care.* 2005;5(9):508–516.
[12] Rosenbloom A.L. Hyperglycemic crises and their complications in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:5–18.
[13] Sands J.M., Bichet D.G., American College of Physicians, et al. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med.* 2006;7:186–194.
[14] Kitabchi A.E., Umpierrez G.E., Miles J.M., et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;7:1335–1343.
[15] Nyenwe E.A., Kitabchi A.E. Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94:340–351.
[16] Boord J.B., Graber A.L., Christman J.W., et al. Practical management of diabetes in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;15(164):1763–1767.
[17] Magee M.F., Bhatt B.A. Management of decompensated diabetes. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Crit Care Clin.* 2001;17:75–106.
[18] Milionis H.J., Elisaf M.S. Therapeutic management of hyperglycaemic hyperosmolar syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6:1841–1849.

[19] Chiasson J.L., Aris-Jilwan N., Belanger R., et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ.* 2003;1:859–866.
[20] Yared Z., Chiasson J.L. Ketoacidosis and the hyperosmolar hyperglycemic state in adult diabetic patients. Diagnosis and treatment. *Minerva Med.* 2003;94:409–418.

CHAPITRE 288

Acidose lactique aux biguanides

P.E. Charles

La metformine est le principal antidiabétique oral de la famille des biguanides. Son utilisation est large chez les diabétiques de type 2 depuis les années 1950 en raison de son efficacité sur l'équilibre glycémique, la perte de poids et surtout le risque d'accidents cardiovasculaires et de décès dans cette population [1]. En revanche, son autorisation de mise sur le marché n'a été délivrée que beaucoup plus récemment aux États-Unis.

En effet, si la tolérance du produit est en règle excellente, il existe un risque d'acidose lactique susceptible de conduire ces patients en unité de réanimation en raison de sa gravité potentielle [2]. Cette toxicité avait d'ailleurs conduit au retrait rapide du marché des premiers biguanides commercialisés, dont la phenformine, mais ne semblait pas concerner la metformine. En effet, durant les premiers essais cliniques, aucun cas n'avait été recensé malgré un collectif de patients considérable (plus de 70 000 patients). Ce sont les données de pharmacovigilance acquises ultérieurement qui ont suggéré une association possible entre la prise de metformine et le développement d'une acidose lactique potentiellement fatale [3].

Des données récentes permettent de mieux mesurer l'ampleur du problème, mais aussi de comprendre les mécanismes sous-jacents restés longtemps mystérieux.

La prise en charge est essentiellement symptomatique et repose avant tout sur l'hémodialyse.

Situation du problème

Épidémiologie et facteurs de risque

Selon les séries, l'incidence de l'acidose lactique sous biguanides est très faible, de l'ordre de 4 à 10 événements pour 100 000 patients traités par année [3, 4]. Néanmoins, le très grand nombre de patients traités rend non exceptionnelle la survenue de ce type de complication, des mois voire des années après son initiation [5, 6].

Les facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sous biguanides restent mal connus. Compte tenu de leur élimination rénale à 90 % sous forme inchangée, le rôle de l'insuffisance rénale a longtemps été placé au premier plan car exposant au risque de surdosage. Néanmoins, il semble que l'insuffisance rénale chronique en elle-même ne favorise pas l'acidose lactique aux biguanides et qu'une adaptation posologique ne serait nécessaire que si le débit de filtration glomérulaire était inférieur à 40 ml/min [6, 7].

Il semblerait en revanche que ce soit la survenue d'une dégradation brutale de la fonction rénale qui rende ce risque réel. C'est pourquoi il a longtemps été recommandé d'interrompre la metformine en préalable à certaines situations à risque élevé d'insuffisance rénale aiguë telles que l'injection de produits de contraste iodés, quand bien même ces accidents sont extrêmement rares. De fait, la majorité des patients admis en réanimation avec le diagnostic d'acidose lactique associée à la metformine sont en insuffisance rénale aiguë [5, 8]. L'association à d'autres antidiabétiques oraux tels que les sulfamides serait également en cause, mais il ne s'agit que d'hypothèses en l'absence de données consistantes [4].

Plus rarement, il s'agit d'une intoxication volontaire à la metformine.

Pronostic

La mortalité, réputée élevée (supérieure à 50 %) d'après les premières données publiées, doit être aujourd'hui revue à la baisse [9]. Elle serait en effet plutôt comprise entre 10 et 30 % selon les études les plus récentes [5, 6].

Quelques facteurs pronostiques ont été identifiés, mais les données sont rares. Il s'agit de la profondeur de l'acidose, paradoxalement de l'absence d'insuffisance rénale, le motif d'admission en réanimation, de

la présence d'un choc, de l'élévation des scores de sévérité, et du taux de prothrombine initial [5, 6, 10]. Néanmoins, la baisse du pH, l'élévation du lactate et le taux de metformine en lui-même, témoignant de son accumulation, n'ont pas toujours été clairement isolés comme des facteurs indépendamment associés au devenir des patients. De fait, les données disponibles montrent qu'il pourrait exister des discordances entre la concentration plasmatique de metformine, la profondeur de l'acidose lactique et le devenir des patients [11]. De plus, il semblerait que l'acidose lactique, lorsqu'elle est la conséquence d'une toxicité des biguanides, serait de signification moins péjorative que si elle résultait d'une autre étiologie telle qu'un état de choc [12].

Bien qu'il faille rester prudent, l'ensemble de ces résultats tend à montrer que le pronostic de ces patients est avant tout lié au facteur déclenchant et aux défaillances d'organe plutôt qu'à l'acidose lactique en elle-même, et que la baisse de mortalité constatée depuis les premiers cas décrits dans les années 1960 serait surtout à rattacher aux progrès de la réanimation. Le degré de défaillance hépatique semble cependant avoir une valeur pronostique propre, peut-être en raison du retard à l'élimination du lactate qui en découle.

Mécanismes physiopathologiques

L'efficacité d'un traitement par les biguanides sur l'équilibre glycémique repose avant tout sur l'inhibition de la néoglucogenèse hépatique, induisant notamment une diminution du métabolisme du lactate et donc potentiellement son accumulation. Néanmoins, l'intoxication aux biguanides se caractérise également par une surproduction de lactate en rapport avec une diminution dose-dépendante de la glycolyse anaérobie [8]. Les mécanismes moléculaires conduisant à cette inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale, et notamment de ses différents complexes enzymatiques, commencent tout juste à être élucidés. Il semblerait que l'inhibition non compétitive d'une enzyme mitochondriale, la glycérol-phosphate-déshydrogénase, soit notamment à l'origine de ces phénomènes [13]. De plus, il faut souligner le fait que les effets métaboliques de la metformine, en cas d'intoxication, touchent d'autres organes que le foie tels que les muscles squelettiques, le cœur, les reins ou les plaquettes [14, 15].

Diagnostic

La présentation clinique va des simples troubles digestifs à la défaillance multiviscérale. Les critères diagnostiques sont dans ce contexte la conjonction d'une acidose métabolique (pH ≤ 7,25) à trou anionique augmenté, d'une hyperlactatémie supérieure à 5,0 mmol/l et d'un taux de metformine détectable dans le sang [2, 16].

Il est à noter que le dosage de la metformine n'est pas réalisé dans tous les centres, si bien que le diagnostic définitif n'est souvent établi que rétrospectivement.

Éléments de prise en charge

Outre les mesures générales de réanimation et le traitement du ou des facteurs déclenchant(s), il convient de souligner la place prépondérante de l'hémodialyse dans la prise en charge des patients présentant une intoxication grave aux biguanides. En effet, bien qu'aucune étude clinique n'ait permis de démontrer l'intérêt de cette mesure, des données suggèrent que l'épuration extrarénale permet d'accélérer l'élimination du médicament, grâce à une clairance proche de celle de l'urée [5, 17]. Les techniques d'épuration continue seraient à privilégier. En effet, la distribution de la metformine suivrait un modèle bicompartimental lié à la lipophilie de la molécule et à l'accumulation tissulaire qui en résulte, notamment au niveau des érythrocytes. C'est pourquoi il existe un risque, théorique du moins, de rebond de concentration plasmatique suite à l'interruption d'une séance d'hémodialyse discontinue.

Quant à la prévention des intoxications par la metformine, il faut insister sur l'arrêt ou, du moins, la réduction posologique nécessaire en cas d'altération aiguë de la fonction rénale, et bien sûr au cours des situations critiques d'hypoxie cellulaire. Néanmoins, l'administration de cette molécule chez les patients diabétiques insuffisants rénaux stables devrait être autorisée dès lors que le débit de filtration glomérulaire reste supérieur à 45 ml/min. En effet, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation des biguanides resterait favorable en cas d'insuffisance rénale faible à modérée [7].

Références

[1] Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : a consensus

statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(1):193–203.
[2] Kajbaf F., Lalau J.D. The criteria for metformin-associated lactic acidosis : the quality of reporting in a large pharmacovigilance database. *Diabet Med.* 2013;30(3):345–348.
[3] Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A., et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;2: CD002967.
[4] Richy F.F., Sabido-Espin M., Guedes S., et al. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin : a retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2291–2295.
[5] Peters N., Jay N., Barraud D., et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care.* 2008;12(6):R149.
[6] Renda F., Mura P., Finco G., et al. Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(Suppl 1):45–49.
[7] Adam W.R., O'Brien R.C. A justification for less restrictive guidelines on the use of metformin in stable chronic renal failure. *Diabet Med.* 2014;31(9):1032–1038.
[8] Protti A., Russo R., Tagliabue P., et al. Oxygen consumption is depressed in patients with lactic acidosis due to biguanide intoxication. *Crit Care.* 2010;14(1):R22.
[9] Kajbaf F., Lalau J.D. Mortality rate in so-called "metformin-associated lactic acidosis" : a review of the data since the 1960s. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(11):1123–1127.
[10] Seidowsky A., Nseir S., Houdret N., et al. Metformin-associated lactic acidosis : a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med.* 2009;37(7):2191–2196.
[11] Lalau J.D., Kajbaf F. Interpreting the consequences of metformin accumulation in an emergency context : impact of the time frame on the blood metformin levels. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:717198.
[12] Kajbaf F., Lalau J.D. The prognostic value of blood pH and lactate and metformin concentrations in severe metformin-associated lactic acidosis. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013;14:22.
[13] Madiraju A.K., Erion D.M., Rahimi Y., et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature.* 2014;510(7506):542–546.
[14] Protti A., Fortunato F., Monti M., et al. Metformin overdose, but not lactic acidosis per se, inhibits oxygen consumption in pigs. *Crit Care.* 2012;16(3):R75.
[15] Protti A., Lecchi A., Fortunato F., et al. Metformin overdose causes platelet mitochondrial dysfunction in humans. *Crit Care.* 2012;16(5):R180.
[16] Blough B., Moreland A., Mora Jr. A. Metformin-induced lactic acidosis with emphasis on the anion gap. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2015;28(1):31–33.
[17] Mujtaba M., Geara A.S., Madhrira M., et al. Toxicokinetics of metformin-associated lactic acidosis with continuous renal replacement therapy. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2012;37(4):249–253.

CHAPITRE 289

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne

Y. Benzidi; M. Peigné; M. Jourdain

Définition

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) est une complication redoutée de la procréation médicale assistée (PMA). Dans la majorité des cas, il fait suite à une stimulation ovarienne dans le cadre d'une fécondation in vitro (FIV) après le déclenchement de l'ovulation ou au début de la grossesse. Il est caractérisé par la constitution d'un troisième secteur et d'un état d'hypercoagulabilité.

Physiopathologie

Cycle menstruel

Physiologiquement, la GnRH (*gonadotropin releasing hormone*), sécrétée de façon pulsatile par l'hypothalamus, provoque la libération par l'antéhypophyse des gonadotrophines, la FSH (hormone folliculostimulante) et la LH (hormone lutéinique). À chaque cycle menstruel, sous l'action de la FSH, puis de la LH, un follicule est sélectionné pendant la phase folliculaire. Les cellules de la granulosa de ce follicule synthétisent l'estradiol. En fin de phase folliculaire, l'estradiol élevé provoque, par un rétrocontrôle positif, une libération massive de LH et en moindre mesure de FSH. Ce pic plasmatique de gonadotrophines conduit à la maturation du follicule sélectionné et à l'ovulation. Ce follicule se transforme en corps jaune pendant la phase lutéale. Pendant cette deuxième partie du cycle, la LH permet la formation du corps jaune source de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et de progestérone. Le VEGF participe à la néovascularisation nécessaire au fonctionnement du corps jaune, alors que la progestérone rend le myomètre propice à l'implantation d'un éventuel embryon. C'est l'arrêt de l'activité sécrétoire du corps jaune qui induit la chute hormonale et l'apparition des règles. Lors d'une grossesse, sous l'action de l'hCG (*human chorionic gonadotropin*) sécrétée par le trophoblaste et qui agit sur les mêmes récepteurs que la LH, le corps jaune continue à produire de la progestérone, de l'estradiol et du VEGF jusqu'au relais placentaire (Fig. 289.1).

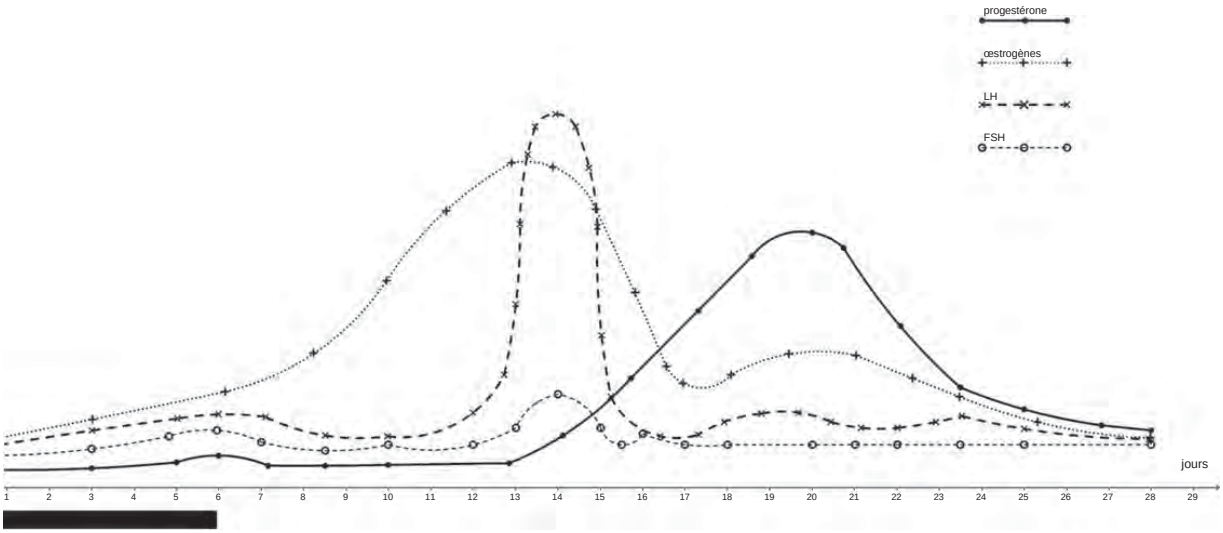


FIG. 289.1 **Cycle menstruel.**

Protocole de stimulation ovarienne programmée

L'objectif de la stimulation ovarienne contrôlée est l'obtention de plusieurs follicules matures contenant un ovocyte prêt à être fécondé (une dizaine en cas de FIV, un à trois en cas de rapports sexuels programmés ou d'insémination intra-utérine de spermatozoïdes). La stimulation ovarienne contrôlée en cas de rapports sexuels programmés ou d'insémination intra-utérine ne conduisant pas à un recrutement folliculaire important, elle est rarement à l'origine d'un SHO. Il existe plusieurs protocoles visant à obtenir le meilleur recrutement folliculaire possible en cas de FIV. Chaque protocole comporte habituellement trois phases qui peuvent être intriquées (Fig. 289.2) : le « blocage ovarien », la stimulation ovarienne et le déclenchement de l'ovulation.

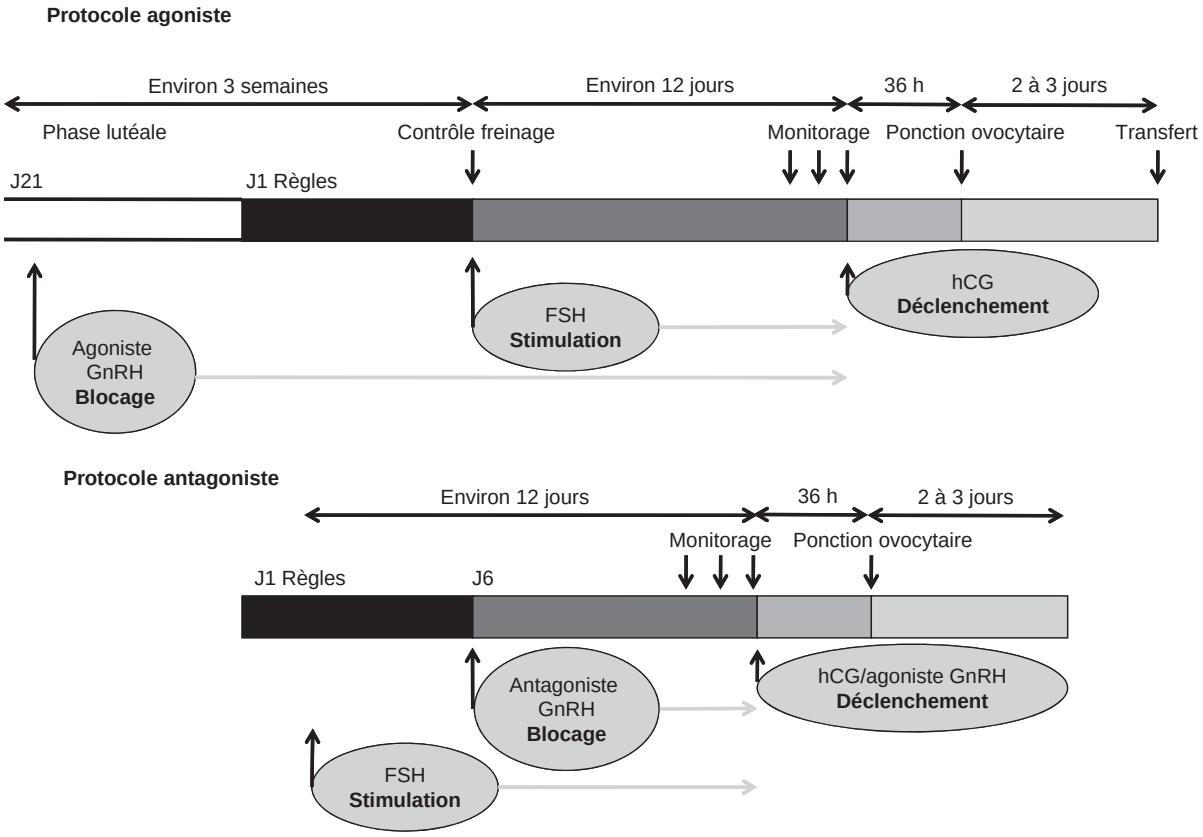


FIG. 289.2 **Schéma d'une stimulation ovarienne.**

Blocage ovarien

Il s'agit d'une phase de désensibilisation de l'hypophyse afin d'éviter une ovulation prématurée et spontanée avant la ponction ovocytaire. Le blocage des sécrétions de gonadotrophines hypophysaires est obtenu grâce à l'administration d'agoniste ou d'antagoniste de la GnRH. L'utilisation des agonistes de la GnRH s'accompagne d'un effet *flare up* (augmentation initiale des taux de gonadotrophines hypophysaires) avant de conduire au blocage hypophysaire. Habituellement, le blocage de l'hypophyse lors d'un protocole avec agoniste de la GnRH débute en phase lutéale du cycle précédent, ou au début de la phase folliculaire du même cycle de stimulation. Lors d'un protocole avec antagoniste de la GnRH, il n'existe pas d'effet *flare up* et la désensibilisation est immédiate. Le blocage est alors débuté en milieu de phase folliculaire du cycle de stimulation.

Stimulation ovarienne

Le recrutement folliculaire est initié par des injections répétées de FSH ou de gonadotrophine ménopausique humaine (hMG). La maturation folliculaire s'accompagne d'une hausse importante du taux d'estradiol. Cette stimulation se fait sous surveillance échographique (taille et nombre de follicules) et biologique (taux d'estradiol) jusqu'à l'obtention d'un nombre suffisant de follicules matures.

Déclenchement de l'ovulation

Le déclenchement de l'ovulation est effectué grâce à une injection unique d'hCG. Il permet une ovulation 36 heures après et permet soit de réaliser la ponction ovocytaire, soit de programmer l'insémination intra-utérine ou les rapports sexuels programmés. La phase lutéale qui en découle est soutenue par l'administration de progestérone intravaginale ou en intramusculaire. Récemment, le déclenchement par agoniste de la GnRH a été développé. Il consiste à utiliser l'effet *flare up* de l'agoniste pour stimuler la sécrétion de LH et provoquer l'ovulation. Ce type de déclenchement n'est utilisable que dans le cadre d'une stimulation par antagoniste de la GnRH et a démontré son efficacité dans la prévention du SHO.

Physiopathologie du syndrome d'hyperstimulation ovarienne

Même si la physiopathologie n'est pas complètement élucidée, certains médiateurs jouent un rôle clé dans la survenue et la sévérité de ce syndrome. La LH et surtout l'hCG sont reconnues comme le facteur déclenchant du SHO. Elles se fixent sur les mêmes récepteurs, mais l'hCG avec une demi-vie plus longue et une affinité plus importante pour ces récepteurs [1]. En cas de grossesse, la production endogène d'hCG peut provoquer l'aggravation des symptômes. En effet, l'hCG stimule la sécrétion de l'isoforme A du VEGF par les cellules de la granulosa lutéinisée ainsi que l'expression des récepteurs au VEGF présents au niveau de l'endothélium et des follicules ovariens [2]. Le VEGF, médiateur central dans la cascade d'activation du SHO, augmente la perméabilité capillaire et fait le lit des manifestations de ce syndrome [3]. De nombreuses interleukines, dont l'IL-6, semblent jouer un rôle en favorisant l'inflammation, la néovascularisation ovarienne et la baisse de production de l'albumine par le foie [4]. L'hyperperméabilité capillaire crée une hypovolémie avec une fuite de liquide du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel, activant ainsi le système rénine-angiotensine. Ce mécanisme compensateur majore l'anasarque. L'hypovolémie associée pour certains à une vasodilatation [5] est responsable de la dysfonction circulatoire des SHO sévères.

L'hypercoagulabilité responsable des manifestations thrombo-emboliques observées dans le SHO est due, d'une part, à des phénomènes rhéologiques (baisse de la vitesse du flux sanguin, hémoconcentration, augmentation de la pression intra-abdominale, compressions des vaisseaux rétropéritonéaux par les ovaires, repos forcé) et, d'autre part, à une activation clinique et infraclinique de la cascade de la coagulation. L'hyperestrogénémie induit une baisse du taux d'antithrombine et de la protéine S ainsi qu'une hyperfibrinogénémie [6]. La dysfonction endothéliale et la sécrétion de médiateurs vasoactifs, tels que le VEGF, interviennent également en favorisant l'agrégation et l'activation plaquettaire [7] ainsi que la sécrétion de facteur Von Willebrand.

Facteurs de risque de SHO

Il existe de nombreux facteurs de risque propres à la patiente et d'autres inhérents au protocole de stimulation ou survenant au cours de celui-ci (Tableau 289.1) [8]. Néanmoins, 33 % des patientes développant un SHO n'ont aucun facteur de risque reconnu. C'est pourquoi toute femme est potentiellement à risque de SHO [9].

Tableau 289.1

Principaux facteurs de risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO).

Patiente
Âge maternel < 30 ans
Syndrome des ovaires polykystiques
Polymorphisme du récepteur à la FSH
Taux d'*anti-müllerian hormone* élevé (> 5 ng/ml)
Compte folliculaire élevé initialement
Au cours du protocole de stimulation
> 14 follicules de 11 mm le jour du déclenchement
Taux d'estradiol élevé le jour du déclenchement
Liés au choix du protocole de stimulation
Utilisation d'agoniste de la GnRH
Déclenchement par des doses élevées d'hCG
Supplémentation en phase lutéale par de l'hCG

Épidémiologie

Le SHO est relativement fréquent, avec une incidence de 3 à 6 %, mais les formes sévères requérant une hospitalisation ne représentent que 1,8 % des cas [10]. La mortalité est faible, de l'ordre de 1/45 000 à 1/500 000 [11]. Néanmoins, il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'une complication iatrogène, dont l'incidence est croissante en raison du développement de la PMA et de protocoles de stimulation plus agressifs, notamment

en cas de FIV ou de cryopréservation des embryons. Sa reconnaissance puis sa prise en charge doivent donc être précoces et réalisées en collaboration avec l'équipe de réanimation lors des cas les plus sévères. Sa survenue impacte également l'avenir de la grossesse puisque les patientes développant un SHO sévère sont plus à risque d'accouchement prématuré [12].

Présentation clinique

Le SHO survient classiquement 3 à 5 jours après le déclenchement de l'ovulation dans les formes précoces dues à l'hCG du déclenchement de l'ovulation et au-delà de 10 jours dans les formes tardives dues à l'hCG placentaire. Ces dernières sont le plus souvent en rapport avec une grossesse évolutive et sont volontiers plus sévères et prolongées. Le syndrome s'estompe spontanément avec la chute du taux d'hCG plasmatique en 7 jours dans les formes modérées ou en 2 à 4 semaines dans les formes sévères. Il persiste néanmoins un risque thrombo-embolique veineux 1 à 2 mois après la résolution clinique du SHO [13].

De nombreuses classifications empiriques reposant sur la gravité du SHO ont été proposées. La plus récente proposée par Lamazou et al. [8] d'après les recommandations du Practice committee of the American Society for Reproductive Medicine est reproduite dans le Tableau 289.2. La présence d'une atteinte pulmonaire ou d'un épanchement pleural, de trouble de la coagulation, d'événements thrombo-emboliques sévères, d'une dysfonction circulatoire ou d'une insuffisance rénale plus que modérée doit faire discuter le transfert en milieu de réanimation.

Tableau 289.2

Classification des syndromes d'hyperstimulation ovarienne (SHO) (d'après [8]).

	Forme légère	Forme modérée	Forme sévère
Douleur abdominale	Faible ou gène	Modérées	Souvent intenses
Nausées et vomissements	±	±	±
Diarrhées	±	±	±
Ascite sous tension	–	–	+
Oligoanurie	–	–	+
Dyspnée	–	–	+
Hyperleucocytose (mm^3)	< 15 000	15 000–25 000	> 25 000
Hématocrite (%)	< 45	45–55	> 55
Cytolyse hépatique	–	±	+
Hyponatrémie	–	–	+
Hyperkaliémie	–	–	+
Ascite à l'échographie	Cul-de-sac de Douglas	Dépasse l'utérus	Atteint la loge de Morrisson
Taille des ovaires (cm)	9–12	> 12	> 12
Épanchement pleural	–	–	+

Le SHO léger se manifeste par un inconfort abdominal associé à des diarrhées et des vomissements. L'échographie retrouve une augmentation de la taille des ovaires ne dépassant pas 12 cm et un épanchement minime dans le cul-de-sac de Douglas. La forme modérée est caractérisée par une douleur abdominale, des diarrhées, des vomissements et un épanchement des séreuses associé à une prise de poids. L'échographie abdominale retrouve des ovaires dont le plus grand axe est supérieur à 12 cm et une ascite de moyenne abondance (Fig. 289.3). La biologie retrouve des stigmates d'hémoconcentration, avec un hématocrite entre 45 et 55 % et une hyperleucocytose entre 15 000 et 25 000/mm [3]. Une cytolyse hépatique modérée est inconstante. Le SHO sévère menace le pronostic vital et s'accompagne d'un état d'anasarque avec une ascite tendue ou un épanchement pleural. Il peut s'y associer une complication thromboembolique, un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), une dysfonction circulatoire ou une insuffisance rénale aiguë. La biologie retrouve un hématocrite supérieur à 55 %, une hyperleucocytose supérieure à 25 000/mm [3], une cytolyse hépatique, une hyponatrémie, une hyperkaliémie et une hypoalbuminémie.

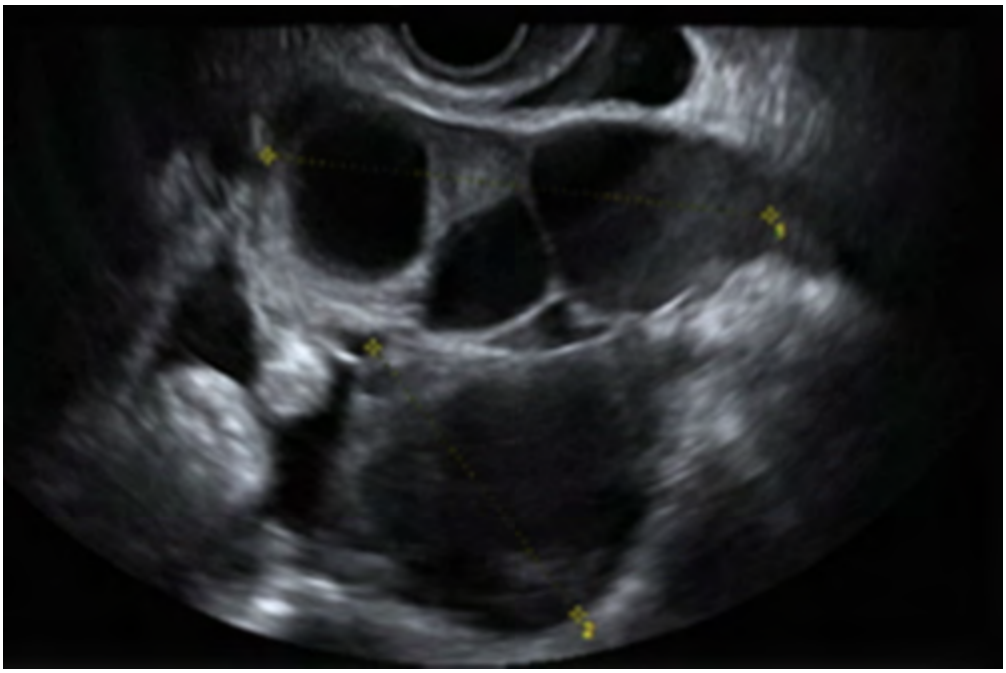


FIG. 289.3 **Échographie d'ovaire lors d'un SHO.**

Dans tous les cas, l'apparition d'une douleur abdominale intense doit faire craindre une complication ovarienne et une manifestation neurologique doit faire réaliser une imagerie par résonance magnétique (IRM) en urgence à la recherche d'une complication thrombotique.

Complications

Les complications associées au SHO sont liées à deux grands mécanismes : une hyperperméabilité capillaire responsable d'un troisième secteur et un état d'hypercoagulabilité.

Complications thrombo-emboliques

Ces complications sont fréquentes (10 % des SHO) et non corrélées à la gravité du SHO [14]. En effet, elles peuvent survenir même en cas de SHO de forme légère ou modérée. Elles touchent le territoire artériel (occlusion de l'artère centrale de la rétine, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ou veineux (réseau pelvien, membres supérieurs, membres inférieurs, thrombophlébite cérébrale). Les thromboses artérielles surviendraient plus précocement que les thromboses veineuses qui peuvent survenir jusqu'à 2 mois après la résolution clinique du SHO [13].

Complications pulmonaires

La dyspnée ressentie chez les patientes souffrant d'un SHO sévère est directement en rapport avec la baisse de la capacité résiduelle fonctionnelle et de la course diaphragmatique par l'augmentation de la pression intra-abdominale. Il s'y associe des atélectasies déclives et passives en rapport avec l'immobilisation et les épanchements pleuraux. Ces transsudats sont le plus souvent bilatéraux et prédominent à droite. Ils proviennent du passage libre de l'ascite par le canal thoracique et les hiatus diaphragmatiques, ou de l'action directe des facteurs vasoactifs tels que le VEGF sur les mésothélium pleuraux et péritonéaux [11]. De plus, des pneumonies bactériennes par surinfection des atélectasies, ou en rapport avec l'état d'immunodépression relative de ces patientes, peuvent survenir. Ces patientes sont également plus à risque d'embolie pulmonaire. Cependant, dans l'arbre diagnostique, le dosage des D-dimères plasmatiques n'a pas sa place puisqu'ils sont constamment élevés en cas de SHO. Enfin, la survenue d'un SDRA est rare mais a été décrite.

Dysfonction circulatoire

L'augmentation de la perméabilité capillaire entraîne une hypovolémie et la constitution d'un troisième secteur avec un épanchement de l'ensemble des séreuses. Il s'y associe une vasoplégie compensée en partie par une augmentation du débit cardiaque. Cette augmentation du débit cardiaque n'est cependant pas optimale compte tenu de la baisse du retour veineux et de l'inotropisme attribués aux effets propres du syndrome du compartiment abdominal par augmentation des pressions intra-abdominales et intrathoraciques. Les fonctions diastoliques et à l'extrême systoliques du cœur peuvent être aggravées par un épanchement péricardique d'abondance variable.

Insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë est le plus souvent fonctionnelle dans le contexte d'hypovolémie, de vasoplégie et d'augmentation de la pression intra-abdominale. Plus rarement, si la dysfonction circulatoire est importante, l'insuffisance rénale peut être en rapport avec une nécrose tubulaire aiguë. Par ailleurs, l'augmentation de volume des ovaires peut être responsable d'une urétérohydronéphrose en rapport avec une compression des voies urinaires [15]. L'insuffisance rénale aiguë s'accompagne volontiers d'une hyponatrémie par activation du système rénine-angiotensine et augmentation de la sécrétion d'hormone antidiurétique.

Complications ovariennes

Le SHO peut se compliquer de torsion d'annexe, de compression des organes de voisinage ou d'hémorragie. À cet égard, toute douleur abdominale aiguë doit faire rechercher une complication locale. Dans ce contexte, les paracentèses, même en cas d'ascite abondante, devront être prudentes et échoguidées.

Complications infectieuses

Une fébricule est fréquemment retrouvée dans les SHO sévères. Elle peut être attribuée à la production endogène de cytokines incluant l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8 et le TNF-α (*tumor necrosis factor* α) [11]. Il existe cependant une immunodépression relative en rapport avec une baisse du taux d'immunoglobulines, notamment les IgA et IgG [16]. Ces patientes sont donc plus à risque d'infections nosocomiales et les agents bactériens les plus souvent rencontrés sont *Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Morganella morganii* et *Proteus vulgaris*.

Traitement

Traitement préventif

L'identification des patientes à risque de SHO est la pierre angulaire de leur prise en charge car de nombreuses mesures préventives existent afin de l'éviter. Ces mesures reposent surtout sur les modalités du protocole de stimulation : utilisation d'antagonistes de la GnRH, doses de FSH réduites, *coasting* (arrêt des injections de gonadotrophines en fin de stimulation et report du déclenchement), annulation du cycle, maturation in vitro, congélation des ovocytes ou des embryons, baisse du taux d'hCG ou utilisation d'agoniste de la GnRH pour le déclenchement. Certaines molécules ont également montré leur intérêt dans la réduction des SHO, comme la cabergoline, agoniste dopaminergique par son effet anti-VEGFR-2 (*vascular endothelial growth factor receptor 2*) [8].

Traitement symptomatique spécifique

L'évolution spontanée du SHO est la guérison lors de la chute du taux d'hCG. Cette évolution spontanément favorable peut être retardée en cas de grossesse. Aussi, le traitement doit être le plus conservateur possible. À cet égard, l'interruption thérapeutique de grossesse, seul traitement éthiopathogénique efficace, doit rester une exception. Le rôle de l'équipe médicale est donc de gagner du temps par des mesures symptomatiques en attendant la résolution du SHO.

La restauration d'une volémie efficace est le premier objectif dans la prise en charge du SHO. Elle permet d'améliorer la perfusion rénale et de diminuer le risque thrombotique inhérent à une hémoconcentration sévère (hématocrite > 45 %). Néanmoins, ce remplissage vasculaire doit être monitoré aussi précisément que possible puisqu'il va majorer de facto le troisième secteur et les manifestations cliniques qui en découlent. Les cristalloïdes sont les solutés de choix. Une solution d'hydroxy-éthyl amidon a été testée [17], mais son utilisation ne semble pas justifiée chez ces patientes en situation de péril rénal. L'utilisation d'albumine

humaine afin de majorer la pression oncotique a été proposée par certains auteurs [18] en cas d'hypoalbuminémie sévère (< 30 g/l), d'hémoconcentration sévère (> 45 %) ou d'ascite tendue. Mais son usage ne devrait pas être la règle. En raison de la perte protidique importante, il est recommandé que ces patientes bénéficient d'un régime alimentaire hyperprotidique.

L'usage des diurétiques afin de réduire le troisième secteur ne se conçoit qu'après avoir restauré une volémie correcte. Les ponctions d'ascite peuvent être envisagées afin d'améliorer la tolérance respiratoire ou la fonction rénale. Elles permettent de diminuer la pression abdominale et ainsi d'augmenter la perfusion rénale, de majorer le retour veineux et la fonction contractile cardiaque. Ces ponctions doivent cependant être prudentes et échoguidées du fait de la présence de gros ovaires à risque de complication. La fréquence des paracentèses est fonction de la clinique et de la vitesse de reconstitution de l'ascite (souvent de l'ordre de 24 heures), et la mise en place d'un cathéter en « queue de cochon » a été proposée à la place des ponctions itératives [19]. Cette attitude expose néanmoins à un risque infectieux accru. Outre les complications traumatiques potentielles liées au geste, le drainage d'une quantité importante d'ascite s'accompagne d'une hypovolémie et d'une perte non négligeable d'immunoglobuline et d'albumine faisant le lit respectivement des complications infectieuses et de la pérennisation du troisième secteur. Certains auteurs ont proposé une autoréinjection d'ascite après ultrafiltration [20] afin de pallier cette perte protidique. La perfusion d'albumine humaine dans cette indication à l'instar de celle qui se pratique chez le patient cirrhotique pourrait être une alternative intéressante mais n'a pas été évaluée. Ces ponctions évacuatrices n'étant pas sans risque, leurs indications pourraient reposer sur celles qui régissent le syndrome du compartiment abdominal et elles ne pourraient être réalisées que si la pression intravésicale est supérieure à 20 mmHg [21]. Le drainage d'un épanchement pleural important ne se conçoit que s'il est symptomatique. Souvent, la ponction d'ascite suffit à améliorer la tolérance respiratoire et à faire régresser l'épanchement pleural. Dans tous les cas, le drainage de ces transsudats se fera avec un drain de petit calibre.

Le port de bas de contention et une anticoagulation préventive par héparine de bas poids moléculaire (HBPM), ou héparine sodique ou calcique en cas d'insuffisance rénale sont indispensables. Pour les patientes présentant une obésité (indice de masse corporelle [IMC] > 30 kg/m^2), une hémoconcentration sévère ou d'autres facteurs de risque surajoutés, les doses doivent être majorées [22]. La persistance de l'activation de la coagulation et la survenue de thromboses tardives poussent à maintenir cette anticoagulation préventive pendant au moins 6 semaines après le début des symptômes et jusqu'à la fin du premier trimestre en cas de grossesse. En cas d'anticoagulation curative, celle-ci se poursuivra jusqu'à 3 mois du post-partum.

La place de la chirurgie dans ce contexte est limitée aux cas de torsion d'annexe ou de rupture d'un kyste hémorragique. Le traitement devra être conservateur et l'hémostase soigneuse.

Conclusion

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est fréquent. Rarement, il peut être sévère et conduire la patiente en réanimation. Le VEGF joue un rôle central dans sa physiopathologie. Les manifestions cliniques sont directement en rapport avec une hyperperméabilité capillaire et une hypercoagulabilité. Les principaux symptômes sont la constitution d'un troisième secteur et des thromboses artérielles ou veineuses dont le retentissement peut être redoutable. Sa prise en charge repose essentiellement sur sa prévention par l'identification en amont des patientes à risque afin d'adapter le protocole de stimulation. La prise en charge curative de ces patientes est symptomatique et le plus souvent conservatrice en attendant sa résolution spontanée.

Références

[1] Soares S.R., Gomez R., Simon C., et al. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update.* 2008;14(4):321–333.

[2] Wang T.H., Horng S.G., Chang C.L., et al. Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3300–3308.

[3] Tollan A., Holst N., Forsdahl F., et al. Transcapillary fluid dynamics during ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(2):554–558.

[4] Rizk B., Aboulghar M., Smitz J., et al. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update.* 1997;3(3):255–266.

[5] Balasch J., Fabregues F., Arroyo V. Peripheral arterial vasodilation hypothesis : a new insight into the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 1998;13(10):2718–2730.

[6] Aune B., Hoie K.E., Oian P., et al. Does ovarian stimulation for in-vitro fertilization induce a hypercoagulable state ? *Hum Reprod.* 1991;6(7):925–927.
[7] Varnagy A., Bodis J., Manfai Z., et al. Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2010;93(7):2281–2284.
[8] Lamazou F., Legouez A., Letouzey V., et al. Ovarian hyperstimulation syndrome : pathophysiology, risk factors, prevention, diagnosis and treatment. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2011;40(7):593–611.
[9] Delvigne A. Symposium : Update on prediction and management of OHSS. Epidemiology of OHSS. *Reprod Biomed Online.* 2009;19(1):8–13.
[10] Mocanu E., Redmond M.L., Hennelly B., et al. Odds of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) - time for reassessment. *Hum Fertil (Camb).* 2007;10(3):175–181.
[11] Delvigne A., Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update.* 2003;9(1):77–96.
[12] Haas J., Yinon Y., Meridor K., et al. Pregnancy outcome in severe OHSS patients following ascitic/plerural fluid drainage. *J Ovarian Res.* 2014;7:56.
[13] Chan W.S. The "ART" of thrombosis : a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21(3):207–218.
[14] Serour G.I., Aboulghar M., Mansour R., et al. Complications of medically assisted conception in 3,500 cycles. *Fertil Steril.* 1998;70(4):638–642.
[15] Merrilees D.A., Kennedy-Smith A., Robinson R.G. Obstructive uropathy as the etiology of renal failure in ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2008;89(4):992.e1–992.e2.
[16] Takamizawa S., Shibahara H., Taneichi A., et al. Dynamic changes of the immunoglobulins in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome : efficacy of a novel treatment using peritoneo-venous shunt. *Am J Reprod Immunol.* 2002;47(1):25–30.
[17] Abramov Y., Fatum M., Abrahamov D., et al. Hydroxyethylstarch versus human albumin for the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome : a preliminary report. *Fertil Steril.* 2001;75(6):1228–1230.
[18] Budev M.M., Arroliga A.C., Falcone T. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit Care Med.* 2005;33(10 Suppl):S301–S306.
[19] Abuzeid M.I., Nassar Z., Massaad Z., et al. Pigtail catheter for the treatment of ascites associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 2003;18(2):370–373.
[20] Fukaya T., Chida S., Terada Y., et al. Treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome by ultrafiltration and reinfusion of ascitic fluid. *Fertil Steril.* 1994;61(3):561–564.
[21] An G., West M.A. Abdominal compartment syndrome : a concise clinical review. *Crit Care Med.* 2008;36(4):1304–1310.
[22] Practice Committee of American Society for reproductive medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2008;90(5 Suppl):S188–S193.

CHAPITRE 290

Réanimation en oncohématologie

F. Pène; E. Azoulay

L'incidence du cancer est en augmentation dans les pays industrialisés, liée au vieillissement de la population, à des facteurs comportementaux et environnementaux, aux politiques de dépistage de cancers fréquents ainsi qu'à la performance croissante des procédures diagnostiques. Parallèlement, des progrès thérapeutiques considérables ont été réalisés permettant d'augmenter le taux de guérison ou à défaut de contrôler durablement la maladie avec une qualité de vie acceptable. Des patients porteurs d'une maladie maligne à un stade avancé ou des patients âgés porteurs de comorbidités variées, autrefois communément considérés comme « palliatifs », se voient maintenant offrir de nouvelles options thérapeutiques à visée antitumorale, et sont devenus justifiables d'une prise en charge en réanimation en cas de complication aiguë sévère. C'est dans ce contexte que la réanimation des patients d'oncohématologie a évolué pour s'intégrer maintenant pleinement dans un projet global de soins oncologiques.

La réanimation des patients d'oncohématologie, qui a pu être vécue comme futile il y a encore quelques années, a bénéficié d'une importante activité de recherche qui a permis de mettre en évidence l'amélioration du pronostic global et de souligner les spécificités de la prise en charge de ces patients [1–3]. Cette brève introduction s'attachera à exposer les situations les plus courantes auxquelles le réanimateur peut être confronté et à préciser les considérations pronostiques qui doivent gouverner le processus décisionnel, pour finalement proposer une conduite pratique face à un patient d'oncohématologie proposé pour une prise en charge en réanimation.

Le contexte : amélioration du pronostic du cancer

Un diagnostic de cancer demeure grevé d'une connotation particulièrement péjorative pour le grand public, mais aussi pour les professionnels de santé. Cependant, des progrès majeurs ont été accomplis aussi bien dans les techniques diagnostiques que dans la thérapeutique, qui permettent maintenant d'envisager la guérison de la majorité des patients. La mortalité globale directement ou indirectement attribuable au cancer a ainsi diminué de 20 % en 20 ans. Ces avancées incluent :

- des procédures diagnostiques plus précoces, moins invasives et plus performantes ;
- une meilleure définition du pronostic et de la réponse au traitement : progrès de l'imagerie (par exemple PET-scan), identification par biologie moléculaire de marqueurs pronostiques spécifiques, monitorage de la maladie résiduelle par biologie moléculaire ;
- de nouvelles approches thérapeutiques : intensification par chimiothérapie à forte dose permise par un support hématologique par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), allogreffe de CSH à conditionnement atténué, avènement de thérapies ciblées dirigées contre des mécanismes oncogéniques spécifiques, techniques chirurgicales moins délabrantes ;
- l'amélioration des soins de support : traitement hypo-uricémiant par urate oxydase recombinate (rasburicase) dans le syndrome de lyse tumorale, prévention des infections par chimioprophylaxie ou par réduction de la durée de neutropénie par G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*), nouveaux outils diagnostiques des infections (PCR [*polymerase chain reaction*] quantitative, quantification de constituants microbiens), développement de nouveaux traitement anti-infectieux, et notamment de nouveaux antifongiques qui ont révolutionné la prise en charge des infections fongiques invasives.

Principales indications de réanimation

- Les complications spécifiques liées à la néoplasie sous-jacente, relativement rares, habituellement inaugurales ou survenant lors de la rechute peuvent être responsables de défaillances d'organes. Il s'agit

de complications métaboliques (syndrome de lyse tumorale, hypercalcémie), de compressions de structures anatomiques adjacentes, d'infiltrations d'organes, de leucostase pulmonaire ou cérébrale, d'épanchement pleural gazeux ou liquidien, de complications hémorragiques, de perforations d'organes creux, d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), d'une lymphohistiocytose hémophagocytaire, d'un syndrome d'hyperviscosité.

- Les complications infectieuses sont de loin les plus fréquentes et souvent les plus graves ; elles rendent compte de la fréquence de l'insuffisance respiratoire aiguë et du sepsis sévère dans cette population. Elles sont favorisées par l'immunodépression liée à la maladie sous-jacente, notamment par l'infiltration médullaire des hémopathies malignes, à des facteurs anatomiques locaux (compressions des voies aériennes, digestives et hépatobiliaires ou perforations d'organes creux), ou plus communément secondaires aux traitements myélosuppresseurs et lymphocytotoxiques susceptibles d'altérer non seulement le nombre, mais aussi les fonctions des cellules immunitaires.
- Les complications toxiques propres aux thérapeutiques sont aussi concernées. La plupart des agents cytostatiques ainsi que la radiothérapie présentent une toxicité non spécifique sur les cellules en phase de division rapide, dont les cellules médullaires mais également les cellules de la muqueuse digestive. L'introduction d'un traitement antinéoplasique est susceptible d'exacerber des manifestations spécifiques de la maladie sous-jacente, par exemple un syndrome de lyse. Enfin, les médicaments utilisés en oncohématologie présentent des profils de toxicité extra-hématologique très variés susceptibles d'aboutir à des défaillances d'organes.
- Les complications hémorragiques, plus rares, liées à la thrombopénie chimio-induite ou plus rarement à une coagulation intravasculaire disséminée, notamment dans le cas des leucémies aiguës promyélocytaires (LAM3), constituent d'autres indications de réanimation.

Pronostic des patients d'oncohématologie en réanimation

Amélioration de la survie

La réanimation des patients d'oncohématologie a fait l'objet d'une abondante littérature au cours des 30 dernières années, qui a permis de mettre en évidence une indéniable amélioration du pronostic de ces patients. Il est en effet possible d'individualiser schématiquement deux périodes : jusqu'à la moitié des années 1990, les études sur la réanimation de ces patients ont rapporté des résultats catastrophiques avec des taux de mortalité souvent supérieurs à 80 %, notamment en cas de recours à la ventilation mécanique invasive, plaidant alors fortement contre l'admission de ces patients en réanimation. Depuis lors, de nombreuses études s'accordent sur une amélioration indéniable du pronostic des patients d'oncohématologie admis en réanimation, et se sont attachées à réhabiliter et à préciser la place de la réanimation dans la prise en charge de ces patients, ainsi que les déterminants les plus pertinents du pronostic qui ont permis de sélectionner les patients les plus à même de bénéficier d'une prise en charge agressive en réanimation [4]. Une récente étude prospective multicentrique franco-belge portant sur 1011 patients d'hématologie admis en réanimation a ainsi rapporté des résultats particulièrement encourageants, avec des taux de survie en réanimation et hospitalière respectivement de 72,4 % et 61,7 % [5].

Si la plupart des études se sont jusqu'alors focalisées sur le pronostic à court terme par la survie en réanimation ou la survie hospitalière, très peu se sont intéressées au pronostic à long terme, que ce soit en termes de survie ou de pronostic oncologique. Néanmoins, quelques travaux, portant notamment sur des patients porteurs d'hémopathies malignes, ont rapporté des résultats encourageants sur la survie à long terme et sur la reprise d'un projet thérapeutique oncologique, qui inscrivent ainsi la réanimation dans un réel projet thérapeutique oncologique [5, 6]. L'impact à long terme de la réanimation sur le pronostic de ces patients représente certainement un domaine de recherche encore peu exploré.

Amélioration de la prise en charge en réanimation

Plusieurs facteurs sous-tendus par des collaborations étroites entre oncohématologues et réanimateurs ont contribué à l'amélioration du pronostic des patients d'oncohématologie en réanimation. Ainsi, une meilleure compréhension de la physiopathologie des complications spécifiques des maladies malignes, comme le syndrome de lyse tumorale sévère, les atteintes pulmonaires spécifiques des leucémies aiguës ou la lymphohistiocytose hémophagocytaire, permet maintenant de proposer une prise en charge agressive associant des thérapeutiques cytostatiques et immunomodulatrices aux supports de défaillances d'organes [7–9].

Par ailleurs, des progrès majeurs ont été réalisés dans la prise en charge des complications plus communes que sont l'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) et le sepsis. Au cours de l'IRA, le rôle pronostique péjoratif

de l'absence de diagnostic étiologique a été maintes fois souligné et justifie une démarche diagnostique rigoureuse fondée sur des données cliniques et sur des examens complémentaires non invasifs [10]. Les indications de la fibroscopie bronchique et du lavage bronchoalvéolaire, examens invasifs potentiellement risqués en contexte d'IRA chez le patient non intubé, ont pu être précisées [11, 12]. Le pronostic des patients d'oncohématologie ventilés de manière invasive s'est amélioré depuis une vingtaine d'années, y compris chez les patients les plus graves porteurs d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [13]. Cependant, le recours à la ventilation mécanique invasive demeure le principal facteur pronostique péjoratif dans ce contexte, et éviter l'intubation endotrachéale doit être considéré comme un objectif thérapeutique majeur. L'intérêt de la ventilation non invasive dans la prise en charge de l'IRA hypoxémique a été démontré chez le patient immunodéprimé [14]. En revanche, le recours à une intubation endotrachéale après échec de la ventilation non invasive (VNI) demeure associé à un taux de mortalité plus élevé que pour les patients intubés d'emblée [15, 16]. Le succès de la VNI est largement conditionné par l'identification précoce des patients avec IRA débutante en amont de la réanimation [17, 18]. La prise en charge du sepsis sévère et du choc septique est maintenant codifiée par des protocoles de soins dérivés de recommandations internationales prônant notamment la reconnaissance précoce du sepsis en salle ou aux urgences, le traitement urgent de l'infection par antibiothérapie au moins adaptée voire synergique, mais aussi le traitement de la source (par exemple retrait d'un cathéter suspect d'être infecté) et des défaillances d'organes, notamment par une restauration hémodynamique agressive. L'application de ces recommandations s'est accompagnée d'une amélioration globale du pronostic du sepsis en réanimation, de manière particulièrement marquée dans les populations vulnérables de patients d'oncohématologie neutropéniques et non neutropéniques [19, 20].

Facteurs pronostiques

Âge, statut fonctionnel et comorbidités

Comme pour tout patient de réanimation, l'âge demeure un critère décisionnel majeur. Cependant, il convient de garder à l'esprit que les pathologies malignes atteignent préférentiellement des patients âgés et que ceux-ci ont également bénéficié de progrès importants, qui justifient de pouvoir leur offrir des soins de réanimation sous réserve de leur âge « physiologique ». Probablement plus que l'âge d'état-civil, doivent être avant tout pris en compte les comorbidités et le statut fonctionnel du patient. L'échelle fonctionnelle la plus communément utilisée en cancérologie car simple et reproductible est le *performance status* (Tableau 290.1). Une altération fonctionnelle majeure évaluée par un *performance status* à 3–4 a été identifiée comme un facteur indépendant de mauvais pronostic dans plusieurs études [5, 21].

Tableau 290.1

Performance status de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédent la maladie, sans aucune restriction	0
Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps	2
Capable de seulement quelques soins personnels. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps	3
Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence	4

Type et statut de la maladie maligne

La plupart des études ont rapporté le faible impact des caractéristiques de la maladie sous-jacente sur le pronostic à court terme en réanimation. Si les hémopathies malignes ont pu être considérées comme de pronostic plus sévère que les tumeurs solides, en raison de chimiothérapies souvent plus intensives, les travaux plus récents retrouvent des taux de survie similaires quel que soit le type de la maladie sous-jacente. En revanche, il est clair que les facteurs pronostiques de la maladie maligne ont un impact majeur sur le pronostic à long terme, et doivent être précisés avec l'oncohématologue correspondant ainsi que le projet thérapeutique escompté [22, 23].

Greffe de cellules souches hématopoïétiques

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) inclut deux types de procédures, l'autogreffe et l'allogreffe, qui ont en commun la réinjection de CSH, mais des actions thérapeutiques et des complications différentes. L'autogreffe de CSH ne doit être considérée que comme un support hématopoïétique autologue pour permettre une intensification thérapeutique, essentiellement au cours des hémopathies malignes, mais parfois également au cours de certaines tumeurs solides. Les complications initiales de l'autogreffe et de l'allogreffe sont essentiellement liées à l'aplasie lors de la reconstitution hématologique. En revanche, l'allogreffe de CSH permet non seulement un support hématopoïétique lors des conditionnements dits conventionnels à visée antitumorale, mais représente surtout une véritable immunothérapie adoptive avec un conflit immunitaire potentiellement thérapeutique de la maladie sous-jacente (effet *graft-versus-leukemia*). C'est cet effet immunologique antitumoral qui est privilégié lors des allogreffes à conditionnement atténué. Le conflit immunitaire entre donneur et receveur est rarement responsable d'un rejet du greffon, mais aboutit fréquemment à une maladie du greffon contre l'hôte (*graft versus host disease* [GVHD]) responsable d'atteintes d'organes spécifiques ou bien imposant une majoration de l'immunosuppression et donc du risque infectieux. Si le pronostic des patients autogreffés en réanimation rejoint celui de patients non greffés, l'allogreffe demeure grevée d'une lourde mortalité, en particulier chez les patients porteurs de GVHD non contrôlée et/ou en cas de recours à la ventilation mécanique invasive [24].

Neutropénie

Les données actuelles ne justifient plus la mauvaise réputation de la neutropénie autrefois considérée comme un facteur pronostique particulièrement péjoratif en réanimation. À l'inverse, le pronostic des patients neutropéniques apparaît parfois plus favorable que celui des patients non neutropéniques, possiblement en lien avec la fréquence des complications infectieuses d'origine bactérienne et le potentiel de réversion au moins partielle de l'immunosuppression par la sortie d'aplasie [20, 25].

Étiologie de la complication

Le type de complication à l'origine de la défaillance d'organes est un élément important du pronostic. Ainsi, l'insuffisance respiratoire aiguë due à un œdème pulmonaire cardiogénique est le plus souvent d'évolution rapidement favorable. Les infections bactériennes sont également affectées d'un meilleur pronostic alors même que la présentation initiale est souvent plus sévère [26]. En revanche, les infections fongiques invasives, notamment l'aspergillose invasive, demeurent grevées d'une mortalité extrêmement élevée lorsqu'elles s'associent à des défaillances d'organes [27]. Enfin, l'absence de diagnostic étiologique demeure un facteur indépendant de mauvais pronostic qui justifie une stratégie diagnostique rigoureuse pour s'évertuer à déterminer la cause de la complication aiguë [11]. La prise en charge en réanimation s'inscrit dans cette démarche en permettant la réalisation rapide et sécurisée des examens appropriés.

Défaillances d'organes

La nature et l'intensité des défaillances d'organes demeurent les principaux déterminants du pronostic à court terme [5, 28]. Le recours à la ventilation mécanique représente encore le principal facteur pronostique péjoratif dans ce contexte et demeure grevé d'un taux de mortalité de plus de 50 % [5, 21]. À l'échelon individuel, la sévérité au moment de l'admission en réanimation, qu'elle soit évaluée par l'accumulation des défaillances d'organes ou par des scores plus élaborés, est très imparfaite pour la prédiction du pronostic à court terme. Le processus décisionnel peut être grandement affiné après quelques jours de réanimation d'attente sur la base du diagnostic étiologique et de l'évolution des défaillances d'organes [29].

La structure de soins

À l'instar de situations variées en médecine et en chirurgie, le volume d'actes a été identifié comme un facteur pronostique indépendant chez des patients d'oncohématologie porteurs d'une insuffisance respiratoire aiguë ou d'un choc septique [30, 31]. Au-delà de l'expérience des équipes de réanimation, cet effet-centre est probablement lié en grande partie à la présence dans l'environnement hospitalier de services médicaux et médico-techniques dédiés à la prise en charge des pathologies oncologiques et hématologiques.

Politique d'admission en réanimation

La décision d'admission en réanimation repose sur une collaboration respectueuse des compétences de chacun, entre d'une part l'oncologue ou l'hématologue qui connaît le malade, son histoire et le pronostic de l'affection maligne sous-jacente, et d'autre part le réanimateur qui a l'expérience de la prise en charge des défaillances viscérales graves chez ce type de malade. D'une manière générale, une interaction étroite entre l'oncohématologue et l'équipe de réanimation est fondamentale dans toutes les étapes de la prise en charge, et notamment dans le processus décisionnel de détermination du niveau de soins le plus approprié.

Si de nombreux travaux ont permis de préciser et d'affiner les déterminants pronostiques spécifiques de ce type de patient, un processus décisionnel individualisé reste de rigueur. En pratique, il est possible de dégager trois situations communes de sollicitation pour prise en charge en réanimation d'un patient d'oncohématologie, en fonction de quelques éléments décisionnels simples disponibles au moment de la sollicitation (Fig. 290.1) :

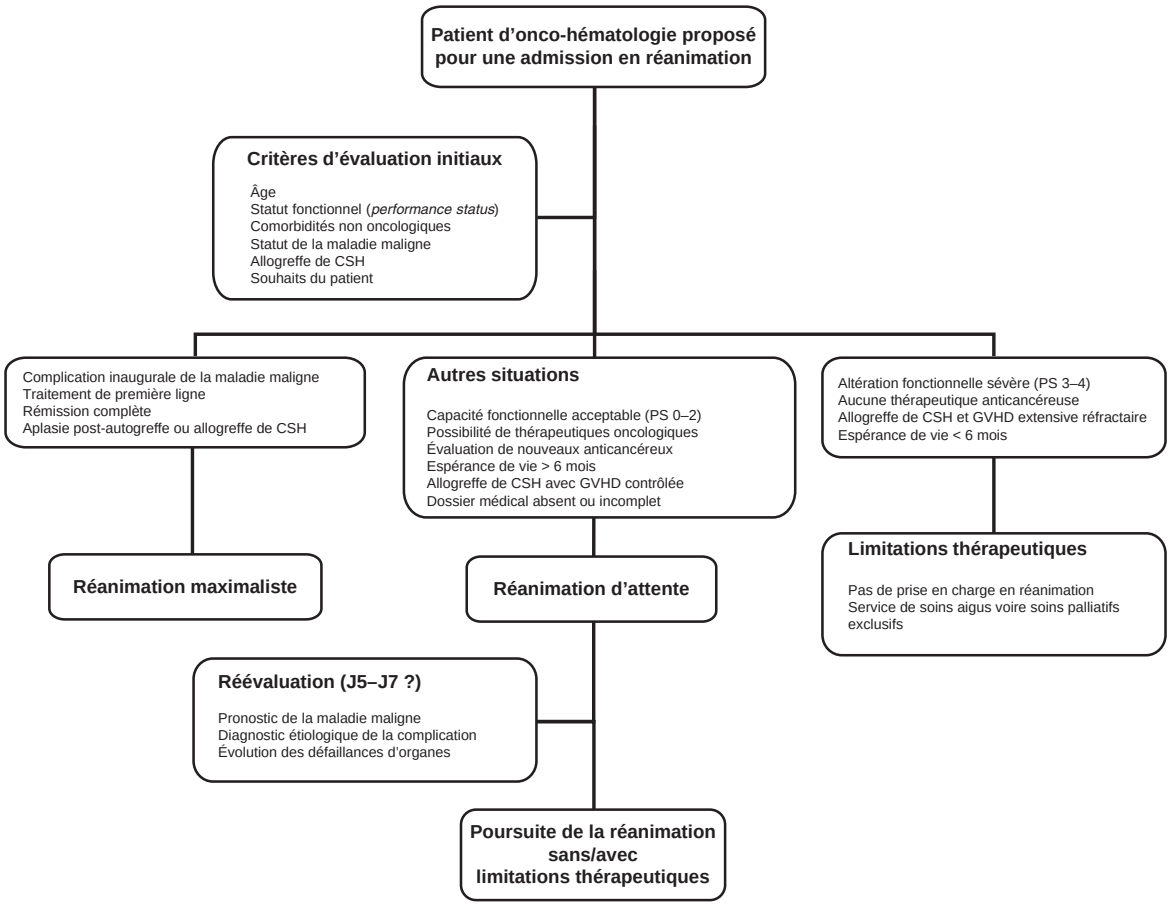


FIG. 290.1 **Proposition d'algorithme de prise en charge des patients d'oncohématologie en réanimation.**
CSH : cellules souches hématopoïétiques ; GVHD : *graft-versus-host disease* (maladie du greffon contre l'hôte) ; PS : *performance status*.

(Adapté d'après [4].)

- la situation d'un patient au diagnostic de la maladie, en première ligne de traitement ou a fortiori en rémission. Sous réserve de l'âge et de l'état fonctionnel préalable à la complication aiguë, le processus décisionnel doit généralement être similaire à celui d'un patient indemne de cancer, avec une prise en charge maximaliste ;
- la situation d'un patient présentant une altération fonctionnelle majeure préalable à la complication aiguë (*performance status* 3 ou 4) et une maladie maligne sans option thérapeutique raisonnable, pour lequel l'espérance de vie est estimée à moins de 6 mois. À notre sens, cette situation est plutôt justifiable de soins aigus sans recours à des thérapeutiques invasives, voire de soins palliatifs exclusifs ;

- entre ces deux situations caricaturales, une multitude de situations intermédiaires, mais finalement très fréquentes, de patients avec un état général satisfaisant, une pathologie maligne sous-jacente avec des options thérapeutiques réalistes susceptibles de prolonger la survie, ou bien encore un patient pour lequel toutes les informations pronostiques pertinentes n'ont pu être rassemblées. En outre, une situation particulière concerne l'évaluation de nouveaux anticancéreux, d'abord chez les patients enrôlés dans des protocoles thérapeutiques de phase 1, 2 ou 3, mais aussi chez les patients recevant des molécules récemment mises sur le marché. En effet, l'évaluation rigoureuse des effets indésirables liés à ces nouveaux traitements peut justifier une prise en charge en réanimation, même en cas de maladie très évoluée. Dans tous ces cas, il nous semble raisonnable de proposer une réanimation d'attente fondée sur une prise en charge maximaliste à la fois diagnostique et thérapeutique pendant une période de temps limitée, dont la durée est certainement à adapter à chaque situation, puis de réévaluer secondairement les bénéfices escomptés d'une prise en charge agressive en réanimation au regard du diagnostic étiologique de la complication aiguë et de l'évolution des défaillances d'organes.

Références

[1] Mokart D., Pastores S.M., Darmon M. Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU ? Yes. *Intensive Care Med.* 2014;40:1570–1572.

[2] Pène F., Salluh J.I., Staudinger T. Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU ? No. *Intensive Care Med.* 2014;40:1573–1575.

[3] Benoit D.D., Soares M., Azoulay E. Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU ? We are not sure. *Intensive Care Med.* 2014;40:1576–1579.

[4] Darmon M., Azoulay E. Critical care management of cancer patients : cause for optimism and need for objectivity. *Curr Opin Oncol.* 2009;21:318–326.

[5] Azoulay E., Mokart D., Pène F., et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies : prospective multicenter data from France and Belgium--a Groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol.* 2013;31:2810–2818.

[6] Schellongowski P., Staudinger T., Kundi M., et al. Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia : a single center experience. *Haematologica.* 2011;96:231–237.

[7] Darmon M., Vincent F., Camous L., et al. Tumour lysis syndrome and acute kidney injury in high-risk haematology patients in the rasburicase era. A prospective multicentre study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire et Onco-Hématologique. *Br J Haematol.* 2013;162:489–497.

[8] Vincent F., Hospital M.A., Lemiale V., et al. Therapeutic of respiratory manifestations at the early phase of acute myeloid leukaemia. *Rev Mal Respir.* 2012;29:743–755.

[9] Buyse S., Teixeira L., Galicier L., et al. Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med.* 2010;36:1695–1702.

[10] Azoulay E., Schlemmer B. Diagnostic strategy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2006;32:808–822.

[11] Azoulay E., Mokart D., Rabbat A., et al. Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure : prospective multicenter data. *Crit Care Med.* 2008;36:100–107.

[12] Azoulay E., Mokart D., Lambert J., et al. Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure : randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:1038–1046.

[13] Azoulay E., Lemiale V., Mokart D., et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med.* 2014;40:1106–1114.

[14] Hilbert G., Gruson D., Vargas F., et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001;344:481–487.

[15] Gristina G.R., Antonelli M., Conti G., et al. Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies : a 5-year multicenter observational survey. *Crit Care Med.* 2011;39:2232–2239.

[16] Molina R., Bernal T., Borges M., et al. Ventilatory support in critically ill hematology patients with respiratory failure. *Crit Care.* 2012;16:R133.

[17] Gruson D., Vargas F., Hilbert G., et al. Predictive factors of intensive care unit admission in patients with haematological malignancies and pneumonia. *Intensive Care Med.* 2004;30:965–971.

[18] Mokart D., Lambert J., Schnell D., et al. Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure. *Leuk Lymphoma.* 2013;54:1724–1729.
[19] Pene F., Percheron S., Lemiale V., et al. Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008;36:690–696.
[20] Legrand M., Max A., Peigne V., et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med.* 2012;40:43–49.
[21] Azevedo L.C., Caruso P., Silva U.V., et al. Outcomes for patients with cancer admitted to the ICU requiring ventilatory support : results from a prospective multicenter study. *Chest.* 2014;146:257–266.
[22] Massion P.B., Dive A.M., Doyen C., et al. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit Care Med.* 2002;30:2260–2270.
[23] Roques S., Parrot A., Lavole A., et al. Six-month prognosis of patients with lung cancer admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2009;35:2044–2050.
[24] Pène F., Aubron C., Azoulay E., et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients : a reappraisal of indications for organ failure supports. *J Clin Oncol.* 2006;24:643–649.
[25] Vandijck D.M., Benoit D.D., Depuydt P.O., et al. Impact of recent intravenous chemotherapy on outcome in severe sepsis and septic shock patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med.* 2008;34(5):847–855.
[26] Vandijck D.M., Depuydt P.O., Offner F.C., et al. Impact of organ dysfunction on mortality in ICU patients with hematologic malignancies. *Intensive Care Med.* 2010;36:1744–1750.
[27] Burghi G., Lemiale V., Seguin A., et al. Outcomes of mechanically ventilated hematology patients with invasive pulmonary aspergillosis. *Intensive Care Med.* 2011;37:1605–1612.
[28] Blot F., Guiguet M., Nitenberg G., et al. Prognostic factors for neutropenic patients in an intensive care unit : respective roles of underlying malignancies and acute organ failures. *Eur J Cancer.* 1997;33:1031–1037.
[29] Lecuyer L., Chevret S., Thiery G., et al. The ICU trial : a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2007;35:808–814.
[30] Lecuyer L., Chevret S., Guidet B., et al. Case volume and mortality in haematological patients with acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2008;32:748–754.
[31] Zuber B., Tran T.C., Aegerter P., et al. Impact of case volume on survival of septic shock in patients with malignancies. *Crit Care Med.* 2012;40:55–62.

CHAPITRE 291

Complications des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques

A. Xhaard; P. Ribaud

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permet de remplacer le tissu hématopoïétique anormal d'un patient par le tissu hématopoïétique sain d'un donneur. En France, en 2013, 1 820 allogreffes ont été réalisées (*versus* 1 200 en 2005), dont 58 % à partir d'un donneur non apparenté (*versus* 42 % en 2005). Il y a plus de 24 millions de donneurs volontaires inscrits sur les registres internationaux et 617 000 unités de sang placentaire cryoconservées dans les banques internationales[1].

La greffe fait partie intégrante du traitement de certaines affections, malignes ou non, du système hématopoïétique. Les leucémies aiguës représentent 44 % des indications, les syndromes myélodysplasiques, myéloprolifératifs et les leucémies secondaires 23 %, les hémopathies lymphoïdes 19 % et les hémopathies non malignes 9 % (maladies génétiques 4,5 %, aplasies médullaires 4 %, etc.). Pour chaque pathologie, l'indication de greffe est posée lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique curatrice.

Par définition, la greffe est faite au jour zéro (J0), après que le patient a reçu un traitement immunosuppresseur, plus ou moins myélo-ablatif et antitumoral. On distingue, selon leur intensité, les conditionnements myélo-ablatifs et non myélo-ablatifs, dits d'intensité réduite ou atténués. Le conditionnement dure entre 4 et 12 jours et comprend une chimiothérapie, parfois associée à une irradiation corporelle totale (ICT) et/ou du sérum antilymphocytaire. Le conditionnement standard myélo-ablatif, le plus ancien, encore très utilisé, est l'association ICT fractionnée (12 Gy) et cyclosphophamide à la dose de 120 mg/kg. L'ICT peut être remplacée par du busulfan. La fludarabine associée à une ICT de deux Gy ou à d'autres médicaments immunosuppresseurs est fréquemment utilisée dans les conditionnements atténués. Le pourcentage de greffes à conditionnement d'intensité réduite, qui permet de traiter des patients âgés ou fragiles, est en augmentation régulière (56 % en 2013, rapport d'activité SFGM-TC). Les conditionnements séquentiels, plus rares, sont utilisés le plus fréquemment en cas de maladie maligne non contrôlée avant l'allogreffe : ils associent une chimiothérapie de type induction de leucémie aiguë, suivie après quelques jours d'un conditionnement d'intensité réduite.

Les cellules souches hématopoïétiques peuvent avoir trois origines : les cellules souches périphériques prélevées par cytaphérèse après mobilisation par du G-CSF (65 %), la moelle osseuse prélevée sous anesthésie générale (25 %) et le sang placentaire (cordon) congelé (10 %). Le nombre de cellules injectées dépend de la nature du greffon et du poids du receveur.

La prévention de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH), qui est l'une des principales complications de la greffe, est assurée par un traitement immunosuppresseur. Le traitement de référence, pour les greffes à conditionnement myélo-ablatif, est l'association ciclosporine (CSA) et méthotrexate. Le mycophénolate mofétil est généralement associé à la CSA lorsqu'il s'agit d'une greffe à conditionnement atténué. La CSA est poursuivie au moins trois mois à pleine dose, puis diminuée progressivement et enfin arrêtée en l'absence de GVH. Les taux sériques de CSA doivent être régulièrement contrôlés à cause de la toxicité, en particulier rénale, de ce produit.

Les complications de la greffe sont multiples et potentiellement mortelles, regroupées sous le sigle anglo-saxon de TRM pour *transplant-related mortality*. Il existe des complications immunologiques (GVH) et non immunologiques (infectieuses, toxiques plus spécifiquement liées au conditionnement), tout en sachant qu'il existe une intrication des mécanismes et des événements. Cependant, n'importe quelle complication ne survient pas n'importe quand après la greffe et la connaissance de la chronologie des événements est primordiale pour la prise en charge des patients.

Réaction du greffon contre l'hôte (GVH) [1, 2]

La GVH est l'attaque des tissus du receveur par les cellules immunocompétentes du donneur, en raison d'une différence antigénique entre donneur et receveur. La distinction entre GVH aiguë et chronique, qui était auparavant temporelle (avant ou après J100 post-allogreffe) a été remaniée en 2005 [3]. GVH aiguë et chronique sont maintenant différenciées en fonction des signes cliniques et des mécanismes physiopathologiques.

La GVH aiguë survient le plus fréquemment entre deux et quatre semaines après la greffe, avec une fréquence de 20 à 80 %. Cette fréquence est moindre si la greffe est géno-identique (apparentée HLA-identique), s'il s'agit d'une greffe de sang de cordon, si le patient a moins de 20 ans, est séronégatif pour le CMV et s'il ne s'agit pas d'un couple donneur femme-receveur homme.

Les organes cibles sont la peau, le tube digestif et le foie. En ce qui concerne la peau, tous les intermédiaires sont possibles entre l'érythème localisé et le syndrome de Lyell. De même, l'atteinte du tube digestif peut se résumer à des nausées ou se manifester par une diarrhée profuse (plusieurs litres par jour) et hémorragique s'accompagnant de douleurs abdominales intenses imposant la prescription d'antalgiques de niveau trois et une nutrition parentérale exclusive. L'atteinte du foie s'exprime par une cholestase, un ictère et parfois une cytolyse. Le diagnostic est clinique, mais la confirmation histologique peut être nécessaire : elle montre une destruction sélective des cellules épithéliales (cellules basales de l'épiderme, canalicules biliaires et cellules des cryptes intestinales). La GVH est classée en quatre grades de gravité croissante : la mortalité des GVH de grade IV est de 90 %.

La GVH chronique survient plus tardivement après l'allogreffe, le plus souvent précédée d'une phase de GVH aiguë, mais peut aussi apparaître *de novo*. Les formes « *overlap* » combinent des signes cliniques de GVH aiguë et chronique. La GVH chronique survient chez environ 40 % des patients et est responsable du décès de 5 à 10 % d'entre eux. Tous les organes peuvent être touchés par la GVH chronique. Les plus fréquemment atteints sont la peau, la bouche, les yeux, le foie, le tube digestif, etc. Les signes cliniques ressemblent à ceux d'une maladie systémique comme la sclérodermie, le syndrome de Sjögren, la cirrhose biliaire primitive, etc. En fonction du nombre d'organes atteints et de la sévérité de l'atteinte, la classification du *National Institute of Health* (NIH) distingue des formes mineures, modérées et sévères (NIH 1, 2 et 3). Une dénutrition et des troubles trophiques sont fréquents, de même que des infections graves.

Le traitement de la GVH aiguë repose sur les corticoïdes (1 à 2 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ en attaque, selon la gravité de la GVH et les protocoles locaux, puis poursuite à dose lentement régressive), associés à la poursuite de la CSA. Le taux de réponse est d'environ 70 %, les formes moins sévères (grade I-II) répondant mieux au traitement que les formes sévères (grade III-IV). En cas d'échec, les principales alternatives sont : le sérum antilymphocytaire, les anticorps monoclonaux (anti-TNF, antirécepteur de l'interleukine 2), le mycophénolate mofétil, les inhibiteurs de mTOR (everolimus, sirolimus), la photochimiothérapie extracorporelle et, de façon encore expérimentale, les cellules souches mésenchymateuses. Cependant, lorsque la GVH est corticorésistante, le pronostic est réservé.

Le traitement de la GVH chronique repose lui aussi sur la corticothérapie au long cours, associée à la ciclosporine. En cas de corticorésistance ou de corticodépendance, certaines alternatives sont encore possibles : photochimiothérapie extracorporelle, inhibiteurs de mTOR, irradiation lymphoïde, mycophénolate mofétil, imatinib, etc., mais là encore, le pronostic à long terme est réservé et la qualité de vie souvent médiocre.

Complications infectieuses

Il existe schématiquement trois phases possibles de complications infectieuses.

La première phase est la période de neutropénie induite par le conditionnement. Cette période dure deux à quatre semaines, voire plus. Le risque infectieux est majoré par les lésions des muqueuses digestives et la présence d'un cathéter veineux central. C'est la période des infections bactériennes, fongiques (levures surtout, *Aspergillus* parfois) et herpétiques communes à toutes les situations de neutropénie profonde. En termes d'infections bactériennes, le ratio Gram positif/Gram négatif est de 55/45 %. On observe depuis quelques années une augmentation du taux d'infections à bactéries résistantes (entérobactéries BLSE et *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes, entérocoques résistants aux glycopeptides) [4]. Notons que la plupart des allogreffes sont pratiquées en France dans des chambres équipées d'un filtrage absolu de l'air avec flux laminaire ou non, ce qui diminue le risque d'infection aspergillaire. Par ailleurs, les patients reçoivent le plus souvent une décontamination digestive absorbable ou non, et une prophylaxie par fluconazole très efficace dans la prévention des infections à levures. La prophylaxie des infections à *Herpes simplex* est assurée par l'aciclovir. Dans les greffes à conditionnement atténué, la phase de neutropénie est raccourcie, voire inexistante.

La deuxième période, schématiquement jusqu'à J100, correspond à celle de la GVH aiguë. C'est la période de survenue des infections à cytomégalovirus (CMV), à *Aspergillus* et à parasites.

La fréquence de survenue de l'infection à CMV (définie par la présence d'une virémie isolée) est de plus de 50 % en cas de séropositivité du receveur et très faible en cas de séronégativité de celui-ci car il s'agit le plus souvent d'une réactivation virale. La recherche de l'infection est faite systématiquement de façon hebdomadaire pendant les trois mois qui suivent la greffe. Les délais de survenue sont de 40 à 70 jours après la greffe. Les techniques actuelles sont semi-quantitatives (détection de l'antigénémie pp65) ou quantitatives (détection de l'ADN viral par PCR). La manifestation la plus grave de la maladie à CMV (dont les facteurs de risque essentiels sont la séropositivité du malade et l'existence d'une GVH modérée à grave) est la pneumopathie interstitielle. Sa fréquence a diminué (inférieure à 5-10 %) grâce aux stratégies de prévention, mais la mortalité reste de 50 % malgré l'association ganciclovir-gammaglobulines à forte dose. La prévention de la maladie à CMV chez les patients séropositifs est soit une prophylaxie vraie par le ganciclovir administré chez tous les patients à partir de la sortie d'aplasie (à cause de la toxicité hématologique) et jusqu'à J100, soit plus fréquemment un traitement dit préemptif (par le ganciclovir, le foscarnet ou de façon plus récente le valganciclovir) administré dès la positivité de la détection virale dans le sang et pour une durée limitée. Les résultats de ces deux stratégies sont équivalents en termes de diminution de fréquence de la pneumopathie. Cependant, l'apparition de pneumopathies tardives (après J100) peut être préoccupante car leur mortalité est aussi élevée. Il est possible que ce phénomène soit lié au déficit prolongé en lymphocytes CD8 cytotoxiques CMV-spécifiques : la prescription précoce et prolongée d'antiviraux retarderait l'apparition des clones spécifiquement protecteurs.

Les réactivations EBV doivent être surveillées de façon régulière en post-allogreffe (PCR sanguine), en raison du risque de PTLD (*post-transplantation lymphoproliferative disorder*). Les facteurs de risque sont la déplétion lymphocytaire (greffe T-déplétée, sérum antilymphocytaire, anticorps monoclonaux anti-CD52, etc.), l'allogreffe de sang placentaire ou un donneur haplo-identique ou un *mismatch* HLA, la GVH aiguë et chronique, l'âge du receveur supérieur à 50 ans [5, 6]. Le traitement préemptif repose sur le rituximab.

Les infections à virus respiratoires communautaires (VRS, adénovirus, virus *influenza*, virus *para-influenza*, métapneumovirus) peuvent être responsables de pneumopathies graves et même, pour l'adénovirus, d'infections généralisées rapidement mortelles. Elles sont reconnues avec une fréquence croissante, vraisemblablement grâce à l'amélioration des techniques diagnostiques. Des techniques de diagnostic rapide très sensibles ont été développées depuis une dizaine d'années, permettant la recherche simultanée de plusieurs virus et bactéries dans les sécrétions respiratoires (technique PCR multiplex). On distingue les infections respiratoires hautes et basses (au-dessus et au-dessous du larynx), ces dernières s'accompagnant d'une morbidité et d'une mortalité plus élevées [7]. Le risque de progression d'infection respiratoire haute à basse en cas d'infection par le VRS est plus élevé en cas de neutropénie, de lymphopénie ($\leq 200/mm^3$), d'âge élevé du receveur, de donneur non apparenté et/ou *mismatch* et d'infection précoce après la greffe (< 30 jours). Lorsque le patient présente une infection respiratoire, un décalage de la greffe doit être envisagé (surtout en cas de conditionnement myélo-ablatif). L'arsenal thérapeutique en cas d'infection par les virus respiratoires est limité. En cas d'infection respiratoire (VRS, ADV, *para-influenza*), un traitement par ribavirine en aérosol ou en IV et immunoglobulines est recommandé. Une étude portant sur un faible nombre de patients a montré que l'utilisation de la ribavirine en IV ou en aérosol était efficace pour éviter la progression d'infections respiratoires hautes vers basses et pour diminuer la mortalité [8]. La vaccination antigrippale est recommandée pour le patient (à partir de J100) et pour son entourage. Les patients présentant une infection probable ou confirmée par le virus de la grippe doivent recevoir un traitement par oseltamivir pendant au moins sept jours. En cas de persistance des signes et d'une excrétion virale au-delà de sept jours, le traitement peut être poursuivi pour une deuxième semaine.

Les infections à adénovirus (ADV) doivent également être recherchées de façon régulière chez les sujets à risque (allogreffe de sang placentaire ou haplo-identique, GVH aiguë grave). Une PCR plasmatique positive est un facteur de risque de maladie à ADV. L'atteinte multisite par ADV est assez rare (1-7 %), mais s'accompagne d'une mortalité de 8 à 26 %. Sur le plan thérapeutique, le cidofovir a un intérêt certain, en particulier en cas de virémie isolée (traitement préemptif), mais sa toxicité rénale est un facteur limitant [9].

L'aspergillose invasive, le plus souvent pulmonaire, est une complication fréquente (10 %) en l'absence de prophylaxie [10]. La médiane de survenue est de trois mois après la greffe. Les facteurs de risque principaux sont la GVH mal contrôlée et la corticothérapie à forte dose, sachant que la plupart des patients ne sont plus neutropéniques au moment du diagnostic [11]. Il s'agit d'une infection grave, avec un risque de dissémination notamment cérébrale, mais le pronostic s'est amélioré ces dernières années avec une mortalité « attribuable » de l'ordre de 30 % à trois mois [11, 12]. Le pronostic à long terme reste cependant réservé [13]. Les progrès sont à mettre sur le compte de diagnostics plus précoces, grâce au suivi de l'antigénémie aspergillaire et au recours rapide à la tomodensitométrie pulmonaire, et à l'apport du voriconazole en première intention [12]. Des prophylaxies relativement efficaces sont maintenant disponibles (voriconazole

en phase précoce chez les sujets à risque, posaconazole au moment de la GVH). Bien entendu, la survenue d'une aspergillose sous prophylaxie azolée implique le plus souvent un changement de classe de l'antifongique (amphotéricine B liposomale par exemple). Les autres infections à champignons filamenteux (*Fusarium*, mucorales, etc.) sont plus rares.

Les infections à *P. carinii* et *T. gondii* (chez les patients séropositifs essentiellement) ont pratiquement complètement disparu grâce aux prophylaxies médicamenteuses (Bactrim® le plus souvent) qu'il faut poursuivre pendant toute la durée de la corticothérapie et jusqu'à restauration d'un chiffre de CD4 suffisant (200 à 400/mm^3).

La troisième phase est caractérisée par un déficit immunitaire humoral et cellulaire persistant ainsi que par des anomalies de fonctionnement du système réticulo-endothélial (asplénie fonctionnelle). Cette période aussi est d'autant plus prolongée qu'il existe une GVH chronique. C'est la période de risque pour les infections à VZV et à bactéries encapsulées. Le pronostic des infections à VZV a été transformé par l'aciclovir IV (30 mg/kg/j) ou le valaciclovir (six comprimés par jour, hors AMM). Les infections à bactéries encapsulées (*S. pneumoniæ*, *N. meningitidis*, *H. influenzæ*) représentent un danger potentiellement mortel. La prophylaxie par une pénicilline doit être poursuivie pendant plusieurs années. La vaccination antipneumococcique est recommandée dès le troisième mois post-greffe. Enfin, lorsque le taux d'immunoglobulines est bas (inférieur à six grammes par litre) et que le patient a déjà présenté une infection, il est souhaitable de mettre en place une supplémentation en immunoglobulines.

Insistons, pour terminer, sur le rôle favorisant majeur de la GVH aiguë ou chronique (et du traitement par corticoïdes) dans la survenue d'infections graves après allogreffe, qu'elles soient précoces ou tardives.

Autres complications

La particularité de l'allogreffe est la présence d'un conflit immunologique entre les cellules du donneur et celles du receveur. Ce conflit immunologique ajoute sa propre toxicité à celle du conditionnement ; de plus, il existe une relation temporelle entre la survenue d'une complication donnée et le niveau de la reconstitution immunitaire.

L'agression initiale des tissus de l'hôte (épithélium et surtout endothélium vasculaire), soit directement par le conditionnement, soit indirectement à travers la production de cytokines (interleukine-1 [IL-1], TNF-α), déclenche la GVH d'une part et représente, d'autre part, le dénominateur commun du syndrome d'obstruction sinusoïdale (SOS, anciennement appelé maladie veino-occlusive du foie [MVO]), de la pneumopathie idiopathique (IPS), de l'hémorragie intra-alvéolaire (HA) et de la micro-angiopathie thrombotique (MAT).

Syndrome d'obstruction sinusoïdale (maladie veino-occlusive du foie) [14, 15]

Le syndrome d'obstruction sinusoïdale (SOS) est une atteinte toxique du foie caractérisée par l'association d'une hépatomégalie douloureuse, d'une prise de poids et d'une hyperbilirubinémie. Sur le plan histologique, on retrouve une obstruction fibreuse des veinules centrolobulaires avec souffrance des hépatocytes et des sinusoïdes de voisinage. L'endothélium de ces veinules hépatiques est le siège de la lésion primitive ; l'activation locale de certains facteurs de coagulation entraîne la formation de dépôts dans le sous-endothélium et secondairement une extravasation sanguine dans l'espace de Disse. Il faut intégrer le SOS dans un syndrome de défaillance multiviscérale potentiel (notamment hépatorénale) dont la manifestation est d'autant plus marquée que le SOS est sévère.

Le SOS survient le plus fréquemment dans les trois premières semaines qui suivent la greffe. Le diagnostic est basé sur les critères cliniques de Seattle (présence d'au moins deux critères parmi hyperbilirubinémie ≥ 34 µmol/L, prise de poids ≥ 2 % du poids corporel et hépatomégalie douloureuse) ou de Baltimore (hyperbilirubinémie ≥ 34 µmol/L associée à au moins deux signes parmi hépatomégalie douloureuse, ascite, prise de poids ≥ 5 % du poids corporel) et l'exclusion des diagnostics différentiels (GVH hépatique, infection, toxicité médicamenteuse, etc.). La présence d'une thrombopénie sévère réfractaire aux transfusions doit également faire évoquer un SOS.

L'incidence dans les séries récentes est de moins de 10 % avec une mortalité médiane de 30 %, plus par défaillance multiviscérale, notamment rénale et pulmonaire, que par insuffisance hépatocellulaire. Les facteurs de risque sont nombreux. Les plus importants sont l'élévation des transaminases prégreffe, l'intensité du conditionnement, le nombre et le type de chimiothérapies antérieurement reçues par le patient.

Le diagnostic clinique est non spécifique et n'est pas toujours aisé. Le principal diagnostic différentiel est la GVH hépatique parce qu'elle peut être isolée et précoce et surtout parce qu'elle peut être associée

au SOS. La biopsie hépatique, lorsqu'elle est faisable (par voie transjugulaire le plus fréquemment), permet d'avoir une confirmation histologique (pas toujours évidente) et de mesurer le gradient de pression veineuse hépatique, évocateur s'il est supérieur à 10 mmHg. L'échographie Doppler est non spécifique, mais peut avoir un intérêt en montrant un flux portal atténué ou inversé, une ascite, une hépatomégalie, et permet d'exclure des diagnostics différentiels.

Le traitement repose sur des mesures symptomatiques (maintien de la perfusion rénale, arrêt de tous les médicaments possiblement toxiques, dont la CSA). Le défibrotide a récemment obtenu une AMM pour le traitement du SOS sévère. Les traitements prophylactiques sont également controversés : l'héparine, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et l'acide ursodésoxycholique ont peut-être une efficacité.

Syndrome de pneumonie idiopathique (IPS) [15]

Le syndrome de pneumonie idiopathique (IPS, pour *idiopathic pneumonia syndrome*) n'est pas une maladie pulmonaire bien définie et comprend diverses entités. Le diagnostic d'IPS, qui a été récemment revu, repose sur la présence d'opacités pulmonaires diffuses et l'exclusion de diagnostics comme une pneumopathie infectieuse ou un œdème pulmonaire. L'IPS survient précocement avec un délai médian d'apparition de 19 jours (min. : 4, max. : 106) après la greffe. L'intensité et le type du conditionnement ont été associés au développement d'IPS, en cohérence avec les données obtenues dans les modèles murins [16]. Le mécanisme lésionnel implique vraisemblablement la toxicité directe du conditionnement (notamment carmustine et irradiation corporelle totale), les cytokines, les cellules T alloréactives et des infections virales latentes non identifiées. Le facteur de risque le plus important est l'existence d'une GVH aiguë sévère. Les principaux diagnostics différentiels sont : l'infection (virale ou fongique) possiblement associée ou déclenchant l'IPS, l'œdème pulmonaire (de surcharge simple ou associé à une insuffisance cardiaque) et l'hémorragie alvéolaire. Le traitement symptomatique (oxygénothérapie, transfusion en plaquettes, diurétiques, antibiothérapie, etc.) est important. Le traitement repose sur la corticothérapie [16]. Une étude récente comparant les corticoïdes à 2 mg/kg avec ou sans etanercept (Enbrel®) n'a pas montré de bénéfice de l'etanercept, mais l'étude a été arrêtée prématurément pour défaut d'inclusion et le taux de réponse dans le bras contrôle était supérieur aux cohortes historiques [17].

Hémorragie intra-alvéolaire [15]

L'incidence de l'hémorragie intra-alvéolaire est faible et sa survenue se situe dans les deux mois qui suivent la greffe, parfois au moment de la sortie d'aplasie. Elle est favorisée par l'âge (plus de 40 ans), l'ICT, l'insuffisance rénale et la GVH. Le traitement est symptomatique (transfusions de plaquettes, ventilation). Les corticoïdes à très forte dose (bolus de 1 à 2 g/jour pendant cinq jours puis décroissance progressive) pourraient être bénéfiques, mais majorent le risque infectieux (sachant par ailleurs que l'hémorragie alvéolaire peut être le témoin d'une infection évolutive).

Micro-angiopathie thrombotique (MAT) [18]

La MAT post-greffe, qui se voit en général dans les trois premiers mois post-greffe, s'accompagne souvent d'insuffisance rénale, d'HTA et de symptômes neurologiques (céphalées, troubles du comportement). L'incidence est de 5 à 15 % dans les études rétrospectives. Les facteurs de risque sont mal connus avec un rôle potentiel pour la CSA ou le tacrolimus et une association certaine à la GVH grave, le tout témoignant encore d'une lésion endothéliale diffuse. Différents degrés de gravité sont possibles. La mortalité globale est de 30 %, avec une évolution parfois fulminante. Le rôle des échanges plasmatiques est controversé dans cette indication. L'arrêt au moins temporaire de la CSA ou du tacrolimus est nécessaire, surtout s'il existe une insuffisance rénale ou des troubles neurologiques. L'éculizumab (Soliris®), anticorps monoclonal bloquant le complément, pourrait avoir un intérêt. Le contrôle drastique de l'HTA est obligatoire. Le contrôle de la GVH et des infections éventuellement associées est un prérequis à l'évolution favorable de la MAT.

Devenir des patients admis en unités de soins intensifs

Globalement, 15 à 25 % des patients sont susceptibles d'être admis en unités de soins intensifs (USI) à un moment ou à un autre après la greffe. Les scores habituels type *Simplified acute physiology score II* (SAPS II) et *Logistic organ dysfunction* (LOD) sous-estiment la gravité de ces patients dont la défaillance respiratoire est, dans toutes les études, le principal motif d'admission en USI. Bien que des progrès aient été accomplis dans leur prise en charge, la nécessité d'une ventilation mécanique continue de grever lourdement le pronostic

de ces patients, à court et long terme. Les patients allogreffés hospitalisés en réanimation ont une mortalité plus élevée que les patients d'hématologie non allogreffés [19, 20]. Dans une étude multicentrique française, les survies à six mois et à un an sont de 14 % et 10 % pour les patients ventilés de façon invasive (environ 50 % de la population) et de 46 % et 36 % pour les patients n'ayant pas nécessité le recours à la ventilation mécanique ($p < 0{,}001$). En revanche, les patients ventilés de façon non invasive ont la même survie que les patients non ventilés [21]. À noter que, dans cette étude, une corticothérapie de plus de 0,5 mg/kg à l'admission, dans le cadre du traitement de la GVH, a un impact négatif sur la survie. D'autres facteurs de gravité ont été régulièrement mis en évidence, notamment le besoin en amines vasopressives, l'élévation de la bilirubine (> 68 µmol/L) et la présence d'au moins deux défaillances d'organe [21–23]. L'impact de la neutropénie et du délai transplantation-USI sont plus controversés. Il est malheureusement évident que, même chez les patients non ventilés, il persiste dans les semaines et mois qui suivent le séjour en réanimation un excès de mortalité par rapport à la population « normale ». Les causes de décès les plus fréquentes sont alors la GVH et les infections, notamment pulmonaires [21].

Malgré tout, les patients allogreffés doivent *a priori* pouvoir bénéficier d'une réanimation intensive ; la décision finale doit être prise conjointement par les réanimateurs et les hématologues en fonction des éléments connus du pronostic. Le patient et/ou sa famille doivent être informés de ce pronostic.

Conclusion

Ce catalogue des complications survenant après allogreffe est vaste et pourtant loin d'être exhaustif. C'est dire l'importance que revêt la décision d'allogreffer un patient et la réflexion sous-jacente à chaque indication, même si la plupart sont bien codifiées.

L'intrication du conflit immunologique avec les autres complications (infections, syndrome de lésion endothélial) donne un caractère unique à ce contexte thérapeutique. Ces complications, quelles qu'elles soient, sont d'autant plus fréquentes et graves que ce conflit est marqué, c'est-à-dire que la disparité HLA est importante.

Néanmoins, l'allogreffe est souvent le seul traitement curateur de la maladie hématologique considérée et les résultats s'améliorent dans le temps, grâce à un meilleur contrôle de la GVH et surtout aux progrès accomplis dans le domaine des soins complémentaires [24, 25].

Remerciements

Les auteurs remercient le Pr A. Bergeron pour sa contribution.

Références

[1] Shlomchik W.D. Graft-versus-host disease. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(5):340–352.
[2] Deeg H.J. How I, treat refractory acute GVHD. *Blood.* 2007;109(10):4119–4126.
[3] Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S., et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(12):945–956.
[4] Mikulska M., Viscoli C., Orasch C., et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect.* 2014;68(4):321–331.
[5] Rasche L., Kapp M., Einsele H., et al. EBV-induced post-transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic hematopoetic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(2):163–167.
[6] Uhlin M., Wikell H., Sundin M., et al. Risk factors for Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2014;99(2):346–352.
[7] Hirsch H.H., Martino R., Ward K.N., et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis.* 2014;56(2):258–266.
[8] Gueller S., Duenzinger U., Wolf T., et al. Successful systemic high-dose ribavirin treatment of respiratory syncytial virus-induced infections occurring pre-engraftment in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2013;15(4):435–440.
[9] Lindemans C.A., Leen A.M., Boelens J.J. How I treat adenovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Blood.* 2010;116(25):5476–5485.

[10] Ullmann A.J., Lipton J.H., Vesole D.H., et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007;356(4):335–347.
[11] Upton A., Kirby K.A., Carpenter P., et al. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis.* 2007;44(4):531–540.
[12] Herbrecht R., Denning D.W., Patterson T.F., et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347(6):408–415.
[13] Salmeron G., Porcher R., Bergeron A., et al. Persistent poor long-term prognosis of allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients surviving invasive aspergillosis. *Haematologica.* 2012;97(9):1357–1363.
[14] Wadleigh M., Ho V., Momtaz P., et al. Hepatic veno-occlusive disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Curr Opin Hematol.* 2003;10(6):451–462.
[15] Afessa B., Peters S.G. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27(3):297–309.
[16] Panoskaltsis-Mortari A., Griese M., Madtes D.K., et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(9):1262–1279.
[17] Yanik G.A., Horowitz M.M., Weisdorf D.J., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of soluble tumor necrosis factor receptor: enbrel (etanercept) for the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic stem cell transplantation: blood and marrow transplant clinical trials network protocol. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;20(6):858–864.
[18] Ruutu T., Hermans J., Niederwieser D., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic stem cell transplantation: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol.* 2002;118(4):1112–1119.
[19] Azoulay E., Kouatchet A., Jaber S., et al. Noninvasive mechanical ventilation in patients having declined tracheal intubation. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):292–301.
[20] Azoulay E., Mokart D., Pene F., et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium – a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. *J Clin Oncol.* 2013;31(22):2810–2818.
[21] Pene F., Aubron C., Azoulay E., et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *J Clin Oncol.* 2006;24(4):643–649.
[22] Rubenfeld G.D., Crawford S.W. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Ann Intern Med.* 1996;125(8):625–633.
[23] Soubani A.O., Kseibi E., Bander J.J., et al. Outcome and prognostic factors of hematopoietic stem cell transplantation recipients admitted to a medical ICU. *Chest.* 2004;126(5):1604–1611.
[24] Gooley T.A., Chien J.W., Pergam S.A., et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2010;363(22):2091–2101.
[25] Horan JT, Logan BR, Agovi-Johnson MA, *et al.* Reducing the risk for transplantation-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: how much progress has been made? *J Clin Oncol*;29(7): 805-13.

[1] www.bmdw.org

CHAPITRE 292

Complications des traitements par chimiothérapie et immunothérapie (hors greffe) en oncohématologie

T. Leguay; G. Marit

Parmi l'arsenal thérapeutique disponible en oncohématologie, comprenant la radiothérapie, la chirurgie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie et la chimiothérapie, ces deux dernières demeurent les armes les plus courantes.

L'immunothérapie est une thérapeutique ciblée. Elle est de plus en plus utilisée dans la mesure où la meilleure connaissance des pathologies a permis de développer ce type de molécules spécifiques, en particulier des anticorps monoclonaux (parfois couplés à des radio-éléments ou des toxines). Très prochainement, des lymphocytes T (*CAR T-cells*) manipulés pourront exprimer un récepteur spécifique entraînant une réaction immunitaire ciblée contre les cellules tumorales.

À sa différence, la chimiothérapie est un traitement général en ce qui concerne son mode d'action. Son administration le plus souvent orale et/ou parentérale peut cependant être locale, dans certains protocoles thérapeutiques d'hémopathies malignes à tropisme électif au niveau du système nerveux central (notamment lymphoïdes ; administration intrathécale réalisée de façon curative ou préventive). La modulation de dose peut faciliter un passage neuroméningé comme c'est le cas avec le méthotrexate et la cytosine-arabinoside à forte dose.

L'administration générale de la chimiothérapie fait qu'il s'agit d'un moyen très actif mais insuffisamment spécifique, avec une différence d'action sur les cellules malignes et sur les cellules normales qui est faible. Sa spécificité d'action se faisant globalement sur les cellules à forte activité mitotique, le tissu hématopoïétique normal est le tissu le plus sensible à ce traitement. Dans la majorité des cas, la toxicité hématologique se manifeste par des signes d'insuffisance médullaire (anémie, neutropénie, thrombopénie), complications le plus souvent observées après chimiothérapie. Cette toxicité dose-dépendante représente l'élément limitant dans l'utilisation de l'effet dose en oncohématologie (amenant à utiliser dans certains cas un support hématopoïétique postchimiothérapie myélo-ablative, appelé aussi autogreffe). Bien entendu, à côté de cette toxicité hématologique, peuvent être observés d'autres types de complications spécifiques à chaque molécule.

Toxicité hématologique

Concernant la toxicité hématologique liée à la chimiothérapie ou, à un moindre degré, à certains anticorps monoclonaux, notamment ceux couplés à des agents cytotoxiques (comme le gemtuzumab-ozogamicine), l'élément le plus important à considérer est le potentiel « aplasiant » du protocole thérapeutique utilisé. Cela permet d'apprécier, lors de la prise en charge du patient, la durée prévisible restante d'insuffisance médullaire à affronter. En effet, les risques de complications liés à cette insuffisance médullaire sont d'autant plus importants que la durée de celle-ci est longue.

Anémie

Bien entendu, nous ne parlerons ici que des anémies centrales par insuffisance médullaire. Cependant, il ne faut pas méconnaître la possibilité de développement d'autres types d'anémie (ferriprive par hémorragie, hémolytique, carentielle) ou de fausses anémies par hémodilution.

Globalement, l'anémie d'origine centrale ne pose pas de problèmes majeurs si un certain nombre de règles de surveillance clinique et biologique (en particulier sur le plan transfusionnel) sont respectées.

Classiquement, dans le cadre des chimiothérapies en oncohématologie, les patients sont transfusés si le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dl. Ce seuil transfusionnel peut être modulé à la hausse selon le contexte et surtout la tolérance clinique. Dans ce cadre, le contexte cardiovasculaire est le principal élément à prendre en considération. Ce seuil peut également, dans certains cas, notamment de pathologies chroniques, être modulé à la baisse en fonction de la tolérance clinique. Dans ce dernier cadre, l'utilisation d'érythropoïétine a permis de réduire le recours aux transfusions.

Thrombopénie/syndrome hémorragique

Là encore, nous ne parlerons que des thrombopénies centrales. Cependant, il faut savoir évoquer dans certaines pathologies, en particulier lymphoïdes, un mécanisme auto-immun et ne pas méconnaître les thrombopénies par consommation dans le cadre de coagulation intravasculaire disséminée.

La surveillance de la thrombopénie est, comme pour l'anémie, à la fois clinique et biologique. Son traitement est fondé sur les transfusions plaquettaires avec un certain nombre de règles à respecter.

Les transfusions prophylactiques de plaquettes sont réalisées en général lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 20.10^9/l. Ce seuil transfusionnel peut être discuté et éventuellement réduit dans certaines situations qui doivent être évaluées au cas par cas. En revanche, ce seuil transfusionnel peut être augmenté lorsque le patient présente un risque hémorragique plus marqué, doit subir un geste invasif ou est sous anticoagulant. À cet égard, il faut préciser que si un traitement anticoagulant est nécessaire, il faut utiliser en priorité les héparines du fait de leur maniabilité plus importante que celles des antivitamines K et des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, pour lesquels il n'existe pas encore d'antidote). Il faut alors maintenir alors un taux de plaquettes supérieur à 50.10^9/l. Ce chiffre est celui en général retenu pour ces patients à risque mais peut être revu à la hausse selon le contexte [1].

À ce propos, il faut rappeler que l'existence d'une hémorragie chez ces patients ne doit pas être systématiquement rapportée à la thrombopénie qui ne peut jouer qu'un rôle de facteur aggravant. Il faut toujours rechercher une cause « locale », notamment dans le cadre des hémorragies digestives.

Certaines molécules (comme l'ibrutinib [2], l'anagrélide) peuvent induire des syndromes hémorragiques en dehors de toute thrombopénie.

Neutropénie

Si le potentiel neutropéniant des chimiothérapies est connu et classique, des neutropénies retardées ont été décrites après l'utilisation d'un anticorps monoclonal, le rituximab, très utilisé dans le cadre notamment du traitement des hémopathies lymphoïdes [3]. Si les complications liées à l'anémie et à la thrombopénie sont dans l'ensemble facilement gérables, les problèmes posés par la neutropénie restent plus difficiles.

Bien entendu, le risque infectieux lié à la neutropénie est d'autant plus important que la neutropénie est profonde et longue.

Nous ne discuterons pas ici les problèmes posés par les patients neutropéniques fébriles qui seront abordés dans le chapitre 295.

Thromboses veineuses

Des thromboses veineuses peuvent être observées avec l'utilisation de certaines molécules comme la L-asparaginase et ses dérivés [4]. Une surveillance particulière portant sur la coagulation et en particulier le dosage d'antithrombine doit systématiquement accompagner leur utilisation. Celle-ci permet de mettre en place systématiquement un traitement préventif des thromboses par héparine à dose isocoagulante. De plus, le taux d'antithrombine doit être maintenu supérieur à 60 % de la normale par injection d'antithrombine humaine pendant toute la durée des injections de L-asparaginase jusqu'à remontée spontanée du taux d'antithrombine.

Les IMiD (*immunomodulatory drugs*) comme le thalidomide, le lénalidomide et le pomalidomide peuvent favoriser l'émergence de thromboses veineuses profondes, notamment en cas de forte masse tumorale lors du traitement d'induction et de l'association avec l'érythropoïétine. Leur incidence justifie l'utilisation

de mesures prophylactiques systématiques par antiagrégants ou anticoagulants selon l'existence ou non d'antécédents thrombotiques [5].

Toxicité immunologique

Globalement, en dehors des greffes, le potentiel *lymphopéniant des chimiothérapies utilisées à dose conventionnelle en oncohématologie n'est pas le plus souvent au premier plan.*

Cependant, un certain nombre de médicaments comme les analogues des purines (fludarabine, clofarabine [6]) et certains anticorps monoclonaux (en particulier l'alemtuzumab) induisent une lymphopénie majeure amenant à prendre des mesures prophylactiques (contre les germes opportunistes et les virus) et à être encore plus vigilant vis-à-vis de ce type d'infections en cas de fièvre. Ces thérapeutiques nécessitent de plus l'utilisation de produits sanguins irradiés.

Il en est de même pour les patients recevant des corticothérapies notamment à forte dose et répétées dans le cadre des polychimiothérapies.

Autres toxicités

Toxicité cutanéomuqueuse

La plus fréquente des complications cutanées de la chimiothérapie est l'alopécie, mais il existe des lésions cutanées spécifiques à certaines chimiothérapies comme pour la cytosine-arabinoside.

Par ailleurs, il est important de rappeler qu'il faut absolument que le passage des chimiothérapies se fasse sur une voie veineuse centrale afin de limiter le risque de toxicité veineuse et cutanée en cas d'extravasation. Les médicaments responsables d'une nécrose cutanée en cas d'extravasation sont les anthracyclines, les alcaloïdes de la pervenche et les dérivés de sels de platine. D'autres agents n'induisent qu'une irritation comme les agents alkylants, le thiotépa et la carmustine.

En outre, un certain nombre de molécules (anthracyclines, étoposide, cytosine-arabinoside, méthotrexate, temsirolimus, vincristine et vinblastine) ont une toxicité muqueuse plus marquée, avec des lésions touchant particulièrement les parois de la cavité buccale et la langue (mucite). Il est important de les prendre en considération dans le cadre de la prise en charge des neutropénies fébriles. Leur traitement ne peut être que symptomatique, associant traitement antalgique efficace (à base de morphine) et soins locaux (bains de bouche). Il faut systématiquement rechercher une surinfection mycosique et surtout virale qui doit être traitée par voie générale.

Toxicité cardiaque

Les anthracyclines sont les substances potentiellement les plus cardiotoxiques. Elles peuvent induire deux types d'accidents, aigus ou retardés, ces derniers étant dose-dépendants.

Les troubles du rythme auriculaire ou ventriculaire et les insuffisances cardiaques sont les problèmes le plus souvent rencontrés de façon aiguë. Ces troubles sont en général bénins et transitoires. Globalement, ils n'amènent pas à reconsidérer l'utilisation de ces molécules si leur indication est formelle sur le plan thérapeutique.

La toxicité retardée des anthracyclines se manifeste par une insuffisance cardiaque globale liée à une cardiomyopathie. Cette toxicité étant dose-dépendante, on peut calculer la dose totale-seuil à ne pas dépasser selon le type d'anthracycline utilisé. Cependant, des facteurs de risque associés font que la toxicité peut apparaître avant que cette dose soit atteinte. Il faut donc surveiller régulièrement la fonction myocardique de ces patients afin de dépister précocement toute dégradation de celle-ci. D'autres agents ont également une cardiotoxicité comme :

- le cyclophosphamide qui, à forte dose, donne des tableaux d'insuffisance cardiaque globale ;
- l'interféron-alpha responsable de troubles du rythme et de la conduction, de cardiomyopathies ischémiques ou de myocardiopathies ;
- l'amsacrine qui peut donner des troubles du rythme ventriculaire lors de son administration ;
- l'arsenic trioxyde qui peut entraîner des torsades de pointe par allongement du QT et nécessite une surveillance stricte de la kaliémie et de la magnésémie [7] ;
- les inhibiteurs de tyrosine-kinase (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib) à l'origine de dysfonction ventriculaire gauche, de troubles du rythme et de la conduction, d'occlusions artérielles, d'hypertension artérielle pulmonaire, de péricardite [8].

Il est donc capital avant toute chimiothérapie, mais plus particulièrement avant et pendant l'utilisation de ces substances, d'évaluer et de surveiller régulièrement la fonction cardiaque de ces patients, notamment par échographie ou scintigraphie.

Toxicité pulmonaire

Les problèmes d'insuffisance respiratoire sont étudiés par ailleurs dans le chapitre 297.

Il faut retenir que les complications pulmonaires observées en oncohématologie sont soit des complications infectieuses secondaires aux neutropénies ou au déficit immunitaire, soit des complications pulmonaires spécifiques. Il peut s'agir de fibroses liées à certaines molécules, notamment les agents alkylants et les nitroso-urées. Cela amène à réaliser, dans le cadre du bilan préthérapeutique, puis à surveiller régulièrement, l'exploration fonctionnelle respiratoire et les gaz du sang des patients recevant ces traitements. Des pathologies pulmonaires de type immunoallergique avec l'idelalisib [9] et de type pneumonies interstitielles avec infiltrats et syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) avec le bortezomib ont été décrites.

Toxicité hépatique

Ces problèmes sont développés plus en détail au chapitre 298 de cet ouvrage. Il faut simplement rappeler qu'en oncohématologie, en cas d'altération du bilan hépatique, avant d'incriminer un médicament, il faut savoir également rechercher les autres causes potentielles, comme une localisation hépatique de l'hémopathie, une compression des voies biliaires par un syndrome tumoral ou une étiologie infectieuse (bactérienne, virale, parasitaire ou mycosique).

Si la plupart des molécules utilisées en oncohématologie ont une toxicité hépatique soit par atteinte hépatocytaire, soit par atteinte vasculaire, celle-ci est parfois plus marquée avec certaines d'entre elles comme le méthotrexate et l'asparaginase.

Même si son incidence est moindre que dans les greffes, il est possible d'observer, notamment chez les patients multitraités lors de l'utilisation de fortes doses de chimiothérapie, une maladie veino-occlusive du foie, en particulier chez les patients ayant reçu du gemtuzumab-ozogamicin.

Toxicité rénale et métabolique

Les problèmes d'insuffisance rénale sont abordés dans le chapitre 296.

Les principaux médicaments utilisés en oncohématologie ayant une toxicité rénale sont les dérivés de sels de platine, l'ifosfamide et le méthotrexate à forte dose. Ces molécules sont responsables de tubulopathies dont le traitement doit être avant tout préventif en respectant les règles d'utilisation, d'administration et d'adaptation des doses à la fonction rénale. Il faut noter la possibilité d'utiliser, en cas d'insuffisance rénale aiguë liée au méthotrexate, le glucarpidase (Voraxaze®)[10] qui permet de cliver le méthotrexate en métabolites inactifs.

Lors des traitements d'induction chez les patients à très forte masse tumorale, une insuffisance rénale peut apparaître dans le cadre d'un syndrome de lyse [11]. Celui-ci se caractérise par une lyse cellulaire massive induisant la libération brutale de métabolites intracellulaires et des troubles métaboliques associant le plus souvent hyperuricémie, hyperphosphorémie, hyperkaliémie et insuffisance rénale aiguë. Des acidoses lactiques avec état de choc sont aussi observées. Le traitement curatif est symptomatique et peut passer par une dialyse. Le traitement est surtout préventif dans les situations à risque nécessitant hyperhydratation et traitement hypo-uricémiant, en particulier la rasburicase [12] avant, pendant et après initiation du traitement d'induction. On peut également être amené à faire un prétraitement plus léger afin de réduire progressivement la masse tumorale avant de poursuivre la chimiothérapie d'induction elle-même.

Une cystite hémorragique peut être observée lors de l'utilisation de fortes doses de certains agents alkylants (cyclophosphamide/ifosfamide). Cette complication est liée à un de leurs métabolites, particulièrement toxique pour les cellules urothéliales. La prévention de ces cystites hémorragiques parfois sévères repose sur la prescription systématique de mesna, qui entoure les perfusions de fortes doses de ces molécules. Le traitement curatif ne peut être que symptomatique (hydratation, lavage vésical abondant avec sonde à double courant, en cas de saignement important avec caillotage).

Toxicité digestive

Ces problèmes sont principalement traités dans le chapitre 298.

Nous rappellerons simplement que la toxicité digestive première des chimiothérapies est représentée par les nausées/vomissements qui sont systématiquement prévenus par les antiémétiques. Malgré les progrès

de ceux-ci (5-HT3), on peut encore observer dans les rares cas de vomissements sévères un syndrome de Mallory-Weiss. Récemment, l'utilisation de l'aprepitant a permis de nettement améliorer la tolérance digestive des sels de platine, du melphalan et de la cytosine-arabinoside à forte dose.

Plus fréquentes sont les toxicités muqueuses digestives observées avec les mêmes substances que celles citées plus haut pour les toxicités muqueuses, buccales et ORL. Des parésies intestinales sont parfois observées avec les poisons du fuseau (en particulier la vincristine). Des syndromes diarrhéiques avec colite peuvent être observés avec une nouvelle molécule, l'idelalisib [9].

Toxicité neurologique

Deux types d'atteintes, périphérique et centrale, peuvent être observés.

Les neuropathies périphériques, et en particulier les polynévrites, sont le plus souvent observées avec les poisons du fuseau (en particulier la vincristine), certains IMiD (en particulier le thalidomide), les inhibiteurs du protéasome (bortezomib), le brentuximab vedotine (anticorps monoclonal anti-CD30 conjugué), et les dérivés des sels de platine. Il n'y a pas de traitement curatif. Le seul traitement préventif possible (WR 2721, qui est un thiol) concerne les dérivés des sels de platine.

Des atteintes centrales ont également été rapportées (myélopathies et leuco-encéphalopathies après injection intrathécale de méthotrexate, crises comitiales avec le busulfan, amenant à prescrire un anticomitial ou une corticothérapie à titre préventif lors de l'utilisation de fortes doses de ce médicament, syndromes cérébelleux avec la cytosine-arabinoside, troubles thymiques avec l'interféron-alpha). Plus récemment, les premiers résultats de l'utilisation du blinatumomab (anticorps bispécifique) ont retrouvé l'apparition de signe d'encéphalite rapidement réversible [13].

Manifestations générales

Si des réactions allergiques vraies peuvent survenir avec toutes les molécules, des manifestations aiguës (frissons, fièvre, nausées/vomissements, rash, dyspnée, bronchospasme) dues à la libération massive de cytokines peuvent être observées lors de la perfusion des anticorps monoclonaux. Ces manifestations peuvent être prévenues ou diminuées d'une part par l'utilisation systématique de prémédication comprenant antihistaminique, paracétamol et parfois corticoïdes, et d'autre part par des modalités d'administration progressive à doses croissantes, en particulier à l'initiation du traitement.

L'utilisation de L-asparaginase est pourvoyeuse classiquement de réaction allergique de type bronchospasme ou choc anaphylactique accompagnant l'apparition d'anticorps anti-asparaginase. Cependant, l'utilisation de corticoïdes et d'antihistaminiques en prévention de ces réactions est à proscrire car ils pourraient entraîner une méconnaissance de l'apparition de tels anticorps qui induisent une inactivité du médicament. Toute réaction allergique suivant l'injection de L-asparaginase doit faire modifier la prescription, avec passage de la kidrolase à l'erwinase [14] par exemple.

Enfin, l'acide tout trans-rétinoïque (ATRA), agent majeur dans le traitement des leucémies à promyélocytes, peut être responsable d'un ATRA-syndrome se traduisant par de la fièvre avec rétention hydrosodée, infiltrats pulmonaires, éventuellement épanchements des séreuses, et insuffisance rénale dans un contexte d'hyperleucocytose [15].

Conclusion

L'énumération de l'ensemble de ces complications souligne l'importance du bilan préthérapeutique en oncohématologie. Ce bilan clinique et paraclinique est capital car il permet de resituer le contexte dans lequel les traitements sont initiés et d'établir le protocole de traitement et de surveillance en conséquence.

Nous n'avons pas abordé dans ce chapitre la toxicité gonadique et les tumeurs ou leucémies secondaires à la chimiothérapie, qui sont des toxicités observées à long terme et qu'il faut savoir bien entendu prendre en considération lors du choix du protocole thérapeutique.

Références

[1] Kaufman R.M., Djulbegovic B., Gernsheimer T., et al. Platelet transfusion : a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.* 2015;162:205–213.

[2] Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E., et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood.* 2015;16:2497–2506.

[3] Tesfa D., Palmblad J. Late-onset neutropenia following rituximab therapy : incidence, clinical features and possible mechanisms. *Expert Rev Hematol.* 2011;416:619–625.

[4] Priest J.R., Ramsay N.K., Latchaw R.E., et al. Thrombotic and hemorrhagic strokes complicating early therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 1980;46(7):1548–1554.
[5] Leleu X., Rodon P., Hulin C., et al. MELISSE, a large multicentric observational study to determine risk factors of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with immunomodulatory drugs. *Throm Haem.* 2013;110(4):844–851.
[6] Huguet F., Leguay T., Raffoux E., et al. Clofarabine for the treatment of Adult Acute Lymphoid Leukemia A review article by the GRAALL intergroup. *Leuk Lymphoma.* 2014;4:1–39.
[7] Raghu K.G., Yadav G.K., Singh R., et al. Evaluation of adverse cardiac effects induced by arsenic trioxide, a potent anti-APL drug. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2009;28(3):241–252.
[8] Lenihan D.J., Kowey P.R. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist.* 2013;18(8):900–908.
[9] Coutre S.E., Barrientos J.C., Brown J.R., et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment - expert panel opinion. *Leuk Lymphoma.* 2015;1:1–20.
[10] Widemann B.C., Balis F.M., Kim A., et al. Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction : clinical and pharmacologic factors affecting outcome. *J Clin Oncol.* 2010;28:3979–3986.
[11] Mughal T.I., Ejaz A.A., Foringer J.R., et al. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer Treat Rev.* 2010;36:164–176.
[12] Pui C.H., Mahmoud H.H., Wiley J.M., et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients With leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):697–704.
[13] Topp M.S., Gökbuget N., Stein A.S., et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia : a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):57–66.
[14] Salzer W.Z., Asselin B., Supko J.G., et al. Erwinia asparaginase achieves therapeutic activity after pegaspargase allergy : a report from the Children's Oncology Group. *Blood.* 2013;122(4):507–514.
[15] Sanz M.A., Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 2014;123(18):2777–2782.

CHAPITRE 293

Chimiothérapie et insuffisance rénale

N. Janus; V. Launay-Vacher

Introduction

L'insuffisance rénale et le cancer sont deux pathologies connectées. En effet, d'une part le cancer peut induire (ou aggraver) une insuffisance rénale avec par exemple une néphrotoxicité induite par des traitements anticancéreux, et d'autre part, l'insuffisance rénale chronique est un facteur de risque de cancer (stress oxydatif, immunodéficience, médicaments, etc.) [1]. Ainsi, la prévalence de l'insuffisance rénale en oncologie varie de 11,8 à 25 % [2–6] selon les études et les pays et est estimée à environ 12 % en France [2, 3].

Chez le patient atteint d'un cancer et présentant une insuffisance rénale, une bonne adéquation entre l'exposition au médicament et l'efficacité du traitement doit être proposée. L'adaptation posologique des chimiothérapies, selon la fonction rénale, constitue la première étape d'une bonne gestion de ces traitements dans cette population à cause des modifications de la pharmacocinétique de ces médicaments induites par l'insuffisance rénale. Par ailleurs, la mise en place des mesures préventives s'avère essentielle chez les patients recevant des traitements dont la néphrotoxicité est connue et avérée.

Ainsi, tous les patients atteints d'un cancer et présentant une insuffisance rénale doivent bénéficier d'un monitorage de la fonction rénale [7]. Cette surveillance ne doit pas seulement concerner les patients recevant un médicament néphrotoxique. L'amélioration de la prise en charge passe donc par une bonne évaluation de la fonction rénale, par l'adaptation des posologies des traitements anticancéreux au niveau de la fonction rénale et par la mise en place de moyens de prévention de la néphrotoxicité au vu des différents facteurs de risque intrinsèques au traitement ou propres au patient.

Pharmacocinétique et insuffisance rénale

La pharmacocinétique est l'étude du devenir d'un médicament dans l'organisme. Elle se compose de quatre phases dites « ADME » pour absorption, distribution, métabolisme et élimination. Chacune de ces quatre phases peut être altérée en cas d'insuffisance rénale.

Absorption

L'absorption du médicament après administration orale fait intervenir trois organes : l'estomac, l'intestin et le foie. L'absorption est principalement liée aux caractéristiques physicochimiques du médicament.

Chez le patient insuffisant rénal, l'accumulation d'urée liée à la baisse du débit de filtration glomérulaire va entraîner une sécrétion « réactionnelle » d'urée au niveau salivaire. Cette urée va être déglutie et transformée en ammoniaque par des uréases bactériennes, ce qui va entraîner une augmentation du pH gastrique. Ce phénomène provoque une modification de l'état d'ionisation des médicaments et limite l'absorption, notamment des bases faibles [8].

Par ailleurs, au niveau intestinal, l'absorption des médicaments est généralement minime en raison des jonctions serrées entre les entérocytes dans l'épithélium intestinal qui limitent le transport paracellulaire [9]. Chez les patients insuffisants rénaux, il a été montré que les toxines urémiques limiteraient la fonction « barrière » des jonctions serrées. Les toxines urémiques seraient responsables d'une baisse d'expression de complexes protéiques impliqués dans l'intégrité des jonctions serrées au niveau de l'épithélium intestinal [10]. Ainsi, des molécules telles que le polyéthylène glycol peuvent traverser la barrière intestinale chez le patient insuffisant rénal [11].

En outre, il existe de nombreux transporteurs au niveau intestinal, à la fois des protéines de recapture et des protéines d'efflux. Il a été montré une baisse d'expression des protéines de transport d'efflux (P-gp, MRP2 et MRP3) responsables du passage des médicaments dans la lumière intestinale en cas d'insuffisance rénale, provoquant ainsi une augmentation de l'absorption [12]. Enfin, au niveau intestinal et au niveau hépatique, l'insuffisance rénale entraîne une altération de l'activité et de l'expression des cytochromes P450 et, par voie de conséquence, une baisse des effets de premier passage intestinal et hépatique [13]. Ainsi, toutes ces modifications contribuent à une augmentation de l'absorption et de la biodisponibilité des médicaments chez les patients insuffisants rénaux.

Distribution

Une fois absorbés, les médicaments vont diffuser dans la circulation sanguine vers les tissus cibles et les sites d'élimination (foie, rein). De nombreux médicaments sont fortement liés aux protéines plasmatiques telles que l'albumine et l'alpha-1 glycoprotéine (α-1GP) qui limitent leur distribution extravasculaire. L'albumine fixe principalement les médicaments acides faibles. L'α-1GP fixe les médicaments bases faibles. Les insuffisants rénaux et notamment les patients hémodialysés ont une hypoalbuminémie. À l'inverse, les concentrations d'α-1GP sont augmentées chez ces patients probablement du fait d'une inflammation chronique que l'on retrouve dans cette population [14]. Outre ces modifications, l'accumulation de facteurs pro-inflammatoires et de toxines urémiques liés aux protéines plasmatiques telles que l'indoxyl sulfate, le p-cresyl sulfate et l'acide hippurique entraîne, par compétition, une diminution de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques. On observe ainsi, chez ces patients, une augmentation de la fraction libre du médicament. Une quantité plus importante de produit est donc disponible pour atteindre le site d'action et/ou pour diffuser dans des compartiments plus profonds de l'organisme. Un exemple de médicament dont la distribution est altérée est la digoxine. Il a été démontré que le volume de distribution de la digoxine était significativement diminué chez les patients insuffisants rénaux. En outre, du fait d'une élimination rénale majoritaire du médicament, ce dernier s'accumule en cas d'insuffisance rénale malgré une compensation du manque d'élimination rénale par une augmentation de la clairance hépatique de ce médicament chez ces patients [15].

Métabolisme

Soixante-treize pour cent des médicaments subissent une métabolisation avant excrétion [16]. L'élimination est altérée en cas d'insuffisance rénale. Toutefois, il faut également savoir que le métabolisme des médicaments peut être altéré en cas d'insuffisance rénale. Les clairances extrarénales peuvent être modifiées chez ces patients du fait de l'impact de l'insuffisance rénale sur les isoenzymes, notamment 3A4 et 2C9, du cytochrome P450, responsables de la métabolisation de 43 % des médicaments utilisés en pratique clinique [17]. Les toxines urémiques diminuent voire inhibent l'activité et l'expression du cytochrome P450.

Élimination

La conséquence pharmacocinétique la plus évidente de l'insuffisance rénale est la diminution voire l'absence d'excrétion rénale des médicaments. Ainsi, les médicaments ayant une élimination rénale majoritaire devront avoir une posologie adaptée au débit de filtration glomérulaire. C'est le cas de la majorité des anti-infectieux et notamment des antibiotiques de la famille des β-lactamines dont l'élimination rénale est majoritaire. L'adaptation posologique est cruciale pour ces médicaments. En effet, une accumulation du médicament du fait du manque d'élimination rénale peut entraîner un surdosage et, dans le cas des β-lactamines, une toxicité neurologique.

Adaptation de la posologie des chimiothérapies chez le patient insuffisant rénal

L'insuffisance rénale entraîne des modifications de la pharmacocinétique des médicaments pouvant être responsables de surdosages médicamenteux et nécessitant ainsi une adaptation posologique, y compris pour des molécules métabolisées par le foie [18, 19]. Il est donc nécessaire d'adapter la posologie des médicaments anticancéreux pour prévenir tout effet indésirable iatrogène rénal (si le médicament est néphrotoxique) et extrarénal.

Pour cela, il est nécessaire de dépister l'insuffisance rénale à l'aide d'au moins la formule aMDRD (*Modification of the Diet in Renal Diseases*, formule abrégée) [20]. En effet, chez les patients atteins de cancer, bien que la formule aMDRD n'ait pas été spécifiquement mise au point pour ce type de patients, celle-

ci est de plus en plus couramment utilisée [21]. Par ailleurs, chez les patients âgés de plus de 65 ans, il est préférable d'estimer la fonction rénale à l'aide de la formule aMDRD [22–26]. De plus, la Société internationale d'oncologie gériatrique (SIOG) recommande d'utiliser cette formule pour estimer la fonction rénale chez ces patients [22]. En effet, cette formule a été validée dans plusieurs études en oncologie, notamment par Faluyi et al. [27], où les auteurs ont comparé la formule de Cockcroft-Gault (ml/min) à la formule aMDRD (ml/min/1,73 m^2) en prenant soin de normaliser les valeurs obtenues avec aMDRD aux surfaces corporelles des patients, afin de comparer ces deux formules avec une même unité.

Par ailleurs, lors de l'adaptation posologique des médicaments, il est nécessaire de rapporter la valeur de l'aMDRD (ml/min/1,73 m^2) à la surface corporelle du patient, comme cela est recommandé par l'European Medicines Agency (EMA) depuis 2014 dans le *Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function*. La conversion en ml/min est une étape essentielle pour réaliser de façon optimale l'adaptation posologique des traitements, en particulier chez les patients dont la surface corporelle s'éloigne de la valeur de 1,73 m^2.

Les médicaments dont l'excrétion s'effectue par voie urinaire sous forme active, inchangée ou de métabolites auront les pharmacocinétiques les plus modifiées, avec le plus souvent des conséquences cliniques significatives en termes d'efficacité et de tolérance. C'est d'autant plus important en oncologie que ces patients reçoivent des médicaments anticancéreux dont la majorité est essentiellement éliminée par voie rénale et dont la plupart est à faible marge thérapeutique. En ce qui concerne les médicaments métabolisés par le foie, se pose la question de l'altération éventuelle de leur métabolisme, difficile à envisager a priori, mais également celle de l'excrétion secondaire de leur(s) métabolite(s). Ainsi, même les médicaments non excrétés par le rein sous forme inchangée et complètement ou très majoritairement métabolisés par le foie peuvent avoir leur pharmacocinétique modifiée et nécessiter une adaptation posologique chez le patient insuffisant rénal, y compris en l'absence d'insuffisance hépatique. Cela a été montré pour de nombreux médicaments anticancéreux, et notamment pour deux inhibiteurs de tyrosine kinase : le sunitinib et le vandétanib [28, 29]. Ainsi, l'adaptation posologique des médicaments anticancéreux doit reposer sur une analyse individuelle pour chaque médicament. Cette analyse individuelle est d'autant plus importante en oncologie qu'il s'agit de patients potentiellement « fragiles » par l'âge, par les nombreuses comorbidités associées, par la maladie cancéreuse par définition agressive et également par les médicaments potentiellement toxiques qu'ils reçoivent. Plusieurs situations peuvent alors se présenter. La première consiste en la survenue d'un surdosage médicamenteux lorsque la dose n'est pas adaptée ou pas suffisamment réduite suite à l'accumulation du médicament induite par l'insuffisance rénale. À l'inverse, une réduction posologique inadéquate, trop importante, peut conduire à un sous-dosage et donc à une inefficacité.

Il est nécessaire en pratique clinique d'adapter la posologie chez une majorité de patients. En effet, 78,6 à 79,9 % des patients atteints de cancer et traités reçoivent au moins un médicament anticancéreux nécessitant une adaptation posologique ou pour lequel il n'existe aucune donnée relative à leur utilisation chez le patient insuffisant rénal [3, 4].

Néphrotoxicité des chimiothérapies

Les facteurs de risque de toxicité rénale des médicaments anticancéreux sont principalement liés aux patients et aux médicaments.

Ainsi, une insuffisance rénale préexistante est un des facteurs de risque de toxicité rénale liés au patient. Cette insuffisance rénale doit être évaluée à la fois en mesurant la fonction glomérulaire et la fonction tubulaire. La fonction glomérulaire est estimée grâce au débit de filtration glomérulaire (DFG) qui reflète le taux de filtration glomérulaire. L'albuminurie et la protéinurie explorent l'intégrité des glomérules. Devant une insuffisance rénale chronique d'origine glomérulaire, il est retrouvé une protéinurie supérieure à 1 g/24 h ou un ratio albuminurie/créatininurie supérieur à 30 mg/mmol ou un ratio protéinurie/créatininurie supérieur à 50 mg/mmol sur un échantillon d'urine prélevé le matin. Cette protéinurie est avant tout constituée d'albumine avec parfois un syndrome néphrotique. L'hypertension artérielle (HTA) et la rétention hydrosodée sont particulièrement fréquentes. La fonction tubulaire est évaluée par l'excrétion du glucose, le pH, l'osmolarité, l'urée urinaire, le calcium, le phosphore et le magnésium. Lors d'une insuffisance rénale chronique d'origine interstitielle, on retrouvera une acidose hyperchlorémique avec trou anionique normal. La protéinurie est généralement inférieure à 1 g/24 h. La déshydratation est un autre facteur de risque de néphrotoxicité lié au patient. Elle doit impérativement être prise en considération par le clinicien afin de limiter les effets rénaux potentiels des médicaments anticancéreux. La SIOG recommande ainsi de dépister et de prendre en charge toute déshydratation avant l'administration de médicaments anticancéreux [30].

Enfin, les comorbidités telles que l'HTA, le diabète et l'insuffisance cardiaque constituent des facteurs de risque de développer une néphrotoxicité, ainsi que plusieurs autres paramètres [7] (Tableau 293.1).

Tableau 293.1

Facteurs de risque de néphrotoxicité liés aux patients.

Âge, sexe, ethnie
Insuffisance rénale préexistante
Comorbidités (diabète, insuffisance cardiaque, myélome multiple)
État de déshydratation, déplétion volémique
Hypovolémie relative (cirrhose, insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique)
Acidose, hypokaliémie, carence en magnésium
Hyperuricémie, uricosurie
Infection, choc septique
Transplantation rénale

En cas d'insuffisance rénale, les médicaments anticancéreux connus comme hautement néphrotoxiques (Tableau 293.2) seront à éviter dans la mesure du possible ; une alternative thérapeutique devra alors être envisagée.

Tableau 293.2

Profil des principaux médicaments anticancéreux.

Adaptation de la posologie des anticancéreux chez le patient insuffisant rénal
Bévacizumab : pas d'adaptation posologique
Cisplatine : adaptation posologique à partir de 60 ml/min
Cytarabine : adaptation posologique à partir de 60 ml/min
Docétaxel : adaptation posologique à partir de 15 ml/min
Doxorubicine : pas d'adaptation posologique
Etoposide : adaptation posologique à partir de 60 ml/min
Fluro-uracile : pas d'adaptation posologique
Gemcitabine : pas d'adaptation posologique
Méthotrexate : adaptation posologique à partir de 60 ml/min
Paclitaxel : pas d'adaptation posologique
Médicaments néphrotoxiques
Bévacizumab : protéinurie, microangiopathie thrombotique (rare)
Cisplatine : diminution de la filltration glomérulaire et atteinte tubulaire proximale
Cytarabine : diminution de la clairance de la créatinine
Gemcitabine : syndrome hémolytique et urémique
Ifosfamide : nécrose tubulaire aiguë, syndrome de Fanconi, néphrite interstitielle, atteinte glomérulaire, cystite hémorragique
Méthotrexate : précipitation du médicament et/ou de son métabolite dans le tubule rénal, obstruction tubulaire, nécrose tubulaire aiguë
Nitroso-urées : diminution du débit de filtration glomérulaire, atrophie tubulaire, fibrose interstitielle, glomérulosclérose

Si des médicaments anticancéreux, dont on connaît le potentiel néphrotoxique, sont utilisés, une surveillance néphrologique ainsi que la mise en place des moyens de prévention seront indispensables. La surveillance est alors essentiellement biologique et centrée sur la recherche des signes précoces d'une

atteinte tubulaire qui doivent alerter le clinicien et lui faire arrêter ou espacer les cures. Pour les médicaments anti-angiogéniques, tels que les anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*), utilisés dans le traitement de certains cancers (côlon, sein, poumon, foie, rein, ovaire, etc.), la surveillance est à la fois clinique et biologique. L'HTA et la protéinurie sont les effets indésirables les plus fréquents [31–33].

Prévention de la néphrotoxicité des chimiothérapies

La prévention de la néphrotoxicité des médicaments anticancéreux comprend, avant toute chose, une adaptation adéquate de la posologie des médicaments à la fonction rénale. En effet, la plupart des néphrotoxicités induites par les médicaments étant doses-dépendantes, un surdosage en médicaments néphrotoxiques expose les patients à un risque majoré de dégradation de la fonction rénale. La prévention de la néphrotoxicité repose également sur une hydratation des patients, selon le protocole utilisé, une alcalinisation urinaire (comme pour le méthotrexate) [34] et, lorsque cela est possible, sur l'arrêt des autres médicaments néphrotoxiques [35]. De plus, il est important de pouvoir prévenir les vomissements afin de ne pas déshydrater les patients. Ces mesures préventives sont d'autant plus importantes qu'en pratique clinique une majorité de patients reçoivent des médicaments anticancéreux potentiellement néphrotoxiques. En effet, environ 80 % des patients atteints de cancer et traités reçoivent au moins un médicament anticancéreux néphrotoxique [3, 4].

La prévention de la néphrotoxicité comprend également une vérification des autres prescriptions médicamenteuses. En effet, il existe de nombreux autres médicaments néphrotoxiques, comme les produits de contrastes iodés (PCI) utilisés pour les scanners. La néphropathie induite par les produits de contraste iodés (NICI) est, avec celles provoquées par les antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la plus fréquente des insuffisances rénales aiguës (IRA) iatrogènes et représente la troisième cause d'IRA acquise durant l'hospitalisation (11 %). Sa survenue multiplie par cinq le risque de mortalité des patients par rapport aux patients ne développant pas cette complication [36]. Ce risque est encore plus important chez les patients développant une NICI qui nécessitent un recours à la dialyse [37]. Les NICI sont ainsi associées à une augmentation de la morbidité, des durées et, par conséquent, des coûts d'hospitalisation [38].

Dysfonction immunitaire et immunothérapie anticancéreuse

Les médicaments anticancéreux classiques de chimiothérapies et les thérapies ciblées sont donc susceptibles de s'accumuler chez les patients insuffisants rénaux du fait des modifications pharmacocinétiques survenant chez eux. Mais en est-il de même avec les nouvelles immunothérapies anticancéreuses ?

En effet, les patients insuffisants rénaux chroniques, en particulier les patients dialysés, présentent un dysfonctionnement immunitaire résultant de la réduction des activités des lymphocytes B et T, ainsi que des monocytes et des macrophages [39]. Ce dysfonctionnement immunitaire compromet l'efficacité des vaccins, comme ceux de l'hépatite virale B. Il est alors nécessaire d'augmenter les doses de vaccins pour garantir une efficacité préventive chez ces patients. Ces modifications pharmacodynamiques observées chez les patients insuffisants rénaux ne concernent pas les médicaments anticancéreux classiques (chimiothérapies, hormonothérapies, thérapies ciblées). Cependant, les vaccins thérapeutiques contre les cancers (actuellement en développement) et les médicaments anticancéreux d'immunothérapie pourraient, en théorie, être inefficaces chez les patients insuffisants rénaux. Par exemple, un anticorps anti-lymphocytes T cytotoxiques antigène-4 (CTLA4), l'ipilimumab (Yervoy®), a été approuvé par l'EMA pour le traitement du mélanome avancé. Le CTLA4 neutralise le signal de costimulation de la protéine CD28 (présente à la surface des lymphocytes T), en se liant de manière compétitive à la surface des cellules présentatrices d'antigène. Les cellules tumorales exploitent cette voie pour désactiver la réponse immunitaire normale du patient par suppression de l'activation et de la prolifération des lymphocytes T conventionnelles et par suppression de la promotion des lymphocytes T régulateurs qui peuvent atténuer la réponse immunitaire au niveau du site de la tumeur [39]. En bloquant le CTLA4, l'ipilimumab restaure l'activité de costimulation de la protéine CD28, ce qui augmente le nombre de lymphocytes T activés qui peuvent migrer et attaquer la tumeur. Ainsi, une question se pose : le dysfonctionnement immunitaire des patients insuffisants rénaux peut-il compromettre le mécanisme d'action immunologique des anti-CTLA4 ? En outre, le même risque théorique existe pour les autres immunothérapies anticancéreuses, comme les anti-PD1 (*programmed death 1* ; avec le nivolumab, le pembrolizumab et le lambrolizumab) ou les anti-PDL1/PDL2 (*programmed death ligand-1*/2).

Cas particulier de l'hémodialyse

Les patients hémodialysés chroniques sont des patients insuffisants rénaux ayant atteint le stade 5D dans la classification de l'insuffisance rénale [40]. Toutefois, chez ces patients, la néphrotoxicité des médicaments n'est plus un problème dans la mesure où la fonction rénale ne peut plus se dégrader davantage (sauf dans les cas où il existe une fonction rénale résiduelle que le clinicien souhaite conserver). L'hémodialyse chronique classique consiste habituellement en trois séances hebdomadaires de 4 heures chacune. L'hémodialyse a pour but d'éliminer les déchets de l'organisme qui s'accumulent chez les patients insuffisants rénaux terminaux et que le rein ne peut plus éliminer. Toutefois, ces séances de dialyse peuvent également éliminer les médicaments dans le liquide de dialyse (ce qui définit la dialysance), exposant cette fois-ci le patient à un sous-dosage en médicament. Ainsi, les médicaments dialysables doivent être administrés après les séances de dialyse pour éviter que ceux-ci ne soient éliminés dans le liquide de dialyse. En revanche, les médicaments non dialysables peuvent être administrés indifféremment avant ou après la séance de dialyse. Il est donc nécessaire de connaître la fraction de médicament dialysable afin de planifier au mieux l'administration des médicaments par rapport aux séances d'hémodialyse.

Plusieurs indices sont utilisés pour évaluer l'influence de l'hémodialyse sur la pharmacocinétique d'un médicament : le coefficient d'extraction, la clairance d'hémodialyse et le F_{HD}.

Le coefficient d'extraction est le pourcentage de médicament éliminé du sang à travers le dialyseur et représente l'aptitude d'un dialyseur à éliminer une substance. La clairance d'hémodialyse (ml/min) représente l'élimination relative à la concentration sanguine en médicament entrant dans le dialyseur et prend en compte le flux sanguin. Le coefficient d'extraction et la clairance d'hémodialyse permettent de mesurer la capacité d'un dialyseur à éliminer une substance du sang. Toutefois, ces deux indices ne permettent pas de déterminer et d'exprimer cette capacité par rapport à l'élimination globale du médicament par l'organisme et de connaître donc son impact en pratique clinique. En revanche, le FHD permet de définir la participation relative de la clairance d'hémodialyse par rapport à la clairance corporelle totale du médicament pendant la séance d'hémodialyse. Si celui-ci est supérieur à 25 %, le médicament doit être considéré comme dialysable et doit donc être administré après la séance, les jours d'hémodialyse. Une fois la dialysance ou la non-dialysance d'un médicament établi, il faut planifier son administration par rapport aux séances d'hémodialyse et aux modalités d'administration du médicament.

Sources d'informations

En France, la source d'information la plus utilisée sur les médicaments est le Résumé des caractéristiques du produit (RCP), partie 2 du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament, colligé dans le Dictionnaire Vidal®. Ce RCP est validé par les autorités de santé. Il constitue la source de référence officielle sur le médicament. Toutefois, les informations sur le maniement des médicaments chez le patient insuffisant rénal sont le plus souvent inadaptées à la pratique [41]. Ainsi, il est nécessaire de recourir à des sources d'information autres que les RCP des médicaments fondées sur les publications les plus récentes. Des recommandations de sociétés savantes et des revues de la littérature ont été publiées, notamment en oncologie [18, 21, 30, 42]. Enfin, le SiteGPR® (www.sitegpr.com) propose d'accéder à toutes les recommandations d'adaptation de la posologie des médicaments pour chaque stade d'insuffisance rénale, les chronoposologies par rapport aux séances de dialyse, et des calculettes d'estimation de la fonction rénale. De plus, le SiteGPR® propose de retrouver toutes les informations quant à la néphrotoxicité des médicaments. Ce site internet est géré par l'équipe du Service ICAR (Information Conseil Adaptation Rénale ; Groupe hospitalier universitaire de la Pitié-Salpêtrière, Paris) et régulièrement mis à jour.

Conclusion

Chez les patients insuffisants rénaux atteints de cancer, une individualisation de la prescription des chimiothérapies est nécessaire pour chacune d'entre elles. Celle-ci passe par une évaluation systématique du niveau de fonction rénale avant et après chaque cure de chimiothérapie. Celle-ci sera effectuée de préférence grâce à la formule aMDRD. L'adaptation posologique des médicaments devra être envisagée pour tous les traitements et pas uniquement pour ceux ayant un potentiel néphrotoxique afin d'éviter la survenue d'effets indésirables dose-dépendants. Pour les patients dont le DFG est inférieur à 60 ml/min, il sera préférable d'éviter, si possible, les médicaments néphrotoxiques car une insuffisance rénale préexistante constitue un facteur de risque de développer une toxicité rénale liée à l'administration d'un médicament anticancéreux. Dans une même classe pharmaceutique et pour une même indication, un principe actif moins néphrotoxique pourra être envisagé dans la mesure du possible. Si aucune alternative n'est possible, alors la

mise en place des mesures préventives de la fonction rénale devra être effectuée, telles celles utilisées lors de l'administration du cisplatine mais également pour les autres médicaments, comme les produits de contraste iodés.

Références

[1] Stengel B. Chronic kidney disease and cancer : a troubling connection. *J Nephrol.* 2010;23:253–262.

[2] Launay-Vacher V. Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients : lessons from the IRMA study group. *Semin Nephrol.* 2010;30:548–556.

[3] Launay-Vacher V., Oudard S., Janus N., et al. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management : the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer.* 2007;110:1376–1384.

[4] Janus N., Launay-Vacher V., Byloos E., et al. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer.* 2010;103:1815–1821.

[5] Canter D., Kutikov A., Sirohi M., et al. Prevalence of baseline chronic kidney disease in patients presenting with solid renal tumors. *Urology.* 2011;77:781–785.

[6] Na S.Y., Sung J.Y., Chang J.H., et al. Chronic kidney disease in cancer patients : an independent predictor of cancer-specific mortality. *Am J Nephrol.* 2011;33:121–130.

[7] Aapro M., Launay-Vacher V. Importance of monitoring renal function in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2012;38:235–240.

[8] Ramezani A., Raj D.S. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:657–670.

[9] Groschwitz K.R., Hogan S.P. Intestinal barrier function : molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:3–20 quiz 21–22.

[10] Velenosi T.J., Urquhart B.L. Pharmacokinetic considerations in chronic kidney disease and patients requiring dialysis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10:1131–1143.

[11] Magnusson M., Magnusson K.E., Sundqvist T., et al. Impaired intestinal barrier function measured by differently sized polyethylene glycols in patients with chronic renal failure. *Gut.* 1991;32:754–759.

[12] Naud J., Michaud J., Boisvert C., et al. Down-regulation of intestinal drug transporters in chronic renal failure in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;320:978–985.

[13] Leblond F.A., Petrucci M., Dubé P., et al. Downregulation of intestinal cytochrome p450 in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1579–1585.

[14] Vasson M.P., Paul J.L., Couderc R., et al. Serum alpha-1 acid glycoprotein in chronic renal failure and hemodialysis. *Int J Artif Organs.* 1991;14:92–96.

[15] Cheng J.W., Charland S.L., Shaw L.M., et al. Is the volume of distribution of digoxin reduced in patients with renal dysfunction ? Determining digoxin pharmacokinetics by fluorescence polarization immunoassay. *Pharmacotherapy.* 1997;17:584–590.

[16] Wienkers L.C., Heath T.G. Predicting in vivo drug interactions from in vitro drug discovery data. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4:825–833.

[17] Zanger U.M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism : regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138:103–141.

[18] Janus N., Launay-Vacher V., Deray G., et al. Management of chemotherapy in hemodialysis patients. *Bull Cancer.* 2012;99:371–380.

[19] Zimner-Rapuch S., Launay-Vacher V. Adaptation posologique des médicaments chez le patient insuffisant rénal chronique. *J Pharm Clin.* 2011;30:223–228.

[20] Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604–612.

[21] Zimner-Rapuch S., Lheureux S., Brocard F., et al. Anticancer drugs management in renal insufficiency patients. *Bull Cancer.* 2012;99:323–331.

[22] Launay-Vacher V., Chatelut E., Lichtman S.M., et al. Renal insufficiency in elderly cancer patients : International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. *Ann Oncol.* 2007;18:1314–1321.

[23] Launay-Vacher V., Zimner-Rapuch S., Amet S., et al. aMDRD formula is the method of choice for estimating the glomerular filtration rate, even in the “very old” : Comment on the article by Andro et al. *Rev Med Interne.* 2011;32(6):391–392 author reply 393.

[24] Froissart M., Rossert J., Jacquot C., et al. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:763–773.

[25] Flamant M., Boulanger H., Azar H., et al. Plasma creatinine, Cockcroft and MDRD : validity and limitations for evaluation of renal function in chronic kidney disease. *Presse Med.* 2010;39:303–311.
[26] Launay-Vacher V., Zimner-Rapuch S., Moranne O. How to evaluate renal function in cancer patients. *Bull Cancer.* 2012;99:277–283.
[27] Faluyi O.O., Masinghe S.P., Hayward R.L., et al. Accuracy of GFR estimation by the Cockroft and Gault, MDRD, and Wright equations in oncology patients with renal impairment. *Med Oncol.* 2012;29:755–760.
[28] Khosravan R., Toh M., Garrett M., et al. Pharmacokinetics and safety of sunitinib malate in subjects with impaired renal function. *J Clin Pharmacol.* 2010;50:472–481.
[29] Weil A., Martin P., Smith R., et al. Pharmacokinetics of vandetanib in subjects with renal or hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:607–618.
[30] Lichtman S.M., Wildiers H., Launay-Vacher V., et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer.* 2007;43:14–34.
[31] Halimi J.M., Azizi M., Bobrie G., et al. Vascular and renal effects of anti-angiogenic therapy. *Nephrol Ther.* 2008;4:602–615.
[32] Launay-Vacher V., Deray G. Hypertension and proteinuria : a class-effect of antiangiogenic therapies. *Anticancer Drugs.* 2009;20:81–82.
[33] Thariat J., Janus N., Barrière J., et al. Renal tolerance of targeted therapies. *Bull Cancer.* 2012;99:317–322.
[34] Mir O., Ropert S., Babinet A., et al. Hyper-alkalinization without hyper-hydration for the prevention of high-dose methotrexate acute nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;66:1059–1063.
[35] Launay-Vacher V., Rey J.B., Isnard-Bagnis C., et al. European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. Prevention of cisplatin nephrotoxicity : state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;61:903–909.
[36] Amet S., Deray G. Renal toxicity of contrast agents in oncologic patients. *Bull Cancer.* 2012;99:295–307.
[37] McCullough P.A., Adam A., Becker C.R., et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98:5 K–13 K.
[38] Solomon R.J., Mehran R., Natarajan M.K., et al. Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events : cause and effect ? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1162–1169.
[39] Peggs K.S., Quezada S.A., Korman A.J., et al. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol.* 2006;18:206–213.
[40] Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Inter.* 2013;3:1–150 Suppl.
[41] Launay-Vacher V., Rey J.B., Izzedine H., et al. Prescription des médicaments anticancéreux chez le patient insuffisant rénal. Problématique et informations disponibles. *Oncologie.* 2004;6:275–278.
[42] Janus N., Thariat J., Boulanger H., et al. Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. *Ann Oncol.* 2010;21:1395–1403.

CHAPITRE 294

Fièvre chez le neutropénique

M. Darmon; E. Azoulay; B. Schlemmer

Un patient neutropénique au décours d'une cure de chimiothérapie est un patient pour qui le programme thérapeutique en cours a souvent pour but l'obtention d'une rémission et parfois une guérison. La fréquence des infections chez les patients cancéreux ou leucémiques traités par chimiothérapie, ainsi que la relation entre le risque infectieux et la profondeur de la neutropénie ou sa durée ont été décrites par Bodey dès les années 1960 [1]. De plus, le risque infectieux augmente de façon marquée lorsque le chiffre de polynucléaires s'abaisse en dessous de 500/mm^3, et plus encore en dessous de 100/mm^3 [2].

L'acceptation du principe d'antibiothérapie empirique d'urgence a permis de réduire considérablement la mortalité des épisodes infectieux chez ces patients. En effet, dès 1975, la description d'infections fulminantes, rapidement mortelles, à *Pseudomonas aeruginosa* chez des patients neutropéniques a alerté les cliniciens ayant en charge des patients sous chimiothérapie. Au même moment, la neutropénie était reconnue comme une situation où l'infection d'organe pouvait être silencieuse, la fièvre restant l'unique symptôme objectif [3]. L'initiation d'une antibiothérapie à large spectre chez le patient neutropénique fébrile a été associée à une baisse spectaculaire de la mortalité [4]. De même, le retard à l'antibiothérapie chez ces patients est associé à un pronostic péjoratif et le principe d'antibiothérapie précoce, systématique, et urgente, est la règle [5].

En dehors des situations où la gravité engage le pronostic à court terme, la neutropénie fébrile est une situation attendue et dont la gestion peut être programmée, comme le montrent les diverses recommandations établies dans la littérature [5]. De plus, au cours des neutropénies fébriles dites « à faible risque d'infection sévère », une gestion ambulatoire avec une antibiothérapie empirique orale à large spectre est maintenant recommandée [5]. La mise en place de cette dernière nécessite cependant une évaluation adéquate de la sévérité immédiate du patient, de la maladie sous-jacente, de la durée attendue de neutropénie, mais aussi de l'entourage du patient, de sa compliance et de son lieu de vie [5].

En revanche, l'hospitalisation d'un patient neutropénique en réanimation est une situation singulière. Ayant longtemps été considérée comme associée à un pronostic péjoratif, les études les plus récentes démontrent que la neutropénie par elle-même n'a que peu d'influence pronostique si son impact est ajusté à la sévérité de l'état des patients [6]. Cette situation reste cependant spécifique du fait de sa présentation, des complications associées à la neutropénie ou de la prise en charge de ces dernières. Il appartient donc aux réanimateurs confrontés à la prise en charge de tels malades de connaître les grands principes de la prise en charge des neutropénies fébriles.

Situations où le patient neutropénique est admis en réanimation

De façon isolée, la neutropénie ne justifie jamais en elle-même l'admission en réanimation. Non compliquée, sa prise en charge demeure du ressort de l'hématologue ou de l'oncologue. Compliquée, elle ne résume pas la maladie aiguë justifiant l'admission en réanimation. Elle est une cause d'immunodépression en soit, et rappelle que les traitements entrepris ont une toxicité potentielle multifocale, d'une part, sur la lignée granuleuse, attestant de l'immunodépression liée à un déficit quantitatif, et parfois qualitatif, sur les polynucléaires neutrophiles, et d'autre part, sur les autres organes tels le cœur, les reins, le foie, le système nerveux et les poumons. Un patient neutropénique en réanimation est certes immunodéprimé du fait de l'agranulocytose, mais il est aussi potentiellement atteint de pathologies multiviscérales, du fait de la maladie hématologique elle-même et du déficit immunitaire spécifique à cette dernière, de la toxicité éventuelle des traitements entrepris (dont il faudra effectuer un bilan soigneux), et enfin du fait des complications liées au développement de l'infection. Il est important de souligner que les pathologies

hématologiques ont des profils d'immunodépression différents se traduisant de fait par des complications infectieuses qui peuvent être spécifiques [7].

À l'admission d'un patient d'onco-hématologie en réanimation, trois étapes sont nécessaires afin de préciser le risque infectieux du patient et le projet thérapeutique.

Reconnaître la neutropénie et se méfier des situations de neutropénie fonctionnelle

Si le diagnostic de neutropénie est bien codifié (taux de polynucléaire neutrophiles [PNN] inférieur à 500/mm^3), certains pièges existent cependant. Ainsi doit-on considérer comme neutropénique tout patient chez qui une neutropénie est attendue dans les 48 heures, mais aussi tout patient chez qui la fonctionnalité des polynucléaires est compromise. Ce dernier groupe est très hétérogène et comporte, entre autres, les syndromes myélodysplasiques et les hémopathies de haut grade hyperleucocytaires (leucémies aiguës à la phase inaugurale). L'aide des hématologues ou oncologues afin de caractériser ces deux éléments est absolument nécessaire.

Préciser la profondeur, l'ancienneté et la durée attendue de la neutropénie

Le choix, devant une fièvre du patient neutropénique, du traitement antibiotique empirique dépend en effet de l'ancienneté et de la profondeur de la neutropénie [5]. En cas d'aplasie de courte durée (< 7 jours), surtout si la chimiothérapie est ambulatoire, en l'absence de cathéter central, de colonisation à bactérie multirésistante ou au début de la prise en charge de la maladie tumorale, des germes communautaires doivent être suspectés. À l'opposé, au cours des aplasies profondes (PNN < 100/mm^3), de longue durée (> 7 jours), ou si des épisodes fébriles antérieurs sont notés, des bactéries multirésistantes sont fréquemment retrouvées. Un nouveau schéma d'antibiotiques doit dans ce dernier cas être discuté. De plus, dans cette situation, des pathogènes infectieux non bactériens (mycoses profondes le plus souvent, parasitoses, tuberculose beaucoup plus rarement) sont parfois en cause [5].

Bien que des pathologies infectieuses doivent être systématiquement évoquées, certaines pathologies non infectieuses peuvent être en cause : toxicité des traitements (cardiomyopathie, insuffisance rénale, neuropathie), complications immunologiques (réaction du greffon contre l'hôte chez le patient allogreffé ou pathologie en relation avec la sortie d'aplasie) ou spécifiques (infiltration spécifique ou progression de la maladie sous-jacente).

Évaluer le projet thérapeutique du patient

Une discussion collégiale doit être envisagée, au mieux avant admission et dans tous les cas dans les heures suivant cette dernière. Elle doit impliquer le praticien ayant en charge le patient et lui ayant administré la chimiothérapie, l'équipe de réanimation qui va accueillir le patient, et idéalement le patient et/ou les membres de son entourage qui pourraient témoigner au mieux des valeurs et volontés de ce dernier. Le but de cette concertation est de discuter de l'opportunité d'un traitement invasif afin d'éviter toute obstination déraisonnable, de proposer au patient un traitement auquel il consent, et d'apporter à sa famille des explications claires, et consensuelles, sur le pronostic. En pratique, la limitation des thérapeutiques actives se pose lorsqu'il n'existe plus d'opportunités thérapeutiques validées, en cas de perte d'autonomie, ou en cas de refus de soins [8]. Le projet est en général complet à la phase inaugurale des hémopathies ou pendant la phase d'induction de la greffe de moelle [8]. Dans tous les autres cas, la réanimation d'attente, qui comporte un projet de réanimation agressif, limité dans le temps, avec réévaluation du projet thérapeutique plusieurs jours après l'admission en réanimation, peut être proposée [8, 9]. Elle permet d'évaluer l'évolution du patient dans les situations incertaines tout en clarifiant le pronostic et le projet thérapeutique auprès des proches du patient et des soignants impliqués dans la prise en charge de ce dernier.

Chez les patients neutropéniques admis en réanimation, il est important de souligner :

- la possibilité de rencontrer toutes les situations habituelles chez les patients de réanimation ;
- une susceptibilité accrue aux infections, en particulier aux bactéries et aux infections fongiques, mais aussi aux autres pathogènes opportunistes selon la pathologie sous-jacente ;
- qu'une antibiothérapie empirique précoce et à large spectre doit être réalisée en urgence [10]. Cette dernière ne doit pas dispenser d'un examen clinique exhaustif orientant vers des investigations paracliniques à la recherche d'une défaillance d'organe sous-jacente associée à la neutropénie ou de la porte d'entrée ;

- que certaines portes d'entrées doivent être recherchées de façon systématique et répétée : mucite ou entérocolite du neutropénique [11] ; cellulite périnéale ; infection de voie d'abord vasculaire ; foyer pulmonaire.

Quelle documentation microbiologique ?

En hématologie, face à une neutropénie fébrile, on constate habituellement 60 à 65 % de fièvre non documentée, 25 à 30 % de fièvre avec point d'appel clinique et 5 à 10 % avec documentation microbiologique [5]. En réanimation cependant, en particulier chez les patients présentant un sepsis sévère ou un choc septique, cette proportion change radicalement. Ainsi, chez ces patients, seuls 12 % présentent une fièvre non documentée, 33 % ont une fièvre avec point d'appel clinique et 55 % une documentation microbiologique, le plus souvent sur un foyer pulmonaire (27 %) ou une bactériémie (15 %) [12].

La nécessité d'une documentation microbiologique chez un patient en aplasie fébrile ne doit en aucun cas être la raison d'un retard à une antibiothérapie. En effet, le retard thérapeutique a des conséquences désastreuses chez le neutropénique fébrile [13] et un retard d'une heure, chez le patient neutropénique admis en réanimation, est associé à un surcroît de mortalité [10]. Pour cette raison, la recherche microbiologique se résume en général au prélèvement d'une à deux hémocultures (en périphérie et sur cathéter le cas échéant), à un ECBU et au prélèvement éventuel par écouvillonnage ou par ponction de toute lésion suspecte, par exemple cutanée. La difficulté à documenter microbiologiquement la fièvre des patients neutropéniques amène le plus souvent à décider des traitements sur des bases empiriques, à partir des données épidémiologiques locales, des antécédents infectieux du patient, de son terrain et des données de l'examen clinique.

Le risque infectieux principal des patients neutropéniques est bactérien ou fongique. Les infections bactériennes sont les plus fréquentes et représentent jusqu'à 85 % des infections microbiologiquement documentées du patient neutropénique présentant un sepsis sévère [12]. Elles sont surtout dues à des bactéries d'origine communautaire pendant les épisodes neutropéniques de courte durée ou pendant les premiers jours d'aplasie : streptocoques, colibacille, etc. Des germes sélectionnés, d'acquisition hospitalière (tel *Pseudomonas aeruginosa*) apparaissent secondairement, au cours des aplasies prolongées. Ils sont également à prendre en compte chez des malades hospitalisés de manière itérative. Les mycoses sont principalement dues aux différentes espèces de *Candida* et à *Aspergillus*. Leur fréquence croît avec la profondeur et la durée de la neutropénie, si bien que ce risque est pris en compte lorsque la fièvre apparaît ou perdure au-delà de 5 à 7 jours d'aplasie. Elles sont donc plus fréquentes chez les malades dits à haut risque (aplasies profondes ou prolongées).

Au cours de deux dernières décennies, les bacilles à Gram négatif (BGN) ont été progressivement remplacés par les cocci à Gram positif (CGP). Ainsi, dans les essais multicentriques européens, *Staphylococcus epidermidis* surtout (résistant à la méticilline dans 80 % des cas) et *Streptococcus viridans* représentaient jusqu'à 70 % des bactéries isolées dans les hémocultures. Des données comparables sont issues d'études françaises, où les staphylocoques dominent largement comparativement aux streptocoques [14]. Plusieurs facteurs sont impliqués dans ce changement :

- l'utilisation croissante de cathéters veineux centraux de longue durée, favorisant les infections à staphylocoques ;
- les chimiothérapies, telles que la cytosine-arabinoside à haute dose, induisant des mucites sévères et par là même les septicémies à streptocoques oraux ;
- l'utilisation large des fluoroquinolones ou de la décontamination digestive par la colimycine qui, en diminuant la colonisation digestive à BGN, favorisent les infections à CGP [15].

Parmi celles-ci, les infections à *Streptococcus viridans* méritent une attention particulière par leur sévérité potentielle, leur survenue plus fréquente dans certaines situations (par exemple l'utilisation de cytosine-arabinoside à forte dose et l'existence de mucites sévères) et leur moindre sensibilité à certaines bêta-lactamines.

Si cette épidémiologie se confirme chez les patients d'hématologie, il faut souligner que, chez les patients neutropéniques de réanimation, une forte proportion de patients (50 à 75 %) ayant une documentation bactérienne présentent une infection à BGN ou plurimicrobienne [12]. Chez ces patients, les germes les plus fréquents restent l'*Escherichia coli* (25 à 30 %) et le *Pseudomonas aeruginosa* (10 à 25 %) [12].

Les particularités sémiologiques chez le patient aplasique amènent aussi à des attitudes diagnostiques empiriques. En effet, l'immunodépression limite la symptomatologie de ces patients. Ainsi, l'absence de foyer pulmonaire clinique ne doit pas dispenser d'une radiographie de thorax, voire d'un scanner thoracique, et les moindres douleurs abdominales ou troubles du transit imposent la réalisation d'une échographie abdominale et d'un abdomen sans préparation, mais aussi l'avis d'un chirurgien habitué à prendre en charge ces patients. Même en l'absence de point d'appel évident, le tube digestif peut être la porte

d'entrée infectieuse, du fait d'une translocation bactérienne finalement rarement mise en évidence, favorisée par un iléus prolongé ou une mucite sévère et étendue.

D'une manière générale cependant, lorsque la porte d'entrée de l'infection peut être microbiologiquement ou cliniquement documentée, elle est pulmonaire, pharyngée digestive, cutanée (cathéter) ou périnéale ; les autres étiologies sont beaucoup plus rares.

Quelle stratégie antibiotique chez les patients neutropéniques fébriles ?

Principes généraux

La survenue d'une fièvre, supérieure à 38 °C, chez un patient neutropénique est une urgence thérapeutique fondée sur l'administration sans délai d'une antibiothérapie parentérale empirique bactéricide à large spectre [5, 10]. Chez des patients traités en hôpital de jour et à faible risque d'infection sévère, l'antibiothérapie peut être administrée par voie orale et en ambulatoire [5] ; elle peut donc avoir été administrée à domicile, avant que l'état du malade ne se dégrade, motivant son admission à l'hôpital. Le fait que des fièvres non infectieuses existent chez ces patients ne doit pas faire reconsidérer le dogme de l'antibiothérapie systématique et urgente.

Cette stratégie antibiotique s'associe toujours à des manœuvres complémentaires à visée anti-infectieuse ou symptomatique. Ainsi, le retrait du cathéter ou de la chambre implantable est systématique en cas de sepsis sévère si ce dernier est suspect ou s'il n'existe pas d'autre point d'appel infectieux clinique [12]. Le support hémodynamique par des amines vasopressives en cas de défaillance circulatoire ou une assistance ventilatoire en cas de détresse respiratoire ou d'encéphalopathie est souvent utile en réanimation avant d'observer l'efficacité clinique d'une antibiothérapie. L'intérêt des associations synergiques d'antibiotiques, par bêta-lactamines et aminosides, pour le traitement de bactériémies à BGN chez les patients neutropéniques, bien que clairement démontré il y a environ 25 ans, est remis en question. Cette association a pour but théorique de renforcer la bactéricidie du traitement, d'élargir le spectre d'activité, et d'éviter la sélection secondaire de souches résistantes en cours de traitement. Cependant, l'apparition d'antibiotiques beaucoup plus actifs a probablement modifié le bénéfice réel de telles associations. Ainsi, les analyses systématiques récentes, concernant les patients d'hématologie, suggèrent non seulement une absence de bénéfice en termes de mortalité avec une bithérapie comprenant un aminoside, mais aussi un risque accru d'infection fongique et d'événement indésirable grave, notamment d'insuffisance rénale [16]. Si la place des monothérapies est discutée chez les patients neutropéniques en l'absence de défaillance viscérale, le bénéfice chez les patients les plus sévères (c'est-à-dire en réanimation) d'une association incluant un aminoside reste suggéré en termes pronostiques par certaines études de faible niveau de preuve [12] ou selon l'écologie locale afin d'élargir le spectre antibactérien.

Choix des traitements

Le choix des traitements est fondé sur [5] :

- le type de patient : durée et profondeur de la neutropénie ;
- la date de survenue de l'infection par rapport à la neutropénie ;
- le passé hospitalier, épidémiologie locale, traitements reçus antérieurement ;
- les données de l'examen clinique et les probabilités étiologiques ;
- les éléments de gravité.

Les choix peuvent être schématisés comme suit.

- Premier épisode infectieux survenant d'emblée et révélateur de la maladie (leucémie aiguë) ou compliquant la neutropénie induite par une première cure de chimiothérapie. Compte tenu des données épidémiologiques et de la littérature, le traitement doit être un traitement à large spectre anti-Gram positif et anti-Gram négatif, potentiellement actif sur les streptocoques, les staphylocoques méticilline-sensibles, les colibacilles, etc. De nombreuses bêta-lactamines peuvent être utilisées, parmi les pénicillines à large spectre et les céphalosporines de 3^{e} génération, et rien ne permet formellement de privilégier telle ou telle d'entre elles. Leur activité anti-Gram positif doit être considérée comme un atout.
- Épisode infectieux chez un patient ayant déjà reçu une ou plusieurs lignes. La prévalence des germes multirésistants ou du *P. aeruginosa* doit être considérée comme élevée. L'utilisation de bêta-lactamines ayant une activité sur ces germes (association pipéracilline–tazobactam, carbapénème, ou ceftazidime) doit être la règle et le choix dépend de l'écologie locale et du terrain. En l'absence de traitement associé

par glycopeptide, il est nécessaire de préférer une molécule ayant une activité satisfaisante sur les CGP, ce qui limite l'intérêt de la ceftazidime dans ce contexte.

Le spectre des germes à suspecter est cependant changeant. Ainsi, la multiplication des traitements au cours du myélome modifie sensiblement l'écologie bactérienne dans cette pathologie, avec l'apparition de bactéries hospitalières multirésistantes là où la triade pneumocoque, colibacille, staphylocoque méticilline-sensible était jusqu'à récemment prédominante.

Les données rassemblées depuis plus de 10 ans suggèrent que des monothérapies de bêta-lactamines sont envisageables, au moins en l'absence de signes de gravité associés [17]. En cas de bithérapie, les aminosides ont été proposés en administration par dose unique quotidienne, mais aucune preuve n'a été fournie de leur efficacité dans ces conditions dans le traitement d'infections microbiologiquement documentées [18].

L'existence d'un foyer cellulitique périnéal, même a minima, ou d'une localisation buccopharyngée extensive justifie l'utilisation d'une bêta-lactamine à activité anti-anaérobie ou l'association d'un traitement imidazolé.

Très souvent, l'analyse de la situation est plus complexe du fait de l'ancienneté de la maladie, de l'exposition prolongée à l'environnement hospitalier, et des traitements antibiotiques déjà reçus. Il faut alors s'astreindre à une analyse critique minutieuse du dossier, de manière à en déduire les probabilités étiologiques les plus fortes.

Réévaluation des traitements

La réévaluation des traitements se fait après 48 à 72 heures ou après obtention de résultats microbiologiques. Cependant, cette réévaluation ne doit pas être synonyme d'escalade thérapeutique [5]. En effet, même en cas de fièvre persistante, si l'état clinique du patient est stable et s'il n'existe pas d'argument pour l'introduction des glycopeptides, le maintien de l'antibiothérapie antibactérienne de première ligne doit être la règle, sous couvert d'une surveillance adéquate [5].

La réévaluation peut être justifiée par la détérioration de la situation clinique. C'est d'ailleurs souvent à ce stade que le réanimateur intervient. Les modifications thérapeutiques dépendent de l'histoire de la maladie et des traitements déjà reçus, ainsi que de l'épidémiologie locale. Le principe est habituellement celui du maintien d'un spectre antibiotique large, avec des réajustements tenant compte des germes non pris en compte par le traitement de première intention : modification de la stratégie de couverture des Gram négatif en cas de détérioration clinique, adjonction éventuelle d'un traitement par un glycopeptide, ou mise en place d'un traitement antifongique immédiat ou retardé, selon l'évaluation du risque fongique encouru.

Enfin, après identification, ou après plusieurs jours d'antibiothérapie probabiliste sans documentation, et chez les patients stables, une désescalade de l'antibiothérapie doit être envisagée. Elle consiste en l'arrêt d'un traitement par vancomycine ou par aminosides en l'absence de documentation afin d'en limiter la toxicité, ou en l'utilisation d'une béta-lactamine de spectre plus étroit active sur les germes suspectés afin de limiter les conséquences du traitement sur l'écologie microbienne. Si cette stratégie reste à valider par des études de haut niveau de preuve, une étude observationnelle récente suggère cependant que cette approche est faisable et bien tolérée en réanimation [19].

Cas particuliers

Stratégie d'utilisation des glycopeptides

La question des glycopeptides est souvent évoquée en raison des changements d'épidémiologie bactérienne des patients neutropéniques hors de la réanimation. Ainsi, plus des deux tiers des fièvres microbiologiquement documentées sont liées à des CGP et, entre autres, à des staphylocoques coagulase négative, très souvent résistants à la méticilline, des staphylocoques dorés résistant à la méticilline, et parfois à des streptocoques de sensibilité anormale aux pénicillines. La question a été posée de l'intérêt d'un traitement précoce par un glycopeptide. L'utilisation systématique d'un glycopeptide dans le traitement empirique d'un patient neutropénique ne modifie pas le devenir de ces derniers, et n'est cependant actuellement pas recommandée [16]. L'utilisation des glycopeptides doit être discutée en fonction des indications cliniques (infection suspectée de cathéter, infection de la peau ou des tissus mous (notamment en cas de prévalence élevée des staphylocoques résistants à la méticilline), ou en cas d'instabilité hémodynamique [5]. Ce peut être également du fait de la documentation microbiologique d'une infection à staphylocoque méticilline-résistant, ou du fait de la persistance de la fièvre sous antibiothérapie.

Un traitement précoce par la vancomycine reste cependant justifié devant un sepsis sévère chez un patient porteur d'un cathéter central, préalablement traité par les fluoroquinolones, ou encore lorsque l'existence d'une allergie connue aux bêta-lactamines fait recourir à des associations partiellement inactives sur les CGP (aztréonam).

Traitement antifongique empirique

En deuxième intention, ou lors de la réévaluation d'un traitement antibiotique initial, se pose la question de l'opportunité et du choix d'un traitement antifongique. C'est également le cas lors de la prise en charge d'un malade déjà traité par antibiotique en cas de persistance de la fièvre ou de l'apparition en climat fébrile de manifestations cliniques nouvelles.

Le traitement empirique antifongique d'une fièvre persistante au cours d'une neutropénie prolongée pourrait réduire la morbidité et la mortalité chez les patients neutropéniques [20]. Cette attitude tend à devenir plus précoce du fait des risques encourus par des malades recevant des traitements de plus en plus agressifs. Il est ainsi habituel de le considérer vers le 5e jour d'antibiothérapie antibactérienne, parfois plus précocement, en fonction de l'histoire de la maladie, du tableau clinique et de l'identification de facteurs de risque (durée antérieure et durée attendue de la neutropénie, ancienneté de la maladie, passé hospitalier, nature et profondeur de l'immunodépression, etc.).

Pendant longtemps, seule l'amphotéricine B, liposomale ou non, a été utilisée comme traitement de référence. Le risque fongique est en effet dominé par les espèces de *Candida* et d'*Aspergillus*. Plusieurs nouveaux antifongiques ont cependant modifié les pratiques. Le voriconazole, bien que très efficace dans le traitement curatif des aspergilloses invasives, est peu efficace dans cette indication et ne doit donc pas être utilisé [21]. À l'opposé, les échinocandines (caspofungine et, bien que moins bien validée, micafungine) s'avèrent efficaces dans le traitement empirique de la neutropénie fébrile [22]. L'intérêt de ces dernières par rapport à l'amphotéricine B est leur néphrotoxicité moindre, avec le désavantage cependant d'avoir un spectre plus étroit exposant au risque de voir apparaître des infections fongiques, telles que les fusarioses,

Traitements antiviraux

Les traitements antiviraux ne sont indiqués que pour certains types de malades, en raison de risques infectieux particuliers, tels que ceux rencontrés au cours des hémopathies lymphoïdes, des allogreffes de moelle, ou dès lors que des signes apparaissent évocateurs d'infection à virus herpès simplex ou à virus varicelle-zona. Les infections à cytomégalovirus, peu fréquentes sauf chez le greffé de moelle, obligent à recourir au valganciclovir, au ganciclovir ou au foscarnet. Il est exceptionnel de devoir recourir à d'autres antiviraux pour des infections sévères à adénovirus ou à virus respiratoire syncytial (VRS). Bien que des stratégies de traitements préemptifs par valganciclovir aient été testées, les données qui valident ces stratégies sont préliminaires et le bénéfice de ces dernières ne peut être affirmé [23].

Durée des traitements

Les traitements empiriques, antibiotiques ou antifongiques, utilisés dans les fièvres non documentées doivent être poursuivis jusque 48 heures après la sortie d'aplasie si la fièvre est bien tolérée [5]. Dans les infections documentées, le traitement doit être poursuivi afin de compléter le traitement de la pathologie en cause, tout en respectant un délai de 48 heures au minimum entre sortie d'aplasie et arrêt de l'antibiothérapie [5]. Au cours des infections fongiques, des traitements prolongés apparaissent indispensables en cas d'aspergillose invasive ou de candidoses hépatospléniques.

Quels traitements associer à l'antibiothérapie dans la neutropénie fébrile ?

Facteurs de croissance hématopoïétiques

La possibilité de recourir à des agents stimulants la prolifération myéloïde (G-CSF, ou *granulocyte-colony stimulating factor*) doit être connue. Utilisés de manière prophylactique, ces agents permettent de réduire la profondeur et la durée de la neutropénie. Ils permettent aussi de respecter le schéma thérapeutique antitumoral chez les patients ayant présenté des neutropénies profondes et sont associés à une amélioration pronostique [24, 25]. Le bénéfice de ces traitements en curatif (lorsqu'ils sont introduits en raison d'une neutropénie fébrile) n'est cependant pas démontré, bien qu'ils restent discutés pour les infections les plus sévères [26]. Il faut toutefois rappeler que, dans cette dernière indication, aucun effet significatif sur la mortalité ou la durée de séjour n'est rapporté, ces traitements étant par ailleurs associés à un risque de dégradation ventilatoire en sortie d'aplasie [27].

Choc septique

Le choc septique des patients neutropéniques ne diffère pas de celui du patient habituel de réanimation.

Certaines particularités doivent être signalées, compte tenu des conséquences sur la prise en charge du patient :

- la défaillance cardiaque est probablement plus fréquente, en particulier chez les patients ayant reçu des anthracyclines;
- le retrait du cathéter central doit être systématique en situation de collapsus fébrile sans évidence de foyer clinique et un retard à son ablation est associé à un pronostic défavorable [12] ;
- contrairement à l'ensemble des patients neutropéniques, la bithérapie incluant un aminoside pourrait être bénéfique [12]. Les données suggérant un tel bénéfice sont cependant de faible niveau de preuve et des études randomisées, dans cette population spécifique, sont nécessaires.

Mesures d'isolement

L'isolement des patients neutropénique est la règle. Il est cependant important de souligner plusieurs points.

- Il ne s'agit pas d'un isolement stérile et le principal risque pris en charge par cet isolement est celui des infections fongiques [28].
- Les données suggérant un bénéfice à l'isolement sont anciennes et de niveau de preuve faible [28, 29].
- Le bénéfice de l'isolement n'a été démontré que pour les patients présentant une neutropénie profonde (< 100 PNN/mm^3), prolongée (> 7 jours) ou chez l'allogreffé de moelle.
- Si la nécessité d'un isolement en chambre seule, avec filtration de l'air à haute efficacité (norme ISO 5) et avec masque semble justifiée, les autres composantes de l'isolement (gant, surblouse, surchaussures et calot) ont un intérêt discutable.
- Enfin, la mise en place d'un isolement est associée à la survenue d'événements indésirables évitables [30].

En pratique, si l'isolement reste la règle, la mise en place de ce dernier ne doit jamais retarder l'admission d'un patient en réanimation ni être un frein à la surveillance ou aux interventions thérapeutiques.

Prophylaxie antifongique et antibactérienne

Le bénéfice d'une antibioprophylaxie, notamment par quinolones, a été démontré non seulement sur le risque infectieux, mais aussi sur la mortalité [31]. Cette stratégie est cependant associée à un risque élevé d'émergence de bactéries résistantes connu depuis plus de deux décennies [32]. Elle est donc rarement réalisée en pratique.

De même, le bénéfice d'une prophylaxie antifongique a été démontré chez les patients traités pour une leucémie aiguë myéloblastique, une myélodysplasie ou en cours des inductions pour une allogreffe de moelle [33]. Au sein des molécules proposées, les azolés de seconde génération (voriconazole, posaconazole) ont une efficacité supérieure à celle des azolés de première génération [34] et le posaconazole semble être la molécule de choix dans cette indication [33]. Les conséquences de ces prophylaxies sur l'écologie fongique sont cependant incertaines et l'utilisation de cette stratégie pose le problème de la place respective de la prophylaxie et du traitement empirique chez les patients neutropéniques ainsi que la question de la molécule idéale en seconde ligne en cas de neutropénie fébrile prolongée.

La connaissance des risques infectieux encourus au cours des états neutropéniques, de leur épidémiologie, des principes de leur prise en charge, des potentialités et des lacunes d'activité des antibiotiques utilisables, associée à l'expertise du réanimateur dans la gestion des défaillances d'organe, doit permettre d'assurer une prise en charge optimale des malades. Les résultats en seront d'autant meilleurs qu'aucun retard de diagnostic et de traitement n'aura été pris. La coopération des équipes est le meilleur gage de l'amélioration de la qualité de prise en charge de ces patients.

Références

[1] Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S., et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64:328–340.

[2] Levine A.S., Siegel S.E., Schreiber A.D., et al. Protected environments and prophylactic antibiotics. A prospective controlled study of their utility in the therapy of acute leukemia. *N Engl J Med.* 1973;288:477–483.

[3] Sickles E.A., Greene W.H., Wiernik P.H. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med.* 1975;135:715–719.

[4] Schimpff S., Satterlee W., Young V.M., et al. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med.* 1971;284:1061–1065.

[5] Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A., et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer : 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2011;52:e56–e93.
[6] Azoulay E., Mokart D., Pène F., et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies : prospective multicenter data from France and Belgium--a Groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol.* 2013;31:2810–2818.
[7] Schnell D., Mayaux J., Lambert J., et al. Clinical assessment for identifying causes of acute respiratory failure in cancer patients. *Eur Respir J.* 2013;42:435–443.
[8] Darmon M., Azoulay E. Critical care management of cancer patients : cause for optimism and need for objectivity. *Curr Opin Oncol.* 2009;21:318–326.
[9] Azoulay E., Soares M., Darmon M., et al. Intensive care of the cancer patient : recent achievements and remaining challenges. *Ann Intensive Care.* 2011;1:5.
[10] Mokart D., Saillard C., Sannini A., et al. Neutropenic cancer patients with severe sepsis : need for antibiotics in the first hour. *Intensive Care Med.* 2014;40:1173–1174.
[11] Andreyev H.J.N., Davidson S.E., Gillespie C., et al. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. *Gut.* 2012;61:179–192.
[12] Legrand M., Max A., Peigne V., et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med.* 2012;40:43–49.
[13] Bodey G.P., Jadeja L., Elting L. Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med.* 1985;145:1621–1629.
[14] Cordonnier C., Herbrecht R., Pico J.L., et al. Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients : a comparative study. The French Cefepime Study Group. *Clin Infect Dis.* 1997;24:41–51.
[15] Cordonnier C., Buzyn A., Leverger G., et al. Epidemiology and risk factors for Gram-positive coccal infections in neutropenia : toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis.* 2003;36:149–158.
[16] Paul M., Dickstein Y., Borok S., et al. Empirical antibiotics targeting Gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1: CD003914.
[17] Paul M., Dickstein Y., Schlesinger A., et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6: CD003038.
[18] Mavros M.N., Polyzos K.A., Rafailidis P.I., et al. Once versus multiple daily dosing of aminoglycosides for patients with febrile neutropenia : a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:251–259.
[19] Mokart D., Slehofer G., Lambert J., et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis : results from an observational study. *Intensive Care Med.* 2014;40:41–49.
[20] Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med.* 1989;86:668–672.
[21] Jørgensen K.J., Gøtzsche P.C., Dalbøge C.S., et al. Voriconazole versus amphotericin B or fluconazole in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2: CD004707.
[22] Mizuno H., Sawa M., Yanada M., et al. Micafungin for empirical antifungal therapy in patients with febrile neutropenia : multicenter phase 2 study. *Int J Hematol.* 2013;98:231–236.
[23] Busca A., de Fabritiis P., Ghisetti V., et al. Oral valganciclovir as preemptive therapy for cytomegalovirus infection post allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2007;9:102–107.
[24] Lyman G.H., Dale D.C., Culakova E., et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2013;24:2475–2484.
[25] Cooper K.L., Madan J., Whyte S., et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy : systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2011;11:404.
[26] Clark O.A.C., Lyman G.H., Castro A.A., et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia : a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2005;23:4198–4214.
[27] Karlin L., Darmon M., Thiéry G., et al. Respiratory status deterioration during G-CSF-induced neutropenia recovery. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:245–250.
[28] Passweg J.R., Rowlings P.A., Atkinson K.A., et al. Influence of protective isolation on outcome of allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21:1231–1238.

[29] Bodey G.P., Rodriguez V., Cabanillas F., et al. Protected environment-prophylactic antibiotic program for malignant lymphoma. Randomized trial during chemotherapy to induce remission. *Am J Med.* 1979;66:74–81.
[30] Stelfox H.T., Bates D.W., Redelmeier D.A. Safety of patients isolated for infection control. *JAMA.* 2003;290:1899–1905.
[31] Gafter-Gvili A., Fraser A., Paul M., et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1: CD004386.
[32] Kern W.V., Andriof E., Oethinger M., et al. Emergence of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli at a cancer center. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:681–687.
[33] Pechlivanoglou P., Le H.H., Daenen S., et al. Mixed treatment comparison of prophylaxis against invasive fungal infections in neutropenic patients receiving therapy for haematological malignancies : a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:1–11.
[34] Ping B., Zhu Y., Gao Y., et al. Second- versus first-generation azoles for antifungal prophylaxis in hematology patients : a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2013;92:831–839.

CHAPITRE 295

Insuffisances rénales aiguës

E. Canet; F. Vincent

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) chez les patients d'onco-hématologie (POH) est un événement fréquent, pouvant être inaugural de la maladie et conduire, quelle que soit son étiologie, à l'admission en réanimation [1–3]. L'accès à l'épuration extrarénale (EER) ne doit pas être limité chez les POH, hormis dans quelques situations très particulières comme les patients grabataires, en soins palliatifs, en rechute ou évolutivité de leur maladie malgré le traitement carcinologique [4]. C'est dire l'importance, en présence d'une défaillance rénale aiguë, de situer très précisément la place que celle-ci occupe dans l'histoire de la maladie et le retentissement qu'elle est susceptible d'entraîner sur le pronostic général du patient, à court et moyen termes, et sa capacité à recevoir un traitement adapté.

Étiologies et démarche diagnostique

Des étiologies non spécifiques, indépendantes de l'affection onco-hématologique, peuvent être rencontrées et n'offrir aucune originalité clinique. Il s'agit, par exemple, d'atteintes réversibles secondaires à une déshydratation ou organiques telles qu'au cours des divers états de choc. À l'opposé, certaines causes d'IRA sont en rapport direct soit avec la progression de la tumeur ou de l'hémopathie, soit avec leurs traitements. Ainsi, la démarche diagnostique est exactement la même que chez tout autre patient en y intégrant en plus ces possibilités.

Étiologies spécifiques

Syndrome de lyse tumorale

D'apparition spontanée ou induit (chimiothérapie, corticoïdes, radiothérapie, chirurgie etc.), le syndrome de lyse tumorale (SLT) est responsable d'un relargage massif d'ions intracellulaires et de produits de dégradation des bases puriques, dont certains (acide urique et phosphate de calcium) précipitent dans les tubules rénaux et entraînent une IRA. Ce syndrome est corrélé à l'importance de la masse tumorale, la rapidité de son renouvellement et sa sensibilité aux traitements. C'est une urgence hématologique en raison du risque de décès par hyperkaliémie. Il existe essentiellement au cours des hémopathies agressives (lymphomes de haut grade et leucémies aiguës) [5]. Il est plus rare chez les patients d'oncologie à l'exception de ceux souffrant de cancers bronchopulmonaires à petites cellules, de certaines tumeurs germinales, de cancer du sein métastatique et d'hépatocarcinome (rôle des traitements par voie transartérielle). L'IRA du SLT s'accompagne d'une hyperphosphatémie et d'une hyperkaliémie avec acidose lactique. Le but de la prise en charge du SLT est de prévenir l'apparition d'une IRA ayant un impact négatif sur le pronostic vital à court, moyen et long termes, mais également sur le pronostic tumoral [6]. Cette prise en charge est fondée sur une hyperhydratation intraveineuse à base de soluté salé isotonique (3 litres/m^2/jour) et l'utilisation d'urate oxydase recombinante (rasburicase, Fasturtec®) pour traiter l'hyperuricémie chez les patients à haut risque (contre-indiquée en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase [G6PD]). Les bicarbonates et les diurétiques ne sont pas recommandés. L'épuration extrarénale est recommandée en cas d'IRA et peut se discuter en cas de troubles métaboliques (hyperkaliémie, hyperphosphorémie, acidose) non contrôlés par le traitement médical. Le SLT est un processus dynamique durant en général 3 à 7 jours. Une surveillance biologique rapprochée est essentielle pendant cette période.

Étiologies tumorales

Différents mécanismes concourent à la constitution de l'IRA d'origine tumorale, dont :

- la glomérulopathie paranéoplasique dont la forme la plus fréquente est une glomérulopathie extramembraneuse, mais pouvant également se présenter sous la forme d'une glomérulonéphrite rapidement progressive, ce qui souligne l'importance de l'analyse fine du sédiment urinaire [7] ;
- l'infiltration rénale au cours de lymphomes non hodgkiniens, le plus souvent associée à une néphromégalie ;
- la tubulopathie myélomateuse ;
- le syndrome d'activation lymphohistiocytaire satellite des hémopathies lymphoïdes principalement T [8] ;
- les syndromes de microangiopathie thrombotique (pouvant également être induits par certains antinéoplasiques tels que la gemcitabine, la mitomycine C ou le carboplatine) [9].

Dans tous ces cas, la collaboration entre oncologue ou hématologue et réanimateur doit être étroite dans la prise en charge thérapeutique, nécessitant le plus souvent des soins de support et l'administration d'un traitement antinéoplasique spécifique.

Complications liées aux traitements

La majorité des molécules utilisées chez les POH nécessitent une adaptation posologique à la fonction rénale et/ou ont une toxicité rénale, y compris celles utilisées en traitement d'adjonction telles que les bisphosphonates [10]. Un haut niveau de vigilance doit être respecté pour toute nouvelle molécule, y compris les thérapies dites « ciblées » [11].

Insuffisance rénale obstructive

Sa recherche doit être systématique. Le pronostic est particulièrement sombre en cas de cancer solide responsable d'un envahissement du pelvis et de compression des voies excrétrices, avec des médianes de survie de quelques semaines à quelques mois. L'un des éléments les plus importants pour prédire la survie à moyen terme dans ce cas est probablement le *performance status* [12].

Étiologies non spécifiques

Ces étiologies sont représentées par toutes les autres causes d'IRA survenant en réanimation. Dans ce contexte, le traitement symptomatique ne diffère pas de celui employé face à toute IRA [1, 2].

Références

[1] Benoit D.D., Hoste E.A. Acute kidney injury in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin.* 2010;26(1):151–179.

[2] Lam A.Q., Humphreys B.D. Onco-nephrology : AKI in the cancer patient. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(10):1692–1700.

[3] Christiansen C.F., Johansen M.B., Langeberg W.J., et al. Incidence of acute kidney injury in cancer patients : a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med.* 2011;22(4):399–406.

[4] Darmon M., Thiery G., Ciroldi M., et al. Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury ? *Intensive Care Med.* 2007;33(5):765–772.

[5] Darmon M., Vincent F., Camous L., et al. Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire et O-H. Tumour lysis syndrome and acute kidney injury in high-risk haematology patients in the rasburicase era. A prospective multicentre study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire et Onco-Hématologique. *B J Haematol.* 2013;162(4):489–497.

[6] Darmon M., Guichard I., Vincent F., et al. Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(2):221–227.

[7] Cambier J.F., Ronco P. Onco-nephrology : glomerular diseases with cancer. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(10):1701–1712.

[8] Aulagnon F., Lapidus N., Canet E., et al. Acute kidney injury in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Kidney Dis.* 2014 pii : S0272-6386(14)01355-9.

[9] Tadros V.X.V.F. pour le Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie. Syndromes de microangiopathies thrombotiques et oncologie. *Reanimation.* 2013;22(5):510–520.

[10] Perazella M.A. Onco-nephrology : renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(10):1713–1721.

[11] Izzedine H., Gueutin V., Gharbi C., et al. Kidney injuries related to ipilimumab. *Invest New Drugs.* 2014;32(4):769–773.

[12] Cordeiro M.D., Coelho R.F., Chade D.C., et al. A prognostic model for survival after palliative urinary diversion for malignant ureteral obstruction : a prospective study of 208 patients. *BJU Int.* 2014;doi:10.1111/bju.12963 [Epub ahead of print].

CHAPITRE 296

Insuffisance respiratoire aiguë en oncohématologie

D. Gruson-Vescovali; F. Vargas; G. Hilbert

L'atteinte respiratoire est la première cause d'admission en réanimation de patients d'oncohématologie, qu'elle survienne avant ou surtout dans les suites d'un traitement spécifique. Même s'il s'agit souvent d'une origine septique, les étiologies sont très diverses, et ont une morbidité et une mortalité élevées. En effet, plus de 30 % des décès survenant après une greffe de moelle sont causés par une atteinte pulmonaire. De même, une fois admis en réanimation, le taux de mortalité de l'insuffisance respiratoire aiguë du patient d'oncohématologie atteint 50 %, et dépasse 70 % si la ventilation mécanique est nécessaire [1]. En 10 ans, la survie des patients d'hématologie admis en réanimation a bien évolué [2, 3].

Le réanimateur se trouve confronté à un problème difficile, où l'ensemble des procédures diagnostiques et des techniques de réanimation doit être mis en œuvre sans délai, et où les considérations éthiques ne peuvent être absentes.

L'objectif de ce chapitre est donc de définir les possibles investigations permettant un diagnostic précoce, les principales étiologies retrouvées dans de tels cas d'insuffisance respiratoire aiguë sévère survenant chez des patients d'oncohématologie, et leurs traitements spécifiques.

Étiologies

Pneumopathie spécifique

Les leucémies hyperleucocytaires peuvent être responsables de leucostase, avec blocage de cellules leucémiques dans les capillaires et/ou artères pulmonaires. Le « poumon hyperleucocytaire » s'observe surtout dans les leucémies myéloblastiques avec hyperleucocytose supérieure à 100 000/mm^3. Une atteinte pulmonaire spécifique n'est pas rare dans les cas de leucose aiguë monoblastique, notamment lors de la présence d'une mutation LFT3 des cellules blastiques (Fig. 296.1). Ce syndrome spontanément fatal nécessite une thérapeutique permettant la régression rapide de la leucocytose [4]. Lors d'une phase de récupération de neutropénie, en sortie d'aplasie, une défaillance respiratoire aiguë peut survenir par infiltration leucocytaire, d'autant plus que le patient est sous G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*). Dans l'atteinte hyperleucocytaire des leucoses aiguës, la leucaphérèse, n'ayant pas montré d'efficacité certaine, n'est pas un traitement de référence [5]. Un traitement par dexaméthasone peut améliorer la survie [6]. Une chimiothérapie urgente adéquate semble un compromis [7, 8].



FIG. 296.1 **Infiltration pulmonaire blastique dans un contexte de leucémie aiguë myéloblastique de type 5.**
(Source : Dr P.Y. Brillet ; Revue des Maladies Respiratoires, Volume 27, Issue 6, June 2010, Pages 589-598.Y. Uzunhan, J. Cadranel, N. Boissel et al.).

Œdèmes pulmonaires

L'incidence de l'œdème pulmonaire cardiogénique n'est pas négligeable (20 %). De principe, il doit être la première cause à évoquer face à toute défaillance respiratoire aiguë d'un patient d'oncohématologie, même associé à une fièvre. Cela permettrait d'éviter un grand nombre de procédures diagnostiques inutiles. Il est caractérisé par l'apparition aiguë d'une dyspnée, d'une hypoxémie et d'éléments typiques à la radiographie standard pulmonaire, à type d'images alvéolaires de surcharge bilatérales. Une dysfonction cardiaque peut survenir après traitement par adriamycine ou cyclophosphamide, seul ou en association avec la radiothérapie, nécessitant une hyperhydratation majeure. Il semble évident maintenant que l'échocardiographie doit être systématiquement et rapidement réalisée. Le dosage sérique du BNP (*brain natriuretic peptide*) n'a pas été étudié spécifiquement dans cette population mais peut être utile au diagnostic. Le *capillary leak syndrome*, décrit par Sloane en 1983, est responsable d'une alvéolite lésionnelle non spécifique [9]. Il est plus fréquemment rencontré chez des patients sous ciclosporine A, ayant eu une allogreffe HLA (*human leucocyte antigen*) non identique [10]. Il s'associe à un syndrome de défaillance multiviscérale et une anasarque. Le syndrome de pneumopathie idiopathique est défini par une atteinte pulmonaire diffuse survenant après greffe de moelle pour laquelle une atteinte infectieuse n'est pas diagnostiquée. Il s'agit d'un infiltrat mononucléosique interstitiel associé à une lésion alvéolaire diffuse aspécifique. Son incidence est de 12 %, avec un délai moyen d'apparition de 45 jours [11]. Sur une expérience de 15 années, l'équipe de Granena avait retrouvé 7 % de pneumopathie interstitielle idiopathique parmi 311 patients transplantés, ce qui correspondait à près de 40 % des pneumopathies interstitielles [12]. Le National Heart, Lung, and Blood Institute workshop a suggéré les critères diagnostiques de pneumopathie idiopathique suivants : signes cliniques de pneumopathie, présence d'infiltrations alvéolaires multilobaires à la radiographie standard pulmonaire et absence de documentation microbienne aux prélèvements respiratoires [13]. Il n'y a pas de traitement spécifique, et la corticothérapie n'a pas prouvé son efficacité. La mortalité atteint alors 80 %.

Hémorragie alvéolaire diffuse

L'hémorragie alvéolaire diffuse est une forme de pneumopathie non infectieuse survenant essentiellement en phase précoce de transplantation médullaire. L'hémorragie intra-alvéolaire diffuse a été rapportée dans 20 % des traitements spécifiques hématologiques [14, 15]. Il n'existe pas de corrélation entre le taux de plaquettes sanguines, les anomalies possibles de la coagulation, et l'incidence de l'hémorragie alvéolaire. Il

semble que cette pneumopathie soit due à l'inflammation causée par l'afflux de polynucléaires neutrophiles dans le poumon. Les symptômes sont non spécifiques : une dyspnée, une hypoxémie et des infiltrations diffuses alvéolaires radiologiques. L'hémoptysie est rare. Le diagnostic d'hémorragie alvéolaire diffuse est réalisé par fibroscopie et lavage bronchoalvéolaire (LBA) (score de Gold). La mortalité est élevée, voisine de 80 %. Un diagnostic rapide et un traitement corticoïdes peuvent améliorer le pronostic [16].

Pneumopathies bactériennes

Les infections sont généralement dues à l'immunodépression causée par la chimiothérapie, la radiothérapie et les traitements immunosuppresseurs suivant une transplantation médullaire. En hématologie, des facteurs de risque infectieux spécifiques sont la diminution du taux d'immunoglobulines durant les premiers mois suivant la transplantation médullaire, et la baisse de l'immunité cellulaire. Ces anomalies immunitaires sont prolongées par la survenue d'une réaction du greffon contre l'hôte.

La nature et le délai d'apparition de la pneumopathie infectieuse sont en rapport avec l'état de récupération de l'hématopoïèse et des fonctions immunitaires. Durant la phase aplasique post-traitement (greffe ou chimiothérapie), les infections pulmonaires sont souvent dues aux bactéries à Gram positif ou négatif. La présence d'une mucite nécessitant un traitement antalgique narcotique prédispose aux micro-inhalations, responsables de pneumopathies à bactéries à Gram positif ou à anaérobies. La présence de *Legionella pneumophila* et *Chlamydia trachomatis* a été rapportée comme cause bactérienne rare de pneumopathie sévère après greffe de moelle. Si les bactéries à Gram positif sont les plus fréquemment responsables de sepsis en phase de neutropénie, les bacilles à Gram négatif sont le plus souvent responsables d'infections nécessitant une admission en réanimation. Un traitement empirique contre les cocci à Gram positif ne semble pas utile en dehors de signe de sepsis sévère ou de suspicion d'infection de cathéter [17, 18].

Pneumopathies fongiques

Les pneumopathies fongiques se voient surtout après greffe de moelle osseuse. L'*Aspergillus* est le champignon le plus fréquemment isolé. Ces infections peuvent survenir surtout en cas de phase neutropénique prolongée. Le point de départ de l'infection pulmonaire fongique est certainement une infection systémique. Les images radiologiques varient de l'infiltrat localisé au nodule cavitaire, jusqu'à la pneumopathie diffuse. Le scanner thoracique semble utile, révélant une image ronde hydrique centrant un halo périphérique ou une image aérique en croissant (Fig. 296.2). Le traitement préventif ou préemptif a réduit la fréquence des infections à *Candida*, surtout quand les patients étaient colonisés dans les voies aériennes supérieures et le tube digestif.

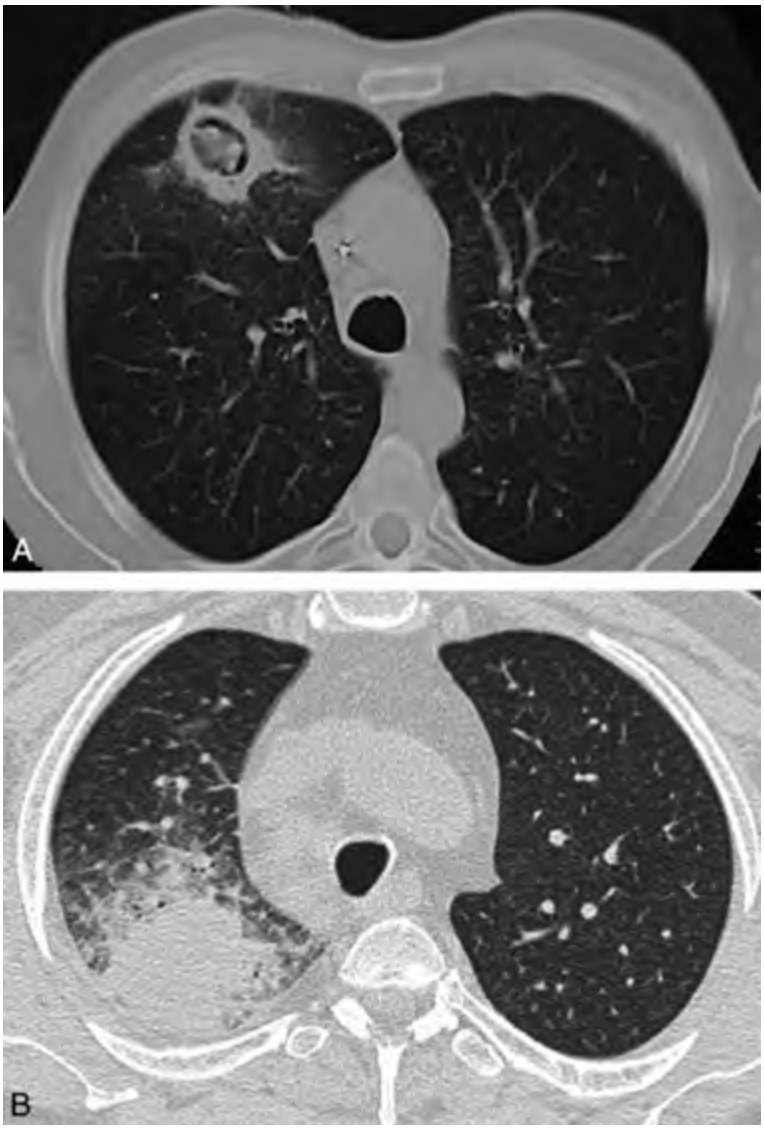


FIG. 296.2 Aspergillose invasive.

A. Signe du croissant gazeux. **B.** Hyperdensité en verre dépoli entourant une masse aspergillaire.

(Source : Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle, Volume 94, Issue 2, February 2013, Pages 199-207 . S. Bommart, A. Bourdin, A. Makinson et al.).

Après la sortie d'aplasie, les infections fongiques sont moins fréquentes. Néanmoins, la survenue d'une réaction du greffon contre l'hôte chronique peut, par sa pathogénie et son traitement, augmenter la fréquence de ces infections après la sortie d'aplasie.

Le pronostic des patients atteints de pneumopathies fongiques est mauvais, avec une mortalité de plus de 80 %. Le diagnostic précoce avec l'institution d'un traitement adapté rapide restent les principaux facteurs pronostiques. L'amphotéricine B, le voriconazole et les échinocandines sont des traitements efficaces.

Pneumocystis jirovecii est retrouvé chez moins de 10 % des patients recevant un traitement immunosuppresseur en oncohématologie, avec un délai d'apparition souvent supérieur à 2 mois après traitement. Il est responsable d'infection pulmonaire sévère, notamment lors de pathologies lymphocytaires (myélomes, lymphomes). La réponse au traitement est bonne s'il est instauré précocement. Son incidence après greffe de moelle a diminué depuis l'utilisation systématique de prévention par aérosols mensuels de Pentacarinat® [19].

Pneumopathies virales

L'infection à cytomégalovirus (CMV) survient dans la majorité des cas entre le 1er et le 4e mois postgreffe de moelle, au moment où l'immunodépression est la plus forte. La charge virale, mesurée sur le sang total, conditionne le risque de maladie à CMV. Sur une expérience de 15 années, l'équipe de Granena avait retrouvé 11 % de pneumopathie interstitielle infectieuse parmi 311 patients transplantés [12]. Dans cette étude, le CMV avait été retrouvé dans la moitié des cas. Son taux de mortalité est supérieur à 85 %. La pneumopathie infectieuse à CMV représente 40 à 60 % des atteintes interstitielles pulmonaires après greffe de moelle. Les sources d'infection à CMV sont soit la réactivation du virus latent endogène, à l'occasion de l'état d'immunodépression postgreffe, soit l'infection exogène à partir d'un donneur séropositif ou de produits sanguins contaminés. La pneumopathie infectieuse à CMV survient de préférence chez les patients allogreffés les plus âgés, atteints de leucémies, recevant une irradiation corporelle totale non fractionnée, développant une réaction du greffon contre l'hôte modérée, et étant séropositifs avant la transplantation. Dans l'étude multicentrique de Weiner, la réunion de ces facteurs chez un même malade faisait varier le risque de 8 % à 94 % [20]. Cette pneumopathie peut réaliser une atteinte interstitielle diffuse d'apparition progressive avec toux et fièvre évoluant depuis une dizaine de jours, mais aussi revêtir l'aspect d'une miliaire plus aiguë. Le LBA est l'examen le plus souvent utilisé pour faire le diagnostic de pneumonie à CMV. Les résultats de l'examen du LBA doivent être interprétés en fonction du type d'immunodépression. Un examen cytologique direct après coloration recherche les cellules infectées. Celles-ci présentent des inclusions dont les plus caractéristiques sont intranucléaires, en œil de hibou, d'une grande spécificité chez les patients allogreffés. L'isolement de CMV dans le liquide de LBA ne semble pas forcément être synonyme d'infection pulmonaire à CMV : il semble définir une population à fort risque de développer une pneumopathie. Le CMV peut se réactiver sans caractère pathogène évident. Une charge virale > 5000 copies est un seuil retenu par certains auteurs par rapport à l'imputabilité du rôle pathogène du CMV. Le diagnostic peut être réalisé par PCR (*polymerase chain reaction*) quantitative sur le liquide de LBA et le sang total. Cette technique permet un diagnostic rapide avec une sensibilité de 96 % et une spécificité de 100 % [21–23]. Le diagnostic précoce est déterminant pour la survie, améliorée par un traitement par ganciclovir en première intention dans la maladie à CMV. Le foscarnet est utilisé en alternative. Le cidofovir sera utilisé en seconde ligne. L'adjonction d'immunoglobulines à haute dose reste discutée [24]. La pneumopathie à *herpesvirus simplex* est rare : moins de 5 % des patients en oncohématologie. L'*herpesvirus-6* (HSV-6) a été récemment décrit comme un HSV similaire au CMV sur les plans épidémiologique et microbiologique. Il a été isolé dans les sécrétions respiratoires des patients transplantés et semble être une cause de pneumopathie interstitielle. Une étude a analysé l'incidence d'HSV-6 au cours du syndrome de pneumopathie idiopathique chez 15 patients transplantés [25] : 6 des 15 patients transplantés avaient un taux d'ADN d'HSV-6 10 à 500 fois supérieur aux témoins. Des cas sporadiques de pneumopathies interstitielles ont été rapportés avec le virus *parainfluenzae*, le virus respiratoire syncytial, l'adénovirus [26].

Bronchiolite oblitérante

La bronchiolite oblitérante est une complication tardive après greffe de moelle. Son incidence a été évaluée à plus de 10 % des patients transplantés ayant fait une réaction du greffon contre l'hôte. Le délai d'apparition moyen après la greffe est de 6 mois (de 2 à 20 mois). Les patients se plaignent d'une toux et d'une dyspnée. La radiographie standard pulmonaire est le plus souvent normale ou peut révéler une hyperinflation, des nodules diffus (Fig. 296.3). L'exploration fonctionnelle respiratoire peut montrer des signes obstructifs. Une diminution des immunoglobulines G (IgG) sériques est souvent présente avant l'apparition de la bronchiolite oblitérante. Son étiologie est peu claire. Les causes semblent associer des lésions directes des petites voies aériennes par la réaction du greffon contre l'hôte, des infections pulmonaires récurrentes et des lésions d'inhalation répétées lors d'œsophagite en cas de réaction du greffon contre l'hôte. Le taux de mortalité est de 65 % à 3 ans postgreffe. Son traitement est immunosuppresseur : corticothérapie, ciclosporine A, azathioprine [27].



FIG. 296.3 **Bronchiolite oblitérante.**

(Source : Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle, Volume 94, Issue 2, February 2013, Pages 199-207 . S. Bommart, A. Bourdin, A. Makinson et al.).

Protéinose alvéolaire

La protéinose secondaire alvéolaire a été récemment décrite comme cause potentielle d'insuffisance respiratoire aiguë après transplantation médullaire [28]. Cordonnier et al. décrivent une série de patients présentant une pneumopathie bilatérale non infectieuse avec présence au LBA de matériel protéique avec réaction acide périodique-Schiff positive [29]. L'aspect du LBA est macroscopiquement laiteux, mais peut être normal. Il s'agirait d'une mauvaise clairance du surfactant par les macrophages. Le scanner thoracique est une aide diagnostique : il montre alors un aspect « en carte de géographie » avec une juxtaposition de lobules sains et de lobules pathologiques dans des lésions toujours bilatérales (Fig. 296.4). Le seul traitement dont l'efficacité a été démontrée repose sur les grands lavages pulmonaires. Le mode d'action des grands lavages est essentiellement d'ordre mécanique par élimination du matériel protéique intra-alvéolaire. L'adjonction de GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) reste discutée.

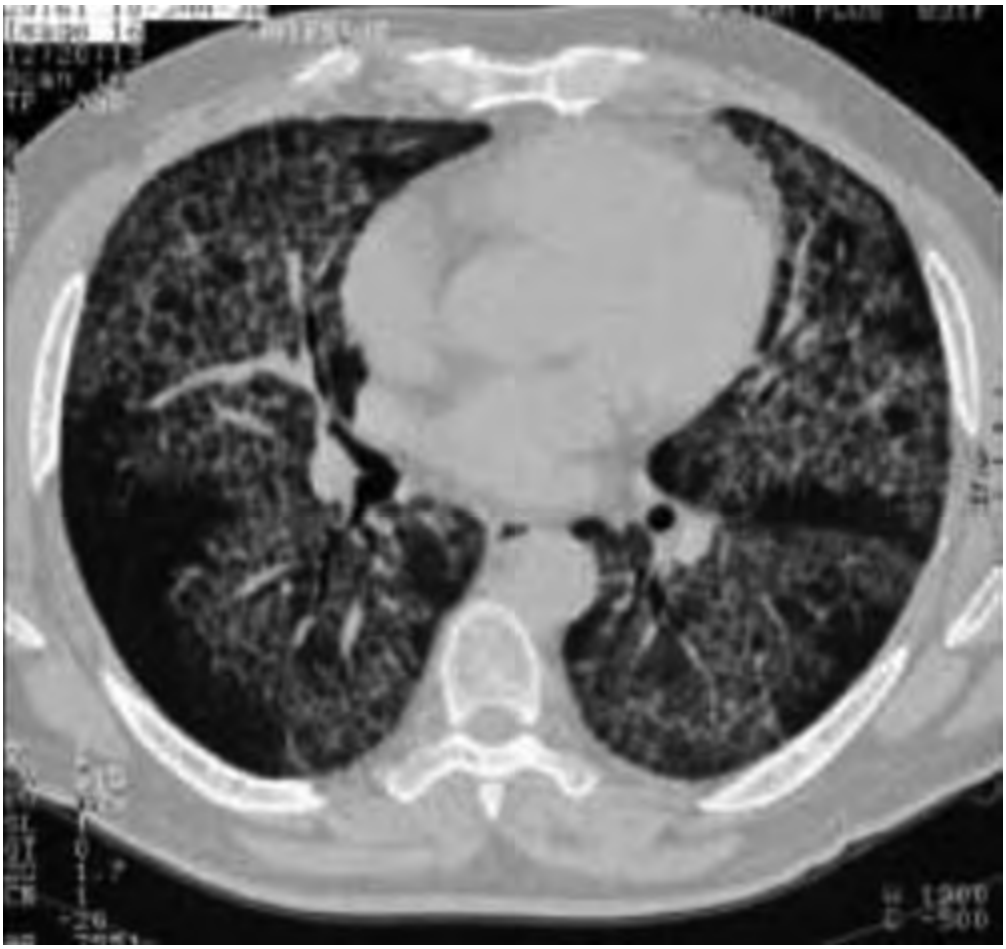


FIG. 296.4 **Tomodensitométrie de proteinose alvéolaire.**
Images typiques d'épaississement des septums interlobulaires donnant une image de dallage ou de carte de géographie.
(Source : Revue de Pneumologie Clinique, Volume 61, Issue 3, July 2005, Pages 186-192. Philippe Delaval, Graziella Brinchault, Romain Corre et al.).

Pneumopathie toxique

Les agents alkylants, la bléomycine, les nitroso-urées et la mitomycine peuvent être responsables de toxicité directe avec fibrose pulmonaire. Le méthotrexate peut être responsable de pneumopathie avec hypersensibilité retardée. L'atteinte lymphocytaire alvéolaire sera alors recherchée. L'irradiation thoracique peut être à l'origine de pneumopathie radique aiguë ou tardive. La corticothérapie reste le traitement de choix. Des œdèmes lésionnels ont été décrits avec l'aracytine.

Approche diagnostique

L'approche initiale diagnostique d'une insuffisance respiratoire aiguë ou d'infiltrats pulmonaires radiologiques chez un patient d'oncohématologie est différente de celle d'un patient immunocompétent : une recherche diagnostique systématique et précoce, possiblement par des méthodes invasives, semble être justifiée par la rapidité d'évolution [30]. L'approche diagnostique comprendra toujours une évaluation de plusieurs paramètres : le délai des symptômes par rapport à la maladie ou son traitement, la recherche d'éventuels traitements prophylactiques et, surtout, la lecture interprétative fine de l'imagerie pulmonaire [31].

Imagerie

Radiographie pulmonaire standard

Il n'existe pas de travaux évaluant la sensibilité et la spécificité de la radiographie standard pulmonaire chez les patients d'hématologie. Toutefois, il est largement accepté que l'atteinte initiale détectée en radiologie peut aider aux hypothèses étiologiques et orienter l'approche diagnostique [32].

Schématiquement, les atteintes pulmonaires observées se traduisent par les tableaux radiographiques suivants :

- atteintes interstitielles et alvéolaires diffuses d'évolution rapide ;
- atteintes alvéolaires systématisées brutales ;
- atteintes alvéolaires en progressant vers l'excavation ;
- atteintes interstitielles bilatérales ;
- radiographie encore normale.

Ces atteintes constatées en radiologie ouvrent quatre à cinq tableaux étiologiques, chez l'aplasique notamment. Une radiographie normale chez un patient neutropénique ne doit pas rassurer le clinicien. La radiographie pulmonaire peut être mise à défaut dans les premiers jours, ce qui souligne l'intérêt du scanner.

Tomodensitométrie thoracique

Grâce aux coupes millimétriques, voire celles en expiration, certaines pneumopathies, notamment interstitielles, non vues à la radiographie standard, sont mieux visualisées [33, 34].

Afin de détecter une éventuelle pneumopathie, Heussel et al. ont utilisé systématiquement le scanner pulmonaire, au lieu d'utiliser seulement la radiographie standard pulmonaire [35]. Dans leur série de 146 patients neutropéniques, le nombre d'atteintes pulmonaires détectées avec le scanner est 6 fois plus important qu'avec la radiographie pulmonaire simple ; sa spécificité et sa valeur prédictive négative sont proches de 90 %. Les auteurs démontrent par ailleurs que le scanner permet de détecter une atteinte pulmonaire 5 jours plus tôt que la radiographie standard pulmonaire [35]. De même, quand le scanner thoracique révèle des anomalies, la probabilité pour que ces anomalies soient toutes détectées par la radiographie simple durant les 7 jours suivants est de 31 % [35]. Parallèlement à son utilité précoce, il précise aussi l'existence d'adénopathies médiastinales ou permet de quantifier un épanchement pleural associé. Dans quelques cas, la tomodensitométrie (TDM) caractérise des images plutôt spécifiques comme un signe de halo lors d'une aspergillose, des images de protéinose alvéolaire ou d'infiltration carcinomateuse.

La TDM permet une orientation diagnostique mais ne semble pas diminuer le besoin d'autres procédures diagnostiques.

Enfin, le scanner thoracique permet de mieux préciser la topographie des lésions et permet de guider les prélèvements lors de la recherche étiologique.

Procédures diagnostiques

Les procédures diagnostiques visent à obtenir un prélèvement sur lequel sera réalisée la recherche d'un agent microbien responsable de la pneumopathie, ou des lésions spécifiques, ou des anomalies cellulaires compatibles avec une étiologie. Elles regroupent des techniques invasives ou non. À ce jour, les techniques invasives le plus souvent utilisées n'ont pas démontré de supériorité ni dans le rendement diagnostique, ni dans l'adaptation secondaire thérapeutique comparées aux techniques non invasives.

Parmi les techniques non invasives, l'écouvillon oropharyngé techniqué par PCR en virologie obtiendrait une meilleure sensibilité que la culture virale. Cet examen non invasif supplante l'analyse virologique du LBA.

Le reste du bilan non invasif d'une insuffisance respiratoire aiguë fébrile d'un patient d'oncohématologie doit aussi comporter, outre des hémocultures, des sérologies de bactéries atypiques, une antigénurie pneumocoque et légionelle, une recherche de virémie par *herpesvirus* selon le contexte, ainsi que deux antigénémies aspergillaires consécutives. Même s'ils n'ont pas été évalués dans ce contexte, un dosage des marqueurs biologiques tels que la procalcitonine pourrait aider au raisonnement diagnostique des cas difficiles.

Examen de l'expectoration

En pratique, cet examen n'a de valeur que pour les infections à *Legionella*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Pneumocystis jirovecii*. Il est facilement réalisable, mais sa sensibilité et sa spécificité en oncohématologie restent à évaluer. Il est cependant irréalisable chez un patient neutropénique. Une technique par des aérosols

de sérum salé pourrait provoquer l'expectoration. Ce moyen diagnostique non invasif peut être utile lors de suspicion de pneumonie virale.

Fibroscopie bronchique

L'examen macroscopique des bronches aide à la démarche diagnostique d'une pneumopathie aiguë. Des enduits blanchâtres ou bruns plus ou moins collants sont compatibles avec une infection fongique, aspergillaire notamment. Chez le patient neutropénique, des lésions vésiculeuses et des ulcérations pourront être visualisées en cas d'infection herpétique. L'aspect macroscopique hémorragique d'une endoscopie non traumatique pourra évoquer une hémorragie intra-alvéolaire diffuse. Des compressions extrinsèques, des atteintes tumorales bronchiques, des lésions radiques pourront être suspectées lors de l'endoscopie.

Brosse télescopique distale protégée

Si la brosse distale protégée a montré son intérêt dans la prise en charge diagnostique de la pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, elle apporte peu dans le contexte d'hématologie. En effet, le prélèvement distal protégé étant utilisé essentiellement dans le cadre de pneumopathie bactérienne, celui-ci ne peut être utilisé seul en cas de pneumopathie survenant chez le patient immunodéprimé, du fait des étiologies diverses infectieuses et non infectieuses possibles.

Fibroscopie bronchique et lavage bronchiolo-alvéolaire

Le lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA) est l'examen clé dans l'arbre décisionnel et constitue l'aide au diagnostic d'une pneumopathie survenant chez un patient d'oncohématologie. Il devrait être réalisé en urgence, avant tout traitement empirique. Le liquide de recueil doit être examiné en bactériologie, virologie, mycoparasitologie, anatomopathologie et biochimie (en cas de suspicion de protéinose alvéolaire). En microbiologie, l'examen direct du liquide de recueil sera un argument de valeur pour débuter précocement un traitement. L'examen anatomopathologique cellulaire du liquide de recueil doit être réalisé systématiquement. Il est utile à la recherche d'effet cytopathogène viral, d'alvéolite lymphocytaire suspecte de pneumopathie médicamenteuse toxique, radique et virale.

La culture du liquide de LBA permet un diagnostic de certitude. Un compte bactérien supérieur à 10^4 UFC/ml reste le seuil théoriquement retenu. En routine, chez le patient immunodéprimé, un seuil inférieur reste tout de même une excellente indication étiologique et une aide thérapeutique précieuse. Le rendement diagnostique du LBA est proche de 50 % dans de nombreuses études, mais la quasi-totalité de celles-ci comportait des groupes trop hétérogènes de patients : neutropéniques ou non, transplantés médullaires ou postchimiothérapie d'hémopathies malignes et de tumeurs solides, présence ou non de traitement empirique pré-endoscopie, et insuffisance respiratoire aiguë dont le diagnostic était effectué dans des services différents : service d'hématologie, de pneumologie et/ou de réanimation [36–45]. Notre expérience en réanimation médicale révèle un rendement du LBA de plus de 60 % parmi les patients neutropéniques après chimiothérapie d'hémopathies malignes et de 38 % parmi les patients transplantés. Une étude multicentrique récente française a montré que le LBA n'avait pas de rendement diagnostique meilleur qu'une association de moyens diagnostiques moins invasifs [46]. Un diagnostic était retrouvé dans près de 80 % des cas. Les moyens diagnostiques non invasifs étaient essentiellement un examen microbiologique de lavage nasal ou ORL, associé à un crachat provoqué par un aérosol de sérum salé. Les risques du LBA *per* fibroscopie sont évalués en moyenne à 10 % dans ce contexte, avec notamment des désaturations responsables éventuellement d'une intubation dont on connaît les conséquences dans ce contexte. La ventilation non invasive pourrait diminuer les risques de désaturation lorsqu'elle est utilisée au cours de l'endoscopie bronchique et du LBA ; elle permettrait un meilleur « confort » lors de la réalisation du LBA, et pourrait augmenter le rendement de celui-ci [47, 48].

Biopsies transbronchiques

Les biopsies transbronchiques peuvent augmenter le rendement diagnostique du LBA, notamment en cas d'infection à *Pneumocystis jirovecii* ou CMV ou en cas d'infiltration pulmonaire maligne. Cependant, il n'existe pas d'étude récente tendant à prouver l'utilité de leur réalisation systématique. Les biopsies peuvent aider au diagnostic de pneumopathie toxique ou tumorale dans 40 à 65 % des cas [36, 49]. Le groupe de Seattle a évalué les résultats de 24 biopsies en hématologie : 14 (58 %) étaient contributives. Les résultats étaient meilleurs pour le syndrome de pneumopathie idiopathique et la pneumopathie à *Pneumocystis carinii*, mais cette technique était faussement négative dans 5 cas de pneumonie à CMV quand elle était comparée à la biopsie pulmonaire [49]. Les biopsies transbronchiques majorent le risque de complications, avec un pneumothorax dans 5 % des cas, un saignement dans 3 % des cas.

Biopsies transthoraciques

Les biopsies transthoraciques sous scanner ont rarement été évaluées chez le patient d'oncohématologie. Cockerill et al. rapportent une sensibilité de 70 % en cas de lésions pulmonaires focales [50].

Biopsies pulmonaires chirurgicales

Cette technique est considérée comme le *gold standard* diagnostique dans l'évaluation d'infiltrats pulmonaires survenant chez les patients immunodéprimés, notamment chez les transplantés. Parce que le tissu pulmonaire recueilli est plus grand, la sensibilité et la spécificité sont plus élevées que dans les autres méthodes diagnostiques. La sensibilité varie de 60 à 83 % et la spécificité est proche de 100 % quand elle est comparée à l'autopsie [50]. Dans une série de 111 biopsies pulmonaires obtenues chez 109 patients transplantés médullaires, une infection fut retrouvée dans 63 % des cas, avec une incidence de CMV de 90 % [51]. Récemment, un rendement diagnostique et thérapeutique de 73 % a été rapporté [52]. Les complications de la biopsie pulmonaire guidée sont élevées : 12 % de pneumothorax, 5 % d'hémoptysie. Les complications des biopsies chirurgicales sont nombreuses et fréquentes, avec une mortalité de 1 %.

Aucune étude prospective ne permet d'affirmer que les prélèvements respiratoires à la recherche diagnostique améliorent le pronostic des patients d'oncohématologie présentant une pneumopathie. Néanmoins, la nécessité d'un traitement adapté efficace et précoce, le challenge diagnostique, l'amélioration du pronostic des maladies malignes elles-mêmes, et l'absence de conclusion définitive dans la littérature incitent à réaliser systématiquement des prélèvements respiratoires. Du fait de la grande variété des étiologies responsables d'insuffisance respiratoire aiguë en oncohématologie, les examens non invasifs peuvent tout de même faire le diagnostic quel que soit le type d'infiltrats pulmonaires, interstitiels ou alvéolaires. Le LBA deviendrait un examen intéressant en cas d'échec initial ou lors des situations avec intubation d'emblée. La réalisation précoce d'un scanner thoracique est indubitablement une aide précieuse dans l'approche diagnostique et thérapeutique. Celui-ci devra être demandé le plus rapidement possible.

Traitement

Le traitement spécifique des différentes étiologies des défaillances respiratoires a été entrevu auparavant. Nous aborderons seulement dans ce chapitre les traitements et la prise en charge non spécifiques. Le recours à la ventilation mécanique est heureusement moins fréquent grâce à une meilleure sélection des patients admis en réanimation et surtout à l'introduction de la ventilation non invasive dans la prise en charge précoce des défaillances respiratoires [48, 53].

L'incidence de la nécessité de ventilation mécanique est évaluée entre 12 et 21 % des patients en insuffisance respiratoire aiguë hospitalisés en oncohématologie, notamment après greffe de moelle osseuse. Du fait de la gravité de la maladie maligne initiale, de l'immunodépression liée au traitement, et des complications infectieuses en réanimation, le taux global de mortalité des patients nécessitant une ventilation mécanique est supérieur à 70 % [2, 54]. Un diagnostic infectieux établi avant l'admission en réanimation serait un facteur prédictif de succès de ventilation non invasive, avec l'absence de nécessité d'intubation endotrachéale [48, 55, 56].

Conclusion

Le diagnostic et le traitement d'une insuffisance respiratoire aiguë survenant chez un patient d'oncohématologie sont difficiles. Les étiologies sont multiples et dépendent beaucoup du contexte. L'amélioration de la survie de ces patients admis en réanimation ne peut se concevoir que par une meilleure connaissance de facteurs prédictifs soit de survenue de pneumopathie, soit d'hospitalisation en réanimation, pour une prise une charge plus précoce, et par une meilleure connaissance étiologique. Pour cela, une fois le diagnostic d'œdème aigu pulmonaire cardiogénique écarté, plusieurs techniques non invasives peuvent être utilisées. La fibroscopie et le LBA pourront être proposés dans un second temps, après certaines techniques diagnostiques non invasives à bonne sensibilité. Le recours à la biopsie chirurgicale sera rarement nécessaire.

Références

[1] Gruson D., Hilbert G., Boiron, et al. Early infectious complications after bone marrow transplantation requiring medical ICU admission. *Hematol Cell Ther.* 1998;40:269–274.

[2] Azoulay E., Mokart D., Pene F., et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies : prospective multicenter data from France and Belgium – A groupe de recherche respiratoire en réanimation onco hématologique study. *J Clin Oncol.* 2013;31:2810 2518.
[3] Bird G., Farquhar-Smith P., Wigmore T., et al. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit : a 5 yr study. *British J Anesthesiol.* 2012;108:452–459.
[4] Vernant J.P., Brun B., Mannoni P. Respiratory distress of hyperleucocytic granulocytic leukemia. *Cancer.* 1979;44:80.
[5] Thiebaut A., Thomas X., Belhabri A., et al. Impact of pre-induction therapy leukapheresis on treatment outcome in adult acute myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Ann Hematol.* 2000;79:501–506.
[6] Azoulay E., Canet E., Raffoux E., et al. Dexamethasone in patients with acute lung injury from acute monocytic leukemia. *Eur Respir J.* 2012;39:648–653.
[7] Azoulay E., Fieux F., Moreau D., et al. Acute monocytic leukemia presenting as acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care.* 2003;167:1329–1333.
[8] Moreau A.S., Lengline E., Seguin A., et al. Respiratory events at the earliest phase of acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(11):2556 2263.
[9] Sloane J.P., Depledge M.H., Powles R.L., et al. Histopathology of the lung after bone marrow transplantation. *J Clin Pathol.* 1983;36:546–554.
[10] Bukner C.D., Meyers J.D., Springmeyer S.C., et al. Pulmonary complications of marrow transplantation. Review of the Seattle experience. *Exp Hematol.* 1984;12(Suppl 15):1–5.
[11] Clark J.G., Hansen J.A., Hertz M.L., et al. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med.* 1986;104:168–175.
[12] Granena A., Carreras E., Rozman C., et al. Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation : 15 years experience in a single institution. *Bone Marrow Transplant.* 1993;11:543 458.
[13] Crawford S.W., Hackman R.C. Clinical course of idiopathic pneumonia after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:1393–1400.
[14] Krowka M.J., Rosenow III E.C., Hoagland H.C. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest.* 1985;87:237–246.
[15] Lara A.R., Schwarz M.I. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest.* 2010;177:1164–1171.
[16] Chao N.J., Duncan S.R., Long G.D. Corticosteroid therapy for diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. *Ann Intern Med.* 1991;114:145–146.
[17] Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A., et al. Antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer : 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2011;52:56–93.
[18] Maschmeyer G., Beinert T., Buchheidt D., et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients : guidelines of the infectious diseases working party of the German society of haematology and oncology. *Eur J Cancer.* 2009;45:2462–2472.
[19] Roux A., Gonzalez F., Roux M., et al. Update on pulmonary Pneumocystis jirovecii infection in non HIV patients. *Med Mal Infect.* 2014;44(5):185–198.
[20] Weiner R.S., Bortin M.M., Gale R.P., et al. Interstitial pneumonia after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med.* 1986;104:168–175.
[21] Sable C.A., Donowitz G.R. Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 1994;18:273–284.
[22] Reed E.C., Bowden R.A., Dandliker P.S. Treatment of Cytomegalovirus pneumonia with gancoclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med.* 1988;109:783–788.
[23] Ramanan P., Razonable R. Cytomegalovirus infections in solid organ transplantation : a review. *Infect Chemother.* 2013;45:260–271.
[24] Boutolleau D., Burrel S. Infections à cytomégalovirus humain en transplantation : diagnostic virologique et traitement antiviral. *J Antiinfectieux.* 2011;13:238–245.
[25] Cone R.W., Hackman R.C., Huang M.W. Human Herpes Virus 6 in lung tissue from patients with pneumonitis after bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1993;329:156–161.
[26] Applebaum F.R., Meyers J.D., Fefer A., et al. Non bacterial nonfungal pneumonia following marrow transplantation in 100 identical twins. *Transplantation.* 1982;33:265–268.
[27] Clark J.G., Crawford S.W., Madtes D.K., et al. Obstructive lung disease after allogeneic marrow transolantation. *Ann Intern Med.* 1989;111:368–376.
[28] Greenhill S.R., Kotton D.N. Pulmonary alveolar proteinosis : a bench-to-bedside story of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor dysfunction. *Chest.* 2009;136:571–577.

[29] Cordonnier C., Fleury-Feith J., Escudier E., et al. Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:788–794.
[30] Azoulay E., Schlemmer B. Diagnostic strategy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2006;32:808–822.
[31] Schnell D., Mayaux J., Lambert J., et al. Clinical assessment for identifying causes of acute respiratory failure in cancer patients. *Eur Respir J.* 2013;42:435 443.
[32] Bergeron A. Le point de vue du pneumologue en imagerie des pneumopathies au cours des hémopathies malignes. *J Radiologie Diagn Inter.* 2013;94:222–226.
[33] Heussel C.P., Kauczor H.U., Heussel G.E., et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem cell transplant recipients : use of high resolution computed tomography. *J Clin Oncol.* 1999;17:796–805.
[34] Heussel C.P., Kauczor H.U., Ullmann A.J. Pneumonia in neutropenic patients. *Eur Radiol.* 2004;14:256–271.
[35] Heussel C.P., Kauczor H.U., Heussel G., et al. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients : use of thin-section CT. *Am J Roentgenol.* 1997;169:1347–1353.
[36] Jain P., Sandur S., Meli Y., et al. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest.* 2004;125:712–722.
[37] Cordonnier C., Escudier E., Verra F., et al. Bronchoalveolar lavage during neutropenic episodes : diagnostic yield and cellular pattern. *Eur Respir J.* 1994;7:114–120.
[38] Maschmeyer G., Link H., Hiddemann W., et al. Pulmonary infiltrations in febrile patients with neutropenia. Risk factors and outcome under empirical antimicrobial therapy in a randomized multicenter study. *Cancer.* 1994;73:2296–2304.
[39] Ewig S., Torres A., Riquelme R., et al. Pulmonary complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU. *Eur Resp J.* 1998;12:116–122.
[40] Boersma W.G., Erjavec Z., van der Werf T.S., et al. Bronchoscopic diagnosis of pulmonary infiltrates in granulocytopenic patients with hematologic malignancies : BAL versus PSB and PBAL. *Respir Med.* 2007;101:317–325.
[41] Azoulay E., Thiery G., Chevret S., et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:360–370.
[42] Cazzato S., Zompatori M., Burzi M., et al. Bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in alveolar and or ground glass opacification. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1999;54:115–119.
[43] White P., Bonacum J.T., Miller C.B. Utility of fiberoptic bronchoscopy in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant.* 1997;20:681–687.
[44] Gruson D., Hilbert G., Valentino R., et al. Utility of fiberoptic bronchoscopy in neutropenic patients admitted to intensive care unit with pulmonary infiltrates. *Crit Care Med.* 2000;28:2224–2230.
[45] Brownback K.R., Thomas L.A., Simpson S.Q. Role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27:322–328.
[46] Azoulay E., Mokart D., Lambert J., et al. Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:1038–1046.
[47] Clouzeau B., Bui H.N., Guilhon E., et al. Fiberoptic bronchoscopy under noninvasive ventilation and propofol target-controlled infusion in hypoxemic patients. *Intensive Care Med.* 2011;37:1969–1975.
[48] Hilbert G., Gruson D., Vargas F., et al. Non invasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever and acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001;344:481–487.
[49] Springmeyer S.C., Silvestri R.C., Sale G.E., et al. The role of transbronchial biopsy for the diagnosis of diffuse pneumonias in immunocompromised marrow transplant recipients. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:763–765.
[50] Cockerill F.R., Wilson W.R., Carpenter H.A., et al. Open lung biopsy in immunocompromised patients. *Arch Intern Med.* 1985;145:1398–1404.
[51] Crawford S.W., Hackman R.C., Clark J.G. Open lung biopsy diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates after bone marrow transplantation. *Chest.* 1988;94:949–953.
[52] Gay J., Lemiale V., Meignin V., et al. Diagnostic contribution from pulmonary biopsies in hematology patients with acute respiratory failure from undetermined etiology. *Minerva Anestesiol.* 2013;79:853–860.
[53] Soares M., Salluh J.I., Azoulay E. Non invasive ventilation in patients with malignancies and hypoxemic acute respiratory failure : a still pending question. *J Crit Care.* 2010;25:37–38.

[54] Maitre B., Jaber S., Maggiore S.M., et al. Continuous positive airway pressure during fiberoptic bronchoscopy in hypoxemic patients. A randomized double blind study using a new device. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1063–1067.
[55] Hilbert G., Gruson D., Vargas F., et al. Non invasive continuous positive airway pressure in neutropenic patients with acute respiratory failure requiring intensive care unit admission. *Crit Care Med.* 2000;28:3185–3190.
[56] Conti G., Marino P., Cogliati A., et al. Noninvasive ventilation for the treatment of acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies : a pilot study. *Intensive Care Med.* 1998;24(12):1283–1288.

CHAPITRE 297

Insuffisance hépatique et manifestations digestives en oncohématologie

B. Raynard

Insuffisance hépatique

Les anomalies du bilan hépatique sont très fréquentes au cours de l'évolution des néoplasies et des hémopathies malignes. Elles sont le plus souvent modérées et n'entraînent que rarement des investigations complémentaires. Elles peuvent avoir un intérêt diagnostique ou pronostique, et sont utilisées dans la surveillance de certains traitements. Les hépatopathies graves restent exceptionnelles, mais leur incidence est mal évaluée en raison de la grande hétérogénéité des définitions.

Insuffisance hépatique aiguë d'origine tumorale

L'insuffisance hépatocellulaire (IHC) peut apparaître au cours de l'évolution du cancer avec ou sans traitement spécifique, et peut devenir le stade ultime d'une maladie non contrôlée. Dans le dernier cas, il n'existe pas de problème diagnostique étiologique, mais plutôt un problème de traitement symptomatique. L'IHC est parfois inaugurale d'une néoplasie ou d'une hémopathie maligne ; en l'absence d'antécédent néoplasique, le problème étiologique est souvent complexe.

Les hémopathies peuvent se révéler par une insuffisance hépatique aiguë (IHA) ou par une hépatite fulminante. Il s'agit de lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens dans 50 à 70 % des cas, de leucémies aiguës primaires ou secondaires ou d'histiocytoses malignes [1, 2]. D'ailleurs, l'envahissement hépatique au cours des lymphomes est fréquent, mais le retentissement sur la fonction hépatique est plus rare, de 5 à 25 % des cas en fonction des séries [3–5] et l'IHC n'est retenue comme cause du décès que dans 3 % des cas [6]. Les tumeurs solides sont rarement mises en évidence au cours d'une IHA. Les carcinomes bronchiques à petites cellules [7], les adénocarcinomes mammaires et les mélanomes représentent la grande majorité de ces cas. Les mécanismes de l'IHC au cours des infiltrations tumorales du foie sont complexes : l'obstruction des sinusoïdes et des veinules, l'infiltration des canalicules biliaires et la libération de cytokines, en particulier en cas d'infiltration lymphomateuse, aboutissent à une ischémie hépatocytaire et à une paucité des petites voies biliaires [2].

Le diagnostic est toujours histologique, mais certains critères cliniques et biologiques comme l'hépatomégalie douloureuse, l'acidose lactique précoce précédant la baisse du TP et du facteur V [7], ou l'élévation des CK-BB [8] pourraient orienter vers une étiologie tumorale. Le pronostic reste très défavorable avec un taux de décès de 80 à 90 % à trente jours [1, 2]. Seuls les malades pouvant bénéficier d'un diagnostic précoce et d'une thérapeutique rapidement active sont vivants au-delà de trente jours. Il s'agit toujours de lymphomes dans les études précédemment citées [1, 2].

Toxicité hépatique des thérapeutiques antinéoplasiques

Peu de drogues de chimiothérapie sont dénuées de risque toxique pour le foie. Ce risque est d'autant plus important que ces médicaments sont utilisés en association ou qu'ils sont complétés par une radiothérapie. De plus, en dehors des antinéoplasiques, les cancérologues prescrivent quotidiennement une multitude de médicaments qui possèdent aussi un risque hépatique (antiémétiques, antibiotiques, antalgiques), en particulier le paracétamol (Tableau 297.1). Enfin, le syndrome d'obstruction sinusoïdale (SOS) et les

complications de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique entrent dans le cadre des accidents hépatiques liés à la chimiothérapie.

Tableau 297.1

Liste des drogues cytotoxiques et des autres médicaments utilisés en oncohématologie responsables d'au moins cinq cas publiés d'hépatite fulminante [9].

Drogues cytotoxiques conventionnelles	Nouvelles biothérapies	Autres
Capécitabine, 5-fluoro-uracyl Cyclophosphamide, ifosfamide Cyprotérone Cytarabine Dacarbazine Étoposide Flutamide Irinotécan Méthotrexate Oxaliplatine (SOS)	Erlotinib Géfitinib Gemtuzumab Imatinib Interféron alpha-2 (IFN-α_2) Ipilimumab Rituximab	Cotrimoxazole Fluconazole Isoniazide **Paracétamol (++++)** Rifampicine Tétracycline

Hépatotoxicité des antinéoplasiques

L'incidence des accidents hépatotoxiques au cours des protocoles de chimiothérapie varie en fonction des drogues utilisées, des associations employées, de la néoplasie traitée et de son stade évolutif. Faggioli retrouve trois cas d'hépatite aiguë toxique chez 98 malades traités consécutivement pour lymphome non hodgkinien [10]. Des anomalies du bilan hépatique surviennent chez 10 à 70 % des malades et une IHA entraînant l'arrêt du traitement est notée chez 0 à 8 % des malades traités [11–16].

Le mécanisme de la toxicité hépatique est le plus souvent inconnu, mais dans 50 % des cas, la fréquence et l'intensité de l'hépatopathie est dose-dépendante [17]. Au moins un cas d'hépatite fulminante a été décrit pour près de la moitié des antinéoplasiques (*cf.* Tableau 297.1), avec un délai d'apparition de quelques heures à quelques semaines après l'administration du produit, et après une ou plusieurs cures [17]. Une adaptation des doses est maintenant clairement recommandée en cas d'anomalies du bilan hépatique pour certains cytotoxiques, dont les taxanes, les anthracyclines et les alcaloïdes de la pervenche [18].

Certaines drogues provoquent une atteinte des petites voies biliaires, comme l'interleukine 2, le cisplatine, la mitomycine C, la doxorubicine ou la streptozotocine, entraînant des tableaux de cholangite aiguë avec cholestase majeure [17]. Les pathologies des grosses voies biliaires sont plus rares et se rencontrent en cas de traitement par la médroxyprogestérone ou par l'interleukine 2.

Une hyperbilirubinémie isolée, sans autre anomalie du bilan hépatique, accompagne l'« ATRA-syndrome » secondaire au traitement des leucémies aiguës promyélocytaires par l'acide tout-transrétinoïque (ATRA) [19]. Mais d'autres anomalies du bilan hépatique sont observées avec l'ATRA dans 20 % des cas environ [20].

La chimiothérapie intra-artérielle hépatique est employée dans le traitement des métastases hépatiques non résécables d'adénocarcinomes colorectaux. Elle peut se compliquer, rarement, de cholécystite alithiasique, de cholangite sclérosante, d'hépatite « chimique » et de cirrhose biliaire secondaire [21].

Hépatotoxicité des nouvelles biothérapies [22]

Le géfitinib et l'erlotinib sont responsables de 10 % de cytolyses (toxicité directe sur les hépatocytes exprimant EGFR et inhibition d'UGT1A1(UD11)) et de formes sévères dans 2 à 4 % des cas.

L'imatinib est associée à 10 % de cytolyses (hypersensibilité et métabolites réactifs) apparaissant entre 3 à 12 mois après le début du traitement. Des formes graves sont décrites dans 4 % des cas.

Le rituximab (anticorps anti-CD20) a déjà été incriminé dans des cas d'hépatites fulminantes, et le gemtuzumab (anticorps anti-CD33) est associé à 16-25 % d'anomalies du BHC grade 3 ou 4 et 2 % de SOS (toxicité de la molécule effectrice du CD33, la calichéamicine).

L'ipilimumab est responsable de 3 à 9 % d'hépatites « auto-immunes » dont le traitement par corticoïdes est rapidement efficace.

IHA d'origine infectieuse en oncohématologie (Tableau 297.2)

Tableau 297.2

Causes d'IHA après greffe de moelle en fonction du temps.

Prétransplantation	Jours après transplantation		
	Jours 0-20	Jours 20-100	Après jour 100
– VHB (VHC), HSV – Hémopathie – Médicaments – Mycobactéries	– SOS – VHB (VHC), HSV, CMV – *Candida*, bactéries – Médicaments – GVH précoce	– GVH aiguë – VHB (VHC), HSV, CMV – SOS – Médicaments – *Candida*	– GVH chronique – VHB, VHC – Médicaments – Mycobactéries

Abréviations : CMV : cytomégalovirus, GVH : réaction du greffon contre l'hôte (*Graft Versus Host disease*), HSV : *virus herpes simplex*, SOS : syndrome d'obstruction sinusoïdale, VHB : virus de l'hépatite B, VHC : virus de l'hépatite C,

Les infections bactériennes, virales et fongiques sont redoutées en oncohématologie, en particulier en cas de neutropénie profonde et prolongée. Devant l'apparition d'anomalies du bilan hépatique dans ce contexte, il est donc licite d'évoquer en premier lieu une pathologie infectieuse.

Infections bactériennes

Les infections à bacilles à Gram négatif ou à pneumocoque sont fréquemment accompagnées d'une élévation des phosphatases alcalines et de la bilirubine. Ces anomalies appelées « cholestase septique » peuvent apparaître quatre à dix jours après le début de l'infection et évoluent en fonction du traitement de l'infection [23].

Les abcès du foie à pyogènes sont souvent rencontrés au cours de l'évolution d'une néoplasie. Dans une série récente, 18 % des 142 malades avaient un cancer ; dans 8 % des cas, la tumeur avait pu contribuer à la formation de l'abcès [9]. Les abcès du foie se révèlent plus souvent par un syndrome infectieux et des douleurs que par un ictère, sauf en cas de pathologie biliaire obstructive associée [24]. Les transaminases sont souvent élevées, mais rarement au-dessus de trois fois la normale, et le TP est anormal dans un tiers des cas sans IHC grave (TP inférieur à 50 %). Le diagnostic repose sur les prélèvements bactériologiques sanguins et/ou la présence d'un abcès à l'échographie et/ou au scanner. Le traitement est fonction du contexte clinique et des résultats bactériologiques.

Les infections à mycobactéries peuvent se révéler par une hépatite rarement isolée et rarement sévère [25].

Infections virales

Les infections virales sont fréquentes au cours de l'évolution des hémopathies lymphoïdes et en cas d'aplasie de longue durée. Les virus à tropisme hépatique sont le plus souvent rencontrés après greffe de moelle allogénique. De plus, la population des malades d'oncohématologie est à risque d'infection par le VHB et le VHC. La prévalence de l'antigène HBs et des anticorps anti-VHC varie selon les études respectivement de 3 à 20 % et de 5 à 15 % dans les études sérologiques avant allogreffe [10, 26, 27]. Des cas d'hépatite fulminante par réactivation virale B après chimiothérapie lourde ou après greffe de moelle ont été décrits [10, 28, 29]. De même, des malades VHC positifs avant allogreffe développent dans 80 à 90 % des cas une hépatite chronique [27]. Un traitement antiviral doit être maintenu durant la période à risque de réactivation et ne doit pas être interrompu avant le 6e mois post-greffe. Le risque de contamination sanguine du VHC après greffe de moelle a été estimé à 0,03 % par unité de sang transfusé [27]. Une surveillance sérologique (Ag HBs, anticorps anti-VHC) régulière est habituelle après greffe de moelle. La vaccination systématique des malades doit être proposée en cas de greffe de moelle, et contrôlée par le taux d'anticorps anti-HBs [30].

Une cytolyse isolée ou accompagnant une fièvre, une aggravation de la cytopénie, une détresse respiratoire avec hémorragie intra-alvéolaire, une diarrhée peuvent révéler une infection à CMV après allogreffe de moelle. Les IHA fulminantes attribuées au CMV sont rares et correspondent dans la plupart des cas à une co-infection par des virus hépatotropes (VHB, VHC). De plus, l'infection à CMV survient le plus souvent chez les receveurs CMV positifs dans les trois premiers mois, au moment où l'immunodépression est la plus forte et en cas de réaction du greffon contre l'hôte, facteur d'immunodépression supplémentaire. Le diagnostic repose sur l'antigénémie p65, réalisée au moins une fois par semaine après la greffe. Le traitement par ganciclovir doit être discuté en raison de sa myélotoxicité. Les alternatives thérapeutiques sont le foscarnet et les immunoglobulines à fortes doses.

L'hépatite herpétique associe classiquement insuffisance hépatocellulaire et fièvre élevée. Elle survient volontiers en cas de neutropénie prolongée ou après greffe de moelle [31, 32]. Le VHS, 1 ou 2, peut être isolé dans le sang ou sur biopsie hépatique, mais le traitement doit être débuté précocement en cas de suspicion clinique, par aciclovir : 10 mg par kg de poids trois fois par jour pendant huit à dix jours.

Des hépatites graves à VZV, EBV et adénovirus [33] ont aussi été décrites chez les malades d'oncohématologie.

Infections fongiques

Les candidoses hépatospléniques et systémiques sont favorisées par la neutropénie longue et profonde, l'existence d'une voie veineuse centrale de longue durée, l'utilisation d'antibiotiques à large spectre et l'existence d'une colonisation candidosique d'au moins deux sites distants [34]. Ces facteurs de risque sont fréquemment retrouvés chez les malades d'oncohématologie. Les hépatites fongiques associent fièvre, hépatomégalie douloureuse et syndrome cholestatique. L'obstruction veineuse d'origine fongique peut entraîner une hypertension portale et une ascite mimant une maladie veino-occlusive [35]. Le diagnostic est parfois confirmé par l'existence d'une fongémie associée, mais surtout par la présence d'abcès multiples du foie et de la rate à l'échographie et/ou au scanner. La ponction d'abcès peut être indiquée en l'absence de diagnostic formel, mais le traitement par fluconazole ou amphotéricine B doit être rapidement mis en route en cas de forte suspicion clinique : fièvre prolongée résistante aux antibiotiques chez un malade neutropénique et/ou colonisation à *Candida* persistante de plusieurs sites [36].

Les infections cryptococciques ne sont pas rares dans l'évolution de la maladie de Hodgkin. Elles peuvent s'accompagner d'anomalies du bilan hépatique, qui restent exceptionnelles en l'absence d'atteinte pulmonaire et/ou neuroméningée.

Syndrome d'obstruction sinusoïdale (SOS)

Le syndrome d'obstruction sinusoïdale (anciennement nommé maladie veino-occlusive) est lié à une obstruction fibreuse non thrombotique des capillaires sinusoïdes, entraînant une nécrose hémorragique centrolobulaire puis une fibrose évolutive. L'endothélite veinulaire et sinusoïdale initiale est à l'origine d'un état d'hypercoagulabilité locale avec hyperagrégabilité plaquettaire et vasoconstriction. De plus, il existe une réduction du pouvoir de détoxification hépatique par déplétion en glutathion.

Le SOS survient après irradiation hépatique isolée au-delà de 30 Gy ou associée à une chimiothérapie par mitomycine C, carmustine, vincristine ou adriamycine. L'oxaliplatine, dans la cadre du traitement des tumeurs digestives, peut entraîner un SOS. Il peut compliquer la greffe de moelle, en particulier allogénique, en *mismatch* ou avec donneur non apparenté et en cas de traitement d'une leucémie aiguë en rechute [29]. Son incidence varie dans ce cadre entre 1 et 54 % des allogreffes de moelle [37].

Le diagnostic repose sur l'association d'un ictère (ou bilirubinémie totale supérieure à 34 $\mu mol.L^{-1}$) et d'une hépatomégalie douloureuse, ou d'une ascite ou d'une prise de poids de plus de 5 % [38]. Cette symptomatologie apparaît habituellement dans les dix jours suivant la greffe et/ou la radiochimiothérapie. Une hypertransaminasémie importante, une thrombopénie réfractaire aux transfusions et une insuffisance rénale aiguë modérée accompagnent les signes de la lignée hépatique dès leur apparition. Le diagnostic peut être confirmé par l'échographie hépatique avec Doppler qui retrouve une ascite, une hépatomégalie, un épaississement de la paroi vésiculaire, une inversion du flux porte et une augmentation de l'index de résistivité de l'artère hépatique, et en réalisant une échographie systématique par semaine chez les malades à risque [24]. Un score écho-Doppler a été développé par Lassau *et al.* : pour un score variant de 0 à 14, un score de 4 ou plus a une sensibilité de 96 %, une spécificité et une valeur prédictive positive de 50 % et un score inférieur à 4 a une valeur prédictive négative de 98 % pour le diagnostic de MVO. Cependant, dans cette étude, le diagnostic précoce du SOS par écho-Doppler n'a pas semblé modifier son pronostic. La ponction-biopsie du foie (PBF) permet d'affirmer formellement le diagnostic en retrouvant une obstruction des veines centrolobulaires et/ou sublobulaires par un tissu conjonctif lâche, une nécrose hémorragique centrolobulaire, une fibrose, voire une cirrhose au stade tardif [39]. Lorsqu'elle est réalisée par voie transjugulaire, la PBF peut mettre en évidence un gradient de pression veineuse hépatique de plus de 10 mmHg. Le niveau de ce gradient de pression pourrait être corrélé à l'intensité des lésions histologiques d'une part, au pronostic d'autre part [40, 41].

L'intensité du SOS est définie par le taux de bilirubine, de transaminases, la créatininémie, la prise de poids et la vitesse d'évolution [42]. L'évolution se fait vers la défaillance multiviscérale dans plus de 50 % des cas avec insuffisance hépatique sévère (encéphalopathie), insuffisance rénale nécessitant l'hémodialyse, détresse respiratoire et insuffisance cardiaque. La mortalité du SOS varie selon les séries et la gravité du tableau entre 9 et 98 % [43]. Un pic de bilirubinémie totale supérieur à 255 $\mu mol.L^{-1}$, un gain de

poids important, le recours à la dialyse et l'existence d'une encéphalopathie sont des éléments de mauvais pronostic.

Le traitement est essentiellement préventif chez les malades à risque par l'héparine non fractionnée à la dose de 100 à 150 unités par kg de poids et par jour [37]. La prostaglandine PGE_1, l'acide ursodésoxycholique ou la pentoxifylline ont aussi été proposés. Le traitement curatif n'est pas standardisé et comporte en premier lieu une prise en charge des défaillances viscérales conduisant parfois en réanimation. Des traitements par héparine à la dose de 300 à 500 $U.kg^{-1}.j^{-1}$, par rtPA 10 $mg.j^{-1}$ pendant 48 h, ou par PGE_1 500 µg par jour sont discutés en fonction des équipes et de la gravité de la MVO [37]. L'évolution fulminante du SOS peut conduire à proposer une transplantation hépatique orthotopique [44].

Réaction du greffon contre l'hôte (GVH) hépatique

La GVH aiguë apparaît deux à quatre semaines après l'allogreffe, en particulier en situation non géno-identique, chez l'adulte au-delà de 30 ans, et chez un homme dont le donneur est une femme. Dans ces conditions, le risque est proche de 80 %. Le volume de transfusion avant la greffe et le statut CMV du receveur sont aussi des facteurs de risque de GVH. Une GVH post-transfusionnelle peut aussi survenir chez des malades immunodéprimés recevant des produits sanguins non déleucocytés ou non irradiés [45].

L'atteinte hépatique au cours de la GVH revêt souvent l'aspect d'une cholestase ictérique dont l'intensité est corrélée à la gravité de la GVH, sans anomalie biliaire échographique et sans insuffisance hépatocellulaire [46]. Des formes cytolytiques ont été décrites [47]. Elle fait suite à l'atteinte cutanée, précède l'atteinte digestive et est rarement isolée. Le diagnostic peut être confirmé par la ponction-biopsie hépatique, mais la présence d'une atteinte cutanée et digestive le plus souvent associée permet de réaliser des biopsies cutanées et intestinales avec un risque de complication beaucoup moins important. Sur les prélèvements biopsiques du foie, l'infiltrat lymphocytaire et la destruction de l'épithélium canaliculaire biliaire sont les signes les plus spécifiques. L'aggravation de l'immunodépression liée au conflit immunologique de la GVH augmente le risque infectieux. Lorsque la bilirubinémie totale dépasse 255 $\mu mol.L^{-1}$, la GVH est classée grade IV et la mortalité dans ce cas est voisine de 90 % [48].

Le traitement de la GVH aiguë est d'abord préventif. Il associe la ciclosporine débutée avant la greffe et maintenue au moins 6 mois, le méthotrexate durant les deux premières semaines post-greffe et la déplétion T de la moelle greffée [49]. Le traitement curatif repose sur la corticothérapie en bolus de 2 à 10 mg par kg. En cas d'inefficacité des corticoïdes, élément péjoratif dans l'évolution de la GVH, certaines équipes proposent d'y associer le mycophénolate mofétil ou le sirolimus, voire de recourir aux sérums antilymphocytaires, à l'infliximab ou à la transfusion de cellules souches mésenchymateuses [50].

L'évolution chronique (au-delà de 100 jours) de la GVH hépatique conduit à la cirrhose biliaire secondaire. Cette évolution peut être contrôlée ou limitée par la corticothérapie au long cours.

Place de la ponction-biopsie du foie au cours de l'IHA en oncohématologie

La ponction-biopsie du foie (PBF) peut être réalisée par voie transpariétale ou par voie endoveineuse transjugulaire. La PBF transpariétale est contre-indiquée en cas de coagulopathie (TP inférieur à 50 %, plaquettes en deçà de 100 000/mm^3, temps de saignement anormal), de tumeur hypervascularisée du foie et de suspicion de kyste hydatique. Elle est rendue techniquement difficile par la présence d'une ascite importante et par l'absence de coopération du malade. Les complications graves (hémopéritoine, cholépéritoine, choléthorax) sont rares, moins de 0,5 % lorsque l'indication est réfléchie et les contre-indications respectées. La PBF transjugulaire est indiquée lorsque les troubles de coagulation interdisent la réalisation de la PBF par voie transpariétale. Cette technique permet en outre la mesure des pressions dans la veine sus-hépatique droite (pression veineuse sus-hépatique libre [PVHL] et pression veineuse sus-hépatique bloquée [PVHB], reflet de la pression sinusoïdale hépatique) et ainsi de calculer un gradient PVHB-PVHL. Ce gradient permet de différencier, parmi les causes d'hypertension portale, les obstacles présinusoïdaux (thrombose porte), dont le gradient est normal (inférieur à 5 mmHg), des obstacles sinusoïdaux ou post-sinusoïdaux (cirrhose, SOS), dont le gradient est le plus souvent supérieur à 10 mmHg.

L'utilité de la PBF transjugulaire (PBFTJ) après greffe de moelle a été récemment évaluée par une équipe nord-américaine [51]. En six ans, 60 PBF ont été réalisées par voie endoveineuse, 61 par voie transpariétale et 37 par laparotomie chez 2 716 malades greffés durant cette période. Dans 24 des 60 cas de PBFTJ, le diagnostic suspecté était confirmé (75 % GVH, 25 % MVO, 8 % les deux) ; dans 14 cas, un autre diagnostic était finalement retenu grâce à la PBFTJ, dont 50 % de GVH ; dans 15 cas, un autre diagnostic était associé (75 % GVH et MVO) ; et dans 7 cas, aucun diagnostic n'a pu être réalisé. Les auteurs considèrent que l'examen a été contributif dans 57 cas sur 60 ; cependant, si on exclut les diagnostics sans incidence

thérapeutique et les confirmations histologiques de GVH, seuls 38 examens sur 60 (60 %) semblaient utiles. La GVH hépatique étant rarement isolée, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et le traitement doit impérativement être débuté avant confirmation histologique, cutanée plutôt qu'hépatique. Le SOS reste une indication de PBFTJ en raison du caractère pronostique du gradient de pression. Cependant, l'écho-Doppler hépatique pourrait avoir un intérêt diagnostique et pronostique équivalent [31]. En ce qui concerne les autres étiologies, le recours à la PBF est souvent indispensable, en particulier pour éliminer une évolutivité tumorale ou affirmer le diagnostic d'hépatite virale (HBV, CMV, HSV, adénovirus).

La PBF s'intègre donc dans une démarche diagnostique réfléchie qui ne doit pas retarder la mise en route d'une thérapeutique spécifique, souvent urgente dans ce contexte. L'interrogatoire et l'examen clinique doivent orienter vers un bilan complémentaire comprenant au minimum des sérologies virales VHB et VHC (voire VHA, CMV, HSV) et une échographie hépatique (avec Doppler selon l'étiologie suspectée). Tous les médicaments potentiellement hépatotoxiques (c'est-à-dire tous !) et non indispensables doivent être arrêtés, mais l'arrêt d'une chimiothérapie ou d'un anti-infectieux est à discuter en fonction de la gravité clinique. La PBF est indiquée en cas de sévérité importante de l'hépatopathie nécessitant un diagnostic en urgence, en cas de suspicion de MVO pour permettre une évaluation du pronostic par la mesure du gradient de pression, en cas d'aggravation clinique malgré la mise en route de thérapeutiques spécifiques de l'étiologie initialement suspectée et en cas de suspicion d'évolutivité tumorale.

Manifestations digestives

Les complications digestives en oncohématologie sont observées avec une fréquence croissante. Certaines d'entre elles posent un problème de prise en charge en réanimation, soit parce qu'elles sont responsables d'un syndrome septique mal toléré, soit parce qu'elles mettent en jeu le pronostic vital immédiat (hémorragie digestive, perforation tumorale ou syndrome occlusif), ou bien encore parce qu'elles posent un problème complexe de stratégie thérapeutique et notamment d'indication opératoire (« abdomen aigu » ou infection périnéale), en particulier chez l'aplasique.

Syndrome abdominal aigu

Certains tableaux péritonéaux et/ou de sepsis grave à point de départ digestif posent un problème immédiat d'indication opératoire [52–54]. Du fait de la sensibilité particulière de ces patients immunodéprimés ou aplasiques à l'infection, il est essentiel de ne pas méconnaître un foyer infectieux potentiellement chirurgical. Dans ce contexte « d'abdomen aigu », la valeur à accorder à certains signes cliniques et paracliniques pour poser l'indication opératoire n'est pas encore bien déterminée.

Relation entre signes péritonéaux et lésions anatomiques relevant d'un traitement chirurgical

La chirurgie chez le patient en aplasie médullaire thérapeutique a longtemps été redoutée, d'autant que la mortalité rapportée jusqu'à la fin des années 1980 était élevée, 71 % par exemple dans le travail de Glenn *et al.* [55]. L'attitude a évolué depuis la description de traitements chirurgicaux curatifs permettant une évolution favorable de l'épisode abdominal septique, y compris en aplasie [52, 56–58]. Ces constatations font qu'une laparotomie exploratrice, si elle est mûrement réfléchie dans une approche multidisciplinaire, ne doit plus être réfutée de principe.

Les données de la littérature sont discordantes sur la valeur prédictive à accorder dans ce contexte à la présence ou à l'absence des symptômes d'irritation péritonéale (défense localisée ou contracture abdominale) et sur leur corrélation avec des lésions digestives pouvant bénéficier d'un traitement chirurgical. Glenn *et al.* [55] trouvent huit fois sur dix une cause curable chirurgicalement chez des malades aplasiques ayant des signes péritonéaux. Skibber *et al.* [53] rapportent une incidence de seize tableaux péritonéaux prédominant dans la fosse iliaque droite chez 129 enfants ayant une leucémie aiguë, avec treize fois une étiologie chirurgicale (huit appendicites aiguës et cinq nécroses cæcales). Pour Chirletti *et al.* [52], dix-huit tableaux cliniques péritonéaux en aplasie correspondent à dix-huit interventions chirurgicales justifiées (cinq appendicites, trois entérocolites nécrosantes, trois hémopéritoines, deux infarctus spléniques, deux occlusions intestinales, trois cholécystites aiguës). La même corrélation est observée neuf fois sur dix dans une étude récente de Silliman *et al.* [56] portant sur des enfants traités par chimiothérapie cytotoxique, dont 47 % étaient en aplasie médullaire. Dans notre propre expérience de dix-huit patients en aplasie médullaire thérapeutique, la présence des signes péritonéaux a une sensibilité de 71 % et une spécificité de 50 % [59].

Les données de Starnes *et al.* [54] et de Wade *et al.* [60] sont différentes. Trente-et-un des cinquante malades traités médicalement par Starnes [54] ont une évolution favorable. L'autopsie réalisée chez neuf des onze malades décédés dans la série de Wade [60], et qui présentaient des signes péritonéaux, montre un tube digestif normal dans quatre cas.

Qu'en déduire ? En pratique, les tableaux de péritonite asthénique décrits par Silliman, Vlasved et par notre groupe plaident en faveur de l'élargissement des indications de laparotomie exploratrice. Ainsi, Silliman [56] retrouve chez six des neuf enfants qui ne présentaient pas de signes cliniques péritonéaux des lésions curables chirurgicalement. Sur les quinze autopsies qui trouvent des signes histologiques de nécrose intestinale dans l'étude de Vlasved [61], cinq seulement correspondent à des malades qui avaient des signes d'irritation péritonéale. Dans notre étude, nous avons quatre observations de péritonite asthénique (une perforation d'organe creux, un abcès sigmoïdien, deux nécroses iléales) [62]. Les données de la littérature sont certes discordantes, mais il se dégage une « tendance » en faveur de l'exploration chirurgicale en présence de signes même discrets d'irritation péritonéale, dans un contexte septique qui ne fait pas sa preuve, en particulier chez l'aplasique. Cette option est renforcée par le fait que les laparotomies « blanches », non contributives dans les différentes études, ne semblent pas entraîner un surcroît de morbidité ou de mortalité inacceptable (trois dans l'étude de Silliman, un dans celle de Glenn, deux dans celle de Skibber, et deux dans notre série), alors que le bénéfice des indications justifiées est indéniable… mais difficile à prouver de manière irréfutable par une étude randomisée.

Intérêt de l'imagerie diagnostique

La radiographie de l'abdomen sans préparation est difficilement réalisable au lit du malade et apporte peu de renseignements quand elle est effectuée dans ces conditions. Les techniques de radiologie utilisant des produits de contraste sont risquées, peu contributives et doivent être abandonnées pour l'exploration de ces tableaux digestifs. La place respective de l'échographie et de la tomodensitométrie (TDM) abdominale reste à définir. Au mieux, ces examens permettent dans certains cas de mettre en évidence une étiologie précise : cholécystite aiguë, pancréatite nécrosante et hématome mésentérique ou hémopéritoine. Mais l'essentiel est qu'ils permettent de focaliser le problème en « montrant du doigt » des signes de « souffrance » digestive. L'atteinte du tube digestif, quelle qu'en soit la cause, va se traduire par une image non spécifique : un épaississement de la paroi colique ou iléale, une distension de la lumière digestive, voire une pneumatose pariétale ou une collection péricolique ou péri-iléale [59, 63]. Au-delà de leur valeur comme signal d'alerte pour une surveillance étroite, le rôle pronostique accordé à certaines images est loin d'être clair. Soit il n'existe pas de données, comme pour la valeur à accorder aux collections périparietales, soit les données sont contradictoires comme pour la pneumatose pariétale. Pour certains [55, 60], sa présence serait un signe quasi pathognomonique de lésion anatomique nécessitant un geste opératoire, alors que pour d'autres, une évolution favorable peut être observée sous traitement médical isolé [64, 65].

Indications et risques de l'endoscopie digestive au cours d'un syndrome abdominal aigu en oncohématologie

À notre connaissance, il n'existe pas de données fiables sur le risque réel de l'endoscopie digestive chez le patient neutropénique. La fragilisation de la barrière épithéliale digestive, le risque élevé de translocation bactérienne et la diminution, du fait de la neutropénie, de la clairance systémique bactérienne doivent faire redouter ce geste en période de neutropénie et bien faire peser son indication.

Pendant l'intervention chirurgicale, le problème essentiel est celui de l'appréciation de l'étendue réelle de la nécrose digestive, rendue difficile du fait de la neutropénie car l'atteinte de la séreuse est souvent discrète, avec un simple aspect d'infiltration œdémateuse masquant dangereusement l'extension de la nécrose de la muqueuse et de la sous-muqueuse [58, 66]. L'endoscopie peropératoire peut alors être un complément utile à l'évaluation de la profondeur et de l'étendue des lésions. Par ailleurs, dans l'exploration d'une diarrhée, essentiellement après greffe de moelle osseuse, les examens endoscopiques permettent d'avoir une vision directe des lésions de la muqueuse digestive et surtout d'effectuer les prélèvements histologiques nécessaires en cas de suspicion de colite à cytomégalovirus (CMV) ou de réaction de greffon contre l'hôte (GVH).

Le risque de bactériémie dans ce contexte est variable et a été peu évalué cliniquement. Quelques études sont disponibles, contradictoires, et souvent effectuées chez des patients après greffe de moelle osseuse. Ainsi, Bianco *et al.* [67] colligent 19 % de bactériémies avec retentissement clinique (fièvre, frisson et chute tensionnelle) au décours d'endoscopies œsogastroduodénales après transplantation médullaire, alors que d'autres auteurs décrivent une tolérance satisfaisante des colonoscopies, pourtant supposées plus risquées, chez des patients similaires [68, 69].

En résumé, devant un syndrome abdominal aigu après chimiothérapie lourde, et surtout chez le neutropénique, la question majeure est celle de l'indication opératoire. Les étiologies d'un tel tableau sont nombreuses, certaines justifient un traitement chirurgical immédiat, d'autres un traitement médical d'attente, d'autres enfin un traitement médical isolé. L'examen clinique et la symptomatologie ne constituent que des éléments d'orientation diagnostique. Néanmoins, la constatation de signes d'irritation péritonéale, même discrets, semble corrélée à la présence de lésions anatomiques relevant en principe d'un traitement chirurgical. Les examens morphologiques (échographie et tomodensitométrie) permettent dans certains cas de faire un diagnostic étiologique. L'aspect non spécifique d'épaississement pariétal a le mérite de focaliser le problème sur la paroi du tube digestif. Dans les cas où un diagnostic n'est pas établi à l'aide de ces examens, un traitement médical d'épreuve (aspiration gastrique, nutrition parentérale totale, antibiothérapie systémique), associé à une surveillance pluriquotidienne, est conseillé. L'aggravation, voire l'absence d'amélioration clinique, doit conduire à la laparotomie exploratrice, dans des délais adaptés à chaque cas. L'endoscopie peropératoire peut être intéressante pour déterminer l'étendue de la nécrose de la muqueuse et guider le geste chirurgical, mais les risques n'en sont pas négligeables.

Pathologies nécessitant une prise en charge particulière

Tube digestif et greffe de moelle

Au cours des greffes de moelle, essentiellement allogéniques, une prise en charge en réanimation peut être nécessaire, soit pour hémorragie digestive, sepsis sévère abdominal ou diarrhée profuse, soit pour un problème d'« abdomen aigu » ou de surinfection virale, en particulier à CMV.

Schématiquement, entre le 20e et le 100e jour après greffe de moelle, les causes infectieuses et la réaction du greffon contre l'hôte dans sa forme aiguë (GVH) représentent les étiologies les plus fréquentes de diarrhée grave [70]. Certaines formes de GVH se manifestent par une hémorragie digestive persistante et généralement réfractaire aux transfusions plaquettaires, ou par un tableau péritonéal avec distension abdominale posant le problème de l'indication opératoire. La résection du segment du tube digestif a permis, après échec du traitement médical, la survie prolongée de certains malades [71].

L'entérocolite à CMV survient entre le 60e et 90e jour après greffe de moelle. Les ulcérations de la muqueuse peuvent mettre en jeu le pronostic vital par le biais d'hémorragies massives ou d'un sepsis sévère. La signification clinique et l'imputabilité des lésions au virus sont difficiles à affirmer, celui-ci pouvant être un simple colonisant et non l'agent pathogène. L'étude de Einsele *et al.* [69], portant sur l'exploration de 22 diarrhées sévères après greffe de moelle, suggère cependant le caractère péjoratif de l'isolement du CMV dans les prélèvements tissulaires, quel que soit le rôle qu'on lui attribue : 6 des 10 malades chez lesquels le CMV a été isolé ont eu une évolution défavorable malgré un traitement adapté pour trois d'entre eux.

Entérocolite neutropénique

L'entérocolite neutropénique (EN) (typhlitis ou syndrome iléocæcal) est une complication digestive redoutable en oncohématologie en raison du risque infectieux ou hémorragique qu'elle induit. La neutropénie, quelle qu'en soit la cause, semble être la condition essentielle au développement de cette pathologie. L'hypothèse étiopathogénique la plus communément admise est celle de la survenue initiale d'ulcérations de la muqueuse digestive qui, associées à la neutropénie et à la diminution des défenses immunitaires, favoriseraient la pullulation microbienne dans la paroi digestive et la nécrose tissulaire. Le rôle pathogène de *Clostridium septicum* est fréquemment évoqué. Les lésions siègent le plus souvent au niveau du côlon droit, du cæcum et de l'iléon terminal, mais peuvent se situer sur n'importe quelle partie du tube digestif [70]. L'atteinte histologique la plus caractéristique est la présence d'ulcérations muqueuses étendues ou plurifocales associées à un œdème et/ou à une nécrose de la sous-muqueuse ; la séreuse est souvent le siège d'une infiltration œdémateuse masquant l'extension de la nécrose de la muqueuse et de la sous-muqueuse [57, 66]. Les signes cliniques sont aspécifiques : fièvre, douleur abdominale, diarrhée ne posent pas de problèmes de prise en charge, mais la présence d'une hémorragie digestive ou d'un tableau péritonéal soulève la question de l'indication opératoire. L'aspect tomodensitométrique (TDM), bien que non spécifique, est très particulier : il montre un épaississement de la paroi digestive (intestin grêle et/ou côlon selon la localisation des lésions), avec parfois présence d'air intrapariétal et épaississement de la graisse péricolique [59, 63]. L'échographie abdominale peut objectiver un épaississement de la paroi colique et du cæcum, et serait surtout intéressante pour la surveillance évolutive, mais sa place réelle reste encore à évaluer [71]. La diversité de l'atteinte anatomique explique partiellement que certains malades évoluent favorablement grâce à un traitement médical exclusif, alors que d'autres nécessitent une intervention chirurgicale. Dans les cas où l'atteinte anatomique est encore réversible, la normalisation du chiffre de polynucléaires, associée à une réanimation bien conduite, peut sans doute suffire à la guérison. Dans le

cas où il existe une destruction et une nécrose de la paroi intestinale, un traitement chirurgical semble nécessaire. Le problème réside, comme on l'a vu, dans l'indication opératoire et donc dans l'évaluation préopératoire de la profondeur de l'atteinte digestive et de l'étendue des lésions. La faible spécificité de la symptomatologie clinique et des examens radiologiques explique les difficultés décisionnelles rencontrées [61].

Tube digestif et traitements anticancéreux

Une entérocolite avec diarrhée grade 3 ou 4 est une complication relativement fréquente (10 à 20 % des patients) sous 5-fluoro-uracyl (5-FU) ou analogues (capécitabine, etc.) [72]. L'élimination hépatique du 5-FU dépend de l'action de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Un déficit lié à une mutation du gène codant pour cette enzyme est retrouvé dans 3 à 5 % de la population (déficit partiel) et 0,2 % de la population (déficit complet). Ce déficit de l'activité de la DPD est responsable de toxicités digestives sévères avec mise en jeu du pronostic vital.

L'irinotécan est responsable de 10 à 20 % de diarrhées grade 3 ou 4, mais cette molécule n'est pas habituellement incriminée dans la survenue d'entérocolite sévère.

Les nouvelles biothérapies se compliquent fréquemment de diarrhée et 2 à 8 % des traitements par imatinib, sorafénib, sunitinib ou évérolimus se compliquent de diarrhée grade 3 ou 4 [22, 73].

L'ipilimumab, anticorps anti-CTLA4, est utilisé dans les mélanomes métastatiques. Au cours de ce traitement, des colites inflammatoires sévères (« *crohn-like* ») ont été décrites [74]. Un traitement, préventif ou curatif, par corticoïdes est le plus souvent efficace [74, 75].

Infections périrectales

Au cours des hémopathies malignes, le diagnostic d'infection périnéale est difficile du fait de l'aplasie, et pose le problème de l'indication chirurgicale avec le risque d'hémorragie périopératoire, de retard de cicatrisation et d'aggravation de la symptomatologie infectieuse. Son incidence n'est pas négligeable, selon les études de 1,5 à 7,9 % [76–78]. La profondeur de l'atteinte des structures musculocutanées périnéales est difficile à apprécier, ce qui explique que la conduite thérapeutique et notamment la place de la chirurgie ne sont pas clairement définies.

L'infection périrectale est souvent torpide : l'absence de polynucléaires neutrophiles diminue la réaction inflammatoire et le caractère fluctuant et rénitent n'est pas toujours retrouvé. La fluctuation n'est retrouvée respectivement que dans 20 % et 13,5 % des malades leucémiques dans les études de North *et al.* [77] et de Grewal *et al.* [76]. Au contraire, le travail de Cohen *et al.* [79] après greffe de moelle indique la présence de collection lors de l'exploration chirurgicale chez 7 des 9 malades qui présentent une fluctuation à l'examen clinique, et montre que la formation d'abcès est liée au taux de globules blancs (8 700/mm^3 et 1 100/mm^3 en moyenne, respectivement en présence ou en l'absence d'abcès). La douleur périrectale ou péri-anale (96 % des cas chez North et 86 % chez Grewal) et une infiltration œdémateuse musculocutanée (80 % et 42 % des cas chez les mêmes auteurs) sont les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés. L'infection est généralement plurimicrobienne, notamment à *Staphylococcus aureus*, à *Pseudomonas æruginosa* et à anaérobies, avec une fréquence élevée d'hémocultures positives, de 32, 44 et 69 % selon les études [76, 77].

Si la présence de nécrose tissulaire est une indication opératoire indiscutable [78–80], l'attitude est moins bien définie pour les formes moins marquées de cellulite. Un geste opératoire incluant un débridement et une éventuelle colostomie a permis dans certaines formes sévères une évolution favorable du syndrome septique : trois cellulites sévères sur les trois rapportées par Hiatt [80], et neuf patients opérés sur dix dans l'étude de Barnes [78]. Pour les formes moins évoluées, un traitement médical associant une antibiothérapie adaptée et des soins locaux est parfois suffisant : l'évolution a ainsi été favorable pour respectivement vingt-quatre malades sur trente-neuf, et quinze sur vingt-cinq dans les études de Grewal [76] et North [77]. La guérison est parfois obtenue par le drainage spontané des collections infectées, respectivement sept sur vingt-cinq et cinq sur quinze dans les études de North et de Barnes. Répétons-le, la difficulté est de ne pas laisser « passer l'heure » du geste opératoire, une aggravation des paramètres systémiques ou des signes locaux doit conduire sans délai au débridement chirurgical.

Localisations digestives métastatiques

Les localisations métastatiques du tube digestif des hémopathies malignes ou des tumeurs solides peuvent se compliquer d'un syndrome hémorragique, de perforation du tube digestif ou d'un syndrome occlusif.

L'atteinte secondaire du tube digestif au cours des lymphomes non hodgkiniens (LNH) est rarement responsable d'une symptomatologie mettant en jeu le pronostic vital : aucune complication n'est rapportée

dans une étude portant sur 22 localisations digestives de 82 LNH [81], et seulement deux épisodes de méléna sont signalés au cours de 61 localisations digestives de 235 LNH [82]. Les complications sont un peu plus fréquentes pour les localisations primitives des lymphomes digestifs : six occlusions et deux perforations jéjunales sont décrites dans une étude rétrospective portant sur 79 patients [83].

Certaines tumeurs solides ont un tropisme métastatique digestif plus important que d'autres et peuvent être responsables d'hémorragie gastro-intestinale (HGI) : mélanome malin, cancer épidermoïde pulmonaire, adénocarcinomes du sein et du rein [84, 85]. L'incidence des métastases gastriques est faible : une étude portant sur 260 gastroscopies et 1 951 autopsies de patients porteurs de néoplasies évolutives retrouve respectivement 10 et 57 localisations gastriques, dont 17 seulement responsables d'hémorragies digestives [84]. Peu de données sont disponibles dans la littérature en ce qui concerne la gravité de ces localisations digestives : dans cette même étude, elles étaient responsables de quatre décès par choc hémorragique ou perforation gastrique. Onze décès sont rapportés dans l'étude de Shivshanker [86] portant sur 133 hémorragies digestives en rapport avec une localisation secondaire d'hémopathies malignes ou de tumeurs solides.

La thrombopénie, souvent présente en oncohématologie, peut avoir un rôle favorisant des hémorragies digestives. Un taux de plaquettes inférieur à 40 000/mm^3 a été retrouvé comme seul facteur de risque chez cinq des 133 malades explorés pour HGI [87]. Dans la même étude, une étiologie bénigne est retrouvée plus fréquemment qu'une localisation tumorale (75 % contre 25 %).

Références

[1] Shehab T.M., Kaminski M.S., Lok A.S.F. Acute liver failure due to hepatic involvement by hematologic malignancy. *Digest Dis Sci.* 1997;42:1400–1405.

[2] Rowbotham D., Wendon J., Williams R. Acute liver failure secondary to hepatic infiltration : a single centre experience of 18 cases. *Gut.* 1998;42:576–580.

[3] Bouroncle B.A., Old J.W., Vazques A.G., et al. Pathogenis of jaundice in Hodgkin'disease. *Arch Intern Med.* 1962;110:872–883.

[4] Bagley C.M., Thomas L.B., Johnson E., et al. Diagnosis of liver involvement by lymphoma : results in 96 consecutive peritoneoscopies. *Cancer.* 1973;31:60–71.

[5] Feld R., Bodey G.P., Rodriguez V., et al. Cause of death in patients with malignant lymphoma. *Am J Med Sci.* 1974;268:97–106.

[6] McGuire B.M., Cherwitz D.L., Rabe K.M., et al. Small-cell carcinoma of lung manifestating as acute hepatic failure. *Mayo Clin Proc.* 1997;72:133–139.

[7] Zafrani E.S., Leclercq B., Vernant J.P., et al. Massive blastic infiltration of the liver : a cause of fulminant hepatic failure. *Hepatology.* 1983;3:428–432.

[8] Sugano S., Suzuki T. Creatine kinase-BB : markedly increased in fulminant hepatic failure caused by massively disseminated lymphoma cells in the liver. *Hepatology.* 1995;22:679–680.

[9] Seeto R.K., Rockey D.C. Pyogenic liver abcess : changes in etiology, management, and outcome. *Medicine.* 1996;75:99–113.

[10] Faggioli P., de Paschale M., Tocci A., et al. Acute hepatic toxicity during cyclic chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 1997;82:38–42.

[11] Philip T., Gugliemi C., Hagenbeek A., et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1995;333:1540–1545.

[12] McGuire P.W., Hoskins W.J., Brady M.F., et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996;334:1–6.

[13] Gianni A.M., Bregni M., Siena S., et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Eng J Med.* 1997;336:1290–1297.

[14] Guilhot F., Chastang C., Michallet M., et al. Interferon alfa-2b with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 1997;337:223–229.

[15] Kaplan L.D., Straus D.J., Testa M.A., et al. Low-dose compared standard-dose m-MACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1997;336:1641–1648.

[16] Evans W.E., Relling M.V., Rodman J.H., et al. Conventional compared with individualized chemotherapy for chilhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 1998;338:499–505.

[17] Biour M., Poupon R., Grangé J.D., et al. Hépatotoxicité des médicaments : 11e mise à jour du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables. *Gastroen Clin Biol.* 1998;21:1004–1045.
[18] Eklund J.W., Trifilio S., Mulcahy M.F. Chemotherapy dosing in the setting of liver dysfunction. *Oncology.* 2005;19:1057–1063.
[19] Frankel S.R., Eardley A., Lauwers G., et al. The « retinoic acide syndrome » in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med.* 1992;117:292–296.
[20] Tallman M.S., Andersen J.W., Schiffer C.A., et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1997;337:1021–1028.
[21] Bognel C., Degott C., Rougier P., et al. Étude anatomo-pathologique de la toxicité hépatique de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique. *Gastroen Clin Biol.* 1989;13:125–131.
[22] Loriot Y., Perlemuter G., Malka D., et al. Drug Insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy. *Nature Clin Pract Oncol.* 2008;5:268–278.
[23] Moseley R.H. Sepsis-associated cholestasis. *Gastroenterology.* 1997;112:302–306.
[24] Lassau N., Leclère J., Auperin A., et al. Hepatic veno-occlusive disease after myeloablative treatment and bone marrow transplantation : value of gray-scale and doppler US in 100 patients. *Radiology.* 1997;204:545–552.
[25] Navari R.M., Sullivan K.M., Springmeyer S.C., et al. Mycobacterial infections in marrow transplant patients. *Transplantation.* 1983;36:509–513.
[26] Locasciulli A., Alberti A., de Bock R., et al. Impact of liver disease and hepatitis infections on allogeneic bone marrow transplantation in Europe : a survey from the european bone marrow transplantation (EBMT) group infectious diseases working party. *Bone Marrow Transplant.* 1994;14:883–887.
[27] Norol F., Roche B., Saint-Marc Girardin M.F., et al. Hepatitis C virus infection and allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1994;57:393–397.
[28] Ehrmann J.J., Kucerova L., Jezdinska V., et al. Fulminant hepatitis caused by a hepatitis B virus infection in the patients with haematologic malignancies. Report of 5 cases. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med.* 1996;140:81–82.
[29] Caselitz M., Link H., Hein R., et al. Hepatitis B associated liver failure following bone marrow transplantation. *J Hepatol.* 1997;27:572–577.
[30] Nagler A., Ilan Y., Adler R., et al. Successful immunization of autologous bone marrow transplantation recipients against hepatitis B virus by active vaccination. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15:475–478.
[31] Rosetti F., Brawner D.L., Bowden R., et al. Fungal liver infection in marrow transplant recipients : prevalence at autopsy, predisposing factors, and clinical features. *Clin Infect Dis.* 1995;20:801–811.
[32] Bustamante C.I., Wade J.C. Herpes simplex virus infection in the immunocompromised cancer patient. *J Clin Oncol.* 1991;9:1903–1915.
[33] Bertheau P., Parquet N., Ferchal F., et al. Fulminant adenovirus hepatitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17:295–298.
[34] Vincent J.L., Anaissie E., Bruining H., et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic candida infection in surgical patients under intensive care. *Intens Care Med.* 1998;24:206–216.
[35] Lewis J.H., Patel H.R., Zimmerman H.J. The spectrum of hepatic candidiasis. *Hepatology.* 1982;2:479–487.
[36] Edwards J.E., Bodey G.P., Bowden R.A., et al. International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infection. *Clin Infect Dis.* 1997;25:43–59.
[37] Bearman S.I. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. *Blood.* 1995;85:3005–3020.
[38] McDonald G.B., Sharma P., Matthews D.E., et al. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation : diagnosis, incidence and predisposing factors. *Hepatology.* 1984;4:116–122.
[39] Shulman H.M., McDonald G.B., Matthews D.E., et al. An analysis of hepatic venocclusive disease and centrolobular hepatocyte degeneration following bone marrow transplantation. *Gastroenterology.* 1980;79:1178–1191.
[40] Carreras E., Granena A., Navasa M., et al. Transjugular liver biopsy in BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1993;11:21–26.
[41] Shulman H.M., McDonald G.B. Transvenous liver biopsies and pressure measurements in bone marrow transplant recipients. *Hepatology.* 1992;16:148.
[42] Fan C.Q., Crawford J.M. Sinusoidal Obstruction Syndrome (Hepatic Veno-Occlusive Disease). *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4:332–346.

[43] McDonald G.B., Hinds M.S., Fisher L.D., et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation : a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med.* 1993;118:255–267.
[44] Hagglund H., Ringden O., Ericzon B.G., et al. Treatment of hepatic venocclusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator or orthotopic liver transplantation after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1996;62:1076–1080.
[45] Von Fliedner V., Higby D.J., Kim U. Graft-versus-host reaction following blood product transfusion. *Am J Med.* 1982;72:951–961.
[46] Ferrara J.L.M., Deeg H.J. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 1991;324:667–674.
[47] Tuncer H.H., Rana N., Milani C., et al. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *World J Gastroenterol.* 2012;18:1851–1860.
[48] Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P., et al. 1994 consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant.* 1995;90:1652.
[49] Storb R. Prevention of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Transplant Proc.* 1995;27:2653–2656.
[50] Garnett C., Apperley J.F., Pavlu J. Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival. *Ther Adv Hematol.* 2013;4:366–378.
[51] Shulman H.M., Gooley T., Dudley M.D., et al. Utility of transvenous liver biopsies and wedged hepatic venous pressure measurements in sixty marrow transplant recipients. *Transplantation.* 1995;59:1015–1022.
[52] Chirletti P., Barillari P., Sammartino P., et al. The surgical choice in neutropenic patients with hematological disorders and acute abdominal complications. *Leuk Lymphoma.* 1993;9:237–241.
[53] Skibber J.M., Matter G.J., Pizzo P.A., et al. Right lower quadrant pain in young patients with leukemia. A surgical perspective. *Ann Surg.* 1987;206:711–716.
[54] Starnes H.F., Moore F.D., Mentzer S., et al. Abdominal pain in neutropenic cancer patients. *Cancer.* 1986;57:616–621.
[55] Glenn J., Funkhouser W.K., Schneider P.S. Acute illnesses necessitating urgent abdominal surgery in neutropenic cancer patients : description of 14 cases and review of the literature. *Surgery.* 1989;105:778–789.
[56] Silliman C.C., Haase G.M., Strain J.D., et al. Indications for surgical intervention for gastrointestinal emergencies in children receiving chemotherapy. *Cancer.* 1994;74:203–216.
[57] Scully R.E., Mark E.J., McNeely W.F., et al. Case records of the Massachusetts general hospital. *N Engl J Med.* 1997;336:277–284.
[58] Weinberger M., Hollingsworth H., Feuerstein I.M., et al. Successful surgical management of neutropenic enterocolitis in two patients with severe aplastic anemia. *Arch Intern Med.* 1993;153:107–113.
[59] Merine D.S., Fishman E.K., Jones B., et al. Right lower quadrant pain in the immunocompromised patient : CT Findings in 10 cases. *AJR.* 1987;149:1177–1179.
[60] Wade D.S., Douglass H.O., Nava H.R., et al. Abdominal pain in neutropenic patients. *Arch Surg.* 1990;125:1119–1127.
[61] Vlasved L.T., Zwaan F.E., Fibbe W.E., et al. Neutropenic enterocolitis following treatment with cytosine arabinoside-containing regimens for hematological malignancies : a potential role for amsacrine. *Ann Hematol.* 1991;62:129–134.
[62] Antoun S. Syndromes abdomino-pelviens aigus chez le patient en aplasie médullaire thérapeutique. 1992. *Thèse, Faculté de médecine de Poitiers.*
[63] Frick M.P., Maile C.W., Crass J.R., et al. Computed tomography of neutropenic colitis. *AJR.* 1984;143:763–765.
[64] Day D.L., Ramsay N.K.C., Letourneau J.G. Pneumatosis intestinalis after bone marrow transplantation. *AJR.* 1988;151:85–87.
[65] Bates F.T., Gurney J.W., Goodman L.R., et al. Pneumatosis intestinalis in bone-marrow transplantation patients: diagnosis on routine chest radiographs. *AJR.* 1989;152:991–994.
[66] Kunkel J.M., Rosenthal D. Management of the ileocecal syndrome. Neutropenic enterocolitis. *Dis Colon Rectum.* 1986;29:196–199.
[67] Bianco J.A., Pepe M.S., Higano C., et al. Prevalence of clinically relevant bacteremia after upper gastrointestinal endoscopy in bone marrow transplant recipients. *Am J Med.* 1990;89:134–136.
[68] Kaw M., Prezepiorka D., Sekas G. Infectious complications of endoscopic procedures in bone marrow transplant recipients. *Digest Dis Sci.* 1993;38:71–74.

[69] Einsele H., Ehninger G., Hebart H., et al. Incidence of local CMV infection and acute intestinal GVHD in marrow transplant recipients with sever diarrhoea. *Bone Marrow Transplant.* 1994;14:955–963.
[70] Wade D.S., Nava H.R., Douglass H.O. Neutropenic enterocolitis. Clinical diagnosis and treatment. *Cancer.* 1992;69:17–23.
[71] Teefey S.A., Montana M.A., Goldfogel G.A., et al. Sonographic diagnosis of neutropenic typhlitis. *AJR.* 1987;149:731–733.
[72] Lee C.S., Ryan E.J., Doherty G.A. Gastro-intestinal toxicity of chemotherapeutics in colorectal cancer: The role of inflammation. *World J Gastroenterol.* 2014;20:3751–3761.
[73] Asnacios A., Naveau S., Perlemuter G. Gastrointestinal toxicities of novel agents in cancer therapy. *Eur J Cancer.* 2009;45(Suppl 1):332–342.
[74] Berman D., Parker S.M., Siegel J., et al. Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advanced melanoma. *Cancer Immun.* 2010;10:11.
[75] Weber J., Thompson J.A., Hamid O., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin Cancer Res.* 2009;15:5591–5598.
[76] Grewal H., Guillem J.G., Quan S.H.Q., et al. Anorectal disease in neutropenic leukemic patients. Operative vs nonoperative management. *Dis Colon Rectum.* 1994;37:1095–1099.
[77] North J.H., Weber T.K., Rodriguez-Bigas M.A., et al. The management of infectious and non infectious anorectal complications in patients with leukemia. *J Am Coll Surg.* 1996;183:322–328.
[78] Barnes S.G., Sattler F.R., Ballard J.O. Perirectal infections in acute leukemia. Improved survival after incision and debridement. *Ann Intern Med.* 1984;100:515–518.
[79] Cohen J.S., Paz I.B., O'Donnell M.R., et al. Treatment of perineal infection following bone marrow transplantation. *Dis Colon Rectum.* 1996;39:981–985.
[80] Hiatt J.R., Kuchenbecker S.L., Winston D.J. Perineal gangrene in the patient with granulocytopenia : the importance of early diverting colostomy. *Surgery.* 1986;100:912–915.
[81] Fischbach W., Kestel W., Kirchner T., et al. Malignant lymphomas of the upper gastrointestinal tract. Results of a prospective study in 103 patients. *Cancer.* 1992;70:1075–1080.
[82] Valentini M., Bortuluzzi F., Cannizzaro R., et al. Gastroduodenal involvement in staging of nodal non-hodgkin lymphomas : a clinical and endoscopic prospective study of 235 patients. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:1959–1961.
[83] Chiu K.W., Changchien C.S., Chuah S.K., et al. Endoscopic and image features in primary gastro-intestinal lymphoma : a 7-year experience. *Hepatogastroenterology.* 1995;42:367–370.
[84] Green L.K. Hematogenous metastases to the stomach. A review of 67 cases. *Cancer.* 1990;65:1596–1600.
[85] Hsu C.C., Chen J.J., Chanchien C.S. Endoscopic features of metastatic tumors in the upper gastrointestinal tract. *Endoscopy.* 1996;28:249–253.
[86] Shivshanker K., Chu D.Z.J., Stroehlein J.R., et al. Gastrointestinal hemorrhage in the cancer patient. *Gastrointest Endosc.* 1983;29:273–275.
[87] Chu D.Z.J., Shivshanker K., Stroehlein J.R., et al. Thrombocytopenia and gastrointestinal hemorrhage in the cancer patient : prevalence of unmasked lesions. *Gastrointest Endosc.* 1983;29:269–272.

CHAPITRE 298

Complications spécifiques des hémopathies malignes

F. Pène; J. Tamburini

Si les patients porteurs d'hémopathies malignes demeurent avant tout exposés aux complications des traitements anticancéreux, certaines pathologies peuvent être directement responsables de manifestations spécifiques et de défaillances d'organes. La reconnaissance de ces complications est fondamentale car elles impliquent une prise en charge spécifique à la fois diagnostique et thérapeutique, requérant une étroite collaboration entre le réanimateur et l'oncologue ou l'hématologue [1–3]. Nous aborderons dans ce chapitre la coagulopathie et le syndrome de différenciation caractéristiques de la leucémie aiguë promyélocytaire (leucémie aiguë myéloblastique de type 3, LAM3), les syndromes d'hyperviscosité cellulaires et plasmatiques, les atteintes pulmonaires des leucémies aiguës et les syndromes d'activation macrophagique liés aux lymphomes. Le syndrome de lyse tumorale fait par ailleurs l'objet d'un chapitre spécifique dans cet ouvrage (chapitre 296).

Complications de la leucémie aiguë promyélocytaire

Coagulopathie de la LAM3

La LAM3 est une forme rare de LAM (< 10 % des cas) caractérisée par une translocation récurrente t(15;17) responsable d'une fusion entre les gènes *PML* (*promyelocytic leukemia*) et *RARα* (*retinoic acid receptorα*). Lors du diagnostic, la LAM3 est constamment associée à une coagulopathie, parfois uniquement responsable d'anomalies biologiques sans traduction clinique, mais parfois responsable de complications hémorragiques graves dont des hémorragies intracérébrales. Le pronostic de cette pathologie a été radicalement transformé par l'introduction des thérapies ciblées que sont l'acide tout-trans rétinoïque (*all-transretinoic acid* [ATRA]) et le trioxyde d'arsenic (*arsenic trioxyde* [ATO]). A l'heure actuelle, le taux de guérison de cette pathologie excède 90 %. On peut schématiquement considérer que la quasi-totalité des patients qui survivent à la phase initiale vont évoluer vers une rémission complète et une guérison [4]. Un des principaux enjeux de la LAM3 est donc la prise en charge des complications létales précoces, au premier rang desquelles se retrouvent les complications hémorragiques secondaires à la coagulopathie. En outre, certaines études considèrent que près de 5 % des patients porteurs d'une LAM3 ne pourront pas bénéficier d'une chimiothérapie d'induction du fait de complications hémorragiques sévères survenues avant le diagnostic. La précocité du diagnostic et du traitement est donc un élément essentiel du pronostic.

L'aspect cytologique des LAM3 est très caractéristique, avec présence de nombreux promyélocytes contenant de nombreux granules cytoplasmiques (Fig. 298.1). La coagulopathie de la LAM3 est caractérisée par une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) accompagnée d'une fibrinolyse souvent intense. Dans ce contexte, la thrombopénie est expliquée à la fois par la coagulopathie de consommation et par l'insuffisance de production médullaire. La physiopathologie de cette coagulopathie est comprise de la manière suivante (Fig. 298.2) : les granules cytoplasmiques contiennent des molécules procoagulantes comme le facteur tissulaire qui va activer la cascade de la coagulation via le facteur VII, ou bien le cancer procoagulant qui la particularité d'activer directement le facteur X. Par ailleurs, les promyélocytes pathologiques vont relarguer de l'annexine A2 dotée d'un potentiel fibrinolytique par activation de l'activateur tissulaire du plasminogène et transformation du plasminogène en plasmine [5]. Si les deux situations biologiques pro- et anticoagulantes coexistent, les complications thrombotiques sont finalement assez rares et les complications hémorragiques sont clairement au premier plan. Les facteurs de risque d'hémorragies sévères incluent une hyperleucocytose > 10 G/l, modeste par rapport au seuil habituellement

retenu dans les LAM non promyélocytaires, et une hypofibrinogénémie profonde (< 1 g/l), avec des implications directes en termes de traitement étiologique et symptomatique [6].

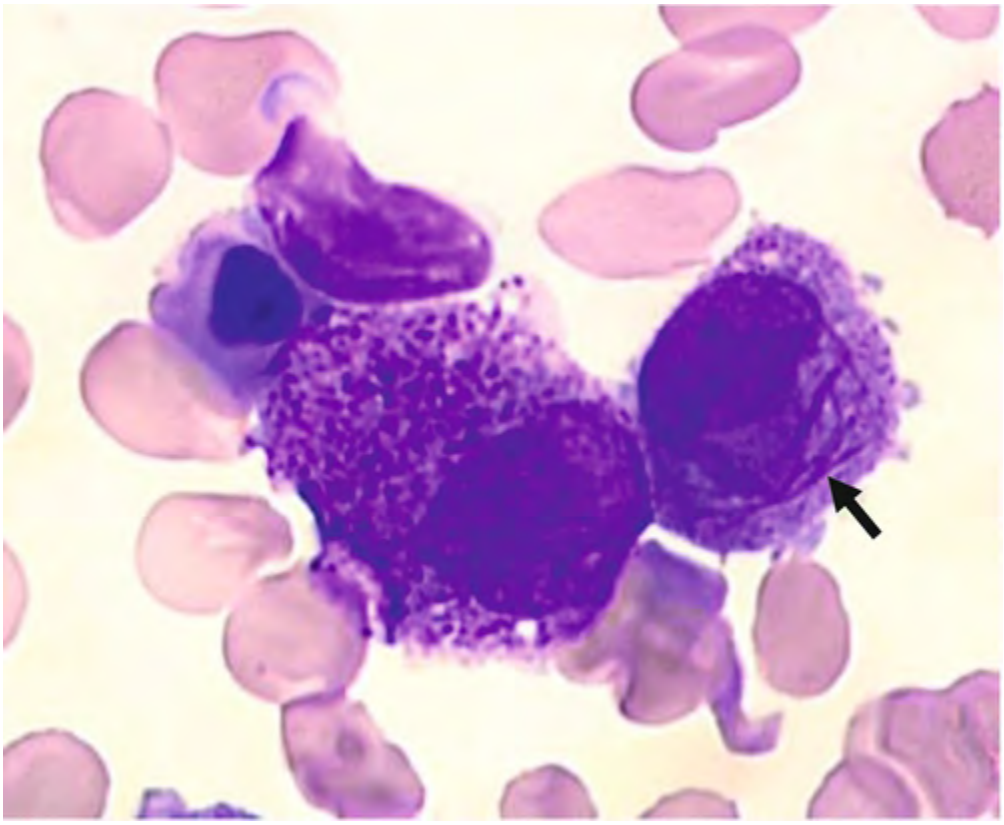


FIG. 298.1 Exemple d'aspect cytologique médullaire au cours des LAM3.

On remarque de très nombreuses granulations ainsi que des corps d'Auer en fagots (flèche) dans les promyélocytes.

(Source : Dr Valérie Bardet et Dr Nicolas Chapuis, laboratoire d'hématologie, hôpital Cochin, Paris.)

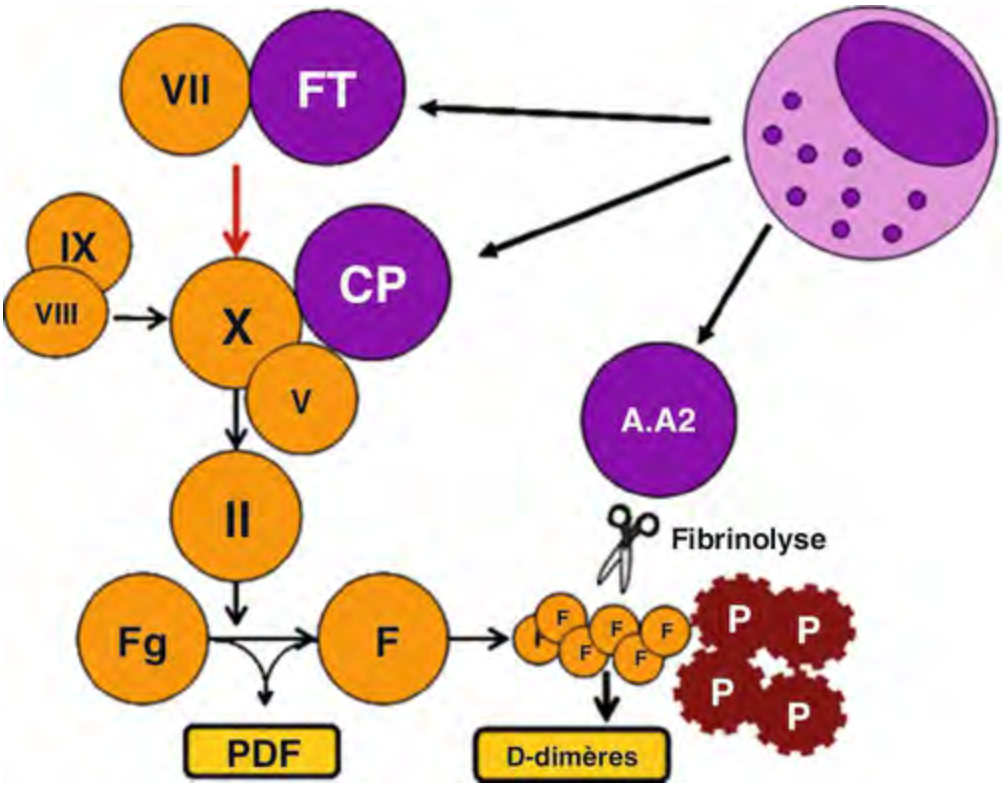


FIG. 298.2 Mécanismes de la coagulopathie au cours des LAM3.
Les granules cytoplasmiques des blastes promyélocytaires contiennent diverses substances procoagulantes comme le facteur tissulaire et le cancer procoagulant, induisant une activation de la coagulation sous la forme d'une coagulopathie intravasculaire disséminée avec génération de fibrine et constitution de thrombus plaquettaires. Par ailleurs, les blastes relarguent l'annexine A2 qui active l'activateur tissulaire du plasminogène (t–PA) qui catalyse la transformation de plasminogène en plasmine, et qui induit ainsi une intense activité fibrinolytique. A.A2 : annexine A2 ; CP : cancer procoagulant ; F : fibrine ; Fg : fibrinogène ; FT : facteur tissulaire ; P : plaquettes.

La prise en charge des LAM3 et de la coagulopathie satellite a donné lieu à des recommandations pratiques en 2009 [7]. Dès le diagnostic suspecté, un traitement par ATRA (Vesanoid® 45 mg/m^2/jour) doit être mis en place sans attendre la confirmation du diagnostic. Ce traitement entraîne une différenciation des promyélocytes pathologiques en polynucléaires neutrophiles et permet en règle générale un contrôle rapide de la CIVD en 48 à 72 heures. Au traitement par ATRA s'ajoute une chimiothérapie précoce en cas d'hyperleucocytose (> 10 G/l). La galénique de l'ATRA (capsules molles) rend son administration par sonde gastrique complexe. Dans ce cas, la capsule peut être ramollie dans de l'eau ou du lait tiède à 37 °C, puis ouverte ou ponctionnée par une aiguille et diluée dans 10 à 30 ml de lait tiède, et ce mélange être administré avec une seringue dans la sonde gastrique [8].

Les mesures symptomatiques concernant la coagulopathie comportent des transfusions de plasma frais congelé et de concentrés de fibrinogène de manière à maintenir un taux de fibrinogène supérieur à 1–1,5 g/l et de concentrés plaquettaires visant à maintenir une numération plaquettaire supérieure à 30–50 G/l. L'utilisation d'héparine ou d'antifibrinolytiques comme l'acide tranexamique n'a pas apporté la preuve de son efficacité et n'est pas recommandée. Les leucaphérèses sont contre-indiquées car susceptibles d'induire l'activation des blastes et de majorer la coagulopathie. La réalisation de procédures invasives telles que ponction lombaire ou insertion de cathéters centraux doit être évitée. La prise en charge thérapeutique des hémorragies actives fait appel à la correction des troubles de l'hémostase associée à d'éventuelles mesures hémostatiques instrumentales. L'efficacité du facteur VII recombinant a été rapportée dans certains cas d'hémorragie non contrôlée.

Syndrome de différenciation

L'utilisation des thérapies ciblées dans la LAM3 a abouti à une nouvelle forme de complication initialement appelée *ATRA-syndrome*, puis syndrome de différenciation après description chez des patients traités par ATO seul. La physiopathologie est liée à la différenciation rapide et à l'activation non contrôlée des blastes

promyélocytaires. Ce syndrome associe de la fièvre et des atteintes d'organes (une dyspnée, des infiltrats pulmonaires, des épanchements des séreuses, une hypotension, une insuffisance rénale aiguë) et peut ainsi réaliser un authentique syndrome de fuite capillaire évoluant vers une défaillance multiviscérale [9]. Le sepsis représente bien entendu le principal diagnostic différentiel. Le principal facteur de risque de ce syndrome est une hyperleucocytose initiale (> 10 G/l), qui justifie l'instauration précoce d'une chimiothérapie. Le traitement curatif du syndrome de différenciation est constitué par une corticothérapie par dexaméthasone à la dose de 10 mg/12 h, et plus rarement l'arrêt transitoire de l'ATRA ou de l'ATO dans les cas les plus sévères.

Syndrome d'hyperviscosité

Le syndrome d'hyperviscosité est en rapport avec une augmentation de la viscosité sanguine responsable d'une réduction du flux sanguin et de la formation de microthromboses capillaires. Le syndrome d'hyperviscosité est lié à une élévation des éléments figurés du sang (hyperviscosité cellulaire) ou des protides plasmatiques (hyperviscosité plasmatique) dans le cadre des paraprotéinémies [10].

Les manifestations cliniques sont évocatrices, sous la forme de signes neurologiques centraux (céphalées, troubles du comportement, somnolence, coma) et de manifestations sensorielles (vertiges, acouphènes, hypoacousie, troubles visuels), parfois associées à des hémorragies cutanéo-muqueuses (épistaxis, gingivorragies). L'examen du fond d'œil permet de retrouver des signes caractéristiques du ralentissement du flux des veines rétiniennes (dilatation, tortuosité) avec, dans des cas extrêmes, un aspect superposable à celui d'occlusion de la veine centrale de la rétine. Certains laboratoires peuvent réaliser des mesures de viscosité à l'aide d'un viscosimètre, mais les valeurs très élevées de l'hématocrite ou de la protidémie suffisent habituellement à confirmer le diagnostic.

Les étiologies des hyperviscosités cellulaires incluent les polyglobulies primitives (maladie de Vaquez) ou secondaires, avec un taux d'hématocrite habituellement supérieur à 60 % ainsi que les hyperleucocytoses majeures parfois rencontrées au cours des hémopathies malignes, notamment des leucémies aiguës, se traduisant alors par un syndrome de leucostase préférentiellement cérébrale ou pulmonaire. Les hyperviscosités plasmatiques sont liées à une hyperglobulinémie monoclonale IgA ou IgG au cours du myélome multiple, ou IgM au cours de la maladie de Waldenström. À noter que des hyperglobulinémies polyclonales rencontrées au cours des connectivites ou bien une cryoglobulinémie peuvent également se compliquer de syndrome d'hyperviscosité. Les manifestations d'hyperviscosité sont liées non seulement au taux sérique de la paraprotéine, mais également à ses propriétés physicochimiques. Contrairement aux IgA ou IgG pour lesquelles les symptômes de viscosité sont corrélés de manière linéaire avec le taux de paraprotéine, les manifestations d'hyperviscosité peuvent apparaître de manière exponentielle au-delà de 3 g/l d'IgM en raison de la formation dans le plasma de pentamères d'IgM.

Au-delà du traitement étiologique urgent de la pathologie sous-jacente que nous n'aborderons pas ici, l'objectif du traitement symptomatique est de réduire la viscosité sanguine le plus rapidement possible. Il convient tout d'abord d'éviter d'aggraver l'hyperviscosité en maintenant une hydratation adaptée. Le traitement immédiat de la polyglobulie passe par la réalisation de saignées thérapeutiques par phlébotomie, dont le volume sera adapté à l'évolution de l'hématocrite (entre 300 et 500 ml de soustraction par saignée). Un traitement antiagrégant plaquettaire par aspirine sera instauré et les saignées seront poursuivies de manière à ramener l'hématocrite en dessous de 45 %. Le traitement des hyperleucocytoses majeures avec ou sans leucostase est fondé sur une chimiothérapie en urgence, éventuellement précédée d'une cytoréduction rapide par des traitements myélosuppresseurs de type hydroxyurée (Hydrea®). En cas de leucostase peut se discuter le recours à des leucaphérèses, dont les indications demeurent extrêmement controversées en raison d'une efficacité douteuse, du doublement rapide des blastes qui aboutit à une reconstitution rapide de la leucocytose, et de la possibilité d'effets indésirables liés à une activation des blastes résiduels. En outre, une contrainte majeure est liée à la disponibilité d'une équipe d'hémaphérèse thérapeutique sur place [11].

Des recommandations pratiques de traitement du syndrome d'hyperviscosité plasmatique ont été publiées en 2012 [12]. La prise en charge est fondée sur les plasmaphérèses qui sont capables de réduire la viscosité plasmatique de 20 à 30 % par séance. Cette procédure comporte peu d'effets indésirables et a une efficacité rapide sur les symptômes. Les plasmaphérèses sont initialement réalisées une fois par jour puis espacées en fonction de l'évolution des symptômes cliniques plus que des paramètres biologiques. Si une anémie est fréquemment rencontrée au cours des hyperviscosités plasmatiques, les transfusions de globules rouges sont susceptibles d'aggraver la viscosité plasmatique et doivent être indiquées avec parcimonie dans ce contexte.

Atteintes pulmonaires des leucémies aiguës myéloblastiques

La plupart des hémopathies malignes de haut grade à présentation hyperleucocytaire sont susceptibles d'induire des symptômes respiratoires par leucostase pulmonaire. Néanmoins, une atteinte pulmonaire est beaucoup plus communément observée au cours des LAM, et notamment les LAM à contingent monocytaire, comme les LAM5 (LA monoblastique) et à un moindre degré la LAM4 (LA myélomonocytaire).

Les atteintes pulmonaires des leucémies aiguës regroupent en fait trois principales entités physiopathologiques distinctes mais souvent intriquées : leucostase pulmonaire, infiltration leucémique et pneumopathie de lyse. À celles-ci peut s'ajouter une protéinose alvéolaire secondaire [13].

- La leucostase pulmonaire se traduit par une obstruction des petits vaisseaux pulmonaires par des blastes qui peut aboutir à un infarctus pulmonaire. La leucostase est surtout rencontrée en cas d'hyperleucocytose > 50 G/l responsable d'une augmentation de la viscosité sanguine. En outre, il est maintenant démontré qu'il existe des interactions particulières entre molécules d'adhésion surexprimées par les blastes d'un côté, mais également par les cellules endothéliales de l'autre, sous l'influence de médiateurs pro-inflammatoires produits par les blastes. Ainsi, les LAM à contingent monocytaire sont susceptibles de produire un syndrome de leucostase en l'absence d'hyperleucocytose. À cette atteinte pulmonaire peuvent parfois s'associer des manifestations neurologiques ou ophtalmologiques. Le diagnostic de leucostase pulmonaire est le plus souvent présomptif, fondé sur le contexte clinique et sur l'élimination de diagnostics différentiels.
- L'infiltration pulmonaire leucémique se caractérise par une localisation blastique extravasculaire, au niveau des espaces interstitiels voire à l'intérieur de l'alvéole. Le scanner pulmonaire permet de mettre en évidence un syndrome interstitiel, avec notamment un épaississement des septa, des plages de verre dépoli et des micronodules (Fig. 298.3) [14].

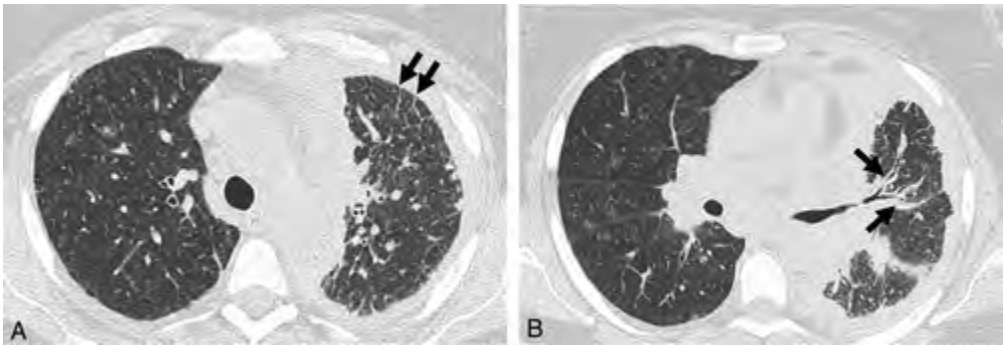


FIG. 298.3 Aspect scannographique d'une infiltration pulmonaire leucémique.
Scanner thoracique non injecté en coupes millimétriques. Présence d'un épaississement des septa interlobulaires (**A**, flèches) et d'un épaississement péribronchique (**B**, flèches).
(Source : Dr Ammar Oudjit, service de radiologie A, hôpital Cochin, Paris.)

- La pneumopathie de lyse est évoquée par l'aggravation de la symptomatologie respiratoire et l'apparition de condensations alvéolaires multifocales au décours immédiat de la chimiothérapie [15]. Une hémoptysie par hémorragie intra-alvéolaire est possible, mais la symptomatologie est globalement peu spécifique. Les études autopsiques ont permis de décrire les caractéristiques histologiques du poumon de lyse, qui associent un dommage alvéolaire diffus à des images de lyse blastique au sein de l'interstitium, sans par ailleurs d'arguments pour une étiologie alternative notamment infectieuse. Les LAM monoblastiques ou les LAM4Eo à contingent éosinophilique sont plus fréquemment associées à un poumon de lyse, qui vient par ailleurs fréquemment compliquer une atteinte respiratoire préalable par leucostase et infiltration blastique pulmonaire [16]. L'association à un syndrome de lyse biologique est commune mais non systématique.
- La protéinose alvéolaire secondaire se caractérise par l'accumulation intra-alvéolaire d'un matériel protéinacé, éosinophilique et riche en lipides qui peut être mis en évidence par une coloration PAS (*periodic acid-Schiff*) sur un lavage bronchoalvéolaire. Elle témoigne d'une altération fonctionnelle du macrophage alvéolaire, plus particulièrement lors des traitements par cytarabine. Une incidence jusqu'à 10 % a été rapportée chez des patients avec LAM présentant une insuffisance respiratoire aiguë [17].

La prise en charge symptomatique de l'insuffisance respiratoire aiguë ne comporte pas de spécificité, mais il convient de garder à l'esprit le potentiel d'aggravation par pneumopathie de lyse après introduction de la chimiothérapie pour décider de la meilleure orientation du patient vers un service susceptible d'assurer une surveillance continue. La transfusion de culots globulaires doit être limitée afin d'éviter de majorer l'hyperviscosité. En cas d'hémorragie intra-alvéolaire, les transfusions de plaquettes ont pour objectif de maintenir un taux de plaquettes supérieur à 50 G/l. La prise en charge thérapeutique spécifique vise à induire une cytoréduction rapide en évitant les conséquences délétères pulmonaires et/ou systémiques d'une lyse blastique massive. Le protocole de base d'induction des LAM est une association d'une anthracycline (idarubicine ou daunorubicine) et de cytarabine. Les leucaphérèses comportent les limites et les effets délétères potentiels mentionnés plus haut [11, 18]. Actuellement, une cytoréduction chimique est préférée à base d'hydroxyurée (Hydrea®) à fortes doses (50 mg/kg/j), éventuellement associée à de la 6-mercaptopurine (Purinethol®). L'introduction de la chimiothérapie d'induction est retardée jusqu'à ce que le taux de blastes devienne inférieur à 20 G/l. Des données physiopathologiques suggérant une interaction potentiellement délétère entre blastes et cellules endothéliales ont conduit à proposer un traitement adjuvant par corticothérapie à fortes doses, à l'instar de ce qui est pratiqué au cours du syndrome de différenciation des LAM3. Dans une étude cas-témoins historique, l'utilisation d'une corticothérapie par dexaméthasone à la dose de 10 mg/12 h a été associée à une diminution du recours à la ventilation mécanique invasive et à une amélioration de la survie [19]. Si ces résultats encourageants demandent à être confirmés par une étude prospective, le rapport bénéfice/risque de la corticothérapie dans ce contexte plaide pour une utilisation large par défaut.

Syndrome d'activation macrophagique (lymphohisticytose hémophagocytaire)

La lymphohisticytose hémophagocytaire, plus communément désignée par la terminologie de syndrome d'activation macrophagique (SAM), est une entité clinique liée à une hyperactivation des macrophages sous l'influence d'une réponse lymphocytaire pathologique [20, 21]. Le diagnostic de SAM repose sur l'association de manifestations cliniques et biologiques (Tableau 298.1). Les critères proposés dans le protocole HLH-2004 (pour *hemophagocytic lymphohistiocytosis*), eux-mêmes dérivés des critères de l'International Histiocyte Society, sont les plus couramment utilisés (voir Tableau 298.1) [22]. La présence d'un aspect cytologique ou histologique d'hémophagocytose sur un prélèvement médullaire est un élément important, mais ni indispensable ni spécifique au diagnostic de SAM (Fig. 298.4). En effet, l'hémophagocytose n'est pas restreinte à la moelle osseuse mais peut affecter l'ensemble du système réticulo-endothélial qui inclut les organes lymphoïdes primaire (moelle osseuse) et secondaires (ganglions lymphatiques, rate, foie, plages lymphoïdes digestives et bronchiques). Par ailleurs, des images d'hémophagocytose médullaire sont fréquemment observées au cours du sepsis, sans pour autant remplir les autres critères diagnostiques qualifiants de SAM [23, 24].

Tableau 298.1

Critères diagnostiques du syndrome d'activation macrophagique (d'après [22]).

Critères	Mécanisme physiopathologique
Cliniques	
Fièvre (> 7 jours)	Cytokines pyrogènes
Splénomégalie	Infiltration par lymphocytes et macrophages
Biologiques	
Cytopénies*	Hémophagocytose Carence martiale fonctionnelle Cytokines suppressives de l'hématopoïèse
– Hémoglobine < 9 g/dl	
– Plaquettes < 100 000/mm^3	
– Neutrophiles < 1000/mm^3	
Hyperferritinémie (> 500 µg/l)	Activation du macrophage
Hypofibrinogénémie (< 1,5 g/l) ou hypertriglycéridémie (> 3 g/l)	Hyperproduction de *plasminogen-activator* par les macrophages Inhibition de la lipoprotéine lipase par les cytokines (TNF-α)
Augmentation du sCD25 (> 2400 U/ml)	Activation des lymphocytes T
Cytotoxicité NK réduite ou absente	Déficit génétique ou dysfonction transitoire
Histologique	
Hémophagocytose	Activation des macrophages

Le syndrome est classiquement défini par 8 paramètres cliniques, biologiques et histologique.

Le dosage du sCD25 et l'évaluation des capacités cytotoxiques sont rarement réalisés en routine. Cinq critères sont requis pour poser le diagnostic.

* Au moins 2 cytopénies sont requises.

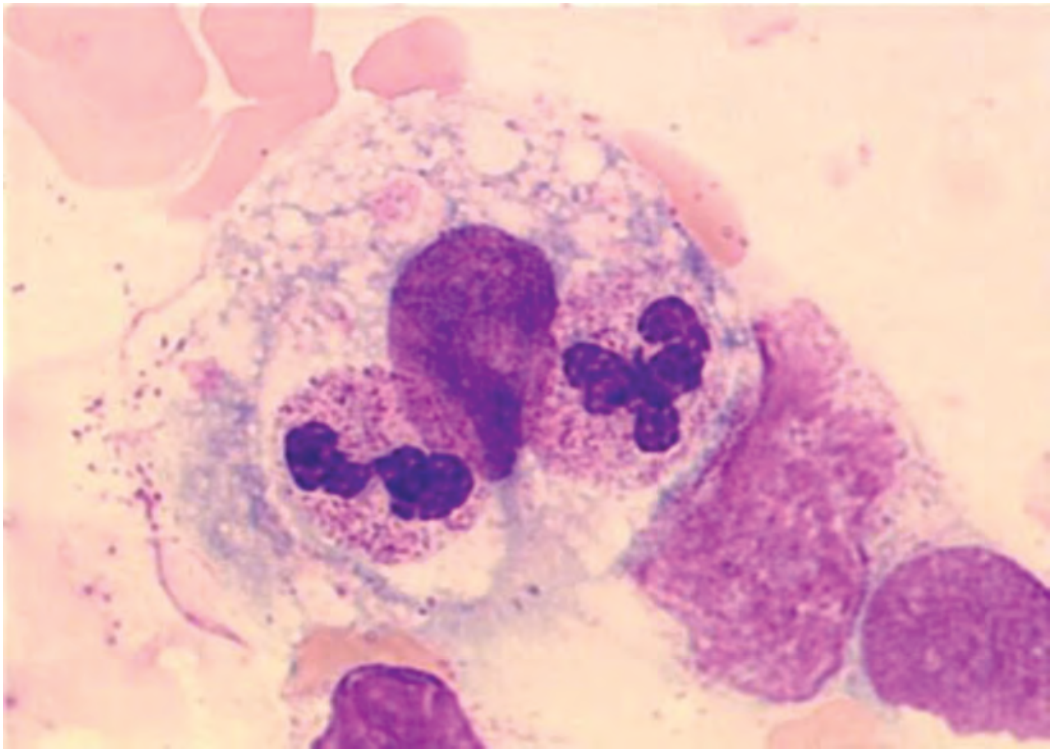


FIG. 298.4 Aspect cytologique d'hémophagocytose.
Macrophage médullaire en cours de phagocytose de deux polynucléaires neutrophiles.
(Source : Dr Valérie Bardet et Dr Nicolas Chapuis, laboratoire d'hématologie, hôpital Cochin, Paris.)

On distingue des formes héréditaires de SAM qui touchent les enfants et les adultes jeunes et des formes acquises associées à des syndromes lymphoprolifératifs, mais également à des maladies systémiques auto-immunes et inflammatoires ainsi qu'à diverses infections virales, mycobactériennes ou fongiques qui ont en commun une réponse immunitaire adaptative puissante et soutenue de type Th1. L'étude des mutations génétiques associées aux SAM héréditaires a permis des avancées majeures dans la compréhension de la physiopathologie de ce syndrome (Fig. 298.5). Si l'hyperactivation du macrophage est responsable des manifestations cliniques et biologiques observées au cours du SAM, le mécanisme physiopathologique central semble être lié à des anomalies fonctionnelles des cellules cytotoxiques (lymphocytes T8 et cellules NK) qui sont paradoxalement responsables d'une hyperactivation lymphocytaire non contrôlée et d'une production massive d'interféron γ (IFNγ). Les macrophages activés sont responsables d'une phagocytose des éléments figurés du sang et de la moelle osseuse qui se traduit par une pancytopénie, et de la production massive de cytokines (TNF-α [*tumor necrosis factor α*], interleukine 1β [IL-1β], etc.) et de médiateurs (FasL) pro-inflammatoires, responsables de la fièvre, d'une activation de la coagulation et de défaillances d'organes pouvant aller jusqu'à un tableau de choc inflammatoire [20]. La production d'IL-12 par le macrophage entretient en retour l'activation lymphocytaire, réalisant ainsi un cercle vicieux d'activation mutuelle entre cellule cytotoxique et macrophage.

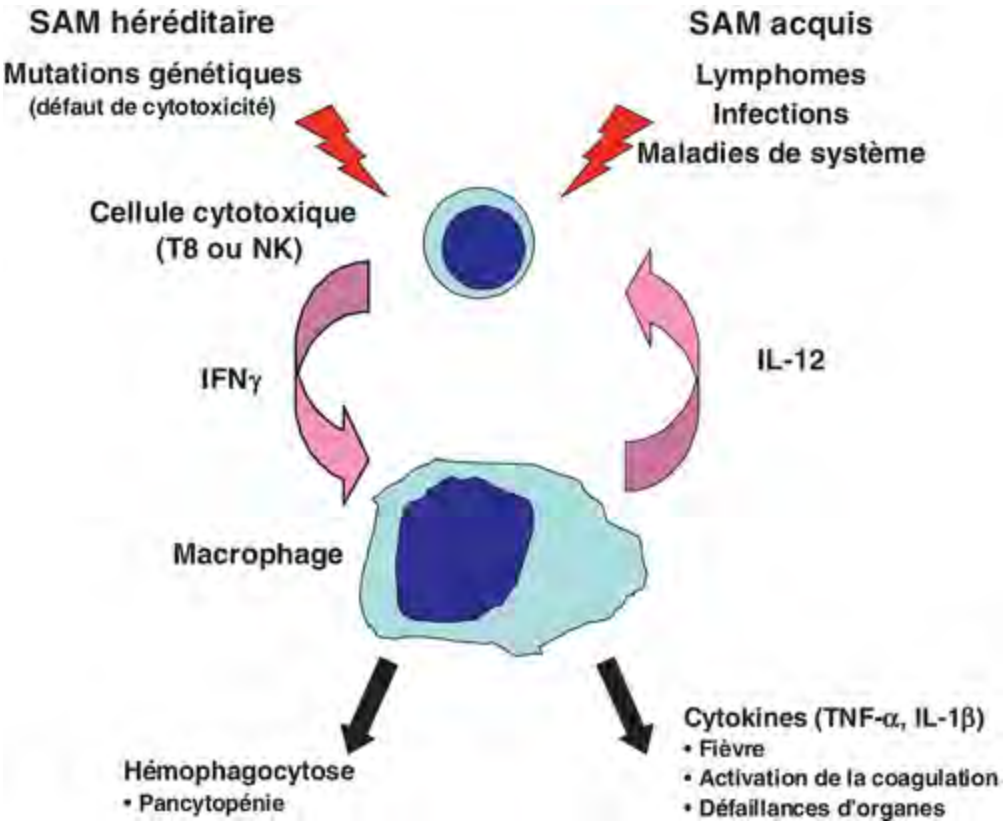


FIG. 298.5 Physiopathologie du syndrome d'activation macrophagique (SAM).
Le SAM est avant tout lié à une hyperactivation de lymphocytes cytotoxiques (cellules NK ou T8) en raison d'un défaut de cytotoxicité dans les formes héréditaires ou sous l'influence de pathologies tumorales, infectieuses ou inflammatoires acquises. Ces lymphocytes produisent massivement de l'IFNɣ et vont ainsi induire une activation non spécifique des macrophages. En retour, les macrophages produisent de l'interleukine 12 (IL−12) qui entretient l'activation lymphocytaire. Les macrophages activés rendent compte de la plupart des manifestations cliniques et biologiques par le biais de l'hémophagocytose et de la production de cytokines pro−inflammatoires.

Le traitement étiopathogénique du SAM associe des thérapeutiques immunomodulatrices au traitement de la cause sous-jacente. Les principaux traitements immunomodulateurs sont les corticoïdes, l'étoposide (VP16) et les immunoglobulines polyvalentes. À ce jour, le rôle de l'étoposide semble le mieux documenté, supporté par des données cliniques observationnelles en réanimation [25], ainsi que par un modèle expérimental de lymphohistiocytose hémophagocytaire induite par une infection virale (virus de la chorioméningite lymphocytaire) chez des souris déficientes pour la perforine. Ce travail avait notamment souligné l'efficacité de l'étoposide pour contrôler les manifestations cliniques et biologiques de lymphohistiocytose hémophagocytaire, et avait permis d'en préciser le mécanisme d'action qui semble essentiellement lié à une inhibition de l'activation des lymphocytes CD8 [26].

Dans le cas des SAM liés aux lymphomes, une polychimiothérapie séquentielle constitue la base du traitement. Bien qu'il soit fréquemment utilisé en pratique clinique, la place de l'étoposide demeure débattue dans ce contexte car susceptible de majorer la toxicité médullaire et muqueuse. Par ailleurs, une chimiothérapie à pleine dose d'emblée est susceptible d'induire une lyse tumorale massive et d'exacerber dramatiquement les manifestations de SAM. À titre d'exemple, nous proposons un traitement séquentiel par une monothérapie première par étoposide dans le but d'éteindre rapidement les manifestations de SAM, suivie d'une polychimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide + doxorubicine + vincristine + prednisone) lorsque les manifestations clinico-biologiques de SAM sont contrôlées. Dans les lymphomes de la lignée B, l'introduction des anticorps anti-CD20 (rituximab) pourra être différée, également dans le but de ne pas accentuer le SAM par lyse massive et/ou libération de cytokines.

Syndromes « *sepsis-like* »

Si les complications spécifiques des hémopathies malignes ont une prédilection pour certains organes (par exemple syndrome de lyse tumorale et rein, hyperviscosité et cerveau, atteintes pulmonaires des LAM), les tableaux cliniques peuvent être beaucoup plus polymorphes et dégénérer vers des états de choc et syndromes de défaillance multiviscérale susceptibles de mimer un choc septique [25, 27]. Une défaillance circulatoire nécessitant un traitement vasopresseur est ainsi communément retrouvée au cours des SAM et des syndromes de différenciation, et de manière plus occasionnelle au cours des syndromes de lyse ou des atteintes pulmonaires des LAM. La physiopathologie semble liée à une activation non contrôlée de cellules immunocompétentes myéloïdes ou lymphoïdes, et un relargage systémique massif de cytokines pro-inflammatoires et de molécules de danger d'origine endogène susceptibles d'exacerber et d'entretenir le processus inflammatoire [28, 29]. La problématique devant de tels tableaux d'allure septique est de pouvoir évoquer une origine néoplasique pour initier des traitements spécifiques.

Conclusions

Le réanimateur doit garder à l'esprit que des hémopathies malignes peuvent se présenter avec des défaillances d'organes inaugurales spécifiques, afin de mettre en place les procédures diagnostiques appropriées et des thérapeutiques spécifiques en sus des supports d'organes. La prise en charge de ces patients implique une collaboration étroite entre hématologues et réanimateurs et une réflexion sur la séquence et le dosage optimaux des traitements antinéoplasiques. D'une part, ces complications justifient souvent une chimiothérapie progressive afin de prévenir une lyse tumorale majeure susceptible d'exacerber le processus inflammatoire. D'autre part, d'éventuelles défaillances rénales ou hépatiques peuvent imposer l'adaptation des doses de chimiothérapie pour limiter la toxicité de ces traitements à marges thérapeutiques étroites.

Références

[1] Darmon M., Thiery G., Ciroldi M., et al. Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy. *Crit Care Med.* 2005;33:2488–2493.

[2] Benoit D.D., Depuydt P.O., Vandewoude K.H., et al. Outcome in severely ill patients with hematological malignancies who received intravenous chemotherapy in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2006;32:93–99.

[3] Wohlfarth P., Staudinger T., Sperr W.R., et al. Prognostic factors, long-term survival, and outcome of cancer patients receiving chemotherapy in the intensive care unit. *Ann Hematol.* 2014;93:1629–1636.

[4] de la Serna J., Montesinos P., Vellenga E., et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood.* 2008;111:3395–3402.

[5] Tallman M.S., Abutalib S.A., Altman J.K. The double hazard of thrombophilia and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33:330–338.

[6] Yanada M., Matsushita T., Asou N., et al. Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia : incidence, risk factors, and influence on outcome. *Eur J Haematol.* 2007;78:213–219.

[7] Sanz M.A., Grimwade D., Tallman M.S., et al. Management of acute promyelocyticleukemia : recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2009;113:1875–1891.

[8] Bargetzi M.J., Tichelli A., Gratwohl A., et al. Oral All-transretinoic acid administration in intubated patients with acute promyelocytic leukemia. *Schweiz Med Wochenschr.* 1996;126:1944–1945.

[9] Montesinos P., Bergua J.M., Vellenga E., et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy : characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood.* 2009;113:775–783.

[10] Dumas G., Merceron S., Zafrani L., et al. Hyperviscosity syndrome. *Rev Med Interne.* 2015 pii: S0248-8663(15)00072-7. doi: 10.1016/j.revmed.2015.02.005. [Epub ahead of print].

[11] Ganzel C., Becker J., Mintz P.D., et al. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis : practice management. *Blood Rev.* 2012;26:117–122.

[12] Stone M.J., Bogen S.A. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood.* 2012;119:2205–2208.
[13] Vincent F., Hospital M.A., Lemiale V., et al. Therapeutic of respiratory manifestations at the early phase of acute myeloid leukaemia. *Rev Mal Respir.* 2012;29:743–755.
[14] Tanaka N., Matsumoto T., Miura G., et al. CT findings of leukemic pulmonary infiltration with pathologic correlation. *Eur Radiol.* 2002;12:166–174.
[15] Tryka A.F., Godleski J.J., Fanta C.H. Leukemic cell lysis pneumonopathy. A complication of treated myeloblastic leukemia. *Cancer.* 1982;50:2763–2770.
[16] Dombret H., Hunault M., Faucher C., et al. Acute lysis pneumopathy after chemotherapy for acute myelomonocytic leukemia with abnormal marrow eosinophils. *Cancer.* 1992;69:1356–1361.
[17] Cordonnier C., Fleury-Feith J., Escudier E., et al. Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:788–794.
[18] Oberoi S., Lehrnbecher T., Phillips B., et al. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis : a systematic review and meta-analysis. *Leuk Res.* 2014;38:460–468.
[19] Azoulay E., Canet E., Raffoux E., et al. Dexamethasone in patients with acute lung injury from acute monocytic leukemia. *Eur Respir J.* 2012;39(3):648–653.
[20] Creput C., Galicier L., Buyse S., et al. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med.* 2008;34:1177–1187.
[21] Janka G.E., Lehmberg K. Hemophagocytic syndromes-an update. *Blood Rev.* 2014;28:135–142.
[22] Henter J.I., Horne A., Arico M., et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:124–131.
[23] Stephan F., Thioliere B., Verdy E., et al. Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis.* 1997;25:1159–1164.
[24] Strauss R., Neureiter D., Westenburger B., et al. Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients--a postmortem clinicopathologic analysis. *Crit Care Med.* 2004;32:1316–1321.
[25] Buyse S., Teixeira L., Galicier L., et al. Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med.* 2010;36:1695–1702.
[26] Johnson T.S., Terrell C.E., Millen S.H., et al. Etoposide selectively ablates activated T cells to control the immunoregulatory disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Immunol.* 2014;192:84–91.
[27] Soares M., Feres G.A., Salluh J.I. Systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction in patients with acute tumor lysis syndrome. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64:479–481.
[28] Danai P.A., Moss M., Mannino D.M., et al. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest.* 2006;129:1432–1440.
[29] Nakamura M., Oda S., Sadahiro T., et al. The role of hypercytokinemia in the pathophysiology of tumor lysis syndrome (TLS) and the treatment with continuous hemodiafiltration using a polymethylmethacrylate membrane hemofilter (PMMA-CHDF). *Transfus Apher Sci.* 2009;40:41–47.

CHAPITRE 299

Maladies systémiques graves en réanimation

B. Godeau

Le terme maladie systémique regroupe des affections pathologiques différentes dans leur physiopathologie, leurs manifestations cliniques ou leur pronostic, incluant principalement les connectivites et les vascularites systémiques [1]. En dehors de la sclérodermie dont l'évolution reste grave en raison de l'absence de traitement réellement efficace, le pronostic des maladies systémiques s'est amélioré grâce à un diagnostic souvent plus précoce et à une meilleure maîtrise de la corticothérapie, des traitements cytotoxiques et au développement récent de biothérapies ciblées. La survie est maintenant supérieure à 80 % à cinq ans au cours de la plupart de ces cas. Parallèlement à cet allongement de l'espérance de vie, les causes de décès se sont modifiées. La mortalité liée aux complications viscérales spécifiques des maladies systémiques a diminué alors que les complications iatrogènes, en particuliers infectieuses et métaboliques liées à une athérosclérose accélérée, sont devenues un problème fréquent qui constitue désormais une cause plus fréquente de décès. De nombreuses complications peuvent survenir au cours de l'évolution et nécessiter une admission en réanimation qui survient le plus souvent après plusieurs années d'évolution de la maladie systémique. Il n'est cependant pas exceptionnel que le diagnostic de maladie systémique soit porté à l'occasion d'une admission en unité de soins intensifs la maladie étant révélée par une complication viscérale grave. Il faut donc savoir évoquer le diagnostic de maladie systémique devant une défaillance viscérale révélatrice.

Évolution et pronostic des maladies systémiques en réanimation

Les patients atteints de maladies systémiques peuvent développer des complications justifiant une admission en soins intensifs. Celles-ci peuvent être directement liées à la maladie systémique ou être d'origine iatrogène, notamment infectieuse ou médicamenteuse. Ces complications peuvent révéler la maladie systémique dont le diagnostic peut être porté à l'occasion d'une admission en réanimation. Une étude menée en Asie du Sud-Est a montré que le lupus représentait moins de 1 % des motifs d'admission en réanimation [2]. Dans une série française concernant un centre de référence de prise en charge des vascularites, plus de 10 % des malades ont dû être admis en soins intensifs au cours de l'évolution de la maladie systémique [3]. La mortalité en réanimation des patients atteints de maladies systémiques est comprise entre 11 % et 53 % selon les séries et le type de pathologies prises en compte [4]. L'atteinte respiratoire est la principale défaillance d'organe justifiant l'admission. Elle peut être liée à la maladie systémique ou être d'origine infectieuse [4–6]. Le lupus est une des principales maladies systémiques représentées associées aux vascularites et à la polyarthrite rhumatoïde [4–6].

Le pronostic des principales maladies systémiques vues en réanimation est comparable, en tenant compte d'un indice de gravité simplifié à l'admission identique [5]. La survie à long terme a été très peu étudiée alors qu'il s'agit pourtant d'un paramètre essentiel pour juger du bien-fondé de l'admission en réanimation d'une catégorie de patients. La survie à cinq ans après le passage en réanimation est inférieure à celle de la population générale, mais apparaît malgré tout favorable en dépit du caractère chronique de la plupart des maladies systémiques et témoigne du caractère réversible de la plupart des complications justifiant l'admission en réanimation [5]. À la vue de ces données, l'admission en unité de soins intensifs des patients atteints de maladies systémiques paraît pleinement justifiée.

Complications spécifiques graves des maladies systémiques et réanimation

Au cours de ce chapitre, seront abordées les principales complications graves des maladies systémiques auxquelles les réanimateurs peuvent être confrontés. Ces complications peuvent survenir au cours de l'évolution d'une maladie systémique déjà diagnostiquée. La difficulté est alors de ne pas attribuer trop vite une défaillance viscérale à une atteinte spécifique de la maladie de fond car ces patients sont exposés à des complications iatrogènes, en particulier infectieuses, qui peuvent poser des problèmes diagnostiques difficiles. Une défaillance viscérale peut également révéler la maladie systémique, en particulier au cours du lupus et des vascularites nécrosantes, et représente alors un défi diagnostique pour le réanimateur.

Vascularites systémiques

Les vascularites sont des maladies inflammatoires caractérisées par une inflammation de la paroi vasculaire responsables d'une atteinte souvent multiviscérale et parfois sévère. Plusieurs classifications ont été proposées, mais la plus utilisée est celle de Chapel Hill récemment révisée [7]. La nomenclature repose sur le calibre et la nature des vaisseaux touchés et sur la présence éventuelle d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA). Trois groupes ont ainsi été définis. Le premier concerne les vascularites atteignant les artères de gros calibre c'est-à-dire l'aorte et ses branches. Ce groupe comprend la maladie de Horton et l'artérite de Takayasu. Le second groupe correspond aux vascularites atteignant les artères de moyen calibre et comprend la maladie de Kawasaki qui est une pathologie avant tout pédiatrique et la périartérite noueuse (PAN) dite « classique » par opposition à la « PAN microscopique » ou polyangéite microscopique (PAM). Cette différence est importante, car la PAM a souvent une expression clinique plus sévère que la PAN avec en particulier des atteintes pulmonaires à type d'hémorragie alvéolaire et est souvent associée à la présence d'auto-anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA) qui sont toujours absents au cours de la PAN. Le troisième groupe est plus hétérogène et correspond aux vascularites des petits vaisseaux. De façon très schématique, ce groupe comprend d'une part les vascularites pouvant être associées à la présence d'ANCA avec la PAM, l'angéite de Churg et Strauss appelée maintenant angéite granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) et la granulomatose de Wegener désormais appelée granulomatose avec polyangéite (GPA), et d'autre part les vascularites liées à des dépôts de complexes immuns et en particulier les vascularites des cryoglobulinémies et le purpura rhumatoïde désormais appelé vascularite à IgA [8].

Vascularites nécrosantes

Ces différentes pathologies partagent certaines manifestations cliniques telles qu'une atteinte cutanée (livedo, purpura vasculaire, etc.), une polyneuropathie, et des signes généraux (altération de l'état général, fièvre spécifique, syndrome inflammatoire, etc.). Elles peuvent, d'autre part, être associées à certaines infections virales (principalement le virus de l'hépatite B mais également le virus de l'hépatite C, le virus de l'immunodéficience humaine et l'HTLV1) qui devront être recherchées. Les travaux menés par le groupe français de recherche sur les vascularites ont permis de préciser les atteintes viscérales les plus sévères et de définir un score de gravité [9]. Le *five-factors score* modifié (FFS) a ainsi été défini et identifie les cinq facteurs de gravité suivants : créatinine ≥ 150 µmol/L, cardiomyopathie spécifique, âge ≥ 65 ans, atteinte digestive grave et absence d'atteinte ORL [9]. Ces données ont des implications thérapeutiques très importantes, car l'existence d'un de ces facteurs de gravité doit faire discuter la mise en route d'un traitement immunosuppresseur (qui repose en priorité sur le cyclophosphamide, Endoxan®, ou plus récemment sur le rituximab pour les vascularites à ANCA) en plus de la corticothérapie qui reste la pierre angulaire du traitement des vascularites. Ces principales atteintes viscérales des vascularites nécrosantes doivent être connues des réanimateurs, car leur gravité peut nécessiter une admission en réanimation ; elles peuvent également révéler la maladie dont le diagnostic sera alors porté en réanimation [3, 5].

Atteintes graves de la PAN

Atteinte rénale

L'atteinte rénale est en rapport avec une atteinte vasculaire, conséquence d'infarctus rénaux multiples, et peut se compliquer d'une anurie et d'une hypertension artérielle maligne. Elle peut également être en rapport avec une atteinte glomérulaire ischémique qui se traduit par une protéinurie et une hématurie, et qui peut évoluer en quelques jours vers l'insuffisance rénale. Ce tableau correspond plutôt à celui observé au cours de la PAN microscopique. La PAN peut également entraîner une atteinte urétérale sténosante pouvant

se compliquer d'une anurie lorsqu'elle est bilatérale. Le diagnostic repose sur des données cliniques et sur la mise en évidence de lésions de vascularite sur une biopsie d'un territoire atteint (peau, nerf périphérique, muscle, rein, etc.). L'artériographie, lorsqu'elle est réalisée, peut aider au diagnostic en visualisant des micro-anévrismes avec une alternance de sténoses et de dilatations. L'interprétation des images angiographiques est cependant parfois difficile. La réalisation d'une artériographie doit être discutée lorsqu'il est impossible d'obtenir une documentation histologique par la biopsie d'un organe facilement accessible (muscle, peau, nerf periphérique…). Si une biopsie rénale est envisagée, la visualisation de micro-anévrismes contre-indique cette dernière en raison du risque élevé d'hématome périrénal. Une artériographie éventuellement remplacée par des techniques d'imagerie non invasives, telles que l'angioscanner ou l'angio-IRM, doit donc toujours être pratiquée avant de réaliser une biopsie rénale. La recherche d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires est le plus souvent négative au cours de la PAN, contrairement à l'angéite de Churg et Strauss (ou GEPA) et à la polyangéite microscopique (ou PAM). Il faut souligner que le diagnostic est souvent difficile et que plusieurs situations pathologiques sévères peuvent se présenter comme une PAN, en particulier les embolies multiples de cristaux de cholestérol, un sepsis grave, une endocardite infectieuse ou un myxome de l'oreillette gauche.

Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque est due à une atteinte des artères coronaires ou de leurs branches et se manifeste par une insuffisance cardiaque congestive. L'angor est rare et la coronarographie est habituellement normale malgré une atteinte anatomique des artères coronaires. Des troubles de la conduction sont possibles. L'atteinte endocardique ou péricardique est en revanche inhabituelle. L'atteinte cardiaque peut également être secondaire à une hypertension artérielle (HTA) maligne compliquant une atteinte rénale.

Atteinte du système nerveux central

L'atteinte du système nerveux central est beaucoup moins fréquente que l'atteinte du système nerveux périphérique mais le pronostic en est sévère. Il peut s'agir d'accidents vasculaires ischémiques ou plus rarement hémorragiques. Elle peut être due à une vascularite cérébrale ou compliquer une HTA maligne.

Atteinte digestive

L'atteinte digestive représente l'une des atteintes les plus sévères des vascularites nécrosantes et de la PAN en particulier. Elle se manifeste par des douleurs abdominales en rapport avec une vascularite digestive touchant surtout l'intestin grêle. Hémorragie et perforation sont les deux principales complications et peuvent nécessiter une intervention chirurgicale. Le traitement repose avant tout sur l'emploi des corticoïdes dont la mise en route ne doit pas être retardée par la crainte de favoriser une infection ou un retard de cicatrisation en cas de geste chirurgical.

Angéite de Churg et Strauss ou granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)

L'angéite de Churg et Strauss ou granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) atteint les petits vaisseaux artériels et veineux. L'aggravation d'un asthme ancien ou l'apparition d'un asthme à l'âge adulte et la présence d'une hyperéosinophilie importante sont évocatrices du diagnostic et doivent faire rechercher une atteinte extrapulmonaire (en particulier cutanée ou neurologique périphérique) pour orienter le diagnostic [10]. Contrairement à la PAN, des ANCA ayant une fluorescence périnucléaire et dont la cible antigénique est la myéloperoxidase (MPO) sont présents chez environ la moitié des malades. Leur absence n'élimine donc pas le diagnostic. La distinction entre PAN et GEPA n'est pas toujours facile, car il existe clairement des formes frontières entre ces deux entités dont le pronostic et les modalités thérapeutiques sont voisins. Les atteintes graves, parfois révélatrices, sont cardiaques avec une valeur pronostique péjorative, rénales et intestinales, comme au cours de la PAN. L'atteinte cardiaque est fréquente et se traduit par une insuffisance cardiaque congestive, un épanchement pleural ou une cardiomyopathie restrictive. L'atteinte digestive est cliniquement voisine de celle de la PAN (perforation, hémorragie) et peut être due à une vascularite mésentérique ou à une infiltration éosinophilique de la paroi digestive. L'atteinte rénale est due à une glomérulonéphrite nécrosante avec croissants rapidement progressive. L'asthme peut être sévère et poser des problèmes thérapeutiques difficiles ; il continue souvent à évoluer pour son propre compte et être associé à des atteintes ORL ne mettant pas en jeu le pronostic vital, mais pouvant altérer sévèrement la qualité de vie (sinusite chronique, obstruction tubaire avec surdité de transmission, polypose nasale obstructive) alors que les manifestations extrapulmonaires de la maladie sont par ailleurs contrôlées.

PAN microscopique ou polyangéite microscopique (PAM)

La PAM est caractérisée par une atteinte des petits vaisseaux sans lésions granulomateuses. Elle survient plus fréquemment chez l'homme de plus de 50 ans. Le début est souvent progressif, mais des formes d'installation très rapide nécessitant une admission en réanimation sont possibles. L'atteinte est multiviscérale et au plan immunologique, des ANCA de type périnucléaire ayant pour antigène cible la MPO sont souvent présents. Cette vascularite se distingue de la PAN et de l'angéite de Churg et Strauss par un risque plus élevé de rechute. Le traitement doit donc être plus agressif et le recours au cyclophosphamide est souvent nécessaire. Le rituximab est une alternative au cyclophosphamide avec une efficacité équivalente, mais avec un moindre risque d'effets secondaires [11].

Atteinte rénale

L'atteinte rénale est l'atteinte grave la plus fréquente. Il s'agit d'une glomérulonéphrite rapidement progressive évoluant le plus souvent vers une insuffisance rénale et pouvant se compliquer d'une HTA maligne. Malgré l'existence d'une atteinte glomérulaire, la protéinurie est inconstante ce qui peut être la cause de retards diagnostiques. Des infarctus rénaux sont également possibles démontrant l'existence de formes frontières avec la PAN classique macroscopique.

Atteinte pulmonaire

L'existence d'hémorragies intra-alvéolaires est rare (10 % des cas), mais grave et caractéristique. Elle est souvent précédée par des hémoptysies puis se traduit par une dyspnée, une anémie et des infiltrats pulmonaires multiples et migrateurs. Le pronostic est sévère, mais il existe des formes *a minima* où l'hémorragie intra-alvéolaire paucisymptomatique est authentifiée par la réalisation d'un lavage bronchoalvéolaire. L'association d'une hémorragie intra-alvéolaire et d'une atteinte rénale définit le syndrome pneumorénal [12]. Cette entité doit faire évoquer le diagnostic de PAM mais peut également être observée au cours de la maladie de Wegener, du lupus et du syndrome de Goodpasture caractérisé par la présence d'anticorps antimembrane basale glomérulaire. Le traitement repose sur les corticoïdes et le cyclophosphamide, associés pour certains aux échanges plasmatiques. Le rituximab peut également être proposé, mais il n'a pas fait la preuve de son efficacité dans les formes les plus sévères et notamment chez les patients ayant une hémorragie intra-alvéolaire nécessitant une ventilation assistée [11].

Maladie de Wegener ou granulomatose avec polyangéite (GPA)

La maladie de Wegener ou granulomatose avec polyangéite (GPA) est la vascularite la plus grave ce qui justifie le recours systématique à un traitement immunosuppresseur lourd (cyclophosphamide en priorité ou rituximab) en dehors de rares formes localisées de pronostic moins sévère. Elle se caractérise par une triple atteinte (néanmoins parfois dissociée) sinusienne, pulmonaire et rénale. Au plan anatomopathologique, il s'agit d'une vascularite granulomateuse. Au plan immunologique, des ANCA ayant une fluorescence cytoplasmique (c-ANCA) et dirigés contre la protéinase 3 (PR3) sont présents dans près de 90 % des cas. Ce type d'anticorps est très spécifique et devant un tableau clinique évocateur, la présence de c-ANCA ayant une spécificité anti-PR3 en ELISA est considérée comme suffisante pour retenir le diagnostic et éviter de recourir à une biopsie pulmonaire ou rénale dont il est inutile de souligner le danger sur un terrain souvent fragile. Il a été montré que le portage nasal de staphylocoques dorés favoriserait les rechutes de la vascularite, mais l'indication de l'éradication d'un éventuel portage nasal par des antibiotiques locaux ne fait pas l'objet d'un consensus [13].

Atteinte respiratoire

L'atteinte respiratoire est révélatrice dans la moitié des cas et se traduit par la présence de nodules pulmonaires multiples, de taille variable, mais pouvant prendre un aspect pseudo-tumoral et évoluer typiquement vers l'excavation et pouvant alors en imposer pour un abcès. On peut également observer des infiltrats pulmonaires parfois migrateurs et des hémorragies intra-alvéolaires. Des sténoses trachéales peuvent également être observées et engager le pronostic vital. Elles posent un problème de diagnostic différentiel avec la polychondrite atrophiante.

Atteinte rénale

L'atteinte rénale peut être minime mais se traduit dans la moitié des cas par une glomérulonéphrite rapidement progressive pouvant aboutir à une anurie dans un bref délai. Elle est en rapport avec une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale avec une prolifération extracapillaire formant des croissants.

Purpura rhumatoïde ou vascularite à IgA

Le purpura rhumatoïde ou vascularite à IgA associe une éruption cutanée à type de purpura vasculaire, un syndrome douloureux abdominal et des manifestations articulaires. Il atteint surtout les enfants mais peut se voir chez les sujets âgés. L'atteinte rénale glomérulaire conditionne le pronostic à long terme mais c'est surtout à l'atteinte digestive que les médecins réanimateurs peuvent être confrontés. Elle se traduit par des douleurs abdominales diffuses à type de colique mais des atteintes plus sévères à type d'hémorragie ou de perforation peuvent compliquer l'évolution. Les explorations endoscopiques révèlent la présence de lésions purpuriques ou d'ulcérations et de lésions nécrotiques. Le traitement est essentiellement symptomatique. En dépit de l'absence d'essai prospectif contrôlé, la majorité des équipes utilise la corticothérapie à forte dose par voie orale (1 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ d'équivalent prednisone) voire sous la forme de bolus de méthylprednisolone lorsque l'atteinte digestive est sévère. La place des immunosuppresseurs dans les formes graves est discutée même s'ils sont utilisés par la majorité des équipes [14].

Maladie de Behçet

La maladie de Behçet comporte typiquement une aphtose bipolaire (orogénitale), une atteinte oculaire (uvéite) et des signes cutanés (érythème noueux, pseudo-folliculite, hyperréactivité cutanée, etc.). Le diagnostic repose donc exclusivement sur des critères cliniques. Plusieurs atteintes viscérales graves peuvent concerner les réanimateurs.

Manifestations vasculaires

Les thromboses veineuses peuvent être superficielles mais aussi profondes et toucher tous les territoires (veine cave, thrombophlébite cérébrale, veines sus-hépatiques, etc.). Des thromboses artérielles sont également possibles et peuvent s'accompagner d'anévrismes, véritables « aphtes artériels », qui peuvent toucher tous les territoires, y compris la circulation pulmonaire. L'atteinte vasculaire peut également porter sur les trois tuniques cardiaques et se manifester par une myocardite, une endocardite aseptique et des thromboses intracavitaires, une atteinte péricardique et une atteinte coronaire avec anévrismes ou thromboses compliquée de nécrose myocardique. Les atteintes vasculaires sont clairement un facteur de gravité qui justifie de recourir aux immunosuppresseurs [15].

Atteinte neurologique

L'atteinte neurologique est fréquente et grave. Il peut s'agir de méningite lymphocytaire aseptique, de thrombophlébite cérébrale et d'atteinte motrice centrale en rapport avec des atteintes siégeant en priorité dans la région mesodiencéphalique. La physiopathologie est complexe (atteinte inflammatoire spécifique, foyers de ramollissement secondaires à des phénomènes de thrombose) ce qui explique la grande variété des tableaux cliniques possibles. La gravité des atteintes neurologiques justifie comme pour les atteintes vasculaires un traitement agressif (corticothérapie à forte dose habituellement associée à un immunosuppresseur en utilisant en priorité le cyclophosphamide [Endoxan®] ou l'azathioprine [Imurel®]). Plus récemment, des données très encourageantes ont été rapportées avec les anti-TNF, en particulier dans les atteintes oculaires. Malgré l'absence d'études randomisées, ces données ont été jugées suffisamment solides pour qu'un groupe d'experts recommande leur utilisation en cas d'atteinte neurologique grave résistant au traitement immunosuppresseur « conventionnel » [16].

Artérites gigantocellulaires des gros troncs artériels : maladie de Horton et maladie de Takayasu

La maladie de Horton est une artérite inflammatoire des artères de gros calibre (aorte et ses branches) touchant presque exclusivement les sujets âgés. Elle peut entraîner des complications graves mettant en jeu à court terme le pronostic vital (infarctus du myocarde, anévrisme de l'aorte thoracique ou accident vasculaire par atteinte artérielle spécifique) mais l'admission en réanimation est exceptionnellement nécessaire. La maladie de Takayasu touche électivement l'aorte et ses grosses branches et atteint des sujets plus jeunes en sachant qu'il existe des formes frontières avec la maladie de Horton. Elle peut entraîner des manifestations ischémiques dans n'importe quel organe et notamment le système nerveux central mais également une HTA sévère d'origine rénovasculaire en cas d'atteinte des artères rénales. Une atteinte coronaire spécifique est également possible. La mortalité est souvent en rapport avec un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque ou une rupture d'anévrisme. Le recours à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs est justifié dans les formes graves, et les indications chirurgicales ou de radiologie interventionnelle doivent être discutées au cas par cas par une équipe spécialisée habituée à prendre en charge ce type de patient. Il est toujours préférable de « refroidir » les lésions artérielles avec un traitement

immunosuppresseur avant d'envisager un geste de revascularisation par voie endovasculaire ou par voie chirurgicale, car il existe un risque élevé de resténose lorsqu'on intervient sur une artérite inflammatoire évolutive [17].

Connectivites

Lupus

Le lupus est la principale connectivite à laquelle le réanimateur peut être confronté en raison de sa fréquence et de la gravité de certaines complications spécifiques. Le lupus s'accompagne souvent de signes cutanés (en particulier d'un *vespertilio* ou « masque de loup ») et rhumatologiques (arthromyalgies) qui, associés à la présence d'anticorps anti-ADN, rendent son diagnostic habituellement facile. Il faut cependant insister sur le fait que certaines manifestations graves (en particulier rénales, cardiovasculaires, neurologiques ou hématologiques) peuvent être révélatrices et isolées au départ, ce qui rend le diagnostic plus difficile. Il faut donc savoir évoquer un lupus dans ces situations et demander une recherche d'auto-anticorps qui permettra d'orienter le diagnostic. L'anamnèse est alors importante, cette maladie survenant dans la grande majorité des cas chez la femme jeune. Un antécédent de photosensibilité, de syndrome de Raynaud, d'accidents obstétricaux à type de fausses couches répétées ou de perte(s) fœtale(s) a alors une bonne valeur d'orientation. Le traitement des atteintes graves du lupus repose en priorité sur les corticoïdes à forte dose, éventuellement associés aux immunosuppresseurs [18, 19]. Le lupus peut cependant être associé à un syndrome des antiphospholipides (SAPL) ce qui peut avoir des implications thérapeutiques importantes, car le traitement peut alors reposer en priorité sur l'emploi des anticoagulants. Ceci est particulièrement vrai pour certaines manifestations rénales ou neurologiques [20].

Atteinte rénale

L'atteinte rénale est principalement une atteinte glomérulaire qui a une signification pronostique majeure. Six types d'atteintes ont été décrits dans la classification de l'OMS. La plus grave est la forme proliférative diffuse (classe IV) qui peut être peu parlante cliniquement alors qu'il existe déjà des lésions histologiques évoluées mais qui peut également se manifester par un syndrome néphrotique impur associé à une HTA sévère évoluant très rapidement vers une insuffisance rénale. Le traitement repose sur les corticoïdes en association avec le cyclophosphamide ou le mycophénolate mofétil. Il a été décrit des atteintes glomérulaires ischémiques entrant dans le cadre d'un SAPL, caractérisées au plan histologique par la présence de lésions thrombotiques multiples voisines de celles observées au cours des microangiopathies thrombotiques. Une HTA maligne peut en compliquer l'évolution. Le traitement repose alors en priorité sur les anticoagulants et le contrôle de l'HTA.

Atteinte neurologique

Le « neurolupus » a un grand polymorphisme clinique et atteint en priorité le système nerveux central. Il peut s'agir de crises comitiales, d'accidents vasculaires ischémiques (dans le cadre d'un SAPL) ou hémorragiques, d'atteinte médullaire donnant un tableau de myélite transverse ou d'atteintes plus diffuses du système nerveux central (tableau de démence, troubles psychiatriques aigus). La tomodensitométrie est utile car elle permet d'éliminer une autre cause (tumeur, abcès, etc.) mais n'objective aucune image spécifique. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est plus sensible mais d'interprétation souvent difficile car il n'existe aucune image spécifique et la visualisation d'images de « vascularite » sous la forme d'hypersignaux peut s'observer chez des patients n'ayant aucun symptôme neurologique. Une exploration neuroradiologique normale n'élimine pas un neurolopus actif.

L'électroencéphalogramme est alors intéressant, car il est souvent perturbé, permettant d'affirmer l'organicité devant des tableaux neuropsychiatriques parfois complexes. En revanche, il n'existe pas d'anticorps spécifique permettant de rattacher des signes neurologiques centraux à une poussée lupique et le dosage des anticorps antinucléaires ou anti-ADN dans le LCR est inutile. Le diagnostic de neurolupus est donc souvent difficile et il est parfois délicat de trancher entre une manifestation neuropsychiatrique liée à une poussée de la maladie systémique ou un effet secondaire des traitements et en particulier des corticoïdes. Une hypothèse infectieuse notamment opportuniste doit également toujours être recherchée (méningo-encéphalite à cryptoccoque, leuco-encéphalite multifocale liée à une infection par le virus JC, etc.). Enfin, il ne faut confondre une poussée de neurolupus avec une leuco-encéphalopathie postérieure réversible ou « PRESS » pour *posterior reversible encephalopathy syndrome*. Il s'agit d'un tableau de céphalée pouvant s'accompagner de signes de localisation et en particulier de troubles visuels et d'une comitialité. Ce tableau survient souvent dans un contexte d'HTA sévère mal contrôlée chez des patients ayant un lupus souvent actif traité par immunosuppresseur. L'IRM montre des hypersignaux très évocateurs dans la

région occipitale. Le traitement est symptomatique (équilibrer la tension, traitement anticonvulsivant) et le pronostic est souvent rapidement favorable. Il est inutile de majorer le traitement immunosuppresseur.

Manifestations vasculaires

Les manifestations thrombotiques veineuses ou artérielles peuvent toucher tous les territoires et sont le plus souvent le témoin d'un SAPL.

Atteintes cardiaques

Toutes les tuniques peuvent être atteintes. La péricardite est très sensible à la corticothérapie, mais des observations de tamponnade justifiant un drainage chirurgical ont été rapportées [21]. L'atteinte myocardique se traduit par une insuffisance cardiaque congestive ou par des troubles de conduction. L'endocardite de Libman-Sacks est rare, mais des valvulopathies souvent peu parlantes cliniquement sont fréquentes, en particulier chez les patients porteurs d'anticorps antiphospholipides, et exposent au risque de greffe oslérienne qui devra être prévenue en cas de geste à risque. Il faut également souligner la possibilité d'athéromatose précoce observée chez les patients lupiques, peut-être en partie due à l'utilisation des corticoïdes, avec un risque important de nécrose myocardique par atteinte coronarienne [22].

Atteintes respiratoires

Les atteintes respiratoires sont plus rares mais concernent en premier lieu le réanimateur en raison de leur gravité. Le risque d'embolie pulmonaire en rapport avec un SAPL a déjà été abordé. Les pneumonies lupiques se traduisent par des infiltrats migrateurs bilatéraux. Il s'agit d'une complication rare et il est essentiel d'éliminer une infection avant de retenir un tel diagnostic.

Le lupus peut également se compliquer d'une hémorragie intra-alvéolaire éventuellement associée à une atteinte rénale (syndrome pneumorénal). Un tableau d'hypertension artérielle pulmonaire souvent sévère et de pronostic grave est possible et peut compliquer des migrations pulmonaires répétées entrant dans le cadre d'un SAPL ou bien être d'origine primitive [23]. Des hémorragies intra-alvéolaires peuvent également être observées en association avec la présence d'anticorps antiphospholipides [24]. La réponse aux immunosuppresseurs est inconstante et un traitement par un vasodilatateur peut être essayé, en particulier les inhibiteurs de l'endothéline et de la phosphodiestérase. La rareté et la gravité de ce type d'atteinte justifient de confier les patients à des équipes spécialisées. D'autres atteintes respiratoires ont été décrites, mais sont encore plus rares : bronchiolite oblitérante pure ou associée à une pneumonie organisée, hypoxémie aiguë réversible et paralysie diaphragmatique.

Atteintes hématologiques

Les cytopénies auto-immunes sont souvent révélatrices du lupus. La signification pronostique de la thrombopénie périphérique immunologique est discutée [25]. Les modalités thérapeutiques sont voisines de celles utilisées au cours du purpura thrombopénique auto-immun [26]. Elle réagit souvent à l'administration de corticoïdes, éventuellement sous la forme de bolus de méthylprednisolone (Solumédrol®), ou aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV). La transfusion de plaquettes est peu efficace et doit être réservée aux rares complications hémorragiques engageant le pronostic vital (hémorragie cérébroméningée, hémorragie digestive grave avec retentissement hémodynamique). L'hydroxychloroquine est utile dans les formes chroniques [27]. Les modalités thérapeutiques initiales des anémies hémolytiques auto-immunes sont voisines, mais la réponse est souvent moins rapide et des transfusions de concentrés érythrocytaires sont parfois nécessaires dans les formes graves. L'association d'une thrombopénie périphérique et d'une anémie hémolytique définit le syndrome d'Evans. Les anticorps monoclonaux anti-CD20 ont probablement une place dans le traitement des cytopénies auto-immunes associées au lupus, mais des accidents infectieux graves ont été rapportés chez des malades lupiques traités par anticorps anti-CD20 et ayant été antérieurement soumis à une forte immunosuppression [28, 29].

Le lupus peut également être compliqué par la survenue d'une microangiopathie thrombotique, et en particulier d'un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) qui associe hémolyse mécanique avec schizocytes, thrombopénie périphérique, signes neurologiques souvent fluctuants, fièvre et atteinte rénale au second plan. Il est en rapport avec la présence d'auto-anticorps ayant un effet inhibiteur vis-à-vis de l'activité d'une protéase, la protéine ADAMTS13, dont le rôle est de cliver les polymères de facteurs von Willebrand. Le pronostic est sévère et le traitement repose sur les échanges plasmatiques avec administration de plasma frais associé aux antiagrégants plaquettaires et aux corticoïdes. L'héparine est à éviter. L'utilisation des anticorps anti-CD20 (rituximab) apporte un réel bénéfice dans les formes les plus sévères [30]. Le PTT est une urgence hématologique extrême qui justifie sans tarder la mise en route des échanges plasmatiques en milieu de réanimation. Le tableau clinique peut être initialement faussement

rassurant et les patients atteints de PTT peuvent se dégrader brutalement tant au plan neurologique (risque d'état de mal convulsif avec signes de localisation) qu'hématologique (apparition brutale en quelques heures d'une anémie et d'une thrombopénie symptomatique) ce qui justifie pleinement leur admission en milieu de réanimation, même devant un tableau clinique en apparence peu sévère. La rapidité de la mise en route du traitement est également un élément pronostique important pour limiter le risque de séquelles notamment neurologiques.

Le lupus peut également se compliquer d'un syndrome d'activation lymphohistiocytaire ou « SAM » pour « syndrome d'activation macrophagique » également appelé « hémophagocytose » qui associe une pancytopénie fébrile de survenue souvent brutale et une organomégalie, une hypertriglycéridémie, une atteinte hépatique, une hyperferritinémie et parfois des troubles de l'hémostase. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de signes d'hémophagocytose sur un prélèvement cytologique ou histologique (ganglions, moelle osseuse) [31]. Il faut toujours éliminer une origine infectieuse bactérienne ou virale avant de retenir le diagnostic d'une forme liée au lupus. L'hémophagocytose lupique est particulièrement sévère et souvent compliquée d'une atteinte cardiaque. Le recours à un traitement immunosuppresseur est le plus souvent nécessaire [31].

Sclérodermie systémique

La sclérodermie systémique est caractérisée par une fibrose cutanée et viscérale avec une prédominance féminine. Le pronostic est redoutable, car il s'agit de l'une des rares maladies systémiques résistant le plus souvent aux immunosuppresseurs et pour laquelle les possibilités thérapeutiques sont encore limitées. Le syndrome de Raynaud et la sclérose cutanée sont les deux manifestations cliniques quasi constantes. On opposait classiquement, au sein des sclérodermies systémiques, la forme CREST (C : calcinose ; R : syndrome de Raynaud ; E : atteinte œsophagienne ; S : sclérodactylie, T : télangiectasies) où l'atteinte cutanée est souvent limitée, et la forme systémique où l'atteinte cutanée est plus étendue et où les complications viscérales graves sont plus fréquentes. Cette classification est désormais abandonnée et les critères diagnostiques récemment revus intègrent l'importance et l'extension de l'épaississement cutané, la présence de lésions pulpaires, de télangiectasies, d'anomalies capillaroscopiques, la présence d'un syndrome de Raynaud, l'existence d'une HTAP ou d'une pneumopathie interstitielle et la présence d'auto-anticorps spécifiques tels que les anticorps anticentromères, anti-topoisomérase 3 ou anti-Scl70 et en attribuant un score d'un poids variable à ces différents items [32]. Les deux principales manifestations pouvant mettre en jeu à court terme le pronostic vital sont les atteintes cardiorespiratoires et la crise rénale sclérodermique.

Atteintes respiratoires

La sclérodermie peut entraîner une fibrose pulmonaire qui reste une cause de décès encore fréquente. Il s'agit de l'une des rares atteintes viscérales de la sclérodermie où l'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs, en particulier le cyclophosphamide, peut entraîner une amélioration même si plusieurs essais randomisés se sont avérés décevants [33, 34]. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est également une complication très sévère [35]. Elle peut être secondaire à une atteinte cardiaque ou à une fibrose pulmonaire, ou être primitive. Elle est dépistée par l'échographie cardiaque mais doit toujours être confirmée par une exploration hémodynamique par cathétérisme. Les traitements proposés au cours des HTAP primitives, et en particulier les inhibiteurs de l'endothéline et de la phosphodiestérase, méritent d'être essayés dans les formes sévères d'HTAP liées à la sclérodermie même si la réponse thérapeutique y est souvent plus décevante.

Atteintes cardiaques

Une péricardite parfois sensible aux corticoïdes peut être observée. L'atteinte la plus fréquente et la plus grave est myocardique et peut se manifester par une insuffisance cardiaque congestive, des troubles de la conduction, ou des nécroses myocardiques à coronographie normale.

Crise rénale sclérodermique

Il s'agit d'une complication gravissime dont la survenue peut être favorisée par la corticothérapie [36]. L'indication des corticoïdes doit donc toujours être discutée avec rigueur au cours de la sclérodermie et la plupart des équipes françaises évitent d'utiliser des posologies de prednisone supérieures à 10 mg/j. Elle se manifeste par un tableau de syndrome hémolytique et urémique d'installation très brutale chez un patient qui était jusqu'ici indemne d'atteinte rénale. Elle associe une insuffisance rénale oligo-anurique et une HTA très sévère. Il existe des signes de microangiopathie et en particulier une hémolyse mécanique avec présence de schizocytes. Le traitement repose sur des mesures symptomatiques (contrôle de l'HTA, hémodialyse en cas d'anurie) et sur l'emploi des inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui ont permis d'améliorer le

pronostic qui reste cependant grave avec une mortalité proche de 30 %. L'intérêt des inhibiteurs de l'enzyme de conversion en prophylaxie primaire reste discuté.

Polyarthrite rhumatoïde (PR)

La PR est la connectivite la plus répandue, ce qui explique la raison pour laquelle elle est fréquemment vue en réanimation. Les patients sont surtout admis en raison de la survenue de complications infectieuses iatrogènes alors que les atteintes viscérales spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde nécessitant une admission en unité de soins intensifs sont rares [5]. On retiendra la vascularite rhumatoïde qui, dans les formes graves, a une expression clinique proche de celle de la PAN. Il faut par ailleurs insister sur les précautions à prendre lorsqu'une intubation est nécessaire chez les patients où la PR est compliquée par une luxation atloïdo-axoïdienne, car il existe alors un risque de tétraplégie. L'intubation devra donc être prudente en s'aidant au besoin d'un fibroscope.

Myopathies inflammatoires

Ce groupe de pathologie a longtemps été limité à la polymyosite et la dermatomyosite. Une meilleure description des données anatomopathologiques grâce à l'apport de l'immunohistochimie, et surtout aux progrès de l'immunologie avec la description de très nombreux nouveaux auto-anticorps ont permis une classification beaucoup plus fine des différentes pathologies musculaires inflammatoires avec des tableaux cliniques variables, certaines myopathies pouvant être plus fréquemment associées à des atteintes viscérales graves notamment cardiaques ou pulmonaires, d'autres pouvant également être d'origine paranéoplasique [37]. Devant une pathologie musculaire d'allure inflammatoire se traduisant par une faiblesse musculaire prédominant habituellement aux ceintures, mais parfois aussi à la nuque et au squelette axial avec une élévation des CPK qui peut parfois être modérée, il faut demander au laboratoire d'immunologie de réaliser un « dot myosite » qui permet de rechercher les principaux auto-anticorps qui vont orienter fortement le diagnostic et guider les indications thérapeutiques [38]. La biopsie musculaire reste un examen d'actualité, mais qui n'est plus systématiquement réalisé devant un tableau clinique caractéristique si la recherche d'auto-anticorps est positive.

On identifie actuellement la polymyosite qui est en fait exceptionnelle, les dermatomyosites qui se traduisent par des signes cutanés souvent évocateurs (érythème liliacé des paupières, lésions érythémateuses sur la face dorsale des doigts) et qui peuvent être associés à différents auto-anticorps tels que les anticorps anti-MDA5, MI2 ou TIF1 gamma. La présence d'anticorps anti-TIF1 gamma est fortement associée à la présence d'un cancer qui devra être recherché de manière approfondie. Le syndrome des antisynthétases associe une myopathie inflammatoire avec des signes musculaires qui sont parfois discrets et des signes extramusculaires en particulier pulmonaire qui peuvent être au premier plan sous la forme d'une pneumopathie interstitielle pouvant rapidement évoluer vers une fibrose irréversible. Il existe une grande variété d'anticorps associés au syndrome des antisynthétases dont les plus fréquents sont JO1, PL7 et PL12. Les myopathies nécrosantes sont définies par la présence d'une nécrose des fibres musculaires à la biopsie. Elles peuvent être d'origine paranéoplasique. Elles peuvent s'associer à la présence d'anticorps anti-SRP avec alors un risque d'atteinte cardiaque notamment myocardique ou d'anticorps anti-HMG-CoA réductase que l'on peut observer même chez des patients n'ayant pas pris de statines.

Il faut souligner que cette classification n'est en pratique pas toujours aussi tranchée et qu'il existe des formes frontières. Une myopathie inflammatoire peut également compliquer une maladie auto-immune, par ailleurs parfaitement bien caractérisée comme le lupus, le syndrome de Sjögren, la sclérodermie ou le syndrome de Sharp.

L'objet de ce chapitre n'est pas de décrire de manière extensive ces différentes entités mais plutôt d'attirer l'attention du réanimateur sur les atteintes graves que l'on peut observer et qui peuvent parfois les révéler. Les myopathies inflammatoires se compliquent rarement de rhabdomyolyse et n'entraînent habituellement pas d'atteinte rénale, sauf lors de la prise de traitements néphrotoxiques et en particulier d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les atteintes les plus graves sont respiratoires et cardiaques.

Atteintes respiratoires

Les atteintes respiratoires peuvent correspondre à différents mécanismes. Il peut s'agir de pneumopathies d'inhalation favorisées par l'existence de troubles de la déglutition que l'on peut observer dans les formes graves avec atteinte de la musculature pharyngo-œsophagienne. Cette atteinte doit être recherchée et prévenue. Tout trouble de la déglutition doit être recherché et conduire à un arrêt de l'alimentation orale dans les formes les plus sévères. Une admission dans une unité de réanimation est justifiée dans les formes sévères en attendant l'efficacité de la corticothérapie. Les perfusions d'immunoglobulines sont alors utiles et ont une action plus rapide. Il peut également exister une atteinte des muscles respiratoires

(muscles intercostaux mais aussi atteinte diaphragmatique) qui favorise l'apparition d'atélectasies. Les poly- et dermatomyosites peuvent être également compliquées par la survenue d'une bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée dont l'apparition serait favorisée par les troubles de déglutition. Elles peuvent enfin être compliquées par une fibrose pulmonaire qui peut évoluer très rapidement en quelques semaines vers une insuffisance respiratoire grave. Le traitement repose sur l'utilisation des corticoïdes à forte dose, éventuellement associés aux immunosuppresseurs (en particulier le cyclophosphamide) en cas de fibrose pulmonaire. L'atteinte respiratoire peut être au premier plan alors que l'atteinte musculaire peut être discrète voire absente au cours du syndrome des antisynthétases. Cette forme particulière de myopathie inflammatoire qui associe une pneumopathie interstitielle non spécifique ou « PINS » et une atteinte articulaire associant un syndrome de Raynaud et des « mains de mécanicien » est caractérisée au plan immunologique par la présence d'anticorps antisynthétases et en particulier d'anti-JO1 (cf. *supra*). Elle est souvent sensible à la corticothérapie mais des immunosuppresseurs sont souvent nécessaires à titre d'épargne cortisonique.

Atteintes cardiaques

Toutes les tuniques peuvent être atteintes. Il faut insister sur les troubles de conduction qui peuvent être responsables de mort subite et qui doivent donc toujours être recherchés.

Autres maladies systémiques

Sarcoïdose

L'atteinte pulmonaire et médiastinale est la plus fréquente, mais la sarcoïdose peut également entraîner de nombreuses manifestations extrapulmonaires ce qui justifie de la classer dans le groupe des maladies systémiques. Il faut insister sur les atteintes neurologiques et cardiaques en raison de leur gravité [39, 40].

Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque est due à une infiltration granulomateuse qui prédomine au niveau du myocarde et en particulier au niveau du septum interventriculaire ce qui explique le risque de troubles de la conduction et de mort subite. Une insuffisance cardiaque congestive peut également être observée. Les atteintes péricardiques et valvulaires sont plus rares. L'ECG est insuffisant pour dépister une atteinte cardiaque et en cas de doute, le recours à des examens supplémentaires (échographie, scintigraphie myocardique, étude électrophysiologique du faisceau de His, IRM cardiaque) peut être nécessaire. Des études récentes suggèrent que l'examen le plus sensible pour rechercher une atteinte cardiaque serait le PET-scanner avec des techniques de préparation spéciales pour mieux visualiser le myocarde (examen par exemple précédé par un régime hyperprotidique). L'atteinte cardiaque répond habituellement à une corticothérapie à dose intermédiaire (0,5 à 1 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$). L'utilisation des immunosuppresseurs sera discutée au cas par cas.

Atteinte neurologique

Le tableau de neurosarcoïdose est très polymorphe [39]. L'atteinte méningée est très fréquente et se traduit par une méningite lymphocytaire parfois associée à des lésions de pachyméningite visibles au scanner. L'élévation du taux de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le LCR est inconstante et sa valeur diagnostique est très faible en raison d'une spécificité très médiocre. Des atteintes du système nerveux central parfois révélatrices sont possibles. Elles sont très fréquemment associées à une atteinte méningée. Il peut s'agir d'hydrocéphalie, de crises comitiales, de troubles psychiatriques, d'un diabète insipide, d'une insuffisance hypothalamo-hypophysaire et d'atteinte des nerfs crâniens. L'infiltration du système nerveux apparaît au scanner sous la forme de lésions hyperdenses prenant le contraste, habituellement sans œdème ni effet de masse. Les granulomes apparaissent sous la forme d'un hypersignal à l'IRM. Une atteinte médullaire est fréquente et devra être recherchée. Ces images ne sont cependant pas spécifiques et le diagnostic de neurosarcoïdose repose sur un faisceau d'arguments et sur la réalisation éventuelle d'une biopsie cérébrale lorsqu'une lésion granulomateuse n'a pas pu être mise en évidence dans un autre site (bronches, glandes salivaires accessoires, ganglions, etc.). La neurosarcoïdose est en effet souvent associée à d'autres atteintes viscérales et il faut insister sur la fréquence des atteintes cardiaques qui doivent être systématiquement dépistées en raison de leur potentielle gravité (QS *supra*). Les lésions de neurosarcoïdose réagissent souvent à la corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$. Les immunosuppresseurs doivent être discutés d'emblée dans les formes sévères.

Maladie de Still

D'étiologie inconnue, la maladie de Still associe une fièvre élevée, des manifestations articulaires (polyarthrite aiguë), une éruption cutanée fugace (éruption maculopapuleuse prédominant au niveau du tronc) et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Des atteintes graves peuvent être observées (insuffisance hépatocellulaire, CIVD, myocardite, atteinte pleuropulmonaire). Il n'existe aucun signe biologique pathognomonique, mais une élévation majeure de la ferritinémie avec une baisse du pourcentage de la ferritine glycosylée à moins de 20 % est évocatrice, mais peut être néanmoins observée dans d'autres situations pathologiques comme les lymphomes par exemple. Il est essentiel d'éliminer un sepsis ou un lymphome avant de retenir un tel diagnostic. Un syndrome d'activation lymphohistiocytaire peut également donner un tableau clinico-biologique proche. La maladie de Still réagit habituellement bien à la corticothérapie à forte dose qui devra parfois être fractionnée dans la journée. Le méthotrexate et/ou les IgIV sont parfois nécessaires dans les formes graves. Les anticorps monclonaux anti-IL1 et anti-IL6 peuvent entraîner des réponses spectaculaires dans des formes résistantes [41].

Embolies multiples de microcristaux de cholestérol

Les embolies multiples de microcristaux de cholestérol compliquent l'athérome évolué et surviennent habituellement chez un sujet porteur de lésions athéromateuses sévères et multiples, touchant en particulier l'aorte abdominale. Elles sont favorisées par les manœuvres endovasculaires (chirurgie aortique, artériographie, coronarographie). Elles entraînent des manifestations cliniques qui sont la conséquence des lésions ischémiques dues aux embolies de fragments de plaque d'athérome et d'une réaction immunologique. Elles donnent un tableau clinique très proche de celui de la PAN avec des signes cutanés qui prédominent aux membres inférieurs (livedo, purpura vasculaire, orteils pourpres), des signes généraux (fièvre, altération de l'état général, syndrome inflammatoire biologique) et surtout une atteinte rénale associée à une HTA sévère difficile à contrôler. Comme au cours des vascularites nécrosantes, des atteintes neurologiques surtout centrales sont possibles de même que des atteintes digestives (pancréatite, perforation). Le diagnostic repose sur la mise en évidence des cristaux de cholestérol au fond d'œil ou sur une biopsie cutanée profonde ou musculaire. Les explorations angiographiques doivent être évitées. Le traitement est mal codifié et repose en priorité sur les antiagrégants plaquettaires. La corticothérapie est proposée dans les formes graves multiviscérales. Les anticoagulants sont à éviter. Malgré ces mesures thérapeutiques, la mortalité reste très élevée [42].

Syndrome des antiphospholipides (SAPL)

Individualisé depuis une trentaine d'années, le SAPL est défini par la survenue de thromboses veineuses ou artérielles pouvant toucher tous les territoires, ou de fausses couches récidivantes, associées au plan biologique à la présence d'anticorps antiphospholipides [43]. Il mérite d'être connu du réanimateur en raison de sa grande variété d'expression clinique, de sa potentielle gravité et des possibilités thérapeutiques qui permettent d'en améliorer le pronostic. Décrit initialement surtout au cours du lupus, le SAPL est alors considéré comme secondaire (SAPL II). Il peut également être isolé et il est alors considéré comme primaire (SAPL I). Des anticorps antiphospholipides peuvent également être présents au cours de situations pathologiques variées telles que les hémopathies lymphoïdes, les infections virales (VIH, VHC), la prise de certains médicaments (neuroleptiques, etc.) mais ils ne sont alors pas associés à un risque de thrombose. Les anticorps antiphospholipides (APL) comprennent les anticorps anticardiolipides et l'anticoagulant circulant de type antiprothrombinase. Ce dernier se traduit par un allongement du temps de céphaline activée (TCA) qui n'est pas corrigé par l'adjonction d'un sérum témoin.

Sa recherche est désormais bien standardisée et fait appel à la réalisation de plusieurs tests incluant le TCA, le temps de thromboplastine dilué et le temps de venin de vipère Russel (DRVVT). Il ne faut donc pas s'arrêter à la réalisation du TCA qui peut occasionnellement être normal et en cas de suspicion de SAPL, la multiplication des tests est nécessaire. Des anticorps anti-β2-GP1 peuvent également être présents et ont été pris en compte dans les nouveaux critères diagnostiques [44]. Les manifestations cliniques liées aux thromboses veineuses ou artérielles ne seront pas détaillées ici. Le SAPL peut également se présenter sous la forme d'un « syndrome catastrophique des antiphospholipides » qui doit être connu des réanimateurs. Il se traduit alors par une défaillance multiviscérale qui peut s'observer au cours du SAPL I ou II [45]. Il est dû à une microangiopathie diffuse plutôt qu'à une thrombose des gros axes veineux ou artériels. Le rein, le poumon, le cœur, le foie, le cerveau peuvent être atteints. Au plan biologique, une thrombopénie est souvent présente, parfois associée à une hémolyse mécanique avec schizocytose et à une CIVD. Le traitement n'est pas codifié mais l'association héparine-corticoïdes à fortes doses-échanges plasmatiques ou IgIV paraît être le traitement le plus efficace. Le pronostic est très sévère avec une mortalité qui dans les premières publications était voisine de 50 %. L'atteinte cardiaque et le syndrome de détresse respiratoire

aiguë sont les principales causes de décès. Un diagnostic plus rapide et une amélioration de la prise charge grâce aux traitements énumérés précédemment expliquent l'amélioration du pronostic avec une mortalité désormais plus proche de 30 %.

Le SAPL peut également entraîner une nécrose hémorragique des surrénales en rapport avec des infarctus d'origine veineuse et des hémorragies intra-alvéolaires pulmonaires en rapport avec une capillarite pulmonaire. Ces deux dernières complications peuvent s'intégrer dans un tableau de syndrome catastrophique des APL.

En pratique, le réanimateur doit donc systématiquement évoquer le diagnostic de SAPL devant tout événement thrombotique veineux ou artériel survenant chez un sujet jeune.

Dans quelles situations penser à une maladie systémique ?

Le tableau 299.1 résume les différentes maladies systémiques à rechercher en priorité en fonction de l'atteinte viscérale présentée par le patient. Le tableau 299.2 résume les complications spécifiques les plus graves des principales maladies systémiques auxquelles les réanimateurs peuvent être confrontés.

Tableau 299.1

Principales défaillances viscérales graves et aiguës pouvant révéler une maladie systémique.

Défaillance viscérale	Principales maladies systémiques à rechercher
Insuffisance rénale aiguë	Lupus, embolies de cholestérol, vascularites systémiques, sclérodermie,
Péricardite ± tamponnade	Lupus, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde
Myocardite	Lupus, vascularites systémiques, sarcoïdose, maladie de Still
Asthme grave	GEPA
HTAP	Lupus, SAPL I ou II, sclérodermie
Hémorragie intra-alvéolaire	Lupus, syndrome de Goodpasture, GPA, MAP, SAPL
Paralysie diaphragmatique	Poly- et dermatomyosite, lupus
Thrombose veineuse ou artérielle	Maladie de Horton et de Takayasu, SAPL I ou II, maladie de Behçet, lupus
Atteinte du système nerveux central	Maladie de Horton ou de Takayasu, lupus, vascularites systémiques, sarcoïdose, SAPL I ou II, maladie de Behçet
Atteinte digestive (perforation, hémorragie)	Vascularites systémiques (surtout PAN et purpura rhumatoïde)
Fièvre spécifique	Maladie de Still, vascularites systémiques, lupus
Insuffisance surrénale	SAPL I ou II
Cytopénies auto-immunes	Lupus, polyarthrite rhumatoïde, Sjögren

GEPA : granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; GPA : granulomatose avec polyangéite ; HTAP : hypertension artérielle et pulmonaire ; MAP : micropolyangéite ; PAN : périarthrite noueuse ; SAPL : syndrome des antiphospholipides.

Tableau 299.2

Caractéristiques des principales maladies systémiques vues en réanimation.

Maladies systémiques	Principaux signes cliniques d'orientation	Atteintes graves spécifiques (infection exclue) [1]	Signes biologiques et/ou histologiques évocateurs
Lupus	*Vespertilio*, syndrome de Raynaud, arthralgies, photosensibilité	Insuffisance rénale, neurolupus, polysérite, thromboses veineuses ou artérielles, myocardite, HTAP, pneumonie lupique, cytopénies auto-immunes, MAT	FAN, Ac anti-ADN, anti-ECT de type anti-Sm, abaissement du complément total et du C3 et du C4, lymphopénie Présence d'anticorps antiphospholipides
Sclérodermie	Syndrome de Raynaud, sclérodactylie, télangiectasie, reflux gastro-œsophagien	Myocardiopathie, HTAP, fibrose pulmonaire, crise rénale sclérodermique	FAN, Ac anti-ECT de type anticentromère, Ac anti-Scl70, Ac anti-topoisomérase 3
Myopathies inflammatoires	Myalgies, faiblesse musculaire. Éruption cutanée (phalanges, paupières) si dermatomyosite,	Insuffisance respiratoire (fibrose pulmonaire ++), atteinte cardiaque, troubles de la déglutition	FAN, Dot myosite avec recherche d'Ac spécifiques. Myosite inflammatoire sur la biopsie musculaire
Sarcoïdose	Atteinte médiastino-pulmonaire, atteinte multisystémique avec atteinte de plusieurs organes (œil, rein, foie, peau, etc.)	Cœur, système nerveux central, fibrose pulmonaire	Granulome à l'anatomopathologie, hypercalcémie, hypergammaglobulinémie polyclonale
Maladie de Still	Fièvre, éruption, arthralgies	CIVD, cœur, poumon	Hyperferritinémie avec effondrement de la fraction glysosylée, hyperleucocytose
Embolies de cristaux de cholestérol	Terrain athéromateux, explorations endovasculaires récentes, livedo, purpura vasculaire, orteils pourpres	Insuffisance rénale, atteinte digestive, accident vasculaire cérébral, HTA, hémorragie pulmonaire intra-alvéolaire	Embolie de cholestérol sur biopsie cutanée ou musculaire, embolies vues au fond d'œil (rares)
SAPL	Thrombose(s) artérielle(s) et/ou veineuse(s) ; fausses couches récidivantes	Atteinte multiviscérale (syndrome catastrophique des antiphospholipides), accidents thromboemboliques veineux ou artériels, nécrose hémorragique des surrénales, hémorragie pulmonaire intra-alvéolaire	Ac anticardiolipides et anti-β2GP1, anticoagulant circulant lupique, thrombopénie périphérique souvent modérée
PAN macroscopique (PAN « classique »)	Purpura vasculaire, arthromyalgies, polyneuropathie, signes généraux, fièvre, HTA, hyperéosinophilie	Insuffisance rénale, atteinte digestive, cardiaque ou neurologique centrale	Vascularite nécrosante à l'anatomopathologie (biopsie neuromusculaire) ; présence de micro-anévrismes à l'artériographie. Éventuelle infection par le VHB
Angéite de Churg et Strauss ou « GEPA »	Mêmes signes qu'au cours de la PAN (formes	Idem PAN + atteinte pulmonaire (infiltrats, asthme grave)	Hyperéosinophilie. ANCA de type p-ANCA (anti-MPO)

Maladies systémiques	Principaux signes cliniques d'orientation	Atteintes graves spécifiques (infection exclue) [1]	Signes biologiques et/ou histologiques évocateurs
	frontières) + aggravation d'un asthme ancien		(inconstant). Vascularite nécrosante avec atteinte veineuse
Micropolyangéite (« PAN microscopique »)	Idem PAN	Insuffisance rénale, hémorragie pulmonaire intra-alvéolaire Possible syndrome pneumorénal	ANCA de type p-ANCA (anti-MPO) (inconstant). Vascularite avec lésions ischémiques glomérulaires
Maladie de Wegener ou GPA	Sinusites récidivantes, signes généraux, polyneuropathie	Atteinte rénale et pulmonaire Possible atteinte trachéale	ANCA de type c-ANCA (anti-PR3). Vascularite avec granulome à l'anatomopathologie
Purpura rhumatoïde ou vascularite à IgA	Purpura vasculaire, douleurs abdominales, arthralgies, protéinurie	Atteinte digestive. Atteinte rénale rarement grave à court terme	Lésions purpuriques ou ulcérations digestives macroscopiques. Vascularites avec dépôts d'IgA à l'anatomopathologie
Maladie de Behçet	Aphtose bipolaire, uvéite, phlébites superficielles, pseudofolliculite, origine ethnique	Thromboses veineuses ou artérielles pouvant toucher tous les territoires, atteinte cardiaque, atteinte neurologique	Pas d'élément biologique d'orientation (la présence d'un phénotype HLA B5 est inconstante et non spécifique)
Maladie de Horton	Âge > 55 ans, céphalée, abolition d'un pouls temporal	Atteinte de l'aorte thoracique, accident vasculaire cérébral, atteinte cardiaque (coronaire en particulier)	Artérite à cellules géantes à la biopsie d'artère temporale
Maladie de Takayasu	Sujet jeune par opposition avec la maladie de Horton, sexe féminin, abolition d'un pouls, atteinte oculaire (épisclérite ++)	Accident vasculaire cérébral, atteinte cardiaque, HTA rénovasculaire	Artérite à cellule géante sur éventuelle biopsie touchant l'aorte et les troncs supra-aortiques, visualisation d'image d'artérite sur données iconographiques y compris le PET-scanner

[1] Toujours éliminer une complication iatrogène, en particulier infectieuse opportuniste favorisée par la corticothérapie ou les immunosuppresseurs, avant de retenir le diagnostic de poussée de la maladie systémique. ; Ac : anticorps ; FAN : facteurs antinucléaires ; GEPA : granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; GPA : granulomatose avec polyangéite ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; PAN : périartérite noueuse ; MAT : microangiopathie thrombotique et SAPL : syndrome des antiphospholipides.

Lorsque l'on suspecte un diagnostic de maladie systémique, Il est possible d'orienter le diagnostic grâce aux données de l'interrogatoire et en s'aidant d'examens biologiques simples. Au plan immunologique, le dépistage d'une maladie systémique comprend la recherche de facteurs antinucléaires (ou anticorps antinoyaux) et une recherche d'anticorps anti-ADN. La présence d'anticorps anti-ADN est très évocatrice du diagnostic de lupus. En revanche, la présence d'anticorps antinoyaux peut s'observer au cours de nombreuses connectivites et même dans le cadre d'autres situations pathologiques (endocardite infectieuse, infection virale aiguë, hypergammaglobulinémie polyclonale, etc.). Leur présence doit donc être interprétée en fonction du contexte clinique et en tenant compte du taux des anticorps. Le seuil au-delà duquel ils sont considérés comme pathologiques est compris entre 1/40 et 1/100 selon les laboratoires. Lorsque la recherche d'anticorps antinoyaux est positive, il faut alors étudier leur cible antigénique par la recherche d'anticorps anti-ADN et anti-ECT (ECT pour « extrait de cellules thymiques » également appelés anti-ENA). Lorsque ces derniers sont présents, leur spécificité oriente fortement le diagnostic (fig. 299.1). Le bilan immunologique de débrouillage comprend également la recherche d'anticorps anti-Ro (SSA), pas toujours détectés par la recherche d'anticorps antinoyaux, d'anticorps anticytoplasmes des polynucléaires (ANCA) et d'anticorps antiphospholipides (recherche d'anticorps anticardiolipides, anti-β2-GP1 et d'un anticoagulant circulant de type antiprothrombinase), et un dosage des fractions C3 et C4 du complément. La valeur diagnostique de ces différents examens est précisée dans le tableau 299.3.

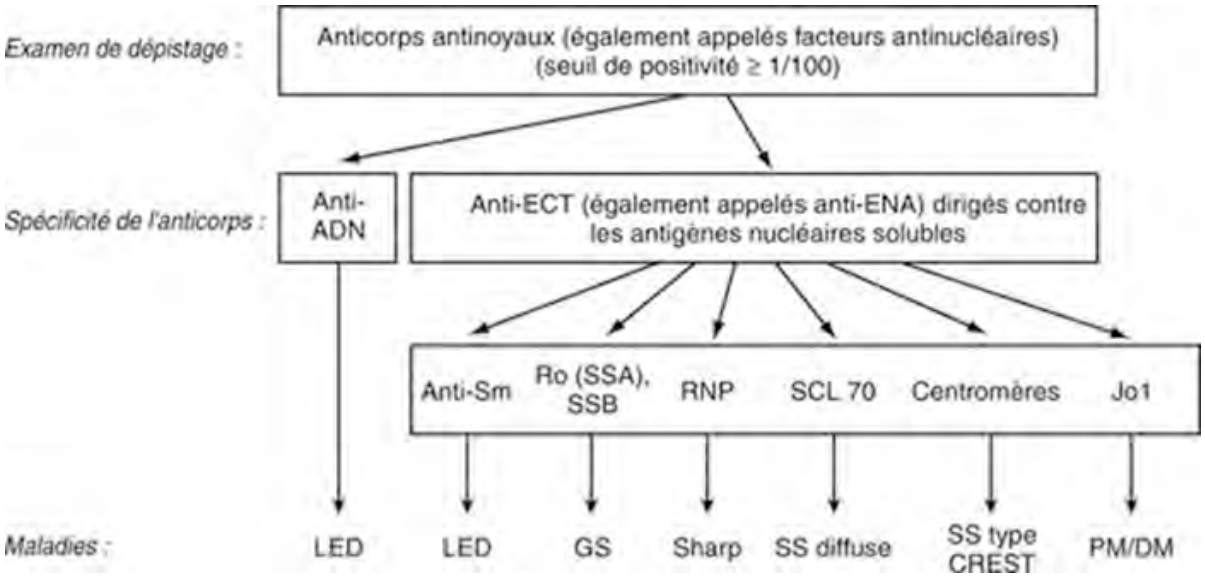


FIG. 299.1 **Intérêt diagnostique de la recherche d'auto-anticorps.**
GS : syndrome de Gougerot–Sjögren ; LED : lupus érythémateux disséminé ; PM/DM : poly– et dermatomyosite et SS : sclérodermie systémique.

Tableau 299.3

Principaux examens biologiques de débrouillage à demander devant une suspicion de maladie systémique et valeur d'orientation.

Examens	Anomalies recherchées et orientations diagnostiques
NFS, plaquettes	Cytopénie, éosinophilie : LED, vascularites si hyperéosinophilie
VS CRP	Sd inflammatoire : tout mais surtout vascularites
EPP	Hypergamma polyclonale : LED, sarcoïdose
Créatinine	Insuffisance rénale : LED, vascularite
Bandelette urinaire	Protéinurie, hématurie : LED, vascularites
CPK	Myosites : vascularites, LED, sarcoïdose
AAN, anti-ADN, anti-ECT, anti-Ro,	Connectivites (LED, Sjögren, sclérodermie, Sharp, myosites, etc.)
Dosage du complément : C3, C4, CH50	Hypocomplémentémie : LED, cryoglobulinémie
Facteurs rhumatoïdes, anti-CCP	PR, syndrome de Sjögren
ANCA	Vascularites
Ac anti-TPO, Ac anti-TGB	Encéphalopathie Hashimoto
Recherche d'anticoagulant circulant lupique (ACC)	ACC : SAPL, LED
Ac anticardiolipides et anticorps anti-β2GP1	SAPL primaire ou associé à un LED
Sérologies VHB, VHC, VIH	Vascularites, Sjögren
Radio de thorax ± TDM TAP	GGL ? Sd interstitiel ? Nodules ? Sarcoïdose, maladie de Wegener

Infection et maladies systémiques

Malgré les nombreux progrès réalisés dans la prise en charge ayant permis une amélioration du pronostic global des maladies systémiques, les complications infectieuses restent une source importante de morbimortalité. Si les traitements par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs restent le principal facteur

d'immunodépression chez les patients atteints de maladies systémiques, les atteintes viscérales et/ou les anomalies immunologiques propres à certaines maladies systémiques peuvent accroître le risque infectieux. Une meilleure prise en compte du risque infectieux et l'adoption de mesures de prévention ont permis de diminuer la fréquence des décès par infection observée au cours des dernières années. Le développement récent de protocoles d'immunosuppression plus lourds (cyclophosphamide, intensification suivie d'autogreffe de moelle…) est cependant susceptible d'accroître la morbimortalité liée aux complications infectieuses.

Le développement de thérapies ciblées exposant en théorie moins sévèrement les patients au risque d'infection ne doit cependant pas faire baisser la vigilance d'autant que ces traitements peuvent être associés à un risque infectieux imprévu et avec une présentation sémiologique inhabituelle. On citera, par exemple, le risque élevé de tuberculose à présentation atypique extra-pulmonaire chez les malades traités par anti-TNF.

Étiologies des infections chez les patients atteints de maladies systémiques

Les infections le plus souvent rencontrées sont d'origine bactérienne communautaire.

Ainsi, au cours du lupus, *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae et Escherichia coli* sont les agents infectieux les plus fréquemment isolés, représentant 50 % des infections [46]. *Pseudomonas aeruginosa et Staphylococcus aureus* sont les bactéries le plus souvent en cause chez les patients atteints de maladie de Wegener [47]. Au cours de la PR, le risque d'arthrite septique et d'ostéomyélite est particulièrement élevé, loin devant les infections de la peau, des tissus mous et des voies respiratoires et les septicémies.

En plus du risque élevé d'infection bactérienne communautaire, il faut insister sur le risque d'infections opportunistes, qu'elles soient fongiques, parasitaires, virales ou encore à mycobactéries. Le développement récent et rapide des biothérapies dans le traitement des maladies systémiques, bien que très prometteur fait craindre l'émergence de nouvelles complications infectieuses. Ces infections opportunistes ont une présentation clinique souvent peu spécifique et un pronostic sévère. Cette fréquence peut atteindre 20 à 30 % des infections graves rencontrées au cours du lupus ou des vascularites nécrosantes. Les réanimateurs prenant en charge ce type de patients doivent intégrer ce risque élevé dans leur démarche diagnostique et dans les traitements anti-infectieux probabilistes qu'ils peuvent être amenés à prescrire devant un état septique grave non encore documenté.

La pneumopathie à *Pneumocystis jiroveci* (PCP) tient une place particulière en raison de sa fréquence et de la sévérité de son pronostic [46]. Sa prévalence était particulièrement élevée avant que des mesures prophylactiques soient adoptées. Le principal facteur de risque de PCP est la présence d'une lymphopénie qui est corrélée à l'intensité du traitement immunosuppresseur. Contrairement à ce qui est observé au cours de l'infection par le VIH, le seuil de lymphocytes CD4 en dessous duquel le risque de survenue de PCP est majoré n'est pas connu au cours des maladies systémiques et il a été observé des pneumocystoses chez des patients atteints de maladie systémique et ayant plus de 400 lymphocytes CD4 par mm^3 [47, 48]. Depuis les premières descriptions de PCP chez des patients atteints de maladies systémiques, le recours à une prophylaxie primaire par le cotrimoxazole (indépendamment du taux de CD4) s'est généralisé entraînant une baisse significative de l'incidence de cette complication. Dans le contexte de maladie systémique, la PCP se manifeste par un tableau de pneumopathie fébrile à début brutal, souvent d'emblée sévère et hypoxémiante, extensive et bilatérale, évoluant rapidement vers l'insuffisance respiratoire aiguë avec une mortalité globale de plus de 30 %. Les co-infections avec un autre agent opportuniste et/ou un pyogène sont fréquentes. La PCP doit donc être évoquée de principe devant toute pneumopathie sévère et conduire rapidement à la réalisation d'un lavage bronchoalvéolaire (LBA). Un traitement probabiliste par le cotrimoxazole (Bactrim®) doit être commencé au moindre doute associé à une antibiothérapie à large spectre, et ce sans attendre la réalisation et/ou les résultats du LBA.

Parmi les infections parasitaires, une des complications particulièrement redoutées chez les patients sous corticoïdes est l'anguillulose maligne [49]. L'anguillulose est une helminthiase qui peut se rencontrer en France dans les populations d'immigrés et/ou chez des patients ayant séjourné dans des zones d'endémie avec une répartition très cosmopolite. Elle se manifeste par une diarrhée sévère avec déshydratation et choc, associée à des manifestations extradigestives liées à la diffusion du parasite (encéphalite, atteinte pulmonaire…) mettant en jeu le pronostic vital. La prescription d'un traitement éradicateur par ivermectine (Stromectol® en dose unique adaptée au poids) ou albendazole (Zentel® 1 cp/j pendant 3 jours) doit être systématique avant la mise en route d'une corticothérapie chez tout patient ayant séjourné en zone d'endémie.

L'aspergillose invasive a surtout été décrite au cours du lupus [50]. Elle se manifeste par une pneumopathie fébrile sévère et peut parfois s'accompagner de signes extrapulmonaires simulant une

poussée lupique. Les patients lupiques développant cette infection ne sont pas, en règle générale, neutropéniques. Le pronostic est dramatique avec une mortalité voisine de 100 %. La découverte de colonies d'*Aspergillus* sur un prélèvement microbiologique ne doit pas être abusivement attribuée à une contamination, et ce même si le malade n'est pas neutropénique car tout retard à la mise en route du traitement compromet le pronostic.

Le diagnostic de cryptococcose neuroméningée doit être évoqué de principe devant toute atteinte neurologique fébrile survenant chez un patient atteint de maladie systémique et sous traitement immunosuppresseur. Des manifestations extraneurologiques notamment cutanées ou pulmonaires sont possibles dans les formes les plus graves. Il faut rappeler que le LCR peut être normal et que dans ce cas, c'est la recherche d'antigènes cryptococciques dans le sang et le LCR qui permet de porter le diagnostic.

Depuis l'essor des traitements anti-TNF, le risque de tuberculose a été particulièrement bien établi [51]. Des cas de tuberculose ont été rapportés avec tous les anti-TNF même si l'incidence semble plus élevée chez les patients traités par infliximab. Il s'agit, dans la grande majorité des cas, d'une réactivation d'une tuberculose latente, qui survient habituellement dans les deux premiers mois de traitement. La tuberculose est dans ce contexte le plus souvent extrapulmonaire et/ou disséminée avec une présentation clinique parfois atypique. Compte tenu de ce risque accru de tuberculose, un certain nombre de recommandations doivent être respectées avant la mise en route d'un traitement par antagonistes du TNF.

Les patients atteints de maladies systémiques sont également exposés à des réactivations virales en particulier à CMV mais cette complication n'apparaît pas suffisamment fréquente pour justifier un traitement antiviral en prophylaxie primaire. Des encéphalites fatales liées au virus JC donnant un tableau de leuco-encéphalite multifocale (LEMP) ont également été rapportées [29]. Elles se manifestent par un tableau de détérioration intellectuelle rapide avec troubles visuels et des images non spécifiques à l'IRM. Elles peuvent alors simuler une poussée de neurolupus. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du virus JC par PCR sur le LCR alors que ce dernier peut être normal.

Démarche diagnostique devant une fièvre chez un malade atteint de maladie systémique

La difficulté majeure consiste à différencier une fièvre spécifique satellite d'une poussée de la maladie de fond d'une complication infectieuse intercurrente, sans oublier la longue liste des alternatives diagnostiques (complication iatrogène médicamenteuse, accident thromboembolique, etc.). Le diagnostic est d'autant plus difficile que ces causes peuvent s'associer et qu'il est démontré qu'une infection peut favoriser une poussée évolutive de certaines maladies systémiques [52]. Dans ce contexte, certains examens biologiques pourraient en théorie avoir une valeur d'orientation diagnostique. Il a ainsi été suggéré qu'une CRP supérieure à 60 mg/l au cours du lupus serait très en faveur d'une infection et qu'une augmentation du taux des LDH devant une pneumopathie interstitielle serait en faveur d'une pneumocystose. L'augmentation du taux des anticorps anticytoplasme des polynucléaires orienterait vers une poussée évolutive de GPA alors que l'augmentation importante de la ferritinémie et l'effondrement de sa fraction glycosylée seraient en faveur d'une poussée de maladie de Still. À l'échelon individuel, ces variations biologiques ont malheureusement des valeurs prédictives positives et négatives médiocres. De même, il n'existe pas de dose seuil des corticoïdes ou des immunosuppresseurs permettant d'apprécier le risque de survenue d'une complication infectieuse, en particulier opportuniste [53]. La procalcitonine (PCT) est une protéine précurseur de la calcitonine synthétisée par les cellules parafolliculaires de type C de la thyroïde. De nombreuses études réalisées en pédiatrie ou chez des patients de réanimation ont montré que les taux sériques de PCT s'élèvent de façon significative (seuil > 0,5 ng/mL) en cas d'infection bactérienne ou fongique. La valeur prédictive d'infection de la PCT au cours des maladies systémiques a fait l'objet récemment d'une méta-analyse de la littérature qui a montré que ce test était moins sensible que la CRP mais beaucoup plus spécifique [54]. En raison de sa bonne valeur prédictive positive, ce test peut donc être intéressant dans certaines situations cliniques difficiles. Il doit cependant toujours être interprété en fonction du contexte et il faut savoir qu'au cours des vascularites à ANCA, une élévation de la PCT peut être observée en dehors de toute infection.

En pratique, devant un patient atteint de maladie systémique et présentant un syndrome d'allure infectieuse, la règle est donc d'éliminer formellement et en priorité une complication infectieuse en raison de l'urgence thérapeutique liée à un tel diagnostic avant de retenir le diagnostic de fièvre spécifique en rapport avec une poussée évolutive de la maladie de fond. Une enquête microbiologique exhaustive et invasive (LBA, prélèvement distal protégé, ponction sous repérage tomodensitométrique ou thoracoscopie, etc.) est indispensable. Cette enquête infectieuse est d'autant plus utile que le patient est soumis à un traitement immunosuppresseur lourd.

Moyens de prévention

Il est souvent utile de mettre en route différentes modalités de prévention des complications infectieuses dès l'hospitalisation en réanimation. La mesure préventive essentielle consiste à limiter au maximum l'emploi de la corticothérapie et des immunosuppresseurs, même si le poids respectif de ces deux classes thérapeutiques dans la survenue des complications infectieuses est encore débattu. Les mesures de prévention doivent concerner la tuberculose et il est la règle de prescrire une chimioprophylaxie chez tous les patients soumis à une corticothérapie prolongée, dès lors qu'il existe des antécédents de tuberculose non ou mal traitée. L'utilisation des tests de détection de l'infection tuberculeuse latente, basés sur la production d'interférons gamma (Quantiferon®), a fait l'objet de recommandations de la part des autorités de santé et leur emploi est conseillé avant d'introduire un traitement anti-TNF. Une prévention de l'anguillulose maligne doit être réalisée (QS *supra*).

Le risque de pneumocystoses pose le problème de l'indication d'une prophylaxie primaire. Il paraît prudent de la proposer systématiquement aux patients atteints de GPA, surtout lorsqu'il existe une lymphopénie inférieure à 600/mm^3 [55], ainsi qu'au cours des maladies systémiques où l'emploi d'une corticothérapie à forte dose est justifié, *a fortiori* si elle est associée à un autre immunosuppresseur. Il est prématuré de se fonder sur le taux des lymphocytes CD4 pour déterminer quels sont les patients atteints de maladie systémique qui doivent bénéficier d'une telle prophylaxie, car le seuil des CD4 permettant de définir la zone à risque n'est pas connu dans cette situation [55].

Le risque de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) lors des traitements corticoïdes ou d'un traitement par rituximab invite à vérifier systématiquement la sérologie VHB avant de commencer ce type de traitement et à discuter d'un traitement antiviral préventif en cas de portage du VHB, même en l'absence de réplication virale [56].

Modalités thérapeutiques au cours des maladies systémiques graves

Les indications thérapeutiques en cas de défaillance viscérale grave secondaire à la maladie de fond sont variables selon la maladie systémique concernée et ne seront donc pas détaillées ici. Nous préciserons en revanche les modalités d'utilisation des principaux traitements utilisés dans ces situations. Schématiquement, les traitements les plus utilisés sont les corticoïdes à forte dose, le cyclophosphamide (Endoxan®), le mycophénolate mofétil (Cellcept®, Myfortic®), l'azathioprine (Imurel®), le méthotrexate, les immunoglobulines intraveineuses à forte dose (IgIV) et les échanges plasmatiques. Les biothérapies actuellement en développement vont probablement prendre une place majeure dans un avenir proche. Nous aborderons ici les biothérapies ayant déjà une indication claire dans la prise en charge de certaines maladies systémiques et en particulier les anti-TNF, les anti-IL1 et anti-IL6 et le rituximab qui est un anti-CD20.

Corticoïdes à forte dose

Les corticoïdes à forte dose (prednisone à la dose de 1 à 1,5 mg.kg^{-1}.j^{-1}) sont le traitement de première ligne au cours de la quasi-totalité des maladies systémiques graves. Ils sont parfois administrés sous la forme de bolus de méthylprednisolone par voie intraveineuse (Solumédrol®) afin d'obtenir un effet immunomodulateur rapide. La posologie journalière le plus souvent utilisée et déterminée arbitrairement est de 15 mg.kg^{-1}.j^{-1} sans dépasser un gramme par bolus. Ces bolus peuvent être répétés à deux reprises ce qui représente une dose totale de 3 grammes administrée en 3 jours. Un relais est ensuite pris par voie orale par la prednisone (Cortancyl®) à une posologie comprise entre 0,5 à 1,5 mg.kg^{-1}.j^{-1} selon les indications. La prednisone (Cortancyl®) doit être préférée à la prednisolone (Solupred®) en raison d'une meilleure biodisponibilité. Elle est habituellement prescrite en une seule prise le matin mais on peut être amené à fractionner les doses au cours de la journée lorsque les manifestations cliniques inflammatoires sont très sévères comme au cours de la maladie de Still où la fièvre spécifique n'est souvent contrôlée qu'en fractionnant la corticothérapie en deux à trois prises. En dehors des effets secondaires bien connus de la corticothérapie, il faut insister dans ce contexte sur la gravité des accidents infectieux et cardiaques que l'on peut observer lorsque la corticothérapie est administrée sous forme de bolus. Il est donc indispensable de traiter tous les foyers infectieux sous-jacents potentiels (infection urinaire, sinusite, etc.). Les accidents cardiaques (risque de BAV ou de torsade de pointe et de mort subite) seront prévenus par la recherche et la correction systématique d'une hypokaliémie, par la réalisation avant chaque bolus d'un ECG pour éliminer un trouble de la conduction ou un allongement de l'espace QT, et par une durée de perfusion d'au moins 3 heures. Il faut également éviter d'utiliser des médicaments susceptibles d'allonger l'espace QT

(antiarythmiques, macrolides, etc.). Le risque de favoriser la survenue d'une anguillulose maligne devra être prévenu chez tous les patients à risque (QS *supra*). Il faut enfin insister sur la possibilité d'interférence médicamenteuse avec les antivitamines K (AVK) avec le risque d'observer un accident hémorragique par surdosage en AVK dans les jours suivants l'administration des bolus de méthylprednisolone [57].

Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est l'agent cytotoxique le plus utilisé au cours des maladies systémiques graves en raison d'un puissant effet immunosuppresseur portant aussi bien sur la lignée lymphocytaire B que la lignée T [58]. Il est proposé dans les lupus avec atteinte rénale sévère, au cours des PAN lorsqu'il existe une atteinte viscérale grave (cardiaque, digestive, neurologique, ou rénale), et au cours des formes graves des vascularites à ANCA, où il pourrait cependant à terme être remplacé par le rituximab dans la majorité des situations [11]. Il est administré par voie veineuse discontinue toutes les quatre semaines à la posologie de 0,7 g/m^2 de surface corporelle plutôt que par voie orale continue. Au cours des maladies systémiques les plus sévères telle la maladie de Wegener ou au cours des atteintes rénales graves du lupus, on peut être amené à diminuer la dose des bolus de 0,5 à 0,6 g/m^2, mais à les rapprocher toutes les deux semaines dans l'espoir d'obtenir plus rapidement une immunosuppression. L'administration intraveineuse discontinue diminue le risque de toxicité médullaire et permet de mieux prévenir la survenue d'une cystite hémorragique en facilitant un apport hydrique important au moment de l'administration du produit. L'administration, d'un antidote, le mesna (Uromitexan®) visant à limiter le risque de cystite hémorragique n'est pas nécessaire à ces posologies. Les modalités de prescription sont précisées dans l'encadré 299.1.

Encadré 299.1

Modalités d'administration du cyclophosphamide en bolus.

– Prélever une numération-formule sanguine et vérifier les urines par bandelette réactive
– Assurer une très bonne préhydratation : perfusion préalable de 1 000 mL de G 5 % en 4 h ou de sérum isotonique si l'état cardiovasculaire le permet
– Débuter le bolus à distance d'un repas chez un patient couché avec un rythme de perfusion initialement lent. Durée moyenne de perfusion de 60 à 120 min selon la tolérance
– Posologie variable selon les indications mais habituellement voisine de 0,7 g/m2 à diluer dans 500 mL de G 5 %
– L'association au mesna (Uromitexan®) afin de diminuer la toxicité vésicale du cyclophosphamide n'est pas systématique. Posologie du mesna : 60 % de la dose de cyclophosphamide à répartir en 3 perfusions courtes (dilution extemporanée dans 100 mL de G 5 %) dès le début du bolus de cyclophosphamide, 4 h après le début du bolus et 8 h après le début du bolus
– Faire boire l'équivalent de 500 mL d'eau au moins entre les perfusions de mesna, après la fin du bolus, et rappeler au patient qu'il doit se lever au milieu de la nuit suivante pour vider sa vessie
– Prévenir systématiquement les femmes du risque d'aménorrhée qui peut être définitive et assurer une contraception efficace
– Prévenir systématiquement les hommes du risque d'azoospermie. Proposer une congélation de sperme au CECOS si l'état du patient le permet (risque d'azoospermie définitive)
– Contrôle de la NFS et du culot urinaire dans les intercures

Mycophénolate mofétil

L'efficacité du cyclophosphamide (Endoxan®) est malheureusement associée à un risque infectieux sévère et à une toxicité gonadique irréversible, aussi bien chez l'homme que chez la femme, ce qui rend les indications particulièrement difficiles à poser chez l'adulte jeune [56]. La gravité potentielle de ces effets secondaires a conduit à proposer des alternatives thérapeutiques. De nouveaux immunosuppresseurs ont donc été développés dont le chef de file est le mycophénolate mofétil (MMF) (Cellcept® et Myfortic®). Le MMF est une prodrogue de l'acide mycophénolique et exerce un effet cytostatique puissant sur les lymphocytes T et B. Il a également un effet anti-inflammatoire propre. Son mode d'action est voisin de celui de l'azathioprine (Imurel®). Son profil de tolérance est meilleur que celui du cyclophosphamide, avec notamment un risque

infectieux moindre. Des effets secondaires hématologiques à type de cytopénies sont possibles ce qui justifie une surveillance de l'hémogramme. Une intolérance digestive est fréquente en particulier en début de traitement. Développé initialement en prévention du rejet de greffe, il est désormais largement utilisé dans les atteintes graves du lupus ainsi qu'au cours des vascularites systémiques. Il s'agit actuellement plutôt d'un traitement de relais du cyclophosphamide mais sa place en traitement de première ligne dans les néphropathies lupiques est en cours d'évaluation.

Azathioprine

L'azathioprine est un immunosuppresseur ancien qui garde encore tout son intérêt, malgré l'émergence de nouvelles molécules, en raison de son faible coût, de son efficacité et de sa bonne tolérance. Il s'agit également de l'un des seuls immunosuppresseurs pour lequel on dispose de données suggérant son innocuité au cours de la grossesse. L'azathioprine est une prodrogue qui comporte un noyau imidazolé, n'ayant peu ou pas d'action immunosuppressive, mais qui peut être à l'origine d'effets secondaires allergiques, notamment hépatiques ou digestifs, et la 6-mercaptopurine, qui est à l'origine de l'effet immunosuppresseur. En cas d'intolérance, en particulier digestive, à l'azathioprine, il est parfois possible de la remplacer par la 6-mercaptopurine (Purinethol®) qui a un mécanisme d'action très proche et des propriétés immunosuppressives comparables.

L'azathioprine est souvent bien tolérée. La toxicité hématologique (hypoplasie médullaire) est rare aux posologies utilisées au cours des maladies systémiques (2 à 3 mg/kg/j), sauf chez les rares patients ayant un déficit d'activité d'une enzyme, la thiopurine méthyltransférase, qui peuvent présenter une aplasie alors même qu'ils reçoivent une dose faible d'azathioprine. Il est donc recommandé de surveiller étroitement la numération formule sanguine en début de traitement. Des hépatites cholestatiques, des atteintes pancréatiques et des stomatites peuvent également être observées. Des accidents d'idiosyncrasie non-dose-dépendants sont possibles et se manifestent par un état de choc hypovolémique, des troubles digestifs sévères, une pancréatite et/ou de la fièvre. Ces réactions immunoallergiques seraient dues au composé imidazolé de la molécule et non à la 6-mercaptopurine.

Au cours des maladies systémiques et auto-immunes, l'azathioprine est administrée *per os* à une posologie comprise habituellement entre 2 et 3 mg/kg, en dépassant rarement la dose de 150 mg/j. Son effet immunosuppresseur est souvent retardé, et deux à trois mois d'utilisation sont parfois nécessaires pour obtenir une efficacité maximale du produit. Les indications sont proches de celles du cyclophosphamide mais, en raison d'un effet immunosuppresseur moins puissant, l'azathioprine est souvent prescrite en relais de ce dernier, en particulier au cours du lupus et des vascularites, même si pour cette dernière indication, ces prescriptions vont probablement se restreindre avec le développement du rituximab.

Il reste utilisé au cours des cytopénies auto-immunes même si ses indications sont moins fréquentes avec le développement de thérapies ciblées. Il est également largement utilisé dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales et notamment la maladie de Crohn, dans les uvéites chroniques cortico-dépendantes ou associées à la maladie de Behçet, les hépatites auto-immunes, la myasthénie, dans certaines atteintes viscérales de la sclérodermie ou encore au cours des myopathies inflammatoires réfractaires.

Méthotrexate

L'effet immunosuppresseur du méthotrexate est moins puissant que celui du cyclophosphamide mais il est mieux toléré au plan hématologique. Il est utilisé dans les formes graves de la maladie de Still, de myopathies inflammatoires, dans certaines atteintes viscérales du lupus, dans les sarcoïdoses résistant aux corticoïdes, au cours de la polyarthrite rhumatoïde et il a été proposé au cours des vascularites systémiques en relais ou comme alternative en cas d'échec ou d'intolérance du cyclophosphamide, mais il s'est avéré moins bien toléré que l'azathioprine dans cette indication. Les posologies utilisées varient entre une administration hebdomadaire de 7,5 à 25 mg par voie orale ou intramusculaire ou sous-cutanée selon les indications. L'administration d'acide folique 48 heures après la prise limite les risques de toxicités muqueuse et hématologique. Les principaux accidents sont muqueux (ulcération buccale), hépatique (hépatite pouvant évoluer vers la fibrose), médullaire (cytopénies) et surtout pulmonaire. Toute manifestation respiratoire survenant chez un malade traité par le méthotrexate nécessite l'arrêt immédiat du traitement.

Lorsque le méthotrexate est associé à une corticothérapie à forte dose, il est nécessaire de prévenir la survenue d'une pneumocystose (QS *supra*). Certaines équipes déconseillent l'utilisation du cotrimoxazole car il existerait alors un risque de toxicité médullaire grave et conseillent d'assurer cette prophylaxie par des aérosols mensuels de pentamidine (Pentacarinat®) ou par l'administration de l'atovaquone (Wellvone®).

Immunoglobulines intraveineuses

L'intérêt des IgIV au cours des maladies systémiques graves reste mal documenté, en dehors de rares pathologies au cours desquelles leur efficacité a été démontrée par des études contrôlées telles que les thrombopénies immunologiques, le syndrome de Kawasaki, les dermatomyosites, les vascularites à ANCA. Elles ont également été proposées en cas d'échec des traitements habituels au cours de la maladie de Still, et des polymyosites. Leur efficacité n'a cependant pas toujours été clairement prouvée par des études contrôlées. Les indications sont donc limitées d'autant qu'il s'agit d'un traitement extrêmement coûteux dont l'efficacité est presque toujours transitoire. Elles sont administrées à la dose de 1 g/kg à renouveler éventuellement le lendemain en fonction de l'indication et de la gravité de la situation. Dans certaines indications, elles sont administrées à la dose de 0,4 à 0,5 g/kg sur quatre à cinq jours. Des céphalées, de la fièvre ou des frissons représentent les effets secondaires les plus fréquemment observés. Leur incidence peut être diminuée en ralentissant la vitesse de perfusion qui sera comprise entre 8 et 24 heures. Les céphalées peuvent quelquefois être intenses et alors dues à une méningite aseptique. Une toxicité rénale liée à un effet osmotique des IgIV peut également être observée. Elle se caractérise le plus souvent par une élévation de la créatinine, habituellement sans traduction clinique, mais une oligo-anurie régressive pouvant nécessiter le recours à l'hémodialyse peut occasionnellement s'installer. L'utilisation des IgIV doit donc être prudente chez les sujets à risque : patients âgés, déshydratés, insuffisants cardiaques ou rénaux avec hypoperfusion rénale, diabétiques, ou sous traitement diurétique ou médications néphrotoxiques. Il est alors prudent d'augmenter la durée de perfusion, voire de réduire les doses en adoptant un schéma de perfusion de 0,4 $g.kg^{-1}.j^{-1}$ avec une surveillance journalière de la fonction rénale. D'autres effets secondaires plus rares et transitoires doivent être connus : anémie hémolytique, thrombose veineuse profonde, accidents vasculaires cérébraux, éruption cutanée sévère. Il faut enfin insister sur le risque de choc anaphylactique qui peut survenir en cas d'administration d'IgIV chez les patients atteints d'un déficit en IgA et porteurs d'iso-anticorps anti-IgA. Dans cette situation, il est possible de recourir à l'utilisation d'IgIV dépourvues d'IgA.

Échanges plasmatiques

Les indications des échanges plasmatiques sont également rares en raison de la lourdeur de la technique, de son coût, de son efficacité le plus souvent transitoire avec un risque élevé d'effet rebond de la maladie systémique à l'arrêt du traitement, et des effets secondaires (infectieux, hémodynamiques, hématologiques, etc.). Ils ont été longtemps proposés au cours des vascularites nécrosantes mais on les réserve maintenant aux formes graves résistant aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs et dans les rares formes associées au virus de l'hépatite B en association au traitement antiviral. Ils sont rarement proposés au cours des connectivites graves (lupus, polymyosite) résistantes aux traitements usuels. Ils sont en revanche indiqués d'emblée au cours du syndrome de Goodpasture ou du purpura thrombotique thrombocytopénique (syndrome de Moschcowitz). Dans cette dernière indication, l'expansion volémique devra être réalisée avec du plasma frais viro-inactivé et non avec de l'albumine.

Rituximab

Les lymphocytes B jouent un rôle important dans les réactions immunologiques. Ils synthétisent et sécrètent les anticorps, ils jouent également un rôle de cellule présentatrice d'antigènes en coopérant avec les lymphocytes T et ils synthétisent et sécrètent des cytokines qui amplifient la réaction immunologique en agissant et en stimulant les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes T [59]. L'utilisation de thérapeutiques ciblant spécifiquement le lymphocyte B apparaît donc logique au cours des maladies immunes. Des anticorps monoclonaux dirigés spécifiquement contre les lymphocytes B ont été développés dans le traitement des lymphomes. Parmi eux, le rituximab (Mabthera®, Roche) est un anticorps monoclonal murin humanisé qui se lie de façon spécifique à l'antigène CD20 exprimé à la surface des lymphocytes B. Il entraîne une déplétion lymphocytaire prolongée pendant six à neuf mois, mais n'expose en théorie pas au risque d'hypogammaglobulinémie en raison de la préservation du pool de lymphocytes B mémoires, ce qui en théorie devrait limiter les risques infectieux.

Le rituximab a fait la preuve de son efficacité au cours de la polyarthrite rhumatoïde, des vascularites à ANCA, indications pour lesquelles il a obtenu une autorisation de mise sur le marché [11]. Dans les vascularites à ANCA, il s'est en effet montré aussi efficace et mieux toléré que le cyclophosphamide dans des essais contrôlés. Le cyclophosphamide garde néanmoins sa place dans les formes les plus graves de vascularites qui concernent en priorité le réanimateur, à savoir lorsqu'il existe une insuffisance rénale sévère avec une créatinine supérieure à 350 µmol/L ou les formes avec hémorragies pulmonaires intra-alvéolaires nécessitant une ventilation mécanique. Le rituximab est également intéressant au cours des cytopénies auto-immunes en alternative à la splénectomie et dans les formes graves de PTT où il permet

de raccourcir la durée d'évolution et probablement de limiter le risque de rechute [60]. Au cours du lupus, des essais contrôlés ont abouti à des résultats négatifs, mais la méthodologie perfectible de ces essais pourrait expliquer ces résultats décevants et le rituximab garde une place de traitement de recours en cas d'impasse thérapeutique, notamment dans les formes rénales. La dose et les modalités d'administration font actuellement l'objet de travaux. Les premières études ont utilisé la posologie prescrite au cours des lymphomes, soit 4 injections hebdomadaires de 375 mg/m^2. Des doses beaucoup plus faibles sont également efficaces dans certaines indications (cytopénies auto-immunes) mais exposent à des rechutes plus précoces. Au cours de certaines maladies auto-immunes, le schéma d'utilisation repose sur deux injections de 1 000 mg à deux semaines d'intervalle.

La sécurité à long terme du produit apparaît favorable. Il a été cependant été rapporté d'exceptionnelles infections mortelles du système nerveux central par le virus JC chez des patients atteints de maladies auto-immunes [29]. Le rituximab peut également entraîner une augmentation de la réplication virale en cas de portage du VHB. Il est donc nécessaire de contrôler la sérologie VHB avant traitement et de proposer un traitement antiviral préventif en cas de portage du VHB. Dans les indications immunohématologiques, lorsque le rituximab est utilisé chez un patient non splénectomisé, il est important de vacciner au préalable le patient contre le pneumocoque et l'*haemophilus* et probablement le méningocoque, car il est démontré qu'après traitement par rituximab, la réponse vaccinale est perturbée pendant une durée très prolongée pouvant aller jusqu'à douze mois.

ANTI-TNF

Les anti-TNF ont révolutionné le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et des spondylarthropathies où ils apparaissent comme un traitement de deuxième ligne en cas d'échec du méthotrexate, voire en première ligne dans certaines indications.

Leur utilisation est en revanche marginale au cours des maladies auto-immunes et systémiques. Ils sont déconseillés au cours du lupus et des connectivites d'autant que des anticorps antinucléaires peuvent apparaître sous traitement par anti-TNF au cours de la polyarthrite rhumatoïde, même si les véritables lupus induits sont exceptionnels. Au cours des vascularites à ANCA, leur utilisation a été abandonnée dans la mesure où ils paraissaient peu efficaces et où un potentiel surrisque de cancer induit a été suspecté. Les anti-TNF gardent des indications potentielles mais mal documentées au cours de la maladie de Still et dans le traitement de certaines formes d'uvéites, notamment au cours de la maladie de Behçet.

ANTI-IL1

L'interleukine 1 est une cytokine qui joue un rôle majeur dans les réactions inflammatoires et qui est produite par l'activation de l'inflammasome. Elle stimule les lymphocytes T. On dispose actuellement de plusieurs anticorps monoclonaux capables d'inhiber l'IL1 en bloquant son récepteur. Parmi eux, l'anakinra (Kineret®) développé initialement dans la polyarthrite rhumatoïde, où il a montré une efficacité modeste, s'est avéré en revanche très efficace dans la prise en charge des syndromes auto-inflammatoires et en particulier des cryopyrinopathies qui sont des pathologies génétiques rares. Des travaux préliminaires rapportent des résultats très encourageants dans les maladies de Still réfractaires aux traitements immunosuppresseurs « conventionnels ». Il pourrait également être efficace au cours des péricardites récidivantes. Administré en une injection sous-cutanée journalière, il apparaît bien toléré et les accidents infectieux sont rares.

ANTI-IL6

L'interleukine 6 est une cytokine qui stimule la cascade de l'inflammation, qui a un effet angiogénique et qui favorise l'adhésion cellulaire. Elle active les lymphocytes T et B, et favorise également la différentiation des lymphocytes B. Des taux élevés d'IL6 ont été observés au cours de nombreuses maladies systémiques. Nous disposons actuellement d'un anticorps monoclonal humanisé, le tociluzimab (Roactemra®) qui inhibe l'IL6 en bloquant son récepteur. Il apparaît bien toléré avec un risque infectieux faible. Il a néanmoins été décrit des perforations digestives. Il apparaît remarquablement efficace au cours de la polyarthrite rhumatoïde où il a obtenu une autorisation de mise sur le marché. Des travaux très encourageants sont actuellement menés pour préciser la place de cette biothérapie dans la prise en charge de la maladie de Still et de la maladie de Takayasu.

Intérêt et limite des biothérapies

Le développement de thérapies ciblées représente une réelle avancée, et ces traitements apparaissent globalement bien tolérés. Dans les vascularites à ANCA, les résultats remarquables obtenus avec le rituximab pourraient dans un proche avenir rendre les indications des immunosuppresseurs « conventionnels » marginales. Il faut néanmoins souligner une limite importante des thérapies ciblées : elles n'ont généralement qu'un effet suspensif, une reprise évolutive de la maladie systémique étant presque toujours observée dans les semaines ou mois suivant l'interruption du traitement. Cela a été clairement démontré au cours de la polyarthrite rhumatoïde, des vascularites à ANCA, des cytopénies auto-immunes ou du PTT. Dès lors, un traitement d'entretien est souvent nécessaire et pose alors la question de la tolérance à très long terme de ce type de traitement et du fardeau financier que représentent ces traitements souvent très coûteux pour la collectivité. Il faut également insister sur la nécessité d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ces thérapeutiques innovantes, ce qui n'est pas toujours facile dans des pathologies orphelines, d'où la nécessité de mener des registres.

Références

[1] Guillevin L., Meyer O., Hachulla E., et al. *Traité des maladies et syndromes systémiques.* 6e ed. Paris: Loivoisier Médecine-Sciences; 2015.

[2] Hsu C.L., Chen K.Y., Yeh P.S., et al. Outcome and prognostic factors in critically ill patients with systemic erythematosus : a retrospective study. *Crit Care.* 2005;9:177–183.

[3] Cruz B.A., Ramanoelina J., Mahr A., et al. Prognosis and outcome of 26 patients with systemic necrotizing vasculitis admitted to the intensive care unit. *Rheumatology.* 2003;42:1183–1188.

[4] Quintero O.L., Rojas-Villarraga A., Mantilla R.D., et al. Autoimmune diseases in the intensive care unit. *An update Autoimmunity Reviews.* 2013;12:380–395.

[5] Godeau B., Mortier E., Roy P.M., et al. Short and long term outcomes about patients with systemic rheumatic diseases in intensive care units : a prognostic study of 181 patients. *J Rheumatol.* 1997;24:1317–1323.

[6] Faguer S., Ciroldi M., Mariotte E., et al. Prognostic contributions of underlying inflammatory disease and acute organ dysfunction in critically ill patients with systemic rheumatic diseases. *Europ J Intern Med.* 2013;24:e40–e44.

[7] Jennett J.C., Falk R.J., Bacon P.A., et al. Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2012;2013(65):1–11.

[8] Guillevin L. Vascularites : le temps des changements. *Presse Med.* 2012;41:934–936.

[9] Guillevin L., Pagnoux C., Seror R., et al. The five-factor score revisited : assesment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French vasculitidis study group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* 2011;90:19–27.

[10] Guillevin L. La granulomatose éosinophilique avec polyangéite. *Presse Med.* 2012;41:1004–1013.

[11] Charles P., Bienvenu B., Bonnotte B., et al. Rituximab : Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides. *Presse Med.* 2013;42:1317–1330.

[12] Parrot A., Picard C., Fartoukh M., et al. Hémorragies intra-alvéolaires. Diagnostic et traitement. *Réanimation.* 2005;14:614–620.

[13] Stegeman C.A., Tervaert J.W.C., de Jong P.E., et al. Trimethoprim-sulfomethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 1996;335:16–20.

[14] Blanco R., Martinez-Taboada M., Rodriguez-Valverde V., et al. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood. Two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum.* 1997;40:859–864.

[15] Desbois A.C., Wechsler B., Resche-Rigon M., et al. Immunosuppressants Reduce Venous Thrombosis Relapse in Behcet's Disease. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2753–2760.

[16] Sfikakis P.P., Markomichelakis N., Alpsoy E., et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease. Review and basis of recommendations. *Rheumatology.* 2007;46:736–741.

[17] Saadoun D., Lambert M., Mirault T., et al. Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: a multicenter experience. *Circulation.* 2012;125:813–819.

[18] Godeau B. Lupus et syndrome des antiphospholipides : actualités thérapeutiques. *Réanimation.* 2006;15:245–252.

[19] van Vollenhoven R.F., Mosca M., Bertsias G., et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:958–967.

[20] Gómez-Puerta J.A., Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014;48–49:20–25.
[21] Kahl L.E. The spectrum of pericardial tamponnade in systemic lupus erythematosus. Report of ten patients. *Arthritis Rheum.* 1992;35:1343–1349.
[22] Hahn B.H. Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2003;349:2379–2380.
[23] Sanchez O., Sitbon O., Garcia G., et al. *Presse Med.* 2003;32:789–799.
[24] Cartin-Ceba R., Peikert T., Ashrani A., et al. Primary antiphospholipid syndrome-associated diffuse alveolar hemorrhage. *Arthritis Care Res.* 2014;66:301–310.
[25] Miller M.H., Urowitz M.B., Gladman D.D. The significance of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1983;26:1181–1186.
[26] Arnal C., Piette J.C., Léone J., et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus eryhtematosus. Report of 59 cases. *J Rheumatol.* 2002;29:75–83.
[27] Khellaf M., Chabrol A., Mahevas M., et al. Hydroxychloroquine is a good second-line treatment for adults with immune thrombocytopenia and positive antinuclear antibodies. *Am J Hematol.* 2014;89:194–198.
[28] Roumier M., Loustau V., Guillaud C., et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am J Hematol.* 2014;89:E150–E155.
[29] Molloy E.S., Calabrese L.H. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3043–3051.
[30] Fakhouri F., Vernant J.P., Veyradier A., et al. Efficiency of curative and prohylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura. A study of 11 cases. *Blood.* 2005;106:1932–1937.
[31] Lambotte O., Khellaf M., Harmourche H., et al. Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosusu-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine.* 2006;85:169–182.
[32] van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J., et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheu.* 2013;65:2737–2747.
[33] Hoyles R.K., Ellis R.W., Wellsbury J., et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravnous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3962–3970.
[34] Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J., et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006;354:2655–2666.
[35] Lefèvre G., Dauchet L., Hachulla E., et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2412–2423.
[36] Guillevin L., Bérezné A., Seror R., et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology.* 2012;51:460–467.
[37] Dimitri D., Eymard B. Myopathies inflammatoires, myopathies nécrosantes auto-immunes, myopathies génétiques de l'adulte : frontières diagnostiques. *Rev Med Interne.* 2012;33:134–142.
[38] Allenbach Y., Benveniste O. Myopathies inflammatoires, myopathies nécrosantes auto-immunes, myopathies génétiques de l'adulte : frontières diagnostiques. *Rev Neurol.* 2013;169:656–662.
[39] Chapelon-Abric C. Neurosarcoïdose. *Rev Neurol.* 2006;162(Suppl 1):1173–1188.
[40] Chapelon-Abric C., de Zuttere D., Duhaut P., et al. Cardiac sarcoidosis : a retrospective of 41 cases. *Medicine.* 2004;83:315–334.
[41] Puéchal X., DeBandt M., Berthelot J.M., et al. Tocilizumab in refractory adult Still's disease. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:155–159.
[42] Belenfant X. maladie des embolies de cristaux de cholesterol, critères diagnostiques. *Presse Med.* 2002;31:1271–1276.
[43] Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T., et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome : report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1309–1311.
[44] Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., et al. International consensus statement on an update of the classification sriteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295–306.

[45] Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine.* 1998;77:195–207.
[46] Noël V., Lortholary O., Casassus P., et al. Risk factors and prognostic influence of infections in a monocentric cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1141–1144.
[47] Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y., et al. Wegener granulomatosis : an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116:488–498.
[48] Godeau B., Coutant-Perronne V., Huong Du Le Thi, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in the course of connective tissue disease : report of 34 cases. *J Rheumatol.* 1994;21:246–251.
[49] Concha R., W Jr. Harrington, Rogers A.L. Intestinal strongyloidiasis : recognition, management, and determinants of outcome. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:203–211.
[50] Gonzalez-Crespo M.R., Gomez-Reino J.J. Invasive aspergillosis in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;24:304–314.
[51] Keane J., Gershon S., Wise R.P., et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor-alpha neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345:1098–1104.
[52] Hellmann D.B., Petri M., Whiting-O'Keefe. Fatal infections in systemic lupus erythematosus : the role of opportunistic organisms. *Medicine.* 1987;66:341–348.
[53] Stuck A.E., Minder C.E., Frey F. Risk of infectious complications in patients tacking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis.* 1989;11:954–963.
[54] Wu J.Y., Lee S.H., Shen C.J., et al. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3034–3042.
[55] Godeau B., Mainardi J.L., Roudot-Thoraval F., et al. Factors associated with Pneumocystis carinii pneumonia in Wegener's granulomatosis. In: *Ann Rheum Dis.* 1995:991–994.
[56] Terrier B., Pol S., Thibault V., et al. Groupe d'étude et de recherche en médecine interne et maladies infectieuses sur le virus de l'hépatite C (GERMIVIC). Management of the risk of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive and immunomodulatory agents in internal medicine: data from the REACTI-B survey and proposal for a management algorithm. *Rev Med Interne.* 2012;33:4–12.
[57] Costeaodat-Chalumeau N., Amoura Z., Privat C., et al. Potentiation of vitamin K antagonists by high-dose intravenous methylprednisolone. *Ann Intern Med.* 2000;132:631–635.
[58] Godeau B., Michel M. Immunosuppresseurs. In: Guillevin L., Meyer O., Hachulla E., Sibilla J., eds. *Traité des maladies et syndromes systémiques.* 6e ed Paris: Lavoisier Médecine-Sciences; 2015:1497–1508.
[59] Godeau B., Stasi R. Is B-cell depletion still a good strategy for treating immune thrombocytopenia? *Presse Med.* 2014;43:e79–e85.
[60] Khellaf M., Charles-Nelson A., Fain O., et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood.* 2014;124:3228–3236.

CHAPITRE 300

Brûlures graves

M. Benyamina; V. Maurel; A. Ferry; S. Soussi; M.-R. Losser; M. Legrand

Introduction

La brûlure est une pathologie circonstancielle fréquente, le plus souvent accidentelle, touchant tous les âges de la vie. Elle est majoritairement bénigne ; les brûlures requérant une hospitalisation en réanimation sont celles qui s'accompagnent d'une mise en jeu du pronostic vital, du fait soit de la brûlure en elle-même soit des lésions associées ou des comorbidités préexistantes. La prise en charge s'inscrit alors dans une démarche médico-chirurgicale multidisciplinaire, dont la première étape va être de reconnaitre la brûlure grave.

À la phase initiale, les défaillances rencontrées sont essentiellement de nature hémodynamique, respiratoire et métabolique, plaçant ainsi l'urgentiste et le réanimateur au centre de la prise en charge. Même si des actes chirurgicaux peuvent être nécessaires à ce stade (incisions de décharge, excisions précoces), ceux-ci doivent s'intégrer dans une prise en charge globale tenant compte de la situation clinique, en particulier des perturbations hémodynamiques ou de l'hémostase. Secondairement, les complications sont dominées par les infections, dont la prévention est en grande partie réalisée par une couverture cutanée précoce et de qualité. Cette prise en charge chirurgicale est primordiale pour la prévention des séquelles cicatricielles et leur suivi. Par-delà la prise en charge en centre aigu, une prise en charge au long cours est nécessaire du fait des séquelles physiques et psychologiques avec des répercussions majeures sur l'individu et son entourage.

Épidémiologie

Dans le monde, les brûlures posent un problème de santé publique, étant responsables, selon les estimations, de 265 000 décès par an. La majorité de ceux-ci surviennent dans des pays à revenu faible ou moyen et près de la moitié dans la région OMS de l'Asie du Sud-Est [1]. En 2008, plus de 410 000 brûlures sont survenues aux États-Unis, dont environ 40 000 ont nécessité une hospitalisation. Les données épidémiologiques sur les brûlures sont peu nombreuses concernant la situation en France. Le nombre total de brûlures sur le territoire national, toutes gravités confondues, est estimé entre 300 000 et 500 000 par an. L'Institut national de veille sanitaire (InVS), dans son dernier rapport publié en 2014 concernant les hospitalisations en 2011 liées à la brûlure [2], indiquait 11 824 séjours, dont 45 % en centre spécialisé. Le bas niveau socio-économique, le handicap, les âges extrêmes, les addictions sont des facteurs exposant à un risque accru de brûlure.

D'après l'enquête de la Société française d'étude et de traitement des brûlures (SFETB), réalisée en 1992 [3], la brûlure thermique prédomine largement (flammes : 32 % ; liquides chauds : 31 %). Les brûlures électriques et chimiques représentent moins de 5 % chacune. Dans la littérature internationale, 70 % des brûlures chez l'enfant sont en rapport avec un ébouillantement, alors que 50 % des brûlures chez l'adulte sont dues aux flammes. Les accidents domestiques et les accidents de loisirs dominent, représentant plus de 70 % des brûlures graves. Les tentatives de suicide sont peu fréquentes (5,6 %), mais il s'agit souvent de brûlures graves pourvoyeuses de séquelles importantes. Les incendies sont eux aussi assez rares (5 %), mais de mauvais pronostic en raison de l'exposition fréquente aux fumées. Ces caractéristiques diffèrent selon l'âge des victimes. Dans le rapport de l'InVS, les enfants de 0 à 4 ans représentent 32 % des patients hospitalisés et sont victimes en grande majorité d'accidents domestiques dus aux liquides chauds, alors que les personnes entre 15 et 59 ans représentent 45 % des hospitalisations et sont plus souvent victimes d'accidents de loisir ou de travail ; les personnes les plus âgées sont victimes d'accidents secondaires à des incendies ou d'accidents domestiques [2].

Le nombre de décès en France est estimé à 1 000 patients par an, dont plus de la moitié surviennent sur les lieux du sinistre. La mortalité hospitalière globale est par contre faible, de l'ordre de 2,5 %, dont les trois

quarts surviennent dans les centres spécialisés et la moitié chez les plus de 65 ans (Programme Médicalisé des Systèmes d'Information PMSI, 2011).

Les répercussions socio-économiques sont considérables : en Norvège, les coûts de la prise en charge hospitalière des brûlures en 2007 ont dépassé 10,5 millions d'euros et les coûts directs en soins pour les enfants brûlés aux États-Unis ont dépassé 211 millions de dollars en 2000 [1]. Les coûts indirects, tels que les pertes de salaire, les soins prolongés pour des déformations ou traumatismes psychologiques, ainsi que l'engagement des ressources du ménage, contribuent également à l'impact socio-économique.

Gravité et scores pronostiques

L'évaluation de la gravité de la brûlure est bien sûr essentielle, et ce dès le préhospitalier.

Si des critères de gravité sont bien entendu définis, le réanimateur ou les urgentistes prenant en charge initialement un patient brûlé doivent avoir conscience du caractère évolutif des brûlés au cours des premiers jours et que les défaillances d'organes ne sont, le plus souvent, pas présentes lors des premières minutes, voire premières heures de la prise en charge.

C'est donc la probabilité d'évolution vers des défaillances d'organes du fait à la fois de la gravité de la brûlure initiale et des comorbidités ou du terrain sous-jacent, ainsi que les lésions associées à la brûlure (inhalation de fumées d'incendie, traumatismes), qui font apprécier la gravité du patient brûlé.

Cependant, certains éléments de la prise en charge initiale sont prédictifs d'évolution défavorable et d'apparition de défaillances d'organes : une surface cutanée brûlée supérieure à 20 % chez l'adulte (> 10 % chez l'enfant), un âge extrême (classiquement > 60 ans et le très jeune enfant), un syndrome d'inhalation de fumées d'incendie et la présence de comorbidités. À noter qu'au-delà de ces facteurs de gravité systémiques, il existe des facteurs de gravité locaux mettant en jeu le pronostic fonctionnel, notamment certaines caractéristiques de la brûlure (brûlure des mains, brûlure circulaire de membres, brûlure du visage), mais aussi parfois la mise en jeu du pronostic vital du seul fait de la localisation de la brûlure, les brûlures du périnée étant un exemple typique. Plusieurs études observationnelles internationales ainsi que les données françaises du PMSI mettent en évidence une augmentation très importante du risque de mortalité chez les sujets avec un âge > 65 ans et une surface cutanée brûlée > 30 % ou 40 %. Dans tous les cas, la présence d'un de ces facteurs doit faire considérer la brûlure comme grave, les brûlures > 40 % doivent être considérés d'emblée comme à très haut risque d'évolution défavorable avec apparition de syndrome de défaillance multiviscérale.

Évaluation de la surface de la brûlure

Plusieurs règles d'évaluation de la surface de la brûlure existent, nous en détaillerons ici les principales et les plus utilisées.

La règle des 9 de Wallace consiste en une segmentation par multiple de 9 de toute la surface cutanée du patient (Tableau 300.1). Celle-ci doit être adaptée chez l'enfant. Si cette règle est régulièrement reproductible et facile d'utilisation, elle peut cependant trouver des limites dans l'évaluation des brûlures de petite surface ainsi que des brûlures disséminées, dispersées.

Tableau 300.1

Règle des neuf de Wallace[1].

Partie corporelle	Surface atteinte	
	Adulte	Enfant
Tête et cou	9 %	17 %
Face antérieure du thorax	18 %	18 %
Face postérieure du thorax	18 %	18 %
Chaque membre inférieur	18 %	14 %
Chaque membre supérieur	9 %	9 %
Périnée	1 %	1 %
Total	100 %	100 %

[1] Évaluation de la surface brûlée en pourcentage de la surface corporelle par un multiple de neuf chez l'adulte et sa variante chez l'enfant, à privilégier en extrahospitalier.

La règle de la paume de la main consiste à reproduire le nombre d'équivalences de surface de la paume de la main du patient comme étant l'équivalent de 1 % de la surface corporelle totale. Cette règle s'applique notamment aux petites surfaces ou aux très grandes surfaces pour lesquelles la surface de peau saine sera soustraite de 100 %.

La règle de Lund et Browder est probablement la règle la plus précise d'évaluation de la surface, mais nécessite, du fait d'une complexité relative, l'aide d'un abaque ; ceux-ci peuvent être trouvés facilement sur internet.

Tableau 300.2

Table de Berkow.

	Adulte	10-15 ans	5-9 ans	1-4 ans	0-1 an
Tête	3,50	5,00	6,50	8,50	9,50
Cou	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Tronc	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00
Bras	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Avant-bras	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Main	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Périnée	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Fesse	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Cuisse	4,75	4,50	4,25	3,25	2,75
Jambe	3,50	3,00	2,75	2,50	2,50
Pied	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75

Table de Berkow, très utilisée en centre de traitement des brûlés.

1. Évaluation précise de la surface brûlée en pourcentage de la surface corporelle en fonction de l'âge en phase hospitalière. Chaque chiffre correspond au pourcentage représenté par *une face* de chaque segment corporel (en gris, les modifications significatives selon l'âge).

Évaluation de la profondeur de la brûlure

C'est un paramètre qui intervient davantage dans le pronostic fonctionnel que dans le pronostic vital, car c'est de la profondeur que dépendent les capacités de cicatrisation cutanée ainsi que sa qualité. On distingue trois degrés de profondeur de brûlure en dehors du premier degré (Fig. 300.1).

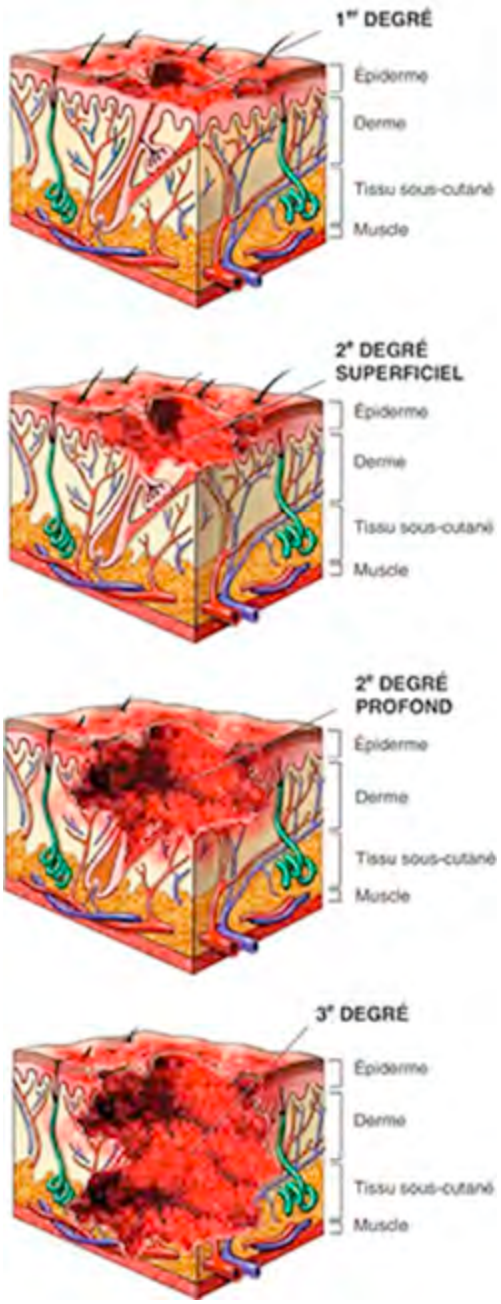


FIG. 300.1 **Les trois degrés de profondeur d'une brûlure.**

Brûlures du premier degré

Le premier degré correspond à une lésion isolée de l'épiderme qui cicatrise spontanément en quelques jours sans séquelles. Elle se caractérise par un érythème douloureux. Elle n'intervient pas dans le calcul de la surface brûlée totale, car elle n'induit que peu de perturbations hydro-électrolytiques.

Brûlures du deuxième degré

Le deuxième degré correspond à une lésion complète de l'épiderme associée à une atteinte plus ou moins profonde du derme, dont la caractéristique pathognomonique est la présence de phlyctènes. On décrit le deuxième degré superficiel lorsque l'épiderme est détruit jusqu'à la membrane basale. La cicatrisation est obtenue en une à deux semaines, habituellement sans séquelles. Le deuxième degré profond se caractérise par une atteinte importante du derme, laissant intactes les annexes pilosébacées et les glandes sudoripares. Dans ce cas, la cicatrisation est incertaine, demande plus de deux semaines et entraîne une cicatrice

indélébile. La distinction clinique de ces deux profondeurs se fait sur l'aspect et la sensibilité du plancher de la phlyctène après son excision. Dans les lésions superficielles, ce plancher apparaît rouge, bien vascularisé, excessivement sensible et spontanément douloureux. Au contraire, dans les lésions du deuxième degré profond, le plancher est blanc rosé, mal vascularisé et présente une sensibilité diminuée.

Brûlures du troisième degré

Les brûlures du troisième degré atteignent la totalité des structures de la peau, détruisant l'épiderme, le derme et parfois l'hypoderme, les muscles ou même les tendons et les os sous-jacents. La peau brûlée reste adhérente, de couleur variable et n'a plus aucune sensibilité. Aucune cicatrisation n'est alors possible : la guérison ne peut être obtenue que par la réalisation d'une excision de la nécrose suivie de la pose d'une autogreffe.

Inhalation de fumées et intoxications

Elle est fréquente au cours des incendies et responsable d'une mortalité initiale élevée, liée principalement aux effets systémiques des gaz hypoxiants : le monoxyde de carbone et les cyanures. En dehors de ces gaz, les effets cliniques de l'inhalation de fumées d'incendie sont de trois ordres :

- effet local irritant de gaz ;
- brûlures chimiques de la muqueuse pulmonaire par les suies inhalées ;
- brûlures chimiques et thermiques des voies aériennes supérieures, responsables d'œdème laryngé.

Les deux gaz ayant un retentissement systémique important et un traitement curatif au cours de l'inhalation de fumées sont le cyanure et le monoxyde de carbone.

Intoxication au cyanure

Le cyanure induit un blocage de la chaîne respiratoire mitochondriale en se liant au complexe cytochrome oxydase. Il empêche l'utilisation de l'oxygène pour la conversion du pyruvate en adénosine triphosphate (ATP). Ainsi, en déviant la synthèse de l'ATP vers la glycolyse anaérobie, la synthèse d'acide lactique augmente, entraînant une acidose métabolique. Le cyanure possède également une action cytotoxique directe. C'est un puissant poison cellulaire pouvant rapidement entraîner le décès en cas d'intoxication massive.

Intoxication au monoxyde de carbone (CO)

L'exposition au monoxyde de carbone diminue l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, et ainsi son transport, et aboutit à une hypoxie tissulaire. En effet, le CO a une affinité 200 fois supérieure par rapport à l'oxygène pour les sites de fixation sur l'hémoglobine [4]. La liaison du CO à l'hémoglobine déplace la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine vers la gauche et modifie sa pente. Le CO a également une action cytotoxique mitochondriale directe.

Les symptômes sont le plus souvent non spécifiques : essentiellement neurologiques à type de céphalées, nausées, vertiges, asthénie, troubles de la conscience. Une dyspnée ainsi qu'une douleur thoracique angineuse ou des modifications ECG isolées peuvent être présentes. Le diagnostic est paraclinique et repose sur la mesure de la carboxyhémoglobine (HbCO > 3-4 % chez le non-fumeur et > 10 % chez le fumeur).

Diagnostic

Il n'existe aucun signe pathognomonique de l'inhalation de fumées, mais l'association de plusieurs éléments la fera suspecter : un contexte évocateur (incendie en milieu clos), une raucité de la voix, une dyspnée ou polypnée, une anxiété, des expectorations noires, la présence de suie dans le pharynx, une brûlure de la face, une désorientation, un trouble de conscience (pouvant aller jusqu'au coma) et un arrêt cardiorespiratoire dans les formes les plus graves. La gazométrie artérielle confirmera le diagnostic d'intoxication au CO (carboxyhémoglominémie [HbCO] normale < 3 % chez le sujet non-fumeur et < 10 % chez le fumeur) et orientera le diagnostic d'intoxication au cyanure (hyperlactatémie > 10 mmol/L et acidose métabolique).

Une fibroscopie bronchique sera réalisée à visée diagnostique chez un patient brûlé grave, confirmant le diagnostic d'inhalation de fumées d'incendie. Elle permettra de classer les brûlés des voies aériennes en différents grades [5] :

- grade 0 : absence de lésions ;
- grade 1 (lésions légères) : zones érythémateuses mineures, dépôts charbonneux au niveau des bronches proximales et/ou distales ;
- grade 2 (lésions modérées) : érythème modéré, dépôts charbonneux, bronchorrhée et/ou bouchons obstruant la lumière bronchique ;

- grade 3 (lésions sévères) : inflammation sévère avec friabilité, importants dépôts charbonneux, bronchorrhée, obstruction bronchique ;
- grade 4 (lésions massives) : altération de la muqueuse (lambeaux), nécrose, oblitération endoluminale.

Indices pronostiques

Plusieurs indices pronostiques ont été établis depuis de nombreuses années, à commencer par l'un des indices les plus utilisés dans la prise en charge des brûlés : l'indice de Baux. Il associe l'âge avec la surface totale brûlée et considère qu'au-delà de 75, il y a une mortalité de plus de 50 %. Ce score n'a jamais été publié ; il a été extrait d'une thèse présentée et soutenue en 1961 par le Pr Serge Baux.

Depuis, différents scores pronostiques ont pu être mis en place et ont montré, depuis de nombreuses années, leur utilité dans l'analyse du pronostic, que ce soit concernant la mortalité, la survie, le triage des patients les plus graves, mais aussi leur réponse au traitement. Le plus souvent, ce sont des scores pronostiques à l'admission permettant de déterminer les patients les plus graves dans les centres de traitement des brûlés.

Parmi eux, l'un des scores qui a montré son efficacité est le score de Baux modifié qui consiste également à associer l'âge à la surface totale brûlée, mais celui-ci doit être supérieur à 95 pour une mortalité de 50 %. Un travail récent, assez cité dans les différentes études ou différents articles publiés aujourd'hui, est celui de l'équipe de Ryan *et al.*, publié dans le *New England Journal of Medicine*, qui montre trois facteurs de risque de mortalité indépendants : l'âge > 60 ans, la surface totale brûlée > 40 % et l'existence ou non d'une inhalation de fumées d'incendie. Ce travail a été confirmé par une autre publication plus récente retrouvant globalement des chiffres similaires, que l'on ait 0, 1, 2 ou 3 facteurs de risque. La plupart de ces indices pronostiques sont résumés dans le tableau 300.3, notamment le *Belgium Outcome of burn injury* (BOBI) *score* (Tableau 300.4 et 300.5).

Tableau 300.3

Indices pronostiques.

Auteur(s)	Pays	Sites	Panels d'études	Patients	Âges	Inhalation fumée (%)	Surface corporelle brûlée (%)	Mortalité (%)	Valeurs prédictives analysées
Stern et Waisbren [6]	USA	1	Patients brûlés	3 285	26,3 + 22,3	NC	18,8 + 18,9	0,11	8
Tobiasen *et al.* [7]	USA	2	Patients brûlés	1 352	31,8	0,086	80,8 % patients < 30 %	0,149	6
Bhatia et Mukherjee [8]	Inde	1	Patients brûlés	562	22	NC	1,19 + 0,3	0,24	6
Coste *et al.* [9]	France	1	Patients brûlés	708	61,1 + 23,7 décédés40 + 17,8 survivants	NC	48 + 27,5décédés 17,4 + 16,7	0,084	3
Ryan *et al.* [10]	USA	2	Patients brûlés	1 665	21 + 20	0,15	14 + 20	0,04	7
McGwin *et al.* [11]	USA	National	Patients brûlés	68 661	54,1 + 25,6 décédés 28,6 + 21,9 survivants	0,107	45,9 + 28 décédés 12,2 + 13,2 survivants	0,055	17
Galeiras *et al.* [12]	Espagne	1	851 Unité de soins intensifs	46,2 + 20,6	0,446	0,2	0,176		8
BOBI (groupe d'étude) [13]	Belgique	National	Patients brûlés	6 227	34 + 23	0,094	11,4 + 15,7	0,046	3

Tableau 300.4

Scores pronostiques chez le brûlé grave

Auteurs	Type d'étude	Modèles	Commentaires	Validation	Résultats	Modèles appliqués par les auteurs
Stern et Waisbren [6]	*Analyse des risques logistiques*	Âge + % SCT ≥ 95 = LA50	Score Baux modifié. Score Baux = Âge + % SCT ≥ 75 = LA50	Rétrospective (même centre)	Score Baux modifié avec classification correcte des survivants à 98,7 % et des décédés à 75,2 %	Estimation des décès probables
Tobiasen *et al.* [7]	*Analyse multivariée*	Probabilité de décès = 1/1 + e^{-2S}, S = BO + B1 × (score additionné) ; score additionné = âge (0-20 = 1 ; 21-40 = 2; 41-60 = 3 ; 61-80 = 4 ; 81-100 = 5) + % SCT (0-10 = 1 ; 11-20 = 2 ; 21-30 = 3 ; 31-40 = 4 ; 41-50 = 5 ; 51-60 = 6 ; 61-70 = 7 ; 71-80 = 8 ; 81-90 = 9 ; 91-100 = 10) + inhalation de fumée (oui = 1 ; non = 0) + profondeur de la brûlure (oui = 1 ; non = 0) + sexe (femme = 1 ; homme = 0)	Index de gravité de la brûlure (ABSI) : score 2-3 (risque faible, > 99 % de probabilité de survie), 4-5 (risque modéré, 98 % de probabilité de survie), 6-7 (risque modérément sévère, 80-90 % de probabilité de survie), 8-9 (risque sévère, 50-70 % de probabilité de survie), 10-11 (risque sévère, 20-40 % de probabilité de survie), 12-13 (risque sévère maximal, < 10 % de probabilité de survie)	Rétrospective (65 centres hospitaliers + 3 centres de traitement des brûlés)	Classification correcte du panel d'évaluation avec 95,7 % de survivants et 75 % de décès, et 99,4 % de survivants et 82 % de décès dans le panel de validation avec une marge de probabilité de survie de 0,5	Sélection et évaluation des résultats des traitements
Bhatia et Mukherjee [8]	*Régression logistique multivariée*	Probabilité de survie = 1/1 + $e^{(1741 - 0{,}79 \times SCT)}$; SCT = somme des 11 parties du corps	STB : visage, cou, tronc postérieur, tronc antérieur, jambes, cuisses, pieds, bras, avant-bras, mains ; marqués à 3 si brûlure bilatérale, 2	Prospective (5 centres différents)	*TBD index cut-off score of 20 correctly classified* : 87 % de survivants, 66 % de décès (taux de classification correct à 79 %) sur la validation éventuelle	Estimation des décès probables

Auteurs	Type d'étude	Modèles	Commentaires	Validation	Résultats	Modèles appliqués par les auteurs
			si brûlure unilatérale et 1 si rien Périnée marqué à 2, autre à 1			
Coste *et al.* [9]	*Régression logistique multivariée*	Probabilité (décès) = $\exp^{-6,36 + (0,077 \times \text{score})}/1 + \exp^{-6,36 + (0,077 \times \text{score})}$; Score = 2 × (âge − 50) + % SCT si âge > 50 ; autre = % SCT	–	Rétrospective (même centre + tous les centres de traitement des brûlés français)	Le modèle a montré une bonne séparation (hosmer-Lemeshow p statistique = 0,72 et 0,87) et le calibrage (R^2 0,945 et 0,954) dans les deux échantillons de validation	Score de gravité à l'admission, audit d'aide, recherche
Ryan *et al.* [10]	*Régression logistique multivariée*	Probabilité de décès = $1/1+e^{logit}$, Logit = − 5,89 + 2,58n ; n = nombre de facteurs de risque (âge > 60, % SCT > 40, inhalation de fumée)	Estimation de la mortalité de 0,3 % (90 % IC [0,1-0,6]), 33 % (90 % IC [26–41]) et 87 % (90 % IC [78–93]) pour 1, 2 et 3 facteurs de risque respectifs	Prospective (même centre)	Estimation de la mortalité à 3 % (90 % IC [0,1-0,6]), 33 % (90 % IC [26–41]) et 87 % (90 % IC [78–93]) pour 1, 2 et 3 facteurs de risque respectifs	Prise de décisions médicales
McGwin *et al.* [11]	*Régression logistique*	Probabilité de décès = $1/1 + e^{logit}$, Logit = − 7,3406 + (0,0556 × âge) + (0,654 × % SCT) + (1,334 × inhalation de fumée) + (0,5177 × pneumonie)	Inhalation de fumée, trauma coexistant et pneumonie sont des variables binaires (1 si présent, autre 0)	Rétrospective (données extérieures)	Bon étalonnage et diversification du modèle de validation (AUC sur analyse RC = 0,87 ; H-L p = 0,2632)	Estimation des décès probables, mesures de l'amélioration des soins
Galeiras *et al.* [12]	*Régression logistique multivariée*	Probabilité de décès = exp(X)/1 + exp(X) ; X = 77,04 + (0,76 × sexe) + (1,23 × MV) + (4,55 × âge3) + (1,11 × SCT1) + (2,0 × SCT2) + (2,56 × SCT3) + (3,90 × SCT4) + (1,78	Sexe = 1 si femme, MV = 1 si ventilation mécanique dans les 72 heures de l'admission ; AGE1 = 1 si 40-59 ; AGE2 = 1 si 60-79 ; AGE3 = 1 si ^{3}80 ; SCT1 = 1 si 20-39 % ; SCT2 = 1 si 40-59 % ;	Rétrospective (ensemble de tests aléatoires)	Bon étalonnage et diversification du modèle de probabilités de décès (AUC on ROC analyses = 0,94) comparé au modèle de Ryan (AUC = 0,866), au modèle Smith (AUC = 0,855) et au modèle	Estimation des décès probables

Auteurs	Type d'étude	Modèles	Commentaires	Validation	Résultats	Modèles appliqués par les auteurs
		× FTBSA1) + (2,19 × FTBSA2) + (3,63 × FTBSA3)	SCT3 = 1 si 60-79 % ; SCT4 = 1 si ³80 % ; FTBSA1 = 1 si 10-19 % ; FTBSA2 = 1 si 20-59 % ; FTBSA = 1 si ³60 %		O'Keefe (AUC = 0,929)	
BOBI (groupe d'étude) [13]	*Régression logistique multivariée*	BOBI score = (âge : < 50 = 0 ; 50-64 = 1 ; 65-79 = 2 ; ³80 = 3) + (% total de brûlés : < 20 = 0 ; 20-39 = 1 ; 40-59 = 2, 60-79 = 3 ; ³80 = 4) + (inhalation de fumée : oui = 3 ; non = 0)	BOBI (*Belgium Outcome of Burn Injury*) : le score rapporte la mortalité prévue avec l'échelle de ratio en %	Rétrospective (6 centres de traitement des brûlés belges)	Le modèle de prédiction a eu de bons résultats dans la cohorte de validation. AUC = 0,94 on ROC analyses (95 % CI [0,90-0,97]). Statistique H-L « c » p = 0,452	Score de gravité à l'admission, recherche, prise de décisions médicales

SCT : surface corporelle totale brûlée.

Tableau 300.5

Principales études ayant comparé les stratégies de réanimation chez le brûlé grave, basées sur des objectifs hémodynamiques.

Étude	Type d'étude	Année de publication	Effectif	Paramètres retenus pour guider le remplissage	Principaux résultats
Berger *et al.* [48]	Étude de cohorte prospective	2013	132 patients	VSIT par TDTP et lactatémie	Apports hydriques plus importants que ceux prédits par la formule de Parkland au-delà de H8
Holm *et al.* [50]	Prospective randomisée contrôlée	2004	50 patients	VSIT par TDTP	Volumes administrés supérieurs à ceux du groupe Parkland, sans amélioration des paramètres d'oxygénation et sans diminuer l'incidence de l'insuffisance rénale
Tokarik *et al.* [51]	Prospective randomisée contrôlée	2013	21 patients	Paramètres dynamiques de précharge dépendance VPP et VVE (système LiDco)	Réduction des volumes administrés les 24 premières heures par rapport à un groupe Parkland
Aboelatta *et al.* [52]	Prospective randomisée contrôlée	2013	30 patients	Comparaison de 2 régimes de remplissage : groupe VSIT par TDTP contre un groupe Parkland (contrôle) ajusté selon la $ScvO_2$ et la lactatémie	Volumes perfusés dans les 72 premières heures significativement plus élevés dans le groupe interventionnel

VSIT : volume sanguin intrathoracique ; TDTP : thermodilution transpulmonaire ; VPP : variations respiratoires de la pression pulsée ; VVE : variations respiratoires du volume d'éjection systolique ; $ScvO_2$: saturation veineuse centrale en oxygène.

Physiopathologie et conséquences cliniques

La brûlure modérée (entre 10 et 30 % de la SCT) détermine une réaction inflammatoire essentiellement locale en réponse à l'agression thermique. Cette réaction locale va activer secondairement les monocytes-macrophages entraînant la généralisation de la réponse inflammatoire. En cas de brûlure sévère (plus de 30 % de la SCT), que le traumatisme thermique soit isolé ou associé à une inhalation de fumées, l'inflammation est d'emblée généralisée, aboutissant à un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) [14]. Les conséquences cliniques deviennent alors systémiques.

Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS)

La réaction inflammatoire qui succède à la brûlure résulte essentiellement de l'hyperactivité macrophagique qui est un des facteurs essentiels dans l'activation de la cascade pro-inflammatoire à l'origine des manifestations du SIRS et de la dysfonction immunitaire secondaire à l'agression thermique [15]. Cette activation macrophagique fait suite à la destruction des cellules de la peau, libérant ainsi dans l'espace interstitiel des molécules intracytoplasmiques, les DAMP (*damage-associated molecular patterns*), reconnues, *via* une famille de récepteurs spécifiques, les TLR (*toll-like receptors*), par les cellules de Langerhans activant ainsi l'immunité innée, mais également les leucocytes activant la production de cytokines pro-inflammatoires (interleukine-1) [16]. Ce phénomène, proche de celui rencontré au cours du sepsis *via* les PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*), agit comme un signal de menace pour l'organisme, à l'origine de l'activation de l'immunité innée, du recrutement des cellules de défense sur site ainsi que de la destruction des cellules nécrotiques et la mise en route des processus de cicatrisation [17]. Ces perturbations cellulaires, à l'origine de cette cascade inflammatoire associée à une activation des processus de défenses immunitaires, s'observent également à l'échelle du génome. En effet, dans les heures qui suivent

l'agression thermique, on observe un véritable « orage génomique », comparable à celui observé dans le cadre d'un traumatisme sévère ou de sepsis, et caractérisé par une surexpression des gènes codant pour la synthèse de médiateurs inflammatoires ou la reconnaissance de pathogènes, mais également une expression moindre des gènes des cellules présentatrices d'antigène ou de prolifération des cellules T [18]. Ainsi, l'agression locale induit l'activation de la cascade du complément *via* le facteur Hagemann, la voie de l'acide arachidonique, celle du système kallikréine-bradykinine et la cascade coagulation-fibrinolyse. Ceci aboutit à la libération ou la production immédiate de facteurs vasodilatateurs (histamine, kinine, etc.) [19]. Cette première phase est à l'origine de l'activation des monocytes-macrophages, des polynucléaires et des cellules endothéliales induisant à leur tour une réaction systémique en réponse à l'agression. Le macrophage joue un rôle central dans la synthèse des différents médiateurs pro-inflammatoires – PGE_2, interleukine-1 (IL-1), IL-6, IL-8, *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α) et *transforming growth factor* β (TGF-β) notamment –, mais également dans celle des dérivés réactifs de l'azote et de l'oxygène (anion superoxyde, radical perhydroxyl et radical hydroxyl) [20].

Les principales cytokines impliquées dans la réaction inflammatoire du brûlé sont :

- le TNF-α, une des principales cytokines pro-inflammatoires dont la synthèse fait immédiatement suite à l'activation de NF-κB survenant après l'agression thermique. Elle initie de nombreux événements immunologiques et métaboliques [21] ;
- l'interleukine-6 (IL-6) intervient également. Après la brûlure, elle présente de façon assez constante des taux élevés, assez bien corrélés à la suppression de l'immunité à médiation cellulaire et à l'augmentation de la mortalité [15] ;
- le TGF-β est une autre cytokine sécrétée par les macrophages dont les effets chémotactiques sur les monocytes, les neutrophiles et les fibroblastes sont extrêmement puissants. Par ailleurs, il stimule de nombreuses étapes de la réparation tissulaire [22] et possède également une activité immunosuppressive (suppression de la prolifération et de la différenciation des cellules B et T, et de l'expression des lymphocytes cytotoxiques) [23]. L'évolution de ses taux plasmatiques est bien corrélée à celle de l'immunosuppression faisant suite à la brûlure [24].

L'action de ces médiateurs aboutit à une altération des principales fonctions immunitaires des leucocytes (lymphocytes B et T, monocytes-macrophages), expliquant la plus grande susceptibilité du brûlé aux infections [25]. Outre ses effets sur l'immunité, l'inflammation participe également à la genèse de l'œdème post-brûlure. Initialement, l'action directe de la chaleur induit une destruction de la matrice extracellulaire responsable d'une baisse parfois profonde de la pression interstitielle [26]. Les pertes hydro-électrolytiques et protéiques (albumine et immunoglobulines plasmatiques) qui succèdent à l'agression thermique sont à l'origine de l'exsudation et de l'œdème interstitiel. Elles sont secondaires à une importante augmentation de la perméabilité capillaire sous l'action conjointe de la chaleur et des médiateurs de l'inflammation libérés localement (thromboxane A_2, kinines, *platelet activating factor*, etc.). Ces perturbations sont brutales, d'emblée maximales, entraînant une fuite liquidienne intense, mais de durée relativement brève (jusqu'à 12 h). Dans les zones saines, la fuite liquidienne est due principalement à une baisse de la pression oncotique secondaire à l'hypoalbuminémie et à une augmentation de la perméabilité capillaire d'origine inflammatoire. Son apparition est retardée par rapport à la réponse locale (6 à 12 h), mais plus prolongée (24 à 72 h) [27].

Passé ce délai, le début de résorption des liquides accumulés dans l'espace interstitiel conduit à l'apparition d'une hypervolémie.

L'interface entre zone saine et brûlée mérite d'être individualisée. Elle est le siège d'une ischémie susceptible d'évoluer vers la nécrose lors d'une réanimation non optimale. L'œdème provoqué par un excès de remplissage peut, au même titre qu'une réanimation volémique insuffisante, participer à l'extension de la nécrose [28].

Conséquences cliniques

Hémodynamiques

Lorsque la brûlure est grave, la constitution des œdèmes et exsudats est très rapide, d'intensité immédiatement maximale. Elle s'accompagne d'une fuite liquidienne intense et brutale dont la cinétique d'évolution est exponentielle. Cette fuite détermine une hypovolémie pouvant conduire à une insuffisance circulatoire. Après quelques heures apparaît un profil de type distributif associant diminution des résistances vasculaires périphériques et augmentation de l'index cardiaque et réalisant un choc de type hyperkinétique [29]. Comme l'ont montré de nombreux travaux sur modèles animaux, une dysfonction contractile est parfois présente [30]. Sa pertinence clinique est plus discutée [31]. Deux points doivent être soulignés :

- la précocité de la restauration volémique est un facteur pronostique essentiel permettant de limiter la survenue des défaillances d'organes ;

- l'expansion volémique doit participer à la normalisation de la délivrance en oxygène, tout en limitant au maximum la formation d'œdème potentiellement délétère sur l'évolution des lésions cutanées.

Ces deux éléments expliquent l'importance de la qualité des soins préhospitaliers qui doivent être rapidement mis en œuvre.

Concernant les atteintes respiratoires, l'inhalation de fumées et les brûlures pulmonaires sont fréquemment associées à l'atteinte du revêtement cutané dont elles compliquent le pronostic. Par ailleurs, les brûlures peuvent induire des lésions pulmonaires inflammatoires à type d'œdème lésionnel dont l'évolution peut se faire vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Au cours de l'évolution ultérieure, différentes agressions pourront engendrer une pérennisation, voire une aggravation du syndrome inflammatoire, parmi lesquelles les interventions chirurgicales (excision-greffe) itératives et les épisodes d'infection locale ou systémique. La prévention de ces événements septiques est un objectif permanent et passe par l'excision précoce des tissus nécrosés avec couverture temporaire (allogreffe, xénogreffe, substituts dermiques) ou définitive (autogreffe) lorsque cela est possible.

Respiratoires

Même en l'absence de lésions respiratoires, les brûlures cutanées étendues induisent des modifications de l'hématose par les effets systémiques du syndrome inflammatoire (hyperperméabilité vasculaire). Ces anomalies correspondent à un œdème pulmonaire de type lésionnel habituellement modéré. Il survient de manière différée au 2e ou 3e jour, lorsque l'hypervolémie et l'hypoalbuminénie apparaissent.

La présence d'une inhalation de fumées va aggraver la réaction inflammatoire systémique et pulmonaire. Les conséquences résultent de l'effet combiné de l'œdème des voies aériennes supérieures, de l'inhalation de gaz toxiques et de particules et de l'effet de la fumée sur l'arbre trachéobronchique. L'altération de l'épithélium broncho-alvéolaire augmente les pertes liquidiennes de 30 à 50 % à la phase aiguë [32]. La dysfonction de la muqueuse respiratoire avec altérations mucociliaires et trachéobronchomalacie, l'infiltration par les polynucléaires neutrophiles, la formation de bouchons par la desquamation muqueuse et les troubles de la coagulation locale aggravent les altérations du rapport ventilation-perfusion avec shunt et barotraumatisme [33]. La survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est retrouvée dans environ 50 % des cas et nécessite une assistance ventilatoire. Il survient entre six et huit jours après le traumatisme, souvent dans le cadre d'une surinfection pulmonaire. La récente définition de Berlin semble bien adaptée pour diagnostiquer le SDRA chez le patient brûlé [34].

Métaboliques

La réponse métabolique du patient brûlé grave est caractérisée par un fort stress oxydatif, une réponse inflammatoire intense et une réponse hypermétabolique et catabolique prolongée sur des mois. Elle est proportionnelle à la sévérité des lésions (surface et profondeur). Le support nutritionnel fait partie intégrante du traitement, dès la phase initiale [35]. Les brûlures graves vont entraîner une majoration du métabolisme de base comprise entre 118 et 210 % des valeurs de base calculées par la formule de Harris et Benedict [32] ; cette majoration est en partie liée au stress adrénergique et est sensible aux variations de la température ambiante. Les données récentes impliquent une dysfonction mitochondriale des muscles dans cet hypermétabolisme marqué par un découplage et une thermogenèse accrue [36]. Il s'accompagne d'un catabolisme azoté majeur souvent responsable d'une fonte musculaire et d'une altération des capacités de cicatrisation. Des études expérimentales suggèrent la place centrale du foie dans la modification des flux des nutriments, associant dans les brûlures graves une accentuation de la néoglucogenèse, une extraction accrue d'acides aminés, une stimulation du cycle de l'urée et des réactions impliquées dans la phosphorylation oxydative [37].

Des apports calorico-azotés adaptés, une supplémentation en vitamines et oligo-éléments sont donc fondamentaux afin de limiter la dénutrition et ses conséquences délétères (réduction des défenses immunitaires notamment) [35].

Ces altérations métaboliques sont similaires à celles décrites au cours du choc septique, mais amplifiées en intensité et dans la durée, aggravées par l'immobilisation. Expérimentalement, l'utilisation de l'insuline semble participer à la normalisation de cette réponse métabolique [38]. Les déterminants individuels de cette réponse métabolique sont encore mal connus, mais semblent interférer dans le pronostic [39].

Prise en charge thérapeutique et parcours de soins

Organisation des soins aux brûlés en France

Après la création des premiers centres de traitement des brûlés à Lyon (1952 à l'hôpital Saint-Luc et 1972 à l'hôpital Edouard Herriot) sont apparus un certain nombre de centres permettant d'organiser les soins aux grands brûlés, notamment le premier centre de rééducation de Sainte-Foy-l'Argentière, jusqu'à l'organisation et l'offre de soins qui existe actuellement.

La filière de soins a pour mission d'assurer la prise en charge en cas de brûlure grave depuis la survenue jusqu'à la réinsertion sociofamiliale et professionnelle. Cette filière s'intègre dans le schéma interrégional d'organisation sanitaire (SIOS) (Fig. 300.2). Cette filière de soins débute lors du ramassage des victimes par l'équipe du SAMU ou les sapeurs-pompiers, suivi d'une orientation vers le centre de traitement des brûlés (CTB) ou vers le centre hospitalier régional puis secondairement vers le centre spécialisé suivant des critères d'admissibilité précis (Encadré 300.1).

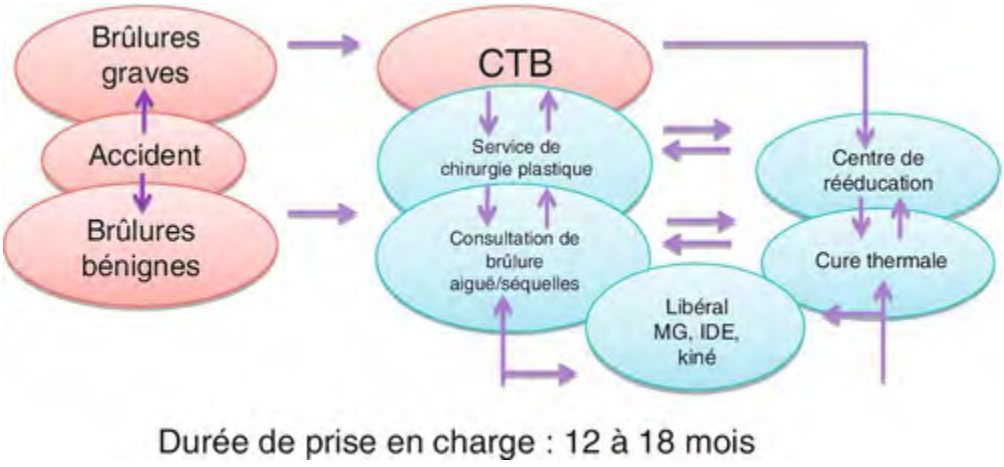


FIG. 300.2 **Filière et parcours de soins spécialisés pour la prise en charge de la brûlure, mettant en avant la multidisciplinarité et la durée de cette prise en charge.**

CTB : Centre de traitement des brûlés.

Encadré 300.1

Critères d'hospitalisation d'un brûlé dans un centre de brûlés à la phase aiguë (recommandations de la Société française d'étude et de traitement de la brûlure [SFETB])

Adultes

- Surface brûlée > 20 %.
- Surface brûlée > 10 % AVEC brûlures profondes (2e degré profond ou 3e degré).
- Surface brûlée < 10 % ET critères de gravité :

Atteinte d'une zone à risque fonctionnel

- Mains.
- Pieds.
- Face.
- Périnée.
- Plis de flexion.

Signes de gravité

- Inhalation de fumées (suspectée ou avérée).
- Lésions circulaires.

Pathologie(s) associée(s) – liste non exhaustive

- Polytraumatisme.
- Insuffisance respiratoire chronique.
- Cardiopathie/coronaropathie (sévère et/ou instable).
- Diabète.

Difficultés à mettre en œuvre un traitement ambulatoire

- Hyperalgésie (nécessité de recourir aux antalgiques de palier 3).
- Conditions de vie défavorables (SDF, manque d'hygiène).
- Impossibilité à se rendre à la consultation (domicile éloigné, etc.).

Mécanisme lésionnel

- Brûlures électriques (électrocution).
- Brûlures chimiques par acide fluorhydrique ou phosphorique.

Âge

- Adulte > 70 ans.

Enfants

- Enfant de moins de 5 ans si surface brûlée > 5 % et/ou brûlures profondes.
- Enfant de plus de 5 ans si surface brûlée ≥ 10 %.
- Enfant de plus de 5 ans si surface brûlée < 10 % et mêmes critères de gravité que pour l'adulte.

Les centres de traitement des brûlés (Encadré 300.2) doivent avoir une structure et une organisation conforme au décret de 2007 avec une permanence et/ou une continuité des soins, notamment en anesthésie-réanimation et en chirurgie spécialisée, ainsi qu'une approche rééducative spécialisée de prévention des complications et d'initiation de la réadaptation et de la réinsertion. Les soins de suite et de rééducation spécialisés référencés par la tutelle (Encadré 300.3) nécessitent la présence d'un médecin de médecine physique et de réadaptation spécialisé en brûlure avec des équipes paramédicales pluri- et interdisciplinaires (kinésithérapeutes, ergothérapeutes, psychomotriciens et psychologues). Le médecin de médecine physique et de rééducation coordonne, réajuste, oriente, selon les besoins, la prise en charge et maintient un contact permanent avec les CTB et surtout avec les chirurgiens plasticiens pour décider des prises en charge chirurgicales des séquelles.

Encadré 300.2

Centres de brûlés en France métropolitaine et ultramarine

Région Nord et Est

- Lille : CHRU Lille – Hôpital Roger Salengro (adultes et enfants).
- Metz : Hôpital de Mercy, CHR Metz-Thionville (adultes).
- Nancy : CHRU Brabois (enfants).

Région Sud-Est

- Lyon : CH Saint-Joseph et Saint-Luc (adultes et enfants), CHU Hôpital Edouard Herriot (adultes et enfants).
- Marseille : CHU Hôpital de la Conception (adultes et enfants).
- Montpellier : CHRU de Montpellier – Hôpital Lapeyronie (adultes et enfants).
- Toulon : HIA Sainte-Anne (adultes et enfants).

Région Centre-Ouest

- Nantes : CHRU de Nantes – Immeuble Jean Monnet (adultes et enfants).
- Tours : Hôpital pédiatrique Gatien de Clocheville (enfants), CHRU – Hôpital Trousseau (adultes).

Région Sud-Ouest

- Bordeaux : Centre FX Michelet (adultes).

- Toulouse : CHU – Hôpital Rangeuil (adultes), CHU – Hôpital Purpan (enfants).

Région parisienne

- Clamart : HIA Percy (adultes et enfants).
- Paris : CHU Hôpital Armand Trousseau (enfants), CHU Hôpital Saint-Louis (adultes).

DOM-TOM

- Guadeloupe : CHR Pointe-à-Pitre Les Abymes.
- Île de la Réunion : CHR Saint-Denis (adultes et enfants).
- Martinique : CHU de Fort-de-France.
- Mayotte : Hôpital de Mayotte (adultes et enfants).
- Tahiti : CH de la Polynésie française (adultes et enfants).

Encadré 300.3

Centres de rééducation spécialisés en France métropolitaine et ultramarine

Région Nord et Est

- Corbie : CRF des trois Vallées de (adultes).
- Nancy : CPMRE de Flavigny-sur-Moselle (enfants).
- Metz : Hôpital Félix Maréchal, CHR Metz-Thionville (adultes).
- Villeneuve-d'Ascq : Centre Marc Sautelet (enfants).
- Zuydcoote : Hôpital maritime (adultes et enfants).

Région Sud-Est

- Hyères : CRF de l'Hôpital Léon Bérard (adultes).
- Lamalou-les-Bains : Clinique du Dr Ster (adultes).
- Lamalou-les-Bains : Centre de soins, de rééducation et d'éducation de Lamalou-le-Haut (enfants).
- Miribel : CMRP Romans Ferrari (enfants).
- Sainte-Foy-l'Argentière : Centre médical de l'Argentière – Aveize (adultes).

Région Centre-Ouest

- Ploemeur : CRRF de Kerpape (adultes et enfants).
- Saint-Sébastien de Morsent : Hôpital La Musse.

Région Sud-Ouest

- Bruges : CRF de la Tour de Gassies (adultes et enfants).
- Montegut d'Auch : CPMRE de Roquetaillade (enfants).

Région parisienne

- CPMRE de Bullion (enfants).
- CRF de Coubert (adultes).

DOM-TOM

- Saint-Denis : SMP du CHR Félix Guyon (adultes).

Les axes thérapeutiques s'articulent autour du soin, de l'appareillage et du contrôle cicatriciel, mais aussi de la prise en charge du stress post-traumatique par une antenne psychologique et psychiatrique, permettant la réadaptation et enfin l'accompagnement social.

Les cures thermales font partie intégrante du parcours à la suite du traitement initial et parfois avant des chirurgies secondaires. Les techniques sont simples : soit des cures internes pour des effets anti-inflammatoires, soit des cures externes par l'intermédiaire de bains, douches filiformes et autres pulvérisations. Il existe globalement trois grandes stations thermales : la station thermale Avène (« Avène-les-Bains »), les thermes de Saint-Gervais (« le Fayet »), et enfin la station thermale de la « Roche-Posay ».

Les objectifs de ces cures sont d'atténuer les dyschromies et les inflammations, d'assouplir les brides et les rétractions cicatricielles, de faciliter la récupération fonctionnelle, de diminuer les douleurs, les prurits et les dysesthésies ; il existe également un rôle psychologique (le deuil de son apparence) et de resocialisation.

Le suivi spécialisé concerne les différentes consultations de chirurgie plastique et reconstructrice, permettant d'atténuer le préjudice fonctionnel et esthétique, mais aussi un suivi de consultation de rééducation pour le renouvellement des prescriptions de rééducation en libéral, pour l'appareillage, pour le traitement de certaines lésions résiduelles, notamment les prurits, les douleurs neuropathiques et aussi bien sûr pour les prescriptions de cures thermales.

Il existe un travail transversal extrêmement important auprès du patient avec l'Association des brûlés de France qui propose une écoute et un soutien psychologique, une assistance juridique ou des services particuliers comme le maquillage correcteur.

Consignes préhospitalières

La prise en charge préhospitalière peut être difficile et inconfortable du fait de circonstances particulières comme les incendies. L'extraction de la victime du lieu de danger est bien sûr la priorité. La mise en condition initiale passe par le retrait des vêtements, sauf si ceux-ci sont adhérents aux lésions.

Le préalable de la prise en charge préhospitalière des brûlures graves est l'évaluation rapide des circonstances de survenue de l'accident, de l'étendue des brûlures, ainsi que des fonctions vitales du patient, permettant ainsi d'entreprendre les thérapeutiques d'urgence. Celles-ci concernent prioritairement le contrôle des voies aériennes et donc l'assistance respiratoire, l'expansion volémique et la lutte contre l'hypothermie ainsi que la prise en charge de la douleur.

La présence d'un traumatisme grave (défenestration, explosion) prime sur la prise en charge de la brûlure. La prise en charge d'un patient polytraumatisé doit se faire dans un centre de polytraumatisé avec la possibilité de mise en œuvre d'un scanner corps entier et de prise en charge des traumatismes graves avant son transfert secondaire dans un centre de traitement des brûlés. Les troubles de la conscience chez un patient brûlé doivent faire rechercher une intoxication associée (cyanure, monoxyde de carbone, alcool, psychotropes) et/ou un traumatisme crânien.

Contrôle des voies aériennes

L'indication de l'intubation endotrachéale est constante lorsque le patient présente une détresse respiratoire aiguë, des troubles de la conscience (score de Glasgow < 8), une brûlure étendue (> 40-50 % de la SCT), et ce en raison de l'anesthésie générale requise pour l'analgésie, et des lésions graves du visage et du cou associées à des signes cliniques d'atteinte des voies aériennes supérieures.

Concernant les patients suspects d'intoxication aux fumées d'incendie, l'oxygénothérapie à haut débit est toujours indiquée en raison du risque d'intoxication au monoxyde de carbone souvent associé. Dans certains cas, l'indication d'une intubation trachéale est formelle devant une symptomatologie spécifique à type de modification de la voix, stridor ou dyspnée laryngée, témoignant d'un rétrécissement de la filière laryngée [40, 41].

Devant ces conditions extrêmement difficiles [42], l'intubation en séquence rapide est la règle et la succinylcholine ne présente pas de contre-indication à ce stade.

La ventilation contrôlée secondaire est une ventilation protectrice décrite ailleurs pendant le transport et le transfert vers un centre spécialisé ou une réanimation de proximité dans ce contexte d'agression pulmonaire, avec une FiO_2 à 100 % en cas d'intoxication oxycarbonée suspectée ou prouvée.

Remplissage vasculaire

Du fait d'une cinétique de perte liquidienne de type hypotonique importante en phase initiale, l'expansion volémique préhospitalière est primordiale ; elle est due au phénomène exsudatif lié à l'hyperperméabilité capillaire en réponse au choc thermique [43].

Les volumes de cristalloïdes à administrer seront guidés par des formules de prédiction des besoins en remplissage vasculaire ainsi que par des paramètres hémodynamiques selon leur disponibilité (pression artérielle et $EtCO_2$). Cependant, une perfusion initiale de 20 mL/kg de cristalloïdes au cours de la première heure de prise en charge du brûlé grave est adaptée avant l'utilisation de formules nécessitant une appréciation relativement précise de la surface cutanée brûlée et du poids corporel.

Parmi les nombreuses formules proposées dans la littérature, la formule de Baxter du *Parkland Hospital* est la formule la plus utilisée [44, 45]. Elle est basée sur l'utilisation de cristalloïdes (Ringer lactate ou autre solution balancée à faible concentration en chlore) à la dose de 4 mL/kg/% de surface cutanée brûlée. La moitié de la dose calculée doit être perfusée durant les 8 premières heures et l'autre moitié durant les

16 heures suivantes. Du fait d'une perte liquidienne extrêmement importante liée au phénomène exsudatif, le brûlé grave est exposé à un risque important d'hypernatrémie et d'hyperchlorémie en cas d'utilisation de solutés riches en sodium et en chlore (tels que le NaCl à 0,9 %).

Afin de permettre une bonne expansion volémique, l'abord vasculaire en préhospitalier est primordial, prioritairement par la mise en place de deux voies veineuses périphériques de bon calibre et si possible en zone saine. En cas d'impossibilité, la pose d'un dispositif intra-osseux semble être une excellente alternative, et ce quel que soit l'âge de la victime. La pose d'une voie veineuse centrale fémorale est à retenir en dernière intention dans ce contexte préhospitalier du fait d'un temps de pose supérieur et du risque infectieux associé.

Lutte contre l'hypothermie

Longtemps préconisé pour limiter la destruction cutanée liée à l'agression thermique au cours des brûlures de très petite surface, le refroidissement est cependant extrêmement controversé quant à son utilisation pour des surfaces brûlées supérieures à 20 % ; le risque très important d'hypothermie en fait limiter l'usage, de la même manière que pour les gels d'eau. La brûlure doit être refroidie, pas le malade. La vasoconstriction induite par l'hypothermie compromet la perfusion tissulaire incluant la peau avec un risque secondaire d'approfondissement. La meilleure manière de lutter contre l'hypothermie est d'emballer les lésions à l'aide d'un champ stérile et d'une couverture de survie [40] en chauffant l'atmosphère (cellule de l'unité mobile hospitalière) et en limitant les temps de prise en charge préhospitaliers au maximum.

Lutte contre la douleur

En période préhospitalière, la douleur est au centre de la préoccupation des médecins ; elle est liée aux brûlures superficielles. Elle nécessite une stratégie d'analgésie multimodale. La titration intraveineuse de morphine ainsi que de kétamine (0,25 mg/kg en IVL) en fonction de l'échelle numérique simple (ENS) reste le traitement analgésique de base chez le brûlé en ventilation spontanée. Tant que le patient conserve sa ventilation spontanée et demeure algique, il ne faut pas hésiter à poursuivre la titration.

Traitement des éventuelles intoxications associées

Au cours des incendies en milieu clos, il n'est pas rare d'associer à la brûlure une inhalation de fumées d'incendie liées à la combustion des matériaux synthétiques et naturels. Elles provoquent une déprivation en oxygène et une intoxication aux gaz asphyxiants (monoxyde de carbone [CO], dioxyde de carbone [CO_2] et cyanure [HCN]). Le diagnostic préhospitalier repose essentiellement sur la clinique : un contexte évocateur (incendie en milieu clos), une raucité de la voix, une dyspnée ou polypnée, une anxiété, des expectorations noires, la présence de suie dans les orifices naturels, une brûlure de la face, une désorientation, un trouble de conscience (pouvant aller jusqu'au coma) et un arrêt cardiorespiratoire dans les formes les plus graves.

La gazométrie artérielle confirmera le diagnostic d'intoxication au CO (carboxyhémoglobinémie : HbCO normale < 3 % chez le sujet non-fumeur et < 10 % chez le fumeur) et orientera aussi le diagnostic d'intoxication au cyanure (hyperlactatémie > 10 mmol/L et acidose métabolique). Le cyanure est responsable d'un blocage de la chaîne respiratoire mitochondriale (complexe IV), déviant la synthèse de l'ATP vers la glycolyse et augmentant la synthèse d'acide lactique. Le cyanure possède également une action cytotoxique directe en ouvrant les canaux calciques membranaires.

L'intérêt de l'administration d'un antidote efficace en cas d'intoxication massive avérée paraît donc justifié. En France, l'antidote disponible de l'intoxication au cyanure est l'hydroxocobalamine (Cyanokit®). L'administration de l'hydroxocobalamine chélate le cyanure en induisant la formation de cyanocobalamine éliminé par voie rénale en plusieurs jours. La grande affinité de l'hydroxocobalamine avec le monoxyde d'azote (NO) entraîne une diminution de la biodisponibilité de celui-ci avec des effets vasoconstricteurs parfois intenses.

Si ces effets sont probablement sans grande importance chez le sujet sain (une augmentation de la pression artérielle a été décrite) ou chez le sujet intoxiqué non brûlé, l'intérêt de son administration chez le patient brûlé grave fait débat. En effet, la brûlure s'accompagne d'un syndrome inflammatoire systémique intense et parfois d'une défaillance multiviscérale. Si les données manquent quant aux effets inhibiteurs non sélectifs du NO chez les brûlés graves, le blocage non sélectif de la voie du NO au cours du choc septique s'accompagne d'une augmentation de la mortalité (malgré une meilleure pression sanguine artérielle), illustrant les effets homéostatiques essentiels du NO dans les situations d'inflammation systémique intense.

L'administration de l'antidote au cyanure doit être réfléchie et réservée aux indications formelles, essentiellement aux patients brûlés en milieu clos avec une forte suspicion d'inhalation de fumées d'incendie et en arrêt cardiorespiratoire ou avec une instabilité hémodynamique associée à une hyperlactatémie (> 10 mmol/L).

Le traitement spécifique de l'intoxication au CO, au cours des incendies en espace clos, repose sur une ventilation avec une FiO_2 à 100 %. Si la grossesse ou les patients avec trouble de la conscience, des signes cliniques neurologiques, cardiaques, respiratoires ou psychiques doivent classiquement bénéficier d'une oxygénothérapie hyperbare dans ce contexte, le contexte de brûlure grave doit être mis dans la balance du rapport bénéfice/risque de l'oxygénothérapie hyperbare. En effet, celle-ci ne doit pas retarder ou limiter la réanimation hémodynamique et ventilatoire ou les traitements chirurgicaux urgents. Dans la plupart des cas, la ventilation en FiO_2 100 % pendant la prise en charge préhospitalière permet la normalisation de l'HbCO à l'arrivée dans le centre ; cela permet de privilégier le transfert rapide dans un centre spécialisé chez les patients présentant des brûlures étendues.

Prise en charge hémodynamique

Prise en charge des 24 premières heures intrahospitalières

L'offre de soins de lits de grands brûlés étant le plus souvent limitée dans les centres de traitement des brûlés, il se peut, de manière non rare, qu'il y ait des admissions temporaires dans des centres ou des réanimations non spécialisés avant les transferts secondaires.

À cette phase de prise en charge initiale, la brûlure est caractérisée par un choc hypovolémique caricatural et secondairement distributif. Les objectifs de cette réanimation initiale par le remplissage vasculaire permettent d'aboutir à un volume circulant efficace suffisant afin d'optimiser le débit cardiaque et d'améliorer la perfusion tissulaire (surtout rénale et splanchnique). Le corolaire est la constitution d'un œdème interstitiel possiblement délétère pour les échanges gazeux et pour la microcirculation.

Prise en charge hémodynamique

Le remplissage vasculaire est au centre de la prise en charge hémodynamique initiale du brûlé grave. Il n'existe toujours pas actuellement de consensus permettant d'évaluer les besoins en volume de cristalloïdes à perfuser au cours de la phase initiale chez le brûlé grave.

L'expansion volémique initiale se fera au moyen d'un cathéter central placé de préférence dans une zone non brûlée et sous échographie guidée afin de limiter les complications liées à la pose.

Une des formules les plus utilisées en Europe pour l'expansion volémique initiale chez le brûlé grave est la formule de Baxter du *Parkland Hospital*, aussi appelée « *Consensus formula* » [46, 47]. Cette formule, établie dans les années 1960, très utilisée depuis sa mise en place, est une formule simple, basée sur une estimation de perte chez des animaux (singes et chiens brûlés expérimentalement sur des surfaces de 30 à 50 % de la surface cutanée totale). Cette formule est évaluée sur une série de 277 patients brûlés avec une mortalité considérée à l'époque comme « acceptable » par les auteurs. Cette réanimation, appelée réanimation modulable, est basée sur un ajustement à la diurèse horaire (comme marqueur du débit rénal et donc cardiaque) avec un objectif entre 0,5 et 1 mL/kg/h [40]. Malgré une grande utilisation et une grande popularité, cette formule a été vivement critiquée du fait d'une part de l'imprécision de l'évaluation initiale de la surface cutanée brûlée, et d'autre part de la présence de facteurs influençant les besoins de remplissage vasculaire tels que le mécanisme et la profondeur des brûlures, l'inhalation de fumées, l'association à un traumatisme, l'âge, les délais de réanimation, la consommation de drogues et d'alcool et enfin la chirurgie précoce. De plus, en présence d'une oligo-anurie dans certains cas, la diurèse n'est plus un marqueur fiable du débit sanguin rénal. De ce fait, des auteurs suggèrent de guider l'expansion volémique initiale par un monitorage hémodynamique invasif ou semi-invasif et sur des paramètres d'oxygénation et de perfusion tissulaire [48, 49].

La seule correction des paramètres statiques de précharge (volume sanguin intrathoracique et pression de remplissage) fait administrer des volumes supérieurs à ceux prédits par la formule de Parkland [50], sans améliorer les paramètres d'oxygénation et sans diminuer l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë et les défaillances d'organes [51]. Dans une autre étude plus récente prenant en compte des indices dynamiques (de précharge dépendance), par le système LiDCO, une réduction significative de l'administration des cristalloïdes a été observée dans les 24 premières heures de la prise en charge par rapport au groupe Parkland [52].

À l'analyse des différentes études (résumées dans le tableau 300.4), il existe pour ces différentes stratégies de réanimation hydro-électrolytique des discordances marquées. Le concept d'hypovolémie permissive ou de « réanimation équilibrée » consiste ainsi à tolérer un degré d'hypovolémie s'apparentant à une stratégie restrictive d'administration de cristalloïdes et ne cherchant pas à maximiser le débit cardiaque et donc à éviter une situation de « précharge indépendance ». Il s'agit d'éviter des complications liées à cet excès de remplissage (approfondissement des brûlures, défaillance d'organes, syndrome de détresse respiratoire aigu, syndrome compartimental abdominal), mais en permettant un maintien simple et suffisant de la

volémie afin d'optimiser la perfusion tissulaire. Dans une étude non randomisée, cette stratégie est associée à un meilleur pronostic qu'une réanimation dite « libérale » [53].

À la lumière de l'analyse de ces différentes études, il est probable que la réanimation initiale des brûlés graves, afin qu'elle soit optimisée, doive être basée sur une analyse combinée de plusieurs paramètres physiologiques : la diurèse, la pression artérielle moyenne, l'index cardiaque, mais aussi la $ScvO_2$ et la lactatémie. La pression veineuse centrale est également utile pour dépister des insuffisances cardiaques droites congestives, notamment chez les patients avec syndrome de détresse respiratoire aiguë. Lorsqu'il existe des situations hémodynamiques complexes (cardiopathie sous-jacente, défaillance cardiaque droite, hypertension artérielle pulmonaire, etc.), l'échographie cardiaque ou le cathétérisme artériel pulmonaire trouvent leur intérêt pour guider la réanimation initiale. L'introduction de vasopresseur (noradrénaline) peut être nécessaire après la phase d'hypovolémie initiale lorsqu'une vasoplégie s'installe (souvent après la 24e heure) et/ou pour compenser les effets vasodilatateurs liés à la sédation. Sur le plan qualitatif, les cristalloïdes hypotoniques (type Ringer lactate® ou pauvres en chlore) restent les solutés les plus utilisés en Europe [8] malgré un pouvoir d'extension faible et un risque d'œdème interstitiel plus important.

Les colloïdes sont fréquemment introduits en proportions variables, le plus souvent après la 8e heure au sein de différentes formules de remplissage [40]. Dans une étude récente, plus de 50 % des centres de brûlés européens utilisent des colloïdes à la phase précoce avec principalement de l'albumine humaine suivie par les hydroxyéthylamidons (HEA) [46]. En théorie, les colloïdes permettraient une augmentation de la pression oncotique, mais aussi une réduction des volumes administrés.

L'albumine humaine présente des propriétés de transport, mais aussi une activité anti-inflammatoire et anti-oxydante. Dans une autre étude « avant-après », Park *et al.* ont observé chez une population de brûlés que le recours à l'albumine humaine à 5 % au cours des 24 premières heures était associé à une baisse de la mortalité, de recours aux vasopresseurs et de durée de la ventilation mécanique [54]. Une récente étude multicentrique réalisée chez les patients en sepsis sévère ou choc septique ne montre pas de différence de mortalité entre le groupe ayant reçu de l'albumine à 20 % (pour un objectif d'albuminémie > 30 g/L) et le groupe contrôle. Les patients ayant reçu de l'albumine avaient cependant un bilan entrées/sorties plus faible et une mortalité moindre dans le sous-groupe des patients en choc septique. La transposition de ces données aux patients brûlés graves apparaît pertinente au vu des complications associées à l'administration de très larges volumes de cristalloïdes. Concernant les HEA, l'Agence de médecine européenne contre-indique leur utilisation chez les brûlés. Cette décision a été prise sur la base des résultats des études et méta-analyses réalisées dans des populations de patients de réanimation non brûlés montrant que l'utilisation de ces solutés était associée à une augmentation de la mortalité et de l'insuffisance rénale aiguë [55, 56] et les similarités physiopathologiques de patients inclus dans ces études (sepsis notamment) et des patients brûlés graves.

L'utilisation de solutés salés hypertoniques pourrait être une alternative aux colloïdes et diminuer ainsi les apports hydriques. Certaines études ont montré des résultats encourageants avec moins d'apports hydriques et une diminution du syndrome compartimental abdominal [57]. Les données restent cependant insuffisantes pour en recommander l'utilisation pratique clinique. Dans deux études observationnelles, le Ringer acétate était associé à une moindre incidence de défaillance d'organe évaluée par le score Sofa par rapport à un groupe Ringer lactate [58] ainsi qu'une amélioration plus rapide de la dysoxie splanchnique évaluée par la tonométrie gastrique.

Assistance ventilatoire

L'oxygénothérapie est systématique. Elle est prolongée et délivrée à fort débit en cas d'intoxication aux fumées d'incendie. Les indications d'intubation et de la mise sous assistance ventilatoire sont indiscutables en cas de signes de détresse respiratoire ou d'altération profonde de la vigilance. Les brûlures profondes du segment céphalique, visage ou cou, doivent entraîner l'intubation et la mise sous ventilation assistée lorsqu'il existe une inhalation de fumées ou une brûlure des voies aériennes supérieures. En effet, l'œdème des voies aériennes supérieures est d'apparition souvent retardée, et son importance est majorée par la réanimation volémique initiale. Cette réaction œdémateuse peut rendre l'intubation difficile, voire impossible. La ventilation assistée ne présente pas de particularité à cette phase.

La ventilation artificielle ne présente habituellement aucune spécificité. En présence d'une inhalation de fumées ou en cas de brûlure grave, la survenue d'un SDRA est possible. Les règles de ventilation protectrice à petits volumes courants (6 mL/kg), en maintenant une pression de plateau < 28-30 cm H_2O, prévalent aussi chez les patients brûlés. La brûlure ne contre-indique en rien les positionnements, dont les séances de décubitus ventral. Il faudra cependant être particulièrement vigilant quant à la gestion des dispositifs invasifs (endotrachéal et cathéters) du fait de la difficulté de mise en place chez les brûlés graves.

Il faut souligner deux spécificités du SDRA chez le patient brûlé : les brûlures thoraciques profondes et circulaires (3e degré ou carbonisation) peuvent limiter la compliance pariétale thoracique. Des escarrotomies (sur le même principe qu'une brûlure circulaire d'un membre) peuvent améliorer la compliance pariétale. Enfin, des aérosols d'héparine ont été proposés en traitement des lésions d'inhalation de fumées d'incendie. L'inhalation de fumées d'incendie provoque une inflammation épithéliale majeure avec desquamation et coagulum endoluminal, dépôt de fibrine et constitution de dépôts endobronchiques obstructifs. Des études précliniques et cliniques suggèrent un bénéfice de l'aérosolisation bronchique d'anticoagulants (héparine, activateur tissulaire du plasminogène, etc.), notamment en diminuant les lésions pulmonaires, l'œdème pulmonaire, voire pour certaines études, la mortalité, sans effet indésirable notable détecté [59].

Prévention du syndrome compartimental abdominal

Le syndrome compartimental abdominal (SCA) est défini par une pression intraveineuse ≥ 20 mmHg avec au moins une nouvelle défaillance d'organe [60]. Son incidence chez les brûlés avec une surface cutanée ≥ 30 % est de 11 % avec un taux de mortalité élevé allant de 44 à 100 % selon les séries [60]. Les principaux facteurs de risque de développer un SCA sont : un remplissage vasculaire > 300 mL/kg sur les 24 premières heures, une surface cutanée brûlée ≥ 40 %, des brûlures abdominales étendues et les brûlures électriques. Les signes cliniques et biologiques d'un SCA sont habituels et peu spécifiques : une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique, une altération de la compliance pulmonaire, une instabilité hémodynamique, une hyperlactatémie associée à une distension ou une rigidité de la paroi abdominale. La mesure de la pression intra-abdominale (PIA) reste indispensable et répétée au moins toutes les 4 à 6 heures si le patient présente une surface brûlée > 30 %. Ceci permet non seulement de guider le remplissage vasculaire initial et d'optimiser la pression de perfusion rénale ou splanchnique (PAM-PIA), mais surtout de faire le diagnostic du SCA et de tenter de le corriger ou d'en limiter la progression.

Plusieurs moyens thérapeutiques ont été proposés pour améliorer la compliance abdominale et baisser la PIA avec néanmoins de faibles niveaux de preuve : le positionnement du patient (tête du lit < 30°), l'approfondissement de la sédation et la curarisation, l'aspiration digestive, la diminution de l'œdème interstitiel. Les dernières recommandations de 2013 de la *World Society of the abdominal compartment syndrom* préconisent le recours à la décompression chirurgicale de l'abdomen en cas d'échec de toutes les mesures moins invasives précitées. Dans ce cas, le taux de mortalité reste dramatiquement élevé, allant de 88 à 100 % selon les séries. La présence de brûlure abdominale et du risque infectieux ainsi majoré rendent ce traitement particulièrement peu adapté aux populations de patients brûlés. La prévention du SCA reste ainsi essentielle en évitant les apports excessifs de solutés cristalloïdes.

Traitement local de la brûlure

Le traitement local fait appel le plus souvent à des topiques antibactériens qui permettent, en diminuant la colonisation des brûlures, de retarder le développement des infections. La sulfadiazine d'argent est le produit de référence utilisé depuis plus de 30 ans dans la plupart des centres de brûlés [61]. Son application, en couche épaisse, doit être renouvelée au mieux tous les jours. Certains ont proposé, en alternative, l'utilisation de pansements imprégnés d'argent.

En ce qui concerne la chirurgie, c'est la réalisation d'incisions de décharge qui s'impose à cette période en cas de lésions profondes circulaires. Celles-ci peuvent, en effet, entraîner des effets garrot avec des nécroses secondaires sous-jacentes (syndrome des loges) ou périphériques, en raison de la rigidité de la peau brûlée et de la formation d'œdème. Il peut s'agir de simples escarrotomies en cas de lésions strictement cutanées ou d'aponévrotomies lorsque la brûlure lèse les muscles (cela concerne le plus souvent les brûlures électriques). Ces incisions de décharge devront être également pratiquées en cas de lésions circulaires profondes du thorax qui peuvent abaisser la compliance thoracique. Elles sont à réaliser dans les 5 ou 6 heures après la brûlure, parfois plus tard lorsqu'elles sont majorées par l'expansion volémique nécessaire.

On peut proposer, lorsque l'état du patient le permet, notamment sur le plan hémodynamique et de l'hémostase, la réalisation d'une excision-greffe ultra-précoce dès les premières heures s'il reste suffisamment de peau saine. Cette intervention ne doit concerner que les zones incontestablement évaluées en 3e degré. Elle permet une couverture très précoce d'une partie des lésions dans des conditions opératoires optimales (peu de saignements en raison d'une inflammation encore modérée) et participe à la prévention des infections [62].

Sur le plan local, les pansements avec des topiques antibactériens sont poursuivis. C'est pendant la première semaine que doit, idéalement, être débuté le traitement chirurgical sous forme d'excision-greffe dite précoce. Ces interventions sont programmées aussitôt que possible en fonction de l'état hémodynamique du patient ; des troubles de l'hématose et de la coagulation, constants à cette période,

en particulier la thrombocytopénie, représentent un facteur limitant à ces interventions. Le caractère très hémorragique de l'excision et le risque d'hypothermie conduit à limiter la surface d'excision à moins de 20 % de la surface cutanée totale. La couverture des lésions excisées, dans le même temps opératoire, doit être la règle. On peut, suivant les cas, recourir à une couverture biologique (autogreffe, allogreffe, xénogreffe, greffe combinée) ou à une couverture par substitut cutané biosynthétique (Intégra©, Matriderm©). Seules les autogreffes apportent une couverture définitive. Elles sont prélevées sur une zone de peau saine ou cicatrisée puis appliquées telles quelles (peau pleine ou après découpage en filets plus ou moins larges). Les allogreffes (peau humaine provenant d'une banque de peau et conservée congelée) ainsi que les xénogreffes (peau de porc comme EZ derm©) ne permettront qu'un recouvrement transitoire (moins de 3 semaines) dans l'attente de la réalisation d'autogreffes lorsque les surfaces de zones donneuses d'autogreffes sont insuffisantes.

Chez les patients les plus graves, on utilise fréquemment des greffes combinées (dites greffes « en sandwich »), associant des autogreffes en mailles très larges au contact de la brûlure excisée avec des allogreffes (ou des xénogreffes) en mailles serrées qui les recouvrent. L'allogreffe joue alors un rôle de protection de l'autogreffe et accélère la confluence des mailles de celle-ci. Il existe aussi de nouvelles méthodes d'expansion de l'autogreffe type Humeca© permettant de couvrir de grandes surfaces planes comme le torse avec très peu de peau.

Les cultures épidermiques sont réservées, en raison des coûts et de la médiocre qualité des cicatrices, aux patients victimes de brûlure très étendue de 3e degré (plus de 70 % de la SCT). Elles ne sont disponibles qu'environ 15 jours à 3 semaines après le prélèvement d'une biopsie et elles ne sont utilisables que sur un sol dermique allogénique, il faut donc au préalable exciser et recouvrir les lésions d'allogreffe ; l'épiderme des allogreffes est excisé juste avant la pose des cultures. Le coût et l'absence de solution industrielle actuelle en limitent l'usage à des centres universitaires très spécialisés.

Particularités de la réanimation de brûlure grave

Brûlures chimiques

Elles ne sont pas très fréquentes et sont rarement très étendues. Elles peuvent être d'origine professionnelle ou domestique et sont habituellement secondaires à des projections. L'aspect initial et l'évaluation de la gravité sont superposables à ceux décrits pour les brûlures thermiques. Le premier geste réalisé le plus rapidement possible est le retrait des vêtements potentiellement souillés et le lavage abondant et prolongé des lésions. Ceci s'applique à tous les agents chimiques, sauf la chaux sèche qui nécessite une élimination mécanique (réaction exothermique au contact de l'eau). Un avis auprès du centre antipoison s'impose après identification de l'agent causal et une prise en charge en milieu spécialisé est nécessaire. Une particularité concerne les brûlures par acide fluorhydrique (antirouille) qui pénètre profondément le revêtement cutané. Elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital du malade par l'hypocalcémie qu'elles vont induire (chélation des ions calcium et magnésium). Le traitement repose sur l'application locale de crème à base de gluconate de calcium à 2,5 % après lavage abondant, plus ou moins associé à son injection sous-cutanée en périlésionnel.

Brûlures électriques

L'électrisation correspond à l'ensemble des manifestations cliniques liées au passage du courant électrique dans un organisme vivant. L'électrocution correspond à un décès par électrisation.

Un accident électrique se réalise lors de la réunion de deux composants : une source d'énergie électrique et un conducteur (l'homme). Pour cela, il faut que deux points du corps de la victime soient soumis à un différentiel de potentiel. Le passage du courant électrique dans l'organisme se fait entre un ou plusieurs points d'entrée et de sortie appelés « marques électriques de Jellineck ». Ainsi, dans tous les accidents électriques, il faut définir lors de l'examen clinique initial le point d'entrée et le point de sortie permettant de suivre le trajet de la brûlure. Ceux-ci sont souvent caractérisés par des brûlures profondes et bien limitées. Entre les deux, le courant électrique passe dans l'organisme, générant des lésions électriques au niveau cardiaque, neurologique et musculaire, et des lésions électrothermiques. Les lésions électrothermiques sont le plus volontiers situées au niveau des masses musculaires et des axes vasculonerveux, générant un tableau apparenté au *crush syndrome*. Le mécanisme de progression de la brûlure électrique se différencie de la brûlure thermique par la sensibilité des tissus à l'électricité. Le courant électrique longe les axes vasculonerveux, puis progresse dans le muscle, les tissus sous-cutanés et enfin sort par la peau [63].

Infection

Les infections sont particulièrement redoutables chez les brûlés graves puisqu'il s'agit d'une des principales causes de mortalité au cours de l'hospitalisation, passé les premiers jours [64, 65]. Elles concernent environ 50 % des patients graves admis en centre de brûlés [66].

La diminution des défenses immunitaires liée à l'inflammation systémique, la dénutrition et la rupture de la barrière cutanée favorisent le développement d'infections sévères chez les patients brûlés. Les infections sont d'étiologie bactérienne dans la majorité des cas [66, 67].

La colonisation cutanée est définie par la présence d'un micro-organisme sur la surface cutanée sans manifestation clinique d'infection. À l'admission, les germes les plus retrouvés au niveau des lésions cutanées sont les cocci à Gram positifs (*Staphylococcus aureus*, *coagulase-negative staphylococci*). Dans un second temps, les germes d'origine digestive sont retrouvés (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, etc.) [68, 69]. Les germes multirésistants aux antibiotiques acquis dans la structure de soins ou sélectionnés par les antibiotiques utilisés chez le patient apparaissent également. Les signes généraux (température) et les signes inflammatoires biologiques font partie de la brûlure grave en dehors de tout processus infectieux. Il peut être difficile de faire la différence entre une colonisation de la brûlure et une infection cutanée. L'évolution cutanée défavorable au niveau des zones brûlées, des prises de greffe, des greffes et des zones cicatrisées (présence de pus, apparition de zones noirâtres, retard de cicatrisation, escarre, lyse des greffes, lyse des zones guéries, impétigo) permet de porter un diagnostic d'infection cutanée bactérienne (critères d'infection chez le brûlés, SFETB, 2006). La réalisation d'une excision-greffe précoce au cours de la première semaine [62], l'utilisation des antimicrobiens sous forme de topiques [61] ont permis de diminuer la mortalité de ces patients.

En dehors des infections à point de départ cutané, on retrouve les infections pulmonaires, les bactériémies, les infections urinaires, les infections à point de départ des cathéters, les thrombophlébites suppurées. Le respect des règles de bon usage des antibiotiques, la réalisation des dosages des antibiotiques chez ces patients ayant un volume de distribution modifié et la mise en place systématique d'un isolement protecteur et idéalement d'un isolement géographique avec maîtrise des risques environnementaux (eau thérapeutique filtrée, air filtré) sont des éléments importants à réaliser.

La distinction entre l'inflammation et le diagnostic d'infection est souvent difficile à établir et le résultat du dosage de la procalcitonine doit être utilisé avec précaution devant l'hétérogénéité des études [70]. L'altération du système immunitaire pourrait participer à l'augmentation de la susceptibilité des patients aux complications infectieuses. Il existe une diminution de l'expression du système HLA-DR au niveau des monocytes circulants chez les brûlés graves et cette diminution est associée à la survenue de complications septiques et au devenir péjoratif des patients [71]. Cette voie de recherche est à explorer avec des cohortes de patients plus importantes et pourrait être utilisée pour détecter les patients les plus à risque.

Bien que les infections bactériennes restent une des complications prédominantes, les infections fongiques invasives ont émergé ces dernières années comme étant une source significative de morbi-mortalité chez le brûlé grave [72–74]. Parmi celles-ci, les infections cutanées invasives à *Candida spp.* [75], *Aspergillus spp.*, et à d'autres champignons opportunistes (*Alternaria spp.*, *Fusarium spp.*, *Rhizopus spp.* et *Mucor spp.*) représentent un problème sérieux [76]. Le traitement des infections à champignons filamenteux reste un challenge, car ils ont un fort tropisme vasculaire par la progression des hyphes dans les vaisseaux, sources de thromboses et de nécroses, et le taux de mortalité demeure élevé [77, 78].

Enfin, l'immunodépression contemporaine de la brûlure peut être responsable de la réactivation de virus restés quiescents [79–81]. L'infection à herpès virus 1 est la plus fréquemment rencontrée. Elle doit être traitée chez les patients les plus graves.

Nutrition

Les brûlures graves (supérieures à 20 % de la surface corporelle totale) provoquent une réponse inflammatoire majeure avec perturbations métaboliques, entraînant un état d'hypercatabolisme et mettant le patient à risque de dénutrition. La nutrition du grand brûlé fait l'objet de recommandations [82, 83].

Le brûlé nécessite des besoins énergétiques élevés (35 à 50 kcal/kg/j) en glucides (4 à 5 g/kg/j) et en protéines (1,5 à 2,5 g/kg/j). L'apport en lipides doit être faible (0,5 à 1 g/kg/j) et idéalement inférieur à 20 % de l'apport calorique [84].

Le calcul des apports caloriques à administrer est idéalement réalisé à partir de la calorimétrie indirecte, ou en utilisant les formules de Harris et Benedict et l'équation de Toronto [85] si la calorimétrie indirecte n'est pas disponible. La voie entérale est à privilégier et doit être débutée dans les heures qui suivent la brûlure.

L'utilisation de propanolol diminue le catabolisme [86] et la production de cytokines [87]. L'insuline participe également au contrôle métabolique [88]. L'apport en glutamine permet l'amélioration de la

cicatrisation et participe à normalisation des défenses immunitaires [89]. La destruction de la barrière cutanée entraîne également la perte de micronutriments (sélénium, zinc, vitamines C et E) qui ont un rôle dans la cicatrisation et dans les défenses anti-oxydantes. Les bénéfices d'une telle supplémentation sont confirmés [90].

Analgésie et anesthésie

Analgésie du brûlé

Lutte contre la douleur à l'admission

La douleur est principalement liée aux brûlures superficielles. Elle nécessite une stratégie d'analgésie multimodale. Chez le patient en ventilation spontanée, la titration intraveineuse en morphine associée à la kétamine (0,25 mg/kg en IVL) en fonction de l'échelle numérique simple (ENS) ou de l'échelle visuelle analogique (EVA) reste le traitement analgésique de base. L'analgésie chez le patient sous ventilation mécanique peut être évaluée par le score BPS (*Behavioral Pain Scale*) et traitée par des morphiniques tels que le fentanyl et le sufentanil en perfusion continue.

Prise en charge secondaire de la douleur

Schématiquement, la douleur du brûlé évolue selon au moins deux composantes s'associant de façon variable : une douleur de fond permanente plus ou moins intense et des pics algiques déclenchés par les différentes manœuvres thérapeutiques.

Aux stades initiaux de l'évolution, les caractéristiques de la douleur sont assez bien déterminées : description précise par le patient, relation dose-effet pharmacologique relativement fiable. Plus tardivement, les caractéristiques cliniques se modifient, particulièrement chez les patients les plus graves. Le profil est celui d'une douleur chronique : stimulations douloureuses multiples et imprécises, description et évaluation de la symptomatologie assez vagues, résistance au traitement.

La prise en charge de la douleur répond aux principes de l'analgésie multimodale [91]. Elle doit être personnalisée et adaptée à chaque patient en respectant quelques règles simples :

- évaluer et traiter de façon séparée les deux composantes principales : la douleur de fond et celle liée aux manipulations thérapeutiques ;
- recourir à l'analgésie multimodale (paracétamol, néfopam, kétamine, prégabaline, morphiniques) ;
- recourir aux techniques d'anesthésie locorégionale (cathéters périnerveux) en complément de l'analgésie systémique chez les patients ayant des douleurs localisées aux membres rebelles aux traitements par des morphiniques ;
- adapter les posologies de manière à couvrir la variabilité de la demande de chaque patient.

Le contrôle fréquent de l'efficacité du traitement par une échelle d'évaluation de la douleur est fondamental. Il permet d'adapter l'administration des antalgiques et de surveiller l'apparition d'effets secondaires.

Différentes situations anesthésiques

Anesthésie à l'admission

À la phase initiale, la prise en charge anesthésique est essentiellement celle d'un patient à l'estomac plein associé à une hypovolémie plus ou moins profonde. Le choix des agents anesthésiques est donc guidé par leurs effets secondaires, essentiellement hémodynamiques.

À ce stade, une chirurgie en urgence d'escarrotomie ou d'aponévrotomie de décharge ou alors d'hémostase (laparotomie ou thoracotomie) chez un patient traumatisé grave peut être indiquée dans un contexte d'instabilité hémodynamique. La kétamine et l'étomidate sont les hypnotiques d'induction qui conservent le plus l'état hémodynamique.

La kétamine conserve une certaine popularité pour la gestion anesthésique du brûlé, à toutes les étapes de son évolution. C'est un agent anesthésique à fortes doses, doté en outre de propriétés antalgiques. Elle possède de plus une activité sympathostimulante marquée par une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et du débit cardiaque. La kétamine est parfaitement utilisable dans le cadre d'une séquence d'induction rapide. Ses posologies doivent être diminuées lorsqu'elle est administrée au sujet hypovolémique (0,5 à 1,5 $mg.kg^{-1}$). L'étomidate voit sa cinétique modifiée par l'hypovolémie, avec à doses identiques une majoration modeste des concentrations plasmatiques. Les conséquences pharmacodynamiques sont pratiquement inexistantes. L'effet vasodilatateur et la sensibilité cérébrale sont inchangés [92]. Sa place dans l'arsenal des agents anesthésiques du patient en état de choc, particulièrement

septique, a été discutée, en raison de ses effets sur la stéroïdogenèse et l'immunomodulation corticodépendante [93].

Lors des états de choc, les concentrations plasmatiques de propofol sont augmentées de façon inversement proportionnelle à la baisse du débit cardiaque. L'hypotension artérielle est dose-dépendante. La sensibilité du cerveau est également majorée [94]. Cette augmentation de la sensibilité cérébrale persiste même après remplissage adéquat. La dose de propofol doit être réduite de 80 à 90 %. Les effets cardiovasculaires (vasodilatation et effets inotropes négatifs) du propofol sont par ailleurs majorés en présence d'un morphinique. Son administration est donc fortement déconseillée à cette phase de la prise en charge. Il en est de même pour le thiopental qui est contre-indiqué en raison de son action vasodilatatrice et inotrope négative.

En cas d'hypovolémie, le protoxyde d'azote entraîne une détérioration hémodynamique notable.

Les morphinomimétiques ont des effets cardiovasculaires modestes. Néanmoins, en cas d'hypovolémie, prescrits même à doses modérées, ils majorent l'hypotension et peuvent aggraver un état de choc, surtout en association avec un agent hypnotique.

La succinylcholine est utilisable pour une séquence d'intubation rapide durant les 24 à 48 premières heures qui font suite à la brûlure. Passé ce délai, elle est définitivement contre-indiquée en raison du risque d'hyperkaliémie persistant pendant plusieurs mois après le traumatisme thermique [95]. Le rocuronium peut être une alternative et permet d'approcher les délais d'action et les conditions d'intubation offertes par la succinylcholine.

Anesthésie pour excision-greffe

Cette chirurgie est délabrante et hémorragique, en particulier en situation de troubles de l'hémostase, et peut être réalisée chez des patients fragiles avec des défaillances d'organes multiples. L'excision de la face et des mains s'accompagne généralement de saignements plus importants. Les prélèvements sur peau saine majorent l'exsudation et l'hémorragie, alors même que le bénéfice de la couverture des sites greffés n'est pas encore acquis.

Par nécessités chirurgicales, les plaies et la peau saine sont fréquemment humides et exposées à l'air ambiant. Cette situation est à l'origine d'une déperdition thermique souvent considérable pendant toute la durée de la chirurgie, mais également en postopératoire. En postopératoire immédiat, la situation du patient peut donc être aggravée.

À ce stade, la stratégie anesthésique doit être basée sur les principes suivants :

- utiliser les agents ayant le moins de retentissement hémodynamique (hypnovel, kétamine, sufentanil, fentanyl) ;
- chez les patients les plus lourds, utiliser un monitorage hémodynamique (pression artérielle invasive et débit cardiaque) pour optimiser la volémie en périopératoire ;
- introduire si nécessaire des vasopresseurs (noradrénaline) en peropératoire pour maintenir une pression de perfusion adéquate ;
- réchauffer activement les patients par des couvertures chauffantes et le système d'accélérateur réchauffeur pour prévenir l'hypothermie et les troubles de l'hémostase qui en découlent ;
- anticiper la transfusion sanguine pour un objectif d'hémoglobine chez ces patients entre 8 et 9 g/dL.

Anesthésie pour pansement

Chez les patients ayant une grande surface cutanée brûlée, les soins réalisés au cours des pansements sont à l'origine de *stimuli* douloureux intenses, nécessitant souvent le recours à une anesthésie générale. Dans ce contexte, l'essentiel est d'utiliser le protocole techniquement le plus sûr, celui qui perturbe le moins le déroulement de la journée du patient, notamment sa nutrition, qui permet d'obtenir un réveil rapide et de bonne qualité.

Chez le patient sous ventilation mécanique, l'anesthésie n'a pas de particularité, elle se limite à un renforcement de la sédation.

Pour le patient en ventilation spontanée, la durée du pansement doit être la plus courte possible.

Une titration par une sédation intraveineuse à objectif de concentration (SIVOC) avec des agents ayant une pharmacocinétique rapide, tels que le propofol et le rémifentanil, peut être utilisée. Dans tous les cas, quel que soit le morphinique utilisé, les concentrations plasmatiques résiduelles en fin de pansement sont le plus souvent insuffisantes pour assurer une antalgie de bonne qualité. Un renforcement de l'analgésie est donc nécessaire. Pour les patients ayant des brûlures localisées aux membres, des cathéters périnerveux peuvent être mis en place avec des injections d'anesthésiques locaux lors des pansements.

Réhabilitation

Le processus de cicatrisation des brûlures est aléatoire et dépend de la profondeur et du délai de réépithélialisation. La prise en charge d'un brûlé grave par le rééducateur débute en réanimation et ne finit que beaucoup plus tard par sa réadaptation dans son milieu de vie. Lorsqu'il s'agit d'une lésion étendue, la rétraction et l'hypertrophie sont constantes et doivent être limitées par la chirurgie et la rééducation précoces. Cette dernière est basée sur le principe d'étirements cutanés associés à la compression et à l'immobilisation modulées afin d'éviter l'enraidissement. Les objectifs de la rééducation dépendent de la période et du stade cicatriciel. Il s'agit de :

- lutter contre les complications de l'alitement, guider la cicatrisation ;
- prévenir les limitations d'amplitude pour maintenir les capacités fonctionnelles et l'autonomie ;
- accompagner psychologiquement et socialement le patient dans la lente et difficile réappropriation de sa nouvelle « image ».

Répercussions psychologiques et contextes psychiatriques

La brûlure peut constituer une épreuve majeure sur le plan physique et psychologique par la conjugaison de l'expérience traumatique de l'agression causale, de l'altération profonde de l'enveloppe corporelle et des soins intensifs. Il faut reconstruire, rééduquer physiquement, mais aussi rétablir sa nouvelle image pour soi et vis-à-vis des autres.

Le trouble psychique le plus courant chez les personnes souffrant de brûlures est le syndrome de stress post-traumatique (SSPT). Les chiffres de prévalence tirés des ouvrages relatifs au SSPT un an après l'accident varient entre 15 et 45 %. La raison de ce grand écart repose notamment sur l'inclusion ou non des patients psychiatriques et sur les instruments de mesure utilisés.

Le SSPT est une crise d'angoisse : une multitude de troubles se produisent. Ils surviennent après avoir vécu une expérience psychique choquante et se répercutent sur le fonctionnement quotidien dans différents domaines. Le SSPT se caractérise par un revécu permanent de l'événement traumatisant, un refus persistant des *stimuli* liés au traumatisme ou un émoussement de la réactivité générale et des symptômes persistants d'irritabilité accrue. Pour pouvoir parler du SSPT, les symptômes doivent perdurer plus d'un mois. S'ils durent moins d'un mois, il est question de syndrome de stress aigu (SSA) (DSM-IV).

L'intervention du psychiatre associée aux observations du psychologue clinicien est indispensable, leur bénéfice profite avant tout aux patients et à leurs familles, mais aussi aux personnels soignants. Cette approche favorise l'émergence de la parole. L'articulation des différentes pratiques psychothérapiques permet de réintroduire cette humanité indispensable dans des soins de très haute technicité visant la restauration de la peau, enveloppe de la vie [96, 97].

Références

[1] Organisation mondiale de la Santé. *Brûlures.* 2014. Aide-mémoire, n° 365 http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/fr/.

[2] Pasquerau A., Thélot B. *Hospitalisations pour brûlures à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information. France métropolitaine 2011 et évolution depuis 2008.* Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2014.

[3] Wassermann D. Critères de gravité des brûlures. Épidémiologie, prévention, organisation de la prise en charge. *Pathol Biol.* 2002;50:65–73.

[4] Rodkey F.L., O'Neal J.D., Collison H.A., et al. Relative affinity of hemoglobin S and hemoglobin A for carbon monoxide and oxygen. *Clin Chem.* 1974;20(1):83–84.

[5] Endorf F.W., Gamelli R.L. Inhalation injury, pulmonary perturbations, and fluid resuscitation. *J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc.* 2007 Feb;28(1):80–83.

[6] Stern M., Waisbren B.A. Comparison of methods of predicting burn mortality. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1979;13:201–204.

[7] Tobiasen J., Hiebert J.M., Edlich R.F. The abbreviated burn severity index. *Ann Emerg Med.* 1982;11:260–262.

[8] Bhatia A.S., Mukherjee B.N. Predicting survival in burned patients. *Burns.* 1992;18:368–372.

[9] Coste J., Wasserman D., Venot A. Predicting mortality in adult burned patients: methodological aspects of the construction and validation of a composite ratio scale. *J Clin Epidemiol.* 1996;49:1125–1131.

[10] Ryan C.M., Schoenfeld D.A., Thorpe W.P., et al. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *N Engl J Med.* 1998;338:362–366.
[11] McGwin Jr. G., George R.L., Cross J.M., et al. Improving the ability to predict mortality among burn patients. *Burns.* 2008;34:320–327.
[12] Galeiras R., Lorente J.A., Pertega S., et al. A model for predicting mortality among critically ill burn victims. *Burns.* 2009;35:201–209.
[13] Belgian Outcome Burn Injury Study Group. Development and validation of a model for prediction of mortality in patients with acute burn injury. *Br J Surg.* 2009;96:111–117.
[14] Monafo W.W. Initial management of burn. *N Engl J Med.* 1996;335:1581–1586.
[15] Schwacha M.G. Macrophages and post-burn immune dysfunction. *Burns.* 2003;29:1–14.
[16] Kono H., Rock K.L. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol.* 2008 Apr;8(4):279–289.
[17] Portou M.J., Baker D., Abraham D., et al. The innate immune system, toll-like receptors and dermal wound healing: A review. *Vascul Pharmacol.* 2015;71:31–36.
[18] Xiao W., Mindrinos M.N., Seok J., et al. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med.* 2011;208(13):2581–2590.
[19] Arturon G. Pathophysiology of the burn wound and pharmalogical treatment. *Burns.* 1996;4:255–274.
[20] Rawlingson A. Nitric oxide, inflammation and acute burn injury. *Burns.* 2003;29:631–640.
[21] Yeh F.L., Lin W.L., Shen H.D., et al. Changes in serum tumour necrosis factor-α in burned patients. *Burns.* 1997;23:6–10.
[22] Ono I., Gunji H., Zhang J.Z., et al. A study of cytokines in burn blister fluid related to wound healing. *Burns.* 1995;21:352–355.
[23] Schwacha M.G., Somers S.D. Thermal injury induced immusuppression in mice : the role of macrophage derived reactive nitrogen intermediates. *J Leukoc Biol.* 1998;63:51–58.
[24] Ishikawa K., Nishimura T., de Serres S., et al. The effects of transforming growth factor-beta neutralization on postburn humoral immunity. *J Trauma.* 2004;529–36.
[25] Alexander M., Chaudry I.H., Schwacha M.G. Relationships between burn size, immunosuppression, and macrophage hyperactivity in a murine model of thermal injury. *Cell Immunol.* 2002;220:63–69.
[26] Lund T., Wiig H., Reed R.K. Acute postburn edema : role of strongly negative interstitial fluid pressure. *Am J Physiol.* 1988;255:H1069–H1074.
[27] Demling R.H. The burn edema process : current concepts. *J Burn Care Rehabil.* 2005;26:207–227.
[28] Hettiaratchy S., Dziewulski P. Pathophysiology and type of burns. *BMJ.* 2004;328:1427–1429.
[29] Geugniaud P.Y., Vilasco B., Pham E., et al. Brûlés graves : état hémodynamique, transport et consommation d'oxygène, cytokines plasmatiques. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1996;15:27–35.
[30] Horton J.W. Left ventricular contractile dysfunction as a complication of thermal injury. *Shock.* 2004;6:495–507.
[31] Papp A., Uusaro A., Parviainen I., et al. Myocardial function and heamodynamics in extensive burn trauma : evaluation by clinical signs, invasive monitoring, echocardiography, and cytokine concentration. A prospective clinical study. *Act Anaesthesiol Scand.* 2003;47:1257–1263.
[32] Navar P.D., Saffle J.R., Warden G.D. Effect of inhalation injury on fluid resuscitation requirements after thermal injury. *Am J Surg.* 1985;150:716–720.
[33] Mackie D.P. Inhalation injury or mechanical ventilation : which is the true killer in burn patients ? *Burns.* 2013 Nov;39(7):1329–1330.
[34] Bordes J., Lacroix G., Esnault P., et al. Comparison of the Berlin definition with the American European consensus definition for acute respiratory distress syndrome in burn patients. *Burns.* 2014 Jun;40(4):562–567.
[35] Rousseau A.F., Losser M.R., Ichai C., et al. ESPEN endorsed recommandations : nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr.* ;;32(4):497–502. doi:10.1016/j.clnu.2013.02.12. *Clin Nutr.* 2013 Aug;2013 Dec;32(6):1083 Epub 2013 Mar 14. Erratum in.
[36] Porter C., Herndon D.N., Borsheim E., et al. Uncoupled skeletal muscle mitochondria contribute to hypermetabolism in severaly burned adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014 Sep 1;307(5):E462–E467.
[37] Izamis M.L., Sharma N.S., Uygun B., et al. In situ metabolic flux analysis to quantify the liver metabolic response to experimental burn injury. *Biotechnol Bioeng.* 2011;108(4):839–852. doi:10.1002/bit.22998.

[38] Pidecoke H.F., Baer L.A., Wu X., et al. Insulin effects on glucose tolerance, hypermetabolic response, and circadian-metabolic protein expression in a rat burn and disuse model. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014 Jul 1;307(1):R1–R10.
[39] Jeschke M.G., Gauglitz C.G., Finnerty C.C., et al. Survivors versus nonsurvivors postburn : differences in inflammatory and hypermetabolic trajectories. *Ann Surg.* 2014 Apr;259(4):814–823.
[40] Latenser B.A. Critical care of the burn patient : The first 48 hours. *Crit Care Med.* 2009;37:2819–2826.
[41] McCall J.E., Cahill T.J. Respiratory care of the burn patient. *J Burn Care Rehabil.* 2005;26:200–206.
[42] Eastman A.L., Arnoldo B.A., Hunt J.L., et al. Pre burn center management of the burned airway: do we know enough? *J Burn Care Res.* 2010;31(5):701–705.
[43] Barrow R.E., Jeschke M.G., Herndon D.N. Early fluid resuscitation improves outcomes in severely burned children. *Ressuscitation.* 2000;45:91–96.
[44] Baxter C.R. Fluid volume and electrolyte changes in the early post-burn period. *Clin Plast Surg.* 1974;1:693–703.
[45] Navar P.D., Saffle J.R., Warden G.D. Effect of inhalation injury on fluid resuscitation requirements after thermal injury. *Am J Surg.* 1985;150:716–720.
[46] Snell J.A., Loh N.H., Mahambrey T., et al. Clinical review : The critical care management of the burn patient. *Crit Care.* 2013;17:241.
[47] Barton R.G., Saffle J.R., Morris S.E., et al. Resuscitation of thermally injured patients with oxygen transport criteria as goals of therapy. *J Burn Care Rehabil.* 1997;98:1–9.
[48] Berger M.M., Que Y.A. A protocol guided by transpulmonary thermodilution and lactate levels for resuscitation of patients with severe burns. *Crit Care.* 2013;17:195.
[49] Engrav L.H., Colescott P.L., Kemalyan N., et al. Biopsy of the use of the Baxter formula to resuscite burns or do we do it like Charlie did it? *J Burn Care Rehabil.* 2000;21:91–95.
[50] Holm C., Mayr M., Tegeler J., et al. A clinical randomized study on the effects of invasive monitoring on burn shock resuscitation. *Burns.* 2004;30:798–807.
[51] Tokarik M., Sjöberg F., Balik M., et al. Fluid therapy LiDCO controlled trial-optimization of volume resuscitation of extensively burned patients through noninvasive continuous real-time hemodynamic monitoring LiDCO. *J Burn Care Res.* 2013;34:537–542.
[52] Aboelatta Y., Abdelsalam A. Volume overload of fluid resuscitation in acutely burned patients using transpulmonary thermodilution technique. *J Burn Care Res.* 2013;34:349–354.
[53] Arlati S., Storti E., Pradella V., et al. Decreased fluid volume to reduce organ damage: a new approach to burn shock resuscitation? A preliminary study. *Ressuscitation.* 2007 Mar;72(3):371–378.
[54] Park S.H., Hemmila M.R., Wahl W.L. Early albumin use improves mortality in difficult to resuscitate burn patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73:1294–1297.
[55] Mayor S. EMA confirms that hydroxyethyl starch solutions should not be used in critically ill, sepsis, or burns patients. *BMJ.* 2013;14:347.
[56] Zarychanski R., Abou-Setta A.M., Turgeon A.F., et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013;309:678–688.
[57] Belba M.K., Petrela E.Y., Belba G.P. Comparison of hypertonic vs isotonic fluids during resuscitation of severely burned patients. *Am J Emerg Med.* 2009;27:1091–1096.
[58] Oda J., Ueyama M., Yamashita K., et al. Hypertonic lactated saline resuscitation reduces the risk of abdominal compartment syndrome in severely burned patients. *J Trauma.* 2006;60:64–71.
[59] Miller A.C., Elamin E.M., Suffredini A.F. Inhaled anticoagulation regimens for the treatment of smoke inhalation-associated acute lung injury : a systematic review. *Crit Care Med.* 2014 Feb;42(2):413–419.
[60] Aoki K., Yoshino A., Yoh K., et al. A comparison of Ringer's lactate and acetate solutions and resuscitative effects on splanchnic dysoxia inpatients with extensive burns. *Burns.* 2010;36:1080–1085.
[61] Atiyeh B.S., Costagliola M., Hayek S.N., et al. Effect of silver on burn wound infection control and healing : review of the literature. *Burns.* 2007;33:139–148.
[62] Hart D.W., Wolf S.E., Chinkes D.L., et al. Effects of early excision and aggressive enteral feedings on hypermetabolism, catabolism, and sepsis after severe burn. *J Trauma.* 2003;54:755–764.
[63] Lellouch A., Legrand M., Chaouat M., et al. Accidents dus à l'électricité. 2015. *Encyclopédie médico-chirurgicale.* In press.
[64] Brusselaers N., Monstrey S., Vogelaers D., et al. Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. *Crit Care.* 2010;14(5):R188.
[65] Fitzwater J., Purdue G.F., Hunt J.L., et al. The risk factors and time course of sepsis and organ dysfunction after burn trauma. *J Trauma.* 2003 May;54(5):959–966.

[66] Santucci S.G., Gobara S., Santos C.R., et al. Infections in a burn intensive care unit: experience of seven years. *J Hosp Infect.* 2003 Jan;53(1):6–13.
[67] Church D., Elsayed S., Reid O., et al. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev.* 2006 Apr;19(2):403–434.
[68] Vindenes H., Bjerknes R. Microbial colonization of large wounds. *Burns.* 1995 Dec;21(8):575–579.
[69] Erol S., Altoparlak U., Akcay M.N., et al. Changes of microbial flora and wound colonization in burned patients. *Burns.* 2004 Jun;30(4):357–361.
[70] Ren H., Li Y., Han C., et al. Serum procalcitonin as a diagnostic biomarker for sepsis in burned patients: A meta-analysis. *Burns.* 2015;41(3):502–509.
[71] Venet F., Tissot S., Debard A.L., et al. Decreased monocyte human leukocyte antigen-DR expression after severe burn injury: correlation with severity and secondary septic shock. *Crit Care Med.* 2007 Aug;35(8):1910–1917.
[72] Pruitt Jr. B.A., McManus A.T. The changing epidemiology of infection in burn patients. *World J Surg.* 1992 Jan-Feb;16(1):57–67.
[73] Pruitt Jr. B.A., McManus A.T., Kim S.H., et al. Burn wound infections: current status. *World J Surg.* 1998 Feb;22(2):135–145.
[74] Horvath E.E., Murray C.K., Vaughan G.M., et al. Fungal wound infection (not colonization) is independently associated with mortality in burn patients. *Ann Surg.* 2007 Jun;245(6):978–985.
[75] Ha J.F., Italiano C.M., Heath C.H., et al. Candidemia and invasive candidiasis: a review of the literature for the burns surgeon. *Burns.* 2011 Mars;37(2):181–195.
[76] Murray C.K., Loo F.L., Hospenthal D.R., et al. Incidence of systemic fungal infection and related mortality following severe burns. *Burns.* 2008 Dec;34(8):1108–1112.
[77] Mitchell T.A., Hardin M.O., Murray C.K., et al. Mucormycosis attributed mortality: a seven-year review of surgical and medical management. *Burns.* 2014 Dec;40(8):1689–1695.
[78] Schaal J.V., Leclerc T., Soler C., et al. Epidemiology of filamentous fungal infections in burned patients: a French retrospective study. *Burns.* 2015;41:853–863.
[79] Bourdarias B., Perro G., Cutillas M., et al. Herpes simplex virus infection in burned patients: epidemiology of 11 cases. *Burns.* 1996 Jun;22(4):287–290.
[80] Gallagher W.F. Burn-wound infection with viruses. *N Engl J Med.* 1970 May 28;282(22):1272.
[81] Sheridan R.L., Schulz J.T., Weber J.M., et al. Cutaneous herpetic infections complicating burns. *Burns.* 2000 Nov;26(7):621–624.
[82] Cynober L., Bargues L., Berger M.M., et al. Recommandations nutritionnelles chez le grand brûlé. *Nutr Clin Metab.* 2005;19:166–194.
[83] Berger M.M., Que Y.A. Traitement nutritionnel du grand brûlé. *Reanimation.* 2009 Oct;18:694–701.
[84] Garrel D.R., Razi M., Larivière F., et al. Improved clinical status and length of care with low-fat nutrition support in burn patients. *JPEN (J Parenter Enteral Nutr).* 1995 Nov-Dec;19(6):482–491.
[85] Allard J.P., Pichard C., Hoshino E., et al. Validation of a new formula for calculating the energy requirements of burn patients. *JPEN (J Parenter Enteral Nutr).* 1990 Mar-Apr;14(2):115–118.
[86] Herndon D.N., Hart D.W., Wolf S.E., et al. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med.* 2001 Oct 25;345(17):1223–1229.
[87] Friese R.S., Barber R., McBride D., et al. Could Beta blockade improve outcome after injury by modulating inflammatory profiles? *J Trauma.* 2008 Apr;64(4):1061–1068.
[88] Gore D.C., Chinkes D., Heggers J., et al. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma.* 2001 Sep;51(3):540–544.
[89] Windle E.M. Glutamine supplementation in critical illness: evidence, recommendations, and implications for clinical practice in burn care. *J Burn Care Res.* 2006 Nov-Dec;27(6):764–772.
[90] Berger M.M., Baines M., Raffoul W., et al. Trace element supplementation after major burns modulates antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2007 May;85(5):1293–1300.
[91] Patterson D.R., Hofland H.W., Espey K., et al. Nursing comittee of the international society for burn injury. Pain management. *Burns.* 2004;30:A10–A15.
[92] Johnson K.B., Egan T.D., Layman J., et al. The influence of hemorrhagic shock on etomidate : a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *Anesth Analg.* 2003;96:1360–1368.
[93] Jackson Jr. W.L. Should we use etomidate as an induction agent for endotracheal intubation in patients with septic shock ? A critical appraisal. *Chest.* 2005;127:1031–1038.
[94] Johnson K.B., Egan T.D., Kern S.E., et al. The influence of hemorrhagic shock on propofol : a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *Anesthesiology.* 2003;99:409–420.
[95] Matthews J. Succinylcholine-induced hyperkalemia. *Anesthesiology.* 2006;104:158–169.

[96] Hobbs K. Which factors influences the development of post-traumatic stress disorder in patients with burn injuries ? A Systematic review of the literature. *Burns.* 2015;41:421–430.
[97] Raffray P., Colas M.D., Seyeux A.L. Les soins psychiques aux patients « grands brûlés » : spécificités et diversités des approches. *Ann Med Psychol.* 2010;168:233–238.

CHAPITRE 301

Escarres de décubitus en réanimation

J. Cecchini; F. Thaler; N. de Prost

L'escarre de décubitus est une complication fréquente chez le patient de réanimation. Elle représente, chez des patients dont l'état physiologique est déjà altéré, une agression supplémentaire, source de douleur, de morbidité et d'allongement de la durée de séjour.

L'amélioration de la prise en charge des escarres passe par une meilleure connaissance des facteurs de risque et des traitements préventifs et curatifs, ainsi que par une approche multidisciplinaire de ce problème.

Définition et épidémiologie

L'escarre (du grec εσχαρα, « croûte noire ») est le terme consacré pour définir une lésion cutanée d'origine ischémique liée à une compression des tissus mous entre un plan dur et les saillies osseuses [1, 2].

Parmi l'ensemble des patients hospitalisés, la prévalence des escarres est la plus élevée chez les patients de réanimation, allant de 14 à 42 % selon les séries [3–5]. Ces grandes variations de prévalence s'expliquent par la diversité des facteurs propres aux malades (sévérité des pathologies, antécédents et histoire de la maladie avant l'hospitalisation en réanimation, durée de séjour, facteurs de risque), des mesures de prévention, et par l'hétérogénéité des études (*e.g.* prise en compte ou non du stade érythémateux). La majorité des escarres survient chez des patients de 65 ans et plus. La présence d'escarre est associée à une augmentation de la mortalité en réanimation [6], reflétant probablement la gravité des patients qui développent une escarre.

Le développement d'une escarre peut être rapide (quelques heures) et la période la plus à risque est la première semaine [7, 8]. Les localisations sacrées et talonnières représentent 60 à 80 % des escarres. Une majorité des escarres restera accessible au traitement médical à condition de prendre rapidement les mesures de soins adaptées.

Physiopathologie

Une pression excessive et/ou prolongée sur les tissus cutanés joue un rôle fondamental dans la genèse de l'escarre. En effet, l'application sur la peau d'une pression supérieure à la pression capillaire (≥ 35 mmHg) entraîne une occlusion capillaire, suivie d'une thrombose à l'origine d'une anoxie tissulaire avec accumulation de déchets métaboliques et production de radicaux libres aboutissant *in fine* à la mort cellulaire. La pression générée au niveau d'une proéminence osseuse se distribue en forme de cône. Ainsi, les tissus situés en profondeur (*i.e.* au niveau de l'interface ostéomusculaire) sont les plus affectés et les premiers à souffrir, ce d'autant que les tissus sous-cutané et musculaire sont plus sensibles aux forces de pression que le derme ou l'épiderme. L'importance des lésions au niveau des tissus profonds peut alors initialement être masquée par un revêtement cutané encore normal ou inflammatoire, les modifications cutanées n'étant que la partie émergée de l'iceberg.

Les expérimentations animales ont montré qu'une forte pression de courte durée pouvait avoir les mêmes effets qu'une pression plus faible mais plus prolongée. La tolérance à des pressions tissulaires élevées dépend de l'état de l'organisme et les dommages sont proportionnels à l'importance de la pression et à la durée d'exposition. Ainsi, chez les patients de réanimation, les mauvaises conditions hémodynamiques et d'oxygénation périphérique favorisent un abaissement du seuil délétère de pression cutanée et du délai d'apparition des lésions. Ce risque accru justifie la précocité des mesures à prendre pour lutter contre l'interruption de la vascularisation tissulaire, telles que le choix du support corporel. Ainsi, si l'on prend l'exemple d'un homme de 80 kg, seuls 10 % du corps sont en contact avec le support lorsque le patient

est installé en décubitus dorsal sur un plan dur, à l'origine de pressions atteignant 45 mmHg aux talons et 60 mmHg au sacrum. L'utilisation d'un matelas à eau permettra de réduire la pression maximale à 12 mmHg si la surface de contact atteint 60 % du corps.

L'exposition à d'autres facteurs externes, tels que les forces de cisaillement (*e.g.* lorsque le patient est placé en position semi-assise et glisse), les forces de frottement et la macération (transpiration, incontinence), contribue également à la pathogenèse des escarres.

Présentation clinique

Topographies

Les topographies les plus courantes sont les zones où l'interposition tissulaire, musculaire ou graisseuse, entre peau et os, est inexistante ou faible, c'est-à-dire les régions situées en regard de proéminences osseuses. En décubitus dorsal, le sacrum et les talons sont les zones les plus exposées au risque, mais aussi les coudes, les omoplates et l'occiput. La mise en décubitus latéral expose au risque de lésions au niveau des malléoles, des condyles fémoraux, des grands trochanters et des crêtes iliaques. Enfin, le recours au décubitus ventral dans les formes les plus sévères de syndrome de détresse respiratoire aiguë est à l'origine d'une augmentation de l'incidence des escarres, notamment au niveau de la face et de la partie antérieure du thorax [9].

L'utilisation de la ventilation non invasive s'associe à la survenue d'escarres de la face, notamment au niveau de l'arrête nasale [10].

Stades

On distingue quatre stades se différenciant par la profondeur de l'atteinte tissulaire [2] :

- stade 1 : érythème persistant, peau intacte. Décoloration de la peau, chaleur, œdème et induration peuvent être présents chez les individus à peau pigmentée ;
- stade 2 : atteinte partielle de la peau atteignant l'épiderme, le derme ou les deux. La lésion est superficielle et la peau présente, à l'examen clinique, des lésions telles qu'abrasion, phlyctène ou cratère superficiel ;
- stade 3 : atteinte profonde ou nécrose du tissu sous-cutané avec respect du *fascia* sous-jacent. La lésion se présente cliniquement comme un cratère profond, s'étendant parfois sous les tissus périphériques ;
- stade 4 : atteinte profonde de la peau avec destruction étendue, présence de tissus nécrosés ou atteinte du muscle, de l'os ou des structures de soutien telles que tendons ou articulations. Un trajet fistuleux visible ou non peut aussi être associé.

Complications

En dehors de la douleur générée par l'inflammation et la nécrose tissulaire et de complications plutôt rares comme les hémorragies graves par ulcération des parois artérielles et les atteintes des nerfs périphériques, les complications sont dominées par l'infection.

La contamination bactérienne est une conséquence naturelle de la lésion cutanée. L'infection provient de l'invasion des tissus par les micro-organismes, favorisée par l'activation de la réponse inflammatoire. Le diagnostic d'infection d'escarre repose sur des signes locaux et généraux : érythème, œdème, douleur, modification de la couleur et de l'odeur, drainage purulent, tissu nécrotique et fièvre. Il est donc important de palper manuellement l'escarre afin de déterminer l'étendue de l'atteinte tissulaire, qui peut être plus large que l'ouverture cutanée. Parfois, on peut noter une crépitation dépendant du degré d'invasion et des micro-organismes présents.

Le diagnostic d'escarre infectée est avant tout clinique. Les prélèvements bactériologiques par écouvillonnages ne sont qu'un « support » qui ne permettra pas le plus souvent d'effectuer la distinction entre colonisation et infection de l'escarre. La technique de prélèvement (après nettoyage de la plaie) et les informations cliniques qui les accompagnent garantissent la qualité des résultats. L'infection, définie comme un nombre de bactéries supérieur à 10^5 unités formant colonie/g de tissu, est peu pertinente en pratique clinique [11]. L'examen clinique des escarres peut cependant sous-estimer l'étendue des lésions et leur profondeur (dermohypodermite bactérienne nécrosante, abcès ou ostéite), et le recours à l'imagerie (IRM, tomodensitométrie) peut s'avérer utile, notamment pour le guidage de ponctions et de biopsies tissulaires ou osseuses.

L'infection est habituellement polymicrobienne, associant des bactéries aérobies (staphylocoques, entérocoques, entérobactéries, et *Pseudomonas spp.*) et anaérobies (*Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis*, et

Clostridium spp.). La culture d'un écouvillonnage superficiel de l'escarre ne permet pas de différencier les bactéries colonisantes de celles réellement pathogènes. Ainsi, le diagnostic microbiologique précis reste difficile et nécessite la biopsie d'un tissu profond ou la ponction-aspiration en regard d'une zone de peau saine.

L'infection d'escarre compromet la cicatrisation de celle-ci, peut être à l'origine d'un approfondissement de l'escarre ou se compliquer d'infections plus profondes de contiguïté (ostéite, cellulite).

Prévention des escarres

Le développement des escarres est complexe et multifactoriel. Une prévention efficace est le rempart le plus solide au développement d'escarres. L'évaluation systématique dès l'admission des malades permet de choisir et de planifier des actions de soins appropriées, initiées dès que l'état du patient le permet. La prévention repose sur des principes de base [12, 13] associant l'évaluation du risque, les mobilisations précoces et les positionnements évitant les forces de cisaillement, les soins cutanés, la nutrition et l'utilisation de supports adaptés.

Évaluation du risque

Une stratégie de prévention des escarres nécessite un dépistage des patients exposés et la reconnaissance des facteurs de risque associés à la survenue d'escarres. Ces facteurs de risque sont nombreux [14–16] et bien souvent cumulés par les patients admis en réanimation, rendant ainsi compte du risque accru qu'ils présentent à développer des escarres [3, 17]. Certains sont non spécifiques, comme la durée de séjour et les indices de gravité validés en réanimation [12–14]. D'autres, considérés comme plus spécifiques et constamment cités, sont présentés ci-dessous.

Immobilité et friction

Un sujet valide soulage inconsciemment ses points d'appui 50 fois par heure. Les problèmes cutanés peuvent survenir quand le patient effectue moins de 25 mouvements par heure. Aussi, tous les éléments qui concourent à limiter les changements de position augmentent la probabilité de voir apparaître des escarres au niveau des zones d'appui (troubles de vigilance, paralysies, fractures – essentiellement du bassin et du rachis, sédation et analgésie), en réduisant la sensation et la perception de la douleur. Enfin, les mauvais positionnements dans un lit, soumettant la peau à des forces de cisaillement tangentielles ou à des frictions, contribuent à la fragiliser et à abaisser le seuil de tolérance à la pression.

Caractère aigu de la maladie sous-jacente

Le caractère aigu de la maladie sous-jacente et les facteurs associés peuvent altérer la microcirculation : hypotension et baisse du débit cardiaque, hypovolémie et déshydratation, hypoxie et administration de drogues vasoactives. Le risque relatif d'acquisition d'une escarre serait multiplié par deux en présence de l'un de ces facteurs [3, 8, 16].

Macération

La macération est le résultat d'une humidité anormale de la peau, secondaire à la sudation et aux conséquences de l'incontinence urinaire ou fécale. Elle diminue la résistance tissulaire et favorise la pullulation microbienne. La macération multiplie par quatre le risque d'acquisition d'une escarre [3, 16, 18].

État nutritionnel

La capacité de la peau à tolérer la pression est dépendante de l'intégrité de l'ensemble formé par les lacis de cellules, le liquide interstitiel, le collagène et les fibres élastiques. Le déficit nutritionnel, marqué par l'hypoprotidémie et l'hypo-albuminémie, contribue à la perte de tissus sous-cutanés, à l'exagération des saillies osseuses et à un déficit de cicatrisation [3].

Âge

L'âge élevé est associé à des modifications cutanées favorisant la survenue d'escarres : diminution du renouvellement cellulaire, de la vascularisation, de la sensibilité et de l'épaisseur de la peau avec perte du pannicule adipeux sous-cutané. Le risque serait très augmenté après 70 ans.

Les facteurs de risque qui contribuent au développement d'escarres chez les patients de réanimation, présentant des états physiologiques précaires et une hémodynamique instable, sont aggravés par les

périodes d'immobilité prolongée, l'altération de l'état de conscience et l'utilisation de sédatifs et d'analgésiques inhibant la perception du besoin de changement de position. Un schéma (Fig. 301.1), imaginé par Braden et Bergstrom, permet de visualiser les facteurs de risque contribuant au développement des escarres [19].

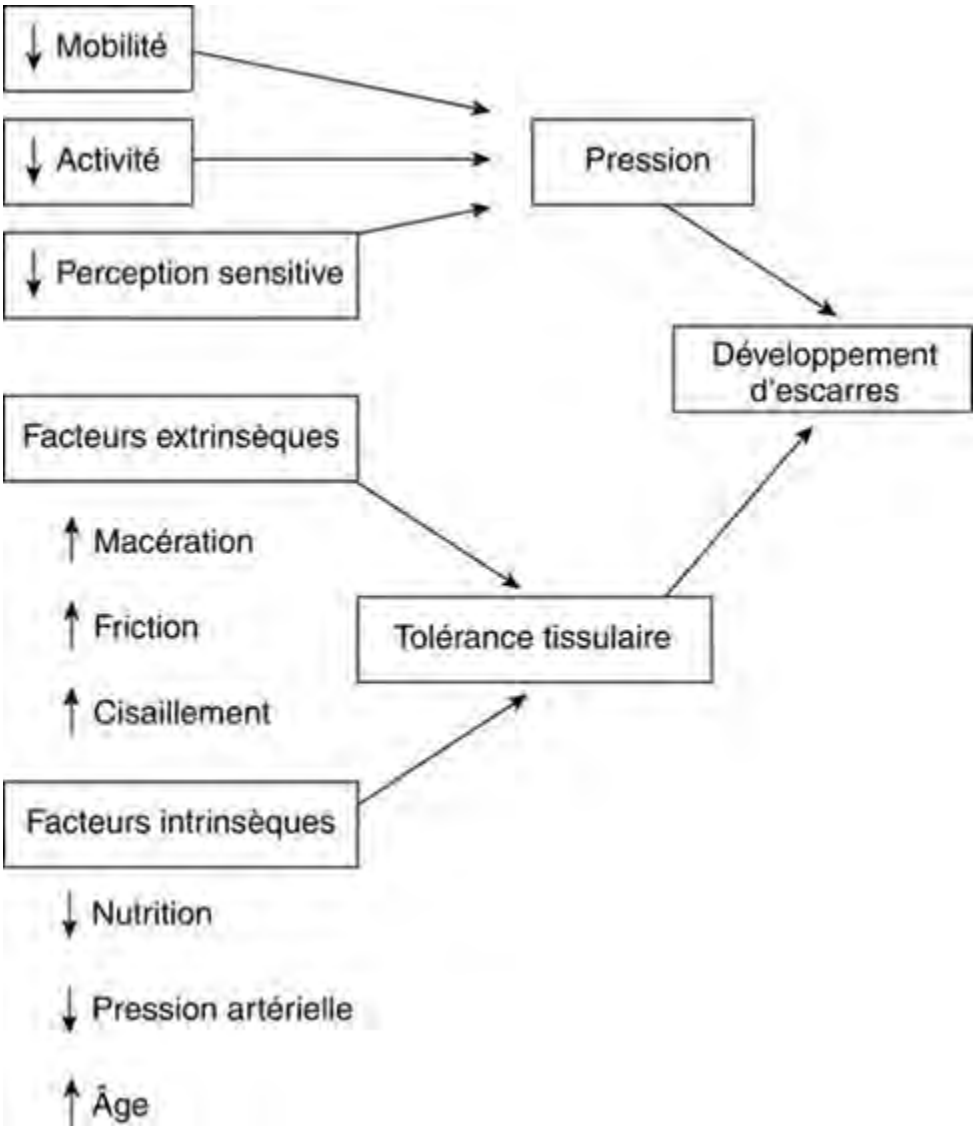


FIG. 301.1 Facteurs de développement des escarres.

D'après B. Braden et N. Bergstrom [19].

L'analyse multivariée des facteurs pouvant favoriser la survenue d'escarres dans une population de patients hospitalisés et ayant une activité limitée fait ressortir que l'incontinence, l'humidité excessive de la peau, la présence de fractures, l'immobilité, un taux d'albumine inférieur à 30 g/L ou la perte de poids multiplient le risque par deux à trois [18, 19]. Celui-ci augmente lorsque plusieurs de ces éléments sont associés.

Échelles d'évaluation du risque

L'identification de ces facteurs de risque d'escarre est à l'origine du développement de plusieurs échelles d'évaluation du risque, celles de Norton [20] et de Braden [21] étant les deux plus utilisées :

- l'échelle de Norton, la plus simple, repose sur l'évaluation de 5 domaines de risque (condition physique, état mental, activité, mobilité et incontinence) à pondérer de 1 à 4, permettant l'obtention d'un score

allant de 5 à 20, 14 étant la valeur seuil en dessous de laquelle le patient doit être considéré à haut risque de développer une escarre (Tableau 301.1) ;

Tableau 301.1

Échelle de Norton [21].

		Condition physique	État mental	Activité	Mobilité	Incontinence	Score total
		Bonne 4 Moyenne 3 Pauvre 2 Très mauvaise 1	Bon, alerte 4 Apathique 3 Confus 2 Inconscient 1	Ambulant 4 Avec aide/ marche 3 Assis 2 Totalement alité 1	Totale 4 Diminuée 3 Très limitée 2 Immobile 1	Aucune 4 Occasionnelle 3 Urinaire 2 Urinaire et fécale 1	
Nom	Date						

- l'échelle de Braden repose sur un fonctionnement similaire et comprend 6 rubriques (perception sensorielle, humidité, activité, mobilité, nutrition, friction et cisaillement), pondérées de 1 à 3 ou 4, avec un score maximal de 23 et une valeur seuil de 18.

Eu égard à l'absence de validation rigoureuse de ces échelles de risque chez les patients de réanimation [3, 8], l'évaluation du risque reposera à la fois sur ces échelles et sur le jugement clinique [2], et ce de façon répétée dans le temps.

Mobilisation et positionnement

Les mobilisations et les changements de position doivent être appliqués de façon pluriquotidienne, même si les malades reposent sur des matelas diminuant la pression de surface. Dans une étude randomisée ouverte bicentrique réalisée chez des patients de réanimation sous ventilation mécanique invasive, Manzano *et al.* ont comparé une stratégie de changement de position toutes les 2 heures *vs* toutes les 4 heures. Le critère de jugement principal (survenue d'une escarre de stade ≥ 2) ne survenait pas de façon différente entre les deux groupes (10,3 % *vs* 13,4 % ; p = 0,73), suggérant qu'il n'existait pas de bénéfice en termes de prévention du risque d'escarre à mobiliser les patients toutes les 2 heures. Par contre, les patients mobilisés toutes les 2 heures avaient plus d'effets indésirables liés à la mobilisation (obstructions de sondes d'intubation, extubations et désinsertions de cathéters accidentelles), suggérant que ces mobilisations ne sont pas sans risques [22].

La lutte contre les frictions passe par l'inspection fréquente de la position du patient qui, involontairement, peut entraîner distorsion et déchirure de la peau. Il est recommandé d'utiliser des positions proclives ne dépassant pas 30°, afin de limiter les forces de cisaillement, et des positions en décubitus latéral obliques, mieux tolérées du fait d'un moindre appui sur les proéminences osseuses. La mise en place de ces mesures nécessite chez les patients de réanimation un effort et une vigilance particulière de la part de l'équipe soignante, notamment chez les patients sédatés durant une période prolongée. À ce titre, la lutte contre l'immobilité dans le domaine de la prévention des escarres est un argument supplémentaire en faveur de stratégies visant à réduire les sédations en réanimation [23].

Soins cutanés

Une évaluation quotidienne de la peau, avec une attention particulière aux zones anatomiques les plus vulnérables (talon, sacrum, trochanter), doit être réalisée quotidiennement.

Les soins d'hygiène de la peau et de la literie visent à lutter contre les conséquences d'une transpiration abondante ou d'une incontinence : la toilette complète quotidienne est ainsi recommandée. L'effleurage de la peau au niveau des points d'appui, avec des produits hydratants ou certaines huiles, facilite le glissement des mains tout en préservant son hydratation et sa souplesse. Il doit remplacer le massage.

La peau des malades incapables de changer de position doit être protégée des lésions de cisaillement et de frottement, par la mise en place de pansements adhésifs transparents ou hydrocolloïdes en regard des proéminences osseuses [11]. De la même façon, des pansements préventifs devraient être mis en place chez les patients traités par ventilation non invasive, notamment au niveau de l'arrête nasale [24].

Choix des supports [25]

Les patients qui ne peuvent tolérer des mobilisations fréquentes ou qui ont des escarres profondes et larges, multiples, ou qui ne répondent pas au traitement, peuvent bénéficier d'un support capable de répartir et diminuer la pression de surface (inférieure à 35 mmHg). Les matelas à eau ou à gel, les matelas à gonflement alterné ou statique, les matelas mousse dits en gaufrier ont montré leur efficacité par comparaison aux matelas standards [26–28]. Du fait de la multiplicité des produits proposés et de leur caractère évolutif, il est difficile de hiérarchiser leur efficacité. Une revue, *Cochrane*, a récemment répertorié 53 études évaluant l'effet préventif de matelas dédiés à la prévention des escarres par comparaison au matelas en mousse conventionnel et concluait qu'ils permettaient de réduire le risque d'escarre chez les patients à risque (risque relatif : 0,40 ; IC à 95 % [0,21-0,74]). De plus, les matelas à pression alternante semblaient être coût-efficaces. Les éléments de choix intégreront la facilité de maintenance et de décontamination des appareillages, le coût, l'acceptation du malade et la facilité de réalisation des soins de *nursing* incluant transfert et mobilisation. Le lit fluidisé, lourd et coûteux, est plutôt à réserver au traitement curatif de certaines escarres [28].

Prise en charge nutritionnelle

La prise en charge des facteurs généraux, tels que l'équilibre du milieu intérieur et l'apport nutritionnel, est indispensable pour compenser le catabolisme. Chez le patient en carence d'apport ou en hypermétabolisme, il convient d'assurer un apport protéique, calorique et vitaminique adapté afin de pallier la perte de tissus sous-cutanés, l'exagération des saillies osseuses et un déficit de cicatrisation [29, 30].

Traitement de l'escarre constituée

La précocité du dépistage de l'escarre est un point essentiel, le traitement étant d'autant plus facile et efficace que la lésion est débutante. Afin de guider le traitement, il est nécessaire dans un premier temps d'évaluer la localisation, la taille, la profondeur, le type de tissus présents (tissus nécrotique, de granulation), et de rechercher la présence de signes en faveur d'une infection. La réalisation de photographies peut alors être utile.

Le traitement local a pour principal but de faciliter le processus de cicatrisation naturelle et ne se conçoit que dans le cadre d'une prise en charge globale, notamment des facteurs ayant favorisé la survenue de l'escarre (intensification des mesures de prévention). Bien que les études cliniques soient peu nombreuses, une balance azotée positive apparaît également essentielle à la guérison, ainsi que la correction d'une dénutrition. Les experts s'accordent ainsi à recommander des apports nutritionnels à 30-35 kcal/kg/j et 1-1,5 g/kg de protéines par jour chez les malades porteurs d'escarre. Enfin, la douleur induite par les soins d'escarre doit être systématiquement prévenue.

Stades 1 et 2 : menace d'escarre et ulcérations superficielles

La guérison de l'érythème (stade 1) par renouvellement de l'épiderme doit être obtenue en une dizaine de jours grâce à la mise en décharge et aux soins d'hygiène et de protection de la peau. Cette dernière, réalisée avec des films en polyuréthane semi-perméables permet une bonne visualisation de la zone endommagée. À ce stade, le plus important est de revoir ou d'intensifier les mesures préventives.

Le traitement des escarres au stade 2 repose sur le nettoyage au savon liquide, le rinçage au sérum physiologique, suivis d'un séchage et d'une fermeture par un pansement de type hydrocolloïde, à changer au délitement de la plaque ou lorsqu'elle devient fluctuante. À condition qu'il reste humide, l'escarre de stade 2 doit pouvoir guérir en une à deux semaines de traitement.

Stades 3 et 4 : escarres profondes

Le traitement des escarres profondes de stades 3 et 4 repose dans un premier temps sur le concept de préparation du lit de la plaie, visant à fournir à l'escarre un environnement propice au bourgeonnement et à l'épidermisation spontanée [31]. Elle s'articule autour de trois grands axes : la détersion, le maintien d'un environnement humide par des pansements et le contrôle, le cas échéant, d'une infection.

Le principe de la détersion est d'éliminer les tissus nécrotiques et/ou infectés et le biofilm présents dans le lit de l'escarre. En effet, la présence de fibrine et de tissus nécrotiques dans une plaie constitue un obstacle à la cicatrisation, et est susceptible de précipiter l'évolution vers la surinfection. La détersion mécanique (*i.e.* au bistouri ou aux ciseaux), qu'elle soit chirurgicale ou au lit du malade, reste la méthode de choix. Cette technique reste cependant à éviter en cas d'escarre talonnière recouverte d'une croûte épaisse et

sèche, notamment en cas d'artériopathie sous-jacente, du fait de sa proximité avec l'os. En complément des méthodes mécaniques, d'autres techniques peuvent être une aide à la détersion [11] :

- les pansements permettant de maintenir un milieu humide favorable à la détersion spontanée par les macrophages (hydrocolloïdes et hydrogels) ou ayant un effet absorbant et bactériostatique (alginates). Le choix des pansements sera adapté à l'état de la plaie ;
- le traitement par pression négative (« VAC » pour *vacuum assisted closure*® en anglais), à réserver en seconde intention aux plaies faiblement fibrineuses, en l'absence de nécrose [32]. Cette technique repose sur le principe d'une pression négative maintenue en permanence ou en discontinu sur la plaie. Les arguments physiopathologiques suggérant un bénéfice à l'utilisation des traitements par pression négative ne manquent pas : diminution de l'œdème, détersion du biofilm et amélioration de la perfusion locale [33]. Cependant, le niveau de preuve supportant leur utilisation systématique dans les escarres de stades 3-4 reste faible. Un petit essai randomisé retrouvait une réduction plus importante du volume de l'escarre après 6 semaines de traitement dans le groupe VAC, par rapport au traitement conventionnel [34]. À l'inverse, un autre essai randomisé comparant 11 patients traités avec un système VAC à 11 patients traités de façon conventionnelle ne mettait pas en évidence de différence de durée de cicatrisation [35].

L'utilisation de pansements dans le traitement des escarres, outre leur intérêt en termes de protection de la plaie vis-à-vis des traumatismes et des contaminations extérieures, permet l'absorption des exsudats et le maintien d'un environnement humide adapté à la cicatrisation. Le choix du pansement repose sur le caractère très exsudatif ou au contraire desséché de l'escarre, la présence de tissus nécrotiques, ainsi que le stade de cicatrisation où se situe l'escarre (*cf.* Tableau 301.2).

Tableau 301.2

Pansements destinés aux soins des escarres.

Type de produit	Propriétés	Indications	Exemples de spécialités
Film semi-perméable en polyuréthane	– Perméable à l'O_2 – Imperméable à l'eau et aux bactéries – Conserve l'humidité	– Rougeur – Escarre stade 1	– Tegaderm® – Opsite®
Tulles interfaces : gaze paraffinée ou vaselinée, polyamide siliconé	– Évite l'adhérence – Conserve l'humidité	Escarre stade 2	– Biogaze® – Mepitel® – Jelonet®
Hydrocolloïdes : formation d'un gel tapissant le fond de la plaie	– Nettoyage – Antalgie – Absorption	Escarre stades 2, 3, 4	– Comfeel plus® – Suprasorb® – Tegasorb®
Mousses hydrocellulaires en polyuréthane	– Nettoyage – Antalgie – Absorption	Escarre stades 2, 3, 4	– Allevyn® – Mepilex® – Tielle®
Alginates	– Absorption – Nettoyage – Hémostase	Escarre stades 3, 4	– Algostéril® – Melgisorb® – Comfeel Seasorb®
Traitement par pression négative	– Absorption – Nettoyage – Granulation – Antibactérien	Escarre stades 3, 4	Vacuum assisted closure therapy®

À la phase de bourgeonnement et de réépidermisation, l'utilisation de pansements hydrocolloïdes est recommandée. En l'absence d'efficacité, et notamment en cas d'escarre cavitaire, un traitement par pression négative peut être associé afin d'accélérer, par augmentation du flux sanguin local, la formation d'un tissu de granulation. L'objectif est ici de raccourcir le délai de réépidermisation et de faciliter le cas échéant un geste de couverture chirurgical [32].

Moins de 5 % des escarres nécessitent une chirurgie de recouvrement. La chirurgie ne doit être réalisée que chez un patient en état clinique stable ou en voie de guérison chez qui s'est développé un tissu de granulation témoin de l'anabolisme protidique et après obtention de la cicatrisation des escarres profondes. Il est assez rare que la chirurgie des escarres soit envisageable durant le séjour en réanimation. En règle

générale, on peut fixer comme indication d'une reconstruction chirurgicale, toute escarre d'une taille supérieure à 5 cm de diamètre, placée dans une zone de saillie osseuse et présentant un tissu de granulation de bonne qualité. En ce qui concerne les escarres multiples, les patients sont souvent en mauvais état général et les escarres aussi. Aussi, par principe, on recommande généralement de ne pas opérer plus d'une escarre à la fois. On fera le choix de traiter d'abord les escarres trochantériennes en raison du risque articulaire, puis les escarres ischiatiques et enfin l'escarre sacrée. Les différentes techniques chirurgicales ne seront pas détaillées dans ce chapitre et comprennent les greffes de peau pleine, les plasties par lambeaux cutanés, musculocutanés ou libres.

La durée des soins d'une escarre de stades 3 ou 4 est de 6 semaines à 3 mois. Une réévaluation des modalités de traitement doit être faite si la réduction de 30 % de la surface de l'escarre n'est pas obtenue en 2 à 3 semaines.

Escarres infectées

Le nettoyage (lavage à l'eau ou au sérum physiologique ou décontamination avec une solution scrub) et la détersion mécanique sont indispensables [11]. Un lavage et un drainage efficaces peuvent parfois suffire à traiter une infection locale. Le drainage des exsudats et des sécrétions purulentes est assuré par des pansements de type alginate ou fibres de Carboxyméthyl cellulose (CMC).

L'antibiothérapie par voie systémique sera réservée aux patients présentant des signes généraux d'infection, une dermohypodermite bactérienne nécrosante, une ostéite ou une bactériémie. Il n'est pas conseillé d'utiliser l'application locale d'antibiotiques, source de sélection de germes résistants.

Conclusion

La lutte contre la survenue des escarres en réanimation passe par l'inspection, quotidienne et à chaque soin, de l'état cutané et plus particulièrement des zones exposées. La prévention comme le traitement des escarres reposent sur une prise en charge globale du malade, ne se limitant pas aux soins locaux. La prise en charge de l'escarre par les équipes de réanimation est le plus souvent le résultat d'une démarche empirique, mais la réduction de la fréquence des escarres doit s'inscrire dans une démarche d'amélioration de la qualité des soins. L'évaluation de l'incidence des escarres, en fonction des facteurs de risque, devrait faire partie des indicateurs de qualité pour un service donné. L'identification des malades susceptibles de développer des escarres et le choix des actions de prévention à débuter dès que l'état du malade le permet, nécessitent l'élaboration de procédures et de protocoles de soins. La qualité de la prise en charge des escarres, évaluée périodiquement, implique bien sûr des compétences et des ressources en matériel et en personnel, mais aussi et surtout une collaboration étroite entre médecins, infirmiers et kinésithérapeutes.

Références

[1] HAS. In: *Prévention et traitement des escarres de l'adulte et du sujet âgé.* Conférence de consensus; 2001.

[2] NPUAP and EPUAP. *Pressure ulcer prevention and treatment: clinical practice guideline.* National Pressure Ulcer Advisory Panel and European Pressure Ulcer Advisory Panel; 2014.

[3] Keller B.P., et al. Pressure ulcers in intensive care patients: a review of risks and prevention. *Intensive Care Med.* 2002;28(10):1379–1388.

[4] Shahin E.S., Dassen T., Halfens R.J. Pressure ulcer prevalence in intensive care patients: a cross-sectional study. *J Eval Clin Pract.* 2008;14(4):563–568.

[5] VanGilder C., Amlung S., Harrison P., et al. Results of the 2008-2009 International Pressure Ulcer Prevalence Survey and a 3-year, acute care, unit-specific analysis. *Ostomy Wound Manage.* 2009;55(11):39–45.

[6] Clough N.A. The cost of pressure area management in an intensive care unit. *J Wound Care.* 1994;3:33–35.

[7] Carlson E.V., Kemp M.G., Shott S. Predicting the risk of pressure ulcers in critically ill patients. *Am J Crit Care.* 1999;8(4):262–269.

[8] Cox J. Predictors of pressure ulcers in adult critical care patients. *Am J Crit Care.* 2011;20(5):364–375.

[9] Girard R., Baboi L., Ayzac L., et al. The impact of patient positioning on pressure ulcers in patients with severe ARDS: results from a multicentre randomised controlled trial on prone positioning. *Intensive Care Med.* 2014;40(3):397–403.

[10] Gay P.C. Complications of noninvasive ventilation in acute care. *Respir Care.* 2009;54(2):246–257 discussion 257–8.
[11] Barrois B. Guidelines for care of patients at risk and/or suffering from pressure sores. *Ann Phys Rehabil Med.* 2012;55(7):452–453.
[12] Lyder C.H. Pressure ulcer prevention and management. *JAMA.* 2003;289(2):223–226.
[13] De Laat E.H., Pickkers P., Schoonhoven L., et al. Guideline implementation results in a decrease of pressure ulcer incidence in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2007;35(3):815–820.
[14] Allman R.M., Goode P.S., Patrick M.M., et al. Pressure ulcer risk factors among hospitalized patients with activity limitation. *JAMA.* 1995;273(11):865–870.
[15] Jiricka M.K., Ryan P., Carvalho M.A., et al. Pressure ulcer risk factors in an ICU population. *Am J Crit Care.* 1995;4(5):361–367.
[16] Leigh I.H., Bennett G. Pressure ulcers: prevalence, etiology, and treatment modalities. *A review Am J Surg.* 1994;167(1A):25S–30S.
[17] Bours G.J., de Laat E., Halfens R.J., et al. Prevalence, risk factors and prevention of pressure ulcers in Dutch intensive care units. Results of a cross-sectional survey. *Intensive Care Med.* 2001;27(10):1599–1605.
[18] Theaker C., Mannan M., Ives N., et al. Risk factors for pressure sores in the critically ill. *Anaesthesia.* 2000;55(3):221–224.
[19] Braden B., Bergstrom N. A conceptual schema for the study of the etiology of pressure sores. *Rehabil Nurs.* 1987;12(1):8–12.
[20] Norton D. Calculating the risk: reflections on the Norton Scale. *Decubitus.* 1989;2(3):24–31.
[21] Bergstrom N., Braden B.J., Laguzza A., et al. The Braden Scale for predicting pressure sore risk. *Nurs Res.* 1987;36(4):205–210.
[22] Manzano F., Colmenero M., Pérez-Pérez A.M., et al. Comparison of two repositioning schedules for the prevention of pressure ulcers in patients on mechanical ventilation with alternating pressure air mattresses. *Intensive Care Med.* 2014;40(11):1679–1687.
[23] Strom T., Martinussen T., Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet.* 2010;375(9713):475–480.
[24] Weng M.H. The effect of protective treatment in reducing pressure ulcers for non-invasive ventilation patients. *Intensive Crit Care Nurs.* 2008;24(5):295–299.
[25] McInnes E., Jammali-Blasi A., Bell-Syer S.E.M., et al. Support surfaces for pressure ulcer prevention. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4: CD001735.
[26] Hofman A., Geelkerken R.H., Wille J., et al. Pressure sores and pressure-decreasing mattresses: controlled clinical trial. *Lancet.* 1994;343(8897):568–571.
[27] Inman K.J., Sibbald W.J., Rutledge F.S., et al. Clinical utility and cost-effectiveness of an air suspension bed in the prevention of pressure ulcers. *JAMA.* 1993;269(9):1139–1143.
[28] Ryan D.W. The fluidised bed. *Intensive Care Med.* 1995;21(3):270–276.
[29] Bourdel-Marchasson I., Barateau M., Rondeau V., et al. A multi-center trial of the effects of oral nutritional supplementation in critically ill older inpatients. GAGE Group (Groupe aquitain gériatrique d'évaluation). *Nutrition.* 2000;16(1):1–5.
[30] Eachempati S.R., Hydo L.J., Barie P.S. Factors influencing the development of decubitus ulcers in critically ill surgical patients. *Crit Care Med.* 2001;29(9):1678–1682.
[31] Schultz G.S., Sibbald R.G., Falanga V., et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen.* 2003;11(Suppl 1):S1–S28.
[32] HAS. *Traitement des plaies par pression négative : des utilisations spécifiques et variées. Fiche « Bon usage des technologies en santé ».* 2011.
[33] Levine S.M., Sinno S., Levine J.P., et al. Current thoughts for the prevention and treatment of pressure ulcers: using the evidence to determine fact or fiction. *Ann Surg.* 2013;257(4):603–608.
[34] Ford C.N., Reinhard E.R., Yeh D., et al. Interim analysis of a prospective, randomized trial of vacuum-assisted closure versus the healthpoint system in the management of pressure ulcers. *Ann Plast Surg.* 2002;49(1):55–61 discussion 61.
[35] Wanner M.B., Schwarzl F., Strub B., et al. Vacuum-assisted wound closure for cheaper and more comfortable healing of pressure sores: a prospective study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2003;37(1):28–33.

CHAPITRE 302

Dermatoses aiguës graves

L. Valeyrie-Allanore; J.-C. Roujeau; O. Chosidow

Défaillance cutanée aiguë

Par sa surface (1,73 m^2) et son volume (3,5 L) la peau est l'un des organes les plus importants chez l'homme. Son rôle physiologique, longtemps considéré comme limité à des fonctions de barrière, est en fait beaucoup plus complexe et encore incomplètement élucidé. Toute maladie cutanée suffisamment étendue est susceptible de perturber gravement les fonctions cutanées et peut ainsi mettre en jeu le pronostic vital. Pour souligner le rôle physiologique multifactoriel de la peau et les conséquences sévères que peuvent avoir son altération nous avons proposé le concept de « défaillance cutanée aiguë » [1].

Altérations de la fonction barrière

Les altérations de la fonction barrière sont les mieux connues. Leurs conséquences ont été particulièrement bien étudiées chez les brûlés.

La fonction barrière est pour l'essentiel dévolue à la couche cornée, partie la plus superficielle de l'épiderme, constituée de cellules en phase terminale de différenciation (les cornéocytes) qui ont accumulé lipides et protides résistant aux protéases pour former une barrière hydrophobe. Cette couche cornée, dont la formation est en partie régulée par sa propre intégrité [2], assure en association avec la fonction sudorale, les pertes transépidermiques d'eau et de calories. Les pertes cutanées en situation normale sont de l'ordre de 750 mL par jour dont 200 à 250 mL de pertes transépidermiques et 500 mL de sueur. L'évaporation d'1 mL d'eau assure la déperdition de 0,6 kcal et les pertes d'eau transépidermiques quotidiennes d'un adulte normal assurent donc l'élimination d'environ 450 kcal par jour.

Autant on sait bien que toute destruction de l'épiderme (brûlure, syndrome de Lyell, etc.) va s'accompagner de pertes hydriques accrues, autant on méconnaît souvent que c'est aussi le cas pour toute altération biochimique et/ou structurelle de la couche cornée incluant des maladies où la peau apparaît épaissie, hyperkératosique (érythrodermie psoriasique, « bébés collodions » de certaines ichtyoses). Dans de telles situations, la perte d'eau transcutanée atteint 60 à 100 $mL.m^{-2}.h^{-1}$ soit un total de 2 à 3 L/24 heures si toute la surface est atteinte. Cette perte d'eau cutanée s'accompagne d'une perte calorique obligatoire de 1 200 à 1 800 /24 heures, soit plus que le métabolisme basal. Les patients souffrant de défaillance cutanée sont souvent fébriles (effet pyrogène central de cytokines épidermiques, voir *infra*) alors même que la thermorégulation cutanée est gravement compromise. Cette contradiction entraîne un hypercatabolisme, dont témoignent les frissons permanents. Imaginez la consommation énergétique d'un appartement en hiver dont on réglerait le thermostat à 30 °C tout en ouvrant les fenêtres.

L'altération des fonctions barrières favorise la colonisation microbienne et à terme la pénétration des agents pathogènes ; le sepsis bactérien est ainsi la première cause de décès de patients atteints de maladies cutanées disséminées. C'est le cas des brûlures étendues, du syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET) mais aussi des érythrodermies et des dermatoses bulleuses auto-immunes. Les topiques médicamenteux auront également un plus grand passage systémique quand appliqués largement sur une peau lésée.

Augmentation du flux sanguin cutané

Physiologiquement le flux sanguin cutané est de 0,5 à 1 L/min. Il est régulé par un système complexe de shunts artério-veineux et contribue de façon importante à la thermorégulation. Tout érythème signifie une augmentation du flux sanguin cutané que ce soit par vasodilatation ou par altération des parois des

vaisseaux du derme. Il a été montré que le flux sanguin cutané chez les patients érythrodermiques atteignait 3 à 5 L/min chez des patients apyrétiques et qu'il pouvait atteindre jusqu'à 5 à 10 L chez des patients fébriles.

Production cutanée de cytokines inflammatoires

Les kératinocytes n'ont pas pour seule fonction de se différencier en cornéocytes assurant la barrière cutanée. On sait maintenant que toute agression cutanée aussi mineure soit-elle (par exemple, décollement partiel de la couche cornée ou application d'un produit chimique irritant, etc.) se traduit immédiatement par une « activation » des kératinocytes. Cette activation se manifeste par le relargage instantané puis la production accrue des multiples cytokines que sont capables de sécréter les kératinocytes, par exemple l'interleukine 1, l'interféron gamma, le TNFα [3–5]. Ces cytokines d'origine épidermique amplifient les réactions inflammatoires locales mais en cas d'atteinte cutanée massive elles sont également capables d'avoir un impact systémique incluant le déclenchement d'une fièvre (IL-1, TNFα), la synthèse de protéines dites de phase aiguë (IL-1, TNFα), des effets stimulants ou inhibiteurs sur l'hématopoïèse, l'inhibition de la synthèse d'albumine, etc.

Immunosuppression

Les patients atteints de dermatose étendue ont fréquemment une lymphopénie, particulièrement marquée sur les lymphocytes CD4. Les fonctions cytotoxiques des lymphocytes T CD8 sont diminuées ainsi que les fonctions des cellules NK. Ces diverses anomalies immunologiques jouent probablement un rôle dans la gravité des complications septiques. Leur origine n'est pas claire : accumulation des cellules compétentes dans la peau, retentissement du relargage massif des cytokines, rôle de facteurs « suppresseurs » solubles ou cellulaires, perturbations du « système immunitaire cutané » [5] ?

Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)

Le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) sont des tableaux de sévérité différente d'une même maladie cutanéomuqueuse, de cause médicamenteuse objectivée dans 70 % des cas. L'atteinte possible de l'épithélium gastro-intestinal ou respiratoire contribue à la gravité de ces maladies. Les sulfamides antibactériens, de nombreux anticomitiaux, l'allopurinol, la névirapine, certains antibiotiques et AINS sont les médicaments qui comportent les risques les plus élevés d'induire ces accidents. Il s'agit de maladies aiguës dont le traitement symptomatique repose sur le même principe que celui des brûlures étendues. Aucun traitement « spécifique » n'a d'efficacité démontrée avec un bon niveau de preuve.

Définition et classification

En raison de différences dans la démographie des patients, dans la présentation clinique cutanée, dans les lésions histologiques ainsi que dans les causes distinctes, il a été proposé de distinguer l'érythème polymorphe (« mineur » en l'absence d'atteinte muqueuse, « majeur » en présence d'érosions) du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de sa forme majeure la nécrolyse épidermique toxique (NET) [6, 7].

L'érythème polymorphe, caractérisé par des lésions en cocardes typiques essentiellement localisées aux extrémités des membres a une faible morbidité, et correspond à une réaction immunologique essentiellement secondaire à une origine infectieuse (post-herpétique, primo-infection à *Mycoplasma pneumoniae*). L'érythème polymorphe est souvent récurrent.

Au contraire, le SSJ et la NET sont caractérisés par des vésicules et des bulles disséminées dues à une nécrose de l'épiderme sur toute son épaisseur, ils ont une forte morbidité engageant le pronostic vital et sont d'origine essentiellement médicamenteuse.

Une classification en trois grades de sévérité a été établie [6], fondée sur l'étendue du décollement de l'épiderme, facteur pronostique majeur. En fonction de ce critère, la dénomination de SSJ est réservée aux cas ou les zones d'épiderme nécrotique atteignent moins de 10 % de la surface cutanée. Celle de NET est dévolue aux cas ou la nécrose de l'épiderme s'étend sur plus de 30 % de la surface corporelle. Dans les cas intermédiaires, on utilise la dénomination de « chevauchement SSJ-NET ».

Ces accidents surviennent à tout âge, avec une moyenne autour de 40 à 50 ans. Ils sont rares avec une incidence globale d'environ 2 cas par million d'habitants par an [8]. Cette incidence augmente chez les personnes âgées probablement en raison d'une utilisation plus importante des médicaments. Il y a un léger excès de femmes comme pour beaucoup d'effets indésirables des médicaments en Europe occidentale.

Greffes de moelle osseuse allogénique, lupus érythémateux aigu et tumeurs cérébrales augmentent le risque de SSJ et NET. Le risque est encore plus grand chez les patients infectés par le virus VIH [9]. L'implication de facteurs génétiques, spécifiques de médicaments pour une population donnée a récemment été démontrée (voir *infra*).

Aspects cliniques

Souvent précédée par des signes ou symptômes peu spécifiques (fièvre, toux, dysphagie, brûlures oculaires, douleurs muqueuses, etc.) pendant un à trois jours, la maladie débute soit par des érosions muqueuses soit par une éruption érythémateuse d'aspect banal touchant initialement le visage et la partie supérieure du thorax pour s'étendre rapidement de façon centrifuge. Les lésions élémentaires sont des macules à type de pseudococardes mal limitées (deux anneaux concentriques avec un centre plus sombre parfois franchement purpurique). Des vésicules ou des bulles se développent rapidement sur ces macules (fig. 302.1), l'apparition d'érosions muqueuses permet de suspecter le diagnostic qui pourra être confirmé rapidement par une biopsie cutanée. Les lésions cutanées s'étendent durant 4 à 5 jours en moyenne. Dans les cas de syndrome de SSJ, les vésicules restent pour la plupart bien séparées les unes des autres. Au contraire lors de la NET, la confluence des lésions érythémateuses et des décollements épidermiques aboutit à l'apparition de larges bulles flasques dont le toit est facilement arraché sur les zones de pression laissant alors à nu un derme rouge vif suintant (fig. 302.2). Le signe de Nikolsky (détachement de l'épiderme fragilisé sous la pression d'un doigt) est positif sur de larges surfaces.



FIG. 302.1 **Nécrolyse épidermique toxique avec confluence de bulles flasques et début de décollement de l'épiderme du dos.**



FIG. 302.2 **Nécrolyse épidermique toxique : détachement de lambeaux d'épiderme nécrosé laissant à nu le derme rouge vif et suintant.**

Des érosions muqueuses (le plus souvent plusieurs sites) sont présentes chez 90 à 95 % des patients. Leur absence est suffisamment inhabituelle pour faire douter du diagnostic. Les plus fréquentes sont les érosions buccales, gênant l'alimentation. Les atteintes oculaires nécessitent un examen par un ophtalmologiste aussi précoce que possible avec un risque important de séquelles.

Bien que le diagnostic soit souvent cliniquement évident, la biopsie cutanée doit être systématique (voir *supra*), autant pour écarter de possibles erreurs diagnostiques (épidermolyse staphylococcique, dermatose bulleuse auto-immune, pustulose exanthématique aiguë généralisée, dermatose à IgA linéaire, etc.) que pour documenter correctement des observations dont chacune a une importance considérable en matière de pharmacovigilance. Un examen extemporané d'une biopsie voire d'un fragment d'épiderme décollé permet de confirmer le diagnostic en urgence dans les cas douteux en montrant la destruction de l'épiderme sur toute son épaisseur avec peu ou pas d'altération du derme. La négativité de l'examen en immunofluorescence directe permet d'écarter les dermatoses bulleuses auto-immunes.

Évolution, complications, pronostic

La nécrose épidermique s'étend en moyenne cinq jours après les premières érosions ou décollements. L'extension finale est imprévisible lorsque les patients sont vus précocement. La cicatrisation est ensuite assez rapide aboutissant à une réépidermisation complète en deux à quatre semaines. La guérison des érosions muqueuses est souvent plus tardive. Chez les patients qui ont eu des érosions conjonctivales ou cornéennes, il peut y avoir des séquelles oculaires, graves, capables d'évoluer pendant des mois après la cicatrisation cutanée.

Lors de la phase aiguë, le tableau est sévère, avec une fièvre très élevée, des frissons. Une partie des complications résulte de la perte de la fonction barrière de l'épiderme avec déperdition hydroélectrolytique massive (environ 3 L par 24 heures de pertes hydriques pour un adulte ayant un décollement de 50 % de la surface cutanée), colonisation de la peau par des agents pathogènes qui peuvent être source de sepsis grave, état hypercatabolique avec en particulier hyperglycémie parfois importante accompagnée d'une résistance périphérique à l'insuline, hypophosphorémie profonde, élévation, de la lipase, des CPK et des aminotransférases. Une anémie importante est constante. Au contraire d'autres accidents médicamenteux, l'éosinophilie est exceptionnelle et l'on note plutôt une neutropénie et une lymphopénie.

En addition, des manifestations « spécifiques » sont observées responsables d'une nécrose de l'épithélium digestif ou bronchique avec des images histologiques analogues à celles observées sur la biopsie cutanée. La nécrose de l'épithélium bronchique est présente dans environ 20 % des cas, sans rapport avec la sévérité des décollements cutanés. Suspectée chez tout patient hypoxémique en l'absence de maladie pulmonaire préexistante, elle peut être documentée par fibroscopie trachéobronchique et indique un très mauvais

pronostic [10]. L'atteinte de la muqueuse intestinale, probablement moins fréquente, doit être suspectée devant l'apparition de troubles du transit ou d'hémorragie intestinale.

La mortalité tous centres confondus à l'échelle européenne est de 22 % à 6 semaines et de 36 % à un an [9]. Les patients décèdent le plus souvent dans un tableau d'ARDS ou de défaillance multiviscérale. Un sepsis à point de départ cutané semble un facteur déterminant dans ces tableaux graves sans que l'on en ait toujours la preuve bactériologique. Le risque de mortalité est proportionnel à l'âge (au-delà de 40 ans), et à la surface décollée et décollable. Un score prédictif spécifique (le SCORTEN) ajoute à ces deux paramètres l'existence d'un cancer évolutif, une fréquence cardiaque > 120, une glycémie > 15 mmol, une urée plasmatique > 12 mmol et des bicarbonates < 20 mmol. Quand trois ou plus de ces critères sont réunis le risque de décès est élevé [11].

Causes médicamenteuses

De très rares observations de NET ont été attribuées à des causes infectieuses (hépatite, infection aiguë à *Yersinia* ou pneumonie atypique à *Mycoplasma pneumoniae*). La NET peut aussi être la forme la plus sévère d'une réaction aiguë du greffon contre l'hôte après greffe de moelle osseuse allogénique. Cependant, même dans ce contexte, il semble qu'environ la moitié des cas soit en réalité des accidents médicamenteux.

Dans les grandes séries, seulement 5 % des patients nient toute exposition à un médicament. Un ou deux médicaments sont considérés comme très suspects ou responsables dans 70 % des cas. Les autres patients sont souvent âgés et polymédicamentés avec des médicaments d'imputabilité très douteuse. Plus d'une centaine de médicaments différents ont été impliqués dans au moins un cas de NET, mais la compilation des cas publiés a peu d'intérêt car elle est biaisée aux dépens des nouveaux médicaments ou d'associations considérées comme originales. Deux études cas-témoins [12, 13] ont montré que les médicaments à très haut risque sont les sulfamides antibactériens et principalement le cotrimoxazole, l'allopurinol, les anticomitiaux (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine et lamotrigine), certains antibiotiques (aminopénicillines, céphalosporines, quinolones, etc.), les anti-inflammatoires non stéroïdiens de la famille des oxicams et de celle des arylcarboxyliques (diclofénac), la névirapine. Ces mêmes études n'ont pas mis en évidence de surrisque pour les sulfamides antidiabétiques et diurétiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques, les hypolipémiants, les vasodilatateurs nitrés, etc. Ces études ont enfin montré que pour les médicaments utilisés au long cours, y compris à haut risque tels que les anticomitiaux ou l'allopurinol, le risque était restreint aux premières semaines d'utilisation.

Chez un patient donné, il n'y a pas actuellement de test fiable *in vivo* ou *in vitro* qui permet de prouver la responsabilité d'un médicament particulier. L'imputabilité repose donc essentiellement sur des éléments de présomption clinique et en particulier sur le délai de réaction qui est de façon caractéristique de 4 à 28 jours après le début du traitement inducteur [13].

Mécanismes de la destruction épidermique

Il est probable que la maladie soit initiée par une réaction immunologique déclenchée par le médicament. En effet, des clones de lymphocytes T spécifiques du médicament suspecté ont été isolés au décours de divers types de réactions médicamenteuses [14]. La mort des cellules épidermiques résulte d'une apoptose massive. L'épiderme est envahi par des lymphocytes T activés CD8 +, spécifiques de médicament et capables de tuer des kératinocytes autologues [15]. Mais ces cellules sont en faible nombre, suggérant le recrutement de cytokines pro-apoptotiques (granulysine [17], TNFα…), et ont justifié de traitements immunosuppresseurs et anti-apoptotiques notamment par ciclosporine [18].

Une prédisposition génétique selon une origine ethnique donnée pour une molécule spécifique est dorénavant bien démontrée pour l'allopurinol et la carbamazépine chez les patients Han [16]. Mais ce modèle ne peut être transposé à des patients d'une autre origine [19]. Le rôle éventuel d'anomalies de détoxification et de la production accrue de métabolites réactifs reste controversé.

Prise en charge

La première mesure consiste à arrêter en urgence le ou les médicaments suspects. En effet, les patients chez lesquels un médicament à demi-vie d'élimination courte est arrêté aussitôt le diagnostic suspecté (apparition de bulles cutanées et/ou d'érosions muqueuses), ont un pronostic vital meilleur que ceux qui ont poursuivi le traitement.

Les patients doivent être hospitalisés dès que possible dans un centre expert (centre de brûlés, USI spécialisée, centre de référence ou de compétence dermatoses bulleuses toxiques). Le transport doit être aussi peu traumatique que possible pour la peau et assurer le confort thermique. Les électrodes

autocollantes sont toujours sources de décollements importants alors qu'une surveillance ECG est exceptionnellement indispensable [20].

Traitement spécifique

Il n'y a toujours pas de traitement spécifique du SSJ/NET clairement démontré. Les principes du traitement du SSJ restent donc essentiellement symptomatiques.

Les hypothèses d'une réaction immunologique aux médicaments ont conduit de nombreux auteurs à préconiser l'utilisation des corticoïdes à dose massive ou d'agents immunosuppresseurs. Des études rétrospectives provenant de plusieurs centres de brûlés aux États-Unis ont suggéré que l'utilisation des corticoïdes était un facteur de surmortalité (analyse multivariée des facteurs pronostiques). À l'inverse plusieurs équipes de dermatologues ou d'allergologues ont rapporté des séries de patients pour lesquels l'utilisation précoce de corticoïdes à forte dose semblait enrayer l'évolution de la maladie [9]. Pour l'instant, rien ne permet de réconcilier adversaires et partisans de l'utilisation des corticoïdes.

Quelques courtes séries et des publications de cas isolés ont suggéré que les plasmaphérèses, anti-TNF [21] ou le cyclophosphamide pourraient avoir un intérêt [22]. Dans la mesure où la maladie est autolimitée, aucune de ces publications n'est convaincante.

Le seul essai contrôlé randomisé a comparé la thalidomide (crédité d'un effet anti-TNF_ puissant) à un placebo. L'essai a dû être interrompu prématurément en raison d'une surmortalité considérable dans le groupe thalidomide [23]. Plusieurs revues systématiques ont montré que les perfusions de fortes doses d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) n'avaient pas de bénéfice mesurable [24–26]. Le traitement par ciclosporine est discuté pour son action anti-apoptotique et immunosuppressive. Il pourrait ralentir la progression de la maladie et paraît bien toléré [18].

Surveillance

Estimation des surfaces atteintes (décollées et « décollables »)

L'évaluation quotidienne de l'étendue des lésions est essentielle pour apprécier l'évolutivité, établir un pronostic (dépendant de la surface décollée/décollable à l'acmé de l'évolution) et guider la réhydratation. Que l'on utilise la règle des 9 ou des tables plus précises, l'estimation des surfaces est plus difficile que chez des brûlés, car les lésions sont souvent dispersées et non confluentes en particulier sur les membres et il est parfois délicat de faire la différence entre zones simplement érythémateuses (Nikolsky négatif) et zones décollables (érythème plus livide ou au contraire plus sombre avec Nikolsky positif). La recherche du signe de Nikolsky doit rester prudente pour limiter la transformation de zones décollables en zones décollées. Il est utile de garder en mémoire que la face palmaire d'une main (paume et doigts) équivaut à 1 % de la surface corporelle. Même par centaines et avec une dissémination impressionnante, des vésicules de petite taille peuvent difficilement aboutir à un décollement de 10 % de la surface cutanée.

Détection d'une atteinte bronchopulmonaire

La détection d'une atteinte bronchopulmonaire est un élément majeur du pronostic [10]. Toux et polypnée sont les signes d'alerte. La radiographie pulmonaire est normale au début. La mesure des gaz du sang artériels doit être systématique. Hypoxémie, hypocapnie et alcalose respiratoire précoces sont évocatrices d'une atteinte « spécifique » bronchopulmonaire (décollements de l'épithélium visibles en fibroscopie) qui signe un risque majeur de progression rapide vers l'ARDS. Une intubation « prophylactique » est discutable, une intubation tardive peut être dramatique si les « fausses membranes » obstruent la trachée.

Surveillance bactériologique

La surveillance tous les 2 jours, voire tous les jours de la bactériologie cutanée est une aide précieuse à la décision d'antibiothérapie générale. Nous réalisons des cartographies semi-quantitatives par application directe sur la peau de boîtes de Pétri à gélose bombée (*count-touch*). Dans les 48 premières heures, on trouve surtout des saprophytes cutanés (*Staphylococcus epidermidis, Propionibacterium*) puis les lésions sont colonisées successivement par *Staphylococcus aureus* puis par des entérobactéries, propres au patient ou nosocomiales à l'origine de sepsis [27].

Autres éléments de surveillance

Ce sont tous les paramètres cliniques et biologiques habituels de surveillance d'un malade grave en USI. Méritent commentaires :

- la phosphorémie souvent effondrée, à corriger pour prévenir une aggravation mécanique des troubles respiratoires ;

- les troubles de la glycorégulation. Une hyperglycémie modérée est quasi constante. La glycosurie est parfois massive (tubulopathie possible) avec diurèse osmotique et risque d'hyperosmolarité plasmatique.

Traitement symptomatique

La réanimation de ces patients repose sur les mêmes principes que celle des brûlés, incluant l'administration massive de fluides intraveineux, une assistance nutritionnelle précoce par nutrition entérale continue, une politique d'isolement bactériologique et la mise du patient dans une atmosphère chaude (30 à 32 degrés centigrades) [28].

Dans notre expérience, sans doute en raison de l'absence de lésions vasculaires du derme, la constitution d'un « troisième secteur » est exceptionnelle et les besoins hydroélectrolytiques sont de l'ordre de 60-70 % de ceux qui sont recommandés chez les brûlés en fonction du poids corporel et de la surface décollée. Notre protocole de « remplissage » des 24 premières heures est de 2 mL par kilogramme de poids corporel et par pour cent de surface cutanée décollée ou décollable, composé surtout de solution d'électrolytes. Au-delà des 24 premières heures la réhydratation est adaptée au bilan des pertes insensibles et à la diurèse. Des apports quotidiens de 5 à 7 litres avec 10 à 20 g de NaCl sont courants.

Les patients sont placés sur un lit à coussins d'air, réchauffés par un plafond chauffant et nourris par nutrition entérale continue s'ils n'ont pas de troubles digestifs. La douleur souvent intense nécessite des doses élevées de morphine [29].

L'infection est une menace majeure. Il est illusoire de vouloir stériliser les lésions cutanées mais la plus grande asepsie est nécessaire pour éviter la colonisation par des germes nosocomiaux multirésistants [27]. Bien que les bénéfices de l'utilisation en routine de solutions antiseptiques n'aient jamais été prouvés, et que les antiseptiques aient certainement un effet nocif sur la réépidermisation, nous continuons à les utiliser très largement dans l'espoir de diminuer la charge bactérienne sur les lésions cutanées. Les voies d'abord veineuses ou artérielles doivent, dans toute la mesure du possible, être posées en peau saine ce qui est habituellement difficile. Nous recommandons de ne pas utiliser d'antibiothérapie prophylactique en raison des risques de sélection. Chez ces patients toujours fébriles et frissonnants le diagnostic de sepsis est difficile. Tout signe d'aggravation clinique ou biologique doit faire discuter une antibiothérapie systémique adaptée à la flore cutanée. Les doses doivent être d'emblée supranormales car le volume de distribution est accru chez ces patients comme chez les brûlés, puis adaptées aux concentrations plasmatiques.

Dans beaucoup de services de brûlés, l'épiderme nécrotique ou prénécrotique est totalement débridé et le derme recouvert avec des pansements biologiques. Après avoir très régulièrement observé que la réépidermisation était plus rapide dans les zones ou l'épiderme nécrotique était resté en place, nous plaidons pour notre part pour une attitude extrêmement conservatrice vis-à-vis de l'épiderme mort. Nous conseillons de laisser en place toutes les zones où l'épiderme nécrotique reste accolé au derme, en ne décapitant que les bulles contenant des sérosités qui pourraient être une source de pullulation microbienne. Cela n'est possible qu'avec des précautions extrêmes dans toute manipulation du patient et en particulier il faut totalement proscrire tout pansement adhésif. Les pansements hydrocellulaires semblent les mieux adaptés.

Les lésions oculaires doivent être examinées quotidiennement par un ophtalmologiste. Un syndrome sec parfois très précoce contribuant à la gravité des érosions cornéennes, il est nécessaire d'instiller du sérum physiologique ou des larmes artificielles très fréquemment accompagnés ou non d'antiseptiques ou d'antibiotiques. Des synéchies peuvent se développer et doivent être détruites au fur et à mesure avec un instrument atraumatique [29].

Mesures de précaution pour l'avenir

Le patient doit être averti du ou des médicaments considérés comme responsables de l'accident (« carte d'allergie »). En revanche, il ne semble pas légitime de lui interdire l'ensemble des médicaments potentiellement inducteurs de NET car les exceptionnels cas de récidives publiés l'ont toujours été avec un médicament identique ou chimiquement très proche de l'inducteur initial. L'existence possible de gènes favorisants spécifiques de médicaments [30, 31] justifie l'éviction du même médicament dans la famille.

Le risque élevé de séquelles parfois graves, en particulier oculaires nécessite un suivi systématique.

Ces accidents sont si rares que chacun pèse d'un poids important en pharmacovigilance. Il est donc de la responsabilité des médecins prenant en charge ces patients de bien documenter les observations tant pour le diagnostic que pour l'imputabilité médicamenteuse et de les notifier à la pharmacovigilance.

Érythrodermies

Définition

Le terme d'érythrodermie est souvent utilisé abusivement pour désigner une éruption étendue. Les dermatologues définissent comme érythrodermie un érythème de la totalité ou quasi-totalité de la surface corporelle, ne laissant au mieux que de rares intervalles de peau saine, souvent suintante et/ou squameuse, et d'évolution subaiguë voire chronique. C'est un syndrome de causes multiples (extension d'un psoriasis ou d'un eczéma, lymphome épidermotrope, réaction médicamenteuse, etc.). Quelle que soit sa cause, c'est toujours une maladie sévère, susceptible si elle persiste, de mettre en jeu le pronostic vital.

Présentation clinique

L'érythrodermie s'installe habituellement d'une façon progressive en quelques jours à quelques semaines. Lorsque les patients sont hospitalisés, le diagnostic est évident par la présence d'un érythème universel (fig. 302.3) accompagné de suintements ou de squames (fig. 302.4). Le prurit est fréquent. La peau est volontiers infiltrée en peau d'orange, le pli cutané est épaissi avec parfois un aspect en drapé des plis du dos. Les ongles sont souvent épaissis et dystrophiques. Il existe fréquemment des adénopathies diffuses qui ne doivent être considérées comme suspectes de lymphome épidermotrope que quand elles sont volumineuses et/ou de consistance très ferme. Une fièvre est habituelle et les patients frissonnent très souvent en raison d'une déperdition calorique cutanée. Les œdèmes des membres inférieurs sont fréquents résultant à la fois de troubles de la perméabilité capillaire cutanée et d'un tableau d'hyperaldostéronisme secondaire d'origine multifactorielle (déperdition hydrique cutanée accrue, vasodilatation périphérique, hypoalbuminémie d'origine inflammatoire). Ces œdèmes des membres inférieurs peuvent être responsables d'une prise de poids ou, plus souvent, masquer une perte de poids importante.



FIG. 302.3 **Érythrodermie, lesions érythémato-squameuse touchant l'ensemble de la peau.**



FIG. 302.4 **Squames épaisses d'une érythrodermie sans valeur d'orientation sur la cause.**

Évolution, complications, pronostic

La plupart des d'érythrodermies résultent de l'aggravation de dermatoses connues insuffisamment ou non traitées. L'atteinte cutanée va donc perdurer pendant des jours voire des semaines. Contrairement à ce que fait suspecter l'aspect squameux de l'épiderme la couche cornée a perdu sa fonction de barrière et les pertes cutanées hydroélectrolytiques et caloriques ont pratiquement la même intensité que chez un patient à épiderme nécrosé. Les patients frissonnent, sont oliguriques et en état d'hypercatabolisme.

Suintements et squames sont en général colonisés, en particulier par *Staphylococcus aureus*. L'altération de la couche cornée favorise les bactériémies à point de départ cutané. Toute voie veineuse en peau lésée augmente considérablement ce risque. Le diagnostic de sepsis est cependant difficile et fait par excès chez ces patients fébriles et frissonnants. Les hémocultures doivent être réalisées avec une désinfection particulièrement soigneuse du site de prélèvement pour limiter le risque d'hémoculture faussement positive par contamination lors de la ponction veineuse.

Il a été démontré que lorsque l'érythème est intense, le débit sanguin cutané passe d'une valeur normale de 0,5 à 1 L/min à des valeurs de 3 à 5 L/min à 37 °C et de 5 à 10 L/min à 38,5 °C. Dans ces conditions le débit cardiaque dépassera facilement 10 L/min et la tolérance peut être mauvaise chez des patients dont l'âge moyen est de 50 à 60 ans [1].

Les patients érythrodermiques ont une mortalité significativement supérieure à celle d'une population de même âge. Cette mortalité est chiffrée à environ 10 % à un an et 20 % à deux ans [32]. Au-delà, la courbe de mortalité est parallèle à celle d'une population de même âge. Les deux principales causes de mort sont cardiovasculaires et infectieuses.

Diagnostic de l'affection causale

50 à 60 % des cas d'érythrodermie compliquent une dermatose chronique préexistante (psoriasis qui représente à lui seul environ 40 % des cas, eczéma, *pityriasis rubra* pilaire, ichtyose, etc.) [32]. Dans la majorité de ces cas, le diagnostic a déjà été établi et l'érythrodermie est le plus souvent la conséquence d'une erreur thérapeutique plus ou moins patente (interruption brutale de traitement, traitement inadapté, etc.).

Les éruptions médicamenteuses sont la cause d'environ 10 à 15 % des érythrodermies. Le début est plus aigu que dans les érythrodermies compliquant une dermatose chronique. L'éruption s'intègre fréquemment dans un syndrome DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) [33] ou syndrome « d'hypersensibilité médicamenteuse » qui se caractérise, outre la profusion de l'éruption, par des polyadénopathies et des manifestations viscérales (hépatite, néphropathie interstitielle, pneumopathie interstitielle, myocardite, etc.) [9]. Biologiquement, le tableau est caractérisé par une hyperéosinophilie

souvent très importante (supérieure à 1 500 par microlitre) dans plus de 60 % des cas et dans un tiers à la moitié des cas par l'existence d'un syndrome mononucléosique. C'est un accident rare (de l'ordre de 1/10 000 traitements avec les médicaments qui en sont des inducteurs « classiques »). Les principaux médicaments incriminés sont les anticomitiaux aromatiques, les sulfamides antibactériens, la dapsone, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et la minocycline.

Les lymphomes cutanés épidermotropes sont responsables d'environ 5 à 10 % des érythrodermies. La présence de cellules de Sézary dans le sang, le phénotypage des lymphocytes de l'infiltrat cutané et la mise en évidence de lymphocytes T monoclonaux dans la biopsie cutanée ou dans le sang permettent un diagnostic de certitude.

Une part non négligeable des érythrodermies (15 à 20 %) reste de cause inconnue. Un tiers environ de ces érythrodermies idiopathiques auront une évolution chronique et pour une partie d'entre elles on finira par affirmer un diagnostic de lymphome cutané épidermotrope.

Bien que les biopsies cutanées soient souvent considérées comme peu spécifiques leur intérêt ne doit pas être sous-estimé car elles permettent un diagnostic dans environ la moitié des cas, surtout en cas de réalisation de biopsies multiples.

Traitement

Le traitement de l'érythrodermie dépend bien entendu de sa cause. La plupart des maladies inductrices peuvent être traitées spécifiquement, par exemple rétinoïdes oraux, méthotrexate voire ciclosporine dans le cadre d'une érythrodermie psoriasique.

Les lymphomes cutanés épidermotropes bénéficieront de traitements par caryolysine topique, puvathérapie ou chimiothérapie.

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse-DRESS, lorsqu'il comporte une atteinte viscérale menaçante, est amélioré de façon spectaculaire par la corticothérapie générale que l'on essaiera cependant d'éviter car le sevrage est parfois difficile, avec des « rebonds » qui font suspecter que la corticothérapie puisse entretenir le processus, peut-être en favorisant la réactivation d'infections virales latentes (HHV6, EBV, CMV, *Parvovirus* B19) qui est fréquente au cours du DRESS. La corticothérapie locale de très forte classe est à discuter en l'absence de défaillance viscérale [34].

En cas d'érythrodermie mal tolérée, deux traitements symptomatiques simples peuvent améliorer rapidement la situation clinique : antipyrétiques et/ou dermocorticoïdes puissants qui vont avoir un effet rapide sur l'érythème. Ces mesures symptomatiques réduisent de façon importante le débit sanguin cutané et donc le débit cardiaque.

Il est enfin indispensable d'offrir à ces patients un séjour en environnement chaud, des apports hydriques et nutritionnels abondants. Le risque infectieux justifie une surveillance de la flore cutanée. L'intérêt de l'utilisation systématique des antiseptiques (à la longue irritants ou sensibilisants) n'est pas documenté. L'indication d'un traitement antibiotique est difficile dans ce contexte (voir *supra*).

Épidermolyse staphylococcique (*staphylococcal scalded skin syndrome*-SSSS) (fig. 302.5)

Définition

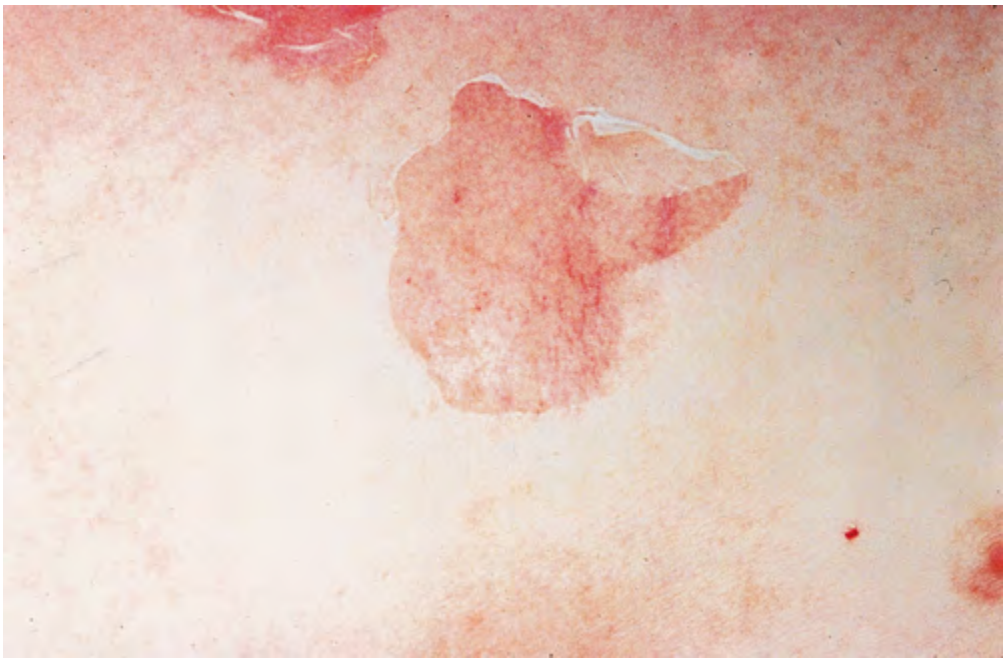


FIG. 302.5 Épidermolyse staphylococcique SSSS (Staphylococcal scalded skin syndrome).
Sur un érythème diffus, souvent peu intense, présence d'un signe de Nikolsky superficiel. Le décollement est sous-corné ou intra-épidermique, son plancher est moins rouge et moins suintant que celui d'une nécrolyse épidermique toxique.

On désigne sous le nom de SSSS un spectre de lésions cutanées allant d'un impétigo bulleux extensif du nourrisson jusqu'à une maladie disséminée avec une épidermolyse superficielle étendue. Cette maladie est due au clivage de la desmogléine 1, protéine d'adhésion des couches superficielles de l'épiderme par deux toxines staphylococciques : les exfoliatines A et B. Pour des raisons de concentration des toxines, la maladie ne se voit en pratique que chez des enfants de moins de 5 ans, et surtout chez des nourrissons. Elle est exceptionnelle chez l'adulte, sauf en cas d'insuffisance rénale importante (et souvent d'immunodépression associée), permettant l'accumulation de la toxine [35].

Présentation clinique

Dans les formes diffuses qui nous intéressent seules ici, les lésions débutent comme un érythème diffus scarlatiniforme se recouvrant très rapidement de bulles flasques et surtout d'un détachement très superficiel de la couche cornée en « papier à cigarette ». Une atteinte périorificielle buccale ou génitale est fréquente mais les muqueuses elles-mêmes sont respectées. La positivité du signe de Nikolsky, l'existence d'un syndrome fébrile font souvent suspecter une NET, diagnostic qui peut être rapidement éliminé par l'examen histologique extemporané d'une biopsie cutanée ou d'un fragment d'épiderme détaché qui confirmera que seule la couche cornée est atteinte, le reste de l'épiderme étant intact.

Il ne faut pas s'attendre à retrouver le staphylocoque responsable dans la peau. La lésion n'est pas directement infectieuse mais toxinique. L'infection responsable peut être cliniquement latente. Elle est le plus souvent nasopharyngée, mais il peut s'agir de tout autre foyer d'infection staphylococcique : ostéomyélite, abcès, etc.

Traitement

Le détachement de la couche cornée sur laquelle repose l'essentiel des fonctions barrières de l'épiderme expose ces nourrissons à des déséquilibres hydroélectrolytiques sévères. Ils doivent donc être hospitalisés et réhydratés. L'affection sera très rapidement résolutive sous antibiothérapie antistaphylococcique (et drainage d'un éventuel foyer infectieux clos). Le pronostic de cette affection jadis redoutable est maintenant bien meilleur chez les nourrissons et les enfants avec une mortalité qui ne dépasse pas 1 à 2 %. L'affection reste sévère chez l'adulte en raison d'une part d'un diagnostic souvent tardif, d'autre part de l'existence quasi constante de maladies préexistantes sévères.

Pustulose exanthématique aiguë généralisée- PEAG

Définition

La PEAG, maladie pustuleuse éruptive, a été décrite en 1980 et dissociée de la variante aiguë éruptive disséminée du psoriasis pustuleux. Il est rapidement apparu que la majorité des cas étaient secondaires à une prise médicamenteuse [36]. Le caractère très spectaculaire de l'éruption pustuleuse fait en général évoquer un sepsis sévère, voire une nécrolyse épidermique quand les pustules confluent au point d'induire un signe de Nikolsky sur les surfaces étendues. L'évolution est habituellement favorable spontanément et rapidement, de rares cas de décès ont néanmoins été rapportés.

Présentation clinique

La maladie est caractérisée par le début brutal et quasi simultané d'une fièvre élevée, de frissons et d'une éruption érythémateuse diffuse scarlatiniforme prédominant volontiers dans les grands plis (cou, aisselles, aines). En quelques heures l'érythème, vif, cuisant, œdémateux se recouvre de minuscules pustules laiteuses très superficielles (fig. 302.6). Ces innombrables pustules peuvent confluer au point d'aboutir à la présence d'un signe de Nikolsky et entraîner des détachements de lambeaux épidermiques pouvant prêter à confusion avec une NET (fig. 302.7).



FIG. 302.6 PEAG (Pustulose exanthématique aiguë généralisée).
Érythème, vif, cuisant, oedémateux se recouvrant de minuscules pustules laiteuses très superficielles.

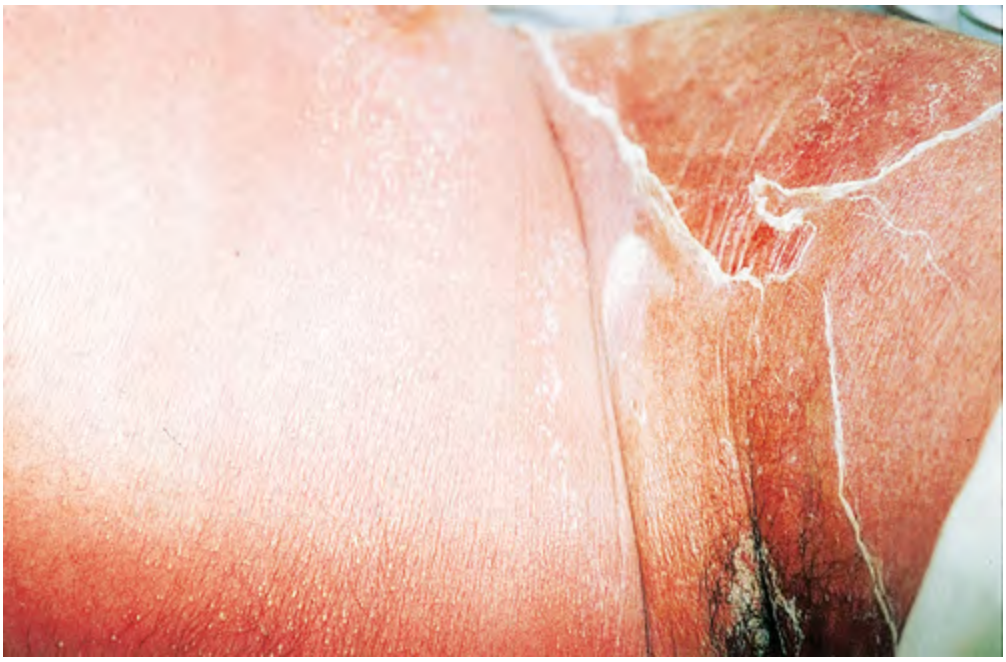


FIG. 302.7 PEAG (Pustulose exanthématique aiguë généralisée).
Innombrables pustules qui confluent au point d'aboutir à la présence d'un signe de Nikolsky et au détachement de lambeaux épidermiques pouvant prêter à confusion avec un syndrome de Lyell.

On note une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles parfois considérable, volontiers accompagnée d'une éosinophilie modérée qui renforce l'impression d'une maladie infectieuse sévère. Cependant, les pustules sont stériles ou ne contiennent que des germes saprophytes de la peau.

La biopsie cutanée montre un aspect très caractéristique de pustules sous-cornées remplies de polynucléaires neutrophiles plus ou moins altérés, dans la partie la plus superficielle de l'épiderme. Ces pustules s'accompagnent d'un certain degré d'œdème de l'épiderme et plus encore du derme superficiel au sein duquel est présent un infiltrat périvasculaire à polynucléaires sans véritable vascularite. L'absence de nécrose de l'épiderme distingue facilement la lésion de ce que l'on observe au cours des syndromes de Lyell et l'importance de l'infiltrat par des polynucléaires écarte le diagnostic de SSSS.

Évolution, complications, pronostic

Les pustules vont disparaître en quelques jours et sont suivies d'une desquamation elle-même résolutive en moins de deux semaines. Cette rapidité de la guérison spontanée est caractéristique de la PEAG et permet de la distinguer des rares formes éruptives de psoriasis pustuleux qui ont habituellement une évolution nettement plus prolongée.

Une hypoalbuminémie et une insuffisance rénale fonctionnelle sont fréquentes en particulier chez les personnes âgées mais l'évolution reste habituellement favorable [37].

Causes médicamenteuses

De nombreux médicaments peuvent induire de telles éruptions pustuleuses, en sachant que la différence avec un psoriasis pustuleux est parfois difficile. Les principaux médicaments inducteurs sont des antibactériens (aminopénicillines, et pristinamycine en premier lieu). De nombreux autres médicaments ont été incriminés, en particulier le diltiazem, la terbinafine, l'hydroxychloroquine. Des antécédents de réactions cutanées au même médicament, ou de sensibilisation de contact à un médicament apparenté (antécédents fréquents de dermite de contact à la staphylomycine chez les patients développant une PEAG à la pristinamycine) et la rapidité d'apparition de la PEAG (un à deux jours après l'introduction des médicaments inducteurs) font penser qu'il s'agit de réactions anamnestiques chez des patients préalablement fortement sensibilisés au médicament inducteur.

Prise en charge

Il n'y a pas de traitement spécifique d'efficacité démontrée. Il est possible, mais non démontré, que les dermocorticoïdes ou une corticothérapie générale puissent améliorer les symptômes et raccourcir l'évolution de ces PEAG lorsqu'elles sont mal tolérées. L'essentiel est d'évoquer le diagnostic pour limiter les investigations parfois agressives ou le recours à des antibiotiques potentiellement toxiques inutiles dans la majorité des cas.

Érythèmes toxiniques (chocs toxiques streptococciques et staphylococciques)

Définition

Il s'agit de tableaux cutanéo-systémiques sévères d'origine infectieuse indirecte. Les toxines responsables staphylococciques ou streptococciques ont des communautés structurelles et fonctionnelles. En particulier elles se comportent en « superantigènes » capables d'activer de façon non spécifique un pourcentage important des lymphocytes T. Elles peuvent également induire directement la production de cytokines pro-inflammatoires massive par les macrophages [38–40].

Présentation clinique

Un exanthème confluent scarlatiniforme parfois assez pâle, apparaît très précocement. Il est diffus ou prédominant dans les plis (fig. 302.8). Il peut s'accompagner de pétéchies, vésicules, mais rarement de bulles. Paumes et plantes sont volontiers érythémateuses, parfois œdémateuses et douloureuses. Les conjonctives sont injectées, très érythémateuses et il y a fréquemment un érythème buccal avec parfois une langue dépapillée, « framboisée », ou une perlèche. Après une à deux semaines d'évolution apparaît une desquamation particulièrement marquée aux paumes et plantes.



FIG. 302.8 Choc toxique staphylococcique.
Érythème diffus, « scarlatiniforme » prédominant dans les plis.

Ces signes cutanéomuqueux s'accompagnent d'une hypotension de sévérité variable, d'une fièvre élevée, et d'une atteinte multisystémique (vomissements, diarrhée, myalgies, cytolyse hépatique, thrombopénie, atteinte rénale, etc.).

Complications, pronostic

L'infection originelle peut être un foyer localisé et asymptomatique (surtout dans les chocs toxiques staphylococciques) aussi bien qu'un sepsis fulminant incluant une fasciite nécrosante (plutôt évocateur d'un choc toxique streptococcique).

La mortalité des syndromes de chocs toxiques staphylococciques est d'environ 5 %. Des récidives sont rapportées dans environ un tiers des cas. Les chocs toxiques streptococciques sont plus graves.

Traitement

Antibiothérapie systémique, réhydratation, drogues vasopressives et débridement chirurgical des foyers infectieux collectés sont le traitement prioritaire aussi bien pour le choc toxique streptococcique que pour le choc toxique staphylococcique.

Au nom d'études *in vitro* montrant que des concentrations élevées d'immunoglobulines inhibaient l'effet superantigénique des toxines staphylococciques ou streptococciques responsables de ces tableaux de choc, il a été proposé de traiter les patients par perfusions d'immunoglobulines intraveineuses à forte dose [41]. L'efficacité clinique de ces traitements coûteux ne peut pas être considérée comme démontrée.

Dermatose aiguë neutrophilique – Syndrome de Sweet

Définition

C'est une maladie éruptive aiguë fébrile accompagnée d'une hyperleucocytose à P. neutrophiles qui fait habituellement suspecter une maladie infectieuse sévère [42]. Les lésions cutanées prédominant au dos des mains, au visage et au décolleté sont habituellement caractéristiques. Il s'agit de plaques érythémateuses de quelques centimètres de diamètre inflammatoires, infiltrées avec une surface en relief que l'on compare souvent à la maquette d'un relief montagneux (fig. 302.9). D'autres manifestations cliniques peuvent être présentes, en particulier des polyarthralgies mais aussi des atteintes viscérales, notamment pulmonaires, hépatiques, spléniques… [43].



FIG. 302.9 **Syndrome de Sweet : plaques inflammatoires du visage à « relief tourmenté ».**

La biopsie cutanée est nécessaire au diagnostic. L'image histologique est caractérisée par l'existence d'un œdème important et d'un infiltrat massif par des polynucléaires neutrophiles dans le derme superficiel qui explique l'infiltration des lésions. Il n'y a habituellement pas de vascularite leucocytoclasique.

Causes

Cette maladie aiguë fébrile est un syndrome de causes multiples. Une cause est retrouvée dans 20 à 30 % des cas. La plus fréquente est un syndrome myéloprolifératif, souvent déjà connu, parfois révélé par la poussée cutanée. Dans ces cas il existe habituellement, mais malheureusement pas toujours des anomalies caractéristiques de la numération qui conduiront rapidement au diagnostic. Le syndrome de Sweet peut également compliquer une maladie de Crohn, une gammapathie monoclonale, de nombreuses autres maladies systémiques ou un traitement par facteur de croissance des PNN [44].

Traitement

Le syndrome de Sweet est remarquablement sensible à la corticothérapie générale à dose modérée (1/2 à 1 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ de prednisone). Cette corticothérapie peut être rapidement diminuée en trois semaines à un mois, le plus souvent sans récidive dans les formes idiopathiques.

De multiples autres traitements ont été proposés (dapsone, colchicine, AINS, etc.) mais leur efficacité est moins constante que celle de la corticothérapie générale.

Atlas de signes cutanés d'alarme chez des patients en réanimation

Hémorragies filiformes sous-unguéales

Longtemps présentées comme pathognomoniques d'endocardite bactérienne, les hémorragies filiformes sous-unguéales peuvent s'observer en fait dans de nombreuses maladies (lupus systémique, trichinose, syndrome des antiphospholipides, etc.) et même chez 5 à 10 % des sujets sains. Elles gardent leur valeur d'alarme si elles sont multiples et d'apparition récente (fig. 302.10). La présence de manifestations dermatologiques devrait inciter, en cas de suspicion d'endocardite, à réaliser une tomodensitométrie cérébrale [45].



FIG. 302.10 **Hémorragies filiformes sous-unguéales.**

Ecthyma gangréneux

L'ecthyma gangreneux consiste en un ou quelques nodules inflammatoires avec une nécrose escarotique centrale sur les cuisses, les fesses ou le périnée (fig. 302.11). Ces lésions sont très évocatrices d'une infection à

Pseudomonas aeruginosa qui peut être purement cutanée mais qui est le plus souvent bactériémique [46]. Elles peuvent plus rarement être observées au cours de septicémies à d'autres gram-négatifs ou à levures.



FIG. 302.11 **Ecthyma gangréneux.**
Lésion inflammatoire à centre nécrotique de 2 à 5 cm de diamètre, siégeant sur les fesses, les cuisses, le pelvis. Évoque une septicémie à bacile pyocyanique.

Septicémie à levure

Quelques nodules dermiques violacés et sensibles, quelques papulo-pustules d'allure bien banale (fig. 302.12) peuvent être révélateurs d'une septicémie à levure chez un patient granulopénique. Moins sensible que les hémocultures, la culture d'une biopsie cutanée peut permettre le diagnostic dans le cas où les hémocultures restent négatives [47].



FIG. 302.12 Septicémie à Candida.
Purpura et papules purpuriques d'aspect clinique peu spécifique.

Emboles de cristaux de cholestérol

Un ou plusieurs orteils bleutés (plus souvent que pourpres, fig. 302.13), quelques lésions nécrotiques sur les jambes doivent évoquer des emboles de cristaux de cholestérol, plus inquiétants quand ils sont spontanés que quand ils compliquent un geste endovasculaire ou un traitement fibrinolytique [48].



FIG. 302.13 **Orteils pourpres au cours d'embolies de cristaux de cholestérol.**

Purpura pustuleux

Accompagnant volontiers une monoarthrite fébrile, ces lésions discrètes sont très évocatrices de septicémie à gonocoque (fig. 302.14). Difficile à isoler de la peau, le pathogène sera plus facile à retrouver dans un prélèvement génital.



FIG. 302.14 **Purpura pustuleux au cours d'une septicémie à gonocoques.**

Des lésions identiques peuvent également signaler une méningococcémie, une septicémie à streptocoque ou d'autres infections, etc.

La réalisation d'une PCR méningocoque sur biopsie cutanée peut permettre un diagnostic précoce de *purpura fulminans*.

Nécroses cutanées

Une lésion irrégulière, livide ou purpurique (fig. 302.15) avant de devenir escarotique signe un « infarctus cutané ». C'est toujours un signe de grande alarme. Les causes sont multiples : emboles septiques, CIVD, nécrose aux anticoagulants (héparine ou antivitamine K), etc. Une anomalie préexistante ou acquise de l'hémostase doit être recherchée (syndrome des antiphospholipides, déficit en protéine C ou en protéine S, mutation « Leiden » du facteur V, etc.) et un bilan immunologique complet avec notamment d'ANCA afin d'écarter l'hypothèse d'une vascularite des vaisseaux de moyens calibres.

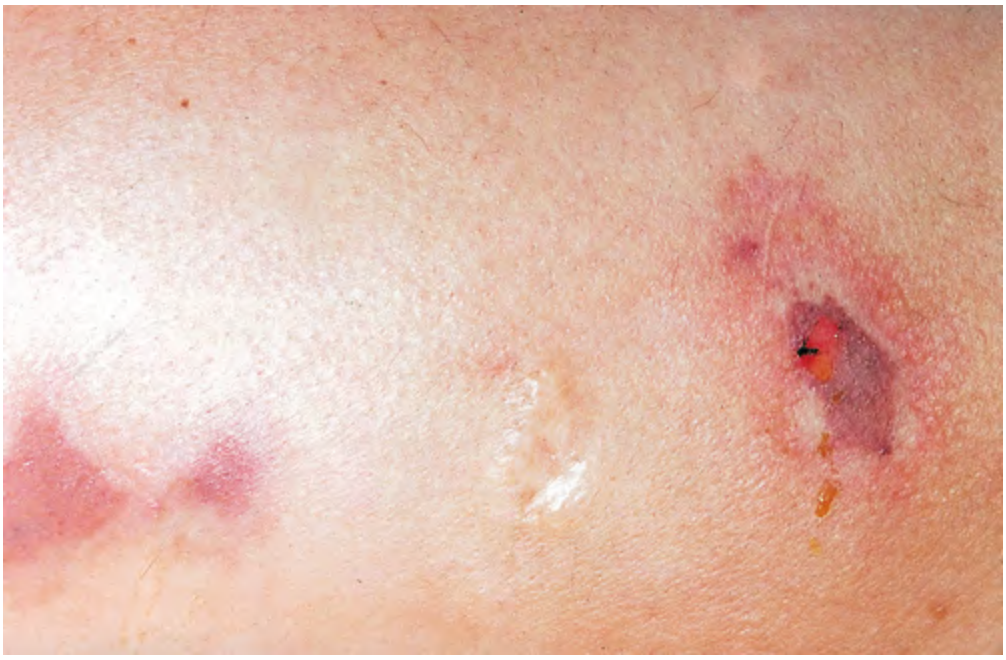


FIG. 302.15 **Nécrose cutanée débutante : lésions livides à contours irréguliers.**

Fasciite nécrosante

Une douleur majeure, justifiant d'antalgique de niveau 3, une instabilité hémodynamique, la présence de pâleur, cyanose, *livedo* ou crépitations, dans un contexte d'« érysipèle » doivent faire suspecter un diagnostic de fasciite nécrosante dont le diagnostic reste avant tout clinique et justifie d'une prise en charge chirurgicale sans délai. L'imagerie dans ce contexte, de préférence une IRM, ne doit en aucun cas retarder la chirurgie.

Références

[1] Roujeau J.C., Revuz J., Kerdel F.A., et al. *Life-threatening dermatoses and emergencies in Dermatology.* Eds Springer; 2009.

[2] Bouwstra J.A., Ponec M. The skin barrier in healthy and diseased state. *Biochim Biophys Acta.* 1758;2006:2080–2095.

[3] Hatano Y., Adachi Y., Elias P.M., et al. *The Th2 cytokine, interleukin-4, abrogates the cohesion of normal stratum corneum in mice: implications for pathogenesis of atopic dermatitis.* 2013;22(1):30–35.

[4] Nickoloff B.J., Naidu Y. Perturbation of epidermal barrier function correlates with initiation of cytokine cascade in human skin. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:535–546.

[5] Bos J.D., Kapsemberg M.C. The skin immune system : progress in cutaneous biology. *Immunol Today.* 1993;14:75–80.

[6] Bastuji-Garin S., Rzany B., Stern R.S., et al. A clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129:92–96.

[7] Auquier-Dunant, Mockenhaupt M., Naldi L., et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis : results of an international prospective study. *Arch Dermatol.* 2002;138:1019–1024.

[8] Rzany B., Mockenhaupt M., Baur S., et al. Epidemiology of rare serious cutaneous adverse reactions. Results of the population based registry for erythema exsudativum multiforme with mucosal involvement (EEMM), Stevens-Johnson-syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) in Germany (1990-1992). *J Clin Epidemiol.* 1996;49:769–773.

[9] Sekula P., Dunant A., Mockenhaupt M., et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2013 May;133(5):1197–1204.

[10] de Prost N., Mekontso-Dessap A., Valeyrie-Allanore L., et al. Acute respiratory failure in patients with toxic epidermal necrolysis: clinical features and factors associated with mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2014;4:118–128.

[11] Guegan S., Bastuji-Garin S., Poszepczynska-Guigne E., et al. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2006;126:272–276.
[12] Roujeau J.C., Kelly J.P., Naldi L., et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995;333:1600–1607.
[13] Mockenhaupt M., Viboud C., Dunant A., et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008;128(11):35–44.
[14] Gerber B.O., Pichler W.J. Cellular mechanisms of T cell mediated drug hypersensitivity. *Curr Opin Immunol.* 2004;16:732–737.
[15] Nassif A., Bensussan A., Boumsell L., et al. Toxic epidermal necrolysis : effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:1209–1215.
[16] Hung S.I., Chung W.H., Liou L.B., et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:4134–4139.
[17] Chung W.H., Hung S.I., Yang J.Y., et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008;14:1343–1350.
[18] Valeyrie-Allanore L., Wolkenstein P., Brochard, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 2010;163:847–853.
[19] Lonjou C., Borot N., Sekula P., et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics.* 2008;18(2):99–107.
[20] Roujeau JC. Nécrolyse épidermique toxique. Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. Protocole national de soins 2010. Haute Autoritité de Santé (has-sante.fr).
[21] Fischer M., Fiedler E., Marsch W.C., et al. Antitumour necrosis factor-alpha antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 2002;146:707–709.
[22] Frangogiannis N.G., Boridy I., Mazhar M., et al. Cyclophosphamide in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *South Med J.* 1996;89:1001–1003.
[23] Wolkenstein P., Latarjet J., Roujeau J.C., et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet.* 1998;352:1586–1589.
[24] Bachot N., Revuz J., Roujeau J.C. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol.* 2003;139:33–36.
[25] Lee H.Y., Lim Y.L., Thirumoorthy T., et al. The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre. *Br J Dermatol.* 2013;169:1304–1309.
[26] Huang Y.C., Li Y.C., Chen T.J. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2012;167:424–432.
[27] de Prost N., Ingen-Housz-Oro S., Duong T.A., et al. Bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: epidemiology, risk factors, and predictive value of skin cultures. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(1):28–36.
[28] Monafo W.W. Current concepts : initial management of burns. *N Engl J Med.* 1996;335:1581–1586.
[29] Valeyrie-Allanore L., Ingen-Housz-Oro S., Colin A., et al. Pain management in Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and other blistering diseases. *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138:694–697.
[30] Hung S.I., Chung W.H., Liou L.B., et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:4134–4139.
[31] Lonjou C., Thomas L., Borot N., et al. A marker for stevens-Johnson syndrome… ethnicity matters. *Pharmacogenomics J.* 2006;6:265–268.
[32] Rothe M.J., Bernstein M.L., Grant-Kels J.M. Life-threatening erythroderma : diagnosing and treating the « red man ». *Clin Dermatol.* 2005;23:206–217.
[33] Kardaun S.H., Sekula P., Valeyrie-Allanore L., et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013;169:1071–1080.
[34] Funck Brentano E., Duong T.A., Bouvresse S., et al. Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases. *Accepted in J Am Acad Dermatol.* November 2014.
[35] Stanley J.R., Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. *N Engl J Med.* 2006;355:1800–1810.
[36] Sidoroff A., Dunant A., Viboud C., et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007;157:989–996.

[37] Hotz C., Valeyrie-Allanore L., Haddad C., et al. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol.* 2013;169:1223–1232.
[38] Davies H.D., McGeer A., Schwartz B., et al. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. *N Engl J Med.* 1996;335:547–554.
[39] Manders S.M. Toxin-mediated streptococcal and staphylococcal disease. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:383–388.
[40] Stevens D.L. The toxic shock syndromes. *Infect Dis Clin North Am.* 1996;10:727–746.
[41] Stevens D.L. Rationale for the use of intravenous gamma globulin in the treatment of streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis.* 1998;26:639–641.
[42] Lear J.T., Atherton M.T., Byrne J.P. Neutrophilic dermatosis : pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Postgrad Med J.* 1997;73:65–68.
[43] Rodot S., Lacour J.P., Van Eslande L., et al. Manifestations extracutanées des dermatoses neutrophiliques. *Ann Dermatol Venereol.* 1996;123:129–134.
[44] Petit T., Francès C., Marinho E., et al. Lymphœdema-area-restricted Sweet syndrome during G-CSF treatment. *Lancet.* 1996;347:690.
[45] Servy A., Valeyrie-Allanore L., Alla F., et al. Association Pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse Study Group. Prognostic value of skin manifestations of infective endocarditis. *JAMA Dermatol.* 2014;150(5):494–500.
[46] Agger W.A., Mardan A. Pseudomonas æruginosa infections of intact skin. *Clin Infect Dis.* 1995;20:302–308.
[47] Kingston M.E., Mackey D. Skin clues in the diagnosis of life-threatening infections. *Rev Infect Dis.* 1986;8:1–11.
[48] Bell S.P., Frankel A., Brown E.A. Cholesterol emboli syndrome : uncommon or unrecognized ? *J R Soc Med.* 1997;90:543–546.

CHAPITRE 303

Pathologies obstétricales en réanimation : le cadre actuel

F. Fourrier; A.S. Ducloy-Bouthors

Dans la plupart des services de réanimation, les patientes enceintes ou venant d'accoucher représentent moins de 1 à 2 % des admissions. C'est donc une éventualité rare, ce qui augmente le risque de méconnaître un diagnostic particulier, de mésestimer la gravité d'une situation ou d'appliquer un traitement inadapté. La pré-éclampsie sévère, l'hémorragie du *post-partum*, l'embolie amniotique et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) septique sont les pathologies obstétricales graves les plus fréquentes. Il en est beaucoup d'autres, plus exceptionnelles, et qui pourtant doivent être reconnues : thrombophlébite cérébrale, dissection aortique, OAP du *post-partum*, syndrome hémolytique et urémique atypique, etc.

Voir mourir une femme enceinte ou venant d'accoucher est toujours inacceptable. En France, deux tiers des décès maternels surviennent en réanimation et plus de la moitié de ces morts maternelles sont considérées comme évitables. C'est dire le devoir pour le médecin réanimateur d'être toujours au fait des connaissances, des procédures et des progrès pour toutes ces pathologies. Cette introduction vise à définir la situation épidémiologique, le cadre nosologique et les bases de compréhension des pathologies obstétricales rencontrées en réanimation. Nous conseillons au lecteur de commencer par acquérir ou actualiser les connaissances indispensables concernant les modifications physiologiques de la grossesse (cf. partie « Physiologie » de cet ouvrage, chapitre 45). Chacun des chapitres suivants décrira en détail la prise en charge des maladies principales qui motivent l'admission des femmes enceintes en réanimation.

Importance des risques maternels : quelques définitions épidémiologiques préalables

La mort maternelle est définie par le décès d'une femme survenu au cours de la grossesse ou dans un délai de 42 jours après son terme, quelle qu'en soit la durée ou la localisation, pour une cause quelconque déterminée ou aggravée par la grossesse ou les soins qu'elle a motivés, mais ni accidentelle ni fortuite. Cette définition permet de classer les décès d'après leur cause, en décès maternels directs ou indirects. « Les décès par cause obstétricale directe sont ceux qui résultent de complications obstétricales (au stade de la grossesse, de l'accouchement ou du *post-partum*), d'interventions, d'omissions, d'un traitement incorrect ou d'une chaîne d'événements résultant de l'une quelconque des situations ci-dessus. Les décès dus par exemple à une hémorragie, à une pré-éclampsie ou ceux dus à des complications de l'anesthésie ou de la césarienne, sont classés comme décès par cause obstétricale directe. Les décès par cause obstétricale indirecte sont ceux qui résultent d'une maladie préexistante ou d'une affection apparue au cours de la grossesse sans être due à des causes obstétricales directes et qui a été aggravée par les effets physiologiques de la grossesse. Par exemple, les décès dus à l'aggravation d'une maladie cardiaque ou rénale préexistante » (définition OMS) [1, 2].

Le rapport de mortalité maternelle correspond au nombre de décès divisé par le nombre de naissances vivantes pour une période donnée. Le taux de mortalité maternelle représente le nombre de décès maternels pour 100 000 femmes en âge de procréer. Le risque de décès maternel sur la durée de vie adulte est la probabilité pour une femme de 15 ans de mourir d'une cause liée à la maternité pendant ses années de fécondité.

En 2008, l'OMS estimait à 358 000 (extrêmes : 265 000-503 000) le nombre de décès maternels intervenus dans le monde, soit un rapport de mortalité de 260 pour 100 000 naissances vivantes. Et bien entendu et malheureusement, il existe une disparité considérable selon les pays et leur niveau de développement. Le

risque de décès maternel sur la durée de vie adulte atteignait sa plus forte valeur en Afrique subsaharienne (1 sur 31), suivie de l'Océanie (1 sur 110) et de l'Asie du Sud-Est (1 sur 120), tandis que les régions développées bénéficiaient du risque le plus faible (1 sur 6 600 en France). Parmi les 172 pays étudiés, c'est en Afghanistan que le risque estimatif était le plus important (1 sur 11). Le médecin exerçant en France peut mesurer sa chance, celui qui exerce dans un pays du Sahel pourrait se désespérer. La figure 303.1 montre sur la carte du monde la répartition du rapport de mortalité maternelle selon les pays et l'on retrouve la sempiternelle asymétrie nord-sud illustrée par le fait que 99 % des décès maternels surviennent dans les pays en voie de développement, 60 % en région subsaharienne et moins de 1 % en Europe de l'Ouest.

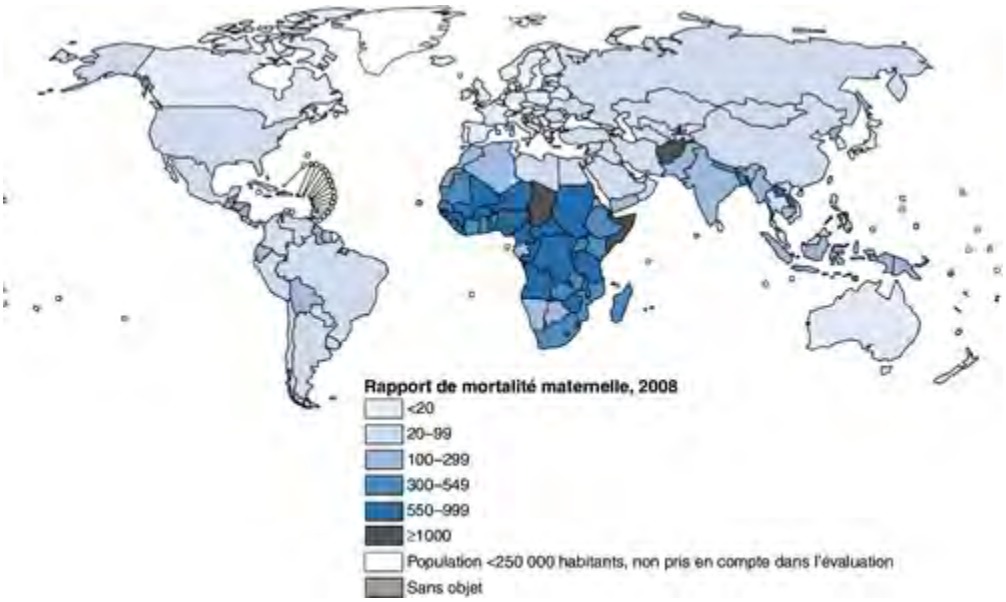


FIG. 303.1 **Carte des décès maternels dans le monde en 2008 (rapport de mortalité maternelle : nombre de morts maternelles pour 100 000 naissances vivantes).**

Source : OMS, 2008 [1].

En 2000, le sommet du millénaire avait déterminé deux objectifs à atteindre en 2015 concernant les progrès à réaliser dans l'amélioration de la santé maternelle : la réduction du rapport de mortalité maternelle et l'accès universel aux soins de santé génésique. En 2008, 86 pays sur 172 avaient obtenu – comparé aux données de 1990 – une baisse d'au moins 40 % du rapport de mortalité. Ce n'est pas rien. Il est cependant peu probable que les objectifs d'une réduction des ¾ entre 1990 et 2015 puissent être atteints partout. Il faut mieux faire et aussi dans nos régions favorisées. Le tableau 303.1 montre les données résumées des pays francophones européens, du Maghreb et de quelques pays d'Afrique.

Tableau 303.1

Estimation du rapport de mortalité maternelle (RMM), nombre de décès maternels, risque de décès maternel sur la durée de vie adulte, proportion de décès maternels chez les femmes en âge de procréer (PDM) et pourcentage de variation du RMM entre 1990 et 2008.

Pays	RMM estimé	Nombre de décès maternels	Risque de décès : 1/	PDM	Variation du RMM (%) 1990-2008
Algérie	120	840	340	6,2	– 53
Belgique	5	6	10 900	0,3	– 20
Canada	12	42	5 600	0,7	NS
France	8	63	6 600	0,6	– 35
Gabon	260	100	110	5,2	– 2
Mali	830	4 500	22	21,3	– 31
Suisse	10	7	7 600	0,7	NS
Tchad	1 200	5 900	14	27,8	– 5
Tunisie	60	98	860	4,0	– 54

Source : OMS, 2008 [1].

NS : non significatif.

Diversité des situations : les causes d'admission en réanimation et leurs tendances évolutives

Les causes d'admission en réanimation rejoignent les causes principales de mortalité maternelle. Il est indispensable de distinguer deux situations très différentes selon que la patiente est enceinte ou qu'elle a déjà accouché. Les difficultés sont évidemment supérieures dans le premier cas, puisqu'il faut prendre en charge à la fois la mère et l'enfant, évaluer les risques pour la mère de la poursuite de la gestation et tenir compte de toutes les spécificités thérapeutiques inhérentes à l'état de gravidité. Les complications du *post-partum* sont cependant majoritaires en réanimation et sont surtout dépendantes de la qualité de la prise en charge de l'accouchement et de ses suites immédiates. Il peut s'agir de situations extrêmement simples qui se soldent uniquement par une surveillance armée dans l'attente de la correction spontanée induite par la fin de gestation. Mais il peut s'agir aussi de situations extrêmes nécessitant d'aller jusqu'à l'assistance circulatoire ou la greffe d'organe en urgence.

À l'échelle mondiale, l'hémorragie du *post-partum* reste la première cause de mortalité, suivie de la pré-éclampsie sévère et du sepsis [1, 2].

Au Royaume-Uni, qui dispose de statistiques réévaluées tous les trois ans, le rapport de mortalité maternelle directe a significativement baissé entre 2006 et 2008 et atteint 6,69 pour 100 000 naissances vivantes, et la mortalité directe a chuté à 4,67. Au sein des causes de mortalité directe, le sepsis, et particulièrement l'infection bactérienne à streptocoque A, est devenu la cause prééminente, supérieure à la mortalité induite par la pré-éclampsie, l'hémorragie du *post-partum* ou les pathologies thrombotiques. Ainsi, la mortalité d'origine infectieuse a été multipliée par un facteur 2 ces trois dernières années. La mortalité indirecte n'a pas varié [3].

Pour la France, qui mène une politique d'évaluation statistique très pointue et individualisée, le rapport Europeristat [4], le dernier rapport du comité national d'experts de l'INSERM [5], et une étude centrée sur les admissions en réanimation [6] font les constats suivants :

- le ratio officiel de mortalité maternelle est de 8,4 pour 100 000 naissances. Le rapport du comité fait état d'un ratio réévalué de 9,6 ;
- deux caractéristiques maternelles sont préoccupantes, car elles représentent des facteurs de risque pour la santé des mères et des enfants et ont tendance à devenir plus fréquentes : le pourcentage de femmes de 35 ans et plus est de 19,2 % ; il a clairement augmenté par rapport à 2003 où il atteignait 15,9 %. D'autre part, les femmes obèses (indice de masse corporelle > 30) représentent aujourd'hui près de 10 % des femmes enceintes (7,4 % en 2003) ;

- la première cause de mortalité maternelle reste l'hémorragie du *post-partum*, suivie de la pré-éclampsie et du sepsis ;
- la mortalité est étroitement corrélée à l'âge de la parturiente (Fig. 303.2) ;

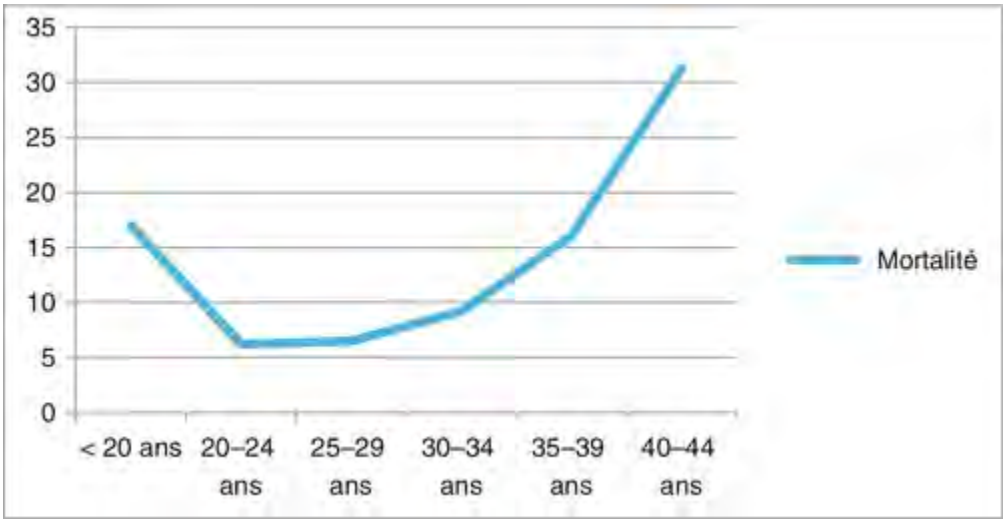


FIG. 303.2 **Taux de mortalité pour 100 000 naissances vivantes par tranche d'âge.**

D'après [5].

- 10 % des 254 décès comptabilisés en 3 ans (2007-2009) surviennent dans les 22 premières semaines d'aménorrhée, mais 78 % surviennent dans le *post-partum* ;
- 88 % des décès surviennent à l'hôpital et 65 % de ceux-ci en réanimation ;
- le tableau 303.2 montre la répartition des causes de mortalité en France pendant la période 2007-2009 et leur évitabilité selon le comité national d'experts ;

Tableau 303.2

Causes de mortalité directe et indirecte (2007-2009), taux de mortalité pour 100 000 naissances vivantes (NV) et pourcentage de dossiers considérés comme « mortalité évitable » par le comité national d'experts.

Cause du décès	Effectif : /254 décès	Taux de mortalité : /100 000 NV	Mortalité en réanimation (2006-2009)	Évitabilité (%)
Hémorragie	46 dont 21 HPP	1,9	0,9	84
Embolie amniotique	20	0,8	36	29
Thrombophlébite et embolie pulmonaire	30	1,8	0,9	53
HTA – pré-éclampsie	23	0,9	0,7	62
Infections utérines	8	0,3	3,8	57
Causes indirectes				47
Maladie vasculaire cérébrale	23	0,9	8,5	
Maladie circulatoire	35 (10 ruptures vasculaires)	1,4	2,0	
Infections	10	0,4		

D'après [5, 6].

HPP : hémorragie du *post-partum* ; HTA : hypertention artérielle

- la fréquence d'hospitalisation des femmes enceintes en réanimation a diminué au cours des années (de 3,9 pour 1 000 naissances en 2006 à 3,4 en 2009), mais la sévérité des patientes a augmenté. En 2009, la mortalité de ces patientes en réanimation était chiffrée à 1,3 %, le score IGS2 atteignant 19,2 points en moyenne et le pourcentage de patientes nécessitant l'application de procédures de suppléance vitale 23 %. Les causes d'admission en réanimation étaient dominées par l'hémorragie du *post-partum* (34 %) et la pré-éclampsie (22 %). Les mortalités les plus élevées étaient observées au cours de l'embolie amniotique (35 %) et des maladies cérébrovasculaires (8 %) [6]. La mortalité des hémorragies du *post-partum* et de la pré-éclampsie sévère (sans complication cérébrovasculaire) était inférieure à 1 % (Tableau 303.2) ;
- les dysfonctions viscérales graves observées sont essentiellement circulatoires, hémostatiques et neurologiques. L'insuffisance rénale aiguë est en augmentation significative et touche actuellement près d'un tiers des patientes admises en réanimation pour une complication du *post-partum* et 10 % nécessitent une épuration extrarénale [7].

Au total, le réanimateur doit s'attendre à prendre essentiellement en charge les patientes enceintes ou récemment accouchées victimes de complications thrombotiques et hémorragiques graves, de pré-éclampsie sévère, de sepsis et à titre indirect de maladies circulatoires et infectieuses associées. Les chapitres suivants de cet ouvrage sont consacrés spécifiquement à ces situations.

Cadre et progrès de la prise en charge

Le cadre de prise en charge des pathologies obstétricales graves a beaucoup évolué depuis une dizaine d'années. La mise en place des réseaux de périnatalité, la concentration des grossesses à risque dans des centres de référence et la formation des médecins et des soignants ont permis des progrès substantiels et induit une modification du *case-mix* obstétrical dans les services de réanimation. Ainsi, l'hémorragie du *post-partum* est devenue l'affaire essentielle des anesthésistes-réanimateurs, des obstétriciens et des radiologues interventionnels au niveau du bloc obstétrical. Le réanimateur intervient après, dans le temps de la prise en charge des défaillances viscérales secondaires : défaillance circulatoire majeure, détresse respiratoire, troubles complexes de l'hémostase, insuffisance rénale aiguë. Au contraire, le sepsis obstétrical concerne aujourd'hui surtout les infections du *post-partum* ou les infections virales graves survenant au cours de la grossesse et ces patientes ne relèvent pas en général d'une hospitalisation en obstétrique. Quant aux pathologies dysgravidiques, l'éclampsie existe toujours, se présente souvent de façon inopinée et parfois dans le *post-partum* tardif. Selon sa période de survenue, la pré-éclampsie sévère pose le problème complexe de la décision d'interruption de grossesse ou au contraire celui du traitement de ses conséquences neurologiques pour la femme récemment accouchée. Il existe ainsi aujourd'hui un risque non négligeable de segmentation des responsabilités contre lequel il faut lutter en mettant en place en réanimation des modalités de prise en charge multidisciplinaire. Il faut réunir au lit de la patiente l'obstétricien, l'anesthésiste, le néonatalogiste et le réanimateur et souvent bien d'autres spécialistes (radiologue, hémobiologiste, chirurgien viscéral ou cardiovasculaire, etc.) pour prendre les meilleures décisions au meilleur moment. La rareté du recrutement obstétrical en réanimation, la complexité parfois majeure des pathologies rencontrées, la nécessité d'un plateau technique multidisciplinaire complet sont autant de justifications au transfert de ces patientes dans un centre référent.

Des progrès substantiels ont aussi été enregistrés ces dernières années dans la compréhension des défaillances d'origine obstétricale, leur diagnostic et leur traitement : l'échocardiographie a permis de mieux comprendre les modifications de la fonction cardiaque, la biologie permet le diagnostic de certitude de l'embolie amniotique et le diagnostic rapide des infections virales, l'hémobiologie délocalisée au bloc obstétrical autorise le suivi en temps réel des perturbations hémostatiques et leur traitement instantané. Les techniques chirurgicales ont évolué pour réduire la fréquence des hystérectomies d'hémostase et préserver la fonction de reproduction ultérieure après une hémorragie grave. Là encore, la mise en place de protocoles, leur évaluation, la formation des soignants, l'expérience et la multidisciplinarité sont indispensables.

Il reste encore beaucoup à faire. Avec le recul de l'âge des parturientes, les progrès du traitement des maladies chroniques, le développement des techniques de fécondation et les pressions « sociétales », il faut s'attendre à voir arriver en réanimation des femmes porteuses de pathologies de plus en plus complexes et qui pourtant choisiront de mener une grossesse en acceptant les risques d'évolution compliquée pour leur enfant comme pour elles-mêmes. Il restera toujours des complications inopinées de la grossesse qui mèneront ces femmes en réanimation. Il faut réduire la mortalité maternelle aux décès inévitables. Il faut enfin aujourd'hui, et comme pour tous les malades de réanimation, centrer la prise en charge autour de la patiente dans toutes ses dimensions, y compris psychologiques et environnementales : *nursing*, réduction des techniques invasives, prise en charge de la douleur, sollicitude, confort, hypnose médicale, rééducation. Les pédiatres et néonatalogistes nous ont montré l'exemple. Dans tous ses aspects, le développement du

nouveau-né est conditionné par le rapprochement et le contact avec sa mère ; de même, la résilience physique et psychologique de la mère dépend du contact avec son enfant, du maintien du lien conjugal et familial et de la réduction des agressions. Ce doit être aussi une priorité en réanimation [8].

Références

[1] *Organisation mondiale de la santé. Rapport sur les tendances de la mortalité maternelle sur la période.* 1990-2008. Consultable sur www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/../fr.

[2] Say L., Doris Chou D., Gemmill A., et al. *Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis.* 2014. Consultable sur www.thelancet.com/lancetgh.

[3] Draycott T., Lewis G., Stephens I. Executive summary of the Centre for Maternal and Child Enquiries Mission Statement. *BJOG.* 2011;118(Suppl 1).

[4] Communauté européenne. Europeristat. European perinatal health report. Consultable sur : http://www.europeristat.com/images/doc/EPHR2010_w_disclaimer.pdf.

[5] INSERM. *Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles en France, 2007-2009. Rapport du comité national d'experts sur la mortalité maternelle (CNEMM).* Consultable sur http://presse-inserm.fr/wp-content/uploads/2013/11/Les-morts-maternelles-en-France-2007-2009-Rapport-du-CNEMM.pdf.

[6] Chantry A.A., Deneux-Tharaux C., Bonnet M.P., et al. Pregnancy related ICU admissions in France : trends in rate and severity, 2006-2009. *Critical Care Med.* 2014;doi:10.1097/CCM0601.

[7] Jonard M., Ducloy-Bouthors A.S., Boyle H., et al. Postpartum acute renal failure: a multicenter study of risk factors in patients admitted to ICU. *Annals of Intensive Care.* 2014;4:36.

[8] Fourrier F. pour le jury de la 6e conférence de consensus en réanimation. Mieux vivre la Réanimation. *Réanimation.* 2010;19:191–203.

CHAPITRE 304

Réanimation d'une patiente prééclamptique : de la physiopathologie à la prise en charge

J. Pottecher; L. Zieleskiewicz; A.-S. Ducloy-Bouthors; V. Houfflin-Debarge; T. Pottecher

La prééclampsie (PE) est une maladie spécifique de la grossesse qui se manifeste chez la mère par une microangiopathie. La PE est première cause de morbidité maternelle, susceptible de complications graves pour la mère et le fœtus [1]. Les progrès récents dans la compréhension de la PE sont liés à la découverte de marqueurs biologiques précoces, apparaissant avant les manifestations cliniques et à la prise en compte des phénomènes inflammatoires. Les données récentes, en particulier anglo-saxonnes, montrent une incidence de 3,4 % croissante, favorisée peut-être par l'âge plus élevé et l'obésité des futures mères [2].

Définitions

L'hypertension artérielle (HTA) *de novo*, aussi appelée transitoire ou gestationnelle ou HTA induite de la grossesse, désigne une hypertension isolée, sans protéinurie, apparue à partir de la 20e semaine d'aménorrhée (SA), en l'absence d'antécédents pendant le début de grossesse [3].

La PE désigne l'HTA *de novo*, apparue à partir de la 20e SA, associée à un ou plusieurs symptômes, variables selon les classifications, le plus cité étant la protéinurie. Elle est divisée par certains en PE modérée et PE sévère. Une PE sévère est caractérisée par :

- des critères cliniques :
  - pression artérielle systolique (PAS) > 160 mmHg ou pression artérielle diastolique (PAD) > 110 mmHg,
  - céphalées, myodésopsies, acouphènes,
  - douleur épigastrique,
  - hémorragie rétinienne, exsudat ou œdème papillaire,
  - œdème pulmonaire ;
- des critères biologiques :
  - protéinurie ≥ 5 g/24 heures apparue en cours de grossesse (ou +++ à la bandelette urinaire),
  - plaquettes < 100 $G.L^{-1}$,
  - LDH élevées,
  - transaminases élevées,
  - créatininémie > 135 $\mu mol.L^{-1}$.

L'éclampsie (E) est la survenue de convulsions au cours d'une PE, en l'absence d'un problème neurologique préexistant susceptible de les déclencher.

L'HTA essentielle ou chronique désigne une hypertension découverte ou apparue très tôt pendant la grossesse, pouvant être antérieure à la grossesse, que la cause soit connue ou non. Elle peut se compliquer d'une PE surajoutée.

Généralités

Ces données ne concernent pas directement le réanimateur dans sa pratique, mais elles sont importantes à connaître car elles permettent de mieux appréhender la prise en charge de la PE et de ses complications.

Physiopathologie

Données anatomiques

Sur le plan anatomique, il n'y a pas de lésion pathognomonique de la PE. Les anomalies intraplacentaires se présentent soit sous forme d'infarctus placentaire, soit sous forme de nécrose focale villositaire, avec dépôts de fibrine. Ces lésions ne sont pas constantes et leur volume est variable.

De façon physiologique, lors du second trimestre de la grossesse, survient la seconde vague d'invasion des artères spiralées utérines par le trophoblaste. Elle va entraîner d'importantes modifications de ces vaisseaux qui deviennent des conduits non contractiles, largement distendus.

En cas de PE, il est courant de constater que cette invasion vasculaire trophoblastique du début du second trimestre est réduite ou absente. Il s'ensuit que les modifications physiologiques vasculaires sont incomplètes, inconstantes, voire absentes. Les artères utéroplacentaires qui résultent de la transformation des artères spiralées sont plus étroites, elles conservent une média et, partant, un certain degré de contractilité (figure 304.1)

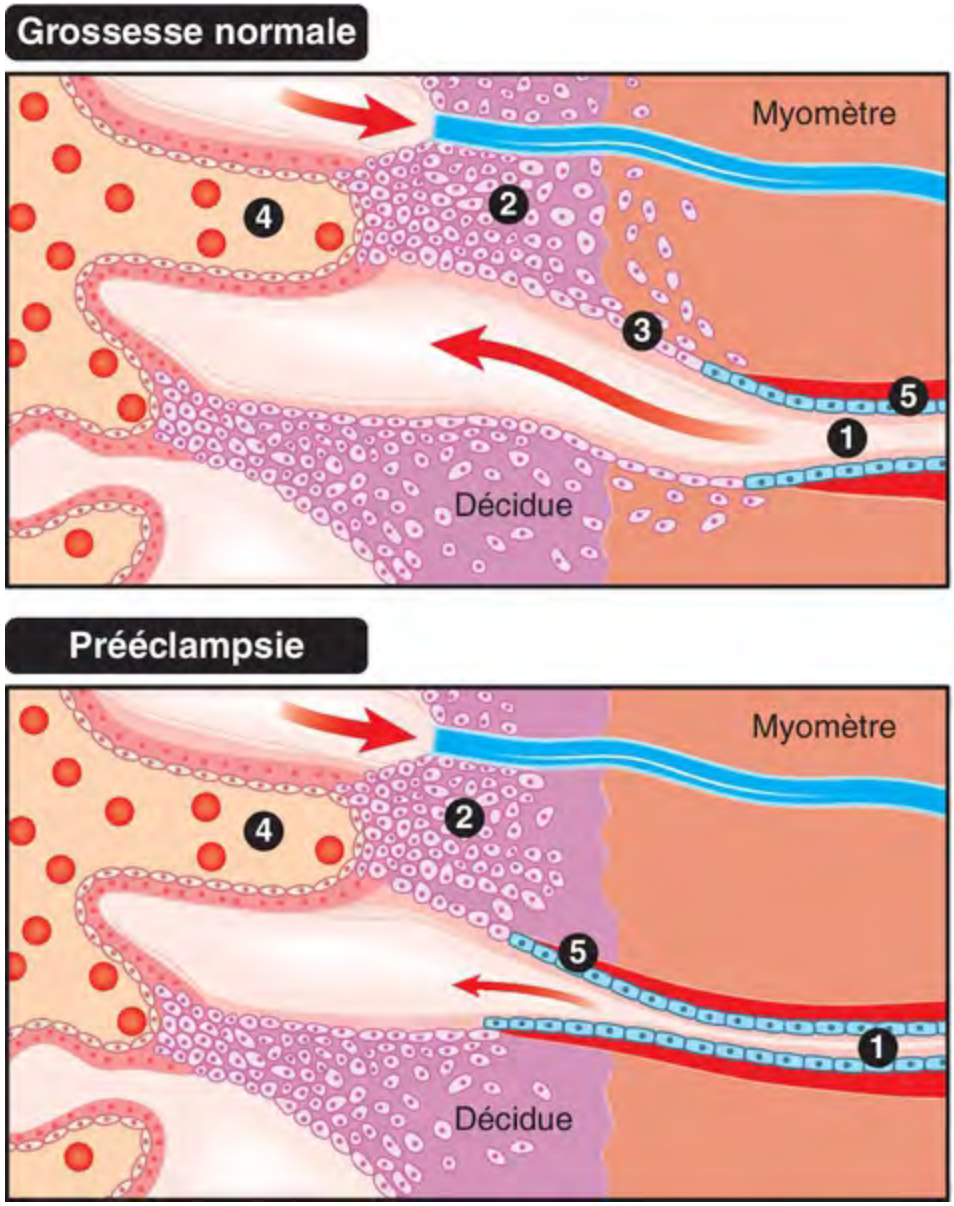


FIG. 304.1 Schéma de la vascularisation utéroplacentaire d'après [4].
Grossesse normale (schéma du haut), lors de la seconde invasion trophoblastique, les cytotrophoblastes fœtaux (2) envahissent le myomètre et la paroi (3) des artères spiralées (1). Ceci provoque une disparition de la musculeuse avec importante dilatation artériolaire augmentant les échanges vers les vaisseaux fœtaux (4). Lors de la prééclampsie (schéma du bas), cette invasion trophoblastique ne se fait pas et les artères spiralées (1) gardent leur endothélium et leur musculeuse (5) jusque dans la caduque décidue. Le débit artériel est alors fortement réduit.

Cette ischémie placentaire déclenche toute une cascade de réactions qui va aboutir à la constitution de lésions endothéliales puis aux manifestations cliniques de la PE [5]. Parmi les marqueurs des lésions endothéliales, la forme soluble du récepteur à la thyrosine kinase-1 (sFlt-1) et l'endogline semblent jouer un rôle déterminant [4, 6, 7]. L'hème oxygénase pourrait bloquer cette cascade, en particulier en inhibant la sFlt-1 et les radicaux libres oxygénés [8].

Conséquences fonctionnelles

L'endothélium vasculaire au cours de la prééclampsie

Le polymorphisme des manifestations cliniques est expliqué par l'atteinte de l'endothélium vasculaire maternel [9]. La réalité des perturbations de la microcirculation est attestée par certains travaux récents

qui ont analysé la microcirculation sublinguale en cas de grossesse normale, de PE simple et de HELLP syndrome. Les perturbations ont surtout été détectées chez les patientes porteuses d'un syndrome HELLP [10].

Une augmentation de la concentration des marqueurs de l'activation endothéliale a été recherchée au cours de la PE, mais les premiers résultats sont négatifs. En revanche, les concentrations en CRP sont élevées [9, 11].

La vasoréactivité à la noradrénaline de segments artériels obtenus chez des femmes enceintes, respectivement normotendues ou en PE, a été comparée : on note, chez les femmes normotendues, une diminution physiologique de contractilité artériolaire à la noradrénaline qui n'est pas retrouvée en cas de PE ainsi que des perturbations de la transmission de l'onde de pouls.

Pour expliquer la réduction de la vasoréactivité pendant la grossesse, deux mécanismes peuvent être envisagés : une augmentation de production endothéliale de monoxyde d'azote ou un blocage de l'action du thromboxane. Il semble que ce second mécanisme soit le plus important.

Volémie et prééclampsie

Une autre caractéristique de l'état circulatoire des patients en PE est l'hypovolémie, mise sur le compte d'une fuite plasmatique vers le secteur interstitiel, favorisée par l'augmentation de la perméabilité capillaire. Cette notion a été confirmée par de nombreuses études. Récemment, il a été montré qu'à 34 SA, les parturientes en PE avaient une volémie significativement plus basse que des parturientes normotendues (2 940 *vs* 4 240 mL) avec une accélération du passage des solutés cristalloïdes vers l'interstitium (1/2 vie intravasculaire : 12 *vs* 71 min respectivement).

On constate en clinique que chez les patientes en PE, les défaillances cardiaques avec œdème pulmonaire surviennent souvent durant le post-partum. Au cours du post-partum normal, la surcharge hydrosodée interstitielle réintègre physiologiquement le compartiment vasculaire, la taille du cœur augmente et l'excès liquidien est éliminé par la diurèse, sous l'effet d'une sécrétion accrue de peptide atrial natriurétique. Ce phénomène est particulièrement marqué au décours de l'accouchement d'une femme prééclamptique et ses manifestations cliniques (notamment pulmonaires) exacerbées. La crise polyurique spontanée peut ne survenir qu'au-delà de la 24^{e} heure. Ainsi, au cours du post-partum précoce d'une PE, la pression artérielle pulmonaire d'occlusion augmente, la pression oncotique plasmatique diminue et la post-charge du ventricule gauche reste élevée, par comparaison avec les valeurs obtenues au décours d'une grossesse normale. Comme la résolution de la dysfonction endothéliale n'est pas immédiate après l'accouchement, l'œdème pulmonaire qui se développe a une double composante : hydrostatique et lésionnelle.

Débit cardiaque et prééclampsie

Au cours de la PE non traitée, le débit cardiaque est en général inférieur ou égal à celui mesuré au cours d'une grossesse normale. Un débit cardiaque élevé est parfois relevé lors du traitement.

Au total, il apparaît qu'au cours de la PE, l'atteinte endothéliale est responsable du maintien d'une forte vasoréactivité et d'une importante augmentation de la perméabilité vasculaire. Cet état d'hyperréactivité vasculaire expliquerait l'HTA et son aggravation dans toutes les situations de stress, en particulier lors de l'induction d'une anesthésie générale. Cette hypertension est dangereuse pour la mère à plus d'un titre, mais elle doit aussi être considérée comme un facteur protecteur de la perfusion placentaire dans les conditions d'ischémie fœtale chronique qui sont celles de la PE.

Facteurs de risque de la prééclampsie

Ces facteurs sont multiples et ont fait l'objet de nombreux travaux, tant sur le plan obstétrical qu'épidémiologique. Sont ainsi décrits des facteurs obstétricaux et d'autres liés au terrain (tableau 304.1).

Tableau 304.1

Principaux facteurs de risque de la prééclampsie [3].

Facteurs de risque	RR (IC à 95 %)
Facteurs obstétricaux	
Nulliparité	2,9 (1,3-6,6)
Antécédents de PE	7,2 (5,8-8,3)
Dernière grossesse depuis > 10 ans	Non quantifié
Grossesse multiple	2,9 (2,1-4,2)
Age ≥ 40 ans et :	
Nulliparité	1,7 (1,2-2,3)
Multiparité	1,9 (1,3-2,9)
BMI ≥ 35	1,5 (1,3-1,9)
Histoire familiale de PE (mère ou sœur)	2,9 (1,7-4,9)
PAD > 80 mmHg à la première consultation	Non quantifié
Protéinurie (+) à la première consultation	Non quantifié
Affections préalables	
Hypertension artérielle	Non quantifié
Néphropathie	Non quantifié
Diabète	3,6 (2,5-5)
Présence d'anticorps antiphospholipides	9,7 (4,3-21,7)

L'existence de facteurs de risques familiaux a motivé de nombreuses études génomiques, en particulier sur le placenta des patientes atteintes de PE.

Prééclampsie et hospitalisation

Les particularités de la maladie prééclamptique rendent classiquement l'hospitalisation nécessaire jusqu'à l'accouchement, quelle que soit la gravité du tableau, à partir du moment où coexistent une HTA et une protéinurie ≥ 0,30 g/24 heures, survenues en cours de grossesse [12]. Cependant, les données récentes proposent, dans certains cas, la possibilité de prise en charge en hospitalisation à domicile pour les formes les moins sévères.

Certains auteurs considèrent également que le repos en hospitalisation améliore l'état maternel et permet de diminuer la progression de la maladie. Cependant, aucune étude contrôlée n'a permis de confirmer cette analyse et le repos au lit, universellement admis, n'a pas prouvé son intérêt dans les rares essais randomisés réalisés [13]. À l'inverse, aucun essai ne permet d'affirmer avec une puissance suffisante que la prise en charge à domicile est suffisante en cas de PE modérée. Un autre élément à prendre en compte est l'évolutivité potentiellement rapide des manifestations cliniques ainsi que la difficulté à évaluer les risques en fonction des critères de diagnostic, comme par exemple la protéinurie [14].

Prééclampsie et interruption de la grossesse

Ces recommandations issues du travail collaboratif [15] ont un niveau général assez faible. Il ne s'agit que d'un consensus professionnel, mais il semble cohérent avec les recommandations d'autres pays [16].

- En cas de PE modérée au-delà de 36 SA, l'arrêt de la grossesse doit être envisagé [17].
- La PE sévère au-delà de 34 SA est une indication à l'arrêt de la grossesse. Avant 34 SA, la grossesse peut être maintenue sous certaines conditions afin d'induire une maturation pulmonaire fœtale.
- Les indications d'arrêt de la grossesse dans les PE sévères à moins de 34 SA sont rappelées dans le tableau 304.2.

Tableau 304.2

Principales indications d'interruption de la grossesse en cas de prééclampsie avant 34 SA [18].

Indications maternelles	Indications fœtales
Immédiates – HTA sévère non contrôlée – Éclampsie – OAP – Hématome rétroplacentaire – Thrombopénie sévère (< 50 000) – Hématome sous-capsulaire du foie	– Décélérations répétées du RCF – Variabilité à court terme < 3 secondes – Score de Manning < 4 (2 observations) – RCIU si > 32 SA – Diastole ombilicale artérielle inversée (> 32 SA)
Après corticothérapie préventive si prolongation de 48 heures possible – Insuffisance rénale aiguë et/ou oligurie (< 100 mL/4 h) malgré remplissage – Éclampsie imminente (troubles visuels) – Douleur épigastrique persistante – HELLP évolutif	

- En cas de PE sévère avant 24 SA, une interruption médicale de grossesse doit être clairement discutée.
- Lorsque l'interruption de la grossesse est décidée et qu'il n'y a pas d'urgence absolue d'arrêter immédiatement la grossesse, un déclenchement, après maturation cervicale si nécessaire, peut être proposé après avoir éliminé les contre-indications classiques au déclenchement.

Plus récemment, une étude multicentrique sud-américaine, incluant plus de 250 femmes entre 28 et 33 SA, a comparé une attitude classique et une attitude conservatrice permettant de prolonger la grossesse de 8 jours en moyenne. Aucune différence n'a été observée sur la mortalité fœtale ainsi que sur les morbidités fœtale ou maternelle, par contre la fréquence d'hématome rétroplacentaire (HRP) a été plus élevée [19].

Conséquences à long terme de la prééclampsie

Ces conséquences font souvent l'objet, de la part des patientes, d'interrogations particulièrement angoissées. Même si une réponse détaillée est du domaine de l'obstétricien [20], il est bon que le réanimateur puisse donner quelques informations préliminaires.

Risque de récidive de la prééclampsie

Alors que l'incidence générale des récidives lors des grossesses ultérieures dans les PE est considérée comme relativement faible, elle est par contre élevée (25 à 47 %) dans les PE sévères et/ou précoces [21]. Après une E, une PE était observée dans 22 % des cas lors de la grossesse suivante, la précocité de la survenue de l'E (avant 30 SA) était un facteur notable de risque de récidive de la PE et de complications obstétricales [22].

Après un syndrome HELLP sévère marqué par une thrombopénie inférieure à 100 000/mm^3, près de la moitié des femmes présentent une récidive de pathologie vasculorénale sous forme de PE ou de syndrome HELLP [23]. Cette fréquence des récidives semble particulièrement élevée si le premier épisode survient avant 32 SA.

Le risque de complications cardiovasculaires et rénales à distance est-il plus élevé ?

L'impact éventuel de la PE sur le devenir ultérieur de la fonction rénale, ou en d'autres termes le risque de séquelles rénales, est extrêmement difficile à apprécier du fait de l'absence fréquente de connaissance de l'état rénal avant la grossesse [24]. D'une manière générale, les résultats des travaux publiés doivent être considérés avec prudence et tenir compte d'un biais de sélection lié à l'origine ethnique (notamment du fait de la présence d'Afro-Américains dans les séries américaines), ainsi qu'à l'absence d'études histologiques rénales systématiques et d'évaluation à long terme de la fonction rénale [25].

À long terme, les femmes ayant eu une HTA gravidique à début précoce sont plus exposées au développement d'une HTA chronique. L'incidence de l'HTA chronique est encore plus élevée en cas récidive précoce et sévère (55 %) [26]. Cette observation suggère que la prédisposition à l'HTA a été démasquée par la grossesse.

Au total, la question qui se pose en pratique est de savoir si la PE survient sur un terrain vasculaire préalablement altéré ou si la PE provoque des lésions qui, plusieurs années plus tard, se manifesteront par une HTA (avec le risque d'AVC ou d'ischémie coronarienne) et une dégradation de la fonction rénale [27].

Prise en charge des prééclampsies non compliquées

La gravité potentielle d'une PE impose une surveillance attentive de toutes les femmes dès le début de la grossesse, surtout lorsqu'il existe un facteur de risque ou lorsqu'une HTA apparaît. Une connaissance exhaustive des prémices des complications viscérales de la PE permettrait d'identifier les parturientes les plus à risque, justifiant une surveillance en secteur spécifique, mais jusqu'à maintenant, les facteurs de risque de complications sont peu évalués [28].

Prise en charge non hospitalière

La surveillance clinique

La surveillance des femmes à risque nécessite une recherche systématique des symptômes devant faire discuter une PE débutante (céphalées, troubles visuels, œdème en particulier facial et digital, nausées ou vomissements, douleur épigastrique, oligurie).

Examens complémentaires

Devant une parturiente suspecte de PE débutante, une série d'investigations peut être nécessaire : examen du fond d'œil, électrocardiogramme, dosage sanguin de la glycémie, de l'urée, de la créatinine, de l'uricémie et ionogramme. La recherche d'anticorps circulants (syndrome des anticorps antiphospholipides, anticorps lupiques, anticorps anticardiolipides) et une évaluation du risque de thrombose (dosage de la protéine C, de la protéine S, de l'antithrombine III, mutation du facteur II ou du facteur V) sont plus spécifiques. L'interprétation du résultat de ces examens doit tenir compte de l'influence de la grossesse normale.

La recherche et le dosage sur 24 heures de la protéinurie seront répétés. En effet, si la protéinurie est un des signes cardinaux de la PE, elle est susceptible d'être intermittente. La numération globulaire et plaquettaire, le bilan hépatique et l'étude biologique de l'hémostase contribueront au dépistage d'une coagulopathie, d'un syndrome HELLP ou d'une stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG). L'hématocrite est un bon reflet du volume sanguin circulant : l'hémoconcentration est fréquente au cours de la PE, témoignant d'une hypovolémie relative. L'hyperuricémie reflète l'insuffisance du volume sanguin circulant et la réduction de la filtration glomérulaire, puis traduit la souffrance cellulaire au travers d'une dégradation des purines.

L'échographie obstétricale permet un dépistage précoce de l'hypotrophie fœtale et l'évaluation du volume de liquide amniotique : l'oligoamnios est souvent associé à une hypoxie chronique. L'échographie est couplée à la vélocimétrie Doppler des artères utérines : la présence d'un *notch* artériel utérin témoigne d'une vasoconstriction d'aval et précède l'apparition de l'HTA et de l'hypotrophie fœtale. La circulation artérielle fœtale (ombilicale et cérébrale) peut également être étudiée en cours d'examen. La fréquence des examens ultrasonores dépend du terme, des chiffres de PA et de la croissance fœtale.

Prise en charge hospitalière

Nous avons vu plus haut la problématique et les indications de l'hospitalisation des femmes porteuses de PE.

Transfert interhospitalier des femmes atteintes de prééclampsie

Avant le transport, une concertation des médecins seniors impliqués dans la prise en charge de la parturiente est indispensable. La surveillance clinique et la thérapeutique sont poursuivies pendant le transport. Le but est d'éviter les grandes variations tensionnelles. Pour ce faire, on a recours aux inhibiteurs calciques en titration, associés éventuellement au labétalol. Le remplissage vasculaire n'est pas justifié de principe, il est indiqué devant des manifestations d'hypovolémie telles qu'une chute brutale de la PA lors de l'introduction d'un traitement hypotenseur. La prévention de l'E par le sulfate de magnésium ($MgSO_4$), si elle est instaurée avant le transfert, doit être poursuivie pendant le transport [29].

Principes de la correction hémodynamique de la prééclampsie

Dans ce chapitre seront discutés les thérapeutiques hypotensives et le remplissage vasculaire.

Gestion de l'hypertension artérielle de la prééclampsie

La survenue d'une PE à un terme précoce justifie un traitement médical visant à prolonger la grossesse et donc à gagner en maturité fœtale au moindre risque maternel et/ou fœtal. Le seul bénéfice démontré du traitement antihypertenseur en cas de PE est de diminuer le risque de complications aiguës maternelles

(hémorragie cérébrale, éclampsie et œdème pulmonaire par insuffisance ventriculaire gauche) [12]. Pour le fœtus, l'objectif thérapeutique n'est pas la stricte normotension, mais d'éviter les à-coups tensionnels et les HTA graves définies par une PAD supérieure ou égale à 110 mmHg, et ceci sans hypotensions iatrogènes. Aucune étude ne permet à l'heure actuelle de définir précisément les valeurs cibles de PA à atteindre.

Dans la PE modérée, l'obtention d'une PAS entre 140 et 150 mmHg et d'une PAD entre 85 et 95 mmHg semble un objectif raisonnable. Dans la PE sévère, il est admis de manière consensuelle que le traitement doit permettre d'amener la PAD entre 90 et 105 mmHg ou la PAM entre 105 et 125 mmHg [12]. Ces données issues d'un consensus français de 2009 sont reprises dans la littérature récente [30].

Les agents hypotenseurs disponibles

Bêta-bloqueur

Le labétalol (Trandate®) est un bêtabloquant non cardiosélectif, doté d'un pouvoir α-1 bloquant et dépourvu d'activité intrinsèque β-2 . Il est très utilisé en cours de grossesse.

Les bloqueurs calciques

Les effets indésirables maternels des inhibiteurs calciques sont dose-dépendants et représentés par des bouffées de chaleur, des céphalées, des vertiges, des nausées et une tachycardie réflexe. La nifédipine (Adalate®) sublinguale est contre-indiquée dans le traitement de la PE. Son administration peut provoquer des hypotensions artérielles maternelles sévères parfois accompagnées de troubles graves du rythme cardiaque fœtal voire de mort fœtale [31].

La nicardipine (Loxen®) est un antihypertenseur inhibiteur calcique de la classe des dihydropyridines. Dans un essai randomisé, où elle était comparée au métoprolol, la nicardipine s'est montré un antihypertenseur plus puissant et mieux toléré [32]. La nicardipine a l'avantage d'être utilisable par voie intraveineuse en cas de forme sévère. Son utilisation n'empêche pas le déclenchement ou la progression du travail, malgré une action tocolytique démontrée dans la menace d'accouchement prématuré. Le recours à la nicardipine (2 à 6 mg IV par heure) dans l'HTA de la PE sévère est devenu la conduite de première intention en France sans que de nombreux arguments factuels soient disponibles dans la littérature [33]. L'association inhibiteurs calciques et $MgSO_4$ est possible, sous réserve de la connaissance de leurs interactions et d'une surveillance appropriée.

La dihydralazine (Nepressol®)

Largement abandonnée en France, la dihydralazine reste aux USA le traitement de référence de la PE auquel les nouveaux agents antihypertenseurs sont comparés. Son utilisation (voie intraveineuse) est réservée aux formes graves de PE. Des effets secondaires maternels parfois sévères ont été rapportés : céphalées, nausées, *flush*, tachycardie, palpitations, troubles du rythme, angor [34].

La clonidine (Catapressan®)

L'efficacité de la clonidine dans la PE est comparable à celle de la méthyldopa et il n'existe pas de différence de l'état néonatal dans l'un des rares essais randomisés, déjà ancien [35]. La clonidine traverse la barrière placentaire et une HTA transitoire des nouveau-nés de mères traitées par la clonidine a été observée. La clonidine ne doit pas être administrée sous forme de bolus intraveineux. Elle représente un médicament de seconde intention de la PE, dans le cadre d'une association d'antihypertenseurs.

Modalités pratiques de gestion de l'hypertension artérielle

Quatre médicaments ont actuellement l'AMM pour le traitement de l'HTA de la PE sévère. Il s'agit de la dihydralazine, de la nicardipine, du labétalol et de la clonidine. Le schéma thérapeutique de la PE est résumé dans la figure 304.2. Lorsque les traitements ne permettent pas d'atteindre l'objectif thérapeutique en monothérapie, il est préférable d'avoir recours à une association plutôt que d'augmenter les doses d'un antihypertenseur unique au-delà de la posologie indiquée. Toutes les associations sont possibles à l'intérieur des classes thérapeutiques utilisables au cours de la PE. Il est cependant préférable d'associer des traitements ayant des effets chronotropes opposés (par exemple un bêta-bloqueur et de la nicardipine).

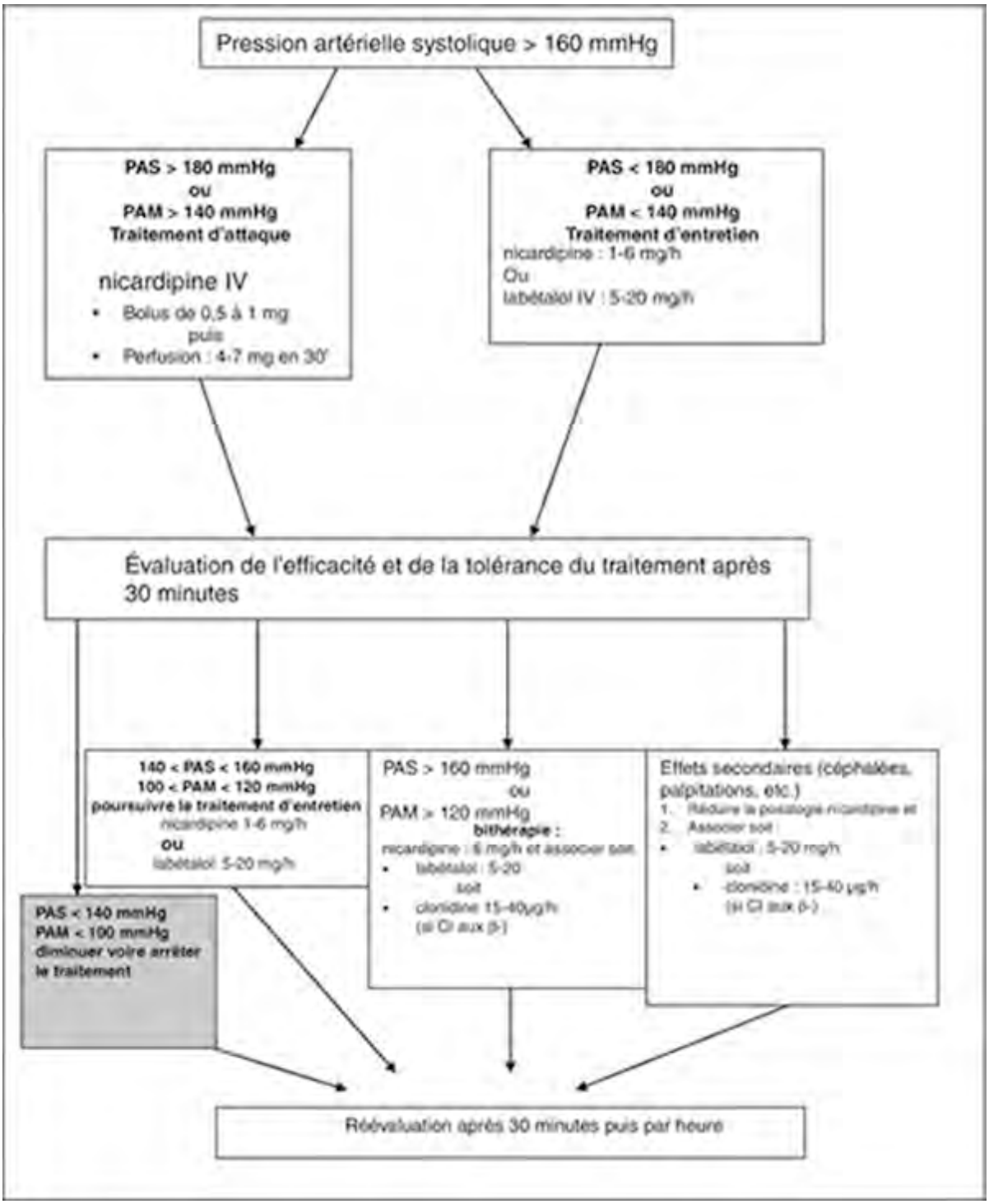


FIG. 304.2 Algorithme de prescription du traitement antihypertenseur [36].

PAM : pression artérielle moyenne = [PA systolique + 2 PA diastolique]/3

NB : 1) La dihydralazine est largement abandonnée actuellement en France ; 2) La clonidine est interdite en bolus.

Le remplissage vasculaire

La question du remplissage vasculaire ne saurait faire l'objet de recommandations générales et il est indispensable d'individualiser cet aspect de la prise en charge [37, 38]. En particulier, un remplissage vasculaire systématique n'a pas fait la preuve de son efficacité, mais la littérature à ce sujet reste peu abondante. L'opportunité de disposer d'une réserve de précharge doit cependant être discutée avant la

mise en route d'un traitement antihypertenseur vasodilatateur, avant la mise en œuvre d'une anesthésie rachidienne ou encore dans les situations d'oligurie. À l'inverse, en cas de performance cardiaque gauche obérée, le remplissage vasculaire peut s'avérer dangereux, susceptible de décompenser une situation hémodynamique et/ou respiratoire précaire.

Du fait des altérations des pressions oncotique et hydrostatique et des modifications de la perméabilité capillaire, la volémie efficace est difficile à évaluer avec précision. Dans la majorité des cas, l'examen physique et les moyens peu invasifs (pression artérielle non invasive, fréquence cardiaque, SpO_2, échographie cardiaque transthoracique) sont cependant des indicateurs suffisants et le recours au cathétérisme de Swan-Ganz est limité aux situations les plus complexes. La variabilité respiratoire de l'indice pléthysmographique de la SpO_2 (ou Delta Pleth) reste actuellement insuffisamment étudiée pour faire l'objet d'une recommandation dans ce contexte, notamment en ventilation spontanée.

Le choix du soluté de remplissage vasculaire dépend du contexte clinique et biologique. Les cristalloïdes peuvent être utilisés dans les hypovolémies modérées. Les colloïdes naturels (albumine 4 %) paraissent appropriés dans les hypovolémies avec hypoalbuminémie. Parmi les colloïdes de synthèse seuls les hydroxyéthylamidons 130 kDa à taux de substitution molaire de l'ordre de 0,4 et rapport C2/C6 de 9 ou 6 peuvent être utilisés chez la femme enceinte dans le respect des posologies maximales autorisées.

Contraintes anesthésiques

Ces contraintes doivent être connues car elles peuvent, dans certains cas, compliquer ou retarder une décision opératoire [39]. Schématiquement, au cours de la PE deux modalités d'anesthésie peuvent être envisagées. L'anesthésie générale n'est indiquée que pour les urgences extrêmes et en cas de contre-indication à l'anesthésie locorégionale. L'anesthésie périmédullaire (rachianesthésie ou anesthésie péridurale) est bénéfique pour l'hémodynamique maternelle et la circulation utéro-placentaire, elle est possible dans les conditions suivantes :

- chez les patientes traitées par aspirine, la réalisation d'une ALR est possible si la patiente ne prend pas d'autres médications altérant l'hémostase et si le bilan d'hémostase (temps de Quick, TCA, fibrinogène et numération plaquettaire) est compatible ;
- la valeur seuil des plaquettes est de 75 $G.L^{-1}$ pour une péridurale et 50 $G.L^{-1}$ pour une rachianesthésie, à condition que soient réunies les conditions suivantes :
  – thrombopénie stable sur plusieurs numérations successives,
  – ponction effectuée par un praticien entraîné,
  – surveillance neurologique en post-partum,
  – absence de prise d'aspirine au cours des trois derniers jours.

En cas de crise éclamptique, une anesthésie locorégionale est envisageable dans les conditions suivantes :

- la patiente a repris connaissance ;
- il n'y a pas de déficit neurologique ;
- l'état clinique est stable.

Prise en charge des prééclampsies compliquées

Ce sont les complications de la PE qui vont le plus concerner le réanimateur. Elles occasionnent environ 700 admissions en réanimation chaque année en France [40].

HELLP syndrome

Le HELLP est un syndrome à définition purement biologique décrit par Weinstein en 1982 [41]. C'est l'acronyme anglais de : *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets* [42]. Deux définitions biologiques sont les plus utilisées : la définition Tennessee qui requiert une concentration plasmatique d'ALAT > 70 UI, des LDH > 600 et des plaquettes < 100 $G.L^{-1}$, la classification dite Mississippi retient les mêmes valeurs pour les ALAT et les LDH et propose une classification en trois grades selon le niveau de thrombopénie : grade 1 : < 50 $G.L^{-1}$, grade II : 50-100 $G.L^{-1}$, grade III : 100-150 $G.L^{-1}$ [43]. Le HELLP complique la PE dans 5 à 20 % des cas. Il survient le plus souvent au troisième trimestre de la grossesse mais peut être observé en post-partum (jusqu'à 30 % des cas dans certaines séries) [44]. La lésion hépatique élémentaire est constituée par des dépôts de fibrine dans les sinusoïdes périportaux, témoins d'une dysfonction endothéliale [45]. Les complications sont des lésions hémorragiques ou nécrotiques, plus ou moins confluentes aboutissant à des hématomes intraparenchymateux confluents susceptibles de se rompre en péritoine libre créant ainsi la complication redoutée du HELLP, la rupture hépatique. Le pronostic de ces ruptures semble s'être bien amélioré avec une mortalité de 30 % entre 1990 et 2000 contre 15 % au cours de la décennie suivante [46].

Aspects cliniques

Ce syndrome se manifeste par des douleurs abdominales hautes ou thoraciques, typiquement de siège épigastrique, parfois en barre, pouvant suggérer une colique hépatique. Bien que régulièrement rapportée, la douleur épigastrique n'est pas un élément séméiologique constant du HELLP. En fait, la douleur est d'une extrême variabilité [47]. Souvent, elle ne siège pas à l'épigastre, mais dans l'hypochondre droit, à l'épaule droite ou à la base thoracique, ou dans les lombes. Au total, toute manifestation digestive, principalement douloureuse, survenant chez une femme enceinte au 3e trimestre doit conduire à rechercher une HTA et une protéinurie. Si celles-ci sont présentes, les douleurs abdominales ou thoraco-abdominales sont dues, jusqu'à preuve du contraire, à une PE compliquée de HELLP [47].

Sur le plan biologique, l'augmentation de l'activité des transaminases plasmatiques est quasiment constante, mais dépasse rarement 50-70 fois la valeur normale. L'alanine aminotransférase (ALAT) est plus spécifique d'une origine hépatique que l'aspartate aminotransférase (ASAT). L'hémolyse intravasculaire (augmentation des LDH sériques et diminution de l'haptoglobine), n'est souvent pas diagnostiquée, ou seulement avec retard. Une anémie (hémoglobine < 9 g/dL) est non spécifique et inconstante. La bilirubinémie est le plus souvent inférieure à 40 µmol/L et un ictère, associé à une hémolyse marquée, n'est présent que dans moins de 5 % des cas. Une thrombopénie, parfois inférieure à 50 $G.L^{-1}$, est fréquente mais peut elle aussi transitoirement manquer. L'activité des facteurs de coagulation est souvent normale, elle peut être diminuée par une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

En fait, les critères diagnostiques précis du syndrome sont toujours débattus. Le HELLP est souvent incomplet (sans hémolyse avérée ou sans thrombopénie) [48], avec les mêmes risques de complications que les formes complètes du syndrome [49–51]. Certains ont catégorisé le HELLP en 3 classes selon les concentrations plaquettaires au nadir (classe 1 : inférieur ou égal à 50 $G.L^{-1}$, classe 2 : > 50 et 100 $G.L^{-1}$, classe 3 : > 100 et 150 $G.L^{-1}$) [52]. Le développement précoce du HELLP, avant 32 SA, serait associé à une gravité accrue de la thrombopénie et des complications hépatiques.

Diagnostics différentiels

Le diagnostic est parfois complexe, en particulier en cas de HELLP incomplet ou lorsque le contexte de PE n'est pas clairement établi (tableau 304.3).

Tableau 304.3

Principaux diagnostics à envisager dans le contexte d'une hépatopathie gravidique.

	PE avec HELLP	SHAG	Cholestase gravidique
Prévalence accrue si grossesse multiple	oui	oui	oui
Prédominance chez les primipares	élevée	élevée	faible
Début clinique – au 2e trimestre – au 3e trimestre – post-partum**	30 % 50 % 30 %	30 % 69 % 1 %	20 % 80 % *non****
Prurit généralisé	0-1 %	20 %	95 %
HTA	80 – 100 %	< 5 %	< 5 %
Nausées, vomissements	rares	habituels	exceptionnels
Polydipsie récente	rare (< 10 %)	50 – 60 %	non
Thrombopénie	80 – 100 %	oui (si ictère)	*non*
Transaminases augmentées	oui (100 %)	oui (100 %)	oui (90 – 100 %)
Taux de prothrombine abaissé (< 75 %)	rare (< 20 %)	commun (90 % si ictère)	très rare (si ictère et/ou cholestyramine)
Hyperuricémie à jeun (> 400 µmol/L)	inconstante	très fréquente (> 80 %)	non
Risque d'insuffisance hépatocellulaire	exceptionnel	oui, si ictère	non
Risque de décès maternel	oui	oui	non

SHAG : stéatose hépatique aiguë gravidique.

Une thrombopénie apparemment isolée (probablement très exceptionnelle en cas de PE compliquée de HELLP) doit faire envisager les autres causes de thrombopénie pendant la grossesse. L'association d'une HTA, d'une thrombopénie, d'une microangiopathie thrombotique et d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) fera évoquer un purpura thrombotique thrombocytopénique et, surtout dans le post-partum, un syndrome hémolytique urémique (SHU). Toutefois, dans ces deux syndromes, l'activité des transaminases sériques est habituellement normale [47].

Prise en charge thérapeutique

L'interruption de la grossesse, seul traitement efficace de la PE et du HELLP, n'est pas discutée dans son principe. Cette attitude est systématiquement applicable au-delà de 34 SA. De plus, une extraction fœtale immédiate avant transfert peut se discuter, et cela quel que soit le terme de la grossesse, en cas d'anomalies du RCF, d'E, de HRP, de thrombopénie inférieure à 50 G/L, de signes de CIVD, d'HTA non contrôlée, d'hématome sous-capsulaire ou infarctus hépatiques diagnostiqués par échographie ou scanner [48, 50, 53, 54]. Avant 34 SA et en l'absence de ces complications, on optera pour une attitude conservatrice et un transfert médicalisé dans une structure adaptée à l'état maternel et fœtal. Dans ce cas, et en l'attente du transfert, une corticothérapie de maturation pulmonaire fœtale est à débuter le plus tôt possible (bêtaméthasone 12 mg/24 h pendant 48 h) [50, 55].

En cours d'hospitalisation, les éléments essentiels de temporisation sont le terme, les risques de complications fœtales liées à la prématurité et l'absence d'évolution biologique rapide du HELLP. La poursuite plus de 48 heures d'un traitement conservateur sera discutée au cas par cas, uniquement pour des termes très précoces (25-28 SA) et après évaluation de la balance bénéfices/risques fœtaux et maternels.

Cependant, si l'on choisit de prolonger la grossesse et en dehors du traitement habituel de la PE, une surveillance materno-fœtale clinique, biologique et échographique hépatique rapprochée est indispensable [47]. Plusieurs solutions thérapeutiques ont alors été proposées afin de prolonger la grossesse tout en limitant la mortalité fœtale liée à la prématurité.

Utilisation des corticoïdes

Plusieurs auteurs avaient rapporté un effet bénéfique transitoire des traitements corticoïdes administrés à visée prophylactique de la maladie des membranes hyalines sur l'évolution des paramètres biologiques du HELLP. L'amélioration permettait de retarder l'extraction de 24 à 48 heures environ en moyenne, avec de bons résultats sur le plan fœtal [53, 54, 56]. Une revue de la littérature publiée en 2004 dans la Cochrane *database,* et comprenant quatre études prospectives randomisées (129 patientes), a conclu à l'absence de preuves scientifiques formelles d'efficacité de la corticothérapie (dexaméthasone) dans l'amélioration de la mortalité et de la morbidité maternelle et fœtale, ainsi que dans la prolongation des grossesses compliquées d'un HELLP [57]. En 2005, Fonseca *et al.* ont montré, dans la première étude prospective randomisée avec dexaméthasone intraveineuse *versus* placebo en cas de HELLP du péripartum, une absence d'efficacité significative des corticoïdes [58]. Ce résultat a été confirmé par van Runnard Heimel *et al.* [59].

Remplissage vasculaire

En 1995, Visser et Wallenburg ont proposé un traitement conservateur avec une temporisation longue (2 semaines en moyenne) fondé sur la correction des troubles hémodynamiques. Les patientes incluses (n = 256), avec et sans HELLP, bénéficiaient d'une prise en charge très interventionniste et parfois invasive avec expansion volémique par cristalloïdes et/ou albumine concentrée, réalisée sous contrôle de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion et associée à des vasodilatateurs [60]. Les auteurs faisaient état d'une conclusion optimiste en raison de la « disparition » du HELLP dans 43 % des cas. Néanmoins, cette prise en charge invasive, qui nécessite une hospitalisation en unité de soins intensifs et un monitorage lourd (Swan-Ganz), reste inhabituelle et, si l'on ne notait aucune complication maternelle grave, la mortalité périnatale était néanmoins de 14 % dans les deux bras de l'étude.

Plasmaphérèses

Le mauvais pronostic pour certaines patientes thrombopéniques majeures ou présentant une défaillance viscérale en post-partum a fait proposer des séances de plasmaphérèses avec des résultats intéressants, mais sur des petites séries. Cette technique a été tentée avec succès dans le cas de HELLP persistant au-delà de trois jours après l'accouchement [61, 62]. Les auteurs notaient même 100 % d'amélioration clinique et biologique en cas de HELLP isolé persistant du post-partum, mais obtenaient des résultats plus variables en cas de HELLP associé à une défaillance uni- ou multiviscérale (2 décès sur 9 patientes). Dans une étude rétrospective plus récente comprenant 54 patientes avec HELLP du post-partum ayant eu (29 patientes) ou pas (26 patientes) des séances de plasmaphérèses, Eser *et al.* ont rapporté une réduction significative de la mortalité maternelle (0 *vs* 23 % ; p = 0,006), de la durée du séjour en unité de soins intensifs (p < 0,001), et une récupération plus rapide de la thrombopénie [63]. Ces résultats ont été confirmés par Bayraktaroglu *et al.* sur une série continue de 13 patientes [64].

Éclampsie

L'éclampsie (E), complication neurologique majeure de la PE, est définie par une manifestation convulsive et/ou des troubles de conscience survenant dans un contexte de PE et ne pouvant être rapportés à un problème neurologique préexistant [65].

Physiopathologie

La compréhension des mécanismes déclenchants a été favorisée par le doppler et l'IRM.

L'échographie couplée au doppler transcrânien a montré une baisse des indices de pulsatilité et de résistivité des artères sylviennes chez des patientes en PE comparativement à des parturientes témoins. Ces perturbations semblent apparaître précocement (entre la 19e et la 25e SA), avant les manifestations cliniques usuelles (HTA, protéinurie) [66]. En imagerie IRM standard, les lésions usuellement signalées sont à type d'œdème, de topographie préférentiellement postérieure (occipitale) permettant d'inclure l'E dans le cadre nosologique des encéphalopathies postérieures, réversibles (EPR ou PRES), car ces lésions disparaissent en règle sur les IRM de contrôle [67]. Les séquences IRM de diffusion, qui permettent de différencier précocement les œdèmes ischémiques et vasogéniques, montrent que ces œdèmes sont principalement de type vasogénique. Ainsi, l'E résulterait d'un œdème vasogénique probablement déclenché par le « forçage » de la barrière hématoencéphalique lors d'une poussée hypertensive. L'adaptation vasculaire à une poussée d'hypertension étant rendue moins efficace par la perturbation de l'autorégulation et la dysfonction endothéliale de la PE [68].

Aspects cliniques

Les prodromes

Les prodromes ne sont pas constants mais leur importance séméiologique est capitale pour conduire à une thérapeutique spécifique, permettant d'éviter la survenue des convulsions [69]. Parmi les prodromes les plus classiques, on retient :

- une ascension tensionnelle rapide, en particulier systolique [70] ;
- des perturbations visuelles (photopsie, cécité corticale temporaire) rapportées dans 33 à 50% des cas [71–73] ;
- des céphalées rebelles aux traitements usuels observées dans environ 75% des cas. Ces céphalées peuvent, à tort, être considérées comme secondaires aux traitements hypotenseurs ;
- une agitation, des mouvements anormaux divers comme des frissons ou des clonus.

Manifestations critiques

La crise convulsive ne présente pas de caractéristique particulière ; elle est unique dans plus de la moitié des cas. Elle est parfois associée ou précédée d'autres manifestations, en particulier visuelles [74]. Des manifestations déficitaires focales, habituellement transitoires, ont été rapportées [75, 76]. En post-critique, la persistance d'une altération de la conscience est un élément de mauvais pronostic [77].

Les troubles visuels

Les troubles de la vue font naturellement partie des manifestations prémonitoires ou accompagnant l'E. Ces manifestations se rencontrent chez 25 % des patientes en PE [73, 76, 78, 79]. Elles peuvent survenir en l'absence d'E ou en post-critique [80]. Les manifestations sont assez polymorphes : il peut s'agir de photophobie [81], de cécité brutale, plus ou moins totale [80, 82]. L'examen clinique retrouve un réflexe photomoteur, l'absence de paralysie oculomotrice extrinsèque et la normalité du fond d'œil (sauf quand il existe des signes de rétinopathie hypertensive) [83]. Pour d'autres, il existe systématiquement un spasme artériel voire un œdème rétinien dans la moitié des cas [79]. La survenue d'une cécité dans ce contexte amène à discuter plusieurs autres étiologies [84] :

- des causes corticales par ischémie, hémorragie, thrombose veineuse ou tumeur occipitale ;
- des causes rétiniennes par décollement [85], pathologies artérielle ou veineuse rétinienne, embolies.

La récupération se fait le plus souvent *ad integrum*, sauf en cas de lésion occipitale organique.

Explorations complémentaires

Les investigations complémentaires d'imagerie cérébrale apportent des informations utiles, surtout pour le diagnostic différentiel (hémorragies cérébrales, thrombophlébites, etc..). Elles semblent utiles lorsque le contexte clinique n'est pas clair (contexte de PE non connu, persistance d'un état de conscience anormal ou de signes de focalisation neurologique) [68].

Tomodensitométrie

La tomodensitométrie (TDM) cérébrale non injectée objective des anomalies dans une proportion très variable de cas : il s'agit de lésions hypodenses, bilatérales, le plus souvent asymétriques, plutôt sous-corticales, situées le plus souvent en région pariéto-occipitale, plus rarement en frontale [86]. Son principal intérêt est d'éliminer une pathologie hémorragique.

Imagerie par résonance magnétique

Les coupes pondérées en T1 sans injection sont peu spécifiques du mécanisme lésionnel, mais peuvent révéler des hypo-intensités cortico-sous-corticales fronto-pariéto-occipitales bilatérales. L'IRM, après injection de gadolinium, peut montrer des prises de contraste corticales, traduisant une rupture de la BHE.

Les séquences pondérées en densité protonique, en T2 et surtout en séquence FLAIR, apparaissent les plus sensibles, en révélant des hypersignaux en cortico-sous-cortical, surtout en occipital, et plus rarement en fronto-pariétal [87, 88]. L'imagerie de diffusion peut être normale [89]. Une augmentation du score ADC dans les territoires vasculaires postérieurs a été notée, stigmate d'un œdème vasogénique [90, 91]. Les lésions corticales ont une meilleure récupération que celle du tronc cérébral et l'E constitue la forme d'EPR où le taux de récupération est le plus élevé [90]. Globalement, parmi les EPR, celle de l'E est celle qui a meilleur pronostic [92].

Diagnostics différentiels de l'éclampsie

Généralement, le tableau clinique est caractéristique, marqué par une crise convulsive brève et un retour à un état de conscience normale en quelques heures. Ce n'est que dans certains cas que peut se poser le problème du diagnostic différentiel mais dans ce cas, la place de l'imagerie est fondamentale [93, 94].

L'encéphalite herpétique peut exceptionnellement se discuter si le contexte de PE n'est pas connu. Dans ce cas, le scanner, montrant une lésion hémorragique ou d'œdème en temporal, est évocateur et doit faire discuter l'instauration d'un traitement spécifique.

La thrombophlébite cérébrale est une complication classique en péripartum. Dans sa phase initiale, elle s'accompagne d'un œdème vasogénique d'origine veineuse. Dans un deuxième temps apparaît l'œdème intracellulaire cytotoxique qui traduit l'ischémie ; l'exclusion d'une thrombophlébite cérébrale est, par conséquent, obligatoire devant tout œdème vasogénique surtout bilatéral et symétrique, à prédominance parasagittale et postérieure. L'angio-IRM veineuse en contraste de phase ou après injection de gadolinium est indispensable [68].

Autres causes d'encéphalopathie postérieure réversible. L'E constitue près de la moitié des cas d'EPR au cours de la grossesse. Les autres résultent d'un syndrome des anticorps antiphospholipides, d'un déficit en protéine S, soit plus rarement d'une CIVD associée à une embolie amniotique. Ces causes doivent être évoquées d'autant plus qu'il existe des signes de localisation ou un coma prolongé [91].

L'angiopathie du post-partum n'est pas différente cliniquement et radiologiquement de l'E, mais elle survient en l'absence d'HTA et de protéinurie. L'angio-IRM objective souvent des rétrécissements parfois étagés des artères du polygone de Willis [95].

Prise en charge thérapeutique

Plusieurs thérapeutiques seront souvent nécessaires, même si le $MgSO_4$ est actuellement l'agent le plus couramment proposé.

Sulfate de magnésium

Ce traitement a été proposé par voie intrathécale dès 1906, puis par voie veineuse à partir de 1925. Son utilisation s'est répandue à la suite de l'étude Magpie qui a souligné l'intérêt du magnésium en prévention [96]. Plus récemment une méta-analyse de la même équipe a justifié l'emploi du $MgSO_4$ en cas d'E, par comparaison avec le diazépam, la phénytoïne et le cocktail « lytique » [97]. Outre cette méta-analyse générale, plusieurs études complémentaires ont permis d'affiner les modalités d'emploi du $MgSO_4$.

Le choix de la dose a fait l'objet de plusieurs publications. La plupart associent une dose de charge (4-6 g en 15 à 20 min) à une administration d'entretien (1 g/h) pour une durée de 24 heures après la crise [98, 99]. Certains prévoient la possibilité d'une injection IV supplémentaire en cas de nouvelle manifestation convulsive. En pratique, beaucoup d'équipes françaises sont encore réticentes à utiliser le magnésium par crainte de surdosage et aussi d'interférences médicamenteuses [98]. Des données récentes issues de méta-analyses internationales montrent que ce risque est faible : sur 10 000 femmes, il a été observé des problèmes respiratoires, le plus souvent mineurs dans 1 % des cas, un besoin d'apport de Ca dans 0,2 % des cas et aucun décès déploré [99]. L'administration de magnésium ne s'accompagne pas non plus d'un risque augmenté pour le nouveau-né [100].

Autres thérapeutiques

Autres thérapeutiques médicamenteuses

Les benzodiazépines et le « cocktail lytique (phénergan, dolosal, largactyl) historique » n'ont leur place que lorsque le recours à la ventilation mécanique avec intubation est envisagé. Dans ce contexte, tous les agents d'induction d'une anesthésie générale peuvent être utilisés, toutefois l'induction à séquence rapide (Étomidate®, succinylcholine) est à utiliser en première intention. Un relais par une sédation avec analgésiques est habituel [68].

Indications de la ventilation artificielle

Il y a peu de données concernant ces indications. Par extension avec les autres formes de comitialité, on peut considérer que le recours à cette thérapeutique est indiqué :

- en cas de crises subintrantes ;
- lorsque le retour à la conscience tarde après la crise ;
- en cas de détresse respiratoire ;
- en cas d'indication opératoire en urgence.

De plus, dans ce contexte obstétrical, le risque d'inhalation et les conséquences maternelles et fœtales de l'hypoxie doivent conduire à des indications larges de ventilation mécanique [68].

Conséquences obstétricales

En général, la crise d'E est considérée comme une indication à une césarienne en urgence. Néanmoins, on voit apparaître dans la littérature des observations de césariennes retardées (permettant une corticothérapie de 48 h à visée de maturation pulmonaire fœtale) sans effets délétères pour la mère [101, 102]. Dans le même esprit, Sibai souligne que pour lui, la survenue d'une crise d'E n'est pas une indication formelle à la césarienne immédiate [94]. Ces données sont encore parcellaires et, dans le cadre de l'E, les indications de césarienne différée ne peuvent être qu'exceptionnelles.

Hématome rétroplacentaire

L'hématome rétroplacentaire (HRP) complique 4 % des PE sévères. C'est un accident de survenue brutale et le plus souvent imprévisible. Dans sa forme classique, l'HRP associe des métrorragies de sang noirâtre, une douleur abdominale brutale et intense, une contracture utérine avec ventre de bois à la palpation, une hauteur utérine augmentée et le plus souvent une mort fœtale *in utero*. La protéinurie et l'HTA sont généralement d'emblée présentes mais peuvent apparaître secondairement. Des signes de choc hémorragique sont associés lorsque l'hématome est important. Cette forme classique ne serait présente que dans un tiers des cas [103].

Les troubles de l'hémostase se caractérisent par une CIVD avec fibrinolyse réactionnelle prédominante. Plusieurs mécanismes sont évoqués : consommation locale intra-utérine du fibrinogène par coagulation extravasculaire, coagulopathie disséminée par libération massive de facteur tissulaire, ou libération d'activateurs de la fibrinolyse placentaire (t-PA) [104]. L'objectif est de rendre le sang coagulable au moment de la délivrance. Il faut obtenir et maintenir un taux de fibrinogène supérieur à 1 $g.L^{-1}$. Ceci peut être réalisé par plusieurs protocoles dont aucun n'a fait la preuve de sa supériorité [105] :

- perfusion de plasma frais congelé et de culots plaquettaires ;
- perfusion de 0,1 $g.kg^{-1}$ de fibrinogène ;
- le facteur VII activé recombinant (Novoseven®) est en cours d'évaluation mais doit être discuté lors des CIVD massives puisque deux publications en obstétrique rapportent des succès après embolie amniotique ou hémorragie sévère de la délivrance [106, 107].

Le pronostic maternel est uniquement lié à la sévérité du décollement. Les risques maternels sont la CIVD, l'insuffisance rénale, l'hémorragie de la délivrance voire le décès. Le risque fœtal est à la fois lié à l'importance de l'HRP et au terme auquel celui-ci survient. La mortalité périnatale serait de 10-15 % [108].

L'insuffisance rénale complique habituellement les HRP associés à des PE sévères. Si la césarienne permet de diminuer la mortalité périnatale (20 à 50 %) dans les HRP avec enfant vivant, l'accouchement par voie basse est préconisé dans les HRP avec enfant mort [105].

Insuffisance rénale et prééclampsie

Données générales

Une baisse du débit de filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal, associée à une diminution de l'excrétion sodée est caractéristique de la PE. La survenue d'une IRA reste relativement rare. Elle apparaît le plus souvent dans un contexte de complication obstétricale (HRP, HELLP syndrome, troubles de l'hémostase, CIVD). Dans les séries les plus importantes de HELLP syndrome, l'IRA était observée dans 7,7 % des cas [109–111]. Un œdème pulmonaire survient chez 50 % des femmes ayant une IRA associée à la PE soulignant la prudence avec laquelle le remplissage vasculaire doit être effectué chez ces patientes. La récupération de la fonction rénale est habituellement totale.

Le pronostic est différent chez les femmes ayant une insuffisance rénale chronique aggravée au cours d'une PE. Le risque de mise en dialyse définitive est élevé impliquant près de 80 % des malades [112, 113]. En pratique, la date de survenue de l'IRA peut orienter vers son étiologie (Fig. 304.3).

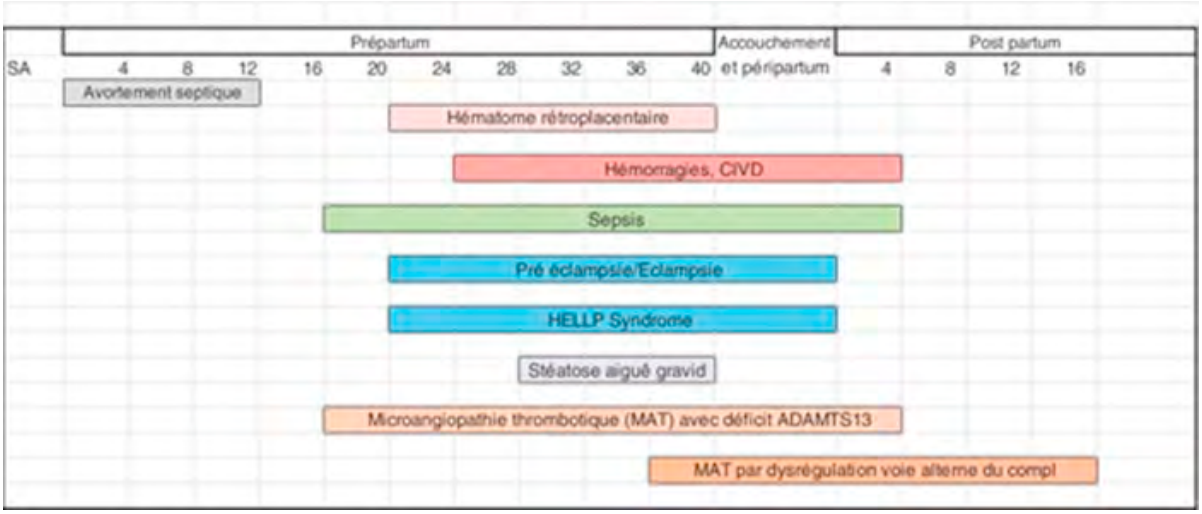


FIGURE 304.3 **Principales causes d'insuffisances rénales aiguës selon leur moment de survenue pendant la grossesse, d'après [109].**

Diagnostic différentiel : autres néphropathies pouvant survenir pendant la grossesse

Stéatose hépatique aiguë de la grossesse

La survenue d'une IRA plus ou moins sévère est signalée dans 90 % des cas de stéatose hépatique aiguë gravidique. La présentation clinique s'apparente au syndrome hépato-rénal avec un syndrome urinaire pauvre et une excrétion fractionnelle de sodium (FeNa) basse. Parfois, le tableau est celui d'une PE ou d'un HELLP syndrome, mais l'hyperbilirubinémie majeure, l'hypoglycémie fréquente, la CIVD franche ou d'autres signes (saignement digestif, diabète insipide central) permettent de faire le diagnostic [114]. Le traitement est symptomatique et le pronostic dépend de la rapidité de la délivrance et de la récupération hépatique.

SHU du post-partum

Habituellement classé dans les insuffisances rénales aiguës du post-partum et survenant dans un délai s'étendant d'un jour à trois mois après l'accouchement, le SHU peut également précéder la délivrance. Le purpura thrombotique thrombocytopénique, entrant dans le même cadre nosologique que le SHU, est plus souvent observé en fin de grossesse qu'après l'accouchement [115]. La physiopathologie de ces deux syndromes serait liée au développement d'une microangiopathie thrombotique secondaire à une agression endothéliale parfois en rapport avec un déficit hétérozygote en facteur H du complément, ou une hyperagrégation plaquettaire (PTT) liée à un déficit en protéase du facteur von Willebrand. Ce déficit est le plus souvent acquis, lié à un autoanticorps anti-ADAMTS-13 ; plus rarement il s'agit d'un déficit constitutionnel héréditaire en ADAMTS-13 [116]. Certaines formes sévères de microangiopathie thrombotique peuvent être favorisées par les anticorps antiphospholipides.

La présentation clinique associe une thrombopénie et une anémie hémolytique microangiopathique. L'atteinte rénale est plus ou moins sévère et des signes neurologiques peuvent être au premier plan [117]. La récidive de SHU a été décrite au cours des grossesses suivantes et lors de l'exposition à des facteurs déclenchants tels que la contraception orale, les infections et les médicaments à toxicité endothéliale comme la cyclosporine.

Le PTT est marqué par une atteinte neurologique prédominante, alors que l'atteinte rénale est absente ou modérée. Il apparaît en moyenne en milieu de grossesse, vers la 23e semaine. Le SHU apparaît plus tardivement, en fin de grossesse ou en post-partum. La distinction entre SHU du post-partum et la PE sévère accompagnant un HELLP syndrome peut poser des difficultés diagnostiques et repose sur des critères cliniques et biologiques (tableau 304.4). L'absence de signes de CIVD et l'apparition et/ou la persistance d'anomalies hématologiques, associés à une franche élévation des LDH pendant plus de trois jours après la délivrance, sont les principaux événements permettant de différencier le SHU de la PE compliquée de HELLP syndrome. L'évolution des signes rénaux, hématologiques et hépatiques est également indicative. Contrairement au SHU, la PE s'améliore après la délivrance dans un délai de 48 heures. Cette distinction entre ces deux affections est primordiale pour la prise en charge de la parturiente. La PE guérit avec la

délivrance et le traitement symptomatique alors que le SHU est en général irréversible avec une mortalité estimée à 90 % avant la prise en charge symptomatique et les échanges plasmatiques [119].

Tableau 304.4

Principales caractéristiques cliniques et biologiques permettant de différencier MAT et PE sévère [118].

	Délai d'apparition	Critères cliniques	IRA	Signes neuro.	Enzymes hépatiques	CIVD	Thrombopénie	AHM	LDH
PE	> 24 SA	HTA et Protéinurie	Rare	-	↑↑↑ (HELLP)	+	+	+	-
MAT	Avant 24 SA et post-partum	HTA et signes urinaires concomitants de l'IRA	Fréquente et grave (SHU)	+++ (PTT)	SP	±	++ (PTT)	+++	↑↑

PE = prééclampsie (sévère), MAT = microangiopathie thrombotique associée au syndrome hémolytique et urémique (SHU) ou au purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT). AHM = anémie hémolytique mécanique (= présence de schizocytes).

Troubles de l'hémostase et prééclampsie

Données générales

Les anomalies de l'hémostase de la PE sont associées aux formes sévères, précoces et compliquées de la maladie. La synthèse de ces travaux permet d'intégrer l'ensemble des anomalies observées ainsi que le concept nouveau de thrombophilie et sa liaison possible avec la pathologie. Un excès de génération de thrombine est attesté par ses marqueurs indirects : baisse de l'antithrombine et élévation des complexes thrombine-antithrombine (TAT) [120, 121], des travaux sont en cours pour identifier son intensité par des tests directs. Cet excès de génération de thrombine et le syndrome inflammatoire systémique maternel exposent la patiente au risque thrombotique artériel et veineux qui doit être prévenu.

Parmi les PE sévères, certaines vont développer un état d'activation pathologique de l'hémostase (tableau 304.5). Ces anomalies constituent un phénomène dynamique, variable dans le temps, parfois à l'échelle horaire [123]. Le traitement des anomalies de l'hémostase de la PE se résume actuellement à l'évacuation utérine. La meilleure compréhension de leur pathogénie, leur détection précoce et la sélection des patientes à risque pourraient permettre d'envisager des perspectives préventives ou thérapeutiques, comme, par exemple, l'antithrombine recombinante [124].

Tableau 304.5

Activation pathologique de l'hémostase dans la prééclampsie.

Marqueurs	Grossesse normale	Prééclampsie		
		Ø RCIU Ø SOUFF. VISCÉRALE	RCIU + SOUFF. VISCÉRALE +	CIVD HÉMORRAGIQUE ET FIBRINOLYTIQUE
	Activation physiologique gravidique	Activation pathologique de la coagulation compensée	Activation pathologique de la coagulation décompensée	Activation pathologique de la coagulation décompensée et dépassée
	Augmentation des facteurs de coagulation, compensée par les inhibiteurs physiologiques, diminution de la fibrinolyse	Lésion endothéliale, activation plaquettaire, excès de formation de thrombine, compensé par les inhibiteurs physiologiques	Défaut ou dépassement des inhibiteurs physiologiques, microthrombose, microangiopathie, vasospasme, micro-ischémie	Consommation des facteurs de coagulation, excès de fibrinolyse, micro et macro-hémorragies
Numération plaquettaire (/mm^3)	100 à 300 000	80 à 300 000	20 à 150 000	20 à 150 000
TP (%)	80 à 100	90 à 100	90 à 100	20 à 60
TCA (s)	< 40	< 40	25 à 32	> 40
Fibrinogène (g/L)	3 à 4,5	3,5 à 5	4 à 5,5	< 3
PDF (µg/mL)	6 à 10	6 à 10	9 à 20	> 20
D-Dimères (µg/mL)	500 à 1 000	1 000 à 1 500	4 000 à 6 000	> 10 000
Complexes solubles	0	0	+	+++
F II (%)	100 à 140	100 à 140	100 à 140	60 à 80
F V (%)	100 à 140	100 à 140	100 à 140	20 à 60
F VII+X (%)	100 à 140	100 à 140	100 à 140	60 à 80
TAT	+	++	+++	++++
AT (%)	80 à 120	70 à 90	< 70	< 70

(Complexe TAT [complexe thrombine–antithrombine] : activateur de la thrombomoduline endothéliale, qui active le système protéine C–protéine S) [122].

Thrombopénies et prééclampsie

La thrombopénie, définie par une numération plaquettaire < 100 G.L^{-1} [125], est la plus fréquente des anomalies de l'hémostase décrites dans la PE. Elle est retrouvée dans 50 % des PE sévères et 10 à 15 % des PE non compliquées [126]. La présence d'une thrombopénie est corrélée à l'élévation des marqueurs d'hypercoagulabilité. Le mécanisme de la thrombopénie est mixte. La consommation des plaquettes et/ou leur destruction dans un processus microthrombotique rend compte des thrombopénies, associées à une activation de la coagulation, alors que la présence d'immunoglobulines antiplaquettes persistantes après l'accouchement peut expliquer leur destruction périphérique en l'absence de thrombose.

Quel que soit le mécanisme, la destruction périphérique est associée à une accélération du turn-over plaquettaire, dont les marqueurs sont la macrothrombocytose, l'augmentation du pourcentage de plaquettes réticulées et le raccourcissement du temps de régénération de la cyclooxygénase de moitié. L'anomalie fonctionnelle de l'hémostase primaire chez 10 à 30 % des prééclamptiques sévères thrombopéniques est

attestée par l'allongement du temps de saignement et la baisse de l'amplitude maximale du thromboélastogramme.

États de détresse respiratoire et prééclampsie

La PE est associée à des lésions endothéliales diffuses qui sont à l'origine d'une augmentation de la perméabilité capillaire [127]. De plus, la pression oncotique est diminuée proportionnellement à la sévérité de la PE [128]. La pression oncotique basse et l'exagération de la perméabilité capillaire entraînent un mouvement de liquide du compartiment intravasculaire vers le secteur interstitiel et, de la sorte, provoque un œdème dont l'importance peut être augmentée lorsque la pression hydrostatique est haute.

L'œdème des voies respiratoires supérieures, classique chez la femme enceinte, est fréquemment exagéré au cours de la PE [129]. Il est cependant souvent sous-estimé car il n'est pas toujours associé à un œdème facial ou diffus. Cet œdème peut rendre l'intubation difficile. Il peut également être responsable d'une obstruction laryngée lors de l'extubation.

Une autre manifestation respiratoire, relativement fréquente, de la PE est l'œdème pulmonaire aigu (OAP). Dans les années 1980, l'incidence de l'œdème pulmonaire symptomatique chez les femmes prééclamptiques était de l'ordre de 3 % [130]. Plus récemment, il n'a pas été retrouvé, en post-partum, d'œdème pulmonaire parmi 453 femmes souffrant d'une PE et/ou d'un HELLP [131]. À titre d'illustration, dans une série récente de 15 OAP observés sur 9 ans (29 000 naissances), les {2/3} sont survenus en ante-partum, la PE a été considérée comme le facteur déclenchant dans 7 cas et une surcharge iatrogène considérée dans 2 cas [132]. Au cours de la PE, l'œdème pulmonaire aigu est souvent multifactoriel. Un facteur important est la surcharge liquidienne soit iatrogène, soit due au retour de liquides dans le compartiment intravasculaire en post-partum précoce, soit, plus rarement, liée à une dysfonction ventriculaire gauche [133].

Le mécanisme de l'œdème pulmonaire aigu se produisant chez une femme prééclamptique est le plus souvent plurifactoriel. Le traitement en est symptomatique et associe diurétiques et vasodilatateurs, même pendant la grossesse. Il est parfois nécessaire de recourir à la ventilation artificielle, invasive ou non invasive, dans le but d'améliorer le pronostic maternel mais aussi le pronostic fœtal.

Chez les patientes prééclamptiques, la mesure invasive de la pression artérielle (PA) n'est utilisée que si l'hypertension est extrêmement sévère et difficile à contrôler, car elle permet d'obtenir une mesure continue de la PA, ou en cas d'obésité morbide, afin d'obtenir une mesure fiable [133].

On considère actuellement que l'intérêt de la surveillance invasive de la PA pulmonaire au cours de la PE n'est pas nécessaire [134]. Même dans les formes les plus graves, la surveillance échocardiographique, bien qu'insuffisamment évaluée, semble suffisamment performante et de plus réduit le risque iatrogène. D'une manière générale, les femmes en fin de grossesse doivent bénéficier d'une prise en charge orientée en se souvenant du risque d'intubation difficile, de la fréquence des régurgitations et des conséquences fœtales de l'hypoxie maternelle [135].

Échographie dans la prise en charge de la prééclampsie

L'évaluation volémique de la patiente prééclamptique, notamment lorsque cette dernière est oligurique, peut constituer un double défi diagnostique et thérapeutique (fig. 304.4). En effet, les signes cliniques ne peuvent déterminer la réserve de précharge que dans un cas sur deux, la marge thérapeutique de l'expansion volémique est étroite et la situation rapidement évolutive. Laisser persister une hypovolémie aggrave les défaillances d'organe alors qu'un remplissage indu peut rapidement provoquer un œdème pulmonaire chez la patiente prééclamptique, même en l'absence de défaut de contractilité du ventricule gauche. Partant du postulat que la grande majorité des services d'obstétrique sont dotés d'appareils d'échographie, équipés au moins d'une sonde abdominale, la mise à profit des ultrasons dans ce contexte est particulièrement tentante. Des éléments récents de la littérature indiquent qu'elle est en plus extrêmement efficiente.

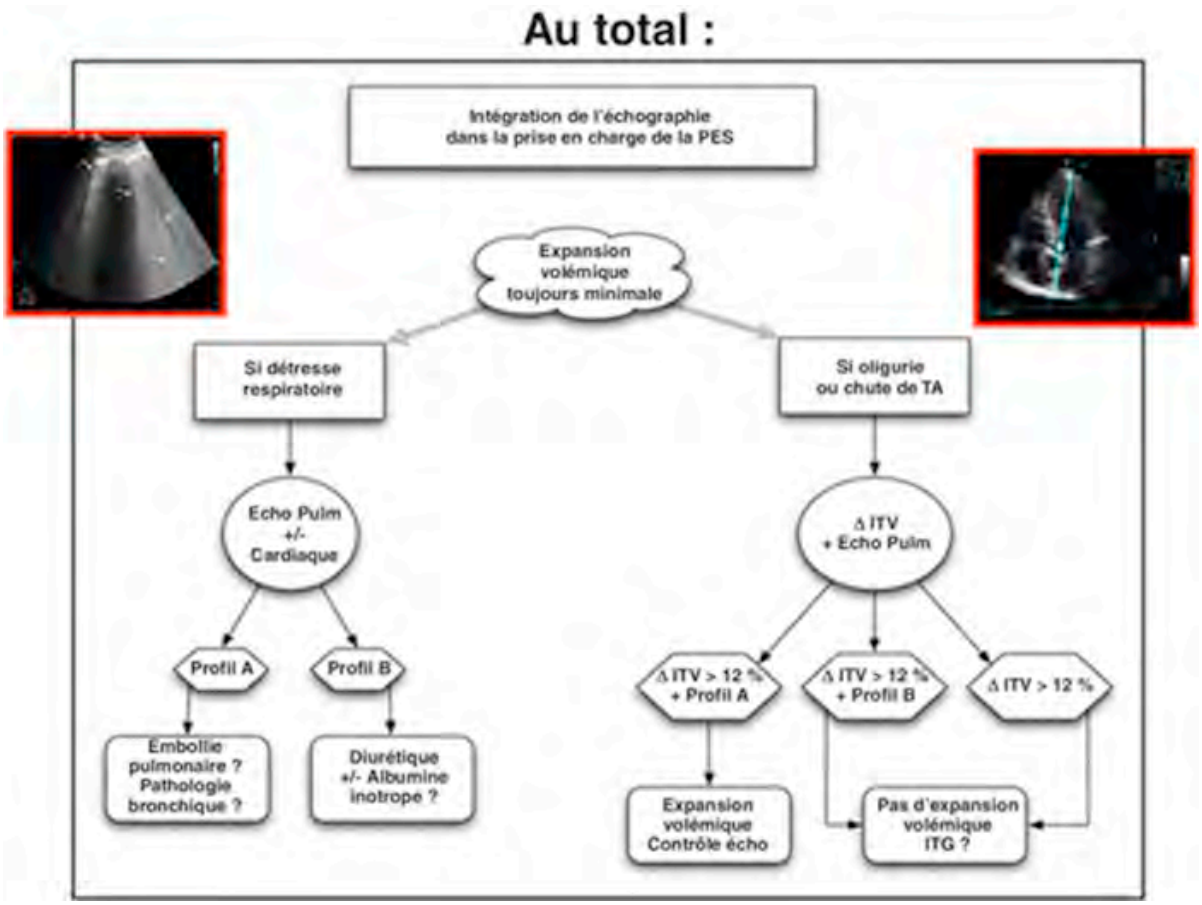


FIG. 304.4 **Apport de l'échographie thoracique au cours de la prééclampsie.**

Ainsi, Brun *et al.* ont utilisé l'échographie cardiaque transthoracique pour mesurer les variations de l'intégrale temps-vitesse sous-aortique (ΔITVAo) induites par une épreuve de lever de jambe passif chez 23 patientes prééclamptiques oliguriques [136] qui toutes étaient soumises à une expansion volémique de 500 mL. Le premier résultat marquant est que seule la moitié des patientes (précharge-dépendantes) voit leur débit cardiaque augmenter de plus de 15 % après 500 mL d'une solution saline, faisant courir le risque d'un remplissage indu (et potentiellement délétère) chez l'autre moitié des patientes. Les auteurs indiquent ensuite qu'en combinant la valeur de base de ITVAo et les ΔITVAo induites par le lever de jambe passif, il est possible de prédire la réponse à l'expansion volémique avec une sensibilité de 100 % [IC95 % : 74-100 %] et une spécificité de 100 % [IC95 % : 75-100 %]. La grossesse et les variations qu'elle induit sur la pression intra-abdominale et la compression cave ne modifient donc pas les effets du lever de jambe passif sur le débit cardiaque et cette épreuve conserve, dans le contexte de la PE, l'excellente valeur discriminative établie chez le patient de réanimation [137].

Même si la dysfonction systolique du ventricule gauche est rare chez les patientes prééclamptiques, des anomalies régionales de la relaxation sont décelées chez 40 % des patientes, une dysfonction diastolique globale est retrouvée chez 20 % d'entre elles et s'accompagne d'une augmentation des pressions télédiastoliques du ventricule gauche [138]. En échocardiographie, les pressions de remplissage ventriculaires gauches, principal moteur de l'œdème pulmonaire hydrostatique, sont évaluées au mieux par le rapport E/Ea, E étant la vitesse du flux transmitral protodiastolique mesuré en doppler pulsé au sommet de l'entonnoir mitral et Ea le déplacement diastolique de l'anneau mitral latéral mesuré en doppler tissulaire. Au-delà de 9,5, le rapport E/Ea est témoin de pressions télédiastoliques du ventricule gauche élevées. Néanmoins, la mesure échographique de l'ITVAo et du rapport E/Ea nécessite un apprentissage théorique et pratique de plusieurs dizaines d'heures et ne peut être réalisée de façon fiable et reproductible (variabilité interobservateur < 5 %) que par des praticiens rompus à cette technique.

Plus accessible et d'apprentissage plus rapide est la détermination des lignes B ou « queues de comète » à l'échographie pleurale antérieure. En effet, en cas de surcharge hydrique pulmonaire, l'eau pulmonaire extravasculaire s'accumule d'abord dans l'interstitium avant de provoquer l'inondation alvéolaire. Dans cette situation, le syndrome interstitiel sous pleural et l'épaississement des septa interlobulaires sont à

l'origine d'une signature sonographique particulière, communément appelée ligne B ou queue de comète [139]. Il s'agit d'artefacts échographiques verticaux hyperéchogènes « en rayon laser », naissant de la ligne pleurale, glissant avec cette dernière, et s'étendant jusqu'en périphérie de l'image échographique, quelle que soit la profondeur sélectionnée. Lorsqu'elles sont distantes de 7 mm, les lignes B correspondent à l'épaississement des septa interlobulaires alors que lorsque les lignes B sont plus rapprochées (3 mm), elles correspondent à un œdème alvéolaire. Ces images sont obtenues avec n'importe quelle sonde ultrasonore (cardiaque, abdominale, linéaire) placée dans le sens longitudinal, perpendiculairement aux espaces intercostaux. Chez l'animal, le nombre de lignes B, quantifiées selon un algorithme précis, est directement corrélé à l'eau pulmonaire extravasculaire déterminée par gravimétrie (r = 0,91) [140] et précède la détérioration gazométrique dans un modèle d'œdème pulmonaire lésionnel [141]. Différents scores (*eight region score, echo comet score [ECS], lung ultrasound score*) permettent de quantifier de façon précise la proportion de zones pulmonaires présentant les stigmates échographiques d'un œdème lésionnel [142]. Utilisant la définition échographique de l'œdème pulmonaire, Zieleskiewicz *et al*. ont retrouvé une incidence d'œdème interstitiel de 25 % dans une cohorte prospective de 20 patientes prééclamptiques sévères. De plus, un nombre de lignes B dans les espaces antérieurs > 25 prédisait une élévation des pressions de remplissage avec une sensibilité de 100 %, une spécificité de 82 % et une aire sous la courbe (ROC) de 0,90 [142]. De réalisation plus simple et moins exigeante techniquement que l'échocardiographie transthoracique, l'échographie thoracique antérieure permet ainsi un diagnostic rapide de la détresse respiratoire chez la prééclamptique, sans irradiation et sans mobilisation de la patiente [143]. Gageons que cette technique connaîtra un essor exponentiel dans les services d'obstétrique, de soins intensifs et de réanimation.

Conclusion

La connaissance des facteurs de risque de la maladie et la mesure répétée de la PA dépistent rapidement la PE. Actuellement, la recherche systématique des signes de souffrance viscérale, en particulier le syndrome HELLP, permet d'hospitaliser les patientes pour réduire la morbidité de la maladie. Retarder l'interruption de grossesse de 48 heures pour assurer la maturation pulmonaire fœtale semble être raisonnable en cas d'ischémie viscérale modérée et d'un terme précoce. En cas de traitement prolongé, le bénéfice fœtal doit être opposé au risque maternel d'évolution vers les complications les plus graves de la maladie. Dans tous les cas, le contrôle de la PA par un traitement vasodilatateur atténuant l'ischémie tissulaire a une importance considérable. L'utilisation large de l'échographie dans le contexte de la PE constitue, comme dans beaucoup de situations de réanimation, une avancée majeure pour les patientes (tableau 304.6). Ces avancées ne doivent pas faire oublier les aspects psychologiques, car l'hospitalisation en réanimation d'une femme enceinte est pour elle un facteur de stress important, la prise en charge au sein de l'unité doit intégrer ce facteur afin de limiter les conséquences immédiates et surtout secondaires qui peuvent être observées [144].

Tableau 304.6

Principales avancées dans la prise en charge de la prééclampsie permises par l'échographie (d'après [143] modifié).

Question clinique	Type d'examen	Résultats	Modification thérapeutique
Abord vasculaire ? – V.V. centrale – Artère	Échoguidage Sonde linéaire L12-3	Ponction sans incident	
Céphalées sévères Risque d'éclampsie ?	Doppler ophtalmique	IP diminué IR réduit	Ajout de $MgSO_4$
Oligurie Insuffisance rénale fonctionnelle ?	ETT (sonde cardiaque) Écho pulmonaire (sonde abdominale convexe)	Hypovolémie Œdème pulmonaire interstitiel	Remplissage vasculaire Diurétiques
Anémie Hémolyse ou hémorragie ?	Échographie abdominale (sonde abdominale convexe) Échographie pelvienne	Absence ou présence d'hémopéritoine Présence d'un hématome sous-capsulaire hépatique Hématome intra-utérin	Hémostase chirurgicale Correction de troubles de l'hémostase
Détresse respiratoire Œdème pulmonaire lésionnel ou cardiogénique	ETT (sonde cardiaque) Écho pulmonaire (sonde abdominale convexe)	Pression de remplissage élevée Lignes B3 Hypertension artérielle pulmonaire	Diurétiques et arrêt remplissage Ventilation en PEEP

Références

[1] Uzan J., Carbonnel M., Piconne O., et al. Pre-eclampsia : pathophysiology, diagnosis and management. *Vascr Health Risk Manag.* 2011;7:467–474.

[2] Ananth C.V., Keyes K.M., Wapner R.J. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980–2010: age-period-cohort analysis. *BMJ.* 2013;347:f6564.

[3] Steegers E.A.P., von Dadelszen P., Duvekot J.J., et al. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010;376:631–644.

[4] Wang A., Rana S., Karumanchi S.A. Preeclampsia : The role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology.* 2009;24:147–158.

[5] George E.M., Granger J.P. Mechanisms and Potential Therapies for Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13:269–275.

[6] Bell M.J., Conley Y.P. A systematic review of endoglin gene expression in preeclampsia. *Biol Res Nurs.* 2013;15:129–136.

[7] Kapur N.K., Morine K.J., Letarte M. Endoglin : a critical mediator of cardiovascular health. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:195–206.

[8] George E.M., Granger J.P. Heme oxygenase in pregnancy and preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22:156–162.

[9] Sheppard S.J., Khalil R.A. Risk factors and mediators of the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2010;10:33–52.

[10] Cornette J., Herzog E., Buijs E.A.B., et al. Microcirculation in women with severe pre-eclampsia and HELLP syndrome : a case-control study. *BJOG.* 2014;121:363–370.

[11] Steinberg G., Khankin E.V., Karumanchi S.A. Angiogenic factors and preeclampsia. *Thromb Res.* 2009;123(Suppl. 2):S93–S99.

[12] Diemunsch P., Langer B., Noll E. Principes généraux de la prise en charge hospitalière de la prééclampsie. In: Pottecher T., Luton D., eds. *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie.* Paris: Elsevier; 2009:95–111.

[13] Goldenberg R.L., Cliver S.P., Bronstein J., et al. Bed rest in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1994;84:131–136.

[14] Thangaratinam S., Coomarasamy A., O'Mahony F., et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia : a systematic review. *BMC Med.* 2009;7:10.

[15] Pottecher T., Luton D. *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie.* Paris: Elsevier; 2009 322 pages.
[16] Repke J.T. What is new in preeclampsia ? Best articles from the past year. *Obstet Gynecol.* 2013;121:682–683.
[17] Sibai B.M. Management of late preterm and early-term pregnancies complicated by mild gestational hypertension/pre-eclampsia. *Semin Perinatol.* 2011;35:292–296.
[18] Haddad B., Masson C., Deis S., et al. Critères d'arrêt de la grossesse en cas de prééclampsie. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29:e59–e68.
[19] Vigil-De Gracia P., Reyes Tejada O., Calle Miñaca A., et al. Expectant management of severe preeclampsia remote from term : the MEXPRE Latin Study, a randomized, multicenter clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:425 e1-8.
[20] Powe C.E., Levine R.J., Karumanchi S.A. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium : the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation.* 2011;123:2856–2869.
[21] Sibai B.M., El-Nazer A., Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women : Subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155:1011–1016.
[22] Sibai B.M., Sarinoglu C., Mercer B.M. Eclampsia. VII. Pregnancy outcome after eclampsia and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1757–1763.
[23] Sullivan C.A., Magann E.F., Perry Jr. K.G., et al. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:940–943.
[24] Gilbert J.S., Nijland M.J., Knoblich P. Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond : making the connections. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6:1367–1377.
[25] Pourrat O., Pierre F. Pronostics obstétrical, rénal et vasculaire de la pré éclampsie à long terme. In: Pottecher T., Luton D., eds. *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie.* Paris: Elsevier; 2009:270–280.
[26] Sibai B.M., Mercer B., Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester : Recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:1408–1412.
[27] Garovic V.D., August P. Preeclampsia and the future risk of hypertension : the pregnant evidence. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15:114–121.
[28] Thangaratinam S., Coomarasamy A., Sharp S., et al. Tests for predicting complications of pre-eclampsia : A protocol for systematic reviews. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008;8:38.
[29] Trabold F., Tazarourte K. Prise en charge pré- et interhospitalière des formes graves de prééclampsie. In: Pottecher T., Luton D., eds. *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie.* Paris: Elsevier; 2009:133–140.
[30] Arulkumaran N., Lightstone L. Severe pre-eclampsia and hypertensive crises. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013;27:877–884.
[31] Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *Br J Obstet Gynecol.* 1993;100:959–961.
[32] Jannet D., Carbonne B., Sebban E., et al. Nicardipine versus metoprolol in the treatment of hypertension during pregnancy : a randomized comparative trial. *Obstet Gynecol.* 1994;84:354–359.
[33] Carbonne B., Jannet D., Touboul C., et al. Nicardipine treatment of hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1993;81:908–914.
[34] Magee L.A., Ornstein M.P., von Dadelszen P. Fortnightly review : management of hypertension in pregnancy. *BMJ.* 1999;318:1332–1336.
[35] Horvath J.S., Phippard A., Korda A., et al. Clonidine-hydrochloride — a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1985;66:634–638.
[36] Diemunsch P., Langer B., Noll E. Principes généraux de la prise en charge hospitalière de la prééclampsie. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29:e51–e58.
[37] Sehgal N.N., Hitt J.R. Plasma volume expansion in the treatment of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;138:165–168.
[38] Young P.F., Leighton N.A., Jones P.W., et al. Fluid management in severe preeclampsia (VESPA): survey of members of ISSHP. *Hypertens Pregnancy.* 2000;19:249–259.
[39] Aya A.G., Vialles N., Ripart J. Anesthésie et prééclampsie. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29:e141–e147.
[40] Chantry A.A., Deneux-Tharaux D., Bonnet M.P., et al. Pregnancy-related ICU admissions in France : trends in rate and severity, 2006–2009. *Crit Care Med.* 2014;5: en cours de publication.

[41] Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count : a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142:159–167.
[42] Lee N.M., Brady C.W. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15:897–906.
[43] Ni Than N., Neuberger J. Liver abnormalities in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27:565–575.
[44] Sibai B.M., Ramadan M.K., Usta I., et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:1000–1006.
[45] Arias F., Mancilla-Jimenez R. Hepatic fibrinogen deposits in pre-eclampsia. Immunofluorescent evidence. *N Engl J Med.* 1976;295:578–582.
[46] Vigil-De Gracia P., Ortega-Paz L. Pre-eclampsia/eclampsia and hepatic rupture. *Intern J Gynecol Obstet.* 2012;118:186–189.
[47] Ducarme G., Bernuau J., Luton D. Foie et prééclampsie. In: Pottecher T., Luton D., eds. *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie.* Paris: Elsevier; 2009:181–194.
[48] Audibert F., Friedman S.A., Frangieh A.Y., et al. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:460–464.
[49] O'Brien J.M., Barton J.R. Controversies with diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48:460–477.
[50] Collinet P., Delemer-Lefebvre M., Dharancy S., et al. Le HELLP syndrome : diagnostic et prise en charge thérapeutique. *Gynecol Obstet Fertil.* 2006;34:94–100.
[51] Nakai A., Sekyia I., Oya A., et al. Assessment of hepatic arterial and portal venous blood flows during pregnancy with Doppler ultrasonography. *Arch Gynecol Obstet.* 2002;266:25–29.
[52] Haram K., Svendsen E., Abildgaard U. The HELLP syndrome : Clinical issues and management. *A Review. BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9:8.
[53] Sibai B.M. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004;103(5 Pt 1):981–991.
[54] Barton J.R., Sibai B.M. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol.* 2004;31:807–833.
[55] Magann E.F., Martin J.N. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:532–550.
[56] Tompkins M.J., Thiagarajah S. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome : the benefit of corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:304–309.
[57] Matchaba P., Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;1: CD002076.
[58] Fonseca J.E., Mendez F., Catano C., et al. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome : a double blind, placebo controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1591–1598.
[59] van Runnard Heimel P.J., Huisjes A.J., Franx A., et al. A randomised placebo-controlled trial of prolonged prednisolone administration to patients with HELLP syndrome remote from term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;128:187–193.
[60] Visser W., Wallenburg H.C.S. Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102:111–117.
[61] Martin J.N., Perry K.G., Roberts W.E., et al. Plasma exchange for preeclampsia : III. Immediate peripartal utilization for selected patients with HELLP syndrome. *J Clin Apheresis.* 1994;9:162–165.
[62] Martin J.N., Files J.C., Blake P.G., et al. Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1107–1127.
[63] Eser B., Guven M., Unal A., et al. The role of plasma exchange in HELLP syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2005;11:211–217.
[64] Bayraktaroglu Z., Demirci F., Balat O., et al. Plasma exchange therapy in HELLP syndrome : a single-center experience. *Turk J Gastroenterol.* 2006;17:99–102.
[65] *Réanimation des formes graves de prééclampsie.* In: Conférence d'experts de la SFAR; Paris: Elsevier; 2000 Paris.
[66] Riskin-Mashiah S., Belfort M.A., Saade G.R., et al. Cerebrovascular Reactivity in normal Pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2001;98:827–832.
[67] Casey S.O., Sampaio R.C., Michel E., et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome : utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *Am J Neuroradiol.* 2000;21:1199–1206.

[68] Collange O., Launoy A., Kopf-Pottecher A., et al. Éclampsie. In: Pottecher T., Luton D., eds. *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie.* Paris: Elsevier; 2009:141–155.
[69] Sawle G., Ramsay M. The neurology of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64:717–725.
[70] Martin J.N., Thigpen B.D., Moore R.C., et al. Stroke and Severe Preeclampsia and Eclampsia : A paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol.* 2005;105:246–254.
[71] Abate M., Lakew Z. Eclampsia a 5 years retrospective review of 216 cases managed in two teaching hospitals in Addis Ababa. *Ethiop Med J.* 2006;44:27–31.
[72] Matsuo K., Kooshesh S., Dinc M., et al. Late post-partum eclampsia : report of two cases managed by uterine curettage and review of the literature. *Am J Perinatol.* 2007;24:257–266.
[73] Cunningham F.G., Fernandez C.O., Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;81:545–547.
[74] Andersgaard A.B., Herbst A., Johansen M., et al. Eclampsia in Scandinavia : incidence, substandard care, and potentially preventable cases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85:929–936.
[75] Simmonds M. Hemiparesis following post-partum haemorrhage and eclampsia. *Int J Obstet Anesth.* 1999;8:273–278.
[76] Wernet A., Benayoun L., Yver C., et al. Isolated severe neurologic disorders in post-partum : posterior reversible encephalopathy syndrome. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007;26:670–673.
[77] Bhagwanjee S., Paruk F., Moodley J., et al. Intensive care unit morbidity and mortality from eclampsia : an evaluation of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score and the Glasgow Coma Scale score. *Crit Care Med.* 2000;28:120–124.
[78] Ozkan S.O., Korbeyli B., Bese T., et al. Acute cortical blindness complicating pre-eclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2001;265:231–232.
[79] Onderoglu L.S., Dursun P., Gultekin M., et al. Posterior leukoencephalopathy syndrome as a cause of reversible blindness during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007;33:539–542.
[80] Do D.V., Rismondo V., Nguyen Q.D. Reversible cortical blindness in preeclampsia. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:916–918.
[81] Mattar F., Sibai B.M. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:307–312.
[82] Errera M.H., Kohly R.P., da Cruz L. Pregnancy-associated retinal diseases and their management. *Surv Ophthalmol.* 2013;58:127–142.
[83] Handor H., Daoudi R. Hypertensive retinopathy associated with preeclampsia. *N Engl J Med.* 2014;370:752.
[84] Chakravarty A., Chakrabarti S.D. The neurology of eclampsia : some observations. *Neurol India.* 2002;50:128–135.
[85] Vigil-De Gracia P., Ortega-Paz L. Retinal detachment in association with pre-eclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet.* 2011;114:223–225.
[86] Dunn R., Lee W., Cotton D.B. Evaluation by computarized axial tomography of eclamptic women with seizures refractory to magnesium sulfate therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155:267–268.
[87] Brewer J., Owens M.Y., Wallace K., et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:468 e1-6.
[88] Ay H., Buonanno F.S., Schaefer P.W., et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension : utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology.* 1998;51:1369–1376.
[89] Hirshfeld-Cytron J., Lam C., Karumanchi S.A., et al. Late post-partum eclampsia : examples and review. *Obstet Gynecol Surv.* 2006;61:471–480.
[90] Pande A.R., Ando K., Ishikura R., et al. Clinicoradiological factors influencing the reversibility of posterior reversible encephalopathy syndrome : a multicenter study. *Radiat Med.* 2006;24:659–668.
[91] Ducreux D., Oppenheim C., Vandamme X., et al. Diffusion-weighted imaging patterns of brain damage associated with cerebral venous thrombosis. *Am J Neuroradiol.* 2001;22:261–268.
[92] Legriel S., Schraub O., Azoulay E., et al. Determinants of recovery from severe posterior reversible encephalopathy syndrome. *PLoS One.* 2012;7: e44534.
[93] Edlow J.A., Caplan L.R., O'Brien K., et al. Diagnosis of acute neurological emergencies in pregnant and post-partum women. *Lancet Neurol.* 2013;12:175–185.
[94] Sibai B.M. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. *Am Coll Obstet Gynecol.* 2005;105:402–410.
[95] Dineen R., Banks A., Lenthall R. Imaging of acute neurological conditions in pregnancy and the puerperium. *Clin Radiol.* 2005;60:1156–1170.
[96] The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate ? The Magpie Trial : a randomised placebo controlled trial. *Lancet.* 2002;359:1877–1890.

[97] Duley L. Evidence and practice: the magnesium sulphate story. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005;19:57–74.
[98] Herroeder S., Schönherr M.E., De Hert S.G., et al. Magnesium-Essentials for Anesthesiologists. *Anesthesiology.* 2011;114:971–993.
[99] Smith J.M., Lowe R.F., Fullerton J., et al. An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for preeclampsia and eclampsia management. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:34.
[100] McDonald S.D., Lutsiv O., Dzaja N., et al. A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use. *Int J Gynecol Obstet.* 2012;118:90–96.
[101] Begum M.R., Akhter S., Begum A., et al. Conservative management of eclampsia and severe pre eclampsia – A Bangladesh experience. *Medscape Womens Health.* 2002;7:1–4.
[102] Poggi S.H., Ghidini A. Short delay of delivery to allow corticosteroid administration in a case of preterm antepartum eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003;101:1075–1078.
[103] Hurd W.W., Miodovnik M., Hertzberg V., et al. Selective management of abruptio placentae : a prospective study. *Obstet Gynecol.* 1983;61:467–473.
[104] Sher G., Statland B.E. Abruptio placentae with coagulopathy : a rational basis for management. *Clin Obstet Gynecol.* 1985;28:15–23.
[105] Bohec C., Collet M. Hématome rétroplacentaire. In: Pottecher T., Luton D., eds. *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie.* Paris: Elsevier; 2009:195–204.
[106] Mercier F.J., Van de Velde M. Major obstetric hemorrhage. *Anesthesiol Clin.* 2008;26:53–66.
[107] Pepas L.P., Arif-Adib M., Kadir R.A. Factor VIIa in puerperal hemorrhage with disseminated intravascular coagulation. *Obstet Gynecol.* 2006;108:757–761.
[108] Ananth C.V., Wilcox A.J. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *Am J Epidemiol.* 2001;153:332–337.
[109] Fakhouri F., Vercel C., Frémeaux-Bacchi V. Obstetric Nephrology : AKI and thrombotic microangiopathies in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:2100–2106.
[110] Grunfeld J., Pertuiset N. Acute renal failure in pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 1987;9:359–362.
[111] Sibai B., Ramadan M. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(6 Pt 1):1682–1687.
[112] Jungers P., Chauveau D., Choukroun G., et al. Pregnancy in women with impaired renal function. *Clin Nephrol.* 1997;47:281–288.
[113] Cunningham F.G., Cox S.M., Harstad T.W., et al. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:453–459.
[114] Castro M.A., Fassett M.J., Reynolds T.B., et al. Reversible peripartum liver failure : a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:389–395.
[115] McCrae K., Cines D. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Sem Hematol.* 1997;34:148–158.
[116] Vesely S.K., Li X., McMinn J.R., et al. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion.* 2004;44:1149–1158.
[117] Moulin B., Hertig A., Rondeau E. Rein et prééclampsie. In: Pottecher T., Luton D., eds. *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie.* Paris: Elsevier; 2009:156–171.
[118] Moulin B., Hertig A., Rondeau E. Rein et prééclampsie. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29:e83–e90.
[119] May H.J., Harbert G.J., Thornton W.J. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;126:452–458.
[120] Weenink G.H., ten Cate J.W., Treffers P.E., et al. Blood coagulation in pregnancy induced hypertension. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1985;178:99–105.
[121] Cadroy Y., Grandjean H., Pichon J., et al. Evaluation of six markers of haemostatic system in normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension or pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100:416–420.
[122] Ducloy-Bouthors A.S. Hémostase et prééclampsie. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29:e121–e134.
[123] Ducloy-Bouthors A. Hémostase et prééclampsie. In: Pottecher T., Luton D., eds. *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie.* Paris: Elsevier; 2009:205–236.
[124] Pinheiro M.B., Gomes K.B., Dusse L.M.S. *Fibrinolytic system in preeclampsia Clinica Chimica Acta.* 2013;416:67–71.
[125] Gernsheimer T., James A.H., Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 2013;121:38–47.

[126] McCrae K.R. Thrombocytopenia in Pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:397–402.
[127] Oian P., Maltau J.M., Noddeland H., et al. Transcapillary fluid balance in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93:235–239.
[128] Zinaman M., Rubin J., Lindheimer M.D. Serial plasma oncotic pressure levels and echoencephalography during and after delivery in severe pre-eclampsia. *Lancet.* 1985;1:1245–1247.
[129] Izci B., Riha R.L., Martin S.E., et al. The upper airway in pregnancy and pre-eclampsia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:137–140.
[130] Sibai B.M., Mabie B.C., Harvey C.J., et al. Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia : analysis of thirty-seven consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156:1174–1179.
[131] Deruelle P., Coudoux E., Ego A., et al. Risk factors for post-partum complications occurring after preeclampsia and HELLP syndrome. A study in 453 consecutive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;125:59–65.
[132] Dolley P., Lebon A., Beucher G., et al. Oedème aigu du poumon et grossesse : étude descriptive de 15 cas et revue de la littérature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2012;41:638–644.
[133] Brichant J.F., Brichant G., Dewandre P.Y., et al. Manifestations hémodynamiques et respiratoires de la prééclampsie. In: Pottecher T., Luton D., eds. *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie.* Paris: Elsevier; 2009:172–180.
[134] Li Y.H., Novikova N. Pulmonary artery flow catheters for directing management in pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6: CD008882.
[135] Dennis A.T., Solnordal C.B. Acute pulmonary oedema in pregnant women. *Anaesthesia.* 2012;67:646–659.
[136] Brun C., Zieleskiewicz L., Textoris J., et al. Prediction of fluid responsiveness in severe preeclamptic patients with oliguria. *Intensive Care Med.* 2013;39:593–600.
[137] Pottecher J., Deruddre S., Teboul J.L., et al. Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. *Intensive Care Med.* 2010;36:1867–1874.
[138] Melchiorre K., Sutherland G.R., Baltabaeva A., et al. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension.* 2011;57:85–93.
[139] Jambrik Z., Monti S., Coppola V., et al. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. *Am J Cardiol.* 2004;93:1265–1270.
[140] Jambrik Z., Gargani L., Adamicza A., et al. B-lines quantify the lung water content : a lung ultrasound versus lung gravimetry study in acute lung injury. *Ultrasound Med Biol.* 2010;36:2004–2010.
[141] Gargani L., Lionetti V., Di Cristofano C., et al. Early detection of acute lung injury uncoupled to hypoxemia in pigs using ultrasound lung comets. *Crit Care Med.* 2007;35:2769–2774.
[142] Zieleskiewicz L., Contargyris C., Brun C., et al. Lung ultrasound predicts interstitial syndrome and hemodynamic profile in parturients with severe preeclampsia. *Anesthesiology.* 2014;120:906–914.
[143] Zieleskiewicz L., Lagier D., Contargyris C., et al. Lung ultrasound-guided management of acute breathlessness during pregnancy. *Anaesthesia.* 2013;68:97–101.
[144] Furuta M., Sandall J., Bick D. A systematic review of the relationship between severe maternal morbidity and post-traumatic stress disorder. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012;12:125.

CHAPITRE 305

Hémorragie du post-partum

A. Le Gouez; F. Goffinet; F.-J. Mercier

L'hémorragie du post-partum (HPP) complique 5 % des accouchements. Elle est définie comme une perte sanguine ≥ 500 mL survenant dans les 24 h qui suivent la naissance, et ce quelle que soit la voie d'accouchement. L'HPP sévère est définie comme une perte sanguine ≥ 1000 mL et complique 2 % des accouchements. La mortalité maternelle par hémorragie obstétricale demeure la première cause de décès maternel (16 %) et la plus évitable (80 %) [1]. Dans les pays développés, l'HPP est la principale cause de morbidité maternelle sévère. Outre les conséquences directes de l'hypovolémie aiguë, elle expose la femme aux complications de la transfusion, de la réanimation ainsi qu'à l'infertilité en cas d'hystérectomie.

La prévention est fondamentale et doit être appliquée à l'ensemble des femmes qui accouchent en raison de la valeur prédictive faible des facteurs de risque connus. Elle consiste essentiellement en l'administration prophylactique d'ocytocine au moment de la naissance de l'enfant. Enfin, le pronostic est lié à la précocité du diagnostic ainsi qu'à la prise en charge rapide et simultanée de l'ensemble des acteurs : sages-femmes, anesthésistes-réanimateurs et obstétriciens.

Hémostase physiologique lors de l'accouchement

Rappel de la physiologie de la délivrance normale

La délivrance est l'expulsion du placenta et des membranes hors des voies génitales. Elle évolue en trois phases : le décollement du placenta, l'expulsion du placenta et l'hémostase.

Phase de décollement

Cette phase se trouve placée sous la dépendance de la rétraction utérine qui prépare le décollement, et de la contraction utérine qui le provoque. La rétraction utérine est un phénomène passif, caractérisé par la diminution du volume de l'utérus après l'expulsion du fœtus, compensée par l'augmentation d'épaisseur de ses parois. Il en résulte un enchatonnement physiologique du placenta. 10 à 15 minutes après l'accouchement, les contractions utérines augmentent d'intensité et entraînent alors le clivage de la caduque et le décollement placentaire.

Phase d'expulsion

Sous l'action des contractions utérines puis par l'action de son propre poids, le placenta « glisse » dans le segment inférieur qui se déplisse, soulevant alors le corps utérin et entraînant un filet de sang physiologique.

Hémostase

L'hémostase est essentiellement assurée par la rétraction utérine. Au niveau de la zone d'insertion du placenta en particulier, les vaisseaux maternels vont se trouver enserrés et collabés par la contraction active des fibres du myomètre réalisant un véritable garrot physiologique ou « ligature vivante de Pinard ». La compression des artères spiralées limite de ce fait l'hémorragie intra-utérine, tandis que la compression des sinus veineux va s'opposer à l'intrusion de liquide amniotique, de débris tissulaires, d'air et de substances thromboplastiniques dans la circulation maternelle. Cette rétraction utérine ne sera efficace qu'après évacuation complète de l'utérus.

C'est ce mécanisme, et non le processus de coagulation, qui est responsable de l'arrêt rapide du saignement, à telle enseigne que, si le risque hémorragique est important, il est utile d'amplifier ce mécanisme grâce aux ocytociques pour réduire la perte de sang (délivrance « dirigée » ou « assistée »).

Facteurs de l'hémostase du troisième trimestre

Cette période est caractérisée par l'association d'une hypercoagulabilité et d'une hypofibrinolyse. Avant l'accouchement, l'état d'hypercoagulabilité est la résultante d'une augmentation modérée du fibrinogène, des facteurs VII, X, II ainsi que des facteurs VIII et Willebrand dont les taux de base sont multipliés par trois à dix. L'hypofibrinolyse est surtout due à un accroissement de la concentration des inhibiteurs de l'activateur tissulaire du plasminogène (PAI) avec un retour rapide à la normale après la délivrance.

Critères d'une délivrance normale

Au total, la délivrance normale doit répondre aux impératifs suivants : une vacuité utérine totale, une dynamique utérine normale, une coagulation efficace et un placenta normalement inséré et non adhérent.

Diagnostic des hémorragies de la délivrance

Diagnostic étiologique

Identifier rapidement l'étiologie de l'hémorragie est essentiel pour une prise en charge efficace. L'atonie utérine est la principale cause d'HPP. Les plaies de la filière génitale sont responsables d'environ 1 cas d'HPP sur 5 et leur contribution est plus grande parmi les HPP sévères. Les autres étiologies, comptant chacune pour moins de 1 % des cas d'HPP, incluent : une coagulopathie constitutionnelle ou acquise (notamment dans le cadre d'une embolie amniotique ou d'un HELLP syndrome), l'hématome rétroplacentaire, la rupture utérine et les anomalies d'insertion placentaire (placenta praevia, accreta/percreta). [1]

Atonie ou inertie utérine

C'est la cause la plus fréquente d'hémorragie de la délivrance, représentant 50 à 80 % des HPP. Elle est favorisée par la multiparité, la surdistension utérine (hydramnios, grossesses multiples, macrosomie), des antécédents d'hémorragie du pré- ou post-partum, une chorioamniotite, un travail long. Elle peut être associée à une rétention placentaire qui est alors la cause de l'atonie utérine. Au total, de nombreux facteurs de risque d'atonie utérine ont été décrits, mais ils sont globalement peu prédictifs individuellement. Comme l'ont rappelé les recommandations pour la pratique clinique (RPC) sur l'HPP de 2014, une attention particulière doit être portée aux facteurs de risque correspondants à des éléments de prise en charge du travail ou de l'accouchement, car ils sont potentiellement modifiables (par exemple, l'utilisation de l'ocytocine pendant le travail) [2]. Cliniquement, l'atonie utérine se présente comme une hémorragie indolore survenant après la délivrance, et elle peut être rapidement massive. Cette hémorragie est parfois masquée quand l'utérus se remplit de sang. La palpation révèle alors un gros utérus mou, dont la hauteur s'accroît aux examens successifs, tandis qu'apparaissent des signes généraux d'hémorragie.

Lésions de la filière génitale

Une plaie du col, du vagin ou du périnée doit être évoquée devant la persistance d'une hémorragie, malgré une bonne rétraction utérine et la vérification de la vacuité utérine. Ces lésions surviennent spontanément ou sont favorisées par une extraction instrumentale, un accouchement rapide, des efforts expulsifs sur dilatation incomplète. L'épisiotomie peut être à l'origine d'une hémorragie significative et doit être suturée rapidement. L'augmentation du délai de suture accroît la fréquence des saignements du post-partum. De même, la suture imparfaite d'une lésion vaginale peut entraîner un thrombus vulvovaginal avec au maximum un hématome rétropéritonéal.

Cas de la césarienne

La césarienne est un facteur de risque d'HPP, en particulier lorsqu'elle est réalisée en urgence. En dehors du cas de la grossesse normale (10 à 15 % des césariennes), les facteurs prédisposants sont souvent liés à l'indication de la césarienne : placenta praevia, hématome rétroplacentaire avec troubles de la coagulation, placenta accreta.

Troubles de l'hémostase

Les troubles de l'hémostase peuvent être la cause, mais le plus souvent sont la conséquence des hémorragies obstétricales graves, et toutes les causes précitées peuvent s'accompagner de troubles de l'hémostase. Ces anomalies de l'hémostase peuvent être congénitales (maladie de von Willebrand, déficits plus rares en facteurs de coagulation) ou acquises par insuffisance hépatique (stéatose hépatique aiguë), défibrination

(coagulation intravasculaire disséminée [CIVD] et/ou fibrinogénolyse) ou le plus souvent par coagulopathie de dilution. Les troubles congénitaux de l'hémostase, souvent dépistés et traités avant l'accouchement, sont rarement à l'origine d'une hémorragie grave du post-partum immédiat. Pour les troubles acquis, il existe des situations favorisantes : la pré-éclampsie, les infections graves, l'hématome rétroplacentaire, l'embolie amniotique ou la mort fœtale *in utero*.

Traitement

Dès le diagnostic posé, tous les acteurs (sage-femme, obstétricien, équipe anesthésique) doivent être appelés simultanément pour une prise en charge immédiate et coordonnée grâce à un protocole écrit et connu de l'équipe. Cette approche rapide et multidisciplinaire est la clé du pronostic.

Conduite obstétricale

Nous reprendrons ici les points principaux des RPC de décembre 2014 du CNGOF et de la SFAR [2–5].

Si l'HPP survient avant la délivrance, le premier geste obstétrical à réaliser est une délivrance artificielle, tandis qu'une révision utérine sera réalisée si le placenta est expulsé. Ce geste est suivi d'un massage utérin pendant qu'une injection de 5 à 10 UI d'ocytocine par voie intraveineuse lente est instituée, suivie d'une perfusion d'entretien de 5 à 10 UI/h pendant 2 heures. Elle est associée à une antibioprophylaxie, compte tenu des gestes endo-utérins. La prise en charge et les éléments de surveillance d'une HPP doivent être consignés sur une feuille de surveillance spécifique. Dans la majorité des cas (80 %), ces premiers gestes permettent d'arrêter le saignement. Dans les situations à risque ou si l'HPP persiste après les premiers gestes endo-utérins, la filière génitale doit être examinée sous valves avec une analgésie adéquate.

Une hémorragie persistante dans les 15 à 30 minutes après cette prise en charge initiale est considérée comme un échec et doit entraîner l'administration de sulprostone (prostaglandine E2, Nalador®). L'administration est intraveineuse à la seringue électrique. Une ampoule de 500 µg de sulprostone doit être diluée dans 50 mL de sérum physiologique avec un débit initial maximal d'une ampoule en 1 heure (soit un débit continu de 8,3 µg/min, soit 50 mL/h). Le débit peut ensuite être abaissé à 1,7 µg/min lorsque l'hémorragie est contrôlée. L'utilisation d'un ballon intra-utérin est une pratique qui a tendance à se diffuser dans les équipes obstétricales, car elle semble présenter une efficacité importante même si l'on manque d'essais randomisés. Il peut être proposé en cas d'échec de la prise en charge par sulprostone et avant un recours à une prise en charge chirurgicale ou par radiologie interventionnelle, sans en retarder cependant notablement sa mise en œuvre.

En cas de persistance de l'hémorragie après administration de sulprostone, le choix de l'embolisation ou de l'intervention chirurgicale dépend de l'accès de la radiologie interventionnelle et de l'état hémodynamique de la femme. L'embolisation est indiquée préférentiellement en cas d'atonie utérine résistante aux utérotoniques, en particulier après un accouchement par voie basse, en cas d'hémorragie cervico-utérine, de thrombus vaginal ou de déchirure cervicovaginale suturée ou non accessible à un geste chirurgical. Elle reste possible après échec des ligatures artérielles ou après une hystérectomie. La prise en charge chirurgicale consiste à réaliser dans un premier temps soit une ligature vasculaire (ligature bilatérale des artères utérines ou ligature bilatérale des artères hypogastriques), soit des techniques de compression ou de plicature utérine. Il est possible d'associer successivement les deux types de prise en charge chirurgicale, mais après concertation avec le médecin anesthésiste afin de ne pas retarder la réalisation d'une hystérectomie d'hémostase qui est le geste pouvant sauver la vie de la femme.

Techniques de réanimation [6, 7]

Les techniques de réanimation sont indispensables, car il est impératif d'empêcher l'installation d'un choc, générateur d'acidose et de troubles de l'hémostase qui peuvent devenir irréversibles.

Surveillance de l'accouchée

En l'absence de toute pathologie, la surveillance sera maintenue pendant 2 h en salle de travail. Elle pourra être prolongée dans certaines conditions pathologiques, comme la césarienne, les antécédents hémorragiques et les délivrances artificielles.

Cette surveillance sera assurée par la sage-femme (et/ou une infirmière formée de salle de réveil : SSPI en cas de césarienne) qui devra obligatoirement vérifier le pouls, la pression artérielle, la coloration de la parturiente, les saignements vulvaires qui devront rester inférieurs à 500 mL (1 000 mL pour une césarienne) et la rétraction utérine. Le recueil de ces différents paramètres sera effectué tous les quarts d'heure et noté sur la feuille d'observation.

Ces chiffres sont en réalité tout à fait arbitraires, car ils ne tiennent aucun compte des paramètres suivants :

- l'évaluation précise du volume d'une hémorragie est toujours difficile et la pesée des caillots, qui n'est pratiquement jamais réalisée, ne permet qu'une approximation, sachant qu'ils ne représentent que 40 à 50 % de la spoliation réelle ;
- si des pertes sanguines beaucoup plus importantes peuvent être parfaitement tolérées par les parturientes sans antécédent pathologique, en revanche le retentissement d'une hémorragie, même peu abondante en apparence, peut être grave chez des femmes déjà anémiques du fait de leur grossesse ou d'une pathologie gravidique (placenta praevia, pré-éclampsie) ou encore chez celles qui présentent une maladie associée à la grossesse (cardiopathie).

Pour cela et en raison du caractère très souvent imprévisible de ces accidents, certaines mesures générales sont absolument indispensables et doivent avoir été vérifiées dès l'arrivée de la parturiente en salle de naissance :

- existence dans le dossier de toute patiente d'une carte de groupe sanguin et de Rhésus avec recherche récente (moins d'un mois) des agglutinines irrégulières (RAI), car il se peut que l'importance de l'hémorragie ne permette pas une nouvelle RAI (urgence vitale). De même, il est souhaitable de disposer d'une numération formule sanguine récente (faite réglementairement au 6^{e} mois) afin de ne pas méconnaître une éventuelle anémie de fin de grossesse ;
- mise en place dès l'admission en salle d'accouchement d'un abord veineux fiable et de bon calibre (au moins 18 G). Si un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique existent, il est souhaitable de disposer d'emblée d'une deuxième voie veineuse périphérique, si possible de plus gros calibre (≥ 16 G) ;
- accès immédiat possible à des solutés d'expansion volémique (cristalloïdes principalement) et au matériel d'anesthésie et de réanimation d'urgence ;
- accès direct à un centre de transfusion et à un laboratoire d'hémobiologie ;
- accès immédiat à une instrumentation simple pour réaliser un examen sous valve sous anesthésie et permettre l'éventuelle suture d'une déchirure cervicovaginale hémorragique ;
- accès direct et immédiat à un bloc opératoire ;
- bien entendu, possibilité d'avoir recours sans délai à une anesthésie générale par un anesthésiste qualifié.

Par ailleurs, il est indispensable que toutes les parturientes soient vues en consultation d'anesthésie afin de dépister les pathologies pouvant interférer avec les différentes techniques d'anesthésie, y compris les difficultés prévisibles d'intubation orotrachéale. Cette consultation d'anesthésie revêt un caractère obligatoire en France (décret « périnatalité » de 1998).

Correction de l'hypovolémie maternelle

La majorité de la morbi-mortalité maternelle dans ce contexte apparaît liée à un retard de remplissage vasculaire et de correction de l'anémie. La lutte contre l'hypovolémie et la réanimation de ces patientes doivent être d'emblée « agressives » ; le recours aux catécholamines (noradrénaline) en association au remplissage (cristalloïdes principalement ± colloïdes en cas d'instabilité hémodynamique) et surtout à la transfusion doit être précoce pour maintenir une pression artérielle moyenne entre 60 et 70 mmHg. L'objectif est de maintenir une pression artérielle « subnormale », afin de prévenir l'hypoperfusion, tout en limitant le débit de saignement. L'administration de produits sanguins dans ce contexte a trois buts : remplacer les pertes sanguines, maintenir l'oxygénation tissulaire et corriger la coagulopathie très fréquemment associée. La stratégie transfusionnelle d'emblée « agressive » dans les HPP sévères est désormais une des pierres angulaires de la prise en charge des HPP. Le taux d'hémoglobine ciblé dans ces circonstances, non seulement pour améliorer le transport de l'oxygène mais aussi pour améliorer globalement le processus hémostatique, sera aux alentours de 9-10 g/dL d'hémoglobine. L'administration de sang phénocompatible pour les antigènes D, C, c, E, e du système Rh et pour l'antigène Kell permet de prévenir l'apparition de 70 % des anticorps irréguliers. En outre, les anticorps anti-D, anti-c et anti-Kell sont les plus fréquemment responsables des maladies hémolytiques néonatales sévères. Aussi est-il nécessaire de prescrire des culots globulaires (CG) phénotypés chez toutes les femmes enceintes. L'utilisation de produits déleucocytés permet une réduction importante des risques de transmission des micro-organismes intraleucocytaires viraux ou bactériens. La littérature disponible sur l'utilisation de l'autotransfusion peropératoire par « *Cell-Saver* » en obstétrique ne montre pas de preuve évidente en faveur ou en défaveur de son utilisation au cours de césariennes. Sa place est réelle dans la prise en charge programmée de patientes à haut risque (placenta praevia, accreta, utérus polymyomateux) ou présentant un groupe sanguin rare, sous réserve de l'emploi de filtres antileucocytaires et d'un recueil de sang débuté après l'évacuation du liquide amniotique et la délivrance.

La qualité de l'expansion volémique sera jugée sur les signes cardiovasculaires, éventuellement facilitée par le monitorage non invasif du débit cardiaque, et sur l'état de la conscience ainsi que la diurèse qui devra être maintenue supérieure à 50 mL/h.

Correction des troubles de la coagulation [8]

Elle repose sur des études dans les hémorragies massives (non obstétricales) qui suggèrent que la mortalité et la morbidité sont réduites quand la transfusion est initiée plus tôt et lorsqu'un ratio de PFC:CG proche de 1:1 est utilisé d'emblée. L'apport de plasma frais congelé (PFC) doit être initié sans attendre le premier résultat du bilan d'hémostase, si la gravité de la situation clinique paraît l'exiger. En revanche, lorsque l'HPP n'est pas majeure d'emblée, l'apport de PFC doit continuer à être effectué avec discernement, c'est-à-dire sans y recourir d'emblée et en le guidant au mieux sur le bilan d'hémostase lorsqu'il est récupéré en temps utile. Dans tous les cas, il s'agit de plasma viro-atténué ou sécurisé. Les PFC apportent les facteurs de coagulation consommés (V, VIII, fibrinogène) et les inhibiteurs (antithrombine III [ATIII], protéine C, protéine S). Il est souhaitable que le taux des différents facteurs de coagulation, et en particulier celui du V, atteigne au moins 50 % tant que l'hémorragie active persiste.

Un apport complémentaire spécifique de fibrinogène est recommandé si l'apport de PFC ne permet pas à lui seul de maintenir le taux de fibrinogène au-dessus de 2 g/L, ce qui est une situation fréquente en contexte obstétrical (tout particulièrement en cas d'hématome rétroplacentaire ou en cas d'embolie amniotique heureusement exceptionnelle). En effet, il apparaît que la concentration du fibrinogène, initialement et à la 4e heure, est le seul paramètre d'hémostase indépendant qui soit associé avec une évolution sévère de l'HPP (fibrinogène ≤ 2 g/dL : VPP à 100 %). L'apport de fibrinogène offre les avantages d'un effet immédiat pour un faible volume de perfusion et un temps de préparation faible (pas de décongélation). L'administration de concentrés de fibrinogène diminuerait les besoins en culots globulaires, PFC et unités plaquettaires dans les hémorragies massives. La posologie initiale habituelle est de 3 g de fibrinogène sur 10 minutes, renouvelable.

L'apport de plaquettes est lui justifié pour maintenir un taux de plaquettes entre 50 et 100 Giga/L. Pour parvenir à cet objectif-cible, la commande doit être anticipée, d'autant plus que les plaquettes sont souvent non disponibles sur site et qu'elles doivent alors être acheminées préalablement. La posologie habituelle est d'un concentré plaquettaire pour 10 kg de poids.

Antifibrinolytique

Le faible coût et l'absence de sur-risque thrombotique veineux identifié en contexte orthopédique ou post-partum (même après administration prolongée durant la grossesse) militent pour l'emploi de l'acide tranexamique (TXA) lors des HPP résistantes à la sulprostone. Les dernières recommandations de l'OMS vont d'ailleurs dans ce sens, mais les recommandations françaises de décembre 2014 sont plus réservées de façon assez inattendue. La posologie d'acide tranexamique est de 1 g renouvelable une fois ou adapté à la fibrinolyse, sans dose d'entretien en cas d'insuffisance rénale avérée inaugurale [9].

Utilisation du facteur VIIa recombinant

Le facteur VIIa recombinant peut être envisagé dans le traitement des hémorragies du post-partum menaçant le pronostic vital, mais ne doit en aucun cas se substituer ou retarder les thérapeutiques invasives efficaces ni le transfert vers un centre de référence. Son emploi doit être considéré après échec des traitements médicaux et chirurgicaux, si possible avant l'hystérectomie. La dose recommandée est de 60 à 90 µg/kg ; dans une minorité de cas (environ 10 %), il peut être utile de renouveler son administration dans l'heure qui suit et d'utiliser alors 90 à 120 µg/kg. Les mécanismes d'action du rFVIIa suggèrent idéalement de corriger ou de prévenir au préalable l'acidose, l'hypothermie, l'hypofibrinogénémie et la thrombopénie (pH > 7,20, température centrale > 34 °C, fibrinogène plasmatique > 2 g/L, plaquettes > 50 000/mm^3). Son utilisation est probablement associée dans ce contexte à une augmentation du risque thrombogène, notamment artériel [10].

Administration d'une antibiothérapie à large spectre

L'utilisation d'une antibioprophylaxie lors des révisions utérines a été récemment remise en question aux États-Unis (2011) et en France (2012). Cependant, les RPC de 2014 précisent que l'antibioprophylaxie demeure recommandée pour les gestes endo-utérins au cours de la prise en charge initiale des HPP [6].

Conclusion

L'HPP est encore aujourd'hui la première cause de morbi-mortalité maternelle en France. Il faut rappeler que les troubles de la coagulation associés aux hémorragies graves de la délivrance et du post-partum sont trop souvent la conséquence d'un retard ou d'une insuffisance de la mise en route d'une thérapeutique adaptée. Toute HPP doit faire l'objet d'une prise en charge active, précoce par une équipe multidisciplinaire, en suivant des protocoles écrits conformes aux recommandations, disponibles au sein de chaque maternité.

Toute hémorragie obstétricale doit immédiatement entraîner une expansion volémique correcte utilisant une ou deux voies veineuses de calibre suffisant autorisant un grand débit de perfusion et la possibilité de réaliser rapidement une anesthésie adéquate afin de faciliter la prise en charge obstétricale.

La poursuite de l'hémorragie, voire même l'absence d'amélioration évidente de l'état hémodynamique, doit entraîner la décision chirurgicale ou un geste radiologique interventionnel qu'il faut savoir prendre assez tôt avant l'installation de troubles de l'hémostase ou de lésions viscérales multiples irréversibles et le plus souvent mortelles.

Références

[1] Deneux-Tharaux C., Bonnet M.P., Tort J. Epidemiology of post-partum haemorrhage. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2014;43(10):936–950.

[2] Sentilhes L., Vayssière C., Mercier F., et al. Postpartum hemorrhage: Guidelines for clinical practice - Text of the Guidelines (short text). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2014;43(10):1170–1179.

[3] Haumonte J.B., Sentilhes L., Macé P., et al. Surgical treatment of postpartum hemorrhage. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2014;43(10):1083–1103.

[4] Dolley P., Beucher G., Dreyfus M. Initial obstetrical management of post-partum hemorrhage following vaginal delivery. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2014;43(10):998–1008.

[5] Pelage J.P., Fohlen A., Le Pennec V. Role of arterial embolization in the management of postpartum hemorrhage. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2014;43(10):1063–1082.

[6] Rackelboom T., Marcellin L., Benchetrit D., et al. Anesthesiologists at the initial stage of postpartum hemorrhage. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2014;43(10):1009–1018.

[7] Aya A.G., Ducloy-Bouthors A.S., Rugeri L., et al. Anesthetic management of severe or worsening postpartum hemorrhage. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2014;43(10):1030–1062.

[8] Mercier F.J., Van de Velde M. Major Obstetric hemorrhage. *Anesthesiol Clin.* 2008;26:53–66.

[9] Sentilhes L., Lasocki S., Ducloy-Bouthors A.S., et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. *Br J Anaesth.* 2015 Jan 8;114:576–587 Br J Anaesth 2015.

[10] Mercier F.J., Bonnet M.P. Use of clotting factors and other prohemostatic drugs for obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(3):310–316.

CHAPITRE 306

Coagulations intravasculaires disséminées et syndrome fibrinolytique de la grossesse et du péri-partum

F. Fourrier

La grossesse normale modifie profondément les systèmes de la coagulation et de la fibrinolyse (voir chapitre 45). Jusqu'à l'accouchement, les modifications physiologiques de l'hémostase sont caractérisées par une augmentation progressive de l'activité des systèmes coagulants, accompagnée d'une diminution en miroir des capacités fibrinolytiques. Ce processus s'inverse juste après la délivrance avec une augmentation brutale de l'activité fibrinolytique, elle-même suivie d'un rebond procoagulant. Toutes les affections maternelles graves, qu'elles soient ou non spécifiques de la grossesse, sont susceptibles de bouleverser et d'amplifier ces modifications. La vitesse évolutive est la caractéristique principale des coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) et des syndromes fibrinolytiques survenant sur ce terrain.

Physiopathologie

CIVD de la pré-éclampsie et syndromes apparentés

Il existe des interrelations étroites entre les processus hémostatiques et la dysfonction endothéliale qui préside aux manifestations de la pré-éclampsie. C'est d'abord au niveau de l'interface fœtoplacentaire que se développent les modifications de l'hémostase. C'est le facteur tissulaire d'origine trophoblastique qui joue un rôle majeur dans leur déclenchement. Le placenta en est très riche [1]. Lorsque la dysgravidie évolue vers la pré-éclampsie, l'activation de la coagulation devient systémique et constitue un état de CIVD latent. Il existe ainsi un *continuum* hémostatique allant de la grossesse normale à la pré-éclampsie sévère et cette coagulopathie progressive est susceptible d'une décompensation brutale lorsque s'ajoutent une complication hémorragique, une ischémie utérine, un état de choc, un vasospasme sévère.

Ces notions reposent sur de multiples arguments biologiques et cliniques [2–6] (Fig. 306.1) :

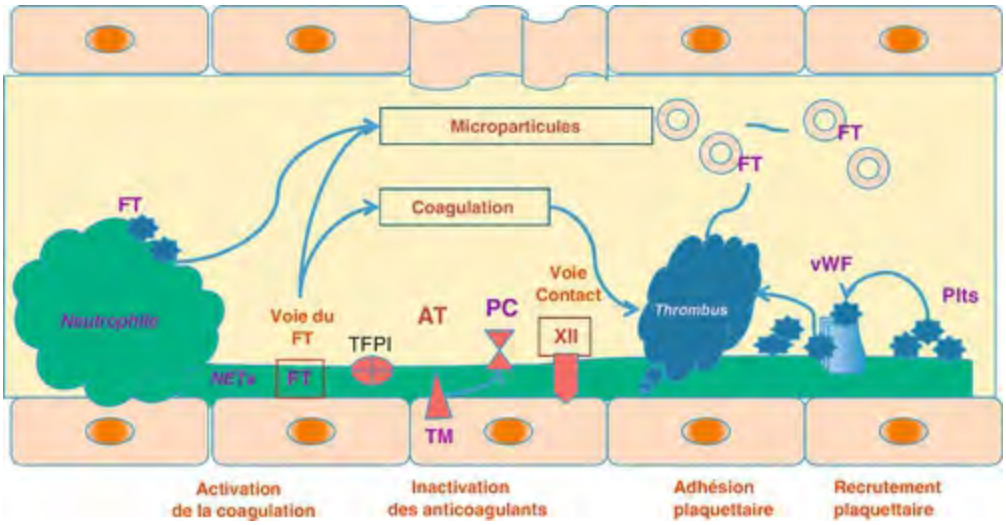


FIG. 306.1 NETose, coagulation, microparticules et CIVD obstétricales.
Les monocytes et les neutrophiles activés induisent l'activation plaquettaire et l'expression du facteur tissulaire. Les neutrophiles larguent des molécules d'ADN et d'histones dans le milieu extracellulaire (NET). Ces débris activent la coagulation au niveau des membranes endothéliales par les voies des facteurs tissulaire et contact (FT, XII). Ils inactivent les anticoagulants physiologiques (inhibiteur du facteur tissulaire [TFPI], antithrombine [AT], thrombomoduline [TM], protéine C). Ils activent l'agrégation plaquettaire (Plts) sur le facteur Willebrand (vWF). Ils favorisent la plicature membranaire et la création de microparticules qui assurent la dissémination de la coagulation.

- une dysfonction endothéliale précoce peut être mise en évidence bien avant les premières manifestations cliniques : augmentation des molécules d'adhésion et dérégulation des facteurs de croissance (VCAM, VEGF), augmentation de la fibronectine plasmatique, déséquilibre thromboxane-prostacycline, activation du complément et modification de ses protéines de régulation ;
- les hématies des femmes pré-éclamptiques extériorisent une activité procoagulante conduisant à la formation de thrombine libre ;
- les plaquettes présentent une augmentation de la réponse aux agents agrégants (ADP) et de la liaison de leurs récepteurs au fibrinogène, véritable préparation plaquettaire à leur activation, lors de leur passage dans la circulation placentaire. La thrombopénie secondaire à cette micro-angiopathie n'est pas proportionnelle à la sévérité des manifestations ischémiques utéroplacentaires et certaines pré-éclamptiques peuvent garder un compte plaquettaire normal ;
- les polynucléaires neutrophiles interagissent avec les plaquettes et sont activés au niveau des villosités placentaires. Ils relâchent dans la circulation placentaire et maternelle des débris nucléaires constitués d'ADN et d'histones. Ces « *neutrophil-extracellular-traps* » ou NET augmentent l'expression du facteur tissulaire. Ce sont des activateurs puissants des voies intrinsèques et extrinsèques de la coagulation et ils inhibent les systèmes anticoagulants. Ce processus de *NETose* ou immunothrombose constitue un mécanisme physiopathologique important pour expliquer l'atteinte endothéliale de la pré-éclampsie et la survenue de microthromboses placentaires réduisant le débit sanguin fœtal. Il joue par ailleurs un rôle majeur dans les mécanismes d'infertilité et surtout dans l'immunité anti-infectieuse innée au cours de la grossesse [4, 5] ;
- l'agression endothéliale et les phénomènes d'apoptose cellulaire provoquent l'apparition de microparticules secondaires à la vésiculation membranaire des leucocytes, des plaquettes et des cellules endothéliales. Ces microparticules exportent dans la circulation placentaire et maternelle les messages activateurs (facteur tissulaire) et inhibiteurs (thrombomoduline) de la coagulation [6] (Fig. 306.1) ;
- ces différents événements s'intriquent aux perturbations inflammatoires et modifient l'hémostase maternelle dans un sens procoagulant. La prothrombinoformation est accélérée, comme l'atteste l'augmentation des fragments 1 + 2 de la prothrombine. La production de thrombine est exagérée et conduit à la génération de fibrine libre. L'augmentation des complexes thrombine-antithrombine (TAT), proportionnelle à l'intensité des manifestations cliniques, en reflète l'intensité ;
- les inhibiteurs de la coagulation sont modifiés : la diminution de l'activité de l'antithrombine (AT) est corrélée aux processus de thromboses microcirculatoires placentaires de la pré-éclampsie [7] et il existe une diminution de la réponse à la protéine C activée ;

- le système fibrinolytique est perturbé de façon proportionnelle à la sévérité de la dysgravidie : les taux plasmatiques de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) augmentent, ainsi que ceux de son inhibiteur (PAI-1). Les taux de PAI-1 sont corrélés à l'augmentation des résistances vasculaires placentaires. À l'inverse, il existe une chute significative de l'activateur urinaire du plasminogène (u-PA). Globalement, l'activité fibrinolytique est inhibée avant l'accouchement et favorise le potentiel procoagulant. Elle augmente brutalement dans le post-partum immédiat [8, 9].

Dans cette situation de déséquilibre coagulolytique (Fig. 306.2a), la survenue d'une ischémie utéroplacentaire, d'un hématome rétroplacentaire, d'une lésion utérine directe lors d'une césarienne, de pertes hémorragiques disproportionnées lors de la délivrance peut conduire à l'emballement brutal et à la diffusion extra-utérine du processus procoagulant. Le relargage dans la circulation maternelle du facteur tissulaire, dont l'utérus gravide est particulièrement riche, va conduire à une thrombinoformation débordant très vite les possibilités d'inhibition des systèmes anticoagulants physiologiques, dont l'activité est déjà diminuée. La fibrinoformation secondaire conduit à la constitution de microthromboses d'abord focalisées au niveau utéroplacentaire puis disséminées dans les circulations viscérales (rein, foie, cerveau étant les plus touchés). À ce stade, la CIVD présente un caractère essentiellement thrombotique (Fig. 306.2b). Le risque hémorragique est secondaire au processus de consommation exagérée des éléments cellulaires et humoraux de l'hémostase dont l'intensité dépend des capacités de compensation, donc essentiellement des synthèses hépatiques. C'est le cas en particulier des CIVD survenant au cours du HELLP syndrome et des stéatoses hépatiques aiguës gravidiques, où l'insuffisance hépatocellulaire accentue la déplétion en facteurs procoagulants. L'hémolyse érythrocytaire y aggrave la coagulopathie et ses conséquences. Dans ces conditions de consommation exagérée, la réactivation de la fibrinolyse après la délivrance peut provoquer un syndrome hémorragique majeur par défibrination [8, 9].

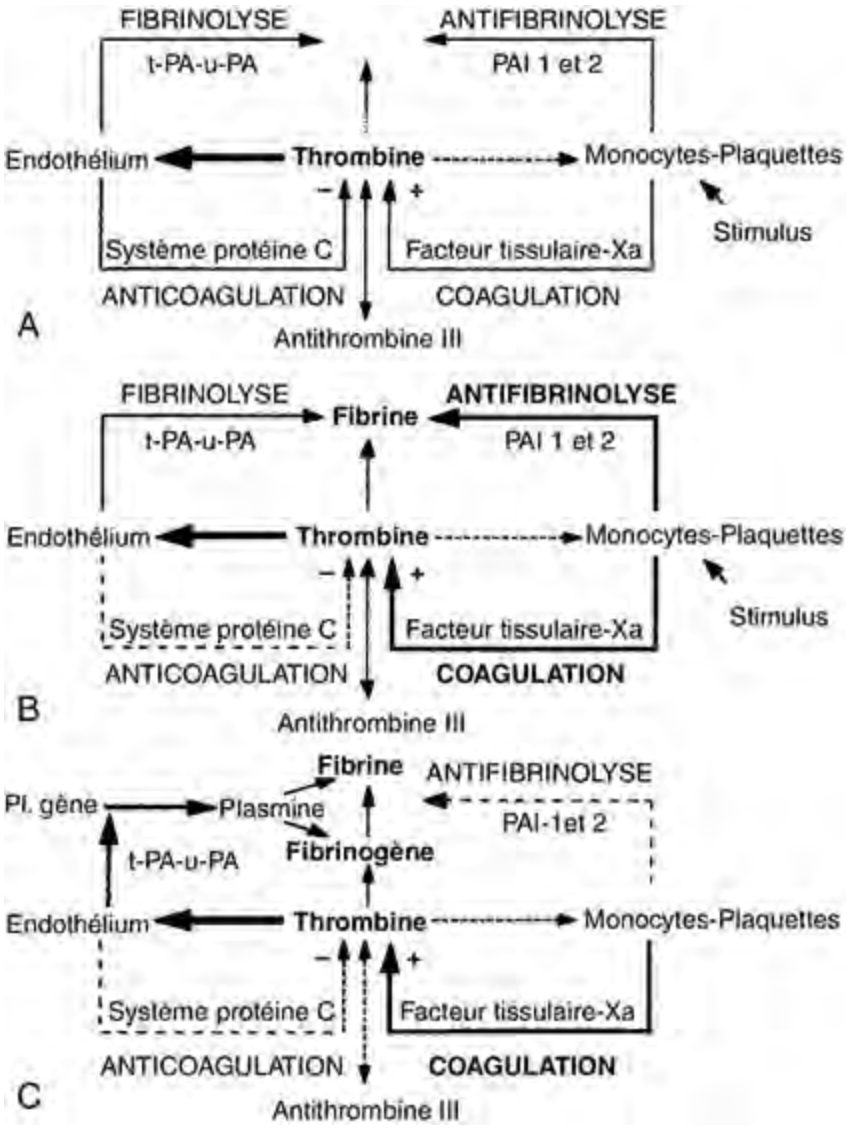


FIG. 306.2 a) Équilibre coagulation–fibrinolyse. Physiologiquement, la production de la thrombine et la fibrinoformation sont autolimitées par l'action de la thrombine sur les systèmes anticoagulants (AT, protéine C).
b) CIVD thrombotique dysgravidique. La production de thrombine et la fibrinoformation sont augmentées : l'efficacité des systèmes anticoagulants est diminuée ; la fibrinolyse est inhibée avant la délivrance.
c) Fibrinolyse–fibrinogénolyse. La production de thrombine et la fibrinoformation sont augmentées : l'efficacité des systèmes anticoagulants est diminuée ; la fibrinolyse est brutalement stimulée lors de la délivrance.
t-PA : activateur du plasminogène ; PAI : inhibiteur de l'activateur du plasminogène ; Pl. gène : plasminogène.

CIVD des autres pathologies maternelles

Les troubles de l'hémostase les plus sévères sont observés au cours de l'embolie amniotique (voir chapitre 45, première partie et chapitre 309), de la stéatose aiguë gravidique [10], des hématomes rétroplacentaires et des hémorragies de la délivrance secondaires à l'atonie utérine ou aux anomalies de placentation. Après l'évacuation utérine, la chute des inhibiteurs des activateurs du plasminogène conduit en effet à la restauration brutale de l'activité fibrinolytique (Fig. 306.2c). Il en résulte une génération rapide et disproportionnée de plasmine. Cette fibrinolyse concerne d'abord la fibrine formée au cours du processus coagulant ; elle peut dans les cas les plus sévères conduire à une fibrinogénolyse aiguë. Les manifestations hémorragiques, fréquemment dramatiques, sont aggravées par la polytransfusion et l'hémodilution induite

par le remplissage volémique. Dans cette situation, l'utilisation d'hydroxyéthylamidons est contre-indiquée, car elle aggrave le trouble d'hémostase primaire de la thrombopénie. La vitesse évolutive de ces situations est véritablement extraordinaire. Elle peut conduire en quelques minutes à une catastrophe hémorragique, alors même que le bilan d'hémostase était normal avant les premières manœuvres obstétricales.

Le syndrome de mort fœtale *in utero* se complique fréquemment d'une CIVD maternelle. Il s'agit le plus souvent d'une CIVD subaiguë, voire chronique sans retentissement clinique évident. La CIVD est rarement observée avant quinze jours de rétention du fœtus mort. Elle peut être révélée par un syndrome hémorragique maternel. Elle est surtout susceptible d'une décompensation aiguë brutale avec défibrination lors de l'évacuation utérine, d'autant plus que celle-ci est réalisée par curetage. Un bilan d'hémostase comprenant une mesure du temps de lyse des euglobulines et des D-dimères doit être systématiquement réalisé avant tout geste obstétrical. La présence d'une fibrinolyse infraclinique doit faire discuter un traitement antifibrinolytique préventif.

D'autres pathologies maternelles graves sont susceptibles de modifier l'équilibre hémostatique. Les avortements septiques ayant pratiquement disparu, les CIVD graves d'origine infectieuse sont observées essentiellement au cours des états septiques secondaires à une endométrite post-césarienne ou à une infection urinaire (pyélonéphrite aiguë) ou pulmonaire. Les infections du post-partum à streptocoque A peuvent se compliquer de CIVD suraiguës. Dans ces infections, l'activation septique de la voie du facteur tissulaire conduit aux mêmes conséquences. Les perturbations secondaires de l'hémostase associent des mécanismes de diminution de synthèse par *down-regulation* et de consommation exagérée. Ici, la fibrinolyse secondaire est fortement inhibée par l'augmentation du PAI-1, ce qui favorise la pérennisation du processus coagulant. Ces CIVD septiques évoluent très différemment des situations dysgravidiques. En effet, les troubles de l'hémostase des affections dysgravidiques s'améliorent spontanément en deux à six jours, dès lors que la grossesse a été interrompue et que les capacités de synthèse hépatique sont normales. Le traitement obstétrical est le garant du retour à l'équilibre hémostatique dans un délai bref, car il supprime la cause de l'activation de la coagulation. La pérennisation de manifestations cliniques ou biologiques de CIVD au-delà de ces délais est toujours le témoin d'une activation anormalement prolongée de la coagulation. Celle-ci répond soit à une consommation en rapport avec une thrombophlébite profonde évolutive, soit à des phénomènes de micro-angiopathie, soit surtout à la survenue d'une infection secondaire.

Enfin, au décours de ces CIVD et quelle que soit la complication observée, le risque de thromboses macrocirculatoires dans la période secondaire du post-partum est augmenté. Il est encore aggravé par l'immobilisation justifiée par la sévérité initiale de la situation.

Complications des CIVD gravidiques

Les complications des CIVD gravidiques ne sont pas spécifiques de l'état de grossesse. La constitution de microthrombi disséminés réduit la vascularisation viscérale et peut donc provoquer ou aggraver une dysfonction d'organe : nécrose tubulaire ou nécrose corticale avec insuffisance rénale, nécrose hépatocytaire avec insuffisance hépatique, nécrose hypophysaire avec syndrome de Sheehan secondaire. La responsabilité de la CIVD n'est certainement pas exclusive dans ces manifestations. Un point particulier à la grossesse est le risque important d'hémorragies intracérébrales lorsque coexistent une CIVD avec syndrome hémorragique et des manifestations de vasospasme cérébral secondaire à une hypertension artérielle gravidique sévère, une pré-éclampsie ou une micro-angiopathie thrombotique avec encéphalopathie postérieure (PRES syndrome). Ceci justifie une étroite surveillance neurologique par IRM. Enfin, la survenue d'une CIVD avec syndrome hémorragique chez une patiente analgésiée par cathéter péridural fait courir un risque particulier d'hématome médullaire. L'attitude recommandée est de laisser le cathéter en place jusqu'à la correction des troubles de l'hémostase. Une surveillance neurologique stricte s'impose également, étant donné le risque de paraplégie. L'héparinothérapie est totalement contre-indiquée dans cette situation.

Conduite à tenir

Conditions de prise en charge

Les caractéristiques physiopathologiques des CIVD de la grossesse et du péri-partum expliquent les conditions nécessaires à une prise en charge optimale. Le plateau technique doit réunir obstétricien, anesthésiste, radiologue interventionnel, hémobiologiste et réanimateur. Les produits sanguins labiles et stables (fibrinogène) doivent être de disponibilité immédiate, les transfusions nécessaires étant parfois considérables. Le laboratoire d'hémobiologie doit permettre d'assurer en urgence le suivi biologique répété de l'hémostase. L'indication d'une embolisation doit pouvoir être retenue dans des délais brefs. La prise en charge maternelle présuppose une équipe anesthésiste et obstétricale habituée à un travail en commun et

la disponibilité d'un bloc opératoire et d'une salle de radiologie interventionnelle en urgence. L'éventualité de dysfonctions viscérales graves de survenue rapide (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, coma, syndrome de détresse respiratoire aiguë [SDRA]) justifie l'admission en réanimation ou la possibilité d'un transfert rapide à partir du secteur obstétrical ou d'urgence.

Diagnostic

Le diagnostic n'a rien de spécifique à la situation de grossesse ou de post-partum (voir chapitre 277. Cependant, les perturbations biologiques doivent être interprétées en tenant compte des valeurs normales des paramètres d'hémostase au cours de la grossesse et le retard obligatoire des bilans biologiques par rapport à la situation clinique ne doit pas être oublié. Le bilan d'hémostase minimum doit comprendre compte plaquettaire, temps de céphaline avec activateur (TCA), temps de Quick (TQ), taux de fibrinogène et de D-dimères. Toute perturbation de l'un de ces tests doit faire réaliser un dosage des facteurs du complexe prothrombinique et des complexes solubles de fibrine, un temps de lyse des euglobulines et éventuellement un dosage des produits de dégradation de la fibrine (PDF). Le diagnostic de CIVD repose sur les critères classiques : thrombopénie, allongement du TQ et diminution du facteur V, diminution du fibrinogène et présence de fibrine soluble. En dehors des situations de défibrinogénation aiguë décrites plus haut, les PDF et les D-dimères sont modérément élevés, témoignant de la diminution de la réponse fibrinolytique. Ce bilan doit être répété toutes les 6 à 8 heures pour juger de l'évolution hémostatique. En cas de consommation majeure, d'insuffisance hépatique et/ou d'évolutivité rapide, il faut réaliser un dosage de l'activité AT. Le score de CIVD de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) différencie CIVD décompensée (*overt*) et compensée (non *overt*) (voir chapitre 277). Étant donné l'augmentation physiologique du fibrinogène et des facteurs de prothrombinoformation plasmatiques au cours de la grossesse, ce score est mal adapté aux situations obstétricales et minimise l'incidence des CIVD. Il a été récemment modifié pour pallier cet inconvénient en utilisant comme seuils discriminants un allongement du temps de Quick de plus de 1,5 seconde et un taux de fibrinogène inférieur à 3,9 g/L [11].

Le diagnostic de syndrome fibrinolytique repose essentiellement sur l'existence d'une augmentation importante des PDF et d'un raccourcissement du temps de lyse des euglobulines (modéré lorsqu'inférieur à 2 h, sévère lorsqu'inférieur à 1 h, parfois dramatiquement raccourci, inférieur à 20 min et transférable au plasma témoin). Il s'agit le plus souvent d'une fibrinolyse secondaire et il existe alors une CIVD associée qui effondre le compte plaquettaire et les facteurs de coagulation. Au contraire, un syndrome hémorragique majeur coexistant avec un compte plaquettaire peu altéré doit faire évoquer une fibrinolyse primaire. Il existe alors un effondrement disproportionné des facteurs V et VIII, protéolysés par la plasmine. En extrême urgence, un test de coagulation sur tube sec, réalisable au lit de la patiente, permet de porter rapidement le diagnostic lorsqu'une dissolution du caillot est observée en moins de 30 min (voir test des trois tubes chapitre 277). La thrombo-élastographie (ROTEM, TEG) est de plus en plus utilisée au bloc opératoire obstétrical ; elle a l'immense avantage de permettre en temps réel un diagnostic précis des troubles aigus de la coagulation et de la fibrinolyse et de monitorer l'efficacité des traitements [12]. Les valeurs normales des paramètres de thrombo-élastométrie observées pendant le travail et après la délivrance ont été récemment validées [13].

Traitement étiologique

La prise en charge de la pré-éclampsie, du HELLP syndrome et de la stéatose aiguë gravidique est détaillée dans le chapitre 304; le traitement de l'embolie amniotique et les spécificités du traitement des chocs infectieux évoluant au cours de la grossesse sont traités dans les chapitres 309 à 311.

Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique a plusieurs objectifs :

- permettre le contrôle d'un syndrome hémorragique lié à la consommation des facteurs coagulants ;
- arrêter un syndrome hémorragique lié à une défibrination aiguë ;
- assurer le traitement anticoagulant d'une CIVD évoluant sur le mode thrombotique.

La vitesse avec laquelle la situation hémostatique peut varier explique que ces modalités thérapeutiques symptomatiques doivent être adaptées d'abord à la situation clinique et secondairement aux perturbations biologiques, en mettant systématiquement en balance les bénéfices et les risques potentiels du traitement.

Traitement substitutif

Le traitement substitutif a pour objectif la restauration d'un potentiel hémostatique de sécurité. L'importance de la consommation des facteurs coagulants conditionne en grande partie le risque hémorragique des CIVD. La possibilité théorique d'entretien du phénomène thrombotique par l'ajout de facteurs procoagulants est faible, comparée au risque de pérennisation d'un syndrome hémorragique grave avec ses conséquences viscérales parfois dramatiques. Bien que les niveaux nécessaires à l'obtention d'un potentiel hémostatique de sécurité soient discutés, il est indispensable au cours des CIVD obstétricales d'obtenir un compte plaquettaire toujours supérieur à 30 000/mm^3, un TP supérieur à 30 % et un taux de fibrinogène supérieur à 1 $g.L^{-1}$.

Lorsqu'il existe un syndrome hémorragique ou que des gestes thérapeutiques invasifs sont réalisés, la correction de la thrombopénie et du fibrinogène doit être systématique, et l'apport de concentrés plaquettaires doit permettre d'amener le compte plaquettaire au-delà de 50 000/mm^3. L'association à des troubles d'hémostase primaire peut justifier une correction du compte plaquettaire à 80 000/mm^3. La supplémentation fait appel aux concentrés unitaires de plaquettes ou aux concentrés d'aphérèse. En dehors du contexte d'urgence extrême, les concentrés doivent être CMV négatifs ou au moins déleucocytés. La dose est d'un concentré par 10 kg de poids corporel.

La correction des facteurs coagulants est assurée par la transfusion de plasma frais congelé. Celui-ci apporte à la fois les facteurs procoagulants et restaure en partie l'hypofibrinogénémie et le niveau des anticoagulants physiologiques. La dose théorique est de 20 $mL.kg^{-1}$ de poids corporel. Elle doit être adaptée en fonction des contrôles successifs de la coagulation. L'apport de PPSB est contre-indiqué, car il peut entretenir le processus thrombotique.

La correction de l'hypofibrinogénémie ne peut être assurée totalement par le plasma frais congelé. La perfusion de concentrés de fibrinogène vise à obtenir un taux plasmatique au moins égal à 1 $g.L^{-1}$. Ce dernier seuil doit être porté à 2-2,5 $g.L^{-1}$ en cas d'hémorragie majeure du post-partum. La dose théorique est de 1 g par 10 kg de poids corporel.

Les doses de ces trois traitements substitutifs dépendent évidemment de l'intensité de la consommation, de la présence d'une réaction fibrinolytique et des capacités de correction spontanée. Certains syndromes hémorragiques suraigus nécessitent d'entreprendre la correction du potentiel de sécurité en l'absence de toute documentation biologique. Il est préférable et plus rapide alors de perfuser en premier lieu des concentrés de fibrinogène qui permettent d'initier la correction de l'hémostase.

Le facteur VII activé recombinant est un activateur puissant de la voie du facteur tissulaire. Il n'a pas d'indication au cours des CIVD. Il peut être utilisé au cours des hémorragies graves du post-partum non contrôlées par le traitement obstétrical [14].

Traitement antifibrinolytique

Le traitement antifibrinolytique est indispensable lorsque la grossesse ou le post-partum se complique d'un syndrome de défibrination aiguë. Il est illusoire dans ces conditions d'espérer obtenir l'arrêt du syndrome hémorragique par le seul apport de fractions coagulantes, qui peuvent même l'aggraver. Depuis l'abandon de l'aprotinine en raison de ses effets secondaires, le seul traitement disponible est l'acide tranexamique (Exacyl®). C'est un inhibiteur de la plasmine par liaison au plasminogène présenté en flacon de 500 mg. La dose usuelle est de 1 g par injection, éventuellement répétée (dose maximale : 4 g). L'indication est réservée au syndrome de défibrin(ogén)ation responsable d'un syndrome hémorragique [14]. Ce produit est totalement contre-indiqué au cours des CIVD évoluant sur un mode thrombotique. La posologie doit être réduite en cas d'insuffisance rénale. Habituellement, une seule injection est suffisante pour arrêter le processus fibrinolytique, sous réserve que le traitement étiologique obstétrical soit réalisé.

Traitement anticoagulant

Le traitement par héparine non fractionnée n'a pas d'indication à la phase aiguë des CIVD de la grossesse. Aucune étude n'a prouvé son efficacité. L'héparinothérapie est illogique dans une situation de déficit acquis en AT induit par la CIVD. Elle est surtout potentiellement dangereuse à dose anticoagulante, car elle ajoute un risque hémorragique iatrogène dans une situation hémostatique instable. L'efficacité éventuelle d'une héparinothérapie par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou des anticoagulants non AT-dépendants n'est pas documentée à cette phase.

Un traitement substitutif par concentré d'AT peut être proposé lorsque la CIVD évolue sur un mode thrombotique pur ou prédominant. Dans la majorité des cas, la situation est rapidement maîtrisée par le traitement obstétrical. Lorsque l'état hépatique est normal, la restauration de l'hémostase est naturellement assurée en quelques heures. La supplémentation en AT est alors inutile. Son indication peut en revanche être retenue en présence d'un déficit majeur en AT (activité inférieure à 60 %), lorsque le processus de

CIVD est particulièrement sévère et mal contrôlé par le traitement symptomatique, ou lorsque coexiste une insuffisance hépatique aiguë qui rend très probable la pérennisation du processus thrombotique. La capacité de restitution de l'activité permise par les concentrés d'AT est de 2 % pour 1 UI/kg perfusé. L'objectif du traitement est d'atteindre au moins une activité de 60-70 %. Cette thérapeutique est logique et séduisante, mais aucune étude de méthodologie indiscutable n'a prouvé son efficacité au cours des CIVD gravidiques. La supplémentation par concentrés de protéine C ou d'inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI) n'a pas été étudiée dans cette indication. La thrombomoduline recombinante a été utilisée dans de courtes séries non contrôlées.

Enfin, l'introduction d'un traitement anticoagulant par héparine non fractionnée ou par HBPM doit être rapidement décidée dès l'amélioration du processus de CIVD pour prévenir le risque thrombotique secondaire. Un rebond procoagulant est fréquent et explique la survenue précoce de thromboses veineuses profondes. Cette prophylaxie antithrombotique doit être introduite dès le 2e ou 3e jour du post-partum et doit être adaptée au niveau de l'activité anti-Xa, car le TCA n'est pas parfaitement fiable dans cette situation.

Conclusion

Les CIVD de la grossesse sont caractérisées par leur capacité d'évolution à grande vitesse vers une situation thrombotique ou hémorragique gravissime. En cas de syndrome hémorragique, la substitution en facteurs coagulants par transfusion plaquettaire et perfusions de fibrinogène et de plasma doit être systématiquement réalisée pour restaurer un potentiel hémostatique de sécurité. L'héparinothérapie à dose anticoagulante est contre-indiquée. Un traitement antifibrinolytique doit être réalisé en cas de fibrinolyse primaire ou secondaire avec défibrinogénation. Ces CIVD sont le plus souvent rapidement arrêtées par le traitement obstétrical qui prime sur tous les autres. La correction naturelle de l'hémostase est alors observée en quelques jours. Au cours des CIVD prolongées évoluant sur un mode thrombotique pur ou prédominant, une supplémentation par concentrés d'AT peut être réalisée. La prolongation des signes biologiques ou cliniques de coagulopathie doit faire rechercher une complication infectieuse secondaire, une thrombophlébite localisée ou un processus thrombotique systémique.

Références

[1] Chu A.J. Tissue Factor, blood coagulation, and beyond. *Int J Inflammation.* 2011;doi:10.4061/2011/367284.

[2] Cerneca F., Ricci G., Simeone R., et al. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol.* 1997;73:31–36.

[3] O'Brien W.F., Hussain I.S., Knappel R.A., et al. Alterations in platelet concentration and aggregation in normal pregnancy and preeclampsia. *Amer J Obstet Gynecol.* 1988;155:486–490.

[4] Schulz C., Engelmann B., Massberg S. Crossroads of coagulation and innate immunity: the case of deep-vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2013;11(suppl 1):233–241.

[5] Hahn S., Giaglis S., Hoesli I., et al. Neutrophil NETs in reproduction: from infertility to preeclampsia and the possibility of fetal loss. *Front Immunol.* 2012;3:362. doi:10.3389/fimmun.2012.00362.

[6] Burger D., Schock S., Thompson C.S., et al. Microparticles: biomarkers and beyond. *Clin Sci.* 2013;124:423–441.

[7] He S., Bremme K., Blombäck M. Acquired deficiency of antithrombin in association with a hypercoagulable state and impaired function of liver and/or kidney in preeclampsia. *Blood Coagul Fibrinol.* 1997;8:232–238.

[8] Bremer H.A., Brommer E.J.P., Wallenburg H.C.S. Effects of labor and delivery on fibrinolysis. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol.* 1994;55:163–168.

[9] Gao M., Nakabayashi M., Sakjura M., et al. The imbalance of plasminogen activators and inhibitor in preeclampsia. *J Obstet Gynecol Res.* 1996;22:9–16.

[10] Nelson D.B., Yost N.P., Cunningham F.G. Hemostatic dysfunction with acute fatty liver of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124:40–46.

[11] Erez O., Novack L., Beer-Weisel R., et al. DIC score in pregnant women – a population based modification of the ISTH score. *PLoS One.* 2014;9:193240.

[12] Collins P.W., Lilley G., Bruynseels, et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum haemorrhage: a prospective study. *Blood.* 2014;124:1727–1736.
[13] De Lange N.M., van Rheenen-Flach L.E., Lancé M.D., et al. Peri-partum reference ranges for ROTEM(R) thromboelastometry. *Br J Anaesth.* 2014;112:852–859.
[14] Abdul-Kadir R., McLintok C., Ducloy A.S., et al. Evaluation and management of postpartum haemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion.* 2014;54:1756–1768.

CHAPITRE 307

Micro-angiopathies thrombotiques de la grossesse

F. Fourrier

La micro-angiopathie thrombotique (MAT) est histologiquement caractérisée par la constitution de thromboses disséminées des vaisseaux de petit calibre. Elle est due à une agrégation plaquettaire pathologique. Elle est responsable d'une thrombopénie, d'une anémie hémolytique d'origine mécanique et de manifestations ischémiques diverses. Il était classique de distinguer le syndrome hémolytique et urémique (SHU), dans lequel prédomine l'atteinte rénale, et le syndrome de Moschowitz ou purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), dans lequel les manifestations neurologiques et cardiaques sont au premier plan. La découverte de l'ADAMTS13, protéase de clivage des multimères du facteur Willebrand (FW), et la mise en évidence de mutations génétiques des facteurs de régulation du complément ont bouleversé la compréhension de ces maladies et conduit à leur reclassification [1]. Ces progrès ont profondément modifié les modalités de prise en charge des MAT de la grossesse. Ce sont des affections rares, dont le diagnostic et le traitement d'urgence sont impératifs. Elles engagent à court terme le pronostic vital de ces femmes jeunes, à moyen et long terme leur avenir fonctionnel et obstétrical.

Physiopathologie des MAT de la grossesse

L'individualisation des MAT de la grossesse est justifiée par la fréquence avec laquelle elles se révèlent pendant son déroulement ou à son décours et par leurs relations étroites avec la pré-éclampsie et le syndrome HELLP. La grossesse et le post-partum représentent donc un terrain propice et des facteurs de risque particuliers de déclenchement d'une MAT. Les raisons en sont multiples.

- La majorité des MAT survient chez la femme en âge de procréer et de 10 à 20 % au cours ou au décours de la grossesse. Cette notion épidémiologique suffit pour considérer la gestation comme une circonstance favorisante majeure [1, 2].
- La grossesse diminue la concentration de la protéase ADAMTS13 et ce déficit est aggravé par la survenue d'une pré-éclampsie et surtout d'un syndrome HELLP [3, 4]. La diminution de la protéase est accompagnée de – et probablement causée par – une augmentation importante de la sécrétion endothéliale des multimères du FW. Ce déséquilibre du rapport relatif multimères/protéase peut favoriser la survenue d'une MAT, mais en l'absence de facteurs surajoutés, l'évolution en est le plus souvent favorable après la fin de la grossesse [5].
- La dysrégulation du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) joue un rôle important dans le déclenchement de la pré-éclampsie et du syndrome HELLP. Le relargage des récepteurs solubles du VEGF (*endoglin et Sflt*) dans la circulation empêche la liaison du VEGF aux cellules endothéliales et peut déclencher une MAT aux niveaux rénal et hépatique [6].
- Lorsque survient une agression supplémentaire d'origine infectieuse ou immune et/ou lorsqu'il existe un terrain génétique particulier, l'atteinte endothéliale est plus sévère, déclenche l'activation des plaquettes et de la coagulation et l'expression massive du FW déborde les capacités d'inhibition. Ces terrains génétiques sont représentés par des mutations des facteurs de régulation du complément et des protéines de la coagulation.
- L'activation du complément est un processus physiologique au niveau de l'interface materno-fœtale. Elle protège le fœtus des agressions microbiologiques. Elle est régulée par des facteurs protéiques qui ralentissent ou bloquent les voies classique (C1-C4) et alterne (C3) d'activation complémentaire, inhibent les enzymes de conversion (convertases C3 et C5) et empêchent ainsi l'expression excessive du complexe d'attaque membranaire (C5b-C9) et des anaphylatoxines C3a et C5a [6]. Ces facteurs

terminaux du complément sont en relation étroite avec les cellules leucocytaires et les protéines de la coagulation. Leur sécrétion est responsable d'une agression endothéliale, de l'activation des neutrophiles, de la sécrétion extracellulaire de débris nucléaires (NET) [7]. Tous ces facteurs activent conjointement les voies de la coagulation, inhibent les anticoagulants physiologiques, déclenchent l'agrégation plaquettaire et le largage de microparticules (Tableau 307.1 et Fig. 307.1, *cf.* chapitre 306 sur le processus de NETose).

Tableau 307.1

Micro-angiopathies thrombotiques de la grossesse : protéines de régulation du complément, mutations et bilans de dépistage.

Protéine	Localisation	Effet	Pathologie par mutation (fréquence observée)	Sémiologie biologique en cas de mutation
Facteur B	Plasma	Cofacteur de C3 (voie alterne)	SHU (1-5 %)	C4 normal – C3 diminué
C1-inhibiteur	Plasma	Inactive C1r, C1s, et MASP	Œdème angioneurotique	
C3	Plasma	Précurseur C3b (voie alterne)	SHU atypique	C4 normal – C3 diminué
C4b *binding protein*	Plasma	Diminue l'activité C4b		C4 diminué
DAF (CD55)	Membrane	Ralentit l'activité C3/C5 convertase		
Facteur H (CFH)	Plasma	Inactive C3b, diminue l'activité des C3 et C5 convertases	SHU (45 %) HELLP (~ 15 %)	C4 normal – C3 normal (Ac anti-CFH : SHU immun)
Facteur I (CFI)	Plasma	Dégrade C3b et C4a	SHU (5-10 %)	C4 normal – C3 normal ou diminué
MCP (CD46)	Membrane	Cofacteur du CFI sur C3b-C4b	SHU (5-15 %) HELLP (~ 15 %)	C4 normal – C3 normal ou diminué
Protectine (CD59)	Membrane	Bloque la liaison de C9 avec C5b-8		
TAFI	Membrane et soluble	Inactive C3a et C5a		ND
Thrombomoduline THBD	Membrane et soluble	Augmente l'activité CFH et CFI Active TAFI	SHU atypique (3-5 %)	C3 parfois diminué

Bilan d'exploration d'une MAT de la grossesse (d'après [6] et [8]) :

- *dosage de l'activité ADAMTS13 : si < 10 %, recherche d'Ac anti-ADAMTS13 (diagnostic de PTT primaire si absence, auto-immun si présence) ;*
- *exploration du complément C3, C4, facteur B : si C4 normal, C3 diminué, CFB normal ou diminué (diagnostic d'activation de la voie alterne) ;*
- *mesure de l'expression leucocytaire de MCP : mutation de MCP si diminuée ;*
- *recherche d'Ac anti-CFH : SHU auto-immun si positifs ; si négatifs, recherche mutation CFH, CFI, THBD.*

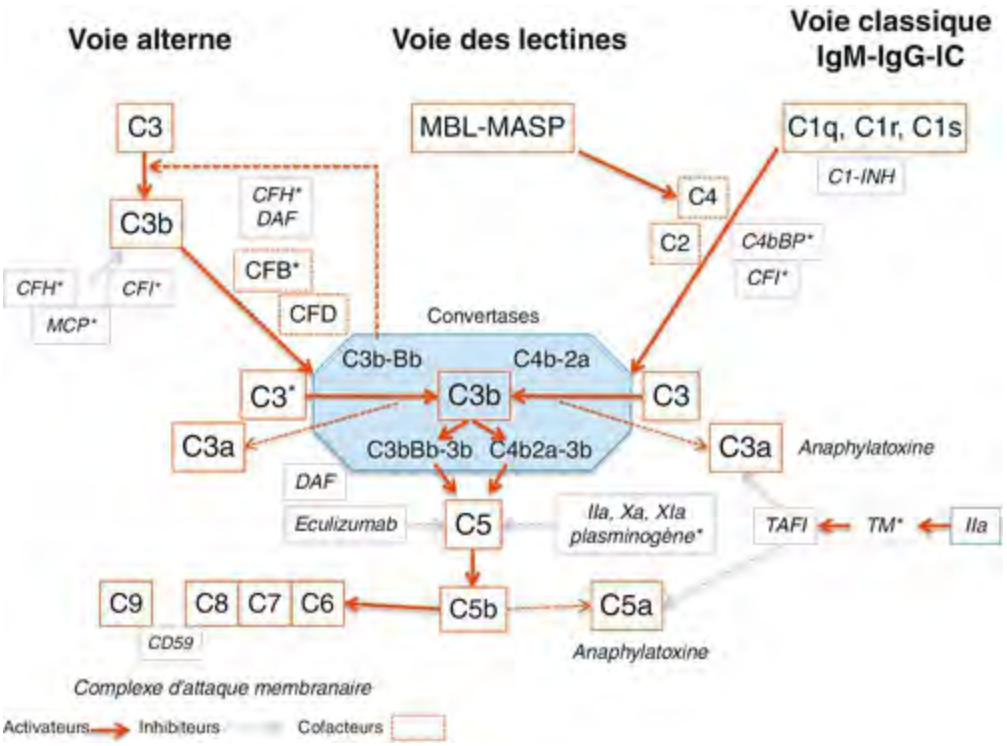


FIG. 307.1 Voies du complément et facteurs de régulation.

BP : *binding protein* ; CF : facteur du complément (H, I, B, D) ; C1−INH : inhibiteur de la C1estérase ; DAF : *decay-accelerating factor* (CD55) ; IC : complexes Ag−Ac ; MBL : *mannose-binding lectins* ; MASP : MBL *associated proteases* ; MCP : *membrane cofactor protein* (CD46) ; TAFI : *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor* ;TM : thrombomoduline ; ∗ Facteurs avec mutations décrites.

- Les études génétiques menées au cours des MAT de la grossesse ont montré la grande fréquence des mutations des facteurs de régulation et d'inhibition du complément : facteur H, facteur I, MCP, thrombomoduline. Ces découvertes permettent de classer ces MAT dans le cadre des SHU dits « atypiques » au cours desquels prédominent l'atteinte rénale, l'évolution vers une insuffisance rénale définitive et un risque élevé de récidive. Ils surviennent dans 80 % des cas dans le post-partum. Cependant, la recherche d'anomalies génétiques reste actuellement négative dans la moitié des cas. Il est probable que de nouvelles mutations touchant d'autres systèmes régulateurs des fonctions endothéliales seront mises en évidence [8, 9].
- Près de la moitié des femmes qui déclenchent un syndrome HELLP présentent également une ou plusieurs mutations qui rendent ces facteurs de régulation inaptes à la protection endothéliale physiologique, ce qui pourrait expliquer en partie la fréquence de l'insuffisance rénale au cours du syndrome [8].
- Le PTT « idiopathique » (ou maladie de Moschowitz) est rarement constitutionnel. Il est le plus souvent secondaire à l'acquisition d'anticorps anti-ADAMTS13 qui effondrent la concentration de la protéase. C'est la forme de MAT la plus grave en raison du risque de mort subite et de défaillance multiviscérale. La grossesse est marquée par des bouleversements immunitaires et endothéliaux qui peuvent favoriser le déclenchement de pathologies auto-immunes et la survenue d'un PTT auto-immun dont l'évolution et le pronostic seront peu différents du PTT « habituel » de l'adulte. 50 % des PTT surviennent chez les femmes en âge de procréer, 10 à 25 % au cours de la grossesse, et dans 80 % des cas au cours des 2e et 3e trimestres [1, 9].

Ces notions physiopathologiques ont des conséquences majeures pour la prise en charge de ces patientes, y compris en réanimation. Dans l'idéal, il faudrait pouvoir identifier en urgence le type de MAT : PTT auto-immun, SHU atypique, HELLP ou pré-éclampsie sévère avec MAT. C'est ce classement physiopathologique qui devrait déterminer l'indication des traitements utilisant les échanges plasmatiques ou des inhibiteurs spécifiques (*cf.* ci-après).

Diagnostic d'une MAT de la grossesse

Sémiologie commune

Le diagnostic de MAT est essentiellement biologique et repose sur l'association d'une thrombopénie (souvent sévère avec moelle riche en mégacaryocytes) et d'une anémie hémolytique non immune avec schizocytose érythrocytaire. Les critères diagnostiques principaux en sont : réticulocytose élevée, test de Coombs négatif, haptoglobinémie effondrée, augmentation des LDH, hyperbilirubinémie libre et hémoglobinémie élevées.

Les manifestations cliniques sont extrêmement variées et dépendent de la localisation des lésions thrombotiques.

- Dans la forme classique du SHU, la survenue d'une insuffisance rénale à marche rapide domine le tableau clinique. Il s'agit d'une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique, souvent associée à des stigmates d'atteinte glomérulaire : hématurie, protéinurie et hypertension avec ses risques d'œdème pulmonaire.
- Dans la forme classique du syndrome de Moschowitz, le tableau est dominé par les atteintes digestives, cardiaques et surtout neurologiques (troubles de conscience, crises convulsives, coma profond avec le risque de lésions ischémiques puis hémorragiques intracérébrales).
- Dans le syndrome HELLP grave, la MAT prédomine au niveau hépatique avec le risque d'hématome sous-capsulaire.

Au cours de la grossesse, de très nombreuses complications de ces MAT ont été décrites, en particulier pancréatites aiguës nécrosantes, infarctus myocardiques et lésions ischémiques du tractus gastro-intestinal.

Diagnostic différentiel et étiologique

Au cours de la grossesse, l'existence d'une MAT avec signes multiviscéraux et surtout neurologiques doit faire envisager de principe le diagnostic de PTT « auto-immun ». Cependant, le diagnostic peut être très difficile lorsqu'existent une hypertension artérielle ou une sémiologie de pré-éclampsie sévère au cours des 2e et 3e trimestres ou dans le post-partum immédiat. En effet :

- la pré-éclampsie sévère peut s'accompagner d'une anémie hémolytique avec schyzocytose et manifestations thrombotiques ;
- l'HTA maligne compliquant certaines grossesses peut s'accompagner de manifestations de MAT ;
- les maladies de système survenant au cours de la grossesse ou du post-partum peuvent s'accompagner d'une thrombopénie sévère, d'une hémolyse et de thromboses et doivent être recherchées (lupus érythémateux aigu, vascularites, syndrome catastrophique des antiphospholipides) ;
- des infections graves avec CIVD peuvent s'accompagner d'une schizocytose et d'une anémie hémolytique (endocardite, infections à streptocoque, staphylocoque, etc.).

Lorsque la MAT se constitue au décours d'une infection évidente ou dans le post-partum tardif chez une patiente ayant mené normalement grossesse et accouchement, la recherche d'une étiologie connue pour être suivie d'un SHU typique doit être systématique (syndromes diarrhéiques infectieux à *E. coli*, infections à streptocoque ou à capnocytophage, etc.). Les autres causes de MAT (néoplasmes, quinine, médicaments immunosuppresseurs) relèvent de circonstances exceptionnelles au cours de la grossesse.

Ces considérations et l'importance d'un classement physiopathologique de ces MAT expliquent la nécessité d'une attitude diagnostique systématique.

- La recherche des critères biologiques de MAT est impérative dans toutes les situations de grossesse ou de post-partum compliquées par des manifestations hémolytiques, rénales, neurologiques ou multisystémiques. Il est exceptionnellement possible d'obtenir une certitude histologique en raison des risques importants d'une biopsie rénale ou hépatique si bien qu'il s'agit d'un diagnostic de probabilité.
- Le dosage plasmatique de l'ADAMTS13 et la recherche de ses anticorps sont les examens les plus urgents, ce qui justifie de se mettre en rapport avec le centre de référence le plus proche. L'effondrement de l'activité de la protéase permet de retenir le diagnostic de PTT. La présence d'Ac anti-ADAMTS13 en affirme l'origine auto-immune.
- Lorsque l'activité ADAMTS13 n'est pas effondrée (< 10 %), le diagnostic de SHU atypique doit être suspecté. Le dosage des facteurs du complément avec la recherche des mutations génétiques est impératif. L'absence de chute des facteurs du complément les plus facilement dosés (CH50, C3, C4, C1q) n'élimine pas le diagnostic. Il est indispensable de contacter les rares laboratoires susceptibles de réaliser cette étude génétique. Les résultats ne sont pas actuellement disponibles en urgence (*cf.* Tableau 307.1).

- En dehors de ces situations idéales, il faut réaliser les prélèvements et stocker les tubes nécessaires avant tout traitement. Cette attitude devrait être adoptée dans tous les cas de syndrome HELLP grave ou avec insuffisance rénale non rapidement résolutive.

Conduite à tenir

La survenue d'une MAT peut engager le pronostic vital maternel dans un délai rapide en l'absence de traitement spécifique. Ces patientes doivent être prises en charge en réanimation. S'il s'agit d'un PTT, la mortalité atteint encore 10 % et le décès peut survenir à tout moment en raison des complications hémorragiques ou ischémiques intracérébrales ou par mort subite d'origine cardiaque. S'il s'agit d'un SHU atypique, le risque d'insuffisance rénale définitive est très élevé.

Les MAT survenant pendant la grossesse justifient le plus souvent d'en interrompre le cours en urgence. L'avenir dira si les traitements ciblés sur la dysrégulation endothéliale ou complémentaire permettront de prolonger la gestation. Le rapport bénéfice-risque devra être soigneusement évalué. Dans le post-partum, la non-correction de l'anémie hémolytique et de la thrombopénie dans les 3 à 5 jours après la fin de la grossesse est un argument très fort pour la survenue d'un SHU ou d'un PTT justifiant un traitement spécifique. La complexité de la prise en charge dans les conditions à haut risque hémorragique représentées par la grossesse ou le post-partum immédiat justifie de transférer ces patientes dans un centre de référence [1, 9].

Au cours du PTT, le traitement est représenté par les échanges plasmatiques (EP) avec restitution en plasma [1, 10]. Ce traitement doit être appliqué précocement, parfois en urgence, et conduire à l'échange journalier de 1,5 à 2 masses plasmatiques, poursuivi jusqu'à disparition des signes cliniques. L'absence d'efficacité des EP doit faire suspecter un PTT résistant et surtout un SHU atypique avec mutation génétique. Les transfusions plaquettaires sont susceptibles d'aggraver les manifestations thrombotiques et ne doivent être utilisées qu'en cas de manifestations ou de risques hémorragiques. Le rituximab (anti-CD20) est utilisé en cas de rechute précoce ou d'absence d'efficacité des EP. Sa prescription au cours de la grossesse n'est pas recommandée actuellement. Il passe la barrière placentaire, s'élimine en plusieurs semaines et modifie le système immunitaire fœtal. Le devenir obstétrical des patientes ayant présenté un PTT de la grossesse est meilleur que ne l'avaient laissé deviner les études épidémiologiques initiales. La rechute de PTT est inéluctable chez les femmes présentant un déficit constitutionnel en ADAMTS13 alors qu'après un PTT acquis, le risque de rechute est faible et permet d'envisager une grossesse ultérieure [11].

Au cours du SHU atypique, l'efficacité des EP est variable, parfois excellente lorsque l'apport de plasma compense le déficit en facteur de régulation, parfois nulle dans le cas contraire. En l'absence de possibilité urgente de qualification du déficit, il peut être envisagé d'utiliser l'eculizumab, un anticorps monoclonal qui bloque le complexe terminal du complément et joue ainsi le rôle d'inhibiteur terminal de son activation. Les études contrôlées sont en cours pour documenter son efficacité au cours du syndrome HELLP grave. Le risque d'infections graves à méningocoque nécessite une vaccination préalable. Il est possible à l'avenir que ce traitement soit proposé au cours du syndrome HELLP pour permettre la prolongation de la grossesse [1, 6, 8].

Conclusion

La grossesse est une circonstance fréquente de survenue d'une MAT. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de signes biologiques d'anémie hémolytique avec schizocytose et d'une thrombopénie sévère. Pendant la grossesse ou dans le post-partum précoce, les causes de MAT sont dominées par la pré-éclampsie sévère et le syndrome HELLP, dont les anomalies se corrigent rapidement avec l'accouchement. Le PTT et le SHU atypique sont maintenant bien caractérisés et leur physiopathologie en partie élucidée. Cependant, certaines formes frontières de pré-éclampsie sévère et de syndrome HELLP sont de différenciation très difficile avec un PTT auto-immun ou un SHU atypique. L'exploration biologique détaillée de ces affections doit être réalisée au sein des centres de référence, permettant un diagnostic rapide et une expertise génétique. La prise en charge obstétricale conduit le plus souvent à l'interruption rapide de la grossesse, étant donné le risque maternel. Les échanges plasmatiques doivent être réalisés dès le diagnostic de PTT envisagé et dans le SHU atypique en attente des résultats biologiques. Les inhibiteurs de l'activation anormale du complément permettront probablement d'améliorer le pronostic des SHU atypiques de la grossesse et du syndrome HELLP.

Références

[1] George J.N., Nester C.M. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371:654–666.

[2] Martin J.N., Bailey A.P., Rehberg J.F., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:98–104.

[3] Lattuada A., Rossi E., Calzarossa C., et al. Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome. *Haematologica.* 2003;88:1029–1034.

[4] Hulstein J.J., van Runnard Heimel P.J., Franx A., et al. Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in HELLP syndrome. *Thromb Haemost.* 2006;4:2569–2575.

[5] Sanchez-Luceros A., Farkas C.E., Amaral M.M., et al. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost.* 2004;92:1320–1326.

[6] Noris M., Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol.* 2013;33:479–482.

[7] Fuchs T.A., Kremer Hovinga J.A., Schaztberg D., et al. Circulating DNA and myeloperoxidase indicate disease activity in thrombotic microangiopathies. *Blood.* 2012;120:1157–1164.

[8] Loirat C., Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *Orphan Journal Rare Dis.* 2011;6:60.

[9] Fakhouri F., Vercel C., Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:2100–2106.

[10] Zeng X.L., Kaufman R.M., Goodnough L.T., et al. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS-13 metalloprotease inhibitor level and clinical outcome in patients with idiopathic and non idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2004;103:4043–4049.

[11] Jiang Y., McIntosh J.J., Reese J.A., et al. Pregnancy outcomes following recovery from acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2014;123:1674–1680.

CHAPITRE 308

Accidents vasculaires cérébraux et thromboses veineuses cérébrales de la grossesse et du post-partum

N. Dequatre-Ponchelle; C. Cordonnier; D. Leys

La grossesse et le post-partum sont des périodes à plus haut risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) [1, 2]. Bien que les AVC représentent jusqu'à 11 % des causes de décès maternel, ils restent mal connus des neurologues, des obstétriciens et des anesthésistes. À côté des infarctus cérébraux par occlusion artérielle, peuvent survenir des thromboses veineuses cérébrales (TVC), des hémorragies cérébrales et des hémorragies méningées [1, 2]. Ces accidents surviennent principalement au cours des deuxième et troisième trimestres, mais surtout dans le post-partum. Les modifications physiologiques hormonales, de l'hémodynamique et de l'hémostase contribuent à cette augmentation de risque [2].

Épidémiologie

Le petit nombre d'études, leur nature rétrospective et les biais de sélection rendent difficile l'estimation de l'incidence des AVC gravidopuerpéraux [3]. Dans l'étude Île-de-France, 4,3 ischémies cérébrales artérielles sont survenues pour 100 000 grossesses, ce qui ne diffère pas des chiffres trouvés à cet âge hors grossesse [4]. L'incidence des hémorragies cérébrales était de 4,6 pour 100 000 accouchements, ce qui contraste avec la plus grande fréquence habituelle des accidents ischémiques artériels, suggérant ainsi une augmentation prépondérante du risque hémorragique durant la grossesse [4]. Cette incidence élevée était confirmée dans la série de Bateman *et al.* (6,1 pour 100 000 accouchements) [5]. Dans l'étude de Kittner *et al.*, le risque relatif d'hémorragie cérébrale était de 2,5 (IC 95 % [1,0-6,4]) pendant la grossesse et de 18,2 (IC 95 % [8,7-38,1]) pendant le post-partum [3]. L'incidence des hémorragies méningées a été estimée à 10 pour 100 000 grossesses, ce qui correspond à un risque 5 fois plus élevé que dans la population générale du même âge [1]. L'incidence des TVC gravidopuerpérales est estimée à 10 pour 100 000 dans les pays occidentaux, ce qui correspond à un risque 3 fois plus élevé que dans une population générale du même âge [6]. Dans le registre international ISCVT, parmi 624 patients, 24 femmes étaient enceintes (soit 6,3 % des femmes en âge de procréer) et 53 étaient en post-partum (soit 13,8 % des femmes en âge de procréer) [7].

Bilan étiologique

Les accidents vasculaires survenant au cours de la grossesse nécessitent un inventaire diagnostique complet, comme ceux survenant en dehors [1, 2]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen à réaliser en première intention, car il est l'examen de référence pour l'ensemble des pathologies sus-citées. L'IRM est déconseillée au 1er trimestre, mais reste envisageable après évaluation du rapport bénéfice/risque. L'injection d'un agent de contraste IRM n'est pas recommandée car les données chez la femme enceinte sont insuffisantes, mais elle peut être réalisée après appréciation du rapport bénéfice/risque. À défaut d'IRM, le scanner peut être envisagé à tous les termes de la grossesse, car il est très peu ionisant pour le fœtus. L'injection d'iode après 12 semaines d'aménorrhées nécessite une surveillance de la fonction thyroïdienne de l'enfant à la naissance. Si l'angiographie est absolument nécessaire, principalement dans la pathologie hémorragique, elle doit être effectuée malgré la grossesse [8].

Mécanismes et causes

Accidents ischémiques artériels

Les étiologies des accidents ischémiques artériels de la grossesse et du post-partum sont les mêmes que celles habituellement rencontrées chez l'adulte jeune. Nous ne mentionnerons que celles qui sont spécifiques de la grossesse.

Causes spécifiques

Éclampsie

La présentation clinique de l'éclampsie est décrite dans le chapitre 304. L'éclampsie survient dans moins de 2 grossesses sur 1 000. L'IRM révèle sur les séquences pondérées en T2 des zones confluentes d'hyperintensités pouvant toucher le cortex cérébral, la substance blanche adjacente, les noyaux gris centraux, le tronc cérébral et le cervelet. Ces lésions hyperintenses en diffusion ont un coefficient de diffusion de l'eau augmenté en rapport avec un œdème vasogénique correspondant à un tableau d'encéphalopathie cérébrale réversible (PRES), pouvant lui-même se compliquer d'un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR) mis en évidence en angiographie par la présence de sténoses vasculaires intracrâniennes multiples. Ces anomalies mises en évidence en IRM peuvent être unilatérales mais sont plus souvent bilatérales et disparaissent en quelques jours à quelques semaines. Dans les formes sévères, d'authentiques ischémies cérébrales peuvent se constituer. La dysfonction endothéliale engendrée par la production d'un facteur cytotoxique d'origine trophoblastique semble être l'élément central favorisant vasospasme et activation de facteurs de coagulation [1].

Cardiomyopathies du péripartum

L'incidence des cardiomyopathies du péripartum est évaluée à 1/3 000 dans les pays occidentaux [1]. La présentation clinique est celle d'une insuffisance cardiaque dilatée. Les complications emboliques sont fréquentes, survenant dans 25 à 40 % des cas, et associées à une mortalité élevée [2]. La plupart des auteurs recommandent donc une anticoagulation [1].

Angiopathie cérébrale aiguë bénigne du post-partum

L'angiopathie cérébrale aiguë bénigne du post-partum est une entité rare dont le pronostic est excellent malgré un tableau clinique initial sévère. Le tableau clinique est caractérisé par des céphalées violentes, des vomissements, des crises épileptiques, des troubles végétatifs avec bradycardie et parfois des déficits neurologiques focaux régressifs. Le tableau initial peut être trompeur et évoquer une hémorragie sous-arachnoïdienne, mais le scanner cérébral ne révèle pas d'hémorragie et le liquide céphalorachidien est clair. L'angiographie révèle de multiples rétrécissements des artères intracérébrales. Ce tableau n'est pas spécifique du post-partum et correspond à un tableau de SVCR. Dans le post-partum, l'utilisation d'ocytociques peut être incriminée ainsi que l'utilisation de bromocriptine, par son effet vasopresseur. La vasoconstriction réversible observée dans cette affection peut être liée à l'hypertension artérielle. Néanmoins, dans la plupart des cas, aucune hypertension n'a été rapportée, mais la tension artérielle peut être labile avec de courts épisodes d'hypertension sévère non dépistés. Le diagnostic d'angiopathie cérébrale aiguë bénigne du post-partum est posé sur la mise en évidence en angiographie de multiples rétrécissements des artères intracérébrales qui peuvent n'apparaître que 10 jours après les premiers symptômes et ont régressé ou disparu à 3 mois. Ces lésions peuvent être associées à des lésions de PRES. D'authentiques ischémies cérébrales peuvent survenir [1].

Causes très rares

Le choriocarcinome et l'embolie amniotique sont exceptionnellement responsables d'ischémies cérébrales [1].

Causes non spécifiques

La grossesse peut influencer le risque d'infarctus cérébral, même lorsque la cause n'est pas spécifique de la grossesse et du post-partum.

Cardiopathies emboligènes

La communication interauriculaire, l'embolie paradoxale et le prolapsus de la valve mitrale présentent un risque embolique faible. Les patientes porteuses de valves cardiaques ont un risque élevé d'embolie

systémique au cours de la grossesse et du post-partum. La fibrillation auriculaire découverte en cours de grossesse est rare [1].

Artériopathies

La prévalence de l'artériosclérose est surestimée dans les études anciennes qui ont rapporté des pourcentages allant jusqu'à 25 % d'accidents ischémiques cérébraux gravidopuerpéraux liés à l'athérosclérose. En fait, les AVC de cause indéterminée étaient considérés comme d'origine athéroscléroseuse. L'incidence des dissections artérielles ne semble pas augmentée par rapport aux femmes du même âge hors grossesse. En revanche, ces dernières semblent plus fréquemment associées à un SVCR ou à une pré-éclampsie [9]. Une maladie de Moyamoya (ou un syndrome de Moyamoya) ou une maladie de Takayasu peuvent exceptionnellement se révéler pendant la grossesse. Les poussées lupiques sont plus fréquentes durant la grossesse et peuvent se compliquer d'angéite cérébrale, majorant ainsi le risque d'AVC et nécessitant de fortes doses de corticoïdes durant la grossesse et les 2 mois suivant l'accouchement [1].

Affections hématologiques

La drépanocytose se complique volontiers de crises, surtout au troisième trimestre, qui peuvent elles-mêmes se compliquer d'occlusions de grosses ou de petites artères [1]. Plus de 95 % des purpuras thrombotiques thrombocytopéniques sont associés à des infarctus cérébraux. Ce syndrome rare est plus fréquent chez la femme enceinte et dans le post-partum [1]. Les coagulopathies sont des causes rares d'accident artériel ou veineux pendant la grossesse et le post-partum. Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est la coagulopathie la plus fréquemment rencontrée. 13,5 % des patientes présentant un AVC gravidopuerpéral présentent un SAPL [10]. La thrombocytémie essentielle et l'hémoglobinurie paroxystique nocturne peuvent rarement être associées aux thromboses artérielles [1].

Autres causes rares

L'embolie gazeuse, l'angéite des toxicomanes, l'hypotension artérielle brutale pendant l'accouchement et l'anesthésie sont des causes rares, non spécifiques de la grossesse [1].

Thromboses veineuses cérébrales

La plus grande fréquence des TVC dans le post-partum est bien établie [2–4, 6, 7]. La plupart surviennent dans les 3 semaines après l'accouchement [1]. L'âge, l'hypertension artérielle, les vomissements itératifs, l'accouchement par césarienne et les infections semblent être les principaux facteurs de risque [11].

La stase sanguine, la survenue de lésions des parois veineuses lors des efforts d'expulsion et l'état d'hypercoagulabilité du post-partum sont les principales hypothèses physiopathologiques [1]. La prédisposition aux TVC au cours de la grossesse et du post-partum ne doit pas dispenser de la réalisation d'un bilan de thrombophilie à distance de la grossesse [1]. Les taux de mortalité rapportés sont compris entre 10 et 30 %, avec un risque équivalent de séquelles neurologiques [1]. Ces chiffres sont probablement actuellement surestimés du fait de la généralisation de l'IRM cérébrale avec séquence de flux veineux permettant un diagnostic plus précoce, et d'une meilleure prise en charge thérapeutique [1, 12]. Par ailleurs, le pronostic serait meilleur chez les femmes enceintes ou en post-partum qu'en population générale [11]. Le risque de récidive lors d'une grossesse ultérieure est mal connu. Dans l'étude ISCVT, sur les 77 femmes ayant présenté une TVC pendant leur grossesse ou en post-partum, aucune n'a présenté de récidive lors d'une grossesse ultérieure [7]. Un antécédent de TVC, y compris pendant une grossesse, ne contre-indique pas une grossesse ultérieure [1].

Hémorragies cérébrales

Les principales causes d'hémorragie cérébrale sont l'éclampsie et les malformations vasculaires cérébrales [3, 4].

Hémorragies cérébrales liées à l'éclampsie

Si l'éclampsie peut être à l'origine d'infarctus cérébraux, elle peut également être à l'origine d'hémorragies cérébrales qui sont observées dans plus de 40 % des séries autopsiques. Il s'agit d'hémorragies pétéchiales multiples, corticales ou situées à la jonction cortex-substance blanche sous-corticale, ou parfois d'hémorragies intraventriculaires ou sous-arachnoïdiennes [1]. Les hémorragies de l'éclampsie sont multifactorielles : l'hypertension artérielle, la rupture de la barrière hémato-encéphalique, l'exsudation

plasmatique, la diapédèse érythrocytaire et les troubles de la coagulation y contribuent. Les mortalités maternelles et fœtales sont de 43 et 29 % [4].

Hémorragies cérébrales par rupture de malformation vasculaire

Le risque hémorragique au cours de la grossesse d'une malformation artérioveineuse (MAV) n'ayant jamais saigné a été évalué à 3,5 %, mais ne semble pas supérieur au risque hémorragique en dehors de la grossesse [13]. La grossesse pourrait être un facteur de risque d'hémorragie sur cavernome, en particulier dans les formes ayant déjà saigné.

Autres causes d'hémorragies

L'hypertension artérielle chronique, les troubles de l'hémostase, les vascularites, la toxicomanie et le syndrome de Moyamoya sont des causes rares d'hémorragie pendant la grossesse [1].

Hémorragies méningées

Comme chez les femmes du même âge hors grossesse, les causes d'hémorragie méningée sont dominées par les ruptures anévrysmales. Contrairement à la notion classique, la rupture anévrysmale au cours du travail ou de l'accouchement est exceptionnelle : parmi les ruptures anévrysmales, seulement 2 % surviennent pendant le travail, 8 % dans le post-partum et 90 % pendant la grossesse. L'augmentation du risque en fonction de l'âge gestationnel suggère une relation entre ce risque de rupture et les modifications hormonales et hémodynamiques liées à la grossesse [13]. La mortalité maternelle et fœtale au cours des ruptures anévrysmales est respectivement de 35 et 17 %. La mortalité maternelle dépasse 50 % en cas de récidive du saignement [2]. La mortalité et la morbidité, en dehors des hémorragies cérébrales, sont en grande partie liées au risque de vasospasme.

Traitement

Accidents ischémiques cérébraux

La prise en charge de l'ischémie cérébrale ne doit pas être différente de celle proposée hors grossesse. Il y a cependant quelques spécificités.

La grossesse est les quatre premières semaines du post-partum représentent une contre-indication théorique à l'administration d'un traitement thrombolytique. Chez l'animal, il n'a pas été montré d'effet tératogène du rt-PA, celui-ci ne passant pas la barrière placentaire [14]. En revanche, les hémorragies materno-fœtales sont redoutées. Des cas cliniques d'administration de rt-PA intraveineux ou intra-artériel ont été rapportés avec un nombre de complications graves faible [14]. Néanmoins, les cas d'évolution défavorable n'ont probablement pas été publiés. Ces quelques cas ne permettent pas de conclure en l'efficacité et la tolérance du traitement. Compte tenu de données récentes, en cas d'ischémie cérébrale avec occlusion proximale d'un vaisseau en circulation antérieure, le traitement endovasculaire par thrombectomie mécanique est recommandé en association à la thrombolyse intraveineuse, ou seul en cas de contre-indication formelle à la thrombolyse intraveineuse [15–17]. Même s'il n'existe actuellement pas de données chez la femme enceinte, cette technique représente donc une alternative de choix dans cette population. La thrombectomie semble licite pour les occlusions du tronc basilaire du fait du pronostic très péjoratif en l'absence de revascularisation. La décision de revascularisation doit donc être prise au cas par cas après évaluation du rapport bénéfice/risque.

L'aspirine, en raison de sa fœtotoxicité, doit être évitée au premier trimestre. Au cours du dernier trimestre de la grossesse, l'aspirine peut induire une anomalie de fermeture du canal artériel. De petites doses d'aspirine (< 100 mg/jour) peuvent être utilisées pendant la grossesse pour diminuer le risque d'accident ischémique artériel chez les femmes à risque après évaluation du rapport bénéfice/risque [1, 2].

Les antivitamines K (AVK) franchissent la barrière placentaire et, au cours du premier trimestre, sont tératogènes car ils favorisent les hémorragies fœtales. De la 13e à la 36e semaine de gestation, les AVK peuvent être prescrits, mais il est préférable de les arrêter avant l'accouchement et de ne pas les réintroduire avant un délai d'une semaine après l'accouchement. L'héparine, ne passant pas la barrière placentaire, est le traitement anticoagulant de choix pendant la grossesse. L'héparine, la warfarine et l'acénocoumarol peuvent être utilisés en cas d'allaitement maternel [1, 2].

Thromboses veineuses cérébrales

Après avoir été longtemps controversée, l'indication d'un traitement anticoagulant, en plus des mesures symptomatiques, est maintenant très largement admise dans les TVC, y compris pendant la grossesse et en cas d'hémorragie intracrânienne venant compliquer la TVC [12].

Hémorragies cérébrales et hémorragies méningées

Dans les hémorragies survenant au cours de l'éclampsie, l'interruption de la grossesse s'accompagne le plus souvent d'une résolution du syndrome éclamptique. Le traitement médical vise à contrôler l'hypertension artérielle, les crises épileptiques et l'œdème cérébral [1].

Dans les MAV, les indications thérapeutiques doivent être portées de la même façon qu'en dehors de la grossesse. Une indication chirurgicale est plus rarement retenue. L'embolisation et la radiothérapie stéréotaxique sont à éviter chez la femme enceinte, mais il n'y a pas de données quant à leur tolérance pendant la grossesse. Les modalités d'accouchement doivent reposer sur des indications obstétricales. En attendant que la MAV soit complètement traitée, toute nouvelle grossesse est déconseillée si la malformation s'est révélée par une hémorragie. Cette précaution n'est pas utile chez les patientes dont la MAV n'a pas saigné. En cas de radiothérapie stéréotaxique, un délai de 2 ans est recommandé avant une grossesse [1].

Dans les hémorragies méningées par rupture anévrysmale, le traitement doit être entrepris à chaque fois qu'il est possible, quel que soit le terme, compte tenu du mauvais pronostic des resaignements. Ce traitement peut être neurochirurgical, si les conditions s'y prêtent, ou endovasculaire. Si la maturité fœtale est suffisante, l'intervention peut être précédée d'une césarienne. Dans les autres cas, le traitement peut s'effectuer au cours de la grossesse. Si l'anévrysme artériel est totalement traité, l'accouchement peut alors se faire à terme, par voie naturelle, et il n'y a aucune contre-indication aux grossesses ultérieures. Si l'anévrysme artériel n'a pu être traité, un accouchement par les voies naturelles est généralement recommandé, mais avec la précaution d'une anesthésie péridurale afin d'éviter les efforts de la deuxième phase du travail et en aidant éventuellement l'accouchement par forceps. Il ne semble pas que, dans ce cas, la césarienne apporte un avantage. Elle peut néanmoins être indiquée pour des raisons obstétricales [1, 2].

Références

[1] Cordonnier C., Lamy C., Gauvrit J.Y., et al. Pathologie vasculaire cérébrale de la grossesse et du post-partum. *Encyclopédie médicochirurgicale.* 2006 Neurologie 17-046-S-10,

[2] Mas J.L., Lamy C. Stroke in pregnancy and the puerperium. *J Neurol.* 1998;245:305–313.

[3] Kittner S.J., Stern B.J., Feeser B.R., et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 1996;335:768–774.

[4] Sharshar T., Lamy C., Mas J.L. Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. *Stroke.* 1995;26:930–936.

[5] Bateman B.T., Schumacher H.C., Bushnell C.D., et al. Intracerebral hemorrhage in pregnancy: frequency, risk factors and outcome. *Neurology.* 2006;67:424–429.

[6] Bousser M.G., Crassard I. Cerebral venous thrombosis pregnancy and oral contraceptives. *Thromb Res.* 2012;130(Suppl 1):S19–S22.

[7] Ferro J.M., Canhao P., Stam J., et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis : results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004;35(3):664–670.

[8] Cordoliani Y.S., Foehrenbach H. *Radioprotection en milieu médical.* Paris: Masson; 2005.

[9] Arnold M., Camus-Jacqmin M., Stapf C., et al. Post-partum cervicoenphalic artery dissection. *Stroke.* 2008;39:2377–2379.

[10] Andreoli L., Chighizola C.B., Banzato A., et al. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res.* 2013;65(11):1869–1873.

[11] Coutinho J.M., Ferro J.M., Canhão P., et al. Cerebral venous and sinus thrombosis in women. *Stroke.* 2009;40(7):2356–2361.

[12] Einhaupl K.M., Villringer A., Meister W., et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet.* 1991;338(8767):597–600.

[13] Horton J.C., Chambers W.A., Lyon S.L., et al. Pregnancy and the risk of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 1990;27:867–872.

[14] Del Zotto E., Giossi A., Volonghi I., et al. Ischemic stroke during pregnancy and puerperium. *Stroke Res Treat.* 2011;doi:10.4061/2011/606780.

[15] Berkhemer O.A., Fransen P.S., Beumer D., et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015 Jan 1;372(1):11–20.
[16] Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K., et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:1019–1030.
[17] Campbell B.C.V., Mitchell P.J., Kleinig T.J., et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015;372:1009–1018.

CHAPITRE 309

Embolie amniotique

M. Legrand

Introduction

Décrite en 1926 par J.R. Meyer [1], l'embolie amniotique (EA) est une complication du péri-partum redoutée des soignants impliqués dans la prise en charge des parturientes. La présentation syndromique de l'EA comporte à la fois des symptômes maternels et fœtaux liés au passage de liquide amniotique et/ou d'éléments fœtaux dans la circulation maternelle. Elle survient le plus souvent pendant le travail, au moment de l'expulsion fœtale ou lors de la délivrance et reste l'une des grandes causes de mortalité maternelle [2]. Bien que le diagnostic puisse parfois être difficile, notamment dans les formes frustes, son incidence apparaît relativement stable au cours des années. Sa prise en charge repose essentiellement sur des traitements symptomatiques. Une évocation précoce du diagnostic dès l'apparition des symptômes est probablement un élément clé afin de mettre en œuvre les stratégies diagnostiques et thérapeutiques essentielles à la survie de la patiente et de l'enfant.

Épidémiologie

De grandes disparités dans la fréquence (1/8 000 à 1/80 000) et le taux de mortalité (27 à 60 %) de cette pathologie ont été publiées dans la littérature. En France, l'EA représente la deuxième cause déclarée de décès maternel lié à la grossesse (13,3 %), derrière les hémorragies (22 %). Si l'on exclut les causes hémorragiques spécifiques (, complication d'avortement, hématome rétroplacentaire, etc.), l'EA semble alors être devenue la première cause de décès maternel lié à la grossesse, probablement en raison de l'amélioration de la prise en charge des hémorragies du post-partum liées à l'atonie utérine [3]. La grande disparité de l'incidence et du pronostic semble en partie liée à la difficulté du diagnostic et à l'absence de critères spécifiques de l'EA, et de différences de pratiques de réanimation. Les critères diagnostiques publiés sont souvent ceux correspondant aux formes les plus graves d'EA et les études de cohorte disponibles sont toujours rétrospectives, à partir de registres nationaux informatisés le plus souvent [4, 5]. Il semble cependant que le diagnostic ne soit pas évoqué, même dans les situations les plus graves. Une étude japonaise récente, reprenant 193 autopsies de patientes décédées de cause obstétricale directe, retrouvait 25 % d'EA [6], alors que la suspicion diagnostique n'était généralement pas précisée dans le dossier clinique. Les diagnostics les plus souvent évoqués étaient une CIVD d'origine indéterminée (53 %) ou un état de choc d'origine indéterminé (31 %).

Physiopathologie

L'EA est la conséquence du passage dans la circulation maternelle d'éléments fœtoplacentaires *via* les veines placentaires ou au cours de déchirures du segment inférieur de l'utérus ou du col. Le liquide amniotique (LA) contient des cellules squameuses épithéliales, du lanugo (cheveux), des éléments graisseux, du mucus, de la bile et parfois du méconium. Ce passage de LA dans la circulation maternelle est favorisé par un gradient de pression positif entre la cavité utérine et les veines placentaires. Les conséquences liées au passage de LA dans la circulation maternelle restent mal comprises et source de débats. Plusieurs mécanismes sont ainsi proposés comme pouvant participer aux phénomènes clinicobiologiques observés dans l'EA.

Réaction anaphylactoïde

L'hypothèse d'une réaction anaphylactoïde dans l'EA a émergé après la constatation dans une petite série d'EA d'un pourcentage élevé de terrains atopiques (40 %) chez les patientes et d'une association plus fréquente avec la naissance d'un enfant de sexe masculin. Cette réaction est liée à une dégranulation mastocytaire non immune et indépendante de la réaction antigénique médiée par les IgE. Benson *et al.* ont ainsi suggéré une réaction anaphylactoïde et mesuré les taux sériques de tryptase dans une cohorte de patientes avec EA [7]. Les auteurs ont alors constaté des taux sériques élevés de tryptase plasmatique chez les patientes présentant un tableau d'EA. Le terme de réaction anaphylactoïde de la grossesse a par la suite été proposé pour remplacer le terme d'EA [8]. Ces résultats n'ont cependant pas été reproduits dans une autre cohorte de patientes suspectes d'EA. Dans plusieurs cas cliniques et une cohorte de patientes décédées d'EA confirmée à l'autopsie, des taux de tryptase étaient rapportés à la limite supérieure de la normale ou augmentés, mais dans des proportions bien moindres que chez des patientes ayant présenté un choc anaphylactique avéré [9].

Plusieurs séries autopsiques ont par contre mis en évidence une expression intense de la tryptase dans le tissu pulmonaire de patientes décédées d'EA [10]. Des phénomènes intrapulmonaires de dégranulation mastocytaire non spécifique sont donc observés au cours de l'EA sans que l'on puisse véritablement parler de réaction anaphylactoïde.

Insuffisance cardiaque droite

Les premières descriptions anatomopathologiques d'EA faisaient état d'emboles de matériel foetoplacentaire en grande quantité dans la circulation pulmonaire maternelle. Ces constatations ont naturellement suggéré une origine mécanique à l'état de choc associé à l'EA avec obstacle à l'éjection du ventricule droit et insuffisance cardiaque droite [11]. Une vasoconstriction pulmonaire semble également participer à cette augmentation de la post-charge du ventricule droit. Des concentrations importantes de puissants vasoconstricteurs pulmonaires (prostaglandines, endothéline) ont ainsi été mis en évidence dans le liquide amniotique [12].

Les cas les plus sévères d'EA s'accompagnent ainsi très souvent d'une mise en évidence d'un cœur pulmonaire aigu avec dilatation du ventricule droit. Une altération de la fonction contractile du ventricule gauche a également été mise en évidence par imagerie par résonance magnétique. Une hypothèse inflammatoire et non seulement mécanique a été suggérée comme cause de cette agression myocardique [13].

Inflammation et activation du complément

Plusieurs études suggèrent que l'activation du complément pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie de l'EA. Des taux de complément C3 et C4 diminués chez des patientes avec EA ont été observés, alors que les taux étaient dans les valeurs normales chez les patientes contrôlées [14]. Dans une autre étude, les taux de C4 plasmatiques étaient effondrés, alors que les taux de C3 restaient normaux [15]. Une étude histologique de poumon de patientes décédées d'une EA (n = 8) révélait des taux du fragment du complément C3a pulmonaire abaissés par comparaison à un groupe contrôle de patientes décédées de traumatisme [16]. Si une activation anormale du complément est possible au cours de l'EA, il faut toutefois noter que le travail normal s'accompagne lui-même d'une activation du complément avec une chute de 5 à 15 % des taux de C3 ou C4 lors de l'entrée en travail normal, valeurs revenant à la normale en post-partum immédiat. Un rôle des inhibiteurs de la C1 estérase a été proposé récemment. Une baisse de l'activité des inhibiteurs de la C1 estérase pourrait être impliquée dans l'inhibition du facteur FXIIa et de l'activité de kallikréine, les facteurs proposés jouant un rôle dans la pathophysiologie de l'EA [17]. Enfin, le liquide amniotique stimule l'agrégation plaquettaire et l'activation des polynucléaires neutrophiles, source de stress oxydatif [18].

Activation de la coagulation

Le liquide amniotique (LA) contient du facteur tissulaire (FT), principal activateur de la coagulation *in vivo via* l'activation du facteur X [19], et des inhibiteurs de la coagulation comme l'inhibiteur de facteur tissulaire (TFPI) [19–21]. Le *platelet activating factor* (PAF), présent dans le LA au cours du travail, joue un rôle dans le déclenchement du travail et la durée de la grossesse. Le PAF pourrait jouer un rôle dans la symptomatologie de l'EA en induisant une activation plaquettaire, une vasoconstriction pulmonaire, une bronchoconstriction avec libération de leucotriènes et de thromboxane A2, le recrutement de leucocytes et l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Le PAF pourrait à cet égard également être impliqué dans les coagulations intravasculaires disséminées, observées au cours de l'EA.

Diagnostic

Le diagnostic d'EA reste à l'heure actuelle un diagnostic essentiellement clinique, d'exclusion dans la majorité des cas. Il s'agit dans sa forme la plus typique d'une détresse maternelle qui peut initialement être confondue (voire associée) avec les diagnostics résumés dans le tableau 309.1. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de matériel fœtoplacentaire dans la circulation pulmonaire maternelle au cours de l'autopsie. Cette étude histologique n'est cependant que rarement obtenue du fait du refus fréquent par les familles d'une autopsie, mais surtout de l'évolution fréquemment non fatale de l'EA. Le développement récent de marqueurs du passage du LA dans la circulation maternelle pourrait permettre de conforter le diagnostic dans les tableaux cliniques évocateurs.

Tableau 309.1

Diagnostics différentiels de l'EA.

Causes	Diagnostic
Causes obstétricales	
Hémorragie du péri-partum :	RU + ESV, Échographie abdominale Hémoglobine
– atonie utérine	
– placenta *accreta*, *percreta*	
– plaie et déchirures de la filière, épisiotomie	
– rupture utérine	
Cardiomyopathie du péri-partum	Échographie cardiaque, BNP
Compression cave	
Éclampsie	Protéinurie (bandelette urinaire)
Œdème aigue du poumon aux tocolytiques	
Complications d'anesthésie	
Choc anaphylactique	Clinique, tests rétrospectifs
Passage intravasculaire d'anesthésiques locaux (AL)	Clinique, dosages AL
Rachianesthésie totale	Clinique
Surdosage péridurale	
Inhalation de liquide gastrique, intubation œsophagienne	Clinique, radio, fibroscopie
Causes non spécifiques	
Embolie gazeuse	
Embolie pulmonaire fibrinocruorique	Angioscanner
Cardiopathie de stress (Tako-tsubo)	Échographie cardiaque
Syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde	ECG, troponine I
Décompensation d'une cardiopathie (valvulaire)	Échographie cardiaque
Sepsis sévère, choc septique	Température, hémocultures

Facteurs de risque

Deux études rétrospectives récentes [5, 22], réalisées sur plusieurs millions d'accouchements, ont identifié l'âge maternel supérieur à 35 ans, les forceps (*odds ratio* allant de 4 à 6), l'utilisation de ventouses (*odds ratio* : 2), l'éclampsie, la souffrance fœtale aiguë et la césarienne (*odds ratio* allant de 6 à 12) comme facteurs de risque. Le lien de cause à effet entre la césarienne, voire les manœuvres instrumentales et la survenue de l'EA est difficile à établir, car une manœuvre instrumentale urgente ou une césarienne peut avoir été réalisée du fait de la détresse fœtale, très souvent observée au cours de l'EA et parfois inaugurale. Cependant, dans une étude de cohorte, un lien de causalité a été suggéré entre césarienne et EA, le risque d'EA étant en effet

augmenté après césarienne alors que les patientes n'étaient pas encore en travail au moment de la procédure [23].

Tableau clinique

Le début est souvent brutal, survenant avant ou rapidement après l'extraction fœtale ou la délivrance. Les signes cliniques inauguraux associent en général une hypotension artérielle, une détresse respiratoire et/ou des convulsions. Un saignement est très fréquemment observé, rapidement après le début des symptômes, associé à une coagulopathie profonde et précoce.

Les définitions publiées associent le plus souvent instabilité hémodynamique, signes respiratoires et neurologiques (convulsions) et absence d'autre cause aux symptômes. Les critères diagnostiques du *UK Obstetric Surveillance System* en sont un exemple (Encadré 309.1). La présence d'un collapsus maternel apparaît comme un signe majeur, même s'il n'est pas nécessairement inaugural dans la présentation clinique. Des prodromes à type d'agitation, sensation de malaise, inquiétude inhabituelle pendant le travail doivent alerter, car ceux-ci semblent souvent précéder les défaillances d'organes et l'arrêt cardiaque. Enfin, une détresse fœtale avec anomalie du rythme cardiaque fœtal est souvent observée, précédant parfois les autres symptômes maternels de l'EA. Si l'EA est souvent considérée comme un diagnostic d'exclusion, celle-ci ne doit cependant pas être trop vite écartée. Ainsi, une hémorragie du post-partum peut être le mode de présentation de l'EA. Celle-ci est en général bruyante, caractérisée par une hypotension et la présence de troubles de l'hémostase, profonds et précoces. Plus exceptionnellement, l'EA a été décrite dans un contexte septique (chorio-amniotite) [24].

Encadré 309.1

Critères de suspicion clinique de l'EA (adaptés des critères du *UK Obstetric Surveillance System*)

Collapsus maternel + au moins un des signes suivants :

- arrêt cardiaque ;
- troubles du rythme cardiaque ;
- symptômes prémonitoires (agitation, sensation de mort imminente, torpeur, inquiétude inhabituelle, etc.) ;
- convulsions ;
- dyspnée ou détresse respiratoire aiguë ;
- détresse fœtale ;
- hémorragie maternelle (sauf si l'hémorragie est le symptôme initial et ne s'accompagne pas d'une coagulopathie sévère ou d'une instabilité hémodynamique) ;
- confirmation histologique.

Si l'évolution est fatale, une autopsie doit être proposée à la famille à la recherche de signes d'EA.

Diagnostic biologique

Aucun test biologique n'est totalement spécifique d'EA. Le dosage de la tryptase plasmatique, du fait de son manque de spécificité, est inutile au diagnostic d'EA. Il permet cependant d'éliminer une cause anaphylactique vraie si le contexte est évocateur (*i.e.* injection de l'antibioprophylaxie, induction de l'anesthésie générale). De la même manière, si des anesthésiques locaux ont été administrés, leur dosage est utile afin d'éliminer *a posteriori* un passage intravasculaire et une toxicité systémique. Le dosage du complément n'est ni suffisamment sensible ni suffisamment spécifique pour pouvoir être utilisé comme test diagnostique. La détection plasmatique de marqueurs du méconium dans la circulation maternelle a été proposée (zinc-coproporphyrine) [25], mais ils ne sont pas disponibles en routine et leur détection implique un passage de LA méconial dans la circulation maternelle.

Le dosage dans le plasma maternel de l'IGFBP-1 (*Insulin Growth Factor Binding Protein* de type 1) a été proposé pour le diagnostic biologique d'EA [26]. L'IGFBP-1, facteur de croissance fœtal synthétisé par les cellules choriales, est présent en grande concentration dans le LA et en faible concentration dans le plasma maternel. Dans une étude portant sur 25 cas d'EA, un taux plasmatique élevé d'IGFBP-1 était observé chez les patientes avec EA, alors que les concentrations étaient basses dans des groupes contrôles. Un seuil plasmatique de 104 µg/L était associé à l'EA. Son dosage quantitatif n'est cependant pas encore disponible

en routine, mais peut être réalisé dans certains centres spécialisés. Récemment, une baisse de l'activité des inhibiteurs de la CA estérase, plus importante que chez des parturientes avec accouchement normal, a été observée chez des patientes japonaises avec EA. Cette baisse était d'autant plus marquée que l'évolution a été fatale [17].

Diagnostic histologique

En cas d'évolution fatale, une autopsie doit être proposée à la famille afin de confirmer le diagnostic (Fig. 309.1). Une analyse anatomopathologique méticuleuse du tissu pulmonaire est nécessaire à la recherche de matériel fœtoplacentaire, dont la présence peut être fruste dans la circulation maternelle. Plusieurs coupes pulmonaires doivent être étudiées afin d'augmenter la probabilité d'observer des emboles amniotiques. Une analyse immunohistochimique doit compléter l'analyse en cas d'examen initial peu contributif, avec l'utilisation d'anticorps monoclonaux TKH-2 dirigés contre les glycoprotéines sialyl-Tn et NeuAc α 2-6GalNAc, permettant de dépister la présence de matériel méconial [27, 28].

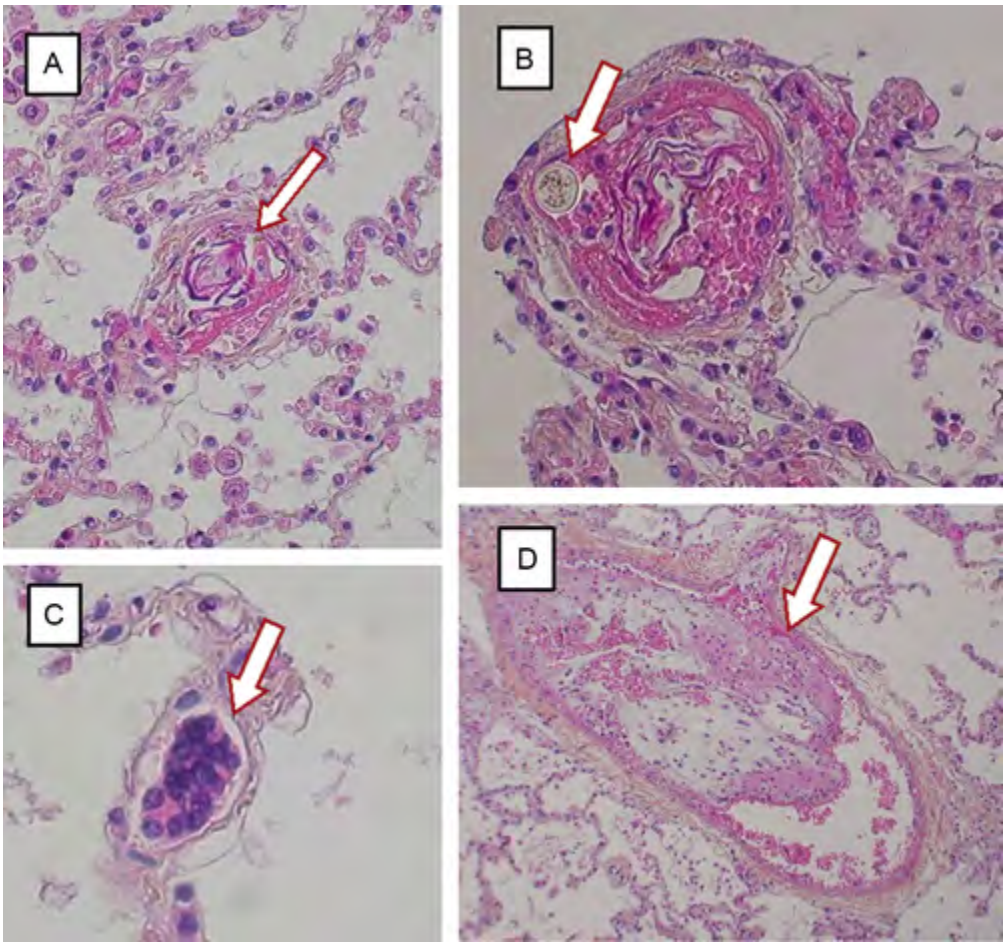


FIG. 309.1 Étude histologique du tissu pulmonaire d'une patiente décédée d'EA.
Mise en évidence de matériel fœto-amniotique (flèches) : squames de kératine (A), cheveux (B), trophoblaste (C), mucus (D) dans les vaisseaux pulmonaires.

La détection de cellules squameuses dans le sang veineux de patientes ne semble quant à elle pas être spécifique d'une EA. Il en est de même de la mise en évidence de matériel fœtoplacentaire dans les veines placentaires d'une pièce d'hystérectomie. Ainsi, chez une patiente suspecte d'EA, l'observation de matériel amniotique dans les veines placentaires est un élément en faveur d'une EA, sans toutefois pouvoir l'affirmer sur ce seul élément.

Prise en charge thérapeutique

En l'absence de traitement spécifique, la prise en charge de l'EA est essentiellement symptomatique, axée sur le contrôle des défaillances d'organes. Une gestion rapide et multidisciplinaire (équipe d'anesthésie-réanimation, d'obstétrique et de radiologie) est primordiale. Cette gestion synchrone de l'anesthésie, de la réanimation (respiratoire, hémodynamique, métabolique, hématologique) et de la transfusion sanguine rend nécessaire la mobilisation rapide de renforts médicaux et paramédicaux [29]. De plus, les patientes nécessitent souvent d'être transportées pendant la prise en charge (salle de travail, bloc opératoire, radiologie interventionnelle, transport interhospitalier, unité de réanimation), sans interruption de la prise en charge médicale. Enfin, des cas cliniques illustrent l'issue pouvant être favorable après prise en charge précoce et agressive des défaillances d'organes, malgré un tableau clinique initial extrêmement grave.

Spécificités de la prise en charge de l'état de choc

Les causes de l'état de choc peuvent s'intriquer dans la situation de l'embolie amniotique (cardiogénique obstructive avec cœur pulmonaire aigu, défaillance ventriculaire gauche, hypovolémique avec hémorragie, et secondairement distributive avec syndrome de réponse inflammatoire systémique associé). La réanimation symptomatique est ainsi basée sur l'apport d'oxygène ou la ventilation mécanique en cas de détresse respiratoire sévère et une prise en charge hémodynamique basée sur le remplissage vasculaire (*cf. infra*) et l'utilisation d'amines vasoactives et inotropes (noradrénaline et surtout adrénaline en cas de dysfonction cardiaque associée).

L'échographie cardiaque apparaît nécessaire afin de rechercher une défaillance cardiaque droite et/ou gauche aiguë. Plusieurs articles relatent l'utilisation très efficace d'une assistance circulatoire dans des situations désespérées d'arrêt cardiaque ou d'insuffisance circulatoire réfractaire survenant au cours d'EA [30, 31]. Il s'agit là de prendre en charge l'insuffisance cardiaque droite secondaire à l'embolie ou à l'hypertension artérielle pulmonaire. Les principales limites sont évidemment la disponibilité de la technique et la coagulopathie parfois très sévère. Le monoxyde d'azote inhalé, plus rapide et plus simple à mettre en œuvre, est également susceptible d'être utile quand l'insuffisance cardiaque droite et l'hypertension artérielle pulmonaire sont au premier plan [32].

Spécificités de la prise en charge de l'arrêt cardiorespiratoire

L'arrêt cardiaque peut survenir très rapidement et même être inaugural. Le pronostic maternel prime initialement et la réanimation cardiopulmonaire standardisée doit être initiée immédiatement selon les recommandations [33]. Rappelons l'importance capitale du massage cardiaque ininterrompu, y compris en cas de déplacement de la patiente ou lors de la réalisation des actes techniques. C'est un point capital, souvent pris en défaut. En l'absence d'étude spécifique, l'état de grossesse ne change que très peu la procédure, en dehors d'une latérodéviation systématique de l'utérus pour diminuer la compression cave et de la nécessité de se préparer à réaliser une césarienne en urgence. En l'absence de récupération d'une activité cardiaque spontanée au bout de 4 à 5 minutes de réanimation, une extraction fœtale doit en effet être réalisée pour tenter de sauver le fœtus et pour optimiser la réanimation maternelle en libérant définitivement la compression cave. Cette intervention de sauvetage doit être réalisée sur place afin d'éviter le déplacement de la patiente, source quasi inévitable d'interruption du massage cardiaque externe et de prolongation du délai d'extraction. La gravité d'une telle situation doit faire évoquer immédiatement les deux diagnostics différentiels pour lesquels il existe un traitement spécifique. Il s'agit tout d'abord de l'intoxication aux anesthésiques locaux, source d'arrêt cardiaque irrécupérable par blocage quasi irréversible des canaux sodiques et pour lequel l'administration d'intralipide peut être salvatrice [34, 35]. Dans un contexte de prééclampsie sévère, l'intoxication au magnésium doit aussi être évoquée si cette thérapeutique avait été mise en place, et nécessite dans ce cas l'administration de chlorure de calcium. Enfin, la mise en place d'une assistance circulatoire avec circulation extracorporelle est à envisager rapidement si la défaillance cardiaque apparaît au premier plan.

Spécificités de la prise en charge de l'hémorragie

La prise en charge doit d'emblée être multidisciplinaire, associant de front les gestes obstétricaux d'hémostase (révision utérine, examen sous valve, suture de lésions vaginales, massage utérin), la gestion des techniques d'anesthésie nécessaires à leur réalisation, la prescription de drogues utérotoniques (ocytocine puis rapidement sulprostone), la réanimation hémodynamique basée sur le remplissage et la transfusion rapide de culots globulaires rouges (CGR), le traitement de la coagulopathie et, souvent, le

recours aux techniques d'hémostase chirurgicale (ligatures vasculaires, capitonnage, hystérectomie d'hémostase) [36]. Le saignement peut être massif. Le recours à la transfusion de culots globulaires et de plasma frais congelés doit donc être rapide, ce qui sous-entend une organisation préalable de la transfusion sanguine (dépôt de sang et procédure d'approvisionnement). L'apport de plasma permet de lutter contre la coagulopathie intravasculaire disséminée, souvent observée dans l'EA. Les cryoprécipités de fibrinogène ou de concentrés plaquettaires [37] dans les syndromes hémorragiques majeurs sont à envisager rapidement. Un ratio PFC:CGR compris entre 1:2 et 1:1 est sûrement à retenir, à l'instar des coagulopathies d'origine traumatique.

La présence fréquente d'une coagulopathie de consommation pose le problème de l'utilisation des médicaments procoagulants. Une étude française récente, réalisée dans le cadre de l'hémorragie du post-partum (hors EA), montre la supériorité de l'acide tranexamique *vs* placebo dans la diminution des besoins transfusionnels et du risque d'évolution vers une forme grave [38]. Bien qu'elle soit proposée par certains arbres décisionnels, l'utilisation d'antifibrinolytiques n'est pratiquement pas documentée et en aucun cas évaluée dans l'EA. Aucun cas clinique d'EA ne mentionne spécifiquement l'acide tranexamique. Une étude rétrospective récente, reprenant les EA publiées entre 2003 et 2009, a comparé les patientes ayant reçu du facteur VII activé (n = 16) et celles n'en ayant pas reçu (n = 28) et suggère un pronostic défavorable (mortalité, séquelles définitives neurologiques) en cas d'administration de facteur VII activé, sans pouvoir discriminer l'effet du traitement et la gravité de l'échantillon [39]. Dans ce contexte, la prudence est de mise quant à l'utilisation du facteur VII activé et de l'acide tranexamique. Dans tous les cas, leur utilisation pourrait être réservée aux cas d'hémorragies réfractaires, malgré un apport suffisant de fractions coagulantes.

Conclusion

Le diagnostic d'EA est souvent porté sur un faisceau d'arguments cliniques et constitue un diagnostic d'élimination, le diagnostic de certitude restant histologique. Le dosage plasmatique de l'*insulin-like growth factor binding protein-1* a récemment été décrit comme sensible et spécifique pour confirmer un diagnostic clinique d'EA. Des diagnostics différentiels curables doivent aussi être évoqués (*e.g.* choc anaphylactique, intoxication aux anesthésiques locaux, etc.). L'EA, bien que rare, reste l'une des grandes causes de mortalité maternelle. Cependant, une prise en charge du syndrome hémorragique et de l'insuffisance circulatoire peut être associée à un bon pronostic maternel et fœtal.

Références

[1] Meyer J.R. Embolia pulmonar amnio-caseosa. *Braz Med.* 1926;2:301–303.

[2] Fitzpatrick K., Tuffnell D., Kurinczuk J., et al. Incidence, risk factors, management and outcomes of amniotic-fluid embolism: a population-based cohort and nested case-control study. *BJOG.* 2015 Feb 12;doi:10.1111/1471-0528.13300 Epub ahead of print.

[3] Bouvier-Colle M.H., Mohangoo A.D., Gissler M., et al. What about the mothers? An analysis of maternal mortality and morbidity in perinatal health surveillance systems in Europe. *BJOG.* 2012;119(7):880–889 discussion 890.

[4] Tuffnell D.J. United kingdom amniotic fluid embolism register. *BJOG.* 2005;112(12):1625–1629.

[5] Kramer M.S., Rouleau J., Baskett T.F., et al. Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet.* 2006;368(9545):1444–1448.

[6] Kanayama N., Inori J., Ishibashi-Ueda H., et al. Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years: significance of amniotic fluid embolism. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(1):58–63.

[7] Benson M.D., Lindberg R.E. Amniotic fluid embolism, anaphylaxis, and tryptase. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(3 Pt 1):737.

[8] Benson M.D. Anaphylactoid syndrome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(3 Pt 1):749.

[9] Benson M.D., Kobayashi H., Silver R.K., et al. Immunologic studies in presumed amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol.* 2001;97(4):510–514.

[10] Fineschi V., Gambassi R., Gherardi M., et al. The diagnosis of amniotic fluid embolism: an immunohistochemical study for the quantification of pulmonary mast cell tryptase. *Int J Legal Med.* 1998;111(5):238–243.

[11] Clark S.L. New concepts of amniotic fluid embolism: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1990;45(6):360–368.

[12] Khong T.Y. Expression of endothelin-1 in amniotic fluid embolism and possible pathophysiological mechanism. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(7):802–804.

[13] Hosoya Y., Watanabe M., Terashima M., et al. Cardiac magnetic resonance imaging in a patient with amniotic fluid embolism associated with severe cardiopulmonary complications. *Int Heart J.* 2013;54(2):119–122.
[14] Jacob H.S., Hammerschmidt D.H. Tissue damage caused by activated complement and granulocytes in shock lung, post perfusion lung, and after amniotic fluid embolism: ramifications for therapy. *Ann Chir Gynaecol Suppl.* 1982;196:3–9.
[15] Oi H., Naruse K., Noguchi T., et al. Fatal factors of clinical manifestations and laboratory testing in patients with amniotic fluid embolism. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(2):138–144.
[16] Fineschi V., Riezzo I., Cantatore S., et al. Complement C3a expression and tryptase degranulation as promising histopathological tests for diagnosing fatal amniotic fluid embolism. *Virchows Arch.* 2009;454(3):283–290.
[17] Tamura N., Kimura S., Farhana M., et al. C1 esterase inhibitor activity in amniotic fluid embolism. *Crit Care Med.* 2014 Jun;42(6):1392–1396.
[18] Chen K.B., Chang S.S., Tseng Y.L., et al. Amniotic fluid induces platelet-neutrophil aggregation and neutrophil activation. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Apr;2008(4):318 e1-7.
[19] Sarig G., Klil-Drori A.J., Chap-Marshak D., et al. Activation of coagulation in amniotic fluid during normal human pregnancy. *Thromb Res.* 2011 Nov;128(5):490–495.
[20] Uszyński W., Żekanowska E., Uszyński M., et al. Activation contact system (ACS) and tissue factor (TF) in human amniotic fluid: Measurements of ACS components and TF, and some implications on the pathophysiology of amniotic fluid embolism. *Thromb Res.* 2015 Apr;135(4):699–702.
[21] Uszyński W., Zekanowska E., Uszyński M., et al. New observations on procoagulant properties of amniotic fluid: microparticles (MPs) and tissue factor-bearing MPs (MPs-TF), comparison with maternal blood plasma. *Thromb Res.* 2013;132(6):757–760.
[22] Abenhaim H.A., Azoulay L., Kramer M.S., et al. Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a population-based study on 3 million births in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(1):49 e1-8.
[23] Knight M., Tuffnell D., Brocklehurst P., et al. Incidence and risk factors for amniotic-fluid embolism. *Obstet Gynecol.* 2010;115(5):910–917.
[24] Romero R., Kadar N., Vaisbuch E., et al. Maternal death following cardiopulmonary collapse after delivery: amniotic fluid embolism or septic shock due to intrauterine infection? *Am J Reprod Immunol.* 2010;64(2):113–125.
[25] Kanayama N., Yamazaki T., Naruse H., et al. Determining zinc coproporphyrin in maternal plasma – a new method for diagnosing amniotic fluid embolism. *Clin Chem.* 1992;38(4):526–529.
[26] Legrand M., Rossignol M., Dreux S., et al. Diagnostic Accuracy of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 for Amniotic Fluid Embolism. *Crit Care Med.* 2012 Jul;40(7):2059–2063.
[27] Kobayashi H., Ooi H., Hayakawa H., et al. Histological diagnosis of amniotic fluid embolism by monoclonal antibody TKH-2 that recognizes NeuAc alpha 2-6GalNAc epitope. *Hum Pathol.* 1997;28(4):428–433.
[28] Sinicina I., Pankratz H., Bise K., et al. Forensic aspects of post-mortem histological detection of amniotic fluid embolism. *Int J Legal Med.* 2010;124(1):55–62.
[29] Dean L.S., Rogers 3rd R.P., Harley R.A., et al. Case Scenario: Amniotic Fluid Embolism. *Anesthesiology.* 2012;116(1):186–192.
[30] Verroust N., Zegdi R., Ciobotaru V., et al. Ventricular fibrillation during termination of pregnancy. *Lancet.* 2007;369(9576):1900.
[31] Esposito R.A., Grossi E.A., Coppa G., et al. Successful treatment of postpartum shock caused by amniotic fluid embolism with cardiopulmonary bypass and pulmonary artery thromboembolectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(2):572–574.
[32] McDonnell N.J., Chan B.O., Frengley R.W. Rapid reversal of critical haemodynamic compromise with nitric oxide in a parturient with amniotic fluid embolism. *Int J Obstet Anesth.* 2007;16(3):269–273.
[33] Morrison L.J., Deakin C.D., Morley P.T., et al. Part 8: Advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation.* 2010;122(16 Suppl 2):S345–S421.
[34] Killoran P.V., Cattano D. From bedside to bench and back: perfecting lipid emulsion therapy for local anesthetic toxicity. *Anesthesiology.* 2011;115(6):1151–1152.
[35] Benhamou D., Mazoit J.X., Zetlaoui P. Early administration of lipid rescue after initial signs of local anesthetic-induced systemic toxicity. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29(11):826.

[36] Gayat E., Resche-Rigon M., Morel O., et al. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study. *Intensive Care Med.* 2011;37(11):1816–1825.
[37] Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care.* 2010;14(2):R52.
[38] Ducloy-Bouthors A.S., Jude B., Duhamel A., et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care.* 2011;15(2):R117.
[39] Leighton B.L., Wall M.H., Lockhart E.M., et al. Use of recombinant factor VIIa in patients with amniotic fluid embolism: a systematic review of case reports. *Anesthesiology.* 2011;115(6):1201–1208.

CHAPITRE 310

Cardiomyopathie du péri-partum

M.-F. Seronde

La cardiopathie du péri-partum (CMPP) est une cause d'insuffisance cardiaque associée à la grossesse. Elle survient typiquement pendant le dernier mois de la grossesse et jusqu'à 6 mois après l'accouchement chez une femme sans antécédents cardiovasculaires connus. La CMPP est une forme de cardiomyopathie de mauvais pronostic, mais qui peut aussi complètement récupérer.

Définition

La cardiomyopathie du péri-partum est une forme rare d'insuffisance cardiaque touchant la femme jeune. Elle se manifeste par un épisode d'insuffisance cardiaque entre le dernier mois de grossesse et les premiers mois du post-partum. Le diagnostic est confirmé par la présence d'une altération de la fonction systolique du ventricule gauche, en l'absence de toute autre cause identifiable [1, 2].

Épidémiologie

L'incidence de la CMPP est mal connue [3–8]. La plupart des études ont été réalisées aux États-Unis, en Afrique du Sud et en Haïti. Sa fréquence est plus importante en Haïti et en Afrique du Sud où l'incidence est d'environ respectivement 1/300 et 1/1 000 naissances. Aux États-Unis, l'incidence de la CMPP est de l'ordre de 1 sur 2 500 à 4 000 naissances. Il n'y a pas de données épidémiologiques européennes disponibles. Une étude rétrospective publiée récemment par l'équipe de Lille évalue sa prévalence à 1/8 000 [9].

Physiopathologie

Du fait de sa rareté, la physiopathologie de cette maladie est mal connue et reste débattue.

Les hypothèses évoquées sont celles d'une affection virale du myocarde [10] ou d'une auto-immunité liée aux antigènes fœtaux circulants [11].

L'hypothèse d'une toxicité liée à un peptide de clivage de la prolactine a été rapportée. Cette hypothèse a été suggérée et en partie démontrée à partir d'un modèle expérimental reproduisant la cardiomyopathie du péri-partum [12]. En effet, des souris déficientes pour la protéine STAT 3 présentent une élévation notable du stress oxydant responsable d'une augmentation des taux circulants de cathepsine D qui est l'enzyme de clivage de la prolactine, sécrétée par la glande pituitaire pour la lactation. Ce clivage de la prolactine donne naissance à un peptide de 16 kDa qui présente un effet délétère spécifique sur le cardiomyocyte, et exerce également des propriétés anti-angiogéniques responsables d'une mauvaise adaptation du myocarde en réponse à la charge de travail que représente la grossesse, notamment durant le dernier trimestre où le débit cardiaque est normalement multiplié par 3. Dans ce modèle expérimental, un traitement par la bromocriptine, inhibant la synthèse de prolactine, prévient l'apparition de la cardiomyopathie. Il a été montré que les patientes atteintes de cardiomyopathie du péri-partum présentaient également une diminution des concentrations tissulaires STAT 3, une augmentation des taux circulants de cathepsine D et la présence du peptide de 16 kDa. De plus, chez les patientes ayant présenté une cardiomyopathie du péri-partum et qui présentent une nouvelle grossesse, un traitement par bromocriptine prescrit avant l'accouchement prévient le risque de récidive et de complications majeures.

Des biomarqueurs ont déjà été évalués dans cette pathologie et ont permis de déterminer d'autres mécanismes physiopathologiques.

Les résultats de l'équipe d'Afrique du Sud confirment l'hypothèse que l'activation immunitaire contribue à la physiopathologie de la PPCM. Sliwa [13] a montré des concentrations accrues dans le plasma de TNF-α,

de protéine C-réactive et d'un marqueur plasmatique de l'apoptose, le Fas/Apo-1, dans une large population de nouveaux cas de CMPP. La concentration initiale de protéine C-réactive était corrélée avec le diamètre télédiastolique et télésystolique du VG et inversement proportionnelle à la fraction d'éjection ventriculaire gauche. La concentration de Fas/Apo-1 dans le plasma était significativement plus élevée chez les patients atteints de CMPP que chez les témoins sains, et était prédictive de mortalité. La concentration de protéine C-réactive dans le plasma peut varier considérablement entre les différents groupes ethniques, et ce d'autant que 40 % de cette variation est génétiquement déterminée. Une augmentation de l'intensité d'une réponse inflammatoire pourrait être l'un des nombreux facteurs qui contribuent au développement de CMPP.

Dans l'étude de Forster [14], des biomarqueurs de fonction cardiaque (NTproBNP), de stress oxydatif (OxLDL), d'apoptose (FAS/Apo-1), de remodelage (MMP-2, MMP-9, TGFβ1 et VEGF) et d'inflammation (ILβ1, IL-6, TNF-α), ainsi que la prolactine ont été dosés chez des patientes atteintes de CMPP au moment du diagnostic et à 6 mois et comparés à ceux de patientes parturientes indemnes de toute pathologie cardiaque et infectieuse, appariées sur l'âge, l'IMC, la race et la parité. Cette étude suggère que le stress oxydatif, l'inflammation et la prolactine sont interconnectés et participent à la physiopathologie de la CMPP.

D'autres études évoquent la possibilité d'une susceptibilité génétique à la CMPP. Ces études ne sont pas à proprement parler des études génétiques, mais plutôt des cas rapportés dans la littérature où la mère et la fille développent une CMPP [15–18]. Cependant, la très grande incidence observée dans certaines communautés suggère la présence d'un facteur de risque environnemental et une mutation génétique n'est pas exclue. Des études réalisées chez des migrants aux États-Unis ont montré une incidence plus élevée de la CMPP dans la population afro-américaine que dans la population hispanique [5]. D'autres études doivent confirmer ces résultats ; pour l'instant, il n'est pas recommandé de réaliser de test génétique systématique chez ces patientes.

Présentation clinique et démarche diagnostique

Présentation clinique

La présentation clinique des patientes atteintes de CMPP est similaire à celle des patients atteints d'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique. Elle peut être très différente d'un sujet à l'autre et peut parfois être confondue avec des signes habituellement présents pendant la grossesse, incluant des œdèmes des pieds, une dyspnée à l'effort, des épisodes d'orthopnée nocturne et une toux persistante. D'autres signes peuvent survenir dans la CMPP : gêne abdominale en rapport avec l'hépatomégalie, douleur thoracique et palpitations.

Dans la majorité des cas, ces signes surviennent dans les quatre mois après l'accouchement (78 %) ; dans seulement 9 % des cas, les symptômes apparaissent durant le dernier mois de grossesse.

Mais la présentation clinique peut être plus parlante avec la survenue de troubles du rythme ventriculaire soutenus ou d'arrêt cardiaque [19]. Enfin, les complications thrombotiques ne sont pas rares, en particulier le risque de thrombose intracardiaque pouvant se compliquer d'embolie systémique intracérébrale, intracoronaire, mésentérique, mais aussi un risque de survenue de complications thrombo-emboliques veineuses [15, 20–22].

Démarche diagnostique

La CMPP est un diagnostic d'exclusion. Ainsi, toutes les patientes doivent bénéficier de tous les examens complémentaires permettant de diagnostiquer une autre cause à cette insuffisance cardiaque.

L'ECG peut aider au diagnostic de CMPP. Dans une étude sud-africaine, 66 % des patientes avaient des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche et 96 % avaient des anomalies de la repolarisation [7, 19].

Les peptides natriurétiques sont élevés dans la CMPP en rapport avec l'élévation des pressions télédiastoliques. Ainsi, dans une étude sur 38 patientes atteintes, toutes avaient un NTproBNP augmenté (moyenne à 1727,2 fmol/mL) comparé à 21 femmes en post-partum (moyenne à 339,5 fmol/mL, $p < 0,0001$) [14].

L'imagerie cardiaque doit être réalisée chez toute patiente en péri-partum présentant des symptômes évocateurs d'insuffisance cardiaque. L'imagerie a pour intérêt de confirmer l'altération de la fonction systolique, d'en trouver l'étiologie, mais aussi de rechercher des facteurs pronostiques de la CMPP.

L'échocardiographie est l'examen de première intention, elle sera complétée d'une IRM cardiaque si possible. Ces examens permettent de mesurer le diamètre télédiastolique du ventricule gauche (DTDVG) et la fraction d'éjection du VG (FEVG). Un DTDVG > 60 mm et une FEVG < 30 % sont des critères de mauvais pronostic [1, 6, 22, 23]. Ces examens s'appliqueront à rechercher un thrombus intracavitaire.

L'échocardiographie sera répétée avant la sortie des patientes, à 6 semaines, 6 mois et annuellement afin d'évaluer l'efficacité des thérapeutiques. L'IRM pourra être contrôlée à 6 mois et à un an.

Prise en charge thérapeutique

Traitement de la phase aiguë de l'insuffisance cardiaque dans la CMPP

Traitement initial

Le traitement initial n'est pas différent de celui d'une insuffisance cardiaque aiguë décompensée d'une autre étiologie. Les recommandations de la Société européenne de cardiologie s'appliquent [24]. Un traitement doit être rapidement débuté, en particulier en cas d'œdème aigu du poumon. Une oxygénothérapie efficace doit être mise en place afin d'obtenir une saturation à plus de 95 %, complétée si nécessaire d'une ventilation non invasive avec une pression positive de 5-7,5 cmH_2O. Les diurétiques de l'anse doivent être prescrits avec un bolus initial de 20-40 mg. Les dérivés nitrés sont recommandés si la pression artérielle systolique est ≥ 110 mmHg (nitroglycérine de 10-20 µg jusqu'à 200 µg/min). Les traitements inotropes seront prescrits sans attendre en cas de choc cardiogénique (dobutamine).

Assistance cardiaque et transplantation

En cas de dépendance aux inotropes et malgré un traitement médical optimal, l'implantation d'une assistance cardiaque ou d'une transplantation doit être envisagée. Bien que le pronostic de la CMPP soit différent de celui de la cardiomyopathie dilatée, avec une plus grande proportion de patients qui vont récupérer dans les 6 mois, il faut envisager chez ces patientes l'implantation d'une assistance ventriculaire gauche ou d'une greffe cardiaque. L'assistance VG peut être un moyen d'attendre la récupération ou la greffe. Chaque cas doit être discuté avant prise de décision. Selon la littérature, entre 0 et 11 % des patientes avec CMPP sont transplantées [25]. Il s'agit de petites séries et ces résultats doivent être confirmés par des registres internationaux de plus grande ampleur.

Traitement de la phase chronique de la maladie

Traitement médical

Lorsque la cardiopathie survient **après l'accouchement**, les recommandations de la Société européenne de cardiologie s'appliquent [24].

Pendant la grossesse, certains traitements ne peuvent être prescrits :

- *les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes de l'angiotensine 2* sont contre-indiqués en raison de leur toxicité rénale et fœtale (I-C) [26, 27] ;
- *les dérivés nitrés d'action longue* pourraient remplacer les inhibiteurs du système rénine-angiotensine ;
- *les β-bloqueurs* n'ont pas montré d'effet tératogène, les β1 sélectifs seront préférés aux β2 sélectifs, car ces derniers ont une action antitocolytique [28] ;
- *les diurétiques* sont utilisés à dose parcimonieuse en raison du risque de réduction du débit placentaire [29, 30]. Le furosémide et l'hydrochlorothiaside sont les plus utilisés ;
- *les antagonistes de l'aldostérone* : la spironolactone a un effet anti-androgénique durant le premier trimestre de la grossesse. L'effet de l'éplérénone sur le fœtus humain est inconnu. Ainsi, cette classe thérapeutique est interdite durant la grossesse [31] ;
- *les traitements anticoagulants* : la toxicité fœtale de la warfarine doit être considérée chez toute patiente avec CMPP et FEVG < 35 %. Les héparines de bas poids moléculaire ou l'héparine non fractionnée peuvent être utilisées.

Resynchronisation et défibrillateur implantable

Dans les recommandations de la Société européenne de cardiologie 2012, la resynchronisation et/ou l'implantation d'un défibrillateur chez une femme porteuse d'une CMPP ne sont pas discutées. L'indication et le moment de l'implantation sont difficiles à déterminer dans cette indication en raison de l'évolution naturelle de la cardiomyopathie. Il faut tenir compte du coût de l'appareillage, mais aussi des potentielles complications chez une patiente qui risque de récupérer. Beaucoup de praticiens seront tentés d'implanter un défibrillateur et/ou resynchronisation chez une patiente qui garde, à 6 mois d'évolution, une dysfonction systolique sévère malgré un traitement médical optimal (stade III-IV et QRS > 120 ms). Les futurs registres s'appliqueront à répondre à ces questions.

Nouvelles thérapeutiques

Comme décrit précédemment, la bromocriptine pourrait devenir un traitement spécifique de la CMPP [32]. Plusieurs cas rapportés dans la littérature suggèrent que l'adjonction de bromocriptine au traitement conventionnel serait bénéfique chez ces patientes atteintes de CMPP [32–35]. De plus, une étude pilote randomisée, réalisée chez des patientes atteintes de CMPP nouvellement diagnostiquée dans les 4 semaines après l'accouchement, a montré des résultats encourageants [36]. Dans cette étude, chez les patientes traitées par bromocriptine (2,5 mg de bromocriptine 2 fois par jour pendant 2 semaines, suivi de 2,5 mg/j pendant 4 semaines), la fraction d'éjection s'était nettement améliorée (passant de 27 % au moment du diagnostic à 58 % à 6 mois, p = 0,012) par rapport au groupe contrôle sous traitement conventionnel (27 % au diagnostic et 36 % à 6 mois, NS).

La bromocriptine est prescrite depuis plus de 20 ans, en post-partum, pour arrêter la lactation. Son utilisation à cette période a été associée dans plusieurs études à la survenue d'infarctus du myocarde [37]. C'est pour cette raison qu'un traitement anticoagulant est fortement encouragé chez ces patientes atteintes de CMPP avec FEVG basse, et ce d'autant plus qu'elles sont traitées par bromocriptine. De plus, sous traitement anticoagulant, le risque thrombo-embolique est limité [34, 36].

La sécurité de prescription de la bromocriptine a été analysée dans un registre de plus de 1 400 femmes qui prenaient le traitement pendant les premières semaines de grossesse. Il n'a pas été mis en évidence de risque accru d'avortement ou de malformation congénitale.

Avant de pouvoir recommander ce traitement dans la CMPP, il faut l'évaluer dans un essai randomisé de plus grande envergure. Cependant, ce traitement est déjà utilisé par certains praticiens dans cette indication et en association avec le traitement conventionnel de l'insuffisance cardiaque (IC).

Timing et techniques d'accouchement

Les femmes qui présentent une CMPP pendant la grossesse doivent avoir une prise en charge cardiologique, mais aussi obstétricale. Certains traitements ont des effets secondaires sur le fœtus. Une échographie initiale est importante pour évaluer la bonne santé du fœtus. Elle sera renouvelée pour apprécier sa croissance.

Le *timing* et les techniques d'accouchement ne sont pas abordés dans les essais randomisés ou dans les registres. S'il n'y a pas d'altération de l'état maternel ou fœtal, il n'y a pas lieu de déclencher l'accouchement prématurément [38]. Un accouchement en urgence, quel que soit le terme de la grossesse, ne sera déclenché que si la mère présente une insuffisance cardiaque avancée avec instabilité hémodynamique. Une équipe, constituée d'un cardiologue, d'un obstétricien, d'un pédiatre et d'un réanimateur, doit discuter et organiser les modalités de l'accouchement dans chaque cas et en prenant en compte les souhaits de la femme et du couple. Ce qui prime est le bénéfice cardiovasculaire de la mère. En général, il faut préférer un accouchement par voie basse, surtout si l'état hémodynamique maternel est stabilisé. Par contre, la césarienne sera préférée si la situation est instable, avec nécessité d'un traitement inotrope ou d'une assistance. Le management de l'hémodynamique cardiovasculaire est difficile pendant le travail et l'accouchement avec la gestion de l'hypotension orthostatique, de l'augmentation du débit cardiaque, des pertes sanguines et du remplissage vasculaire.

La prise en charge est identique à celle d'une femme porteuse d'une autre pathologie cardiaque : monitorage des constantes hémodynamiques, sonde urinaire, prévenir la surcharge hydrosodée et la survenue d'un œdème pulmonaire ; tous les traitements anténataux sont maintenus sauf l'héparine qui est arrêtée dès le début des contractions.

Le fœtus est surveillé par cardiotocographie. Pour l'analgésie et l'anesthésie, un anesthésiste expérimenté doit être consulté. L'analgésie épidurale est préférable durant le travail, car elle permet de stabiliser le débit cardiaque. La titration de l'analgésie et son caractère non brutal permettent de limiter les effets hémodynamiques. En cas de césarienne, le renforcement de l'analgésie en anesthésie péridurale permet de réaliser la procédure sans avoir à pratiquer une anesthésie générale. Une rachianesthésie continue est l'alternative à l'anesthésie péridurale en cas de césarienne programmée.

Allaitement

L'allaitement n'est pas recommandé chez ces patients, en raison des effets délétères du peptide de clivage de la prolactine.

Pronostic

Il est variable d'une zone géographique à l'autre [3, 5–8, 13, 22, 23, 39–43]. La mortalité serait plus faible aux États-Unis, mais le taux de récupération et de survie associé serait identique à celui d'Haïti et d'Afrique du

Sud. En Afrique du Sud, le taux de mortalité s'améliore lentement : à 6 mois et 2 ans, le taux de mortalité est respectivement de 10 et 28 %. Des études monocentriques au Brésil et en Haïti rapportent un taux de mortalité de 14-16 % à 6 mois. En Turquie, un centre a déclaré une mortalité à près de 30 % à 4 ans.

La proportion de patientes qui ont récupéré en termes de fraction d'éjection est de l'ordre de 23-41 % dans des séries publiées aux États-Unis, en Haïti et en Turquie.

Les facteurs prédictifs de mortalité ne sont pas clairs [36], mais certains critères pourraient permettre de stratifier le risque de morbi-mortalité : la classe NYHA, la FEVG, la durée des QRS, l'apparition tardive des symptômes.

Gestion de la contraception, d'une nouvelle grossesse

Le conseil familial doit être systématique chez une patiente victime d'une CMPP.

Il est difficile de donner des conseils sur la possibilité d'une nouvelle grossesse après un épisode de CMPP, car il y a peu d'études publiées sur le sujet. Cependant, une FEVG qui reste basse (< 25 %) après une première grossesse compliquée de CMPP doit contre-indiquer une nouvelle grossesse. Il faut prévenir la femme qu'une nouvelle grossesse peut avoir un effet négatif sur la fonction cardiaque, peut favoriser la survenue d'un nouvel épisode d'IC et la survenue du décès.

Par ailleurs, la femme doit bénéficier de conseils sur la contraception. Les systèmes de contraception intra-utérins sont très efficaces et ne favorisent pas la survenue de complications thrombo-emboliques. La contraception œstroprogestative ou œstrogène seule est à proscrire, elle augmente le risque thrombo-embolique. Les progestatifs sont efficaces et bien tolérés. D'autres techniques plus radicales de stérilisation peuvent être discutées.

Conclusion

La cardiomyopathie du péri-partum reste une pathologie difficile à diagnostiquer et traiter. La rareté de la pathologie fait que beaucoup de patientes sont encore non diagnostiquées et tardivement traitées. Des registres nationaux et internationaux avec collectes des données prospectives sont nécessaires pour mieux évaluer l'incidence, les modes de présentation, la prise en charge thérapeutique, les complications, le pronostic de la CMPP.

Avec la découverte d'un mécanisme physiopathologique en rapport avec la toxicité d'un peptide de clivage de la prolactine, une nouvelle thérapeutique émerge : la bromocriptine, un traitement bloquant la lactation. Des essais randomisés sont encore nécessaires pour recommander en pratique routinière la prescription de ce traitement.

Références

[1] Pearson G.D., Veille J., Rahimtoola S., et al. Peripartum cardiomyopathy: National heart, lung, and blood institute and office of rare diseases (national institutes of health) workshop recommendations and review. *JAMA.* 2000;283(9):1183–1188.

[2] Sliwa K., Hilfiker-KleinerD P., Mark C., et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):767–778.

[3] Fett J.D., Christie L.G., Carraway D. Five-Year Prospective Study of the Incidence and Prognosis of Peripartum Cardiomyopathy at a Single Institution. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(12):1602–1606.

[4] Mielniczuk L.M., Williams K.D., Darryl R., et al. Frequency of Peripartum Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2006;97(12):1765–1768.

[5] Brar S.S., Khan Steven S.S., Gagandeep K., et al. Incidence, Mortality, and Racial Differences in Peripartum Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2007;100(2):302–304.

[6] Chapa J.B., Heiberger H.B., Weinert L., et al. Prognostic value of echocardiography in peripartum cardiomyopathy. *Obstet Gynecol.* 2005;105(6):1303–1308.

[7] Desai D., Moodley J., Naidoo D. Peripartum cardiomyopathy: experiences at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa and a review of the literature. *Trop Doct.* 1995;25(3):118–123.

[8] Witlin A.G., Mabie W.C., Sibai B.M. Peripartum cardiomyopathy: an ominous diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(1 Pt 1):182–188.

[9] Mouquet F., Lions C., de Groote P., et al. Characterisation of peripartum cardiomyopathy by cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2008;18(12):2765–2769.

[10] Bültmann B.D., Klingel K., Näbauer M., et al. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(2):363–365.
[11] Lamparter S., Pankuweit S., Maisch B. Clinical and immunologic characteristics in peripartum cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2007;118(1):14–20.
[12] Hilfiker-Kleiner D., Kaminski K., Podewski E., et al. A Cathepsin D-Cleaved 16 kDa Form of Prolactin Mediates Postpartum Cardiomyopathy. *Cell.* 2007;128(3):589–600.
[13] Sliwa K., Forster O., Libhaber E., et al. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J.* 2006;27(4):441–446.
[14] Forster O., Hilfiker-Kleiner D., Ansari A.A., et al. Reversal of IFN-gamma, oxLDL and prolactin serum levels correlate with clinical improvement in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(9):861–868.
[15] Meyer G., Labidi S., Podewski E., et al. Bromocriptine treatment associated with recovery from peripartum cardiomyopathy in siblings: two case reports. *J Med Case Reports.* 2010;4(1):80.
[16] Massad L.S., Reiss C.K., Mutch D.G., et al. Familial peripartum cardiomyopathy after molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1993;81(5 Pt 2):886–888.
[17] Pearl W. Familial occurrence of peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1995;129(2):421–422.
[18] Fett J.D., Sundstrom B.J., Etta King M., et al. Mother-daughter peripartum cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2002;86(2-3):331–332.
[19] Diao M., Diop I.B., Kane A., et al. Electrocardiographic recording of long duration (Holter) of 24 hours during idiopathic cardiomyopathy of the peripartum. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2004;97(1):25–30.
[20] Sliwa K., Skudicky D., Bergemann A., et al. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/APO-1. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:701–705.
[21] Helms A.K., Kittner S.J. Pregnancy and stroke. *CNS Spectr.* 2005;10(7):580–587.
[22] Duran N., Gunes H., Duran I., et al. Predictors of prognosis in patients with peripartum cardiomyopathy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;101(2):137–140.
[23] Elkayam U., Akhter M.W., Singh H., et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation.* 2005;111:2050–2055.
[24] McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803–869.
[25] Keogh A., Macdonald P., Spratt P., et al. Outcome in peripartum cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1994;13(2):202–207.
[26] Schaefer C. Angiotensin II-receptor-antagonists: further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67(8):591–594.
[27] Cooper W.O., Hernandez-Diaz S., Arbogast P.G., et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2443–2451.
[28] Ghuman N., Rheiner J., Tendler B.E., et al. Hypertension in the postpartum woman: clinical update for the hypertension specialist. *J Clin Hypertens.* 2009;11(12):726–733.
[29] Sliwa K., Fett J., Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet.* 2006;368:687–693.
[30] Egan D.J., Bisanzo M.C., Hutson H.R. Emergency department evaluation and management of peripartum cardiomyopathy. *J Emerg Med.* 2009;36(2):141–147.
[31] Muldowney 3rd J.A., Schoenhard J.A., Benge C.D. The clinical pharmacology of eplerenone. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009;5(4):425–432.
[32] Hilfiker-Kleiner D., Meyer G., Schieffer E. Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with Bromocriptine. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2354–2355.
[33] Habedank D., Kuhnle Y., Elgeti T., et al. Recovery from peripartum cardiomyopathy after treatment with Bromocriptine. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(11):1149–1151.
[34] Meyer G.P., Labidi S., Podewski E., et al. Bromocriptine treatment associated with recovery from peripartum cardiomyopathy in siblings: two case reports. *J Med Case Rep.* 2010;4:80.
[35] Jahns B.G., Stein W., Hilfiker-Kleiner D., et al. Peripartum cardiomyopathy : a new treatment option by inhibition of prolactin secretion. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(4):51.
[36] Sliwa K., Blauwet L., Tibazarwa K., et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation.* 2010;121(13):1465–1473.
[37] Hopp L., Haider B., Iffy L. Myocardial infarction postpartum in patients taking bromocriptine for the prevention of breast engorgement. *Int J Cardiol.* 1996;57(3):227–232.
[38] Murali S., Baldisseri M.R. Peripartum cardiomyopathy. *Crit Care Med.* 2005;33(10 Suppl):S340–S346.

[39] Elliott P., Andersson B., Arbustini E., et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008;29(2):270–276.
[40] Sliwa K., Forster O., Tibazarwa K., et al. Long-term outcome of peripartum cardiomyopathy in a population with high seropositivity for human immunodeficiency virus. *Int J Cardiol.* 2011;147(2):202–208.
[41] Modi K.A., Illum S., Jariatul K., et al. Poor outcome of indigent patients with peripartum cardiomyopathy in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(2):28.
[42] Sliwa K., Forster O., Zhanje F., et al. Outcome of subsequent pregnancy in patients with documented peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2004;93(11):1441–1443 A10.
[43] Carvalho A., Brandao A., Martinez E.E., et al. Prognosis in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1989;64(8):540–542.

CHAPITRE 311

Infections graves et grossesse

D. Castanares-Zapatero; N. De Schryver; X. Wittebole; P.-F. Laterre

Introduction

L'infection grave et le sepsis maternel concernent une faible proportion de la population classiquement admise aux soins intensifs (< 2 % des admissions). Alors que l'on dénote une diminution des décès maternels liés aux hémorragies ou à l'éclampsie, plusieurs enquêtes épidémiologiques nationales concluent cependant à une augmentation de l'incidence des pathologies infectieuses au cours de la grossesse et en post-partum immédiat [1–3].

Cette entité représente un challenge pour le praticien en raison des particularités de la physiopathologie en jeu et des spécificités de la prise en charge lors de la grossesse.

Une bonne connaissance de ce groupe particulier de malades permet de mieux appréhender les facteurs de risque et ainsi de mettre en place une prise en charge précoce.

Épidémiologie

L'infection grave est une cause majeure de mortalité et morbidité maternelles. Elle représente à l'échelle mondiale la troisième cause directe de mortalité maternelle (11 %) après les complications hémorragiques (27 %) et l'éclampsie (14 %). Son impact lors d'une grossesse est toutefois plus faible dans les pays développés où elle se classe après les complications thrombo-emboliques.

L'incidence du sepsis varie selon les séries rapportées et est estimée à 10-30/10 000 grossesses dont 40 à 50 % évolueront vers un tableau de sepsis sévère et une plus faible proportion vers un choc septique [3–5]. Un peu plus de la moitié de ces infections surviennent pendant la grossesse, alors que 45 % de celles-ci sont décrites en période de post-partum.

La mortalité attribuée au sepsis maternel varie fortement selon les conditions socio-économiques : 230/100 000 naissances dans les pays en voie de développement *vs* 1 à 16/100 000 dans les pays plus développés [5].

Les infections les plus fréquentes sont les infections du tractus génito-urinaire [5, 6].

On distingue par ailleurs les infections résultant de causes liées à la grossesse et les infections non obstétricales qui surviennent plus rarement, mais peuvent aussi présenter une morbidité significative.

Les germes les plus fréquemment retrouvés sont *Escherichia coli*, le streptocoque du groupe B, le staphylocoque doré et la flore anaérobie.

Physiopathologie

Contrairement à ce qui était classiquement pensé, la grossesse n'est pas associée à une immunosuppression. Le statut immunitaire est plutôt modulé pour permettre la tolérance fœtale et peut par conséquent sensibiliser la patiente à certaines infections. Les modifications immunitaires proviennent d'une interaction du système immunitaire maternel et du système immunitaire fœtus-placenta [7, 8].

Ainsi, l'expression placentaire des récepteurs *toll-like* (TLR 3, 7, 8, 9) ou la sécrétion d'inhibiteurs de la réplication virale prouvent que le trophoblaste et le placenta constituent un systèmeimmunologiquement actif qui a pour rôle de protéger la grossesse (tolérance du fœtus) et de moduler par conséquent la réponse inflammatoire [8]. Le statut immunitaire pendant la grossesse passe par trois phases distinctes. Jusqu'au début du deuxième trimestre, survient une réponse inflammatoire nécessaire pour l'implantation et la réparation de l'endomètre. Au deuxième semestre, on note un état anti-inflammatoire (*shift* vers réponse de type T *helper* 2, diminution de la toxicité des lymphocytes *natural killer*, génération de lymphocytes T

régulateurs sécrétant des cytokines de tolérance) pour la tolérance du fœtus, alors qu'en fin de grossesse, on note la recrudescence d'un état pro-inflammatoire [8]. Ceci explique que la susceptibilité à certains pathogènes varie selon le moment de la grossesse.

Ainsi, la prédisposition à contracter une infection à *Plasmodium falciparum* est plus fréquente en début de grossesse. De plus, le virus de la grippe ou le *Listeria monocytogenes* sont des pathogènes auxquels la grossesse rend plus vulnérable. Lors de l'épidémie *Influenza* H1N1 en 2009, l'infection a atteint plus de patientes en fin de grossesse avec un taux de mortalité important et plus de 20 % d'admissions en réanimation [9].

Enfin, la varicelle peut se révéler en formes agressives avec une fréquence élevée de pneumonies.

Facteurs de risque

Les études épidémiologiques ont mis en évidence une incidence plus élevée d'infections sévères dans les populations avec des conditions socio-économiques défavorables. Les facteurs de risque de sepsis les plus fréquents sont repris dans le tableau 311.1.

Tableau 311.1

Facteurs de risque d'infection durant la grossesse ou en période de post-partum.

Facteurs de risque de sepsis associés à la grossesse	Facteurs médicaux
– Nulliparité – Procédures invasives (épisiotomie, césarienne, cerclage) – Antécédent d'infection à streptocoque du groupe B – Rupture prolongée des membranes	– Diabète – Immunosuppression – Cardiopathie – Lupus érythémateux disséminé – Contact avec streptocoque du groupe A – Obésité – Infection à HIV – Toxicomanie et conditions socio-économiques défavorables

Parmi les risques intrinsèques à la grossesse, citons l'accouchement par césarienne qui augmente considérablement le risque de développer une infection sévère [10]. Parmi les causes médicales, l'obésité ou le diabète favorisent aussi les infections (infection des plaies et des tissus mous). Le streptocoque du groupe A (streptocoque *pyogenes*) est reconnu pour être un facteur de risque important de sévérité du sepsis et est associé à une morbidité et une mortalité élevées.

Enfin, avoir reçu des antibiotiques en période périnatale ne réduit pas l'incidence d'infections sévères. L'antibiothérapie peut au contraire modifier les flores de portage et faciliter la croissance bactérienne par modification du pH vaginal.

Tableau clinique

Le diagnostic de sepsis peut être initialement difficile à poser, car les modifications physiologiques de la grossesse peuvent en atténuer la reconnaissance. De plus, les premiers symptômes peuvent être aspécifiques (nausées, vomissements, diarrhées) ou masqués par le traitement symptomatique. La fièvre est parfois absente.

Les variations physiologiques de la gestation peuvent limiter les capacités d'adaptation et de compensation face à l'agression infectieuse [11]. En effet, sur le plan cardiovasculaire, on note à l'état basal une tachycardie, une vasodilatation périphérique avec augmentation du volume sanguin circulant et un débit cardiaque majoré. Ces modifications font que l'hypovolémie secondaire au sepsis peut initialement être bien tolérée. Néanmoins, une baisse de la pression oncotique et une altération de la membrane alvéolo-capillaire rendent la patiente plus sensible à développer un œdème pulmonaire.

Enfin, la coagulation est déjà activée lors de la grossesse et peut contribuer à l'aggravation de la micro-angiopathie induite pas le sepsis.

Les scores de sévérité classiques tels que l'APACHE II surestiment la sévérité de ce type de population. D'autres scores plus spécifiques (*Sepsis Obstetric Score*) sont décrits et possèdent une bonne capacité discriminante de la sévérité du sepsis [12].

Au niveau fœtal, un monitorage doit être rapidement instauré afin de déceler les signes de souffrance. On note en effet un risque 2 à 3 fois plus élevé d'accouchement prématuré en cas d'infection sévère [13,

14]. L'infection maternelle expose au risque de sepsis néonatal, d'hypoxie fœtale et de décès *in utero*, souvent associé à la survenue d'une bactériémie. Ces répercussions fœtales sont liées à la faible capacité d'autorégulation des artères utérines, à l'utilisation de vasoconstricteurs et à l'hypoxémie maternelle.

Infections particulières

Pneumopathie

La pneumopathie est une infection grave lors de la grossesse et survient le plus fréquemment en prépartum à partir de la fin du deuxième trimestre. Des facteurs de risque tels que l'asthme ou l'anémie sont incriminés dans sa survenue. Les bactéries en cause sont le plus souvent le streptocoque *pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae* ou les germes atypiques (*Mycoplasma pneumoniae*), alors que les virus incriminés le plus classiquement sont les virus *Influenza* et l'Herpès zoster [15]. Une étiologie fungique ou parasitaire se rencontrera chez les patientes immunodéprimées ou traitées par corticothérapie.

Sa complication principale est l'évolution en détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) rencontrée dans les pneumonies virales. Le recours à la ventilation mécanique est nécessaire dans 10 à 20 % des cas. Le SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*), correspondant à l'atteinte pulmonaire par un coronavirus décrit en 2003, touchait plus sévèrement les patientes enceintes avec un recours fréquent à la ventilation mécanique et une mortalité de 25 %. Lors de l'épidémie de grippe H1N1 en 2009, des recours à l'ECMO (*Extra Corporeal Membrane Oxygenation*) ont été décrits.

La prévention de la pneumopathie repose surtout sur la vaccination. Le traitement antiviral de l'*Influenza* par oseltamivir ou zanamivir doit être administré dans les 48 heures suivant le début de la symptomatologie, mais ne donne que des bénéfices modérés et incertains [9].

Pyélonéphrite

L'incidence de la pyélonéphrite est estimée entre 1 et 2 %. Elle résulte d'une infection du tractus urinaire survenant parfois de manière asymptomatique, et est favorisée par la stase secondaire à l'utérus gravide et au reflux urétérovésical secondaire à l'atonie des voies urinaires induite par la progestérone. Elle survient typiquement aux deuxième et troisième trimestres. Les germes les plus fréquents sont *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Proteus mirabilis* [16]. Le streptocoque du groupe B est retrouvé dans les infections survenant au troisième trimestre. Les facteurs de risque incriminés sont le diabète, le sondage urinaire ainsi qu'un jeune âge.

L'évolution est le plus souvent favorable : on note une septicémie dans 10 à 20 % des cas, un choc septique dans 1 à 3 % des cas et une défaillance respiratoire dans 7 % des cas.

L'infection des voies urinaires augmente le risque de prématurité, de petit poids de naissance et d'accouchement prématuré [16].

La principale prévention consiste en un dépistage et un traitement de la bactériurie asymptomatique. Toutefois, une antibiothérapie prolongée en cas d'infection récidivante n'est pas recommandée.

Méningite

Le risque de méningite n'est pas spécifique à la grossesse et les cas rapportés objectivent une bactériologie habituelle incluant le streptocoque *pneumoniae* et *Neisseria meningitidis* [1, 5, 6]. Toutefois, la listériose invasive est à évoquer devant toute femme enceinte présentant de la fièvre, étant donné la susceptibilité accrue en fin de grossesse. Le *Listeria monocytogenes* représente 10 % des méningites de l'adulte et peut se compliquer d'abcès cérébraux. Une dissémination fœtoplacentaire est souvent associée et entraîne une morbidité fœtale importante (retard de croissance, sepsis néonatal, prématurité, mort *in utero*). La détection du germe dans le liquide céphalorachidien ou les hémocultures est difficile et ne doit pas retarder le traitement [17]. L'adjonction d'ampicilline à l'antibiothérapie classique par ceftriaxone est recommandée.

Chorioamniotite

L'incidence des infections amniotiques est de 1 à 4 %. Chez les patientes présentant une rupture prématurée des membranes, l'histologie démontre des signes de chorioamniotite dans 50 % des cas. Il s'agit le plus fréquemment d'une infection ascendante de la sphère génitale basse durant le travail ou après ruptures des membranes infectant le placenta et puis le liquide amniotique. L'infection par voie hématogène est rare. La flore est généralement polymicrobienne [18].

Le diagnostic se base sur la présence de signes aspécifiques (fièvre, tachycardie, hyperleucocytose neutrophile) et plus spécifiques (sensibilité utérine, tachycardie fœtale ou aspect purulent du liquide amniotique).

Les facteurs de risque sont la nulliparité, une durée prolongée du travail, la présence de pathogènes dans les voies génitales et les manœuvres endovaginales répétées.

Les complications sont la septicémie et l'évolution vers un choc septique, l'atonie utérine et l'hémorragie ou l'endométrite. Le risque de sepsis est toujours présent après l'accouchement, étant donné la possibilité d'abcès pelviens secondaires.

Cette infection prédispose à l'accouchement prématuré, au sepsis néonatal, à la survenue d'entérocolite nécrosante et pourrait aussi avoir un effet délétère sur le développement pulmonaire [19] ou cérébral du nouveau-né [20]. Le diagnostic est confirmé par l'analyse bactériologique du liquide amniotique et l'examen histologique des membranes et du placenta. L'administration précoce d'une antibiothérapie diminue la morbidité maternelle et fœtale.

Endométrite

L'endométrite du post-partum est liée à une infection de la déciduale qui peut s'étendre au myomètre et aux annexes. Elle survient plus fréquemment après un accouchement par césarienne que par voie basse. La flore est généralement polymicrobienne et est représentée par la flore vaginale. L'isolement d'un germe unique survient chez les patientes ayant reçu une antibioprophylaxie lors de l'accouchement. Le diagnostic se base sur l'apparition de fièvre, d'hyperleucocytose neutrophile et d'une sensibilité utérine dans les 5 jours après délivrance. Les autres facteurs de risque sont le travail prolongé, l'hémorragie du post-partum, la chorioamniotite, l'obésité et le jeune âge maternel. Dans les formes compliquées, peuvent survenir un choc septique avec septicémie, des abcès pelviens, une péritonite ou des thrombophlébites pelviennes [5, 21]. Les mesures préventives reposent sur un contrôle du taux d'accouchement par césarienne, les mesures d'asepsie et l'antibioprophylaxie lors de la césarienne. Aucun bénéfice d'une antibioprophylaxie lors d'un accouchement par voie basse n'est établi. Si le traitement comprend une antibiothérapie, un drainage des collections abdominales par ponction échoguidée ou par laparotomie est primordial.

Infections puerpérales à streptocoque du groupe A

Le streptocoque β-hémolytique du groupe A (*Streptococcus pyogenes*) est retrouvé au niveau cutané, pharyngé ou vaginal. Les infections invasives sont rares et sévères ; elles sont estimées à 3-4 cas pour 100 000 habitants. L'infection puerpérale à streptocoque *pyogenes* représente une affection d'un intérêt particulier pour sa sévérité, étant donné qu'elle peut atteindre une mortalité de 60 % dans ses formes sévères [21]. Elle survient de manière endogène ou véhiculée par les mains. Le germe est responsable le plus souvent d'endométrites, de bactériémies et de chorioamniotite. Les formes les plus sévères se manifestent par une fasciite nécrosante ou par le choc toxique streptococcique.

Capable de résister à la phagocytose grâce à la protéine M, ce germe se dissémine rapidement dans les tissus. Les toxines produites génèrent une réaction inflammatoire fulminante et massive, responsable du choc et de la défaillance multiviscérale.

Les symptômes sont souvent frustes et comprennent de la fièvre, des douleurs abdominales accompagnées parfois de symptômes atypiques tels que des nausées, des myalgies ou des arthralgies. Différents prélèvements doivent être effectués en vue de mettre en évidence le germe (hémocultures, urinoculture, biopsie ou aspiration au niveau de l'endomètre).

Une antibiothérapie et un contrôle de la source sont la base du traitement. La clindamycine est ajoutée au traitement comme complément d'antibiothérapie et pour son effet direct sur la production de toxines. L'utilisation d'immunoglobulines reste très controversée. Enfin, le drainage des abcès pelviens et parfois l'hystérectomie sont nécessaires dans les cas les plus évolués.

Infection des tissus sous-cutanés

Les plaies chirurgicales après césarienne ou la cicatrice d'épisiotomie peuvent être le siège d'infection secondaire. L'infection des tissus mous périnéaux peut être rapidement progressive et conduire à des fistules ou dégénérer en fasciite nécrosante [5, 14].

L'infection simple se manifeste par de la fièvre, un écoulement purulent des plaies et des douleurs. La fasciite nécrosante correspond à une dissémination bactérienne rapide dans les tissus mous jusqu'aux fascias. Les signes typiques comprennent des douleurs, un érythème cutané, une décoloration, des bulles et crépitements sous-cutanés. Le degré de l'atteinte est visuellement difficile à identifier. Les germes en causes

sont le plus souvent le staphylocoque doré, le *Clostridium perfringens*, le streptocoque β-hémolytique du groupe A, accompagnés de la flore anaérobie.

Certains facteurs de risque tels que le diabète, l'immunosuppression ou les maladies vasculaires exposent à ce type d'infection.

Le traitement consiste en un débridement ainsi qu'une réexploration des plaies et un drainage des collections conjointement à l'antibiothérapie. La fasciite nécrosante constitue une urgence : un débridement chirurgical jusqu'aux tissus sains doit être réalisé. Une mortalité jusqu'à 50 % est rapportée.

Mastite

La mastite du post-partum survient chez 10 % des femmes allaitantes et peut mener à la formation d'un abcès avec bactériémie secondaire. Les bactéries impliquées sont les staphylocoques dorés et à coagulase négative. Des cas d'infection communautaire à staphylocoques dorés résistants à la méticilline sont rapportés.

Une incision et un drainage sont nécessaires, bien que des ponctions-aspirations répétées constituent une alternative [10].

Thrombophlébite septique

La thrombophlébite septique est une complication rarement rapportée. Bien que peu décrite dans de grandes séries, les dernières études démontrent une incidence de 1/9 000 accouchements par voie basse et jusqu'à 1/800 après césarienne. La thrombophlébite atteint les veines ovariennes et utérines, mais peut toucher d'autres veines du réseau pelvien et s'étendre à la veine cave. Des cas d'embolie pulmonaire sont décrits. Sa survenue est classiquement associée à un événement infectieux (chorioamnionite) ou à des procédures telles qu'une césarienne, un avortement ou le drainage d'abcès [22]. Des cas de survenue isolée de thrombophlébite sont aussi décrits.

Il faut rechercher cette affection dans les 7 jours du post-partum lorsqu'une fièvre reste inexpliquée ou face à une bactériémie persistante dont l'origine est peu claire. Les germes impliqués sont l'*Escherichia coli*, l'entérocoque et les anaérobes

Le diagnostic est réalisé en tomodensitométrie ou en imagerie par résonance magnétique. Ces techniques sont supérieures à l'échographie, mais présentent des limites pour repérer les thromboses de petite taille au niveau des veines cervicales et vaginales.

Le traitement consiste en une antibiothérapie et une anticoagulation par héparine. Le rôle de l'anticoagulation a été débattu et il existe peu de données concernant les doses, le relais par anticoagulants oraux et la durée de l'anticoagulation.

Un recours à la chirurgie pour ligature veineuse ou exérèse est exceptionnellement nécessaire.

Aspects thérapeutiques

La prise en charge des infections graves ou du sepsis chez la femme enceinte repose sur une approche multidisciplinaire entre le réanimateur, l'obstétricien et le néonatologue.

Si l'incidence de sepsis est rare dans cette population, la morbidité reste élevée et le traitement doit être précoce. De plus, une connaissance des facteurs de risque spécifiques est nécessaire.

La Société royale anglaise des obstétriciens et gynécologues propose une série de signes d'alerte faisant suspecter une infection sévère. Ainsi, durant une grossesse, les signes suivants doivent faire suspecter le début d'une infection sévère : fièvre > 38 °C, troubles digestifs, rash cutané, pertes vaginales suspectes, douleurs abdominales ou thoraciques, ou symptômes urinaires [23].

Après l'accouchement, une fièvre, de la tachycardie, une polypnée, des troubles digestifs ou des douleurs abdominales préviennent du risque d'infection sévère ou de sepsis [24].

La prise en charge du sepsis et du choc septique ne diffère pas des autres populations et doit s'appuyer sur les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign [25]. Le monitoring fœtal et l'interruption éventuelle de la grossesse doivent également faire partie des priorités du réanimateur, décidés en collaboration avec l'obstétricien et le néonatologue.

Une antibiothérapie empirique précoce doit être instaurée selon la suspicion de foyer infectieux et adaptée secondairement. Conjointement, un contrôle de la source est indispensable.

En cas d'échec thérapeutique, les situations suivantes doivent être envisagées : présence d'abcès profonds non drainés, rétention de produits de conception, infection de plaie ou thrombophlébite pelvienne suppurée. Dans ces cas, il convient de réaliser une imagerie appropriée et d'envisager un geste complémentaire de drainage (drainage percutané, curetage utérin, chirurgie pelvienne) si indiqué.

L'antibiothérapie doit être adaptée selon les modifications pharmacocinétiques et selon son passage transplacentaire pouvant engendrer des effets délétères sur le fœtus [11].

La grossesse induit une augmentation du volume de distribution, une modification du métabolisme hépatique par les cytochromes et une augmentation de la filtration glomérulaire. La faible information disponible dans la littérature met cependant en évidence une réduction des concentrations plasmatiques de certains antibiotiques durant la grossesse [26]. Ainsi, pour certains traitements tels que l'amoxicilline, une augmentation des doses ou une diminution des intervalles entre les doses sont suggérées. Par contre, d'autres molécules telles que la clindamycine n'ont pas de modification de pharmacocinétique [27].

Les antibiotiques les plus utilisés et présentant les moindres risques d'utilisation sont les pénicillines, les céphalosporines et les macrolides.

Conclusion

L'infection grave et le sepsis sont des événements rares durant la grossesse ou durant la période de post-partum. Les complications peuvent être cependant importantes.

Une reconnaissance rapide malgré des symptômes initiaux habituellement aspécifiques est essentielle. Un traitement précoce et adapté aux germes habituellement incriminés réduit la morbidité.

Un transfert des patientes vers un centre disposant d'équipes de chirurgie, obstétrique, néonatologie et radiologie interventionnelle habituées à ce type de pathologie est souvent requis.

L'optimisation des traitements repose sur une connaissance de la spécificité de ces infections et sur une prise en charge basée sur les recommandations spécifiques.

Références

[1] Vasquez D.N., Estenssoro E., Canales H.S., et al. Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients requiring ICU admission. *Chest.* 2007;131(3):718–724.

[2] Knowles S., O'Sullivan N., Meenan A., et al. Maternal sepsis incidence, aetiology and outcome for mother and fetus: a prospective study. *BJOG.* 2015;122:663–671.

[3] Acosta C.D., Knight M., Lee H.C., et al. The continuum of maternal sepsis severity: incidence and risk factors in a population-based cohort study. *PLoS One.* 2013;8(7) e67175.

[4] Acosta C.D., Kurinczuk J.J., Lucas D.N., et al. Severe maternal sepsis in the UK, 2011-2012: a national case-control study. *Plos Med.* 2014;11(7) e1001672.

[5] Soubra S.H., Guntupalli K.K. Critical illness in pregnancy: an overview. *Crit Care Med.* 2005;33:S248–S255.

[6] O'Higgins A.C., Egan A.F., Murphy O.C., et al. A clinical review of maternal bacteremia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;124(3):226–229.

[7] Mor G., Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):425–433.

[8] Kourtis A.P., Read J.S., Jamieson D.J. Pregnancy and infection. *N Engl J Med.* 2014;370(23):2211–2218.

[9] Siston A.M., Rasmussen S.A., Honein M.A., et al. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA.* 2010;303(15):1517–1525.

[10] Bamfo J.E. Managing the risks of sepsis in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013;27(4):583–595.

[11] Charbonneau P., Guillotin D., Daubin C., et al. Sepsis sévère et grossesse. *Réanimation.* 2007;16:403–407.

[12] Albright C.M., Ali T.N., Lopes V., et al. The Sepsis in Obstetrics Score: a model to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):39 e1-8.

[13] Deutscher M., Lewis M., Zell E.R., et al. Incidence and severity of invasive Streptococcus pneumoniae, group A Streptococcus, and group B Streptococcus infections among pregnant and postpartum women. *Clin Infect Dis.* 2011;53(2):114–123.

[14] Fernández-Pérez E.R., Salman S., Pendem S., et al. Sepsis during pregnancy. *Crit Care Med.* 2005;33:S286–S293.

[15] Goodnight W.H., Soper D.E. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med.* 2005;33(10 Suppl):S390–S397.

[16] Hill J.B., Sheffield J.S., McIntire D.D., et al. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):18–23.

[17] Mateus T., Silva J., Maia R.L., et al. Listeriosis during pregnancy: a public health concern. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013;851712.

[18] Tita A.T., Andrews W.W. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol.* 2010;37(2):339–354.
[19] Been J.V., Lievense S., Zimmermann L.J., et al. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2013;162(2):236–242.
[20] Jobe A.H. Effects of chorioamnionitis on the fetal lung. *Clin Perinatol.* 2012;39(3):441–457.
[21] Anderson B.L. Puerperal group A streptococcal infection: beyond Semmelweis. *Obstet Gynecol.* 2014;123(4):874–882.
[22] Garcia J., Aboujaoude R., Apuzzio J., et al. Septic pelvic thrombophlebitis: diagnosis and management. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2006;15614.
[23] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Bacterial sepsis in pregnancy. *Green-top Guidelines.* 2012;64a.
[24] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Bacterial sepsis following pregnancy. *Green-top Guidelines.* 2012;64b.
[25] Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580–637.
[26] Muller A.E., Mouton J.W., Oostvogel P.M., et al. Pharmacokinetics of clindamycin in pregnant women in the peripartum period. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(5):2175–2181.
[27] Nahum G.G., Uhl K., Kennedy D.L. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol.* 2006;107(5):1120–1138.

CHAPITRE 312

Prise en charge, évaluation et traitement des intoxications aiguës

F.J. Baud; R. Jouffroy

La prise en charge d'une intoxication aiguë comporte classiquement trois étapes :

- affirmer le diagnostic en fonction des données épidémiologiques, des circonstances, du toxique, des symptômes, des examens paracliniques et de l'analyse toxicologique ;
- évaluer la gravité en fonction des symptômes, du toxique, du terrain et des concentrations plasmatiques ;
- juger de la nécessité, en dehors du traitement symptomatique, d'un traitement spécifique, évacuateur, épurateur ou antidotique.

Données épidémiologiques

Avec des profils épidémiologiques sensiblement différents, les intoxications aiguës sont une source importante de morbidité, particulièrement dans la population jeune, tant dans les pays industrialisés que dans ceux en voie de développement. Elles peuvent être classées en quelques grandes catégories, rappelées dans le Tableau 312.1.

Tableau 312.1

Circonstances de survenue des intoxications aiguës.

– Intoxications volontaires (suicides, « parasuicides »)
– Intoxications accidentelles domestiques
– Intoxications alimentaires
– Intoxications accidentelles professionnelles
– Intoxications par accident thérapeutique
– Intoxications aiguës dans le cadre de toxicomanies (surdose, « overdose »)
– Intoxications criminelles (meurtres ou tentatives de meurtre, soumission médicamenteuse, syndrome de Münchhausen, actes de malveillance ou de terrorisme)
– Intoxications aiguës environnementales (accidents chimiques, pollutions, incendies)
– Envenimations (plantes, piqûres ou morsures)

La plus importante base de données disponible est le TESS (*Toxic Exposure Surveillance System*), géré par l'American Association of Poison Control Centers (AAPCC) qui collecte près de 2 millions de cas par an (pour un nombre estimé réel de plus de 4,5 millions de cas) [1]. En comparaison, les centres antipoison français collectent près de 200 000 cas et le Centre antipoison (CAP) fédéral belge (total 10,5 millions d'habitants environ) reçoit un peu plus de 50 000 appels par an. Les urgences des hôpitaux représentent aussi une source importante d'information et sont de vrais observatoires des intoxications en complément des centres antipoison (Tableau 312.2).

Tableau 312.2

Comparaison entre l'épidémiologie des appels au centre antipoison (CAP) et celle d'un service d'accueil des urgences général (SAU) (année 1991) [4].

	CAP	SAU
Nombre	38 875	798
Type d'intoxication		
Accidentel	84 %	32,8 %
Volontaire – Toxicomanie – Tentative de suicide	12 % 1,2 % 10,8 %	67 % 16,5 % 50,5 %
Inconnu	4 %	0,2 %
Produits impliqués		
Médicaments et drogues – Médicaments – Drogues illicites	40 % ? ?	70,1 % 56 % 19,7 %
Alcool	?	32 %
Produits domestiques	31 %	12,7 %
Monoxyde de carbone	?	3,4 %
Pesticides	9 %	0,8 %
Plantes/champignons	5 %	0,8 %
Cosmétiques	5 %	0,9 %
Aliments	3 %	2,6 %
Produits industriels	2 %	5,7 %
Venins animaux	2 %	0,3 %
Autres	5 %	4,2 %
Inconnu	–	0,9 %

Selon le relevé des appels aux CAP, les intoxications aiguës sont le plus souvent accidentelles et domestiques (près des trois quarts des appels). Si les incidents liés à une activité professionnelle sont heureusement assez rares, l'environnement domestique est à haut risque d'exposition : produits d'entretien ménager et de bricolage, cosmétiques, boissons alcoolisées, pharmacie familiale, etc. Le manque d'information, la négligence et la difficulté qu'il y a à définir et à faire respecter des normes de sécurité dans le domaine privé en sont responsables. Les enfants en sont les victimes dans près de la moitié des cas et les moins de 4 ans sont particulièrement touchés. Parmi les intoxications accidentelles, il faut aussi ranger les surdosages médicamenteux iatrogènes. Une meilleure connaissance des interactions pharmacologiques devrait en réduire l'incidence, mais les polyprescriptions, résultats de prescription de différents spécialistes, sont un terrain propice à la survenue de ces interactions.

À l'hôpital, dans les années 1990, la toxicologie aiguë représente environ 3 à 7 % de l'activité non traumatologique d'un service d'urgence général, 10 à 15 % des hospitalisations en unité de surveillance de courte durée et 10 % des patients admis en réanimation. Durant la période 1997–2008, nous avons étudié les tendances concernant les admissions d'intoxications dans 12 réanimations franciliennes. En termes de séjour, les intoxications représentent 14 % de l'activité ; cette activité est stable et ne diminue pas malgré la disparition de médicaments réputés hautement toxiques [2, 3]. L'épidémiologie est assez différente de celle des appels téléphoniques aux CAP et beaucoup d'intoxications graves qui y sont traitées échappent à leurs collectes de données [4]. Il s'agit surtout d'intoxications volontaires (environ 75 % des cas) réalisées dans un but suicidaire ou « parasuicidaire ». La plupart résultent d'ingestion d'un ou de plusieurs médicaments, souvent associés à de l'alcool et parfois à d'autres produits. Les surdoses de drogues illicites, rarement prises en compte par les CAP, sont aussi fréquemment rencontrées en médecine préhospitalière, dans les services d'urgence et dans les unités de réanimation. La répartition entre les différentes classes de xénobiotiques est stable de 1998 jusqu'à 2013 dans notre expérience selon la répartition suivante : 82 % d'intoxications

médicamenteuses, 13 % de substances addictives et récréatives et 5 % de substances non médicamenteuses [2, 3, 5]. Les instituts de médecine légale sont aussi une source importante de données qui montrent que les décès par surdoses résultent plus fréquemment de médicaments prescrits que de substances de la rue depuis le début des années 2000. Enfin, les données du Centers for Disease Control and Prevention (CDC) américain montrent une augmentation progressive, on pourrait même dire inexorable, des morts par intoxications. Les morts par intoxication dépassent maintenant le nombre des morts par accidents d'automobile que ce soit en France ou aux États-Unis [6].

La pollution atmosphérique, la contamination de l'eau ou des aliments et l'exposition professionnelle subaiguë ou chronique sont d'autres réalités moins bien quantifiées qui peuvent occasionnellement mener un patient à un état critique. La combustion et/ou la pyrolyse des textiles et matériaux de construction lors d'incendies génèrent une multitude de gaz toxiques dont le cyanure qui est le troisième gaz toxique le plus fréquent après le dioxyde de carbone et le monoxyde de carbone ; même en dehors de ces circonstances dramatiques et malgré les campagnes d'information, le monoxyde de carbone reste un risque ubiquitaire, particulièrement dans les milieux défavorisés.

La grande majorité des situations rencontrées sont bénignes et ne nécessitent que des conseils, une surveillance attentive de quelques heures ou des mesures thérapeutiques symptomatiques. La mortalité enregistrée par le TESS est faible (0,04 %) [1]. Celle rapportée par les centres hospitaliers varie de 0,1 à 2 %. Même dans certaines intoxications sévères, un traitement conservateur bien conduit suffit souvent à assurer une issue favorable. Il ne faut toutefois pas perdre de vue que les données épidémiologiques du CAP et des services hospitaliers donnent une mauvaise idée de la mortalité globale par intoxication. En effet, la plupart des décès (monoxyde de carbone, antidépresseurs, cardiotropes, overdoses) surviennent avant toute prise en charge médicale. Une intoxication accidentelle fatale, lorsqu'elle est identifiée, donne parfois lieu à une enquête judiciaire. Il en va de même pour l'overdose du toxicomane ; en revanche, les intoxications suicidaires ne sont pas toujours déclarées comme telles et échappent souvent à toute forme de statistique officielle. Une étude portant sur les réanimations franciliennes faisant partie du CUBRéa (Collège des utilisateurs de bases de données en réanimation) a montré que, de 1997 à 2008, le nombre annuel de séjours était stable malgré le retrait de nombreuses molécules toxiques et que, dans le même temps, des index de morbidité (pourcentage de patients comateux ou nécessitant une ventilation artificielle), l'administration de catécholamines et le score IGS II (indice de gravité simplifié) s'aggravaient et que la mortalité en réanimation et hospitalière augmentait de façon significative [2].

Bien qu'aucune donnée précise n'étaye clairement cette hypothèse, on peut supposer qu'une prise en charge médicale plus précoce, fondée sur l'alerte rapide des secours, et la médicalisation systématique du transport par un SMUR (service mobile d'urgence et de réanimation) en cas d'intoxication sévère permettent de réduire la mortalité et la morbidité, qu'elles soient directement liées aux effets toxiques ou qu'elles résultent de complications non spécifiques.

La connaissance de l'épidémiologie locale est essentielle. Avec l'anamnèse, l'examen clinique et la connaissance des effets toxiques, elle est l'une des clés du diagnostic étiologique devant une situation mal expliquée. Cette épidémiologie varie selon les pays ou les régions. Elle est aussi différente chez l'adulte, l'adolescent ou l'enfant. Elle doit guider la prescription des examens complémentaires, en particulier celle des analyses toxicologiques. Chaque CAP, chaque centre hospitalier doit en assurer la surveillance, afin que les particularités locales et leurs variations soient prises en compte. Ce processus de « toxicovigilance », appliqué aux intoxications accidentelles, peut aussi devenir la base de campagnes d'information à visée préventive ou de directives plus appropriées réglementant la diffusion ou l'utilisation de produits dangereux. Comme les ingestions de médicaments sont les plus nombreuses, l'épidémiologie est aussi en relation avec la fréquence des prescriptions dans la population ; son analyse permet de guider le clinicien vers les produits qui, à efficacité thérapeutique égale, sont les moins dangereux. Une analyse conduite dans la réanimation médicale et toxicologique de Lariboisière a montré sur la période de 2007–2012 que, malgré la suppression de principes actifs toxiques responsables d'intoxications graves et fréquentes comme le méprobamate, le dextropropoxyphène ou la chloroquine, un nombre constant d'admissions annuelles d'intoxication était noté, environ 300 intoxications par an [5]. Ce travail démontre de façon claire le phénomène de remplacement de substances par d'autres. Ce remplacement de substances est connu de longue date dans les pratiques addictives et notamment avec les opiacés, la substitution légale ou illégale, en raison des nombreuses molécules disponibles. Mais dans le domaine réglementé du médicament, la persistance du même nombre annuel d'intoxication malgré la suppression d'un médicament, cause fréquente d'intoxication, fait émettre l'hypothèse d'un phénomène de remplacement d'un médicament par un ou des autres. Par rapport au but, réduire les intoxications, la réalité du retrait d'un médicament est tout autre et montre que la substance utilisée pour une intoxication n'est pas un but mais un moyen.

Diagnostic clinique

Bien que ce point n'ait jamais été étudié, il fait peu de doute que le développement de la médecine préhospitalière a amélioré la prise en charge des intoxications graves en permettant notamment une stabilisation précoce du patient tout en récoltant des arguments cliniques sur le diagnostic suspecté d'intoxication [7].

Le diagnostic clinique d'une intoxication repose sur la recherche d'indices suggestifs, sur la récolte des données anamnestiques et sur l'examen clinique du patient. Plus que dans tout autre pathologie, ce sont ces éléments qui orienteront le diagnostic dans la majorité des cas, plutôt que les examens complémentaires. Outre le diagnostic étiologique, la démarche tentera simultanément d'évaluer la gravité clinique et de détecter la présence de complications [8].

Collecte des données anamnestiques

Les renseignements d'importance cruciale à collecter sont les circonstances (accidentelle, volontaire, toxicomanie), les produits probablement en cause (y compris l'ingestion simultanée d'alcool) et leur concentration (caustiques), les doses supposées ingérées, le moment de l'intoxication et celui des premiers symptômes et signes cliniques. L'apparition de vomissements spontanés est une notion importante en cas d'ingestion toxique. Pour les intoxications accidentelles de l'enfant, il faut préciser les circonstances exactes plusieurs fois, afin de faire la différence entre le simple contact avec les muqueuses buccales, généralement sans conséquence, et l'ingestion vraie. La prise habituelle de médicaments ou de toxiques est un autre renseignement important. Cela donne parfois certaines indications sur l'histoire médicale du patient et peut préciser le risque inhérent à une intoxication particulière (par exemple hépatotoxicité du paracétamol accrue par la consommation d'alcool ou d'anticonvulsivants ou réduite par la prise de contraceptifs). Cela permet aussi de faire la différence entre une intoxication aiguë pure et une intoxication aiguë sur fond de prise chronique, souvent plus sévère. C'est la confrontation entre ces éléments anamnestiques et la toxicité connue des produits impliqués qui permet d'étayer ou non la probabilité d'une intoxication significative.

Contrairement à une notion bien ancrée, l'anamnèse soigneuse du patient conscient permet habituellement de fournir des informations assez exactes et contributives à l'évaluation, telles que l'heure approximative de l'ingestion et le type de substances ingérées. Les quantités sont souvent plus vagues et il faut tenter de les estimer (nombre de gorgées ou de poignées, date d'achat des dernières boîtes de médicaments qui peut être confirmée par le médecin traitant ou le pharmacien). Rappelons qu'une dose ne s'exprime pas en comprimés ou en gélules mais en poids, fraction ou multiple de gramme, pour les solides, fraction ou multiple de litre pour les liquides. Lorsque plusieurs concentrations existent concernant les formes solides et liquides, une fourchette de dose peut être calculée en prenant les concentrations les plus faibles et les plus élevées. Malheureusement, l'expérience montre que la collecte des données anamnestiques est souvent difficile dans l'urgence ; il est important d'y revenir dès que la situation est stabilisée, afin de la compléter et de faire confirmer les éléments recueillis mais douteux ou absents. Il faut toutefois tenter de repérer les situations où l'interrogatoire peut ne pas être fiable : intention suicidaire persistante, ingestion de drogues illicites (le patient ne sait pas toujours lui-même les substances réellement impliquées) et personnes mises en examen ou en garde à vue.

L'interrogatoire du patient, s'il est conscient, doit être réalisé dès que possible. Une intoxication est une urgence évolutive et le risque de détérioration rapide est grand, celui-ci empêchant cet interrogatoire. Une surveillance médicale continue est préférable pendant le transport (SMUR) et la phase préhospitalière donne parfois l'opportunité de recueillir plus d'informations qu'après l'arrivée à l'hôpital. L'altération progressive de la conscience risque en effet de rendre impossible la collecte de renseignements précieux. Si la victime est trouvée inconsciente, on rassemblera le maximum d'informations fournies par l'entourage ou les ambulanciers. Certains renseignements peuvent être obtenus par indices indirects : lettre du suicidant, emballages vides dans les poubelles ou les toilettes, contenu de la pharmacie familiale.

La réalité de l'intention suicidaire n'est pas toujours liée à la gravité de l'intoxication. En revanche, d'autres éléments permettent d'évaluer les risques et de pousser à une évaluation psychiatrique rapide : achat de toxiques ou de médicaments dans le but de s'intoxiquer, geste suicidaire commis dans l'isolement (voiture ou hôtel par exemple), planification du geste, multiplication des moyens utilisés, utilisation de substances réputées comme très toxiques (arsenic, cyanure, pesticides, herbicides, caustiques, etc.), répétition du scénario utilisé par un proche qui a réussi son suicide, etc. D'autres tentatives récentes et une escalade dans les moyens utilisés sont d'autres indications.

L'anamnèse devra enfin s'attacher à préciser les antécédents cardiovasculaires, respiratoires ou neurologiques qui peuvent respectivement prédisposer aux arythmies, aux risques de dépression

respiratoire ou aux convulsions. Les pathologies hépatiques et rénales peuvent quant à elles altérer les voies d'élimination spontanée.

Examen physique du patient

Celui-ci sera fait en deux temps. Le bilan primaire consiste en une évaluation rapide des fonctions vitales du patient. Un examen plus détaillé n'aura lieu qu'après la prise des mesures stabilisatrices de base qui s'imposent pour préserver les chances de survie du patient et prévenir les complications. Une intoxication étant une urgence rapidement évolutive, au moins pendant les premières heures, ce double processus d'évaluation doit être répété régulièrement.

Bilan primaire

Évaluation de la conscience

L'évaluation de la conscience est si possible chiffrée. L'échelle de Glasgow est la plus connue, mais est peu adaptée à l'évaluation neurologique des intoxiqués. D'autres échelles ont été élaborées ou sont en cours d'évaluation (échelle de Reed ou d'Édimbourg, *neuromuscular score*, par exemple). Il faut toutefois rappeler qu'une description du coma est préférable à une gradation inadéquate ou non standardisée. Si la conscience du patient est altérée, il est prudent de pratiquer une mesure de la glycémie capillaire par le glucomètre. De nombreuses intoxications banales peuvent en effet s'accompagner d'hypoglycémie (hypoglycémiants, salicylés, alcool, héroïne, etc.). Les convulsions doivent aussi être recherchées. Elles peuvent être observées au cours de nombreuses intoxications. Leur origine peut être spécifique, liée à la toxicité directe du produit en cause sur le système nerveux central, mais peut aussi être non spécifique, liée à des troubles métaboliques (hypoglycémie, acidose, alcalose, troubles hydroélectrolytiques, hypoxémie, etc.), à l'instabilité hémodynamique ou à une hyperthermie. En réalité, nombreuses sont les intoxications qui peuvent s'accompagner de convulsions quand des doses massives sont impliquées. Enfin, il ne faut pas oublier que les convulsions peuvent signer un syndrome de sevrage, plutôt que l'intoxication elle-même.

Évaluation de la fonction respiratoire

Fréquence respiratoire réellement mesurée et non simplement estimée, amplitude et qualité des mouvements respiratoires, coloration des téguments (cyanose), réflexes de protection des voies aériennes, signes de bronchospasme, d'encombrement trachéobronchique et signes d'obstruction respiratoire haute sont les éléments d'évaluation. Une détresse respiratoire sans cyanose doit faire penser à l'intoxication oxycarbonée sévère, au cyanure ou au sulfure d'hydrogène. Le monoxyde de carbone empêche le transport (blocage de l'hémoglobine), la distribution (déplacement de la courbe de dissociation) et l'utilisation (blocage des cytochromes) de l'oxygène. Le cyanure et le sulfure d'hydrogène altèrent son utilisation périphérique. Une cyanose marquée, sans détresse respiratoire, doit faire penser aux produits méthémoglobinisants (aniline, nitrites, nitrobenzène, chlorate de soude, dapsone, etc.). En revanche, une tachypnée sans hypoxémie majeure et avec un examen pulmonaire normal doit faire penser à une acidose métabolique (méthanol, éthylène glycol, salicylés, cyanure). En cas d'insuffisance respiratoire sans altération hémodynamique majeure, l'oxymétrie pulsée peut être utile pour évaluer l'oxygénation du patient. Elle doit aussi être instaurée comme méthode de surveillance chez tout intoxiqué dont la conscience est altérée. Il faut toutefois garder à l'esprit que l'oxymétrie n'évalue pas adéquatement la qualité de la ventilation, surtout chez le patient sous oxygène, et qu'elle est faussée par les hémoglobinémies anormales (carboxyhémoglobine [HbCO] ou méthémoglobine [métHb] voire sulfhémoglobine).

Évaluation de la fonction circulatoire

Fréquence cardiaque, pression artérielle, pouls capillaire et rythme cardiaque au cardioscope sont les principaux éléments d'évaluation. Dans tous les cas d'instabilité hémodynamique ou d'arythmie, décelée au pouls ou au cardioscope, un électrocardiogramme (ECG) complet doit être réalisé.

Au terme de ce premier bilan, la nécessité de gestes de réanimation cardiorespiratoire doit être évaluée : perméabilité des voies aériennes (canule de Guedel, intubation endotrachéale), oxygénation, ventilation assistée, compressions thoraciques, placement d'accès veineux, administration de glucose en cas d'hypoglycémie, anticonvulsivants, traitement médicamenteux ou électrique des arythmies ou troubles de conduction, remplissage vasculaire, amines vasoactives ou inotropes, etc. Il faut souligner ici l'extrême prudence à observer quand on se trouve devant un état de mort apparente. La plupart des cas de « décès » erronément diagnostiqués concernent des cas d'intoxication, les patients étant souvent retrouvés en hypothermie.

La biologie apporte une aide précieuse au diagnostic positif et à l'évaluation du mécanisme des états de choc d'origine toxique, notamment la lactacidémie et la créatininémie pour le diagnostic positif de choc et la SvO_2 pour l'exploration des mécanismes possibles. Par ordre décroissant de fréquence de survenue, les mécanismes des états de choc d'origine toxique résultent d'une vasoplégie, d'une hypovolémie et, beaucoup plus rarement, d'une défaillance cardiaque aiguë.

Évaluation secondaire

Une fois cette première évaluation et les gestes nécessaires réalisés, un examen plus complet doit être entrepris. Il recherchera les signes cliniques qui orientent vers un diagnostic plus précis de l'intoxication, vers les complications avérées et vers les problèmes associés d'origine non toxique.

Syndromes toxiques

En 1974, Mofenson et Greensher ont introduit le concept de toxidrome : il s'agit d'une constellation de symptômes et de signes qui, lorsqu'ils sont présents, orientent le clinicien vers une classe particulière de toxiques [9]. Bien que le tableau clinique soit parfois moins caractéristique, notamment en cas d'intoxications mixtes, la connaissance des syndromes toxiques est particulièrement utile pour les patients chez qui une histoire clinique adéquate ne peut pas être obtenue. Les tableaux cliniques les plus fréquents sont rappelés dans le Tableau 312.3. L'examen clinique ne doit toutefois jamais se limiter à la recherche de ces toxidromes, mais doit être complet et systématique.

Tableau 312.3

Principaux syndromes toxiques [8].

Syndrome	Effets toxiques
Syndrome anticholinergique Antihistaminiques, antiparkinsoniens, atropine, scopolamine, amantadine, antipsychotiques, antidépresseurs, spasmolytiques, myorelaxants, mydriatiques, plantes (par exemple *Datura stramonium*), champignons (par exemple *Amanita muscaria*)	Peau sèche, flush, soif, bouche sèche, diminution de la sécrétion lacrymale Constipation, ralentissement de la vidange gastrique, abolition des bruits intestinaux Mydriase et troubles de l'accommodation, hypertension intra-oculaire (risque de glaucome aigu en cas de glaucome à angle fermé) Tachycardie, arythmies Rétention urinaire, iléus intestinal Fièvre modérée, hyperthermie Excitation, confusion mentale, hallucinations (lilliputiennes) ou delirium, dysarthrie, altération de la conscience Mouvements de cueillette des doigts, myoclonies, mouvements choréo-athétosiques, convulsions Dépression respiratoire
Syndrome cholinergique Insecticides organophosphorés et carbamates, physostigmine, edrophonium, certains champignons	Effets muscariniques Nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées Hypersalivation, larmoiement, hypersudation Incontinence urinaire et fécale Myosis avec troubles de l'accommodation visuelle Bradycardie, hypotension, bronchospasme Effets nicotiniques Fasciculations musculaires, crampes puis paralysie, troubles sensitifs Tachycardie, hypertension Effets centraux Biphasique (stimulation puis dépression du système nerveux central) Agitation, tremblements, convulsions, confusion, ataxie, somnolence
Syndrome extrapyramidal	Mouvements choréo-athétosiques, hyperréflexie Hypertonie, rigidité (trismus, opisthotonos), tremblements
Syndrome sérotoninergique Combinaison d'antidépresseurs (en particulier ISRS) ou d'autres substances à effet sérotoninergique (antidépresseurs tricycliques et dérivés, IMAO, tryptophane, sympathomimétiques, dextrométhorphane, mépéridine, lithium, etc.)	Effets cognitifs Confusion, troubles du comportement Agitation (état hypomane), agressivité Effets moteurs Incoordination motrice, ataxie Tremblements, myoclonies, hypertonie, Hyperréflexie, rigidité (trismus, rhabdomyolyse possible) Effets végétatifs Nausées, diarrhées, hypersudation Mydriase (parfois aréactive), fièvre, frissons Hypertension, tachycardie

Syndrome	Effets toxiques
Syndrome sympathomimétique Cocaïne, amphétamines et dérivés, décongestionnants (phénylpropanolamine et dérivés), théophylline, caféine	Effets stimulants centraux Agitation, logorrhée, hyperréactivité motrice, délire paranoïde Tremblements, hyperréflexie, convulsions Hyperthermie modérée Effets périphériques Hyper- ou hypotension (α-adrénergiques purs), choc Tachycardie, arythmies, mydriase, piloérection, hypersudation
Hallucinogènes Cannabis, LSD, certains champignons	Troubles de la personnalité, distorsion des perceptions Confusion des sens (synesthésies)
Syndrome opiacé Héroïne, méthadone, antalgiques opiacés et opioïdes de synthèse, codéine et dérivés, dextrométhorphane, certains antidiarrhéiques, clonidine	Dépression du SNC, hyporéflexie Hypoventilation, bradypnée ou pauses respiratoires Hypotension, bradycardie, hypothermie Myosis (sauf mépéridine), iléus paralytique Réponse rapide à la naloxone Œdème pulmonaire, traces d'injection
Inhalation de solvants Colle, solvants halogénés, acétone, essence, etc.	Léthargie, confusion, lipothymies Céphalées, agitation, incoordination motrice Hallucinations, troubles de la personnalité Hyperexcitabilité cardiaque
Syndrome sédatif Benzodiazépines, méprobamate, barbituriques, alcool	Dépression du SNC, hyporéflexie Dépression respiratoire, hypotension Réponse rapide au flumazénil en cas d'implications significatives de benzodiazépines

IMAO : inhibiteurs de monoamine oxydase ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; SNC : système nerveux central.

Examen des téguments

On recherchera notamment les traces d'injection ou les signes de traumatismes. Chez le toxicomane, les traces d'injections intraveineuses doivent être recherchées sur les bras, mais aussi sur les jambes, les creux inguinaux et le cou. Les injections sous-cutanées (*popping*) sont aussi en vogue et génèrent abcès et escarres. La peau peut être le site de rashs allergiques, de pétéchies ou d'ecchymoses (salicylés, anticoagulants). Elle peut présenter un flush (réaction de type antabuse, anticholinergiques, vasodilatateurs, par exemple) ou avoir un aspect « ébouillanté » (borates, syndrome de Lyell). Une coloration rouge de la peau et des muqueuses est classiquement décrite dans les intoxications oxycarbonées et cyanhydriques, mais est en fait rarement observée. Une transpiration profuse peut se manifester (hypoglycémies, salicylés, paracétamol, organophosphorés, hormones thyroïdiennes, syndrome extrapyramidal ou sérotoninergique, cocaïne, syndrome de sevrage). La coloration jaunâtre des téguments peut correspondre à un ictère vrai à la phase tardive d'intoxications par des substances hépatotoxiques (paracétamol, arsenic, tétrachlorure de carbone, amanites, etc.), mais aussi à une pigmentation induite par le toxique lui-même (phénazopyridine, par exemple). La cyanose peut résulter d'une simple hypoxémie, mais aussi d'une méthémoglobinémie. Certains toxiques peuvent favoriser la formation de bulles au niveau de la peau ; c'est le cas des barbituriques ou du monoxyde de carbone, mais aussi d'autres sédatifs qui induisent un coma profond. Ces lésions peuvent également résulter de l'ischémie cutanée sous l'effet d'une pression prolongée, particulièrement chez le sujet inconscient et hypotonique. L'alopécie apparaissant au décours de l'intoxication au thallium est souvent un élément important d'orientation diagnostique. De son côté, l'intoxication arsenicale chronique induit une hyperkératose cutanée.

Sphère oropharyngée

En cas d'ingestion caustique, la peau et les muqueuses péribuccales peuvent présenter des brûlures. Le paraquat est responsable de la formation d'enduits blanchâtres ou de pseudomembranes dans le pharynx.

Haleine

Une haleine particulière peut avoir une valeur d'orientation diagnostique [10] :

- œufs pourris pour le sulfure d'hydrogène, la N-acétylcystéine, le DMSA (acide dimercaptosuccinique) ou le disulfirame ;
- amande pour le cyanure ;
- ail pour l'arsenic, certains composés phosphorés, le phosphore jaune, le sélénium ou le tellurium ;
- haleine éthylique ;
- haleine fruitée due aux solvants (en particulier l'isopropanol, l'acétone, le tétrachlorure de carbone ou le trichloréthylène), mais aussi dans l'acidocétose diabétique.

D'autres toxiques comme la térébenthine, l'essence, le kérosène ou les composés camphrés ont une odeur caractéristique. Le toluène donne une odeur qui rappelle les colles. Le phosphure de zinc ou l'aluminium sentent le poisson. La plupart des médicaments n'ont pas d'odeur particulière.

Examen neurologique

L'examen neurologique est une part très importante de l'évaluation. Il recherchera l'hyper- ou l'hyporéflexie et les signes focaux (asymétrie motrice spontanée ou provoquée par des stimuli nociceptifs, déficit sensitif ou dans le champ visuel, par exemple). A priori, ceux-ci orientent vers une origine non toxique ou vers une pathologie associée, telle qu'une lésion intracrânienne traumatique. La consommation de cocaïne ou d'amphétamines peut s'accompagner de toutes les formes d'accidents vasculaires cérébraux.

Il faut soigneusement observer les mouvements anormaux (tremblements, dystonies, myoclonies). En particulier, les neuroleptiques (butyrophénones, phénothiazines, sulpiride, etc.) et certains antiémétisants (métoclopramide, dompéridone) peuvent produire des dystonies, surtout au niveau facial ou cervical. D'autres produits sont la source de rigidité spastique (lithium, métoclopramide, inhibiteurs de la monoamine oxydase, phencyclidine, strychnine) ou de dyskinésies (métoclopramide, neuroleptiques), caféine, tricycliques et anticholinergiques, L-dopa, lithium, phencyclidine, etc.).

Le diamètre pupillaire est un autre guide important, même s'il n'a pas de valeur absolue. Une mydriase peu réactive est observée dans les intoxications par anticholinergiques (dérivés atropiniques, antidépresseurs tricycliques, certains antihistaminiques ou anti-arythmiques) ; en revanche, dans la mydriase induite par les psychostimulants sympathomimétiques et la cocaïne, le réflexe photomoteur est préservé. Les syndromes de sevrage s'accompagnent aussi régulièrement de mydriase. De nombreux agents toxiques peuvent induire un myosis : insecticides organophosphorés ou carbamates, pilocarpine, opiacés et opioïdes (sauf mépéridine), bromures, clonidine, nicotine, acétone, hydrate de chloral et phénothiazines. Certains produits, tels l'alcool, les benzodiazépines, les barbituriques ou la phencyclidine, donnent tantôt une mydriase, tantôt un myosis, surtout en cas de coma profond.

Un nystagmus horizontal est assez fréquemment observé dans l'intoxication alcoolique, mais peut aussi être induit par la carbamazépine, le lithium, le méprobamate, la quinine, la primidone ou les solvants. La phencyclidine, la diphénylhydantoïne ou les comas profonds par hypnosédatifs donnent parfois lieu à l'apparition d'un nystagmus multidirectionnel ou rotatoire. Celui-ci peut aussi se voir dans l'encéphalopathie de Wernicke. Ce diagnostic doit également être évoqué en cas d'ophtalmoplégie, comme celui d'intoxication botulinique. Les « yeux de poupée » sont généralement absents en cas de coma médicamenteux, ce qui n'est pas le cas en cas de lésion des structures cérébrales. Selon une étude de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les dix médicaments les plus fréquemment impliqués dans les convulsions rapportées comme effet indésirable du traitement sont la maprotiline, l'escitalopram, le bupropion, la clozapine, le chlorprothixène, l'amoxapine, le donépézil, la rivastigmine, la quétiapine et la trimipramine.

Température centrale

La mesure de la température centrale est importante chez le patient comateux. Les troubles de thermorégulation sont fréquents, soit sous forme d'hypothermie (éthanol, barbituriques, benzodiazépines, tricycliques, hypoglycémiants, opiacés, phénothiazines, paracétamol, monoxyde de carbone, etc.), soit sous forme d'hyperthermie (amphétamines, cocaïne, lithium, LSD, inhibiteurs de la monoamine oxydase, hormones thyroïdiennes, salicylés, antihistaminiques, phénothiazines, certains anti-inflammatoires, fibrates, etc.). Toute hyperthermie doit néanmoins faire exclure une infection ou un sevrage sous-jacent.

Comportement

Les états d'agitation ou de confusion ne sont pas rares. De nombreux toxiques peuvent conduire à des états confusionnels ou délirants (nouvelles cathinones, anticholinergiques, amphétamines, caféine, théophylline, cimétidine, disulfirame, L-dopa, lidocaïne, lithium, salicylés, solvants, etc.) et parfois difficiles à différencier d'un syndrome de sevrage. Certains thèmes de délire ont une valeur d'orientation : hallucinations lilliputiennes et atropine, hallucinations visuelles et cocaïne, synesthésies et psychodysleptiques (LSD, cannabis, champignons hallucinogènes) ou hallucinations à caractère paranoïde (amphétamines, phencyclidine). Ces troubles d'origine toxique peuvent être difficiles à distinguer d'une pathologie psychiatrique (psychose paranoïde, schizophrénie). Il convient aussi d'exclure une origine métabolique (hypoglycémie, hypoxémie) ou un syndrome de sevrage.

Évaluation respiratoire

Le bilan cardiorespiratoire initié lors du bilan primaire sera complété pour tenter de préciser les causes d'une éventuelle insuffisance respiratoire. Toutes les formes d'insuffisance respiratoire peuvent être observées. L'examen des poumons peut révéler la présence de râles bronchiques ou parenchymateux. La respiration peut être bruyante, sous forme de stridor ou de *wheezing*.

La plupart des dépresseurs du système nerveux central peuvent induire une dépression respiratoire centrale si la dose est élevée ; les produits les plus fréquemment impliqués sont les barbituriques, les opiacés, le méprobamate, les antidépresseurs, les bêta-bloquants et l'alcool. Chez les patients prédisposés (patients âgés, jeunes enfants, patients atteints de bronchopathie obstructive chronique) ou en association avec d'autres toxiques, les benzodiazépines peuvent aussi être en cause. D'autres agents toxiques entraînent un déficit neuromusculaire (curarisants, aminosides, insecticides organophosphorés, toxine botulinique, saxitoxine du mytilisme).

En dehors de l'obstruction respiratoire haute, simplement liée au coma, l'inhalation (ammoniac, isocyanates) ou l'ingestion de caustiques (déboucheurs de sanitaires) peuvent induire rapidement un œdème important des muqueuses laryngotrachéales et bronchiques. Il en est de même en cas d'exposition à des fumées d'incendie. L'inhalation du contenu gastrique chez le sujet comateux peut conduire à une pneumopathie infectieuse plus ou moins localisée, mais peut aussi induire un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

Le bronchospasme et l'encombrement bronchique sont des composantes fréquentes de l'insuffisance respiratoire chez ces patients. En revanche, certains gaz, comme le chlore, le phosgène ou le dioxyde d'azote (maladie des silos) donnent peu de symptômes aigus, mais entraînent une insuffisance respiratoire d'installation insidieuse. De manière plus spécifique, le bronchospasme est une source classique d'insuffisance respiratoire chez les sujets intoxiqués par les insecticides organophosphorés ou carbamates (effet muscarinique). Les sujets asthmatiques sont particulièrement prédisposés au développement de bronchospasme, lors de l'exposition aux bêta-bloquants ou à des irritants.

Un œdème pulmonaire lésionnel, dont le mécanisme n'est pas toujours expliqué, a été rapporté dans de nombreuses intoxications. D'autres toxiques induisent des pneumopathies chimiques (hydrocarbures) ou peuvent conduire à des troubles respiratoires par un mécanisme immuno-allergique (fièvre des fondeurs ou *polymer fume fever, crack lung*, etc.). L'œdème pulmonaire peut aussi être cardiogénique si le toxique déprime la contractilité myocardique ou induit un accroissement brutal de la postcharge.

Évaluation cardiocirculatoire

Les substances possédant une toxicité à tropisme cardiovasculaire sont particulièrement redoutables. En effet, un collapsus ou un arrêt circulatoire peut survenir brutalement chez un patient encore conscient dont le tableau clinique initial paraissait faussement rassurant. Toute arythmie mal expliquée, surtout chez un sujet jeune, doit faire évoquer le diagnostic d'intoxication et pousser les recherches en ce sens. Inversement, il est prudent d'instaurer une surveillance cardioscopique chez tout patient intoxiqué, dès le début de sa prise en charge, et de réaliser systématiquement dès que possible un ECG à 12 dérivations de bonne qualité. On y recherchera méthodiquement les premiers signes de toxicité cardiovasculaire (arythmies, troubles de conduction auriculoventriculaire, élargissement du QRS ou du QT). La pression artérielle doit être étroitement surveillée : une méthode non invasive suffit généralement chez le patient stable, mais doit rapidement faire place à une mesure intra-artérielle en cas d'instabilité hémodynamique avérée. Il est difficile de différencier les composantes toxiques qui peuvent coïncider avec, et conduire à un état de collapsus : échocardiographie, mesure des pressions veineuses centrales et pulmonaires et mesure du débit cardiaque sont généralement nécessaires.

Dépression myocardique

De nombreux médicaments exerçant une toxicité cardiovasculaire possèdent un effet inotrope négatif (méprobamate, colchicine, bêta-bloquants, inhibiteurs calciques, stabilisants de membrane). Cet effet dépresseur myocardique peut entraîner un véritable choc cardiogénique, parfois accompagné d'un œdème pulmonaire hémodynamique. La dépression myocardique peut être l'élément dominant de l'intoxication cyanhydrique.

Vasoplégie toxique

La plupart des substances exerçant un effet inotrope négatif sont également vasodilatatrices. Si la position de Trendelenburg ne suffit pas à remonter la pression artérielle, l'adjonction d'un remplissage vasculaire modéré et surtout d'une amine vasoconstrictrice (éphédrine, dopamine, adrénaline) peut devenir rapidement nécessaire.

Hypovolémie

Certaines intoxications peuvent s'associer à des pertes liquidiennes impressionnantes, liées aux troubles digestifs : diarrhées (amanites, colchicine, arsenic, sulfate de fer, etc.) ou vomissements (théophylline). Les ingestions de caustiques s'accompagnent aussi de la formation d'un troisième espace, comparable aux grands brûlés. Cette situation doit bien entendu être traitée en priorité par un remplissage vasculaire.

Troubles du rythme ou de la conduction

Une bradycardie est le plus souvent un signe d'alarme qui doit faire craindre une situation plus grave : asystolie, torsade de pointes ou autre arythmie ventriculaire. Elle peut être secondaire à l'hypoxie, à des troubles électrolytiques (hyperkaliémie) ou à une hypothermie. Elle est un signe cardinal de l'intoxication par les bêta-bloquants, par certains anticalciques (diltiazem, vérapamil), par la clonidine, les digitaliques ou les insecticides inhibiteurs de cholinestérases. Elle peut accompagner l'hypertension secondaire aux vasoconstricteurs α-adrénergiques. La bradycardie peut être sinusale ou résulter du développement d'un bloc auriculoventriculaire de haut degré. Les substances possédant un « effet stabilisant de membrane » en agissant sur les canaux sodés rapides (anti-arythmiques de classe I, antidépresseurs tricycliques, chloroquine, certains bêta-bloquants, dextropropoxyphène) ont un risque important d'arythmies ventriculaires et supraventriculaires, parfois difficiles à différencier compte tenu des troubles de la conduction intraventriculaire. Des torsades de pointes peuvent être produites par de nombreux toxiques (anti-arythmiques de classes I et III, antidépresseurs tricycliques, bêta-bloquants, chloroquine, fluorures et autres antirouilles chélateurs du calcium) et peuvent s'accompagner de syncopes. Enfin, des arythmies ventriculaires plus communes sont classiques en cas de surdosage digitalique ou dans le cadre d'un syndrome adrénergique intense avec hyperexcitabilité myocardique.

Poussées hypertensives

Certaines substances peuvent donner une hypertension artérielle. Les poussées hypertensives dues à la clonidine, aux dérivés de l'ergot ou aux vasoconstricteurs α-adrénergiques s'accompagnent plutôt de bradycardie, tandis que celles résultant des agonistes alpha et bêta associent tachycardie et hypertension artérielle.

Examen abdominal

Un abdomen souple et bien dépressible, mais silencieux à l'auscultation, suggère un iléus adynamique. Celui-ci est fréquent dans les intoxications sévères, particulièrement en cas de coma profond lié à l'ingestion d'hypnosédatif. Le baclofène a maintenant remplacé les barbituriques et le méprobamate. Certains toxiques comme les substances à propriétés anticholinergiques ou les morphiniques déprime spécifiquement la motilité gastro-intestinale. L'iléus peut aussi être secondaire à l'instabilité hémodynamique ou au développement de troubles électrolytiques (hypokaliémie, en particulier). Certaines substances prédisposent aux lésions intestinales ischémiques (amphétamines, cocaïne, neuroleptiques, etc.). Une surveillance clinique étroite de l'abdomen est particulièrement importante en cas d'ingestion de caustiques ou de toxiques qui prédisposent aux ulcérations gastroduodénales : silence auscultatoire, ballonnement ou disparition de la matité hépatique peuvent signer le développement d'une perforation. La recherche d'un globe vésical, problème fréquent et souvent sous-estimé dans les comas toxiques, doit être systématique.

Examen des membres

Le patient comateux peut rapidement développer des lésions de compression de plusieurs types. Les lésions cutanées sont les plus fréquentes. Elles touchent des zones particulièrement exposées, en raison

de protubérances osseuses (hanches ou condyles internes des genoux en cas de décubitus latéral, par exemple). Certaines intoxications (barbituriques, anticholinergiques) y prédisposent. La compression des masses musculaires peut conduire à un syndrome des loges et à une rhabdomyolyse. Elle se manifeste par des douleurs musculaires et un gonflement local. Si le patient est déshydraté, les signes peuvent ne devenir évidents qu'après restauration de l'équilibre hydroélectrolytique. En dehors de tout phénomène de compression mécanique, une rhabdomyolyse peut aussi résulter de la toxicité directe de substances en cause (paraphénylène diamine, phénazopyridine, fibrates et statines hypolipémiants, doxylamine ou diphénylamine, etc.), d'une hyperthermie ou de mouvements musculaires anormaux, intenses et prolongés. Des lésions neurologiques périphériques peuvent résulter de phénomènes compressifs locaux chez le patient comateux (radial, sciatique poplité externe, etc.). Des signes d'ischémie périphérique peuvent se développer en cas de collapsus ou sous l'effet de vasoconstricteurs, notamment par des substances récréatives et plus particulièrement en Suède avec le « Dragon Fly ».

Bien que l'examen clinique puisse fournir de nombreux éléments d'orientation diagnostique, il est souvent sans particularités ou les manifestations observées sont peu caractéristiques. C'est donc l'histoire clinique, obtenue, vérifiée et recoupée par toutes les sources possibles, qui apportera généralement le plus d'éléments. Les données des examens complémentaires (ECG, laboratoire de biologie clinique et de toxicologie analytique, imagerie médicale) viennent quant à elles compléter et confirmer ou infirmer cette évaluation.

Investigations complémentaires

Examens biologiques

Les perturbations biologiques constituent dans certains cas une clé diagnostique en permettant de suspecter un toxique (ou une classe de toxique) en l'absence d'autres renseignements cliniques. C'est spécialement le cas lorsqu'elles sont liées à un effet direct du toxique. Leur intérêt diagnostique et thérapeutique est parfois plus important que celui des analyses toxiques, en particulier lorsque celles-ci ne sont pas disponibles en urgence [11]. D'une façon générale, lorsqu'un toxique est capable d'induire des perturbations profondes du milieu intérieur, l'analyse biologique prime sur l'analyse toxicologique.

Glycémie

La recherche d'une hypoglycémie doit être systématique. Les intoxications par l'insuline ou les hypoglycémiants oraux entraînent des hypoglycémies prolongées alors que celles dues à d'autres toxiques (alcool et aspirine chez l'enfant) sont le plus souvent transitoires et facilement corrigées. L'hyperglycémie a une valeur d'orientation lorsqu'elle s'intègre dans un syndrome hyperadrénergique. Elle est aussi observée dans l'intoxication par inhibiteurs calciques où elle possède une signification pronostique : le pronostic est d'autant plus sévère que la glycémie est élevée.

Urée et créatinine

Les atteintes rénales dues à un effet néphrotoxique direct sont rares. Il s'agit le plus souvent d'insuffisances rénales soit fonctionnelles secondaires à une hypovolémie ou à une déshydratation, soit organiques secondaires à des états de choc, des hémolyses intravasculaires ou à des rhabdomyolyses. Une néphrotoxicité directe peut surtout être observée au cours des intoxications par les métaux (mercure, arsenic), l'éthylène glycol, le paraquat, les produits de contraste iodés, certains antibiotiques mais, dans ce cas, elle n'est habituellement qu'un des éléments du tableau clinique. Néanmoins, la survenue « isolée » d'une insuffisance rénale doit faire rechercher une cause toxique surtout si plusieurs personnes sont touchées (intoxication par des champignons du type cortinaire). Les principales causes restent les effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et médicaments apparentés.

Natrémie

Les perturbations de la natrémie sont le plus souvent secondaires à des traitements. Un lavage gastrique intempestif par de l'eau ou des solutés très hypotoniques peut être la cause d'une hyponatrémie sévère par dilution. L'administration de sels de sodium hypertoniques au cours des intoxications par des stabilisateurs de membrane ou des antidépresseurs tricycliques est souvent responsable d'une hypernatrémie. Des hyponatrémies sont aussi observées au cours des intoxications entraînant des diarrhées importantes (syndrome phalloïdien, colchicine, etc.) ou une élimination urinaire accrue de sodium (diurétiques).

Kaliémie

Les dyskaliémies peuvent être liées à une modification des apports ou de l'élimination ; par exemple les hypokaliémies dues à des diarrhées ou à une augmentation de l'élimination rénale. Les dyskaliémies dues à un transfert du potassium entre les secteurs extracellulaire et cellulaire reflètent l'effet toxicodynamique du toxique et donc la gravité de l'intoxication. L'hyperkaliémie de l'intoxication digitalique aiguë est le témoin direct de l'importance de l'inhibition de l'ATPase membranaire. Elle est un des critères justifiant un traitement par fragments Fab antidigoxine et régresse avec leur administration. La gravité de l'intoxication par la chloroquine est directement corrélée avec le degré de l'hypokaliémie. Il en est de même dans l'intoxication par le baryum. Au cours des intoxications par les xanthines et ses dérivés (théophylline), l'hypokaliémie est secondaire à l'hyperstimulation adrénergique. Une hyperkaliémie justifie toujours un traitement spécifique, en particulier lorsqu'elle contribue à l'aggravation des troubles cardiovasculaires (intoxications par les anti-arythmiques). En revanche, la correction de l'hypokaliémie de transfert n'est indiquée que si elle est à l'origine de dysrythmies cardiaques telles les torsades de pointes. Une correction trop importante et rapide peut être à l'origine d'une hyperkaliémie secondaire sévère lorsque les effets toxicodynamiques du toxique ont disparu.

Chlorémie

En l'absence d'hypernatrémie, une hyperchlorémie importante doit faire évoquer une intoxication par le brome. Cette fausse hyperchlorémie est due à une interférence du brome avec le dosage du chlore. La concentration du brome peut ainsi être indirectement estimée en fonction de l'importance de cette « hyperchlorémie ».

Calcémie

Les hypercalcémies s'observent essentiellement au cours des intoxications chroniques médicamenteuses par les vitamines A et D et les sels de calcium. Des hypocalcémies sévères à l'origine de troubles du rythme cardiaque graves sont observées au cours des intoxications par les chélateurs de l'ion calcium tels l'acide fluorhydrique, les fluorures et l'acide oxalique. Elles justifient une correction par les sels de calcium.

Osmolalité

Une hyperosmolalité est un élément d'orientation diagnostique lorsqu'elle n'est pas liée à une augmentation du glucose, de l'urée ou des électrolytes. Dans ce cas, elle indique la présence dans le plasma d'une substance non dosée habituellement qui est responsable du trou osmolaire. Le trou osmolaire est la différence entre l'osmolalité mesurée et l'osmolalité calculée. Celle-ci peut être calculée selon l'équation suivante :

$$\text{osmolalité calculée}\left(\text{mmol.l}^{-1}\right) = 1{,}86\,\text{Na}\left(\text{mmol.l}^{-1}\right) + \text{urée}\left(\text{mmol.l}^{-1}\right) + \text{glucose}\left(\text{mmol.l}^{-1}\right) / 0{,}93$$

La présence d'un trou osmolaire doit faire suspecter une intoxication par un alcool (éthanol : 21 mmol = 1 g ; méthanol : 34 mmol = 1 g, alcool isopropylique : 17 mmol = 1 g), un glycol (éthylène glycol : 20 mmol = 1 g) ou l'acétone (18 mmol = 1 g).

Troubles de l'équilibre acidobasique

Les acidoses ou alcaloses respiratoires aux cours des intoxications sont liées aux effets respiratoires centraux ou périphériques des toxiques. Les alcaloses métaboliques sont le plus souvent liées à des effets non spécifiques des toxiques (vomissements) ou à des perfusions de quantités importantes de solutés alcalins : lactate ou bicarbonate de sodium dans les blocs intraventriculaires dus à un effet stabilisateur de membrane. En cas d'acidose métabolique, le calcul du trou anionique est primordial. Il est normalement inférieur à 16 mmol.l^{-1} et est calculé selon l'équation suivante :

$$\text{Trou anionique}\left(\text{mmol.l}^{-1}\right)=\left(\text{Na}+\text{K}\right)-\left(\text{Cl}+\text{bicarbonates}\right)$$

Les acidoses sans augmentation du trou anionique sont secondaires à des pertes digestives de bicarbonates ou à des modifications de leur excrétion rénale (acidoses tubulaires d'origine toxique). Les acidoses avec augmentation du trou anionique indiquent une accumulation d'anions acides, le plus souvent de lactate. Les hyperlactatémies secondaires à un état de choc, à des convulsions ne sont pas particulières aux intoxications. En revanche, certaines hyperlactatémies sont directement liées à un effet toxique direct qui diminue le transport en oxygène (monoxyde de carbone, méthémoglobinémie), l'utilisation cellulaire de l'oxygène (cyanure), ou augmente la production hépatique de lactate (biguanides, éthanol). Dans l'intoxication au cyanure, l'hyperlactatémie est un critère de gravité, son intensité étant étroitement corrélée avec la concentration sanguine des cyanures. En dehors de l'acidose diabétique, du jeûne et de l'insuffisance rénale, une augmentation du trou anionique non expliquée par une hyperlactatémie traduit la présence d'anions acides soit d'origine exogène (chlorure d'ammonium), soit due à des métabolites de certains toxiques tels le méthanol, l'éthylène glycol et les salicylés. En particulier, l'association d'un trou anionique sans hyperlactatémie et d'un trou osmolaire a une valeur d'orientation diagnostique et doit faire suspecter une intoxication par le méthanol ou l'éthylène glycol.

Hémostase et coagulation

Les perturbations de l'hémostase et de la coagulation peuvent être dues à des complications (hépatites, coagulation intravasculaire disséminée [CIVD], fibrinolyse) ou à des effets directs du toxique sur la synthèse ou la consommation des différents facteurs : hypoprothrombinémie due aux antivitaminiques K et hypofibrinogénémies dues aux venins de serpents. Dans ces derniers cas, l'évolution des anomalies traduit directement la toxicodynamie du toxique.

Créatinine phosphokinase-myoglobine

Une augmentation de l'activité de la créatinine phosphokinase et de la myoglobine est fréquente. Les causes sont multiples et souvent associées : compression par décubitus prolongé au cours du coma, anomalies neuromusculaires ou métaboliques dues à des convulsions, à une hypokaliémie, à une hyperthermie et à un syndrome extrapyramidal au cours du syndrome malin aux neuroleptiques. L'atteinte musculaire peut être due à un effet toxique direct au cours des intoxications par l'alcool, le monoxyde de carbone et les venins de serpents. Les amphétamines, dont fait partie l'ecstasy, peuvent induire une rhabdomyolyse d'effort car la fatigue n'est plus ressentie.

Tests hépatiques

Tous les types d'atteintes hépatiques peuvent être observés : nécrose ou stéatose hépatique, cholestase et hépatites immuno-allergiques. L'hépatite cytolytique est la forme la plus fréquente et la plus sévère. Les causes sont le paracétamol, les champignons contenant des cyclopeptides, le fer et plus rarement le cuivre, le paraquat, le phosphore et les hydrocarbures chlorés. Bien que l'augmentation des transaminases ne constitue pas un critère pronostique dans les hépatites toxiques, leur suivi permet d'apprécier l'importance de la cytolyse et de l'agression toxique. Contrairement aux hépatites d'origine infectieuse, la chute, même brutale, des transaminases n'est pas un élément péjoratif mais traduit uniquement l'arrêt du mécanisme hépatotoxique. Le problème majeur, en cas d'hépatite grave, est celui de l'indication d'une éventuelle transplantation hépatique, les hépatites toxiques guérissant sans séquelles en cas d'amélioration. Le critère le plus fiable pour l'indication d'une transplantation hépatique est la chute du facteur V et de la prothrombine.

Méthémoglobine

Une méthémoglobinémie doit être suspectée en présence d'une cyanose gris ardoisé, non expliquée par une hypoxémie et non régressive sous oxygénothérapie, et lorsque le sang artériel présente une teinte brun chocolat non modifiée par l'agitation à l'air ou le barbotage d'oxygène. Le degré de la méthémoglobinémie exprimée en pourcentage de l'hémoglobine totale est assez bien corrélé avec les symptômes cliniques. Le suivi de la méthémoglobinémie permet d'évaluer l'efficacité du traitement antidotique et aussi la toxicodynamie du toxique. Les causes les plus fréquentes sont les nitrites, les nitrates, les gaz nitreux, les chlorates, les sulfones, les dérivés nitrés du benzène et du toluène. La survenue d'une méthémoglobinémie lors d'une exposition à de faibles doses de toxiques doit faire rechercher une anomalie de l'hémoglobine

ou du système enzymatique réducteur tel un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase ou en diaphorases.

Cholinestérases

Dans les intoxications par les insecticides organophosphorés, la diminution de l'activité des cholinestérases plasmatiques et surtout érythrocytaires est un témoin direct de la sévérité de l'intoxication. Leur évolution permet d'évaluer l'efficacité biologique du traitement antidotique.

Atteintes hématologiques

Les atteintes hématologiques sont rarement inaugurales et isolées. Leurs mécanismes sont très variés : effet toxique direct et mécanisme immuno-allergique. Une hémolyse intravasculaire est rare et est observée avec des toxiques particuliers tels les chlorates ou l'hydrogène arsénié.

Électrocardiogramme

Autrefois, les perturbations électrocardiographiques pouvaient être évocatrices d'intoxications très spécifiques comme les stabilisants de membrane ou les digitaliques. Mais la disparition progressive de ces médicaments rend ces perturbations moins fréquentes avec des altérations beaucoup moins spécifiques. Elles associent à des degrés divers des troubles de l'automatisme, de la conduction et du rythme. Le concept de canalopathie héréditaire, telle que le syndrome de Brugada, rend compte d'une certaine vulnérabilité lors de surdosages.

Examens radiologiques

Les examens radiologiques ont des indications non spécifiques aux intoxications pour déterminer la présence et/ou l'importance des lésions ou des complications (radiographie du thorax en cas d'œdème pulmonaire, d'atélectasie, de pneumopathies), ou éliminer une cause organique cérébrale à l'origine du coma. Dans certains cas, ils permettent d'orienter ou de confirmer le diagnostic. Ainsi, la présence d'opacités à la radiographie de l'abdomen permet de confirmer la réalité d'une ingestion de métaux, de solvants chlorés, de comprimés radio-opaques (médicaments contenant du chlore comme la clomipramine) ou d'emballages de produits toxiques (*body-packer*).

Électroencéphalogramme

L'électroencéphalogramme (EEG) est indiqué lorsque la cause d'un coma n'est pas clairement établie. Il permet de confirmer l'absence d'asymétrie et met en évidence des modifications du tracé compatibles avec une intoxication médicamenteuse. L'analyse fine par un praticien entraîné à l'EEG toxique permet même dans certains cas de suspecter une classe de psychotropes. Un tracé nul peut être observé au cours des intoxications par certains psychotropes, les barbituriques en particulier, et maintenant par le baclofène à dose massive. Dans ce cas, le diagnostic différentiel avec un état de mort cérébrale nécessite le recours à d'autres explorations : analyse toxicologique et angiographie cérébrale. L'EEG garde aussi tout son intérêt en cas d'état de mal convulsif ou myoclonique.

Endoscopie digestive

L'endoscopie digestive est fondamentale en cas d'ingestion de produits caustiques ou corrosifs afin d'établir l'étendue, la profondeur et la répartition œsogastrique des lésions et de définir la stratégie thérapeutique. Bien que l'endoscopie gastrique ait été recommandée par certains pour extraire et fragmenter des bézoards médicamenteux, son intérêt n'a pas été établi ni du point de vue cinétique, ni du point de vue clinique. L'endoscopie en vue d'extraire les emballages contenant des toxiques chez les *body-packers* n'est plus recommandée en raison du risque de rupture de l'emballage lors des manœuvres d'extraction.

Analyse toxicologique

L'utilité de l'analyse toxicologique est controversée et a fait l'objet de nombreuses études et prises de position. Il n'y a guère de doute quant à sa capacité à accroître la certitude diagnostique, mais l'impact de ses résultats sur les modalités de prise en charge et de traitement du patient n'est pas établi. En effet, la plupart des intoxications courantes se résolvent spontanément pour autant que le patient fasse l'objet d'une observation attentive et de mesures symptomatiques appropriées. Mais de même que les

maladies infectieuses ont été prises en charge avant l'avènement de la microbiologie moderne, l'intérêt de l'analyse microbiologique dans l'identification du (des) germe(s) n'est pas discuté, ni la réalisation d'antibiogramme. Il en est de même en toxicologie. Toute la toxicologie peut être faite sans analyse. C'est ce qui est fait quotidiennement dans les pays à faibles revenus. Mais si l'un des buts est de classer, d'imputer précisément une molécule et non une classe, d'étudier des interactions entre toxiques, d'évaluer l'efficacité des traitements, l'analyse toxicologique devient indispensable. Il existe actuellement un fossé considérable entre l'analyse toxicologique faite lors des expertises médicolégales ou de problèmes environnementaux, qui permet souvent de clore un dossier, et la pauvreté d'utilisation et de réflexion analytique des toxicologues cliniciens. Gageons que la prochaine décennie rendra à la toxicologie analytique la place qu'elle mérite en toxicologie clinique.

Critères de gravité et pronostiques

L'évaluation de la gravité de l'intoxication est une étape fondamentale qui détermine en grande partie la stratégie thérapeutique et la surveillance. L'évolution de l'intoxication étant un phénomène dynamique dépendant de la cinétique et de la toxicodynamie du toxique, il y a lieu de distinguer la gravité momentanée de l'intoxication, la gravité potentielle et le pronostic. La gravité dépend de nombreux facteurs qui sont intriqués : le toxique, sa dose, le délai de découverte de l'intoxication, le type d'intoxication accidentelle ou volontaire et le terrain.

Mécanismes de toxicité

La prise en compte des mécanismes de toxicité est essentielle dans l'évaluation de la relation entre les symptômes et les concentrations plasmatiques d'un côté et le pronostic de l'autre. Dans cette optique, on peut distinguer schématiquement trois types de toxiques.

Toxiques fonctionnels

Les toxiques fonctionnels modifient ou entravent transitoirement une fonction de l'organisme ou d'un organe. Pour ces toxiques, on note une assez bonne corrélation entre les concentrations plasmatiques et la toxicité lorsque celle-ci est liée au toxique lui-même et non à des métabolites. Dans ce cas, la sévérité des symptômes est proportionnelle à la concentration momentanée du toxique au niveau de l'organe cible ou des récepteurs, et donc aux concentrations plasmatiques. La durée des symptômes dépend de la demi-vie d'élimination et de la diminution de ces concentrations. De nombreux toxiques, en particulier la plupart des médicaments, sont des toxiques fonctionnels. Ainsi, il existe de bonnes corrélations entre les concentrations plasmatiques et :

- la profondeur du coma au cours des intoxications par barbituriques ou méprobamate ;
- les troubles de la conscience au cours de l'intoxication alcoolique aiguë chez les personnes non tolérantes ;
- les symptômes, surtout cardiaques, au cours des intoxications par la quinidine ;
- la gravité des intoxications aiguës par la théophylline, la digoxine et des intoxications chroniques par le lithium.

L'évolution est en règle générale favorable dans la mesure où aucune complication n'est survenue.

Toxiques lésionnels

Les toxiques lésionnels induisent des lésions cellulaires et/ou tissulaires (paracétamol, colchicine, amatoxines, chimiothérapie anticancéreuses par exemple). La toxicité et la gravité ne dépendent pas de la concentration momentanée mais de la concentration maximale qui a été, est ou sera atteinte au niveau de l'organe cible. De ce fait, il n'existe pas de corrélation entre les concentrations plasmatiques momentanées et les symptômes. Il en est de même de l'évolution, la symptomatologie pouvant persister malgré la disparition du toxique de l'organisme. Ainsi, une même concentration peut être non toxique, toxique ou létale selon le moment où elle a été déterminée. Cependant, les concentrations plasmatiques ont une valeur pronostique lorsqu'elles sont analysées en fonction de l'heure de l'ingestion. Les concentrations plasmatiques permettent ainsi de prévoir le risque d'hépatotoxicité dans les intoxications par le paracétamol, et le risque d'évolution mortelle dans les intoxications par le paraquat. Pour ces toxiques, à moins d'un traitement permettant de prévenir les lésions, seul un traitement visant à prévenir la fixation du toxique (ou des métabolites toxiques) au niveau de l'organe cible permet de diminuer le risque de toxicité.

Toxiques mixtes

La toxicité de certaines substances inclut les deux mécanismes : la substance mère est un toxique fonctionnel, mais des lésions cellulaires peuvent survenir après un certain délai, soit par l'intermédiaire d'une hypoxémie cellulaire prolongée (monoxyde de carbone, cyanure), soit par la formation de métabolites cytotoxiques (méthanol, éthylène glycol). Pour ces toxiques, la gravité et/ou le pronostic ne dépendent pas uniquement de la concentration du toxique, mais aussi du délai entre l'exposition et la mesure de la concentration, éventuellement des concentrations des métabolites toxiques, et de l'importance de lésions déjà constituées. Pour le monoxyde de carbone, on note une assez bonne corrélation entre les taux de carboxyhémoglobine et les symptômes lorsque l'exposition est brève, mais pas en cas d'exposition prolongée en raison des lésions liées à l'anoxie prolongée. Au cours des intoxications par le méthanol ou l'éthylène glycol, des concentrations faibles peuvent être associées à des symptômes sévères lorsque l'intoxication est vue tardivement.

Critères cliniques

L'évaluation initiale de la gravité est toujours fondée sur des données cliniques traduisant une défaillance des fonctions vitales, en particulier neurologique centrale, respiratoire et cardiocirculatoire. Les troubles de la conscience peuvent être évalués selon différents scores. L'échelle de Glasgow est la plus utilisée, bien qu'elle ne soit pas réellement adaptée au coma toxique ; elle est absolument inadaptée à l'évaluation des encéphalopathies toxiques. En particulier, elle n'a aucune valeur pronostique, le pronostic dépendant étroitement du mécanisme de l'atteinte nerveuse centrale. La profondeur du coma dû à un toxique fonctionnel n'aura aucune incidence sur le pronostic, contrairement aux troubles liés à des lésions cérébrales dus à une toxicité directe (méthanol) ou à des complications anoxiques (arrêt circulatoire, monoxyde de carbone, cyanure). Une hypoventilation d'origine centrale engage le pronostic immédiat, mais elle est aisément corrigée par un traitement symptomatique (ventilation mécanique) ou antidotique (naloxone) et régresse rapidement avec l'élimination du toxique. Les atteintes pulmonaires par toxicité directe ou liées à des complications (pneumopathies d'inhalation ou infectieuses) sont en revanche souvent responsables d'une évolution prolongée et parfois défavorable. Une défaillance cardiocirculatoire (état de choc, troubles du rythme) par cardiotoxicité directe est un élément de gravité immédiate mais dont le pronostic, en cas d'efficacité du traitement symptomatique ou antidotique, est généralement favorable en 48 heures en l'absence de complications anoxiques secondaires à un arrêt circulatoire. Différents indices ont été élaborés pour évaluer la gravité et/ou le pronostic des intoxications. Ils incluent des données cliniques et parfois des données d'investigations complémentaires (biologie sanguine, ECG, endoscopie) ou des paramètres analytiques. Certains index évaluent la sévérité globale des intoxications (*Poisoning Severity score*, Toxscore) ; d'autres sont spécifiques de certains toxiques (barbituriques, monoxyde de carbone, organophosphorés, salicylés, théophylline, antidépresseurs tricycliques, digitaliques, lithium, vérapamil, colchicine, caustiques). En fait, pour de nombreux toxiques, en particulier les toxiques fonctionnels, la gravité et le pronostic sont plus liés aux complications qu'à la toxicité directe.

Toxique

En dehors du mécanisme de toxicité, la gravité initiale réelle ou potentielle dépend de la dose ingérée et de la durée d'exposition, de la voie de pénétration, du délai entre l'ingestion et la prise en charge. Elle dépend aussi de la marge de sécurité thérapeutique ou toxique, de la cinétique du toxique et du délai d'apparition des symptômes. La toxicité est parfois très dépendante de la voie de pénétration et de la forme physicochimique du toxique. Ainsi, le mercure sous sa forme élément présente peu ou pas de risque en cas d'ingestion alors que l'inhalation sous forme de vapeurs peut entraîner des lésions pulmonaires sévères.

Type d'intoxication

Pour certains toxiques, la sévérité de l'intoxication est plus importante, à concentrations plasmatiques identiques, au cours des intoxications chroniques qu'en cas d'intoxications aiguës. Au cours des intoxications par la théophylline liées à un surdosage chronique, les signes de toxicité (convulsions, dysrythmies) sont observés pour des concentrations plus basses qu'au cours des intoxications aiguës. Dans les intoxications chroniques par le lithium, des troubles neurologiques sévères sont observés pour des concentrations sériques suprathérapeutiques (1,5–2 $mmol.l^{-1}$), alors que dans les intoxications aiguës, ils peuvent être absents à des concentrations très élevées supérieures à 4 ou 8 $mmol.l^{-1}$. Dans les intoxications par la digoxine, la relation digoxinémie–symptômes dépend aussi du type d'intoxication. Pour des digoxinémies identiques, la symptomatologie est plus sévère au cours des intoxications chroniques qu'au cours des intoxications aiguës. Les concentrations plasmatiques de digoxine sont très différentes selon le

mode d'intoxication : la digoxinémie est en moyenne de 4,2 $ng.ml^{-1}$ en cas de surdosage thérapeutique et de 11 $ng.ml^{-1}$ en cas d'intoxication aiguë par une dose unique. Pour le monoxyde de carbone, il existe une bonne relation entre la gravité de la symptomatologie et le taux de la carboxyhémoglobine en cas d'expositions brèves. En revanche, en cas d'exposition prolongée, la gravité des symptômes n'est pas uniquement dépendante de l'importance de la carboxyhémoglobine, mais aussi de la durée de l'anoxie. Pour certains métaux, par exemple le mercure, la symptomatologie et les organes cibles varient selon le mode de l'intoxication, aigu ou chronique. L'apparition des syndromes sérotoninergiques induits par les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine défie actuellement une systématisation.

L'effet de la dose existe mais n'apparaît pas à l'échelle de l'individu intoxiqué. Cela suggère des facteurs de variabilité de réponse et de vulnérabilité encore non identifiés.

Terrain

De nombreux facteurs liés au terrain peuvent modifier la gravité de l'intoxication.

Âge

Au cours des intoxications chroniques par la théophylline, les symptômes et le pronostic sont, à concentrations plasmatiques identiques, plus sévères chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Chez les enfants, la gravité est inversement proportionnelle à l'âge. À concentrations plasmatiques identiques, les enfants sont plus résistants que les adultes aux effets cardiotoxiques de la digoxine.

Maladies sous-jacentes

Une maladie sous-jacente peut accentuer la gravité de l'intoxication. Les benzodiazépines à de faibles concentrations peuvent induire, chez les patients présentant une insuffisance respiratoire chronique, une hypoventilation même en l'absence d'altération majeure de la conscience. À théophyllinémie identique, le risque de toxicité est augmenté en cas d'insuffisance cardiaque congestive ou de bronchopneumopathie chronique obstructive en raison d'une diminution de la métabolisation hépatique. La sévérité des intoxications par les cardiotropes est plus importante chez les patients présentant une cardiopathie préalable. Au cours des intoxications par des toxiques convulsivants, le risque de convulsions est augmenté chez les patients épileptiques. Une atteinte hépatique ou rénale peut entraver l'élimination du toxique. Ainsi, le pronostic des intoxications par le lithium, qui est exclusivement éliminé par voie rénale, est plus sévère en cas d'insuffisance rénale. L'existence d'un état de choc prolonge l'intoxication en diminuant l'élimination du toxique (méprobamate, phénobarbital).

Phénomène de tolérance, traitements antérieurs

Les traitements antérieurs peuvent soit majorer les effets toxiques, soit entraver la réponse à l'agression toxique. Ainsi, la toxicité aiguë des anti-arythmiques à effet stabilisant de membrane, des bêta-bloquants ou des inhibiteurs calciques est accentuée en cas d'imprégnation thérapeutique par un de ces cardiotropes. Par ailleurs, un traitement préalable par bêta-bloquant ou inhibiteur calcique aggrave une hypotension ou un état de choc qui sont liés à une autre cause en empêchant la réponse cardiovasculaire normale. Le phénomène de tolérance est surtout observé avec les psychotropes et l'éthanol. Il peut s'agir d'une tolérance toxicocinétique, le toxique étant métabolisé plus rapidement en raison d'un phénomène d'induction enzymatique, ou d'une tolérance pharmacodynamique liée à une sensibilité moindre du sujet au toxique. Ainsi, dans les intoxications aiguës par barbituriques ou benzodiazépines, les troubles neurologiques sont, à concentrations plasmatiques identiques, moins sévères chez les patients, en particulier les épileptiques, traités de manière chronique par ces médicaments. La tolérance à l'éthanol est bien connue, les patients alcooliques chroniques ne présentant que des troubles neurologiques mineurs malgré des alcoolémies de 3 à 4 $g.l^{-1}$. Il en est de même de la tolérance aux opiacés. Des traitements antérieurs qui modifient l'élimination par métabolisation hépatique peuvent diminuer (induction enzymatique) ou aggraver (inhibition enzymatique) la toxicité. Par exemple, à concentrations plasmatiques égales, la durée d'évolution des comas barbituriques est plus courte chez les patients ayant eu un traitement inducteur préalable. L'évolution des intoxications par la théophylline peut être prolongée en cas d'association d'un traitement inhibant la métabolisation hépatique.

Associations médicamenteuses

Les associations médicamenteuses peuvent aggraver ou diminuer la sévérité des symptômes. L'absence de corrélation entre les concentrations plasmatiques et la symptomatologie au cours des intoxications par les psychotropes est le plus souvent liée à une ingestion concomitante d'alcool. Des symptômes graves peuvent

survenir au cours des intoxications associant plusieurs cardiotropes exerçant des effets synergiques, malgré des concentrations plasmatiques relativement peu élevées. L'ingestion concomitante de benzodiazépines et d'antidépresseurs tricycliques diminue le risque de survenue de crises convulsives.

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge initiale lors de l'hospitalisation comporte en priorité le traitement symptomatique, le monitorage des paramètres vitaux (fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, pression artérielle, éventuellement SpO_2 et diurèse) et la réalisation du bilan initial (examens biologiques, EEG, autres si nécessaire). En cas de coma d'étiologie non certaine, trois traitements peuvent être indiqués en urgence aussi bien à titre thérapeutique que diagnostique. L'injection intraveineuse de 1 à 2 mg de flumazénil permet de confirmer une intoxication par benzodiazépine en cas de réveil du patient (cela rend aussi possible l'interrogatoire), de suspecter une intoxication mixte comportant des benzodiazépines si le réveil est incomplet, ou d'éliminer une intoxication par benzodiazépines si aucun effet n'est observé. L'injection de naloxone, 0,4 mg, permet de reverser les symptômes et de confirmer une intoxication par opiacés. Il en est de même de l'injection de soluté glucosé en cas d'hypoglycémie à condition que celle-ci n'ait pas entraîné de lésions cérébrales du fait de sa durée. Les intoxications graves ou potentiellement graves justifient une admission en milieu de réanimation.

Le traitement ultérieur comporte classiquement quatre volets : traitement symptomatique, antidotique, évacuateur et épurateur.

Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique comporte le traitement des défaillances vitales, respiratoires et circulatoires en particulier, des convulsions, d'une hyperthermie sévère, etc. Il ne présente pas de spécificité, mis à part la prise en compte dans certains cas de contre-indications telles l'administration de sympathomimétiques au cours des intoxications par les solvants chlorés, la théophylline et les inhibiteurs de la monoamine oxydase, et l'administration de certains antiarythmiques au cours des dysrythmies dues aux anti-arythmiques par exemple.

Traitement antidotique

Le terme d'antidote désigne les médicaments utilisés spécifiquement lors des intoxications. Les antidotes sont des médicaments, capables de modifier soit la cinétique du toxique soit ses effets, soit les deux, et dont l'administration apporte un bénéfice pour le patient. Les antidotes indiqués en extrême urgence voient leur nombre augmenter tous les ans en raison de leur efficacité et de leur innocuité qui autorise une administration le plus tôt possible dans le cours d'une intoxication. Cela pose un problème de positionnement de l'antidote. C'est ainsi que, lors de l'intoxication par les cyanures, nous avons pu montrer que la mortalité est multipliée par un facteur d'environ 5 si les antidotes sont administrés plus de 2 heures après l'exposition. Selon leur mécanisme d'action, les antidotes peuvent être classés en antidotes modifiant la toxicocinétique du toxique et antidotes modifiant la toxicodynamie de l'intoxication. Il est alors possible de classer tous les antidotes en huit catégories réparties en deux groupes.

- Antidotes modifiant la cinétique du toxique :
  1. Diminution de sa biodisponibilité : de façon non spécifique : charbon activé ou spécifique (par exemple bleu de Prusse).
  2. Redistribution extracellulaire du toxique : anticorps spécifiques antidigitaliques, anticolchicine, hydroxocobalamine.
  3. Promotion de l'élimination sous forme inchangée, soit dans les urines (chélateurs : BAL® [dimercaprol ou *British anti-lewisite*], DMSA [acide dimercaptosuccinique], sels d'EDTA [acide éthylène diamine tétraacétique], DTPA [acide diéthylène triamine penta acétique], Trien, diurèse alcaline), soit par les poumons (oxygène iso- et hyperbare).
  4. Blocage d'un métabolisme activateur : fomépizole (4-méthylpyrazole).
  5. Promotion d'un métabolisme inactivateur : N-acétylcystéine, thiosulfate de sodium, carboxypeptidase, phénobarbital (comme inducteur enzymatique).
- Antidotes modifiant les effets (toxicodynamiques) du toxique :
  1. Antagonisme compétitifs (naloxone, flumazénil, atropine, catécholamines et, à l'inverse, bêta- ou alpha-bloquant, selon les intoxications) ou non compétitifs : pralidoxime.
  2. Court-circuit de la liaison toxique-récepteur : glucagon, vitamine B_6.

3. Corrections des effets périphériques du toxique qui rejoignent les traitements symptomatiques mais en s'adressant à un aspect particulier de celui-ci : glucose, calcium, correction d'un état de choc, d'une insuffisance respiratoire, etc.

Les antidotes sont présentés par ordre alphabétique avec leur indication principale, leur posologie, leurs contre-indications éventuelles (rares) et les effets indésirables graves.

Acétylcystéine

Synonymes : N-acétylcystéine, NAC.

Indications

Intoxication sévère par le paracétamol, le tétrachlorure de carbone. Certains auteurs préconisent la N-acétylcystéine (NAC) lors des intoxications induisant la production d'espèces réactives de l'oxygène, mais l'efficacité n'a jamais été démontrée et les protocoles sont copiés sur ceux utilisés pour les intoxications par le paracétamol sans individualisation de son mode de prescription dans ces indications particulières.

Posologies (Tableau 312.4)

Tableau 312.4

Protocoles d'administration de la N-acétylcystéine.

Voie d'administration	Posologie	Dose totale	Durée
Intraveineuse	150 mg/kg dans 500 ml de sérum glucosé à 5 %, sur 60 min + 50 mg/kg sur 4 h + 100 mg/kg sur 16 h	300 mg/kg	21 h
Orale	140 mg/kg + 70 mg/kg toutes les 4 h, jusqu'à un total de 17 doses	330 mg/kg	72 h

La NAC agit en prévenant les déplétions mitochondriale et cytosolique en glutathion dont elle est un des précurseurs. La NAC corrigerait également les lésions oxydatives causées par le métabolite réactif. Du fait de l'efficacité et de la bonne tolérance du traitement par la NAC, celui-ci est débuté dès l'admission du patient, sans attendre le résultat de la paracétamolémie. Le résultat de la paracétamolémie permet ensuite de décider de la poursuite du traitement. Le protocole d'administration de NAC peut être interrompu si la paracétamolémie réalisée au-delà de 4 heures après l'ingestion n'est pas toxique, en tenant compte des situations qui abaissent le seuil toxique de la paracétamolémie. C'est une administration précoce, moins de 15 heures après l'intoxication, qui permet de prévenir l'apparition de lésions hépatiques sévères. Une prise en charge tardive et/ou un début de traitement tardif engagent le pronostic et s'accompagnent d'atteintes hépatiques plus fréquentes et plus sévères.

La perfusion intraveineuse de l'antidote est préférable à l'administration orale. En effet, la forme orale entraîne très souvent des vomissements et ne permet pas l'administration simultanée de charbon activé. La prise per os de l'antidote est facilitée par l'association à du jus d'orange ou à du Coca-Cola®.

Le risque d'hépatotoxicité augmente pour les patients traités entre la 10^{e} et la 24^{e} heure. Au-delà de la 24^{e} heure, la NAC est administrée si le paracétamol est détectable, s'il y a une cytolyse hépatique ou en cas d'acidose métabolique liée au paracétamol. En cas d'hépatite cytolytique, l'administration prolongée de NAC est à réaliser, à la dose de 300 mg.kg^{-1}.j^{-1} en perfusion continue, jusqu'à la disparition du paracétamol dans le plasma et/ou jusqu'à l'amélioration de l'INR (*international normalized ratio*) ou jusqu'à la transplantation hépatique.

Effets indésirables

Par une liaison covalente avec les facteurs de coagulation, chez les sujets peu ou pas intoxiqués par le paracétamol, la N-acétylcystéine induit une baisse modérée du taux de prothrombine, qui ne descend jamais en-dessous de 45 % et qui n'est pas précédée par une augmentation des transaminases. La modulation de la vitesse de perfusion est sans effet sur cet effet indésirable.

Les réactions anaphylactoïdes sont d'autant plus fréquentes que la vitesse d'administration de la dose de charge est rapide, que la dose calculée est en excès par rapport au poids et que le sujet n'est pas intoxiqué par le paracétamol. L'allongement de la durée de la perfusion initiale de NAC réduit la fréquence de survenue des accidents anaphylactoïdes (nausées, vomissements, urticaire, bronchospasme). Ces effets indésirables

faciles à prévenir ou à corriger (arrêt de l'administration pendant 30 minutes suivi d'une administration ralentie) ne doivent pas remettre en cause la poursuite du traitement.

Acide dimercaptoproprane sulfonique

Synonyme : DMPS.

Chélateur aussi efficace que le DMSA voire un peu plus, actuellement non disponible en France.

Indications

Intoxications par le mercure inorganique et organique, l'arsenic et le cadmium.

Posologies

Administrable par voie intraveineuse et par voie orale :

- par voie intraveineuse : dose totale quotidienne de 20 à 30 mg/kg/j fractionnés en six doses, avec administration toutes les 4 heures en perfusion lente sur 20 minutes ;
- par voie orale : 1,2 à 2,4 g/j en administration fractionnée, soit 100 à 200 mg toutes les 2 heures.

Acide dimercaptosuccinique

Synonyme : DMSA.

Chélateur des métaux lourds, il présente l'avantage d'être actif par voie orale.

Indications

Intoxications par plomb, l'arsenic, le mercure inorganique et organique et l'or ; accessoirement, intoxications par l'antimoine, le bismuth, le plomb.

Posologie

Par voie orale : 30 mg/kg/j en administration fractionnée toutes les 8 heures, pendant 5 jours sans dépasser 1,8 g/j.

Contre-indication

En cas d'opacités digestives, recourir aux autres chélateurs.

Anticorps antidigitaline

Immunoglobulines fractionnées (fragment Fab) d'origine ovine. Forme avec les digitaliques membranaires un complexe atoxique et filtrable par le rein. Coût très élevé. Spécialité : Digibind®, ampoules IV à 40 mg.

Indication

Intoxication digitalique grave.

Posologie

Une ampoule de Digibind® neutralise 0,5 mg de digoxine. Pour la dose de digoxine à neutraliser (DàN), le calcul peut se faire à partir :

- de la dose supposée ingérée (DSI) exprimée en mg : DàN (exprimée en mg) = DSI × 0,60. Le coefficient 0,6 correspond à la biodisponibilité de la digoxine ;
- de la concentration plasmatique de digoxine exprimée en µg/l : DàN (exprimée en mg) = $C_{digo} \times 5{,}2 \times 10^3$. Le coefficient 5,2 l/kg correspond au volume apparent de distribution de la digoxine et le facteur 10^3 à conversion des µg en mg.

Atropine et intoxication par les anticholinestérasiques

Indication

L'atropine est l'antidote du syndrome muscarinique induit par les inhibiteurs irréversibles (insecticides organophosphorés et armes chimiques neurotoxiques) ou réversibles (insecticides carbamates et médicaments à effets anticholinestérasiques) des cholinestérases.

Posologie

L'atropine est utilisée à forte dose, chez l'adulte à la dose de 2 mg par voie IM ou IV répétée toutes les 3 à 5 minutes jusqu'au contrôle du syndrome muscarinique (tarissement des sécrétions bronchiques, disparition du bronchospasme, fréquence cardiaque > 80/min), puis administrée en perfusion continue. La posologie initiale IV chez l'enfant est de 0,02 mg/kg.

Bleu de méthylène

Indication

Intoxication sévère par les agents méthémoglobinisants.

Posologie

Adulte : 1 à 2 mg/kg par voie veineuse en 5 minutes à répéter selon la correction de la méthémoglobinémie, sans dépasser une dose totale de 7 mg/kg. Lorsqu'une méthémoglobinémie persiste après administration de la dose de 7 mg/kg, une combinaison associant le matin injection de vitamine C1 g IV et le soir bleu de méthylène 2 mg/kg permet de poursuivre le traitement spécifique.

Contre-indication

Patients ayant un déficit connu en G6PD, chez lesquels l'administration de bleu de méthylène provoque une hémolyse. Voir alors Vitamine C.

Bleu de Prusse

Indication

Intoxication sévère par le thallium.

Posologie

Par voie orale uniquement : 250 mg/kg/j.

Calcitétracémate disodique

Synonyme : EDTA calcicosodique.

Indications

Intoxications sévères par le plomb, le cobalt, le chrome, le zinc.

Posologie

Adulte : 0,5 à 1 g/j par cure de 5 jours espacées de 7 jours.

Carboxypeptidase G2

Enzyme, peptidase, qui hydrolyse le méthotrexate en métabolites inactifs.

Indication

Intoxication par le méthotrexate.

L-carnitine

Synonyme : carnitine.

Indications

L'intérêt d'un traitement par L-carnitine (100 mg/kg/j pendant 3 jours en IV) est discuté. La L-carnitine normaliserait les voies métaboliques de l'acide valproïque et diminuerait la formation de métabolites potentiellement hépatotoxiques. Elle semble avoir une efficacité sur le dysfonctionnement mitochondrial induit par les anomalies de la β-oxydation et permettrait de réduire la durée du coma et l'hépatotoxicité. Ce traitement n'a pas été validé par des études cliniques prospectives. Mais depuis la mise en évidence de la valeur pronostique de la concentration plasmatique de valproate, les preuves cliniques s'accumulent en faveur de l'efficacité de la L-carnitine lors d'intoxications graves définies par une valproatémie supérieure ou égale à 850 mg/l et d'évolution favorable sous traitement par la carnitine.

Posologies

Les schémas thérapeutiques sont multiples : les doses varient de 25 à 150 mg/kg IV en dose de charge, suivies ou non de 25 mg/kg par 6 heures ou de 500 mg par 8 heures pendant 24 à 72 heures.

Chez l'adulte, les données de la littérature semblent indiquer un bénéfice à son emploi précoce, en particulier en cas de coma profond, d'hyperammoniémie, d'hyperlactacidémie, d'atteinte hépatique évaluée à partir d'une baisse des facteurs de coagulation d'origine hépatique ou d'une augmentation des transaminases qui est toujours modérée ou lorsque la concentration plasmatique devient supérieure ou égale à 850 mg/l même si la clinique n'est pas inquiétante.

L'utilisation de L-carnitine est recommandée chez l'enfant dans le traitement des intoxications pour des doses ingérées supérieures à 400 mg/kg, à la posologie de 150 à 500 mg/kg/j IV (jusqu'à 3 g/j).

Les effets indésirables de la L-carnitine se limitent à des troubles digestifs en cas de prise orale. Il n'existe pas de contre-indication connue à son administration. Une hypophosphatémie induite par la L-carnitine a été rapportée au cours d'une intoxication par valproate traitée par hémodialyse.

Charbon activé

Administré lors des intoxications par ingestion, il diminue la disponibilité de nombreux toxiques médicamenteux et autres.

Indications

L'administration d'une dose unique de charbon activé est indiquée devant l'ingestion d'un produit toxique, à dose toxique, avec un délai/ingestion < 2 heures.

L'administration de doses répétées de charbon activé est discutée devant les intoxications par carbamazépine, digitaliques, phénobarbital, quinine ou quinidine, théophylline et salicylés. L'administration de doses répétées de charbon activé est aussi recommandée lors de toute intoxication par médicament dans sa forme galénique à libération prolongée.

Posologies

Adulte : 50 g per os. Enfant : 1 g/kg sans dépasser 50 g.

Contre-indications

Dans la mesure où il n'a jamais été démontré que le charbon activé, quel que soit son mode d'administration, dose unique ou répétée, améliore le pronostic des intoxications, les contre-indications doivent être respectées : trouble de conscience même léger chez un sujet dont les voies aériennes ne sont pas protégées, ingestion de produits caustiques, moussants ou d'hydrocarbures.

Dantrolène

Le dantrolène (Dantrium®) est le traitement spécifique du syndrome malin des neuroleptiques.

Posologies

Par voie orale ou IV : dose initiale de 1 mg/kg, à poursuivre jusqu'à régression des signes d'hyperthermie, si nécessaire jusqu'à une dose cumulée de 10 mg/kg.

Desferrioxamine

Synonyme : déféroxamine.

Indications

Intoxications par le fer et l'aluminium.

Posologies

Par voie veineuse : 15 à 80 mg/kg/j. La vitesse par voie veineuse ne doit pas dépasser 15 mg/kg/h sans dépasser une dose totale de 6 à 8 g/j.

Effets indésirables

Hypotension dose-dépendante. Tableau naphylactoïde par libération d'histamine. Œdème pulmonaire lésionnel en traitement prolongé. Infection à *Yersinia enterocolitica* : le complexe desferrioxamine–fer favorise la croissance de ces bactéries.

Dimercaprol

Synonyme : *British anti-lewisite* (BAL®), 2-3 dimercaptopropanol.

C'est un chélateur des métaux lourds : il forme avec eux des complexes non toxiques, solubles et capables d'être éliminés par les reins. Spécialisé sous le nom de BAL®, en ampoules de 2 ml.

Indications

Intoxications par l'arsenic, le mercure et l'or ; accessoirement, intoxications par l'antimoine, le bismuth, le plomb.

Posologie

Injection IM ; 3 mg/kg de poids corporel, 1 injection toutes les 4 heures ; doses décroissantes à partir du 3e jour.

Effets indésirables

Nausées, vomissements, élévation de la tension artérielle, brûlures transitoires des muqueuses, abcès au lieu d'injection.

Diurèse alcaline

Le but est d'augmenter le pH urinaire dans des valeurs de l'ordre de 7,5 à 8,5.

Indications

La diurèse alcaline est prescrite lors des intoxications par les salicylées, le phénobarbital, le chlorpropamide, le mécoprop et les herbicides dérivés de l'acide chlorophénoxyacétique.

Posologies

Chez l'adulte, un apport d'environ 2 litres de bicarbonate de sodium isotonique par jour.

Effets indésirables

Charge saline pouvant résulter en œdèmes viscéraux chez les sujets insuffisants cardiaque, rénal ou hépatique. En cas d'hypokaliémie : un apport de 20 à 40 mmol de potassium ajouté à chaque litre de bicarbonate est conseillé.

La diurèse osmotique alcaline n'a plus d'indication en toxicologie.

DTPA

Synonyme : acide diéthylène triamine penta acétique.

Chélateur non soufré actif sur quelques radioéléments tels que le plutonium et le cobalt.

Indication

Contamination interne par certains radioéléments.

EDTA

Synonyme : acide éthylène diamine tétra acétique.

Chélateur non soufré, ses sels sont utilisés pour leurs propriétés chélatrices de certains métaux toxiques et du cyanure.

Les principaux sels utilisés en thérapeutique sont :

- sel calcicodisodique (calcitétracémate) qui chélate les métaux lourds. Spécialité : Calcium édétate de sodium Serb® en ampoules de 10 ml à 0,50 g ;
- sel dicobaltique, qui chélate les cyanures. Spécialité : Kélocyanor®, solution injectable à 1,5 % (300 mg par ampoule).

Indications et posologie

- Intoxications par le plomb (saturnisme), le cuivre, le cadmium, etc. (Calcium édétate de sodium Serb®) : perfusion IV lente d'une à deux ampoules (0,5 à 1 g/j) diluées dans 250 à 500 ml de sérum physiologique ou glucosé isotonique, par séries de 5 jours espacées d'une semaine. Dans les intoxications par les métaux, le calcitétracémate est associé à d'autres chélateurs.

- Intoxication par les cyanures (Kélocyanor®) : injection IV rapide d'une (300 mg) à deux ampoules (600 mg) diluées dans 50 ml d'une solution hypertonique de glucose.

Éthanol

Synonymes : alcool, éthyl alcool, Curéthyl®.

Indications

Antidote des intoxications par les alcools toxiques : méthanol et éthylène glycol.

Posologies

Par voie orale ou par voie veineuse : 0,8 $g.kg^{-1}$ puis 0,1 à 0,2 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$. Le but est de maintenir une alcoolémie de l'ordre de 1 g/l tant que la concentration sanguine en alcool toxique est dans les zones toxiques, c'est-à-dire pendant 60 heures pour les intoxications par l'éthylène glycol sans dosage possible du toxique. Jusqu'à ce que la concentration sanguine en méthanol ou en éthylène glycol devienne inférieure ou égale à 200 mg/l si le dosage est possible.

Contre-indications ou effets indésirables

Coma alcoolique, hypoglycémie, irritation veineuse chez l'enfant.

Flumazénil

Imidazo-benzodiazépine, antagoniste des benzodiazépines. Spécialité : Anexate®, solution injectable IV à 0,1 mg/ml en ampoules de 5 et 10 ml.

Indications

Antidote des benzodiazépines en anesthésiologie et en toxicologie. L'efficacité du médicament a valeur de test diagnostique en cas de réveil complet de coma supposé toxique.

Posologie

Injection IV de 0,2 mg en 15 secondes, puis de 0,1 mg toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à une dose cumulée de 1 mg en cas de réveil non obtenu. Puis perfusion horaire continue d'une dose calculée sur la base de la dose cumulée ayant été efficace.

Contre-indications

Inefficace en cas de coma par intoxication polymédicamenteuse.

Survenue de convulsions en cas d'intoxication associée par des produits convulsivants ou à trop forte dose chez un sujet dépendant des benzodiazépines.

Fomépizole

Synonyme : 4-méthylpyrazole.

Indication

Intoxication par l'éthylène glycol ou le méthanol.

Posologies

Par voie veineuse : dose de charge de 15 mg/kg diluée dans du sérum salé isotonique et perfusé en 45 minutes, puis 10 mg/kg toutes les 12 heures jusqu'à ce que la concentration plasmatique d'éthylène glycol ou de méthanol devienne inférieure à 0,2 g/l.

Le fomépizole administré par voie orale avec le même protocole est aussi actif et plus facile à administrer dans les situations d'intoxications collectives.

Hydroxocobalamine

Indications

Intoxications suspectées par le cyanure, ses sels et les produits cyanogènes.

Posologies

- Acidose lactique, coma persistant sous oxygène, sans perturbation des paramètres vitaux : 5 g par voie IV en 20 minutes chez l'adulte. Chez l'enfant : 70 mg/kg par voie veineuse.
- Altération des fonctions vitales : bradypnée, apnée, hypotension, état de choc arrêt cardiaque : 5 g par voie IV en 20 minutes chez l'adulte à renouveler une fois. Chez l'enfant : 70 mg/kg IV en 20 minutes à renouveler une fois.

Effets indésirables

Constamment : coloration rosée de la peau et des muqueuses. Couleur rouge Bordeaux des urines qui peut inquiéter des personnes non averties et faire redouter une hémolyse ou une rhabdomyolyse massive. Par ailleurs, excellente tolérance, même chez les sujets non intoxiqués par le cyanure. Effets indésirables rapportés : hypertension artérielle transitoire, acnée.

Iodure de potassium

Indication

Exposition à l'iode radioactif.

Posologies

- Sous forme de comprimés dosés à 100 mg d'iode base par comprimé : 1 comprimé par jour pendant 10 à 15 jours.
- En cas de comprimé indisponible : soluté de Lugol à 2 g d'iodure de potassium pour 100 ml : 10 ml/j.

Néostigmine

Indications

L'administration de néostigmine est précédée par celle d'atropine pour prévenir bradycardie et bronchospasme liés à l'effet muscarinique de la néostigmine. La néostigmine ne peut être utilisée qu'en période de décurarisation, au risque d'aggraver les effets du curare.

Posologies

La dose unitaire efficace pour la décurarisation est de l'ordre de 60 à 70 µg/kg précédée de l'administration d'atropine. Le délai d'apparition des effets est de l'ordre de 1 à 5 minutes et par voie IM de 10 à environ 40 minutes. La durée de l'effet après intraveineuse est de l'ordre de 2,5 à 4 heures. La dose cumulée de néostigmine ne doit pas dépasser 70 µg/kg.

Effets indésirables

Voir Physostigmine/prostigmine.

Octréotide

Antidote des intoxications graves par les sulfamides hypoglycémiants ne répondant pas ou répondant partiellement à l'administration de glucosé hypertonique.

Posologie

Par voie veineuse ou sous-cutanée : 50 à 100 µg toutes les 8 à 12 heures.

Oxygénothérapie hyperbare

L'oxygénothérapie hyperbare est la respiration d'oxygène dans une enceinte où la pression est portée à une valeur supérieure à la pression atmosphérique. L'élévation de la pression partielle de l'O_2 alvéolaire ainsi créée est suivie de la saturation complète de l'hémoglobine en O_2 et surtout de l'augmentation de l'O_2 dissous dans le sang, qui croît de façon presque linéaire avec la pression partielle d'O_2 alvéolaire. C'est l'élévation de l'oxygène dissous dans le sang qui est bénéfique. L'oxygénothérapie hyperbare est toutefois limitée par la toxicité de l'oxygène qui oblige à ne pas dépasser une pression de 3 atmosphères absolues et à ne pas prolonger les séances au-delà de 1 heure 30.

Indications

Intoxication oxycarbonée ; accidents de décompression trop rapide chez les tubistes ; embolies gazeuses ; ostéites chroniques, gangrènes gazeuses, etc.

Mode d'emploi

Séances d'une heure en caisson, à une pression de 2 ou 3 atmosphères absolues.

Accidents

Accident toxique de l'O_2 : crises convulsives ; accidents de l'hyperbarisme, lors de la compression ou de la décompression. Les uns et les autres sont rares dans les caissons quand les séjours n'excèdent pas 1 à 2 atmosphères absolues.

Pénicillamine

Synonyme : D-pénicillamine.

Indications

Intoxications par le cuivre ou l'arsenic.

Posologie

Chez l'adulte : environ 1 g/j pendant 5 jours.

Effets indésirables

La D-pénicillamine est à l'origine de nombreux effets indésirables graves : érythème, stomatite, toxidermie, pemphigus, dermatomyosite, thrombopénie, leucopénie, agranulocytose, anémie hémolytique, agueusie, protéinurie.

Physostigmine/prostigmine

Inhibiteur réversible des cholinestérases.

Posologies

La physostigmine doit être utilisée en milieu de réanimation. Il est alors recommandé de faire une injection IM ou IV lente de prostigmine 0,5 à 2,5 mg. La dose IV initiale est de 2 mg en 5 minutes ; chez l'enfant : 0,5 mg. L'effet est immédiat sur les signes anticholinergiques mais, lors des intoxications massives, il ne dure 5 à 15 minutes, nécessitant des réinjections. Des doses plus faibles et répétées peuvent être efficaces.

Effets indésirables

Inhibiteur réversible des cholinestérases, la physostigmine induit un syndrome muscarinique et nicotonique. En l'absence de toxique à effet anticholinergique, la prostigmine va induire des effets propres, cholinomimétiques, le SLUD, syndrome muscarinique (acronyme anglais pour *salivation*, *lacrymation*, *urination*, *defecation*). Si des effets toxiques intenses dus à la prostigmine apparaissent, incluant bradycardie et dépression respiratoire, l'atropine administrée à la dose de 0,5 mg pour 1,0 mg de physostigmine doit être administrée. L'administration trop rapide de prostigmine peut induire des convulsions de durée limitée. De nombreuses maladies peuvent voir leurs symptômes aggravés par la physostigmine : asthme, bronchite chronique, maladies cardiovasculaires, colites, diabète et adénome prostatique.

Pralidoxime

Synonyme : Méthylsulfate d'hydrox-iminométhyl-2, méthyl-1 pyridinium. Réactivateur des cholinestérases, utilisé principalement comme antidote des intoxications par les organophosphorés. Spécialisé sous le nom de Contrathion® en préparations injectables à 200 mg.

Indications

Intoxication organophosphorée, surdosage en anticholinestérasiques au cours de la myasthénie.

Posologies

- Intoxication organophosphorée : chez l'adulte, dose de charge de 2 g administrée en 1 heure suivie de la perfusion continue de 1 g/h pendant 48 heures. Associer l'atropine à la pralidoxime. L'efficacité de la

pralidoxime se caractérise par la possibilité de diminuer voire d'arrêter rapidement l'administration d'atropine (effet d'épargne de l'atropine par la pralidoxime).

- Surdosage en anticholinestérasiques : 20 à 40 mg/kg, puis 5 mg/kg toutes les 5 minutes.
- Réduire ces doses en cas d'insuffisance rénale sévère.

Sérum antivipérin

Commercialisé sous le nom de Viperfav®, constitué de fragments F(ab')2 d'IgG équines injectables (ampoules de 2 ml) contre les vipères d'Europe. Il a été démontré que le Viperfav® est efficace et induit moins souvent de maladie sérique que les sérums faits autrefois à base d'IgG.

Indications

Envenimations par morsure de vipère d'Europe, en cas de signes locaux extensifs, régionaux ou de signes systémiques (hypotension, troubles digestifs, saignements diffus).

Posologie

Enfants et adultes : 2 ampoules diluées dans 100 ml de soluté isotonique en perfusion IV lente. Renouveler la dose quelques heures plus tard selon l'évolution clinique.

Sugammadex (Bridion®)

Indication

Bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium. Une deuxième dose de 2 mg/kg est recommandée après réapparition spontanée de la deuxième réponse au train-de-quatre.

Après un bloc induit par le rocuronium, une décurarisation immédiate peut être obtenue par injection d'une dose de 16 mg/kg de sugammadex en 3 minutes après une dose de 1,2 mg/kg de bromure de rocuronium.

Posologies

Le Bridion® est prescrit en milieu anesthésique à la posologie de 4 mg/kg après réapparition de 1 à 2 réponses au minimum au compte post-tétanique (PTC) après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium. Une deuxième dose de 2 mg/kg est recommandée après réapparition spontanée de la deuxième réponse au train-de-quatre.

Après un bloc induit par le rocuronium, une décurarisation immédiate peut être obtenue par injection d'une dose de 16 mg/kg de sugammadex en 3 minutes après une dose de 1,2 mg/kg de bromure de rocuronium.

Tétracémate dicolbatique

Synonyme : EDTA dicobaltique, édétate dicobaltique. Spécialité : Kélocyanor®.

Indication

Intoxication certaine par le cyanure.

Posologie

Par voie veineuse directe : une ampoule de 300 mg suivie de l'injection de 50 ml de glucosé hypertonique, à renouveler une fois si besoin.

Effets indésirables

Le tétracémate dicobaltique est le plus puissant des antidotes du cyanure, mais son utilisation est très fréquemment associée à des effets indésirables potentiellement sévères, de type anaphylactoïde qui seraient plus fréquents chez les sujets non intoxiqués par le cyanure : rash cutané, œdème de Quincke, pouvant nécessiter une intubation en urgence.

Thiosulfate de sodium

Synonyme : hyposulfite de sodium. Spécialité : Hyposulfène®.

Indications

- Intoxication par les produits cyanogènes : nitroprussiate de sodium, nitriles.
- Intoxication cyanhydrique grave, en complément de l'hydroxocobalamine avec laquelle il ne doit pas être mélangé.
- Intoxication par les oxydants : permanganate de potassium bichromate, hypochlorite.

Posologies

Intoxication par les produits cyanogènes :

- chez l'adulte : 8 à 12,5 g par voie veineuse lente ;
- chez l'enfant : 0,41 mg/kg IV lente.

Intoxication par les oxydants : administration per os uniquement : 50 ml d'une solution à 20 %.

Trientine

Synonyme : triéthylène tétramine, Trien.

Chélateur non soufré, proche de l'EDTA et du DTPA, qui présente une affinité particulière pour le cuivre.

Indication

Maladie de Wilson au cours de laquelle la trientine est administrée per os.

Vitamine B_6

Synonyme : pyridoxine.

Indications

Intoxication symptomatique par l'isoniazide ou vue précocement, asymptomatique, mais avec ingestion d'une forte dose, notamment > 80 mg/kg.

Posologies

Administration par voie IV d'une dose de vitamine B_6 égale à la dose d'isoniazide supposée ingérée sans dépasser 5 g. Si la dose d'isoniazide est inconnue, administrer d'emblée 5 g. Chez l'enfant, la dose est de 70 mg/kg IV sans dépasser 5 g.

Vitamine C

Indications

Intoxication par les méthémoglobinisants, notamment quand le bleu de méthylène est contre-indiqué ou en complément de celui-ci dans les méthémoglobinémies sévères.

Posologie

Administration par voie IV lente d'une dose initiale de 1 g renouvelée selon le taux de méthémoglobinémie sans dépasser 4 g.

Vitamine K

Indications

Intoxication par les antivitamines K, médicaments ou rodenticides, avec allongement du taux de prothrombine ou de l'INR.

Posologie

Administration par voie IV lente d'une dose initiale de 0,25 mg/kg. Répétition en fonction de la surveillance du taux de prothrombine.

Traitement évacuateur (ou décontamination)

Décontamination cutanée et oculaire

La décontamination cutanée est indiquée en cas d'exposition cutanée (aspersion, projection, badigeonnage) par des produits susceptibles d'induire des lésions cutanées (acides, alcalins, corrosifs, phénols, solvants,

décapants, etc.) ou d'être absorbés par voie cutanée et ainsi d'entraîner des intoxications systémiques (solvants, alcools, nitriles, insecticides, acide fluorhydrique, etc.). Les tentatives de neutralisation sont déconseillées car la neutralisation peut provoquer une réaction exothermique susceptible d'aggraver les lésions. La décontamination doit être réalisée d'urgence, si possible sur le lieu d'exposition ou dès l'admission à l'hôpital. Elle comporte le retrait de tous les vêtements, effets et bijoux, puis le rinçage abondant et prolongé avec de grandes quantités d'eau. Les lésions de brûlures ne nécessitent pas de traitement spécifique, sauf en cas d'exposition à l'acide fluorhydrique où un traitement antidotique local par gel de gluconate de calcium doit être appliqué rapidement.

La décontamination oculaire répond aux mêmes indications que la décontamination cutanée. Elle est aussi indiquée en cas d'administration erronée chez l'enfant d'un collyre contenant un médicament susceptible de provoquer une intoxication systémique (atropine, bêta-bloquant). L'irrigation oculaire à l'eau doit être entreprise sans délai, idéalement les 15 premières minutes sur les lieux de l'exposition. Avant sa réalisation, la mesure du pH des larmes est une aide utile à la détermination de la durée du lavage et au pronostic, selon que le toxique est acide (pH 7). Le lavage oculaire doit être poursuivi pendant 30 minutes au moins pour les substances acides et essayé pendant 1 heure pour les substances basiques. Sa réalisation peut nécessiter l'administration topique oculaire d'un anesthésique local. Il convient aussi d'éliminer toutes les particules de corps étrangers. Une neutralisation n'est pas indiquée. Une consultation ophtalmologique est indispensable afin de déterminer l'étendue des lésions.

Décontamination digestive

Depuis les années 1990, le lavage gastrique n'est plus la méthode de référence pour la décontamination digestive lors des intoxications secondaires à une ingestion. En raison de ses effets indésirables, l'administration de sirop d'ipéca n'est plus recommandée. La méthode de référence est l'administration de charbon activé avec quelques exceptions pour les toxiques non carbo-adsorbables.

Lavage gastrique

Les indications du lavage gastrique se limitent maintenant aux intoxications par des toxiques non carbo-adsorbables. En pratique, il s'agit des métaux et métalloïdes. La situation non exceptionnelle où le lavage gastrique garde une indication est l'intoxication par le lithium et, beaucoup plus rarement en France, par les sels de fer.

Charbon activé par voie orale (dose unique)

Le charbon activé est capable d'adsorber une grande variété de médicaments et de substances toxiques (substances carbo-adsorbables). L'efficacité cinétique ne peut être évaluée que par la diminution du pic de concentration plasmatique ou de la biodisponibilité calculée par l'aire sous la courbe. Cette évaluation est très difficile en clinique en raison des variations des doses ingérées et des délais ingestion–administration.

De façon académique, l'administration de charbon (50 g) peut être envisagée en cas d'ingestion récente (depuis moins de 1 heure) de quantités toxiques d'une substance carbo-adsorbable. Les données actuelles ne permettent pas de recommander l'administration de charbon activé lorsque l'ingestion a eu lieu depuis plus de 1 heure. En fait, ce dogme a été remis en question car, si le charbon activé est pleinement efficace dans la première heure, il garde une efficacité à la deuxième heure. Aussi, certains auteurs, dont nous faisons partie, ont étendu la durée d'administration à 2 heures après l'ingestion. Enfin, certains auteurs ont fait remarquer l'effet ralentisseur du transit de nombreux toxiques à effet anticholinergique, proposant d'étendre pour ces substances les délais d'administration de charbon activé jusqu'à 4 heures après la prise.

Laxatifs

Il n'existe pas de données permettant de recommander l'administration de laxatifs au cours des intoxications aiguës. De même, il n'existe aucune étude montrant que l'administration de sorbitol avec le charbon activé apporte un bénéfice supplémentaire.

Irrigation intestinale

L'irrigation intestinale a été préconisée afin de réduire l'absorption intestinale d'un toxique en diminuant son temps de passage dans l'intestin. Elle est réalisée avec des solutions de polyéthylène glycol et d'électrolytes. Cette méthode a été utilisée dans quelques cas d'intoxications par le fer essentiellement ou chez les transporteurs *in corpore* de substances addictives ou récréatives. Elle pourrait avoir un intérêt dans ce type d'intoxication en raison de la morbidité et de la mortalité importantes ainsi que dans les intoxications par des médicaments à libération prolongée non carbo-adsorbables.

Traitement épurateur (ou élimination)

Le traitement épurateur vise à augmenter l'élimination des toxiques présents dans l'organisme. Il a suscité et suscite toujours beaucoup d'intérêt. La diurèse alcaline, peu invasive, et de nombreuses techniques, plus invasives, ont été proposées voire recommandées : hémodialyse, exsanguinotransfusion, hémoperfusion et, plus récemment, doses répétées de charbon activé. En fait, l'efficacité réelle de ces techniques (efficacité toxicocinétique, toxicodynamique, clinique) a été largement mais souvent mal évaluée. Les indications sont le plus souvent justifiées par des améliorations cliniques, mais sans preuve du rôle de la technique d'épuration utilisée.

Diurèse forcée ou alcaline

La diurèse forcée aqueuse (diurèse supérieure à 3 l/24 heures) a longtemps fait partie du traitement des intoxications quelle qu'en soit la cause. Elle n'est en théorie justifiée que pour les toxiques ayant une clairance totale spontanée basse et une élimination essentiellement rénale, ce qui correspond à un nombre très limité de toxiques. De plus, pour des toxiques exclusivement éliminés par voie rénale comme le lithium, il n'est pas démontré qu'elle augmente de façon significative l'élimination.

L'alcalinisation, associée ou non à une diurèse forcée, a été proposée pour les intoxications par les salicylés, les barbituriques lents, les herbicides (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique et mécoprop, chlorphénoxy) et le méthotrexate. Des travaux ont montré que l'alcalinisation (pH urinaire > 7) augmentait l'élimination rénale de l'acide salicylique, du phénobarbital et des herbicides chlorphénoxy. Cependant, pour le phénobarbital, l'augmentation de l'élimination n'est pas supérieure à celle obtenue avec le charbon activé répété per os.

En conclusion, la diurèse forcée aqueuse n'a actuellement plus d'indication. Au cours des intoxications graves ou potentiellement graves, il est recommandé de maintenir une diurèse adéquate de 100 $ml.h^{-1}$, celle-ci étant surtout dépendante d'une hydratation et d'un état hémodynamique corrects. Une alcalinisation est indiquée dans les intoxications par les herbicides dichlorophénoxy et dans les intoxications sévères par l'aspirine.

Hémodialyse, hémodiafiltration et hémoperfusion

Principes

Pour être éliminés par les méthodes d'épuration extrarénale, les toxiques doivent répondre à des critères cinétiques : molécule hydrosoluble, volume de distribution faible inférieur à 1 $l.kg^{-1}$, liaison aux protéines plasmatiques faible, inférieure à 60 %, clairance d'élimination obtenue par la technique au moins égale ou supérieure à la clairance corporelle spontanée ou bien demi-vie plasmatique diminuant de moitié au cours de la procédure. En tenant compte de ces critères, le nombre d'intoxications pouvant bénéficier de ces techniques est relativement faible, tous les toxiques avec une clairance corporelle spontanée supérieure à 100 $ml.min^{-1}$ pouvant être exclus si la fonction hépatique est conservée. D'autres facteurs inhérents à la technique peuvent limiter son efficacité potentielle : débit sanguin maximal à travers le circuit d'épuration, saturation de la capacité de fixation de la cartouche d'hémoperfusion, volume maximal qui peut être retiré ou échangé au cours de l'hémofiltration, de la plasmaphérèse ou de l'exsanguinotransfusion. Selon la technique utilisée, le toxique doit répondre à certains critères physicochimiques. Par ailleurs, il faut que la technique modifie l'évolution clinique : diminution de la gravité et/ou de la durée de l'intoxication ou prévention d'une toxicité sévère. Ainsi, l'épuration ne modifiera l'évolution clinique que si la symptomatologie présente ou prévisible est modifiée par la diminution des concentrations du toxique dans l'organisme. Les techniques n'auront aucun effet sur des lésions déjà constituées. Quels que soient les toxiques et quelles que soient les techniques, il n'existe pratiquement aucune étude contrôlée permettant d'affirmer qu'une augmentation de l'élimination du toxique modifie la morbidité et/ou la mortalité. Pour quelques toxiques, cependant, des arguments cinétiques et cliniques permettent d'affirmer qu'une technique donnée est susceptible d'apporter un bénéfice réel au patient. Enfin, pour les toxiques à élimination rénale exclusive, l'apparition d'une insuffisance rénale organique anurique peut être à l'origine de l'installation d'un cercle vicieux dont l'issue ne peut être que le décès du malade. Dans ces conditions, même sans preuve d'efficience, le recours à l'épuration extrarénale apparaît licite.

Hémodialyse

Les indications reconnues de l'hémodialyse sont décrites ci-après.

Intoxication par le méthanol

Le méthanol est éliminé à plus de 90 % par métabolisme hépatique, à moins de 10 % sous forme inchangée dans les urines et le reste dans l'air expiré. Chez les sujets dont le métabolisme hépatique est bloqué par la présence d'éthanol ou de fomépizole, la clairance d'hémodialyse est de 95 à 280 $ml.min^{-1}$. L'hémodialyse diminue la demi-vie plasmatique apparente et augmente de 16 à 22 fois l'élimination du méthanol. Elle permet, par ailleurs, de corriger l'acidose métabolique en éliminant efficacement les métabolites toxiques, les formates. Les critères d'indication sont l'existence de troubles visuels ou d'un coma, d'une acidose métabolique (pH inférieur à 7,25, bicarbonates inférieurs à 15 $mmol.l^{-1}$, trou anionique supérieur à 30 $mmol.l^{-1}$), d'une méthanolémie supérieure à 0,5 $g.l^{-1}$, de formates sanguins supérieur à 200 $mg.l^{-1}$. Un traitement antidotique (éthanol ou 4-méthylpyrazole) doit être systématiquement associé afin de bloquer la formation des métabolites toxiques, et les doses devront être adaptées en fonction de leur élimination sous hémodialyse.

Intoxication par l'éthylène glycol

L'éthylène glycol est éliminé à 50 % par métabolisme hépatique et à 50 % sous forme inchangée dans les urines. La clairance d'hémodialyse est de 145 à 210 $ml.min^{-1}$. L'élimination par hémodialyse est environ 10 fois supérieure à l'élimination rénale normale. Les métabolites toxiques, glycolates, sont aussi effectivement éliminés par l'hémodialyse. Les critères d'indication sont : une acidose métabolique (pH < 7,25, bicarbonates 30 $mmol.l^{-1}$), une insuffisance rénale qui entrave l'élimination de l'éthylène glycol et de ses métabolites, ou une concentration plasmatique d'éthylène glycol supérieure à 1 $g.l^{-1}$. Un traitement antidotique (4-méthylpyrazole ou éthanol) doit être associé.

Intoxication par le lithium

Le lithium n'est pas métabolisé ; il est éliminé à plus de 90 % par les urines. La clairance d'hémodialyse est de 80 à 120 $ml.min^{-1}$, soit 5 à 10 fois la clairance rénale normale. L'hémodialyse diminue fortement la demi-vie et élimine environ 5 à 10 fois plus de lithium que la quantité éliminée par le rein en l'absence d'insuffisance rénale. L'indication de l'hémodialyse doit être fondée sur des critères cliniques et cinétiques déterminés au cours des 8 à 12 heures suivant l'admission. Ces critères sont : une intoxication sévère avec coma ou convulsions ou détresse respiratoire, une demi-vie sérique augmentée avec diminution de l'élimination rénale et une quantité calculée de lithium éliminée par une hémodialyse de 6 heures nettement supérieure à l'élimination urinaire de 24 heures. En pratique, ce sont principalement les intoxications avec insuffisance rénale qui remplissent ces critères.

Les autres indications possibles de l'hémodialyse intermittente sont :

- l'intoxication salicylée grave ;
- l'intoxication par l'acide 2,4-dichlorophénoxy en cas d'insuffisance rénale ;
- l'intoxication par glyphosate en cas d'insuffisance rénale ;
- et l'intoxication par borates ou bromures.

Hémodiafiltration

L'hémodiafiltration a été utilisée dans l'intoxication au lithium, mais son efficacité cinétique est environ 4 à 5 fois plus faible que celle de l'hémodialyse. Il n'y a pas d'indication validée de l'hémofiltration seule ou associée à la dialyse au cours des intoxications. Cependant, chez des sujets en état hémodynamique précaire, elle permet un contrôle de l'état volémique des patients et se substitue au rein en cas d'insuffisance rénale anurique pour des toxiques hydrosolubles.

Hémoperfusion

Seuls quatre toxiques pourraient en théorie justifier une hémoperfusion : la théophylline, le phénobarbital, le méprobamate et la carbamazépine. En pratique, ces indications ne sont plus retenues, l'administration de charbon activé répété étant dans la plupart des cas tout aussi efficace.

Exsanguinotransfusion, plasmaphérèse

Ces méthodes ne permettent pas de retirer des quantités appréciables de toxique et n'ont donc aucune indication dans le but d'un traitement épurateur. L'exsanguinotransfusion est indiquée dans les hémolyses intravasculaires et les méthémoglobinémies graves ne répondant pas au traitement symptomatique.

Dialyse à l'albumine

D'autres techniques, telles que le système MARS® (*Molecular adsorbents regenerating system*) et le système Prometheus®, ont été proposées pour l'épuration des toxiques liés aux protéines. L'intérêt clinique de

ces techniques reste à évaluer. Elles ont le mérite de faire prendre conscience que les solutés hydroélectrolytiques sont inappropriés comme vecteur d'élimination des substances lipophiles.

Charbon activé répété per os

L'administration orale de doses répétées de charbon activé est indiquée dans différentes situations comprenant :

- les intoxications par la carbamazépine, la dapsone, le phénobarbital, la quinine et la théophylline ;
- les formes à libération prolongée de tous les médicaments ;
- les médicaments présentant un cycle entérohépatique.

En revanche, les modalités sont discutées. La posologie est classiquement de 50 g initialement puis de 25 g toutes les 2 à 3 heures. En pratique, ce protocole peut être appliqué chez des sujets comateux intubés en surveillant cependant le résidu gastrique avant chaque réadministration. Mais chez des sujets conscients, les doses ultérieures sont souvent refusées ou prises de façon incomplète. Chez ces patients conscients, nous recommandons des doses de l'ordre de 12,5 g après la dose de charge de 50 g qui sont administrées toutes les 4 à 6 heures pendant les 24 premières heures.

Conclusion

La prise en charge des intoxications aiguës est bien codifiée. Cependant, chaque intoxication justifie une prise en charge spécifique tenant compte du toxique, de l'intoxiqué et de la gravité présumée de l'intoxication. Dans la plupart des cas, un traitement symptomatique et/ou une surveillance sont indiqués, mais le risque est de sous-estimer ou de méconnaître une intoxication grave nécessitant un traitement spécifique. En cas de doute sur la nature du toxique, sa composition, sa toxicité et les traitements spécifiques, l'appel aux Centres antipoison qui disposent de documents bibliographiques et de banques de données est indiqué. L'efficacité des nouveaux antidotes, associée à leur innocuité justifie leur utilisation précoce. Enfin, une évaluation psychiatrique est indiquée en cas d'intoxication volontaire. Les mesures préventives dépendent du contexte et de la cause de l'intoxication.

Références

[1] Bronstein A.C., Spyker D.A., Cantilena Jr. L.R., et al. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49(10):910–941.

[2] Baud F.J., Martel P., Aegerter P., et al. Évolution de 1997 à 2008 des intoxications admises en réanimation. Données franciliennes (CUBRéa). In: Baud F., Hantson P., Thabet H., eds. *Intoxications aiguës.* Paris: Springer Verlag; 2013:13–24.

[3] Hinojosa R., Baud F., Marque S., et al. Severe poisonings in intensive care unit : study of announced substances in 2011. *Ann Pharm Fr.* 2013;71(3):174–185.

[4] Lheureux P., Askenasi R. An hospital-based registration of poisoning cases. In: *Proceedings of the EAPCCT Congress.* 1994 Vienna.

[5] Al Alaywa K. Intoxications aiguës graves. Évaluation de la capacité d'une base de données à détecter des événements toxicologiques. In: *UMR 8257 - Défense Cognitive Action Group.* University Paris Descartes; 2014:25.

[6] Paulozzi L.J.C. Centers for Disease, and Prevention, Drug-induced deaths - United States, 2003-2007. *MMWR Surveill Summ.* 2011;60(Suppl):60–61.

[7] Danel V., Maignan M. Prise en charge préhospitalière des intoxications graves. In: Baud F., Hantson, Thabet H., eds. *Intoxications aiguës.* Paris: Springer Verlag; 2013:1–11.

[8] Manuel de toxicologie en réanimation Réanimation et Urgences. In: SRLF, eds. *Réanimation.* Paris: Elsevier Masson; 2011.

[9] Mofenson H., Greensher J. The unknown poison. *Pediatrics.* 1974;54:336–342.

[10] Goldfrank L. Teaching the recognition of odors. *Ann Emerg Med.* 1982;11:684.

[11] Wallemacq P., Hantson P. Rôle du laboratoire dans le suivi et le traitement des intoxications admises en réanimation. In: Baud F., Hantson P., Thabet H., eds. *Intoxications aiguës.* Paris: Springer Verlag; 2013:25–40.

CHAPITRE 313

Intoxications par sédatifs, hypnotiques et anticonvulsivants

R. Bédry; E. Sudre

Les intoxications par les psychotropes restent la principale cause d'intoxication médicamenteuse volontaire en France : dans une étude épidémiologique sur la prise en charge ventilatoire des intoxications en Europe réalisée en 2005, les psychotropes représentaient 92 % des classes médicamenteuses en cause avec, par ordre de fréquence, les benzodiazépines, les neuroleptiques, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et les carbamates [1]. Les nouvelles molécules engagent plus rarement le pronostic vital que les anciennes formules. L'ancienne famille des « hypnosédatifs » a été divisée en hypnotiques d'une part et tranquillisants ou sédatifs d'autre part (Tableau 313.1).

Tableau 313.1

Tableau récapitulatif des différents sédatifs, hypnotiques et anticonvulsivants avec classe ou famille, dénomination commune internationale (DCI) et nom commercial.

Classe ou famille	DCI	Nom commercial
Antiépileptique	Felbamate	Taloxa®
Antiépileptique	Gabapentine	Neurontin®
Antiépileptique	Lévétiracétam	Keppra®
Antiépileptique	Oxcarbazépine	Trileptal®
Antiépileptique	Primidone	Mysoline®
Antiépileptique	Tiagabine	Gabitril®
Antiépileptique	Topiramate	Épitomax®
Antiépileptique	Phénobarbital	Alepsal®, Gardénal®
Antiépileptique	Valproate	Dépakine®
Antiépileptique	Vigabratine	Sabril®
Antiépileptique benzodiazépine	Clonazépam	Rivotril®
Antipsychotique, neuroleptique	Amisulpride	Solian®
Antipsychotique, neuroleptique	Aripiprazole	Abilify®
Antipsychotique, neuroleptique	Clozapine	Léponex®
Antipsychotique, neuroleptique	Olanzapine	Zyprexa®, Zypadhera®
Antipsychotique, neuroleptique	Rispéridone	Risperdal®, lp
Antipsychotique	Ziprasidone	Zeldoxmd®
Antipsychotique atypique	Quetiapine	Xéroquel®
Anxiolytique	Buspirone	Buspar®
Anxiolytique (antihistaminique)	Hydroxyzine	Atarax®
Anxiolytique	Méprobamate	Équanil®
Anxiolytique benzodiazépine	Alprazolam	Xanax®, alprazolam
Anxiolytique benzodiazépine	Bromazépam	Lexomil®
Anxiolytique benzodiazépine	Clobazam	Urbanyl®
Anxiolytique benzodiazépine	Clorazépate	Tranxène®
Anxiolytique benzodiazépine	Clotiazépam	Vératran®
Anxiolytique benzodiazépine	Diazépam	Valium®
Anxiolytique benzodiazépine	Loflazépate d'éthyl	Victan®
Anxiolytique benzodiazépine	LorazépaM	Témesta®
Anxiolytique benzodiazépine	Nordazépam	Nordaz®
Anxiolytique benzodiazépine	Oxazépam	Séresta®
Anxiolytique benzodiazépine	Prazépam	Lysanxia®
Hypnotique	Acéprométazine + clorazépate	Noctran®
Hypnotique	Méprobamate + acéprométazine	Mépronizine®
Hypnotique	Zolpidem	Stilnox®
Hypnotique	Zolpiclone	Imovane®
Hypnotique benzodiazépine	Lormétazépam	Noctamide®

Classe ou famille	DCI	Nom commercial
Neuroleptique	Chlopromazine	Largactil®
Neuroleptique	Cyamémazine	Tercian®
Neuroleptique	Flupentixol	Fluanxol®
Neuroleptique	Fluphénazine	Moditen, Modecate® (lp)
Neuroleptique	Lévomépromazine	Nozinan®
Neuroleptique	Loxapine	Loxapac®
Neuroleptique	Palmate de palipéridone	Xeplion®
Neuroleptique	Pimozide	Orap®
Neuroleptique	Pipampérone	Dipipéron®
Neuroleptique	Propériciazine	Neuroleptil®
Neuroleptique	Sulpiride	Dogmatil, synédil®
Neuroleptique	Sultopride	Darnétil, sultopride®
Neuroleptique	Tiapride	Tiapridal®
Neuroleptique hypnotique	Alimémazine	Théralène®
Neuroleptique, NAP	Halopéridol	Haldol®, Haldol® Décanoas (lp)
Neuroleptique, NAP	Pipotiazine	Piportil® (lp)
Neuroleptique, NAP	Zuclopenthixol	Clopixol, clopixol® ap
Normothymique	Carbonate de lithium	Téralithe®
Normothymique	Divalproate	Dépakote®
Normothymique	Valpromide	Dépamide®
Normothymique, antiépileptique	Carbamazépine	Tégretol®
Normothymique, antiépileptique	Lamotrigine	Lamictal®

Anticonvulsivants

Les intoxications par les anticonvulsivants sont rares. Elles répondent le plus souvent à une thérapeutique symptomatique, sans utilisation d'antidote. Plusieurs d'entre eux ont des formes galéniques permettant une absorption lente, retardant ainsi l'apparition des signes cliniques de plusieurs heures, et permettant une élimination digestive à distance de la prise. Les molécules les plus récentes semblent n'engager que rarement le pronostic vital.

Carbamazépine (Tégrétol®)

Avec un pic plasmatique atteint entre 4 et 24 heures après l'absorption (30 minutes à 3 heures pour la solution buvable) et une demi-vie de 15 à 65 heures, les signes cliniques peuvent survenir plusieurs heures après la prise. La dose toxique est estimée à 3 g chez l'adulte et à 30 $mg.kg^{-1}$ chez l'enfant.

La symptomatologie neurologique est composée dans un premier temps d'une phase d'excitation : agitation, confusion mentale, ataxie, mouvements athétosiques, syndrome pyramidal. Ensuite, une dépression du système nerveux apparaît avec des troubles de la vigilance progressifs et une dépression respiratoire. Des convulsions et un syndrome anticholinergique sont possibles. Chez l'enfant, un nystagmus et une ophtalmoplégie ont été décrits.

Sur le plan cardiaque, l'ECG peut révéler une tachycardie sinusale, un allongement de l'espace QT puis du complexe QRS témoins d'un trouble de la conduction intraventriculaire [2]. Comme pour les carbamates, la carbamazépine peut former des pharmacobézoards dans l'estomac, assurant la pérennité de l'intoxication et un relargage tardif du toxique.

Sur le plan biologique, ont été décrites une hyponatrémie, une hypokaliémie et une hyperglycémie. Le taux plasmatique est toxique au-delà de 14 $\mu g.ml^{-1}$. La surveillance clinique et la répétition des dosages

plasmatiques quantitatifs permettent de dépister un relargage progressif à partir d'un amas gastrique de comprimés.

Par méthode immunologique, la carbamazépine croise avec les antidépresseurs tricycliques.

L'administration de 50 g de charbon activé peut être réalisée tardivement après l'intoxication, du fait de l'action anticholinergique et de la possibilité de pharmacobézoards, relayé par 50 g toutes les 4 à 6 heures pendant 24 à 48 heures. Une étude prospective a montré que l'administration répétée de charbon activé est plus efficace que l'administration unique sur l'élimination de la carbamazépine (demi-vie d'élimination de 12,56 ± 3,5 heures versus 27,88 ± 7,36 heures) sans effet rebond, sur la durée du coma (20,33 ± 3,05 heures versus 29,33 ± 4,11 heures) et la durée de la ventilation artificielle (24,1 ± 4,2 heures versus 36,4 ± 3,6 heures) [3]. Cette technique est également recommandée par les associations américaine et européenne de toxicologie [4], et par un groupe d'experts de la Société de réanimation de langue française [5]. Une diurèse forcée est inutile et peut être dangereuse (effet antidiurétique de la carbamazépine). Des techniques d'hémodialyse et d'hémoperfusion ont été utilisées [6 - 8], notamment à partir de l'hypothèse d'une suppression de la liaison protéique de la carbamazépine dans le courant de dialyse [9], mais le bénéfice clinique de ces méthodes n'est pas démontré [10]. Malgré cela, des recommandations ont été récemment publiées par le groupe de travail EXTRIP (Extracorporeal Treatments in Poisoning). L'indication d'une technique d'épuration extra-rénale (EER) doit être posée en cas de crises convulsives ou de troubles du rythme engageant le pronostic vital et résistantes au traitement symptomatique. Une EER peut également être proposée en cas d'intoxication restant sévère malgré le traitement symptomatique, c'est-à-dire la nécessité d'un maintien de la ventilation mécanique du fait d'un coma ou d'une dépression ventilatoire persistante, ou lorsque les taux sanguins de carbamazépine restent élevés ou augmentent malgré l'administration de charbon activé à doses répétées [10]. L'hémodialyse intermittente est la technique préférentielle, mais les autres techniques peuvent également être utilisées (hémoperfusion ou techniques d'EER continues), et toujours associées à la poursuite de l'administration répétée de charbon activé. L'EER peut être stoppée en cas d'amélioration clinique significative ou si le taux de carbamazépine est < 10 mg/l (42 mmol/l).

Les troubles neurologiques sont traités de façon symptomatique. En cas de trouble de la conduction intraventriculaire, un sel de sodium hypertonique (lactate ou bicarbonate de sodium molaire) peut être administré par doses fractionnées de 100 à 250 ml de bicarbonate de sodium molaire jusqu'à une dose totale maximale de 750 ml, sous surveillance de la kaliémie. Les critères d'efficacité sont la correction du QRS et de l'hypotension [5]. L'inefficacité du traitement doit faire discuter le diagnostic précis du trouble du rythme.

Oxcarbazépine (Trileptal®)

Cette molécule est apparentée à la carbamazépine, avec une forme active : la 10-hydroxy-carbazépine, mais sans dérivé époxyde. Des effets indésirables neurologiques (somnolence surtout) se manifestent pour des concentrations sanguines entre 35 et 40 $\mu g.ml^{-1}$. Les rares cas d'intoxication publiées montrent une symptomatologie principalement neurologique (diplopie, acouphènes, troubles de la vigilance pouvant évoluer jusqu'au coma) et cardiovasculaire (bradycardie, hypotension artérielle) [11, 12]. Le traitement est symptomatique.

Barbituriques

Du point de vue pharmacologique, on classe les barbituriques en trois groupes selon leur mode d'action (rapides, intermédiaires, lents).

Barbituriques d'action lente (phénobarbital)

Les intoxications sont très rares actuellement, et n'engagent qu'exceptionnellement le pronostic vital. L'absorption digestive lente rend compte du délai d'apparition des symptômes. La demi-vie plasmatique est de 69,2 ± 55,2 heures, la clairance corporelle totale de 10,1 ± 4,7 $ml.min^{-1}$; 40 % sont éliminés par voie rénale (clairance de 10 $ml.min^{-1}$) et 60 % sont métabolisés au niveau hépatique. Ces barbituriques sont hydrosolubles, et leur filtration glomérulaire est proportionnelle au débit urinaire. Du fait de leur structure d'acide faible, la réabsorption tubulaire est bloquée par des urines alcalines.

Le dosage plasmatique confirme l'intoxication, mais l'interprétation des taux doit tenir compte de la tolérance du sujet. Ainsi, à concentrations plasmatiques égales, les symptômes sont moins sévères chez les épileptiques traités par phénobarbital que chez les sujets non traités.

La dose toxique est estimée à 1 g chez l'adulte et 10 à 20 $mg.kg^{-1}$ chez l'enfant. Les signes cliniques sont essentiellement neurologiques, avec l'apparition progressive d'un coma précédé d'une « ivresse barbiturique ». Le coma est calme, hypotonique, avec abolition des réflexes ostéotendineux, sans signe de

localisation, et peut entraîner une dépression respiratoire. Le tracé d'électroencéphalographie (EEG) peut objectiver des phases de silence voire être isoélectrique sans que cela ait une signification pronostique en l'absence de survenue d'un épisode d'anoxie cérébrale. L'hypotension est fréquente, principalement liée à une vasodilatation artérielle. Une hypothermie à défenses minimales est évidente en cas de température extérieure modérée ou basse. Celle-ci aggrave et prolonge l'intoxication par une diminution du métabolisme hépatique. La rhabdomyolyse est une complication fréquente et doit être suspectée devant des lésions cutanées de type érythème ou phlyctène au niveau des points d'appui.

Le charbon activé est indiqué si le délai est inférieur à 1 heure et si la dose supposée ingérée est supérieure à 2 g. Le charbon activé, à la dose initiale de 50 g puis 25 g toutes les 2 heures, augmente l'élimination du phénobarbital (la clairance passe de 10 à 84 $ml.min^{-1}$). La diurèse alcaline, recommandée pendant plusieurs années du fait d'un intérêt toxicocinétique, n'est plus préconisée, car un traitement par charbon activé à doses répétées est plus efficace [9, 13]. Le groupe de recherche EXTRIP a publié des recommandations sur l'EER lors des intoxications par barbituriques : une EER est indiquée uniquement en cas d'intoxication sévère par les barbituriques d'action lente, c'est-à-dire avec un coma ou une dépression respiratoire obligeant à une ventilation mécanique, un état de choc, des signes d'intoxication sévère persistants, ou un maintien ou une élévation des concentrations sériques de barbituriques malgré l'utilisation de charbon activé à doses répétées [14]. L'hémodialyse intermittente est la méthode d'EER recommandée, associée à la poursuite du charbon activé à doses répétées. L'hémodialyse est arrêtée uniquement sur la base d'une amélioration clinique du patient. Le reste du traitement est symptomatique : assistance respiratoire, réchauffement, *nursing*, maintien de l'équilibre hydroélectrolytique et hémodynamique.

Barbituriques d'action rapide ou intermédiaire

Ces intoxications sont devenues exceptionnelles en raison de la disparition de la plupart des spécialités en renfermant. Leur absorption digestive est rapide. Ils sont liposolubles, métabolisés au niveau hépatique à 90 % et éliminés dans les urines sous forme inactive. Après ingestion, ils entraînent un coma profond d'apparition rapide avec risque d'apnée. Le traitement est uniquement symptomatique.

D'une manière générale, il est rappelé que les patients intoxiqués par barbituriques doivent être hospitalisés en réanimation ou au moins en unité de surveillance continue, en raison du risque de coma et d'arrêt respiratoire d'apparition parfois brutale, surtout pour les barbituriques d'action rapide [5].

Primidone (Mysoline®)

La primidone exerce une action anticonvulsivante essentiellement par son métabolite principal : le phénobarbital (15 à 20 % de la dose initiale), qui apparaît lentement dans le plasma (24 à 48 heures). Le pic plasmatique est atteint en 2 à 4 heures, et la demi-vie en cas d'intoxication est de 6 à 12 heures. Le taux est toxique au-delà de 15 $mg.l^{-1}$. La dose toxique est estimée à 3 g chez l'adulte et 70 $mg.kg^{-1}$ chez l'enfant.

Les symptômes sont surtout d'ordre neurologique avec des troubles de la vigilance, des vertiges, une ataxie, des troubles de l'accommodation et parfois un nystagmus. Une cristallurie (cristaux hexagonaux de primidone) est possible en cas d'intoxication massive [15]. Le traitement d'une intoxication est la même que celle d'une intoxication au phénobarbital.

Diphénylhydantoïne (Di-Hydan®, Dilantin®)

C'est un des rares anticonvulsivants à manifester des signes spécifiques. Après ingestion, le pic plasmatique est atteint en 2 à 10 heures, et la demi-vie est de 8 à 60 heures. Le métabolisme hépatique est saturable, et la cinétique est alors d'ordre zéro. Elle est peu liée à l'albumine. La phénytoïne injectable est alcaline, et peut entraîner des nécroses sous-cutanées en cas d'extravasation du produit. La dose toxique est de 1 g chez l'adulte et de 10 $mg.kg^{-1}$ chez l'enfant. Le taux thérapeutique varie de 10 à 20 $\mu g.ml^{-1}$ et les effets toxiques sont liés à la fraction libre de la phénytoïne. La symptomatologie débute 1 à 2 heures après la prise et peut persister jusqu'à 4 à 5 jours. Des troubles digestifs banals sont souvent présents, à type de nausées, vomissements, diarrhée.

Il existe une bonne corrélation entre le taux plasmatique et la symptomatologie neurologique :

- de 20 à 30 $\mu g.ml^{-1}$: nystagmus, vertiges, diplopie ;
- de 30 à 40 $\mu g.ml^{-1}$: ataxie, tremblements, confusion, convulsions, etc. ;
- plus de 40 $\mu g.ml^{-1}$: coma, dépression respiratoire.

Ces derniers signes sont exceptionnels, et leur survenue doit faire rechercher une autre cause au coma profond. Les pupilles peuvent être égales ou en mydriase, mais restent réactives. Les réflexes ostéotendineux sont vifs, et un syndrome pyramidal est présent. Les troubles cardiaques sont rares. Les désordres métaboliques notés sont une hyperglycémie, une hyperosmolarité. Une « intoxication paradoxale » peut

être observée lorsqu'une recrudescence des convulsions apparaît chez un patient déjà traité par phénytoïne, alors que les signes classiques d'intoxication (ataxie, nystagmus, etc.) manquent. Le dosage plasmatique rétablit le diagnostic, et le traitement consiste en l'arrêt du médicament et le remplacement par un autre anticonvulsivant. Dans certains cas, la concentration sérique de la phénytoïne ne reflète pas le taux de phénytoïne libre, pharmacologiquement active. Une hypoalbuminémie, une insuffisance rénale aiguë, l'interaction avec d'autres molécules fortement liées aux protéines (acide valproïque par exemple) modifient la liaison de la phénytoïne avec les protéines plasmatiques et une intoxication symptomatique à la phénytoïne peut donc coexister avec un taux sérique normal de phénytoïne [16]. Il est conseillé de doser l'albumine chez les patients présentant des signes cliniques d'intoxication à la phénytoïne : si le taux de phénytoïne sérique est dans les limites thérapeutiques, mais qu'il existe une hypoalbuminémie, demander un dosage de la phénytoïne libre au laboratoire ou appliquer la correction de Sheiner-Tozer [17] :

concentration phénytoïne corrigée (mcg/ml) = concentration phénytoïne mesurée/[(0,2 × albuminémie) + 0,1]

L'administration d'une dose de 50 g de charbon activé est indiquée même tardivement car la phénytoïne est lentement résorbée. En revanche, des doses répétées de charbon n'ont pas prouvé leur efficacité pour accélérer l'élimination du toxique [15]. Le traitement principal reste donc symptomatique.

Valproate de sodium (Dépakine®) – Divalproate de sodium (Depakote®)

L'acide valproïque agit en activant la neurotransmission GABA-ergique. Son absorption digestive est quasi complète. Il existe une forte liaison protéique (80 à 94 %) et un petit volume de distribution (8 à 9 litres). Le pourcentage de liaison aux protéines est directement lié à la concentration en acide valproïque : la fraction libre augmente proportionnellement à cette concentration, et est responsable des effets toxiques. Sa configuration spatiale, proche de celle des acides gras, permet une compétition au niveau de leur transport par la carnitine, de leur métabolisme intramitochondrial (β-oxydation) et de leur élimination. Lorsque le transport dans la mitochondrie de l'acide valproïque n'est plus assuré par la carnitine, son métabolisme est dévié vers une ω-oxydation aboutissant à des dérivés hépatotoxiques à l'origine d'une stéatose microvésiculaire. Seulement 1 à 3 % de la dose ingérée est éliminée sous forme inchangée dans les urines ; le reste est éliminé dans les urines après métabolisation en dérivés liés à la carnitine.

Le divalproate de sodium est composé d'une molécule de valproate de sodium et d'une molécule d'acide valproïque dans un rapport de 1/1. Sa forme galénique gastrorésistante entraîne une absorption lente, pouvant expliquer l'apparition retardée (jusqu'à 11 heures, [18]) des signes cliniques d'une intoxication à l'acide valproïque.

La présentation clinique et l'évolution des intoxications aiguës à la dépakine sont favorables dans la grande majorité des cas, même lors d'absorptions massives atteignant jusqu'à 75 g [19–22]. Les signes cliniques sont essentiellement neurologiques, avec une somnolence, un syndrome confusionnel, puis un coma profond hypotonique avec hyporéflexie ostéotendineuse, et des convulsions (la dose est alors supérieure à 200 $mg.kg^{-1}$, ou bien il faut rechercher une poly-intoxication). Des altérations hémodynamiques avec collapsus et bradycardie ont été décrites lors d'intoxications massives. Un allongement du QTc est également possible du fait de l'action de l'acide valproïque sur les canaux sodiques ou par le biais d'une hypocalcémie [20, 21]. Les rares décès surviennent dans un contexte d'œdème cérébral avec hyperammoniémie, voisin du syndrome de Reye [23, 24]. Sur le plan biologique, on note des anomalies métaboliques avec hyperammoniémie [24], hypocarnitinémie [25], acidose métabolique avec hyperlactatémie, mais celle-ci peut apparaître même sans acidose [26].

Le traitement privilégie l'administration unique de 50 g de charbon activé (le lavage gastrique est inutile), sauf en cas de forme à libération prolongée sans doute accessible à la prise répétée de charbon activé à raison de 25 g toutes les 2 heures pendant 48 heures, et des mesures symptomatiques (ventilation artificielle en cas de coma, et traitement des désordres hémodynamiques). Certains auteurs [25, 27] ont utilisé la L-carnitine (Levocarnil®) à la dose de 25 à 75 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ IV pour le traitement de ces intoxications, avec comme résultat une récupération clinique et biologique rapide. La L-carnitine normaliserait les voies de métabolisation (β-oxydation) et diminuerait la formation de métabolites hépatotoxiques par oméga-oxydation ; on assiste ainsi à une baisse rapide de l'hyperammoniémie et de l'hyperlactatémie. Cependant, aucune étude multicentrique et prospective n'a pour l'instant confirmé le bénéfice clinique de cette thérapeutique [28].

La fraction libre de l'acide valproïque, responsable des effets toxiques, peut être éliminée au mieux par hémodialyse, ou de manière moins efficace par hémoperfusion, hémofiltration ou hémodiafiltration. Les indications de cette technique d'EER sont : intoxication sévère à l'acide valproïque (coma et/ou trouble hémodynamique sévère) associée à un taux sérique d'acide valproïque > 850 mg/l [29].

Valpromide (Dépamide®)

Cet anticonvulsivant est métabolisé en acide valproïque dont les effets ont été rapportés ci-dessus. La dose toxique est estimée à 6 g chez l'adulte et 60 $mg.kg^{-1}$ chez l'enfant. Le pic plasmatique apparaît en 4 heures et la demi-vie plasmatique est de 8 à 15 heures. L'intoxication aiguë est superposable à celle de la Dépakine® [30 - 32], ainsi que le traitement.

Topiramate (Épitomax®)

L'activité du topiramate, monosaccharide sulfamate substitué, serait liée à une inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants et des récepteurs glutamatergiques kaïnate/AMPA, et à une augmentation de l'effet du GABA sur les récepteurs GABA. Il inhibe certaines isoenzymes de l'anhydrase carbonique, plus faiblement que l'acétazolamide.

L'absorption orale est supérieure à 80 %, le pic plasmatique est atteint en 1 à 4 heures et la biodisponibilité est supérieure à 80 %. Seuls 15 % sont liés aux protéines plasmatiques, et sa demi-vie plasmatique est de 24 heures (jusqu'à 60 heures en cas d'insuffisance rénale sévère). Le volume de distribution est de 0,6 à 0,8 $l.kg^{-1}$ chez l'homme, et de 0,3 à 0,4 $l.kg^{-1}$ chez la femme. Le métabolisme hépatique (20 % de la dose) aboutit à 6 métabolites inactifs correspondant chacun à moins de 5 % de la dose ingérée. Le topiramate ne subit pas d'auto-induction, mais son métabolisme peut être augmenté de 50 % par la phénytoïne ou la carbamazépine. L'élimination est rénale, aboutissant à l'épuration de 50 à 80 % de la dose initiale sous forme inchangée. En raison de sa faible activité inhibitrice de l'anhydrase carbonique, le risque de formation de calculs rénaux est augmenté.

Les effets secondaires connus sont une somnolence, des vertiges, des troubles visuels, des troubles de la coordination, des paresthésies, une confusion, des troubles de l'idéation, des difficultés de concentration, une agitation et des hallucinations.

Les rares cas d'intoxication publiés montrent une symptomatologie neurologique centrale à type de syndrome confusionnel, de crises convulsives, et de troubles de vigilance pouvant aller jusqu'au coma, souvent associé aux convulsions, et ce dans les 2 heures qui suivent l'ingestion. Il semblerait que le seuil toxique à partir duquel apparaissent les convulsions soit plus bas chez les patients non traités de façon habituelle par ce médicament. Ainsi, un coma (score de Glasgow à 8) et trois convulsions sont apparus 2 heures après une dose unique de 31,25 $mg.kg^{-1}$ chez un adulte non épileptique, réagissant facilement à l'administration de 10 mg de diazépam [33]. En revanche, deux autres adultes, épileptiques et habituellement traités par topiramate, ont présenté un état de mal épileptique après l'ingestion d'une dose de 400 et 487 $mg.kg^{-1}$ respectivement [34]. Une acidose métabolique hyperchlorémique modérée est également possible pendant plusieurs jours, par une inhibition de l'anhydrase carbonique [34–36].

Chez l'enfant, un cas d'intoxication chez une petite fille de 5 ans a été publié, avec une dose ingérée inconnue, mais la concentration sanguine était de 10,5 $mg.ml^{-1}$. Seul un état d'agitation transitoire en a résulté [37].

En cas de prise massive de topiramate, l'administration de charbon activé est licite. Le traitement est par ailleurs uniquement symptomatique.

Bien que l'hémodialyse semble une méthode utilisable au vu des caractéristiques pharmacocinétiques [38], il n'a pas été nécessaire de la pratiquer après l'ingestion d'une dose supérieure à 20 g chez un patient [39].

Gabapentine (Neurontin®)

Médicament analogue lipophile du GABA, la gabapentine ne présente cependant pas d'affinité pour les récepteurs GABA. Elle ne se lie ni aux récepteurs des benzodiazépines, ni aux récepteurs au GABA, au glutamate, à la glycine ou au NMDA, ni aux canaux sodiques. Le mécanisme d'action reste inconnu. L'efficacité clinique n'est pas corrélée aux concentrations plasmatiques du médicament.

Soixante pour cent de la dose est résorbée par le tractus gastro-intestinal, et le pic plasmatique survient 1 à 3 heures après l'ingestion, non influencé par la prise d'aliments. La biodisponibilité est voisine de 60 %. Il n'y a pas de liaison protéique, et le volume de distribution est de 0,8 à 0,9 $l.kg^{-1}$. La demi-vie plasmatique est de 5 à 7 heures, indépendante de la dose administrée. Elle est allongée en cas d'insuffisance rénale.

Les concentrations plasmatiques à dose thérapeutique varient de 2 à 15 $mg.l^{-1}$. Environ 80 % de la dose est éliminée dans les urines sous forme inchangée avec une clairance de 1,3 à 1,9 $ml.kg^{-1}.min^{-1}$.

Des surdosages accidentels ou volontaires par la gabapentine (jusqu'à 90 g en une prise [40]) ont été rapportés. Les manifestations cliniques commencent environ 2 heures après l'ingestion, et associent des vertiges, une somnolence [41], une diplopie, des troubles de l'élocution [42], des douleurs abdominales, une diarrhée et plus rarement une tachycardie associée à un collapsus. Ces troubles disparaissent sans séquelle

en 12 à 24 heures et aucune manifestation toxique aiguë potentiellement fatale n'a été observée lors de surdosage par gabapentine allant jusqu'à 108 g. La toxicité modérée de cette molécule a été confirmée par une étude prospective à partir de cas recensés dans les centres antipoison américains [43].

L'administration de charbon activé est indiquée dans l'heure qui suit la prise. Le traitement reste symptomatique. Du fait de ses caractéristiques pharmacocinétiques, la gabapentine pourrait être éliminée par hémodialyse ou par hémoperfusion, mais la clairance d'épuration n'a pas été supérieure à l'élimination urinaire dans un cas d'intoxication par 91 g de gabapentine [42]. De plus, le bénéfice clinique de cette thérapeutique reste à préciser.

Vigabatrine (Sabril®)

La vigabatrine est un dérivé synthétique du GABA. En inhibant de façon irréversible la GABA-transaminase, enzyme responsable de la dégradation du GABA, elle provoque au niveau cérébral une multiplication par deux des concentrations du neuromédiateur inhibiteur.

L'absorption digestive de la vigabatrine est rapide, totale et non influencée par les repas (pic plasmatique entre 30 minutes et 2 heures). Son volume de distribution est 0,8 $l.kg^{-1}$; elle n'est pas liée aux protéines plasmatiques et aucun métabolite n'est connu chez l'homme. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 5 à 8 heures. Les concentrations dans le plasma et dans le liquide céphalorachidien (LCR) (10 à 15 % de la dose) sont proportionnelles à la dose administrée. Enfin, 70 % de la dose administrée est retrouvée inchangée dans les urines en 24 heures. Il n'y a pas de corrélation entre la concentration plasmatique et l'efficacité clinique. C'est une conséquence du mécanisme d'action du médicament, puisque sa durée d'action dépend de la vitesse de resynthèse de l'enzyme, et non de la concentration plasmatique du produit.

Trois cas de surdosage ont été rapportés avec des doses absorbées allant jusqu'à 60 g : des vertiges et des tremblements, un repli sur soi sans possibilité de communication et, dans l'un des cas, un coma léger ont été observés. Les trois patients ont récupéré sans séquelle. Dans un cas, un EEG a été réalisé, montrant une disparition du rythme de fond normal, remplacé par des ondes lentes delta diffuses sur tout le scalp, indicatrices d'une encéphalopathie. L'EEG est redevenu normal en 24 heures en même temps que la disparition des troubles comportementaux (repli sur soi), malgré l'absorption de 45 g en une fois, la veille [44]. Un autre patient a ingéré 60 g de vigabatrine aboutissant simplement à une agitation marquée [45]. Le lavage gastrique ne semble pas avoir d'intérêt au vu de la rapidité d'absorption. Les mesures symptomatiques habituelles sont recommandées en cas de surdosage.

Lévétiracétam (Keppra®)

Également apparenté au GABA, le lévétiracétam inhibe les canaux calciques de type N dans les neurones hippocampiques. Il est faiblement lié aux protéines plasmatiques, n'est pas métabolisé, et est éliminé par voie rénale. À dose thérapeutique, la demi-vie d'élimination est de 5 à 8 heures. La mesure des concentrations sériques n'est d'aucune utilité pour la prise en charge d'une intoxication avec ce médicament.

La plupart des cas publiés ne montrent qu'une toxicité neurologique centrale modérée avec principalement une somnolence ou une ataxie modérée [46].

Un cas a été publié chez l'adulte, avec une prise de 30 g induisant un coma (score de Glasgow à 8) nécessitant une mise en ventilation artificielle pendant 24 heures [47]. La demi-vie d'élimination était de 5,14 heures. Il ne semble pas exister de toxicité cardiaque.

Une revue des cas pédiatriques (enfants < 6 ans) signalés aux centres antipoisons américains a montré que, malgré une dose absorbée médiane de 45 mg/kg, très peu de signes cliniques sont survenus chez les 69 cas décrits : aucun signe (80 % des cas), somnolence et/ou ataxie passagère, notamment chez les patients qui n'étaient pas déjà traités par le médicament ; 97,6 % des enfants sont ressortis des urgences le jour de leur admission. Aucune séquelle n'a été notée [48].

Le lavage gastrique est inutile, et le traitement reste symptomatique.

Tiagabine (Gabitril®)

La tiagabine est un dérivé de l'acide nipécotique, et a pour action d'inhiber la recapture du GABA dans les neurones et les cellules gliales, induisant une augmentation de la concentration synaptique du neurotransmetteur. Elle est inactivée au niveau hépatique par le cytochrome P450A3, et il existe une possibilité d'induction microsomale pouvant expliquer la variabilité de la demi-vie d'élimination (de 2–3 heures à 7–9 heures). La liaison protéique est supérieure à 95 %.

Une étude rétrospective a été menée parmi les cas d'intoxication à la tiagabine seule recensés aux centres antipoisons américains entre 2000 et 2002. L'analyse des 57 cas étudiés montre que les premiers

signes surviennent dans les 2 heures après l'ingestion et durent en moyenne 9 heures (avec un maximum de 24 heures). Aucun symptôme n'était présent pour des doses inférieures à 8 mg. La symptomatologie est principalement neurologique, avec des troubles de la vigilance allant de la confusion au coma, des tremblements, un syndrome extrapyramidal, avec notamment des dystonies posturales, et des convulsions. La plus faible dose ingérée pouvant induire un état de mal épileptique ou un coma avec dépression respiratoire était de 96 mg [49]. Un syndrome confusionnel est possible pendant 12 heures lors du réveil [50]. Cette symptomatologie a également été décrite chez des patients non traités pour une épilepsie [49]. Le traitement est symptomatique, en service de réanimation.

Lamotrigine (Lamictal®)

En inhibant les canaux sodiques voltage-dépendants, la lamotrigine stabilise la membrane neuronale et inhibe la libération de glutamate, neurotransmetteur excitateur. C'est un faible inhibiteur de la dihydrofolate réductase, et il pourrait donc interférer avec le métabolisme des folates. Cet antiépileptique possède un profil pharmacologique similaire à celui de la phénytoïne.

La lamotrigine est rapidement et complètement absorbée au niveau gastro-intestinal. La biodisponibilité par voie orale avoisine les 97 %, et n'est pas modifiée par la prise d'aliments. Le pic plasmatique apparaît 1 à 4 heures après la prise, la liaison protéique est de 55 % et le volume de distribution est de 0,92 à 1,22 $l.kg^{-1}$. Les concentrations plasmatiques actives pourraient être comprises entre 1 et 4 $mg.l^{-1}$. La demi-vie plasmatique se situe entre 25 et 30 heures. Elle peut être réduite à 15 heures par des inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital) ou largement augmentée (90 heures) par le valproate de sodium. Il semble exister un cycle entérohépatique du médicament. La clairance moyenne est de 39 ± 14 $ml.min^{-1}$. La lamotrigine est métabolisée en dérivés glucuronoconjugués éliminés dans les urines. Moins de 10 % sont excrétés inchangés dans les urines et 2 % des métabolites dans les fèces. La demi-vie moyenne d'élimination est de 24 à 35 heures.

Une étude des 493 intoxications à la lamotrigine, recensées par les centres antipoisons américains pendant 2 ans (2000 et 2001), a montré soit une absence de symptôme (52,1 %), soit une symptomatologie mineure (ébriété, léthargie, vertiges, ataxie), des symptômes digestifs à types de nausées et vomissements, et de rares menaces du pronostic vital avec coma et convulsions [51]. Des cas de modification ECG avec élargissement du QRS ont été signalés, qui peuvent être dus à l'action du médicament sur les canaux sodiques.

Par ailleurs, les cas cliniques publiés montrent que, lorsque la dose ingérée est comprise entre 1,35 et 4 g, les symptômes observés sont principalement neurologiques : nystagmus, ataxie, vertiges, somnolence, céphalées, vomissements avec hypokaliémie. Bien que les dosages sanguins du médicament ne soient d'aucune utilité pour la prise en charge thérapeutique [52], Harcohelroad signale une demi-vie d'élimination de 14 heures après l'ingestion de 1,5 à 2 g de lamotrigine [53]. Le patient n'avait présenté qu'une somnolence prononcée pendant 48 heures. Pour des doses supérieures entre 4 et 6 g, la principale manifestation clinique principale reste le coma, d'une durée comprise entre 12 et 16 heures. Un homme de 38 ans ayant ingéré 9,5 g de venlafaxine et une dose inconnue de lamotrigine a présenté une mydriase, des convulsions, une tachycardie ventriculaire et une rhabdomyolyse [54]. Ces données cliniques sont confirmées par une revue récente de 57 cas recensés d'intoxications admises dans un centre hospitalier américain, dont 9 concernant une prise unique du médicament. Hormis les signes cliniques précédemment décrits, un allongement de l'espace QT était également noté [55].

Un enfant de 2 ans a présenté des mouvements anormaux (convulsions, tremblements) dans l'heure suivant l'ingestion de 800 mg du médicament [56].

Le charbon activé peut être donné dans l'heure qui suit l'ingestion. Les mesures symptomatiques habituelles sont recommandées en cas de surdosage, et l'administration de bicarbonate de sodium peut enrayer les troubles de la conduction intraventriculaire dus à l'inhibition des canaux sodiques [57, 58]. L'utilisation de charbon activé à doses répétées est considérée par un auteur comme intéressant pour supprimer le cycle entéro-hépatique et diminuer la demi-vie d'élimination à 10 heures [59], mais l'existence de troubles digestifs à type de vomissements doit inciter à la prudence. La diurèse forcée ou l'hémodialyse n'ont aucun intérêt. La surveillance est d'au moins 48 heures en unité de surveillance continue.

Felbamate (Taloxa®)

Analogue structurel du méprobamate, le felbamate est utilisé dans le syndrome de Lennox-Gastaut. Son mécanisme d'action est mal connu, et pourrait être lié à une interaction avec les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA).

Très peu de cas ont été publiés. Des signes neurologiques ne menaçant pas le pronostic vital (ataxie, nystagmus, faiblesse motrice) ont été décrits après une ingestion de 36 g [60]. Une cristallurie avec hématurie et défaillance rénale a été publiée dans 2 cas [61, 62].

La décontamination digestive par le charbon activé et le traitement symptomatique sont les seules mesures à prendre en cas d'intoxication.

Prégabaline (Lyrica®)

La prégabaline est, comme un médicament analogue lipophile du GABA, utilisé comme anti-épileptique, comme antalgique dans les douleurs neuropathiques, et des crises d'angoisse généralisée. Son mode d'action passe par une liaison à une sous-unité auxiliaire (protéine alpha 2-delta) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central, avec diminution du relargage des neurotransmetteurs glutamate, norépinéphrine et substance P.

La prégabaline est rapidement absorbée lorsqu'elle prise à jeun, le pic plasmatique apparaît dans l'heure qui suit et la biodisponibilité est > 90 % indépendamment de la dose. L'ingestion d'aliments retarde le pic plasmatique à 2 heures 30, et le pic plasmatique est diminué de 25 à 30 %, sans modification de l'action thérapeutique. La molécule n'est pas liée aux protéines plasmatiques, mais elle possède un volume de distribution de 0,56 l/kg et passe la barrière hémato-encéphalique, la barrière placentaire et est retrouvée dans le lait maternel. Elle n'est pas métabolisée, et est éliminée par voie urinaire sous forme inchangée, avec une demi-vie d'élimination de 6,3 heures et une clairance plasmatique et rénale directement proportionnelle à la clairance de la créatinine. Une adaptation posologique est donc nécessaire en cas d'insuffisance rénale. D'après le Vidal®, une hémodialyse de 4 heures permet de diminuer la concentration plasmatique du médicament de 50 %.

Les taux thérapeutiques, pour une posologie de 600 mg/j, sont mesurés entre 0,9 et 14,2 mg/l [63].

Très peu de cas d'intoxications ont été publiés. Le tableau clinique semble être uniquement neurologique, avec des troubles de la vigilance débutant entre 1 et 3 heures suivant l'ingestion et pour une durée d'environ 24 heures. Dans un cas, l'absorption d'une dose estimée à 1,5 g n'a provoqué qu'une somnolence modérée n'entraînant aucune mesure thérapeutique autre qu'une surveillance simple [64] ; dans l'autre, l'absorption de 8,2 g a entraîné un coma avec score de Glasgow à 4 en 3 heures, et pour une durée de 24 heures [65], obligeant à une intubation avec ventilation artificielle. Aucune convulsion n'a été notée, et l'hémodynamique ainsi que l'ECG étaient dans les valeurs physiologiques.

Un seul cas d'atteinte cardiaque a été décrit à propos d'une femme de 65 ans aux antécédents de néphropathie diabétique avec insuffisance rénale chronique, ayant consommé 300 mg/j de prégabaline pendant 8 mois. Hospitalisée pour une somnolence et une syncope, l'ECG a révélé un bloc auriculoventriculaire (BAV) complet avec bloc de branche droit et une fréquence cardiaque à 39/min. À l'arrêt du médicament, le BAV a complètement disparu en 7 jours [66].

Les taux toxiques mesurés étaient à 29 mg/l à H9 [64] et à 66,5 mg/l au moment du coma (H3 [65]) avec une baisse à 15,2 mg/l à H27.

L'administration de charbon activé est indiquée dans l'heure qui suit la prise. Le traitement reste symptomatique. Du fait de ses caractéristiques pharmacocinétiques, la prégabaline pourrait être éliminée par hémodialyse ou par hémoperfusion, mais le bénéfice clinique de cette thérapeutique reste à préciser.

Sédatifs et tranquillisants

Benzodiazépines

La famille des benzodiazépines renferme des molécules aux propriétés anxiolytiques, hypnotiques, sédatives, anticonvulsivantes et myorelaxantes.

L'absorption digestive est rapide, avec un pic plasmatique entre 1 et 3 heures. Les benzodiazépines sont très liposolubles, ont un volume de distribution élevé et une importante fixation protéique (85 à 99 %). Le métabolisme est exclusivement hépatique avec formation de métabolites actifs pour certaines molécules.

La demi-vie plasmatique est très variable d'une molécule à l'autre (de 3 à 70 heures) et ne reflète pas la durée de l'action clinique. La réalisation de dosages quantitatifs est donc inutile. L'excrétion rénale concerne essentiellement les métabolites.

Les signes associent une obnubilation, une somnolence, parfois un coma. L'existence d'un coma profond doit faire rechercher une association à d'autres psychotropes, de l'alcool, ou un opiacé (association fréquente chez le toxicomane). La dépression respiratoire est modérée (en l'absence d'insuffisance respiratoire préexistante), à la fois centrale, d'évolution parallèle au coma, et périphérique par relaxation des muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures [67]. Cette dernière action n'est pas liée à un trouble important

de la vigilance, et pourrait expliquer la survenue d'inhalation chez des patients apparemment conscients. Le pronostic est généralement favorable et les décès exceptionnels. Chez le sujet âgé, l'évolution peut être très lente, avec un réveil progressif prolongé sur quelques jours. Dans certains cas, en particulier chez l'enfant, on peut observer des états d'agitation paradoxale avec des troubles du comportement. L'analyse toxicologique se limite à une recherche qualitative. Les taux sanguins et la clinique ne sont pas corrélés.

Le lavage gastrique est inutile en raison de l'absorption digestive rapide de ce type de molécule, de la faible quantité évacuée et de l'évolution généralement spontanément favorable en moins de 48 heures. Le charbon activé (dose unique de 50 g) dans le but de limiter l'absorption digestive est justifié dans les 30 minutes suivant l'ingestion. Le traitement est symptomatique et une simple surveillance neurologique et respiratoire est habituellement suffisante. Une hospitalisation en unité de surveillance continue est licite en cas d'intoxication chez un insuffisant respiratoire, chez une personne âgée ou en cas de coma [5].

Le flumazénil (Anexate®) peut être utilisé ici, en gardant en mémoire qu'il ne fait que modifier l'apparence clinique du patient intoxiqué, comme la naloxone dans les intoxications aux opiacés. Il ne modifie en rien la toxicocinétique du toxique en cause, et ne modifie pas le pronostic des intoxications [11]. Les indications sont limitées :

- à l'obtention d'un réveil suffisant pour éviter une intubation et une ventilation, surtout chez le sujet âgé ou l'insuffisant respiratoire ;
- au diagnostic étiologique d'un coma calme, hypotonique, sans mydriase ni trouble cardiaque, d'étiologie inconnue : dans ce cas, l'absence d'effet sur les troubles de la conscience permet d'exclure une intoxication par benzodiazépines.

Il ne faut pas sous-estimer le risque de survenue de convulsions au décours immédiat de l'injection de flumazénil en cas de produit convulsivant associé à la prise de benzodiazépines (antidépresseurs tricycliques par exemple), ou en cas de syndrome de sevrage brutal aux benzodiazépines.

L'administration se fait par injection IV de doses de 0,3 mg en 1 minute suivie de doses supplémentaires de 0,1 mg par minute jusqu'à l'obtention du réveil (dose maximale : 2 mg). Au-delà de cette dose, l'absence de réponse clinique doit faire remettre en cause le diagnostic de coma dû aux benzodiazépines. Il peut également être administré en perfusion continue (0,5 à 1 $mg.h^{-1}$), uniquement sous surveillance en unité de surveillance continue, mais ce protocole n'a pas été validé par des études publiées [5].

Hypnotiques apparentés aux benzodiazépines

Ces intoxications, comme les benzodiazépines, n'engagent pas le pronostic vital. Cependant, une hospitalisation en unité de surveillance continue est licite en cas d'intoxication chez un insuffisant respiratoire, chez une personne âgée ou en cas de coma [5].

Le zolpidem (Ivadal®, Stilnox®) est un dérivé imidazopyridine agissant sur le même complexe récepteur GABA/canal chlore que les benzodiazépines, avec une affinité particulière pour la sous-classe ω1. La dose toxique est estimée à 100 à 500 mg.

La symptomatologie est principalement neurologique, avec une somnolence pour des doses allant de 140 à 440 mg, et exceptionnellement un coma [68]. Il n'y a pas de réactivité croisée avec les benzodiazépines lors des dosages plasmatiques (méthodes immunologiques). En ce qui concerne le traitement, le flumazénil (Anexate®) est efficace sur le zolpidem [68–70]. La surveillance de ces intoxications est nécessaire au maximum pour 12 heures, sauf si d'autres toxiques sont ingérés.

La zopiclone (Imovane®) est également impliquée dans des intoxications peu graves. La dose toxique est estimée à 150 mg, entraînant une somnolence marquée, et plus rarement un collapsus, notamment en cas d'association avec de l'alcool. Des décès ont été publiés avec ce médicament, seul ou en association avec de l'alcool [71]. Cependant, aucune précision n'était apportée sur la dose supposée ingérée.

Les signes cliniques observés après intoxication par la zopiclone apparaissent en général dans l'heure suivant l'ingestion. Une somnolence prononcée et un coma sont possibles à des doses supérieures à 100 mg. De rares troubles cardiovasculaires ont été décrits, à type de collapsus (80–100 mmHg), de tachycardie sinusale modérée [72]. Un traitement symptomatique est de mise, associé à une surveillance de 24 heures. Le flumazénil est efficace sur les troubles de la vigilance, mais a peu d'indication vu la bénignité habituelle de la symptomatologie.

Ici aussi, la toxicité de ces molécules est modifiée par l'association à d'autres produits convulsivants (contre-indiquant l'emploi de l'Anexate®), l'existence d'une insuffisance respiratoire chronique (dépression respiratoire) ou hépatique (pérennisant l'intoxication). Enfin, comme les benzodiazépines, ces médicaments peuvent entraîner une amnésie particulière avec parasomnie et hallucinations ou un syndrome « amnésie-automatisme » [73].

Buspirone (Buspar®)

Cet anxiolytique non sédatif de la famille des azaspirodecanediones exerce son activité par le biais d'une activité sérotoninergique (récepteur 5-HT_1), et non par une action sur les récepteurs aux benzodiazépines. Ses effets cliniques sont uniquement anxiolytiques, sans action sédative, anticonvulsivante ni myorelaxante. Il existe un métabolite actif, la 1-(2-pyrimidinyl)-pipérazine, d'élimination urinaire.

L'absorption orale est complète, et la demi-vie est de 4 à 8 heures. La pharmacocinétique est peu modifiée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique modérée, mais la demi-vie d'élimination est multipliée par 1,5 en cas d'anurie. Cependant, les effets secondaires n'étaient pas significativement plus fréquents dans ces deux circonstances pathologiques par rapport aux sujets sains [74]. L'âge n'est pas un facteur de risque à dose thérapeutique ni en termes d'effets secondaires ni en termes de pharmacocinétique, et il ne semble pas y avoir d'interaction avec les autres psychotropes ou avec l'alcool. En l'absence de données précises, on peut estimer la dose toxique entre 200 et 600 mg chez l'adulte. Elle n'est pas connue chez l'enfant. Des effets secondaires ont été décrits, à type de dyskinésies, de dystonies, ou de tremblements [75]. Ces effets sont dus à une action dopaminergique [76]. Des crises convulsives ont été rapportées en cas d'intoxication [77]. Par ailleurs, les études animales ont montré une absence de retentissement respiratoire [78].

Le lavage gastrique est inutile. Une dose de charbon activé (50 g per os), en cas d'admission précoce (< 1 heure) et en l'absence de contre-indication, est possible, et une surveillance simple associée à un traitement symptomatique sont suffisants le plus souvent. Le flumazénil est inefficace.

Carbamates (Équanil®, Atrium®)

Les carbamates étaient essentiellement prescrits comme tranquillisants ou comme hypnotiques en association avec une phénothiazine (Mépronizine®), et ont récemment été bannis de la pharmacopée française. Ils peuvent cependant être encore rencontrés lors d'intoxications. Les intoxications sévères s'observent pour des doses généralement supérieures à 6 g (50 $mg.kg^{-1}$ chez l'enfant). En cas de prise massive, on note un allongement du temps d'absorption digestive ainsi que de la demi-vie plasmatique. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %, et le volume de distribution de 0,7 $l.kg^{-1}$; 60 % sont métabolisés au niveau hépatique avec élimination urinaire des métabolites, la majorité sous forme inactive.

Les troubles de la conscience apparaissent 1 à 3 heures après l'ingestion. La profondeur du coma dépend de la dose ingérée. Il s'agit d'un coma calme, hypotonique et hyporéflexique avec parfois une hypothermie, une rhabdomyolyse et une pneumopathie de déglutition. Des signes pyramidaux avec réflexes ostéotendineux vifs et signe de Babinski sont observés dans certains cas. Il existe une corrélation entre les concentrations plasmatiques de carbamates (N : 22 à 44 $mg.l^{-1}$) et la profondeur du coma : un coma profond est observé pour des concentrations supérieures à 100 $mg.l^{-1}$. La gravité de cette intoxication est liée à la survenue d'une insuffisance circulatoire aiguë qui n'est pas corrélée aux troubles de la vigilance. L'hypotension ou le choc sont la conséquence principalement d'une vasoplégie [79] ou, dans les intoxications sévères, d'une défaillance myocardique qui peut se compliquer d'œdème pulmonaire. Sa présence implique une hospitalisation en unité de surveillance continue ou en réanimation.

Le traitement est essentiellement symptomatique. La correction de l'état de choc se fait soit par remplissage en cas d'hypovolémie, soit par médicaments inotropes positifs en cas d'insuffisance myocardique. Dans les cas sévères, une étude hémodynamique peut être nécessaire pour adapter au mieux la thérapeutique.

Le charbon activé peut être utilisé en cas d'ingestion supérieure à 6 g et lorsque le délai est inférieur à 1 heure. Les carbamates forment volontiers des bézoards, qui pérennisent l'intoxication avec alternance de phases de coma et de réveil, d'où une surveillance attentive de l'évolution des taux plasmatiques quantitatifs. Une fibroscopie est indiquée dans cette éventualité afin de briser le conglomérat. L'indication de l'administration répétée de charbon activé per os n'est pas prouvée. Une EER par hémoperfusion, plus efficace que l'hémodialyse, est valide du point de vue cinétique [80], mais n'est indiquée qu'en cas d'intoxication massive avec perturbation des voies d'élimination normales. Le bénéfice clinique de ces méthodes d'EER en l'absence d'anurie n'est pas prouvé [5]. Le principal métabolisme étant hépatique, il est nécessaire de protéger son fonctionnement par le maintien d'une hémodynamique satisfaisante.

Neuroleptiques

Les neuroleptiques sont des psychotropes possédant des effets antipsychotiques, sédatifs et désinhibiteurs. Une hospitalisation en unité de surveillance continue est toujours indiquée, avec surveillance de l'évolution des symptômes neurologiques et cardiaques. Le traitement est symptomatique, sauf en cas d'allongement de

l'espace QT, qui peut régresser après administration de lactate ou de bicarbonate de sodium. Les indications d'un transfert en service de réanimation sont un coma nécessitant une ventilation artificielle, un collapsus résistant au remplissage, des troubles ECG (représentés surtout par un allongement de l'espace QT et/ou du QRS), ou un syndrome malin des neuroleptiques. Les décès par intoxication aux neuroleptiques seuls sont rares, et secondaires à un coma avec dépression respiratoire ou une inhalation [81].

Neuroleptiques « classiques »

Ces neuroleptiques appartiennent à des classes pharmacologiques hétérogènes, les phénothiazines aliphatiques (par exemple chlorpromazine), pipérazinées (par exemple fluphénazine) ou pipéridinées (par exemple pipotiazine), les butyrophénones (par exemple halopéridol), et les benzamides (par exemple métoclopramide, sulpiride, sultopride, amisulpride). L'absorption digestive varie de 70 à 90 % avec un pic plasmatique atteint en 2 à 3 heures pour les phénothiazines, en 4 à 6 heures pour les butyrophénones (sauf les formes retard). La fixation protéique est de 60 à 90 %, et le métabolisme est hépatique. L'élimination est à la fois urinaire et fécale, sous forme de métabolites.

La dose toxique varie avec les molécules, et les signes d'intoxication peuvent varier selon la famille en cause.

Les phénothiazines sédatives entraînent volontiers un coma calme, profond, hypotonique, de longue durée (1 à 3 jours), alors que les dérivés pipérazinés donnent plutôt un coma agité, associé à une hypertonie extrapyramidale et/ou des dyskinésies bucco-linguo-faciales. Il existe le plus souvent un myosis. Les butyrophénones et les benzamides sont responsables d'une agitation, d'une confusion, mais les troubles de la vigilance sont modérés (un coma profond doit faire rechercher une association ou une autre cause). Une symptomatologie extrapyramidale est également présente.

Sur le plan cardiovasculaire, un collapsus vasoplégique est fréquemment rencontré (par exemple dropéridol), et des troubles de conduction auriculoventriculaire, intraventriculaire (effet quinidique-*like* noté surtout avec la thioridazine) ou ventriculaire sont possibles (amisulpride notamment).

Le traitement n'est pas univoque et dépend du risque inhérent à chaque famille de neuroleptique. Une surveillance en réanimation est nécessaire. Le lavage gastrique peut être réalisé jusqu'à 12 heures après l'ingestion en cas de forme retard, suivi de l'administration d'une dose de charbon activé. Le traitement des troubles neurologiques reste symptomatique. En cas de trouble de la conduction intraventriculaire (avec QRS élargi), un sel de sodium hypertonique (lactate ou bicarbonate de sodium molaire) peut être administré par doses fractionnées de 100 à 250 ml de bicarbonate de sodium molaire jusqu'à une dose totale maximale de 750 ml, sous surveillance de la kaliémie. Les critères d'efficacité sont la correction du QRS et de l'hypotension [5]. L'inefficacité du traitement doit faire discuter le diagnostic précis du trouble du rythme. Les troubles de la conduction seront améliorés par isoprotérénol ou entraînement électrosystolique. L'Artane® peut être utilisé en cas de dystonie (d'une demi-ampoule à trois ampoules IM par 24 heures) mais doit être poursuivi pendant 48 à 72 heures, éventuellement per os. Les torsades de pointes et les troubles du rythme ventriculaire sont traités de façon symptomatique. Un syndrome malin des neuroleptiques est possible après intoxication (halopéridol surtout), ainsi qu'un syndrome sérotoninergique, surtout en cas d'association médicamenteuse.

Neuroleptiques « atypiques »

La distinction avec les neuroleptiques dits « classiques » est surtout fondée sur les effets de ces nouvelles molécules sur les symptômes négatifs de la schizophrénie et/ou sur l'efficacité dans la schizophrénie dite « résistante au traitement » (= amélioration clinique insuffisante malgré l'utilisation séquentielle d'au moins deux antipsychotiques), et sur la faible prévalence d'effets secondaires extrapyramidaux. Ils appartiennent à des classes pharmacologiques diverses : benzisoxazole (par exemple rispéridone), dibenzoxazépine (par exemple loxapine), dibenzodiazépine (par exemple clozapine), quinolinone (par exemple aripiprazole), thienobenzodiazépine (par exemple olanzapine).

En cas d'intoxication, la symptomatologie survient généralement dans les 30 à 90 minutes suivant l'ingestion et régresse dans les 24 à 48 heures, sauf en cas de forme à libération prolongée. Les symptômes sont représentés par une exagération des effets secondaires habituels, principalement neurologiques (troubles de la vigilance jusqu'au coma, syndrome extrapyramidal) et cardiaques (tachycardie, collapsus, syndrome anticholinergique). Les convulsions sont rares, sauf pour la clozapine et la loxapine.

Un seul comprimé peut entraîner une symptomatologie sérieuse chez l'enfant, notamment avec la clozapine, la loxapine et l'olanzapine [81, 82]. Cependant, une revue récente des 106 cas pédiatriques (enfants < 6 ans) d'intoxication par clozapine, olanzapine, quétiapine et rispéridone rapportés aux centres antipoisons suisses, allemands et autrichiens entre 2001 et 2009 a montré que l'essentiel de la symptomatologie était d'ordre neurologique et cardiologique, et modérée : les troubles de la vigilance avec

un score de Glasgow > 9 étaient les plus fréquents (62 %), avec un myosis (12 %) et une tachycardie (10 %). Aucun décès n'était signalé, et tous ont récupéré sans séquelle [83].

Un syndrome malin des neuroleptiques est possible après intoxication [84], ainsi qu'un syndrome sérotoninergique, surtout en cas d'association médicamenteuse. La gravité des intoxications à ces nouveaux neuroleptiques semble inférieure à celle notée avec les neuroleptiques « classiques » [85], mais une surveillance au minimum de 24 heures en unité de surveillance continue est nécessaire, du fait du risque neurologique et cardiaque.

La dose supposée ingérée la plus faible pouvant entraîner une symptomatologie neurologique chez l'adulte a été publiée lors de recommandations sur la prise en charge préhospitalière de patients intoxiqués avec ces antipsychotiques atypiques : aripiprazole 15 mg, clozapine 50 mg, olanzapine 10 mg, quétiapine 100 mg, rispéridone 1 mg et ziprasidone 80 mg [86].

Parmi ces neuroleptiques atypiques, certains présentent des particularités en cas d'intoxication.

La *rispéridone* (Risperdal®) associe une activité inhibitrice sur les récepteurs dopaminergiques D_2, 5-HT_2, α_1, α_2 et H_1. Son métabolisme hépatique, via le cytochrome CUP2D6, aboutit à une molécule active, la 9-hydroxyrisperidone. La demi-vie du principe actif et celle de son métabolite sont respectivement de 3 et 7 heures et jusqu'à 20 et 30 heures, chez les métaboliseurs lents [87]. Une étude prospective a été réalisée sur une période de 13 mois aux États-Unis [88] : parmi les 15 cas recensés, on note une symptomatologie neurologique généralement modérée (somnolence, syndrome extrapyramidal avec dystonies) et des manifestations cardiovasculaires (tachycardie, collapsus, rarement une modification de l'ECG avec allongement de l'espace QT). Par ailleurs, un bilan rétrospectif de l'année 2003 du centre antipoison de San Francisco a fait apparaître la rispéridone et l'olanzapine parmi les six médicaments les plus pourvoyeurs de collapsus en cas d'ingestion monomédicamenteuse [89]. Plusieurs cas publiés font état d'un coma d'apparition progressive avec ce médicament, avec dépression respiratoire. L'évolution progressive et la gravité pourraient alors être liées à une métabolisation hépatique lente [90, 91].

Les intoxications liées à l'*olanzapine* (Zyprexa®) se manifestent essentiellement par un tableau neurologique associant des troubles de la vigilance, une tachycardie ou une fibrillation auriculaire [92], et un syndrome anticholinergique [93, 94]. Les troubles de la vigilance peuvent être fluctuants, avec des périodes d'agitation (d'origine anticholinergique) alternant avec des phases de coma lors d'intoxications avec des doses supérieures à 120 mg [95]. Un myosis est parfois présent, le tableau clinique pouvant alors en imposer pour une intoxication opioïde (31 % dans une série de 26 cas) [95]. La durée d'évolution de l'intoxication est en général inférieure à 48 heures mais implique une surveillance en unité de surveillance continue, le risque étant essentiellement neurologique avec un coma. Le traitement est symptomatique, mis à part la possibilité de traiter un délire anticholinergique avec de la physostigmine (Anticholium® [96]). Il est à noter que des cas de diabète provoqué lors de traitements au long cours par cette molécule ont été publiés [97]. Chez l'enfant, l'olanzapine peut entraîner des troubles de la vigilance et un syndrome anticholinergique à partir d'une dose de 0,5 $mg.kg^{-1}$.

Le tableau des intoxications par *clozapine* (Leponex®) est particulier en raison du risque élevé de convulsions (10 % dans une série) [98], en plus des symptômes neurologiques (notamment anticholinergiques) et cardiaques communs aux neuroleptiques. Comme dans le cas des intoxications à l'olanzapine, un myosis peut parfois en imposer pour une intoxication opioïde [81]. Un métabolite actif, la norclozapine, peut prolonger les signes d'intoxication. Chez l'enfant, la clozapine peut entraîner des troubles de la vigilance à partir d'une dose de 2,5 $mg.kg^{-1}$. Un syndrome malin des neuroleptiques est également possible avec ce médicament [99], avec quelques différences séméiologiques comparativement au syndrome causé par les neuroleptiques « classiques » : la rigidité est souvent absente ou peu intense, et l'augmentation des CPK est retardée, avec une mortalité très inférieure [100].

Le risque de convulsions, voire d'état de mal, est également élevé pour la *loxapine* (Loxapac®) (jusqu'à 60 % dans une série de 10 patients) [101].

Un bilan rétrospectif a été réalisé sur les cas d'intoxication à l'*aripiprazole* (Abilify®) recensés par les six centres antipoisons du Texas entre les années 2002 et 2004 [102]. Les auteurs ont montré, sur les 114 cas d'ingestion monomédicamenteuse, une majorité de signes neurologiques (40 %), dominés par une simple somnolence (28 %) suivie d'ataxie (4,5 %) et de dystonies (2,6 %). Une tachycardie était notée chez 5 patients (4,4 %). Le traitement était symptomatique, et aucun décès n'a été rapporté.

La *quétiapine* (Xéroquel®) est susceptible de provoquer des bézoards gastriques en cas d'ingestion de forme à libération prolongée en quantité significative, pouvant être à l'origine de signes cliniques retardés. Ces amas sont difficiles à enlever via une fibroscopie gastrique du fait de leur caractère gélatineux et collant [103]. La toxicité est neurologique (troubles de la conscience jusqu'au coma, convulsions, du fait d'une affinité antagoniste pour les récepteurs H_1, mais aussi une activité anticholinergique par antagonisme des récepteurs M_1 et cardiaque (tachycardie, élargissement du QT et du QRS par blocage des canaux sodiques et potassiques avec risque de torsades de pointes et de troubles du rythme ventriculaires, et d'hypotension par

un effet antagoniste des récepteurs alpha-1). L'intensité de la symptomatologie est le plus souvent modérée, mais des décès ont été rapportés. Une étude rétrospective réalisée chez 20 patients a montré une élimination lente, avec une demi-vie de 16 + 12 heures [104], mais le dosage ne semble pas avoir de valeur pronostique et n'est pas utile pour le traitement. Du fait d'une structure chimique proche des antidépresseurs tricycliques (le dosage immuno-enzymatique peut être faussement positif pour un antidépresseur tricyclique), d'une lipophilie élevée et d'un volume de distribution important, un traitement par Intralipide® est envisageable en seconde intention après les mesures symptomatiques (remplissage vasculaire et vasopresseurs en cas de choc), qui semble avoir été efficace dans quelques cas cliniques publiés [105]. En cas d'échec des thérapeutiques mises en œuvre, un transfert dans un centre équipé d'une circulation extracorporelle est à envisager [106]. En conclusion, la quétiapine (Xéroquel®) est susceptible d'en imposer cliniquement pour une intoxication aux antidépresseurs tricycliques (ADT), surtout si le dosage est faussement positif aux ADT, mais avec un risque de symptomatologie très retardée du fait de la possibilité de bézoards. Une surveillance en milieu de soins continus ou de réanimation est nécessaire pendant au moins 24 heures.

La toxicité de la *palipéridone* (Xéplion®) est essentiellement neurologique (troubles de la conscience le plus souvent mineurs, épisodes de dystonie surtout chez l'enfant < 6 ans, risque de syndrome malin des neuroleptiques), et faiblement cardiaque (tachycardie principalement, rarement une hypotension ou des troubles de la conduction) [107]. Une étude rétrospective, à partir des cas signalés aux centres antipoisons américains, a montré une association fréquente de somnolence avec dystonie et tachycardie, dans la grande majorité bénins et ne nécessitant qu'un traitement symptomatique [108]. La symptomatologie peut cependant être retardée de 24 heures [109].

Hydroxyzine (Atarax®)

Ce sédatif a été exceptionnellement à l'origine d'intoxications sévères. La dose toxique est estimée à 1 à 2 g chez l'adulte et 500 mg chez l'enfant. Les risques principaux sont une somnolence prononcée sans dépression respiratoire. Une intoxication survenue chez un enfant de 13 mois a entraîné une tachycardie sinusale et des convulsions, qui ont régressé en moins de 72 heures sous traitement symptomatique [110]. Une surveillance de 12 heures est suffisante, associée à un traitement symptomatique.

Références

[1] Bédry R., Nouts C., Guisset O. International prospective study of practice into the ventilatory management of the poisoned patient. European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists XXVI International Congress. *Clin Tox.* 2006;44:417–418 [abstract].

[2] Apfelbaum J.D., Caravati E.M., Kerns W.P., et al. Cardiovascular effects of carbamazepine toxicity. *Ann Emerg Med.* 1994;33:31.

[3] Brahmi N., Kouraichi N., Thabet H., et al. Influence of activated charcoal on the pharmacokinetics and the clinical features of carbamazepine poisoning. *Am J Emerg Med.* 2006;24:440–443.

[4] AAMT, EAPCCT. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999;37:731–751.

[5] Mégarbane B., Donetti L., Blanc T., et al. Groupe d'experts de la SRLF. Recommandations d'experts : Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation.* 2006;15:332–342.

[6] Isik Y., Soyoral L., Karadas S., et al. Effectivity of one session charcoal hemoperfusion treatment in severe carbamazepine poisoning. *Iran Red Crescent Med J.* 2013;15:749–751.

[7] Bek K., Koçak S., Ozkaya O., et al. Carbamazepine poisoning managed with haemodialysis and haemoperfusion in three adolescents. *Nephrology.* 2007;12:33–35.

[8] Payette A., Ghannoum M., Madore F., et al. Carbamazepine poisoning treated by multiple extracorporeal treatments. *Clin Nephrol.* 2015;83(3):184–188.

[9] Hanson P., Jaeger A. Rapport d'experts : Décontamination et élimination des toxiques médicamenteux. *Réanimation.* 2006;15:374–382.

[10] Ghannoum M., Yates C., Galvao T.F., et al. EXTRIP workgroup. Extracorporeal treatment for carbamazepine poisoning : Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52:993–1004.

[11] Hantson P., Bédry R. Mise au point : Les antidotes. *Réanimation.* 2006;15:383–389.

[12] Van Opstal J.M., Janknegt R., Cilissen J., et al. Severe overdosage with the antiepileptic drug oxcarbazepine. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58:329–331.

[13] Linnet K., Steentoft A., Simonsen K.W., et al. An oxcarbazepine-related fatality with an overview of 26 oxcarbazepine postmortem cases. *Forensic Sci Int.* 2008;177:248–251.

[14] Mactier R., Laliberté M., Mardini J., et al. EXTRIP Workgroup. Extracorporeal treatment for barbiturate poisoning : recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:347–358.
[15] Van Heijst A.N.P., De Jong W., Seldenrijk R., et al. Coma and cristalluria : A massive primidone intoxication treated with hemoperfusion. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1983;20:307–318.
[16] Imam S.H., Landry K., Kaul V., et al. Free phenytoin toxicity. *Am J Emerg Med.* 2014;32:1301.
[17] von Winckelmann S.L., Spriet I., Willems L. Therapeutic drug monitoring of phenytoin in critically Ill patients. *Pharmacotherapy.* 2008;28:1391–1400.
[18] Pons S., Gonzva J., Prunet B., et al. Acute overdose of enteric-coated valproic acid and olanzapine : Unusual presentation and delayed toxicity. *Clin Toxicol.* 2012;50:268.
[19] Jaeger A. Épuration des toxiques au cours des intoxications aiguës : méthodes et indications. In: Jaeger A., Vale J.A., eds. *Intoxications aiguës.* Paris: Elsevier; 1999:162–178.
[20] Kupferschimdt H., Seger D., Dawling S., et al. Multiple life-threatening metabolic complications in severe valproic acid overdose [abstract]. *Clin Toxicol (Phila).* 1998;36:471.
[21] Sztajnkrycer M.D. Valproic acid toxicity : overview and management. *Clin Toxicol (Phila).* 2002;40:789–801.
[22] Eeg-Olofsson O., Lindskog U. Acute intoxication with valproate. *Lancet.* 1982;2:1306.
[23] Karlsen R.L., Kett K., Henriksen O. Intoxication with sodium valproate. A case report. *Acta Med Scand.* 1983;213:405–406.
[24] Fernandez M.C., Walter F.G., Kloster J.C., et al. Hemodialysis and hemoperfusion for the treatment of valproic acid and gabapentin poisoning. *Vet Hum Toxicol.* 1996;38:438–443.
[25] Schnabel R., Rambeck B., Janssen F. Fatal intoxication with sodium valproate. *Lancet.* 1984;1:221–222.
[26] Berthelot-Moritz F., Chadda K., Chanavaz I., et al. Fatal sodium valproate poisoning. *Intensive Care Med.* 1997;23:599.
[27] Ishikura H., Matsuo N., Matsubara M., et al. Valproic acid overdose and L-carnitine therapy. *J Anal Toxicol.* 1996;20:55–58.
[28] Dumoulin A., Lapostolle F., Adnet F., et al. Acidose et hyperlactatémies lors des intoxications aiguës par le valproate de sodium. *Presse Med.* 1997;26:555–557.
[29] Thanacoody R.H.K. Extracorporeal elimination in acute valproic acid poisoning. *Clin Toxicol.* 2009;47:609–616.
[30] Bédry R., Parrot F. Intoxications graves par l'acide valproïque. *Réanimation.* 2004;13:324–333.
[31] Lheureux P., Penaloza A., Zahir S., et al. Science review : Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity - what is the evidence ? *Crit Care.* 2005;9:431–440.
[32] Bourrier P., Varache N., Alquier P., et al. Œdème cérébral avec hyperammoniémie au cours d'une intoxication par le valpromide. *Presse Med.* 1988;17:2063–2066.
[33] Anand J.S., Chodorowski Z., Wisniewski M. Seizures induced by topiramate overdose. *Clin Toxicol.* 2007;45:197.
[34] Fakhoury T., Murray L., Seger D., et al. Topiramate overdose : clinical and laboratory features. *Epilepsy Behav.* 2002;3:185–189.
[35] Akhtar J., Krenzelok E.P., Katz K. Topiramate overdose and hyperchloremic metabolic acidosis. *Clin Toxicol.* 2005;43:484.
[36] Wisniewski M., Lukasik-Glebocka M., Sein Anand J. Acute topiramate overdose – clinical manifestations. *Clin Toxicol.* 2009;47:317–320.
[37] Traub S.J., Howland M.A., Hoffman R.S., et al. Acute topiramate toxicity. *J Toxicol Clin Tox.* 2003;41:987–990.
[38] Bialer M. Comparative pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1993;24:441–452.
[39] Crawford P. An audit of topiramate use in a general neurology clinic. *Seizure.* 1998;7:207–211.
[40] Schauer S.G., Varney S.M. Gabapentin overdose in a military beneficiary. *Mil Med.* 2013;178:e133–e135.
[41] Fischer J.H., Barr A.N., Rogers S.L., et al. Lack of serious toxicity following gabapentin overdose. *Neurology.* 1994;44:982–983.
[42] Fernandez M.C., Walter F.G., Kloster J.C., et al. Hemodialysis and hemoperfusion for the treatment of valproic acid and gabapentin poisoning. *Vet Hum Toxicol.* 1996;38:438–443.
[43] Klein-Schwartz W., Shepherd J.G., Gorman S., et al. Characterization of gabapentin overdose using a poison center case series. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41:11–15.
[44] Mouton P., Defer G.L. Troubles comportementaux par intoxication aiguë au vigabatrin. *Revue Neurol.* 2000;156:184–186.

[45] Davie M.B., Cook W.J. Vigabatrin overdose. *Med J Aust.* 1996;165:403.
[46] Larkin T.M., Cohen-Oram A.N., Catalano G., et al. Overdose with levetiracetam : a case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38:68–70.
[47] Barrueto Jr. F., Williams K., Howland M.A., et al. A case of levetiracetam (Keppra) poisoning with clinical and toxicokinetic data. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40:881–884.
[48] Lewis J.C., Albertson T.E., Walsh M.J. An 11-year review of levetiracetam ingestions in children less than 6 years of age. *Clin Toxicol.* 2014;52:964–968.
[49] Spiller H.A., Winter M.L., Ryan M., et al. Retrospective evaluation of tiagabine overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2005;43:855–859.
[50] Forbes R.A., Kalra H., Hackett L.P., et al. Deliberate self-poisoning with tiagabine : an unusual toxidrome. *Emerg Med Australas.* 2007;19:556–558.
[51] Lofton A.L., Klein-Schwartz W. Evaluation of lamotrigine toxicity reported to poison centers. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1811–1815.
[52] Thundiyil J.G., Anderson I.B., Stewart P.J., et al. Lamotrigine-induced seizures in a child : Case report and literature review. *Clin Tox.* 2007;45:169–172.
[53] Harcohelroad F., Lang D., Valeriano J. Lamotrigine overdose. *Vet Human Toxicol.* 1994;36:372.
[54] Peano C., Wahl M., Keyes N. Seizures and ventricular tachycardia secondary to venlafaxine and lamotrigine. *Clin Toxicol.* 1996;34:558.
[55] Moore P.W., Donovan J.W., Burkhart K.K., et al. A case series of patients with lamotrigine toxicity at one center from 2003 to 2012. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51:545–549.
[56] Briassoulis G., Kalabalikis P., Tamiolaki M., et al. Lamotrigine childhood overdose. *Pediatr Neurol.* 1998;19:239–242.
[57] Schwartz M.D., Geller R.J. Seizures and altered mental status after lamotrigine overdose. *Ther Drug Monit.* 2007;29:843–844.
[58] Nogar J.N., Minns A.B., Savaser D.J., et al. Severe sodium channel blockade and cardiovascular collapse due to a massive Lamotrigine overdose. *Clin Toxicol.* 2011;49:854–857.
[59] Buckley N.A., Whyte I.M., Dawson A.H. Self-poisoning with lamotrigine. *Lancet.* 1993;342:1552–1553.
[60] Hwang T.L., Still C.N., Jones J.E. Reversible downbeat nystagmus and ataxia in felbamate intoxication. *Neurology.* 1995;45:846.
[61] Rengstorff D.S., Milstone A.P., Seger D.L. Felbamate overdose complicated by massive crystalluria and acute renal failure. *Clin Toxicol.* 2000;38:667–679.
[62] Meier K.H., Olson K.R., Olson J.L. Acute felbamate overdose with crystalluria. *Clin Toxicol.* 2005;43:189–192.
[63] French J.A., Kugler A.R., Garafalo E.A., et al. Pregabalin dose-response in patients with partial seizures as evaluated in two add-on trials. *Epilepsia.* 2001;42(Suppl 2):36.
[64] Spiller H.A., Bratcher R., Griffiths J.R.K. Pregabalin overdose with benign outcome. *Clin Tox.* 2008;46:917.
[65] Wood D.M., Berry D.J., Glover G., et al. Significant pregabalin toxicity managed with supportive care alone. *J Med Toxicol.* 2010;6:435–437.
[66] Aksakal E., Bakirci E.M., Emet M., et al. Complete atrioventricular block due to overdose of pregabalin. *Am J Emerg Med.* 2012;30:2101.
[67] Baud F., Lofaso F. Mécanismes de l'insuffisance respiratoire aiguë des comas toxiques. In: Baud F., ed. *Réanimation des intoxications aiguës.* Paris: Masson; 1995:26–35.
[68] Garnier R., Guerault E., Muzard D., et al. Acute zolpidem poisoning-analysis of 344 cases. *Clin Toxicol.* 1994;32:391–404.
[69] Burton J.H., Lyon L., Dorfman T. Continuous flumazenil infusion in the treatment of zolpidem (Ambien*) and ethanol coingestion. *Clin Toxicol.* 1998;36:743–744.
[70] Thornton S.L., Negus E., Carstairs S.D. Pediatric zolpidem ingestion demonstrating zero-order kinetics treated with flumazenil. *Pediatr Emerg Care.* 2013;29:1204–1206.
[71] Boniface P.J., Russell S.G. Two cases of fatal zopiclone overdose. *J Anal Toxicol.* 1996;20:131–133.
[72] Guerault E., Garnier R., Efthymiou M.L. Intoxication aiguë par la zopiclone : analyse de 239 cas. Groupement français des centres antipoisons, XXVIe Congrès, Les psychotropes et les caustiques. *Toulouse.* 3-5 octobre 1990.
[73] Gunja N. The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol.* 2013;9:155–162.
[74] Barbhaiya R.H., Shukla U.A., Pfeffer M., et al. Disposition kinetics of buspirone in patients with renal or hepatic impairment after administration of single and multiple doses. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46:41–47.

[75] LeWitt P.A., Walters A., Hening W., et al. Persistent movement disorders induced by buspirone. *Mov Disord.* 1993;8:331–334.
[76] Jann M.W., Froemming J.H., Borison R.L. Movement disorders and new azapirone anxiolytic drugs. *J Am Board Fam Pract.* 1990;3:111–119.
[77] Catalano G., Catalano M.C., Hanley P.F. Seizures associated with buspirone overdose : case report and literature review. *Clin Neuropharmacol.* 1998;21:347–350.
[78] Garner S.J., Eldridge F.L., Wagner P.G., et al. Buspirone, an anxiolytic drug that stimulates respiration. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139:946–950.
[79] Landier C., Lanotte R., Legras A., et al. État de choc lié aux intoxications au méprobamate : 6 cas. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1994;13:407–411.
[80] Lin J.L., Lim P.S. Continuous arteriovenous hemoperfusion in acute poisoning. *Blood Purif.* 1994;12:121–127.
[81] Burns M.J. Neuroleptic agents. In: Brent Jeffrey, et al., eds. *Critical care toxicology : diagnosis and management of the critically poisoned patient.* Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005:505–521.
[82] Isbister G.K., Balit C.R., Kilham H.A. Antipsychotic poisoning in young children : a systematic review. *Drug Saf.* 2005;28:1029–1044.
[83] Meli M., Rauber-Lüthy C., Hoffmann-Walbeck P., et al. Atypical antipsychotic poisoning in young children : a multicentre analysis of poisons centres data. *Eur J Pediatr.* 2014;173:743–750.
[84] Yamashita T., Fujii Y., Misawa F. Neuroleptic malignant syndrome associated with risperidone long-acting injection : a case report. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33:127–129.
[85] Groszek B. Atypical antipsychotics – Less toxic than typical agents in acute poisoning ? EAPCCT Abstract. *Clin Toxicol.* 2007;45:373–374.
[86] Cobaugh D.J., Erdman A.R., Booze L.L., et al. Atypical antipsychotic medication poisoning : an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45:918–942.
[87] Himstreet J.E., Daya M. Hypotension and orthostasis following a risperidone overdose. *Ann Pharmacother.* 1998;32:267.
[88] Acri A.A., Henretig F.M. Effects of risperidone in overdose. *Am J Emerg Med.* 1998;16:498–501.
[89] Wu L., Olson K., Kearney T. Epidemiology of drug – associated hypotension reported to a poison control system. Abstracts of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists XXVI International Congress. *Clin Toxicol.* 2006;44:541–542.
[90] Rassam S., Srinivasa R. Respiratory depression after accidental risperidone overdose. *Am J Emerg Med.* 2002;20:570.
[91] Akyol A., Senel A.C., Ulusoy H., et al. Delayed respiratory depression after risperidone overdose. *Anesth Analg.* 2005;101:1490–1491.
[92] Yaylaci S., Tamer A., Kocayigit I., et al. Atrial fibrillation due to olanzapine overdose. *Clin Toxicol.* 2011;49:440.
[93] Bosch R.F., Baumbach A., Bitzer M., et al. Intoxication with olanzapine. *Am J Psych.* 2000;157:304–305.
[94] Burns M.J. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001;39:1–14.
[95] Palenzona S., Meier P.J., Kupferschmidt H., et al. The clinical picture of olanzapine poisoning with special reference to fluctuating mental status. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:27–32.
[96] Hail S.L., Obafemi A., Kleinschmidt K.C. Successful management of olanzapine-induced anticholinergic agitation and delirium with a continuous intravenous infusion of physostigmine in a pediatric patient. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51:162–166.
[97] Rigalleau V., Gatta B., Bonnaud S., et al. Diabetes as a result of atypical anti-psychotic drugs – a report of three cases. *Diabet Med.* 2000;17:484–486.
[98] LeBlaye I., Donatini B., Hall M., et al. Acute overdosage with clozapine : A review of available clinical experience. *Pharm Med.* 1992;6:169–178.
[99] Mesquita J., Siva L. Fatal neuroleptic malignant syndrome induced by clozapine in Parkinson's psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2014;26:E34.
[100] Trollor J.N., Chen X., Chitty K., et al. Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first- and second-generation antipsychotics. *Br J Psychiatry.* 2012;201:52–56.
[101] Peterson C. Seizures induced by loxapine overdose. *Am J Psychiatry.* 1981;138:1089–1091.
[102] Forrester M.B. Aripiprazole exposures reported to Texas poison control centers during, 2002-2004. *J Toxicol Environ Health.* 2006;69:1719–1726 Part A.
[103] Rauber-Lüthy C., Hofer K.E., Bodmer M., et al. Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose : a case series. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51:937–940.

[104] Eyer F., Pfab R., Felgenhauer N., et al. Clinical and analytical features of severe suicidal quietiapine overdoses – a retrospective cohort study. *Clin Toxicol.* 2011;49:846–853.
[105] Bartos M., Knudsen K. Use of intravenous lipid emulsion in the resuscitation of a patient with cardiovascular collapse after a severe overdose of quetiapine. *Clin Toxicol.* 2013;51:501–504.
[106] Lannemyr L., Knudsen K. Severe overdose of quetiapine treated successfully with extracorporeal life support. *Clin Toxicol.* 2012;50:258–261.
[107] Lapid M.I., Cunningham J.L., Hugo Z., et al. Acute dystonia associated with paliperidone overdose. *Psychosomatics.* 2011;52:291–294.
[108] Tsay M.E., Klein-Schwartz W., Anderson B. Toxicity and clinical outcomes of paliperidone exposures reported to U.S. Poison Centers. *Clin Toxicol.* 2014;52:207–213.
[109] Levine M., Lovecchio F., Tafoya P., et al. Paliperidone overdose with delayed onset of toxicity. *Ann Emerg Med.* 2011;58:80–82.
[110] Magera B.E., Betlach C.J., Sweatt A.P., et al. Hydroxyzine intoxication in a 13-month-old child. *Pediatrics.* 1981;67:280–283.

CHAPITRE 314

Intoxication aux antidépresseurs

B. Mégarbane

Les antidépresseurs étaient à l'origine de 4,2 % des expositions toxiques rapportées aux centres antipoison américains en 2013, occupant le 5e rang des toxiques tous âges confondus et le 3e rang chez les adultes [1]. Dans la liste des 100 médicaments les plus souvent à l'origine de déclarations au centre antipoison de Paris en 2007, figuraient neuf antidépresseurs : la paroxétine (7e), le citalopram (13e), la fluoxétine (15e), la sertraline (17e), la velafaxine (18e), la clomuipramine (35e), la tianeptine (48e), la dosulépine (61e) et la miansérine (65e) [2]. De plus, les antidépresseurs sont responsables d'intoxications sévères, avec environ 11,5 % des 1 218 décès toxiques rapportés aux États-Unis [1]. Ils sont à l'origine de troubles neurologiques et cardiovasculaires parfois gravissimes. La toxicité est liée à l'inhibition de recapture de certains neurotransmetteurs centraux et au blocage des canaux sodiques. Le syndrome sérotoninergique est caractéristique des antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine et peut survenir suite à un surdosage ou même dans un contexte d'interaction médicamenteuse. Le traitement des troubles de conduction associe bicarbonates molaires de sodium et catécholamines. En cas de choc cardiogénique réfractaire, il faut discuter le recours à l'assistance circulatoire.

Intoxication par les antidépresseurs tricycliques

En 2013, les centres antipoison américains ont rapporté environ 10 278 cas d'exposition aux antidépresseurs tricycliques (ADT), dont 6 147 cas à l'amitryptiline, à l'origine de 64 décès (représentant 2,3 % de la totalité des décès toxiques) [1]. Jadis, les ADT représentaient jusqu'à 20 % des intoxications admises en réanimation, mais leur incidence a nettement diminué en raison de la baisse des prescriptions. Ils étaient en effet responsables de 5,3 décès/100 000 prescriptions [3]. À la suite d'une ingestion massive, la mortalité en réanimation reste également élevée, soit de survenue précoce en relation avec des troubles cardiaques souvent prévisibles, soit de survenue plus tardive dans les suites d'une pneumonie d'inhalation, d'une embolie pulmonaire, voire d'une arythmie ou de convulsions retardées par réabsorption digestive secondaire [4–6].

Pharmacologie

Les antidépresseurs polycycliques possèdent une structure tricyclique (dérivés imipraminiques), tétracyclique (amoxapine, maprotiline et mirtazapine) ou bicyclique (miansérine) (Tableau 314.1). Leur absorption digestive est ralentie par l'effet anticholinergique. Leur volume de distribution est important. Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques. Les ADT subissent un métabolisme hépatique (déméthylation et hydroxylation), aboutissant souvent à des dérivés actifs. Les principales enzymes qui interviennent sont les cytochromes P450 (CYP) 2D6 et 2C19. L'élimination est urinaire sous forme inchangée ou de métabolites. Elle est accrue par l'acidification des urines. Leur demi-vie d'élimination est allongée en cas d'ingestion massive (8-45 h). Certains métabolites actifs comme la nortriptyline ont des demi-vies longues (93 h). Suite à une intoxication massive, la cinétique d'élimination des ADT est d'ordre zéro, en raison de la saturation des enzymes d'hydroxylation. Les ADT subissent un cycle entéro-hépatique et, malgré une élimination digestive de 30 %, peu de métabolites sont retrouvés dans les selles.

Tableau 314.1

Pharmacocinétiques des principaux antidépresseurs polycycliques.

	Biodisponibilité (%)	Volume de distribution (L/kg)	Clairance plasmatique (mL/min)	Liaison protéique (%)	Demi-vie plasmatique (h)[1]	Métabolisme hépatique (CYP)	Métabolites actifs	Élimination	Fourchette thérapeutique (ng/mL)
Amitriptyline	25-50	7-22	75	90	9-25 (93)	1A2, 2C19, 2A4, 2D6	nortriptyline 10-hydroxyamitriptyline, 10-hydroxynortriptyline	80 % urines 20 % fèces	125-250
Amoxapine	-	-	-	-	8 (30)	2C9, 2D6	7-hydroxyamoxapine 8-hydroxyamoxapine	70 % urines	160-800
Clomipramine	35-65	12	73	98	21 (36)	1A2, 2C19, 3A4, 2D6	desméthylclomipramine	2/3 urines 1/3 fèces	40-80
Désipramine	25-50	22	60-180	83	13-23	2D6	2-hydroxydésipramine	urines	50-300
Dosulépine	30	10	-	80-90	14-30 (23-46)	2D6	desméthyldothiépine dothiépine-S-oxyde	urines	50-150
Doxépine	13-45	9-33	-	-	8-24	2D6	desméthyldoxépine	2/3 urines 1/3 fèces	75-200
Imipramine	25-50	13	50-100	85	18-34 (12-30)	1A2, 2C19, 3A4, 2D6	désipramine 2-hydroxyimipramine 2-hydroxydésipramine	80 % urines 20 % fèces	150-300
Maprotiline	45-95	25	110	90	43 (60-90)	2D6, 1A2	desméthylmaprotiline	2/3 urines 1/3 fèces	50-400
Miansérine	30	-	-	90	15-30		desméthylmiansérine	70 % urines 30 % fèces	15-90
Mirtazapine	50	-	-	85	20-40	2D6, 1A2, 3A4	desméthylmirtazipine	urines et fèces	20-100
Trimipramine	18-63	31	-	95	23	2D6	desméthyltrimipramine	urines	50-150

CYP : cytochrome P450.

[1] Entre parenthèses figure la demi-vie des métabolites.

Tableau clinique

Les troubles neurologiques ou cardiovasculaires apparaissent dans les 4-6 h suivant l'ingestion [7]. Des aggravations ont été rapportées jusqu'à la 72e h [8]. La normalité d'un examen clinique précoce ne préjuge donc pas de l'évolution. La dose ingérée est peu prédictive de l'évolution finale en raison d'une forte variabilité interindividuelle. Les doses ingérées sont toxiques (> 500 mg), responsables d'intoxications sévères (> 1 g) ou menaçant le pronostic vital (> 3 g). Néanmoins, des ingestions de 20 mg/kg se sont avérées fatales [7]. Une concentration plasmatique ≥ 1 mg/L d'ADT et de métabolites actifs est associée à une majoration des complications (21 % de convulsions, 5 % de troubles du rythme ventriculaire, 38 % d'hypotension) [5]. Cependant, des complications rythmiques menaçantes peuvent apparaître pour de plus faibles concentrations.

L'encéphalopathie anticholinergique associe :

- un syndrome confusionnel combinant délire souvent interprétatif (hallucinations), dysarthrie, tremblement des extrémités accru par les efforts et agitation ;
- un syndrome pyramidal (hyperréflexie, hypertonie, signe bilatéral de Babinski);
- dans les formes sévères, des myoclonies, voire des mouvements tonicocloniques s'ajoutent à l'hypertonie, souvent favorisées par des stimulations nociceptives ;
- un syndrome atropinique, associant tachycardie, mydriase, muqueuses sèches, rétention d'urine et absence de péristaltisme intestinal. Une déshydratation est possible. La rétention d'urine est une cause fréquente d'agitation.

Le coma est habituellement peu profond, sans signes de localisation et s'associe à des signes pyramidaux et une agitation. Un coma profond d'installation rapide (< 6 h) est péjoratif [9]. Il est généralement résolutif en quelques heures ; sa prolongation au-delà de 48 h doit faire rechercher une complication (anoxie) ou la co-ingestion d'autres psychotropes.

Les convulsions (incidence : 6-11 %, première étiologie de convulsions toxiques) sont précoces, généralisées et exceptionnelles au-delà de 24 h [4, 10, 11]. Elles sont multiples (50 %) et parfois brèves (30-60 s). Une incoordination motrice peut exister avec des myoclonies aux stimulations. Leur survenue est corrélée à l'élargissement des QRS et peut conduire à une détérioration hémodynamique [4, 5, 12]. Certains antidépresseurs (dosulépine, amoxapine, maprotiline) sont particulièrement convulsivants [10, 13].

Les signes cardiovasculaires résultent d'une action double :

- indirecte *via* le système nerveux autonome, par un blocage de la recapture des catécholamines et une activité anticholinergique, responsables d'une accélération des *pacemakers* sinusal et jonctionnel ;
- directe par un effet stabilisant de membrane, *quinidine-like*, caractérisé par une altération du potentiel d'action. La phase zéro du potentiel d'action est ralentie, ce qui freine l'automatisme sinusal (bradycardie) et la conduction intraventriculaire (QRS élargis) ; la phase 2 est déprimée, ce qui réduit l'entrée du calcium (baisse de l'inotropisme). Les ADT pourraient également réduire le couplage actine/myosine calcium-dépendant nécessaire à la contraction musculaire.

Les ADT sont responsables d'effets chronotrope, inotrope et dromotrope négatifs à tous les étages, ainsi que d'un effet pro-arythmogène et vasodilatateur. Aux troubles conductifs intraventriculaires à l'origine de l'asynergie de contraction des parois de chaque ventricule, s'associe sur chaque fibre l'effet inotrope négatif direct du toxique. Si les conditions de précharge l'autorisent, l'élévation du tonus sympathique maintient le débit cardiaque et la pression artérielle dans des valeurs normales. Mais cet équilibre est précaire. L'hypoxémie, l'acidose, l'hypovolémie, l'hyperthermie ou les crises convulsives stimulent l'effet stabilisant de membrane et exposent au collapsus avec élargissement des QRS. Si ce collapsus n'est pas corrigé rapidement, le débit cardiaque et la pression artérielle s'effondrent, ce qui est à l'origine d'une bradycardie à complexes élargis, de troubles de l'excitabilité ventriculaire (fibrillation ventriculaire) ou d'une asystolie.

Les troubles cardiovasculaires expliquent la gravité des intoxications par ADT. La maprotiline ou la miansérine sont aussi cardiotoxiques que les ADT. L'ECG est rarement normal [6, 7]. Dans les formes mineures, l'effet anticholinergique est à l'origine d'une tachycardie sinusale ou supraventriculaire. Les signes se limitent à la tachycardie et aux troubles de repolarisation (ondes T aplaties, QTc allongé, onde U) (Fig. 314.1A). Un rythme jonctionnel accéléré est possible mais sans gravité. Il ne correspond pas à un rythme d'échappement ou à une réentrée mais à l'élévation du tonus sympathique sur le nœud jonctionnel (effet indirect) et à la réduction d'automaticité sur le sinus (effet direct). L'espace PR n'est pas modifié et les QRS restent fins (< 100 ms). Au cours des formes majeures, il existe un élargissement des QRS, à rechercher dans les dérivations frontales (au mieux en DII) (Fig. 314.1B). L'axe des QRS est dévié à droite, l'intervalle QTc est allongé et une onde R terminale (> 3 mm) peut apparaître en aVR [6, 12]. Ce blocage de conduction affecte également les fibres auriculaires ; l'onde P s'allonge et un bloc auriculoventriculaire peut apparaître. Les extrasystoles ventriculaires et supraventriculaires sont rares et bénignes. Les troubles du rythme ventriculaire (torsade de pointe ou tachycardie ventriculaire) sont beaucoup plus rares que les accès de tachycardie supraventriculaire à complexes larges de diagnostic difficile lorsque les ondes P sont masquées par les QRS [14]. Un état de choc peut compliquer les troubles conductifs. Il est en général mixte, lié à une défaillance cardiaque et à une vasoplégie, dont les parts respectives sont à déterminer par une exploration hémodynamique (échocardiographie ou cathétérisme droit) (Fig. 314.2).

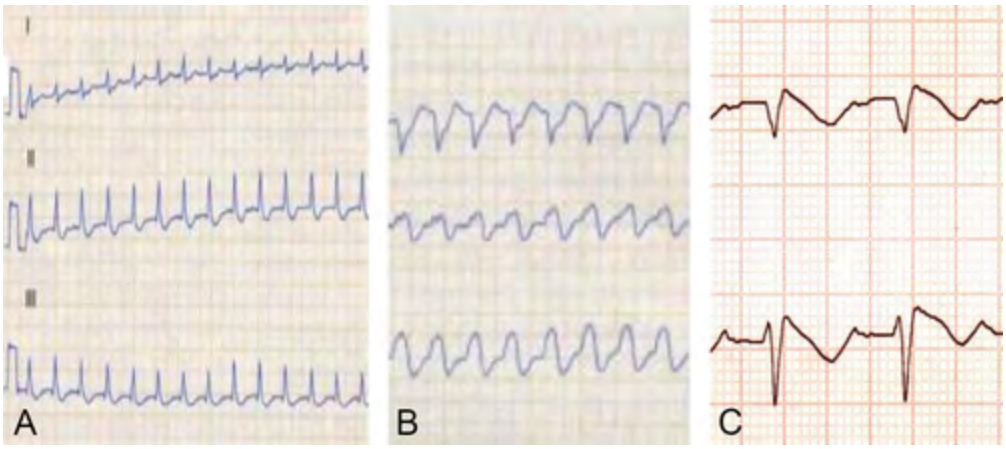


FIG. 314.1 **Aspects électrocardiographiques d'une intoxication par ADT : tachycardie sinusale liée à l'effet anticholinergique (1A), effet stabilisant de membrane avec élargissement des QRS (1B) et « syndrome de Brugada » avec élévation du point J et segment ST descendant ou concave vers le haut en hamac (1C).**

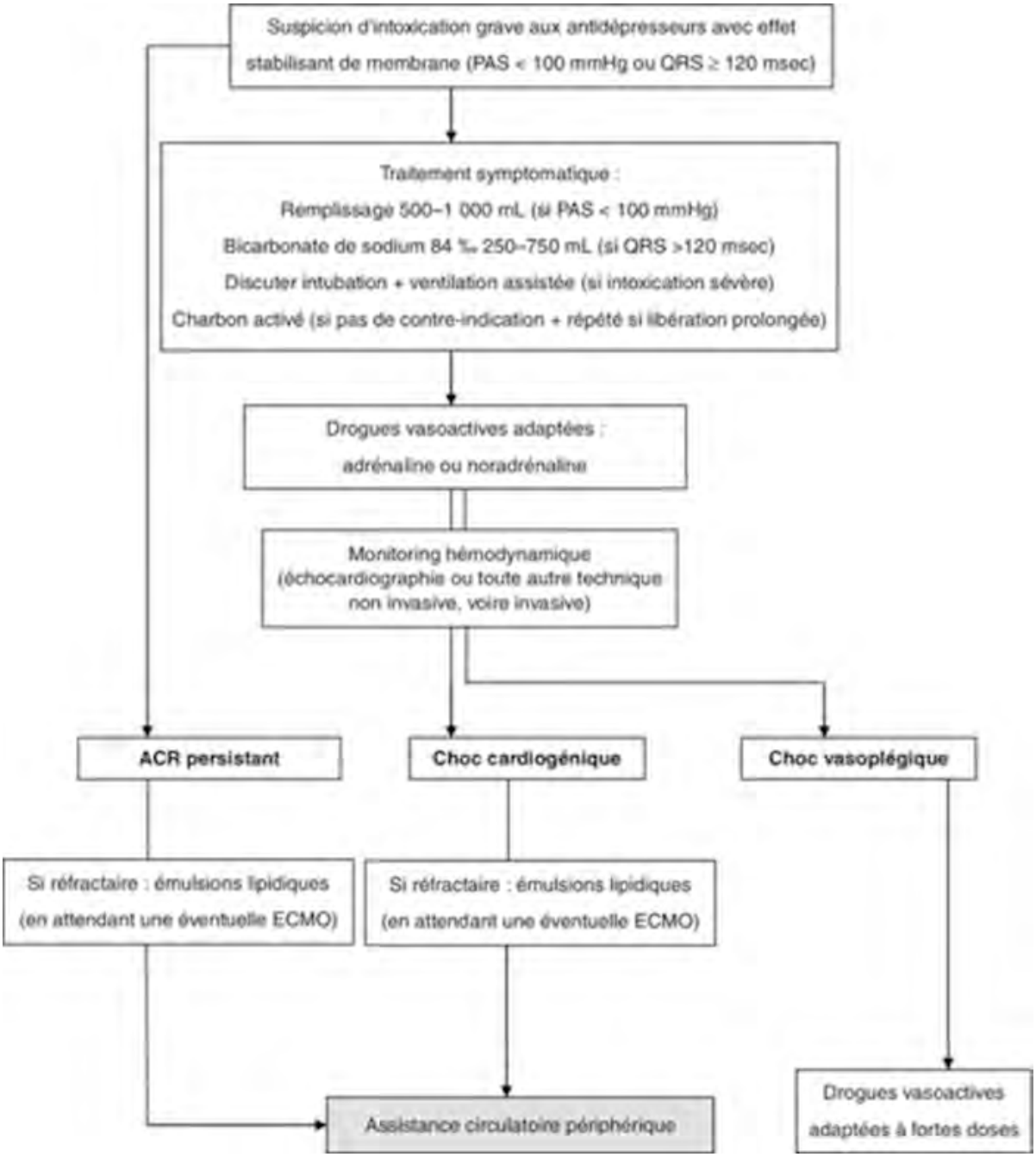


FIG. 314.2 Traitements des intoxications par antidépresseurs avec effet stabilisant de membrane.
PAS : pression artérielle systolique ; ACR : arrêt cardiorespiratoire.

L'élargissement des QRS est prédictif de la survenue de crises convulsives et/ou d'arythmies ventriculaires [4, 5, 9]. Pour des QRS ≤ 100 ms, le risque de complications est faible. Pour des QRS entre 100 et 160 ms, le risque de convulsions est significatif (environ 30 % des cas) alors que celui de troubles du rythme ventriculaire est faible (10 %). Par contre, pour des QRS ≥ 160 ms, les troubles du rythme ventriculaire sont fréquents (50 %). Certains auteurs ont proposé d'autres indices ECG pour prédire le risque, tels que la déviation axiale droite des 40 dernières millisecondes (T40-ms) du QRS ≥ 120 ms [15] (dont une méthode de calcul facile a plus récemment été publiée [16]) ou l'amplitude de l'onde R (≥ 3 mm) en aVR [12] et le rapport R/S en aVR [17]. Des aspects ECG de syndrome de Brugada ont été observés (incidence : 15 %) en réanimation, sans être pour autant associés à une gravité accrue (*cf.* Fig. 314.1C) [18–20]. Ils disparaissent après réduction des concentrations d'ADT. L'effet direct des sels molaires de sodium reste discuté [21].

Des complications respiratoires surviennent dans 30 % des intoxications [7, 22]. Le coma et l'hypertonie favorisent la réduction d'amplitude thoracique et l'hypoventilation alvéolaire. L'encombrement bronchique,

l'inhalation, les atélectasies ou un œdème pulmonaire lésionnel (généralement tardif) peuvent s'associer à l'hypoventilation alvéolaire pour aggraver l'hypoxémie et la toxicité cardiaque des ADT. D'autres troubles métaboliques peuvent s'y associer : acidose respiratoire et/ou métabolique (hyperlactatémie), rhabdomyolyse et hypokaliémie de transfert secondaire à l'effet stabilisant de membrane.

Le décès fait suite à la défaillance hémodynamique ou à un arrêt cardiaque dans les 24 premières heures [9, 23]. Plusieurs éléments sont associés à une surmortalité :

- l'ingestion d'ADT de première génération ;
- la précocité des troubles ;
- la profondeur du coma et les crises convulsives ;
- les perturbations ECG (largeur des QRS) ;
- le choc réfractaire.

Des morts subites tardives, dont le mécanisme est mal élucidé, ont été rapportées. L'embolie pulmonaire pourrait jouer un rôle dans la survenue de ces accidents.

Analyse toxicologique

La détection semi-quantitative des ADT n'est pas spécifique [24] : il existe des réactions croisées avec les substances à structure tricyclique (phénothiazines, carbamazépine, quétiapine). De plus, cette méthode détecte la présence de tricycliques chez les personnes traitées mais non intoxiquées. Les antidépresseurs non tricycliques ou tétracycliques (maprotiline) ne sont pratiquement pas détectés (faux négatifs). C'est pourquoi seul le dosage quantitatif de l'ADT incriminé est contributif ; mais les résultats ne sont habituellement pas rendus en urgence. L'interprétation du résultat doit tenir compte des métabolites actifs, dont le dosage doit être systématiquement demandé. Une concentration d'imipramine ou d'amitriptyline ≥ 3,5 µmol/L est habituellement observée au cours des intoxications graves. La valeur d'imipraminémie la plus élevée rapportée est de 21 µmol/L, avec survie du patient [25]. Un dosage pondéral n'est pas nécessaire pour guider la stratégie thérapeutique, mais en cas d'intoxication sévère, il peut être utile de surveiller la décroissance des concentrations. En effet, des décès tardifs liés à des réabsorptions prolongées ont été rapportés.

Formes cliniques

En cas de poly-intoxication avec des sédatifs (benzodiazépines), le coma est hypotonique, souvent profond, la dépression respiratoire plus franche, le syndrome pyramidal atténué et le syndrome atropinique retardé. Les benzodiazépines protègent des convulsions liées aux ADT. L'administration de flumazénil est contre-indiquée en présence d'emballages vides d'ADT, d'hypertonie, d'une mydriase ou d'une tachycardie avec QRS élargis [26]. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) associés aux ADT peuvent induire une fièvre, des myoclonies, des convulsions, une hypotension, voire une hypertension paroxystique, une acidose métabolique, un état de choc et un décès [9].

Un bloc de branche ou une bradycardie paradoxale sont inhabituels. La présence d'anomalies portant sur la repolarisation, l'onde P et/ou la conduction auriculoventriculaire, ainsi que l'affinement des QRS après administration de bicarbonates molaires, permettent de différencier un effet stabilisant de membrane d'un bloc de branche préexistant.

Prise en charge

Il est prudent d'admettre en réanimation tout patient présentant l'un des signes suivants : trouble de vigilance, QRS ≥ 100 ms non expliqué par un bloc de branche préexistant, arythmie, convulsions, dépression respiratoire ou hypotension [9, 27–29]. Une intoxication asymptomatique > 6 h ne nécessite pas d'admission en réanimation, mais il faut s'assurer de la normalité de l'ECG à H12 et H24. Les patients symptomatiques sont surveillés sous monitorage cardiaque. Dans 80 % des cas, le maximum des signes ECG est observé à l'admission [6]. Dans les formes graves, la période menaçante de convulsion ou d'arythmie se limite aux premières 24 heures [8]. Seule la persistance de QRS ≤ 100 ms est un bon indicateur d'arrêt de la surveillance : celui-ci se normalise en moyenne en 20 heures mais peut rester anormal jusqu'à 72 heures [8].

Au décours d'un coma, une confusion, voire un délire atropinique prend volontiers le relais. L'hypotension orthostatique peut être responsable de malaises au changement de position. Tous les patients doivent bénéficier d'une évaluation psychiatrique. La sortie n'est envisagée qu'après normalisation clinique et ECG. Des recommandations pour la prise en charge ambulatoire sont disponibles [27].

Traitements symptomatiques

L'hydratation veineuse et le sondage urinaire sont nécessaires tant que dure l'encéphalopathie. L'intubation est décidée selon l'importance de l'encéphalopathie ou du coma, la survenue de convulsions, de complications respiratoires ou circulatoires. Les convulsions sont habituellement brèves et répondent aux benzodiazépines. Lors d'un état de mal épileptique, le phénobarbital est utile. L'emploi du thiopental expose au risque d'hypotension et celui de la phénytoïne au risque d'effets cardiopresseurs. La physostigmine, inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase, s'oppose aux effets centraux des ADT (myoclonies et convulsions) et possède un effet stimulant respiratoire. Son utilisation en routine est abandonnée en raison de sa courte demi-vie (30-45 s) et des risques liés au surdosage (encéphalopathie, convulsions et asystolie).

Traitement évacuateur et/ou épurateur

Le charbon activé n'est indiqué que dans l'heure suivant l'ingestion, en l'absence de contre-indications. Chez le patient intubé, une décontamination peut être proposée longtemps après l'ingestion d'une dose massive, en raison de l'effet anticholinergique. Le métabolisme hépatique inactivateur prépondérant des ADT, les larges volumes de distribution et la forte liaison protéique expliquent l'absence d'intérêt des diurèses forcées ou des épurations extrarénales [30]. L'immunothérapie par fragments Fab spécifiques a été abandonnée. Un cas avec neutralisation de 6 % de la quantité molaire en avait néanmoins suggéré l'intérêt pour réduire les QRS et QTc [31].

Traitements des troubles cardiovasculaires

Le traitement repose sur la ventilation mécanique et les sels hypertoniques de sodium, dont l'intérêt n'est néanmoins démontré de façon randomisée que dans des modèles expérimentaux [32]. Seules des études rétrospectives suggèrent son bénéfice chez l'homme pour réduire l'hypotension et les troubles du rythme ou de conduction [33]. L'objectif des sels molaires et alcalins de sodium est triple. L'élévation conjointe du pH et du gradient ionique transmembranaire en sodium contrebalance en partie les effets du blocage du canal sodique rapide qu'induisent les stabilisants de membrane [34]. L'alcalinisation agit de façon synergique aux sels de sodium en corrigeant l'acidose métabolique de choc, et améliore la réponse aux catécholamines [35]. Elle augmente la fraction liée d'ADT aux protéines plasmatiques et réduit celle liée aux myocytes [34]. Il faut administrer en 30 min 250 mL de bicarbonate molaire 8,4 % ou de lactate de sodium molaire (rapidement métabolisé en bicarbonate). Si les QRS restent larges (≥ 120 ms), une administration équivalente est possible, après avoir vérifié l'absence de bloc de branche préexistant. Il faut amener le pH artériel le plus près de 7,60, et ce d'autant que les QRS restent larges. Des administrations itératives de bicarbonates sont parfois nécessaires ; néanmoins, en cas d'œdème pulmonaire ou cérébral, elle est moins aisée. Un supplément en potassium (2 g/250 mEq de bicarbonates) est conseillé. Les objectifs de la ventilation sont la correction d'une hypoxémie et l'obtention d'une hypocapnie modérée (alcalose respiratoire). La normocapnie ou l'alcalose respiratoire peuvent suffire à affiner les QRS.

L'apparition d'une *tachycardie à complexes larges* pose des problèmes d'interprétation. En l'absence d'enregistrement œsophagien, on peut confondre une tachycardie supraventriculaire à complexes larges avec une tachycardie ventriculaire. Une perfusion rapide de bicarbonates molaires, lorsqu'elle affine les complexes, constitue un moyen diagnostique et thérapeutique. Les anti-arythmiques de classe Ia (quinidine, disopyramide) et Ic (flécaïnide, cibenzoline, propafénone) sont contre-indiqués. L'amiodarone (classe III) majore les troubles du rythme. Les bêtabloquants (classe II) et le vérapamil (classe IV) ralentissent la conduction intracardiaque et réduisent la pression artérielle. La phénytoïne favorise une fibrillation ventriculaire et une dépression de la conduction. La lidocaïne pourrait être utilisée en cas d'arythmie ventriculaire résistante aux bicarbonates de sodium ; mais son utilisation devrait rester prudente [36]. Le choc électrique est utile si la tachycardie à complexes larges et le collapsus résistent à une alcalinisation rapide. Une hypokaliémie sévère doit être corrigée. Le sulfate de magnésium est efficace pour prévenir les fibrillations ventriculaires ou les torsades de pointe.

Le collapsus s'associe à l'élargissement des QRS. Si les QRS sont fins, il faut rechercher une autre étiologie au collapsus (autre cardiotrope, sepsis, cardiopathie décompensée). La restauration des pressions de perfusion systémique et coronaire est en général obtenue par l'alcalinisation. Sinon, il faut recourir aux catécholamines car le collapsus ajoute à la cardiotoxicité des ADT les effets d'une ischémie myocardique fonctionnelle. Le monitorage hémodynamique fait la part entre la défaillance cardiaque, l'hypovolémie et la vasodilatation (*cf.* Fig. 314.2). La défaillance cardiaque est un événement plus rare que la vasoplégie. La noradrénaline et l'adrénaline sont les plus efficaces [35]. L'association adrénaline/bicarbonates est synergique. La dobutamine est potentiellement arythmogène et peut majorer l'hypotension. L'isoprénaline est efficace sur la bradycardie et l'effet inotrope négatif, mais possède une action vasodilatatrice et tachycardisante délétère. L'utilisation du glucagon est anecdotique.

Récemment, les émulsions lipidiques (Intralipid® 20 %) ont été proposées pour traiter les atteintes cardiovasculaires graves des cardiotoxiques lipophiles. Les ADT en font partie pour leur majorité [37]. Plusieurs cas cliniques ont été publiés et soulèvent l'intérêt de ce traitement [38–41], même si le niveau de preuve reste encore très faible. Les études expérimentales sont d'ailleurs parfois contradictoires entre elles et leurs résultats dépendent des conditions de l'intoxication et des modèles utilisés [42–44]. Le mécanisme d'action principal est celui du réservoir lipidique intraplasmatique créé par les lipides qui permettent la redistribution par exclusion des ADT de leurs cibles cardiaques en facilitant leur élimination par la suite. D'autres hypothèses énergétiques (le myocarde stressé bénéficiant des acides gras apportés) ou de stimulation des canaux calciques ont également été avancées. L'avantage majeur de cette thérapeutique est la facilité de son administration IV selon le protocole recommandé suivant : Intralipid® 20 % à perfuser initialement à la dose de 1,5 mL/kg (dose de charge) puis à la dose de 0,25 mL/kg/min (dose d'entretien) jusqu'à la récupération d'une activité cardiaque stable ou l'amélioration clinique.

L'arrêt cardiorespiratoire peut nécessiter une réanimation prolongée. Qu'il soit secondaire à une asystolie ou à une fibrillation ventriculaire, sa prise en charge n'est pas spécifique. L'entraînement électrosystolique s'avère peu efficace sur les bradycardies extrêmes, mais peut être utile en cas de bloc auriculoventriculaire de haut degré, sans trouble de l'inotropisme. L'assistance périphérique par pompe centrifuge à débit continu avec canulation chirurgicale fémorale doit être discutée en cas d'arrêt cardiaque ou de choc cardiogénique réfractaire. Des études expérimentales [45] et plusieurs cas cliniques [46, 47] en suggèrent l'intérêt, même si celui-ci n'est pas établi sur une large série. Nous avons montré que le choc cardiogénique réfractaire est défini par une PAS < 90 mmHg, malgré un remplissage adéquat, 350 mL de bicarbonates 84 % et > 3 mg/h d'adrénaline, en présence d'une défaillance respiratoire (PaO_2/FiO_2 < 150 mmHg) ou rénale (créatininémie > 90 µmol/L) (*cf.* Fig. 314.2) [48]. Ces critères étaient prédictifs, en l'absence d'assistance circulatoire, d'une mortalité > 90 %.

Intoxication par les antidépresseurs non tricycliques

Les antidépresseurs non tricycliques regroupent plusieurs classes, dont les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS). Ils occupent le premier rang des prescriptions d'antidépresseurs. Les ISRS sont associés à une mortalité plus faible (0,4/100 000 prescriptions) que les ADT (5,3/100 000) ou IMAO (4,4/100 000) [3]. L'augmentation des prescriptions d'ISRS aux dépens des ADT explique la réduction du *ratio* : décès par suicide/prescriptions d'antidépresseurs [49]. De même, les intoxications par ISRS sont associées à une moindre morbidité en termes de cardiotoxicité, de ventilation mécanique et d'hospitalisation en réanimation [50–53].

Pharmacologie

Les six ISRS commercialisés en France sont des inhibiteurs sélectifs présynaptiques de recapture de la sérotonine, sans effet sur la recapture de la noradrénaline et de la dopamine (Tableau 314.2). Leur absorption digestive est lente (pic plasmatique : 2-10 h). Leurs demi-vies variables (10-46 h) augmentent en cas d'insuffisance hépatique ou cardiaque. Les métabolites sont plutôt inactifs, sauf pour la fluoxétine. De nombreuses interactions pharmacocinétiques ont été décrites, comme l'inhibition des CYP1A2 (fluvoxamine), 2C19 (fluoxétine, fluvoxamine, sertraline), 2D6 (sertraline) et 3A4 (fluoxétine, sertraline, fluvoxamine) [54, 55]. Pour une même dose ingérée, les patients âgés présentent des concentrations plus élevées en paroxétine et fluoxétine. L'escitalopram est l'énantiomère *S* actif du citalopram qui est un mélange racémique *R* et *S*.

Tableau 314.2

Pharmacocinétique des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) et de la venlafaxine.

	Biodisponibilité (%)	Liaison protéique (%)	Volume de distribution (L/kg)	Demi-vie (h)[1]	Métabolisme hépatique CYP	Clairance plasmatique (L/h/kg)	Excrétion (%)			Métabolites
							U	S	I	
Paroxétine	50	95	17	10-24	2D6	0,5-1	64	36	< 2	Nombreux (NA)
Citalopram	80-100	80	14-16	33	2C19, 3A4, 2D6	0,4	85	15	12	Desméthyl- (A) Didesméthyl- (A)
Escitalopram	80-100	80	12-26	30	2C19, 3A4, 2D6	0,6	85	15	12	Desméthyl- (A)
Fluvoxamine	50-60	80	25	15-22	2D6	0,6-1	94	< 1	< 5	Nombreux (NA)
Fluoxétine	70-85	95	20-40	96-144 (96-384)	2D6	0,2-0,5	80	15	11	Nor- (A)
Sertraline	30-40	98	> 20	25	3A4	1,4	44	44	< 0,2	Desméthyl- (A)
Venlafaxine	40-45	27	6-7	4-5 (11)	2D6	1,4-1,7	87	10	-	O-déméthyl- (A)

A : métabolites actifs ; NA : métabolites non actifs ; U : urinaire ; S : selles ; I : forme inchangée ; CYP : cytochrome P450.

[1] Entre parenthèses figure la demi-vie des métabolites.

Tableau 314.3

Diagnostic différentiel entre les principaux syndromes toxiques liés aux psychotropes

	Syndrome sérotoninergique	Syndrome anticholinergique	Syndrome malin des neuroleptiques	Hyperthermie maligne
Toxique	Prosérotoninergique	Anticholinergique	Agoniste dopaminergique	Anesthésique inhalé
Délai	< 12 h	< 12 h	1 à 3 jours	30 min – 24 h
Signes vitaux	+++	+	+++	++++
Pupilles	Mydriase	Mydriase	N	N
Muqueuses	Sialorhée	Sécheresse	Sialorhée	N
Peau	Diaphorèse	Erythème sec	Diaphorèse	Motte, diaphorèse
Bruits digestifs	↑	↓	N ou ↓	↓
Tonus	↑, Mbres inf	↑, N	↑↑	Rigor mortis
ROT	Hyperréflexie, clonus	N	Bradyréflexie	Hyporeflexie
Vigilance	Coma, agitation	Délire, agitation	Stupeur, mutisme coma	Agitation

N : normal.

La venlafaxine et le milnacipram sont des inhibiteurs non sélectifs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. La toxicité cardiovasculaire du métabolite actif (O-desméthylvenlafaxine) serait moindre que celle de la molécule mère, expliquant la vulnérabilité des métaboliseurs lents 2D6 [56, 57]. Récemment, un polymorphisme du gène codant pour la P-glycoprotéine a été suggéré comme associé aux formes fatales d'intoxication par cet antidépresseur [58]. *La miansérine* est une dibenzopyrazinoazépine, polycyclique non imipraminique, antagoniste des récepteurs α_2 présynaptiques adrénergiques et anti-sérotoninergique par blocage des récepteurs 5-HT_2. *La mirtazapine* est un antagoniste des récepteurs α_2 présynaptiques, augmentant la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale. *La tianeptine* agit par un mécanisme sérotoninergique et la *viloxazine* est un antidépresseur bicyclique noradrénergique.

Les IMAO sont des thymérétiques avec la particularité d'être psychostimulants, euphorisants et donc de faire l'objet de toxicomanie. L'inhibition des MAO a pour effet d'élever les concentrations cérébrales et plasmatiques d'amines endogènes. On distingue deux types d'enzymes : le type A qui a pour substrat les neuro-amines, les catécholamines et la sérotonine, et le type B dont les substrats sont les phénéthylamines, la tryptamine, la tyramine et la dopamine. Les effets adverses des IMAO non sélectifs ont conduit à préférer les IMAO sélectifs (toloxatone, moclobémide) de type A, réversibles en 24 h.

Tableau clinique

Inhibiteurs sélectifs et non sélectifs de la recapture de la sérotonine

Les intoxications sont généralement peu symptomatiques, même pour des doses importantes [52, 53] : troubles digestifs, somnolence, céphalées, tachycardie sinusale et/ou hypertension diastolique. Toutes ces manifestations évoluent favorablement en 24 h [49, 52, 59]. La complication la plus redoutée est la survenue d'un syndrome sérotoninergique, lié à une hyperstimulation des récepteurs 5-HT_{1A} (encadré 314.1). La première description date des années 1960 ; mais ce n'est qu'en 1991 que Sternbach rassembla les différents éléments cliniques en syndrome [60]. Les signes ne sont pas spécifiques et exigent un diagnostic différentiel. L'élément le plus constant est la présence de myoclonies [61]. Le syndrome sérotoninergique peut apparaître dans les jours qui suivent l'introduction du traitement ou lors de surdosages, en association notamment à d'autres médicaments sérotoninergiques. Habituellement mineur, il peut menacer le pronostic vital (hyperthermie > 40 °C, agitation, rigidité musculaire avec hyperréflexie, manifestations dysautonomiques, choc à résistances vasculaires basses, état de mal épileptique, coma, rhabdomyolyse, CIVD). Les intoxications par venlafaxine sont associées à une incidence élevée de convulsions et de rhabdomyolyse [51, 62]. Les intoxications par escitalopram sont à l'origine de moins de convulsions que celles par citalopram [63].

Encadré 314.1

Critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique.

Anamnèse

Introduction ou augmentation récente des doses d'un agent « prosérotoninergique », en l'absence d'introduction ou modification récente de la posologie d'un neuroleptique.

Signes cliniques[1]

Présence d'au moins trois des signes suivants :

- fonctions supérieures : confusion (50 %), agitation (35 %), coma (30 %), anxiété (15 %), hypomanie (15 %), convulsions (12 %), céphalées, insomnie, hallucinations, vertiges ;
- système autonome : fièvre (45 %), sueurs abondantes (45 %), tachycardie sinusale (35 %), hypertension (35 %), mydriase (25 %), polypnée (20 %), hypotension (15 %), frissons, nausées, flush, diarrhée, hypersalivation ;
- système neuromusculaire : myoclonies (60 %), hyperréflexie (50 %), rigidité musculaire (50 %), hyperactivité (50 %), tremblements (45 %), incoordination motrice (40 %), clonus (20 %), signe de Babinski bilatéral (15 %), nystagmus, trismus, claquement de dents, opisthotonos, paresthésies.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel doit écarter une infection, un trouble métabolique, une pathologie neurologique ou un autre syndrome toxique.

[1] Incidence attendue des principaux signes cliniques.

En dehors de la tachycardie sinusale, des anomalies ECG significatives peuvent être rencontrées au cours des intoxications massives par citalopram et venlafaxine, contrairement aux autres ISRS moins cardiotoxiques, chez l'adulte comme chez l'enfant [51, 53, 64]. Dans 30 % des ingestions ≥ 600 mg de citalopram, il a été noté un élargissement des QRS [65]. Les effets cardiovasculaires surviennent pour une dose ingérée ≥ 1 900 mg. L'escitalopram, réputé moins toxique, peut néanmoins aussi élargir les QRS [66]. Un allongement modéré des QRS et du QTc a été noté pour les intoxications massives à la fluoxétine [49]. Un cas de torsade de pointes a été décrit au cours d'une intoxication par fluoxétine (840 mg) [67]. Des cas de bradycardie sinusale ont été décrits à la suite d'intoxications par le fluvoxamine [68]. Une défaillance cardiogénique avec effet stabilisant de membrane a été rapportée, surtout au cours d'intoxications par la venlafaxine mais également par le citalopram [53, 56, 69, 70]. La survenue de sidération myocardique ou d'aspect échographique de Takotsubo induite par la venlafaxine, en l'absence de troubles conductifs, laissait suggérer des effets cardiotoxiques additionnels liés à l'inhibition de recapture de la noradrénaline [71]. Il existe une corrélation entre l'allongement du QTc et la dose de venlafaxine ou de citalopram [68, 72]. Le nomogramme reste un meilleur outil pour prédire le risque d'arythmies ventriculaires que le simple calcul du QTc, notamment avec le citalopram [73]. Pourtant, les décès ne surviennent que pour des concentrations de citalopram dépassant 20 à 25 fois la zone thérapeutique [74]. Chez un même individu, une relation sigmoïdale a été décrite entre la sévérité de la dysfonction cardiaque et la concentration de venlafaxine [56]. Pour la sertraline, des cas inhabituels de détresse respiratoire (œdème angioneurotique, asthme) ont été décrits. *La mirtazapine* est à l'origine d'une somnolence prolongée, de myoclonies, de convulsions, mais ne présente pas de cardiotoxicité ni d'intoxication grave [75]. De même, l'intoxication à la *tianeptine* est habituellement peu symptomatique (douleurs abdominales, vomissements, sécheresse buccale, vertiges, céphalées, somnolence, agitation, myosis et tachycardie). Pour des doses ingérées élevées, on retrouve des extrasystoles ventriculaires et des précordialgies, une hypo- ou hypertension ou un coma. *La viloxazine* provoque un trouble de conscience, des myoclonies, des convulsions, une hypotension et une tachycardie sinusale. Des cas anecdotiques de choc cardiogénique par troubles conductifs ou souffrance coronaire ont été rapportés.

IMAO

Une intoxication par iproniazide (≥ 1,5 g, conditionnement d'une boîte) engage le pronostic vital (mortalité : 30 %). Les intoxications bénignes s'accompagnent de céphalées, d'agitation, d'hallucinations, de mydriase, de sueurs, de tachycardie, d'hypertonie avec syndrome pyramidal, de trismus, d'hypotension orthostatique ou d'hypertension. Les formes graves comportent un coma profond hypo- ou hypertonique prolongé, des convulsions, une hyperthermie, une tachypnée, une hypo- ou hypertension artérielle et des troubles de repolarisation. Le tableau clinique est habituellement plus sévère lors d'associations médicamenteuses :

- ADT et/ou carbamazépine : hyper- ou hypotension, agitation et hyperthermie ;
- ISRS : syndrome sérotoninergique ;
- neuroleptiques : majoration du syndrome anticholinergique et extrapyramidal ;
- sympathomimétiques α et β : hypertension sévère se compliquant d'œdème cérébral et pulmonaire et d'hémorragies méningées ;
- hypotenseurs (antihypertenseurs centraux, hydralazines, diurétiques, alpha-1-bloquants, bêtabloqueurs) : risque de collapsus réfractaire ;
- alcool, autres psychotropes et stupéfiants : convulsions, hyperthermie et dépression respiratoire ;
- aliments contenant de la tyramine (bananes, fromages fermentés, choux, pommes de terre, harengs, charcuteries, vins) : potentialisation des effets hypertensifs des IMAO.

L'intoxication à la toloxatone est habituellement bénigne : somnolence (30 %), hyperadrénergisme, hypersalivation, trismus, hyperthermie, voire bradycardie sinusale. Les troubles neurologiques sévères (coma, syndrome pyramidal et myoclonies) et la dépression respiratoire apparaissent pour des intoxications massives (≥ 6 g). Les formes graves sont liées à la co-ingestion d'autres antidépresseurs, même à dose thérapeutique. La toxicité dose-dépendante du moclobémide reste limitée : nausées, somnolence, hyporéfléxie, confusion, agitation, amnésie, fièvre, hypo- ou hypertension. Néanmoins, au cours d'intoxications massives (≥ 6 g) ont été décrites des convulsions et une rigidité musculaire superposable au syndrome malin des neuroleptiques. Les intoxications graves sont surtout dues aux associations synergiques de médicaments prosérotoninergiques. Avec les ISRS, les troubles neurosensoriels et digestifs sont majorés. Les sédatifs augmentent le trouble de conscience. Des perturbations ECG non spécifiques (ondes T amples, élargissement du QTc) ont été également notées.

Examens complémentaires

Le diagnostic du syndrome sérotoninergique est clinique. Une hyponatrémie profonde est possible après intoxication à la paroxétine. L'intoxication à l'iproniazide peut se compliquer de troubles de l'hémostase, d'hyperkaliémie ou d'hypoglycémie. Des hépatites ont été décrites ainsi que des ictères. Avec la toloxatone, le bilan biologique retrouve une hypokaliémie (30 %), une acidose métabolique ou respiratoire, une hyper- ou hypoglycémie ainsi qu'une hyperleucocytose. Lors d'intoxications au moclobémide, une hyperleucocytose, une thrombopénie, une élévation des transaminases, une acidose métabolique et une myoglobinurie ont été retrouvées, surtout en cas de syndrome sérotoninergique.

Le dosage des antidépresseurs non tricycliques n'est pas de routine. Une plasmathèque permet un dosage *a posteriori*, pour documenter une intoxication particulièrement sévère.

Prise en charge

Le traitement est symptomatique. L'agitation nécessite une sédation par benzodiazépines. La ventilation mécanique est nécessaire devant un coma ou un collapsus. Les convulsions et la rigidité musculaire sont habituellement contrôlées par les benzodiazépines. Le syndrome sérotoninergique nécessite une sédation et la correction de la déshydratation. L'hyperthermie maligne peut nécessiter, en plus du refroidissement externe et des antipyrétiques, la prescription de cyproheptadine (Périactine®) [61]. L'efficacité du dantrolène est débattue. Si une curarisation est nécessaire, il faut éviter les agents dépolarisants (chlorure de suxaméthonium).

Les troubles ECG liés aux ISRS pourraient être traités par les bicarbonates de sodium molaire [76, 77]. Les bêtabloqueurs (propranolol) sont des inhibiteurs des récepteurs 5-HT_{1A} et peuvent être utiles. Par contre, la cardiotoxicité de la venlafaxine n'étant pas liée à l'atteinte des canaux sodiques myocardiques, il est probable que les sels molaires de sodium se révèlent peu efficaces. Les anti-arythmiques de classe I, comme la lidocaïne, doivent être préférés [78]. En raison de leur large utilisation par les urgentistes américains, un possible bénéfice, néanmoins modeste, a été attribué aux émulsions lipidiques dans la régression des troubles de vigilance liés aux ISRS et à la venlafaxine [79]. L'intoxication par iproniazide doit rendre prudente l'utilisation de drogues adrénergiques en raison d'un risque de poussée hypertensive. Il est préférable de contrôler l'hypertension avec retentissement viscéral, par nitroprussiate de sodium, la place des bêtabloqueurs restant aléatoire. Si un coma est concomitant à la poussée hypertensive, un TDM cérébral recherche une complication hémorragique. La lidocaïne, préférentiellement à la phénytoïne, est utilisable en cas d'arythmies ventriculaires.

Le charbon activé est indiqué pour les intoxications vues dans l'heure suivant l'ingestion, en dehors de toute contre-indication. Il a été montré une réduction de l'allongement du QT à la suite de la réduction des concentrations de citalopram et d'escitalopram au cours d'intoxications traitées précocement par charbon activé qui en avait donc réduit efficacement l'absorption digestive [80, 81]. Il n'existe pas d'antidotes spécifiques pour traiter les intoxications par antidépresseurs non tricycliques. Les larges volumes de distribution ainsi que la forte liaison aux protéines plasmatiques de ces antidépresseurs limitent l'intérêt de l'épuration extrarénale.

Des guides de suivi ambulatoire des intoxications par ISRS et méthylphénidate ont été publiés [82, 83]. Un monitorage d'au moins 13 h en l'absence de modification du QTc est nécessaire pour les ingestions > 1 000 mg de citalopram [68]. Les sujets intoxiqués par la venlafaxine requièrent une surveillance prolongée d'au moins 48 h, en raison de l'allongement de la demi-vie d'élimination. Une intoxication à l'iproniazide nécessite d'éviter toute prescription médicamenteuse pendant 4 semaines en raison des risques d'interaction.

Références

[1] Mowry J.B., Spyker D.A., Cantilena Jr. L.R., et al. 2013 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 31st Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52:1032–1283.

[2] Villa A., Baud F., Mégarbane B., et al. *Intoxications aiguës les plus fréquentes.* Paris: Encyclopédie médicochirurgicale, Urgences, Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS; 2007.

[3] Henry J.A., Alexander C.A., Sener E.K. Relative mortality from overdose of antidepressants. *BMJ.* 1995;310:221–224.

[4] Taboulet P., Michard F., Muszynski J., et al. Cardiovascular repercussions of seizures during cyclic antidepressant poisioning. *J Toxicol-Clin Toxicol.* 1995;33:205–211.

[5] Boehnert M.T., Lovejoy F.H. Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. *N Engl J Med.* 1985;313:474–479.
[6] Liebelt E.L., Ulrich A., Francis P.D., et al. Serial electrocardiogram changes in acute tricyclic antidepressant overdoses. *Crit Care Med.* 1997;25:1721–1726.
[7] Kerr G.W., McGuffie A.C., Wilkie S. Tricyclic antidepressant overdose: a review. *Emerg Med J.* 2001;18:236–241.
[8] Shannon M. Duration of QRS disturbances after severe tricyclic antidepressant intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1992;30:377–386.
[9] Hulten B.A., Adams R., Askenasi R., et al. Predicting severity of tricyclic antidepressant overdose. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1992;30:161–170.
[10] Olson K.R., Kearney T.E., Dyer J.E., et al. Seizures associated with poisoning and drug overdose. *Amer J Emerg Med.* 1994;12:392–395.
[11] Reichert C., Reichert P., Monnet-Tschudi F., et al. Seizures after single-agent overdose with pharmaceutical drugs: analysis of cases reported to a poison center. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52:629–634.
[12] Liebelt E.L., Francis P.D., Woolf A.D. ECG lead aVR versus QRS interval in predicting seizures and arrhythmias in acute tricyclic antidepressant toxicity. *Ann Emerg Med.* 1995;26:195–201.
[13] Buckley N.A., Dawson A.H., Whyte I.M., et al. Greater toxicity in overdose of dothiepin than of other tricyclic antidepressants. *Lancet.* 1994;343:159–162.
[14] Alter P., Tontsch D., Grimm W. Doxepin-induced torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med.* 2001;135:384–385.
[15] Wolfe T.R., Caravati E.M., Rollins D.E. Terminal 40-ms frontal plane QRS axis as a marker for tricyclic antidepressant overdose. *Ann Emerg Med.* 1989;18:348–351.
[16] Sanaei-Zadeh H., Ghassemi Toussi A. Resolution of wide complex tachycardia after administration of hypertonic sodium bicarbonate in a patient with severe tricyclic antidepressant poisoning. *Resuscitation.* 2011;82:792–793.
[17] Harrigan R.A., Brady W.J. ECG abnormalities in tricyclic antidepressant ingestion. *Am J Emerg Med.* 1999;17:387–393.
[18] Goldgran-Toledano D., Sideris G., Kevorkian J.P. Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346:1591–1592.
[19] Monteban-Kooistra W.E., van den Berg M.P., Tulleken J.E., et al. Brugada electrocardiographic pattern elicited by cyclic antidepressants overdose. *Intensive Care Med.* 2006;32:281–285.
[20] Meert A., Vermeersch N., Beckers R., et al. Brugada-like ECG pattern induced by tricyclic antidepressants. *Eur J Emerg Med.* 2010;17:325–327.
[21] Bebarta V.S., Waksman J.C. Amitriptyline-induced Brugada pattern fails to respond to sodium bicarbonate. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45:186–188.
[22] Shannon M., Lovejoy Jr. F.H. Pulmonary consequences of severe tricyclic antidepressant ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1987;25:443–461.
[23] Sanaei-Zadeh H., Shahmohammadi F., Zamani N., et al. Can death unrelated to secondary causes be predicted in intubated comatose tricyclic antidepressant-poisoned patients? *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49:379–384.
[24] Schwartz J.G., Hurd I.L., Carnahan J.J. Determination of tricyclic antidepressants for ED analysis. *Am J Emerg Med.* 1994;12:513–516.
[25] Sandeman D.J., Alahakoon T.I., Bentley S.C. Tricyclic poisoning-successful management of ventricular fibrillation following massive overdose of imipramine. *Anaesth Intensive Care.* 1997;25:542–545.
[26] Gueye P.N., Hoffman J.R., Taboulet P., et al. Empiric use of flumazenil in comatose patients: limited applicability of criteria to define low risk. *Ann Emerg Med.* 1996;27:730–735.
[27] Woolf A.D., Erdman A.R., Nelson L.S., et al. Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45:203–233.
[28] Body R., Bartram T., Azam F., et al. Guidelines in Emergency Medicine Network (GEMNet): guideline for the management of tricyclic antidepressant overdose. *Emerg Med J.* 2011;28:347–368.
[29] Güloglu C., Orak M., Ustündag M., et al. Analysis of amitriptyline overdose in emergency medicine. *Emerg Med J.* 2011;28:296–299.
[30] Yates C., Galvao T., Sowinski K.M., et al. Extracorporeal treatment for tricyclic antidepressant poisoning: recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Semin Dial.* 2014;27:381–389.
[31] Heard K., O'Malley G.F., Dart R.C. Treatment of amitriptylline poisoning with ovine antibody to tricyclic antidepressants. *Lancet.* 1999;354:1614–1615.

[32] McCabe J.L., Cobaugh D.J., Menegazzi J.J., et al. Experimental tricyclic antidepressant toxicity: a randomized, controlled comparison of hypertonic saline solution, sodium bicarbonate, and hyperventilation. *Ann Emerg Med.* 1998;32:329–333.
[33] Blackman K., Brown S.G., Wilkes G.J. Plasma alkalinization for tricyclic antidepressant toxicity: a systematic review. *Emerg Med (Fremantle).* 2001;13:204–210.
[34] Bou-Abboud E., Nattel S. Relative role of alkalosis and sodium ions in reversal of class I antiarrhythmic drug-induced sodium channel blockade by sodium bicarbonate. *Circulation.* 1996;94:1954–1961.
[35] Albertson T.E., Dawson A., de Latorre F., et al. International Liaison Committee on Resuscitation. TOX-ACLS : toxicologic-oriented advanced cardiac life support. *Ann Emerg Med.* 2001;37:S78–S90.
[36] Foianini A., Joseph Wiegand T., Benowitz N. What is the role of lidocaine or phenytoin in tricyclic antidepressant-induced cardiotoxicity? *Clin Toxicol (Phila).* 2010;48:325–330.
[37] Blaber M.S., Khan J.N., Brebner J.A., et al. "Lipid rescue" for tricyclic antidepressant cardiotoxicity. *J Emerg Med.* 2012;43:465–467.
[38] Agarwala R., Ahmed S.Z., Wiegand T.J. Prolonged use of intravenous lipid emulsion in a severe tricyclic antidepressant overdose. *J Med Toxicol.* 2014;10:210–214.
[39] Kiberd M.B., Minor S.F. Lipid therapy for the treatment of a refractory amitriptyline overdose. *CJEM.* 2012;14:193–197.
[40] Harvey M., Cave G. Case report: successful lipid resuscitation in multi-drug overdose with predominant tricyclic antidepressant toxidrome. *Int J Emerg Med.* 2012;5:8.
[41] Hendron D., Menagh G., Sandilands E.A., et al. Tricyclic antidepressant overdose in a toddler treated with intravenous lipid emulsion. *Pediatrics.* 2011;128:e1628–e1632.
[42] Perichon D., Turfus S., Gerostamoulos D., et al. An assessment of the in vivo effects of intravenous lipid emulsion on blood drug concentration and haemodynamics following oro-gastric amitriptyline overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51:208–215.
[43] Harvey M., Cave G., Ong B. Intravenous lipid emulsion-augmented plasma exchange in a rabbit model of clomipramine toxicity; survival, but no sink. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52:13–19.
[44] Litonius E., Niiya T., Neuvonen P.J., et al. No antidotal effect of intravenous lipid emulsion in experimental amitriptyline intoxication despite significant entrapment of amitriptyline. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012;110:378–383.
[45] Larkin G.L., Graeber G.M., Hollingsed M.J. Experimental amitriptyline poisoning: treatment of severe cardiovascular toxicity with cardiopulmonary bypass. *Ann Emerg Med.* 1994;23:480–486.
[46] Williams J.M., Hollingshed M.J., Vasilakis A., et al. Extracorporeal circulation in the management of severe tricyclic antidepressant overdose. *Am J Emerg Med.* 1994;12:456–458.
[47] De Lange D.W., Sikma M.A., Meulenbelt J. Extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of poisoned patients. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51:385–393.
[48] Baud F.J., Megarbane B., Deye N., et al. Clinical review: Aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. *Crit Care.* 2007;11:207.
[49] Phillips S., Brent J., Kulig K., et al. Fluoxetine versus tricyclic antidepressants: a prospective multicenter study of antidepressant drug overdoses. The Antidepressant Study Group. *J Emerg Med.* 1997;15:439–445.
[50] Graudins A., Dowsett R.P., Liddle C. The toxicity of antidepressant poisoning: is it changing? A comparative study of cyclic and newer serotonin-specific antidepressants. *Emerg Med (Fremantle).* 2002;14:440–446.
[51] Whyte I.M., Dawson A.H., Buckley N.A. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *QJM.* 2003;96:369–374.
[52] Beaune S., Curis E., Casalino E., et al. Do serotonin reuptake inhibitors worsen outcome of patients referred to the emergency department for deliberate multi-drug exposure? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;116:372–377.
[53] Isbister G.K., Bowe S.J., Dawson A., et al. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:277–285.
[54] Spina E., Trifirò G., Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS Drugs.* 2012;26:39–67.
[55] Manolopoulos V.G., Ragia G., Alevizopoulos G. Pharmacokinetic interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with other commonly prescribed drugs in the era of pharmacogenomics. *Drug Metabol Drug Interact.* 2012;27:19–31.
[56] Mégarbane B., Bloch V., Deye N., et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of cardiac toxicity in venlafaxine overdose. *Intensive Care Med.* 2007;33:195–196.

[57] Jiang F., Kim H.D., Na H.S., et al. The influences of CYP2D6 genotypes and drug interactions on the pharmacokinetics of venlafaxine: exploring predictive biomarkers for treatment outcomes. *Psychopharmacology (Berl).* 2015;232:1899–1909.
[58] Karlsson L., Green H., Zackrisson A.L., et al. ABCB1 gene polymorphisms are associated with fatal intoxications involving venlafaxine but not citalopram. *Int J Legal Med.* 2013;127:579–586.
[59] Borys D.J., Setzer S.C., Ling L.J., et al. Acute fluoxetine overdose : a report of 234 cases. *Am J Emerg Med.* 1992;10:115–120.
[60] Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry.* 1991;148:705–713.
[61] Boyer E.W., Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1112–1120.
[62] Wilson A.D., Howell C., Waring W.S. Venlafaxine ingestion is associated with rhabdomyolysis in adults: a case series. *J Toxicol Sci.* 2007;32:97–101.
[63] Yilmaz Z., Ceschi A., Rauber-Lüthy C., et al. Escitalopram causes fewer seizures in human overdose than citalopram. *Clin Toxicol (Phila).* 2010;48:207–212.
[64] Klein-Schwartz W., Benson B.E., Lee S.C., et al. Comparison of citalopram and other selective serotonin reuptake inhibitor ingestions in children. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50:418–423.
[65] Personne M., Sjöberg G., Persson H. Citalopram overdose – Review of cases treated in switcher hospitals. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:237–240.
[66] Schreffler S.M., Marraffa J.M., Stork C.M., et al. Sodium channel blockade with QRS widening after an escitalopram overdose. *Pediatr Emerg Care.* 2013;29:998–1001.
[67] Lherm T., Lottin F., Larbi D., et al. Torsade de pointes après intoxication monomédicamenteuse à la fluoxétine. *Presse Med.* 2000;29:306–307.
[68] Amital D., Amital H., Gross R., et al. Sinus bradycardia due to fluvoxamine overdose. *Br J Psychiatry.* 1994;165:553–554.
[69] Howell C., Wilson A.D., Waring W.S. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64:192–197.
[70] Chan A.N., Gunja N., Ryan C.J. A comparison of venlafaxine and SSRIs in deliberate self-poisoning. *J Med Toxicol.* 2010;6:116–121.
[71] Batista M., Dugernier T., Simon M., et al. The spectrum of acute heart failure after venlafaxine overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51:92–95.
[72] Isbister G.K., Friberg L.E., Duffull S.B. Application of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in management of QT abnormalities after citalopram overdose. *Intensive Care Med.* 2006;32:1060–1065.
[73] Waring W.S., Graham A., Gray J., et al. Evaluation of a QT nomogram for risk assessment after antidepressant overdose. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70:881–885.
[74] Glassman A.H. Citalopram toxicity. *Lancet.* 1997;350:818.
[75] Berling I., Isbister G.K. Mirtazapine overdose is unlikely to cause major toxicity. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52:20–24.
[76] Graudins A., Vossler C., Wang R. Fluoxetine-induced cardiotoxicity with response to bicarbonate therapy. *Am J Emerg Med.* 1997;15:501–503.
[77] Engebretsen K.M., Harris C.R., Wood J.E. Cardiotoxicity and late onset seizures with citalopram overdose. *J Emerg Med.* 2003;25:163–166.
[78] Peano C., Leikin J.B., Hanashiro P.K. Seizures, ventricular tachycardia, and rhabdomyolysis as a result of ingestion of venlafaxine and lamotrigine. *Ann Emerg Med.* 1997;30:704–708.
[79] Hillyard S.G., Barrera-Groba C., Tighe R. Intralipid reverses coma associated with zopiclone and venlafaxine overdose. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:582–583.
[80] Van Gorp F., Duffull S., Hackett L.P., et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of escitalopram in overdose and the effect of activated charcoal. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:402–410.
[81] Isbister G.K., Friberg L.E., Stokes B., et al. Activated charcoal decreases the risk of QT prolongation after citalopram overdose. *Ann Emerg Med.* 2007;50:593–600.
[82] Nelson L.S., Erdman A.R., Booze L.L., et al. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45:315–332.
[83] Scharman E.J., Erdman A.R., Cobaugh D.J., et al. American Association of Poison Control Centers. Methylphenidate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45:737–752.

CHAPITRE 315

Intoxications par paracétamol, salicylés

F.-J. Baud; R. Jouffroy

Paracétamol

Le paracétamol, ou acétaminophène dans les pays anglo-saxons, est l'antalgique et l'antipyrétique utilisé en première intention dans de nombreux pays, du fait de son efficacité et de sa bonne tolérance à dose thérapeutique. L'intoxication par paracétamol est plus souvent liée à une tentative de suicide qu'à une overdose accidentelle dans un but antalgique. La mise en évidence de surdoses involontaires en automédication amène à relativiser cette affirmation, pour le moins en ce qui concerne les intoxications induisant une cytolyse hépatique [1]. Mais il reste vrai que les tentatives de suicide sont souvent vues tôt, permettant la mise en route rapide d'un traitement par la N-acétylcystéine (NAC), alors que les surdosages involontaires sont vus tard au stade de cytolyse hépatique.

Diagnostic

Les premiers signes de l'intoxication par paracétamol ne sont ni spécifiques ni prédictifs d'hépatotoxicité. De 2 à 12 heures après l'ingestion apparaissent des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales. Entre 16 et 24 heures peut apparaître une cytolyse hépatique avec des douleurs localisées à l'hypochondre droit. L'augmentation des enzymes hépatiques est maximale au troisième jour et non corrélée au pronostic. Une insuffisance hépatocellulaire se développe dans 0,6 % des intoxications au paracétamol, et cela dans un délai de 3 à 6 jours, marquée par un ictère, une encéphalopathie, des troubles de la coagulation, une hypoglycémie. L'évolution défavorable doit faire discuter l'indication de la transplantation hépatique. Dans les cas favorables, la régénération hépatique est totale en quelques semaines. Si l'atteinte rénale peut être isolée, elle est le plus souvent associée à l'hépatite cytolytique et justifie la surveillance de la créatininémie au cours des trois premiers jours d'une intoxication potentiellement grave. Cette tubulonéphrite aiguë se corrige le plus souvent en 1 à 4 semaines et ne nécessite que rarement une épuration extrarénale.

D'autres complications de l'intoxication aiguë par le paracétamol ont été exceptionnellement rapportées : pancréatite aiguë, péricardite, myocardite, troubles de la conduction, de la repolarisation ou de l'excitabilité myocardique.

Physiopathologie

À dose thérapeutique, l'absorption digestive du paracétamol est rapide et totale dans l'intestin grêle ; le pic plasmatique est obtenu en une heure. Ce pic est retardé en cas de surdosage, mais il est habituellement atteint en moins de 4 heures. Moins de 5 % du paracétamol est éliminé sous forme inchangée par voie urinaire.

À dose thérapeutique, plus de 90 % du paracétamol est métabolisé par le foie en dérivés glycuro- et sulfo-conjugués éliminés dans les urines. Une faible fraction (5 à 10 %) est transformée par le cytochrome 2E1 en N-acétyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI). Il s'agit d'un radical fortement réactif, normalement inactivé par conjugaison avec le glutathion réduit. En cas de surdosage, la voie principale de métabolisme est saturée, le glutathion est consommé, ses capacités de détoxication sont dépassées et le paracétamol est transformé en NAPQI responsable de la nécrose des hépatocytes. La nécrose cellulaire est à prédominance centrolobulaire, là où le cytochrome est le plus abondant. Le foie est le site principal du métabolisme du paracétamol, mais la production de NAPQI au niveau rénal explique la possibilité d'insuffisance rénale lors des intoxications aiguës.

Facteurs pronostiques

Dose toxique

L'hépatotoxicité du paracétamol peut s'observer chez l'adulte sain dès l'ingestion d'une dose unique de 150 mg.kg^{-1}.j^{-1}. Cette dose toxique est abaissée à 125 mg.kg^{-1}.j^{-1} chez le sujet à risque (voir ci-après). Elle est de 200 mg/kg chez l'enfant.

Paracétamolémie

La paracétamolémie est le meilleur indicateur de la gravité potentielle d'une intoxication aiguë par ingestion ponctuelle de paracétamol, si elle est réalisée entre 4 et 16 heures après la prise. Le risque d'apparition d'une atteinte hépatique est évalué en fonction de la paracétamolémie et du délai écoulé par rapport à l'ingestion (Fig. 315.1, ligne A). À la quatrième heure, si la paracétamolémie est inférieure à 120 mg/l, le risque d'atteinte hépatique est nul ; il est de 60 % au-dessus de 250 mg/l et de 90 % au-dessus de 300 mg/l. Ce nomogramme, décisionnel pour le traitement par la N-acétylcystéine, a été validé dans le cas d'une ingestion aiguë unique de paracétamol, à un moment précis connu, chez un sujet en bonne santé. L'interprétation de la paracétamolémie doit par conséquent tenir compte à la fois d'une éventuelle méconnaissance de l'heure d'ingestion et des différentes situations vues ci-après qui diminuent le seuil de toxicité du paracétamol. Il est recommandé dans ces situations de considérer l'intoxication comme potentiellement grave et de faire le protocole thérapeutique complet par la NAC. Mais la survenue d'hépatite pour des concentrations plus faibles que celles du nomogramme a fait ramener récemment le seuil à la quatrième heure à 100 mg/l [2].

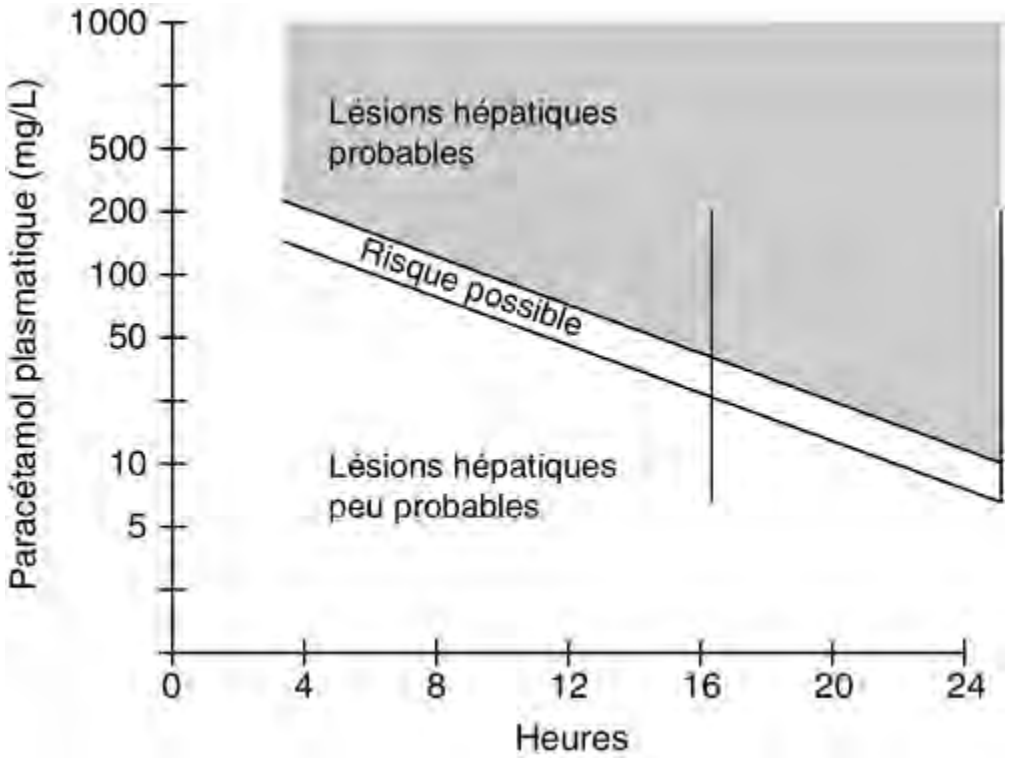


FIG. 315.1 Lignes de traitement A et B pour l'intoxication au paracétamol.
Nomogramme décisionnel pour le traitement par la N-acétylcystéine. La ligne B, située 50 % plus bas que la ligne A, est utilisée pour les patients qui présentent un risque élevé de toxicité hépatique. Celle valeur a été par la suite abaissée à 100 mg/l à la 4e heure pour tenir compte des facteurs de vulnérabilité qui restent difficiles à appréhender en urgence.

En cas d'intoxication par prises répétées de paracétamol, ce n'est pas seulement la paracétamolémie qui est prise en compte pour l'attitude thérapeutique mais aussi la dose totale ingérée. Par définition, il s'agit d'ingestions multiples dans un intervalle se situant entre 8 heures et 48 voire 72 heures.

L'hospitalisation et l'administration de NAC sont préconisées si l'absorption cumulée dépasse 10 g ou 200 mg/kg sur 24 heures, 6 g/j ou 150 mg/kg/j durant 48 heures et plus et/ou s'il existe des signes cliniques

à type de vomissements, d'élévation des transaminases voire de baisse du taux de prothrombine et du facteur V, encore plus si la paracétamolémie est détectable.

Si la prise est incertaine, il s'agit d'une situation fréquente dans les intoxications polymédicamenteuses où l'histoire est incertaine en raison de l'état clinique du patient (altération de l'état de conscience, instabilité hémodynamique) ou lorsque l'anamnèse est non fiable ou incomplète. L'approche prudente est de débuter le traitement d'emblée si le patient présente une symptomatologie compatible avec une hépatotoxicité. En l'absence de symptômes au départ, on peut se permettre de procéder aux analyses sanguines et le traitement pourra être débuté si du paracétamol est détectable et/ou s'il y a des signes cliniques ou biologiques d'hépatotoxicité.

Situations à prendre en compte dans l'interprétation du seuil de toxicité du paracétamol (Tableau 315.1)

Tableau 315.1

Situations abaissant les taux toxiques de la paracétamolémie.

– L'alcoolisme chronique
– Les inducteurs enzymatiques des cytochromes : phénytoïne, carbamazépine, barbituriques, isoniazide
– Les antirétroviraux
– La dénutrition
– La prise répétée de paracétamol

La consommation chronique et excessive d'alcool augmente potentiellement le risque de toxicité hépatique lié à l'intoxication au paracétamol, mais cette donnée reste controversée. Le rationnel de cette hypothèse est que, sous l'effet de l'alcoolisme chronique, les cytochromes CYP2E1 et CYP1A2 sont induits, entraînant une synthèse plus importante de métabolite toxique, auquel s'ajoute une baisse des réserves en glutathion.

Anorexie et dénutrition, en réduisant la réserve en glutathion, abaissent également le seuil de toxicité du paracétamol.

Les cytochromes peuvent aussi être induits par le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, l'isoniazide ou la rifampicine.

La prise de triméthoprime–sulfaméthoxazole et de zidovudine augmente la toxicité hépatique du paracétamol en réalisant une compétition sur la voie de la glycuroconjugaison, ce qui majore le métabolisme par les cytochromes.

Enfin, la prise répétée de paracétamol abaisserait également le seuil des toxicités hépatique et rénale.

Par ailleurs, l'interprétation de la paracétamolémie est rendue difficile par l'absorption concomitante de substances qui ralentissent la vidange gastrique (dextropropoxyphène, dextrométhorphane et doxylamine) ou par l'ingestion de formes à libération progressive du paracétamol. La paracétamolémie réalisée 4 heures après l'ingestion perd alors sa valeur et il est nécessaire de répéter le dosage. Il est alors conseillé de répéter le dosage 4 heures après pour vérifier que la paracétamolémie décroît et que la phase d'absorption est terminée. Ce deuxième dosage ne doit pas retarder l'administration de NAC si une suspicion d'intoxication sévère existe.

En revanche, l'intoxication alcoolique aiguë associée à l'intoxication par le paracétamol ne constitue pas un risque supplémentaire d'hépatotoxicité. Elle serait plutôt protectrice, liée à la compétition métabolique au niveau du cytochrome P450, réduisant la quantité de NAPQI produite.

Traitement

Le traitement comporte deux volets : la décontamination digestive et le traitement antidote par la NAC. La prise en charge de l'intoxication par le paracétamol est fonction du délai de la prise médicamenteuse et du tableau clinique.

Phase précoce

Décontamination digestive

L'administration de charbon activé réduit l'absorption du paracétamol de 50 à 90 % ; elle est idéalement réalisée dans les deux premières heures qui suivent l'ingestion d'une dose potentiellement toxique. Le charbon activé est donné à la dose de 25 à 50 g, soit per os si le sujet est conscient, soit dans la sonde nasogastrique si le patient est dans le coma et intubé du fait d'une intoxication polymédicamenteuse. Afin d'éviter les vomissements, on veillera à administrer le charbon activé de façon fractionnée. L'apport de charbon activé per os implique une prescription simultanée de la NAC par voie intraveineuse. La posologie est de 1 g/kg chez l'enfant sans dépasser 50 g. Chez l'adulte, la dose totale initiale est de 50 g. Le fractionnement de cette dose, même chez l'adulte, en facilite la prise.

N-acétylcystéine (Tableau 315.2)

Tableau 315.2

Protocole d'administration de la N-acétylcystéine chez l'adulte.

Voie d'administration	Posologie	Dose totale	Durée
Intraveineuse (ancienne méthode)	150 mg/kg dans 500 ml de sérum glucosé à 5 %, sur 15 min + 50 mg/kg sur 4 h + 100 mg/kg sur 16 h	300 mg/kg	21 h
Intraveineuse (nouvelle méthode, recommandée)	100 mg/kg dans 200 ml de G5 %, sur 2 h + 200 mg/kg dans 1 l de G5 %, sur 10 h	300 mg/kg	12 h
Orale	140 mg/kg + 70 mg/kg toutes les 4 h, jusqu'à un total de 17 doses	330 mg/kg	72 h

La N-acétylcystéine agit en prévenant les déplétions mitochondriale et cytosolique en glutathion dont elle est un des précurseurs. La NAC corrigerait également les lésions oxydatives causées par le métabolite réactif. Du fait de l'efficacité et de la bonne tolérance du traitement par la NAC, celui-ci est débuté dès l'admission du patient, sans attendre le résultat de la paracétamolémie. Le résultat de la paracétamolémie permet ensuite de décider de la poursuite du traitement. Le protocole d'administration de NAC peut être interrompu si la paracétamolémie réalisée au-delà de 4 heures après l'ingestion n'est pas toxique, en tenant compte des situations qui abaissent le seuil toxique de la paracétamolémie (Tableau 315.1).

C'est une administration précoce, idéalement moins de 8 heures après l'intoxication, qui permet de prévenir l'apparition de lésions hépatiques sévères. Une prise en charge tardive, c'est-à-dire 16 heures après l'ingestion, et/ou un début de traitement tardif engagent le pronostic et s'accompagnent d'atteintes hépatiques plus fréquentes et plus sévères [2].

La perfusion intraveineuse de l'antidote est préférable à l'administration orale. En effet, la forme orale entraîne très souvent des vomissements et oblige à retarder l'administration de la première dose de NAC de 2 heures par rapport à l'heure de fin d'administration du charbon activé. La prise per os de l'antidote est facilitée par l'association à du jus d'orange ou à du Coca-Cola®. Nos amis anglais, après plus de 30 ans de pratique, se sont rendu compte que l'administration de la dose de charge était la cause de la plupart des effets adverses de la NAC. Grâce à une étude randomisée contrôlée publiée dans une grande revue, ils ont pu démontrer que l'administration de la dose de charge en 2 heures diminuait les effets indésirables de la NAC et diminuait de façon significative l'administration d'antiémétiques [3]. En revanche, l'étude de Bateman réduit la durée totale de traitement par voie veineuse à 12 heures, ce qui est un gain significatif pour les services d'urgences et de réanimation.

Cependant, un travail portant sur les ingestions de doses massives, de 50 g et plus de paracétamol, a montré la nécessité de poursuivre sur plus de 24 heures la perfusion de NAC. Nous conseillons donc d'utiliser le protocole révisé mais de faire une paracétamolémie à 10 heures après le début de la perfusion de NAC en cas de prise massive avec paracétamolémie initiale supérieure ou égale à 100 mg/l à la 4e heure ; si la paracétamolémie est détectable, poursuivre encore 12 heures de traitement en administrant la même dose mais de façon continue en perfusion (Tableau 315.2).

L'allongement de la durée de la perfusion initiale de NAC réduit en effet la fréquence de survenue des accidents anaphylactoïdes (nausées, vomissements, urticaire, bronchospasme). Ces effets indésirables faciles

à prévenir ou à corriger (arrêt de l'administration pendant 30 minutes suivi d'une administration ralentie) ne doivent pas remettre en cause la poursuite du traitement.

Phase tardive

N-acétylcystéine

Le risque d'hépatotoxicité augmente pour les patients traités entre la 10e et la 24e heure. Au-delà de la 24e heure, la NAC est administrée si le paracétamol est détectable, s'il y a une cytolyse hépatique ou en cas d'acidose métabolique liée au paracétamol. En cas d'hépatite cytolytique, l'administration prolongée de NAC est à réaliser, à la dose de 300 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ en perfusion continue, jusqu'à la disparition du paracétamol dans le plasma et/ou jusqu'à l'amélioration de l'INR (*international normalized ratio*) ou jusqu'à la transplantation hépatique.

Réanimation

La prise en charge de l'insuffisance hépatocellulaire se fait en réanimation et comporte une prise en charge hémodynamique, après monitorage, par remplissage et amines vasopressives. La pression intracrânienne serait à monitorer chez le patient nécessitant une ventilation assistée et relevant d'une greffe hépatique. En raison des troubles de l'hémostase, une telle indication ne peut être posée qu'en service spécialisé. Le mannitol et le thiopental sont utilisés afin de maintenir la pression en dessous de 20 mmHg.

Transplantation hépatique

Le transfert vers une unité de greffe hépatique est indiqué précocement en cas d'insuffisance hépatocellulaire associée à des facteurs pronostiques défavorables (Tableau 315.3).

Tableau 315.3

Les motifs d'appel d'un centre de greffe hépatique devant une hépatite toxique au paracétamol.

– INR > 2 à H24, > 4 à H48, > 6 à H72
– Insuffisance rénale avec créatinine > 200 µmol/l
– Hypoglycémie
– Acidose métabolique (pH < 7,35)
– Hypotension malgré le remplissage
– Encéphalopathie

Une fois admis dans un centre de greffe hépatique, moins de 15 % des patients ayant les critères d'indication à la greffe hépatique donnés par le King's College Hospital survivent en l'absence de greffe (Tableau 315.4). Cependant, 50 % de ceux qui ont ces critères ne peuvent pas être transplantés, car leur état est trop grave pour en bénéficier. Ces critères ont été affinés par le dosage de l'acide lactique afin d'augmenter la sensibilité des critères et d'identifier plus précocement les patients relevant de la greffe.

Tableau 315.4

Les indications de la transplantation hépatique revisitées.

Envisager la transplantation si : – lactate > 3,5 mmol/l après remplissage précoce (4 h après l'admission) – facteur V inférieur à 10 %
Mettre sur la liste de transplantation si : – encéphalopathie de stade 2 ou 3 avec facteur V < 30 % (+ 30 ans) ou < 20 % (– 30 ans)
Mettre sur la liste de transplantation si les 3 critères suivants sont constatés en moins de 24 heures : – créatinine > 300 µmol/l – INR > 6,5 – encéphalopathie grade III/IV

En France, les critères de Clichy font également partie des modèles utilisés pour l'identification de patients nécessitant une greffe hépatique. Ils ont été développés dans une étude à la recherche de facteurs pronostiques dans un contexte d'hépatite B fulminante. Leur particularité tient à l'importance de l'âge et du dosage du facteur V comme éléments pronostiques principaux. Les critères retenus sont une encéphalopathie hépatique de grade III ou IV et un facteur V < 20 % chez des patients de < 30 ans ou un facteur V < 30 % chez des patients de ≥ 30 ans. Contrairement aux critères du King's College, les critères de Clichy ont moins été réétudiés ; leur utilisation ne s'est pas généralisée et n'a jamais été comparable en termes de diffusion.

Salicylés

L'acide salicylique est un produit phénolique naturel, présent en abondance dans l'écorce et les feuilles de saule. L'utilisation de l'acide acétylsalicylique, aux propriétés antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires et antiagrégante plaquettaire, a chuté essentiellement au profit du paracétamol. L'intoxication salicylée est devenue très rare, mais il est essentiel de l'évoquer précocement car l'évolution est potentiellement fatale. Il s'agit moins d'intoxications volontaires que d'accidents ou d'erreurs thérapeutiques. Le principal responsable est l'acide acétylsalicylique, mais les salicylates de sodium ou de méthyle à usage local peuvent également être incriminés.

Toxicocinétique

Le dérivé salicylé est hydrolysé dans la lumière digestive et absorbé à l'étage gastrojéjunal en moins d'une heure. L'absorption est ralentie lors d'un surdosage (formation de conglomérats) ou de l'ingestion de forme retard, voire de réplétion gastrique. Le pic plasmatique peut survenir de 2 à 24 heures après l'ingestion.

Le volume de distribution est de 0,20 l/kg. La fraction liée concerne 80 à 90 % du produit à dose thérapeutique ; en cas de surdosage ou d'acidose, la fraction libre augmente et, avec elle, la pénétration et la toxicité cellulaires. Celle-ci est corrélée à la salicylémie.

Dans le foie, 95 % de l'acide salicylique est normalement conjugué à la glycine et à l'acide glucuronique. Lorsque cette voie est saturée, le taux de glycine diminue. La demi-vie plasmatique de l'acide acétylsalicylique est de 3 à 6 heures aux doses habituelles et de 15 à 30 heures à forte dose. En effet, à dose massive, l'élimination rénale devient prépondérante et, s'agissant d'un acide faible, sous forme ionisée, il subit une réabsorption tubulaire. L'alcalinisation des urines augmente la fraction excrétée d'acide salicylique inchangé de 10 % à pH 6 à 80 % à pH 8.

Physiopathologie

La physiopathologie de l'intoxication salicylée explique le polymorphisme des manifestations cliniques et biologiques. Au niveau de la muqueuse digestive, l'aspirine exerce sa toxicité par deux mécanismes : inhibition de la synthèse des prostaglandines et effet toxique cellulaire direct de l'ion salicylé. Au niveau du système nerveux central, l'acide salicylique exerce une action d'abord excitante puis dépressive des centres respiratoires, là aussi par effet cellulaire.

Cette altération du métabolisme cellulaire est provoquée par deux phénomènes conjugués :

- le découplage des réactions de phosphorylations oxydative et mitochondriale, responsable de l'augmentation de la consommation d'oxygène, de la formation excessive de chaleur (hyperthermie persistante trompeuse qui peut amener les parents à administrer des doses répétées d'aspirine), de la

surproduction de CO_2, de la baisse de synthèse protéique, de la diminution de la glucogénogenèse et de l'inhibition de l'ATPase membranaire ;
- une stimulation sympathique avec des troubles de la glycorégulation (hyperglycémie par glycogénolyse puis hypoglycémie par hyperconsommation de glucose périphérique), une augmentation de la lipolyse (production de corps cétoniques) et une augmentation du catabolisme protidique (élévation des amino-acides, des lactates, des pyruvates et des oxalo-acétates dans le sang).

Diagnostic

Des signes cliniques et biologiques variés et un délai d'apparition parfois retardé peuvent rendre le diagnostic difficile. Il repose sur :

- des troubles neurosensoriels : ils sont précoces, constants, à type de bourdonnements d'oreille, d'hypoacousie, de sensations vertigineuses et de céphalées. Pour des doses massives, on peut observer somnolence, agitation et convulsions ;
- des troubles digestifs : épigastralgies, nausées et vomissements surviennent dès que la salicylémie atteint 250 mg/l. Les perforations et hémorragies digestives sont rares ;
- des troubles respiratoires : l'acide salicylique stimule les centres bulbaires. L'hyperpnée, lorsque la salicylémie atteint 300 mg/l, entraîne une alcalose respiratoire initiale ;
- une hyperthermie ; parfois élevée, elle s'accompagne d'hypersudation et de vasodilatation ;
- des troubles acidobasiques : l'alcalose respiratoire est d'abord compensée par une fuite urinaire de bicarbonates. Dans un deuxième temps apparaît une acidose métabolique avec hyperlactatémie, cétonurie et amino-acidurie. Cette acidose est aussi due à la présence en quantité d'ions salicylés. Elle est parfois sévère et majore encore l'hyperpnée. On peut enfin observer dans les formes les plus graves une acidose mixte, métabolique et respiratoire par épuisement respiratoire, de mauvais pronostic si elle n'est pas détectée à temps ;
- des troubles biologiques : on peut observer une hypokaliémie, une hyper- puis une hypoglycémie, une hypernatrémie et une hyperosmolarité. Les anomalies de l'hémostase sont constantes si l'intoxication est grave : hypoprothrombinémie et hypofibrinémie, la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) étant exceptionnelle ;
- œdème pulmonaire, stéatose et cytolyse hépatique ont été rapportés lors de surdosages massifs.

Le diagnostic biologique repose sur la salicylémie. Ce dosage est idéalement répété jusqu'à l'obtention d'une décroissance sur deux prélèvements successifs à 4 heures d'intervalle avec un dosage devenu inférieur à 400 mg/l.

Un dosage qualitatif peut être effectué à l'aide d'une bandelette Phénistix® dans les urines, le plasma, ou du sérum (le papier réactif vire au violet lorsque la concentration dépasse 200 mg/l).

Facteurs pronostiques

Dose supposée ingérée

En prise unique, la dose toxique chez l'adulte est de 10 g. Chez l'enfant, elle est de 100 mg/kg les troubles sont modérés quand la prise est de 150 mg/kg et sévères à partir de 250 mg/kg. L'aspirine s'accumulant à forte dose, des surdosages répétés tant per os que par voie transcutanée peuvent être à l'origine d'intoxication grave.

Concentration plasmatique

Les premiers symptômes apparaissent pour des salicylémies de l'ordre de 250 mg/l. Au-delà de 500 mg/l, la survenue de troubles sévères est certaine ; l'existence de bourdonnements d'oreille permet de dire cliniquement que la salicylémie est égale ou supérieure à 500 mg/l. Le retard à la prise en charge de l'intoxiqué est un facteur de mauvais pronostic.

Traitement

Le charbon activé est administré précocement, chez l'enfant à la dose de 1 g/kg sans dépasser 50 g, puis toutes les 4 heures à la dose de 0,25 à 0,5 g/kg pendant 24 heures. En fait, les personnes atteintes d'intoxication sévère vomissent facilement et l'administration de charbon activé est compromise. Dans ces cas, nous préconisons de procéder à une diurèse alcaline.

Le traitement symptomatique est essentiel : réhydratation, rééquilibration électrolytique, traitement des convulsions, de l'hyperthermie et de l'état de choc. Un apport de glucose doit être systématique. L'hypoprothrombinémie est prévenue par administration de vitamine K. Une hypoxémie, des troubles

de conscience, une hyperpnée prolongée nécessitent une ventilation assistée. L'alcalinisation des urines est l'objectif principal du traitement car elle améliore l'élimination rénale des salicylés en l'absence d'insuffisance rénale. Elle n'est pas facile à obtenir et nécessite une surveillance rapprochée du pH urinaire, toutes les 3 à 4 heures chez un patient sondé, sinon à chaque miction. La clairance de l'ion salicylate est optimale dès que le pH urinaire est supérieur ou égal à 7,5. L'alcalinisation des urines est arrêtée lorsque la salicylémie est inférieure à 400 mg/l. La recharge potassique, guidée par les ionogrammes, est de l'ordre de 2 g de KCl par litre de soluté.

L'épuration extrarénale concerne les intoxications massives ou compliquées (insuffisance rénale et/ou œdème aigu pulmonaire) ou les situations d'acidose sévère. Elle multiplie par quatre la vitesse d'élimination de l'acide salicylique car la molécule est dialysable. L'hémodialyse représente la méthode de choix de cette épuration extrarénale.

Références

[1] Craig D.G., Bates C.M., Davidson J.S., et al. Overdose pattern and outcome in paracetamol-induced acute severe hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(2):273–282.

[2] Larocque A. Implications thérapeutiques des différents modes d'intoxication au paracétamol chez l'adulte. In: Baud F.J., Hantson P., Thabet H., eds. *Intoxications aiguës.* Paris: Springer Verlag; 2013:179–195.

[3] Bateman D.N., Dear J.W., Thanacoody H.K.R., et al. Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning : a randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9918):697–704.

CHAPITRE 316

Intoxications par les digitaliques

F. Lapostolle; A. Delahaye

La mortalité de l'intoxication digitalique avant l'avènement des fragments d'anticorps spécifiques (Fab) était voisine de 20 % [1–3]. Les décès étaient majoritairement liés à la survenue d'une asystolie ou d'une fibrillation ventriculaire. L'immunothérapie a radicalement changé le pronostic des intoxications digitaliques [4]. Son efficacité est excellente à condition de ne pas sous-estimer la gravité de l'intoxication et d'éviter tout retard à l'administration de l'antidote (et la mise en place intempestive d'une sonde d'entraînement) [5].

Aspects cliniques

Les intoxications aiguës volontaires ont quasiment disparu [6]. Le tableau le plus fréquent est désormais celui d'un surdosage lors d'un traitement chronique [6]. Le nombre de ces intoxications ne semble pas décroître [7]. Les tableaux des intoxications aiguës et chroniques diffèrent essentiellement par le terrain : patients plus âgés, avec plus de comorbidités cardiovasculaires en cas de surdosage [6]. La présentation clinique est cependant identique, pour l'essentiel.

Les troubles du rythme et de la conduction peuvent être révélateurs d'une intoxication digitalique, mais généralement des symptômes digestifs, oculaires ou neurotoxiques les précèdent et (dans le meilleur des cas) conduisent au diagnostic [1–3, 6]. Les manifestations gastro-intestinales, nausées et vomissements, sont les éléments les plus constants. Les signes visuels (vision floue, photophobie, anomalie de la vision des couleurs ou baisse transitoire de l'acuité) sont aussi fréquents. Une confusion mentale est possible. La survenue de ces signes chez un patient traité par digitaliques doit systématiquement faire évoquer un surdosage.

Physiologiquement, la Na^+,K^+-ATPase membranaire est chargée de maintenir et de restaurer l'équilibre ionique transmembranaire qui permet la polarisation de la cellulaire myocardique. Cet équilibre est menacé par la tendance naturelle du gradient sodique à s'annuler après la phase 1 du potentiel d'action, mais aussi pendant la diastole. Pour cela, cette enzyme échange activement trois Na^+ intracellulaires (Na^+_{IC}) contre deux K^+ extracellulaires (Na^+_{EC}) en présence d'ATP et de Mg^{2+}. L'activité couplée de l'échangeur Na^+/Ca^{2+} (qui passivement échange trois Na^+ contre un Ca^{2+}) est influencée par le ratio $[Na^+]_{IC}/[Na^+]_{EC}$ que contrôle l'ATPase. Cette enzyme est inhibée par les digitaliques. Son inhibition entraîne une élévation du ratio $[Na^+]_{IC}/[Na^+]_{EC}$, qui indirectement accélère en systole l'échangeur Na^+/Ca^{2+} dans le sens qui corrige ce ratio (sortie de trois Na^+_{EC} et entrée d'un Na^+_{IC}). Il en résulte une discrète élévation du calcium intracellulaire responsable de l'activité thérapeutique inotrope positive des digitaliques [8].

En cas de concentration toxique, l'inhibition de l'ATPase membranaire conduit à une élévation du sodium et à une baisse du potassium intracellulaires. Le relargage du potassium intracellulaire dans le milieu extracellulaire se traduit par une hyperkaliémie, assez bon reflet du degré d'inhibition de l'ATPase (en particulier dans l'intoxication aiguë, l'insuffisance rénale contribuant aussi à l'hyperkaliémie dans le surdosage chronique). L'activité couplée de l'échangeur Na^+/Ca^{2+} est notablement influencée par le nouveau ratio Na^+_{IC}/Na^+_{EC}, le calcium intracellulaire pouvant atteindre un seuil toxique. Les modifications des gradients de concentration sont responsables des changements de potentiel d'action observés à doses toxiques : l'automaticité des fibres de Purkinje et des pacemakers est augmentée, tandis que l'excitabilité, la vitesse de conduction et la période réfractaire effective des cellules atriales et ventriculaires sont déprimées.

Les manifestations électrocardiographiques de ce mécanisme sont une modification de la repolarisation, des troubles de la conduction et des troubles du rythme, responsables de la morbimortalité de l'intoxication.

Lors de l'imprégnation digitalique, les premières modifications portent sur l'onde T qui s'aplatit. Puis apparaît un sous-décalage du segment ST à type de cupule (surtout dans les dérivations V4–V6 et D2, D3,

VF). Les QRS restent fins. L'intervalle du QT corrigé se raccourcit lorsque la repolarisation s'accélère. Un allongement de l'intervalle PR voire un bloc auriculoventriculaire (BAV) du premier degré sont également des signes d'imprégnation.

Au cours d'une intoxication, aiguë ou chronique, tous les types d'arythmie peuvent s'ajouter à ces anomalies (Fig. 316.1). Le rythme classique résulte d'une combinaison d'effets inhibiteurs : bradycardie sinusale, troubles de conduction intrasinusale ou auriculoventriculaire – de tous niveaux, y compris BSA III (bloc sino-auriculaire III) et BAV III et d'effets excitateurs : rythme jonctionnel accéléré, extrasystoles. Compte tenu de l'indication préférentielle des digitaliques, ces troubles surviennent généralement sur une fibrillation auriculaire ancienne, « dégénérée ». L'expression électrocardiographique est souvent une brady-arythmie [6].



FIG. 316.1 Tracé ECG d'intoxication digitalique aiguë.
Rythme irrégulier, globalement lent, avec bloc du deuxième degré de type Wenchebach intermittent et troubles diffus de la repolarisation à type de cupule. L'ensemble est très évocateur d'une intoxication digitalique.

Des altérations d'automaticité et de conduction peuvent conduire à l'inexcitabilité voire à l'asystolie ventriculaire. À l'inverse, des post-potentiels oscillants et une élévation de l'automaticité peuvent déclencher des arythmies ventriculaires, expliquant la fréquence, surtout chez les patients porteurs d'une cardiopathie, des extrasystoles bigéminées ou multifocales. La bradycardie favorise la survenue de ces troubles du rythme ventriculaire.

Au final, la fréquence cardiaque dépend de l'altération complexe des tonus sympathique et vagal et des effets directs du digitalique sur la fibre myocardique excitable. La bradycardie est habituelle. Elle est probablement assez bien corrélée à la gravité de l'intoxication. L'atropine est utile pour séparer l'action du vague de l'action directe des digitaliques sur le myocarde. Son inefficacité traduit une profonde imprégnation digitalique. Plus la fréquence cardiaque est lente et rebelle à l'atropine, plus le risque de fibrillation ventriculaire ou d'asystolie est important. En revanche, l'existence d'extrasystoles ventriculaires n'a pas de valeur pronostique.

Analyses biologiques

L'existence d'une hyperkaliémie au cours des intoxications digitaliques (aiguës ou sur traitement chronique) est un critère de gravité de l'intoxication [9]. Au-delà de 5 $mEq.l^{-1}$, le risque létal augmente. Il faut noter que des anomalies du pH, une hémolyse, une insuffisance circulatoire ou rénale, tout comme un traitement comprenant des diurétiques, du potassium ou des corticoïdes altèrent l'interprétation de la kaliémie. Ainsi, la présence d'une hyperkaliémie semble davantage corrélée à la créatininémie qu'à la digoxinémie [10].

Le dosage radio-immunologique spécifique de la digoxinémie doit idéalement être disponible en moins d'une heure. Il confirme la présomption clinique et biologique, mais ne doit pas retarder la mise en route du traitement antidotique si son indication est posée. Les concentrations réputées toxiques sont, pour la digitoxine, supérieures à 30 $nmol.l^{-1}$ (23 $ng.ml^{-1}$) et pour la digoxine, supérieures à 2,5 $nmol.l^{-1}$ (1,95 $ng.ml^{-1}$). Ces concentrations ne sont pas considérées comme des éléments pronostiques fiables. En cas d'intoxication aiguë, l'interprétation du pic plasmatique n'est fiable qu'à la fin de la redistribution depuis le compartiment central, c'est-à-dire plus de 4 à 6 heures après l'ingestion. Par ailleurs, l'interprétation des concentrations plasmatiques de digoxine ou de digitoxine et l'évaluation de la gravité doivent tenir compte de plusieurs facteurs de variations tels que le type d'intoxication, l'âge du patient, l'existence d'une cardiopathie préexistante, l'ingestion associée de cardiotropes ou la présence concomitante d'un traitement chronique par des médicaments à visée cardiovasculaire. Après immunothérapie, il n'est plus possible, sans traitement particulier de l'échantillon, de déterminer pendant 3 à 4 jours, la concentration de digitalique libre dans le plasma, car la radio-immunologie standard ne peut différencier le digitalique libre de sa forme complexée aux Fab.

Traitements

Décontamination digestive

Le lavage gastrique et le charbon activé (dose unique) sont indiqués dans l'heure suivant l'ingestion en cas d'intoxication aiguë.

Traitement épurateur

La diurèse forcée et les techniques d'épuration extrarénale n'ont pas d'intérêt. L'administration répétée de charbon activé (25 à 50 g toutes les 3 heures) augmente l'élimination de la digoxine et diminue sa demi-vie plasmatique [11]. Son intérêt en clinique est cependant limité en raison des vomissements fréquents au début de l'intoxication. Cependant, l'administration répétée de charbon activé peut retrouver son intérêt (théorique) après neutralisation par Fab (disparition des vomissements).

Traitement symptomatique

Corrections de la kaliémie

L'hypokaliémie favorise la fixation myocardique de la digoxine. Aussi, la correction prudente du potassium plasmatique est une priorité absolue. Toutefois, l'hypokaliémie est exceptionnelle en cas d'intoxication.

L'hyperkaliémie qu'engendrent les intoxications n'est pas corrigée par le bicarbonate de sodium ou le kayexalate. En revanche, les fragments Fab ont un effet spectaculaire et constituent donc le traitement de première intention de l'hyperkaliémie de l'intoxication digitalique (aiguë ou chronique). L'hyperkaliémie doit ainsi être considérée comme un marqueur de la sévérité de l'intoxication digitalique et non comme une entité propre qui nécessite un traitement. Des données expérimentales ont suggéré un effet protecteur de l'administration d'insuline-glucose sur la toxicité cardiaque de la digoxine. Toutefois, cet intérêt n'a pas été confirmé cliniquement. L'administration de calcium est contre-indiquée.

Contrôle de la bradycardie

En cas de bradycardie, l'atropine doit être administrée à la dose de 0,5 à 1 mg en bolus, l'arythmie ventriculaire étant favorisée par la bradycardie. L'administration d'atropine doit être répétée pour maintenir une fréquence cardiaque supérieure à 60 bpm. En cas d'échec, il faut recourir aux Fab. Les catécholamines doivent toutes être proscrites, en raison d'un risque majeur de déclenchement d'un trouble du rythme ventriculaire.

Arythmie ventriculaire

La plupart des anti-arythmiques sont contre-indiqués car ils majorent les troubles de conduction et/ou favorisent les troubles du rythme ventriculaire. La lidocaïne est l'anti-arythmique le moins dromotrope négatif, mais son activité est limitée. La phénytoïne, le vérapamil, le brétylium, le propranolol, l'amiodarone et d'autres médicaments encore ont été rapportés comme possiblement efficaces, mais leur emploi est très controversé. Actuellement, toute arythmie ventriculaire doit être traitée, de première intention, par immunothérapie.

Pacemaker

L'entraînement électrosystolique ventriculaire par pacemaker diminue le seuil de fibrillation ventriculaire et favorise l'induction d'arythmie, tout particulièrement durant la montée de sonde. D'autres effets secondaires en limitent également l'intérêt (risque de thrombose, d'infection ou de dysfonctionnement mortel) [3, 12]. Les anciennes indications du pacemaker sont devenues les nouvelles indications des Fab.

Immunothérapie par fragments Fab antidigoxine (Digidot®)

Mécanismes d'action

Après administration intraveineuse, chaque Fab se fixe à une molécule circulante de digitalique et génère un complexe Fab-digitalique empêchant toute fixation du digitalique sur l'ATPase membranaire. Si la quantité de Fab administrée est suffisante, par action de masse, les digitaliques libres intracellulaires et ceux fixés sur le récepteur membranaire sont déplacés, permettant la réactivation de l'ATPase membranaire.

L'action des Fab s'étend également à la neutralisation du lanatoside C (Cédilanide®) et à d'autres glycosides présents dans certains végétaux.

En pratique, l'immunothérapie entraîne une réversibilité des signes toxiques dans les 60 minutes. L'effet maximal est obtenu dans les 4 heures. En cas de fonction rénale normale, la demi-vie du complexe Fab-digitalique est de 10 à 20 heures, plus courte que les demi-vies spontanées de la digoxine (39 heures) ou de la digitoxine (161 heures). Cette élimination rénale renforcée raccourcit la phase aiguë et la durée d'hospitalisation.

Indications

En fonction de la gravité, deux situations déterminent le recours aux anticorps (Tableau 316.1) [13] :

Tableau 316.1

Indications de l'immunothérapie.

Complications menaçant le pronostic vital immédiat – Arythmie ventriculaire : TV ou FV – Bradycardie sévère* (≤ 40 bpm) réfractaire à 1 mg d'atropine IV – Hyperkaliémie > 5,5 mEq.l^{-1} – Choc cardiogénique => Une neutralisation immédiate et curative (équimolaire) est nécessaire *Présence de facteurs pronostiques péjoratifs* – Âge > 55 ans – Sexe masculin – Cardiopathie préexistante – Bradycardie (< 60 bpm) réfractaire à l'atropine IVD – Kaliémie > 4,5 mEq.l^{-1} – Bloc auriculoventriculaire ≥ 2^{e} degré => Une neutralisation prophylactique (semi-équimolaire) est indiquée

FV : fibrillation ventriculaire ; IVD : intraveineuse directe ; TV : tachycardie ventriculaire.

* Toutes les brady–arythmies sont concernées, sinusales ou non, avec bloc ou non. Une bradycardie inférieure à 60 bpm, insensible ou seulement transitoirement corrigée par l'atropine est un signe d'alarme qui témoigne d'une imprégnation et d'une sensibilité accrues aux digitaliques. Bien que le pronostic vital ne soit pas directement compromis dans ces situations, une immunothérapie (prophylactique) est indiquée.

- présence d'une complication menaçant le pronostic vital immédiat, indiquant formellement une neutralisation curative–équimolaire (chaque molécule de digitalique étant neutralisée par une molécule d'anticorps) (voir Tableau 316.1) ;
- absence de complication menaçant immédiatement le pronostic vital, mais présence de critères pronostiques péjoratifs avec un risque de mort subite (voir Tableau 316.1). En présence de trois de ces facteurs pronostiques, une neutralisation prophylactique (semi-équimolaire) est indiquée. Notons qu'en cas de surdosage cette condition est volontiers remplie, s'agissant habituellement de sujets âgés aux antécédents cardiovasculaires.

Le recours à une stratégie thérapeutique privilégiant une administration prophylactique des anticorps a permis de réduire la mortalité à 7 % environ [5].

Dose des Fab antidigoxine nécessaire fondée sur une approche toxicocinétique

L'objectif est de neutraliser la masse de digoxine (ou de digitoxine) présente dans l'organisme. La posologie des Fab est calculée à partir de la quantité de digitalique supposée présente dans l'organisme, elle-même estimée soit à partir de la quantité supposée ingérée (intoxication aiguë) soit à partir de la concentration plasmatique (Tableaux 316.2 et 316.3).

Tableau 316.2

Estimation de la quantité (Q) de digitalique présente dans l'organisme.

À partir de la quantité supposée ingérée (QSI)
Q = F × QSI
avec Q et QSI en mg et F en % F : biodisponibilité de la digoxine = 60 % et biodisponibilité de la digitoxine = 100 % *À partir de la concentration plasmatique (DG)*
Q = DG (ng.ml^{-1}) × Vd × P × 10^{-3}
avec Q en mg P : poids du patient en kg Vd : volume de distribution de la digoxine = 5,6 l.kg^{-1} et de la digitoxine = 0,56 l.kg^{-1}

Tableau 316.3

Dosage des Fab antidigoxine (approche toxicocinétique).

Neutralisation équimolaire – Si la quantité Q (mg) de digitalique estimée présente est connue, nombre de flacons à administrer = 2.Q, renouvelable en cas de symptomatologie persistante – l'absence de données sur une intoxication aiguë volontaire, nombre de flacons à administrer = 10. Cette dose est renouvelable pour la digitoxine en cas d'arythmie rebelle *Neutralisation semi-équimolaire* – Le nombre de flacons à administrer = Q (mg), renouvelable en cas de symptomatologie persistante – Dans notre expérience, la dose moyenne pour la neutralisation prophylactique d'un surdosage est de 2 à 3 flacons

En France, un flacon de Digibind® contient 36 mg de Fab, neutralise 1 mg de digoxine ou de digitoxine et coûte environ 500 €.

Classiquement, une neutralisation équimolaire est recommandée en présence de signes menaçant directement le pronostic vital et une neutralisation semi-équimolaire en présence de facteurs pronostiques péjoratifs.

La dose totale curative de Fab est habituellement administrée après dilution dans 250 ml de glucosé pour une perfusion de 30 minutes. Il semble préférable d'administrer le traitement prophylactique sur 2 heures. Cela en augmenterait l'efficacité pharmacocinétique [14]. En cas d'échec de la neutralisation, une seconde dose doit être administrée d'autant plus rapidement que les signes sont critiques.

En pédiatrie, certains auteurs recommandent l'emploi des Fab pour traiter les enfants ayant ingéré plus de 0,3 $mg.kg^{-1}$ de digoxine et ceux présentant une digoxinémie supérieure à 6,4 $nmol.l^{-1}$.

Effets secondaires

Les effets secondaires de l'immunothérapie sont rares. Peu d'effets secondaires ont été rapportés :

- des réactions d'hypersensibilité (rash cutané ou éruption au point d'injection) : < 1 % des cas. Ces réponses allergiques paraissent survenir plus particulièrement chez les malades présentant un terrain atopique ;
- la possibilité que les Fab suppriment l'effet inotrope bénéfique des digitaliques et déclenchent une insuffisance cardiaque est essentiellement théorique. En pratique, une amélioration de l'état hémodynamique est généralement observée ;
- une récurrence de signes toxiques après l'élimination des Fab (redigitalisation spontanée). La recrudescence des signes toxiques est volontiers annoncée par des nausées et des vomissements et peut à nouveau conduire à des arythmies. Cette recrudescence est favorisée par une ingestion massive et une neutralisation insuffisante. Une surveillance ultérieure d'au moins 2 à 3 jours en soins intensifs est donc nécessaire ;
- une hypokaliémie modérée suite au contrôle rapide de l'hyperkaliémie par les Fabs.

Mise à disposition du traitement

Les anticorps antidigitaliques constituant le traitement de référence de l'intoxication digitalique (aiguë ou chronique), le principal problème est désormais leur accessibilité en urgence. Leur coût et la (relative) rareté de l'intoxication en limitent la disponibilité et l'usage, probablement autant qu'une connaissance insuffisante de l'intoxication et des modalités d'usage de l'antidote. Chaque service d'urgence, de réanimation, de cardiologie, chaque SMUR, chaque SAMU doit ainsi se poser la question de la disponibilité des anticorps et organiser leur accessibilité en urgence [15].

Conclusion

Les intoxications digitaliques sont aujourd'hui essentiellement des surdosages au cours des traitements chroniques. La prise en charge optimale de ces intoxications digitaliques permet d'en réduire la mortalité. Cela suppose qu'un dosage de digoxine soit réalisé chez tout patient traité par digitalique présentant des signes digestifs, neurosensoriels, cardiovasculaires ou biologiques (hyperkaliémie) de surdosage. Cela suppose aussi que les indications de neutralisation par anticorps soient bien connues. Cela suppose enfin que la disponibilité des antidotes ait été localement organisée.

Références

[1] Antman E.M., Wenger T.L., Butler V.P., et al. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation.* 1990;81(6):1744–1752.

[2] Hickey A.R., Wenger T.L., Carpenter V.P., et al. Digoxin Immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication : safety and efficacy results of an observational surveillance study. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(3):590–598.

[3] Taboulet P., Baud F.J., Bismuth C. Clinical features and management of digitalis poisoning--rationale for immunotherapy. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1993;31(2):247–260.

[4] Smith T.W., Haber E., Yeatman L., et al. Reversal of advanced digoxin intoxication with Fab fragments of digoxin-specific antibodies. *N Engl J Med.* 1976;294(15):797–800.

[5] Lapostolle F., Borron S.W., Verdier C., et al. Digoxin-specific Fab fragments as single first-line therapy in digitalis poisoning. *Crit Care Med.* 2008;36(11):3014–3018.

[6] Lapostolle F., Borron S.W., Verdier C., et al. Assessment of digoxin antibody use in patients with elevated serum digoxin following chronic or acute exposure. *Intensive Care Med.* 2008;34(8):1448–1453.

[7] See I., Shehab N., Kegler S.R., et al. Emergency department visits and hospitalizations for digoxin toxicity : United States, 2005 to 2010. *Circ Heart Fail.* 2014;7(1):28–34.

[8] Smith T.W. Digitalis. Mechanisms of action and clinical use. *N Engl J Med.* 1988;318(6):358–365.

[9] Bismuth C., Gaultier M., Conso F., et al. Hyperkalemia in acute digitalis poisoning : prognostic significance and therapeutic implications. *Clin Toxicol.* 1973;6(2):153–162.

[10] Lapostolle F., Devallière E., Alhéritière A., et al. Relation between creatinine level and kalaemia in patients with digitalis poisoning. *Presse Méd 1983.* 2012;41(12 Pt 1):1297–1299.

[11] Pond S., Jacobs M., Marks J., et al. Treatment of digitoxin overdose with oral activated charcoal. *Lancet.* 1981;2(8256):1177–1178.

[12] Taboulet P., Baud F.J., Bismuth C., et al. Acute digitalis intoxication--is pacing still appropriate ? *J Toxicol Clin Toxicol.* 1993;31(2):261–273.

[13] Lapostolle F., Borron S.W. Cardiac glycoside and other cardioactive steroids. In: Shannon M., Gorron S.W., Burns M., eds. *Clinical management of poisoning and drug overdose.* 4th ed Philadelphia: Elsevier; 2007:949–962.

[14] Schaumann W., Kaufmann B., Neubert P., et al. Kinetics of the Fab fragments of digoxin antibodies and of bound digoxin in patients with severe digoxin intoxication. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;30(5):527–533.

[15] Lapostolle F., Delgado D., Belahcene, et al. *Le traitement antidotique précoce des surdosages digitaliques : un projet et un devoir républicain. Paris.* http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Le_traitement_antidotique_precoce_des_surdosages_digitaliques_un_projet_et_un_devoir_republicain.pdf. 2010.

CHAPITRE 317

Intoxications par antiarythmiques de classe I, bêtabloquants et inhibiteurs calciques

J. Boisramé-Helms; X. Delabranche; P. Sauder

Introduction

Les médicaments antiarythmiques sont répartis en 4 classes en fonction de leurs effets électrophysiologiques sur le potentiel d'action des fibres musculaires myocardiques [1]. Ils présentent pour la plupart une toxicité dose-dépendante, responsable de complications cardiovasculaires d'apparition souvent précoce et menaçant le pronostic vital [2–8]. Les antiarythmiques de classe I sont très largement utilisés dans le traitement des troubles du rythme cardiaque à l'étage supraventriculaire et ventriculaire. Les antiarythmiques de classe II, ou bêtabloquants, et les antiarythmiques de classe IV, ou inhibiteurs calciques, sont largement prescrits dans le traitement de l'insuffisance coronarienne, de l'hypertension artérielle, des troubles du rythme supraventriculaire. Les bêtabloquants sont en outre prescrits pour des indications non cardiovasculaires chez des sujets à cœur sain, ce qui peut en partie expliquer leur évolution plus favorable. Les intoxications par ces molécules sont rares mais sévères : leur mortalité peut dépasser 10 à 15 % dans certaines séries [5–9]. La sévérité potentielle de ces intoxications impose une évaluation précoce de la gravité et une prise en charge adaptée, basée sur une surveillance attentive en milieu de réanimation et un traitement symptomatique.

Épidémiologie

D'après les statistiques des centres antipoison américains pour l'année 2005, les intoxications par médicaments cardiovasculaires, qui représentent 5,5 % des intoxications médicamenteuses recensées, sont responsables de 9,6 % des décès imputables aux médicaments [9]. Les molécules responsables du plus grand nombre de décès sont les antidépresseurs tricycliques à action stabilisante de membrane et les inhibiteurs calciques (Tableau 317.1), ce qui s'explique par une très grande utilisation à des fins d'intoxication.

Tableau 317.1

Intoxications par antiarythmiques et apparentés.

Classes pharmacologiques	Nombre d'appels	Décès	Décès (pour mille)
Antidépresseurs polycycliques	11 198	101	9,02
Inhibiteurs de recapture de la sérotonine	48 279	118	01,20
Total antidépresseurs	98 193	340	03,46
Bêtabloquants	18 207	60	03,30
Inhibiteurs calciques	10 500	75	07,14
Digitaliques	2 828	32	11,32
Antiarythmiques	1 178	08	06,79
Total médicaments cardiovasculaires	77 986	251	03,22
Total substances médicamenteuses	1 412 834	2 598	01,84

Données statistiques des centres antipoison américains, année 2005 [9].

Pharmacologie

Mécanismes d'action et classification

Antiarythmiques de classe I

Les antiarythmiques de classe I inhibent le courant entrant sodé rapide au cours de la phase 0 du potentiel d'action (inhibiteurs des canaux sodés) et exercent un effet stabilisant de membrane. Ces molécules sont réparties en trois sous-classes selon leurs effets sur la repolarisation et sur la durée du potentiel d'action (PA) et de la période réfractaire effective (PRE) [1] :

- Ia (*quinidine-like*) : allongement de la durée du PA, de PRE et du rapport PRE/PA ;
- Ib (*lidocaïne-like*) : raccourcissement de la durée du PA et de PRE ;
- Ic : peu d'effets sur la durée du PA, légère augmentation de PRE/PA.

À doses toxiques, toutes ces molécules diminuent l'automatisme, la conduction, la contractilité et le débit cardiaque (choc cardiogénique) et favorisent l'apparition de troubles du rythme ventriculaire par réentrée [2–5, 10]. L'intoxication expérimentale par disopyramide chez le chien montre un profil de choc cardiogénique avec un index cardiaque abaissé et une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) élevée [11]. Certains produits possèdent par ailleurs d'autres mécanismes de toxicité associés : effet anticholinergique pour la quinidine et le disopyramide, effet bêtabloquant pour la propafénone, effet alphalytique pour la quinidine, le procaïnamide et la mexilétine [5].

D'autres substances possédant également une activité stabilisante de membrane ont une toxicité cardiovasculaire proche de celle des antiarythmiques de classe I : les antidépresseurs tri- et tétracycliques, la chloroquine, certains bêtabloquants (propranolol notamment), le dextropropoxyphène, la cocaïne, la carbamazépine et les phénothiazines [12]. La chloroquine possède par ailleurs des propriétés vasodilatatrices [12].

Bêtabloquants

Les bêtabloquants antagonisent l'effet des agents bêta-adrénergiques au niveau de leurs récepteurs. Les récepteurs β1 prédominent au niveau du cœur et de l'appareil juxtaglomérulaire. Les récepteurs β2 sont plus nombreux au niveau des muscles lisses (vaisseaux, bronches, utérus) [13].

Les bêtabloquants sont classés en fonction des propriétés suivantes (Tableau 317.2) [13] :

Tableau 317.2

Propriétés pharmacologiques des principales molécules de bêtabloquants [13].

DCI	Spécialité	Pouvoir β-bloquant (propranolol = 1)	Sélectivité	Activité intrinsèque	Effet stabilisant de membrane	Autres propriétés	Liposolubilité	T max (h)	Demi-vie (h)
Acébutolol	Sectral®	0,3	+	+	+		++	2-4	7
Alprénolol	Aptine®	0,3-1	0	++	+		+++	1-2	3
Aténolol	Ténormine®	1	+	0	0		+	2-4	6-9
Bétaxolol	Kerlone®	4	+	0	0		+++	3-4	15
Céliprolol	Célectol®	0,4	+	+	+				4-6
Esmolol	Brévibloc®		+	0	0				7 min
Labétalol	Trandate®	0,5	0	0	+	α-bloquant		1-2	3-5
Métoprolol	Seloken®, Lopressor®	1	+	0	+		+++	1-2	4
Nadolol	Corgard®	1	0	0	0		+	2-3	14-24
Oxprénolol	Trasicor®	0,5-1	0	++	+		+++	1-2	2
Penbutolol	Bêtapressine®	5-20	0	+	+			4	5-24
Pindolol	Visken®	6-20	0	+++	+		++	2	3-4
Propranolol	Avlocardyl®	1	0	0	++		+++	2	2-6
Sotalol	Sotalex®	0,3	0	0	0	Inhibition courant K	+	3	7-16
Tertatolol	Artex®	5-10	0	0	0		++	1-2	3
Timolol	Timacor®	6	0	0	0		+++	1-2	4-5

- cardiosélectivité : c'est le blocage préférentiel des récepteurs β1 avec pour effets bradycardie, baisse de la contractilité, de l'excitabilité et de la conduction ;
- activité sympathomimétique intrinsèque : certains β-bloquants conservent un effet agoniste partiel au niveau du récepteur β ;
- activité stabilisante de membrane : certaines molécules ont de plus un effet inhibiteur sur le courant sodé de la phase 0 du potentiel d'action (effet *quinidine-like*) ;
- autres effets : effet α-bloquant (labétalol), inhibition du courant potassique (sotalol).

À doses toxiques, ces molécules provoquent un collapsus, voire un état de choc avec bradycardie, des troubles de la conduction auriculoventriculaire et intraventriculaire, une altération de la contractilité, une chute du débit cardiaque (choc cardiogénique), une dépression respiratoire, un coma et des convulsions [14].

Inhibiteurs calciques

Les antiarythmiques de classe IV ou inhibiteurs calciques sont des composés organiques qui diminuent l'influx de calcium dans les cellules à travers les canaux calciques lents [15, 16]. Les composés du groupe A ayant une action sélective sur les canaux calciques lents sont divisés en trois sous-groupes :

- I : vérapamil ;
- II : dihydropyridines (dont le chef de file est la nifédipine) ;
- III : diltiazem.

Ils diminuent l'influx de calcium (inhibiteurs calciques) à travers les canaux calciques au niveau des tissus dont les potentiels d'action et/ou l'activation des protéines contractiles dépendent de l'entrée de calcium. Ce mécanisme concerne :

- au niveau du myocarde, les cellules contractiles auriculaires et ventriculaires et les cellules automatiques et conductrices ;
- au niveau des parois vasculaires, les cellules musculaires lisses [15].

Leurs effets toxiques sont la conséquence de la diminution de la concentration intracellulaire de calcium libre : altération de la contractilité myocardique, dépression de l'automatisme sinusal et de la

conduction auriculoventriculaire, collapsus par vasodilatation et effondrement des résistances vasculaires [8]. Ces effets varient selon la classe d'inhibiteurs calciques en fonction de leurs tissus cibles préférentiels :

- muscle vasculaire pour la nifédipine et les dihydropyridines, le diltiazem et le vérapamil ;
- tissu de conduction spécialisé pour le diltiazem et le vérapamil ;
- myocarde contractile pour le vérapamil.

L'intoxication expérimentale par inhibiteurs calciques chez l'animal provoque un collapsus cardiovasculaire ou un état de choc par vasodilatation et/ou altération de la contractilité myocardique, une bradycardie avec bloc auriculoventriculaire [17]. La sélectivité d'action tissulaire du vérapamil, des dihydropyridines et du diltiazem ne suit pas totalement celle observée à doses pharmacologiques. Néanmoins, le vérapamil et le diltiazem se montrent les molécules les plus cardiodépressives [18–20].

Sur le plan expérimental, l'antidote le plus efficace au cours de l'intoxication par vérapamil est l'hyperinsulinémie euglycémique (administration de fortes doses d'insuline et de glucose) [21]. L'explication de cette efficacité est la constatation, au cours de cette intoxication, d'une insulinorésistance, attestée par une hyperglycémie et une acidose métabolique. Cette situation priverait ainsi le myocarde du seul carburant (le glucose) encore efficace dans cette situation de stress. L'administration d'insuline et de glucose restaure un taux d'extraction de glucose plus conséquent (mais aussi de lactate) [22]. Ce mécanisme, favorisant un inotropisme plus adéquat, associé à l'effet vasodilatateur de l'insuline, serait le mécanisme déterminant de l'efficacité de l'insulinothérapie.

Toxicodynamie

Antiarythmiques de classe I

Ces produits se caractérisent par un index thérapeutique étroit (la dose toxique est en moyenne trois fois supérieure à la dose thérapeutique journalière maximale) [2, 3, 5]. La toxicité de ces molécules est dose-dépendante. Pour le disopyramide, l'incidence des complications cardiovasculaires et électrocardiographiques est directement corrélée à la dose ingérée [10], de même que leur sévérité et leur mortalité. Il en est de même pour les antidépresseurs ou la chloroquine [12].

Bêtabloquants et inhibiteurs calciques

La marge thérapeutique est plus large. Ainsi, pour les inhibiteurs calciques, la dose toxique est environ 10 fois supérieure à la dose thérapeutique. La toxicité de ces produits est également dose-dépendante [8].

Pharmacocinétique

Antiarythmiques de classe I

Elle est très variable d'une molécule à l'autre, mais il existe quelques points communs [2, 3, 10]. La biodisponibilité est élevée, de 70 à 100 % sauf pour l'ajmaline, la lidocaïne, la propafénone et l'encaïnide. L'absorption digestive est rapide, le pic plasmatique est atteint 1 à 3 heures après l'ingestion. La liaison aux protéines plasmatiques est forte, dépassant 50 % sauf pour le procaïnamide, l'acécaïnide, le tocaïnide et la flécaïne. La fixation tissulaire est importante, le volume de distribution dépasse 1 L/kg. Tous ces antiarythmiques sont à des degrés variables métabolisés par le foie. Certains métabolites conservent des propriétés antiarythmiques et sont donc toxiques.

L'élimination est rapide, les demi-vies plasmatiques sont inférieures à 10 heures sauf pour l'aprindine, la mexilétine, le tocaïnide, la flécaïne et la chloroquine. L'élimination se fait principalement par les urines sous forme inchangée et métabolisée.

Il existe cependant des variations interindividuelles importantes de la cinétique de ces produits qui dépend notamment des capacités de métabolisation (métaboliseurs lents ou rapides), de la voie d'administration et de la forme galénique (formes à libération prolongée).

Bêtabloquants

La pharmacocinétique des bêtabloquants varie de façon importante d'un individu à l'autre et en fonction du terrain, du type de molécule et de sa liposolubilité [13] (*cf.* Tableau 317.2) :

- molécules liposolubles : résorption complète et pic d'absorption extrêmement rapide (15 à 60 min), responsable de complications très précoces, effet de premier passage hépatique très variable, forte fixation aux protéines plasmatiques, forte fixation tissulaire, volume de distribution très élevé, métabolisation hépatique (certains métabolites sont actifs), élimination biliaire ou urinaire. La demi-vie

d'élimination est augmentée en cas d'intoxication massive, probablement par altération des capacités d'épuration hépatique et rénale, liée aux mauvaises conditions hémodynamiques locales ;
- molécules hydrophiles : résorption plus irrégulière, pas de premier passage hépatique, fixation protéique et tissulaire plus modérée. Il n'y a pas de corrélation entre les taux sanguins et les symptômes, car certains métabolites sont actifs.

Inhibiteurs calciques

La pharmacocinétique des trois principaux inhibiteurs calciques (vérapamil, nifédipine, diltiazem) se caractérise par une absorption digestive importante et rapide, contrastant avec une biodisponibilité faible en raison d'un effet de premier passage hépatique important [20].

Il existe une forte fixation protéique, un volume de distribution et une clairance corporelle totale élevés, ce qui rend ces produits peu accessibles à une élimination par épuration extrarénale. Le pic plasmatique est rapidement atteint. La demi-vie d'élimination est rapide, mais avec de larges variations interindividuelles, la métabolisation hépatique est prédominante. Certains métabolites du vérapamil et du diltiazem ont une action pharmacologique, ce qui rend difficile l'interprétation d'une relation symptôme-taux sanguin si l'on ne tient pas compte de ces métabolites actifs. L'élimination, sous forme de métabolites, se fait essentiellement par voie rénale pour le vérapamil et la nifédipine et par voie fécale pour le diltiazem. Pour les formes à libération prolongée, de plus en plus présentes sur le marché, la cinétique se caractérise par une absorption prolongée dans le temps.

Signes cliniques

Les intoxications par ces trois classes d'antiarythmiques présentent certains points communs :
- rapidité et brutalité d'apparition des symptômes, en plein « ciel serein », souvent dans les deux heures qui suivent la prise médicamenteuse ;
- les complications les plus sévères sont cardiovasculaires, respiratoires et neurologiques et compromettent le pronostic vital ;
- la gravité des symptômes dépend de l'importance de la dose ingérée, mais également de l'existence d'une cardiopathie sous-jacente ou de la prise concomitante d'un antiarythmique d'une autre classe ou d'un digitalique.

Signes cardiovasculaires

Arrêt circulatoire

Sa fréquence de survenue est la plus grande avec les inhibiteurs calciques, atteignant 20 % des intoxications rapportées dans la littérature [8]. Il survient en asystole, en fibrillation ventriculaire (antiarythmiques de classe I) ou en dissociation électromécanique compliquant des troubles conductifs graves (classes I, II, IV, chloroquine, antidépresseurs tricycliques et autres stabilisants de membrane).

Il peut survenir tardivement après l'intoxication, comme par exemple avec les bêtabloquants. Mais dans la majorité des cas, il apparaît très précocement, dans les deux heures suivant l'ingestion, chez un patient jusque-là asymptomatique, particulièrement avec les antiarythmiques de classe I [12], la chloroquine [11] et les inhibiteurs calciques [5].

Collapsus – état de choc

Un collapsus par vasoplégie est une complication fréquente avec les inhibiteurs calciques (84 % des cas rapportés) (Tableau 317.3) et les stabilisants de membrane. Une dépression associée de la contractilité avec choc cardiogénique peut survenir au cours des intoxications massives par stabilisants de membrane ou par bêtabloquants (et notamment ceux ayant des propriétés stabilisantes de membrane comme le propranolol) ou au cours des intoxications par inhibiteurs calciques, surtout par le vérapamil qui est le plus cardiodépresseur.

Tableau 317.3

Intoxication par inhibiteurs calciques (111 cas colligés) : symptômes cardiovasculaires et mortalité.

Symptômes	Vérapamil (n = 68)	Diltiazem (n = 27)	Nifédipine (n = 14)	Total (n = 111)
Arrêt cardiaque	20,6 %	22,2 %	21,4 %	21,6 %
Collapsus	79,4 %	88,9 %	85,7 %	83,8 %
Bradycardie < 60	55,9 %	77,8 %	42,9 %	60,4 %
Bradycardie < 40	23,5 %	25,9 %	14,3 %	22,5 %
Bloc auriculoventriculaire (tout degré)	60,3 %	62,9 %	50 %	60,4 %
Bloc auriculoventriculaire III	52,9 %	51,8 %	21,4 %	51,3 %
Décès	25 %	7,4 %	7,1 %	18 %

Anomalies de la fréquence cardiaque

Une bradycardie sinusale est fréquemment décrite au cours des intoxications par les bêtabloquants, le vérapamil, le diltiazem, certains stabilisants de membrane et notamment la chloroquine.

Une tachycardie sinusale est fréquente au cours des intoxications par antidépresseurs tricycliques et par inhibiteurs calciques de type dihydropyridine (nifédipine et apparentés).

Troubles conductifs

Un bloc intraventriculaire (BIV) avec QRS élargis (> 100 ms) est caractéristique d'une intoxication grave par stabilisants de membrane. Un bloc auriculoventriculaire (BAV) est fréquemment associé. Dans les formes les plus sévères, les ondes P sont aplaties ou ont disparu. Le BIV est en général associé à une bradycardie et, dans les intoxications les plus graves, à une dépression myocardique avec choc cardiogénique. À défaut de traitement adapté, l'aggravation des troubles conductifs mène à l'élargissement monstrueux des QRS qui précède l'arrêt circulatoire en asystole ou en dissociation électromécanique.

Les bêtabloquants entraînent plus volontiers des troubles conductifs à l'étage auriculaire et auriculoventriculaire à QRS fins. Les troubles conductifs intraventriculaires avec élargissement des QRS sont décrits avec les molécules possédant une activité stabilisante de membrane (propranolol).

Les inhibiteurs calciques, principalement vérapamil et diltiazem, provoquent une dépression des nœuds sinusal et auriculoventriculaire avec bradycardie sinusale et BAV de tout degré à QRS fins. Les dihydropyridines ne dépriment en principe pas les conductions sinusales et auriculoventriculaires ; cependant, quelques cas de BAV ont été décrits avec de fortes doses de nifédipine (*cf.* Tableau 317.3).

Troubles de la repolarisation

Chronologiquement, l'allongement de l'espace QT précède les troubles conductifs au cours des intoxications par les antiarythmiques de classe Ia, la chloroquine ou les bêtabloquants à activité stabilisante de membrane. Le sotalol, qui possède des propriétés antiarythmiques de classe III, peut entraîner des allongements importants de QT avec un risque de troubles du rythme par réentrée (torsades de pointes).

Troubles du rythme

Ils surviennent essentiellement au cours des intoxications par antiarythmiques de classe I et apparentés : une grande variété de troubles du rythme supraventriculaires et ventriculaires peut être observée. Une tachycardie supraventriculaire peut être observée dans les intoxications bénignes par quinidine ou disopyramide, mais pour des doses plus élevées, une bradycardie est habituelle. Tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire peuvent survenir très précocement dans les intoxications graves. Les torsades de pointes surviennent plus tardivement, après la 8e heure [10].

Exploration hémodynamique au cours des intoxications par antiarythmiques

Elle permet, en cas de collapsus ou de choc, de guider la thérapeutique en fonction du (des) mécanisme(s) responsable(s) [5, 8] :

- état hyperkinétique avec vasoplégie : inhibiteurs calciques et notamment dihydropyridines, stabilisants de membrane et notamment chloroquine. L'index cardiaque est normal ou augmenté, les pressions de remplissage sont basses, les résistances systémiques sont effondrées ;
- choc cardiogénique : intoxications sévères par stabilisants de membrane (et chloroquine), en général associées à ce stade à un élargissement important des QRS, intoxication par vérapamil ou par bêtabloquants (surtout ceux à effet stabilisant de membrane), ou intoxication par une association d'antiarythmiques, ou cardiopathie sous-jacente. Le débit cardiaque est abaissé, les pressions de remplissage peuvent être basses, normales ou élevées selon l'intensité du remplissage vasculaire préalable, les résistances vasculaires sont basses avec les inhibiteurs calciques et élevées avec les bêtabloquants.

Signes neurologiques

Des troubles de la conscience, en dehors de toute dépression cardiorespiratoire, ont été observés au cours d'intoxications par quinidine et lidocaïne. Les convulsions sont fréquentes dans les intoxications par lidocaïne, chloroquine, antidépresseurs, bêtabloquants à effet stabilisant de membrane (propranolol 30 % des cas [6]). Elles sont alors souvent associées aux symptômes suivants : dépression respiratoire, bradycardie, collapsus et élargissement des complexes QRS. Cependant, dans la plupart des cas, les complications neurologiques et le coma sont la conséquence d'une hypoxie cérébrale par insuffisance circulatoire aiguë ou d'une ingestion de médicaments psychotropes [5]. D'autres désordres neurosensoriels ont été décrits : mydriase (disopyramide et antidépresseurs), délire et hallucinations (procaïnamide), troubles visuels (quinidine [2, 3], chloroquine).

Signes respiratoires

L'insuffisance respiratoire aiguë est le plus souvent la conséquence d'une dépression respiratoire liée aux complications neurologiques (coma, convulsions) ou d'une insuffisance circulatoire aiguë. De rares cas d'œdème aigu pulmonaire lésionnels ont été décrits avec les inhibiteurs calciques et la chloroquine. Chez le patient asthmatique, un bronchospasme peut compliquer une intoxication par bêtabloquants.

Signes biologiques

Une acidose métabolique est fréquente dans les intoxications sévères avec état de choc. À la phase initiale de ces intoxications, il a été rapporté soit une hypokaliémie (ajmaline, chloroquine, cibenzoline, disopyramide, flécaïnide), soit une hyperkaliémie (ajmaline, nadoxolol, propafénone) [5]. L'hypokaliémie est plus fréquente et semble due à une augmentation de la perméabilité cellulaire au potassium.

Une hypoglycémie peut compliquer une intoxication par bêtabloquants.

Les intoxications graves par inhibiteurs calciques sont fréquemment associées à une baisse de la sécrétion d'insuline et à une insulinorésistance, responsables d'une hyperglycémie et d'une acidose métabolique lactique. Les complications cardiovasculaires seraient la conséquence d'une captation insuffisante de glucose par le myocarde [21, 22].

Pronostic – Facteurs aggravants

En règle générale, la gravité des symptômes est dose-dépendante, elle n'est pas toujours corrélée aux concentrations sériques, ceci s'expliquant par la persistance d'une action toxique de certains métabolites circulants. La toxicité varie avec la famille de produits, et dans une même famille avec le type de molécules ; elle augmente en cas de cardiopathie préexistante, d'hypoxie, d'acidose ou d'intoxication associant plusieurs classes de cardiotropes.

Antiarythmiques de classe I

La mortalité globale est élevée, elle atteint 12 % des cas rapportés pour le disopyramide : les intoxications les plus graves surviennent pour des doses ingérées supérieures à 2 g et pour des concentrations plasmatiques supérieures à 6,7 µg/mL [10].

Chloroquine

La mortalité est de l'ordre de 10 % des cas publiés. Elle est corrélée à la chloroquinémie (un taux supérieur à 25 µmol/L est associé à une mortalité de 20 %) [12], à la profondeur de l'hypokaliémie et à la sévérité des complications cardiaques (une pression artérielle systolique 100 ms sont de mauvais pronostic).

Bêtabloquants

La mortalité est moins élevée : 164 décès sur une série de 52 156 intoxications rapportées par les centres antipoison aux États-Unis, soit 0,3 % [9]. Deux études américaines ont analysé les facteurs prédictifs de décès après intoxication par bêtabloquants [23, 24]. Les deux seuls facteurs significativement associés au décès sont l'existence d'un effet stabilisant de membrane et la co-ingestion d'autres cardiotropes.

Le propranolol est à lui seul responsable de 71 % des décès. Plus de la moitié des arrêts cardiaques (59 %) surviennent en milieu hospitalier [25].

Inhibiteurs calciques

Les intoxications par ces produits ont une mortalité qui atteint 18 % chez les patients hospitalisés [8] (*cf.* Tableau 317.3). C'est le vérapamil qui est responsable de la mortalité la plus élevée (25 % contre respectivement 7,4 et 7,1 % pour le diltiazem et la nifédipine). Pour le vérapamil, la gravité est corrélée à la dose ingérée [19].

Traitement

Les complications cardiovasculaires et respiratoires peuvent survenir très précocement, dans un délai de 1 à 3 heures. Une prise en charge immédiate s'impose et nécessite une hospitalisation d'urgence en milieu de réanimation avec *monitoring* de l'ECG et de la pression artérielle dès le transport qui doit être réalisé par une ambulance médicalisée.

Le traitement symptomatique représente la priorité absolue et ne doit pas être retardé par le traitement évacuateur.

Traitement symptomatique

Arrêt circulatoire

Le traitement associe ventilation artificielle, massage cardiaque externe, adrénaline et, en cas de fibrillation ventriculaire ou de tachycardie ventriculaire, choc électrique externe. La persistance d'une activité électrocardiographique avec inefficacité cardiaque ne doit pas retarder la mise en route du massage cardiaque qui doit être poursuivi jusqu'à l'obtention d'une pression artérielle efficace ou la mise en œuvre d'une assistance circulatoire en cas de non-reprise d'activité [26–32].

Hypotension – Choc

En préhospitalier, un remplissage vasculaire raisonnable (risque d'incompétence myocardique) est recommandé. En cas d'inefficacité, les catécholamines sont les produits les plus efficaces pour traiter l'insuffisance circulatoire aiguë. Le choix des agonistes α ou β tiendra compte de la probabilité d'une vasodilatation (effondrement de la TA diastolique) et/ou d'une altération de la contractilité (pincement de la différentielle). Les deux mécanismes peuvent être associés et, en cas de doute, une évaluation hémodynamique par cathétérisme de Swan-Ganz, échographie cardiaque [5] ou par une autre méthode (Picco®) permettra alors de guider la thérapeutique.

Antiarythmiques de classe I et apparentés

Sympathomimétiques β

L'isoprotérénol et l'adrénaline sont les plus actifs pour reverser l'effet inotrope négatif de ces intoxications [2–5]. Des doses très élevées sont parfois nécessaires, pouvant largement dépasser 1 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ pour l'adrénaline et 0,3 à 0,5 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ pour l'isoprotérénol. L'efficacité de l'isoprotérénol a été démontrée au cours de l'intoxication expérimentale par la quinidine chez le rat et par le disopyramide chez le chien [10, 11]. L'isoprotérénol et l'adrénaline corrigent la chute tensionnelle, restaurent le débit cardiaque et diminuent légèrement la durée du QRS sans provoquer de troubles du rythme.

Sympathomimétiques α

La noradrénaline (doses de départ 0,3 à 0,5 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$, puis à ajuster en fonction de la réponse hémodynamique) est indiquée et peut être associée à l'adrénaline plutôt qu'à l'isoprotérénol si le choc est en partie dû à une vasodilatation.

Assistance circulatoire par circulation extracorporelle

Dans les cas les plus sévères s'accompagnant d'un état de choc résistant à de fortes doses d'adrénaline ou en cas d'arrêt circulatoire persistant, une assistance circulatoire par circulation extracorporelle doit être réalisée sans retard. Un tel traitement a été utilisé avec succès au cours d'intoxications graves par stabilisants de membrane [5, 26–32].

Autres traitements

Le glucagon, utilisé dans de rares cas, n'a pas montré d'efficacité [33].

Traitement antidotique

Il n'y a pas d'antidote connu. Dans l'intoxication par chloroquine, malgré des résultats prometteurs dans l'intoxication expérimentale, l'utilisation de diazépam n'a pas fait en clinique la preuve d'une réelle efficacité [12, 33].

Bêtabloquants

Glucagon

Le glucagon, en activant une adényl-cyclase membranaire, restaure les concentrations intracellulaires d'AMP cyclique, déprimées par le blocage des récepteurs β et améliore la contractilité myocardique en augmentant les concentrations intracellulaires de calcium.

Posologie : bolus IV de 5 à 10 mg, suivi d'une infusion continue en pousse-seringue électrique (PSE) de 1 à 5 mg/h [33].

Une mauvaise tolérance digestive (nausées, vomissements) a parfois été rapportée, ainsi que des troubles métaboliques (hypoglycémie, hyperglycémie, hypokaliémie). Il peut être utilisé en première intention ou en complément des catécholamines. Dans les études expérimentales, il apparaît plus efficace sur la bradycardie que sur l'hypotension [18].

Sympathomimétiques

Les bêtamimétiques à fortes doses, isoprotérénol (de 0,02 à 1 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$), dopamine (5 à 15 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$), dobutamine (5 à 15 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$), adrénaline (0,2 à 1 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$, voire à des doses supérieures), sont les plus efficaces. Comme pour les intoxications par la plupart des autres cardiotropes (inhibiteurs calciques, par exemple), des posologies largement supérieures à celles habituellement préconisées en thérapeutique peuvent être utilisées. Une exploration hémodynamique, invasive ou non, facilite la surveillance et l'adaptation du traitement.

En cas d'échec de ces traitements, une assistance circulatoire doit être envisagée [26–32].

Inhibiteurs calciques

Sympathomimétiques

Les études expérimentales réalisées chez l'animal montrent que les sympathomimétiques sont les agents les plus efficaces pour corriger les désordres hémodynamiques (vasodilatation, trouble de la contractilité) et les désordres électrophysiologiques (bradycardie, dépression de la fonction sinusale, bloc auriculoventriculaire) [20, 33, 34].

Ces études ont montré que les agonistes α ont les effets les plus marqués sur la vasoplégie, les agonistes β étant les plus efficaces en cas de défaut de contractilité.

- *Collapsus par vasoplégie* : sympathomimétiques α : dopamine (10 à 20 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$), noradrénaline (à partir de 0,2 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$). De fortes doses peuvent être nécessaires pour reverser la vasodilatation. En cas de vasodilatation résistante à de fortes doses de noradrénaline, le recours à la vasopressine ou la 4-amido-pyridine a parfois été proposé, avec des résultats inconstants [35].
- *Atteinte de la contractilité* : sympathomimétiques β : dobutamine (5 à 20 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$), adrénaline (à partir de 0,2 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$). Comme pour les intoxications par d'autres cardiotropes (bêtabloquants, par exemple), des posologies largement supérieures à celles habituellement préconisées en thérapeutique peuvent être utilisées.

Sels de calcium

Souvent présentés comme des antagonistes des inhibiteurs calciques, ils se montrent irrégulièrement efficaces, aussi bien dans les études expérimentales que dans les études cliniques [7, 8, 35]. Leur action est inconstante et transitoire et se limite aux manifestations hémodynamiques (collapsus) sans effets sur les complications électrophysiologiques. Dans les cas de sévérité modérée ou moyenne, le calcium, plus efficace dans les études expérimentales que dans les études cliniques, est recommandé à des doses de 1 à 3 g de chlorure de calcium en intraveineuse lente [23], suivies, en cas d'efficacité, d'une perfusion continue de 0,2 à 0,4 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ [33, 35].

Autres agents inotropes

Le glucagon, seul ou associé aux catécholamines, a été utilisé avec succès dans des protocoles expérimentaux, améliorant le débit cardiaque, la fréquence cardiaque et la pression artérielle [35, 36]. Quelques études font état de l'utilisation, en association avec les catécholamines, des inhibiteurs de phosphodiestérases III (amrinone, énoximone ou milrinone) [26]. Leur efficacité n'a pour l'instant pas été démontrée.

L'insulinothérapie euglycémique (infusion continue d'insuline et de glucose) a montré une efficacité sur les complications cardiovasculaires dans des protocoles expérimentaux d'intoxication par vérapamil. À des posologies de 12 $U.kg^{-1}.h^{-1}$, l'insulinothérapie associée à des apports « euglycémiques » de glucose et de potassium s'est montrée plus efficace en termes de survie que l'adrénaline ou le glucagon [21, 22]. En pratique clinique, des traitements par bolus d'insuline (0,5 à 1 $UI.kg^{-1}$) puis par infusion continue (0,5 à 1 $UI.kg^{-1}.h^{-1}$) n'ont qu'inconstamment amélioré l'état hémodynamique. Quelques publications font état de doses plus élevées, se rapprochant des posologies efficaces des études expérimentales (doses extrêmes : bolus de 10 $UI.kg^{-1}.h^{-1}$, infusion continue jusqu'à 22 $UI.kg^{-1}.h^{-1}$) [36].

L'assistance circulatoire est indiquée en cas de défaillance circulatoire rebelle aux catécholamines [26–32].

Troubles de la conduction

Antiarythmiques de classe I

Bloc intraventriculaire

L'efficacité des sels de sodium hypertoniques (bicarbonate ou lactate de sodium molaire) a été confirmée par des études expérimentales et cliniques [5, 10, 11]. Les mécanismes permettant la régression des signes de toxicité sont probablement multiples : correction de l'acidose, augmentation de la concentration plasmatique de sodium, diminution de la concentration plasmatique de potassium. Les sels de sodium améliorent surtout les troubles conductifs en réduisant la durée des complexes QRS, ils peuvent également améliorer la condition hémodynamique [10]. Cependant, un traitement par sels de sodium ne doit pas retarder l'administration des β-mimétiques en cas de défaillance circulatoire aiguë. L'utilisation de sels de sodium nécessite une surveillance étroite des constantes biologiques en raison des complications métaboliques qu'elle peut entraîner (alcalose métabolique, hypokaliémie, hypernatrémie, hyperosmolalité plasmatique).

Un schéma proposé est l'administration de doses fractionnées de 100 à 250 mL de bicarbonate de sodium molaire (avec une supplémentation en KCl 1 à 1,5 g pour 250 mL) jusqu'à une dose totale maximale de 750 mL, avec une surveillance de la kaliémie. Les critères d'efficacité sont la correction du QRS et de l'hypotension [33].

Bloc auriculoventriculaire

L'entraînement électrosystolique est souvent inefficace en raison de l'augmentation du seuil de stimulation [10]. L'isoprotérénol à doses suffisantes permet généralement de reverser les troubles conductifs.

Bêtabloquants

Bloc auriculoventriculaire : souvent associé à un collapsus, il est traité par catécholamines. En cas d'inefficacité de celles-ci ou en cas de bloc intraventriculaire à QRS élargis, un entraînement électrosystolique peut être nécessaire.

Avant la pose d'une sonde de stimulation, un bloc intraventriculaire à QRS larges peut être traité par bicarbonate de sodium 8,4 %.

Inhibiteurs calciques

Les bêtamimétiques sont les agents les plus régulièrement efficaces en présence de troubles de la conduction. Un entraînement électrosystolique peut être exceptionnellement justifié, notamment en l'absence d'efficacité

des bêtamimétiques, en cas de troubles conductifs préexistants ou en cas d'association avec d'autres antiarythmiques, notamment du groupe I ou des bêtabloquants.

Troubles de l'excitabilité

Antiarythmiques de classe I

L'administration d'un autre antiarythmique de classe I est contre-indiquée, de même qu'un bêtabloquant ou un inhibiteur calcique. Le choc électrique est indiqué en cas de fibrillation ventriculaire ou de tachycardie ventriculaire. En cas de torsades de pointes, l'isoprotérénol et/ou l'entraînement électrosystolique sont indiqués [3, 5]. Les sels de magnésium présentent un intérêt théorique, bien que leur efficacité n'ait pas été évaluée dans cette indication. Les troubles du rythme graves compliquant une intoxication par stabilisants de membrane relèvent d'une assistance circulatoire [33].

Complications neurologiques

Les convulsions nécessitent un traitement étiologique (intubation et ventilation artificielle, traitement de l'insuffisance circulatoire aiguë) et un traitement symptomatique par benzodiazépines. Les troubles de la conscience sont une indication de ventilation artificielle.

Insuffisance respiratoire aiguë

Elle nécessite au moins une oxygénothérapie. Une ventilation artificielle est indiquée en cas d'arrêt circulatoire, de choc, de troubles graves du rythme cardiaque, d'œdème pulmonaire, de coma ou de convulsions.

Correction des troubles métaboliques

L'hyperkaliémie a un effet synergique stabilisant de membrane et potentialise la dépression myocardique et les troubles conductifs. Elle nécessite un traitement par bicarbonate (ou lactate) de sodium molaire. Le traitement de l'hypokaliémie est plus discutable lorsqu'existent des troubles conductifs ou un état de choc, l'hypokaliémie ayant un effet protecteur sur le myocarde. L'hypokaliémie nécessite cependant d'être corrigée en cas d'arythmies ventriculaires, torsades de pointes notamment [5].

Au cours des intoxications graves par inhibiteurs calciques, l'administration concomitante d'insuline et de glucose a pour objectif essentiel de restaurer la captation myocardique de glucose plutôt que de corriger l'hyperglycémie [22].

Traitement épurateur

Décontamination digestive

La décontamination digestive par lavage gastrique ou par charbon activé doit être réalisée le plus précocement possible, avant la quatrième heure. Le lavage gastrique ne doit être réalisé que chez un patient parfaitement conditionné (*monitoring* de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, mise en place d'une voie veineuse) et à l'état hémodynamique stabilisé. L'administration de charbon activé est indiquée, bien que son efficacité n'ait pas été validée jusqu'ici. L'administration de doses répétées peut se justifier en cas d'absorption prolongée, notamment avec les formes à libération prolongée.

Élimination – Épuration extrarénale

L'épuration extrarénale ne présente pas d'intérêt, en raison de l'important volume de distribution de ces molécules et de leur forte fixation protéique.

La cure de diurèse est le plus souvent sans intérêt, elle peut cependant être discutée pour le procaïnamide, le disopyramide ou la cibenzoline qui sont éliminés pour moitié sous forme inchangée par le rein [5]. Par ailleurs, le risque d'une cure de diurèse forcée doit être envisagé chez un patient à la condition hémodynamique incertaine. Le maintien d'une condition hémodynamique stable est un élément important pour favoriser la métabolisation hépatique.

Traitement par lipides en perfusion

Plusieurs cas cliniques d'injection intravasculaire accidentelle d'anesthésiques locaux au cours d'anesthésies locorégionales, compliquées d'arrêt circulatoire ou d'état de choc, ont fait état de l'efficacité d'une perfusion de lipides. Ces bons résultats confirment ceux des études expérimentales. Le mécanisme d'action semble être un effet « siphon » adsorbant en phase lipidique des molécules liposolubles [35]. Les recommandations

actuelles sont donc l'essai de cette thérapeutique (qui ne doit pas retarder le traitement par catécholamines) en cas d'intoxication sévère par des cardiotropes liposolubles (bêtabloquants, inhibiteurs calciques, stabilisants de membrane). Les doses à administrer sont empiriques, les recommandations actuelles de posologie varient entre 6 et 18 $mL.kg^{-1}$ en bolus (Intralipide® 20 % ou autre).

Un travail récent a montré que les taux plasmatiques de vérapamil (au cours d'une intoxication par 6 g) et après administration d'Intralipide® étaient proches de 0 mg/L, lorsque le plasma avait été centrifugé et que le surnageant lipidique avait été élué, ce qui confirme bien le mécanisme d'action de « siphonage » des molécules liposolubles par les lipides [37].

Conclusion

Les intoxications par antiarythmiques de classes I, II et IV font courir un risque vital. Les intoxications les plus sévères nécessitent une évaluation précise de la fonction hémodynamique et des facteurs de gravité pour optimiser le traitement symptomatique. Leur sévérité potentielle et la rapidité d'installation des symptômes nécessitent une prise en charge d'urgence dans un service de réanimation en cas d'ingestion d'une dose potentiellement létale. Le traitement symptomatique est une priorité absolue. En parallèle, un traitement initial par perfusion de lipides peut être tenté pour reverser la toxicité, par « siphonage » de molécules liposolubles, sans retarder le recours aux agents sympathomimétiques, seuls capables, à fortes doses, d'antagoniser les effets toxiques de ces produits ou, dans les cas les plus sévères, la réalisation d'une assistance circulatoire par circulation extracorporelle.

Références

[1] Williams E.M.V. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol.* 1984;24:129–147.

[2] Denaro C.P., Benowitz N.L. Poisoning due to class 1b antiarrhythmic drugs lignocaine, mexiletine, and tocainide. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1989;4:412–428.

[3] Kim S.Y., Benowitz N.L. Poisoning due to class 1a antiarrhythmic drugs. Quinidine, Procainamide and Disopyramide. *Drug Saf.* 1990;5:393–420.

[4] Koppel C., Oberdisse U., Heinemeyer G. Clinical course and outcome in classe Ic antiarrhythmic overdose. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1990;28:433–444.

[5] Jaeger A., Ph Sauder. Les intoxications par les antiarythmiques de la classe I. In: Danel V., Barriot P., eds. *Les intoxications aiguës.* Arnette; 1993:359–373.

[6] Reith D.M., Dawson A.H., Whyte I.M., et al. Relative toxicity of Beta-Blockers in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996;34:273–278.

[7] Pearigen P.D., Benowitz N.L. Poisoning due to calcium antagonists. Experience with verapamil, diltiazem and nifedipine. *Drug Saf.* 1991;6:408–430.

[8] Ph Sauder, Jaeger A. Intoxications par les inhibiteurs calciques. In: Danel V., Barriot P., eds. *Les intoxications aiguës.* Arnette; 1993:375–388.

[9] Hai M.W., Klein-Schwartz W., Rodgers G.C., et al. Annual Report of the American Association of Poison Control Centers'National Poisoning and Exposure Database. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2005;2006(44):803–932.

[10] Jaeger A., Sauder Ph., Tempe J.D., et al. Intoxications aiguës par le disopyramide. Étude multicentrique de 106 observations. *Nouv Presse Med.* 1981;10:2883–2887.

[11] Hayler A.M., Medd R.K., Holt D.W., et al. Experimental disopyramide poisoning. Treatment by cardiovascular support and with charcoal hemoperfusion. *J Pharmacol Exp Ther.* 1979;211:491–495.

[12] Clemessy J.L., Taboulet P., Hoffmann J.R., et al. Treatment of acute chloroquine poisoning : a 5-year experience. *Crit Care Med.* 1996;24:1189–1195.

[13] Giudicelli J.F., Witchitz S. Les bêtabloquants. In: Giroud J.P., Mathé G., Meyniel G., eds. *Pharmacologie clinique. Bases de la thérapeutique.* Paris: Expansion Scientifique; 1988:300–331.

[14] Cariou A., Taboulet P. Réanimation des intoxications aiguës par bêtabloquants. In: Baud F., ed. *Réanimation des intoxications aiguës.* Paris: Masson; 1995:131–139.

[15] Fleckenstein A. The calcium channel of the heart. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;522:1–15.

[16] Braunwald E. Mechanism of action of calcium-channel blocking agents. *N Engl J Med.* 1982;307:1618–1627.

[17] Schoffstall J.M., Spivey W.H., Gambone L.M., et al. Effects of calcium channel blocker overdose-induced toxicity in the conscious dog. *Ann Emerg Med.* 1991;20:1104–1108.

[18] Strubelt O. Antidotal treatment of the acute cardiovascular toxicity of verapamil. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1984;55:231–237.
[19] Sauder Ph., Kopferschmitt J., Dahlet M. Les intoxications aiguës par le vérapamil. À propos de 6 cas. Revue de la littérature. *J Toxicol Clin Exp.* 1990;10:261–270.
[20] Jaeger A., Berton C., Sauder P., et al. Toxicité des inhibiteurs calciques. *J Toxicol Clin Exp.* 1990;10:219–228.
[21] Kline J.A., Tomeszewski C.A., Schroeder J.D., et al. Insulin is a superior antidote for cardiovascular toxicity induced by verapamil in the anesthetized canine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993;267:744–750.
[22] Kline J.A., Leonova E., Raymond R. Beneficial myocardial metabolic effects of insulin during verapamil toxicity in the anesthetized canine. *Crit Care Med.* 1995;23(7):1251–1263.
[23] Love J.N., Litovitz T.L., Howell J.M., et al. Characterization of fatal beta-blocker ingestion : a review of the American Association of Poison Control Centers data from 1985 to 1995. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:353–359.
[24] Love J.N., Howell J.M., Litovitz T.L., et al. Acute betablocker overdose : factors associated with the development of cardiovascular morbidity. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38:275–281.
[25] Love J.N., Litowitz T.L., Howell J.M., et al. Characterization of fatal beta blocker ingestion : a review of the American Association of Poison Control centers data from 1985 to 1995. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:353–359.
[26] Freedman M.D., Gal J., Freed C.R. Extracorporeal pump assistance : novel treatment for acute lidocaine poisoning. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;22:129–135.
[27] Martin T.G., Klain M.M., Molner R.L., et al. Extracorporeal life support vs thumper after lethal desipramine OD. *Vet Hum Toxicol.* 1990;32:349 (abstract).
[28] Larkin G.L., Graeber G.M., Hollingsed M.J. Experimental amitriptyline poisoning; treatment of severe cardiovascular toxicity with cardiopulmonary bypass. *Ann Emerg Med.* 1994;23:480–486.
[29] Bosquet C., Jaeger A. Thérapeutiques d'exception au cours des défaillances circulatoires et respiratoires d'origine toxique. *Réanimation.* 2001;10:402–411.
[30] Mégarbane B., Andujar P., Delahaye A., et al. Acute poisoning with membrane stabilizing agents : analysis of the predictive parameters of nonresponsiveness to conventional therapies. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41:553–554 (abstract).
[31] Mégarbane B., Leprince P., Guerrier G., et al. Assistance circulatoire au cours des intoxications par cardiotropes. In: *Actualités en Réanimation et urgences 2005. SRLF.* Paris: Elsevier; 2005:504–525.
[32] Massetti M., Bruno P., Babatasi G., et al. Cardiopulmonary bypass and severe drug intoxication. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120:424–425.
[33] Mégarbane B., Donetti L., Blanc T., et al. Groupe d'experts de la SRLF. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. Conférence d'Experts. *Réanimation.* 2006;15:332–342.
[34] Strubelt O., Diederich K.W. Experimental investigations on the antidotal treatment of nifedipine overdosage. *Clin Toxicol.* 1986;24:135–149.
[35] ST-Onge M., Dube P.A., Gosselin S., et al. Treatment for calcium channel blocker poisoning : A systematic review. *Clin Toxicol.* 2014;52:926–944.
[36] Engebretsen K.M., Kaczmarek K.M., Morgan J., et al. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol.* 2011;49:277–283.
[37] French D., Armenian P., Ruan W., et al. Serum verapamil concentrations before and after Intralipid® therapy during treatment of an overdose. *Clin Toxicol.* 2011;49:340–344.

CHAPITRE 318

Intoxication par le lithium

J. Boisramé-Helms; P. Sauder; A. Jaeger, †

Le lithium est un antipsychotique largement utilisé dans le traitement de la psychose maniaco-dépressive. Il a un index thérapeutique étroit et des concentrations sériques supérieures à 2 mmol.L^{-1} sont habituellement associées à des signes toxiques essentiellement neurologiques [1, 2]. La plupart des intoxications sont des surdosages au cours de traitements chroniques et sont secondaires à des modifications de la cinétique. Le traitement de l'intoxication par le lithium pose essentiellement le problème d'une éventuelle épuration par hémodialyse [3–5].

Circonstances des intoxications

Il est essentiel de distinguer trois types d'intoxications [5] :

- les intoxications aiguës dues à l'ingestion d'une dose importante de lithium chez des patients non traités ;
- les intoxications aiguës sur traitement chronique secondaires à l'ingestion d'une dose élevée de lithium chez des patients traités par lithium ;
- les intoxications chroniques liées à un surdosage survenant chez des malades traités par lithium. Ces surdosages sont dus à un mauvais contrôle du traitement ou à des modifications de la cinétique avec une diminution de l'excrétion rénale du lithium, liées soit à une affection intercurrente (déshydratation, infection, insuffisance rénale ou cardiaque), soit à une interaction médicamenteuse. En particulier, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les diurétiques thiazidiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion diminuent la clairance rénale du lithium. La carbamazépine et les neuroleptiques majorent la neurotoxicité.

Symptomatologie

Le mécanisme d'action du lithium n'est pas entièrement élucidé. Le lithium interfère avec les échanges de cations au niveau cellulaire et les organes cibles sont ceux pour lesquels les flux d'ions jouent un rôle important, en particulier le système nerveux central, le rein, le système cardiovasculaire et le tube digestif [6]. La symptomatologie associe donc des troubles neurologiques, digestifs, cardiovasculaires et rénaux [1, 3–5].

Troubles neurologiques

Les troubles neurologiques sont pratiquement constants. Dans les formes mineures ou modérées, on observe une désorientation, une somnolence, une confusion, des tremblements, des fasciculations, une ataxie et une dysarthrie. Les formes plus sévères se caractérisent par une encéphalopathie avec un coma, des myoclonies, des convulsions (parfois un état de mal convulsif), une hypertonie et des signes pyramidaux. Une défaillance respiratoire liée aux convulsions ou à une hypoventilation d'origine centrale peut apparaître.

Troubles cardiovasculaires

Les troubles cardiovasculaires sont plus rares. Il s'agit essentiellement d'anomalies électrocardiographiques avec des troubles de la repolarisation analogues à ceux d'une hypokaliémie, et plus rarement des troubles de la conduction auriculoventriculaire ou intraventriculaire avec élargissement des complexes QRS. La

survenue d'une hypotension ou d'un collapsus est le plus souvent en rapport avec une déshydratation ou une hypovolémie.

Troubles digestifs

Les nausées, les vomissements et les diarrhées sont plus fréquents au cours des intoxications chroniques et sont observés dans 10 à 20 % des cas.

Atteinte rénale

Une néphrotoxicité directe du lithium reste controversée au cours des intoxications. Une insuffisance rénale fonctionnelle due à une déshydratation est fréquente au cours des intoxications chroniques.

Anomalies biologiques

Les anomalies biologiques ne sont pas spécifiques. Une leucocytose ou une leucopénie, une hypercalcémie, une hyperamylasémie sont parfois observées [7]. Une diminution, voire une disparition, du trou anionique a été rapportée au cours des intoxications sévères. Les anomalies de l'électroencéphalogramme ne sont pas spécifiques et consistent en un ralentissement global de l'activité avec des aspects irritatifs dans les intoxications sévères avec convulsions [1, 4].

Les symptômes sont habituellement réversibles. Les séquelles rapportées semblent plutôt liées à des complications survenues au cours de l'intoxication qu'à une toxicité du lithium.

Une classification en trois stades de gravité a été proposée par Hansen et Amdisen [1] :

- stade 1 : somnolence, nausées, vomissements, hyper-réflexivité ostéo-tendineuse, agitation, tremblements, fatigabilité musculaire et ataxie ;
- stade 2 : obnubilation, myoclonies, rigidité, hypertonie et hypotension ;
- stade 3 : coma, convulsions, myoclonies et collapsus.

Cette classification est utile pour comparer différents groupes de patients, mais ne tient pas compte d'autres paramètres modifiant la gravité de l'intoxication, tels que l'âge, la présence d'une insuffisance rénale, le type d'intoxication.

Les symptômes toxiques sont à distinguer des effets indésirables survenant en l'absence de surdosage. Ceux-ci incluent la soif, la polyurie, le tremblement des mains, un goitre isolé ou associé à une hypothyroïdie, des manifestations cutanées, le syndrome néphrotique, une acidose tubulaire rénale distale et un diabète insipide néphrogénique. Ce diabète insipide est réversible à l'arrêt du traitement mais, en entraînant une déshydratation et en diminuant l'élimination rénale du lithium, il peut être à l'origine d'un surdosage.

Relation toxicocinétique-toxicodynamie

Pharmacocinétique et toxicocinétique

Le lithium a un poids moléculaire faible, de 6,94 Da, et est très hydrosoluble (1 g/78 mL). La pharmacocinétique est particulière puisque le lithium n'est pas lié aux protéines plasmatiques, n'est pas métabolisé et est éliminé presque exclusivement par voie rénale (98 %) [8]. La biodisponibilité est de 100 % et le pic sérique est atteint en 1 à 2 h. Le volume de distribution est de 0,8 à 1,2 $L.kg^{-1}$. À l'état d'équilibre, la clairance rénale est de 15 à 20 $mL.min^{-1}$ et est égale à la clairance corporelle totale, le rein étant la seule voie d'élimination [9–11]. Elle est plus basse chez les sujets âgés. La demi-vie sérique est de 12 à 25 h après une administration unique, mais elle est augmentée au cours d'un traitement chronique où elle peut atteindre jusqu'à 58 h [8]. L'élimination rénale du lithium est directement dépendante de celle du sodium. Ainsi, tous les facteurs diminuant l'élimination rénale du sodium peuvent être la cause d'un surdosage.

Au cours des intoxications aiguës, l'absorption digestive peut être prolongée, surtout en cas d'ingestion de formes à libération prolongée. La cinétique est très dépendante du type d'intoxication. En l'absence d'insuffisance rénale, la demi-vie dans les intoxications aiguës est de 12 h [3, 5]. Dans les intoxications aiguës sur traitement chronique et dans les intoxications chroniques, elle est augmentée jusqu'à, respectivement, 16-25 h et 30-49 h [3, 5, 12]. Ceci est dû à l'accumulation progressive du lithium dans le secteur cellulaire et à sa diffusion lente vers le secteur extracellulaire [3, 5]. Le lithium étant exclusivement éliminé par voie rénale, il est possible, en comparant les clairances rénale ($Cl_{rén}$) et totale (Cl_{tot}), de déterminer la phase cinétique dans laquelle se trouve le patient [5] :

- phase d'absorption en cas d'augmentation de la lithiémie ;

- phase de distribution tissulaire si Cl_{tot} est supérieure à $Cl_{rén}$;
- phase d'équilibre si Cl_{tot} est égale à $Cl_{rén}$;
- phase d'élimination tissulaire si Cl_{tot} est inférieure à $Cl_{rén}$.

Relation toxicocinétique-toxicodynamie

Les concentrations sériques thérapeutiques du lithium sont de 0,8 à 1,2 mmol.L^{-1}. Des concentrations supérieures à 1,5 mmol.L^{-1} sont habituellement associées à des symptômes avec une toxicité faible si la lithiémie est de 1,5 à 2,5 mmol.L^{-1}, une toxicité modérée si elle est comprise entre 2,5 et 3,5 mmol.L^{-1} et une toxicité sévère si elle est supérieure à 3,5 mmol.L^{-1} [1, 6, 7]. En fait, la relation entre la gravité des symptômes et la lithiémie dépend du mode et de la durée de l'intoxication. Dans les intoxications aiguës, les symptômes sont habituellement modérés malgré des lithiémies parfois très élevées [3, 5, 7]. Dans les intoxications aiguës sur traitement chronique, des symptômes graves surviennent plus rapidement avec des lithiémies supérieures à 3-4 mmol.L^{-1}. Dans les intoxications chroniques, les symptômes surviennent progressivement pour des lithiémies supérieures à 1,5 mmol.L^{-1} et leur sévérité est habituellement bien corrélée avec les concentrations sériques. Ces différences sont liées à la cinétique de distribution pluricompartimentale du lithium avec une diffusion retardée et lente du secteur extracellulaire vers le secteur cellulaire (en particulier cérébral) et inversement [5, 6, 9]. Cette diminution moins rapide du lithium cellulaire par rapport au lithium extracellulaire a été confirmée au cours des intoxications [5]. La sévérité des troubles neurologiques dépend de la concentration et de la durée d'action du lithium au niveau cérébral [3, 5, 7], mais également de la durée d'exposition au lithium. Ainsi, dans un modèle murin d'intoxication aiguë sur chronique, il y a davantage d'accumulation cérébrale que dans les intoxications aiguës [10]. Ceci rend compte de l'effet thérapeutique retardé du lithium (huit à dix jours) dans la psychose chronique, de l'absence de corrélation entre la sévérité des symptômes et la lithiémie au cours des intoxications aiguës et du délai observé entre la normalisation de la lithiémie et la régression des symptômes au cours des intoxications chroniques [3, 5, 7].

Traitement

Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique comporte la correction d'une déshydratation ou d'une hypovolémie, les anticonvulsivants (benzodiazépines) en cas de convulsions et la ventilation mécanique en cas de détresse respiratoire. Dans les intoxications par surdosage, il y a lieu de traiter les facteurs favorisants (infection, déshydratation) et d'arrêter les médicaments qui ont pu diminuer l'élimination rénale du lithium.

Décontamination digestive

Le lavage gastrique est indiqué en cas d'ingestion récente (moins d'une heure) d'une dose supérieure à 40 mg.kg^{-1} de carbonate de lithium. Le charbon activé *per os* est inefficace. L'irrigation intestinale (solutions de polyéthylène glycol) peut être indiquée en cas d'ingestion massive de formes à libération prolongée. Des études expérimentales ont montré que le Kayexalate® diminuait l'absorption digestive du lithium, mais les doses efficaces sont très élevées et inapplicables en pratique.

Augmentation de l'élimination

Élimination rénale

L'élimination rénale étant proportionnelle à celle du sodium, l'administration de solutés isotoniques de chlorure de sodium (10-20 g/24 h) est indiquée en l'absence d'insuffisance rénale organique ou d'insuffisance cardiaque congestive. La diurèse osmotique n'apporte pas de bénéfice supplémentaire [1, 3].

Élimination par hémodialyse

Efficacité

L'hémodialyse diminue la demi-vie sérique à 3-6 h et une séance diminue la lithiémie de 50 à 60 % (Fig. 318.1) [5]. La clairance d'hémodialyse est de 80-160 mL.min^{-1}, soit cinq à dix fois la clairance rénale [5, 13]. Au décours de l'hémodialyse, on observe, en particulier dans les intoxications aiguës sur chroniques ou chroniques, un rebond des concentrations sériques qui est dû à un relargage de lithium du secteur cellulaire vers l'espace extracellulaire [5]. En raison des particularités de la relation toxicocinétique-toxicodynamie, l'efficacité clinique de l'hémodialyse dépend du type d'intoxication. Dans les intoxications aiguës, les

symptômes régressent rapidement si la diffusion tissulaire du lithium n'a pas été prolongée. Dans les intoxications par surdosage, l'augmentation de la demi-vie d'élimination tissulaire du lithium explique le décalage observé entre la diminution ou la normalisation de la lithiémie et la régression des symptômes. Néanmoins, l'hémodialyse diminue plus rapidement les concentrations cellulaires de lithium et réduit la durée de la symptomatologie [5]. L'hémofiltration est peu efficace, la clairance étant de 16,6 mL.min^{-1} pour un débit d'ultrafiltrat de 1 L par heure. Avec l'hémodiafiltration à haut débit de dialysat (4 L), les clairances obtenues sont de 30 à 55 mL.min^{-1} [14, 15].

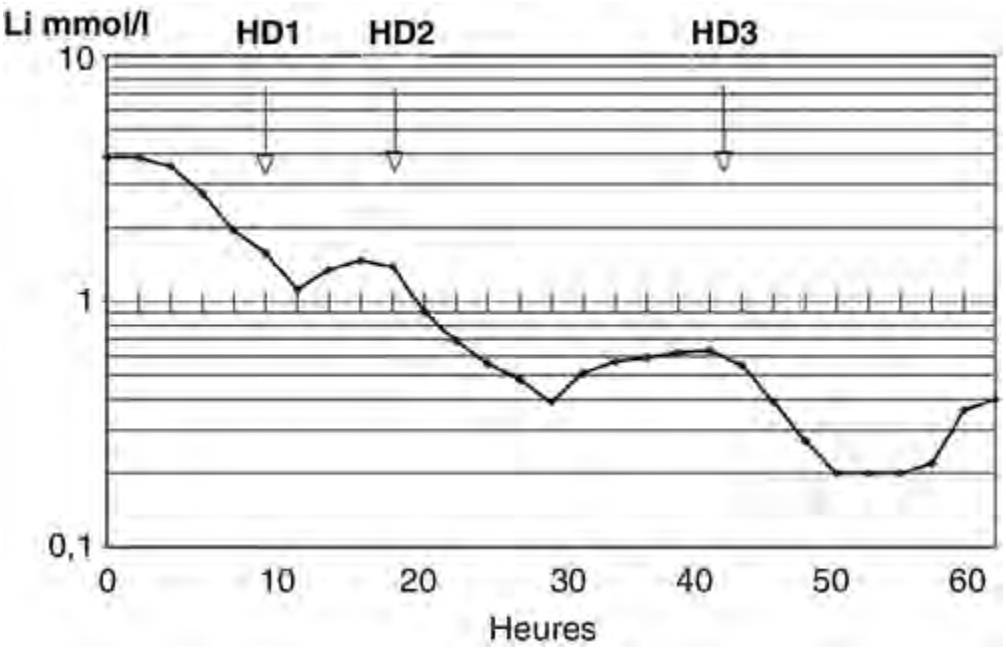


FIG. 318.1 Cinétique sérique au cours d'une intoxication par surdosage au lithium chez une patiente de 41 ans, traitée par hémodialyse (HD), trois séances de 6 h.

Noter le rebond de la lithiémie après chaque hémodialyse traduisant la diffusion du lithium du secteur cellulaire vers le secteur extracellulaire. Cinétique avant hémodialyse calculée au cours des six premières heures : demi-vie sérique = 40,36 h, clairance totale = 16,1 mL.min^{-1}, clairance rénale = 1,1 mL.min^{-1}. Critères d'indication d'hémodialyse chez la patiente : coma, insuffisance respiratoire avec ventilation mécanique, insuffisance rénale, augmentation de la demi-vie sérique, poursuite de la diffusion cellulaire du lithium (clairance totale > clairance rénale), quantité potentielle de lithium éliminée par voie rénale en 24 h = 4,4 mmol, quantité potentielle de lithium éliminée par une hémodialyse de 6 h = 49,7 mmol.L^{-1}. Cinétique au cours des hémodialyses : demi-vie sérique : HD1 = 4,45 h, HD2 = 5,44 h et HD3 = 5,26 h ; clairance d'hémodialyse : HD1 = 85,9 mL.min^{-1}, HD2 = 84,8 mL.min^{-1} et HD3 = 75,8 mL.min^{-1} ; quantité éliminée par hémodialyse : HD1 = 56,1 mmol, HD2 = 36,2 mmol et HD3 = 11,6. Quantité totale de lithium éliminée par hémodialyses = 103,9 mmol ; quantité de lithium éliminée par voie rénale en 48 h = 2,4 mmol.

Indications

De nombreux critères d'indication de l'hémodialyse ont été proposés : la valeur de la lithiémie, la demi-vie sérique et les symptômes. Cependant, en fonction des critères utilisés, le nombre de patients susceptibles d'être traités par hémodialyse peut varier d'un facteur de un à dix [5]. En fait, l'hémodialyse n'est jamais une urgence et l'indication doit être posée en fonction de critères cliniques et cinétiques qui peuvent être déterminés au cours des 8 à 12 h suivant l'admission du patient. L'analyse du lithium dans le sérum toutes les 2 à 3 h et dans les urines au cours des huit premières heures permet de calculer la demi-vie sérique, les clairances totale et rénale, la quantité de lithium éliminée par le rein et la quantité théorique de lithium qui pourra être retirée par hémodialyse (*cf.* Fig. 318.1). Des recommandations récentes [16] retiennent l'indication d'hémodialyse (1D) chez les patients présentant une insuffisance rénale et une lithiémie > 4,0 mEq/L ou en cas de troubles de la conscience, convulsions ou arythmies menaçantes, quelle que soit la lithiémie. L'hémodialyse est à envisager (2D) si la lithiémie est supérieure à 5,0 mEq/L, en

présence d'un syndrome confusionnel, si le délai prévisible d'obtention d'une lithiémie < 1,0 mEq/L est supérieur à 36 h.

L'indication d'hémodialyses répétées est basée sur l'évolution de la symptomatologie et des paramètres cinétiques. Un rebond important de la lithiémie traduit la persistance d'une concentration tissulaire importante, et est un critère supplémentaire pour répéter l'hémodialyse [5].

En pratique, ce sont essentiellement certaines intoxications aiguës sur traitement chronique ou intoxications chroniques avec insuffisance rénale qui remplissent ces critères et peuvent bénéficier d'une hémodialyse. Lorsque l'hémodialyse n'est pas disponible, une hémodiafiltration peut être réalisée, les indications étant identiques [16, 17]. L'absence de rebond de la lithiémie observé avec l'hémodiafiltration n'est pas un argument cinétique ou dynamique pour préférer l'hémodiafiltration à l'hémodialyse.

Références

[1] Hansen H.E., Amdisen A. Lithium intoxication. *Quart J Med.* 1978;47:123–144.

[2] Amdisen A. Clinical features and management of Lithium poisoning. *Med Toxicol.* 1988;3:18–32.

[3] Dyson E.H., Simpson D., Prescott L.F., et al. Self-poisoning and therapeutic intoxication with Lithium. *Human Toxicol.* 1987;6:325–329.

[4] El Mallakh R.S. Acute lithium neurotoxicity. *Psychiatr Dev.* 1986;4:311–328.

[5] Jaeger A., Sauder P., Kopferschmitt J., et al. When should dialysis be performed in lithium poisoning ? Kinetic study in 14 cases of lithium poisoning. *Clin Toxicol.* 1993;31:429–447.

[6] Schou M. Pharmacology and toxicology of lithium. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1976;16:231–243.

[7] Gadallah M.F., Feinstein E.I., Massry S.G. Lithium intoxication clinical course and therapeutic considerations. *Miner Electrolyte Metab.* 1988;14:146–149.

[8] Mason R.W., McQueen E.G., Keary P.S., et al. Pharmacokinetics of lithium : elimination half-life, renal clearance and apparent volume of distribution in schizophrenia. *Clin Pharmacokinet.* 1978;14:267–271.

[9] Admisen A. Lithium. In: Evans W.E., Schentag J.J., Josko W.J., eds. *Applied Pharmacokinetics.* San Francisco: Applied Therapeutics; 1989:708.

[10] Hanak A.S., Chevillard L., El Balkhi S., et al. Study of blood and brain lithium pharmacokinetics in the rat according to three different modalities of poisoning. *Toxicol Sci.* 2015;143(1):185–195.

[11] Ferron G., Debray M., Buneaux F., et al. Pharmacokinetics of lithium in plasma and red blood cells in acute and chronic intoxicated patients. *Int J Clin Pharm Therapeutics.* 1995;33:351–355.

[12] Goodnick P.J., Ronald R.F., Meltzer H.L., et al. Lithium pharmacokinetics, duration of therapy and the adenylate-cyclase system. *Int Pharmacopsychiat.* 1982;17:65–72.

[13] Eyer F., Pfab R., Felgenhauer N., et al. Lithium poisoning : pharmacokinetics and clearance during different therapeutic measures. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26:325–330.

[14] Leblanc M., Raymond M., Bonnardeaux A., et al. Lithium poisoning treated by high-performance continuous arteriovenous and venovenous hemodiafiltration. *Amer J Kidney Dis.* 1996;27:365–372.

[15] Beckmann U., Oakley P.W., Dawson A.H., et al. Efficacy of continuous venovenous hemodialysis in the treatment of severe lithium toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001;39:393–397.

[16] Decker B.S., Goldfarb D.S., Dargan P.I., et al. Extracorporeal Treatment for Lithium Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clinical journal of the American Society of Nephrology (CJASN).* 2015;doi:10.2215/CJN.10021014.

[17] Waring W.S. Management of lithium toxicity. *Toxicol Rev.* 2006;25:221–230.

CHAPITRE 319

Intoxication par la théophylline

D. Goldgran-Toledano; J.-M. Guérin; F. Baud; J. Théodore

L'intoxication par la théophylline peut résulter d'une prise unique volontaire chez un patient non traité ou d'un surdosage en cours de traitement. Même si la réduction très importante de l'utilisation de la théophylline au cours de la maladie asthmatique et des bronchopathies chroniques obstructives rend actuellement exceptionnelles les intoxications, elles sont encore possibles du fait d'une marge thérapeutique très étroite.

Physiopathologie

Pharmacocinétique et toxicocinétique

Après administration orale, la théophylline est rapidement absorbée avec un pic de concentration sérique atteint en 30 à 60 minutes pour les formes à libération standard et en plusieurs heures pour les formes retard (en moyenne 16 heures, avec une large variabilité individuelle). L'ingestion de fortes doses peut conduire à la formation de conglomérats qui peuvent être responsables d'une poursuite de l'absorption et de la survenue d'un pic secondaire. La liaison protéique est de 50 % aux concentrations thérapeutiques. Le volume de distribution est de 0,3 à 0,7 $l.kg^{-1}$.

Le catabolisme est hépatique (cytochrome P450, CYP1A2), saturable en cas de surdosage ; l'élimination des métabolites est urinaire. De 5 à 19 % d'une dose thérapeutique sont éliminés dans les urines sous forme inchangée.

Les âges extrêmes, la grossesse, l'insuffisance hépatique ou rénale modifient le volume de distribution et altèrent l'élimination. De nombreux médicaments diminuent la clairance de la théophylline, d'autres l'augmentent, en particulier le phénobarbital.

Pharmacodynamie

Le mécanisme d'action de la théophylline implique l'inhibition des phosphodiestérases, l'accumulation de l'AMP-3,5-cyclique et un effet antagoniste compétitif des récepteurs de l'adénosine induisant une libération de noradrénaline dans les terminaisons nerveuses.

L'effet thérapeutique recherché comprend une bronchodilatation, une augmentation de la clairance mucociliaire, de la contractilité diaphragmatique voire de la contractilité cardiaque, une diminution de la pression artérielle pulmonaire et un effet anti-inflammatoire.

À doses toxiques, la théophylline stimule les récepteurs β_1 et β_2. Cet état d'hyperadrénergie explique les désordres métaboliques et les anomalies cardiovasculaires et neurologiques.

Les concentrations thérapeutiques de théophylline sont de 10 à 20 $mg.l^{-1}$. Des symptômes toxiques peuvent apparaître pour des théophyllinémies de 20 à 25 $mg.l^{-1}$. Leur fréquence et leur sévérité dépendent essentiellement du type d'intoxication (aiguë ou chronique), de l'âge et des pathologies sous-jacentes [1]. L'hypokaliémie de transfert est fréquente en cas d'intoxication aiguë ; une part de déplétion est possible par pertes digestives et rénales (action diurétique des xanthines). Une hyperkaliémie se voit en cas de rhabdomyolyse ou d'excès d'apport, dans la phase de résolution de l'intoxication. L'acidose lactique est fréquente en cas d'intoxication aiguë, même sans convulsion. L'hyperglycémie est en rapport avec la stimulation adrénergique.

Symptomatologie

Les signes cliniques mineurs associent une tachycardie sinusale quasi constante sans corrélation avec le pic de théophyllinémie, des vomissements chez 63 % des patients, parfois incoercibles pouvant entraîner une déshydratation, des tremblements, une agitation et une angoisse.

Les signes toxiques majeurs sont :

- neurologiques, avec des convulsions, le plus souvent généralisées, pouvant aller jusqu'à l'état de mal convulsif ;
- cardiovasculaires, avec des troubles du rythme graves, supraventriculaires ou ventriculaires, et une hypotension par stimulation β_2 et/ou hypovolémie. Les décès sont souvent secondaires à un trouble du rythme réfractaire [2].

Quel que soit le mode d'intoxication, l'intoxication par la théophylline peut provoquer des douleurs abdominales, des hémorragies digestives, une hyperventilation liée à la stimulation des centres respiratoires ou à l'acidose métabolique. Des rhabdomyolyses en dehors de convulsions ont été rapportées avec parfois insuffisance rénale [3].

On distingue l'intoxication aiguë, définie par une ingestion unique de plus de 10 $mg.kg^{-1}$ chez un patient non traité, de l'intoxication chronique, due à un surdosage par administration répétée de quantités non toxiques, et de l'intoxication aiguë chez un patient traité.

Intoxication aiguë du sujet non traité

Les vomissements et les tremblements sont plus importants au cours des intoxications aiguës que lors des intoxications chroniques. Les convulsions et les troubles du rythme graves surviennent pour des concentrations sériques significativement plus élevées que chez les patients ne présentant que des signes cliniques mineurs (124 versus 62 $mg.l^{-1}$) [1]. Quatre-vingt-trois pour cent des patients sont hypokaliémiques et il existe une corrélation inverse entre la kaliémie et la théophyllinémie. L'adrénaline est la catécholamine dont la concentration est la plus élevée [4].

Les événements mettant en jeu le pronostic vital sont corrélés à des théophyllinémies supérieures à 100 $mg.l^{-1}$, aux cardiopathies et pneumopathies sous-jacentes et à l'épilepsie préexistante.

Intoxication chronique

L'intoxication chronique se distingue par l'apparition plus précoce et plus fréquente des convulsions, des troubles du rythme, ventriculaires et supraventriculaires, avec une moindre incidence des vomissements et des tremblements. Les manifestations cliniques graves apparaissent pour des théophyllinémies plus basses que dans les intoxications aiguës et sont donc plus fréquentes.

Il n'y a pas de corrélation entre les dosages sériques de théophylline et la kaliémie, la glycémie et les bicarbonates. La kaliémie et la glycémie sont comparables au groupe contrôle. La mortalité est plus élevée au cours des intoxications chroniques, et ce d'autant que le patient est plus âgé. Les concentrations sériques de théophylline ne sont pas corrélées à la survenue de complications graves au cours des intoxications chroniques. La noradrénaline et la dopamine sont les catécholamines dont les concentrations sanguines sont les plus élevées au cours de ces intoxications chroniques [4].

À théophyllinémie identique, les facteurs prédictifs pouvant mettre en jeu le pronostic vital sont l'insuffisance respiratoire chronique et l'insuffisance cardiaque congestive par diminution du métabolisme hépatique.

Intoxication aiguë du patient traité

L'intoxication aiguë du patient traité se rapproche de la forme aiguë pure mais les concentrations sériques d'apparition des symptômes sont plus basses.

Traitement

Traitement toxicodynamique

Les mesures générales comprennent le maintien d'une hydratation correcte, le recours à la ventilation précoce en cas de défaillance respiratoire ou de convulsions. Les convulsions seront traitées classiquement par benzodiazépines, phénobarbital ou barbituriques d'action rapide en cas d'état de mal convulsif.

L'hypotension est souvent due à une vasodilatation par stimulation β_2 ou à une hypovolémie bien corrigée par le remplissage. Les catécholamines, en particulier les β-mimétiques, sont illogiques et sont à éviter car ils peuvent favoriser ou aggraver les troubles du rythme.

Les bêta-bloquants ont été proposés devant cet état d'hyperadrénergie mais sont difficiles à manier chez des patients asthmatiques ou porteurs de bronchopathies chroniques obstructives. Ils peuvent être utiles lors d'intoxications aiguës de patients sans antécédent respiratoire sous monitorage hémodynamique et pharmacocinétique afin de déterminer exactement la part d'hyperadrénergie ou d'hypovolémie dans la symptomatologie cardiovasculaire et de détecter précocement les effets inotropes négatifs des bêta-bloquants [5]. Le propanolol à la dose de 1 à 3 mg IVD lente puis 10 mg/24 h en perfusion continue ou l'esmolol, β-sélectif, de durée d'action courte, à la dose de 500 $\gamma.kg^{-1}$ puis 50 $\gamma.kg^{-1}.min^{-1}$ en perfusion continue ont permis chez l'homme la correction de la tachycardie et la correction des troubles du rythme. L'effet sur la pression artérielle est plus inconstant car des hypovolémies peuvent être démasquées [5]. Les bêta-bloquants corrigent également les troubles métaboliques. Ils doivent être ajustés en fonction du taux sérique de théophylline (théophyllinémie toutes les 6 heures) afin de ne pas risquer une bradycardie ou une insuffisance cardiaque. Les indications exactes et les modalités d'administration restent à préciser.

Le vérapamil à la dose de 3 mg IVD lente a été utilisé avec succès pour la réduction d'une tachycardie supraventriculaire ainsi que l'adénosine, mais leur place dans le traitement des intoxications à la théophylline reste à évaluer.

Traitement toxicocinétique

Le charbon activé en dose unique et surtout répétées (25 g toutes les 2 à 4 heures) diminue la demi-vie du toxique du fait de l'existence d'un cycle entéro-hépatique (clairance endogène : 40 à 65 $ml.min^{-1}$; avec charbon : 95 à 145 $ml.min^{-1}$). Son administration peut être gênée par des vomissements prolongés, contrôlables par le métoclopramide. Un possible iléus est une contre-indication. En cas d'atteinte cardiaque ou neurologique sévère et réfractaire mettant en jeu le pronostic vital, l'épuration extracorporelle peut être discutée. La méthode de référence était l'hémoperfusion sur colonne de charbon (clairance : 100 à 225 $ml.min^{-1}$) qui n'est plus pratiquée. Certains ont montré l'équivalence clinique de l'épuration extrarénale conventionnelle même si les clairances restent inférieures, de l'ordre de 130 $ml.min^{-1}$ [6].

Références

[1] Shannon M. Predictors of major toxicity after theophylline overdose (see comments). *Ann Intern Med.* 1993;119(12):1161–1167.

[2] Shannon M. Life-threatening events after theophylline overdose : a 10-year prospective analysis. *Arch Intern Med.* 1999;159(9):989–994.

[3] Titley O.G., Williams N. Theophylline toxicity causing rhabdomyolysis and acute compartment syndrome. *Intens Care Med.* 1992;18(2):129–130.

[4] Shannon M. Hypokalemia, hyperglycemia and plasma catecholamine activity after severe theophylline intoxication. *J Toxicol-Clin Toxicol.* 1994;32(1):41–47.

[5] Kempf J., Rusterholtz T., Ber C., et al. Haemodynamic study as guideline for the use of beta blockers in acute theophylline poisoning. *Intens Care Med.* 1996;22(6):585–587.

[6] Shannon M.W. Comparative efficacy of hemodialysis and hemoperfusion in severe theophylline intoxication. *Acad Emerg Med.* 1997;4(7):674–678.

CHAPITRE 320

Éthanols et autres alcools toxiques (méthanol et éthylène glycol exclus)

F.-J. Baud; R. Jouffroy

Éthanol

La toxicité de l'éthanol est diverse et complexe. L'éthanol est à l'origine d'intoxications banalisées, alors même qu'elles sont à l'origine d'une lourde morbi-mortalité. L'alcool peut être dangereux, non seulement parce qu'il est présent dans le sang, mais aussi alors qu'il a disparu de ce dernier. Dès lors qu'il est ingéré, l'éthanol induit de façon aiguë ou chronique de puissants effets à tous les étages de l'appareil respiratoire et du contrôle neurologique de la respiration. L'éthanol, rentrant dans la constitution de nombreux produits, non seulement vins et spiritueux, mais aussi solvants de médicaments et de produits cosmétiques, peut être à l'origine d'un effet adverse, l'effet antabuse, résultant de la prise d'éthanol chez un sujet dont l'enzyme hépatique, l'aldéhyde déshydrogénase, aura été inhibée.

Ivresse alcoolique et syndrome de sevrage

La phase initiale de l'intoxication alcoolique aiguë est faite d'incoordination motrice, d'agitation et parfois d'agressivité, ou à l'inverse de prostration avec humeur triste. Il existe volontiers des vomissements et une polyurie. L'examen physique, souvent difficile, montre un trouble de la parole et un syndrome cérébelleux. À ce stade, la surveillance du patient s'impose en raison du risque lié à la levée d'inhibition (accident de la voie publique notamment).

En l'absence de phénomène de tolérance, il existe un certain parallélisme entre la dose ingérée et le tableau clinique (pouvant à l'extrême être le coma) qui est d'abord agité puis calme, hypotonique sans signe de localisation. L'évolution non compliquée d'une intoxication alcoolique aiguë est favorable, marquée par le réveil dans un délai maximum de 24 heures. Toute ivresse qui dure plus de 24 heures doit faire mettre en doute le diagnostic d'ivresse aiguë et impose la recherche d'une autre étiologie.

Les complications non spécifiques sont fréquentes : l'acidose lactique est rarement menaçante ; le collapsus cardiovasculaire est rare, il doit faire rechercher une avitaminose B1, une hypothermie et une prise associée de psychotropes cardiodépresseurs (ex. : méprobamate).

La gravité particulière de l'intoxication alcoolique chez l'enfant doit être connue. À titre d'exemple, une intoxication alcoolique grave s'observe pour une alcoolémie de l'ordre de 0,5 g/L, alors qu'il faut atteindre et dépasser 2 g/L pour observer un coma chez un adulte naïf. Chez l'enfant, l'éthanol induit fréquemment des hypoglycémies sévères et prolongées qui peuvent être la cause de séquelles neurologiques si l'hypoglycémie n'est pas traitée. Les convulsions sont fréquentes à la phase aiguë et doivent faire rechercher une hypoglycémie.

Au cours d'une ivresse aiguë de l'adulte, des traumatismes peuvent être méconnus, à l'origine d'un hématome intracrânien de pronostic beaucoup plus sévère que l'ivresse en elle-même. Tout signe de localisation neurologique au cours d'une ivresse aiguë impose un examen tomodensitométrique cérébral en urgence.

Chez un sujet alcoolodépendant, un syndrome de sevrage peut survenir au décours de l'intoxication alcoolique aiguë. Le classique *delirium tremens* (DT) peut mettre en jeu la vie du patient s'il est sous-estimé par l'agitation confuse avec une note délirante qui peut pousser le patient à des raptus mettant en danger sa vie, mais aussi celle de son entourage lors d'accès de violence. La durée de ce syndrome, de

l'ordre de 3 à 7 jours, peut aboutir à des perturbations métaboliques sévères à type de déshydratation et troubles hydro-électrolytiques. Le DT est une cause d'agitation souvent telle que le patient devient fébrile. En raison des consommations actuelles de médicaments et substances addictives ou récréatives, ces états font discuter cinq entités reconnaissant des causes et des mécanismes différents. Dans tous les cas, le patient présente une confusion mentale caractérisée par une désorientation temporospatiale, une altération de ses fonctions cognitive et discriminative. Tous ces signes surviennent dans un contexte fébrile, alors que le bilan infectieux, y compris la ponction lombaire, s'avère négatif.

Tableau 320.1

***Delirium tremens* et diagnostics différentiels à envisager.**

Toxidrome	Hallucination ou convulsion	Sueurs profuses	Tonus et…	Tremblement	Contexte de survenue	Aide au diagnostic
Delirium tremens	Hallucinations à composante zoopsique	Oui, mouille les draps	Agitation, hypertonie lors des phases d'agitation	+++	Signes de consommation excessive d'alcool : ongles blancs, hypertrophie parotidienne, maladie de Dupuytren	GGT ↑ mais ↓ après hospitalisation, VGM ↑, alcoolurie mesurable, éthlyglycuronide urinaire ↑
Syndrome sérotoninergique	Peu ou pas d'hallucinations	Oui	*Idem* Trismus possible, très évocateur	+++ fasciculations	– Prise chronique : augmentation de dose, association d'IRS – Prise aiguë d'une forte dose d'un produit unique	Critères diagnostiques de Sternberg
Syndrome anticholinergique	Convulsions et hallucinations sans caractère zoopsique	Absence +++ syndrome « sec »	Agitation, hypertonie lors des phases d'agitation	Possible, pas au premier plan	Évident : médicament à effet anticholinergique, inconnu ou masqué, penser aux addictions et conduites récréatives : *datura*, champignons	– HTA isolée, ischémies des extrémités = alpha + – Tachycardie + hypoTA = bêta + – Tachycardie + HTA = alpha- et bêtamimétiques
Syndrome adrénergique	Convulsions sans hallucination	Sueurs, horripilation cutanée	Agitation, hypertonie lors des phases d'agitation	Fin, sans fasciculations	Médicament à effet adrénergique	
Syndrome malin des neuroleptiques	Peu ou pas d'hallucinations	Sueurs sans particularité	Hypertonie sans agitation	Absent	Contexte de traitement par neuroleptique ou apparentés	

GGT : gamma glutamyl transférase ; VGM : volume globulaire moyen ; IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine ; HTA : hypertension artérielle ; hypoTA : hypotension artérielle.

Le syndrome de sevrage, ou plus exactement la baisse de l'alcoolémie, peut se manifester par des crises convulsives généralisées de type grand mal, voire un état de mal convulsif.

Chez un sujet dénutri, l'alcoolisation aiguë suivie d'une abstinence peut être à l'origine de la survenue d'une acidocétose de jeûne. Il s'agit souvent de sujets maigres, ayant présenté des troubles digestifs à type de vomissements sans cause organique avec trouble de vigilance, hyperpnée à type de dyspnée d'acidose

confirmée par les gaz du sang dont la valeur du lactate n'explique pas l'augmentation du trou anionique alors que les corps cétoniques l'expliquent, la glycémie étant normale et la glycosurie absente. Le traitement passe par une réhydratation au soluté salé isotonique en alternance avec du Ringer lactate par voie veineuse. Des volumes de 3 à 4 L par jour pendant 2 à 3 jours sont souvent nécessaires. L'apport de vitamine B1 est systématique. Si l'apport hydro-électrolytique est suffisant, l'acidose de jeûne disparaît rapidement et sans apport d'alcalin.

Le traitement des formes non compliquées est symptomatique. L'administration de glucosé sera toujours associée à l'administration de vitamine B1. Le charbon activé *per os* n'est pas efficace. Au décours de l'ivresse, il faut déterminer le contexte dans lequel s'est faite l'alcoolisation aiguë massive et déterminer si ce geste représente une conduite suicidaire.

Effets de l'éthanol sur l'appareil respiratoire, la ventilation et la commande neurologique centrale de la respiration

L'ivresse aiguë alcoolique reste un problème par sa fréquence en augmentation, l'extrême difficulté à juger de sa gravité et des décès non exceptionnels dans les services d'accueil d'urgence des hôpitaux lors d'une intoxication banalisée, le patient étant souvent laissé seul dans un coin de la salle d'attente.

L'intensité, la diversité et la complexité physiopathologique des effets respiratoires induits par l'alcool sont mal connues des urgentistes et des réanimateurs. Il est important de comprendre deux caractéristiques des effets respiratoires de l'alcool :

- bien qu'étant ingéré, l'éthanol touche toutes les structures de l'appareil respiratoire : voies aériennes supérieures, arbre trachéobronchique jusqu'aux bronchioles terminales, alvéoles pulmonaires, commande centrale de la respiration et notamment de l'activité motrice phasique des muscles des voies aériennes supérieures ;
- ces effets respiratoires apparaissent non seulement lors de la période d'alcoolisation, mais perdurent plusieurs jours après, à une époque où, habituellement, les patients intoxiqués sont sortis de danger. Il existe ainsi des effets significatifs per-alcoolisation, mais aussi post-alcoolisation.

Effets de l'éthanol sur la commande de la respiration

Chez l'adulte sain

Au cours de la veille

Au cours de la veille, de nombreuses études ont été effectuées pour mieux comprendre les mécanismes par lesquels une dose unique d'éthanol provoque ou aggrave des troubles respiratoires. Des études effectuées chez des sujets âgés de 24 à 45 ans et sans antécédents ont consisté à administrer de l'éthanol *per os* pour obtenir une alcoolémie moyenne de 0,82 g/L chez les hommes [1]. De telles alcoolémies ne modifient pas la ventilation minute, le volume courant, la fréquence respiratoire, la concentration en CO_2 dans l'air expiré et la réponse ventilatoire au CO_2. Par contre, l'activité du muscle génioglosse, muscle dilatateur des voies aériennes supérieures, est significativement diminuée tant en ventilation de repos que lors d'un stimulus comme la réponse au CO_2 reproduisant une situation d'hypercapnie. Bien qu'expérimentale et réalisée chez le chat décérébré non anesthésié, une étude est constamment rapportée sur ce sujet. Différentes doses d'alcool ont été administrées par voie veineuse puis l'activité du diaphragme, muscle inspiratoire principal, celle du muscle hypoglosse, muscle dilatateur des voies aériennes supérieures, et de son nerf, le nerf hypoglosse, ont été enregistrées simultanément [2]. Pour des alcoolémies comprises entre 0,2 et 1,29 g/L, l'activité du muscle diaphragmatique n'a jamais été altérée, tandis que celle du muscle hypoglosse était significativement diminuée, et ce de façon dépendante de l'alcoolémie. L'activité du nerf hypoglosse était également diminuée pour des alcoolémies comprises entre 0,74 et 1,49 g/L, mais pas pour des alcoolémies inférieures ou égales à 0,74 g/L. Des études ont été réalisées chez des hommes fumeurs sans antécédents ayant entre 21 et 35 ans. Leurs alcoolémies allaient de 0,4 à 1,7 g/L avec une moyenne à 1,11 g/L [3]. Il n'y avait pas d'effet de l'ingestion d'alcool sur la ventilation de repos. L'alcoolémie maximale était observée 20 minutes après l'ingestion, et elle était associée à une diminution de la réponse à l'hypoxémie. De plus, une diminution significative de la réponse au CO_2 était observée de façon décalée, 70 minutes après l'ingestion de l'alcool. Ainsi, la réponse ventilatoire de sujets sains alcoolisés à des stimuli humoraux, tels que l'hypoxie ou l'hypercapnie, est diminuée par toutes les doses d'alcool et les alcoolémies correspondantes. La diminution de la réponse à l'hypoxie est maximale lors du pic observé d'alcoolémie ; par contre, la diminution de la réponse à l'hypercapnie est retardée par rapport au pic d'alcoolémie. Cet effet dépresseur s'accompagne d'une diminution de la réponse de la pression d'occlusion ($P_{0,1}$) à ces stimuli, suggérant ainsi un effet dépresseur central de l'éthanol. Cet effet dépresseur sur la réponse au CO_2 est observé pour toutes

les doses d'alcool, mais l'intensité de cet effet dépend de la dose. L'effet dépresseur maximum est retardé de 2 heures par rapport à l'administration d'alcool. Par ailleurs, l'effet d'une charge inspiratoire sur la réponse ventilatoire au CO_2 n'est pas aggravé par l'alcool.

Si l'alcool paraît faiblement dépresseur des centres respiratoires, ses effets sur les voies aériennes supérieures apparaissent beaucoup plus marqués, et ce même à faibles doses. Un résultat important de l'étude de Krol était de montrer que, pour des alcoolémies équivalentes, la dépression de l'activité du muscle génioglosse induite par l'alcool était plus importante chez les hommes que chez les femmes d'âge identique [1]. Par la suite, d'autres travaux ont montré que l'alcool perturbait la fonction d'autres nerfs des muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures, notamment le nerf hypoglosse [4] et le nerf mylo-hyoïdien [5]. Tant chez l'animal que chez l'adulte sain, l'alcool diminue de façon spécifique l'activité des nerfs hypoglosses et récurrents laryngés et l'activité électromyographique des muscles dilatateurs du pharynx, à des doses qui ont peu ou pas d'effet sur l'activité du nerf phrénique [1]. Cet effet apparaît indépendant du sommeil. Des doses modérées d'alcool, correspondant à des alcoolémies entre 0,66 et 1,12 g/L, administrées à des adultes éveillés, provoquent pendant 70 minutes une augmentation significative des résistances pharyngées et nasales. Les effets de l'alcool sur les voies aériennes supérieures sont corrélés avec l'âge, mais pas avec l'alcoolémie [6]. On peut donc en conclure que, pendant la phase de veille, l'alcool provoque une augmentation de la charge résistive inspiratoire en entraînant une obstruction partielle des voies aériennes supérieures. Celle-ci est sans conséquence sur la ventilation de repos [7]. L'alcool provoque une discrète inhibition de la commande centrale chez le sujet éveillé qui ne se révèle qu'au cours de stimuli ventilatoires tels qu'induits par une baisse de la pression partielle d'oxygène dans l'air inspiré ou une augmentation de celle en gaz carbonique.

Au cours du sommeil

Alors que les conséquences de l'alcool sur la ventilation et les voies aériennes supérieures sont mineures au cours de la veille, elles deviennent majeures au cours du sommeil. En effet, il a été montré que, par rapport à un placebo, des alcoolémies de 0,4 à 1,03 g/L mesurées 25 minutes après l'ingestion augmentent le nombre et la durée des événements respiratoires obstructifs au cours du sommeil chez des sujets ronfleurs asymptomatiques d'âge allant de 33 à 70 ans [8]. Ces anomalies s'accompagnent d'épisodes de désaturation en oxygène qui restent significativement augmentés la nuit suivante. Ainsi, l'ingestion d'alcool a des effets soutenus qui persistent au-delà de la présence mesurable de l'alcool dans le sang. Même à faibles doses chez le sujet sain, la dépression de l'activité des muscles dilatateurs du pharynx paraît être le mécanisme responsable des apnées du sommeil induites par l'alcool. L'augmentation des résistances nasales, qui résulterait d'un effet vasodilatateur de l'alcool, pourrait jouer un rôle supplémentaire. Cet effet a été démontré chez l'homme d'âge moyen d'environ 38 ans (extrêmes : 22 à 65 ans) [6]. Des études ont été faites chez des hommes d'âge moyen d'environ 21 ans ayant ingéré de l'alcool provoquant une alcoolémie moyenne de 1,05 g/L. Cette éthanolémie a eu pour effet de diminuer la réponse d'éveil à l'occlusion des voies aériennes [9]. Ceci favoriserait la survenue d'apnées prolongées, associées à des désaturations profondes. Taasan *et al.* [10] se sont intéressés non seulement à la nuit de l'alcoolisation, mais aussi à la nuit suivante sans nouvelle prise d'alcool. Ils ont étudié des hommes d'âge moyen d'environ 48,5 ans sans antécédents. Les alcoolémies étaient aux environs de 0,8 à 0,9 g/L. Chez des hommes sans antécédents, une prise unique d'alcool augmentait significativement le nombre d'apnées nocturnes et de désaturations du sang artériel en oxygène. De plus, la nuit qui suivait la nuit de l'alcoolisation, persistait une augmentation significative des épisodes de désaturation du sang artériel en oxygène, alors même que l'alcool n'avait pas été consommé à nouveau. Herzog et Riemann [11] ont étudié durant trois nuits de suite l'ingestion de deux doses d'alcool donnant une concentration d'alcool dans l'air expiré respectivement de 0 (contrôle), 0,5 et 0,8 ‰ dans deux populations de sujets jeunes allant de 23 à 35 ans, l'une composée de sujets qui ne ronflaient pas et l'autre de ronfleurs. Durant le sommeil, la prise d'alcool le soir induisait chez les sujets qui ne ronflaient pas une augmentation significative de l'index d'apnée/hypopnée, uniquement durant la nuit qui suivait l'ingestion. De plus, l'ingestion d'alcool induisait pendant trois nuits de suite une diminution de la saturation artérielle en oxygène chez des sujets qui ne ronflaient pas. Cette diminution était fonction de l'alcoolémie estimée par sa valeur dans l'air expiré. Les auteurs s'accordent pour dire que les effets d'augmentation des résistances des voies aériennes supérieures et des épisodes d'événements respiratoires nocturnes, notamment les épisodes d'apnée, sont corrélés positivement avec l'âge, mais ne sont pas corrélés à la concentration sanguine en éthanol et au degré de surcharge pondérale mesuré par le calcul de l'index de masse corporelle [6]. Une autre étude a montré que tant le nombre que la sévérité des épisodes de désaturation du sang artériel en oxygène sont plus fréquents et plus sévères chez l'homme que chez la femme à âge identique dans une population de jeunes femmes et jeunes hommes d'âge moyen d'environ 24-27 ans, en comparaison avec une population d'hommes et de femmes de la quarantaine. Dans cette étude, l'effet du sexe mâle l'emportait sur l'effet de l'âge [12].

De ces données cliniques chez des volontaires sains, il est possible de conclure que des doses modérées d'alcool induisant des alcoolémies de l'ordre de 0,8 à 1 g/L ne modifient pas la ventilation de repos. Mais chez les hommes, même jeunes, la consommation unique d'alcool est capable de diminuer la réponse de la commande de la respiration à des stimuli tels qu'une baisse de la pression partielle d'oxygène ou une augmentation de la pression partielle de gaz carbonique dans l'air inspiré. Ces effets résultent d'une augmentation des résistances nasales et pharyngolaryngées des voies aériennes supérieures. L'augmentation des résistances nasales est secondaire à la vasodilatation veineuse induite par l'alcool, l'augmentation des résistances des voies aériennes supérieures est secondaire à une perturbation de l'activité tonique et phasique des muscles dilatateurs des voies aériennes supérieures qui correspondent anatomiquement au pharynx et au larynx dont ils assurent la rigidité et permettent la perméabilité au flux d'air durant la phase inspiratoire.

Durant le sommeil, chez le sujet alcoolisé, le nombre d'épisodes d'apnée/hypopnée augmente. Alors qu'ils induisent chez le sujet non alcoolisé ou lors de la veille un réflexe de réveil, durant le sommeil, l'alcoolisation empêche la réaction physiologique d'éveil et transforme les ronflements en apnée. La prise nocturne d'alcool délaie, voire supprime les réactions de réveil, ce qui prolonge la durée des apnées et l'importance de la désaturation du sang artériel en oxygène [13]. Le(s) site(s) d'action de l'éthanol sur les nerfs des muscles des voies aériennes supérieures fait (font) encore l'objet de discussions. Il pourrait s'agir d'une action directe sur les centres de la commande de la respiration ; mais il pourrait aussi s'agir d'une action sur les cellules de la corne antérieure de la moelle épinière en raison des effets myorelaxants de l'alcool [13]. Ces différents mécanismes favoriseraient la survenue d'apnées prolongées associées à des désaturations profondes du sang artériel en oxygène, conditions qui peuvent mettre en péril la vie de la personne qui les subit.

Chez les sujets consommateurs d'alcool

Michiels *et al.* ont étudié 10 hommes dans la tranche d'âge allant de 25 à 37 ans, classés buveurs sociaux sans antécédents médicaux [14]. Une dose d'alcool résultant en une alcoolémie moyenne de 1,33 g/L avec des extrêmes allant de 0,94 à 1,88 g/L n'induisait pas de modification de la ventilation de repos, mais induisait une diminution significative de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie. L'étude de la pression d'occlusion à 100 ms ($P_{0,1}$) permet d'étudier une phase de l'inspiration qui n'est pas sous le contrôle de la volonté. Ces concentrations d'éthanol induisaient une diminution significative de la $P_{0,1}$, indiquant un effet de l'alcool directement sur les centres respiratoires. De façon intéressante, il n'y avait pas de corrélation entre l'éthanolémie et l'intensité des modifications de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie et des $P_{0,1}$ correspondantes. Des effets similaires mais de moindre importance étaient observés lors de la réponse ventilatoire à l'hypoxie. De plus, ces auteurs montraient un mécanisme d'action de l'alcool par la réversion induite par la naloxone, antagoniste des opiacés, de ces perturbations de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie, suggérant ainsi une interaction de ces doses d'alcool avec le système opioïde endogène.

Vitiello *et al.* se sont intéressés à la baisse de la saturation artérielle en oxygène chez 35 alcooliques chroniques en période d'abstinence [15]. Il s'agissait uniquement d'hommes d'âge moyen de 50 ans avec une durée d'abstinence avant l'étude allant de 9 à 360 jours pour les valeurs extrêmes. Ils ont testé différents paramètres, tels que la consommation quotidienne d'alcool et des paramètres plus globaux en termes d'années d'alcoolisation. Par contre, seul le nombre d'années d'alcoolisation corrélait avec à la fois la saturation artérielle moyenne en oxygène (sa valeur minimum) et le nombre d'épisodes de désaturation < 90 %.

Effets de l'éthanol sur l'arbre trachéobronchique et le tapis mucociliaire

Des travaux expérimentaux montrent que, bien qu'ingéré, l'éthanol provoque des effets importants sur les voies respiratoires, depuis la trachée jusqu'aux bronchioles terminales [16]. Ces effets toxiques résultent du fait que l'éthanol est en partie éliminé par voie respiratoire, élimination qui est à la base de l'évaluation de l'alcoolémie par la mesure de sa concentration dans l'air expiré [17]. L'éthanol exhalé vient de la circulation bronchique et non de la circulation pulmonaire [18]. L'éthanol ainsi vaporisé dans l'air présent dans les voies aériennes peut à nouveau se déposer dans le film liquidien tapissant l'épithélium des voies aériennes durant l'expiration. Ceci constitue en quelque sorte un « recyclage » des vapeurs d'alcool et provoque une exposition prolongée de l'épithélium respiratoire à de fortes concentrations d'éthanol. De ce fait, les voies aériennes sont continuellement exposées à l'éthanol à la suite d'une ingestion d'alcool.

L'éthanol modifie la fonctionnalité du tapis mucociliaire, première ligne de défense du poumon [16]. Les effets dépendent de la concentration en éthanol. Des études *in vitro* ont montré que l'éthanol induit, lors d'une exposition à de faibles concentrations, une stimulation du tapis mucociliaire de trachée de moutons, une absence d'effet à concentrations modérées, alors que l'exposition à de fortes concentrations ralentit l'activité ciliaire [19]. Mais ces effets ne sont observés que lors d'une exposition à de très fortes

concentrations, ce qui limite la pertinence clinique de ce type d'étude. Dans des études *in vivo* chez la souris, l'éthanol administré par voie intrapéritonéale à des doses provoquant un coma induit une diminution d'un facteur 5 de la fonctionnalité du tapis mucociliaire, estimée à partir de la clairance de staphylocoques inhalés. De plus, il existe à la fois une relation effet-concentration avec la concentration sanguine en éthanol, mais aussi une dépendance par rapport à la durée d'exposition des souris à l'alcool et la réduction de la fonctionnalité du tapis mucociliaire [20]. Dans une autre série d'expériences faites par les mêmes auteurs, cette fois-ci chez le chaton, l'éthanol diminue l'élimination par la trachée de particules inertes de carbone. Cette diminution dépendait des concentrations d'éthanol, elle apparaissait rapidement et était réversible.

Des études expérimentales ont essayé de préciser les mécanismes cellulaires par lesquels l'éthanol modifiait l'activité du tapis mucociliaire. Des modèles d'épithélium cilié de bovin ont montré des effets complexes et apparemment paradoxaux mettant en jeu deux messagers intracellulaires, l'oxyde nitrique et le calcium, régulés par deux systèmes de transduction intracellulaire, les protéines kinases dépendantes de l'AMP cyclique (PKA) et celles dépendantes du GMP cyclique (PKG) [21–23]. En effet, *in vitro*, l'éthanol induit non pas une inhibition, mais une stimulation de l'activité des cellules ciliées. En fait, cette stimulation est transitoire et l'exposition de cellules épithéliales ciliées pendant plus de 6 heures à l'éthanol induit à la fois une *down regulation* des PKA [24] et l'activation d'une phosphodiestérase éthanol-sensible [16, 25]. Sisson conclut que la conséquence de l'exposition prolongée à l'alcool est une désensibilisation de l'appareil mucociliaire, expliquant que le tapis ciliaire ne soit plus stimulable durant un stress tel que celui survenant à la suite d'une inhalation.

Concernant les effets délétères sur le tapis mucociliaire de l'arbre trachéobronchique, si l'existence d'effets de l'éthanol ne fait plus de doute, se pose le problème clinique des valeurs d'éthanolémie qui seraient associées à de tels effets. La littérature médicale ne permet pas actuellement de répondre à cette question. La très forte probabilité d'occurrence de ces effets délétères chez l'homme peut être évoquée sur le fait que l'un des facteurs connus de risque de développer une infection pulmonaire est la consommation excessive d'alcool [16] et que le tapis mucociliaire représente un mécanisme essentiel de défense du poumon vis-à-vis de ces infections.

L'éthanol a été utilisé dans le passé pour traiter un certain nombre de maladies respiratoires, notamment l'asthme et l'œdème aigu du poumon cardiogénique [26]. Mais des données récentes montrent qu'une consommation excessive d'alcool augmente la fréquence et la sévérité en termes de morbi-mortalité de certaines maladies respiratoires [16]. L'alcool est connu pour déclencher des exacerbations de crises d'asthme [27]. Dans l'asthme, l'acétaldéhyde, le premier métabolite formé à partir de l'éthanol, peut déclencher une bronchoconstriction chez des sujets asthmatiques qui ont une déficience d'origine génétique de l'activité de l'aldéhyde déshydrogénase. L'abus d'alcool est aussi associé à une augmentation du risque d'anomalies des épreuves fonctionnelles respiratoires retrouvées au cours des bronchopneumopathies obstructives [28]. La consommation de fortes quantités d'alcool augmente le risque de bronchopneumopathie obstructive induite par le tabagisme [16].

Effets de l'éthanol sur le poumon profond

Des études épidémiologiques ont montré que l'usage immodéré de l'alcool (« *alcohol use disorders* ») est associé à une probabilité plus grande d'admission en soins intensifs en cas de survenue d'une pneumopathie acquise en ville [29, 30]. L'usage immodéré d'alcool est associé à un risque quatre fois plus important de survenue d'un œdème aigu du poumon lésionnel [31, 32]. Un passé médical d'abus chronique d'alcool est associée à une augmentation de l'incidence et de la sévérité des syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA), notamment ceux résultant d'une pneumopathie d'inhalation. Des études ont donné des éclaircissements sur les différents mécanismes d'atteinte de l'épithélium alvéolaire [33, 34], insistant notamment sur la perturbation de l'homéostasie du sodium intrapulmonaire [33]. Les mécanismes d'atteinte toxique du poumon par l'alcool font intervenir des facteurs métaboliques biochimiques et immunologiques [35]. L'altération des fonctions macrophagiques a été démontrée [36].

À partir de données nationales, de Wit *et al.* ont essayé de préciser l'augmentation du risque lié à l'usage immodéré d'alcool dans une population de 785 602 patients âgés de 18 ans et plus sur la période 2002-2003 [37]. L'usage immodéré d'alcool était significativement associé à une plus grande probabilité de survenue de plusieurs pathologies fréquentes, notamment celle d'une insuffisance respiratoire aiguë, et au besoin de ventilation mécanique. Ils concluaient que l'identification soigneuse de l'usage immodéré d'alcool devrait être prise en considération dans le triage des patients vers les unités de soins intensifs ou de surveillance continue afin d'éviter des intubations tardives ou en urgence associées à une morbidité accrue. Depuis, des études mécanistiques suggèrent différents mécanismes d'action de l'alcool : altération de la clairance des cellules apoptotiques [38], ouvrant la porte à des approches pharmacologiques plus spécifiques du SDRA [39].

Effet antabuse

Le disulfirame bloque le métabolisme de l'éthanol au stade d'acétaldéhyde, considéré comme l'agent responsable des manifestations aiguës. L'intoxication mixte par alcool et disulfirame est à l'origine de malaises avec céphalées, bouffées de chaleur, nausées et vomissements. Dans les formes graves, un coma éventuellement convulsif et un collapsus cardiovasculaire ont été observés. Des hypoglycémies graves peuvent survenir. Au cours d'un effet antabuse, l'apparition à la 12e heure d'un infarctus du myocarde a été rapportée, même en l'absence de collapsus cardiovasculaire.

Une neuropathie extensive a été décrite, la ponction lombaire montrant une protéinorachie élevée sans réaction cellulaire au décours d'une intoxication mixte par alcool-disulfirame chez une patiente préalablement traitée par disulfirame.

Le traitement d'un effet antabuse est symptomatique : perfusion de glucose, remplissage vasculaire, intubation, ventilation assistée, diazépam en cas de convulsion. Il existe un traitement spécifique, le fomépizole, inhibiteur de l'alcool déshydrogénase hépatique, qui bloque le métabolisme de l'alcool, empêchant ainsi l'accumulation d'acétaldéhyde. Il a été démontré qu'une seule dose de 7 mg/kg de fomépizole par voie intraveineuse lente corrige les manifestations cardiovasculaires de l'effet antabuse et diminue les concentrations sanguines d'acétaldéhyde dans des valeurs normales.

Alcool benzylique

Il ne doit pas être utilisé chez les prématurés et les nouveau-nés à terme, car il peut provoquer des intoxications chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

Les intoxications sont marquées par un trouble de conscience, voire un coma, des convulsions et une acidose métabolique à trou anionique augmenté non expliqué par les corps cétoniques et la lactacidémie.

Le traitement est symptomatique, une épuration extrarénale pouvant être proposée en cas d'acidose réfractaire. Par contre, la place des substrats-inhibiteurs de l'alcool déshydrogénase est inconnue.

Propylène glycol

Par voie orale, la dose-seuil toxique est de 400 mg/kg chez les adultes et de 200 mg/kg chez les enfants.

Il peut provoquer des symptômes semblables à ceux provoqués par l'alcool, mais avec en plus une acidose lactique marquée.

À forte dose par voie veineuse, le risque est celui de la survenue d'une d'hémolyse.

Alcool isopropylique et solutés hydro-alcooliques

Le Stérilium® est composé d'alcool isopropylique (45 %), d'alcool propylique (30 %) et de mécétronium en quantité négligeable (0,2 %) [40, 41]. L'alcool isopropylique (synonymes : isopropanol, propanol-2) est un liquide volatil incolore, avec une faible odeur d'acétone et au goût légèrement amer. Il est largement utilisé en industrie ou encore comme solvant d'encres ou de vernis, et entre dans la composition d'antiseptiques, d'antigels, de lotions, de parfums ou de produits ménagers. Les intoxications à l'alcool isopropylique sont moins dangereuses que les intoxications au méthanol ou à l'éthylène glycol, et plus fréquentes en Amérique du Nord où cette molécule est bien plus utilisée. L'alcool isopropylique a un poids moléculaire de 60,1 kDa. 80 % de la dose orale sont absorbés dans les 30 minutes après ingestion, l'absorption étant complète dans les deux heures suivant l'ingestion. L'alcool isopropylique est ensuite rapidement distribué dans tout l'organisme en environ deux heures. 20 à 50 % de la substance sont excrétés par les reins sous une forme inchangée. La plus grande partie de l'alcool isopropylique est oxydée dans le foie par l'alcool déshydrogénase et transformée en acétone qui est un dépresseur modéré du système nerveux central. L'acétone est éliminée par les poumons et par les reins. La demi-vie de l'alcool isopropylique est de 2,5 à 8 heures. La demi-vie de l'acétone est quant à elle de plus de 10 heures. Avec les inhibiteurs de l'alcool déshydrogénase (éthanol, fomépizole), la métabolisation de l'alcool isopropylique en acétone est réduite [40, 41].

L'alcool propylique a le même poids moléculaire que l'alcool isopropylique. Après ingestion, il est rapidement absorbé et distribué dans l'ensemble de l'organisme. Il est ensuite métabolisé par l'alcool déshydrogénase en aldéhyde puis en acide propionique, ce qui lui permet d'entrer dans le cycle de Krebs. Cette oxydation constitue l'étape limitante du métabolisme de l'alcool propylique. Il est ensuite éliminé de l'organisme par les poumons et les urines.

Le trou osmolaire plasmatique (osmolarité mesurée − osmolarité calculée) permet d'estimer la concentration sanguine d'alcool isopropylique et propylique. Pour chaque mosmol/kg de trou osmolaire, la concentration en alcool de ces deux alcools, qui ont le même poids moléculaire, augmente de 60 mg/L [41].

Les manifestations cliniques de l'intoxication à l'alcool isopropylique et propylique sont maintenant bien connues [41–44]. L'anamnèse permet souvent de déterminer le type de substance, la quantité, l'heure et les circonstances (accidentelles, récréatives ou à but suicidaire) de l'absorption du toxique. L'examen physique est orienté vers la conscience, la fréquence respiratoire et l'état cardiovasculaire. En effet, après ingestion d'alcool isopropylique, ont été rapportés les éléments suivants :

- des signes neurologiques et respiratoires : céphalées, ébriété, étourdissement, somnolence, état stuporeux, plus rarement un coma et une dépression respiratoire ;
- des signes digestifs à type de douleurs abdominales, nausées, vomissements, irritation gastrique ;
- l'évolution fatale lors d'une intoxication isolée par l'alcool isopropylique reste rare. Lors d'ingestion sévère, une hypotension artérielle (par vasodilatation périphérique) constitue un facteur prédictif de mortalité ;
- lors des intoxications découvertes tardivement : une hypoglycémie, une insuffisance rénale, une trachéobronchite hémorragique, une dysfonction hépatique.

Sur le plan biologique, le trou osmolaire est d'autant plus élevé que l'intoxication est sévère. Il peut exister une acidose métabolique modérée avec faible élévation du trou anionique (par rapport aux autres alcools) quatre à six heures après l'ingestion. Une acidose métabolique sévère avec trou anionique élevé doit faire évoquer une intoxication, associée ou non, par d'autres alcools : méthanol, éthylène glycol, voire propylène glycol. La présence de cétone dans le sérum et l'urine a été rapportée trente minutes et trois heures respectivement après l'ingestion.

La concentration plasmatique d'alcool isopropylique est souvent difficile à obtenir en situation d'urgence. Elle est cependant d'une aide précieuse en cas d'intoxication mixte chez un patient. Des décès ont été rapportés chez des patients ayant une concentration sanguine d'alcool isopropylique de 1,50 g/L, mais des cas de survie ont été rapportés chez des patients ayant une concentration sanguine d'alcool isopropylique de l'ordre de 5,60 g/L grâce à l'épuration extrarénale [43].

Concernant l'alcool propylique, peu de données sont à disposition quant à la toxicité, la symptomatologie et les caractéristiques pharmacocinétiques. Un seul cas d'intoxication mortelle a été signalé, celui d'une femme retrouvée inconsciente et qui est décédée quatre à cinq heures après ingestion d'un demi-litre d'alcool propylique. L'autopsie a révélé un œdème cérébral et pulmonaire [44].

Le traitement de l'intoxication à l'alcool isopropylique est bien codifié [40–42]. En cas d'intoxication modérée à l'alcool isopropylique et au vu de la manifestation rapide des symptômes, le patient peut quitter l'hôpital s'il reste asymptomatique au bout de deux heures d'observation. En présence de symptômes, le traitement de l'intoxication aiguë à l'alcool isopropylique comporte une hydratation adéquate en raison de la polyurie osmotique liée à l'alcool et une prise en charge symptomatique des complications neurologiques et métaboliques. Une intubation et une ventilation artificielle peuvent être nécessaires pour protéger les voies respiratoires en cas de coma ou de dépression respiratoire. Un soutien par vasopresseurs est requis pour traiter une instabilité hémodynamique. L'hémodialyse est indiquée pour les patients cliniquement sévères et présentant une concentration d'alcool isopropylique supérieure ou égale à 4 g/L, une dépression significative du système nerveux central, une insuffisance rénale ou une hypotension artérielle [43]. L'hémodialyse permet d'éliminer l'alcool isopropylique et l'acétone 40 à 50 fois plus rapidement que l'élimination par les voies naturelles. L'administration d'antidote, éthanol ou fomépizole, n'est pas indiquée dans l'intoxication à l'alcool isopropylique, car l'acétone est moins toxique que l'alcool isopropylique. À notre connaissance, aucune donnée n'existe concernant un traitement spécifique de l'intoxication par l'alcool propylique.

L'intoxication par des solutions antiseptiques semble de plus en plus fréquente. Il n'existe cependant que peu de données dans la littérature médicale. Le premier cas d'intoxication mixte par de l'alcool isopropylique et propylique a été décrit en 2006 par Blanchet *et al.* [44]. Bien que la diffusion des solutions antiseptiques dans le monde hospitalier ait clairement montré son efficacité dans la prévention des infections nosocomiales, l'accès facilité à ces solutions, notamment par des dispositifs muraux, doit être limité dans des unités de soins recevant des patients confus ou connus pour une dépendance alcoolique ou à risque suicidaire.

Références

[1] Krol R.C., Knuth S.L., Bartlett Jr. D. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129(2):247–250.

[2] Bonora M., Shields G.I., Knuth S.L., et al. Selective depression by ethanol of upper airway respiratory motor activity in cats. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(2):156–161.
[3] Sahn S.A., Lakshminarayan S., Pierson D.J., et al. Effect of ethanol on the ventilatory responses to oxygen and carbon dioxide in man. *Clin Sci Mol Med.* 1975;49(1):33–38.
[4] St John W.M., Bartlett Jr. D., Knuth K.V., et al. Differential depression of hypoglossal nerve activity by alcohol. Protection by pretreatment with medroxyprogesterone acetate. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133(1):46–48.
[5] Kukwa A., Gromysz H., Jernajczyk U., et al. Studies on the mechanism of obstructive sleep apnea. *Acta Physiol Pol.* 1989;40(5-6):473–478.
[6] Robinson R.W., White D.P., Zwillich C.W. Moderate alcohol ingestion increases upper airway resistance in normal subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(6):1238–1241.
[7] Lofaso F., Isabey D., Lorino H., et al. Respiratory response to positive and negative inspiratory pressure in humans. *Respir Physiol.* 1992;89(1):75–88.
[8] Mitler M.M., Dawson A., Henriksen S.J., et al. Bedtime ethanol increases resistance of upper airways and produces sleep apneas in asymptomatic snorers. *Alcohol Clin Exp Res.* 1988;12(6):801–805.
[9] Berry R.B., Bonnet M.H., Light R.W. Effect of ethanol on the arousal response to airway occlusion during sleep in normal subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(2 Pt 1):445–452.
[10] Taasan V.C., Block A.J., Boysen P.G., et al. Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men. *Am J Med.* 1981;71(2):240–245.
[11] Herzog M., Riemann R. Alcohol ingestion influences the nocturnal cardio-respiratory activity in snoring and non-snoring males. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004;261(8):459–462.
[12] Block L., Banspach S.W., Gans K., et al. Impact of public education and continuing medical education on physician attitudes and behavior concerning cholesterol. *Am J Prev Med.* 1988;4(5):255–260.
[13] Stradling J.R. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. In: Stradling J.R., ed. *Handbook of sleep-related breathing disorders.* Oxford: Oxford Medical Publication; 1993:23–64.
[14] Michiels T.M., Light R.W., Mahutte C.K. Effect of ethanol and naloxone on control of ventilation and load perception. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1983;55(3):929–934.
[15] Vitiello M.V., et al. Relationship of alcohol abuse history to nighttime hypoxemia in abstaining chronic alcoholic men. *J Stud Alcohol.* 1990;51(1):29–33.
[16] Sisson J.H. Alcohol and airways function in health and disease. *Alcohol.* 2007;41(5):293–307.
[17] Hlastala M.P. The alcohol breath test : a review. *J Appl Physiol.* 1998;84(2):401–408.
[18] George S.C., Hlastala M.P., Souders J.E., et al. Gas exchange in the airways. *J Aerosol Med.* 1996;9(1):25–33.
[19] Maurer D.R., Liebman J. Effects of ethanol on in vitro ciliary motility. *J Appl Physiol (1985).* 1988;65(4):1617–1620.
[20] Laurenzi G.A., Guarneri J.J. Effects of bacteria and viruses on ciliated epithelium. A study of the mechanisms of pulmonary resistance to infection: the relationship of bacterial clearance to ciliary and alveolar macrophage function. *Am Rev Respir Dis.* 1966;93(3):134–141 (Suppl).
[21] Sisson J.H. Ethanol stimulates apparent nitric oxide-dependent ciliary beat frequency in bovine airway epithelial cells. *Am J Physiol.* 1995;268(4 Pt 1):L596–L600.
[22] Sisson J.H., May K., Wyatt T.A. Nitric oxide-dependent ethanol stimulation of ciliary motility is linked to cAMP-dependent protein kinase (PKA) activation in bovine bronchial epithelium. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999;23(9):1528–1533.
[23] Wyatt T.A., Forget M.A., Sisson J.H. Ethanol stimulates ciliary beating by dual cyclic nucleotide kinase activation in bovine bronchial epithelial cells. *Am J Pathol.* 2003;163(3):1157–1166.
[24] Wyatt T.A., Sisson J.H. Chronic ethanol downregulates PKA activation and ciliary beating in bovine bronchial epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001;281(3):L575–L581.
[25] Forget M.A., Sisson J.H., Spurzem J.R., et al. Ethanol increases phosphodiesterase 4 activity in bovine bronchial epithelial cells. *Alcohol.* 2003;31(1-2):31–38.
[26] Karkoulias K., Tsitsaras H., Patouchas D., et al. The alcoholic lung disease: historical background and clinical features. *Medicina (Kaunas).* 2008;44(9):651–664.
[27] Vally H., de Klerk N., Thompson P.J. Alcoholic drinks: important triggers for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(3):462–467.
[28] Sisson J.H., Stoner J.A., Romberger D.J., et al. Alcohol intake is associated with altered pulmonary function. *Alcohol.* 2005;36(1):19–30.
[29] Fernandez-Sola J., Junqué A., Estruch R., et al. High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 1995;155(15):1649–1654.

[30] Saitz R., Ghali W.A., Moskowitz M.A. The impact of alcohol-related diagnoses on pneumonia outcomes. *Arch Intern Med.* 1997;157(13):1446–1452.
[31] Moss M., Burnham E.L. Chronic alcohol abuse, acute respiratory distress syndrome, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med.* 2003;31(4 Suppl):S207–S212.
[32] Moss M., Parsons P.E., Steinberg K.P., et al. Chronic alcohol abuse is associated with an increased incidence of acute respiratory distress syndrome and severity of multiple organ dysfunction in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2003;31(3):869–877.
[33] Downs C.A., Trac D., Brewer E.M., et al. Chronic alcohol ingestion changes the landscape of the alveolar epithelium. *Biomed Res Int.* 2013;2013:470217.
[34] Yeligar S.M., et al. Ethanol induces oxidative stress in alveolar macrophages via upregulation of NADPH oxidases. *J Immunol.* 2012;188(8):3648–3657.
[35] Kaphalia L., Calhoun W.J. Alcoholic lung injury: metabolic, biochemical and immunological aspects. *Toxicol Lett.* 2013;222(2):171–179.
[36] Romero F., Shah D., Duong M., et al. Chronic alcohol ingestion in rats alters lung metabolism, promotes lipid accumulation, and impairs alveolar macrophage functions. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014;51(6):840–849.
[37] De Wit M., Best A.M., Gennings C., et al. Alcohol use disorders increase the risk for mechanical ventilation in medical patients. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(7):1224–1230.
[38] Boe D.M., Richens T.R., Horstmann S.A., et al. Acute and chronic alcohol exposure impair the phagocytosis of apoptotic cells and enhance the pulmonary inflammatory response. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010;34(10):1723–1732.
[39] Wagner M.C., Yeligar S.M., Brown L.A., et al. PPARgamma ligands regulate NADPH oxidase, eNOS, and barrier function in the lung following chronic alcohol ingestion. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012;36(2):197–206.
[40] Bregnard C., Tagan T. Prise en charge d'une intoxication au Stérilium® (alcool isopropylique et propylique). *Schweiz Med Forum.* 2014;14(16-17):345–347.
[41] De Haro L. Intoxications domestiques par dérivés alcooliques. *Urgences.* 2007;77:769–775.
[42] IPCS INCHEM [homepage on the Internet], Isopropyl alcoohol. Available from www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim290.htm.
[43] IPCS INCHEM [homepage on the Internet], *1-Propanol*. Available from www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc102.htm.
[44] Blanchet B., Charachon A., Lukat S., et al. Case of mixed intoxication with isopropyl alcohol and propanol-1 after ingestion of topical antiseptique solution. *Clin Toxicol.* 2007;45:701–704.

CHAPITRE 321

Intoxications par les glycols et alcools toxiques

B. Mégarbane

Les intoxications par les glycols et alcools toxiques sont rares mais potentiellement graves. Les intoxications par éthylène glycol (EG) et méthanol sont les plus fréquentes d'entre elles. Le clinicien est souvent décontenancé car ces intoxications se caractérisent par un intervalle libre de plusieurs heures entre l'ingestion et l'apparition des symptômes. Plusieurs épidémies d'intoxication grave au méthanol avec des centaines de décès en République tchèque, Estonie, Libye et Iran ont fait la une de l'actualité au cours de ces dernières années. La toxicité des alcools et glycols ingérés est généralement le fait de leurs métabolites hépatiques. Les inhibiteurs de l'alcool déshydrogénase (fomépizole, voire éthanol) prescrits à la phase précoce pauci-symptomatique de l'intoxication par EG et méthanol permettent d'obtenir une guérison sans séquelles.

Intoxication aiguë à l'éthylène glycol

Les glycols sont des composés aliphatiques portant plusieurs fonctions alcool. L'EG est utilisé comme antigel (liquide de refroidissement pour automobiles, circuits de réfrigération ou chauffage central), comme adjuvant de préparations exposées au gel (lave-vitre ou produits phytosanitaires) ou comme solvant industriel et intermédiaire de synthèse chimique (polyesters et éthers de glycols). Il s'agit d'un liquide visqueux incolore, inodore et de saveur sucrée. L'intoxication par l'EG est la plus fréquente des intoxications par les glycols, avec une centaine de cas environ par an. Les centres antipoison américains ont rapporté environ 5 900 cas d'exposition, dont 9 décès en 2013 [1]. Il s'agit le plus souvent d'une ingestion accidentelle d'EG, suite au déconditionnement du produit commercial de son emballage ; mais il peut aussi s'agir d'une tentative de suicide ou d'une malveillance, avec utilisation d'EG comme substitut de boisson sucrée. En Europe de l'Est et dans le tiers-monde, les tentatives de suicide par ingestion d'EG sont à l'origine d'une mortalité élevée de l'ordre de 30 %.

Physiopathologie

L'EG est métabolisé dans le foie par l'ADH en glycolaldéhyde (métabolisme rapide) puis par l'aldéhyde déshydrogénase en acide glycolique (étape limitante) [2, 3] (Fig. 321.1). D'autres métabolites peuvent également apparaître : l'acide glyoxylique, l'acide oxalique, l'acide formique et la glycine. L'acide glycolique est le principal responsable de l'acidose métabolique et sa concentration est corrélée au trou anionique [4]. Il peut exister une faible augmentation du lactate par inhibition du cycle de Krebs suite au défaut de régénération du NADH, mais il s'agirait en général d'un artéfact dû à la réaction non spécifique des glycolates avec la L-lactate oxydase, enzyme réactive utilisée dans les kits usuels de dosage [5, 6]. L'acide oxalique précipite dans les tubules rénaux sous forme de cristaux biréfringents d'oxalate de calcium provoquant une insuffisance rénale en 2 à 3 jours par nécrose tubulaire, surtout proximale, ainsi qu'une hypocalcémie par déplétion [7]. Les dépôts intracérébral et cardiaque sont responsables respectivement d'un coma convulsif et d'une myosite. Le traitement antidotique vise donc à inhiber le plus rapidement possible le métabolisme de l'EG en ses dérivés toxiques [8].

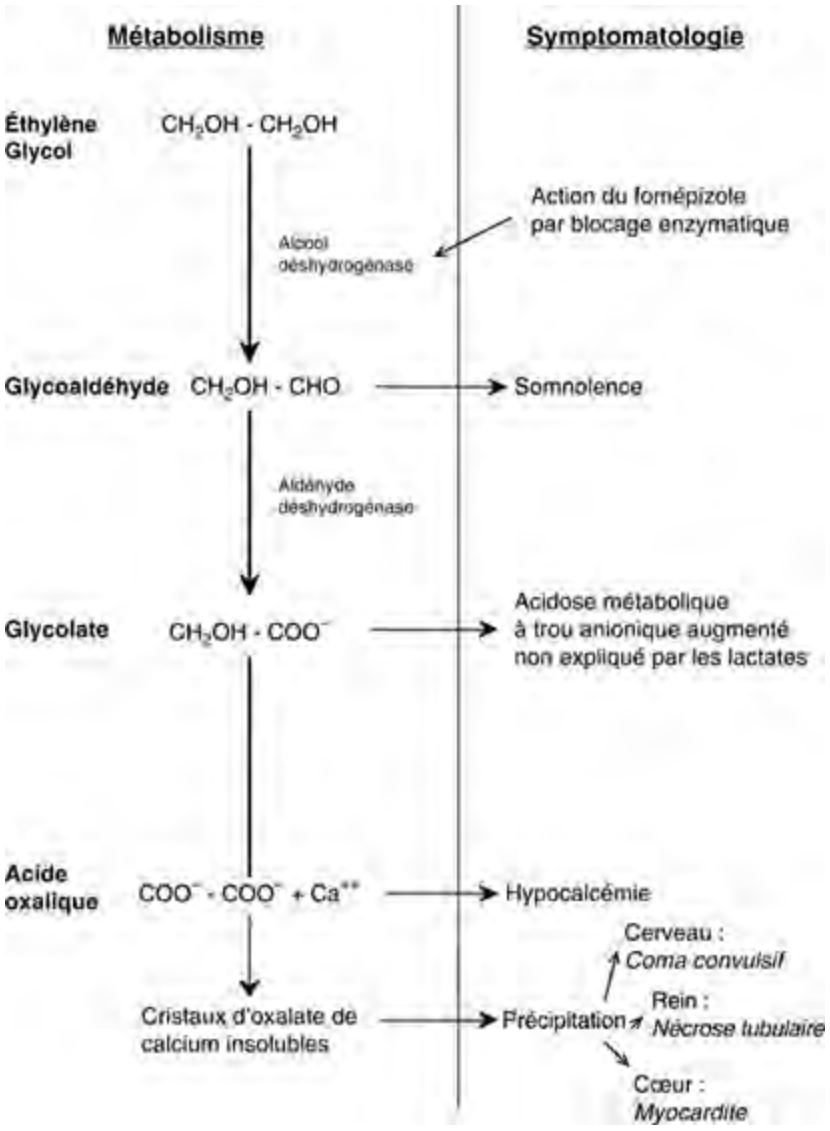


FIG. 321.1 **Métabolisme de l'éthylène glycol.**

Tableau clinique

Après un intervalle libre de 6-12 heures suivant l'ingestion, apparaissent au premier plan des troubles digestifs et neurologiques [2, 3] : nausées, vomissements, ébriété, somnolence puis coma et convulsions. Il existe initialement une polyurie osmotique à l'origine de déshydratation intracellulaire. Les examens biologiques mettent en évidence une acidose métabolique à trou anionique élevé non expliqué par la lactatémie. Cette acidose est responsable d'une polypnée ou d'une dyspnée de Kussmaul, qui représentent le mode principal de découverte de l'intoxiqué. Vu précocement, le patient peut être asymptomatique ou ébrieux. Quelques heures plus tard apparaissent des symptômes cardiorespiratoires avec une tachycardie, une polypnée, un œdème pulmonaire lésionnel ou cardiogénique et un état de choc pour les formes sévères où le décès fait suite à la défaillance multiviscérale. Biologiquement, mis à part l'acidose, on peut retrouver une hyperglycémie, une hyperleucocytose et une hypocalcémie, responsables de myoclonies, de crises de tétanie et de convulsions. Après la 24e heure et en l'absence de traitement, alors que les premiers signes régressent, apparaît une insuffisance rénale aiguë tubulaire avec oligurie, douleurs lombaires, protéinurie et leucocyturie. Comme toute nécrose tubulaire aiguë, la guérison est de règle en quelques semaines ; elle peut cependant évoluer vers une insuffisance rénale chronique. Des lésions cérébrales ont été décrites et des séquelles neurologiques graves ont été rapportées [9, 10] : anisocorie, ophtalmoplégie, paralysie faciale, syndrome dysautonomique, myélite et atteinte des nerfs crâniens, syndrome parkinsonien. Des lésions plus ou moins spécifiques précoces souvent réversibles ou plus tardives et moins régressives peuvent

être visibles à l'imagerie cérébrale. Le pronostic à l'admission est lié au retard du traitement spécifique, à la profondeur de l'acidose métabolique et du trou anionique, à la présence d'un coma, de convulsions ou d'une hyperkaliémie [11, 12]. L'intensité de l'insuffisance rénale et des anomalies électrolytiques est proportionnelle à la durée de l'acidose.

Toxicocinétique

Chez l'adulte, la dose ingérée létale est de l'ordre de 1 mL/kg. Des intoxications mortelles ont été rapportées après ingestion de 30 mL, et inversement il a été décrit des ingestions massives de l'ordre de 3 000 mL avec une évolution clinique favorable sous traitement [13]. L'absorption digestive est rapide avec un pic sanguin environ 1-2 h après ingestion. L'absorption percutanée et pulmonaire est modeste, sans signe de toxicité rapporté. Néanmoins, des cas isolés d'irridocyclite et de nystagmus ont été décrits après projection oculaire et inhalation accidentelle de vapeurs d'EG. Le volume de distribution d'EG est évalué à 0,7 L/kg. Son métabolisme est hépatique et produit les métabolites à l'origine de sa toxicité. L'élimination de l'EG et de ses métabolites est urinaire. La clairance plasmatique est de l'ordre de 60 mL/min et la clairance rénale de l'ordre de 20 mL/min, dépendant de la fonction rénale [14]. Elle augmente à 170 mL/min au cours de l'hémodialyse. L'élimination urinaire de l'acide glycolique augmente avec l'alcalinisation. La cinétique d'élimination spontanée de l'EG est d'ordre 0, avec une vitesse d'élimination d'environ 1 mmol/L/h indépendante de la concentration plasmatique [4]. Elle diminue en cas d'insuffisance rénale, entraînant un plus grand risque d'accumulation des métabolites toxiques. À l'inverse, en présence d'inhibiteurs, elle est d'ordre 1, puisque la vitesse d'élimination devient fonction de la concentration [15]. La demi-vie d'élimination de l'EG est allongée aux environs de 11 à 17 h, au lieu de 4 à 8 h, en présence d'éthanol ou de fomépizole et s'abaisse en cas d'hémodialyse à 2,5 à 3,5 h.

Intoxication aiguë au méthanol

Le méthanol est un mono-alcool organique utilisé comme solvant (préparation de dégraissage), carburant (alcool à brûler) ou matière première (antigel) dans de nombreuses industries. Les intoxications aiguës font suite à une ingestion accidentelle ou à but suicidaire. Les centres antipoison américains ont rapporté 2 000 cas d'exposition, dont 9 décès en 2013 [1]. De nombreuses intoxications collectives ont été décrites, suite à l'utilisation abusive de méthanol dans la fabrication d'alcool frelaté dans certains pays d'Europe de l'Est, d'Asie et d'Afrique, à l'origine de plusieurs centaines de cas de décès chaque année [16–19]. L'intoxication par voie transcutanée (application thérapeutique d'enveloppements alcooliques chez l'enfant) ou par inhalation (accidents de travail en laboratoire ou en industrie spécialisée) est exceptionnelle mais possible [20, 21].

Physiopathologie

Le méthanol est métabolisé dans le foie par l'ADH en formaldéhyde, puis par l'aldéhyde déshydrogénase en acide formique [2, 3] (Fig. 321.2). Ce sont les métabolites qui sont responsables de la toxicité du méthanol. L'oxydation du méthanol diminue le rapport NAD^+/NADH et stimule la glycolyse anaérobie. L'atteinte oculaire est liée aux lésions cellulaires neurosensorielles et rétiniennes provoquées par les formates. L'accumulation intracellulaire des formates est spécifique des primates qui ont de faibles réserves de folates. Les autres espèces animales présentent une acidose métabolique, mais ne développent de toxicité lésionnelle qu'en cas de déficit en folates. Les formates inhibent le cytochrome c oxydase et la synthèse d'ATP, entraînant une altération de l'activité de l'ATPase-Na/K dépendante et une perturbation de la conduction électrique avec stase axoplasmique et œdème axonal. Les études expérimentales montrent une production d'anions superoxydes et d'hydrogène peroxyde, à l'origine de la peroxydation des lipides cellulaires et de lésions rétiniennes prédominantes sur les cellules de Muller. Il existe une atteinte spécifique des noyaux gris centraux, bien documentés par l'imagerie, avec surtout des lésions hémorragiques et/ou une nécrose des putamens ou des noyaux lenticulaires [22, 23]. Ces lésions ne sont pas corrélées à l'état neurologique initial, mais peuvent engendrer un syndrome parkinsonien séquellaire. Le traitement antidotique vise donc à inhiber le plus rapidement possible le métabolisme du méthanol en ses dérivés toxiques [8].

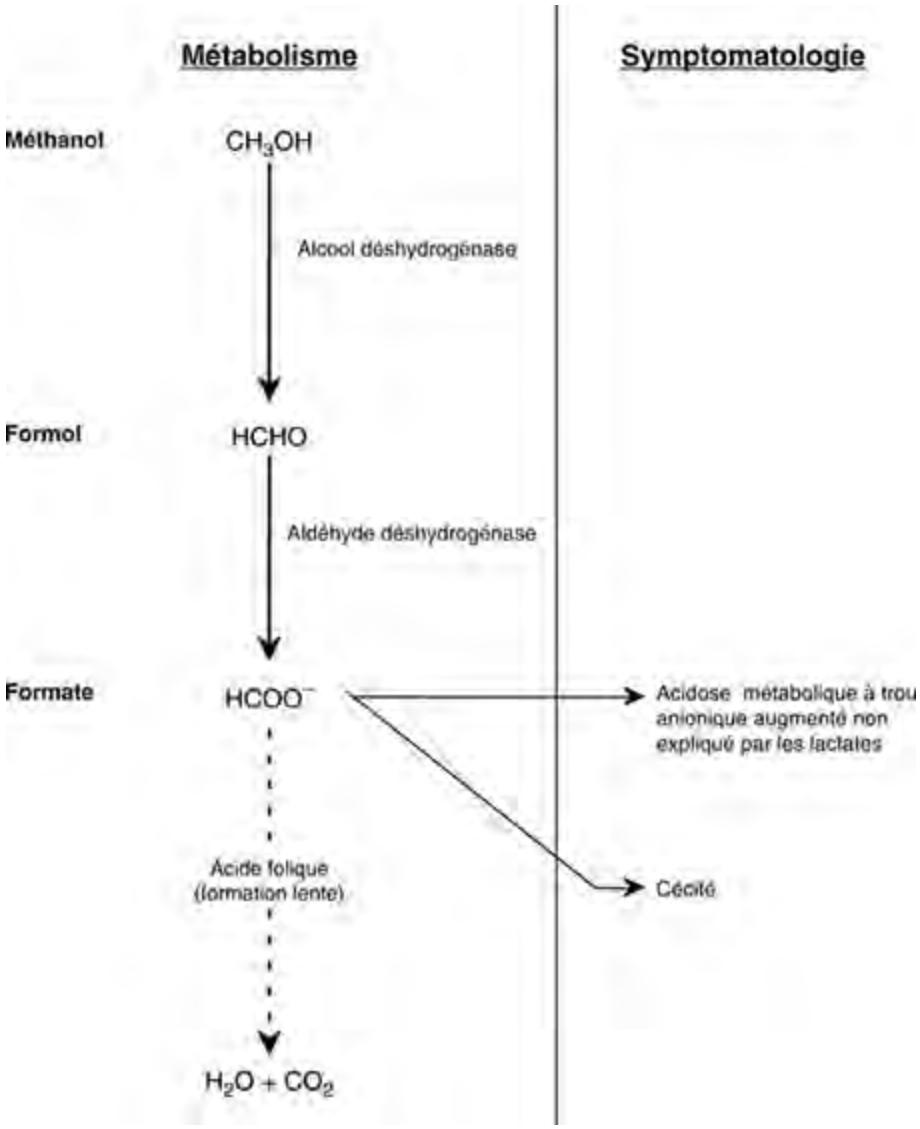


FIG. 321.2 **Métabolisme du méthanol.**

Tableau clinique

Contrairement à l'éthanol ou à l'EG, le méthanol produit très peu d'ébriété initiale [2, 3]. Après une période de latence constante pouvant atteindre 12 à 24 h, apparaissent des céphalées, des vomissements, des douleurs abdominales (pancréatite), une anorexie et une faiblesse. Les troubles de la conscience sont possibles. Ces manifestations initiales sont accompagnées d'une hyperventilation, témoin de l'acidose métabolique. Il n'est pas rare de rencontrer une hypomagnésémie ou une hypokaliémie. L'apparition des troubles fonctionnels visuels (vision floue, trouble de la vision des couleurs, voire scotomes) précède celle de signes ophtalmologiques objectifs. La présence d'une mydriase aréactive est un signe de mauvais pronostic [5]. La baisse de l'acuité visuelle est en rapport avec un œdème papillaire (pseudopapillite), une rétinite ou une névrite optique. Elle peut évoluer vers une cécité définitive. L'atteinte rétinienne précoce et réversible ne présage pas de l'apparition ultérieure d'une neuropathie optique irréversible. Les données de l'examen électrophysiologique (potentiels évoqués) réalisé précocement sont par contre corrélées de façon significative au risque de lésions oculaires irréversibles [24]. En l'absence de traitement, les patients gravement intoxiqués risquent un coma, une pancréatite aiguë, une défaillance circulatoire et un arrêt respiratoire menant au décès. Le pronostic de l'intoxication est lié au retard de mise en route du traitement spécifique, à la profondeur de l'acidose métabolique et à la présence d'un coma ou de convulsions à l'admission [12, 25]. Ainsi, à partir de 320 cas d'intoxications issus d'épidémies récentes, il a pu être montré qu'un pH artériel bas (pH < 7,00), un coma (score de Glasgow < 8) et une hyperventilation inadéquate (PCO_2

≥ 3,1 kPa malgré un pH < 7,00) à l'admission étaient d'excellents marqueurs de mauvais pronostic ultérieur [26]. Plus récemment, l'hyperglycémie initiale a aussi été suggérée comme prédictive de la gravité ultérieure [27]. L'intensité des séquelles visuelles est proportionnelle à la profondeur et à la durée de l'acidose ; mais la fonction visuelle définitive est parfois difficile à prévoir avec des récupérations spontanées possibles indépendamment du type de traitement [28, 29]. Plusieurs travaux suggèrent la possibilité de dons d'organe à partir de patients décédés des suites d'une intoxication par le méthanol [30].

Toxicocinétique

La dose létale est de l'ordre de 1,2 mL/kg. L'absorption digestive est rapide avec une biodisponibilité de 100 % et un pic sérique en 30-90 min. Le volume de distribution est de 0,7 L/kg. Le métabolisme est hépatique, menant à la production de formaldéhyde et d'acide formique. La clairance plasmatique est de l'ordre de 10 mL/min et la clairance rénale de l'ordre de 1 mL/min, ralentie d'ailleurs par la baisse du pH sanguin [14]. L'hémodialyse permet une clairance de l'ordre de 100 à 200 mL/min. La cinétique d'élimination spontanée du méthanol est d'ordre 0, avec une vitesse d'élimination constante et indépendante de la concentration (aux environs de 2,7-6,3 mmol/L/h). Elle devient d'ordre 1, avec une variation de l'élimination selon la concentration, en présence d'un antidote inhibiteur de l'ADH [31].

Intoxication aiguë par les autres alcools toxiques

L'alcool isopropylique est utilisé comme solvant ou désinfectant. Les centres antipoison américains en ont rapporté environ 2 880 expositions, dont une mortelle en 2013 [1]. Après ingestion, il est rapidement absorbé puis partiellement transformé par l'alcool déshydrogénase en acétone. L'acidose métabolique, rare, est masquée par les troubles neurologiques liés à l'isopropanol non métabolisé. Il peut entraîner un coma calme hypotonique, mais aussi une hypotension, une hypothermie et une atteinte respiratoire [2, 3]. Le diagnostic est orienté par l'odeur particulière de l'haleine et la présence d'une cétonémie et d'une cétonurie.

L'alcool butylique est retrouvé dans l'industrie comme intermédiaire chimique, mais aussi comme solvant de résines naturelles. Les centres antipoison américains en ont rapporté environ 100 cas d'exposition en 2013 [1]. Il peut provoquer chez l'homme des symptômes mineurs à type de vertiges et céphalées, mais aussi un risque de coma [32].

L'alcool benzylique est un composant de nombreux médicaments intraveineux (atropine, diazépam, métoclopramide, curares, héparine, néostigmine, etc.). Des cas d'intoxication ont surtout été décrits chez les prématurés en raison de l'immaturité de leur système de détoxification et des fortes doses utilisées. Il peut être responsable de troubles neurologiques avec bradypnée (*gasping syndrome*), hypotension, acidose métabolique avec trou anionique augmenté par accumulation d'acide benzoïque, leucopénie et thrombopénie.

Le butanediol, un solvant industriel, est utilisé comme euphorisant sexuel et additionné dans certains suppléments diététiques, malgré les mises en garde sévères sur les dangers qu'il représente. En cas d'ingestion, il peut être responsable de troubles de la conscience, d'agitation, de dépression respiratoire, de crises convulsives, de vomissements et d'incontinence urinaire ou fécale [33]. Des cas de décès chez des enfants ont été rapportés à la suite de la mise en bouche de perles de jeu de fabrication chinoise contenant ce type de solvant [34]. Il est métabolisé par l'ADH en γ-hydroxybutyrate [35].

Intoxication aiguë par les autres glycols

Le diéthylène glycol a été responsable de nombreuses intoxications collectives avec des centaines de morts à ce jour dans les pays du tiers-monde, suite à la contamination de solutions buvables de médicaments en raison de certaines pratiques frauduleuses de fabrication, comme au Panama en 2006 [36, 37]. Des cas d'intoxication ont été rapportés au décours d'usages festifs [38]. Utilisé comme solvant, il est préféré au propylène glycol et à la glycérine en raison d'un coût plus faible. Après ingestion, il peut entraîner des troubles digestifs, des vomissements, de la diarrhée, une déshydratation, un coma, une encéphalopathie, des signes méningés et une neuropathie périphérique avec séquelles [2, 3, 39]. Secondairement, peut apparaître une insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire. Biologiquement, on retrouve une acidose métabolique et une cytolyse hépatique. Les séquelles neurologiques et rénales restent significatives à distance de l'exposition initiale, même si une amélioration notable a été rapportée [40]. Il semble que la dose mortelle ingérée se situe autour de 1,2 mL/kg. Le mécanisme de la néphrotoxicité du diéthylène glycol a récemment été établi expérimentalement, avec le rôle de son métabolite, l'acide diglycolique, dans la survenue d'une nécrose

tubulaire proximale par inhibition de la succinate déshydrogénase et blocage de la fonction mitochondriale [41].

Le propylène glycol est utilisé comme antigel, comme réactif de fabrication de résines synthétiques et comme émulsifiant dans l'industrie alimentaire. On le retrouve aussi comme excipient de certains médicaments injectables, tels que le diazépam, la phénytoïne, l'étomidate, à l'origine d'accidents iatrogènes [42]. Expérimentalement, 45 % du propylène glycol est éliminé par les urines et 55 % est métabolisé en acide lactique [2, 3]. Il provoque donc une acidose lactique, mais peut induire une hémolyse, une surdité, des troubles du rythme cardiaque, une insuffisance hépatique et rénale [43]. Une hypoglycémie peut être retrouvée à l'origine d'un coma ou des convulsions.

Les polyéthylènes glycols (PEG) ne sont toxiques que s'ils sont peu polymérisés, c'est-à-dire lorsque leur poids moléculaire est compris entre 200 et 600 D. À l'inverse, les PEG très polymérisés (4000 D), utilisés pour la préparation colique, ne sont pas absorbés par l'intestin. Des cas graves, voire mortels, d'intoxications ont été rapportés, notamment chez des nourrissons, chez des brûlés, avec des pommades à usage externe contenant un excipient à base de PEG [44]. Le tableau clinique comporte une acidose métabolique, un coma, une insuffisance rénale avec tubulopathie proximale et une hépatite cytolytique. Le calcium total plasmatique est augmenté, alors que le calcium ionisé est diminué, à l'origine d'un « trou calcique ». Ceci est en rapport avec les métabolites, l'acide 3-octopentane-1,5-dicarboxylique et l'acide 3,6-dioxane-1,8-dicarboxylique, capables de complexer le calcium.

Les éthers méthylique et butylique de l'EG possèdent une toxicité hématologique, hépatique, neurologique et rénale par dépôt de cristaux d'oxalates. Ils sont contenus dans les produits lave-vitres et leur ingestion induit une irritation de la muqueuse digestive. Le tableau clinique associe confusion, faiblesse musculaire, coma, nausées, hyperventilation, hypotension artérielle, hépatite, acidose métabolique, œdème lésionnel pulmonaire, hypernatrémie et insuffisance rénale à diurèse conservée. Les acides méthoxyacétique et butoxyacétique sont les métabolites responsables du trou anionique. Une voie accessoire de désalkylation peut aussi aboutir à la formation d'EG et d'acide oxalique. L'acide butoxyacétique est responsable d'une anémie hémolytique et d'une hémoglobinurie.

Enfin, de plus rares observations ont été rapportées suite à l'ingestion d'autres dérivés toxiques : *dipropylène glycol, triéthylène glycol* et *butoxyéthanol*. Ils induisent une atteinte plus ou moins importante selon leur métabolisme.

Conduite à tenir diagnostique face à une suspicion d'intoxication par glycol ou alcool toxique

En présence d'une anamnèse et d'un tableau clinique compatibles, l'hypothèse d'une intoxication par un glycol ou un alcool toxique doit être évoquée devant toute acidose métabolique à trou anionique élevé (($[Na^+]$ + $[K^+]$) − ($[HCO_3^-]$ + $[Cl^-]$, N : 12-16 mEq/L) non expliqué par le lactate [45]. Le trou osmolaire (différence entre osmolarité mesurée par méthode du delta cryoscopique et osmolarité calculée : 1,86 $[Na^+]$ + [urémie] + [glycémie])/0,93, en mmol/L, N : 10-15 mosmol/kg) témoigne de la présence d'osmoles de faible poids moléculaire et en forte concentration (Tableau 321.1). Un trou osmolaire ≥ 25 mosmol/kg chez un patient en acidose métabolique avec un trou anionique augmenté ≥ 17 mEq/L est évocateur d'une intoxication par alcool ou glycol, sans pour autant en être spécifique (Tableau 321.2). Le trou osmolaire est le plus souvent nul à la phase tardive de l'intoxication, alors même que l'acidose métabolique est la plus profonde [9]. À l'inverse, l'absence de trou anionique ou de trou osmolaire ne doit jamais laisser sous-estimer la gravité potentielle d'une intoxication vue précocement. Le diagnostic positif est apporté par le dosage spécifique du glycol ou de l'alcool toxique dans le plasma et/ou les urines en chromatographie en phase gazeuse (CPG) ou liquide de haute performance (HPLC) ou par une méthode enzymatique. Une concentration d'EG ≥ 0,5 g/L et une concentration de méthanol ≥ 0,2 g/L indiquent une intoxication potentiellement sévère [8]. Cependant, ce n'est pas la concentration plasmatique du glycol ou de l'alcool mais le degré d'acidose métabolique et la concentration plasmatique des métabolites toxiques qui sont corrélés à l'atteinte rénale ou visuelle et à la mortalité [8, 46, 47]. Les dosages de ces différents métabolites, glycolaldéhyde, glycolate et glyoxylate pour l'EG, et formaldéhyde et formate pour le méthanol, sont d'intérêt mais pas de pratique courante [48, 49]. La recherche de cristaux biréfringents d'oxalate de calcium dans les urines oriente vers une intoxication à l'EG [50]. La cristallurie, en général massive, n'est présente que dans 50 % des cas. Les cristaux sont visibles en microscopie optique, sous la forme d'enveloppes ou d'aiguilles, et correspondent à des structures monohydratées (*whewellite*), voire dihydratées (*weddelite*), d'oxalate de calcium, même s'ils ressemblent aux cristaux d'acide hippurique.

Tableau 321.1

Masse molaire et contribution des différents alcools et cétones au trou osmolaire.

Nom du toxique	Masse molaire (daltons)	Trou osmolaire (mOsm/kg H_2O) pour une concentration de 1 g/L
Propylène glycol	90	13
Éthylène glycol	62	16
Isopropanol	60	17
Acétone	64	18
Éthanol	46	22
Méthanol	32	34

Tableau 321.2

Diagnostic différentiel à évoquer devant une augmentation du trou osmolaire (> 25 mosmol/kg) et/ou du trou anionique (> 17 mEq/L).

Diagnostic	Trou osmolaire	Trou anionique
Éthanol	augmenté	normal
Éthylène glycol	augmenté	augmenté
Méthanol	augmenté	augmenté
Isopropanol	augmenté	normal
Autres alcools toxiques	augmenté	rarement augmenté
Acidose lactique	normal	augmenté
Acidocétose	faiblement augmenté	augmenté
Insuffisance rénale aiguë	normal	faiblement augmenté

Chez les patients intoxiqués par le méthanol, les examens neuroradiologiques peuvent mettre en évidence des lésions ischémiques ou hémorragiques des noyaux gris centraux et surtout des putamens, ainsi que des lésions de l'aire visuelle occipitale, avec une bonne corrélation à l'évolution et au pronostic fonctionnel visuel [22, 23]. L'examen ophtalmologique doit être complet pour permettre le suivi évolutif. Des examens électrophysiologiques précoces (électrorétinogramme et enregistrement des potentiels évoqués visuels) peuvent permettre d'évaluer les lésions neuro-ophtalmologiques ainsi que les risques de séquelles [24].

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des patients intoxiqués par alcools ou glycols est basée sur les quatre points suivants qu'il faut discuter [8, 14, 51–54] :

- un traitement symptomatique optimal ;
- la perfusion de bicarbonates de sodium pour corriger l'acidose métabolique, accélérer l'élimination des métabolites toxiques et réduire la précipitation d'oxalate de calcium pour l'EG ;
- un antidote, inhibiteur (fomépizole) ou substrat compétitif de l'ADH (éthanol), pour bloquer le métabolisme de l'alcool toxique par l'ADH ;
- une hémodialyse pour éliminer l'alcool et ses métabolites toxiques.

Le traitement doit être institué le plus rapidement possible pour limiter les conséquences vitales et les atteintes fonctionnelles. Un diagramme décisionnel simple est présenté ci-après (Fig. 321.3). Un guide a rassemblé les situations d'exposition à l'EG sans risque prévisible de toxicité et donc susceptibles de bénéficier d'un suivi ambulatoire [51].

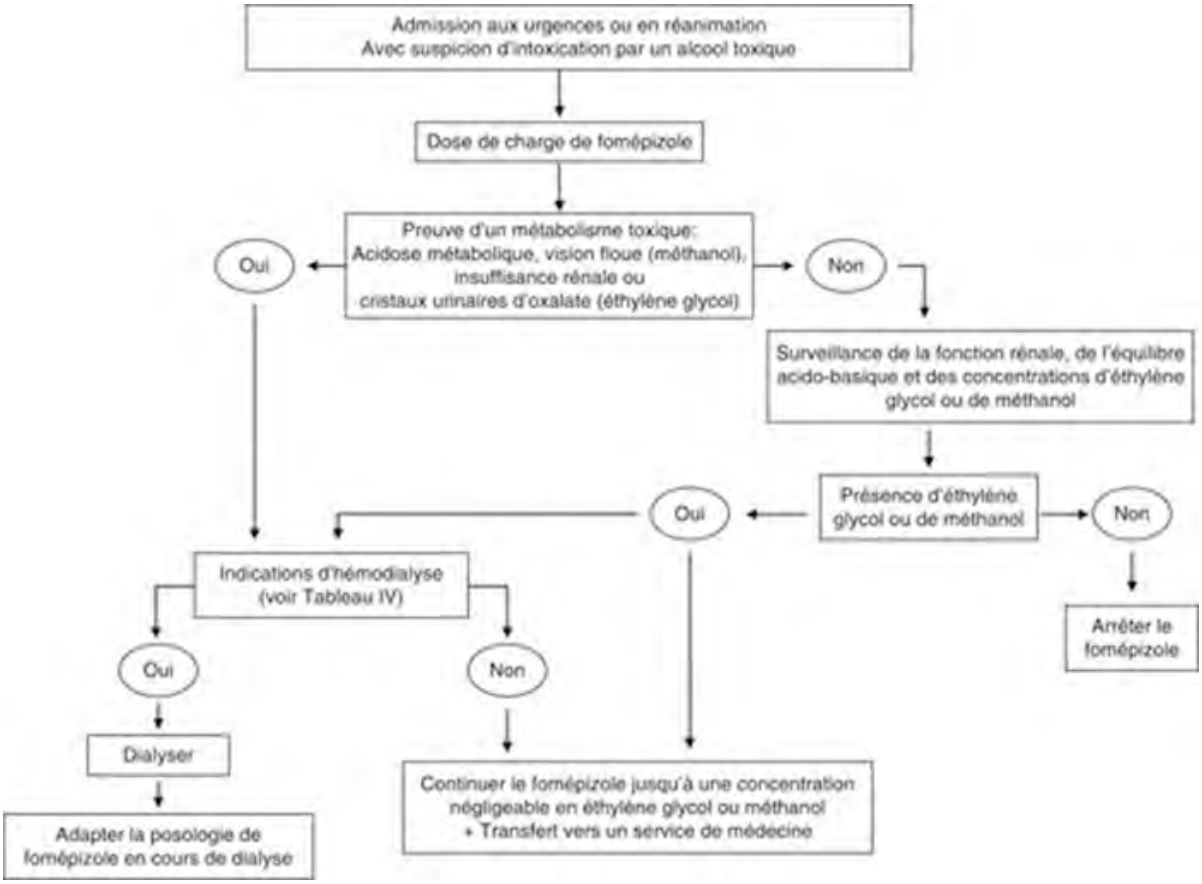


FIG. 321.3 **Proposition d'algorithme pour le traitement des patients intoxiqués par l'éthylène glycol ou le méthanol.**

Cet algorithme est basé sur des cas cliniques [14]

Le traitement évacuateur par aspiration digestive ou lavage gastrique n'a d'intérêt que s'il est institué dans les deux heures après l'ingestion. Le charbon activé n'est pas actif. L'apport hydrique doit être important pour obtenir une diurèse satisfaisante pour compenser la polyurie osmotique et maintenir la clairance rénale du glycol ou de l'alcool toxique. La perfusion de bicarbonates est nécessaire en cas d'acidose métabolique profonde et doit être administrée le plus précocement possible. Pour l'EG, le gluconate de calcium ne doit être utilisé qu'en cas d'hypocalcémie symptomatique, au risque de majorer la précipitation des cristaux d'oxalate de calcium. La vitamine B6 prescrite à 100 mg/j par voie IV pourrait faciliter la transformation de l'acide glyoxylique en glycine et donc diminuer la formation d'acide oxalique. Pour le méthanol, l'acide folinique, cofacteur de l'oxydation de l'acide formique en CO_2 et souvent en déficit chez l'alcoolique chronique, prescrit à la posologie de 50 mg IV/6 h, pourrait limiter les lésions rétiniennes ; mais sa réelle valeur ajoutée reste incertaine [55].

Traitement antidotique

Éthanol

L'éthanol est un substrat de l'ADH et entre en compétition avec les glycols et autres alcools. Il évite la production des métabolites toxiques et donc la survenue de complications. Le schéma d'administration *per os* ou IV de l'éthanol est le suivant : dose de charge de 0,6 g/kg suivie d'une dose d'entretien de 50-160 mg/kg/h (encadré 321.1). La posologie est adaptée aux mesures régulières de la concentration plasmatique d'éthanol qui doit se situer aux environs de 1 g/L afin de garantir un blocage efficace de l'ADH. Cette éthanolémie doit être maintenue tant que la concentration de l'alcool toxique est > 0,2 g/L. Il n'est ni nécessaire ni recommandé de dépasser une éthanolémie de 1,5 g/L. Une éthanolémie inférieure à 1 g/L pourrait être efficace pour traiter des intoxications à concentration faible en alcool toxique. En cas d'hémodialyse associée, la dose doit ainsi être doublée. Cependant, son maniement difficile et ses effets secondaires (ébriété, troubles de conscience et hypoglycémie) lui font préférer le fomépizole [8, 56–59]. Le risque de survenue d'erreurs de prescription

(doses erronées et délai d'administration) est significativement plus important avec l'éthanol [60], expliquant en partie le recul de son utilisation par rapport au fomépizole [61].

Encadré 321.1

Posologie d'éthanol pour le traitement d'une intoxication par éthylène glycol ou méthanol.

Curéthyl® (éthanol)
Titre alcoolique : 24,7 % (v/v), soit 5,20 mL d'éthanol à 95 % (v/v)
Teneur en glucose : 770 mg/ampoule
Une ampoule de 20 mL de Curéthyl® contient 3,9 g d'éthanol absolu

Doses recommandées en éthanol absolu par voie IV pour atteindre une éthanolémie de 1 à 1,5 g/L

- *Dose de charge* : 600 mg/kg, soit 3,1 mL/kg de Curéthyl®.
- *Dose d'entretien chez un sujet non éthylique chronique* : 66 mg/kg/h, soit 0,34 mL/kg/h de Curéthyl® (à augmenter à 169 mg/kg/h, soit 0,87 mL/kg/h de Curéthyl® au cours de l'hémodialyse associée).
- *Dose d'entretien chez un sujet éthylique chronique* : 154 mg/kg/h, soit 0,79 mL/kg/h de Curéthyl® (à augmenter à 257 mg/kg/h, soit 1,32 mL/kg/h de Curéthyl® au cours de l'hémodialyse associée).

Pour la voie orale (intoxications peu graves)

La dose de charge d'**éthanol absolu** à calculer selon la formule suivante : 1 g/L × 0,6 L/kg × Poids du patient, en considérant la concentration cible à atteindre de 1 g/L et le volume de distribution de 0,6 L/kg. Les doses de charge (en mg/kg) et d'entretien (en mg/kg/h) d'éthanol absolu à apporter sont les mêmes que par voie IV. Néanmoins, cette voie n'est pas aisée lors d'intoxications sévères justifiant un traitement d'entretien ou une hémodialyse. De plus, le Curéthyl® est une solution à usage intraveineux.

Fomépizole ou 4-méthylpyrazole (4-MP)

Le fomépizole ou 4-méthylpyrazole (4-MP) est un inhibiteur compétitif de l'ADH (constante d'inhibition *in vitro* de 0,2 µmol/L), dépourvu des effets secondaires de l'éthanol. Il possède une affinité 500-8 000 fois plus élevée pour l'ADH que l'éthanol et entraîne un blocage efficace de cette enzyme, comme en témoigne l'allongement de la demi-vie d'élimination plasmatique de l'alcool toxique [8].

La pharmacocinétique du fomépizole a été bien étudiée [62]. Le traitement peut être administré par voie veineuse ou orale. Son volume de distribution est de 0,6-1,0 L/kg. Sa liaison aux protéines plasmatiques est basse. Son métabolisme hépatique conduit à trois métabolites : le 4-hydroxyméthylpyrazole, seul métabolite actif avec une activité réduite au tiers de celle du fomépizole, le 4-carboxypyrazole, ainsi qu'un composé glucuroconjugué. Le métabolisme hépatique est saturable avec une K_m de 6 µmol/L. Une concentration de 40 µmol/L a été montrée comme suffisante pour bloquer le métabolisme des alcools. Cette concentration est constamment atteinte avec le schéma recommandé, dispensant du dosage du fomépizole, contrairement à l'éthanol. La co-administration d'éthanol n'influence d'ailleurs pas le ralentissement de l'élimination du toxique, montrant la puissance de blocage de l'ADH. Son index thérapeutique est plus large et sa cinétique sanguine mieux prédictible que l'éthanol. Aux concentrations thérapeutiques, l'élimination du fomépizole suit une cinétique non linéaire d'ordre 0 dose-dépendante avec une vitesse d'élimination de 4-15 µmol/L/h.

Le fomépizole est désormais l'antidote de référence pour l'intoxication à l'EG et au méthanol [8, 57–59]. En France, le 4-MP est distribué par la Pharmacie centrale des hôpitaux de Paris sous la forme de flacons de 100 mg/mL, utilisables par voie orale ou IV [63]. La dose de charge est de 15 mg/kg, suivie d'une dose d'entretien de 10 mg/kg toutes les 12 h (ou avec une posologie décroissante) (Tableau 321.3). Le fomépizole est contre-indiqué en cas d'allergie aux pyrazolés, de femme enceinte et d'allaitement maternel. Il est parfaitement utilisable chez l'enfant et sans risques [64, 65]. La durée du traitement est fonction des concentrations plasmatiques d'EG ou de méthanol. Les effets secondaires sont rares et peu graves : céphalées (12 %), nausées (11 %), vertiges (8 %), réactions allergiques et élévation des polynucléaires éosinophiles, douleur au site d'injection et élévation transitoire des transaminases. Bien qu'il n'existe pas d'étude spécifiquement pédiatrique, plusieurs cas cliniques publiés confortent son efficacité et sa bonne tolérance chez les enfants, en dehors d'un cas de nystagmus. Malgré le prix plus élevé du fomépizole, il semblerait qu'en tenant compte de la réduction du recours à l'hémodialyse, de la durée de séjour en réanimation et du coût du monitorage de l'éthanolémie, l'utilisation du fomépizole puisse présenter un avantage en termes de

coût global de traitement [66]. L'épidémie récente d'intoxication au méthanol en République tchèque n'a pas démontré de bénéfice du fomépizole sur l'éthanol en termes de devenir final des patients, mais les avantages de l'utilisation du fomépizole ont été fort utiles aux soignants en situation de crise [67].

Tableau 321.3

Schéma posologique d'administration du fomépizole (AP-HP).

Le fomépizole est administré toutes les 12 heures par voie IV ou *per os*. Pour l'intoxication par l'éthylène glycol, les doses d'entretien peuvent être réduites en fonction de la concentration plasmatique d'éthylène glycol selon le schéma suivant.

Éthylène glycol plasmatique (g/L)	Éthylène glycol plasmatique (mmol/L)	Fomépizole (mg/kg)					
		Dose de charge	2e dose T + 12 h	3e dose T + 24 h	4e dose T + 36 h	5e dose T + 48 h	6e dose T + 60 h
6	96	15	10	10	10	7,5	5
3	48	15	10	10	10	7,5	
1,5	24	15	10	10	7,5		
0,75	12	15	10	7,5			
0,35	5,6	15	7,5				
0,1 à 0,3	1,6 à 5,5	15					

Place de l'hémodialyse

Le recours à l'épuration extrarénale doit être discuté en termes de bénéfices/risques potentiels. La technique de référence d'épuration reste l'hémodialyse, même si l'hémofiltration et l'hémodialyse continue (CVVHD/HDF) peuvent être utilisées avec efficacité [68]. L'épuration extrarénale permet de corriger l'acidose métabolique et d'éliminer les métabolites toxiques [69–71]. Grâce à l'expérience issue de l'épidémie tchèque d'intoxications au méthanol, il a été démontré une meilleure clairance du méthanol et du formate par la technique de dialyse intermittente par rapport aux techniques continues [72].

Pour l'intoxication par EG, la détermination de la concentration sanguine d'acide glycolique, certes difficile à obtenir, permettrait de définir les patients qui développeront une insuffisance rénale et devraient donc bénéficier de l'hémodialyse. Ainsi, une concentration initiale en acide glycolique > 10 mmol/L prédit la survenue d'une insuffisance rénale aiguë avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 94 % [69].

L'hémodialyse est réservée aux cas d'intoxication grave par l'EG ou le méthanol [8, 14, 52, 53] : acidose métabolique majeure non corrigée par l'alcalinisation (pH ≤ 7,20 ou bicarbonates ≤ 5 mmol/L), insuffisance rénale aiguë ; et pour le méthanol, troubles visuels et méthanolémie ≥ 0,2 g/L (encadré 321.2). Le fomépizole peut permettre d'éviter l'hémodialyse dans les cas d'intoxications non compliquées par l'EG ou le méthanol [73, 74]. Ainsi, une concentration d'EG ≥ 0,5 g/L ne doit plus être utilisée comme critère indépendant pour entreprendre une hémodialyse. À l'inverse, l'élimination bien plus lente des formates, notamment chez certains sujets plus vulnérables, devrait encourager le recours plus systématique à l'hémodialyse en cas de concentration élevée en méthanol ≥ 0,5 g/L [75, 76]. La présence de troubles visuels est toujours considérée comme une indication stricte d'hémodialyse au cours des intoxications par le méthanol : associée au fomépizole, il a été possible de voir régresser, voire normaliser des anomalies visuelles objectives initiales [77, 78]. Récemment, le groupe EXTRIP, regroupant des experts internationaux, a établi des recommandations pour l'épuration extrarénale au cours de l'intoxication au méthanol (encadré 321.3) [54].

Encadré 321.2

Recommandations des sociétés savantes américaines et européennes de toxicologie pour les indications d'hémodialyse [52, 53].

Intoxication par l'éthylène glycol

- pH artériel < 7,10 ou 7,25-7,30.
- Baisse du pH artériel > 0,05 dans la zone anormale de pH au décours de la perfusion de bicarbonates.
- Incapacité de maintien du pH artériel > 7,3 malgré la perfusion de bicarbonates.
- Baisse de la réserve alcaline > 5 mmol/L malgré la perfusion de bicarbonates.
- Insuffisance rénale aiguë (créatininémie > 265 µmol/L ou augmentation de la créatininémie > 90 µmol/L).
- Aggravation des signes vitaux malgré le traitement symptomatique.

Intoxication par le méthanol

- pH artériel < 7,10 ou 7,25-7,30.
- Baisse du pH artériel > 0,05 dans la zone anormale de pH au décours de la perfusion de bicarbonates.
- Incapacité de maintien du pH artériel > 7,3 malgré la perfusion de bicarbonates.
- Baisse de la réserve alcaline > 5 mmol/L malgré la perfusion de bicarbonates.
- Troubles visuels.
- Insuffisance rénale aiguë.
- Aggravation des signes vitaux malgré le traitement symptomatique.
- Concentration plasmatique initiale de méthanol ≥ 0,5 g/L (15,6 mmol/L)[1].
- Vitesse d'élimination du méthanol < 0,1 g/L (3,1 mmol/L) par 24 h.

[1] La recommandation d'hémodialyse basée uniquement sur la concentration de l'alcool toxique est actuellement débattue.

Encadré 321.3

Recommandations du groupe EXTRIP pour les indications d'hémodialyse en cas d'intoxication par le méthanol (avec les niveaux de preuve dans la littérature) [54].

- Intoxication sévère au méthanol (grade 1D), incluant au moins l'un des éléments suivants :
  - coma (grade 1D) ;
  - convulsions (grade 1D) ;
  - déficit visuel *de novo* (grade 1D) ;
  - acidose métabolique à trou anionique élevé ;
  - pH artériel ≤ 7,15 (grade 1D) ;
  - acidose métabolique persistante malgré le traitement symptomatique et les antidotes (grade 1D) ;
  - trou anionique > 24 mmol/L (grade 1D) ; calculé par la formule ($[Na^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$).
- Concentration de méthanol plasmatique :
  - 700 mg/L ou 21,8 mmol/L si traitement avec fomépizole (grade 1D) ;
  - 600 mg/L ou 18,7 mmol/L si traitement par éthanol (grade 1D) ;
  - 500 mg/L or 15,6 mmol/L en l'absence de blocage de l'alcool déshydrogénase (grade 1D) ;
  - En l'absence de possibilité de dosage du méthanol, le trou osmolaire devrait être informatif (grade 1D).
- Dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë (grade 1D).

Pour optimiser l'épuration extrarénale, il est recommandé :

- l'hémodialyse intermittente est la modalité de choix (grade 1D). Les modes d'épuration continue sont des alternatives acceptables en l'absence de disponibilité de l'hémodialyse (grade 1D) ;
- les inhibiteurs de l'alcool déshydrogénase doivent être poursuivis pendant l'épuration (grade 1D), de même que l'acide folinique ;
- l'épuration peut être stoppée lorsque la concentration de méthanol est < 200 mg/L ou 6,2 mmol/L en présence d'une amélioration clinique (grade 1D).

La durée de l'hémodialyse doit être décidée en fonction des paramètres toxicocinétiques. L'objectif est d'obtenir une concentration en alcool toxique non dosable ou < 0,2 g/L. Pour cela, une durée de 8 heures

est habituellement recommandée. Une méthode récente de calcul de la durée nécessaire de dialyse a été validée [78] : RDT (h) = [-V.Ln(5/A)]/0,06 k, avec V (L) pour l'estimation de Watson de l'eau corporelle totale, A (mmol/L) pour la concentration initiale d'alcool toxique et k (mL/min) pour la valeur 80 % de la clairance d'urée du dialyseur spécifiée par son fabricant [79]. La saturation du bain de dialyse en méthanol ou EG impose son remplacement, en cas de dialyse de plus de 4 heures, pour éviter une baisse de la clairance.

En cas d'hémodialyse associée, la posologie d'entretien du 4-MP doit être augmentée à 1-1,5 mg/kg/h pour compenser les pertes dans le dialysat. L'allongement de la demi-vie du glycol ou de l'alcool toxique (jusqu'à environ 50 h pour le méthanol) en présence d'un inhibiteur de l'ADH représente une difficulté supplémentaire pour un traitement par éthanol.

Pour les nombreux autres glycols et alcools toxiques, le traitement est encore mal codifié [2, 3]. Il fait principalement appel aux mesures symptomatiques et à l'épuration extrarénale en cas de gravité clinique [80]. Le fomépizole a été utilisé avec succès, mais uniquement dans quelques rares cas. Pour certains autres toxiques que le méthanol et l'EG, il est parfois difficile de savoir si le métabolite est (ou non) plus toxique que la molécule ingérée. Enfin, le fomépizole serait également très intéressant pour la prise en charge d'un syndrome antabuse sévère induit par la prise associée d'éthanol et de disulfiram, situation fréquemment confondue avec une intoxication par un alcool toxique [81, 82].

Conclusion

Les intoxications par les glycols et alcools toxiques sont potentiellement graves. Il faut sans délai administrer un inhibiteur de l'alcool déshydrogénase, afin de bloquer le métabolisme hépatique et d'éviter l'aggravation des troubles, source de séquelles invalidantes. Le fomépizole, inhibiteur compétitif de l'ADH, doit être prescrit le plus précocement possible, dès la suspicion de l'intoxication, en cas d'anamnèse compatible chez un patient asymptomatique ou devant une acidose métabolique à trou anionique augmenté, avant même d'obtenir une confirmation analytique. Son efficacité, son absence d'effets secondaires significatifs et sa facilité d'administration lui confèrent le statut d'antidote de première ligne.

Références

[1] Mowry J.B., Spyker D.A., Cantilena Jr. L.R., et al. 2013 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 31st Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52:1032–1283.

[2] Kraut J.A., Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:208–225.

[3] Kruse J.A. Methanol and ethylene glycol intoxication. *Crit Care Clin.* 2012;28:661–711.

[4] Moreau C.L., Kerns II W., Tomaszewski C.A., et al. Glycolate kinetics and hemodialysis in ethylene glycol poisoining. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998;36:659–666.

[5] Tintu A., Rouwet E., Russcher H. Interference of ethylene glycol with (L)-lactate measurement is assay-dependent. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(Pt 1):70–72.

[6] Manini A.F., Hoffman R.S., McMartin K.E., et al. Relationship between serum glycolate and falsely elevated lactate in severe ethylene glycol poisoning. *J Anal Toxicol.* 2009;33:174–176.

[7] McMartin K. Are calcium oxalate crystals involved in the mechanism of acute renal failure in ethylene glycol poisoning? *Clin Toxicol (Phila).* 2009;47:859–869.

[8] Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *N Engl J Med.* 2009;360:2216–2223.

[9] Rahman S.S., Kadakia S., Balsam L., et al. Autonomic dysfunction as a delayed sequelae of acute ethylene glycol ingestion : a case report and review of the literature. *J Med Toxicol.* 2012;8:124–129.

[10] Reddy N.J., Sudini M., Lewis L.D. Delayed neurological sequelae from ethylene glycol, diethylene glycol and methanol poisonings. *Clin Toxicol (Phila).* 2010;48:967–973.

[11] Hylander B., Kjellstrand C.M. Prognostic factors and treatment of severe ethylene glycol intoxication. *Intensive Care Med.* 1996;22:546–552.

[12] Coulter C.V., Farquhar S.E., McSherry C.M., et al. Methanol and ethylene glycol acute poisonings – predictors of mortality. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49:900–906.

[13] Johnson B., Meggs W.J., Bentzel C.J. Emergency department hemodialysis in a case of severe ethylene glycol poisoning. *Ann Emerg Med.* 1999;33:108–110.

[14] Mégarbane B., Borron S.W., Baud F.J. Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. *Intensive Care Med.* 2005;31:189–195.

[15] Sivilotti M.L.A., Burns M.J., Mcmartin K.E., et al. Toxicokinetics of ethylene glycol during fomepizole therapy : implications for management. *Ann Emerg Med.* 2000;36:114–125.

[16] Zakharov S., Pelclova D., Urban P., et al. Czech mass methanol outbreak 2012: epidemiology, challenges and clinical features. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52:1013–1024.
[17] Hassanian-Moghaddam H., Nikfarjam A., Mirafzal A., et al. Methanol mass poisoning in Iran: role of case finding in outbreak management. *J Public Health (Oxf).* 2015;37:354–359.
[18] Paasma R., Hovda K.E., Tikkerberi A., et al. Methanol mass poisoning in Estonia: outbreak in 154 patients. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45:152–157.
[19] Hovda K.E., Hunderi O.H., Tafjord A.B., et al. Methanol outbreak in Norway 2002-2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *J Intern Med.* 2005;258:181–190.
[20] Bebarta V.S., Heard K., Dart R.C. Inhalational abuse of methanol products: elevated methanol and formate levels without vision loss. *Am J Emerg Med.* 2006;24:725–728.
[21] Karaduman F., Asil T., Balci K., et al. Bilateral basal ganglionic lesions due to transdermal methanol intoxication. *J Clin Neurosci.* 2009;16:1504–1506.
[22] Sefidbakht S., Rasekhi A.R., Kamali K., et al. Methanol poisoning: acute MR and CT findings in nine patients. *Neuroradiology.* 2007;49:427–435.
[23] Vakil A., Upadhyay H., Sherani K., et al. A 44-year-old woman with metabolic acidosis, high anion gap, and delayed neurologic deterioration. *Chest.* 2015;147:e18–e21.
[24] Hantson P., de Tourtchaninoff M., Simoens G., et al. Evoked potentials investigation of visual dysfunction after methanol poisoning. *Crit Care Med.* 1999;27:2707–2715.
[25] Liu J.J., Daya M.R., Carrasquillo O., et al. Prognostic factors in patients with methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998;36:175–181.
[26] Paasma R., Hovda K.E., Hassanian-Moghaddam H., et al. Risk factors related to poor outcome after methanol poisoning and the relation between outcome and antidotes : a multicenter study. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50:823–831.
[27] Sanaei-Zadeh H., Esfeh S.K., Zamani N., et al. Hyperglycemia is a strong prognostic factor of lethality in methanol poisoning. *J Med Toxicol.* 2011;7:189–194.
[28] Desai T., Sudhalkar A., Vyas U., et al. Methanol poisoning: predictors of visual outcomes. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:358–364.
[29] Sanaei-Zadeh H., Zamani N., Shadnia S. Outcomes of visual disturbances after methanol poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49:102–107.
[30] Sklienka P., Neiser J., Sevčík P., et al. Successful kidney transplant from methanol-intoxicated donors. *Prog Transplant.* 2014;24:199–205.
[31] Hovda K.E., Andersson K.S., Urdal P., et al. Methanol and formate kinetics during treatment with fomepizole. *Clin Toxicol (Phila).* 2005;43:221–227.
[32] Bunc M., Pezdir T., Mozina H., et al. Butanol ingestion in an airport hangar. *Hum Exp Toxicol.* 2006;25:195–197.
[33] Zvosec D.L., Smith S.W., Mccutcheon J.R., et al. Adverse events, including death, associated with the use of 1,4-butanediol. *N Engl J Med.* 2001;344:87–94.
[34] Ortmann L.A., Jaeger M.W., James L.P., et al. Coma in a 20-month-old child from an ingestion of a toy containing 1,4-butanediol, a precursor of gamma-hydroxybutyrate. *Pediatr Emerg Care.* 2009;25:758–760.
[35] Schep L.J., Knudsen K., Slaughter R.J., et al. The clinical toxicology of γ-hydroxybutyrate, γ-butyrolactone and 1,4-butanediol. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50:458–470.
[36] Rentz E.D., Lewis L., Mujica O.J., et al. Outbreak of acute renal failure in Panama in 2006: a case-control study. *Bull World Health Organ.* 2008;86:749–756.
[37] Sosa N.R., Rodriguez G.M., Schier J.G., et al. Clinical, laboratory, diagnostic, and histopathologic features of diethylene glycol poisoning : Panama, 2006. *Ann Emerg Med.* 2014;64:38–47.
[38] Imam Y.Z., Kamran S., Karim H., et al. Neurological manifestation of recreational fatal and near-fatal diethylene glycol poisonings: case series and review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2014;93: e62.
[39] Schep L.J., Slaughter R.J., Temple W.A., et al. Diethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2009;47:525–535.
[40] Conklin L., Sejvar J.J., Kieszak S., et al. Long-term renal and neurologic outcomes among survivors of diethylene glycol poisoning. *JAMA Intern Med.* 2014;174:912–917.
[41] Landry G.M., Dunning C.L., Conrad T., et al. Diglycolic acid inhibits succinate dehydrogenase activity in human proximal tubule cells leading to mitochondrial dysfunction and cell death. *Toxicol Lett.* 2013;221:176–184.
[42] Zosel A., Egelhoff E., Heard K. Severe lactic acidosis after an iatrogenic propylene glycol overdose. *Pharmacotherapy.* 2010;30:219.

[43] Slaughter R.J., Mason R.W., Beasley D.M., et al. Isopropanol poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52:470–478.
[44] Wang G.S., Yin S., Shear B., et al. Severe poisoning after accidental pediatric ingestion of glycol ethers. *Pediatrics.* 2012;130:e1026–e1029.
[45] Hovda K.E., Hunderi O.H., Rudberg N., et al. Anion and osmolal gaps in the diagnosis of methanol poisoning : clinical study in 28 patients. *Intensive Care Med.* 2004;30:1842–1846.
[46] Brent J., McMartin K., Phillips S., et al. Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. Methylpyrazole for Toxic Alcohols Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340:832–838.
[47] Brent J., McMartin K., Phillips S., et al. Methylpyrazole For Toxic Alcohols Study Group. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med.* 2001;344:424–429.
[48] Porter W.H., Rutter P.W., Yao H.H. Simultaneous determination of ethylene glycol and glycolic acid in serum gas chromatography – mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* 1999;23:591–597.
[49] Hovda K.E., Urdal P., Jacobsen D. Increased serum formate in the diagnosis of methanol poisoning. *J Anal Toxicol.* 2005;29:586–588.
[50] McStay C.M., Gordon P.E. Images in clinical medicine. Urine fluorescence in ethylene glycol poisoning. *N Engl J Med.* 2007;356:611.
[51] Caravati E.M., Erdman A.R., Christianson G., et al. American Association of Poison Control Centers. Ethylene glycol exposure: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2005;43:327–345.
[52] Barceloux D.G., Krenzelok E.P., Olson K., et al. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999;37:537–560.
[53] Barceloux D.G., Bond G.R., Krenzelok E.P., et al. American Academy of Clinical Toxicology Ad Hoc Committee On The Treatment Guidelines For Methanol Poisoning. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40:415–446.
[54] Roberts D.M., Yates C., Megarbane B., et al. EXTRIP Work Group. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. *Crit Care Med.* 2015;43:461–472.
[55] Lim C.S., Bryant S.M. Forgoing the Folate? Contemporary Recommendations for Methanol Poisoning and Evidence Review. *Am J Ther.* 2014 (in press).
[56] Roy M., Bailey B., Chalut D., et al. What are the adverse effects of ethanol used as an antidote in the treatment of suspected methanol poisoning in children. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41:155–161.
[57] Sivilotti M.L. Ethanol: tastes great! Fomepizole: less filling! *Ann Emerg Med.* 2009;53:451–453.
[58] Beatty L., Green R., Magee K., et al. A systematic review of ethanol and fomepizole use in toxic alcohol ingestions. *Emerg Med Int.* 2013;2013:638057.
[59] Rietjens S.J., de Lange D.W., Meulenbelt J. Ethylene glycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol? *Neth J Med.* 2014;72:73–79.
[60] Lepik K.J., Sobolev B.G., Levy A.R., et al. Medication errors associated with the use of ethanol and fomepizole as antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49:391–401.
[61] Ghannoum M., Hoffman R.S., Mowry J.B., et al. Trends in toxic alcohol exposures in the United States from 2000 to 2013: a focus on the use of antidotes and extracorporeal treatments. *Semin Dial.* 2014;27:395–401.
[62] McMartin K.E., Sebastian C.S., Dies D., et al. Kinetics and metabolism of fomepizole in healthy humans. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50:375–383.
[63] Mégarbane B., Houzé P., Baud F.J. Oral fomepizole administration to treat ethylene glycol and methanol poisonings: advantages and limitations. *Clin Toxicol (Phila).* 2008;46:1097.
[64] Brent J. Fomepizole for the treatment of pediatric ethylene and diethylene glycol, butoxyethanol, and methanol poisonings. *Clin Toxicol (Phila).* 2010 Jun;48(5):401–406.
[65] Frémont D., Berleur M.P., Mégarbane B. Loading dose of fomepizole is safe in children with presumed toxic alcohol exposure – a case series. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;115:229–230.
[66] Darracq M.A., Rentmeester L.L., Clark R.F., et al. Cost of hemodialysis versus fomepizole-only for treatment of ethylene glycol intoxication. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51:188.
[67] Zakharov S., Navratil T., Pelclova D. Fomepizole in the treatment of acute methanol poisonings: Experience from the Czech mass methanol outbreak 2012-2013. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014;158:641–649.
[68] Gilbert C., Baram M., Marik P.E. Continuous venovenous hemodiafiltration in severe metabolic acidosis secondary to ethylene glycol ingestion. *South Med J.* 2010;103:846–847.

[69] Kerns 2nd W., Tomaszewski C., McMartin K., et al. Methylpyrazole for Toxic Alcohols: Formate kinetics in methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41:257–258.
[70] Porter W.H., Rutter P.W., Bush B.A., et al. Ethylene glycol toxicity: the role of serum glycolic acid in hemodialysis. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001;39:607–615.
[71] Yip L., Jacobsen D. Endogenous formate elimination and total body clearance during hemodialysis. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40:137–143.
[72] Zakharov S., Pelclova D., Navratil T., et al. Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney Int.* 2014;86:199–207.
[73] Borron S.W., Mégarbane B., Baud F.J. Fomepizole in treatment of uncomplicated ethylene glycol poisoning. *Lancet.* 1999;354:831.
[74] Mégarbane B., Borron S.W., Trout H., et al. Treatment of acute methanol poisoning with fomepizole. *Intensive Care Med.* 2001;27:1370–1378.
[75] Hovda K.E., Froyshov S., Gudmundsdottir H., et al. Fomepizole may change indication for hemodialysis in methanol poisoning : prospective study in seven cases. *Clin Nephrol.* 2005;64:190–197.
[76] Hovda K.E., Jacobsen D. Expert opinion: fomepizole may ameliorate the need for hemodialysis in methanol poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 2008;27:539–546.
[77] Essama Mbia J.J., Guerit J.M., Haufroid V., et al. Fomepizole therapy for reversal of visual impairment after methanol poisoning : a case documented by visual evoked potentials investigation. *Am J Ophtalmol.* 2002;134:914–916.
[78] Sivilotti M.L., Burns M.J., Aaron C.K., et al. Reversal of severe methanol-induced visual impairment : no evidence of retinal toxicity due to fomepizole. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001;39:627–631.
[79] Youssef G.M., Hirsch D.J. Validation of a method to predict required dialysis time for cases of methanol and ethylene glycol poisoning. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:509–511.
[80] Hoyte C.O., Leikin J.B. Management of diethylene glycol ingestion. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50:525–527.
[81] Lindros K.O., Stowell A., Pikkarainen P., et al. The disulfiram (antabuse) – alcohol reaction in male alcoholics : its efficient management by 4-methylpyrazole. *Alcohol Clin Exp Res.* 1981;5:528–530.
[82] Sande M., Thompson D., Monte A.A. Fomepizole for severe disulfiram-ethanol reactions. *Am J Emerg Med.* 2012;30:262 e3-5.

CHAPITRE 322

Intoxications par solvants

V. Danel

Les solvants forment un vaste ensemble de produits issus du raffinage du pétrole et de la pétrochimie. Les caractéristiques de quelques hydrocarbures et solvants figurent sur le Tableau 322.1. Leurs utilisations sont très larges en milieu industriel. Ils entrent également dans la composition de nombreux produits domestiques et de bricolage. Ils sont responsables de fréquentes intoxications aiguës professionnelles et domestiques : exposition cutanée ou inhalation aiguë chez l'adulte, ingestion accidentelle chez l'enfant, accident de siphonage ou du cracheur de feu, abus chez l'adolescent et le jeune adulte [1–4]. En revanche, les intoxications suicidaires sont relativement rares. Les solvants peuvent faire l'objet d'un usage détourné par les toxicomanes « sniffeurs » [5–8], et sont parfois à l'origine de morts subites chez des adolescents, par anoxie ou effet arythmogène des solvants chlorés [9, 10].

Tableau 322.1

Hydrocarbures et solvants : caractéristiques [14].

	Volatilité	Pénétration percutanée	Activation métabolique	Pouvoir irritant	Pouvoir ébrionarcotique	Toxicité spécifique
Cyclohexane CH_2- $(CH_2)_4$-CH_2	++	+	Non	0 à +	++	
Toluène CH_3–C_6H_5	++	+ à ++	Non	+	++	Malformations congénitales
Xylènes $(CH_3)_2$–C_6H_4	++	++ à +++	Non	+	++	
Chlorure de méthylène (dichlorométhane) CH_2Cl_2	+++	+ à ++	Non	++	++	Intoxication oxycarbonée
Trichloréthylène CCl_2 = CHCl	++	+	Oui	++	++	Cœur Cancérogène ?
Perchloréthylène (tétrachloroéthylène) CCl_2 = CCl_2	++	+	Oui (pour 3 %)	++	+	Cancérogène ?
1,1,1-trichloréthane CCl_3-CH_3	++	++	Oui (pour 6 %)	+	++	
Tétrachlorure de carbone CCl_4	++ à +++	+	Oui	+	++	Foie Rein Cancérogène
Monochlorobenzène C_6H_5Cl	++	+	Oui	++	+++	Foie Rein Cancérogène ?
Acétone CH_3-CO-CH_3	+++	+ à ++	Non	+ à ++	++ à +++	
Acétate d'éthyle CH_3-CO-O-CH_2-CH_3	+++	+	Non	++	+ à ++	
Tétrahydrofuranne CH_2-O- $(CH_2)_2$-CH_2	+++	++	Non	+++	+	Foie Nerf périphérique ?
1,4-dioxanne CH_2-O- $(CH_2)_2$-O-CH_2	+	+ à ++	Oui	++	++	Foie et rein
Diméthylformamide $(CH_3)_2$N-CH = O	+	+++	Oui	++	++	Foie Cancérogène ?
Diméthylsulfoxyde $(CH_3)_2$SO	0 à +	+++	Non	++	+	
Pyridine NC_5H_5	++	++	Non	++ à +++	++	Foie
Sulfure de carbone CS_2	+++	++	Oui	++	+++	Nerf périphérique Vaisseaux Thyroïde

Toxicocinétique

Absorption

Les dérivés pétroliers et les hydrocarbures aliphatiques sont faiblement résorbés par voie digestive et n'ont qu'une faible toxicité systémique par cette voie [1, 11]. Les autres hydrocarbures (aromatiques, halogénés, et autres hydrocarbures substitués), les alcools, les éthers et cétones sont très facilement résorbés par toutes les voies. De façon générale, la voie d'entrée et la pénétration dans l'organisme sont liées au degré de viscosité et de volatilité ainsi qu'à la tension de surface du produit ; par exemple, la résorption pulmonaire est d'autant plus importante que le produit a une faible viscosité, une grande volatilité et une faible tension de surface.

Distribution

La distribution concerne tous les organes avec un tropisme marqué pour les tissus riches en graisses (tissu adipeux, système nerveux central, moelle osseuse, etc.) qui peuvent être le siège d'un stockage relatif, expliquant l'élimination plus lente des solvants chez les sujets obèses. Du fait de leur faible poids moléculaire, la plupart des solvants traversent facilement le placenta par simple diffusion.

Biotransformation

Les solvants sont métabolisés pour une fraction variable, principalement au niveau du foie, en composés hydrosolubles éliminés par le rein et/ou en composés volatils (CO_2, CO) éliminés par les poumons. Le plus souvent, la biotransformation hépatique passe d'abord par une oxydation microsomiale impliquant les mono-oxygénases à cytochromes P450. Les métabolites sont ensuite conjugués à des substrats endogènes (acide glucuronique, glutathion, sulfates, etc.) pour former des composés plus hydrosolubles et plus polaires, donc plus facilement excrétables.

Quelques molécules, chimiquement stables initialement, subissent une activation métabolique : l'oxydation microsomiale provoque l'apparition de métabolites intermédiaires hautement réactifs (époxydes, radicaux libres, etc.), plus toxiques que la molécule mère, capables de se lier de façon covalente à des macromolécules cellulaires et de provoquer des effets cytotoxiques et/ou génotoxiques. La conjugaison au glutathion est un des principaux mécanismes protecteurs vis-à-vis de ces métabolites réactifs ; ce mécanisme est dépassé lors d'une exposition à de fortes doses et/ou répétée.

Élimination

Une fraction variable selon les molécules est éliminée sans transformation par le poumon. Elle est supérieure à 50 % de la dose absorbée pour le chlorure de méthylène (dichlorométhane) et voisine de 90 % pour le perchloréthylène (tétrachloroéthylène) et le 1,1,1-trichloréthane. Les métabolites hydrosolubles provenant de la biotransformation hépatique sont excrétés par le rein.

Doses toxiques et analyse toxicologique

Les doses toxiques sont très variables ; elles dépendent du produit en cause et de la voie d'entrée. L'inhalation pendant quelques minutes de 3000 ppm (partie par million) de trichloréthylène provoque un coma, tandis qu'avec les solvants pétroliers, il faut des concentrations de l'ordre de 10 000 ppm ; pour le chlorure de méthylène, l'inhalation de 20 000 ppm pendant 30 minutes est nécessaire à l'apparition d'un coma. L'inhalation trachéobronchique de quelques millilitres d'un solvant pétrolier peut entraîner une pneumopathie chimique, alors que l'ingestion de 100 à 200 ml peut n'avoir que des conséquences minimes chez l'adulte. L'ingestion d'une gorgée de solvant pétrolier est suffisante pour provoquer une somnolence chez l'enfant. L'ingestion de 10 à 20 ml de tétrachlorure de carbone peut entraîner une intoxication grave. L'analyse toxicologique est rarement disponible en urgence ; elle a en fait peu d'intérêt clinique. Elle peut avoir un intérêt médicolégal et en cas d'exposition professionnelle. Au moindre doute, des prélèvements biologiques (sang, urine) doivent être conservés pour analyse ultérieure.

Intoxications aiguës

Appareil digestif

Après ingestion, pratiquement tous les solvants entraînent des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la diarrhée. Ces symptômes sont dus à une congestion muqueuse diffuse sans ulcération ;

la fibroscopie est le plus souvent inutile. Les vomissements, spontanés ou provoqués, majorent le risque d'inhalation trachéobronchique.

Système nerveux central

Tous les hydrocarbures et solvants peuvent entraîner une dépression nerveuse centrale lors de l'ingestion d'une quantité importante. Elle est le plus souvent modérée après ingestion de dérivés pétroliers et d'hydrocarbures aliphatiques. L'inhalation de fortes concentrations provoque des manifestations ébrionarcotiques avec sensations d'ivresse, céphalées, vertiges et nausées, réversibles en quelques heures après retrait de l'atmosphère contaminée. En cas d'exposition massive, apparaissent des troubles de conscience pouvant aller jusqu'au coma, parfois convulsif (anoxie). L'inhalation de vapeurs concentrées de tétrahydrofuranne (THF) pourrait être responsable de convulsions.

Peau et muqueuses

La projection oculaire d'un solvant ne provoque, dans la majorité des cas, qu'une conjonctivite irritative banale. Le traitement consiste en un lavage précoce, abondant et prolongé pendant au moins 10 à 15 minutes, à l'eau courante. Certaines molécules plus agressives comme le chlorure de méthylène (dichlorométhane), le diméthylformamide (DMF), le tétrahydrofuranne, la pyridine, la N-méthylpyrrolidone peuvent entraîner un œdème, voire des érosions superficielles de la cornée. La projection cutanée est habituellement sans conséquence notable et relève également d'un lavage à l'eau courante. Néanmoins, les composés cités ci-dessus peuvent provoquer, à forte concentration et si le contact est prolongé, des brûlures chimiques pouvant aller jusqu'à l'épidermolyse avec décollements cutanés. Les brûlures dues au DMF sont volontiers retardées, d'aspect souvent fripé et cartonné. Leur prise en charge est non spécifique.

En cas de contamination étendue et prolongée, les brûlures peuvent se compliquer d'une intoxication systémique associant des signes ébrionarcotiques et des manifestations liées à l'éventuelle toxicité spécifique du solvant.

Voies respiratoires

Une bronchopneumopathie chimique par fausse route peut être observée à la suite d'une ingestion accidentelle (enfant), d'un accident de siphonage chez l'adulte, d'un accident du cracheur de feu [12], ou d'une manœuvre intempestive d'évacuation digestive (vomissements provoqués, lavage gastrique). Elle est le plus souvent associée à des hydrocarbures de faible viscosité. La diffusion des hydrocarbures jusqu'aux alvéoles est facilitée par l'inspiration forcée et leur faible tension superficielle (« pouvoir mouillant ») ; ils solubilisent le surfactant lipidique et induisent une réaction inflammatoire. Un accès de toux initial, une gêne respiratoire, une douleur rétrosternale doivent faire suspecter une inhalation. La corrélation radioclinique est mauvaise [4]. L'auscultation est un meilleur critère ; elle peut objectiver des râles bronchiques et quelques crépitants. L'évolution peut se faire en quelques heures vers une véritable pneumopathie. Des opacités floconneuses mal limitées, souvent paracardiaques droites, sont visibles sur la radiographie pulmonaire au bout de 24 à 48 heures. Une fièvre traduit la surinfection, fréquente. Le traitement est celui d'une pneumopathie infectieuse. La corticothérapie n'a pas démontré son intérêt ; l'antibiothérapie ne doit pas être systématique. L'apparition d'un œdème aigu du poumon lésionnel avec syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est exceptionnelle ; le traitement médicamenteux comme les modalités de ventilation ne présentent aucune spécificité. En l'absence de symptômes dans les 4 à 6 heures après l'exposition, l'évolution vers une pneumopathie est peu probable.

La pyrolyse des solvants chlorés, comme le trichloréthylène ou le chlorure de méthylène, libère du chlore, de l'acide chlorhydrique gazeux et du phosgène. Ces gaz sont caustiques, à l'origine d'un œdème aigu du poumon lésionnel ou d'équivalents mineurs (toux, dyspnée, oppression thoracique), immédiats ou retardés. La pyrolyse des fréons libère également du phosgène, ainsi que de l'acide fluorhydrique gazeux. L'inhalation de vapeurs très concentrées de solvants chlorés, de pyridine, de tétrahydrofuranne peut entraîner des signes irritatifs des voies aériennes supérieures, voire déclencher un bronchospasme chez des sujets sensibles (asthmatiques, bronchiteux chroniques).

Cœur et vaisseaux

Troubles du rythme

De nombreux hydrocarbures volatils, en particulier les solvants chlorés (trichloréthylène, perchloréthylène) peuvent entraîner des troubles de l'excitabilité myocardique (salves d'extrasystoles ventriculaires, tachycardie voire fibrillation ventriculaire) lorsqu'ils sont inhalés [5–10]. Des morts subites par arythmie ventriculaire liée à une sensibilisation du myocarde aux catécholamines endogènes ont été rapportées chez des toxicomanes « sniffeurs ». L'exposition à de très fortes concentrations de fréons provoque un coma pouvant se compliquer d'une diminution de la contractilité myocardique et de troubles du rythme. Les troubles sont nettement favorisés par une éventuelle pathologie cardiaque préexistante, l'hyperadrénergie (effort physique, stress) et surtout l'hypoxie [5, 7, 8]. Des décès par inhalation volontaire de butane, méthane, propane et d'éthane ont également été rapportés.

L'intoxication aiguë par le trichloréthylène, le plus souvent par ingestion dans un but suicidaire, est bien documentée. Le tableau clinique associe des troubles neuropsychiques (état pseudo-ébrieux, ataxie, troubles du comportement, hallucinations, troubles de la vigilance, coma), des troubles digestifs précoces, intenses et prolongés (épigastralgies, vomissements, diarrhée caustique), et des troubles cardiovasculaires (collapsus, troubles du rythme) [13, 14]. Le pronostic vital est lié à la survenue, souvent retardée, de troubles du rythme, en particulier ventriculaires. Là aussi, l'hyperexcitabilité est favorisée ou provoquée par les situations entraînant une décharge de catécholamines : hypoxie, hypercapnie, agitation, stress, exposition au froid. Le diagnostic repose sur l'anamnèse, la clinique, et la recherche des métabolites dans le sang et les urines (trichloroéthanol, acide trichloracétique). Le dosage du trichloréthylène est possible mais peu souvent disponible et sans grand intérêt pratique. Les solvants chlorés sont radio-opaques [15]. La prise en charge repose sur une réanimation symptomatique avec oxygénothérapie, et sur l'administration de propranolol en cas d'hyperexcitabilité ventriculaire : injection intraveineuse lente de 2,5 à 5 mg, puis relais par une perfusion continue de 0,5 à 1 $mg.h^{-1}$; le sevrage doit être progressif. Les sympathomimétiques, qui aggravent et peuvent déclencher les troubles du rythme, sont formellement contre-indiqués.

De façon générale, toute intoxication par solvant ou hydrocarbure donnant lieu à des troubles de conscience et/ou d'importantes brûlures impose une surveillance hospitalière d'au moins 36 à 48 heures avec monitorage cardiaque ; en effet, des arythmies retardées ont été décrites alors même que les signes neurologiques avaient disparu.

Angor

Le chlorure de méthylène (dichlorométhane) est partiellement métabolisé en monoxyde de carbone. Lors d'une exposition massive, ses effets ébrionarcotiques, marqués, sont aggravés par une intoxication oxycarbonée retardée de plusieurs heures [16–18]. En général, le taux de carboxyhémoglobine n'est que modérément augmenté, de l'ordre de 10 %, et n'apparaît pas responsable du décès. Cependant, plusieurs observations font état de taux pouvant atteindre 30 %, voire 50 %. L'inhalation prolongée de vapeurs concentrées peut favoriser la survenue d'une crise angineuse ou d'un infarctus du myocarde chez le coronarien.

Foie et rein

Les hépatonéphrites résultent le plus souvent d'expositions accidentelles, à forte dose, par inhalation de vapeurs et/ou contamination cutanée étendue et prolongée, à des dérivés dont la biotransformation produit des métabolites réactifs. Il s'agit le plus souvent de solvants chlorés comme le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone. Cependant, le chlorure de méthylène, le trichloréthylène, le tétrachloréthylène et le 1,1,1-trichloréthane ne sont pas hépatotoxiques ; les hépatites rapportées avec ces molécules sont actuellement attribuées aux impuretés des produits industriels. Selon le solvant, l'atteinte peut être purement hépatique ou prédominer sur le foie ou sur le rein.

Tétrachlorure de carbone

Après une phase ébrionarcotique, des troubles digestifs (anorexie marquée, nausées, vomissements) et un ictère ou subictère accompagné d'urines foncées s'installent dans un délai de 12 à 24 heures [19]. L'examen peut montrer une hépatomégalie sensible. Biologiquement, il existe une cytolyse hépatique massive avec des alanine transférases très élevées, jusqu'à plus de 100 fois la normale ; le taux de prothrombine et le facteur V sont abaissés de façon variable, signant l'insuffisance hépatocellulaire. Lorsqu'elle est pratiquée, la biopsie montre une nécrose hépatique centrolobulaire. Dans un nombre non négligeable de cas, le diagnostic n'est porté qu'au 3e ou 4e jour, lorsque l'atteinte hépatique se complique d'une tubulopathie aiguë oligoanurique

par nécrose tubulaire. L'évolution se fait, dans près de 90 % des cas, vers la guérison sans séquelles grâce à l'hémodialyse qui a transformé le pronostic. L'éthylisme chronique, à l'origine d'une induction des enzymes microsomiales, est un facteur aggravant.

Le traitement comprend des mesures symptomatiques de réanimation, l'hémodialyse et l'administration intraveineuse précoce de N-acétylcystéine (Fluimucil®), qui limite la nécrose hépatorénale en restaurant le stock de glutathion intracellulaire et en neutralisant directement les métabolites électrophiles [20]. Sur des arguments expérimentaux, l'oxygénothérapie hyperbare a été proposée pour limiter la peroxydation lipidique initiée par les radicaux libres ; son éventuel bénéfice n'est pas validé en clinique [21]. Expérimentalement, la prostaglandine E1 a un effet hépatoprotecteur ; elle a été utilisée avec succès dans quelques cas d'hépatites fulminantes, virales et toxiques (monochlorobenzène) ; son mécanisme d'action est inconnu.

Diméthylformamide (DMF)

Faiblement volatil mais doué d'une excellente pénétration percutanée, le DMF peut provoquer une cytolyse hépatique, habituellement bénigne, après contact unique ou répété sur plusieurs jours. Typiquement, le tableau comporte des brûlures des mains, accompagnées de signes ébrionarcotiques, puis des troubles digestifs, une asthénie et un subictère survenant 24 heures à 5 jours après le début de l'exposition [22]. Les transaminases ne sont que modérément augmentées dans la majorité des cas ; la biopsie montre une stéatose puis une nécrose centrolobulaire. L'administration précoce et prolongée de N-acétylcystéine paraît efficace pour limiter la cytolyse. Des suicides par le T61®, euthanasiant à usage vétérinaire associant agents anesthésiques et curare en solution dans du DMF, ont été rapportés, par ingestion ou injection parentérale [23, 24]. La survenue retardée d'une atteinte hépatique, parfois sévère, est attribuée au DMF ou à ses métabolites.

Divers

Le 1,2-dichloréthane provoque une hépatonéphrite tout à fait superposable à celle due au tétrachlorure de carbone, volontiers compliquée d'une rhabdomyolyse. Une atteinte hépatique a été décrite avec d'autres produits comme le 1,3-dichloro-2-propanol, le tétrahydrofuranne, le dioxanne et la pyridine. Une atteinte hépatorénale a été occasionnellement signalée lors d'intoxications massives, le plus souvent par ingestion, par certains solvants pétroliers ou cétones (cyclohexanone) ; leur pathogénie est indéterminée.

Autres atteintes

Des cas d'injections parentérales d'hydrocarbures, ou de produits domestiques ou phytosanitaires en solution dans des hydrocarbures (insecticides), ont été rapportés, le plus souvent dans un contexte suicidaire [25, 26]. Les manifestations cliniques sont liées au mode d'injection. L'injection intraveineuse peut entraîner une toxicité systémique, avec en particulier une atteinte pulmonaire semblable à celle qui est observée après inhalation. L'injection sous-cutanée n'entraîne que des signes locorégionaux, souvent retardés et volontiers extensifs : réaction inflammatoire, cellulite, abcès stérile ; une intervention chirurgicale (incision et drainage) est souvent nécessaire. Des nécroses cutanées et tendineuses peuvent être observées. Enfin, l'injection sous forte pression (pistolet à peinture, à graisse) peut entraîner un véritable syndrome compartimental.

Traitement : remarques générales

Dans tous les cas, le traitement est essentiellement symptomatique, avec une priorité pour le maintien de la fonction respiratoire (oxygénation, intubation, ventilation artificielle). La surveillance porte sur la respiration, l'état hémodynamique et l'électrocardiogramme, l'état neurologique (survenue possible de convulsions), l'équilibre acidobasique (acidose métabolique) et hydroélectrolytique (déshydratation).

Le traitement de la bronchopneumopathie chimique n'est pas spécifique. Dans les formes graves, les modalités de la ventilation artificielle ne sont pas différentes de celles appliquées aux pneumopathies sévères d'autre origine. Il en est de même pour le traitement d'un œdème pulmonaire lésionnel. Les corticoïdes et l'antibiothérapie ne doivent pas être systématiques.

En cas de collapsus, les amines sympathomimétiques doivent être utilisées avec prudence ; elles peuvent déclencher la survenue de troubles du rythme, en particulier avec les solvants chlorés et les fréons [5, 8, 14].

Le traitement antidotique est efficace dans quelques très rares cas de toxicité générale, comme la N-acétylcystéine dans le traitement de l'intoxication aiguë par le tétrachlorure de carbone.

L'épuration digestive en cas d'ingestion est controversée. Seul le lavage gastrique peut être envisagé en cas d'ingestion massive récente (< 1 heure) et de risque potentiel de toxicité systémique. Les voies aériennes

doivent être protégées par une intubation trachéale. Aucune manœuvre d'épuration digestive n'est indiquée en l'absence de toxicité systémique. Les ingestions minimes ne nécessitent qu'un pansement gastrique, en particulier chez l'enfant, et une surveillance à domicile.

Références

[1] Tormoehlen L.M., Tekulve J.J., Nanagas K.A. Hydrocarbon toxicity : a review. *Clin Tox.* 2014;52:479–489.

[2] Jolliff H.A., Fletcher E., Roberts K.J., et al. Pediatric hydrocarbon-related injuries in the United States : 2000-2009. *Pediatrics.* 2013;131:1139–1147.

[3] Reese E., Kimbrough R.D. Acute toxicity of gasoline and some additives. *Environ Health Perspect.* 1993;101:115–131.

[4] Testud F., Descotes J., Frantz P. Solvants pétroliers. In: Descotes J., Testud F., Frantz P., eds. *Les urgences en toxicologie.* Paris: Maloine; 1992:381–385.

[5] Flanagan R.J., Ruprah M., Meredith T.J., et al. An introduction to the clinical toxicology of volatile substances. *Drug Saf.* 1990;5:381–385 359-383.

[6] Kulberg A. Substance abuse : clinical identification and management. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33:325–361.

[7] Linden C.H. Volatile substances of abuse. *Emerg Med Clin North Am.* 1990;8:559–578.

[8] Meredith T.J., Ruprah M., Liddle A., et al. Diagnosis and treatment of acute poisoning with volatile substances. *Human Toxicol.* 1989;8:277–286.

[9] Kirk L.M., Anderson R.J., Martin K. Sudden death from toluene abuse. *Ann Emerg Med.* 1984;13:68.

[10] Kopec K.T., Brent J., Banner W., et al. Management of cardiac dysrhythmias following hydrocarbon abuse : clinical teaching case from NACCT acute and intensive care symposium. *Clin Tox.* 2014;52:141–145.

[11] Banner Jr. W., Walson P.D. Systemic toxicity following gasoline aspiration. *Am J Emerg Med.* 1983;3:292–294.

[12] Brander P.A., Taskinen E., Stenius-Aarniala B. Fire-eater's lung. *Eur Respir J.* 1992;5:112–114.

[13] Perbellini L., Olivato D., Zedde A., et al. Acute trichlorethylene poisoning by ingestion : clinical and pharmacokinetic aspects. *Intensive Care Med.* 1991;17:234–235.

[14] Taboulet P., Bekka R., Muszynski J., et al. Intoxication aiguë par le trichloréthylène. Toxicocinétique, aspects cliniques, pronostic et traitement. *Réan Urg.* 1996;5:9–15.

[15] Dally S., Garnier R., Bismuth C. Diagnosis of chlorinated hydrocarbon poisoning by X-ray examination. *Br J Ind Med.* 1987;44:424–425.

[16] Leikin J.B., Kaufman D., Lipscomb J.W., et al. Methylene chloride : report of five exposures and two deaths. *Am J Emerg Med.* 1990;8:534–537.

[17] Manno M., Rugge M., Cocheo V. Double fatal inhalation of dichloromethane. *Hum Exp Toxicol.* 1992;11:540–545.

[18] Rioux J.P., Myers R.A. Methylene chloride poisoning : a paradigmatic review. *J Emerg Med.* 1988;6:227–238.

[19] Testud F., Buisson I., Boggio M., et al. Intoxication aiguë sévère par le tétrachlorure de carbone, à propos d'un cas. *Arch Mal Prof.* 1995;56:635–638.

[20] Saviuc P. N-acétylcystéine. In: Baud F., Barriot P., Riou B., eds. *Les antidotes.* Paris: Masson; 1992:149–168.

[21] Bouachour G., Harry P. Indications de l'oxygénothérapie hyperbare en toxicologie. In: Baud F., Barriot P., Riou B., eds. *Les antidotes.* Paris: Masson; 1992:207–226.

[22] Garnier R., Chataigner D., Perez-Trigalou B., et al. Intoxications professionnelles par le diméthylformamide : 30 cas. *Arch Mal Prof.* 1992;53:111–120.

[23] Hantson P., Semaan C., Jouret J.C., et al. Intracardiac injection of T-61®, a veterinary euthanasia drug. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996;34:235–239.

[24] Nicolas F., Rodineau P., Rouzioux J.M., et al. Fulminant hepatic failure in poisoning due to ingestion of T-61, a veterinary euthanasia drug. *Crit Care Med.* 1990;18:573–575.

[25] Wedin G.P., Jones R.R. Parenteral administration of hydrocarbons. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1984;22:485–492.

[26] Sevcik P., Hep A., Peslova M. Intravenous xylene poisoning. *Intensive Care Med.* 1992;18:377–378.

CHAPITRE 323

Intoxications par les pesticides

G. Le Roux; D. Boels; N. Lerolle; P. Harry

Selon les données statistiques des Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) en France en 2013, sur 193 530 personnes exposées à l'ensemble des xénobiotiques, 7 819 ont été exposées à des produits phytosanitaires destinés à l'usage professionnel ou au jardinage. Ces expositions aux produits phytosanitaires ont été associées à 61 décès (0,88 %) et ont été responsables d'une mortalité plus forte que les expositions à tous les agents confondus (mortalité : 0,39 %).

Ces expositions aux produits phytosanitaires ont pour caractéristique de prédominer chez l'homme (sexe ratio : 1,15), quelles que soient les tranches d'âges et les circonstances d'exposition. Les expositions sont essentiellement accidentelles (accidents de l'enfant par défaut de perception du risque [n = 2 875], accidents professionnels [n = 446], accidents domestiques [n = 2 564], accidents de jardinage ou de bricolage [n = 835], pollution [n = 406], voie alimentaire [n = 133]). La majorité des expositions accidentelles sont de gravité faible ou nulle, puisque 60 % sont restées asymptomatiques. Il y a eu 560 expositions volontaires, dont 467 tentatives de suicide et 45 actes de malveillance envers autrui. Les expositions classées en gravité finale forte (engageant le pronostic vital) concernent 108 cas ; parmi tous les exposés aux produits phytosanitaires, 112 ont été pris en charge en réanimation, dont 15 sont décédés malgré cette prise en charge intensive.

Les intoxications par les pesticides doivent tenir compte de la composition des produits qui contiennent des surfactants, des adjuvants, des solvants qui peuvent à eux seuls rendre compte de la toxicité. Les CAPTV peuvent donner toutes les informations sur les risques liés aux compositions intégrales et aux expositions, et surtout recenser ces cas en toxicovigilance. La surveillance des intoxications aiguës ou chroniques aux pesticides fait l'objet d'une veille spécifique par le groupe de travail « phytoveille » des agences sanitaires (ANSES, InVS) et des CAPTV.

Dans ce chapitre, seront traitées les intoxications par les pesticides auxquelles les services de réanimation peuvent être actuellement confrontés ou qui peuvent nécessiter un tel niveau de soins. Certains pesticides retirés du marché depuis plusieurs années, qui étaient responsables d'intoxications sévères mais devenues exceptionnelles, ne sont pas traités dans cet article.

Rodenticides

Les expositions aux rodenticides sont relativement fréquentes, puisque 1 494 cas, dont 39 décès, sont recensés dans la base nationale des CAPTV en 2013. Il s'agit d'expositions accidentelles en majorité, notamment d'accidents domestiques de l'enfant (798 expositions), et le plus souvent de gravité nulle ou faible. Parmi les 241 intoxications volontaires en 2013, 33 ont été classées en gravité finale forte (risque vital) et 38 ont été prises en charge en réanimation.

Alphachloralose

L'alphachloralose ou glucochloral a été découvert en 1889 et son utilisation thérapeutique comme hypnotique a cessé depuis 1989. Sa seule utilisation est celle d'un raticide, taupicide ou corvicide sous forme de poudre ou en grains dont les concentrations varient de 4 à 9,7 %.

Toxicocinétique

Le glucochloral est une molécule stable résultant de la combinaison d'une molécule de glucose et d'une molécule de chloral [1]. Il est bien résorbé au niveau digestif. Son excrétion est urinaire sous forme libre et surtout sous forme de dérivés glucuroconjugués dont la concentration urinaire est 5 à 10 fois plus importante [2]. Sa demi-vie apparente est de 4-5 heures. La clairance urinaire du glucochloral libre est de 9

à 25 mL/min et représente 10 à 20 % de la clairance plasmatique. L'excrétion urinaire est indépendante du débit urinaire [1].

Symptomatologie

Les signes toxiques apparaissent en 1 à 2 heures après l'ingestion. Il s'agit d'une ébriété, de tremblements et parfois de vomissements. Pour des doses d'un gramme chez l'adulte et 20 mg/kg chez l'enfant, une encéphalopathie myoclonique puis un coma ou des convulsions sont observés. Les myoclonies sont amplifiées par des stimuli divers. Une hypersécrétion salivaire et bronchique est évocatrice mais inconstante. L'électroencéphalogramme révèle un tracé ralenti avec des ondes delta de 2-3 cycles/s de grand voltage à prédominance frontale et inconstamment des pointes-ondes symétriques et synchrones. Aucune manifestation électrocardiographique ou hémodynamique n'est observée en l'absence de complications non spécifiques. L'encombrement pulmonaire est la principale complication, les rhabdomyolyses sont rares. L'œdème cérébral est exceptionnel. Le coma au chloralose dure habituellement moins de trois jours. Les intoxications prolongées sont dues à des ingestions massives et à une absorption digestive persistante en raison d'un transit ralenti par le coma ou par l'absence de décontamination digestive précoce. La guérison est de règle sans séquelle.

Diagnostic

Le chloralose libre peut être détecté dans l'urine des trois premiers jours par la réaction colorimétrique de Fujiwara modifiée [1]. Lorsque le diagnostic est évoqué tardivement, c'est l'hydrolyse des dérivés conjugués qui révèle la présence de chloralose. L'encéphalopathie myoclonique correspond à des concentrations plasmatiques de chloralose libre inférieures à 5 mg/L et un coma profond est observé au-delà. Les décès préhospitaliers correspondent à des concentrations plasmatiques habituellement supérieures à 40 mg/L. Une concentration sanguine de 180 mg/L est compatible avec une guérison avec des soins de réanimation.

Traitement

Un lavage gastrique précoce est préconisé lorsque la dose supposée ingérée est massive (> 10 g), sinon le charbon activé suffit. Une irrigation intestinale par le PEG 4000 peut être utile pour diminuer l'effet réservoir digestif lors d'intoxications massives. Une protection trachéale par intubation est nécessaire en cas de coma. La ventilation contrôlée est indispensable durant les 24 premières heures selon la gravité du coma et la dépression respiratoire amplifiée par la sédation médicamenteuse. Les myoclonies ou les convulsions sont aisément contrôlées par les benzodiazépines de demi-vie brève. Il est inutile de chercher à supprimer les pointes-ondes électroencéphalographiques par le phénobarbital ou le thiopental sans risquer une escalade thérapeutique inutile. La curarisation est contre-indiquée car elle peut masquer un état de mal convulsif non contrôlé et les morphiniques n'ont aucune indication. Une dose de 10 µg/kg d'atropine permet de diminuer l'hypersécrétion bronchique. Une polyurie induite ne change pas l'évolution de l'intoxication au chloralose, une diurèse normale d'environ 1 mL/min suffit à son élimination.

Rodenticides antivitamine K

L'intoxication par les rodenticides antivitamine K (AVK) concerne le réanimateur à la phase tardive des complications hémorragiques. Les présentations concentrées de chlorophacinone et bromadiolone ne sont plus commercialisées depuis 2014. Les préparations sont prêtes à l'emploi à des concentrations faibles de 0,001 à 0,005 % comme pour les autres molécules AVK (diphacinone, difénacoum, difénacoum) dont le risque toxique n'est possible qu'en cas d'ingestion d'une forte quantité unique ou répétée sur plusieurs jours.

Mécanisme d'action

Les AVK inhibent la vitamine K époxyde hydrolase qui est indispensable au cycle de régénération de la vitamine K époxyde en vitamine K réduite active. La vitamine K est indispensable pour l'activation des facteurs II, VII, IX et X de la coagulation par une réaction de décarboxylation couplée avec son époxydation. L'effet anticoagulant apparaît de façon retardée et dépend de la demi-vie spontanée des facteurs (3-5 jours pour le facteur II).

Toxicocinétique

Le coumafène et la chlorophacinone sont métabolisés par les cytochromes P450 hépatiques en métabolites inactifs. La demi-vie du coumafène est de 37 heures, celle de la chlorophacinone est de 4-5 jours dans la

plupart des cas, mais elle peut atteindre plus de 10 jours [3]. La métabolisation de ces deux molécules est induite par le phénobarbital qui en réduit la demi-vie.

Symptomatologie

L'exposition accidentelle à des rodenticides anticoagulants peu concentrés, notamment chez l'enfant, est sans conséquences. En revanche, c'est l'intoxication par la chlorophacinone concentrée à 0,25 % qui est la plus fréquemment à l'origine de perturbations de l'hémostase. . Les troubles de la coagulation apparaissent dans un délai de 24 à 48 heures. Il s'agit d'une diminution à moins de 60 % du taux de prothrombine (TP) (ou INR ≥ 1,5) et des facteurs vitamine K-dépendants. Le facteur V est normal. Ces signes biologiques sont compliqués d'hémorragies cliniques dans un délai de 5 à 10 jours habituellement. Il s'agit de gingivorragies, d'épistaxis, d'hématurie ou de rectorragies. Les hémorragies internes donnent autant de formes cliniques de découverte selon l'organe concerné, telles que les hématomes pariétaux digestifs parfois occlusifs, les hématomes rétropéritonéaux, les hématomes intracrâniens, les manifestations tardives d'une insuffisance surrénale définitive par nécrose hémorragique des glandes surrénales. L'échographie ou la tomodensitométrie sont les explorations de choix à cette phase.

Diagnostic

Le dosage plasmatique de la chlorophacinone et secondairement des autres AVK, si la recherche de chlorophacinone est négative, permet d'affirmer l'intoxication. Les concentrations plasmatiques de la chlorophacinone, responsables d'un syndrome hémorragique, varient habituellement de 0,1 à 60 mg/L selon la date séparant le prélèvement de l'ingestion [4]. Le dosage plasmatique du raticide permet d'étayer les récidives et de les différencier d'une intoxication prolongée. L'autre intérêt est thérapeutique. Le dosage permet d'estimer la durée du traitement par la vitamine K1. Le prélèvement sanguin peut être réalisé tous les 5 à 8 jours pour déterminer la demi-vie de la chlorophacinone.

Traitement

L'administration de charbon activé peut se concevoir en cas d'ingestion récente de moins de trois heures. La conduite à tenir repose sur une surveillance de la coagulation toutes les 12 heures pendant 72 heures. Dès que le TP est inférieur à 60 % (ou INR ≥ 1,5) avec une diminution des facteurs vitamine K-dépendants et un facteur V normal, la vitamine K1 est prescrite à la dose de 100 mg/j par voie orale (ampoules buvables ou injectables de 10 mg). Une dose journalière de 150 mg/j de vitamine K1 est parfois nécessaire les 10 premiers jours. L'augmentation des facteurs de la coagulation apparaît habituellement dans un délai de 24 heures. Il ne faut jamais prescrire la vitamine K1 de principe sur une suspicion d'intoxication non documentée, car le syndrome hémorragique apparaîtra les jours suivants alors que le TP était initialement rassurant.

À la phase tardive d'admission d'un patient ayant un TP inférieur à 20 % et des hémorragies cliniques, le traitement comporte une perfusion immédiate de facteurs vitamine K-dépendants, associée à la vitamine K1 *per os*. Si la demi-vie de la chlorophacinone est prolongée de plus de 5 jours, le traitement inducteur par le phénobarbital à la dose de 100 mg/j est conseillé. En pratique, le traitement par la vitamine K1 est poursuivi le plus souvent durant trois semaines à un mois. Lorsque la vitamine K est interrompue, le contrôle du TP trois jours plus tard permet de s'assurer de la guérison. Chez les patients admis tardivement à la phase hémorragique, l'aveu du geste suicidaire survenu une ou plusieurs semaines auparavant est parfois difficile à obtenir. L'aide du psychiatre pour cet aveu est nécessaire lorsqu'il existe des accusations d'homicide.

Taupicides

Strychnine

La strychnine est un alcaloïde extrait des graines de *Strychnos nux-vomica*. Elle était utilisée comme taupicide, mais l'intoxication est devenue rare depuis l'interdiction d'utilisation en France en 1999. En effet, seulement 13 expositions à la strychnine ont été recensées par les CAPTV français en 2013, dont 6 intoxications volontaires avec un décès. La coloration bleue de certains produits est due au bleu de méthylène, mais les colorants vert, noir ou rouge étaient autorisés. La concentration des produits répertoriés était habituellement de 10 %.

Mécanisme de toxicité

La strychnine agit par antagonisme compétitif avec la glycine, neurotransmetteur inhibiteur essentiellement médullaire du réflexe monosynaptique. Elle agirait également au niveau du tronc cérébral et des centres

supérieurs. Par son action, la moindre stimulation sensorielle favorise l'excitation des motoneurones par cet arc réflexe [5].

Toxicocinétique

La strychnine est rapidement absorbée par le tube digestif, en particulier pour les présentations liquides des produits. Elle est métabolisée par le foie au niveau du système microsomal. Sa demi-vie est de 10 heures [6]. L'élimination urinaire représente 1 à 20 % de la dose ingérée.

Symptomatologie

L'intoxication par la strychnine est potentiellement mortelle dans un délai de 30 minutes à 1 heure en l'absence d'assistance respiratoire. Le plus souvent, des vomissements, des spasmes musculaires, une hyperréflexie généralisée, une hypersensibilité aux stimuli, un trismus ou un faciès sardonique sont les premiers symptômes. Un blocage respiratoire en pleine conscience peut survenir. À la phase de coma, une hypertonie généralisée, des fasciculations musculaires spontanées ou provoquées, des mouvements oculaires anormaux sont très évocateurs de l'intoxication par la strychnine. Les convulsions sont rares. La coloration bleu-vert des urines est inconstante, liée à la couleur de l'appât.

Les complications sont les comas et les acidoses lactiques post-anoxiques, les rhabdomyolyses, les pneumopathies d'inhalation secondaires aux régurgitations induites par l'hypertonie abdominale. L'hyperthermie secondaire aux convulsions et à l'hypertonie est rare. L'intoxication par la strychnine adultérant des drogues chez le toxicomane est rapportée, de même que l'intoxication par voie veineuse ou par inhalation dont le délai d'apparition des symptômes est réduit à 5 minutes.

La mort préhospitalière résulte essentiellement d'une paralysie respiratoire et d'une anoxie. Les intoxiqués ayant bénéficié d'une intervention médicale précoce guérissent toujours sans séquelles en 24 à 48 heures. Parfois, des douleurs musculaires résiduelles sont ressenties les premiers jours.

Diagnostic

La chromatographie liquide haute performance (HPLC-DAD) permet le dosage de la strychnine plasmatique ou urinaire. Des intoxications mortelles sont recensées par les Centres antipoison avec des concentrations plasmatiques de 0,5 à 3 mg/L. Des concentrations plasmatiques de 10 mg/L ou plus sont compatibles avec une guérison si le traitement a été précoce. Certaines présentations commerciales de strychnine (Taupicine®) sont très radio-opaques (opacités pseudo-métalliques digestives) et permettent d'évoquer le diagnostic par une radiographie abdominale.

Traitement

L'intervention préhospitalière des services médicaux mobiles est indispensable en cas de suspicion d'intoxication à la strychnine. La sédation par le diazépam, l'intubation trachéale et la ventilation contrôlée sont les trois éléments clés du traitement. De fortes doses de diazépam sont parfois nécessaires les premières heures. Les curares polarisants sont contre-indiqués, tandis que les curares dépolarisants sont déconseillés car ils risquent de masquer un état de mal épileptique en l'absence de surveillance EEG. L'aspiration gastrique des présentations liquides ou l'administration de charbon activé ne se conçoivent qu'une fois l'intubation trachéale réalisée en raison des spasmes laryngés qu'elles favorisent. En présence de radio-opacités digestives, une irrigation digestive par le PEG 4000 pourrait limiter la durée de l'intoxication.

Herbicides

Les expositions aux herbicides sont peu fréquentes, puisque 91 cas ont été recensés sur la base informatique des CAPTV français en 2013, dont 3 en relation avec un décès. Les deux tiers sont des expositions accidentelles et un tiers sont volontaires.

Chlorophénoxyherbicides

Les chlorophénoxyherbicides (phytohormones de synthèse) sont des herbicides sélectifs. Les noms des molécules les plus souvent en cause dans les intoxications aiguës sont l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D), l'acide 2-méthyl-4-chlorophénoxyacétique (MCPA), l'acide 2-méthyl-4-chlorophénoxypropionique (MCPP ou mécoprop), l'acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique (2,4,5-T) auxquels on associe sur le plan toxicologique, bien que de structure chimique différente, l'acide 3-méthoxy-3,6-dichlorobenzoïque (dicamba). Il s'agit d'acides faibles, dont le pKa est situé entre 2,6 et 4,8.

Mécanisme d'action

Les chlorophénoxyherbicides ont une toxicité variable selon la molécule en cause. Plusieurs hypothèses sont avancées comportant une toxicité membranaire, une interférence dans le métabolisme de l'acétylcholine et une action mitochondriale de découplage des réactions de phosphorylation oxydative entraînant une déplétion en ATP [7].

Toxicocinétique

L'absorption par le tube digestif a lieu en quelques heures. La liaison aux protéines plasmatiques est importante et le volume apparent de distribution est de 0,1 à 0,2 L/kg chez l'homme pour le 2,4-D. La pénétration cellulaire sous forme associée de cet acide faible est d'autant plus importante que le pH sanguin est acide ; à l'inverse, l'alcalinisation déplace les stocks cellulaires vers le secteur extracellulaire sous forme dissociée et réduit ainsi la toxicité. La demi-vie du 2,4-D varie de 219 à 3,7 heures sous l'effet de l'alcalinisation puisque l'excrétion urinaire augmente et la clairance urinaire du 2,4-D passe de 0,14 à 63 mL/min lorsque le pH urinaire passe de 5 à 8 [7]. L'excrétion sous forme inchangée est essentiellement rénale, active et saturable et dure plusieurs jours. Les autres phénoxyherbicides ont une toxicocinétique similaire. La diurèse forcée sans augmentation du pH urinaire ne modifie pas l'élimination. L'hémodialyse permet une épuration importante de ces herbicides avec une clairance d'environ 70 mL/min [7].

Symptomatologie

L'ingestion de plusieurs grammes est toxique et est potentiellement létale à plusieurs dizaines de grammes. Les signes apparaissent dans un délai de moins d'une heure à plusieurs heures selon la dose. Il s'agit de vomissements, d'une irritation pharyngée, de céphalées, de sueurs puis d'une diarrhée. Les troubles de la conscience, un coma puis des convulsions, une dyspnée et une hypotension artérielle caractérisent les formes graves. Une hypertonie musculaire (myotonie) est caractéristique et peut durer plusieurs jours. L'électrocardiogramme révèle une tachycardie sinusale et une inversion des ondes T. Les signes biologiques précoces sont une acidose métabolique, une hyperkaliémie, une augmentation des créatine phospho-kinases (CPK), une hypocalcémie et une hypoglycémie. Une hypoxémie témoigne d'un œdème pulmonaire ou d'une pneumonie d'inhalation. Dans les heures et jours suivants, une hyperthermie parfois maligne, un coma prolongé, une rhabdomyolyse, une cytolyse hépatique, une insuffisance rénale aiguë sont les complications habituelles des intoxications massives ou insuffisamment traitées.

Diagnostic

Le dosage des chlorophénoxyherbicides est possible dans plusieurs laboratoires de toxicologie. Les concentrations plasmatiques toxiques sont supérieures à 100 mg/L et sont potentiellement létales à 300-500 mg/L. Des survies ont été observées à des concentrations plasmatiques de 1 g/L avec une prise en charge thérapeutique précoce. La concentration mesurée sur sang total est deux fois plus élevée que celle du plasma. La concentration doit tenir compte du pH pour être interprétée. La surveillance de la concentration urinaire et le calcul de la demi-vie plasmatique peuvent être utiles pour connaître la durée de l'alcalinisation.

Traitement

Le lavage gastrique des présentations solides ou l'aspiration digestive des présentations liquides sont formellement indiqués, en particulier pour les herbicides d'absorption digestive lente (esters, 2,4,5-T). Une irrigation digestive par le PEG 4000 pourrait être réalisée lors d'ingestions massives. L'alcalinisation est le traitement le plus important d'emblée : une perfusion de bicarbonate de sodium à la dose de 2 mmol/kg en 1 heure est suivie d'une perfusion continue d'entretien de 2 à 3 mmol/kg/24 h. Il s'agit d'obtenir un pH sanguin supérieur à 7,40 et un pH urinaire à 8 de façon prolongée durant plusieurs jours, c'est-à-dire tant que l'herbicide est détecté dans le sang ou les urines. Un apport potassique est à prescrire lors de l'alcalinisation. Pour épurer ces herbicides de l'organisme, l'hémodialyse prolongée est formellement recommandée en cas d'intoxication cliniquement sévère (coma, hypotension, acidose métabolique), notamment chez les patients pris en charge tardivement ou en cas d'insuffisance rénale.

Paraquat

Le paraquat est un herbicide non sélectif extrêmement toxique. Sa structure chimique 1,1'-diméthyl-4,4'-bipyridillium est celle d'un ammonium quaternaire. La présence dans les présentations commerciales de substances répulsives, émétisantes et colorantes est obligatoire. Sa forte toxicité chez l'homme a conduit à sa suppression du marché européen en 2007. Les intoxications en France sont depuis devenues exceptionnelles,

mais persistent en départements d'outre-mer, notamment en Guyane en raison de l'importation illicite depuis les pays voisins (Surinam, Brésil) [8].

Mécanisme d'action

Le paraquat est un corrosif oxydant. Il se concentre dans les pneumocytes I et II et provoque une activation radicalaire de l'oxygène moléculaire en anion superoxyde (O_2^-). En présence de fer, l'anion superoxyde donne un radical hydroxyle responsable de la peroxydation des lipides membranaires, notamment de l'endothélium. Ces lésions cellulaires provoquent une alvéolite hémorragique, un œdème pulmonaire puis une fibrose qui conditionne le pronostic.

Toxicocinétique

L'absorption digestive est rapide mais faible (5-10 % de la dose ingérée). La résorption cutanée est possible. L'absorption pulmonaire est négligeable. Le paraquat se concentre dans les organes richement vascularisés (cœur, poumons, reins, foie) et son volume apparent de distribution est de 1,2 à 1,6 L/kg. La clairance urinaire est inférieure à la clairance de la créatinine. La demi-vie d'élimination initiale est de 7 heures puis 100 heures en phase terminale. L'élimination urinaire du paraquat est prolongée sur plusieurs semaines en raison d'un relargage tardif des stocks musculaires.

Symptomatologie

L'intoxication suraiguë est observée après l'ingestion d'une dose supérieure à 40 mg/kg. Des vomissements, des sueurs profuses puis un coma et un état de choc cardiogénique sont responsables du décès en moins de trois jours, quel que soit le traitement. L'intoxication aiguë correspond à l'ingestion d'une dose comprise entre 20 et 40 mg/kg [9]. Les signes digestifs sont les plus précoces et comportent des vomissements, des douleurs digestives ou pharyngées, une diarrhée parfois sanglante. L'endoscopie confirme une œsophagite et une gastrite d'évolution habituellement favorable. Une hépatite cytolytique modérée est observée les premiers jours ainsi qu'une insuffisance rénale aiguë tubulaire à diurèse conservée. Un subœdème pulmonaire puis une fibrose pulmonaire apparaissent les jours suivants (5e-10e jour). Le décès peut survenir dans un délai de trois semaines en raison d'une hypoxémie réfractaire. Des séquelles fonctionnelles sous forme d'une dyspnée d'effort et de troubles de la diffusion pulmonaire sont possibles.

L'intoxication due à l'injection intraveineuse de paraquat est constamment mortelle.

Les brûlures cutanées par l'application d'une solution concentrée ont été responsables de décès dans un délai de 5 à 24 jours.

Une forme clinique particulière est celle de patients admis pour une insuffisance rénale suivie d'un œdème pulmonaire interstitiel et qui n'avouent pas l'intoxication. Le diagnostic est alors étayé par la détection du paraquat dans les urines.

Diagnostic et pronostic

L'évaluation durant les 24 premières heures repose sur les signes cliniques pronostiques, tels qu'une dose ingérée supérieure à 20 mg/kg ou supérieure à une gorgée de paraquat à 20 %, l'ingestion estomac vide, l'existence de lésions endoscopiques digestives, un test au dithionite de sodium urinaire positif. Ce test réalisable en salle d'urgence est le mélange de 1 mL d'urine avec 0,5 mL de soude (1 N) et de dithionite de sodium à 1 %. La coloration bleu pâle révèle le paraquat, la coloration bleu foncé annonce un pronostic péjoratif. Le dosage plasmatique du paraquat est un excellent élément pronostique, car le prélèvement réalisé entre les 4e et 24e heures permet de prévoir la mortalité selon le nomogramme de Proudfoot ou selon la probabilité de survie établie par Hart [10]. La mortalité est de 50 % si la concentration plasmatique est de 1 mg/L à la quatrième heure. Le score biologique de Yamaguchi Eq1 est actuellement utilisé comme un index prédictif de sévérité en salle d'urgence s'il est réalisé dans les 24 premières heures et est fondé sur la détermination plasmatique du potassium, bicarbonates et de la créatinine [11]. Un score Eq1 inférieur à 600 mEq/L à la dixième heure est prédictif de décès.

Traitement

Le charbon activé administré sur place puis le lavage ou l'aspiration gastrique permettent d'espérer une diminution de la dose absorbée. Le lavage gastrique est justifié en raison de la grande toxicité du paraquat, comparativement à son effet corrosif. Expérimentalement, le charbon activé diminue davantage la mortalité que la terre à foulon. La décontamination cutanée par le retrait des vêtements et une douche prolongée de 15-20 minutes doit être la plus précoce possible.

Le traitement est uniquement symptomatique. Dans les formes suraiguës, une analgésie et une sédation sont à préconiser. Il n'existe actuellement aucun antidote. L'épuration extrarénale ne change pas le pronostic de l'intoxication et n'est à proposer qu'à titre symptomatique en cas d'insuffisance rénale. L'hémoperfusion sur colonne de charbon n'a pas fait la preuve de son intérêt. L'oxygénation est nécessaire pour limiter la dyspnée. La greffe pulmonaire a échoué dans les quelques observations où elle a été tentée.

Le protocole préconisé pour diminuer le risque de fibrose pulmonaire et validé par des essais randomisés est l'association corticoïdes et cyclophosphamide, indiquée dans les intoxications modérées ou sévères (test urinaire au dithionite de sodium avec une coloration bleu marine ou bleu noir) [9]. Le protocole « *pulse therapy* » comporte la perfusion de 15 mg/kg de cyclophosphamide en deux heures dans 200 mL de sérum glucosé salé à 5 % deux jours de suite et de 1 g de méthylprednisolone également perfusé en 2 heures dans 200 mL de sérum glucosé salé à 5 % trois jours de suite. Pour réduire le risque de cystite hémorragique due au cyclophosphamide, un traitement par mesna en perfusion continue de 15 mg/kg/jour pendant 4 jours est associé. Un traitement complémentaire est préconisé par la dexaméthasone orale à la dose de 8 mg trois fois par jour pendant 15 jours.

Glyphosate

Le glyphosate est la N-phosphonométhylglycine herbicide systémique. La toxicité est due pour une part importante au polyoxyéthylène amine (POEA), surfactant tensio-actif des préparations commerciales, particulièrement irritant pour les muqueuses et plus toxique que le glyphosate [12]. D'autres surfactants sont moins toxiques mais également irritants ; de plus, certaines préparations sont riches en potassium et exposent au risque d'hyperkaliémie en cas d'ingestion importante. Ces surfactants expliquent les lésions muqueuses et la toxicité pulmonaire et cardiaque observées lors d'ingestions volontaires. Les préparations commerciales contiennent 10 à 400 g/L de glyphosate. L'intoxication la plus fréquente est celle due au Roundup® qui en contient 360 g/L et dont le pH est de 4,8.

Toxicocinétique

Seulement 15 à 40 % du glyphosate ingéré serait résorbé au niveau digestif, le reste est éliminé dans les selles. Le glyphosate et son métabolite, l'acide aminométhylphosphonique (AMPA), sont éliminés dans les urines. La clairance urinaire du glyphosate est de 50 mL/min et sa demi-vie de 3 heures. En cas d'insuffisance rénale, la clairance diminue et la demi-vie peut atteindre 72 heures. À la phase d'anurie, l'hémodialyse permet d'épurer le glyphosate avec une clairance de 90 mL/min, mais on ne connaît pas son action sur le surfactant.

Symptomatologie

L'ingestion accidentelle d'une préparation diluée prête à l'emploi est habituellement sans risque toxique chez l'enfant. L'ingestion de moins de 20 mL d'une solution concentrée à 360 g/L provoque une irritation pharyngée sans gravité. Pour une dose supérieure, des vomissements précoces, une diarrhée, des douleurs abdominales sont observés. Les ingestions importantes (85 mL ou plus) sont compliquées d'une pharyngite parfois hémorragique, d'une œsophagite, d'une gastrite et de lésions intestinales. L'endoscopie peut montrer des lésions œdémateuses ou ulcérées hémorragiques, surtout pharyngolaryngées, parfois œsophagiennes et plus rarement gastriques ou duodénales. Le pronostic vital est surtout engagé lors d'ingestions de doses massives d'environ 200 mL, mais également chez les personnes âgées. Les intoxications massives associent des troubles de la conscience, un œdème pulmonaire, un état de choc hypovolémique puis cardiogénique, des troubles du rythme ou de la conduction, une anurie, un choc septique secondaire à une translocation bactérienne digestive pouvant apparaître les 24 premières heures [12]. Les perturbations hépatiques et rénales, de même que les troubles de la vigilance, reflètent davantage les altérations hémodynamiques qu'une toxicité directe. Les signes biologiques précoces sont l'acidose métabolique (lactique et due aux fonctions acides du glyphosate ou de son métabolite), l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale. L'électrocardiogramme peut révéler des signes d'hyperkaliémie. Les autres perturbations biologiques sont non spécifiques.

Diagnostic

Le dosage quantitatif du glyphosate et de l'AMPA est réalisable par les techniques de chromatographie dans quelques laboratoires de toxicologie en France. Une concentration plasmatique de 1 g/L de glyphosate correspond à une intoxication sévère.

Traitement

L'aspiration digestive précoce est conseillée en cas d'ingestion importante de moins d'une heure d'une préparation concentrée. L'alcalinisation et la diurèse forcée favoriseraient l'élimination urinaire du glyphosate et de son métabolite acide. Le traitement est essentiellement symptomatique. L'expansion volémique et la compensation des pertes électrolytiques secondaires aux lésions digestives diminuent le risque de survenue d'une insuffisance rénale aiguë. L'intubation et la ventilation mécanique sont à préconiser dès les signes de sévérité (œdème pulmonaire, acidose métabolique, hyperkaliémie). La surveillance hémodynamique, respiratoire et électrolytique est à réaliser en réanimation. L'hémodialyse permet d'épurer le glyphosate au stade d'anurie ; sur quelques cas rapportés, elle a amélioré l'état clinique et les perturbations biologiques de patients fortement intoxiqués. La perfusion d'émulsions lipidiques à forte dose a réduit la fréquence des complications cardiovasculaires (hypotension artérielle, arythmies) en interférant probablement sur la toxicité des surfactants [13].

Chlorates

Le chlorate de sodium ($NaClO_3$) et le chlorate de potassium ($KClO_3$) sont des herbicides non sélectifs. L'intoxication par ingestion est sévère et nécessite constamment des soins de réanimation. Le chlorate de soude a été retiré du marché en Europe en 2010 ; depuis, les intoxications sont devenues rares.

Mécanisme d'action

Les chlorates sont des oxydants puissants qui oxydent le fer ferreux de l'hème érythrocytaire en fer ferrique. La méthémoglobinémie et la toxicité sur les enzymes membranaires provoquent une hémolyse. La dénaturation de la glucose-6-phosphate-déshydrogénase indispensable à l'action du bleu de méthylène explique l'échec de ce traitement dans les intoxications les plus graves [14]. La néphrotoxicité tubulaire est soit directe soit secondaire à la méthémoglobinémie et à l'hémolyse [15].

Toxicocinétique

L'ion chlorate est rapidement absorbé par le tube digestif et est aussi absorbé par voie respiratoire. Il est éliminé par le rein.

Symptomatologie

L'intoxication apparaît lorsque la dose ingérée est de l'ordre d'un gramme. Elle est potentiellement mortelle au-delà d'une dizaine de grammes. Les signes commencent par des vomissements et une diarrhée. Puis, dans un délai d'une à plusieurs heures, apparaissent une cyanose associée à une pâleur, un malaise et une dyspnée. Une détresse circulatoire et respiratoire peut apparaître brutalement. Le plasma et les urines sont de couleur brun foncé. L'endoscopie révèle une œsophagite et une gastrite habituellement modérées. Dans les formes sévères, un coma, un état de choc, un œdème pulmonaire et une anurie sont observés. La mortalité est de 50 %. L'insuffisance rénale tubulaire et interstitielle aiguë est habituellement réversible en trois semaines, mais peut persister comme séquelle. Les signes biologiques sont une méthémoglobinémie qui peut dépasser 80 % et une hémolyse aiguë intravasculaire avec une concentration importante de méthémoglobine libre plasmatique qui ne reflète pas la méthémoglobine érythrocytaire. Une thrombopénie parfois prolongée durant 8 à 10 jours et une coagulopathie de consommation sont associées. La cytologie sanguine révèle des corps de Heinz. Une fausse hyperleucocytose rendue par l'étude automatisée de la numération globulaire est due aux fantômes d'hématies vides d'hémoglobine. L'hémoglobine sanguine ne reflète pas l'hémoglobine érythrocytaire et l'hématocrite peut être faussement normal en cas d'hémolyse aiguë intravasculaire. Pour ces arguments, il faut exiger l'analyse de la numération globulaire par le comptage visuel des éléments figurés du sang. Une hyperkaliémie (surtout dans les intoxications par $KClO_3$), une cytolyse, une augmentation rapide de la créatininémie et une acidose métabolique sont observées dans les formes sévères.

Traitement

Le lavage gastrique précoce est recommandé pour toute ingestion dans la première heure. Afin d'inactiver l'ion chlorate, certains auteurs conseillent d'administrer cinq grammes de thiosulfate de sodium dans 200 mL de bicarbonate de sodium par le tube de Faucher. L'ion chlorate n'est pas adsorbé par le charbon activé. Le bleu de méthylène n'est actif qu'en cas de méthémoglobinémie modérée. Il s'avère inefficace en cas d'hémolyse. Lors d'une méthémoglobinémie sévère ou d'une hémolyse aiguë, une exsanguinotransfusion est à conseiller précocement, au mieux associée, sur le même circuit, à l'hémodialyse qui épure l'ion chlorate. L'oxygène hyperbare a été utilisé lors d'intoxications sévères et a permis la survie des malades en attendant

l'exsanguinotransfusion. La perfusion de concentrés érythrocytaires est alors à débuter d'emblée dans le caisson hyperbare. L'hémodialyse est à poursuivre jusqu'à l'obtention d'une autonomie rénale.

Régulateur de croissance chlorméquat

Le chlorméquat (2-chloroéthyl-triméthylammonium) est un régulateur de croissance pour l'avoine, le blé, le seigle ; il limite la croissance des organes aériens des végétaux. Une alerte des CAPTV à partir de cas d'intoxications volontaires à l'origine de décès précoces a fait l'objet d'une enquête nationale pour évaluation [16]. Les produits commerciaux en France ont des concentrations de 460 à 750 g/L en solution aqueuse. Il existe sur Internet des informations sur le détournement de l'utilisation des préparations commerciales de chlorméquat pour euthanasier des animaux en milieu agricole.

Mécanisme d'action et toxicocinétique

Le chlorméquat est un ammonium quaternaire. Sa toxicité est due localement à son effet irritant sur les muqueuses et sur le plan systémique à son action sur les récepteurs nicotiniques et muscariniques. L'action serait plus antagoniste qu'agoniste sur ces récepteurs. Il n'a pas d'action sur l'activité des cholinestérases. Le chlorméquat est bien absorbé par toutes les voies : cutanée, d'inhalation et digestive. Par voie orale, il est totalement absorbé en 2 heures. Il est éliminé essentiellement sous forme inchangée par voie urinaire et il n'existe pas de bioaccumulation.

Symptomatologie

Les expositions accidentelles professionnelles sont habituellement de gravité faible ou nulle et responsables d'un syndrome irritatif cutanéomuqueux. L'exposition par inhalation pourrait engendrer, en l'absence des équipements de protection recommandés, des risques respiratoires allant jusqu'à l'œdème pulmonaire [16].

Les ingestions volontaires ou accidentelles sont à l'origine de décès précoces dans les premières heures en raison de la forte toxicité de ce produit. L'ingestion accidentelle d'une gorgée de Cycocel® contenant 11,8 % de chlorméquat chez un homme de 59 ans a provoqué la survenue rapide de vertiges, sueurs, hypersalivation, troubles visuels puis convulsions, bradycardie et fibrillation ventriculaire. L'autopsie a montré un œdème pulmonaire et une congestion digestive, les analyses toxicologiques ont confirmé l'intoxication au chlorméquat [17].

Les signes sont donc digestifs avec la possibilité de lésions irritantes et congestives (vomissements, diarrhée, gastrite), puis un myosis, des troubles visuels, une bradycardie, une bronchorrhée, une hypersudation, une bradycardie, des convulsions et des troubles du rythme ventriculaire. Une hépatite stéatosique a été constatée à l'autopsie dans un cas d'ingestion.

Diagnostic

Le syndrome clinique pourrait faire évoquer une intoxication par un insecticide anticholinestérasique, mais avec le chlorméquat, l'activité des cholinestérases est normale. L'odeur de poisson de l'haleine ou du liquide gastrique lors de l'ingestion de certaines préparations commerciales est évocatrice d'une exposition au chlorméquat. Le dosage du chlorméquat dans les liquides biologiques (liquide gastrique, sang, urines) est réalisé par certains laboratoires de toxicologie en France et il est fortement conseillé de confirmer ces intoxications en contactant le Centre antipoison régional pour adresser les prélèvements vers ces laboratoires [16].

Traitement

Toute suspicion d'ingestion d'un produit concentré contenant du chlorméquat impose un transport médicalisé vers un service de soins intensifs. En cas de forte exposition par inhalation, une surveillance médicale durant quelques heures est conseillée. Une surveillance respiratoire, neurologique, électrocardiographique et du milieu intérieur est préconisée, suivie d'une endoscopie digestive haute une fois la stabilisation obtenue. L'intubation trachéale et la ventilation mécanique sont indiquées précocement en cas d'ingestion. Le traitement est symptomatique sans antidote spécifique. L'atropine, qui pourrait être prescrite en raison du myosis, de l'hypersalivation, de la bronchorrhée et de la bradycardie, a été responsable à forte dose d'une aggravation de l'intoxication en expérimentation animale. Par conséquent, certains auteurs contre-indiquent formellement l'atropine.

Insecticides

Sur le plan épidémiologique, les expositions aux insecticides à usage professionnel ou de jardinage sont fréquentes, puisque 3 111 cas ont été notifiés aux CAPTV français en 2013. Il s'agit essentiellement d'une pathologie accidentelle ; seuls 128 cas d'expositions volontaires ont été recensés et 12 décès.

Insecticides organophosphorés

Les insecticides organophosphorés (OP) sont toxiques par les voies respiratoire, cutanée ou digestive. Il faut tenir compte de la composition complète de chaque produit, car des glycols, des hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques (xylène, toluène, triméthylbenzènes, hydrocarbures naphta) ou d'autres solvants toxiques peuvent rendre compte d'une partie des symptômes.

Mécanisme d'action

Les organophosphorés dérivent de l'acide phosphorique et inhibent les cholinestérases directement (OP oxygénés) ou indirectement (OP soufrés), ce qui bloque l'hydrolyse de l'acétylcholine dans les fentes synaptiques. Ils forment avec les cholinestérases un complexe stable, spontanément irréversible, et modifient secondairement la structure quaternaire de l'enzyme (« vieillissement » des cholinestérases). Les cholinestérases vieillies ne peuvent plus être régénérées par le pralidoxime.

Toxicocinétique

Les OP sont bien absorbés par toutes les voies : digestive, muqueuse, pulmonaire, cutanée. La plupart des OP sont lipophiles et se distribuent dans les graisses où ils sont protégés du métabolisme. L'accumulation dans les graisses explique des intoxications prolongées en raison d'une redistribution lente. Les OP soufrés (parathion, malathion) subissent une oxydation en « oxons » par les cytochromes P450 du foie avant d'être actifs.

Symptomatologie

Toute exposition à un insecticide organophosphoré concentré peut être symptomatique dans un délai de 10 minutes à quelques heures selon la dose. Les premiers symptômes dépendent de la voie d'exposition : myosis pour la voie oculaire, bronchospasme par inhalation. L'intoxication par ingestion comporte :

- un syndrome muscarinique : myosis, vomissements, diarrhée, augmentation du péristaltisme, hypersécrétion salivaire et bronchique, bronchospasme, bradycardie ou troubles de la conduction. La stimulation exocrine pancréatique est responsable d'une augmentation de l'amylase et de la lipase plasmatiques, parfois d'une pancréatite œdémateuse ou rarement nécroticohémorragique ;
- un syndrome nicotinique ganglionnaire et musculaire : asthénie, fasciculations musculaires, faiblesse musculaire, parésie, paralysie respiratoire, hypertension artérielle, hyperleucocytose, hypokaliémie et hyperglycémie ;
- un syndrome central : confusion puis coma et convulsions. Les formes graves sont caractérisées par un choc cardiogénique, un œdème pulmonaire ou une pancréatite nécrotique, des troubles du rythme cardiaque dus à la stimulation des systèmes végétatifs sympathique et parasympathique ou favorisés par le caractère arythmogène des solvants de la préparation. Un coma prolongé est parfois observé dans les intoxications massives ;
- le syndrome intermédiaire : il est inconstant et survient dans les suites immédiates du syndrome cholinergique initial ou après un intervalle libre de quatre jours. Les signes sont une paralysie respiratoire, une paralysie des muscles proximaux et des nerfs moteurs crâniens, une abolition des réflexes. L'origine de ce syndrome serait une atteinte neuronale présynaptique et les symptômes ne répondent pas à l'atropine ou au pralidoxime. La guérison est obtenue en deux à trois semaines ;
- la neuropathie retardée : elle est observée deux à trois semaines après l'intoxication aiguë. Il s'agit d'une neuropathie sensitive et motrice, myélinique et axonale, parfois séquellaire. Une atteinte des axones centraux, marquée par un syndrome pyramidal, est également rapportée.

Les séquelles peuvent comporter en outre des perturbations cognitives, telles que des troubles de la mémoire et une diminution des performances intellectuelles [18].

Diagnostic

Il est étayé par la diminution de l'activité des pseudocholinestérases plasmatiques et des acétylcholinestérases globulaires. Le dosage dans les milieux biologiques des insecticides organophosphorés

est possible par certains laboratoires de toxicologie. La régénération des acétylcholinestérases globulaires sous l'effet du pralidoxime peut être un outil de surveillance thérapeutique.

Traitement

Le traitement comporte une aspiration digestive, qui est habituellement suffisante pour ces préparations liquides, et une décontamination cutanée précoce. Chez le patient ayant déjà les signes de l'intoxication ou si le produit contient des hydrocarbures, une intubation trachéale préalable est nécessaire. Dans ce cas, le charbon activé est prescrit par la sonde gastrique. Le traitement symptomatique comporte en particulier l'assistance respiratoire et le contrôle des convulsions par le diazépam.

Le traitement spécifique comporte l'atropine et le pralidoxime à débuter le plus précocement possible avant le vieillissement des cholinestérases. Les posologies de l'atropine sont variables, une dose-test de 1 mg IV est injectée devant un syndrome muscarinique. Des doses d'atropine importantes les 24 premières heures ont été utilisées, mais si les posologies d'atropine ont été trop fortes, le pralidoxime, qui régénère rapidement les acétylcholinestérases, risque de précipiter un syndrome atropinique. La surveillance repose sur la disparition des signes muscariniques et nicotiniques et l'absence de syndrome atropinique. La posologie du pralidoxime est de 2 g perfusés par voie veineuse en 15 à 30 minutes, suivis d'une dose d'entretien de 500 mg/h jusqu'à 1 g/h en l'absence d'amélioration clinique [19]. L'effet est rapide sur les signes musculaires et l'efficacité du traitement est reflétée par l'augmentation de l'activité des cholinestérases globulaires avec une reprise de la force musculaire à partir de 50 % de l'activité normale basse. Dès que les cholinestérases globulaires ont dépassé ce taux et que les signes toxiques cliniques ont disparu, l'administration de pralidoxime peut être interrompue. La tolérance de cet antidote est bonne ; les effets secondaires surviennent surtout en cas d'administration trop rapide et comportent tachycardie, hypertension, flou visuel, laryngospasme et rigidité musculaire.

Carbamates insecticides

Les carbamates insecticides sont caractérisés par la structure suivante R-O-CO-N(CH_3)-R' et leur action anticholinestérasique par une carbamylation des cholinestérases est réversible. L'intoxication est moins grave que celle des organophosphorés ; en particulier, les signes centraux sont beaucoup moins prononcés. Ils ne provoquent pas de syndrome intermédiaire ni de neuropathie retardée. Le méthomyl est l'un des plus toxiques et est également responsable de troubles électrocardiographiques de la repolarisation. Le traitement antidotique ne comporte que l'atropine. Le pralidoxime est contre-indiqué, car il est soit inutile, soit peut aggraver l'intoxication, notamment au carbaryl. Les soins de réanimation ne dépassent pas 24-48 h habituellement.

Amitraze

L'amitraze est un insecticide utilisé comme acaricide vétérinaire et insecticide phytosanitaire. Sa toxicité serait liée à son action α2-adrénergique périphérique et centrale, proche de la clonidine [20]. L'ingestion de solutions commerciales expose de plus aux risques des hydrocarbures associés. Il est bien absorbé par voie digestive et cutanée, subit une hydrolyse gastrique puis est métabolisé dans le foie en métabolites éliminés dans les urines. Sa demi-vie serait de 4 h chez l'homme.

Symptomatologie

Les signes de l'intoxication sont l'apparition dans un délai de 1 à 2 h après l'ingestion de vomissements puis d'une confusion, d'un myosis, d'une bradycardie sinusale et d'une hypotension artérielle [20, 21]. Une hyperglycémie et parfois une glycosurie, une hypokaliémie modérée sont les signes biologiques. Les intoxications graves secondaires à des ingestions de plusieurs grammes d'amitraze sont caractérisées par un coma, une hypothermie, une dépression respiratoire nécessitant une ventilation mécanique. Des convulsions ont été rapportées chez l'enfant. L'inhalation du dérivé pétrolier qui constitue le solvant est à dépister. L'évolution est favorable dans tous les cas rapportés dans un délai de moins de 24 h. Le diagnostic peut être étayé par le dosage de l'amitraze plasmatique.

Traitement

Le traitement est symptomatique. Le lavage gastrique est dangereux en l'absence de protection des voies aériennes ; si le produit contient un dérivé pétrolier, une simple aspiration digestive est suffisante. L'atropine est prescrite en cas de bradycardie mal supportée.

Imidaclopride

L'imidaclopride est un insecticide neurotoxique de la famille des néonicotinoïdes, utilisé sur les cultures agricoles et les pépinières, les plantes de jardin et d'intérieur et comme antiparasitaire externe sur les animaux de compagnie. Plusieurs autres molécules ayant le même mécanisme d'action sont commercialisées (acétamipride, thiaclopride, thiamétoxam, clothianidine), mais rarement en cause dans les intoxications. L'ingestion chez l'homme d'un produit phytosanitaire concentré (200 à 700 g/L) expose à un risque toxique important. De plus, les solvants de ces produits agricoles peuvent expliquer une partie des symptômes observés, notamment la N-méthylpyrrolidone, très irritante.

Mécanisme d'action et toxicocinétique

L'imidaclopride a un effet agoniste sur les récepteurs nicotiniques post-synaptiques de l'acétylcholine. Il est rapidement résorbé par le tube digestif et métabolisé par le foie en nombreux métabolites, dont l'acide 6-chloronicotinique. Son élimination est totale en 48 heures, sans bioaccumulation, essentiellement dans les urines (75 %) et le reste par voie fécale. Les données toxicocinétiques dans quelques observations humaines montrent une concentration plasmatique élevée (40 à 60 ng/L) à l'admission dans les premières heures ; ces concentrations persistent en plateau pendant 10 à 15 heures après l'ingestion, laissant supposer soit un stockage digestif soit une saturation de l'élimination [22].

Signes de l'intoxication

Les expositions accidentelles recensées en France sont de gravité faible ou modérée avec des conjonctivites et kératites par voie oculaire, toux et gêne respiratoire lors d'inhalation, sans bronchospasme. Les ingestions de solutions concentrées sont à l'origine de symptômes digestifs : nausées, vomissements, douleurs digestives, hypersalivation. Des ulcérations hémorragiques œsogastriques sont dues au solvant N-méthylpyrrolidone [23]. Des sueurs profuses sont parfois observées. Les signes neurologiques comportent une agitation, une confusion, une hypotonie, des convulsions et un coma. Une dépression et un arrêt respiratoire font toute la gravité de cette intoxication, des pneumopathies d'inhalation et un encombrement sont en partie dus au solvant associé. Les signes cardiovasculaires sont une tachycardie modérée, parfois une bradycardie, une hypotension artérielle et plus rarement un état de choc. Les examens sanguins peuvent révéler dans les formes graves des signes biologiques adrénergiques (hyperleucocytose, hypokaliémie, hyperglycémie), une acidose métabolique lactique, une rhabdomyolyse.

Diagnostic

Le diagnostic différentiel serait une intoxication par un insecticide anticholinestérasique, mais il n'est pas décrit de myosis ni de fasciculations musculaires dans l'intoxication à l'imidaclopride et l'activité des cholinestérases est normale. Les dosages de l'imidaclopride dans le sang, les urines ou le liquide gastrique permettent de confirmer le diagnostic. La concentration médiane dans le sang de 10,58 ng/L était retrouvée dans une série d'intoxications modérées à sévères [22].

Traitement

Le traitement est une prise en charge avec un transport médicalisé en cas d'ingestion volontaire d'un produit concentré. L'indication de l'intubation trachéale précoce en raison des pauses respiratoires et la ventilation mécanique sont les mesures symptomatiques les plus urgentes. Une aspiration digestive est réalisée une fois les voies aériennes protégées. La prise en charge est essentiellement symptomatique. L'atropine peut être prescrite en cas d'encombrement, de bradycardie mal supportée ou de sueurs profuses, mais elle pourrait être en cause dans le retard d'absorption digestive de ce produit et favoriser les toxicocinétiques prolongées en plateau. L'endoscopie digestive haute, une fois la situation stabilisée, permet d'évaluer les lésions irritatives muqueuses provoquées par la N-méthylpyrrolidone.

Remerciements

Nous remercions les Centres antipoison d'avoir permis l'accès à la base nationale des cas d'intoxication et à Emmanuel Puskarczyk et Ingrid Blanc d'avoir réalisé le tri hiérarchique des produits phytosanitaires et l'exploitation statistique sur l'infocentre.

Références

[1] Turcant A., Harry P., Tellier L., et al. Diagnostic analytique de l'intoxication par l'alphachloralose : intérêt et limite. *Toxicorama.* 1997;IX:212–218.

[2] Thomas H.M., Simpson D., Prescott L.F. The toxic effect of alpha-chloralose. *Hum Toxicol.* 1988;7:285–287.

[3] Burucoa C., Mura P., Robert R., et al. Chlorophacinone intoxication A biological and toxicological study. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1989;27:79–89.

[4] Arditti J., Hayek M., Bourdon J.H., et al. Intoxication volontaire à la chlorophacinone. Suivi clinique et analytique. *Toxicorama.* 1997;IX:266–270.

[5] Smith A.B. Strychnine poisoning. *J Emerg Med.* 1990;8:321–325.

[6] François B., Cailloce D., Marquet P., et al. Intoxication à la strychnine à propos de 73 observations. *Réan Urg.* 1996;5:395–400.

[7] Bradberry S.M., Proudfoot A.T., Vale J.A. Poisoning due to chlorophenoxy herbicides. *Toxicol Rev.* 2004;23(2):65–73.

[8] Nisse P., Comité de coordination de toxicovigilance. *Expositions à des préparations herbicides contenant du paraquat. Étude rétrospective des observations enregistrées par les Centres antipoison et de toxicovigilance français (2008-2013).* 2014. En ligne www.centres-antipoison.net/CCTV/index.html.

[9] Li L.R., Sydenham E., Chaudhary B. Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis. *Cochrane Data Base Syst Rev.* 2014 Aug 7, 8. Published in the Cochrane library 2012, issue 7. (Review).

[10] Hart T.B., Nevitt A., Whitehead A. A new statistical approach to the prognostic significance of plasma paraquat concentrations. *Lancet.* 1984 Nov 24;2(8413):1222–1223.

[11] Yagamuchi H., Sato S., Watanabe S., et al. Pre-embarkment prognostication for acute paraquat poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 1990;9:381–384.

[12] Bradberry S.M., Proodfoot A.T., Vale J.A. Glyphosate poisoning. *Toxicol Rev.* 2004;23:159–167.

[13] Gil H.W., Park J.S., Park S.H., et al. Effect of intravenous lipid emulsion in patients with acute glyphosate intoxication. *Clin Toxicol.* 2013;51:767–771.

[14] Steffen C., Wetzel E. Chlorate poisoning : mechanism of toxicity. *Toxicology.* 1993;84:217–231.

[15] Makdassi R., Dkhissi H., Bove N., et al. Insuffisance rénale aiguë avec néphropathie interstitielle secondaire à une intoxication par le chlorate de soude. *Réan Soins Intens Méd Urg.* 1989;5:85–88.

[16] Nisse P., Boels D., Comité de coordination de toxicovigilance. *Étude rétrospective des expositions aux produits phytopharmaceutiques à base de chlorméquat recueillies par les Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) entre 1999 et 2013.* 2014. En ligne www.centres-antipoison.net/CCTV/index.html.

[17] Winek C.L., Wahba W.W., Edelstein J.M. Sudden death following accidental ingestion of chlormequat. *J Anal Toxicol.* 1990;14(4):257–258.

[18] Jamal G.A. Neurological syndromes of organophosphorus compounds. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 1997;16:133–170.

[19] Pawar K.S., Bhoite R.R., Pillay C.P., et al. Continous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning : a randomised control trial. *Lancet.* 2006;368(9553):2136–2141.

[20] Kennel O., Prince C., Garnier R. Four cases of amitraze poisoning in humans. *Vet Human Toxicol.* 1996;38:28–30.

[21] Aydin K., Kurtoglu S., Poyrazoglu M.H., et al. Amitraz poisoning in children : clinical and laboratory findings of eight cases. *Hum Exp Toxicol.* 1997;16:680–682.

[22] Mohamed F., Gawaramma I., Robertson T.A., et al. Acute human self-poisoning with imidacloprid compound: a neonicotinoid insecticide. *PLoSOne.* 2009;4(4) e5127.

[23] Boels D., Chataigner D., Comité de coordination de toxicovigilance. *Expositions aux spécialités à base d'imidaclopride : synthèses des cas signalés aux Centres antipoison français de 1999 à 2012.* 2014. En ligne www.centres-antipoison.net/CCTV/index.html.

CHAPITRE 324

Ingestions de caustiques

F. Saulnier; T. Onimus; B. Voisin; P. Zerbib

Introduction

Ce chapitre, centré sur les ingestions graves de caustiques chez l'adulte, est fondé sur la synthèse des données de la littérature et sur l'analyse d'un collectif personnel d'environ 450 patients pris en charge de façon standardisée depuis une vingtaine d'années [1, 2].

En préambule, certaines idées reçues doivent être remises en cause et les débats récurrents précisés.

- Il est artificiel de considérer séparément les différentes atteintes viscérales secondaires à l'ingestion de caustiques (œsophage versus estomac, atteinte digestive versus atteinte des voies aériennes). En effet, les lésions sont souvent multiples et doivent être considérées comme telles tant que le bilan n'est pas complet. Elles associent atteintes œsophagiennes et digestives sous-diaphragmatiques à des degrés divers, et peuvent dépasser le tractus digestif et concerner le carrefour pharyngolaryngé et l'arbre trachéobronchique. À elle seule, l'atteinte des voies aériennes peut mettre en jeu le pronostic vital immédiat, intervenir dans le choix de la technique chirurgicale initiale, et à terme poser des problèmes de reconstruction.
- « Il est faux de croire que les caustiques provoquent soit des complications immédiates soit des fibroses secondaires » [3]. Cette affirmation ancienne conserve toute son actualité et résume assez bien l'enjeu posé par la prise en charge de ces patients en introduisant la notion, novatrice pour l'époque, de possibilité de récupération d'un organe même sévèrement brûlé. Elle s'inscrit aussi en faux contre la classique opposition entre acide et base. En effet, dans les formes sévères, cette distinction n'apporte rien en pratique car, quelle que soit la nature chimique du produit ingéré, tous les types de lésions peuvent survenir, et ce à n'importe quel moment de l'évolution.
- Initialement, un bilan lésionnel précis doit permettre de poser rapidement une indication opératoire urgente tout en évitant des exérèses inutiles et mutilantes. Cependant, la phase aiguë ne se limite pas aux premières heures. Elle dure environ un mois, période pendant laquelle la surveillance doit dépister précocement la nécessité d'un acte chirurgical chez un patient initialement non opéré ou d'une reprise opératoire.
- À terme, il faudra envisager, si nécessaire, la reperméabilisation et/ou la reconstruction du tube digestif après stabilisation et cicatrisation des lésions.
- La prise en charge est à tout moment multidisciplinaire et repose sur la collaboration d'équipes accoutumées à cette pathologie particulière et relativement peu fréquente, où réanimateurs et chirurgiens jouent un rôle central. Elle fait encore l'objet d'un débat, du moins pour les brûlures digestives graves, avec deux stratégies dont nous verrons les rationnels respectifs : la « chirurgie préventive » et systématique, et une stratégie résolument « conservatrice » en termes de préservation des organes.
- D'autres points font aussi l'objet de discussions : le type de geste chirurgical sur l'œsophage quand la chirurgie est nécessaire, la place du scanner dans l'évaluation des lésions, notamment.

Après un bref rappel épidémiologique et physiopathologique, les différentes atteintes viscérales rencontrées sont décrites, puis le bilan lésionnel initial, pierre angulaire des décisions thérapeutiques, est détaillé avant d'aborder les principes de la prise en charge.

Épidémiologie

Les caustiques entrent dans la composition de nombreux produits domestiques, industriels ou agricoles. Ils sont pour la plupart en vente libre et, malgré certaines précautions de présentation (étiquetages, ouvertures

difficiles, etc.), on dénombre environ 15 000 cas d'ingestion de caustiques par an en France. Certains ne sont qu'irritants et ne provoquent en général pas de lésions sévères ; d'autres, tels que les acides forts (pH 12) ou certains oxydants sont très caustiques (Tableau 324.1). La liste ne peut pas être donnée de façon exhaustive. En cas de doute, il faut appeler le Centre antipoison, ce d'autant que la composition du produit est souvent imprécise sur les emballages, qu'il peut s'agir d'un mélange de caustiques avec d'autres toxiques et que certains ont aussi des effets systémiques majeurs.

Tableau 324.1

Principaux produits caustiques.

Classe	Produits	Utilisations	Toxicité générale
Acides forts pH < 2	Acide chlorhydrique (liquide)	Détartrant, décapant, déboucheur	Acidose hyperchlorémique
	Acide sulfurique (liquide) Acide nitrique (liquide) Acide fluorhydrique (liquide)	Électrolyte : batteries Décapant Antirouille ménager	– – Hypo Ca^{2+}, hypo Mg^{2+}, convulsions, FV, TV, NTA
	Acide phosphorique (liquide)	Détartrant	Voir acide fluorhydrique
Acides faibles	Acide acétique (liquide) Acide oxalique (liquide)	Solvant Antirouille (Rubigine®)	– Voir acide fluorhydrique
Alcalins pH > 12	Soude caustique (liquide, gel, paillettes, cristaux)	Décapant, déboucheur (Destop® Decapfour®), comprimés Clinitest®, piles boutons	Hypernatrémie
	Potasse (liquide, solide) Ammoniaque (liquide)	Décapant Détartrant, nettoyant, agent de blanchiment	Hyper K^+, TV, FV –
Oxydants	Hypochlorite de sodium concentré ± addition soude (eau de Javel) (liquide, poudre, comprimés)	Nettoyant, désinfectant, agent de blanchiment (usage industriel)	Hypernatrémie
	Hypochlorite de sodium dilué ± addition soude (eau de Javel) (liquide, comprimés)	Désinfectant, agent de blanchiment (usage domestique)	–
	Permanganate de potassium (comprimés, cristaux)	Antiseptique	Hyper K^+
	Peroxyde d'hydrogène (liquide) Chlorate de soude	Eau oxygénée (antiseptique) Désherbants	Embolie gazeuse Hémolyse, NTA, méthémoglobinémie
	Chlorate de potassium	Désherbants – explosifs	Voir chlorate de soude
Aldéhydes	Formol (liquide)	Désinfectant, fixateur de tissus	Défaillance multiviscérale
Divers	Sels sodiques d'acides faibles (poudre, grumeaux)	Lessives pour machine à laver la vaisselle	–
	Paraquat®, Glyphosate® (liquide)	Désherbants	Défaillance multiviscérale

FV : fibrillation ventriculaire ; NTA : nécrose tubulaire aiguë ; TV : tachycardie ventriculaire.

La mortalité globale est d'environ 10 %, similaire à celle des intoxications par les cardiotoxiques. Elle atteint 20 à 30 % dans les formes graves et plus dans les cas gravissimes [4, 5]. Dans notre collectif, elle est en diminution ces dernières années (2,5 %), et ce même dans les formes graves (11 %) [1].

L'ingestion est le plus souvent volontaire, parfois associée à une intoxication médicamenteuse et/ou alcoolique qui peut perturber et/ou aggraver le tableau clinique. Paradoxalement, les présentations avec ouverture difficile incitent au déconditionnement avec transvasement dans des flacons alimentaires à

l'origine d'ingestions accidentelles qui, contrairement aux idées préconçues, peuvent être sévères (déglutition « à la régalade » dans un contexte de soif ou d'alcoolisation aiguë).

Il s'agit d'adultes jeunes, entre 35 et 45 ans (*sex ratio :* 1), mais le nombre de sujets âgés est plus important dans les formes sévères et l'âge en soi est un facteur de mauvais pronostic [6].

La répartition des différents produits est quasi identique dans toutes les séries et stable dans le temps [1–8]. Les bases fortes sont souvent en cause (35 %) et deux fois sur trois, il s'agit de Destop®, responsable de lésions graves. Les oxydants (20 %) sont essentiellement représentés par l'eau de Javel avec des lésions qui peuvent être sévères dans les formes concentrées [8]. Enfin, parmi les acides (20 %), l'acide chlorhydrique est le plus fréquent.

Certains toxiques, tels que le Paraquat®, le Glyphosate®, l'acide fluorhydrique ou l'acide oxalique, provoquent des lésions caustiques, mais sont aussi responsables d'atteintes générales et polyviscérales sévères.

Physiopathologie : de la théorie à la pratique

La gravité potentielle est bien sûr liée à l'étendue et à la localisation de la brûlure caustique (digestive et extradigestive), au type de lésion (ulcération ou nécrose), mais surtout à son extension en profondeur (muqueuse, musculeuse, séreuse), difficile à évaluer. L'extension à la musculeuse induit un risque de cicatrisation fibreuse et rétractile. L'extension à la séreuse gastrique et intestinale, ou aux tissus péri-œsophagiens expose à des lésions de perforation immédiate ou retardée (Fig. 324.1).

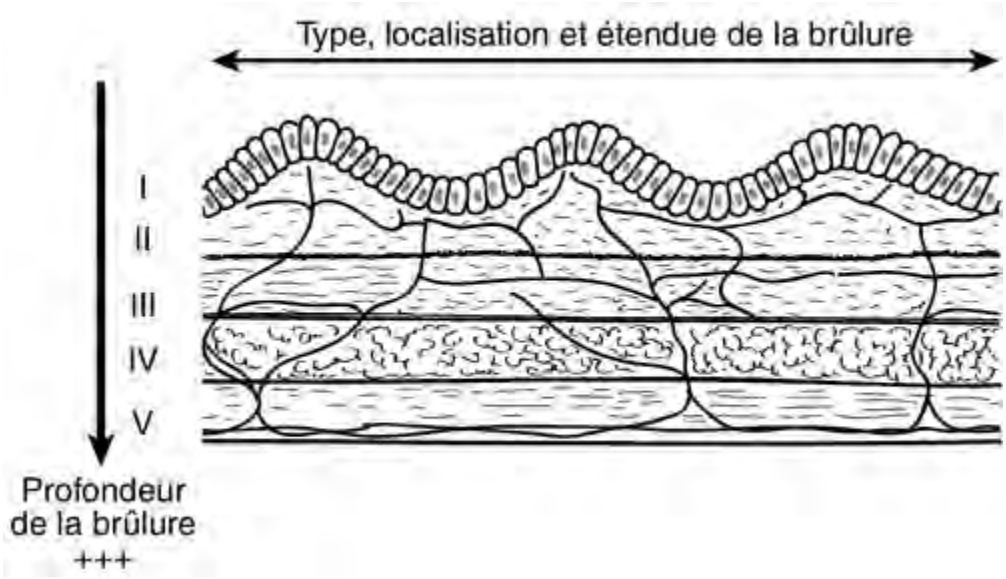


FIG. 324.1 **Gravité potentielle des brûlures caustiques.**

La quantité ingérée, difficile à chiffrer exactement (2 gorgées ≈ 50 ml, un verre ≈ 120 ml), le caractère volontaire de l'intoxication, la concentration du produit, l'ingestion de formes qui augmentent le temps de contact (gels, paillettes, cristaux) sont autant de facteurs qui peuvent faire craindre des lésions graves et profondes. En revanche, la nature du produit et la connaissance de l'histoire naturelle des lésions qu'il est susceptible de provoquer en fonction de son caractère chimique présentent un intérêt surtout théorique, dans la mesure où, du moins dans les formes graves, localisations, types de lésion, pouvoir évolutif et complications éventuelles sont globalement identiques.

Mécanismes lésionnels initiaux

Il est classique de distinguer acides (formes fluides : atteinte gastrique prédominante) et bases (formes visqueuses : atteinte œsophagienne prédominante). En fait, quel que soit le produit en cause, tout le tractus digestif peut être atteint.

En termes de types de lésion et de complications, là encore, la distinction habituelle entre acides (risque de perforation) et bases (risque de sténose) est souvent prise en défaut [9, 10]. Tous les caustiques sont à

l'origine d'une destruction cellulaire et tissulaire, même si les mécanismes d'action initiaux sont un peu différents. Il est donc futile d'en retenir tous les détails. Pour résumer :

- les acides entraînent une dénaturation et une destruction protéique, une déshydratation cellulaire et une nécrose de coagulation rapide avec constitution d'une escarre protectrice qui s'opposerait théoriquement à la progression des lésions. Cependant, en pratique, en cas d'ingestion massive et/ou de lésion d'emblée profonde, cette protection est illusoire, avec un risque perforatif immédiat en cas de lésion transmurale ou secondaire lors de la chute d'escarre ;
- les bases sont responsables d'une saponification des lipides membranaires et d'une hydrolyse du collagène et des protéines, avec une constitution moins rapide des lésions qui peuvent donc être initialement sous-estimées. Elles sont à l'origine d'une nécrose de liquéfaction avec extension progressive en profondeur (sphacèle) et éventuellement aux organes de voisinage ;
- les oxydants puissants (eau de Javel concentrée, eau oxygénée à plus de 10 %, permanganate de potassium) font intervenir une peroxydation et une chlorination des lipides membranaires, et une dénaturation protéique. Les lésions sont fonction du temps de contact et se constituent assez lentement.

Pouvoir évolutif des lésions

Il est important de retenir que toutes ces lésions ont en commun un pouvoir évolutif très long quel que soit le produit en cause, avec schématiquement quatre phases successives.

Constitution des lésions

Au cours des 24 premières heures, le risque de perforation d'un organe nécrosé ou sphacélé est important surtout s'il s'agit de l'estomac (voir aussi « Mécanismes lésionnels initiaux » plus haut).

Détersion

Si l'indication chirurgicale initiale n'est pas retenue, survient ensuite une phase de détersion marquée par un œdème panpariétal (possibilité d'ascite, médiastinite, pleurésies exsudatives) et des phénomènes de thromboses artérielles et veineuses qui aggravent encore l'ischémie et la nécrose. À ce stade, la paroi digestive est très fragile, avec un risque de perforation spontanée ou provoquée par les manœuvres endoluminales (contre-indication à l'endoscopie digestive et à la pose de sonde gastrique).

Réparation

À l'issue de la première semaine et au cours du premier mois, l'œdème se résorbe et fait place à du tissu de granulation très vascularisé et à une prolifération fibroblastique : c'est le stade des hémorragies et des sténoses débutantes, mais les perforations en péritoine cloisonné ou libre peuvent encore survenir (fistules gastrocoliques, liquéfaction ou sphacèle). Ces complications sont moins fréquentes au niveau du médiastin [11] : fistule œsotrachéale ou bronchique, fistule œsopleurale, généralement cloisonnée ou borgne, fistule œso-aortique possible mais non rapportée.

On peut donc considérer que ces trois premières phases sont à haut risque et nécessitent une surveillance médicochirurgicale étroite pour poser à temps l'indication opératoire et éviter d'intervenir trop tardivement sur une nécrose digestive compliquée. La stratégie fondée sur la « chirurgie préventive », qui consiste à effectuer précocement l'ablation systématique des organes nécrosés, vise à supprimer ce risque mais au prix d'exérèses souvent mutilantes [12].

Cicatrisation

Au terme d'un mois, débute la phase de cicatrisation marquée par une régénération épithéliale et une prolifération de tissu conjonctif et de collagène, l'ensemble pouvant aboutir à une récupération complète de l'organe brûlé, ou à une atteinte fonctionnelle (diminution du péristaltisme [13], reflux gastro-œsophagien [14]), ou au pire à un processus sclérosant rétractile et fibreux plus ou moins étendu responsable de sténoses [15]. Cette phase dure environ 2 mois supplémentaires. Le risque de sténose est différent selon l'étage du tube digestif (plus élevé pour l'œsophage) [7], mais la sévérité de la lésion initiale, même si elle peut être prise en défaut, est un facteur de risque indépendant de constitution de sténose, quel que soit l'étage [15]. Tout degré de sténose et tout étage confondus, il est d'environ 40 % en cas de nécrose [1, 15].

Cette possibilité de récupération totale ou partielle d'un organe nécrosé, difficile à prévoir initialement, est la base du concept de la « stratégie conservatrice » que nous avons développée plus récemment pour les brûlures caustiques graves [1, 2, 11, 16].

Quand elles surviennent, les sténoses peuvent se voir à tous les étages du tractus digestif, là aussi sans distinction du produit ingéré. Elles se constituent progressivement et sont mises en évidence sur les transits

œsogastroduodénaux aux hydrosolubles réalisés régulièrement. Les sténoses œsophagiennes sont celles qui répondent le mieux aux dilatations endoscopiques dont l'indication peut être discutée à partir de la sixième semaine [17].

Au niveau de l'œsophage, il peut s'agir d'un rétrécissement filiforme et étendu (le plus souvent aux deux tiers inférieurs) (Fig. 324.2A) ou de sténoses parfois étagées « en chapelet », avec dilatations sus-sténotiques (« signe du pélican ») (Fig. 324.2B). Sur le plan clinique, le premier signe est l'impossibilité pour le malade d'avaler sa salive (« signe du crachoir » ou « du haricot »). Certaines lésions peuvent être inaccessibles aux dilatations endoscopiques et la reconstruction digestive consiste à terme en une coloplastie ou une gastroplastie si l'estomac a été laissé en place et qu'il est fonctionnel (intérêt supplémentaire d'une stratégie conservatrice).

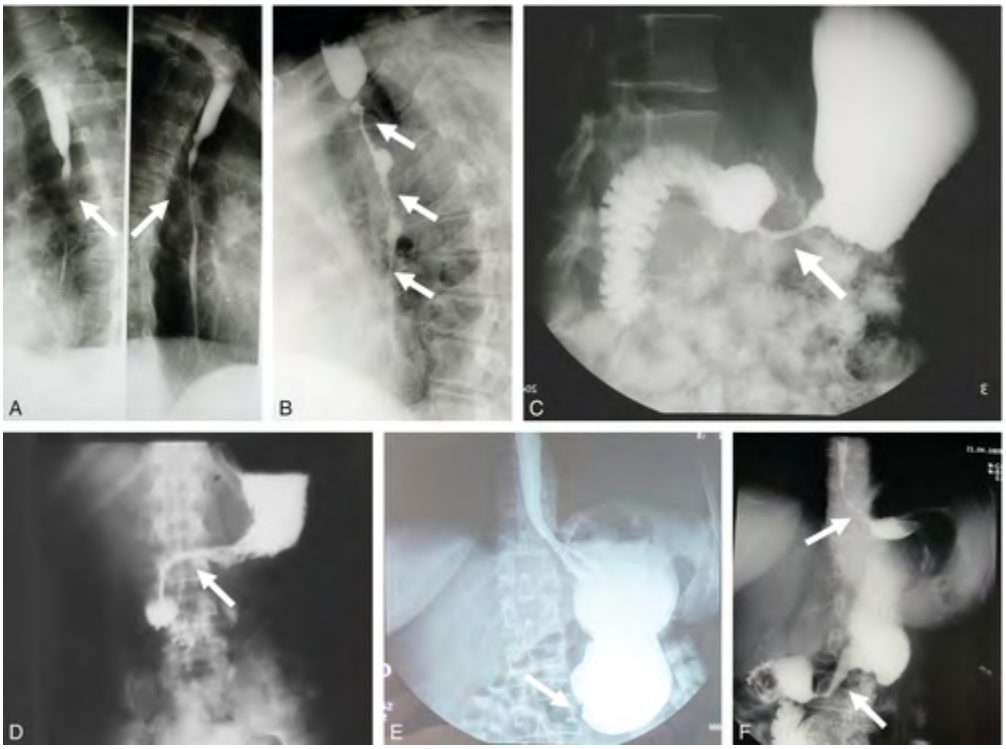


FIG. 324.2 Évolution vers la sténose : tractus digestif.

A. Sténose deux tiers inférieurs de l'œsophage (Destop® – FOGD [fibroscopie œsogastroduodénale] initiale : mosaïque). **B.** Sténoses étagées de l'œsophage (Destop® – FOGD initiale : IIb). **C.** Sténose antropylorique (HCl [acide chlorhydrique] – FOGD initiale : IIIb). **D.** Sténose antropylorique (Destop® – FOGD initiale : mosaïque). **E.** Sténose antropylorique serrée (HCl – FOGD initiale : IIIb). **F.** Sténoses bas œsophage et antropylorique (soude caustique – FOGD initiale : œsophage IIIb ; estomac IIIa).

Au niveau de l'estomac, il s'agit le plus souvent de sténoses antropyloriques avec images « en trognon de pomme » de l'antre et faibles passages duodénaux (Fig. 324.2C et D), stase et même distension gastrique en amont (Fig. 324.2E). Elles nécessiteront à terme une gastrectomie partielle en cas d'impossibilité ou d'échec de dilation. Sténoses de l'œsophage et de l'estomac peuvent être associées (Fig. 324.2 F). Ce sont probablement les seuls cas où, pour éviter des efforts de vomissement sur un œsophage fragile, on est autorisé à délester l'estomac (et non pas à « calibrer » l'œsophage) par une sonde siliconée de très petite Charrière posée de façon prudente, et à avancer le geste chirurgical, non de reconstruction mais de réduction (gastrectomie partielle vers 6 semaines).

Les exemples donnés sur la Figure 324.2 sont secondaires à des ingestions d'acide chlorhydrique et de Destop®. Cela illustre bien que la distinction entre acides et bases en termes de pouvoir sténosant est illusoire [17].

Les lésions du carrefour pharyngolaryngé (Fig. 324.3) évoluent de façon encore plus prolongée et la reconstruction est parfois complexe avec difficultés d'anastomoser la partie haute de la plastie de remplacement de l'œsophage et pronostic fonctionnel aléatoire [18]. Elles aboutissent parfois à des mutilations importantes (laryngectomie avec trachéostomie définitive) [19].

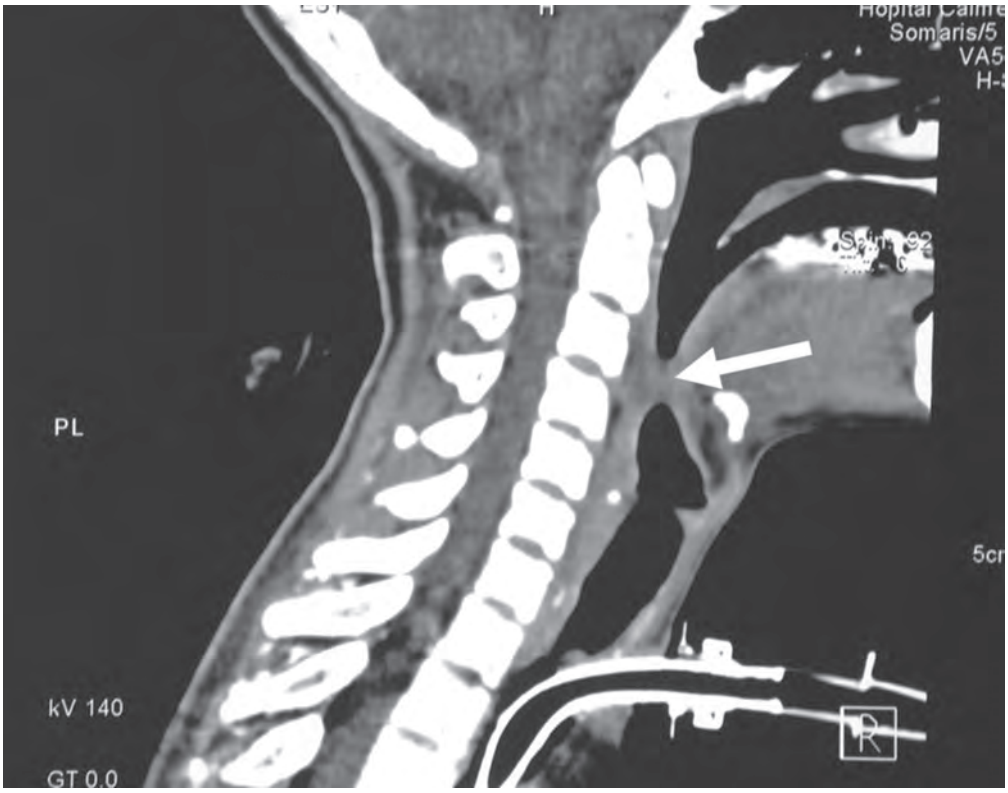


FIG. 324.3 **Évolution vers la sténose : voies aériennes supérieures.**

Aucun essai clinique visant à prévenir la survenue de sténose n'a abouti à des résultats probants. Les techniques de calibrage de l'œsophage par sonde gastrique sont inefficaces et surtout dangereuses (fragilité de l'œsophage et risque de complications, aggravation des lésions par le reflux gastro-œsophagien qu'elle provoque). De la même manière, l'administration de corticoïdes est inutile, voire contre-indiquée dans ce contexte [20, 21].

Au total, de toutes ces considérations théoriques, il faut retenir que l'opposition entre acides et bases n'a pas d'intérêt réel. Sur le plan topographique, tout le tube digestif peut être atteint. La profondeur de la brûlure est souvent inhomogène d'un segment à l'autre et sur un même segment. Le risque de complication aiguë dure environ un mois. La symptomatologie initiale et le pronostic sont bien évidemment dominés par la gravité des lésions digestives à laquelle s'ajoutent celle des lésions des voies aériennes (supérieures et/ou inférieures) et parfois la toxicité générale spécifique du produit, non abordée ici.

Lésions viscérales multiples

Le tableau clinique est le plus souvent dominé par l'atteinte digestive qui ne doit cependant pas faire oublier la possibilité d'atteinte associée des voies aériennes.

Lésions cutanées et buccales

Parfois très impressionnantes, ces lésions affirment la causticité du produit mais ne préjugent pas de l'existence ou de la sévérité des lésions digestives (produit hautement caustique mais recraché). À l'inverse, leur absence n'exclut pas la possibilité de brûlures graves en aval. Sur le plan cutané, elles touchent mains, visage, face antérieure du thorax. Les lésions endobuccales sont à type d'énanthème, d'ulcérations, d'hémorragies ou de nécroses. L'atteinte des lèvres et de la bouche peut évoluer vers des synéchies (prévention par des gouttières), notamment gingivojugales ou de la commissure labiale, avec des séquelles fonctionnelles invalidantes et de traitement difficile [22].

Lésions digestives sus- et sous-diaphragmatiques

Au niveau de l'œsophage, les lésions intéressent surtout les zones de rétrécissement anatomique (bouche de Kilian, cardia).

Les lésions gastriques prédominent au niveau de l'antre et sont aggravées par un pylorospasme réflexe. Celui-ci protège le reste du tube digestif, mais il peut être insuffisant ou inexistant, surtout en cas d'ingestion massive ou d'eau de Javel concentrée, et la brûlure caustique s'étend alors plus ou moins loin en aval (cadre duodénal, grêle, etc.) avec une extension des lésions nécessitant de larges exérèses [19, 23–25], parfois difficilement compatibles avec une reconstruction ultérieure ou au-dessus de toute ressource thérapeutique.

L'atteinte postpylorique peut également se faire de proche en proche au contact d'un estomac sphacélé (lobe gauche du foie, rate, pancréas, mésos, côlon transverse) ou perforé avec inondation péritonéale (péritonite caustique généralisée). L'atteinte pancréatique peut aussi être secondaire à un reflux de produit caustique dans le canal de Wirsung, généralement spontanément résolutive.

Au cours de la première semaine, l'existence d'une ascite exsudative isolée n'est pas rare. Elle est en rapport avec un œdème panpariétal (phase de détersion) et ne constitue pas une indication opératoire en soi en l'absence d'autres signes cliniques.

Lésions pleuropulmonaires

De la même manière, des épanchements pleuraux bilatéraux peuvent se constituer au cours de la première semaine et relèvent d'un mécanisme identique. En revanche, un épanchement pleural unilatéral, surtout gauche et précoce, doit en premier lieu faire évoquer une perforation de l'œsophage. L'atteinte parenchymateuse peut être secondaire à une inhalation du produit caustique ou à l'ingestion de substances volatiles.

Lésions pharyngolaryngées et trachéobronchiques

L'atteinte du carrefour pharyngolaryngé, quand elle est sévère, pose le double problème d'une détresse respiratoire obstructive immédiate (intubation parfois difficile, nécessité de trachéotomie) et de réparations chirurgicales complexes à distance. Tous degrés de sévérité confondus, les atteintes pharyngolaryngées sont présentes dans plus d'un tiers des cas quand elles sont recherchées systématiquement et touchent épiglotte, sinus piriformes, bandes ventriculaires, aryténoïdes, cordes vocales [1] (Fig. 324.4).

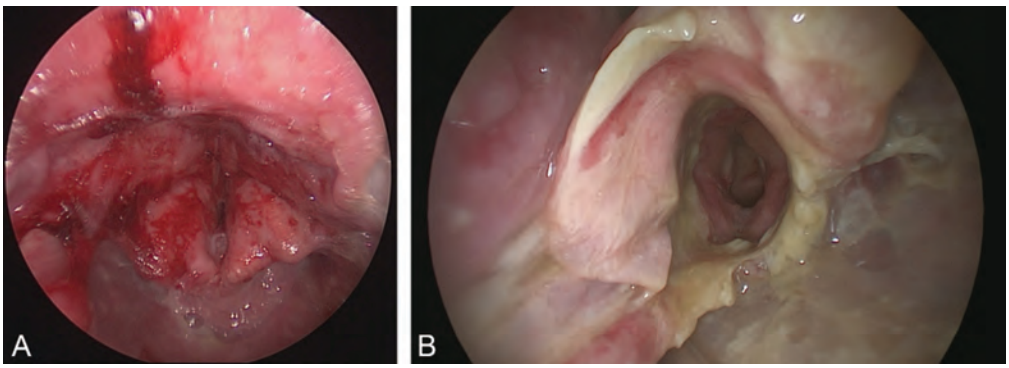


FIG. 324.4 Lésions pharyngolaryngées.
A. Œdème et ulcérations hémorragiques. **B.** Nécrose et destruction avec pertes de substance.

L'atteinte de la filière trachéobronchique, à rechercher à partir d'un stade IIb digestif, peut relever de deux mécanismes : l'un direct, par inhalation du produit caustique et, dans ce cas, les lésions prédominent à droite et sont souvent associées à une atteinte parenchymateuse ; l'autre indirect, par extension de la nécrose à la membraneuse trachéale à partir d'un œsophage brûlé ; les lésions prédominent alors sur les zones de contact étroit avec l'œsophage (face postérolatérale gauche de la trachée et du tronc souche gauche). Ces lésions peuvent mettre en jeu le pronostic vital et moduler le choix de la technique chirurgicale en urgence, en particulier le geste sur l'œsophage (double exclusion, *stripping* ou abord par thoracotomie) [19, 26].

À ce titre, certaines équipes préconisent de réaliser préventivement le *stripping* de l'œsophage nécrosé pour ne pas laisser en place un organe brûlé au contact de l'arbre trachéobronchique [26, 27]. Cependant, le risque est de dévasculariser la face postérieure de la trachée et du tronc souche gauche et d'aggraver ainsi

les lésions ou de les provoquer, ce pourquoi nous préférons réaliser une double exclusion de l'œsophage, moins traumatique [1, 3, 11, 16].

En cas de perforation et/ou de fistulisation œsotrachéale ou bronchique, deux situations peuvent être distinguées : en cas de fuite gazeuse importante et chez un malade nécessitant une ventilation mécanique, la thoracotomie est nécessaire afin de réaliser une réparation chirurgicale de la plaie trachéale et/ou bronchique, renforcée par un patch pulmonaire ; en revanche, chez un malade en ventilation spontanée, le potentiel de cicatrisation de ces lésions est important et, moyennant un « *nursing* respiratoire » minutieux et beaucoup de patience, la récupération peut se faire *ad integrum* sans nécessiter de geste chirurgical (Fig. 324.5).

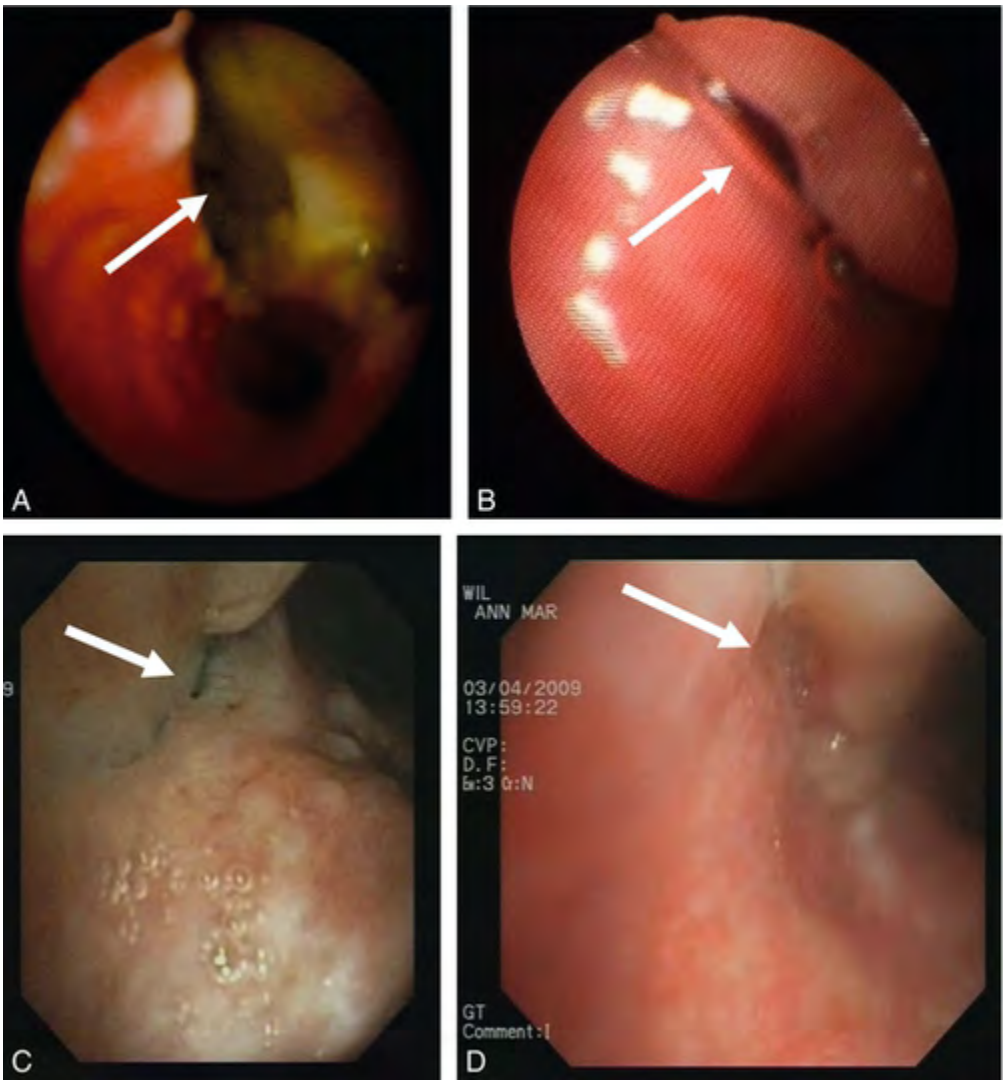


FIG. 324.5 **Évolution spontanée d'une fistule œsotrachéale.**

A. J15. **B.** J40. **C.** J90. **D.** J105. Destop®. FOGD initiale : œsophage IIIb ; estomac IIIb. Fibroscopie bronchique initiale : petite lésion ulcérée de la face postéromédiastinale de la trachée. Chirurgie en urgence : gastrectomie totale et double exclusion de l'œsophage. Diagnostic de fistule œsotrachéale à J15. Fermeture spontanée à J105.

Bilan lésionnel initial

L'évaluation de la sévérité des lésions repose sur un bilan initial rapide mais exhaustif et presque stéréotypé. Ce bilan permet de dégager les signes de sévérité qui conduisent à une indication chirurgicale d'urgence. Il est fondé sur l'anamnèse, l'examen clinique, la biologie, l'imagerie et l'endoscopie.

Parallèlement, il faut assurer les grandes fonctions vitales, réanimation symptomatique d'une détresse respiratoire aiguë ou d'un état de choc notamment, et éviter un certain nombre d'erreurs ou de gestes inutiles. Des mesures simples telles que le nettoyage de la peau contaminée ou de la bouche peuvent limiter le développement ultérieur de séquelles invalidantes (Tableau 324.2).

Tableau 324.2

Ingestion de caustiques : prise en charge en urgence.

Ce qu'il faut faire	Erreurs à éviter
– Lavage à l'eau des surfaces cutanées contaminées – Nettoyage de la bouche (cristaux, paillettes !) – Ôter les vêtements souillés – Poser une voie veineuse – Intuber en cas de détresse respiratoire ou trouble de conscience sévère – Corriger un état de choc – Faire préciser nature, concentration, volume ingéré, heure de l'ingestion – Penser à une éventuelle toxicité générale – Penser aux associations de toxiques (alcool, hypnotiques, etc.)	– Vomissements, lavage gastrique (effet de 2e passage) – Neutralisation, dilution – Sonde nasogastrique – Pansement gastrique – Voie veineuse jugulaire ou sous-clavière gauche (abord chirurgical cervical en urgence) – FOGD en cas de suspicion de perforation digestive

FOGD : fibroscopie œsogastroduodénale.

Anamnèse

Pour résumer, l'ingestion d'un acide ou d'une base forte, sous forme visqueuse ou solide, et le caractère volontaire de l'intoxication sont indiscutablement des éléments qui font craindre des lésions graves. En cas d'ingestion volontaire, il faut rechercher une intoxication médicamenteuse associée. L'heure de l'ingestion doit être précisée car elle conditionne le délai de réalisation de l'endoscopie digestive (ou sa contre-indication).

Examen clinique

Les éléments de sévérité à rechercher sont de deux ordres : des signes généraux et des signes locaux digestifs.

- Sur le plan général, l'existence d'une détresse respiratoire peut mettre en jeu le pronostic vital immédiat et relève d'un traitement symptomatique d'urgence (intubation, parfois trachéotomie). Cependant, elle n'est pas obligatoirement corrélée à la sévérité de l'atteinte digestive. En revanche, un état de choc, une hypo- ou une hyperthermie, des marbrures, une tachycardie, une oligurie sont autant de stigmates de sévérité de la brûlure tissulaire [1].
- Sur le plan digestif, certains signes dits mineurs n'ont de valeur que pour le diagnostic positif : douleur oropharyngée ou rétrosternale, hypersialorrhée parfois hémorragique, dysphagie, odynophagie, éructations. Les éléments suivants sont des signes de sévérité : vomissements hémorragiques ; douleurs spontanées et sensibilité abdominale, parfois difficiles à apprécier chez un malade agité ou prostré ; signes de sphacèle (défense abdominale) ou de perforation d'organe creux imposant alors une chirurgie d'urgence (contracture abdominale, disparition de la matité préhépatique, emphysème sous-cutané cervical) [1].

L'examen clinique doit être répété pluriquotidiennement, notamment avant l'endoscopie digestive, et tout au long de l'évolution, ce d'autant que l'indication opératoire n'a pas été retenue initialement.

Examens biologiques

Une acidose métabolique de type lactique, une insuffisance rénale, une thrombopénie, des stigmates de coagulation intravasculaire disséminée sont des signes de sévérité à mettre en rapport avec l'intensité de la brûlure [1, 5]. D'autres examens, non détaillés ici, peuvent être nécessaires dans le cadre du bilan préopératoire, en cas d'ingestion d'un produit caustique avec toxicité systémique ou en cas de poly-intoxication.

Imagerie standard initiale

L'imagerie est réduite à sa plus simple expression dans ce contexte (Fig. 324.6).

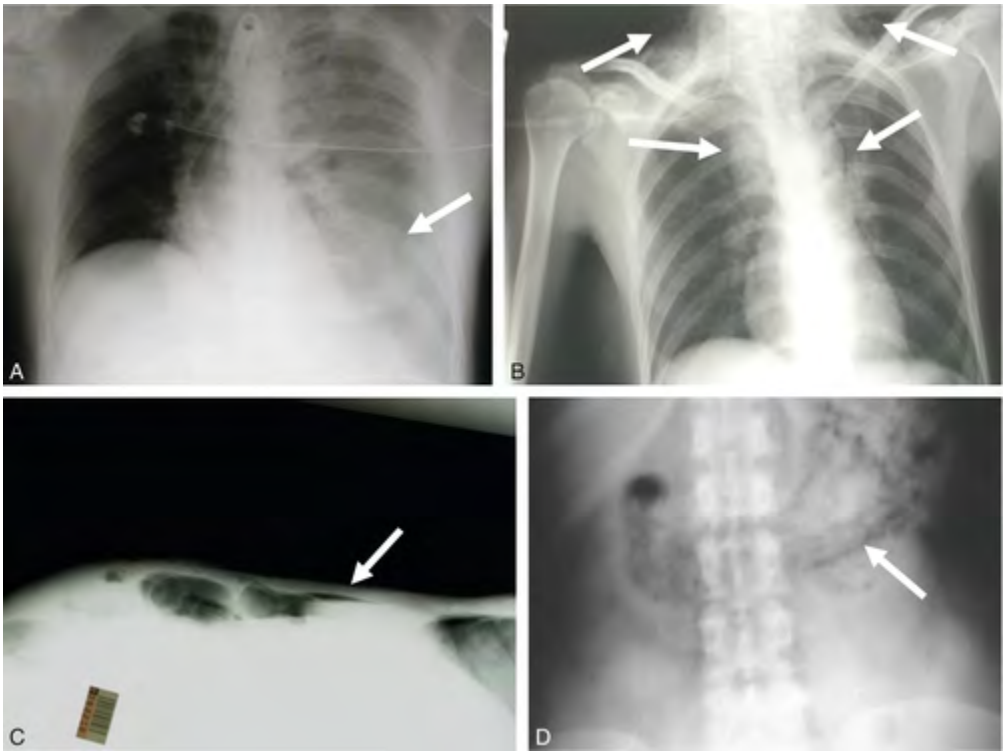


FIG. 324.6 Signes radiologiques de perforation digestive.
Pas de fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) mais chirurgie en urgence. **A.** Soude caustique (H10) : épanchement pleural gauche de grande abondance. **B.** Soude caustique (H12) : emphysème sous-cutané cervical, pneumomédiastin et élargissement du médiastin supérieur. **C.** Acide chlorhydrique (H8) : pneumopéritoine. **D.** Soude caustique (H8) : pneumatose et sphacèle gastrique. **H.** heure (délai après l'ingestion)

La radiographie de thorax est souvent normale. Elle peut mettre en évidence une pneumopathie ou un œdème pulmonaire en rapport avec l'inhalation du produit caustique. En revanche, un épanchement pleural unilatéral, un emphysème médiastinal ou sous-cutané cervical attestent d'une perforation de l'œsophage.

Une radiographie de l'abdomen de profil est effectuée à la recherche d'une stase gastrique, d'un pneumopéritoine. Le cliché de face peut mettre en évidence une pneumatose digestive, notamment gastrique, témoignant d'un sphacèle préperforatif.

Tout signe clinique ou radiologique de perforation d'organe doit conduire à une indication opératoire d'urgence. La fibroscopie digestive est alors inutile et surtout dangereuse car elle risque d'aggraver encore les lésions et la diffusion péritonéale extradigestive du produit. Le pronostic des patients opérés dans de telles conditions reste extrêmement péjoratif, avec une mortalité proche de 55 %. Dans tous les autres cas, une fibroscopie digestive est réalisée.

Fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD)

En l'absence de contre-indication, la FOGD est un examen clé contribuant très largement à l'évaluation de la sévérité et à la prise en charge [7]. Elle doit être réalisée dans les meilleures conditions possibles et non dans toutes les conditions :

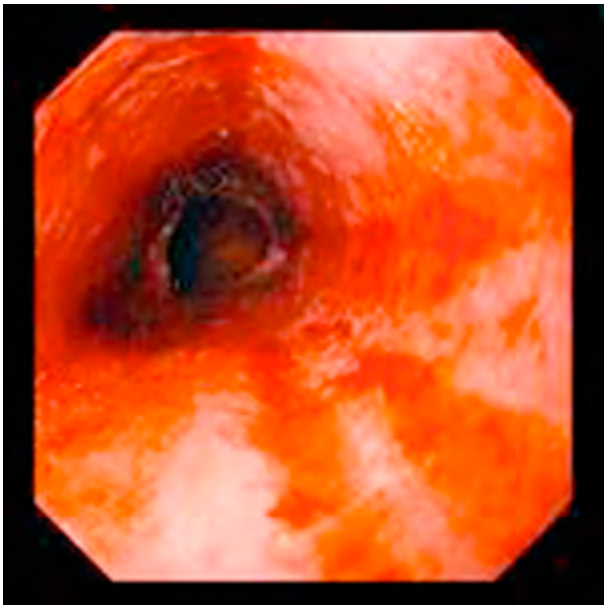
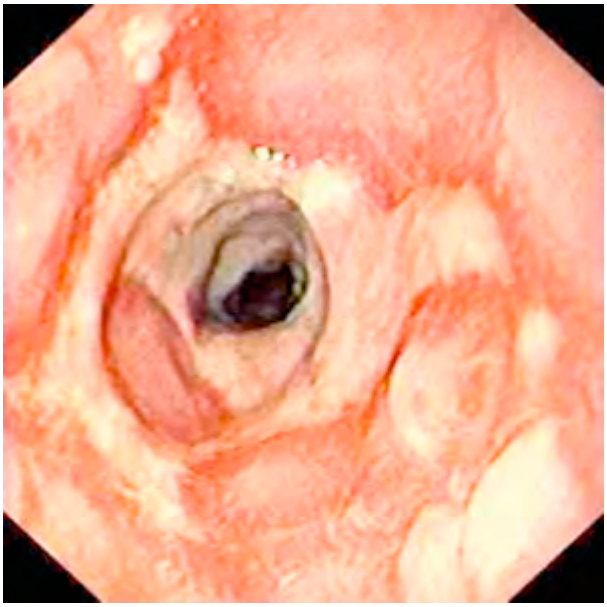
- les contre-indications doivent être recherchées et respectées. À ce titre, un nouvel examen clinique est effectué juste avant sa réalisation ;
- le malade est préalablement stabilisé, notamment sur le plan respiratoire et hémodynamique ;
- elle est effectuée par un opérateur entraîné, au mieux sous vidéoscopie (avec enregistrement) et en présence du réanimateur et du chirurgien ;

- le matériel utilisé est un endoscope souple, de faible calibre et muni d'un canal d'aspiration de calibre suffisant ;
- le délai de réalisation optimal se situe vers la 12e heure. Il peut être raccourci si le tableau est inquiétant ou, inversement, un peu allongé si le tableau est rassurant, tant à l'examen clinique que sur l'anamnèse (entre la 3e et la 24e heure au maximum). Cependant, la FOGD ne doit être ni trop précoce (sous-estimation des lésions), ni trop tardive (augmentation du risque de complications). Enfin, elle n'est pas dénuée de complications et ne peut pas être répétée sans danger, surtout si on suspecte une aggravation des lésions ;
- l'insufflation doit être limitée et la rétrovision prudente ;
- le contenu gastrique est aspiré ;
- il faut éviter l'anesthésie locale en raison du risque de vomissements et d'inhalation.

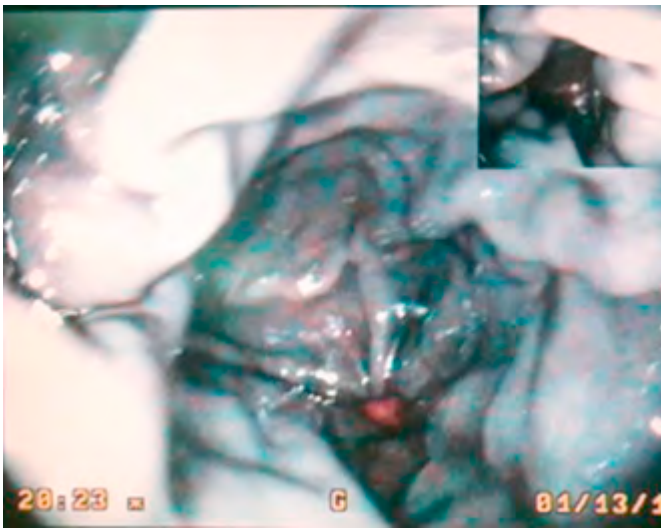
L'examen est rapide mais complet et aboutit à une description précise des lésions et de la motricité, segment par segment, sur la base de la classification initialement décrite par Di Costanzo [28, 29] (Tableau 324.3 et vidéo. 324.1). Le stade IV (perforation), habituellement inclus dans cette classification, a été volontairement supprimé. En effet, ce n'est pas un diagnostic endoscopique car cela signifierait que les contre-indications n'ont pas été respectées. À chaque étage, le grade le plus élevé est pris en compte.

Tableau 324.3

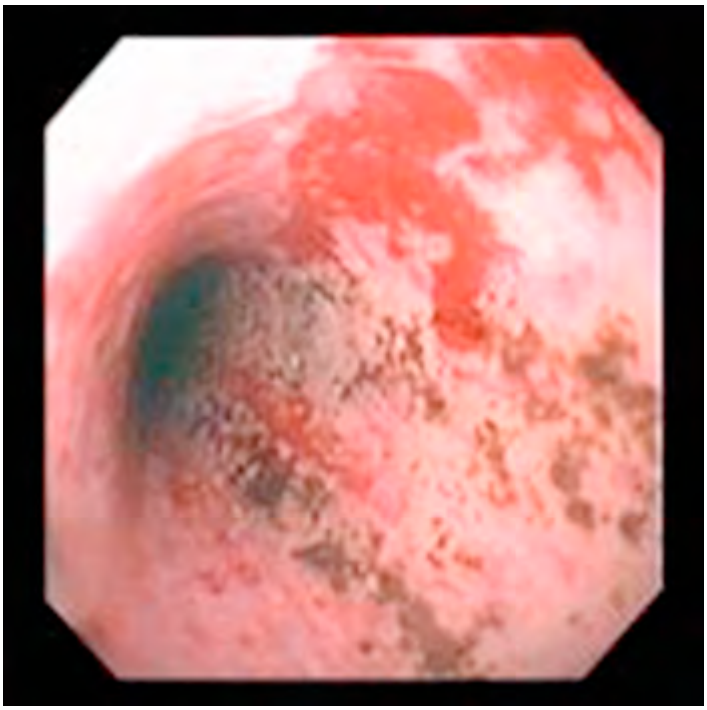
Classification de Di Costanzo modifiée par Zagar [29, 30].

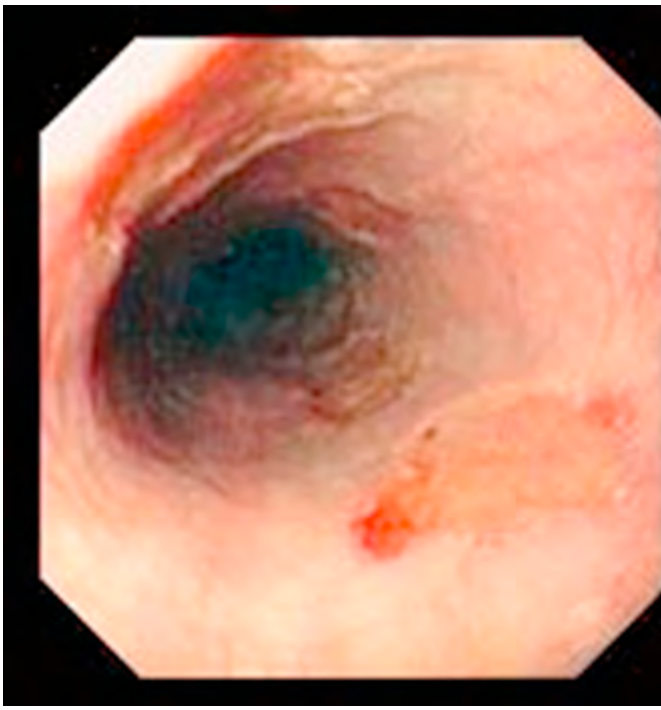
<table>
<tr><td colspan="2">Stade I : Pétéchies ou érythème</td></tr>
<tr><td> 
</td><td>  </td></tr>
<tr><td colspan="2">Stade II :
IIa. Ulcérations linéaires ou rondes
IIb. Ulcérations circulaires ou confluentes ou diffuses</td></tr>
<tr><td>  </td><td>  </td></tr>
<tr><td colspan="2">Stade III :
IIIa. Nécrose localisée
IIIb. Nécrose étendue, circulaire ou confluente, ou diffuse</td></tr>
</table>





Mosaïque : alternance stade II et stade III sans muqueuse saine sur un segment







VIDÉO. 324.1 **Fibroscopie œsogastroduodénale : nécrose diffuse (IIIb) de l'œsophage et de l'estomac.**

http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm1411.mp4/

L'examen est rapide mais complet et aboutit à une description précise des lésions et de la motricité, segment par segment, sur la base de la classification initialement décrite par Di Costanzo [28, 29] (Tableau 324.3 et vidéo. 324.1). Le stade IV (perforation), habituellement inclus dans cette classification, a été volontairement supprimé. En effet, ce n'est pas un diagnostic endoscopique car cela signifierait que les contre-indications n'ont pas été respectées. À chaque étage, le grade le plus élevé est pris en compte.

La FOGD permet ainsi d'apprécier pour chaque segment le type (stade I : érythème ; stade II : ulcérations ; stade III : nécrose ; mosaïque : alternance stades II et III sans muqueuse saine) et l'étendue des lésions (a : lésions localisées et non confluentes ; b : lésions circulaires, ou confluentes et étendues, ou diffuses).

Les données de la FOGD sont essentielles. En effet, il existe un lien entre les données endoscopiques initiales et l'évolution ultérieure en termes de morbimortalité [7]. Ces constatations sont à l'origine du concept de « chirurgie préventive » développé dans les années 1990 qui consiste à opérer précocement et systématiquement les nécroses diffuses (stade IIIb), partant du principe qu'elles ne peuvent que se compliquer. De fait, si on confronte les données endoscopiques avec les constats peropératoires, il y a souvent concordance (Fig. 324.7A et B).

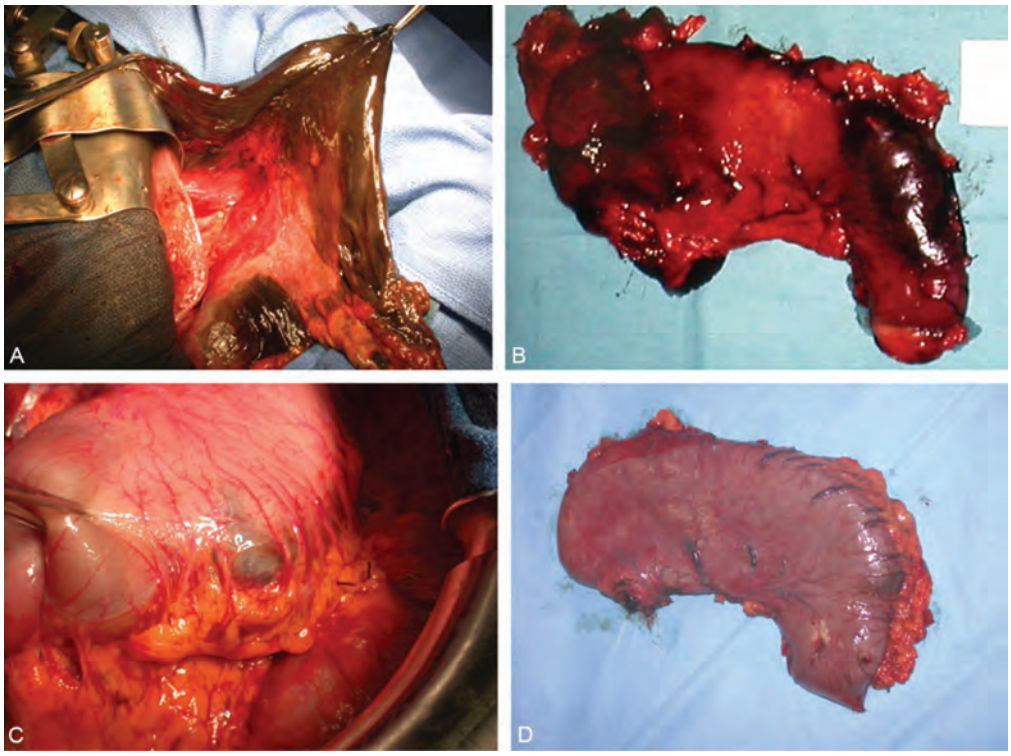


FIG. 324.7 Confrontation des données de la fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) et des constats peropératoires.

A, B. Deux exemples de concordance : Destop® – FOGD IIIb (**A**) et HCl (acide chlorhydrique) – FOGD IIIb (**B**). **C, D.** Deux exemples de discordance : HCl – FOGD IIIa (**C**) et HCl – FOGD IIIb (**D**).

Cependant, les résultats de la FOGD considérés isolément peuvent être pris en défaut pour poser ou non l'indication opératoire, car entachés de « faux négatifs » et/ou de « faux positifs ». Deux exemples sont illustrés sur les Figures 324.7C et D :

- nécrose certes localisée (IIIa) mais transmurale et préperforative, opérée sur des signes cliniques de sévérité, alors que sur les seules données endoscopiques, il ne s'agissait pas d'une indication opératoire formelle (Fig.324.7C) ;
- nécrose endoscopique diffuse (IIIb) mais sans atteinte de la musculeuse ni de la séreuse sur la pièce opératoire et dont l'évolution spontanée aurait peut-être été favorable (Fig.324.7D).

Au total, la FOGD permet d'apprécier le type et l'étendue des lésions mais renseigne moins bien sur leur profondeur, c'est-à-dire leur extension panmurale. De plus, le caractère nécrotique des lésions peut être surestimé par du sang coagulé difficile et dangereux à décoller.

Ces considérations sont à l'origine du concept de « stratégie conservatrice » que nous avons proposé plus récemment pour tous les stades III endoscopiques. La décision thérapeutique repose alors sur la confrontation des résultats de cet examen avec l'existence de signes de sévérité cliniques, généraux ou locaux, et d'anomalies biologiques, témoins de l'importance de la brûlure et de la souffrance viscérale. Dans cette stratégie, les stades III, même diffus, ne présentant pas de signe de sévérité ne sont pas systématiquement opérés.

Scanner thoraco-abdominal

Dans le cadre du bilan initial, la tomodensitométrie est inutile pour faire le diagnostic de perforation et représente une perte de temps. Le diagnostic est fait sur la clinique et/ou l'imagerie standard. De la même manière, elle ne peut se substituer à la FOGD pour l'évaluation du type, de l'étendue des lésions et du risque de morbimortalité. En effet, globalement, tous stades endoscopiques confondus, le risque est de sous-estimer les lésions [30, 31]. Ses performances pour prédire précocement (dans les 72 premières heures) l'évolution ultérieure vers la sténose ne sont pas meilleures que celles de la FOGD [32].

Finalement, son seul intérêt serait de permettre d'évaluer l'extension en profondeur d'une nécrose encore non compliquée, évaluation pour laquelle la FOGD seule, sans prise en compte de signes clinicobiologiques, est prise en défaut. Il est difficile de faire une synthèse définitive : peu d'études publiées, petits effectifs,

critères tomodensitométriques de nécrose panmurale différents, et surtout méthodologies et objectifs poursuivis non superposables.

S'il s'agit d'éviter l'exérèse d'un organe nécrosé qui aurait pu récupérer, la valeur prédictive négative du scanner en termes de nécrose transpariétale doit être élevée. Dans un travail préliminaire mené par l'équipe de St. Louis sur 14 patients, 3 critères scannographiques ont une bonne valeur prédictive négative par comparaison aux données anatomopathologiques de la pièce opératoire sur l'œsophage [33]. Ce constat les a conduits à ne plus réaliser systématiquement de *stripping* œsophagien pour les stades IIIb lorsque le scanner ne montrait pas de signe de nécrose panpariétale. Les résultats de cette modification de prise en charge viennent d'être publiés. Pour résumer, l'œsophagectomie en urgence a pu ainsi être évitée trois fois sur quatre avec à terme un œsophage natif fonctionnel pour le tiers des patients [34]. Cette étude prouve surtout que la stratégie « conservatrice » des lésions de stade III que nous proposons a un sens et que les partisans de la chirurgie préventive systématique commencent à modérer leur position en adhérant progressivement au concept conservateur.

S'il s'agit d'éviter de retarder l'exérèse chirurgicale d'une nécrose panpariétale irréversible, la valeur prédictive positive du scanner doit être élevée. Nous menons actuellement une étude prospective pour identifier les signes qui imposeraient une gastrectomie en urgence : à partir de résultats préliminaires non publiés, le défaut de rehaussement pariétal gastrique semblerait spécifique de nécrose irréversible.

Ces données issues de petites séries suggèrent que le scanner pourrait apporter des éléments complémentaires à la FOGD, mais sa place exacte dans la stratégie de prise en charge reste à définir.

Autres examens

Le bilan est complété par la réalisation d'une fibroscopie trachéobronchique dès qu'un stade IIb est constaté à la FOGD, ainsi que d'un bilan ORL complet et d'un examen stomatologique.

Prise en charge initiale

Les mesures générales à entreprendre et les erreurs à éviter ont déjà été envisagées (voir Tableau 324.2). L'antibiothérapie n'est pas systématique sauf en cas de perforation, d'inhalation ou au décours immédiat d'une chirurgie de résection. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont préconisés [30, 35]. Tant que l'indication chirurgicale n'est pas posée, il faut éviter de masquer les signes cliniques par un traitement antalgique ou antipyrétique.

Pour le reste, la conduite thérapeutique immédiate est fonction de la sévérité de l'atteinte lésionnelle. Elle est stéréotypée, fondée sur les données du bilan initial (FOGD, sauf contre-indication), mais bien sûr modulable à tout moment en fonction de l'évolution (Fig. 324.8). Le point essentiel de débat concerne la prise en charge des stades III endoscopiques [36].

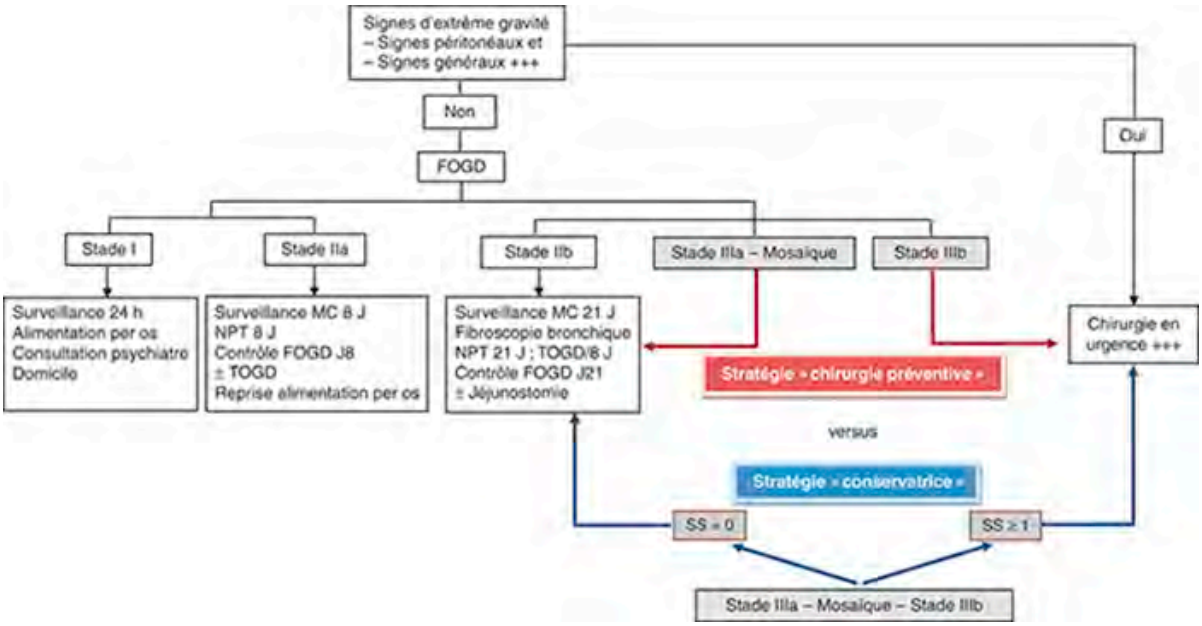


FIG. 324.8 **Stratégies de prise en charge des ingestions de caustiques.**
FOGD : fibroscopie œsogastroduodénale ; J : jour ; MC : médicochirurgicale ; NPT : nutrition parentérale totale ; SS : signe de sévérité ; TOGD : transit œsogastroduodénal aux hydrosolubles.

Signes d'extrême gravité avec signes péritonéaux et retentissement général

Le bilan est écourté, la FOGD est contre-indiquée et l'indication opératoire d'urgence est indiscutable. Une fibroscopie trachéobronchique est utile pour guider l'acte chirurgical. Lorsque des exérèses larges sont nécessaires, elles doivent rester compatibles avec une reconstruction ultérieure. Cette situation est peu fréquente (3 à 7 % des cas [1, 37]), mais le pronostic de ces patients vus tardivement, en inondation péritonéale, avec des lésions parfois très étendues, est sombre, avec une mortalité chiffrée à 55 % dans notre expérience [1], et parfois plus [23–25]. S'il est nécessaire de réaliser des exérèses au-delà des deux tiers du grêle, le bien-fondé de poursuivre la résection doit être discuté.

Dans tous les autres cas, une FOGD est réalisée. Elle permet de distinguer quatre situations.

FOGD normale ou lésions de stade I

Dans près de la moitié des cas, cet examen est normal ou met en évidence des lésions de stade I. L'évolution est toujours favorable. La sortie est autorisée après une courte surveillance et sans traitement particulier, hormis des IPP pour les stades I.

Lésions de stade IIa

Qu'elles soient œsophagiennes ou gastriques, ces brûlures relèvent d'une nutrition parentérale totale pendant une semaine, à l'issue de laquelle un contrôle endoscopique est réalisé. Cet examen peut être précédé d'un transit aux hydrosolubles afin de vérifier l'absence d'anomalie de la cinétique œsogastrique et l'intégrité de la muqueuse. En règle générale, l'évolution est favorable et l'alimentation orale est alors reprise. Dans le cas contraire, la conduite thérapeutique proposée pour les brûlures de stade IIb est appliquée.

Lésions de stade IIb

Ces lésions peuvent évoluer vers la guérison mais présentent un risque non négligeable d'évolution ultérieure vers la sténose [15, 37]. De plus, en dépit d'un tableau initial rassurant, ces lésions peuvent être responsables de complications aiguës secondaires nécessitant une intervention chirurgicale secondaire en urgence (4 % des cas dans notre collectif) ; le geste est alors complété par une jéjunostomie.

La surveillance, associée à une nutrition parentérale totale, dure au minimum 3 semaines. Un transit aux hydrosolubles est effectué de façon hebdomadaire. Si les lésions sont évolutives, avec notamment

constitution de sténose(s), une jéjunostomie d'alimentation est réalisée et les dilatations et/ou la chirurgie réparatrice ne sont pas envisagées avant, respectivement, la sixième semaine et le troisième mois. La constitution d'une sténose gastrique peut cependant conduire à une gastrectomie partielle plus précoce si la stase gastrique est importante. Il est alors raisonnable de la proposer à l'issue du premier mois. Quand l'évolution paraît favorable cliniquement et radiologiquement, une FOGD est réalisée à la fin de la troisième semaine, permettant la reprise de l'alimentation si les lésions sont cicatrisées. Dans le cas contraire, la surveillance est poursuivie, la jéjunostomie est discutée et les réévaluations sont effectuées de façon hebdomadaire.

Lésions de stade III (mosaïque, IIIa, IIIb)

La discussion thérapeutique repose sur l'évaluation des risques et des bénéfices respectifs du concept de « chirurgie préventive », ancré depuis plus longtemps dans les esprits, ou de la « stratégie conservatrice » que nous prônons.

Chirurgie « préventive »

C'est l'attitude classique qui consiste à individualiser les stades III diffus et à proposer une intervention chirurgicale systématique d'emblée pour exérèse de l'organe brûlé dans la crainte d'intervenir trop tardivement sur une nécrose digestive compliquée. Dans ce schéma, les patients présentant des lésions de stade IIIa ou de type mosaïque sont pris en charge selon les modalités proposées pour les stades IIb [4, 26, 27, 37–39].

L'intervention consiste en une gastrectomie totale associée le plus souvent à une œsophagectomie par *stripping* (ou par thoracotomie droite en cas de nécrose trachéobronchique), une œsophagostomie cervicale gauche et une jéjunostomie. Si l'atteinte de l'œsophage est modérée (données endoscopiques, constat peropératoire ou récemment scanner [33, 34]), celui-ci est laissé en place avec réalisation d'une anastomose œsojéjunale dans le même temps [40].

Cette stratégie a bien évidemment fait diminuer de façon drastique la mortalité des ingestions de caustique par rapport aux années 1970, période pendant laquelle seules les formes compliquées étaient opérées avec un pronostic effroyable [28, 36]. Les derniers chiffres publiés font état d'une mortalité postopératoire de 7 à 16 % [37, 41].

En revanche, cette stratégie, qui aboutit très fréquemment à la perte de l'œsophage et de l'estomac, nécessite à terme de rétablir chirurgicalement la continuité du tube digestif, le plus souvent par coloplastie, avec une morbimortalité postopératoire non négligeable (fistule ou sténose anastomotique, reflux, troubles fonctionnels) [42].

« Stratégie conservatrice »

La prise en charge pour laquelle nous avons opté repose sur une attitude plus nuancée. Elle est fondée sur les discordances entre les données endoscopiques et certains constats peropératoires, et surtout sur la préoccupation de préserver l'avenir et les possibilités de reconstruction digestive en évitant l'exérèse systématique d'organes pour lesquels le potentiel de récupération est difficile à évaluer initialement [1, 2, 11, 16, 43]. Cette stratégie concerne tous les stades III (IIIa, mosaïque, IIIb) et son intérêt commence à être reconnu [35, 44].

Les patients présentant un signe de sévérité local ou général clinique et/ou biologique associé à un stade III endoscopique quel qu'il soit sont opérés d'emblée en urgence. L'intervention consiste en une gastrectomie totale et une double exclusion de l'œsophage avec œsophagostomie cervicale gauche, de préférence au *stripping* car moins traumatisante pour la vascularisation de la face postérieure de la trachée, ce d'autant que le risque de cancérisation ou de constitution d'une mucocèle de l'œsophage exclu est assez faible [43]. L'abord par thoracotomie pour des lésions de l'arbre trachéobronchique est rarement nécessaire. Le geste est complété par une jéjunostomie.

En revanche, en l'absence de signe de sévérité, et même en présence d'un stade III diffus endoscopique, les patients sont soumis à une surveillance médicochirurgicale pluriquotidienne. Le schéma thérapeutique est alors similaire à celui proposé pour les stades IIb, avec une période d'observation de 4 semaines. Bien entendu, à tout moment, l'apparition d'un quelconque signe de sévérité conduit à une indication chirurgicale en urgence, tout l'enjeu étant d'intervenir avant la complication d'un organe nécrosé.

Avec un recul de 20 ans, les patients présentant des lésions de stade III représentent près du quart de notre collectif [1, 2, 16]. Pour 85 % d'entre eux, en l'absence de signe de sévérité, une abstention chirurgicale a été décidée initialement malgré les données de l'endoscopie digestive (Fig. 324.9). Cinq ont été opérés secondairement en raison de l'évolution du tableau clinique et/ou biologique. Le taux de mortalité (5,5 %)

est superposable, voire inférieur, aux chiffres rapportés dans les séries traitées sur la base du concept de « chirurgie préventive » [4, 37, 41]. Par ailleurs, cette stratégie permet d'éviter pour bon nombre de malades une chirurgie réparatrice ultérieure (coloplastie) non dénuée de risque opératoire en elle-même [45].

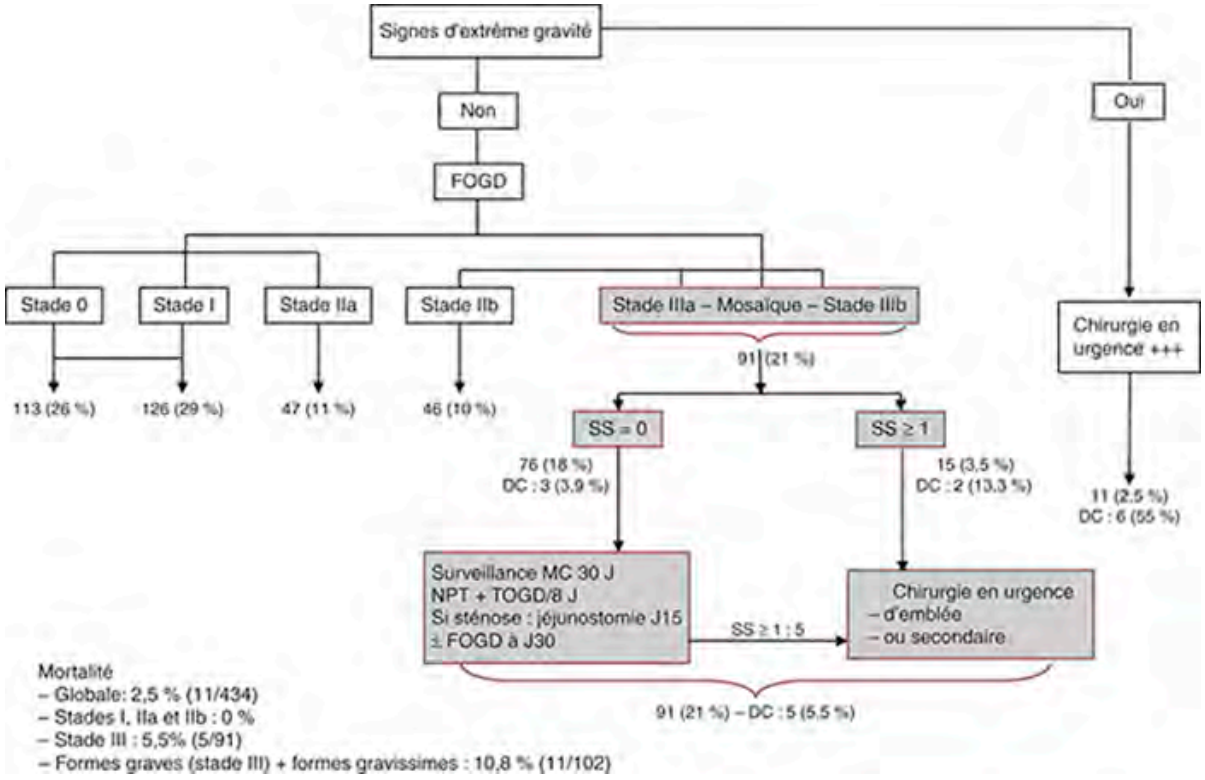


FIG. 324.9 **Résultats de la stratégie « conservatrice » sur un collectif de 434 patients (1990–2010). D'après [1].**

DC : décès ; FOGD : fibroscopie œsogastroduodénale ; J : jour ; MC : médicochirurgicale ; NPT : nutrition parentérale totale ; SS : signe de sévérité ; TOGD : transit œsogastroduodénal aux hydrosolubles.

Si cette « stratégie conservatrice » ne fait pas courir de risque supplémentaire, elle n'a de sens que si elle aboutit à une réelle économie d'organe, c'est-à-dire que les lésions même nécrotiques ont un pouvoir de récupération, et c'est fréquemment le cas. Ainsi, une fois sur deux l'œsophage redevient fonctionnel, spontanément ou après dilatation, et la plastie de remplacement n'est donc pas nécessaire. L'évolution gastrique est encore plus souvent favorable (trois fois sur quatre). De plus, la conservation gastrique permet d'utiliser cet organe pour remplacer l'œsophage en cas de survenue de sténose non dilatable [16].

Enfin, sur le plan fonctionnel, nutritionnel et en termes de qualité de vie, une évaluation récente de cette stratégie montre que « mieux vaut manger sur des organes natifs et/ou une gastrectomie partielle et/ou une gastroplastie que de manger sur une coloplastie et sans estomac » [45].

Conclusion

En matière d'intoxication, les ingestions de caustiques sont certes peu fréquentes, mais la mortalité des formes graves est élevée, chiffrée à environ 20 à 30 % selon les séries, 11 % dans notre expérience la plus récente quand on inclut les formes gravissimes et/ou perforées d'emblée. Ces formes gravissimes sont cependant moins fréquentes, ce qui témoigne probablement d'une meilleure prise en charge préhospitalière et d'une orientation plus rapide vers un service spécialisé, même si des progrès restent à faire.

Quand elle n'est pas contre-indiquée, la FOGD est un élément essentiel du bilan lésionnel, mais la décision thérapeutique est fondée sur un faisceau d'arguments supplémentaires, anamnestiques, cliniques et biologiques, notamment. La place complémentaire exacte du scanner reste à définir et dépend certainement des objectifs et de la manière dont il serait intégré dans un arbre décisionnel.

La prise en charge nécessite une équipe multidisciplinaire et oscille constamment entre deux écueils, celui d'imposer une exérèse systématique mutilante (« chirurgie préventive ») et celui d'intervenir trop tardivement sur une nécrose digestive compliquée, surtout gastrique (« stratégie conservatrice »). Le succès de cette dernière stratégie, plus nuancée, mais aussi plus délicate, nécessite une collaboration médicochirurgicale étroite et une expertise pluridisciplinaire, et repose sur une expérience acquise de longue date.

Dans les formes sévères, l'hospitalisation initiale est longue suivie de multiples réhospitalisations pour dilatation(s), reconstruction(s). Celles-ci ne seront pas envisagées avant le troisième mois, voire plus tard en cas d'atteinte laryngée, et pour un patient équilibré sur le plan psychiatrique en cas de tentative de suicide, la récidive étant la cause de près de 50 % des décès à distance [45].

Références

[1] Voisin B., Saulnier F., Zerbib P., et al. Ingestion de caustiques : résultats d'une prise en charge conservatrice standardisée. *Réanimation.* 2010;19S:S67.

[2] Zerbib P., Voisin B., Saulnier F., et al. The conservative management of severe caustic gastric injuries. *Ann Surg.* 2011;253:684–688.

[3] Ribet M., Ghisbain H., Chambon J.P. Brûlures caustiques gastro-intestinales. *Med Chir Dig.* 1984;13:255–256.

[4] Fieux F., Chirica M., Villa A., et al. Ingestion de produits caustiques chez l'adulte. *Réanimation.* 2009;18:606–616.

[5] Chou S.H., Chang Y.T., Li H.P., et al. Factors predicting the hospital mortality of patients with corrosive gastrointestinal injuries receiving esophagogastrectomy in the acute stage. *World J Surg.* 2010;34:2383–2388.

[6] Chang J.M., Liu N.J., Pai B.C., et al. The role of age in predicting the outcome of caustic ingestion in adults : a retrospective analysis. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:72–78.

[7] Legrand C., Le Rhun M., Bouvier S. Prise en charge des ingestions caustiques. *Hépato-Gastro.* 1997;6:483–493.

[8] de Ferron P., Gossot D., Sarfati E., et al. Les lésions œso-gastriques par ingestion d'eau de javel chez l'adulte. *Presse Med.* 1987;16:2110–2112.

[9] Zargar S.A., Kochhar R., Nagi B., et al. Ingestion of corrosive acids. Spectrum of injury to upper gastrointestinal tract and natural history. *Am J Gastroenterol.* 1992;87:337–341.

[10] Gosselin B., Carpentier. Anatomie pathologique des brûlures caustiques du tube digestif. *J Med Chir Dig.* 1984;13:245–249.

[11] Ribet M., Chambon J.P., Pruvot F.R. Oesophagectomy for corrosive injuries : is it always legitimate ? *Eur J Cardio-thorac Surg.* 1990;4:347–350.

[12] Célérier M., Sarfati E., Gossot D. La place de la chirurgie dans les brûlures du tractus digestif supérieur de l'adulte. *Chirurgie.* 1989;115:220–227.

[13] Genc A., Mutaf O. Esophageal motility changes in acute and late periods of caustic esophageal burns and their relation to prognosis in children. *J Pediatr Surg.* 2002;3711:1526–1528.

[14] Mutaf O., Genc A., Herek O., et al. Gastroesophageal reflux : a determinant in the outcome of caustic esophageal burns. *J Pediatr Surg.* 1996;31:1494–1495.

[15] Lu L.S., Tai W.C., Hu M.L., et al. Predicting the progress of caustic injury to complicated gastric outlet obstruction and esophageal stricture, using modified endoscopic mucosal injury grading scale. *Biomed Res Int 2014.* 2014;919870. doi:10.1155/2014/919870 [Epub 2014 Aug 4].

[16] Pruvot F.R., Brami F., Saulnier F., et al. Conservation gastrique dans les lésions caustiques sévères du tube digestif : est-elle légitime ? *Ann Chir.* 2003;128:11–17.

[17] Chiu Y.C., Liang C.M., Tam W., et al. The effects of endoscopic guided balloon dilations in esophageal and gastric strictures caused by corrosive injuries. *BMC Gastroenterol.* 2013;19:99–104.

[18] Chirica M., Brette M.D., Faron M., et al. Upper digestive tract reconstruction for caustic injuries. *Ann Surg.* 2014;18:1–8.

[19] Jaillard S., Nseir S., Métois D., et al. Extensive corrosive injuries of the upper airways and gastrointestinal tract. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:186–188.

[20] Kochhar R., Poornachandra K.S. Intralesional steroid injection therapy in the management of resistant gastrointestinal strictures. *World J Gastrointest Endosc.* 2010;16:61–68.

[21] Anderson K.D., Rouse T.M., Randolph J.G. A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *N Engl J Med.* 1990;323:637–640.

[22] Wason S. The emergency management of caustic ingestions. *J Emerg Med.* 1985;2:175–182.

[23] Wu M.H., Lai W.W., Hwang T.L., et al. Surgical results of corrosive injuries involving esophagus to jejunum. *Hepatogastroenterology.* 1996;43:846–850.
[24] Cattan P., Munoz-Bongrand N., Berney T., et al. Extensive abdominal surgery after caustic ingestion. *Ann Surg.* 2000;231:519–523.
[25] Lefrancois M., Gaujoux S., Resche-Rigon M., et al. Oesophagogastrectomy and pancreatoduodenectomy for caustic injury. *Br J Surg.* 2011;98:983–990.
[26] Sarfati E., Jacob L., Servant J.M., et al. Tracheobronchial necrosis after caustic ingestion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103:412–413.
[27] Celerier M. Les lésions caustiques de l'œsophage chez l'adulte. *Ann Chir.* 2001;126:945–949.
[28] Di Costanzo J., Noirclerc J., Jouglard J., et al. New therapeutic approach to corrosive burns of the upper gastrointestinal tract. *Gut.* 1980;21:370–375.
[29] Zargar S.A., Kochhar R., Metha S., et al. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointest Endosc.* 1991;137:165–169.
[30] Bonnici K.S., Wood D.M., Dargan P.I. Should computerized tomography replace endoscopy in the evaluation of symptomatic ingestion of corrosive substances ? *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52(9):911–925.
[31] Lurie Y., Soltky M., Fischer D., et al. The role of chest and abdominal computed tomography in assessing the severity of acute corrosive ingestion. *Clin Toxicol.* 2013;51:834–837.
[32] Ryu H.H., Jeung K.W., Lee B.K., et al. Caustic injury : can CT grading system enable prediction of esophageal stricture ? *Clin Toxicol.* 2010;48:137–142.
[33] Gault V., Cabral C., Duclos J., et al. Intérêt de la tomodensitométrie dans la prise en charge des brûlures caustiques sévères de l'œsophage. *J Chir.* 2008;145:9.
[34] Chirica M., Resche-Rigon M., Pariente B., et al. Computed tomography evaluation of high-grade esophageal necrosis after corrosive ingestion to avoid unnecessary esophagectomy. *Surg Endosc.* 2015;29(6):1452–1461.
[35] Chibishev A., Pereska Z., Simonovska N., et al. Conservative therapeutic approach to corrosive poisonings in adults. *J Gastrointest Surg.* 2013;17:1044–1049.
[36] Thomas P. Exérèse viscérale précoce après ingestion sévère de caustique : systématique ou sélective. *Ann Chir.* 2003;128:2–3.
[37] Cabral C., Chirica M., de Chaisemartin C., et al. Caustic injuries of the upper digestive tract : a population observational study. *Surg Endosc.* 2012;26:214–221.
[38] Javed A., Pal S., Krishnan E.K., et al. Surgical management and outcomes of severe gastrointestinal injuries due to corrosive ingestion. *World J Gastrointest Surg.* 2012;4:121–125.
[39] Munoz-Bongrand N., Gornet J.M., Sarfati E. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des brûlures digestives par caustique. *J Chir.* 2002;139:72–76.
[40] Chirica M., Kraemer A., Petrascu E., et al. Esophagojejunostomy after total gastrectomy for caustic injuries. *Dis Esophagus.* 2014;27:122–127.
[41] Chirica M., Resche-Rigon M., Bongrand N.M., et al. Surgery for caustic injuries of the upper gastrointestinal tract. *Ann Surg.* 2012;256:994–1001.
[42] Chirica M., Veyrie N., Munoz-Bongrand N., et al. Late morbidity after colon interposition for corrosive esophageal injury : risk factors, management, and outcome. A 20-years experience. *Ann Surg.* 2010;252:271–280.
[43] Zerbib P., Vinet A., Rogosnitzky M., et al. Gastrocele complicates the course of non-operated severe caustic injuries : operative strategies. *World J Surg.* 2014;38:1233–1237.
[44] Karagiozoglou-Lampoudi T., Agakidis C.H., Chryssostomidou S., et al. Conservative management of caustic substance ingestion in a pediatric department setting, short-term and long-term outcome. *Dis Esophagus.* 2011;24:86–91.
[45] Reynaud K., Seguy D., Rogosnitsky M., et al. Conservative management of severe caustic injuries during acute phase leads to superior long term quality of life and nutrition outcomes. *Nutrition in Clinical Practice.* 2015 (soumis).

CHAPITRE 325

Intoxications par les produits illicites

B. Mégarbane; L. Karila

Depuis dix ans, le paysage des consommations de drogues et des addictions a totalement été bouleversé par l'émergence des nouveaux produits de synthèse (NPS) aux côtés des substances plus traditionnelles comme le cannabis, l'héroïne, la cocaïne et les amphétamines (Tableau 325.1) [1–3]. Il convient aussi de rappeler que les consommateurs de drogues illicites sont des polyconsommateurs et donc des sujets à risque de polydépendances et de toxicités non seulement directes de chacune des substances consommées, mais également de toxicités nées des interactions entre les drogues. Par ailleurs, les drogues consommées contiennent non seulement la substance stupéfiante recherchée, mais également des contaminants (sous-produits de synthèse ou de préparation), des adultérants (produits actifs pharmacologiquement, choisis pour leurs effets agonistes ou antagonistes de certaines propriétés de la drogue) et des diluants (produits inactifs comme le talc et le sucre ajoutés pour permettre de diminuer la quantité de drogue active). La molécule recherchée est parfois même absente de la présentation achetée. Il est donc souvent impossible, à moins d'une analyse toxicologique poussée du produit utilisé, de savoir précisément ce qui a été consommé. De plus, les usagers combinent aussi volontiers les substances afin d'en potentialiser les effets, d'en prolonger la durée d'action ou d'en diminuer les effets secondaires. Les associations les plus fréquentes se font avec l'éthanol, les benzodiazépines et les autres médicaments psychotropes qui potentialisent les effets neurologiques centraux, mais également les effets dépresseurs respiratoires, comme en combinaison aux morphinomimétiques.

Tableau 325.1

Classification par famille des différentes drogues (liste non exhaustive).

Famille pharmacologique	Principales drogues	Principaux effets
Morphinomimétiques	– Héroïne – Buprénorphine – Méthadone	Substances sédatives à risque de dépression du système nerveux central
Gamma-hydroxybutyrate	– Acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) – Gamma-butyrolactone (GBL) – 1,4-butanediol	Substances sédatives à risque de dépression du système nerveux central
Cocaïne	– Chlorhydrate de cocaïne – Crack	Substances psychostimulantes
Phénéthylamines	– Amphétamine – Méthamphétamine – 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA) – 3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDA) – Mescaline – 4-bromo-2,5-diméthoxyphényléthylamine (2-CB)	Substances psychostimulantes, empathogènes et plus ou moins hallucinogènes
Pipérazines	– Benzylpipérazine (BZP) – Trifluorométhylphénylpipérazine (TFMPP) – m-chlorophénylpipérazine (mCPP)	Substances psychostimulantes aux effets similaires à ceux des amphétamines
Cathinones	– Khat – Cathinones de synthèse (*cf.* Tableau 325.3)	Substances psychostimulantes aux effets similaires à ceux des amphétamines et de la cocaïne
Tryptamines	– Diméthyltryptamine (DMT) – Diéthylamide de l'acide lysergique (LSD) – Psilocine – Psilocybine	Substances hallucinogènes
Cannabis et cannabinoïdes de synthèse	– Cannabis (tétrahydrocannabinol) – JWH-018 ; JWH-007 ; JWH-019 ; JWH-073 ; JWH-250 ; JWH-200 ; JWH-133 – CP-47,497 ; CP-55,940 ; etc. – Diméthylheptylpyran (DMHP) – HU-210 ; HU-211 ; HU-239 ; HU-243 ; HU-308 ; HU-320 ; HU-331 ; HU-336 ; HU-345SR144528 ; etc. – WIN 55,212-2 – Lévonantradol (CP 50,556-1) – AM-2201, AM-1221, AM-1220	Substances aux effets psychodysleptiques et plus ou moins psychostimulantes

Intoxication à l'héroïne et aux substances morphinomimétiques

L'épidémiologie des intoxications par opioïdes a été totalement modifiée dans les vingt dernières années avec la mise sur le marché des traitements de substitution de l'héroïne (TSO), buprénorphine haut dosage et méthadone. Les TSO permettent aux toxicomanes de ne plus recourir à l'usage coûteux d'héroïne à risque d'overdose et d'infections virales liées à l'injection intraveineuse (IV), sans souffrir de manque et de *craving* (recherche compulsive du produit) et ainsi de s'insérer socialement et d'élaborer une vie sans dépendance. La mise en place de cette stratégie de substitution à la fin des années 1990 en France s'est accompagnée d'une baisse significative du trafic et du nombre d'overdoses à l'héroïne ainsi que de la prévalence des infections virales (HIV et hépatite C) [4, 5]. Néanmoins, sont apparues des intoxications par les TSO eux-mêmes, liées au surdosage, au mésusage (injection IV de comprimés pillés de Subutex®) ou à des interactions médicamenteuses (association de buprénorphine et de benzodiazépines ou d'éthanol) [6].

Présentation clinique

Le tableau clinique typique associe coma, bradypnée (fréquence respiratoire < 12/min) et myosis serré en tête d'épingle [7]. La cyanose traduit l'intensité de l'hypoxie. Un œdème aigu lésionnel du poumon est possible, mais de mécanisme mal élucidé. Les pneumonies d'inhalation, la rhabdomyolyse de posture et l'hypothermie sont fréquentes et doivent être recherchées systématiquement, leur présence pouvant justifier une modification thérapeutique comme la réalisation d'une aponévrotomie de décharge par exemple. L'existence d'une complication respiratoire doit être suspectée chaque fois qu'il existe une polypnée ou que persiste une cyanose sous oxygène. Les intoxications par la codéine, parfois utilisée au titre de drogue d'abus, sont responsables d'un tableau clinique identique. Les intoxications par le tramadol, en augmentation depuis le retrait du dextropropoxyphène et également de plus en plus à l'origine d'usage festif, peuvent être responsables de convulsions, de syndrome sérotoninergique, et exceptionnellement à doses massives d'un effet stabilisant de membrane avec état de choc et arythmie ventriculaire.

Le diagnostic d'intoxication par opioïdes est surtout clinique [8]. Cependant, tous les opioïdes, y compris la buprénorphine, agoniste partiel des récepteurs opioïdes, sont responsables d'un toxidrome identique en termes de gravité clinique [6]. L'analyse toxicologique d'urgence est d'une faible rentabilité, car le dosage sanguin n'est pas disponible immédiatement et le dépistage urinaire des opiacés par méthode immunochimique manque de spécificité et ne reconnaît que les opiacés naturels (morphine, 6-monoacétyl-morphine [dérivé de l'héroïne permettant d'affirmer une exposition certaine à ce produit], codéine, pholcodine et codéthyline). Cette recherche est négative pour les produits de substitution et nécessite alors une identification et un dosage par une technique de référence.

Prise en charge

L'antidote est la naloxone (Narcan®), antagoniste compétitif des récepteurs opioïdes et notamment du récepteur mu, principalement impliqué dans la dépression neurologique et respiratoire centrale induite par les opioïdes. Il est indiqué comme alternative non invasive en présence d'un coma ou d'une dépression respiratoire justifiant une intubation et une ventilation mécanique, technique constamment salvatrice [8, 9]. La naloxone est administrée en titration, avec comme objectif thérapeutique, non pas le réveil complet du patient, mais l'obtention d'une fréquence respiratoire > 15/min qui met à l'abri des complications respiratoires. Pour cela, on peut diluer 0,4 mg de naloxone dans 10 mL, soit une concentration de 0,04 mg/mL et administrer 1 mL toutes les 2 min sous contrôle constant de la fréquence respiratoire et de l'état de conscience. L'injection rapide de trop fortes doses de naloxone peut être responsable d'un syndrome de sevrage brutal ; néanmoins, en titration et avec surveillance neurologique, des doses très élevées peuvent être administrées en toute sécurité [9]. La durée d'action de la naloxone est courte (30 min environ), exposant au risque d'apnée secondaire. Il est donc nécessaire de prendre le relais par une administration continue de naloxone à la seringue électrique à une dose (en mg/h) proche de celle ayant permis d'obtenir une fréquence respiratoire > 15/min. Cette dose est ensuite diminuée progressivement en fonction de l'évolution de la fréquence respiratoire et du réveil du patient. L'entretien en continu par naloxone est d'autant plus indispensable et prolongé que la demi-vie d'élimination de l'opioïde en cause est longue : environ 8-12 h pour la buprénorphine et jusqu'à 15-20 h pour la méthadone [9]. Dans tous les cas, le recours à la naloxone en continu justifie un monitorage rapproché et doit se faire en unité de soins continus [8]. L'absence de réveil fait suspecter une prise associée de psychotropes ou un coma post-anoxique. Néanmoins, les manifestations d'intoxication à la buprénorphine ne sont pas réversées par les faibles doses de naloxone en raison de sa forte affinité pour le récepteur mu. Nous avons montré que le flumazénil (Anexate®) pourrait réverser les signes opioïdes en cas d'intoxication ne répondant pas aux doses usuelles de naloxone (0,4-0,8 mg) et liées à une co-intoxication par buprénorphine et benzodiazépines [6].

Intoxication par la cocaïne

La cocaïne ou benzoylméthylecgonine est devenue, en l'espace de quelques années, extrêmement présente sur la scène mondiale des drogues, même si le cannabis reste la substance psychoactive illicite la plus consommée [1–3]. Le chlorhydrate de cocaïne est issu des feuilles de coca après différentes manipulations chimiques. Il se présente sous forme d'une poudre fine, blanche, incolore, amère, soluble dans l'eau et dans l'alcool et instable au chauffage. La consommation de cette drogue par voie intranasale (chlorhydrate de cocaïne, forme de « poudre »), inhalée (crack ou *free base*, forme de « cailloux » ou « galette », mélange de cocaïne et de bicarbonate de sodium donnant par chauffage, à faible coût, un précipité cristallisé qui peut se fumer), voire intraveineuse, touche maintenant toutes les classes sociales, à savoir les jeunes fréquentant le milieu festif, les chômeurs, les classes moyennes, mais également des groupes sociaux à fort pouvoir d'achat.

L'augmentation de la consommation de cocaïne en France s'explique par une chute de son prix au gramme depuis 10 ans, une forte disponibilité du produit, une demande croissante et un marché relativement vierge.

Pharmacocinétique

L'absorption muqueuse de cocaïne est rapide, avec une détection dans le plasma dès la troisième minute après exposition [10]. Le pic plasmatique après sniff est atteint en 30 à 60 minutes. La biodisponibilité de la voie muqueuse est environ cinq fois inférieure à celle de la voie veineuse. Les toxicomanes utilisent parfois les voies sous-cutanée ou muqueuse, rectale ou vaginale. L'absorption même faible de cocaïne par le tractus digestif peut être à l'origine de sa toxicité en cas de rupture d'une boulette chez un transporteur intracorporel de stupéfiants (*body-packer*). La demi-vie de la cocaïne est courte (0,7-1,5 h). La voie métabolique principale de la cocaïne met en jeu des estérases plasmatiques et hépatiques, conduisant à l'obtention de benzoylecgonine et d'ecgonine méthyl-ester, qui persistent de façon plus prolongée jusqu'à 24 h et représentent 80 % des métabolites urinaires de la cocaïne. Une voie métabolique secondaire met en jeu un métabolisme hépatique oxydatif faisant intervenir le cytochrome P450, produisant la norcocaïne, autre métabolite pharmacologiquement actif. Tous les métabolites de la cocaïne génèrent la même cardiotoxicité que la cocaïne. Mais le risque de toxicité est majoré chez les patients présentant une inhibition ou un déficit en pseudocholinestérases puisque la voie métabolique oxydative devient prépondérante, comme observé chez le nouveau-né. L'élimination de la cocaïne et de ses métabolites est urinaire.

Mécanismes de toxicité

L'effet anesthésique local ou stabilisant de membrane de la cocaïne est dû au blocage des canaux sodiques. Le risque de mort subite est majoré par la consommation simultanée d'éthanol et de cocaïne qui aboutit à la formation de cocaéthylène de demi-vie plus longue (environ 2,5 h) au fort potentiel d'inhibition des canaux sodiques [10]. Le risque de cardiotoxicité peut persister de façon retardée en raison de l'élimination plus lente des métabolites actifs (benzoylecgonine, ecgonine méthyl-ester et cocaéthylène). La stimulation du système nerveux sympathique se fait par inhibition de recapture des catécholamines au niveau des terminaisons présynaptiques et augmentation de la réponse neuronale. L'inhibition de recapture de dopamine et de sérotonine explique les symptômes neurologiques et psychiatriques associés à la consommation de cocaïne. Les effets induits par l'inhalation de crack apparaissent en quelques secondes, de façon même plus rapide qu'après injection IV. Les effets neurologiques sont brutaux, facilités par la liposolubilité de la cocaïne qui diffuse dans le système nerveux central. La vitesse d'ascension de la concentration cérébrale, plus que la concentration elle-même, détermine l'apparition des symptômes. D'un point de vue cardiovasculaire, la cocaïne entraîne, chez le sujet sain, une augmentation du travail myocardique et des besoins en O_2, concomitante d'une diminution des apports en O_2 liée au spasme et/ou à l'occlusion coronaire [11]. Chez le cocaïnomane, l'infarctus peut survenir en l'absence de tout autre facteur de risque cardiovasculaire et sur des artères coronaires saines à la coronarographie. L'explication retenue est celle d'une atteinte distale à type d'épaississement pariétal des vaisseaux coronaires qui pourraient ainsi être obstrués par des microthrombi plaquettaires. Leur formation serait elle-même favorisée par un état d'hyperagrégabilité [10]. Il semble que la cocaïne favorise le développement d'athérome et ait une action sur l'hémostase par un effet direct alpha-adrénergique associé à un déficit en antithrombine III et protéine C. La physiopathologie de l'hypertrophie ventriculaire gauche observée à la suite d'une exposition chronique à la cocaïne est moins claire. Il pourrait s'agir d'une stimulation alpha-adrénergique ou d'une réaction aux épisodes hypertensifs intermittents liés à la cocaïne. Il est possible qu'elle soit réversible à l'arrêt de l'intoxication. Quoi qu'il en soit, l'hypertrophie ventriculaire gauche favorise la survenue d'infarctus du myocarde, de troubles du rythme et de morts subites.

La cocaïne, disponible sur le marché français, est le plus souvent combinée à des produits adultérants comme la phénacétine (précurseur du paracétamol retiré du marché depuis les années 1980), le lévamisole, la lidocaïne ou la procaïne [12]. Le lévamisole a été incriminé dans la survenue de complications hématologiques (agranulocytose ou neutropénie), dermatologiques (purpura, vascularites et nécroses cutanées), d'insuffisance rénale aiguë et de leuco-encéphalopathie pouvant mimer un syndrome de Susac [13–15].

Présentation clinique

Les principales complications de l'addiction à la cocaïne sont résumées dans le tableau 325.2, synthèse des recommandations publiées par la Haute Autorité de Santé [16]. La symptomatologie des intoxications

est variable, avec au premier plan des symptômes psychiatriques, cardiovasculaires et neurologiques. Le syndrome adrénergique est au premier plan avec [10] :

Tableau 325.2

Complications de la consommation de cocaïne.

Complications cardiovasculaires	– Tachycardie, hypertension artérielle – Hypertrophie ventriculaire – Syndrome coronarien aigu – Troubles du rythme cardiaque – Dysfonction ventriculaire gauche – Cardiomyopathies dilatées – Dissection aortique et coronaire – Thromboses artérielles et veineuses – Ischémie digestive – Mort subite
Complications neurologiques	– Accident vasculaire ischémique ou hémorragique – Abaissement du seuil épileptogène – Tremblements, convulsions
Complications infectieuses	– Virales (VIH, hépatites B et C) – Bactériennes (abcès, endocardites, pneumonies, septicémies) – Infections sexuellement transmissibles
Complications respiratoires (lors de consommation de cocaïne base)	– Bronchospasme – Épanchements gazeux – Hémorragies – *Crack lung*
Complications ORL (lors d'usage chronique par voie nasale)	– Lésions de la cloison nasale (nécrose, perforation) – Atrophie de la muqueuse nasale – Infections nasosinusiennes – Perte de l'odorat
Complications dermatologiques	– Lésions pieds/mains et dépilation du visage (crack) – Ecchymoses et ulcérations cutanées (injection)
Complications psychiatriques (hors comorbidités)	– Pharmacopsychose – Paranoïa induite par la cocaïne – Comportement de recherche compulsive – Dépression et risque suicidaire – Attaques de panique induites – Conduites délictueuses, auto/hétéro-agressivité
Complications gynécologiques, obstétricales et tératogénicité	– Hypertension artérielle – Cardiopathie ischémique – Hémorragies – Hématome rétroplacentaire – Retard de croissance intra-utérin – Prématurité – Arythmie cardiaque chez le fœtus – Trouble hyperactif avec déficit de l'attention chez l'enfant

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

- des signes neurovégétatifs avec une agitation psychomotrice, une mydriase bilatérale, des sueurs, des tremblements et/ou des convulsions ;
- des signes cardiovasculaires avec une tachycardie, une hypertension artérielle, des palpitations et/ou une douleur thoracique ;
- des signes ECG avec une tachycardie sinusale, voire une arythmie ventriculaire ;
- des signes métaboliques avec une hyperglycémie, une acidose lactique, une hypokaliémie de transfert, une hyperleucocytose et/ou une hypophosphorémie.

Les effets cardiovasculaires font la gravité de l'intoxication à la cocaïne [17]. Tout accident cardiovasculaire survenant chez un sujet de moins de 40 ans sans antécédent cardiovasculaire doit faire évoquer une

consommation de cocaïne. La douleur thoracique est le symptôme le plus fréquent amenant les consommateurs de cocaïne en consultation [18]. Une dyspnée, des palpitations et des vertiges sont également fréquents. Le risque de survenue d'un accident cardiovasculaire n'est lié ni à la voie d'administration, ni à la quantité consommée, ni à la fréquence de l'usage [19]. Le risque d'un syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde, spasme sur artère coronaire saine) à la suite de la consommation de cocaïne est fréquent. Des altérations aiguës des performances systoliques et diastoliques du ventricule gauche, des cas d'hypertrophie ventriculaire gauche et des cardiomyopathies (notamment de stress) ont été rapportés [20, 21]. Enfin, l'usage de cocaïne peut être responsable de dissections aortiques, d'endocardites ou de thromboses artérielles et veineuses [22–24]. La survenue d'un accident neurovasculaire chez un sujet jeune sans antécédent particulier doit aussi systématiquement faire évoquer le diagnostic de consommation de cocaïne [25]. Cette drogue abaisse le seuil épileptogène et peut être à l'origine de convulsions, pouvant même survenir à la suite d'une consommation unique. Les convulsions, par l'hypoxie et l'acidose qu'elles entraînent, aggravent les dysfonctions cardiaques éventuellement associées. Des céphalées, d'intensité et de localisation variables, sont fréquentes. La cocaïne est la première cause d'accidents vasculaires cérébraux du sujet jeune aux États-Unis. Ils sont ischémiques carotidiens ou vertébrobasilaires, liés au vasospasme. Ils peuvent aussi être hémorragiques, par exemple par rupture d'une malformation artérioveineuse ou artérielle favorisée par la poussée hypertensive brutale induite par la cocaïne. La rhabdomyolyse associée à une rigidité dans un contexte d'hyperthermie peut en imposer pour une hyperthermie maligne. Les complications psychiatriques propres à la cocaïne sont les attaques de panique, la dépression avec un risque suicidaire et l'état délirant aigu induit (pharmacopsychose), diagnostiqué à tort comme bouffée délirante aiguë. Le psychiatre de liaison doit intervenir si ces situations cliniques se présentent. Enfin, la gravité des complications de la grossesse doit inciter à rechercher lors de toute grossesse la notion de consommation de cocaïne.

Les signes pulmonaires fréquemment rapportés sont la toux, les sibilants et les hémoptysies [26]. Les patients peuvent présenter des brûlures trachéales et bronchiques, une exacerbation d'asthme aigu, une pneumonie interstitielle, une hypertension artérielle pulmonaire, des hémorragies alvéolaires et un emphysème bulleux [26, 27]. Des lésions de barotraumatisme (pneumothorax et pneumomédiastin) peuvent survenir à l'occasion de variations brutales de pression intrathoracique dues aux techniques d'inhalation à glotte fermée et au réflexe de toux déclenché par la cocaïne base. Une pression positive est parfois obtenue par un partenaire réalisant une manœuvre de bouche-à-bouche, ces manœuvres visant à augmenter les effets de la cocaïne. Une entité appelée « *crack lung* » a été décrite pour désigner le syndrome pulmonaire aigu apparaissant dans les 48 h suivant l'inhalation de crack et responsable d'une hypoxémie et d'opacités radiologiques justifiant une exploration systématique avec lavage alvéolocapillaire pour identifier le mécanisme sous-jacent (infectieux, hémorragique, ischémique, voire immuno-allergique) [28].

L'addiction à la cocaïne se décompose en différentes étapes. Une intoxication aiguë entraîne une euphorie et des symptômes d'allure maniaque (augmentation de l'énergie, accélération psychique, idées mégalomaniaques, augmentation de la vigilance et de l'estime de soi, excitation sexuelle, besoin réduit de sommeil ou insomnie, anorexie, tachycardie) [29]. Il s'ensuit un syndrome de sevrage, véritable tableau de dépression (tristesse de l'humeur, anergie, asthénie, perte des plaisirs habituels, diminution de la vigilance, bradypsychie, ralentissement moteur, hypersomnie, hyperphagie). Il existe des signes physiques aspécifiques de sevrage comme une bradycardie (marqueur d'exposition chronique), une pâleur, des sueurs, des tremblements et des douleurs, expression somatique du *craving* [30]. Ce *craving* est déclenché par la consommation de cocaïne, le matériel utilisé pour le consommer et des facteurs environnementaux. Une perte de contrôle, souvent caractérisée par le déni et un déficit de la prise de décision, fait suite au *craving*. Le patient finit par rechercher de la cocaïne malgré les différents risques encourus (somatiques, psychologiques et légaux) pour en consommer [29].

Prise en charge

Le traitement est symptomatique et il n'existe pas d'antidote. Les priorités vont donc au contrôle des voies aériennes puis au contrôle des manifestations neurologiques et cardiovasculaires [10]. L'administration de bêtabloquant à un patient cocaïnomane doit être prudente, la tolérance pouvant être médiocre. On préférera donc le labétolol (Trandate®) pour ses propriétés alpha- et bêtabloquantes aux autres bêtabloquants (comme le propranolol, jadis largement utilisé) qui peuvent aggraver la vasoconstriction coronaire et induire une hypertension paradoxale due à une stimulation alpha-adrénergique prédominante [31, 32]. D'autres traitements peuvent être proposés, parmi lesquels les dérivés nitrés, les alphabloquants et les inhibiteurs calciques, actuellement les plus utilisés. Aucune étude ne permet cependant de privilégier un de ces traitements par rapport aux autres. On peut y recourir si la pression artérielle reste élevée malgré le recours aux benzodiazépines pour calmer une agitation associée. L'infarctus du myocarde est pris en charge de

façon conventionnelle [33, 34]. La réalisation d'une coronarographie doit être discutée avec le cardiologue interventionnel et la thrombolyse a été utilisée. Les états d'agitation sont traités par benzodiazépines. Le traitement symptomatique des convulsions fait aussi appel en première intention aux benzodiazépines. Les autres troubles neurologiques sont traités de façon symptomatique et conventionnelle. D'une façon générale, l'exposition du patient à l'anxiété, au stress, à la douleur ou à l'hypoxie, ou encore l'usage du tabac ou toute situation favorisant la sécrétion de catécholamines doivent être évités. De la même façon, les sympathomimétiques, les vasoconstricteurs, les antidépresseurs tricycliques, les anticholinestérasiques, les anesthésiques locaux, le pancuronium, la kétamine majorent la toxicité de la cocaïne et leur utilisation doit être évitée. Il faut exclure la présence de sachets de cocaïne dans l'intestin (« *body-packers* »), dont l'élimination peut nécessiter des laxatifs (huile de paraffine), voire une laparotomie en cas de suspicion de rupture ou de syndrome occlusif [35]. La confirmation d'une intoxication est obtenue par la recherche de métabolites urinaires, les dosages sanguins n'offrant pas d'intérêt, en raison de la demi-vie courte de la cocaïne.

Intoxication par les amphétamines

Les amphétamines sont des substances de synthèse sympathomimétiques aux effets anorexigènes et psycho-analeptiques. Synthétisée en 1919 par un chimiste japonais et utilisée pendant la Seconde Guerre mondiale par les kamikazes, la méthamphétamine reste encore actuellement la drogue de synthèse la plus consommée après le cannabis, en Amérique du Nord, dans l'est et le sud-est de l'Asie, en Océanie, en République tchèque, en Slovaquie et dans certaines villes européennes [1, 2]. Connue sous la dénomination de « crystal » ou « crystal meth », cette drogue psychostimulante, inodore et sans saveur se présente sous forme cristalline ou de poudre blanchâtre [36]. Elle peut être inhalée (cristaux fumés), sniffée, ingérée ou injectée par voie intraveineuse. L'ecstasy, ou 3,4-méthylène-dioxyméthamphétamine (MDMA), a été synthétisé au début du XX^{e} siècle comme anorexigène, mais n'a jamais été commercialisé dans cette indication. Son usage a explosé avec le développement des « *rave parties* » dans les années 1980, en raison de ses propriétés psychostimulantes [37]. Au cours de ces soirées qui peuvent en fait durer plusieurs jours, la consommation se fait dans une ambiance festive, avec décor de boîte de nuit, jeux de lumière, musique entraînante et danses effrénées. La consommation d'ecstasy a suivi un mouvement de mode venu des pays anglo-saxons et s'est développée en France au cours des années 1990. Il connaît un renouveau significatif depuis un an, avec l'apparition de produits plus dosés et donc plus dangereux. Lors de sa vente, l'ecstasy se présente le plus souvent sous forme de comprimés, généralement colorés et décorés d'un dessin, contenant de 50 à 150 mg de MDMA, mais dont la pureté est très variable. La voie de consommation préférentielle est la voie orale, mais à l'image du crack, il existe le « crystal », dérivé fumable de méthamphétamine. Cette voie d'administration présente les avantages théoriques de la voie veineuse sans les inconvénients de l'injection. Après ingestion, l'absorption digestive de la MDMA est bonne et le pic est atteint entre 1 et 5 h. Les effets peuvent durer jusqu'à 48 h pour une dose de 100 mg. Le métabolisme est hépatique et l'élimination principalement urinaire. Il existe de nombreux composés synthétiques de formule et/ou d'effets proches de la MDMA, dont la 3,4-méthylènedioxyamphétamine (MDA, ou « *love drug* ») et le 4-bromo-2,5-dixoxyphénéthylamines (ou « Vénus », « Ève », etc.) ; tous ces dérivés sont fabriqués en Europe pour une consommation domestique. Une certaine quantité est également produite à des fins d'exportation, principalement vers le Moyen-Orient.

Mécanismes de toxicité

Chez l'animal, l'administration d'une amphétamine est suivie de l'apparition d'un syndrome sérotoninergique comportemental (hyperactivité motrice, ataxie, convulsions) et d'une hyperthermie avec une augmentation moyenne de température de 2 °C indépendante de la température ambiante et de l'augmentation d'activité motrice [38–41]. Expérimentalement, si un rat solitaire recevant une dose d'amphétamine survit, plusieurs animaux, dans une petite cage, recevant la même dose d'amphétamine, succombent. Ce phénomène a été décrit sous le nom d'agrégation. On observe par ailleurs une stimulation du système nerveux sympathique par analogie de structure entre les amphétamines et les catécholamines endogènes. Les amphétamines inhibent la recapture des monoamines et de façon plus marquée celle de la dopamine pour la méthamphétamine (qui est plus stimulante et addictive) et celle de la sérotonine pour la MDMA (qui est donc plus empathogène et moins addictive). Le syndrome sérotoninergique (surtout avec la MDMA) traduit l'augmentation de l'activité sérotoninergique cérébrale. La stimulation préférentielle des récepteurs 5-HT1A, voire 5-HT2, y semble impliquée. Chez l'homme, les conditions de la consommation d'ecstasy jouent aussi un rôle déterminant dans sa toxicité. Au cours des soirées *rave*, l'effort physique intense en milieu confiné reproduit les conditions expérimentales d'agrégation décrite chez l'animal et

participe à la toxicité de l'ecstasy. La fatigue, la soif non ressenties en raison des effets stimulants, la déshydratation qui en résulte et une vasoconstriction cutanée qui empêche la thermorégulation cutanée semblent jouer un rôle important dans la physiopathologie de cette hyperthermie maligne [39].

Présentation clinique

Les effets recherchés lors de la consommation d'ecstasy découlent de ses propriétés stimulantes [41]. Ils s'organisent autour de la quête d'une hyperactivité « sociale ». Des effets secondaires mineurs et généralement attendus par les consommateurs sont le plus souvent tolérés. Ces effets secondaires sont plus désagréables que dangereux et constituent en quelque sorte le « prix à payer » pour obtenir les effets désirés. Le plus souvent, ils restent bénins et ne nécessitent pas de soins. De plus, il existe un *continuum* entre les effets recherchés et les effets toxiques. Entre la poursuite intense d'une activité de danse et une agitation pathologique, la limite est ténue…

Les effets psychoactifs aigus de la consommation d'amphétamines ressemblent à ceux de la cocaïne (Encadré 325.1). Une agitation, des éléments psychotiques (hallucinations, éléments délirants), paranoïaques, anxieux, dépressifs (avec un risque suicidaire) sont également possibles. Les manifestations cliniques somatiques les plus fréquentes sont une mydriase, une tachycardie, une hypertension artérielle, une polypnée, une fièvre, des céphalées et des sueurs. Une mydriase, une tachycardie et une augmentation de la pression artérielle sont des signes objectifs d'intoxication, mais qui ne préjugent pas de la gravité de celle-ci. L'examen clinique doit rechercher un toxidrome sérotoninergique qui associe [42] :

Encadré 325.1

Complications de la consommation d'amphétamines

- Cardiovasculaires : hypertension artérielle, troubles du rythme, cardiomyopathies, pathologies valvulaires, syndrome coronarien aigu, dissection aortique, insuffisance ventriculaire gauche, artérites.
- Neurologiques : accidents vasculaires cérébraux ischémiques, hémorragies intracérébrales, hémorragies sous-arachnoïdiennes, anomalies Parkinson-*like*.
- Pulmonaires : facteur de risque d'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique, œdème aigu pulmonaire.
- Infectieuses : VIH[1], hépatites (A, B et C), syphilis, infections sexuellement transmissibles.
- Ophtalmologiques : vascularites rétiniennes, épisclérite, rétinopathie, ulcérations cornéennes, perte de la vision.
- Dermatologiques : brûlures, lésions d'excoriation, infections, abcès.
- Dentaires : mauvaise hygiène, caries, bruxisme, lésions parodontales.
- Rénales : insuffisance rénale aiguë, rhabdomyolyse.
- Psychiatriques : état délirant aigu, symptômes psychotiques persistants ou récurrents, dépression, troubles cognitifs, troubles du comportement, récidives du trouble panique, aggravation de la schizophrénie.

[1] VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

- des troubles neurologiques avec une agitation, une confusion, des hallucinations, des myoclonies, des tremblements, un syndrome pyramidal, des convulsions, un coma ;
- des troubles neurovégétatifs à type de mydriase, sueurs, tachycardie, tachypnée, hyperthermie, frissons, hypotension artérielle, diarrhées, arrêt respiratoire ;
- des anomalies biologiques, telles qu'une hyperglycémie, une hyperleucocytose, une hypokaliémie, une hypocalcémie, une coagulation intravasculaire disséminée, une acidose lactique et une rhabdomyolyse (Encadré 325.2).

Encadré 325.2

Syndrome sérotoninergique

Anamnèse

Introduction ou augmentation récente des doses d'un agent « pro-sérotoninergique », en l'absence d'introduction ou de modification récente de la posologie d'un neuroleptique.

Signes cliniques

Présence d'au moins trois des signes suivants :

- fonctions supérieures : confusion (50 %), agitation (35 %), coma (30 %), anxiété (15 %), hypomanie (15 %), convulsions (12 %), céphalées, insomnies, hallucinations, vertiges ;
- système autonome : fièvre (45 %), sueurs abondantes (45 %), tachycardie sinusale (35 %), hypertension (35 %), mydriase (25 %), polypnée (20 %), hypotension (15 %), frissons, nausées, flush, diarrhée, hypersalivation ;
- système neuromusculaire : myoclonies (60 %), hyperréflexie (50 %), rigidité musculaire (50 %), hyperactivité (50 %), tremblements (45 %), incoordination motrice (40 %), clonus (20 %), signe de Babinski bilatéral (15 %), nystagmus, trismus, claquement de dents, opisthotonos, paresthésies.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel doit écarter une infection, un trouble métabolique, une pathologie neurologique ou un autre syndrome toxique.

Les critères diagnostiques cliniques ont été définis par Sternbach [43]. Le diagnostic impose en premier lieu d'éliminer une étiologie métabolique, infectieuse ou un sevrage et de différencier ce tableau toxique d'un autre toxidrome (Fig. 325.1). Les myoclonies sont généralement au premier plan et sont à rechercher en priorité, comme l'indique le diagramme de Hunter (Fig. 325.2), ce qui permet de gagner en spécificité lors de la démarche diagnostique [44]. Le tableau clinique peut évoluer vers une hyperthermie maligne, comme pour un coup de chaleur, associant convulsions, coma, rhabdomyolyse, coagulopathie, insuffisance rénale aiguë, hépatite cytolytique puis défaillance multiviscérale. Des décès avec rigidité cadavérique précoce après l'arrêt cardiaque ont été rapportés, sans relation apparente avec la dose consommée ni avec une consommation chronique [45]. Toutefois, l'augmentation ou la répétition des doses favorise l'émergence de ces manifestations graves. Les causes de décès sont les troubles du rythme cardiaque ; mais l'hyperthermie maligne, l'état de mal convulsif, le choc, les troubles hydro-électrolytiques et l'hépatite fulminante sont les autres causes de décès. Il semble par ailleurs que la consommation d'ecstasy soit associée à un risque accru d'accident de la voie publique. Le dosage des amphétamines (molécule mère et métabolites) est utile au diagnostic de certitude et à la compréhension du mécanisme de toxicité. Toutefois, il n'y a pas de bonne corrélation entre la concentration sanguine de MDMA et la symptomatologie. À l'inverse, l'analyse toxicologique pratiquée sur les produits vendus au sein même des soirées *rave* par des tests colorimétriques dont la sensibilité et la spécificité sont médiocres ne saurait constituer une sécurité, la dangerosité étant due à la molécule de MDMA elle-même.

	Syndrome sérotoninergique	Syndrome anticho linergique	Syndrome malin NL	Hyperthermie maligne
Toxique	Prosérotoninergique	Anticho linergique	Agoniste dopaminergique	Anesthésique inhalé
Délai	< 12h	< 12h	1 à 3 jours	30 min – 24 h
Signes vitaux	+++	+	+++	++++
Pupilles	Mydriase	Mydriase	N	N
Muqueuses	Sialorhée	Sécheresse	Sialorhée	N
Peau	Diaphorèse	Erythème sec	Diaphorèse	Diaphorèse
Bruits digestifs	↑	↓	N ou ↓	↓
Tonus	↑, Mbres inf	↑, N	↑↑	*Rigor mortis*
ROT	Hyperréflexie, clonus	N	Bradyréflexie	Hyporéflexie
Vigilance	Coma, agitation	Délire, agitation	Stupeur, mutisme coma	Agitation

FIG. 325.1 **Diagnostic différentiel avant d'affirmer l'origine sérotoninergique du tableau clinique.**

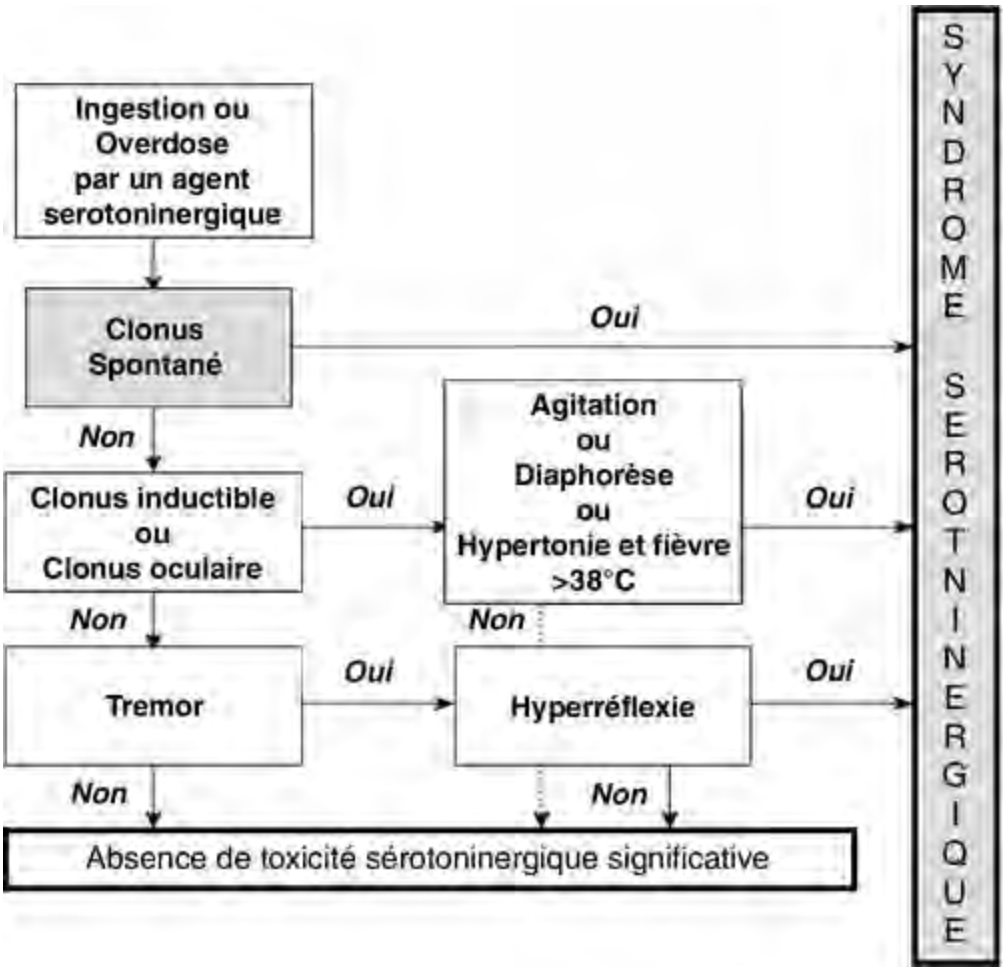


FIG. 325.2 **Diagramme de Hunter pour aider au diagnostic d'un syndrome sérotoninergique.**

Le syndrome de sevrage en amphétamines (et notamment en méthamphétamines) comprend deux phases et sa sévérité est liée à la durée et à la quantité d'amphétamine consommée [46–48]. La première phase peut durer 7 à 10 jours et se caractérise par des troubles du sommeil, des cauchemars, une hyperphagie, une agitation, une fatigue et un *craving*. Sont également observés une humeur dépressive, une anhédonie, une anxiété, une irritabilité, une instabilité émotionnelle et des troubles cognitifs. La seconde phase dure environ 15 jours et se caractérise par un amendement de ces signes cliniques. Cette phase est à haut risque de rechute.

Prise en charge

Le traitement est d'abord symptomatique. La décontamination digestive (charbon activé) ne doit être proposée que dans les deux premières heures suivant l'ingestion, en respectant ses contre-indications. La priorité est au maintien des fonctions vitales, au contrôle des voies aériennes et à la restauration d'une hémodynamique satisfaisante [42]. Le collapsus est généralement dû à une hypovolémie. Son traitement repose sur le remplissage. Le traitement des troubles du rythme ventriculaire fait appel aux traitements habituels. En cas d'hypertension artérielle, le choix se porte sur les dérivés nitrés et les inhibiteurs calciques. Les benzodiazépines peuvent participer à contrôler l'état hémodynamique en cas d'hypertension. Elles constituent surtout le traitement de première intention des convulsions et des manifestations psychiatriques par un effet myorelaxant, sédatif et anxiolytique. L'identification d'un toxidrome sérotoninergique impose une prise en charge énergique adaptée pour éviter l'apparition d'une hyperthermie maligne, source de complications multiviscérales et de décès. L'utilisation de glace pour le refroidissement externe est souvent utile. Les benzodiazépines et les curares peuvent aider en diminuant l'activité neuromusculaire. La réhydratation et la correction des troubles hydro-électrolytiques sont fondamentales. L'alcalinisation des urines, habituellement recommandée en cas de rhabdomyolyse, est ici discutable puisqu'elle semble diminuer l'excrétion urinaire des amphétamines. Aucun traitement spécifique n'a fait la preuve de son efficacité sur le syndrome sérotoninergique dans un essai randomisé [42]. Le dantrolène (Dantrium®) a été

utilisé, mais son intérêt est discuté [49]. L'antidote de référence est la cyproheptadine (Périactine®), mais son utilisation n'est basée que sur un rationnel, des données expérimentales ou des cas cliniques.

Intoxication par les nouvelles drogues de synthèse (NPS)

Données épidémiologiques

Les NPS sont vendues ou même désignées dans la littérature médicale sous de multiples noms [1–3], comme « euphorisants légaux » ou « *legal highs* », « euphorisants végétaux » ou « *herbal highs* », « sels de bain » ou « *salt bath* », « produits pour la recherche chimique » ou « *research chemicals* », « engrais », « encens », « *smart drugs* », etc. Il s'agit de substances psychoactives contrôlées ou non, dérivées de plantes ou obtenues par synthèse chimique et utilisées en raison de leurs effets mimant ceux d'une substance illicite (*cf.* Encadré 325.1). Essentiellement produites en Chine et en Inde, leur diffusion met en jeu les nouvelles technologies de communication, fixe l'offre sur le marché et oriente la demande des usagers. Les fabricants, les trafiquants et les fournisseurs de ces NPS s'adaptent en permanence au marché afin de contourner les mesures de contrôle et d'interdiction mises en place par les autorités compétentes nationales et internationales. Aujourd'hui, les NPS sont essentiellement vendues sur des sites internet et constituent généralement une alternative « légale » aux produits psychoactifs contrôlés et réglementés [1–3].

Les sels de bain correspondent le plus souvent à des cathinones de synthèse et les « encens » à des cannabinoïdes de synthèse [50]. Les sels de bain doivent leur nom à leur conditionnement commercial dans de petits sachets ressemblant à ceux des sels de bain exotiques, colorés et décorés de motifs attirant l'attention avec des noms évoquant l'extase, l'illumination et le plaisir. Ils portent généralement la mention « non propre à la consommation chez l'homme ». Les « *smart drugs* » sont des médicaments, généralement des dérivés amphétaminiques (modafinil, méthylphénidate) détournés de leur usage, utilisés pour augmenter les performances cognitives dans le cadre de conduites dopantes. Il peut s'agir également de compléments alimentaires ou de boissons énergisantes. Les enquêtes sur internet, auprès de certains milieux festifs, magazines spécialisés et sites de vente en ligne ainsi que l'analyse des eaux usées des égouts de ville et des eaux provenant de toilettes publiques placées à proximité des boîtes de nuit servent désormais comme indicateurs des tendances de consommation et d'identification de NPS [51]. Le système d'alerte précoce de l'Union européenne ou *European Monitoring Center for Drugs and Drug Abuse* (EMCDDA) a été conçu comme un moyen de réponse rapide à l'émergence des NPS sur la scène européenne [52] (Fig. 325.3). Le *Psychonaut Web Mapping Project* est un projet, financé par l'Europe, intégrant un système de cartographie des NPS, pour optimiser les stratégies d'identification et améliorer les connaissances [53]. Le projet *European Drug Emergencies Network* (EuroDEN), également financé par l'Europe, a pour but d'identifier les consommations de NPS parmi les patients consultant aux urgences et en réanimation et d'analyser les différences éventuelles entre pays [54].

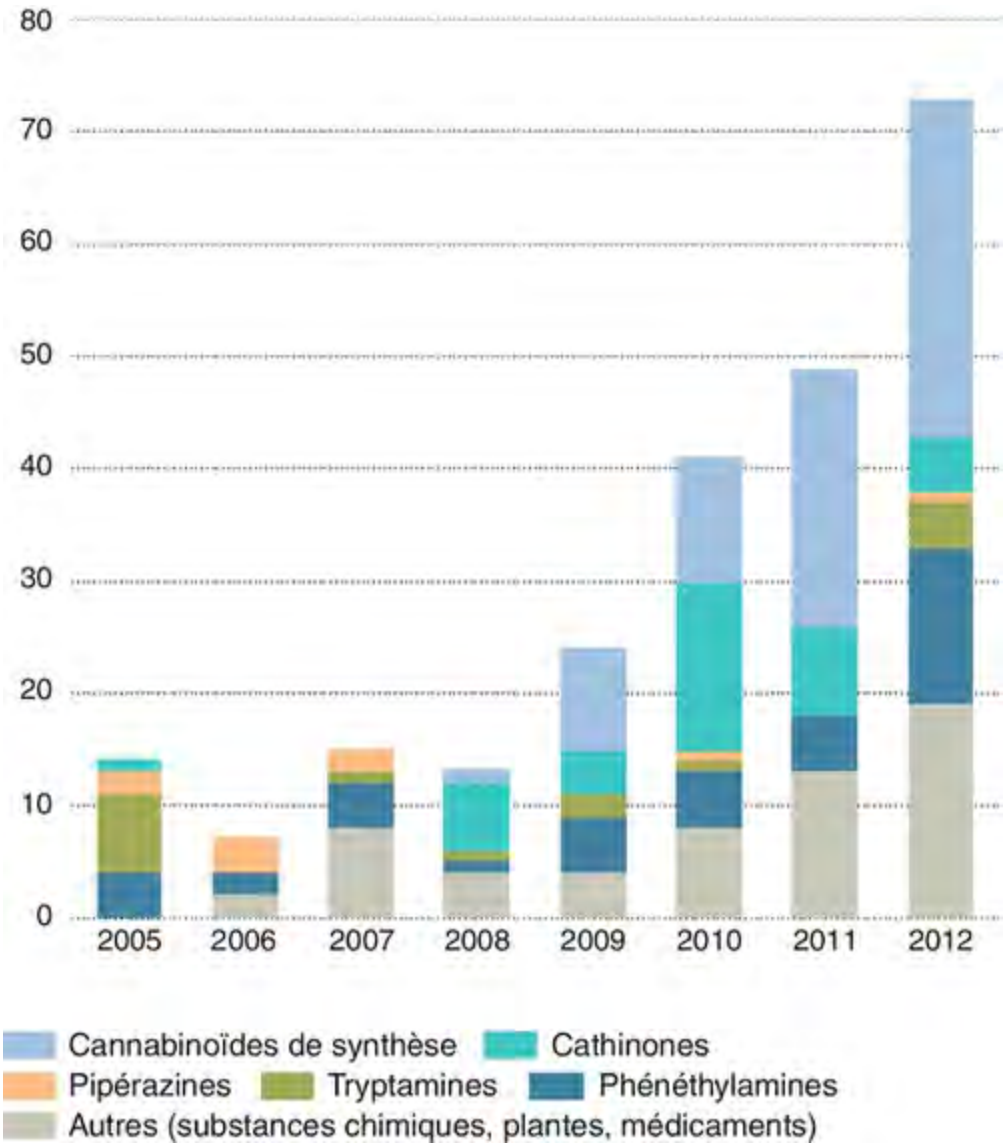


FIG. 325.3 **Principaux groupes de nouveaux produits de synthèse signalés *via* le système d'alerte précoce de l'Union européenne entre 2005 et 2012.**

Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, 2013.

Les cathinones (environ 60 molécules différentes identifiées en 2015) et les cannabinoïdes de synthèse (environ 150 molécules différentes identifiées en 2015) représentent plus des deux tiers des NPS déclarées [1–3]. Les cannabinoïdes de synthèse sont considérés comme stupéfiants depuis 2009. Les cathinones de synthèse le sont aussi depuis l'arrêté du 27 juillet 2012 modifiant les arrêtés du 22 février 1990 fixant la liste des substances stupéfiantes. Il faut néanmoins garder à l'esprit que l'interdiction d'une substance peut conduire les consommateurs vers d'autres substances qui pourraient être encore plus dangereuses. C'est pourquoi les procédures de classement des NPS requièrent une enquête approfondie sur les possibles conséquences délétères de leur usage, ce qui prend du temps et permet aux trafiquants d'écouler leurs produits avant de tomber sous la loi de l'interdiction. C'est de cette course de vitesse entre marché et législation qu'est né le nom d'euphorisants légaux, souvent octroyé à ces NPS.

Cannabinoïdes de synthèse

Le cannabis est la substance stupéfiante la plus consommée en France et en Europe [1–3]. Néanmoins, dans de nombreux pays occidentaux, sa consommation est désormais parfaitement légale, contrairement à la France. Le Δ9-tétrahydrocannabinol (Δ9-THC) est le principal principe psychoactif responsable de la toxicité du cannabis. La consommation de cannabis conduit rarement un patient aux urgences ou en réanimation

[55] ; il est exceptionnellement responsable de complications vitales chez l'adulte, au contraire de l'enfant (avec le risque de survenue de coma et convulsions, principalement chez le tout-petit après ingestion accidentelle du cannabis des parents [56]). Néanmoins, avec l'enrichissement des plants de cannabis en Δ9-THC, des complications vasculaires (accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) ont été décrites et attribuées à la consommation de cannabis [57, 58].

Les cannabinoïdes de synthèse représentent la deuxième famille de NPS la plus utilisée en Europe [1–3]. À ce jour, plus de 150 molécules différentes ont été identifiées, appartenant à des sous-familles différentes (*cf.* Tableau 325.1). Les cannabinoïdes de synthèse ont une action pharmacologique similaire au Δ9-tétrahydrocannabinol (Δ9-THC), principe psychoactif du cannabis [59]. Ils interagissent avec les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2, avec une affinité jusqu'à 700 fois plus importante. Les noms de vente sont très divers : « *Spice* », « *Galaxy* », « *Solar Flare* », « *Black Mamba* », « *Dream* », etc. Il existe une intervariabilité et une intravariabilité importantes entre les produits et les individus [60, 61]. La durée des effets cliniques semble, comparativement au Δ9-THC, plus courte pour le JWH-018 (1 à 2 h), mais généralement bien plus longue pour le CP-47,497 et son homologue C8 (5 à 6 h), pouvant aller jusqu'à 24 h [62]. Dans un contexte d'auto-expérimentation, un chercheur a fumé 0,3 g de « *Spice Diamond* » dans une cigarette. Environ 10 minutes après inhalation, les premiers effets ressentis étaient une tachycardie, une hyperhémie conjonctivale, une xérostomie, une altération de la perception et de l'humeur, comme avec le Δ9-THC [63]. Les effets psychoactifs des cannabinoïdes de synthèse durent environ 6 h et finissent par s'atténuer progressivement, même si des symptômes mineurs peuvent persister 24 h plus tard. À la suite de la consommation d'un cannabinoïde de synthèse, ont été décrits une tachycardie pouvant durer de 2 à 4 h, des convulsions, une perte de conscience, une dépression respiratoire, des douleurs diffuses, un syndrome coronarien aigu, une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale [64]. Parmi les conséquences psychiatriques de cet usage, il a été rapporté la survenue d'une dépression, de rêves vifs et non plaisants, d'hallucinations, d'anxiété, d'agitation, de paranoïa et des troubles mnésiques. Les conséquences toxiques sont plus fréquentes, plus sévères, durent plus longtemps et peuvent conduire désormais certains patients en réanimation (environ 5 % des séries). Plusieurs cas de décès ont été attribués aux cannabinoïdes de synthèse [62, 65].

Cathinones de synthèse

Depuis leur caractérisation en 2008, les cathinones regroupent plus de la moitié des NPS [1–3]. Ce sont des analogues β-cétone de la phénéthylamine. La cathinone, de son vrai nom benzoylethénamine, est un alcaloïde monoamine que l'on retrouve dans les feuilles de *Catha edulis* ou khat, une plante qui pousse surtout en péninsule Arabique et en Afrique de l'Est. Chimiquement, sa structure moléculaire s'apparente à celle de l'éphédrine et de l'amphétamine. Les cathinones de synthèse, souvent qualifiées de « BK-amphétamines » en raison du groupement bêtacétone, sont des analogues structuraux de la méthamphétamine ou de la MDMA avec deux énantiomères, la forme (S) étant en général celle pharmacologiquement active. La pyrovalérone et ses dérivés, autres membres de la famille des cathinones de synthèse, y sont aussi structurellement apparentés. Les cathinones de synthèse ont initialement été produites pour la recherche médicale avant d'être détournées vers un usage récréatif. Elles sont habituellement vendues sous forme de poudre pure blanche ou brune. Certains utilisateurs les ingèrent, les inhalent ou les fument ; d'autres, de plus en plus fréquemment, les injectent par intraveineuse (usage appelé « *slam* »), ce qui est facile en raison de leur hydrosolubilité. Ces pratiques de consommation intraveineuse de stimulants surviennent essentiellement dans des soirées sexuelles entre homosexuels. Bien que d'apparition récente sur le marché des drogues récréatives, une hausse alarmante du nombre de consultations aux services d'accueil des urgences et en réanimation semble désormais leur être attribuée [54].

Pharmacologie et mécanismes de toxicité

Les cathinones, comme toutes les phénéthylamines, groupe auquel appartiennent également les amphétamines, sont des stimulants du système nerveux central. De manière générale, les cathinones accroissent l'empathie, à savoir l'envie d'aller et de communiquer avec les autres, en suscitant un sentiment de toute-puissance intellectuelle et physique, ainsi qu'une exacerbation d'énergie et de libido, motivant de ce fait leur consommation associée à certains comportements sexuels [66]. De nombreux anciens consommateurs de cocaïne sont ainsi passés à la consommation de cathinones de synthèse en remplacement de la cocaïne, car ces substances sont souvent plus faciles à obtenir, sont moins chères et sont vendues de façon presque légale.

Les principales cathinones de synthèse sont la méphédrone, la méthylènedioxypyrovalérone (MDPV), la 4-méthyléthylcathinone (4-MEC) et la méthylone, fréquemment retrouvées lors des saisies par les douanes

(Fig. 325.4 et Tableau 325.3) [1–3]. Identifiée en 2008 par l'Observatoire européen des drogues et de la toxicomanie (OEDT) et Europol, la méphédrone a attiré l'attention des médias en raison de plusieurs cas de décès survenus en Suède et au Royaume-Uni. Les « *Energy* » ou « NRG » sont des mélanges de cathinones, comme « *NRG-1* » qui peut contenir un mélange variable de naphtylpyrovalérone, de 4-fluoromethcathinone, de MDPV, de 3',4'-méthylènedioxy-α-pyrrolidinobutyrophénone (MDPBP) et de pentylone. Les effets psychoactifs et indésirables de ces mélanges de NPS sont la résultante des effets des différentes substances présentes. Ces effets surviennent en quelques minutes (après injection intraveineuse ou sniff) à presque une heure (après ingestion). Ils durent de 2 à 7 heures, avec un délai variable selon les individus pour le retour à l'état antérieur.

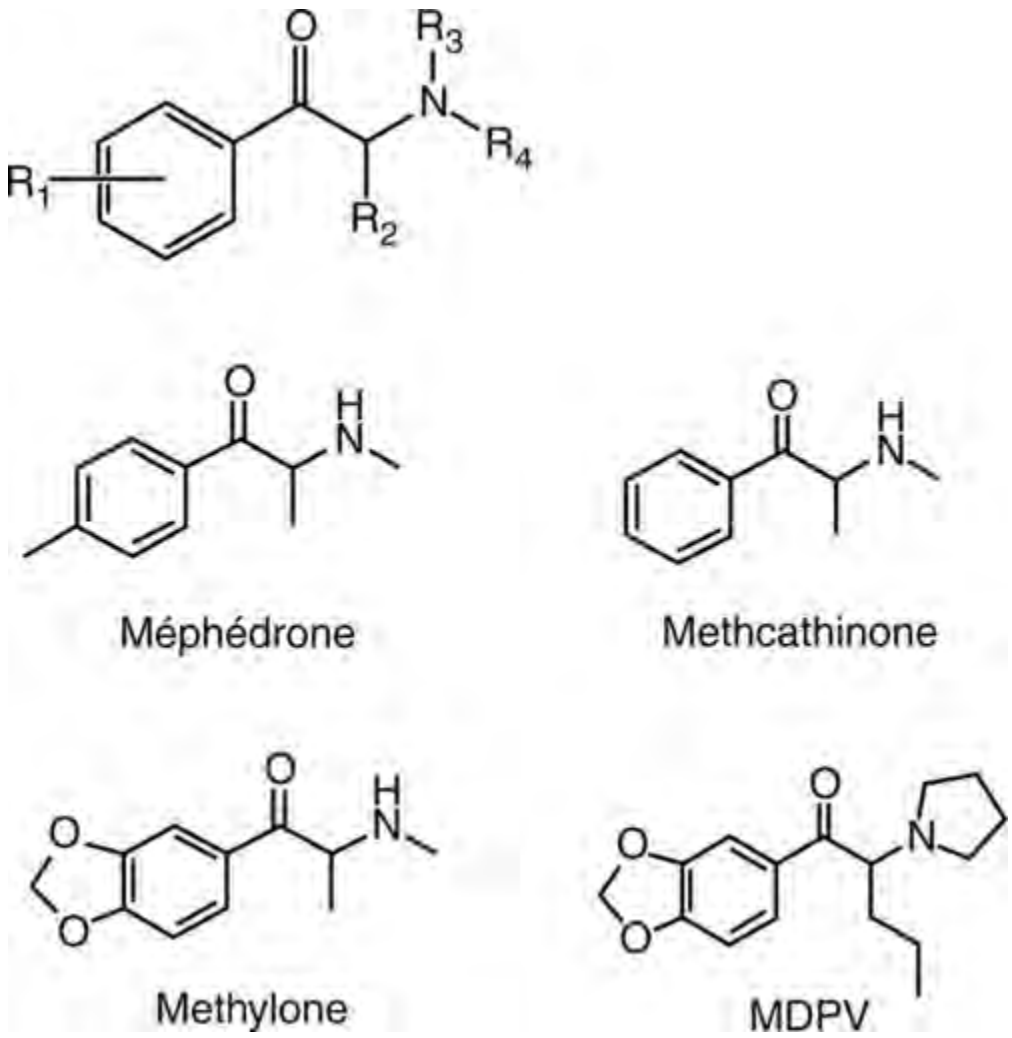
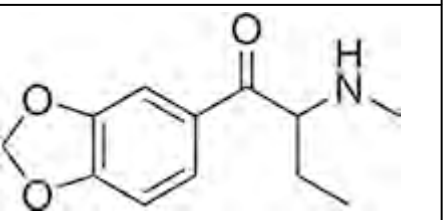
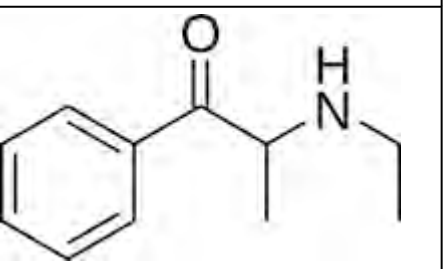
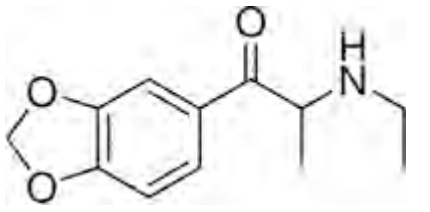
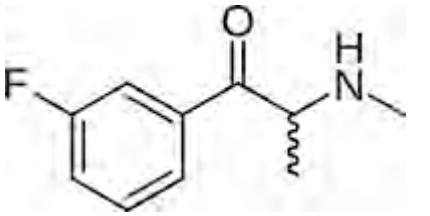
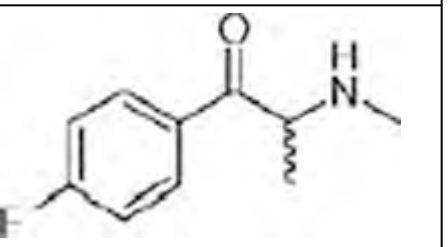
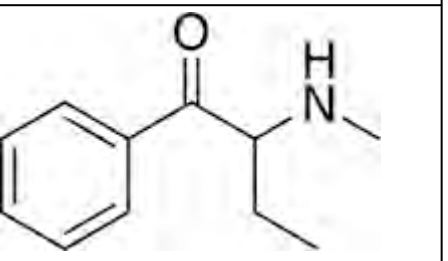
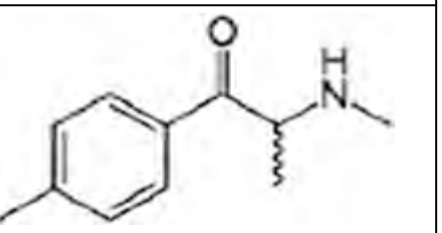
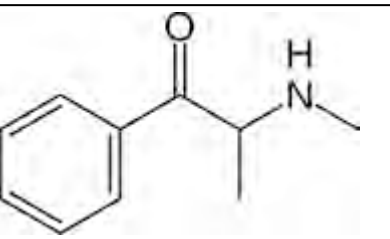
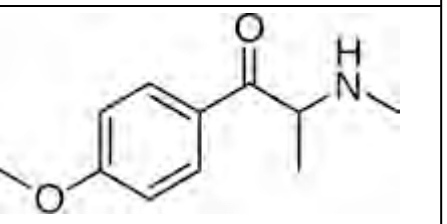
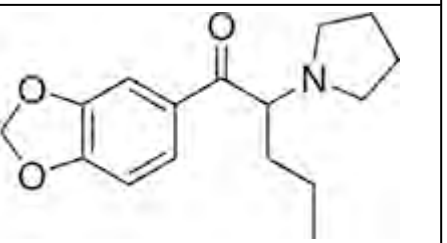
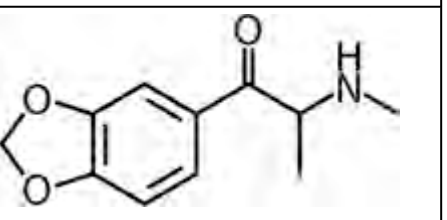
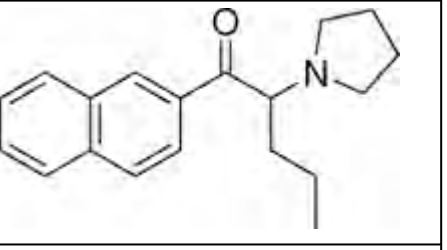
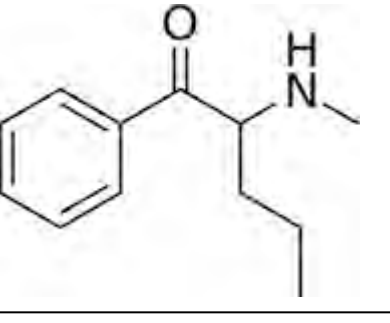


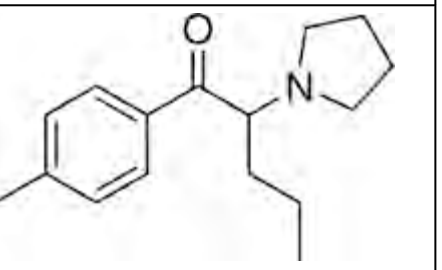
FIG. 325.4 **Formule chimique générale d'une cathinone de synthèse et structure chimique des quatre cathinones les plus communes.**

Tableau 325.3

Structure moléculaire des principales cathinones de synthèse.

Nom usuel	Nom équivalent	Nom chimique	Formule	Structure
Butylone	β-céto-N-méthylbenzodioxolylbutanamine, bk-MBDB	1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(méthylamino)butan-1-one	$C_{12}H_{15}NO_3$	
Ethcathinone	Éthylpropion, Eth-Cat	(RS)-2-éthylamino-1-phényl-propan-1-one	$C_{11}H_{15}NO$	
Éthylone	3,4-méthylènedioxy-N-éthylcathinone, MDEC, bk-MDEA	(RS)-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(éthylamino)propan-1-one	$C_{12}H_{15}NO_3$	
3-fluoromethcathinone	3-FMC	(RS)-1-(3-fluorophényl)-2-méthylaminopropan-1-one	$C_{10}H_{12}FNO$	
4-fluoromethcathinone	4-FMC	(RS)-1-(4-fluorophényl)-2-méthylaminopropan-1-one	$C_{10}H_{12}FNO$	
Buphédrone	α-méthylamino-butyrophénone, MABP	2-(méthylamino)-1-phénylbutan-1-one	$C_{11}H_{15}NO$	

Nom usuel	Nom équivalent	Nom chimique	Formule	Structure
Méphédrone	4-méthylmethcathinone, MMC, 4-MMC	(RS)-2-méthylamino-1-(4-méthylphényl)propan-1-one	$C_{11}H_{15}NO$	
Methcathinone	α-méthylamino-propiophénone, éphédrine, Cath, Jeff	(RS)-2-(méthylamino)-1-phényl-propan-1-one	$C_{10}H_{13}NO$	
Méthédrone	Para-méthoxymethcathinone, 4-méthoxymethcathinone, bk-PMMA, PMMC, méthoxyphédrine, meow meow	(RS)-1-(4-méthoxyphényl)-2-(méthylamino)propan-1-one	$C_{11}H_{15}NO_2$	
MDPV	Méthylènedioxypyrovalérone	(RS)-1-(Benzo[d][1, 3]dioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one	$C_{16}H_{21}NO_3$	
Méthylone	3,4-méthylènedioxymethcathinone	(±)-2-méthylamino-1-(3,4-méthylènedioxyphényl)propan-1-one	$C_{11}H_{13}NO_3$	
Naphyrone	Naphthylpyrovalérone, O-2482	(RS)-1-naphthalène-2-yl-2-pyrrolidine-1-ylpentan-1-one	$C_{19}H_{23}NO$	
Pentédrone	2-(méthylamino)-1-phénylpentan-1-one, α-méthylamino-valérophénone	(±)-1-phényl-2-(méthylamino)pentan-1-one	$C_{12}H_{17}NO$	

Nom usuel	Nom équivalent	Nom chimique	Formule	Structure
Pyrovalérone	Centroton, 4-méthyl-β-cétone-prolintane, Thymergix, O-2371	(RS)-1-(4-méthylphényl)-2-(1-pyrrolidinyl)pentan-1-one	$C_{16}H_{23}NO$	

Les études expérimentales *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont démontré que les cathinones augmentent les concentrations cérébrales extracellulaires de monoamines, et plus précisément leurs concentrations dans l'espace post-synaptique à la suite de deux mécanismes biochimiques majeurs [67, 68] :

- l'inhibition de la recapture des monoamines par leur transporteur spécifique (transporteur de la dopamine [DAT], de la noradrénaline [NET] et de la sérotonine [SERT]) ;
- et/ou l'augmentation de la libération présynaptique de monoamines.

Ces différences de mécanismes d'action à l'origine de l'augmentation des monoamines cérébrales ont ainsi permis de proposer une classification non plus basée sur les analogies structurelles, mais sur les propriétés pharmacologiques (Tableau 325.4) [66, 69]. Dans un premier groupe, la méphédrone et la méthylone agissent de manière non sélective sur les transporteurs des monoamines en augmentant parallèlement la libération synaptique de sérotonine, les rapprochant du mécanisme d'action de la MDMA. Dans un deuxième groupe, la methcathinone inhibe le DAT et le SERT, mais aussi stimule la libération centrale de monoamines par les neurones présynaptiques, les rapprochant de l'amphétamine. Enfin, dans un troisième groupe, les pyrovalérones-cathinones (pyrovalérone et MDPV) agissent comme ligands puissants et sélectifs des transporteurs de monoamines, avec une préférence pour le NET et le DAT, une interaction négligeable avec le SERT (sauf pour la naphyrone) et l'absence d'effets sur la libération des monoamines, s'apparentant ainsi à la cocaïne. La connaissance des effets des cathinones de synthèse chez l'homme passe par la réalisation d'études animales. La consommation simultanée de multiples toxiques récréatifs et l'impossibilité actuelle en routine de connaître la composition exacte du produit consommé rendent difficile l'analyse du lien causal entre le tableau clinique observé et les toxiques en cause. La similitude des effets stimulants entre cathinones et amphétamines donne à penser que la toxicité peut être comparable ; mais la recherche scientifique n'en est qu'à ses balbutiements. Les études comportementales animales ont démontré que les cathinones induisent une augmentation dose-dépendante de l'activité locomotrice, associée à une adipsie et à des effets anorexigènes [70, 71]. Les stéréotypies induites par les cathinones semblent également similaires à celles induites par les amphétamines ou la cocaïne. Des troubles cognitifs associant augmentation de l'exploration de l'espace de vie et perte des capacités de mémorisation ont aussi été décrits. Les études neurochimiques par microdialyse cérébrale chez le rongeur ont montré que la méphédrone et la méthylone augmentent, dès la première injection, la dopamine et la sérotonine du noyau accumbens ; mais l'effet de ces deux cathinones semble plus réduit que ceux de l'amphétamine. À l'inverse, la MDPV induit une libération de dopamine 10 fois supérieure qu'avec la cocaïne, laissant redouter un potentiel addictif puissant de cette substance, comme suspecté par les addictologues qui suivent en consultation ces nouveaux consommateurs de la MDPV, d'ailleurs souvent d'anciens consommateurs de cocaïne. Les études expérimentales ont d'ailleurs montré que la MDPV induit chez les rongeurs l'acquisition d'une auto-administration plus marquée que la méthamphétamine [72], ne faisant que confirmer ce qui devenait de plus en plus évident et craint en termes de santé publique.

Tableau 325.4

Classification des différentes cathinones en fonction de leur potentiel d'inhibition de recapture et de production des monoamines, en comparaison avec le méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA), la méthamphétamine et la cocaïne.

	Inhibition de recapture des monoamines			Libération de monoamines		
	Dopamine	**Noradrénaline**	**Sérotonine**	**Dopamine**	**Noradrénaline**	**Sérotonine**
Cathinones MDMA-*like*						
Méphédrone	+++	+++	++	++	++	++
Méthylone	+++	+++	++	++	++	++
Cathinones méthamphétamine-*like*						
Cathinone	++	+++	+	+++	+++	-
Methcathinone	++	+++	+	+++	+++	-
Cathinones cocaine-*like*						
Pyrovalérone	++	+++	++	-	-	-
MDPV	++	+++	++	-	-	-

Présentation clinique

La toxicité des cathinones de synthèse est de type sympathomimétique ou sérotoninergique, comparable au syndrome toxique amphétaminique classique [73, 74] (Tableau 325.5). Les manifestations cardiovasculaires sont au premier plan avec une tachycardie sinusale, des douleurs thoraciques, une hypertension artérielle et des anomalies du segment ST à l'ECG. Les troubles neurologiques sont aussi fréquents avec la survenue de céphalées, de bouffées de chaleur, d'hyperthermie, d'une mydriase, d'un bruxisme (grincement compulsif des dents), de convulsions, de tremblements, d'un parkinsonisme, d'un trouble de conscience ou d'un œdème cérébral. Les manifestations digestives sont également au premier plan, avec des douleurs abdominales, des vomissements, une perte d'appétit. Enfin, des troubles divers comme une hyponatrémie, une rhabdomyolyse, une vasoconstriction des extrémités, un flou visuel, une diaphorèse et une irritation nasale par inhalation de poudre ont été décrits. Plus rarement, des anomalies électriques cardiaques, y compris de type coronarien, une insuffisance rénale aiguë, une arythmie ventriculaire, un tableau d'hypertension intracrânienne et des complications vasculaires cérébrales surviennent dans les suites de la consommation de cathinones de synthèse. Plusieurs cas de syndrome sérotoninergique ont été décrits en rapport avec la consommation de cathinones [75, 76]. Enfin, il a été rapporté chez des usagers par voie intraveineuse des abcès aux points d'injection, des dommages veineux, des anomalies de la coagulation résultant de la toxicité du produit, de la cristallisation des produits lors de la dilution et des pratiques de rinçage. Des décès associés aux cathinones, notamment à la méphédrone, au MDPV, à la méthylone et au butylone ont été déclarés [77].

Tableau 325.5

Complications liées à la consommation des cathinones de synthèse.

Effets somatiques	Effets psychiatriques
– Système cardiovasculaire : tachycardie, hypovolémie, hypertension, douleur thoracique, anomalies du segment ST, myocardite, arrêt cardiaque – Système nerveux central : céphalées, insomnie, vertiges, convulsion, tremor, confusion, trouble de conscience, syncope, dystonie, hyperréflexie, myoclonies, paresthésies – Hématologie : coagulation intravasculaire disséminée, thrombopénie, anémie – Système gastro-intestinal et hépatique : nausées, vomissements, douleurs abdominales, anomalies enzymatiques hépatiques, insuffisance hépatique – Système respiratoire : dyspnée, tachypnée, acidose respiratoire, insuffisance et arrêt respiratoire – Système rénal et métabolique : élévation de la créatininémie, insuffisance rénale aiguë, hyponatrémie, hyperkaliémie, hyperuricémie – Système musculosquelettique : élévation des créatinines kinases, rhabdomyolyse, vasoconstriction périphérique – Système visuel : mydriase, vision floue, nystagmus – ORL : épistaxis, lésions oropharyngées, anomalies de traction de la langue, trismus, bruxisme – Conséquences de l'usage de la voie IV : Thrombose veineuse, érosions et défects cutanées, infection locale, abcès, gangrène – Autres : hyperthermie, rash cutané, diaphorèse, douleurs osseuses, fasciite nécrosante, syndrome sérotoninergique	– Agitation, agressivité – Anxiété, dépersonnalisation, impression de déréalisation, attaques de panique – Anorexie – Paranoïa, accès paranoïde, hallucinations visuelles et auditives, psychose – Anhédonie, dépression, pensées suicidaires/auto-agressivité (coups de fusil, automutilation, pendaison) et comportement à risque sans comorbidité psychotique ou dépressive – Troubles cognitifs : atteintes cognitives au long terme, désorientation temporo-spatiale, troubles phasiques – Addiction, tolérance, syndrome de manque

Les principales conséquences psychiatriques d'une consommation de cathinones sont la survenue d'anxiété, d'attaque de panique prolongée, d'état délirant aigu, d'hallucinations, de paranoïa, d'insomnie, de dépression, d'idées suicidaires et de troubles cognitifs [66, 78]. Il existe de nombreux arguments expérimentaux et cliniques suggérant un potentiel addictif significatif avec ces substances. Ainsi, pour la méphédrone, le *craving* et la survenue d'une tolérance aiguë seraient comparables à ceux induits par les amphétamines. La MDPV serait aussi à l'origine d'une consommation compulsive entraînant un abus, voire une dépendance, tels qu'établis expérimentalement [72]. Un syndrome de sevrage, après arrêt brutal de la consommation de méphédrone, de methcathinone et de MDPV a été décrit [74]. Il est caractérisé par une anhédonie, une anergie, une humeur triste, une anxiété, des troubles du sommeil, des troubles de la concentration, une asthénie, des palpitations et des céphalées à type de décharges électriques. Ces effets sont dits de « *brainzap* ». Le *craving*, l'anhédonie et l'anergie peuvent durer plusieurs semaines. Sur le plan somatique, sont décrits une confusion, des tremblements, des nausées, des céphalées, des vertiges et des troubles de la vision.

Prise en charge

La prise en charge des patients intoxiqués à la suite de la consommation de cannabinoïdes et de cathinones de synthèse fait appel aux traitements symptomatiques [64, 73, 74]. La décontamination digestive par charbon activé n'est utile que dans les 2 heures suivant l'exposition si le produit a été ingéré, en l'absence de contre-indications (et notamment du moindre trouble de la conscience). La sédation fait essentiellement appel aux benzodiazépines par voie IV. Les neuroleptiques sédatifs peuvent être utiles en cas de part délirante marquée, mais il faudra être prudent en présence d'une hyperthermie toxique. Une agitation extrême peut faire appel à la contention mécanique, voire à l'anesthésie générale avec ventilation mécanique. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Néanmoins, en cas de diagnostic d'un syndrome sérotoninergique marqué (avec présence d'hyperthermie), il convient d'administrer la cyproheptadine, antagoniste des récepteurs sérotoninergiques [42].

Intoxications par les autres drogues et NPS les plus souvent rencontrés

Acide gamma-hydroxybutyrate et ses dérivés

L'acide gamma-hydroxybutyrate (GHB) et ses dérivés, le gamma-butyrolactone (GBL) et le 1,4-butanédiol sont détournés au titre récréatif (courant techno et milieu homosexuel) et utilisés dans certains milieux (bodybuilders). Ils ont été incriminés, comme pour les benzodiazépines, dans de nombreuses affaires de soumission chimique [79, 80]. Composé naturel présent chez l'homme et jouant le rôle de neurotransmetteur, le GHB a été synthétisé dans les années 1960 par le Professeur Laborit, dans le cadre de ses recherches sur l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Le GHB active des récepteurs propres ainsi que les récepteurs GABA-B du système nerveux central, interagissant alors sur de nombreux systèmes neurobiologiques (dont les centres d'éveil et le circuit de récompense). Le GHB est vendu sous diverses dénominations comme « Ecstasy liquide », « Liquide X » ou « Liquide E » et le GBL sous celles de « *Serenity 2* », « Gamma G » et « *Blue Nitro* ». Après ingestion, le GBL (catalyse par la lactonase) et le 1,4-butanédiol (catalyse par l'alcool déshydrogénase) sont rapidement métabolisés en GHB qui a alors une demi-vie d'élimination courte de 20-30 min. Les effets dose-dépendants apparaissent 15 min après ingestion et durent 3-4 h, avec une sensation d'euphorie, de bien-être puissant et de relaxation musculaire, avec une désinhibition et une stimulation du désir sexuel [81]. Il existe une variation interindividuelle importante qui fait qu'une dose induisant une euphorie chez un sujet peut être sédative chez un autre. Les effets secondaires sont des nausées, une sensation ébrieuse, des difficultés d'élocution, une incapacité à décider et des troubles de la pensée. En cas de surdosage, le patient se présente avec un coma qui peut être profond, associé à une bradycardie, une hypothermie, des vomissements et une dépression respiratoire [79, 80]. Des anomalies neurologiques (myoclonies, secousses pseudoconvulsives, diminution des réflexes ostéotendineux, myosis ou mydriase, nystagmus vertical), biologiques (hypokaliémie, hyperleucocytose, rhabdomyolyse et acidose) et ECG (bloc de conduction auriculoventriculaire) peuvent être observées. Le réveil est rapide (effet *on-off*), en moins de 4 h après l'exposition. La variabilité du tableau clinique peut s'expliquer par des co-ingestions (éthanol ou autres drogues festives). Les antidotes (naloxone et flumazénil) sont inefficaces. L'intubation trachéale et la ventilation mécanique ne sont pas systématiques, mais doivent tenir compte du potentiel de complications de l'intoxication au GHB et des moyens de surveillance. Le GHB est reconnu comme drogue à fort potentiel addictif [80, 81]. Un syndrome de sevrage, ressemblant au sevrage en benzodiazépines, peut apparaître de 4 à 70 h après la dernière prise, avec des tremblements, une tachycardie, une insomnie, une anxiété, une hypertension, des sueurs, une agitation, une confusion, des hallucinations, un délirium, une agitation et des convulsions, symptômes pouvant durer jusqu'à 15 jours. La prise en charge est difficile, fait appel à une benzodiazépine à longue demi-vie et peut devenir réfractaire, justifiant alors d'alternatives comme le phénobarbital ou le baclofène.

Kratom

Le kratom ou *Mitragyna speciosa* contient de nombreux alcaloïdes qui varient en fonction des régions géographiques et des saisons de production. Les principaux alcaloïdes sont la mitragynine et ses analogues comme la spéciogynine, la paynanthéine, la spéciociliatine [82]. Un nouvel alcaloïde, la mitragynine a été récemment identifié. Le kratom se consomme par voie orale, se mâche ou s'inhale. Peu cher et disponible en Asie (Malaisie, Thaïlande), il se trouve aisément sur internet, vendu sous la terminologie « Krypton » ou « K2 ». Le « Krypton » correspond à de la poudre de feuilles de kratom mélangées à l'O-déméthyltramadol, un agoniste opioïde métabolite actif du tramadol [83]. Les effets recherchés sont à la fois de type stimulant et narcotique. Le consommateur recherche de l'euphorie, une augmentation de sa capacité à travailler, de son aptitude à l'effort physique, de sa libido et de son endurance physique. En agissant sur les récepteurs opioïdes, le kratom présente un risque majeur de dépression neurologique et respiratoire central, en raison d'une affinité forte aux récepteurs mu-opioïdes. De nombreux cas d'intoxication ont été rapportés avec la survenue d'une dépression neurologique centrale, de convulsions, de mouvements anormaux, d'hyperthermie et d'atteinte hépatique cytolytique et cholestatique [84]. Plusieurs cas de décès sont annuellement rapportés en Asie, en raison de son utilisation comme substitut de l'opium. La consommation chronique est à l'origine d'anorexie, de perte de poids, de déshydratation avec soif intense, d'hyperpigmentation, de constipation, d'insomnie, de fatigue, de troubles cognitifs (concentration, perception visuospatiale) et d'état délirant. Des états de dépendance avec *craving* et tolérance ont été décrits. Le syndrome de sevrage comporte hostilité, agressivité, incapacité de travailler, anxiété, larmoiement, sueurs, mouvements saccadés des membres, tremblements, myalgies et douleurs osseuses.

Salvia divinorum

Salvia divinorum est une plante originaire du Mexique, appartenant au genre *Salvia* et à la famille des *Lamiaceae*. Elle est connue pour ses effets psychotropes enthéogènes, à savoir l'expression d'un sentiment divin à l'intérieur de soi. Elle se présente généralement sous forme de poudre végétale sèche de couleur verte ou noire, se fume (joint, bang) et produit alors des effets en moins d'une minute. Elle peut être ingérée en infusion ou sous forme de boulette, mâchée avec l'apparition d'effets en 30 min. Le composé responsable des effets psychoactifs est la salvinorine, un agoniste opioïde kappa. Les effets psychodysleptiques dépendent de la dose et du consommateur [85]. Son usage peut entraîner une sensation de bien-être, une forte dissociation, une modification du cours de la pensée, des sensations psychédéliques (hallucinations auditives, visuelles et synesthésies), des troubles de la mémoire, un état modifié de conscience, un voyage ou trip, voire une anesthésie.

Kétamine et méthoxétamine

La kétamine, anesthésique vétérinaire et humain bien connu, est détournée pour un usage récréatif, dans le but de voyages aux confins de la mort et d'expériences d'extracorporalisation. La méthoxétamine ou 2-(3-méthoxyphényl)-2-(amino)cyclohexanone, vendue sous la dénomination de « spécial M » ou « MXE », est un analogue de la kétamine, identifié en 2010, activement surveillé aujourd'hui en Europe et classé en France depuis août 2013. Ces produits anesthésiques, dérivés de la phéncyclidine, ont une affinité pour les récepteurs NMDA et les récepteurs opioïdes mu. Ils se consomment par sniff, ingestion, voie sublinguale, rectale ou intramusculaire. Les effets psychoactifs apparaissent après 30 à 90 min, durent 5 à 7 h et comportent euphorie, empathie, sensation de bien-être, expérience sensorielle, dissociation, déréalisation, dépersonnalisation (« *M-Hole* »), hallucinations, introspection et effet antidépresseur [86, 87]. La consommation chronique induit non seulement une dépendance, mais également des manifestations somatiques avec confusion, distorsion temporelle, aphasie, vertiges, agitation psychomotrice, synesthésies, toxicité cérébelleuse aiguë et de possibles dommages cardiovasculaires [88]. Le risque de cystite chronique avec cancérisation vésicale à la suite d'une consommation prolongée de kétamine a également été retrouvé avec le dérivé plus récent, la méthoxétamine, dans un modèle expérimental [89].

5-IAI

La 5-IAI ou 5-iodo-2-aminoindane appartient à la famille des phényléthylamines, à considérer structurellement comme un analogue des amphétamines [90]. La présence du groupe indane fait que la 5-IAI présente un profil pharmacodynamique similaire à celui de la méthamphétamine ou du MDMA. Cette drogue se consomme par voie orale ou intranasale. Les effets recherchés par le consommateur sont l'euphorie, une distorsion modérée du temps et de l'espace, une augmentation de l'intensité des perceptions et des couleurs, l'empathie et le désir de danser. Ils débutent 10 minutes après le début de l'usage et durent environ une heure. Certains usagers rapportent des effets moins plaisants que ceux procurés par la MDMA. Les effets indésirables sont l'anxiété, une agitation psychomotrice, des attaques de panique, une insomnie, une tachycardie, des céphalées, des hallucinations persistantes et une déréalisation [91]. Il n'existe pas suffisamment d'arguments pour évoquer une neurotoxicité du produit à long terme, mais des études sont encore nécessaires.

MDAI

La MDAI ou 5,6-méthylènedioxy-2-aminoindane est un analogue du MDMA. Les effets cliniques ressemblent donc à ceux des amphétamines avec des effets sérotoninergiques au premier plan, pouvant même aboutir au décès [92]. Elle semble moins neurotoxique quand elle est consommée isolément et le devient davantage en combinaison à d'autres drogues ou à de l'éthanol.

Composés benzofuran

Les dérivés (2-aminopropyl)-2,3-dihydrobenzofurans, appelés « benzofuran », dont fait partie le 6-APB ou « *Benzo Fury* », sont des composés psychostimulants et entactogènes avec des propriétés amphétaminiques. Ils agissent comme agonistes des récepteurs sérotoninergiques. Ils sont surtout vendus comme « produits pour la recherche chimique » et sont responsables de tachycardie, hypertension, mydriase, palpitations, fièvre, hypersudation et tremor [93].

Méthiopropamine

La 2-méthiopropamine ou 2-MPA est un analogue de la méthamphétamine, initialement détecté en Finlande. Les principaux effets cliniques sont l'euphorie, l'augmentation d'énergie, l'hypervigilance et l'excitation sexuelle. Ceux-ci durent environ 3 h. Les principaux effets négatifs rapportés sont une tachycardie, une dysurie, une dyspnée, des douleurs thoraciques, des douleurs abdominales, une anorexie et une anxiété. La descente comprend des nausées, des céphalées, une anergie et des vertiges, pouvant durer 8 à 18 h. Un cas récent de décès lui a été attribué [94].

Fluorotropacocaïne

La 4-fluorotropacocaïne ou 3-pseudotropyl-4-fluorobenzoate ou PFBT est un analogue de la cocaïne [67]. Il est souvent vendu combiné à la caféine, à la diméthocaïne, au désoxypipradrol ou aux cathinones. Il possède des effets stimulants proches de ceux de la cocaïne.

Diphénidine et méthoxyphénidine

La diphénidine ou 1-(1,2-diphényléthyl)pipéridine et son dérivé 2-méthoxylé, la méthoxphénidine ou MXP ou 2-MeO-diphénidine, sont des NPS utilisées pour leurs propriétés dissociatives [95]. Leur toxicité est similaire à celle de la kétamine et de la méthoxétamine, avec la survenue de poussées d'hypertension, d'une tachycardie, d'une anxiété aiguë, d'une confusion, d'une dissociation, d'hallucinations et de troubles de la conscience.

Dextrométorphane

Le dextrométorphane est un médicament antitussif, antagoniste des récepteurs à l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA) dont l'usage est détourné de façon illicite. Il est consommé pour ses effets stimulants et empathogènes similaires à ceux produits par la MDMA. Il peut induire des troubles cognitifs, des hallucinations, voire une sensation de dissociation corporelle dose-dépendante. De fortes doses entraînent des effets cliniques similaires à la phéncyclidine (PCP), la psilocybine et la kétamine. Cette pratique de consommation à doses élevées s'appelle le « *dexting* » ou « *robotripping* » [96]. Il existe des risques d'homicide, de tentative de suicide et d'agression sous l'emprise de ce produit.

O-déméthyltramadol

Le O-déméthyltramadol est un opioïde de synthèse, aux propriétés analgésiques, également obtenu après métabolisme *in vivo* du tramadol. Il a une affinité plus élevée pour les récepteurs opioïdes et une activité analgésique plus forte que celles du tramadol. Il présente néanmoins un faible potentiel addictogène. Les effets indésirables sont les nausées/vomissements, la constipation, les vertiges, les céphalées, la somnolence, la sécheresse buccale et les sueurs. Il abaisse le seuil épileptogène et peut être à l'origine d'intoxications graves, parfois fatales, avec convulsions, dépression respiratoire et insuffisance hépatique [97].

Principes généraux de prise en charge des usagers de produits stupéfiants

Prise en charge systématique en urgence

Les équipes aux urgences peuvent être confrontées à plusieurs situations cliniques comme une décompensation d'une pathologie psychiatrique (dépression, épisode maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire, état délirant aigu par exemple), un accident psychiatrique induit par une drogue stimulante (délire, paranoïa par exemple), un accident somatique induit ou un tableau clinique de surdosage. Ces situations cliniques doivent donner lieu à un interrogatoire systématique sur l'histoire du patient, son environnement, sa consommation problématique et ses consommations associées, les conduites à risque sexuel, les conduites à risque viral (hépatites et VIH par exemple) et la présence de symptômes psychiatriques. Concernant les substances, il faut avoir des informations cliniques sur l'âge de début des consommations, la fréquence, la voie d'administration, les quantités consommées, la notion de polyconsommation. Après un examen clinique approfondi à la recherche d'un toxidrome (adrénergique, opioïde ou sérotoninergique), il faudra envisager des examens complémentaires orientés en fonction de la clinique et un dosage sanguin et/ou dépistage urinaire des toxiques incriminés. En raison de la

multiplication des NPS, il est utile d'adresser un prélèvement vers un laboratoire hospitalier spécialisé. C'est en améliorant l'identification analytique des NPS que l'on pourra faire progresser les connaissances sur ce sujet.

La prise en charge est principalement symptomatique. Seuls les opioïdes possèdent un antidote, la naloxone, qui peut éviter de recourir à l'intubation et à la ventilation mécanique en cas de dépression respiratoire. Concernant l'anxiété, les benzodiazépines ont été employées avec succès, notamment chez les patients présentant un état d'agitation, une hyperactivité, une anxiété ou un comportement hétéro-agressif induits par les drogues stimulantes. L'utilisation principalement en aigu et sur une période limitée de ces molécules permet d'éviter l'apparition d'une addiction secondaire. Concernant les hallucinations, la plupart des patients récupèrent spontanément dans les heures qui suivent la consommation, et ce sans aucun traitement. Les neuroleptiques ou antipsychotiques peuvent être mal tolérés en raison de leurs propriétés antidopaminergiques. Ils ont une action paradoxale sur l'anxiété avec augmentation de celle-ci chez certains patients. Si un traitement est nécessaire, il faut privilégier l'utilisation des benzodiazépines. Les neuroleptiques ne doivent être utilisés qu'en cas d'agitation majeure ou de menace de passage à l'acte. Quant aux sujets présentant des symptômes psychotiques persistants ou récurrents, ils doivent bénéficier de traitements antipsychotiques de la même manière que les patients souffrant de schizophrénie. L'équipe de liaison en addictologie doit intervenir et initier la prise en charge dans un service spécialisé en partenariat avec le médecin traitant [16, 98].

Prise en charge addictologique post-urgence

Il est important de privilégier une prise en charge individuelle et de prévoir son renforcement par une prise en charge de groupe. Il est important d'identifier des facteurs liés à l'usager lui-même comme la capacité d'abstinence périodique, savoir refuser une substance quand celle-ci est offerte, une consommation à faibles doses et/ou à faible fréquence, une consommation uniquement dans des situations particulières, ne pas centrer ses activités sur la recherche de drogues, éviter que la consommation ne prenne le dessus sur d'autres activités. L'environnement joue également un rôle important. La présence de comorbidités psychiatriques et somatiques peut aussi compliquer le traitement [16, 98]. La prise en charge des sujets ayant une addiction aux drogues stimulantes doit s'envisager en deux temps lors de la mise en place d'un programme thérapeutique structuré d'une durée minimale de 12 mois. Différentes approches thérapeutiques doivent être proposées aux patients, combinant des agents pharmacologiques et des mesures de thérapie comportementale lors de la phase de sevrage thérapeutique et celle de la prévention de la rechute. Les psychothérapies sont un élément capital de la prise en charge. Elles s'intègrent dans le cadre d'une approche multimodale dans les centres spécialisés. Les principales psychothérapies utilisées sont les entretiens motivationnels pendant la phase de sevrage, la thérapie cognitive et comportementale pendant la phase de prévention de la rechute. Une prise en charge psychosociale (groupe d'entraide, support socio-éducatif, etc.) doit également être envisagée.

Addiction à l'héroïne

La finalité de l'utilisation des TSO est de permettre aux patients de modifier leur consommation et leurs habitudes de vie pour recouvrer une meilleure santé et une meilleure qualité de vie [98]. Les TSO ont contribué à favoriser l'accès aux soins et à réduire mortalité, morbidité et dommages sociaux. Mais l'accès aux soins reste hétérogène et inégalitaire selon les zones géographiques en termes de choix du TSO et de nombre de médecins prescripteurs et de pharmaciens délivrant ces TSO. La buprénorphine haut dosage est à risque d'injection IV, mais à moindre risque de surdose, avec une moindre satisfaction du patient et un risque de consommations associées dont certaines associations dangereuses avec les benzodiazépines (BZD) à fortes doses. La méthadone, non injectable, est associée à une meilleure satisfaction du patient, mais un risque plus important de surdose, d'interactions médicamenteuses avec une gamme insuffisante en termes de dosages et de présentations, même si des gélules sont désormais commercialisées depuis 7 ans environ pour réduire le risque d'intoxications pédiatriques [99]. Le choix de la molécule devrait pouvoir être adapté : par exemple, la méthadone semble plus adaptée pour les sujets injecteurs IV. La prescription se fait avec une prise en charge addictologique et multidisciplinaire : méthadone (dose initiale de 10 à 40 mg/j ; prise orale unique ; paliers d'augmentation de 5 à 10 mg maximum par paliers de 1 à 3 jours, en fonction de la clinique, sans jamais excéder 50 % de la dose initiale par semaine) et buprénorphine haut dosage (dose initiale de 4 à 8 mg/j ; respecter un délai de 24 h après la dernière prise d'opiacés pour éviter le syndrome de manque dû aux propriétés antagonistes ; paliers d'augmentation de 1 à 2 mg par paliers de 1 à 3 jours, en fonction de la clinique). L'initialisation du traitement est le début d'une longue collaboration médecin-pharmacien, avec échange permanent d'informations.

Addiction à la cocaïne

Aucun médicament n'a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour traiter les troubles liés à l'usage de cocaïne [100]. Cependant, de nombreux essais cliniques ont fait émerger des pistes pharmacologiques prometteuses comme la N-acétylcystéine, le topiramate et le disulfiram. Selon la même approche que celle utilisée pour les opiacés ou le tabac, différents traitements comme le méthylphénidate à libération prolongée et la d-amphétamine ont été testés à visée substitutive. Aucun neuroleptique conventionnel ni antipsychotique atypique ni antidépresseur, en dehors de leurs indications officielles, ne doivent être prescrits. L'approche pharmacocinétique utilisant l'immunothérapie (vaccin, anticorps monoclonal) et le développement d'enzymes métabolisant la cocaïne (pouvant transformer activement la cocaïne en métabolites inactifs dans le plasma) sont des options pharmacologiques également prometteuses.

Addiction aux amphétamines

Aucun traitement médicamenteux n'a d'AMM en France. Cependant, de nombreux essais thérapeutiques, basés sur le même modèle que pour celui de la cocaïne, ont été réalisés [47, 48]. Des essais thérapeutiques contrôlés et randomisés ont montré une efficacité de la naltrexone, du bupropion et du modafinil dans la réduction de la consommation de méthamphétamine. Deux autres molécules, dans une logique substitutive, comme la d-amphétamine et le méthylphénidate, ont également montré des résultats intéressants.

Addiction aux NPS

Il existe très peu de données dans la littérature sur l'approche thérapeutique à adopter en cas de troubles liés à l'usage des NPS. L'approche doit être symptomatique. Un modèle basé sur la prise en charge addictologique habituellement utilisée pour les stimulants devrait être appliqué.

Conclusion

Le paysage des addictions a radicalement changé avec l'irruption de nouvelles drogues psychostimulantes, dont font partie les cathinones et les cannabinoïdes de synthèse, et ce malgré leur classement comme produits stupéfiants. La cocaïne est devenue un problème de santé publique avec son cortège de complications somatiques et psychiatriques. Il existe des signaux d'augmentation de la consommation de méthamphétamine en Europe. La carence des données actuelles doit inciter les cliniciens et les chercheurs à collaborer afin de développer des stratégies de repérage et de prise en charge thérapeutique. Il est indispensable d'interroger systématiquement les patients sur leurs consommations de drogues devant tout tableau somatique (cardiologique, neurologique, pulmonaire, infectieux) ou psychiatrique (agitation, état délirant aigu ou geste suicidaire) ayant justifié une hospitalisation en réanimation. L'analyse toxicologique joue un rôle primordial pour identifier les NPS et obtenir un diagnostic de certitude. L'approche thérapeutique doit être symptomatique puis relayée vers des spécialistes en addictologie afin de mettre en route une prise en charge ciblée. L'addiction à l'héroïne a largement bénéficié de traitements de substitution. Il n'existe actuellement aucun traitement médicamenteux curatif pour l'ensemble des drogues stimulantes, même si des essais thérapeutiques sont en cours pour l'addiction à la cocaïne et à la méthamphétamine.

Références

[1] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction European Drug Report 2014 – Trends and developments Luxembourg: Publications Office of the European Union 2014.* 2014.

[2] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *Rapport annuel 2012 sur l'état du phénomène de la drogue en Europe.* 2012. http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_190854_EN_TDAC12001ENC_.pdf?bcsi_scan_43167910db6ab4d9=qM3+JgSnf5n8x3dyNFKlP7o10JQBAAAA/Z+XAg==:1.

[3] Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT). Nouveaux produits de synthèse et internet. *Tendances.* 2013;84.

[4] Gueye P.N., Mégarbane B., Borron S.W., et al. Trends in opiate and opioid poisonings in addicts in north-east Paris and suburbs, 1995-99. *Addiction.* 2002;97:1295–1304.

[5] Fatseas M., Auriacombe M. Why buprenorphine is so successful in treating opiate addiction in France. *Curr Psychiatry Rep.* 2007;9:358–364.

[6] Mégarbane B., Buisine A., Jacobs F., et al. Prospective comparative assessment of buprenorphine overdose with heroin and methadone: clinical characteristics and response to antidotal treatment. *J Subst Abuse Treat.* 2010;38:403–407.
[7] Mégarbane B., Donetti L., Blanc T., et al. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation.* 2006;15:332–342.
[8] Hoffman J.R., Schriger D.L., Luo J.S. The empiric use of naloxone in patients with altered mental status: a reappraisal. *Ann Emerg Med.* 1991;20:246–252.
[9] Boyer E.W. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med.* 2012;367:146–155.
[10] Zimmerman J.L. Cocaïne intoxication. *Crit Care Clin.* 2012;28:517–526.
[11] Pitts W.R., Vongpatanasin W., Cigarroa J.E., et al. Effects of the intracoronary infusion of cocaine on left ventricular systolic and diastolic function in humans. *Circulation.* 1998;97:1270–1273.
[12] Eiden C., Peyrière H., Diot C., et al. Prevalence of levamisole and aminorex in patients tested positive for cocaine in a French University Hospital. *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53:604–608.
[13] Gaertner E.M., Switlyk S.A. Dermatologic complications from levamisole-contaminated cocaine: a case report and review of the literature. *Cutis.* 2014;93:102–106.
[14] Pendergraft 3rd W.F., Herlitz L.C., Thornley-Brown D., et al. Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1996–2005.
[15] Hantson P., Di Fazio V., Del Mar Ramirez Fernandez M., et al. Susac-like syndrome in a chronic cocaine abuser: could levamisole play a role? *J Med Toxicol.* 2015;11:124–128.
[16] Haute Autorité de Santé. *Prise en charge des consommateurs de cocaïne.* http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_951095/prise-en-charge-des-consommateurs-de-cocaine. 2010.
[17] Isner J.M., Estes N.A.M., Thompson P.D., et al. Acute cardiac events temporally related to cocaine abuse. *N Engl J Med.* 1986;315:1438–1443.
[18] Brody S.L., Slovis C.M., Wrenn K.D. Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients. *Am J Med.* 1990;88:325–331.
[19] Kloner R.A., Rezkalla S.H. Cocaine and the heart. *N Engl J Med.* 2003;348:487–488.
[20] Chokshi S.K., Moore R., Pandian N.G., et al. Reversible cardiomyopathy associated with cocaine intoxication. *Ann Intern Med.* 1989;111:1039–1040.
[21] Brickner M.E., Willard J.E., Eichhorn E.J., et al. Left ventricular hypertrophy associated with chronic cocaine abuse. *Circulation.* 1991;84:1130–1135.
[22] Lange R.A., Hillis L.D. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med.* 2001;345:351–358.
[23] Hsue P.Y., Salinas C.L., Bolger A.F., et al. Acute aortic dissection related to crack cocaine. *Circulation.* 2002;105:1592–1595.
[24] Chambers H.F., Morris D.L., Tauber M.G., et al. Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users. *Ann Intern Med.* 1987;106:833–836.
[25] Sordo L., Indave B.I., Barrio G., et al. Cocaine use and risk of stroke: a systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2014;142:1–13.
[26] Mégarbane B., Chevillard L. The large spectrum of pulmonary complications following illicit drug use: features and mechanisms. *Chem Biol Interact.* 2013;206:444–451.
[27] Restrepo C., Carrillo J., Martínez S., et al. Pulmonary complications from cocaine and cocaine-based substances: imaging manifestations. *Radiographics.* 2007;27:941–956.
[28] Hui P., Walker B., Levy R.D. Patient with fever, hypoxemia, and pulmonary consolidations. *Chest.* 2012;142:1348–1351.
[29] Karila L., Petit A., Lowenstein W., et al. Diagnosis and consequences of cocaine addiction. *Curr Med Chem.* 2012;19:5612–5618.
[30] Sofuoglu M., Poling J., Gonzalez G., et al. Cocaine withdrawal symptoms predict medication response in cocaine users. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2006;32:617–627.
[31] Shanti C.M., Lucas C.E. Cocaine and the critical care challenge. *Crit Care Med.* 2003;31:1851–1859.
[32] Hoffman R.S. Treatment of patients with cocaine-induced arrhythmias: bringing the bench to the bedside. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69:448–457.
[33] Weber J.E., Shofer F.S., Larkin G.L., et al. Validation of a brief observation period for patients with cocaine-associated chest pain. *N Engl J Med.* 2003;348:510–517.
[34] Hollander J.E. The management of cocaine-associated myocardial ischemia. *N Engl J Med.* 1995;333:1267–1272.
[35] Traub S.J., Hoffman R.S., Nelson L.S. Body packing : the internal concealment of illicit drugs. *N Engl J Med.* 2003;349:2519–2526.
[36] Cruickshank C.C., Dyer K.R. A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction.* 2009;104:1085–1099.

[37] Kaye S., Darke S., Duflou J. Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-related fatalities in Australia: demographics, circumstances, toxicology and major organ pathology. *Drug Alcohol Depend.* 2009;104:254–261.
[38] Green A.R., O'Shea E., Saadat K.S., et al. Studies on the effect of MDMA (« ecstasy ») on the body temperature of rats housed at different ambient room temperatures. *Br J Pharmacol.* 2005;146:306–312.
[39] Halpin L.E., Collins S.A., Yamamoto B.K. Neurotoxicity of methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Life Sci.* 2014;97:37–44.
[40] Carvalho M., Carmo H., Costa V.M., et al. Toxicity of amphetamines: an update. *Arch Toxicol.* 2012;86:1167–1231.
[41] Parrott A.C. Human psychobiology of MDMA or "Ecstasy": an overview of 25 years of empirical research. *Hum Psychopharmacol.* 2013;28:289–307.
[42] Boyer E.W., Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1112–1120.
[43] Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry.* 1991;148:705–713.
[44] Isbister G.K., Buckley N.A., Whyte I.M. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust.* 2007;187:361–365.
[45] Pilgrim J.L., Gerostamoulos D., Drummer O.H., et al. Involvement of amphetamines in sudden and unexpected death. *J Forensic Sci.* 2009;54:478–485.
[46] Greene S.L., Kerr F., Braitberg G. Review article: amphetamines and related drugs of abuse. *Emerg Med Australas.* 2008;20:391–402.
[47] McKetin R., Kelly E., McLaren J. The relationship between crystalline methamphetamine use and methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2006;85:198–204.
[48] Ling W., Rawson R., Shoptaw S. Management of methamphetamine abuse and dependence. *Curr Psychiatry Rep.* 2006;8:345–354.
[49] Grunau B.E., Wiens M.O., Brubacher J.R. Dantrolene in the treatment of MDMA-related hyperpyrexia: a systematic review. *CJEM.* 2010;12:435 342.
[50] Karila L., Mégarbane B., Chevillard L., et al. Les nouvelles substances psychoactives : une revue des données actuelles. *Presse Med.* 2015;44:383–391.
[51] Archer J.R., Dargan P.I., Lee H.M., et al. Trend analysis of anonymised pooled urine from portable street urinals in central London identifies variation in the use of novel psychoactive substances. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52:160–165.
[52] Wiessing L. European drugs agency highlights trends in drug use and problems affecting drug users. *Euro Surveill.* 2005;10: E0512153.
[53] Deluca P., Davey Z., Corazza O., et al. Identifying emerging trends in recreational drug use; outcomes from the Psychonaut Web Mapping Project. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;39:221–226.
[54] Wood D.M., Heyerdahl F., Yates C.B., et al. The European Drug Emergencies Network (Euro-DEN). *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52:239–241.
[55] Reece A.S. Chronic toxicology of cannabis. *Clin Toxicol (Phila).* 2009;47:517–524.
[56] Le Garrec S., Dauger S., Sachs P. Cannabis poisoning in children. *Intensive Care Med.* 2014;40:1394–1395.
[57] Casier I., Vanduynhoven P., Haine S., et al. Is recent cannabis use associated with acute coronary syndromes? An illustrative case series. *Acta Cardiol.* 2014;69:131–136.
[58] Cottencin O., Karila L., Lambert M., et al. Cannabis arteritis: review of the literature. *J Addict Med.* 2010;4:191–196.
[59] Seely K.A., Lapoint J., Moran J.H., et al. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;39:234–343.
[60] Dresen S., Ferreiros N., Putz M., et al. Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds. *J Mass Spectrom.* 2010;45:1186–1194.
[61] Wells D.L., Ott C.A. The "new" marijuana. *Ann Pharmacother.* 2011;45:414–417.
[62] Harris C.R., Brown A. Synthetic cannabinoid intoxication: a case series and review. *J Emerg Med.* 2013;44:360–366.
[63] Auwarter V., Dresen S., Weinmann W., et al. "Spice" and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J Mass Spectrom.* 2009;44:832–837.
[64] Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Szabo B., et al. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction.* 2013;108:534–544.
[65] Patton A.L., Chimalakonda K.C., Moran C.L., et al. K2 toxicity: fatal case of psychiatric complications following AM2201 exposure. *J Forensic Sci.* 2013;58:1676–1680.

[66] Karila L., Mégarbane B., Cottencin O., et al. Synthetic cathinones: a new public health problem. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13:12–20.
[67] Gibbons S. "Legal highs"-novel and emerging psychoactive drugs: a chemical overview for the toxicologist. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50:15–24.
[68] Miotto K., Striebel J., Cho A.K., et al. Clinical and pharmacological aspects of bath salt use: a review of the literature and case reports. *Drug Alcohol Depend.* 2013;132:1–12.
[69] Simmler L.D., Buser T.A., Donzelli M., et al. Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro. *Br J Pharmacol.* 2013;168:458–470.
[70] Aarde S.M., Huang P.K., Creehan K.M., et al. The novel recreational drug 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) is a potent psychomotor stimulant: self-administration and locomotor activity in rats. *Neuropharmacology.* 2013;71:130–140.
[71] Aarde S.M., Huang P.K., Dickerson T.J., et al. Binge-like acquisition of 3,4 methylenedioxypyrovalerone (MDPV) self-administration and wheel activity in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2015;232:1867–1877.
[72] Watterson L.R., Kufahl P.R., Nemirovsky N.E., et al. Potent rewarding and reinforcing effects of the synthetic cathinone 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV). *Addict Biol.* 2012;19:165–174.
[73] Spiller H.A., Ryan M.L., Weston R.G., et al. Clinical experience with and analytical confirmation of "bath salts" and "legal highs" (synthetic cathinones) in the United States. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49:499–505.
[74] Prosser J.M., Nelson L.S. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *J Med Toxicol.* 2012;8:33–42.
[75] Rasimas J.J. "Bath salts" and the return of serotonin syndrome. *J Clin Psychiatry.* 2012;73:1126–1127.
[76] Joksovic P., Mellos N., van Wattum P.J., et al. "Bath salts"-induced psychosis and serotonin toxicity. *J Clin Psychiatry.* 2012;73:1125.
[77] Wright T.H., Cline-Parhamovich K., Lajoie D., et al. Deaths involving methylenedioxypyrovalerone (MDPV) in Upper East Tennessee. *J Forensic Sci.* 2013;58:1558–1562.
[78] Ross E.A., Reisfield G.M., Watson M.C., et al. Psychoactive "bath salts" intoxication with methylenedioxypyrovalerone. *Am J Med.* 2012;125:854–885.
[79] Schep L.J., Knudsen K., Slaughter R.J., et al. The clinical toxicology of γ-hydroxybutyrate, γ-butyrolactone and 1,4-butanediol. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50:458–470.
[80] Karila L., Novarin J., Mégarbane B., et al. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB): more than a date rape drug, a potentially addictive drug. *Presse Med.* 2009;38:1526–1538.
[81] Brennan R., Van Hout M.C. Gamma-hydroxybutyrate (GHB): a scoping review of pharmacology, toxicology, motives for use, and user groups. *J Psychoactive Drugs.* 2014;46:243–251.
[82] Prozialeck W.C., Jivan J.K., Andurkar S.V. Pharmacology of kratom: an emerging botanical agent with stimulant, analgesic and opioid-like effects. *J Am Osteopath Assoc.* 2012;112:792–799.
[83] Arndt T., Claussen U., Gussregen B., et al. Kratom alkaloids and O-desmethyltramadol in urine of a "Krypton" herbal mixture consumer. *Forensic Sci Int.* 2011;208:47–52.
[84] Hassan Z., Muzaimi M., Navaratnam V., et al. From Kratom to mitragynine and its derivatives: physiological and behavioural effects related to use, abuse and addiction. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37:138–151.
[85] Rosenbaum C.D., Carreiro S.P., Babu K.M. Here today, gone tomorrow… back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones (bath salts), kratom, Salvia divinorum, methoxetamine, and piperazines. *J Med Toxicol.* 2012;8:15–32.
[86] Hofer K.E., Grager B., Muller D.M., et al. Ketamine-like effects after recreational use of methoxetamine. *Ann Emerg Med.* 2012;60:97–99.
[87] Corazza O., Schifano F., Simonato P., et al. Phenomenon of new drugs on the Internet: the case of ketamine derivative methoxetamine. *Hum Psychopharmacol.* 2012;27:145–149.
[88] Corazza O., Assi S., Schifano F. From "Special K" to "Special M": The evolution of the recreational use of ketamine and methoxetamine. *CNS Neurosci Ther.* 2013;19:454–460.
[89] Dargan P.I., Tang H.C., Liang W., et al. Three months of methoxetamine administration is associated with significant bladder and renal toxicity in mice. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52:176–180.
[90] Simmler L.D., Rickli A., Schramm Y., et al. Pharmacological profiles of aminoindanes, piperazines, and pipradrol derivatives. *Biochem Pharmacol.* 2014;88:237–244.
[91] Coppola M., Mondola R. 5-Iodo-2-aminoindan (5-IAI): chemistry, pharmacology, and toxicology of a research chemical producing MDMA-like effects. *Toxicol Lett.* 2013;218:24–29.
[92] Corkery J.M., Elliott S., Schifano F., et al. MDAI (5,6-methylenedioxy-2-aminoindane; 6,7-dihydro-5H-cyclopenta[f][1,3]benzodioxol-6-amine; "sparkle"; "mindy") toxicity: a brief overview and update. *Hum Psychopharmacol.* 2013;28:345–355.

[93] Kamour A., James D., Lupton D.J., et al. Patterns of presentation and clinical features of toxicity after reported use of ([2-aminopropyl]-2,3-dihydrobenzofurans), the “benzofuran” compounds. A report from the United Kingdom National Poisons Information Service. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52:1025–1031.

[94] Anne S., Tse R., Cala A.D. A fatal case of isolated methiopropamine (1-(Thiophen-2-yl)-2-Methylaminopropane) toxicity: a case report. *Am J Forensic Med Pathol.* 2015;36:205–206.

[95] Helander A., Beck O., Bäckberg M. Intoxications by the dissociative new psychoactive substances diphenidine and methoxphenidine. *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53:446–453.

[96] Logan B., Jillian K., Goldfogel G., et al. Dextromethorphan abuse leading to assault, suicide or homicide. *J Forensic Sci.* 2012;57:1388–1394.

[97] Kronstrand R., Roman M., Thelander G., et al. Unintentional fatal intoxications with mitragynine and O-desmethyltramadol from the herbal blend Krypton. *J Anal Toxicol.* 2011;35:242–247.

[98] Haute Autorité de Santé. *Conférence de consensus. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution.* 2004. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TSO_court.pdf.

[99] Torrents R., Picot C., Glaizal M., et al. Child poisonings with methadone in France: A 6-year prospective national survey since the availability of capsules in 2008. *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53:819–822.

[100] Karila L., Cottencin O., Coscas S., et al. Les agents glutamatergiques et GABAergiques dans l'addiction à la cocaïne. *Alcoologie Addictologie.* 2008;30:121–128.

CHAPITRE 326

Intoxications d'origine alimentaire, intoxications par champignons

F. Flesch; Y. Hansmann; C. Tournoud; J. Boisramé-Helms

Intoxications d'origine alimentaire

Les intoxications d'origine alimentaire sont dues à des aliments contaminés par des bactéries ou des toxines bactériennes, des toxines d'origine animale, des produits chimiques ou des additifs. Cette définition très large inclut donc des situations et des causes très variées.

Toxi-infections alimentaires

Les toxi-infections sont la cause la plus fréquente des intoxications d'origine alimentaire [1]. Elles touchent des millions de personnes chaque année et surviennent de manière sporadique ou dans un contexte épidémique. Elles sont dues à des bactéries ou à des virus entraînant soit une infection liée au caractère pathogène de l'agent infectieux, soit une intoxination par des toxines (en général, des entérotoxines thermostables) préformées dans les aliments [1, 2]. Les agents infectieux les plus fréquemment en cause sont *Escherichia coli*, responsable de la diarrhée des voyageurs ou « turista », *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* ou le norovirus. *Vibrio cholerae* est une cause d'épidémies devenue exceptionnelle en France, mais représente un risque majeur en cas de crises sanitaires liées à la précarité des conditions d'hygiène, avec selon l'OMS, 3 à 5 millions de cas par an [3]. Les sources de contamination sont principalement l'eau et les aliments. La contamination des aliments peut être d'origine animale par l'intermédiaire d'une contamination du lait, des œufs (*Salmonella*), de la viande (*Clostridium perfringens*, *Campylobacter* pour les volailles), ou peut être liée à une hygiène défectueuse lors de la préparation ou à une cuisson insuffisante ou absente (charcuterie, pâtisseries, crudités). Une transmission de type fécal-oral est aussi fréquente (celle de type personne à personne étant plus rare). La transmission directe par des animaux familiers est aussi en cause pour les toxi-infections dues à *Campylobacter jejuni* et à *Yersinia enterocolytica*.

En France, les toxi-infections alimentaires font l'objet d'une déclaration obligatoire permettant d'estimer leur nombre à plus de 1 000 foyers annuels, correspondant à plus de 10 000 personnes. Depuis plusieurs années, la fréquence des toxi-infections alimentaires collectives augmente régulièrement. Par ordre de fréquence décroissante, on décompte les infections présumées en rapport avec une entérotoxine staphylococcique, puis celles dues à *Bacillus cereus* et *Salmonella* [4].

Dans les intoxinations, la durée d'incubation est de quelques heures. Elles se caractérisent par une gastro-entérite, habituellement afébrile, avec vomissements et diarrhées d'intensité variable, le plus souvent réversible en quelques heures ou jours. Selon l'importance des diarrhées, on peut observer une déshydratation, un collapsus, voire un choc, une hypokaliémie, une acidose métabolique et une insuffisance rénale. Le botulisme est à l'origine d'une forme d'intoxination se caractérisant pas une atteinte de la transmission de la jonction neuromusculaire se manifestant au début par un syndrome atropinique suivi d'une atteinte paralytique oculomotrice pouvant s'étendre aux muscles respiratoires et mettre en jeu le pronostic vital. Quelques dizaines de cas sont rapportés chaque année en France [5].

Dans les infections invasives, la durée d'incubation est plus longue. En dehors des signes de gastro-entérite, on note une fièvre, parfois une bactériémie et d'autres signes associés ou localisations en fonction de l'agent causal. La durée est aussi variable en fonction de la cause. Certains sérotypes d'*E. coli* producteurs de shigatoxines (O157), dits entérohémorragiques, peuvent provoquer des syndromes urémiques et

hémolytiques (SHU), tout particulièrement chez l'enfant, et se caractérisent par la présence de diarrhées sanglantes associées à une anémie hémolytique micro-angiopathique avec présence de schizocytes et une insuffisance rénale aiguë [6]. En 2011, une épidémie à l'échelle de l'Europe a provoqué plus de 4 000 cas, dont 50 décès, en rapport avec un SHU lié à *E. coli* O111 dont la source de contamination était des graines germées [7].

L'évolution des toxi-infections alimentaires est le plus souvent bénigne, mais des formes sévères avec évolution fatale peuvent être observées, surtout chez les nourrissons, les jeunes enfants, les personnes âgées et chez les patients immunodéprimés ou présentant un terrain déficient. Ainsi, les diarrhées toxi-infectieuses seraient responsables chaque année de plus de 2 millions de décès dans les pays en voie de développement, la plupart de ces décès étant liés aux complications et en particulier à la déshydratation.

Le traitement est essentiellement symptomatique et comporte la réhydratation, la correction des troubles électrolytiques et la prescription d'anti-diarrhéiques. Une antibiothérapie ciblée en fonction de l'agent causal est indiquée dans les gastro-entérites infectieuses bactériennes s'accompagnant de signes de sévérité clinique. La prévention est basée sur les mesures d'hygiène alimentaire.

Les principaux caractères de ces toxi-infections sont résumés dans les tableaux 326.1 et 326.2.

Tableau 326.1

Principaux agents et caractères des toxi-infections alimentaires.

Agent causal	Patients Âge	Toxine	Incubation	Durée	Mode de transmission
Bacillus cereus	Tous	Entérotoxine	1-6 h	< 24 h	Al
Staphylococcus aureus	Tous	Entérotoxine	1-6 h	< 24 h	Al (crudités, charcuterie, salades, pâtisseries)
Campylobacter jejuni	Tous (enfants et jeunes +++)		3-6 j	1-4 j	Animaux (viande de volaille), eau, Al (lait)
Escherichia coli (entérotoxigénique)	Tous	Entérotoxine	12-48 h	3-5 j	Al (viandes), « turista », eau, IH, fécal-oral
Escherichia coli (entéropathogénique)	Nourrissons		2-6 j	1-3 semaines	Al, eau, IH, fécal-oral
Escherichia coli (invasif)	Adultes, enfants		2-3 j	1-2 semaines	Al, eau, IH
Escherichia coli (entérohémorragique)	Enfants		3-5 j	7-10 j	Al, eau, IH
Salmonella	Tous (nourrissons, enfants +++)	Entérotoxine	8-48 h	3-5 j	Al (œuf, lait, viande, volailles)
Shigella	Tous (enfants, +++)	Entérotoxine	1-7 j	4-7 j	Al (fruits, légumes, lait), eau, IH
Yersinia enterocolitica	Tous (enfants et adultes)		2-7 j	1 j-3 semaines	*Al (lait, viandes), IH, fécal-oral*
Vibrio cholerae	Tous	Entérotoxine	9-72 h	3-4 j	Al (eau, poisson, crustacés)
Listeria monocytogenes	Tous				Al (laits, fromages)
Clostridium perfringens	Tous (enfants)	Entérotoxine	6-24 h	12-48 h	Al (viandes, volailles)
Clostridium botulinum	Tous	Neurotoxine			Al (viandes, charcuterie)
Norovirus (virus de Norwalk)	Tous		12-48 h	1-3 j	Al, IH, eau, fécal-oral
Rotavirus	Nourrissons, jeunes enfants		1-3 j	3-7 j	Eau, IH, fécal-oral
Adénovirus entérique	Enfants		7-8 j	8-12 j	Nosocomial, fécal-oral

Al : aliments ; IH : interhumaine.

Tableau 326.2

Principales causes et symptômes des toxi-infections alimentaires.

Agent causal	Symptômes principaux			Autres symptômes	Septicémie
	Vomissements	Fièvre	Diarrhées		
Staphylococcus aureus	Habituels	Rare	Modérées		
Campylobacter jejuni	Variables	Variable	Sévères	Arthrite, myalgies, urticaire, syndrome urémohémolytique, atteintes neurologiques	+
Escherichia coli (entérotoxinogénique)	Occasionnels	Variable	Aqueuses et profuses	« Turista »	
Escherichia coli (entéropathogénique)	Variables	Variable	Aqueuses et profuses		
Escherichia coli (entéro-invasif)	Occasionnels	Occasionnelle	Sévères		
Escherichia coli (entérohémorragique)	Habituels	Rare ou légère	Aqueuses et sanglantes	Colite hémorragique, syndrome urémohémolytique	
Salmonella	Occasionnels	Habituelle	Aqueuses	Méningites	+
Shigella	Occasionnels	Habituelle	Sévères	Convulsions, syndrome urémohémolytique	
Yersinia enterocolitica	Occasionnels	Habituelle	Modérées	Arthralgies, rash, polyarthrites, érythème noueux, glomérulonéphrite	+
Vibrio cholerae	Habituels	Variable	Aqueuses et profuses		
Listeria monocytogenes	Occasionnels	Habituelle	Modérées	Méningite	+
Clostridium perfringens	Rares	Variable	Aqueuses		
Clostridium botulinum	Habituels	Rare	Modérées	Paralysies	
Norovirus (virus de Norwalk)	Habituels	Variable	Aqueuses		
Rotavirus	Occasionnels	Variable	Aqueuses		
Adénovirus entérique	Habituels	Variable	Aqueuses		

Intoxications d'origine animale

Les intoxications d'origine animale sont dues à l'ingestion de poissons ou de crustacés (ichtyosarcotoxisme) contenant occasionnellement ou naturellement des toxines. Différents types de syndromes peuvent être observés (*cf.* Chapitre 328).

Intoxications par contamination chimique des aliments

La contamination peut être accidentelle, frauduleuse ou criminelle [1]. Il peut s'agir de cas sporadiques ou de véritables « épidémies ». La contamination de l'eau de boisson peut être la cause de saturnisme, d'intoxications par l'arsenic. La contamination de l'eau par les nitrates (concentration supérieure à 60 $mg.L^{-1}$) et des nitrites a été incriminée dans des cas de méthémoglobinémie chez le nourrisson.

La contamination du poisson par le méthylmercure a été responsable de la maladie de Minamata avec 3000 cas recensés de 1956 à 1965, dont 600 décès. Cette contamination reste préoccupante dans certaines

circonstances (ex. : orpaillage en Guyane) en raison de la neurotoxicité du méthylmercure, notamment chez l'enfant. La contamination du riz par le cadmium a été responsable au Japon de la maladie d'Itaï-Itaï avec des centaines de personnes atteintes, dont une centaine de décès. La consommation de blé prévu pour la semence et traité par un fongicide, l'éthylmercure, a entraîné dans les années 1970 plus de 6 530 cas d'intoxication avec 460 décès. Ponctuellement, des intoxications organophosphorées suite à l'ingestion de légumes traités et au non-respect des règles d'utilisation, en particulier du délai entre le traitement et la consommation, ont été rapportées.

La contamination frauduleuse d'aliments a provoqué au cours des dernières décennies plusieurs « épidémies » d'intoxications sévères : intoxications par les huiles espagnoles frelatées avec 20 000 cas et 351 décès, intoxications par le méthanol contenu dans du vin italien, intoxications au Vietnam par des anticoagulants antivitaminiques K dûs à la contamination de riz traité par raticides.

Allergies ou hypersensibilités dues à des contaminants alimentaires

Certains contaminants alimentaires peuvent être à l'origine d'allergies ou de réactions d'hypersensibilité chez des sujets prédisposés [1].

Sulfites

Les sulfites sont utilisés comme antioxydants dans les boissons (jus de fruits, bière, boissons non alcoolisées, vin) et les aliments (fruits secs, légumes). Chez les sujets prédisposés, asthmatiques ou allergiques, ils peuvent entraîner diverses réactions, telles qu'un bronchospasme, une urticaire, un angio-œdème, des troubles digestifs, un choc anaphylactique.

Tartrazine

La tartrazine (colorant jaune) était utilisée dans les sucreries, les boissons sucrées, les glaces et les desserts. Elle a été incriminée dans la survenue de réactions allergiques chez l'enfant.

Glutamate de sodium

Le glutamate de sodium a été incriminé dans le syndrome du restaurant chinois, certains mets chinois contenant des quantités appréciables de glutamate de sodium. Sa responsabilité n'est pas clairement établie, mais certains sujets seraient néanmoins susceptibles de développer ce syndrome après ingestion d'une dose de 0,5 à 3 g. Les symptômes apparaissent 6 à 12 h après le repas et comportent des céphalées, une sensation de chaleur et d'engourdissement au niveau du cou et de la face, des sueurs et des nausées. Ils sont réversibles en deux jours.

Intoxications par végétaux toxiques

Les intoxications par des végétaux toxiques sont secondaires à des confusions avec des végétaux comestibles ou à des contaminations par des végétaux toxiques (*cf.* Chapitre 328). Les confusions rapportées sont : la belladone avec la myrtille, des bulbes de tulipes ou de narcisses avec des oignons, des feuilles de laurier-rose et de laurier-sauce, le colchique avec l'ail des ours ou le poireau sauvage, les feuilles de digitale avec la bourrache, la ciguë avec le persil, le vératre avec la grande gentiane jaune. Des cas d'intoxications avec syndrome atropinique, convulsions ou néphropathies ont aussi été rapportés après consommation de tisanes ou de céréales contaminées lors de la récolte par des plantes toxiques.

Intoxications par champignons

Les intoxications par champignons constituent chaque année, de juillet à octobre, un sujet d'actualité. Ces intoxications concernent environ 3 % de l'activité des centres antipoison et de toxicovigilance français. Parmi les milliers d'espèces de champignons, moins d'une centaine est toxique, et une vingtaine a pu être responsable de décès. Le pronostic de l'intoxication est fonction du champignon en cause. L'identification du champignon *a posteriori* est souvent difficile. De ce fait, la période de latence d'apparition des troubles digestifs est un élément clé pour suspecter le type de syndrome et établir un pronostic [8, 9]. Les intoxications à période de latence courte (inférieure à 6 h) sont en règle générale bénignes. Lorsque les signes digestifs apparaissent après la 6e heure, il s'agit *a priori* d'une intoxication phalloïdienne dont le pronostic vital peut être engagé.

Intoxications à symptomatologie précoce (moins de 6 h)

Syndrome résinoïdien

Le syndrome résinoïdien (également appelé syndrome gastro-intestinal, lividien, dysentérique ou encore pardinien) est le plus fréquent. Les champignons responsables concernent de nombreux genres et espèces dont l'agaric jaunissant, le bolet satan, l'entolome livide, la clavaire dorée, la russule émétique l'hypholome en touffes, le clitocybe de l'olivier et bien d'autres espèces. Les toxines sont pour la plupart non identifiées. Certains sujets avec un déficit en tréhalase intestinale présentent une intolérance digestive aux champignons contenant du tréhalose [8]. Par ailleurs, divers autres mécanismes peuvent être en cause : consommation d'une quantité excessive (certains composés comme la chitine ou le mannitol sont peu digestes), consommation de champignons crus renfermant des toxines thermolabiles (morilles, amanites comestibles, etc.), consommation d'espèces en mauvais état contaminées par des micro-organismes.

Le délai d'apparition des symptômes est de 30 min à 3 h, exceptionnellement plus long. Les effets cliniques sont habituellement limités à une gastro-entérite plus ou moins sévère (nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées, parfois profuses). Les symptômes s'amendent généralement en une douzaine d'heures, parfois en 1 à 2 jours. Le risque de déshydratation dépend de l'intensité des symptômes et du terrain (enfant, personne âgée, antécédent cardiaque ou rénal). La sévérité du syndrome digestif varie selon le type de champignon et est plus marquée avec l'entolome livide, le bolet satan, le *Tricholoma pardinum* et le *Chlorophyllum molybdites*. Le traitement est symptomatique et comporte la réhydratation, la correction des anomalies électrolytiques et éventuellement des antispasmodiques. Les antiémétiques et les antidiarrhéiques, en ralentissant le transit gastro-intestinal, risquent de prolonger l'action des toxines et sont donc déconseillés.

Syndrome sudorien

Le syndrome sudorien (ou muscarinien ou cholinergique) [8, 10, 11] est dû à certaines variétés de clitocybes (dont *C. dealbata* et *C. rivulosa*), d'inocybes (dont inocybe de Patouillard et inocybe fastigié). Les toxines sont la muscarine ou des substances voisines à propriétés physiologiques analogues [10]. Bien que la muscarine ait été découverte dans l'amanite tue-mouche (*Amanita muscaria*), ce champignon ne provoque pas de syndrome sudorien, la muscarine n'y étant présente qu'en très faible quantité (environ 0,003 %). Les inocybes et les clitocybes, en revanche, peuvent renfermer 0,1 à 1,6 % de muscarine. La muscarine a une structure voisine de l'acétylcholine et se fixe de manière compétitive mais réversible sur ses récepteurs. La muscarine ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique et n'a donc pas d'action centrale.

Les symptômes apparaissent après un délai très bref, de 30 min à 2 h, et comportent des nausées, des vomissements, des diarrhées et des sueurs profuses ; une hypersécrétion salivaire et bronchique, un myosis serré, une bradycardie et une hypotension peuvent compléter le tableau. Le traitement est l'atropine qui a un effet remarquable et rapide en quelques minutes. Les doses à administrer sont de 0,5 à 1 mg en intraveineux, à répéter en fonction du tableau clinique. Lors d'intoxications sévères, le retentissement cardiovasculaire, et plus rarement respiratoire, peut justifier une surveillance en milieu de réanimation.

Syndrome myco-atropinien (ou panthérinien)

Deux champignons essentiellement peuvent induire ce syndrome panthérinien (ou anticholinergique) : l'amanite tue-mouche (*Amanita muscaria*) et l'amanite panthère (*Amanita pantherina*). Les toxines sont des isoxazoles (acide iboténique, muscimol, muscazone) qui ont des effets *atropine-like*, mais non liés à une action anticholinergique. L'expérimentation neurophysiologique a mis en évidence des propriétés glutamatergiques de l'acide iboténique et GABAergiques du muscimol [8]. Les doses toxiques sont de 30 à 60 mg pour l'acide iboténique et de 6 mg pour le muscimol, doses contenues dans une seule amanite tue-mouche.

Les symptômes apparaissent rapidement, de quelques minutes à 3 h, et comportent des hallucinations visuelles (images déformées, vision colorée) et auditives (sons déformés), une sensation d'ébriété, un délire, une agitation, une ataxie, une incoordination motrice, une mydriase, une tachycardie et parfois une hypotension. Des convulsions et un coma sont plus rarement observés. Confusion et agitation sont plus fréquemment observées avec l'amanite tue-mouche, alors que le coma est plus fréquent avec l'amanite panthère [12]. Des troubles digestifs sont généralement présents. Le traitement est symptomatique. Une agitation, des hallucinations importantes et des convulsions peuvent nécessiter une sédation par benzodiazépines. L'évolution est favorable en 12 à 24 h.

Syndrome coprinien

Différents champignons ont été incriminés dans la survenue de ce syndrome, mais le plus souvent, il s'agit du coprin noir d'encre (*Coprinus atramentarius*). Ce champignon comestible renferme un aminoacide, la coprine, dont le métabolite, le 1-aminocyclopropanol, a des propriétés analogues à celles du disulfirame. Ce métabolite inhibe l'acétaldéhyde déshydrogénase et entraîne un blocage du métabolisme de l'éthanol au stade de l'acétaldéhyde. Ainsi, l'ingestion d'alcool immédiatement avant, pendant ou après (jusqu'à 24 ou 48 h) un repas entraîne un effet antabuse caractérisé par des bouffées de chaleur, une vasodilatation de la face et du thorax, une polypnée, une tachycardie, des sueurs, et exceptionnellement un collapsus et des troubles du rythme [8]. Ce syndrome a par ailleurs été observé récemment après consommation de *Lepiota aspera*, sans que la nature de la toxine ou le mécanisme toxique ne soient connus [13]. Le traitement est symptomatique, mais l'évolution est dans la majorité des cas spontanément favorable en quelques heures. Le 4-méthylpyrazole, inhibiteur de l'alcool déshydrogénase, pourrait théoriquement être indiqué, mais la rapidité de l'évolution en limite vraisemblablement l'intérêt.

Syndrome narcotinien

Le syndrome narcotinien (ou hallucinogène ou psilocybien) a essentiellement été observé au Mexique et en Asie après la consommation de certains champignons appartenant à la famille des Psilocybes, des Gymnopiles, des Strophaires et des Panéoles [14]. Les Psilocybes étaient utilisés dans les cérémonies rituelles chez les Mayas. Les toxines, la psilocine et la psilocybine sont des dérivés indoles. C'est la psilocine qui est responsable des effets au niveau du système nerveux central avec une stimulation des récepteurs sérotoninergiques [8]. Les effets sont analogues à ceux du LSD et de la mescaline. En France, des intoxications ont été principalement rapportées chez des consommateurs de Psilocybes *semilanceata*.

Les symptômes apparaissent 30 min à 1 h après l'ingestion [8, 14]. Ils comportent des manifestations psychiques et sensorielles : hallucinations visuelles colorées et déformées, visions fantastiques, hallucinations auditives, déformation du réel, euphorie et sensation de dépersonnalisation, d'irréalité, avec parfois état psychotique transitoire. Une mydriase, des bouffées vasomotrices, une tachycardie, une hypertension, des troubles de la coordination, une hyper-réflexivité et plus rarement des paresthésies et des convulsions peuvent être observés. Les symptômes régressent habituellement en quelques heures, mais des phénomènes de *flash-back* ont été notés chez certains sujets jusqu'à quatre mois après l'ingestion.

Syndrome immuno-allergique ou paxillien

Chez certains sujets préalablement sensibilisés, l'ingestion de champignons de l'espèce *Paxillus* peut provoquer une réaction immuno-allergique de type II de la classification de Coombs et Gell avec hémolyse intravasculaire. Une à deux heures après l'ingestion apparaissent des douleurs abdominales, des vomissements, des diarrhées, des douleurs lombaires suivis d'une hémoglobinurie et éventuellement d'une insuffisance rénale anurique. Le traitement est symptomatique. Ce syndrome est rare et incomplètement compris.

Intoxications avec symptomatologie tardive (plus de 6 h)

Syndrome phalloïdien

La majorité des intoxications mortelles sont dues à l'ingestion de champignons contenant des amatoxines et l'amanite phalloïde est le plus fréquemment en cause (d'où la dénomination du syndrome). Plus rarement, il s'agit de l'amanite vireuse ou printanière, de certaines lépiotes (*Lepiota helveola* et *L. brunneoincarnata*) ou de champignons du genre *Galerina* (*Galerina autumnalis* et *marginata*).

Toxines

Trois types de toxines ont été isolés à partir de l'amanite phalloïde : les phallotoxines, les amatoxines et les virotoxines [15]. Parmi les sept phallotoxines isolées, la phalloïdine a été la plus étudiée. Ce sont des heptapeptides, de poids moléculaire voisin de 900 Da. La phalloïdine se lie à l'actine G et entraîne sa polymérisation. Elle n'est toxique que si elle est administrée par voie parentérale et elle ne semble jouer aucun rôle dans l'intoxication phalloïdienne chez l'homme. Les virotoxines sont des heptapeptides cycliques, mais leur rôle toxique n'est pas clairement élucidé. Parmi les huit amatoxines isolées, les amanitines alpha, bêta et gamma ont la toxicité la plus importante et sont directement responsables des symptômes. Ce sont des octapeptides cycliques d'un poids moléculaire voisin de 1 000 Da. L'absorption digestive des amatoxines est variable selon l'espèce : chez la souris et le rat, les toxines sont absorbées très lentement, voire pas du tout, alors que chez le chat et le chien, une dose orale de quelques milligrammes est mortelle. La sensibilité de l'homme serait voisine de celle du chien : une dose de 5 à 6 mg d'amatoxines

(soit l'équivalent d'une amanite phalloïde de 40 g) est une dose potentiellement mortelle pour l'homme. Les amatoxines se fixent au niveau des noyaux cellulaires à l'ARN polymérase II, bloquent la transcription, inhibent la synthèse de l'ARN et entraînent la mort cellulaire.

Symptômes

L'intoxication phalloïdienne évolue classiquement en trois phases [9] :

- une phase de latence de 6 à 24 heures (10 à 12 heures en moyenne). Une latence courte constitue un facteur de gravité ;
- une phase gastro-intestinale avec douleurs abdominales, vomissements importants, diarrhées profuses pouvant entraîner, en l'absence de traitement, une déshydratation sévère, une hypovolémie, une insuffisance rénale, des troubles électrolytiques et une acidose métabolique. Ces troubles digestifs peuvent persister pendant une semaine ;
- une phase d'hépatite clinique qui débute dès la 36e heure avec élévation des transaminases (ALAT et ASAT) qui peuvent en deux à trois jours atteindre, voire dépasser 10 000 UI/L. Les signes d'insuffisance hépatocellulaire apparaissent vers la 48e heure avec diminution des facteurs du complexe prothrombinique, en particulier la prothrombine et le facteur V. L'acmé des anomalies biologiques hépatiques est en général observée vers le 4e ou 5e jour. L'ictère est le plus souvent d'intensité modérée. Les complications en cas d'insuffisance hépatique sévère apparaissent habituellement vers le 3e ou le 4e jour et incluent l'encéphalopathie hépatique, les hémorragies et l'insuffisance rénale. Une néphrotoxicité des amatoxines a été évoquée, mais non prouvée. L'atteinte rénale est soit secondaire à la déshydratation ou au choc, soit liée à la gravité de l'atteinte hépatique (syndrome hépatorénal).

Critères de gravité et pronostic

Le pronostic est lié à la gravité de l'hépatite. Il s'est amélioré avec les progrès de la réanimation. Le taux de mortalité est actuellement de l'ordre de 15 %. L'importance de l'augmentation des transaminases n'est pas obligatoirement un critère pronostique défavorable. Les critères pronostiques péjoratifs qui peuvent être retenus à partir des différentes séries publiées sont :

- le jeune âge : dans toutes les séries, la mortalité est deux à trois fois plus élevée chez l'enfant ;
- un taux de prothrombine et un facteur V inférieurs à 10 % ;
- une acidose lactique ;
- les complications liées à l'insuffisance hépatique : hémorragies gastro-intestinales, insuffisance rénale, encéphalopathie de grade III et IV.

Données analytiques

L'analyse des amatoxines dans les liquides biologiques n'a pas d'intérêt dans la conduite du traitement. Les études cinétiques des α- et β-amatoxines réalisées chez l'homme ont montré que [15] :

- les amatoxines étaient présentes dans le plasma à de faibles concentrations et seulement pendant une période courte de 24 à 48 h suivant l'ingestion ;
- les amatoxines étaient présentes dans les urines à de fortes concentrations pendant trois à quatre jours ;
- de fortes concentrations étaient trouvées dans le liquide d'aspiration gastroduodénal entre la 48e et la 100e heure, ainsi que dans les diarrhées.

Traitement

Au cours des deux dernières décennies, le traitement de l'intoxication phalloïdienne a été très controversé et de nombreux traitements ont été proposés incluant aussi bien des « antidotes » que diverses techniques d'élimination. L'estimation de l'efficacité de la plupart des traitements résulte le plus souvent de la comparaison du taux de mortalité avec celui de séries historiques, généralement sans connaissance des facteurs de gravité et donc sans comparabilité possible des séries. Il en est ainsi des corticoïdes, de l'acide thioctique, du cytochrome C et des techniques d'épuration extrarénale (hémodialyse, hémoperfusion, hémodiafiltration). L'épuration extrarénale, quelle que soit la technique utilisée, n'a aucune indication pour éliminer des amatoxines, toutes les études cinétiques ayant montré que les amatoxines n'étaient présentes dans le sang que pendant les vingt-quatre premières heures et à des concentrations très faibles [15]. Bien qu'une revue récente de la littérature suggère que le pronostic a été amélioré par les techniques d'épuration, aucune étude cinétique n'a pu démontrer que des amatoxines étaient éliminées [16]. L'épuration extrarénale est cependant indiquée en cas d'insuffisance rénale aiguë associée. En fait, c'est le traitement symptomatique précoce, en milieu de réanimation, qui a permis de réduire, en dehors de la transplantation hépatique, de manière importante la mortalité qui était supérieure à 50 %.

Actuellement, on peut proposer la stratégie suivante :

- hospitalisation en réanimation de toutes les personnes suspectes d'intoxication phalloïdienne, quelle que soit la gravité initiale apparente ;
- correction précoce et « agressive » des troubles de l'hydratation et de l'hypotension ;
- maintien d'une diurèse adéquate afin de favoriser l'élimination des amatoxines. L'intérêt d'une diurèse forcée n'est pas prouvé ;
- maintien des diarrhées, de fortes quantités d'amatoxines étant présentes dans les selles ;
- l'administration de charbon activé (1 g/kg puis 25 g toutes les 4 à 6 heures) pourrait théoriquement permettre d'interrompre le cycle entérohépatique des amatoxines, mais est rendue difficile du fait de l'intolérance digestive ;
- surveillance clinique et biologique toutes les 6 h incluant en particulier le glucose, l'urée, la créatinine, les gaz du sang, l'acide lactique, les transaminases, le taux de prothrombine et le facteur V.

Les traitements « antidotiques » restent discutés, mais leur efficacité n'a été prouvée par aucune étude clinique. La pénicilline G et la silymarine limiteraient le transport intrahépatocytaire des amatoxines. Les doses proposées sont de 300 000 à 1 million d'UI/kg/j en intraveineuse pour la pénicilline G et de 20 mg à 30 mg/kg/j en trois à quatre perfusions de 2 heures pour la silymarine. Il n'est pas recommandé de les utiliser en association, des travaux semblant indiquer que la pénicilline G associée à la silymarine aggraverait le pronostic. La N-acétylcystéine a aussi été proposée, mais son efficacité n'est pas démontrée.

Le traitement de l'hépatite est symptomatique. En cas d'insuffisance hépatique grave, le problème est celui de l'indication d'une transplantation hépatique ou d'une technique d'assistance hépatique utilisant la dialyse à l'albumine (système MARS®, pour *Molecular adsorbent regenerating system*, ou système Prometheus ®). Les techniques d'assistance hépatique permettent de passer un cap, dans l'optique d'une régénération hépatique ou en attendant qu'un foie soit disponible [17]. De nombreux cas de guérison après transplantation hépatique réalisée entre le 5e et le 8e jour de l'intoxication ont été rapportés [18–20]. Les études cinétiques ont par ailleurs montré qu'il n'y avait pas de risque d'intoxication pour le greffon. La guérison spontanée de l'hépatite phalloïdienne se faisant sans séquelles et sans risque d'évolution vers une cirrhose, il est important de poser l'indication d'une transplantation hépatique sur des critères précis, mais sans attendre les complications graves de l'hépatite. Les critères d'indication d'une transplantation sont un taux de prothrombine inférieur à 10 %, un facteur V inférieur à 10 %, une acidose lactique, une encéphalopathie hépatique, des hémorragies digestives et une insuffisance rénale [21, 22]. En raison du pronostic plus péjoratif chez l'enfant, la transplantation hépatique doit être envisagée plus précocement. La surveillance biologique toutes les 6 h permet de suivre l'insuffisance hépatique dont l'évolution est favorable en cas de remontée du taux de prothrombine et du facteur V.

Syndrome gyromitrien

Le syndrome gyromitrien est dû à la consommation de gyromitres (*Gyromitra esculenta* ou « fausse morille ») crues ou insuffisamment cuites. La toxine, la gyromitrine (N-méthyl-N-formylhydrazone acétaldéhyde) est partiellement thermolabile et volatile. Son produit de dégradation, la monométhylhydrazine, a un effet hémolysant et est un antagoniste de la vitamine B6 [9]. Les acétyleurs lents seraient plus exposés aux effets toxiques. Ce champignon a été vendu dans le commerce sous forme séchée, donc non ou peu toxique.

Les symptômes débutent 6 à 48 h après l'ingestion par une gastro-entérite avec vomissements, douleurs abdominales et parfois diarrhées. Puis apparaissent des troubles neurologiques (somnolence, agitation, coma, plus rarement convulsions). Une cytolyse hépatique, une hémolyse aiguë intravasculaire qui peut se compliquer d'une insuffisance rénale aiguë sont plus rarement observées. Les patients porteurs d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase sont plus sensibles à cette toxine hémolysante. Mis à part le traitement symptomatique, l'administration de vitamine B6 est indiquée en cas de troubles neurologiques. La dose est de 25 mg/kg en perfusion intraveineuse administrée en 15-30 min, à répéter en cas de réapparition de coma ou de convulsions.

Syndrome orellanien

Le syndrome orellanien est caractérisé par une tubulopathie aiguë survenant jusqu'à 2 semaines après un repas de cortinaires et qui peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique [23, 24]. Ce syndrome a été décrit en 1957 par Grzymala qui a rapporté une « épidémie » de cas survenue en Pologne. Les espèces responsables sont *Cortinarius orellanus* (cortinaire des montagnes, cortinaire couleur de rocou) et *C. speciosissimus*. D'autres cortinaires ont été incriminés, bien qu'aucune trace d'orellanine n'ait été détectée dans ces champignons : *C. splendes* et *C. cinnamomeus*. La toxine principale est l'orellanine, dérivé bipyridylique qui, entre autres, diminue la synthèse protéique dans la cellule rénale. Classiquement, l'intoxication évolue en plusieurs phases :

- une phase gastro-intestinale survenant de 12 heures à 14 jours après l'ingestion qui peut s'amender définitivement en quelques jours dans les cas bénins ;
- puis, après un intervalle libre, la symptomatologie digestive réapparait, concomitante de douleurs lombaires, d'une oligo-anurie ou plus rarement d'une polyurie ;
- une insuffisance rénale aiguë apparaît entre le 4e et le 15e jour. Une hématurie microscopique, une leucocyturie, une albuminurie et plus rarement des œdèmes périphériques ou une augmentation de la pression artérielle ont été rapportés. L'histologie objective une néphrite tubulo-interstitielle. Les vaisseaux sont normaux et il n'y a ni atteinte glomérulaire ni stigmates d'un mécanisme immuno-allergique ;
- la guérison est habituellement longue et peut durer plusieurs semaines ou mois. L'insuffisance rénale évolue vers la chronicité dans 30 à 50 % des cas. La période de latence longue explique les difficultés à établir le diagnostic et à relier les symptômes à l'agent causal.

Le traitement est symptomatique. Il n'existe pas d'antidote, la diurèse forcée aggraverait plutôt la néphrotoxicité et les méthodes d'épuration pour éliminer les toxines sont inutiles car trop tardives. L'hémodialyse est indiquée en cas d'insuffisance rénale aiguë. Une évolution vers la chronicité peut nécessiter une hémodialyse chronique ou une transplantation rénale.

Nouveaux syndromes

Depuis les années 1990, plusieurs nouveaux syndromes d'intoxication aux champignons ont été décrits (Tableau 326.3) [25]. Le début des symptômes survient généralement plus de 6 h après l'ingestion. Le syndrome induit par *Amanita smithiana/proxima* se caractérise par une tubulonéphrite aiguë précoce et réversible. Il a été décrit depuis 1992 aux États-Unis et au Canada avec *A. smithiana*, en France, en Espagne et en Italie avec *A. proxima*, et au Japon avec *A. pseudoporphyria*. Le syndrome érythromélalgie, déjà connu au Japon et en Corée du Sud suite à l'ingestion de *Clitocybe acromelalga*, a été rapporté depuis 1996 en France puis en Italie avec *C. Amoenolens*. Un syndrome se caractérisant par une rhabdomyolyse aiguë massive a été décrit en France en 1993 et en Pologne en 2001 après ingestion de quantités importantes de *Tricholoma equestre*, champignon considéré auparavant comme comestible et non toxique. Dans certains cas, la rhabdomyolyse était associée à des atteintes cardiaque (myocardite) et respiratoire responsables de décès. Une rhabdomyolyse de mécanisme différent due à *Russula subnigricans* a été rapportée à Taïwan en 2001. Des cas d'encéphalopathie due à *Hapalopilus rutilans* ont été signalés en 1992 en Allemagne, et une « épidémie » d'encéphalopathie convulsivante survenant chez des patients insuffisants rénaux chroniques après ingestion de *Pleurocybella porrigens* a été décrite en 2004 au Japon. Enfin, à partir de 2006, ont été décrits en France des cas de dermatite flagellaire après consommation de *shiitake* crus (*Lentinula edodes*) [26]. Les premiers cas ont été décrits au Japon en 1974. Les lésions cutanées apparaissent au niveau du tronc, des bras et des jambes après un délai de 12 heures à 5 jours et persistent de 3 à 21 jours. Le traitement de l'ensemble de ces syndromes est symptomatique et il n'existe pas d'antidote.

Tableau 326.3

Principales caractéristiques des nouveaux syndromes par intoxications par champignons.

Syndromes	Champignons	Toxines	Délai ingestion-symptômes	Symptômes	Traitement
Tubulonéphrite aiguë précoce	*Amanita smithiana, A. proxima, A. pseudoporphyria*	Acide 2-amino-4,5-hexadiénoïque = allénique norleucine	– 30 min (cru) – 8-14 h (cuit)	Gastro-entérite, tubulopathie aiguë, cytolyse hépatique modérée	Symptomatique, hémodialyse
Érythromélalgie	*Clitocybe acromelalga, C. amoenolens*	Acides acroméliques	24 h	Paresthésies, douleur, érythème, œdème des pieds	Symptomatique
Rhabdomyolyse	*Tricholoma equestre*	?	– Après plusieurs ingestions – 1-3 jours après la dernière ingestion	Rhabdomyolyse, myocardite, insuffisance respiratoire et cardiaque	Symptomatique
Rhabdomyolyse	*Russula subnigricans*	?	Quelques heures (repas unique)	Rhabdomyolyse, myocardite	Symptomatique
Encéphalopathie	*Hapalopilus rutilans*	Acide pyloporique	Quelques heures	Troubles digestifs, ataxie, vertiges	Symptomatique
Encéphalopathie	*Pleurocybella porrigens*	?	1-31 jours (chez des patients avec une insuffisance rénale chronique)	Tremblements, mouvements involontaires, convulsions, coma	Symptomatique
Dermatite flagellaire	*Lentinula edodes* (*shiitake*)	Lentinan	12 h à 5 jours	Dermatite flagellaire au niveau du tronc, des bras et des jambes, régressive en 3 à 21 jours	Aucun

Conclusion

Le diagnostic initial d'une intoxication par champignons est clinique et est basé sur le type de syndrome et sur le délai d'apparition des symptômes (Tableau 326.4). Bien que l'éventualité d'une intoxication phalloïdienne soit peu importante, elle doit toujours être redoutée en cas de symptomatologie d'apparition tardive. En raison de sa gravité potentielle, toute intoxication à symptômes tardifs doit être considérée, jusqu'à preuve du contraire, comme une intoxication phalloïdienne et impose l'hospitalisation immédiate du patient et de toutes les personnes ayant consommé le même repas. Lorsque la symptomatologie est précoce, qu'il n'existe pas de syndrome atropinique ni muscarinique et que les troubles digestifs sont modérés, un traitement symptomatique peut être réalisé à domicile mais une surveillance répétée est nécessaire. Si les troubles digestifs ne régressent pas en quelques heures, une intoxication mixte par deux variétés de champignons toxiques (à symptomatologie précoce d'une part et tardive d'autre part) doit être évoquée.

Tableau 326.4

Principales caractéristiques des intoxications par champignons.

Syndromes	Champignons	Toxines	Délai ingestion-symptômes	Symptômes	Traitement
Symptômes précoces (< 6 h)					
Résinoïdien	– Agaric jaunissant – Bolet satan – Entolome livide – Russule émétique – + nombreuses autres espèces	?	0,5-3 h	Gastro-entérite	Symptomatique
Sudorien	– Clitocybes – Inocybes	Muscarine	0,5-2 h	Cholinergiques	Atropine
Myco-atropinien	– Amanite tue-mouche – Amanite panthère	– Acide iboténique – Muscimol	1-4 h	Atropiniques	Benzodiazépines
Narcotinien	– Psilocybes – Inocybes – Panéoles – *Gymnopilus*	– Psilocybine – Psilocine	0,5-1 h	Psychiques et neurosensoriels	Symptomatique
Coprinien	Coprin noir d'encre	Coprine	Variable	« Antabuse »	Symptomatique
Immuno-allergique	Paxille	(sensibilisation)	1-2 h	Hémolyse intravasculaire	Symptomatique
Symptômes tardifs (> 6 h)					
Phalloïdien	– Amanites (phalloïde, vireuse printanière) – Lépiotes (*brunneoincarnata*, *helveola*, *josserandii*) – Galères (*autumnalis*, *marginata*, *venenata*)	Amatoxines	6-36 h	Digestifs, hépatite	Symptomatique, transplantation hépatique (formes graves)
Gyromitrien	Gyromitre	Gyromitrine	8-48 h	Gastro-entérite, cytolyse hépatique, hémolyse intravasculaire	– Symptomatique – Vitamine B6
Orellanien	Cortinaires	Orellanine	36 h-17 jours	Insuffisance rénale aiguë	Symptomatique, hémodialyse

Références

[1] Ellenhorn M.J. *Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997.

[2] CMIT. Toxi-infections alimentaires. In: *e-Pilly, ALINEA Plus*. 2014:566–569.

[3] Organisation mondiale de la Santé. Diarrhée. http://www.who.int/topics/diarrhoea/fr/.

[4] Institut de veille sanitaire. *Surveillance des toxi-infections alimentaires collectives*. 2012. Données de la déclaration obligatoire http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/

Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Toxi-infections-alimentaires-collectives/Donnees-epidemiologiques.
[5] Institut de veille sanitaire. *Caractéristiques épidémiologiques du botulisme en France.* 2012. http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Botulisme/Donnees-epidemiologiques/Caracteristiques-epidemiologiques-du-botulisme-humain-en-2012.
[6] HCSP, commission spécialisée maladies transmissibles. *Avis relatif à la conduite à tenir en cas de gastro-entérite à Escherichia coli entérohémorragique (EHEC).* 23 janvier 2015. www.hcsp.fr.
[7] David A.R., Dale R.W., Jason W.S., et al. Origins of the *E. coli* strain causing an outbreak of Hemolytic-Uremic Syndrome in Germany. *N Engl J Med.* 2011;365:7019–7717.
[8] Saviuc P., Flesch F., Danel V. Intoxications par les champignons : syndromes mineurs. *Encycl Méd Chir. Toxicologie-Pathologie professionnelle.* 2006 16-077-B-10.
[9] Saviuc P., Flesch F., Danel V. Intoxications par les champignons : syndromes majeurs. *Encycl Méd Chir*. 2003. *Toxicologie-Pathologie professionnelle.* 16-077-A-10.
[10] De HaroL, Prost N., David J.M., et al. Syndrome sudorien ou muscarinien : expérience du Centre antipoison de Marseille. *Presse Med.* 1999;28:1068–1069.
[11] Pauli J.L., Foot C.L. Fatal muscarinic syndrome after eating wild mushrooms. *Med J Aust.* 2005;182:294–295.
[12] Vendramin A., Brvar M. *Amanita muscaria* and *Amanita pantherina* poisoning: two syndromes. *Toxicon.* 2014;90:269–272.
[13] Haberl B., Pfab R., Berndt S., et al. Case series : alcohol intolerance with coprine-like syndrome after consumption of the mushroom *Lepiota aspera*. *Clin Toxicol (Phil).* 2011;49(2):113–114.
[14] Pierrot M., Josse P., Raspiller M.F., et al. Intoxications par champignons hallucinogènes. *Ann Med Interne.* 2000;151(suppl B):16–19.
[15] Jaeger A., Jehl F., Flesch F., et al. Kinetics of amatoxins in human poisoning : therapeutic implications. *Clin Toxicol.* 1993;3:63–80.
[16] Enjalbert F., Rapior S., Nougier-Soulé J., et al. Treatment of amatoxin poisoning : 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40(6):715–757.
[17] Faybik P., Hetz H., Baker A., et al. Extracorporeal albumin dialysis in patients with *Amanita phalloides* poisoning. *Liver Int.* 2003;23:28–33.
[18] Pinson C.W., Daya M.R., Benner K.G., et al. Liver transplantation for severe *Amanita phalloides* poisoning. *Amer J Surg.* 1990;159:493–499.
[19] Boudjema K., Wolf P., Burtscher A., et al. Hépatite fulminante par intoxication phalloïdienne. Une indication d'allotransplantation hépatique. *Presse Med.* 1989;86:187–193.
[20] Ganzert M., Felgebhauer N., Zilker T. Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. *J Hepatol.* 2005;42:202–209.
[21] Escudié L., Francoz C., Vinel J.P., et al. Amanita phalloides poisoning : Reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *J Hepatol.* 2007;46:466–473.
[22] Santi L., Maggioli C., Mastroroberto M., et al. Acute liver failure caused by *Amanita phalloides* poisoning. *Int J Hepatol.* 2012;2012:480–487.
[23] Saviuc P., Garon D., Danel V., et al. Cortinarius poisoning. Analysis of cases in the literature. *Nephrologie.* 2001;22:167–173.
[24] Duvic C., Hertig A., Hérody M., et al. Acute renal failure following ingestion of *Cortinarius orellanus* in 12 patients. Initial presentation and progress over a period of 13 years. *Presse Med.* 2013;32(6):249–253.
[25] Saviuc P., Danel V. New syndromes in mushroom poisoning. *Toxicol Rev.* 2006;25:199–209.
[26] Boels D., Landreau A., Bruneau C., et al. Shiitake dermatitis recorded by French Poison Control Centers – new case series with clinical observations. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52(6):625–628.

CHAPITRE 327

Intoxications par ingestion de plantes, poissons, crustacés

O. Pillet; L. Capaldo; M. Labadie

Intoxication par les plantes

En France, les intoxications par plantes arrivent en cinquième position dans les statistiques des centres antipoison et de toxicovigilance, après les médicaments, les produits commerciaux, les compléments alimentaires et les substances chimiques. Plus de 50 % de ces intoxications concernent des enfants. L'ingestion reste le plus souvent asymptomatique. Cependant, cette relative innocuité, due le plus souvent aux faibles quantités absorbées, ne doit pas faire oublier que des cas d'évolution fatale ont été exceptionnellement rapportés.

Généralités

Les accidents graves résultent chez l'enfant d'une ingestion accidentelle et chez les adultes de la confusion avec une plante comestible, de « traitements » empiriques, de conduites suicidaires ou toxicomaniaques. Les accidents graves ou mortels sont exceptionnels en dépit de la présence de substances toxiques, car les quantités ingérées sont trop faibles. Ce contraste entre une toxicité théorique souvent sévère et la bénignité habituelle de l'évolution incite à éviter hospitalisations, consultations et traitements excessifs.

Les principes toxiques isolés (hétérosides, alcaloïdes, tanins, oléorésines, alcools insaturés, acides, lactones, etc.), sauf exception, ne peuvent être identifiés simplement dans les liquides biologiques. Dans les cas publiés, faute de dosages, l'établissement de corrélations entre la quantité ingérée et les signes cliniques est aléatoire. La définition de doses létales est quasi impossible, d'autant que la concentration en toxiques dépend de la nature du fragment ingéré (fruit, feuille, etc.), du terrain, du climat et de la saison. Les végétaux toxiques varient d'une région à l'autre mais, en Europe, les plus dangereux sont : belladone, datura, colchique, vératre blanc, aconit, ricin, if, œnanthe safranée, euphorbe, laurier-rose, etc.

Les plantes toxiques peuvent entraîner plusieurs syndromes, souvent associés :

- syndrome digestif (le plus fréquent et d'apparition souvent rapide) : signes d'irritation digestive, gastro-entérite (douleurs, vomissements et diarrhées parfois sanglantes). Les vomissements spontanés sont à respecter, car ils concourent à l'élimination de la plante toxique ;
- syndrome neurologique (beaucoup plus rare) : mydriase (solanacées à alcaloïdes parasympatholytiques), troubles de l'accommodation (solanacées, vératre), céphalées (solanacées à solanine, plantes cardiotoxiques), paresthésies (aconit, vératre), hyperthermie, etc. Les troubles de la conscience ou des convulsions (surtout chez l'enfant) peuvent être responsables de complications respiratoires (inhalation du contenu gastrique ou hypoventilation alvéolaire). On peut penser que certaines convulsions infantiles sans étiologie décelée sont en réalité liées à l'ingestion méconnue d'une plante dangereuse ;
- syndrome cardiovasculaire : des troubles du rythme ou de la conduction peuvent entraîner la mort après ingestion d'if, de laurier-rose, de muguet, de graines de ricin, etc. Une chute tensionnelle avec tachycardie, un collapsus peuvent être la conséquence de pertes digestives importantes ;
- d'autres atteintes viscérales ont été décrites : hépatites, insuffisances rénales aiguës dans certains régimes amaigrissants par des plantes chinoises [1], et atteintes hématologiques ;
- syndrome cutanéomuqueux : on n'envisagera pas ici les pathologies dues au contact avec certaines plantes ou au pollen. Citons les lésions buccopharyngées causées par certains latex (ficus, figuier), pouvant également occasionner des brûlures de cornée en cas de projection oculaire [2], ainsi que

l'irritation et les réactions inflammatoires de la peau causées par les cristaux d'oxalate contenus dans les parties externes des bulbes et les réactions de photosensibilisation survenant après une exposition solaire et un contact avec une plante (grande berce, férule commune, rue fétide [3], etc.).

Lorsque la plante n'est pas identifiée, il convient de passer en revue et d'éliminer les plantes les plus dangereuses. La présence de symptômes intenses, persistants ou l'ingestion d'une grande quantité est un motif d'hospitalisation. Lorsque la plante est identifiée, la conduite à tenir dépend de sa toxicité présumée et de la dose supposée ingérée et peut aller d'une simple surveillance au domicile, par l'entourage, à l'hospitalisation pour administration de charbon activé, surveillance et traitement symptomatique. L'absence de symptômes 4 à 6 heures après une ingestion est le plus souvent de bon pronostic.

La liste des plantes responsables de décès est longue dans la littérature, mais la plupart des observations sont anciennes et imprécises. Souvent, la mort était due à un accident respiratoire ou cardiovasculaire aujourd'hui réversible. Depuis 20 ans, en France, les décès dus à l'ingestion d'une plante sont exceptionnels.

Voici la présentation d'une dizaine de plantes toxiques, classées par ordre alphabétique du nom vernaculaire, pour lesquelles des intoxications sévères, voire mortelles, ont été rapportées ces dix dernières années.

Principales plantes toxiques

Aconits [4, 5]

L'aconit (*Aconitum napellus*), encore appelé casque de Jupiter, est une plante herbacée vivace des régions montagneuses de l'Europe. Tous les organes de la plante, mais surtout les racines, biosynthétisent des alcaloïdes diterpéniques neuro- et cardiotoxiques, dont le représentant majoritaire est l'aconitine. L'intoxication est fréquente en Asie, où cette espèce est utilisée en médecine traditionnelle pour ses propriétés analgésique et anti-inflammatoire. En Occident, les intoxications sont exceptionnelles. Néanmoins, une intoxication accidentelle, homicide ou dans un but suicidaire reste possible. L'aconitine, de par son caractère lipophile, est bien absorbée par voie transcutanée par les muqueuses et la peau non lésées, et une toxicité systémique peut s'observer après manipulation de racines ou application de teinture-mère d'aconit [6]. De nombreuses intoxications et de nombreux décès suite à l'ingestion d'*Aconitum napellus* ont été rapportés. La dose létale pour les adultes est estimée à 3 à 6 mg, alors que des intoxications graves peuvent survenir dès 0,2 mg d'aconitine, sachant qu'un gramme de plante fraiche en contient entre 2 et 20 mg (teneur variable selon la saison). L'aconitine peut être identifiée et dosée dans le sang et les urines par chromatographie liquide couplée à la spectrophotométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). L'aconitine interagit avec les canaux sodiques voltage-dépendants des membranes cellulaires excitables (neurones, muscles et tissus cardiaques), prolongeant ainsi la dépolarisation et conduisant à l'apparition rapide (10 minutes à 3 heures) de divers symptômes neurologiques (paresthésie, vertiges, mydriase, faiblesse musculaire), cardiovasculaires (hypotension, bradycardie, arythmie potentiellement mortelle) et gastro-intestinaux (hypersialorrhée, nausées, vomissements, diarrhée). D'autres symptômes généraux sont fréquemment observés, comme une asthénie, une hypersudation, une hypothermie et des frissons. L'association de paresthésies buccolabiales puis de la face et des extrémités évoluant vers la parésie généralisée avec des troubles cardiaques est caractéristique d'une intoxication par aconit. L'intoxication par *Aconitum napellus* nécessite une surveillance rapprochée de la pression artérielle et du rythme cardiaque. Aucun antidote spécifique n'est disponible. Le traitement actuel est donc essentiellement symptomatique. Les traitements anti-arythmiques classiques (flécaïnide, amiodarone, mexilétine, sulfate de magnésium) et l'entraînement électrosystolique ont une efficacité variable. La mise en place d'une assistance circulatoire est à discuter devant des troubles du rythme ventriculaire réfractaires.

Chardon à glu [7, 8]

Atractylis gummifera, ou chardon à glu, est une plante herbacée, épineuse et vivace par un rhizome sécrétant un latex blanc jaunâtre, largement répandue dans les pays du pourtour méditerranéen. C'est la première cause d'intoxications végétales déclarées au Centre antipoison du Maroc. L'intoxication par cette Astéracée est surtout accidentelle et concerne principalement les enfants, utilisant le rhizome comme une gomme à mâcher à cause de son goût sucré ou par confusion avec d'autres espèces comestibles. Plus rarement, l'intoxication peut survenir lors d'utilisation du chardon à glu comme plante médicinale en raison de ses propriétés antipyrétiques, diurétiques, abortives, purgatives, émétiques et de topique cutané. La toxicité de cette plante est liée à la présence de deux substances, l'atractyloside et le carboxyatractyloside, qui sont des inhibiteurs puissants de la phosphorylation oxydative mitochondriale. Les phénomènes d'oxydoréductions intervenant dans la formation de l'ATP sont ainsi bloqués, ayant pour conséquence l'augmentation de la consommation du glucose, l'épuisement du stock hépatique et musculaire du glycogène et l'inhibition

de la néoglucogenèse. Le tableau clinique est caractérisé par la survenue de troubles digestifs précoces associés secondairement à des troubles neurologiques (vertiges, hypertonie, coma profond et convulsif), des manifestations cardiovasculaires et respiratoires (hypotension, collapsus, œdème aigu du poumon), et surtout une hépatite aiguë cytolytique fulminante (ictère, transaminases augmentées et hypoglycémie profonde) ainsi qu'une insuffisance rénale aiguë. Le pronostic est dans ce cas péjoratif. Du fait de la gravité potentielle de ce type d'intoxication, l'hospitalisation doit être de règle afin d'entreprendre une prise en charge précoce et efficace dans un service de réanimation. Aucun traitement spécifique n'est actuellement disponible pour traiter les intoxications par *Atractylis gummifera*. Toutes les approches thérapeutiques sont symptomatiques.

Ciguës [9]

La grande ciguë ou ciguë tachetée (*Conium maculatum*) est une espèce commune en France et en Europe, poussant dans les endroits frais, les haies et les friches, au bord des chemins et des cours d'eau. Toutes les parties de la plante contiennent des alcaloïdes pipéridiniques (dont la coniine et la conicéine), responsables du blocage de la transmission nerveuse au niveau des ganglions et de la jonction neuromusculaire. Les premiers signes de l'intoxication se manifestent rapidement (1 à 2 heures après l'ingestion) : hypersalivation, polydipsie, difficulté d'élocution, troubles digestifs, mydriase, troubles de la vision, vertiges, céphalées, paresthésies, convulsions. Les formes graves sont marquées par un coma et une paralysie musculaire progressive ascendante pouvant entraîner la mort par détresse respiratoire.

La ciguë vireuse ou ciguë aquatique (*Cicuta virosa*) est une espèce assez rare en France, qui pousse dans les zones humides de l'Ouest et le Centre de la France. Dans la majorité des cas, l'ingestion de la racine (riche en cicutoxine) est due à une confusion avec des racines de panais, d'angéliques ou de carottes sauvages. Le tableau clinique est caractérisé par l'apparition dans l'heure qui suit l'ingestion du rhizome de signes d'irritation oropharyngée et de troubles digestifs (vomissements, diarrhées) accompagnés dans les cas les plus sévères de troubles neurologiques à type de vertiges, confusion, délire, voire de sévères, récurrentes et parfois réfractaires crises convulsives généralisées, d'une dépression cardiorespiratoire et de troubles biologiques (acidose métabolique, rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë). La dose létale serait de deux racines.

En raison du caractère rapide et sévère de l'intoxication par les ciguës, l'hospitalisation est nécessaire. Il n'existe pas d'antidote et le traitement est symptomatique : traitement des convulsions par benzodiazépines (diazépam ou lorazépam) et par diphénylhydantoïne ou phénobarbital en cas de convulsions réfractaires et de ventilation assistée. Une survie au-delà de 8 h post-ingestion est un facteur de bon pronostic.

Colchique [10]

Commun en Europe, le colchique (*Colchicum autumnal*), appelé aussi safran des prés, est une plante herbacée vivace grâce à un bulbe, fleurissant de septembre à novembre. Toutes les parties de la plante renferment des alcaloïdes à noyau tropolone (dont la colchicine) qui bloquent la division cellulaire en inhibant la mitose. L'intoxication survient généralement par confusion des feuilles avec celles de l'ail des ours ou du poireau sauvage et plus rarement chez l'adulte à des fins suicidaires ou chez les enfants par consommation de graines. Les intoxications par le colchique sont graves et mettent en jeu le pronostic vital. Pour un adulte, la dose létale est de 5 grammes de graines et chez l'enfant de 1,2 à 1,5 gramme de graines. La symptomatologie est identique à celle des intoxications à la colchicine et suit généralement trois phases. La première phase intervient après un temps de latence relativement long, de 2 à 6 heures, et est caractérisée par une sensation de brûlure dans la bouche, des nausées et vomissements et une gastro-entérite aiguë avec diarrhée sanglante. La deuxième phase comprend arythmies, insuffisance hépatique, pancréatite, qui peuvent conduire à une défaillance multiviscérale et au décès. Une aplasie médullaire apparaît habituellement 48 à 72 heures après l'intoxication. Si le patient survit, la troisième phase de récupération est accompagnée d'une alopécie. Le diagnostic peut être confirmé par le dosage sanguin de la colchicine. Comme il n'existe pas d'antidote spécifique, le traitement symptomatique doit être débuté sans délai, et une surveillance étroite de l'ionogramme sanguin, de l'hémogramme, du taux de prothrombine et des transaminases doit être réalisée.

Cytise [11, 12]

Le cytise ou faux ébénier (*Laburnum anagyroides*) est une plante ornementale à floraison printanière. Toutes les parties de la plante sont toxiques, mais ce sont surtout les fleurs qui sont la cause d'accidents par confusion avec les fleurs du robinier, dont on fait des beignets et de la confiture. La toxicité du cytise est fondée sur sa teneur en alcaloïdes quinolizidiques (dont la cytisine) qui ont une action nicotine-*like*. L'apparition des symptômes commence généralement dans les 60 à 90 min après l'ingestion de quelques

graines (3 à 4), mais peut survenir après un délai de 6 heures. Après une exposition aiguë, les symptômes suivent généralement un modèle biphasique. La première phase consiste en la stimulation cholinergique nicotinique entraînant des symptômes tels que douleurs abdominales, vomissements le plus souvent abondants et persistants, sialorrhée, hypertension artérielle, tachycardie et tremblements. Des céphalées, des vertiges, mais aussi un état d'agitation accompagné de délires et de convulsions peuvent apparaître. La deuxième phase est retardée et souvent annoncée par une hypotension, une bradycardie et une dyspnée conduisant à une arythmie cardiaque et à un coma. L'augmentation de blocage neuromusculaire peut conduire à une faiblesse musculaire et/ou une paralysie. Le décès survient par détresse respiratoire ou arrêt cardiaque. Le traitement est symptomatique en mettant l'accent sur le soutien cardiovasculaire et respiratoire.

Dieffenbachia [13, 14]

Le genre *Dieffenbachia* appartient à la famille des Aracées et regroupe de nombreuses espèces utilisées comme plantes d'ornement. Ces Aracées accumulent dans tous leurs organes de l'oxalate de calcium sous forme de raphides. Ces cristaux en forme d'aiguille sont stockés dans des cellules très spécialisées (biforines) qui, lorsqu'elles sont stimulées, éjectent leur contenu, engendrant à la fois de fines lésions mécaniques et une irritation chimique par l'oxalate. Le contact local avec la peau, la mastication ou l'ingestion d'une partie de la plante peuvent entraîner une irritation intense, voire des ulcérations de la peau et des muqueuses. Sont aussi fréquemment observés une aphonie, une hypersialorrhée et des vomissements. Dans les cas graves, des œdèmes importants apparaissent, pouvant aller jusqu'à compromettre la ventilation pulmonaire et entraîner le décès par asphyxie. Lors de l'exposition à *Dieffenbachia*, une consultation médicale, voire une hospitalisation est recommandée. L'attitude thérapeutique initiale consiste en une décontamination (buccale, cutanée, oculaire) suivie d'un traitement symptomatique (analgésiques, pansements digestifs) et préventif de la réaction œdémateuse par des antihistaminiques. Dans les cas graves avec obstruction des voies respiratoires, une intubation ou une trachéotomie pour maintenir la perméabilité des voies aériennes peut être nécessaire.

Des phénomènes d'intoxications semblables, mais moins intenses que ceux provoqués par *Dieffenbachia* sont régulièrement observés après ingestion de fragments de plante appartenant à d'autres Aracées (*Arum maculatum*, *Arum italicum*, communément appelé « herbe à serpent », etc.) qui font l'objet de nombreux appels dans les centres antipoison et de consultations dans les services d'urgence.

Digitale pourpre [15]

Commune en Europe, la digitale pourpre ou grande digitale (*Digitalis purpurea*) est une plante herbacée, d'apparence velue, donnant de mai à septembre des fleurs pourpres maculées sur leur face interne de taches rouges cernées de blanc et disposées en grappes unilatérales. Toutes les parties de la plante renferment de nombreux composés, dont des hétérosides cardiotoniques appartenant à la classe des cardénolides (dont la digitoxine) qui agissent en inhibant la pompe NA^+-K^+-ATPase membranaire. Les intoxications sont rares chez l'homme et sont le plus souvent la conséquence d'une confusion avec d'autres plantes sauvages utilisées pour la préparation de salades ou tisanes. La toxicité due à la consommation de feuilles de digitale entraîne des manifestations cliniques semblables à celles associées à un surdosage en digoxine, avec des troubles gastro-intestinaux précoces (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée), une cardiotoxicité (bradycardie, troubles de la conduction et/ou du rythme) et une neurotoxicité (céphalées, dyschromatopsie, scotomes scintillants, confusion, agitation, délire, hallucinations) tardives. L'association d'une hyperkaliémie est considérée comme un facteur de mauvais pronostic. Les dosages sériques standards de digoxine (*immunoassay*) ne peuvent être utilisés pour évaluer la gravité de l'intoxication, car les hétérosides cardiotoniques sont responsables de réactions croisées et peuvent ne pas être détectés. La digitoxine peut toutefois être dosée spécifiquement par chomatographie liquide haute performance (HPLC), mais le taux sérique de digitoxine n'est que peu corrélé avec les symptômes liés à l'intoxication par la digitale. Les patients présentant une intoxication avec des glycosides cardiotoniques d'origines végétales, comme ceux présentant une intoxication aux digitaliques utilisés en thérapeutique, doivent être hospitalisés sans délai. Une surveillance étroite et une correction prudente de l'hypokaliémie sont recommandées. Si l'intoxication est sévère, l'administration d'anticorps spécifiques de la digoxine (fragments Fab, DigiFab®) doit être envisagée, bien que leur efficacité reste incertaine dans l'intoxication à *Digitalis purpurea*.

If [16, 17]

L'if (*Taxus baccata*) est un conifère à feuilles persistantes, couramment utilisé pour l'aménagement paysager. À l'exception de l'arille, toutes les parties de la plante contiennent des quantités significatives d'alcaloïdes cardiotoxiques regroupés sous le nom de taxine. La taxine inhibe canaux sodiques et calciques, notamment

dans les cardiomyocytes provoquant des anomalies de conduction. Chez l'enfant, les intoxications sont généralement sans gravité car la graine, très amère, est habituellement recrachée ou déglutie sans effraction, seul l'arille sucré est mâchonné. En revanche, la consommation de feuilles ou de graines mâchées peut provoquer une intoxication sévère dominée par des troubles du rythme et de la conduction, précédés par des troubles digestifs et neurologiques (vertiges, hallucinations, mydriase, convulsions). Le décès résulte d'une défaillance cardiorespiratoire. Des méthodes d'analyse des alcaloïdes dans les matrices biologiques ont été publiées. L'hospitalisation est indispensable si plusieurs graines ont été mastiquées. La prise en charge repose sur le traitement symptomatique du collapsus, des convulsions et de l'arythmie.

Laurier-rose [18]

Le laurier-rose (*Nerium oleander*) est une plante de la famille des Apocynacées, originaire de la région méditerranéenne et largement cultivée comme arbuste ornemental à travers le monde, en particulier dans les régions chaudes. Ces fleurs sont roses, mais aussi parfois blanches, rouges ou jaunes et les feuilles sont persistantes. La toxicité du laurier-rose, due à la présence d'hétérosides cardiotoniques (oléandrine), est similaire à celle des digitaliques. Les feuilles, les fleurs, la tige et les racines sont toxiques, que ce soit par ingestion ou inhalation de fumée. Les intoxications peuvent être consécutives à une ingestion accidentelle d'une partie de la plante chez les enfants ou à une confusion avec des feuilles d'eucalyptus ou de laurier-sauce chez les adultes. Des cas d'intoxications ont été rapportés suite à l'inhalation de fumée provenant de la combustion de laurier-rose, à l'utilisation de branches comme brochettes, ou à l'ingestion de l'eau des vases ayant contenu des fleurs de laurier-rose. Cependant, le mode d'intoxication le plus fréquent reste la tentative de suicide avec des milliers de cas signalés chaque année. Tout comme pour une intoxication aiguë aux digitaliques, les manifestations cliniques secondaires à une intoxication au laurier-rose sont liées à une inhibition de la pompe membranaire Na/K-ATPase. Les symptômes associent troubles digestifs, neurosensoriels et cardiaques (*cf.* paragraphe « Digitale pourpre »). L'oléandrine peut être détectée dans les matrices biologiques par chromatographie en phase liquide à haute performance et spectrométrie de masse (HPLC/MS), mais cette technique coûteuse n'est pas disponible dans tous les établissements de santé. Les méthodes d'identification et de quantification (*immunoassay*) de la digoxine peuvent être utilisées, en raison d'une réactivité croisée, pour évaluer la gravité de l'intoxication, même s'il n'existe pas de corrélation clinicobiologique. Lors d'une intoxication au laurier-rose, l'hospitalisation est indispensable afin de mettre en place une surveillance cardiaque continue. Les anomalies ioniques doivent être corrigées avec prudence. Concernant le traitement antidotique, l'utilisation d'anticorps antidigitaliques (Fab, Digifab®) doit être guidée par l'état clinique et ne pas être basée sur la digoxinémie mesurée. Certains auteurs proposent une administration précoce et à dose prophylactique en l'absence de complication dès que l'intoxication paraît potentiellement létale (2 à 3 feuilles ou fleurs chez l'enfant, 10 à 20 chez l'adulte).

Muguet [19]

Le muguet (*Convallaria majalis*) est une plante herbacée, répandue en Europe (sauf dans la région méditerranéenne), dont les fleurs printanières, petites et blanches, forment des grappes de clochettes très odorantes. Après la floraison, la plante porte de petites baies d'abord vertes, puis rouge orangé. Toutes les parties de la plante contiennent des hétérosides cardiotoniques de type cardénolide (convallatoxine, convalloside), ainsi que des saponosides stéroïdiques (convallarine). Rares sont les intoxications graves, car les glycosides du muguet, bien qu'ils constituent des cardiotoniques majeurs, sont relativement mal absorbés par voie orale et leur résorption est limitée par l'induction rapide de vomissements. Après apparition d'une irritation gastro-intestinale, de nausées, de vomissements, des effets cardiotoxiques identiques à ceux induits par les digitaliques peuvent survenir en cas d'ingestion massive. L'ingestion d'une grande quantité de muguet nécessite une prise en charge à l'hôpital avec monitoring cardiaque et éventuellement administration de fragments antidigitaliques (Digifab®).

Œnanthe safranée [9]

Très répandue en France, l'œnanthe safranée (*Œnanthe crocata*), est une plante de la famille des Apiacées, se rencontrant dans les zones humides et marécageuses. La racine, lorsqu'elle est coupée, laisse exsuder un suc jaune rappelant la couleur du safran et renferme des polyines (œnanthotoxine, œnanthénone, etc.), proches de la cicutoxine, dont les concentrations sont maximales en hiver et en début de printemps. Les intoxications résultent de confusions alimentaires avec des racines comestibles (céleri, carottes, etc.). Cette Apiacée induit une symptomatologie similaire à celle décrite avec la ciguë vireuse. Le traitement des intoxications est purement symptomatique (réhydratation, anticonvulsivants).

Phytolacca americana [20]

Le raisin d'Amérique (*Phytolacca americana*) est une plante à tiges rougeâtres, très répandue sur le territoire national. La présence de saponosides triterpéniques provoque des brûlures au niveau de la bouche et de la gorge, accompagnées d'hypersalivation et de polydipsie lors de l'ingestion d'une partie de la plante. Une gastro-entérite, caractérisée par des nausées, des vomissements intenses, des crampes abdominales, une diarrhée profuse, mousseuse, parfois hémorragique, peut se produire. Dans les cas les plus sévères, des troubles cardiovasculaires (collapsus, troubles de la conduction) et des troubles neurologiques (vertiges, trouble de la vision, faiblesse musculaire, convulsions) peuvent être observés. La prise en charge repose sur le traitement symptomatique du collapsus et des convulsions. Un cas mortel a été publié en 2001.

Prunus spp. [21, 22]

Le genre *Prunus* regroupe plus de 200 espèces d'arbres et arbustes de la famille des Rosacées, dont beaucoup sont cultivés pour leurs fruits (abricotier [*Prunus armeniaca*], prunier commun [*Prunus domestica*], amandier [*Prunus dulcis*], pêcher [*Prunus persica*]) ou pour leur valeur ornementale (laurier-cerise [*Prunus laurocerasus*]). La quasi-totalité des espèces renferment dans leur graine des hétérosides cyanogènes (dont l'amygdaline) qui libèrent, lors de leur décomposition, du cyanure d'hydrogène (HCN) qui peut conduire à une intoxication cyanhydrique. La quantité de cyanure relarguée est limitée lorsque les graines sont ingérées entières ; la toxicité est maximale lorsque les graines sont rompues. Plusieurs cas d'intoxication grave ont été rapportés après l'ingestion de noyaux d'abricots ou l'ingestion d'amandes amères. Les signes cliniques d'intoxication aiguë au cyanure ne sont pas spécifiques. Les symptômes initiaux peuvent inclure : maux de tête et vertiges, agitation, ataxie, nausées et vomissements, généralement à odeur d'amande amère, troubles cardiovasculaires. Rapidement, la clinique évolue vers des troubles de la conscience accompagnés d'hypersalivation, de dyspnée et de convulsions, suivis d'un coma et d'une détresse respiratoire. L'inhibition de la respiration aérobie conduit à une acidose en raison de l'accumulation d'acide lactique. Si elle n'est pas traitée rapidement, l'intoxication est rapidement mortelle par arrêt cardiorespiratoire. Les ions cyanure peuvent être dosés par chromatographie liquide à haute performance avec un détecteur à fluorescence (CLHP-Fluo). Les concentrations habituelles sont inférieures à 0,02 mg/L chez les non-fumeurs et 0,05 mg/L chez les fumeurs. Des concentrations comprises entre 1,0 et 2,5 mg/L sont considérées comme potentiellement toxiques et plus de 2,5 mg/L comme potentiellement létales. L'intoxication au cyanure associée à l'ingestion de graines cyanogènes nécessite une hospitalisation en cas de symptômes intenses ou d'ingestion massive. La base du traitement est l'administration sans délai d'hydroxocobalamine (Cyanokit®).

Redoul [23]

Le redoul (*Coriaria myrtifolia*), encore appelé sumac de Montpellier, est un arbuste de la région méditerranéenne qui produit une molécule neurotoxique, la coriamyrtine (lactone sesquiterpénique). L'intoxication par cette plante est souvent accidentelle, suite à l'ingestion de fruits de la plante qui sont souvent confondus avec des mûres. Les effets toxiques, apparaissant 1 à 5 heures après l'ingestion, sont caractérisés par des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales), neurologiques (convulsions, obnubilation, désorientation, hypertonie, trismus, opisthotonos, céphalées, coma) et respiratoires (polypnée, apnée). Le traitement de cette intoxication est purement symptomatique avec surveillance respiratoire et des complications liées aux convulsions.

Ricin [24, 25]

Le ricin (*Ricinus communis*) est une plante mondialement répandue, dont les fruits, des capsules épineuses, renferment des graines marbrées, de couleur brun-rouge, riches en ricine. Cette glycoprotéine, inhibant la synthèse protéique, est la substance d'origine végétale la plus toxique (6 000 fois supérieure au cyanure). La ricine, classée agent biologique de catégorie B par le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) d'Atlanta, a été impliquée dans des affaires d'intimidations, d'empoisonnements politiques et de suicides. Les symptômes sont non spécifiques et peuvent apparaître d'abord comme une simple gastro-entérite, mais évoluer rapidement vers une déshydratation sévère, une hypotension, une insuffisance hépatique, une insuffisance rénale, conduisant finalement au décès par défaillance multiviscérale ou collapsus cardiovasculaire. Le délai d'apparition des signes cliniques est généralement de 2 heures, mais peut s'étendre jusqu'à 36 heures. Cependant, après avoir procédé à une étude rétrospective des cas recensés dans les centres antipoison californiens sur une période de 10 ans (2001-2011), Thornton *et al.* constatent que, lors des intoxications aux graines de ricin, aucun symptôme retardé ni aucun cas grave ou mortel n'ont été rapportés. D'autre part, de nombreux cas restent asymptomatiques, que les graines soient mâchées ou non. Néanmoins, l'hospitalisation est recommandée dès l'apparition de troubles digestifs. Le traitement repose

sur la prévention du choc hypovolémique et la surveillance des fonctions rénale et hépatique. La ricine peut être détectée et dosée dans le plasma et les urines.

Solanacées [26, 27]

La belladone (*Atropa belladona*) et le datura (*Datura stramonium*) sont des plantes appartenant à la famille des *Solanaceae.* Toutes les parties de la plante renferment des alcaloïdes tropiniques : la l-hyoscyamine, son racémique, l'atropine, et la scopolamine, mais leur teneur est variable selon l'âge et l'organe de la plante. Ces alcaloïdes sont des antagonistes compétitifs périphériques et centraux de l'acétylcholine, et l'intoxication se traduit par un syndrome anticholinergique. Les symptômes apparaissent 30 minutes à 2 heures après l'ingestion et comportent de manière plus ou moins inconstante : érythrose du visage, sécheresse buccale, mydriase, hyperthermie, tachycardie. En cas d'intoxication grave, des troubles du système nerveux central (SNC) apparaissent, avec confusion, hallucinations, convulsions, coma et dépression respiratoire. Un dosage sanguin et urinaire des alcaloïdes par chromatographie en phase liquide couplée à une double spectrométrie de masse (LC-MS/MS) peut permettre de confirmer le diagnostic. Le traitement est essentiellement symptomatique, guidé par une surveillance neurologique et cardiaque. En cas d'intoxication sévère résistante aux mesures symptomatiques, une administration de physostigmine (Anticholium®, ATU nominative) peut être réalisée. Les médicaments ayant une activité anticholinergique (NRL) doivent être évités.

La belladone est une plante herbacée vivace qui produit, d'août à octobre, des baies globuleuses noires et luisantes, de la taille d'une cerise, entourées d'un calice étoilé. Assez peu fréquente à l'état sauvage en France, la belladone pousse en bordure de forêts, de préférence en terrain calcaire. L'intoxication reste rare, et survient le plus souvent par confusion des baies avec des myrtilles ou des cerises noires, et plus rarement dans un contexte suicidaire ou stupéfiant. Le groupe hyoscyamine/atropine est le constituant majoritairement présent (90 %). La belladone a une toxicité redoutable. La dose toxique (voire létale) est estimée à 2 à 5 baies chez l'enfant et 10 à 20 baies chez l'adulte.

Le datura, appelé aussi trompette des anges, est une plante herbacée annuelle, répandue en Europe, poussant dans les terrains incultes, ainsi que dans les vergers. Le fruit, une capsule épineuse ovale à quatre loges, renferme à l'état mûr (juillet à octobre) de nombreuses graines noires, réniformes. Les intoxications résultent le plus souvent d'ingestion volontaire dans un but suicidaire ou pour expérimenter les effets hallucinogènes. Les intoxications accidentelles par confusion avec d'autres plantes sauvages, ou contamination de cultures, sont plus rares. Le datura induit un effet plus important et durable sur le système nerveux central que la belladone, en raison d'un pourcentage plus élevé en scopolamine. On retrouve notamment, après 10 à 15 minutes qui suivent l'absorption, des troubles visuels accompagnés d'agitation, d'incoordination motrice, de désorientation spatiotemporelle, avec souvent des propos incohérents. Des hallucinations (visuelle, auditive et tactile) se manifestent généralement 2 à 4 heures après la prise et peuvent persister pendant plusieurs jours. L'évolution se fait parfois vers la somnolence et un coma calme entrecoupé de phases d'agitation. En raison des hallucinations parfois épisodiques et alternant avec des phases de somnolence, le patient nécessite une surveillance continue afin de limiter le risque de blessures lors de la phase de délire aigu. La plupart des décès liés à l'intoxication par le datura sont la conséquence d'actes inconsidérés induits par l'état mental perturbé des patients.

Valériane [28, 29]

Commune en Europe, la valériane (*Valeriana officinalis*) est une plante herbacée vivace largement utilisée depuis des millénaires pour traiter l'insomnie et l'anxiété. Une mydriase, une asthénie, des douleurs abdominales et une oppression thoracique ont été observées suite à un surdosage en valériane. De potentiels effets hépatotoxiques ont été rapportés en 2008 et 2009 après une consommation chronique de valériane. La clinique et le bilan hépatique sont revenus à la normale après arrêt de la consommation de valériane, signe que les effets toxiques sont réversibles.

Vératre [30]

Le vératre blanc (*Veratrum album*), appelé aussi hellébore blanc ou faux hellébore, est une plante herbacée des massifs montagneux du centre et du sud de l'Europe (de 800 à 2 000 m d'altitude), vivace par un rhizome. L'intoxication par *Veratrum album* correspond le plus souvent à une confusion avec la grande gentiane ou gentiane jaune, *Gentiana lutea* (morphologie voisine, même biotope), dont la racine est utilisée pour la préparation de liqueurs artisanales. Toutes les parties du vératre contiennent un mélange de différents alcaloïdes stéroïdiques, appelé vératrine, qui agissent en augmentant la perméabilité des canaux sodiques responsables d'une dépolarisation cellulaire persistante dans le muscle squelettique, les nerfs et les cellules cardiaques. Les symptômes apparaissent entre 30 min et 4 h après l'ingestion. Des nausées,

des vomissements avec des douleurs abdominales et des diarrhées intenses apparaissent en premier. Ils sont suivis par des effets cardiovasculaires, tels que bradycardie sévère, hypotension, et dans les cas graves, des anomalies de la conduction cardiaque. La symptomatologie neurologique est caractérisée par des paresthésies buccales, des vertiges et troubles visuels, accompagnés de confusion, d'agitation et de convulsions. Cependant, la mise en place rapide d'un traitement symptomatique permet un rétablissement complet dans les 24 à 48 heures. Il n'existe pas d'antidote.

Autres végétaux

D'autres végétaux (liste non exhaustive) sont exceptionnellement à l'origine d'intoxications (Tableaux 327.1 et 327.2).

Tableau 327.1

Top 10 des plantes pour lesquelles, malgré une mauvaise réputation, aucune intoxication grave n'a été rapportée ces dix dernières années [31].

Plantes	Dose toxique	Substance toxique	Effets théoriques
Bryone dioïque (*Bryona cretica*)	Doses létales : 40 baies chez l'adulte, 15 chez l'enfant	Cucurbitacines	Troubles digestifs intenses, neurologiques, collapsus et atteinte hépatorénale
Chèvrefeuilles (*Lonicera sp.*)	> 30 baies	Saponosides	Troubles digestifs, complications cardiovasculaires, convulsions, coma
Daphnés (*Daphne sp.*)	4 à 5 baies (dose létale : 10 à 20 baies)	Daphnétoxine et mézéréine	Causticité buccopharyngée, troubles digestifs, délire, convulsions
Douce-amère (*Solanum dulcamara*)	> 10 baies	Glucoalcaloïdes	*Cf.* Solanacées
Férule (*Ferula communis*)		Coumarines prénylées	Troubles de la coagulation, convulsions
Fusain d'Europe (*Euonymus europaeus*)	> 30 fruits	Cardénolides et alcaloïdes	Troubles digestifs, collapsus, convulsions
Genêts (*Spartium junceum*, *Cytisus scoparius*)		Alcaloïdes quinolizidiniques	Troubles digestifs, cardiaques et neurologiques
Gui (*Viscum album*)	> 10 baies	Viscotoxines et lectines (+ substances actives de la plante hôte)	Troubles digestifs, cardiovasculaires et neurologiques (variables selon la plante hôte)
Houx (*Ilex aquilolium*)	> 20 baies	Saponosides	Troubles digestifs, convulsions, coma
Jusquiame noire (*Hyoscyamus niger*)	> 15 baies	Alacaloïdes tropaniques	*Cf.* Solanacées
Morelle noire (*Solanum nigrum*)	> 10 baies	Glycoalcaloïdes	*Cf.* Solanacées

Tableau 327.2

Plantes à usage toxicomaniaque.

Plantes	Partie utilisée	Substance toxique	Effets
Chanvre (*Cannabis sativa*)	Feuille	Delta-9-tétrahydrocannabinol	– Angoisse, confusion – Décompensation psychiatrique
Coca (*Erythroxylon coca*)	Feuille	Cocaïne	Ischémie myocardique, insuffisance cardiaque, troubles du rythme, accident vasculaire cérébral, convulsions, troubles respiratoires
Iboga (*Tabernanthe iboga*)	Racine	Alcaloïdes indoliques : ibogaïne, tabernanthine, etc.	– Défaillance cardiorespiratoire – Convulsions – Passage à l'acte suicidaire
Khat (*Catha edulis*)	Feuille	Cathinone	Flash et excitation euphorique de type amphétaminique
Liane d'argent (*Argyreia nervosa*)	Graines	LSA (amide d'acide lysergique)	Hallucinations (proche LSD)
Peyotl (*Lophora williamsii*)	Bourgeon	Mescaline	Hallucinations visuelles, auditives et tactiles avec distorsion du temps et de l'espace
Sauge divinatoire (*Salvia divinorum*)	Feuille	Salvinorine A	Sédation, dysphorie, hallucinations, analgésie

Animaux marins venimeux

Il existe dans le monde environ 500 espèces de poissons vénéneux, dont l'ingestion présente un danger pour l'homme. Si la plupart de ces cas concernent la consommation de poissons tropicaux, ce type d'intoxication devient de plus en plus fréquent en Europe en raison de l'importation de poissons congelés et de l'engouement actuel pour la cuisine japonaise. Les pathologies relevant d'une affection parasitaire ou la conséquence d'une envenimation ne seront pas exposées.

On distingue trois types d'intoxications selon que les toxines sont présentes dans les viscères ou la chair (ichthyosarcotoxisme), les gonades (ichthyootoxisme) ou le sang (ichthyohémotoxisme). Il y a presque toujours des troubles digestifs initiaux et des signes neurologiques. Les cas avec signes cardiovasculaires et les formes graves sont exceptionnels en France métropolitaine.

Intoxications par la faune marine métropolitaine

Ichthyosarcotoxisme type histaminique (ou *scombridae*)

L'ichthyosarcotoxisme type histaminique, décrit surtout avec des Scombridés (thons, maquereaux, bonites) est une intoxication due à de l'histamine thermorésistante produite par l'histidine décarboxylase de bactéries présentes à la surface de ces poissons, tous riches en histidine. La transformation de l'histidine en histamine dépend du pH ambiant, de la température et augmente si le poisson a été insuffisamment saigné et mal réfrigéré. Le taux tissulaire d'histamine est considéré comme un bon indicateur de la détérioration d'un poisson. La teneur normale dans les maquereaux et les thons rouges frais est de 1 à 5 mg/100 g de muscle. Des troubles sont possibles dès 20 mg/100 g de muscle. Il y a une sensibilité individuelle variable, tous les convives d'un repas ne présentant pas forcément la même symptomatologie [32]. La présence d'histamine n'explique pas tout, car des concentrations allant jusqu'à 500 mg/100 g de muscle n'ont parfois donné aucun signe. La saurine, longtemps évoquée, n'est qu'un artéfact de dosage de l'histamine [33]. De plus, des amines (putrescine, cadavérine) pourraient augmenter l'absorption intestinale en inhibant les enzymes qui métabolisent l'histamine. Enfin, la cuisson du poisson ne dénature pas l'histamine qui est thermostable.

Le début est brutal et précoce (en général moins d'une heure) [34] avec signes digestifs, vasodilatation de la face, du cou, urticaire généralisée, œdème des paupières, acouphènes et céphalées. Des lipothymies, un œdème laryngé et un bronchospasme sont possibles. Diarrhée et rash sont les symptômes les plus fréquemment retrouvés. Enfin, hypotension, troubles du rythme à type de fibrillation ventriculaire, syndrome coronarien à coronaires saines et état de choc cardiogénique ont également été décrits [32]. Le seul test diagnostique est le dosage de l'histamine dans le poisson et chez le patient. L'évolution est généralement bonne en 3 à 4 heures. Les corticoïdes et les antihistaminiques sont efficaces, ainsi que l'adrénaline en cas de choc.

Ichthyosarcotoxisme type *mullidae* ou *mugilidae*

En France, cette intoxication est provoquée par la saupe (famille des *Sparidae*). D'autres poissons sont en cause dans les pays tropicaux (mulets, surmulets, poissons-chirurgiens, mérous, demoiselles, poissons-coffres). La toxicité serait saisonnière (juin à août) et variable selon les années. Le facteur causal n'est pas déterminé avec certitude [35]. Quelques minutes à 2 heures après l'ingestion apparaissent des sensations de brûlure de la gorge et de l'œsophage, des nausées, un syndrome ébrieux, des hallucinations visuelles et auditives, un délire, une angoisse et des paresthésies. La guérison survient en 24 h avec un traitement symptomatique.

Ichthyohémotoxisme

L'ichthyohémotoxisme est une intoxication due à des toxines inconnues présentes dans le sang d'anguilles, carpes, congres, lamproies, murènes, raies, roussettes, tanches, thons, bonites et torpilles. Thermolabiles, elles sont dangereuses en cas d'ingestion de poisson cru. La symptomatologie associe des signes digestifs, une faiblesse musculaire et des paresthésies. Le traitement est symptomatique.

Ichthyootoxisme

L'ichthyootoxisme est une toxine présente dans les gonades, les œufs et la laitance de barbeaux, poissons-chats, carpes, tanches, lottes de rivière, brochets, saumons, mérous, bars, morues, colins et églefins en période de frai. La symptomatologie est le plus souvent bénigne : troubles digestifs, crampes musculaires et troubles psychiques passagers. La forme dite « choléra des barbeaux » peut entraîner une déshydratation. La guérison survient en quelques heures. Le traitement est symptomatique.

Intoxications par les coquillages

Quatre syndromes, dus à une contamination des coquillages par des Dinoflagellés [36] peuvent être individualisés : diarrhéique (DSP), paralytique (PSP), neurotoxique (NSP) et amnésique (ASP). L'épidémiologie de ces intoxications est difficile à établir (508 cas, dont 32 mortels aux États-Unis entre 1927 et 1985) [37]. Le nombre d'intoxications augmente, bien que la mise en place de réseaux de surveillance (IFREMER en France) ait nettement diminué l'apparition d'épidémies. La plupart des cas résultent d'une collecte de coquillages « sauvages ». Ces épidémies sont liées au phénomène des « eaux rouges » (inconstant), aux saisons (les mois chauds en Europe), au Dinoflagellé en cause (*Pyrodinium sp*. dans l'hémisphère sud, *Goniaulax* dans l'Atlantique), à la proximité des zones côtières et à la profondeur. Les toxines ne modifient pas l'aspect, l'odeur ou le goût des coquillages.

Syndrome diarrhéique

Le syndrome diarrhéique (DSP) est lié à la contamination par des Dinoflagellés du type *Dinophysis* et *Prorocentrum sp*. qui sécrètent plusieurs composés dérivés de l'acide okadaïque [38]. On observe nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées entre 30 minutes et 2 heures après l'ingestion. L'évolution est favorable dans les 48 heures et le traitement est symptomatique.

Syndrome paralytique

Le syndrome paralytique (PSP) est la forme la plus répandue, provoquée par des neurotoxines thermostables et hydrosolubles, dont la principale est la saxitoxine, isolée des Dinoflagellés *Alexandrium* (anciens *Goniaulax*). Leur mécanisme d'action est identique à celui de la tétrodotoxine. La dose létale est estimée entre 0,1 et 1 mg [39]. La symptomatologie apparaît dans les trois heures : nausées, vomissements, paresthésies des lèvres, de la langue et vertiges. Le tableau se complète ensuite : extension des paresthésies, fatigue musculaire, céphalées et ataxie. Les cas sévères comportent une atteinte centrale avec dysphagie, dysarthrie, diplopie et difficultés respiratoires, un collapsus et des anomalies de repolarisation à l'ECG (atteinte musculaire cardiaque). Les signes régressent en 2 à 3 jours (traitement symptomatique). Certains

auteurs préconisent un lavage avec des solutés alcalins sur la base d'études animales, un pH alcalin modifiant la stabilité des toxines.

Des décès ont cependant été décrits au bout de quelques heures, notamment chez des enfants [40], par paralysie respiratoire (mortalité de 6 %). Quelques coquillages (6 à 8) suffisent à entraîner le décès chez l'adulte. Les nécropsies ont permis de mettre en évidence par HPLC les toxines dans tous les liquides biologiques ainsi que dans les principaux viscères [41]. La surveillance des élevages est stricte, et un taux supérieur ou égal à 80 mg/100 g de coquillage entraîne l'interdiction temporaire de vente et de ramassage.

Syndrome neurotoxique

Le syndrome neurotoxique (NSP) est dû à des toxines thermostables, dont les brévétoxines qui agissent au niveau des fibres parasympathiques et adrénergiques (stimulation des canaux sodiques), produites par des Dinoflagellés du type *Ptychodiscus brevis* (anciens *Gymnodinium breve*). Dans les minutes ou heures qui suivent l'ingestion surviennent des troubles digestifs, des paresthésies péri-orales, puis une atteinte du tronc et des membres, des troubles de la sensibilité thermique, une ataxie, des vertiges et exceptionnellement des convulsions. Aucun décès n'a été signalé. La récupération survient en 2 à 3 jours. Le contact cutané (baignades ou projection d'embruns) peut provoquer une irritation cutanéomuqueuse, un bronchospasme [42].

Syndrome amnésique

Le syndrome amnésique (ASP), dû à l'acide domoïque, a été décrit en 1987 au Canada après l'ingestion de moules [43]. Produit par diverses espèces de *Nitzchia*, l'acide domoïque, proche de l'acide glutamique, fonctionne comme un neurotransmetteur excitateur. Le temps de latence va de 15 minutes à 38 heures. Les signes digestifs sont suivis par des signes neurologiques centraux : céphalées, confusion, troubles de la mémoire et signes de localisation transitoires (hémiparésie, ophtalmoplégie). Des sujets fragiles (diabète, HTA ou maladie rénale) ont présenté des dyskinésies faciales, des troubles de la conscience et des convulsions. Quatre patients âgés sont décédés. Les moules contenaient entre 31 et 128 mg/100 g d'acide domoïque. On peut observer, après plusieurs mois, des troubles de la mémoire et une neuropathie périphérique avec une nécrose neuronale et une astrocytose localisées au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale. Les troubles mnésiques pourraient être dus à une activation des récepteurs de l'acide kaïnique [44]. Le traitement est symptomatique.

Intoxications liées à la faune marine exotique

Ichthyosarcotoxisme type ciguatera

L'ichthyosarcotoxisme type ciguatera est la forme la plus commune d'ichthyosarcotoxisme sous les tropiques, due aux ciguatoxines liposolubles (dans tout le poisson) et aux maitotoxines hydrosolubles (localisées dans les viscères). L'acide okaïdique, la scaritoxine et la palytoxine sont proches des ciguatoxines. Les ciguatoxines ont une action cholinergique centrale et périphérique, ouvrant les canaux sodiques au niveau nerveux, musculaire et cardiaque. La maitotoxine ouvre les canaux calciques. Les toxines sont thermostables et ne modifient ni l'odeur ni le goût des poissons. Toutes sont produites par des Dinoflagellés, comme *Gambierdicus toxicus* (Pacifique) et *Ostreopsis lenticularis* (Caraïbes), dont la prolifération est liée à des paramètres saisonniers, chimiques (salinité de l'eau) et à tout événement modifiant l'écosystème corallien (tempêtes, pluies, travaux sous-marins ou portuaires, etc.). En effet, les coraux vivent en association avec des algues zooxanthelles qui leur fournissent les nutriments indispensables à leur croissance. Lors d'une agression, la disparition de ces algues entraîne le blanchissement des coraux, les transformant en squelettes calcaires. Ces coraux morts seront alors colonisés par des macro-algues, dont les Dinoflagellés toxiques. Ceux-ci contaminent les poissons herbivores qui contaminent leurs prédateurs (barracuda, mérou, thon) avec bioconcentration de la toxine quand on s'élève dans la chaîne alimentaire. En pratique, tout poisson, dans une zone de récifs coralliens, est susceptible de provoquer cette intoxication. La zone d'endémie se situe entre les latitudes 35 °N et 34 °S. On estime actuellement que le phénomène de blanchissement des coraux intéresse entre 1/4 et 1/3 des 600 000 km^2 que représente l'ensemble des récifs coralliens de la planète. En raison du développement du commerce du poisson frais (transport aérien) ou congelé, le risque de ciguatera existe dans les régions tempérées. L'incidence va de 7,8 à 500/100 000 habitants dans les DOM-TOM [45]. Les zones d'endémies tendent à croître et des cas ont été rapportés aux Îles Canaries (épidémie familiale en juin 2012) [46]. Les premiers signes apparaissent le plus souvent dans les 4 heures :

- gastro-intestinaux : atteinte colique par les ciguatoxines avec diarrhée hydrique et atteinte duodénojéjunale par la palytoxine avec inflammation sévère et diarrhée sanglante [47, 48]. Les troubles, suffisamment sévères pour entraîner une déshydratation, durent en général 1 à 2 jours ;

- neurologiques : paresthésies péri-orales et des extrémités, inversion de la sensibilité au chaud et au froid, ataxie ou parésie, syndrome dépressif, insomnies, myalgies, asthénie, céphalées, frissons, prurit et sueurs. La durée habituelle est d'une semaine, mais peut aller jusqu'à plusieurs mois. Des polymyosites et une hypertonie avec rhabdomyolyse ont été décrites [49] ;
- cardiovasculaires : bradycardie et hypotension, extrasystoles ventriculaires, troubles de la repolarisation (au début), hypotension orthostatique et hypersensibilité à la noradrénaline (atteinte sympathique avec hyperactivité parasympathique).

Les toxines ciguatériques peuvent traverser le placenta (accouchements prématurés), mais le développement fœtal semble normal [50].

Il existe une très grande variabilité individuelle des symptômes qui dépendent de paramètres géographiques et saisonniers, des poissons en cause (espèce, taille, quantité et morceaux ingérés) et qui peuvent être exacerbés ou réapparaître lors de la prise d'alcool, d'exercice physique, au froid ou au contact avec l'eau. Les sujets intoxiqués régulièrement développeraient une sensibilisation avec persistance de symptômes neurodigestifs et de lésions de grattage. Devant le polymorphisme de la symptomatologie, l'interrogatoire est une étape clé du diagnostic : notion de voyage en zone endémique, récidive de l'intoxication à l'occasion de l'ingestion de poisson pouvant persister plusieurs mois à plusieurs années après l'intoxication initiale [51]. L'électromyogramme et la biopsie nerveuse confirment la neuropathie périphérique. L'évolution est généralement favorable, sans séquelle, quoique des dysesthésies puissent persister des mois. La mortalité par choc est de l'ordre de 0,1 % chez des personnes ayant mangé les viscères, les gonades ou le foie.

Le diagnostic de ciguatera peut s'aider de l'analyse toxicologique (bio-essai souris et poussins). Elle montre que certains poissons dont la chair est comestible (bio-essai souris) peuvent contenir dans leur foie des ciguatoxines (test poussins). Elle permet également de déterminer la comestibilité d'un poisson [52].

Le traitement est symptomatique : antispasmodiques, antidiarrhéiques, rééquilibration hydro-électrolytique des troubles digestifs, antihistaminiques, vitamine B contre les symptômes neurologiques, atropine en cas de bradycardie mal tolérée, cardiotoniques, etc. L'amitriptyline (bloqueur des canaux sodiques) a été proposée, ainsi que le mannitol à 20 % pour les symptômes neurologiques [53], sans prouver une efficacité supérieure au traitement symptomatique [54].

Ichthyosarcotoxisme type élasmobranche

Certains élasmobranches (requins, roussettes) et des thons peuvent contenir des toxines thermostables mal connues. En 1993, à Madagascar (500 cas, 98 décès), les carchatoxines A et B ont été identifiées [55]. Les troubles, précoces, évoquent la ciguatera, avec érythème, bradycardie, collapsus. Chez l'enfant, il peut exister une hypertension intracrânienne et un coma. Le traitement est symptomatique.

Ichthyosarcotoxisme tétrodotoxinique

Tous les tétraodontiformes peuvent entraîner un ichthyosarcotoxisme, variable selon l'espèce, le lieu et la période. Le plus célèbre est le fugu (tétrodon) : estimation annuelle variant de 80 à 200 cas avec un taux de mortalité approchant 60 % [56]. Des cas ont été observés en France en 1977 (tétrodons dans des lottes venant d'Asie). La toxicité est le fait d'une toxine lipophile et détruite après une longue ébullition : la tétrodotoxine (TTX), produite par une bactérie (*Pseudoalteromonas tetraodonis*, *Shewanella alga*, etc.). Par son groupement guanidine chargé positivement dans des conditions habituelles de pH, la tétrodotoxine se fixe sur les canaux sodiques dépendants du potentiel (ou voltage-dépendants) qui interviennent dans la genèse du potentiel d'action et dans la transmission neuromusculaire. De ce fait, elle bloque l'entrée des canaux sodiques voltage-dépendants et provoque une paralysie flasque associée à des modifications du rythme cardiaque. 2 grammes d'ovaires ou 20 grammes de chair peuvent être mortels. Chez l'homme, 5 à 180 minutes après l'ingestion, des troubles neurologiques (paresthésies, sueurs, céphalées, paralysies avec aréflexie, convulsions), gastro-intestinaux, respiratoires et cardiovasculaires (collapsus, bradycardie, troubles du rythme) apparaissent. Le décès peut survenir par paralysie respiratoire ou choc en quelques heures. Le traitement est symptomatique.

Ichthyoalleinotoxisme

Il s'agit de syndromes hallucinatoires provoqués par l'ingestion de différents types de poissons herbivores : mulets, rougets, poissons-chirurgiens, et en Méditerranée la saupe scarpa [57]. La majorité des cas a été décrite dans l'océan Pacifique où l'activité hallucinogène de ces poissons est utilisée lors de rites religieux. En Méditerranée, la saupe n'est consommée qu'en France, Israël et Turquie. Le poisson n'est toxique que quelques semaines ou mois de l'année, faisant suspecter certaines toxines d'algues ingérées lors de ces périodes. Deux heures après le repas, les patients développent des troubles du système nerveux central,

avec principalement des hallucinations visuelles et auditives. Classiquement, le patient ne se souvient pas des événements lors de ce type d'intoxication (amnésie antérograde). Ces hallucinations sont désagréables (animaux monstrueux, sensation de mort imminente) et représentent l'essentiel de la gravité de l'intoxication en raison de comportements auto- ou hétéro-agressifs. Cette atteinte neurologique peut s'accompagner de troubles digestifs modérés. Le traitement est symptomatique et vise avant tout à protéger le patient contre tout acte auto-ou hétéro-agressif [56].

Ichthyosarcotoxisme type *clupeidae*

L'algue bleu vert *Skujælla* contaminerait des sardines, des harengs, des sprats et des anchois, en eaux tropicales induisant la formation d'une clupéotoxine concentrée dans les viscères et les muscles de ces poissons. Cette intoxication se rencontre principalement dans les eaux tropicales (Caraïbes et Pacifique). Elle provoque un goût métallique dans la bouche, des dysesthésies au niveau de la langue et des lèvres, des paresthésies, des troubles digestifs, neurologiques (vertiges, céphalées, agitation, délire, mydriase), généraux (sueurs, frissons, malaise) et cardiovasculaires, parfois un coma et des convulsions. Le décès peut survenir rapidement. Le traitement est symptomatique [55].

Références

[1] Debelle F., Nortier J. Nephropathy caused by Chinese plants and aristolochic acids: from clinical observation to experimental model. *Bull Mém Académie R Médecine Belg.* 2006;161(5):327–333.

[2] Ripley E., Brisset I., Boissonot M., et al. *Lésions oculaires graves liées à l'Euphorbe : une intoxication accidentelle pas si rare… 21e Congrès de la Société Française de Toxicologie Analytique et 51e Congrès de la Société de Toxicologie Clinique.* 2013 Saint-Malo.

[3] Diep F.V., Bernadet P., Vedie A.L., et al. Toxicité cutanée de la rue fétide. *Toxicol Anal Clin.* 2014;26(4):234.

[4] Dominois-Héraud A.M., Schmitt C., de Matteis O., et al. Troubles cardiaques sévères après ingestion d'aconit dans le Sud de la France : à propos d'une observation. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2012;31(3):263–264.

[5] Strzelecki A., Pichon N., Gaulier J.M., et al. Acute toxic herbal intake in a suicide attempt and fatal refractory ventricular arrhythmia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;107(2):698–699.

[6] Chan T.Y.K. Aconite poisoning following the percutaneous absorption of Aconitum alkaloids. *Forensic Sci Int.* 2012;223(1-3):25–27.

[7] Mouaffak Y., Boutbaoucht M., Ejlaidi A., et al. Intoxication mortelle au chardon à glu : à propos d'un cas. *Arch Pédiatrie.* 2013;20(5):496–498.

[8] Bouziri A., Hamdi A., Menif K., et al. Hepatorenal injury induced by cutaneous application of Atractylis gummifera L. *Clin Toxicol.* 2010;48(7):752–754.

[9] Schep L.J., Slaughter R.J., Becket G., et al. Poisoning due to water hemlock. *Clin Toxicol.* 2009;47(4):270–278.

[10] Nagesh K.R., Menezes R.G., Rastogi P., et al. Suicidal plant poisoning with Colchicum autumnale. *J Forensic Leg Med.* 2011;18(6):285–287.

[11] Musshoff F., Madea B. Fatal cytisine intoxication and analysis of biological samples with LC-MS/MS. *Forensic Sci Int.* 2009;186(1-3):e1–e4.

[12] Schep L.J., Slaughter R.J., Beasley D.M.G. Nicotinic plant poisoning. *Clin Toxicol.* 2009;47(8):771–781.

[13] Adhikari K.M. Poisoning due to accidental ingestion of dieffenbachia plant (dumb cane). *Indian Pediatr.* 2012;49(3):247–248.

[14] Altin G., Sanli A., Erdogan B.A., et al. Severe destruction of the upper respiratory structures after brief exposure to a dieffenbachia plant. *J Craniofac Surg.* 2013;24(3):e245–e247.

[15] Lin C.C., Yang C.C., Phua D.H., et al. An outbreak of foxglove leaf poisoning. *J Chin Med Assoc.* 2010;73(2):97–100.

[16] Soumagne N., Chauvet S., Chatellier D., et al. Treatment of yew leaf intoxication with extracorporeal circulation. *Am J Emerg Med.* 2011;29(3):354.e5–354.e6.

[17] Grobosch T., Schwarze B., Felgenhauer N., et al. Eight cases of fatal and non-fatal poisoning with *Taxus baccata*. *Forensic Sci Int.* 2013;227(1-3):118–126.

[18] Boswell B.R., Dorweiler M.A., Erbs N.C., et al. A Case of Nerium Oleander Toxicity: A Thorny Predicament. *Psychosomatics.* 2013;54(4):379–381.

[19] Alexandre J., Foucault A., Coutance G., et al. Digitalis Intoxication Induced by an Acute Accidental Poisoning by Lily of the Valley. *Circulation.* 2012;125(8):1053–1055.

[20] Brooker J., Obar C., Courtemanche L. A fatality from phytolacca americana (pokeweed) root ingestion (abstract). *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001;39(5):549–550.
[21] Sanchez-Verlaan P., Geeraerts T., Buys S., et al. An unusual cause of severe lactic acidosis: cyanide poisoning after bitter almond ingestion. *Intensive Care Med.* 2011;37(1):168–169.
[22] Nader R., Mathieu-Daudé J.C., Deveaux M., et al. Child cyanide poisoning after ingestion of bitter almonds. *Clin Toxicol.* 2010;48(6):574–575.
[23] De Haro L., Pommier P., Tichadou L., et al. Poisoning by Coriaria myrtifolia Linnaeus: a new case report and review of the literature. *Toxicon.* 2005;46(6):600–603.
[24] Thornton S.L., Darracq M., Lo J., et al. Castor bean seed ingestions: a state-wide poison control system's experience. *Clin Toxicol.* 2014;52(4):265–268.
[25] Griffiths G.D. Understanding Ricin from a Defensive Viewpoint. *Toxins.* 2011;3(11):1373–1392.
[26] Melvin K., Hourani D. Datura stramonium toxicity mistakenly diagnosed as « bath salt » intoxication: a case report. *W V Med J.* 2014;110(1):22–25.
[27] Laffargue F., Oudot C., Constanty A., et al. Un cas d'intoxication aiguë par la belladone (Atropa belladona) chez une enfant de 2 ans. *Arch Pédiatrie.* 2011;18(2):186–188.
[28] Vassiliadis T., Anagnostis P., Patsiaoura K., et al. Valeriana hepatotoxicity. *Sleep Med.* 2009;10(8):935.
[29] Cohen D.L., Del Toro Y. A case of valerian-associated hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(8):961–962.
[30] Rauber-Lüthy C., Halbsguth U., Kupferschmidt H., et al. Low-dose exposure to Veratrum album in children causes mild effects – a case series. *Clin Toxicol.* 2010;48(3):234–237.
[31] Frohne D., Pfänder H.J., Anton R., et al. *Plantes à risques : un ouvrage destiné aux pharmaciens, médecins, toxicologues et biologistes.* Tec & Doc; 2009.
[32] Tortorella V., Masciari P., Pezzi M., et al. Histamine Poisoning from Ingestion of Fish or Scombroid Syndrome. *Case Rep Emerg Med.* 2014;2014: e482531.
[33] Russel F.E., Maretic Z. Scombroid poisoning : mini-review with case histories. *Toxicon.* 1986;24:967–973.
[34] Knope K., Sloan-Gardner T.S., Stafford R.J. Histamine fish poisoning in Australia, 2001 to 2013. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2014;38(4):E285–E293.
[35] Sims J.K. A theoretical discourse on the pharmacology of toxic marine ingestions. *Ann Emerg Med.* 1987;16:1006–1015.
[36] Smart D. Clinical toxicology of shellfish poisoning. In: Meier J., White J., eds. *Handbook of clinical toxicology of animal venoms ans poisons.* CRC Press; 1995:33–57.
[37] Eastaugh J., Sheperd S. Infectious and toxic syndromes from fish and shellfish consumption. *A review Arch Intern Med.* 1989;149:1735.
[38] Rodrigue D.C., Etzel R.A., Hall S., et al. Lethal paralytic shellfish poisoning in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg.* 1990;42:267–271.
[39] Park D.L., Adams W.N., Graham S.L., et al. Variability of mouse bioassay for determination of paralytic shellfish poisoning toxins. *J Assoc Anal Chem.* 1986;69:547.
[40] Garcia C., del Carmen Bravo M., Lagos M., et al. Paralytic shellfish poisoning : post mortem analysis of tissue and body fluid samples from human victims in the Patagonia fjords. *Toxicon.* 2004;43:149–158.
[41] Luisa Fernandez M., Requera B., Gonzales-Gil S., et al. Pectenotoxin-2 in singlecell isolates of dinophysis caudata and Dinophysis acuta from the Galician Rias (NW Spain). *Toxicon.* 2006;48:477–490.
[42] Fleming L.E., Backer L.C., Baden D.G. Overview of aerosolized Florida red tide toxins : exposures and effects. *Environ Health Perspect.* 2005;111:618–620.
[43] Perl T.M., Bedard L., Kostsky T., et al. An outbreak of toxic encephalopathy caused by eating mussels contaminated with domoïc acid. *N Engl J Med.* 1990;322:1775–1780.
[44] Debonnel G., Beauchesne L., de Montigay C. Domoic acid, the alleged « mussel toxin », might produce its neurotoxic effect through kainate receptor activation : an electrophysiological study in the dorsal hippocampus. *Can J Physiol Pharmacol.* 1989;7:29–33.
[45] Quod J.P., Turquet J. Ciguatera in Reunion island (SW indian ocean): epidemiology and clinical patterns. *Toxicon.* 1996;34:779–785.
[46] Hossen V., Velge P., Turquet J., et al. Bull épidémiol. *Santé animale-alimentation.* 2013;56:3–9.
[47] Ito E., Yasumoto T., Terao K. Morphological observations of diarhhea in mice caused by experimental ciguatoxicosis. *Toxicon.* 1996;34:111–122.
[48] Ito E., Ohkusu M., Yasumoto T. Intestinal injuries caused by experimental palytoxicosis in mice. *Toxicon.* 1996;34:643–652.

[49] Stommel E.W., Parsonney J., Jenkyn L.R. Polymyositis after ciguatera toxin exposure. *Arch Neurol.* 1991;48:874–877.
[50] Senecal P.E., Osterloh J.D. Normal fetal outcome after maternal cigateric exposure in the second trimester. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1991;29:473–478.
[51] Vigneau J.F., Kierzek G., Dumas F. Ciguatera : recrudescence des symptômes d'une ancienne intoxication. *Ann Fr Anesth Reanimation.* 2008;27:863–864.
[52] Pottier I., Vernoux J.P. Contrôle de la ciguatoxicité des poissons des Antilles par bio-essais souris et poussins. *Bull Soc Pathol Exot.* 2003;96:24–28.
[53] Lewis R.J., Wong Hoy A.W., Sellin M. Ciguatera and mannitol : in vivo and in vitro assessment in mice. *Toxicon.* 1993;31:1039–1050.
[54] Boydron-Le Garrec R., Benoit E., Sauviat M.P., et al. Ciguatera : from the etiology of the phenomenon to the treatment of the symptoms. *J Soc Biol.* 2005;199:127–139.
[55] Champelier de Ribes G., Rasolofonirina R.N., Ranaivoson G., et al. Intoxication by marine animal venoms in Madagascar (ichthyosarcotoxism and chelonitoxism): recent epidemiological data. *Bull Soc Pathol Exot.* 1997;90:286–290.
[56] Kaku N., Meier J. Clinical toxicology of fugu poisoning. In: Meier J., White J., eds. *Handbook of clinical toxicology of animal venoms and poisons.* CRC Press; 1995:75–83.
[57] De Haro L. Animaux aquatiques dangereux et toxicologie marine. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), pathologie professionnelle et de l'environnement.* 2011;16: 078C-10.

CHAPITRE 328

Hypothermies accidentelles de l'adulte

D. Villers; C. Guitton

Chez l'homme, la constatation d'une température centrale inférieure à 35 °C permet de porter le diagnostic d'hypothermie. Les hypothermies accidentelles résultent d'une exposition au froid telle que les moyens de défense de la victime ont été finalement dépassés, que ceux-ci soient normaux ou altérés préalablement à l'événement aigu. Leur gravité tient d'une part à la possibilité de fibrillation ventriculaire et d'arrêt circulatoire survenant classiquement en dessous de 28 °C et d'autre part à leur méconnaissance possible faisant croire à tort au décès de la victime. La mortalité hospitalière des hypothermies accidentelles peut atteindre 30 à 40 % en milieu de réanimation [1, 2].

Le traitement des hypothermies accidentelles fait appel à des techniques de réchauffement variées. À côté des méthodes de réchauffement passif généralement bien tolérées, les méthodes plus actives comportent des risques cardiovasculaires plus marqués mais leur efficacité semble désormais reconnue. L'assistance circulatoire sous circulation extracorporelle est réservée aux hypothermies profondes avec arrêt circulatoire [3].

Aspects cliniques et physiopathologiques

Définitions

Habituellement, les hypothermies sont classées en fonction de la température corporelle en trois catégories distinctes [4] :

- hypothermie modérée comprise entre 32 et 35 °C. Le patient présente un état de torpeur, des frissons, une tachycardie et une polypnée légères. La peau, notamment celle du thorax et des aisselles, est froide. La confirmation du diagnostic nécessite l'utilisation d'un thermomètre spécial gradué en dessous de 35 °C. Il est recommandé de mesurer la température centrale en différents sites (rectal, œsophagien), à l'aide d'une sonde thermique ;
- hypothermie sévère comprise entre 28 et 32 °C. La victime est le plus souvent dans un état de torpeur proche du coma et ne frissonne pas. Il existe une bradycardie et une hypotension. La peau est livide et froide, les membres rigides, les réflexes ostéotendineux faiblement perçus. Les pupilles sont dilatées et peu réactives, la ventilation est ralentie ;
- hypothermie profonde, inférieure à 28 °C. La victime est dans un état de coma profond, en mydriase bilatérale aréactive, avec une tension souvent imprenable, simulant la mort. La fibrillation ventriculaire, voire l'asystolie est possible à tout moment.

En pratique, la mesure fiable de la température peut s'avérer questionnable, notamment lors de la découverte initiale de la victime. Le *Swiss staging system* [5, 6] retenu par l'European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation de 2010 [7] permet d'apprécier la profondeur de l'hypothermie sans pour autant disposer de la mesure de la température corporelle :

- grade 1, frissons et conscience conservée : température entre 35 et 32 °C ;
- grade 2, troubles de vigilance sans frisons : température entre 32 et 28 °C ;
- grade 3, coma, signes vitaux présents : température entre 28 et 24 °C ;
- grade 4, mort apparente : température < 24 °C.

Circonstances de survenue

On distingue classiquement les hypothermies dites à défenses maximales et à défenses minimales. Ces dernières surviennent, en l'absence de conditions climatiques ou environnementales particulières, chez des personnes dont les défenses vis-à-vis du froid sont altérées. L'altération des défenses peut résulter :

- d'une intoxication médicamenteuse ou alcoolique responsable de troubles de conscience ou de comportement empêchant le sujet de se soustraire à l'environnement extérieur ;
- d'une altération de la thermogenèse comme on peut l'observer chez les patients porteurs d'hypothyroïdie ;
- de l'association de plusieurs facteurs tels que l'alcoolisation aiguë, la malnutrition, la misère physiologique, et favorisés par la survenue d'une vague de froid. Les hypothermies observées en milieu urbain sont le plus souvent en relation avec ces circonstances [2, 8, 9].

Les hypothermies survenant chez des sujets sains et consécutives à une exposition au froid intense ou prolongée (immersion en eau froide, avalanche, accident de montagne, traumatisme de la voie publique avec ou sans incarcération) réalisent ce qu'il est convenu d'appeler les hypothermies à défense maximales.

Épidémiologie, facteurs de risque

L'incidence réelle des hypothermies accidentelles est mal connue, dans la mesure où la plupart des publications portent sur des cas cliniques ou de courtes séries. Une étude hollandaise, réalisée à partir du fichier informatisé national des Pays-Bas, rapporte 612 cas observés en 4 ans, soit une incidence de 1,1 pour 100 000 habitants et par an [10]. L'immersion est en cause dans un tiers des cas et le traumatisme constitue un facteur prépondérant dans toutes les autres circonstances.

Hormis certaines régions géographiques particulières où les hypothermies résultent le plus souvent d'accidents de montagne ou d'immersion en eau froide, l'étude menée par Bouachour [8] et réunissant un collectif de 385 patients admis en réanimation reflète probablement la physionomie des hypothermies accidentelles survenant en milieu urbain dans notre pays. Dans ce collectif, hormis l'âge avancé et le sexe masculin, les facteurs les plus étroitement associés à la survenue des hypothermies accidentelles sont le niveau socioéconomique défavorisé et l'isolement : 69 % des patients étaient au chômage ou sans activité précise et 40 % des personnes isolées. Dans le collectif de 81 hypothermies rapportées par Megarbane, les patients retrouvés à leur domicile avaient un moins bon pronostic que ceux retrouvés dehors, à profondeur d'hypothermie égale [11]. Vassal, dans une étude rétrospective comportant 37 hypothermies admises en 20 ans en réanimation, souligne que l'utilisation des substances vasoactives constitue un facteur de risque associé à la mortalité [1]. Les hypothermies survenant chez les traumatisés sont relativement fréquentes et souvent méconnues. Elles pourraient concerner de 11 à 50 % des blessés de la route [1, 11, 12]. Wang [13], dans une étude de cohorte comprenant 38 520 traumatisés, rapporte 5 % d'hypothermie. Aux États-Unis, la base nationale de données de 2004, qui comporte environ 1 million de traumatisés, dénombre 11 000 hypothermies constatées à l'admission aux urgences [14]. Les traumatisés médullaires sont particulièrement exposés, du fait de la perte de vasorégulation cutanée associée.

Les personnes âgées sont préférentiellement victimes d'hypothermie accidentelle car leur thermogenèse est altérée par la réduction de leur métabolisme, par la diminution de leur masse musculaire et graisseuse et par leur hyporéactivité vasculaire. C'est au contraire l'importance relative de leur surface corporelle qui rend les nouveau-nés et les jeunes enfants plus exposés à l'hypothermie.

L'intoxication alcoolique, qui dans certaines séries [9] est la cause essentielle des hypothermies observées en milieu urbain, favorise l'hypothermie en inhibant le frisson et en provoquant une vasodilatation des vaisseaux cutanés. L'euphorie associée à certaines formes d'alcoolisation aiguë contribue à la survenue de l'hypothermie [15].

Thermorégulation

L'homme maintient sa température centrale constante autour de 37 °C malgré les changements de température extérieure et d'activité physique. La peau et les tissus sous-cutanés constituent une enveloppe poïkilotherme permettant des échanges thermiques entre le milieu environnant et le noyau central homéotherme de l'organisme.

Thermogenèse

Le métabolisme cellulaire basal est responsable de la production de chaleur qui est sous la dépendance du métabolisme oxydatif des glucides et des lipides. Ce métabolisme peut être augmenté par l'effort ou diminué dans certaines conditions telles que les intoxications alcooliques ou médicamenteuses (barbituriques, par

exemple) ou lors des hypothyroïdies. Les centres régulateurs de la température centrale sont situés dans l'hypothalamus et agissent principalement en modulant la vasomotricité des territoires vasculaires cutanés et sous-cutanés. Leur mise en jeu se fait via des thermorécepteurs situés dans l'espace sous-cutané, par des fibres spinothalamiques.

Thermolyse

Hormis les pertes thermiques dues à l'évaporation de l'air expiré, la thermolyse se produit exclusivement au niveau de la surface cutanée, véritable interface entre le sang périphérique et l'environnement extérieur. Quels qu'en soient les mécanismes, l'intensité des pertes thermiques dépend du débit sanguin cutané et du gradient thermique avec l'environnement extérieur. Le transfert de chaleur résulte de :

- la convection, qui est considérablement majorée par le vent et le contact avec l'eau [16] ;
- la conduction par contact direct de la peau avec le milieu humide ou avec un plan solide (paroi rocheuse, fossé humide, comme c'est le cas pour les traumatisés de la route [17]) ;
- l'émission d'infrarouges (radiation) qui est proportionnelle à la surface découverte ;
- l'évaporation de la sueur, 1 g de sueur correspondant à 640 Kcal.

Réponses de l'organisme à l'exposition au froid

Adaptation au froid [18]

L'exposition au froid chez l'individu normal entraîne en premier lieu l'apparition d'une vasoconstriction périphérique réflexe, touchant le territoire cutané, et responsable d'une diminution des débits sanguins locaux. Cette vasoconstriction entraîne une diminution de la chaleur cutanée, ce qui réduit d'autant le gradient thermique avec l'environnement extérieur et par conséquent la dissipation de chaleur. De plus, cette vasoconstriction limite l'afflux de sang chaud du centre de l'organisme jusqu'à la périphérie et diminue le débit du sang périphérique froid revenant vers le centre de l'organisme. En conséquence, lors de l'exposition au froid, la vasoconstriction contribue à diminuer la thermolyse.

En deuxième lieu, l'organisme augmente sa production de chaleur par le frisson musculaire, activité involontaire. Le frisson touche les masséters, les muscles des ceintures et de la racine des membres, mais tous les muscles peuvent être recrutés. La production métabolique maximale du frisson est de 5 à 6 fois le métabolisme basal, soit 300 W par m^2 de surface corporelle. Parallèlement, l'homme s'adapte à l'exposition au froid par un comportement volontaire : soustraction au froid, port de vêtements adaptés et activité physique.

Conséquences de l'hypothermie

Conséquences sur la thermorégulation

Lorsque la production de chaleur par les frissons et la diminution de la thermolyse secondaire à la vasoconstriction cutanée ne suffisent plus à combattre le froid, la température centrale diminue. Cette hypothermie contribue, par elle-même, à altérer la thermorégulation. Dès que les frissons cessent, la production de chaleur interne diminue d'autant plus rapidement que le métabolisme cellulaire diminue parallèlement à la chute de la température centrale. Ainsi, plus la température centrale diminue, plus la thermogenèse devient faible, réalisant ainsi un véritable cercle vicieux.

Conséquences sur l'appareil cardiovasculaire

Les effets cardiovasculaires de l'hypothermie en font toute la gravité. Elles ont fait dans le passé l'objet de nombreuses études expérimentales animales et aussi humaines. Ces dernières ne concernent que les hypothermies modérées ou, dans le cas contraire, ne sont pas éthiques. Celles réalisées par les Nazis n'ont par ailleurs aucune valeur scientifique [19].

Modifications ECG [20]

Hormis les troubles du rythme (bradycardie, fibrillation auriculaire et ventriculaire), les signes ECG observés initialement traduisent une altération de la repolarisation et de la conduction : allongement de l'intervalle QT, du segment PR avec parfois bloc auriculoventriculaire (BAV), puis allongement du complexe QRS. La ligne isoélectrique est fréquemment parasitée par l'activité musculaire, réalisant le frisson électrique. L'onde J d'Osborne, surtout visible en deçà de 30 °C, forme un ressaut caractéristique de la partie terminale de la branche descendante du QRS, avec surélévation en dôme. Le point J de raccordement avec la ligne isoélectrique est surélevé [21, 22]. Bien que pathognomonique, ce signe n'est pas constant et ne s'observe que dans 11 % des cas dans certaines études [23] et dans 80 % dans d'autres [24, 25].

Troubles du rythme et de la conduction

La bradycardie est la conséquence directe du froid sur le tissu nodal qui diminue le taux de dépolarisation spontanée, comme l'ont montré les études électrophysiologiques [26]. Cette bradycardie peut se compliquer d'arythmie auriculaire lente à partir de 33 °C, mais surtout de BAV exposant le patient à une bradycardie extrême due à la dépression nodale concomitante. De tels BAV, avec parfois asystole, ont été observés également pendant, voire juste après la phase de réchauffement, conduisant certaines équipes à préconiser la mise en place systématique d'une sonde d'entraînement électrosystolique préventive dès qu'au cours du réchauffement la température centrale s'élève au-delà de 30 °C [27, 28].

La complication majeure est la fibrillation ventriculaire qui survient en général vers 28 °C et en deçà. L'asystolie survient alors dans des délais variables. Le mécanisme de la fibrillation ventriculaire est discuté, mais ferait intervenir une fuite potassique elle-même provoquée par l'hypoxie, les modifications acidobasiques, ainsi que des altérations mitochondriales ou des lésions cellulaires dues au froid lui-même [18]. La particularité de ces fibrillations ventriculaires tient à leur insensibilité au traitement par choc électrique externe (CEE) aussi longtemps que la température centrale n'atteint pas au moins 28 à 30 °C. Cela justifie l'utilisation de techniques de réchauffement rapides permettant d'atteindre dans des délais raisonnables une température centrale supérieure ou égale à 30 °C. La survenue de la fibrillation ventriculaire peut apparaître spontanément ou être provoquée par certains stimuli nociceptifs [29] d'intensité variée, tels que l'intubation trachéale [30], la pose d'une sonde d'entraînement endocavitaire voire la simple mobilisation pour le transport, car le cœur en hypothermie est très sensible aux mouvements. Pour l'European Resuscitation Council [7], ce risque ne doit pas faire différer le recours à l'intubation trachéale.

Fonction ventriculaire

La diminution du débit cardiaque et des débits locaux (notamment cérébraux) est globalement proportionnelle à l'intensité de l'hypothermie, aussi longtemps que le rythme reste sinusal. Cette diminution est multifactorielle : bradycardie, vasoconstriction, hypovolémie et hyperviscosité. À 25 °C, le débit cardiaque est réduit de 30 % et le débit coronarien de 45 % [18, 31]. Parallèlement se développe une hypotension qui suit également la profondeur de l'hypothermie. La fonction ventriculaire semble altérée pendant l'hypothermie, comme le suggère l'étude de Maaravi [31] qui a montré que, chez un individu en hypothermie, la fraction d'éjection atteignait 46 % à 28 °C, alors qu'elle était de 56 % après réchauffement. Son mécanisme reste peu documenté [25]. Lors du réchauffement, la survenue d'une défaillance cardiocirculatoire traduit une inadéquation entre la fonction myocardique et les besoins périphériques favorisés le plus souvent par un réchauffement externe trop intense ou trop rapide.

Conséquences sur le métabolisme cellulaire et la tolérance à l'hypoxie

À 30 °C, le métabolisme interne est proche du métabolisme basal [18]. À 28 °C, on observe une réduction de moitié du métabolisme cellulaire avec une diminution de la consommation d'oxygène et de la production de CO_2, ainsi qu'une modification du quotient respiratoire [32]. La diminution des besoins tissulaires en oxygène et la diminution parallèle des débits locaux, notamment coronariens et cérébraux (de 6 à 7 % par degré), expliquent la tolérance à l'hypoxie des organes placés en hypothermie [3, 33]. Ainsi, à 28 °C, un arrêt cardiaque de 20 minutes est compatible avec une restauration de l'activité myocardique après réchauffement et avec une récupération neurologique satisfaisante. À 20 °C, une anoxie de 60 minutes peut être tolérée [16, 34].

L'effet protecteur de l'hypothermie intentionnelle est utilisé depuis longtemps en neurochirurgie et en chirurgie cardiovasculaire [35, 36]. Dans une série, rapportée par Walpoth [37], parmi 32 victimes d'accident de montagne, trouvés en arrêt circulatoire et en hypothermie profonde (moins de 28 °C), 15 survivants ont récupéré un état neurologique compatible avec la reprise de leur activité antérieure.

Conséquences biologiques

Différentes anomalies biologiques peuvent être observées au cours des hypothermies. En règle générale, ces anomalies sont mineures et de peu de conséquences, sauf pour la thrombopénie, la chute du taux de prothrombine et la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), observées au cours des hypothermies profondes. Une hémoconcentration est fréquemment notée, reflétant l'hypovolémie [4, 38]. Un taux d'hémoglobine normal-bas doit faire rechercher une hémorragie associée. L'interprétation des gaz du sang analysés à 37 °C montre le plus souvent une acidose mixte, sans qu'il soit utile d'appliquer des facteurs de correction [39]. Une hyperamylasémie modérée peut être observée après réchauffement sans que d'authentiques pancréatites aiguës aient pu être clairement démontrées [27].

Aspects thérapeutiques

Les problèmes thérapeutiques posés sont extrêmement différents selon la profondeur de l'hypothermie et les circonstances de survenue. L'absence d'études contrôlées ne permet pas d'évaluer précisément l'efficience des méthodes de réchauffement proposées.

Dilemmes de l'hypothermie

Quand la température de l'environnement est clémente, le problème essentiel est de savoir évoquer l'hypothermie dans des circonstances extrêmement variées et de mesurer la température centrale avec un thermomètre adapté.

En cas d'accident de montagne ou d'immersion prolongée, les hypothermies profondes posent aux sauveteurs le problème non tant de leur reconnaissance que de leur présentation clinique qui simule la mort : coma, mydriase bilatérale et absence d'activité cardiocirculatoire.

De nombreuses publications font état de patients hypothermes retrouvés en état de mort apparente et qui ont survécu grâce à une prise en charge énergique avec un massage cardiaque prolongé pendant plusieurs heures [31, 37, 40–46], selon l'adage : « *no one is dead until warm and dead* » [43]. Pour Walpoth, dans ces circonstances, un taux de survie de 50 % à un an a été obtenu [37]. Inversement, la réanimation intensive des victimes en état de mort apparente peut se solder par une absence de reprise de l'activité cardiaque malgré un réchauffement bien conduit. Autrement dit « *some people are dead when they're cold and dead* » [47]. Cette incertitude et le gaspillage de moyens et d'énergie qui peut en résulter ont conduit certaines équipes à essayer de déterminer des facteurs prédictifs de décès chez les patients hypothermiques trouvés en arrêt cardiocirculatoire. Pour Lloyd [48], ces facteurs sont cliniques : rigidité telle qu'on ne puisse modifier la position de la victime, nez et bouche remplis de glace, yeux gelés, température rectale inférieure à la température ambiante. Mair [49], dans une étude rétrospective portant sur 22 patients trouvés en état d'hypothermie et en arrêt circulatoire, avait observé qu'une kaliémie supérieure à 9 $mmol.l^{-1}$ et un pH inférieur 6,5 étaient associés aux formes les plus graves (persistance d'une fibrillation ventriculaire, d'une bradycardie avec hypotension). Schaller [50] a comparé rétrospectivement un groupe de 9 patients victimes d'avalanche, dont le décès a été confirmé après réchauffement (6 CEC et une dialyse péritonéale), à un groupe de 16 patients hypothermes trouvés en arrêt circulatoire et finalement survivants. Les examens biologiques pratiqués à l'admission montrent une différence significative pour le pH (6,57 versus 7,29, $p< 0{,}002$) et la kaliémie moyenne (14,5 $mmol.l^{-1}$ versus 3,5 $mmol.l^{-1}$, $p< 0{,}001$, les valeurs extrêmes atteignant respectivement 6,8 à 24,5 et 2,7 à 5,3). Les auteurs suggèrent qu'en cas d'hypothermie avec état de mort apparente, la constatation d'une hyperkaliémie supérieure à 10 $mmol.l^{-1}$ signe la lyse cellulaire post mortem et autorise l'arrêt des manœuvres de réanimation. Hilmo [46], dans une série de 32 patients retrouvés hypothermes en arrêt circulatoire, retient le chiffre de12 mmol/l.

Retentissement cardiovasculaire du réchauffement

La restitution de la chaleur perdue par l'organisme comporte des risques d'ordre cardiovasculaire qui sont d'autant plus importants que l'hypothermie initiale est profonde, que le réchauffement est rapide et qu'il est appliqué à la périphérie de l'organisme.

Le simple fait de soustraire une victime en hypothermie à l'environnement froid provoque une baisse supplémentaire de la température centrale. L'intensité de ce phénomène, ou *after drop*, est proportionnelle au gradient de température ainsi provoqué entre la périphérie et le centre [29, 51–53]. Sa survenue dès les premières minutes du secours risque de déstabiliser une situation hémodynamique précaire. C'est pour cette raison qu'il est déconseillé d'entreprendre un réchauffement actif externe sur les lieux de l'accident avant de disposer du matériel de réanimation adéquat au sein d'une structure de soins adaptée [7]. En effet, la levée brutale de la vasoconstriction périphérique provoque un relargage de sang froid dans la circulation centrale conduisant à un refroidissement supplémentaire du cœur tout en majorant l'hypovolémie du fait de la vasodilatation périphérique [29]. L'élévation de la température cutanée augmente la demande en oxygène alors que le cœur, non encore réchauffé, est incapable d'augmenter suffisamment son débit. L'amélioration de la circulation périphérique renforce l'acidose métabolique et provoque un risque supplémentaire d'arythmie cardiaque. Si un réchauffement actif externe est entrepris, il doit être progressif et étroitement surveillé, et doit s'appliquer préférentiellement au tronc plutôt qu'aux membres. Les méthodes de réchauffement interne, qui réchauffent le cœur avant la périphérie, n'exposent théoriquement pas à ce risque.

Méthodes de réchauffement

On distingue les méthodes passives, faisant essentiellement appel aux capacités de thermogenèse de la victime, et les méthodes actives, qu'elles soient externes ou internes.

Méthodes passives

Le réchauffement fait appel à la thermogenèse propre à la victime et se contente de diminuer les pertes liées à la thermolyse. Ce réchauffement est obtenu en augmentant la température de la pièce, et en couvrant le patient avec une couverture de survie doublée de couvertures simples. Le réchauffement ne dépasse guère 1 °C.h^{-1} [39] et dépend essentiellement des possibilités de thermogenèse spontanée de la victime, ce qui n'est possible que pour les hypothermies modérées [6].

Méthodes actives externes

Ces méthodes font appel à des dispositifs qui réchauffent la peau en cas d'hypothermie sévère, voire profonde en l'absence d'instabilité hémodynamique. De manière générale, il est préférable de commencer le réchauffement par le thorax et l'abdomen en excluant les membres afin d'éviter les phénomènes d'*after drop*. L'immersion dans un bain chaud à 40 °C, voire à 42 °C, est désormais abandonnée. Non seulement cette méthode expose au risque de collapsus circulatoire du fait d'une vasodilatation périphérique rapide, mais encore elle limite les possibilités de pratiquer la réanimation cardiopulmonaire. Sur le plan clinique, des séries, déjà anciennes [54, 55] ont montré l'excès de mortalité associé au réchauffement actif externe par bain chaud et/ou couverture chauffante classique : 64 % contre 6 à 8 % vis-à-vis des méthodes passives.

Couvertures chauffantes classiques

Les couvertures et les matelas chauffants ont été utilisés dans les années 1970 et ont connu une efficacité variable. Le réchauffement peut varier entre 0,5 et 3 °C.h^{-1} [14, 56]. Leurs inconvénients hémodynamiques potentiels rejoignent ceux des bains chauds auxquels s'ajoute le risque de brûlure cutanée [57].

Dispositifs à air pulsé

Depuis une quinzaine d'années, divers dispositifs, utilisant un système d'air chaud pulsé permettant un réchauffement cutané par convection, ont connu une utilisation croissante. Initialement proposés par Steele [58] dans la prise en charge des hypothermies accidentelles, leur performance a surtout été évaluée au cours d'essais comparatifs destinés à lutter contre l'hypothermie peropératoire [56] et/ou à corriger les hypothermies postopératoires [59]. Dans ces circonstances, leur efficacité est généralement jugée meilleure que les couvertures simples ou de survie, les couvertures ou les matelas chauffants [60]. De nombreux cas cliniques rapportent leur utilisation au cours des hypothermies accidentelles modérées ou sévères. Steele [58], dans une étude prospective randomisée, a comparé l'efficacité du réchauffement actif obtenu par des couvertures chauffantes à air pulsé et chaud (43 °C) à celle du réchauffement passif à l'aide de simples couvertures. Deux groupes de 8 patients en hypothermie sévère (29 °C en moyenne, sans arrêt circulatoire) ont été comparés. La méthode de réchauffement actif a permis d'obtenir une ascension thermique de 2,4 °C.h^{-1}, comparativement à 1,4 °C.h^{-1} pour la méthode passive. Aucune complication cardiovasculaire liée au phénomène d'*after drop* n'a été notée dans les deux groupes. Koller [61] a traité avec succès 5 patients en hypothermie profonde, dont deux en arrêt circulatoire initial, à l'aide d'une couverture chauffante à air pulsé. Pour éviter les brûlures, la température de l'air pulsé n'a été portée qu'à 38 °C, réalisant un réchauffement progressif d'environ 1 °C à 2 °C.h^{-1}. Une activité cardiaque rythmique a été récupérée très précocement dès 25,9 °C par choc électrique externe pour l'un des patients et spontanément à 24 °C pour l'autre. Pour Koller [61], cette technique est bon marché, aisée et simple à mettre en œuvre ; elle permet l'accès facile au patient et ne nécessite pas d'héparinisation. Il est probable que l'ajustement de la température de l'air pulsé permette de limiter le phénomène d'*after drop* et d'assurer un réchauffement progressif sans dépasser un degré par heure.

Autres méthodes de réchauffement actif externe

Des dispositifs en fibre de carbone munis de résistances électriques et disposés sur le tronc et les membres des patients sont utilisés en salle d'opération pour prévenir l'hypothermie peropératoire où leur efficacité est jugée équivalente à celle des dispositifs d'air pulsé [62]. Ces dispositifs ont été utilisés lors d'une hypothermie accidentelle avec succès [63].

Quant aux réchauffeurs à pression négative, qui permettent de créer autour d'une main ou d'un avant-bras une vasodilatation des vaisseaux par le biais de l'application d'une dépression de −40 mmHg associée à un réchauffement local du membre [64], ils semblent moins efficaces que l'air pulsé en termes de quantité

de chaleur délivrée et d'action sur la température centrale, et conviendraient mieux aux hypothermies modérées observées en périopératoire.

Méthodes actives internes

Les méthodes actives internes visent à réchauffer directement le cœur avant la périphérie afin d'éviter les inconvénients cardiovasculaires du réchauffement actif externe.

Réchauffement de l'air inspiré

Expérimentalement, cette technique provoque un réchauffement plus rapide que les méthodes purement passives. Cependant, en pratique, son efficacité semble limitée [65] et le risque de brûlure respiratoire n'est pas nul [29]. Weinberg [66] a réalisé un regroupement des publications parues à ce sujet. Il apparaît que le réchauffement de l'air inspiré doit être considéré comme une technique d'appoint qui ne doit pas retarder le transport de la victime, ni la mise en œuvre de traitements plus efficaces. Tout au plus, cette méthode permet de combattre l'*after drop*, c'est-à-dire de limiter la baisse supplémentaire de la température centrale lorsque la victime est soustraite à l'environnement froid.

Réchauffement des perfusions

Le réchauffement des perfusions est considéré comme une technique d'appoint, étant donné la faiblesse des volumes perfusés. En cas de transfusions abondantes, l'utilisation de réchauffeur à sang s'impose.

Irrigation des cavités internes par des solutés chauds

Différentes méthodes utilisant l'irrigation de cavités naturelles (estomac, côlon, vessie, œsophage) ont été rapportées à l'occasion de cas cliniques [67] ou de courtes séries [68]. Expérimentalement, avec un système de sonde œsophagienne irriguée en circuit fermé réchauffé à 42 °C, Kristensen [69] obtient un réchauffement rapide de 5 chiens sans complications cardiovasculaires. Sans en nier l'efficacité, ces méthodes simples ne paraissent pas d'un appoint décisif pour la prise en charge des hypothermies sévères, d'autant que la mise en place de ces dispositifs est susceptible de provoquer la survenue d'une fibrillation ventriculaire.

Irrigation pleurale

Cette technique consiste à réchauffer le cœur par l'intermédiaire d'une irrigation pleurale à 39 à 40 °C et a montré son efficacité dans différents modèles animaux [70, 71] où un réchauffement de 5 à 6 °C.h^{-1} a été obtenu. Chez l'homme, différentes techniques ont été proposées [72]. Kjaergaard [73] a rapporté 5 cas d'hypothermies en deçà de 32 °C, avec une activité cardiaque conservée, et traités avec succès par cette méthode. Après le drainage des deux plèvres, 0,5 litre de sérum salé à 40 °C est administré dans une plèvre, laissé en place 20 minutes, puis évacué. Chaque plèvre est perfusée alternativement jusqu'à obtenir une température centrale de 35 °C. Pour ces 5 cas, 70 litres de sérum salé ont été nécessaires en moyenne. Peillon [74] rapporte un cas clinique où, avec une perfusion de 3,5 l.h^{-1} à 40 °C, un réchauffement de 1 °C.h^{-1} a été obtenu. Cette technique très invasive est désormais réservée aux situations de sauvetage lorsque les techniques d'échanges extracorporels ne sont pas disponibles [6, 75]. À noter que l'irrigation médiastinale peut aussi être réalisée après thoracotomie, permettant de réaliser un massage cardiaque interne [72, 76].

Dispositifs de réchauffement intravasculaires

Ces dispositifs représentent une alternative aux méthodes extracorporelles en l'absence d'arrêt circulatoire ou de grande instabilité hémodynamique [77]. Cette technique fait appel à un cathéter fémoral spécial, comprenant une chambre étanche alimentée par un liquide circulant réchauffé.

Assistance circulatoire

L'assistance circulatoire s'est montrée efficace pour le réchauffement des hypothermies profondes avec arrêt circulatoire et/ou instabilité hémodynamique. Cette technique n'est cependant pas disponible partout et demande des équipes entraînées et disponibles en urgence. Ses avantages sont essentiels : elle permet le maintien de la perfusion et de l'oxygénation des organes tout en assurant le réchauffement rapide du cœur et le rétablissement de sa fonction. Un dispositif portable avec abord fémoro-fémoral de type ECMO (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*) facilite son utilisation [78–80]. Cet abord vasculaire évite la thoracotomie associée à la circulation extracorporelle (CEC) classique et permet la poursuite du massage cardiaque externe. En cas de traumatisme, un circuit préhépariné peut réduire les quantités d'héparine délivrées aux patients dans l'espoir de réduire les complications hémorragiques [81]. De nombreuses publications rapportent des cas isolés de succès [40, 43, 82–86]. Vretenar [78] a confirmé les bons résultats de cette technique en regroupant 68 cas rapportés dans la littérature ; 50 % des patients ont pu reprendre

leurs activités antérieures. Les décès étaient le fait d'une défaillance cardiocirculatoire persistante, ou de complications essentiellement respiratoires : pneumopathies et syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). L'étude de Walpoth confirme ces résultats [37]. De même, Letsou [87], dans une série de 60 hypothermies par immersion, rapporte 45 % de survie. Eich [88] rapporte le cas d'un enfant de 3 ans trouvé noyé et traité avec succès par assistance circulatoire et ECMO.

Dialyse, hémofiltration et autres shunts extracorporels

Les méthodes utilisant le principe de la dialyse ont l'avantage de permettre l'épuration des toxiques lorsqu'ils sont associés à l'hypothermie. Leur mise en œuvre nécessite cependant un état hémodynamique stabilisé. La dialyse péritonéale réchauffante avec un dialysat à 54 °C [67, 89, 90] a été proposée par le passé, mais ses complications propres lui font préférer désormais les méthodes d'hémofiltration, par voie veinoveineuse ou artérioveineuse [91, 92].

Prise en charge des hypothermies [7]

Traitement préhospitalier sur les lieux de l'accident

Après avoir apprécié l'état des grandes fonctions vitales et dressé un bilan lésionnel, la recherche d'une hypothermie impose l'usage d'un thermomètre spécial permettant de mesurer des températures aussi basses que 15 °C. Le plus souvent, en cas d'hypothermie modérée (plus de 32 °C) bien tolérée, aucun traitement spécifique n'est nécessaire dans l'immédiat à part la soustraction au froid (mise à l'abri du vent et des intempéries, vêtements secs) et la mise en place d'une couverture de survie. Les préoccupations de la prise en charge préhospitalière sont alors dominées par la pathologie initiale et le transport médicalisé.

Lors des immersions ou des catastrophes de montagne, l'hypothermie à elle seule risque de régler le pronostic (hypothermie profonde inférieure à 28 °C ou sévère avec instabilité cardiovasculaire) et, en plus des mesures précédentes, des gestes spécifiques s'imposent :

- massage cardiaque externe en cas d'asystolie ou de fibrillation ventriculaire ; l'intérêt des appareils permettant le massage cardiaque externe automatique a été souligné [93] ;
- intubation et ventilation en cas de coma ou de bradypnée ;
- manipulation prudente pendant le transport ;
- réchauffement des gaz inspirés si cela ne doit pas retarder l'évacuation.

Traitement à l'hôpital

La prise en charge des hypothermies accidentelles n'est pas complètement codifiée et dépend grandement des possibilités techniques et des compétences locales. En salle d'urgence, un bilan précis doit être effectué de manière à hiérarchiser les interventions nécessaires du fait de la pathologie initiale et/ou de l'hypothermie. À partir de la profondeur de l'hypothermie, des circonstances de survenue et des pathologies associées, différentes indications thérapeutiques peuvent schématiquement être proposées. Les hypothermies modérées (plus de 32 °C) sans défaillance cardiocirculatoire sont traitées au mieux en milieu de réanimation avec des méthodes assurant un réchauffement externe passif et progressif de 0,5 à 1 °C.h^{-1}. Une surveillance étroite s'impose de manière à prévenir les troubles cardiocirculatoires liés au réchauffement, surtout lorsque celui-ci est rapide.

En cas d'hypotension et de chute de la diurèse en dessous de 30 ml.h^{-1}, le remplissage vasculaire sera guidé par l'analyse des données hémodynamiques et/ou échocardiographiques afin de compenser la vasodilatation secondaire au réchauffement.

Les hypothermies sévères, comprises entre 28 et 32 °C, doivent être prises en charge en milieu de réanimation et bénéficier d'une étroite surveillance cardiovasculaire et respiratoire. En l'absence de troubles hémodynamiques, un réchauffement actif externe par air pulsé, par exemple, doit être envisagé. Il est recommandé de limiter la température de l'air pulsé à 38 °C, dans un premier temps [68]. Si possible, le mélange gazeux inhalé et les perfusions seront réchauffés.

En cas d'intoxication médicamenteuse par des dépresseurs du système nerveux central, le recours à la dialyse pourra être envisagé. L'hémodiafiltration veineuse continue, mieux tolérée sur le plan hémodynamique, paraît une solution logique.

Lorsque l'hypothermie est profonde (moins de 28 °C), et que la victime est jugée instable sur le plan hémodynamique – notion d'arrêt circulatoire transitoire ou de passage en fibrillation ventriculaire lors du ramassage et du transport, ou bien bradycardie inférieure à 45 bpm mal tolérée [93, 94] –, en sus des mesures de réchauffement actif externe, un réchauffement rapide par voie interne doit être envisagé. En effet, une fibrillation ventriculaire ou une asystolie peuvent survenir à tout moment tant que la température centrale n'atteint pas 28 à 30 °C. Ce réchauffement doit être réalisé sous une surveillance étroite étant donné les

risques d'hypotension et d'insuffisance cardiaque qui peuvent être favorisés par le réchauffement rapide. Hormis le réchauffement des gaz inhalés et des perfusions, la mise en place d'une CEC par ECMO paraît constituer désormais la méthode de choix. D'autres techniques peuvent être envisagées en fonction des disponibilités locales et des lésions associées :

- en cas d'intoxication médicamenteuse, les procédés comportant une épuration extrarénale sont privilégiés dans la mesure du possible, si l'hémodynamique le permet ;
- en cas de traumatisme, les procédés nécessitant une héparinisation générale sont à éviter. Les méthodes d'irrigation des cavités naturelles doivent être envisagées en commençant par les procédés les moins invasifs (lavage gastrique chaud, par exemple). En cas d'hypothermie profonde avec arrêt circulatoire, la mise en route rapide d'une assistance circulatoire est la technique de choix. En cas de traumatisme sévère associé, notamment abdominal, il est souhaitable de disposer d'un circuit de CEC préhépariné. À défaut de disposer d'une CEC, il faut poursuivre le massage cardiaque et la réanimation tout en réalisant un réchauffement rapide par voie interne jusqu'à 30 °C, température où le choc électrique externe est susceptible de restaurer une activité cardiaque efficace. Ce réchauffement est obtenu à l'aide de gaz et de perfusion réchauffés et surtout par l'irrigation des cavités naturelles. C'est sans doute là que l'irrigation pleurale trouve sa place.

Surveillance à l'issue du réchauffement

Classiquement, il est recommandé de surveiller l'amylasémie et la lipasémie afin de dépister une éventuelle réaction pancréatique observée par certains dans les 2 ou 3 jours qui suivent le réchauffement. Le risque de voir survenir dans les mêmes délais un trouble de conduction auriculoventriculaire avec bradycardie justifie une surveillance étroite et, pour certains, la mise en place préventive d'une sonde d'entraînement électrosystolique dès que la température centrale atteint et dépasse 30 °C.

Références

[1] Vassal T., Benoit-Gonin B., Carret F., et al. Severe accidental hypothermia treated in an ICU : prognosis and outcome. *Chest.* 2001;120:1998–2003.

[2] Van der Ploeg G.J., Goslings J.C., Walpoth B.H., et al. Accidental hypothermia : rewarming treatments, complications and outcomes from one university medical centre. *Resuscitation.* 2010;81(11):1550–1555.

[3] Avellanas M.L., Ricart A., Botella J., et al. Management of severe accidental hypothermia. *Med Intensiva.* 2012;36:200–212.

[4] Danzl D.F., Pozos R.S. Accidental hypothermia. *N Engl J Med.* 1994;331:1756–1760.

[5] Durrer B., Brugger H., Syme D. The medical on-site treatment of hypothermia : ICAR-MEDCOM recommendation. *High Alt Med Biol.* 2003;4:99–103.

[6] Brown D.J.A., Brugger H., Boyd J., et al. Accidental hypothermia. *N Engl J Med.* 2012;367:1930–1938.

[7] Soar J., Perkins G.D., Abbas G., et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. *Resuscitation.* 2010;81:1400–1433.

[8] Bouachour G., Alquier P. Épidémiologie des hypothermies accidentelles. In: SRLF, eds. *Actualités en réanimation et médecine d'urgence.* Paris: Arnette; 1993:245–256.

[9] Brändström H., Johansson G., Giesbrecht G.G., et al. Accidental cold-related injury leading to hospitalization in northern Sweden : an eight-year retrospective analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2014;22:2–7.

[10] Bierens J.J., Uitslager R., Swenne van Ingen M.M., et al. Accidental hypothermia : incidence, risk factors and clinical course of patients admitted to hospital. *Eur J Emerg Med.* 1995;2:38–46.

[11] Megarbane B., Axler O., Chary I., et al. Hypothermia with indoor occurrence is associated with a worse outcome. *Intensive Care Med.* 2000;26:1843–1845.

[12] Johnson J.W., Gracias V.H., Schwab C.W., et al. Evolution in damage control for exanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma.* 2001;51:261–271.

[13] Wang H.E., Callaway C.V.V., Peitzman A.B., et al. Admission hypothermia and outcome after major trauma. *Crit Care Med.* 2005;33:1296–1301.

[14] Martin R.S., Kilgo P.D., Miller P.R., et al. Injury-associated hypothermia : an analysis of the 2004 national trauma data bank. *Schock.* 2005;24:114–118.

[15] Weyman A.E., Greenbaum D.M., William J.G. Accidental hypothermia in an alcoholic population. *Amer J Med.* 1974;56:13–21.

[16] Corneli H.M. Accidental hypothermia. *J Pediat.* 1992;120:671–679.

[17] Rousseau J.M., Marsigny B., Cauchy E., et al. Hypothermie en traumatologie. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1997;16:885–894.
[18] Deklunder G. Physiopathologie des hypothermies. In: SRLF, eds. *Actualités en réanimation et médecine d'urgence.* Paris: Arnette; 1993:257–274.
[19] Berger R.L. Nazi science : The Dachau hypothermia experiments. *N Engl J Med.* 1990;322:1435–1440.
[20] Mattu A., Brady W.J., Perron A.D. Electrocardiographic manifestations of hypothermia. *Am J Emerg Med.* 2002;20:314–326.
[21] Nolan J., Soar J. Images in resuscitation : The ECG in hypothermia. *Resuscitation.* 2005;64:133–134.
[22] Higuchi S., Takahashi T., Kabeya Y., et al. J Waves in accidental hypothermia. Body temperature and its clinical implications. *Circ J.* 2014;78:129–134.
[23] O'Keffe K.M. Accidental hypothermia : a review of 62 cases. *Ann Emerg Med.* 1977;6:491–496.
[24] Okada M., Nishimura F., Yoshino H., et al. The J wave in accidental hypothermia. *J Electrocardiol.* 1983;16:23–28.
[25] Aslam A.F., Aslam A.K., Vasavada B.C., et al. Hypothermia : evaluation, electrocardiographic manifestations, and management. *Am J Med.* 2006;119:297–301.
[26] Brooks C.M.C., Lu H.H., Lange G., et al. Effects of localized strecht of the sino atrial node region of the dog hear. *Amer J Physiol.* 1966;211:1197–1202.
[27] Nicolas F., Nicolas G., Heurtel A., et al. Vingt-quatre observations d'hypothermies accidentelles. *Anesth Anal Rean.* 1974;31:485–538.
[28] Rankin A.C., Rae A.P. Cardiac arrhythmias during rewarming of patients with accidental hypothermia. *Brit Med J.* 1984;289:874–877.
[29] Lonning P.E., Skulberg A., Abylhom A. Accidental hypothermia : review of the literature. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1986;30:601–613.
[30] Gillen J.P., Vogel M.F.X., Holterman R.K., et al. Ventricular fibrillation during orotracheal intubation of hypothermic dogs. *Ann Emerg Med.* 1986;15:412–416.
[31] Maaravi Y., Weiss T. The effects of prolonged hypothermia on cardiac function in a young patient with accidental hypothermia. *Chest.* 1990;98:1019–1020.
[32] Harari H., Regnier B., Rapin M., et al. Haemodynamic study of prolonged deep accidental hypothermia. *Eur J Intensive Care Med.* 1975;1:65–70.
[33] Reuler J.B. Pathophysiology, clinical settings and management. *Ann Intern Med.* 1978;89:519–527.
[34] Southwick F.S., Dalgish J.P. Recovery after prolonged asystolic cardiac arrest in profound hypothermia : a case report and litterature review. *JAMA.* 1980;243:1250–1253.
[35] Chyatte D., Elefteriades J., Kim B. Profound hypothermia and circulatory arrest for aneuvrism surgery. *J Neurosurg.* 1989;70:489–491.
[36] Saccani S., Beghi C., Fragnito C., et al. Carotic endarterectomy under hypothermic extracorporeal circulation : a method of brain protection for special patients. *J Cardiovasc Surg.* 1992;33:311–314.
[37] Walpoth B.H., Walpoth-Aslan B.N., Mattle H.P., et al. Outcome of survivors of accidental deep hypothermia and circulatory arrest treated with extracorporeal blood warming. *N Engl J Med.* 1997;337:1500–1505.
[38] Mallet M.L. Pathophysiology of accidental hypothermia. *QJ Med.* 2002;95:775–785.
[39] Larach M.G. Accidental hypothermia. *Lancet.* 1995;345:493–498.
[40] Bolte R.G., Black P.G., Bowers R.S., et al. The use of extracorporeal rewarming in a child submerged for 66 minutes. *JAMA.* 1988;260:377–379.
[41] Leitz K.H., Tsilimingas N., Guse H.G., et al. Accidental drowning with extreme hypothermia : rewarming with extracorporeal circulation. *Chirurg.* 1989;60:352–355.
[42] Gilbert M., Busund R., Skagseth A., et al. Resuscitation from accidental hypothermia of 13.7 °C with circulatory arrest. *Lancet.* 2000;355:375–376.
[43] Iyer A., Rajkumar V., Sadasivan D., et al. No one is dead until warm and dead. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:1042–1043.
[44] Husby P., Andersen K.S., Owen-Falkenberg A., et al. Accidental hypothermia with cardiac arrest : complete recovery after prolonged resuscitation and rewarming by extracorporeal circulation. *Intensive Care Med.* 1990;16:69–72.
[45] Lexow K. Severe accidental hypothermia : survival after 6 hours 30 minutes of cardiopulmonary resuscitation. *Arctic Med Res.* 1991;50(Suppl 6):112–114.
[46] Hilmo J., Naesheim T., Gilbert M. "Nobody is dead until warm and dead" : Prolonged resuscitation is warranted in arrested hypothermic victims also in remote areas – A retrospective study from northern Norway. *Resuscitation.* 2014;85:1204–1211.
[47] Auerbach P.S. Some people are dead when they're cold and dead. *JAMA Assn.* 1990;264:1856–1857.

[48] Lloyd E.L. Resuscitation. In: Lloyd E.L., ed. *Hypothermia and cold stress.* Rockville: Croom Helm; 1986:237–243.
[49] Mair P., Kornberger E., Furtwaengler W., et al. Prognostic markers in patients with severe accidental hypothermia and cardiocirculatory arrest. *Resuscitation.* 1994;27:47–54.
[50] Schaller M.D., Fischer A.P., Perret C.H. Hyperkaliemia; a prognostic factor during acute severe hypothermia. *JAMA.* 1990;264:1842–1845.
[51] MacKenzie M.A., Hermus A.R., Wollersheim H.C., et al. Thermoregulation and afterdrop during hypothermia in patients with poikilothermia. *Quart J Med.* 1993;86:205–213.
[52] Webb P. After drop of body temperature : an alternative explanation. *J Appl Physiol.* 1986;60:385–390.
[53] Romett T.T. Mechanism of afterdrop after cold water immersion. *J Appl Physiol.* 1988;65:1535–1538.
[54] Miller J.V., Danzl D.F., Thomas D.F. Urban accidental hypothermia : 135 cases. *Ann Emerg Med.* 1980;9:456–461.
[55] Moss J. Accidental severe hypothermia (review). *Surg Gynecol Obstet.* 1986;162:501–513.
[56] Matsuzaki Y., Matsukawa T., Ohki K., et al. Warming by resistive heating maintains perioperative normothermia as well as forced air heating. *Br J Anaesth.* 2003;90:689–691.
[57] Cheney F.W., Posner K.L., Caplan R.A., et al. Burns from warming devices in anaesthesia. *Anesthesiology.* 1994;80:806–810.
[58] Steele M.T., Nelson M.J., Sessler D.I., et al. Forced air speeds rewarming in accidental hypothermia. *Ann Emerg Med.* 1996;27:479–484.
[59] Taguchi A., Arkilic C.F., Ahluwalia A., et al. Negative pressure rewarwing vs forced-air warmig in hypothermic post anesthetic volunteers. *Anesth Analg.* 2001;92:261–266.
[60] Siew-Fong Ng, Cheng-Sim Oo, Khiam-Hong Loh, et al. A comparative study of three warming interventions to determine the most effective in maintaining perioperative normothermia. *Anesth Analg.* 2003;96:171–176.
[61] Koller R., Schnider T.W., Neidhart P. Deep accidental hypothermia and cardiac arrest : rewarming with forced air. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41:1359–1364.
[62] Negishi C., Hasegawa K., Mukai S., et al. Resistive-heating and Forced-air warming are comparably effective. *Anesth Analg.* 2003;96:1683–1687.
[63] Greif R., Rajek A., Laciny S., et al. Resistive heating is a more effective treatment for accidental hypothermia than metallic-foil insulation. *Ann Emerg Med.* 2000;35:337–345.
[64] Soreide E., Grahn D.A., Brock-Utne J.C., et al. A non invasive means to effectively restore normothermia in cold stressed individuals : a preliminary report. *J Emerg Med.* 1999;17:725–730.
[65] Shields C.P., Sixsmith D.M. Treatment of moderate to severe hypothermia in an urban setting. *Ann Emerg Med.* 1990;19:1093–1097.
[66] Weinberg A.D. The role of inhalation rewarming in the early management of hypothermia. *Resuscitation.* 1998;36:101–104.
[67] Sekar S., MacDonnell K.K., Namsirikul P., et al. Survival after prolonged submersion in cold water without neurological sequelae. *Arch Intern Med.* 1980;140:775–779.
[68] Locher T., Walpoth B., Pfluger D., et al. Akzidentelle hypothermie in der Schweiz (1980-1987) Kasuistik und prognostische faktoren. *Schweiz Med Wochenschr.* 1991;121:1020–1028.
[69] Kristensen G., Gravesen H., Benveniste D., et al. An oesophageal thermal tube for rewarming in hypothermia. *Acta Anesthesiol Scand.* 1985;29:846–848.
[70] Otto R.J., Metzler M.H. Rewarming from experimental hypothermia : comparison of heated aerosol inhalation, peritoneal lavage and pleural lavage. *Crit Care Med.* 1988;16:869–875.
[71] Barr G.L., Halvorsen L.O., Donovan A.J. Correction of hypothermia by continuous pleural infusion. *Surgery.* 1988;103:553–557.
[72] Kangas E., Niemela H., Kojo N. Treatment of hypothermic circulatory arrest with thoracotomy and pleural lavage. *Ann Chir Gynaecol.* 1994;83:258–260.
[73] Kjaergaard B., Bach P. Warming of patients with accidental hypothermia using warm water pleural lavage. *Resuscitation.* 2006;68:203–207.
[74] Peillon D., David G., Olivier L., et al. Réchauffement interne par irrigation pleurale dans l'hypothermie accidentelle profonde. *Rean Urg.* 1998;7:419–422.
[75] Turtiainen J., Halonen J., Syväoja S., et al. Rewarming a patient with accidental hypothermia and cardiac arrest using thoracic lavage. *Ann Thorac Surg.* 2014;97:2165–2166.
[76] Brunette D.D., Biros M., Mlinek E.J., et al. Internal cardiac massage and mediastinal irrigation in hypothermic cardiac arrest. *Amer J Emerg Med.* 1992;10:32–34.
[77] Laniewicz M., Lyn-Kew K., Silbergleit R. Rapid endovascular warming for profound hypothermia. *Ann Emerg Med.* 2008;51:160–163.

[78] Vretenar D.F., Urschel J.D., Parrott J.C., et al. Cardiopulmonary bypass resuscitation for accidental hypothermia. *Ann Thorac Surg.* 1994;58:895–898.
[79] Waters D.J., Belz M., Lawse D., et al. Portable cardiopulmonary bypass : resuscitation from prolonged ice-water submersion and asystole. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:1018–1019.
[80] Dunne B., Christou E., Duff O., et al. Extracorporeal-assisted rewarming in the management of accidental deep hypothermic cardiac arrest : a systematic review of the literature. *Heart Lung Circ.* 2014;23(11):1029–1035.
[81] Von Segesser L.K., Garcia E., Turina M. Perfusion without systemic heparinization for rewarming in accidental hypothermia. *Ann Thorac Surg.* 1991;52:560–561.
[82] Jones A.I., Swann I.J. Prolonged resuscitation in accidental hypothermia : use of mechanical cardio-pulmonary resuscitation and partial cardio-pulmonary bypass. *Eur J Emerg Med.* 1994;1:34–36.
[83] Baumgartner F.J., Janusz M.T., Jamieson W.R., et al. Cardiopulmonary bypass for resuscitation of patients with accidental hypothermia and cardiac arrest. *Can J Surg.* 1992;35:184–187.
[84] Hill J.G., Bruhn P.S., Cohen S.E., et al. Emergent applications of cardiopulmonary support : a multiinstitutionnal experience. *Ann Thorac Surg.* 1992;54:699–704.
[85] Morley D., Yamane K., O'Malley R., et al. Rewarming for accidental hypothermia in an urban medical center using extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Case Rep.* 2013;14:6–9.
[86] Ruttmann E., Weissenbacher A., Ulmer H., et al. Prolonged extracorporeal membrane oxygenation-assisted support provides improved survival in hypothermic patients with cardiocirculatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:594–600.
[87] Letsou G.V., Kopf G.S., Elefteriades J.A., et al. Is cardiopulmonary bypass effective for treatment of hyothermia arrest due to drowning or exposure ? *Arch Surg.* 1992;127:525–528.
[88] Eich C., Bräuer A., Kettler D. Recovery of a hypothermic drowned child after resuscitation with cardiopulmonary bypass followed by prolonged extracorporeal membrane oxygenation. *Resuscitation.* 2005;67:145–148.
[89] Pickering B.G., Briston G.K., Craiz D.B. Core rewarming by peritoneal injection in accidental hypothermia. *Anesth Analg.* 1977;56:574–577.
[90] Jessen K., Hagelsten J.O. Peritoneal dialyses in the treatment of profound accidental hypothermia. *Aviat Space Environ Med.* 1978;49:426–429.
[91] Spooner K., Hassani A. Extracorporeal rewarming in a severely hypothermic patient using venovenous haemofiltration in the accident and emergency department. *J Accid Emerg Med.* 2000;17:422–424.
[92] Komatsu S., Shimomatsuya T., Kobuchi T., et al. Severe accidental hypothermia succefully treated by rewarming strategy using continuous venovenous hemofiltration system. *J Trauma.* 2007;62:775–776.
[93] Holmström P., Boyd J., Sorsa M., et al. A case of hypothermic cardiac arrest treated with an external chest compression device (LUCAS) during transport and rewarming. *Resuscitation.* 2005;67:139–144.
[94] Golden FStC, Tipton M.J., Scott R.C. Immersion, near-drowning and drowning. *Brit J Anaesth.* 1997;79:214–225.

CHAPITRE 329

Coup de chaleur et hyperthermies malignes

F. Pesse; C. Giacardi; D. Commandeur

Véritable intoxication calorique, le coup de chaleur est un accident grave pouvant engager le pronostic vital. Il se définit comme une forme d'hyperthermie associée à une réponse inflammatoire systémique, conduisant à une défaillance multiviscérale dans laquelle prédomine l'encéphalopathie. On distingue le coup de chaleur classique (CCC) secondaire à l'exposition à une ambiance thermique chaude, et le coup de chaleur d'exercice (CCE) qui apparaît lors d'une activité physique intense et soutenue [1]. Deux accidents iatrogènes, cliniquement et biologiquement proches du coup de chaleur, doivent être individualisés : le syndrome malin des neuroleptiques et l'hyperthermie maligne peranesthésique (HMA).

Physiopathologie

L'organisme peut schématiquement être divisé en deux compartiments, thermorégulés différemment : un noyau central dont la température est étroitement contrôlée autour de 37 °C (température optimale de fonctionnement enzymatique), et une écorce périphérique (peau et tissu sous-cutané) dont la température moyenne est de 32 à 33 °C, mais qui peut varier selon la température ambiante avec une amplitude de 20 à 40 °C. L'homéothermie centrale résulte d'un équilibre constant entre production et élimination de chaleur, dépendant de l'aire préoptique de l'hypothalamus antérieur (principal centre thermorégulateur) en relation avec des thermorécepteurs cutanés et musculaires. La thermogenèse provient du métabolisme de base, dépendant de plusieurs paramètres (âge, sexe, corpulence et activité physique). Il produit 40 $W.m^{-2}.h^{-1}$ en moyenne au repos, et peut atteindre 900 $W.m^{-2}.h^{-1}$ dont 70 % de chaleur lors d'un marathon. Quatre phénomènes physiques permettent la thermolyse : la radiation par émission d'un rayonnement électromagnétique (60 % des échanges de chaleur avec l'environnement en conditions de repos et neutralité thermique), la convection vers un fluide en mouvement (12 % des échanges et principal mode d'échange thermique entre le noyau et l'écorce grâce à la circulation sanguine), la conduction avec un solide au contact de la peau (3 % des échanges), et l'évaporation consommant l'énergie thermique pour permettre le passage de l'état liquide à la vapeur par le biais de la sudation (25 % des échanges et dépendant du taux d'humidité). Dès que la température ambiante est supérieure à la température cutanée, seule l'évaporation persiste, assurant une perte de 0,58 kcal par millilitre de sueur [2].

L'accroissement des échanges thermiques de l'interface peau–air nécessite des modifications cardiovasculaires : augmentation du débit cardiaque (de l'ordre de 3 litres/min/°C et pouvant atteindre des débits élevés jusqu'à 20 litres/min), et redistribution des volumes sanguins splanchniques et rénaux vers la peau pour augmenter la perte calorique. La protection cérébrale est assurée par un système veineux calorifuge en situation de charge thermique : le sang collecté au niveau facial et céphalique est refroidi par la sudation et arrive directement au sinus caverneux [3]. Deux phénomènes améliorent l'adaptation de l'organisme à la chaleur : la tolérance thermique avec des mécanismes cellulaires rapides (quelques heures à quelques jours), et l'acclimatation intégrant des processus systémiques, notamment cardiovasculaires (augmentation de la volémie, diminution des pertes sodées rénales et sudoripares), plus longs à mettre en œuvre (> 7 jours) [4].

Bien que son étiopathogénie reste imparfaitement élucidée, la survenue d'un coup de chaleur est habituellement favorisée par une combinaison variable de facteurs dont le point commun est la diminution des capacités de l'individu à éliminer la charge thermique :

- intrinsèques : polymorphisme génétique, âges extrêmes, surcharge pondérale, altérations de la sudation (mucoviscidose, dermatose étendue), anomalies enzymatiques perturbant le métabolisme musculaire

(maladie de McArdle), maladie chronique (notamment celles réduisant les capacités d'augmentation du débit cardiaque) ;
- extrinsèques : conditions climatiques (chaleur, hygrométrie élevée, absence de vent), vêtements couvrants, effort intense et soutenu (spécialement compétition sportive) ;
- et circonstanciels : manque d'acclimatation et d'entraînement, état physiologique (fatigue, défaut d'apports caloriques et hydriques, infection), facteurs toxiques et médicamenteux (alcool, stimulants, médicaments interagissant avec la thermorégulation : anticholinergiques, diurétiques, etc.).

L'hyperthermie centrale engendre à l'échelon cellulaire une chaîne de lésions directes : arrêt des divisions cellulaires et ralentissement de l'activité mitochondriale. À partir de 42 °C, la stabilité protéique structurale est compromise, avec coagulation des protéines cytoplasmiques, dénaturation des systèmes enzymatiques et liquéfaction des lipides membranaires. La synthèse des *heatshockproteines* protégeant les cellules contre les effets délétères d'un stress thermique serait altérée chez les patients atteints de coup de chaleur [5]. L'ischémie mésentérique par baisse du débit splanchnique, à l'origine d'une translocation bactérienne, est le point de départ du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), dont le rôle dans la pathogénie du coup de chaleur est bien établi [6]. La médiation des altérations métaboliques et des dommages tissulaires est incomplètement résolue. La présence de taux circulants élevés de cytokines (particulièrement le *tumornecrosis factor alpha* [TNFα], les interleukines 1 alpha [IL-1α] et 6 [IL-6]) à la phase d'état du coup de chaleur et lors de son refroidissement semblait prouver leur implication dans la genèse du coup de chaleur [7]. Mais des études suggèrent par ailleurs une action protectrice de ces cytokines, indispensable à la récupération [5]. Plus récemment a été avancé le rôle des *toll-likereceptors* (TLR) comme médiateurs précoces de l'inflammation dans le coup de chaleur, pouvant contribuer aux lésions tissulaires en cas de TLR4 défaillant [8]. Le stress thermique est par ailleurs responsable d'une atteinte endothéliale avec libération de monoxyde d'azote et activation plaquettaire diffuse à l'origine d'une coagulopathie pouvant évoluer vers la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) [9]. La souffrance cellulaire thermique et les modifications hémodynamiques du coup de chaleur se traduisent par une atteinte organique diffuse : hépatique par nécrose centrolobulaire, myocardique par œdème et nécrose coagulative, musculaire par œdème myofibrillaire. Le système nerveux est un acteur essentiel de la physiopathologie du coup de chaleur : une ischémie cérébrale relative (par hypoperfusion, œdème, production d'espèces radicalaires, effets de l'inflammation et effets propres de la chaleur), à laquelle le cortex cérébelleux semble particulièrement sensible, se produit rapidement, expliquant la précocité des symptômes neurologiques et des lésions encéphaliques. De plus, la dysfonction cérébrale entraîne une atteinte de la régulation des fonctions physiologiques comme la thermorégulation ou l'efficacité cardiocirculatoire, précipitant la survenue du coup de chaleur et en aggravant les conséquences [10].

La physiopathologie de l'Hyperthermie Maligne per-Anesthésique repose sur l'existence d'une myopathie infraclinique secondaire à la mutation d'un canal calcique récepteur à la ryanodine de type 1 (RyR1). La contraction et la relaxation musculaires sont entièrement régies par la concentration de calcium libre cytosolique. L'homéostasie de la calcicytie est contrôlée par les canaux voltage-dépendants récepteurs aux dihydropyridines (DHPR) au niveau du tubule T pour le flux entrant, et par les canaux récepteurs à la ryanodine du réticulum sarcoplasmique (RS) pour le flux interne. La fonction physiologique du couplage excitation–contraction (CEC) est de traduire les potentiels d'action transmis par le sarcolemme en signaux de libération du calcium par le RS, ce qui augmente brutalement la calcicytie et déclenche la contraction cellulaire. Une mutation du canal RyR1 entraîne un dysfonctionnement du CEC à l'origine d'une augmentation du calcium libre cytoplasmique, provoquant une contraction musculaire continue qui peut aboutir à une hyperthermie et un épuisement des pompes membranaires [11]. Des similitudes cliniques et la présence d'anomalies aux tests diagnostiques de l'HMA chez des patients atteints de CCE suggéraient une proximité physiopathologique entre ces deux pathologies sans que ce lien soit formellement démontré.

Aspects clinicobiologiques

Coup de chaleur classique

Le CCC réalise un tableau clinique caractéristique associant une hyperthermie supérieure à 40 °C et des signes neurologiques centraux d'intensité variable : de simples modifications du comportement à des états confusionnels ou délirants, voire un coma d'emblée. Des convulsions surviennent dans 5 à 10 % des cas. Les pupilles sont habituellement en myosis et non réactives au stade de coma. Rarement sont observées des atteintes focalisées (hémiparésie, syndrome pyramidal ou cérébelleux). L'examen du liquide céphalorachidien, d'indication large devant le tableau neurologique fébrile, est le plus souvent normal, en dehors de rares pléiocytoses [2]. La peau du CCC est classiquement chaude et sèche. Les signes digestifs (vomissements, diarrhée) sont fréquents. Tachycardie et tachypnée *sine materia* sont la règle. Sur le plan

cardiovasculaire, une hypotension par hypovolémie est fréquente ; l'état de choc véritable est plus rare (20 à 65 % des cas selon les séries). Le profil hémodynamique est alors le plus souvent (80 % des cas) celui d'un sepsis grave avec un inotropisme cardiaque élevé, des résistances vasculaires basses, des pressions de remplissage normales ou basses et une réduction de l'extraction d'oxygène. Plus rarement, est trouvé un profil hypodynamique [12].

Les anomalies biologiques à la phase initiale sont dans 60 % des cas une alcalose respiratoire associée à une acidose métabolique par hyperlactatémie [13]. Sont par ailleurs trouvées : hypoxémie, hypokaliémie, hypophosphorémie et hyperglycémie. La natrémie peut être élevée, associée à une hémoconcentration dans le cadre d'une déshydratation globale ; ou basse, conséquence d'une réhydratation par solutés hypotoniques. Les créatines phosphokinases (CPK) sont habituellement augmentées mais sans rhabdomyolyse véritable. La numération sanguine montre une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et des plaquettes normales ou abaissées. Le bilan hépatique et la coagulation sont le plus souvent peu perturbés [2].

L'évolution peut se faire, même après refroidissement adapté, vers une défaillance polyviscérale associant : encéphalopathie, insuffisances rénale et hépatique, rhabdomyolyse, ischémie mésentérique, insuffisance cardiaque, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), CIVD [2, 4].

Coup de chaleur d'exercice

Le CCE se manifeste généralement par un trouble de conscience d'apparition brutale, avec une évolution biphasique séparée par un intervalle libre de durée variable. Il est parfois précédé d'une phase prodromique précoce souvent négligée (véritable anosognosie à valeur sémiologique) : crampes, signes digestifs (douleur abdominale, vomissements, parfois diarrhée), anomalies du comportement (confusion, agressivité, état pseudo-ébrieux). Le tableau clinique est similaire à celui d'un CCC, associant hyperthermie, désordres neurologiques variables jusqu'au coma aréactif, et anomalies cardiovasculaires. La déshydratation est moindre que dans le CCC, traduite chez le sujet conscient par une soif intense [14].

L'évolution est ensuite variable, le plus souvent positive faisant, pour certains auteurs, remettre en cause le diagnostic de CCE au profit de celui d'épuisement hyperthermique (*heat exhaustion*). Dans les autres cas, après une période libre pouvant excéder 24 heures, apparaissent les défaillances d'organe au premier rang desquelles rhabdomyolyse, cytolyse hépatique et insuffisance rénale. La rhabdomyolyse, constante, se manifeste par un œdème douloureux des masses musculaires avec élévation franche des CPK et de la myoglobine. Elle participe à l'atteinte rénale, le plus souvent fonctionnelle, avec oligurie, myoglobinurie voire hémoglobinurie. Dans les formes les plus sévères, le choc, l'acidose métabolique et les troubles de l'hémostase sont à l'origine d'une nécrose tubulaire aiguë (jusqu'à 25 % des formes sévères), qui peut évoluer vers l'insuffisance rénale chronique dans 8 % des cas [15]. L'atteinte hépatique, le plus souvent limitée à une cytolyse transitoire (prédominant sur les ASAT et maximale vers la 48^{e} heure), peut dans les formes les plus graves (environ 5 %) être à l'origine d'une insuffisance hépatocellulaire aiguë [16]. Par ailleurs, si une baisse temporaire et modérée du taux de prothrombine est habituelle dans les formes modérées, la CIVD est l'apanage des formes graves, traduite cliniquement par diverses localisations hémorragiques (points de ponction, localisations cutanées ou viscérales : digestives, pulmonaires, rénales et cérébrales). D'autres défaillances d'organes plus rares peuvent marquer la phase d'état : SDRA (dans le cadre du SIRS ou suite à une inhalation, aggravé par un œdème de surcharge par remplissage excessif ou défaillance cardiaque), atteinte cardiaque par nécrose myocardique ou hémorragie péricardique.

Le bilan biologique met en évidence dans 50 % des cas une hypokaliémie de déplétion, une natrémie normale ou basse, une hypoglycémie. L'hypocalcémie n'est pas rare, par fixation dans les muscles lésés, ainsi qu'une hypophosphorémie [14].

Syndrome malin des neuroleptiques, syndrome sérotoninergique, hyperthermie liée à l'ecstasy

Rares, ces trois entités ont comme substrat commun une hyperthermie pouvant entraîner le décès.

Le syndrome malin des neuroleptiques associe, chez un patient traité depuis une semaine (2 à 4 pour les formes à action prolongée) : hyperthermie, hypertonie musculaire, troubles neurovégétatifs (labilité tensionnelle, tachypnée/sialorrhée, tremblements, incontinence), troubles de la conscience, augmentation des CPK, acidose métabolique.

Le syndrome sérotoninergique, généralement consécutif à une association d'agonistes sérotoninergiques, associe dans sa forme grave : troubles de la conscience, troubles dysautonomiques (hyperthermie, hypersudation, mydriase, tachycardie, instabilité tensionnelle) et neuromusculaires (hypertonie, hyperréflexie, myoclonies, rhabdomyolyse).

L'hyperthermie est le risque majeur de la consommation d'ecstasy, pouvant être associée à d'autres symptômes : neurologiques (confusion, agitation, coma, convulsions), musculaires (hypertonie, rhabdomyolyse), cardiovasculaires (hypertension, tachycardie), CIVD, insuffisance rénale aiguë [17].

Hyperthermie maligne anesthésique

Si le rôle des anesthésiques volatils halogénés ne fait aucun doute dans le déclenchement des crises d'HMA, celui de la succinylcholine est moins clair : longtemps considéré comme agent potentialisateur, deux études récentes rapportent des cas où elle était seule impliquée dans le déclenchement de l'épisode [18, 19]. L'hypertonie musculaire des masséters, une tachycardie, une augmentation du CO_2 expiré et une augmentation progressive de la température centrale suffisent à faire suspecter la crise. L'hyperthermie supérieure à 40 °C, la rigidité musculaire généralisée, l'instabilité hémodynamique et les troubles du rythme apparaissent secondairement [11].

Traitement

Le pronostic dépend de la précocité du diagnostic et de la mise en œuvre du traitement approprié, associant réfrigération précoce et prise en charge hémodynamique adaptée. Cependant, la seule normalisation thermique pourrait ne pas être suffisante pour stopper l'inflammation, l'activation de la cascade coagulative et l'évolution vers la défaillance multiviscérale chez plus d'un tiers des patients [20].

Réfrigération

La réfrigération est la base du traitement, devant être débutée dès la phase préhospitalière. Elle peut être assurée par divers moyens, dont la finalité commune est l'accélération de la thermolyse. La conduction est fondée sur la création d'un gradient thermique : immersion dans un bain d'eau glacée, application de pains de glace sur les axes vasculaires, couvertures réfrigérantes, techniques invasives par administration de solutés froids intraveineux ou lavage des cavités vésicale, gastrique, colique ou péritonéale. L'évaporation repose sur la création d'un gradient de pression de vapeur d'eau, obtenu par pulvérisation d'eau sur la peau associée à un courant d'air chaud afin d'éviter la vasoconstriction cutanée. Le *Body Cooling Unit* (BCU) répond à ces contraintes, associant une pulvérisation d'eau à 15 °C sous un courant d'air à 45 °C et 30 $m.min^{-1}$. La perte calorique ainsi obtenue est de 200 kcal/5 min [21, 22]. Le tunnel réfrigérant, constitué d'un bac de glace, d'une ventilation et d'un drap maintenu humide, est une variante simple mais ne permet pas de maintenir la vasodilatation cutanée.

La défervescence doit être la plus rapide possible, sans qu'il y ait de valeur-seuil consensuelle, une température rectale inférieure ou égale à 39 °C semblant satisfaisante en termes de mortalité. Les techniques par conduction paraissent plus efficaces que celles par évaporation sur la vitesse de refroidissement, mais moins bien tolérées. Le choix dépend finalement surtout des possibilités pratiques et des habitudes locales [20].

Réhydratation et prise en charge hémodynamique

L'existence d'une instabilité hémodynamique et, a fortiori, la nécessité de recourir aux amines vasoactives sont des facteurs pronostiques indépendants reconnus des coups de chaleur [20]. La mise en œuvre d'une stratégie adaptée au profil hémodynamique individuel constitue donc un élément décisif de la prise en charge. Il n'existe pas de recommandation concernant la nature ou le volume du soluté de remplissage. Néanmoins, en raison des similitudes physiopathologiques avec les états septiques graves, les recommandations concernant le support hémodynamique de ces derniers peuvent être extrapolées aux coups de chaleur : titration du remplissage par cristalloïdes, complété en cas d'inefficacité par le recours aux amines avec mise en œuvre d'un monitorage invasif [23].

Autresthérapeutiques

Les alternatives sont limitées. Les antipyrétiques sont à proscrire d'une part en raison de l'absence d'efficacité prouvée sur l'hyperthermie des coups de chaleur, d'autre part à cause du risque iatrogène : hémorragique des salicylés et hépatique du paracétamol. Le dantrolène est utilisé dans l'HMA pour son effet inhibiteur calcique sur le muscle strié. En l'absence d'efficacité prouvée, il n'est pas recommandé dans le CCC ou le CCE [24].

L'insuffisance rénale aiguë avec ou sans hyperkaliémie menaçante peut imposer le recours à l'épuration extrarénale. Une insuffisance hépatique fulminante pourra faire discuter une transplantation hépatique précoce [16, 25].

Évolution et pronostic

Les données épidémiologiques concernant le CCC témoignent d'une mortalité élevée (jusqu'à 60 % lors de la vague de chaleur de 2003 [22, 26]), essentiellement par survenue d'un syndrome de défaillance multiviscérale. De plus, la mortalité hospitalière après sortie des soins intensifs semble surtout attribuable aux séquelles neurologiques. La canicule du mois d'août 2003 a été responsable en France d'environ 15 000 décès supplémentaires, principalement chez les sujets fragiles et âgés. L'analyse rétrospective a permis de dégager des facteurs de risque de mortalité indépendants : niveau important de température centrale, allongement du temps de prothrombine à l'entrée, score SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score*) élevé, retard diagnostique, absence d'air conditionné dans les structures sanitaires. En revanche, s'ils favorisent la survenue d'un coup de chaleur, l'âge, les comorbidités, les médicaments ou l'alcool ne semblent pas avoir d'impact pronostique. L'apparition d'une hypophosphorémie est un facteur de gravité à la signification pronostique établie [22].

La guérison sans séquelle est habituelle au cours du CCE si la réponse au refroidissement est rapidement favorable. Un coma et/ou une hyperthermie prolongés, la survenue de convulsions sont des éléments pronostiques péjoratifs. L'intensité de la rhabdomyolyse ne semble pas corrélée au risque rénal. Les séquelles neurologiques sont rares, surtout représentées par une atrophie cérébelleuse (28 à 41 % des cas sévères [15]), des lésions de la corne médullaire antérieure, ou diverses neuropathies périphériques.

Prévention

La prévention repose sur l'éviction des facteurs de risques de coup de chaleur. La canicule de 2003 a donné naissance au Plan national canicule du ministère de la Santé qui prévoit un ensemble de mesures préventives dont la mise en place d'un système d'alerte. L'évaluation du niveau de contrainte thermique dans un environnement donné peut se faire au moyen de l'indice WBGT (*Wet bulb globe temperature*). L'acclimatation aux ambiances chaudes permet le développement des mécanismes protecteurs afin de limiter les conséquences d'un stress thermique.

La recherche d'une myopathie infraclinique dans le CCE par tests de contracture in vitro sur biopsie musculaire, analyse métabolique par spectroscopie de résonance magnétique du phosphore 31 et recherche de marqueurs génétiques peut être nécessaire, notamment en l'absence de facteur favorisant évident.

Références

[1] Bouchama A., Knochel J.P. Heat stroke. *N Engl J Med.* 2002;346:1978–1988.
[2] Rahmoune C., Bouchama A. Le coup de chaleur. *Réanimation.* 2004;13:190–196.
[3] Caputa M. Selective brain cooling : a multiple regulatory mechanism. *J ThermBiol.* 2004;29:691–702.
[4] Hausfater P., Riou B. Hyperthermie de l'adulte et coup de chaleur. In: *EMC (Elsevier Masson, Paris), Médecine d'urgence.* 2007:1–12 27-030-D-30.
[5] Wang Z.Z., Wang C.L., Wu T.C., et al. Autoantibody response to heat shock protein 70 in patients with heatstroke. *Am J Med.* 2001;111:654–657.
[6] Leon L.R., Helwig B.G. Heat stroke : role of the systemic inflammatory response. *J Appl Physiol.* 2010;109:1980–1988.
[7] Leon L.R. Heat stroke and cytokines. *Prog Brain Res.* 2007;162:481–524.
[8] Dehbi M., Uzzaman T., Baturcam E., et al. Toll-like receptor 4 and high-mobility group box 1 are critical mediators of tissue injury and survival in a mouse model for heatstroke. *PLoS One.* 2012;7: e44100.
[9] Bouchama A., Hammami M.M., Haq A., et al. Evidence for endothelial cell activation/injury in heatstroke. *Crit Care Med.* 1996;24:1173–1178.
[10] Bazille C., Megarbane B., Bensimhon D., et al. Brain damage after heat stroke. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005;64:970–975.
[11] Schneiderbanger D., Johannsen S., Roewer N., et al. Management of malignant hyperthermia : diagnosis and treatment. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:355–362.
[12] Dahmash N.S1., al Harthi S.S., Akhtar J. Invasive evaluation of patients with heat stroke. *Chest.* 1993;103:1210–1214.

[13] Bouchama A., De Vol E.B. Acid-base alterations in heatstroke. *Intensive Care Med.* 2001;27:680–685.
[14] Bourdon D., Koulmann N., Canini F., et al. Coup de chaleur d'exercice. EMC (Elsevier Masson, Paris). In: *Anesthésie-Réanimation.* 2013:1–8 36-726-F-10.
[15] Sithinamsuwan P., Piyavechviratanat K., Kitthaweesin T., et al. Exertional heatstroke : early recognition and outcome with aggressive combined cooling – a twelve years experience. *Mil Med.* 2009;174:496–502.
[16] Hadad E1., Ben-Ari Z., Heled Y., et al. Liver transplantation in exertional heat stroke : a medical dilemma. *Intensive Care Med.* 2004;30:1474–1478.
[17] Hanna J., Danel V., Saviuc P. Hyperthermie du syndrome maline des neuroleptiques, du syndrome sérotoninergique, ou liée à l'ecstasy : approche thérapeutique. *Réanimation.* 2001;10:412–417.
[18] Schuster F., Johannsen S., Schneiderbanger D., et al. Evaluation of suspected malignant hyperthermia events during anesthesia. *BMC Anesthesiol.* 2013;13:24.
[19] Riazi S., Larach M.G., Hu C., et al. Malignant hyperthermia in Canada : characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesth Analg.* 2014;118:381–387.
[20] Bouchama A., Dehbi M., Chavez-Carballo E. Cooling and hemodynamic management in heat stroke : practical recommandations. *Crit Care.* 2007;11:R54.
[21] Weiner J.S., Khogali M. A physiological body cooling unit for treatment of heat stroke. *Lancet.* 1980;327:507–509.
[22] Misset B., De Jonghe B., Bastuji-Garin S., et al. Mortality of patients with heatstroke admitted to intensive care units during the 2003 heat wave in France : a national multiple-center risk-factor study. *Crit Care Med.* 2006;34:1087–1092.
[23] Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al. Surviving Sepsis Campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. *Intensive Care Med.* 2013;39:165–228.
[24] Orser B. Dantrolene sodium and heatstroke. *Crit Care Med.* 1992;20:1192–1193.
[25] Williams R., Wendon J. Indications for orthotopic liver transplantation in fulminant hepatic failure. *Hepatology.* 1994;20:55–105.
[26] Pease S., Bouadma L., Kermarrec N., et al. Early organ dysfunction course, cooling time and outcome in classic heat stroke. *Intensive Care Med.* 2009;35:1454–1458.

CHAPITRE 330

Intoxication aiguë par le monoxyde de carbone

J. Aboab; T. Hullin; D. Annane

Les intoxications au monoxyde de carbone (CO) continuent de provoquer des centaines de décès par an et des milliers de prises en charge médicale dans le monde entier. Il s'agit d'un gaz inodore, incolore et insipide. Il est volatil et diffusible. Ses propriétés expliquent qu'il est difficile à détecter simplement, ce qui fait tout le danger des intoxications. Les détecteurs de CO portables sont actuellement recommandés pour les équipes de secours. Ils permettent un diagnostic et une mise en route précoce de l'oxygénothérapie.

Incidence

Aux États-Unis, les intoxications au CO sont responsables de plus de 40 000 consultations aux urgences et de 5000 à 6000 décès par an, ce qui en fait l'une des premières causes de décès par empoisonnement [1–3]. En France, une surveillance épidémiologique, coordonnée par l'Institut national de veille sanitaire (InVS), a été mise en place depuis 2005. Ce registre présente la limite de tous les registres dont la déclaration n'est pas obligatoire. La conséquence est une sous-estimation ; cependant, il présente l'avantage de donner une photographie annuelle des intoxications déclarées en France. À noter que, par définition, dans ce registre, les victimes d'intoxication au CO dans les suites d'un incendie ne sont pas colligées. À titre d'exemple, 22 % des patients ayant bénéficié d'une séance d'oxygénothérapie hyperbare dans le caisson du service de réanimation de l'hôpital Raymond Poincaré de Garches sont des victimes d'incendie. Cela implique également une sous-estimation du nombre total des intoxiqués. Depuis la mise en place de ce système de surveillance, le nombre de sujets impliqués en France est stable, aux alentours de 4000 par an [4]. Il existe une forte saisonnalité avec près des trois quarts des intoxications survenant en période dite de chauffe (d'octobre à mars). Dans plus de 80 % des cas, il s'agit d'intoxications d'origine domestique. Le plus souvent, elles font suite à un défaut d'aération d'appareils de chauffage : chauffe-eau, poêle à charbon, chaudière, ou à un dysfonctionnement. Vingt-cinq pour cent des intoxications sont liées à l'utilisation d'un appareil non raccordé comme un brasero, un groupe électrogène ou un chauffage mobile d'appoint.

Depuis 2005, le nombre de victimes reste stable. La mortalité diminue régulièrement depuis les années 1970 pour passer d'un taux de mortalité de 0,55 pour 100 000 habitants à un taux de 0,15 actuellement, soit un peu plus de 100 patients décédés par an. Ces données sont issues des certificats de décès (source : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès : CepiDC-Inserm) et ne concernent que les intoxications au CO pure d'origine accidentelle après exclusion des tentatives de suicide et des victimes d'incendie [5].

Les origines de la production de monoxyde de carbone

Le CO est un gaz incolore, inodore et insipide. Comme sa densité est voisine de celle de l'air, il se répand facilement dans tout l'espace. Ses propriétés expliquent qu'il est impossible à détecter sans appareil spécifique, ce qui fait tout le danger de ces intoxications. Il est produit à l'occasion d'une réaction chimique de combustion incomplète. Cette réaction chimique ne peut se produire que si l'on réunit trois éléments : un combustible, un comburant et une énergie d'activation en quantité suffisante. La combustion cesse dès qu'un élément de ce triangle se retrouve en quantité insuffisante. Dans le cas qui nous concerne, le combustible est un composé formé de carbone, le comburant est l'oxygène et l'énergie d'activation est une source de chaleur. Toutes les situations aboutissant à un défaut de comburant, en l'occurrence d'oxygène, peuvent aboutir à la production de CO.

Physiopathologie

Le CO n'est pratiquement pas métabolisé dans l'organisme ; il est éliminé quasi exclusivement dans l'air expiré. Au repos, sa demi-vie d'élimination est d'environ 4 heures. Elle diminue lors de l'inhalation d'oxygène, d'autant plus que la pression partielle est élevée [6].

Hypoxie tissulaire

L'hypoxie tissulaire est induite par la liaison entre l'hémoglobine et le CO. Ce dernier induit également un déplacement vers la gauche et une modification de forme de la courbe de dissociation de l'hémoglobine, ce qui contribue à limiter la libération d'oxygène au niveau tissulaire. L'hypoxie tissulaire résultante aura comme effet d'augmenter la ventilation minute, ce qui augmente l'absorption pulmonaire du CO.

La liaison à la myoglobine altère également les capacités de phosphorylation oxydative des muscles. Cette protéine transporte l'oxygène dans les cellules musculaires, squelettiques et cardiaques. La fixation du CO la rend non fonctionnelle. Ce mécanisme s'ajoute donc au précédent (liaison à l'hémoglobine) et majore l'hypoxie musculaire.

Le CO bloque également le fonctionnement du cytochrome C oxydase. Il s'agit du quatrième complexe enzymatique de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette chaîne est constituée d'un ensemble de complexes protéiques qui assurent des transferts de protons et/ou d'électrons au niveau de la membrane interne de la mitochondrie. Le gradient de protons induit par le fonctionnement des complexes aboutit in fine à la production d'énergie à partir de l'oxygène. Le CO, en bloquant le fonctionnement de cette chaîne, induit une impossibilité d'utiliser l'oxygène comme substrat énergétique et la nécessité pour l'organisme de privilégier d'autres voies métaboliques, notamment celle de l'acide lactique [7]. Il existe donc, en plus du défaut d'apport, un défaut d'utilisation de l'oxygène. Ces phénomènes seraient associés à des lésions apoptotiques, notamment au niveau cérébral [8].

Peroxydation lipidique

L'hypoxie tissulaire à elle seule n'explique pas la survenue de symptômes retardés. Elle provoque une agrégation plaquettaire et une dégranulation des neutrophiles. Ces phénomènes induisent la production de myélopéroxydases, de protéases et d'espèces réactives de l'oxygène qui favorisent la peroxydation lipidique [9, 10]. Les produits de cette peroxydation forment des complexes avec les protéines de la myéline, altérant ainsi sa structure [9]. Ces modifications de structure déclenchent une réaction immunitaire augmentant l'activité microgliale, susceptible de provoquer des lésions neurologiques à distance.

Manifestations cliniques inaugurales

Les signes cliniques inauguraux sont polymorphes, dénués de la moindre spécificité, ce qui, en l'absence de contexte évocateur, rend le diagnostic difficile voire impossible [11]. Au cours des intoxications, les premiers symptômes qui apparaissent sont les céphalées, les nausées/vomissements, les vertiges, l'asthénie et le malaise (Tableau 330.1).

Tableau 330.1

Effectifs et fréquences des signes cliniques ou biologiques des intoxications au monoxyde de carbone déclarées au système de surveillance de l'InVS durant 5 ans (total : 3155 patients).

Signes cliniques	Effectifs	Fréquence
Asthénie	86	2,7 %
Céphalées	1078	34,2 %
Nausée/vomissement	411	13,0 %
Vertiges/lipothymie	195	6,2 %
Paralysie transitoire spontanément réversible	9	0,3 %
Perte de connaissance transitoire spontanément réversible	206	6,5 %
Angor	2	0,06 %
Infarctus	6	0,2 %
Œdème aigu pulmonaire	0	0 %
Convulsions	14	0,4 %
Coma	14	0,4 %
Accident vasculaire cérébral	0	0 %
Choc	2	0,06 %
Rhabdomyolyse	2	0,06 %
Acidose sévère	2	0,06 %
Arythmie ventriculaire	2	0,06 %

La céphalée est le symptôme le plus fréquent [12]. Les caractéristiques des céphalées induites par l'intoxication au CO sont variées et ne permettent pas d'orienter le diagnostic étiologique [13]. Le coma induit par l'intoxication au CO est hypertonique, avec une rigidité de décérébration ou de décortication (50 % des cas), ou hypotonique (14 %), ou de tonus normal (36 %) [14, 15].

Des signes d'irritation pyramidale peuvent être retrouvés dans les formes hypotoniques ou à tonus normal. L'amélioration rapide de l'état de conscience sous oxygénothérapie a une forte valeur diagnostique. Un syndrome coronarien aigu ou une insuffisance cardiaque aiguë peuvent être observés chez un sujet coronarien par baisse de l'apport myocardique en oxygène. Ces tableaux sont à différencier des rares cas de défaillance cardiaque liée à la toxicité directe du CO sur le cardiomyocyte. Dans les cas fatals, la classique teinte cochenille des téguments oriente sur la cause du décès. Cette présentation clinique est résumée par un score de gravité, le *Poisoning Severity Score* (PSS) [16] qui classe les intoxications en 5 stades de gravité croissante (Tableaux 330.2 et 330.3).

Tableau 330.2

Classification de gravité de l'intoxication au monoxyde de carbone.

0	Pas de symptôme
1	Inconfort, fatigue, céphalées
2	Signes généraux aigus (nausées, vomissements, vertige, malaise, asthénie intense) à l'exclusion de signes neurologiques ou cardiologiques
3	Perte de conscience transitoire spontanément réversible ou signes neurologiques ou cardiologiques n'ayant pas les critères de gravité du niveau 4 (à l'exclusion de ceux mentionnes au stade suivant)
4	Signes neurologiques (convulsions ou coma) ou cardiovasculaires (arythmie ventriculaire, œdème pulmonaire, infarctus du myocarde ou angor, choc, acidose sévère) graves
5	Décès

Tableau 330.3

Effectifs et fréquences des niveaux de gravité des intoxications au monoxyde de carbone déclarées au système de surveillance de l'InVS durant 5 ans (total : 3155).

Gravité	Effectifs	Fréquences
0	1543	48,9 %
1	853	27,0 %
2	485	15,4 %
3	209	6,6 %
4	34	1,1 %
5	31	1 %

Méthodes de dosage et manifestations biologiques

Mesure du monoxyde de carbone

La mesure de la concentration de CO a longtemps été considérée exclusivement comme une aide au diagnostic, notamment pour les cas incertains. Son caractère pronostique n'a jamais été démontré compte tenu du nombre important de facteurs confondants ; par exemple délai entre l'extraction de l'environnement toxique et la réalisation du prélèvement sanguin, modalités de l'oxygénothérapie, ventilation minute du patient [17, 18]. Aujourd'hui, la généralisation de l'utilisation de détecteurs de CO permettant la quantification de la présence de CO dans l'atmosphère et chez le patient sur le site de l'intoxication pourrait en revaloriser l'intérêt pronostique.

Mesure du monoxyde de carbone dans les gaz (environnement ou air expiré)

Dans l'atmosphère, la méthode de référence est le dosage en chromatographie gazeuse. Elle est peu utilisée car très complexe. Les méthodes électrochimiques sont plus aisées. Les capteurs utilisés sont ampérométriques, c'est-à-dire qu'ils mesurent le courant entre une anode et une cathode. Le gaz réagit au contact de l'électrode couverte de catalyseur, ce qui produit un courant proportionnel à sa concentration. Il existe d'autres techniques moins répandues car moins précises (les techniques colorimétriques) ou plus coûteuses (les techniques infrarouges). Les résultats sont exprimés en partie par million (ppm). Un taux supérieur à 50 ppm est considéré comme anormal. Le plus souvent, ces résultats sont automatiquement convertis par l'appareil à partir d'abaques en pour cent d'HbCO. Pour la pratique, il est important de se souvenir que les valeurs d'HbCO données par ces appareils ne sont pas mesurées mais calculées.

Cette méthode très simple nécessite cependant la collaboration active du patient. Il doit réaliser une inspiration profonde suivie d'une apnée de 20 secondes, puis une expiration maximale à travers le circuit collecteur jusqu'à l'obtention d'une valeur. En cas de troubles de la conscience, c'est-à-dire d'intoxication sévère, cette méthode n'est donc pas réalisable.

Ces appareils peuvent également détecter le CO dans l'air ambiant. Ils fonctionnent sur le même principe que les appareils de mesure du CO expiré. Ils se repartissent en détecteurs portatifs professionnels pour les personnels potentiellement exposés au CO (sapeurs-pompiers, industrie chimique ou sidérurgique), ou en détecteurs fixes installés sur un lieu public ou privé. Une circulaire de la Direction générale de la santé de 1995 (DGS/SQ2/95.1) recommande l'utilisation de détecteurs portables de CO pour les équipes de sauveteurs comme moyen d'alerte en atmosphère à haute concentration en CO.

Mesure de l'HbCO

Dans le sang, la mesure est effectuée par une technique simple, rapide et nécessitant un volume de prélèvement faible. Elle est fondée sur le principe de la spectrophotométrie. Le spectre de mesure couvre les longueurs d'ondes de 400 à 600 nm. Chaque pigment sanguin (HbCO, metHb, HbO_2, etc.) possédant des longueurs d'ondes d'absorption maximal spécifiques, il est aisé de mesurer la proportion de chacun d'entre eux. Un taux d'HbCO supérieur à 10 % est un critère de diagnostic généralement admis. Sa sensibilité est

bonne, mais sa spécificité est médiocre. Ce n'est donc pas un bon facteur pronostique. Enfin, son dosage peut se faire indifféremment sur sang artériel ou veineux avec la même précision [19]. Il est à noter que l'oxymétrie de pouls standard n'est plus fiable pour mesurer la saturation en oxygène en cas d'intoxication au CO. En effet, ces appareils ne différencient pas l'HbCO de l'HbO_2 [20]. Dans ce cas, la différence entre la valeur de saturation en oxygène fournie par l'oxymétre de pouls (SpO_2) et la valeur mesurée sur gaz du sang (SaO_2) donne une estimation de l'HbCO dans les cas d'intoxication au CO sans méthémoglobine [21].

Depuis 2005, des oxymètres de pouls à ondes multiples (OPOM), ou CO-oxymètres, sont disponibles. Cette méthode d'oxymétrie permet d'obtenir une valeur de la saturation du sang en oxyhémoglobine, mais également en HbCO et méthémoglobine. Les OPOM étudient l'absorption de la lumière dans le sang capillaire sur 8 longueurs d'onde réparties dans le visible et l'infrarouge (au lieu de 2 pour l'oxymétrie pulsée classique), ce qui permet de distinguer l'absorption de l'HbCO de celle de l'oxyhémoglobine et de celle de la méthémoglobine. Le seul appareil de ce type approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) est le Masimo Rad 57®. Deux études sur le Rad 57® retrouvent un biais (différence moyenne entre les deux méthodes) de −1,22 % à + 3,15 % et une précision (déviation standard de la moyenne des différences) de 2,19 % à 2,36 % [22, 23]. Ces résultats suggèrent une précision satisfaisante pour la pratique courante. Toutefois, une étude a identifié une fourchette de différences entre la méthode de référence et le Masimo® variant de + 14,4 % à −11,6 %, ce qui induit une précision bien inférieure à celle rapportée par ailleurs [24]. Dans cette étude, 52 % des participants ayant la peau noire, une imprécision de la mesure plus importante liée à la couleur de la peau est suspectée. Actuellement, aucune autre étude n'a confirmé ou infirmé cette hypothèse.

Les autres anomalies biologiques

De nombreuses anomalies biologiques peuvent être associées à l'intoxication : une élévation de l'amylase, des transaminases, des CPK, sans qu'il soit facile de distinguer le rôle propre du CO, de l'anoxie, de l'éventuel décubitus prolongé provoqué par le coma. Une acidose lactique est également souvent présente, témoignant du métabolisme anaérobie induit par le CO et par une co-intoxication au cyanure souvent présente lors des intoxications aux fumées d'incendie. La pression partielle en oxygène est normale en l'absence de complications pulmonaires.

Facteurs pronostiques

Dans le cadre de l'intoxication aux CO, deux pronostics distincts sont à différencier : le pronostic à court terme et le pronostic à long terme.

Mortalité liée au CO

La mortalité précoce de l'intoxication aux CO intervient le plus souvent suite à une défaillance neurologique ou circulatoire. Les principaux facteurs de risque de décès sont : 1) les comorbidités, notamment cardiaques ; 2) la nécessité de recourir à la ventilation mécanique [18] ; 3) la défaillance hémodynamique ; 4) un taux de lactates à l'admission supérieur à 2,1 mmol/l [25] ; 5) l'atteinte cardiaque définie par une élévation de la troponine et/ou une modification ECG [26]. En effet, dans une cohorte de 230 patients victimes d'intoxication au CO grave, la mortalité à long terme des patients ayant présenté une atteinte cardiaque même minime était significativement plus importante que celle des patients n'en ayant pas présenté [27]. Le mécanisme et les causes de leur décès ne sont pas toujours bien précisés, mais les décès présumés d'origine cardiaque semblent majoritaires. Le contexte de l'intoxication conduisant à une intoxication au CO pure ou mixte, c'est-à-dire gaz d'échappement et fumées d'incendie, est également un facteur pronostique. En effet, les intoxications par fumées d'incendie sont associées à une mortalité plus élevée, environ 20 % dans notre expérience. Le risque de mortalité à long terme parmi les victimes d'intoxication au CO est supérieur à celui escompté. Notamment, les survivants d'une intoxication volontaire au CO ont un risque de décès par suicide multiplié par 32, et lié à l'alcoolisme par 14. Dans ce groupe, la médiane de décès est de 3,3 ans. Parmi les survivants d'une intoxication non volontaire au CO, une surmortalité globale est également observée (ratio de mortalité standardisée à 1,3) avec un risque particulièrement élevé de décès par chute d'une échelle ou d'un échafaudage [28].

Séquelles neurologiques

Le pronostic à long terme concerne essentiellement l'atteinte neurologique. Elle est beaucoup plus subtile à évaluer. Elle est la conséquence de l'hypoxie et/ou des effets du CO sur le métabolisme neuronal

intracellulaire et concerne près de 30 % des patients [29]. Deux syndromes séquellaires principaux peuvent survenir après exposition aiguë au CO. Le premier est caractérisé par la persistance de séquelles neurologiques, le second par la survenue de signes neurologiques après un intervalle libre de 2 à 6 semaines (le syndrome post-intervallaire). La présentation clinique de ces atteintes neurologiques est très variable. Celles-ci peuvent être associées à des difficultés scolaires ou professionnelles. Les facteurs de risque de séquelles sont : 1) un âge supérieur à 36 ans, 2) un taux de carboxyhémoglobine supérieure à 25 %, 3) l'existence d'une perte de connaissance initiale [30]. Chez les patients n'ayant pas perdu connaissance, l'existence de céphalées et d'étourdissement est associée à une augmentation du risque de survenue de séquelles neurologiques à 1 mois [18]. Enfin, certains auteurs suggèrent que le dosage de la protéine SB100 pourrait aider à identifier les patients les plus à risque de séquelles neurologiques [31].

Cas particulier de la femme enceinte

La spécificité de la femme enceinte tient non pas à une physiopathologie particulière du CO au cours de la grossesse mais aux caractéristiques spécifiques de la toxicité et de la cinétique du CO chez le fœtus.

Spécificité de la physiopathologie fœtale

Le passage de la barrière placentaire est passif suivant le gradient de pression en CO. Dans les suites, sa fixation à l'hémoglobine fœtale induit une hypoxémie plus importante que celle de la mère. En effet, l'hémoglobine fœtale a une affinité pour l'oxygène plus importante que l'hémoglobine des adultes. Sa courbe de dissociation de l'hémoglobine est donc déviée vers la gauche par rapport à la courbe de l'hémoglobine adulte. Cette propriété a pour conséquence de diminuer la quantité d'oxygène disponible pour une saturation donnée. À l'occasion de l'exposition au CO, comme chez l'adulte, la courbe de dissociation de l'hémoglobine fœtale est déviée sur la gauche, ce qui rend la délivrance de l'oxygène encore plus difficile. Ce phénomène est associé à une affinité du CO pour l'hémoglobine fœtale trois fois supérieure à celle de l'hémoglobine maternelle [32]. Le temps de fixation entre le CO est l'hémoglobine fœtale est donc prolongé par rapport au temps de fixation maternelle. Il en est de même pour les autres protéines héminiques intracellulaire (par exemple cytochrome, myoglobine). À ces anomalies de l'utilisation de l'oxygène s'ajoute l'hypoxémie maternelle.

Conséquences de l'anoxie fœtale

Il existe peu de données épidémiologiques. Une étude prospective multicentrique, réalisée en 1991, a inclus 40 patientes. Dans 9 % des cas analysables, une complication fœtale significative a été identifiée [33]. Par ailleurs, de nombreux cas rapportés suggèrent que le risque de malformation neurologique fœtale dans les suites d'une intoxication maternelle est d'autant plus important que l'intoxication maternelle est sévère. Ce risque serait diminué par l'oxygénothérapie hyperbare [34].

Schéma de prise en charge

Certaines mesures non spécifiques comme la prise en charge d'un coma, d'une hypotension, d'un œdème pulmonaire ne seront pas envisagées ici. Les intoxications mixtes, incendie notamment, posent des problèmes particuliers qui ne seront pas décrits ici, mais qui sont traités dans d'autres chapitres de ce livre. Nous limiterons la description de cette prise en charge à celle des intoxications pures au CO, qui pour l'essentiel représentent les intoxications provoquées par une cause domestique.

L'utilisation de l'oxygénothérapie normobare (ONB) n'est pas discutée dans la littérature. L'oxygène pur doit être appliqué précocement. Comme il faut obtenir une fraction d'oxygène dans l'air inspiré (FiO_2) la plus proche possible de 100 %, des sondes ou des lunettes sont évidemment inappropriées. Il faut utiliser un masque à haute concentration ou veiller à régler la FiO_2 du ventilateur à 1.

La durée de cette oxygénothérapie est mal codifiée. Elle varie de 6 à 24 heures.

Le traitement par oxygénothérapie hyperbare (OHB) repose sur des bases physiopathologiques solides. Il permet de diminuer de manière significative la demi-vie du CO dans l'organisme. Par ce biais, l'OHB pourrait diminuer l'hypoxie de la phase aiguë et les anomalies neurologiques secondaires. Toute la question actuelle est de savoir si nous disposons d'un niveau de preuve suffisant pour confirmer l'hypothèse de l'efficacité du traitement hyperbare chez les patients intoxiqués. Or, les résultats des essais ayant cherché à montrer un effet positif de ce traitement sont encore aujourd'hui contradictoires.

Les différences de résultats s'expliquent aisément par les différences importantes dans la méthodologie utilisée, la population étudiée et les critères de jugement. Une revue systématique avec méta-analyse des

essais randomisés a évalué l'intérêt de l'OHB dans le traitement de l'intoxication aiguë [35]. Cette revue Cochrane a identifié 7 essais publiés. Seulement 6 de ces études ont évalué les effets de l'OHB sur la persistance des séquelles neurologiques ou la survenue d'un syndrome post-intervallaire. Ces études ont comparé l'oxygénothérapie normobare à l'oxygénothérapie hyperbare. Une seule de ces études a été réalisée en double insu [29]. Le nombre de séances d'OHB, la durée et la profondeur des séances étaient variables d'une étude à l'autre. Le critère de jugement principal était également variable d'une étude à l'autre. Dans la méta-analyse, le critère de jugement principal retenu était la présence de signes neurologiques à 4 à 6 semaines après la randomisation, tels que définis dans chaque étude. Les 6 essais inclus correspondaient à un total de 1335 patients. Le nombre de patients avec séquelles neurologiques à 4 à 6 semaines était de 202/691 (29 %) dans le bras OHB versus 219/644 (34 %) dans le bras contrôle. L'*odds ratio* d'avoir des séquelles neurologiques à 6 semaines était de 0,78 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,54–1,12) (modèle aléatoire). L'OHB n'a donc pas d'effet significatif sur les séquelles neurologiques. Cependant, l'importante hétérogénéité entre les études ne permettait pas une conclusion définitive sur l'intérêt ni les modalités du traitement par OHB dans les intoxications aiguës au CO. L'essai de Weaver et al. mérite d'être individualisé car il est organisé en double insu ; il montre un effet favorable de l'OHB [29]. Les auteurs ont ici utilisé des doses importantes d'oxygène (3 séances) et des tests neuropsychiques comme critères de jugement. Le pourcentage de séquelles cognitives évaluées à 6 semaines après l'intoxication est plus faible dans le groupe OHB (25 %) par rapport au groupe ONB (46 %). Dans cette étude, toutes les victimes ont bénéficié d'un traitement, y compris les patients n'ayant pas perdu connaissance.

Enfin, la dernière étude, publiée en 2011, est constituée de deux sous-études randomisées [36]. Dans la première, l'objectif est de comparer les séquelles neurologiques à 1 mois chez les patients ayant présenté une perte de connaissance. Ces patients sont soit traités exclusivement par ONB soit par ONB associée à de l'OHB. La deuxième étude a pour objectif de comparer les séquelles neurologiques chez des patients comateux traités soit par une séance soit par 2 séances à 2 ATA (atmosphères absolues). Dans la première comme dans la deuxième étude, aucun effet positif de l'OHB n'a été identifié.

L'hétérogénéité des patients traités, des modalités du traitement et des critères d'évaluation induit une confusion qui rend toute conclusion sur l'effet du traitement hyperbare incertaine. Compte tenu de la rigueur méthodologique de l'étude de Weaver [29], il serait souhaitable que les travaux à venir utilisent la trame de cette étude comme point d'ancrage pour les futures discussions. En effet, de nombreux points restent à préciser : quel protocole de traitement faut-il utiliser ? Quels sont les patients qui bénéficient le plus du traitement ? Quelles sont les séquelles fœtales ?

Synthèse des indications de l'OHB

La Haute autorité de santé [37] a publié un rapport résumant les indications actuellement reconnues. Trois indications sont clairement identifiées : 1) la présence d'une perte de connaissance, 2) la défaillance d'organe, neurologique respiratoire ou cardiovasculaire, 3) la femme enceinte. D'autres indications sont discutées : la présence d'une ischémie cardiaque, d'un taux d'HbCO et/ou de lactates élevé ainsi que les patients âgés, même si ces derniers n'ont pas perdu connaissance. Le traitement doit être administré avant la 24^{e} heure suivant l'exposition, avec une seule séance de 90 minutes à 2,5 ATA.

Évolution

Signes cliniques tardifs

Le classique syndrome post-intervallaire (*delayed neurological sequelae*) survient après une période libre allant de quelques jours à 1 mois et comprend variablement : hallucination, cécité corticale, syndrome extrapyramidal, trouble du comportement, démence, trouble de la mémoire, céphalée, épilepsie. L'incidence du syndrome post-intervallaire est mal connue. Une étude prospective de patients traites par oxygénothérapie normobare retrouve 34 % de séquelles telles que céphalées ou trouble de la mémoire à 1 mois [38]. Une autre étude prospective portant sur des victimes d'intoxication au CO avec perte de connaissance initiale et/ou HbCO > 15 % observe à 6 semaines de l'intoxication la présence de séquelles à type de déficit cognitif dans 35 % des cas, de dépression dans 16 % des cas, d'anxiété dans 11 % des cas, ainsi que leur persistance à 12 mois indépendamment du traitement reçu [39].

Suivi médical

Les victimes et les médecins traitants doivent être informés du risque de manifestations neurologiques secondaires. L'idéal est sans doute que cela soit notifié dans le compte rendu d'hospitalisation. Le recours

systématique au test neuropsychique est pour l'instant peu réaliste. Certains centres antipoisons ont développé des services habilités à faire ce suivi (appels téléphoniques ou consultations).

La prescription d'un arrêt de travail dépend de l'évaluation des degrés d'inaptitude au travail, notamment dans les tâches nécessitant un effort intellectuel important. L'existence d'anomalies initiales de l'ECG nécessiterait de refaire une ECG de contrôle un mois environ après l'intoxication, notamment chez les sujets à risque de maladies coronariennes.

Les femmes enceintes doivent bénéficier d'un examen obstétrical avec une échographie vérifiant la vitalité fœtale. Le gynécologue, l'obstétricien et le pédiatre doivent être prévenus du risque de séquelles neurologiques chez le nouveau-né.

Conclusion

L'incidence de l'intoxication oxycarbonée aiguë reste fréquente. Elle est responsable d'un nombre élevé de décès avant même que la victime puisse être traitée. Les modalités de la prise en charge sont actuellement mieux définies. Trois points méritent toutefois d'être précisés :

- le problème particulier des enfants n'a, à notre connaissance, jamais été envisagé dans la littérature. Il n'existe pas de raison théorique pour supposer que la prise en charge devrait être différente. Néanmoins, les manifestations initiales sont quelquefois imprécises (jeune enfant) ; faute d'études prospectives, l'évolution ultérieure n'est pas connue ;
- le bon sens impose que l'oxygénothérapie soit appliquée le plus précocement possible. Néanmoins, il n'existe pas de travaux définissant le délai maximal au-delà duquel ce traitement, s'il n'a pu être pratiqué, perd de son efficacité ;
- dans la mesure où l'incidence des complications neurologiques secondaires graves est devenue heureusement faible, il faudrait certainement mieux préciser l'impact clinique, la population à risque, la conduite à tenir et l'explication des séquelles neuropsychiques mineures qui ont été récemment décrites.

Références

[1] Ernst A., Zibrak J.D. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med.* 1998;339:1603.

[2] Weaver L.K. Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin.* 1999;15:297.

[3] Tibbles P.M., Perrotta P.L. Treatment of carbon monoxide poisoning : a critical review of human outcome studies comparing normobaric oxygen with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med.* 1994;24:269.

[4] Verrier A., Delaunay C., Coquet S., et al. Les intoxications au monoxyde de carbone survenues en France métropolitaine en 2007. *Bull Epidemiol Hebd.* 2010;1:1–5.

[5] L'état de santé de la population en France. *Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique - Mortalité par intoxication au monoxyde de carbone (CO).* INVS; 2010.

[6] Weaver L.K., Howe S., Hopkins R., et al. Carboxyhemoglobin half-life in carbon monoxide-poisoned patients treated with 100 % oxygen at atmospheric pressure. *Chest.* 2000;117:801–808.

[7] Brown S.D., Piantadosi C.A. Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia. *J Clin Invest.* 1992;89:666–672.

[8] Piantadosi C.A., Zhang J., Levin E.D., et al. Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. *Exp Neurol.* 1997;147:103–114.

[9] Thom S.R. Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J Appl Physiol.* 1990;68:997–1003.

[10] Thom S.R. Leukocytes in carbon monoxide-mediated brain oxidative injury. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1993;123:234–247.

[11] Raphaël J.C. Acute carbon monoxide poisoning. *Rev Prat.* 2008;58:849–854.

[12] Verrier A. Les intoxications au monoxyde de carbone survenues en France métropolitaine en 2006. *Bull Epidémiol Hebd.* 2008;18:425.

[13] Hampson N.B., Hampson L.A. Characteristics of headache associated with acute carbon monoxide poisoning. *Headache.* 2002;42:220–223.

[14] Bour H., Pasquier P., Bertrand-Hardy J.M. Carbon monoxide coma. General, clinical, biological and therapeutic study of 290 cases. *Sem Hop.* 1966;42:1839–1861.

[15] Balzan M.V., Agius G., Galea Debono A. Carbon monoxide poisoning : easy to treat but difficult to recognise. *Postgrad Med J.* 1996;72:470–473.

[16] Persson H.E., Sjöberg G.K., Haines J.A. Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998;36:205–213.

[17] Hampson N.B., Hauff N.M. Risk factors for short-term mortality from carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen. *Crit Care Med.* 2008;36:2523–2527.
[18] Annane D., Chevret S., Jars-Guincestre C., et al. Prognostic factors in unintentional mild carbon monoxide poisoning. *Intensive Care Med.* 2001;27:1776–1781.
[19] Touger M., Gallagher E.J., Tyrell J. Relationship between venous and arterial carboxyhemoglobin levels in patients with suspected carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med.* 1995;25:481–483.
[20] Barker S.J., Tremper K.K. The effect of carbon monoxide inhalation on pulse oximetry and transcutaneous PO2. *Anesthesiology.* 1987;66:677–679.
[21] Buckley R.G., Aks S.E., Eshom J.L., et al. The pulse oximetry gap in carbon monoxide intoxication. *Ann Emerg Med.* 1994;24:252–255.
[22] Piatkowski A., Ulrich D., Grieb G., et al. A new tool for the early diagnosis of carbon monoxide intoxication. *Inhal Toxicol.* 2009;21:1144–1147.
[23] Barker S.J., Curry J., Redford D., et al. Measurement of carboxyhemoglobin and methemoglobin by pulse oximetry : a human volunteer study. *Anesthesiology.* 2006;105:892–897.
[24] Touger M., Birnbaum A., Wang J., et al. Performance of the RAD-57 pulse CO-oximeter compared with standard laboratory carboxyhemoglobin measurement. *Ann Emerg Med.* 2010;56:382–388.
[25] Moon J.M., Shin M.H., Chun B.J. The value of initial lactate in patients with carbon monoxide intoxication : in the emergency department. *Hum Exp Toxicol.* 2011;30:836–843.
[26] Kao H.K., Lien T.C., Kou Y.R., et al. Assessment of myocardial injury in the emergency department independently predicts the short-term poor outcome in patients with severe carbon monoxide poisoning receiving mechanical ventilation and hyperbaric oxygen therapy. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22:473–477.
[27] Henry C.R., Satran D., Lindgren B., et al. Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning. *JAMA.* 2006;295:398–402.
[28] Hampson N.B., Rudd R.A., Hauff N.M. Increased long-term mortality among survivors of acute carbon monoxide poisoning. *Crit Care Med.* 2009;37:1941–1947.
[29] Weaver L.K., Hopkins R.O., Chan K.J., et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med.* 2002;347:1057–1067.
[30] Weaver L.K., Valentine K.J., Hopkins R.O. Carbon monoxide poisoning : risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:491–497.
[31] Brvar M., Mozina H., Osredkar J., et al. S100B protein in carbon monoxide poisoning : a pilot study. *Resuscitation.* 2004;61:357–360.
[32] Hill E.P., Hill J.R., Power G.G., et al. Carbon monoxide exchanges between the human fetus and mother : a mathematical model. *Am J Physiol.* 1977;232:H311–H323.
[33] Koren G., Sharav T., Pastuszak A., et al. A multicenter, prospective study of fetal outcome following accidental carbon monoxide poisoning in pregnancy. *Reprod Toxicol.* 1991;5:397–403.
[34] Bothuyne-Queste E., Joriot S., Mathieu D., et al. Ten practical issues concerning acute poisoning with carbon monoxide in pregnant women. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2014;43:281–287.
[35] Buckley N.A., Juurlink D.N., Isbister G., et al. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;4: CD002041.
[36] Annane D., Chadda K., Gajdos P., et al. Hyperbaric oxygen therapy for acute domestic carbon monoxide poisoning : two randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 2011;37:486–492.
[37] Oxygénothérapie hyperbare. Haute Autorité de Santé ; 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_498529/oxygenotherapie-hyperbare.
[38] Raphael J.C., Elkharrat D., Jars-Guincestre M.C., et al. Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. *Lancet.* 1989;2:414–419.
[39] Chambers C.A., Hopkins R.O., Weaver L.K., et al. Cognitive and affective outcomes of more severe compared to less severe carbon monoxide poisoning. *Brain Inj.* 2008;22:387–395.

CHAPITRE 331

Inhalation de fumées d'incendie

F. Baud; R. Jouffroy; P. Carli

Les incendies exposent à trois risques : le risque thermique, le risque traumatique et le risque chimique. Les incendies sont à l'origine de 3000 morts par an aux États-Unis et 80 % des décès sont en relation avec l'inhalation de fumées toxiques [1, 2]. Ces données attestent de la fréquence et de la gravité de l'intoxication par les fumées. L'intoxication par les fumées associe à des degrés divers une atteinte irritative de l'appareil respiratoire et de l'œil à une atteinte systémique anoxique, d'expression neurologique, cardiaque et métabolique. Passée la phase aiguë, l'inhalation de fumées se caractérise par la possibilité de séquelles neurologiques et respiratoires qui sont loin d'être exceptionnelles. Ainsi, l'inhalation appartient au groupe des intoxications aiguës pouvant être la cause d'une maladie chronique.

Données physiopathologiques

Les mécanismes de toxicité des fumées sont encore imparfaitement élucidés. Les fumées sont un milieu complexe et hétérogène qui associe une phase gazeuse composée de plus de 150 principes actifs, une phase particulaire, les suies, et de la vapeur d'eau. Il faut cependant relativiser cette diversité par le fait que toutes les victimes trouvées dans la même pièce d'habitation présentent le même profil toxicologique. L'inhalation de fumées est elle-même à l'origine d'une agression thermique, d'une agression chimique et d'une atteinte anoxique. L'atteinte anoxique est le fait à la fois d'une déprivation en oxygène, qui est consommé par l'incendie, et de l'action toxique directe des gaz asphyxiants (monoxyde de carbone [CO] et cyanure [CN]) qui compromettent l'oxygénation tissulaire. Les lésions thermiques respiratoires affectent les voies respiratoires supérieures. Le rôle du cyanure, en plus du monoxyde de carbone, bien que faisant toujours l'objet de discussions, a été régulièrement rapporté [3–10]. En effet, le pouvoir calorique des suies en l'absence de vapeur d'eau est faible. Les lésions respiratoires chimiques sont proximales, laryngées et distales, broncho-alvéolaires. Elles dépendent des propriétés irritantes des gaz tels que l'acroléine, le phosgène, diverses amines, etc. Outre l'effet irritant des gaz, il existe une toxicité liée aux particules de suies, dont la composition est complexe et dont la dispersion dans les poumons dépendra de leur taille. Le rôle pathogène de nombreux gaz, y compris le dioxyde de carbone (CO_2) et le monoxyde d'azote (NO), produits en grandes quantités lors de tout feu, est encore mal compris ou inconnu. Les enfants paraissent particulièrement vulnérables, à la fois comme cause de feux lors de jeux ainsi qu'aux toxiques dégagés par les fumées [11]. Les données chez les femmes enceintes, population vulnérable, sont très limitées [8].

Inhalation de fumées

Le signe fondamental de l'inhalation de fumées est la présence de suies dans les voies aériennes supérieures (nez, bouche) et dans l'expectoration. Dans une étude prospective portant sur 321 victimes d'incendie, nous avons testé la valeur diagnostique de la présence de suies dans la bouche ou l'expectoration vis-à-vis d'une intoxication oxycarbonée définie par une concentration de CO sanguin supérieure ou égale à 1 $mmol.L^{-1}$ et vis-à-vis d'une intoxication cyanhydrique définie par une concentration de CN sanguin supérieure ou égale à 40 $\mu mol.L^{-1}$. Il apparaît que la présence de suies est un signe sensible mais non spécifique d'intoxication par les gaz asphyxiants (Tableau 331.1). L'absence de suies a en revanche une énorme valeur prédictive négative. Ainsi, on peut dire que le risque toxique des fumées est matérialisé par les suies.

Tableau 331.1

Valeur diagnostique de la présence de suies vis-à-vis d'une intoxication oxycarbonée et d'une intoxication cyanhydrique.

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)	Valeur prédictive négative (%)
Intoxication oxycarbonée	83	63	43	92
Intoxication cyanhydrique	98	56	28	99

Intoxication par les fumées

L'intoxication par les fumées est à l'origine de deux syndromes d'intoxication :

- un syndrome de déprivation en oxygène et d'intoxication par les gaz asphyxiants ;
- un syndrome d'intoxication par les gaz irritants.

Ces deux syndromes s'associent à des degrés divers.

Syndrome de déprivation en oxygène et d'intoxication par les gaz asphyxiants

L'anoxie s'exprime par des manifestations neurologiques, métaboliques et cardiovasculaires.

Signes neurologiques

Les symptômes neurologiques d'une intoxication par les fumées d'incendie peuvent s'échelonner depuis des troubles d'allure neuropsychiatrique, lenteur d'idéation, agitation et confusion en rapport avec une encéphalopathie anoxique, jusqu'à la perte de connaissance ou au coma d'emblée. Il faut rechercher ces symptômes dès la prise en charge préhospitalière pour pouvoir les attribuer *a priori* à une intoxication par le CO, seul ou associé au CN [12]. Une présentation fréquente est celle d'un patient trouvé inconscient, réveillé sous oxygène mais agité, non coopérant et confus.

Chez une victime présentant des suies, la sensibilité des troubles neurologiques vis-à-vis d'une intoxication cyanhydrique est de 98 % ; mais la spécificité n'est que de 49 %, la valeur prédictive positive est de 44 %, la valeur prédictive négative est de 98 %. Il en est de même pour le CO. Ces données indiquent qu'en l'absence de troubles neurologiques, il est inutile d'évoquer une intoxication oxycarbonée ou cyanhydrique, mais qu'il est impossible de distinguer cliniquement les signes neurologiques induits par les différents gaz asphyxiants. Il n'est pas non plus possible de définir l'importance de la déprivation en oxygène consommé par le feu. Ceci explique que les signes soient regroupés au sein d'un syndrome de déprivation en oxygène et d'intoxication par les gaz asphyxiants. La perte de connaissance initiale est toujours le signe d'une toxicité systémique consécutive à une exposition sévère à des agents asphyxiants. De plus, cette perte de connaissance initiale prédispose clairement aux complications respiratoires, notamment infectieuses par inhalation, et à une morbidité plus élevée.

Signes cardiocirculatoires

Les manifestations cardiovasculaires sévères (collapsus, arrêt cardiocirculatoire) sont le fait des conséquences systémiques de l'intoxication aux gaz asphyxiants. À la lumière d'observations réalisées chez des patients victimes d'intoxication sévère par le CO en dehors de tout contexte d'incendie, il semble que le collapsus complique exceptionnellement les intoxications impliquant uniquement le CO, sauf en cas d'exposition massive. L'association d'une hypotension artérielle inférieure à 100 mmHg et d'un trouble neurologique permet d'évoquer une intoxication cyanhydrique avec une spécificité de 85 %.

Manifestations biologiques

Sur des prélèvements sanguins réalisés durant la phase préhospitalière, il a bien été démontré que la concentration en lactate sanguin était directement corrélée avec la concentration en CN des victimes d'incendie ne présentant pas ou peu de brûlures (moins de 15 % de la surface corporelle totale). Chez ces victimes, une lactacidémie mesurée à l'admission et supérieure ou égale à 10 $mmol.L^{-1}$ est un témoin sensible et spécifique de l'intoxication cyanhydrique, définie par un taux sanguin de CN égal ou supérieur

à 40 µmol.L^{-1} sur les lieux du sinistre. Il faut remarquer que l'intoxication oxycarbonée est aussi une cause d'acidose lactique. Cependant, l'acidose lactique de l'intoxication oxycarbonée est rarement aussi sévère. En pratique, l'interprétation de la concentration de lactate sanguin doit cependant tenir compte d'autres facteurs tels que des brûlures étendues, une hypoxie, une hypotension, un traumatisme associé, la présence d'autres toxiques (éthanol), l'utilisation de médicaments (substances β-adrénergiques), etc. Une intoxication cyanhydrique est aussi suspectée lorsque l'acidose métabolique lactique persiste après oxygénation.

Déterminations toxicologiques

Le dosage de la carboxyhémoglobine (HbCO) ou du CO expiré, ainsi que la détermination de la concentration en CN sur sang total, doivent être idéalement réalisés sur un échantillon sanguin précoce, obtenu sur les lieux du sinistre, avant toute thérapeutique (oxygène, antidotes). Il est classique de dire qu'il n'y a pas de parallélisme strict entre la mesure du CO dans le sang et la gravité de l'intoxication, une valeur basse d'HbCO n'exclut nullement la possibilité de lésions d'inhalation. Cependant, les travaux réalisés grâce à la mesure du CO sanguin sur un prélèvement précoce, fait sur les lieux du sinistre, montrent qu'il existe une corrélation entre cette concentration et aussi bien la fréquence que la gravité des signes cliniques. Une concentration de CN dans le sang total supérieure ou égale à 40 µmol.L^{-1} est considérée comme toxique, avec un risque létal pour une concentration supérieure ou égale 100 µmol.L^{-1}. Chez les victimes d'incendie, il existe une corrélation significative mais en réalité faible entre les concentrations sanguines de CN et celles de CO. Aussi n'est-il pas possible de prédire la concentration sanguine de CN à partir de la concentration en CO.

Syndrome d'intoxication par les gaz irritants

Les gaz irritants lèsent les muqueuses. Les manifestations cliniques de cette atteinte sont respiratoires et oculaires.

Signes oculaires

L'irritation oculaire se manifeste à la phase précoce par une conjonctivite. La persistance de la conjonctivite à l'admission à l'hôpital doit être considérée comme un signe devant faire craindre une atteinte respiratoire associée. En quelques heures, peuvent apparaître des ulcérations cornéennes superficielles.

Signes respiratoires

En dehors d'un trouble de conscience, une insuffisance respiratoire peut exister d'emblée, mais cette situation de haute gravité est rare. Dans l'immense majorité des cas, l'insuffisance respiratoire est d'apparition retardée de quelques heures par rapport à la fin de l'exposition [13, 14]. Des anomalies auscultatoires, ronchus ou sibilances, sont présentes chez plus de la moitié des victimes. La tachypnée est fréquente, c'est un signe précoce d'hypoxie secondaire à une obstruction laryngée ou à un bronchospasme. La bradypnée et *a fortiori* l'arrêt respiratoire signent de façon certaine l'existence d'une souffrance neurologique intense d'origine anoxique, aggravée éventuellement par des perturbations hémodynamiques ischémiques. Si l'hypoxie tissulaire n'a pas été provoquée par une obstruction respiratoire manifeste, l'hypothèse d'un effet toxique systémique par le CO, le CN ou la combinaison de ces deux agents, doit être retenue et le traitement spécifique sera instauré sans retard. Il faut particulièrement penser à l'intoxication cyanhydrique qui se manifeste classiquement par une dyspnée à type de polypnée ample (acidose métabolique). Il n'y a pas de cyanose ; au contraire, les téguments sont roses. Puis survient une dépression respiratoire avec pauses, *gasps* et apnée.

Chez le patient conscient, l'existence d'une dysphonie précoce ou d'un stridor reflète une réaction inflammatoire affectant les voies respiratoires supérieures. Dans la mesure où cette atteinte laryngée peut être observée chez des sujets indemnes de toute brûlure, leur origine chimique doit être retenue. Tardivement, un laryngospasme peut encore survenir après l'extubation du patient. La dysphonie est associée à une prolongation de la durée de séjour en réanimation, ainsi qu'à une incidence accrue de prélèvements bactériologiques trachéaux positifs et donc d'infections bronchopulmonaires.

Parmi les autres signes respiratoires, la présence de ronchi, de sibilances ou de râles crépitants est à rechercher. La durée de la ventilation mécanique et du séjour en réanimation, ainsi que l'incidence des prélèvements bactériologiques pulmonaires positifs, augmentent significativement lorsque des ronchi sont audibles lors du premier examen.

Les sibilances peuvent être transitoires ou nécessiter un traitement bronchodilatateur intensif, notamment par voie intraveineuse, avec parfois apparition d'effets toxiques liés à cette thérapeutique. Elles peuvent également inaugurer une symptomatologie d'hyperréactivité bronchique aspécifique persistante.

Il faut souligner les dangers de l'oxymétrie pulsée pour évaluer la saturation du sang capillaire en oxygène. En effet, les oxymètres de pouls ne sont pas capables de distinguer la carboxyhémoglobine de l'oxyhémoglobine, le résultat rendu est faussement rassurant. Ces appareils peuvent être à l'origine d'une erreur très importante d'évaluation de la gravité de l'hypoxie tissulaire, d'autant plus importante que le taux de carboxyhémoglobine était lui-même élevé. À une phase précoce, tant que peut exister une intoxication oxycarbonée, ces oxymètres de pouls ne doivent pas être utilisés chez les victimes d'incendie. De la même manière, il convient de savoir qu'une insuffisance respiratoire sévère ne s'accompagne pas obligatoirement de cyanose chez ces patients. Un taux élevé de carboxyhémoglobine, qui donne une coloration rouge vif au sang, peut être responsable de l'absence de cyanose. L'intérêt des mesures transcutanées de l'hydroxocobalamine reste à valider ; elles sont une approche potentiellement prometteuse.

L'hypoxie est quasi constante dès l'admission et elle peut être appréciée par le rapport PaO_2/FiO_2. Les causes potentielles de l'hypoxie sont multiples : obstruction laryngée, encombrement de l'arbre bronchique par du matériel carbonacé ou nécrotique, bronchospasme, atélectasie, œdème pulmonaire d'apparition retardée, etc. Au niveau tissulaire, l'hypoxie est aggravée par l'existence d'une intoxication par le CO et par le CN.

Radiographie du thorax

Si la radiographie du thorax fait partie du bilan d'admission, en tant qu'imagerie de référence, sa valeur pronostique et la spécificité des anomalies observées sont très faibles. La radiographie du thorax peut être strictement normale à l'admission malgré une évolution défavorable. Même lorsqu'elle est anormale, les images visualisées (épaississement bronchique, œdème pulmonaire) ne permettent pas d'orienter le diagnostic vers un œdème pulmonaire cardiogénique ou lésionnel, une complication infectieuse, ni de fournir un pronostic en termes de mortalité ou de morbidité. Les anomalies les plus fréquemment observées sont des condensations alvéolo-interstitielles mal délimitées et disséminées. L'hypoxie n'est pas corrélée à l'importance des anomalies radiologiques.

Fibroscopie bronchique

La fibroscopie bronchique systématique a été proposée à des fins diagnostique, pronostique et thérapeutique.

Le diagnostic d'inhalation de fumées repose sur un contexte d'exposition évocateur. La présence de suies dans les cavités nasales ou oropharyngées est fréquente, mais elle ne permet pas de prédire une atteinte pulmonaire distale. Certaines équipes proposent la réalisation d'emblée d'une fibroscopie bronchique pour confirmer l'exposition aux fumées ; chez des brûlés, la sensibilité de la méthode serait de 79 % avec une spécificité de 94 %. Outre la découverte de suies, la fibroscopie permet de décrire différents degrés de lésion : hyperhémie, œdème, hémorragie, ulcérations muqueuses superficielles ou profondes, etc. L'aspect de la muqueuse peut être faussement rassurant par sa pâleur chez des patients en choc hypovolémique. Ces lésions peuvent précéder l'apparition d'anomalies gazométriques ou radiologiques. Cependant, il semble difficile de leur attribuer une valeur prédictive. Masanes *et al.* ont trouvé dans une population de sujets brûlés qu'il y avait une corrélation entre la sévérité de l'aspect endoscopique, la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë et la mortalité. Chez des patients intoxiqués mais non brûlés, d'autres équipes n'ont pas retrouvé cette corrélation et personnellement, nous avons constaté que les patients qui présentaient des lésions inflammatoires lors de la fibroscopie nécessitaient une ventilation mécanique prolongée, mais les autres paramètres d'évolution (rapport PaO_2/FiO_2, infection, aspect radiologique, durée de séjour) n'étaient pas influencés. Par ailleurs, la fibroscopie peut faciliter l'intubation en présence de lésions des voies aériennes supérieures. Elle permet également d'assurer une toilette bronchique en éliminant de la lumière des débris muqueux et des sécrétions riches en suie, difficiles à mobiliser par d'autres manœuvres. En revanche, il n'y a aucune évidence d'un bénéfice autre que mécanique et relativement proximal, car les lésions pulmonaires distales ne semblent pas être influencées. L'intérêt thérapeutique de la fibroscopie bronchique chez les victimes d'incendie n'a pas été évalué.

Analyses bactériologiques

Les fumées d'incendie sont à l'origine d'une bronchopneumopathie chimique et plus rarement d'un syndrome de détresse respiratoire. Cependant, les analyses bactériologiques des prélèvements trachéobronchiques obtenus chez les victimes d'inhalation comateuses démontrent assez souvent la présence de germes communautaires (staphylocoques, streptocoques, etc.) durant les premiers jours. Ces données bactériologiques suggèrent qu'à côté de la bronchopneumopathie chimique existe un nombre non négligeable de pneumopathies d'inhalation auxquelles on pouvait s'attendre chez des sujets ayant présenté ou présentant un trouble de conscience et qui vomissent en raison de l'intoxication oxycarbonée.

La positivité de la bactériologie dans les cinq premiers jours de l'hospitalisation prédispose à une durée de ventilation mécanique et à une durée de séjour en réanimation prolongées.

Scintigraphie pulmonaire

Des travaux font état de l'utilisation de la scintigraphie de ventilation/perfusion pulmonaire pour le diagnostic de lésions d'inhalation. La combinaison de la scintigraphie et de la fibroscopie aurait une sensibilité diagnostique de 93 %. Les deux limitations majeures de la méthode sont la disponibilité de la technique et l'existence de faux positifs chez les patients porteurs d'anomalies pulmonaires préalables.

Épreuves fonctionnelles respiratoires

Les épreuves fonctionnelles respiratoires sont difficiles à réaliser précocement en raison de la toux déclenchée par l'inspiration profonde, même si elles possèdent une forte valeur prédictive négative (de 94 à 100 %) permettant dans certaines situations de trier correctement les victimes. Elles représentent un paramètre indispensable de surveillance de ces patients dans la mesure où elles peuvent révéler, chez un sujet indemne de toute pathologie respiratoire, l'existence d'une hyperréactivité bronchique non spécifique.

Traitement

Thérapeutique ventilatoire

Le fondement de la thérapeutique est l'oxygénothérapie. Il faut au préalable s'être assuré de la perméabilité des voies respiratoires qui est le plus souvent compromise chez les victimes d'incendie. Le recours à l'intubation dans la phase préhospitalière doit être large et basé sur les signes respiratoires, mais aussi neurologiques. La constatation d'un stridor doit attirer l'attention sur le risque d'une obstruction rapidement progressive des voies respiratoires. Pratiquement 50 % des victimes d'inhalation souffrant de brûlures devront être ventilées artificiellement. Le traitement du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) repose sur l'éventail des modes ventilatoires disponibles dans cette indication. L'augmentation des pressions dans les voies aériennes plaiderait pour l'utilisation de modes ventilatoires limités en pression afin de minimiser les risques de barotraumatisme. Des techniques de ventilation ou d'oxygénation moins conventionnelles (ventilation à haute fréquence, ventilation par percussion, oxygénation extracorporelle) ont été tentées dans des cas réfractaires à la thérapeutique usuelle, ce qui s'avère rare en pratique courante. Aucune étude contrôlée n'a été réalisée chez l'homme. L'utilisation de NO dans les gaz inspirés d'animaux atteints de SDRA après inhalation de fumées d'incendie, a permis de diminuer l'hypertension pulmonaire, mais sans améliorer l'oxygénation. Chez l'homme, l'administration d'oxyde nitrique inhalé n'a pas été spécifiquement évaluée dans cette indication. Il faut souligner que les fumées sont très riches en NO, mais son rôle chez les victimes d'incendie est actuellement inconnu.

Traitement pharmacologique

L'efficacité des agents β_2-mimétiques par voie inhalée n'a pas été évaluée spécifiquement chez les victimes d'inhalation, mais cette thérapeutique peut être proposée en première intention lorsqu'il existe une symptomatologie de bronchospasme. L'utilisation de corticoïdes par voie générale n'a pas prouvé son efficacité dans cette indication particulière, tant dans les modèles animaux que dans les études cliniques réalisées chez l'homme. Leur administration chez les victimes brûlées présentant des lésions d'inhalation augmenterait le risque infectieux et la mortalité. La prescription de corticoïdes peut se discuter au cas par cas lorsqu'un bronchospasme réfractaire à la thérapeutique classique vient compliquer des lésions d'inhalation [12, 13]. De même, la prescription prophylactique d'antibiotiques est à proscrire. Une antibiothérapie n'est indiquée que pour une infection documentée et sera guidée par le résultat des examens bactériologiques.

Traitement de l'intoxication oxycarbonée

Toute victime d'incendie, dès son admission, doit recevoir de l'oxygène isobare. Il n'y a aucune étude contrôlée, prospective et randomisée évaluant l'influence de la thérapeutique par oxygénation hyperbare sur le devenir clinique des victimes d'inhalation de fumées. Les données de la littérature actuelle montrent que les victimes qui n'ont présenté à aucun moment depuis l'origine du sinistre de manifestations neurologiques mêmes mineures (confusion, désorientation, etc.) et qui sont stables d'un point de vue hémodynamique n'ont pas de risque de développer des séquelles neurologiques ultérieures et peuvent être traitées par une concentration en oxygène de 100 % en condition normobare. Lorsqu'au contraire les troubles de conscience sont retrouvés, l'oxygénothérapie hyperbare doit être appliquée, si elle est immédiatement disponible.

Les femmes enceintes, même asymptomatiques, doivent aussi bénéficier de ce traitement afin de prévenir l'hypoxie fœtale. Il n'y a pas de consensus quant au taux minimal d'HbCO qui imposerait une oxygénothérapie hyperbare, même si des chiffres de l'ordre de 20-25 % ont été avancés. Pratiquement, deux écueils doivent être évités : d'une part, une méconnaissance des signes cliniques, parfois mineurs, sur les lieux du sinistre ou lors de l'admission de la victime, conduisant à l'abstention de la thérapeutique hyperbare, et d'autre part, en cas d'indisponibilité du traitement hyperbare, une aggravation de la situation clinique provoquée par le transfert d'un patient instable en raison de lésions associées (brûlures, traumatisme, etc.).

Traitement de l'intoxication cyanhydrique

Dans une revue récente systématique de la littérature, il n'y a pas d'évidence d'une efficacité de l'oxygène seul ou associé au traitement supportif sans antidote. Lors d'une intoxication cyanhydrique, l'administration d'antidote doit être considérée le plus tôt possible [15]. L'hydroxocobalamine possède une tolérance remarquable qui a pu être démontrée chez des volontaires sains et des victimes d'incendie intoxiquées ou non par le CN, permettant ainsi son utilisation en première intention sur les lieux mêmes du sinistre, devant un tableau clinique évocateur que le bilan toxicologique confirmera ou infirmera ultérieurement [5, 16]. Les indications ont été établies de façon empirique. Une intoxication cyanhydrique doit être suspectée dans les circonstances suivantes :

- un arrêt cardiorespiratoire initial. En effet, 75 % des victimes trouvées en arrêt cardiorespiratoire ont une concentration sanguine en CN supérieure ou égale à 40 $\mu mol.L^{-1}$ [3]. Il faut en rapprocher les victimes découvertes « sans pouls ni tension perceptible » qui présentent toutes dans notre expérience une intoxication cyanhydrique ;
- les victimes trouvées en coma avec bradypnée, voire arrêt respiratoire. En effet, le CO ne modifie pas la fréquence respiratoire, alors que le CN est une cause d'apnée brutale ;
- chez une victime ayant présenté une perte de connaissance initiale, lorsqu'il existe une dyspnée importante. Si une cause respiratoire à cette dyspnée est évoquée devant l'existence de râles bronchiques ou de sibilants, il faut savoir que cette dyspnée peut aussi résulter de l'acidose métabolique d'une intoxication cyanhydrique associée à l'inhalation de gaz irritants. Les gaz du sang vérifieraient le caractère mixte de cette acidose à la fois métabolique et respiratoire ;
- à l'admission d'une victime d'incendie non brûlée, une lactacidémie supérieure ou égale à 10 $mmol.L^{-1}$ est un signe sensible et spécifique, témoin d'une concentration sanguine en CN supérieure ou égale à 40 $\mu mol.L^{-1}$.

La dose initiale est de 5 g d'hydroxocobalamine par voie intraveineuse en 30 min chez une victime présentant des troubles respiratoires (polypnée ou bradypnée) et des troubles neurologiques (« encéphalopathie »). Chez les patients retrouvés en collapsus cardiovasculaire, une dose supplémentaire de 5 g est perfusée en 2 à 4 h. L'efficacité de la thérapeutique se juge par l'amélioration de l'état neurologique, des conditions hémodynamiques avec possibilité de sevrage des catécholamines et par la correction de l'acidose lactique. Les travaux actuels se concentrent sur la recherche de la posologie adaptée à la sévérité de l'intoxication.

Complications et séquelles

Les complications de la phase précoce comportent essentiellement des lésions de barotraumatisme survenant pendant la période de ventilation mécanique, ainsi que des infections respiratoires communautaires puis nosocomiales chez des patients ventilés. Plus tardivement, des séquelles respiratoires à type d'hyperréactivité bronchique non spécifique, d'asthme chimique, de bronchiolite oblitérante et de bronchiectasies ont été rapportées [17] ; elles peuvent être à l'origine d'une atteinte, voire d'une insuffisance respiratoire chronique [18]. Malgré des protections très importantes, les pompiers sont exposés aux effets à long terme des fumées [19–21] malgré une durée d'exposition très courte. Les lésions cérébrales pourraient être le fait du CO autant que du CN. L'inhalation de fumées est une cause de syndrome post-intervallaire, dont la fréquence d'apparition n'a cependant pas été établie. La mortalité hospitalière des lésions d'inhalation apparaît très importante lorsque des brûlures cutanées étendues y sont associées, de 30 à plus de 50 %. Chez les victimes non brûlées, la mortalité est nettement plus faible, inférieure à 10 %, et peut être attribuée soit à une détresse respiratoire multifactorielle, soit à une souffrance neurologique irréversible. La mortalité des victimes d'incendie découvertes en arrêt cardiorespiratoire est, dans notre expérience, de plus de 90 %, par œdème cérébral et décérébration qui apparaît au cours de la première semaine. Les quelques victimes qui survivent à ces arrêts cardiorespiratoires présentent un coma chronique post-anoxique ou des séquelles neurologiques extrêmement invalidantes [22]. Depuis l'introduction de l'hydroxocobalamine dans

le traitement des arrêts cardiaques sur feux, des survies ont été rapportées avec amélioration neurologique [16].

Conclusion

Les fumées d'incendie possèdent une toxicité bipolaire, systémique et pulmonaire. Les données expérimentales et cliniques récemment réunies montrent que des gaz toxiques autres que le CO, tel que le CN, méritent d'être pris en compte. L'inhalation de fumée est à l'origine non seulement d'une maladie aiguë pouvant engager le pronostic vital, mais également d'une maladie chronique capable d'engager le pronostic fonctionnel par les séquelles neurologiques ou respiratoires qui en découlent.

Références

[1] Centers for Disease C, Prevention. Prevention. Nonfatal residential fire-related injuries treated in emergency departments--United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52(38):906–908.

[2] Centers for Disease C, Prevention. Nonfatal, unintentional, non--fire-related carbon monoxide exposures--United States, 2004-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(33):896–899.

[3] Baud F.J., Barriot P., Toffis V., et al. Elevated blood cyanide concentrations in victims of smoke inhalation. *N Engl J Med.* 1991;325(25):1761–1766.

[4] Fortin J.L., Desmettre T., Manzon C., et al. Cyanide poisoning and cardiac disorders: 161 cases. *J Emerg Med.* 2010;38(4):467–476.

[5] Fortin J.L., Giocanti J.P., Ruttimann M., et al. Prehospital administration of hydroxocobalamin for smoke inhalation-associated cyanide poisoning: 8 years of experience in the Paris Fire Brigade. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44(Suppl 1):37–44.

[6] Franklin R.C., Mitchell R.J., Driscoll T.R., et al. Non-work-related farm fatalities in Australia, 1989-1992. *J Agric Saf Health.* 2001;7(4):229–239.

[7] Geller R.J., Barthold C., Saiers J.A., et al. Pediatric cyanide poisoning: causes, manifestations, management, and unmet needs. *Pediatrics.* 2006;118(5):2146–2158.

[8] Gopu S., Hussein H.Y., Ray S. Fire smoke inhalation in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2007;27(5):525–526.

[9] Grabowska T., Skowronek R., Nowicka J., et al. Prevalence of hydrogen cyanide and carboxyhaemoglobin in victims of smoke inhalation during enclosed-space fires: a combined toxicological risk. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50(8):759–763.

[10] Fornes P., Lecomte D., Imbert M., et al. An analysis of the factors implicated in fire deaths in children. *J Clin Forensic Med.* 1994;1(2):79–82.

[11] Guidotti T. Acute cyanide poisoning in prehospital care: new challenges, new tools for intervention. *Prehosp Disaster Med.* 2006;21(2):s40–s48.

[12] Fracasso T., Schmeling A. Delayed asphyxia due to inhalation injury. *Int J Legal Med.* 2011;125(2):289–292.

[13] Hantson P., Butera R., Clemessy J.L., et al. Early complications and value of initial clinical and paraclinical observations in victims of smoke inhalation without burns. *Chest.* 1997;111(3):671–675.

[14] Borron S.W., Baud F.J., Barriot P., et al. Prospective study of hydroxocobalamin for acute cyanide poisoning in smoke inhalation. *Ann Emerg Med.* 2007;49(6):794–801 e1–2.

[15] Hall A.H., Saiers J., Baud F. Which cyanide antidote? *Crit Rev Toxicol.* 2009;39(7):541–552.

[16] Garibaldi B.T., West N.E., Illei P.B., et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia following a jalapeno grease fire. *Chest.* 2015;147(2):e31–e33.

[17] Fogarty P.W., George P.J., Solomon M., et al. Long term effects of smoke inhalation in survivors of the King's Cross underground station fire. *Thorax.* 1991;46(12):914–918.

[18] Greven F.E., Rooyackers J.M., Kerstjens H.A., et al. Respiratory symptoms in firefighters. *Am J Ind Med.* 2011;54(5):350–355.

[19] Greven F.E., Krop E.J., Spithoven J.J., et al. Acute respiratory effects in firefighters. *Am J Ind Med.* 2012;55(1):54–62.

[20] Borron S.W., Megarbane B., Baud F.J. Case 6-2004: severe burns from a nightclub fire. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2314 author reply.

[21] Greven F., Krop E., Spithoven J., et al. Lung function, bronchial hyperresponsiveness, and atopy among firefighters. *Scand J Work Environ Health.* 2011;37(4):325–331.

[22] Baud F., Boukobza M., Borron S.W. Cyanide: an unreported cause of neurological complications following smoke inhalation. *BMJ Case Rep.* 2011;2011.

CHAPITRE 332

Gaz irritants et asphyxiants

F. Baud; R. Jouffroy; P. Carli

Les expositions aux gaz irritants résultent le plus souvent d'accidents industriels ou domestiques lors de la manipulation, du stockage, du transport ou lors des processus de synthèse en cas d'accident de fabrication. En réalité, les causes les plus fréquentes sont domestiques avec d'une part les gaz irritants dégagés lors des incendies domestiques et ceux provoqués par le mélange intempestif de produits nettoyants, au premier rang desquels il faut citer le dégagement de chloramine, lié à l'utilisation conjointe d'eau de Javel et d'ammoniaque. L'exposition à ces gaz peut aussi être malveillante. En plus des armes chimiques, dont l'usage est en principe prohibé, a été individualisée la classe des *toxic industrialized compounds* (TIC), composés toxiques industriels qui pourraient être utilisés en remplacement de ces armes prohibées. Le chlore en est un bon exemple [1]. Les attaques répétées au chlore en Syrie montrent que ce sujet, qui pourrait être considéré comme suranné, reste en fait d'actualité. Le chlore ainsi que de très nombreux gaz corrosifs sont en effet utilisés quotidiennement dans les industries.

L'atteinte des yeux et des voies respiratoires est souvent au premier plan, mais certains gaz peuvent être à l'origine d'une toxicité systémique. La symptomatologie est souvent aspécifique et il existe fréquemment un intervalle libre entre l'exposition et le début des symptômes. La prise en charge sera essentiellement symptomatique après avoir éloigné la victime de la source de l'exposition ; la brutalité de survenue, le caractère collectif des symptômes, la présence du même toxidrome sont hautement évocateurs d'un accident collectif.

Lors d'accidents collectifs, il est commun que les premiers intervenants non protégés s'ajoutent à la liste des victimes [2], problème bien connu qui reste toujours d'actualité. Ceci nous a conduits à définir un syndrome du sauveteur. En effet, lors de la réception à l'hôpital de personnes symptomatiques, on trouve des sauveteurs dont l'évolution sera souvent plus grave car ces personnes se sont approchées non protégées de la source de gaz toxique, ils ont eu une activité physique intense pour dégager les victimes et les extraire de l'atmosphère toxique, ce qui signifie que leur ventilation minute a été augmentée par l'activité physique en augmentant par la même la pénétration, voire l'absorption pulmonaire des gaz toxiques. La notion de sauveteur non protégé est ainsi un élément de gravité lors du triage de victimes d'accident chimique.

Le rôle des centres antipoison dans le suivi à long terme de victimes d'accidents chimiques doit être souligné, car les gaz irritants et asphyxiants sont des toxiques qui peuvent induire une maladie chronique à la suite d'une intoxication aiguë. Les 30 000 victimes suivies à la suite de l'accident industriel de Bhopal ayant eu lieu en 1984 et impliquant l'isocyanate de méthyl, et d'autres catastrophes sont là pour nous le rappeler [3, 4]. Le milieu civil n'est pas le milieu militaire. L'accident chimique ne fait pas partie des préoccupations des populations. Si les pompiers et intervenants des SAMU suivent des formations régulières, les capacités de réponse adaptées de la population vis-à-vis de tels accidents sont faibles [5].

Définition

Les gaz irritants et asphyxiants peuvent être classés selon leurs mécanismes d'action ou selon la source d'exposition (Tableau 332.1).

Tableau 332.1

Origine et action des différents gaz irritants et asphyxiants.

Gaz irritants	**Source**
Atteinte isolée des voies respiratoires supérieures	
Ammoniac (NH_3)	Putréfaction matières organiques, peintures, industrie
Acide chlorhydrique (HCl)	Industrie, décapage métaux
Acide sulfurique (H_2SO_4)	Industrie chimique, décapage métaux, agriculture
Acide fluorhydrique (HF)	Industrie du verre, décapant
Acide phosphorique (H_3PO_4)	Décapage métaux
Acide nitrique (HNO_3)	Décapage métaux
Acide perchlorique ($HClO_4$)	Polissage métaux
Formaldéhyde (HCHO)	Synthèse plastique, solvant, stérilisation
Acétaldéhyde (CH_3CHO)	Production résine, solvants, textile
Acide acétique (CH_3CO_2H)	Industrie soie artificielle, solvant, industrie pharmaceutique
Atteinte des voies respiratoires supérieures et des bronches	
Anhydride sulfureux (SO_2)	Polluant atmosphérique, industrie pétrole, papier, sucre, agent réfrigérant
Chlore (Cl_2)	Désinfection, décolorant, fabrication dérivés chlorés
Brome (Br)	Industrie chimique, pharmaceutique
Fluor (Fr)	Raffinage uranium, préparation dérivés fluorocarbonés
Iode (I)	Industrie chimique, pharmaceutique
Atteinte du poumon profond	
Phosgène ($COCl_2$) Ozone (O_3) Oxydes d'azote (protoxyde d'azote (N_2O), monoxyde d'azote (NO), peroxyde d'azote (NO_2)) Anhydride azoteux (N_2O_3) Chlorure de cyanogène (CNCl) Bromure de cyanogène (CNBr) Oxychlorure de phosphore ($POCl_3$) Acroléine (CH_2 = CH-COH)	– Synthèse organique, soudure à l'arc, gaz de combat – Polluant atmosphérique – Anesthésique – Polluant atmosphérique – Polluant atmosphérique, décapages métaux, industrie chimique, combustion moteurs, silos de céréales, etc. – Polluant atmosphérique – Chimie organique – Chimie organique – Industrie électronique
Irritants entraînant une action systémique	
Hydrogène sulfuré (H_2S)	Décomposition organique, industrie soie artificielle, raffinerie pétrole et gaz, tanneries
Hydrogène phosphoré (H_3P)	Industrie électronique
Gaz asphyxiants	**Source**
Azote Méthane Hélium Néon Propane Anhydride carbonique	Production dans les mines, puits, silos, citernes, cales de navires, etc.
Oxydes de carbone (CO, CO_2)	Polluant atmosphérique, industrie métallurgique, chauffage, tabac, éruptions volcaniques
Acide cyanhydrique (HCN)	Fumées d'incendie
Nitriles	Industrie textile et plastique

Les gaz irritants ont un effet cytotoxique direct sur les muqueuses respiratoires (irritant primaire) et sont à l'origine d'une réaction inflammatoire d'intensité variable pouvant conduire jusqu'à l'œdème lésionnel [6]. Le terme de gaz irritant peut s'appliquer aux agents anti-émeutes, les gaz lacrymogènes, mais pour les autres gaz ayant des effets lésionnels, il est plus exact de parler de gaz corrosifs [7, 8]. Certains gaz irritants peuvent avoir une toxicité principale sur d'autres tissus (peau, système nerveux), on parle alors d'irritants secondaires. Les organes cibles sont :

- les yeux : conjonctivite en phase aiguë qui peut être très douloureuse et s'accompagner d'un blépharospasme ;
- les voies aériennes supérieures : laryngite obstructive, cause majeure de décès précoce ;
- Les bronches, depuis les principales jusqu'aux terminales : râles bronchiques, bronchospasme ;
- pneumopathie chimique : lobaire ou diffuses, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) comme cela a été récemment supposé en Syrie par le chlore.

Les gaz asphyxiants entraînent une hypoxie tissulaire, soit par remplacement de l'oxygène de l'air par un gaz inerte (asphyxiant simple), soit par blocage du transport ou de la consommation tissulaire d'oxygène (asphyxiant chimique). Les organes cibles sont toutes les cellules de l'organisme dont témoigne l'hyperlactacidémie, mais avec des organes plus vulnérables : le cerveau et le système cardiovasculaire [9].

Mécanisme de la toxicité (Encadré 332.1)

Encadré 332.1

Physiopathologie de l'atteinte des voies aériennes par les gaz irritants

Mécanismes physiopathologiques de l'atteinte des voies de conduction bronchique

- Perte de l'intégrité du mucus, du tapis mucociliaire, de la barrière cellulaire et des structures sous-épithéliales.
- Atteinte précoce des jonctions intercellulaires.
- Augmentation de perméabilité, œdème des cellules bronchiques.
- Inflammation sous-épithéliale, remodelage de l'architecture épithéliale.
- Stimulation des récepteurs irritants (parasympathique, sympathique, système NANCI).
- Bronchoconstriction et augmentation du tonus de base.
- Rôle de facteurs aggravants : tabac, humidité, froid.

Mécanismes physiopathologiques de l'atteinte alvéolaire

- Destruction des pneumocytes I et macrophages.
- Destruction du surfactant.
- Recrutement de cellules inflammatoires, sécrétions de cytokines.
- Œdème alvéolaire, formation de membranes hyalines.
- Destruction de l'endothélium vasculaire.
- Œdème lésionnel.
- Infection pulmonaire.

Les lésions induites par l'inhalation de gaz toxiques sont variables et dépendent du toxique, de ses caractéristiques physiques et chimiques, de l'intensité et de la durée de l'exposition, et de facteurs liés à l'hôte. En cas d'accident collectif, la durée et l'intensité de l'exposition seront impossibles à connaitre à la phase précoce de l'intoxication [6].

Le niveau d'exposition est un déterminant majeur de la gravité de l'intoxication. Il peut s'agir d'une source contrôlée (procédé industriel) ou non contrôlée (explosion). L'intoxication a-t-elle eu lieu en milieu confiné ou dans un espace aéré et ventilé ?

La solubilité du gaz joue un rôle quant à la topographie des lésions sur le tractus respiratoire. Les gaz hautement solubles comme l'ammoniac, l'acide chlorhydrique ou le dioxyde de soufre sont responsables d'une atteinte proximale par irritation des muqueuses oculaires, nasales et des voies aériennes supérieures, épargnant le plus souvent le poumon profond et les voies aériennes distales. À l'inverse, les toxiques les

moins solubles (ozone, phosgène) pénètrent le poumon profond et ont un effet irritant sur les voies aériennes distales et les alvéoles. Pour les gaz de solubilité intermédiaire comme le chlore, l'atteinte respiratoire peut être diffuse.

De la même façon, la taille des particules inhalées joue un rôle sur le site et la nature des lésions. Inférieures à 10 µm, les particules atteignent les voies aériennes basses ; en dessous de 5 µm, elles se déposent dans le poumon profond. Ces particules peuvent avoir un effet toxique direct ou servir de vecteur (substances aérosolisées) adsorbant des substances toxiques.

Les gaz irritants sont à l'origine de destructions cellulaires du fait d'une réaction locale conduisant à la formation d'acides, de bases ou de radicaux libres associés à une réaction inflammatoire non spécifique. La capacité à détruire la barrière épithéliale est variable selon le toxique et conduit à l'afflux local de cellules et de médiateurs de l'inflammation. Dans certains cas (inhalation de fumées d'incendie), il peut s'ajouter l'effet de la température du gaz inhalé, notamment lorsque celui-ci est saturé de vapeur d'eau brûlante lors de l'extinction par les pompiers.

En cas de mélange toxique, il peut y avoir une toxicité synergique aggravant l'atteinte respiratoire.

Enfin, le clinicien doit considérer les facteurs individuels. Les sujets âgés et les enfants sont les plus fragiles, le tableau clinique peut être plus grave chez les sujets porteurs de pathologie chronique notamment respiratoire (asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO]).

Site de l'agression

Les atteintes des voies aériennes supérieures (VAS) vont de la simple irritation trachéobronchique à l'obstruction des voies de conduction. L'irritation nasopharyngée est à l'origine d'un réflexe de défense conduisant la victime à se soustraire de la source. Les symptômes associent toux, éternuements, hypersécrétion muqueuse, fermeture de la glotte, apnée et bronchospasme. Il se produit une rhinite obstructive et une pharyngite œdémateuse de sévérité variable, pouvant aller jusqu'à l'œdème laryngé. Des séquelles chroniques sont possibles à type de rhinites, sinusites chroniques, pharyngite et laryngite chronique. Il peut persister un syndrome d'hyperréactivité des voies aériennes supérieures.

Lorsque le gaz irritant affecte les voies aériennes supérieures, l'atteinte des voies de conduction se manifeste par une bronchite associée à une hypersécrétion et un bronchospasme. L'irritation et l'inflammation bronchique peuvent être à l'origine d'une exacerbation de l'asthme ou de BPCO. Ces manifestations surviennent dans les 24 h suivant l'exposition. Des séquelles chroniques peuvent persister sous la forme de trachéite, bronchite chronique ou encore d'un syndrome d'hyperréactivité bronchique, voire d'asthme chimique (syndrome de Brooks).

Les toxiques peu solubles et de petite taille pénètrent le tractus respiratoire jusque dans le poumon profond. De la même façon, l'épithélium respiratoire est détruit à ce niveau et l'atteinte inflammatoire est d'intensité variable. Le surfactant est également détruit et la membrane alvéolocapillaire perd son intégrité. Les alvéoles se remplissent alors d'un exsudat inflammatoire à l'origine d'un œdème pulmonaire de type lésionnel. La pneumonie chimique se manifeste par une dyspnée, une toux, une hypoxémie d'intensité variable, associées à des opacités diffuses et bilatérales. Au maximum, le tableau peut évoluer vers un véritable SDRA. Les atteintes chroniques sont possibles sous la forme de bronchiolite oblitérante, bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée ou encore de fibrose pulmonaire. Ces manifestations s'installent en quelques semaines après l'exposition [10–12].

Après inhalation de certaines vapeurs ou poussières toxiques, des manifestations systémiques apparaissent quelques heures après l'exposition. C'est le cas des inhalations de vapeurs métalliques comme le mercure, le cuivre, le zinc ou l'oxyde de magnésium. Aux signes de pneumonie chimique s'associent fièvre, malaise général, douleurs thoraciques, myalgies, convulsions, tremblements. En cas d'exposition massive à l'acide fluorhydrique, peuvent survenir une profonde hypocalcémie et hypomagnésémie.

Quelques tableaux cliniques

Ammoniac (NH_3)

L'ammoniac est un gaz incolore, très soluble dans l'eau, qui dégage une odeur caractéristique. Il est employé essentiellement dans la fabrication d'engrais, dans l'industrie du froid, dans l'industrie pétrolière et dans la fabrication de produits d'entretien et de matières plastiques. Il est responsable principalement d'irritation des voies aériennes supérieures et de conjonctivite. De hauts niveaux d'exposition (plus de 150 ppm) peuvent engendrer une atteinte pulmonaire aiguë avec asthme, œdème et des séquelles à type de bronchiolite et syndrome de Brooks. Le traitement est symptomatique, les corticoïdes n'ayant pas démontré d'efficacité.

Chlore (Cl_2)

Le chlore est un gaz plus lourd que l'air, peu soluble, de couleur verdâtre et d'odeur âcre, utilisé dans l'industrie (produits de nettoyage, blanchiment des pâtes à papier et textile, épuration des eaux, herbicides, explosifs, fabrication de produits organiques) et comme produit domestique (eau de Javel). Il fut aussi utilisé comme gaz de combat lors de la Première Guerre mondiale ; plus récemment, son utilisation comme arme chimique a été évoquée en Syrie. C'est le produit le plus fréquemment impliqué dans les accidents industriels [10]. Les intoxications domestiques sont la conséquence du mélange d'eau de Javel et d'acide (ou ammoniaque) avec libération de vapeurs chlorées (chloramines). Lors d'une exposition aiguë, les effets irritants des VAS peuvent apparaître à partir de 0,5 ppm. Si l'exposition est plus sévère, elle peut entraîner un bronchospasme, voire un œdème lésionnel retardé avec parfois séquelles à type de fibrose, hyperréactivité bronchique ou syndrome de Brooks. Le traitement est symptomatique, la corticothérapie n'ayant pas fait la preuve de son efficacité, en dehors du traitement d'une laryngite chimique ou d'un bronchospasme résultant en un véritable état de mal asthmatique. En exposition chronique, le chlore peut induire une bronchiolite chronique, considérée comme un facteur favorisant la survenue d'un cancer du poumon.

Anhydride sulfureux (SO_2)

L'anhydride sulfureux est un gaz, potentiellement fatal, incolore, soluble dans l'eau, plus lourd que l'air, et qui est produit par la combustion du soufre en présence d'oxygène. Il est retrouvé dans la pollution atmosphérique des agglomérations industrielles par combustion du charbon, du pétrole et du papier. Il est aussi utilisé comme agent de blanchiment, agent réfrigérant et antioxydant. Cliniquement, il est détectable à partir de 0,5 ppm et symptomatique à partir de 6 à 10 ppm (irritation conjonctivale et des VAS). À partir de 50 ppm, il peut induire un asthme, un œdème pulmonaire lésionnel et, à distance, une bronchiolite ou une hyperréactivité bronchique [3, 6]. Le traitement est symptomatique. L'exposition chronique augmente l'incidence de nasopharyngites, bronchites chroniques et infections pulmonaires. Il pourrait avoir un rôle dans la survenue de cancers pulmonaires.

Cadmium-mercure

Le cadmium est utilisé dans la fabrication de pile et, comme de nombreux métaux inhalés sous forme de vapeurs, peut être à l'origine d'une toxicité pulmonaire et systémique. Il peut être à l'origine de pneumonies chimiques sévères. Des concentrations élevées sanguines et urinaires confortent le diagnostic. Le traitement est symptomatique. Des séquelles restrictives peuvent persister.

Le mercure est utilisé dans l'industrie minière, la fabrication d'amalgames dentaires ou de bijoux. Après inhalation de vapeurs toxiques, un tableau de pneumonie chimique s'installe dans les 24 h suivant l'exposition, souvent associé à de la fièvre, des nausées et un goût métallique dans la bouche. Fatigue, tremblements et confusion sont possibles. L'atteinte peut être sévère, allant jusqu'au SDRA. Une acidose métabolique peut être associée. Le traitement est symptomatique.

Ozone (O_3)

L'ozone est un gaz incolore, d'odeur âcre, qui est normalement présent dans les hautes couches de l'atmosphère suite à l'action des ultraviolets sur l'oxygène. Il est présent dans la pollution atmosphérique des villes ensoleillées. Enfin, il est utilisé dans la stérilisation de l'eau, le blanchiment et se forme au cours de la soudure à l'arc. L'ozone est à l'origine de la formation de radicaux libres très toxiques pour l'appareil respiratoire. Cliniquement, il est responsable, selon la dose inhalée, d'un simple bronchospasme avec exacerbation de l'asthme ou de BPCO jusqu'à un œdème pulmonaire majeur. Les séquelles sont principalement l'hyperréactivité bronchique. Des doses supérieures à 5 ppm peuvent être mortelles.

Phosgène ($COCl_2$)

Le phosgène est un gaz d'une odeur caractéristique mais incolore, trois fois plus lourd que l'air, caractérisé par son odeur de foin moisi. Utilisé comme gaz de combat, on le retrouve aussi dans l'industrie (synthèse de résines, pesticides) et chez les soudeurs à l'arc. Étant peu soluble dans l'eau, il atteint préférentiellement les alvéoles. L'exposition aiguë induit des brûlures oculaires associées à une toux et une sensation d'étouffement. Après une période de latence de plusieurs heures, apparaissent un œdème pulmonaire et une hémorragie alvéolaire. En cas de survie, les séquelles sont fréquentes (fibrose, emphysème, bronchiolite). L'exposition chronique est responsable d'asthme et de bronchiolite.

Acide chlorhydrique (HCl), acide sulfurique (H_2SO_4) et acide fluorhydrique (HF)

Utilisés essentiellement pour le décapage des métaux et pour le polissage du verre (acide fluorhydrique), ces gaz incolores sont très solubles dans l'eau et très volatils. Ils induisent à petite concentration (5 à 10 ppm) une irritation conjonctivale, des VAS et parfois un asthme. Les acides sulfurique et chlorhydrique peuvent provoquer une érosion dentaire. L'acide fluorhydrique a la particularité, à concentration élevée, d'être nécrosant avec perforation bronchique et hémorragie pulmonaire. Par ailleurs, en dehors de brûlures cutanées sévères nécrosantes, il est absorbé très rapidement dans le sang, induisant des hypocalcémies fatales.

Formaldéhyde (HCHO)

Le formaldéhyde est un gaz incolore, inflammable, soluble dans l'eau, qui est produit à partir du méthanol. Il est utilisé dans la synthèse de matières plastiques, dans la conservation des préparations biodégradables, dans l'industrie textile, comme solvant de résines, et il est dégagé lors de la pyrolyse de matières organiques (gaz d'échappement, cigarettes). Il induit une irritation conjonctivale et des voies aériennes supérieures, mais ne semble pas provoquer d'asthme alors qu'il est très allergisant au niveau de la peau. Il a aussi été incriminé dans la survenue de cancers ORL et pulmonaire.

Peroxyde d'azote (NO_2)

Le peroxyde d'azote est un gaz qui fait partie des oxydes d'azote ; c'est un toxique industriel important. Il est rencontré dans le décapage des métaux, lors de la production de corps chimiques (explosifs, colorants, laques, etc.), lors de la détonation d'explosif, dans les silos de céréales, dans la soudure à l'arc, le travail du verre, le tabac et la pollution atmosphérique (moteurs). Le tableau clinique associe une irritation ORL (pouvant passer inaperçue) puis, après une période de latence, un œdème pulmonaire pouvant évoluer vers la bronchiolite. L'intoxication chronique pourrait favoriser l'emphysème, l'hyperréactivité bronchique (HRB) et les infections pulmonaires.

Acroléine (CH_2CHCOH)

L'acroléine est un liquide incolore d'odeur âcre, soluble dans l'eau, utilisé pour la synthèse de produits pharmaceutiques et matières plastiques. Sous forme de vapeurs, elle induit un œdème pulmonaire avec destruction bronchique majeure.

Hydrogène sulfuré (H_2S)

L'hydrogène sulfuré est un gaz à l'odeur caractéristique d'œuf pourri, produit par la décomposition de matières organiques. Il se retrouve dans les raffineries de pétrole et de gaz naturel, la fabrication de la soie artificielle, les tanneries et l'industrie du caoutchouc. Il est produit en fortes quantités par la fermentation d'algues vertes sur les plages. En cas d'exposition aiguë, il existe des signes respiratoires à type d'œdème pulmonaire et des signes neurologiques avec nausées, convulsions et hyperexcitabilité, effondrement (*knock-down*). De la même façon que l'acide cyanhydrique (HCN), il agit comme un bloqueur des cytochromes. L'intoxication chronique provoque une kératoconjonctivite.

Hydrogène phosphoré (H_3P)

L'hydrogène phosphoré est un gaz incolore, utilisé dans l'industrie électronique et comme pesticide, qui induit en plus de l'atteinte respiratoire (œdème pulmonaire) des symptômes neurologiques (convulsions, coma). Il a été observé une atteinte hépatique et cardiaque en cas d'exposition massive.

Gaz asphyxiants

En plus des asphyxiants chimiques traités dans le chapitre XXX (oxyde de carbone, agents méthémoglobinisants, composés cyanés), qui induisent une asphyxie pour de faibles concentrations, il existe des gaz inertes qui réduisent la pression partielle de l'oxygène dans l'air inhalé (azote, méthane, hydrogène, argon, éthane, éthylène, hélium, néon, propane, CO_2). Ces gaz induisent un effet de confinement, ils agissent comme simples substituants de l'oxygène jusqu'à 85 % et induisent une hypoxémie tissulaire avec dyspnée, troubles de la conscience, coma et convulsions. Le traitement est l'oxygénothérapie au masque à fort débit.

Principes de la prise en charge des gaz irritants

Lors de la prise en charge de ces patients, il apparaît primordial de reconstituer précisément les circonstances de l'accident pour évaluer la gravité de l'intoxication. Il est important de faire préciser le type de toxique inhalé. Il faut l'activité du sujet au moment de l'accident, le lieu de l'intoxication (espace confiné ou aéré), la durée d'exposition, l'odeur et la couleur du gaz inhalé, et essayer de récupérer les références du produit.

Le caractère collectif de l'intoxication caractérise les expositions massives, accidentelles ou malveillantes.

L'examen recherchera, outre les signes respiratoires, l'existence d'une conjonctivite ou d'une laryngite obstructive. La présence de symptômes extrarespiratoires et neurologiques ou cardiovasculaires évoquera une toxicité systémique. Enfin, on recueillera les comorbidités du patient, notamment neurologiques, respiratoires et cardiovasculaires.

La gravité du tableau sera évaluée par la mesure des paramètres vitaux qui, même normaux à la phase initiale, devront être surveillés en raison de la possibilité d'une période de latence de plusieurs heures pour certaines intoxications.

Certains examens de laboratoire peuvent être utiles pour le diagnostic positif et de gravité. La mesure des gaz du sang artériel est fondamentale. L'ionogramme sanguin avec mesure de la calcémie et de la magnésémie peut être utile. Dans le cadre de l'exposition aux fumées d'incendie, on demandera la mesure du CO sanguin, de la lactacidémie et de la concentration sanguine de cyanure. Il faut savoir que le dosage sanguin de tous les gaz asphyxiants se fait sur sang total hépariné et non sur plasma. Le dosage de mercure et de cadmium peut être utile lors de ces expositions.

En cas de symptomatologie respiratoire, l'existence d'opacités à la radiographie standard ou au scanner thoracique affirme le diagnostic de pneumonie chimique. Un aspect de *trapping* peut se voir en cas d'obstruction bronchique. Le *peak flow* pourra objectiver l'obstruction bronchique. À distance, les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) permettront d'objectiver d'éventuelles séquelles et auront une valeur particulière en cas d'accident du travail.

Dans la plupart des cas, le traitement est symptomatique. Une oxygénothérapie est administrée et, dans les cas les plus graves, la ventilation non invasive et l'aérosolthérapie des médicaments bronchodilatateurs, voire d'adrénaline, ont représenté un progrès certain dans la prise en charge de la phase précoce, quel que soit le mécanisme de l'atteinte : laryngite, bronchospasme sévère et prolongé, bronchopneumonie. En cas d'échec, la ventilation mécanique est requise. La corticothérapie peut être utile chez les patients décompensant une BPCO ou une maladie asthmatique.

Dans tous les cas, un patient, même asymptomatique, doit être maintenu en observation pendant 12 à 24 h en raison de la latence possible avant la survenue des symptômes.

Les facteurs pronostiques de l'apparition d'une insuffisance respiratoire aiguë sont l'existence d'une irritation conjonctivale persistante, d'une dysphonie, la présence de râles bronchiques à l'auscultation, les brûlures de la face (si incendie associé) et les troubles des fonctions supérieures.

À distance, un bilan fonctionnel respiratoire est indiqué afin de dépister d'éventuelles séquelles, notamment le syndrome d'hyperréactivité bronchique.

Conclusion

Les intoxications par les gaz irritants et asphyxiants peuvent mettre en jeu le pronostic vital, malgré un tableau initial qui peut être faussement rassurant. La variété des toxiques en cause contraste avec une symptomatologie certes peu spécifique, mais très évocatrice dans le cadre d'un accident avéré. Le regroupement en toxidrome permet d'évoquer des classes de toxiques. La connaissance de l'agent toxique est primordiale pour évaluer le risque encouru à court et long termes. Le traitement initial reste essentiellement symptomatique. Des séquelles fonctionnelles sont à craindre, justifiant un bilan à distance de l'épisode aigu. Les mesures préventives, notamment en milieu professionnel, représentent la première ligne thérapeutique.

Références

[1] Tomassoni A.J., French R.N., Walter F.G. Toxic industrial chemicals and chemical weapons: exposure, identification, and management by syndrome. *Emerg Med Clin North Am.* 2015;33(1):13–36.

[2] Mousavi B., Seyed Hoseini Davarani S.H., Soroush M., et al. Quality of life in caregivers of severely disabled war survivors. *Rehabil Nurs.* 2015;40(3):139–147.

[3] Svendsen E.R., Runkle J.R., Dhara V.R., et al. Epidemiologic methods lessons learned from environmental public health disasters: Chernobyl, the World Trade Center, Bhopal, and Graniteville, South Carolina. *Int J Environ Res Public Health.* 2012;9(8):2894–2909.
[4] Broughton E. The Bhopal disaster and its aftermath: a review. *Environ Health.* 2005;4(1):6.
[5] Corrigan E., Samrasinghe I. Disaster preparedness in an Australian urban trauma center: staff knowledge and perceptions. *Prehosp Disaster Med.* 2012;27(5):432–438.
[6] Weill H. Disaster at Bhopal: the accident, early findings and respiratory health outlook in those injured. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1987;23(6):587–590.
[7] Hamele M., Poss W.B., Sweney J. Disaster preparedness, pediatric considerations in primary blast injury, chemical, and biological terrorism. *World J Crit Care Med.* 2014;3(1):15–23.
[8] Anderson P.D. Emergency management of chemical weapons injuries. *J Pharm Pract.* 2012;25(1):61–68.
[9] Chauhan S., Chauhan S., D'Cruz R., et al. Chemical warfare agents. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2008;26(2):113–122.
[10] Kim J.A., Yoon S.Y., Cho S.Y., et al. Acute health effects of accidental chlorine gas exposure. *Ann Occup Environ Med.* 2014;26:29.
[11] Bougault V., Boulet L.P. Airways disorders and the swimming pool. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013;33(3):395–408.
[12] Baur X., Bakehe P., Vellguth H. Bronchial asthma and COPD due to irritants in the workplace – an evidence-based approach. *J Occup Med Toxicol.* 2012;7(1):19.

CHAPITRE 333

Gaz de combat

F. Baud; R. Jouffroy

Les gaz de combat, encore appelés armes chimiques ou armes de destruction massive, peuvent être classés en fonction de leurs effets toxiques (Tableau 333.1) [1–4]. Le terme de gaz de combat peut paraître impropre pour des agents comme les neurotoxiques ou l'ypérite, encore appelée gaz moutarde, qui se présentent sous forme de liquide pulvérisé.

Tableau 333.1

Principaux gaz de combat.

Effets toxiques	Nom commun
– Gaz neutralisants ou incapacitants dont les gaz lacrymogènes – Gaz létaux : • suffocants • vésicants • hémotoxiques • neurotoxiques	– **Gaz lacrymogènes :** • CN (ω-chloroacétophénone) • CS (O-chlorobenzilidène malononitrile) • DM (adamsite chloro-10-hydro-5-phénarsazine) – **Gaz suffocants** – Chlore – Phosgène – Diphosgène – Chloropicrine – Isocyanate de méthyle (catastrophe de Bhôpal) **Gaz vésicants** – Ypérite (gaz moutarde) – Léwisite **Gaz Hémotoxiques** – Acide cyanhydrique – Chlorure de cyanure **Gaz neurotoxiques** – Tabun – Sarin – Soman

Utilisés comme armes chimiques lors des conflits militaires (Première Guerre mondiale, guerre Iran-Irak, Syrie) [5], certains gaz létaux ont suscité un regain d'intérêt devant leur potentielle utilisation dans des attentats terroristes. En France, des procédures ont été mises en place par les autorités en cas d'attaque chimique suspectée ou avérée.

Gaz lacrymogènes

Les lacrymogènes, utilisés dans les combats de rue et dans les opérations policières anti-émeutes, sont le prototype des gaz neutralisants et incapacitants. Ils associent également des effets sternutatoires et urticants.

Clinique

Les gaz neutralisants ou incapacitants (à court terme) amènent rarement à l'hospitalisation :

- soit des lésions des muqueuses oculaires, plus souvent mécaniques que chimiques (propulsion des gaz, débris de matière) ;
- soit pour un bronchospasme sévère avec la possibilité (toutefois rare) de survenue secondaire d'un syndrome de Brooks (hyperréactivité bronchique définitive après exposition unique).

Des décès ont été rapportés lors de l'utilisation de ces agents en espace clos, comme une cellule ou des locaux de police.

Traitement

Le traitement est symptomatique : retrait de l'atmosphère contaminée, lavage précoce des yeux en cas d'atteinte oculaire, bronchodilatateurs en cas de bronchospasme. La prévention repose sur l'usage de protection respiratoire.

Gaz létaux

Gaz suffocants

Les gaz suffocants sont, pour la plupart, des composés renfermant du chlore (*cf.* Tableau 333.1). Ils ont une toxicité oculaire et respiratoire. Le phosgène est l'agent le plus dangereux et susceptible d'être employé lors d'attentats terroristes. Car, à la différence du chlore qui possède une couleur jaune-vert et une odeur caractéristiques, le phosgène n'a ni couleur ni odeur franche.

Clinique

Le tableau clinique de l'exposition au phosgène évolue en trois phases :

- phase d'exposition marquée par un syndrome de pénétration avec irritation oculaire et des voies aériennes supérieures (larmoiement, toux, irritation pharyngée, oppression thoracique) ;
- phase asymptomatique ou d'intervalle libre de 2 à 6 h ;
- phase d'œdème pulmonaire lésionnel. En l'absence de traitement, la mort survient en 12 à 48 h dans un tableau de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Au-delà de la phase aiguë et des surinfections bronchopulmonaires, des séquelles respiratoires lourdes peuvent survenir (fibrose pulmonaire, hyperréactivité bronchique).

Traitement

La réanimation respiratoire n'a rien de spécifique. L'oxygénothérapie, la ventilation non invasive et la ventilation assistée avec pression de fin d'expiration positive restent la base du traitement dans les formes graves. Les β_2-mimétiques et les corticoïdes inhalés et/ou par voie veineuse pourront être discutés en cas de composante bronchospastique.

La prévention repose sur la protection respiratoire par l'usage de masques à gaz.

Gaz vésicants

L'ypérite au soufre, ou sulfure d'éthyle dichloré ou encore « gaz moutarde », a été utilisée la première fois par les Allemands lors de la Première Guerre mondiale près de la ville d'Ypres, d'où son nom. Elle a été également utilisée lors de la guerre Iran-Irak en 1984-1987. Classée parmi les agents létaux, l'utilisation militaire recherche plutôt l'effet incapacitant sur les yeux, la peau et les muqueuses. Son utilisation lors d'attentats terroristes reste à craindre. Il s'agit plutôt d'un liquide pulvérisé et absorbé rapidement par les muqueuses et la peau que d'un gaz. L'ypérite possède une tension de vapeur élevée qui fait qu'une fraction est sous forme gazeuse, capable à la fois de provoquer des atteintes oculaire et respiratoire sévères.

Clinique

Les symptômes se manifestent après un délai de 2 à 12 h. Le tableau clinique associe :

- atteinte oculaire : irritation conjonctivale, photophobie, douleurs vives, œdème palpébral, blépharospasme et lésions cornéennes. La cécité est possible en cas de projection directe dans l'œil ;
- atteinte cutanée : elle évolue en trois phases. Période de latence de quelques heures, puis survient un érythème douloureux et un œdème sous-cutané, une hyperpigmentation brun foncé centrée sur les follicules pileux d'apparition retardée est caractéristique de l'ypérite. Les régions humides du corps (creux axillaires, plis inguinaux, organes génitaux, périnée) sont atteintes avec prédilection. Enfin, les lésions évoluent vers la vésication avec formation de phlyctènes ;

- atteinte respiratoire : tableau de trachéobronchite dans les formes mineures, œdème extensif des voies aériennes supérieures avec dyspnée et dysphonie, voire obstruction bronchique par des pseudomembranes et des débris tissulaires nécrotiques dans les formes graves. Les surinfections bronchiques sont fréquentes ;
- toxicité systémique : elle se manifeste par des signes digestifs (douleurs abdominales, diarrhée), généraux (asthénie, troubles neuropsychologiques) ou hématologiques (leucopénie, thrombopénie). Des propriétés mutagènes et cancérogènes ont été évoquées.

Traitement

Décontamination

L'évacuation des victimes doit être réalisée par des secouristes entraînés et protégés. Le déshabillage et la décontamination doivent être rapidement réalisés : c'est le seul moyen d'empêcher l'ypérite de pénétrer l'épiderme. Les vêtements doivent être stockés dans des sacs-poubelle étanches.

La première phase de décontamination fait appel aux adsorbants : poudres adsorbantes. Cette décontamination cutanée se fait au mieux à l'aide de gants poudreurs qui permettent, grâce à une face, de disperser une poudre adsorbante, et à l'aide de l'autre face, de l'essuyer.

Un lavage abondant doit être mis en œuvre. La solution d'hypochlorite de soude diluée (250 mL d'eau de Javel à 36° chlorométriques dans 100 mL d'eau) est préconisée pour le lavage cutané et des brûlures, suivies d'un rinçage.

La décontamination oculaire s'opère par solution isotonique de bicarbonate ou chlorure de sodium, lavage rapide et abondant pendant au moins 20 min. L'administration de collyre antibactérien doit être ensuite instituée, de même que des instillations de sulfate d'atropine (1 goutte par jour) ou de vaseline pour empêcher les adhérences entre l'iris et la cornée.

Traitement des lésions

Lésions cutanées

- Dans les atteintes légères ou moyennes : pommade antihistaminique, pansement avec la Flammazine®.
- Dans les formes graves avec phlyctènes et nécroses : réhydratation, analgésie et antibiothérapie par voie générale, mise à plat des phlyctènes et des zones nécrosées, pansement non occlusif avec la Flammazine®.

Lésions oculaires

Un traitement analgésique par voie générale peut être indiqué. Les lésions oculaires graves requièrent un avis spécialisé.

Lésions respiratoires

Le traitement est symptomatique dans les formes modérées et la ventilation mécanique sera indiquée dans les formes graves.

Gaz hémotoxiques

Clinique

L'acide cyanhydrique et les dérivés cyanés sont susceptibles d'être utilisés lors d'actes criminels ou d'attentats terroristes. L'action toxique est due à l'inhibition de la cytochrome oxydase mitochondriale par liaison avec le fer trivalent, empêchant l'utilisation par la cellule de l'oxygène.

La symptomatologie clinique dépend de la quantité inhalée. Ainsi, on distingue la forme foudroyante, mortelle en quelques minutes, de la forme aiguë avec coma, convulsions, hypotension et acidose lactique majeure. La forme légère se manifeste par des céphalées, vertiges, sensations d'ébriété ou d'angoisse.

Traitement

Après l'évacuation des victimes, l'oxygénothérapie à haute concentration (15 $L.min^{-1}$) est la première ligne du traitement, associée au traitement symptomatique et de suppléance vitale.

Les antidotes sont les compléments indispensables et doivent être administrés le plus rapidement possible. En France, l'antidote de choix, l'hydroxocobalamine, est conditionné en flacon de 5 g (Cyanokit®). En cas d'intoxication grave, la dose de 5 à 10 g sera administrée en perfusion rapide en 15 à 30 min. Le

thiosulfate de sodium en perfusion continue peut être associé à l'hydroxocobalamine en cas d'intoxication massive. Il est administré à la dose de 12 g en dose initiale en IV lente, éventuellement répétée en demi-dose.

Gaz neurotoxiques organophosphorés

Ce sont des inhibiteurs des cholinestérases tissulaires et plasmatiques conduisant à une accumulation d'acétylcholine endogène. Le terme de gaz est également impropre, car ils sont sous forme de liquide incolore ou jaune pâle très volatil.

Les plus connus sont le tabun, le sarin, le soman et le VX. Ces neurotoxiques auraient été utilisés pendant la guerre Iran-Irak et lors de la guerre du Golfe. Plus récemment, le sarin a été utilisé dans l'attentat meurtrier du métro de Tokyo et en Syrie durant l'année 2013.

Clinique

Le tableau clinique associe les trois syndromes de l'hyperstimulation des récepteurs cholinergiques :

- syndrome muscarinique : myosis, bradycardie sinusale, miction involontaire, défécation involontaire, bronchospasme et hypersécrétion bronchique ;
- syndrome nicotinique : fasciculations musculaires et crampes, tachycardie et hypertension artérielle, asthénie croissante dont l'aboutissement est la paralysie, voire l'arrêt respiratoire ;
- syndrome central : troubles du comportement, ataxie, convulsions, encéphalopathie ou coma.

La symptomatologie varie selon la voie (cutanée, respiratoire, oculaire) et la durée d'exposition. Les formes modérées se traduisent par un syndrome muscarinique, tandis que les formes sévères associent les trois syndromes. La mort peut survenir rapidement par hypoxie majeure d'origine centrale et périphérique.

Traitement

La décontamination est la première mesure à entreprendre. La correction de l'hypoxie est primordiale : oxygène, aspiration trachéale et au besoin ventilation artificielle. Les benzodiazépines (clonazépam ou midazolam) sont le traitement de première intention des crises convulsives.

Le traitement spécifique associe l'oxygène et l'atropine, et les réactivateurs des cholinestérases : les oximes. Les deux oximes admises par l'OMS sont l'obidoxime et la pralidoxime. Les armées occidentales disposent de seringues auto-injectables, contenant en chambres séparées ces trois produits. Le traitement par atropine et oxime doit être précoce (pour éviter le vieillissement de l'acétylcholinestérase phosphorylée), prolongé (plusieurs jours, voire semaines) et à des doses importantes.

La prévention par le port de masque est un simulacre (la pénétration respiratoire ne représente que 10 % de la contamination) ; elle repose plutôt sur le port de tenue de protection totalement hermétique aux neurotoxiques (l'absorption étant cutanée à 70 %).

Références

[1] Moore B.L., Geller R.J., Clark C. Hospital preparedness for chemical and radiological disasters. *Emerg Med Clin North Am.* 2015;33(1):37–49.

[2] Uzumcu A. The Chemical Weapons Convention : disarmament, science and technology. *Anal Bioanal Chem.* 2014;406(21):5071–5073.

[3] Pitschmann V. Overall view of chemical and biochemical weapons. *Toxins (Basel).* 2014;6(6):1761–1784.

[4] Vogel H. Weapons of mass destruction. *WMD Eur J Radiol.* 2007;63(2):205–213.

[5] Razavi S.M., Razavi M.S., Pirhosseinloo M., et al. Iraq-Iran chemical war: calendar, mortality and morbidity. *Chin J Traumatol.* 2014;17(3):165–169.

CHAPITRE 334

Noyade

E. L'Her

La définition médicale de la noyade est celle d'une détresse respiratoire aiguë secondaire à la submersion dans un liquide. La littérature anglo-saxonne distinguait auparavant le terme *drowning* (noyade), désignant un patient décédé de la submersion, du terme *near-drowning*, signifiant que le patient avait survécu plus de 24 heures à la noyade et nécessitait une prise en charge médicale. Pour des raisons de standardisation, le terme générique de « noyade » doit aujourd'hui être utilisé, que le patient soit décédé ou survivant [1, 2].

La noyade est une pathologie fréquente, en particulier chez le jeune enfant, et elle est source d'une mortalité élevée. Si la littérature médicale est très riche sur le sujet (environ 875 articles publiés sur 5 ans dans Pubmed), elle est cependant assez pauvre en qualité car essentiellement composée de cas cliniques, de petites séries rétrospectives ou de revues générales. Aucune étude clinique avec un niveau de preuve élevé ne peut être identifiée.

Le traitement médical de la noyade est peu spécifique, essentiellement symptomatique, reposant sur l'oxygénation du patient, la prise en charge d'une hypothermie et celle d'un éventuel arrêt cardiocirculatoire. Le pronostic vital est principalement conditionné par l'état neurologique à l'admission.

Épidémiologie

La noyade est la première cause de mortalité accidentelle chez le jeune enfant, survenant dans la grande majorité des cas à domicile ou en piscine. Chez les sujets plus âgés, la noyade survient essentiellement en rivière ou en mer. Elle serait responsable de plus de 1800 décès par an en France pour environ 20 000 épisodes et de plus de 8000 décès par an aux États-Unis [3]. Szpilman, dans une étude prenant en compte 1831 épisodes de noyade sur une période de 20 ans, mettait en évidence une mortalité spécifique de l'ordre de 10,6 % [4]. Le nombre réel de patients survivants à une noyade est inconnu, évalué de 10 à 20 fois supérieur au nombre de patients décédés (environ 140 000 décès annuels dans le monde).

Dans la moitié des cas, la noyade survient durant la période estivale [5]. Comme la majorité des décès accidentels, elle est trois fois plus fréquente dans le sexe masculin, toutes catégories d'âges confondues. Chez le jeune adulte (10–19 ans), cette différence est majeure, avec un *sex ratio* de 1/9,3, ce qui est expliqué par une pratique plus importante des sports aquatiques par le sexe masculin, associée à une surestimation plus fréquente des compétences.

Une température basse de l'eau est un facteur contributif important car elle diminue les performances physiques [6] et conduit plus vite à l'épuisement [7]. Sur les côtes de la Manche et de l'Atlantique nord, la température de l'eau varie de 8 à 20 °C au maximum, ce qui favorise la survenue d'un syndrome d'immersion, d'un handicap moteur ou d'une perte de conscience [8]. D'autres facteurs contributifs tels que des dysfonctions cardiaques, une consommation alcoolique (dans 50 à 70 % des cas [9]), une intoxication médicamenteuse, un traumatisme craniocervical ou une crise d'épilepsie sont retrouvés dans des proportions variables.

Principales classifications utilisées

Deux classifications principales sont utilisées pour évaluer la gravité clinique des patients, essentiellement dans un but épidémiologique.

La classification InVS (Institut national de veille sanitaire), utilisée par les secouristes et urgentistes français, mais non reconnue au niveau international, résulte de l'enquête « Noyades » 2002 et classe les patients en quatre grandes catégories [10] :

- *stade 1 – « aquastress »* : le patient n'a pas inhalé de liquide. Les symptômes rencontrés sont angoisse, hyperventilation, tachycardie, tremblements ;
- *stade 2 – « petit hypoxique » ou « petite noyade »* : il y a eu inhalation d'eau, mais la victime a rapidement été extraite du milieu. Les symptômes présentés sont encombrement bronchopulmonaire, toux, dyspnée, tachypnée, cyanose des extrémités, hypothermie. L'auscultation peut mettre en évidence quelques râles aux bases ; la conscience est normale ;
- *stade 3 – « grand hypoxique » ou « grande noyade »* : Le patient présente un tableau de détresse respiratoire et le niveau de conscience est variable, conditionnant le pronostic. L'auscultation met en évidence des râles diffus ;
- *stade 4 – « anoxique »* : le patient présente un tableau d'arrêt circulatoire avéré ou en cours d'installation et un coma aréactif.

La classification de Szpilman sépare les patients en six grandes catégories pronostiques [4]. Cette classification identifie clairement l'influence des paramètres hémodynamiques sur le pronostic des patients :

- classe 1 : auscultation pulmonaire normale – mortalité : 0 % ;
- classe 2 : auscultation pulmonaire anormale, avec râles dans quelques champs pulmonaires – mortalité : 0,6 % ;
- classe 3 : œdème pulmonaire diffus à l'auscultation ; pas d'instabilité hémodynamique – mortalité : 5,2 % ;
- classe 4 : œdème pulmonaire et instabilité hémodynamique – mortalité : 19,4 % ;
- classe 5 : arrêt respiratoire isolé – mortalité : 44 % ;
- classe 6 : arrêt cardiorespiratoire – mortalité : 93 %.

Dynamique et tableaux cliniques de noyade

Dynamique de la noyade

De nombreuses études animales ont tenté de décrire de façon synthétique les différentes étapes de la noyade.

La noyade débuterait le plus souvent par une réaction de panique alors que le visage est immergé. Cette réaction de panique serait ensuite associée à l'apparition d'une respiration anarchique, elle-même aggravée par les troubles de conscience [11]. Quatre phases successives peuvent ensuite être individualisées :

- apnée réflexe avec augmentation de la $PaCO_2$, bradycardie et hypertension artérielle ;
- réapparition de mouvements respiratoires réflexes, amenant à l'inondation alvéolaire ou au laryngospasme ;
- arrêt respiratoire ;
- arrêt cardiocirculatoire hypoxique [12].

Même si l'intérêt physiopathologique de cette description est évident, son impact en clinique humaine semble toutefois peu important.

Tableaux cliniques de la noyade

Syndrome asphyxique aigu

L'asphyxie aiguë est le modèle de la noyade, même si elle n'en représente pas forcément l'étiologie la plus fréquente. De façon concomitante à une réaction de panique et à la survenue d'une anarchie respiratoire, la victime va inhaler un volume variable de liquide et cette inhalation va induire un laryngospasme, après contact de l'eau avec la paroi postérieure du pharynx. Ce laryngospasme est suivi d'une perte de connaissance par hypoxie. Avec la perte de conscience, la glotte se relâche et l'inhalation liquidienne se poursuit. Dans environ 10 % des cas, la fermeture glottique sera maintenue de façon inexpliquée, empêchant l'inhalation liquidienne [3].

Syndrome d'immersion

L'immersion de la tête dans l'eau froide lors d'une plongée en apnée entraîne un mécanisme réflexe associant apnée, bradycardie et vasoconstriction périphérique intense. Ce mécanisme réflexe vagal, lié au contact de l'eau froide avec les récepteurs cutanés de la région du nerf trijumeau [11, 13], débute 20 à 30 secondes après l'immersion et cède au fur et à mesure de l'augmentation de la $PaCO_2$. La vasoconstriction consécutive est responsable d'une réduction du débit sanguin de 65 à 95 % dans la majorité des territoires, shuntant le sang vers les circulations cérébrale et coronaire [13].

Ce phénomène, également appelé « réflexe de plongée », est un mécanisme d'adaptation physiologique permettant aux mammifères marins de rester immergés pendant de très longues périodes. Contrairement

à l'effet protecteur de ce réflexe chez l'animal, le décès peut survenir chez l'homme par troubles du rythme ventriculaire. En raison de la rapidité de survenue de ce tableau clinique, les victimes seraient rarement secourues à temps.

Syndrome d'hyperventilation

Ce syndrome est exclusivement rencontré au cours de la plongée et résulte d'une hyperventilation volontaire, dans le but de prolonger la durée de l'immersion. Cette hyperventilation génère une diminution importante de la $PaCO_2$, sans effets majeurs sur la PaO_2. L'hypocapnie induite supprime la commande respiratoire centrale, y compris en présence de l'hypoxémie sévère qui va survenir en fin de plongée. Le patient perd alors conscience, avant une reprise spontanée de la respiration. Cette dernière entraîne l'inondation bronchique et/ou la survenue d'un laryngospasme alors même que le patient est encore immergé. Tout comme le syndrome d'immersion, ces accidents semblent entraîner la plupart du temps le décès des sujets [11].

Noyade secondaire

Dans un certain nombre de cas, la perte de connaissance est primitive, en rapport avec l'un des facteurs contributifs cités précédemment et/ou à une pathologie médicale préexistante. Malgré l'absence de données épidémiologiques fiables, il est vraisemblable que les noyades secondaires à des causes médicales préexistantes représentent le mécanisme le plus fréquemment en cause lors du décès.

Noyade lors de la plongée

Les causes de noyade au cours de la plongée sont multiples et variables selon le type même de plongée, en apnée ou en appareil. Plusieurs mécanismes ont déjà été développés, mais en dehors de ces mécanismes spécifiques, il est également vraisemblable qu'un certain nombre de noyades lors de la plongée soient secondaires à divers accidents médicaux.

Plongée en apnée

La survenue d'un syndrome asphyxique aigu par pénétration d'eau dans le tuba est une cause évidente de noyade.

L'utilisation d'un tuba de trop grand volume (non recommandé à l'heure actuelle) constitue un véritable espace mort instrumental. Cet espace mort est susceptible d'induire une hypoventilation alvéolaire, surtout en cas de tachypnée superficielle, celle-ci pouvant être responsable d'une perte de connaissance puis de la noyade du sujet.

La grande cause classique de noyade en apnée est le syndrome d'hyperventilation évoqué précédemment.

Plongée en appareil

La surpression pulmonaire est une cause fréquente de noyade lors de la plongée en appareil, surtout chez le débutant. Cette surpression est liée à la dilatation des volumes gazeux pulmonaires lors de la remontée, elle-même engendrée par la diminution de pression hydrostatique externe (loi de Mariotte) lorsque la libre circulation des gaz est interrompue au niveau de la glotte [11]. Cette surpression pulmonaire est susceptible d'engendrer une embolie gazeuse systémique par rupture des parois alvéolaires. Ce type d'accident ne peut pas survenir au cours d'une plongée en apnée puisque, dans ce cas, le volume pulmonaire final lors du retour à la surface ne peut qu'être inférieur à celui présent en début de plongée.

Une décompression explosive (passage intravasculaire brutal, sous forme gazeuse de gaz dissous dans les tissus lors de la compression), un accident barotraumatique médullaire, un barotraumatisme de l'oreille entraînant une lipothymie, un problème technique de mélange gazeux, une narcose à l'azote, ainsi que tous les autres incidents techniques envisageables peuvent être à l'origine de la noyade du sujet au cours d'une plongée en appareil.

Les diverses données expérimentales concernant la dynamique de la noyade et la distinction des grands tableaux cliniques restent cependant théoriques et sans conséquence thérapeutique évidente, en dehors du cas particulier de l'accident de plongée en bouteille.

Physiopathologie de l'atteinte pulmonaire

Œdème pulmonaire lésionnel par inhalation d'eau douce ou salée

Chez l'animal, une inhalation de 2,2 ml d'eau douce ou salée par kilogramme de masse corporelle est susceptible d'entraîner une diminution de la PaO_2 de 60 mmHg (8 kPa) en moins de 3 minutes, avec une altération du rapport ventilation/perfusion et un effet shunt [3, 11, 14].

L'eau de mer est une solution hypertonique à 32 g de NaCl/l en moyenne, soit une osmolarité trois fois supérieure à celle du plasma. Son inhalation va induire une lésion directe de la membrane alvéolocapillaire et une extravasation plasmatique vers l'interstitium et l'alvéole. Il en résulte donc un œdème pulmonaire de type lésionnel. L'eau douce va induire, quant à elle, une inactivation du surfactant, générant ainsi des micro-atélectasies diffuses [5]. L'eau est ensuite très rapidement absorbée au niveau de la membrane alvéolocapillaire, en raison de son caractère très hypotonique. Pendant de nombreuses années, il a été tenté d'établir une différence en termes de gravité de l'atteinte pulmonaire entre noyade en eau douce ou salée [3]. Dans une étude animale, Orlowski objectivait une altération plus importante de la membrane alvéolaire après noyade en eau douce [15]. D'autres études animales objectivaient pour leur part une atteinte pulmonaire plus sévère en eau salée, à volume inhalé équivalent [16]. La survie observée était dans toutes ces études inversement proportionnelle à la quantité de liquide inhalé.

En clinique humaine, l'atteinte pulmonaire de la noyade est celle d'un œdème lésionnel aigu, sans différence objective entre le type et le volume de liquide inhalé, qui reste par ailleurs impossible à évaluer [3]. La présence de chlore dans les eaux de piscine n'a pas d'incidence pathologique [5, 15].

Aggravation des lésions pulmonaires par inhalation de liquide gastrique

Si l'inhalation bronchique de grandes quantités d'eau lors de la noyade est plutôt rare, la majeure partie des patients ingèrent en revanche de grands volumes liquidiens. Le risque de vomissements secondaires avec inhalation est donc important, en particulier lors des manœuvres de réanimation [14]. À l'agression alvéolocapillaire directe par inhalation d'eau, se rajoutent alors les effets délétères d'une inhalation secondaire de liquide gastrique. Des études autopsiques ont permis de montrer qu'un quart des patients décédés de noyade avaient inhalé du liquide gastrique [17, 18].

Cette aggravation fréquente des lésions pulmonaires par inhalation de liquide gastrique rend encore moins pertinente la différenciation entre noyade en eau douce ou salée.

Infection pulmonaire par inhalation de liquide contaminé

Lors d'une noyade, le niveau de contamination bactérienne de l'eau joue vraisemblablement un rôle dans le développement ultérieur d'une pneumopathie. Toutefois, les études publiées à ce jour sont rares [13]. Les germes en cause sont extrêmement variés, qu'il s'agisse de bacilles à Gram négatif (entérobactéries, *Aeromonas hydrophila* par exemple), de cocci à Gram positif (*Staphylococcus aureus* par exemple), de germes anaérobies ou de champignons (*Pseudallesheria boydii* et *Aspergillus* sp. essentiellement). Une étude parisienne récente, réalisée sur une cohorte rétrospective de 37 patients ayant présenté un arrêt cardiocirculatoire secondaire à une noyade dans la Seine, mettait en évidence une fréquence élevée de bactéries multirésistantes dans les prélèvements bronchopulmonaires [19]. Cette écologie microbienne était superposable à celle observée sur des échantillons d'eau prélevés dans la Seine, incitant à adapter l'antibiothérapie à l'écologie du milieu de la noyade.

À côté du risque de contamination bactérienne, il faut également souligner le risque de développement de micro-atélectasies par obstruction des bronches segmentaires ou des bronchioles terminales, le liquide inhalé étant fréquemment contaminé par du sable, de la boue et des débris végétaux [17, 18, 20].

Atteinte cardiovasculaire

En l'absence de pathologie cardiaque associée, les modifications cardiovasculaires principalement observées sont secondaires à l'hypovolémie et à l'hypoxie tissulaire.

Que la noyade survienne en eau douce ou salée, la pression hydrostatique élevée du milieu aquatique va générer une augmentation initiale du retour veineux et de l'index cardiaque de 33 à 66 % [13]. Une température basse de l'eau va engendrer, quant à elle, une vasoconstriction périphérique réflexe, également responsable d'une augmentation de la pression auriculaire droite. La combinaison de ces deux facteurs est à l'origine d'une hyperdiurèse. Cette fuite liquidienne est aggravée par un transfert liquidien du secteur

intravasculaire vers le secteur interstitiel pulmonaire, associé à une fuite protéique, en cas de noyade en eau salée. Une hypovolémie vraie et relative est donc fréquente au décours de la noyade, surtout lorsque celle-ci a été prolongée et qu'elle est associée à une hypothermie profonde, en étant alors susceptible d'entraîner une chute de l'index cardiaque et de la pression artérielle [11, 16]. Le remplissage vasculaire est l'élément essentiel du traitement symptomatique initial. Il devra permettre le maintien d'un index cardiaque optimal, sans augmenter le niveau d'eau libre intrapulmonaire lié à l'œdème lésionnel.

À l'inverse, il a été démontré sur des modèles animaux une phase initiale d'hypervolémie après inhalation d'eau douce. Cette phase d'hypervolémie est liée à la réabsorption rapide du liquide au travers de la membrane alvéolocapillaire. En pratique clinique, cette hypervolémie serait rapidement compensée par l'hyperdiurèse secondaire.

En cas d'hypoxie tissulaire, l'association d'une hypovolémie, de désordres hydroélectrolytiques et d'une hypothermie profonde favorise la survenue d'une défaillance myocardique. L'asystolie survient après une anoxie prolongée et/ou une température centrale inférieure à 22 °C.

Anoxie cérébrale

L'anoxie cérébrale liée à l'asphyxie et à l'arrêt cardiocirculatoire est responsable d'un tableau d'œdème cérébral, susceptible de s'aggraver au cours du réchauffement. Cette anoxie cérébrale est l'élément conditionnant de façon prédominante le pronostic des patients. De nombreuses études thérapeutiques ont tenté de limiter cette aggravation secondaire de l'anoxie cérébrale et en ont fait l'axe essentiel de la prise en charge, comme pour tout arrêt cardiocirculatoire.

Conséquences générales

Variations thermiques

L'hypothermie accidentelle est fréquente chez les victimes d'une noyade [8]. Toute immersion entraîne une déperdition calorique 32 fois supérieure à celle observée dans l'air et cette déperdition calorique est d'autant plus importante que la température de l'eau est faible, la surface corporelle grande et le tissu sous-cutané graisseux peu important comme chez l'enfant. L'hypothermie est majorée par la vasoplégie paradoxale observée lorsque la température de l'eau est inférieure à 5 °C, lors de l'exercice physique ou en cas d'intoxication éthylique associée. Elle est également majorée par une ingestion massive d'eau froide, qui augmente la surface d'échange.

Le débit sanguin cérébral diminue de façon parallèle au métabolisme, environ de 6 à 7 % par diminution d'un degré de température centrale. La perte de conscience survient en dessous de 30 °C. L'activité cérébrale est abolie en dessous de 22 °C [13]. En cas de maintien d'une perfusion tissulaire, le refroidissement serait alors susceptible de protéger le cerveau contre les effets délétères de l'anoxie. Plusieurs survies d'enfants en hypothermie sévère après noyade prolongée dans de l'eau glacée sont rapportées dans la littérature [21, 22]. De telles évolutions favorables sont toutefois exceptionnelles car le plus souvent son installation sera progressive, bien après la dégradation du niveau de perfusion cérébrale, ne permettant donc pas de protéger le cerveau des conséquences de l'hypoxie.

Si une hypothermie rapide et précoce est susceptible d'avoir des effets cérébraux protecteurs, une température corporelle inférieure à 33 °C (correspondant à une température musculaire de 28 °C) altère profondément les performances neuromusculaires, rendant la nage et le maintien de la tête hors de l'eau difficiles, aggravant les risques de noyade fatale. Par ailleurs, le décès du patient est susceptible de survenir par fibrillation ventriculaire en dessous de 28 °C, ou par asystolie en dessous de 22 °C [13].

Perturbations métaboliques

Bien décrites à partir de modèles animaux, les perturbations métaboliques restent la plupart du temps modestes et sans grande conséquence sur le plan clinique [23]. Lorsqu'ils sont présents, les troubles hydroélectrolytiques sont essentiellement liés à l'absorption digestive d'eau et à l'acidose, mais peuvent également être liés à des transferts ioniques au travers de la membrane alvéolocapillaire.

Une acidose métabolique secondaire à l'hypoxie est fréquente chez le patient victime d'une noyade, indépendamment d'un niveau d'hypoventilation alvéolaire observé [16].

Une hypokaliémie par mécanisme de transfert est classiquement retrouvée lors des noyades en eau douce. Elle peut également être observée au cours des noyades en eau de mer, en raison de l'hypothermie et des conséquences hémodynamiques de l'immersion, par une augmentation concomitante de la diurèse, de la natriurèse et de la kaliurèse [13, 24]. Les conséquences de cette hypokaliémie dépendent du stock potassique

initial, mais sont d'autant plus sévères que l'acidose est marquée et doivent rendre extrêmement prudent vis-à-vis de la prescription de diurétiques osmotiques ou de la correction de l'acidose par solutions alcalines.

Une hypernatrémie modérée et une hypermagnésémie peuvent être observées après noyade en eau de mer, en raison de l'apport sodé digestif et des transferts transmembranaires [23].

L'hyperglycémie est fréquente, du fait de l'hyperadrénergisme lié au stress. Une hypoglycémie, est retrouvée dans 22 % des cas dans la série de Boles et al. [25]. Cette hypoglycémie pourrait être liée à l'épuisement physique, l'hypothermie ou à une intoxication éthylique, et elle conditionne directement le pronostic.

Les troubles de la coagulation sont possibles et parfois marqués (CIVD, hémolyse), mais surviennent de façon quasi exclusive lors des noyades en eau douce (lyse des globules rouges par effet osmotique). L'insuffisance rénale est rare à la phase initiale mais peut survenir de façon retardée en cas d'hypovolémie sévère ou de rhabdomyolyse liée à l'hypoxie tissulaire.

Prise en charge thérapeutique

Quel que soit le niveau de la prise en charge, le traitement est essentiellement symptomatique, reposant sur la prise en charge de la détresse respiratoire, d'une défaillance hémodynamique et sur la correction de l'hypoxie tissulaire.

Gestes élémentaires de survie

Comme lors de tout arrêt cardiocirculatoire, les gestes élémentaires de survie et la présence de témoins sont primordiaux et conditionnent le pronostic vital et neurologique. Parfois préconisées par certains auteurs [19], les techniques de réanimation cardiopulmonaire « aquatiques » proposées afin de restaurer le plus précocement possible une activité circulatoire semblent extrêmement difficiles à réaliser, vraisemblablement peu efficaces et ne peuvent donc être recommandées à l'heure actuelle [26].

Les manœuvres de repêchage et d'extraction de l'eau devront se faire en respectant l'axe tête–cou lorsqu'un traumatisme rachidien peut être suspecté : accident de surf, de planche à voile, plongeon, vague déferlante, noyade en eau peu profonde, saut d'un pont [27]. Cependant, les manœuvres d'extraction et de réanimation priment sur la pose d'un collier cervical [28]. Les patients doivent être maintenus en position allongée afin de limiter les conséquences de l'hypovolémie, majorée à la sortie de l'eau par chute de la pression hydrostatique externe.

L'absence de ventilation spontanée fera réaliser immédiatement 5 insufflations, pouvant être réalisées par bouche-à-bouche dans le milieu aquatique, éventuellement non interrompues si le rivage peut être atteint en moins de 5 minutes et si le secouriste est expérimenté [28, 29]. Une fois le patient sorti de l'eau, en cas d'arrêt cardiorespiratoire persistant, les manœuvres de réanimation seront identiques à celle d'un arrêt cardiaque d'autre origine : 2 insufflations sont suivies de 30 compressions thoraciques à un rythme de 100 compressions par minute [30]. Les voies aériennes sont libérées, après drainage bronchique en position latérale de sécurité. La compression abdominale et la manœuvre de Heimlich doivent être proscrites en raison du risque de vomissement et d'inhalation induit, sauf si l'on suspecte une obstruction des grosses voies aériennes par un corps étranger [28].

En l'absence de reprise spontanée d'une activité circulatoire, les manœuvres de réanimation seront effectuées par les premiers secours jusqu'à l'arrivée des moyens médicalisés.

En l'absence d'arrêt cardiocirculatoire, la position d'attente des secours médicalisés sera demi-assise pour le sujet conscient ou la position latérale de sécurité pour le patient dans le coma ; dans cette condition, il est indispensable de sécher et de réchauffer le patient de façon progressive, ou tout au moins de limiter les pertes thermiques. Un réchauffement actif est potentiellement dangereux en cas d'hypothermie importante [31].

Soins préhospitaliers

Assistance ventilatoire

Si le patient est conscient et ventile spontanément, l'oxygénothérapie sera administrée de façon précoce, à haut débit, puis ajustée pour une valeur de $SpO_2 \geq 94$ %. En cas de troubles de conscience avec un score de Glasgow inférieur ou égal à 7, le patient sera intubé et ventilé mécaniquement. L'utilisation de dispositifs standardisés de ventilation spontanée en pression expiratoire positive (VS-PEP [ventilation spontanée-pression expiratoire positive] ou CPAP [*continuous positive airway pressure*]) a été proposée chez certains patients conscients, présentant une détresse respiratoire aiguë [32]. Leur utilisation est simple, permettant une FiO_2 élevée et l'administration d'une pression expiratoire positive, dès la prise en charge initiale [33].

Compte tenu de l'amélioration des ventilateurs de transport et des pratiques médicales préhospitalières, de plus en plus d'équipes lui substituent actuellement une ventilation non invasive à double niveau de pression (VS-AI [ventilation spontanée-aide inspiratoire] + PEP). Bien que classique, cette indication de la ventilation non invasive n'a cependant jamais été validée.

Assistance circulatoire

En cas de persistance de l'inefficacité circulatoire malgré les premiers gestes de survie, le massage cardiaque externe sera poursuivi jusqu'à réapparition des pouls carotidiens ou fémoraux et/ou le retour à une température corporelle normale, de façon coordonnée avec l'assistance ventilatoire.

La pose d'une voie veineuse périphérique de bon calibre est systématique, afin de permettre un remplissage vasculaire précoce et d'injecter des substances vasoactives en cas d'inefficacité circulatoire persistante. La voie intra-osseuse pourrait également trouver sa place dans cette situation.

Évacuation digestive

La pose précoce d'une sonde gastrique permet, chez le patient intubé, le retrait de volumes liquidiens importants, limitant ainsi les risques de perturbation hydroélectrolytique, de diarrhée osmotique, d'hypothermie et d'inhalation bronchique.

Traitement hospitalier

Oxygénation – ventilation artificielle

La prise en charge respiratoire intrahospitalière n'est pas différente de celle d'un patient présentant une défaillance respiratoire hypoxémique aspécifique et/ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Le but thérapeutique est de restaurer une oxygénation tissulaire satisfaisante et la prévention des risques associés à la ventilation.

En cas d'accident de plongée en appareil, une maladie de décompression doit systématiquement être envisagée et un avis spécialisé sollicité avant de transférer le patient le plus précocement possible vers un centre d'oxygénothérapie hyperbare.

Protection cérébrale

L'anoxie cérébrale conditionne de façon prépondérante le pronostic des patients. Sur la base d'observations pédiatriques, Conn proposait, à la fin des années 1970, une stratégie thérapeutique agressive (*HYPER therapy*) associant hyperventilation, hypothermie profonde, maintien d'une balance hydrique négative, corticoïdes, curarisation et coma barbiturique, sous couvert du monitorage de la pression intracrânienne [34]. Cette prise en charge s'est développée dans certains centres, malgré l'absence de bénéfice clinique démontré en comparaison aux séries préexistantes. En 1986, Bohn et al., dans une série comparant l'évolution de 24 enfants traités par *HYPER therapy* à celle de 16 patients traités de façon conventionnelle, objectivaient une incidence plus élevée d'infections graves et de défaillances multiviscérales dans le groupe de patients traités par *HYPER therapy* [35]. Le taux de survie sans séquelles était de 57 % dans le groupe de patients normothermes, contre 46 % dans le groupe des patients hypothermes. Les auteurs recommandaient de plus de ne pas monitorer de façon systématique la pression intracrânienne, devant une prévalence faible d'hypertension intracrânienne à l'admission et d'absence d'évolution de la pression intracrânienne en fonction des thérapeutiques mises en œuvre. L'absence d'intérêt d'un coma barbiturique profond a été confirmée dans une série prospective de 31 patients comateux à l'admission [36]. De telles stratégies thérapeutiques « agressives », jamais validées et ne reposant que sur des éléments physiopathologiques non validés, doivent aujourd'hui être abandonnées [37] et la prise en charge de patients comateux au décours d'une noyade ne doit pas être différente de celle mise en route pour tout autre processus neurologique aigu.

Corticothérapie, diurétiques et autres thérapeutiques alternatives

Les corticoïdes et les diurétiques ont traditionnellement été prescrits afin de limiter l'œdème pulmonaire lésionnel et cérébral anoxique. En l'absence d'effets bénéfiques démontrés et surtout d'effets délétères potentiels, ces traitements doivent actuellement être proscrits [3, 13, 38]. Quelques cas cliniques d'utilisation de surfactant, d'ECMO ont également été rapportés.

Antibiothérapie prophylactique

L'incidence réelle des pneumopathies au décours d'une noyade est inconnue [20]. La morbidité et la mortalité attribuables à une infection pulmonaire au décours de la noyade ne peuvent être appréhendées.

Aucune étude prospective ou rétrospective n'a jusqu'à présent permis de justifier la prescription systématique d'une antibiothérapie chez les patients survivant à une noyade. En cas de suspicion franche de pneumopathie d'inhalation, ou de persistance d'opacités radiologiques systématisées, une inhalation de corps étranger doit être suspectée et conduire à la réalisation d'une endoscopie bronchique. Les prélèvements bactériologiques endoscopiques permettront de guider une antibiothérapie, en particulier en cas d'inhalation de liquide hautement contaminé, à flore polymorphe ou spécifique [19].

Examens complémentaires

En raison des complications potentielles, les examens complémentaires réalisés à l'admission comprendront au minimum un cliché thoracique, des gaz du sang artériel, un bilan hydroélectrolytique avec analyse de la fonction rénale, une mesure de la glycémie et des CPK, ainsi qu'une étude de la coagulation. Un bilan traumatologique avec un cliché du rachis cervical, une radiographie de bassin et/ou une tomodensitométrie (TDM) corps entier devront être réalisés en fonction du contexte.

L'électrocardiogramme est réalisé afin de s'assurer de l'absence de trouble du rythme secondaire à l'hypothermie, l'hypoxie tissulaire et/ou d'anomalies de la kaliémie. Il permettra également d'éliminer une pathologie préexistante à l'origine de la noyade.

En cas d'inhalation de liquide contaminé, la réalisation d'une endoscopie pour aspiration bronchique et analyse bactériologique peut être utile.

L'oxygénation et la ventilation mécanique restent les éléments essentiels du traitement. En cas d'arrêt cardiocirculatoire et d'hypothermie profonde, il peut être proposé de réchauffer prudemment les patients, jusqu'à l'obtention d'une température corporelle supérieure ou égale à 32 °C [28]. Le maintien du patient dans une zone d'hypothermie modérée est proposé par extrapolation des résultats observés dans les arrêts cardiocirculatoires sur troubles du rythme ventriculaire, sans non plus que cette attitude soit validée.

Devenir des patients

Décision d'hospitalisation des patients

L'œdème pulmonaire secondaire à la noyade est classiquement retardé, chez des patients initialement asymptomatiques. Cela impliquait jusqu'à présent une surveillance médicale systématique en milieu hospitalier, pendant une durée supérieure ou égale à 24 heures de tout patient ayant survécu à une noyade. Ce dogme est remis en cause par plusieurs études cliniques.

Dans une série rétrospective de 125 patients, van Berkel et al. ne relevaient aucun cas d'œdème pulmonaire lésionnel dans le sous-groupe de 41 patients asymptomatiques lors de la prise en charge initiale [39]. Cet œdème pulmonaire survenait dans 72 % des cas initialement symptomatiques. Dans une série prospective de 52 patients victimes d'une noyade, Pratt réalisait une surveillance téléphonique chez 26 patients asymptomatiques lors de la prise en charge initiale et ayant refusé l'hospitalisation [40]. Aucun de ces 26 patients ne présentait de complication à distance. La totalité des séries analysables de la littérature objective l'absence de complications évolutives chez les patients asymptomatiques à l'admission.

Il semble raisonnable, à l'heure actuelle, de ne plus hospitaliser systématiquement un patient victime de noyade, à condition que l'examen clinique général à l'admission soit strictement normal (Fig. 334.1).

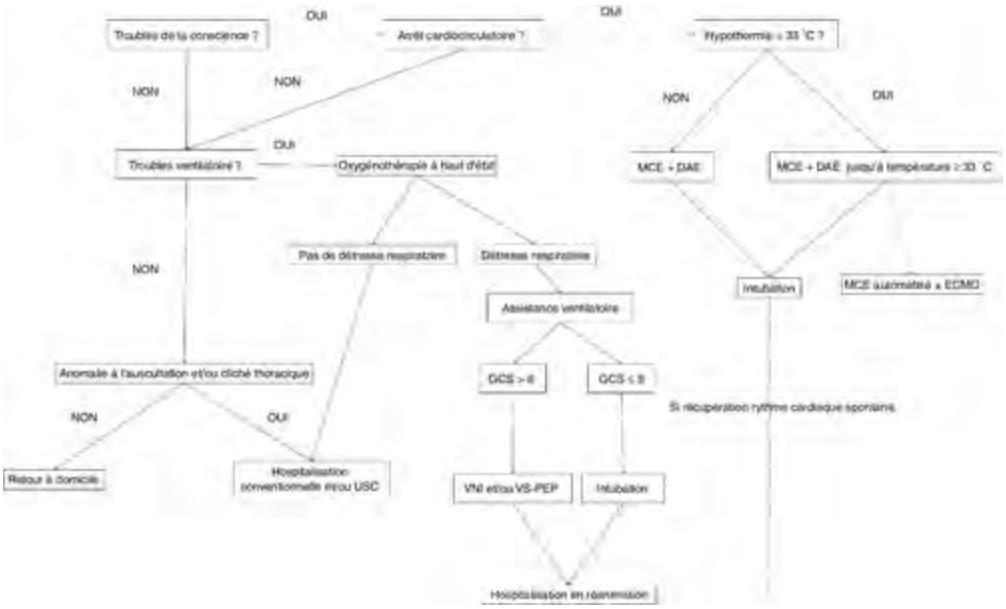


FIG. 334.1 **Proposition d'algorithme de prise en charge d'un patient victime de noyade.**
DAE : défibrillateur automatisé externe ; ECMO : *ExtraCorporeal Membrane Oxygenation* ; GCS : score de Glasgow ; USC : unité de soins continus ; VNI : ventilation non invasive ; VS–PEP : ventilation spontanée en pression positive.

Mortalité et pronostic neurologique

La mortalité des patients victimes d'une noyade varie énormément selon les séries. Dans l'étude de van Berkel, en excluant les patients en arrêt cardiocirculatoire persistant à l'admission, la mortalité intrahospitalière était de 5,6 %, survenant dans tous les cas chez des patients initialement symptomatiques [39].

Afin de permettre une comparaison des patients en termes de pronostic dans les différentes séries, Modell et Conn ont développé une classification clinique [40, 41] fondée sur l'examen neurologique à l'admission (Tableau 334.1). Lorsque la prise en charge est initiée avant tout arrêt cardiocirculatoire (classes A et B), le taux de survie sans séquelle neurologique est de 100 % dans la classe A, de 80 à 100 % dans la classe B. Parmi les patients comateux à l'admission (classe C), on retrouve 25 à 50 % de survie sans séquelles, 35 à 50 % de décès, 15 à 25 % de survie avec des séquelles neurologiques graves. Dans le sous-groupe C3, la survie n'est que de 14,2 % dans la série de Conn [37]. Comme dans toute anoxie cérébrale, en cas d'évolution clinique favorable, le réveil des patients se fait dans la grande majorité des cas lors des 72 premières heures après l'arrêt de la sédation. Les décès surviennent dans 50 % des cas au cours des premières 24 heures de réanimation, essentiellement pour des raisons neurologiques.

Tableau 334.1

Classification de Modell et Conn : l'état clinique des patients est évalué lors de l'admission hospitalière.

Classe A : conscience normale Classe B : obnubilation Classe C : coma	100 % de survie sans séquelle 80 à 100 % 25 à 50 %
– C1 : décortication (réponse en flexion à la douleur, respiration de Cheyne-Stokes) – C2 : décérébration (réponse en extension, hyperventilation) – C3 : coma flasque (aucune réponse, apnée ou *gasp*)	

Dans une série rétrospective, Lavelle et al. individualisaient la présence d'une mydriase aréactive et un score de Glasgow inférieur ou égal à 5 à l'admission aux urgences comme étant les meilleurs facteurs pronostiques d'une évolution neurologique ultérieure défavorable (*odds ratio* de 374 et 51 respectivement, pour un intervalle de confiance de 95 %), indépendamment de la prise en charge ultérieure [42].

Arrêt des manœuvres de réanimation

En dehors de signes patents de décès établi (lividités, rigidité, etc.), les premiers secours ne peuvent décider seuls de l'arrêt de la réanimation au décours d'une noyade [28], les décisions de limitation des soins prises sur le terrain étant souvent inadéquates [43].

En milieu hospitalier, l'arrêt des manœuvres de réanimation ne se justifiera la plupart du temps qu'après normalisation de la température centrale [13]. Une hyperkaliémie chez un patient sévèrement hypotherme est toutefois un bon marqueur d'arrêt cardiaque asphyxique préalable à l'installation de l'hypothermie [44]. Une kaliémie supérieure à 10 mmol/l n'est pas compatible avec la survie du patient et justifie l'arrêt de la réanimation, malgré l'absence de normalisation de la température centrale [45].

Conclusion

La noyade reste une pathologie fréquente. Sa prise en charge thérapeutique est simple et non spécifique. Le traitement repose sur la restauration précoce d'une oxygénation tissulaire satisfaisante. Le pronostic des patients est conditionné par l'anoxie cérébrale. En cas d'examen clinique strictement normal à l'admission aux urgences, l'hospitalisation ne sera pas systématique car le pronostic est favorable. Chez les autres patients, la restitution précoce d'une activité circulatoire spontanée est le meilleur garant du pronostic. Si quelques cas de survie après admission de patients en coma flasque ont été rapportés, dans la grande majorité des cas le pronostic est très défavorable. En cas de pathologie respiratoire prédominante, le traitement sera celui de toute atteinte pulmonaire aspécifique.

Références

[1] Idris A.H., Berg R.A., Bierens J., et al. American Heart Association. Recommended guidelines for uniform reporting of data from drowning : the "Utstein style". *Circulation.* 2003;108:2565–2574.

[2] van Beeck E.F., Branche C.M., Szpilman D., et al. A new definition of drowning : towards documentation and prevention of a global public health problem. *Bull World Health Organ.* 2005;83:853–856.

[3] Shaw K.N., Briede C.A. Submersion injuries : drowning and near-drowning. *Emerg Med Clin North Am.* 1989;7:355–370.

[4] Szpilman D. Near-drowning and drowning classification. A proposal to stratify mortality based on the analysis of 1831 cases. *Chest.* 1997;112:660–665.

[5] Orlowski J.P. Drowning, near-drowning, and ice-water submersions. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34:75–92.

[6] Taltavull J.F., Chefer V.I., Shippenberg T.S., et al. Severe brain hypothermia as a factor underlying behavioral immobility during cold-water forced swim. *Brain Res.* 2003;13:244–247.

[7] Tipton M., Eglin C., Gennser M., et al. Immersion deaths and deterioration in swimming performance in cold water. *Lancet.* 1999;354:626–629.

[8] Guiavarch M., Garo B., Boles J.M., et al. Noyades en eau de mer : aspects cliniques et thérapeutiques. *Rean Soins Intens Med Urg.* 1991;7:191–194.

[9] Driscoll T.R., Harrison J.A., Steenkamp M. Review of the role of alcohol in drowning associated with recreational aquatic activity. *Inj Prev.* 2004;10:107–113.

[10] INVS – rapport épidémiologique noyades 2002. http://www.invs.sante.fr/publications/2003/noyades_2002/rapport_noyades_2002.pdf.

[11] Château J., Quinot J.F., Théobald X., et al. Autres pathologies : la noyade en plongée. In: Broussolle B., ed. *Physiologie et médecine de la plongée.* Paris: Ellipses; 1992:441–454.

[12] Boysen P.G. Near-drowning : a model for acute respiratory failure. In: Vincent J.L., ed. *Update in intensive care and emergency medicine.* Berlin: Springer-Verlag; 1986:31–36.

[13] Golden F.S., Tipton M.J., Scott R.C. Immersion, near-drowning and drowning. *Br J Anaesth.* 1997;79:214–225.

[14] Moddell J.H. Drowning-current concepts. *N Engl J Med.* 1993;328:253–256.

[15] Orlowski J.P., Abulleil M.M., Phillips J.M. Effects of tonicities of saline solutions on pulmonary injury in drowning. *Crit Care Med.* 1987;15:126–130.

[16] Modell J.H., Moya F., Newby E.J., et al. The effects of fluid volume in seawater drowning. *Ann Intern Med.* 1967;67:68–80.

[17] Karch S.B. Pathology of the lung in near-drowning. *Am J Emerg Med.* 1986;4:4–9.

[18] Fuller R.H. The clinical pathology of human near-drowning. *Proc R Soc Med.* 1963;56:33–38.

[19] Tadié J.M., Heming N., Serve E., et al. Drowning associated pneumonia : a descriptive cohort. *Resuscitation.* 2012;83:399–401.
[20] Ender P.T., Dolan M.J. Pneumonia associated with near-drowning. *Clin Infect Dis.* 1997;25:896–907.
[21] Bolte R.G., Black P.G., Bowers R.S., et al. The use of extracorporeal rewarming in a child submerged for 66 minutes. *JAMA.* 1988;260:377–379.
[22] Sekar T.S., Mac Donnel K.F., Namsirikul P., et al. Survival after prolonged submersion in cold water without neurologic sequelae. *Arch Intern Med.* 1980;140:775–779.
[23] Modell J.H., Davis J.H. Electrolytes changes in human drowning victims. *Anesthesiology.* 1969;30:414–420.
[24] Epstein M., Schneider N.S., Vaamonde C.A. Alterations in acid-base homeostasis during water immersion in normal man. *J Lab Clin Med.* 1974;84:777–790.
[25] Boles J.M., Mabille S., Scheydecker J.L., et al. Hypoglycaemia in salt water near-drowning victims. *Intensive Care Med.* 1988;14:80.
[26] March N.F., Matthews R.C. New techniques in external cardiac compressions. Aquatic cardiopulmonary resuscitation. *JAMA.* 1980;244:1229–1232.
[27] Heming N., Serve E., Weiss N., et al. Drowning after falling from a medium-height bridge : multiple trauma victims. *Prehosp Emerg Care.* 2012;16:356–360.
[28] Soar J., Deakin C.D., Nolan J.P., et al. European Resuscitation Council. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 7. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation.* 2005;67:S135–S170.
[29] Szpilman D., Soares M. In-water resuscitation--is it worthwhile ? *Resuscitation.* 2004;63:25–31.
[30] Handley A.J., Koster R., Monsieurs K., et al. European Resuscitation Council. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation.* 2005;67:S7–S23.
[31] Briot R, Menthonnex E, Brun J, Anglade D, Girardet P, Jacquot C. Hypothermies accidentelles. Encycl Méd Chir (Expansion Scientifique Française, Paris), Urgences, [24-116-A-10] - Doi : 10.1016/S1241-8234(07)49322-1.
[32] Dottorini M., Eslami A., Baglioni S., et al. Nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of near-drowning in freshwater. *Chest.* 1996;110:1122–1124.
[33] L'Her E., Moriconi M., Texier F., et al. Non-invasive continuous positive airway pressure in acute hypoxaemic respiratory failure. Experience of an emergency department. *Eur J Emerg Med.* 1998;5:313–318.
[34] Conn A.W., Edmonds J.F., Barker G.A. Near-drowning in cold fresh water : current treatment regimen. *Can Anaesth Soc J.* 1978;25:259–265.
[35] Bohn D.J., Biggar W.D., Smith C.R., et al. Influence of hypothermia, barbiturate therapy, and intracranial pressure monitoring on morbidity and mortality after near-drowning. *Crit Care Med.* 1986;14:529–534.
[36] Nussbaum E., Maggi C. Pentobarbital therapy does not improve neurologic outcome in nearly drowned flaccid-comatose children. *Pediatrics.* 1988;81:630–633.
[37] Modell J.H. Treatment of near-drowning : is there a role for HYPER therapy ? *Crit Care Med.* 1986;14:593–594.
[38] Calderwood H.W., Modell J.H., Ruiz B.C. The ineffectiveness of steroid therapy in treatment of fresh-water near-drowning. *Anesthesiology.* 1979;51:11–19.
[39] Van Berkel M., Bierens J.J.L.M., Lie R.L.K., et al. Pulmonary oedema, pneumonia and mortality in submersion victims; a retrospective study in 125 patients. *Intensive Care Med.* 1996;22:101–107.
[40] Modell J.H., Graves S.A., Ketover A. Clinical course of 91 consecutive near-drowning victims. *Chest.* 1976;70:231–238.
[41] Modell J.H., Graves S.A., Kuck E.J. Near-drowning : correlation of level of consciousness and survival. *Can Anaesth Soc J.* 1980;27:211–215.
[42] Lavelle J.M., Shaw K.N. Near-drowning : is emergency department cardiopulmonary resuscitation or intensive care unit cerebral resuscitation indicated ? *Crit Care Med.* 1993;31:368–373.
[43] Wyatt J.P., Tomlinson G.S., Busuttil A. Resuscitation of drowning victims in south-east Scotland. *Resuscitation.* 1999;41:101–104.
[44] Mair P., Kornberger E., Furtwaengler W., et al. Prognostic markers in patients with severe accidental hypothermia and circulatory arrest. *Resuscitation.* 1994;37:47–54.
[45] Schaller M.D., Fischer A.P., Perret C.H. Hyperkaliemia : a prognostic factor during severe hypothermia. *JAMA.* 1990;264:1842–1845.

CHAPITRE 335

Électrisation et électrocution

P.E. Charles[1]

L'électrisation rassemble l'ensemble des phénomènes consécutifs au passage du courant dans un conducteur, ici le corps humain, et l'électrocution correspond aux conséquences graves de l'électrisation.

Différents courants électriques

Un courant électrique se définit par son intensité et son voltage [1]. On peut distinguer :

- les courants électriques de très haute tension (entre 40 000 et 400 000 V) servant au transport de l'énergie électrique sur de longues distances ;
- les courants de tension moyenne (entre 5000 et 25 000 V) permettant la distribution locale de l'énergie électrique ;
- les courants de tension compris entre 750 et 1500 V, tension utilisée dans l'industrie (troisième rail de métro, réseau électrique ferroviaire) ;
- les courants ménagers, soit triphasés (380 V), soit monophasés (220 V).

Le courant peut être continu ou alternatif (courant ménager).

Les accidents survenus avec du courant à basse tension sont des accidents domestiques (enfants, etc.), le plus souvent, ou des accidents professionnels du fait d'erreurs de manipulation.

Les accidents dus aux courants à haute tension sont surtout rencontrés chez les professionnels de l'installation électrique, ou les imprudents escaladant les poteaux électriques [2].

On peut rapprocher de l'électrocution les accidents dus à la foudre. Celle-ci représente une forme d'électricité particulièrement dangereuse en raison de son très haut voltage (10 à 100 millions de volts) sous une intensité élevée (10 000 à 25 000 A). La foudre est responsable de 10 à 20 morts par an en France.

En pratique médicale, l'utilisation d'appareils électriques (défibrillateur, bistouri électrique, etc.) peut être responsable d'électrisation ou d'électrocution en cas de mauvaise isolation. On peut citer les cas rares d'électrocution avec un pousse-seringue par un courant capacitif transmis directement au niveau du cœur par un cathéter central.

Physiopathologie

Les effets du courant dans l'organisme dépendent de plusieurs éléments [3, 4] : l'intensité, la tension, la résistance de l'organisme humain, le temps de contact, le trajet et la fréquence du courant.

Intensité

L'intensité conditionne le pronostic vital immédiat ; « l'intensité tue ».

Avec le courant alternatif domestique, si l'intensité est inférieure à 10 mA, le patient perçoit une petite décharge à peine douloureuse. À partir de 10 mA, il se produit une contracture musculaire qui va soit « coller » le patient au conducteur électrique, cette adhérence ne cédant qu'à la coupure du courant, soit le projeter à distance, rajoutant à l'électrisation des lésions traumatiques.

À partir de 20 mA, on peut avoir une tétanisation qui, si le trajet du courant rencontre le diaphragme, peut être responsable d'une asphyxie aiguë par blocage de la cage thoracique.

Au-delà de 80 mA, il y a un risque de fibrillation ventriculaire si le cœur se trouve sur le passage du courant. Au-dessus de 2 A, les risques de fibrillation diminuent, mais il y a un risque de sidération des structures nerveuses avec arrêt respiratoire et coma.

Tension

Lorsqu'un courant traverse un conducteur, il libère une énergie qui va se transformer en chaleur, responsable de brûlures. Cette libération de chaleur est déterminée par la loi de Joule : $Q = RI^2T$, suivant la loi d'Ohm : $V = RI$, donc la quantité de chaleur produite peut s'écrire $Q = VIT$. On voit que la quantité de chaleur produite augmente considérablement avec les courants de haute tension : « le voltage brûle » [5].

À cette brûlure par production de chaleur peut s'ajouter une brûlure par arc électrique qui se produit sans qu'il y ait de contact direct avec le conducteur. Cet arc électrique entraîne une production de chaleur d'autant plus importante que le courant a un haut voltage. Les lésions sont les mêmes que celles observées lors des brûlures thermiques. Lorsqu'elles touchent la cornée, des séquelles graves à type de cataracte peuvent être retrouvées quelques mois plus tard.

Résistance de l'organisme humain

Le corps humain est assimilé à un conducteur homogène de résistance plutôt faible (500 à 1000 W) dont la peau constitue une enveloppe isolante. Toutefois, ce rôle protecteur de la peau disparaît lorsque la peau est humide (transpiration notamment). Cela explique la gravité des accidents d'électrocution en ambiance humide (salle de bains).

Cette protection cutanée ne s'effectue que pour les courants de basse tension ; l'effet protecteur de la peau disparaît avec les courants de voltage supérieur à 1000 V.

Temps de contact

Plus le temps de contact augmente, plus les brûlures sont intenses et plus le risque de fibrillation ventriculaire augmente [6].

Trajet

Les lésions dépendent également du trajet parcouru par le courant dans le corps. Le courant se déplace en ligne droite depuis la porte d'entrée vers la porte de sortie, d'où l'intérêt de rechercher les parties du corps en contact avec le conducteur et la porte de sortie du courant, de façon à déterminer les organes profonds qui vont présenter les lésions les plus importantes.

Fréquence du courant

Le courant alternatif est beaucoup plus dangereux que le courant continu. Avec le courant domestique à 50 Hz, les seuils de dangerosité sont obtenus avec des intensités quatre fois plus faibles qu'avec le courant continu.

Circonstances de survenue

Si l'on excepte les électrocutions judiciaires aux États-Unis et les exceptionnels accidents iatrogènes en milieu médical, les accidents liés à l'électricité se répartissent également entre les accidents domestiques avec des courants de bas voltage et les accidents du travail. Les accidents avec du courant de haut voltage vont toucher les installateurs de ligne à haute tension ou les pratiquants de deltaplane.

Tableaux cliniques

Les tableaux cliniques sont multiples et de gravités diverses et peuvent être classés en quatre catégories :

- atteinte cardiorespiratoire ;
- brûlures ;
- atteinte neurologique ;
- atteinte neurosensorielle.

Atteinte cardiorespiratoire

Le problème cardiaque majeur est représenté par l'arrêt cardiorespiratoire brutal [7], qui peut avoir plusieurs mécanismes :

- arrêt cardiaque asphyxique par tétanisation des muscles respiratoires ;
- arrêt cardiaque par sidération bulbaire ;

- arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire.

Les troubles du rythme ventriculaires, mais également supraventriculaires, sont relativement peu fréquents (3 %) dans les différentes séries rapportées [8]. La plupart des auteurs s'accordent pour dire que ces troubles du rythme surviennent précocement et sont retrouvés dès l'arrivée à l'hôpital. Ils sont d'autant plus à craindre que le sujet a été en contact avec un courant d'intensité modérée et de grande fréquence. Si l'électrocardiogramme est normal à l'arrivée à l'hôpital, la survenue secondaire d'un trouble du rythme est exceptionnelle [9].

La production de chaleur peut être à l'origine de lésions myocardiques pouvant aller jusqu'à l'infarctus par thrombose coronaire ou par destruction par la chaleur des fibres myocardiques. Ces manifestations sont précoces et se traduisent par un tableau de souffrance myocardique clinique et électrique. On devra d'autant plus craindre cette complication que le cœur se trouve sur le trajet du courant. Le diagnostic biologique peut être difficile du fait de la rhabdomyolyse importante souvent associée. Il ne faut pas hésiter à multiplier les électrocardiogrammes et à pratiquer une échocardiographie ou une scintigraphie en cas de doute.

Brûlures

L'originalité des brûlures électriques tient au fait que les lésions cutanées sont souvent minimes, punctiformes, dissimulant des brûlures profondes. Celles-ci touchent les muscles et provoquent une rhabdomyolyse avec complications potentielles de *crush syndrome* (hyperkaliémie, insuffisance rénale, ischémie) [10, 11], mais aussi les nerfs périphériques avec possibilité d'atteinte motrice ou sensitive périphérique, et également les vaisseaux avec des lésions de thromboses vasculaires dans le territoire traversé par le courant.

À ces lésions de brûlures électriques vont s'associer des lésions de brûlures thermiques, s'il y a eu un phénomène d'arc électrique ou si les vêtements ont pris feu, comme cela peut se voir chez les patients foudroyés.

La localisation de la brûlure peut constituer un facteur de gravité (brûlure endobuccale des enfants qui mettent à la bouche une prise de courant).

Par ailleurs, ces brûlures peuvent parfois toucher les viscères intra-abdominaux et déterminer la survenue de perforations intestinales, de lésions pancréatiques voire de syndromes du compartiment abdominal [12]. Il s'agit toujours d'accidents liés à des hauts voltages. La réalisation d'examens d'imagerie et la mesure de la pression intra-abdominale peuvent donc s'avérer utiles dans ces situations. L'insuffisance rénale peut également s'expliquer par ces phénomènes et donc non pas seulement par la rhabdomyolyse.

Atteinte neurologique

L'atteinte neurologique peut être de deux ordres :

- secondaire à l'arrêt cardiaque, elle se présente sous la forme d'un coma anoxique dont l'évolution dépend de la précocité de la mise en route des manœuvres de réanimation ;
- elle peut être due à l'action même du courant (essentiellement avec les courants de haut voltage par leur action thermique).

Les manifestations neurologiques sont très variables, en fonction du siège de la lésion lui-même conditionné par le trajet du courant : atteinte médullaire pouvant être responsable d'une paralysie, atteinte nerveuse périphérique motrice ou atteinte du système nerveux autonome expliquant la pluralité des syndromes rencontrés [13].

En cas d'atteinte du système nerveux central, sont notés des troubles du comportement (angoisse, dépression, irritabilité, troubles de la mémoire ou de l'attention, etc.). Ces symptômes peuvent être retardés par rapport à l'épisode aigu (jusqu'à 5 ans plus tard) et ont une évolution souvent lente [14, 15].

Enfin, un électrocuté peut avoir été projeté et présenter également des lésions traumatiques plus ou moins importantes qui devront être explorées.

La grossesse ne représente pas un facteur de risque supplémentaire lors d'accidents d'électrisation, pas plus pour l'enfant que pour la mère [16].

Atteinte neurosensorielle

Les atteintes sensorielles se rencontrent lorsque le courant a traversé la tête.

Une surdité par brûlure du tympan et des vertiges par atteinte de l'oreille interne peuvent représenter des séquelles fonctionnelles lourdes lorsque le courant traverse l'oreille.

L'œil peut être le siège de lésions dont le pronostic fonctionnel est sévère. La cataracte est une complication classique, survenant généralement la première année (6 % des cas), voire plus tardivement [17].

Pronostic

La mortalité est surtout le fait des expositions à des hauts voltages et peut alors dépasser les 25 %.

Sinon, c'est le risque de séquelles qui domine. Il dépend de la gravité et de la nature des lésions. Ces séquelles peuvent être d'ordre :

- neurologique : déficit moteur (hémiplégie, paraplégie), épilepsie et syndrome parkinsonien ;
- cardiaque : troubles du rythme et angor ;
- sensoriel : surdité et cécité ;
- psychiatrique : le tableau ressemble beaucoup aux syndromes subjectifs des traumatisés crâniens et pose un problème de responsabilité et de réparation en raison de son apparition à distance de l'épisode aigu.

Conduite à tenir

Mis à part l'arrêt du courant avant de toucher l'électrocuté pour éviter les électrocutions en série, le traitement de l'électrocution n'a rien de spécifique et doit être adapté à la symptomatologie constatée : réanimation d'un arrêt cardiaque, traitement d'une insuffisance rénale sur rhabdomyolyse, traitement d'une brûlure, voire d'un *crush syndrome* [18] et prise en charge d'un coma anoxique, d'un infarctus ou d'un trouble du rythme.

Un bilan complet s'impose devant tout patient victime d'une électrocution, même si a priori le tableau paraît rassurant, la gravité de l'atteinte étant souvent sous-estimée. Il faut tenter de déterminer la nature du courant en cause et la durée de l'exposition, et rechercher les portes d'entrée et de sortie du courant qui permettront de définir le trajet du courant et les organes rencontrés. La réalisation systématique d'un électrocardiogramme s'impose, mais les avis divergent sur l'opportunité d'une mise sous surveillance monitorée si l'électrocardiogramme d'entrée est normal. Un bilan biologique avec dosage des enzymes cardiaques et musculaires, de la myoglobinémie et ionogramme sanguin doit être réalisé.

Une surveillance de quelques heures s'impose, dans une unité d'hospitalisation de courte durée.

En cas de chute, un bilan radiologique est nécessaire.

L'évaluation des séquelles nécessite un bilan sensoriel (ophtalmologique, ORL) à distance, et psychiatrique en cas d'apparition d'un syndrome subjectif.

Conclusion

En basse tension (accident domestique), la gravité dépend de l'intensité ; le patient est soumis à un risque de trouble de rythme cardiaque.

Avec les courants de haute tension, le risque de brûlures graves, profondes, prédomine sans supprimer les risques cardiaques.

Les courants alternatifs sont plus dangereux que les courants continus.

La prise en charge sera guidée par la clinique :

- en cas d'électrisation bénigne, un bilan et une hospitalisation de quelques heures s'imposent dans une unité de surveillance continue ;
- les brûlures profondes sont toujours à craindre, malgré la bénignité des lésions de surface.

Références

[1] Barriot P., Paradis J. Électrisation et électrocution. Encycl Méd Chir (Expansion Scientifique Française, Paris). *Traité d'Urgences.* 1991;6: 24116 E40.

[2] Ore T., Casini V. Electrical fatalities among US construction workers. *J Occup Environ Med.* 1996;38(6):587–592.

[3] Lee R.C. Injury by electrical forces : pathophysiology, manifestations, and therapy. *Curr Prob Surg.* 1997;34(9):677–764.

[4] Edlich R.F., Farinholt H.M., Winters K.L., et al. Modern concepts of treatment and prevention of electrical burns. *J Long Term Effect Med Implants.* 2005;15(5):511–532.

[5] Hulsbergen-Kruger S., Pitzler D., Partecke B.D. High voltage accidents, characteristics and treatment. *Unfallchirurg.* 1995;98(4):218–223.
[6] Blanco-Pampin J.M., Penaranda J.M., Boquete R.R., et al. An unusual case of death by lighting. *J Forensic Sci.* 1997;42(5):942–944.
[7] Veneman T.F., Van Dijk G.W., Boereboom E., et al. Prediction of outcome after resuscitation in a case of electrocution. *Intens Care Med.* 1998;24(3):255–257.
[8] Arrowsmith J., Usgaocar R.P., Dickson W.A. Electrical injury and the frequency of cardiac complication. *Burns.* 1997;23(7-8):567–568.
[9] Partoft S., Jacobsen P.T., Alsbjorn B.F. Electric injuries-cardiac monitoring ? *Ugeskr Laeger.* 1997;159(49):7316–7318.
[10] Brumback R.A., Feeback D.L., Leech R.W. Rhabdomyolysis following electrical injury. *Semin Neurol.* 1995;15(4):329–334.
[11] Martinez J.A., Nguyen T. Electrical injuries. *South Med J.* 2000;93(12):1165–1168.
[12] Saracoglu A., Kuzucuoglu T., Yakupoglu S., et al. Prognosis factors in electrical burns : a review of 101 patients. *Burns.* 2014;40:702–707.
[13] Cohen J.A. Autonomic nervous system disorders and reflex sympathetic dystrophy in lightning and electrical injuries. *Semin Neurol.* 1995;15(4):387–390.
[14] Pliskin N.H., Capelli-Schellpfeffer M., Law R.T., et al. Neuropsychological symptom presentation after electrical injury. *J Trauma.* 1998;44(4):709–715.
[15] Janus T.J., Barrash J. Neurologic and neurobehavioral effects of electric and lightning injuries. *J Burn Care Rehabil.* 1996;17(5):409–415.
[16] Fujii T. Electrical injury. *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* 1998;99(1):52–56.
[17] Wesner M.L., Hickie J. Long-term sequelae of electrical injury. *Can Fam Physician.* 2013;59:935–939.
[18] Einarson A., Bailey B., Inocencion G., et al. Accidental electric shock in pregnancy : a prospective cohort study. *Amer J Obstet Gynecol.* 1997;176(3):678–681.

CHAPITRE 336

Pendaison

V. Souday; M. Pierrot

Introduction

En France, une pendaison survient le plus souvent dans le cadre d'un suicide. Il s'agit alors d'un mode de passage à l'acte rencontré plutôt chez l'homme, au cours de la 3e décennie et en milieu carcéral. Plus rarement, elle est accidentelle (notamment chez l'enfant), mais elle peut être aussi d'origine criminelle, voire judiciaire dans d'autres pays. Une intoxication éthylique ou médicamenteuse concomitante n'est pas rare. Une pendaison est une mort violente qui engendre donc des conséquences médicolégales.

Physiopathologie

Une pendaison est une forme de strangulation au cours de laquelle tout ou partie du poids du corps exerce une force de traction gravitationnelle sur la région cervicale depuis un point fixe. Le lien utilisé pour la strangulation est le plus souvent une corde [1]. Une pendaison est dite complète ou incomplète selon qu'une partie du corps repose encore ou non sur un support.

L'obstruction totale des voies aériennes (par la base de la langue ou un œdème laryngé) et l'interruption de la circulation sanguine (des veines jugulaires d'abord, puis des carotides puis des artères vertébrales) entraînent une hypoxie cérébrale induisant une perte de connaissance avant une comitialité puis le décès [2]. Des lésions d'étirement de la moelle épinière et des éléments nerveux du pédicule jugulocarotidien peuvent aussi générer une dysautonomie potentiellement fatale [3, 4].

Les lésions neurologiques centrales en lien avec la durée de l'anoxie cérébrale sont aspécifiques de la pendaison [5, 6]. Elles sont parfois visibles au scanner même en l'absence d'arrêt cardiaque [2]. Une atteinte récurrentielle et/ou du plexus brachial est aussi décrite.

Des lésions vasculaires cervicales peuvent survenir à type de dissection ou de thrombose [4].

Des fractures de l'os hyoïde, des cartilages thyroïdiens ou plus rarement des vertèbres cervicales sont décrites de façon très inconstante sur diverses séries d'autopsies, reflétant l'absence de standardisation de celles-ci [1]. Elles sont beaucoup moins fréquentes (0 à 5 %) en clinique quotidienne [2, 3, 7]. Les suicides par pendaison engendrent moins fréquemment des lésions du rachis que les pendaisons judiciaires, car moins souvent complètes avec fréquemment absence de précipitation [2–4]. La fracture de la 2e vertèbre cervicale, typique fracture du pendu, entraîne le décès par compression médullaire [4].

Un œdème pulmonaire non cardiogénique peut survenir en lien avec la génération de pressions intrathoraciques négatives lors de la lutte contre une glotte fermée accompagnée de l'augmentation du retour veineux, une composante neurogénique étant aussi possible [8]. Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), un pneumothorax ou un pneumomédiastin peuvent en découler. Des lésions du larynx se traduiront à la dépendaison par un œdème laryngé.

Des anomalies électrocardiographiques aspécifiques sont en lien avec l'œdème cérébral et/ou la décharge catécholaminergique générant parfois une véritable cardiomyopathie de stress. L'arrêt cardiocirculatoire préhospitalier survient dans la majorité des cas sur asystolie (90 %) et plus rarement (10 %) sur une activité électrique sans pouls. La reprise d'une activité circulatoire spontanée après manœuvres de réanimation peut cependant être obtenue une fois sur deux [3].

Clinique

En cas de survie, la symptomatologie neurologique va d'un état normal de conscience à un coma profond [7]. Une intoxication concomitante, éthylique et/ou médicamenteuse, fréquente, peut biaiser son interprétation

[4, 7]. L'éventuel réveil, après une phase initiale comateuse, se fait souvent sur un mode agité avec nécessité de sédation [7]. La recherche de complications, à type de comitialité ou delirium tremens notamment, s'impose alors, mais l'évolution est ensuite souvent favorable sur le plan neurologique [9]. Il peut persister des troubles psychiatriques ou neurologiques à type de syndrome pyramidal. Il existe souvent une amnésie du passage à l'acte suicidaire. En cas de coma, un état initial de *burst suppression* à l'électroencéphalogramme, a priori de mauvais pronostic, peut tout de même parfois évoluer favorablement malgré quelques séquelles [10]. En cas d'arrêt cardiaque initial récupéré, un état paucirelationnel est attendu si le patient ne passe pas en état de mort encéphalique [3]. L'imagerie cérébrale par tomodensitométrie (TDM) et/ou imagerie par résonance magnétique (IRM) peut objectiver, en cas d'anoxie cérébrale prolongée, des lésions séquellaires des structures profondes bilatérales et symétriques avec parfois des lésions hémorragiques [5, 6]. Elle est souvent normale en l'absence d'arrêt cardiaque [7].

Une instabilité hémodynamique aspécifique peut faire suite à l'arrêt cardiaque. Des complications à type de myocardiopathie de stress sont possibles [7]. L'ECG objective parfois un allongement du QT, des anomalies du segment ST, une inversion d'onde T ou l'apparition d'onde U qui peuvent régresser tardivement dans le mois suivant [7, 11].

Sur le plan respiratoire, les complications aspécifiques d'un coma ou d'un patient sous ventilation sont à attendre (à type de pneumonie). Un SDRA secondaire à la pendaison serait fréquemment responsable du décès lors de l'hospitalisation [8].

Des hématomes des tissus mous sous-jacents au sillon cutané cervical sont systématiques. Des dermabrasions cutanées, notamment sur les membres, peuvent se rencontrer liées aux mouvements incontrôlés de débattement lors de l'agonie ou lors de traumatismes autres, d'origine suicidaire (phlébotomie, etc.) ou non (plaies par arme, etc.), possiblement alors d'âges différents.

Un orage thyroïdien peut survenir en cas de lésion thyroïdienne.

Une hémorragie conjonctivale et des pétéchies du visage peuvent être observées [7].

Des ruptures musculaires voire une décapitation ont été décrites, lors de chutes de grande hauteur.

Particularités thérapeutiques

L'immobilisation systématique du rachis est préconisée jusqu'à levée du doute de toute atteinte rachidienne cervicale, bien qu'elle soit très rare [3, 4, 7]. De même, la recherche systématique de lésions vasculaires cervicales est peu rentable [7]. Un scanner sera cependant préférable chez le patient comateux, permettant le bilan lésionnel de toutes ces structures cervicales [2].

L'hypothermie thérapeutique reste controversée en l'absence d'étude pertinente [3, 9, 12]. Le taux de survie s'améliore franchement avec dernièrement 43 % de survie sur 105 patients ayant présenté un arrêt cardiaque secondaire à une pendaison, mais seulement 6 % présentaient une évolution neurologique considérée bonne à leur sortie de l'hôpital, l'évolution à long terme n'étant pas évaluée [9].

Les moyens de lutte contre l'œdème cérébral et toute instabilité hémodynamique sont non spécifiques.

En cas de décès, un obstacle médicolégal à une inhumation doit être signé. Les patients évoluant vers une mort encéphalique sont potentiellement éligibles pour un prélèvement multiple d'organes, après accord du procureur.

Pronostic

La survie après arrêt cardiaque récupéré peut atteindre 38 %, mais le pronostic est effroyable, avec systématiquement un état végétatif en l'absence d'utilisation de l'hypothermie thérapeutique [3]. Celle-ci pourrait nuancer ces facteurs pronostiques avec 6 % d'évolution favorable [9]. L'arrêt cardiaque initial reste le seul facteur prédictif de mortalité des patients admis à l'hôpital, le score de Glasgow, seul, à l'admission n'étant pas prédictif de l'évolution ultérieure [4]. Par opposition, en l'absence d'arrêt cardiaque initial, l'évolution est favorable, avec 90 % de survie (dont 91 % sans séquelle à la sortie de l'hôpital) sur une série de 63 pendus [2].

Conclusion

Le pronostic de l'arrêt cardiaque résultant d'une pendaison reste catastrophique. Sa prise en charge est alors celle de tout arrêt cardiaque en rythme non choquable. L'évolution est globalement favorable dans les autres situations. Initialement, un bilan lésionnel cervical par scanner s'impose au moindre doute.

Références

[1] Üzün I., Büyük Y., Gürpinar K. Suicidal hanging : fatalities in Istanbul. Retrospective analysis of 761 autopsy cases. *J Forensic Legal Med.* 2007;14:406–409.

[2] Salim A., Martin M., Sangthong B., et al. Near-hanging injuries : A 10-year experience. *Injury.* 2006;37:435–439.

[3] We J.H., Park K.N., Oh S.H., et al. Outcome analysis of cardiac arrest due to hanging injury. *Am J Emerg Med.* 2012;30:690–694.

[4] Penney D.J., Stewart A.H., Parr M.J. Prognostic outcome indicators following hanging injuries. *Resuscitation.* 2002;54:27–29.

[5] Nakajo M., Onohara S., Shinmura K., et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging findings of brain damage by hanging. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27:896–900.

[6] Matsuyama T., Okuchi T., Seki T., et al. Magnetic resonance images in hanging. *Resuscitation.* 2006;69:343–345.

[7] Wee J.H., Park J.H., Choi S.P., et al. Outcomes of patients admitted for hanging injuries with decreased consciousness but without cardiac arrest. *Am J Emerg Med.* 2013;31:1666–1670.

[8] Trujillo M.H., Fragachan C.F., Tortoledo F. Noncardiogenic pulmonary edema following accidental near hanging. *Heart Lung.* 2007;36:364–366.

[9] Shin J., Lee H., Kim J., et al. Outcomes of hanging-induced cardiac arrest patients who underwent therapeutic hypothermia : a multicenter retrospective cohort study. *Resuscitation.* 2014;85:1047–1051.

[10] Cilnar N., Sahin S., Bozdemir M., et al. Hanging-induced burst suppression pattern in EEG. *J Emerg Trauma Shock.* 2012;5:347–349.

[11] Aslam M.D., Maurya S.P. ECG changes in a case of attempted partial hanging. *J Forensic Legal Med.* 2013;20:546–547.

[12] Sadaka F. Therapeutic hypothermia for brain injury from near hanging: review of the literature. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2013;3:13–16.

CHAPITRE 337

Accidents de plongée

P. Louge; E. Gempp; J.-E. Blatteau

La plongée sous-marine expose l'organisme à des contraintes environnementales majeures sur le plan ventilatoire, cardiovasculaire et thermique en rapport avec l'immersion en eau froide et la ventilation d'un mélange gazeux sous pression par l'intermédiaire d'un détendeur ou bien d'un appareil à recyclage de gaz afin d'augmenter son autonomie et optimiser la concentration d'oxygène dans ce mélange. Les gaz utilisés sont le plus souvent de l'air comprimé mais parfois des mélanges artificiels suroxygénés de type Nitrox (O_2/N_2), pour favoriser la décompression, ou contenant de l'hélium (Héliox He/O_2 ou Trimix $He/N_2/O_2$) en cas de plongées profondes, pour prévenir la narcose à l'azote.

Ces conditions particulières peuvent être responsables de pathologies spécifiques et d'accidents peu connus qui nécessitent souvent une démarche diagnostique particulière et une prise en charge spécifique en milieu hyperbare.

Les accidents de plongée sont schématiquement classés en fonction des conséquences physiopathologiques exercées par le milieu sur l'organisme et dont la survenue est régie par des lois physiques. On distingue:

- les accidents barotraumatiques, qui regroupent les pathologies aiguës mécaniques survenant avec les variations de volume des gaz en fonction de la pression (loi de Boyle-Mariotte). Ils intéressent toutes les cavités gazeuses de l'organisme, en particulier, la sphère ORL et le poumon ;
- les accidents de désaturation (ADD), qui rassemblent l'ensemble des affections liées aux troubles du dégazage de l'organisme lors du retour vers la surface (loi de Henry) ;
- les accidents biochimiques, en rapport avec la toxicité des gaz ventilés qui apparaissent au-delà d'un certain seuil de tolérance en fonction de la pression et du temps d'exposition (loi de Dalton). Le risque principal de ces accidents est la perte de connaissance en eau avec noyade. Ils intéressent tous les gaz utilisés : l'oxygène (hypoxie ou hyperoxie), le dioxyde de carbone (hypercapnie) et l'azote (narcose). Ces accidents sont plutôt rencontrés en cas d'utilisation d'appareil à recyclage de gaz (plongée « Tech »), bien que la plongée à l'air comprimé puisse exposer le plongeur au risque de narcose aiguë et de convulsion hyperoxique au-delà de 60 mètres (profondeur maximale autorisée) ;
- les accidents cardiopulmonaires, en particulier les œdèmes pulmonaires d'immersion, en rapport avec les modifications hémodynamiques liées à l'immersion, la ventilation de gaz dense, l'effort physique, le froid et le stress émotionnel.

Épidémiologie [1]

En France, environ 300 à 350 accidents de plongée sont admis chaque année dans les centres hyperbares, soit une incidence d'un accident pour 6 à 10 000 plongées (près de 2 millions de plongées sont recensées pour 300 000 plongeurs). Les ADD sont les plus fréquents (56 %), suivis des œdèmes pulmonaires d'immersion (13 %) puis des barotraumatismes (10 %). Les barotraumatismes pulmonaires graves sont exceptionnels et représentent 1 à 2 % des accidents. Les barotraumatismes de la sphère ORL (oreille et sinus) représentent, en réalité, la majorité des accidents (80 %), mais ils sont rarement vus en milieu hospitalier.

Si l'incidence des accidents augmente avec la profondeur (le risque d'ADD est multiplié par dix au-delà de 40 mètres), plus d'un tiers survient dans l'espace médian (20 à 30 mètres). Les accidents barotraumatiques et cardiovasculaires peuvent cependant survenir pour des profondeurs parfois très faibles (< 5 mètres), y compris en piscine.

Trois grands types d'accidents spécifiques peuvent intéresser le réanimateur du fait de leur gravité potentielle par la mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel:les ADD neurologiques, l'œdème pulmonaire d'immersion et le barotraumatisme pulmonaire en surpression.

Accident de désaturation (ADD) [2–5]

L'ADD est un accident lié à la présence de bulles de gaz diluant dans l'organisme. Sa symptomatologie clinique peut être trompeuse, avec une évolution imprévisible dans les 24 premières heures. Il survient classiquement chez un plongeur confirmé, au décours d'une plongée plutôt saturante avec profondeur importante (38 ± 13 mètres), et une durée prolongée (37 ± 14 minutes). Dans 30 % des cas, la plongée est successive (c'est-à-dire dans les 12 heures qui suivent la première plongée) et dans 67 % des cas, il existe la notion d'une plongée dans les 24 heures qui précèdent la plongée en cause. Un ADD peut survenir malgré le respect des procédures de décompression, les ordinateurs de plongée et les tables de décompression ne garantissant pas une désaturation sans accident. Les ADD neurologiques médullaires sont à redouter car ils sont les plus fréquents et les plus graves, avec 20 à 30 % de séquelles de gravité variable à l'issue de la prise en charge initiale en centre hyperbare. Il est difficile d'évaluer leur potentiel évolutif à la phase aiguë et il ne faut jamais se satisfaire d'une symptomatologie initiale fruste ni d'une amélioration sous oxygénothérapie normobare (ONB). Les principes du traitement reposent sur l'ONB précoce et continue jusqu'au centre hyperbare, la réhydratation puis la recompression en urgence, si possible en moins de 6 heures. L'existence de signes déficitaires moteurs précoces, d'une aggravation des symptômes pendant le transport, et l'apparition de troubles sphinctériens sont des facteurs de mauvais pronostic quel que soit le traitement entrepris.

Physiopathologie

Lors de l'immersion, le plongeur ventile un mélange gazeux à une pression ambiante supérieure à la pression atmosphérique. Les gaz diluants présents dans les gaz ventilés (principalement l'azote pour l'air comprimé) se dissolvent dans le sang et les tissus en fonction de la pression hydrostatique ambiante et de la durée du séjour au fond (phase de saturation). Lors du retour vers la surface (phase de désaturation), l'azote dissous dans les tissus est principalement restitué au milieu ambiant sous forme de bulles. Celles-ci sont drainées par la circulation veineuse et lymphatique jusqu'au filtre pulmonaire où elles sont habituellement éliminées. Dans certaines circonstances, la production excessive de bulles circulantes et/ou tissulaires expose au risque d'ADD, même si le profil de remontée avec paliers de décompression a été respecté.

La symptomatologie des ADD, en particulier neurologiques, est en rapport avec la survenue d'une ischémie aiguë initiale, soit d'aval par aéro-embolisme artériel paradoxal de bulles veineuses circulantes via un shunt vasculaire droite–gauche (foramen ovale perméable principalement), soit d'amont par engorgement veineux bullaire responsable d'une stase, en particulier au niveau des plexus épiduraux de la moelle épinière, soit encore par formation de bulles in situ intratissulaires. Ces mécanismes ne sont pas exclusifs les uns des autres.

Cet événement bullaire ne représente que le facteur déclenchant d'une cascade de phénomènes biochimiques inflammatoires et immunitaires, communément appelée « maladie de décompression », qui va évoluer pour son propre compte, entretenir et compliquer l'agression initiale des bulles sur l'endothélium vasculaire. Après une phase de réaction vasculaire où la dysfonction endothéliale s'associe à l'activation des éléments figurés du sang (plaquettes en particulier) pour entraîner une fuite capillaire, des troubles vasomoteurs et une activation de la coagulation, il survient une phase de réaction tissulaire marquée par la migration et l'activation des leucocytes dans le secteur extravasculaire. Ceux-ci seraient à l'origine d'une augmentation de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires et d'une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène qui provoquerait, notamment dans le système nerveux central (SNC), l'altération de la barrière hématoméningée et l'activation de la microglie responsables de phénomènes cytotoxiques et d'apoptose précoce. Ces différentes étapes rendent compte vraisemblablement de l'évolution clinique, retardée et parfois paradoxale, des ADD neurologiques malgré la précocité du traitement hyperbare.

Tableaux cliniques

Accident de désaturation médullaire [4, 6]

L'ADD médullaire représente l'accident le plus problématique pour le thérapeute. Dans la majorité des cas, les signes cliniques à type de paresthésies des deux membres inférieurs apparaissent précocement (85 % des cas dans l'heure qui suit la sortie de l'eau), mais leur caractère fluctuant, mal systématisé, et subjectif aboutit parfois à un retard diagnostique par déni du plongeur. Une douleur rachidienne inaugurale aiguë inhabituelle à la sortie de l'eau est classique ; elle témoigne généralement de la sévérité de l'accident. La symptomatologie peut évoluer vers l'aggravation quel que soit le traitement entrepris avec, au bout de quelques heures, un déficit sensitivomoteur plus marqué. Ce déficit est incomplet le plus souvent, échappant à toute systématisation topographique. C'est le caractère bilatéral des anomalies cliniques qui plaide en

faveur d'une atteinte médullaire. L'examen clinique cherche alors des signes objectifs comme une parésie plus ou moins symétrique avec irritation pyramidale, une hypoesthésie tactile ou thermo-algique associée à des troubles de la coordination par atteinte cordonale postérieure. Une dysurie précoce doit faire rechercher systématiquement un globe vésical de mauvais pronostic. Le tableau clinique est maximal vers la 24e heure après la sortie de l'eau mais s'aggrave parfois jusqu'à la 48e heure.

Un certain nombre d'éléments anamnestiques sont importants à rechercher : les paramètres de la plongée (profondeur maximale, durée, procédure de décompression) renseignent sur les possibles erreurs de procédure et le caractère .« saturant » de la plongée, bien que le profil de décompression soit respecté dans 80 % des cas ; le délai d'apparition des signes par rapport à la sortie de l'eau ou bien encore leur évolutivité dans le temps donnent une orientation sur le gravité potentielle de l'accident.

Le bilan paraclinique à effectuer à distance vise à rechercher les circonstances favorisantes, à confirmer la topographie des lésions et à orienter le pronostic. Il doit comprendre au minimum une recherche de shunt droite–gauche et une imagerie de l'ensemble de la moelle, notamment cervicothoracique (Fig 337.1).



FIG. 337.1 IRM cervicale en coupe sagittale T2 montrant un hypersignal T2 intramédullaire étendu compatible avec une myélopathie vasculaire ischémique liée à un ADD.
Il faut noter la présence d'un facteur compressif médullaire sous–jacent actuellement considéré comme facteur de risque de ce type d'accident.

Accident de désaturation cochléovestibulaire

L'ADD cochléovestibulaire est également fréquent (25 % des ADD). Il est étroitement associé à l'existence d'un shunt droite-gauche (85 % des cas). Il se manifeste généralement par l'apparition d'un vertige rotatoire aigu, avec nausées et vomissements, dans la demi-heure qui suit la sortie de l'eau, souvent après une notion d'effort à glotte fermée (relevage de l'ancre, hissage sur l'embarcation support, transport de matériels, etc.). La symptomatologie est parfois extrêmement intense, avec une verticalisation impossible déclenchant des vomissements incoercibles et une sensation de malaise général. L'examen clinique retrouve un syndrome vestibulaire périphérique harmonieux le plus souvent droit (75 % des cas), parfois associé à une atteinte cochléaire. L'évolution se fait habituellement vers l'amélioration clinique en 48 à 72 heures après l'instauration du traitement hyperbare et médicamenteux (corticothérapie et vestibuloplégiques) associé à une rééducation vestibulaire précoce pour accélérer la compensation centrale. Il persiste généralement pendant 1 à 4 semaines des sensations d'instabilité notamment aux changements brusques de position ou .dans l'obscurité dont le patient doit être informé. S'il existe fréquemment des séquelles infracliniques objectivées par vidéonystagmographie ou audiométrie, ces patients retrouvent une activité normale en 2 à 3 mois. En cas d'atteinte cochléaire initiale associée, le risque de séquelles auditives est important (40 % des cas).

Accident de désaturation de topographie cérébrale

Cet ADD est plus rare. Il relève également d'un mécanisme d'aéro-embolisme artériel paradoxal via un shunt droite-gauche. Il se manifeste généralement par une monoparésie ou une hémiparésie isolée, ou bien par des paresthésies plus ou moins systématisées unilatérales difficilement distinguables d'une atteinte médullaire, sauf si les symptômes subjectifs touchent la face. On peut observer plus spécifiquement des hémi- ou monoparésies, des paresthésies plus ou moins systématisées, des tableaux évoquant une migraine avec aura, une atteinte des paires crâniennes, voire des manifestations cérébelleuses. L'existence d'une confusion ou de troubles du comportement doit également faire évoquer ce diagnostic. Ces accidents sont généralement de pronostic favorable et répondent bien à la recompression thérapeutique.

Autres localisations d'accident de désaturation

Les accidents ostéomyoarticulaires ou *bends* siègent classiquement au niveau des épaules (80 %) par formation de bulles in situ dans les tissus péri-articulaires ou bien dans l'os spongieux. Ils s'observent plus particulièrement après une plongée longue et profonde à l'air comprimé ou au mélange Trimix, ou bien encore à l'occasion de plongées successives. Ils se présentent cliniquement sous la forme d'une douleur articulaire à type de broiement, parfois décalée de plusieurs heures après la plongée, dont l'intensité augmente avec le temps, non calmée par les antalgiques de niveau 1, parfois associée à une impotence fonctionnelle douloureuse pouvant faire hésiter avec un déficit neurologique. L'examen clinique est peu contributif. La recompression thérapeutique soulage le plus souvent le patient en cas de localisation tendinomusculaire. En revanche, l'exacerbation des douleurs à la compression ou à la sortie de table doit faire craindre une atteinte intra-osseuse et une évolution défavorable possible vers la nécrose ischémique de l'os. Tout patient ayant souffert d'un *bend* doit bénéficier dans le mois qui suit l'accident d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) ostéo-articulaire à la recherche d'hypersignaux pathologiques plus ou moins étendus qui témoignent de la présence d'un œdème osseux parfois réversible ou de lésions définitives d'infarctus osseux dans 20 à 30 % des cas.

Les accidents cutanéolymphatiques sont sous-évalués car souvent négligés par le plongeur du fait de leur caractère résolutif en quelques heures. Ce sont des accidents bénins .sont dus à la présence de bulles dans la couche cellulo-adipeuse du derme et de l'hypoderme. Ils sont favorisés par des vêtements trop serrés ou les combinaisons semi-étanches. Ils se caractérisent par des lésions livédoïdes en carte de géographie accompagnées parfois d'un œdème douloureux. Leur topographie est ubiquitaire, souvent abdominale. Ils sont associés à la présence d'un shunt droite-gauche dans plus de 80 % des cas. En cas symptômes cutanés isolés, le traitement consiste généralement en une simple oxygénothérapie normobare, mais un avis spécialisé est nécessaire car ces manifestations cutanées peuvent masquer un ADD neurologique associé.

Traitement

Le traitement médical initial est simple et standardisé. Il associe l'oxygénothérapie au masque haute concentration (10 à 15 l/min), une réhydratation et éventuellement l'administration d'aspirine 250 ou 500 mg en l'absence de contre-indication. L'accidenté doit ensuite être rapidement évacué en position allongée vers le centre hyperbare le plus proche pour bénéficier d'une recompression thérapeutique.

Le traitement spécifique hyperbare représente la finalité de la prise en charge de ces accidents. Tout signe neurologique objectif ou subjectif même disparu impose une recompression en urgence. Le choix de la table thérapeutique hyperbare tient compte du délai d'arrivée au centre hyperbare, de la sévérité des signes, de leur évolution dans le temps depuis les premiers soins et des protocoles en vigueur dans les différents centres. La recompression à 2,8 ATA (atmosphères absolues ; 18 mètres), avec inhalation d'O_2 pur, est la procédure la plus communément employée dans le monde. D'autres tables thérapeutiques utilisant des recompressions plus profondes, à 4 ou 6 ATA (30 ou 50 mètres), avec utilisation de mélanges suroxygénés contenant de l'azote ou de l'hélium comme gaz diluants, sont également employées. Il n'existe, actuellement, aucune étude qui ait pu montrer la supériorité d'une table sur les autres en termes de récupération clinique. Néanmoins, il existe des arguments expérimentaux en faveur de l'usage de l'hélium, qui favoriserait l'élimination des bulles et posséderait des propriétés neuroprotectrices et anti-inflammatoire.

Dans tous les cas, il est impératif de réaliser des séances complémentaires d'oxygénothérapie hyperbare (tables à 2,5 ATA pendant 90 minutes) les jours suivants en cas de signes déficitaires résiduels afin d'optimiser la récupération clinique, en association avec une rééducation motrice et proprioceptive précoce.

Œdème pulmonaire d'immersion [7]

L'œdème pulmonaire d'immersion (OPI) est un accident de plongée de découverte relativement récente. Il semble que le plongeur de plus de 50 ans, avec des facteurs de risque cardiovasculaire, soit davantage concerné. Souvent paucisymptomatiques, ces OPI peuvent provoquer une hypoxie sévère et une dysfonction myocardique parfois mortelles. Ils seraient à l'origine de 40 à 50 % des décès de cause cardiaque en plongée. [8]

Physiopathologie (Fig 337.2) [9]

L'OPI se caractérise par l'apparition d'un œdème interstitiel puis alvéolaire compliqué secondairement de lésions hémorragiques de la barrière alvéolocapillaire qui résultent principalement d'une élévation de la pression capillaire pulmonaire [10] et des contraintes mécaniques pressionnelles exercées sur les alvéoles (Fig 337.3).



FIG. 337.2 **Mécanismes physiopathologiques de l'OPI (adapté du traité de médecine d'urgence édition Lavoisier).**

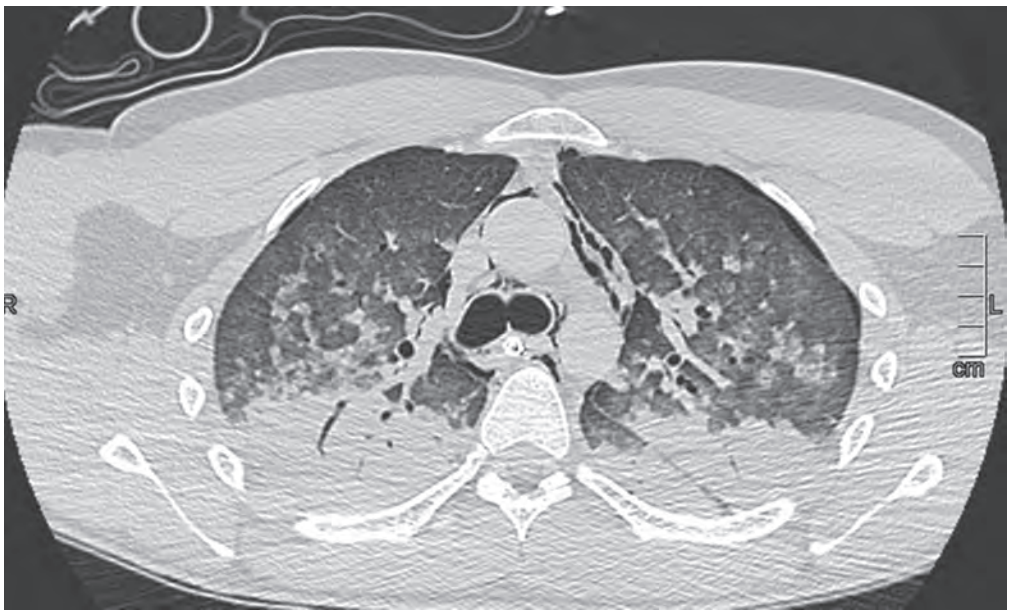


FIG. 337.3 TDM thoracique caractéristique d'un OPI qui se traduit par un syndrome radiologique interstitiel bilatéral prédominant au niveau des segments antérieurs du parenchyme pulmonaire.
La distribution particulière de ces anomalies est en rapport avec la position habituelle des plongeurs en eau (les lésions apparaissent dans la position la plus déclive du poumon).

Lors de l'immersion, la pression hydrostatique comprime les vaisseaux à paroi souple des tissus mous, notamment au niveau des membres inférieurs et de l'abdomen (réseau veineux capacitif), et provoque ainsi une redistribution des volumes sanguins périphériques vers la cage thoracique plus rigide (*blood shift*). Ce phénomène entraîne une augmentation de la précharge cardiaque majorée secondairement par la vasoconstriction périphérique liée au froid et à l'élévation de la pression partielle en oxygène. La contrainte thermique, en plus du stress émotionnel rencontré dans certains cas, est également responsable d'une élévation de la postcharge par élévation des résistances vasculaires systémiques. L'exercice physique provoque aussi une augmentation du débit cardiaque et de la pression artérielle. Parallèlement, la contrainte ventilatoire liée à l'augmentation de la densité du mélange gazeux respiré à travers un détendeur provoque une accentuation des pressions négatives inspiratoires, favorisée aussi par l'effort en plongée. Dans certaines situations, avec un détendeur au-dessus du poumon lors de la remontée ou en cas d'utilisation d'un recycleur de gaz à port dans le dos, il existe un gradient de pression entre l'appareil de plongée et le centre pneumoïque du plongeur qui favorise encore la ventilation à pression négative et, par conséquent, l'augmentation des contraintes sur le remplissage des cavités cardiaques gauches. Au cours de la remontée, la formation de bulles veineuses circulantes drainées par le poumon peut provoquer une agression supplémentaire sur la barrière alvéolocapillaire. Ainsi, l'ensemble des phénomènes décrits ci-dessus est potentiellement responsable d'une élévation suffisante de la pression transmurale pour générer une fuite capillaire pulmonaire et un œdème transsudatif. Dans le cas particulier de l'apnée, il peut survenir également un OPI dont les principaux mécanismes incriminés sont la dépression intrathoracique croissante à la descente (*lung squeeze*), les contractions diaphragmatiques involontaires liées à l'envie incoercible de respirer en fin de plongée responsables d'à-coups de pression intra-alvéolaires, et enfin l'hypoxie qui favorise la vasoconstriction pulmonaire et l'hétérogénéité du rapport ventilation/perfusion.

Clinique

L'OPI débute 20 minutes environ après le début de la plongée, par la survenue d'une dyspnée qui se majore progressivement, en particulier lors de la remontée. En surface, le plongeur ressent une sensation d'étouffement avec toux, grésillement laryngé et expectorations rosées ou hémoptysie franche. L'évolution est habituellement favorable dès lors que le plongeur est sorti de l'eau (arrêt de la contrainte environnementale) et qu'on lui administre précocement de l'oxygène au masque. La réhydratation doit être mesurée afin de ne pas majorer cet œdème. La mise en place d'une pression expiratoire positive peut être discutée.

Dans certains cas, l'hypoxie peut être sévère avec une perte de connaissance en eau et risque de noyade secondaire. L'OPI peut également s'accompagner d'un choc cardiogénique ou bien provoquer un arrêt cardiocirculatoire hypoxique.

Une surveillance en milieu hospitalier pendant 12 heures est la règle, notamment pour prévenir le risque de décompensation cardiopulmonaire par dysfonction myocardique d'origine coronarienne, hypoxique ou catécholergique. S'il persiste une détresse respiratoire et après avoir éliminé un pneumothorax qu'il faudra drainer, une ventilation non invasive avec aide inspiratoire et pression expiratoire positive pourra être prescrite associée à l'administration exogène d'agonistes de l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique), notamment les bêta-2 agonistes, en aérosol. Une gazométrie artérielle doit être effectuée afin d'évaluer le degré d'hypoxémie et son retentissement par la mesure de la lactatémie. Le bilan sanguin prélevé à l'admission doit également comprendre les marqueurs de souffrance myocardique (troponine et myoglobine), ainsi que le NT pro-BNP, qui s'élève classiquement dans les 12 à 24 heures en cas d'OPI. Un ECG doit être systématique. Un bilan paraclinique dans le mois qui suit recherchera une hypertension artérielle (HTA ; par MAPA ou mesure ambulatoire de la pression artérielle), une cardiopathie sous-jacente (épreuve d'effort, échographie cardiaque, coroscanner) ou une pathologie bronchopulmonaire (épreuve fonctionnelle respiratoire [EFR]).

Prévention

Les facteurs favorisant l'OPI sont nombreux, intriqués et incomplètement étudiés. Parallèlement aux causes environnementales, il existe des facteurs de risque individuels encore peu connus, essentiellement dominés par l'âge > 50 ans et l'existence de comorbidités cardiovasculaires ou pulmonaires (HTA, dyslipidémie, diabète, cardiopathies sous-jacentes, apnée du sommeil) [11, 12]. Ils représentent malheureusement un risque imprévisible de récidive (15 % des cas) qui doit alors faire discuter une contre-indication à la plongée sous-marine et aux activités d'immersion. Une susceptibilité individuelle d'ordre génétique ou bien en rapport avec une prédisposition architecturale pulmonaire (densité du réseau lymphatique, anomalies de la matrice collagénique de la barrière alvéolocapillaire) est proposée par certains auteurs pour expliquer la variabilité interindividuelle dans la survenue de ces OPI chez les sujets plus jeunes en bonne santé.

Surpression pulmonaire [2, 3]

La surpression pulmonaire est un accident barotraumatique potentiellement grave provoqué par une augmentation brutale de la pression intrapulmonaire à la remontée, secondaire à un blocage expiratoire (inhalation d'eau, panique après panne d'air, exercice de remontée sans embout, Valsalva à la remontée). Cet accident se rencontre classiquement chez le plongeur néophyte en cours de formation dans l'espace proche (< 20 mètres), mais il peut concerner également un plongeur autonome à plus grande profondeur.

Physiopathologie

Le plongeur ventile un mélange gazeux (air principalement) à équipression avec le milieu ambiant. La masse de gaz contenue dans les poumons augmente avec la pression. Lors de la remontée, lorsque la pression ambiante diminue, le volume des gaz augmente. S'il existe une gêne à l'expiration, l'augmentation du volume gazeux pulmonaire provoque une distension alvéolaire jusqu'à la limite d'élasticité de la paroi, à l'origine d'une rupture mécanique des alvéoles, entraînant alors une injection de gaz sous pression dans les tissus avoisinants à l'origine d'un pneumothorax, d'un pneumomédiastin, ou directement dans la circulation veineuse pulmonaire, réalisant une embolie gazeuse systémique, en particulier cérébrale (Fig 337.4).

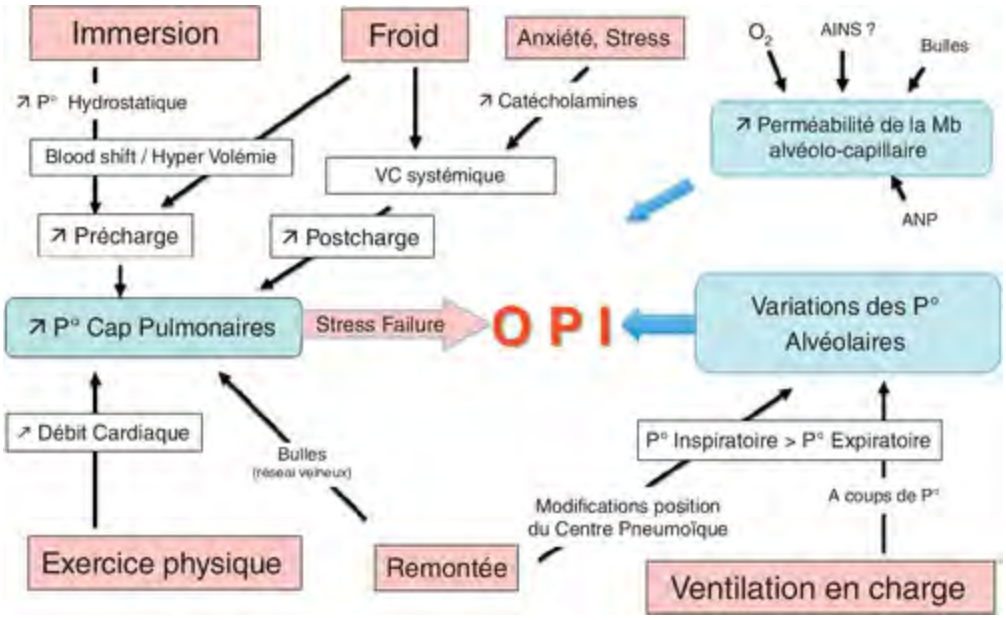


FIG. 337.4 **TDM thoracique en coupe axiale d'un barotraumatisme pulmonaire grave par distension alvéolaire avec aspect d'alvéolites hémorragiques associées à des micro-effractions aériques, pneumothorax, pneumomédiastin associées à des images compatibles avec une noyade (le patient présentant une hémiplégie par aéroembolisme cérébral).**

Clinique et thérapeutique

Les symptômes apparaissent d'emblée à la sortie de l'eau et sont dominés par une gêne ou une douleur thoracique, une dyspnée avec toux et une hémoptysie. Lorsque les signes pulmonaires sont isolés et bien tolérés, on parle de simple distension alvéolaire. La palpation sus-sternale recherche un emphysème sous-cutané en faveur d'un pneumomédiastin sous-jacent, tandis que l'auscultation et la percussion thoracique éliminent un pneumothorax qu'il faudra drainer en urgence par exsufflation à l'aiguille en cas de forme compressive et suffocante.

Plus rarement, le barotraumatisme pulmonaire peut s'accompagner de signes neurologiques ou d'un état de choc par aéro-embolisme artériel cérébral ou coronarien. La prise en charge de ce type d'accident devra prendre en compte, en plus des gestes de réanimation classique, l'origine pressionnelle ou aéro-embolique des lésions et éventuellement envisager une évacuation en urgence vers un centre hyperbare pour une recompression de sauvegarde. L'utilisation de lidocaïne a été proposée dans ses formes graves pour ses effets neuroprotecteurs [13].

Conclusion

Les accidents de plongée offrent une grande diversité de tableaux cliniques parfois intriqués qui peuvent dérouter un médecin non sensibilisé à ce type de pathologies circonstancielles. La démarche diagnostique est essentielle afin d'identifier la pathologie en cause et son potentiel évolutif. Les risques de complications sont à prendre en compte en cas d'œdème pulmonaire d'immersion, dans les formes cardiogéniques ou en cas de surpression pulmonaire sévère, qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital. L'examen clinique normal d'un plongeur à l'admission qui dit avoir présenté des symptômes neurologiques transitoires à la sortie de l'eau ne doit pas éliminer le risque d'évolution retardée d'un ADD médullaire à fort potentiel de séquelles. Dans tous les cas, la prise en charge repose sur une oxygénation normobare immédiate et l'évacuation médicalisée vers un centre hyperbare pour avis et conduite à tenir spécialisés.

Références

[1] Coulange M. Accidents de plongée. In: Société Française de Médecine d'Urgence, eds. *Pathologies circonstancielles. Journées thématiques interactives de la SFMU, Brest.* Paris: Société Française d'Editions Médicales; 2013:10–130.

[2] Broussole B., Méliet J.L., Coulange M., eds. *Physiologie et médecine de la plongée.* 2e éd Paris: Ellipses; 2006.
[3] Brubakk A.O., Neuman T.S., eds. *Bennett and Elliott's physiology and medicine of diving.* 5th ed Elsevier Science, WB Saunders; 2003.
[4] Louge P., Gempp E., Constantin P., et al. Prise en charge des accidents de décompression médullaire en plongée sous-marine : actualités en 2010. *Press Med.* 2010;39:778–785.
[5] Vann R.D., Butler F.K., Mitchell S.J., et al. Decompression illness. *Lancet.* 2010;377:153–164.
[6] Blatteau J.E., Gempp E., Simon O., et al. Prognostic factors of spinal cord decompression sickness in recreational diving : Retrospective and mulsticentric analysis of 279 cases. *Neurocrit Care.* 2011;15:120–127.
[7] Peacher D., Martina S., Otteni T., et al. Immersion pulmonary edema and comorbidities : case series and updated review. *Med Sci Sport Exerc.* 2014.
[8] Edmonds C., Lippman J., Lockey S., et al. Scuba divers'pulmonary oedema : recurrence and fatalities. *Diving Hyper Med.* 2012;42:40–44.
[9] Coulange M., Rossi P., Gargne O., et al. Pulmonary oedema in healthy SCUBA Divers : New physiopathological pathway. *Clin Physiol Funct Imag.* 2010;30:699.
[10] West J.B. Invited review : pulmonary capillary stress failure. *J Appl Physiol.* 2000;89:2483–2489.
[11] Gempp E., Louge P., Henckes A., et al. Reversible myocardial dysfunction and clinical outcome in scuba divers with immersion pulmonary edema. *Am J Cardiol.* 2013;111:1655–1659.
[12] Gempp E., Demaistre S., Louge P. Hypertension is predictive of recurrent pulmonary edema in scube divers. *Int J Cardiol.* 2014;172:528–529.
[13] Mitchell S.J. Lidocaine in the traitment of decompression illness : a review of the literature. *Undersea Hyper Med Soc.* 2001;28:165–174.

CHAPITRE 338

Embolie gazeuse iatrogène

V. Souday; S. Mortaza

L'embolie gazeuse (EG) correspond au passage de gaz (quelle que soit sa nature) dans le système vasculaire (artériel et/ou veineux). Elle est considérée comme iatrogène lorsqu'elle survient au cours ou au décours d'un acte d'investigation ou thérapeutique ; cela implique dans la majorité des cas une effraction vasculaire. Toutes les spécialités médicales et chirurgicales doivent se sentir concernées. Plus le diagnostic est évoqué tôt et, par conséquent, plus le traitement est mis en œuvre tôt, moins la morbimortalité est importante : c'est une urgence thérapeutique.

Pathogénie

Le gaz concerné est plus fréquemment l'air que l'oxygène, le gaz carbonique, l'azote, le protoxyde d'azote, l'argon ou l'hélium [1–3].

On peut distinguer les EG artérielles (EGA) et les EG veineuses (EGV), avec de multiples causes (Tableau 338.1) [4, 5].

Tableau 338.1

Embolies gazeuses iatrogènes.

Médicales		Chirurgicales
Diagnostiques	**Thérapeutiques**	
Cathétérisme cardiaque droit/gauche/artériel (angio- et artériographie, coronarographie, etc.) Pression artérielle sanglante Endoscopie bronchique ou gastroduodénale CPRE Arthroscopie Ponction pleurale Biopsies hépatique, pulmonaire, pleurale, transbronchique	Perfusion veineuse (centrale ou périphérique) Voie artérielle/veineuse sous pression Hémodialyse Plasmaphérèse Saignée Transfusion Pose de pacemaker Contre-pulsion aortique Nécrosectomie transgastrique Ventilation mécanique (invasive et non invasive) Pneumothorax thérapeutique Mobilisation de drain thoracique Laser Cryochirurgie Lavage de plaie à l'eau oxygénée Anesthésie péridurale	Neurochirurgie Chirurgie cardiaque sous CEC Chirurgie orthopédique (vertébrale, prothèse de hanche) Chirurgie thoracique (pleuroscopie, médiastinoscopie, thoracoscopie, pneumonectomie) Chirurgie vasculaire (carotides) Chirurgie urologique (néphrostomie/lithotripsie percutanée, résection de prostate) Chirurgie cervicofaciale Chirurgie oculaire Chirurgie obstétrique Hystéroscopie Forceps Implants dentaires Transplantation hépatique Cœlioscopie/cœliochirurgie

CEC : circulation extracorporelle ; CPRE : cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique.

La survenue d'une EGA nécessite soit la présence d'une brèche artérielle avec un gradient de pression suffisant pour faire pénétrer le gaz à l'intérieur de l'artère (injection intravasculaire sous pression, augmentation de pression intra-alvéolaire lors des surpressions pulmonaires, etc.), soit la présence d'un shunt droit-gauche (foramen ovale perméable par exemple), avec par conséquent une EG paradoxale. Les procédures avec circulation extracorporelle (CEC) sont la cause la plus fréquente [6]. Elles sont le plus souvent infracliniques, détectables dans 50 à 60 % des cas par échographie transœsophagienne (ETO). Les signes cliniques massifs sont rares et exceptionnellement responsables de décès (1/2500 à 1/8000) [7].

La survenue d'EGV est aussi conditionnée par une brèche veineuse avec gradient de pression vers l'oreillette droite (OD) où règne une pression normalement de l'ordre de 4 à 6 cmH_2O en décubitus dorsal. Les facteurs de risque sont donc l'hypovolémie, l'inspiration profonde, une brèche au-dessus de l'OD (position assise pour la veine cave supérieure, position de Trendelenburg pour la veine cave inférieure), des veines qui ne se collabent pas (gros troncs, sinus dure-mériens, veines diploïques, etc.). Les voies veineuses centrales, via leurs manipulations et surtout les débranchements accidentels, dominent les causes médicales d'EGV, avec une incidence estimée entre 1/750 et 1/3000 [7, 8]. Chez l'homme, un risque de décès pour un débit d'entrée d'air supérieur ou égal à 90 ml/s existe en pratique courante avec une aiguille 14 Gauge de 5 cm de long et une dépression de 5 cmH_2O [9]. L'insufflation de gaz sous pression dans le système vasculaire concerne la cœlioscopie et la ventilation mécanique notamment. En neurochirurgie (lors d'interventions au niveau de la fosse postérieure en position assise) et lors de césariennes, l'échographie-Doppler détecte jusqu'à 76 % d'EGV [10, 11].

Physiopathologie

Deux mécanismes président aux lésions secondaires des emboles : l'obstruction vasculaire et la réponse inflammatoire.

Obstruction vasculaire

L'EGA provoque une obstruction vasculaire mécanique avec ischémie en l'absence de collatéralité. Au niveau cérébral, surviennent un œdème cytotoxique lié à l'hypoxie affectant la membrane cellulaire, une perte de l'autorégulation vasculaire cérébrale, une augmentation de la pression intracrânienne (PIC), puis un infarctus et des lésions de la barrière hématoméningée (hémorragie, etc.). Jusqu'à un certain seuil, ces processus restent réversibles. Au-delà, même la redistribution des bulles ne permet pas de récupération [12, 13]. Ces lésions peuvent par ailleurs être intriquées avec des lésions secondaires à l'encéphalopathie post-anoxique éventuelle. L'obstruction coronarienne entraîne une ischémie myocardique. L'EGV provoque une hypertension artérielle pulmonaire si les emboles sont massifs ou multiples [14]. Une injection directe de 50 ml de gaz en intraveineux entraîne un cœur pulmonaire aigu avec adiastolie [1]. Des troubles de ventilation/perfusion ont été démontrés avec majoration de l'espace mort (obstruction artérielle pulmonaire) et effet shunt (variation hémodynamique et œdème lésionnel). Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) peut apparaître, par augmentation de la perméabilité microvasculaire liée à la production et à la libération de radicaux libres de l'oxygène par les polynucléaires. Au-delà d'un seuil, le filtre pulmonaire laisse passer des bulles sur le versant systémique [15]. Une migration cérébrale veineuse rétrograde est aussi décrite [5].

Réponse inflammatoire

La bulle gazeuse, véritable corps étranger, est à l'origine d'une réponse inflammatoire systémique. C'est la conséquence des lésions endothéliales directes et des réponses immunitaires humorales et cellulaires secondaires, avec adhésion de plaquettes, leucocytes, fibrinogène, thrombine et activation des systèmes du complément/coagulation/fibrinolyse/kinines. Elles s'auto-entretiennent et aboutissent à la formation d'un caillot fibrinocruorique [1, 9, 12, 16, 17].

Épidémiologie

L'incidence des EG est difficile à évaluer car les accidents emboliques ne s'accompagnent pas tous de manifestations cliniques et ils sont fréquemment sous-estimés par méconnaissance du sujet [18, 19]. L'incidence évaluée par la détection des bulles par des techniques de type échographie et/ou Doppler est très largement supérieure à l'incidence jugée sur le retentissement clinique de ces mêmes épisodes emboliques [6].

Diagnostic

Le diagnostic repose essentiellement sur l'analyse des circonstances de l'accident et reste souvent présomptif. En milieu chirurgical à risque d'EG, il est facilité par le monitorage peropératoire (Doppler précordial, cathétérisme cardiaque droit, échographie transœsophagienne, capnographie, etc.) ; sinon, le problème est celui de l'anesthésie générale qui masque les symptômes : troubles hémodynamiques peropératoires ou neurologiques au réveil [5, 9, 10, 20]. En milieu médical, il est rarement confirmé, les bulles de gaz ne pouvant pas être mises en évidence a posteriori. Les signes cliniques sont très variables dans le temps et totalement aspécifiques, mais en général d'apparition soudaine. L'évolution est imprévisible ; une récupération spontanée est fréquemment décrite, mais une rechute clinique peut survenir après une évolution initiale favorable, en lien avec une remobilisation d'emboles, parfois dans un autre territoire [4, 13].

En pratique, tout signe neurologique et/ou cardiorespiratoire dans une situation à risque doit être considéré comme une EG jusqu'à preuve du contraire et doit imposer un traitement avant tout autre examen, notamment d'imagerie cérébrale [4, 13, 16]. Tous les troubles cardiorespiratoires suivants peuvent se rencontrer : tachycardie, dyspnée, toux sèche, oppression, *gasp*, douleurs thoraciques, bruit de rouet/moulin dû au brassage de l'air lors des contractions cardiaques (seul signe spécifique), cyanose, insuffisance ventriculaire droite, œdème pulmonaire aigu, infarctus myocardique, choc, arrêt cardiaque (« mort subite ») [5]. Les manifestations neurologiques sont aussi aspécifiques, dépendant du territoire embolisé, et sont dominées par une perte de conscience isolée ou associée à un déficit moteur ou une comitialité. Les désordres neurovégétatifs font la gravité immédiate.

L'examen le plus spécifique et le plus sensible est l'échographie Doppler cardiaque pour les EGV [5, 20]. Il implique donc d'être réalisé de manière contemporaine aux migrations emboliques (cas de la chirurgie à risque) ; il est sans intérêt pour le diagnostic a posteriori en dehors de la mise en évidence d'un shunt droite-gauche (cardiaque ou extracardiaque).

Les anomalies de l'électrocardiogramme sont aspécifiques (tachycardie, troubles du rythme, lésions d'ischémie ou de cœur pulmonaire aigu).

Le fond d'œil peut objectiver la présence d'air dans les vaisseaux [1].

Le cliché thoracique est le plus souvent normal [9]. La mise en évidence d'une bulle intracardiaque est exceptionnelle de même que les lésions d'un barotraumatisme. Plus tardivement peuvent se voir un œdème lésionnel ou une pneumopathie à rapporter à une inhalation.

Même réalisée précocement, une tomodensitométrie (TDM) cérébrale ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) ne retrouvant pas de gaz intravasculaire n'élimine pas le diagnostic [13, 21–23]. Le seul intérêt d'une imagerie cérébrale précoce est d'éliminer un diagnostic différentiel de type hémorragie qui imposerait une autre attitude thérapeutique que l'oxygène hyperbare (OHB) [4]. Secondairement, un œdème cérébral avec ramollissements multifocaux peut apparaître. Il n'y a pas de corrélation entre l'imagerie et le pronostic clinique.

Diagnostic différentiel

Compte tenu de l'aspécificité des signes cliniques, de multiples diagnostics différentiels peuvent malheureusement être discutés et égarent souvent l'attention du clinicien si le diagnostic d'EG n'est pas, de principe, évoqué dans une situation à risque s'accompagnant de troubles cardiorespiratoires et/ou neurologiques.

Traitement

Le principe du traitement repose sur l'arrêt de la source de gaz et les mesures symptomatiques de réanimation, ainsi que sur l'oxygénothérapie comme traitement spécifique et la lutte contre les réactions biologiques non spécifiques [1, 4, 16].

Traitement curatif

Mesures symptomatiques [5]

L'expansion volémique élève la pression veineuse centrale (PVC) et évite l'entrée d'air. Elle élève la pression artérielle moyenne et le débit cardiaque, améliorant la circulation dans les capillaires pulmonaires. Elle maintient la pression de perfusion cérébrale (perte de l'autorégulation) et diminue l'hémoconcentration sans provoquer d'œdème cérébral [1, 4, 16].

L'oxygénation voire l'intubation avec ventilation mécanique sont réalisées en cas d'hypoxémie ou de troubles de la vigilance. L'intérêt d'une pression expiratoire positive (PEP) est controversé, permettant d'augmenter la PVC mais favorisant l'ouverture d'un foramen ovale perméable (FOP) [10].

Le traitement d'une comitialité reposerait préférentiellement sur les barbituriques pour réduire la PIC, la libération de radicaux libres oxygénés et la consommation d'O_2 cérébrale [1, 4].

La fragmentation d'une bulle massive dans l'artère pulmonaire pourrait être obtenue par le massage cardiaque externe [9]. L'intérêt de la mise en décubitus latéral gauche pour améliorer l'hémodynamique en évitant l'embolie des artères pulmonaires par blocage des bulles dans l'apex du ventricule droit n'est pas confirmé [4, 9, 16]. La mise en position de Trendelenburg n'évite pas une migration cérébrale mais augmente l'œdème cérébral et favorise la migration coronarienne [1, 4, 16]. L'aspiration d'air dans les cavités cardiaques droites, décrite, est sans incidence clinique évaluable [1, 9, 10]. Le protoxyde d'azote devrait être arrêté car il pourrait augmenter la taille des bulles préexistantes [9].

Traitement étiopathogénique

L'oxygène est actuellement le seul traitement spécifique de l'EG, qu'il soit délivré à pression atmosphérique (oxygène normobare) ou en hyperbarie (oxygène hyperbare) [1, 4, 16, 24].

En créant un gradient de pression du gaz inerte de la bulle d'air vers son milieu environnant, l'oxygénothérapie normobare (ONB) permet une diminution de la taille de la bulle par un phénomène appelé dénitrogénation qui explique la résorption naturelle de cavités bulleuses (contenant de l'azote), telles que pneumothorax et accidents de décompression [1, 4, 16, 17, 25]. La FiO_2 la plus élevée possible offre les meilleurs résultats [21].

L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) permet d'inhaler de l'O_2 à une pression supérieure à la pression atmosphérique. L'hypoxie tissulaire est alors améliorée par l'apport supplémentaire d'oxygène dissous, permettant aussi une diffusion plus importante de l'O_2 [4, 7, 26]. La dénitrogénation est prépondérante et plus efficace qu'avec l'ONB [7]. Elle permet de réduire le volume des bulles de manière plus radicale

que l'effet pression qui disparaît lors la décompression [4, 7, 13, 16]. L'OHB prévient l'œdème cérébral par la vasoconstriction hyperoxique diminuant la PIC et protégeant la barrière hématoméningée [4, 16, 26]. Un rôle protecteur dans l'ischémie-reperfusion est par ailleurs aussi retrouvé [27]. L'OHB est proposée essentiellement en présence de signes neurologiques [1, 4, 16]. Après récupération spontanée (sans OHB) du fait des délais d'apparition parfois tardifs des signes (48 heures) et de leur fluctuation dans le temps traduisant la présence de bulles « silencieuses », certains n'hésitent pas à pratiquer une séance [4, 13]. La difficulté logistique d'un transfert du malade jusqu'au caisson hyperbare le plus proche est aussi un élément à discuter (notamment en cas de SDRA ou d'instabilité hémodynamique) [24, 28]. L'amélioration du pronostic passe par l'application la plus précoce possible de l'OHB dès la suspicion d'EG, idéalement dans les 3 à 6 heures [6, 8, 26, 29]. Une amélioration par OHB a été très exceptionnellement rapportée après un délai d'instauration de plus de 24 heures [4]. Les échecs paraissent multifactoriels et peuvent atteindre 42 % pour les EG iatrogènes [4, 6, 13]. Ils pourraient être liés à la recroissance de la bulle à la décompression, au rôle de l'œdème ou de lésions d'ischémie-reperfusion ou de thrombose microvasculaire [13]. En cas de récupération incomplète après la première séance, de nouvelles séances peuvent se discuter [4]. L'ONB doit être proposée entre les séances [21].

Traitements adjuvants

La lidocaïne pourrait améliorer la protection cérébrale [13, 30]. L'héparine améliorerait l'état neurologique mais favoriserait l'hémorragie des tissus infarcis [1, 31]. Les anti-agrégants plaquettaires diminueraient l'interaction avec la paroi de la bulle mais n'ont jamais fait l'objet d'étude fiable [16]. Le rôle anti-œdémateux des corticoïdes n'est pas documenté [1].

Prévention des embolies gazeuses

Compte tenu de la fréquence des EG, de leur gravité potentielle et des difficultés de traitement, la prévention est primordiale. Les EG sont mal prises en compte, et des progrès restent à réaliser [9, 10, 18, 19].

Toute exploration vasculaire en général nécessite de purger totalement l'air des seringues et des lignes d'injection. La manipulation de voies veineuses centrales est au centre de ce débat [5]. Lors de leur introduction, il faut annuler le gradient de pression entre le cœur et le point de ponction : remplissage correct et mise en position de Trendelenburg, occlusion de l'aiguille de ponction avant insertion du guide, introduction du guide lors de l'expiration, voire d'une manœuvre de Valsalva [9, 32]. Un minimum de connexions et une surveillance attentive lors des manipulations pour éviter toute déconnection intempestive sont recommandés [9, 18]. Les pompes doivent comporter une sécurité pour détecter des bulles dans la tubulure. L'utilisation d'une anse de sécurité descendant 10 cm en dessous du plan de l'OD est préconisée par certains [18]. Le retrait des voies centrales s'effectue en position de Trendelenburg pour obstruer le chenal avec du sang, puis le trajet est massé et un pansement occlusif est posé pour 24 heures [9, 18].

Lors de chirurgie à risque, le dépistage préopératoire d'un FOP (contre-indication à la position assise) et l'abandon si possible de la position semi-assise sont des prérequis. Ils doivent s'accompagner de moyens de détection fiables et multiples d'une EG et d'une PVC élevée [5, 8, 10]. L'utilité d'une PEP lors de la ventilation mécanique est controversée (reperméation d'un FOP) et ne semble pas efficace [10, 33].

Conclusion

L'EG iatrogène est un accident redoutable qui devrait être mieux prévenu. Celui-ci doit être évoqué grâce aux circonstances de survenue car la symptomatologie clinique neurologique et/ou cardiorespiratoire est aspécifique. Sa reconnaissance rapide doit permettre la mise en route le plus précoce possible d'un traitement adapté comprenant une oxygénothérapie et des manœuvres symptomatiques. L'OHB paraît indispensable dans les formes neurologiques quand elle est possible dans des conditions raisonnables.

Références

[1] Muth C.M., Shank E.S. Gas embolism. *N Engl J Med.* 2000;342:476–482.

[2] Loeb T., Loubert G., Templier F., et al. Embolie gazeuse iatrogène après lavage chirurgical d'une plaie à l'eau oxygénée. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2000;19:108–110.

[3] Tretjak M., Gorjup V., Mozina H., et al. Cerebral and coronary gas embolism from the inhalation of pressurized helium. *Crit Care Med.* 2002;30:1156–1157.

[4] Moon R.E. Hyperbaric oxygen treatment for air or gas embolism. *Undersea Hyperb Med.* 2014;41:159–166.

[5] Mirski M.A., Lele A.V., Fitzsimmons L., et al. Diagnosis and treatment of vascular air embolism. *Anesthesiology.* 2007;106:164–177.
[6] Bessereau J., Genotelle N., Chabbaut C., et al. Long-term outcome of iatrogenic gas embolism. *Intensive Care Med.* 2010;36:1180–1187.
[7] Tovar E.A., Del Campo C., Borsari A., et al. Postoperative management of cerebral air embolism : gas physiology for surgeons. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:1138–1142.
[8] Blanc P., Boussuges A., Henriette K., et al. Iatrogenic cerebral air embolism : importance of an early hyperbaric oxygenation. *Intensive Care Med.* 2002;28:559–563.
[9] Orebaugh S.L. Venous air embolism : clinical and experimental considerations. *Crit Care Med.* 1992;20:1169–1177.
[10] Porter J.M., Pidgeon C., Cunningham A.J. The sitting position in neurosurgery : a critical appraisal. *Br J Anaesth.* 1999;82:117–128.
[11] Roman H., Saint-Hillier S., Harms J.D., et al. Embolies gazeuses et thérapie par oxygénation hyperbare pendant la grossesse. À propos d'un cas et revue de la littérature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2002;31:663–667.
[12] Mitchell S., Gorman D. The pathophysiology of cerebral arterial gas embolism. *J Extra Corpor Technol.* 2002;34:18–23.
[13] Clarke D., Norris T. Pulmonary barotrauma-induced cerebral arterial gas embolism with spontaneous recovery : commentary on the rationale for rationale for therapeutic compression. *Aviat Space Environ Med.* 2002;73:139–146.
[14] Butler B.D., Hills B.A. Transpulmonary passage of air emboli. *J Appl Physiol.* 1985;59:543–547.
[15] Thackray N.M., Murphy P.M., Mclean R.F., et al. Venous air embolism accompanied by echographic evidence of transpulmonary air passage. *Crit Care Med.* 1996;24:359–361.
[16] Shank E.S., Muth C.M. Decompression illness, iatrogenic gas embolism, and carbon monoxide poisoning : the role of hyperbaric oxygen therapy. *Int Anesthesiol Clin.* 2000;38:111–138.
[17] Huang K.L., Lin Y.C. Activation of complement and neutrophils increases vascular permeability during air embolism. *Aviat Space Environ Med.* 1997;68:300–305.
[18] Delafosse B. Embolie gazeuse sur cathéter : des efforts d'information à faire. *Réan Urg.* 1995;4:251–242.
[19] Ely E.W., Hite R.D., Baker A.M., et al. Venous air embolism from central venous catheterization : a need for increased physician awareness. *Crit Care Med.* 1999;27:2113–2117.
[20] Boussuges A., Molenat F., Carturan D., et al. Venous gas embolism : detection with pulsed doppler guided by 2D echocardiography. *Acta Anesthesiol Scand.* 1999;43:328–333.
[21] Annane D., Troché G., Delisle F., et al. Effects of mechanical ventilation with normobaric oxygen therapy on the rate of air removal from cerebral arteries. *Crit Care Med.* 1994;22:851–857.
[22] Troché G., Moine P., Annane D., et al. Intérêt diagnostique de la tomodensitométrie précoce dans l'embolie gazeuse cérébrale. *Réan Soins Intens Med Urg.* 1990;6:83–85.
[23] Sayama T., Mitani M., Inamura T., et al. Normal diffusion-weighted imaging in cerebral air embolism complicating angiography. *Neuroradiology.* 2000;42:192–194.
[24] Annane D., Raphaël J.C. Indications de l'oxygénothérapie hyperbare dans les services d'urgence. *Réanimation.* 2002;11:509–515.
[25] Van Liew H.D., Conkin J., Burkard M.E. The oxygen window and decompression bubbles : estimates and significance. *Aviat Space Environ Med.* 1993;64:859–865.
[26] Ziser A., Adir Y., Lavon H., et al. Hyperbaric oxygen therapy for massive arterial air embolism during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117:818–821.
[27] Thom S.R. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol.* 2009;106:988–995.
[28] Weaver L.K. Hyperbaric oxygen in the critically ill. *Crit Care Med.* 2011;39:1784–1791.
[29] Leitch D.R., Greenbaum L.J., Hallenbeck J.R. Cerebral air embolism II. Effect of pressure and time on cortical and evoked potential recovery. *Undersea Biomed Res.* 1984;11:237–248.
[30] Mitchell S.J., Pellett O., Gorman D.F. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:1117–1124.
[31] Ryu K.H., Hindman B.J., Reasoner D.K., et al. Heparin reduces neurologic impairment after cerebral arterial air embolism in the rabbit. *Stroke.* 1996;27:303–310.
[32] Wysoki M.G., Covey A., Pollak J., et al. Evaluation of various maneuvers for prevention of air embolism during central venous catheter placement. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12:764–746.
[33] Giebler R., Kollenberg B., Pohlen G., et al. Effect of positive end expiratory pressure on the incidence of venous air embolism and on the cardiovascular response to the sitting position during neurosurgery. *Brit J Anaesth.* 1998;80:30–35.

CHAPITRE 339

Pathologie liée à la haute altitude

J.-P. Richalet; P. Larmignat

En altitude, l'organisme humain est capable de mettre en jeu des mécanismes adaptatifs (hyperventilation, tachycardie, polyglobulie) permettant de limiter les effets de l'hypoxie. Lorsque ces mécanismes sont pris en défaut, une pathologie spécifique apparaît, pouvant constituer de vraies urgences médicales, dont la prise en charge sera d'autant plus difficile que l'on se trouve en général loin de toute structure médicale organisée.

Le point commun à toutes les manifestations pathologiques spécifiques de la haute altitude est une altération de l'endothélium vasculaire qui se traduit par un œdème, une hémorragie ou une thrombose. Il existerait ainsi une maladie endothéliale ou œdémateuse d'altitude, s'exprimant sur divers organes : cerveau, poumons, tissus sous-cutanés, rétine, etc.

Mal aigu des montagnes

L'altitude de survenue du mal aigu des montagnes (MAM) est très variable selon la sensibilité individuelle. Le MAM est rare en dessous de 2000 mètres et fréquent à partir de 3500 mètres. Les signes cliniques apparaissent chez des sujets non acclimatés 4 à 8 heures après l'arrivée en altitude.

Diagnostic

Les signes cliniques sont peu spécifiques, mais leur association est caractéristique du MAM : céphalées (96 % des cas), insomnie (70 % des cas), anorexie, nausées (30 % des cas), vomissements, asthénie, lenteur de récupération après un effort, sensation d'ébriété, vertiges, dyspnée anormale à l'effort et diminution de la diurèse. Les signes augmentent jusqu'à la 24^{e} ou la 36^{e} heure puis disparaissent en 3 à 4 jours. L'intensité est supérieure la nuit et le matin au réveil [1, 2].

Le score de Hackett est utilisé pour évaluer l'intensité du MAM sur le terrain [3]. Sont cotés 1 point : céphalées, nausées ou anorexie, insomnie, sensations vertigineuses ou « tête légère ». Sont cotés 2 points : céphalées résistantes aux antalgiques habituels et vomissements. Sont cotés 3 points : dyspnée de repos, fatigue anormale et diminution de la diurèse.

L'examen clinique est pauvre. Tout au plus trouve-t-on parfois des œdèmes périphériques. L'examen neurologique est normal à ce stade ; des signes d'ataxie, de désorientation peuvent faire craindre une évolution vers un œdème cérébral. Des râles à l'auscultation pulmonaire peuvent faire redouter une évolution rapide vers l'œdème pulmonaire.

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire au diagnostic.

La mesure transcutanée de la saturation artérielle en oxygène par un capteur digital peu encombrant permet de confirmer l'importance de l'hypoxémie.

Une forme clinique particulière peut se rencontrer : l'œdème localisé de haute altitude. Des œdèmes sous-cutanés, localisés à la face (sous-palpébraux), aux poignets et aux chevilles sont fréquents au cours de l'acclimatation à l'altitude, en particulier chez les femmes [4]. Ils peuvent être associés à un MAM typique ou isolés, sans céphalée associée.

Le diagnostic différentiel se fait par élimination d'une urgence digestive chirurgicale. La principale difficulté réside dans le peu de spécificité des signes du MAM. Il faut interpréter a priori tous les signes cliniques survenant en altitude comme l'expression d'une maladaptation à l'altitude. Dans tous les cas, les mesures qui en découlent, repos, descente, ne seront pas préjudiciables au malade.

Physiopathologie

La physiopathologie rejoint celle de l'œdème cérébral de haute altitude, mais a minima (voir plus loin). Une altération de l'autorégulation vasculaire, conduisant à une rupture de la barrière hémato-encéphalique, s'associerait à une augmentation de la perméabilité endothéliale, à un effet direct de l'hypoxie sur le métabolisme cérébral et à un état de rétention hydrique [1, 2, 4, 5].

Traitement

Les traitements diffèrent selon le degré de gravité :

- MAM léger (score de Hackett inférieur à 4) : antalgiques simples, aspirine (1 g), paracétamol ou ibuprofène. Si l'état est satisfaisant le lendemain matin, le sujet peut repartir mais en modérant son allure ;
- MAM modéré (score de 4 à 6) : repos à la même altitude jusqu'à amélioration des symptômes, associé aux antalgiques ;
- MAM sévère (score supérieur à 6) : descente immédiate (500 mètres peuvent suffire) ou séance de recompression dans un caisson hyperbare portable avec surveillance médicale.

On s'abstiendra de prendre des somnifères, de l'alcool ou autre sédatif pour éviter une hypoventilation nocturne aggravant l'hypoxémie. La dexaméthasone (8 mg puis 4 mg/6 h) est efficace dans le MAM sévère, per os ou par intraveineuse en cas de vomissement. Certains utilisent l'association aspirine (1 à 2 $g.j^{-1}$)-acétazolamide (500 $mg.j^{-1}$).

Œdème pulmonaire de haute altitude (OPHA)

L'œdème pulmonaire et l'œdème cérébral sont les causes principales de décès dans les expéditions et trekkings ; l'incidence de l'OPHA varie entre 0,5 et 4 % des sujets se rendant pour plusieurs jours au-delà de 3500 mètres [1, 2, 6, 7]. Il peut être fatal mais régresse rapidement sous traitement. Il survient chez des jeunes en pleine santé et il existe une grande susceptibilité individuelle [8]. L'altitude de survenue varie de 2000 à 7000 mètres. Les signes apparaissent dans les premiers jours d'exposition à l'altitude (63 % dans les trois premiers jours). L'accès rapide à la haute altitude sans acclimatation, associé à un exercice intense, constitue la circonstance de survenue la plus fréquente de l'OPHA.

Diagnostic

L'OPHA touche des personnes jeunes, indemnes de toute pathologie cardiopulmonaire préexistante, présentant une insuffisance respiratoire aiguë [6–9]. Au début, il s'agit d'une dyspnée anormale à l'effort, puis cette dyspnée persiste au repos et s'accompagne d'une toux sèche. Les signes habituels du MAM sont fréquemment associés, ainsi qu'une douleur thoracique et une asthénie intense. À la phase d'état, volontiers nocturne, la toux ramène une expectoration typique, mousseuse, rose ou franchement hémoptoïque. La cyanose est un signe constant et précoce. L'auscultation trouve des râles crépitants ou sous-crépitants, inégalement répartis dans les champs pulmonaires ; la tachycardie est constante ; une fièvre, atteignant parfois 39 °C, est souvent observée.

L'évolution se fait vers une guérison rapide et sans séquelle quand la descente et un traitement correct sont entrepris tôt. Un retard au traitement ou des décisions inadaptées peuvent entraîner une évolution rapide et brutale (11 % de décès, 44 % en l'absence de traitement).

Il ne faut pas compter sur les examens complémentaires pour confirmer le diagnostic, les œdèmes d'altitude survenant en général dans des régions où les équipements médicaux sont rares. Les PaO_2 et SaO_2 sont anormalement basses. À 4400 mètres, chez 6 OPHA, la SaO_2 moyenne est de 56,7 %, les sujets indemnes ayant une SaO_2 de 84,1 % [10]. L'ECG ne montre que des signes de surcharge ventriculaire droite et une tachycardie. À la radiographie pulmonaire, l'œdème est visible sous forme d'images alvéolaires diffuses, inégalement réparties dans les champs, ou plus confluentes et homogènes si l'épisode est plus ancien [11]. La silhouette cardiaque est de taille normale, les artères hilaires sont fréquemment élargies. La pression artérielle pulmonaire est élevée, supérieure à celle constatée chez des sujets indemnes soumis à la même hypoxie. L'index cardiaque est normal. La pression capillaire pulmonaire bloquée est normale. Il n'existe pas d'insuffisance cardiaque gauche. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) cède rapidement sous O_2. L'analyse du liquide de lavage bronchoalvéolaire a permis de classer les OPHA parmi les œdèmes de perméabilité [12]. Le liquide aspiré lors de bronchoscopies sans lavage rapporte un liquide avec une concentration de protéines identique au plasma [13].

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se fait par rapport à l'œdème pulmonaire cardiogénique. La silhouette cardiaque est normale à la radiographie. L'échographie cardiaque est normale.

Les pneumopathies bactériennes ou virales sont souvent difficiles à distinguer d'un OPHA en l'absence d'examens de laboratoire. Une intrication est également possible puisqu'une infection pulmonaire s'accompagne toujours d'un syndrome inflammatoire qui gênera la diffusion et aggravera l'hypoxémie.

La règle de conduite est simple : tout signe respiratoire survenant en altitude doit être considéré comme le début d'un OPHA et traité comme tel. Cette règle a le mérite de pouvoir être comprise et suivie par tous, médecin ou non. Seules les décisions rapides permettent une évolution simple de l'OPHA.

Physiopathologie

L'OPHA est un œdème pulmonaire non cardiogénique. La pression dans l'artère pulmonaire est élevée ; la membrane alvéolocapillaire est lésée [2, 13].

Vasoconstriction pulmonaire hypoxique

La vasoconstriction pulmonaire hypoxique (VPH) est liée à l'influence directe de l'hypoxie ou à celle de substances vasoactives libérées par les éléments sanguins, d'hormones et du système nerveux autonome (histamine, sérotonine, leucotriènes, endothéline). Le monoxyde d'azote (NO) joue un rôle modulateur important en s'opposant à la VPH [14]. La NO synthase serait déficiente chez les sujets souffrant de MAM, voire d'OPHA [15]. La VPH est hétérogène : les zones où les résistances sont moindres sont « surperfusées » et des altérations mécaniques des parois vasculaires permettraient le passage d'éléments du sang et, par contiguïté, le passage de ces éléments dans les alvéoles (théorie de la « surperfusion » et de la rupture par étirement des capillaires) [13, 16]. Cette hypothèse est illustrée par la répartition inégale des zones d'œdème à la radiographie et par des cas d'OPHA chez des sujets porteurs d'une seule artère pulmonaire ou d'une hypoplasie de l'artère pulmonaire droite [17]. L'hypertension artérielle pulmonaire peut être favorisée par l'augmentation du volume circulant intrapulmonaire, elle-même favorisée par la rétention hydrique, fréquente dans les états de maladaptation à l'altitude [4, 18].

Cependant, il existe des situations associées à une HTAP qui ne s'accompagnent pas d'œdème pulmonaire. Un autre facteur que la VPH semble donc indispensable pour déclencher l'OPHA. Par ailleurs, l'OPHA ne constitue pas la seule des localisations possibles de l'œdème hypoxique.

Lésion de la membrane alvéolocapillaire et syndrome inflammatoire

L'endothélium peut être lésé directement par l'hypoxie ou par des médiateurs intervenant dans les processus inflammatoires, la perméabilité vasculaire ou la vasomotricité [7]. La réabsorption de l'eau et du sodium de l'espace alvéolaire vers l'interstitium, fonction importante des cellules épithéliales alvéolaires, est altérée en hypoxie [7]. L'hyperventilation à l'exercice a été rendue responsable de troubles de la perméabilité épithéliale, favorisant la formation du léger subœdème ressenti à la fin d'un exercice épuisant en normoxie et expliquant, conjointement avec l'HTAP, l'effet de l'exercice sur la survenue d'un OPHA.

Traitement

Réoxygénation

L'OPHA est une urgence médicale. Son traitement est simple : une descente la plus précoce possible à une altitude inférieure. Une nette amélioration est notée après une descente de 500 à 1000 mètres. L'administration d'oxygène est effectuée dès les premiers signes d'OPHA mais ne dispense pas de la descente. Cependant, l'oxygène est cher, difficile à transporter et d'utilisation limitée. Le caisson de recompression portable pallie ces inconvénients [20]. Il permet une surpression de 220 mbar, soit l'équivalent d'une descente de 2300 à 3300 mètres. Léger (4,5 kg), il peut être facilement emporté sur le terrain. Son utilisation doit être limitée au traitement de sujets atteints de MAM sévère, d'OPHA) ou d'œdème cérébral de haute altitude (OCHA). Le temps utile de recompression est d'une heure renouvelable tant que le sujet n'a pas recouvré suffisamment d'autonomie pour redescendre sur ses jambes. Les opérateurs doivent pomper en permanence pour renouveler l'air. Le sac peut être mis en légère position proclive afin de lever la tête du sujet et de faciliter sa ventilation en cas de dyspnée sévère.

Ventilation en pression positive de fin d'expiration

La ventilation en pression positive de fin d'expiration a été proposée [10] : ventilation spontanée avec une pression expiratoire positive (VS-PEP) ou ventilation contrôlée avec PEP. Ces méthodes nécessitent un matériel spécifique, difficilement utilisable sur le terrain ; cependant, une valve de PEP simple avec ventilation manuelle et oxygène peut constituer une aide utile lorsque l'oxygénothérapie simple n'est pas suffisante pour améliorer la SaO_2. Ces méthodes ont l'inconvénient de diminuer le retour veineux jugulaire et potentiellement de majorer un œdème cérébral.

Corticoïdes

Les corticoïdes (dexaméthasone, 8 mg, puis 4 mg/6 h) agissent en inhibant la synthèse des dérivés de l'acide arachidonique et en stabilisant la membrane capillaire lésée. Ils doivent être prescrits très précocement.

Inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques diminuent l'HTAP (nifédipine : 10 mg sublingual à répéter 15 minutes après si la pression systolique ne baisse pas de plus de 10 mmHg + 20 mg forme retard/6 heures). Ils augmentent la SaO_2 et améliorent l'état clinique [21]. Cependant, leurs effets hypotenseurs systémiques peuvent être importants et conduisent à limiter leur usage aux situations où un contrôle médical strict peut être effectué.

NO inhalé

Le NO inhalé réduit l'HTAP et améliore les échanges gazeux chez des sujets présentant un OPHA à 4550 mètres [15], mais son usage n'est pas encore possible sur le terrain.

Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE_5)

Les inhibiteurs de PDE_5 sont des vasodilatateurs très efficaces de la circulation pulmonaire. Ils sont actuellement utilisés dans le traitement de l'HTAP sévère, dont on connaît la grande morbidité. Ils ont un avantage certain sur les bloqueurs calciques ; ils n'entraînent pas d'hypotension systémique à cause de la présence spécifique de la PDE_5 dans le muscle lisse vasculaire pulmonaire. L'action antihypertensive pulmonaire du sildénafil a été démontrée sur le terrain au camp de base de l'Everest à 5400 mètres [22], ou à l'Observatoire Vallot à 4350 mètres [23]. Leur usage devrait remplacer avantageusement les bloqueurs calciques à la dose de trois fois 40 à 50 $mg.j^{-1}$. Ils diminuent la pression artérielle pulmonaire, améliorent la saturation artérielle en oxygène et la performance physique aérobie [23, 24]. Ce médicament doit être réservé au traitement curatif de l'OPHA.

Œdème cérébral de haute altitude (OCHA)

L'OCHA peut survenir soit pendant les périodes d'acclimatation vers 3500 à 5000 mètres, soit en très haute altitude, vers 7000 mètres quand la période d'acclimatation semble terminée [25]. Ce deuxième type d'œdème, d'évolution plus brutale et plus rapide, explique certainement certains accidents survenant en très haute altitude, où l'on ne comprend pas très bien les décisions aberrantes ou les fautes techniques inhabituelles d'alpinistes expérimentés.

Diagnostic

Les signes cliniques sont ceux d'un MAM qui s'aggrave en mettant au premier plan les signes neuropsychiques dans un tableau d'hypertension intracrânienne. Les céphalées ne sont calmées par aucun antalgique, et sont aggravées par la toux ou les efforts à glotte fermée. Les vomissements surviennent en « jet ». Les modifications de l'humeur (dépression, irritabilité) sont importantes. Elles peuvent être inaugurales et trompeuses, puis prendre des allures quasi psychiatriques avec pour le moins une altération du raisonnement. Des phénomènes de type hallucinatoire, des périodes de torpeur diurne alternant avec une insomnie nocturne, une diplopie, des troubles de la parole et des convulsions ont été décrits [25].

Quand la descente est décidée précocement, elle se fait vers une récupération totale. Il faut agir avant la perte de conscience qui rend l'évacuation difficile. Le coma s'accompagne d'une dépression respiratoire avec une autoaggravation : OCHA → perte de conscience → dépression respiratoire → aggravation de l'hypoxie → apparition et/ou augmentation de l'œdème pulmonaire. Quand il y a perte de connaissance, la mort survient dans 60 % des cas [25].

À l'examen, on note une ataxie cérébelleuse, un état ébrieux, puis rapidement des troubles de la conscience. L'évolution est parfois si rapide que l'on ne retrouve pas de MAM préexistant. La descente doit

être décidée précocement, avant que ne s'installe un coma plus ou moins profond, sans signe de localisation et non méningé [5]. Il faut avoir la hantise de l'OCHA et de l'OPHA et éviter de laisser seul dans sa tente un sujet présentant un MAM sévère.

Le fond d'œil révèle un œdème papillaire, parfois des hémorragies rétiniennes. L'œdème cérébral est visible au scanner et à l'imagerie par résonance magnétique (IRM ; particulièrement dans le bourrelet du corps calleux), mais il peut être discret, voire absent, sans diminution de volume des ventricules [13, 26].

Diagnostic différentiel

L'apparition rapide de signes neurologiques peut faire évoquer un accident vasculaire cérébral à type d'infarctus cérébral ou de thromboses veineuses cérébrales, ces dernières étant d'ailleurs souvent associées à un OCHA (voir plus loin).

Physiopathologie

L'œdème cérébral peut être rapporté à deux grands types physiopathologiques : vasogénique ou cytotoxique [27]. L'hypoxie provoquerait l'OCHA par des variations de débit sanguin cérébral (DSC) et des modifications de perméabilité vasculaire (hypothèse vasogénique). Par ailleurs, la rétention hydrique associée contribue à augmenter le volume sanguin circulant et donc le DSC. L'hypoxie altérerait de façon mécanique l'autorégulation du DSC en rendant le cerveau plus sensible aux variations de pression de perfusion. En altitude, la valeur de DSC est le résultat d'un compromis entre la vasodilatation hypoxique et la vasoconstriction hypocapnique. Les « mauvais répondeurs » à l'hypoxie auraient un débit cérébral plus élevé que les « bons répondeurs », puisqu'ils sont plus hypoxiques et moins hypocapniques. Cet hyperdébit provoquerait une altération mécanique de l'endothélium.

En hypoxie, une dépression de la synthèse d'ATP (adénosine triphosphate) conduit à une dissipation des gradients ioniques transmembranaires, à une entrée de Ca^{2+} dans la cellule, ce qui active l'hydrolyse des phospholipides membranaires et aboutit à une altération cellulaire (hypothèse cytotoxique). L'activation des phospholipases induit une production des eicosanoïdes (thromboxane, leucotriènes, prostaglandines), responsables en particulier de l'augmentation de la perméabilité vasculaire [28].

L'OCHA est provoqué à la fois par des modifications hémodynamiques, des modifications de perméabilité vasculaire et une dysfonction de la membrane cellulaire. Les facteurs vasogéniques induiraient un œdème péricellulaire et une hypertension intracrânienne ; l'hypoxie cellulaire primitive, aggravée par l'œdème péricellulaire, conduirait à l'œdème intracellulaire cytotoxique dans lequel l'homéostasie de l'ion calcium jouerait un rôle fondamental.

Une autre hypothèse a été évoquée (*tight fit hypothesis*), suggérant une relation conflictuelle entre le volume liquidien intracérébral (qui augmente en hypoxie) et le volume de la boîte crânienne (fixe) comme facteur prédisposant de l'OCHA [29].

Traitement

L'OCHA est une urgence médicale. La descente doit être décidée suffisamment tôt, avant que des troubles de la conscience ne rendent sa réalisation difficile. Les autres thérapeutiques ne doivent pas faire retarder la perte d'altitude [5, 22].

Le caisson de recompression portable sera préféré à l'oxygène. Son intérêt est évident quand l'état de conscience commence à décliner, bien que l'on perde l'accès au malade.

Les solutions hyperosmolaires (mannitol 0,25 à 0,5 $g.kg^{-1}$ en bolus) ont un intérêt certain. En dehors des problèmes d'hyperosmolarité, l'hypovolémie qu'elles peuvent entraîner doit être recherchée et prévenue. Leur utilisation est sensible au froid. Cependant, la solution de perfusion de base reste le sérum physiologique, d'ailleurs moins sensible au froid que les autres.

Les corticoïdes doivent être administrés le plus tôt possible (dexaméthasone 8 mg, puis 4 mg/6 heures). La voie injectable est préférable à cause des vomissements.

Si le malade est dans le coma, il faut assurer une hématose de bonne qualité en intubant et ventilant en pression positive. Cette technique, difficile à mettre en place sur le terrain, est pourtant la seule thérapeutique logique pour éviter l'aggravation de l'hypoxie. La ventilation sera assurée en position semi-assise pour faciliter le retour veineux jugulaire et diminuer les effets sur la pression veineuse de la ventilation en pression positive.

Accidents ischémiques, thrombo-emboliques et hémorragiques

Des accidents thrombo-emboliques ont été décrits chez des sujets sains se rendant en haute altitude, suggérant un état thrombogénique. Quatre types de mécanisme peuvent jouer un rôle : des modifications de l'hémostase, une altération de l'endothélium vasculaire, une stase circulatoire et une hyperviscosité [1, 30]. La prévalence de ces accidents n'est pas connue en dehors des hémorragies rétiniennes. Le rôle des facteurs favorisants liés à l'altitude est fortement suspecté, surtout lorsqu'il s'agit de sujets jeunes à artères présumées saines, sans antécédent particulier.

Des thrombophlébites des membres inférieurs ont été décrites chez des sujets jeunes en bonne santé mais mal hydratés, avec un hématocrite élevé, immobilisés plusieurs jours par le mauvais temps ou par un MAM [13].

Les tableaux d'embolie pulmonaire sont isolés ou s'intègrent dans un tableau de maladaptation dans lequel il peut être difficile de discerner cliniquement l'embolie pulmonaire [5]. Un tableau d'OPHA qui ne s'améliore pas après réoxygénation peut ainsi masquer une embolie pulmonaire [31].

Accidents ischémiques transitoires

Les accidents ischémiques transitoires (AIT) ne sont pas rares [2, 32]. Un jeune homme en bonne santé, bien acclimaté, a présenté sur l'Everest une hémiparésie droite transitoire totalement régressive 48 heures après avoir présenté une hémiparésie gauche partiellement régressive. Six cas de cécité bilatérale transitoire d'une durée de 20 minutes à 24 heures entrecoupée de périodes de vision normale ont été rapportés à 4300 mètres. Le fond d'œil était normal, l'hypocapnie était sévère. Tous ont répondu à l'inhalation d'O_2 ou d'un mélange enrichi de 5 % en CO_2 et/ou à la descente. Il n'y a pas eu de séquelle.

Le déficit neurologique transitoire constituant l'aura migraineuse relève d'un accident ischémique. L'accès migraineux peut ainsi être déclenché par l'altitude, ce qui incite à la prudence chez les migraineux avec aura qui veulent se rendre en haute altitude [2].

L'hypothèse d'un mécanisme associant l'hypoxie à une vasoconstriction hypocapnique dont les effets circulatoires peuvent être aggravés par une polyglobulie et une déshydratation pourrait rendre compte de certains AIT. Ce mécanisme est évoqué par le caractère rapidement réversible des symptômes sous O_2 ou CO_2. D'autres causes d'origine thrombo-embolique, possibles chez le sujet jeune, méritent d'être recherchées dans le bilan d'un accident vasculaire cérébral (AVC) de cause inexpliquée en altitude : foramen ovale perméable et embolie paradoxale, anévrisme du septum interauriculaire et prolapsus valvulaire mitral.

Pour le traitement, l'aspirine à faible dose (300 $mg.j^{-1}$) associée à une bonne hydratation complétera l'oxygénothérapie [32]. Le sujet doit être averti du risque de récidive et du fait que l'AIT peut précéder la survenue d'un accident neurologique plus grave.

Infarctus cérébraux

Il existe des descriptions d'hémiplégies ou d'hémiparésies d'allure ischémique survenues en haute altitude [25]. Si l'infarctus est suspecté, le mécanisme est rarement documenté.

Les thromboses veineuses cérébrales sont beaucoup moins fréquentes que les infarctus artériels. Quatre cas ont été documentés en altitude [25, 33] dont trois sont survenus pour des séjours supérieurs à 3 semaines au-dessus de 5000 mètres. La prévention se fera en évitant l'hémoconcentration.

Rétinopathie d'altitude

Sur 102 sujets au retour d'expédition en haute altitude, 9 sujets présentent des hémorragies rétiniennes uni- ou bilatérales [1, 34]. Les hémorragies rétiniennes de haute altitude passent souvent inaperçues lorsqu'elles sont isolées, car elles ne s'accompagnent pas de symptomatologie générale. Elles sont plus graves lorsqu'elles surviennent dans un contexte de MAM sévère car elles peuvent être associées à un œdème rétinien, s'accompagner de baisse d'acuité visuelle et de scotomes paracentraux. L'ensemble de ces manifestations met en danger l'alpiniste qui devra être accompagné pour redescendre. Quand les alpinistes ne dépassent pas 7000 mètres d'altitude, l'évolution se fait au retour en 4 à 8 semaines vers une complète résolution. Seule une éventuelle hémorragie débordant sur la macula pourrait altérer plus longtemps l'acuité visuelle. Dans le cas de rétinopathie évoluée avec œdème papillaire et rétinien, souvent associé à un tableau de MAM sévère, l'oxygénothérapie et surtout le retour à des altitudes inférieures assurent l'amélioration progressive des troubles.

Prévention de la pathologie d'altitude

Les facteurs de risque d'une manifestation sévère en altitude (MAM sévère, OPHA ou OCHA) ont été clairement identifiés dans une étude prospective récente avec analyse multivariée, réalisée sur 1326 personnes ayant séjourné en haute altitude [35].

La vitesse de montée est déterminante dans le déclenchement de cette pathologie. Si la différence d'altitude entre deux nuits consécutives est supérieure à 400 mètres dans les premiers jours au-delà de 3000 mètres avant acclimatation, le risque de MAM est fortement augmenté [35].

Les sujets qui ont déjà souffert d'une pathologie sévère (MAM sévère, OPHA, OCHA) lors de deux précédents séjours en altitude ont 13 fois plus de risque que les autres de refaire un épisode sévère [35].

Les femmes sont plus souvent touchées par l'œdème localisé de haute altitude, mais pas par les autres formes de pathologies. Les sujets migraineux au niveau de la mer, particulièrement ceux avec aura, sont plus sensibles aux céphalées d'altitude [2, 35]. Les sujets obèses sont plus sensibles au MAM, du fait d'une hypoventilation relative et de troubles respiratoires nocturnes [2, 6].

Les sujets très entraînés en endurance sont particulièrement à surveiller car ils désaturent plus à l'effort en hypoxie que les sujets moins entraînés [34].

La survenue d'un MAM sévère ou d'un OPHA est reliée à la réponse ventilatoire à l'hypoxie, c'est-à-dire à la sensibilité des chémorécepteurs carotidiens au stimulus hypoxique [33, 34]. Il s'agit là du facteur prédisposant au MAM le plus important : la probabilité de faire un OPHA est 5,6 fois plus grande quand on en a déjà fait un. Il est ainsi possible de dépister les sujets à risque (« mauvais répondeurs » à l'hypoxie) en pratiquant un test d'exercice à l'hypoxie (11,5 % O_2, 30 % VO_2max) [2, 35].

Le froid et l'exercice intense peuvent augmenter le risque d'OPHA. En revanche, la sensibilité au MAM ou à l'OPHA n'est pas liée à un entraînement physique insuffisant. Une infection des voies aériennes supérieures favoriserait la survenue de l'OPHA [19]. Il s'agit d'un point très important qu'il faudra rechercher systématiquement.

Les sujets porteurs d'une absence ou d'une hypoplasie congénitale d'une artère pulmonaire [17] ou d'une HTAP secondaire à la prise de certains anorexigènes [36] peuvent présenter en altitude un œdème inaugural, révélateur de leur pathologie. Les sujets ayant fait un OPHA présentent une réponse pressive vasculaire pulmonaire supérieure à celle des sujets normaux lors de l'inhalation d'un mélange hypoxique [37].

La présence d'une fréquence quatre fois plus importante d'une persistance de foramen ovale perméable chez des sujets présentant des OPHA récidivants fait suspecter le rôle de cette malformation dans l'aggravation d'une hypoxémie (en particulier à l'exercice) en altitude et un risque accru d'œdème pulmonaire [38]. On la recherchera uniquement chez des sujets ayant présenté au moins deux épisodes d'OPHA.

Les conseils suivants pourront être donnés en fonction d'un score de risque établi à partir d'une étude prospective sur 1017 sujets [39, 40] :

- acclimatation : la vitesse d'ascension ne doit pas excéder 400 mètres de différence d'altitude entre deux nuits successives, en moyenne sur 2 jours, au-dessus de 3000 mètres ;
- prévention médicamenteuse : quand les sujets sont mauvais répondeurs lors des tests à l'hypoxie ou à cause de leurs antécédents, un traitement préventif par l'acétazolamide (2 fois 125 mg.j^{-1}) est prescrit dans les cas où l'acclimatation lente ne peut être assurée. La prise d'acétazolamide réduit de 44 % le risque de développer une manifestation sévère en altitude [34]. Les corticoïdes (dexaméthasone 4 mg/8 h) seraient alors prescrits lorsque l'acétazolamide est contre-indiqué (allergie).

Il faut éviter la prise de contraceptifs oraux quand le séjour en altitude dépasse 3 semaines à plus de 3500 mètres.

Références

[1] Richalet J.P., Herry J.P. *Médecine de l'alpinisme.* 4e ed Paris: Masson; 2006.

[2] Bärtsch P., Swenson E.R. Clinical practice : Acute high-altitude illnesses. *N Engl J Med.* 2013;368:2294–2302.

[3] Hackett P.H., Rennie D. The incidence, importance and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet.* 1976;2(7966):1149–1154.

[4] Hackett P.H., Rennie D., Hofmeister S.E., et al. Fluid retention and relative hypoventilation in acute mountain sickness. *Respiration.* 1982;243:321–329.

[5] Houston C.S., Dickinson J. Cerebral form of high altitude illness. *Lancet.* 1975;18:758–761.

[6] Richalet J.P., Rathat C. Le poumon et l'altitude. Encycl Med Chir (Expansion Scientifique Française, Paris). In: *Pneumologie.* 1993:1–7 6-063-A-10.

[7] Richalet J.P. High-altitude pulmonary oedema. Still a place for controversy ? *Thorax.* 1995;50:923–929.
[8] Schoene R.B. Pulmonary oedema at high altitude, review, pathophysiology and update. *Clin Chest Med.* 1985;6:491–507.
[9] Ward M.P., Milledge J.S., West J.B. *High altitude medicine and physiology.* London: Chapman and Hall Medical; 1989.
[10] Schoene R.B., Roach R.C., Hackett P.H., et al. High altitude pulmonary edema and exercise at 4400 m on Mount McKinley. Effect of expiratory positive airway pressure. *Chest.* 1985;87:330–333.
[11] Vock P., Brutsche M.H., Nanzer A., et al. Variable radiomorphologic data of high altitude pulmonary edema. *Chest.* 1991;100:1306–1311.
[12] Schoene R.B., Swenson E.R., Pizzo C.J., et al. The lung at high altitude : bronchoalveolar lavage in acute mountain sickness and pulmonary edema. *J Appl Physiol.* 1988;64:2605–2613.
[13] Hultgren H. *High altitude medicine.* Stanford: Hultgren Pub; 1997.
[14] Ml Blitzer, Loh E., Roddy M.Y., et al. Endothelium-derived nitric oxide regulates systemic and pulmonary vascular resistance during acute hypoxia in humans. *J Amer Coll Cardiol.* 1996;28:591–596.
[15] Scherrer U., Vollenweider L., Delabays A., et al. Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med.* 1996;334:624–629.
[16] West J.B., Mathieu-Costello O. High altitude pulmonary edema is caused by stress failure of pulmonary capillaries. *Int J Sport Med.* 1992;13:S54–S58.
[17] Fiorenzano G., Rastelli V., Greco V., et al. Unilateral high-altitude pulmonary edema in a subject with right pulmonary artery hypoplasia. *Respiration.* 1994;61:51–54.
[18] Richalet J.P., Rathat C., Keromes A., et al. Plasma volume, body weight and acute mountain sickness. *Lancet.* 1983;11:525.
[19] Murdoch D.R. Symptoms of infection and altitude illness among hikers in the Mount Everest region of Nepal. *Aviat Space Environ Med.* 1995;66:148–151.
[20] Herry J.P., Richalet J.P., Rathat C., et al. Le caisson hyperbare portable (CHP) dans le traitement de la pathologie de haute altitude. *Urgences.* 1990;9:145–148.
[21] Oelz O., Ritter M., Jenni R., et al. Nifedipine for high altitude pulmonary edema. *Lancet.* 1989;11:1241–1244.
[22] Ghofrani H.A., Reichenberger F., Kohstall M.G., et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp : a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med.* 2004;141:169–177.
[23] Richalet J.P., Gratadour P., Robach P., et al. Sildenafil inhibits the altitude-induced hypoxemia and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:275–281.
[24] Hsu A.R., Barnholt K.E., Grundmann N.K., et al. Sildenafil improves cardiac output and exercise performance during acute hypoxia, but not normoxia. *J Appl Physiol.* 2006;100:2031–2040.
[25] Clarke C. High altitude cerebral œdema. *Int J Sport Med.* 1988;9:170–174.
[26] Hackett P.H., Yarnell P.R., Hill R., et al. High-altitude cerebral edema evaluated with magnetic resonance imaging. *JAMA.* 1998;280:1920–1925.
[27] Wohns R.N.W. High altitude cerebral edema : a pathophysiological review. *Crit Care Med.* 1981;9:880–882.
[28] Richalet J.P., Hornych A., Rathat C., et al. Plasma prostaglandins, leukotrienes and thromboxane in acute high altitude hypoxia. *Resp Physiol.* 1991;85:205–215.
[29] Hackett P.H. The cerebral etiology of high-altitude cerebral edema and acute mountain sickness. *Wilderness Environ Med.* 1999;10:97–109.
[30] Le Roux G., Larmignat P., Marchal M., et al. Haemostasis at high altitude. *Int J Sport Med.* 1992;13:S49–S51.
[31] Cucinell S.A., Pitts C.M. Thrombosis at mountain altitudes. *Aviat Space Environ Med.* 1987;58:1109–1111.
[32] Wohns R.N.W. Transient ischemic attacks at high altitude. *Crit Care Med.* 1986;14:517–518.
[33] Fujimaki T., Matsutani M., Asai A., et al. Cerebral venous thrombosis due to high-altitude polycythemia. *J Neurosurg.* 1986;64:148–150.
[34] Richalet J.P., Keromes A., Dersch B., et al. Caractéristiques physiologiques des alpinistes de haute altitude. *Science et Sports.* 1988;3:89–108.
[35] Richalet J.P., Larmignat P., Poitrine E., et al. Physiological risk factors of severe high altitude illness : a prospective cohort study. *Am J Resp Crit Care Med.* 2012;185:192–198.
[36] Naeije R., De Backer D., Vachiery J.L., et al. High-altitude pulmonary edema with primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1996;110:286–289.

[37] Kawashima A., Kubo K., Kobayashi T., et al. Hemodynamic responses to acute hypoxia, hypobaria, and exercise in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol.* 1989;67:1982–1989.
[38] Allemann Y., Hutter D., Lipp E., et al. Patent foramen ovale and high-altitude pulmonary edema. *JAMA.* 2006;296:2954–2958.
[39] Canouï-Poitrine F., Veerabudun K., Larmignat P., et al. Risk prediction score for severe high altitude illness : a cohort study. *PlosOne.* 2014;9(7) e100642.
[40] Richalet J.P., Canouï-Poitrine F., Larmignat P. Acute high altitude illnesses (letter). *N Engl J Med.* 2013;369:1664–1665.

CHAPITRE 340

Prise en charge initiale d'un polytraumatisé

S. Hamada; A. Harrois; J. Duranteau

Introduction

Le succès de la prise en charge des patients polytraumatisés réside dans la gestion appropriée du temps et des ressources diagnostiques et thérapeutiques. Si le premier déterminant de la morbidité et de la mortalité des patients polytraumatisés est la gravité des lésions, le second est la rapidité de mise en œuvre d'une stratégie thérapeutique adaptée. La prise en charge de ces patients en centre spécialisé par des équipes entraînées a prouvé son efficacité sur le pronostic des patients.

L'objectif de ce chapitre est de détailler la prise en charge hospitalière initiale d'un polytraumatisé avec la démarche diagnostique permettant d'établir le bilan lésionnel et les thérapeutiques urgentes à mettre en œuvre afin de contrôler les défaillances d'organes, en particulier l'insuffisance circulatoire aiguë.

Transport des patients vers les centres de traumatologie

La définition la plus répandue d'un polytraumatisé est celle d'un patient atteint de deux lésions ou plus, dont une au moins menace le pronostic vital. Cette qualification ne peut, en réalité, être établie qu'a posteriori, une fois le bilan lésionnel réalisé. En préhospitalier, le polytraumatisé est donc un patient victime d'un traumatisme violent quelles que soient les lésions apparentes. L'évaluation de la gravité initiale par les équipes préhospitalières est donc primordiale afin que les traumatisés les plus graves soient orientés vers les centres spécialisés en traumatologie. En France, la présence d'un médecin dans les unités mobiles de réanimation et sur les lieux de l'accident permet un triage éclairé et une orientation des patients via la régulation médicale du centre 15 départemental correspondant vers les centres ayant un plateau technique adapté. Un algorithme de triage préhospitalier déclinant 25 critères répartis en 5 catégories a été proposé lors du congrès des SAMU de Vittel en 2002 [1]. La présence d'un seul de ces critères doit orienter le transport du patient vers un centre de traumatologie. Son but est d'homogénéiser le triage préhospitalier pour limiter au maximum l'*undertriage* (transport d'un patient sévère vers un centre non équipé pour une prise en charge optimale) qui témoigne d'un dysfonctionnement du système de prise en charge et peut s'avérer extrêmement délétère pour le patient traumatisé [2]. En effet, il a été démontré que l'orientation des patients les plus graves vers les centres spécialisés permettait de diminuer la mortalité [3]. À l'heure actuelle, des taux d'*undertriage* de 5 à 10 % sont les maximums tolérés (selon que le critère choisi est respectivement la mortalité ou le score lésionnel (*Injury Severity Score* [ISS] > 15). Malheureusement, il n'existe pas d'évaluation systématique du système français (au travers d'une base de données nationale par exemple) pour permettre une analyse de ses performances [4].

Un centre de traumatologie n'est pas simplement un hôpital combinant des spécialités et un plateau technique adapté à des soins optimaux. Il doit s'inscrire dans une démarche organisationnelle multidisciplinaire spécifique permettant une coordination des interventions de différents spécialistes aux contraintes diverses dans la même unité de lieu et dans les délais les plus brefs [5]. Il s'agit donc d'hôpitaux spécialisés dans la prise en charge des patients polytraumatisés avec des spécialistes aguerris à cette prise en charge.

L'intégration de ces hôpitaux dans une organisation en réseau a montré un réel impact sur la mortalité aux États-Unis en réduisant le nombre de décès évitables [6]. La constitution de ces réseaux de prise en charge des patients polytraumatisés est un point essentiel qui doit être encore travaillé [7]. En plus d'optimiser

la délivrance de soins, ces réseaux doivent développer de l'enseignement et de la recherche. Ces réseaux existent déjà dans certaines régions, mais ils doivent se généraliser et se professionnaliser.

Préactivation des équipes dans le centre de traumatologie

Dès que le patient polytraumatisé est orienté vers le centre de traumatologie, celui-ci doit se préparer à sa prise en charge. Le médecin hospitalier en charge de l'accueil, après information de la situation clinique du patient par le médecin régulateur du SAMU, doit lancer en cascade les étapes devant aboutir à l'information et la préparation humaine et matérielle de toute la chaîne de soins hospitalière (équipe du déchocage, centre de transfusion, laboratoires, radiologues et manipulateurs radio, chirurgiens viscéraux, orthopédistes et neurochirurgiens, anesthésistes d'urgence et cadre de bloc). Cette préactivation permet à chacun des acteurs hospitaliers de s'organiser et favorise la réactivité des différentes équipes [8]. Les équipes ont des organisations indépendantes dans des unités de lieu différentes mais vont devoir s'accorder sur une unité de temps et dans des unités de lieu prédéfinies lors d'une course contre la montre.

Le niveau d'alerte avec lequel cette préactivation est réalisée doit être codifié. Il dépend de l'évaluation de la gravité par le médecin sur place au travers de l'état clinique, du mécanisme lésionnel et des lésions suspectées (rapportées par le régulateur) [1]. Cette codification doit s'inscrire au sein d'une procédure spécifique aux traumatisés instables connue de tous et qui facilite l'adhésion et la compréhension des différents intervenants de la filière. Cependant, même si le bilan initial est rassurant, l'équipe doit être capable de modifier immédiatement le niveau des soins à délivrer quand l'état du patient s'aggrave. Une fois que les différentes procédures sont activées, que tous les membres de l'équipe sont prévenus, et que le matériel est prêt, alors le système est synergique et sa performance est supérieure à la somme des performances de chacun de ses composants.

Concept de l'équipe de traumatologie hospitalière (*trauma team*)

L'équipe de traumatologie se compose de professionnels médicaux et paramédicaux de spécialités médicales et chirurgicales diverses qui vont jouer un rôle spécifique dans la prise en charge du patient traumatisé grave. Chaque centre doit réfléchir sur la composition de cette équipe, mais il existe cependant certains concepts [9] et une structure de base communément admis [10] :

- une équipe trop nombreuse n'est pas nécessairement une équipe plus fonctionnelle et peut augmenter les risques de fragmentation des décisions et des actes ;
- chaque membre de l'équipe doit être clairement identifié et identifiable avant l'arrivée du polytraumatisé ;
- l'application de procédures préétablies et connues de chaque membre de l'équipe améliore la performance ;
- un *trauma leader* doit être clairement identifié. Il est l'interface entre tous les intervenants et il a le pouvoir de décision final après intégration des éléments cliniques, paracliniques et des avis spécialisés. Il assure la coordination des activités de chaque membre de l'équipe. La maturité professionnelle du *trauma leader* semble être un garant de la qualité de la prise en charge [11, 12]. Il doit être expérimenté pour éviter les pièges diagnostiques ou les erreurs d'orientation qui peuvent rapidement être fatals chez les polytraumatisés graves. Il doit savoir être calme, savoir stimuler positivement l'équipe dans cette course contre la montre, savoir être concentré mais réceptif, et savoir adapter son comportement aux personnalités de son équipe sans changer le cap des objectifs. Il semblerait que la spécialité du *trauma leader* ne soit pas un facteur déterminant pour le devenir du patient du fait de l'absence de différence de mortalité entre *trauma leaders* chirurgiens et *trauma leaders* non chirurgiens [13] ;
- un médecin en second ou médecin « technicien » (senior ou junior) réalise les différents gestes techniques médicaux (intubation orotrachéale, drainage thoracique, pose de voies centrales) selon les directives du *trauma leader* ;
- une infirmière référente est responsable de la préparation du site de déchocage. Elle prépare et organise les soins techniques. Elle est l'interlocuteur paramédical de référence ;
- une infirmière assistante est sous la responsabilité de l'infirmière référente et l'aide dans la réalisation des différents soins techniques en interaction avec les médecins ainsi que dans le recueil de variables physiologiques et temporelles. Cette infirmière est le lien entre l'aire d'accueil et l'extérieur. Elle vérifie le bon acheminement des prélèvements urgents, teste les produits sanguins, assure la traçabilité des soins ;

- un aide-soignant et/ou un agent hospitalier est disponible comme aide pour la réalisation des soins techniques, ou des missions concernant le matériel, la logistique ou l'administratif ;
- un scribe est chargé du recueil de l'ensemble des variables physiologiques et temporelles. Cette mission de traçabilité de la phase d'accueil est primordiale pour l'évaluation de la qualité de la prise en charge des patients. Elle peut être réalisée par tout type d'acteur disponible au moment de l'accueil (médical ou paramédical) mais est bien souvent réalisée par les infirmières de l'équipe du fait de l'absence de personnel disponible et détachable.

Ainsi, le *trauma leader*, le médecin en second, les infirmières, l'aide-soignant et le scribe sont le noyau dur de l'équipe de traumatologie. Ils sont en première ligne de la mise en condition des patients et de la correction des défaillances physiologiques initiales. La communication entre ces acteurs est primordiale et doit être intelligible et ciblée. Pour minimiser les risques d'erreurs, il est conseillé d'utiliser un modèle de communication comme dans l'aviation où les ordres sont confirmés oralement en retour par l'effecteur [14].

Le second cercle de l'équipe de traumatologie rassemble des acteurs dont le rôle peut être majeur en fonction des situations.

- Les chirurgiens (viscéraux, neurochirurgiens et orthopédistes) font partie de l'équipe de traumatologie, même s'ils ne participent pas à la mise en condition initiale. Leur présence à l'arrivée du patient est fortement recommandée pour permettre une concertation et une décision consensuelle rapide sur la stratégie à adopter.
- L'anesthésiste-réanimateur en charge du bloc opératoire a pour mission d'anticiper les disponibilités des salles opératoires, des équipes et du matériel (Cell Saver®, transfuseurs massifs) en cas de nécessité de chirurgie d'hémostase en urgence. Il sera par la suite responsable du patient lors de son passage au bloc opératoire. Il devra être secondé au bloc opératoire par un autre médecin anesthésiste-réanimateur lors d'un choc hémorragique non contrôlé.
- Les manipulateurs radio doivent être disponibles dès l'arrivée du patient au déchocage pour la réalisation des radiographies de débrouillage (thorax, bassin), ainsi que par la suite au scanner.
- La présence d'un radiologue pour effectuer l'examen échographique d'orientation sur l'aire d'accueil est de moins en moins utile étant donné l'augmentation des compétences en échographie des anesthésistes-réanimateurs. Par la suite, le radiologue sera un interlocuteur de première ligne lors de la réalisation du bilan lésionnel complet au scanner.
- Bien qu'ils ne soient pas impliqués directement dans la prise en charge clinique du patient, les acteurs du centre de transfusion sanguine (CTS) ont un rôle capital pour que le processus de transfusion soit le plus réactif et le plus adapté possible.

La communication entre tous ces intervenants est essentielle et doit être facilitée. Les interactions doivent être directes, ouvertes et non contraintes par la hiérarchie, et ne doivent pas remettre en question l'autorité du *trauma leader*. De plus, la capacité du noyau dur de l'équipe de traumatologie à intégrer les équipes satellites qui entrent et sortent du premier cercle d'interaction avec le patient est déterminante pour l'efficacité et la qualité de la prise en charge.

Aire d'accueil ou site de déchocage

La structure et l'équipement du site de déchocage sont fondés sur les Recommandations pour la pratique clinique de la SFAR/SRLF (Société française d'anesthésie et de réanimation/Société de réanimation de langue française) concernant le SAUV (service d'accueil des urgences vitales) [15]. Ce site contient tout le matériel nécessaire et spécifique à une prise en charge traumatologique et il est dédié à cette fonction. Il doit être fonctionnel et un minimum spacieux du fait des contraintes de volume des différents dispositifs (transfuseur rapide, échographe, appareil de radiographie mobile, respirateur, etc.) et du nombre potentiel d'intervenants (transfert de l'équipe du SMUR, chirurgiens, radiologues). Il doit être prêt, fonctionnel et vérifié au moyen d'une check-list par l'infirmière référente au début de chaque prise de poste et avant l'arrivée d'un polytraumatisé. Cette vérification permet de s'amender des surprises de dysfonctionnement technique des appareils ou d'improvisation matérielle qui peuvent être délétères pour la prise en charge des patients les plus graves. Le site doit être réfléchi pour être le plus ergonomique possible en fonction des habitudes de mise en condition des patients et des modalités d'arrivée du brancard du SMUR : positionnement du respirateur, des pieds à perfusion, des pousse-seringues électriques, etc.

L'utilisation d'un brancard pré-équipé d'une planche rigide de transfert (pour le maintien dans l'axe tête–cou–tronc) ainsi que d'une loge inférieure dédiée au positionnement des films radiographiques pour le bassin et le thorax est conseillée pour minimiser les mobilisations du patient et le risque de lésions spinales secondaires. L'échographe doit être présent sur le site, allumé et prêt à l'usage. L'accélérateur-réchauffeur de perfusion doit être disponible, voire amorcé dans certain cas à la demande du médecin. Le matériel pour la pose de cathéter central et de mesure de pression invasive est disponible sur place et les lignes peuvent

être préparées stérilement à l'avance sur demande du *trauma leader*. En cas de nécessité, des cathéters cours de gros calibres (12 G) doivent être disponibles pour un remplissage massif. De même, pour les cathéters de pression invasive, un calibre 5 F doit être disponible en cas d'anticipation d'un geste d'artério-embolisation pour que le désilet soit utilisable par le radiologue interventionnel.

Après le déchocage d'un patient traumatisé, le site doit être immédiatement réarmé et revérifié pour être opérationnel pour la prise en charge du patient suivant.

Organisation de l'accueil

Transmission SMUR–équipe hospitalière

À l'arrivée sur le site de déchocage, la transmission des informations de la phase préhospitalière par le médecin du SMUR au *trauma leader* est un élément essentiel. Cette phase est très importante pour la compréhension des mécanismes lésionnels et l'identification des potentielles lésions mettant en jeu le pronostic vital. L'expérience et l'analyse des pratiques au-delà de nos frontières doivent nous faire réfléchir sur la nécessité de formaliser cette étape. En effet, il nous semble capital que tous les membres de l'équipe de traumatologie aient des données complètes et identiques sur le patient et sa prise en charge préhospitalière. Les informations concernant la famille ou les proches doivent être précisées par l'équipe du SMUR.

La phase de transfert du matelas à dépression du SMUR vers le brancard du site de déchocage est une phase délicate. D'une part, la mobilisation peut aggraver des lésions rachidiennes préexistantes. Le maintien en rectitude de l'axe tête–cou–tronc-bassin doit donc être une obsession. De même, le collier cervical rigide doit être systématiquement en place depuis la phase préhospitalière. D'autre part, cette mobilisation peut démasquer une hypovolémie jusque-là compensée par la stimulation adrénergique et la compression du matelas coquille. Ainsi, le monitorage hémodynamique (scope, pression au brassard) et respiratoire (SpO_2 et $ETCO_2$) mis en place en préhospitalier ne doit pas être interrompu. Une mesure de l'hémoglobine et de la glycémie capillaire doit être réalisée dès l'arrivée. Si disponible, les autres mesures de biologie délocalisée capillaire peuvent s'effectuer à ce moment (INR [*international normalized ratio*], temps de céphaline activé [TCA], lactate).

Déroulement des soins sur l'aire d'accueil

Une fois le patient installé et monitoré, chaque membre de l'équipe continue de réaliser simultanément les tâches qui lui sont attribuées. Pour le médecin, l'algorithme ATLS® (*Advanced Trauma Life Support*) suggère tout d'abord de sécuriser les voies aériennes et le maintien en rectitude de l'axe tête–cou–tronc. Ensuite, si le patient est choqué, l'examen doit se focaliser sur la recherche de toutes les lésions hémorragiques : soit extériorisées et donc potentiellement traitables immédiatement (épistaxis, plaie du scalp, fracture ouverte, plaies postérieures), soit internes (hémothorax, hémopéritoine, hémorragie retropéritonéale et pelvienne). La recherche d'une instabilité pelvienne en appliquant une pression verticale et horizontale sur les crêtes iliaques avec la recherche d'une disjonction pubienne à la palpation s'inscrit dans cette démarche. Elle peut conduire à la mise en place d'une ceinture de contention ayant pour but de réduire l'ouverture de l'anneau pelvien et de limiter le saignement rétropéritonéal [16]. L'examen neurologique évalue le score de Glasgow, le réflexe photomoteur et la motricité des quatre membres. Hors traumatisme oculaire direct (ou lentille de contact factice), une anisocorie ou une mydriase aréactive signent un engagement cérébral qui doit conduire à une osmothérapie en urgence (mannitol ou sérum salé hypertonique).

Une fois les fonctions vitales évaluées (ventilatoire, circulatoire et neurologique), un examen rapide mais exhaustif « de la racine des cheveux à la pointe des orteils » doit être réalisé pour qu'aucune lésion ne soit oubliée. L'examen clinique du thorax et de l'abdomen est parfois peu informatif par rapport aux informations fournies par l'échographie. Cependant, la présence d'emphysème sous-cutané évoque fortement un pneumothorax sous-jacent, et une ecchymose en regard de la ceinture de sécurité signe une cinétique de décélération brutale devant faire suspecter des lésions de décélération (dissection aortique, désinsertion mésentérique, perforation d'organe creux, contusion de rate ou de foie) [17]. Après avoir réalisé l'examen clinique, le médecin (*trauma leader* ou médecin en second) réalise la première échographie (voir le paragraphe suivant).

Pendant ce temps, l'infirmière vérifie les voies veineuses et réalise les prélèvements sanguins, notamment le groupage (deux déterminations) en urgence, puis collige les données cliniques et physiologiques à l'arrivée. La pose d'une deuxième voie veineuse de gros calibre s'impose si elle n'est pas déjà en place. En cas d'instabilité hémodynamique manifeste ou potentielle, la mise en place d'un cathéter artériel pour mesure de la pression sanglante est indispensable car elle procure un moyen de monitorage fiable et continu de la pression artérielle (PA). L'abord fémoral est privilégié du fait de sa facilité, de son plus faible taux

de complications et de l'accès artériel et veineux simultané. En cas d'instabilité, un abord veineux fémoral est souhaitable et un désilet de remplissage (court et de gros calibre) avec une voie de perfusion pour les catécholamines peut être posé dans le même temps que le cathéter artériel fémoral. Le bilan sanguin d'entrée doit être exhaustif, même si les seuls éléments réellement urgents sont le groupe, le Rhésus et la recherche d'agglutinines irrégulières. Le bénéfice potentiel d'une biologie délocalisée pour identifier précocement une coagulopathie et guider une stratégie transfusionnelle (TEG®, ROTEM®, Coaguchek®, Hémochron®) est probable, mais reste à démontrer [18]. Durant cette période de déchocage, la lutte contre l'hypothermie doit être une préoccupation constante (accélérateur-réchauffeur de perfusion, couvertures ou matelas chauffants).

Pendant toute cette phase, le *trauma leader* coordonne les activités des différents membres de l'équipe et intègre chacune des données cliniques et paracliniques pour décider de l'orientation du patient. Cela nécessite idéalement que le *trauma leader* reste dans une fonction de directeur de la stratégie et évite de se faire absorber dans un « micromanagement ». C'est fortement dépendant de la compétence et la performance de l'équipe. Un dysfonctionnement ou un problème technique peut obliger le *trauma leader* à s'impliquer pour résoudre ce point et lui faire perdre un temps précieux pour avancer dans la prise en charge. Un autre piège pour le *trauma leader* est de sous-estimer le temps qui passe. La communication rigoureuse et transversale entre les membres de l'équipe de traumatologie est primordiale. Elle peut s'améliorer par des séances de simulation, des revues de morbimortalité communes ou des enregistrements vidéo afin d'identifier les éléments à optimiser [9]. Ce travail d'équipe doit aboutir à l'élaboration de procédures écrites qu'il est important d'adapter aux fonctionnements et ressources locales pour assurer leur acceptation. Ces procédures doivent éviter de prendre des formes trop contraignantes ou de se substituer totalement au jugement clinique.

Bilan lésionnel initial et évolution du rôle de l'échographie

Il n'existe plus de prise en charge des polytraumatisés sans le recours à l'imagerie. Trois examens essentiels sont réalisés dès l'arrivée du polytraumatisé en salle de déchocage : la radiographie du thorax, la radiographie du bassin et l'échographie abdominale et thoracique.

L'échographie a une place de plus en plus centrale dans la réanimation et le bilan lésionnel initial au déchocage. L'échographie FAST (*focused assessment with sonography for trauma*) est utilisée depuis une vingtaine d'années pour le diagnostic d'hémopéritoine en remplacement ou en complément de la ponction-lavage péritonéale. Elle est devenue un réel outil de triage des polytraumatisés en choc hémorragique [19], avec des sensibilités de l'ordre de 62 à 89 % et des spécificités voisines de 95 à 98 % pour détecter un épanchement liquidien [20, 21].

L'extension de l'utilisation de l'échographie au déchocage en a fait un véritable complément de l'examen clinique. Elle est utilisée pour rechercher un hémothorax, un pneumothorax, un épanchement péricardique, vérifier l'anatomie des vaisseaux fémoraux avant la pose des cathéters, guider la neuroréanimation au travers des Doppler transcrâniens [22]. La recherche d'un hémothorax est simple et rapide par l'identification d'une zone hypoéchogène basithoracique en basculant la sonde depuis l'hypochondre vers le diaphragme. L'échographie pleurale a été proposée comme alternative à la radiographie du thorax pour le diagnostic de pneumothorax, car plus sensible (86 à 98 % contre 28 à 75 %) et aussi spécifique [23]. Il n'y a pas d'intérêt à évaluer les organes pleins à l'échographie (foie, rate, rein, pancréas) dans le bilan lésionnel initial des polytraumatisés. En effet, une étude prospective multicentrique a montré que le BOAST (*Bedside Organ Assessment with Sonography for Trauma*) s'avère chronophage (8 minutes contre 3 minutes pour le FAST) et a une sensibilité médiocre (34,6 %) [24]. Il n'a donc pas été adopté par les équipes. La détection d'un hématome rétropéritonéal, utile pour le diagnostic différentiel d'un choc hémorragique, reste difficile en échographie. En effet, du fait de l'impossibilité de mobiliser le patient, les ultrasons doivent traverser l'abdomen antérieur avec sa barrière gazeuse de grêle et de côlon dilatés par l'iléus réflexe, gênant l'étude fine du rétropéritoine. L'échographie doit rester un examen rapide, organisé, répondant à des réponses précises mais simples, réalisables par des non-radiologues avec une courbe d'apprentissage raisonnable.

Sur un plan pragmatique, la réalisation des radiographies, toujours recommandées, doit être immédiate dès l'installation du patient pour ne pas gêner la mise en condition et permettre la mise à disposition des clichés rapidement. Les manipulateurs doivent être en salle de déchocage. La radiographie du thorax permet de répondre à des questions simples : présence d'un pneumothorax ou d'un hémothorax compressif à drainer en urgence, positionnement de la sonde d'intubation, élargissement du médiastin faisant suspecter une dissection aortique, et contusion pulmonaire expliquant une désaturation. Elle conduit à une décision urgente pertinente chez environ un polytraumatisé sur cinq [25].

L'intérêt de la radiographie systématique du bassin est plus discutable [26] et doit être apprécié en fonction du scénario. En cas de choc hémorragique, la visualisation d'une fracture du bassin sans

épanchement intrapéritonéal ou thoracique peut amener, chez un patient très instable sur le plan hémodynamique, à décider d'une stratégie d'embolisation directe sans bilan complémentaire au scanner. La constatation d'une fracture du bassin sur la radiographie du bassin peut inciter à poser précocement une ceinture pelvienne ou un clamp de Ganz afin de stabiliser le bassin et de réduire le saignement. Le réel intérêt de la radiographie du bassin est donc chez les patients en choc hémorragique. Dans les autres cas, on peut proposer d'analyser le pelvis lors du bilan lésionnel secondaire au scanner.

Objectifs de la réanimation initiale

L'insuffisance circulatoire aiguë, l'insuffisance respiratoire aiguë et les lésions neurologiques sont les trois défaillances vitales les plus fréquentes chez les polytraumatisés. L'objectif du déchocage initial est de définir l'étiologie de chacune d'elles et d'adapter la stratégie thérapeutique afin d'apporter rapidement les mesures correctives adaptées.

L'insuffisance respiratoire aiguë est fréquemment présente, voire se trouve au premier plan des défaillances lors de la prise en charge des polytraumatisés. L'intubation orotrachéale est d'indications larges chez ces patients du fait des troubles de la conscience, d'un état de choc, d'une insuffisance respiratoire aiguë (traumatisme thoracique, pneumo- ou hémothorax, inhalation), de la nécessité d'une chirurgie sous anesthésie générale. Cette intubation est à risque car, dans le cadre de l'urgence, de type « induction en séquence rapide » du fait du risque d'estomac plein et devant donc en respecter les modes de réalisation (hypnose et curarisation d'installation rapide mais de durée brève), dans des conditions techniques rendues difficiles du fait de la possible lésion du rachis cervical qui ne doit jamais être oubliée. L'induction anesthésique se fait en séquence rapide (hypnotique et succinylcholine) avec une tendance récente à préférer la kétamine à l'hypnomidate du fait de l'absence d'interaction avec l'axe corticotrope [27, 28]. La manœuvre de Sellick et la manœuvre de Baltimore (maintien du rachis cervical par un troisième opérateur après ablation de la partie antérieure du collier cervical rigide) doivent être réalisées simultanément pour l'intubation. Un drainage pleural pourra être réalisé à l'admission hospitalière. En préhospitalier, en cas de pneumothorax compressif, une exsufflation à l'aiguille reste la règle. Le drainage thoracique est indispensable à l'obtention d'une stabilisation hémodynamique, en cas d'épanchement compressif réalisant un tableau hémodynamique de choc obstructif par tamponnade gazeuse thoracique. L'emploi de drains de gros calibre pour le drainage thoracique se justifie par la fréquence de l'hémothorax et la nécessité d'obtenir une vacuité pleurale optimale sans caillotage résiduel responsable de séquelles pleuropulmonaires à long terme. En cas d'hémothorax massif, drainé à l'admission, la mise en place de dispositifs de récupération du sang fraîchement épanché permet une épargne sanguine non négligeable dans ce contexte. Si le volume drainé initial est ≥ 1500 ml ou si le débit hémorragique est ≥ 300 ml/h, une exploration chirurgicale est généralement la règle. En ce qui concerne la ventilation mécanique, une ventilation protective est la règle en cas de contusion pulmonaire hypoxémiante.

Dans ce contexte particulier du traumatisé, la défaillance circulatoire en rapport avec une hypovolémie est de loin la cause la plus fréquente de défaillance vitale (plus de 80 % des cas). Elle est liée à une hémorragie active ou à une vasoplégie intense dans les situations de traumatisme médullaire. Elle peut aussi être en rapport avec un choc obstructif par tamponnade gazeuse ou liquidienne (environ 20 % des cas) et exceptionnellement avec un choc cardiogénique, dans le cadre d'une contusion myocardique sévère (moins de 1 % des cas). Au cours de la réanimation d'un choc hémorragique traumatique, il faut éviter d'aggraver le saignement tout en assurant une perfusion d'organes en respectant des objectifs de remplissage vasculaire et de PA. En effet, le remplissage vasculaire induit une hémodilution et favorise l'hypothermie qui peuvent contribuer au développement d'une coagulopathie et empêcher la formation d'un caillot. Par ailleurs, il est essentiel d'être attentif aux objectifs de PA si le saignement n'est pas contrôlé. En effet, un niveau de PA excessif peut favoriser le saignement en empêchant la formation du caillot.

Deux concepts ont émergé au cours des dernières années : le concept de *low volume ressuscitation*, et celui d'*hypotensive ressuscitation*. Souvent, ces deux concepts sont confondus. En effet, la stratégie de remplissage vasculaire s'inscrit en partie dans le même cadre de discussion que l'objectif de PA au cours de la réanimation du choc hémorragique car les deux paramètres sont intriqués. Plusieurs études expérimentales ont rapporté qu'un remplissage trop abondant à la phase précoce favorisait le resaignement. Ce concept a été testé chez les patients en 1994 par Bickell et al. qui ont comparé une stratégie de remplissage immédiat versus un remplissage retardé chez 598 patients présentant une PA systolique ≤ 90 mmHg à la prise en charge d'un traumatisme pénétrant du tronc. Les auteurs ont montré que la mortalité était significativement abaissée chez les patients « sans remplissage immédiat ». Le risque relatif de décès dans le groupe « remplissage immédiat » était de 1,26 (1,00–1,58) [29]. Le concept proposé par Bickell et al. est d'amener au plus vite le patient au centre de traumatologie en limitant l'expansion volémique. Cette étude ne permet pas de recommander une telle stratégie dans les traumatismes fermés, lors de temps prolongés

de transport vers le centre de traumatologie et chez des patients présentant des comorbidités. Le degré de remplissage vasculaire initial reste donc une question en suspens. Il semble logique de prévenir l'apparition d'une hémodilution en limitant le remplissage vasculaire au minimum nécessaire, en adoptant une stratégie transfusionnelle agressive afin de maintenir le mieux possible une hémostase biologique par un apport précoce et anticipé de plasmas frais congelés (PFC) et de fibrinogène, et en réalisant le plus rapidement possible une hémostase chirurgicale ou radio-interventionnelle.

Le niveau optimal de PA qu'on doit maintenir au cours de la réanimation du choc hémorragique est sujet à débat. En effet, les lésions occasionnées par le traumatisme comprennent des lésions artérielles et artériolaires dont le débit de saignement dépend du niveau de pression qui règne à l'intérieur des vaisseaux. Tant que le saignement n'est pas contrôlé, une PA élevée peut favoriser et entretenir le saignement. L'objectif initial est donc de contrôler au plus vite le saignement et de maintenir une PA minimale afin de limiter les hypoperfusions tissulaires. Mais on ne tentera pas de normaliser la PA tant que l'hémostase chirurgicale et/ou artériographique n'est pas réalisée. Il n'existe pas actuellement de consensus sur le niveau optimal de PA à atteindre. Il faut probablement tolérer un certain degré d'hypotension artérielle (pression artérielle systolique [PAS] = 80–90 mmHg, en l'absence de traumatisme crânien grave) et limiter le remplissage au strict maintien de ces objectifs de pression artérielle pour minimiser les risques d'aggravation du saignement tant que l'hémostase chirurgicale et/ou radio-interventionnelle n'est pas réalisée [30, 31]. Ces objectifs sont maintenus moyennant remplissage et vasopresseurs en cas d'hypotension réfractaire au remplissage [31]. Les recommandations formalisées d'experts (RFE) récentes sur la prise en charge du choc hémorragique recommandent d'utiliser en première intention les solutés cristalloïdes [30, 31]. L'utilisation des spécialités à base d'hydroxyéthylamidons (HEA) ne doit s'envisager que lorsque l'utilisation des cristalloïdes seuls est jugée insuffisante pour maintenir la volémie et en l'absence de leurs contre-indications [30, 31]. Après avoir débuté un remplissage vasculaire, il faut probablement administrer un vasopresseur en cas de persistance d'une hypotension artérielle (PAS < 80 mmHg) [30]. Il faut probablement administrer la noradrénaline en première intention. Dans un contexte d'urgence, et dans l'attente de la pose d'un accès central, cette administration pourra se faire sur une voie périphérique [30].

Le monitorage hémodynamique sur le site de déchocage reste souvent réduit du fait des contraintes temporelles. À la phase initiale du choc hémorragique, la fréquence cardiaque (FC) et la PA sont le plus souvent les seuls paramètres hémodynamiques d'évaluation du choc hémorragique. Cependant, si une tachycardie, chez un patient vigile, est un témoin plus précoce que la PA de la diminution du retour veineux, son interprétation peut être influencée par l'anxiété ou par la douleur du patient. Par ailleurs, il faut garder à l'esprit le piège classique que constitue l'apparition d'une bradycardie témoignant d'une réduction du volume intravasculaire supérieure à 50 %. La PA reste donc le principal indice hémodynamique sur lequel la réanimation initiale du choc hémorragique est conduite. La présence d'un cathéter artériel permet d'évaluer la précharge dépendance ventriculaire grâce à l'analyse de la variabilité respiratoire de la PA sous ventilation mécanique. L'échographie cardiaque permet de plus d'avoir ponctuellement d'autres paramètres d'analyse de la volémie et de la fonction ventriculaire.

Sur le plan neurologique, le Doppler transcrânien permet de détecter précocement la présence d'une hypertension intracrânienne (index de pulsatilité [IP] > 1,2 avec des vélocités diastoliques < 20 cmH_2O) et d'ajuster le niveau de la PA pour obtenir une pression de perfusion satisfaisante.

Cette phase d'évaluation et de correction des défaillances nous paraît primordiale avant le transport du patient au scanner.

Bilan lésionnel secondaire

Après le bilan lésionnel initial et en fonction de ses résultats, le patient est orienté soit vers un geste d'hémostase en urgence (patient en état de choc incontrôlable), soit vers un bilan lésionnel exhaustif. À l'heure actuelle, la place du scanner corps entier est centrale dans l'organisation de la prise en charge du polytraumatisé. Les scanners multidétecteurs les plus récents présentent des résolutions spatiales et temporelles élevées et permettent la réalisation d'examens complets avec des délais d'acquisition réduits. Le protocole le plus universel comporte une acquisition sans injection sur le crâne et le rachis cervical, puis une acquisition corps entier avec une injection biphasique. Cette approche permet en un seul temps d'obtenir des images mixtes artérielles et veineuses, complétées si besoin par une acquisition tardive pour étudier la fonction excrétrice rénale, visualiser d'éventuelles fuites urinaires, ou confirmer un saignement douteux. Plus cette dernière acquisition est tardive, plus la sensibilité de l'examen augmente. Par la suite, l'analyse des images cérébrales, vasculaires, pulmonaires, abdominales, rachidiennes et pelviennes va permettre de hiérarchiser les lésions et d'établir le programme des différentes actions thérapeutiques à envisager. Ces choix se font au cours d'une discussion pluridisciplinaire avec les différents membres de l'équipe de traumatologie, très souvent à la console du scanner et en intégrant l'évolution clinique du patient.

L'avènement depuis quelques années de ces scanners multidétecteurs, rapides et permettant un examen tomodensitométrique complet en quelques minutes, a fait envisager par certaines équipes la possibilité de réaliser l'accueil des patients polytraumatisés directement au scanner dans le but de réaliser immédiatement le bilan lésionnel. Cette attitude ne doit pas être appliquée sans discernement à tous les polytraumatisés au risque d'entraîner une perte de chance chez certains patients. La réalisation d'une tomodensitométrie, si rapide soit-elle avec les nouvelles machines, nécessite un temps non négligeable de transport intrahospitalier et d'installation pouvant être préjudiciable chez un patient défaillant et instable. En effet, la grande majorité des polytraumatisés nécessitent des gestes d'urgence dès leur admission hospitalière, qui ne peuvent supporter aucun délai : intubation orotrachéale, drainage thoracique d'un épanchement compressif, hémostase chirurgicale urgente, remplissage vasculaire massif, osmothérapie en cas d'engagement cérébral.

Transfusion et restauration de l'hémostase biologique

Trois à 5 % des polytraumatisés civils nécessitent une transfusion massive (> 10 concentrés de globules rouges [CGR] lors de la réanimation à la phase initiale) et consomment à eux seuls environ 75 % des produits sanguins d'un *trauma center* urbain de niveau 1 [32]. Dans le choc hémorragique, l'emploi de CGR doit être rapidement institué pour maintenir un transport en oxygène. Les objectifs de la transfusion en termes d'hémoglobine sont variables d'un patient à l'autre en fonction des antécédents et du type de lésion traumatique (présence ou non d'un traumatisme crânien). L'apport d'érythrocytes est jugé indispensable quand l'hémoglobine est < 7 g/dl^{-1}. Il est à rappeler que, chez des patients de soins intensifs, dans des conditions hémodynamiques stables, Hebert et al. [33] ont rapporté qu'une stratégie transfusionnelle ayant comme but un taux d'hémoglobine compris entre 7 et 9 $g.dl^{-1}$ est au moins aussi efficace en termes de morbidité et de mortalité qu'une stratégie transfusionnelle visant 10 à 12 $g.dl^{-1}$. Pour les traumatisés crâniens, l'apport de CGR est réalisé pour maintenir un taux d'hémoglobine égal à 10 $g.dl^{-1}$. En cas d'urgence vitale immédiate, le patient peut et doit être transfusé sans la connaissance préalable de son groupe et la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) en sang O négatif (O négatif pour les jeunes femmes en âge de procréer, sinon O positif). Les prélèvements sanguins pour déterminer le groupe et les RAI doivent être effectués immédiatement avant l'administration des culots globulaires en urgence.

L'apport de plasma frais congelé (PFC) est nécessaire pour compenser le déficit en facteurs de coagulation afin de maintenir un taux de prothrombine supérieur à 40 %. L'administration de PFC doit être la plus précoce possible. C'est surtout vrai dans les chocs hémorragiques les plus sévères où il est indispensable d'anticiper les apports de produits sanguins sans attendre les résultats biologiques de l'hémostase. Plusieurs études récentes, réalisées en milieu militaire ou civil, suggèrent l'importance d'un ratio PFC/CGR proche de 1:1. Cependant, le ratio PFC/CGR reste discuté car ces études sont des études rétrospectives avec de faibles niveaux de preuve. De plus, mis à part les biais de survie, Kashuk et al. [34] suggèrent une courbe en U reliant la mortalité et le ratio PFC/CGR avec un bénéfice optimal pour un ratio PFC/CGR 1:2, et une aggravation de la mortalité pour un ratio supérieur à 1:2. Ainsi, il faut probablement transfuser le PFC en association avec les CGR avec un ratio PFC/CGR compris entre 1:2 et 1:1 [30]. La notion essentielle est d'avoir une attitude agressive pour restaurer au plus vite une hémostase biologique dans l'espoir de contrôler au plus vite le saignement. Il faut cependant garder à l'esprit les complications rapportées après l'apport de PFC comme un risque accru de survenue de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et de syndrome de détresse respiratoire post-transfusionnelle (TRALI pour *transfusion-related acute lung injury*).

Il est recommandé de mettre en œuvre une transfusion plaquettaire précoce, généralement lors de la deuxième prescription transfusionnelle, pour maintenir la numération des plaquettes au-dessus de 50 G/l (100 G/l en cas de traumatisme crânien associé) [30].

L'objectif en termes de taux de fibrinogène à maintenir dans le cadre d'une hémorragie grave a été revu à la hausse dans les recommandations récentes [30, 31]. L'administration de concentrés de fibrinogène est recommandée en cas de fibrinogénémie ≤ 1,5 g/l, ou de paramètres thrombo-élastographiques (-métriques) de déficit en fibrinogène fonctionnel. Le rationnel de ces objectifs repose sur la correction des altérations du thrombo-élastogramme par l'administration de fibrinogène à la phase aiguë du choc hémorragique et sur des résultats expérimentaux montrant l'efficacité du fibrinogène pour réduire le saignement. L'apport de PFC ne permet de corriger que très incomplètement l'hypofibrinogénémie. Par exemple, Chowdary et al. [35] ont rapporté que l'administration de 10 à 15 $ml.kg^{-1}$ de PFC chez des patients de réanimation n'entraîne une augmentation du taux de fibrinogène que de 0,4 $g.l^{-1}$. Il faudrait en pratique une posologie d'au moins 30 $ml.kg^{-1}$ de plasma pour corriger le taux de fibrinogène de plus de 1 $g.l^{-1}$.

Il est essentiel, au sein d'une structure ayant vocation à accueillir des patients victimes d'hémorragie massive, de réfléchir à des protocoles de transfusion massive et au circuit de distribution des produits sanguins. Il est clairement démontré que la mise en place de protocoles permet de réduire les délais de

délivrance et d'administration des produits sanguins. La fluidité du circuit de commande et de délivrance des produits sanguins pourrait contribuer à diminuer la mortalité des patients traumatisés nécessitant une transfusion massive. Un protocole ne doit pas oublier de positionner les produits dérivés du sang (fibrinogène, PPSB), de préciser leur place et de faciliter leur obtention par l'intermédiaire de dotation pré-négociées avec la pharmacie.

Le monitorage de la coagulation au lit du patient (thrombo-élastogramme ou détermination du temps de prothrombine) pourrait nous aider à avoir une évaluation plus rapide des troubles de la coagulation et à adapter au mieux la gestion de notre transfusion dans une approche plus individuelle des troubles de la coagulation [36]. Il est très intéressant de constater que l'utilisation du thrombo-élastogramme a contribué à modifier profondément la stratégie transfusionnelle de certaines équipes. Ainsi, plusieurs équipes autrichiennes ou allemandes ont actuellement une stratégie d'apport de facteurs de la coagulation fondée sur l'apport de fibrinogène et de concentrés de complexe prothrombinique (CCP) en limitant l'apport de PFC.

Un essai important incluant 20 211 patients polytraumatisés [37] a montré que l'administration systématique d'acide tranexamique (dose de charge de 1 g en 10 minutes, puis perfusion de 1 g sur 8 heures) chez des patients en choc hémorragique s'accompagne d'une diminution de la mortalité sans aggravation des complications thrombo-emboliques. L'acide tranexamique doit donc être actuellement inclus dans les protocoles de prise en charge du choc hémorragique traumatique.

L'identification des patients à haut risque transfusionnel peut être guidée par le calcul de scores de probabilité de transfusion massive [38, 39] ou par certains critères prédéfinis de suspicion clinique. Cependant, aucun de ces scores n'a été validé prospectivement et leur effet sur le devenir des patients reste inconnu à l'heure actuelle.

Conclusion

L'accueil des patients polytraumatisés en centre spécialisé est une phase complexe s'inscrivant entre la prise en charge préhospitalière et l'admission en réanimation. L'accueil doit se faire dans un site dédié avec des stratégies préétablies et des équipes entraînées. L'optimisation des soins par des procédures spécifiques, en particulier pour les patients en choc hémorragique, a un impact réel sur le devenir des patients. Outre la stabilisation des défaillances viscérales, la phase de déchocage permet d'établir une stratégie diagnostique et thérapeutique. Cette organisation doit s'intégrer dans un système évolutif soumis à une évaluation permanente de ses performances. Si des progrès incontestables ont été effectués dans les méthodes d'exploration lésionnelles (échographie, scanner), dans les modalités de remplissage vasculaire ainsi que dans la gestion transfusionnelle, il reste cependant de nombreuses interrogations concernant, par exemple, les solutés de remplissage, les objectifs de PA selon les lésions et le terrain du patient, la place de la chirurgie et de l'artério-embolisation et les stratégies de correction de la coagulopathie.

Références

[1] Riou B., Thicoipé M., Atain-Kouadio P. Comment évaluer la gravité ? In: Samu de France, eds. *Actualités en réanimation préhospitalière : le traumatisé grave.* Paris: SFEM Éditions; 2002:115–128.

[2] Sasser S.M., Hunt R.C., Faul M., et al. Guidelines for field triage of injured patients : recommendations of the National Expert Panel on Field Triage, 2011. *MMWR Recomm Reports.* 2012;61:1–20.

[3] MacKenzie E.J., Rivara F.P., Jurkovich G.J., et al. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. *N Engl J Med.* 2006;354:366–378.

[4] Nathens A.B., Brunet F.P., Maier R.V. Development of trauma systems and effect on outcomes after injury. *Lancet.* 2004;363:1794–1801.

[5] Davenport R.A., Tai N., West A., et al. A major trauma centre is a specialty hospital not a hospital of specialties. *Br J Surg.* 2010;97:109–117.

[6] Mullins R.J., Veum-Stone J., Helfand M., et al. Outcome of hospitalized injured patients after institution of a trauma system in an urban area. *JAMA.* 1994;271:1919–1924.

[7] Broux C., Ageron F.X., Brun J., et al. Filières de soins en traumatologie, une organisation indispensable. *Réanimation.* 2010;19:671–676.

[8] Handolin L.E., Jääskeläinen J. Pre-notification of arriving trauma patient at trauma centre : a retrospective analysis of the information in 700 consecutive cases. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2008;16:15.

[9] Georgiou A., Lockey D.J. The performance and assessment of hospital trauma teams. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2010;18:66.
[10] Hoogervorst E.M., van Beeck E.F., Goslings J.C., et al. Developing process guidelines for trauma care in the Netherlands for severely injured patients : results from a Delphi study. *BMC Health Serv Res.* 2013;13:79.
[11] Cole E.M., West A., Davenport R., et al. Can residents be effective trauma team leaders in a major trauma centre ? *Injury.* 2013;44:18–22.
[12] Wyatt J.P., Henry J., Beard D. The association between seniority of Accident and Emergency doctor and outcome following trauma. *Injury.* 1999;30:165–168.
[13] Haider A.H., David J.S., Zafar S.N., et al. Comparative effectiveness of inhospital trauma resuscitation at a French trauma center and matched patients treated in the United States. *Ann Surg.* 2013;258:178–183.
[14] Bergs E.A.G., Rutten F.L.P.A., Tadros T., et al. Communication during trauma resuscitation : do we know what is happening ? *Injury.* 2005;36:905–911.
[15] SFMU : Conférences d'experts de la Société Francophone de Médecine d'Urgence (SFMU), de SAMU de France, de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), et de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF). *Recommandations concernant la mise en place, la gestion, l'utilisation, et l'évaluation d'une salle d'accueil des urgences vitales (SAUV).* 2003.
[16] Krieg J.C., Mohr M., Ellis T.J., et al. Emergent stabilization of pelvic ring injuries by controlled circumferential compression : a clinical trial. *J Trauma.* 2005;59:659–664.
[17] Velmahos G.C., Tatevossian R., Demetriades D. The "seat belt mark" sign : a call for increased vigilance among physicians treating victims of motor vehicle accidents. *Am Surg.* 1999;65:181–185.
[18] Weber C.F., Görlinger K., Meininger D., et al. Point-of-care testing : a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology.* 2012;117:531–547.
[19] Lee B.C., Ormsby E.L., McGahan J.P., et al. The utility of sonography for the triage of blunt abdominal trauma patients to exploratory laparotomy. *Am J Roentgenol.* 2007;188:415–421.
[20] Patel N.Y., Riherd J.M. Focused assessment with sonography for trauma : methods, accuracy, and indications. *Surg Clin North Am.* 2011;91:195–207.
[21] Gaarder C., Kroepelien C.F., Loekke R., et al. Ultrasound performed by radiologists-confirming the truth about FAST in trauma. *J Trauma.* 2009;67:323–327 discussion 328–329.
[22] Ract C., Le Moigno S., Bruder N., et al. Transcranial Doppler ultrasound goal-directed therapy for the early management of severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2007;33:645–651.
[23] Wilkerson R.G., Stone M.B. Sensitivity of bedside ultrasound and supine anteroposterior chest radiographs for the identification of pneumothorax after blunt trauma. *Acad Emerg Med.* 2010;17:11–17.
[24] Rozycki G.S., Knudson M.M., Shackford S.R., et al. Surgeon-performed bedside organ assessment with sonography after trauma (BOAST): a pilot study from the WTA Multicenter Group. *J Trauma.* 2005;59:1356–1364.
[25] Peytel E., Menegaux F., Cluzel P., et al. Initial imaging assessment of severe blunt trauma. *Intensive Care Med.* 2001;27:1756–1761.
[26] Hilty M.P., Behrendt I., Benneker L.M., et al. Pelvic radiography in ATLS algorithms : A diminishing role ? *World J Emerg Surg Wjes.* 2008;3:11.
[27] Jabre P., Combes X., Lapostolle F., et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:293–300.
[28] Roquilly A., Asehnoune K. Effects of hydrocortisone in trauma patients. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012;31:746–747.
[29] Bickell W.H., Wall Jr. M.J., Pepe P.E., et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med.* 1994;331:1105–1109.
[30] Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, et al., et le groupe de travail de la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), de la Société de réanimation de langue française (SRLF), de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) et du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. Ann Fr Anesth Reanim (in press).
[31] Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V., et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma : an updated European guideline. *Crit Care.* 2013;17:R76.
[32] Como J.J., Dutton R.P., Scalea T.M., et al. Blood transfusion rates in the care of acute trauma. *Transfusion (Paris).* 2004;44:809–813.

[33] Hébert P.C., Wells G., Blajchman M.A., et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999;340:409–417.
[34] Kashuk J.L., Moore E.E., Johnson J.L., et al. Postinjury life threatening coagulopathy : is 1: 1 fresh frozen plasma : packed red blood cells the answer ? *J Trauma.* 2008;65:261–270 discussion 270–271.
[35] Chowdary P., Chowdhury P., Saayman A.G., et al. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol.* 2004;125:69–73.
[36] David J.S., Levrat A., Inaba K., et al. Utility of a point-of-care device for rapid determination of prothrombin time in trauma patients : a preliminary study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;72:703–707.
[37] CRASH-2 trial collaborators, Shakur H., Roberts I., et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2) : a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376:23–32.
[38] Mitra B., Rainer T.H., Cameron P.A. Predicting massive blood transfusion using clinical scores post-trauma. *Vox Sang.* 2012;102:324–330.
[39] Yücel N., Lefering R., Maegele M., et al. Polytrauma Study Group of the German Trauma Society. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score : probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma.* 2006;60:1228–1236 discussion 1236–1237.

CHAPITRE 341

Rhabdomyolyses

P.-E. Bollaert

Introduction

Les rhabdomyolyses constituent un syndrome de nature essentiellement clinicobiologique dans lequel une atteinte musculaire aiguë de type nécrotique entraîne la libération d'éléments constituants du sarcoplasme (en pratique clinique, enzymes musculaires, potassium et myoglobine) dans la circulation plasmatique. Ces situations entraînent un risque de complications systémiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital, telles qu'un état de choc hypovolémique, une hyperkaliémie ou une insuffisance rénale aiguë.

Depuis la description par Bywaters et Beall [1] du syndrome d'écrasement, forme majeure et caricaturale de rhabdomyolyse, les caractéristiques cliniques et biologiques du syndrome sont maintenant bien connues. En revanche, la physiopathologie de l'atteinte musculaire reste bien souvent hypothétique et sans doute non univoque dans la mesure où les causes de rhabdomyolyse sont très diverses.

Aspects épidémiologiques et cliniques

Épidémiologie générale

L'incidence exacte des rhabdomyolyses est mal connue : la seule étude prospective disponible, déjà assez ancienne [2], relève 9 % de rhabdomyolyses sur un collectif de malades admis en réanimation polyvalente sur une période de 3 ans, sur le critère d'un taux de créatine phosphokinase (CPK) supérieur à 500 UI/l (N inférieur à 100 UI/l) en l'absence d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde. Cette définition purement biologique inclut cependant un assez grand nombre de patients cliniquement asymptomatiques. La fréquence de survenue d'une insuffisance rénale aiguë organique est estimée à environ 10 à 50 % des cas [2–6] ; la fréquence réelle des complications vasculonerveuses est mal connue, sans doute inférieure à 5 %. La mortalité des patients ayant développé une rhabdomyolyse reste cependant largement conditionnée par l'étiologie et le terrain. Elle a été récemment évaluée à environ 15 % dans deux hôpitaux nord-américains [6] prenant en charge une population civile variée en temps de paix et en l'absence de catastrophe. Au cours des différents séismes ayant entraîné de nombreux syndromes d'écrasement, l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est mal documentée ; cependant, la mortalité des victimes nécessitant une épuration extrarénale peut varier de 0 à 40 % [7].

Signes cliniques et biologiques

Des signes musculaires sont habituellement retrouvés dans les rhabdomyolyses traumatiques (qui incluent notamment les syndromes d'écrasement) et posturales. Ils sont aspécifiques et comprennent des douleurs spontanées ou provoquées par la palpation et une impotence musculaire. Les signes cutanés, fréquents, comprennent un érythème, un aspect de nécrose cutanée avec formation de bulles par décollement nécrotique dermo-épidermique ; il existe très souvent des plages d'anesthésie cutanée. L'œdème des loges musculaires causé par la séquestration d'eau dans les muscles peut être présent d'emblée ; il survient en fait plus volontiers au cours des premières heures, lorsque des solutés ont été administrés. L'œdème musculaire peut entraîner un véritable syndrome des loges musculaires. Des manifestations traumatiques associées peuvent être présentes, telles que fractures, plaies cutanées ou délabrements ostéomusculaires importants.

Dans les rhabdomyolyses non traumatiques, les signes cliniques sont souvent discrets voire absents. Ils sont parfois localisés à un seul groupe musculaire et doivent être recherchés avec soin. Les signes urinaires se résument à une oligurie, avec urines foncées, noirâtres. Cette coloration est fugace, inconstante et passe souvent inaperçue.

Le dosage sérique de la CPK est sans doute l'indicateur le plus sensible de l'atteinte musculaire. Les CPK peuvent néanmoins s'élever au cours de l'infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux. S'il est admis que des valeurs très élevées (> 5000 UI/l) ne prêtent aucunement à discussion, l'interprétation de faibles élévations des CPK (CPK entre 500 et 2000 UI/1) est souvent malaisée. Le pic de CPK est observé 24 à 36 heures après le début de l'atteinte musculaire. Le maintien de taux croissants suggère que les facteurs en cause ne sont pas maîtrisés. D'autres enzymes telles que les aldolases et les LDH (lactates déshydrogénases) augmentent de façon également importante. Une élévation notable des aminotransférases est habituellement observée dans les rhabdomyolyses avec relargage massif de CPK ; bien qu'une atteinte hépatique associée ait souvent été évoquée, les arguments de preuve pour la confirmer manquent [8].

Le dosage de la myoglobine peut être effectué dans le sang et les urines ; la myoglobinémie est corrélée au taux des CPK. Sa valeur normale est de 80 ng/ml. La demi-vie de la myoglobine est de 3 heures et sa clairance est d'environ 75 % de celle de la créatinine. La myoglobinurie survient lorsque le seuil rénal est dépassé ; elle explique la coloration des urines. On peut la dépister à l'aide d'une simple bandelette à l'orthotoluidine, test facile mais peu sensible. La rapide élimination de la myoglobine en fait un médiocre marqueur diagnostique des rhabdomyolyses, notamment dans les formes observées tardivement [3].

Les autres anomalies biologiques des rhabdomyolyses (Tableau 341.1) sont essentiellement liées au relargage de substances intracellulaires [9]. Parmi celles-ci, le potassium est l'élément le plus important ; l'hyperkaliémie peut être d'installation rapide et engager le pronostic vital, notamment en cas d'insuffisance rénale associée. La surveillance de la kaliémie est donc fondamentale au cours des rhabdomyolyses. On relèvera également une hyperphosphorémie d'importance variable, une hypocalcémie survenant chez 20 à 50 % des patients, en rapport à la fois avec l'hyperphosphorémie et l'intrusion calcique intracellulaire. Il faut remarquer que, lors de la phase de reprise de diurèse, une hypercalcémie peut être observée. Enfin, l'uricémie est habituellement élevée, reflet du catabolisme des acides nucléiques.

Tableau 341.1

Anomalies biochimiques et cliniques au cours des rhabdomyolyses.

Efflux sarcoplasmique	
Potassium	Hyperkaliémie
Purines	Hyperuricémie
Phosphates	Hyperphosphorémie
Myoglobine	Myoglobinémie, myoglobinurie
Acides organiques	Acidose métabolique
Créatine kinase (CPK)	CPK élevées
Créatine	Créatininémie élevée >> urée élevée
Facteur tissulaire	Coagulation intravasculaire disséminée
Entrée sarcoplasmique	
Eau, NaCl	Œdème cellulaire, syndrome compartimental
Calcium	Hypocalcémie

La hausse de créatininémie est volontiers proportionnellement plus élevée que celle de l'urée en cas d'insuffisance rénale aiguë. C'est expliqué par le catabolisme de la créatine musculaire.

Causes et mécanismes des rhabdomyolyses

Classification étiologique

La littérature médicale [2, 3, 5, 10–14] témoigne de l'extraordinaire diversité étiologique des rhabdomyolyses, dont souvent le seul trait d'union apparent est le syndrome clinicobiologique. Cette longue liste croissante de situations déclenchantes n'a pas qu'un intérêt anecdotique. La connaissance des situations « à risque de rhabdomyolyse » permet un dépistage précoce et l'instauration de mesures de prévention de l'insuffisance rénale aiguë. Il a en effet été souligné [2, 3, 5] que plusieurs facteurs étiologiques sont associés dans un nombre substantiel de cas. Ce fait est illustré dans la catégorie des rhabdomyolyses toxiques. En effet, les agents en cause sont assez rarement responsables d'une véritable toxicité musculaire ; en revanche,

ils peuvent être la cause de phénomènes posturaux au cours d'un coma induit, d'un état d'agitation, de convulsions, de manifestations délirantes, ou encore de troubles hydroélectrolytiques qui pourront jouer un rôle sans doute plus déterminant dans la survenue d'une rhabdomyolyse. Un exemple caricatural est celui des rhabdomyolyses chez le sujet alcoolique pour lesquelles toutes ces catégories peuvent être réunies.

Le Tableau 341.2 résume de manière non exhaustive les principales circonstances étiologiques de rhabdomyolyses.

Tableau 341.2

Circonstances étiologiques des rhabdomyolyses.

Facteurs physiques d'atteinte musculaire
- – Compression musculaire traumatique (syndrome d'écrasement)
- – Compression musculaire posturale (coma, chirurgie longue, obésité, tortures)
- – Ischémie artérielle (occlusion vasculaire, chirurgie sous garrot)
- – Agitation intense
- – Delirium tremens
- – Psychose aiguë
- – Exercice intense prolongé
- – Brûlures
- – Hyperthermie sévère (coup de chaleur, hyperthermie maligne d'effort, syndrome malin des neuroleptiques)
- – Asthme grave
- – Crises convulsives

Infections bactériennes et virales

Désordres hydroélectrolytiques et métaboliques
- – Hypokaliémie
- – Hypophosphorémie
- – Hyponatrémie
- – États hyperosmolaires
- – Acidocétose diabétique
- – Hypothyroïdie

Maladies métaboliques congénitales
- – Déficit en myophosphorylase (maladie de McArdle)
- – Déficit en phosphofructokinase
- – Déficit en carnitine palmityl transférase
- – Déficit en carnitine
- – Autres déficits de l'oxydation des acides gras
- – Cytopathies mitochondriales

Médicaments et toxiques

- – Psychotropes
- – Opiacés
- – Amphétamines, méphédrone, MDPV
- – Cocaïne
- – LSD
- – Hypolipémiants (fibrates, statines)
- – Théophylline, caféine
- – Isoniazide
- – Anesthésiques halogénés
- – Vasopressine
- – Azathioprine
- – Phencyclidine
- – Acide aminocaproïque
- – Propofol
- – Acide acétylsalicylique
- – Doxylamine
- – Amphotéricine B
- – Daptomycine
- – Succinylcholine
- – 5-aracytidine
- – Diurétiques
- – Éthanol
- – Méthanol
- – Lindane
- – Chlorure mercurique
- – Toluène
- – Chloralose
- – Monoxyde de carbone
- – Paraphénylène diamine
- – Strychnine
- – Acide glycyrrhizique (réglisse)
- – Venins de serpents et d'insectes
- – Ingestion de cailles
- – Ciguë
- – Tricholome équestre
- – Maladie du Haff

Divers
- – Polymyosite
- – Dermatomyosite
- – Lupus érythémateux discoïde
- – Myoglobinurie paroxystique nocturne idiopathique
- – Drépanocytose
- – Maladie de Wilson

MDPV : méthylènedioxypyrovalérone.

Facteurs pathogéniques

Quel que soit le mécanisme causal de l'atteinte musculaire, il est actuellement admis que l'accumulation sarcoplasmique de calcium est un déterminant majeur de la perte de l'intégrité cellulaire [15]. Il s'agit probablement d'un mécanisme ultime pouvant être la conséquence d'une insuffisance de la production ou d'un excès de demande énergétique cellulaire, de troubles métaboliques et de phénomènes d'agression physique ou toxique directe.

Faillite énergétique

Ischémie et revascularisation

L'ischémie musculaire est un déterminant important des rhabdomyolyses traumatiques et probablement de nombreuses formes de rhabdomyolyses dites toxiques et posturales. Son déterminant essentiel est la compression des masses musculaires des membres, insérées dans des loges aponévrotiques inextensibles. À l'état normal, les pressions intramusculaires de repos ne dépassent pas 10 mmHg. Owen et al. [16] ont montré que la compression des masses musculaires de l'avant-bras ou de la jambe pouvait entraîner une élévation considérable des pressions intramusculaires ; elles étaient dans 80 % des cas supérieures à 50 mmHg, pouvant atteindre jusqu'à 240 mmHg. Ces auteurs en ont conclu que cette augmentation de pression entraînait une ischémie musculaire par arrêt circulatoire local (« tamponnade locale »). Ce concept a été précisé par l'étude de modèles expérimentaux de syndrome compartimental, reliant beaucoup plus fidèlement le seuil de souffrance métabolique cellulaire à la différence entre pression artérielle moyenne (ou diastolique) et pression intramusculaire qu'à la valeur absolue de cette dernière. Sur un modèle de compression sans traumatisme, l'intensité de la souffrance métabolique est proportionnelle au gradient de pression et à la durée de la compression [17]. L'ensemble de ces données suggère fortement que l'ischémie est un mécanisme commun du syndrome d'écrasement, des rhabdomyolyses observées au cours des comas toxiques (quelle que soit la nature du toxique en cause) et des rhabdomyolyses posturales chirurgicales. La durée de la compression, généralement prolongée au-delà de 6 heures, renforce cette hypothèse dans la plupart des observations relatées. Enfin, dans les comas toxiques, il est concevable que l'agent causal, selon sa nature, puisse jouer un rôle facilitant en diminuant la perfusion locale soit par hypotension systémique (barbituriques, vasoplégiants, cardiodépresseurs), soit par vasoconstriction (cocaïne), soit encore en augmentant la pression intramusculaire basale par hypertonie musculaire (antidépresseurs tricycliques, morphinomimétiques, neuroleptiques). Un tel raisonnement peut s'appliquer aux rhabdomyolyses posturales chirurgicales dans lesquelles les effets cardiovasculaires de l'anesthésie et d'une éventuelle hypovolémie pourront jouer un rôle facilitant de l'ischémie.

Ces situations d'ischémie temporaire sont indissociables de la notion de revascularisation. La reperfusion entraîne une aggravation de l'atteinte musculaire soit en causant une agression supplémentaire, soit en démasquant simplement les lésions produites par l'ischémie [18]. Sur des modèles animaux d'ischémie-reperfusion, il a été montré que les substances antiradicaux libres de l'oxygène réduisaient les lésions de nécrose [19]. La transformation de la xanthine déshydrogénase en xanthine oxydase jouerait un rôle clé dans l'apparition des radicaux libres [20]. Par rapport à d'autres tissus où cette réaction se produit rapidement en phase ischémique, elle n'intervient dans le muscle qu'à la reperfusion [20]. De même, l'accumulation de calcium intracellulaire se produit majoritairement en période de reperfusion. Enfin, de nombreux arguments expérimentaux suggèrent que l'activation leucocytaire contribue à l'échelon microcirculatoire à une atteinte endothéliale capillaire, elle-même contribuant à l'augmentation de perméabilité. L'ensemble de ces mécanismes va contribuer au développement d'un œdème musculaire extensif. Ses conséquences sont, d'une part, l'auto-entretien des lésions ischémiques, d'autre part, les conséquences systémiques classiques des rhabdomyolyses liées au relargage tissulaire des constituants extracellulaires et à la spoliation volémique réalisée par l'œdème. La connaissance de ces mécanismes d'ischémie-reperfusion ouvre la voie à des traitements visant à limiter les lésions lors de la reperfusion ; une expérience préliminaire encourageante avec le dantrolène a été publiée [21], malheureusement sans suite.

Déficit enzymatique et/ou anomalie métabolique

Les rhabdomyolyses sont des manifestations caractéristiques des myopathies métaboliques congénitales affectant la production anaérobie d'énergie. Elles ont été décrites au cours de la maladie de McArdle [22] où un déficit en phosphorylase entraîne une intolérance à l'exercice avec crampes, œdème musculaire et myoglobinurie. D'autres déficits portant sur la glycogénolyse ou la glycolyse ont des expressions similaires. Des déficits métaboliques congénitaux de l'oxydation des acides gras ou des anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriales (myopathies mitochondriales) peuvent aussi entraîner une rhabdomyolyse [10].

L'existence de déficits acquis de la production d'énergie anaérobie a été évoquée comme potentielle cause des rhabdomyolyses alcooliques et des rhabdomyolyses liées aux déplétions potassiques. Quoique de nombreux facteurs tels qu'agitation, convulsions, syndrome de sevrage, coma et infection jouent un rôle déclenchant chez l'alcoolique, l'existence d'une myopathie métabolique sous-jacente a été évoquée depuis longtemps. La glycolyse anaérobie est mise en cause par un faisceau d'arguments : diminution de la libération de l'acide lactique au cours d'un exercice en ischémie, diminution d'activité d'enzymes glycolytiques et diminution de l'acidification intracellulaire à l'effort [23, 24]. Néanmoins, ces déficits restent partiels ; leur rôle physiopathologique ne peut être actuellement que suggéré et leur mécanisme reste inconnu.

Excès de demande énergétique

L'excès de demande énergétique suppose que les mécanismes physiologiques de production d'énergie d'un muscle normal soient dépassés. Cette explication physiopathologique peut être soulevée dans de nombreuses situations de rhabdomyolyses mettant en jeu un mode d'exercice musculaire inhabituel ou prolongé : effort d'endurance épuisant (marathon), état d'agitation incoercible, crises convulsives subintrantes, hypertonie ou contracture musculaire, hyperthermie sévère. Il est en fait très probable que l'excès de demande énergétique ne puisse être invoqué au sens strict du terme que dans des situations extrêmes où les mécanismes de régulation de la demande énergétique (fatigue musculaire, conditionnement) soient eux-mêmes perturbés. Ces situations sont concevables au cours des hyperthermies malignes : syndrome malin des neuroleptiques, hyperthermie maligne d'effort, coup de chaleur et hyperthermie maligne peranesthésique, entités distinctes ayant pour points communs une hyperthermie sévère et une rhabdomyolyse très fréquente.

Les situations d'exercice musculaire au sens large (volontaires ou involontaires) jouent certainement un rôle favorisant alors que d'autres facteurs potentiellement causes de rhabdomyolyses sont présents : intoxication avec coma convulsif, entraînant une ischémie posturale relative et une demande énergétique accrue, agitation chez l'alcoolique (myopathie alcoolique [discutée plus haut] + efforts + troubles électrolytiques éventuels).

Contraintes mécaniques locales

Better [25] a évoqué le rôle des contraintes mécaniques (*pressure stretch myopathy*) subies par les masses musculaires dans la phase initiale du syndrome d'écrasement. Ces notions n'ont pas reçu de confirmation expérimentale formelle. Sans remettre en cause la notion d'ischémie dans les rhabdomyolyses traumatiques et posturales, cette « contrainte » musculaire pourrait agir comme un facteur précoce favorisant éventuellement l'ischémie ou rendant le muscle plus sensible à celle-ci.

Indépendamment des phénomènes de compression musculaire statique, toutes les formes d'exercice peuvent s'accompagner d'une faiblesse musculaire, voire d'œdèmes et de contractures, et d'une augmentation parfois importante des enzymes musculaires plasmatiques [26]. Les efforts où le muscle travaille en s'allongeant (*eccentric exercise*) sont essentiellement responsables de ces manifestations, entraînant une augmentation des CPK pouvant aller jusqu'à 25 000 UI/l et une myoglobinurie chez des sujets sains, non soumis à un entraînement préalable. Le mécanisme de l'atteinte musculaire est actuellement inconnu, bien que l'on ait suspecté en premier lieu le rôle mécanique des contraintes subies par le muscle. Bien que ce type d'atteinte musculaire entre pleinement dans les critères de définition clinicobiologique du syndrome de rhabdomyolyse, il s'en écarte par l'absence de complications systémiques et en particulier d'atteinte rénale [27] ; il faut enfin remarquer que les lésions histologiques observées ne font pas état de nécrose cellulaire. Néanmoins, ces phénomènes très fréquents peuvent certainement expliquer certaines rhabdomyolyses d'effort, en particulier celles qui ont été décrites au cours des exercices répétitifs de musculation où une composante de contraction musculaire excentrique est la règle [28].

Rôle toxique direct

Parmi les rhabdomyolyses toxiques, certaines surviennent au cours de traitements chroniques, à doses thérapeutiques, sans qu'aucune circonstance associée puisse les expliquer. Il est probable que la rhabdomyolyse ne soit alors qu'une myopathie toxique par atteinte directe du tissu musculaire. Des médicaments fréquemment mis en cause sont les hypolipidémiants, particulièrement les fibrates, mais également l'acide nicotinique et depuis quelques années les inhibiteurs de la HMG coenzyme A réductase (statines) [29]. La toxicité des statines est favorisée par l'atteinte rénale et hépatique, le diabète, l'hypothyroïdie et l'association à d'autres médicaments (fibrates notamment). Il a été suggéré que la toxicité des statines était imputable à une diminution du cholestérol des membranes sarcoplasmiques ou à une dérégulation de l'apoptose musculaire [29]. D'autres médicaments comme l'acide epsilon aminocaproïque et

la ciclosporine pourraient avoir une toxicité directe. Le *propofol related infusion syndrome* décrit en réanimation chez les patients recevant une perfusion prolongée de propofol pour sédation associe une atteinte cardiaque et hépatique à une rhabdomyolyse ; la toxicité cellulaire serait liée à une interférence entre le médicament et le métabolisme oxydatif cellulaire [30]. En ce qui concerne les toxiques, il a été montré que l'éthanol, en dehors des autres facteurs de risque de rhabdomyolyse liés à son utilisation aiguë ou chronique, était doué d'une toxicité musculaire directe chez le volontaire sain [31]. Certains venins de serpents comme celui du crotale possèdent des myotoxines de structure phospholipasique qui pourraient directement altérer la membrane sarcoplasmique. À titre anecdotique, il faut mentionner l'ingestion de ciguë, responsable d'une paralysie musculaire avec rhabdomyolyse pour lesquelles l'hypothèse d'une toxicité directe a été soulevée [32]. Il se pourrait que le coturnisme, rhabdomyolyse parfois sévère suite à l'ingestion de cailles, soit en rapport avec la consommation préalable de ciguë par les volatiles [33]. L'ingestion d'un champignon sauvage, le Tricholome équestre, peut entraîner une rhabdomyolyse très intense, parfois mortelle. Le mécanisme toxique est probablement direct, mais reste inconnu [34]. On peut enfin mentionner la maladie du Haff décrite dans les pays baltes, entraînant une rhabdomyolyse parfois épidémique secondaire à l'ingestion de poissons (saumons, écrevisses) [35].

Complications des rhabdomyolyses

Insuffisance circulatoire aiguë

L'état de choc dont la composante principale est d'ordre hypovolémique est majoritairement observé dans les rhabdomyolyses traumatiques. Il y a une séquestration précoce des liquides extracellulaires dans les muscles atteints. Une vasodilatation intense dépendante de l'activation des médiateurs pro-inflammatoires (en particulier de la NO synthase inductible) pourrait aggraver encore l'hypotension [36]. Enfin, les troubles électrolytiques, c'est-à-dire essentiellement l'hyperkaliémie et l'hypocalcémie, peuvent contribuer à une dysfonction myocardique associée ; celle-ci est à mettre au premier plan des préoccupations thérapeutiques en cas d'hyperkaliémie sévère avec signes électrocardiographiques marqués.

Insuffisance rénale aiguë

La complication la plus commune des rhabdomyolyses est l'insuffisance rénale aiguë. Il s'agit d'une nécrose tubulaire dont la réversibilité complète est la règle. L'hypovolémie et les interactions entre myoglobine filtrée et tubule rénal en représentent probablement les déterminants principaux [37, 38]. Chez l'homme comme sur les modèles expérimentaux animaux, l'atteinte morphologique rénale se caractérise par la formation de précipités de myoglobine intratubulaires distaux et d'une nécrose tubulaire proximale avec détachement des cellules tubulaires de leur membrane basale.

L'hypovolémie, les médiateurs de l'inflammation, la production d'endothéline [39] et l'inhibition de l'eNOS au profit d'iNOS tubulaire [40] vont contribuer à une vasoconstriction rénale marquée. Cette vasoconstriction va entraîner une augmentation de la réabsorption de la myoglobine par les cellules tubulaires proximales, et favoriser la formation de dépôts tubulaires de myoglobine. La participation de ces dépôts tubulaires à l'insuffisance rénale est discutée. Elle pourrait intervenir essentiellement en augmentant la réabsorption de la myoglobine par les cellules tubulaires. La précipitation de dépôts de myoglobine dans le tubule est favorisée par sa concentration dans celui-ci et le pH de l'urine. La myoglobine précipite à 90 % lorsque le pH de l'urine est inférieur à 5. La myoglobine réabsorbée dans les cellules tubulaires est considérée comme très toxique pour celles-ci. Elle pourrait agir soit par la formation de radicaux libres via l'oxydation de Fe^{++} en Fe^{+++} générant un radical hydroxyl, soit en fragilisant directement les membranes phospholipidiques par peroxydation lipidique [41]. Enfin, l'hyperphosphorémie et l'hyperuricémie peuvent contribuer à l'aggravation des lésions. D'un point de vue pratique, Ward [4] a pu montrer que les signes d'hypovolémie (hypotension, déshydratation) et l'intensité des signes biologiques de lyse (kaliémie, phosphorémie, CPK) prédisaient le risque de survenue de l'insuffisance rénale. Des études plus récentes ont confirmé le lien entre le taux de CPK et le risque d'insuffisance rénale dans des populations de rhabdomyolyses traumatiques [42, 43]. Enfin, une créatininémie d'admission inférieure à 17 m g/l serait un bon prédicteur de l'absence de développement d'insuffisance rénale nécessitant une hémodialyse [44]. Deux importantes cohortes [5, 6] de rhabdomyolyses d'origines très variées montrent qu'au-delà du taux de CPK, l'étiologie et le terrain jouent un rôle considérable : la prévalence de l'insuffisance rénale aiguë reste faible dans les formes liées à l'exercice musculaire, aux myopathies, myosites, prise de statines, contrairement aux formes traumatiques, postopératoires ou survenant sur des comorbidités associées.

Syndrome des loges, complications vasculonerveuses et autres complications

Les autres complications des rhabdomyolyses sont d'ordre vasculonerveux : si les lésions d'ischémie distale sont possibles, elles demeurent exceptionnelles hors rhabdomyolyses traumatiques. En revanche, les atteintes neurologiques périphériques sont plus fréquentes, liées soit aux phénomènes posturaux ayant pu conduire à la rhabdomyolyse, soit au syndrome des loges musculaires. Des atteintes hépatiques et des coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) ont été décrites dans les formes sévères.

Enfin, il faut signaler le risque d'infection musculaire, quasi inexistant en cas de rhabdomyolyse « fermée », mais beaucoup plus préoccupant lorsque les lésions sont ouvertes (par exemple après aponévrotomie). L'infection d'un muscle partiellement nécrotique peut en effet mettre en jeu le pronostic vital. Ce risque potentiel s'applique surtout aux rhabdomyolyses traumatiques et aux formes posturales sévères.

Mesures thérapeutiques

Le traitement à mettre en œuvre est très variable selon les circonstances. Les formes modérées, pauci- ou asymptomatiques de rhabdomyolyse guérissent spontanément en l'absence de mesures thérapeutiques agressives ; à l'inverse, les rhabdomyolyses traumatiques relèvent d'une prise en charge spécialisée.

Idéalement, le traitement devrait assurer la restauration rapide d'un volume circulatoire adéquat, maîtriser une hyperkaliémie éventuelle, corriger les facteurs qui pourraient aggraver la vasoconstriction rénale et accroître l'élimination de myoglobine afin de diminuer les effets toxiques de la myoglobine sur le tubule proximal. Cela explique que les bases historiques du traitement préventif de l'insuffisance rénale aiguë associent remplissage vasculaire, diurétiques et alcalinisants [45].

En 1984, Ron et al. [46] démontrèrent chez sept jeunes patients victimes d'un syndrome d'écrasement que la correction très précoce de la volémie et sa poursuite durant la phase hospitalière permettaient de prévenir l'insuffisance rénale aiguë. Ce travail ainsi que celui d'Eneas et Schoenfeld effectué sur 20 patients [47] conduisirent à la recommandation par Better et Stein [48] de la perfusion d'environ 1,5 litre de sérum physiologique pendant la période de désincarcération, suivie dès stabilisation hémodynamique et reprise d'une diurèse d'un mélange de soluté glucosé et de cristalloïdes, additionné de mannitol et de bicarbonate de sodium (pour 1000 ml de sérum glucosé à 5 %, ajouter 110 mmol de Na, 70 mmol de Cl, 40 mmol de bicarbonate et 10 g de mannitol à 20 %). Cette diurèse osmotique alcaline doit permettre une diurèse d'au moins 300 ml/h. Des volumes totaux de 12 000 ml par jour pendant 2 à 3 jours sont nécessaires pour obtenir une telle diurèse. Cette politique conduit à un excédent hydrique net au cours des 48 premières heures de traitement ; dans l'expérience des auteurs de cette méthode, cette surcharge ne semble pas entraîner d'inconvénient eu égard aux bénéfices rénaux. L'intérêt de ces deux études non contrôlées a été de démontrer l'intérêt de la précocité de l'intervention, notamment du remplissage vasculaire, ce qui a été confirmé ensuite dans plusieurs études ayant fait l'objet d'une récente revue systématique [49]. L'applicabilité de cette méthode aux rhabdomyolyses non traumatiques ou à des patients à fonction cardiovasculaire ou respiratoire précaire n'a jamais été validée. Il semble néanmoins raisonnable d'entreprendre un remplissage vasculaire d'autant plus précoce et quantitativement important que la rhabdomyolyse est sévère et vue précocement. Cela nécessite une surveillance stricte en réanimation. Chez les personnes âgées, il paraît prudent de réduire le volume perfusé. À la phase d'anurie installée, ce protocole devient sans doute illusoire et probablement délétère.

Les intérêts respectifs de la recharge volémique, de l'alcalinisation et du mannitol n'ont jamais été évalués dans des études méthodologiquement appropriées. Bien que l'alcalinisation des urines jusqu'à obtention d'un pH urinaire à 6,5 soit recommandée par de nombreux auteurs, son utilité réelle sur la prévention de l'insuffisance rénale chez un patient ayant par ailleurs une diurèse abondante n'est actuellement pas prouvée [37, 43]. Elle expose de plus à un risque d'alcalose systémique et de surcharge sodée.

L'utilisation du mannitol est en théorie séduisante car, sur des modèles expérimentaux, celui-ci accroît la diurèse et l'excrétion de l'hème, joue le rôle d'un vasodilatateur, sert de piège à radicaux libres et réduit la pression intracompartimentale [37]. Son utilisation nécessite cependant une surveillance rigoureuse de l'état hydroélectrolytique (mesure du trou osmolaire) et cardiovasculaire. Cependant, l'étude clinique rétrospective récente d'une cohorte de 1771 patients ayant une rhabdomyolyse traumatique n'apporte aucun argument en faveur de son efficacité, en association avec l'alcalinisation, par comparaison au remplissage seul [43]. Les diurétiques de l'anse sont théoriquement délétères par l'acidification urinaire qu'ils entraînent.

L'utilisation de sels de calcium n'est recommandée qu'en cas de manifestations tétaniques ou d'hyperkaliémie menaçante à la phase initiale. En effet, l'apport calcique peut aggraver les lésions cellulaires et favoriser la précipitation de calcium tissulaire [50]. Le traitement préventif ou curatif de l'hyperkaliémie

n'offre aucune particularité si ce n'est que, dans les formes graves, le recours rapide à l'épuration extrarénale est la règle pour s'assurer d'un contrôle durable de celle-ci.

Certaines techniques d'épuration extrarénale comme l'hémodiafiltration continue [51] ou les échanges plasmatiques [52] peuvent réduire rapidement le taux de myoglobine circulante. Elles n'ont pas, dans l'état actuel des choses, fait la preuve de leur efficacité dans la prévention de l'insuffisance rénale ; on est cependant souvent amené à utiliser rapidement une technique d'hémodialyse séquentielle ou continue pour maîtriser une hyperkaliémie sévère. Dans l'avenir, les substances antioxydantes ayant montré des résultats favorables chez l'animal mériteraient des essais cliniques chez l'homme [53].

Le traitement local des formes graves de rhabdomyolyse entraînant un œdème musculaire important est discuté. Contrairement à une opinion encore répandue, les indications d'aponévrotomies doivent être très parcimonieuses [7, 48, 54] et se limiter aux situations où elles peuvent entraîner un bénéfice : ischémie distale franche vue avant la 12e heure et pression intracompartimentale supérieure à 40 mmHg. Les risques liés à des aponévrotomies ou interventions inopportunes sont le saignement local souvent difficile à contrôler (ne devant en aucun cas rassurer sur la vitalité musculaire) et surtout l'infection secondaire du muscle nécrosé. Enfin, lorsque des lésions cutanées et ostéoarticulaires locales majeures sont associées, l'amputation doit être discutée d'autant plus précocement que le risque vital est patent.

Conclusion

Les rhabdomyolyses représentent une pathologie très répandue, de gravité variable, dominée par le risque de nécrose tubulaire. Elles restent d'ailleurs mieux cernées par leurs conséquences communes que par leurs modes étiologiques qui sont très divers. L'absence de physiopathologie univoque et certaine rend leur prévention ou leur prise en charge précoce difficile. La connaissance des situations à risque de rhabdomyolyse permet cependant un dépistage biologique simple, qui doit, dans les formes sévères, conduire à tenter de prévenir l'insuffisance rénale avec d'autant plus d'efficacité que cette prévention, reposant essentiellement sur le remplissage vasculaire, sera mise en œuvre précocement. Dans les formes posturales et traumatiques où l'atteinte musculaire est souvent au premier plan, les gestes de libération des masses musculaires ne doivent jamais être considérés comme anodins.

Références

[1] Bywaters E.G.L., Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J.* 1941;1:427–432.

[2] Boles J.M., Garo B., Garre M. Rhabdomyolyses non traumatiques. Étude prospective de 100 cas en 3 ans. *Rean Soins Intens Med Urg.* 1988;4:9–15.

[3] Gabow P.A., Kæhny W.D., Kelleher S.P. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine.* 1982;61:141–152.

[4] Ward M.M. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med.* 1988;148:1553–1557.

[5] Melli G., Chaudry V., Cornblath D.R. Rhabdomyolysis. An evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine.* 2005;84:377–375.

[6] McMahon G.M., Zeng X., Waikar S.S. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1821–1828.

[7] Gunal A.I., Celiker H., Dogukan A., et al. Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1862–1867.

[8] Weibrecht K., Dayno M., Darling C., et al. Liver aminotransferases are elevated with rhabdomyolysis in the absence of significant liver injury. *J Med Toxicol.* 2010;6:294–300.

[9] Knochel J.P. Rhabdomyolysis and myoglobinuria. *Semin Nephrol.* 1981;1:75–86.

[10] Köppel C. Clinical features, pathogenesis and management of drug-induced rhabdomyolysis. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1989;4:108–126.

[11] Warren J.D., Blumbergs P.C., Thompson P.D. Rhabdomyolysis : a review. *Muscle Nerve.* 2002;25:332–347.

[12] Huerta-Alardin A.L., Varon J., Marik P.E. Bench to bedside review : rhabdomyolysis-an overview for clinicians. *Crit Care.* 2005;9:158–169.

[13] Bosch X., Poch E., Grau J.M. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2009;361:62–72.

[14] Zimmerman J.L., Shen M.C. Rhabdomyolysis. *Chest.* 2013;144:1058–1065.

[15] Knochel J.P. Mechanisms of rhabdomyolysis. *Curr Opin Rheumatol.* 1993;5:723–731.

[16] Owen C.A., Mubarak S.J., Hargens A.R., et al. Intramuscular pressures with limb compression; clarification of the pathogenesis of the drug-induced muscle-compartment syndrome. *N Engl J Med.* 1979;300:1169–1172.
[17] Heppenstall R.B., Sapega A.A., Scott R., et al. The compartment syndrome. An experimental and clinical study of muscular energy metabolism using phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;226:138–155.
[18] Odeh M. The role of reperfusion induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med.* 1991;324:1417–1422.
[19] Walker P.M., Lindsay T.F., Labbe R., et al. Salvage of skeletal muscle with free radical scavengers. *J Vasc Surg.* 1987;5:68–75.
[20] Mc Cord J.M. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med.* 1985;312:159–163.
[21] Lopez J.R., Rojas B., Gonzales M.A., et al. Myoplasmic Ca^{2+} concentration during exertional rhabdomyolysis. *Lancet.* 1995;345:424–425.
[22] Grunfeld J.P., Gavenal D., Chanard J., et al. Acute renal failure in McArdle's disease. *N Engl J Med.* 1972;286:1237–1241.
[23] Haller R.G., Knochel J.P. Skeletal muscle disease in alcoholism. *Med Clin North Am.* 1984;68:91–103.
[24] Bollaert P.E., Robin-Lherbier B., Escanye J.M., et al. Phosphorus nuclear magnetic resonance evidence of abnormal skeletal muscle metabolism in chronic alcoholics. *Neurology.* 1989;39:821–824.
[25] Better O.S., Abassi Z., Rubinstein I., et al. The mechanism of muscle injury in the crush syndrome : ischemic versus pressure-stretch myopathy. *Miner Electrolyte Metab.* 1990;16:181–184.
[26] Clarkson P.M., Hubal M.J. Exercise-induced muscle damage in humans. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81(Suppl):S52–S69.
[27] Clarkson P.M., Kearns A.K., Rouzier P., et al. Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38:623–627.
[28] Sinert R., Kohl L., Rainone T., et al. Exercise-induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med.* 1994;23:1301–1306.
[29] Thompson P.D., Clarkson P., Karas R.H. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2003;289:1681–1690.
[30] Fudickar A., Bein B. Propofol infusion syndrome : update of clinical manifestation and pathophysiology. *Minerva Anestesiol.* 2009;75:339–344.
[31] Song S.K., Rubin E. Ethanol produces muscle damage in healthy volunteers. *Science.* 1972;175:327–328.
[32] Rizzi D., Basile C., Di Maggio A., et al. Clinical spectrum of accidental hemlock poisoning : neurotoxic manifestations, rhabdomyolysis and acute tubular necrosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1991;6:939–943.
[33] Billis A.G., Kastanakis S., Giamarellou H., et al. Acute renal failure after a meal of quail. *Lancet.* 1971;2:70.
[34] Bedry R., Baudrimont I., Deffieux G., et al. Wild-mushroom intoxication as a cause of rhabdomyolysis. *N Engl J Med.* 2001;345:798–802.
[35] Buchholz U., Mouzin E., Dickey R., et al. Haff disease : from the Baltic Sea to the U.S. shore. *Emerg Infect Dis.* 2000;6:192–195.
[36] Rubinstein I., Abassi Z., Coleman R., et al. Involvement of nitric oxide system in experimental muscle crush injury. *J Clin Invest.* 1998;101:1325–1333.
[37] Zager R.A. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int.* 1996;49:314–326.
[38] Abassi Z.A., Hoffmann A., Better O.S. Acute renal failure complicating muscle crush injury. *Semin Nephrol.* 1998;18:558–565.
[39] Karam H., Bruneval P., Clozel J.P., et al. Role of endothelin in acute renal failure due to rhabdomyolysis in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;274:481–486.
[40] Noiri E., Peresleni T., Miller F., et al. In vivo targeting of inducible NO synthase with oligodeoxynucleotides protects rat kidney against ischemia. *J Clin Invest.* 1996;97:2377–2383.
[41] Reeder B.J., Wilson M.T. Hemoglobin and myoglobin associated oxidative stress : From molecular mechanisms to disease states. *Curr Med Chem.* 2005;12:2741–2751.
[42] Oda J., Tanaka H., Yoshioka T., et al. Analysis of 372 patients with crush syndrome caused by the Hanshin-Awaji earthquake. *J Trauma.* 1997;42:470–475.
[43] Brown C.V., Rhee P., Chan L., et al. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis : do bicarbonate and mannitol make a difference ? *J Trauma.* 2004;56:1191–1196.
[44] Fernandez W.G., Hung O., Bruno R., et al. Factors predictive of acute renal failure and need for hemodialysis among ED patient with rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med.* 2005;23:1–7.

[45] Slater M.S., Mullins R.J. Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients : a review. *J Am Coll Surg.* 1998;198:693–716.
[46] Ron D., Taitelman U., Michaelson M., et al. Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *Arch Intern Med.* 1984;144:277–280.
[47] Eneas J., Schoenfeld P., Humphreys M. The effect of infusion of mannitol-sodium bicarbonate on the clinical course of myoglobinuria. *Arch Intern Med.* 1979;139:801–805.
[48] Better O.S., Stein J.H. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med.* 1990;322:825–829.
[49] Sharman E.J., Troutman W.G. Prevention of kidney injury following rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother.* 2013;47:90–105.
[50] Llach F., Felsenfeld A., Haussler M. The pathophysiology of altered calcium metabolism in rhabdomyolysis-induced renal failure. *N Engl J Med.* 1981;305:117–123.
[51] Berns J.S., Cohen R.M., Rudnick R.M. Removal of myoglobin by CAVH-D in traumatic rhabdomyolysis. *Am J Nephrol.* 1991;11:73.
[52] Cornelissen J.J., Haanstra W., Haarman H.J.T., et al. Plasma exchange in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med.* 1989;15:528–529.
[53] Boutaud O., Roberts 2nd. L.J. Mechanism-based therapeutic approaches to rhabdomyolysis-induced renal failure. *Free Radic Biol Med.* 2011;51:1062–1067.
[54] Finkelstein J.A., Hunter G.A., Hu R.W. Lower limb compartment syndrome : course after delayed fasciotomy. *J Trauma.* 1996;40:342–344.

CHAPITRE 342

Morsures, envenimations et piqûres

O. Pillet; M. Oliva-Labadie; D. Boels

Les envenimations par animaux sont fréquentes, responsables de décès pour certaines, et représentent un véritable enjeu de santé publique dans certains pays. L'Europe comporte des espèces très toxiques potentiellement mortelles. Néanmoins, la littérature concernant les envenimations sur le territoire européen est peu étoffée, alors que celle-ci est abondante pour les autres continents. Les espèces d'animaux en cause varient avec le temps : les animaux se déplacent, amenés (ou non) par l'homme, et les venins responsables peuvent également évoluer. Les traitements changent également et sont variables selon le niveau de développement du pays en cause, ce qui impacte directement la survie des patients. Enfin, l'incidence mondiale et la mortalité des envenimations sont probablement sous-estimées car le décompte et la publication des cas par les autorités sanitaires sont inexistants dans la plupart des pays en voie de développement.

Parmi les envenimations les plus importantes, nous retrouvons les envenimations ophidiennes, marines et par arthropodes. Nous traiterons également des morsures et griffures animales.

Envenimation par serpents

En France métropolitaine, les morsures concernent surtout les espèces venimeuses autochtones que sont les vipères et plus rarement la couleuvre de Montpellier. Il existe en France quatre espèces de vipères : la vipère aspic (*Vipera aspis*) au sud de la Loire, la vipère péliade (*Vipera berus*) au nord de la Loire, la vipère d'Orsini (*Vipera ursinii*) dans les Alpes et la vipère basque (*Vipera seoanei*). En France métropolitaine, les envenimations par les vipères européennes concernent principalement les régions du sud et de l'ouest mais peuvent concerner l'ensemble du territoire. Les espèces les plus fréquemment en cause sont *Vipera aspis* et *Vipera berus* et très occasionnellement *Vipera seoanei* et *Vipera ursinii*. Seules les deux premières espèces sont à l'origine d'envenimations pouvant engager le pronostic vital. On estime le nombre annuel de morsures de vipères en France à 300 cas par an, avec quelques très rares décès (données de l'Association des Centres antipoison et de toxicovigilance [CapTv] 2013). On peut, exceptionnellement, observer des envenimations par la couleuvre de Montpellier ou par des serpents exotiques chez des collectionneurs ou dans des vivariums.

Morsures de vipères

Les morsures sont souvent « accidentelles » lors de rencontres fortuites avec les serpents dans la nature. Elles sont à différencier des morsures « hasardeuses », provoquées par la manipulation volontaire du serpent. La morsure est extrêmement rapide (quelques centièmes de secondes) et l'animal responsable n'est pas souvent identifié. Les morsures sont le plus souvent localisées aux extrémités supérieures ou inférieures.

Éléments de physiopathologie

L'appareil venimeux est un dispositif complexe qui associe une glande spécialisée synthétisant une substance toxique, le venin, et un dispositif vulnérant, le crochet venimeux, capable d'injecter le venin dans l'organisme de la proie ou de l'agresseur. Les compositions spécifiques exactes des venins de vipères européennes ne sont pas encore établies en détail. La gravité des envenimations est fonction de la toxicité du venin et donc de l'espèce de serpent concernée ainsi que de la dose de venin injectée. Les venins de *V. aspis* et

V. berus sont de composition assez proche ; ils contiennent des protéines complexes. On classe les protéines des venins en deux groupes : les enzymes (phospholipases, protéases, hémorragines, etc.) et les toxines.

Les enzymes sont des protéines dont le poids moléculaire est généralement élevé. Leurs propriétés catalytiques qui les distinguent des toxines ont deux conséquences majeures. D'une part, le produit de dégradation dont dépend le plus souvent la toxicité n'a aucune propriété immunogène au niveau de l'organisme receveur et ne permet donc pas la synthèse d'anticorps spécifiques. D'autre part, les effets toxicologiques dépendent du temps au cours duquel s'effectue la réaction enzymatique. Les enzymes des venins de serpents sont de spécificité variable. Les plus toxiques peuvent agir sur la coagulation ou l'activation du complément, ou encore accélérer un métabolisme particulier (phospholipides, glucides). Les venins des vipères peuvent inhiber ou favoriser l'agrégation plaquettaire et leur mode d'action sur la coagulation est complexe. La chaîne enzymatique d'activation de la coagulation est perturbée par l'action de certaines enzymes vipérines de structure proche. Les envenimations par vipères sont associées à des anomalies de la coagulation incluant hypofibrinogénémie et thrombocytopénie.

Même si le mécanisme d'activation de la coagulation reste mal élucidé, il semblerait indépendant du facteur tissulaire (substances *thrombin-like* des venins de vipères), à la différence de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Les toxines perturbent le fonctionnement des cellules en se fixant sur leurs récepteurs membranaires. Elles provoquent une dépolarisation brutale et irréversible de la membrane cellulaire. Leurs multiples actions délétères sont fonction de la nature des cellules cibles et récepteurs fixés. Les cytotoxines à tropisme positif pour les cellules musculaires striées sont couramment appelées cardiotoxines en raison de la dépression musculocardiaque qu'elles provoquent. Les neurotoxines bloquent quant à elles la transmission neuromusculaire. Les neurotoxines postsynaptiques fixent les récepteurs à acétylcholine et entraînent une paralysie des muscles squelettiques. Les neurotoxines présynaptiques semblent en empêcher la libération dans la fente synaptique.

Lors de la morsure, le venin est injecté rapidement dans le tissu sous cutané et dans la région musculaire environnante. Il diffuse par voie lymphatique (lente) et par voie sanguine (rapide). Il semble que la concentration sérique maximale soit atteinte environ 2 heures après l'accident. Par dosage radio-immunologique, on peut mettre en évidence des composants du venin dans le sang au moins pendant 2 ou 3 jours. Le venin de *V. aspis* est éliminé lentement, avec une demi-vie de 8 heures dans les envenimations humaines, de sorte que les concentrations de venin dans le sang peuvent persister pendant environ 5 demi-vies, soit 40 heures.

Signes locorégionaux [1]

Typiquement, les marques laissées par les crochets sont identifiables par deux traces ponctiformes espacées de 5 à 10 mm, entourées par une auréole érythémateuse. Il peut y avoir plusieurs marques de crochets en cas de morsures multiples. Plus rarement, il ne peut y avoir qu'une seule trace de crochet en cas de morsure tangentielle.

La douleur peut être absente, faible, modérée voire intense. Elle peut irradier dans tout le membre mordu. Elle est souvent immédiate, à type de brûlure profonde, et est due à la distension du tissu cutané. Elle peut parfois engendrer un malaise vagal. L'œdème est un élément fondamental du diagnostic d'envenimation et de l'évaluation précoce de la gravité. Il apparaît précocement au niveau de la morsure. Cutané et sous-cutané, l'œdème est discret, très localisé et légèrement inflammatoire dans les envenimations mineures. Quand la quantité de venin injectée est plus importante, cet œdème dur, douloureux, froid, cyanique envahit toute la région blessée et s'étend au segment de membre proximal ou à tout le membre. Dans les envenimations plus graves, il s'accentue pendant 12 à 48 heures et devient très important par un phénomène de troisième secteur. Ainsi, une morsure au pied peut provoquer un œdème blanc ou bleuté, envahissant la paroi abdominale, les organes génitaux ou même le tronc, et créer au niveau du membre un syndrome des loges. Les signes hémorragiques locaux ou régionaux sont également un critère de gravité. Au niveau du membre mordu, on peut parfois observer des pétéchies, des ecchymoses, des hématomes plus ou moins étendus et des phlyctènes séro-hématiques ou sanglantes. Ces lésions sont rarement étendues au reste du corps. Les nécroses locales sont limitées ou absentes lors des morsures par vipères européennes. Une réaction ganglionnaire (adénopathie satellite) peut se former à la racine du membre, dans le territoire de drainage.

Signes d'atteinte viscérale ou systémique [1–4]

L'apparition précoce de troubles digestifs est habituellement le premier signe d'une envenimation générale : nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales parfois très intenses. La présence de fièvre, d'une asthénie ou des signes de malaise sont à rechercher. On peut observer des signes cardiovasculaires,

en particulier une tachycardie et une hypotension artérielle due à l'hypovolémie engendrée par la fuite plasmatique hors des vaisseaux et aux pertes digestives. Sous traitement spécifique, ces phénomènes sont transitoires. Dans les formes sévères compliquées, on peut observer dans les premières heures un état de choc (vasoplégie, hypovolémie, réaction anaphylactoïde) lié à la veninémie circulante. Les manifestations respiratoires liées directement à l'action du venin (enzymes et toxines) telles que des œdèmes pulmonaires lésionnels (OAP) hypoxémiants peuvent apparaître entre le troisième et le cinquième jour, accompagnées d'une dyspnée. Elles sont associées à des épanchements pleuraux et des hémoptysies. On peut parfois observer des signes de neurotoxicité (ptosis, ophtalmoplégie, diplopie, dysarthrie, troubles de la déglutition, vertiges et plus souvent paresthésies). Ce type de symptomatologie est possible même en l'absence de signes locaux et/ou généraux marqués.

Signes biologiques [2, 3]

Des critères biologiques de sévérité ont été établis : hyperleucocytose, thrombopénie, diminution du temps de prothrombine (TP) ou encore insuffisance rénale aiguë. Ces critères sont retrouvés dans les grades IIb et III (voir plus bas et Tableau 342.1).

Tableau 342.1

Signes biologiques de gravité.

Leucocytes	> 15 000/mm^3
Plaquettes	< 150 000/mm
Temps de prothrombine (TP)	< 60 %
Fibrinogène	< 2 g/l

Évaluation de la gravité : critères de gravité

L'évaluation de la gravité de la morsure conditionne les choix thérapeutiques et en particulier le recours ou non au sérum antivenimeux. Une gradation clinique des morsures et envenimations vipérines avait été établie en 1994 par Audebert et al. Elle était fondée sur la valeur pronostique de trois signes principaux : œdème, signes digestifs et cardiovasculaires. Les grades étaient définis de 0 à 3.

Cette classification permettait d'évaluer précisément la sévérité de l'envenimation et son évolution dans le temps. Parce que le grade II était défini par un œdème régional associé ou non à des signes systémiques ou des manifestations biologiques, une nouvelle gradation a été établie en 2012 afin de séparer le grade II en grade IIA et IIB (Tableau 342.2).

Tableau 342.2

Gradation clinicobiologique et traitement des envenimations (d'après [3]).

Grade	Envenimation	Symptômes	Traitement
0	Pas d'envenimation Morsure blanche	Marque des crochets Pas d'œdème	Surveillance 6 h à l'hôpital
I	Envenimation mineure	Œdème localisé autour de la morsure Douleur modérée Pas de signes généraux	Traitement symptomatique Surveillance 24 h à l'hôpital Bilan biologique toutes les 12 h
IIA	Envenimation modérée	Œdème régional, extensif (autour du point de morsure sur plus de 4 cm ou en cas de morsure digitale dès que l'œdème atteint la main ou le pied) Et/ou suffusion hématique au-delà des points de morsure Et/ou douleur intense	Administration unique de Viperfav® 1 dose de 4 ml dans 125 ml de sérum physiologique perfusée sur 1 h, le plus précocement possible
IIB		Grade IIA – et signes généraux (digestifs, cardiovasculaires, respiratoires, neurologiques, etc.) – et/ou signes biologiques	
III	Envenimation sévère	Œdème extensif atteignant le tronc Et/ou signes généraux sévères (réaction anaphylactoïde, choc, œdème aigu pulmonaire, coagulopathie, insuffisance rénale)	

Traitement [3, 5]

Toute suspicion de morsure par vipère nécessite une évaluation médicale.

Les soins locaux consistent en une simple désinfection. Des lésions plus importantes, nécrotiques ou infectées, peuvent nécessiter un avis chirurgical mais restent exceptionnelles. L'infection locale au point de morsure ne justifie habituellement que des soins locaux ou une incision d'abcès. La vérification du statut vaccinal est à réaliser, bien qu'aucun cas de tétanos n'ait été décrit suite à une morsure par vipère. En ce qui concerne les autres traitements, les héparines de bas poids moléculaire doublent le risque d'hématomes et aggravent la gêne fonctionnelle. Les corticoïdes et les antibiotiques n'ont pas de bénéfices sur la durée d'hospitalisation et la gêne fonctionnelle. Il n'y a donc pas d'indication d'une antibiothérapie et d'une corticothérapie systématiques dans les envenimations vipérines en Europe. L'utilisation d'antalgiques de paliers 1 et 2 est indiquée en cas de douleurs importantes. En l'absence de disponibilité immédiate de Viperfav®, la survenue d'un état de choc ou de défaillances viscérales nécessite le recours aux amines pressives, au remplissage sous contrôle de la pression veineuse centrale ou de données hémodynamiques plus complètes.

Sérothérapie antivenimeuse [4, 5] (Tableau 342.3)

Tableau 342.3

Sérum antivenimeux pour vipères européennes.

Nom commercial du produit	Fabricant	Composition	Règles d'emploi	Mode d'emploi
Viperfav®	Pasteur-Mérieux	(Fab') 2 d'immunoglobuline G équines dirigées, contre *V. aspis*, *V. berus* et *V. ammodytes*	Réservé aux hôpitaux AMM depuis 1999	Flacon de 4 ml à perfuser dilués dans 125 ml de sérum salé isotonique quels que soient l'âge et le poids

La preuve de l'efficacité de l'immunothérapie intraveineuse par Viperfav® sur la durée d'hospitalisation et les séquelles a été établie dès la fin des années 1990. Viperfav® a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 2000. Une étude rétrospective sur les envenimations vipérines modérées ou sévères (*n*= 268) traitées au Centre antipoison d'Angers entre 1999 et 2009 confirme l'intérêt de ce traitement et l'absence de différence de la répartition de la gravité dans les différentes tranches d'âge, y compris aux âges extrêmes. Dans cette série, une seule dose de Viperfav® a permis de faire disparaître les signes systémiques dès la fin de la perfusion, y compris chez les patients en état de choc, et de corriger les perturbations de l'hémostase en 6 à 8 heures (*n*= 162 patients). L'antivenin Viperfav® est constitué de fragments F(ab')2 d'immunoglobulines (Ig) équines antivenimeuses de vipères européennes neutralisant les venins de trois espèces de vipères présentant un danger potentiel pour l'homme. Le pouvoir neutralisant est très élevé puisqu'une dose de 4 ml de Viperfav® neutralise plus de 500 DL 50 souris de venin de *V. berus*, plus de 1000 DL 50 souris de venins de *V. aspis* et *V. ammodytes*.

Viperfav® est indiqué dans les envenimations vipérines dès le grade IIA. Il doit être délivré le plus précocement possible pour une efficacité optimale, mais l'injection reste possible jusqu'à 72 heures après la morsure. Une seule dose est à administrer. Aucune étude n'a pu démontrer l'utilité de plusieurs doses d'antivenin quel que soit le grade d'envenimation (Tableau 342.4).

Tableau 342.4

Indications du sérum antivenimeux en fonction de la classe de gravité.

Grade 0 ou I	Pas de sérothérapie Surveillance > 24 h
Grade IIA, IIB ou III	Sérothérapie indispensable Perfusion d'une seule dose sur 1 h

L'immunothérapie par Viperfav® est bien tolérée. En cas de réaction d'intolérance rare, il faut disposer d'adrénaline, d'un antagoniste H_1 et d'un corticoïde.

Morsures de couleuvres

Ne disposant pas de crochets antérieurs rétractiles, les couleuvres sont peu dangereuses. Seule la couleuvre de Montpellier (*Malpolon monspessulanus*) peut provoquer des signes locaux associés à un tableau neurologique avec parésies, dépression respiratoire et dépression du système nerveux central.

Envenimations par serpents dans les autres continents [6, 7]

Les nouveaux animaux de compagnie (NAC) sont devenus en France une mode. Bien que la loi encadre ces pratiques depuis 2004, l'importation illégale et la détention frauduleuse d'espèces exotiques sont de plus en plus fréquentes, notamment via Internet. Les serpents doivent être considérés comme les NAC les plus dangereux que les particuliers peuvent posséder. Le risque zéro n'existant pas, tout propriétaire de serpent venimeux, professionnel ou particulier (capacitaire ou non), s'expose un jour ou l'autre à une morsure avec envenimation pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Actuellement, la seule thérapeutique étiologique efficace reste la sérothérapie antivenimeuse ; elle doit être instaurée le plus tôt possible, à dose

suffisante et par voie veineuse. À ce jour, plus d'une centaine d'espèces de serpents venimeux exotiques ont été recensées dans les élevages agréés français. Un des objectifs est la sélection des sérums antivenimeux (SAV) ayant les critères d'efficacité et surtout d'innocuité nécessaires pour une demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les SAV ayant une ATU sont l'antivenin d'origine mexicaine Antivipmyn-tri® actif contre les serpents d'Amérique centrale, du Sud et du Nord, FAV-Afrique® qui couvre principalement les espèces d'Afrique subsaharienne, Favirept® pour le traitement des envenimations par les serpents du Maghreb et du Moyen-Orient, Bothrofav® contre les serpents de Martinique. Aucun SAV actif sur les espèces asiatiques ne garantit à ce jour les qualités nécessaires à l'obtention d'une ATU.

De manière spécifique, le département de la Martinique abrite un Crotalidae autochtone, *Bothrops lanceolatus*. Sa morsure est une urgence médicale (20 à 30 cas par an). La symptomatologie est dominée par des complications thrombo-emboliques sévères (infarctus cérébraux, myocardiques, embolies pulmonaires) sur lesquelles les anticoagulants n'ont pas d'efficacité. Le traitement fait appel à la perfusion précoce d'un SAV spécifique, Bothrofav®.

En cas de morsure par un serpent exotique, l'identification de l'espèce, souvent connue, est un élément important dans la surveillance et la prise en charge de la victime. Il n'y a pas d'indication d'antibiotique systématique, de corticoïde ou d'HBPM, ou héparine de bas poids moléculaire (qui aggravent les hématomes). Des soins locaux simples sont pratiqués (désinfection) et, exceptionnellement, une excision en cas de nécrose locale du doigt ou d'un hématome local. Des antalgiques de palier 1 ou 2 sont parfois utiles les premières 24 heures. Une expansion volémique peut être nécessaire en cas de troisième secteur œdémateux constitué.

À côté de vipéridés, on rencontre des crotalidés (*Crotalus*, *Agkistrodon*, *Sistrurus*) à l'origine de 98 % des envenimations par serpents aux États-Unis, des élapidés comme les cobras, mambas, serpents corail, et quelques hydrophiidés. Les venins d'élapidés ont avant tout des effets systémiques, neurologiques et cardiovasculaires, alors que ceux des crotalidés ont surtout des effets locaux, mais il y a des exceptions à ce principe ; ainsi, le venin de *Crotalus scutulatus* entraîne des effets systémiques majeurs et celui du cobra (naja) peut provoquer des nécroses extensives. Les venins de certains vipéridés africains provoquent des syndromes hémorragiques majeurs avec défibrination.

Envenimations marines

Cnidaires (méduses, physalies, anémones)

Les cnidaires sont des animaux marins retrouvés dans toutes les mers et océans du globe. Seules seront évoquées ici les espèces présentes sur les côtes européennes. Néanmoins, il existe des méduses très dangereuses dans les mers tropicales comme la redoutable cuboméduse *Chironex fleckeri*, responsable de décès sur le littoral australien. En Europe, les espèces dangereuses sont différentes selon leur localisation. Les cnidaires comportent une forme libre (méduses) et/ou une forme fixée (anémones et coraux). Tous les cnidaires ont en commun un appareil venimeux composé de cellules spécialisées, les cnidoblastes, présentes en grande majorité au niveau des tentacules de l'animal, mais aussi pour une moindre part au niveau du corps [8], et qui ne sont retrouvées chez aucun autre organisme en dehors des cnidaires. Le cnidoblaste est une cellule ovoïde avec une ouverture apicale recouverte d'un opercule. Il renferme le cnidocyste contenant un filament invaginé barbelé baignant dans du venin. À la surface du cnidoblaste se trouve le cnidocil. En cas de stimuli, le cnidocil déclenche l'ouverture brutale du cnidocyste et la dévagination du filament [8]. Ainsi, le filament devient externe, pénètre dans la proie, et injecte le venin. Grâce à leur barbelure, les filaments restent implantés dans la plaie (les tentacules sont alors adhérents à la peau de la proie). C'est un mécanisme d'exocytose extrêmement rapide : de 600 nanosecondes à quelques millisecondes. Les cnidoblastes peuvent percer le derme et le venin peut alors être directement injecté dans la microcirculation sanguine. Cela explique la rapidité des phénomènes cliniques observés, et l'existence potentielle de signes systémiques pour certaines espèces. L'excitation des cnidoblastes est déclenchée par deux sortes de stimuli : mécanique par contact physique avec la proie, ou chimique par un changement d'osmolarité du liquide environnant (à prendre en compte lors de la décontamination des victimes).

Il existe une vingtaine de types de cnidoblastes qui se distinguent par la taille de la cellule, les caractères morphologiques du filament urticant, et leur rôle. Les types de cnidoblastes et leur disposition sur les tentacules sont variables et caractéristiques des espèces. Ils sont en fait adaptés à la nature des proies selon la nature de l'espèce. La toxine qu'ils contiennent leur est propre également. Ces caractéristiques propres permettent le plus souvent de caractériser l'espèce responsable de l'envenimation [9].

En cas de piqûres avec les cnidaires, et suivant l'importance de la surface cutanée piquée, il existe ainsi une véritable injection de venin, réalisant une envenimation.

Sur les côtes européennes, parmi les cnidaires responsables d'envenimations, nous retrouvons essentiellement des méduses, des anémones et des physalies.

Méduses

Il existe un nombre important d'espèces de méduses européennes. Celles le plus souvent en cause lors d'envenimations sur nos côtes sont *Pelagia noctiluca*, de couleur violette, et *Aurelia aurita*, de couleur blanchâtre. Ce sont des animaux de petite taille, complètement immergés, et le plus souvent vus par la victime lors des envenimations. Les envenimations sont bénignes : lésions cutanées le plus souvent peu étendues, douloureuses, d'évolution favorable en 2 semaines. Il n'y a pas de cas publiés d'envenimations avec signes systémiques. En revanche, l'importance de la douleur peut être à l'origine de malaise.

Anémones

De nombreuses espèces existent également. Les accidents concernent essentiellement les plongeurs, mais il existe des cas publiés d'envenimation accidentelle avec un animal accessible à marée basse [10]. Les lésions cutanées sont assez typiques, douloureuses, et accompagnées d'un œdème qui peut être important en fonction de la localisation. Les anémones européennes ne sont pas responsables, à ce jour, d'envenimation avec signes systémiques. Il a été décrit des lésions cutanées survenant à distance de la zone piquée, et de manière différée de quelques jours.

Physalies (*Physalia physalis*)

Phénomène relativement récent sur les côtes françaises métropolitaines, les envenimations par physalies peuvent être responsables de signes systémiques qui en font toute la gravité. Animal bien connu des côtes australiennes, et du golfe du Mexique, il a été responsable d'au moins 2 décès publiés dans la littérature. Malgré leur apparence, ce ne sont pas des méduses mais des polypes coloniaux. Leur aspect est très reconnaissable : elles possèdent une poche bleutée ou rose flottant à la surface de l'eau et non immergée, de laquelle pendent de nombreux tentacules longs et fins. L'envenimation est responsable de lésions cutanées extrêmement douloureuses [11, 12], très typiques également, avec un aspect en « collier de perles », parfois très étendues. En effet, les nombreux tentacules bleutés, qui peuvent mesurer plusieurs dizaines de mètres, peuvent réaliser un véritable filet entourant la victime. La surface cutanée piquée est alors très importante. Il peut même s'agir d'envenimations collectives avec un seul animal en cause. Ces lésions cutanées guérissent en moyenne en 2 à 3 semaines, mais peuvent être responsables de cicatrices profondes, et pigmentées de manière définitive. Outre l'intense douleur qui dure environ 4 heures (responsable à elle seule de malaise, d'hypertension artérielle, etc.), l'envenimation peut donner lieu à des signes systémiques : fasciculations musculaires très typiques avec hypotonie généralisée, détresse respiratoire, signes digestifs à type de vomissements et de douleurs abdominales, troubles tensionnels, douleurs thoraciques, larmoiements, céphalées. Ces signes, s'ils surviennent dans l'eau, peuvent être à l'origine de noyades. Ils surviennent dans les 30 minutes suivant l'envenimation, et semblent corrélés avec l'importance de la surface cutanée piquée, bien qu'aucune étude ne l'ait démontré. Ces signes systémiques nécessitent une prise en charge symptomatique urgente et peuvent être à l'origine de décès.

Le traitement repose sur la décontamination cutanée, c'est-à-dire l'ablation des tentacules restés collés sur la peau de la victime ; il est actuellement proposé l'application de mousse à raser, ou à défaut de sable sec, puis de gratter avec un carton rigide, bien qu'aucune étude n'ait montré l'efficacité de telles mesures. Il convient ensuite de rincer à l'eau de mer. Il faut proscrire, pour les physalies et nos méduses européennes actuelles, l'utilisation de vinaigre ou de solution ammoniaquée qui aggrave l'envenimation en favorisant la dévagination des cnidocytes encore intacts [13]. Concernant la douleur, l'application d'eau chaude pourrait soulager de manière plus efficace la douleur d'une piqûre de physalie que l'application de glace ; toutefois, c'est fondé sur une seule étude, et les preuves sont actuellement insuffisantes pour recommander l'un ou l'autre des traitements que ce soit pour les physalies ou les autres types de cnidaires rencontrés sur nos côtes [14, 15]. Les traitements symptomatiques classiques restent recommandés, mais aucune étude à ce jour n'a évalué l'efficacité des différents types de traitements.

Le traitement des signes systémiques éventuels (physalies) reste symptomatique. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Dans le cas de signes cutanés prurigineux à distance de la zone piquée (décrits pour les physalies et les anémones, mais aussi avec les méduses), un traitement par corticoïde par voie générale semble être efficace, bien qu'aucune étude ne l'atteste formellement.

Poissons venimeux [16]

Poissons cartilagineux : les raies

Ces poissons comportent une longue queue qui porte un aiguillon venimeux. Dans les eaux européennes, les raies pastenagues sont fréquentes (*Dyasatis pastinaca*), mais aussi l'aigle de mer (*Myliobatis aquila*). Les accidents par piqûres de raies sont responsables dans un premier temps de traumatismes pénétrant ; ceux-ci peuvent être graves suivant leur localisation (thoracique par exemple) [17]. Les plaies peuvent être délabrées, et une partie de l'aiguillon peut être incarcérée dans la plaie. L'envenimation est responsable de douleurs parfois très importantes. Avec certaines raies exotiques, ont été retrouvés des signes systémiques tels que faiblesse, sueurs, troubles digestifs, troubles du rythme, hypotension artérielle et crampes musculaires. Le traitement en est symptomatique [18].

Poissons osseux

Vives

De la famille des Trachinidés, ces poissons ont la particularité de posséder une nageoire dorsale munie de 5 à 7 épines venimeuses. Les accidents surviennent sur nos côtes avec la grande vive (*Trachinus draco*) et la petite vive (*Echiichthys vipera*) lors d'un accident de pêche ou bien le plus souvent lorsqu'un baigneur marche sur le poisson enfoui dans le sable. Le tableau clinique est dominé par une intense douleur locale, irradiante jusqu'à la racine du membre piqué. Un œdème et des paresthésies sont possibles, et peuvent persister plusieurs semaines [19].

Le choc thermique pratiqué précocement peut atténuer la douleur. Le traitement est symptomatique. Il faut être attentif à une éventuelle surinfection secondaire.

Rascasses et poissons-pierres

De la famille des Scorpaenidés, ces poissons possèdent une tête pourvue d'épines, de même que les nageoires dorsales, anales et latérales. Les poissons « rascasse » que l'on retrouve sur les côtes européennes, comme *Scorpaena porcus* et *Scorpaena scrofa*, ont des épines courtes et sont responsables d'envenimations bénignes. Le tableau clinique est similaire à celui décrit avec les vives, mais l'œdème est moins fréquent, et le point de piqûre saigne davantage [19].

En revanche, les poissons-pierres sont redoutables, responsables de douleurs intenses et de décès. Ils vivent dans les océans indiens et pacifiques.

Poissons mordeurs : les murènes

Leur bouche et leur palais comportent plusieurs rangées de dents. Ces poissons peuvent mordre s'ils se sentent attaqués. Dans les eaux européennes, les espèces présentes sont *Muraena haelena* et *Gymnothorax unicolor*. La salive sécrétée par des glandes du palais est inoculée lors de la morsure. Cette salive venimeuse a une action hémolytique [16, 19].

Envenimations par piqûres d'arthropodes

D'une manière générale, les espèces toxiques sont très différentes selon leur localisation. Il y a peu d'arthropodes très dangereux en Europe. En revanche, des espèces très dangereuses sont retrouvées en Afrique, Amérique du Nord et du Sud, mais aussi et surtout en Australie.

Par ailleurs, une même espèce peut avoir une dangerosité différente selon son biotope, et donc sa localisation géographique. Enfin, parmi les nouveaux NAC, scorpions et araignées peuvent être à l'origine de cas d'intoxication en Europe [20].

Araignées [16, 21]

Les araignées possèdent toutes un appareil venimeux (à l'exception de quelques espèces de la famille des uloboridés) : il comprend deux glandes à venin, et un appareil inoculateur composé de deux chélicères. Suivant le plan de mobilité de ces chélicères, on distingue deux groupes d'araignées : les mygalomorphes et les araignées « vraies ». Près de 40 000 espèces d'araignées ont été décrites, mais seule une petite dizaine est dangereuse pour l'homme [21]. Enfin, les araignées sont des animaux peu agressifs. Les espèces dangereuses sont très variées, différentes d'une contrée à l'autre.

Les aranéomorphes sont responsables de lactrodectisme et de loxoscelisme. Ce sont les morsures de veuves noires ou brunes qui sont responsables de lactrodectisme. En France, l'araignée responsable est la

Malmignatte ou *Latrodectus tredecimguttatus* ; elle est retrouvée dans le sud de la France et en Corse ; c'est une araignée rurale considérée comme la plus dangereuse sur le territoire métropolitain. Sa morsure est indolore. Les signes locaux sont inconstants, en dehors de la trace de morsure (deux points de pénétration évoluant parfois vers une nécrose). L'œdème n'est pas toujours présent, et rapidement régressif. Il peut s'accompagner de fasciculations musculaires et de myalgies parfois difficilement supportables et d'allure cyclique. Le faciès lactrodectismica est très spécifique (congestion du visage, trismus, blépharoconjonctivite, rhinite, fixité du regard, chéilite, et mydriase) [20]. Des signes généraux comme des sueurs profuses, de l'agitation, une angoisse et des frissons sont fréquents. D'autres troubles neurovégétatifs, digestifs et neuropsychiatriques sont possibles, mais plus fréquemment rapportés avec des espèces comme *Lactrodectus mactans* (Amérique du Nord), *Lactrodectus indistinctus* (Afrique du Sud) ou *Lactrodectus hasselti* (Australie). Un seul cas mortel est décrit en Europe depuis plus de 50 ans. Le traitement de ces envenimations est symptomatique en France. Il existe des antidotes pour certaines espèces américaines.

Les Loxosceles, araignées ubiquitaires vivant volontiers dans les endroits sombres des maisons, ont une morsure indolore. Elles sont dangereuses pour l'homme, et possèdent un venin nécrosant. Cette nécrose peut être profonde et étendue. Des signes systémiques graves sont décrits avec des espèces américaines (atteinte cutanée et viscérale). Des décès ont été rapportés en particulier chez les enfants. De nombreux traitements sont proposés, mais aucun ne fait consensus à l'heure actuelle. Le traitement reste donc symptomatique. En France, l'espèce *Loxosceles rufescens* est présente au niveau du bassin méditerranéen [22, 23]. Enfin, en Europe, d'autres espèces peuvent être responsables de lésions cutanées nécrotiques (genres Tegenaria, Cheiracanthium, Segestria et Lycosa). Le traitement doit aussi prendre en compte les surinfections possibles.

Les mygalomorphes du genre Atrax et du genre Hadronyche sont très dangereuses mais ne vivent pas en Europe. Elles sont responsables d'atraxisme et peuvent occasionner des décès. Il existe un antivenin spécifique. En revanche, la plupart des mygalomorphes possèdent des soies urticantes qu'elles sont capables de projeter en cas d'agression. Ces soies sont responsables d'irritation cutanée, de signes respiratoires (asthme, notamment chez les sujets asthmatiques), mais aussi d'atteintes oculaires graves pouvant aboutir à la perte de l'œil et nécessitant l'ablation des soies par un spécialiste.

Scorpions

Les scorpions possèdent un céphalothorax et un abdomen scindé en deux parties : le préabdomen et le postabdomen formant la queue. La queue se termine par le telson constitué d'une glande à venin et d'un dard [16] permettant l'inoculation du venin. Il existe une multitude d'espèces qui sont présentes sur tous les continents [24]. *Euscorpius flavicaudis* ou « petit scorpion noir bordelais » et *Buthus occitanus* ou « scorpion jaune du Languedoc » sont les deux espèces présentes en France métropolitaine, même si ce dernier est aussi présent en Espagne, Italie et Afrique du Nord. Pour les espèces présentes en France métropolitaine, les envenimations sont peu graves : elles sont responsables d'un œdème local et d'une douleur. L'évolution est rapidement favorable. Néanmoins, il existe des similitudes entre le venin de *Buthus occitanus* français et celui de son homologue marocain [25]. Il convient donc de donner des consignes de surveillance à l'entourage des patients piqués. *Buthus occitanus* est également présent en Afrique du Nord où il est responsable de décès notamment chez les enfants, principalement dus à des défaillances cardiaques. La très grande majorité des scorpions de la famille des buthidés est dangereuse. Le tableau clinique associe le plus souvent des signes d'envenimation locale avec œdème local, puis survient un intervalle libre et une réaggravation clinique avec des signes de défaillance cardiaque multiples (œdème aigu pulmonaire, états de choc, myocardites) et des signes neurologiques.

Hyménoptères

Plus de 120 000 espèces d'hyménoptères sont décrites mais seules trois familles d'hyménoptères sont impliquées le plus souvent lors des envenimations chez l'homme : les *Formicidæ* (fourmis), les *Vespidæ* (guêpes et frelons) et les *Apidæ* (abeilles et bourdons). C'est la partie distale de l'abdomen qui porte l'aiguillon capable d'administrer le venin en cas de piqûre. Leur venin est un mélange complexe de protéines, d'amines (sérotonine, histamine, dopamine), d'enzymes (hyaluronidases, phospholipases A et B, phosphatases acides, protéases, estérases, glucidases) et de composés protéiques (mellitine, apamine, antigène V, MCD, kinines, mastoparanes) [16]. Ces amines peuvent être vasoactives, et certaines enzymes très allergisantes. En cas de piqûre simple par un *Vespidae* ou un *Apidae*, il existe une effraction cutanée, une douleur, un œdème local, et un prurit le plus souvent d'évolution simple. Néanmoins, certaines localisations particulières peuvent générer des complications mécaniques par l'obstruction liée à l'œdème (piqûre buccopharyngée, cervicale). Il existe des réactions allergiques parfois sévères chez les sujets

sensibilisés : réactions locorégionales étendues, voire réactions générales (urticaire généralisée, œdème de Quincke, bronchospasme, troubles digestifs, jusqu'à l'état de choc anaphylactique). Le traitement est fondé sur l'utilisation de l'adrénaline. Il est conseillé chez le sujet à risque de réaliser une désensibilisation spécifique et d'avoir à sa disposition un kit d'adrénaline injectable qu'il peut s'auto-administrer lui-même en cas d'accident. En cas de piqûres multiples simultanées, il peut alors exister une envenimation vraie, en rapport avec la quantité importante de venin administrée, réalisant un véritable choc toxinique : troubles hémodynamiques et neurologiques. Le traitement est celui de l'état de choc. Le risque de décès est réel dans ce contexte (risque de décès de 0,5 % chez l'adulte). Enfin, les piqûres d'hyménoptères peuvent induire un syndrome coronarien aigu par différents mécanismes du venin (syndrome de Kounis) [26]. Il est à noter que le frelon dit « asiatique » (*Vespa velutina nigrithorax*) ne présente pas plus de sévérité en cas d'envenimation par rapport au frelon classique (*Vespa crabro*) [27].

Les fourmis européennes ne posent pas de problème d'envenimation. Seule *Paraponera clavata*, qui sévit en région tropicale, peut générer une piqûre douloureuse, des vomissements et des signes neurologiques (tremblements incoercibles) [16].

Morsures et griffures animales

Avec 63 millions d'animaux partageant la vie des familles française, dont 8 millions de chiens et 10 millions de chats, les morsures et griffures d'animaux constituent une pathologie fréquente. Environ 100 000 plaies par an sont attribuées aux animaux domestiques [28]. Cette incidence semble sous-estimée en raison de l'absence de déclaration d'un certain nombre d'entre elles. Ainsi, une étude lyonnaise réalisée auprès de propriétaires d'animaux rapporte un chiffre de 60 000 morsures pour 100 000 personnes. Les chiens sont les premiers responsables dans 70 à 80 % des cas, suivis des chats (10 à 20 %), alors que moins de 10 % des morsures est le fait du bétail et des animaux sauvages. La morsure d'autres animaux dits NAC reste anecdotique, même si leur proportion est en croissance depuis les années 1990. Deux pour cent des morsures sont d'origine humaine. Si la plupart des morsures sont bénignes avec un taux de mortalité faible (2 personnes/an), elles ne doivent pas être négligées car elles exposent à un double risque traumatique et infectieux. En fonction de la localisation et de la profondeur des plaies, il peut subsister des séquelles esthétiques et fonctionnelles.

Le risque infectieux est dû aux germes telluriques, à ceux issus de la flore orale du mordeur et plus rarement à la flore cutanée du mordu. Les surinfections bactériennes surviennent en 24 heures après une morsure de chien et en 12 heures après une morsure de chat [29]. Elles sont polymicrobiennes et dues à des germes aérobies et anaérobies. Elles peuvent se développer localement mais aussi provoquer des atteintes systémiques, d'autant plus que la victime est âgée ou immunodéprimée. Environ 15 à 20 % des morsures de chiens s'infectent, contre 50 % de celles du chat en raison de lésions punctiformes induisant une inoculation plus profonde des germes moins accessibles au lavage. Les germes en cause sont essentiellement aérobies (streptocoque α-hémolytiques, staphylocoque doré, *Pasteurella multilocida*). Dans 30 à 40 % des cas, il s'agit de germes anaérobies. Enfin, les morsures humaines exposent, en plus du risque infectieux dû à la flore buccale, à la transmission de la tuberculose, la syphilis, du virus de l'hépatite B et C (VHB, VHC) et plus rarement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Quatre tableaux infectieux retiendront notre attention : les infections à germes variés, la pasteurellose, la maladie des griffes du chat et la rage. Leptospirose et tétanos font l'objet d'un autre chapitre.

Infections à germes aérobies et anaérobies [30]

Fréquentes, ces infections surviennent après des morsures délabrantres de gros animaux (Tableau 342.5). De présentation clinique variée, elles peuvent revêtir plusieurs formes : suppuration au point d'entrée, abcès, tendinite, arthrite septique, ostéomyélite, gangrène gazeuse, etc. Il peut s'y associer dans 20 % des cas des signes généraux avec fièvre et lymphangite. Chez le sujet fragilisé, elles peuvent provoquer des atteintes systémiques (septicémie, méningites, abcès cérébraux, pneumopathies, endocardites, etc.).

Tableau 342.5

Flore prédominante en cas de morsure.

	Aérobies	Anaérobies
Morsures de chat	*Pasteurella* spp., *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp., *Moraxella* sp.	*Fusobacterium* sp., *Bacteroides* sp., *Porphyromonas* sp.
Morsures de chien	*Pasteurella* sp., *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp., *Neisseria* sp.	*Fusobacterium* sp., *Bacteroides* sp., *Porphyromonas* sp., *Prevotella* sp., *Capnocytophaga* sp.
Morsures humaines	*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* sp., *Eikenella corrodens*, *Haemophilus* sp.	*Prevotella* sp., *Porphyromonas* sp., *Fusobacteriem* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Bacteroides fragilis*

Pasteurellose [31–34]

Isolé en 1877 et décrit par Pasteur, le genre *Pasteurella* regroupe des coccobacilles à Gram négatif à coloration bipolaire aérobies et anaérobies facultatifs. Il fait partie de la flore commensale du nasopharynx et du tube digestif de la plupart des animaux domestiques, avec une prépondérance chez le chat (60 à 90 %), le chien et le porc (50 %). On le retrouve exceptionnellement dans les voies respiratoires de l'homme. Le genre *Pasteurella* comprend une vingtaine d'espèces, dont quatre principalement en cause dans les infections dues aux animaux : *Pasteurella multocida* (la plus fréquente), *P. dagmatis*, *stomatis* et *canis*. Le mode de transmission se fait par morsure, léchage de plaies, griffure et, plus rarement, indirectement par le milieu extérieur (épines de végétaux). L'atteinte infectieuse regroupe trois formes cliniques principales. L'infection locorégionale est la plus fréquente (60 à 80 %). Après une incubation brève (moins de 24 heures), apparaît une plaie inflammatoire et douloureuse pouvant provoquer deux complications : une extension locale conduisant à une ostéomyélite, ou une arthrite septique survenant sur un terrain d'immunosuppression sous-jacente et touchant plus volontiers une articulation déjà pathologique (polyarthrite rhumatoïde, arthrose, etc.). Les formes respiratoires représentent 28 à 36 % des pasteurelloses humaines et sont dues à une contamination par voie aérienne (inhalation de gouttelettes de salives de l'animal) et surviennent plus rarement dans les suites d'une bactériémie. Elles se traduisent dans 65 % des cas par des bronchites aiguës, mais peuvent donner lieu à des pleurésies purulentes (20 %), des pneumopathies (13 %) et plus rarement des abcès pulmonaires. Elles surviennent habituellement sur un terrain prédisposant (éthylisme, bronchite chronique, cancer bronchique, immunosuppression, etc.) ou aux âges extrêmes de la vie, et ont un taux de mortalité de 30 %. La troisième forme clinique, systémique, est la plus rare et la plus grave et elle est la conséquence d'une diffusion hématogène de l'infection. Cinquante pour cent des bactériémies à *Pasteurella* s'accompagnent de localisations viscérales, respiratoires, neuroméningées, cardiovasculaires (endocardite, anévrisme mycotique, péricardite, infection de prothèse valvulaire), digestives, urinaires, gynéco-obstétricales et ostéoarticulaires. Leur mortalité varie de 30 à 60 %, d'autant qu'elles surviennent toujours chez des patients immunodéprimés. Ainsi, ce diagnostic doit toujours être évoqué chez tout patient à risque en contact avec des animaux et qui présente un état septique inexpliqué. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du germe dans la plaie ou les liquides biologiques. La sérologie n'est ni sensible si spécifique. Le traitement repose sur une monothérapie de 7 à 10 jours dans les formes locorégionales par amoxicilline–acide clavulanique ou doxycycline, fluoroquinolone, azithromycine en cas d'allergie. Dans les formes graves systémiques, une association d'une pénicilline G ou A et d'un aminoside s'est révélée efficace. Ces bactéries sont inconstamment sensibles aux pénicillines M, céphalosporines de première génération, macrolides (en dehors de la clarythromycine et de l'azithromycine), et toujours résistantes aux lincosamides et glycopeptides.

Maladie des griffes du chat [35–37]

Décrite en 1889 par Parinaud, la maladie des griffes du chat ou lymphoréticulose bénigne d'inoculation est une infection due à un bacille Gram négatif, *Barthonella henselae*. Sa prévalence est de 6 cas/1 000 000 habitants, le plus souvent chez l'enfant et le jeune adolescent (90 % avant 18 ans), essentiellement rencontrée chez l'homme (*sex ratio* : 2/3) pendant la période froide de l'année entre septembre et avril. Elle est transmise par griffure, morsure ou léchage d'une plaie par un chat domestique (le plus souvent un chaton) ou par piqûre d'une puce (*Ctenocephalides felis*), responsable de la transmission entre chats. Dans la plupart des cas, le tableau clinique se traduit par une lésion cutanée survenant 3 à 10 jours après un contact animal et d'évolution spontanément favorable. Deux à 3 semaines plus tard, apparaissent une

adénopathie dans le territoire de drainage du site d'inoculation et des signes généraux : fièvre, fatigue, céphalées, splénomégalie et manifestations cutanées transitoires à type de rash maculopapuleux. Dans 10 % des cas surviennent des complications à type de méningo-encéphalite, d'endocardite (4 % des endocardites mais seconde cause des endocardites à cultures négatives), d'ostéomyélite chez le sujet âgé le plus souvent. L'atteinte hépatosplénique se caractérise par un syndrome douloureux abdominal, une hépatosplénomégalie dans un contexte d'altération de l'état général associant amaigrissement, asthénie et fièvre prolongée. Les adénopathies sont inconstantes. L'imagerie révèle de multiples lésions arrondies et hypoéchogènes ne prenant pas le produit de contraste, faisant évoquer des abcès, des granulomes ou une pathologie tumorale. L'évolution se fait vers une régression ou une calcification. Une autre entité est le syndrome oculoglandulaire de Parinaud caractérisé par un état fébrile, une conjonctivite unilatérale granulomateuse associée à des adénopathies douloureuses et inflammatoires ipsilatérales préauriculaires et/ou sous-maxillaires survenant 2 à 3 semaines après l'inoculation. L'atteinte oculaire peut également se manifester par une neurorétinite, une névrite optique, une uvéite antérieure ou intermédiaire, des occlusions de branches artérielles ou veineuses rétiniennes, un décollement séreux de la rétine, des hémorragies intrarétiniennes ou vitréennes.

La sérologie est l'examen le plus facile à réaliser par immunofluorescence ou technique ELISA. Un titre d'IgG supérieur à 1/100 est significatif d'une infection récente avec une valeur prédictive positive de 91 %. Une sérologie négative ou faible en présence d'une symptomatologie évocatrice doit être recontrôlée 1 à 2 mois plus tard. Les techniques d'amplification génique ou PCR (*polymerase chain reaction*) sont plus rapides (résultats en 48 heures), de bonnes spécificité (95 à 100 %) et sensibilité (65 à 85 %), et peuvent être réalisées sur la biopsie du ganglion atteint ou tout autre écouvillon. L'association des deux méthodes permet donc une certitude diagnostique. Le traitement antibiothérapique de la maladie des griffes du chat est controversé en raison de son évolution naturellement favorable. Si de nombreux antibiotiques sont efficaces in vitro, en revanche peu le sont in vivo en raison d'un défaut de pénétration cellulaire ou par séquestration de l'antibiotique en dehors des structures ganglionnaires lors de la distribution tissulaire. L'azithromycine, les fluoroquinolones, notamment la ciprofloxacine, les aminosides et la rifampicine, ont une bonne efficacité. Le cotrimoxazole est efficace dans 60 à 97 % des cas. Le traitement des formes hépatospéniques comporte une administration d'érythromycine ou de doxycycline pendant 6 semaines ou 15 jours de rifampicine éventuellement associée à de la gentamycine. Dans le syndrome de Parinaud, le traitement consiste en la prise orale d'antibiotique de type rifampicine pendant 7 à 14 jours, trimétoprime–sulfaméthoxazole, ciprofloxacine, érythromycine et doxycycline.

Rage [38–42]

Devenue exceptionnelle en France, la rage reste un problème de santé publique dans de nombreux pays et une importante cause de mortalité (55 000 morts par an ; 10e rang des maladies infectieuses mortelles). Cette zoonose virale affecte principalement les mammifères sauvages (renard, belette, fouine, furet) ainsi que les chauves-souris et les mammifères domestiques (chien, chat, ruminant). L'animal est contaminant dans les 5 à 7 jours précédant l'apparition des signes cliniques et le reste jusqu'à sa mort. La transmission humaine se fait par morsure, griffure, ou léchage d'une plaie par un animal enragé. Une contamination par voie aérienne a été décrite chez des sujets ayant pénétré dans une grotte peuplée de chauves-souris. La manipulation sans gant d'animaux morts peut être contaminante. La contamination interhumaine a été décrite dans les suites de transplantations d'organes provenant de donneurs infectés. Elle est due à un virus de la famille des Rhabdoviridae et au genre Lyssavirus. Il s'agit d'un virus neurotrope à ARN monocaténaire dont il existe 5 sérotypes et 7 génotypes. C'est un virus fragile sensible à la chaleur, la lumière, la dessiccation, au savon de Marseille, à l'éther et aux dérivés d'ammonium quaternaire. En France, la rage transmissible à l'homme est le fait du génotype 1. L'incubation asymptomatique varie de 10 jours à 1 an selon l'importance de l'inoculum et la richesse en terminaisons nerveuses de la zone touchée. Après une phase prodromique d'environ une semaine caractérisée par une fièvre, une asthénie, des myalgies et parfois des troubles neuropsychiatriques divers et peu spécifiques (angoisse, irritabilité, insomnie), apparaît la phase d'état. Elle débute par une aggravation des troubles du comportement, une fièvre, et une résurgence des douleurs au niveau de la zone de morsure souvent cicatrisée. Puis se développe un tableau d'encéphalomyélite dont on distingue deux formes : la forme spastique ou rage furieuse et la forme paralytique. La première forme, plus fréquente, se traduit par un tableau d'instabilité psychomotrice avec convulsions, hyperesthésie cutanée, hypersalivation, soif intense et hydrophobie. Celle-ci se traduit par des contractions paroxystiques du pharynx, une souffrance et une agressivité extrême à la vue d'un verre d'eau ou au bruit d'un écoulement. La mort survient alors dans les 10 jours. La deuxième forme, paralytique, est moins fréquente et se traduit par une paralysie ascendante, avec troubles sphinctériens, atteinte bulbaire et décès par arrêt cardiorespiratoire.

Le diagnostic se fait soit sur l'animal mort à partir des prélèvements cérébraux (corne d'Amon, bulbe, cortex), par immunofluorescence directe sur impressions, par recherche immuno-enzymatique d'antigènes rabiques, par isolement du virus sur culture de neuroblastomes murins et inoculation aux souris ; soit sur l'homme malade par mise en évidence de l'ARN viral par RT-PCR (*reverse transcription* PCR) à partir de la salive, du liquide céphalorachidien (LCR) et de biopsie nucale, recherche d'anticorps rabiques dans le sérum et le LCR par séroneutralisation et par ELISA. Ces différents examens sont réalisés au Centre national de référence (CNR) Rage à l'Institut Pasteur de Paris.

Il n'y a pas de traitement curatif efficace de la rage déclarée. Les indications du traitement antirabique après exposition ont été définies lors du 8e rapport du Comité de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) d'experts de la rage et de la consultation d'experts sur la rage de 2005, et par la note d'information de l'OMS de 2010 (Tableau 342.6). En milieu professionnel, la vaccination contre la rage est recommandée pour les personnels des services vétérinaires, chiroptérologues, personnels des laboratoires manipulant du matériel contaminé, équarrisseurs, personnels des fourrières, naturalistes, taxidermistes, gardes-chasse, gardes forestiers, personnels des abattoirs. Il en va de même pour les voyageurs aventureux se rendant dans les pays à haut risque. Il s'agit d'un vaccin inactivé : Vaccin rabique Pasteur® ou vaccin Rabipur® qui s'administre par voie intramusculaire, dans le deltoïde chez l'enfant et l'adulte, ou dans la face antérolatérale de la cuisse chez le bébé. Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé. La sérothérapie comprend des fragments F(ab')2 d'immunoglobulines d'origine équine (Sérum antirabique Pasteur®, Favirab®) et des immunoglobulines humaines (Imogam Rage®). La décision éventuelle d'associer des immunoglobulines spécifiques à la vaccination est du ressort du centre de vaccination antirabique.

Tableau 342.6

Prophylaxie antirabique : recommandations en cas de morsure par un animal.

Nature de l'exposition	État de l'animal lors de l'exposition	État de l'animal sous surveillance (10 jours)	Traitement
Catégorie 1			
– Absence de contact, contact sans blessure ou indirect	Sain	Sain	Pas de traitement
– Léchage sur peau saine	Suspect	Enragé	
Catégorie 2			
– Léchage sur peau lésée – Morsure ou griffure bénigne	Sain Sain Suspect de rage Suspect de rage Enragé, inconnu, sauvage, surveillance vétérinaire impossible	Sain Apparition de signes de rage Sain Rage confirmée	Pas de traitement Vaccination complète dès l'apparition des signes de rage Vaccination complète qui sera arrêtée au 7e jour d'observation si l'animal reste sain[1] Vaccination complète Vaccination complète
Catégorie 3			
– Morsure ou griffures graves, siégeant à la face, au cou et aux mains – Léchage des muqueuses	Sain Sain Suspect de rage Suspect de rage Enragé, inconnu, sauvage, surveillance vétérinaire impossible	Sain Apparition de signes de rage confirmée Sain Rage confirmée	Immunoglobulines + vaccination qui sera arrêtée au 7e jour d'observation si l'animal reste sain Immunoglobulines + vaccination complète Immunoglobulines + vaccination qui sera arrêtée au 7e jour d'observation si l'animal reste sain Immunoglobulines + vaccination complète Immunoglobulines + vaccination complète

1. Ou si l'examen du cerveau de l'animal en immunofluorescence est négatif.

En pré-exposition, on recommande trois injections aux jours 0, 7 et 21 ou 28. Les rappels à 1 an puis tous les 5 ans ne sont plus recommandés systématiquement, mais pour les professionnels ils seront fonction du niveau de risque d'exposition et des contrôles sérologiques. Pour les chiroptérologues, le rappel à un an reste systématique ; les rappels suivants seront fonction des sérologies annuelles. En post-exposition, l'évaluation de la nécessité du traitement et sa mise en œuvre ne sont assurées que dans les centres de vaccination.

Deux protocoles de traitement après exposition par voie intramusculaire sont actuellement validés par les comités d'experts de l'OMS :

- le protocole dit de « Essen » comprend cinq injections de vaccin aux jours 0, 3,7, 14 et 28 (le jour 0 étant le premier jour du traitement, qui doit commencer le plus tôt possible après l'exposition, de façon optimale le jour même) ;
- le protocole « 2-1-1 ou de Zagreb » est largement utilisé en France et en Europe et comprend deux injections de vaccin au jour 0, une dans chaque deltoïde, suivies d'une injection aux jours 7 et 21.

Lorsqu'elles sont indiquées, les immunoglobulines antirabiques doivent être administrées au mieux en même temps que la première injection de vaccin. Les immunoglobulines ne doivent pas être injectées après le septième jour du traitement vaccinal. Si possible, toute la dose doit être infiltrée au niveau des morsures, même si les plaies sont cicatrisées. Si cela n'est pas possible, le reste de la dose doit être injecté par voie intramusculaire dans un point éloigné du lieu d'injection du vaccin. La posologie est de 40 UI/kg de poids corporel pour les immunoglobulines d'origine équine, et de 20 UI/kg de poids corporel pour les immunoglobulines d'origine humaine. Lors de l'utilisation des immunoglobulines antirabiques d'origine équine, des précautions doivent être prises (test cutané), surtout chez les sujets allergiques. Dans tous les cas, adrénaline et corticoïdes doivent être disponibles pour le traitement d'une réaction anaphylactique éventuelle. Chez les individus immunodéprimés ayant subi une exposition de catégorie II ou III, le protocole à 5 doses dit d'Essen associé à l'injection d'immunoglobulines antirabiques sera utilisé.

Conduite à tenir devant une morsure d'animal

La prise en charge d'une morsure de chat ou de chien comprend une anamnèse déterminant la nature de l'animal incriminé (sauvage ou domestique), les circonstances et le délai de l'accident.

S'il s'agit d'un animal domestique, le propriétaire doit fournir le carnet de vaccination de l'animal dont la surveillance en milieu vétérinaire est obligatoire. En cas de refus, une plainte peut être déposée à la mairie ou la gendarmerie. L'animal doit alors subir trois examens en 15 jours. S'il est normal au cinquième jour, la probabilité d'une rage devient faible. La plaie doit être nettoyée à l'eau et au savon avec un rinçage abondant et sous pression. Le trempage n'est pas recommandé. Dans un second temps, un antiseptique (eau ammonium quaternaire ou dérivés iodés) sera appliqué. La présence de tissus dévitalisés ou de corps étrangers nécessite un parage chirurgical. Une suture d'une plaie punctiforme n'est pas indiquée pour les plaies des membres datant de plus de 6 heures, et de 12 à 24 heures au niveau du visage. Les blessures des mains et du visage nécessitent l'intervention d'un chirurgien plasticien afin de limiter séquelles esthétiques et fonctionnelles. Un rappel antitétanique et une prophylaxie antirabique doivent être discutés. Une antibiothérapie s'imposera devant une plaie profonde ou délabrante datant de plus de 6 heures, d'autant qu'il existe des facteurs de risque ou que la plaie se situe au niveau des mains et du visage. La préférence sera donnée à l'amoxicilline–acide clavulanique ou à une association de métronidazole et de doxycycline en cas d'allergie. Si la plupart des patients peuvent être traités en ambulatoire, l'extension d'une infection ou une morsure touchant un os, une articulation, un nerf ou un tendon impose l'hospitalisation.

Références

[1] Audebert F., Sorkine M., Robbe-Vincent A., et al. Viper bites in France : clinical and biological evaluation; kinetics of envenomations. *Hum Exp Toxicol.* 1994;13:683–688.

[2] Harry P., de Haro L., Asfar P., et al. Évaluation de l'immunothérapie intraveineuse par le fragment F(ab')2 purifié (Viperfav). *Presse Med.* 1999;28:1929–1934.

[3] Boels D., Hamel J.F., Bretaudeau Deguigne M., et al. European viper envenomings : Assessment of Viperfav™ and other symptomatic treatments. *Clin Toxicol.* 2012;50:189–196.

[4] De Haro L., Bon C., Choumet V. Envenimation vipérine en France : Mise au point et découverte de nouvelles neurotoxines. In: Goudey-Perrière F., Benoit E., Marchot P., Popoff M.R., eds. *Toxines émergentes : nouveaux risques.* Paris: Lavoisier Tec & Doc; 2007:185–196.

[5] De Haro L. Management of snakebites in France. *Toxicon.* 2012;60(4):712–718.

[6] Boels D., Gégu C., de Haro L., et al. Banque des sérums antivenimeux : actualités et veille nationale sur les envenimations par serpents exotiques. *Toxac.* 2014;26(4):212–213.

[7] Warrel D.A. Treatment of bites by adders and exotic venomous snake. *Br Med J.* 2005;331:1244–1251.
[8] Anderson P., Bouchard C. The regulation of cnidocyte discharge. *Toxicon.* 2009;54:1046–1053.
[9] Sartre D. Les cnidaires en pathologie et recherche médicale. In: *Thèse d'exercice : pharmacie ; Université Bordeaux II.* 2009:7 de thèse AL.
[10] Labadie M., Dondia D., Rivet P., et al. Envenomation by a sea anemone on the French atlantic coast. *Clin Tox.* 2014;52(4):354.
[11] Labadie M. Physalia envenomation. *Toxicon.* 2013;75:205–206.
[12] Labadie M., Aldabe B., et al. Portuguese man-of-war (Physalia physalis) envenomation on the Aquitaine coast of France : an emerging health risk. *Clin Tox.* 2012;50(7):567–570.
[13] Australian Resuscitation Council. *Guideline 9.4.5. Envenomation—jellyfish stings.* http://www.resus.org.au/policy/guidelines/section_9/guideline-9-4-5july10.pdf. In: 2010:1–5.
[14] Ostermeyer D.G., Koyfman A. What is the most effective treatment for relieving the pain of a jellyfish sting ? *Ann Emerg Med.* 2015;65(4):432–433.
[15] Li L., McGee R.G., Isbister G., et al. Interventions for the symptoms and signs resulting from jellyfish stings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12: CD009688.
[16] Goyffon M., Heurtault J. *La fonction venimeuse.* In: Paris: Masson; 1995.
[17] Jhamb S., Corsetti R.L. Management of penetrating thoracoabdominal stingray trauma. *Am Surg.* 2013;79(2):E54–E55.
[18] Tartar D., Limova M., North J. Clinical and histopathologic findings in cutaneous sting ray wouds : a case report. *Dermatol Online J.* 2013;19(8):19261.
[19] Bedry R., De Haro L. Envenimations par animaux venimeux marins en France métropolitaine. *Jour Eur Urg.* 2007;20:147–152.
[20] Warwick C., Steedman D. Injuries, envenomations and stings from exotic pets. *J R Soc Med.* 2012;105(7):296–299.
[21] Pommier P., Rollard C., de Haro L. Morsures d'araignées : les aranéismes d'importance médicale. *Presse Med.* 2005;34:49–56.
[22] Fanton Y., Larabi K. Le lactrodectisme en corse à propos de 28 cas. *Rev Med Int.* 2009;30:S32–S35.
[23] Pernet C., Dandurand M. Envenimation nécrotique dans le sud de la France : deux observations de loxoscelisme cutané. *Ann Derm Vénéréol.* 2010;137:808–812.
[24] Chippaux J.P. Incidence mondiale et prise en charge des envenimations ophidiennes et scorpioniques. *Med Sci.* 2009;25(2):197–200.
[25] Martin-Eauclaire M.F., Bosmans F., Céard B., et al. A first exploration of the venom of the buthus occitanus scorpion found in southern France. *Toxicon.* 2014;79:55–63.
[26] Kogias J.S., Sideris S.K., Anifadis S.K. Kounis syndrome associated with hypersensitivity to hymenoptera stings. *Int J Cardiol.* 2007;114:252–255.
[27] De Haro L., Labadie M., Chanseau P., et al. Medical consequences of the Asian black hornet (Vespa velutina) invasion in Southwestern France. *Toxicon.* 2010;55(2-3):650–652.
[28] Ribeiro C., Sallaz G., Fontanel A. Les morsures et les griffures d'animaux en France métropolitaine. Sfmu. In: *Urgences.* 2010:1043–1053.
[29] Boillat M., Frochaux V. Morsures d'animaux et risque infectieux. *Rev Med Suisse.* 2008;4:2149–2155.
[30] Oehler R.L., Mizrachi M., Lamarche J., et al. Biet-related and septic syndromes caused by cats and dogs. *Lancet.* 2009;9:439–447.
[31] Raffi F., Barrier J., Baron D., et al. Pasteurella multocida bacteremia : report of thirteen cases over twelve years and review of the literature. *Scand J Infect Dis.* 1987;19:385–393.
[32] Guet-Revillet H., Levy C., Andriantahina I., et al. Paediatric epidemiomoly of pasteurella multicocida meningitis in france and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32:1111–1120.
[33] Dutheil F., Wahl D., Chamoux A. Méningite à Pasteurella multocida chez une femme de 93 ans après morsure par un chat. *Med Mal Infect.* 2009;39:61–63.
[34] Camou F., Guisset O., Pereyre S., et al. Endocardites à Pasteurella sp. *Med Mal Infect.* 2005;35:556–569.
[35] Gouriet F., Lepidi H., Habib G., et al. From cat scratch disease to endocarditis, the possible natural history of Bartonella henselae infection. *BMC Infect Dis.* 2007;7:30.
[36] Escarmelle A., Delbrassine N., De Potter P. Maladie des griffes du chat et syndrome oculo-glandulaire de Parinaud. *J Fr Ophtalmo.* 2004;27:179–183.
[37] Raoult D., Fournier P.E., Vandenesch F., et al. Outcome and treatment of Bartonella endocarditis. *Arch Intern Med.* 2003;163:226–230.
[38] Bevilacqua S., Rabaud C., May T. Rage. *EMC-Medecine Elsevier.* 2004;1:388–392.

[39] Peigue-Lafeuille H., Bourhy H., Abiteboul D., et al. La rage humaine en France en 2004: état des lieux et conduite à tenir. *Med Mal Infect.* 2004;34:551–560.
[40] Warrell M.J., Warrell D.A. Rabies and other lyssavirus diseases. *Lancet.* 2004;363:959–969.
[41] Guide des vaccinations. *Direction générale de la santé, comité technique des vaccinations.* 2006. édition www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/927.pdf.
[42] XII^{e} conférence de consensus, société francophone de médecine d'urgence. *Prise en charge des plaies aux urgences, Clermont-Ferrand.* décembre, 2005. www.sfmu.org/documents/consensus/cc_plaies_longue.pdf.

CHAPITRE 343

Pathologies traumatiques liées au terrorisme

L. Bargues; D. Fourel

Introduction

Les attaques terroristes, attentats à la bombe ou fusillades aux armes automatiques, visent les populations civiles des pays en temps de paix ou de guerre. Les militaires, lors des conflits armés, sont agressés par des armes conventionnelles ou d'autres méthodes toujours plus meurtrières comme les *improvised explosive devices* (IED ; dispositifs artisanaux).

La difficulté après un attentat est double :

- traiter des blessés complexes ayant à la fois des lésions spécifiques liées à l'explosion (*blast*), des lésions balistiques pénétrantes (objets placés dans la bombe) et des brûlures (chaleur radiante ou incendie après l'explosion) ;
- prendre en charge simultanément un grand nombre de victimes.

Les sociétés savantes ont publié, depuis les attentats aux États-Unis en 2001, des recommandations pour faire face à ces situations critiques. Ces plans en cas de catastrophe, ou « *disaster plans* », ont régulièrement évolué grâce au retour d'expérience des pays exposés au risque terroriste [1].

L'afflux massif de blessés graves va solliciter l'ensemble des services de soins critiques (urgences, déchoquage, traumatologie ; réanimations médicale, chirurgicale, pédiatrique ; centre des brûlés).

Le contexte particulier des attaques NRBC (nucléaire, radiologique, bactériologique, chimique) ne sera pas traité ici ; il fait une large place aux méthodes de décontamination et d'isolement.

Définitions

La définition d'une situation d'afflux massif est la nécessité de prendre en charge immédiatement un nombre de victimes supérieur aux capacités hospitalières existantes. On distingue trois situations en fonction du déséquilibre du rapport entre les lits nécessaires et existants : l'augmentation nécessaire du nombre de lits de réanimation pour faire face à la demande est de 20 % dans les situations conventionnelles, de 100 % dans les situations dangereuses ou aléatoires, de 200 % dans les situations de crise [2].

En France, le ministère de la Santé définit la situation sanitaire exceptionnelle (SSE) comme toute situation susceptible d'engendrer une augmentation sensible de la demande de soins ou de perturber l'organisation de l'offre de soins. Une SSE peut être liée au terrorisme mais aussi aux maladies infectieuses épidémiques, aux catastrophes naturelles ou aux accidents technologiques [3].

Les victimes des actes de terrorisme sont :

- des polytraumatisés que l'on peut définir comme des patients présentant plusieurs lésions corporelles dont l'une au moins engage le pronostic vital à court terme ;
- des blessés légers nécessitant des soins non urgents ;
- des impliqués qui peuvent encombrer les structures d'urgence.

Épidémiologie

Après l'explosion d'une bombe en milieu urbain, 20 % des victimes nécessitent des soins urgents et doivent être admis en réanimation [4]. Par rapport aux autres traumatisés (plaies par armes à feu, accidents de la voie publique), les victimes de terrorisme présentent des défaillances respiratoires et des lésions extrathoraciques associées plus nombreuses [5].

Les attentats peuvent viser des populations civiles ou des militaires.

En milieu civil

L'environnement va conditionner la gravité des lésions. Les explosions en milieu clos (bâtiments, moyens de transport) s'accompagnent de lésions plus sévères, d'une part par réflexion des ondes de choc avec somation des effets du *blast* sur l'organisme, d'autre part par l'inhalation des fumées dans un espace confiné.

Les explosions dans des bus ou des trains occasionnent une incidence élevée de *blast* ORL avec perforation tympanique (observée chez 41 % de l'ensemble des passagers des trains à Madrid en 2004 et chez 67 % des blessés admis en réanimation). L'incidence du *blast* pulmonaire est aussi élevée (40 % des passagers et 89 % des blessés en réanimation) [6]. L'attentat perpétré en plein air à Boston en 2013 a occasionné un nombre réduit de *blast* (15 perforations tympaniques et 2 *blasts* pulmonaires parmi les 281 victimes) [1]. Le *blast* digestif est aussi fréquent : lors des attentats suicide (terroriste portant sur lui des explosifs) dans un espace clos (bus) en Israël, 8,4 % des blessés souffraient de *blast* digestif [4].

Les explosions à l'extérieur se caractérisent par davantage de lésions traumatiques pénétrantes (projection des objets de l'environnement comme les éclats de verre, clous ou écrous des bombes). À Boston, les victimes les plus graves nécessitant des transfusions et des chirurgies d'hémostase souffraient de plaies profondes par les objets métalliques placés dans la bombe [1].

Les brûlures sont relativement peu fréquentes après un attentat, contrairement aux autres catastrophes civiles (explosions pétrolières, feux d'immeuble, transport aérien) [7]. À New York le 11 septembre 2001, les autorités n'ont recensé qu'une cinquantaine de brûlés parmi les milliers de blessés et les 3000 morts ou disparus. Les incendies suivant l'explosion d'une bombe (attentat d'un night-club en Indonésie à Bali en 2002) sont responsables d'une mortalité élevée sur site par intoxication aux fumées (202 décès) et de brûlures chez les survivants (de 15 à 85 % de la surface corporelle [SC]) [8].

Le contexte national ou régional peut compliquer la prise en charge des victimes, en particulier lorsque les attentats se multiplient le même jour comme aux États-Unis le 11 septembre 2001 ou en Norvège le 22 juillet 2011 [9].

Les enfants sont aussi victimes des attaques terroristes. En Afghanistan, plus de 25 % des victimes d'attentats étaient âgés de moins de 15 ans [10]. Ces enfants présentaient davantage de lésions de *blast* au niveau de l'extrémité céphalique que les victimes adultes. Leur mortalité suite aux attentats était aussi plus élevée.

En milieu militaire

Dans les conflits modernes de type insurrection, les militaires sont exposés à des attaques plus ciblées sous forme d'explosions d'engins artisanaux (IED). Ces bombes explosent au moment voulu par déclenchement à distance lorsque le militaire est plus vulnérable (passage d'un véhicule ou d'un combattant à proximité de la charge). Plus de 80 % des blessés de guerre en Irak et en Afghanistan étaient victimes d'explosions soit par des armes conventionnelles (bombes, obus, grenades, mines), soit par des IED [11]. Ces dispositifs sont redoutables car ils regroupent plusieurs mécanismes agressifs : *blast* (puissance et proximité de la charge), criblage par les armes secondaires placées dans la bombe, brûlures [12]. La gravité du choc hémorragique précoce chez ces blessés de guerre est expliquée par les fragments qui provoquent des plaies pénétrantes malgré le port des tenues de protection.

Physiopathologie

Lésions balistiques

Les agents vulnérants peuvent être les balles des armes de poing ou des armes légères (pistolets mitrailleurs, fusils d'assaut, mitrailleuses légères) manipulées par les terroristes [9]. Ces armes sont d'origine militaire et provoquent des lésions balistiques graves. La haute énergie des projectiles, leur calibre important, le phénomène de cavitation lors de leur trajet dans le corps humain vont créer des plaies délabrantes, irrégulières et hémorragiques, bien décrites en chirurgie de guerre [13]. Le trajet rectiligne, simple et peu délabrant des projectiles des armes civiles (petit calibre) ne se retrouve pas chez les victimes de terrorisme.

Lésions de *blast*

L'explosion d'une bombe va atteindre la totalité des organes. On classe le *blast* en quatre catégories en fonction de ses propriétés biophysiques (Tableau 343.1).

Tableau 343.1

Caractéristiques des quatre types de *blast*.

Types de *blast*	Définitions	Organes	Lésions anatomiques
Primaire	Onde de surpression (positive et brève) à haute cinétique ou « onde de choc » suivie d'une onde de dépression (négative et longue), produites par l'expansion des gaz lors de l'explosion, impactant la surface corporelle et créant des lésions au niveau des interfaces air–tissus ou des interfaces air–sang	Poumons	Pneumothorax
			Pneumomédiastin
			Hémorragie intra-alvéolaire
			Contusion parenchymateuse
			Fistule et embolie gazeuse
		Abdomen	Perforation (organes creux)
			Hématomes (organes pleins)
			Rupture du mésentère
		ORL	Perforation tympanique
			Dislocation de l'oreille moyenne
		Membres	Fracture fermée diaphysaire
			Amputation
		Cerveau	Contusion cérébrale
		Œil	Kératite traumatique
			Hémorragie rétinienne
			Rupture du globe oculaire
Secondaire	Plaies pénétrantes par des objets divers de l'environnement ou des pièces métalliques placés dans la bombe, mis en mouvement à grande vitesse par le déplacement d'air suivant l'explosion ou « vent du *blast* »	Corps entier	Plaie pénétrante
			Lésion viscérale balistique
			Lésion vasculaire balistique
			Effraction cutanée (entrée et sortie)
		Membres	Fracture ouverte
			Amputation par un éclat
		Œil	Corps étranger intraoculaire
			Plaie du globe oculaire
Tertiaire	Traumatismes causés par le déplacement du corps et la chute de la victime par le vent de l'explosion	Membres	Fracture ouverte ou fermée
		Corps entier	Contusions et hématomes

Types de *blast*	Définitions	Organes	Lésions anatomiques
		Cerveau	Traumatisme crânien
		Muscles	*Crush syndrome* et rhabdomyolyse
			Syndrome compartimental
Quaternaire	Lésions secondaires au feu déclenché par l'explosion, par effet thermique direct des flammes ou effet toxique des fumées	Peau	Brûlures cutanées
		Poumons	Fumées inhalées (suies, air chaud)
			Gaz toxiques inhalés
		Cerveau	Intoxication (CO et cyanures)

Blast primaire

Le *blast* primaire est un barotraumatisme lié à l'impact direct sur le corps d'une onde de choc ou surpression se déplaçant à haute cinétique. Si sa propagation n'est pas entravée par des obstacles, l'onde de choc (positive supra-atmosphérique, brève) peut être suivie d'une phase de dépression (négative infra-atmosphérique, prolongée). C'est un traumatisme fermé touchant les organes ayant un contenu aérique (poumon, oreille moyenne, tube digestif), mais aussi les organes pleins (hématomes intra-abdominaux, contusion cérébrale) et les membres (fractures fermées ou éclatements osseux fermés type « pied de mine ») [14].

Blast secondaire

Le *blast* secondaire est un traumatisme pénétrant, après effraction cutanée par les objets de l'environnement (éclats de verre des fenêtres) ou les pièces placées dans la bombe. Ces objets en métal ou fragments des bombes artisanales et des explosifs militaires vont avoir un trajet profond et délabrant dans le corps. Ils créent sur l'ensemble du corps des hémorragies par effraction vasculaire, des fractures ouvertes ou amputations par section, des plaies oculaires avec corps étrangers [15].

Blast tertiaire

Le *blast* tertiaire représente l'ensemble des lésions occasionnées par la chute ou la projection de la victime sous l'effet du vent de l'explosion. Ces lésions sont non spécifiques et englobent l'ensemble de la traumatologie (fractures, traumatismes crâniens). Les syndromes d'écrasement ou *crush syndrome* (après effondrement d'une construction par l'explosion), les syndromes des loges musculaires et les rhabdomyolyses sont inclus dans le *blast* tertiaire [12].

Blast quaternaire

Le *blast* quaternaire regroupe les autres effets de l'explosion sur l'organisme. Il s'agit des conséquences des incendies déclenchés par l'explosion. Les flammes ont un effet thermique direct et créent des brûlures de toute profondeur et de toute surface (brûlures par chaleur radiante sur les parties découvertes, brûlures étendues par inflammation des vêtements). Les suies dans les fumées peuvent être inhalées et brûler l'appareil respiratoire (ORL et pulmonaire). Les gaz dans les fumées (monoxyde de carbone [CO], cyanures) peuvent, après inhalation, exercer leur toxicité au niveau cérébral et cardiaque [15].

Tableaux cliniques

L'expérience des équipes médicales dans les pays exposés au terrorisme décrit deux présentations cliniques caractéristiques des victimes d'attentat à la phase initiale. Les victimes peuvent être, après une explosion, dans un état clinique critique (patient instable avec détresse vitale) ou dans un état clinique rassurant (patient stable sans détresse vitale). Un examen clinique rapide (lors du triage dans ce contexte d'afflux massif) va dépister les lésions et leurs conséquences.

Patient instable avec détresse vitale

Ces patients en détresse vitale après une explosion sont minoritaires par rapport à l'afflux de petits blessés [4]. Ils présentent en général une des deux défaillances suivantes au moment du ramassage.

Défaillance respiratoire

Plusieurs agressions respiratoires conduisent à un état de détresse non spécifique : dyspnée, cyanose et hypoxie, toux et encombrement, hémoptysie, asymétrie des mouvements thoraciques et de l'auscultation. Le pneumothorax (pouvant être compressif avec hypotension) est la lésion la plus fréquente. D'autres pathologies thoraciques plus complexes peuvent être cliniquement suspectées (hémothorax, plaie soufflante, volet thoracique). D'autres traumatismes nécessiteront des explorations (fistule bronchopleurale, contusion, œdème pulmonaire lésionnel et syndrome de détresse respiratoire aiguë [SDRA]) [16]. Les signes d'un *blast* primaire pulmonaire peuvent apparaître jusqu'à 48 heures après l'explosion.

Défaillance hémodynamique par choc hémorragique

L'état de choc hémorragique est rapidement identifié : pression artérielle (PA) basse (PA systolique < 90 mmHg) et pincée, tachycardie (pouls > 120 battements/min), pâleur conjonctivale et cutanée, marbrures et extrémités froides, anémie (hématocrite par microméthode < 10 g/dl). L'hémorragie peut être extériorisée (plaies des membres, amputations) ou non accessible cliniquement (hémothorax, hémopéritoine, hématomes après fracture du bassin).

Patient stable sans détresse vitale

Une victime exposée à un *blast* peut avoir une bonne stabilité des grandes fonctions vitales (respiratoire, circulatoire, neurologique et digestive). Un examen clinique lors du triage, complété par des explorations simples (otoscopie, radiographies simples, échographie) à l'échelon hospitalier va permettre un bilan lésionnel complet.

Atteinte ORL

Le tympan, très exposé aux variations de pression, va être le siège d'hématome ou de rupture, identifiés par une hémorragie dans le conduit auditif, des douleurs, des acouphènes, des vertiges ou une surdité. L'otoscopie est l'examen essentiel [14]. Cependant, la normalité de l'otoscopie ne permet pas d'éliminer catégoriquement un *blast* pulmonaire associé (les deux barotraumatismes pouvant avoir des angles d'incidence différents) [17]. Les lésions de l'oreille moyenne (luxation des osselets) sont diagnostiquées plus tardivement.

Atteinte digestive

Les signes cliniques en cas d'atteinte digestive fermée (*blast*) ou ouverte (plaie) sont non spécifiques (douleurs, nausées, vomissements, défense abdominale, signes d'hémorragie interne, fièvre ou sepsis). Une FAST échographie (*focused assessment with sonography for trauma*) au triage ou à l'échelon hospitalier permettra d'identifier une hémorragie interne [16].

Atteinte orthopédique

L'examen des extrémités mettra en évidence des lésions osseuses (fractures ouvertes et fermées) et sera complété dès que possible par des radiographies. La perméabilité des axes vasculaires sera vérifiée dans les plaies ouvertes. L'examen des plaies pourra retrouver des projectiles et des contaminations par l'environnement (corps étrangers, souillures telluriques). La palpation des loges musculaires recherchera un syndrome compartimental [18].

Atteinte ophtalmologique

L'examen attentif des globes oculaires peut retrouver de simples lésions de conjonctivite ou de kératite superficielle. Les plaies du globe et les lésions les plus sévères (luxation du cristallin, hémorragie du vitré, décollement rétinien, cataracte post-traumatique) devront bénéficier rapidement d'un avis ophtalmologique [16].

Atteinte neurologique

Des troubles de la conscience ou des signes de localisation (confusion, convulsions, céphalées, déficit, hypertension intracrânienne) chez les victimes devront orienter vers une lésion intracérébrale, qui peut être de toute nature : hématome intracrânien, œdème cérébral, contusion, lésion axonale diffuse) [16].

Atteinte cutanée

Les brûlures sont en général limitées (< 20 % de la SC) et localisées sur les parties découvertes. Le mécanisme lésionnel par chaleur radiante (différent des flammes) rend le diagnostic de profondeur difficile. Ces brûlures sont symptomatiques (douleurs, œdème, rétraction), mais pas assez étendues pour expliquer un état de choc. En cas de flammes, les lésions respiratoires ORL ou pulmonaires, liées aux fumées et à l'inhalation d'air chaud, accompagnent les brûlures [19].

Triage

Le triage a pour but de hiérarchiser les blessés en fonction de l'urgence de prise en charge, de dépister les lésions et enfin de les orienter vers une structure adaptée. Plusieurs règles de triage ont été employées lors de situations de crise ou après une attaque terroriste.

En milieu civil

Les règles de triage non spécialisées et adaptées à la prise en charge des pathologies traumatiques sont les plus employées. Le triage est effectué en France dans une structure proche du sinistre, le poste médical avancé (PMA).

- Aux Etats-Unis, les services préhospitaliers et les services d'urgence ont largement adopté depuis les années 1980 une règle de triage simple dénommée START ou *simple triage and rapid treatment* [20]. Ce triage permet en 30 secondes au premier soignant d'évaluer les capacités de déambulation, la respiration, la circulation et l'état de conscience de chaque victime ainsi que de les catégoriser selon l'urgence : situation clinique dépassée (couleur noire), nécessité de soins immédiats (couleur rouge), de soins différés (couleur jaune) ou soins mineurs (couleur verte) [20]. Cette méthode très employée favoriserait l'*overtriage* ou majoration de gravité de patients.
- En France, les services d'aide médicale urgente (SAMU) catégorisent les victimes en : urgences absolues (UA) à orienter vers les salles d'accueil des urgences vitales (SAUV), les réanimations ou les blocs opératoires ; urgences relatives (UR) à orienter vers les services d'accueil des urgences (SAU) [3].

Les règles de triage spécialisé pour l'accueil d'une pathologie spécifique (brûlés, *blast*) ou d'une population (pédiatrie) peuvent être appliquées :

- *brûlures* : l'American Burn Association (ABA) propose un triage en fonction du pronostic d'une brûlure (âge, SC brûlée) et du rapport espérance de survie/moyens (techniques et humains) nécessaires [21] ;
- *blast* : le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) propose seulement un triage des victimes de *blast* pulmonaire. Les autres victimes d'explosion sont triées selon les règles applicables aux polytraumatisés [16]. D'autres proposent un triage simple des blastés purs en deux étapes, à partir de l'otoscopie (éliminant ou non le *blast* primaire) puis de la saturation pulsée en oxygène (une désaturation et une perforation tympanique orientant vers un *blast* pulmonaire) [14] ;
- *pédiatrie* : en cas d'afflux massif de traumatisés pédiatriques, la règle de JumpSTART est applicable : triage de START adapté aux constantes physiologiques des enfants de moins de 8 ans [22].

En milieu militaire

Les règles de triage de l'OTAN (Organisation du traité de l'Atlantique Nord) en cas d'afflux massif de combattants blessés sont adoptées par les pays de la coalition [23]. Cette classification retient :

- catégorie T1 : combattants à opérer dans la formation chirurgicale la plus proche, le plus vite possible (mention extrême urgence) ou dans les 4 heures (mention standard). Les cas d'extrême urgence sont par exemple les chocs hémorragiques non contrôlés. Les autres cas de catégorie T1 sont les plaies abdominales ou thoraciques, les fractures ouvertes proximales, les brûlures de 15 à 50 % de la SC ;
- catégorie T2 : combattants à opérer plus tardivement ou dans une formation chirurgicale éloignée. Les fractures ouvertes distales, les plaies oculaires font partie de cette catégorie ;
- catégorie T3 : combattants à orienter vers une structure non chirurgicale. Les petites brûlures et plaies limitées ainsi que les fractures fermées représentent cette catégorie ;

- catégorie T4 : combattants dont la gravité des lésions ne permet pas une survie dans ce contexte dégradé (traumatisme crânien avec coma, polytraumatisme avec choc hémorragique non contrôlé, brûlures de plus de 50 % de SC) et à orienter vers une structure d'attente pour des soins palliatifs.

Traitement

Le traitement immédiat des victimes d'attentats est débuté au PMA et poursuivi dès l'admission dans la première structure hospitalière. La prise en charge est multidisciplinaire (services d'accueil des urgences ou SAU, de réanimation et de chirurgie).

Réanimation initiale

Maintien de l'airway et de la ventilation. Le besoin d'intubation endotrachéale peut être immédiat ou retardé (œdème lésionnel apparaissant jusqu'à 48 heures après le *blast*). Les critères d'intubation sont définis dans les guidelines ATLS□ (*Advanced Trauma Life Support*) ou BATLS□ (*Battlefield Advanced Trauma Life Support*) [24]. L'intubation s'impose pour le maintien de l'*airway* (*A – Airway*) ou pour permettre la ventilation mécanique (*B – Breath*). Trois pathologies pouvant compromettre la ventilation sont à traiter au préalable chez le traumatisé thoracique : pneumothorax sous tension, plaie soufflante thoracique, hémothorax volumineux. La ventilation après un *blast* sera peu barotraumatique (volume courant 5 à 7 ml/kg), utilisera seulement si nécessaire une pression positive de fin d'expiration (PEEP) en raison du risque de majoration des embolies gazeuses [15].

Maintien de la circulation (C – Circulation). Il consiste en un contrôle et une compensation des pertes hémorragiques. Après accès veineux périphérique (intraosseux en cas d'échec), un remplissage vasculaire par cristalloïdes est nécessaire pour atteindre les objectifs de PA systolique de 80 à 90 mmHg ou de PA moyenne de 60 à 65 mmHg [25]. La surcorrection de l'hypotension expose aux reprises des saignements. Un pouls radial perçu signe une PAS > 80 mmHg, un pouls fémoral une PAS > 70 mmHg et un pouls carotidien une PAS > 60 mmHg. Une hémostase par compression sera réalisée si le saignement est superficiel. La transfusion de produits sanguins labiles est à envisager en dessous de 7 g/dl d'hémoglobine. Les amines sont employées si la PAS reste inférieure à 80 mmHg malgré le remplissage.

La réanimation neurologique (*D – Disability and drugs*) est débutée face à des signes de localisation ou d'engagement (approfondissement du coma, asymétrie pupillaire, paralysie), et fait appel à la ventilation, au mannitol intraveineux (1 à 2 g/kg) et aux explorations (tomodensitométrie) [24]. L'analgésie est systématique selon les recommandations françaises en médecine préhospitalière et en urgence [26].

On prévient l'hypothermie (*E – Environment*) par un réchauffement des perfusions, de la victime et des locaux. L'immobilisation cervicale sera systématique jusqu'à exploration en imagerie éliminant une lésion traumatique rachidienne.

Chirurgie précoce

- Hémostase chirurgicale. Le recours à l'hémostase est prioritaire, au niveau thoracique, abdominal, orthopédique, maxillofacial. La victime peut être orientée d'emblée vers le bloc opératoire pour une hémostase non définitive visant à stabiliser les fonctions vitales et à corriger les désordres métaboliques et l'hypothermie (*damage control*) [27].
- Fractures. Les fractures seront immobilisées (réduction des douleurs et du risque d'embolie graisseuse). Le parage chirurgical précédera une fixation chirurgicale externe et sera complété d'aponévrotomies pour les lésions musculaires induites par le *blast* [18].
- Plaies. Les plaies hémorragiques seront prioritaires pour un parage et une hémostase au bloc. Une immunisation antitétanique et une antibioprophylaxie seront associées au geste chirurgical [16].
- Brûlures. Une antisepsie des brûlures et un premier pansement permettront une meilleure évaluation des profondeurs et des surfaces. Un pansement dans des champs stériles ou dans des compresses stériles imprégnées de silver sulfadiazine est souhaitable [21].
- Atteintes ORL. Les perforations tympaniques bénéficieront d'un avis spécialisé après nettoyage prudent du conduit et application de gouttes auriculaires antibiotiques. Les lésions de l'oreille moyenne seront explorées secondairement [14].
- Atteintes ophtalmologiques. Les lésions graves de *blast* ophtalmologique recevront une antibioprophylaxie large spectre intraveineuse et une protection du globe par une coque rigide avant un avis spécialisé urgent [16].

Explorations secondaires

Au PMA ou en SAUV, trois examens simples d'imagerie pourront identifier les lésions traumatiques rapidement accessibles à une hémostase et à un traitement :

- radiographie simple du thorax de face (recherche de pneumothorax et d'hémothorax) ;
- FAST échographie (recherche d'épanchements intra-abdominaux et de lésions des organes pleins comme le foie, la rate et les reins) ;
- radiographie simple du bassin de face (recherche d'une fracture du bassin pouvant se compliquer d'hématome rétropéritonéal).

Au centre hospitalier, après stabilisation des fonctions vitales, les victimes de *blast* ou de lésions balistiques auront des explorations d'imagerie plus poussées pour compléter le bilan lésionnel (tomodensitométrie, artériographie, imagerie par résonance magnétique).

La radiologie interventionnelle prend une place privilégiée en traumatologie pour réaliser une hémostase profonde au niveau du bassin, des poumons ou des organes intra- ou rétropéritonéaux.

Organisation hospitalière

Dans les hôpitaux de campagne, un plan MASCAL ou *massive casualties* sera mis en place pour accueillir un nombre important de blessés de guerre [11].

Dans les hôpitaux civils après un attentat, le déclenchement du « plan blanc hospitalier » par le directeur de l'établissement permet d'accueillir des victimes en grand nombre provenant d'un même événement, avec les ressources existantes (personnel et matériel) et le renfort en matériel des postes sanitaires mobiles (PSM) délivrés par certains SAMU [3]. Conformément au Code de la santé publique, chaque établissement aura préalablement préparé un « plan blanc » impliquant l'ensemble des acteurs de l'urgence (SAU, réanimations, bloc opératoire et plateaux techniques, laboratoires, pharmacie, logistique, rappel téléphonique des personnels, etc.). L'approvisionnement en produits sanguins doit être particulièrement préparé [27]. Un « plan blanc élargi » peut être déclenché par l'Agence régionale de santé (ARS) devant une situation critique départementale.

Pour les centres de brûlés, un plan national « afflux massif de brûlés » peut être mis en place par la société savante de cette spécialité avec une distribution des victimes au niveau national [21].

La mise en place de « plans blancs » ou d'autres plans d'afflux massif nécessite une préparation préalable, des exercices réels pour former les équipes à cette situation ou des simulations sur des logiciels [28].

En cas d'attentats, les capacités de transport (aérien ou terrestre) des blessés peuvent être dépassées. Un recours aux différents moyens civils et militaires disponibles est nécessaire pour convoyer au plus vite les victimes vers une unité de soins adaptée [2].

Évolution

La mortalité globale chez les victimes d'explosions terroristes en milieu urbain est proche de 20 %. La survie intrahospitalière est de 90 % en Israël, ce qui souligne l'importance des premiers gestes de sauvetage sur les lieux du sinistre [4]. La mortalité en traumatologie augmente dans les situations d'afflux massif par rapport aux situations d'accueil de victimes isolées [29].

L'évolution chez les survivants aux attentats est marquée par un processus thérapeutique très long et pénible, dominé par des procédures chirurgicales nombreuses [30], des hospitalisations multiples, de la rééducation, des séquelles psychologiques comme le syndrome de stress post-traumatique [2].

Conclusion

La réalité des attaques terroristes, sous forme d'attentats à la bombe ou de fusillades, nous place face à la difficulté de prendre en charge des blessés en grand nombre ayant des lésions multiples et complexes. L'efficacité des premiers soins préhospitaliers, l'application de règles de triage et la préparation des hôpitaux constituent une réponse adaptée à cette menace.

Références

[1] Gates J.D., Arabian S., Biddinger P., et al. The initial response to the Boston marathon bombing : lessons learned to prepare for the next disaster. *Ann Surg.* 2014;6:960–966.

[2] Christian M.D., Devereaux A.V., Dichter J.R., et al. Task force for mass critical care. Introduction and executive summary : care of the critically ill and injured during pandemics and disasters : CHEST consensus statement. *Chest.* 2014;146(4 Suppl):8S–34S.
[3] Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. *Guide d'aide à l'organisation de l'offre de soins en situations sanitaires exceptionnelles.* mai 2014. France www.sante.gouv.fr/les-moyens-sanitaires-mobilisables.
[4] Kosashvili Y., Loebenberg M.A., Lin G., et al. Medical consequences of suicide bombing mass casualty incidents : the impact of explosion setting on injury patterns. *Injury.* 2009;7:698–702.
[5] Bala M., Shussman N., Rivkind A.I., et al. The pattern of thoracic trauma after suicide terrorist bombing attacks. *J Trauma.* 2010;5:1022–1028.
[6] Perral-Gutierrez de Cebalos J., Turegano-Fuentes F., Perez-Diaz D., et al. 11 march 2004: The terrorist bomb explosions in Madrid, Spain – an analysis of the logistics, injuries sustained and clinical management of casualties treated at the closest hospital. *Crit Care.* 2005;9:104–111.
[7] Barillo D.J., Wolf S. Planning for burn disasters : Lessons learned from one hundred years of history. *J Burn Care Res.* 2006;27:622–634.
[8] Kennedy P.J., Haertsch P.A., Maitz P.K. The Bali burn disaster : implications and lessons learned. *J Burn Care Rehabil.* 2005;26:125–131.
[9] Gaarder C., Jorgensen J., Kolstadbraaten K.M., et al. The twin terrorist attacks in Norway on July 22, 2011: the trauma center response. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;1:269–275.
[10] Edwards M.J., Lustik M., Eichelberger M.R., et al. Blast injury in children : an analysis from Afghanistan and Iraq, 2002-2010. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;5:1278–1283.
[11] Pasquier, de Rudnicki S., Donat N., et al. Epidemiology of war injuries, about two conflicts : Iraq and Afghanistan. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011;11:819–827.
[12] Champion H.R., Holcomb J.B., Young L.A. Injuries from explosions : physics, biophysics, pathology, and required research focus. *J Trauma.* 2009;5:1468–1477.
[13] Stapley S.A., Cannon L.B. An overview of the pathophysiology of gunshot and blast injury with resuscitation guidelines. *Current Orthopaedics.* 2006;20:322–332.
[14] DePalma R.G., Burris D.G., Champion H.R., et al. Blast injuries. *N Engl J Med.* 2005;31(13):1335–1342.
[15] Wolf S.J., Bebarta V.S., Bonnett C.J., et al. Blast injuries. *Lancet.* 2009;374(9687):405–415.
[16] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *National Center for injury prevention and control. Blast injuries. Fact sheets for professionals.* http://www.emergency.cdc.gov/masscasualties/blastinjuryfacts.asp. 2006.
[17] Harrison C.D., Bebarta V.S., Grant G.A. Tympanic membrane perforation after combat blast exposure in Irak : a poor biomarker of primary blast injury. *J Trauma.* 2009;1:210–211.
[18] Ramasamy A., Hill A.M., Masouros S., et al. Outcomes of IED foot and ankle blast injuries. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(5) e25.
[19] Greenwood J.E. Burn injury and explosions : an Australian perspective. *Eplasty.* 2009;9:e359–e370.
[20] Khan C.A., Schultz C.H., Miller K.T., et al. Does START triage work ? An outcome assessment after a disaster. *Ann Emerg Med.* 2009;3:424–430.
[21] Saffle J.R., Gibran N., Jordan M. Defining the ratio of outcomes to resources for triage of burn patients in mass casualties. *J Burn Care Rehabil.* 2005;26:478–482.
[22] Lyle K., Thompson T., Graham J. Pediatric mass casualty : triage and planning for the prehospital provider. *Clin Ped Emerg Med.* 2009;10(3):173–184.
[23] Kotwal R.S., Montgomery H.R., Kotwal B.M., et al. Eliminating preventable death on the battlefield. *Arch Surg.* 2011;146(12):1350–1358.
[24] Lawton L.D., Roncal S., Leonard E., et al. The utility of Advanced Trauma Life Support (ATLS) clinical shock grading in assessement of trauma. *Emerg Med J.* 2014;31(5):384–389.
[25] Duranteau J., Asehnoune K., Pierre S., et al. Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR), Recommandations formalisées d'experts. *Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique.* décembre 2014. http://www.sfar.org.
[26] Vivien B., Adnet F., Bounes V., et al. Recommandations formalisées d'experts 2010: sédation et analgésie en structure d'urgence. *An Fr Med Urgence.* 2011;1:57–71.
[27] Propper B.W., Rasmussen T.E., Davidson S.B., et al. Surgical responses to multiple incidents following simple explosive events. *Ann Surg.* 2009;2:311–315.
[28] Pucher P.H., Batrick N., Taylor D., et al. Virtual-world hospital simulation for real-world disaster response. Design and validation of a virtual reality simulator for mass casualty incident management. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;2:315–321.

[29] Peleg K., Rozenfeld M., Stein M. Poorer outcomes for mass casualty events victims : is it evidence based ? *J Trauma.* 2010;3:653–658.
[30] Luce E.A., Hollier Jr. L.H., Lin S.J. Plastic surgeons and the management of trauma : from the JFK assassination to the Boston Marathon bombing. *Plast Reconstr Surg.* 2013;5:1330–1339.

CHAPITRE 344

L'œil en réanimation

I. Cochereau

Même s'il n'est pas un organe vital, l'œil du patient hospitalisé en unité de soins intensifs requiert une attention particulière pour au moins deux raisons. Il est d'une part à risque de kératite d'exposition et de kératite infectieuse en raison de la diminution des mécanismes de protection de la surface oculaire (diminution de l'occlusion palpébrale par les bloqueurs neuromusculaires et les sédatifs, inhibition du phénomène de Bell, diminution de la production de larme et colonisation par des germes résistants) [1, 2]. En outre, la ventilation par pression positive engendre un chémosis (œdème de la conjonctive) qui entretient la malocclusion palpébrale [3]. D'autre part, l'œil peut être une cible de la pathologie générale du patient, dont l'examen peut donner des indices étiologiques ou pronostiques.

Examen ophtalmologique

L'examen ophtalmologique est forcément restreint, en particulier chez les patients sous sédatifs, mais il peut apporter des éléments déterminants. Il faut demander au patient ou à sa famille s'il porte des lunettes (et se les procurer), ses antécédents ophtalmologiques, si sa vue a baissé et s'il a mal à l'œil. La recherche des signes physiques est d'autant plus importante que le patient ne peut pas exprimer les signes fonctionnels.

L'acuité visuelle peut être évaluée chez le patient conscient, œil par œil, avec par ordre d'acuité croissante : perception lumineuse orientée ou non, voit la main bouger à X cm, compte les doigts à X cm. De près, on peut évaluer s'il arrive ou non à lire les petits caractères des journaux. Cette acuité visuelle n'a réellement de valeur que si elle est faite avec port des lunettes par le patient. Sans correction, il est par exemple inutile de vouloir faire compter les doigts à 3 m à un fort myope ou astigmate, ou de vouloir faire lire des petits caractères à un hypermétrope presbyte. Une asymétrie d'acuité visuelle, non connue auparavant, est suspecte.

Le champ visuel peut être évalué au doigt, en prenant garde que le patient ne tourne pas la tête ni les yeux.

La motilité oculaire, testée en faisant bouger les yeux du malade et en lui demandant s'il voit double dans les regards extrêmes, permet de détecter des paralysies oculomotrices. L'examen des deux pupilles avant dilatation, avec étude des réflexes photomoteurs directs et consensuels, est parfois utile.

Puis l'examen physique est systématique : paupières (degré d'occlusion, état de la peau, œdème), protrusion du globe oculaire, conjonctive (hyperhémie, chémosis, hémorragies sous-conjonctivales), cornée (œdème, ulcère prenant la fluorescéine, abcès de cornée), chambre antérieure (pus, sang) et tension oculaire (au doigt, ou éventuellement au tonomètre portable). Il existe des lampes à fente portables qui permettent de faire un examen du segment antérieur plus précis, mais elles ne sont quasiment pas utilisées en France. Le fond d'œil permet d'examiner la papille et la rétine, mais des micropathologies telles qu'un œdème maculaire ou des vascularites peuvent ne pas être détectées au lit du malade. Le fond d'œil non dilaté n'a pas d'intérêt ; il peut au mieux montrer vaguement l'aspect de la papille, de la macula et d'une faible partie de la rétine du pôle postérieur. Dans la plupart des cas, il est en fait impossible de voir quoi que ce soit, surtout en cas de myosis induit par les drogues sédatives. Une bonne dilatation est donc indispensable pour apprécier l'état de la rétine, en l'absence d'opacification du cristallin et du vitré. Elle est au mieux réalisée par l'instillation en alternance toutes les 5 minutes d'unidoses de tropicamide et de néosynéphrine 10 %, jusqu'à dilatation complète contrôlée par l'infirmière grâce à l'examen du diamètre pupillaire à la lampe électrique. Le fond d'œil réalisé à l'ophtalmoscope indirect (casque sur la tête et loupe à la main) donne une vision panoramique et en relief du fond d'œil, alors que l'ophtalmoscope direct classique n'en donne qu'une vision parcellaire et a le désavantage de requérir une approche très proximale du visage du patient. La décontamination de ces matériels est habituellement faite au retour dans

le service d'ophtalmologie par des détergents-décontaminants de surface, mais la présence d'optiques dans ces appareils ne permet pas une désinfection complète. C'est souligner l'importance du lavage des mains, de l'utilisation de tablier et de gants, ainsi que l'importance de manipulations raisonnées par l'ophtalmologiste qui examine successivement des patients infectés dans les unités de soins intensifs.

La recherche d'anomalies ophtalmologiques doit impérativement être orientée par une demande explicite de la part du réanimateur expliquant la raison précise de l'examen. Car si l'œil est un organe de taille réduite, sa pathologie est très variée. La rentabilité de l'examen ophtalmologique sera d'autant meilleure que l'ophtalmologiste saura ce qu'il recherche.

Soins oculaires

Les soins oculaires visent principalement à maintenir une protection efficace de la cornée en cas de malocclusion chez un patient peu ou non vigilant. En effet, la conjonctive et surtout la cornée doivent être en permanence hydratées, sinon elles s'ulcèrent, ce qui peut engendrer des complications graves (kératite bactérienne, taie cornéenne vascularisée) qui, à terme, peuvent compromettre le pronostic visuel du patient. La surinfection par des germes hospitaliers, éventuellement multirésistants, peut aboutir rapidement à la fonte purulente de l'œil. En particulier, *Pseudomonas æruginosa*, qui colonise souvent les tuyaux des respirateurs, a une affinité particulière pour la cornée où son effet est rapidement dévastateur. Des sécrétions respiratoires abondantes, la situation du tuyau du respirateur et les manœuvres d'aspiration (en particulier le passage de la sonde au-dessus du visage du malade) peuvent entraîner des inoculations directes de pyocyanique dans les yeux [3, 4].

Différents protocoles de dépistage et de surveillance oculaire ont été proposés, sans qu'aucun ne se révèle significativement meilleur qu'un autre [5].

L'occlusion palpébrale est le prérequis indispensable pour la prévention de ces complications. La malocclusion devra être recherchée quotidiennement. Divers systèmes ont été testés, mais le plus simple, le plus pratique et le moins onéreux reste encore l'occlusion par du sparadrap qui doit être le moins irritant possible pour la peau tout en ayant des capacités d'adhésion et d'imperméabilité satisfaisantes. En fonction de ces caractéristiques, il sera posé de préférence sur les paupières supérieure et inférieure le long de la base des cils, de dedans en dehors, afin de raidir les paupières. La pose en pont de la paupière supérieure à la paupière inférieure est parfois plus pratique en cas de paupières bien recouvrantes, mais il faut alors être très vigilant qu'il ne touche pas la cornée si la fente palpébrale s'ouvre légèrement. Pour augmenter la rigidité du maintien palpébral, on peut s'aider de petites compresses roulées. Si l'occlusion n'est pas satisfaisante, on passe un fil de soie noire parallèle à la ligne des cils sur les paupières supérieure et inférieure, et on l'arrime avec des Stéri-Strips®, respectivement sur la joue et le front. En cas d'échec, une tarsorraphie est réalisée au lit du malade, éventuellement sous anesthésie locale.

Un rinçage régulier de la surface oculaire le plus fréquent possible est nécessaire, au mieux toutes les 2 h [4], par du sérum physiologique en flacons de plastique souple monodose de 10 mL (et pas par des ampoules pour usage intraveineux, car on risque d'instiller des débris de verre résultant de l'ouverture de l'ampoule) pour enlever de façon mécanique les sécrétions et micro-organismes accumulés sur la surface oculaire. Ce rinçage peut se faire au mieux sous une légère pression pour le rinçage des culs-de-sac conjonctivaux, puis terminé par un rinçage doux de la cornée. Des lubrifiants épais sont ensuite instillés pour compenser la déperdition des larmes et l'absence de clignement palpébral : gels en monodose ou pommade ophtalmique à la vitamine A, largement étalés sur toute la surface oculaire.

En cas d'abcès de cornée, un prélèvement bactériologique est systématiquement fait dans les culs-de-sac conjonctivaux par les réanimateurs, et éventuellement sur la cornée par les ophtalmologistes. Puis est débutée une antibiothérapie de surface, soit par collyres renforcés préparés par un pharmacien à partir des conditionnements pour emploi intraveineux en cas d'abcès étendu ou à germe résistant, soit par collyres ou pommades antibiotiques du commerce. Le rythme initial d'administration est soutenu, en moyenne une instillation toutes les 5 min pendant le premier quart d'heure, puis tous les quarts d'heure pendant 2 h, puis une fois par heure. Par la suite, le rythme des collyres et leur concentration s'ils sont renforcés, sont progressivement diminués selon l'évolution. En cas d'instillations successives de deux produits, il faut attendre 5 min entre chaque instillation, sinon la deuxième goutte chasse la première. C'est à l'ophtalmologiste de prendre en charge l'abcès de cornée et de prescrire les antibiotiques adéquats : habituellement, en attendant les résultats bactériologiques, il prescrit en collyres renforcés des associations telles que ticarcilline-gentamicine-vancomycine, ou en collyres du commerce une fluoroquinolone et un aminoside. En cas de pus dans la chambre antérieure, un traitement par voie systémique peut être nécessaire.

Ces soins, qui paraissent parfois mineurs en comparaison des problèmes vitaux que doivent manager les équipes de réanimation, permettent cependant d'éviter la perte fonctionnelle d'un ou des deux yeux qui sera

ressentie comme une séquelle très invalidante par le patient qui devra ensuite vivre quotidiennement avec, alors qu'il n'aura pas souvenir des situations vitales extrêmes qu'il a vécues en réanimation.

Œil rouge

Tout œil rouge chez un patient en unité de soins intensifs doit faire redouter l'ulcère de cornée, surtout en cas de malocclusion [6]. L'examen de la cornée, en s'aidant de l'instillation de fluorescéine, permet de diagnostiquer une kératite (œdème cornéen diffus superficiel ou profond), un ulcère (Fig. 344.1) (ulcération de l'épithélium et/ou du stroma, pouvant aller jusqu'à la perforation du globe oculaire) ou un abcès marqué par une infiltration blanchâtre (Fig. 344.2) avec parfois hypopion (pus dans la chambre antérieure).



FIG. 344.1



FIG. 344.2

Au lit du malade, on fait facilement la différence entre une hémorragie sous-conjonctivale qui est une nappe rouge de sang de taille et d'intensité variables (Fig. 344.3), non douloureuse, sans baisse d'acuité visuelle, et une hyperhémie liée à une dilatation des vaisseaux de la surface oculaire. En revanche, il est difficile à l'œil nu de faire la différence, parmi les hyperhémies (fig. 344.4), entre conjonctivite, sclérite, uvéite, et parfois glaucome par fermeture de l'angle. La rougeur de la conjonctivite est diffuse, non douloureuse, disparaît 2 min après l'instillation de néosynéphrine à 10 % et ne s'accompagne pas de baisse d'acuité visuelle. La rougeur de la sclérite est en quadrant ou nodulaire ou diffuse sur 360°, intense, douloureuse, persiste après instillation de néosynéphrine à 10 % et ne s'accompagne pas de baisse d'acuité visuelle. La rougeur de l'uvéite prédomine dans la région péricornéenne, s'accompagne d'une douleur et d'une baisse d'acuité visuelle variables et persiste après néosynéphrine. La rougeur lors d'une cellulite s'accompagne en général d'un chémosis (Fig. 344.5) et d'un œdème palpébral majeurs.

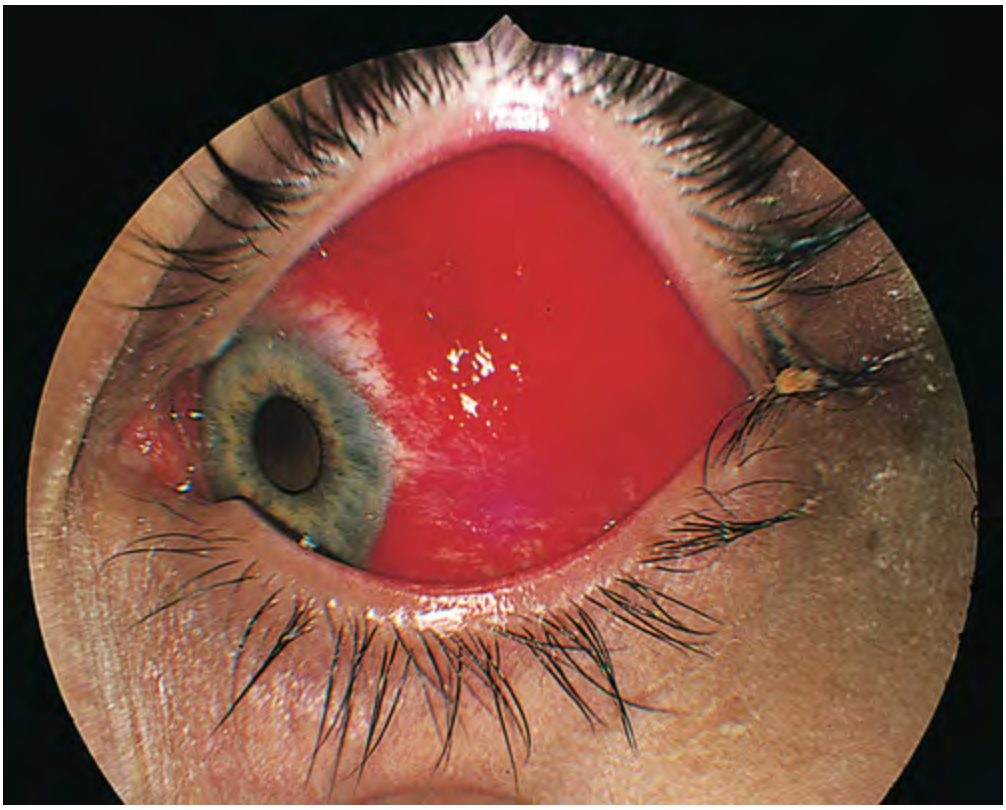


FIG. 344.3

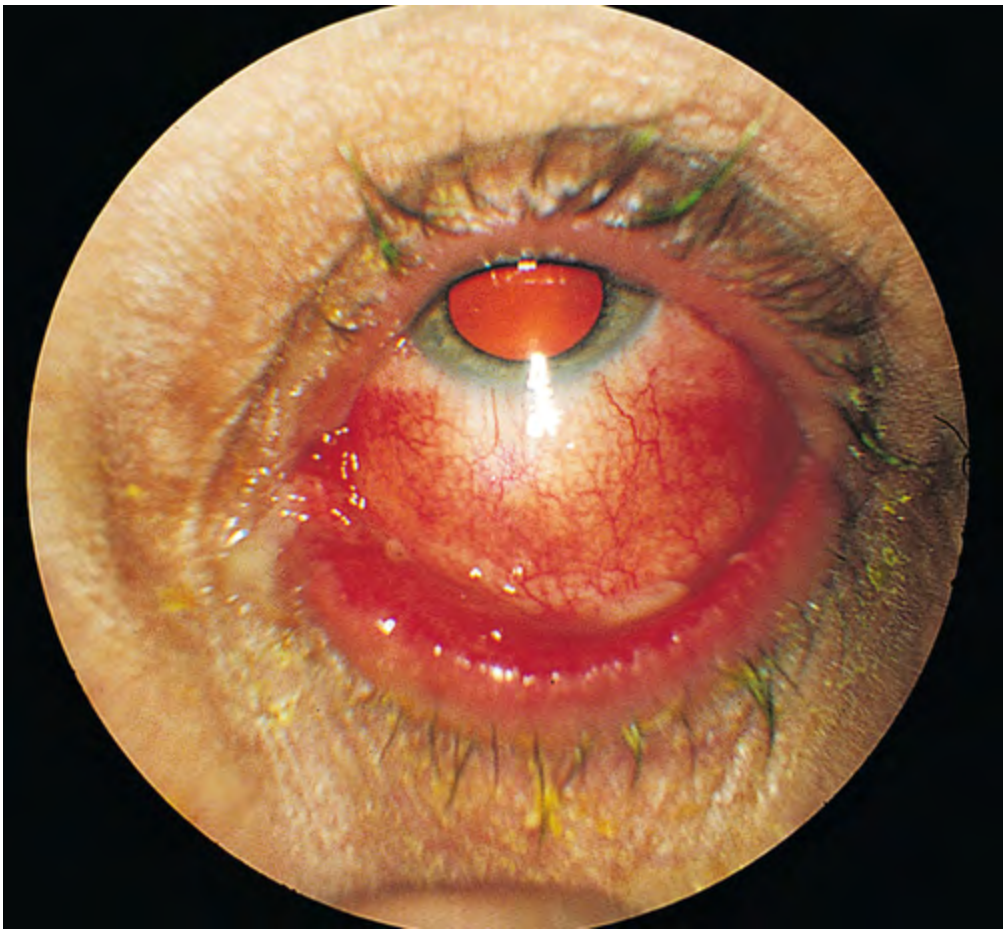


FIG. 344.4



FIG. 344.5

Il faut se méfier chez les patients septicémiques des diagnostics de « conjonctivites » ou « uvéites » qui peuvent être des endophtalmies métastatiques et ne pas hésiter à demander un fond d'œil [5, 7].

Le glaucome par fermeture de l'angle passe facilement inaperçu chez un patient sous sédatif, mais peut entraîner une altération visuelle majeure irréversible par neuropathie optique, qui est d'autant plus grave que la tension oculaire est restée élevée et la tension artérielle basse (hypovolémie, choc) pendant longtemps. Le glaucome par fermeture de l'angle est favorisé par toute drogue ayant un effet mydriatique par action sympathomimétique ou parasympatholytique telle que certains psychotropes, vasoconstricteurs, antispasmodiques et antisécrétoires, antiparkinsoniens, antihistaminiques ou antalgiques. Le diagnostic repose sur l'œdème de cornée, la semi-mydriase aréactive, l'élévation de la tension oculaire et la douleur si le patient peut l'exprimer. Il nécessite un traitement en urgence associant du mannitol, de l'acétazolamide intraveineux et des collyres bêtabloquants puis myotiques.

Les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson nécessitent des soins conjonctivaux pluriquotidiens (hydratation, ablation des sécrétions, lubrification, voire mise en place de conformateurs) afin de prévenir la symphyse irréversible des conjonctives palpébrales et périoculaires et de maintenir l'état cornéen.

Les patients alités et ventilés, surtout s'ils ont des œdèmes diffus, ont souvent un chémosis beige jaune, sans signification particulière. S'il induit une malocclusion, il faut bien rincer, humidifier et lubrifier en permanence la conjonctive pour qu'elle ne s'ulcère pas, ni ne se nécrose. L'attitude est la même pour le chémosis hémorragique, dont la couleur rouge mettra par ailleurs plusieurs semaines pour se résorber.

Baisse d'acuité visuelle

N'étant détectable que chez des patients conscients, elle doit être d'autant plus prise en compte qu'elle est nette par rapport à la vision antérieure et/ou unilatérale. En effet, il est habituel d'avoir une sensation de baisse de vision de loin et de près lors de toute altération de l'état général. Si la cornée est intacte

et la chambre antérieure calme, il est impératif de faire un fond d'œil. Celui-ci permettra le diagnostic de hyalite, hémorragie intravitréenne, occlusions artérielle et/ou veineuse, rétinopathie hypertensive ou diabétique, neuropathie optique, foyer rétinien et décollement de rétine. Si le fond d'œil est normal, il s'agit alors d'une pathologie neurologique pouvant toucher les voies visuelles depuis le nerf optique jusqu'au cortex occipital. La détermination grossière du champ visuel au doigt peut alors détecter les hémianopsies latérales homonymes ou les hémianopsies bitemporales, mais de toutes les façons, un scanner ou une IRM encéphalique s'impose.

Chez un patient inconscient, la fonction visuelle ne peut être évaluée. En cas d'atteinte sévère d'un nerf optique, on peut constater une mydriase du côté atteint. L'étude des réflexes photomoteurs directs et consensuels des deux côtés permet de confirmer l'atteinte du nerf optique. Ce diagnostic est particulièrement important dans les traumatismes de la face pour poser l'indication d'une décompression chirurgicale du nerf optique.

Une autre urgence rétinienne chez les patients en réanimation est l'occlusion de l'artère centrale de la rétine. Elle doit être traitée immédiatement par massage oculaire, ponction de chambre antérieure, puis acétazolamide intraveineux et collyres bêtabloquants et analogues de prostaglandines pour diminuer la tension intra-oculaire.

Exophtalmie

L'exophtalmie est suspectée cliniquement par la mesure de la protrusion oculaire au lit du malade grâce à l'exophtalmomètre de Hertel, en prenant toujours le même écart entre les deux rebords orbitaires externes. Mais ce n'est que le scanner avec coupes dans le plan neuro-optique qui peut quantifier précisément l'exophtalmie par rapport à la ligne bicanthale externe. Le scanner permet également de déterminer la cause de l'exophtalmie en analysant le contenu intra-orbitaire et les muscles oculomoteurs, et d'évaluer le degré d'étirement et/ou de compression du nerf optique.

L'œdème palpébral, en dehors des œdèmes généralisés, doit faire rechercher une cause locale de surface par l'examen clinique ou une cause orbitaire par le scanner. Les cellulites orbitaires, souvent secondaires à une sinusite, entraînent une exophtalmie inflammatoire qui peut se compliquer d'une thrombose du sinus caverneux (III complet, IV, V, VI).

L'énophtalmie peut être liée à un globe atrophique, un Claude Bernard-Horner (ptôsis, myosis) ou une anomalie du cadre ou du contenu orbitaire.

Fond d'œil

Hypertension intracrânienne

La recherche d'un œdème papillaire au fond d'œil avant ponction lombaire n'entre plus dans la démarche diagnostique actuelle. En effet, un œdème papillaire peut être lié à une méningite (cryptococcose, tuberculose, aspergillose, etc.), et dans les processus expansifs, l'œdème papillaire n'apparaît qu'au stade tardif. C'est pourquoi, à l'ère de l'imagerie encéphalique, le fond d'œil ne fait plus partie actuellement des critères diagnostiques des processus expansifs avec hypertension intracrânienne. Il ne doit surtout pas retarder la réalisation d'une imagerie encéphalique ou d'une ponction lombaire.

Thrombopénie

La recherche d'hémorragies au fond d'œil, considérées comme des hémorragies mineures, ne devrait être demandée que si elle a une implication thérapeutique [8]. C'est-à-dire en pratique seulement si les plaquettes sont basses, au moins inférieures à 20 000/mm^3, et si aucune autre hémorragie cutanéomuqueuse n'est détectée. Certains considèrent une hémorragie sous-conjonctivale comme une hémorragie mineure qui peut justifier à elle seule une transfusion de plaquettes.

Hypertension artérielle

La recherche d'une rétinopathie hypertensive (hémorragies, exsudats, œdème papillaire et rétinien) n'est justifiée que dans les hypertensions artérielles importantes, largement supérieures à 180-110 mmHg. Sinon, on ne trouve que des signes d'artériolosclérose (artères cuivrées et rétrécies, signes du croisement, thrombose veineuse).

Rétinopathie diabétique

Le fond d'œil du diabétique en réanimation, en dehors de problèmes particuliers, ne permet que de juger grossièrement du stade de la rétinopathie si elle n'est pas déjà connue. Ce n'est que l'angiographie du fond d'œil et l'étude de la macula par tomographie optique qui permettent de l'évaluer précisément. De toutes les façons, les séances de laser, les injections intravitréennes ou une chirurgie vitréorétinienne ne seront réalisées qu'après la sortie du service de réanimation.

Nodules cotonneux ou dysoriques

Les nodules cotonneux ou dysoriques traduisent une ischémie artériolaire. Ils sont aspécifiques et sont rencontrés au cours de multiples pathologies (diabète, hypertension artérielle, collagénoses, états septiques, valvulopathies, leucémies, infection par le VIH, etc.).

Rétinopathie des prématurés

La rétinopathie des prématurés est une rétinopathie ischémique majeure, qui doit être systématiquement recherchée par le fond d'œil des grands prématurés en réanimation néonatale, surtout s'ils ont bénéficié d'une oxygénothérapie intensive. Elle relève d'une prise en charge spécialisée.

Foyers rétiniens

Ils doivent être recherchés car ils peuvent aider au diagnostic de certaines pathologies, à l'évaluation de leur extension, et peuvent nécessiter une surveillance particulière. Mais leur diagnostic étiologique n'est pas toujours évident.

Sur un simple fond d'œil, il est difficile de différencier les emboles (gazeux, graisseux, de cholestérol, de végétations infectieuses cardiaques), les infiltrations hématologiques [9], les métastases choroïdiennes et les choriorétinites infectieuses (toxoplasmose, cytomégalovirus [CMV], syphilis, tuberculose, virus varicelle-zona [VZV], candidose, aspergillose, leptospirose, rickettsiose, etc.). L'évolution de toutes ces anomalies est au mieux jugée par des fonds d'yeux répétés réalisés par le même examinateur expérimenté, sur des yeux bien dilatés.

Traumatismes et brûlures oculaires

Traumatisme facial

Le bilan ophtalmologique vérifie l'absence de lésion contusive ou de plaie pénétrante du globe oculaire, de plaie des voies lacrymales et de fracture de l'orbite. En cas de plaie pénétrante du globe oculaire, il faut éviter toute pression sur le globe oculaire (mise en place de coque de protection). La complication la plus redoutable des plaies ouvertes du globe oculaire est l'endophtalmie post-traumatique (infection endo-oculaire). Les facteurs de risque de développement d'une endophtalmie sont une plaie ouverte > 24 h, la rétention d'un corps étranger intra-oculaire et le traumatisme par objet souillé [10]. La suture de la plaie oculaire est une urgence à hiérarchiser en fonction des priorités liées aux autres atteintes. L'antibioprophylaxie varie selon les cas [11] :

- plaie propre sans corps étranger intra-oculaire : lévofloxacine 500 mg IV à J0, puis 500 mg PO à J1 ;
- plaie propre avec corps étranger intra-oculaire : lévofloxacine IV 500 mg par jour jusqu'à l'ablation chirurgicale du corps étranger ;
- plaie souillée avec ou sans corps étranger : injection intravitréenne de vancomycine-ceftazidime.

Dans les traumatismes de la face, le degré de souffrance du nerf optique, qui conditionne la décision d'une décompression en urgence, est évalué par l'acuité visuelle si le patient est conscient ainsi que par l'examen des pupilles et de leurs réflexes, du fond de l'œil et des lésions au scanner.

Brûlures faciales

L'examen de la surface oculaire après rinçage abondant au sérum physiologique évalue le degré d'atteinte oculaire. En cas de brûlure chimique, les lésions oculaires sont maximales d'emblée s'il s'agit d'un acide ; en revanche, elles continuent d'évoluer ensuite et sont plus graves s'il s'agit d'une base. Dans tous les cas, il faut rincer abondamment avec du sérum physiologique stérile et demander un avis ophtalmologique.

Prélèvements de cornée

En France, la demande de greffes de cornée excède largement l'offre, car il existe une réticence particulière au prélèvement d'yeux, le regard étant un souvenir symboliquement fort de la personne disparue. Or les cornées prélevées sur les patients en coma stade IV, souvent jeunes, sont des greffons de qualité maximale. Le réanimateur peut ainsi, de par les relations qu'il a nouées avec la famille du patient, favoriser le don de cornées à l'Établissement français des greffes qui, en collaboration avec la Banque des yeux, a un réseau de préleveurs disponibles 24 h/24. En l'absence de contre-indications au prélèvement, la cornée et une collerette de sclère sont prélevées, laissant le reste du globe en place. Des prothèses de recouvrement sont glissées sous les paupières, garantissant ainsi le volume et la forme des paupières.

Références

[1] Saritas T.B., Bozkurt B., Simsek B., et al. Ocular surface disorders in intensive care unit patients. *Scientific World Journal.* 2013;29:1820–1838.

[2] Zhou Y., Liu J., Cui Y., et al. Moisture chamber versus lubrication for corneal protection in critically ill patients: a meta-analysis. *Cornea.* 2014;85:1179–1185.

[3] Imanaka H., Taenaka N., Nakamura J., et al. Ocular surface disorders in the critically ill. *Anesth Analg.* 1997;85:343–346.

[4] Hernandez E.V., Mannis M.J. Superficial keratopathy in intensive care unit patients. *Am J Ophthalmol.* 1997;124:212–216.

[5] Kama R., Hayes M., Joshi N. Ocular care and complications in the critically ill. *Trends in Anaesthesia and Critical Care.* 2011 Oct;1(5):257–262.

[6] Hilton E., Adams A.A., Uliss A., et al. Nosocomial bacterial eye infections in intensive-care units. *Lancet.* 1983;1(8337):1318–1320.

[7] Vaziri K., Pershing S., Albini T.A., et al. Risk factors predictive of endogenous endophthalmitis among hospitalized patients with hematogenous infections in the united states. *Am J Ophthalmol.* 2015;159:498–504.

[8] Carraro M.C., Rossetti L., Gerli G.C. Prevalence of retinopathy in patients with anemia or thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2001 Oct;67(4):238–244.

[9] Guyer D.R., Schachat A.P., Vitale S., et al. Leukemic retinopathy. Relationship between fundus lesions and hematologic parameters at diagnosis. *Ophthalmology.* 1989;96:860–864.

[10] Bhagat N., Nagori S., Zarbin M. Post-traumatic infectious endophthalmitis. *Surv Ophthalmol.* 2011 May-Jun;56(3):214–251.

[11] *Antibioprophylaxie en chirurgie oculaire. Recommandations AFSSAPS.* mai 2011.

CHAPITRE 345

Sinusites aiguës acquises en réanimation

C. Tromeur; J.-M. Boles

Les sinusites aiguës acquises en réanimation ont été décrites il y a une trentaine d'années [1]. Elles sont probablement sous-diagnostiquées du fait de l'absence de signes cliniques spécifiques évocateurs. La présence d'une fièvre inexpliquée doit conduire à la réalisation d'un examen d'imagerie adapté, scanner ou échographie, montrant des signes de comblement d'un ou des sinus maxillaires. La présence de germe(s) à la culture du liquide sinusien après ponction définit l'existence d'une sinusite infectieuse. La survenue de sinusites infectieuses sous ventilation mécanique définit leur caractère nosocomial. Elles peuvent être à l'origine de pneumopathies, voire de bactériémies nosocomiales. Leur incidence, leurs facteurs de risque et leurs complications ont fait l'objet de peu d'études récentes. Leur traitement (antibiothérapie, mesures locales et indications de drainage) nécessiterait de faire l'objet d'études plus approfondies.

Physiopathologie

Les sinus frontaux, maxillaires, sphénoïdaux et ethmoïdaux sont des cavités qui communiquent entre elles. Les méats moyens, de tailles variables, permettent au sinus maxillaire de communiquer avec les fosses nasales. Le mouvement constant des cils vibratiles évacue vers les fosses nasales le mucus sécrété, permettant un drainage adéquat des sinus. Une hypersécrétion et une rétention des sécrétions dans la cavité sinusienne peuvent être la conséquence rapide d'un œdème de la muqueuse nasale et de l'obstruction de l'ostium par les sécrétions. L'obstruction de l'ostium peut être secondaire à plusieurs facteurs : un traumatisme dû au passage d'une sonde, la présence d'un corps étranger dans la narine (sonde trachéale ou gastrique) et la stase des sécrétions chez les malades intubés par le nez ou par la bouche, en raison de l'absence de passage d'air à travers les fosses nasales. Les patients sédatés ne peuvent déglutir ou éternuer afin de drainer les fosses nasales, majorant ainsi la stase des sécrétions. La position couchée aggrave ces phénomènes. Les micro-organismes intrahospitaliers colonisent rapidement la sphère oropharyngée des patients en réanimation, se propageant ainsi aux sinus. L'atteinte des sinus maxillaires se propage dans certains cas aux autres sinus de la face.

Incidence

L'incidence des sinusites aiguës acquises en réanimation ou sinusites nosocomiales (SN) est très variable selon la méthode diagnostique utilisée, la nature rétrospective ou prospective de l'étude et le type de patients analysés [2]. Dans une étude portant sur 111 malades intubés par le nez ou la bouche pendant plus de 48 heures, le diagnostic de sinusite radiologique par incidence de Blondeau était retenu dans 23 % des cas (26 patients) [3]. L'incidence des SN dans une série de 300 malades ventilés était respectivement de 0 % au 2^{e} jour, 20 % au 7^{e} jour et 39 % au 14^{e} jour [4]. Un examen tomodensitométrique des sinus était réalisé de façon systématique au septième jour de ventilation mécanique ou avant en cas de jetage nasal purulent et/ou de fièvre, puis tous les sept jours. Une sinusite radiologique était affirmée devant la présence d'un niveau ou d'une opacité d'un sinus maxillaire. Une sinusite infectieuse était affirmée devant les mêmes signes associés à une température égale ou supérieure à 38 °C et une ponction de sinus ramenant du liquide purulent dont la culture permettait d'isoler des micro-organismes à une concentration égale ou supérieure à 10^3 UFC/mL [4]. Dans une autre étude utilisant la tomodensitométrie, elle était de 7,7 % parmi 366 patients [5]. Dans une étude prospective multicentrique française de surveillance systématique des infections nosocomiales

en réanimation, l'incidence des SN était de 1,5 % parmi 1 589 patients [6]. Une tomodensitométrie était pratiquée en présence d'une fièvre inexpliquée. Le dépistage systématique programmé d'une SN par la réalisation d'un scanner en cas de fièvre supérieure à 38 °C dans un sous-groupe de 199 patients randomisés, suivie d'une ponction de sinus en cas de signes positifs, permettait le diagnostic chez 80 d'entre eux, soit 40,2 % [7]. Enfin, une étude iranienne récente, utilisant les mêmes méthodes et critères diagnostiques, relevait une incidence de 82 % dans une population de 63 patients en réanimation, en majorité après traumatisme crânien, dont la fièvre persistait depuis 48 h sans porte d'entrée identifiée [8].

Ainsi, l'incidence des sinusites aiguës acquises en réanimation est extrêmement variable selon les séries, de 1,5 à 40,2 %. L'importance de la variabilité peut être expliquée par l'hétérogénéité des populations de patients étudiés et le caractère systématique ou non de la recherche d'une telle complication, voire des techniques diagnostiques utilisées.

Facteurs de risque

L'intubation nasotrachéale semble être le principal facteur de risque, le taux de sinusite en cas d'intubation orotrachéale étant moins important qu'en cas d'intubation nasotrachéale [3, 9, 10]. Dans un groupe de 40 patients randomisés entre intubation trachéale et mise en place d'une sonde gastrique pratiquées par voie orale (n = 18) ou nasale (n = 22), le scanner réalisé au septième jour montrait des signes radiologiques de sinusite chez 22,5 % des patients intubés par la bouche et chez 95,5 % de ceux intubés par le nez ($p < 0,001$). Les auteurs ne précisaient pas si ces patients présentaient des signes infectieux et le résultat d'une éventuelle ponction de sinus n'était pas rapporté [9]. Dans une cohorte de 44 patients ventilés mécaniquement, la fréquence des sinusites diagnostiquées par une échographie était plus importante chez les patients intubés par voie nasale (95 %) que par voie orale (63 %) [10]. À l'inverse, Holzapfel *et al.* ne mettaient pas en évidence de lien statistique entre le mode d'intubation orale ou nasale et l'apparition d'une SN ($p = 0,08$) [4]. Ainsi, bien que cette dernière étude n'ait pas montré de différence significative entre les deux voies d'intubation, la voie orotrachéale doit être privilégiée.

Par ailleurs, divers facteurs potentiellement favorisants doivent être pris en compte : la présence d'un corps étranger dans les cavités nasales, la stase des sécrétions, la colonisation bactérienne, l'immunodépression, la position allongée et la variation de taille de l'ostium sinusien ; mais aussi un traumatisme crânien, la sédation, un score de Glasgow inférieur à 7 et la présence d'un hémosinus à l'admission ; enfin, la présence d'une sonde gastrique par voie nasale et la durée d'intubation [3, 5–7, 9].

Diagnostic

Définition

Une SN est définie sur la conjonction d'une fièvre, la présence d'un niveau hydro-aérique ou d'une opacification du sinus soit sur un scanner soit à l'échographie, et une aspiration sinusienne purulente associée à la présence d'au moins 10^3 UFC/mL de micro-organismes chez un patient intubé, sous ventilation mécanique depuis au moins 48 h [5, 7, 9, 11].

Démarche diagnostique

Examen clinique

Les signes classiques de sinusite (douleur sus-orbitale, céphalées, gonflement local) sont le plus souvent absents dans le contexte de la réanimation et sont difficilement évaluables chez des patients intubés et sédatés. Le jetage nasal purulent et la fièvre ne sont pas spécifiques. Toutefois, une simple fièvre isolée doit faire évoquer une sinusite acquise sous ventilation mécanique. En effet, parmi une cohorte de 351 patients présentant une fièvre inexpliquée, une sinusite infectieuse prouvée était la seule cause trouvée chez 16,2 % d'entre eux et était un facteur contributif chez 13,8 % d'autres [11].

Imagerie

Radiographie classique

L'incidence de Blondeau (*Waters' view* des Américains) a été utilisée dans certaines études [3, 11]. Le principal inconvénient de cette incidence est la qualité médiocre des clichés obtenus en raison de la difficulté à la réaliser correctement chez un patient sédaté et intubé. De plus, le matériel radiologique utilisé dans

le service de radiologie est plus performant que celui disponible au lit du malade. Ainsi, l'incidence de Blondeau n'est pas un examen fiable et ne doit plus être pratiquée en première intention.

Scanner

L'examen le plus fiable et le plus performant est le scanner. La visualisation d'un niveau hydro-aérique ou le comblement de la cavité maxillaire permet de diagnostiquer une sinusite ou d'exclure ce diagnostic si le sinus est normal. Dans les sinusites aiguës, le scanner montre une congestion de la muqueuse sous la forme d'un épaississement hyperdense doublant les parois osseuses de la cavité. Le liquide inflammatoire hypodense se collecte dans les régions les plus déclives. Ces images peuvent être observées dans les cavités maxillaires ethmoïdales, sphénoïdales et frontales. Le critère diagnostique d'une sinusite maxillaire est la présence d'une opacité complète ou d'un niveau hydro-aérique dans un ou les deux sinus [7, 12]. Néanmoins, il s'agit d'un examen relativement coûteux qui nécessite en outre le transport du patient en radiologie. Sa réalisation n'est donc pas dénuée de risque et est impossible chez les patients les plus graves. La recherche systématique d'un comblement sinusien maxillaire par le scanner chez les patients en réanimation n'étant pas envisageable en « routine », cette pathologie est sous-diagnostiquée.

Échographie

Seuls les sinus maxillaires peuvent être explorés par échographie. Cet examen simple et non invasif est réalisable au lit du malade. Les ultrasons traversant l'air et l'os s'il est mince, comme la paroi externe du sinus maxillaire, trois images échographiques sont possibles :

- l'image dite normale est représentée par l'absence de signal en cas de barrière acoustique ;
- un sinusogramme incomplet est défini par la visualisation d'une image hyperéchogène intéressant la paroi postérieure du sinus ;
- un sinusogramme complet délimite une cavité sinusienne hypo-échogène par la visualisation hyperéchogène d'une paroi postérieure se prolongeant vers la paroi interne (Fig. 345.1) [13, 14].



FIG. 345.1 **Sinusogramme complet compatible avec une sinusite aiguë.**

Une première étude comparant l'utilisation de l'échographie par rapport au scanner pour le diagnostic de sinusite chez 41 patients montre que l'échographie a une excellente spécificité, entre 94 et 100 % en fonction du site de la sinusite, et une sensibilité de 100 % [13]. La comparaison de l'échographie à la tomodensitométrie sur 100 images chez des patients intubés sous ventilation mécanique, les deux examens étant réalisés le même jour, montre une excellente concordance entre les données du scanner et celles de l'échographie : celle-ci a une sensibilité de 100 % et une spécificité de 95 % [12]. Dans une étude récente portant sur 120 sinus examinés, l'échographie dépistait 84 images anormales ; 78 cultures du liquide recueilli

après ponction de sinus étaient positives [14]. La sensibilité d'un sinusogramme à l'échographie à prédire une culture de liquide sinusien était ainsi de 100 % et la spécificité de 86 à 100 % en cas de sinusogramme complet [14]. En outre, le passage de la position semi-assise à la position allongée améliore notablement la valeur prédictive de l'échographie. La modification positionnelle, mesure simple, fait disparaître un sinusogramme partiel, traduisant la présence d'une sinusite échographique corroborée par un examen tomodensitométrique consécutif [15].

Ainsi, l'échographie est un examen fiable, non invasif, rapide, indolore, réalisable au lit du malade et facilement reproductible pour le diagnostic de sinusite maxillaire. Il doit être effectué en première intention pour la recherche d'une SN.

Ponction de sinus

Bien qu'en pratique cet examen soit de moins en moins utilisé en réanimation, la ponction de sinus permet à elle seule d'affirmer la présence d'une sinusite infectieuse. Elle met en évidence la présence de micro-organismes à la culture, avec ou sans seuil quantitatif. La ponction de sinus s'effectue à l'aide d'un trocart muni d'un mandrin pointu qui va perforer la cloison entre la fosse nasale et le sinus maxillaire. Une désinfection rigoureuse de la muqueuse nasale doit être réalisée, car une contamination est possible par la flore nasale [7]. Dans l'étude de Rouby portant sur 133 malades présentant des signes tomodensitométriques de sinusite et ayant eu une ponction de sinus, seuls 38 % des patients présentaient effectivement une infection sinusienne [9]. Dans une autre étude, seuls 77 % des patients présentant des signes tomodensitométriques de sinusite avaient une infection de sinus documentée [7]. L'étude de Vandenbussche incluait 53 patients ayant eu 105 ponctions de sinus : la présence de pus était notée dans 21 cas (39,6 %), dont 4 présentaient une sinusite purulente bilatérale [16]. Dans un collectif de 129 patients ayant une radiographie des sinus anormale, la ponction de sinus mettait en évidence du pus dans 84 cas (65,1 %) [11]. De plus, 22 % des 97 patients ayant des signes radiologiques de sinusite équivoques ou absents mais ayant eu une ponction de sinus pour fièvre inexpliquée par ailleurs présentaient une sinusite infectieuse documentée bactériologiquement [11]. Dans l'étude de Vargas, la culture bactériologique du liquide sinusien était positive chez 78 des 84 patients ponctionnés (92,9 %) [14]. Il est donc important de distinguer une sinusite radiologique ou échographique et une sinusite infectieuse, la présence de pus étant très variable d'une série à l'autre, de 38 à 93 % des ponctions. Cependant, le caractère invasif de la ponction, non dénué de risques, et la discordance de ces résultats conduit à s'interroger sur la place de la ponction de sinus en réanimation.

Micro-organismes

La nature et la répartition des micro-organismes présentent quelques différences selon les différentes études, tout en étant relativement similaires. L'analyse de cinq études publiées depuis 1999 [7, 11, 16-18) permet le recensement suivant : 390 micro-organismes ont été cultivés à partir de 217 ponctions de sinus, les bacilles à Gram négatif sont au nombre de 212 (54,36 %), les cocci à Gram positif 125 (32,05 %). Les germes anaérobies sont cultivés 16 fois, *Candida albicans* 22 fois et, en outre, une étude mentionne 15 prélèvements positifs à ces deux derniers germes sans détailler leur répartition ; leur pourcentage cumulé est de 13,59 % des 390 germes cultivés. Cependant, la présence de germes anaérobies est probablement sous-estimée, une étude ayant montré la présence de ce type de bactéries chez 60 % des patients ayant une SN documentée, en association chez les trois quarts de ces patients, isolés dans le quart restant [18]. Les principaux bacilles à Gram négatif trouvés sont les *Pseudomonas*, *E. coli*, les klebsielles, les *Enterobacters* et les *Proteus*. Les principaux cocci à Gram positif sont les streptocoques, *Staphylococcus aureus* et les entérocoques (*Staphylococcus epidermidis* est également souvent mis en évidence). Le tableau 345.1 répertorie les différents micro-organismes trouvés dans ces cinq études. Enfin, la fréquence des prélèvements polymicrobiens est variable, de 29,6 % [11] à 47,6 % [16] et 55 % [7].

Tableau 345.1

Principaux micro-organismes cultivés à partir de ponctions de sinus dans cinq études [7, 11, 16–18] : 390 micro-organismes cultivés dans 217 liquides sinusiens après ponction.

Micro-organismes	Nombre de germes (% du total)
Bacilles à Gram négatif	**212 (54,36 %)**
Pseudomonas	64
Escherichia coli	39
Klebsiella	30
Enterobacter	25
Proteus	16
Citrobacter	11
Haemophilus	10
Acinetobacter	8
Serratia	1
Autres bacilles à Gram négatif	8
Cocci à Gram positif	**125 (32,05 %)**
Streptococcus	47
Staphylococcus aureus	33
Entérocoques	25
Staphylococcus epidermidis	20
Anaérobies	16
Candida albicans	22
Les deux non différenciés [11]	15
Total des deux	53 (13,59 %)

Le pourcentage de cultures de liquide sinusien négatives est variable, certaines ponctions ayant été faites après l'instauration d'une antibiothérapie. La présence de bactéries en concentration inférieure au seuil requis pourrait traduire, en l'absence d'antibiothérapie, une étape intermédiaire dans l'évolution d'une sinusite infectieuse [16].

Complications infectieuses

Pneumopathies nosocomiales

Plusieurs études suggèrent que la présence d'une SN est associée à une plus forte incidence de pneumopathies nosocomiales (PN) [4, 7, 11, 17]. La colonisation oro-nasopharyngée, favorisant la survenue d'une sinusite, peut provoquer un écoulement de sécrétions purulentes dans l'oropharynx, avec inhalation de matériel septique et apparition d'une PN. La survenue d'une sinusite multipliait le risque de survenue d'une PN par 3,8 dans la première étude de Holzapfel [4]. Chez les 54 patients ayant une SN documentée, une PN au(x) même(s) germe(s) était trouvée simultanément 9 fois (16,7 %) [4]. Dans une seconde étude, parmi les 80 patients ayant une SN documentée d'une cohorte de 399 patients, une PN et une SN au(x) même(s) germe(s) étaient simultanément présentes chez 23 d'entre eux ; le même micro-organisme était isolé dans les deux sites dans 10 cas (43,5 %) [7]. Dans une série de 24 patients ayant une sinusite sur le scanner, 10 des 15 ayant une SN documentée avaient simultanément une PN au(x) même(s) germe(s) [17]. La présence concomitante des mêmes germes dans les sinus et le poumon était retrouvée chez 8 des 10 patients ayant une PN au sein d'un collectif total de 18 SN (44,4 %) [18]. Par ailleurs, les mêmes germes étaient trouvés dans le pus sinusien et dans la culture d'aspirations trachéobronchiques chez 42 des 105 patients ayant eu une ponction de sinus (40 %) [11].

Ainsi, le(s) même(s) germe(s) sont retrouvés simultanément dans les sinus et le poumon chez 17 à 45 % des patients ayant une SN, principalement *Pseudomonas*, *Enterobacter* et les streptocoques et *Staphylococcus aureus*. Le dépistage et le traitement des SN pourraient potentiellement prévenir la survenue d'une PN chez les malades sous ventilation mécanique. Cette éventualité reste à prouver dans une étude prospective ayant cet objectif principal.

Bactériémies nosocomiales

Les mêmes germes sont parfois isolés dans les hémocultures et dans les sinus. Dans sa première étude, Holzapfel met en évidence la présence simultanée d'une SN et d'une bactériémie nosocomiale chez 21 des

54 patients ayant une SN. Dans 16 cas, il s'agissait des mêmes germes dans les sinus et les hémocultures [4]. Dans une deuxième série, parmi 80 SN documentées, 21 présentaient aussi une bactériémie ; les mêmes germes étaient présents chez 9 d'entre elles [7]. Cette dernière étude suggérait la multiplication du risque de survenue d'une bactériémie par un facteur de 2,3 chez un patient porteur d'une SN [7]. Dans une autre cohorte de 105 SN, le même germe était présent dans les hémocultures dans 12 cas (11,4 %) [11]. Les germes les plus souvent retrouvés sont des cocci à Gram positif, *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis* et *Streptococcus sp*. Ces données incitent à être vigilant quant à l'apparition d'une bactériémie en présence d'une sinusite infectieuse.

Traitement

Traitement curatif

Le traitement curatif repose essentiellement sur l'antibiothérapie, la place du drainage étant limitée. Cependant, aucune étude méthodologiquement fiable n'a évalué le meilleur traitement possible.

Antibiothérapie

L'antibiothérapie probabiliste à large spectre est prescrite dans un premier temps, adaptée ensuite au germe retrouvé en cas de ponction de sinus éventuelle [7]. Elle tient compte du profil habituel des germes de chaque unité et répond aux recommandations habituelles pour les infections nosocomiales [19].

Autres mesures

Le replacement par voie orale de la sonde d'intubation et/ou la sonde gastrique est préconisé en cas de présence initiale par voie nasale [11, 16, 19].

D'autres mesures considérées comme adjuvantes sont parfois conseillées, mais leur efficacité n'a pas été prouvée : vasoconstricteurs en instillation nasale et rinçage des cavités nasales par du sérum physiologique [11, 19]. Ces mesures relèvent de protocoles locaux particuliers. La corticothérapie, prescrite dans les sinusites communautaires, n'est pas indiquée dans le traitement des SN.

Drainage des sinus

Le drainage des sinus est rarement pratiqué, mais est préconisé en complément d'une antibiothérapie ou en cas d'échec de celle-ci avec persistance d'une fièvre élevée [11, 16]. Une anesthésie locale avec un vasoconstricteur est utilisée. Une sédation courte peut être pratiquée chez le patient conscient. La désinfection du méat est faite à l'aide de chlorhexidine. La présence de pus au niveau du méat lors d'une rhinoscopie est une indication à la ponction. La ponction s'effectue à l'aide d'un trocart muni d'un mandrin pointu, en passant sous le méat inférieur, au niveau de la fente antéropostérieure qui sépare le cornet inférieur en haut et en dedans de la paroi inter-sinusonasale en dehors. Le trocart étant en place, le contenu endosinusien est aspiré à la seringue. Le drain mis en place au travers du trocart permet des irrigations quotidiennes avec du soluté physiologique. L'extrémité du drain doit rester bouchée entre les rinçages.

Traitement préventif

Bien qu'un lien entre sinusites infectieuses et voie d'intubation n'ait pas été formellement démontré, de nombreux auteurs préconisent la voie orale pour l'intubation et la mise en place d'une sonde gastrique afin de prévenir la survenue d'une SN [3, 9, 11, 16].

Le rinçage plusieurs fois par jour des cavités nasales par du soluté physiologique pourrait diminuer la quantité de sécrétions nasales purulentes et prévenir ainsi la survenue d'une sinusite. Cette mesure pourrait venir compléter les soins de bouche et l'aspiration régulière des sécrétions nasales purulentes [20]. L'instillation intranasale d'agents décongestionnants alpha-adrénergiques a permis de réduire significativement la survenue d'une sinusite radiologique [20] ; cependant, le nombre de SN prouvées bactériologiquement n'était pas statistiquement différent.

Conclusion

Ainsi, les SN sont-elles bien une des complications de la ventilation mécanique en réanimation. Leur survenue est de fréquence non négligeable, bien que variable. Une fièvre inexpliquée, notamment en l'absence d'autre foyer, doit conduire à la réalisation d'une échographie sinusienne, examen facilement accessible, fiable, reproductible et non invasif. La visualisation d'un sinusogramme en échographie suffit

pour établir le diagnostic. Les indications de la ponction de sinus restent discutées. Seule la culture positive du liquide sinusien après ponction permet d'affirmer formellement le diagnostic de SN. Une SN peut être à l'origine d'une pneumopathie ou d'une bactériémie nosocomiales. Le dépistage systématique des SN apparaît donc justifié. L'instauration d'une antibiothérapie par voie générale et un rinçage répété des cavités nasales constituent la base du traitement. La prévention repose sur le positionnement des sondes par voie orale et non nasale, et des mesures locales simples. Des études sont nécessaires pour l'établissement de stratégies de traitement et de prévention efficaces.

Références

[1] Boles J.M., Garo B., Garre M. Nosocomial sinusitis in intensive care patients. In: Vincent J.L., ed. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine.* Berlin: Springer-Verlag; 1989:133–140.

[2] Talmor M., Li P., Barie P.S. Acute paranasal sinusitis in critically ill patients: guidelines for prevention, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis.* 1997 Dec;25(6):1441–1446.

[3] Salord F., Gaussorgues P., Marti-Flich J., et al. Nosocomial maxillary sinusitis during mechanical ventilation: a prospective comparison of orotracheal versus the nasotracheal route for intubation. *Intensive Care Med.* 1990;16(6):390–393.

[4] Holzapfel L., Chevret S., Madinier G., et al. Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: results of a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med.* 1993 Aug;21(8):1132–1138.

[5] George D.L., Falk P.S., Umberto-Meduri G., et al. Nosocomial sinusitis in patients in the medical intensive care unit: a prospective epidemiological study. *Clin Infect Dis.* 1998 Sep;27(3):463–470.

[6] Legras A., Malvy D., Quinioux A.I., et al. Nosocomial infections: prospective survey of incidence in five French intensive care units. *Intensive Care Med.* 1998 Oct;24(10):1040–1046.

[7] Holzapfel L., Chastang C., Demingeon G., et al. A randomized study assessing the systematic search for maxillary sinusitis in nasotracheally mechanically ventilated patients. Influence of nosocomial maxillary sinusitis on the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Mar;159(3):695–701.

[8] Noorbakhsh S., Barati M., Farhadi M., et al. Intensive Care Unit nosocomial sinusitis at the Rasoul Akram Hospital: Tehran, Iran, 2007-2008. *Iran J Microbiol.* 2012 Sep;4(3):146–149.

[9] Rouby J.J., Laurent P., Gosnach M., et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Sep;150(3):776–783.

[10] Michelson A., Schuster B., Kamp H.D. Paranasal sinusitis associated with nasotracheal and orotracheal long-term intubation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992 Sep;118(9):937–939.

[11] Van Zanten A.R., Dixon J.M., Nipshagen M.D., et al. Hospital-acquired sinusitis is a common cause of fever of unknown origin in orotracheally intubated critically ill patients. *Crit Care.* 2005 Oct 5;9(5):R583–R590.

[12] Hilbert G., Vargas F., Valentino R., et al. Comparison of B-mode ultrasound and computed tomography in the diagnosis of maxillary sinusitis in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7):1337–1342.

[13] Gianoli G.J., Mann W.J., Miller R.H. B-mode ultrasonography of the paranasal sinuses compared with CT findings. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992 Dec;107(6 Pt 1):713–720.

[14] Vargas F., Bui H.N., Boyer A., et al. Transnasal puncture based on echographic sinusitis evidence in mechanically ventilated patients with suspicion of nosocomial maxillary sinusitis. *Intensive Care Med.* 2006 Jun;32(6):858–866.

[15] Vargas F., Boyer A., Bui H.N., et al. A postural change test improves the prediction of a radiological sinusitis by ultrasonography in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2007 Aug;33(8):1474–1478.

[16] Vandenbussche T., de Moor S., Bachert C., et al. Value of antral puncture in the intensive care patient with fever of unknown origin. *Laryngoscope.* 2000 Oct;110(10Pt 1):1702–1706.

[17] Souweine B., Mom T., Traore O., et al. Ventilator-associated sinusitis: microbiological results of sinus aspirates in patients on antibiotics. *Anesthesiology.* 2000 Nov;93(5):1255–1260.

[18] Le Moal G., Lemerre D., Grollier G., et al. Nosocomial sinusitis with isolation of anaerobic bacteria in ICU patients. *Intensive Care Med.* 1999 Oct;25(10):1066–1071.

[19] Stein M., Caplan E.S. Nosocomial sinusitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2005 Apr;18(2):147–150.

[20] Pneumatikos I., Konstantonis D., Tsagaris I., et al. Prevention of nosocomial maxillary sinusitis in the ICU: the effects of topically applied alpha-adrenergic agonists and corticosteroids. *Intensive Care Med.* 2006 Apr;32(4):532–537.

CHAPITRE 346

ORL et réanimation

P. Gehanno †; B. Barry; C. Halimi

L'ORL est une spécialité souvent sollicitée par les services de réanimation.

Trois types de prestations lui sont schématiquement demandés :

- rechercher la porte d'entrée d'une situation septique endocrânienne, plus rarement pulmonaire ou septicémique, et assurer la prise en charge du foyer infectieux primitif ;
- prendre en charge les problèmes iatrogènes ORL de la réanimation, sinusite et épistaxis favorisés par l'intubation, les investigations endoscopiques et les troubles de l'hémostase ;
- évaluer et prendre en charge les séquelles laryngotrachéales de la ventilation assistée.

Les sinusites et les séquelles de la ventilation assistée sont abordées ailleurs dans cet ouvrage. Nous traiterons essentiellement du problème des portes d'entrée septiques, auquel nous adjoindrons les modalités de la prise en charge locale des cellulites cervicomédiastinales, nous aborderons enfin le traitement des épistaxis graves.

Recherche et prise en charge d'un foyer responsable de situations septiques

Il s'agit essentiellement de complications suppurées endocrâniennes : méningite, abcès et thrombophlébite du sinus caverneux. Il s'agit plus rarement de foyers métastatiques pulmonaires, d'une endocardite, parfois d'une septicémie. Le rôle de l'ORL est de trouver le foyer responsable de la complication septique, d'en faire le diagnostic bactériologique et de le traiter. La prise en charge du foyer infectieux initial est d'autant plus indispensable que le patient ne répond pas au traitement antibiotique et/ou ne s'améliore pas sur le plan général.

Méningites

La méningite est cliniquement patente, la ponction lombaire a retiré un liquide puriforme, le résultat de l'examen bactériologique n'est pas encore connu.

Soit l'examen ORL découvre une otite moyenne aiguë avec un tympan rouge et bombant ou une otorrhée, et il y a la notion d'une otalgie récente, ou bien l'existence d'un traumatisme crânien dans les antécédents ou d'une intervention endonasale dans les jours précédents. Il s'agit très probablement d'une méningite à pneumocoques, ces deux possibilités d'inoculation (otite moyenne aiguë ou brèche ostéo-dure-mérienne traumatique ou iatrogène) sont en effet à l'origine de plus de la moitié des méningites à pneumocoques de l'adulte [1]. La mise en évidence de l'un de ces deux facteurs doit faire considérer *a priori* la méningite comme étant pneumococcique, jusqu'à ce que l'examen bactériologique du liquide céphalorachidien apporte éventuellement la preuve du contraire. La découverte d'une sinusite aiguë est plus rare. Elle peut être également considérée comme un éventuel point de départ à une méningite pneumococcique.

Soit l'examen ORL découvre un foyer otitique chronique. Il existe une perforation de tympan organisée, ancienne, avec une otorrhée intermittente, connue depuis de nombreuses années. Parfois, une simple croûte au niveau de la partie haute du tympan exprime la possibilité d'une atticite chronique cholestéatomateuse. Les méningites ayant pour point de départ une otite chronique, surtout cholestéatomateuse, sont rarement des méningites au niveau desquelles les germes de surinfection aérobies des otites chroniques sont mis en évidence (*Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus*). Plus souvent, la culture du liquide céphalorachidien ne poussera pas [2]. Ces méningites puriformes « aseptiques » doivent être considérées *a priori* comme des méningites à anaérobies où, pour des raisons techniques, ces germes n'ont pu être mis en évidence. En effet, dans ce contexte d'otite chronique, un *Bacteroides fragilis* est parfois isolé

dans le liquide céphalorachidien (LCR). Mais surtout, il a été montré que dans 40 % des cas [3], ces otites chroniques, surtout cholestéatomateuses, ont une surinfection mixte comportant des germes anaérobies, au premier rang desquels *Bacteroides fragilis* est associé aux bactéries aérobies. Cela nous semble suffisant pour suggérer aux réanimateurs d'adjoindre au traitement des antibiotiques actifs sur les anaérobies.

Cas particulier des méningites à *Streptococcus pneumoniae*

Lorsque l'étiologie pneumococcique de la méningite est connue, il revient aux ORL de rechercher une otite aiguë, une sinusite ou une brèche ostéo-dure-mérienne. L'existence d'une brèche ostéo-dure-mérienne est évidente lorsqu'elle est iatrogène, consécutive à un geste de chirurgie endonasale réalisé dans les jours précédents ou lorsque le traumatisme crânien est connu ou récent. En revanche, une brèche traumatique, mais parfois aussi iatrogène, peut avoir été créée plusieurs années auparavant, jusqu'à 40 ans dans notre expérience personnelle. En l'absence de foyer infectieux aigu, l'hypothèse d'une fistule durale devra être retenue en priorité. À plus forte raison si le patient a déjà présenté une méningite à pneumocoque. La mise en évidence de la brèche résultera essentiellement de l'imagerie par tomodensitométrie. L'examen devra concerner l'étage antérieur de la base du crâne et le rocher. Lorsque la brèche est au niveau du rocher, la fuite de liquide céphalorachidien se fait par la voie de la trompe d'Eustache et la liquorrhée peut être totalement méconnue du patient. La mise en évidence par otoscopie et tympanométrie d'un épanchement au niveau de l'oreille moyenne est la clé de ce diagnostic. Une paracentèse peut être effectuée, elle va montrer un liquide clair au sein duquel il faut faire une recherche de glucose et un dosage de la bêta-2-transferrine. La notion de méningite pneumococcique récidivante accrédite très fortement la notion d'une brèche ostéo-dure-mérienne et doit conduire à une recherche obstinée.

Prise en charge du foyer responsable

Le prélèvement bactériologique du foyer initial, lorsqu'il est possible par écouvillon, paracentèse ou prélèvement d'une otorrhée, est systématique pour documenter l'infection.

L'otite aiguë guérit habituellement avec le traitement antibiotique de la méningite. En revanche, lorsque la méningite n'évolue pas favorablement, il faut intervenir sur le foyer otitique, même si les signes otoscopiques ont régressé. Un examen tomodensitométrique centré sur les rochers, si le patient est mobilisable, peut mettre en évidence une opacité résiduelle des cellules mastoïdiennes, c'est un argument d'importance pour décider d'une intervention otologique. Mais si un scanner ne peut pas être pratiqué, il suffit d'avoir eu connaissance de l'otite aiguë pour que l'on décide d'une intervention otologique exploratrice, geste bénin, peu invasif, qui n'aggravera pas l'état du patient, mais qui peut conduire à découvrir des lésions ostéitiques limitées, dont l'éradication peut transformer le cours évolutif de la méningite dans un sens favorable.

Lorsqu'il s'agit d'une otite chronique, il faudra de toute façon effectuer une intervention d'éradication des lésions ostéitiques et cholestéatomateuses. Cette intervention peut être réalisée lors de la convalescence du patient. Elle sera faite en urgence cependant si, comme nous l'avons mentionné dans le cadre d'une étiologie otitique aiguë, l'évolution de la méningite n'est pas rapidement favorable.

La cure d'une fistule de liquide céphalorachidien n'est jamais une urgence. Cependant, dans un cas personnel où la fuite était massive, dans une cavité d'évidement pétromastoïdien, et alors que la méningite ne s'améliorait pas, seule la fermeture de la fistule a permis la guérison de la méningite.

Les sinusites responsables de complications endocrâniennes sont le plus souvent des sinusites ethmoïdales ou sphénoïdales, exceptionnellement maxillaires. Ce foyer infectieux sinusien va le plus souvent répondre au traitement antibiotique. En l'absence d'amélioration sous traitement de la méningite, un geste chirurgical endonasal avec prélèvement bactériologique est nécessaire. Rarement, un traitement chirurgical secondaire de la sinusite sera nécessaire (surinfection d'une sinusite chronique).

Abcès endocrâniens

L'étiologie des foyers suppurés endocrâniens est actuellement plus volontiers d'origine sinusienne qu'otitique. Cependant, les foyers otitiques chroniques peuvent être à l'origine soit d'abcès extraduraux, soit d'abcès métastatiques intracérébraux. Les foyers sinusiens peuvent être responsables d'abcès extraduraux, surtout pour ce qui concerne le sinus frontal, mais aussi, avec la même étiologie frontale, d'empyèmes sous-duraux qui représentent une urgence neurochirurgicale. Les abcès intracérébraux métastatiques sont fréquemment à streptocoque ou à germes anaérobies, caractérisés radiologiquement, dans certains cas, par un niveau hydro-aérique. Toutes les localisations anatomiques de sinusite, quelle que soit leur évolutivité, aiguë ou chronique, peuvent être à l'origine d'abcès intraparenchymateux. La recherche de ces foyers sinusiens doit être la priorité en cas d'abcès cérébral.

Thrombophlébites du sinus caverneux

Un patient fébrile, obnubilé, souvent après une crise comitiale inaugurale, présente un œdème palpébral uni- ou bilatéral avec une exophtalmie et une parésie ou une paralysie des nerfs oculomoteurs et, si l'état de conscience permet de la rechercher, une hypoesthésie de la branche frontale du nerf trijumeau (au niveau de la région frontale antérieure et antérolatérale). L'ensemble de ces signes ophtalmologiques, associés à l'atteinte du V1, réalise le tableau achevé du syndrome du sinus caverneux et rend très probable le diagnostic de thrombophlébite. L'étiologie est cutanée :(suppuration cutanée de l'aile du nez ou de l'angle interne de l'œil) ou ~~bien~~, plus fréquemment dans notre expérience, sinusienne, essentiellement au niveau du sinus sphénoïdal. La sinusite sphénoïdale doit être recherchée par un examen tomodensitométrique. L'injection au cours du scanner, ou mieux, la réalisation d'une angio-IRM pourront montrer l'amputation du sinus caverneux. Les portes d'entrée sinusiennes partagent avec les origines cutanées une fréquente étiologie staphylococcique montrée par une hémoculture fréquemment positive.

Le pronostic vital demeure extrêmement péjoratif avec un taux de mortalité aux alentours de 50 à 80 % des cas.

L'absence d'amélioration franche de la symptomatologie clinique doit conduire à réaliser une trépanation du sinus sphénoïdal par voie endonasale sous guidage endoscopique. Ainsi que nous l'avons suggéré dans la méningite otogène, il faut, en cas de réponse mauvaise ou peu convaincante au traitement antibiotique, exécuter rapidement un geste simple peu invasif, seul susceptible d'éradiquer immédiatement un gîte bactérien, source d'ensemencement persistant malgré l'antibiothérapie générale.

Foyers pulmonaires métastatiques illustrés par le syndrome de Lemierre

Le syndrome de Lemierre, autrement appelé syndrome « angine-infarctus », s'observe au cours d'une septicémie à *Fusobacterium necrophorum* dont le point de départ est une infection cervicofaciale, habituellement une angine compliquée ou non d'abcès péri-amygdalien, mais aussi dentaire, sinusien ou ethmoïdofrontal. Ce syndrome septique va comporter l'association d'une thrombose de la veine jugulaire interne et d'un foyer pulmonaire.

Quelques jours après, une angine survient, un état septique sévère avec fièvre élevée, hyperleucocytose, torticolis douloureux et douleurs thoraciques, d'apparition assez brutale. Le cou est tuméfié du côté douloureux et l'examen montre un fuseau sensible à la palpation le long du bord antérieur du sternocléidomastoïdien.

La radiographie thoracique montre des images variables : soit un infiltrat éventuellement bilatéral, soit une image cavitaire avec parfois un épanchement pleural associé. L'échographie Doppler confirme l'existence d'une thrombophlébite de la jugulaire interne. L'hémoculture affirme le lien entre ces diverses localisations septiques en revenant positive à *Fusobacterium necrophorum*.

La ligature de la veine jugulaire interne ne se justifie que si, malgré le traitement, des décharges bactériennes persistent [4]. Quant au foyer primitif, à ce stade de l'évolution, un abcès péri-amygdalien (phlegmon de l'amygdale) a été habituellement traité, mais la présence d'une collection peut nécessiter un geste de drainage [5].

Prise en charge locale des cellulites cervicomédiastinales extensives

Prise en charge

Les cellulites cervicomédiastinales succèdent à une porte d'entrée banale, dentaire ou pharyngée. Ce sont des infections mixtes aéro- et anaérobies. Tous les types d'anaérobies stricts ont été retrouvés, *Streptococcus pyogenes* est le plus fréquent des non anaérobies stricts. Cependant, des bactéries à Gram négatif, commensales de la cavité buccale chez les sujets alcoolotabagiques, peuvent être isolées d'emblée ou secondairement.

Les lésions anatomiques associent une nécrose qui atteint toutes les structures tissulaires (muscle, glandes salivaires, thyroïde, muqueuse et peau), des thromboses vasculaires et parfois des érosions artérielles. Les épanchements purulents putrides dissèquent les gaines aponévrotiques, favorisant l'extension de l'infection. Ces nécroses tissulaires, liées aux toxines bactériennes, peuvent s'accompagner de la production de gaz, à l'origine d'une crépitation neigeuse sous-cutanée. Ces variétés de gangrènes gazeuses sont particulièrement sévères en raison de leur rapidité évolutive et de leur propension à atteindre, en quelques heures, les espaces

médiastinaux. Le diagnostic est essentiellement clinique chez un sujet hautement fébrile, présentant des antécédents de soins dentaires ou d'angines chez qui on note diversement associés une douleur pharyngée et parfois un trismus, une dyspnée ayant pu nécessiter une intubation avant le transfert et surtout des modifications du cou qui distinguent deux variétés anatomocliniques.

Le plus souvent, il s'agit d'une forme adénophlegmoneuse, le cou est unilatéralement rouge, tendu et douloureux (Fig. 346.1).



FIG. 346.1 Cellulite cervicale : tuméfaction cervicale antérieure avec peau tendue et douloureuse.
Noter la disparition de la pomme d'Adam.

Plus rarement, il s'agit d'une forme gangréneuse avec crépitations. Le cou est moins tendu, il est augmenté de volume et un emphysème sous-cutané efface les reliefs osseux. Si un scanner peut être pratiqué, il permettra de montrer les zones d'épanchement et surtout une éventuelle extension endothoracique. Mais si l'état hémodynamique du patient est trop précaire, il n'est nécessaire ni au diagnostic, ni aux décisions thérapeutiques.

Le degré d'urgence de l'intervention chirurgicale est fondé sur l'état général du patient et la situation locale. Soit il s'agit d'une forme gangréneuse avec une crépitation neigeuse qui s'étend rapidement sur les téguments cervicothoraciques : il faut alors intervenir d'extrême urgence. Soit il s'agit d'une forme adénophlegmoneuse, l'état général du patient, en particulier l'existence d'une intolérance hémodynamique, va déterminer l'heure de l'intervention : l'urgence est moins grande.

Le principe du traitement est l'évacuation des collections purulentes et des sérosités nécrotiques cloisonnées dans les diverses loges anatomiques du cou, ainsi que la résection des tissus nécrosés, quels qu'ils soient. Les veines thrombosées doivent être ligaturées et réséquées. L'abord se fait parfois par voie endobuccale. Une cervicotomie unilatérale ou bilatérale en U d'une région mastoïdienne à l'autre permet d'explorer et d'ouvrir la totalité des loges anatomiques du cou en effondrant les barrières aponévrotiques et en réséquant, à la demande, les masses musculaires et glandulaires nécrosées. L'espace rétro-œsophagien est toujours exploré jusque dans le médiastin postérieur. Le médiastin antérosupérieur, au-devant de la trachée, peut être également exploré par voie d'abord cervicale si nécessaire. En fin d'intervention, des drainages par tube siliconé sont mis en place par paires pour irrigation et réaspiration du liquide de lavage. Il n'est pas réalisé de suture cutanée, mais une interposition, entre les plans profonds et le lambeau cutané, de champs tissés, imprégnés de Bétadine® et de lames. Si l'exploration chirurgicale cervicale ou le scanner montrent une collection médiastinale non accessible par voie cervicale, il faudra effectuer une thoracotomie par voie latérale, ou plus exceptionnellement par sternotomie. Une trachéotomie doit être discutée si les

soins en réanimation sont prolongés. La présence d'une pleurésie purulente justifie la mise en place de drain, l'existence d'une péricardite va nécessiter une ponction sous-xiphoïdienne.

Soins postopératoires

Les drains vont permettre des lavages à l'eau oxygénée bétadinée toutes les 8 heures, le pansement est refait toutes les 24 heures, sous anesthésie générale, soit au lit du malade, soit au bloc opératoire, en fonction de l'aspect local. La poursuite des nécroses tissulaires nécessitera des résections itératives. Ces résections peuvent conduire à des délabrements musculaires et glandulaires majeurs. Lorsque l'évolution locale et générale est favorable, la fermeture cutanée peut être envisagée, il ne faut pas la différer si le malade va bien et si le pansement cervical est propre. Si une résection cutanée pour nécrose a été nécessaire, une greffe cutanée sera réalisée.

Parfois, malgré un contrôle cervical correctement réalisé et répété, l'état septique se prolonge ou s'aggrave, faisant redouter la persistance d'une collection purulente non encore évacuée et bien entendu probablement médiastinale (Fig. 346.2). La réalisation d'un nouveau scanner est très contributive à ce diagnostic, mais sa valeur n'est pas absolue. Finalement, ce sont parfois des éléments cliniques qui vont emporter la décision d'une thoracotomie exploratrice : persistance de l'état septique et intolérance hémodynamique nécessitant l'administration continue de drogues vasopressives. Ce choc septique, d'ailleurs, est parfois d'une intensité telle qu'il contre-indique le transfert du patient vers le scanner. Ainsi, la décision d'une thoracotomie peut n'être fondée que sur la conjonction de cette intolérance hémodynamique avec un état septique qui se poursuit [6–9]. À cette prise en charge chirurgicale s'associe une prise en charge médicale en réanimation avec une antibiothérapie initialement probabiliste (association d'une céphalosporine de troisième génération et d'un imidazolé) qui sera secondairement adaptée en fonction de l'antibiogramme des germes prélevés en peropératoire.

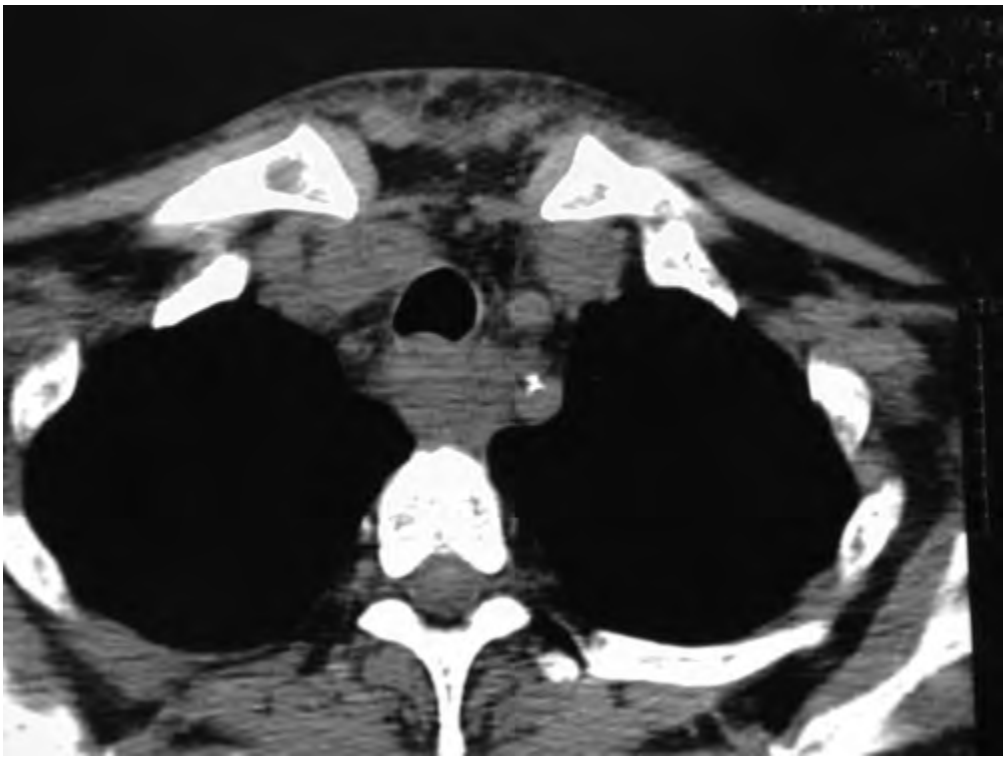


FIG. 346.2 **Tomodensitométrie : extension au médiastin antérieur d'une cellulite cervicale avec plages de nécrose.**

Traitement des épistaxis graves

La survenue d'épistaxis reste un motif fréquent d'intervention des ORL en réanimation. Alors qu'elle était fréquemment liée à l'intubation nasotrachéale devenue exceptionnelle, ce sont les investigations nécessaires à la réanimation (poses de sonde, fibroscopies, soins locaux) et surtout les traitements anticoagulants et de plus en plus l'ECMO (extracorporelle membrane oxygénation) qui sont en cause. De plus en plus, on évite les méchages avec des mèches dont l'ablation sera nécessaire et traumatique. Et ce d'autant que le patient a des troubles de la coagulation.

Épistaxis immédiate lors de l'intubation nasale

Devenue exceptionnelle, elle doit être vue par l'ORL afin d'anticiper l'extubation. Si l'épistaxis cède rapidement, éventuellement aidée en cela d'un méchage autour de la sonde avec une mèche de Surgicel®, éventuellement coupé en deux dans le sens de la longueur, il ne faut pas extuber le patient. En revanche, si l'épistaxis est abondante et ne présente aucune tendance à la résolution, s'extériorisant à la fois par le vestibule narinaire et la cavité buccale, il faut craindre un arrachement du cornet inférieur qui va nécessiter un tamponnement très serré, notamment au niveau de la partie postérieure de la fosse nasale, au lieu d'émergence de l'artère sphénopalatine ou de ses branches. Dans ce cas, il faut réintuber par la bouche et demander à l'ORL d'effectuer la mise en place de Surgicel® et, si cela ne suffit pas, un tamponnement postérieur associé à un tamponnement antérieur par une sonde à double ballonnet. La sonde est laissée en place pendant 2 à 3 jours. En cas d'échec, il peut être nécessaire de conduire le patient au bloc d'ORL afin que soit effectuée une coagulation sélective sous guidage endoscopique.

Épistaxis sans sonde d'intubation nasale

Ces épistaxis sont devenues rares depuis que l'intubation se fait préférentiellement par voie buccale. Elles peuvent survenir après tentative de mise en place d'une sonde gastrique ou chez des patients qui présentent des troubles spontanés ou iatrogènes de l'hémostase. Dans ce dernier cas, un méchage par des mèches résorbables est préférable car il évite les traumatismes muqueux. Les épistaxis sont habituellement traitées par un premier tamponnement antérieur, parfois par un second, puis, en cas d'échec ou de saignement postérieur, par un tamponnement postérieur avec une sonde à double ballonnet. En cas de récidive de l'épistaxis lorsque la sonde est dégonflée, deux solutions sont possibles :

- le recours au radiologiste interventionnel qui effectue une embolisation par cathétérisme sélectif de l'artère sphénopalatine. Cette technique nécessite une équipe entraînée et peut être envisagée chez des patients qui ont des troubles importants de l'hémostase ;
- un abord chirurgical direct avec ligature d'une (ou des deux) artère(s) sphénopalatine(s) par voie d'abord endonasal sous guidage endoscopique. Si l'hémorragie persiste, il faudra envisager de coaguler les artères ethmoïdales en réalisant une orbitotomie à l'angle interne de l'œil, mais dans ce type de traumatisme, qui concerne surtout le segment inférieur de la fosse nasale, cette situation est rarissime. Il peut être prudent, pour éviter la constitution de synéchies entre la paroi externe de la fosse nasale et la cloison, de mettre en place une attelle en silicone Silastic® qui sera retirée 15 jours plus tard. Cette technique endonasale est rapide et le plus souvent efficace, elle doit être réalisée au bloc opératoire lorsque l'état du patient le permet. Elle est difficile chez les patients qui ont des troubles importants de l'hémostase. Moshaver *et al.*, dans une étude comparant ligature et méchage, montre l'efficacité de la coagulation endonasale chez 90 % des patients et une réduction de la durée d'hospitalisation [10]. La plupart des études montrent un taux de succès de plus de 90 % et le choix entre ligature et embolisation doit tenir compte des comorbidités du patient et des compétences des équipes chirurgicale et radiologique présentes [11].

Références

[1] Forestier E. Stratégie de prise en charge (diagnostic, surveillance, suivi) d'une méningite aiguë communautaire présumée bactérienne de l'adulte. *Med Mal Infect.* 2009;39(7-8):606–614.

[2] Barry B., Delattre J., Vié F., et al. Otogenic intracranial infections in adults. *Laryngoscope.* 1999 Mar;109:483–487.

[3] Mathews T.J., Oliver S.P. Bacteriology of mastoïditis (a five year experience at Grooter Schuur Hospital). *J Laryngol Otol.* 1988;102:397–398.

[4] Ruiz C., Labajo D., Vilas I., et al. Thoracic complications of deeply situated serous neck infectious. *J Cranio Maxillofac Surg.* 1993;21:76–81.

[5] Righini C.A., Karkas A., Tourniaire R., et al. Lemierre syndrome: study of 11 cases and literature review. *Head Neck.* 2014 Jul;36(7):1044–1051.
[6] Moreno S., García Altozano J., Pinilla B., et al. Lemierre's disease: postanginal bacteremia and pulmonary involvement caused by Fusobacterium necrophorum. *Rev Infect Dis.* 1989;11(2):319–324.
[7] Mathieu D., Neviere R., Teillon C., et al. Cervical necrotizing fasciitis: clinical manifestations and management. *Clin Infect Dis.* 1995;21:51–56.
[8] Tran Ba Huy P. Cellulites cervicofaciales. *Rev Prat.* 2013 Jun;63(6):755–758.
[9] Levine T., Wurster C., Krespi Y. Mediastinitis occuring as a complication of odontogenic infections. *Laryngoscope.* 1986;96:747–750.
[10] Moshaver A., Harris J.R., Liu R., et al. Early operative intervention versus conventional treatment in epistaxis: randomized prospective trial. *J Otolaryngol.* 2004;33:185–188.
[11] Rudmik L., Smith T.L. Management of intractable spontaneous epistaxis. *Am J Rhinol Allergy.* 2012 Jan-Feb;26(1):55–60.

CHAPITRE 347

Chirurgie maxillofaciale, stomatologie et réanimation

A. Rigolet

Les réanimateurs sont confrontés de manière quotidienne à des problèmes intéressant la sphère oropharyngée. Discipline souvent mal connue, la chirurgie maxillofaciale et stomatologie reste opaque pour de nombreux médecins. Les patients de réanimation ont néanmoins fréquemment des pathologies de son ressort. Les luxations dentaires et les hémorragies endobuccales sont des causes fréquentes de recours au chirurgien maxillofacial.

Il est important de connaître d'une part le contexte dans lequel elles surviennent et d'autre part le traitement qu'elles imposent.

Hygiène buccale

Elle est essentielle. L'accroissement de la charge bactérienne et la modification de la flore chez les patients de réanimation rendent son maintien indispensable pour la prévention des complications tant locales que respiratoires et septiques.

Le brossage des dents, éventuellement additionné d'un bain de bouche complémentaire à base de chlorhexidine ou de polyvidone iodée, reste le meilleur moyen de maintenir une bonne hygiène, quand il est réalisable.

Chez le malade sédaté et ventilé, cette attitude est plus complexe à mettre en œuvre, quoique réalisable. La présence d'une mucite (d'origine médicamenteuse, radiothérapique ou aplasique) est un facteur limitant. En cas de stade modéré (I à II selon les stades de l'OMS), l'adjonction d'anesthésique local (Xylocaïne® visqueuse, par exemple) permet de poursuivre ce protocole en utilisant une brosse à dents adaptée (ultra-souple, type postopératoire).

Lorsque le brossage n'est pas réalisable, les soins habituels utilisant des tampons imbibés d'antiseptiques sont à réaliser scrupuleusement.

Les bains de bouche utilisés en pratique courante (Hextril®, Eludril®, Givalex®, Alodont®, etc.) contiennent tous de l'alcool en proportion variable qui peut être responsable de gingivite (donc de douleurs) et de saignements. Seule la polyvidone iodée (Bétadine® solution pour bain de bouche) n'en contient pas et peut avoir un intérêt en cas de muqueuse abîmée.

Traumatismes dentaires

Les traumatismes alvéolodentaires sont une des complications des intubations difficiles. Les contraintes, malgré l'emploi d'un protège-dents, sont majeures dans la région des incisives centrales maxillaires, expliquant la fréquence élevée des traumatismes alvéolodentaires sur les dents 11 et 21 (Fig. 347.1).

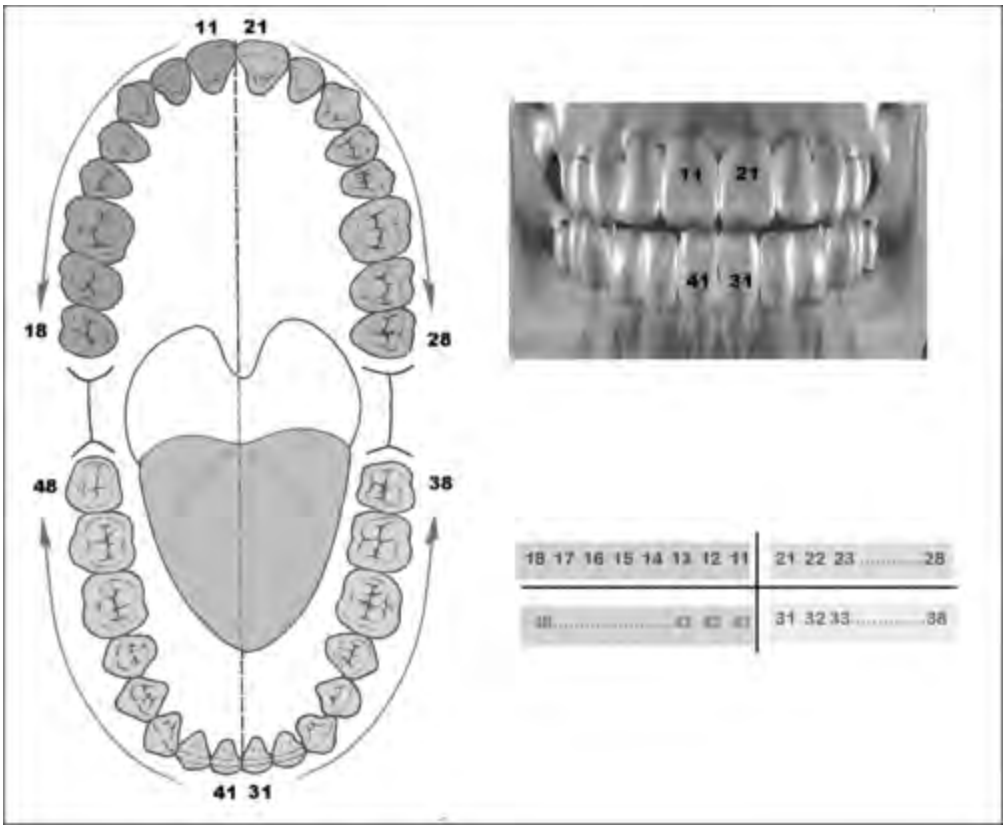


FIG. 347.1 **Numérotation dentaire.**

Le terrain est le plus souvent celui d'une parodontopathie chronique, d'un état dentaire caractérisé par de nombreuses caries, la présence de racines résiduelles et d'une rétraction gingivale majeure.

Différents types de traumatismes alvéolodentaires peuvent survenir [1] : luxation partielle sans déplacement, luxation partielle avec déplacement, luxation totale, intrusion.

Formes cliniques

Luxation partielle sans déplacement (subluxation)

La luxation partielle sans déplacement ou subluxation résulte d'une atteinte des fibres ligamentaires du parodonte. La dent est douloureuse à la palpation et à la percussion. Un liseré hémorragique peut exister le long de la sertissure gingivale. Le diagnostic est alors posé au réveil ou dans les jours suivants. Le traitement comporte des antalgiques et une alimentation molle pendant une dizaine de jours.

Luxation partielle avec déplacement

La luxation partielle avec déplacement réalise une fracture alvéolodentaire dans une direction autre qu'axiale. Le cas le plus typique a lieu au cours d'une intubation avec la luxation vestibulaire d'une incisive supérieure centrale, avec fracture du versant vestibulaire de l'alvéole et déchirure gingivale.

Luxation totale

La luxation totale ou expulsion dentaire est l'avulsion de la dent qui déshabite son logement alvéolaire. Dans bon nombre de cas, la réimplantation est malheureusement impossible compte tenu de l'état parodontal préexistant.

Intrusion dentaire

L'intrusion dentaire consiste en une impaction de la dent dans l'os alvéolaire. Cet accident est peu fréquent au cours des manœuvres d'intubation.

Traitement

Les indications thérapeutiques [2–4] dans les traumatismes alvéolodentaires peuvent se résumer ainsi (Tableau 347.1).

Tableau 347.1

Indications thérapeutiques des traumatismes alvéolodentaires.

Type de lésion	Conduite à tenir	Durée
Luxation partielle non déplacée	Surveillance	3 semaines
Luxation partielle déplacée	Réduction + contention	6 semaines
Luxation totale	Réimplantation (6 h) + contention	6 semaines minimum

Réimplantation

En cas de luxation totale, la dent est rincée dans du sérum physiologique puis doit être réimplantée dans les 6 h (au mieux moins de 4 h).

Le pronostic est d'autant meilleur que :

- le geste est précoce ;
- le ligament alvéolodentaire est préservé ;
- l'état du parodonte est satisfaisant ;
- le sujet est jeune.

Contention

Elle peut être réalisée de deux manières :

- pose d'un arc chirurgical et ligatures en berceau ;
- pose de brackets (système en métal ou en céramique de fixation) du type utilisé en orthodontie. Cette dernière méthode est préférable car moins agressive mais rarement possible en urgence.

Surveillance

Elle est au mieux assurée par le chirurgien-dentiste du patient afin de vérifier la vitalité dentaire à distance de l'épisode traumatique.

Cellulites diffuses cervicofaciales

Terrain

Il n'y a pas de terrain particulier à ce type de cellulite et un mauvais état dentaire n'est pas indispensable pour sa survenue. Comme pour les cellulites communes, une étiologie dentaire est habituellement le facteur déclenchant ; le terrain n'est pas obligatoirement déficient [5].

Physiopathologie

La cellulite est un processus infectieux localisé dans les tissus mous, principalement sous-cutanés, dont les limites sont plus ou moins nettes. Il faut donc distinguer les cellulites diffusées, formées par extension d'une cellulite circonscrite, des cellulites diffuses dont le pronostic est plus grave.

L'évolution se fait habituellement à partir d'une phase séreuse vers une phase collectée dans un délai allant de quelques heures à quelques jours.

Le phlegmon est une cellulite diffuse et l'abcès une cellulite circonscrite. Les cellulites diffuses ne font pas suite à des cellulites circonscrites : elles sont d'emblée diffuses.

La présence d'un emphysème sous-cutané signe la présence de germes anaérobies responsables de nécroses tissulaires parfois extensives.

La cause est le plus souvent banale : périodontite aiguë, extraction simple, traitement endodontique. Aucun germe spécifique n'est rattaché à ce type de cellulite : il s'agit le plus souvent d'une flore polymicrobienne et les mécanismes de défense du patient sont le plus souvent intacts.

Il s'agit donc d'une infection grave avec au plan local nécrose tissulaire, galopante dans les formes diffuses avec un pronostic pouvant être réservé.

Clinique

L'installation est brutale. Le tableau clinique [6] est dominé par une tuméfaction molle, rapidement inflammatoire, non fluctuante initialement, peu douloureuse, qui prend rapidement une consistance ligneuse. Un trismus serré est quasi constant en cas d'atteinte molaire (par irritation des muscles masticateurs). La fièvre est marquée (> 38,5 °C).

La zone inflammatoire progresse rapidement en cas de cellulite diffuse (intérêt de la délimitation au marqueur à horaires réguliers).

Évolution

Elle est parfois catastrophique en cas de retard de traitement.

Les artères atteintes par le processus nécrotique peuvent donner lieu à des hémorragies cataclysmiques. Les veines thrombosées sont responsables d'un œdème très important, parfois cause d'asphyxie.

L'extension cervicale est fréquente avec atteinte médiastinale possible (souvent uniquement de type inflammatoire quand le diagnostic et le traitement sont initiés rapidement).

La littérature montre un taux de mortalité pouvant atteindre 30 % [7]. Dans les centres habitués à traiter ce type de pathologie, la mortalité est très inférieure.

Traitement

Il est urgent et médico-chirurgical :

- antibiothérapie à large spectre associée à un anti-anaérobie [8]. L'utilisation d'aminosides peut être nécessaire à la phase initiale pour limiter le sepsis ;
- mise à plat et drainage large des zones collectées ou emphysémateuses. Ces drainages peuvent être limités à une voie endobuccale, ou extensifs, avec de vastes incisions cutanées cervicales ;
- traitement du foyer infectieux initial (souvent avulsion de la dent causale) ;
- reprises chirurgicales autant que nécessaire pour obtenir des pansements propres ;
- irrigations pluriquotidiennes sur les lames ou drains (trois fois par jour minimum ; en dessous de ce seuil, les irrigations sont inefficaces) ;
- trachéotomie si nécessaire.

Diagnostic différentiel

- Thrombophlébites faciales et craniofaciales.
- Fasciite nécrosante.
- Ostéites diffuses des maxillaires.
- Infections cutanées.

Parotidites aiguës de l'adulte

Terrain

Les parotidites aiguës purulentes de l'adulte sont rares. Elles reconnaissent comme facteurs favorisants :

- état cachectique ;
- immunodépression ;
- psychotiques sous traitement neuroleptique lourd ;
- personnes âgées.

Physiopathologie et bactériologie

L'infection se développe le plus souvent par voie canalaire ascendante rétrograde, favorisée par la diminution du flux salivaire (traitements neuroleptiques, personnes âgées, déshydratation). Les germes sont dans 40 % des cas *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* et *Streptococcus hæmolyticus*, et dans 8 % des cas des pneumocoques et colibacilles. La listériose est responsable de quelques cas après chirurgie digestive et transplantation rénale [9].

Clinique

Cliniquement, la survenue de ces parotidites est brutale ou progressive chez un sujet débilité. L'atteinte est unilatérale, rarement bilatérale. Il y a une tuméfaction parotidienne avec érythème cutané. L'ostium du canal de Sténon est rouge et turgescent, la salive est purulente. Une stomatite peut être associée. La douleur est importante, aggravée par la mastication. L'état général est altéré avec hyperthermie, tachycardie. Non traitée, la tuméfaction augmente, accompagnée d'un trismus, d'otalgies et parfois de fistulisation cutanée. Il y a un syndrome inflammatoire avec hyperleucocytose à polynucléaires. La salive est prélevée en vue d'un examen bactériologique. La pathologie responsable est, si possible, traitée.

Traitement

La parotidite est contrôlée par une hygiène buccale stricte, des antiseptiques buccaux et une antibiothérapie à tropisme salivaire. La durée du traitement doit être prolongée, au moins quinze jours, afin d'obtenir une bonne stérilisation de la glande et d'éviter des épisodes de réchauffement sur des foyers résiduels pouvant conduire à une parotidite chronique.

Une petite incision cutanée de drainage est pratiquée en cas de risque de fistulisation cutanée. La mise en place d'une lame de drainage peut être nécessaire en cas de collection abondante permettant de réaliser des irrigations itératives.

Escarre du cuir chevelu

L'escarre du cuir chevelu se rencontre plus particulièrement chez les patients restant souvent plusieurs jours dans la même position, principalement en décubitus dorsal. Cette nécrose est située en région occipitale haute, sa surface est variable, correspondant généralement à la zone délimitée par l'appui céphalique. Sa profondeur est également variable, allant de la simple atteinte épidermique jusqu'à la disparition de tout le revêtement, y compris le périoste [10]. La prévention par le *nursing* est donc essentielle.

En cas de nécrose peu profonde, des soins locaux comprenant une détersion active et des pansements gras quotidiens peuvent suffire à obtenir une cicatrisation dirigée de bonne qualité. Dans d'autres cas, la cicatrisation dirigée n'est pas suffisante et il convient d'effectuer après détersions et bourgeonnement une greffe de peau mince. Enfin, lorsque l'os crânien est mis à nu, il convient d'effectuer des perforations de la table externe de l'occipital jusqu'au diploé, afin de favoriser la reconstitution du périoste et permettre, dans un second temps, d'apposer une greffe de peau mince. Dans certains cas très étendus, la réalisation de lambeaux peut se révéler nécessaire.

Quelle que soit la profondeur de la lésion, les séquelles comporteront au minimum une zone alopécique résiduelle de la taille de l'escarre.

Traumatismes balistiques

Les traumatismes balistiques de la face sont relativement fréquents en pratique civile (tentative d'autolyse, agression ou plus rarement accident). Les traumatismes balistiques par arme à feu sont dus, le plus souvent, à des engins à basse vélocité. Ils surviennent également avec d'autres projectiles : éclatement de disques à meuler, rupture de chaîne ou de câble, etc. Les lésions varient en fonction du type d'agent vulnérant. En raison de la diversité des charges responsables, ces traumatismes balistiques sont hétérogènes de par la gravité et l'importance des lésions maxillofaciales observées [11–13].

Les lésions tissulaires s'effectuent par deux mécanismes :

- lacération et écrasement (principal mécanisme impliqué avec les projectiles à basse vélocité) ;
- *blast* (onde de choc et cavitation des projectiles à haute vélocité). L'orifice d'entrée est variable selon le projectile.

L'œdème est rapidement important, les tissus sous-cutanés sont nécrosés, les muscles dévitalisés se décolorent et les fractures osseuses sont comminutives avec des fragments projetés dans les tissus adjacents.

Le bilan lésionnel initial est réalisé par une TDM craniofaciale. Il est important d'identifier le projectile ainsi que le type d'arme afin de préciser la sévérité et l'étendue des lésions.

Les lésions initiales ne sont pas fixes. L'effet du *blast* est responsable de lésions ischémiques secondaires et d'œdème très important surajouté. Une réévaluation à J2-J3 est essentielle.

Tant que les structures intracrâniennes ne sont pas touchées, le pronostic vital de ces traumatismes balistiques, même très délabrants, est bon. Une antibiothérapie et une prophylaxie antitétanique sont instaurées.

Une trachéotomie première est souvent indispensable.

La prise en charge s'effectue en deux temps [14] :

- initialement, un parage des tissus nécrosés. Dans les fractures compliquées, la contention est effectuée à l'aide de fixateurs externes ou broches de Kirschner. Lors de pertes de substances importantes, celles-ci sont respectées, dans l'attente d'une réparation secondaire. Celle-ci pourra être réalisée après évaluation des dégâts définitifs dus au *blast* (environ une semaine). Les fosses nasales sont maintenues libres à l'aide de sondes à ballonnet, en attendant également la réparation ;
- secondairement, et après réévaluation, les reconstructions sont effectuées, faisant appel à de multiples procédés : lambeaux micro-anastomosés ou pédiculés, greffes osseuses ou cutanées, etc. Des plasties complémentaires sont généralement nécessaires.

Traumatisé maxillofacial en réanimation avec blocage intermaxillaire

Le traumatisme facial en réanimation s'inscrit le plus souvent dans un contexte de polytraumatisme ; celui-ci est alors associé à des lésions neurochirurgicales, viscérales ou orthopédiques.

Le blocage intermaxillaire est réalisé en cas de lésion osseuse touchant les mâchoires (Fig. 347.2). Il vise à retrouver l'articulé préexistant, c'est-à-dire une congruence entre l'arcade supérieure et l'arcade inférieure identique à celle qui existait avant l'accident.

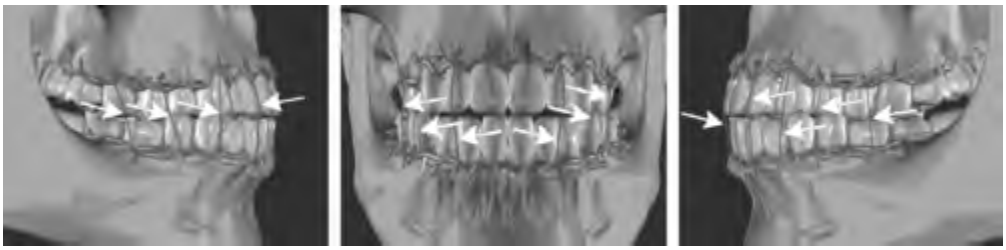


FIG. 347.2 **Schéma d'un blocage maxillomandibulaire (flèches blanches) indiquant les fils à sectionner pour lever le blocage en cas d'urgence).**

En service de réanimation, les patients se présentent ainsi fréquemment avec un blocage intermaxillaire, lequel impose une surveillance particulière, et ce surtout au cours des vingt-quatre premières heures [15–17]. Il est important de :

- réduire le risque d'œdème par l'utilisation de corticoïdes ;
- assurer une perméabilité nasale suffisante ;
- maintenir une sonde d'aspiration digestive ;
- prévenir les nausées et vomissements postopératoires ;
- surveiller l'apparition d'une éventuelle hémorragie endobuccale.

Il faut disposer auprès du patient du matériel nécessaire pour lever le blocage intermaxillaire (ciseaux de BeeBee, Fig. 347.3).

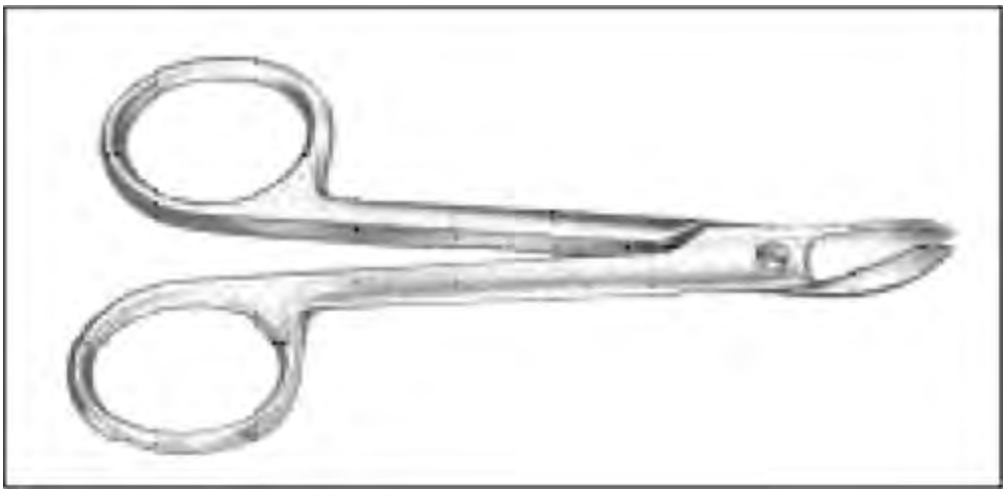


FIG. 347.3 **Ciseaux de BeeBee.**

Au cours de cette période, l'alimentation du patient est *per os* liquide ou par sonde nasogastrique.

Hémorragies

Les hémorragies maxillofaciales peuvent avoir plusieurs origines.

Faciales, elles ne posent pas de problème de prise en charge. La compression en vient généralement aisément à bout à condition d'être maintenue suffisamment longtemps.

Les épistaxis d'origine antérieure sont à traiter par méchage bilatéral des fosses nasales après nettoyage de celles-ci au sérum physiologique afin d'éliminer tout caillot. En cas d'origine postérieure, l'application de sondes de Folley peut remplacer le tamponnement postérieur, en veillant à les dégonfler transitoirement et de manière régulière afin d'éviter une nécrose ischémique des tissus comprimés.

Les hémorragies intrabuccales sont parfois problématiques. Leurs causes sont diverses :

- traumatiques : plaies, avulsions dentaires ;
- troubles de l'hémostase ;
- pathologie de la muqueuse buccale (toxidermie, pathologie bulleuse, etc.) ;
- causes intriquées, etc.

Les saignements importants et prolongés peuvent nécessiter la réalisation d'une trachéotomie afin d'éviter le risque d'inhalation, d'assurer la vacuité de la cavité buccale pour permettre la mise en place de compresses ou de bourdonnets. Le traitement des troubles de l'hémostase, s'ils existent, est évidemment au premier plan.

Les petits moyens sont également à utiliser : les bains de bouche à l'eau glacée (éventuellement additionnés d'Exacyl®) permettent une vasoconstriction relative et éliminent les caillots favorisant la fibrinolyse. Les compresses mises en bouche sont à changer quand elles sont saturées pour les mêmes raisons.

Les saignements d'origine alvéolaire (logement d'une dent avulsée ou expulsée de manière traumatique) répondent à la compression locale par mise en place d'une mèche hémostatique tassée au sein de l'alvéole hémorragique.

Les gingivorragies sont au mieux traitées par mise en place de gouttières hémostatiques compressives réalisées sur mesure par prise d'empreintes au lit du patient. L'efficacité des gouttières est améliorée par l'adjonction de colle biologique. En cas d'impossibilité à réaliser ce type de traitement, des bourdonnets de mèches hémostatiques sont à appliquer.

Les saignements diffus d'origine muqueuse sont plus difficiles à contrôler en raison de la laxité des tissus ne permettant pas une compression efficace. Le tamponnement par *packing* de compresses éventuellement additionnées de vasoconstricteur peut avoir une certaine efficacité en se méfiant du risque d'absorption du vasoconstricteur.

L'embolisation intravasculaire est parfois nécessaire, à condition que le saignement ait une origine bien limitée. Elle est à préférer à la ligature chirurgicale de l'artère carotide externe qui reste parfois la seule solution, en conservant à l'esprit la richesse des anastomoses vasculaires faciales qui rendent parfois son efficacité relative.

Trachéotomie

L'indication de sa réalisation reste débattue en regard d'une intubation prolongée. Les études récentes ne semblent pas montrer de véritables différences sur la mortalité, les pneumopathies infectieuses, la durée de ventilation, la durée d'hospitalisation. Une moindre sédation et un meilleur confort pour le patient seraient retrouvés.

Il reste cependant que l'accès à la cavité buccale et les soins qui s'y rapportent sont simplifiés en cas de trachéotomie et que les complications locales (escarres des commissures labiales, atteintes laryngées) sont diminuées [18–21].

Technique chirurgicale

Si la voie d'abord est unique, le geste réalisé sur la trachée elle-même peut varier. Trois options sont possibles ; elles sont avant tout une affaire d'école, mais ont des retentissements sur les soins ultérieurs :

- réalisation d'une simple incision horizontale dans laquelle est passée la canule d'intubation ;
- réalisation d'un ou deux volets maintenus par des fils tracteurs ;
- exérèse d'un fragment antérieur de l'anneau trachéal.

Matériel

Il y a une multiplicité de canules disponibles. Il est préférable d'utiliser des canules pourvues de chemises internes amovibles permettant un entretien aisé et fréquent.

Parmi celles-ci, certaines permettent la phonation lorsque la sédation est levée.

Soins et surveillance

Ils doivent être méticuleux.

Les protocoles de soins relèvent du soin infirmier. Quelques règles simples sont à respecter :

- la position de la canule : elle doit être dans l'axe trachéal (parfois dévié) afin d'éviter des points de compression pariétaux responsables de saignements, escarres, sténose cicatricielle, voire de perforation ;
- la pression d'insufflation du ballonnet (pour les canules en étant pourvues) doit être régulièrement vérifiée à l'aide d'un manomètre (mêmes risques que précédemment en cas de surgonflage) ;
- la canule doit être nettoyée régulièrement, au moins trois fois par jour (intérêt des chemises internes amovibles) ;
- lors des aspirations, la sonde ne doit pas dépasser la canule (risque de blessure de la paroi trachéale lors de gestes répétés).

Références

[1] Sauveur S. Traumatismes dentaires. In: *Urgences bucco-dentaires. Les guides de l'AP-HP.* Paris: Doin; 1999:75–85.

[2] Bertrand J.C., Menard P. Traumatismes dentaires et alvéolaires. In: *Encycl Méd Chir, Stomatologie Odontologie.* Paris: Elsevier Masson; 1991 522-067-A-05.

[3] Nivet V., Braticevic A., Delcampe P., et al. Prise en charge thérapeutique des expulsions traumatiques des dents définitives. *Rev Stomatol Chir Maxillo Fac.* 1998;99:63–69.

[4] Andreasen J.O., Andreasen F. *Essentials of traumatic injuries to the teeth.* Copenhagen: Munksgaard International Publishers; 1990.

[5] Peron J.M., Mangez J.F. Cellulites et fistules d'origine dentaire. In: *Encycl Méd Chir, Stomatologie Odontologie.* Paris: Elsevier Masson; 2002 22-033-A-10.

[6] Laskaris G. Cellulites jugales-Infections bactériennes. In: *Atlas des maladies buccales.* Paris: Médecine Sciences Flammarion; 148. 1994;17.

[7] Garcia-Consuegra L., Junquera-Gutierrez L., Albertos-Castro J.M. Descending necrotising mediastinitis caused by odontogenic infections. *Rev Stomatol Chir Maxillo Fac.* 1998;99:199–202.

[8] Timour Q. Antibiotiques : avantages et inconvénients des pénicillines seules *vs* association pénicillines-métronidazole. In: *Encycl Méd Chir, Stomatologie Odontologie.* Paris: Elsevier Masson, Stomatologie; 2007 22-012-B-11.

[9] Piette E. Parotidites aiguës purulentes de l'adulte. Pathologie des glandes salivaires. In: Piette E., Reychler, eds. *Traité de pathologie buccale et maxillo-faciale.* De Boeck Université; 1991:1111–1112.

[10] Hennebert H. Nécroses cutanées traumatiques et non traumatiques. In: *Encycl Méd Chir, Traité de l'Appareil locomoteur.* Paris: Elsevier; 1996:1–8 15-068-A-10.
[11] Fleuridas G., Favre E., Meningaud J.P. Plaies et traumatismes balistiques de la face en pratique civile. *Rev Stomatol Chir Maxillo Fac.* 1998;99:75–79.
[12] Piette E. Traumatismes balistiques. Pathologie traumatique dento-maxillo-faciale. In: Piette E., Reychler, eds. *Traité de pathologie buccale et maxillo-faciale.* De Boeck Université; 1991:1532–1534.
[13] Bénateau H., Compère J.F., Labbé D., et al. Traumatismes de la face par arme à feu en pratique civile. In: *Encycl Méd Chir, Stomatologie Odontologie.* Paris: Elsevier; 2000 22-075-B-10.
[14] Labbe D., Compere J.F., Slama M. Traitement en urgence et reconstruction précoce des suicidés de la face par fusil de chasse. *Ann Chir Plast Esthet.* 1988;33:140–146.
[15] Cros A., Favreau M.F. Chirurgie maxillo-faciale : période postopératoire standard et complications précoces. In: Pourriat J.L., ed. *Principes de réanimation chirurgicale.* Paris: Arnette Blackwell; 1995:1199–1207.
[16] Dumas L., Cartier S., Costa A., et al. Soins postopératoires en chirurgie maxillofaciale et stomatologie. *EMC, Stomatologie Odontologie.* 2006 22-091-P-10.
[17] Le Manac'h Y., Ausset S., Lienhard A., et al. Anesthésie générale en chirurgie stomatologique et maxillofaciale. In: *Encycl Méd Chir, Stomatologie Odontologie.* Paris: Elsevier; 1999 22-091-A-70.
[18] Villwock J.A., Jones K. Outcomes of early versus late tracheostomy: 2008-2010. *Laryngoscope.* 2014 Aug;124(8):1801–1806.
[19] Huang H., Li Y., Ariani F., et al. Timing of tracheostomy in critically ill patients: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Mar 25;9(3):e9298.
[20] Liu C.C., Livingstone D., Dixon E., et al. Early versus Late Tracheostomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Feb;152(2):219–227.
[21] Siempos I.I., Ntaidou T.K., Filippidis F.T., et al. Effect of early versus late or no tracheostomy on mortality and pneumonia of critically ill patients receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3:150–158.

CHAPITRE 348

Évaluation préopératoire chez le malade de réanimation

B. Bonnot; T. Lescot; M. Beaussier

L'évaluation et la prise en charge préopératoires sont des éléments essentiels au bon déroulement d'une procédure chirurgicale. En intégrant les problématiques liées au patient, à la chirurgie et à l'anesthésie, une stratégie peut-être anticipée. En dehors de l'urgence vitale chirurgicale, la complexité médicale des malades de réanimation nécessite une réflexion pluridisciplinaire incluant le réanimateur, l'anesthésiste et le chirurgien afin de déterminer les organisations logistique et temporelle optimales. Nous détaillerons dans ce chapitre les différents risques devant être pris en compte, ainsi que leurs conséquences sur la stratégie périopératoire.

Risques liés aux malades

La situation clinique des malades de réanimation est en général complexe, intriquant des pathologies chroniques plus ou moins décompensées et des défaillances d'organes aiguës, ainsi que des complications liées aux soins. Il existe de nombreux scores permettant d'évaluer la gravité du malade de réanimation, soit à l'entrée soit de manière séquentielle [1–4]. Il en est de même pour l'impact des comorbidités avec les indices de Deyo-Charlson ou de Elixhauser-van Walraven [5]. Ces scores, malgré leurs performances, ne sont pas des outils simples à utiliser en clinique quotidienne et ne permettent ni une évaluation préopératoire pragmatique ni de définir une stratégie adéquate. Des scores plus spécifiques de la prise en charge anesthésique, tels que le score de Lee [6] pour l'évaluation cardiovasculaire, sont eux aussi peu pertinents dans cette situation spécifique.

Antécédents médico-chirurgicaux et comorbidités

Les comorbidités sont extrêmement fréquentes chez les patients de réanimation. Il paraît délicat de tenir une liste exhaustive de ces dernières et de leur impact exact sur la gestion du préopératoire. Les atteintes cardiovasculaires et respiratoires sont celles qui influent le plus sur la prise en charge anesthésique, voire chirurgicale (modalités de ventilation, chirurgie laparoscopique ou classique, etc.). Les comorbidités rénales hépatiques, les traitements prescrits pour ces affections nécessitent parfois des ajustements. Ce point sera détaillé plus loin. Les informations concernant les gestes de chirurgie et les anesthésies antérieurement subies par le patient sont très utiles, même si le contexte est en général très éloigné de la situation en réanimation. Enfin, l'évaluation des critères prédictifs d'intubation ou de ventilation difficiles ou les détails des procédures d'intubation récemment réalisées sont également importants. Ils permettent d'anticiper la préparation de matériel adéquat en vue d'une intubation ou de la gestion d'une extubation accidentelle. Les critères cliniques d'intubation difficile doivent être évalués à l'aide de scores, tels que le score de Mallampati [7], ainsi que par des critères cliniques : distance thyro-mentonnière, ouverture de bouche, protrusion mandibulaire. Ces éléments peuvent être intégrés dans des indices plus complexes, dont les performances restent très disparates [8]. Afin d'homogénéiser les pratiques, une concertation locale avec l'équipe d'anesthésie pourra être menée dans le but de mettre en place une évaluation standardisée.

Défaillances d'organes

Il y a peu de données dans la littérature concernant l'impact de la chirurgie chez le patient présentant une ou plusieurs défaillances viscérales. Quelques petites séries rétrospectives, essentiellement en chirurgie

abdominale [9–11], tendent à confirmer la surmortalité des patients présentant un syndrome de défaillance multiviscérale. Cependant, le nombre et l'évolution des défaillances dans les jours précédant l'intervention semblent également jouer un rôle important. Ainsi, l'indication chirurgicale ne doit pas attendre la dégradation clinique du patient, tout retard semblant délétère. Il est nécessaire de rappeler l'importance du dialogue avec l'équipe chirurgicale afin de déterminer le meilleur *timing* et d'optimiser le rapport bénéfice-risque.

Par ailleurs, la gestion et parfois le diagnostic peropératoire des différentes défaillances d'organes sont complexes. Le stress induit par la chirurgie, les impératifs chirurgicaux (position, difficulté d'accès au malade, etc.) et les transferts sont les principales causes de ces difficultés.

Il est donc important que chacune des défaillances connues soit évaluée et optimisée en réanimation avant l'intervention.

Défaillance respiratoire

La défaillance respiratoire est la première cause d'admission en réanimation [12]. Dans l'étude EPIC II portant sur plus de 13 000 patients, plus de 50 % des malades nécessitaient une assistance ventilatoire invasive à leur admission [12]. Lors du passage au bloc opératoire, on distinguera deux types de patients : ceux déjà sous ventilation mécanique et ceux pour lesquels l'atteinte respiratoire ne nécessite pas encore de support invasif. Pour ces derniers, une des premières questions est la nécessité de passer à un mode de ventilation invasif avant la phase de transport qui, comme nous le verrons plus tard, peut être critique. Cette question reste difficile à trancher et doit avant tout être évaluée par le réanimateur au vu de l'évolution récente du malade.

Malgré l'optimisation de la ventilation avec des standards se rapprochant de la ventilation protectrice de réanimation [13], les difficultés ventilatoires peropératoires sont quasiment systématiques et multifactorielles. Les positions (décubitus dorsal strict, Trendelenburg), le type de chirurgie et le matériel (les écarteurs sous-costaux par exemple) sont autant d'éléments entraînant la survenue d'atélectasies et de modifications du rapport ventilation-perfusion. Malgré les protocoles de ventilation protectrice et de recrutement alvéolaire, il est difficile de réaliser une optimisation respiratoire performante au bloc opératoire et l'aggravation de la défaillance respiratoire est souvent inéluctable. Pour les patients déjà sous ventilation invasive, la priorité est donc de déstabiliser le moins possible l'équilibre obtenu en réanimation, en particulier lors de la phase de transport, et ainsi d'arriver dans les meilleures conditions au bloc opératoire. On s'attachera donc à l'obtention d'une adaptation ventilatoire parfaite lors du transport, si besoin à l'aide d'un approfondissement de la sédation, voire de l'utilisation de curares.

Les cas les plus graves de défaillance respiratoire restent malgré tout très complexes à prendre en charge en peropératoire, et le bénéfice chirurgical attendu doit être important pour justifier une intervention chez ce type de patient. Il peut être discuté avec l'anesthésiste la mise à disposition du ventilateur de réanimation afin d'éviter les risques liés au changement de machine. Le matériel permettant l'administration de monoxyde d'azote peut également être requis.

Enfin, dans les situations les plus extrêmes nécessitant une oxygénation sanguine extracorporelle, c'est la gestion des dispositifs qui est délicate avec l'obligation d'accompagner le malade avec du personnel formé (perfusionniste) et/ou des praticiens rompus à l'utilisation du matériel de circulation extracorporelle.

Défaillance hémodynamique

Le peropératoire n'est pas une situation propice à l'analyse fine de l'état hémodynamique du patient. Dans la majorité des cas, seul l'accès à la tête est possible, excluant tout examen clinique ou la mise en œuvre de techniques diagnostiques telles que l'échographie cardiaque transthoracique. De nombreux dispositifs sont néanmoins décrits et utilisés durant le peropératoire, permettant un monitorage hémodynamique afin de guider le remplissage vasculaire. Ils peuvent être classés en deux catégories :

- les techniques de mesure du volume d'éjection systolique et de ses variations lors d'épreuves de remplissage ;
- les indices permettant de prédire la réponse en termes d'augmentation du débit cardiaque à un remplissage vasculaire.

Ces différentes techniques sont largement validées chez le patient bénéficiant d'une chirurgie réglée, mais elles présentent néanmoins des limites à leur utilisation chez le patient de réanimation :

- la nécessité d'épreuves de remplissage répétées et à l'aveugle peut entraîner une surcharge volémique délétère ;
- les variations hémodynamiques rapides et l'utilisation de vasopresseurs rendent l'interprétation des données délicates et entraînent la nécessité d'un recalibrage répété des différents moniteurs ;

- certains paramètres liés à la chirurgie (position, abord chirurgical, écarteurs, bistouri électrique, etc.) ou au patient (troubles du rythme, œdème important, etc.) rendent leur interprétation impossible.

L'échographie cardiaque par voie transœsophagienne est une alternative très intéressante avec un champ diagnostique et de mesure très vaste. La disponibilité des appareils, la nécessité d'opérateurs entraînés et le caractère fastidieux de mesures répétées chez des patients instables et requérant de nombreuses thérapeutiques sont les principaux facteurs limitant son utilisation.

Il est aussi important de remarquer que le monitorage de ces différents paramètres ne renseigne aucunement sur le caractère adapté du débit cardiaque aux besoins de l'organisme. Ainsi, le débit systémique peut paraître satisfaisant, alors même que la perfusion locale d'un organe est inadéquate. La mesure de l'oxygénation tissulaire est intéressante, mais son utilisation n'est pas validée dans de nombreuses situations cliniques. La mesure de la saturation veineuse centrale en oxygène peut aussi être indicative de l'oxygénation tissulaire ; son interprétation est cependant très délicate chez les patients présentant des troubles de l'extraction tissulaire de l'O_2, notamment dans le cadre du sepsis.

Devant ce constat, la nécessité d'une évaluation hémodynamique complète préopératoire est obligatoire. Elle doit s'attacher à évaluer, quand cela est possible, la fonction cardiaque systolique, mais aussi diastolique, les indicateurs de la volémie et, dans le cadre de l'échographie cardiaque, les particularités anatomiques.

Concernant les patients sous assistance circulatoire, la problématique de gestion des dispositifs de circulation extracorporelle ou autres (assistance monoventriculaire gauche par exemple) est identique à ceux usités pour l'assistance respiratoire.

Défaillance rénale

Bien que seuls 10 % des malades admis en réanimation présentent une maladie rénale chronique [12], la survenue de lésions rénales aiguës est fréquente. Ainsi, 60 % des malades vont présenter une atteinte rénale aiguë, le sepsis et l'hypovolémie en sont les principales étiologies [14]. La défaillance rénale va impacter la prise en charge périopératoire sur différents aspects.

Le premier est lié aux désordres hydro-électrolytiques qui en découlent ou qui peuvent être aggravés par cette défaillance. L'acidose métabolique et l'hyperkaliémie sont les troubles les plus fréquents [15]. L'acidose métabolique va entraîner des modifications du métabolisme cellulaire avec des conséquences cardiovasculaires, ou encore une diminution de la réponse aux catécholamines [16]. Certaines études animales laissent également penser que l'acidose métabolique peut entraîner des troubles de la coagulation [17].

Le second aspect est relatif à l'adaptation nécessaire de la posologie des différents traitements, les antibiotiques étant les principaux concernés. L'adaptation des agents anesthésiques est moins envisageable, car ils doivent surtout être titrés pour permettre la réalisation du geste chirurgical dans les meilleures conditions. On pourra néanmoins préférer les agents ayant les demi-vies les plus courtes ou dont la clairance rénale reste négligeable.

Ces différents problèmes doivent faire discuter la mise en œuvre d'une épuration extrarénale (EER) préopératoire quand le facteur temporel le permet.

Pour les patients relevant déjà d'une EER, c'est l'organisation de cette dernière qui devra être coordonnée avec le geste chirurgical. La possibilité d'un ajustement de la volémie (déplétion ou au contraire maintenir une volémie « confortable ») durant la séance d'EER chez certains patients est intéressante. Cependant, ce paramètre ne s'intègre que dans une évaluation hémodynamique complète du patient et des caractéristiques de la chirurgie en termes de pertes sanguines prévisibles ou de retentissement hémodynamique.

Enfin, les indications d'EER peropératoire sont rares et à discuter au cas par cas. Elles trouvent leur place le plus souvent lors d'interventions telles que les transplantations hépatiques ou bien les chirurgies cardiaques ou vasculaires sous circulation extracorporelle.

Défaillance hématologique

Les troubles de l'hémostase sont très fréquents chez le patient de réanimation et vont impacter directement la prise en charge périopératoire. Ceux-ci peuvent être connus avant l'admission en réanimation ou être secondaires à une autre pathologie (sepsis, hémorragie, coagulation intra vasculaire disséminée, etc.). Le risque hémorragique accru qui découle de ces troubles de l'hémostase doit prendre une part importante dans la concertation médico-chirurgicale préopératoire.

En plus d'un bilan d'hémostase complet, les examens nécessaires à la transfusion de produits sanguins labiles (PSL) doivent ainsi être réalisés avant tout geste (groupe sanguin et recherche d'agglutinines irrégulières récente). En cas de trouble avéré, la transfusion préopératoire de PSL ou de facteurs de synthèse doit être envisagée et associée à une mise en réserve de produits compatibles au centre de transfusion sanguine.

Dans le cadre de chirurgies considérées comme à haut risque hémorragique ou chez un patient présentant des troubles de l'hémostase importants, la mise en place d'une récupération sanguine peropératoire sera également discutée. Cette technique présente néanmoins des contre-indications qui peuvent en limiter l'utilisation chez les patients de réanimation.

Ces contre-indications dépendent de la technique utilisée :

- sans lavage des pertes hémorragiques : contamination bactérienne, cellules cancéreuses, liquides physiologiques (ascite, liquide amniotique), ou encore utilisation de colle biologique ;
- avec lavage : les contre-indications portent seulement sur les contaminations bactériennes et l'utilisation de colle biologique.

Défaillance hépatique

Les complications liées à la défaillance hépatocellulaire sont nombreuses et intéressent plusieurs organes. De plus, elle peut s'associer dans le cadre de maladies hépatiques chroniques à une cirrhose et une hypertension portale qui sont des facteurs de surmortalité en réanimation.

En préopératoire, il faut s'attacher à l'évaluation de cinq points principaux :

- la présence d'un œdème cérébral, en particulier dans le cadre de défaillances hépatiques aiguës comme les hépatites fulminantes. Au-delà des simples signes cliniques d'encéphalopathie, une évaluation de la pression intracrânienne, soit par doppler transcrânien soit par une méthode plus invasive avec la pose d'un capteur intracrânien, peut être réalisée dans le but d'optimiser la pression de perfusion cérébrale ;
- l'évaluation des troubles de la coagulation. Les mesures de routine ne permettent pas une évaluation précise du risque hémorragique du fait d'un déficit en facteurs pro- mais aussi anticoagulants [18]. Seule la numération plaquettaire semble être corrélée avec le risque de saignement peropératoire [19]. Les seuils de 50.10^9/L pour les gestes peu invasifs et de 100.10^9/L pour les gestes à haut risque sont à recommander. Lorsque cela est possible, la réalisation de tests évaluant l'hémostase globale, tels que le temps de formation de la thrombine, est préférable [18]. La thromboélastographie semble aussi intéressante, mais cette technique n'est pas encore pleinement validée en pratique courante [20] ;
- la recherche de troubles hydro-électrolytiques et métaboliques, avec une prise en charge de l'hypoglycémie, doit être systématique ;
- l'évaluation des répercussions hémodynamiques, respiratoires et rénales, même si ces dernières ne sont pas parlantes cliniquement ;
- la recherche d'une ascite et la discussion d'un drainage préopératoire, sauf en cas de chirurgie intra-abdominale.

Défaillance neurologique

La défaillance neurologique s'aborde essentiellement en fonction de la présence d'une hypertension intracrânienne (HTIC) et/ou la nécessité d'un geste chirurgical intracrânien.

Les risques de baisse de la perfusion cérébrale, soit lors d'épisodes d'HTIC non contrôlés soit lors de variations brutales de l'hémodynamique systémique, sont importants, même en dehors de la neurochirurgie. Si un monitorage de la pression cérébrale est justifié, la pose d'un capteur de pression intracrânienne et d'une pression artérielle sanglante sont les priorités.

Par ailleurs, la gestion des agressions cérébrales d'origine systémique (hypotension et hypertension artérielle, hypoxémie, hypercapnie et hypocapnie, anémie, hyperthermie, hyperglycémie, hypoglycémie, hyponatrémie) peut être rendue problématique durant la chirurgie.

Dans le cas d'une indication neurochirurgicale, trois points doivent être évalués en priorité :

- retentissement systémique de l'atteinte neurologique ;
- état neurologique préopératoire ;
- contrôle de l'hémostase.

Évaluation et gestion des traitements et dispositifs invasifs

Traitement anticoagulant

Il y a trois familles de molécules anticoagulantes. Chacune réduit la formation de thrombine, mais elles peuvent également inhiber certains facteurs activés :

- les héparines agissent sur les facteurs IIa ou Xa de manière indirecte *via* l'antithrombine ;
- les antagonistes de la vitamine K réduisent la synthèse de nombreux facteurs de la coagulation ;
- les inhibiteurs directs des facteurs anti-IIa ou Xa.

L'intervention chirurgicale est, hormis quelques exceptions, une indication à l'arrêt de ces traitements. Nous nous concentrerons donc sur les données pharmacocinétiques et les possibilités d'antagonisation de ces différentes molécules.

Héparines

Héparine non fractionnée (HNF)

L'élimination est principalement endothéliale. Lors de l'administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination est d'environ 90 min. Par voie sous-cutanée (SC), le pic d'activité est obtenu entre 2 et 4 heures après l'injection avec une demi-vie de 6 à 8 heures. L'activité anti-Xa circulante reste le meilleur moyen de monitorage de l'activité anticoagulante. Des valeurs inférieures à 0,2 UI/mL sont indiquées avant une chirurgie.

Le sulfate de protamine permet l'antagonisation des HNF. La posologie est d'une unité de protamine pour une unité d'HNF. Cette molécule peut être responsable de réaction allergique (synthèse à partir du sperme de saumon). Il est important de noter qu'une administration en excès expose à un effet hypocoagulant paradoxal et qu'une perfusion trop rapide peut entraîner une poussée d'hypertension artérielle pulmonaire avec des risques de défaillance cardiaque droite.

Héparines de bas poids moléculaires (HBPM)

La pharmacocinétique des HBPM est corrélée de manière linéaire au débit de filtration glomérulaire. Après l'administration sous-cutanée, le pic est obtenu après 3 à 5 heures. La demi-vie d'élimination est de 4 à 6 heures. Le sulfate de protamine est peu efficace et ne permet qu'une antagonisation partielle des HBPM. Lors d'une chirurgie non urgente, il convient d'attendre 12 heures après la dernière injection à doses prophylactiques et 24 heures pour les doses curatives. Dans le cadre de la chirurgie urgente, les doses prophylactiques ne doivent pas faire retarder le geste, le risque hémorragique étant ici modéré [21]. En cas de doses curatives, le risque hémorragique est important et la prise en charge reste peu codifiée ; elle repose en partie sur des administrations répétées et prolongées de sulfate de protamine [22].

Autres héparines

Le fondaparinux et le danaparoïde sont des analogues des héparines. Leur utilisation est plus marginale et relève d'indications précises. Ces molécules ont des demi-vies d'élimination longues (17 et 25 heures) et aucun antidote validé n'est disponible. En cas de syndrome hémorragique sous fondaparinux, l'administration de facteur VIIa semble efficace. Pour le danaparoïde, la discussion s'effectue au cas par cas.

Antivitamines K

Les antivitamines K réduisent la synthèse des facteurs procoagulants II, VII, IX et X. Ils ne sont généralement que peu utilisés en réanimation. Leur antagonisation repose sur l'administration de vitamine K, dont l'effet n'est obtenu que plusieurs heures ou jours selon la fonction hépatique. En urgence, l'administration de facteurs de synthèse prothrombiniques sera nécessaire [23].

Inhibiteurs directs des facteurs anti-IIa ou Xa

Ces molécules sont principalement représentées par les nouveaux anticoagulants oraux. Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sont les principales molécules utilisées en France.

Les indications à l'utilisation de ces molécules sont de plus en plus larges avec un nombre de patients potentiellement concernés de plus en plus important.

De nombreuses questions demeurent encore dans la gestion de la chirurgie urgente chez ces patients. Aucun antidote n'est disponible à l'heure actuelle. Seul le dabigatran est dialysable, mais cette procédure n'est pas pour autant compatible avec une chirurgie urgente. Les dosages spécifiques d'activité de ces molécules sont désormais réalisables dans de nombreux laboratoires. Ils permettent de guider la décision chirurgicale et le risque hémorragique, mais leur interprétation peut encore être délicate et des mesures correctives devront être rapidement prises en cas de syndrome hémorragique, quelles que soient les activités mesurées.

Des recommandations d'experts proposent des valeurs seuils pour la gestion de la chirurgie urgente pouvant être différée [24] (Tableau 348.1).

Tableau 348.1

Algorithme décisionnel de prise en charge pour chirurgie urgente (d'après [24]).

[Dabigatran] ou [Rivaroxaban] ≤ 30 ng/mL	Opérer
30 ng/mL < [dabigatran] ou [Rivaroxaban] ≤ 200 ng/mL	– Attendre jusqu'à 12 h puis nouveau dosage – Ou si délai incompatible : • Opérer • si saignement anormal, antagoniser l'effet anticoagulant
200 ng/mL < [Dabigatran] ou [Rivaroxaban] ≤ 400 ng/mL	– Attendre 12-24 h puis nouveau dosage – Ou si délai incompatible : • discuter la dialyse si dabigatran • opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anticoagulant
[Dabigatran] ou [Rivaroxaban] > 400 ng/mL	– Surdosage risque hémorragique majeur – Discuter la dialyse si dabigatran

Lorsque les dosages spécifiques ne sont pas disponibles, le monitorage s'effectue à l'aide des examens classiques d'hémostase : le TCA et le TP. Des valeurs normales ne garantissent absolument pas l'absence de risque hémorragique.

En cas d'hémorragie aiguë, l'utilisation de complexe prothrombinique dans sa forme activée semble intéressante ; cependant, il n'existe pas de données dans la littérature permettant la mise en place de recommandations.

Traitement antiagrégant

On constate une augmentation du risque hémorragique peropératoire comprise entre 20 et 60 % chez les patients traités par antiagrégant plaquettaire (AAP). Ce risque dépend essentiellement du type et du nombre de molécules administrées. La gestion de ces traitements dans un contexte d'urgence est limitée par le caractère non réversible de l'inhibition de la fonction plaquettaire qui est provoquée par la quasi-totalité des molécules (seul le ticagrélor engendre une inhibition réversible). Un délai de de 5 à 7 jours est généralement nécessaire pour obtenir un renouvellement d'au moins 50 % du stock plaquettaire et rendre possible un geste chirurgical. La transfusion de plaquettes doit être discutée de manière préventive en fonction du risque chirurgical, et systématique en cas d'accident hémorragique.

Dans le cadre d'une chirurgie qui peut être différée, la problématique repose sur la gestion des traitements antiagrégants chez le patient porteur d'endoprothèses coronariennes. Dans ce cadre, le risque de thrombogène lié à l'arrêt des AAP doit également être pris en compte. Il dépend du type de prothèse (nue ou pharmaco-active) et de la date de mise en place. Les données factuelles sur ce sujet sont pauvres, mais il existe néanmoins des recommandations d'experts permettant de guider une discussion au cas par cas [25].

Traitement antibiotique et antifongique

L'antibiothérapie périopératoire du patient de réanimation peut être décrite selon deux situations.

En l'absence d'antibiothérapie préalable, une antibioprophylaxie est en général nécessaire [26]. Lorsqu'une antibiothérapie est déjà en cours, l'élargissement du spectre de cette dernière sera discuté. L'antibiothérapie, qu'elle soit prophylactique ou thérapeutique, doit prendre en compte l'histoire clinique du patient et les différents traitements antibiotiques reçus, la gravité du malade, le type de chirurgie et l'écologie propre du malade. Les traitements antifongiques seront gérés selon le même schéma.

Il existe peu de recommandations dans la gestion périopératoire des traitements antibiotiques en dehors du contexte d'infection intra-abdominale [27].

En pratique, les horaires d'injection des différents traitements doivent être précisés et les molécules qui sont soumises à un régime de prescription nominative doivent être mises à disposition du bloc.

Dispositifs de soins invasifs

Dans une étude récente, seuls 9,4 % des patients n'étaient pas porteurs d'un dispositif invasif, en considérant simplement l'intubation trachéale, les cathéters veineux centraux et le sondage urinaire.

Les risques d'accidents liés à ces dispositifs sont importants et maximums lors des phases de transfert. Leur gestion durant cette période sera détaillée plus loin.

Les différents abords vasculaires doivent être clairement identifiés, ainsi que les thérapeutiques administrées par leur biais. Les drainages thoraciques ne doivent pas être clampés durant les phases de

transport et branchés à un dispositif de recueil avec un système de valve antiretour ou une simple valve de Heimlich. Enfin, l'intubation trachéale doit être sécurisée. La distance de la sonde à l'arcade dentaire ou à la narine doit être notée afin de détecter tout déplacement.

Risques liés à la chirurgie

Le risque lié à l'acte chirurgical lui-même reste le plus difficile à appréhender. Les pertes sanguines peropératoires et les contraintes hémodynamiques sont les problèmes les plus évidents. Le geste chirurgical peut avoir un impact sur l'ensemble des fonctions vitales, entraînant de nouvelles défaillances ou aggravant celles préexistantes. Seule l'amélioration des techniques chirurgicales, avec des interventions plus courtes et moins invasives, et le développement de techniques alternatives de radiologie interventionnelle et d'endoscopie, s'accompagneront d'une diminution de ce risque. Les exemples de ces techniques permettant de surseoir à une chirurgie invasive grevée d'une morbidité majeure sont très nombreux. Ils concernent un champ très large d'indications (Tableau 348.2) et devront systématiquement être privilégiés quand cela est possible. Les indications chirurgicales sont larges. Au vu des risques, elles doivent essentiellement concerner la prise en charge d'un risque vital à court terme pour le malade. La chirurgie à visée fonctionnelle sera discutée chez le patient stable, sauf en cas de lésions ayant un pronostic catastrophique (lésion médullaire).

Tableau 348.2

Exemples de techniques thérapeutiques alternatives à la chirurgie.

Radiologie interventionnelle	Endoscopie digestive
– Neurologique : embolisation anévrismale, malformation artérioveineuse, thrombo-aspiration – Vasculaire : endoprothèse artérielle, embolisation d'hémostase, TIPS, thrombo-aspiration – Cardiaque : remplacement de valve aortique, angioplastie coronaire – Abdominale : drainage – Orthopédique : cimentoplastie, vissage radioguidé	– Hémorragies digestives hautes et basses – Geste biliopancréatique (CPRE, drainage et prothèse biliaire) – Prothèse œsophagienne, duodénale – Nécrosectomie pancréatique transgastrique – Gastrostomie d'alimentation – Clip sur perforation ou fistule digestive

TIPS : *transjugular intrahepatic portosystemic shunt* ; CPRE : cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique.

Cas particuliers selon le type de chirurgie

Chirurgie abdominale

La chirurgie abdominale est la plus fréquente chez les patients de réanimation avec des indications très nombreuses et des risques très disparates. Elle peut être réalisée soit par laparotomie soit par laparoscopie. Cette dernière, moins traumatique pour la paroi et les muscles abdominaux permet des suites plus simples, en particulier d'un point de vue respiratoire. Elle reste cependant contre-indiquée chez les malades instables hémodynamiquement ou avec des comorbidités respiratoires telles que l'emphysème pulmonaire. La chirurgie abdominale se réalise généralement en décubitus dorsal ; cependant, il n'est pas rare que des positions telles que le Trendelenburg ou le proclive soient utilisées, avec des répercussions hémodynamiques et respiratoires importantes.

Chirurgie thoracique

Les thoracotomies latérales ou postérolatérales, ainsi que la plupart des interventions de vidéochirurgie, sont réalisées en décubitus latéral sur billot. Le geste chirurgical peut nécessiter une ventilation unipulmonaire avec des risques de décompensation respiratoire et d'instabilités hémodynamiques (distension pulmonaire par hyperinflation dynamique, vasoconstriction pulmonaire hypoxémique). La nécessité d'un geste vasculaire expose à un risque hémorragique important.

Chirurgie cardiaque

Les indications de la chirurgie cardiaque en urgence recouvrent les pathologies coronariennes, les valvulopathies (endocardite, rupture de cordage), les pathologies du péricarde (tamponnade), ainsi que les atteintes de l'aorte thoracique (dissection, anévrisme). En dehors du drainage péricardique et de certaines

atteintes coronariennes, le recours à une circulation extracorporelle (CEC) peropératoire est systématique. Le risque hémorragique est alors majeur.

Par ailleurs, la CEC entraîne un syndrome dit de « post-perfusion » qui décrit une activation de la coagulation, une fibrinolyse et un état inflammatoire global. La CEC est aussi la cause de lésions myocardiques (ischémie-reperfusion), pulmonaires (lésions microvasculaires) et d'atteintes neurologiques (accidents vasculaires, dysfonction cognitive postopératoire).

La mise en place d'une assistance circulatoire postopératoire n'est pas rare et doit être discutée en cas d'instabilité hémodynamique réfractaire lors de l'arrêt de la CEC.

Chirurgie rachidienne

Du fait de leur pronostic fonctionnel très péjoratif, les lésions médullaires avec une atteinte neurologique peuvent être des indications de chirurgie en urgence chez le malade de réanimation. Ces lésions sont de nature traumatique, septique et plus rarement tumorale. Ces atteintes peuvent être associées dans les deux premiers cas à d'autres complications (polytraumatisme, sepsis sévère) qui rendent la prise en charge complexe. De plus, l'atteinte médullaire va également avoir des répercussions hémodynamiques propres et dépendantes du niveau de lésion.

La disparition du tonus sympathique est responsable d'une vasoplégie sous-lésionnelle. La persistance d'un tonus parasympathique explique la bradycardie habituelle de ces patients ; en cas de lésions cervicales, cette hypertonie peut être responsable de bradycardie extrême, voire d'arrêts cardiocirculatoires.

La chirurgie est en général réalisée en décubitus ventral. Le risque de saignement est majeur, du fait des difficultés d'hémostase locale et de la nécessité de maintenir une pression de perfusion de la moelle suffisante pour limiter l'extension des lésions.

Communication et organisation

Transmission

Les transmissions entre équipes constituent un élément de vulnérabilité dans la continuité de la chaîne des soins [28]. Les soins du malade de réanimation n'échappent pas à ce constat. De plus, la communication périopératoire fait intervenir trois équipes médicales (réanimateur, anesthésiste et chirurgien) avec une situation clinique complexe et de nombreuses données critiques, multipliant les risques de perte d'information et donc les risques de dysfonctionnement. La communication est généralement réalisée par binôme (réanimateur/chirurgien, réanimateur/anesthésiste, anesthésiste/chirurgien), ce qui peut également être source de confusion. L'organisation idéale est une discussion collégiale au lit du malade. La systématisation de l'échange avec des grilles établies à l'instar de l'aéronautique est également un moyen d'optimiser la communication.

Enfin, l'anticipation de l'indication opératoire avec une concertation chirurgicale précoce est primordiale. D'une part, elle permet de diminuer le risque de retard de prise en charge ; d'autre part, cela réserve du temps pour ne pas précipiter les transmissions et l'organisation.

Transport

Même s'il n'est pas à proprement parler spécifique à la prise en charge chirurgicale des patients de réanimation, le transport intrahospitalier est une phase obligatoire dans l'organisation et surtout une source de complications importante.

Ces complications sont principalement liées à deux facteurs. D'une part, la mobilisation du malade avec des changements de posture ayant un retentissement sur les fonctions respiratoire, hémodynamique ou bien encore cérébrale, ainsi que des risques d'arrachement accidentels de dispositifs de soins. La composante douloureuse est également un facteur important à prendre en compte chez le malade non sédaté. Le changement d'environnement par rapport à l'environnement sécurisé de la réanimation est l'autre facteur. Les problèmes de matériel (ventilateur, pousse-seringue, drainage, etc.), les difficultés de ventilation mécanique sont les principaux risques décrits dans la littérature concernant le transport des malades.

Les risques liés au transport ne peuvent, à eux seuls, faire contre-indiquer une chirurgie. Ils doivent néanmoins être clairement définis et anticipés. En prenant exemple sur les pratiques des transports interhospitaliers, une standardisation de ces procédures paraît nécessaire avec des éléments de contrôle et de vérification systématiques avant mais aussi après la phase de transport (Tableau 348.3) [29].

Tableau 348.3

Proposition de check-list pour le transport (d'après [29]).

Contrôle systématique avant chaque transport du patient ☐
Équipement/conditionnement du patient
Dossier patient, étiquettes patient, demande d'examen remplie ☐
Conditionnement et matériels adaptés à la procédure (IRM) ☐
Réserves en médication, O_2 et électrique suffisantes pour le transport ☐
Respiration : – intubation sécurisée, en place à la radiographie thoracique (distance à l'arcade dentaire = …… cm) ☐ – ventilation mécanique ajustée au patient (alarme et monitorage du volume courant et pression d'insufflation, *trigger*) ☐
Matériels d'intubation, ballon autoremplisseur + valve + masque facial, aspiration portable + sondes d'aspirations, SpO_2, $EtCO_2$, bouteille d'O_2 et tuyaux adaptés ☐
Circulation : – voies veineuses isolées et sécurisées (injection rapide, voie des amines) ☐ – drogues (d'urgence, sédation, analgésie, curarisation), solutés de remplissage ☐ – alarmes ajustées et activées (ECG, pression artérielle)
Lignes, câbles, drainages (thorax sur valve de Heimlich, abdomen, vessie) non clampés, fonctionnels, sécurisés, libérés (= pas de croisement) et mobilisables ☐
Équipe de transport
Un minimum de trois personnes est nécessaire (incluant un médecin expérimenté et connaissant l'histoire du patient) ☐
Organisation du transport
Confirmation de l'horaire de la procédure ☐
Trajet emprunté libre, ascenseurs et service d'accueil disponibles ☐
L'équipement de soins continus sur les lieux de la procédure est opérationnel (alimentation O_2, électrique, respirateur, aspiration) avec contrôle ultime lors de la connexion murale ☐
Stabilité clinique du patient
Conditionnement du patient adapté à sa situation clinique : – respiratoire (intubation orotrachéale, drain thoracique, synchronisation avec la VM, etc.) ☐ – circulation : hémodynamique optimisée (volémie, amines vasopressives), hémostase ☐
Statut neurologique : pupilles, score de Glasgow, pression intracrânienne ☐
Sédation-analgésie-curarisation-hypothermie : prévention et anticipation ☐
Fractures stabilisées, brûlures et plaies protégées ☐
Tête proclive si possible (prévention HTIC et pneumopathie ☐
Contrôle systématique APRÈS chaque mobilisation du patient
A – *Airways* = intégrité du circuit de ventilation (intubation en place et connectée, tuyaux du respirateur, alimentation O_2) **B** – *Breath* = auscultation bilatérale, pression d'insufflation, spirométries, SpO_2, $EtCO_2$ **C** – *Circulation* = analyse du tracé ECG, prise de TA et isoler la voie d'injection **D** – *Disconnect* = brancher alimentation O_2 et électrique sur prises murales Drainage(s) = déclampé(s), déclive(s) (sauf DVE) fonctionnel(s) et visibles **E** – *Eyes* = moniteur cardiotensionnel visible par l'équipe de transport **F** – *Fulcrum* = contrôler les points d'appui **Anticiper et corriger rapidement toutes détériorations physiologiques du patient**

Points essentiels

- Communication pluridisciplinaire :
  – discuter l'indication chirurgicale précocement ;
  – alternative à la chirurgie ?
  – si possibilité de différer l'intervention, discuter le rapport bénéfice/risque.
- Stabilisation respiratoire.
- Évaluation hémodynamique complète.
- Correction des troubles hydro-électrolytiques et discussion d'EER préopératoire.
- Hémostase :
  – bilan d'hémostase et prétransfusionnel ;
  – correction préopératoire de l'hémostase ;
  – mise en réserve de produits sanguins labiles.
- Ajustement des thérapeutiques en cours.
- Organisation temporelle et logistique du transfert vers le bloc opératoire.

Conclusion

Les problématiques liées à la chirurgie chez le malade de réanimation sont nombreuses et regroupent des aspects médicaux, mais également organisationnels. La nécessité d'un geste chirurgical peut survenir à tout moment de l'hospitalisation en réanimation et son anticipation n'est pas toujours possible. De plus, le caractère urgent du geste laisse en général peu de temps à la mise en place d'une prise en charge adaptée à l'ensemble des risques auxquels est exposé le malade. Afin de limiter les complications pendant mais aussi après la chirurgie, il est impératif que la gestion et l'évaluation préopératoire du malade soient systématiques, rigoureuses et associées à une communication performante entre les équipes.

Références

[1] Le Gall J.R., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA (J Am Med Assoc).* 1993;270:2957–2963.

[2] Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818–829.

[3] Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V., et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995;23:1638–1652.

[4] Vincent J.L., de Mendonça A., Cantraine F., et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26:1793–1800.

[5] Ladha K.S., Zhao K., Quraishi S.A., et al. The Deyo-Charlson and Elixhauser-van Walraven Comorbidity Indices as predictors of mortality in critically ill patients. *BMJ Open.* 2015;5:doi:10.1136/bmjopen-2015-008990 e008990.

[6] Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M., et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 1999;100:1043–1049.

[7] Mallampati S.R., Gatt S.P., Gugino L.D., et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J.* 1985;32:429–434.

[8] American Society of Anesthesiologists Task Force on management of the difficult airway. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology.* 2003;98:1269–1277.

[9] Kollef M.H., Allen B.T. Outcome in medical intensive care unit patients requiring abdominal surgery: prospective validation of a risk classification system. *South Med J.* 1997;90:405–412.

[10] Sipola S., Syrjälä H., Koivukangas V., et al. Impact of preoperative organ failures on survival in intensive care unit patients with colectomy. *World J Surg.* 2013;37:1647–1651. doi:10.1007/s00268-013-2041-6.

[11] Rodriguez J.R., Razo a O., Targarona J., et al. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg.* 2008;247:294–299. doi:10.1097/SLA.0b013e31815b6976.

[12] Vincent J.L., Rello J., Marshall J., et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302:2323–2329. doi:10.1001/jama.2009.1754.
[13] Futier E., Constantin J.M., Paugam-Burtz C., et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med.* 2013;369:428–437. doi:10.1056/NEJMoa1301082.
[14] Hoste E.A.J., Bagshaw S.M., Bellomo R., et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41:1411–1423. doi:10.1007/s00134-015-3934-7.
[15] Craig R.G., Hunter J.M. Recent developments in the perioperative management of adult patients with chronic kidney disease. *Br J Anaesth.* 2008;101:296–310. doi:10.1093/bja/aen203.
[16] Schotola H., Toischer K., Popov A.F., et al. Mild metabolic acidosis impairs the β-adrenergic response in isolated human failing myocardium. *Crit Care.* 2012;16:R153. doi:10.1186/cc11468.
[17] Martini W.Z., Dubick M.A., Pusateri A.E., et al. Does bicarbonate correct coagulation function impaired by acidosis in swine? *J Trauma.* 2006;61:99–106. doi:10.1097/01.ta.0000215574.99093.22.
[18] Tripodi A., Mannucci P.M. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med.* 2011;365:147–156. doi:10.1056/NEJMra1011170.
[19] Hugenholtz G.G.C., Porte R.J., Lisman T. The platelet and platelet function testing in liver disease. *Clin Liver Dis.* 2009;13:11–20. doi:10.1016/j.cld.2008.09.010.
[20] Bolliger D., Seeberger M.D., Tanaka K.A. Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice. *Transfus Med Rev.* 2012;26:1–13. doi:10.1016/j.tmrv.2011.07.005.
[21] Samama C.M., Albaladejo P., Benhamou D., et al. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23:95–116. doi:10.1017/S0265021505002164.
[22] Schulman S., Beyth R.J., Kearon C., et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133:257S–298S. doi:10.1378/chest.08-0674.
[23] Permod G., Blanchard P., Godier A., et al. Prise en charge des surdosages en antivitamine K, des situations à risques hémorragiques et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamine K en ville et en milieu hospitalier. *HAS.* 2008;doi:10.1016/S1769-7344(08)70114-8.
[24] Samama C.-M., Pernod G., Albaladejo P., et al. Perioperative management of new oral anticoagulants. *Presse Med.* 2014;43:637–644. doi:10.1016/j.lpm.2013.11.025.
[25] Albaladejo P., Marret E., Piriou V., et al. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents: recommendations of a French Task Force. *Br J Anaesth.* 2006;97:580–582. doi:10.1093/bja/ael228.
[26] SFAR. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation 2010. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011;30:168–190. doi:10.1016/j.annfar.2010.05.012.
[27] Montravers P., Dupont H., Leone M., et al. Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesthesia, Crit Care Pain Med.* 2015;34:117–130. doi:10.1016/j.accpm.2015.03.005.
[28] Cook R.I., Render M., Woods D.D. Gaps in the continuity of care and progress on patient safety. *BMJ.* 2000;320:791–794.
[29] Fanara B., Manzon C., Barbot O., et al. Recommendations for the intra-hospital transport of critically ill patients. *Crit Care.* 2010;14:R87. doi:10.1186/cc9018.

CHAPITRE 349

Complications périopératoires

Th. Seguin; J. Ruiz; M. Genestal

La période périopératoire englobe les phases pré-, per- et postopératoires. L'épidémiologie descriptive et analytique de la mortalité et de la morbidité périopératoires distingue les complications imputables à l'anesthésie, à la chirurgie, à la pathologie du patient et d'origine inconnue [1, 2]. Selon l'indice de gravité simplifié II (IGS II), un patient est chirurgical s'il a été opéré une semaine avant ou après son admission en réanimation [3]. Les complications périopératoires font l'objet d'une démarche qualité et d'une analyse systémique [4].

Complications liées à la technique anesthésique

Ces complications sont classées en complications directement imputables aux techniques d'anesthésie générale ou d'anesthésie locorégionale et en complications indirectes liées à une malposition opératoire par installation incorrecte sur la table d'intervention. Seules sont abordées les complications qui entraînent une prolongation de la durée d'hospitalisation et une prise en charge en réanimation. Les problèmes exceptionnels liés à l'utilisation de certains agents anesthésiques sur des terrains particuliers (porphyries hépatiques par exemple) sont exclus.

Complications de l'anesthésie générale

Morbidité majeure liée à l'anesthésie générale

La première étude nationale française a été réalisée par l'INSERM de 1978 à 1982 [5]. Elle concerne les premières 24 heures per- et postopératoires suivant un acte d'anesthésie réalisé par un médecin anesthésiologiste ou sous sa surveillance dans un bloc opératoire. Sur un échantillon représentatif de 13 200 anesthésies, la mortalité totalement imputable à l'anesthésie en 1978-1982 est de 7,6 sur 100 000. Une deuxième étude nationale française concerne l'année 1999 [4]. Elle est réalisée à partir d'un échantillon de 4 200 certificats de décès. La période étudiée est étendue aux 3 premiers jours postopératoires. En 1999, la mortalité totalement imputable à l'anesthésie est de 0,69 pour 100 000 (intervalle de confiance à 95 %, 0,22-1,2 pour 100 000), soit 1 décès pour 145 500 anesthésies, soit 10 fois moins qu'en 1978-1982. La mortalité partiellement imputable à l'anesthésie est de 4,7 pour 100 000 (3,1-6,3 pour 100 000) [4]. Au total, la mortalité totalement et partiellement imputable à l'anesthésie est de 5,4 pour 100 000 (3,7-7,1). Elle augmente avec l'âge et la classe ASA. La mortalité est minimale pour la classe d'âge 16-39 ans soit 0,52 (0,24-0,93) et maximale pour les patients âgés de plus de 75 ans soit 21 (8,3-34). La mortalité augmente avec la classe ASA : 0,4 pour la classe ASA I (0,12-0,81), 5 pour la classe ASA II (1,6-9,1), 27 pour la classe ASA III (12-44), 55 pour la classe ASA IV (1,1-130). L'événement aboutissant au décès survient dans 42 % des cas dans les 24 premières heures, dans 35 % des cas entre 24 et 72 heures, et dans 23 % des cas après 72 heures. L'événement conduisant au décès survient pour 12 % des patients décédés durant la phase d'induction de l'anesthésie, pour 26 % pendant l'entretien de l'anesthésie, pour 22 % pendant le réveil et pour 40 % après le réveil. Les événements conduisant au décès sont d'ordre cardiaque, hypovolémique et respiratoire (tableau 349.1). Les décès d'origine cardiaque sont dus principalement à une insuffisance coronarienne et à une ischémie périopératoire aggravées par une anémie. L'hypovolémie avec hémorragie et anémie apparaît comme un facteur important de mortalité par choc hypovolémique ou insuffisance coronarienne. Cette étude met en évidence une absence ou un retard de transfusion en rapport avec des réticences à l'utilisation du sang et à une faible diffusion des dispositifs de surveillance de l'hémoglobine. Les événements respiratoires demeurent les causes les plus fréquentes de mortalité totalement imputable à l'anesthésie. Les difficultés techniques liées au contrôle des voies aériennes et l'inhalation du contenu

gastrique sont des problèmes majeurs. Dans cette étude, le respect des procédures prophylactiques de l'inhalation est insuffisant, notamment en obstétrique et surtout en chirurgie abdominale urgente.

Tableau 349.1

Événements conduisant au décès de 419 patients et imputabilité de l'anesthésie totale/partielle (53/366) [4].

Cardiaques 0/160	Respiratoires 32/98	Hypovolémies 20/104
Infarctus myocarde 0/106	Anesthésiques 14/8	Absolue 15/50
Choc cardiogénique 0/97	Voies aériennes 15/18	Hémorragie 7/42
Anémie 0/39	Accès impossible 14/2	Relative 5/52
Ciment 0/23	Trachée 12/7	Allergie 3/11
Arythmie 0/19	Larynx 2/2	Bloc sympathique 2/27
Hypoxie 0/14	Inhalation 2/37	Anesth. régionale 2/25
Métabolique 0/13	Œdème poumons 1/0	Anesth. générale 2/0
	Infection 0/13	Sepsis 0/1

Dans l'étude réalisée en France en 1978-1982 [5], les événements respiratoires sont responsables de 55,2 % des complications totalement imputables à l'anesthésie (90 sur un total de 163). Les difficultés techniques liées au contrôle des voies aériennes et l'inhalation du contenu gastrique représentent 25 % des complications de l'induction. Pendant la phase de réveil, la dépression respiratoire au cours de la première heure postopératoire est responsable de 70 % des complications de cette période. Sur les 163 complications totalement imputables à l'anesthésie, 15 sont mortelles et 10 conduisent à des séquelles neurologiques lourdes. Sur ces 25 complications, 22 sont d'origine respiratoire. Ces résultats ont conduit à la promulgation du décret du 5 décembre 1994 sur la sécurité en anesthésie. Ce décret impose des normes de monitorage peropératoire, le passage en salle postinterventionnelle et instaure l'utilisation de la capnographie et de l'oxymétrie de pouls. De fait, l'hypoxie de la phase de réveil qui était fréquente en 1978-1982 a disparu en 1999 [4]. De même la mortalité par classe d'âge et par classe ASA a régressé entre les 2 enquêtes [4]. Une troisième étude intitulée « trois jours d'anesthésie en France » réalisée en 1996 [6] fait apparaître une augmentation de l'âge des patients opérés. En 1996, les opérés de plus de 75 ans représentent 13,6 % de l'échantillon contre 8 % en 1980. Les patients ASA III à V représentent 12 % en 1996 contre 6 % en 1980. Aux États-Unis [7] comme en France [4] la mortalité d'origine cardiaque partiellement imputable à l'anesthésie passe au premier plan.

Réactions allergiques peranesthésiques

Les réactions anaphylactiques peropératoires sont des réactions d'hypersensibilité de type I IgE-dépendantes selon la classification de Gell et Coombs. La réexposition à un antigène spécifique entraîne la libération massive par les mastocytes tissulaires et les basophiles circulants de médiateurs tels que l'histamine, les prostaglandines, les leucotriènes, les protéoglycanes, les protéases. Il en résulte bronchoconstriction, vasodilatation, œdème inflammatoire et coagulation intravasculaire disséminée. Il s'agit de réactions inattendues, indépendantes de la dose qui peuvent survenir dès la première exposition à un agent utilisé au cours de l'anesthésie ou de l'acte opératoire en raison de la réactivité croisée de l'agent incriminé avec de nombreuses molécules médicamenteuses, de l'alimentation ou de l'environnement. Les réactions anaphylactoïdes partagent avec l'anaphylaxie les mêmes signes cliniques mais en diffèrent par le fait que la libération de médiateurs des mastocytes et/ou des basophiles ou l'activation du complément est directe et non immuno-médiée [8]. On distingue 4 classes de gravité clinique : des signes cutanés isolés (I) à l'inefficacité circulatoire, arrêt cardiaque et/ou arrêt respiratoire. L'étude française réalisée en 1999-2000 dans 40 centres d'allergoanesthésie a répertorié 789 patients survivants ayant présenté des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes peropératoires [9]. Tous les patients ont bénéficié du même protocole d'investigation : documentation clinique, dosage de la tryptase sérique et de l'histaminémie plasmatique au moment de la réaction, tests cutanés à tous les médicaments utilisés durant l'anesthésie 6 à 8 semaines après l'incident et inconstamment dosages des IgE spécifiques aux ammoniums quaternaires et au latex. Le diagnostic d'anaphylaxie repose sur la positivité des tests cutanés et/ou des IgE. À défaut, la réaction est anaphylactoïde. Dans ce collectif, on a recensé 66 % de réactions anaphylactiques et 44 % de réactions anaphylactoïdes. Comme dans les autres études, les curares (58 % des cas), le latex (17 %) et les antibiotiques (15 % principalement les bêtalactamines) sont les agents le plus souvent rencontrés [8, 9]. Dans l'étude française, les colloïdes représentent 4 % des réactions (principalement les gélatines), les hypnotiques 3,4 % (principalement le propofol), les morphiniques 1,3 %, divers 1,3 % [9]. Les prélèvements pour dosage

de la tryptase sérique et l'histaminémie plasmatique doivent être réalisés très précocement dans l'heure qui suit la réaction. Au cours des réactions allergiques peropératoires, l'élévation de la tryptase sérique (protéase libérée par les mastocytes) supérieure à 25 µg/L, a une sensibilité de 64 % et une spécificité de 89 %. L'histaminémie plasmatique supérieure à 9 nm a une sensibilité de 75 % et une spécificité de 51 %. La prise en charge médicamenteuse immédiate spécifique des réactions sévères repose sur l'adrénaline, l'hydrocortisone et les antihistaminiques H1-H2 ou H1-H2. Les patients doivent être transférés en réanimation même en cas d'évolution immédiate favorable, car l'évolution est souvent biphasique avec aggravation secondaire dans les 48 heures suivantes. Dans un modèle de choc anaphylactique à l'ovalbumine chez le rat, Dewachter met en évidence un profil hémodynamique de type distributif avec un débit cardiaque conservé et une vasoconstriction musculaire sévère précoce par stimulation du système nerveux sympathique. Parallèlement, il existe une hypoxie musculaire majeure avec défaillance énergétique cellulaire, chute de la pression tissulaire en oxygène, accumulation de lactate et déplétion en pyruvate. Le choc anaphylactique se présente comme un choc distributif sans inhibition de la consommation d'oxygène [10]. Cette physiopathologie de l'anaphylaxie expliquerait l'échec d'une réanimation cardiovasculaire bien conduite chez des patients préalablement en état de bonne santé apparente. En conclusion, tous les patients présentant des réactions allergiques peropératoires doivent faire l'objet d'une enquête allergoanesthésique dans un centre référencé. Le signalement systématique de l'agent responsable et son éviction sont les seuls moyens de prévention des accidents anaphylactiques sévères et mortels. En cas de réaction allergique peranesthésique survenant avant le début de l'intervention, celle-ci doit être reportée de quelques semaines dans l'attente des résultats du bilan allergologique.

Hyperthermie maligne peranesthésique

L'hyperthermie maligne (HM) de l'anesthésie est un désordre hypermétabolique des muscles striés d'origine pharmacogénétique qui est déclenché par l'exposition aux anesthésiques volatils halogénés et/ou aux curares dépolarisants chez des patients porteurs de mutations le plus souvent sur le récepteur à la ryanodine de type I (RyR1). La majorité des myopathes porteurs de la *central core disease* et de la *multi-minicore disease* sont également des patients HM susceptibles [11]. Les anesthésiques en cause sont l'halothane, l'isoflurane, l'enflurane, le sévoflurane, le desflurane, l'éther, le trichloréthylène et le cyclopropane. Les curares dépolarisants en cause sont la succinylcholine (suxaméthonium) et le décaméthonium. Les autres agents utilisés en anesthésie (protoxyde d'azote, anesthésiques intraveineux, morphiniques, curares non dépolarisants, anesthésiques locaux, néostigmine) peuvent être administrés sans risque chez des personnes susceptibles d'HM. L'HM est une complication potentiellement létale dont le pronostic dépend de l'arrêt immédiat de l'administration du ou des agents déclenchant(s) et de l'utilisation immédiate de dantrolène intraveineux [12, 13]. L'incidence de l'HM est de 1/50 000 à 1/5 000-10 000 anesthésies alors que la prévalence de la maladie génétique est de 1/3 000 [11]. L'hérédité est de type autosomique dominant. La physiopathologie repose sur la libération massive de calcium par le réticulum sarcoplasmique musculaire strié en présence d'activateurs exogènes. Il en résulte une élévation incontrôlée du calcium myoplasmique qui active les processus biochimiques liés à l'activation musculaire avec augmentation de la consommation d'oxygène, de la production de CO_2, hyperthermie et déplétion en ATP, puis perte de l'intégrité musculaire avec hyperkaliémie et rhabdomyolyse. L'HM peut survenir à tout moment au cours de l'anesthésie ou dans la phase de réveil. Les signes les plus précoces sont la tachycardie, l'élévation de la pression télé-expiratoire du CO_2 en dépit d'une augmentation du débit ventilatoire, la rigidité musculaire et le spasme massétérin isolé après l'injection de succinylcholine. Bien que l'hyperthermie soit souvent un signe tardif, la température centrale doit être monitorée chez tout patient bénéficiant d'une anesthésie générale, pendant au moins 20 minutes. Les signes d'HM ne sont pas spécifiques : tachycardie, tachypnée, rigidité, spasme massétérin, arythmies, instabilité de la pression artérielle, cyanose-marbrures, arrêt cardiaque, hyperthermie, acidose mixte, hypercapnie, myoglobinurie. Leur survenue inappropriée doit faire évoquer le diagnostic d'HM et instaurer le traitement d'urgence. La prise en charge initiale de la crise comprend l'alerte, le concours de tous les personnels disponibles (de l'ordre de 5 personnes), l'arrêt immédiat du ou des agents déclenchant(s), l'hyperventilation en oxygène pur à 2-3 fois la ventilation minute, la dépose des évaporateurs, la purge des circuits, le traitement par dantrolène. On administre une dose initiale de 2,5 mg/kg, et l'on prépare indépendamment une dose supplémentaire pour pouvoir rapidement compléter l'administration à 5 mg/kg. L'efficacité est jugée sur la réduction des arythmies, de la tachycardie, de la rigidité, de la température et de l'hypercapnie. L'administration du dantrolène est poursuivie par paliers de 1 mg/kg supplémentaires, jusqu'à l'obtention de l'amendement des signes. Les crises rapidement prises en charge ont cédé dans 95 % des cas à l'administration de 5 mg/kg, mais dans certains cas plus de 10 mg/kg ont été nécessaires. Il est mis en place un cathéter artériel, veineux central et vésical. La chirurgie est suspendue de façon temporaire ou définitive. Les examens complémentaires immédiats aidant au diagnostic et au traitement initiaux sont : gazométrie artérielle, gazométrie veineuse (mêlée, centrale ou profonde qui

est le meilleur témoin de l'hypermétabolisme.), kaliémie, myoglobinurie. On prélève au titre d'examens de référence de base : enzymes musculaires (CK, aldolase, LDH, transaminases), myoglobinémie, hémostase, myoglobinurie. Une dose initiale de dantrolène supérieure à 4 mg/kg impose la poursuite de la ventilation artificielle. Les troubles du rythme répondent en général au traitement de l'acidose et de l'hyperkaliémie. Les traitements associés ont pour objectif de prévenir l'hypovolémie et de contrôler l'acidose métabolique en utilisant le bicarbonate de sodium isotonique et le NaCl à 0,9 %. On associe le refroidissement, le traitement de l'hyperkaliémie aiguë, le maintien d'une diurèse alcaline. Le Ringer lactate® et les inhibiteurs calciques sont formellement contre-indiqués [13]. L'évolution postopératoire se déroule en réanimation pendant au moins 36 heures en raison du risque de recrudescence de la crise. La température centrale est monitorée et un traitement d'entretien par le dantrolène est systématiquement administré sur la base minimale de 4 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ IV (1 mg/kg toutes les 6 h) pendant au moins 48 heures suivi d'un relais oral. Toutes les 6 heures on surveille jusqu'à normalisation : gaz du sang, CK, kaliémie, calcémie, myoglobinémie et urie, hémostase. La récurrence de l'HM survient chez 20 % des patients dans un délai de 13 heures en moyenne après la crise initiale. Elle survient plus fréquemment chez les patients musclés et/ou lorsque les premiers signes apparaissent plus de 150 min après l'induction anesthésique [14]. La mortalité de la crise d'HM reste supérieure à 5 % (contre 80 % autrefois) en dépit d'un diagnostic précoce et d'un traitement immédiat par dantrolène. En cas d'évolution défavorable, il est recommandé de prélever du sang pour un diagnostic génétique. Sinon, le patient est adressé secondairement à un centre de référence de l'HM qui réalise les biopsies musculaires, les tests de contracture *in vitro*, le phénotypage et le dépistage familial des individus susceptibles d'HM [11, 12, 15]. L'utilisation de succinylcholine chez les myopathes peut se compliquer d'hyperkaliémie [11].

Complications de l'anesthésie locorégionale

Morbidité majeure liée à l'anesthésie locorégionale

Les anesthésies locorégionales ALR reposent sur le blocage par l'injection d'anesthésiques locaux AL des voies nociceptives provenant du site opératoire. Le bloc sensitif des AL est associé obligatoirement à un bloc sympathique et à un bloc moteur plus ou moins présent. On distingue d'une part, les anesthésies périmédullaires APM représentées par les rachianesthésies (RA avec injection dans l'espace sous-arachnoïdien dit intrathécale) et les anesthésies péridurales (APD avec injection dans l'espace péridural) et d'autre part, les blocs nerveux périphériques correspondant aux blocs tronculaires et pléxiques L'ALR intraveineuse repose sur l'injection intraveineuse d'AL au niveau d'un membre vidé de son sang et sous garrot artériel. Les APM entraînent un bloc sympathique étendu prédominant sur le secteur veineux et responsable d'une diminution du retour veineux, du débit cardiaque et dans 15 à 50 % des cas d'une hypotension artérielle. L'atteinte des fibres cardioaccélératrices se traduit par une bradycardie. Le retentissement hémodynamique devient significatif si le bloc dépasse T11 et majeur au-dessus de T6 ou lorsqu'une anesthésie générale est associée. Le risque de bloc sympathique est plus important chez les hypertendus. Le bloc sympathique peut être responsable d'un arrêt circulatoire. Ces complications ont conduit la SFAR à contre-indiquer les APM chez les patients à risque hémodynamique : état de choc, décompensation cardiaque, hypovolémie absolue et/ou relative, chirurgie à risque hémorragique, patients âgés, patients ASA III ou IV [16]. Toutes les ALR exposent au risque de toxicité locale et/ou systémique des AL et au risque traumatique et/ou septique de la ponction au niveau des structures avoisinantes. Les APM utilisant les AL sont grevées d'un risque supplémentaire d'arrêt cardiaque par bloc sympathique, de rachianesthésie totale, d'un risque de complications neurologiques locales sévères (hématome périmédullaire, abcès péridural, méningite), d'un risque de neurotoxicité locale des AL et/ou des adjuvants (syndrome d'irritation radiculaire dit neurologique transitoire, syndrome de la queue-de-cheval) et d'un risque de brèche durale. Enfin, l'utilisation périmédullaire de morphiniques pour l'analgésie expose au risque de détresse respiratoire des opiacés [16]. La base de données des plaintes enregistrées par l'American Sociéty of Anesthésiologists (ASA) de 1980 à 1990 recense 1 055 affaires concernant principalement les APM [17]. Il est colligé 200 arrêts cardiaques avec décès ou séquelles neurologiques lourdes lors d'APM contre 15 lors de blocs périphériques. La majorité des arrêts cardiaques lors des APM (84 %) concerne une RA programmée ou secondaire à une injection accidentelle intrathécale d'AL prévus pour une APD ; 143 arrêts cardiaques concernent une APM dans un contexte chirurgical non obstétrical, 57 une APM obstétricale ; 12 arrêts cardiaques sont secondaires à une toxicité systémique des AL par injection intraveineuse accidentelle. Les conséquences des arrêts cardiaques présentent le même degré de gravité que le contexte soit obstétrical (femmes jeunes, ASA I ou II) ou non (âge moyen 53 ans, dont 25 % ASA III ou IV). Le travail prospectif d'Auroy *et al.* [18] rapporte les complications sévères observées lors de 103 730 ALR réalisées pendant une période de 5 mois en 1994 par 736 médecins anesthésistes expérimentés [18]. Les complications sévères imputables totalement ou partiellement à l'ALR sont au nombre de 89 soit une incidence de 1/

1 162. Les arrêts cardiaques peropératoires sont observés 32 fois dont 26 au cours d'une RA et 3 au cours d'un bloc nerveux périphérique ; 7 arrêts circulatoires sont mortels dont 6 au cours d'une RA et 1 au cours d'un bloc périphérique, 25 récupèrent sans séquelle. Les arrêts circulatoires sont précédés d'une bradycardie. Des convulsions généralisées, imputables à la toxicité systémique des AL, sont observées chez 26 patients. Elles sont précédées par des acouphènes et des dysesthésies péribuccales et linguales. Elles surviennent préférentiellement sur des blocs nerveux périphériques. Une étude prospective française a été réalisée en 1998-1999 pendant 10 mois à partir des déclarations de 487 anesthésiologistes volontaires signalant les événements indésirables majeurs et les procédures régionales effectuées pendant la même période [19]. Sur un total de 158 083 ALR, 56 complications majeures imputables aux ALR sont observées (3,5/10 000) dont 10 arrêts cardiaques. Les arrêts cardiaques surviennent le plus souvent après RA (2,7/10 000) et une fois après un bloc pléxique lombaire postérieur. Les arrêts cardiaques concernent 9 fois la chirurgie non obstétricale et 1 fois l'obstétrique. Les décès sont au nombre de 4 : 3 décès surviennent tardivement au cours d'une RA (> 40 min après l'injection intrathécale) chez des patients âgés (> 80 ans) bénéficiant d'une chirurgie de prothèse de hanche et 1 décès au cours du bloc pléxique lombaire postérieur. Les arrêts cardiaques sont précédés d'une bradycardie. Les défaillances respiratoires sans arrêt cardiaque (n = 7) sont observées 5 fois après APM et 2 fois après bloc pléxique lombaire postérieur. Le tableau clinique correspond à une rachianesthésie totale avec analgésie haute (> T2) et mydriase bilatérale précédant la détresse respiratoire. Les convulsions généralisées sans arrêt cardiaque surviennent plus souvent après un bloc nerveux périphérique (6 fois sur 8) qu'après une APM.

La toxicité systémique des AL est responsable de complications neurologiques (signes fonctionnels subjectifs et/ou objectifs, convulsions, coma, dépression respiratoire) et/ou de complications cardiaques (bradycardie avec élargissement des complexes QRS, tachycardie ventriculaire, torsade de pointe, fibrillation ventriculaire, collapsus, asystolie). La cardiotoxicité est plus importante pour la bupivacaïne, intermédiaire pour la lévobupivacaïne et moindre pour la ropivacaïne. Des cas cliniques d'asystolie et/ou de collapsus souvent précédés de convulsions sont rapportés pour tous les AL. Une émulsion lipidique à 20 % (Intralipid®) est recommandée par certains auteurs comme antidote à la toxicité systémique des AL en association avec les mesures de réanimation habituelles [20, 21]. La posologie initiale recommandée est de 2 mL/kg suivie si nécessaire d'une perfusion à 0,5 $ml.kg^{-1}.min^{-1}$ jusqu'à un maximum de 4 mL/kg. En cas d'arrêt cardiorespiratoire, le traitement par Intralipid® 20 % doit être administré, même tardivement avant l'abandon des manœuvres de réanimation [22, 23]. Les lésions neurologiques sévères secondaires aux ALR sont de type traumatique, hémorragique, septique ou secondaires à la neurotoxicité des AL. Dans l'étude prospective française de 1994, on relève 34 complications graves (atteintes radiculaires, paraplégie, syndrome de la queue-de-cheval) soit une incidence de 3,3/10 000 [18]. Ces complications surviennent soit dans le cadre d'une difficulté technique (ponction ou injection douloureuse), soit lors de RA utilisant de la lidocaïne hyperbare à 5 %. Dans l'étude française de 1998-1999 [19], les RA avec la lidocaïne ont un risque de lésions nerveuses périphériques et de syndrome de la queue-de-cheval bien plus élevé (14,4/10 000) que les RA avec la bupivacaïne (2,2/10 000). Le syndrome neurologique transitoire (syndrome douloureux des membres inférieurs) dans les heures qui suivent une RA est 7 fois plus élevé avec la lidocaïne qu'avec un autre AL [24]. Ces observations ont conduit la SFAR à contre-indiquer la lidocaïne dans les RA [16]. Dans l'étude de 1998-1999 [19], les blocs nerveux périphériques se compliquent de lésions nerveuses 12 fois dont 9 utilisant un stimulateur.

Méningites, abcès et hématomes péri- et sous-duraux secondaires aux anesthésies périmédullaires

Une étude rétrospective suédoise concernant les APM des années 1990-1999 recense 127 complications neurologiques sévères avec une incidence globale de 1/25 000 aussi bien pour les RA que les APD obstétricales. Ces complications sont plus fréquentes pour les APD en chirurgie orthopédique. Les hématomes périduraux surviennent avec une incidence de 1/3 600 pour les femmes âgées bénéficiant d'une prothèse de genou alors qu'elle est de 1/200 000 pour les APD obstétricales [25]. Les hématomes périduraux sont révélés par une douleur dorsale et/ou un déficit moteur des membres inférieurs voire une paraplégie, des troubles de la sensibilité, sphinctériens et/ou une radiculopathie. Les signes apparaissent dans un délai de 6 heures à 3 jours après l'intervention (médiane 24 h, extrême 15 jours) ou après l'ablation du cathéter péridural. Le diagnostic repose sur l'IRM. Dans un but préventif, la SFAR a publié des recommandations concernant l'utilisation des anticoagulants et antiagrégants [16]. L'incidence des méningites purulentes après APM est estimée à 1/100 000 [26]. Les signes apparaissent entre 8 heures et 8 jours après la ponction durale (médiane 24 h) [25]. Le syndrome méningé (fièvre, céphalées, raideur de la nuque) est franc ou frustre et doit être différencié des céphalées banales d'une brèche durale. Les bactéries cultivées sont le plus souvent des germes salivaires (streptocoques) ou cutanés (staphylocoques) [27]. Les abcès périduraux surviennent dans

un délai compris entre 2 jours et 5 semaines (médiane 5 jours) après l'insertion du cathéter. Fièvre, douleur dorsale, syndrome déficitaire doivent faire pratiquer une IRM [25]. Les staphylocoques sont les bactéries le plus souvent rencontrées. La chirurgie décompressive peut être nécessaire en cas d'hématome ou d'abcès péridural. Les hématomes sous-duraux aigus ou chroniques ont été rapportés dans la littérature [28]. Ils sont rares (40 cas décrits) et s'observent après RA, plus rarement après APD avec brèche accidentelle de la dure-mère. Leur délai d'apparition est en général de quelques jours mais est variable de quelques heures à quelques mois. La symptomatologie est dominée par l'installation de céphalées tenaces et persistantes. L'attention doit être attirée par le caractère non positionnel de ces céphalées (contrairement à un banal syndrome post-ponction lombaire) et leur aggravation secondaire. Devant un tel tableau, dans un contexte d'anesthésie médullaire récente ou semi-récente, il faut réaliser un examen tomodensitométrique cérébral. Le pronostic dépend de la précocité du diagnostic.

Complications liées aux malpositions opératoires

La perte de conscience et/ou de la sensibilité liée à l'anesthésie empêche l'opéré de ressentir la gêne ou la douleur occasionnée par une mauvaise installation sur la table d'opération. Les mécanismes lésionnels sont multiples : étirements et compressions à l'origine de lésions directes ou indirectes secondaires à une ischémie. Tous les tissus peuvent être concernés. Les facteurs favorisant la survenue de ces complications sont bien identifiés : anomalies anatomiques préexistantes, troubles de l'hémostase, neuropathie infraclinique, obésité ou maigreur et durée de l'intervention. La fréquence exacte de ces complications posturales est mal connue.

Lésions nerveuses périphériques

L'analyse de dossiers médico-légaux dans le cadre de l'ASA *closed claims study* (groupe d'experts de la Société américaine d'anesthésie chargé d'étudier les dossiers médico-légaux transmis par les compagnies d'assurance) révèle que les neuropathies périphériques représentent aux États-Unis la deuxième cause de plaintes avec 16 % du total des actions intentées (3 533 plaintes étudiées entre 1985 et 1996) [29]. Le nerf cubital est le plus fréquemment atteint (34 % des lésions nerveuses ayant fait l'objet de poursuites médico-légales aux États-Unis). Les atteintes du plexus brachial sont en deuxième position (24 % des cas). L'incidence des paralysies cubitales, isolées ou intégrées dans le cadre plus général des atteintes du plexus brachial, est particulièrement élevée après chirurgie cardiaque. Après ce type de chirurgie, la fréquence de ces lésions liées à un écartement excessif du sternum, varie de 2 à 20 % en fonction des études publiées. Au niveau des membres inférieurs, le nerf péronier commun est le plus fréquemment lésé. En effet, maintenu contre le col du péroné par une aponévrose inextensible, il est vulnérable par compression directe à ce niveau. La découverte d'une neuropathie postopératoire doit faire réaliser un électromyogramme bilatéral précoce qui sera répété au bout de trois semaines car les signes de dénervation ne sont complets qu'après ce délai. La comparaison des deux examens permet de rapporter ou non les lésions à un traumatisme peropératoire.

Lésions nerveuses centrales

Les lésions nerveuses centrales sont rares mais dramatiques. Des infarctus cérébraux peuvent être liés à une compression ou une lésion des vaisseaux cervicaux lors d'une hyperextension du cou associée à une rotation axiale de la tête. Les lésions prédominent dans le territoire vertébrobasilaire. Des lésions artérielles (athérome ou dysplasie) ou de cervicarthrose pourraient favoriser ces accidents [30]. Les lésions médullaires posturales se rencontrent essentiellement lors de la chirurgie en position assise. Elles sont liées à une hyperflexion exagérée de la tête et sont responsables d'une quadriplégie flasque [31]. Ce type d'atteinte est beaucoup plus rare lors d'une chirurgie en décubitus ventral ; elle est alors associée à une atteinte préexistante du rachis cervical. Une paraplégie a été décrite après une installation prolongée en hyperlordose [32]. Le mécanisme associerait une réduction de la taille du canal lombaire à une ischémie médullaire par gêne du retour veineux cave inférieur.

Rhabdomyolyses

Les rhabdomyolyses posturales surviennent après le maintien prolongé d'une position non physiologique et/ou favorisant une gêne au retour veineux, une hypoperfusion et une ischémie musculaires. Ces rhabdomyolyses posturales sont essentiellement décrites après position gynécologique, de lithotomie, génupectorale et après décubitus latéral. Dans ce cadre, les principaux facteurs favorisants sont une durée d'immobilisation supérieure à 3 heures et des antécédents d'éthylisme chronique. L'obésité aurait une action mécanique directe [33].

Lésions cutanéomuqueuses et ostéoarticulaires

Des lésions cutanées peuvent se développer au niveau des points d'appui des reliefs osseux sur la table d'opération, quelle que soit la posture chirurgicale. Elles sont favorisées par l'hypothermie, l'hypotension artérielle, l'utilisation de vasoconstricteurs et l'existence d'un terrain débilité (dénutrition, artériopathie, atteintes neurologiques). Ces lésions cutanées peuvent évoluer en escarres délabrantes. L'appareil génital chez l'homme, les seins chez la femme, les orifices de stomie digestive et les cartilages auriculaires sont des zones particulièrement exposées à ces lésions de compression posturale Une flexion cervicale extrême, associée à une intubation orotrachéale, provoque parfois un œdème responsable d'une macroglossie par blocage de la circulation lymphatique et veineuse de la face [34]. Cette complication est favorisée par l'emploi d'un *packing*. L'extension de cet œdème à la totalité de la région cervicale peut s'accompagner d'une détresse respiratoire aiguë imposant une réintubation, voire une trachéotomie en urgence.

Complications oculaires

Les atteintes oculaires posturales sont très rares. Leur incidence a été récemment évaluée sur 60 000 patients en chirurgie non ophtalmologique ; elle est inférieure à 1 % pour les manifestations cliniquement significatives [35]. Les conjonctivites et les ulcérations cornéennes sont les plus fréquentes. Elles sont liées à l'association d'une posture à risque (décubitus ventral et latéral), d'une mauvaise occlusion palpébrale, d'une abolition des réflexes cornéens de protection et d'une diminution des sécrétions lacrymales sous anesthésie générale. Leur fréquence exacte est difficile à apprécier : Batra et Bali [36] rapportent une incidence de 44 % en chirurgie générale lorsqu'un test à la fluorescéine est réalisé à titre systématique alors que seulement 3 % des patients sont symptomatiques. La survenue d'une cécité monoculaire définitive par compression oculaire est exceptionnelle, mais dramatique [35]. Une compression trop intense et prolongée du globe oculaire est responsable d'une neuropathie optique ischémique. Lors d'une compression externe inappropriée du globe oculaire, l'hypotension peropératoire favorise la survenue d'une ischémie rétinienne en diminuant la pression de perfusion au niveau de la rétine. Les principales étiologies des compressions oculaires posturales sont, soit la malposition du masque anesthésique lors d'une anesthésie réalisée sans intubation, soit la mauvaise position de la tête sur un support en décubitus ventral ou en position assise. Mais l'ischémie rétinienne peut survenir en décubitus latéral sur l'œil déclive.

Complications liées au type d'intervention

Toute intervention est un acte traumatique susceptible de se compliquer d'un accident hémorragique, infectieux, thromboembolique ou de lésions des structures avoisinantes. Le syndrome d'embolie gazeuse est également une complication potentielle. Certains types d'intervention sont grevés de complications spécifiques et/ou plus fréquentes et/ou plus graves concernant le réanimateur polyvalent. Un choix a été effectué parmi les complications chirurgicales. La prise en charge de ces complications présente deux volets : une réanimation symptomatique, non spécifique des défaillances d'organes et un traitement étiologique, spécifique de la complication. Ce traitement fait intervenir le plus souvent plusieurs disciplines : médicales, chirurgicales et de radiologie interventionnelle. La prévention est fondamentale et passe par la connaissance des circonstances de survenue et des facteurs de risque. La mortalité est élevée et dépend du terrain et du nombre des défaillances multiviscérales.

Cœliochirurgie

Les complications surviennent le plus souvent au moment de la création du pneumopéritoine ou bien à l'introduction des instruments chirurgicaux. Elles se manifestent en peropératoire ou en postopératoire. On différencie les accidents liés au geste opératoire et ceux liés à l'insufflation de CO_2.

Accidents liés au geste opératoire

Les accidents liés au geste opératoire sont décrits aussi bien en chirurgie digestive que gynécologique. Leur incidence est évaluée entre 1 et 3 % [37]. On distingue les lésions vasculaires et les perforations digestives.

La lésion d'un gros vaisseau (aorte, veine cave inférieure, vaisseaux iliaques) peut entraîner une situation urgente de choc hémorragique par hémopéritoine. Un hématome rétropéritonéal peut se constituer de façon plus insidieuse et retarder le diagnostic. Les hématomes de paroi peuvent également se développer mais sont en principe moins graves. Les chirurgies du reflux gastro-œsophagien et des hernies hiatales sont responsables d'hémomédiastin. Les perforations gastro-intestinales sont responsables de tableaux septiques graves par pleurésie purulente et médiastinite (chirurgies du reflux gastro-œsophagien et des hernies hiatales) ou par péritonite (chirurgies digestive, biliaire, gynécologique).

Accidents liés à l'insufflation de CO_2

On distingue deux situations : la diffusion extrapéritonéale du CO_2 et l'embolie gazeuse. La conséquence commune de la diffusion extrapéritonéale de CO_2 est une hypercapnie aiguë dont les effets cardiocirculatoires peuvent être mal tolérés. Le CO_2 peut diffuser dans le secteur sous-cutané ce qui représente un incident en général sans gravité. La résorption est spontanée. La diffusion peut être pleurale par communication acquise ou congénitale. La diffusion est parfois médiastinale dans la chirurgie du bas œsophage et dans ce cas le gaz diffuse en direction de l'extrémité céphalique. La communication est également possible avec le sac péricardique. Il se constitue alors un pneumopéricarde. L'embolie gazeuse percœlioscopique [38] s'explique par trois mécanismes. Il peut s'agir d'une injection accidentelle de CO_2 dans un vaisseau artériel ou dans la paroi utérine ou au travers d'une blessure veineuse (l'élévation de la pression intra-abdominale, au-dessus du niveau des pressions veineuses, explique la pénétration de CO_2 en l'absence de collapsus veineux). Il peut y avoir accumulation du gaz dans le système porte, avec relargage secondaire des bulles lors de la décompression abdominale ou de la mobilisation. Ce mécanisme explique certaines embolies tardives.

L'introduction d'un embole dans le secteur veineux conduit au cœur droit et à la circulation pulmonaire. Les conséquences hémodynamiques peuvent être gravissimes : HTAP, cœur pulmonaire aigu, shunt droit-gauche et embolie paradoxale et arrêt cardiaque par désamorçage.

Le diagnostic clinique chez le patient anesthésié repose sur l'association de manifestations hémodynamiques (troubles du rythme cardiaque, collapsus avec pression veineuse centrale élevée, décès foudroyants par désamorçage du cœur) et respiratoires (désadaptation du respirateur, troubles de l'hématose). Le dépistage peropératoire repose sur plusieurs techniques. Le monitorage indirect des paramètres ventilatoires apparaît très aléatoire dans la détection des emboles de CO_2. Toute modification brutale de la $PetCO_2$ est évocatrice : une élévation témoigne d'une élimination accrue de CO_2, une diminution témoigne d'une embolie pulmonaire massive avec baisse du débit cardiaque et augmentation de l'espace mort. On peut avoir une modification biphasique de la $PetCO_2$: augmentation (élimination accrue) puis diminution (choc et augmentation de l'espace mort). Le Doppler précordial constitue le meilleur examen de dépistage, simple d'utilisation et de faible coût.

Les mesures préventives sont primordiales. Elles ont permis de réduire le risque d'embolie gazeuse. Elles consistent à réaliser des tests de bon positionnement de l'aiguille lors de sa mise en place et à utiliser du CO_2 pour le pneumopéritoine. Elles reposent sur l'automatisation des insufflateurs, le monitorage du niveau de pression du pneumopéritoine à 20-25 mmHg. Ce risque est, malgré tout, augmenté chez les patients présentant des antécédents de chirurgie abdominale.

En cas d'accident avéré, le traitement comporte l'arrêt immédiat de l'insufflation et la vidange du pneumopéritoine, l'arrêt du protoxyde d'azote s'il est utilisé dans le protocole anesthésique. La ventilation en oxygène pur est recommandée ainsi que l'hyperventilation qui en augmentant le gradient entre CO_2 dissous et l'embole favoriserait son élimination. La position de Durant, associant Trendelenburg et décubitus latéral gauche abaisse le niveau de la chambre de chasse du ventricule droit et permet de piéger l'air au niveau de la pointe du ventricule droit. Si un cathéter central est en place, il est légitime d'essayer d'aspirer l'embol. Le massage cardiaque externe s'impose en cas d'incompétence myocardique, d'autant qu'il permet le fractionnement des embols de volume important. La mise en place d'une circulation extracorporelle a été proposée avec succès pour un cas rapporté dans la littérature. Les antiagrégants plaquettaires à faible dose restent préconisés afin d'éviter la cohésion des bulles par les amas de plaquettes et de globules blancs. On doit lutter précocement contre l'œdème cérébral et prévenir les crises comitiales. L'oxygénothérapie hyperbare n'est pas dénuée d'intérêt notamment lorsqu'une embolie cérébrale est suspectée. Elle reste discutée car le fort gradient de pression entre une bulle de CO_2 et le sang favorise une résorption rapide du gaz. Cette considération doit être mise en balance avec le risque inhérent à un éventuel transport du patient.

Chirurgie thoracique

La chirurgie thoracique touche l'appareil respiratoire et le médiastin riche en structures vasculaires et nerveuses. La chirurgie d'exérèse ampute la fonction respiratoire. La pneumonectomie expose de plus à des perturbations hémodynamiques. La chirurgie thoracique est donc pourvoyeuse de nombreuses complications d'autant plus qu'elle s'adresse le plus souvent à des patients débilités. Les complications bronchopulmonaires sont au premier plan avec des atélectasies, des pneumopathies, des fistules bronchiques et des épanchements pleuraux. Les complications spécifiques différencient la lobectomie de la pneumonectomie.

Lobectomie

La torsion pulmonaire résulte d'une rotation d'un lobe pulmonaire autour de son axe bronchovasculaire. C'est le cas du lobe moyen restant après lobectomie supérieure droite. Il faut y penser devant une atélectasie ou une masse intrathoracique associée à une douleur thoracique parfois sévère. La réintervention s'impose pour éviter la nécrose du parenchyme.

Pneumonectomie

La pneumonectomie peut être grevée de multiples complications. L'apparition rapide d'un épanchement dans la cavité de pneumonectomie doit faire suspecter, dans un contexte de défaillance circulatoire, un hémothorax qui peut refouler le médiastin et comprimer le cœur. Une thoracotomie d'hémostase en urgence est indiquée. Dans un contexte septique différent, il faut penser à la constitution d'un pyothorax. L'apparition d'une fistule bronchopleurale est une complication grave et secondaire le plus souvent liée à une rupture du moignon bronchique. Les signes sont variables et dépendent de la taille de la fistule et de la présence ou non d'un drain thoracique dans la cavité résiduelle de pneumonectomie. En l'absence de drain, les risques sont le pneumothorax sous tension et l'inondation massive du poumon restant. Le traitement impose la mise en place rapide d'un drain thoracique et la reprise chirurgicale pour fermeture du moignon. Il peut nécessiter la ventilation à poumon séparé.

Certaines pneumonectomies nécessitent l'ouverture du péricarde pour faciliter l'accès aux gros vaisseaux. Des cas de luxations et hernies cardiaques à travers l'orifice péricardique sont décrits dans la littérature, responsables d'un dysfonctionnement cardiaque gravissime. Elles peuvent survenir immédiatement sur table opératoire après le passage du décubitus latéral au décubitus dorsal ou bien plusieurs heures voire plusieurs jours après la chirurgie. On peut être confronté à d'autres problèmes cardiocirculatoires : des troubles du rythme cardiaque lors de l'ouverture du péricarde, une HTAP responsable d'une décompensation cardiaque droite, une réouverture du foramen ovale avec shunt droit-gauche et une mauvaise tolérance d'une surcharge hydrosodée à l'origine d'un œdème pulmonaire.

L'œdème pulmonaire aigu post-pneumonectomie (OPPP) [39] est une complication grave dont l'incidence est évaluée à 3,6 % et la mortalité voisine de 100 %. Il peut s'agir d'un œdème pulmonaire de pression et/ou d'un œdème pulmonaire de perméabilité. L'œdème de pression est favorisé par l'augmentation du flux de filtration transendothélial (sur poumon unique), par la diminution de la clairance lymphatique interstitielle et par la positivité du bilan hydrosodé périopératoire. L'œdème de perméabilité a été démontré par le monitorage périopératoire des pressions pulmonaires et par un tableau clinique et biologique de SDRA sur poumon unique. Les données autopsiques révèlent le plus souvent un sepsis pulmonaire dans un contexte de surinfection ou d'inhalation. Les tumeurs évoluées favorisent ce syndrome ainsi que la reprise de thoracotomie. L'enquête étiologique est fondamentale. La fibroscopie bronchique en urgence permet d'éliminer une fistule du moignon et de réaliser des prélèvements microbiologiques notamment bactériologiques et mycologiques.

Le traitement préventif consiste en la maîtrise des facteurs concourant à l'augmentation du débit cardiaque et des pressions pulmonaires : excès de remplissage vasculaire, emploi inapproprié de catécholamines, hyperthermie, douleur, désadaptation de la ventilation mécanique, hauts niveaux de pression ventilatoires et décubitus latéral sur le poumon restant. Les options thérapeutiques de l'OPPP sont celles du SDRA. Il faut obtenir un bilan hydrique négatif (diurétiques ou hémofiltration en présence d'une insuffisance rénale). La ventilation mécanique est optimisée pour contrôler le niveau des pressions et éviter tout baro- et volotraumatisme du poumon restant. Une PEP est proposée pour recruter les alvéoles pulmonaires. Pour certains, la ventilation non invasive au masque est une bonne alternative à tenter. Le monitorage invasif par sonde de Swan-Ganz permet de stabiliser l'état cardiocirculatoire et d'évaluer le retentissement hémodynamique de la PEP et de la titrer. Le monoxyde d'azote a été proposé en raison de l'HTAP. Le décubitus ventral n'est pas réalisable d'emblée car le médiastin n'est pas fixé. La thérapeutique anti-infectieuse probabiliste est instituée en fonction du contexte. L'OPPP est une complication rare et grave. Sa prévention est fondamentale et passe par une bonne connaissance des facteurs de risque.

Chirurgie vasculaire

Chirurgie vasculaire réglée

Les complications de la chirurgie vasculaire sont dominées par l'infarctus du myocarde qui survient aussi bien après la chirurgie de l'aorte qu'après une chirurgie périphérique. La fréquence de l'ischémie myocardique peropératoire est très élevée, variant de 40 à 70 % selon les auteurs et les moyens utilisés pour la dépister. Ces épisodes d'ischémie myocardique sont corrélés à la survenue d'infarctus.

La reprise chirurgicale après endartériectomie carotidienne est le fait de la survenue d'un accident vasculaire cérébral postopératoire dont le pronostic est généralement sombre ou la survenue d'un hématome expansif, responsable d'une compression trachéale.

La chirurgie réglée de l'aorte est pourvoyeuse de souffrance d'organes d'origine ischémique.

L'ischémie rénale est responsable d'insuffisance rénale aiguë avec une incidence de 2,4 %.

L'ischémie médullaire par atteinte de l'artère d'Adamkewicz est responsable de paraplégie postopératoire. Cette artère s'abouche habituellement au niveau de l'aorte thoracique basse ou lombaire haute et dans 25 à 50 % des cas au niveau de l'aorte sous-rénale. Ces paraplégies surviennent préférentiellement après clampage aortique thoracique prolongé, mais sont également décrites après clampage de l'aorte abdominale sous-rénale en raison de ses variantes anatomiques. Le risque d'une atteinte médullaire irréversible augmente dramatiquement au-delà d'une durée de clampage supérieure à 30 minutes. La région rectosigmoïdienne est menacée de nécrose ischémique en raison de la ligature de l'artère mésentérique inférieure. Elle peut aboutir à une péritonite. La tonométrie sigmoïdienne per- et postopératoire permet de dépister précocement l'ischémie muqueuse et de proposer une réintervention. La stratégie thérapeutique actuelle, préventionnelle d'une ischémie digestive, consiste à corriger l'hypovolémie et à améliorer le transport en oxygène en phase préopératoire ; Boyd a montré la supériorité de la dopexamine, par rapport à la dobutamine, dans cette indication et sa meilleure tolérance cardiaque [40]. Par ailleurs, il est démontré que la dopexamine protège la fonction rénale chez les patients subissant une reconstruction aortique [41]. Les surinfections de prothèse apparaissent le plus souvent tardivement et aboutissent à des abcès périprothétiques ou à une fistule aortodigestive.

Chirurgie vasculaire urgente

La revascularisation d'un membre ischémique réalise un syndrome d'ischémie-reperfusion pouvant être responsable d'une insuffisance rénale aiguë postopératoire par rhabdomyolyse et d'un syndrome des loges. L'insuffisance rénale aiguë survient d'autant plus que la fonction rénale préopératoire chez ce type de patient est souvent altérée. La prévention passe par la réalisation d'une diurèse alcaline forcée avec pH urinaire supérieur à 6,5 et un volume horaire d'au moins 200 ml. Cette diurèse peut être obtenue par une perfusion de solutés alcalinisants. En cas de diurèse insuffisante, le furosémide n'est pas indiqué car il acidifie les urines. Il convient alors d'utiliser le mannitol ou l'acétazolamide. Les apports hydrosodés sont à adapter en fonction de l'âge, du terrain et de l'hypovolémie secondaire à la constitution d'un troisième secteur au niveau des muscles lésés.

Les tableaux de défaillances multiviscérales sont plutôt le fait de la chirurgie urgente de fissuration et de rupture d'anévrismes aortiques. La plupart des séries rapportent des taux de mortalité voisins de 50 %. Les facteurs de survie sont l'âge inférieur à 70 ans, la stabilité hémodynamique périopératoire et le siège rétropéritonéal de la rupture. Les facteurs de risque de mortalité sont l'âge supérieur à 80 ans, le sexe féminin, l'hypotension persistante peropératoire, l'importance du saignement estimé par l'hématocrite (inférieur à 25 %) et les besoins transfusionnels (transfusion de plus de 15 culots globulaires). Le SDMV est secondaire d'une part, au choc hémorragique qui précède l'intervention et d'autre part, à l'intervention elle-même. En effet, clampage et déclampage aortiques sont responsables d'un syndrome inflammatoire avec réponse systémique ou SIRS [42]. Le clampage aortique provoque principalement l'activation du système rénine-angiotensine, du complément, des plaquettes, des polynucléaires neutrophiles (PNN) et la libération de prostaglandines, de thromboxane A_2 et d'endothéline. L'importance de la réaction dépend du niveau du clampage et de sa durée. Le déclampage aortique est responsable d'un syndrome d'ischémie-reperfusion avec libération de substances vasoplégiantes responsables d'un collapsus immédiat, de radicaux libres oxygénés, d'un facteur dépresseur myocardique et de micro-agrégats. Les organes cibles sont le poumon (les médiateurs responsables de l'HTAP et de l'œdème pulmonaire sont le thromboxane A_2, les PNN, les radicaux libres oxygénés et les micro-agrégats), le rein (insuffisance rénale aiguë par choc hypovolémique, rhabdomyolyse), la moelle, le cœur (facteur dépresseur myocardique) et le tube digestif (ischémie digestive, translocation bactérienne, bactériémie, endotoxinémie, choc septique). La prévention périopératoire du SDMV passe par une stabilité hémodynamique constante, l'utilisation d'héparine au moment du clampage [42]. Lors du clampage sus-cœliaque, le mannitol (0,2 g/kg) est utilisé comme protecteur pulmonaire pour ses effets antioxydants, d'inhibition de la synthèse du thromboxane et de diminution du nombre de PNN dans le poumon. Le déclampage sus-cœliaque entraîne une acidose métabolique significative. Elle peut être corrigée par l'apport de bicarbonate de sodium. L'alcalinisation et l'utilisation de mannitol protègent le rein de la rhabdomyolyse secondaire au syndrome d'ischémie-reperfusion. Cette prévention implique également le maintien permanent de la perfusion hépatosplanchnique selon les mêmes principes appliqués en chirurgie aortique réglée.

Ces patients, en milieu de réanimation, doivent bénéficier d'un monitorage hémodynamique préventif par cathétérisme cardiaque droit pour optimiser l'état cardiocirculatoire et la ventilation mécanique ainsi que

d'un tonomètre gastrique et/ou sigmoïdien pour dépister l'ischémie digestive. Le sevrage de la ventilation mécanique n'est envisagé qu'après stabilisation hémodynamique, rétablissement de la perfusion tissulaire, normalisation de la diurèse et du taux de lactates sériques, diminution du gradient de pression muco-artériel en CO_2 inférieur à 8 mmHg et correction d'une anémie.

Chirurgie digestive

Les patients hospitalisés en milieu de réanimation en postopératoire d'une chirurgie digestive sont susceptibles de développer une candidose systémique ou profonde. Le tube digestif est le principal foyer primaire du *Candida*. L'antibiothérapie à large spectre favorise la colonisation ou la candidose digestive. Tous les facteurs altérant la barrière digestive favorisent la translocation de *Candida*. Cette translocation constitue le mécanisme principal des candidémies. Ces candidémies sont responsables de tableaux septiques graves [43]. Les facteurs, altérant la barrière digestive, sont représentés par la chirurgie elle-même en particulier sus-mésocolique, la perforation d'un organe creux, un lâchage de suture, un traitement anticancéreux par radiothérapie, un état de choc responsable d'une ischémie digestive, un SDMV. L'attitude préventive, de ces complications fongiques, consiste en un dépistage hebdomadaire des foyers primaires de colonisation : cutané, urinaire et surtout digestif (bouche, selles). La mise en évidence d'une colonisation digestive importante impose, au minimum, une décontamination digestive par une suspension orale d'amphotéricine B, la surveillance de son efficacité par des prélèvements répétés et pour certains un traitement antifongique systémique visant le *Candida species* trouvé [43]. Par ailleurs, chaque type d'intervention possède ses complications propres.

Œsophagectomie pour cancer du tiers moyen ou inférieur de l'œsophage

Cette intervention associe laparotomie et thoracotomie droite et expose au risque d'une décompensation respiratoire dont les mécanismes sont essentiellement de deux ordres : soit un sepsis par bronchopneumopathie nosocomiale ou par fistule œsotrachéobronchique ou œsopleurale, soit un SIRS avec SDRA (incidence de 10 à 30 %). L'agression pulmonaire est le fait de la libération de cytokines (TNFα et IL-1) [44], de thromboxane et de leucotriène [45]. Les facteurs favorisant la survenue de cet œdème de perméabilité (7^{e} jour postopératoire en moyenne) sont les antécédents de tabagisme et de bronchopneumopathie chronique obstructive, une chirurgie œsophagienne par thoracotomie responsable d'une contusion pulmonaire peropératoire et une inhalation postopératoire silencieuse.

L'apparition d'un chylothorax est une complication rare de l'œsophagectomie [46]. L'incidence rapportée varie de 0,5 à 10 %. Il est secondaire à des lésions peropératoires du canal thoracique. Deux attitudes thérapeutiques s'opposent : conservatrice et radicale. L'attitude conservatrice propose un drainage pleural non aspiratif et une nutrition de type entéral dans le cadre d'un épanchement de faible abondance ou de type parentéral exclusif si l'épanchement est abondant. Les mesures visant à réduire la production de chyle consistent en un apport nutritionnel pauvre en lipides (exclure les triglycérides à chaînes longues) et dans l'emploi de somatostatine. Le temps de cicatrisation moyen du canal thoracique est de 35 à 62 jours selon les études. L'attitude radicale est basée sur la ligature ou la réparation chirurgicale du canal thoracique. Les arguments en faveur d'un geste chirurgical sont la dénutrition et l'immunodéficience qui peuvent résulter d'une perte prolongée (au-delà d'une semaine) et importante de chyle. Cette complication est également rencontrée en chirurgie thoracique après curage ganglionnaire médiastinal.

Duodénopancréatectomie céphalique

Il s'agit de l'exérèse de la tête du pancréas et de son cadre duodénal. La duodénopancréatectomie céphalique nécessite des anastomoses de reconstruction et de dérivation biliodigestives. Le risque d'apparition de fistules est important (digestives, biliodigestives, gastriques). Comme pour toute chirurgie intéressant les voies biliaires, la pancréatite aiguë postopératoire sur le pancréas restant est une complication rare et de pronostic grave.

Sepsis intra-abdominaux postopératoires

L'incidence des sepsis intrapéritonéaux postopératoires d'origine bactérienne, est de 2 à 3 %. Il s'agit d'un épanchement intra-abdominal libre (péritonite) et/ou d'une ou plusieurs collections (abcès). Les lésions viscérales trouvées sont de deux types : lâchage d'anastomose ou perforation d'un organe creux. En l'absence de lésions, on incrimine une contamination peropératoire ou une translocation bactérienne. Le diagnostic positif est difficile. Les signes cliniques et les examens biologiques sont peu spécifiques. Sur le plan morphologique, deux examens sont contributifs : la tomodensitométrie et l'échographie abdominale au lit

du patient. L'échographie est particulièrement intéressante pour les collections pelviennes. L'analyse, de ces examens, est souvent difficile et l'expérience du radiologue est un élément déterminant [47].

Le traitement consiste en une réanimation symptomatique non spécifique des défaillances d'organes et une antibiothérapie empirique efficace. La tomodensitométrie abdominale permet de discuter les indications de reprise chirurgicale ou de drainage percutané des épanchements collectés. Dans les situations graves de SDMV avec ou sans choc septique, l'intervention d'urgence s'impose et améliore le pronostic [47]. La voie d'abord doit permettre une exploration complète de la cavité péritonéale, pour préciser la cause du sepsis, et pour effectuer une toilette péritonéale après prélèvement de l'épanchement et/ou de la collection pour étude bactériologique. Le lavage péritonéal continu postopératoire est plus discuté [48], voire abandonné [47]. La chirurgie est indiquée en présence d'une péritonite généralisée associée ou non à une collection localisée et en présence d'une ou plusieurs collections non accessibles au drainage. Pour les collections accessibles, le drainage percutané est une technique intéressante. Dans cette situation, une surveillance tomodensitométrique est préconisée ainsi que la mise en place d'un système d'irrigation-lavage. Le liquide ponctionné est adressé au laboratoire de bactériologie.

L'antibiothérapie probabiliste doit avoir un spectre large et cibler les bacilles à Gram négatif (BGN) résistants, les cocci à Gram positif et les anaérobies [47, 49]. Elle peut être orientée par l'examen direct du prélèvement, l'état clinique du patient et doit être différente de l'antibiothérapie préalable. Une association d'antibiotiques est nécessaire pour couvrir la totalité des germes. Pour les BGN et les anaérobies, on utilise soit les carbapénèmes, soit les associations ticarcilline-acide clavulanique ou pipéracilline-tazobactam. Les aminosides sont fréquemment associés car ils permettent d'accroître la vitesse de bactéricidie sur les BGN. Si un staphylocoque doré résistant à la méticilline est évoqué, on prescrit un glycopeptide. Cette antibiothérapie sera modifiée par la suite sur les données de l'antibiogramme du ou des germes retrouvés. Dans les prélèvements peropératoires, les levures sont isolées dans 2 à 39 % des cas selon les séries. Certains auteurs préconisent un traitement antifongique systématique. Il semble raisonnable de débuter une thérapeutique antifongique chez les patients à risque (antibiothérapie à large spectre, SDMV, chirurgie sus-mésocolique, malades immunodéprimés, perforation gastrique duodénale ou jéjunale).

Urologie : résection endoscopique de la prostate

La résection endoscopique de la prostate est certes séduisante par la réduction de la durée d'hospitalisation et du temps de convalescence, mais n'est pas dénuée de complications. Une étude rétrospective portant sur près de 4 000 patients rapporte une mortalité de 0,2 %, une morbidité peropératoire de 7 % et postopératoire de 18 %.

Hémorragies et troubles de la coagulation

Des troubles de la coagulation post-lavage non spécifiques, à type d'hypercoagulabilité ou au contraire hémorragique par coagulopathie de consommation, fibrinolyse ou coagulopathie de dilution, sont décrits. Un saignement important est retrouvé dans moins de 1 % des cas lors de cette procédure. La prostate hypertrophiée est richement vascularisée. Le saignement peropératoire n'est pas négligeable et difficilement évaluable car le sang est dilué dans une grande quantité de liquide de lavage. La prostate libère un activateur du plasminogène qui active la fibrinolyse par le biais de la plasmine. D'autres auteurs suggèrent que la fibrinolyse est secondaire à une coagulation intravasculaire disséminée déclenchée par l'absorption systémique de tissu prostatique riche en thromboplastine.

Syndrome de résection transurétrale de la prostate (Turp *syndrom*)

De façon moins connue et plus spécifique, la littérature rapporte des observations cliniques rassemblées sous la dénomination de TURP *syndrom* [50, 51] Ce syndrome correspond à l'ensemble des manifestations cliniques et métaboliques liées au passage du liquide d'irrigation vésicale (à base de glycocolle) dans la circulation. La résorption peut se faire par effraction de plexus veineux vésico-prostatiques donnant un tableau clinique aigu. La résorption, à partir de l'espace sous-péritonéal par rupture de la capsule prostatique ou plus rarement à partir de la cavité péritonéale par une brèche vésicale, est responsable d'un tableau clinique plus progressif.

La physiopathologie repose sur l'apparition d'une hyponatrémie aiguë de dilution, d'une hyperammoniémie et sur la toxicité propre du glycocolle. Le glycocolle est métabolisé dans le foie avec production d'ammoniac, de sérine et d'alanine ainsi que des acides : glycolique et glyoxylique. L'hyponatrémie aiguë, l'hyperammoniémie, le glycocolle et ses métabolites sont responsables d'une encéphalopathie de gravité variable : dysesthésies cutanées, troubles visuels, agitation, nausées,

vomissements, crises comitiales et coma [52]. Le syndrome complet gravissime, associant détresse respiratoire, choc cardiogénique, œdème cérébral et insuffisance rénale, est exceptionnel.

Le diagnostic positif repose sur les circonstances de survenue. En effet, l'incidence du TURP *syndrom* s'élève significativement de 0,7 % à 2 % si la résection dure plus de 90 minutes et de 0,8 % à 1,5 % si le poids de tissu réséqué est supérieur à 45 g. Il repose également sur un tableau clinique essentiellement neurologique, parfois de surcharge volémique pouvant aboutir à un tableau d'œdème aigu du poumon et de choc cardiogénique. On observe parfois une oligoanurie ou une anurie par hémolyse aiguë ou par formation de lithiase oxalocalcique. Des anomalies biologiques sont présentes : une hyponatrémie, une hypoprotidémie, une hypo-osmolarité avec trou osmolaire élargi traduisant la présence du glycocolle et une hyperammoniémie. Certaines équipes dosent le glycocolle et ses métabolites (sérine, glycolate et glyoxylate) dans le sérum et parallèlement dans le LCR. L'hémolyse aiguë est rare depuis l'utilisation d'une solution d'irrigation moins hypotonique. Une insuffisance rénale et une CIVD sont parfois observées.

Le traitement est avant tout préventif. Il faut sélectionner les patients (temps de résection inférieur à 90 min, poids de tissu réséqué inférieur à 45 g). L'amélioration de la technique chirurgicale a permis une réduction de l'incidence du syndrome : soluté moins hypotonique et utilisation de résecteur à double courant pour éviter les hyperpressions vésicales responsables d'extravasation du liquide d'irrigation. Le contrôle de la hauteur des poches d'irrigation ne dépassant pas 60 cm permet de réguler la pression dans la loge prostatique. La détection précoce peropératoire repose sur l'utilisation d'une anesthésie locorégionale, sur le calcul systématique des entrées-sorties du liquide de lavage et dans l'avenir, sur la détection d'éthanol expiré (l'éthanol est mélangé à la solution de glycocolle utilisée). Le diagnostic de TURP *syndrom* motive l'arrêt de la procédure chirurgicale.

Le traitement spécifique dépend de la natrémie et de l'état neurologique et circulatoire. Dans tous les cas, on recherche un bilan hydrique négatif en raison de l'intoxication par l'eau. Une restriction hydrique est alors proposée. Lors d'accidents aigus avec manifestations d'hypervolémie, on associe des diurétiques de l'anse. Le mannitol a également été proposé en raison d'une excrétion rénale de sodium moindre. En cas d'hypernatrémie sévère (115-120 mmol/L), d'hypo-osmolarité inférieure à 230 mOsml/L et/ou de signes neurologiques de gravité (crises comitiales), et en l'absence d'insuffisance rénale, on perfuse du sérum salé hypertonique en évitant une correction trop rapide qui pourrait entraîner une myélinolyse centropontine. En présence d'une insuffisance rénale, l'hémodialyse corrige les désordres hydroélectrolytiques et élimine le glycocolle et ses métabolites toxiques. Le traitement étiologique peut comporter un geste chirurgical sur une rupture capsulaire ou vésicale, également l'évacuation du liquide d'irrigation pour éviter la pérennisation des symptômes liée à l'absorption chronique de la solution d'irrigation. L'existence de formes graves justifie une hospitalisation en milieu de réanimation par la nécessité d'une ventilation mécanique prolongée, d'une réanimation métabolique et pour la gestion d'un état de choc dont la complexité peut nécessiter un monitorage par cathétérisme cardiaque droit.

Turp *syndrom* chez la femme

Ce syndrome est également décrit chez la femme au décours de résections endoscopiques de fibromes utérins [53]. Les circonstances de survenue sont identiques. Les solutions d'irrigation utilisées, pour bien visualiser l'endomètre et évacuer les débris, sont hypotoniques (glycocolle 1,5 %, sorbitol 3 %). Les pressions d'irrigation sont élevées pour contrôler le saignement. Pendant l'intervention, des veines utérines sont ouvertes favorisant ainsi l'absorption du produit. Plus la chirurgie est longue, plus la surface réséquée est importante, plus le risque de *female* TURP *syndrom* est grand.

Orthopédie et traumatologie

Les chirurgies orthopédiques et traumatologiques sont dominées par le souci constant de prévention de la maladie thromboembolique et de l'infection du site opératoire. Le syndrome d'embolie graisseuse et le syndrome embolique de l'implantation du ciment peuvent être à l'origine de complications vitales conduisant le patient en réanimation.

Syndrome d'embolie graisseuse

En chirurgie orthopédique, le syndrome d'embolie graisseuse a été mis en évidence au cours de différentes procédures : alésage, insertion de clous et de queues de prothèses cimentées ou non, ostéotomies de raccourcissement ou d'élongation, ablation de prothèses, ostéosynthèse rachidienne et greffe osseuse [54]. Le syndrome d'embolie graisseuse postchirurgie orthopédique résulte de l'obstruction des vaisseaux par des emboles de graisse d'origine médullaire. Sur le plan anatomopathologique, la coloration par le noir Soudan ou l'huile rouge révèle une obstruction vasculaire par des dépôts de graisse entourés par des cellules de

l'hématopoïèse, des éléments sanguins circulants notamment plaquettaires et du matériel fibrinocruorique. Les lipides embolisés sont toxiques pour l'endothélium et les pneumocytes de type II. Il en résulte une activation plaquettaire, la libération de substances vasoactives, une agression inflammatoire et une perte de l'intégrité capillaire avec hémorragies, œdème et micro-infarctus. Les emboles sont surtout pulmonaires et aussi systémiques surtout par l'intermédiaire d'un foramen ovale resté ouvert ou redevenu perméable à la faveur de l'hypertension artérielle pulmonaire. Les localisations systémiques les plus fréquentes sont cérébrales, oculaires et cutanées, mais tous les organes peuvent être le siège d'emboles graisseux et un syndrome de dysfonction multiviscérale peut être observé. Les emboles graisseux peuvent être visualisés par échocardiographie transœsophagienne lors de leur passage dans les cavités cardiaques droites. De même, la migration des emboles graisseux au niveau des vaisseaux du cou peut être détectée par l'exploration Doppler.

Les formes cliniques fulminantes d'embolie graisseuse sont mortelles. Au niveau pulmonaire, l'embolie graisseuse peut être responsable d'un SDRA gravissime avec dépôts de membranes hyalines intra-alvéolaires, hyperperméabilité alvéolocapillaire et destruction du surfactant. Au niveau cérébral, des nécroses en mosaïque peuvent entraîner un infarctus cérébral diffus. Les lésions prédominent au niveau de la substance blanche avec des lésions ischémiques, des lésions de démyélinisation et un piqueté hémorragique diffus. Au niveau cutané, le purpura pétéchial résulte d'une obstruction vasculaire avec fragilité capillaire. Au niveau oculaire, d'une part on recherche le purpura dans les culs-de-sac conjonctivaux par éversion des paupières et d'autre part, on surveille le fond d'œil. Les aspects typiques sont l'œdème papillaire, les exsudats floconneux et les hémorragies en flammèches. Les lésions du fond d'œil peuvent être retardées et leur persistance permet un diagnostic rétrospectif 10 à 15 jours après l'événement embolique. Les signes cliniques généraux et biologiques les plus fréquents sont un syndrome inflammatoire systémique, une thrombopénie et une anémie persistante, parfois avec une note d'hémolyse intravasculaire modérée.

Dans un contexte traumatique, toutes les fractures fermées peuvent être à l'origine d'un syndrome d'embolie graisseuse. Les fractures du fémur, du tibia, du bassin sont le plus souvent incriminées. Le syndrome d'embolie graisseuse concerne 0,5 à 2 % des patients porteurs de fractures des os longs. Les fractures des vertèbres et des côtes (notamment au décours de manœuvres de compression thoracique) peuvent également en être responsables. Les embolies graisseuses médullaires sont secondaires au passage de macroglobules lipidiques dans les veines drainant le membre lésé. La lésion osseuse crée un gradient de pression extra-intravasculaire. Toute mobilisation du foyer fracturaire favorise la migration que ce soit lors de la réduction de la fracture ou de façon intempestive. Il est donc recommandé d'immobiliser tous les foyers fracturaires dès la prise en charge initiale du patient.

La pratique de l'enclouage centromédullaire précoce des fractures du fémur et du tibia a été encouragée par les bons résultats fonctionnels, la diminution des complications d'immobilisation prolongée (maladie thromboembolique, infections nosocomiales, troubles trophiques) et la simplification du *nursing*. Toutefois, cet enthousiasme doit être tempéré par la survenue de cas sporadiques d'embolies graisseuses fulminantes peropératoires ou postopératoires immédiates. L'échocardiographie transœsophagienne peropératoire a démontré la réalité du passage des emboles graisseux dans les cavités cardiaques droites lors de l'introduction du guide d'alignement, lors de l'enclouage et surtout au cours de l'alésage du fût diaphysaire. La série prospective de Pell concerne 24 adultes [55] victimes de fractures du fémur et/ou du tibia bénéficiant d'un enclouage centromédullaire verrouillé selon la technique de Gross et Kempf dans les 24 heures suivant le traumatisme. L'échocardiographie transœsophagienne peropératoire permet de distinguer 3 groupes de patients. Le premier groupe est asymptomatique (14/24) et concerne des patients porteurs pour la plupart de fractures fermées du tibia. Le deuxième groupe (6/24, patients monofracturés dont 3 fractures du fémur et 3 fractures du tibia) se caractérise par le passage de petites quantités de matériel échogène de 1 à 10 mm de diamètre sans symptomatologie clinique. Les emboles surviennent dans les 10 secondes suivant le début de la réduction de la fracture, durant la mise en place du guide et surtout lors de l'alésage et de l'enclouage. Le troisième groupe (4/24, patients polyfracturés avec des fractures bilatérales des fémurs et des tibias) se caractérise par des embolies massives de matériel échogène. Les emboles sont de petite taille (1 à 10 mm de diamètre) et de grande taille (de 1 à 8 cm de diamètre). Les emboles de grande taille correspondent aux phases d'alésage et d'enclouage. Trois patients sur quatre développent un syndrome clinique d'embolie graisseuse compliqué pour l'un, d'un décès 72 heures plus tard et pour l'autre, d'un SDRA. Chez le patient décédé, l'alésage s'est compliqué d'une hypotension artérielle avec hypoxémie et chute du CO_2 de fin d'expiration. L'alésage a déclenché le passage dans les cavités cardiaques droites d'une quantité massive d'emboles, qui s'est poursuivi pendant 20 minutes après l'interruption de l'alésage. Une insuffisance cardiaque droite aiguë s'est installée avec ouverture d'un foramen ovale perméable et embolisation systémique. L'autopsie a mis en évidence des globules graisseux dans la microcirculation pulmonaire et systémique, notamment rénale et cardiaque.

L'alésage ou l'enclouage fémoral centromédullaire entraînent un pic sérique d'interleukine-6 [56]. La série de Giannoudis inclut 32 patients victimes de fracture de la diaphyse fémorale (isolée ou associée) encloués précocement dans les 12 heures suivant le traumatisme. Quinze patients sont alésés, dix-sept sont encloués sans alésage. Tous les patients présentent un syndrome inflammatoire systémique lié à l'agression traumatique. Dans ce contexte, l'enclouage centromédullaire précoce constitue une deuxième agression inflammatoire. Un patient de la série décède d'un SDRA secondaire à une embolie graisseuse 33 heures après l'acte opératoire. Il était porteur d'une fracture bilatérale fémorale et avait bénéficié d'un enclouage centromédullaire précoce bilatéral avec alésage. Il était indemne de contusion pulmonaire. Le profil biologique de ce patient se caractérise par des concentrations sériques très élevées d'interleukine-6 et d'élastase en préopératoire et secondairement à la chirurgie. Il pourrait exister un facteur de susceptibilité individuelle vis-à-vis du risque d'embolie graisseuse fulminante. Dans un modèle expérimental de choc hémorragique et de contusion chez la brebis, l'enclouage avec ou sans alésage entraîne une hyperperméabilité alvéolaire. L'alésage est un facteur de gravité supplémentaire. La mise en place de plaques ne génère pas cette complication [57].

Les bases actuelles de la prévention du syndrome d'embolie graisseuse sont la réduction et l'immobilisation précoces des fractures, l'optimisation de la réanimation symptomatique et de l'analgésie. De fait, l'incidence des embolies graisseuses post-traumatiques a diminué. Toutefois, l'indication de l'enclouage précoce en première intention de toutes les fractures d'un polyfracturé doit être discutée en particulier en cas de fracture fémorale diaphysaire bilatérale. Cette discussion doit tenir compte de l'association ou non à une lésion pulmonaire préopératoire qui doit être recherchée par la tomodensitométrie thoracique (contusion et/ou pneumopathie d'inhalation et/ou embolie graisseuse) et/ou par la mise en évidence d'une hypoxémie liée à un shunt intrapulmonaire. La discussion doit porter sur la stratégie chirurgicale de l'immobilisation fracturaire : précoce ou différée, en un ou deux temps, enclouage ou non, alésage ou non. En cas d'apparition peropératoire de signes d'embolie graisseuse (hypotension artérielle, cœur pulmonaire aigu, hypoxémie et/ou chute du CO_2 en fin d'expiration), l'intervention doit être immédiatement interrompue et une réanimation symptomatique entreprise. Pour prévenir le syndrome d'embolie graisseuse, les gestes bilatéraux en chirurgie orthopédique programmée sont déconseillés par la plupart des auteurs.

Syndrome embolique de l'implantation du ciment

L'arthroplastie, avec implantation d'une prothèse cimentée, est une intervention fréquente particulièrement chez le sujet âgé. Le syndrome embolique, qui survient au moment de l'implantation du ciment et de l'insertion de la prothèse, associe hypotension artérielle, hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et hypoxémie [58]. Le syndrome est la conséquence hémodynamique d'une embolie de moelle osseuse, de graisse, de ciment (particules de méthylméthacrylate), de matériel fibrinocruorique et d'air. L'embolisation est secondaire à une élévation de la pression intramédullaire avec chasse du contenu médullaire vers le système vasculaire. Le syndrome est sans rapport avec la présence sérique et d'éventuels effets toxiques du monomère méthylméthacrylate [59].

Les conséquences hémodynamiques sont celles d'une HTAP avec insuffisance ventriculaire droite aiguë responsable, par le phénomène d'interdépendance ventriculaire, d'un dysfonctionnement du ventricule gauche : trouble du remplissage puis trouble de la fonction systolique avec baisse du débit cardiaque, diminution de la perfusion coronaire et donc ischémie myocardique. Les accidents peropératoires rapportés sont des arrêts cardiaques brutaux, des collapsus, des troubles de la conduction cardiaque, des embolies systémiques paradoxales. Ce syndrome est transitoire, la récupération est habituellement rapide avec normalisation des pressions pulmonaires en moins de 24 heures. Concernant les emboles graisseux, le phénomène de passage, à travers les vaisseaux pulmonaires vers la circulation centrale, explique la réversibilité de l'HTAP et la présence de graisse dans le cœur, les reins et le cerveau. Ce phénomène permet d'expliquer les syndromes confusionnels observés après ce type de chirurgie.

Les accidents graves surviennent sur une population à risque élevé. Deux facteurs de risque sont à prendre en compte : une HTAP préalable qui limite la réserve cardiopulmonaire (cœur pulmonaire chronique) et une insuffisance coronaire. La prévention de ces accidents graves passe par le dépistage des patients à risque élevé et le choix de la technique chirurgicale en conséquence : prothèse cimentée ou non, intervention uni- ou bilatérale. Le lavage du contenu médullaire à haute pression et à haut débit, pour réduire la charge embolique, est proposé par certaines équipes. Il est important de surveiller les patients à risque élevé : pression veineuse centrale au minimum, mais surtout monitorage hémodynamique invasif par cathéter de Swan-Ganz ou semi-invasif par échocardiographie transœsophagienne (ETO). L'ETO, en plus de l'évaluation hémodynamique, permet de visualiser le matériel embolique. Tous les patients opérés ont des emboles visibles dans les cavités cardiaques droites avec ou sans retentissement hémodynamique. La taille des emboles n'est pas corrélée au degré de retentissement hémodynamique [60]. L'intérêt du monitorage

hémodynamique est de corriger une hypovolémie qui participe à l'insuffisance circulatoire, d'authentifier l'HTAP et d'évaluer son retentissement cardiaque, d'optimiser les traitements pour rétablir rapidement la pression de perfusion des organes. En postopératoire, la réanimation est symptomatique : stabilisation de l'état circulatoire et correction de l'hypoxémie. L'abandon du ciment dans les arthroplasties doit permettre de diminuer l'incidence de cette complication. Par contre, la pratique des vertébroplasties avec injection de méthacrylate dans le corps vertébral de vertèbres fracturées amène à la publication de nouveaux cas.

Neurochirurgie

Position assise et embolie gazeuse

La position assise facilite la chirurgie de la fosse postérieure. Cette position peut induire une instabilité hémodynamique et la survenue d'une embolie gazeuse (EG). La présence d'une brèche veineuse et d'une pression négative à ce niveau, en raison du gradient de pression qui existe entre la tête et l'oreillette droite en position assise, favorise l'EG [61]. L'incidence est variable selon la sensibilité des techniques de détection employées : de l'ordre de 25 à 50 % avec le Doppler précordial et de 76 % avec l'échographie transœsophagienne (ETO).

Les répercussions circulatoires vont de quelques bulles asymptomatiques détectées par ETO jusqu'au blocage mécanique de l'artère pulmonaire et même du ventricule droit. Des répercussions respiratoires peuvent apparaître de façon différée postopératoire sous la forme d'un œdème pulmonaire de type lésionnel [62]. L'HTAP, responsable d'une inversion du gradient de pression entre les deux oreillettes, favorise l'ouverture du foramen ovale et la survenue d'embolies paradoxales. Elles se traduisent au niveau cardiaque par une ischémie myocardique et au niveau cérébral par des convulsions, un retard de réveil ou un déficit neurologique focalisé. L'incidence de ces embolies paradoxales est d'autant plus élevée que l'EG est grave [63].

La détection peropératoire fait appel à différentes techniques [64]. L'ETO est la plus sensible mais sa réalisation n'est pas toujours facile au bloc opératoire et nécessite un opérateur entraîné. Le Doppler précordial semble le mieux adapté et le plus sensible après l'ETO. Il se place entre les 3^{e} et 6^{e} espaces intercostaux droits. Il décèle des bulles de l'ordre de 0,5 ml sans répercussion clinique. La détection d'une augmentation des pressions pulmonaires, par cathéter de Swan-Ganz pendant l'intervention, est un argument en faveur de la survenue d'une EG. Ce cathéter permet, par là même, d'évaluer le retentissement de l'HTAP sur le cœur droit et le cœur gauche. La diminution du CO_2 en fin d'expiration est un élément supplémentaire pour l'EG, mais son interprétation est rendue difficile en présence d'une défaillance circulatoire.

La prévention préopératoire consiste à réaliser une ETO systématique et à contre-indiquer les patients porteurs d'un foramen ovale perméable. Pendant l'intervention, il est recommandé de placer une voie veineuse centrale et de surveiller la PVC. Il faut corriger toute hypovolémie qui augmenterait le gradient de pression. La mise en place d'une PEP n'est pas indiquée car elle diminue le retour veineux et ne ferait qu'aggraver l'instabilité hémodynamique secondaire à la position assise. Il faut éviter l'usage du protoxyde d'azote qui pourrait augmenter la taille des bulles.

En cas d'EG grave, il faut ventiler le patient à 100 % d'oxygène. Le chirurgien doit appliquer des compresses mouillées sur le champ opératoire pour supprimer la brèche. Pour traiter l'insuffisance ventriculaire droite, il faut supprimer l'air. Il peut être aspiré par la voie veineuse centrale et les bulles peuvent être fragmentées par un massage cardiaque externe. La table opératoire doit pouvoir se remettre en position horizontale rapidement pour supprimer le gradient de pression tête-cœur. Enfin, d'après la conférence de consensus de médecine hyperbare (Lille, 1994), l'oxygénothérapie hyperbare est fortement recommandée (recommandation de type 1) dans le traitement de l'embolie gazeuse quelle que soit sa symptomatologie. Son efficacité est inversement proportionnelle au délai de sa mise en œuvre.

Diabète insipide et chirurgie hypophysaire

La fréquence de survenue du diabète insipide est variable selon les séries, les opérateurs et les techniques opératoires [65]. Il survient le plus souvent durant les 24 premières heures postopératoires, mais il peut apparaître parfois de façon plus retardée de quelques jours voire semaines. Il est le plus souvent transitoire. Il n'apparaît que pour une perte d'environ 75 % de la sécrétion d'hormone antidiurétique.

Il s'agit d'une polyurie hypotonique et inadaptée. Il se définit par l'association d'une diurèse horaire supérieure à 100 mL/h, une densité urinaire inférieure à 1 005 et une natrémie supérieure à 142 mmol/L. Le dosage de l'osmolalité urinaire et plasmatique est utile chaque fois que le diagnostic est difficile. Il faut le différencier des polyuries osmotiques et d'entraînement. Les polyuries osmotiques ont une densité urinaire élevée supérieure à 1 010. Elles sont le fait de l'utilisation de substances osmotiquement actives employées en

neurochirurgie telles que le mannitol, des produits de contraste iodés et/ou de l'hyperglycémie. L'association d'un diabète sucré et d'un diabète insipide pose un problème diagnostique qui ne se résout qu'après correction de la glycosurie.

Les polyuries d'entraînement sont le plus souvent iatrogènes, liées à une charge hydrique excessive. La densité urinaire est basse, mais la natrémie est inférieure à 140 mmol/L. Une épreuve de restriction hydrique arrête la polyurie.

Le traitement comprend deux parties : le traitement substitutif hormonal et une réanimation hydroélectrolytique. La desmopressine (Minirin®) est le traitement de choix par voie nasale ou sous-cutanée. La posologie est adaptée au débit et à la densité urinaire. Elle est de l'ordre de 2 à 6 µg/24 heures en deux prises. La polyurie est responsable d'un déficit en eau qu'il faut compenser. Soit le patient est conscient et exprime sa soif, le déficit est alors compensé par les boissons. Dans le cas contraire, il est compensé par les perfusions. Pour éviter toute erreur dans les apports, il est nécessaire d'avoir un recueil fiable des urines. Le sondage vésical est parfois nécessaire. Il faut s'aider de la pesée quotidienne du patient, répéter les bilans sanguins : natrémie, densité urinaire, osmolalité et s'assurer de l'absence de glycosurie. La correction du déficit doit se faire lentement en évitant toute variation brutale de la natrémie par l'emploi d'un soluté hypotonique dépourvu de sel tel que le glucosé à 2,5 %. La survenue d'une inflation hydrique n'est pas rare par un apport inadapté alors que le diabète insipide cesse. Une restriction hydrique s'impose alors ainsi que la suspension du traitement substitutif.

Références

[1] Lunn J.N. Preventable anesthetic mortality and morbidity. Report of an international symposium. *Anaesthesia.* 1985;40:79–84.

[2] Cohen M.M., Duncan P.G., Pope W.D., et al. The Canadian four-centre study of anaesthetic outcomes : II. Can outcomes be used to assess the quality of anesthesia care. *Can J Anaesth.* 1992;39:430–439.

[3] Le Gall J.R., Lemesshow S., Saulnier F. A new simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270:2957–2963.

[4] Lienhart A., Auroy Y., Pequignot F., et al. Survey of Anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology.* 2006;105(6):1087–1097.

[5] Tiret L., Desmonts J.M., Hatton F., et al. Complications associated with anaesthesia-a prospective survey in France. *Can Anaesth Soc J.* 1986;33:336–344.

[6] Auroy Y., Laxenaire M., Clergue F., et al. Anesthésies selon les caractéristiques des patients, des établissements et de la procédure associée. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1998;17(11):1311–1316.

[7] Cheney F. The American Society of Anesthesiologists Closed Claims Project. What have we learned, how has it affected practice and how will it affect practice in the future ? *Anesthesiology.* 1999;91:552–556.

[8] Hepner D.L., Castells M.C. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg.* 2003;97(5):1381–1395.

[9] Mertes P.M., Laxenaire M.C., Alla F. Groupe d'études des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occuring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology.* 2003;99(3):536–545.

[10] Dewachter P., Jouan-Hureaux V.M., De Talance N., et al. Anaphylactic shock : a form of distributive shock without inhibition of oxygen consumption. *Anesthesiology.* 2005;103(1):40–49.

[11] Rosenberg H., Davis M., James D., et al. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2(21):1186–1256.

[12] SFAR. *Hyperthermie maligne de l'anesthésie.* http://www.sfar.org. 2007.

[13] MHAUS. *Emergency therapy for malignant hyperthermia.* http://www.mhaus.org. 2007.

[14] Burkman J.M., Posner K.L., Domino K.B., et al. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. *Anesthesiology.* 2007;106(5):901–906.

[15] European Malignant Hyperthermia Group. http://www.emhg.org.

[16] SFAR. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. *Recommandations de pratique clinique.* 2006. http://www.sfar.org.

[17] Lee L.A., Posner K.L., Domino K.B., et al. Injuries associated with regioal anesthesia in the 1980s and 1990s. A closed claims analysis. *Anesthesiology.* 2004;101(1):143–152.

[18] Auroy Y., Narchi P., Messiah A., et al. Serious complications related to regional anesthesia : results of a prospective survey in France. *Anesthesiology.* 1997;87(3):479–486.

[19] Auroy Y., Benhamou D., Bargues I., et al. Major complications of regional anesthesia in France. The SOS regional hotline service. *Anesthesiology.* 2002;97(5):1274–1280.

[20] Weinberg G. Lipid Infusion resuscitation for local anesthetic toxicity : proof of clinical efficacy. *Anesthesiology.* 2006;105(1):7–8.
[21] Foxall G., McCahon R., Lamb J., et al. Levobupivacaine-Induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia.* 2007;62(51):516–518.
[22] Rosenblatt M.A., Abel M., Fischer G.W., et al. Successful use of a 20 % lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology.* 2006;105(1):217–218.
[23] Litz R.J., Popp M., Stehr S.N., et al. Successsfull resuscitation of a patient with ropivacaine-Induced asystole after axillary plexus block using lipid Infusion. *Anaesthesia.* 2006;61(8):800–801.
[24] Zaric D., Christiansen C., Pace N.L., et al. Transient neurologic symptoms (TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics. *Cochrane Database Sys Rev.* 2007.
[25] Moen V., Dahlgren N., Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades In Sweden 1990–1999. *Anesthesiology.* 2004;101(4):950–959.
[26] Aromaa U., Lahdensuu M., Cozanitis D. Severe complications associated with epidural and spinal anesthesia in Finland 1987-1993. A study based on insurance claims. *Acta Anesthesiol Scand.* 1997;41:445–452.
[27] Baer E.T. Post-dural puncture bacterial meningitis. *Anesthesiology.* 2006;105(2):381–393.
[28] Jack T. Post-partum intracranial subdural haematoma. A possible complication of epidural analgesia. *Anaesthesia.* 1979;34:176–180.
[29] Cheney F.W., Domino K.B., Caplan R.A., et al. Nerve injury associated with anesthesia : a closed claims analysis. *Anesthesiology.* 1999;90(4):1062–1069.
[30] Gould D.B., Cunningham K. Internal carotid dissection after remote surgery. Iatrogenic complications of anesthesia. *Stroke.* 1994;25(6):1276–1278.
[31] Wilder B.C. Hypothesis : the etiology of midcervical quadriplegia after operation with the patient in the sitting position. *Neurosurgery.* 1982;11(4):530–531.
[32] Amoiridis G., Wohrle J.C., Langkafel M., et al. Spinal cord infarction after surgery in a patient in the hyperlordotic position. *Anesthesiology.* 1996;84(1):228–230.
[33] Ferreira T.A., Pensado A., Dominguez L., et al. Compartment syndrome with severe rhabdomyolysis in the postoperative period following major vascular surgery. *Anesthesia.* 1996;51(7):692–694.
[34] Kawaguchi M., Sakamoto T., Onishi H., et al. Pharyngeal packs can cause massive swelling of the tongue after neurosurgical procedure (letter). *Anesthesiology.* 1995;83(2):434–435.
[35] Roth S., Thisted R.A., Erickson J.P., et al. Eyes injuries after nonocular surgery. A study of 60965 anesthetics from 1988 to 1992. *Anesthesiology.* 1996;85(5):1020–1027.
[36] Bakra Y.K., Bali I.M. Corneal abrasions during general anesthesia. *Anesth Analg.* 1997;56(3):363–365.
[37] Mac Cordick C., Lecuru F., Rizk E., et al. Morbidity in lapaoscopic gynecological surgery. Results of a prospective single-center study. *Surg Endosc.* 1999;13:57–61.
[38] Delafosse B., Cottin V., Motin P. Embolie gazeuse en chirurgie endoscopique : monitorage et prévention. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. In: *Traité d'Anesthésie Réanimation.* Paris: Elsevier; 1994 36-568-A-10.
[39] van Der Werff Y.D., van Der Houwen H.K., Heijmans P.J.M., et al. Postpneumonectomy edema. A prospective analysis of incidence and possible risk factors. *Chest.* 1997;111(5):1278–1284.
[40] Boyd O., Lamb G., Mackay C.J., et al. A comparaison of the efficacy of dopexamine and dobutamine for increasing oxygen delivery to high-risk surgical patients. *Anaesth Intensive Care.* 1995;23:478–484.
[41] Welch M., Newstead C.G., Smyth J.V., et al. Evaluation of dopexamine hydrochloride as a renoprotective agent during aortic surgery. *Ann Vasc Surg.* 1995;9(5):488–492.
[42] Gelman S. The physiopathology of aortic clamping and unclamping. *Anesthesiology.* 1995;82(4):1026–1060.
[43] Vincent J.L., Anassie E., Bruining H., et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic Candida infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med.* 1998;24:206–216.
[44] Katsuta T., Saito T., Shigemitsu Y., et al. Relation between tumor necrosis factor alpha and interleukine 1 béta producing capacity of peripheral monocytes and pulmonary complications following œsophagectomy. *Br J Surg.* 1998;85:548–553.
[45] Schilling M.K., Gassmann N., Sigurdsson G.H., et al. Role of thromboxane and leukotriene B4 in patients with acute respiratory distress syndrome after oesophagectomy. *Br J Anaesth.* 1998;80:36–40.
[46] Theaker N.J., Brady P.W., Fisher M.M. Postoesophagectomy mediastinal chylothorax causing upper airway obstruction misdiagnosed as asthma. *Chest.* 1997;111(4):1126–1128.

[47] Montravers P., Lepers S., Popesco D. Réanimation des sepsis intra-abdominaux après intervention chirurgicale. *Presse Med.* 1999;28(4):196–202.
[48] Milla B., Guillon F. Traitement chirurgical des péritonites. In: *Med Mal Infect.* 1995:134–143 (Spécial).
[49] Chalfine A., Carlet J., Dazza F.E. Traitement antibiotique des péritonites. In: *Med Mal Infect.* 1995:127–133 (Spécial).
[50] Tauzin-Fin P., Sanz L. Le syndrome de résection transuréthrale de prostate. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1992;11:168–177.
[51] Jensen V. The TURP syndrome. *Can J Anaesth.* 1991;38(1):90–97.
[52] Mahul P., Molliex S., Auboyer C., et al. Role neurotoxique du glycocolle et de ses dérivés au cours de la résection transuréthrale de la prostate. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1993;12:512–514.
[53] Agraharkar M., Agraharkar A. Posthysteroscopic hyponatremia : evidence for a multifactorial cause. *Am J Kidney Dis.* 1997;30(5):717–719.
[54] Estebe J.P. Des emboles de graisse au syndrome d'embolie graisseuse. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1997;16:138–151.
[55] Pell A.C., Christie J., Keating J.F., et al. The detection of fat embolism by transoesophageal echocardiography during reamed intramedullary nailing : a study of 24 patients with femoral and tibial fractures. In: *J Bone Joint Surg Br.* 1993:921–925 75-B.
[56] Giannoudis P.V., Smith R.M., Bellamy M.C., et al. Stimulation of the inflammatory system by reamed and reamed nailing of femoral fractures. An analysis of the second hit. In: *J Bone Joint Surg Br.* 1999:356–361 81-B.
[57] Pape H.C., Bartels M., Pohlemann T., et al. Coagulopathy response after femoral instrumentation after sevre trauma in sheep. *J Trauma.* 1998;45:720–728.
[58] Byrick R.J. Ciment Implantation syndrome : a time limited embolic phenomena. *Can J Anaesth.* 1997;44(2):107–111.
[59] Elmaraghy A.W., Humeniuk B., Anderson G.I., et al. The role of methylmetacrylate monomer in the formation and haemodynamic outcome of pulmonary fat emboli. *J Bone Joint Surg-Brit.* 1998;80(1):156–161.
[60] Berman A.T., Parmet J.L., Harding S.P., et al. Emboli observed with use of transoesophageal echocardiography immediately after tourniquet release during total knee arthroplasty with cement. *J Bone Joint Surg-Amer.* 1998;80(3):389–396.
[61] Ravussin P., Boulard G. Anesthésie-réanimation en neurochirurgie. Encyclopédie Medico-Chirurgicale. In: *Traité d'Anesthésie Réanimation.* Paris: Elsevier; 1993 36-613-B-10.
[62] Frimm D.M., Wollman L., Evans A.B., et al. Acute pulmonary edema after low-level air embolism during craniotomy. *J Neurosurg.* 1996;85:937–940.
[63] Mammoto T., Hayashi Y., Ohnishi Y., et al. Incidence of venous and paradoxical air embolism in neurosurgical patients in the sitting position : detection by œsophageal echocardiography. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42(6):643–647.
[64] Porter J.M., Pidgeon C., Cunningham A.J. The sitting position in neurosurgery : a crucial appraisal. *Br J Anaesth.* 1999;82:117–128.
[65] Rocchiccioli C., Szekely B., Fischler M. Chirurgie de l'hypophyse. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. In: *Traité d'Anesthésie Réanimation.* Paris: Elsevier; 1997 36-614-A-10.

CHAPITRE 350

Défaillances d'organes postopératoires

P.-A. Pioche; E. Begot; A. Lautrette; B. Souweine; P. Vignon

Parmi les défaillances d'organes survenant en période postopératoire, l'insuffisance respiratoire aiguë, l'insuffisance circulatoire aiguë et l'insuffisance rénale aiguë sont les plus fréquentes. Les complications respiratoires postopératoires sont aussi fréquentes que les complications cardiaques [1]. Elles ont un impact sur la morbimortalité et augmentent la durée de séjour [2, 3]. Le type d'intervention chirurgicale, les modalités de l'anesthésie et le terrain ont un rôle prépondérant dans la survenue de complications postopératoires. Certains facteurs prédictifs permettent de cibler des populations à risque et d'anticiper au mieux, voire de prévenir ces complications. Le réanimateur joue un rôle déterminant dans la prise en charge des défaillances d'organes postopératoires, mais aussi dans la décision d'hospitaliser en réanimation un patient à haut risque dans les suites d'une intervention chirurgicale lourde, qu'elle soit programmée ou non. Ce chapitre traite des complications respiratoires, circulatoires et rénales liées à la chirurgie, mais ne couvre pas les autres défaillances d'organes ni les infections postopératoires.

Complications respiratoires postopératoires

Les complications respiratoires sont une cause majeure de morbimortalité pendant la période postopératoire et elles augmentent la durée de séjour [4–6]. Dans une cohorte de près de 30 000 patients opérés, la nécessité de replacer le patient sous ventilation mécanique invasive pour insuffisance respiratoire aiguë dans les trois jours suivant l'extubation sur table était associée à une augmentation du risque de décès 72 fois supérieur [7]. Alors que la perception est habituellement que les événements cardiaques sont les plus fréquents en période postopératoire, la prévalence des complications respiratoires est en fait comparable à celle des complications cardiocirculatoires, notamment après chirurgie non cardiothoracique. Dans ce cas, en effet, la prévalence des complications respiratoires varie entre 5 et 80 % selon la population sélectionnée et les définitions retenues [8]. Les complications respiratoires postopératoires regroupent les atélectasies, les pneumopathies, le bronchospasme et la décompensation d'insuffisance respiratoire chronique [1]. D'autres causes d'insuffisance respiratoire aiguë peuvent également se rencontrer en période postopératoire, comme l'obstruction des voies aériennes supérieures, l'épanchement pleural liquidien ou gazeux, l'œdème pulmonaire cardiogénique ou lésionnel, ou l'embolie pulmonaire.

Conséquences de l'anesthésie et de la chirurgie sur la fonction respiratoire

L'anesthésie, la chirurgie, ce d'autant qu'elle est proche du diaphragme, et la douleur postopératoire entraînent des modifications de la fonction respiratoire, et notamment une diminution des volumes pulmonaires et un syndrome restrictif.

L'anesthésie générale diminue le tonus des muscles respiratoires et entraîne un déplacement céphalique du diaphragme [9]. Le passage de la position debout à la position couchée diminue la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) de 0,8 à 1 L, et l'induction anesthésique d'environ 0,5 L supplémentaire [10]. Le volume pulmonaire télé-expiratoire devient alors proche de la CRF [9]. Ces modifications concourent à la fermeture intermittente des voies aériennes distales et à la formation d'atélectasie, notamment dans les zones pulmonaires déclives par compression des territoires alvéolaires postérieurs [11, 12]. Les atélectasies apparaissent précocement au cours de l'induction de l'anesthésie générale alors même que le patient conserve une ventilation spontanée, que l'agent anesthésique soit inhalé ou administré par voie systémique,

et après curarisation [13]. L'anesthésie générale modifie le rapport ventilation-perfusion qui diminue dans certaines zones pulmonaires. Ainsi, on peut distinguer chez le patient anesthésié des zones pulmonaires normalement ventilées et perfusées, des zones à bas rapport ventilation-perfusion, et des zones perfusées mais non ventilées avec un shunt vrai qui peut atteindre 20 % [14]. L'atténuation de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique peut participer à l'hypoxémie induite par l'anesthésie. Celle-ci peut être liée notamment à l'augmentation de la pression alvéolaire en oxygène au cours des manœuvres de pré-oxygénation avant l'induction de l'anesthésie générale [14]. La fraction inspirée en oxygène élevée peut par ailleurs majorer le shunt intrapulmonaire en favorisant le collapsus alvéolaire dans des zones pulmonaires normalement perfusées [15]. En postopératoire immédiat, les effets rémanents des agents anesthésiques associent une dépression des centres respiratoires, une glossoptose qui peut obstruer la filière pharyngo-laryngée, et des troubles de déglutition. Les nausées et les vomissements sont la complication précoce la plus fréquente après chirurgie [16]. Tous ces facteurs concourent à un risque accru d'inhalation bronchique. Après la chirurgie, la dysfonction des muscles respiratoires (incision chirurgicale, anesthésie, douleur) concerne aussi bien les muscles maintenant la perméabilité des voies aériennes supérieures que ceux assurant la pompe respiratoire [17]. La diminution du volume courant entraîne une augmentation de la fréquence respiratoire pour maintenir une ventilation alvéolaire adéquate. Ces modifications fréquemment associées à une dysfonction diaphragmatique sont maximales dans les premières heures qui suivent la chirurgie et persistent généralement pendant une à deux semaines [18, 19]. L'augmentation de la pression intra-abdominale secondaire à l'iléus digestif, notamment après chirurgie abdominale, entretient la réduction des volumes pulmonaires. Toutes ces anomalies favorisent le développement d'atélectasies pulmonaires.

L'acte chirurgical lui-même peut majorer les effets de l'anesthésie sur les volumes pulmonaires et sur la fonction respiratoire, notamment lorsque le site opératoire est proche du diaphragme (chirurgie cardiothoracique, chirurgie abdominale sus-mésocolique). La dysfonction diaphragmatique postopératoire est plus importante après laparotomie pour chirurgie sus-mésocolique que pour chirurgie sous-mésocolique. Elle participe à la réduction postopératoire des volumes pulmonaires et est réversible [20]. La douleur est un facteur aggravant, notamment après chirurgie abdominale haute [21]. Les incisions horizontales ou obliques semblent être moins douloureuses et avoir moins de conséquences sur la fonction respiratoire postopératoire que les incisions médianes [22]. Les conséquences de la douleur postopératoire sont une augmentation de la fréquence respiratoire, une baisse de l'ampliation thoracique et une inhibition de la toux, et la mise en jeu des muscles respiratoires accessoires. La fatigue musculaire et l'éventuel encombrement bronchique qui en résultent peuvent conduire à une détresse respiratoire. La chirurgie cardiaque et thoracique s'accompagne en outre d'un collapsus alvéolaire qui peut concerner plus de la moitié du volume pulmonaire et persister plusieurs heures après l'acte opératoire [23].

Facteurs de risque

Les facteurs de risque de complications respiratoires postopératoires, telles que définies classiquement [1], ont été récemment évalués dans une large cohorte multicentrique de patients bénéficiant d'un acte chirurgical réglé ou non et sans distinction du type d'anesthésie utilisé [2]. Parmi les 2 464 patients étudiés, 5 % ont eu une complication respiratoire postopératoire. La mortalité à trente jours était supérieure chez ces patients (19,5 % contre 0,5 %). Les facteurs de risque indépendants étaient l'hypoxémie préopératoire, l'infection respiratoire dans le mois précédent, l'âge, l'anémie préopératoire, la chirurgie thoracique ou abdominale haute, la durée d'intervention d'au moins 2 heures et la chirurgie en urgence [2]. En analysant 33 769 interventions chirurgicales réalisées chez 19 924 patients, la réintubation trachéale en période postopératoire était associée à une mortalité accrue (16 % contre 0,26 %) [7]. Les facteurs de risque indépendants de réintubation trachéale étaient un score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA) ≥ 3, la chirurgie en urgence, une chirurgie à risque (neurochirurgie, chirurgie vasculaire, cardiothoracique, générale, de transplantation et des brûlés), et des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive ou de pathologie pulmonaire chronique. Un score a été proposé à partir de ces facteurs pour prédire la survenue de complications respiratoires postopératoires sévères [7].

Chirurgie cardiothoracique

Les complications respiratoires sont la principale cause de morbimortalité postopératoire après chirurgie cardiothoracique [24, 25]. L'incidence varie entre les études selon les critères diagnostiques utilisés, en sachant que l'interprétation de la radiographie thoracique est souvent délicate dans ce contexte.

La chirurgie cardiaque (sternotomie ou thoracotomie, dissection de l'artère mammaire interne, hypothermie…), la réponse inflammatoire systémique secondaire à la circulation extracorporelle (CEC), les transfusions massives et les conséquences ventilatoires liées notamment à l'arrêt de la ventilation mécanique

pendant la CEC (collapsus pulmonaire), expliquent la fréquence des complications respiratoires postopératoires [26]. L'utilisation d'une CEC augmente le taux des complications respiratoires, retarde l'extubation et accroît l'incidence des pneumopathies postopératoires [27]. L'atélectasie semble jouer un rôle plus important que l'œdème pulmonaire lésionnel dans l'hypoxémie après chirurgie cardiaque [26]. Les épanchements pleuraux liquidiens contribuent fréquemment à la formation d'atélectasies passives. La pneumopathie postopératoire est la cause d'infection la plus fréquente après chirurgie cardiaque. Sa prévalence varie entre 2 et 10 % et elle se développe surtout dans la semaine qui suit l'intervention. Les facteurs de risque de pneumopathie postopératoire en chirurgie cardiaque sont l'âge, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), la fraction d'éjection du ventricule gauche, ainsi que la transfusion de culots globulaires et la durée de CEC avec un lien entre ces deux facteurs. Un score a été proposé afin d'identifier une sous-population à risque de pneumopathie postopératoire qui pourrait bénéficier de mesures préventives ciblées [25].

La chirurgie thoracique (résection pulmonaire, œsophagectomie…) peut également entraîner des complications respiratoires telles qu'atélectasie, pneumopathie infectieuse, œdème pulmonaire lésionnel, voire œdème pulmonaire post-pneumonectomie [24]. Un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) est observé chez 15 à 33 % des patients après œsophagectomie et est grevé d'une mortalité de 50 % [24]. Après résection pulmonaire, un SDRA a été observé chez 4 % des 1 139 patients étudiés, avec une mortalité globale à 72 % [28]. Une étude observationnelle récente rapporte qu'un SDRA était observé chez 7,5 % des patients après chirurgie de résection pulmonaire [29]. L'œdème pulmonaire post-pneumonectomie survient dans les 48 heures suivant la pneumonectomie et se manifeste cliniquement et radiologiquement comme un œdème pulmonaire lésionnel. Lorsqu'il correspond à un SDRA modéré à sévère [30], la mortalité excède 80 % [24].

Chirurgie non cardiothoracique

On peut distinguer les facteurs de risque liés aux patients et ceux liés à l'intervention chirurgicale [1, 4]. L'âge est un facteur de risque indépendant de complication respiratoire postopératoire, y compris après ajustement sur la présence de comorbidités. L'existence d'une BPCO expose au risque de complication respiratoire postopératoire [4]. Un test de toux positif (un effort de toux en déclenche plusieurs successifs) semble permettre de stratifier le risque [3]. L'insuffisance cardiaque congestive, la dépendance fonctionnelle partielle ou totale, les comorbidités et un score ASA ≥ 2 sont également des facteurs de risque de complication respiratoire postopératoire après chirurgie non cardiothoracique [1, 4, 31]. En revanche, l'obésité même morbide et l'asthme non sévère ne sont pas des facteurs de risque [1, 4]. Un niveau de preuve moins élevé basé sur un nombre d'études plus faible et un risque relatif inférieur est rapporté pour les troubles des fonctions supérieures, le tabagisme actif, la consommation d'alcool et la perte de poids (encadré 350.1). L'intérêt des examens paracliniques préopératoires pour estimer le risque de complications respiratoires après chirurgie non cardiothoracique est très discuté. Dans ce contexte, une albuminémie < 35 g/L est le facteur le plus prédictif, alors que l'urémie, les gaz du sang, la radiographie thoracique et la spirométrie préopératoires semblent peu informatifs [4].

Encadré 350.1

Facteurs de risque de complications respiratoires postopératoires après chirurgie non cardiothoracique*.

Facteurs de risque
Recommandations de haut grade
Facteurs de risque liés au patient
Âge avancé
Classe ASA ≥ 2
Insuffisance cardiaque congestive
Dépendance fonctionnelle (partielle ou totale)
BPCO

Albuminémie < 35 g/L
Facteurs de risque liés à la chirurgie
Type de chirurgie (anévrisme aortique, thoracique, abdominale [notamment abdominale haute], neurochirurgie, tête et cou, vasculaire)
Chirurgie non programmée (en urgence)
Chirurgie longue (> 3 ou 4 h)
Anesthésie générale (par rapport aux autres types d'anesthésie)
Recommandations de bas grade
Perte de poids
Trouble des fonctions supérieures
Tabagisme actif
Consommation d'alcool
Anomalie à l'examen du thorax
Transfusion périopératoire
Radiographie thoracique
Urémie > 7,5 mmol/L (> 21 mg/dL)

* d'après [4].

Le site de la chirurgie non cardiothoracique influence beaucoup la fréquence des complications respiratoires postopératoires (encadré 350.1). Par exemple, elle est inférieure à 5 % après chirurgie urologique ou gynécologique, augmente aux alentours de 8 % après chirurgie abdominale basse, 10 % après chirurgie de la tête et du cou, et atteint 19 % après œsophagectomie, 20 % après chirurgie abdominale haute, et 26 % après chirurgie d'anévrisme de l'aorte abdominale [4]. La durée de la chirurgie non cardiothoracique est un facteur de risque de complication respiratoire postopératoire lorsqu'elle excède 2,5 à 4 heures, ainsi que son caractère non programmé [3, 4].

Principales complications respiratoires postopératoires

Atélectasies

Les atélectasies se développent chez près de 90 % des patients anesthésiés [32]. Il existe une corrélation entre la présence d'atélectasies et l'intensité du shunt intrapulmonaire et de l'hypoxémie [33]. Les atélectasies peuvent persister plusieurs jours après l'intervention et prédominent aux bases pulmonaires et dans les régions déclives [34]. Elles peuvent être asymptomatiques ou augmenter le travail respiratoire et participer à l'hypoxémie postopératoire [35]. À la différence des effets résiduels de l'anesthésie, l'hypoxémie liée aux atélectasies pulmonaires ne s'observe généralement que quelques jours après l'intervention [36]. Le simple passage de la position couchée à assise améliore les échanges gazeux après chirurgie abdominale. Les stratégies qui permettent d'obtenir des inspirations profondes afin d'augmenter la pression transpulmonaire et de réaérer des territoires pulmonaires collabés sont cliniquement pertinentes [12]. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées, telles que la ventilation non invasive (VNI), la spirométrie incitative, et la kinésithérapie respiratoire (cf. *infra*). Elles semblent avoir une efficacité comparable [37]. En présence de sécrétions bronchiques abondantes, la priorité est donnée à la kinésithérapie respiratoire (drainage postural, toux dirigée, percussion) et à l'aspiration orale lorsque la toux est efficace, ou nasotrachéale dans le cas inverse. La fibroaspiration ne semble pas être plus efficace que les mesures conventionnelles, ce d'autant qu'un bronchogramme aérique est visible sur la radiographie thoracique [38]. L'atélectasie augmente la perméabilité de la barrière alvéolocapillaire et favorise la croissance bactérienne dans le poumon [39].

Pneumopathies

La présentation clinique et les critères diagnostiques d'une pneumopathie postopératoire sont comparables à ceux des autres pneumopathies nosocomiales, qu'elle soit acquise sous ventilation mécanique ou non. Chez un patient hypoxémique et fébrile après une intervention chirurgicale, le diagnostic différentiel de pneumopathie face à un infiltrat pulmonaire radiologique avec une atélectasie, un œdème pulmonaire cardiogénique, un SDRA, voire une embolie pulmonaire peut être difficile [40]. Les pneumopathies postopératoires surviennent principalement dans les sept jours suivant la chirurgie [41, 42]. Chez le patient

extubé, la documentation bactériologique de la pneumopathie infectieuse à partir d'un prélèvement bronchique distal est difficile à obtenir. Dans une cohorte monocentrique récente de 5 582 patients, la fréquence des pneumopathies infectieuses documentées dans les sept jours suivant une chirurgie cardiaque était de 3,1 % [25]. 42 % des patients n'étaient plus sous ventilation mécanique. Les entérobactéries étaient le plus souvent identifiées (40 %), suivies de *Pseudomonas aeruginosa* (18 %), *Haemophilus spp*. (17 %), *Streptococcus spp*. (10 %), et *Staphylococcus aureus* (5 %). En cas de pneumopathie postopératoire, la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation était plus longue et la mortalité était supérieure (42,5 % contre 5,8 %) [25]. Dans une série de 837 patients ayant une suspicion de pneumopathie dans les deux semaines suivant une chirurgie ou un polytraumatisme, l'infection pulmonaire survenait le plus souvent avant le 5e jour d'hospitalisation [42]. Parmi les 718 patients (86 %) ayant eu un prélèvement à visée bactériologique, la pneumopathie a été documentée dans 46 % des cas. L'infection pulmonaire était polymicrobienne dans 29 % des cas et associée à une bactériémie chez 82 patients. Les entérobactéries et le staphylocoque doré étaient les germes les plus souvent isolés. Près de la moitié des patients ayant une pneumopathie nosocomiale confirmée n'étaient plus sous ventilation mécanique [42]. Un score de risque de pneumopathie postopératoire a été développé puis validé dans deux cohortes successives de plus de 150 000 patients ayant bénéficié d'une chirurgie majeure non cardiaque [43]. Parmi les facteurs de risque indépendants exposant à cette complication postopératoire, la chirurgie d'anévrisme de l'aorte abdominale, la chirurgie thoracique ou abdominale haute, l'âge ≥ 80 ans et la dépendance fonctionnelle totale avant l'intervention avaient les risques relatifs les plus élevés [43]. Des facteurs de risque de pneumopathie postopératoire ont été décrits pour certains germes. Les patients traumatisés semblent particulièrement exposés à *Haemophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae* [40] et les patients de neurochirurgie à *Staphylococcus aureus* [44]. La pathogénicité des bactéries anaérobies dans les pneumopathies après chirurgie abdominale reste discutée. Les principes thérapeutiques des pneumopathies postopératoires sont ceux des pneumopathies nosocomiales en général.

Autres causes d'insuffisance respiratoire aiguë postopératoire

Dans une cohorte récente concernant près de 30 000 patients opérés sous ventilation mécanique et extubés sur table, le taux de réintubation trachéale pour insuffisance respiratoire aiguë était de 0,41 %, avec un délai médian de 6 heures [7]. Les causes de réintubation trachéale étaient le plus souvent multiples chez un même patient. Les plus fréquentes étaient par ordre décroissant : l'œdème pulmonaire, l'atélectasie, la pneumopathie, l'altération de la conscience, l'inhalation bronchique et l'obstruction des voies aériennes [7].

Outre l'œdème pulmonaire cardiogénique favorisé par un bilan hydrique périopératoire positif, l'œdème pulmonaire peut être lié à une pression intrathoracique très négative secondaire à un laryngospasme ou à une autre cause d'obstruction des voies aériennes supérieures après extubation. Dans ce cas, l'épisode est en règle rapidement régressif dès la levée de l'obstruction sous oxygénothérapie voire sous VNI, mais peut nécessiter une réintubation trachéale [45].

Les patients opérés sont à risque d'inhalation pulmonaire du liquide gastrique qui peut faire le lit d'une pneumopathie infectieuse voire d'un SDRA. Dans une étude rétrospective concernant plus de 172 000 patients adultes opérés sous anesthésie générale, la prévalence de l'inhalation pulmonaire était de 1 pour 3 216 procédures [46]. Le risque est prépondérant pendant l'induction anesthésique et à l'extubation. Il est supérieur en cas de chirurgie non programmée et de score ASA élevé. En l'absence de signes respiratoires cliniques, de désaturation artérielle en oxygène et d'infiltrat radiologique dans les deux heures suivant l'inhalation, l'évolution est généralement favorable [46]. Rarement, l'atteinte pulmonaire requiert une ventilation mécanique prolongée et peut aboutir au décès [46].

L'obstruction des voies aériennes supérieures survient typiquement au cours de la période postopératoire immédiate. Elle peut être liée à un œdème laryngé, un laryngospasme, une paralysie iatrogène d'une corde vocale, ou à une glossoptose. La réintubation peut être techniquement difficile et nécessite un opérateur entraîné.

Prévention

Préopératoire

Le rôle bénéfique sur les complications respiratoires postopératoires d'un arrêt du tabagisme actif avant une chirurgie réglée reste discuté [47–49]. La durée optimale de l'arrêt du tabagisme avant la date de la chirurgie n'est pas clairement établie, même si une période de plus de huit semaines semble préférable. Dans la mesure où l'arrêt du tabac n'est pas délétère, celui-ci doit être conseillé au patient quel que soit le délai de la chirurgie réglée [50]. Les patients ayant une BPCO doivent être préparés pour atteindre leur meilleur niveau

de fonction respiratoire au moment de la chirurgie [51]. La kinésithérapie préopératoire semble réduire le risque d'atélectasie et de pneumopathie infectieuse après chirurgie cardiaque [52].

Peropératoire

Stratégie ventilatoire

En chirurgie abdominale lourde, essentiellement carcinologique, deux essais randomisés testant des stratégies ventilatoires différentes ont été récemment conduits chez des patients à risque de complications respiratoires postopératoires [53, 54]. Dans l'étude IMPROVE [53], une stratégie de ventilation protectrice peropératoire associant un volume courant de 6 à 8 mL/kg de poids prédit par la taille, une pression télé-expiration positive (PEP) de 6 à 8 cm H_2O et des manœuvres de recrutement alvéolaire (MRA) a été comparée à une ventilation conventionnelle (volume courant de 10 à 12 mL/kg, absence de PEP et de MRA). Le critère principal de jugement était un critère composite associant les complications pulmonaires majeures (pneumopathie, VNI ou ventilation invasive pour insuffisance respiratoire aiguë) et les complications non pulmonaires majeures (sepsis, sepsis sévère, choc septique, décès) dans les sept jours suivant la chirurgie. La stratégie de ventilation protectrice a diminué la fréquence des complications postopératoires majeures de 27,5 % à 10,5 % (risque relatif : 0,40 ; intervalles de confiance : 0,24 – 0,68 ; p = 0,001) à sept jours, mais aussi à trente jours [53]. Le nombre des atélectasies et des pneumopathies était nettement inférieur dans le groupe ayant reçu une stratégie de ventilation protectrice. De plus, le recours à la ventilation mécanique invasive ou non a été réduit de 69 % dans ce groupe [53]. L'étude PROVHILO utilisait un volume courant de 8 mL/kg de poids prédit par la taille pendant une chirurgie abdominale lourde afin de comparer l'impact d'une PEP élevée (12 cm H_2O) et de MRA à celui d'une PEP basse (≤ 2 cm H_2O) sans MRA sur la survenue de complications pulmonaires postopératoires de toute nature dans les cinq jours suivant la chirurgie chez des patients à risque [54]. La stratégie utilisant une PEP élevée et des MRA ne diminuait pas la fréquence des complications respiratoires postopératoires (40 % contre 39 %), mais entraînait plus d'instabilité hémodynamique [54]. La stratégie ventilatoire peropératoire proposée par certains auteurs pour réduire les complications respiratoires après chirurgie abdominale lourde associe l'utilisation d'un bas volume courant (ventilation protectrice), de MRA répétées pendant l'intervention chirurgicale (réaération pulmonaire), et d'un niveau de PEP suffisant pour éviter la formation d'atélectasie (maintien du recrutement alvéolaire) tout en évitant des valeurs de PEP excessives qui sont mal tolérées au plan hémodynamique [26, 55]. Au cours de la chirurgie abdominale sous laparoscopie, l'utilisation combinée de MRA et d'une PEP de 10 cm H_2O s'oppose aux effets néfastes de l'augmentation de la pression abdominale en augmentant le volume pulmonaire télé-expiratoire, et en améliorant la mécanique respiratoire et l'oxygénation, que le patient soit obèse ou non [56].

En chirurgie thoracique, deux essais randomisés de faibles effectifs comparant une ventilation protectrice (volume courant de 5 à 6 mL/kg de poids prédit par la taille et PEP à 5 cm H_2O) à l'association de volumes courants plus élevés et de PEP basse pendant la ventilation unipulmonaire ont montré un gain sur l'hématose, mais pas sur la morbidité ou la durée d'hospitalisation [57].

En chirurgie cardiaque, le bénéfice de maintenir une ventilation pendant la CEC (PPC, MRA, ventilation protectrice à faible volume courant et basse fréquence) sur la survenue de complications respiratoires postopératoires n'est pas clairement établi [26, 58]. L'amélioration des paramètres d'oxygénation est de courte durée et ne semble pas avoir d'impact sur le devenir du patient [59]. Dans un essai randomisé comparant chez des patients ayant une chirurgie cardiaque réglée sous CEC une ventilation protectrice peropératoire (volume courant de 6 mL/kg de poids prédit par la taille) à une ventilation classique (volume courant à 10 mL/kg), une plus grande proportion de patients était extubée à la 6^e heure postopératoire et les réintubations trachéales étaient moins fréquentes dans le groupe à bas volume courant [60].

Autres mesures

L'utilisation de curares à longue durée d'action (*e.g.*, pancuronium) augmente le risque de bloc neuromusculaire résiduel, et dans ce cas par trois le risque de complications pulmonaires postopératoires après chirurgie non cardiothoracique [61]. L'impact sur les complications respiratoires après chirurgie cardiaque reste discuté [58]. La polytransfusion augmente le risque de complications après chirurgie cardiaque, notamment d'œdème pulmonaire [62] et d'infections en majorité respiratoires [63].

Comparée aux pontages aorto-coronaires sous CEC, la chirurgie de pontage à cœur battant améliore les paramètres d'oxygénation et permet une extubation plus précoce, mais ne réduit pas les complications respiratoires postopératoires [64]. De nombreux essais ont comparé la chirurgie abdominale conventionnelle à la laparoscopie, mais peu ont évalué l'influence de la technique chirurgicale sur l'incidence des complications respiratoires postopératoires. Deux études rétrospectives à large échelle ont montré un

bénéfice de la chirurgie digestive sous laparoscopie avec une diminution des atélectasies après cholécystectomie [65] et une réduction des complications respiratoires après sigmoïdectomie [66]. Néanmoins, ces études ont de nombreux biais méthodologiques et le niveau de preuve ne permet pas actuellement de déterminer si la chirurgie digestive sous laparoscopie réduit de manière significative les complications respiratoires postopératoires cliniquement pertinentes [5]. En revanche, la chirurgie digestive sous laparoscopie diminue la douleur et améliore la fonction respiratoire et l'oxygénation postopératoire [5].

Postopératoire

En chirurgie cardiaque, les stratégies visant à extuber les patients précocement (*i.e.*, dans les 8 h suivant l'intervention ; *fast-track interventions*) diminuent la durée de séjour en soins intensifs et probablement les coûts, sans pour autant augmenter la fréquence des complications postopératoires majeures ni la mortalité [26, 67]. Elles apparaissent donc bien tolérées chez les patients considérés à risque faible ou intermédiaire [67]. La mise en place d'un programme d'amélioration des pratiques permet de réduire le délai d'extubation après chirurgie cardiaque et l'extubation trachéale dans les 6 heures suivant l'intervention diminue significativement la fréquence des pneumopathies postopératoires et des réintubations trachéales [68].

Toutes les stratégies visant à augmenter la pression transpulmonaire afin de réaérer les territoires pulmonaires atélectasiés (spirométrie incitative, kinésithérapie respiratoire associant inspirations profondes, toux dirigée, drainage postural, percussions et vibrations, mobilisation précoce…) diminuent le risque de complications pulmonaires après chirurgie abdominale et leur efficacité respective semble comparable [5, 36]. Néanmoins, une méta-analyse récente conclut que la qualité hétérogène des études disponibles ne permet pas de confirmer l'efficacité de la spirométrie incitative pour prévenir les complications respiratoires après chirurgie abdominale haute [69]. La kinésithérapie respiratoire postopératoire est recommandée chez les patients à haut risque de complications pulmonaires après chirurgie digestive [50], notamment abdominale haute, et reste essentielle après chirurgie thoracique [70, 71].

L'analgésie contrôlée par le patient semble supérieure à l'analgésie par morphiniques à la demande pour prévenir les complications pulmonaires postopératoires après chirurgie cardiaque ou non [5, 58]. Comparée à l'anesthésie générale isolée, l'association d'une analgésie péridurale semble réduire le risque de pneumopathie postopératoire [72]. L'analgésie péridurale pourrait apporter un bénéfice supplémentaire pour réduire le risque de complications respiratoires après chirurgie non cardiothoracique [5]. Après chirurgie cardiaque, l'analgésie péridurale thoracique comparée à l'anesthésie générale seule semble réduire le risque de complications respiratoires postopératoires [73]. Néanmoins, les limites méthodologiques des essais thérapeutiques rendent actuellement ce bénéfice incertain [58]. L'anesthésie péridurale réduit les complications respiratoires après chirurgie abdominale lourde chez les patients ayant une BPCO [74]. La pose d'une sonde nasogastrique guidée par une indication clinique (nausées ou vomissements postopératoires, intolérance de l'alimentation orale, distension abdominale…) est recommandée chez les patients à risque de complications respiratoires postopératoires [50]. Elle semble réduire les pneumopathies et les atélectasies postopératoires après chirurgie abdominale, à la différence de la pose systématique [75]. La nutrition parentérale totale systématique n'est pas supérieure à la supplémentation ou à la nutrition entérale exclusive pour prévenir la survenue de complications respiratoires postopératoires, incluant les pneumopathies [5]. Chez les patients sévèrement dénutris, la nutrition parentérale totale pourrait être néanmoins bénéfique [5].

Ventilation non invasive

La VNI correspond à une aide inspiratoire associée à une pression télé-expiratoire positive (VSAI-PEP). La pression positive continue (PPC) est souvent assimilée à la VNI. Les arguments cliniques et les effets bénéfiques attendus pour utiliser la VNI en période postopératoire sont les mêmes que ceux pour utiliser la technique après extubation suite à une ventilation mécanique invasive effectuée pour une autre raison [76]. La VNI a pour but d'assister les muscles respiratoires défaillants en réduisant le travail respiratoire et d'améliorer la ventilation alvéolaire, donc les échanges gazeux [77]. La VNI peut être utilisée de manière préventive après chirurgie sous anesthésie générale afin d'éviter les complications respiratoires postopératoires chez les patients à risque, ou dans le traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë postopératoire afin d'éviter l'intubation orotrachéale et la morbidité associée à la ventilation mécanique invasive [77]. Le niveau de preuve de l'efficacité de la VNI préventive ou curative des complications respiratoires postopératoires est globalement faible [78, 79]. L'intérêt de la VNI en postopératoire de chirurgie thoracique et abdominale n'est pas établi de façon certaine [80].

Chirurgie cardiothoracique

En chirurgie cardiaque, la VNI préventive améliore la fonction respiratoire et l'oxygénation [81]. Seule une étude randomisée comparant une PPC nasale pendant au moins 6 heures à un traitement standard incluant 10 minutes de PPC nasale toutes les 4 heures après une chirurgie cardiaque réglée chez 500 patients a montré une diminution des pneumopathies et du taux de réintubation trachéale dans le bras interventionnel [82]. Dans une étude récente, la VNI pratiquée après pontages aorto-coronaires (durée médiane : 16 h) diminuait la fréquence des complications respiratoires, et notamment des atélectasies postopératoires [83]. En revanche, l'évaluation de l'efficacité de la VNI pour traiter l'insuffisance respiratoire aiguë après chirurgie cardiaque reste à établir [81].

En raison du petit nombre d'études aux effectifs restreints, la VNI préventive ou curative après chirurgie thoracique ne peut être formellement recommandée [81]. Elle semble sûre pour traiter une insuffisance respiratoire aiguë postopératoire, sans risque de complication sur le moignon bronchique. Néanmoins, la VNI échoue dans environ un tiers des cas et la mortalité dans ce sous-groupe est élevée [81]. Certains la proposent avec un faible grade de recommandation pour traiter l'insuffisance respiratoire après chirurgie de résection pulmonaire [79, 80].

Chirurgie abdominale

La PPC préventive après chirurgie abdominale lourde ne peut actuellement pas être recommandée [84]. La PPC semble bénéfique chez les patients ayant une hypoxémie en rapport avec des atélectasies postopératoires dans les suites d'une chirurgie abdominale lourde. Dans une étude randomisée, 209 patients ayant une hypoxémie attribuable à des atélectasies pulmonaires en postopératoire immédiat recevaient soit une oxygénothérapie seule, soit une oxygénothérapie associée à une PPC tant que le rapport PaO_2/FiO_2 restait ≤ 300 [41]. Les patients traités par PPC ont nécessité moins de réintubation trachéale (1 % contre 10 %) et ont développé moins de pneumopathies postopératoires (2 % contre 10 %). Dans cette étude, les autres causes d'hypoxémie postopératoire étaient un motif d'exclusion et les patients appartenant au bras expérimental ont reçu en moyenne 19 heures de PPC qui n'était interrompue que lorsque la cible d'oxygénation était atteinte [41]. Certains recommandent la PPC chez les patients ayant une insuffisance respiratoire après chirurgie abdominale [79]. La conférence de consensus de la Société de réanimation de langue française indique la VNI quel qu'en soit le mode en cas d'insuffisance respiratoire aiguë après chirurgie sus-mésocolique [80].

Règles d'utilisation

La VNI est d'autant plus efficace que le patient est calme et préparé. La VNI ne doit pas être réalisée chez un patient confus, non coopérant, hémodynamiquement instable ou à risque d'inhalation [77]. Les contre-indications doivent être respectées et la surveillance doit être étroite [77, 80]. Classiquement, la VNI est contre-indiquée en cas d'anastomoses digestives hautes. Néanmoins, le risque d'insufflation d'air dans le tractus digestif haut concerne les pressions d'insufflation élevées (> 25 cm H_2O) [85]. Dans ce cas, l'aide inspiratoire doit être maintenue au-dessous 6-8 cm H_2O ou la PPC peut être préférée [77]. La sonde nasogastrique doit être raccordée à la poche afin de dépister une insufflation gastrique éventuelle en cas de distension aérique rapide [77]. Lorsque la VNI est envisagée pour le traitement symptomatique de l'insuffisance respiratoire aiguë, son efficacité et sa tolérance doivent être surveillées étroitement afin de ne pas retarder le recours à la ventilation mécanique invasive, le cas échéant [86]. Surtout, la VNI ne doit pas retarder la recherche de l'étiologie de la complication respiratoire. En effet, l'insuffisance respiratoire aiguë en période postopératoire est associée à une complication chirurgicale sous-jacente dans près de la moitié des cas. Dans ce cas, le traitement étiologique repose sur la reprise chirurgicale sous anesthésie générale. La VNI n'a donc pas sa place dans ce contexte puisque le patient va être à nouveau placé sous ventilation mécanique invasive pour la réintervention [77]. L'utilisation de la VNI requiert des équipes entraînées afin d'en optimiser l'efficacité et la tolérance [81].

Complications circulatoires postopératoires

Les états de choc postopératoires sont de nature multiples. Ils doivent faire éliminer une complication chirurgicale, notamment lorsqu'ils surviennent précocement après une chirurgie cardiovasculaire. L'anesthésie peut être à l'origine de la défaillance circulatoire (*e.g.*, choc anaphylactique, retard volémique) ou majorer les perturbations hémodynamiques en limitant les mécanismes de compensation adrénergique [87]. Les comorbidités sous-jacentes peuvent favoriser la survenue d'un état de choc postopératoire précoce à la faveur d'une décompensation (*e.g.*, insuffisance cardiaque), notamment en cas d'intervention réalisée en urgence sur un terrain à risque non préparé. Les défaillances circulatoires plus tardives sont le plus souvent

des états de choc septiques en lien avec une complication chirurgicale (*e.g.*, péritonite par lâchage de suture digestive, médiastinite après chirurgie sous CEC…). Seules les complications circulatoires en lien direct avec la chirurgie seront développées ici.

Chirurgie cardiaque

L'utilisation d'une CEC distingue la chirurgie cardiaque et expose à des complications spécifiques. Une étude randomisée a inclus 1 094 patients opérés d'un pontage aorto-coronaire qui bénéficiaient d'un monitorage périopératoire par cathétérisme droit ou par simple mesure de la pression veineuse centrale [88]. Aucune différence significative concernant la survenue d'infarctus du myocarde postopératoire, de dysrythmies, d'anomalies tensionnelles, ou la mortalité hospitalière n'a été observée entre les deux groupes, que le patient soit à risque de complication cardiaque ou non. Cette absence de différence persistait dans le sous-groupe de patients monitorés par la pression veineuse centrale chez qui un cathétérisme cardiaque droit a été secondairement réalisé [88]. Actuellement, l'échocardiographie, notamment par voie transœsophagienne (ETO), est indispensable pour évaluer les patients présentant un état de choc après chirurgie cardiaque, car elle permet notamment d'identifier rapidement une complication chirurgicale mécanique [89].

En présence d'un état de choc postopératoire précoce, une complication mécanique liée à la chirurgie cardiaque doit être cherchée en premier lieu, car le traitement étiologique repose généralement sur la reprise chirurgicale rapide. Un spasme ou une occlusion précoce d'un pontage aorto-coronaire peut être évoqué sur l'électrocardiogramme réalisé systématiquement dans ce contexte et devant une anomalie de contraction segmentaire en échocardiographie. La tamponade extrapéricardique par hématome médiastinal compressif (en règle rétro-auriculaire) a une présentation clinique souvent frustre et doit être évoquée systématiquement devant un état de choc postopératoire, notamment au décours d'une intervention avec hémorragie peropératoire abondante [90]. L'ETO est indispensable pour un diagnostic fiable, car l'examen transthoracique est souvent pris en défaut. Une décompression chirurgicale immédiate est nécessaire [90]. Un épanchement pleural liquidien ou gazeux compressif postopératoire peut également entraîner un choc obstructif. Après plastie valvulaire mitrale, le mouvement antérieur de la valve mitrale peut créer une obstruction dynamique à l'éjection du ventricule gauche qui est majorée par l'introduction d'inotropes positifs prescrits en raison d'un tableau de bas débit cardiaque. Cette complication peut être responsable d'un état de choc, mais aussi d'un œdème pulmonaire cardiogénique en lien avec la régurgitation mitrale qui lui est souvent associée [89]. Une dysfonction précoce de prothèse valvulaire est plus rare. De nombreuses autres complications liées au type de technique chirurgicale utilisé sont précisément identifiées en ETO [89]. Dans tous les cas, la parfaite connaissance du geste chirurgical et des éventuelles difficultés peropératoires rencontrées sont essentielles pour guider l'examen échocardiographique.

Les autres mécanismes d'état de choc après chirurgie cardiaque sont communs aux autres insuffisances circulatoires. Le saignement postopératoire est fréquent, et il est estimé comme sévère chez 3 à 5 % des patients opérés de pontages aorto-coronaires [91]. Un saignement actif par les drains thoraciques placés pendant l'intervention doit faire discuter la reprise chirurgicale pour contrôler l'hémostase du site opératoire. Outre l'hémostase chirurgicale incomplète, le saignement postopératoire est souvent plurifactoriel : activité anticoagulante résiduelle de l'héparine après la CEC, déplétion des facteurs de coagulation, hémodilution, hypothermie, thrombopénie et dysfonction plaquettaire [91]… La correction de ces différents facteurs par le traitement médical est souvent nécessaire avant de discuter l'indication d'une réintervention chirurgicale. Une sidération myocardique à l'origine d'une dysfonction systolique transitoire du ventricule gauche est fréquemment observée dans ce contexte clinique. L'infarctus du myocarde après pontage aorto-coronaire survient dans 4 à 5 % des cas [92]. L'apport diagnostique du dosage de la troponine après chirurgie cardiaque est limité. Un bas débit cardiaque, lié à une dysfonction systolique ventriculaire gauche persistante malgré la correction de l'hypothermie postopératoire et l'optimisation des conditions de charge (remplissage vasculaire, traitement antihypertenseur), fait appel aux inotropes positifs. Dans les formes les plus sévères, une assistance circulatoire peut être proposée. La dysfonction diastolique associée à l'hypertrophie concentrique du ventricule gauche (*e.g.*, sténose aortique, cardiomyopathie hypertrophique) peut rendre délicate la gestion du remplissage vasculaire. Le maintien d'une pression de remplissage du ventricule gauche élevée est nécessaire pour maintenir une précharge adaptée, mais une expansion volémique excessive expose à l'œdème pulmonaire cardiogénique. Une vasoplégie peut être à l'origine d'une défaillance circulatoire postopératoire après chirurgie cardiaque sous CEC [93]. Un traitement vasoconstricteur est alors nécessaire. La fibrillation auriculaire est la dysrythmie la plus fréquente après chirurgie cardiaque. Elle peut réduire le débit cardiaque de 15 à 25 % [94]. La cadence ventriculaire optimale pour maintenir un débit cardiaque suffisant tout en évitant une consommation myocardique en oxygène excessive se situe habituellement aux alentours de 80 à 100 bpm [95]. La restauration d'un rythme sinusal

repose sur l'administration d'anti-arythmiques. Elle peut nécessiter une cardioversion externe au mieux synchronisée sur l'électrocardioscope du patient en cas de retentissement hémodynamique pertinent. Les brady-arythmies sont également fréquentes après chirurgie cardiaque. Elles peuvent être transitoires (œdème local) ou définitives lorsqu'elles sont liées à une lésion chirurgicale (chirurgie de la valve aortique), et nécessiter un entraînement électrosystolique temporaire ou permanent.

Chirurgie non cardiaque

Une étude randomisée a été réalisée chez 1 994 patients de plus de 60 ans avec un score ASA III ou IV qui ont été opérés d'une chirurgie lourde non cardiaque (thoracique, abdominale, vasculaire, orthopédique) en urgence ou de manière programmée avec un monitorage hémodynamique par cathétérisme cardiaque droit ou mesure simple de la pression veineuse centrale [96]. Chez ces patients à haut risque, aucune différence significative sur les complications postopératoires, notamment circulatoires, et sur la mortalité n'a été observée entre les groupes [96].

Le retard volémique lié à un remplissage peropératoire insuffisant est la cause la plus fréquente d'état de choc après chirurgie non cardiaque. Les conséquences hémodynamiques et métaboliques de la chirurgie et de l'anesthésie accroissent le travail cardiaque et exposent les patients dont les réserves cardiaque ou coronaire sont limitées aux complications circulatoires. Le réveil (thermogenèse) et le sevrage ventilatoire (œdème pulmonaire) sont également des périodes critiques chez des patients à risque. Le choc septique postopératoire doit faire chercher une complication infectieuse liée au geste chirurgical (*e.g.*, péritonite sur fistule digestive). Le traitement étiologique nécessite dans ce cas une reprise opératoire. Le choc obstructif est plus rare, notamment avec la prévention systématique de la maladie thromboembolique postopératoire.

Les complications cardiaques après chirurgie non cardiaque dépendent des facteurs de risque liés au patient et du type d'intervention chirurgicale, les premiers étant prépondérants [97]. Historiquement, l'indice de risque de Lee qui a été établi pour prédire la survenue de complications cardiaques postopératoires (infarctus du myocarde, œdème pulmonaire, arrêt cardiaque, bloc de conduction) comprenait six variables : des antécédents de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque ou de pathologie cérébrovasculaire, une insulinothérapie, une créatininémie préopératoire > 170 µmol/L (> 2 mg/dL), et le type de chirurgie [98]. Un nouveau modèle prédictif a été développé pour évaluer le risque per- ou postopératoire d'infarctus du myocarde ou d'arrêt cardiaque. Il comprend cinq facteurs : l'âge, la classe ASA, le statut fonctionnel, la créatininémie (> 130 µmol/L ou > 1,5 mg/dL) et le type de chirurgie [99]. Ce modèle a été validé chez plus de 250 000 patients opérés et fournit une estimation chiffrée individuelle du risque d'infarctus du myocarde ou d'arrêt cardiaque. Il est plus performant que l'indice de risque de Lee, mais ne prend pas en compte l'œdème pulmonaire ou le bloc de conduction cardiaque [99].

L'évaluation cardiovasculaire et la prise en charge périopératoire des patients qui bénéficient d'une chirurgie non cardiaque ont fait l'objet de recommandations internationales récentes [98]. Les interventions chirurgicales peuvent être classées en faible risque (< 1 %), risque intermédiaire (1 à 5 %), et haut risque (> 5 %) de complications cardiaques à trente jours (décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde) (tableau 350.1). La majorité des patients avec une cardiopathie stable peuvent bénéficier d'une chirurgie à risque faible ou intermédiaire sans autre évaluation préopératoire que celle de l'anesthésiste [98]. En revanche, les patients ayant une cardiopathie complexe qui augmente le risque périopératoire (*e.g.*, cardiopathie congénitale, cardiopathie symptomatique), les patients avec une cardiopathie connue ou fortement suspectée devant avoir une intervention à haut risque, ou les patients dont la préparation préopératoire est susceptible de réduire le risque périopératoire d'une chirurgie à risque faible ou intermédiaire, doivent bénéficier d'une évaluation multidisciplinaire associant anesthésistes, cardiologues, chirurgiens, et le cas échéant réanimateurs [98]. En cas d'urgence chirurgicale (*e.g.*, rupture d'anévrisme aortique, perforation d'organes creux, choc hémorragique traumatique), l'évaluation spécialisée est rarement possible et n'influence pas le résultat de l'intervention.

Tableau 350.1

Estimation du risque chirurgical selon le type d'intervention*.

Faible risque (< 1%)	Risque intermédiaire (1-5 %)	Risque élevé (> 5%)
Petite chirurgie Sein Dentaire Thyroïde Ophtalmique Reconstructrice Carotidienne asymptomatique (stent ou endartériectomie) Gynécologique mineure Orthopédique mineure (méniscectomie) Urologique mineure (résection transurétrale de prostate)	Intrapéritonéale (splénectomie, hernie hiatale, cholécystectomie) Carotidienne symptomatique (stent ou endartériectomie) Angioplastie artérielle périphérique Cure d'anévrisme endovasculaire Tête et cou Neurochirurgie Orthopédique lourde (hanche) Gynécologique lourde Urologique lourde Greffe rénale Thoracique	Aortique et gros vaisseaux Revascularisation membres inférieurs (ouverte), amputation, thromboembolectomie Duodenopancréatique Hépatique, biliaire Oesophagectomie Perforation digestive Surrénales Cystectomie totale Pneumonectomie Greffe hépatique ou pulmonaire

* Risque approximatif de mort d'origine cardiaque et d'infarctus du myocarde à 30 jours ne prenant en compte que le type de chirurgie et non les facteurs de risque liés au patient ; d'après [98].

Complications rénales postopératoires

Généralités

L'insuffisance rénale aiguë postopératoire (IRAPO) est associée à une augmentation de la durée d'hospitalisation et de la mortalité hospitalière [100–102]. Les définitions de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) furent longtemps non consensuelles. Il convient actuellement d'utiliser les critères KDIGO pour classer les patients atteints d'IRAPO [103]. La classification KDIGO utilise la créatininémie et la diurèse pour la définition et pour l'évaluation de la gravité de l'IRA. L'IRA est ainsi définie par la présence d'au moins un des trois critères suivants :

- augmentation de la créatininémie > 26,5 µmol/L sur 48 heures ;
- augmentation de la créatininémie > 1,5 fois la valeur de base au cours des 7 derniers jours ;
- diurèse < 0,5 mL/kg/h pendant 6 heures.

La gravité de l'IRA est définie en trois stades selon le critère le plus péjoratif entre la créatininémie et la diurèse (tableau 350.2).

Tableau 350.2

Stades de l'insuffisance rénale aiguë selon les critères KDIGO.

Stade	Créatininémie	Diurèse
1	1,5 à 1,9 fois la valeur de base ou ≥ 26,5 µmol/L	< 0,5 mL/kg/h pendant 6-12 h
2	2 à 2,9 fois la valeur de base	< 0,5 mL/kg/h pendant ≥ 12 h
3	3 fois la valeur de base ou créatininémie ≥ 354 µmol/L ou mise en route de l'épuration extra-rénale	< 0,3 mL/kg/h pendant ≥ 24 h ou anurie pendant ≥ 12 h

L'intérêt de nouveaux biomarqueurs urinaires ou sanguins pour détecter plus précocement une défaillance rénale n'a pas été démontré. Actuellement, l'utilisation de ces nouveaux biomarqueurs doit être limitée à la recherche clinique et n'est pas recommandée en pratique courante [104].

L'évaluation du débit de filtration glomérulaire est utile pour l'adaptation posologique de certains médicaments. Il est classiquement réalisé à partir de la créatininémie par des formules d'estimation (soit de la clairance de la créatinine : Cockroft et Gault, soit du débit de filtration glomérulaire MDRD et CKD-EPI). Ces formules ont été développées pour les patients stables. Elles peuvent être utilisées avec précaution en préopératoire (chirurgie programmée) [104], mais elles ne doivent pas être utilisées en postopératoire ou

en réanimation. L'évaluation du débit de filtration glomérulaire en postopératoire ou en réanimation doit s'appuyer sur la mesure de la clairance de la créatinine (UV/P créatinine où U = concentration urinaire de créatinine en µmol/L, V = volume urinaire en mL rapporté au temps et P = concentration plasmatique en créatinine en µmol/L) avec un recueil de diurèse d'au moins une heure [105].

Épidémiologie

L'incidence de l'IRA est croissante [106, 107]. L'IRA est identifiée chez au moins 5 % à 7,5 % des patients hospitalisés [100]. Elle est présente chez plus de 20 % des patients de réanimation, et survient au décours d'une chirurgie majeure dans plus d'un tiers des cas [101, 102]. L'IRAPO représente la deuxième circonstance étiologique d'IRA en réanimation après le sepsis [102]. Toutes les chirurgies exposent à l'IRAPO. L'incidence de l'IRAPO varie selon le type de chirurgie (fig. 350.1).

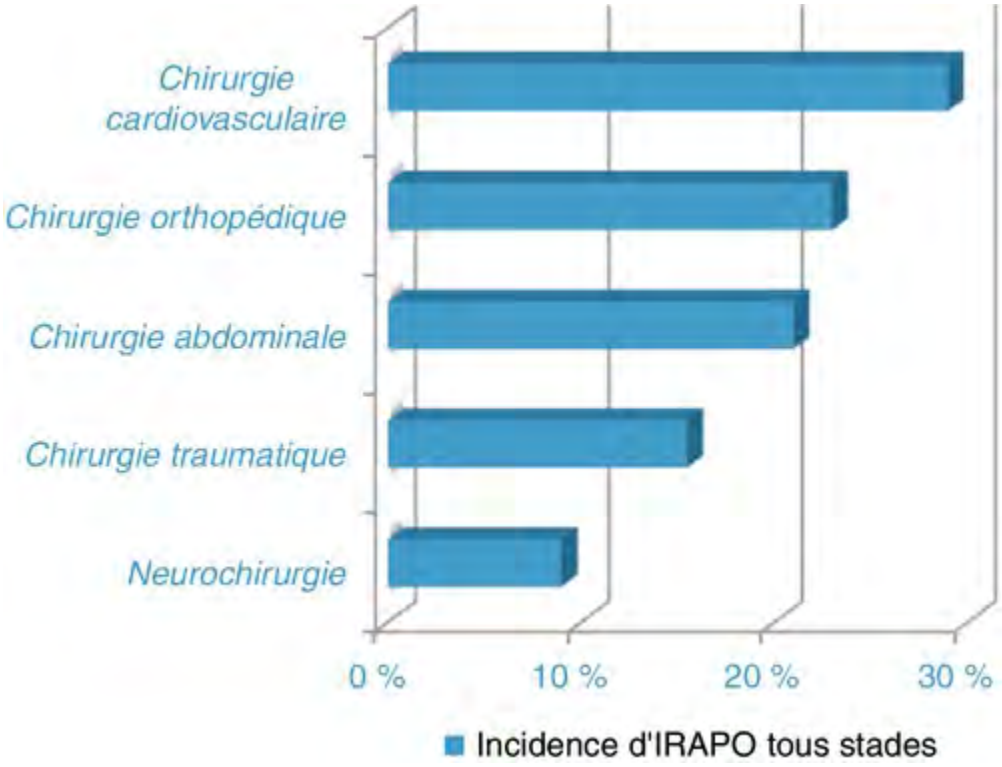


FIG. 350.1 **Incidence d'IRAPO selon le type de chirurgie, d'après [101].**

Physiopathologie et classification des IRAPO

On distingue classiquement d'une part les IRA transitoires au cours desquelles prédominent les phénomènes hémodynamiques réversibles dans la genèse et l'entretien de l'IRA, et d'autre part les IRA persistantes malgré une restauration des conditions de l'hémodynamique rénale et qui correspondent à une atteinte parenchymateuse organique ou à un mécanisme obstructif. La lésion histologique de l'IRAPO parenchymateuse est le plus souvent une nécrose tubulaire aiguë mais peut également correspondre à une néphrite interstitielle aiguë, à une glomérulonéphrite aiguë ou à une néphropathie vasculaire aiguë ou l'association de différentes atteintes. Les étiologies des IRAPO connaissent le plus souvent des mécanismes multiples (toxique, hypoperfusion, obstacle…).

IRA transitoire

L'IRA transitoire est définie soit par la reprise d'une diurèse > 0,5 mL/kg/h pendant au moins 6 heures, après un épisode d'oligurie associée à une IRA, ou une baisse de plus de 50 % de la créatininémie, soit par le retour à la créatininémie de base dans les trois jours qui suivent le début d'une IRA. Ce type d'IRA est classiquement lié à une baisse réversible de la pression de filtration transglomérulaire. En périopératoire,

elle peut résulter de l'hypoperfusion rénale secondaire à la vasoplégie peropératoire, à la dysfonction cardiaque, aux pertes hémorragiques ou insensibles non suffisamment compensées, à la constitution d'un troisième secteur… Aussi le traitement de ce type d'IRA est la normalisation de la pression de perfusion rénale par introduction de médicaments vasoactifs et/ou le remplissage vasculaire. Dans le cas d'une baisse de la pression de filtration transglomérulaire prolongée ou très sévère, des lésions de nécrose tubulaires aiguës apparaissent et l'IRA devient parenchymateuse et persistante. Ce continuum entre l'IRA transitoire et l'IRA parenchymateuse est favorisé par certains médicaments comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui s'opposent aux mécanismes adaptifs de la vasoréactivité glomérulaire secondaires à une chute de la pression de filtration transglomérulaire.

Les indices biochimiques sanguins et urinaires standards (rapport Na/K urinaire, fraction d'excrétion de l'urée, ratio urée urinaire/plasmatique, ratio créatinine urinaire/créatininémie, fraction d'excrétion du sodium, index urinaires) se révèlent peu performants pour détecter précocement le caractère transitoire ou persistant de l'IRA en réanimation [107, 108].

IRA obstructive

Elle est consécutive à un obstacle sur les voies excrétrices des deux reins ou d'un rein unique anatomique ou fonctionnel. La recherche d'un obstacle doit être systématique. Elle s'impose lorsqu'il existe une hématurie macroscopique, un sondage urétéral, une chirurgie urologique ou abdomino-pelvienne. Une anurie soudaine est évocatrice d'obstacle, mais la persistance d'une diurèse peut être associée à un obstacle incomplet. L'absence initiale de dilatation des cavités pyélocalicielles à l'échographie ou à la tomodensitométrie n'exclut pas formellement le mécanisme obstructif en cas d'obstacle aigu ou d'hypovolémie.

IRA parenchymateuse

Les IRAPO parenchymateuses sont oligoanuriques ou à diurèse conservée. La principale lésion histologique est la nécrose tubulaire aiguë qui se caractérise par la mort des cellules tubulaires et l'absence de lésions glomérulaires. Les trois principaux mécanismes physiopathologiques de la nécrose tubulaire aiguë sont ischémiques, toxiques et septiques. L'atteinte ischémique est principalement due à une hypoperfusion rénale dont les causes sont les mêmes que celles de l'IRA transitoire, mais l'agression est plus sévère ou plus prolongée. Les causes toxiques sont essentiellement représentées par les produits de contraste iodés, certains médicaments, la rhabdomyolyse, l'hémolyse, la coagulation intravasculaire disséminée. Le sepsis est l'étiologie la plus fréquente de la nécrose tubulaire aiguë en réanimation. La physiopathologie de la nécrose tubulaire aiguë septique combine des phénomènes ischémiques et inflammatoires. Les réactions inflammatoires locales et leur impact sur la microcirculation rénale sont déterminants dans la genèse des lésions tubulaires au cours du sepsis [109]. Le délai de régénération des cellules tubulaires est variable de plusieurs jours à plusieurs semaines après la dernière agression rénale.

La maladie des emboles de cholestérol est une complication classique de la chirurgie cardiovasculaire et des procédures de revascularisations endovasculaires artérielles. Elle résulte d'une rupture des plaques d'athérome avec embolisation de cristaux de cholestérol au niveau de la microcirculation notamment rénale (artères artérioles et capillaires glomérulaires). Les emboles de cholestérol peuvent en fait toucher tous les territoires vasculaires. Ils peuvent également survenir spontanément et seraient favorisés par l'anticoagulation. La maladie des emboles de cholestérol peut se traduire par une symptomatologie systémique inflammatoire. Elle associe classiquement des ulcérations cutanées distales et une IRA. L'éosinophilie sanguine est classique, mais souvent absente à la phase initiale. Le diagnostic peut être confirmé par la mise en évidence des cristaux de cholestérol sur les prélèvements histologiques cutanés ou rénaux. Dans certains cas, les cristaux sont identifiables au niveau de la circulation rétinienne à l'examen du fond d'œil. Le pronostic rénal est généralement mauvais [110].

IRA et traitements médicamenteux

Les traitements néphrotoxiques sont considérés comme responsables de 19 à 25 % des IRA en réanimation [111]. De très nombreux médicaments utilisés en réanimation sont néphrotoxiques (anti-infectieux, inhibiteurs de la pompe à protons, anti-inflammatoires non stéroïdiens, immunosuppresseurs…) [112]. La néphrotoxicité médicamenteuse résulte soit d'une agression directe du médicament à l'origine de lésions histologiques rénales, soit d'une altération de la vasoréactivité glomérulaire. Par ailleurs, l'IRA peut entraîner l'accumulation d'un médicament ou de ses métabolites dont le surdosage est potentiellement néphrotoxique. Les produits de contraste iodés et les aminosides sont les principaux pourvoyeurs d'IRAPO toxiques (encadré 350.2).

Encadré 350.2

Médicaments pourvoyeurs d'IRA et mécanismes*.

Médicaments pourvoyeurs d'IRA et mécanismes de l'IRA associée
IRA prérénale hémodynamique • Anti-inflammatoires non stéroïdiens • Inhibiteurs du SRAA • Inhibiteurs des calcineurines • Vasopresseurs Nécrose tubulaire aiguë • Produits de contraste iodés • Antibiotiques Néphropathie osmotique • Immunoglobulines intraveineuses Néphropathies obstructives • Acyclovir • Ciprofloxacine • Chélateurs sodiques du phosphore Néphropathie interstitielle aiguë • Antibiotiques (bêtalactamines, sulfamides, quinolones) • Inhibiteurs de la pompe à proton • Antagonistes H2 • Antiépileptiques

* : d'après [157].

Les traitements utilisés en périopératoire peuvent également induire une IRAPO par néphropathie tubulo-interstitielle aiguë immuno-allergique. Il convient donc de ne pas conclure trop rapidement à la nécrose tubulaire aiguë en cas d'IRAPO et savoir évoquer le diagnostic de néphrite interstitielle aiguë immuno-allergique en cas d'exposition à des thérapeutiques à risque : bêtalactamines, inhibiteurs de la pompe à protons (encadré 350.2)…

IRAPO au cours de la chirurgie cardiovasculaire

La chirurgie cardiovasculaire est la chirurgie associée au plus haut risque de survenue d'IRAPO (10 à 30 %). Dans 1 à 5 % des cas, elle requiert l'épuration extra-rénale [113, 114]. Cette incidence triple en cas de transplantation cardiaque [115–117]. Les facteurs de risque d'IRA postchirurgie cardiaque sont principalement représentés par les facteurs démographiques, les comorbités et le type de chirurgie [118–120] (encadré 350.3).

Encadré 350.3

Facteurs de risque d'IRAPO en chirurgie cardiaque.

Facteurs de risques préopératoires	Facteurs de risques peropératoires
Démographiques • Sexe féminin • Âge élevé Comorbidités • Diabète • Bronchopneumopathie obstructive chronique • Artériopathie périphérique • Obésité Cardiologiques • Insuffisance cardiaque congestive • Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % • Utilisation de la contre-pulsion intra-aortique • Chirurgie urgente Biomarqueurs • Altération de la fonction rénale • Hyperglycémie • Protéinurie	Type d'intervention • Chirurgie valvulaire • Pontage coronarien associé à une chirurgie vasculaire • Chirurgie *on-pomp* Événements peropératoires • Temps de revascularisation • Temps de clampage vasculaire • Hypotension • Utilisation de vasopresseurs • Nécessité de transfusion

Les anesthésiques intraveineux, les myorelaxants, les analgésiques morphiniques et les neuroleptiques n'ont pas de toxicité rénale directe. L'impact de ces traitements sur la fonction rénale résulte de leurs effets hémodynamiques. L'acte opératoire expose à un risque majeur d'hypovolémie lié à l'hémorragie, aux pertes insensibles et à la constitution d'un troisième secteur. L'influence de la ventilation mécanique en peropératoire sur la fonction rénale est peu évaluée. L'augmentation de la pression intrathoracique diminue le débit sanguin systémique et donc le débit sanguin rénal. Cet effet est majoré en présence d'une PEP qui majore l'antinatriurèse par stimulation du système sympathique et du système rénine-angiotensine. La sécrétion d'arginine vasopressine est stimulée par l'hypovolémie, la douleur postopératoire, le stress chirurgical et la réponse inflammatoire cytokinique liée à l'intervention chirurgicale elle-même. Ces phénomènes constituent autant de facteurs favorisants qui associés au sepsis, à l'insuffisance cardiaque ou à un toxique, précipitent la survenue de l'IRAPO.

Chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle

La moitié des patients développant une IRAPO après CEC nécessite une épuration extra-rénale et leur mortalité approche alors les 60 % [113]. Le recours à la CEC est un facteur de risque important d'IRAPO. Il existe un lien entre la durée de la CEC et le risque de survenue de l'IRAPO. Au cours de la CEC, l'IRAPO est notamment favorisée par l'hémolyse mécanique et le caractère non pulsatile de la perfusion [121, 122]. Les lésions rénales d'ischémie-reperfusion post-CEC sont majorées par l'hypovolémie et le bas débit cardiaque. Des altérations de la microcirculation intrarénale se surajoutent aux anomalies systémiques et expliquent la persistance de la baisse du DSR en dépit de la restauration du débit cardiaque [121].

IRAPO et revascularisation coronarienne

L'IRAPO complique environ 20 % des revascularisations coronariennes [123]. Elle est principalement liée aux effets cytotoxiques des produits de contraste iodés lors de la revascularisation percutanée et aux troubles hémodynamiques peropératoires lors de la revascularisation par pontage. Les principaux facteurs de risque au cours de la revascularisation coronarienne sont le caractère aigu et la sévérité de l'épisode (syndrome coronarien aigu ou élévation du segment ST avec choc cardiogénique), l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance rénale chronique ou le diabète préexistant et l'utilisation de produits de contraste [124]. L'IRAPO après revascularisation coronarienne est associée à une mortalité par augmentation du risque d'ischémie myocardique, de saignement et de complications postopératoires [123–125]. La revascularisation par pontage se complique plus fréquemment d'IRAPO que la revascularisation percutanée. Le choix de la technique de revascularisation doit prendre en compte le risque d'IRAPO [126]. En cas de pontage aortocoronaire, l'utilisation des techniques à cœur battant comparées aux pontages sous CEC réduit le risque d'IRAPO à court terme, mais n'a pas d'impact sur la fonction rénale à un an [127].

Chirurgie vasculaire anévrismale et clampage aortique

L'incidence des IRAPO après chirurgie d'anévrisme aortique dépend de la technique chirurgicale utilisée, mais également de la localisation de l'anévrisme. Elle complique 10 à 15 % des chirurgies anévrismales de l'aorte abdominale et 25 % des chirurgies anévrismales de l'aorte thoracique [128–130]. La chirurgie

avec clampage de l'aorte sus-rénale est à haut risque d'IRAPO. La durée du clampage aortique (et donc de l'ischémie rénale), l'instabilité hémodynamique, l'insuffisance rénale préalable et l'athérosclérose diffuse sont des facteurs prédisposant d'IRAPO. S'il n'existe pas d'arguments supplémentaires en faveur de la chirurgie classique, les techniques endovasculaires doivent être privilégiées pour prévenir le risque d'IRAPO par rapport à la chirurgie classique [128].

IRAPO au cours des chirurgies non cardiovasculaires

L'épidémiologie de l'IRAPO au cours des chirurgies non cardiovasculaires est moins bien décrite. Chez les patients dont la clairance de la créatinine estimée en préopératoire est supérieure à 80 mL/min, l'incidence d'une IRAPO définie par une clairance de la créatinine calculée < 50 mL/min est inférieure à 1 % [131]. Elle varie en fonction du type de chirurgie. Ainsi, elle est de 8,5 % après chirurgie de l'obésité (bypass) et de plus de 30 % après transplantation d'organe (hors transplantation rénale) [132–135]. Les facteurs de risque pré- et peropératoire de développer une IRAPO dans les chirurgies non cardiovasculaires sont présentés dans le encadré 350.4 [133]. Après transplantation d'organe, la nécrose tubulaire aiguë représente la première cause d'IRAPO au cours de la première semaine postopératoire. La toxicité des anticalcineurines et le sepsis sont les principaux mécanismes en cause dans les IRAPO plus tardives [134, 135].

Encadré 350.4

Facteurs de risque d'IRAPO en chirurgie non cardiovasculaire.

Facteurs de risques préopératoires communs aux différents types de chirurgie	Facteurs de risques peropératoires
Démographiques • Sexe féminin • Âge élevé Comorbidités • Diabète • Obésité • Hypertension • Dyslipidémie • Insuffisance hépatique • Artériopathie périphérique Traitements habituels • IEC • ARA2 • Diurétiques • AINS	Type d'intervention • Chirurgie urgente • Chirurgie de l'obésité • Transplantation hépatique Événements peropératoires • Utilisation de vasopresseurs • Utilisation de furosémide • Utilisation de mannitol

Prévention et traitement des IRAPO

Évaluation du risque d'IRAPO

L'identification des patients à risque élevé d'IRAPO est primordiale pour adapter la surveillance et la prise en charge périopératoire. Dans les situations à haut risque, la surveillance étroite de la diurèse et de la créatininémie en unité de surveillance continue ou en réanimation permet d'apprécier l'évolution de la fonction rénale et l'efficacité des mesures préventives.

Optimisation des conditions hémodynamiques

La prévention de l'hypovolémie est un élément essentiel pour limiter les effets potentiellement délétères sur le rein de l'anesthésie, de la chirurgie et des traitements médicamenteux. Plusieurs auteurs proposent de guider le remplissage vasculaire peropératoire en s'aidant de différents outils (Doppler œsophagien, variation pulsée de la pression artérielle…). Les apports intravasculaires ne doivent pas s'interrompre à la sortie du bloc opératoire.

Les hydroxyéthylamidons et les colloïdes ne sont pas recommandés pour le maintien de l'état hémodynamique en période périopératoire en dehors des saignements graves. Le remplissage vasculaire doit préférentiellement utiliser les cristalloïdes [136–147]. Des données expérimentales rapportent que l'acidose hyperchlorémique favorise la vasoconstriction rénale. L'utilisation de solutés balancés en

substitution du sérum salé isotonique (NaCl 0,9 %) lors de la perfusion de volume important de cristalloïdes réduit le risque d'acidose hyperchlorémique. On ne dispose pas encore d'études cliniques permettant de valider cette stratégie. En réanimation, l'utilisation d'hydroxyéthylamidons est associée à une augmentation de la mortalité et des IRA [148]. Ils ne doivent plus être utilisés.

La gestion des fluides dans l'IRA est complexe. L'expansion volémique est classiquement recommandée pour assurer un débit sanguin rénal, une pression de perfusion glomérulaire et réduire le risque d'IRA. Toutefois, une balance des fluides positive est associée à une surmortalité chez les patients en IRA [149]. Un remplissage vasculaire excessif peut entraîner une congestion veineuse rénale et une réduction du débit de filtration glomérulaire [150]. Chez les patients septiques en réanimation postopératoire, une pression veineuse centrale > 12 mmHg est associée au développement ou à la persistance de l'IRA [151]. La prescription des diurétiques au cours de l'IRA doit être limitée au contrôle de la surcharge volémique. Leur administration pour équilibrer la balance des fluides chez les patients en IRA n'améliore ni la survie rénale ni la survie du patient [149–152].

En chirurgie non cardiaque, une pression artérielle moyenne (PAM) peropératoire inférieure à 55 mmHg est associée à la survenue d'IRAPO. Chaque minute passée en dessous de ce seuil accroît le risque d'IRAPO [153]. En chirurgie cardiaque, une hypotension sévère (PAM < 50 mmHg) est associée à la survenue d'IRAPO alors qu'une PAM entre 60 et 70 mmHg est un élément protecteur. Une chute peropératoire > 26 mmHg de PAM est associée à un risque accru d'IRAPO [154]. L'anémie < 9 g/dL est un facteur de risque indépendant d'IRAPO. L'hypotension artérielle sévère et l'anémie profonde contribuent au développement de l'IRAPO [154].

En réanimation postopératoire, en dehors des patients de neuro-réanimation, il n'existe pas de données permettant de définir un objectif de PAM. Chez les patients septiques, l'obtention d'une PAM entre 80 et 85 mmHg n'améliore pas la survie comparativement au maintien d'une PAM entre 65 et 70 mmHg, mais réduirait le risque d'IRA chez les hypertendus [153, 155]. Par analogie à cette situation, dans l'attente de travaux spécifiques, il semble raisonnable de proposer un objectif de PAM entre 65 et 70 mmHg en période postopératoire chez les patients non hypertendus et de 80 et 85 mmHg chez les hypertendus.

Limitation de la néphrotoxicité médicamenteuse

L'évaluation du risque néphrotoxique doit prendre en compte le degré de réduction néphronique apprécié par la valeur mesurée ou estimée du débit de filtration glomérulaire, la néphrotoxicité intrinsèque du produit et celle induite par les interférences médicamenteuses. Chez le sujet âgé ou dénutri, on veillera à ne pas surestimer le débit de filtration glomérulaire à partir de la créatininémie. Les médicaments néphrotoxiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens…) et ceux qui altèrent la vasoréactivité glomérulaire (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes du récepteur de l'angiotensine II) sont suspendus en périopératoire lorsqu'ils ne sont pas indispensables [156]. L'introduction de thérapeutiques médicamenteuses potentiellement néphrotoxiques impose la correction préalable d'une hypovolémie. L'ajustement des posologies à la fonction rénale est indispensable lors des réadministrations [157]. Toutefois, il ne faut pas limiter ou retarder la prescription d'examens complémentaires ou l'administration de médicaments potentiellement néphrotoxiques s'ils sont nécessaires à la prise en charge diagnostique ou thérapeutique.

De nombreuses thérapeutiques ont été testées pour prévenir l'*acute kidney injury* (AKI), liées aux produits de contraste iodés. L'hydratation par sérum salé isotonique est la seule stratégie actuellement recommandée [158]. La posologie préconisée de NaCl à 0,9 % est de 1 à 1,5 mL/kg/h débutée avant l'examen et poursuivie 6 à 12 heures après. Chez les patients insuffisants rénaux, avec facteurs de risque cardiovasculaire associés, l'utilisation de la pression télédiastolique du ventricule gauche pour guider cette hydratation permet d'augmenter le volume de cristalloïde administré et de réduire le risque d'IRA [159].

Traitements médicamenteux de l'IRAPO

Les agents vasoactifs comme la dopamine [160–162] ou la théophylline [163] sont inefficaces pour prévenir ou traiter l'IRAPO et ne sont donc pas recommandés dans cette indication. Il en est de même des peptides natriurétiques atriaux, des cytokines pro-inflammmatoires, de la N-acétyl-cystéine [164–167] et des solutés de bicarbonates [168].

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II sont classiquement utilisés dans le traitement de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque ou rénale. Ils préservent l'oxygénation tubulaire en induisant une vasodilatation de l'artériole efférente [157]. Leur administration doit cependant être suspendue en réanimation postopératoire pour ne pas compromettre la pression de perfusion glomérulaire.

Les diurétiques de l'anse réduisent la consommation rénale en oxygène et préviennent la précipitation intratubulaire. Cependant, leur utilisation au cours de l'IRA pourrait être associée à une surmortalité [152]. Leur prescription systématique en postopératoire de chirurgie cardiaque est délétère pour le rein [169]. Leur utilisation doit se limiter au traitement de la surcharge volémique.

Quelques études ont examiné le rôle des statines dans le traitement des IRAPO. Dans un travail rétrospectif d'une cohorte de plus de 3 000 patients ayant eu une chirurgie cardiaque, l'administration des statines en préopératoire était associée à un plus faible risque de développer une IRAPO [170]. Des recommandations concernant l'utilisation des statines ne peuvent être établies en l'absence d'étude prospective évaluant leur impact dans la réduction du risque d'IRAPO.

L'épuration extra-rénale est indiquée en urgence dans le traitement de la surcharge volémique chez le patient oligo-anurique et des complications métaboliques telles que l'acidémie et l'hyperkaliémie menaçante. En dehors de ces situations d'urgence, le délai d'instauration de l'épuration extra-rénale en fonction des paramètres biologiques est largement débattu. Deux grandes études randomisées françaises sont en cours de réalisation et leurs résultats permettront peut-être de définir des seuils métaboliques d'initiation de l'épuration extra-rénale. Le choix de la technique d'épuration extra-rénale continue (convective ou mixte) ou intermittente (diffusive) ne semble pas influencer la mortalité hospitalière [171]. Dans les études observationnelles, l'utilisation des techniques continues pourrait être associée à une meilleure survie rénale à long terme [172, 173]. Des études randomisées sont nécessaires pour clarifier ce point.

Conclusion

Les complications respiratoires sont aussi fréquentes que les complications circulatoires postopératoires. Des facteurs de risque de complications respiratoires après chirurgie non cardiothoracique et de complications cardiaques postopératoires sont identifiés. La prévention périopératoire des complications respiratoires et circulatoires postopératoires est particulièrement pertinente chez les patients à risque. Ces complications postopératoires doivent avant tout faire éliminer une complication sous-jacente liée au geste chirurgical. La défaillance rénale postopératoire représente l'une des principales causes d'IRA et impacte lourdement le pronostic des patients. Les facteurs de risque d'IRAPO sont assez bien identifiés notamment après chirurgie cardiaque ou vasculaire. Certains d'entre eux sont accessibles à des stratégies préventives. Compte tenu de la diversité des mécanismes à l'origine des IRAPO, la prise en charge des patients doit s'appuyer sur une approche multidisciplinaire. La recherche sur de nouveaux biomarqueurs guidant des stratégies spécifiques préventives, diagnostiques et thérapeutiques est nécessaire pour diminuer la survenue et les conséquences de l'IRAPO.

Références

[1] Smetana G.W. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med.* 1999;340(12):937–944.

[2] Canet J., Gallart L., Gomar C., et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology.* 2010;113(6):1338–1350.

[3] McAlister F.A., Bertsch K., Man J., et al. Incidence of and risk factors for pulmonary complications after nonthoracic surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(5):514–517.

[4] Smetana G.W., Lawrence V.A., Cornell J.E. American College of Physicians. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2006;144(8):581–595.

[5] Lawrence V.A., Cornell J.E., Smetana G.W. American College of Physicians. Strategies to reduce postoperative pulmonary complications after noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. Strategies to reduce postoperative pulmonary complications after noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2006;144(8):596–608.

[6] Lawrence V.A., Hilsenbeck S.G., Noveck H., et al. Medical complications and outcomes after hip fracture repair. *Arch Intern Med.* 2002;162(18):2053–2057.

[7] Brueckmann B., Villa-Uribe J.L., Bateman B.T., et al. Development and validation of a score for prediction of postoperative respiratory complications. *Anesthesiology.* 2013;118(6):1276–1285.

[8] Fisher B.W., Majumdar S.R., McAlister F.A. Predicting pulmonary complications after nonthoracic surgery: a systematic review of blinded studies. *Am J Med.* 2002;112(3):219–225.

[9] Westbrook P.R., Stubbs S.E., Sessler A.D., et al. Effects of anesthesia and muscle paralysis on respiratory mechanics in normal man. *J Appl Physiol.* 1973;34(1):81–86.

[10] Wahba R.W.M. Perioperative functional residual capacity. *Can J Anaesth.* 1991;38(3):384–400.
[11] Brismar B., Hedenstierna G., Lundquist H., et al. Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation. À proposal atelectasis. *Anesthesiology.* 1985;62(4):422–428.
[12] Duggan M., Kavanagh B.P. Pulmonary atelectasis. À pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology.* 2005;102(4):838–854.
[13] Strandberg A., Tokics L., Brismar B. Atelectasis during anaesthesia and in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1986;30(2):154–158.
[14] Hedenstierna G., Edmark L. The effects of anesthesia and muscle paralysis on the respiratory system. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1327–1335.
[15] Dantzker D.R., Wagner P.D., West J.B. Instability of lung units with low Va/Q ratios during O_2 breathing. *J Appl Physiol.* 1975;38(5):886–895.
[16] Apfel C.C., Korttila K., Abdalla M., et al. À factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 2004;350(24):2441–2451.
[17] Sasaki N., Meyer M.J., Eikermann M. Postoperative respiratory muscle dysfunction. Pathophysiology and preventive strategies. *Anesthesiology.* 2013;118:961–978.
[18] Dureuil B., Cantineau J.P., Desmonts J.M. Effects of upper or lower abdominal surgery on diaphragmatic function. *Br J Anaesth.* 1987;59:1230–1235.
[19] Simonneau G., Vivien A., Sartene R., et al. Diaphragm dysfunction induced by upper abdominal surgery. Role of postoperative pain. *Am Rev Respir Dis.* 1983 Nov;128(5):899–903.
[20] Ford G.T., Whitelaw W.A., Rosenal T.W., et al. Diaphragm function after upper abdominal surgery in humans. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127(4):431–436.
[21] Mankikian B., Cantineau J.P., Bertrand M., et al. Improvement of diaphragmatic function by a thoracic extradural block after upper abdominal surgery. *Anesthesiology.* 1988;68(3):379–386.
[22] Brown S.R., Tiernan J. Transverse verses midline incisions for abdominal surgery. *The Cochrane Library.* 2005 Oct;19(4) CD005199.
[23] Tenling A., Hachenberg T., Tydén H., et al. Atelectasis and gas exchange after cardiac surgery. *Anesthesiology.* 1998;89(2):371–378.
[24] Baudouin S.V. Lung injury after thoracotomy. *Br J Anaesth.* 2003;91(1):132–142.
[25] Allou N., Bronchard R., Guglielminotti J., et al. Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery and development of a preoperative risk score. *Crit Care Med.* 2014;42(5):1150–1156.
[26] Badenes R., Lozano A., Belda F.J. Postoperative pulmonary dysfunction and mechanical ventilation in cardiac surgery. *Crit Care Res Pract.* 2015 ID 420513.
[27] Al-Ruzzeh S., George S., Bustami M., et al. Effect of off-pump coronary artery bypass surgery on clinical, angiographic, neurocognitive, and quality of life outcomes: randomized controlled trial. *Br Med J.* 2006;332(7754):1365–1372.
[28] Kutlu C.A., Williams E.A., Evans T.W., et al. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:376–380.
[29] Sen S., Sen S., Sentürk E., et al. Postresectional lung injury in thoracic surgery pre and intraoperative risk factors: a retrospective clinical study of a hundred forty-three cases. *J Cardiothorac Surg.* 2010 Aug 17;5:62. doi:10.1186/1749-8090-5-62.
[30] The ARDS. Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526–2533.
[31] Gerson M.C., Hurst J.M., Hertzber V.S., et al. Prediction of cardiac and pulmonary complications related to elective abdominal and noncardiac thoracic surgery in geriatric patients. *Am J Med.* 1990;88(2):101–107.
[32] Gunnarsson L., Tokics L., Gustavsson H., et al. Influence of age on atelectasis formation and gas exchange impairment during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1991;66(4):423–432.
[33] Rothen H.U., Sporre B., Engberg G., et al. Influence of gas composition on recurrence of atelectasis after a reexpansion maneuver during general anesthesia. *Anesthesiology.* 1995;82(4):832–842.
[34] Lindberg P., Gunnarsson L., Tokics L., et al. Atelectasis and lung function in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1992;36(6):546–553.
[35] Magnusson L., Spahn D.R. New concepts of atelectasis during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2003;91(1):61–72.
[36] Rosenberg J., Ullstad T., Rasmussen J., et al. Time course of postoperative hypoxaemia. *Eur J Surg.* 1994;160(3):137–143.
[37] Thomas J.A., McIntosh J.M. Are incentive spirometry, intermittent positive pressure breathing, and deep breathing exercises effective in the prevention of postoperative pulmonary complications after upper abdominal surgery? À systematic overview and meta-analysis. *Phys Ther.* 1994;74(1):3–10.

[38] Marini J.J., Pierson D.J., Hudson L.D. Acute lobar atelectasis: a prospective comparison of fiberoptic bronchoscopy and respiratory therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119(6):971–978.
[39] Van Kaam A.H., Lachmann R.A., Herting E., et al. Reducing atelectasis attenuates bacterial growth and translocation in experimental pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:1046–1053.
[40] Singh N., Falestiny M.N., Rogers P., et al. Pulmonary infiltrates in the surgical ICU. Prospective assessment of predictors of etiology and mortality. *Chest.* 1998;114(4):1129–1136.
[41] Squadrone V., Coha M., Cerutti E., et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia. À randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(5):589–595.
[42] Montravers P., Veber B., Auboyer C., et al. Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients: results of the EOLE study. *Crit Care Med.* 2002;30(2):368–375.
[43] Arozullah A.M., Khuri S.F., Henderson W.G., et al. for the Participants in the National Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program. Development and validation of multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after noncardiac surgery. *Ann Intern Med.* 2001;135(10):847–857.
[44] Espersen F., Gabrielsen J. Staphylococcus aureus pneumonia as a complication during treatment of neurosurgical patients with mechanical ventilation. *Scand J Infect Dis.* 1981;13(3):161–163.
[45] Mulkey Z., Yarbrough S., Guerra D., et al. Postextubation pulmonary edema: a case series and review. *Respir Med.* 2008;102(11):1659–1662.
[46] Warner M.A., Warner M.E., Weber J.G. Clinical significance of pulmonary aspiration during the perioperative period. *Anesthesiology.* 1993;78(1):56–62.
[47] Myers K., Hajek P., Hinds P., et al. Stopping smoking shortly before surgery and postoperative complications. *Arch Intern Med.* 2011 June 13;171(11):983–989.
[48] Mills E., Eyawo O., Lockhart I., et al. Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2011;124:144–154.
[49] Wong J., Lam D.P., Abrishami A., et al. Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anesth.* 2012;59:268–279.
[50] Qaseem A., Snow V., Fitterman N., et al. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothorac surgery: a guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2006;144(8):575–580.
[51] Stein M., Cassara E.L. Preoperative pulmonary evaluation and therapy for surgery patients. *JAMA.* 1970;211(5):787–790.
[52] Hulzebos E.H.J., Helders P.P.J.M., Van Meeteren N.L.U. Preoperative physical therapy for elective cardiac surgery patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11: CD010118.
[53] Futier E., Constantin J.M., Paugam-Burtz C., et al. À trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med.* 2013;369(5):428–437.
[54] The PROVE Network investigators for the Clinical Trial Network of the European Society of Anesthesiology. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;384:495–503.
[55] Futier E., Godet T. Millot et al. Mechanical ventilation in abdominal surgery. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014;33(7-8):472–475.
[56] Futier E., Constantin J.M., Pelosi P., et al. Intraoperative recruitment maneuver reverses detrimental pneumoperitoneum-induced respiratory effect in healthy weight and obese patients undergoing laparoscopy. *Anesthesiology.* 2010 Dec;113(6):1310–1319.
[57] Futier E., Constantin J.M., Jaber S. Protective lung ventilation in operating room: a systematic review. *Minerva Anestesiol.* 2014;80(6):726–735.
[58] Ubben J.F.H., Lance M.D., Buhre W.F., et al. Clinical strategies to prevent pulmonary complications in cardiac surgery: an overview. *J Cardiothorc Vasc Anesth.* 2015 April;29(2):481–490.
[59] Schreiber J.U., Lancé M.D., De Korte M., et al. The effect of different lung-protective strategies in patients during cardiopulmonary bypass: a meta-analysis and semi-quantitative review of randomized trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012 June;26(3):448–454.
[60] Sundar S., Novack V., Jervis K., et al. Influence of low tidal volume ventilation on time to extubation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology.* 2011;114:1102–1110.
[61] Berg H., Viby-Mogensen J., Roed J., et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41:1095–1103.
[62] Vlaar A.P.J., Cornet A.D., Hofstra J.J., et al. The effect of blood transfusion on pulmonary permeability in cardiac surgery patients: a prospective multicenter cohort study. *Transfusion.* 2012;52:82–90.

[63] Horvath K.A., Acker M.A., Chang H., et al. Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(6):2194–2201.
[64] Staton G.W., Williams W.H., Mahoney E.M., et al. Pulmonary outcomes of off-pump vs on-pump coronary artery bypass surgery in a randomized trial. *Chest.* 2005;127:892–901.
[65] Zacks S.L., Sandler R.S., Rutledge R., et al. À population-based cohort study comparing laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(2):334–340.
[66] Guller U., Jain N., Hervey S., et al. Laparoscopic vs open colectomy. *Arch Surg.* 2003;138:1179–1186.
[67] Zhu F., Lee A., Chee Y.E. Fast-track cardiac care for adult cardiac surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10: ID CD003587.
[68] Camp S.L., Stamou S.C., Stiegel R.M., et al. Quality improvement program increases early tracheal extubation rate and decreases pulmonary complications and resource utilization after cardiac surgery. *J Card Surg.* 2009;24:414–423.
[69] Do Nascimento Junior P., Módolo N.S.P., Andrade S., et al. Incentive spirometry for prevention of postoperative pulmonary complications in upper abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2: CD006058.
[70] Reeve J., Denhey L., Stiller K. The physiotherapy management of patients undergoing thoracic surgery: a survey of current practice in Australia and New Zealand. *Physiother Res Int.* 2007;12:59–71.
[71] Agostini P., Naidu B., Cieslik H., et al. Effectiveness of incentive spirometry in patients following thoracotomy and lung resection including those at high risk for developing pulmonary complications. *Thorax.* 2013;68:580–585.
[72] Guay J., Choi P., Suresh S., et al. Neuraxial blockade for the prevention of post-operative mortality and major morbidity: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1: CD010108.
[73] Svirevic V., Passier M.M., Nierich A.P., et al. Epidural analgesia for cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6: CD006715.
[74] Van Lier F., Van der Geest P.J., Hoeks S.E., et al. Epidural analgesia is associated with improved health outcomes of surgical patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology.* 2011;115(2):315–321.
[75] Verma R., Nelson R.L. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 CD004929.
[76] Kallet R.H., Diaz J.V. The physiologic effects of noninvasive ventilation. *Respir Care.* 2009;54(1):102–114.
[77] Jaber S., Chanques G., Jung B. Postoperative noninvasive ventilation. *Anesthesiology.* 2010;112(2):453–461.
[78] Chiumello D., CHevallard G., Gregoretti C. Non-invasive ventilation in postoperative patients: a systematic review. *Int Care Med.* 2011;37:918–929.
[79] Keenan S.P., Sinuff T., Burns K.E.A., et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ.* 2011;183(3):E195–E214.
[80] Conférences de Consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence. *Ventilation Non Invasive au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë (nouveau-né exclu).* 2006. Texte court [en ligne] http://www.srlf.org/mediatheque/conferencerecommandations.
[81] Landoni G., Zangrillo A., Cabrini L. Noninvasive ventilation after cardiac and thoracic surgery in adult patients: a review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(5):917–922.
[82] Zarbock A., Mueller E., Netzer S., et al. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure following cardiac surgery protects from postoperative pulmonary complications: a prospective, randomized, controlled trial in 500 patients. *Chest.* 2009;135(5):1252–1259.
[83] Al Jaaly E., Fiorentino F., Reeves B.C., et al. Effect of adding postoperative noninvasive ventilation to usual care to prevent pulmonary complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(4):912–918.
[84] Ireland C.J., Chapman T.M., Mathew S.F., et al. Continuous positive airway pressure (CPAP) during the postoperative period for prevention of postoperative morbidity and mortality following major abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8: CD008930.
[85] International consensus conferences in intensive care medicine. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:283–291.
[86] Evans T.W. International consensus conferences in intensive care medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2001;27(1):166–178.

[87] Vatner S.F., Braunwald E. Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. *New Engl J Med.* 1975;293(19):970–976.
[88] Tuman K.J., McCarthy R.J., Spiess D.B., et al. Effect of pulmonary artery catheterization on outcome in patients undergoing coronary artery surgery. *Anesthesiology.* 1989;70:199–206.
[89] Michel-Cherqui M., Fischler M. Echocardiographie peropératoire en chirurgie cardiaque. In: Vignon P., Cholley B., Slama M., Vieillard-Baron A., eds. *Echocardiographie Doppler chez le patient en état critique.* Pays-Bas: Elsevier Masson; 2008:433–480.
[90] Grumann A., Baretto L., Dugard A., et al. Localized cardiac tamponade after open-heart surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;18:524–529.
[91] Woodman R.C., Harker L.A. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood.* 1990;76(9):1680–1697.
[92] Yokoyama Y., Chaitman B.R., Hardison R.M., et al. Association between new electrocardiographic abnormalities after coronary revascularization and five-year cardiac mortality in BARI randomized and registry patients. *Am J Cardiol.* 2000;86:819–824.
[93] Argenziano M., Chen J.M., Choudhri A.F., et al. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:973–980.
[94] Creswell L.L., Schuessler R.B., Rosenbloom M., et al. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:539–549.
[95] Kotter G.S., Kotrly K.J., Kalbfleisch J.H., et al. Myocardial ischemia during cardiovascular surgery as detected by an ST segment trend monitoring system. *J Cardiothorac Anesth.* 1987;1(3):190–199.
[96] Sandham J.D., Gouglas R., Brant R.F., et al. À randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *New Engl J Med.* 2003;348(1):5–14.
[97] Wirthlin D.J., Cambria R.P. Surgery-specific considerations in the cardiac patient undergoing noncardiac surgery. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998;40:453–468.
[98] Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2014;35(35):2383–2431.
[99] Gupta P.K., Gupta H., Sundaram A., et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation.* 2011;124:381–387.
[100] Chertow G.M., Burdick E., Honour M., et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3365–3370.
[101] Thakar C.V., Christianson A., Freyberg R., et al. Incidenceand outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med.* 2009;37:2552–2558.
[102] Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R., et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294:813–818.
[103] Official Journal of The International Society of Nephrology. (page consultée le 10/03/15). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury [PDF en ligne]. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf
[104] Hewitt S.M., Dear J., Star R.A. Discovery of protein biomarkers for renal diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1677–1689.
[105] Hoste E.A., Damen J., Vanholder R.C., et al. Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:747–753.
[106] Lewington A.J., Cerdá J., Mehta R.L. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 2013 Sep;84(3):457–467.
[107] Siew E.D., Davenport A. The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail? *Kidney Int.* 2015 Jan;87(1):46–61.
[108] Pons B., Lautrette A., Oziel J., et al. Diagnostic accuracy of early urinary index changes in differentiating transient from persistent acute kidney injury in critically ill patients: a multicenter cohort study. *Crit Care.* 2013 Mar 26;17(2):R56.
[109] Darmon M., Vincent F., Dellamonica J., et al. Diagnostic performance of fractional excretion of urea in the evaluation of critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter cohort study. *Crit Care.* 2011 Jul 27;15(4):R178.
[110] Scolari F., Ravani P. Atheroembolic renal disease. *Lancet.* 2010 May 8;375(9726):1650–1660.
[111] Mehta R.L., Pascual M.T., Soroko S., et al. Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.* 2004;66:1613–1621.
[112] Taber S.S., Mueller B.A. Drug-associated renal dysfunction. *Crit Care Clin.* 2006;22:357–374.

[113] Thakar C.V., Worley S., Arrigain S., et al. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int.* 2005;67:1112–1119.
[114] Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M., et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1597–1605.
[115] Greenberg A. Renal failure in cardiac transplantation. *Cardiovasc Clin.* 1990;20:189–198.
[116] Cruz D.N., Perazella M.A. Acute renal failure after cardiac transplantation: a case report and review of the literature. *Yale J Biol Med.* 1996;69:461–468.
[117] Boyle J.M., Moualla S., Arrigain S., et al. Risks and outcomes of acute kidney injury requiring dialysis after cardiac transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:787–796.
[118] Thakar C.V., Liangos O., Yared J.P., et al. ARF after open-heart surgery: Influence of gender and race. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:742–751.
[119] Chertow G.M., Lazarus J.M., Christiansen C.L., et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation.* 1997;95:878–884.
[120] Zanardo G., Michielon P., Paccagnella A., et al. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107:1489–1495.
[121] Sezai A., Shiono M., Orime Y., et al. Major organ function under mechanical support: comparative studies of pulsatile and nonpulsatile circulation. *Artif Organs.* 1999;23:280–285.
[122] Orime Y., Shiono M., Hata H., et al. Cytokine and endothelial damage in pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Artif Organs.* 1999;23:508–512.
[123] Li S.Y., Chen J.Y., Yang W.C., et al. Acute kidney injury network classification predicts inhospital and long-term mortality in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39:323–328.
[124] Tsai T.T., Patel U.D., Chang T.I., et al. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the NCDR Cath-PCI registry. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2014;7:1–9.
[125] Ivert T., Holzmann M.J., Sartipy U. Survival in patients with acute kidney injury requiring dialysis after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45:312–317.
[126] Chang T.I., Leong T.K., Boothroyd D.B., et al. *Acute Kidney Injury After CABG Versus PCI: an observational study using 2 cohorts.* 2014 Sep 9;64(10):985–994.
[127] Garg A.X., Devereaux P.J., Yusuf S., et al. Kidney function after off-pump or on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Jun 4;311(21):2191–2198.
[128] Wald R., Waikar S.S., Liangos O., et al. Acute renal failure after endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2006;43:460–466.
[129] Godet G., Fleron M.H., Vicaut E., et al. Risk factors for acute postoperative renal failure in thoracic or thoracoabdominal aortic surgery: a prospective study. *Anesth Analg.* 1997;85:1227–1232.
[130] Prinssen M., Verhoeven E.L., Buth J., et al. À randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med.* 2004;351:1607–1618.
[131] Kheterpal S., Tremper K.K., Englesbe M.J., et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology.* 2007;107:892–902.
[132] Ojo A.O., Held P.J., Port F.K., et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 2003;349:931–940.
[133] Thakar C.V., Kharat V., Blanck S., et al. Acute kidney injury after gastric bypass surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:426–430.
[134] Cabezuelo J.B., Ramirez P., Rios A., et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney Int.* 2006;69:1073–1080.
[135] Yalavarthy R., Edelstein C.L., Teitelbaum I. Acute renal failure and chronic kidney disease following liver transplantation. *Hemodial Int.* 2007;11(suppl 3):S7–S12.
[136] Annane D., Siami S., Jaber S., et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA.* 2013;310:1809–1817.
[137] Myburgh J.A., Finfer S., Bellomo R., et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012;367:1901–1911.
[138] Haase N., Perner A., Hennings L.I., et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ.* 2013;346:f839.

[139] Perner A., Haase N., Guttormsen A.B., et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367:124–134.
[140] Zarychanski R., Abou-Setta A.M., Turgeon A.F., et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013;309:678–688.
[141] Guidet B., Martinet O., Boulain T., et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6 % hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9 % NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care.* 2012 May 24;16(3):R94.
[142] Patel A., Waheed U., Brett S.J. Randomised trials of 6 % tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2013;39:811–822.
[143] Hartog C.S., Reinhart K. CRYSTMAS study adds to concerns about renal safety and increased mortality in sepsis patients. *Crit Care.* 2012 Nov 7;16(6):454.
[144] Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F., et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358:125–139.
[145] Schortgen F., Lacherade J.C., Bruneel F., et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet.* 2001;357:911–916.
[146] Perel P., Roberts I., Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD000567.
[147] Mutter T.C., Ruth C.A., Dart A.B. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7: CD007594.
[148] Myburgh J.A., Finfer S., Bellomo R., et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012;367:1901–1911.
[149] Grams M.E., Estrella M.M., Coresh J., et al. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 May;6(5):966–973.
[150] Prowle J.R., Kirwan C.J., Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2014 Jan;10(1):37–47.
[151] Legrand M., Dupuis C., Simon C., et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care.* 2013;17:R278.
[152] Mehta R.L., Pascual M.T., Soroko S., et al. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA.* 2002 Nov 27;288(20):2547–2553.
[153] Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2013;39:165–228.
[154] Haase M., Bellomo R., Story D., et al. Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:153–160.
[155] Varpula M., Tallgren M., Saukkonen K., et al. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med.* 2005;31:066–071.
[156] Arora P., Rajagopalam S., Ranjan R., et al. Preoperative use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers is associated with increased risk for acute kidney injury after cardiovascular surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1266–1273.
[157] Perazella M. Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit. *Kidney Int.* 2012 Jun;81(12):1172–1178.
[158] KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012;2(1).
[159] Brar S.S., Aharonian V., Mansukhani P., et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet.* 2014 May 24;383(9931):1814–1823.
[160] Tang A.T., El-Gamel A., Keevil B., et al. The effect of 'renal-dose' dopamine on renal tubular function following cardiac surgery: assessed by measuring retinol binding protein (RBP). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15:717–721 discussion 721–2.
[161] Woo E.B., Tang A.T., el-Gamel A., et al. Dopamine therapy for patients at risk of renal dysfunction following cardiac surgery: science or fiction? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22:106–111.
[162] Stone G.W., McCullough P.A., Tumlin J.A., et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2284–2291.
[163] Kramer B.K., Preuner J., Ebenburger A., et al. Lack of renoprotective effect of théophylline during aortocoronary bypass surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:910–915.

[164] Tossios P., Bloch W., Huebner A., et al. N-Acetylcysteine prevents reactive oxygen species-mediated myocardial stress in patients undergoing cardiac surgery: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1513–1520.
[165] El-Hamamsy I., Stevens L.M., Carrier M., et al. Effect of intravenous N-acetylcysteine on outcomes after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:7–12.
[166] Ristikankare A., Kuitunen T., Kuitunen A., et al. Lack of renoprotective effect of i.v. N-acetylcysteine in patients with chronic renal failure undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2006;97:611–616.
[167] Adabag A.S., Ishani A., Bloomfield H.E., et al. Efficacy of N-acetylcysteine in preventing renal injury after heart surgery: a systematic review of randomized trials. *Eur Heart J.* 2009;30:1910–1917.
[168] Haase M., Haase-Fielitz A., Bellomo R., et al. Sodium bicarbonate to prevent increases in serum creatinine after cardiac surgery: a pilot double-blind, randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2009;37:39–47.
[169] Lassnigg A., Donner E., Grubhofer G., et al. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:97–104.
[170] Virani S.S., Nambi V., Polsani V.R., et al. Preoperative statin therapy decreases risk of postoperative renal insufficiency. *Cardiovasc Ther.* 2010;28:80–86.
[171] Vinsonneau C., Camus C., Combes A., et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2006 Jul 29;368(9533):379–385.
[172] Schneider A.G., Bellomo R., Bagshaw S.M., et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2013;39:987–997.
[173] Wald R., Bagshaw S.M. The timing of renal replacement therapy initiation in acute kidney injury: is earlier truly better? *Crit Care Med.* 2014 Aug;42(8):1933–1934.

CHAPITRE 351

Organisation des prélèvements d'organes en France

A. Tenaillon; M. Thuong

Les greffes d'organes représentent actuellement la meilleure thérapeutique curative des insuffisances fonctionnelles terminales d'organes, qu'il s'agisse des reins, du foie, du cœur, des poumons, mais aussi du pancréas ou de l'intestin. Elles permettent, en cas de réussite, une augmentation importante de la survie et une amélioration considérable de la qualité de vie, quel que soit l'organe greffé, et ce malgré la nécessité et les risques des traitements immunosuppresseurs qui s'imposent à vie. Le succès progressif des greffes d'organes a eu pour conséquence logique une augmentation régulière de leurs indications, quel que soit l'organe défaillant. Les allogreffes (greffe entre humains dans ce cas) étant les seules possibles actuellement, il est très vite apparu un déséquilibre entre la demande et l'offre de greffons, d'où une pénurie croissante qui est présente dans tous les pays où la greffe d'organes s'est développée ; ceci est surtout évident pour la greffe de rein, compte tenu du vieillissement de la population, de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique et du traitement palliatif prolongé permis par l'hémodialyse. Cet état de fait, mais aussi les problèmes éthiques et sociétaux (risque de trafic d'organes) que pose ce type de traitement, ont amené la majorité des États, dont la France, à encadrer de façon précise les pratiques de prélèvement d'organes et de greffe. Le cadre juridique du prélèvement et de la greffe a pour objectif de garantir l'application des principes fondamentaux dans le domaine de l'éthique – respect de la personne, équité face aux soins – et de la sécurité sanitaire. Il s'agit tout particulièrement d'affirmer la protection du corps humain, de prévenir toute pratique mercantile, de faciliter l'expression du consentement libre et éclairé des donneurs vivants, d'organiser l'activité de greffe de manière à garantir équité et transparence dans l'accès à la greffe d'organes.

Ces grands principes ont été réunis dans deux textes de loi : les lois *princeps* de bioéthique de 1994, l'une relative au respect du corps humain [1], l'autre au don et à l'utilisation des produits du corps humain [2]. Les lois de bioéthique de 2004 et 2011 ont mis à jour et complété ces dispositions [3, 4].

Seule l'organisation des prélèvements sera abordée dans ce texte.

Origine des greffons

Les seules greffes réalisées actuellement étant des allogreffes, les greffons sont d'origine humaine et doivent être prélevés sur des personnes, dites « donneurs », soit après leur décès, soit de leur vivant. Le choix du terme « donneur » n'est pas anodin, car tout don impose une décision, c'est-à-dire un consentement. Trois sources de donneurs sont possibles, compte tenu de la réglementation française :

- le donneur cadavérique dit à cœur battant ou Donneur dit Décédé en état de Mort Encéphalique (DDME) : ces sujets sont le plus souvent des donneurs multi-organes ;
- le donneur cadavérique dit à cœur non battant ou Donneur Décédé après Arrêt Circulatoire (DDAC) : il s'agit de sujets décédés à la suite d'un arrêt cardio-circulatoire survenu de façon inattendue et irréversible malgré une réanimation menée selon les règles en vigueur ou de façon plus récente, après un arrêt cardio-circulatoire programmé dans un contexte d'arrêt des thérapeutiques actives ; les organes autorisés au prélèvement sont les reins, le foie et les poumons ;
- le Donneur Vivant (DV) : il s'agit de sujets en bonne santé qui acceptent de leur vivant de donner tout ou partie d'un de leur organe à un de leur proche. Ces prélèvements peuvent concerner en France essentiellement un des deux reins, rarement un segment ou un lobe hépatique, ou exceptionnellement un lobe pulmonaire.

Expression du don

Donneur décédé

Dans ce contexte, depuis la loi Caillavet de 1976, prévaut en France le principe du *consentement présumé* : un prélèvement d'organe peut être effectué « sur le cadavre d'une personne n'ayant pas fait connaître de son vivant son refus d'un tel prélèvement ». Cette proposition, dont le principe est maintenu, a cependant été amendée par les lois de 1994 et 2004 [2, 3], qui ont d'une part organisé la mise en place d'un Registre National automatisé des Refus (RNR), permettant l'expression officielle du refus, et d'autre part rendu pratiquement obligatoire la consultation des proches du défunt : « Si le médecin n'a pas directement connaissance de la décision du défunt, il doit s'efforcer de recueillir auprès des proches l'opposition au don d'organes éventuellement exprimée de son vivant par le défunt, par tout moyen… ». On perçoit l'ambiguïté d'une telle disposition qui aboutit souvent à recueillir l'avis des proches et non celui du défunt, transformant de fait un consentement implicite en consentement explicite et mettant les familles dans une situation difficile. Pour un mineur ou un majeur protégé, le consentement doit être exprimé par écrit et signé par les deux titulaires de l'autorité parentale (ou l'un des deux si l'autre est injoignable) ou le représentant légal. Il est donc fondamental que chaque citoyen fasse connaître à ses proches sa position en matière de don d'organes en cas de décès, ou s'inscrive sur le RNR. Ces dispositions sont valables pour les donneurs décédés (DDME ou DDAC). La particularité du don, dans le cadre du donneur cadavérique, est que ce don est non seulement gratuit, mais aussi anonyme : ni le donneur potentiel, ni ses proches – après le décès du donneur –, ne peuvent connaître l'identité du ou des receveurs, et inversement. Ils ne peuvent donc en aucun cas orienter ce don en fonction de liens de parenté ou en fonction d'une quelconque préférence ou antipathie.

Donneur vivant

Dans ce contexte, tout citoyen qui répond aux conditions cliniques de santé exigées pour qu'un des prélèvements autorisés puisse être réalisé, peut être donneur. Cependant, si le don reste gratuit, il doit ici obligatoirement être dirigé vers un *proche* dont les caractéristiques sont définies par la loi. Le don altruiste anonyme n'est pas autorisé en France dans ce contexte. Il faut donc comme condition supplémentaire qu'un de ses proches soit en défaillance rénale, hépatique (ou pulmonaire) terminale pour pouvoir donner. Ceci impose par ailleurs un minimum de compatibilité, au moins en termes de groupe sanguin (même si des protocoles en incompatibilité sont possibles). Si l'ensemble de ces conditions est réuni, il faut enfin que ce donneur potentiel puisse être parfaitement informé, tant des risques qu'il encourt en faisant ce don, que du bénéfice attendu pour le receveur, et qu'il puisse faire son choix en l'absence de toute pression morale, sociale ou financière. Les lois de bioéthique de 2004 puis 2011 [3, 4] ont ainsi défini les donneurs vivants potentiels en fonction du receveur désigné : un donneur doit avoir la qualité de père ou de mère du receveur – mais, par dérogation, peuvent aussi être autorisés à donner : le conjoint du receveur, ses frères et sœurs, ses fils et filles, ses grands-parents, ses oncles et tantes, ses cousins et cousines germains, le conjoint du père ou de la mère, mais aussi toute personne apportant la preuve soit d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur soit d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur. En 2011, la loi a introduit l'extension au *don croisé* de rein entre deux « paires » donneur-receveur, en cas d'incompatibilité entre le donneur et le receveur au sein de chaque paire : le receveur R1 reçoit un rein compatible issu du donneur D2 et le receveur R2 reçoit un rein compatible de D1. En cas de mise en œuvre d'un don croisé, les actes de prélèvement et de greffe sont engagés de façon simultanée respectivement sur les deux donneurs et sur les deux receveurs. L'anonymat, dans cette situation, entre donneur et receveur est respecté.

Bases de l'organisation des prélèvements d'organes sur donneurs décédés en état de mort encéphalique (DDME)

Les impératifs éthiques, sociétaux et de sécurité sanitaire ont imposé une architecture organisationnelle à trois niveaux :

- un niveau national représenté par l'Établissement français des Greffes (EfG) puis l'Agence de la biomédecine, respectivement créés par les lois de bioéthique de 1994 [2] et de 2004 [3] ;
- un niveau interrégional représenté par les services de régulation et d'appui (SRA), services déconcentrés de l'Agence de la biomédecine, chargés d'aider les hôpitaux à appliquer les principes définis au niveau national en ce qui concerne les prélèvements et d'assurer la répartition des organes ;
- un niveau local hospitalier directement en rapport avec les donneurs et leurs proches.

La cohérence entre ces trois niveaux est la base de la réussite actuelle de l'organisation française des prélèvements d'organes.

Organisation au niveau hospitalier

Pour pouvoir réaliser des prélèvements d'organes, un hôpital doit demander une autorisation à l'Agence régionale de santé (ARS) après avis de l'Agence de la biomédecine, conformément au décret du 1997 [5] ; l'hôpital doit, pour cela, s'engager à respecter les règles de bonnes pratiques de prélèvement définies par arrêté en 1998 [6]. Pour des raisons logistiques et de faisabilité, notamment en termes de personnel, tous les hôpitaux ne peuvent pas être désignés comme centres de prélèvement (actuellement, 185 centres ont une autorisation et seuls sept départements n'ont pas de centre de prélèvement). Cependant, pour obtenir un recensement exhaustif des donneurs potentiels, la loi de bioéthique de 2004 [3] a rendu obligatoire la participation de tous les hôpitaux, publics ou privés, au recensement des donneurs, en les obligeant à s'organiser en réseaux de prélèvement autour d'un ou de plusieurs centres autorisés au prélèvement. Les donneurs recensés doivent être, en cas de non-opposition au prélèvement, dirigés vers un hôpital préleveur sous couvert d'un transfert médicalisé par SAMU, récemment autorisé dans ce contexte [7].

Les prélèvements d'organes reposent sur quatre types d'acteurs :

- les services cliniques (SAMU, urgences, réanimations, quelle que soit leur orientation, mais aussi les unités neuro-vasculaires, etc.) chargés de faire le recensement et d'accueillir les donneurs potentiels ;
- les services paracliniques chargés d'assurer les examens complémentaires indispensables à la confirmation de la mort encéphalique et à l'évaluation des donneurs ;
- les équipes chirurgicales chargées d'assurer les prélèvements ;
- les équipes de coordination hospitalière chargées d'organiser et de suivre la réalisation des prélèvements jusqu'à la greffe.

Les services cliniques ont pour mission, compte tenu du caractère prioritaire du prélèvement et de la greffe parmi les actions de santé, de coordonner leurs efforts pour repérer et assurer la prise en charge des patients qui, au cours de leur cursus hospitalier, malgré une prise en charge bien menée, voient leur pronostic s'aggraver, laissant envisager la possibilité d'un passage en état de mort encéphalique (ME). Ceci impose donc, dans tous les hôpitaux, qu'une réflexion soit menée, et que soient mis en place des protocoles pour assurer, en cas d'échec des traitements vitaux, une parfaite homéostasie des organes à visée de prélèvement et de greffe – et ce quelle que soit la cause de la gravité du coma (accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien, anoxie cérébrale, etc.) et quelle(s) que soi(en)t la (ou les) pathologie(s) associée(s). Cette activité impose une formation spécifique pour connaître les particularités du diagnostic de la ME et celles de la prise en charge de ces cadavres. Dès qu'un patient présentant un coma grave semble s'orienter vers un état de ME, le service clinique doit par ailleurs, le plus rapidement possible, informer l'équipe de coordination.

Une équipe de coordination des prélèvements est obligatoire dans tout hôpital ayant une autorisation de prélèvement [5]. Elle comporte au minimum un médecin et un infirmier : leur nombre est défini par le financement attribué au centre sous forme de forfait de coordination en fonction de son niveau d'activité en termes de recensement et de prélèvement. Ces acteurs doivent avoir une formation spécifique définie par les règles de bonnes pratiques [6]. Leur rôle est aussi clairement défini par ces règles et mis en exergue par un référentiel d'audit validé par la Haute autorité de santé (HAS). L'équipe de coordination doit assurer, dès lors qu'un prélèvement de donneur en ME est envisagé, un contrôle qualité sur chaque étape de la démarche, depuis la vérification des critères de la ME et le procès-verbal du décès [8, 9], jusqu'à la conservation des organes après le prélèvement et l'organisation du transport. La coordination est, par ailleurs, plus particulièrement chargée d'assurer, en présence du médecin en charge du donneur, l'entretien avec les proches pour recueillir l'opposition éventuelle du défunt [3], puis le suivi des proches jusqu'à la restitution du corps, en s'assurant de la qualité de la restauration tégumentaire après le prélèvement ; elle doit vérifier l'absence d'opposition médico-légale, l'absence de contre-indication absolue au don en contrôlant la réalisation des examens de sécurité sanitaire [10] et l'évaluation du donneur et de ses organes ; elle doit transmettre en temps réel les informations recueillies au SRA pour s'assurer de la qualification du donneur, puis organiser, avec les équipes chirurgicales désignées et les personnels du bloc opératoire, le prélèvement proprement dit.

Laboratoires et services paracliniques doivent connaître les particularités de ces états et assurer en urgence les examens biologiques et bactériologiques indispensables pour la qualification du donneur et le suivi de son homéostasie, mais aussi les électroencéphalogrammes ou les examens d'imagerie indispensables, selon la réglementation française (angiographie cérébrale conventionnelle ou angio-scanner cérébral), pour confirmer l'EME [8, 9], sans oublier l'imagerie indispensable pour qualifier les organes.

Les équipes chirurgicales chargées des prélèvements sont désignées en fonction des règles de répartition et d'attribution des greffons [11]. En cas de prélèvement multi-organes, une équipe est désignée pour chaque type d'organe à prélever, il peut donc y avoir jusqu'à cinq équipes simultanément en salle d'opération ; chaque équipe, en dehors de l'équipe d'urologie qui est en règle locale ou de proximité, peut venir de toute la France. L'ordre de préparation et de prélèvement des organes doit répondre à un protocole précis ; on

conçoit donc l'importance du rôle d'organisation de l'équipe de coordination pour assurer le « timing » du bloc en fonction de l'arrivée des équipes et pour assurer la cohésion dans la réalisation pratique du prélèvement entre les équipes. Des règles de bonnes pratiques chirurgicales ont pour ce faire été éditées par l'Agence de la biomédecine. Il importe enfin que l'équipe d'anesthésie et les infirmières de bloc opératoire soient familiarisées avec ce type de chirurgie pour maintenir l'homéostasie du donneur jusqu'au clampage aortique et pour éviter tout dysfonctionnement, notamment toute perte de temps et tout risque d'infection.

L'organisation des prélèvements nécessite donc un savoir-faire auquel les coordinations doivent être spécifiquement formées, mais aussi une formation, une information et un état d'esprit de l'ensemble des acteurs que les coordinations doivent s'efforcer d'assurer et d'entretenir. L'objectif est un recensement exhaustif des donneurs potentiels d'une part, une prise en charge optimale pour assurer l'homéostasie des organes d'autre part, et enfin une proposition aussi large que possible des donneurs potentiels et de leurs organes avec leurs éléments d'évaluation aux SRA et aux équipes de transplantation qui sont seules aptes, *in fine*, à refuser ou à accepter les organes en fonction du bénéfice/risque attendu pour le receveur choisi.

Rôle des services de régulation et d'appui

Les SRA sont des services déconcentrés de l'Agence de la biomédecine. À ce titre, ils n'ont aucune responsabilité directe au sein des hôpitaux ni aucun rôle hiérarchique par rapport aux coordinations. Ils sont actuellement au nombre de quatre : Nord-Est, Sud-Est/Océan Indien, Grand Ouest et Île-de-France/Centre/Antilles/Guyane. Chaque SRA est dirigé par un chef de service nommé par la directrice générale de l'Agence. Chaque SRA est composé d'une ou deux zones de prélèvement et de répartition des organes (ZIPR) correspondant aux inter-régions définies par le schéma inter-régional d'organisation sanitaire des greffes d'organe (SIOS) (Fig. 351.1).



FIG. 351.1 **Organisation territoriale de l'Agence de la biomédecine.**

Les SRA ont pour mission, 24 h sur 24 :

- le soutien permanent aux équipes de prélèvement et de coordination en matière de prise de décision et de validation des donneurs et de leurs organes dans le cadre de la greffe et de la tarification à l'activité ; ils doivent être informés par les coordinations de chaque donneur potentiel, dès la phase initiale et toujours en amont de l'entrée au bloc opératoire ;
- l'attribution et la répartition des organes, en fonction des règles de répartition [11] qui permettent d'assurer la plus grande équité possible sur le plan national et la plus grande efficacité, mais aussi de déterminer pour chaque donneur les équipes chirurgicales qui devront assurer les prélèvements ;
- la mise en place, le fonctionnement et l'évaluation des réseaux de prélèvement ;
- la formation et l'information des professionnels ;
- la promotion du don auprès des associations et de la population.

Missions de l'Agence de la biomédecine

Au niveau national, elle a repris les compétences de l'EfG en matière de prélèvement et de greffe :

- gestion de la liste nationale d'attente : aucun patient ne peut prétendre à une greffe d'organe s'il n'est pas inscrit auparavant, avec toutes ses caractéristiques, sur cette liste informatisée qui permet la répartition des organes ;
- gestion du registre national informatisé des refus (RNR) qui doit être consulté avant tout prélèvement d'organe pour connaître la volonté du défunt ;

- gestion du système national d'information (CRISTAL) où sont colligées toutes les données des receveurs et des donneurs d'organes ; il permet une traçabilité précise du lien entre chaque organe prélevé issu d'un donneur et son receveur, ainsi que l'évaluation des résultats en fonction des caractéristiques des uns et des autres ;
- évaluation et modification des règles d'attribution des organes sur le plan national, en accord avec les professionnels, de façon à assurer efficacité, transparence et équité ;
- établissement et modification des règles de bonnes pratiques concernant tant le prélèvement que la greffe, pour assurer qualité, sécurité sanitaire et optimisation des prélèvements ;
- promotion du don et information du grand public et des professionnels de santé, mais aussi formation des professionnels du prélèvement que sont les médecins et infirmiers de coordination ;
- veille quant à l'application des grands principes éthiques énoncés dans les lois de bioéthique ;
- évaluation médico-économique de l'activité de prélèvement et de greffe permettant de proposer les moyens nécessaires à la pérennité de cette activité.

Le rôle de l'Agence de la biomédecine est donc fondamental en termes de garantie des grands principes de société dans ce contexte, mais aussi en termes de transparence (un rapport annuel très complet est à disposition du grand public) et de qualité sur le plan national.

Bases de l'organisation des prélèvements d'organes sur donneurs décédés après arrêt circulatoire (DDAC)

Ces prélèvements, qui étaient la base des prélèvements dans les années 1960, avaient progressivement disparu au profit de ceux réalisés sur les DDME en raison des difficultés logistiques, de l'absence de garanties en termes de sécurité sanitaire compte tenu de la brièveté des délais imposés, mais aussi de la moins bonne qualité des résultats pour les receveurs.

La conférence internationale qui s'est tenue à Maastricht en 1995 [12] a établi une classification en quatre catégories permettant de différencier les DDAC selon les circonstances de survenue de l'arrêt circulatoire (AC) :

- les personnes qui présentent un AC en dehors de tout contexte de prise en charge médicalisée ; le prélèvement d'organes ne s'envisage que si la réanimation cardiorespiratoire (RCP) a été effectuée moins de 30 minutes après l'AC (catégorie I de Maastricht) ;
- les personnes qui présentent un AC en présence de secours qualifiés, sans reprise d'une activité circulatoire, AC dit réfractaire aux manœuvres de RCP (catégorie II) ;
- les personnes pour lesquelles une décision d'arrêt des thérapeutiques actives est prise selon les dispositions réglementaires de la loi sur les droits des malades et la fin de vie dite loi Léonetti [13] (catégorie III) ;
- les personnes déclarées décédées en état de mort encéphalique qui présentent un AC irréversible au cours de la prise en charge (catégorie IV).

L'AC des catégories I, II et IV survient de façon inattendue, il est dit « non contrôlé », contrairement à l'AC de la catégorie III de Maastricht, programmé ou « contrôlé » à l'issue d'une prise de décision collégiale de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques actives.

L'amélioration des techniques de préservation des organes, la mise au point de méthodes rapides et fiables en termes de sécurité sanitaire, l'amélioration des moyens logistiques et des résultats satisfaisants rapportés par les expériences étrangères [14] ont amené notre pays à reprendre les prélèvements de reins et de foies sur ce type de donneurs, à la suite de la publication d'un décret et d'un arrêté en août 2005 [15, 16]. Jusqu'en 2014, cette reprise d'activité a été restreinte aux DDAC des catégories I, II et IV pour ne pas interférer avec l'installation en 2005 de la loi Léonetti, qui autorise *de facto* un prélèvement en situation d'AC après arrêt des thérapeutiques actives. Il faut relever que 75 à 100 % de la pratique internationale (États-Unis, Canada, Australie, Royaume-Uni, Pays-Bas, Belgique, Suisse) du prélèvement sur DDAC porte sur la catégorie III de Maastricht.

En France, depuis la mise en place du programme DDAC non contrôlé auprès de quelques sites pilotes, la qualité des résultats d'ores et déjà obtenus a permis d'étendre cette activité à tous les sites volontaires remplissant les critères établis par l'Agence de la biomédecine, seule habilitée à donner une autorisation pour ce type de prélèvement : en 2014, 15 centres volontaires participent à cette activité. Les contraintes logistiques, liées aux délais imposés pour limiter les phénomènes d'ischémie, sont importantes : l'organisation impose une formation locale importante des différentes équipes impliquées (SAMU, urgences, réanimations, etc.), la mise en place d'un protocole de prélèvement opérationnel très strict, la présence d'une équipe de greffe rénale disponible 24 h sur 24, l'achat d'un matériel spécifique (machine à massage

cardiaque, machine de circulation extracorporelle, machine à perfuser les reins, etc.), le respect des protocoles établis par l'Agence de la biomédecine et une évaluation régulière des résultats.

Suite aux recommandations émises par la mission d'information lors de la révision des lois de bioéthique en 2010, à la délibération du Conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine, aux préconisations du second plan greffe de 2012, et enfin aux conclusions de l'audition publique de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques (OPECST) en février 2013, les prélèvements sur DDAC de la catégorie III de Maastricht sont rendus possibles en 2014. Les principes généraux qui régissent cette activité reposent sur :

- le respect de la volonté du patient lorsque son souhait exprimé de soins de fin de vie comporte la possibilité d'un don d'organes après sa mort ;
- une décision d'arrêt des thérapeutiques actives indépendante de la possibilité d'évoluer vers un don d'organes ;
- une stricte étanchéité des procédures et des acteurs en charge du patient et de la décision d'arrêt des thérapeutiques d'une part, et de la coordination hospitalière en charge du prélèvement d'organes d'autre part ;
- un processus de prélèvement qui ne doit en rien causer ou accélérer le décès.

Sous l'égide de l'Agence de la biomédecine, un comité de pilotage a été désigné en 2013 pour élaborer le protocole national précisant les conditions à respecter pour réaliser cette activité, les critères médicaux du prélèvement, l'intentionnalité des actes médicaux, leur dimension éthique et leur délai, les critères de sélection des receveurs, les modalités de préservation des organes, les règles de répartition des greffons et les prérequis nécessaires aux hôpitaux souhaitant démarrer cette activité de prélèvement. Le programme de prélèvement sur DDAC appartenant à la catégorie III de Maastricht est dorénavant possible sur quelques sites pilotes autorisés par l'Agence de la biomédecine, s'engageant par voie de convention à respecter les termes du protocole national [17].

Bases de l'organisation des prélèvements d'organes sur donneurs vivants

Seuls les services ayant une autorisation de greffe à partir de donneurs vivants peuvent assurer ces prélèvements. Les sujets qui ont décidé de donner un rein, un lobe hépatique ou pulmonaire doivent subir un « long parcours initiatique » avant de pouvoir être prélevés. Outre le lourd bilan biologique et paraclinique qu'ils doivent subir pour vérifier leur état de santé et leur compatibilité avec le receveur, ils doivent si possible avoir un entretien avec un psychologue, puis, après avoir été largement informés par l'équipe de greffe, ils doivent être entendus par un comité d'experts mis en place par la loi de 2004 [3] et le décret du 10 mai 2005 [18], comprenant trois médecins, un psychologue et un représentant de la société civile. Ce comité doit vérifier la qualité de l'information reçue par le donneur potentiel, la qualité de sa décision, l'absence de pression morale ou financière et le rapport bénéfice/risque entre donneur et receveur ; il doit au final autoriser ou refuser le don, sans avoir à motiver sa décision dès lors que le donneur est autre que le père ou la mère du receveur. Dans ce dernier cas, il se contente de vérifier la qualité de l'information. Le donneur potentiel doit enfin, après son entretien avec le comité, être entendu par le procureur du tribunal de grande instance qui doit confirmer la réalité du consentement et s'assurer des liens affectifs entre donneur et receveur.

Actualité du prélèvement d'organes en France [19, 20]

Les DDME représentaient en 2014, 75 % des donneurs. Le nombre de sujets recensés en ME (3 547 en 2014) progresse lentement depuis 7 ans (Fig. 351.2), de même que le nombre de sujets prélevés (1 655) atteint un plateau. Environ 50 % des sujets recensés ne sont pas prélevés en raison de contre-indications diverses, mais surtout de l'opposition du défunt ou de ses proches (plus de 30 %) (Fig. 351.3). L'âge moyen des donneurs augmente en moyenne d'une année par an depuis 15 ans, atteignant 57,7 ans en 2014 ; près de 50 % des donneurs ont 60 ans et plus, certains ont plus de 80 ans. Enfin, il faut savoir que le nombre estimé de DDME en France serait de l'ordre de 3 800 à 4 000 maximum ; il reste donc peu de marge pour augmenter le recensement. En revanche, il reste une large marge pour augmenter les donneurs réellement prélevés compte tenu du faible taux de conversion recensés *vs* prélevés.

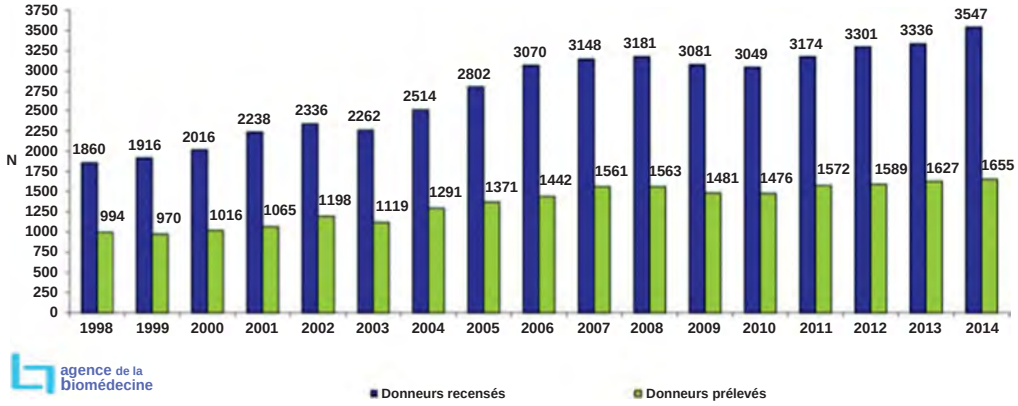


FIG. 351.2 **Nombre des sujets DDME recensés et prélevés d'au moins un organe.**

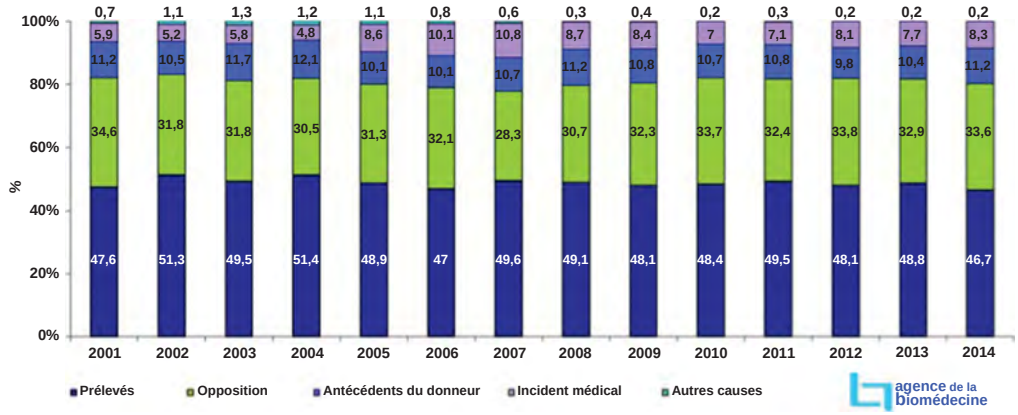


FIG. 351.3 **Évolution des causes de non-prélèvement.**

Les DDAC (à ce jour, non contrôlés, de la catégorie II de Maastricht) représentent une activité faible (2% des donneurs) depuis sa mise en place en 2006, restreinte au prélèvement de rein, puis étendue au foie en 2009. Le nombre de sujets recensés est de 115 en 2013, dont 53 ont fait l'objet d'un prélèvement de rein (46 % des recensés). L'âge moyen des donneurs prélevés est de 43 ans. Parmi les causes de non-prélèvement, le taux d'opposition représente 21 % (*vs* 32,9 % pour les DDME) ; les antécédents du donneur constituent un obstacle au prélèvement dans 32 % des cas. En 2013, 78 greffes rénales ont pu être réalisées (2,5 % de l'activité totale de greffe rénale). Deux foies sur les six prélevés ont été greffés, les causes de non-greffe étant liées à la mauvaise qualité du greffon. L'extension prochaine aux DDAC de la catégorie III de Maastricht laisse espérer une relance de l'activité de prélèvement.

Les donneurs vivants (DV) ont été en 2014 à l'origine de 16 % des reins greffés contre 9 % en 2006 (Fig. 351.4) ; cette proportion est bien plus importante dans d'autres pays, comme les États-Unis, les Pays-Bas, le Royaume-Uni et les pays scandinaves où elle peut atteindre 40 % ou plus. Depuis 2008, la stratégie de l'Agence a été de développer ce type de donneurs pour la greffe rénale, car les risques pour les donneurs sont très faibles ; l'évaluation après le don, réalisée au plan national, de leur qualité de vie tant physique que mentale est bonne [21]. Si l'activité de greffe d'organes a pu franchir le seuil des 5 000 greffes/an, c'est grâce à la progression de l'activité DV. En revanche, l'attitude de l'Agence est beaucoup plus réservée en ce qui concerne le don d'un lobe hépatique, dons qui ne représentent que 1 à 3 % des greffes hépatiques depuis plusieurs années, car les risques pour le donneur sont importants (deux décès de donneurs en France, dont un en 2007) ; les mêmes précautions concernent le don de lobe pulmonaire (aucun depuis 2004).

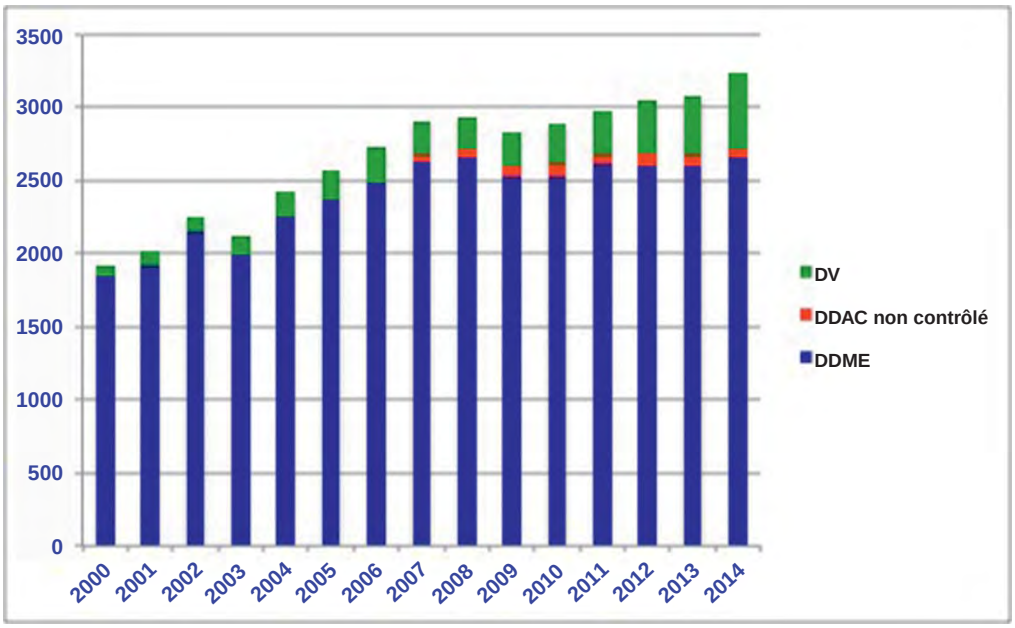


FIG. 351.4 **Évolution de la greffe de rein selon le type de donneur.**

Conclusion

Le prélèvement d'organes est devenu, depuis la loi de 2004, une activité de soins comme les autres, mais placée au rang des priorités nationales de santé. Il est donc capital que tous les services impliqués dans le recensement et la prise en charge des donneurs potentiels, tant les DDME que les DDAC, assurent cette responsabilité et, au premier chef, les services de réanimation. Ces derniers sont en effet les plus à même d'assurer la qualité des soins indispensables à la survie des patients, mais aussi à celle de leurs organes, en cas de décès compatible avec un prélèvement d'organes à visée thérapeutique. Cette réanimation dédiée aux organes, dans le respect des règles éthiques, peut être vécue comme un dépassement de l'échec et une réanimation par organe interposé d'un receveur en attente de greffe, valorisant ainsi l'activité de réanimation. Il faut rappeler que l'activité de greffe représente un des progrès médicaux les plus importants de la fin du XX^{e} siècle [22].

Références

[1] Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain.
[2] Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale et à la procréation, et au diagnostic prénatal.
[3] Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.
[4] Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique.
[5] Décret n° 97-306 du 1er avril 1997 relatif aux conditions d'autorisation des établissements de santé effectuant des prélèvements d'organes et de tissus à des fins thérapeutiques et scientifiques.
[6] Arrêté du 27 février 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives aux prélèvements d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée.
[7] Loi n° 2006-1640 du 21 décembre 2006 relative au financement de la sécurité sociale.
[8] Décret n° 96-1041 du 2 décembre 1996 relatif au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques.
[9] Arrêté du 2 décembre 1996 pris en application du décret n° 96-1041 du 2 décembre 1996 relatif au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques et scientifiques.
[10] Décret n° 2010-1625 du 23 décembre 2010 relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain et modifiant le Code de la santé publique.

[11] Arrêté du 6 novembre 1996 portant homologation des règles d'attribution des greffons prélevés sur personne décédée en vue de transplantation d'organes.
[12] Kootstra G., Daemen J.H.C., Oomen A.P.A. Categories of non-heart beating donors. *Transplant Proc.* 1995;27:2893–2894.
[13] Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie.
[14] Dominguez-Gil B., Haase-Kromwijk B., Van Leiden R., et al. Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transplant Int.* 2011;24:676–686.
[15] Décret n° 2005-949 du 2 août 2005 relatif aux conditions de prélèvement des organes, des tissus et des cellules et modifiant le livre II de la première partie du Code de la santé publique.
[16] Arrêté du 2 août 2005 fixant la liste des organes pour lesquels le prélèvement sur une personne décédée pendant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant est autorisé.
[17] Antoine C., Mourey F., Prada-Bordenave E., et al. How France launched its donation after cardiac death program. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014;33:138–143.
[18] Décret n° 2005-443 du 10 mai 2005 relatif aux prélèvements d'organes et cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse et modifiant le Code de santé publique.
[19] Agence de la biomédecine. Rapport annuel. *Bilan des activités.* 2013. http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/organes/01-prelevement/synthese.htm.
[20] Lamy F.X., Atinault A., Thuong M. Organ procurement in France : new challenges. *Presse Med.* 2013;42:245–308.
[21] Briançon S., Germain L., Baudelot C., et al. Quality of life of living kidney donor: a national report. *Nephrol Ther.* 2011;7(Suppl 1):S1–S39.
[22] Tenaillon A. Organ donation : scarce and fragile resources. *Revue du Praticien.* 2007;57:251–261.

CHAPITRE 352

Prise en charge d'un donneur potentiel d'organe en mort encéphalique

B. Champigneulle; J. Charpentier

Introduction

La greffe d'organe est le seul traitement pour certaines maladies terminales (insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, etc.), mais aussi un moyen d'améliorer la durée et la qualité de vie des patients insuffisants rénaux. De plus, la greffe de rein permet d'éviter d'avoir recours à la dialyse, activité très coûteuse.

Depuis les lois de bioéthique de 2004, le prélèvement et la greffe d'organe et de tissus sont devenus une priorité nationale. Cette activité a été reconnue comme une activité de soin et elle est donc valorisée par la T2A (tarification à l'activité). Au-delà des considérations économiques, et malgré une augmentation des greffes réalisées depuis plusieurs années, il persiste en France une situation de pénurie.

Ainsi, pour la première fois en 2012, le nombre de greffes réalisées en France a dépassé les 5000. En 2013, 5123 greffes ont été réalisées, mais ce chiffre est à mettre en parallèle avec les 12 713 patients en attente de greffe au 1er janvier 2014 [1]. La majorité des organes greffés provient de sujets en état de mort encéphalique (EME). C'est pourquoi les professionnels de santé prenant en charge des patients en coma grave (urgentistes, réanimateurs, neurologues, etc.) doivent être sensibilisés et formés au don d'organe pour permettre de diminuer cette pénurie.

Diagnostic de la mort encéphalique

La mort encéphalique représente entre 5 et 10 % des décès en réanimation. Savoir porter ce diagnostic doit donc faire partie des compétences des réanimateurs afin de ne pas perdre de donneur potentiel. La prélevabilité ne doit être évoquée que dans un second temps avec les professionnels du prélèvement et de la greffe (voir le paragraphe « Évaluation de la prélevabilité d'un donneur »).

Le diagnostic de mort encéphalique (ME) en France est un diagnostic clinique. Il ne peut être porté que lorsque l'encéphale et le tronc cérébral sont entièrement détruits. La confirmation est apportée par la réalisation d'examens complémentaires. Les critères du diagnostic clinique de la ME ont été précisés par le décret n° 96-1041 du 2 décembre 1996 [2].

Diagnostic clinique

Pour porter un diagnostic de ME, la cause initiale du coma doit être connue. La répartition des causes de ME en France est figurée dans le Tableau 352.1.

Tableau 352.1

Répartition des causes de mort encéphalique en France en 2013.

Cause cérébrovasculaire (accident vasculaire cérébral, etc.)	57,9 %
Post-traumatique	21,6 %
Post-anoxique	16,6 %
Intoxication	0,6 %
Autre cause	3,3 %

L'examen clinique doit être réalisé dans des conditions ne gênant pas l'interprétation de cet examen : à distance de toute sédation, hors intoxication avec des dépresseurs de l'activité cérébrale (barbituriques notamment), sans myorelaxant, en l'absence d'hypothermie inférieure à 35 °C, sans troubles hydroélectrolytiques sévères.

Les signes cliniques de la ME sont caractéristiques et constants. Il s'agit d'un coma profond, aréactif aux stimulations nociceptives. Les réflexes du tronc cérébral ont disparu : absence des réflexes photomoteurs, cornéens, oculocardiaques, oculocéphalogyres, cochléovestibulaires, absence de toux à l'aspiration trachéale, absence de réflexe nauséeux. L'administration d'atropine (0,04 $mg.kg^{-1}$ IV) ne provoque pas d'augmentation de la fréquence cardiaque de plus de 10 %.

Pour attester de la destruction du tronc cérébral (et notamment des centres respiratoires), la réalisation d'une épreuve d'apnée est indispensable et obligatoire. Le seul essai d'une mise en ventilation spontanée sur le respirateur est source de faux positifs (autodéclenchement). L'épreuve doit être démarrée lorsque le patient a été ventilé en oxygène pur pendant 15 minutes et que la $PaCO_2$ de départ est proche de 40 mmHg. Cela permet d'éviter une désaturation trop rapide et que l'épreuve ne dure trop longtemps. Le patient est débranché du respirateur mais laissé sous oxygène entre 5 et 10 $l.min^{-1}$. Au bout de 10 à 15 minutes, l'apnée est confirmée par l'absence de mouvements respiratoires alors que la $PaCO_2$ est supérieure à 60 mmHg. Historiquement, l'administration d'oxygène pendant la réalisation de l'épreuve d'apnée est réalisée par une sonde endotrachéale [3]. Cependant, cette épreuve doit probablement être réalisée en CPAP (*continuous positive airway pressure*) afin d'éviter la survenue d'une hypoxémie et la formation d'atélectasies. La réalisation de l'épreuve d'apnée en pression positive fait partie des stratégies visant à optimiser les futurs greffons pulmonaires [4].

Lors de la réalisation de l'examen clinique, le médecin doit connaître la possibilité d'existence de mouvements réflexes d'origine médullaire (syndrome de Lazare) car ils peuvent être présents chez environ 40 % des sujets en ME [5]. Ces phénomènes médullaires réflexes sont extrêmement perturbants pour les personnels non habitués et peuvent être prévenus par l'instauration d'une curarisation continue dès le diagnostic porté de la ME [6, 7].

Confirmation paraclinique

La confirmation de la ME est indispensable. La loi autorise la confirmation par une exploration électroencéphalographique (EEG) ou par la réalisation d'une angiographie.

L'EEG doit montrer un tracé électrique plat et aréactif pendant toute la période de 30 minutes d'enregistrement en amplitude maximale, sur deux tracés pratiqués à 4 heures d'intervalle. Cet examen est de plus en plus remplacé par la réalisation d'un angioscanner cérébral qui confirme l'absence de circulation sanguine intracrânienne et permet, dans le même temps, une évaluation du donneur potentiel (évaluation des organes, recherche d'une contre-indication éventuelle) par la réalisation d'un scanner corps entier.

Les modalités pratiques de réalisation et d'interprétation de l'angioscanner ont fait l'objet de recommandations de la Société française de neuroradiologie en 2011 (Tableaux 352.2 et 352.3) [8].

Tableau 352.2

Condition de réalisation d'un angioscanner cérébral pour le diagnostic de mort encéphalique (d'après [8]).

Délai de 6 heures après l'apparition des signes cliniques
Un Doppler transcrânien peut permettre de raccourcir ce délai
Réalisation de 4 hélices différentes : – Sans injection – Injection à + 20 s (confirme l'opacification des artères temporales extracrâniennes) – Angioscanner thoraco-abdomino-pelvien – Injection à + 60 s
Injection de produit de contraste 2 $ml.kg^{-1}$ (maximum de 120 ml) à 3 $ml.s^{-1}$
Soustraction entre la série d'images injectées et la série sans injection en cas d'hémorragie cérébrale

Tableau 352.3

Interprétation d'un angioscanner cérébral pour le diagnostic de mort encéphalique (d'après [8]).

Vaisseaux ne devant pas être opacifiés pour confirmer l'arrêt circulatoire cérébral : – artères corticales de l'artère cérébrale moyenne droite – artères corticales de l'artère cérébrale moyenne gauche – veine cérébrale interne droite – veine cérébrale interne gauche

En pratique, un délai de 6 heures est recommandé (sans argument scientifique précis) entre les signes cliniques de ME et la réalisation de l'examen pour éviter un faux négatif. Sans avoir de valeur légale, le Doppler transcrânien peut être utilisé comme aide au diagnostic pour améliorer le timing de réalisation de l'angioscanner. Un aspect de *back-flow* a une bonne spécificité pour confirmer l'arrêt de la vascularisation cérébrale [9].

Constat médicolégal

Une fois les examens cliniques et paracliniques réalisés, le constat médicolégal de la ME peut être établi si les éléments suivants sont réunis : absence de toute circonstance qui pourrait fausser l'interprétation des signes cliniques (coma profond et aréactif, absence de réflexes du tronc cérébral, absence de ventilation spontanée en hypercapnie), et la destruction cérébrale irréversible prouvée par un test fonctionnel (EEG) ou morphologique (angiographie). Ce constat doit être signé par deux médecins indépendants de ceux impliqués dans l'équipe chirurgicale de prélèvement d'organes et de transplantation [2, 3].

Évaluation de la prélevabilité d'un donneur

L'évaluation de la prélevabilité d'un donneur potentiel doit être faite en concertation avec la coordination hospitalière ou un membre de l'Agence de la biomédecine. En pratique, les contre-indications absolues sont : cause de la mort inconnue, absence d'identité, maladie infectieuse transmissible aux receveurs (infection non contrôlée ou évolutive, tuberculose, rage, virus de l'immunodéficience humaine [VIH]), suspicion d'encéphalopathie spongiforme subaiguë, cancer ou hémopathie (sauf certains cancers anciens guéris).

De nombreuses situations nécessitent une discussion du rapport bénéfice/risque. L'âge n'est pas une contre-indication formelle ; en particulier, les fonctions rénales et hépatiques peuvent être conservées après 80 ans et bénéficier aux patients en attente de greffe. Une évaluation générale du donneur (recueil des antécédents médicaux complets, examen physique, bilan virologique, etc.) et une évaluation de chaque organe (morphologique et biologique) sont nécessaires.

Prise en charge du donneur

La prise en charge en réanimation d'un donneur influe sur la quantité et la qualité des organes prélevés et donc sur la survie des receveurs, en évitant notamment de perdre un donneur à cause d'un collapsus cardiovasculaire [10]. En 2005, une conférence d'experts, commune à la Société de réanimation de langue

française (SRLF), à la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) et à l'Agence de la biomédecine, a précisé les modalités de la prise en charge en réanimation des sujets en EME dans l'optique d'un prélèvement d'organes ou de tissus [7]. Les recommandations concernant la stratégie de prise en charge des sujets en EME restent néanmoins fondées sur des études de faible niveau de preuve, comme le souligne une revue récente de la littérature [11].

La ME entraîne une réaction inflammatoire systémique intense (libération de cytokines pro-inflammatoires, stress oxydant, lésions d'ischémie-reperfusion, etc.) qui est associée à une instabilité hémodynamique, secondaire à la perte de la régulation centrale des tonus sympathique et parasympathique [12]. Une dysfonction neuroendocrinienne peut se surajouter à ces désordres et est susceptible d'entraîner une insuffisance hormonale et des anomalies métaboliques. L'ensemble de ces phénomènes est responsable d'une altération de la fonctionnalité des organes et d'une instabilité hémodynamique chez des donneurs potentiels [13], justifiant une prise en charge précoce et active.

Objectifs

Les objectifs de la prise en charge d'un donneur potentiel sont les mêmes que lors de la prise en charge d'un patient de réanimation, en dehors des traitements à visée cérébrale (Tableau 352.4). Différents travaux de la même équipe ont montré rétrospectivement puis prospectivement qu'une prise en charge des donneurs avec des objectifs prédéfinis, notamment hémodynamiques, permet de prélever plus d'organes [14, 15]. Cependant, les moyens thérapeutiques utilisés dans ces travaux n'étaient pas définis dans ces études.

Tableau 352.4

Objectifs de prise en charge des sujets en état de mort encéphalique (d'après [3, 6, 7]).

Objectifs hémodynamiques	Fréquence cardiaque entre 60 et 120.min^{-1} Pression artérielle moyenne ≥ 65–70 mmHg Hémoglobine : 7–9 g.dl^{-1}* Diurèse entre 1 et 1,5 ml.kg^{-1}.h^{-1} Lactatémie normale
Objectifs respiratoires	SpO_2 ≥ 95 % et PaO_2 > 80 mmHg Normocapnie
Objectifs métaboliques	Natrémie entre 130 et 150 mmol.l^{-1} Glycémie entre 4 et 8 mmol.l^{-1} Kaliémie, phosphorémie, calcémie et magnésémie normales Température entre 35,5 et 38 °C 7,35 < pH < 7,45

* 10 g.dl^{-1} en cas de prélèvement d'organes envisagé à l'étage thoracique.

Prise en charge cardiocirculatoire

Physiopathologie

Une instabilité hémodynamique est présente chez plus de 80 % des sujets en EME [16]. Lors de l'évolution vers la ME, trois phases successives sont classiquement décrites : une hypertonie parasympathique lors de la majoration de l'hypertension intracrânienne ; une hypertonie sympathique provoquant tachycardie et hypertension artérielle précédant immédiatement le passage en ME (« orage catécholaminergique » ou « orage végétatif ») ; puis la phase terminale, caractérisant la ME, secondaire à l'abolition complète du tonus sympathique [13].

L'hypotension artérielle, fréquente chez le sujet en EME, est liée avant tout à une hypovolémie (vraie et relative), qui peut être secondaire à la polyurie du diabète insipide (atteinte hypothalamo-hypophysaire), mais aussi éventuellement aux traitements administrés (diurétiques, anti-œdémateux, etc.) et à la diminution des résistances artérielles systémiques secondaire à la disparition du tonus sympathique. Une altération de la contractilité myocardique peut être observée dans plus de 40 % des cas. Celle-ci est principalement la conséquence d'une toxicité myocardique des catécholamines libérées massivement lors de la phase d'hypertonie sympathique (« orage catécholaminergique ») et peut s'apparenter à une cardiopathie de stress [13, 17].

Objectifs

Le but principal de la prise en charge hémodynamique est de maintenir un transport en oxygène optimal vers les organes susceptibles d'être prélevés, grâce à un remplissage vasculaire adéquat, des doses adaptées de vasopresseurs et à la correction des troubles métaboliques. Les objectifs sont simples : maintenir une volémie normale et une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg, une diurèse aux alentours de 100 $ml.h^{-1}$, un taux d'hémoglobine entre 7 et 9 $g.dl^{-1}$ et une PaO_2 supérieure à 80 mmHg [3, 6, 7]. Un algorithme de prise en charge hémodynamique du donneur potentiel en ME est proposé dans la Figure 352.1.

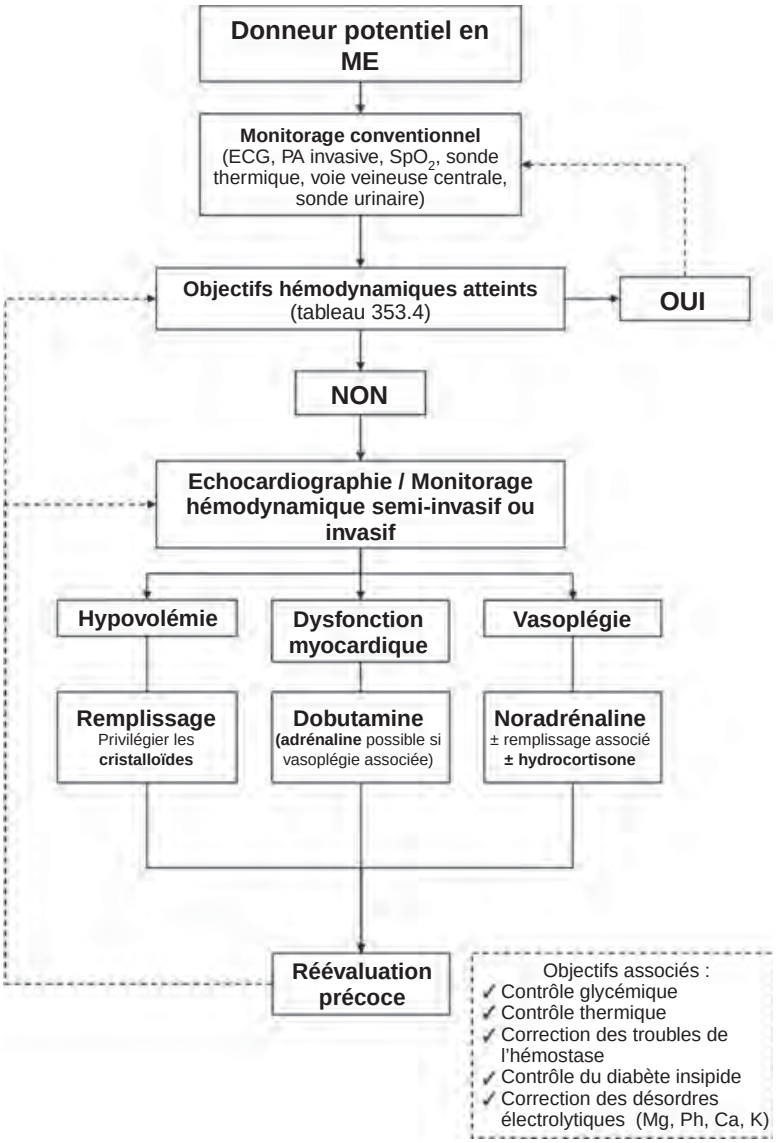


FIG. 352.1 **Algorithme de la prise en charge hémodynamique du donneur potentiel en ME.**

D'après [3, 7].

Monitorage

Au vu de l'instabilité des sujets en EME et du tableau hémodynamique qui peut être complexe, il est important d'utiliser un monitorage hémodynamique. L'optimisation des thérapeutiques à visée hémodynamique peut permettre l'amélioration des greffons (support inotrope, éviter un remplissage inutile, etc.). Il n'existe pas de données publiées mettant en avance un monitorage particulier. Néanmoins, il semble évidemment que la technique la mieux maîtrisée par le médecin en charge doit être utilisée. Une étude récente a tenté d'évaluer l'impact d'une prise en charge hémodynamique fondée sur un algorithme guidé

par un monitorage semi-invasif (LiDCOplus®) sur le nombre d'organes prélevés. Ce travail ne montrait pas d'augmentation du nombre d'organes prélevés dans le bras expérimental. Cependant, cette étude présentait de nombreux biais (étude interrompue précocement, nouveau dispositif d'emploi jugé difficile, utilisateurs peu convaincus, etc.) et ne peut pas remettre en cause l'intérêt de l'utilisation d'un monitorage hémodynamique chez les donneurs potentiels instables sur le plan hémodynamique [18].

L'utilisation combinée des biomarqueurs cardiaques (NT-proBNP et troponine) est susceptible d'aider au dépistage d'une dysfonction myocardique [19]. L'intérêt du dosage de ces marqueurs biologiques reste néanmoins controversé, et des études complémentaires sont nécessaires pour en préciser l'intérêt dans la prise en charge et l'évaluation du donneur potentiel.

Remplissage vasculaire

L'hypovolémie étant très fréquente, un remplissage vasculaire est un des premiers traitements à administrer en cas d'hypotension artérielle. Le contrôle d'une éventuelle polyurie est alors indispensable. Après quelques années de controverse, il est actuellement recommandé d'éviter l'administration de colloïdes artificiels et notamment des hydroxyléthylamidons dans ce contexte, en raison de leurs potentiels effets délétères sur la fonction rénale [20].

En cas d'hypotension artérielle persistante, la poursuite du remplissage doit se faire après une évaluation hémodynamique pour éviter un remplissage inapproprié qui pourrait entraîner une altération du greffon pulmonaire.

Catécholamines

En raison de la perte du tonus sympathique, et dès la correction d'une hypovolémie, le traitement de choix devant une hypotension artérielle persistante est l'administration de noradrénaline. Peu de travaux ont testé l'effet des différentes catécholamines sur les greffons, mais l'avantage de la noradrénaline est de permettre de contrôler la vasoplégie sans induire de tachycardie. Une posologie initiale de 0,25 à 0,50 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ suffit en général, en association avec le remplissage vasculaire. Si des posologies supérieures paraissent nécessaires, les données du monitorage hémodynamique et de l'échocardiographie doivent guider la poursuite du traitement (voir Fig. 352.1) [3, 7]. L'utilisation du monitorage permettra de diminuer le risque d'ischémie tissulaire secondaire à l'utilisation de vasoconstricteurs à fortes doses (lésions hépatiques, pancréatiques, etc.) et celui d'un œdème pulmonaire compromettant un éventuel prélèvement pulmonaire. En cas de dysfonction myocardique, un traitement par dobutamine ou adrénaline peut être débuté. La dysfonction ventriculaire induite par le passage en ME peut être réversible. Celle-ci doit donc être régulièrement réévaluée par échocardiographie [21].

Prise en charge hydroélectrolytique

Polyurie et diabète insipide

La polyurie, définie par une diurèse supérieure à 150 $ml.h^{-1}$ (2 $ml.kg^{-1}.h^{-1}$), est un phénomène fréquent chez les sujets en EME. Celle-ci peut avoir diverses origines : une cause osmotique (hyperglycémie, produit de contraste iodé, etc.), une diurèse induite par des médicaments administrés (Mannitol®, diurétiques, etc.), ou une diurèse adaptée à un remplissage vasculaire inadapté.

Le diabète insipide (DI) est lié à l'insuffisance hypothalamo-hypophysaire induite par la ME qui provoque un défaut de sécrétion en hormone antidiurétique (ADH). Le DI est confirmé devant une polyurie hypotonique (densité urinaire < 1005) avec une tendance à l'hypernatrémie ou à l'hyperosmolarité. Dès le diagnostic porté, et pour éviter les complications induites par le DI (hypovolémie et hypotension artérielle, hypokaliémie, hypernatrémie, hypomagnésémie, hypocalcémie ionisée et hypophosphatémie), un traitement substitutif doit être débuté. L'administration de desmopressine (Minirin®) est préférable à la vasopressine car elle ne provoque pas de vasoconstriction. Un bolus intraveineux de 0,5 à 1 µg de desmopressine suffit en général, en renouvelant des bolus de 0,5 à 1 µg toutes les 4 à 6 heures pour maintenir la diurèse entre 1 et 1,5 $ml.kg^{-1}.h^{-1}$. Par ailleurs, la polyurie doit être compensée avec un soluté pauvre en sel et en glucose (sérum glucosé à 2,5 %) et l'hypovolémie doit être corrigée. Afin de détecter les troubles électrolytiques induits par le DI et de contrôler leur correction, une surveillance régulière (en pratique, toutes les 4 à 6 heures) du ionogramme urinaire et plasmatique et de la densité urinaire est indispensable [7].

Hyperglycémie

L'hyperglycémie secondaire à la libération intense de catécholamines doit être contrôlée par l'administration d'insuline, afin de limiter la polyurie osmotique qu'elle entraîne. Une administration par voie intraveineuse

est préférable. La dose d'insuline doit être ajustée toutes les heures pour obtenir une glycémie inférieure à 8 mmol.l^{-1} et la disparition d'une éventuelle glycosurie.

Troubles ioniques

En l'absence d'une prise en charge active et d'une surveillance biologique rapprochée, des troubles ioniques, notamment en rapport avec le diabète insipide, peuvent survenir.

Une hypernatrémie peut être délétère pour les greffons hépatique et rénal [22, 23]. Elle doit être contrôlée, si nécessaire, par l'apport de solutés pauvres en sel et d'eau libre par voie gastrique. Bien évidemment, une hypokaliémie doit être traitée rapidement car elle peut être à l'origine de troubles du rythme graves.

Hormonothérapie

L'étude des conséquences hormonales de la ME a bien montré l'existence d'une hypothyroïdie [13]. Cependant, un seul travail prospectif s'est intéressé à la supplémentation des seules hormones thyroïdiennes et n'a pas montré d'effet positif [24]. La majorité des autres travaux publiés sont rétrospectifs ou ont analysé l'effet d'une administration conjointe d'hormones thyroïdiennes, de corticoïdes et de vasopressine [25]. Un travail rétrospectif publié en 2003 avait montré que l'administration de ces trois traitements permettait une augmentation du nombre d'organes prélevés [26]. Ce travail présentant de nombreux biais (étude rétrospective et non interventionnelle, populations non comparables), les experts français n'ont pas retenu l'indication d'une substitution hormonale chez les donneurs potentiels [7], à l'inverse des recommandations nord-américaines [27]. Par ailleurs, dans une étude interventionnelle, randomisée et en double aveugle, l'adjonction d'hormones thyroïdiennes et/ou de corticoïdes à une prise en charge hémodynamique standardisée et active n'apportait pas un gain supplémentaire en termes de fonction cardiaque [28]. Aucun travail de qualité publié à ce jour ne permet de recommander une supplémentation hormonale chez les donneurs potentiels en ME.

Par ailleurs, l'existence d'un état pro-inflammatoire chez les donneurs potentiels a conduit à tester l'administration de fortes doses de corticoïdes dans le but d'améliorer la fonction des futurs greffons. Les résultats discordants et discutables observés sur la fonction des greffons dans les différentes études ne permettent pas de recommander l'administration d'une corticothérapie chez les donneurs potentiels, dans le but d'optimiser la fonction des futurs greffons [29]. Enfin, un travail français récent suggère que l'administration de faibles doses de corticoïdes (hémisuccinate d'hydrocortisone [HSHC] 50 mg puis 10 mg.h^{-1}) permet de diminuer les doses de catécholamines nécessaires [30]. Une opothérapie substitutive par HSHC pourrait ainsi être considérée à visée « hémodynamique », chez les donneurs potentiels instables sur le plan hémodynamique et nécessitant des posologies élevées de noradrénaline pour maintenir les objectifs de réanimation.

Prise en charge respiratoire

Généralités

Améliorer la prise en charge respiratoire des donneurs a deux objectifs : assurer une oxygénation tissulaire correcte et améliorer le greffon pulmonaire pour permettre son prélèvement. Pour cela, une ventilation adaptée, la prévention des complications et une évaluation répétée sont nécessaires. Les agressions pulmonaires, responsables d'une hypoxémie ou de lésions parenchymateuses, sont nombreuses : les conséquences pleuropulmonaires d'un polytraumatisme, l'inhalation de liquide gastrique, une atélectasie, le dérecrutement engendré par l'épreuve d'apnée, mais également la ME elle-même. Cette dernière peut être responsable d'un œdème pulmonaire « neurogénique » par modification de la pression hydrostatique pulmonaire (dysfonction cardiaque, veinoconstriction), mais aussi par altération de la perméabilité alvéolocapillaire liée à la réponse inflammatoire systémique induite par la ME.

Prise en charge respiratoire

Une étude récente a montré qu'une stratégie de ventilation protectrice comprenant des manœuvres de recrutement, la réalisation de l'épreuve d'apnée en CPAP, une augmentation de la PEEP (de 8 à 10 cmH_2O) et une réduction du volume courant entre 6 et 8 ml.kg^{-1} permettait de prélever plus de greffons pulmonaires comparativement à un groupe ventilé « basiquement » (54 % versus 27 %) [4]. En pratique, une optimisation du poumon associant un réglage adéquat du respirateur, le monitorage de la volémie (pour éviter un remplissage inapproprié) et le traitement d'atélectasies est nécessaire chez les donneurs potentiels. Le traitement d'une éventuelle pneumopathie doit être poursuivi de la même manière que si le patient était vivant.

Prise en charge globale

Hypothermie

L'hypothermie est fréquente chez les donneurs potentiels du fait de la destruction des centres thermorégulateurs hypothalamiques. Cette hypothermie doit être prévenue et traitée car, en plus de gêner l'examen clinique, elle est susceptible d'aggraver la défaillance hémodynamique et de favoriser une coagulopathie. La température centrale du sujet doit être monitorée en continu (sonde thermique œsophagienne ou vésicale). Une couverture chauffante doit être installée.

Hémostase

Les troubles de l'hémostase peuvent être favorisés par l'hypothermie. L'hémostase doit être contrôlée pour permettre un prélèvement d'organes dans de bonnes conditions. Une transfusion de produits sanguins labiles peut être nécessaire. Il faut probablement avoir les objectifs suivants : plaquettes > 50 $G.l^{-1}$, hémoglobine entre 7 et 9 $g.dl^{-1}$ (plutôt 10 $g.dl^{-1}$ lorsqu'un prélèvement thoracique est envisagé en raison du saignement initial), un taux de fibrinogène > 1 $g.l^{-1}$ et un temps de prothrombine (TP) > 40 %.

Abords vasculaires

La prise en charge d'un sujet en EME nécessite la mise en place d'accès vasculaires fiables. Il est indispensable d'avoir un cathéter veineux central et un cathéter artériel. Si le prélèvement d'organes prévu nécessite un temps thoracique, il est préférable de mettre en place un cathéter veineux en position jugulaire droite et un cathéter artériel en site radial gauche. Toutefois, si les accès vasculaires sont situés sur d'autres sites, une discussion réanimateur–coordinateur–anesthésiste est nécessaire en fonction du type de prélèvement qui va être réalisé et du temps disponible.

Transports

Chaque transport de sujet en EME doit être réalisé suivant les recommandations concernant le transport intrahospitalier des patients de réanimation, avec toutes les précautions nécessaires, avec la même rigueur et les mêmes précautions qu'un patient de réanimation « vivant » [31]. En effet, les sujets en EME sont caractérisés par leur instabilité. Les traitements administrés doivent être poursuivis. Le monitorage ne doit pas être interrompu. Le ventilateur de transport doit permettre de maintenir les paramètres ventilatoires établis en réanimation. Le transport est médicalisé.

Abord des proches

Au-delà de l'interrogation légale du registre des refus, la loi demande de rechercher la non-opposition du défunt exprimée de son vivant auprès des proches. L'abord des proches est donc un moment important et délicat.

Le taux d'opposition en France reste stable depuis de nombreuses années, autour de 30 %, en grande partie car les proches ne connaissent pas la position du défunt. Cette étape a fait l'objet de recommandations de l'Agence de la biomédecine [32]. Il est notamment rappelé l'importance de la coordination hospitalière dans l'abord des proches. L'entretien avec les proches doit se tenir dans un lieu adapté à la situation, favorisant la communication. Celui-ci doit être précédé par un dialogue entre le réanimateur et le coordinateur (rôle de chacun, personnes à rencontrer, éléments importants du dossier).

L'entretien doit avoir lieu en deux temps. Le premier temps est celui de l'annonce de la mort par le réanimateur. Cette annonce doit être claire ; les proches ne doivent pas avoir de doute sur le caractère irréversible de la destruction cérébrale. Éventuellement, les éléments de la prise en charge et du diagnostic pourront être repris. Le deuxième temps, abordé par le coordinateur hospitalier, concerne la recherche de la non-opposition du défunt au don d'organes. Cette recherche ne doit pas être faite avant la prise de conscience du décès par les proches. Au cours de cet entretien, il ne faut pas rechercher l'« accord des proches » mais, comme la loi le précise, la « non-opposition du défunt ». À cette occasion, des informations sur la finalité du prélèvement, sur ses modalités, le respect du corps et la restauration tégumentaire doivent être données aux proches.

Si les proches s'opposent à cette démarche, la coordination essaiera de connaître les raisons du refus et notamment recherchera la non-opposition exprimée par le défunt de son vivant. Si une opposition est retrouvée, la ventilation mécanique doit être interrompue et l'équipe doit rester à la disposition des proches.

Prise en charge au bloc opératoire

La prise en charge du donneur ne se termine pas lors du départ vers le bloc opératoire. Le transport et surtout le prélèvement chirurgical sont des étapes complexes et parfois prolongées (quelques heures en cas de prélèvement multi-organes) chez des sujets instables. C'est pour cette raison que l'ensemble de la prise en charge débutée en réanimation doit être poursuivie pendant le transport et au bloc opératoire aussi bien en termes de traitements (catécholamines, remplissage vasculaire, réglages ventilatoires, etc.), d'objectifs de réanimation que de surveillance [7]. La poursuite de la prise en charge optimale du donneur au bloc opératoire nécessite une collaboration étroite et une transmission détaillée entre les équipes de réanimation et d'anesthésie.

Par ailleurs, pour éviter la survenue de mouvements d'origine médullaire, la curarisation doit être poursuivie et l'administration peropératoire de morphiniques permet de lutter contre les à-coups hypertensifs liés à une hyperréflectivité médullaire [6, 7].

Organisation d'une démarche de prélèvement d'organes

En France, l'activité de prélèvement d'organes et de greffe est gérée par l'Agence de la biomédecine. Cette agence d'État gère le registre national des refus, la liste nationale d'attente, la répartition des greffons. Elle exerce aussi ses missions dans l'évaluation des activités de prélèvement et de greffe, la formation et l'information, l'enseignement et la recherche. Enfin, elle aide les équipes médicales des établissements de santé.

Lors d'une démarche, la coordination hospitalière joue un rôle important (organisation, abord des proches, etc.) et assure le lien avec l'Agence de la biomédecine et les équipes préleveuses. Il s'agit d'infirmières et de médecins avec une formation spécialisée, travaillant dans les hôpitaux autorisés au prélèvement d'organes. La coordination va notamment s'assurer de l'absence d'obstacle au prélèvement : diagnostic de ME réalisé suivant la réglementation, non-inscription du défunt sur le registre des refus, absence de refus du don exprimé par le patient de son vivant auprès de ses proches. En outre, si les circonstances du décès ont donné lieu à une enquête, une levée d'opposition médicolégale est possible auprès du procureur de la République. Par la suite, la coordination va transmettre à l'Agence de la biomédecine les éléments nécessaires à l'attribution des organes en fonction des règles nationales. Le prélèvement d'organes se fait dans l'établissement où le donneur a été identifié (si cet établissement est autorisé). Le prélèvement d'organes doit être considéré comme une urgence chirurgicale [7].

Donneurs décédés après arrêt cardiaque

Devant la pénurie de greffons, les donneurs décédés après arrêt cardiaque (DDAC) représentent une nouvelle source d'organes, fréquemment utilisée dans certains pays (Espagne, Angleterre, Belgique, etc.) avec des résultats satisfaisants [33].

Ces donneurs sont classés selon la classification de Maastricht, en fonction des conditions de survenue de l'arrêt cardiaque, avec une adaptation de la classification initiale (Tableau 352.5) [34].

Tableau 352.5

Classification de Maastricht (adaptée d'après [34]).

Non contrôlé	I	Arrêt cardiaque sans témoin – IA : intrahospitalier – IB : extrahospitalier
	II	Arrêt cardiaque devant témoin – IIA : intrahospitalier – IIB : extrahospitalier
Contrôlé	III	Arrêt cardiaque dans les suites d'un arrêt des thérapeutiques
Non contrôlé	IV	Arrêt cardiaque chez un sujet en état de mort encéphalique

Concernant les DDAC non contrôlés (M1 et M2), un protocole a été établi par l'Agence de la biomédecine en 2005 permettant le début du programme en 2006 pour le prélèvement de greffons rénaux, et en 2010 pour le prélèvement de greffons hépatiques, dans certains centres hospitaliers conventionnés. Parmi les critères d'éligibilité, le donneur doit être âgé de moins de 55 ans, la durée totale de *no-flow* ne doit pas dépasser

30 minutes au maximum (pour un prélèvement rénal, durée limitée à 15 minutes pour un prélèvement de foie), et le délai entre l'arrêt cardiaque et la mise en place d'une technique de perfusion des organes (circulation régionale normothermique) ne doit pas dépasser 150 minutes. En 2013, 53 patients ont pu être prélevés en France, permettant la réalisation de 78 greffes de rein et de 2 greffes de foie.

Concernant les DDAC suite à des arrêts de soins (M3), l'Agence de la biomédecine a rédigé, avec des experts représentant les réanimateurs, les coordinations hospitalières et les chirurgiens, un document précisant les conditions à respecter pour envisager la réalisation de ce type d'activité [35]. L'activité a démarré fin 2014 dans un centre pilote.

Références

[1] Agence de la biomédecine. *Le rapport annuel médical et scientifique.* 2013. http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/organes/02-organes/synthese.htm.

[2] Décret n° 96-1041 du 2 décembre 1996 relatif au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques et modifiant le code de la santé publique : JO 4 décembre 1996. *Médecine & Droit.* 1997;22:23–24.

[3] Agence de la Biomédecine. *Livret d'aide à la prise en charge d'un donneur potentiel d'organes en vue de prélèvement.* 2010.

[4] Mascia L., Pasero D., Slutsky A.S., et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304(23):2620–2627.

[5] Saposnik G., Basile V.S., Young G.B. Movements in brain death : a systematic review. *Can J Neurol Sci.* 2009;36(02):154–160.

[6] McKeown D.W., Bonser R.S., Kellum J.A. Management of the heartbeating brain-dead organ donor. *Br J Anaesth.* 2012;108(Suppl 1):i96–i107.

[7] Boulard G., Guiot P., Pottecher T., et al. Management of subjects in a state of brain death and the preservation of organs. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005;24(7):836–843.

[8] Société française de neuroradiologie, Société française de radiologie, Agence de la Biomédecine. Recommandations sur les critères diagnostiques de la mort encéphalique par la technique d'angioscanner cérébral. *J Neuroradiol.* 2011;38(1):36–39.

[9] Monteiro L.M., Bollen C.W., van Huffelen A.C., et al. Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death : a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2006;32(12):1937–1944.

[10] Salim A., Martin M., Brown C., et al. The effect of a protocol of aggressive donor management : Implications for the national organ donor shortage. *J Trauma.* 2006;61(2):429–433 discussion : 433-435.

[11] Rech T.H., Moraes R.B., Crispim D., et al. Management of the brain-dead organ donor : a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2013;95(7):966–974.

[12] Danobeitia J.S., Sperger J.M., Hanson M.S., et al. Early activation of the inflammatory response in the liver of brain-dead non-human primates. *J Surg Res.* 2012;176(2):639–648.

[13] Mertes P.M., Audibert G. Physiopathologie de la mort encéphalique. *Prat Anesth Reanim.* 2004;8(4):275–280.

[14] Malinoski D.J., Daly M.C., Patel M.S., et al. Achieving donor management goals before deceased donor procurement is associated with more organs transplanted per donor. *J Trauma.* 2011;71(4):990–995.

[15] Patel M.S., Zatarain J., La Cruz De S., et al. The impact of meeting donor management goals on the number of organs transplanted per expanded criteria donor : a prospective study from the UNOS Region 5 Donor Management Goals Workgroup. *JAMA Surg.* 2014;149(9):969–975.

[16] Smith M. Physiologic changes during brain stem death–lessons for management of the organ donor. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(9):S217–S222.

[17] Dujardin K.S., McCully R.B., Wijdicks E.F.M., et al. Myocardial dysfunction associated with brain death : clinical, echocardiographic, and pathologic features. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(3):350–357.

[18] Al-Khafaji A., Elder M., Lebovitz D.J., et al. Protocolized fluid therapy in brain-dead donors : the multicenter randomized MOnIToR trial. *Intensive Care Med.* 2015;41(3):418–426.

[19] Nicolas-Robin A., Salvi N., Medimagh S., et al. Combined measurements of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in potential organ donors. *Intensive Care Med.* 2007;33(6):986–992.

[20] Reinhart K., Perner A., Sprung C.L., et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012;38(3):368–383.

[21] Zaroff J.G., Babcock W.D., Shiboski S.C., et al. Temporal changes in left ventricular systolic function in heart donors : results of serial echocardiography. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22(4):383–388.
[22] Kwiatkowska E., Bober J., Ciechanowski K., et al. Increased serum sodium values in brain-dead donor's influences its long-term kidney function. *Transplant Proc.* 2013;45(1):51–56.
[23] Totsuka E., Dodson F., Urakami A., et al. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation : Effect of correction of donor hypernatremia. *Liver Transpl Surg.* 1999;5(5):421–428.
[24] Pérez-Blanco A., Caturla-Such J., Cánovas-Robles J., et al. Efficiency of triiodothyronine treatment on organ donor hemodynamic management and adenine nucleotide concentration. *Intensive Care Med.* 2005;31(7):943–948.
[25] Macdonald P.S., Åneman A., Bhonagiri D., et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials of thyroid hormone administration to brain dead potential organ donors. *Crit Care Med.* 2012;40(5):1635–1644.
[26] Rosendale J.D., Kauffman H.M., McBride M.A., et al. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. *Transplantation.* 2003;75(4):482–487.
[27] Zaroff J.G., Rosengard B.R., Armstrong W.F., et al. Consensus Conference Report : Maximizing use of organs recovered from the cadaver donor : cardiac recommendations : March 28-29, 2001. *Crystal City, Va. Circulation.* 2002;106(7):836–841.
[28] Venkateswaran R.V., Steeds R.P., Quinn D.W., et al. The haemodynamic effects of adjunctive hormone therapy in potential heart donors : a prospective randomized double-blind factorially designed controlled trial. *Eur Heart J.* 2009;30(14):1771–1780.
[29] Dupuis S, Amiel JA, Desgroseilliers M, et al. Corticosteroids in the management of brain-dead potential organ donors : a systematic review. Br J Anaesth; 113(3) : 346–359.
[30] Pinsard M., Ragot S., Mertes P.M., et al. Interest of low-dose hydrocortisone therapy during brain-dead organ donor resuscitation : the CORTICOME study. *Crit Care.* 2014;18(4):R158.
[31] Quenot J.P., Milési C., Cravoisy A., et al. Intrahospital transport of critically ill patients (excluding newborns). *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011;30(12):e83–e87.
[32] Agence de la Biomédecine. *Recommandations sur l'abord des proches de sujets en état de mort encéphalique en vue d'un prélèvement d'organes et de tissus.* 2007.
[33] Cho Y.W., Terasaki P.I., Cecka J.M., et al. Transplantation of kidneys from donors whose hearts have stopped beating. *N Engl J Med.* 1998;338(4):221–225.
[34] Detry O., Le Dinh H., Noterdaeme T., et al. Categories of donation after cardiocirculatory death. *Transplantation Proc.* 2012;44(5):1189–1195.
[35] Agence de la Biomédecine. Conditions à respecter pour réaliser des prélèvements d'organes sur des donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht dans un établissement de santé. http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/guideddacmiiioct2014_abm.pdf.

CHAPITRE 353

Immunosuppresseurs

Y. Lebranchu

La découverte et l'application clinique de substances immunosuppressives ont, dans la deuxième moitié du XX^{e} siècle, permis le développement des greffes d'organes et de cellules, mais aussi permis le contrôle de certaines maladies auto-immunes. Elles ont en commun d'induire un déficit immunitaire qui se traduit par un risque accru d'infections, mais aussi de syndromes lymphoprolifératifs et de cancers. Ces infections peuvent être bactériennes, faisant rechercher un déficit en anticorps favorisé par certaines substances (Cellcept®, Endoxan®, corticoïdes). Elles sont généralement dues à des germes opportunistes liés à l'immunodéficience, en particulier T. Quatre types d'infections posent des problèmes importants.

La première est l'*infection à cytomégalovirus* (CMV). Le risque de survenue de primo-infection est très important (70 %) lorsque la sérologie du donneur est positive et celle du receveur négative. Le risque de réinfection ou de réactivation est moindre (20 à 30 %) lorsque la sérologie prégreffe du receveur est positive. La survenue d'une infection sanguine à CMV est recherchée systématiquement par la pratique régulière d'une PCR (*polymerase chain reaction*) ou d'une antigénémie (marquage par immunofluorescence des leucocytes infectés à l'aide d'un anticorps monoclonal anti-pp65 du CMV) à partir de la 3^{e} semaine jusqu'en général la fin du 6^{e} mois. L'infection à CMV peut prendre trois formes :

- infection asymptomatique mise en évidence par une PCR positive, manifestation actuellement la plus fréquente ;
- syndrome viral à CMV caractérisé par une fièvre supérieure à 38 °C pendant au moins 2 jours consécutifs et l'association d'au moins un des signes suivants : fatigue, sensation de malaise, augmentation des transaminases (× 2), leucopénie inexpliquée (moins de 3000/mm^{3}), thrombopénie (moins de 100 000/mm^{3}) ;
- maladie à CMV avec atteinte tissulaire généralement respiratoire sous forme de pneumopathie interstitielle ou digestive sous l'aspect d'une œsophagite, d'une gastrite ou d'une colite. Dans ce cas, le CMV est mis en évidence au niveau du lavage bronchoalvéolaire ou de la biopsie digestive.

Le traitement peut être préventif, préemptif ou curatif. L'attitude adoptée par la plupart des équipes est d'utiliser un traitement préventif pendant les six premiers mois de la greffe chez les patients receveurs séronégatifs d'un donneur séropositif (donneur +/receveur –), et dans les autres cas (receveur +) le traitement est soit préventif pendant les quatre premiers mois de la greffe, soit préemptif lors de la positivation de l'antigénémie, même si l'infection reste asymptomatique. Seule la combinaison où le donneur et le receveur sont négatifs ne demande pas de traitement. Le traitement préventif est donné per os, faisant appel au valgancyclovir (Rovalcyte® 900 mg/j) ou au valacyclovir (Zelitrex® 6 à 8 g/j). La posologie de ces traitements est à adapter au niveau de la fonction rénale. Le traitement préemptif ou curatif repose sur l'administration intraveineuse de gancyclovir (Cymevan®) en perfusion de 5 mg/kg toutes les 12 heures pendant au moins 14 jours en vérifiant l'efficacité du traitement sur la négativation de l'antigénémie et/ou l'évolution de l'antigènemie. Les conséquences actuelles de la prophylaxie sont celles d'un début d'infection décalé à son arrêt, mais aussi à l'émergence de virus résistants, en particulier à des doses insuffisamment adaptées au niveau de fonction rénale, ou de diminution de traitement pour effets secondaires (leucopénie), ou mauvaise adhésion au traitement.

La deuxième infection est l'*infection à Pneumocystis carinii*, qui induit une pneumopathie interstitielle hypoxémiante. Elle est actuellement prévenue par l'administration de Bactrim®, 1 comprimé par jour pendant les six premiers mois, ce qui a aussi l'avantage de prévenir également la survenue d'infections à toxoplasme, à *Nocardia* et certaines infections urinaires. Il s'agit d'une urgence diagnostique car la situation clinique du patient peut se dégrader très rapidement. Le diagnostic est fait par la mise en évidence de l'agent infectieux au lavage bronchoalvéolaire.

La troisième est l'*infection virale par le BKV (virus BK)*. Il s'agit d'un polyomavirus très ubiquitaire pour lequel la primo-infection dans la jeune enfance est généralement asymptomatique mais le virus persiste en

latence dans le tractus urinaire. Ce virus a été décrit fin des années 1990 chez les patients immunosupprimés chez qui il est responsable de cystites mais surtout de néphropathies tubulo-interstitielles pouvant entraîner une dégradation de la fonction rénale et la perte du greffon rénal. Le pronostic de cette infection est sombre et nécessite un dépistage et un suivi mensuels par PCR sanguines au moins durant la première année de greffe. La médiane d'apparition de la virémie est autour de 6 mois et cette infection est rare après la première année de greffe. La réplication urinaire précède la réplication plasmatique qui précède la néphropathie à BKV. Cette dernière est prouvée par l'analyse histologique du greffon et la mise en évidence du virus dans les cellules tubulaires rénales (immunohistochimie, etc.). L'apparition d'une réplication BKV est un signe de sur-immunosuppression qui doit faire diminuer dans un premier temps le traitement immunosuppresseur (arrêt du mycophénolate mofétyl [Cellcept®]), diminution du niveau de tacrolémie) voire faire modifier le schéma d'immunosuppression (relais ciclosporine ou inhibiteurs mTOR [*mammalian target of rapamycin*]). Un monitorage des charges virales permettra d'adapter le niveau d'immunosuppression. Les traitements antiviraux en cas de néphropathie avérée ne donnent malheureusement pas de bons résultats (cidofovir, Vistide®).

Pour finir, l'*infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV)* pose des problèmes dans la première année de greffe soit par une primo-infection surtout en pédiatrie (le virus pouvant être apporté par le donneur : donneur +/receveur –) ,soit par une réactivation du virus latent liée à l'intensité de l'immunosuppression. Les tableaux cliniques sont très variés, allant d'un syndrome mononucléosique typique à celui d'un désordre lymphoprolifératif ou d'un lymphome malin non hodgkinien.

La survenue d'infections graves dans un contexte de réanimation peut conduire à modifier la stratégie immunosuppressive en prenant en compte les bénéfices et les risques d'une telle conduite, particulièrement chez les patients transplantés d'un organe vital.

Par ailleurs, la fréquence des interactions pharmacologiques entre les agents anti-infectieux et les immunosuppresseurs conduit à adapter les posologies selon les paramètres pharmacocinétiques, généralement le taux résiduel, d'autant que souvent les immunosuppresseurs, dont beaucoup ont une mauvaise biodisponibilité, sont dans ces cas administrés par voie intraveineuse.

Réponse immunitaire

Dans un premier temps, les immunosuppresseurs ont été sélectionnés sur leurs propriétés antiprolifératives, en particulier le blocage de l'activation des lymphocytes T. Depuis le début des années 1980 sont apparues de nouvelles molécules, d'action plus ciblée, prenant en compte une meilleure connaissance de la réponse immunitaire. Afin de mieux comprendre le mécanisme d'action des immunosuppresseurs et l'intérêt de certaines associations médicamenteuses, il est nécessaire de schématiser le déroulement de l'activation des lymphocytes T [1]. En effet, lors d'une réponse immunitaire, un antigène va être capté par une cellule présentatrice professionnelle, généralement une cellule dendritique, qui va le dégrader dans son cytosol puis le présenter à sa membrane sous forme de peptides. Les molécules qui « présentent » ces peptides aux récepteurs des lymphocytes (TCR pour *T cell receptors*) sont les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité appelés antigènes HLA (*human leukocyte antigen*). En général, les antigènes HLA de classe II présentent les peptides d'origine exogène et les antigènes HLA de classe I, les peptides d'origine endogène. Les peptides antigéniques peuvent alors stimuler les lymphocytes T qui possèdent un récepteur capable de les reconnaître spécifiquement.

L'activation des lymphocytes T, déclenchée par la stimulation du récepteur T, induit un *premier signal* aboutissant à la synthèse de cytokines, en particulier d'interleukine-2 (IL-2). La stimulation du TCR permet l'association et l'activation de tyrosine kinases intracellulaires (*protein tyrosine kinase* [PTK]), p59 fyn et p56 lck, la phosphorylation de ZAP 70 et d'une phospholipase Cγ1. La conséquence en est une hydrolyse des phospho-inositides membranaires (PIP_2) et la libération d'inositol triphosphate (IP_3) et de diacylglycérol (DAG). La fixation d'IP_3 sur son récepteur permet de réguler le taux de calcium intracellulaire libre. L'augmentation du calcium libre intracellulaire permet l'activation de la calcineurine, une sérine thréonine phosphatase composée de deux sous-unités, A (5 kDa) et B (19 kDa). La calcineurine activée permet la déphosphorylation d'un facteur de transcription cytoplasmique : le NFAT (*nuclear factor of activated T cells*) [2]. Le NFAT déphosphorylé peut alors, en association avec la calcineurine, migrer du cytoplasme vers le noyau, se fixer sur des séquences régulatrices de gènes de cytokines et induire la synthèse de cytokines comme l'IL-2. Les molécules qui bloquent ce premier signal précoce, dépendant du calcium, induisant le passage de G0 en G1 du cycle cellulaire, sont des *inhibiteurs de transcription de cytokines*.

En réalité, l'induction du gène de l'IL-2 nécessite, en plus de NFAT, l'action coordonnée de plusieurs facteurs de transcription tels que NF-κB, AP-1, et OCT-1 [3]. L'activation nucléaire de ces facteurs dépend en grande partie d'un autre signal d'activation du lymphocyte T. Ce *deuxième signal, dit de costimulation*, indépendant du calcium, est induit en particulier par la liaison de molécules complémentaires, dites de

costimulation, telles que respectivement les molécules CD40 et B7 (CD80, CD86) des cellules présentatrices et les molécules CD40 L et CD28 des lymphocytes T. L'activation du CD28 permet une association des domaines cytoplasmiques SH_2 dont les résidus tyrosine sont phosphorylés. L'activation de la phospho-inositol 3 kinase (PI_3K) génère des signaux qui agissent en synergie avec l'activation de p21 ras pour augmenter l'activité des jun kinases (JunK).

p21 ras active aussi d'autres MAP kinases telles que ERK 1 et ERK 2 par l'intermédiaire d'une cascade de kinases. Les kinases ERK et JunK régulent l'expression nucléaire de respectivement fos et jun qui sont les composants du complexe AP-1 et qui activent les complexes NFAT et OCT-1. Par ailleurs, le diacylglycérol formé lors de l'activation du TCR active une protéine kinase C (PKC) qui dissocie le complexe cytoplasmique formé de NF-κB (p65/p50) de son inhibiteur I-κB kinase en phosphorylant et en dégradant I-κB. NF-κB peut alors migrer dans le noyau et induire la synthèse de cytokines. *Les molécules qui inhibent ce deuxième signal sont des inhibiteurs de la costimulation.*

Les cytokines synthétisées, en particulier l'IL-2, sous l'action conjointe de ces deux signaux, vont se fixer de façon autocrine ou paracrine sur leur récepteur de haute affinité et transmettre un *troisième signal de progression du cycle cellulaire* de phase G1 en phase S. Le récepteur de l'IL-2 est composé de trois chaînes α, β et γ. La chaîne α (CD25) n'est pas exprimée de façon constitutive à la membrane, mais seulement lors de l'activation cellulaire (son expression dépend en partie du premier signal). La chaîne γ permet la transmission du signal induit par la fixation de l'IL-2 sur son récepteur de haute affinité. Le mode de transmission de ce signal n'est pas parfaitement connu, mais implique l'activation de janus kinases (JAK3/STAT5), l'activation de la protéine Tor (*target of rapamycine*) qui contrôle la progression du cycle cellulaire en protéolysant des inhibiteurs des cyclines [4]. Les molécules qui inhibent ce troisième signal de progression du cycle cellulaire sont des *inhibiteurs de l'action des cytokines*.

La progression du cycle cellulaire conduit à la division cellulaire et à la prolifération clonale des lymphocytes T. La mitose nécessite une duplication et une synthèse d'acides nucléiques à partir de bases puriques et pyrimidiques. *Les molécules qui inhibent cette synthèse d'acides nucléiques sont des antiprolifératifs* et constituent le quatrième niveau d'action des immunosuppresseurs.

Inhibiteurs de transcription de cytokines ou inhibiteurs du premier signal

Les inhibiteurs de transcription de cytokines sont représentés avant tout par les anticalcineurines (CNI) : la ciclosporine A (Néoral®) et le tacrolimus (Prograf®). Une des clés du signal dépendant du calcium déclenché par la stimulation du TCR est l'activation de la calcineurine qui déphosphoryle le NFAT et permet sa translocation nucléaire et sa fixation sur des séquences régulatrices du promoteur des gènes de cytokines comme l'IL-2. La ciclosporine A et le tacrolimus inhibent l'action de la calcineurine et empêchent la translocation de NFAT [5]. Ce sont des anticalcineurines.

La ciclosporine et le tacrolimus sont des molécules lipophiles qui peuvent traverser la membrane cellulaire si elles sont associées à des solvants polaires et se fixer sur des récepteurs intracellulaires appelés immunophilines. Les immunophilines sont des cis-trans-peptidylpropylisomérases. Cette activité rotamase est importante pour le maintien de la conformation, de la stabilité et du trafic intracellulaire des protéines. En fonction de leurs spécificités de liaison, les immunophilines sont divisées en deux familles, les cyclophilines (CyP) et les "*FK-binding proteins* (FKBP).

Les complexes CSA/CyP et FK506/FKBP12 se fixent avec une grande affinité sur le complexe calcineurine/calmoduline/Ca^{2+} pour inhiber l'activité phosphatasique de la calcineurine.

Ciclosporine A

La ciclosporine A (Néoral®) est un décapeptide cyclique lipophile isolé en 1970 à partir d'un champignon : *Tricoderma polysporum* ou *Tolypocladium inflatum gans*. C'est un médicament hautement spécifique du lymphocyte T qui inhibe la translocation de NFAT, mais aussi d'autres facteurs de transcription tels que AP-1 et NF-κB dont l'action dépend en partie de la calcineurine. Elle diminue la synthèse de l'IL-2, mais aussi celle de l'IL-3, de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-13, de l'IFNγ du TNFα, du GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) ainsi que l'expression de protéines membranaires telles que le ligand de CD40 et le ligand de Fas. En revanche, la transcription de cytokines « régulatrices », telles que l'interleukine-10 et le TGF-β, n'est pas diminuée.

Le Néoral® est administré per os à la posologie de 6 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ en deux prises en raison d'une demi-vie de 6 à 20 heures. La biodisponibilité relativement médiocre observée avec les capsules (Sandimmum®) a été améliorée par l'utilisation d'une micro-émulsion (Néoral®). La posologie quotidienne est adaptée selon

le taux résiduel généralement matinal mesuré sur sang total. Le taux résiduel efficace de 100 à 200 ng/ml est généralement obtenu en 3 à 5 jours de traitement. La fourchette thérapeutique relativement étroite de la ciclosporine et la possibilité de variations de ce taux résiduel nécessitent une détermination régulière de ce taux résiduel. En cas d'impossibilité d'administration par voie orale, la voie intraveineuse peut être utilisée en divisant la posologie quotidienne par trois. La métabolisation est essentiellement hépatique au niveau de l'isoenzyme III A du cytochrome P450, ce qui explique l'existence d'interactions pharmacocinétiques avec un certain nombre de médicaments qui sont des substrats inducteurs (rifampicine, anticonvulsivants) ou inhibiteurs (certains inhibiteurs calciques, macrolides, antifongiques) du cytochrome P450. La connaissance de l'interaction de ces médicaments est importante car elle peut, en diminuant les taux sanguins de ciclosporine, la rendre inefficace (risque de rejet) et, en l'augmentant, la rendre toxique (néphrotoxicité). La toxicité de la ciclosporine est essentiellement vasculaire (hypertension artérielle) et rénale (vasoconstriction et lésions d'ischémies réversibles en cas de toxicité aiguë, fibrose et lésions vasculaires irréversibles en cas de toxicité chronique). L'hypertrophie gingivale et l'hyperpilosité sont par ailleurs des effets secondaires fréquents.

Tacrolimus ou FK506

Le tacrolimus ou FK506 (Prograf®) est un macrolide cyclique isolé d'un micro-organisme tellurique : *Streptomyces tsukuboensis*. Bien qu'ayant une structure très différente de la ciclosporine et bien qu'il se fixe sur un autre récepteur intracellulaire, le FKBP-12, son mécanisme d'action est assez similaire à celui de la ciclosporine. Il inhibe la synthèse de cytokines par son action anticalcineurinique. La différence avec la ciclosporine pourrait être la moindre induction de TGF-β aux doses thérapeutiques utilisées.

Le Prograf® est administré per os à la posologie de 0,1 à 0,2 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ en deux prises. La biodisponibilité est supérieure à celle de la ciclosporine et la dose thérapeutique est obtenue en 2 à 3 jours. La posologie est adaptée selon le taux résiduel (5 à 10 ng/ml) mesuré sur sang total. En cas d'impossibilité d'administration per os, même par sonde gastrique, la voie intraveineuse peut être utilisée en diminuant la posologie par cinq. D'autres formes galéniques (pommade Protopic®) peuvent être utilisées et une forme à libération prolongée administrable en une prise par jour a été récemment développée (Advagraf®, même objectif de taux résiduels que le Prograf®)[6]. L'efficacité immunosuppressive du Prograf® est peut-être légèrement supérieure à celle du Néoral®. Le tacrolimus est métabolisé par le foie par le cytochrome P450 IIIA et il présente les mêmes interactions médicamenteuses que la ciclosporine. Les effets secondaires (hypertension artérielle, néphrotoxicité) sont assez similaires à ceux de la ciclosporine, bien que peut-être moins prononcés. Le Prograf® n'induit pas d'hypertrophie gingivale et d'hyperpilosité mais parfois un prurit ou une alopécie. En revanche, des effets neurologiques (tremblements) et des troubles de la glycorégulation peuvent être observés et parfois se corriger en diminuant la posologie.

Inhibiteurs de la costimulation ou inhibiteurs du deuxième signal

Corticoïdes

Les corticoïdes ont des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs puissants. Ils agissent sur tous les types cellulaires impliqués dans la réaction inflammatoire : les cellules dendritiques, les mastocytes, les monocytes/macrophages, les polynucléaires neutrophiles et les cellules endothéliales. Concernant l'immunité adaptative, ils agissent sur les cellules dendritiques (cellules dendritiques tolérogènes et orientation vers le développement de lymphocytes T régulateurs) et les lymphocytes T (diminution de l'activation, migration, etc.).

Les corticoïdes sont lipophiles et peuvent traverser la membrane cellulaire pour s'associer à des récepteurs intracellulaires. Les complexes récepteurs/corticoïdes peuvent migrer dans le noyau et se fixer sur des zones régulatrices de la transcription de gènes (*GRE*) soit pour les inhiber (Junk) soit pour les activer (lipocortine, I-κB). Les complexes récepteurs/stéroïdes peuvent aussi inhiber certains facteurs de transcription (AP-1). Ils inhibent ainsi les facteurs de transcription (AP-1, NF-κB) induits par le second signal. Ils diminuent aussi la synthèse de médiateurs lipidiques (prostaglandines, leukotriènes), de cytokines (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, TNF-α, GM-CSF) et de chémokines (Rantes, MIP2, CSF). Ils inhibent aussi l'adhésion et l'extravasation leucocytaires. Les corticoïdes peuvent également induire la synthèse de PAI-1 et de TGF et, à forte dose, entraîner une apoptose des lymphocytes T, préférentiellement CD4 +.

Les corticoïdes sont donc couramment utilisés en transplantation mais posent des problèmes de toxicité au long cours (ostéoporose, ostéonécrose aseptique, cataracte, retard de croissance chez l'enfant, etc.).

Ils aggravent les facteurs de risques vasculaires (hypertension artérielle [HTA], dyslipidémie, diabète). Leur adaptation posologique (5 à 10 mg/j) vise à réduire ces effets secondaires à long terme. À l'opposé, de nombreux schémas thérapeutiques essaient de supprimer à court ou moyen terme les corticoïdes du traitement d'entretien voire de ne pas en donner du tout pour les patients à faible risque immunologique.

Les corticoïdes administrés en bolus (1 g 3 jours de suite ou des doses quotidiennes dégressives de 5 à 2 mg/kg) restent le traitement de référence du rejet aigu cellulaire et participent aux traitements des autres formes de rejet.

Inhibiteurs spécifiques de la costimulation

À l'opposé des corticoïdes qui possèdent de nombreux mécanismes d'action, ces inhibiteurs sont très spécifiques car il s'agit d'anticorps monoclonaux ou de protéines de fusion empêchant la liaison de protéines membranaires complémentaires à la surface des cellules présentatrices et des lymphocytes T.

Le premier exemple est le ciblage de CD40L (CD154) à la surface des lymphocytes par un anticorps monoclonal anti-CD40L qui bloque l'interaction CD40–CD40L. Les résultats des expérimentations animales étaient très favorables, mais les premiers essais en clinique ont été arrêtés en raison de complications sévères thrombo-emboliques car il s'est avéré que les plaquettes humaines étaient activées par cet anticorps monoclonal. Le développement d'un nouvel anticorps humanisé ciblant un épitope de CD40L différent des premiers anticorps ne semblant pas entraîner de telles complications est en cours.

Le deuxième produit, qui dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) récente, est la molécule CTLA4-Ig (belatacept, Nulogix®). Il s'agit d'une protéine de fusion issue de la recombinaison du gène de CTL4 et du gène d'une IgG humaine. Cette molécule bloque la liaison entre les molécules B7 (CD80, CD86) et CD28. Ce traitement a essentiellement été étudié en association avec du mycophénolate mofétil et des corticoïdes, et cela sans CNI pour des receveurs à faibles risques immunologiques. Ces études cliniques ont montré qu'il existait un risque de rejet aigu cellulaire précoce un peu plus important mais sans répercussion sur la fonction du greffon à moyen terme, et surtout un gain très net de fonction rénale à 3 et 5 ans [7], avec un profil de tolérance excellent comparativement à la ciclosporine. Par ailleurs, les patients traités par belatacept développent moins fréquemment des anticorps anti greffon donor specific antibodies (DSA) que les patients traités par CNI. La réserve la plus importante avec ce produit est chez les patients EBV négatifs car la primo-infection EBV est associée à plus de désordres lymphoprolifératifs, en particulier avec une atteinte du système nerveux central, que chez les patients traités par ciclosporine.

Inhibiteurs d'action de cytokines ou inhibiteurs du troisième signal

Les inhibiteurs d'action de cytokines bloquent la transduction des signaux intracellulaires induits par la fixation de l'IL-2 sur son récepteur de haute affinité. Il peut s'agir :

- soit d'anticorps monoclonaux dirigés contre la chaîne α (CD25) du récepteur de l'IL-2 qui empêchent la fixation de l'IL-2 sur son récepteur (Simulect®) ;
- soit de molécules qui bloquent les signaux intracellulaires de progression du cycle de la phase G1 à la phase S (rapamycine, analogues de la rapamycine, inhibiteurs de Jak 3).

Anticorps antirécepteur de l'interleukine 2

Un seul anticorps anti-CD25 (Simulect®) est actuellement commercialisé en France et utilisé en prévention du rejet de greffes d'organes. Cet anticorps monoclonal a été génétiquement modifié (anticorps chimérique, associant des régions variables de souris et des régions constantes d'IgG humaine) de façon à être bien toléré et à ne pas faire l'objet d'une immunisation contre les protéines xénogéniques. Il est utilisé à la dose de 20 mg en perfusion intraveineuse administré à J0 et J4 post-transplantation rénale. Cet anticorps non lymphopéniant est parfaitement bien toléré et a une demi-vie proche de celle des IgG humaines (21 jours). Il permet une diminution d'incidence du rejet aigu chez des patients à faible risque immunologique.

Inhibiteurs de la protéine mTOR

Deux molécules de cette famille (sirolimus, rapamycine, Rapamune®, et évérolimus, Certican®) sont utilisées en immunosuppression, les autres sont utilisées en oncologie (les rapalogues comme le temsirolimus, Torisel®). Ces substances dérivent de la rapamune qui est un macrolide cyclique issu d'un micro-organisme tellurique : *Streptomyces hygroscopicus*. Sa structure est similaire à celle du tacrolimus et le sirolimus se fixe aussi sur l'immunophiline FK-BP 12. En revanche, son mode d'action est très différent car

l'interface créée par le complexe FK-BP 12/rapamune n'est plus responsable d'interaction avec la calcineurine mais avec deux kinases, TOR-1 et -2 (*targets of rapamycine*), associées à la progression G1-S du cycle cellulaire. La liaison du sirolimus à FK-BP 12 inhibe une S6 protéine kinase ($p70^{S6K}$) essentielle à la phosphorylation ribosomale et à la dissociation de l'inhibiteur du cycle cellulaire p27 du complexe cdk/cycline D Cette inhibition n'est pas spécifique des lymphocytes T car le sirolimus inhibe aussi la prolifération des lymphocytes B, des mastocytes, des cellules musculaires lisses, des fibroblastes et des cellules endothéliales. En fait, le sirolimus inhibe la transduction du signal de nombreux récepteurs de facteur de croissance, laquelle passe par la voie PI3K/akt/mTOR.

En immunosuppression, le sirolimus est utilisé en une prise orale quotidienne initiale de 3 à 5 mg, en raison d'une demi-vie longue ($t_{1/2}$ = 57 heures). Sa biodisponibilité est faible (inférieure à 15 %). L'évérolimus, qui a une biodisponibilité légèrement supérieure et une demi-vie plus courte, est utilisé en deux prises quotidiennes. La posologie et les taux sanguins (taux résiduels ou de vallée) sont donc à adapter en fonction du schéma thérapeutique (3 à 8 ng/ml en cas d'association avec CNI et 6 à 8 ng/ml sinon).

Le sirolimus seul ne semble pas néphrotoxique, mais l'association avec un CNI a posé des problèmes de recherche de dose en raison d'une importante néphrotoxicité. La minimisation de l'exposition à un CNI semble être atteinte (tacrolimus plutôt que ciclosporine) pour éviter une néphrotoxicité trop importante à court et moyen termes.

Les principaux effets secondaires sont la survenue d'une thrombopénie et d'une hyperlipidémie qui apparaissent sensibles à la réduction de la posologie et à l'introduction d'une statine. De très nombreux effets secondaires bénins avec un impact sur la qualité de vie sont retrouvés : aphtose, éruption cutanée, œdèmes et anémie. La protéinurie est assez fréquente et le relais pour un inhibiteur mTOR n'est pas indiqué en cas de protéinurie supérieure à 0,8 g/24 h. Plus rare mais plus grave est la survenue d'une pneumopathie de type immuno-allergique imposant en général l'arrêt de l'inhibiteur mTOR. Du fait des mécanismes d'action de cette famille, il est observé en postopératoire immédiat une plus lente régénération des cellules tubulaires rénales (retard de reprise de fonction plus fréquente) et des retards de cicatrisation (complication de paroi et lymphocèle). Environ 30 % des patients sont contraints d'arrêter ce traitement pour effet secondaire.

L'optimisation d'utilisation de cette famille est encore sujette à de nombreuses études, mais il est déjà clair que la conversion précoce à 3 mois d'un CNI pour un inhibiteur de mTOR apporte un gain de fonction rénale [8], et que la conversion semble bénéfique en termes de prévention primaire ou secondaire vis-à-vis des cancers, en particulier cutanés (cancers cutanés non mélanomes et sarcome de Kaposi).

Inhibiteurs de Jak 3

La fixation de l'IL-2 sur son récepteur entraîne une phosphorylation des protéines Janus kinases Jak 1 et Jak 3 indispensable à la transmission du signal 3. L'inhibition de la phosphorylation de ces protéines bloque cette transmission. Des inhibiteurs (tofacitinib, baricitinib, decornotinib, etc.) sont actuellement utilisés dans le traitement de maladies inflammatoires et auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis ou les colites inflammatoires.

Inhibiteurs de synthèse d'acides nucléiques

La progression du cycle cellulaire entraîne la mitose, nécessitant la synthèse d'acides nucléiques à partir des bases puriques et/ou pyrimidiques. Les inhibiteurs de synthèse d'acides nucléiques représentent le quatrième niveau d'action des immunosuppresseurs.

Inhibiteurs de bases pyrimidiques

Actuellement, il n'existe aucune molécule couramment utilisée en transplantation dans ce groupe d'inhibiteurs. Le léflunomide (Arava®) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique actif ; ses résultats en transplantation sont restés très médiocres. Le léflunomide et ses analogues sont des inhibiteurs de la dihydro-orotique acide déshydrogénase (DHODH), enzyme clé de la synthèse de novo des pyrimidines. Le léflunomide reste difficile à manier car le métabolite actif possède une demi-vie très longue de 1 à 4 semaines, avec de grandes variabilités interindividuelles. En cas de polyarthrite rhumatoïde, la dose recommandée est de 10 à 20 mg après une dose de charge de 100 mg/j pendant 3 jours. Les effets secondaires sont nombreux : hématologiques (pancytopénie) et hépatiques (surveillance des transaminases).

Inhibiteurs de bases puriques

Azathioprine (AZA, Imurel®)

L'azathioprine a été un des tout premiers traitements immunosuppresseurs largement utilisés en transplantation d'organe. L'azathioprine (Imurel®) est un imidazole de synthèse, transformé après administration en 6-mercaptopurine (6-MP) puis en 6-thioinosine monophosphate (6-thio-MP). Cet analogue des bases puriques peut être incorporé dans les acides nucléiques et produire des cassures chromosomiques ainsi qu'interférer avec l'action d'enzymes des deux voies de la synthèse des purines, la voie de novo et la voie de sauvetage (phosphorybosyl phosphatase, inosine monophosphate déshydrogénase, aminidotransférase et adénosyl succinate synthase). L'azathioprine inhibe la prolifération des lymphocytes T activés plus que des B activés en induisant une déplétion en adénosine plutôt qu'en guanosine.

L'Imurel® est administré par voie orale en une prise quotidienne de 1 à 2 mg/kg (sans dépasser 150 mg/jour). Il peut être administré si besoin par voie intraveineuse à la même posologie. Son élimination implique une oxydation par la xanthine oxydase, inhibée par le Zyloric®, ce qui explique le risque majeur de myélotoxicité en cas d'administration simultanée de ces deux médicaments. Sinon, cette élimination se faisant par voie urinaire sous forme de métabolites inactifs, l'Imurel® ne nécessite pas d'adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale. Cet immunosuppresseur a été largement utilisé mais reste relativement peu puissant. Il présente une toxicité hépatique mais surtout médullaire (leucopénie, anémie macrocytaire), nécessitant une surveillance des enzymes hépatiques et une adaptation posologique selon la numération de la formule sanguine. Cette surveillance est à faire surtout en début de traitement, pouvant faire diagnostiquer un déficit génétique en thiopurine-méthyltransférase en exposant ces patients à une myélotoxicité sévère. La majorité des centres de transplantation ont abandonné ce traitement en faveur d'un autre inhibiteur de la synthèse des bases puriques : le mycophénolate mofétil.

Acide mycophénolique

Deux traitements sont couramment utilisés : le premier et le plus ancien (AMM en 1996) est le mycophénolate mofétyl (MMF, Cellcept®) et le second est l'acide mycophénolique (MPA, Myfortic®). Le MMF est un ester de l'acide mycophénolique (MPA) initialement isolé du genre Penicillium. Le MMF est transformé en MPA. Le MPA est un inhibiteur réversible, spécifique et non compétitif de l'IMPDH, enzyme clé de la synthèse de novo des purines, qui catabolise la transformation d'inosine monophosphate en guanosine monophosphate. Le MMF entraîne une déplétion intralymphocytaire de dérivés guanosine car les lymphocytes sont exclusivement dépendants de cette voie de synthèse de novo. De plus, le MMF inhibe préférentiellement l'isoforme-2 de l'IMPDH exprimée sélectivement dans les lymphocytes activés. L'effet immunosuppressif repose donc sur un effet antiprolifératif (T mais aussi B) et également sur des propriétés plus spécifiques : inhibition de la formation d'anticorps, inhibition de la glycosylation des molécules d'adhérence et inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses.

Le Cellcept® est administré chez l'adulte par voie orale à la dose de 2 g par jour en deux prises quel que soit le poids, en association avec la ciclosporine et les corticoïdes, mais sa dose est en général inférieure avec le tacrolimus (1 à 1,5 g/j) [9]. La biodisponibilité est excellente (94 %) et le Cellcept® est hydrolysé rapidement (en moins de 30 minutes) et complètement en MPA. Le Myfortic® suit le même schéma d'administration mais à la posologie de 1440 mg/j. La demi-vie du MPA est voisine de 16 heures. Le MPA est éliminé essentiellement (87 %) par voie urinaire, mais aussi par voie biliaire sous forme de glucurono-conjugués inactifs. Les profils pharmacocinétiques du Cellcept® et du Myfortic® peuvent être modifiés par l'administration concomitante d'anti-acides ou de cholestéramine.

Les principaux effets secondaires sont digestifs (diarrhées, douleurs abdominales), régressant généralement à la réduction de la posologie, hépatiques et hématologiques, nécessitant une surveillance des enzymes hépatiques et de la numération-formule sanguine régulièrement. Le dosage du MPA ne fait pas partie du suivi habituel du patient transplanté.

Antifoliques

Les antifoliques inhibent la synthèse de la dihydrofolate réductase qui régule la synthèse de l'ADN.

Le méthotrexate, antagoniste de l'acide folique, est un puissant antiprolifératif T et B, utilisé par voie intraveineuse dans les greffes de moelle osseuse. Son élimination urinaire contre-indique son utilisation en cas d'insuffisance rénale. À faibles doses, par voie orale (5 à 20 mg/semaine), le méthotrexate a donné des résultats encourageants dans la polyarthrite rhumatoïde. Il a une action anti-inflammatoire en inhibant la production de cytokines (IL-1) et le métabolisme de l'acide arachidonique. Par ailleurs, en plus de son action

antifolique, le méthotrexate semble inhiber la synthèse des purines et induire une apoptose des lymphocytes activés.

Alkylants

Les alkylants sont des dérivés de moutardes à azote qui se fixent par leur radical alcoyl sur l'ADN et bloquent le cycle cellulaire en phase G2. Il existe un système de réparation de l'ADN qui s'oppose à l'action des alkylants, mais l'efficacité de ce système est diminuée dans les cellules à renouvellement rapide comme les lymphocytes activés.

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est un dérivé de la méchloramine avec un phosphamide cyclique. L'Endoxan® doit, pour être actif, être transformé par le cytochrome P450 hépatique en métabolites actifs (4-kétocyclophosphamide et carboxyphosphamide) éliminés par voie urinaire.

L'Endoxan® a une bonne biodisponibilité et est administré par voie orale à la dose de 1 à 2,5 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ en une prise matinale précédée et suivie d'absorption de boissons. Il peut aussi s'administrer par voie intraveineuse sous forme de bolus mensuels de 10 à 15 mg/kg.

Son action antiproliférative touche non seulement les lymphocytes T, mais aussi les lymphocytes B et la production d'anticorps, ce qui explique son utilisation dans les maladies auto-immunes et les vascularites.

La leucopénie est l'effet secondaire le plus évident et est utilisée en pratique clinique pour adapter la posologie. D'autres effets secondaires peuvent s'observer : intolérance digestive, alopécie, aménorrhée et cystite hémorragique qui peut être prévenue par une augmentation de la diurèse et l'utilisation de mercaptoéthane sulfonate de sodium (Uromitexan®).

Anticorps lymphopéniants

Les seuls anticorps disponibles aujourd'hui sont des réactifs polyclonaux (Thymoglobuline®, Globulines Antilymphocytaires Fresenius®). L'anticorps monoclonal anti-CD3 (anti-chaîne ε du complexe CD3, Orthoclone OKT3®) a été retiré du marché en raison de la réduction du nombre d'indications et de la fréquence des effets secondaires. Néanmoins, d'autres anticorps monoclonaux anti-CD3 sont en cours d'études cliniques (par exemple le TOL101, IgM dirigée contre les parties constantes des chaînes $\alpha\beta$ du TCR). L'anticorps monoclonal anti-CD52 (Campath®) a été largement utilisé aux États-Unis mais ne reste développé qu'en hématologie et dans la sclérose en plaques.

Les sérums antilymphocytaires polyclonaux sont des préparations d'IgG de lapins immunisés par des thymocytes humains (Thymoglobuline®) ou des cellules issues d'une lignée lymphoblastoïde humaine (cellules Jurkat, Globulines Antilymphocytaires Fresenius®). Ils sont utilisés, à la posologie de 1,25 mg/kg pour la Thymoglobuline®, en perfusion lente par voie veineuse centrale (cathéter ou fistule artérioveineuse) [10]. Ces sérums contiennent des anticorps dirigés contre de nombreuses cibles cellulaires (CD3, CD4, CD8, CD16, CD18, molécule HLA classe II, anti-CD95, CD20, etc.). Ils entraînent une lymphopénie T rapide et massive par lyse lymphocytaire et opsonisation par les macrophages. Ces sérums peuvent induire une apoptose T via l'engagement de Fas Ligand et protègent des lésions d'ischémie-reperfusion. La durée d'utilisation est courte (quelques jours) en raison de la lymphopénie T profonde qu'elle entraîne et qui sert à en surveiller l'efficacité. La posologie quotidienne est en effet adaptée de façon à maintenir le nombre des lymphocytes T CD3 + sanguins au-dessous de 20 par mm^3. Les premières administrations d'anticorps antilymphocytes T peuvent s'accompagner de fièvre avec frissons liée à la libération de cytokines lors de l'opsonisation par les macrophages des lymphocytes T recouverts d'anticorps. Ce syndrome de relargage de cytokines était classique avec l'utilisation de l'OKT3® (TNF-α en particulier) et à l'origine de manifestations cliniques sévères (syndrome de détresse respiratoire aiguë). Ces manifestations sont rares avec les sérums polyclonaux et prévenues par l'utilisation de corticoïdes. Les anticorps antilymphocytes T sont d'origine animale (lapin) ; ils sont donc immunisants et peuvent induire l'apparition d'anticorps contre les protéines xénogéniques et déclencher une maladie sérique. Celle-ci peut débuter à partir du 7^e jour d'utilisation sous forme de fièvre associée à des arthralgies, une éruption cutanée à type de rash ou d'urticaire et une hypocomplémentémie (baisse du CH50). L'immunisation contre les anticorps antilymphocytes T peut surtout entraîner une inefficacité de ceux-ci, marquée par une augmentation rapide du nombre des lymphocytes T CD3 + et un risque de survenue de rejet cellulaire aigu. Avec une utilisation brève (< 7 jours), la maladie sérique est devenue rare. Ces traitements sont utilisés en post-transplantation immédiate en prévention du rejet aigu et sont en général réservés aux patients à fort risque immunologique ou à fort risque de retard au démarrage de fonction du greffon. Les sérums antilymphocytaires restent le traitement des rares cas de rejet aigu cellulaires corticorésistants. Il existe, dans les études antérieures (avec une utilisation plus prolongée), une augmentation du risque d'infection à CMV et de lymphoprolifération EBV liées.

Stratégies thérapeutiques en transplantation d'organe

Les schémas sont extrêmement divers selon les organes, l'âge, l'état d'immunisation des receveurs et les habitudes des équipes de transplantation. En France, la majorité des équipes utilise un traitement d'induction par anticorps non lymphopéniants (Simulect®) ou lymphopéniant (Thymoglobuline®) pour respectivement les patients à faible ou fort risque immunologique.

Le traitement immunosuppresseur d'entretien repose par ailleurs sur une trithérapie associant un CNI (Prograf® ou Advagraf® plutôt que Néoral®), un antiprolifératif (Cellcept® ou Myfortic® plutôt qu'Imurel®) et un corticoïde (Solupred® ou Cortancyl®) dont la posologie quotidienne initialement proche de 1 mg/kg est diminuée en quelques semaines à 0,15 mg/kg. Cette trithérapie devient souvent une bithérapie dans le deuxième semestre de la transplantation (arrêt des corticoïdes). De nombreuses études cherchent à définir une stratégie permettant d'améliorer la fonction des greffons (indicateur pronostique de la greffe). L'élimination des CNI semble tout à fait possible dans des traitements à base de belatacept ; elle est plus difficile quand le CNI est remplacé précocement (à 3 mois par exemple) par un inhibiteur mTOR en raison des fréquents effets secondaires induits par ces traitements à pleine dose. La minimisation des CNI est une approche testée en association avec de faibles doses d'inhibiteur mTOR (Prograf® plutôt).

Les épisodes de rejets aigus cellulaires sont généralement traités par de fortes doses de Solumédrol® par voie intraveineuse (3 à 5 injections, dose supérieure à 20 mg/kg). En cas d'échec, les anticorps lymphopéniants (Thymoglobuline®) sont utilisés. Les épisodes de rejets aigus médiés par anticorps antidonneur sont pris en charge par échanges plasmatiques et IVIg à fortes doses (2 g/kg). La place des traitements anti-B (monoclonal anti-CD20, Rituximab, Rituxan® ou Bortezomib, Velcade®) ou d'un traitement neutralisant l'action des anticorps sur la cellule cible (anticorps anti-C5, eculizumab, Soliris®) sont en cours d'étude [11].

Références

[1] Cantrell D. T Cell antigen receptor signal transduction pathways. *Annu Rev Immunol.* 1996;14:259–274.

[2] Shibazaki F., Price E.R., Milan D., et al. Role of kinases and the phosphatase calcineurin in the nuclear shuttling of transcription factor NFAT4. *Nature.* 1996;382:370–373.

[3] Sperling A.I., Bluestone J.A. The complexities of T cell costimulation : CD28 and beyong. *Immunol Rev.* 1996;153:155–182.

[4] Abraham R.T. Mammalian target of rapamycin : immunosuppressive drugs uncover a novel pathway of cytokine receptor signaling. *Curr Opin Immunology.* 1998;10:330–336.

[5] Schreiber S.L., Crabtree G.R. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol Today.* 1992;13:136–142.

[6] McCormack P.L. Extended-release tacrolimus: a review of its use in de novo kidney transplantation. *Drugs.* 2014 Nov;74(17):2053–2064.

[7] Talawila N., Pengel L.H. Does belatacept improve outcomes for kidney transplant recipients? *A systematic review.Transpl Int.* 2015 May 12 (in press).

[8] Gatault P., Lebranchu Y. Conversion to mTOR-inhibitor-based immunosuppression: which patients and when? *Transplant Res.* 2013 Nov 20;2(Suppl 1):S3. doi:10.1186/2047-1440-2-S1-S3.

[9] Van Gelder T., Hesselink D.A. Mycophenolate revisited. *Transpl Int.* 2015;28:508–515.

[10] Mohty M., Bacigalupo A., Saliba F., et al. Lebranchu Y New directions for rabbit antithymocyte globulin (Thymoglobulin(®)) in solid organ transplants, stem cell transplants and autoimmunity. *Drugs.* 2014;74:1605–1634.

[11] Halloran P.F. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004;351:2715–2729.

CHAPITRE 354

Transplantation cardiaque

R. Dorent; O. Bastien

Bien que les progrès du traitement médical de l'insuffisance cardiaque chronique systolique aient permis d'améliorer significativement son pronostic, l'insuffisance cardiaque reste une maladie progressive, qui évolue dans la majorité des cas vers le stade d'insuffisance cardiaque avancée. Alors que la première transplantation cardiaque a été effectuée en 1967, ce traitement ne s'est véritablement développé qu'avec l'arrivée de la ciclosporine au début des années 1980. La survie à long terme après une transplantation est en large partie déterminée par la mortalité précoce puisque près de 60 % des décès observés au cours des 10 ans qui suivent une transplantation ont lieu pendant la première année, et 58 % des décès qui se produisent pendant la première année ont lieu pendant le premier mois [1]. Ce chapitre présente les principaux aspects de la prise en charge pré-, per- et postopératoire précoce des transplantés cardiaques.

Profil des candidats à une transplantation

Les indications de transplantation, précisées par les sociétés savantes [2–4], concernent presque exclusivement des patients en insuffisance cardiaque avancée, également dénommée insuffisance cardiaque terminale ou réfractaire. La Société européenne de cardiologie, dans sa définition de l'insuffisance cardiaque avancée [5], indique que les symptômes et les signes d'insuffisance cardiaque, la dysfonction ventriculaire et la limitation de la capacité fonctionnelle, jugés sur des critères objectifs, doivent être présents sous traitement médical optimal (Tableau 354.1). La Fondation du Collège américain de cardiologie et l'Association américaine du cœur précisent de leur côté qu'une détérioration de la fonction rénale, une intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou aux bêtabloquants, une pression artérielle systolique fréquemment inférieure à 90 mmHg, une dose journalière de furosémide supérieure à 160 mg ou à son équivalent de bumétanide, la nécessité d'une association avec un diurétique thiazidique, une baisse de la natrémie en deçà de 133 mEq/L sont autant de facteurs qui permettent d'identifier les patients en insuffisance cardiaque avancée [4]. Le registre INTERMACS propose quant à lui une classification des patients en insuffisance cardiaque avancée en 7 profils (Tableau 354.2), offrant ainsi une terminologie utile pour désigner les populations cibles, leur risque préopératoire ainsi que le délai de mise en place du traitement [6].

Tableau 354.1

Définition de l'insuffisance cardiaque avancée de la Société européenne de cardiologie [5].

1. Symptômes d'insuffisance cardiaque sévère avec dyspnée et/ou fatigue au repos ou pour des efforts minimes (classe NYHA III ou IV)
2. Épisodes de rétention hydrique (pulmonaire et/ou congestion systémique, œdèmes périphériques) et/ou de bas débit au repos (hypoperfusion périphérique)
3. Preuve objective d'une dysfonction cardiaque sévère avec au moins un des éléments suivants : – fraction d'éjection du ventricule gauche < 30 % – flux transmitral pseudonormal ou restrictif – pression capillaire moyenne > 16 mmHg et/ou pression moyenne dans oreillette droite > 12 mmHg au cathétérisme – concentrations plasmatiques de BNP ou NT-ProBNP élevées en l'absence de cause non cardiaque
4. Limitation importante de la capacité fonctionnelle avec un des éléments suivants : – impossibilité de réaliser un effort – distance au test de marche de 6 minutes < 300 mètres ou moins chez les femmes et/ou les patients âgés ≥ 75 ans – pic de VO_2 < 12 à 14 mL/kg/min
5. Une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les six mois précédents
6. Présence de tous ces éléments malgré des « essais d'optimisation » du traitement incluant des diurétiques, des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone et des β-bloquants, sauf s'ils sont mal tolérés ou contre-indiqués, et une resynchronisation si elle est indiquée

Tableau 354.2

Profils INTERMACS [6].

Profil	Description	Délai d'intervention
1	Choc cardiogénique critique (« *crash and burn* »)	Heures
2	Déclin progressif sous inotropes (« *slidingfast » on inotropes*)	Quelques jours
3	Stable mais dépendant des inotropes	Semaines à quelques mois
4	Symptômes au repos sous traitement oral au domicile	Semaines à quelques mois
5	Intolérant à l'effort (« *housebound* »)	Variable
6	Efforts limités (« *walkingwounded* »)	Variable
7	Classe IIIB de la NYHA	

L'évaluation des patients en vue d'une transplantation ainsi que la stratégie thérapeutique différent selon que les patients sont hospitalisés ou ambulatoires (Fig. 354.1). Pour les insuffisants cardiaques, *de novo* ou chroniques, hospitalisés pour décompensation, réfractaires au traitement, la classification INTERMACS guide la prise en charge. Les patients en état de choc cardiogénique critique (profil 1) présentent une hypotension malgré une escalade dans le support inotrope et vasopresseur, une hypoperfusion des organes souvent confirmée par une acidose et/ou une augmentation de la lactatémie. Ceci est responsable d'une oligurie et parfois d'un foie de choc. Ces patients sont des candidats potentiels à une assistance circulatoire mécanique temporaire en pont vers une transplantation ou à une assistance de longue durée. Les patients sous inotropes qui ont une détérioration de leur fonction rénale et de leur état nutritionnel, une majoration de leur rétention hydrosodée ou sont intolérants aux inotropes (arythmies, ischémie, etc.) (profil 2) sont des candidats potentiels à une transplantation, une assistance temporaire ou de longue durée. Les patients avec une tension, un état nutritionnel et une fonction des organes secondaires stables sous inotropes et/ou avec une assistance de courte durée, mais qui ne peuvent pas être sevrés en raison d'une hypotension ou d'une insuffisance rénale (profil 3) sont des candidats potentiels à une transplantation ou à une assistance circulatoire mécanique de longue durée. Pour les patients ambulatoires (profils 4 à 7), la stratification du risque s'appuie sur une mesure objective de la capacité d'exercice, la nécessité d'hospitalisations répétées pour décompensation et la présence d'une insuffisance rénale ou d'une hypotension en situation d'euvolémie. Pour ces patients ambulatoires, des scores de risque ont été développés, les deux plus connus étant le *Heart Failure Survival Score* (HFSS) [7] et le *Seattle Heart Failure Model* (SHFM) [8]. Le premier, établi

avant les traitements modernes, est tombé en désuétude. Le second, calculé à partir de 21 variables cliniques, biologiques et thérapeutiques, est largement utilisé. Il est suggéré de référer à un centre de transplantation cardiaque les patients ayant une mortalité à un an estimée par le modèle > 10-20 %.

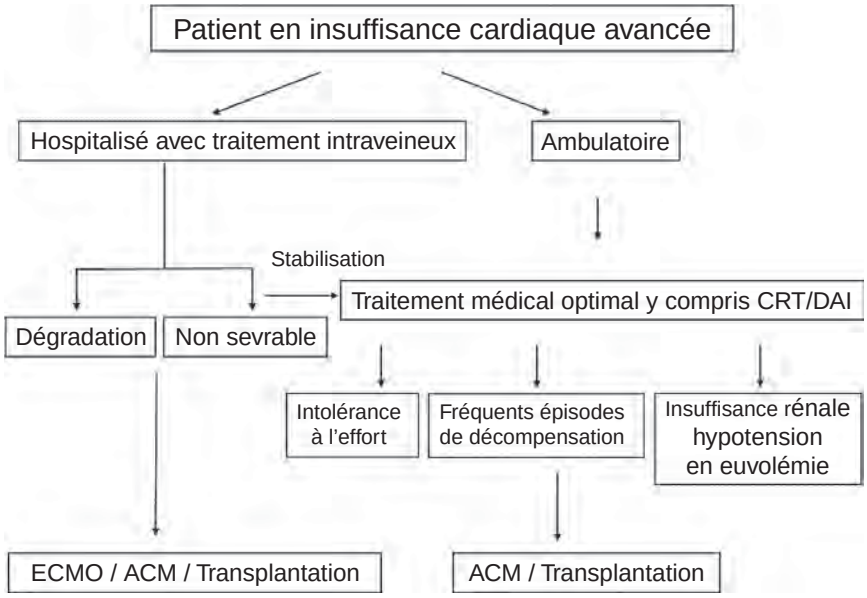


FIG. 354.1 **Prise en charge chirurgicale de l'insuffisance cardiaque avancée.**
ACM : assistance circulatoire mécanique ; CRT : resynchronisation ; DAI : défibrillateur implantable.

Le profil des transplantés a grandement évolué au cours des dernières années, en raison de la mise en place depuis 2004 de règles d'attribution prioritaire des greffons aux patients en situation d'urgence vitale. Trois catégories de patients peuvent actuellement bénéficier d'une priorité nationale, dite super-urgence (SU) :

- les patients sans assistance circulatoire mécanique de longue durée ayant une indication d'assistance de longue durée (SU1) ;
- les patients ayant une assistance de longue durée avec une complication (SU2) ;
- les patients avec une assistance de longue durée biventriculaire pneumatique ou un cœur artificiel total implanté depuis plus de 3 mois, stables (SU3).

Les données de l'Agence de la biomédecine [1] indiquent que, parmi les 410 malades qui ont eu une transplantation cardiaque en 2013, 52 % étaient hospitalisés le jour de leur transplantation, 35 % étaient sous inotropes, 15 % avaient une assistance de courte durée et 14 % avaient une assistance de longue durée ou un cœur artificiel total, 8 % étaient sous ventilation assistée invasive, 2 % étaient dialysés, 26 % avaient une insuffisance rénale définie par une créatininémie ≥ 120 µmol/L, 13 % avaient une bilirubinémie ≥ 35 µmol/L. Toutes ces caractéristiques sont des facteurs de risque de mortalité après transplantation [9, 10] (Tableau 354.3) et sont susceptibles d'être à l'origine de complications postopératoires précoces. La prise en charge préopératoire de ces patients a pour objectifs de corriger les dysfonctions rénale, hépatique et pulmonaire secondaires à l'insuffisance cardiaque et de traiter les éventuelles infections. La prise en charge per- et post-opératoire précoce, incluant en particulier le choix du traitement immunosuppresseur, doit être individualisée, prenant en compte le statut préopératoire du patient.

Tableau 354.3

Facteurs de risque de mortalité après transplantation : score IMPACT [10].

Variable	*Odds Ratios* (IC 95 %)	p	Points
Âge > 60 ans	1,35 (1,21-1,50)	< 0,001	3
Bilirubine			
0-0,99	Référence		0
1-1,99	1,28 (1,14-1,43)	< 0,001	1
2-3,99	1,49 (1,27-1,75)	< 0,001	3
≥ 4	1,96 (1,68-2,29)	< 0,001	4
Clairance de créatinine			
> 50 mL/min	Référence		0
30-49 mL/min	1,21 (1,07-1,35)	0,001	2
< 30 mL/min	2,45 (1,93-3,11)	< 0,001	5
dialyse	1,93 (1,49-2,51)	< 0,001	4
Sexe féminin	1,39 (1,23-1,57)	< 0,001	3
Étiologie insuffisance cardiaque			
idiopathique	Référence		0
ischémique	1,30 (1,16-1,45)	< 0,001	2
congénitale	2,80 (2,15-3,65)	< 0,001	5
autre	1,22 (1,02-1,46)	0,02	1
Infection	1,33 (1,16-1,54)	< 0,001	3
Ballon de contre-pulsion aortique	1,26 (1,04-1,53)	0,02	3
Ventilation mécanique	2,10 (1,66-2,67)	< 0,001	5
Race			
caucasien	Référence		0
afro-américain	1,36 (1,19-1,56)	< 0,001	3
hispanique	1,07 (0,88-1,30)	0,65	0
autre	0,98 (0,72-1,34)	0,90	0
Assistance mécanique temporaire	3,26 (2,35-4,53)	< 0,001	7
Assistance mécanique longue durée			
pulsatile	1,30 (1,14-1,50)	< 0,001	3
continue sauf HeartMate II	2,04 (1,06-3,97)	0,03	5
HeartMate II	1,22 (0,87-1,72)	0,25	0
Total de points possible			50 points

Conduite à tenir peropératoire

Après l'anesthésie et l'induction tenant compte de l'index cardiaque très abaissé de ces patients et des traitements vasodilatateurs, le monitorage par cathéter artériel pulmonaire à SVO_2 est assez souvent utilisé et remis en place après la greffe. Ce monitorage n'est pas indispensable mais s'avère utile si le cathétérisme droit est ancien ou si le patient présente une HTAP. La mesure de la fraction d'éjection du ventricule droit dans ces conditions a été critiquée en raison de l'insuffisance tricuspidienne fréquente, mais a pu être utilisée en valeur relative. Une échographie transœsophagienne peropératoire est recommandée, en particulier

après les manœuvres de débullage en fin de circulation extracorporelle. Elle permet de vérifier l'adaptation du ventricule droit aux nouvelles conditions de postcharge et d'évaluer la fonction systolique du ventricule gauche du greffon, ainsi que de s'assurer de la qualité des sutures de l'artère pulmonaire. En cas de réintervention, on évitera l'abord de la veine jugulaire interne droite utilisée pour les biopsies itératives. L'adaptation du cœur greffé au niveau d'HTAP du receveur nécessite le plus souvent l'introduction d'inotropes, avec en première intention l'isoprénaline car la fréquence cardiaque de démarrage est souvent basse, puis on lui associe rapidement l'adrénaline et, lorsqu'il existe une HTAP, du NO inhalé. La transplantation cardiaque entraîne une dénervation initiale. Ceci entraîne l'absence de douleur d'origine cardiaque, mais surtout la suppression de l'influence vagale qui élève le rythme cardiaque de base à 90-110/min. Les effets vagaux de certains agents seront en principe abolis : atropine, néostigmine et pancuronium. Il peut exister à l'inverse des bradycardies soit par dysfonction sinusale, soit par troubles de conduction. La perte de la systole auriculaire peut rendre utile l'utilisation d'un entraînement électrique séquentiel auriculoventriculaire. La réalisation de sutures non plus auriculaires mais bicavales rend ce problème moins fréquent. Si la suture cave supérieure est difficile, le cathétérisme droit peut être délicat.

Le sevrage respiratoire est souvent réalisé dans les vingt-quatre premières heures selon les principes habituels de réveil et d'équilibre hémodynamique. Ces patients ne posent habituellement pas de problèmes respiratoires, et l'œdème pulmonaire préopératoire disparaît en quelques heures.

L'antibioprophylaxie doit suivre les recommandations habituelles. L'isolement en réanimation est de type préventif. Le traitement immunosuppresseur comprend un corticoïde dès l'intervention.

Prise en charge postopératoire précoce

Les causes d'échec après transplantation cardiaque diffèrent selon la période considérée. Pendant la première année, après le premier mois postopératoire, les causes les plus fréquentes de décès sont la dysfonction du greffon et les infections, expliquant respectivement environ 40 % et 15 % des décès [9]. Les cancers et la maladie coronaire du greffon sont les principales causes de décès tardifs.

Complications cardiaques

La dysfonction du greffon est une complication postopératoire précoce, dont la fréquence varie considérablement d'un centre à l'autre. Elle concernait 4,9 % des transplantations faites en 2011 aux États-Unis [11], mais 28 % des transplantations effectuées en 2013 en France [1]. Elle est la principale cause des décès observés pendant le premier mois postopératoire si l'on considère qu'elle est à l'origine de la majorité des 66 % de décès dus à une dysfonction du greffon et à une défaillance multi-organes [9]. La Société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire, constatant l'hétérogénéité des données publiées dans la littérature, a récemment proposé une classification et des recommandations pour sa prise en charge, et a rappelé les facteurs de risque [12]. Ainsi, les dysfonctions du greffon sont classées en dysfonction primaire quand une cause, comme un rejet hyperaigu, une hypertension artérielle pulmonaire ou une complication chirurgicale, sont identifiables. La dysfonction doit avoir été diagnostiquée dans les 24 heures suivant la transplantation. Les dysfonctions ventriculaires droites isolées sont distinguées des dysfonctions ventriculaires gauches ou biventriculaires. Les dysfonctions droites sont définies par des critères hémodynamiques de pression et de débit ou la nécessité d'une assistance monoventriculaire droite, et les dysfonctions gauches par une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 40 % ou des critères hémodynamiques associés à un traitement par inotropes, la mise en place d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique ou le recours à une assistance mécanique comme une ECMO ou une assistance mono- ou biventriculaire. Les facteurs de risque de survenue d'une dysfonction primaire du greffon incluent des caractéristiques du donneur qui sont celles qui définissent les donneurs à critères élargis, inclues dans le score du donneur développé par Eurotransplant, reflétant le risque de perte du greffon [13]. Les facteurs de risque liés au receveur sont dominés par l'âge et la situation médicale du candidat, en particulier quand celle-ci est responsable d'une réponse inflammatoire systémique. La durée d'ischémie ainsi que les conditions de cardioplégie et de préservation sont les principaux facteurs de risque liés à la chirurgie (Tableau 354.4). La prise en charge repose sur l'administration d'un traitement inotrope, en général la dobutamine, ou d'un inhibiteur de la phosphodiestérase, comme la milrinone en cas de défaillance ventriculaire droite. Dans ce dernier cas, le traitement inotrope est souvent associé au NO. Quand le traitement médical n'est pas suffisant, une assistance mécanique, souvent une ECMO temporaire veino-artérielle, est mise en place. Une intégrale temps-vitesse sous-aortique ≥ 10 cm, une fraction d'éjection ventriculaire gauche > 20-25 % et un pic de vitesse de l'anneau mitral en systole ≥ 6 cm avec un débit d'ECMO minimal sont les critères de sevrage de la machine [14].

Tableau 354.4

Facteurs de risque de dysfonction primaire du greffon [12].

Donneur	Receveur	Conditions chirurgie
Âge Cause du décès Contusion Diabète, hypertension Durée d'arrêt cardiaque Addictions Dysfonction ventriculaire Hypertrophie ventriculaire gauche Anomalie valvulaire Anomalie coronaire à la coronarographie Support inotrope Troponine Hypernatrémie Infection Traitement hormonal	Âge Poids Cardiopathie congénitale Réopérations Retransplantation Insuffisance rénale, hépatique, diabète Transplantation multi-organe Assistance mécanique Ventilation mécanique Hypertension pulmonaire Immunisation Infection	Durée d'ischémie *Mismatch* de genre donneur-receveur *Mismatch* de poids donneur-receveur Prélèvement multi-organes Expérience équipe et volume du centre Solution de cardioplégie Transfusion sanguine Transplantation urgente/élective

Par ailleurs, les complications de la chirurgie cardiaque conventionnelle peuvent être observées après transplantation, en particulier un épanchement péricardique, un saignement, des troubles du rythme et de la conduction. Leur prise en charge est identique après transplantation et après chirurgie conventionnelle.

La surveillance cardiaque postopératoire précoce comprend une surveillance ECG continue, une surveillance invasive de la pression artérielle, une mesure continue de la saturation en oxygène, le contrôle de la diurèse et une surveillance échocardiographique [15]. L'utilisation de l'échocardiographie est essentielle pendant cette période postopératoire précoce. Elle permet, au lit du malade, d'évaluer la structure et la fonction du greffon, de rechercher une complication chirurgicale, d'évaluer la situation hémodynamique du transplanté. Chez les patients instables sur le plan hémodynamique ou hypoxiques, elle permet de distinguer les causes cardiaques – dysfonction du greffon, tamponnade, rejet aigu précoce – des causes non cardiaques – hypovolémie, infections (Tableau 354.5). Chez les patients sous ECMO, l'échographie permet de contrôler la position des canules, de vérifier l'absence de complications, comme la présence de thrombi, et d'évaluer la récupération fonctionnelle du greffon dans la perspective du sevrage du dispositif. L'échographie transœsophagienne est utilisée quand l'échographie transthoracique ne permet pas de recueillir les informations voulues. Les données sont interprétées en tenant compte des conditions d'obtention des images (patient en décubitus dorsal, ventilation assistée, drains) ainsi que du contexte médical (inotropes, assistance mécanique, sédation, ventilation en pression positive).

Tableau 354.5

Éléments échographiques selon la situation clinique (valeurs normales).

Paramètres	Dysfonction greffon	Tamponnade	Hypovolémie	Choc septique	ECMO
Taille du VD – Diamètre télédiastolique anneau tricuspide (≤ 28 mm) – Diamètre VD/VG télédiastolique (< 0,6) – Fuite tricuspide moyenne/ importante	Dilatation du VD	Collapsus télédiastolique du VD	VD de petite taille	Normale	VD de petite taille
Fonction systolique du VD – TAPSE (≥ 15 mm) – Onde Sa (≥ 11 cm/ s)	Diminuée	Normale	Normale	Normale ou diminuée	Diminuée
Hypertension pulmonaire – Vmax IT (< 3 m/ sec)	Oui	Variable	Non	Non	Non
Veine cave inférieure (< 20 mm)	Dilatée avec variations respiratoires diminuées	Dilatée avec variations respiratoires diminuées	Fine avec collapsus inspiratoire	Normale	Non dilatée, siège d'une canule
Fonction systolique VG – FE (fraction d'éjection) (≥ 50 %) – onde Sa (> 8 cm/s)	Diminuée ou normale	Normale	Normale	Augmentée ou normale	Diminuée
Intégrale temps-vitesse aortique (16 cm)	Diminuée	Diminuée	Diminuée	Normale ou augmentée	Diminuée
Péricarde	Absence épanchement compressif	Épanchement péricardique abondant	Absence épanchement compressif	Absence épanchement compressif	Absence épanchement compressif
Signes de tamponnade – Collapsus télédiastolique de l'OD – Augmentation des Vmax du flux tricuspide en inspiration – Diminution des Vmax du flux mitral en inspiration	–	+	–	–	–

Complications immunologiques

Le rejet aigu observé après transplantation est une réaction immunologique qui résulte principalement de la reconnaissance des antigènes HLA du donneur par les lymphocytes T du receveur (rejet cellulaire) ou par des anticorps anti-HLA présents dans le sérum du receveur (rejet médié par les anticorps). Les molécules HLA de classe I (HLA-A, B, C) sont exprimées sur la quasi-totalité des cellules nucléées, alors

que les molécules HLA de classe II (HLA-DR, DQ, DP) sont décelables à la surface des lymphocytes B, des monocytes/macrophages, des cellules dendritiques et endothéliales.

Le rejet aigu cellulaire reste la forme la plus fréquente de rejet, affectant environ 30 % des patients. Détecté par biopsies endomyocardiques, le rejet cellulaire survient essentiellement pendant les six premiers mois après la transplantation, mais est rarement observé pendant les premières semaines postopératoires avec les immunosuppresseurs actuels. Ceux-ci bloquent un ou plusieurs des quatre signaux qui permettent l'activation et la prolifération des lymphocytes T [16] :

- signal 1 : activation du récepteur du lymphocyte T dépendant de la calcineurine ;
- signal 2 : costimulation ;
- signal 3 : progression du cycle cellulaire dépendant de mTOR ;
- signal 4 : mitose et prolifération.

Le tableau 354.6 résume le mécanisme d'action et les effets indésirables des médicaments utilisés pour la prévention et le traitement des rejets aigus. Le tableau 354.7 indique les principales interactions médicamenteuses observées avec les inhibiteurs de la calcineurine et les inhibiteurs de mTOR. La majorité des centres en France utilisent en périopératoire un traitement d'induction par des anticorps associé à une trithérapie d'entretien combinant un inhibiteur de la calcineurine, un antimétabolite et un corticoïde.

Tableau 354.6

Indications, mécanismes d'action et effets indésirables des immunosuppresseurs.

Molécules	Indications	Mécanismes d'action	Effets indésirables
Anticorps polyclonal antilymphocytaire	Prévention/ traitement du rejet aigu	Déplétion lymphocytaire	Neutropénie, thrombopénie, maladie sérique, anaphylaxie, infections
Basiliximab	Prévention du rejet aigu (hors AMM)	Anti-CD25 (récepteur IL-2) (signal 3)	Réaction d'hypersensibilité
Ciclosporine	Prévention du rejet aigu	Inhibiteur de la calcineurine (signal 1)	Insuffisance rénale, HTA, MAT, hyperkaliémie, hypercholestérolémie, hyperuricémie, neurotoxicité, hypertrichose, hyperplasie gingivale
Tacrolimus	Prévention du rejet aigu	Inhibiteur de la calcineurine (signal 1)	Insuffisance rénale, HTA, MAT, hyperuricémie, diabète, neurotoxicité
Évérolimus	Prévention du rejet aigu	Inhibiteur de mTOR (signal 3)	Hyperlipidémie, acné, anémie, thrombopénie, leucopénie, SHU, œdèmes, pneumopathie
Mycophénolate mofétil	Prévention du rejet aigu	Inhibiteur de l'IMPDH (signal 4)	Leucopénie, diarrhées, vomissements, infections virales
Azathioprine	Prévention du rejet aigu	Analogue de la 6-mercaptopurine (signal 4)	Leucopénie, thrombopénie, anémie, hépatotoxicité
Prednisone/ prednisolone	Prévention/ traitement du rejet aigu	Anti-inflammatoire et immunosuppresseur	HTA, diabète, troubles rhumatologiques, cutanés, neuropsychiques, oculaires

Tableau 354.7

Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la calcineurine et les inhibiteurs de mTOR.

Drogues modifiant les concentrations de ciclosporine, tacrolimus, évérolimus		Drogues dont les concentrations sont modifiées par la ciclosporine	
Diminution	**Augmentation**		
Anti-épileptiques : – carbamazépine – phénytoïne – phénobarbital	Inhibiteurs calciques		
Anti-infectieux : – rifampicine – caspofungine – efavirenz – névirapine	Macrolides		
	Antifongiques azolés		
	Antidépresseurs : – fluoxétine – fluvoxamine	Mycophenolate (MMF)	Diminution des concentrations sanguines de Métabolite du MMF
	Inhibiteurs des protéases		
Autres : – anti-acides – glitazones – fénofibrate – gemfibrozil	Autres : – amiodarone – cimétidine – théophylline – glipizide – imatinide	Évérolimus	Augmentation des concentrations sanguines des inhibiteurs de mTOR
	Jus de pamplemousse		

Tout patient inscrit sur la liste d'attente pour une transplantation cardiaque bénéficie d'un typage HLA et d'une recherche d'anticorps anti-HLA. Au moment de la transplantation, un *cross-match* entre le sérum du receveur et les lymphocytes du donneur est effectué afin de confirmer la compatibilité HLA entre donneur et receveur. Les techniques de typage HLA, la nomenclature, les techniques de détection des anticorps anti-HLA et celles utilisées pour le *cross-match* évoluent au rythme des progrès de la biologie [17]. Il est important de connaître ces évolutions pour interpréter correctement le résultat des examens. Les patients immunisés avant la greffe sont par définition les patients ayant au moins un allo-anticorps d'isotype IgG dirigé contre une molécule HLA de classe I ou de classe II, avec une intensité dépassant le seuil défini par le laboratoire HLA. Ces patients doivent être pris en charge de façon spécifique car ils courent un risque de rejet hyperaigu. Les événements immunisants, qui peuvent être à l'origine de la synthèse d'anticorps anti-HLA, sont les transfusions sanguines, les grossesses et une transplantation préalable. Les méthodes de détection des anticorps anti-HLA ne permettent pas de caractériser les molécules HLA contre lesquelles sont dirigés les anticorps en cas de poly-immunisation, ni de quantifier le taux des anticorps. Cette technique détecte tous les anticorps cytotoxiques, non anti-HLA, anti-HLA, d'isotype IgG et IgM, l'impact clinique de ces derniers étant discuté. Des techniques de détection des anticorps anti-HLA dites « sensibles », enzymatiques (ELISA) et surtout fluorescentes (cytométrie de flux, Luminex) ont ces dernières années progressivement remplacé la lymphocytotoxicité. Ces techniques détectent les anticorps d'isotype IgG, cytotoxiques ou non. La technique Luminex, dite haute définition ou « *single antigen* », permet une identification de la spécificité des anticorps. Cette technique permet également une semi-quantification des anticorps grâce à l'intensité de la fluorescence (MFI). Le laboratoire HLA détermine le seuil de MFI au-delà duquel un greffon cardiaque portant la spécificité correspondante ne devrait pas être transplanté pour un candidat immunisé contre cet antigène (antigène interdit). Ces nouvelles techniques détectent des anticorps non détectables par la lymphocytotoxicité. Leur spécificité est parfois mise en défaut car elles peuvent dépister, à côté des molécules HLA, des antigènes dénaturés. Si de nombreux travaux suggèrent que la présence chez le receveur, avant la transplantation, d'anticorps anti-HLA détectés par lymphocytotoxicité a un impact sur la survie précoce du greffon, l'impact sur le risque de rejet aigu et l'apparition d'une maladie coronaire du greffon reste controversé [18–20]. L'impact des anticorps spécifiques du donneur (DSA) détectés par la méthode Luminex *single antigen* reste controversé [21]. Le fait que les DSA détectés

en méthode sensible fixent le complément [22] ainsi que le seuil de MFI choisi pour considérer un antigène comme interdit [15] ont un impact sur la valeur pronostique des méthodes sensibles. Un *cross-match* positif est associé à un risque accru de décès après transplantation [23]. Un *cross-match* prospectif, c'est-à-dire effectué avant la transplantation, reste exceptionnellement réalisé en raison de l'obligation de respecter la durée d'ischémie du greffon cardiaque la plus courte possible. Un *cross-match* virtuel est alors réalisé, complété par un *cross-match* rétrospectif, fait après la transplantation. Le *cross-match* virtuel consiste à prédire le résultat du *cross-match*, en comparant les spécificités des anticorps anti-HLA détectés chez le receveur par une technique sensible dépassant le seuil considéré comme interdit et le typage HLA du donneur [24]. Chez les patients hyperimmunisés, l'accès à la transplantation peut nécessiter une « désimmunisation » [25, 26]. Les protocoles de désimmunisation reposent sur la réalisation de plasmaphérèses associées à des perfusions intraveineuses d'immunoglobulines polyvalentes, le plus souvent combinées à l'administration de rituximab ou de bortézomib. Les premières éliminent et neutralisent les anticorps, les secondes inhibent directement et indirectement la synthèse des anticorps (Tableau 354.8). Les patients qui ont bénéficié d'une désimmunisation restent des patients à risque immunologique élevé et doivent recevoir une immunosuppression postopératoire adaptée [25, 26].

Tableau 354.8

Traitements des rejets médiés par les anticorps.

Élimination des anticorps	Neutralisation des anticorps	Destruction des lymphocytes B	Inhibition de la synthèse anticorps	Inhibition du complément
Échanges plasmatiques	Immunoglobulines polyvalentes	Rituximab	Bortézomib	Éculizumab
Double filtration		Immunosuppresseurs (Sérums anti lymphocytaires (ATG), antiprolifératifs)		
Immuno-adsorption		Splénectomie		

Complications infectieuses

L'utilisation d'immunosuppresseurs de plus en plus puissants, la colonisation fréquente par des bactéries multirésistantes des patients en attente de transplantation, ainsi que la fréquence des complications infectieuses chez les porteurs d'assistance circulatoire avant transplantation, expliquent que les infections sont la deuxième cause de décès pendant le premier mois suivant une transplantation. Le tableau clinique étant souvent tronqué par l'immunosuppression, le diagnostic repose sur les méthodes diagnostiques invasives [27]. Le choix des traitements doit tenir compte des nombreuses interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre les traitements anti-infectieux et les traitements immunosuppresseurs. Parmi les traitements immunosuppresseurs, les anticorps antilymphocytaires, les corticoïdes et les inhibiteurs de mTOR favorisent les infections bactériennes et fongiques, alors que le mycophénolate mofétil est associé aux infections virales. Le risque infectieux est accru chez les patients colonisés ou infectés avant la transplantation, ayant eu une chirurgie compliquée, nécessitant une assistance mécanique après transplantation ou une ventilation invasive prolongée. Les agents infectieux en cause pendant la période postopératoire précoce sont des bactéries souvent multirésistantes (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, entérobactéries sécrétrices de β-lactamases à spectre étendu [BLSE], *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'imipénème, entérocoque résistant à la vancomycine), le *Clostridium difficile*, les herpès virus, les levures (*candida* et *aspergillus*). Les infections sont souvent pulmonaires, sur les orifices des canules vasculaires pour les patients sous assistance, sur les cathéters, mais peuvent également être urinaires, médiastinales, gastro-intestinales ou neurologiques. Ainsi, des traitements prophylactiques ou préemptifs contre les infections opportunistes, observées habituellement après le premier mois postopératoire (virales [CMV], protozoaires [*Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii*], fongiques [*candida*]) sont initiés dans les premiers jours postopératoires [15].

Autres complications

La fréquence de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) précoce varie de 14 à 25 %, selon la définition utilisée [28, 29]. Les principaux facteurs de risque d'IRA sont l'âge du receveur, sa fonction rénale préopératoire, des antécédents d'hypertension et de diabète, l'utilisation précoce de la ciclosporine par voie veineuse, la durée de la circulation extracorporelle, la nécessité de transfusions sanguines. La survenue d'une insuffisance rénale aiguë précoce est associée à une augmentation de la mortalité à 1 mois et à 1 an. L'impact de la survenue d'une insuffisance rénale aiguë précoce sur la fonction rénale un an après la transplantation reste controversé.

Les complications neurologiques périopératoires après transplantation cardiaque sont fréquentes, concernant 14 à 23 % des patients [30, 31]. Les complications observées sont des épisodes de confusion et d'encéphalopathie, des accidents vasculaires cérébraux, plus souvent ischémiques qu'hémorragiques, des neuromyopathies périphériques, des crises comitiales. Ces dernières, confirmées par un électroencéphalogramme, peuvent être provoquées par des désordres électrolytiques, une hypoglycémie, une hypocalcémie, une infection du système nerveux central, un accident vasculaire cérébral ou une toxicité médicamenteuse. Les inhibiteurs de la calcineurine, ciclosporine et tacrolimus, diminuent le seuil épileptogène, mais peuvent aussi être à l'origine d'un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) qui associe un tableau d'encéphalopathie à des crises comitiales et à une hypertension artérielle sévère. Le diagnostic est confirmé par la présence à l'IRM de lésions pariéto-occipitales de la substance blanche et du cortex. Son évolution est bénigne après la conversion de l'inhibiteur de la calcineurine utilisé en première intention vers l'autre et l'utilisation de benzodiazépines.

Les suites immédiates de la transplantation cardiaque peuvent être compliquées d'une anémie ou d'une autre cytopénie. Ces cytopénies peuvent être d'origine centrale ou périphérique et avoir une cause toxique, infectieuse, inflammatoire ou immune [32]. De nombreux médicaments utilisés après transplantation peuvent induire une cytopénie, et en particulier le Bactrim®, le valganciclovir, les anticorps polyclonaux antilymphocytaires, le mycophénolate mofétil, les inhibiteurs de mTOR. Les inhibiteurs de la calcineurine peuvent être responsables d'une micro-angiopathie thrombotique (MAT). La MAT est caractérisée par l'association d'une thrombopénie, d'une anémie hémolytique et d'une insuffisance rénale, voire d'une défaillance multi-organes. S'il est admis que les inhibiteurs de la calcineurine initient la MAT par leur action toxique directe sur l'endothélium, provoquant ainsi une agrégation plaquettaire intravasculaire et une thrombose microvasculaire, il a été décrit des cas de MAT sous inhibiteurs de la calcineurine associés à un déficit en ADAMTS 13, comme cela est observé dans les purpuras thrombotiques thrombocytopéniques. La prise en charge comprend le changement de l'inhibiteur de la calcineurine, les échanges plasmatiques, voire l'éculizumab. Les herpès virus (CMV, HHV6, HHV8, EBV), comme le parvovirus B19, peuvent induire par leur toxicité médullaire directe des cytopénies portant sur une ou plusieurs lignées. Ils peuvent également être à l'origine d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM) qui est une maladie inflammatoire systémique, caractérisée par une activation des macrophages secrétant des cytokines inflammatoires et qui se manifeste par de la fièvre, une hépatosplénomégalie, une pancytopénie, un ictère, une cytolyse, une élévation de la ferritine et une hypertriglycéridémie. D'autres agents infectieux peuvent provoquer un SAM. La réalisation d'une biopsie ostéomédullaire permet de confirmer le diagnostic d'hémophagocytose intramédullaire. Le traitement est celui de la cause. Les lymphoprolifératons EBV-induites et les réactions du greffon contre l'hôte sont exceptionnellement en cause dans les cytopénies précoces après transplantation cardiaque.

La connaissance des nouveaux protocoles d'immunosuppression et de la physiopathologie du cœur transplanté doit permettre une approche préventive de ces complications.

Références

[1] http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/organes/03-coeur/synthese.htm.

[2] Mehra M.R., Kobashigawa J., Starling R., et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates-2006. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:1024–1042.

[3] McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D., et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J.* 2012;33:1787–1847.

[4] Yanci C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *Circulation.* 2013;2013(128):240–327.

[5] Metra M., Ponikowski P., Dickstein K., et al. Advanced chronic heart failure: a position statement from the study group on advanced heart failure of the heart failure association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:684–694.

[6] Stevenson L.W., Pagani F.D., Young J.B., et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:535–541.
[7] Aaronson K.D., Schwartz J.S., Chen T.M., et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation.* 1997;95:2660–2667.
[8] Levy W.C., Mozaffarian D., Linker D.T., et al. The Seattle Heart Failure Model. Prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006;113:1424–1433.
[9] Lund L.H., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y., et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-first official adult heart transplant report-2014; Focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:996–1008.
[10] Weiss E.S., Allen J.G., Arnaoutakis G.J., et al. Creation of a quantitative recipient risk index for mortality prediction after cardiac transplantation (IMPACT). *Ann Thorac Surg.* 2011;92:914–922.
[11] Colvin-Adams M., Smith J.M., Heubner B.M., et al. OPTN/SRTR 2011 annual data report: heart. *Am J Transplant.* 2013;13(Suppl 1):119–148.
[12] Kobashigawa J., Zuckermann A., Macdonald P., et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:327–340.
[13] Smits J.M., de Pauw M., de Vries E., et al. Donor scoring system for heart transplantation and the impact on patient survival. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:387–397.
[14] Aissaoui N., Luyt C.E., Leprince P., et al. Predictors of successful extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) weaning after assistance for refractory cardiogenic shock. *Intensive Care Med.* 2011;37:1738–1745.
[15] Costanzo M.R., Dipchand A., Starling R., et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. Task Force 1: peri-operative care of the heart transplant recipient. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:327–340.
[16] Halloran P.F. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004;351:2715–2729.
[17] Tait B.D., Süsal C., Gebel H.M., et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated wjth HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation.* 2013;95:19–47.
[18] Nwakanma L.U., Williams J.A., Weiss E.S., et al. Influence of pretransplant Panel-Reactive Antibody on outcomes in 8 160 heart transplant recipients in recent era. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:1556–1563.
[19] Itescu S., Tung T.C., Burke E.M., et al. Preformed IgG antibodies against Major Histocompatibility Complex class II antigens are major risk factors for high-grade cellular rejection in recipients of heart transplantation. *Circulation.* 1998;98:786–793.
[20] Raess M., Fröhlich G., Roos M., et al. Donor-specific anti-HLA antibodies detected by Luminex: predictive for short-term but not long-term survival after heart transplantation. *Transpl Int.* 2013;26:1097–1107.
[21] Rose M.L., Smith J.D. Clinical relevance of complement-fixing antibodies in cardiac transplantation. *Hum Immunol.* 2009;70:605–609.
[22] Gandhi M.J., DeGoey S.R., Bundy K., et al. Effect of pretransplant Human Leukocyte Antigen antibodies detected by Solid-Phase Assay on heart transplant outcomes. *Transplant Proc.* 2011;43:3840–3846.
[23] Opelz G., Döhler B., Süsal C. Analysis of positive kidney, heart, and liver transplant crossmatches reported to the Collaborative Transplant Study. *Hum Immunol.* 2009;70:627–630.
[24] Stehlik J., Islam N., Hurst D., et al. Utility of virtual crossmatch in sensitized patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:1129–1134.
[25] Leech S.H., Lopez-Cepero M., LeFor W.M., et al. Management of the sensitized cardiac recipient: the use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. *Clin Transplant.* 2006;20:476–484.
[26] Kobashigawa J.A., Patel J.K., Kittleson M.M., et al. The long-term outcome of treated sensitized patients who undergo heart transplantation. *Clin Transplant.* 2011;25:E61–E67.
[27] Fishman J.A. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357:2601–2614.
[28] De Santo L.S., Romano G., Amarelli C., et al. Implications of acute kidney injury after heart transplantation : what a surgeon should know. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40:1355–1361.
[29] Gude E., Andreassen A.K., Arora S., et al. Acute renal failure early after hear transplantation: risk factors and clinical consequences. *Clin Transplant.* 2010;24:E207–E213.
[30] Perez-Miralles F., Sanchez-Manso J.C., Almenar-Bonet L., et al. Incidence of and risk factors for neurologic complications after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37:4067–4070.

[31] Van de Beek D., Kremers W., Daly R.C., et al. Effect of neurologic complications on outcome after heart transplant. *Arch Neurol.* 2008;65:226–231.
[32] Smith E.P. Hematologic disorders after solid organ transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:281–286.

CHAPITRE 355

Spécificité de la transplantation pulmonaire en réanimation

H. Rozé; C. Dromer

Introduction/généralités

La transplantation pulmonaire est aujourd'hui reconnue comme un traitement efficace de l'insuffisance respiratoire terminale de patients soigneusement sélectionnés [1]. Elle peut être proposée pour différentes pathologies respiratoires avec ou sans infection chronique [1]. La prise en charge commence dès lors qu'une équipe pluridisciplinaire de transplantation, après un bilan complet, a accepté de mettre le patient sur liste d'attente de transplantation pulmonaire.

La prise en charge critique sera essentiellement périopératoire, du bloc opératoire à la réanimation, où le séjour peut durer plusieurs semaines. Le relais sera pris ensuite par une équipe médicale dédiée aux compétences multiples (respiratoires, immunologiques, infectieuses, endoscopiques, anathomopathologiques) et associant médecin, infirmier, kinésithérapeute, psychologue, diététicienne, etc. Le patient transplanté pulmonaire sera parfois réhospitalisé en réanimation à distance de la greffe, le plus souvent pour une défaillance respiratoire liée à une complication grave (rejet, infection, etc.), mais pas uniquement.

Patients sur liste d'attente de transplantation pulmonaire

Les pathologies thoraciques qui mènent à la greffe touchent les différentes entités du poumon, que ce soit l'alvéole, la bronche ou les vaisseaux. On retrouve ainsi en premier lieu les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), de dilations de bronches (DDB), de mucoviscidose et d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) [2]. L'inscription sur liste d'attente est sous-tendue par des critères de gravité conduisant à une espérance de vie inférieure à 2,5 ans. Il est donc possible que ces patients soient hospitalisés en réanimation pour une décompensation. Ils sont régulièrement suivis par le centre de transplantation dans lequel le bilan initial très complet est constamment réactualisé afin de vérifier la pertinence de l'indication et du type de transplantation, l'absence de contre-indication et l'urgence. Il est ainsi possible d'obtenir rapidement des informations sur leur état respiratoire (fonction, gazométrie avec besoins en oxygène et ventilation non invasive à domicile), le retentissement cardiaque (HTAP secondaire, défaillance cardiaque), la colonisation bactérienne et fongique et leur statut immunologique.

Lorsqu'un patient, en attente de greffe, est hospitalisé en réanimation pour une décompensation, un transfert vers le centre de transplantation doit être discuté afin de redéfinir les priorités sur la liste d'attente et éventuellement proposer une transplantation en super-urgence nationale. Celle-ci n'est possible que pour trois pathologies (la fibrose pulmonaire, la mucoviscidose et l'HTAP) et impose la présence de critères gazométriques et/ou hémodynamiques bien particuliers témoignant d'un risque vital à court terme.

La prise en charge de leur décompensation n'est pas différente de celle des autres patients. Il est parfois nécessaire de les intuber et une défaillance respiratoire ou hémodynamique peut devenir rapidement réfractaire. Les patients mucoviscidosiques décompensés peuvent être très difficiles à ventiler avec à la fois une compliance effondrée, des niveaux élevés d'inflation dynamique et une acidose respiratoire importante [2]. Comme les patients sur liste ont un objectif de transplantation à court terme, le recours à des techniques d'assistance extracorporelle d'oxygénation ou de décarboxylation peut être proposé en pont à la transplantation avec des résultats acceptables [3]. Il est néanmoins préférable de transplanter dans une

situation non décompensée avec une seule défaillance d'organe car les résultats de la transplantation en super-urgence sont nettement moins bons [4].

Transplantation

Le type de transplantation est décidé essentiellement en fonction de la pathologie initiale.

La transplantation unipulmonaire est une procédure plus simple et plus rapide qui permet, théoriquement, de disposer de plus de greffons. Cependant, cette transplantation impose que le poumon restant ne soit pas infecté, ce qui exclut par exemple les patients atteints de dilatations de bronches ou de mucoviscidose, sauf si une pneumonectomie controlatérale lui est associée [5]. Le fait de ne transplanter qu'un seul poumon expose aussi le patient à moins de réserve fonctionnelle et aux complications du poumon natif laissé en place et soumis à un lourd traitement immunosuppresseur. Enfin, la survie à long terme semble moins bonne que dans la transplantation bipulmonaire [6].

Les techniques de chirurgie thoracique pour la transplantation sont complexes [7] et influencent le risque de dysfonction des greffons, que ce soit pour la durée d'ischémie [8], les techniques de revascularisation [9], les solutés de conservation [10], le recours à la circulation extracorporelle (CEC) [11], ou le saignement. Toute la période peropératoire doit être précisément connue dès lors que l'on prend en charge le patient transplanté dans une unité de réanimation afin d'anticiper les complications postopératoires précoces.

Prise en charge postopératoire en réanimation

Hémorragies

Le syndrome hémorragique est une des complications chirurgicales postopératoires principales. Il dépend en premier lieu des difficultés chirurgicales rencontrées pour explanter les poumons natifs du fait d'adhérences, d'adénopathies médiastinales et/ou d'une hypervascularisation artérielle bronchique. Les adhérences sont plus fréquentes en cas d'antécédents chirurgicaux thoraciques comme une symphyse pleurale pour pneumothorax ou une thoracotomie pour biopsie pulmonaire. De plus, l'inflammation chronique pulmonaire liée à la pathologie initiale comme une dilatation des bronches ou une mucoviscidose augmente aussi le risque d'adhérences. L'hypervascularisation artérielle bronchique est principalement rencontrée dans les HTAP secondaires aux cardiopathies congénitales mais aussi la mucoviscidose. Un saignement aigu peut également provenir d'un problème au niveau d'une anastomose vasculaire (artères ou veines pulmonaires) ou d'une artère intercostale au niveau de la thoracotomie.

Le syndrome hémorragique peut être majoré par des traitements anti-agrégants plaquettaires ou anticoagulant (antivitamine K [AVK] ou autres) pris par le patient jusqu'au jour de la transplantation (HTAP).

L'utilisation d'une CEC est aussi un facteur de risque de transfusion du fait de l'utilisation d'héparine. La CEC conventionnelle utilise plus d'héparine qu'une ECMO (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*) veino-artérielle, mais permet d'aspirer le sang du site opératoire et de le remettre dans le réservoir de cardiotomie. Ainsi, les résultats, en termes de transfusions, semblent plutôt être en faveur de la CEC [12]. L'évaluation de l'importance du saignement doit se faire avec le chirurgien afin de décider si une reprise chirurgicale est nécessaire. Si cette reprise retrouve un saignement diffus non chirurgical malgré la correction de l'hémostase, le facteur VII activé peut être discuté [13].

Défaillance respiratoire post-greffe

Qualité des greffons

La sélection des donneurs est longtemps restée drastique afin d'obtenir les meilleurs résultats. Les donneurs étaient des sujets de moins de 40 ans, sans antécédent respiratoire, ventilés depuis moins de 48 heures et ayant une radiographie pulmonaire normale et un rapport $PaO_2/FiO_2 > 500$ mmHg. Cependant, la pénurie de greffons pulmonaires a conduit à l'utilisation de donneurs dits « marginaux ». Les critères d'oxygénation ($PaO_2/FiO_2 > 300$ mmHg sous FiO_2 100 % PEEP [pression positive de fin d'expiration] 5 cmH_2O) restent en première position mais sont critiquables puisqu'ils dépendent de la prise en charge respiratoire du donneur [14]. L'âge, les antécédents respiratoires (asthme) et les addictions tabagiques ou autres, la radiographie pulmonaire, le traumatisme thoracique, l'inhalation, la pneumopathie infectieuse sont aussi des facteurs à prendre en compte puisqu'ils peuvent entraîner des difficultés postopératoires. Cependant, il faut s'adapter à l'urgence de certains patients sur liste d'attente ; l'utilisation de donneurs dits « marginaux » permet d'obtenir des résultats tout à fait satisfaisants en termes de survie [15, 16].

Œdème pulmonaire postopératoire

Ce que l'on appelle dysfonction primaire du greffon (DPG) est un syndrome d'insuffisance respiratoire aiguë correspondant à un œdème pulmonaire de réimplantation qui survient dans les 72 heures postopératoires et n'a pas d'origine cardiogénique. Ce syndrome associe une hypoxémie progressive et des images radiologiques d'œdème. Les causes sont nombreuses. Les patients transplantés n'ont plus de système lymphatique, ce qui majore les effets cliniques de cet œdème. Cette dysfonction primaire du greffon est évoquée une fois que les autres étiologies d'hypoxémie sont éliminées : atélectasie, pneumopathie infectieuse, contusion pulmonaire, inhalation, hypervolémie, sténose des veines pulmonaires, rejet aigu, TRALI (*transfusion-related acute lung injury*) post-transfusionnel.

La sévérité de la DPG est quantifiée par un score clinique qui prend en compte le rapport PaO_2/FiO_2 et la radiographie pulmonaire [17]. Elle est associée à de nombreux facteurs de risque [18] et souvent expliquée par des phénomènes d'ischémie-reperfusion avec une activation complexe de la cascade pro-inflammatoire [19]. Des études expérimentales et cliniques suggèrent que les macrophages alvéolaires et les lymphocytes du donneur sont responsables de la DPG à une phase précoce puisque les cellules immunitaires du receveur prennent le relais à une phase un peu plus tardive [20]. Son traitement est aspécifique, même si des pistes de recherche existent, comme l'inhibition de la voie du complément [21, 22]. Des protocoles de prise en charge clinique sont décrits pour en limiter le risque et l'impact sur l'évolution postopératoire [23].

Plus rarement, en postopératoire immédiat, il faut penser à une cause chirurgicale. Il peut exister une sténose au niveau des anastomoses veineuses pulmonaires, responsable d'une augmentation de la pression hydrostatique postcapillaire et donc d'un œdème dans le territoire de la veine concernée. Cette sténose se recherche par l'échographie transœsophagienne des veines pulmonaires [24, 25]. Cette complication peut nécessiter une reprise chirurgicale en urgence.

Un œdème pulmonaire d'hyperdébit peut aussi être constaté après l'implantation des greffons. En cas d'HTAP, le ventricule droit, initialement habitué à des résistances vasculaires pulmonaires élevées, va éjecter un débit trop important dans les greffons à plus faible résistance. Il existe parfois une inadéquation entre la taille du lit vasculaire et le débit cardiaque, notamment en cas de transplantation lobaire chez des patients transplantés pour fibrose pulmonaire et ayant une cage thoracique rétractée, trop petite pour leur taille. Le passage de l'ensemble du débit cardiaque sur le premier greffon, pendant l'implantation du deuxième poumon, peut aussi être une cause d'œdème pulmonaire unilatéral [26].

Enfin, exceptionnellement, la sténose d'une artère pulmonaire peut nécessiter une reprise ou la pose d'un stent endovasculaire [27].

Infections respiratoires

Les infections sont particulièrement fréquentes après transplantation pulmonaire et représentent une des premières causes de morbimortalité postgreffe [28]. Elles sont dues à l'intensité de l'immunodépression, mais aussi aux antécédents inconnus du donneur, à la durée de ventilation avant le prélèvement, au contact direct du greffon avec le milieu extérieur, à la dénervation avec perte de la mobilité ciliaire, à la disparition du réflexe de toux et à la dévascularisation artérielle bronchique.

En postopératoire immédiat, les infections bactériennes sont les plus fréquentes. Elles peuvent être dues à une colonisation bactérienne prégreffe chez des patients transplantés pour des pathologies associées à des infections respiratoires répétées, mucoviscidose, dilatation des bronches, BPCO, etc. Les bilans systématiques avant et après la greffe recherchent et identifient les germes colonisant avec le suivi de leur antibiogramme. Ces germes sont donc à prendre en compte dans le choix du traitement probabiliste. Les germes sont souvent nosocomiaux avec le *Pseudomonas aeruginosa* en première ligne [29], puis les entérobactéries et *Staphylococcus aureus* ou staphylocoque coagulase négative. L'infection bactérienne peut aussi provenir du donneur, faisant suite à une inhalation lors d'un coma ou à une pneumopathie de ventilation chez un donneur intubé [30].

Les infections virales arrivent en deuxième position avec en premier le cytomégalovirus (CMV) [31]. Il peut s'agir d'une primo-infection ou d'une réactivation virale à CMV. L'atteinte est le plus souvent respiratoire, mais d'autres organes, notamment digestifs, peuvent être atteints [32]. La première infection à CMV survient généralement à plus d'un mois de la greffe. La surveillance est étroite avec une recherche bi-hebdomadaire du CMV, par PCR (*polymerase chain reaction*) dans le sang et le lavage bronchoalvéolaire (LBA). Un résultat positif témoigne d'une infection biologique à CMV et peut être confirmé sur les biopsies pulmonaires avec utilisation, entre autres, de l'immunohistochimie qui montre des lésions anatomopathologiques témoin de l'invasivité du CMV et traduisant une maladie à CMV [33]. Un traitement prophylactique de 3 mois par valganciclovir est donné aux patients CMV positifs avant la greffe et par ganciclovir puis valganciclovir durant 6 mois chez les patients mismatchés (receveur CMV négatif et donneur CMV positif), ce qu'il est préférable d'éviter [34].

D'autres virus sont recherchés tels l'*herpes simplex*, le virus HHV6, puis les virus des épidémies hivernales (grippe, virus respiratoire syncytial [VRS], adénovirus, picornavirus, etc.) à distance de la transplantation [31]. La découverte de virus respiratoires, y compris chez des patients asymptomatiques lors de visite de routine, est fréquente et n'est pas associée au rejet aigu [35]. Certaines infections virales bronchopulmonaires, comme le CMV, jouent probablement un rôle dans l'évolution vers un rejet chronique à type de bronchiolite oblitérante [36].

Une autre infection opportuniste moins fréquente est l'aspergillose. Elle peut toucher l'arbre trachéobronchique, le parenchyme pulmonaire ou parfois des sites extrapulmonaires, donnant des formes disséminées [37]. La mortalité dépend de la localisation de cette infection et est la plus importante pour l'aspergillose invasive. Il existe une grande affinité des champignons pour les anastomoses bronchiques avec un risque de désunion anastomotique [38]. Le suivi de la colonisation par fibroscopie, le traitement agressif de foyers avec des moyens médicamenteux et parfois chirurgicaux permettent d'améliorer la mortalité qui reste néanmoins supérieure à 50 % dans les formes invasives [39]. Le diagnostic est souvent difficile, d'autant plus que les co-infections sont fréquentes, et impose des confrontations entre cliniciens, radiologues et mycologues. Il nécessite l'interprétation des images radiologiques avec le recours obligatoire au scanner, des prélèvements invasifs avec LBA et biopsies pulmonaires par voie transbronchique ou chirurgicale, ainsi que le suivi de l'antigénémie aspergillaire dans le sang et dans le liquide alvéolaire. Il est donc indispensable de rechercher l'aspergillose de manière systématique.

Enfin, la pneumocystose est devenue exceptionnelle depuis la prévention systématique, dès la période postopératoire, par Bactrim®, mais il faut y penser de façon systématique devant des tableaux parfois très atypiques, particulièrement à distance de la transplantation, et chez les patients qui ont une mauvaise observance [40].

Rejet aigu

Le rejet aigu cellulaire du poumon peut être gravissime et mortel, mais il peut également être très silencieux, ce qui incite au dépistage par des biopsies pulmonaires systématiques [41]. Son diagnostic doit être évoqué devant toute symptomatologie respiratoire et/ou générale et toute image pulmonaire anormale. Il peut exister une dégradation des gaz du sang, des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) avec une chute du VEMS (volume expiratoire maximal en une seconde), un syndrome inflammatoire, de la fièvre, des images radiologiques, mais aussi simplement un malaise général. Le premier diagnostic différentiel est celui d'une pneumopathie aiguë infectieuse. Deux examens sont indispensables au suivi des greffés pulmonaires : l'EFR qui montre dans les cas d'infection ou de rejet une diminution des débits et n'est donc pas discriminante, et la fibroscopie bronchique avec biopsie. Celle-ci montrera un infiltrat lymphocytaire périvasculaire plus ou moins important [42]. Le prélèvement doit contenir une centaine d'alvéoles et le diagnostic anatomopathologique de rejet nécessite une équipe aguerrie à la technique [43]. Dans certaines circonstances (dégradation clinique persistante malgré le traitement d'une infection), et quel que soit le délai par rapport à la transplantation, une biopsie pulmonaire chirurgicale peut être nécessaire. Le traitement de première intention est la corticothérapie à haute dose pendant 3 jours.

Une même présentation clinique de rejet peut être secondaire à un rejet dit humoral. Celui-ci correspond à la présence d'anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur. Il faut documenter la présence ou l'absence d'anticorps dirigés contre le donneur à chaque dégradation de la fonction respiratoire. Le traitement, encore largement discuté, associe la plasmaphérèse, les cures d'immunoglobulines à forte dose et les anticorps monoclonaux anti-CD20 chez les patients présentant des lésions histologiques de bronchiolite et/ou une altération des EFR [44].

Ventilation mécanique post-transplantation

La ventilation protectrice proposée pour le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) s'applique dès la prise en charge du patient en état de mort encéphalique [14]. Celle-ci doit être poursuivie en postopératoire, chez le receveur, alors que les poumons ont été remplacés. Il faut par conséquent vérifier, après chirurgie, qu'il existe une bonne adéquation entre les capacités pulmonaires totales du donneur et du receveur afin d'éviter le risque de surdistension [45]. Le chirurgien choisit un donneur qui convient au mieux sur le plan morphologique (capacité pulmonaire totale [CPT] du donneur calculée sur sa taille proche de la CPT mesurée du receveur). Cependant, il est parfois nécessaire de faire des résections pulmonaires, ou des transplantations lobaires si le poumon du donneur est trop volumineux. Le volume courant, réglé sur le respirateur en ventilation contrôlée, sera donc choisi en conséquence. Lors de la ventilation assistée, le contrôle de la ventilation par le patient en termes de volume courant semble conservé. [46]. Il est aussi important de vérifier, lors de la reprise de la ventilation spontanée, l'intégrité des nerfs phréniques. En effet, lors de l'explantation des poumons natifs ou lors de la réalisation des anastomoses des veines pulmonaires,

les nerfs peuvent avoir été lésés. On observe alors une respiration paradoxale et le diagnostic est confirmé à l'échographie [47]. La récupération est plus ou moins rapide, de quelques jours à quelques semaines, s'il n'y a pas eu de section chirurgicale.

Complications bronchiques

Celles-ci sont liées à l'absence de vascularisation artérielle bronchique et se situent principalement au niveau des anastomoses mais aussi à distance. Seul un flux rétrograde, issu de la circulation collatérale et provenant des artères pulmonaires, permet d'assurer la viabilité du tissu bronchique à ce niveau. Elles sont présentes chez 20 à 30 % des patients [47]. Elles sont moins fréquentes dans les transplantations cardiopulmonaires grâce aux collatérales provenant de la circulation coronaire. Elles peuvent être plus ou moins symptomatiques, allant de la nécrose ischémique avec risque de désunion, de fistule et de médiastinite à la sténose bronchique et plus tardivement à la malacie [49]. Une classification permet la description de ces complications [50]. L'aspiration endobronchique postgreffe à l'aveugle par le personnel soignant doit donc être très prudente. L'évolution cicatricielle peut aboutir à une sténose bronchique plus ou moins symptomatique qui peut être associée à des surinfections bactériennes fongiques ou virales. Le traitement endoscopique de ces sténoses doit être discuté et peut comporter une dilatation au ballon, du laser, du plasma argon ou la pose de stent.

Rejet chronique

La dysfonction chronique du greffon ou CLAD (*chronic lung allograft dysfunction*) peut conduire, de nouveau, le transplanté pulmonaire en réanimation. Le CLAD peut se développer avec deux phénotypes [51]. Le mieux connu est la bronchiolite oblitérante qui concerne 50 % des patients 5 ans après la transplantation. Elle correspond à l'obstruction des voies aériennes distales par un tissu fibroprolifératif et se manifeste par l'installation progressive d'un syndrome obstructif aux EFR. Rarement diagnostiqué sur le plan histologique, un syndrome de bronchiolite oblitérante a été défini avec plusieurs stades et repose sur l'analyse longitudinale des variations du VEMS [52]. Cliniquement, le patient décrit une dyspnée croissante, émaillée de complications infectieuses à répétition, et développe progressivement une insuffisance respiratoire obstructive sévère pouvant le conduire en réanimation. L'imagerie thoracique montre initialement une distension puis l'apparition de bronchectasies. L'augmentation de l'immunosuppression est souvent nécessaire mais augmente le risque infectieux. Le recours à l'irradiation lymphoïde totale ou à la photochimiothérapie peut être nécessaire et parfois la retransplantation pulmonaire est discutée.

Le second phénotype de CLAD, moins bien connu, est la forme restrictive ou RAS (*restrictive allograft syndrome*) [53]. Elle se traduit par une perte de volume pulmonaire et est appréciée par une diminution de la capacité vitale forcée. Radiologiquement, il existe une fibrose apicale des sommets. L'évolution est généralement très rapide vers l'insuffisance respiratoire restrictive, et la prise en charge thérapeutique est beaucoup plus difficile que dans la bronchite oblitérante. La réanimation de ces patients est souvent difficile en raison des difficultés de ventilation (risque de pneumothorax accru, compliance effondrée, complications infectieuses bactériennes ou mycotiques), mais aussi du contexte psychologique.

Complications digestives

Les complications digestives sont fréquentes après transplantation pulmonaire et vont des simples nausées ou diarrhées à des manifestations plus graves (cholécystite, perforation digestive, ulcère, saignement, etc.) pouvant mettre en jeu le pronostic vital et nécessitant parfois des interventions chirurgicales [54]. Elles peuvent être liées à la maladie préexistante (mucoviscidose), au stress de l'acte chirurgical, à des infections opportunistes ou à l'immunosuppression elle-même. La plus gênante et la plus fréquente est la gastroparésie. Celle-ci est secondaire à la vagotomie chirurgicale qui a lieu lors de la transplantation. Elle entraîne des sensations de nausées, des vomissements et des épigastralgies. Souvent, il existe une mauvaise vidange gastrique qui peut perturber l'absorption médicamenteuse. Cette gastroparésie peut être responsable d'une distension importante et avoir un retentissement respiratoire. La présence d'efforts inspiratoires importants lors d'une décompensation respiratoire, associés ou non à une ventilation non invasive, entraîne parfois aussi l'ingestion d'air et gêne la prise en charge. Le reflux gastro-œsophagien peut être source de complications dans la période postopératoire et plus tardivement. Enfin, les diarrhées, très fréquentes, peuvent être simplement liées au traitement immunosuppresseur par mycophénolate mofétil. Il faut donc être vigilant sur la prise du médicament au milieu des repas et éventuellement les diminutions de dose ou le changement pour la forme gastroprotégée.

Analgésie

Il s'agit d'une analgésie postopératoire de chirurgie thoracique, devant prendre en charge la douleur au repos et à la toux. Celle-ci peut être multimodale, associant l'analgésie intraveineuse et l'analgésie locorégionale à la péridurale thoracique. Une altération postopératoire transitoire de la fonction rénale doit être recherchée pour la gestion des morphiniques. Par ailleurs, les troubles digestifs liés aux morphiniques doivent être traités rapidement afin d'éviter toute gêne respiratoire. Enfin, il peut exister des douleurs neurologiques post-thoracotomie qui se chronicisent.

Complications médicamenteuses

De nombreux médicaments métabolisés par le cytochrome P450 et d'autres sous-types interfèrent avec le métabolisme des anticalcineurines. La liste est longue et concerne aussi bien les médicaments anti-infectieux comme les azolés, les macrolides, que les antihypertenseurs comme les inhibiteurs calciques, ou certains fruits comme le pamplemousse. Il est important de vérifier ces interactions avant l'ajout de chaque nouveau traitement afin d'anticiper des variations brutales de la pharmacocinétique des immunosuppresseurs. Les dosages sanguins journaliers permettent d'adapter les doses afin d'obtenir le meilleur rapport efficacité/toxicité.

Il existe aussi des toxicités cumulées de certains médicaments utilisés après la transplantation. La toxicité peut être rénale avec les anticalcineurines, certains antibiotiques comme les aminosides, la colimycine, la vancomycine. Elle peut aussi être hématologique avec le mycophénolate, le Bactrim®, le valganciclovir. Tous ces traitements doivent donc être surveillés lorsqu'ils sont associés.

Admission en réanimation à distance de la transplantation pulmonaire

Du fait de l'augmentation du nombre de transplantations pulmonaires ainsi que de la diminution de la mortalité à 5 ans, le nombre de patients transplantés pulmonaires augmente. Les décompensations respiratoires, à distance de la greffe, sont essentiellement dues aux infections et/ou aux rejets [55].

L'insuffisance rénale aiguë est le premier motif d'hospitalisation en réanimation pour une atteinte non respiratoire et touche préférentiellement les patients atteints de diabète ou de mucoviscidose [56]. À l'arrivée en réanimation, le dernier bilan de suivi doit être récupéré. L'infection pulmonaire est la première cause de décompensation ; le rejet arrive en deuxième position, et il faut penser que parfois les patients peuvent avoir les deux en même temps. Un traitement d'épreuve par corticothérapie intensive en cas de suspicion de rejet n'est donc pas dénué de risque et se fait le plus souvent sous large couverture antibiotique en prenant en compte la colonisation et après prélèvements respiratoires. Le pronostic en réanimation est souvent bon et corrélé au score de gravité à l'admission ; néanmoins, les réadmissions sont fréquentes et, dans ce cas, la mortalité à 6 mois augmente rapidement [56].

Conclusion

La prise en charge des patients transplantés est spécifique. Les complications sont périopératoires et la majorité d'entre elles surviennent précocement en réanimation. Les différentes étiologies de dysfonctions des greffons après la greffe nécessitent un plateau technique aguerri au diagnostic de rejet et d'infection. L'évolution du rejet chronique, dans sa forme obstructive ou restrictive, entraînera à distance, lors de décompensations aiguës, un retour vers la réanimation avec parfois des possibilités thérapeutiques limitées.

Références

[1] Christie J.D., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y., et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(10):1104–1118.

[2] Efrati O., Bylin I., Segal E., et al. Outcome of patients with cystic fibrosis admitted to the intensive care unit : is invasive mechanical ventilation a risk factor for death in patients waiting lung transplantation ? *Heart Lung J Crit Care.* 2010;39(2):153–159.

[3] Del Sorbo L., Ranieri V.M., Keshavjee S. Extracorporeal membrane oxygenation as "bridge" to lung transplantation : what remains in order to make it standard of care ? *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(7):699–701.

[4] Boussaud V., Mal H., Trinquart L., et al. One-year experience with high-emergency lung transplantation in France. *Transplantation.* 2012;93(10):1058–1063.
[5] Jougon J., Dromer C., Mac Bride T., et al. Synchronous left lung transplantation and right pneumonectomy for end-stage bronchiectasis through Clamshell approach. Specific problems. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2002;22(5):833–835.
[6] Thabut G., Christie J.D., Ravaud P., et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease : a retrospective analysis of registry data. *Lancet.* 2008;371(9614):744–751.
[7] Jougon J., Labrousse L., Massard G., et al. Techniques de transplantation unipulmonaire. *Encycl Med Chir (Elsevier Masson, Paris) Techniques chirurgicales – Thorax.* 2008.29 42-440-B.
[8] Thabut G., Mal H., Cerrina J., et al. Graft ischemic time and outcome of lung transplantation : a multicenter analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(7):786–791.
[9] Guth S., Prüfer D., Kramm T., et al. Length of pressure-controlled reperfusion is critical for reducing ischaemia-reperfusion injury in an isolated rabbit lung model. *J Cardiothorac Surg.* 2007;2:54.
[10] Oto T., Griffiths A.P., Rosenfeldt F., et al. Early outcomes comparing Perfadex, Euro-Collins, and Papworth solutions in lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(5):1842–1848.
[11] Wan S., LeClerc J.L., Vincent J.L. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass : mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest.* 1997;112(3):676–692.
[12] Aigner C., Wisser W., Taghavi S., et al. Institutional experience with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2007;31(3):468–473 discussion 473–474.
[13] Bhaskar B., Zeigenfuss M., Choudhary J., et al. Use of recombinant activated Factor VII for refractory after lung transplant bleeding as an effective strategy to restrict blood transfusion and associated complications. *Transfusion (Paris).* 2013;53(4):798–804.
[14] Mascia L., Pasero D., Slutsky A.S., et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304(23):2620–2627.
[15] Sundaresan S., Semenkovich J., Ochoa L., et al. Successful outcome of lung transplantation is not compromised by the use of marginal donor lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109(6):1075–1079 discussion 1079–1080.
[16] Van Raemdonck D., Neyrinck A., Verleden G.M., et al. Lung donor selection and management. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(1):28–38.
[17] Christie J.D., Carby M., Bag R., et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II : definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(10):1454–1459.
[18] Diamond J.M., Lee J.C., Kawut S.M., et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(5):527–534.
[19] Suzuki Y., Cantu E., Christie J.D. Primary graft dysfunction. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(3):305–319.
[20] Barr M.L., Kawut S.M., Whelan T.P., et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part IV : recipient-related risk factors and markers. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(10):1468–1482.
[21] Shah R.J., Emtiazjoo A.M., Diamond J.M., et al. Plasma complement levels are associated with primary graft dysfunction and mortality after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(12):1564–1567.
[22] Sommer W., Tudorache I., Kühn C., et al. C1-esterase-inhibitor for primary graft dysfunction in lung transplantation. *Transplantation.* 2014;97(11):1185–1191.
[23] Christie J.D., Sager J.S., Kimmel S.E., et al. Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation. *Chest.* 2005;127(1):161–165.
[24] Michel-Cherqui M., Brusset A., Liu N., et al. Intraoperative transesophageal echocardiographic assessment of vascular anastomoses in lung transplantation. A report on 18 cases. *Chest.* 1997;111(5):1229–1235.
[25] González-Fernández C., González-Castro A., Rodríguez-Borregán J.C., et al. Pulmonary venous obstruction after lung transplantation. Diagnostic advantages of transesophageal echocardiography. *Clin Transplant.* 2009;23(6):975–980.
[26] Rozé H., Thumerel M., Barandon L., et al. Cardiopulmonary bypass during a second-lung implantation improves postoperative oxygenation after sequential double-lung transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(3):467–473.

[27] Banerjee S.K., Santhanakrishnan K., Shapiro L., et al. Successful stenting of anastomotic stenosis of the left pulmonary artery after single lung transplantation. *Eur Respir Rev.* 2011;20(119):59–62.
[28] Kotloff R.M., Ahya V.N., Crawford S.W. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(1):22–48.
[29] Botha P., Archer L., Anderson R.L., et al. Pseudomonas aeruginosa colonization of the allograft after lung transplantation and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation.* 2008;85(5):771–774.
[30] Küpeli E., Eyüboğlu F.Ö., Haberal M. Pulmonary infections in transplant recipients. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18(3):202–212.
[31] Barton T.D., Blumberg E.A. Viral pneumonias other than cytomegalovirus in transplant recipients. *Clin Chest Med.* 2005;26(4):707–720 viii.
[32] Ison M.G., Fishman J.A. Cytomegalovirus pneumonia in transplant recipients. *Clin Chest Med.* 2005;26(4):691–705 viii.
[33] Andrews P.A., Emery V.C., Newstead C. Summary of the British transplantation society guidelines for the prevention and management of CMV disease After solid organ transplantation. *Transplantation.* 2011;92(11):1181–1187.
[34] Legendre C., Pascual M. Improving outcomes for solid-organ transplant recipients at risk from cytomegalovirus infection : late-onset disease and indirect consequences. *Clin Infect Dis.* 2008;46(5):732–740.
[35] Vu D.L., Bridevaux P.O., Aubert J.D., et al. Respiratory viruses in lung transplant recipients : a critical review and pooled analysis of clinical studies. *Am J Transplant.* 2011;11(5):1071–1078.
[36] Nakajima T., Palchevsky V., Perkins D.L., et al. Lung transplantation : infection, inflammation, and the microbiome. *Semin Immunopathol.* 2011;33(2):135–156.
[37] Solé A., Morant P., Salavert M., et al. Aspergillus infections in lung transplant recipients : risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(5):359–365.
[38] Nunley D.R., Ohori P., Grgurich W.F., et al. Pulmonary aspergillosis in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Chest.* 1998;114(5):1321–1329.
[39] Mehrad B., Paciocco G., Martinez F.J., et al. Spectrum of Aspergillus infection in lung transplant recipients : case series and review of the literature. *Chest.* 2001;119(1):169–175.
[40] Gordon S.M., LaRosa S.P., Kalmadi S., et al. Should prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia in solid organ transplant recipients ever be discontinued ? *Clin Infect Dis.* 1999;28(2):240–246.
[41] Valentine V.G., Gupta M.R., Weill D., et al. Single-institution study evaluating the utility of surveillance bronchoscopy after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(1):14–20.
[42] Stewart S., Fishbein M.C., Snell G.I., et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(12):1229–1242.
[43] Bhorade S.M., Husain A.N., Liao C., et al. Interobserver variability in grading transbronchial lung biopsy specimens after lung transplantation. *Chest.* 2013;143(6):1717–1724.
[44] Morrell M.R., Patterson G.A., Trulock E.P., et al. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(1):96–100.
[45] Dezube R., Arnaoutakis G.J., Reed R.M., et al. The effect of lung-size mismatch on mechanical ventilation tidal volumes after bilateral lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16(3):275–281.
[46] Rozé H., Piquilloud L., Richard J.C.M., et al. Tidal volume during assisted ventilation after double lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 (in press).
[47] Lerolle N., Guérot E., Dimassi S., et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest.* 2009;135(2):401–407.
[48] Herrera J.M., McNeil K.D., Higgins R.S., et al. Airway complications after lung transplantation : treatment and long-term outcome. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(3):989–993 discussion 993–994.
[49] Murthy S.C., Gildea T.R., Machuzak M.S. Anastomotic airway complications after lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15(5):582–587.
[50] Dutau H., Vandemoortele T., Laroumagne S., et al. A new endoscopic standardized grading system for macroscopic central airway complications following lung transplantation : the MDS classification. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2014;45(2):e33–e38.
[51] Verleden G.M., Raghu G., Meyer K.C., et al. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(2):127–133.
[52] Estenne M., Maurer J.R., Boehler A., et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21(3):297–310.

[53] Sato M., Waddell T.K., Wagnetz U., et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(7):735–742.
[54] Paul S., Escareno C.E., Clancy K., et al. Gastrointestinal complications after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(5):475–479.
[55] Hadjiliadis D., Steele M.P., Govert J.A., et al. Outcome of lung transplant patients admitted to the medical ICU. *Chest.* 2004;125(3):1040–1045.
[56] Banga A., Sahoo D., Lane C.R., et al. Characteristics and outcomes of patients with lung transplantation requiring admission to the medical intensive care unit. *Chest.* 2014;146(3):590–599.

CHAPITRE 356

Transplantation rénale

A. Thierry; R. Abou-Ayache; M. Bauwens; F. Bridoux; G. Touchard

Introduction

En 2012 en France, 9 710 malades ont été pris en hémodialyse périodique pour insuffisance rénale chronique « terminale » et 338 ont pu être transplantés sans dialyse préalable (transplantation préemptive). Au 31 décembre 2012, 73 491 patients étaient traités pour une insuffisance rénale chronique terminale : 40 983 par dialyse périodique et 32 508 vivaient avec un greffon fonctionnel. Au 1er janvier 2014, 10 736 patients insuffisants rénaux chroniques terminaux étaient inscrits sur la liste nationale d'attente de l'Agence de la biomédecine pour recevoir un greffon rénal. En 2013, 3 074 patients en France ont été transplantés, 401 (13 %) grâce à un greffon rénal prélevé chez un donneur vivant et 2 673 (87 %) grâce à un greffon prélevé chez un sujet en mort encéphalique. Sur les 4 467 nouveaux inscrits en 2013 sur la liste d'attente, un sur trois seulement a pu être greffé dans l'année. Pour ces malades greffés, l'espérance de survie est de 90 % à cinq ans et l'espérance de survie avec un greffon fonctionnel est de 80 % à cinq ans. La qualité des résultats de la transplantation rénale, tant sur le plan de la survie des patients que de la survie des greffons, dépend de la préparation des malades à la transplantation rénale, de la qualité du bilan prétransplantation, de la bonne réanimation du donneur en état de mort encéphalique, de la qualité de l'acte opératoire de prélèvement, de la bonne perfusion et conservation de l'organe prélevé avec une durée d'ischémie froide la plus courte possible, de la qualité de la transplantation elle-même, tant sur le plan chirurgical que de la réanimation per- et postopératoire, enfin de la qualité du suivi spécialisé post-transplantation rénale. Avant de proposer l'inscription sur liste d'attente à un patient, une évaluation soigneuse des risques est effectuée [1] :

- le risque de thrombose et d'hémorragie ;
- le risque de récidive de la maladie rénale sur le greffon ;
- le risque cardiovasculaire en fonction de la durée d'évolution de l'insuffisance rénale chronique avant le stade terminal, de la durée de la dialyse et des facteurs classiques associés de risque vasculaire avec en particulier l'hypertension artérielle, les troubles de la glycorégulation, les dyslipidémies et le tabagisme ;
- le risque immunologique, sur la notion de la perte immunologique antérieure d'un premier greffon et sur l'étude soigneuse de l'immunisation anti-HLA ;
- le risque viral, notamment lié au virus de l'hépatite C, au virus de l'hépatite B (actuellement beaucoup plus rarement grâce à la vaccination systématique des insuffisants rénaux chroniques), au cytomégalovirus (CMV) et au virus d'Epstein-Barr (EBV) ;
- le risque infectieux, par la recherche soigneuse des foyers infectieux et un bilan urologique pour s'assurer de l'intégrité du bas appareil et de l'absence de reflux vésicorénal ;
- le risque néoplasique.

Si le patient est traité par hémodialyse avant la transplantation rénale, une séance d'épuration (courte si le temps est compté) sera effectuée si la kaliémie est supérieure à 5,2-5,5 $mmol.L^{-1}$ ou si la séance remonte à plus de 24 h. On veillera à ne faire perdre par ultrafiltration que la moitié environ de la prise de poids interdialytique, de façon à prévenir toute déshydratation. Si le malade est en dialyse péritonéale, on poursuit les cycles pour ne drainer complètement la cavité péritonéale que 2 ou 3 h avant l'acte opératoire. Le cathéter de dialyse péritonéale est laissé en place pendant la transplantation et n'est enlevé qu'au bout de deux ou trois mois. La dialyse péritonéale peut être reprise en postopératoire en cas de besoin. Si la transplantation rénale est préemptive, une séance de dialyse est réalisée si besoin pour prévenir tout risque d'hyperkaliémie au déclampage. On s'assure de l'absence de trouble de l'hémostase. Un allongement du temps de saignement isolé est corrigé par l'administration de vasopressine. Une antibioprophylaxie selon l'habitude de chaque centre est mise en route, le traitement immunosuppresseur est souvent débuté avant même la transplantation rénale, ainsi qu'une éventuelle immunoprophylaxie ou chimioprophylaxie

du CMV dans les situations à risque de primo-infection avec un receveur CMV séronégatif recevant un rein d'un donneur séropositif pour le CMV. Un cathéter central, de préférence jugulaire interne, est mis en place, voire, dans certains cas devenus exceptionnels, une sonde de Swan-Ganz. Les indices dérivés de la courbe de la pression artérielle, du Doppler aortique transœsophagien et de l'échographie cardiaque transœsophagienne peuvent être utiles dans les cas difficiles. On s'assure également de l'absence de complication pouvant contre-indiquer la transplantation rénale au moins transitoirement, et en particulier de problème infectieux évolutif. Les données cliniques et biologiques préopératoires importantes sont le poids sec de base, le poids après la dialyse, le pouls et la tension artérielle, la créatininémie, la kaliémie pré- et post-dialyse pour un malade dialysé avant la greffe. Avant le déclampage, une perfusion de 250 mL de mannitol 20 % est administrée, ainsi qu'un bolus de furosémide (200 mg). Très souvent, un flacon de sérumalbumine à 4 % est également administré pour maintenir la volémie. En cas de diurèse conservée des reins propres, celle-ci doit être évaluée pendant l'intervention et compensée intégralement avec du sérum salé 0,9 % et du Ringer lactate®. Les hydroxyéthylamidons ou dextrans sont à proscrire, en raison des risques de toxicité tubulaire.

Au retour du bloc opératoire et après un séjour le plus court possible en salle de réveil, le patient extubé regagne l'unité de soin intensif spécialisée en transplantation rénale, est monitoré et oxygéné pendant plusieurs heures par masque ou sonde nasale. On vérifie les drains de Redon, qui sont enlevés au bout de deux ou trois jours s'ils donnent moins de 20 mL/24 h, la sonde vésicale est enlevée entre le 4^{e} et le 10^{e} jour, 24 h après l'ablation de la sonde urétérale assurant la collection des urines du greffon. Si une sonde double J a été mise en place, celle-ci est enlevée quatre semaines après l'intervention. Le cathéter veineux central permettant la surveillance de la pression veineuse centrale est conservé pendant la durée du traitement par sérum antilymphocytaire, si celui-ci est utilisé, en l'absence de fistule artérioveineuse. On vérifie en permanence, dans les premières heures, l'absence de saignement anormal, tant au niveau du pansement que des Redons et des sondes urinaires. Au retour du bloc sont prélevés un hémogramme et un ionogramme sanguin avec créatininémie et kaliémie.

La prise de poids peropératoire, imposée par le remplissage pour obtenir au moment du déclampage des vaisseaux une pression veineuse centrale aux environs de 10 cmH_2O, est de 3 à 4 kg le plus souvent. Les macromolécules stables sont évitées afin de prévenir une surcharge volémique en cas de non-reprise immédiate de diurèse. À la vasoplégie périopératoire succède une vasoconstriction à la période de réveil qui expose, en cas de non-reprise de la diurèse, à une décompensation cardiaque gauche [1]. L'analgésie morphinique autocontrôlée et contrôlée médicalement est systématique.

Reprise de fonction du greffon [1–4]

Le plus souvent, pour une ischémie froide de moins de 24 h, la reprise de la fonction du greffon est immédiate. La diurèse, parfois supérieure à 500 mL.h^{-1}, est surveillée toutes les heures et compensée volume à volume pendant les vingt-quatre premières heures en alternant la perfusion de sérum glucosé 5 % (ou 2,5 % en cas d'hyperglycémie) avec 4 à 6 g de NaCl.L^{-1} et du sérum salé à 9 ‰. Du chlorure de potassium (1 à 2 g.L^{-1}) est ajouté aussitôt que la kaliémie est inférieure à 5 mmol.L^{-1}. S'il existe une hyperdiurèse supérieure à 300 ou 400 mL.h^{-1}, celle-ci ne sera compensée au bout de quelques heures qu'à 75 %, voire seulement 50 %, voire non compensée s'il existe des signes de surcharge hydrosodée avec sub-OAP ou OAP en surveillant de façon horaire la diurèse, la tension artérielle, le pouls et la pression veineuse centrale ou, chez le malade à risque, la pression moyenne de l'artère pulmonaire. En général, au bout de 24 à 48 h, le patient peut boire et une quantité forfaitaire de liquide sera administrée pour compenser ou entretenir une diurèse de l'ordre de 2 ou 3 L.j^{-1} ou plus si les urines sont encore hématuriques.

S'il n'y a pas de diurèse immédiate ou seulement une diurèse forcée des reins propres en cas de diurèse résiduelle, malgré un remplissage correct avec une pression veineuse centrale entre 5 et 10 cmH_2O ou une pression moyenne dans l'artère pulmonaire supérieure à 20-25 mmHg, il faut vérifier la perméabilité des sondes vésicale et urétérale simple J, et que les Redons ne drainent pas trop de sang et pas d'urine. On vérifie, par un examen échographique Doppler du greffon, que les cavités excrétrices sont fines, la vascularisation correcte et qu'il n'y a pas de collection liquidienne anormale autour du greffon, cette notion devant être corrélée à la clinique (hématome frais palpable et mal individualisable à l'examen échographique dans les premières heures). Si le greffon n'est pas perfusé, une réintervention chirurgicale s'impose pour tenter une revascularisation du greffon. En l'absence d'obstacle et si le greffon est bien perfusé, on peut administrer du furosémide avec un bolus de 250 mg intraveineux direct suivi par l'administration de 1 g à la pompe sur 24 h. En effet, il s'agit alors probablement d'une nécrose ischémique tubulaire aiguë liée aux lésions d'ischémie-reperfusion du greffon. Si la volémie est correcte, il n'est pas utile et même dangereux de vouloir forcer la diurèse par un sur-remplissage avec le risque d'œdème aigu du poumon devant alors

faire pratiquer en urgence une ultrafiltration. Si l'oligo-anurie persiste, une séance d'hémodialyse avec un protocole sans héparine peut être nécessaire 24 h après la transplantation rénale (ou en urgence en cas d'hyperkaliémie menaçante ou d'OAP) et on pratique une ultrafiltration d'environ 2 L ou plus en fonction de l'état clinique pour progressivement ramener le poids vers le poids sec prégreffe. Par la suite, les séances d'hémodialyse sont effectuées à la demande en fonction de l'état d'hydratation et de la kaliémie, plus qu'en fonction du degré de rétention azotée. Schématiquement, trois situations d'insuffisance rénale aiguë sont observées : l'anurie, l'insuffisance rénale aiguë avec une diurèse maximum aux environs de 2 L/24 h et l'insuffisance rénale aiguë à diurèse conservée. Dans les deux dernières situations, la concentration urinaire du sodium est supérieure à 100 $mmol.L^{-1}$ et la concentration urinaire de la créatinine inférieure à cinq fois la concentration sérique de la créatinine. La non-reprise immédiate de fonction du greffon complique le dépistage des autres complications médicales ou chirurgicales ; elle est attendue en cas d'ischémie froide longue et de nécrose tubulaire aiguë chez le donneur avant le prélèvement. Une biopsie du greffon est pratiquée systématiquement à J7 postopératoire en cas de non-reprise ou de reprise lente de fonction du greffon pour dépister un rejet.

Complications postopératoires

Fièvre (dans les quatorze premiers jours) [1–6]

La fièvre postopératoire est habituelle dans les quarante-huit premières heures, d'autant plus que du sérum antilymphocytaire est administré. Si elle est présente quelques jours après l'intervention, en dehors d'une réaction au sérum antilymphocytaire, on éliminera un abcès de paroi, éventualité rare avec l'antibioprophylaxie systématique (moins de 1 %). La paroi sera largement rouverte afin d'assurer le drainage et de laver la cavité trois fois par jour pendant les premiers jours. Une antibiothérapie dirigée initialement contre les germes à Gram négatif et le staphylocoque *aureus* sera initialement administrée et secondairement adaptée au germe isolé. Beaucoup d'équipes prescrivent systématiquement du Bactrim® pour prévenir les infections urinaires et les infections pulmonaires à *Pneumocystis carinii*. En l'absence d'abcès et de réaction allergique au sérum antilymphocytaire (SAL), une radiographie pulmonaire, des hémocultures et urocultures sont systématiquement pratiquées. Une fièvre persistante sans infection évidente peut être due à un rejet.

Douleurs postopératoires [2–6]

L'analgésie est systématiquement appliquée dès le retour de la salle de réveil en relais à la morphine par du paracétamol intraveineux 1 g, une à trois fois par jour pendant les 24 premières heures, complété si besoin quand le réveil est bien acquis par un dérivé morphinique. L'analgésie est très importante pour prévenir la limitation des mouvements respiratoires, facteur d'atélectasie pulmonaire. La kinésithérapie respiratoire et le lever précoce permettent d'éviter cette complication. Une douleur importante doit faire rechercher une complication (hématome, abcès, urinome, rejet, etc.).

Complications chirurgicales [1, 4–6]

Les complications chirurgicales sont souvent liées à des difficultés au moment du prélèvement, entraînant la dévascularisation de l'uretère et/ou des lésions artérielles, et/ou à des difficultés opératoires liées au receveur.

Complications vasculaires

Non-fonction primaire du greffon par non-revascularisation

Cette éventualité est rare. Elle peut se rencontrer en cas de difficulté opératoire particulière d'ordre vasculaire ou en cas de greffon de mauvaise qualité.

Thromboses artérielles

La thrombose d'une artère unique dans les heures suivant l'intervention est rare, et le plus souvent en rapport avec une erreur technique chirurgicale chez l'adulte. En revanche, chez l'enfant recevant un rein d'adulte, elle n'est pas exceptionnelle et doit être prévenue par la réanimation peropératoire avec forte inflation volémique. Quelques cas de thromboses artérielles ont pu être favorisés par l'administration

d'anticorps monoclonaux anti-CD3 OKT3 ou de fortes doses d'immunoglobulines (Ig) IV. Il faut réintervenir en urgence, mais le plus souvent, une transplantectomie devra être pratiquée. Les anticorps anticardiolipine et les thrombocytoses augmentent le risque de thrombose.

Moins rarement, il s'agit de la thrombose d'une petite artère en cas d'artères multiples. Cette thrombose d'une artère de petite taille aboutit à un infarctus segmentaire qui peut avoir des conséquences à moyen et long termes (hypertension artérielle, réduction néphronique importante avec hyperfiltration des néphrons sains restants, etc.). Dans quelques cas exceptionnels, le greffon peut basculer, ce qui entraîne des plicatures ou des torsions du pédicule vasculaire pouvant nécessiter une correction chirurgicale.

Des dissections artérielles peuvent intervenir en peropératoire, responsables d'une non-revascularisation, ou de façon différée quelques jours après la transplantation avec insuffisance rénale brutale et hypertension artérielle sévère.

La sténose artérielle est plus tardive et peut survenir après le 3^{e} mois.

Thrombose veineuse

La thrombose veineuse peut être primaire ou secondaire. La thrombose veineuse primaire est très rare et peut se révéler immédiatement au déclampage par des hémorragies du greffon. Secondaire avec extension possible dans la veine iliaque, elle est diagnostiquée par l'échographie Doppler et l'angioscintigraphie ; la transplantectomie est alors la règle. La thrombolyse précoce a été proposée avec succès dans quelques cas exceptionnels.

Complications hémorragiques

Les complications hémorragiques, favorisées par les traitements anticoagulants et antiagrégants et les prélèvements peu soigneux, sont recherchées chez un patient dont l'hématocrite chute rapidement avec une hypotension mal corrigée par des solutés de remplissage. Le diagnostic peut être évident devant un Redon qui draine du sang pur ou un patient présentant un hématome palpable, voire visible autour de son greffon. Si l'hémodynamique est maintenue stable facilement avec des solutés de remplissage et des concentrés globulaires (moins de 4 U en 4 h pour maintenir l'hématocrite à plus de 25 %), l'hématome peut faire son hémostase lui-même. Chez les patients fragiles, âgés, diabétiques, coronariens, il faut réintervenir rapidement si les transfusions ne permettent pas le maintien de l'hématocrite à plus de 25 %. La réintervention permet de découvrir un site précis de saignement permettant l'hémostase, ou un saignement diffus qui peut être traité par la desmopressine intraveineuse (0,3-0,6 g.kg^{-1}). Pour les transfusions, des culots globulaires CMV négatifs seront utilisés. Une hémorragie tardive peut être secondaire à la rupture d'un anévrisme mycotique à *Candida*.

Complications urinaires

La fréquence de ces complications a beaucoup diminué grâce au drainage des cavités du greffon par une sonde urétérale simple J ou double J qui permet une intubation de l'anastomose urinaire. Le plus souvent est effectuée une anastomose urétérovésicale avec un trajet antireflux, plus rarement une anastomose urétéro-urétérale ou urétéropyélique utilisant l'uretère propre du receveur. Les examens échographiques permettent le plus souvent le diagnostic de ces complications.

Fuite urinaire

La fuite urinaire est devenue rare avec la mise en place systématique du drainage des cavités du greffon. Il s'agit d'une complication grave avec le plus souvent une nécrose distale de l'uretère du greffon. Cette nécrose est parfois plus étendue ou suspendue, et peut concerner exceptionnellement la paroi du bassinet ou un calice. Si un drain de Redon est encore en place, l'urine peut alors être drainée et le diagnostic est effectué par le dosage de la créatinine et du potassium (diagnostic différentiel avec la lymphe) et un test au bleu indigo. Si cette fuite survient alors que les Redons ont déjà été enlevés, le diagnostic est évoqué sur la clinique : douleur avec ou sans fuite par l'incision et les données échographiques et tomodensitométriques. Le diagnostic différentiel est le lymphocèle. Une ponction sous échographie à l'aiguille fine peut être effectuée pour doser la créatinine et le potassium permettant de différencier l'urine de la lymphe. Les cavités dilatées du greffon sont drainées par néphropyélostomie et mise en place d'une sonde double J pendant trois à quatre semaines. Il existe un risque de sténose urétérale cicatricielle dans les mois suivants, nécessitant une dilatation par voie endoscopique ou en cas d'échec une réintervention.

Obstruction précoce de la voie excrétrice du greffon

Si une sonde simple J ou double J n'a pas été mise en place, une obstruction de la voie excrétrice du greffon peut être secondaire à la présence de caillots fibrineux ou fibrinohématiques dans l'uretère ou dans la vessie. Le caillotage vésical favorise la fuite d'urine par la cystotomie. Les arguments pour une obstruction de la voie excrétrice sont l'installation brutale de l'anurie ou de l'oligurie s'il existe une diurèse résiduelle et la dilatation des cavités du greffon qui peut demander 24 h pour être appréciable à l'échographie.

L'obstruction urétérale précoce par nécrose ischémique du bas uretère et urinome nécessite le plus souvent une réintervention avec réimplantation de l'uretère du greffon dans la vessie si celui-ci est assez long, ou utilisation de l'uretère propre avec confection d'une anastomose urétéro-urétérale ou urétéropyélique. Il est parfois nécessaire de réaliser une vessie psoïque.

Lymphocèle

Le lymphocèle complique 1 à 2 % des transplantations rénales et est souvent asymptomatique. Il est parfois à l'origine d'une insuffisance rénale par compression veineuse ou urétérale. Il peut exister un lymphœdème du membre inférieur du même côté que le greffon. L'examen échographique évalue la collection et la compression de la voie excrétrice par la dilatation des cavités ou des structures vasculaires grâce au Doppler. En cas de retentissement marqué sur la fonction du greffon, le meilleur traitement reste la marsupialisation dans la grande cavité péritonéale qui peut être effectuée par laparoscopie. La prévention de cet épanchement de lymphe est effectuée par l'hémostase lymphatique soigneuse au moment de la dissection de l'axe iliaque. Cette complication est favorisée par l'utilisation du sirolimus (immunosuppresseur à effet antiprolifératif et anti-angiogénique).

Complications médicales [1–4]

Immunologie

Le rejet hyperaigu médié par des anticorps préformés dirigés contre des antigènes HLA de classe I ou II, ou plus exceptionnellement par des anticorps anti-A ou anti-B des groupes sanguins ou anticellules endothéliales non-HLA et non détectés par le *cross-match*, survient dès le déclampage vasculaire. Il s'agit de la thrombose des artérioles puis des grosses artères en quelques minutes ou quelques heures. Le rein peut rester violet et mou après le déclampage. Dans les heures qui suivent, les lactates déhydrogénases (LDH) sont très élevées, traduisant la nécrose du parenchyme, et l'examen échographique Doppler montrera un rein non vascularisé. Les lésions consistent en des thromboses fibrinohématiques avec infiltrat riche en polynucléaires neutrophiles et artériolonécrose. Cette complication est redoutable quand elle est liée à des anticorps anti-HLA préformés ; elle est prévenue par une technique irréprochable et sensible de *cross-match* avant la greffe et ne s'observe pratiquement plus. L'immunisation anti-HLA en prétransplantation rénale a beaucoup diminué avec l'introduction de l'érythropoïétine recombinante pour traiter l'anémie des insuffisants rénaux chroniques avec très forte diminution des transfusions. Un prélèvement pour recherche des anticorps anti-HLA est effectué systématiquement à J14 et J30 post-transfusion chez tout patient insuffisant rénal susceptible d'être transplanté. Rappelons que les transplantations rénales s'effectuent en identité ABO ou en compatibilité ABO par dérogation. Les transplantations avec donneur vivant ABO incompatible peuvent s'effectuer après un conditionnement du receveur visant à diminuer le titre des hémolysines naturelles en dessous de 1/8^{e} et donnent d'excellents résultats à long terme.

Le rejet hyperaigu différé ou par réponse anamnestique en anticorps anti-HLA se traduit par une anurie brutale ou en quelques heures survenant quatre ou cinq jours après la transplantation rénale. Le *cross-match* était bien négatif avant la transplantation rénale, mais les anticorps anti-HLA sont réapparus après la présentation des antigènes par le greffon (réponse anamnestique). L'examen échographique Doppler va montrer une diminution importante de la vascularisation du greffon avec des index de résistance vasculaire à 1 et parfois un flux rétrograde diastolique dans les quelques artères encore perméables. L'angiographie montrera un aspect caractéristique en arbre mort. La biopsie du greffon montre des lésions d'infarctus volontiers hémorragique, d'artériolonécrose et de thromboses glomérulaires et artériolaires avec afflux de très nombreux polynucléaires neutrophiles. S'il existe encore un flux dans d'assez nombreuses artères, une thérapeutique avec des bolus de methylprednisolone à forte dose et des échanges plasmatiques peut être tentée, complétée éventuellement par des immunoglobulines intraveineuses et des injections de l'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab), voire une splénectomie. Il faut cependant ne pas trop s'obstiner à vouloir conserver ce greffon et proposer la transplantectomie avant la survenue d'une coagulation intravasculaire

disséminée (CIVD). Les anticorps anti-HLA sont recherchés à J14, J21, M3 et M6 post-transplantectomie. Ce type de rejet augmente avec le nombre des transplantations itératives à risques immunologiques.

Le rejet aigu cellulaire était très fréquent avec l'immunosuppression conventionnelle comportant de l'azathioprine et de la prednisone, dans les quinze premiers jours suivant la greffe (environ 50 %), avec des symptômes bruyants : oligurie et insuffisance rénale, fièvre, greffon augmenté de volume et douloureux. Ce rejet est devenu beaucoup plus rare (20 à 30 %) et paucisymptomatique dans les premiers jours ou premières semaines grâce à l'administration du sérum antilymphocytaire et par la suite grâce à l'introduction de la ciclosporine associée à l'azathioprine et à la prednisone. Il est devenu encore plus rare (10 à 15 % des cas dans la première année) avec l'introduction du tacrolimus et du mycophénolate mofétil. Le rejet aigu cellulaire n'est pratiquement jamais observé tant qu'il existe une lymphopénie majeure sous sérum antilymphocytaire ou que les lymphocytes CD3 positifs ne sont plus détectables sous OKT3. Le symptôme maître est la diminution de la fonction du greffon, appréciée par une élévation même minime de la créatininémie, mais ce signe est en retard sur l'installation des lésions histologiques. Au début de l'évolution, avant qu'il n'existe une nécrose tubulaire, peuvent être notés un verrouillage de la natriurèse et une augmentation de la concentration de la créatinine urinaire, alors que la protéinurie peut être absente. Il existe souvent une hyponatrémie par hémodilution et une prise de poids significative. La biopsie du greffon est effectuée aussitôt le diagnostic soupçonné, après élimination d'une complication urologique ou vasculaire par l'examen échographique Doppler du greffon. Cet examen d'échographie Doppler peut montrer, dans les formes les plus évoluées, une augmentation de volume du greffon, un œdème du parenchyme et une élévation des indices de résistance vasculaire. La biopsie du greffon reste l'examen clé en matière de diagnostic et de pronostic. Cette biopsie est effectuée au pistolet à l'aiguille 16 G sous échographie. Elle est effectuée au moindre doute clinique. Les lésions élémentaires sont constituées par l'œdème interstitiel (mieux apprécié sur le fragment congelé pour l'étude en immunofluorescence que sur le fragment fixé et déshydraté pour l'étude en microscopie optique), les infiltrats mononucléés interstitiels, la tubulite lymphocytaire, la glomérulite lymphocytaire, l'artériolite lymphocytaire, la capillarite péritubulaire lymphocytaire et l'aspect d'activation des lymphocytes. Une recherche systématique d'une composante vasculaire du rejet médiée par les anticorps sera effectuée : nécrose fibrinoïde au niveau des parois artériolaires, thromboses des capillaires glomérulaires, artériolaires ou des capillaires péritubulaires, suffusions hémorragiques interstitielles et afflux de polynucléaires neutrophiles devant faire cependant éliminer une lésion inflammatoire aiguë d'origine infectieuse ascendante. La fixation diffuse, intense et linéaire sur les capillaires péritubulaires et glomérulaires du conjugué anti-C4d sera recherchée sur le fragment congelé par immunofluorescence. La classification de Banff a permis de standardiser les lésions histologiques du rejet. Les rejets avec œdème interstitiel majeur et composante vasculaire anticorps médiée avec positivité diffuse et intense des capillaires péritubulaires pour le conjugué anti-C4d sont souvent corticorésistants et de pronostic réservé. Ils peuvent être traités par de la méthylprednisolone à fortes doses (bolus de 1 g, 1/j, trois jours de suite ou espacés de 48 h), faire discuter l'administration ou la reprise du sérum antilymphocytaire ou un *switch* précoce ciclosporine A-tacrolimus et/ou azathioprine-mycophénolate mofétil. Dans 80 % des cas, les échanges plasmatiques associés à l'anti-CD20 et aux immunoglobulines intraveineuses à fortes doses permettent d'obtenir une réversibilité si le diagnostic est précoce.

Récidive de la néphropathie initiale

Dans la période précoce postopératoire, il s'agit surtout de la récidive du syndrome néphrotique par lésions de hyalinose segmentaire et focale avec protéinurie majeure, pouvant survenir dès le déclampage, et hypoalbuminémie profonde en quelques jours. Dans les formes les plus sévères de récidive avec hypoalbuminémie majeure, le greffon peut ne jamais reprendre une fonction correcte. Chez l'enfant, la ciclosporine A à forte dose par voie veineuse peut permettre d'obtenir une rémission. Les échanges plasmatiques ou l'immuno-absorption sur colonne de protéine A peuvent permettre d'obtenir des rémissions, mais avec des récidives dès l'arrêt du traitement. Le rituximab peut se discuter en cas d'échec. Plus exceptionnellement, il peut s'agir de la récidive d'une néphropathie de cryoglobulinémie type II avec très souvent hématurie macroscopique glomérulaire. Les récidives de glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA, de glomérulonéphrite membranoproliférative type I, II ou III, de glomérulonéphrite extramembraneuse ou les glomérulonéphrites extramembraneuses *de novo* sont observées plus tardivement.

Intolérances aux médicaments

Ciclosporine A et tacrolimus

La néphrotoxicité est un effet secondaire constant des anticalcineurines ; il ne peut être évité par l'adaptation des doses du médicament pour chaque patient, car il n'existe pas de relation étroite entre le taux résiduel

et la néphrotoxicité. Seule la toxicité aiguë sera abordée dans ce chapitre, sachant que des épisodes répétés de toxicité aiguë sont certainement responsables des lésions observées au cours de la toxicité chronique. Le diagnostic différentiel de la néphrotoxicité aiguë est le rejet. Le diagnostic est assuré par une insuffisance rénale avec ascension progressive de la créatininémie, mais parfois rapide comme dans l'insuffisance rénale aiguë avec même exceptionnellement oligurie, voire anurie. Dans cette situation, les taux résiduels sont le plus souvent très élevés, devant faire pratiquer une interruption du traitement pendant 24 ou 48 h, le temps que les taux résiduels reviennent dans les normes (125-150 $ng.mL^{-1}$ pour la ciclosporine A, 5-10 $ng.mL^{-1}$ pour le tacrolimus) ; la diminution de la valeur des taux résiduels s'accompagne souvent de façon un peu différée, de 24 ou 48 h, d'une diminution des taux de créatininémie, ce qui permet d'affirmer le diagnostic de néphrotoxicité. Une néphrotoxicité peut être observée, associée au phénomène de rejet, et la biopsie du greffon doit être facilement effectuée pour, dans certains cas, pouvoir diminuer un peu les doses tout en traitant par corticoïdes à forte dose les phénomènes de rejet. La toxicité peut être majorée par un obstacle sur la voie excrétrice, une sténose sur l'artère du greffon, les lésions vasculaires dégénératives du greffon d'un donneur âgé ou un autre médicament lui-même néphrotoxique. Dans certains cas, les anticalcineurines, mais aussi le sirolimus, déclenchent ou favorisent une micro-angiopathie thrombotique ou favorisent sa récidive sur le greffon avec parfois syndrome hémolytique et urémique.

Le sérum antilymphocytaire peut être responsable d'une intolérance avec fièvre survenant en fin de perfusion ou après la fin de la perfusion et rythmée par celle-ci. Il peut être à l'origine d'une maladie sérique avec fièvre, mais également lésions urticariennes, arthralgies, voire arthrite, en particulier temporo-maxillaire avec dysphagie et hypocomplémentémie. Dans les formes les plus sévères, il peut également exister une insuffisance rénale réversible avec les corticoïdes intraveineux à forte dose.

L'OKT3, lorsqu'il était utilisé en traitement curatif du rejet corticorésistant, pouvait être responsable, par le largage de cytokines d'origine lymphocytaire, d'une élévation de la créatininémie dans les deux ou trois premiers jours suivant le début du traitement. Lorsqu'il était utilisé en traitement prophylactique, il était responsable d'une augmentation de l'incidence de la reprise différée de fonction du greffon (toujours par le même mécanisme) et il a été accusé d'augmenter la fréquence des thromboses artérielles.

Les anticorps antirécepteurs de l'interleukine 2 (anti-CD25) présentent une excellente tolérance, mais une efficacité sans doute inférieure au sérum antilymphocytaire classique, au moins chez les patients à fort risque immunologique de rejet.

Autres médicaments

Le Bactrim®, très souvent utilisé dans les trois premiers mois après la greffe pour prévenir les infections urinaires et les infections pulmonaires à *Pneumocystis carinii*, peut être responsable d'une élévation de la créatininémie par inhibition de sa sécrétion tubulaire, d'hyperkaliémie et de phénomènes immuno-allergiques. En cas de doute, ce traitement sera interrompu quelques jours.

Les antiviraux sont très largement utilisés dans la prophylaxie des infections à cytomégalovirus (Cymévan®, Zélitrex®, Rovalcyte®). Cette chimioprophylaxie est prescrite pour trois à six mois. Compte tenu de cette durée de traitement et de son coût, l'utilisation dans les huit premières semaines des immunoglobulines intraveineuses à visée de séro-atténuation des primo-infections à CMV dans les situations de receveur sans anticorps anti-CMV et donneur séropositif pour le CMV peut constituer une alternative avec traitement IV par Cymévan® en cas de CMV symptomatique.

Dans les premiers jours, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont à éviter dans le traitement de l'hypertension artérielle. On préfère utiliser les inhibiteurs calciques en évitant ceux qui interfèrent avec le métabolisme de la ciclosporine A, comme le Loxen®, le Tildiem® ou l'Isoptine®. Peuvent être utilisés également les bêtabloquants et les alphabloquants. Les IEC sont introduits quand la fonction du greffon est stable avec une kaliémie normale et l'hémoglobine revenue proche de la normale. Une dégradation de la fonction du greffon sous IEC devra faire éliminer une sténose de l'artère du greffon par l'examen échographique-Doppler. En l'absence de sténose sur le tronc, l'insuffisance rénale sous IEC peut être expliquée par des lésions vasculaires intrarénales ou moins souvent par un obstacle sur la voie excrétrice. La tendance est à l'introduction précoce des IEC-ARA II.

L'utilisation des anticoagulants peut être requise en périopératoire (patients porteurs de valves cardiaques mécaniques, d'arythmie complète par fibrillation auriculaire ou de coagulopathie), mais ils augmentent le risque hémorragique per- et postopératoire. L'héparine IV continue à faible dose (100 $U.h^{-1}$) est utilisée avec une surveillance clinique renforcée. Le relais est pris ensuite par les antivitamines K ou les antiagrégants plaquettaires.

Références

[1] Kreis H., Legendre C. Management of the transplant recipient. In: *Oxford textbook of Clinical Nephrology.* 2nd ed Oxford University Press; 1998:2153–2169.

[2] Williams G.M. Clinical course following renal transplantation. In: Morris P.J., ed. *Kidney Transplantation. Principles and practice.* 2nd ed Grune and Stratton Inc; 1984:335–382.

[3] Amend W.J.C., Vincenti F., Tomlanovich S.J. The first three post transplant months. In: Danovitch G.M., ed. *Handbook of Kidney Transplantation.* 4th ed Lippincott Williams and Wilkins; 2005:212–233.

[4] Legendre C. *La transplantation rénale*. Médecine-Sciences Publications, Lavoisier, Paris.

[5] Singer J., Gritsch H.A., Rosenthal J.T.H. The Transplant operation and its surgical complications. In: Danovitch G.M., ed. *Handbook of Kidney Transplantation.* 4th ed Lippincott Williams and Wilkins; 2005:193–211.

[6] Belzer F.O., Glass N., Sollinger H. Technical complications after renal transplantation. In: Morris P.J., ed. *Kidney Transplantation. Principles and practice.* 2nd ed Grune and Stratton Inc; 1984:407–426.

CHAPITRE 357

Transplantation hépatique

F. Saliba; D. Samuel

Des grands progrès dans le traitement des maladies du foie ont été observés au cours de cette dernière décennie. Cependant, la transplantation hépatique (TH) demeure le traitement de référence des maladies graves du foie. Plus de 118 000 TH ont été réalisées en Europe depuis 1968 et actuellement près de 6000 greffes sont réalisés annuellement. En 2013, 1241 greffes hépatiques ont été réalisées en France, portant le taux de greffe à 18,9 par million d'habitants (pmh), proche du taux observé aux États-Unis (20,3 pmh en 2013). Le taux de mortalité sur liste d'attente est entre 7 et 11 % (données du rapport annuel de l'Agence de la biomédecine). La pénurie d'organes, l'augmentation du nombre de patients inscrits sur la liste d'attente, les délais prolongés d'attente, le nombre croissant de patients décédant dans l'attente d'un greffon sont autant d'éléments qui font que d'autres alternatives au donneur cadavérique se sont développées comme le donneur vivant. La TH issue de donneurs vivants est bien développée en Asie et depuis plus récemment au Moyen-Orient, mais son pourcentage par rapport aux transplantations issues de donneurs décédés ne dépasse pas les 5 % en Europe. D'autres prouesses techniques ont été réalisées pour répondre aux besoins d'organes comme le donneur à cœur arrêté, la technique de partage de foie en deux (*split*) et l'utilisation des foies provenant de receveurs atteints de neuropathie amyloïde (foie domino), mais celles-ci ne dépassent guère les 5 % des programmes de transplantation.

La survie globale des patients transplantés, quelle que soit l'indication, est de 82 % à 1 an, 71 % à 5 ans et 61 % à 10 ans (données extraites du Registre européen de transplantation hépatique, ou European Liver Transplant Registry [ELTR]) [1]. Les indications et les résultats de la transplantation hépatique avec un donneur vivant sont comparables à celles réalisées à partir d'un donneur cadavérique. Sur ces dernières années, la survie à 1 an avoisine les 90 % ; cependant, la mortalité tardive à 5 et 10 ans reste élevée essentiellement en rapport avec la récidive de la maladie initiale et les complications liées à l'immunosuppression (rénale, cardiovasculaire, infections et cancers de novo).

Indications de transplantation hépatique

La TH doit se discuter chez tout patient atteint d'une maladie chronique du foie pour laquelle le pronostic vital paraît menacé dans un délai de 1 à 2 ans et dans les maladies aiguës graves du foie. La gravité de la maladie hépatique chez le cirrhotique est appréciée par le score de Child-Pugh et, depuis 2002, par le score MELD (*Model for End-stage Liver Disease*), conditionnant actuellement l'attribution des greffons. Le score MELD est calculé à partir d'une régression logistique prenant en compte trois variables biologiques : bilirubine, créatinine et INR (*international normalized ratio*) [2]. Le taux de mortalité à 3 mois est de 10 à 60 % pour un score MELD de 20 à 35 et > 80 % pour un MELD > 35. De ce fait, les patients les plus graves sont transplantés dans des délais courts de quelques semaines. Cependant, d'autres éléments de gravité, comme le cancer, l'ascite réfractaire, l'encéphalopathie hépatique et autres, ne sont pas reflétés par le MELD et font l'objet de points d'exceptions attribués par des experts nommés par l'Agence de la biomédecine afin d'éviter des délais d'attente qui dépassent les 6 mois.

En Europe, de janvier 1988 à décembre 2011, 107 071 greffes hépatiques ont été réalisées chez 96 480 patients (données extraites de l'ELTR). L'indication de la TH était : une cirrhose (57 % – virale 39 %, alcoolique 33 %, cirrhose biliaire primitive 9 %, cirrhose auto-immune 4 %, autres étiologies 15 %) ; une maladie cholestatique du foie (10 %) ; un cancer primitif du foie (15 %) ; une maladie métabolique (6 %) ; une hépatite fulminante (8 %) ; et autres (4 %) [1]. Les indications chez l'adulte sont résumées dans le Tableau 357.1.

Tableau 357.1

Indications de la transplantation hépatique chez l'adulte.

Maladies chroniques du foie
Cirrhose alcoolique
Cirrhoses dues aux virus des hépatites
– Cirrhose due au virus de l'hépatite B (VHB)
– Cirrhose due aux virus de l'hépatite B et de l'hépatite delta
– Cirrhose due au virus de l'hépatite C (VHC)
– Cirrhose due à une co-infection virale (VHB, VHC, delta et VIH)
Maladies cholestatiques
– Cirrhose biliaire primitive
– Cholangite sclérosante primitive
– Cirrhose biliaire secondaire
Cirrhose auto-immune
Cirrhose médicamenteuse
Cirrhose cryptogénétique
Syndrome de Budd-Chiari
Polykystose hépatique
Maladies parasitaires
Échinococcose alvéolaire
Maladies métaboliques
Avec atteinte hépatique
– Maladie de Wilson
– Hémochromatose primitive
– Déficit en alpha-1-antitrypsine
– Protoporphyrie érythropoïétique
Maladie de Gaucher
Stéatohépatite non alcoolique (NASH)
Sans atteinte hépatique mais due à un déficit métabolique hépatique prédominant
– Hyperoxalurie primitive
– Hypercholestérolémie essentielle
– Polyneuropathie amyloïde familiale
Tumeurs malignes du foie
Carcinome hépatocellulaire
Carcinome hépatocellulaire fibrolamellaire
Hémangio-endothéliome épithélioïde du foie
Carcinome cholangiocellulaire
Métastases hépatiques de tumeur neuroendocrine
Insuffisances hépatiques aiguës
Hépatites fulminante et subfulminante
Maladie de Wilson (forme fulminante)
Syndrome de Budd-Chiari (forme fulminante)
Maladie autoimmune ((forme fulminante)
Autres causes d'insuffisance hépatique aiguë : traumatiques, chirurgicales, etc.

NASH : *nonalcoholic steatohepatitis.*

Indications pour cirrhose du foie

L'indication de TH doit être posée lorsque surviennent une ascite récidivante ou réfractaire, une péritonite bactérienne spontanée, une hémorragie digestive récidivante mal contrôlée, ou une insuffisance hépatique avec ictère et/ou chute des facteurs de coagulation au-dessous de 50 %, et essentiellement un score de Child-Pugh C. La valeur de 17 pour le score MELD semble être la valeur seuil à partir de laquelle la survie avec une transplantation semble être supérieure à celle sans transplantation. Les principales indications sont la cirrhose alcoolique (28 %), le carcinome hépatocellulaire (24 %), les cirrhoses virales B et C (10 %).

La transplantation des patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) s'est bien développée au cours des dernières années, avec des résultats qui sont voisins de la greffe chez le non-VIH. Il s'agit le plus souvent de patients atteints d'une cirrhose liée au VHB ou VHC (virus de l'hépatite B ou C). Les critères classiquement admis sont un taux de CD4 ≥ 150/mm^3, un ARN VIH négatif contrôlé par les nouvelles thérapies et l'absence d'antécédent d'infection opportuniste.

Plus récemment, certains patients atteints d'une hépatite alcoolique aiguë non répondeurs à la corticothérapie, sous certaines conditions (première poussée, insertion sociofamiliale et prise en charge addictive et psychologique), peuvent être des candidats à la transplantation. Les premiers résultats de la cohorte française multicentrique sont très encourageants [3].

Indications pour carcinome hépatocellulaire

L'indication pour carcinome hépatocellulaire (CHC) repose sur le nombre et la taille de nodules décrits sur l'imagerie (scanner et imagerie par résonance magnétique [IRM]) et sur l'absence d'envahissement vasculaire macroscopique. Les critères de Milan sont devenus les critères reconnus et admis par la majorité des centres de transplantation (1 nodule ≤ 5 cm de diamètre ou ≤ 3 nodules ≤ 3 cm de diamètre chacun). En 2001, l'équipe de San Francisco a proposé les critères de l'UCSF (University of California, San Francisco) qui vont au-delà des critères de Milan et qui sont : 1 nodule ≤ 6,5 cm de diamètre, ou ≤ 3 nodules ≤ 4,5 cm de diamètre chacun, avec un diamètre total des nodules ≤ 8 cm. Le critère de l'UCSF reste cependant non admis encore par toutes les équipes, particulièrement en raison de la pénurie des greffons. Le taux d'alpha-fœtoprotéine (seuil de 400 voire de 1000 ng/ml), ou une cinétique ascendante du marqueur est corrélé avec un taux élevé de récidive post-transplantation. Récemment, Duvoux et al. ont incorporé l'alpha-fœtoprotéine dans les critères du Milan et ont validé rétrospectivement et prospectivement leur modèle qui a abouti au score alpha-fœtoprotéine (de 0 à 2) utilisé en France depuis janvier 2014 pour l'attribution de greffons aux patients atteints de CHC [4].

Indications pour hépatite fulminante

En l'absence de transplantation, la mortalité des patients atteints d'une hépatite fulminante ou subfulminante est de 80 %, principalement par décérébration. L'étiologie de l'hépatite fulminante est fréquemment une intoxication médicamenteuse (paracétamol ou autre) suivie des causes virales comme l'hépatite B, mais également A et E, ainsi que les virus du groupe herpès, de façon saisonnière l'intoxication aux champignons (l'amanite phalloïde), puis d'autres causes plus rares comme l'ischémie, l'hyperthermie, la maladie de Wilson, le syndrome de Budd-Chiari et l'hépatite auto-immune. Dans près de 30 à 40 % des cas, l'étiologie reste indéterminée. Quelle que soit l'étiologie de l'hépatite, l'indication de la transplantation en France repose sur les critères de Clichy-Villejuif, notamment l'existence associée d'une confusion ou d'un coma avec un facteur V à moins de 20 % de la normale chez un patient de moins de 30 ans, et d'un facteur V à moins de 30 % de la normale chez un patient de 30 ans ou plus. Pour les hépatites fulminantes dues au paracétamol, les critères du King's College sont souvent appliqués : un pH 3 mmol/l après remplissage, ou l'association d'un INR > 6,5 ou un allongement du temps de prothrombine au-delà de 100 secondes, d'une créatininémie au-dessus de 300 µmol/l et d'une encéphalopathie de grade III ou IV. Ces patients sont alors inscrits sur une liste d'attente nationale en super-urgence et sont prioritaires. L'attribution d'un greffon est souvent possible dans un délai de 24 à 72 heures dans près de 90 % des cas.

Parmi les supports hépatiques artificiels ou bioartificiels, seul le système de dialyse à l'albumine MARS® est utilisé dans l'attente d'une transplantation avec un but d'améliorer l'état neurologique voire hémodynamique et de permettre au patient l'attente du greffon et, dans certains cas, de faciliter la régénération hépatique spontanée et la guérison [5]. La survie après TH est de l'ordre de 80 à 90 % à 1 an. Dans certains cas, une TH auxiliaire laissant en place une partie du foie natif dans l'espoir qu'il régénère peut être réalisée.

Contre-indications générales à la transplantation hépatique

L'âge physiologique l'emporte sur l'âge chronologique ; cependant, la limite d'âge acceptée est de 70 ans en l'absence de comorbidités (maladie cardiovasculaire sévère). Il existe un consensus général sur les contre-indications suivantes : hypertension artérielle pulmonaire sévère, sepsis non contrôlé extrahépatique, tumeur maligne extrahépatique active, troubles psychiatriques graves.

Prise en charge périopératoire

À leur sortie du bloc opératoire, les patients sont admis en réanimation, sous ventilation mécanique, dans une chambre à un lit avec des précautions d'asepsie standard pour une durée moyenne de 3 à 7 jours, puis ils sont transférés dans un secteur d'hospitalisation spécialisée pour une durée totale moyenne de 2 à 3 semaines. Dans notre centre, la surveillance des 24 à 48 premières heures comporte une prise horaire de la pression artérielle, des pressions dans l'artère pulmonaire, du capillaire pulmonaire, de la pression veineuse centrale par l'intermédiaire d'une sonde de Swan-Ganz, et une mesure horaire du microhématocrite, de

la glycémie et de la diurèse. Le drainage abdominal comporte habituellement un drain sous-hépatique, ce qui permet d'évaluer la perte d'ascite en postopératoire et de diagnostiquer un éventuel hémopéritoine. Très rarement, un drain biliaire est mis en place, permettant de surveiller la quantité et la couleur de la bile produite par le greffon et de vérifier radiologiquement l'anastomose biliaire. Deux bilans sanguins journaliers (numération-formule sanguine, ionogramme, bilan hépatique, urée, créatininine, lactates, LDH, CPK, CRP, gaz du sang artériel) et un taux sanguin résiduel de la ciclosporine ou du tacrolimus sont réalisés la première semaine, puis un bilan journalier jusqu'à la sortie du patient.

Deux tiers des décès surviennent dans les six premiers mois, l'infection restant la première cause de mortalité. Les complications peuvent être secondaires à un non- ou à un dysfonctionnement du greffon, à un problème technique chirurgical ou une complication médicale. Leur incidence varie avec le temps et les complications les plus fréquentes sont spécifiquement recherchées en fonction de la date de la transplantation. Elles sont résumées dans le Tableau 357.2.

Tableau 357.2

Les complications après transplantation hépatique chez l'adulte.

Complications des trois premières semaines Fréquentes – Hémorragie intrapéritonéale – Rejet aigu de greffe – Insuffisance rénale – Cholestase fonctionnelle – Infections bactériennes, fongiques – Complications biliaires – Troubles neurologiques et psychiatriques Rares (< 3 %) – Dysfonctionnement primaire du greffon – Complications vasculaires : thrombose de l'artère hépatique, thrombose porte, obstruction de la veine cave inférieure – Rejet hyperaigu
Complications de 3 semaines à 3 mois Fréquentes – Infections bactériennes, virales (CMV, HHV6), parasitaires (Toxoplasmose, Pneumocystose – Rejet aigu – Complications biliaires – Récidive de la maladie virale VHC – Complications générales Rares (< 3 %) – Complications vasculaires : thrombose de l'artère hépatique – Rejet chronique
Complications après 3 mois Fréquentes – Complications biliaires – Complications générales (effets secondaires du traitement immunosuppresseur : insuffisance rénale, diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, ostéoporose) – Récidive de la maladie virale VHC Rares – Rejet chronique – Récidive de la maladie initiale (VHB, cancer primitif du foie, CBP, CSP, auto-immune) – Syndrome lymphoprolifératif – Cancers *de novo* – Hépatite *de novo* (auto-immune) – Rejet aigu – Infections bactériennes, virales, fongiques, parasitaires

CBP : cirrhose biliaire primitive ; CSP : cholangite sclérosante primitive ; CMV : cytomégalovirus ; HHV6 : virus herpès humain 6 ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C.

Traitement immunosuppresseur

Le traitement immunosuppresseur est l'élément clé du suivi du patient transplanté. Ce traitement conditionne la tolérance du greffon hépatique. Il comporte une trithérapie associant une corticothérapie, un inhibiteur de la calcineurine et de l'acide mycophénolique :

- les corticoïdes sont utilisés pour la prévention du rejet, à 5 à 10 mg/kg en per- et postopératoire immédiat puis à la dose de 20 mg/j réduite très progressivement ; ils sont souvent arrêtés entre 3 et 6 mois (à l'exclusion des patients transplantés pour une maladie auto-immune) ;
- le tacrolimus ou la ciclosporine sont les principaux immunosuppresseurs utilisés pour la prévention du rejet à court et à long terme. Par rapport à la ciclosporine, le tacrolimus est le plus couramment utilisé car il réduit l'incidence du rejet aigu corticorésistant, et permet un meilleur contrôle du rejet chronique. Leurs principaux effets secondaires immédiats sont l'hypertension artérielle, la néphrotoxicité et la neurotoxicité. Les concentrations résiduelles sont mesurées quotidiennement le premier mois et doivent être entre 8 et 12 et 200 et 350 ng/ml respectivement pour le tacrolimus et la ciclosporine. Des précautions sont à prendre vis-à-vis de l'utilisation concomitante de médicaments potentiellement néphrotoxiques (glycopeptides, aminosides) et de médicaments inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 (azolés, antiprotéases, antirétroviraux, etc.) ;
- le mycophénolate mofétil (Cellcept®) ou l'acide mycophénolique (Myfortic®) sont utilisés pour réduire le risque de rejet et les effets secondaires des inhibiteurs de la calcineurine.

Un traitement d'induction est souvent réalisé chez les patients à haut risque immunologique ou qui présentent une insuffisance rénale. Il consiste soit à administrer du basiliximab, un anticorps monoclonal anti-CD25 humanisé (Simulect®) à J0 et à J4, soit à utiliser du sérum antilymphocytaire de lapin (Thymoglobuline®) pour une durée de 3 à 4 jours.

L'évolution de l'immunosuppression au cours de ces dernières années a permis non seulement un meilleur contrôle du rejet aigu, mais aussi une amélioration à court et moyen terme de la survie des patients et du greffon. Cependant, les conséquences des traitements immunosuppresseurs à long terme demeurent la principale cause de morbidité et de mortalité chez les patients survivant au-delà de 1 an. Cela inclut l'augmentation du risque d'infections opportunistes pouvant être responsables de 10 % des décès tardifs ; de récidive de cancer ou de cancers *de novo* ; du diabète et ses conséquences ; de l'hypertension artérielle ; des perturbations du profil lipidique, et de la néphrotoxicité, particulièrement des inhibiteurs de la calcineurine. En 2013, l'évérolimus, un inhibiteur des mTOR (*mammalian target of rapamycin*) qui a des propriétés immunosuppressives, antifibroprolifératives et anti-angiogéniques, a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en TH en prévention du rejet aigu de greffe, en combinaison avec de faibles doses de tacrolimus (concentrations résiduelles entre 3 et 5 ng/ml). Introduit à 1 mois post-greffe, après arrêt du mycophénolate mofétil, et à des concentrations résiduelles entre 3 et 8 ng/ml, il a permis une amélioration significative de la fonction rénale à 2 et 3 ans post-greffe avec un taux très faible de rejet [6].

Rejet du greffon

Rejet hyperaigu

Le rejet hyperaigu est exceptionnel et survient dans les quelques heures à quelques jours après la greffe presque uniquement en cas de transplantation en groupe sanguin ABO incompatible (greffon accepté pour une urgence avec dérogation de groupe dans le cadre de l'hépatite fulminante). Il s'agit d'un rejet à médiation humorale entraînant une nécrose hémorragique du greffon avec des thromboses vasculaires. Ce rejet se traduit par une insuffisance hépatique aiguë grave et nécessite une retransplantation hépatique en urgence.

Rejet aigu

Le risque de rejet aigu de greffe est maximal au septième jour mais s'observe fréquemment au cours des premiers mois. Biologiquement, il est suspecté devant toute modification du bilan hépatique : augmentation des transaminases et/ou apparition ou majoration d'une cholestase. Cliniquement, il peut exister une fièvre. Un écho-Doppler hépatique permet d'éliminer un problème biliaire ou vasculaire. Le diagnostic doit toujours être prouvé histologiquement avant tout traitement car les perturbations du bilan hépatique sont trop peu spécifiques. L'analyse de la biopsie hépatique permet de confirmer et de coter l'intensité du rejet, et élimine d'autres lésions comme des séquelles de lésions de préservation, un foie septique, une hépatite ; elle peut suggérer un problème d'obstruction biliaire. Classiquement, le rejet associe trois types de lésions histologiques situées dans l'espace porte avec des degrés variables de sévérité cotés de 1 à 3 : une

inflammation portale lymphocytaire, une agression des canaux biliaires et une agression des petites veines centrales ou portes. Le rejet est alors coté selon le score de Banff en léger, modéré ou sévère.

Un traitement spécifique du rejet ne sera nécessaire que dans 15 à 20 % des cas. Le traitement du rejet aigu consiste à augmenter la dose du tacrolimus et/ou à faire un bolus d'une à trois injections de 1 g de méthylprednisolone à 24-48 heures d'intervalle. Plus de 90 % des rejets sont corticosensibles. En cas de rejet aigu corticorésistant qui doit être confirmé histologiquement, une conversion au tacrolimus chez les patients antérieurement traités par la ciclosporine ou une augmentation des doses de tacrolimus permettent dans la majorité des cas de contrôler le rejet ; sinon, l'ajout d'un autre immunosuppresseur comme le mycophénolate mofétil ou les inhibiteurs des mTOR est réalisé. Un traitement par du sérum antilymphocytaire (Thymoglobuline) est rarement nécessaire.

Rejet chronique

Le rejet chronique a une définition histologique. Pour affirmer le diagnostic, il faut une vingtaine d'espaces portes et le rejet chronique est caractérisé par une disparition de plus de 50 % des canaux biliaires interlobulaires (ductopénie). Le rejet chronique précoce est caractérisé par une ductopénie entre 30 et 50 %. Biologiquement, il se manifeste par une cholestase progressive associée éventuellement à un prurit. L'apparition d'un ictère est un signe de gravité et peut faire craindre l'évolution vers un *vanishing bile duct syndrome* ou syndrome de raréfaction des canaux biliaires. Le rejet chronique peut survenir précocement au cours de la première année et conduit à la perte du greffon dans moins de 5 % des cas, nécessitant le recours à une retransplantation.

Complications chirurgicales

Hémorragie intrapéritonéale

L'hémorragie intrapéritonéale survient dans 5 à 15 % des cas et elle est en nette diminution au cours des dernières années du fait des progrès techniques. Elle est souvent secondaire à une dissection difficile d'un tissu très adhérentiel et favorisée par des troubles de l'hémostase (fonction médiocre du greffon, coagulation intravasculaire disséminée, fibrinolyse). La décision de la réintervention et le moment de celle-ci dépendent de l'état hémodynamique du patient, de la fonction du greffon et de la présence ou non de troubles de l'hémostase. Une simple surveillance par l'imagerie peut parfois suffire.

Complications vasculaires

Les complications vasculaires sont dépistées par un écho-Doppler hépatique systématique les premiers jours et répétée en cas d'anomalies du bilan hépatique ou d'une fièvre. En cas de doute sur la perméabilité vasculaire, un angioscanner ou une artériographie sera effectuée en urgence.

La thrombose de l'artère peut être précoce ou tardive ; sa fréquence est d'environ 1 à 6 % chez l'adulte. Elle est plus fréquente chez les enfants et en cas de foie partiel (2 à 16 %). La cause est le plus souvent technique (sténose au niveau de l'anastomose artérielle). Elle peut se manifester par une insuffisance hépatique aiguë nécessitant une retransplantation hépatique en urgence. Il est possible de réaliser une désobstruction artérielle en cas de thrombose récente. Le plus souvent, la thrombose de l'artère hépatique est découverte tardivement par une augmentation plus ou moins importante des transaminases, ou bien devant l'apparition de complications biliaires (angiocholite, abcès intrahépatiques) qui apparaissent dans 80 % des cas. Ils sont de nature ischémique puisque les canaux biliaires sont vascularisés essentiellement par l'artère hépatique. Le traitement de ces conséquences biliaires (drainage biliaire, réparation biliaire, hépatectomie partielle) dépendra de l'étendue et du degré de la souffrance des voies biliaires ainsi que de la qualité de la revascularisation artérielle du greffon par la constitution ou non d'un cavernome artériel. Dans les cas de cholangite destructrice diffuse ischémique, une retransplantation est nécessaire.

La rupture artérielle est rare, souvent secondaire à la rupture de l'artère hépatique sur un faux anévrisme infectieux, révélée par un état de choc. Des anévrismes de l'artère hépatique ou splénique sont parfois découverts lors d'un écho-Doppler ou d'un angioscanner. Leur résection chirurgicale dépendra du risque de rupture.

La thrombose de la veine porte (1 à 2 %) et l'obstruction de la veine cave inférieure sont rares et peuvent se manifester par une insuffisance hépatique aiguë. La thrombose portale peut être asymptomatique et se compliquer secondairement par un cavernome portal et la constitution de varices œsophagiennes.

Complications biliaires

Les complications biliaires représentent la moitié des complications techniques, avec une fréquence de 10 à 20 %. Elles sont plus fréquentes en cas de foie réduit ou de foie partiel. Elles peuvent être isolées ou secondaires à une thrombose de l'artère hépatique. Elles se manifestent par une cholestase isolée, par une angiocholite ou un cholépéritoine. Elles peuvent survenir précocement ou à distance de la TH. Le diagnostic est affirmé par une opacification des voies biliaires (soit par le drain biliaire, soit par voie percutanée voire par une cholangiographie rétrograde). Les principales lésions sont la fistule biliaire, la sténose anastomotique avec ou sans lithiase, les formes de cholangite ischémique. Le traitement est fonction de l'étendue et du type des lésions et se fait voie rétrograde endoscopique ou percutanée.

Complications non chirurgicales

Complications générales

Les progrès chirurgicaux de ces dernières années ont permis une réduction importante de transfusions sanguines en peropératoire ainsi que de la durée de l'intervention. Certains patients sont transplantés sans nécessiter de transfusions sanguines. En postopératoire immédiat, la surcharge vasculaire, l'épanchement pleural droit (quasi constant et de régression souvent spontanée), les troubles ioniques (hypo- ou hypernatrémie, hypo- ou hyperkaliémie, hyperglycémie, alcalose ou acidose métabolique), les troubles hématologiques (anémie, thrombopénie, leucopénie) et l'insuffisance rénale (favorisée par des troubles hémodynamiques, le clampage de la veine cave inférieure, les transfusions massives, l'hémolyse postopératoire, l'emploi des agents néphrotoxiques) sont fréquents. La nécessité d'une hémodialyse est peu fréquente en TH isolée. Les autres complications générales sont essentiellement le diabète, l'hypertension artérielle et l'ostéoporose.

Dysfonctionnement du greffon

La souffrance du greffon, conséquence d'une ischémie froide voire aussi d'une ischémie chaude, est constante, et biologiquement, elle se traduit par une élévation des transaminases. La diminution des transaminases et l'augmentation du taux de prothrombine dans les 2 à 3 jours suivant la greffe témoignent d'un bon fonctionnement du greffon.

Le non-fonctionnement primaire du greffon (*primary nonfunction* [PNF]), complication grave qui survient dans 1 % des cas, peut être secondaire à une ischémie froide prolongée, une ischémie chaude, un foie très stéatosique ou un greffon de mauvaise qualité. La stéatose macrovésiculaire massive (> 60 %) est la principale lésion histologique associée à un risque élevé de dysfonctionnement primaire du greffon. Biologiquement, le PNF se traduit par une insuffisance hépatique grave ; il s'y associe le plus souvent une insuffisance rénale, une acidose métabolique et une hypoglycémie. Il nécessite une retransplantation hépatique d'urgence ; la mortalité demeure élevée.

Le dysfonctionnement primaire du greffon se traduit par une cholestase ictérique et une insuffisance hépatique sévère persistante au cours des 2 à 4 semaines post-greffe. Le risque infectieux est majeur et le recours à une retransplantation est souvent nécessaire.

Troubles neurologiques et psychiatriques

Les troubles neurologiques et psychiatriques sont fréquents et souvent multifactoriels (préexistence d'une encéphalopathie hépatique, corticoïdes, ciclosporine, tacrolimus, stress opératoire, sepsis, greffe d'un organe étranger). La crise comitiale apparaît liée à l'administration de l'inhibiteur de la calcineurine et survient le plus souvent lors d'un surdosage de celui-ci. Elle est favorisée par une hypertension artérielle et semble être majorée par l'hypomagnésémie ou l'hypocholestérolémie. Les troubles psychiatriques sont fréquents sous forme d'euphorie ou de délires vécus. Ils sont presque toujours régressifs ; cependant, les patients en gardent le souvenir.

Les trémulations des extrémités, l'exacerbation d'une polynévrite et des céphalées sont observées aussi bien avec la ciclosporine que le tacrolimus et peuvent parfois témoigner d'un surdosage de ces médicaments.

Suivi spécifique en fonction de la nature de l'hépatopathie

Le risque de récidive de la maladie hépatique initiale est variable et fonction de l'étiologie. Nous n'aborderons que le risque de la récidive virale B et C.

Risque de récidive virale B

Pour les patients porteurs de l'antigène HBs, le risque de la récidive virale B a diminué depuis l'utilisation dès le peropératoire puis au long cours d'immunoglobulines anti-HBs (HBIG) afin de maintenir un taux d'anticorps anti-HBs ≥ 100 mUI/ml. Avec ce protocole, le risque de récidive virale B est de 0,5 % en cas d'hépatite fulminante B, de 15 % en cas de cirrhose virale B/Delta et de 25 % en cas de cirrhose B sans réplication virale [7]. La persistance d'une réplication virale B (ADN VHB positif) au moment de la transplantation expose néanmoins à un risque de récidive virale B de l'ordre de 90 % à 2 ans malgré ce protocole d'immunoprophylaxie. L'utilisation des nouveaux antiviraux, comme l'entécavir ou le ténofovir, préalablement à la greffe pour négativer la charge virale B, puis en association avec les HBIG en post-greffe permet de diminuer le risque de réinfection virale B. La récidive de l'hépatite B se manifeste par une réapparition de l'ADN VHB et la positivité de l'AgHBs associée à une élévation des enzymes hépatiques. À ce jour, les HBIG doivent être maintenues à vie. Les protocoles actuels combinent les HBIG (forme intraveineuse, intramusculaire ou plus récemment par voie sous-cutanée) avec l'entécavir ou le ténofovir. Certains centres arrêtent les HBIG après 1 an pour laisser l'antiviral seul, mais peu de données existent sur le devenir au long cours de ces patients.

Les hépatites virales B sur le greffon apparemment *de novo* existent, avec une prévalence de 3,5 %. Dans la moitié des cas, il s'agit d'infections transmises par le donneur. Ces hépatites virales B *de novo* sont plus fréquentes lorsque le donneur a des anticorps anti-HBc ou des anticorps anti-HBc et anti-HBs ; une protection du receveur par les HBIG et/ou un antiviral s'avère nécessaire.

Risque de récidive virale C

L'ARN du virus C persiste dans 90 % des cas après transplantation et 75 % des patients feront une hépatite aiguë C. À 5 ans, 70 % des patients présentent une hépatite chronique, et 10 à 20 % une cirrhose. La récidive virale est souvent précoce, et se manifeste par une cytolyse et une cholestase dès les premières semaines post-greffe. Le diagnostic est confirmé par la biopsie hépatique permettant de différencier le rejet aigu de la récidive virale C. Des formes sévères d'hépatite fibrosante cholestatique avec une évolution rapide en quelques mois vers la cirrhose ou l'insuffisance hépatique sont rapportées dans près de 8 % des cas. Elles sont particulièrement plus fréquentes chez les patients co-infectés par le VIH. L'efficacité et la tolérance des traitements antiviraux, comportant l'interféron-pégylé et la ribavirine, sont décevantes avec moins de 20 % de réponse virologique prolongée en intention de traiter. L'arrivée en 2012 des antiviraux tels que les inhibiteurs des protéases de première génération comme le télaprévir et le bocéprévir combinés avec l'interféron-pégylé et la ribavirine a amélioré la réponse virologique, mais aux dépens d'une mauvaise tolérance et d'une durée longue de traitement de 24 à 48 semaines [8]. Rapidement, ces molécules ont été abandonnées pour céder la place aux nouveaux antiviraux dont le chef de file est le sofosbuvir. On parle pour la première fois de véritable guérison de l'hépatite C.

À ce jour les molécules qui sont disponibles sur le marché sont : le sofosbuvir, un inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B, actif sur les génotypes 1 à 6 avec une haute barrière à la résistance, administré à la dose de 400 mg/j ; le lédipasvir (LDV), un inhibiteur de la NS5A commercialisé en combinaison avec le sofosbuvir (soit 1 comprimé 400/90 mg/j) ; le siméprévir (SMV), un inhibiteur de la protéase actif sur les génotypes 1 et 4 et administré en une fois à la dose de 150 mg/j ; le daclatasvir, un inhibiteur de la NS5A, pangénotypique administré à la dose de 60 mg/j ; l'association ombitasvir–paritaprévir–ritonavir ± dasabuvir avec de la ribavirine pour les génotypes 1 et 4. Ces antiviraux sont en l'état actuel réservés (du fait de leur coût) aux patients transplantés ou en attente de transplantation, VIH, et les patients non transplantés atteints d'une fibrose hépatique sévère F3 et F4. Ces traitements permettent, pour une durée de traitement de 12 semaines (voire 24 semaines pour les cirrhoses), une réponse virologique soutenue et donc une éradication du virus dans plus de 90 % des cas avec une très bonne tolérance. Les recommandations du choix des combinaisons thérapeutiques et de la durée de traitement en fonction du profil des patients sont régulièrement mises à jour sur les sites des sociétés savantes d'hépatologie, dont le site de l'association française pour l'étude du foie (www.afef.asso.fr). Il est attendu dans les 3 à 5 ans une réduction importante du nombre de patients nécessitants une TH pour hépatite C.

Syndrome lymphoprolifératif

Les syndromes lymphoprolifératifs restent rares, sont de type non hodgkinien à grandes cellules B, surviennent surtout la première année et sont liés au virus d'Epstein-Barr (EBV). Ils sont favorisés par une immunosuppression forte (en particulier l'emploi d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux). Le risque est augmenté en cas de primo-infection EBV, notamment chez l'enfant. Ils peuvent être à localisation purement hépatique ou bien se manifestent par une atteinte ganglionnaire. Ils peuvent régresser après diminution de l'immunosuppression, mais un traitement général (chimiothérapie systémique et/ou anticorps monoclonaux

anti-CD20 ou anti-interleukine-6) est souvent nécessaire. Les patients ayant une sérologie EBV négative et qui reçoivent un greffon d'un donneur EBV positif doivent bénéficier d'une prophylaxie antivirale par ganciclovir ou valganciclovir au cours de la première année.

Infections

Les infections représentent la première cause de mortalité en TH. Le risque infectieux dépend de la gravité de la maladie initiale, du statut immunitaire, de l'état général du patient, et de la nature et de l'intensité du traitement immunosuppresseur. Il peut s'agir d'agents infectieux transmis par le greffon, les transfusions sanguines, l'environnement ou de la réactivation d'infections latentes favorisée par le traitement immunosuppresseur.

Infections bactériennes

Les infections bactériennes sont fréquentes et précoces, à point de départ intra-abdominal, biliaire ou pulmonaire. Les germes les plus souvent rencontrés sont des staphylocoques (deux tiers des cas) puis les bacilles à Gram négatif (*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*). Des prélèvements multiples sont effectués 1 à 2 fois par semaine durant toute la durée de l'hospitalisation et répétés en cas de survenue de fièvre : hémocultures, examen cytobactériologique des urines, prélèvements de liquides des drains abdominaux et biliaires, et ponction de collections, en particulier abdominales, qui sont à rechercher systématiquement en cas de sepsis. Devant le moindre doute sur une infection pulmonaire, une fibroscopie bronchique avec un lavage bronchoalvéolaire à visée bactériologique, virologique et mycologique sera réalisée. Une antibiothérapie prophylactique de 24 à 48 heures est recommandée (la Pipéracilline dans notre centre). Il n'y a pas de consensus sur le choix de cette antibiothérapie qui est souvent fonction de l'écologie du service.

Plusieurs centres ont rapporté des épidémies à des bactéries multirésistantes : entérocoques résistants à la vancomycine, souches résistantes au linézolide, des BLSE (bêta-lactamases à spectre étendu : *Klebsiella, Pseudomonas, Acinetobacter*) et des *Klebsiella pneumonia* résistants aux carbamapénèmes. Des précautions particulières sont à prendre, incluant un dépistage systématique, un isolement géographique et une utilisation judicieuse de l'antibiothérapie en collaboration étroite avec l'équipe d'hygiène et de microbiologie.

Infections fongiques

Les infections fongiques systémiques notamment à *Candida* (6 à 15 %) et *Aspergillus* (2 %) sont graves. L'infection fongique invasive (IFI) est une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez le patient transplanté. La sensibilité de l'imagerie et des tests sérologiques comme moyens de dépistage (antigénémie *Candida* et antigénémie aspergillaire, β-D-glucane) est faible.

Plusieurs études ont permis de déterminer une population à haut risque d'IFI qui doit bénéficier d'une prophylaxie. Les facteurs de risque majeurs d'IFI post-transplantation hépatique sont : un score MELD ≥ 30, une retransplantation, l'hépatite fulminante et une insuffisance rénale nécessitant une hémodialyse. Les facteurs de risque mineurs d'IFI post-transplantation hépatique sont : score MELD entre 20 et 30, transfusion > 40 unités de produits sanguins, anastomose bilio-digestive, insuffisance rénale ne nécessitant pas de dialyse (CrCl < 50 ml/min), réintervention précoce, et colonisation multifocale/infection par *Candida* spp. [9, 10]. Initialement, les recommandations de prophylaxie étaient le fluconazole ou les formulations lipidiques. Plus récemment, se fondant sur des études récentes sur les échinocandines, celles-ci sont prescrites en premier lieu du fait de leur efficacité, leur bonne tolérance et l'absence de néphrotoxicité et d'interactions médicamenteuses [10, 11]. On assiste au cours des dernières années à une émergence d'IFI rares (zygomycètes, *Scedosporium* et *Fusarium*) de mortalité élevée. Le traitement curatif repose sur les recommandations du patient non transplanté. Le traitement repose sur l'association d'un geste chirurgical de résection et d'un antifongique systémique et doit tenir compte du risque élevé d'interactions médicamenteuses entre les azolés et les traitements immunosuppresseurs.

L'infection parasitaire due au *Pneumocystis carinii* est devenue très rare. Cette infection était favorisée par un traitement immunosuppresseur puissant, comme lors de l'utilisation d'anticorps monoclonaux antilymphocytes T3 (OKT3®) et par un rejet chronique. Elle peut survenir à tout moment, se manifeste par une fièvre isolée ou une pneumopathie parfois hypoxémiante, souvent associée à une infection à CMV. Le diagnostic est fait sur l'analyse du produit de lavage bronchoalvéolaire. Le traitement repose sur le sulfaméthoxazole–triméthoprime (Bactrim®). La majorité des centres utilisent une prophylaxie systématique par le Bactrim au cours de la première année.

Infections à cytomégalovirus

L'infection à cytomégalovirus (CMV) est l'infection virale la plus fréquente après une greffe hépatique. Il peut s'agir de primo-infection (transmise par le donneur ou rarement par les transfusions) ou de réactivation. L'infection à CMV se manifeste par une fièvre souvent associée à une leucopénie, et ses localisations les plus fréquentes sont pulmonaires et hépatiques, plus rarement digestives. Elle survient en général entre la 3e semaine et le 3e mois postgreffe. Le traitement curatif repose sur l'administration du ganciclovir intraveineux (5 mg/kg × 2/j) ajustée à la fonction rénale, ou le valganciclovir oral à la dose de 900 mg × 2/j pendant 3 semaines ou plus en cas d'absence de négativation de l'ARN CMV. Un traitement prolongé de trois autres semaines à la dose de 900 mg/j est souvent réalisé.

Pour les receveurs n'ayant pas d'anticorps anticytomégalovirus (Ac CMV–) qui reçoivent un greffon dont le donneur a été en contact avec le CMV (greffon Ac CMV +), le risque de primo-infection à CMV est élevé de 70 % à 90 % ; un traitement prophylactique pendant 3 mois par du valganciclovir est fortement recommandé [12]. Depuis plus récemment, une prolongation de la prophylaxie à 6 mois permet de réduire de moitié (15 %) le risque d'infection à CMV tardive à l'arrêt de la prophylaxie [13].

La prophylaxie pour les patients CMV + et qui reçoivent un greffon CMV + ou CMV– est controversée. Deux attitudes sont proposées : soit le traitement préemptif qui consiste à surveiller 1 à 2 fois par semaine jusqu'à 3 mois un marqueur d'infection à CMV (antigénémie sanguine, PCR CMV [*polymerase chain reaction*]) et à traiter alors d'une manière curative en cas d'infection ; soit un traitement préventif systématique par le valganciclovir pendant 3 mois. Le rôle de l'infection à CMV dans la survenue du rejet aigu et du rejet chronique est controversé en transplantation hépatique.

Références

[1] Adam R., Karam V., Delvart V., et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012;57:675–688.

[2] Wiesner R., Edwards E., Freeman R., et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gactroenterology.* 2003;124:91–96.

[3] Mathurin P., Moreno C., Samuel D., et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2011;365:1790–1800.

[4] Duvoux C., Roudot-Thoraval F., Decaens T., et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma : a model including α-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* 2012;143:986–994.

[5] Saliba F., Camus C., Durand F., et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure : a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2013;159:522–531.

[6] Saliba F., De Simone P., Nevens F., et al. Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimus : results of a randomized, multicenter study. *Am J Transplant.* 2013;13:1734–1745.

[7] Samuel D., Muller R., Alexander G., et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med.* 1993;329:1842–1847.

[8] Coilly A., Roche B., Dumortier J., et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation : a multicenter experience. *J Hepatol.* 2014;60:78–86.

[9] Saliba F., Delvart V., Ichaï P., et al. Fungal infections after liver transplantation : outcomes and risk factors revisited in the MELD era. *Clin Transplant.* 2013;27:454–461.

[10] Gavaldà J., Meije Y., Fortún J., et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(Suppl 7):27–48.

[11] Saliba F., Pascher A., Cointault O., et al. Randomized trial of micafungin for the prevention of invasive fungal infection in high-risk liver transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2015;60:997–1006.

[12] Paya C., Humar A., Dominguez E., et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4:611–620.

[13] Humar A., Limaye A.P., Blumberg E.A., et al. Extended valganciclovir prophylaxis in D +/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease : two-year results of the IMPACT study. *Transplantation.* 2010;90:1427–1431.

CHAPITRE 358

Complications pulmonaires et transplantation d'organe solide

F. Parquin

Quel que soit l'organe transplanté, le poumon peut être le siège :

- d'infections bactériennes nosocomiales, surtout dans les 15 premiers jours postopératoires ;
- d'infections opportunistes virales, fongiques, bactériennes ou parasitaires, un peu plus tardives ;
- d'infections pulmonaires communautaires à germe banal ;
- mais aussi d'atteintes non infectieuses, toujours à discuter face à une pathologie pulmonaire du transplanté : atélectasies fréquentes en postopératoire, œdème pulmonaire (dysfonction ventriculaire gauche au cours d'un rejet cardiaque, surcharge en transplantation rénale), embolie pulmonaire, rejet pulmonaire, toxicité médicamenteuse [1].

Si les germes impliqués sont communs, l'incidence des complications infectieuses pulmonaires diffère selon l'organe transplanté, plus faible en transplantation rénale, plus élevée en transplantation pulmonaire.

Infections bactériennes

Les infections bactériennes prédominent à la phase précoce. Elles touchent préférentiellement l'organe transplanté et le site opératoire : infection abdominale en transplantation hépatique, urinaire en transplantation rénale, et thoracique en transplantation cardiaque et pulmonaire. Elles peuvent être abordées de deux façons : selon leur délai de survenue ; ou en trois groupes, communautaires, associées aux soins ou nosocomiales acquises à l'hôpital. Dans ce dernier cas, on retrouvera plus de bactéries multirésistantes [2, 3].

Pneumopathies précoces

Les pneumopathies sont rares après transplantation rénale, plus fréquentes après transplantation hépatique, cardiaque et surtout après transplantation pulmonaire [4].

Certains facteurs de risque ont été isolés : en transplantation cardiaque, intubation prolongée, infarctus pulmonaire préopératoire, s'y ajoutent les atélectasies postopératoires et les inhalations en transplantation hépatique. En transplantation pulmonaire, plusieurs facteurs interviennent associés ou non : transmission possible par le greffon ; colonisation du receveur (mucoviscidose) ; diminution des défenses locales bronchiques ; enfin, le greffon est directement ouvert sur l'extérieur.

Les critères diagnostiques sont peu spécifiques : signes fonctionnels respiratoires, hypoxémie et infiltrat récent. Fièvre et polynucléose sont souvent peu interprétables du fait du traitement immunosuppresseur et justifient la réalisation rapide de prélèvements protégés, le plus souvent perendoscopiques. Ceux-ci permettent de débuter une antibiothérapie probabiliste orientée par un éventuel examen direct, des colonisations connues, l'antibiothérapie périopératoire administrée et l'écologie bactérienne de l'unité. Secondairement, le traitement sera adapté au résultat de l'antibiogramme.

La prévention est essentielle : respect des protocoles de prévention des infections nosocomiales, extubation précoce et ablation rapide de tout matériel étranger.

Pneumopathies tardives (au-delà du premier mois)

Les pneumopathies tardives sont moins fréquentes, plus souvent liées à des germes communautaires. Elles se caractérisent par un tableau aigu fébrile, et associent signes fonctionnels respiratoires et opacités

pulmonaires focalisées. Des prélèvements à visée bactériologique sont nécessaires : hémocultures et antigénuries pneumocoque et légionelle, prélèvement bronchique protégé si l'antigénurie est négative. Une antibiothérapie probabiliste sera débutée dans les formes sévères, prenant en considération un éventuel examen direct, une antibiothérapie récente, une colonisation bactérienne chronique documentée des voies aériennes.

Les infections tuberculeuses sont peu fréquentes : 0,48 % dans une large série espagnole, surtout après transplantation pulmonaire. Elles surviennent en moyenne 11,5 mois après transplantation rénale, 4 mois après transplantation hépatique et cardiaque et 3,5 mois après transplantation pulmonaire [5]. Le tableau est habituellement subaigu, avec fièvre, infiltrat localisé (parfois au niveau des lobes inférieurs), associé ou non à des adénopathies, parfois plus aigu, avec miliaire et adénopathies médiastinales. Le germe est isolé sur expectorations, lavage alvéolaire ou bronchique. Les localisations extrarespiratoires sont plus fréquentes que chez les patients immunocompétents. Le traitement classique est efficace, avec deux particularités toutefois : toxicité importante de l'isoniazide en transplantation hépatique et interaction très forte rifampicine-anticalcineurines, moindre avec la rifabutine [6]. En cas de tuberculose correctement traitée et guérie avant la transplantation, il n'est pas utile d'entreprendre une prophylaxie.

Les infections à mycobactéries atypiques, essentiellement *Mycobacterium avium* ou *abscessus*, sont plus rares, volontiers disséminées, surtout rapportées après transplantation pulmonaire. Elles posent des problèmes thérapeutiques complexes, plus encore en cas de colonisation ou d'infection prétransplantation (mucoviscidose) [7, 8].

D'autres bactéries « opportunistes » peuvent être responsables de pathologies pulmonaires subaiguës, le plus souvent à distance de la transplantation :

- *Nocardia*[9, 10]. Son incidence est faible après transplantation d'organe solide (0,6 % et jusqu'à 3,5 % après transplantation pulmonaire). Le cotrimoxazole en prophylaxie de la pneumocystose ne prévient pas efficacement la survenue d'une nocardiose. L'aspect radiologique est variable, du nodule solitaire ou multiple aux foyers pulmonaires parfois excavés, avec ou sans épanchement pleural. Les localisations extrarespiratoires, surtout cutanées ou cérébrales, sont à rechercher systématiquement. À l'examen direct de l'expectoration, on met en évidence des filaments branchés à Gram positif ; la culture est longue, de 5 jours à 3 semaines. L'identification comme le typage d'espèce peuvent requérir des techniques de typage moléculaire. Le traitement de choix reste le cotrimoxazole. Dans les formes graves, disséminées, ou peu sensibles sur les données de l'antibiogramme, des associations sont recommandées. Les rechutes sont rares en cas de traitement supérieur à 6 mois.
- *Rhodococcus equi*[11].
- *Legionella*. Des légionelloses sporadiques ou par petites épidémies ont été rapportées. *L. pneumophila* est le plus souvent en cause. Le diagnostic est facilité par la mise en évidence d'une antigénurie positive. Des formes atypiques, en particulier nodulaires, parfois excavées, ont été décrites. La lévofloxacine est actuellement préférée aux macrolides. La prévention est fondée sur une gestion rigoureuse des circuits d'eau dans les hôpitaux [12].

Infections fongiques

Les infections fungiques restent une source importante de morbimortalité après transplantation d'organe solide. Dans une large série américaine, l'incidence cumulée à la fin de la première année est de 11,6 % en transplantation intestinale, de 8,6 % pour les transplantés pulmonaires, autour de 4 % en transplantation hépatique et cardiaque, et de 1,3 % après transplantation rénale. Selon le type de transplantation, l'épidémiologie diffère : *Candida* à l'origine de 68 % des infections invasives après transplantation hépatique versus 23 % après transplantation pulmonaire ; *Aspergillus* dans 44 % des infections après transplantation pulmonaire versus 11 % après greffe hépatique [13].

Aspergilloses pulmonaires

Pneumopathies précoces

Après transplantation pulmonaire, l'incidence globale d'infection aspergillaire est de 6,2 % : trachéobronchite invasive dans 58 % des cas, forme invasive parenchymateuse pulmonaire dans 32 % des cas, formes disséminées dans 22 % des cas. Ces infections surviennent dans le premier mois dans 26 % des cas [14]. La symptomatologie initiale, non spécifique, associe une dyspnée rapidement croissante, une hyperthermie, des opacités radiologiques focalisées devenant diffuses. Le scanner permet de mieux préciser ces lésions. Le diagnostic repose sur l'isolement d'*Aspergillus* (le plus souvent *A. fumigatus*) sur des prélèvements d'origine pulmonaire : lavage alvéolaire, brossage bronchique protégé, culture et histologie

de biopsies transbronchiques. Au niveau biologique, la recherche de l'antigène galactomannane sérique est d'un très faible rendement en transplantation d'organe solide, à la différence des patients d'hématologie. Plus intéressante est sa recherche sur lavage alvéolaire. Les techniques de PCR (*polymerase chain reaction*) sont encore en développement. On recherchera d'autres localisations, en particulier cérébrales. Une co-infection virale (cytomégalovirus), ou bactérienne peut retarder le diagnostic.

Des molécules plus efficaces et un diagnostic plus précoce ont permis d'améliorer le pronostic, la mortalité restant autour de 15 à 20 %. Le traitement de première ligne recommandé est le voriconazole pour une durée longue. Les effets secondaires les plus fréquents sont des hépatites, des troubles de la vision des couleurs régressifs à l'arrêt du traitement, et des photosensibilités et tumeurs cutanées en cas d'utilisation très prolongée. Il faut impérativement diminuer de 40 % environ les doses d'anticalcineurines du fait des interactions médicamenteuses. Des dosages réguliers des azolés sont aussi indispensables, l'absorption digestive étant variable d'un patient à un autre ; la toxicité, en particulier neurologique, est associée à un surdosage [15]. Les formes lipidiques d'amphotéricine B, les échinocandines et le posaconazole sont utilisables en seconde intention [16]. Les associations d'antifongiques ne peuvent être recommandées en première intention.

Pneumopathies subaiguës tardives

Les pneumopathies subaiguës plus tardives, souvent après le troisième mois, associent fièvre, signes fonctionnels respiratoires modérés et infiltrats radiologiques focalisés, excavés ou non, parfois nodulaires. Le scanner thoracique est utile, permettant de préciser les lésions et de suivre l'évolution sous traitement. Le signe du halo, moins souvent présent qu'en hématologie, est de bonne valeur. *Aspergillus* est isolé sur des prélèvements bronchiques ou sur lavage alvéolaire. Le traitement doit là aussi durer plusieurs mois. Le pronostic est significativement meilleur que dans les pneumopathies précoces [17].

Trachéobronchite invasive

Initialement rapportée après transplantation pulmonaire, cette entité associe des signes bronchiques, parfois une suppuration clinique, sans atteinte parenchymateuse. En endoscopie bronchique, on voit une ulcération nécrotique avec des fausses membranes siégeant au niveau des grosses bronches, plus souvent au niveau des anastomoses chirurgicales. Le diagnostic de certitude nécessite l'isolement du champignon par brossage bronchique (le plus souvent *Aspergillus*). Une biopsie bronchique confirmerait la destruction cartilagineuse liée à l'infection. Sans traitement, l'évolution peut être fatale par rupture vasculaire adjacente aux anastomoses. Le traitement associe du voriconazole et de l'amphotéricine B par aérosol ; le pronostic est bon.

Colonisations bronchiques aspergillaires

Les colonisations bronchiques aspergillaires sont très fréquentes dans toutes les séries de la littérature, touchant environ 30 % des patients transplantés pulmonaires. Elles sont asymptomatiques, découvertes à l'occasion de prélèvements bronchiques systématiques ou devant une suppuration bronchique isolée. La radiographie pulmonaire est normale. Ces colonisations ne nécessitent aucun traitement, sauf peut-être en phase d'immunosuppression marquée dans le cadre d'un traitement préemptif, ou en cas de sténose bronchique appareillée.

Prévention

La prévention des infections aspergillaires reste difficile. Il faut insister sur les précautions indispensables en cas de travaux à proximité de l'unité de greffe. Par ailleurs, fleurs et plantes en pot doivent être interdites à la phase initiale post-transplantation. La filtration de l'air par des filtres à haute capacité peut être utile. Les recommandations actuelles favorisent une prophylaxie ciblée chez des patients à risque aspergillaire élevé en transplantation pulmonaire surtout, mais aussi cardiaque et hépatique [16].

Autres mycoses

D'autres mycoses pulmonaires paraissent plus fréquentes depuis quelques années. Le rôle favorisant des prophylaxies azolées est discuté, ainsi que celui des facteurs environnementaux. Les zygomycoses ont une présentation clinique très proche de l'aspergillose invasive. L'identification est importante du fait de la résistance au voriconazole [18]. Les infections à *Scedosporium* sont souvent disséminées, avec fongémie positive dans un tiers des cas ; la mortalité atteint 60 %. Le traitement repose sur les nouveaux azolés, du fait d'une résistance naturelle à l'amphotéricine B.

Après un séjour en zone d'endémie, il faut rechercher d'autres mycoses telles que coccioïdomycoses, blastomycoses ou histoplasmoses.

Pneumocystose

L'incidence de la pneumocystose sans prophylaxie varie de 5 à 20 %, mais elle est plus élevée en transplantation pulmonaire (27 à 58 %). L'infection peut survenir à partir de la sixième semaine ; le pic est entre le troisième et le sixième mois, plus tardivement en cas d'augmentation secondaire de l'immunosuppression. La présentation habituelle est aiguë, évoluant sur quelques jours, associant fièvre, toux sèche, dyspnée croissante et pneumopathie interstitielle. La radiographie peut être initialement normale, contrastant avec une dyspnée importante ; le scanner thoracique retrouve un aspect en verre dépoli diffus. Rarement, des formes nodulaires, voire en foyer, ont été rapportées. Le diagnostic est affirmé par la mise en évidence sur le lavage alvéolaire de kystes et de trophozoïtes de *Pneumocystis jirovecii* après coloration par MGG (May-GrünwaldGiemsa) ou Grocott. La réalisation d'une immunofluorescence est souvent utile, vu la faible charge parasitaire. La PCR est d'interprétation délicate. Elle ne permet pas de séparer correctement colonisation et infection, mais peut éliminer le diagnostic en cas de négativité. Le dosage de β-D-glucanesérique a aussi une bonne valeur prédictive négative, mais une spécificité bien moindre [19].

Le traitement est fondé sur le cotrimoxazole pendant 21 jours. La tolérance est bien meilleure qu'au cours du sida. La corticothérapie reste débattue dans les formes sévères.

La prophylaxie est nécessaire après transplantation pulmonaire ; elle est encore discutée par certaines équipes après les autres types de transplantation d'organe solide. Le cotrimoxazole est très efficace et doit être débuté dès la fin du premier mois, avec une administration classiquement trihebdomadaire. La durée conseillée est de 12 mois au minimum en transplantation pulmonaire, 6 mois dans les autres transplantations d'organe solide, et doit être reprise en cas d'augmentation importante de l'immunosuppression.

Infections virales

Les infections virales sont largement dominées par les infections à CMV, infections les plus fréquentes après transplantation d'organe. Seules les localisations pulmonaires seront développées. Les virus à tropisme respiratoire sont responsables d'une morbidité importante, surtout après transplantation pulmonaire.

Pneumopathie à CMV

Les infections à CMV touchent 60 à 100 % des patients transplantés, le pic se situant dans le deuxième mois postgreffe. Elles peuvent être liées à la réactivation d'un virus à l'état latent chez le receveur ou à une transmission par le greffon. Elles sont plus sévères en cas de *mismatch* donneur positif, receveur négatif (D +, R–).

Des stratégies de prévention efficaces ont été développées, adaptées au niveau de risque. Elles permettent de protéger les patients durant la phase d'immunosuppression importante, en particulier des infections invasives d'organe. Elles reposent soit sur une prophylaxie débutée dès le post-transplantation immédiat, soit sur un traitement préemptif dès la survenue d'une réplication virale démontrée par PCR sanguine [20]. L'atteinte pulmonaire est ainsi devenue rare ;elle peut toutefois survenir après l'arrêt de la prophylaxie. Elle est évoquée devant une toux sèche et une dyspnée modérée, dans un contexte fébrile, souvent en association avec des troubles digestifs, des infiltrats radiologiques interstitiels bilatéraux. Fièvre isolée, myalgies et arthralgies peuvent la précéder. Des formes atypiques ont été rapportées, nodulaires, en foyer de condensation, avec épanchements pleuraux. Des signes biologiques non spécifiques (leucopénie, thrombopénie, anomalies du bilan hépatique) sont souvent présents. Le CMV est mis en évidence par PCR sur prélèvement sanguin qui supplante l'antigénémie, et sur le lavage alvéolaire. Des inclusions virales caractéristiques en œil-de-perdrix seront aussi recherchées. On éliminera une co-infection bactérienne ou fongique.

L'antiviral de référence est le valganciclovir, 900 mg deux fois par jour ; le ganciclovir IV, à la dose de 5 mg/kg deux fois par jour pendant 14 à 21 jours, est utilisé dans les formes graves ou en cas de voie digestive impossible [21]. Les effets secondaires, essentiellement neutropénie et plus rarement troubles neuropsychiques, n'entraînent que rarement l'arrêt du traitement. Le foscavir et le cidofovir peuvent être utilisés en seconde intention, mais provoquent une fréquente toxicité rénale. Les résistances aux antiviraux sont rares ; elles doivent être documentées génotypiquement pour guider le traitement. La surveillance de la charge virale permet d'évaluer l'efficacité thérapeutique. Les récidives sont fréquentes, en particulier en

cas de *mismatch* D +, R–. L'évérolimus semble s'accompagner d'une diminution de l'incidence des infections à CMV.

Infection herpétique

L'infection herpétique est fréquente au cours des 15 premiers jours et se manifeste le plus souvent par des lésions cutanéomuqueuses buccopharyngées. Les localisations pulmonaires sont beaucoup plus rares, évoquées devant l'association de ces signes et d'une pneumopathie interstitielle.

Le traitement consiste en l'administration d'aciclovir à la dose de 5 mg/kg, 3 fois par jour. La prophylaxie par aciclovir est très efficace et recommandée pendant les premières semaines post-transplantation.

Par ailleurs, et beaucoup plus rarement, l'herpèsvirus de type 6 est responsable d'atteintes hématologiques, interstitielles pulmonaires et hépatiques, en particulier après transplantation hépatique et allogreffe de moelle [22]. Son diagnostic repose actuellement sur des techniques de PCR sanguine ou sur lavage bronchoalvéolaire.

Autres virus à tropisme respiratoire

Les infections virales communautaires sont fréquentes chez les transplantés d'organe solide. Le diagnostic de pneumopathie virale est évoqué devant un syndrome grippal, des signes ORL, une dyspnée et des infiltrats interstitiels, classiquement hilifuges. Les techniques d'immunofluorescence ont été remplacées par une RT-PCR (*reverse transcription PCR*) multiplex sur prélèvement nasopharyngé ou éventuellement lavage alvéolaire. Ces techniques permettent d'identifier un large panel de virus à tropisme respiratoire. On retiendra le rôle pathogène des virus grippaux, du virus respiratoire syncytial (VRS) et probablement des métapneumovirus.

Après transplantation d'organe solide, la vaccination antigrippale est fortement recommandée après le sixième mois postgreffe, même si l'efficacité du vaccin est probablement inférieure à celle observée chez les immunocompétents. En phase épidémique, il est recommandé d'administrer un traitement par inhibiteur de la neuraminidase à un patient greffé d'organe solide, a fortiori non vacciné, présentant un syndrome grippal jusqu'à réception des résultats microbiologiques [23].

Les pneumopathies à VRS ont surtout été décrites après transplantation pulmonaire ; otite moyenne, sinusite et sibilants sont fréquemment associés. Le traitement par ribavirine orale, moins toxique qu'en intraveineux, se discute dans les formes graves. Des anticorps spécifiques sont en cours d'évaluation [24]. Des mesures d'isolement s'imposent compte tenu de la grande contagiosité et de la transmission manuportée.

Ces infections par des virus à tropisme respiratoire sont plus fréquentes après transplantation pulmonaire. Leur rôle dans les phénomènes de rejet aigu ou chronique est probable mais reste largement débattu [25].

Virus d'Epstein-Barr

Le virus d'Epstein-Barr est impliqué dans des prolifération lymphoïdes B mono- ou polyclonales qui peuvent évoluer vers des lymphomes de pronostic réservé.

Infections parasitaires

Toxoplasmose

Les toxoplasmoses avec atteinte pulmonaire sont très rares, sauf après transplantation cardiaque ou cardiopulmonaire en cas de *mismatch* D +, R–. La pneumopathie est nodulaire, touchant préférentiellement les bases. Seul ce groupe à risque bénéficie d'une prophylaxie classiquement par pyriméthamine. Le triméthoprime–sulfaméthoxazole est aussi très efficace, aux mêmes doses que pour *Pneumocystis* [26].

Strongyloïdose

Les strongyloïdoses disséminées sont redoutables, pouvant s'accompagner de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) lors du passage pulmonaire des larves. Elles doivent être évoquées chez les patients exposés à *S. stercoralis* n'ayant pas reçu de traitement antiparasitaire [26].

Attitude pratique devant une suspicion d'infection pulmonaire

Les infections pulmonaires chez le transplanté d'organe solide sont donc nombreuses et d'incidences très variables. Le diagnostic doit donc impérativement être orienté par une bonne approche clinique et radiologique, souvent multidisciplinaire, associant les équipes de réanimation et de transplantation. On pourra ainsi définir les techniques de prélèvement nécessaires et prioriser les demandes d'examens aux différents laboratoires de microbiologie et d'anatomopathologie.

On insistera particulièrement sur :

- l'histoire du patient, les infections prétransplantation, en particulier la notion de tuberculose, les séjours en zone d'endémie particulière ;
- le statut sérologique du donneur et du receveur pour le CMV, la toxoplasmose ;
- le type de transplantation ;
- le délai par rapport à la transplantation : prédominance d'infections bactériennes nosocomiales et fongiques pendant le premier mois ; au-delà, plus souvent infections virales et parasitaires, bactériennes communautaires ;
- l'importance de l'immunosuppression : la modification récente du traitement, en particulier le traitement d'épisodes de rejet aigu ;
- les prophylaxies en cours : certaines, extrêmement efficaces, telles que le cotrimoxazole pour le *Pneumocystis* ou l'aciclovir pour l'herpès, permettent presque d'éliminer ces diagnostics, si elles sont bien prises ;
- le mode d'installation aigu, brutal, associé à un foyer localisé évocateur d'infections bactériennes ;
- l'aspect radiologique : foyer dense ou interstitiel, excavation et présence d'épanchement pleural.

Les atteintes pulmonaires non infectieuses devront être discutées : on s'appuiera sur une prise de poids récente, l'étude de la fonction ventriculaire gauche en échographie cardiaque et la recherche d'arguments en faveur d'une embolie pulmonaire. En transplantation pulmonaire, le rejet fait partie du diagnostic différentiel et nécessite la réalisation de biopsies transbronchiques.

Plus rarement, devant une pneumopathie interstitielle, pourront se discuter des atteintes médicamenteuses par exemple liées au sirolimus ou au triméthoprime–sulfaméthoxazole.

La prise en charge en réanimation des pneumopathies hypoxémiantes doit être précoce, en synergie avec l'équipe de transplantation. Depuis quelques années, le recours fréquent à la ventilation non invasive permet de réaliser des prélèvements perendoscopiques dans de meilleures conditions et d'améliorer le pronostic en limitant le recours à la ventilation mécanique invasive [27].

L'adaptation du traitement immunosuppresseur se discute en particulier au cours des infections graves ; par exemple, diminution des corticoïdes en cas d'infection fongique invasive, gestion des interactions médicamenteuses (anticalcineurines et anti-infectieux), diminution transitoire des antimétabolites en cas de choc septique associé, objectifs de taux résiduels du tacrolimus revus à la baisse en cas d'hypoalbuminémie ou d'anémie. Une étroite collaboration entre équipes de réanimation et de transplantation est là aussi indispensable.

Conclusion

Les infections pulmonaires sont fréquentes après transplantation d'organe solide. L'incidence et la gravité de ces complications diminueront probablement dans l'avenir grâce à l'utilisation d'immunosuppresseurs plus ciblés, de stratégies de prophylaxie plus efficaces, au développement de nouvelles molécules antivirales et antifongiques. Le diagnostic étiologique de ces atteintes pulmonaires repose sur une bonne analyse séméiologique, clinique, radiologique, toutefois limitée par des associations fréquentes. Il implique une très bonne coopération entre cliniciens, bactériologistes, virologues et anatomopathologistes.

Références

[1] Fishman J.A. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357:2601–2614.

[2] San Juan R., Aguado J.M., Lumbreras C., et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients : data from the RESITRA Study Group. *Am J Transplant.* 2007;7:964–971.

[3] Gianella M., Munoz P., Alarcon J.M., et al. Pneumonia in solid organ transplant recipients : a prospective multicenter study. *Transplant Infect Dis.* 2014;16:232–241.

[4] Dorschner P., Mc Elroy L.M., Ison M.G. Nosocomial Infection within the first month of solid organ transplantation. *Transplant Infect Dis.* 2014;16:171–187.
[5] Torre-Cisneros J., Doblas A., Aguado J.M., et al. Tuberculosis after solid-organ transplant : incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA cohort. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1657–1665.
[6] Subramanian A.K. Morris MI and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Mycobacterium infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13:68–76.
[7] Longworth S.A., Vinnard C., Lee I., et al. Risk factors for non tuberculous mycobacterial infections in solid organ transplant recipients : a case-control study. *Transplant Infect Dis.* 2014;16:76–83.
[8] Dorman S. Subramanian and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Non tuberculous mycobacteria in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:S63–S69.
[9] Peleg A.Y., Husain S., Qureshi Z.A., et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcome of Nocardia infection in Organ Transplant recipients : a matched case control study. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1307–1314.
[10] Clark N.M. Reid GE and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Nocardia infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13:83–92.
[11] Munoz P., Burillo A., Palomo J., et al. *Rhodococcus equi* infection in transplant recipients. *Transplantation.* 1998;65:449–453.
[12] Gudiol C., Garcia-Vidal C., Fernandez-Sabe, et al. Clinical features and outcomes of legionnaires' disease in solid organ transplant recipients. *Transplant Infect Dis.* 2009;11:78–82.
[13] Pappas P.G., Alexander B.D., Andes D.R., et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients : results of the Transplant-associated Infection surveillance network. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1101–1111.
[14] Singh N., Husain S. Aspergillus infections after lung transplantation : clinical differences in type of transplant and implications for management. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:258–266.
[15] Pascual A., Calandra T., Bolay S., et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis.* 2008;46:201–211.
[16] Singh N.M. Husain S and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Aspergillosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13:228–241.
[17] Singh N., Suarez J.F., Avery R., et al. Risk factors and outcomes in lung transplant recipients with nodular invasive aspergillosis. *J Infection.* 2013;67:72–78.
[18] Singh N., Aguado J.M., Bonati H., et al. Zygomycosis in solid organ transplant recipients : a prospective, matched case-control study to assess risks for disease and outcome. *J Infect Dis.* 2009;200:1002–1011.
[19] Roux A., Gonzalez F., Roux M., et al. Update on Pulmonary Pneumocystis jirovecii infection in non HIV patients. *Med Mal Inf.* 2014;44:185–198.
[20] Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M., et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation.* 2010;89:779–795.
[21] Lumbreras C., Manuel O., Len O., et al. Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *ClinMicrobiol Infect.* 2014;20:9–16.
[22] Razonable R.R. Human Herpesvirus 6, 7, 8 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;13:67–78.
[23] Manuel O., Lopez-Medrano F., Kaiser L., et al. Influenza and other respiratory virus infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:102–108.
[24] Hawkinson D., Hinthorn D., Danziger-Isakov L. Novel antiviral agents for respiratory viral infections in immunocompromised adults. *Curr Infect Dis Rep.* 2013;15:497–503.
[25] Kumar D., Erdman D., Keshavjee S., et al. Clinical impact of community-acquired respiratory viruses on bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Am J Transplant.* 2005;5:2031–2036.
[26] Kotton C.N. Lattes R and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Parasitic infections in solid organ recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:S234–S251.
[27] Parquin F., Cuquemelle E. La ventilation non invasive en chirurgie pulmonaire. *Réanimation.* 2015;24:37–45.

CHAPITRE 359

Complications infectieuses neurologiques après transplantation d'organe solide

B. Pilmis; A. Scemla; O. Lortholary; F. Lanternier

Introduction

Depuis les vingt dernières années, de nombreux progrès ont été réalisés dans le domaine de la transplantation d'organe solide, aussi bien dans la gestion de l'immunosuppression que dans l'amélioration des techniques chirurgicales ayant permis de réduire la morbi-mortalité liée à la transplantation d'organe. Les complications neurologiques, notamment infectieuses, restent à l'heure actuelle un phénomène fréquent et associé à une mortalité significative. On considère qu'environ un tiers des patients transplantés d'organe solide présenteront au décours de la greffe une complication neurologique [1]. La majorité des complications neurologiques ne sont pas dues à une dysfonction du greffon, mais sont secondaires à l'immunodépression pharmaco-induite.

La majorité des infections neurologiques surviennent dans les 2 à 6 mois suivant la transplantation et sont favorisées par les traitements immunosuppresseurs.

La présentation est variée : méningite aiguë, subaiguë, chronique ; encéphalite, abcès cérébraux. Certains signes cliniques sont frustes, du fait de l'immunosuppression pouvant rendre le diagnostic difficile. En fonction du délai de survenue de l'infection après la transplantation, les agents infectieux varient [2]. Les infections bactériennes pyogènes surviennent plus fréquemment dans les deux premiers mois suivant la transplantation, tandis que les infections virales et opportunistes surviennent habituellement plus tardivement (plus de six mois après la transplantation). Les bactéries opportunistes les plus fréquemment retrouvées sont : *Nocardia*, *Mycobacterium tuberculosis* et *Listeria monocytogenes* ; les agents fongiques les plus souvent documentés sont : *Aspergillus*, *Mucorales* et *Cryptococccus neoformans* [3].

Épidémiologie des infections du système nerveux central chez le patient transplanté d'organe solide (tableau 359.1)

Tableau 359.1

Incidence de survenue de complications neurologiques chez les patients transplantés d'organes solides [4–8].

Organes transplantés	Incidence complications neurologiques	Infections du SNC	Encéphalopathie	Accidents vasculaires	Convulsions	Références
Foie	15-30 %	0,3-10 %	5,3-17,8 %	0,3-4 %	1-8,2 %	[4, 5, 9]
Cœur	2-23 %	1-6,5 %	5-16 %	3,5-10 %	2-13 %	[6]
Poumon	26-38 %	1-4 %	2 %	3-4 %	10-20 %	[10–12]
Rein	10-30 %	0,6-13 %	-	6-8 %	6-9 %	[7]

Les infections du système nerveux central (SNC) surviennent chez 5-10 % des transplantés d'organe solide et sont grevées d'une lourde mortalité. Le taux d'incidence diffère selon le type d'organe transplanté.

Principales étiologies des infections du SNC chez le patient transplanté d'organe solide (tableau 359.2)

Infection bactérienne

Tableau 359.2

Incidence de survenue des principales infections du système nerveux central bactériennes et fongiques chez les patients transplantés d'organes solides.

Organes transplantés	Complications infectieuses					
	Bactériennes			Fongiques		
	Nocardia	*Listeria*	Tuberculose	Cryptococcose	*Aspergillus*	Mucormycose
Délai de survenue (mois)	8 ± 22 [13]	3 ± 10 [14]	6,1 [15]	28 ± 37 [16]	7,1 [17]	5 ± 3 [18]
Incidence de survenue						
Foie	0,1 %	2 % [19]	0,1 % [20]	0,3-1 % [21]	0,4-3,5 % [22]	1 % [23]
Cœur	0,7-0,8 % [24, 25]	0,6 % [6]	-	2 % [21]	0,2-5 % [26]	0-3 % [18, 27]
Poumon	3,5 % [28, 29]	-	-	0,2-0,3 % [21]	0,2-8 % [30, 31]	0-3 % [18, 27]
Rein	0,4-1,3 % [28, 29]	-	0,4 % [32]	0,32 % [16]	0,2-1 % [33]	0,2-2 % [18, 27, 34]

Les principales infections bactériennes opportunistes du système nerveux central sont les abcès cérébraux à *Nocardia sp.*, les méningo-encéphalites à *Listeria monocytogenes* et les tuberculoses neuroméningées. Le traitement de ces infections repose sur l'association d'une antibiothérapie présentant une bonne diffusion dans le système nerveux central et d'une diminution, dans la mesure du possible, du traitement immunosuppresseur.

Méningite bactérienne à pyogènes

La survenue d'une méningite bactérienne à germes pyogènes est un événement extrêmement rare après une transplantation d'organe solide. Des cas de méningites à *Neisseria*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* (devant faire rechercher l'existence d'une endocardite associée), *Haemophilus* et bacille Gram négatif aérobie ont été sporadiquement rapportés dans la littérature [35, 36].

Nocardiose cérébrale

Nocardia sp. est un bacille à Gram positif filamenteux, ubiquitaire, largement distribué dans le sol où elles participent au processus de fertilisation. L'incidence des infections à *Nocardia sp.* chez les patients transplantés d'organe solide est actuellement évaluée à 0,6 % avec une incidence maximale chez le patient transplanté pulmonaire (3,5 %) et minimale chez le patient transplanté hépatique (0,1 %). Les facteurs de risque de survenue d'une infection à *Nocardia sp.* sont la survenue d'une maladie à CMV dans les six mois précédents, l'administration de bolus de corticoïdes et de fortes doses d'inhibiteur de calcineurine. L'atteinte du système nerveux central constitue la principale localisation des nocardioses extrapulmonaires. Plus de 40 % des patients présentant une nocardiose disséminée ont une atteinte du système nerveux central représentée très majoritairement par des abcès cérébraux. La mortalité de ces infections est de 30 % [37]. Le diagnostic de l'infection repose sur la mise en évidence de la bactérie (examen direct, culture, *polymerase chain reaction* [PCR]) à partir des prélèvements les moins invasifs possible (prélèvement respiratoire, biopsie cutanée), mais le recours à une biopsie cérébrale peut être nécessaire. Le traitement de référence des nocardioses cérébrales repose sur l'utilisation d'antibiotiques à bonne diffusion neuroméningée. Étant donné les différences de sensibilité entre les espèces de *Nocardia sp.*, il est recommandé d'essayer d'identifier

l'espèce de *Nocardia* en cause et de réaliser un antibiogramme. Le traitement antibiotique probabiliste doit associer l'imipénème ou le cotrimoxazole à l'amikacine [29].

Méningo-encéphalite à *Listeria monocytogenes*

Listeria monocytogenes est un bacille à Gram positif environnemental présent dans le sol et les plantes et contaminant l'homme *via* l'alimentation (lait, fromage, charcuterie, chou). Les patients transplantés d'organe solide présentent un risque accru d'infection durant les deux premiers mois suivant la transplantation, mais le risque persiste tout au long de l'immunodépression [38]. Le traitement des rejets majore le risque de survenue d'une infection à *Listeria sp*. La porte d'entrée de l'infection étant gastro-intestinale, les patients rapportent parfois comme premiers symptômes de l'infection l'apparition de diarrhées non glairo-sanglantes. Les méningo-encéphalites à *Listeria sp.* sont associées à une mortalité élevée (10-40 %) [38, 39]. Le diagnostic est effectué sur la base de l'isolement de *L. monocytogenes* sur un prélèvement clinique (hémocultures, LCR). L'utilisation de triméthoprime/sulfaméthoxazole en prophylaxie des infections à *Pneumocystis jirovecii* diminue l'incidence des infections à *Listeria monocytogenes* [19]. Le traitement de référence des infections neuroméningées à *Listeria monocytogenes* est l'association d'amoxicilline et de gentamicine. Chez les patients présentant une allergie à la pénicilline, le traitement pourra reposer sur l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole et gentamicine.

Tuberculose neuroméningée

La tuberculose est l'une des principales infections opportunistes survenant chez les patients transplantés d'organes solides. Comparativement à la population générale, les patients transplantés sont 20 à 74 fois plus à risque de développer une tuberculose [40, 41] et présentent de manière plus fréquente des tuberculoses extrapulmonaires/disséminées [36]. Le délai de survenue de l'infection après la transplantation est variable avec un délai médian de survenue de 9-31 mois [42, 43]. Il s'agit dans la grande majorité des cas de réactivation de tuberculose latente [32, 44], dont l'incidence paraît liée au type d'organe greffé [41, 45], au niveau d'immunosuppression [41, 45] et à la survenue d'autres infections opportunistes [39]. La mortalité des infections tuberculeuses dans cette population atteint 15-20 % [40, 46, 47], soit un taux de mortalité 100 fois plus élevé que dans la population générale [40]. Le type d'atteinte du système nerveux central en cas de tuberculose est variable :

- les méningites tuberculeuses représentent 5 % des tuberculoses extrapulmonaires [43] ;
- les tuberculomes cérébraux sont associés à une méningite dans 10 % des cas et multiples chez un tiers des patients [48].

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de *Mycobacterium tuberculosis* sur un prélèvement clinique (LCR, ECBC, LBA, biopsie) à l'examen direct, à la culture, par PCR ou sur des données anatomopathologiques. Il est cependant intéressant de noter que certains signes indirects peuvent orienter le diagnostic. En effet, en cas de tuberculose neuroméningée, la radiographie de thorax est anormale chez 41-60 % des patients [49, 50]. Le traitement d'une tuberculose neuroméningée repose sur une quadrithérapie antituberculeuse classique associant isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide pendant 2 mois suivie d'une bithérapie associant isoniazide et rifampicine pour une durée de 10 mois. Ce traitement nécessite une surveillance étroite des interactions médicamenteuses entre la rifampicine et les immunosuppresseurs. Afin de diminuer les interactions médicamenteuses, l'utilisation de rifabutine sera le plus souvent préférée à la rifampicine. L'utilisation d'antibiotique hépatotoxique (isoniazide et pyrazinamide) nécessite une surveillance rapprochée du bilan hépatique, notamment pour les patients transplantés hépatiques.

Un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire est retrouvé chez 14 % des patients et plus fréquemment chez les patients greffés hépatiques, en cas d'utilisation de rifampicine et chez les patients présentant une maladie à CMV [51].

Infections fongiques

Cryptococcus neoformans

La cryptococcose représente la troisième infection fongique la plus fréquente chez le patient transplanté d'organe solide avec un taux d'incidence évalué à 2,8 % [52, 53], représentant 17,4 % des cryptococcoses survenant chez les patients séronégatifs pour le VIH [21]. La majorité des cryptococcoses (53-72%) du patient transplanté d'organe solide sont disséminées ou atteignent le système nerveux central [52, 53]. Des cas de transmissions de l'infection par le greffon ont récemment été rapportés dans la littérature [54]. L'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine semble associée à une moindre dissémination de l'infection [55]. La cryptococcose est classiquement une infection survenant tardivement dans l'histoire de la transplantation

avec un délai médian de 16-21 mois [52, 55]. Le délai de survenue de l'infection est plus court pour les transplantations pulmonaires et hépatiques que pour les transplantations rénales [26]. L'antigénémie cryptocoque est positive chez 90 % des patients présentant une infection neuroméningée [16]. Du point de vue de l'imagerie cérébrale, l'IRM est un examen plus sensible que la tomodensitométrie pour l'identification des lésions parenchymateuses. La réalisation d'une ponction lombaire avec mesure de la pression d'ouverture du LCR, envoi en mycologie pour réalisation d'un examen à l'encre de Chine et recherche de l'antigène cryptocoque est primordiale pour le diagnostic. Un bilan d'extension avec réalisation d'une culture d'urines, d'une imagerie thoracique et d'une hémoculture est systématique. Le traitement repose sur une association d'antifongiques : amphotéricine B liposomale (3-4 mg/kg/jour) et flucytosine (100 mg/kg/jour avec surveillance thérapeutique pharmacologique des dosages sériques) pendant 14 jours suivie d'une phase de consolidation : fluconazole (400-800 mg/jour) pendant 8 semaines puis d'une phase d'entretien par fluconazole (200-400 mg/jour) pendant 6-12 mois [56]. 14 % des patients transplantés d'organe solide et atteints de cryptococcose neuroméningée présenteront un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) [57]. L'interruption des inhibiteurs de calcineurine semble être le seul facteur associé à la survenue d'un IRIS [58]. Au traitement antifongique est adjoint un traitement symptomatique de l'hypertension intracrânienne lorsque la pression d'ouverture du LCR est supérieure à 25 cmH_2O (ponction lombaire (PL) soustractive itérative, dérivation ventriculaire).

Mucormycose

Les mucormycoses sont des infections fongiques invasives survenant principalement chez des patients immunodéprimés (hémopathie maligne, transplantation d'organe solide, diabète) et grevées d'une lourde morbi-mortalité. Elles sont dues à des champignons filamenteux de type *Mucorales*. Les localisations les plus fréquentes de ces infections fongiques angio-invasives sont les localisations pulmonaires, rhinocérébrales, cutanées et enfin disséminées. La forme rhinocérébrale de l'infection est la forme la plus fréquente chez le patient transplanté d'organe solide et est associée à une mortalité supérieure à 50 % [59]. L'incidence de survenue de cette infection est comprise entre 0,1 et 3 % des patients transplantés d'organe solide [18, 27, 31, 34]. Certains facteurs, comme l'existence d'une insuffisance rénale, d'un diabète ou une préexposition aux voriconazole/échinocandines, augmentent le risque de survenue d'une mucormycose, tandis que l'utilisation de tacrolimus comme immunosuppresseur semble être un facteur protecteur [18]. Les patients transplantés hépatiques présentent des mucormycoses plus précoces et plus disséminées que les autres patients transplantés d'organe solide [18]. Le diagnostic repose sur des prélèvements biopsiques précoces. En effet, l'examen histologique permet de poser le diagnostic en montrant des filaments mycéliens, épais, non septés, irréguliers présentant des ramifications souvent à angle droit. La mise en culture des fragments de biopsie permet l'identification de genre et d'espèce [60]. La PCR *Mucorales* dans le sérum semble être un outil de diagnostic non invasif prometteur pour le diagnostic des mucormycoses. Le traitement de ces infections repose sur l'association d'un traitement antifongique (amphotéricine B liposomale à forte dose : 10 mg/kg/jour) [23], d'une exérèse chirurgicale et de la baisse de l'immunosuppression et sur le contrôle des facteurs associés comme le diabète. Une étude reprenant 106 cas de mucormycoses chez des patients transplantés d'organes solides mettait en évidence une réduction de 28,2 % de la mortalité quand un traitement chirurgical était associé au traitement médical [61].

Aspergillose

L'*Aspergillus* est un champignon environnemental ubiquitaire. Les aspergilloses invasives représentent 11 à 19 % des infections du système nerveux central survenant chez le patient transplanté d'organe solide [62]. Le délai de survenue ainsi que les facteurs de risque de présenter une aspergillose invasive semblent différer selon le type d'organe greffé [63] avec une incidence et une précocité de survenue plus importantes chez les patients transplantés cardiaques et plus faibles chez les patients transplantés rénaux. Dans le cadre de la transplantation pulmonaire, 80 % des cas d'aspergillose invasive surviennent dans les trois premiers mois [64]. La symptomatologie est aspécifique, mais l'existence d'une symptomatologie neurologique et d'images pulmonaires, notamment chez les patients ayant reçu des bolus de corticoïdes, doit faire évoquer le diagnostic d'aspergillose invasive. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du champignon sur des prélèvements cliniques (Lavage Broncho-alvéolaire (LBA), biopsie pulmonaire, LCR, biopsie cérébrale) ou sur la positivité de marqueur fongique comme l'antigène galactomannane dans le LBA. La plus grande précocité du diagnostic, la gestion de l'immunosuppression et l'arsenal thérapeutique antifongique ont permis d'améliorer la prise en charge des patients avec une mortalité actuellement à 20 % (40 % pour les transplantés hépatiques) [65–67]. Le traitement de référence actuel est le voriconazole, dont l'utilisation nécessite un suivi thérapeutique pharmacologique individualisé de l'antifongique et l'adaptation des posologies des traitements immunosuppresseurs avec lesquels les triazolés interagissent [68].

Autres infections fongiques

Coccidioïdomycose neuroméningée

La coccidioïdomycose est une infection due à un champignon dimorphique, *Coccidioïdes immitis*, présent dans le sol des régions chaudes, sèches, désertiques et semi-désertiques du continent américain. Il s'agit d'une infection touchant préférentiellement les patients immunodéprimés (séropositif pour le VIH et transplantés d'organe solide) [69, 70]. Les patients transplantés atteints de coccidioïdomycose présentent le plus souvent une forme disséminée de l'infection et la mortalité dans cette population dépasse les 70 % [71, 72]. Le diagnostic de l'infection est mycologique et repose sur la mise en évidence du champignon dimorphique, à l'examen direct, en culture ou par technique de biologie moléculaire dans les prélèvements cliniques (LBA, sang, LCR, biopsie cutanée). Le laboratoire doit être prévenu de la suspicion de champignon dimorphique en raison du risque de transmission. Le traitement de référence de l'infection neuroméningée à *Coccidioïdes immitis* est le fluconazole [73]. Son utilisation nécessite, du fait d'interaction médicamenteuse, une surveillance thérapeutique et pharmacologique individualisée.

Histoplasmose du système nerveux central

L'histoplasmose neuroméningée est une infection due à un champignon dimorphique : *Histoplasma capsulatum*. La survenue d'une immunodépression cellulaire est un facteur de risque de survenue d'une histoplasmose, mais l'incidence chez le transplanté d'organe solide reste actuellement < 0,5 % [74–76]. La contamination se fait majoritairement par inhalation de spores, mais des cas de transmission par le greffon ont été rapportés [77, 78]. Le délai médian entre la transplantation d'organe solide et la survenue d'une histoplamose est de 27 mois [79]. La majorité des patients transplantés d'organe solide et présentant une histoplasmose présentent une infection disséminée (80 %), mais avec une atteinte du système nerveux central chez seulement 6 à 9 % d'entre eux [79]. Le diagnostic de l'infection repose sur la positivité de l'antigène galactomannane chez 86 % des patients et l'analyse mycologique de prélèvements cliniques (moelle osseuse, sang, biopsie cérébrale, LCR), dont la manipulation se fait en laboratoire P3. Le traitement de l'infection repose sur un traitement antifongique avec une phase d'attaque par amphotéricine B liposomale puis une phase d'entretien par itraconazole associée à une diminution de l'immunosuppression.

Scédosporiose cérébrale

Scedosporium est un champignon filamenteux infectant principalement le patient immunodéprimé. Les *Scedosporium* ont un profil de résistance différent. Les *Scedosporium* du complexe *apiospermum* sont le plus fréquemment isolés, alors que *Scedosporium prolificans* est une espèce particulièrement résistante. L'infection est secondaire à une inhalation de spores entraînant une atteinte pulmonaire primitive pouvant secondairement évoluer vers une dissémination de l'infection. Le délai médian de survenue de l'infection est plus court chez le patient colonisé au niveau pulmonaire avant la transplantation (15 jours) comparativement au patient non antérieurement colonisé (217 jours) [80]. En cas de forme disséminée, la mortalité est élevée et atteint les 80 % [81]. Le spectre clinique de l'infection est proche de ce qui est observé avec *Aspergillus* [82]. Le diagnostic de l'infection repose sur la mise en évidence de l'agent fongique sur les prélèvements cliniques (hémocultures, LBA, biopsie). Le traitement repose sur l'utilisation du voriconazole parfois associé à la terbinafine, notamment pour les infections à *Scedosporium prolificans* [83–85], ainsi qu'une prise en charge chirurgicale (exérèse, si possible, des tissus infectés) et une diminution de l'immunosuppression.

Infection virale

Human Herpes Virus 6

HHV-6 est un membre de la famille des β-herpesvirus. La primo-infection a classiquement lieu durant l'enfance puis le virus reste latent. Lors d'une immunosuppression suivant une transplantation d'organe solide, HHV-6 peut se réactiver et se répliquer. Ce phénomène est observé chez 20 à 50 % des patients transplantés d'organe solide. Habituellement, la réactivation survient précocement après la transplantation (2-4 mois) [86]. Chez la grande majorité des patients, cette réactivation virale est asymptomatique, mais elle peut très rarement se traduire par des encéphalites limbiques [87]. La symptomatologie clinique est non spécifique et associe crise convulsive, confusion et trouble de mémoire. La ponction lombaire est en règle générale paucicellulaire et l'anomalie la plus régulièrement retrouvée est l'hyperprotéinorachie. L'imagerie par résonance magnétique est le plus souvent anormale et met en évidence l'existence de lésions des lobes temporaux. Il n'existe actuellement aucune indication à mettre en route un traitement antiviral dans le cadre des réactivations asymptomatiques HHV-6. L'*International Herpes Management Forum* recommande

de traiter les patients présentant une encéphalite clinique et une réactivation HHV-6, notamment en cas d'immunodépression associée [88] après avoir éliminé une intégration génomique. Le traitement de première intention repose sur l'utilisation de foscavir ou de ganciclovir seul ou en association. Le cidofovir ne peut être recommandé en première intention du fait de sa toxicité.

Cytomégalovirus

Le cytomégalovirus humain (CMV) est un virus ubiquitaire, qui infecte plus de 70 % de la population. L'infection est acquise dans la petite enfance, en particulier dans les collectivités. En cas de transplantation d'organe solide, le principal risque de survenue d'une maladie à CMV est une sérodiscordance entre donneur et receveur (D +/R −). L'encéphalite à cytomégalovirus a un mode d'installation brutal ou subaigu, associant au tableau d'encéphalite une atteinte des nerfs crâniens, un syndrome de la queue de cheval, une méningoradiculomyélite ou une atteinte multiviscérale (rétinienne, pulmonaire, digestive). L'IRM retrouve une prise de contraste méningée périventriculaire (ventriculite) et, parfois, une hydrocéphalie. Le diagnostic repose sur la présence du CMV (cytomégalovirus) dans le liquide céphalorachidien, en culture ou par PCR. Le traitement antiviral repose sur le ganciclovir ou le foscavir et parfois sur l'association des deux molécules.

West Nile virus

Le *West Nile virus* est un flavivirus à ARN transmis à l'être humain par des moustiques eux-mêmes classiquement infectés par les oiseaux sauvages. 75 % des infections à *West Nile virus* seraient asymptomatiques [89] et 1 % se traduiraient cliniquement par des encéphalites, des méningites ou des paralysies flasques aiguës [90, 91]. Le premier cas rapporté de transmission de *West Nile virus* par transplantation d'organe date de 2002. Dans cette population, l'infection semble être associée à une survenue plus fréquente de formes neuro-invasives [92]. En cas de transplantation d'organe d'un donneur infecté par le *West Nile virus*, le risque de survenue d'une infection chez le receveur semble dépasser les 80 % [93]. Le délai médian de survenue de la symptomatologie après la transplantation est de 13 jours [93]. La symptomatologie initiale se traduit par la survenue d'un syndrome pseudo-grippal ne répondant pas aux antibiotiques puis la survenue d'un syndrome encéphalitique (confusion, dysarthrie, crise comitiale, paralysie) [93]. En cas de méningo-encéphalite, la ponction lombaire met en évidence l'existence d'une méningite lymphocytaire hyperprotéinorachique et normoglycorachique. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de manière directe ou indirecte du virus par RT-PCR ou sérologie réalisée sur des prélèvements sanguins ou sur le LCR. La sensibilité des deux techniques sur les prélèvements sanguins est de 83 % et de 70-75 % sur le LCR [93]. Il n'existe actuellement pas de traitement consensuel des méningo-encéphalites à *West Nile virus*, mais des études animales et quelques données montrent un bénéfice à l'utilisation d'immunoglobulines spécifiques [94–96]. L'interféron et la ribavirine semblent avoir une efficacité sur le virus et quelques patients non immunodéprimés ont été traités efficacement par cette association [97, 98].

Leuco-encéphalopathie multifocale progressive à JC virus

La leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une infection rare et sévère se traduisant par des lésions démyélinisantes du système nerveux central et secondaire à une réactivation d'un polyomavirus, le virus JC [99], dont l'incidence sur les patients transplantés d'organe solide est inférieure à 0,1 % [100]. Le virus a un tropisme pour les oligodendrocytes et entraîne une lyse cellulaire et une destruction des gaines de myéline. La majorité de la population européenne est séropositive pour le virus JC. La primo-infection survient généralement durant l'enfance puis le virus reste latent au niveau des cellules rénales [99]. La LEMP survient classiquement chez des patients immunodéprimés, séropositifs pour le VIH, transplantés d'organe solide ou présentant un déficit immunitaire primitif. Cette immunodépression favorise la réactivation du virus JC et sa dissémination au niveau du système nerveux central [101]. L'évolution clinique est marquée par l'apparition de déficit neurologique d'évolution progressive (déficit moteur, trouble phasique) et de crise comitiale. Le pronostic est péjoratif avec un taux de survie de 10 % à 1 an [99]. Le *gold-standard* pour le diagnostic de LEMP est la réalisation d'une biopsie cérébrale associée à l'existence de lésions de démyélinisation visualisé sur l'IRM cérébrale et la mise en évidence d'une réplication du virus au niveau du système nerveux central par réalisation d'une PCR sur le LCR. Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement antiviral validé dans le traitement de la LEMP et le seul traitement efficace est la reconstitution immunitaire par levée de l'immunosuppression.

Aspects radiologiques des principales complications infectieuses neurologiques chez les greffés d'organe solide (tableau 359.3)

Tableau 359.3

Aspects radiologiques des principales complications infectieuses neurologiques chez les greffés d'organes solides.

Aspects radiologiques	Étiologies infectieuses	Étiologies non infectieuses
Abcès (image en cocarde)/Nodules	– Bactéries : pyogènes, *Nocardia sp.* – Champignons filamenteux/dimorphiques : • *Aspergillus sp., Mucorales, Scedosporium sp.* • *Coccidioïdes immitis, Histoplasma sp.* – Infections parasitaires: *Toxoplasma gondii*	Tumeurs
Ischémie	– *Mycobacterium tuberculosis* – Champignons filamenteux : *Aspergillus sp.*, mucormycose – Endocardites infectieuses – Infections virales : VZV, CMV	– AVC – Vascularite (GVH) – Micro-angiopathie thrombotique
Méningo-encéphalite	– Infection bactérienne : *M. tuberculosis, Listeria monocytogenes* – Infections virales : HSV, VZV – Infection fongique : *Cryptococcus sp.*	-

HSV : *Herpes Simplex Virus* ; VZV : varicelle zona virus ; GVH : *Graft versus host*.

Conclusion

Les infections du SNC restent à l'heure actuelle une cause importante de morbi-mortalité chez les patients transplantés d'organes solides. Le diagnostic de ces infections, opportunistes ou non, peut s'avérer difficile chez ces patients présentant une symptomatologie souvent pauvre et chez qui la survenue d'anomalie clinique neurologique est fréquente et souvent d'origine non infectieuse.

Références

[1] Senzolo M., Ferronato C., Burra P. Neurologic complications after solid organ transplantation. *Transpl Int.* 2009;22(3):269–278. doi:10.1111/j.1432-2277.2008.00780.x.

[2] Fishman Jay A. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2601–2614. doi:10.1056/NEJMra064928.

[3] Parize P., Rammaert B., Lortholary O. Emerging invasive fungal diseases in transplantation. *Curr Infect Dis Rep.* 2012;14(6):668–675. doi:10.1007/s11908-012-0296-y.

[4] Zivković Saša A. Neurologic complications after liver transplantation. *World J Hepatol.* 2013;5(8):409–416. doi:10.4254/wjh.v5.i8.409.

[5] Vizzini G., Asaro M., Miraglia R., et al. Changing picture of central nervous system complications in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2011;17(11):1279–1285. doi:10.1002/lt.22383.

[6] Muñoz P., Valerio M., Palomo J., et al. Infectious and non-infectious neurologic complications in heart transplant recipients. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(3):166–175. doi:10.1097/MD.0b013e3181dfa59c.

[7] Adams H.P., Dawson G., Coffman T.J., et al. Stroke in renal transplant recipients. *Arch Neurol.* 1986;43(2):113–115.

[8] Crabol Y., Lortholary O. Invasive mold infections in solid organ transplant recipients. *Scientifica (Cairo).* 2014;2014:821969. doi:10.1155/2014/821969.

[9] Fuat Saner, Yanli Gu., Shahin Minouchehr, et al. Neurological complications after cadaveric and living donor liver transplantation. *J Neurol.* 2006;253(5):612–617. doi:10.1007/s00415-006-0069-3.

[10] Goldstein L.S., Haug M.T., Perl J., et al. Central nervous system complications after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17(2):185–191.
[11] Wong M., Mallory G.B., Goldstein J., et al. Neurologic complications of pediatric lung transplantation. *Neurology.* 1999;53(7):1542–1549.
[12] Mateen F.J., Dierkhising R.A., Rabinstein A.A., et al. Neurological complications following adult lung transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(4):908–914. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02998.x.
[13] Poonyagariyagorn H.K., Gershman A., Avery R., et al. Challenges in the diagnosis and management of Nocardia infections in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2008;10(6):403–408. doi:10.1111/j.1399-3062.2008.00338.x.
[14] Mizuno S., Zendejas I.R., Reed A.I., et al. Listeria monocytogenes following orthotopic liver transplantation: central nervous system involvement and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2007;13(32):4391–4393.
[15] Nelson Christina A., Zunt Joseph R. Tuberculosis of the central nervous system in immunocompromised patients: HIV infection and solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2011;53(9):915–926. doi:10.1093/cid/cir508.
[16] Wu G., Vilchez R.A., Eidelman B., et al. Cryptococcal meningitis: an analysis among 5 521 consecutive organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2002;4(4):183–188.
[17] Hoyo I., Sanclemente G., Puig de la Bellacasa J., et al. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of invasive aspergillosis in renal transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(6):951–957. doi:10.1111/tid.12301.
[18] Singh N., Aguado Jose M., Bonatti H., et al. Zygomycosis in Solid Organ Transplant Recipients: A Prospective, Matched Case-Control Study to Assess Risks for Disease and Outcome. *J Infect Dis.* 2009;200(6):1002–1011. doi:10.1086/605445.
[19] Ascher N.L., Simmons R.L., Marker S., et al. Listeria infection in transplant patients. Five cases and a review of the literature. *Arch Surg.* 1978;113(1):90–94.
[20] Tunca M.Z., Yilmaz Akçay E., Moray G., et al. A case of cerebral tuberculosis after liver transplant and literature review. *Exp Clin Transplant.* 2014;12(Suppl 1):117–119.
[21] Singh N., Dromer F., Perfect John R., et al. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients: current state of the science. *Clin Infect Dis.* 2008;47(10):1321–1327. doi:10.1086/592690.
[22] Barchiesi F., Mazzocato S., Mazzanti S., et al. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: epidemiology, clinical characteristics, treatment, and outcomes in 116 cases. *Liver Transpl.* 2015;21(2):204–212. doi:10.1002/lt.24032.
[23] Lanternier F., Sun H.Y., Ribaud P., et al. Mucormycosis in organ and stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2012;54(11):1629–1636. doi:10.1093/cid/cis195.
[24] Flateau C., Jurado V., Lemaître N., et al. First case of cerebral abscess due to a novel Nocardia species in an immunocompromised patient. *J Clin Microbiol.* 2013;51(2):696–700. doi:10.1128/JCM.00762-12.
[25] Roberts S.A., Franklin J.C., Mijch A., et al. Nocardia infection in heart-lung transplant recipients at Alfred Hospital, Melbourne, Australia, 1989-1998. *Clin Infect Dis.* 2000;31(4):968–972. doi:10.1086/318150.
[26] Muñoz P., Alcalá L., Sánchez Conde M., et al. The isolation of Aspergillus fumigatus from respiratory tract specimens in heart transplant recipients is highly predictive of invasive aspergillosis. *Transplantation.* 2003;75(3):326–329. doi:10.1097/01.TP.0000044358.99414.B8.
[27] Stelzmueller I., Lass-Floerl C., Geltner C., et al. Zygomycosis and other rare filamentous fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Int.* 2008;21(6):534–546. doi:10.1111/j.1432-2277.2008.00657.x.
[28] Peleg Anton Y., Husain S., Qureshi Zubair A., et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcome of Nocardia infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis.* 2007;44(10):1307–1314. doi:10.1086/514340.
[29] Clark N.M. Reid GE; AST Infectious Diseases Community of Practice. Nocardia infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(Suppl 4):83–92. doi:10.1111/ajt.12102.
[30] Baddley John W., Andes David R., Marr Kieren A., et al. Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2010;50(12):1559–1567. doi:10.1086/652768.
[31] Park Benjamin J., Pappas Peter G., Wannemuehler Kathleen A., et al. Invasive non-Aspergillus mold infections in transplant recipients, United States, 2001-2006. *Emerging Infect Dis.* 2011;17(10):1855–1864. doi:10.3201/eid1710.110087.
[32] Ram R., Swarnalatha G., Prasad N., et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2007;9(2):97–101. doi:10.1111/j.1399-3062.2006.00182.x.

[33] Sahin Sezin Z., Akalin H., Ersoy A., et al. Invasive Fungal Infections in Renal Transplant Recipients: Epidemiology and Risk Factors. *Mycopathologia.* 2015;180(1-2):43–50. doi:10.1007/s11046-015-9875-4.
[34] Jiménez C., Lumbreras C., Aguado J.M., et al. Successful treatment of mucor infection after liver or pancreas-kidney transplantation. *Transplantation.* 2002;73(3):476–480.
[35] Khan Taqi T., Elzein F., Fiaar A., et al. Recurrent Streptococcus bovis meningitis in Strongyloides stercoralis hyperinfection after kidney transplantation: the dilemma in a non-endemic area. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;90(2):312–314. doi:10.4269/ajtmh.13-0494.
[36] Roubinian N., Kirkpatrick B.D., Lynn F., et al. Neisseria meningitidis endotoxin and capsule transmission by transplantation. *Emerging Infect Dis.* 2005;11(8):1326–1327. doi:10.3201/eid1108.050086.
[37] Bargehr J., Flors L., Leiva-Salinas C., et al. Nocardiosis in solid-organ transplant recipients: spectrum of imaging findings. *Clin Radiol.* 2013;68(5):e266–e271. doi:10.1016/j.crad.2012.11.021.
[38] Stamm A.M., Dismukes W.E., Simmons B.P., et al. Listeriosis in renal transplant recipients: report of an outbreak and review of 102 cases. *Rev Infect Dis.* 1982;4(3):665–682.
[39] Schröter G.P., Weil R. Listeria monocytogenes infection after renal transplantation. *Arch Intern Med.* 1977;137(10):1395–1399.
[40] Lopez de Castilla D., Schluger N.W. Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2010;12(2):106–112. doi:10.1111/j.1399-3062.2009.00475.x.
[41] Singh N., Paterson D.L. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis.* 1998;27(5):1266–1277.
[42] Cavusoglu C., Cicek-Saydam C., Karasu Z., et al. Mycobacterium tuberculosis infection and laboratory diagnosis in solid-organ transplant recipients. *Clin Transplant.* 2002;16(4):257–261.
[43] Muñoz P., Rodríguez C., Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis.* 2005;40(4):581–587. doi:10.1086/427692.
[44] Chan Albert C.Y., Lo Chung M., Ng Kelvin Kwok C., et al. Implications for management of Mycobacterium tuberculosis infection in adult-to-adult live donor liver transplantation. *Liver Int.* 2007;27(1):81–85. doi:10.1111/j.1478-3231.2006.01397.x.
[45] John G.T., Shankar V., Abraham A.M., et al. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney Int.* 2001;60(3):1148–1153. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.0600031148.x.
[46] Sayiner A., Ece T., Duman S., et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplantation.* 1999;68(9):1268–1271.
[47] Matuck T.A., Brasil P., Alvarenga M., et al. Tuberculosis in renal transplants in Rio de Janeiro. *Transplant Proc.* 2004;36(4):905–906. doi:10.1016/j.transproceed.2004.03.093.
[48] Arseni C. Two hundred and one cases of intracranial tuberculoma treated surgically. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1958;21(4):308–311.
[49] Girgis N.I., Sultan Y., Farid Z., et al. Tuberculosis meningitis, Abbassia Fever Hospital-Naval Medical Research Unit No. 3-Cairo, Egypt, from 1976 to 1996. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;58(1):28–34.
[50] Kent S.J., Crowe S.M., Yung A., et al. Tuberculous meningitis: a 30-year review. *Clin Infect Dis.* 1993;17(6):987–994.
[51] Sun H.Y. Treating tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(6):501–505. doi:10.1097/QCO.0000000000000102.
[52] Husain S., Wagener M.M., Singh N. Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerging Infect Dis.* 2001;7(3):375–381. doi:10.3201/eid0703.010302.
[53] Vilchez Regis A., Fung J., Kusne S. Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview. *Am J Transplant.* 2002;2(7):575–580.
[54] Baddley John W., Schain Denise C., Gupte Asmita A., et al. Transmission of Cryptococcus neoformans by Organ Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e94–e98. doi:10.1093/cid/ciq216.
[55] Singh N., Alexander Barbara D., Lortholary O., et al. Cryptococcus neoformans in organ transplant recipients: impact of calcineurin-inhibitor agents on mortality. *J Infect Dis.* 2007;195(5):756–764. doi:10.1086/511438.
[56] Saag M.S., Graybill R.J., Larsen R.A., et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2000;30(4):710–718. doi:10.1086/313757.
[57] Crespo G., Cervera C., Michelena J., et al. Immune reconstitution syndrome after voriconazole treatment for cryptococcal meningitis in a liver transplant recipient. *Liver Transpl.* 2008;14(11):1671–1674. doi:10.1002/lt.21601.

[58] Sun H.Y., Alexander Barbara D., Huprikar S., et al. Predictors of immune reconstitution syndrome in organ transplant recipients with cryptococcosis: implications for the management of immunosuppression. *Clin Infect Dis.* 2015;60(1):36–44. doi:10.1093/cid/ciu711.
[59] Skiada A., Pagano L., Groll A., et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(12):1859–1867. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03456.x.
[60] Hosseini Seid Mousa S., Borghei P. Rhinocerebral mucormycosis: pathways of spread. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005;262(11):932–938. doi:10.1007/s00405-005-0919-0.
[61] Almyroudis N.G., Sutton D.A., Linden P., et al. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant.* 2006;6(10):2365–2374. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01496.x.
[62] Boon A.P., Adams D.H., Buckels J., et al. Cerebral aspergillosis in liver transplantation. *J Clin Pathol.* 1990;43(2):114–118.
[63] Singh N., Paterson David L. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(1):44–69. doi:10.1128/CMR.18.1.44-69.2005.
[64] Iversen M., Burton C.M., Vand S., et al. Aspergillus infection in lung transplant patients: incidence and prognosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(12):879–886. doi:10.1007/s10096-007-0376-3.
[65] Steinbach William J., Marr Kieren A., Anaissie Elias J., et al. Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis from the PATH Alliance registry. *J Infect.* 2012;65(5):453–464. doi:10.1016/j.jinf.2012.08.003.
[66] Neofytos D., Fishman J.A., Horn D., et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010;12(3):220–229. doi:10.1111/j.1399-3062.2010.00492.x.
[67] Rosenhagen M., Feldhues R., Schmidt J., et al. A risk profile for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Infection.* 2009;37(4):313–319. doi:10.1007/s15010-008-8124-x.
[68] Walsh Thomas J., Anaissie Elias J., Denning David W., et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46(3):327–360. doi:10.1086/525258.
[69] Blair J.E., Douglas D.D., Mulligan D.C. Early results of targeted prophylaxis for coccidioidomycosis in patients undergoing orthotopic liver transplantation within an endemic area. *Transpl Infect Dis.* 2003;5(1):3–8.
[70] Logan J.L., Blair J.E., Galgiani J.N. Coccidioidomycosis complicating solid organ transplantation. *Semin Respir Infect.* 2001;16(4):251–256.
[71] Cohen I.M., Galgiani J.N., Potter D., et al. Coccidioidomycosis in renal replacement therapy. *Arch Intern Med.* 1982;142(3):489–494.
[72] Blair J.E., Logan J.L. Coccidioidomycosis in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis.* 2001;33(9):1536–1544. doi:10.1086/323463.
[73] Galgiani John N., Ampel Neil M., Blair Janis E., et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis.* 2005;41(9):1217–1223. doi:10.1086/496991.
[74] Cuellar-Rodriguez J., Avery R.K., Lard M., et al. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients: 10 years of experience at a large transplant center in an endemic area. *Clin Infect Dis.* 2009;49(5):710–716. doi:10.1086/604712.
[75] Freifeld A.G., Iwen P.C., Lesiak B.L., et al. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients at a large Midwestern university transplant center. *Transpl Infect Dis.* 2005;7(3-4):109–115. doi:10.1111/j.1467-8365.2005.00105.x.
[76] Grim S.A., Proia L., Miller R., et al. A multicenter study of histoplasmosis and blastomycosis after solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2012;14(1):17–23. doi:10.1111/j.1399-3062.2011.00658.x.
[77] Ison M.G., Nalesnik M.A. An update on donor-derived disease transmission in organ transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11(6):1123–1130. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03493.x.
[78] Limaye A.P., Connolly P.A., Sagar M., et al. Transmission of Histoplasma capsulatum by organ transplantation. *N Engl J Med.* 2000;343(16):1163–1166. doi:10.1056/NEJM200010193431605.
[79] Assi M., Martin S., Wheat L.J., et al. Histoplasmosis after solid organ transplant. *Clin Infect Dis.* 2013;57(11):1542–1549. doi:10.1093/cid/cit593.
[80] Johnson L.S., Shields R.K., Clancy C.J. Epidemiology, clinical manifestations, and outcomes of Scedosporium infections among solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(4):578–587. doi:10.1111/tid.12244.

[81] Marr Kieren A., Carter Rachel A., Crippa F., et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34(7):909–917. doi:10.1086/339202.
[82] Cortez Karoll J., Roilides E., Quiroz-Telles F., et al. Infections caused by Scedosporium spp. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(1):157–197. doi:10.1128/CMR.00039-07.
[83] Walsh T.J., Groll A., Hiemenz J., et al. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(Suppl 1):48–66.
[84] Troke P., Aguirrebengoa K., Arteaga C., et al. Treatment of scedosporiosis with voriconazole: clinical experience with 107 patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(5):1743–1750. doi:10.1128/AAC.01388-07.
[85] Husain S., Muñoz P., Forrest G., et al. Infections due to Scedosporium apiospermum and Scedosporium prolificans in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. *Clin Infect Dis.* 2005;40(1):89–99. doi:10.1086/426445.
[86] Zerr Danielle M., Corey L., Kim Hyung W., et al. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2005;40(7):932–940. doi:10.1086/428060.
[87] Nash Patrick J., Avery Robin K., Tang W.H.W., et al. Encephalitis owing to human herpesvirus-6 after cardiac transplant. *Am J Transplant.* 2004;4(7):1200–1203. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00459.x.
[88] Stephen Dewhurst. Human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 infections of the central nervous system. *Herpes.* 2004;11(Suppl 2):105A–111A.
[89] Zou S., Foster Gregory A., Dodd Roger Y., et al. West Nile fever characteristics among viremic persons identified through blood donor screening. *J Infect Dis.* 2010;202(9):1354–1361. doi:10.1086/656602.
[90] Mostashari F., Bunning M.L., Kitsutani P.T., et al. Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet.* 2001;358(9278):261–264. doi:10.1016/S0140-6736(01)05480-0.
[91] Sejvar James J., Haddad Maryam B., Tierney Bruce C., et al. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA.* 2003;290(4):511–515. doi:10.1001/jama.290.4.511.
[92] Iwamoto M., Jernigan Daniel B., Guasch A., et al. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med.* 2003;348(22):2196–2203. doi:10.1056/NEJMoa022987.
[93] Winston Drew J., Vikram Holenarasipur R., Rabe Ingrid B., et al. Donor-derived West Nile virus infection in solid organ transplant recipients: report of four additional cases and review of clinical, diagnostic, and therapeutic features. *Transplantation.* 2014;97(9):881–889. doi:10.1097/TP.0000000000000024.
[94] Rhee C., Eaton E.F., Concepcion W., et al. West Nile virus encephalitis acquired via liver transplantation and clinical response to intravenous immunoglobulin: case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2011;13(3):312–317. doi:10.1111/j.1399-3062.2010.00595.x.
[95] Ben-Nathan D., Lustig S., Tam G., et al. Prophylactic and therapeutic efficacy of human intravenous immunoglobulin in treating West Nile virus infection in mice. *J Infect Dis.* 2003;188(1):5–12. doi:10.1086/376870.
[96] Ben-Nathan D., Gershoni-Yahalom O., Samina I., et al. Using high titer West Nile intravenous immunoglobulin from selected Israeli donors for treatment of West Nile virus infection. *BMC Infect Dis.* 2009;9:18. doi:10.1186/1471-2334-9-18.
[97] Anderson John F., Rahal James J. Efficacy of interferon alpha-2b and ribavirin against West Nile virus in vitro. *Emerging Infect Dis.* 2002;8(1):107–108.
[98] Lewis M., Amsden Jarrett R. Successful treatment of West Nile virus infection after approximately 3 weeks into the disease course. *Pharmacotherapy.* 2007;27(3):455–458. doi:10.1592/phco.27.3.455.
[99] Tan Chen S., Koralnik Igor J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2010;9(4):425–437. doi:10.1016/S1474-4422(10)70040-5.
[100] Neff Robert T., Hurst Frank P., Falta Edward M., et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and use of mycophenolate mofetil after kidney transplantation. *Transplantation.* 2008;86(10):1474–1478. doi:10.1097/TP.0b013e31818b62c8.
[101] Sabath Bruce F., Major Eugene O. Traffic of JC virus from sites of initial infection to the brain: the path to progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis.* 2002;186(Suppl 2):S180–S186. doi:10.1086/344280.

CHAPITRE 360

Ce que doit connaître un réanimateur adulte de la réanimation pédiatrique*

A. Binoche; J. Miatello; P. Tissières; F. Leclerc

Si l'enfant en détresse vitale doit idéalement être admis dans un service de réanimation pédiatrique, il est parfois nécessaire que la prise en charge initiale soit faite dans un service d'urgences générales ou un service de réanimation d'adultes.

En France, il n'y a des services de réanimation pédiatrique médicochirurgicaux que dans les centres hospitalo-universitaires (CHU), à quelques rares exceptions près. Pour améliorer la chaîne de soins des enfants en détresse vitale, il est nécessaire que les médecins des SMUR lorsqu'il n'y a pas de SMUR pédiatrique, les médecins des urgences générales et les médecins des services de réanimation d'adultes soient informés des spécificités de la prise en charge de l'enfant.

Ainsi, les médecins travaillant dans les services de réanimation d'adultes susceptibles d'accueillir des enfants doivent connaître :

- les paramètres physiologiques en fonction de l'âge, et les moyens d'évaluation de la gravité des patients ;
- les principales affections pédiatriques à l'origine d'une détresse vitale ;
- les méthodes de choix et l'utilisation des matériels en fonction des âges, et les posologies des principaux médicaments utilisés.

Paramètres physiologiques en fonction de l'âge et moyens d'évaluation de la gravité

Estimation du poids et de la surface corporelle

Poids

De 0 à 12 mois, le poids peut être estimé selon l'âge (Tableau 360.1).

Tableau 360.1

Poids estimé en fonction de l'âge (0-12 mois)

Âge (en mois)	Poids estimé (kg)
Naissance	3,5
3 mois	5
6 mois	7
9 mois	9
12 mois	10

À partir de 1 an, le poids peut être calculé par la formule suivante :

$$\text{Poids}\,(\text{kg}) = 2 \times \left(\text{âge}\left[\text{en années}\right] + 4\right)$$

Le poids idéal peut être obtenu en mesurant à l'aide d'un pied à coulisse la longueur de l'ulna, et en calculant la taille à partir d'une formule. Des tables donnent alors le poids idéal en fonction du sexe et de la taille. Dans les situations de ventilation dite « protectrice », comme le syndrome de détresse respiratoire aiguë, la connaissance du poids idéal est importante.

Surface corporelle (SC)

On peut estimer la surface cutanée à partir de la formule suivante :

$$\text{SC}\left(\text{m}^2\right) = \frac{4 \times \text{P}(\text{kg}) + 7}{\text{P} + 90}$$

Particularités pédiatriques de l'insuffisance cardiorespiratoire

Contrairement à l'adulte, l'arrêt cardiaque primitif est rare chez l'enfant. L'insuffisance respiratoire aiguë est la première cause d'arrêt cardiorespiratoire en pédiatrie. Elle peut être initialement compensée (conscience normale et SpO_2 proche de la normale) quand l'augmentation du travail respiratoire permet de maintenir des échanges gazeux suffisants. Dans l'insuffisance respiratoire décompensée (associant troubles de conscience et SpO_2 basse), la délivrance de l'oxygène (O_2) aux tissus peut être maintenue tant que l'augmentation du débit cardiaque le permet.

Le choc (insuffisance circulatoire) est chez l'enfant la seconde cause d'arrêt cardiaque ; il peut initialement être présent alors que le débit cardiaque est normal, augmenté ou diminué. Le choc est dit décompensé lorsque la pression artérielle est diminuée, mais c'est un signe tardif chez l'enfant. De même, les troubles de conscience, la bradycardie, l'irrégularité du rythme respiratoire sont des signes tardifs d'insuffisance cardiorespiratoire et signent l'imminence d'un arrêt cardiorespiratoire.

L'enfant peut rapidement basculer dans une situation décompensée, sa demande métabolique étant beaucoup plus importante que celle de l'adulte (6-8 $mL.kg^{-1}.min^{-1}$ de consommation en O_2 contre 3-4 $mL.kg^{-1}.min^{-1}$). Il faut évaluer rapidement les fonctions vitales de l'enfant (en se souvenant que les paramètres physiologiques varient avec l'âge) grâce à des moyens mnémotechniques simples.

Évaluation de la fonction respiratoire

Voies aériennes

Chez le nourrisson jusqu'à l'âge de 6 mois, l'épiglotte est très haut située en contact avec le palais mou. La respiration nasale est ainsi privilégiée, d'autant que la mandibule étroite est occupée par la langue. Toute obstruction nasale importante chez le nourrisson peut être responsable d'une détresse respiratoire. Ainsi, un nourrisson ayant une bronchiolite avec un encombrement nasal important risque de s'épuiser rapidement.

En dessous de 8 ans, le larynx est haut situé, le cartilage cricoïde en constitue la partie la plus étroite (et détermine alors la taille de la sonde endotrachéale). Au-dessus de 8 ans, comme chez l'adulte, la partie la plus étroite du larynx est constituée par les cordes vocales. La *ventilation à l'insufflateur* manuel doit tenir compte de ces particularités anatomiques. En dessous de 1 an, la tête de l'enfant doit être maintenue en position neutre. Au-delà de 1 an, l'extension de la tête améliore l'alignement des voies aériennes supérieures.

Par ailleurs, les voies aériennes étant étroites, toute obstruction en majore rapidement les résistances. En cas d'obstruction des voies aériennes, l'enfant adopte généralement la position qui assure leur meilleure ouverture, et il convient de la respecter. Cette situation étant particulièrement anxiogène, il faut éviter de séparer l'enfant de ses parents qui peuvent collaborer à l'administration d'O_2 ou d'aérosols et apaiser l'enfant.

Bruits respiratoires

Le **stridor** est un son inspiratoire aigu traduisant une obstruction partielle des voies aériennes supérieures dont l'intensité est proportionnelle au degré d'obstruction. L'auscultation pulmonaire et de la trachée permet d'apprécier le volume d'air entrant dans les poumons.

Le « *wheezing* » est un sifflement expiratoire entendu à distance et traduisant une obstruction des voies aériennes inférieures.

Le ***grunting* ou geignement expiratoire** est un son produit à glotte fermé afin de créer une pression expiratoire positive (PEP) et préserver la capacité résiduelle fonctionnelle. Il se rencontre surtout chez le nouveau-né, mais aussi chez le nourrisson et le jeune enfant ayant une affection pulmonaire, cardiaque ou une infection. C'est toujours un signe de gravité.

Volume courant

Le volume courant indexé au poids est identique à celui de l'adulte (7-10 $mL.kg^{-1}$).

Fréquence respiratoire

La fréquence respiratoire varie en fonction de l'âge (Tableau 360.2). Il convient de la compter pendant une période de 60 s. Son évolution dans le temps est importante pour évaluer la situation respiratoire. La tachypnée extrême, de même que la bradypnée et les apnées, sont des signes alarmants témoignant de l'épuisement de l'enfant et du risque imminent d'arrêt cardiorespiratoire.

Tableau 360.2

Fréquences respiratoire et cardiaque en fonction de l'âge.

Âge	Fréquence respiratoire (cpm)	Fréquence cardiaque (bpm)
> 30 jours	30	130
5 ans	20	100
14 ans	14	70

Travail respiratoire

La cage thoracique du nourrisson et de l'enfant de moins de 5 ans étant plus compliante que le poumon, la participation du diaphragme est importante dans la dynamique respiratoire ; tout ce qui compromet la course diaphragmatique (d'origine abdominale ou pulmonaire) risque d'affecter le travail respiratoire.

Le *balancement thoraco-abdominal* et le *bobbing* (mouvements saccadés de la tête par mise en jeu du muscle sterno-cléido-mastoïdien) signent la gravité de la détresse respiratoire, car ils représentent un accroissement du travail respiratoire sans assurer de ventilation efficace.

Monitoring respiratoire

Il n'est pas aisé de pratiquer des *gaz du sang* par prélèvement artériel chez l'enfant. Le sang veineux permet une estimation fiable du pH et donc de l'équilibre acidobasique, mais surestime la pression partielle artérielle en CO_2 ($PaCO_2$), d'autant plus que l'état hémodynamique de l'enfant est précaire. Le pH et la $PaCO_2$ d'un prélèvement capillaire sont fiables, sauf en cas d'hypotension et de vasoconstriction.

L'oxymétrie de pouls (SpO_2) estime la pression partielle artérielle en O_2 (PaO_2). En pratique, il faut une $SpO_2 \geq 95$ % pour garantir une saturation artérielle en O_2 (SaO_2) supérieure à 90 %, quelle que soit la pigmentation de la peau. Enfin, une SpO_2 normale n'élimine pas un état de choc.

La mesure transcutanée du CO_2 tend à remplacer la pression de fin d'expiration en CO_2 ($PetCO_2$), particulièrement chez l'enfant en ventilation non invasive. Elle permet de surveiller la ventilation alvéolaire, notamment en cas de sédation-analgésie.

Radiographie du thorax : la distension thoracique s'évalue en comptant le nombre d'espaces intercostaux, en regard des poumons. Plus de huit espaces signent une distension thoracique, un nombre d'espaces supérieur ou égal à dix rendant compte d'une distension sévère.

L'index cardiothoracique normal du nourrisson et de l'enfant se situe entre 0,45 et 0,50. La limite supérieure est de 0,57 chez le nouveau-né et de 0,50 chez le nourrisson et l'enfant.

Ventilation artificielle

Le volume courant affiché sur le respirateur comprend le volume participant aux échanges alvéolaires et le volume de l'espace mort. En pratique, il faut observer une élévation du thorax et entendre un murmure vésiculaire à l'auscultation. Il est recommandé de mesurer le volume courant effectivement reçu par l'enfant par un capteur de débit adapté situé juste en amont de la sonde endotrachéale. En effet, le volume courant affiché par le ventilateur surestime le volume courant reçu par l'enfant (jusqu'à 60%) ; ceci est d'autant plus vrai que l'enfant est jeune et a une mécanique respiratoire altérée.

La résistance de la sonde d'intubation est une composante importante à prendre en compte chez le nourrisson, surtout pour des calibres de sonde d'intubation entre 2,5 et 3,5 mm, et en cas d'encombrement. Lorsque le diamètre de la sonde est inférieur à 3,5 mm, certains auteurs, à tort, ont proposé d'utiliser l'aide inspiratoire afin de rendre l'épreuve de ventilation spontanée plus facile.

En raison du petit calibre des sondes d'intubation utilisées notamment chez le nourrisson, il est très important d'assurer une bonne humidification de l'air insufflé afin de limiter au maximum l'assèchement des sécrétions et l'obstruction de la sonde.

Comme chez l'adulte, la pression de plateau doit être surveillée régulièrement et ne pas dépasser 30 cmH_2O.

Évaluation de la fonction cardiovasculaire

Fréquence cardiaque

Les valeurs normales de la fréquence cardiaque en fonction de l'âge de l'enfant sont indiquées dans le tableau 360.2.

Les nouveau-nés ont peu de réserve inotrope : face à une demande métabolique accrue, ils augmentent leur débit cardiaque en augmentant essentiellement leur fréquence cardiaque plutôt que leur volume d'éjection. Lorsque la tachycardie ne suffit plus, l'hypoxémie et l'acidose provoquent une bradycardie qui signe l'imminence d'un arrêt cardiorespiratoire (à titre indicatif, les valeurs extrêmes de la fréquence cardiaque sont avant 1 an de 180 et 80 bpm, et après 1 an de 160 et 60 bpm).

On entend par tachycardie sinusale une fréquence cardiaque supérieure à 150 bpm chez le nourrisson et supérieure à 120 bpm chez l'enfant de 2 ans et plus. Une fréquence cardiaque supérieure à 220 bpm, fixe, est en général due à une tachycardie supraventriculaire.

Pression artérielle (PA) et pression artérielle moyenne (PAm)

L'hypotension survient tardivement et signe l'insuffisance circulatoire décompensée.

La PA doit être mesurée avec un brassard adapté à la taille du membre de l'enfant. Normalement, la largeur de la poche gonflable doit mesurer 40 % de la circonférence maximale du bras pour éviter le risque de sur- ou sous-évaluation de la PA. Il est inscrit sur la plupart des brassards une fourchette de circonférences permettant d'adapter le brassard à la circonférence du membre.

La PAm rend mieux compte de la perfusion des organes que la pression artérielle systolique (PAs) ; la pression artérielle diastolique (PAd) reflète l'état des résistances vasculaires. La plupart des moniteurs électroniques affichent la PAm. Si elle n'est pas affichée, la PAm peut être calculée par la formule suivante (Tableau 360.3) :

Tableau 360.3

Valeurs normales et limites inférieures de la pression artérielle systolique, diastolique et moyenne.

Âge	1 jour		< 1 mois		< 2 ans		< 10 ans	
Valeurs (mm Hg)	Normales	Limites	Normales	Limites	Normales	Limites	Normales	Limites
PAs	60	< 50	80	< 65	100	< 70	110	< 80
PAm	40	< 35	55	< 45	70	< 50	80	< 60
PAd	35	< 30	40	< 35	55	< 40	65	< 50

$$PAm = \frac{PAs + (2 \times PAd)}{3}$$

Pour l'enfant entre 1 et 10 ans, la PAs normale et la limite inférieure de la PAs peuvent être obtenues avec les formules suivantes :

$$PAS = 90 + (\text{âge}[\text{années}] \times 2)$$

$$PAs(\text{limite inférieure}) = 70 + (\text{âge}[\text{années}] \times 2)$$

Index de choc

L'index de choc (FC/PAs) est parfois utilisé, notamment au cours du choc septique ; sa valeur normale doit être ajustée à l'âge : < 2,3 avant 12 mois, < 1,9 entre 1 et 2 ans, < 1,75 entre 2 et 5 ans, < 1,3 entre 5 et 12 ans et < 1 après 12 ans. Un index de choc qui reste anormal sous traitement à H6 est de mauvais pronostic.

Pouls périphériques et centraux

La palpation de l'amplitude des pouls centraux permet d'apprécier le volume d'éjection systolique. Une diminution des pouls centraux signe l'imminence de l'arrêt cardiaque. Chez le nourrisson, il est plus aisé de rechercher le pouls brachial ou fémoral. Chez l'enfant de plus de 1 an, on privilégiera les pouls carotidiens et fémoraux.

Temps de recoloration cutanée (TRC)

Le temps de recoloration cutanée est largement utilisé pour évaluer la perfusion périphérique de l'enfant. La mesure se fait en comptant le temps de recoloration de la peau après 5 s de compression de la zone sternale ou de la pulpe d'un doigt. Le temps de recoloration normal est inférieur à 2 s. L'allongement du temps de recoloration peut signifier une diminution locale (par exemple hypothermie, notamment si la température ambiante est inférieure à 21 °C) ou générale (choc, par exemple) du débit sanguin.

Précharge

L'évaluation de la précharge est nécessaire pour évaluer la tolérance du remplissage. Normalement, chez l'enfant, les veines jugulaires sont à peine visibles et le foie ne dépasse pas de plus d'1 cm du rebord costal, sauf en cas de distension thoracique. La palpation d'une hépatomégalie, de veines jugulaires turgescentes et l'apparition de crépitants à l'auscultation signent la défaillance cardiogénique. Celle-ci peut contre-indiquer le remplissage (exemple : myocardite) ou être démasquée après 40 à 60 $mL.kg^{-1}$ de remplissage (exemple : choc septique).

Débit cardiaque

Le tableau 360.4 résume les valeurs des principaux paramètres hémodynamiques (les valeurs ont été indexées si elles varient avec l'âge).

Tableau 360.4

Valeurs normales des variables recherchées à l'échographie.

Index cardiaque ($L.min^{-1}.m^{-2}$)	3,3-6,0
Fraction d'éjection (%)	60-80
Fraction de raccourcissement (%)	28-34
Index des résistances vasculaires systémiques ($dyn.s.cm^5.m^{-2}$)	2 180 ± 210
Index des résistances vasculaires pulmonaires ($dyn.s.cm^5.m^{-2}$)	240 ± 45
Pression veineuse centrale (PVC) (mmHg)	1-6
Pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) (mmHg)	9-16

Diurèse

La diurèse doit être supérieure à 0,5-1 $mL.kg^{-1}.h^{-1}$.

En cas de choc, une oligurie inférieure à 0,5 $mL.kg^{-1}.h^{-1}$ indique une perfusion rénale inadéquate.

État de conscience

L'adaptation pédiatrique du score de Glasgow est donnée dans le tableau 360.5.

Tableau 360.5

Score de Glasgow adapté.

Ouverture des yeux (idem adulte)	Réponse verbale (adaptation pédiatrique < 5 ans)	Meilleure réponse motrice (idem adulte)
Spontanée (4) À la demande (3) À la douleur (2) Aucune (1)	Adaptée (5) Mots inadaptés (4) Sons, cris (3) Gémissements (2) Aucune (1)	Obéit à la demande (6) Orientée à la douleur (5) Évitement non adapté (4) Décortication (flexion) (3) Décérébration (extension) (2) Aucune (1)

L'état de conscience d'un nourrisson s'évalue en recherchant un contact visuel, en essayant d'obtenir une réponse aux stimuli verbaux et/ou douloureux. Le nourrisson présentant des troubles de conscience ne reconnaît plus ses parents. L'impression des parents sur le comportement inhabituel de l'enfant est en général un bon critère de gravité.

Défaillance neurologique

La pose d'un cathéter de mesure de pression intracrânienne (PIC) est indiquée en cas de traumatisme crânien grave (score de Glasgow < 8). Une fontanelle perméable ne dispense pas du monitorage de la PIC.

Débit sanguin cérébral

Le débit sanguin cérébral (DSC) varie avec l'âge, l'activité métabolique du cerveau (déterminée par la consommation du cerveau en O_2 : $CMRO_2$) et la pression de perfusion cérébrale, qui elle-même varie en fonction de la pression intracrânienne et de la pression artérielle moyenne. Le débit sanguin cérébral (DSC) peut être estimé par écho-Doppler transcrânien. Le DSC moyen serait de 40 mL/100 g.min (*pour 100 g de substance cérébrale*) au cours des six premiers mois de vie, de 130 mL/100 g.min entre 2 et 4 ans, et de 70 mL/100 g.min à partir de l'âge de 7 ou 8 ans. Une ischémie cérébrale est à craindre si le DSC chute en dessous de 20 mL/100 g.min. Le Doppler transcrânien, non invasif, simple et rapide, permet d'identifier, avant l'imagerie et la mesure de la PIC, une hypoperfusion cérébrale caractérisée par une vélocité diastolique (VD) < 25 $cm.s^{-1}$ et/ou un index de pulsatilité (IP) > 1,3, et de suivre l'efficacité du traitement. L'artère cérébrale moyenne est visualisée par la fenêtre temporale entre 40 et 60 mm de profondeur. Le Doppler transcrânien doit être interprété en fonction du débit cardiaque et de la pression partielle en CO_2 (pCO_2). Un IP élevé avec

des VD élevées doit faire craindre un vasospasme (index de Linkegaard > 3 et vitesses moyennes > 120 cm/s).

Pression de perfusion cérébrale (PPC)

Il y a peu de données sur les valeurs normales de PIC et de PPC chez l'enfant ; en revanche, une PPC inférieure à 40 mmHg, quel que soit l'âge, est un facteur de risque de mortalité.

On peut retenir les objectifs de PIC et de PPC notés dans le tableau 360.6.

Tableau 360.6

Valeurs seuils de PPC et de PIC.

Âge	PPC	PIC
< 2 ans	> 40 mmHg	< 15 mmHg
2-8 ans	> 50 mmHg	< 18 mmHg
> 8 ans	> 60 mmHg	< 20 mmHg

Pression intracrânienne

On vise généralement à maintenir la PIC en deçà de 20 à 25 mmHg. Une surveillance de la PIC peut aussi s'avérer utile dans certaines affections, comme une méningo-encéphalite grave ou certaines maladies métaboliques comme le syndrome de Reye. Elle n'est pas recommandée pour surveiller un œdème cérébral faisant suite à une hypoxie.

Saturation veineuse jugulaire en O_2 ($SvjO_2$)

La $SvjO_2$ n'est pas couramment surveillée en pédiatrie.

Pression abdominale

Il est indiqué de mesurer la pression intra-abdominale si l'on a des raisons de suspecter un syndrome du compartiment abdominal (transplantation hépatique, polytraumatisme, etc.). Le syndrome est à évoquer en cas de distension abdominale, surtout s'il existe une oligurie et des troubles respiratoires. La pression abdominale normale mesurée habituellement à l'aide d'un cathéter vésical est inférieure à 20 cmH_2O.

Particularités métaboliques

Hypo- et hyperglycémie

L'hyperglycémie de « stress », quand elle s'accompagne de glycosurie, peut entraîner une diurèse osmotique, d'autant plus mal tolérée que l'enfant est en état de choc ; la place de l'insuline n'est pas définie dans cette situation chez l'enfant. L'hypo- et l'hyperglycémie sont associées à une durée de séjour en réanimation plus longue et à un taux de décès plus important.

Hypo- et hyperthermie

Le métabolisme basal des enfants étant plus important que celui des adultes, ils sont plus exposés à l'hyperthermie. Mais leur surface corporelle étant proportionnellement plus grande par rapport à leur masse pondérale, ils sont également plus exposés à l'hypothermie.

Fonction rénale

Clairance de la créatinine (Clcr)

La Clcr reflète assez bien la filtration glomérulaire ; elle est facile à mesurer et elle est fiable si l'on en connaît les limites d'interprétation. Elle exige cependant un échantillon d'urines d'au moins 2 h (de préférence 24 h) (Tableau 360.7).

Tableau 360.7

Normes de clairance de la créatinine.

		Nouveau-né à terme	2 semaines à 1 an	Après 1 an
Clcr	$mL.min^{-1}/1,73\ m^2$	≥ 20	≥ 40	≥ 80
	$mL.s^{-1}/1,73\ m^2$	0,34	0,67	1,33

La formule de Swartz peut également être utilisée :

$$Clcr = \frac{k \times taille\,(cm)}{créatininémie\,(mg/dL)}$$

k variant en fonction de l'âge :
- nourrisson de moins de 1 an avec poids de naissance < 2,5 kg : k = 0,33 ;
- nourrisson de moins de 2 ans : k = 0,45 ;
- enfant de 2 à 13 ans : k = 0,55 ;
- adolescent : k = 0,7.

En pratique, on utilise souvent la créatininémie.

Fraction excrétée de sodium

En cas d'insuffisance rénale, une valeur inférieure à 1 % indique une étiologie prérénale (déshydratation, par exemple), et une valeur supérieure à 3 % une étiologie rénale intrinsèque (nécrose tubulaire, par exemple). En pratique, on utilise davantage la natriurie, une valeur inférieure à 20 $mEq.L^{-1}$ étant en faveur d'une étiologie prérénale.

Scores de gravité

Ils sont spécifiques à l'enfant. On distingue les scores prédictifs et les scores descriptifs. L'objectif des scores prédictifs – *pediatric risk of mortality* (PRISM 3, payant), *pediatric index of mortality* (PIM3, gratuit) – est de prédire la mortalité à l'échelle d'un groupe donné et non pas d'un individu. Les données sont recueillies dans les premières heures suivant l'admission en réanimation. Les scores de défaillance d'organes sont descriptifs – *pediatric logistic organ dysfunction* (PELOD-2), *pediatric multiple organ dysfunction score* (P-MODS) – et ont pour objectif de décrire l'évolution de la sévérité de la défaillance d'organes durant le séjour en réanimation. Quant aux scores *pediatric cerebral performance category* (PCPC) et *pediatric overall performance category* (POPC), ils précisent le déficit et le handicap, et sont généralement évalués à l'admission en réanimation puis à la sortie de l'hôpital (ou du service de réanimation). Le site de la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) propose le calcul *online* de ces scores : www.sfar.org/s/article.php3. Des scores évaluant la gravité et l'aggravation de l'état des enfants dans un service de pédiatrie « classique » ou aux urgences, voire en unité de surveillance continue, ont été proposés ; ils ont l'avantage d'être d'utilisation simple en routine au lit. Citons le « *Paediatric Advanced Warning Score* » (PAWS) et le « *Bedside Paediatric Early Warning System* » (Bed PEWS).

Les grandes situations cliniques

Identification d'une détresse vitale imminente et réanimation cardiopulmonaire de base

L'identification rapide et le traitement des conditions pathologiques menant à un arrêt cardiorespiratoire sont une priorité.

Examen clinique et signes de gravité

L'insuffisance respiratoire doit être identifiée dans les plus courts délais. Elle se caractérise par :

- une phase de compensation marquée par des signes de détresse respiratoire : une polypnée, une utilisation des muscles respiratoires accessoires (tirage inter-, sus- et sous-costal, respiration abdominale), un battement des ailes du nez, une activation du système nerveux sympathique avec tachycardie, agitation, anxiété, diaphorèse ;
- une phase de décompensation respiratoire lorsque survient l'épuisement, marquée par la présence d'une bradypnée, d'apnées, d'une cyanose (périorale), de troubles de l'état de conscience (somnolence, voire coma) ;
- une évolution finale vers l'arrêt respiratoire.

Chez les enfants ayant une affection neuromusculaire ou neurologique centrale (dysfonction du tronc cérébral, etc.), les signes de détresse respiratoire sont peu marqués, ces enfants risquent donc d'être rapidement en situation d'insuffisance respiratoire.

Conduite à tenir (Fig. 360.1)

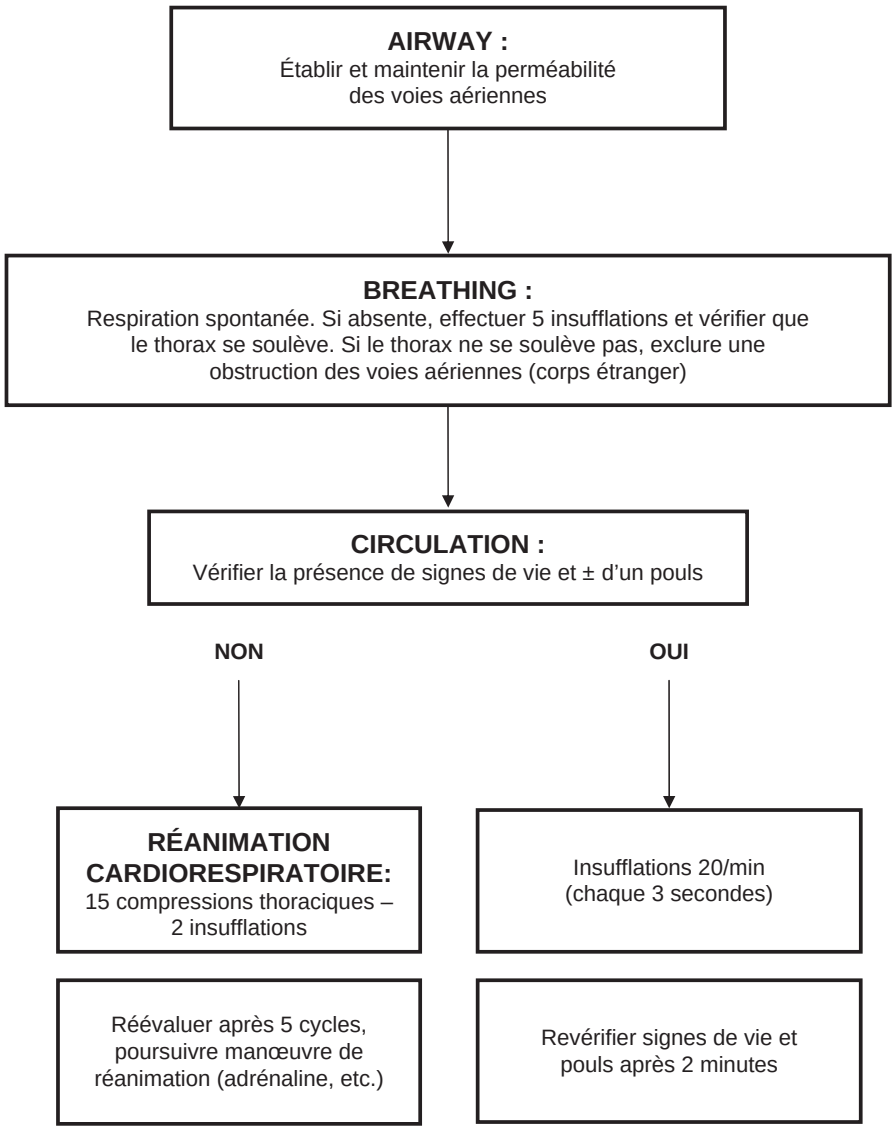


FIG. 360.1 Identification d'une détresse vitale imminente.

La prise en charge initiale s'articule autour de trois points principaux : A) pour Airway, B) pour Breathing, C) pour Circulation ; réanimation cardiopulmonaire de base.

La prise en charge initiale s'articule autour de trois points principaux :

- A pour *airway* : évaluation et maintien de la perméabilité des voies aériennes (subluxation mandibulaire, canules oro- ou nasopharyngées selon le niveau de conscience), tout en excluant la présence d'un corps étranger ;
- B pour *breathing* : évaluation et maintien d'une ventilation assistée (insufflateur manuel). La ventilation chez le nourrisson de moins de 1 an se fait par la bouche et le nez, tête en position neutre ;
- C pour *circulation* : évaluation de l'état cardiocirculatoire, par la recherche d'un pouls central et de son rythme (pouls brachial chez le nourrisson et pouls carotidien chez l'enfant de plus de 1 an). Un massage cardiaque externe (MCE) est entrepris en cas d'asystolie ou de bradycardie extrême (< 60 bpm chez le nouveau-né et le nourrisson) (Fig. 360.1). La prise du pouls n'est pas indispensable à la décision de débuter un MCE, cette décision devant intervenir le plus rapidement possible (< 10 s) en l'absence de signes de vie. Le ratio compression/ventilation est de 15/2 en présence d'un sauveteur pédiatre, mais il peut être de 30/2 si le sauveteur ne soigne pas exclusivement les enfants. La fréquence est d'au moins 100 compressions par minute. Le MCE est réalisé avec deux doigts (sauveteur seul) ou entre les deux pouces encerclant le thorax chez le moins de 1 an (2 sauveteurs).

La mise en place d'un abord veineux ne doit pas dépasser une minute. Au-delà, la pose d'une voie intra-osseuse est à envisager.

Après intubation, la FiO_2 doit être de 1 à la phase initiale de la réanimation, puis adaptée après récupération de la circulation.

Réanimation à la naissance

Deux éléments sont à souligner pour la réanimation du nouveau-né en salle de naissance : importance de la ventilation (peu de nouveau-nés nécessitent des manœuvres de réanimation et généralement, une ventilation au masque suffit) et utilisation de l'air en première intention chez les nouveau-nés à terme nécessitant une ventilation, la FiO_2 pouvant être augmentée secondairement en cas de ventilation efficace et de SpO_2 restant basse.

L'examen clinique consiste en une évaluation :

- respiratoire : fréquence respiratoire et qualité de la respiration (profondeur, symétrie, *grunting*, *gasps*) ;
- cardiaque : fréquence cardiaque mesurée au stéthoscope, le pouls au cordon pouvant être faux ;
- de l'oxygénation : il faut monitorer la SpO_2, la coloration n'étant pas fiable, même si la pâleur persistante est un bon indicateur d'acidose ;
- neurologique : un nouveau-né hypotonique est considéré comme inconscient et la ventilation doit débuter.

Trois tableaux cliniques sont identifiables :

- respiration et pleurs vigoureux, bon tonus, fréquence cardiaque > 100 bpm : sécher et réchauffer ;
- respiration inadaptée ou apnée, fréquence cardiaque < 100 bpm, tonus altéré ou non : ventilation au masque et MCE en l'absence d'amélioration ;
- hypotonique, respiration inadaptée, fréquence cardiaque basse et pâleur : ventilation immédiate ± MCE ± drogues vasopressives.

Dyspnée laryngée du nourrisson et de l'enfant

C'est un motif fréquent de consultation à ne jamais banaliser. Le diagnostic est toujours clinique. Il y a des gestes à ne pas faire car ils sont potentiellement dangereux (*cf.* plus loin).

Reconnaître une dyspnée obstructive haute et faire le diagnostic topographique du siège de l'obstruction

La dyspnée obstructive haute est d'apparition brutale, à type de bradypnée chez l'enfant mais souvent de polypnée chez le nourrisson. C'est une dyspnée inspiratoire si l'obstacle est sus-glottique et une dyspnée expiratoire ou aux deux temps en cas d'obstacle trachéal. Les signes d'accompagnement permettent de préciser le siège de l'obstruction :

- la toux et la voix rauques signent un obstacle laryngé ;
- la stase salivaire et la voix éteinte, un obstacle supralaryngé.

Les dyspnées laryngées dans un climat d'urgence font évoquer quatre diagnostics :

- un fréquent : la laryngite sous-glottique ;
- une urgence extrême devenue exceptionnelle : l'épiglottite ;
- un à évoquer systématiquement : l'inhalation de corps étranger ;
- un survenant dans un contexte évocateur : l'œdème allergique.

Laryngite sous-glottique

C'est une inflammation de la sous-glotte d'origine virale. C'est une urgence fréquente, dont le diagnostic est en général aisé. Elle survient chez des enfants de 1 à 3 ans ayant une rhinopharyngite depuis quelques jours avec une fièvre peu élevée (< 38,5 à 39 °C). La dyspnée s'installe progressivement suivie d'une aggravation brutale souvent nocturne. Le tableau associe à la dyspnée inspiratoire une toux rauque et aboyante et un cornage ; il n'y a pas de dysphagie. Le diagnostic différentiel est la laryngite striduleuse qui correspond à un spasme glottique, dont la tendance est de régresser spontanément en une heure.

Le traitement d'urgence au domicile associe des corticoïdes *per os* si l'enfant n'a pas de signes de gravité ou intramusculaire dans le cas contraire. Si la dyspnée ne cesse pas, on y associe à l'hôpital un aérosol d'adrénaline ou de corticoïde (budésonide). L'intubation est rarement nécessaire, notamment après l'âge de 18 mois.

Épiglottite

L'épiglottite est due à une infection à *Hæmophilus influenzæ* de type b provoquant un œdème, voire un abcès de l'épiglotte. Sa fréquence a considérablement diminué depuis la vaccination obligatoire contre ce germe.

Le diagnostic est en général aisé. Elle survient chez des enfants de 3 à 5 ans, non vaccinés, ayant une fièvre à 39-40 °C avec altération de l'état général, des adénopathies cervicales douloureuses, une dyspnée laryngée majeure d'apparition brutale associée à une dysphagie avec stase salivaire. L'attitude de l'enfant est caractéristique : assis, penché en avant, bouche ouverte avec protrusion de la langue, et refusant de s'allonger ; plus rarement l'enfant adopte la position à quatre pattes

Il ne faut jamais tenter d'examiner la gorge, d'allonger l'enfant ni de le mobiliser pour faire des examens comme une radiographie. Le risque serait l'arrêt cardiaque anoxique.

Le traitement d'urgence comporte le transfert par SMUR en réanimation (en position assise) et la ventilation au masque et au ballon en cas de détresse respiratoire sévère. L'intubation est à pratiquer le plus tôt possible, mais uniquement par un opérateur entraîné. La trachéotomie est exceptionnelle. Une fois la liberté des voies aériennes supérieures rétablie, un antibiotique actif contre l'*Hæmophilus* est prescrit (céphalosporine de troisième génération).

Corps étranger

C'est une urgence vitale qui doit être évoquée de principe devant toute dyspnée laryngée peu ou pas fébrile et d'apparition brutale.

Le diagnostic est aisé si l'on a la notion d'un syndrome de pénétration, mais celui-ci n'est pas toujours rapporté par les parents. L'inhalation de corps étranger concerne le plus souvent les enfants de moins de 3 ans. Ils se présentent avec un accès subit de toux suivi d'une dyspnée inspiratoire avec tirage et stridor. L'absence de toux efficace avec impossibilité de respirer fait craindre une asphyxie aiguë.

L'attitude thérapeutique sur les lieux de l'accident consiste à évaluer la gravité.

- En cas de toux inefficace :
  - si l'enfant est inconscient, on ouvre les voies aériennes (et on essaye d'extraire un corps étranger éventuellement visible) et on réalise cinq insufflations puis on pratique les manœuvres de réanimation cardiopulmonaire (ventilation, massage cardiaque 15/2) ;
  - si l'enfant est conscient, on alterne la manœuvre d'Heimlich avec cinq tapes dorsales, la tête de l'enfant légèrement penchée vers le bas. Chez le nourrisson conscient, il s'agit d'alterner cinq compressions thoraciques et cinq tapes dorsales, la tête de l'enfant penchée vers le bas, installé sur le bras de l'opérateur (les compressions abdominales sont contre-indiquées du fait du risque de lésions des viscères).
- En cas de toux efficace, on ne réalise aucune manœuvre et on surveille l'enfant. L'extraction est faite au bloc opératoire sous anesthésie générale, plus souvent au bronchoscope rigide chez le nourrisson et le jeune enfant qu'au fibroscope souple.

Œdème allergique de la glotte

L'œdème de la glotte provoque une dyspnée laryngée intense d'évolution rapide. Il survient chez un enfant atopique, après un phénomène allergisant : piqûre d'insecte, prise de médicaments, allergènes alimentaires, etc. Il est souvent accompagné d'un œdème de la lèvre supérieure et des tissus avoisinants ou d'urticaire géante, mais pas de fièvre. Après avoir écarté tout contact avec l'allergène, le traitement doit être entrepris au plus vite par de l'adrénaline 10 $mcg.kg^{-1}$ en intramusculaire à répéter au besoin toutes les 5 à 15 min. Les stéroïdes pourraient prévenir la phase tardive de cette réaction et leur administration est indiquée après l'adrénaline en cas de bronchospasme persistant et d'hypotension, mais leur délai d'action est d'au moins 4 à 6 h.

Évaluer la gravité de la dyspnée obstructive haute

La gravité est évaluée par l'inspection sans examen intempestif de la gorge ni mobilisation de l'enfant. La dyspnée est grave :

- si l'âge est inférieur à 3 mois ;
- si la dyspnée dure depuis plus d'une heure, sans amélioration sous traitement ;
- en présence de signes d'épuisement : irrégularité du rythme respiratoire avec pauses, respiration superficielle, disparition des signes de lutte ;
- en présence de signes d'insuffisance respiratoire :
  – hypercapnie : sueurs, hypertension artérielle, tachycardie, agitation et troubles de conscience,
  – hypoxie : cyanose ;
- si l'on suspecte une épiglottite ou un corps étranger.

Indications de traitement immédiat

L'apparition de pauses respiratoires, d'épuisement, de troubles de conscience impose l'intubation après oxygénation.

Asthme grave

Diagnostic clinique

La crise d'asthme est caractérisée par une dyspnée sifflante expiratoire. La polypnée remplace souvent la bradypnée expiratoire chez le jeune enfant. Les signes de détresse respiratoire associent tachypnée, battement des ailes du nez, tirage intercostal, entonnoir xiphoïdien, balancement thoraco-abdominal, geignement expiratoire chez le nourrisson. Le thorax est distendu. L'enfant est le plus souvent apyrétique.

Diagnostic de gravité

Le contexte de survenue de la crise est à prendre en compte : il ne faut pas hésiter à hospitaliser les enfants de moins de 4 ans, les enfants ayant une cardiopathie ou une bronchopathie chronique, ceux ayant des troubles psychiatriques ou des difficultés sociofamiliales.

Toute crise d'asthme doit être considérée comme potentiellement grave s'il y a des antécédents d'asthme sévère avec hospitalisation antérieure en réanimation, ou s'il y a la notion d'un traitement de fond anti-asthmatique lourd ou arrêté récemment, d'hypoxémie ou de syncope antérieure liées à l'asthme, de corticothérapie récente.

Les signes cliniques de gravité de la crise sont :

- un début prolongé mal contrôlé par une augmentation des doses de β_2-mimétiques ;
- une insuffisance respiratoire aiguë avec hypoxémie ($SpO_2 < 95$ %) et hypercapnie ;
- des signes d'épuisement avec bradypnée, diminution des signes de lutte, irrégularité du rythme respiratoire, apnée, pâleur, anxiété, troubles de la conscience ;
- un bronchospasme majeur avec débit expiratoire de pointe inférieur à 50 % de la valeur théorique pour la taille (ne peut être évalué que chez l'enfant de plus de 6 ans), difficulté voire impossibilité de parler, disparition du murmure vésiculaire et absence de sibilants, thorax bloqué en inspiration, emphysème sous-cutané.

Traitement

Les agonistes β_2-mimétiques sont administrés par voie inhalée, en nébulisation sous 6 à 8 L/min d'O_2 (salbutamol en solution pour aérosol à 50 mg/10 mL : dose de 0,05 à 0,15 $mg.kg^{-1}$, minimum : 0,5 à 1,5 mg, maximum : 5 mg), associés éventuellement aux anticholinergiques à la phase initiale (*bromure d'ipratropium, trois nébulisations de 250 à 500 mcg*), avec une oxygénothérapie au masque. La réhydratation doit être considérée (fièvre, déshydratation clinique et biologique, polypnée), les apports devant s'élever à 1,5-2 L/m^2/j. Les corticoïdes sont administrés *per os* ou IV à la dose de 1-2 $mg.kg^{-1}$/j. Les nébulisations de β_2-mimétiques peuvent être répétées toutes les 20 min à raison de trois la première heure puis poursuivies toutes les 2 puis 4 h. Une radiographie de thorax et des gaz du sang sont réalisés.

Le sulfate de magnésium IV (40 mg/kg sur 20 min, 2 g maximum) peut être efficace en cas de persistance du bronchospasme malgré les aérosols et la corticothérapie. L'absence d'amélioration ou l'aggravation doit faire mettre en route une perfusion de salbutamol IV 5 $mcg.kg^{-1}$ en 20 min puis 0,5 à 5 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$ en augmentant par palier de 0,2 $mcg.kg^{-1}$. Il faut discuter la ventilation non invasive et prendre contact avec un service de réanimation pédiatrique. L'antibiothérapie n'est pas systématique.

Le choc chez l'enfant

Reconnaître un état de choc

Les mécanismes compensateurs étant plus efficaces chez l'enfant que chez l'adulte, on parle de choc décompensé quand l'hypotension artérielle est présente, compromettant la perfusion d'organes vitaux (cerveau, cœur).

Le diagnostic d'état de choc s'appuie sur la présence de signes cliniques évoquant un trouble de la perfusion systémique et périphérique et des signes de compensation physiologique :

- signes neurologiques : irritabilité, pleurs inhabituels, confusion, léthargie, somnolence, coma ;
- signes respiratoires : polypnée, avec ou sans tirage ;
- signes cardiovasculaires :
  - tachycardie,
  - pouls périphériques filants, les pouls centraux faibles signent l'imminence d'un arrêt cardiocirculatoire,
  - perfusion cutanée : marbrures cutanées, cyanose, extrémités froides, allongement du TRC > 3 s,
  - évaluation de la précharge (hépatomégalie, turgescence jugulaire) : permet de différencier le choc cardiogénique des autres formes de choc et d'évaluer l'effet d'un bolus de soluté de remplissage,
  - perfusion rénale : oligo-anurie,
  - perfusion systémique : acidose métabolique et hyperlactatémie (signes indirects et tardifs).

La présence d'une bradycardie, d'une bradypnée, d'apnées ou d'une hypotension signe un épuisement des réserves fonctionnelles de l'enfant et donc l'imminence d'un arrêt cardiorespiratoire.

Diagnostic étiologique

La classification des états de choc (hypovolémique, distributif septique ou anaphylactique, cardiogénique) est applicable à l'enfant ; les diagnostics à évoquer dépendent de l'âge (Tableau 360.8).

Tableau 360.8

Étiologies des états de choc chez l'enfant en fonction de l'âge.

Nouveau-né (< 1 mois)	Nourrisson (< 1 an)	Enfant (< 4 ans)	Enfant (> 8 ans)
Choc septique			
Streptocoque agalactiae, *Listeria*, entérobactéries, herpès	Pneumocoque, *Streptocoque pyogenes*, staphylocoque, entérobactérie, méningocoque	Pneumocoque, *Streptocoque pyogenes*, staphylocoque, entérobactérie, méningocoque	Pneumocoque, *Streptocoque pyogenes*, staphylocoque, entérobactérie, méningocoque
Choc distributif autre			
Insuffisance hépatocellulaire	Insuffisance hépatocellulaire, insuffisance surrénalienne, anaphylaxie	Insuffisance hépatocellulaire, insuffisance surrénalienne, anaphylaxie	Insuffisance hépatocellulaire, insuffisance surrénalienne, anaphylaxie
Choc hypovolémique			
Saignement perpartum (décollement placentaire, rupture utérine, transfusion fœtomaternelle, hémorragie intracérébrale), hémolyse massive (*hydrops fetalis*), hyperplasie congénitale des surrénales	Hémorragie, déshydratation, hématome sous-dural (suspecter maltraitance)	Traumatisme, acidocétose diabétique, déshydratation	Traumatisme
Choc cardiogénique			
Transposition des gros vaisseaux, atrésie tricuspide, atrésie pulmonaire, hypoplasie du ventricule gauche, interruption de la crosse aortique, coarctation de l'aorte, anomalie de l'origine des artères coronaires, malformation vasculaire cérébrale, tachycardie supraventriculaire (TSV)	Myocardite, fibroélastose endocardique, maladie de Kawasaki, malformation vasculaire cérébrale, tachycardie supraventriculaire (TSV)	Myocardite, maladie de Kawasaki, intoxication médicamenteuse, cardiomyopathie	Myocardite, intoxication médicamenteuse, maladie de Kawasaki, cardiomyopathie, infarctus (hypercholestérolémie : anamnèse familiale positive)

Par ailleurs, bien que rare, une hyperthermie maligne doit être envisagée chez tout enfant présentant après intubation avec administration de succinylcholine (Celocurine®) un état de choc, associé à un des spasmes des masséters, une rigidité, une hyperthermie, une hypercapnie, un hypermétabolisme, une rhabdomyolyse et une myoglobinurie. Le traitement immédiat consiste en l'administration de dantrolène (Dantrium®) 2,5 $mg.kg^{-1}$ IVD, puis 1 $mg.kg^{-1}$ IVD à répéter toutes les 10 min selon réponse.

Prise en charge de l'état de choc

Si l'un des signes suivants est présent, une prise en charge immédiate doit être instaurée : comportement anormal, coma ou altération de l'état de conscience, épuisement en cas de détresse respiratoire, cyanose, tachypnée, tachycardie ou bradycardie, fièvre avec pétéchies, traumatisme sévère ou brûlure de 15 % de la surface corporelle, convulsions.

La présence de troubles de conscience nécessite, en plus, une prise en charge immédiate des voies aériennes après ventilation à l'insufflateur manuel. Un enfant conscient mais choqué augmente ses besoins en O_2. L'O_2 est administré de la façon la mieux tolérée possible, une FiO_2 maintenue à 100 % pendant plusieurs heures est sans danger chez un enfant dont le débit cardiaque est bas et améliore le transport en O_2.

Une fois cette prise en charge réalisée, il faut, en cas d'hypovolémie absolue ou relative, faire un remplissage vasculaire précoce et rapide, le soluté de remplissage de première intention étant le salé isotonique ou plutôt un soluté « balancé » chez l'enfant comme chez l'adulte. Les bolus sont administrés 20 $mL.kg^{-1}$ par 20 $mL.kg^{-1}$, sauf en cas de défaillance cardiaque où ils sont administrés prudemment par

10 mL.kg^{-1} en surveillant les signes de surcharge (œdème aigu du poumon, hépatomégalie, turgescence jugulaire). Dans le choc septique, la défaillance cardiaque est souvent démasquée après 40 ou 60 mL.kg^{-1} de remplissage. Le débit cardiaque de l'enfant étant dépendant de la fréquence cardiaque, toute bradycardie doit être traitée par l'administration d'atropine ou d'adrénaline si elle s'accompagne d'une hypotension.

Après la correction de l'hypovolémie, l'état de choc peut persister : la défaillance vasculaire nécessite la perfusion de vasopresseurs comme la noradrénaline, la défaillance cardiaque nécessitant celle de drogues inotropes bêta-adrénergiques comme l'adrénaline ou la dobutamine. L'algorithme de prise en charge ne diffère pas de celui de l'adulte.

Deux cas particuliers de prise en charge sont spécifiques à l'enfant dans le cadre d'un choc cardiogénique :

- la myocardite aiguë : de diagnostic difficile, classiquement histologique, les signes cliniques et paracliniques sont peu spécifiques. Des signes de choc associés à une anomalie du segment ST à l'ECG, une élévation de la troponine et une diminution globale de la contractilité avec dilatation du ventricule gauche, un épanchement péricardique, dans un contexte infectieux (viral ou bactérien), permettent de suspecter le diagnostic. La prise en charge est symptomatique, pouvant aller jusqu'à l'assistance circulatoire (ECMO) en cas de myocardite fulminante. La perfusion d'immunoglobulines peut être utilisée en cas de suspicion de maladie dysimmunitaire ou systémique ;
- la maladie de Kawasaki est caractérisée par l'apparition, au cours de son évolution, d'anévrysmes coronaires. La perfusion d'immunoglobulines ainsi que l'administration d'aspirine permettent d'en réduire la survenue. En cas d'échec, des traitements immunomodulateurs (infliximab) semblent prometteurs.

Fièvre du nourrisson

On parle de fièvre à partir de 38 °C de température. Il n'y a pas de parallélisme entre l'importance de la fièvre et la gravité de l'affection causale. L'enfant fébrile doit être complètement dévêtu et examiné en totalité sans se limiter au symptôme le plus bruyant. Le syndrome d'hyperthermie majeure du nourrisson est rare et associe une hyperthermie > 41 °C à une défaillance multiviscérale (choc, convulsions et coma, insuffisance rénale et hépatique et CIVD) chez un enfant ayant une infection virale et souvent trop couvert. Son pronostic est très sévère : décès ou séquelles neurologiques graves.

Examen clinique d'un enfant fébrile

Le diagnostic de purpura fulminans doit être évoqué devant la présence d'un purpura ecchymotique ou nécrotique d'au moins 3 mm de diamètre, de troubles hémodynamiques, de troubles de conscience.

La fièvre mal tolérée est souvent accompagnée d'une altération de l'état général évidente dès l'inspection chez l'enfant. Elle doit être recherchée par l'évaluation :

- de la qualité du cri (geignement, cri inhabituel témoignant très souvent d'une affection sévère) ;
- de la réaction aux stimulations (pleurs permanents, absence de réponse) ;
- de l'éveil (apathie ou agitation excessive) ;
- de la coloration cutanée (pâleur, cyanose, marbrures ou teint gris) ;
- du contact avec l'entourage (absence de sourire, enfant indifférent ou anxieux) ;
- et la recherche de complications dues à la fièvre elle-même (déshydratation, convulsions hyperthermiques).

Parfois, dès l'inspection, le diagnostic est évoqué devant :

- un purpura qui, de principe, doit faire craindre un purpura infectieux sévère ;
- une attitude en chien de fusil devant faire rechercher un syndrome méningé ;
- une attitude penchée en avant faisant suspecter une obstruction de voies aériennes supérieures ;
- des yeux enfoncés faisant suspecter une déshydratation par gastro-entérite ;
- une maladie éruptive : rougeole, varicelle ;
- un *wheezing* chez le nourrisson faisant suspecter une bronchiolite ;
- un psoïtis faisant suspecter une appendicite.

L'interrogatoire doit rechercher les données chiffrées de la température, la date et le mode de début de la fièvre, l'effet des antipyrétiques, les symptômes associés, une prise de médicament, l'existence de personnes malades dans l'entourage ou de vaccinations récentes, la notion d'un voyage récent.

Conduite à tenir

Les signes évoquant une urgence extrême et imposant donc le transfert en réanimation pédiatrique par le SMUR sont :

- un purpura extensif fébrile ;

- une détresse respiratoire brutale ;
- des troubles hémodynamiques ;
- ou une dégradation neurologique.

En cas de suspicion de purpura fulminans, l'administration d'un antibiotique en urgence est recommandée (céphalosporine de 3e génération, ceftriaxone ou céfotaxime, IM ou IV).

En dehors des signes précédents, une hospitalisation en urgence pour des examens complémentaires s'impose s'il s'agit d'un nourrisson de moins de 1 mois, d'un enfant ayant une affection sous-jacente (drépanocytose, déficit immunitaire, etc.) ou d'une situation postopératoire immédiate. Le tableau 360.9 rappelle les signes d'appel en faveur d'une infection grave.

Tableau 360.9

Hypothèses diagnostiques en fonction des signes cliniques.

Organe	Signes cliniques	Hypothèses
État général	Mauvaise hémodynamique, anxiété	Sepsis grave
Système nerveux central	Troubles de conscience, nuque raide ou hypotonie	Encéphalite, méningite
Peau	Purpura	Septicémie, méningite
Squelette	Inflammation localisée, impotence	Ostéomyélite, arthrite
Abdomen	Empâtement ou douleur, hépatosplénomégalie	Appendicite aiguë, pyélonéphrite, pneumopathie, hémopathie, septicémie
Voies aériennes + poumons	Toux, dyspnée	Épiglottite, pneumopathie
Cœur	Toux, dyspnée, hépatomégalie	Myocardite

Déshydratation sévère du nourrisson

La fréquence des déshydratations aiguës du nourrisson s'explique par un large secteur extracellulaire (qui représente 50 % du poids corporel), l'impossibilité du nourrisson à étancher de lui-même sa soif, et une relative immaturité rénale. Ainsi, toute sortie excessive de liquide non compensée entraîne rapidement une déshydratation sévère. Le contexte d'apparition est le plus souvent évident : diarrhée aiguë associée ou non à des vomissements, pertes sudorales par hyperthermie ou coup de chaleur, pertes rénales (tubulopathies, par exemple), diabète insulinodépendant avec glycosurie, diabète insipide, occlusion intestinale, défaut d'apport, brûlure étendue.

Reconnaître la déshydratation

La perte de poids est un signe majeur de déshydratation, à condition de disposer d'un poids récent avec la même balance, ce qui est rarement le cas. Les signes de déshydratation extracellulaire et/ou intracellulaire sont souvent intriqués.

Les signes de déshydratation extracellulaire sont les mêmes que chez l'adulte (pli cutané, cernes oculaires), mise à part la dépression de la fontanelle (fontanelle creuse) propre au nourrisson.

Les signes de déshydratation intracellulaire sont : la soif, la sécheresse des muqueuses, la fièvre, l'hypotonie des globes oculaires, les troubles de conscience.

Évaluer sa gravité

La gravité de la déshydratation est fonction de la perte de poids et du contexte (petit nourrisson, par exemple). Elle est légère si la perte de poids est comprise entre 0 et 5 %, modérée si la perte de poids est comprise entre 5 à 10 %, sévère pour les pertes de poids supérieures à 10 %. Au-delà de 15 %, il s'agit d'une déshydratation d'une extrême sévérité avec collapsus. Ce n'est souvent qu'*a posteriori* (différence entre le poids à l'admission et le poids après réhydratation) que la perte de poids peut être chiffrée.

Les complications de la déshydratation sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte, du fait de l'importance relative des liquides extracellulaires dont le déficit retentira rapidement sur la perfusion des organes. Sont à craindre : le choc hypovolémique (dont la première cause est la déshydratation par

gastro-entérite) avec insuffisance rénale aiguë, la thrombose des veines rénales chez le jeune nourrisson, l'hématome sous-dural, la thrombose veineuse cérébrale, et enfin les complications secondaires à une correction trop rapide d'une hypernatrémie (coma, convulsion, œdème cérébral).

Principes de traitement d'une déshydratation grave

Il s'agit d'une urgence, l'enfant doit donc être hospitalisé immédiatement et une voie d'abord doit être rapidement mise en place ; la voie intra-osseuse est souvent un bon choix :

- remplissage vasculaire au sérum physiologique (20 $mL.kg^{-1}$ en perfusion rapide, pouvant être répété) s'il y a des signes de choc ;
- réhydratation par voie veineuse sur la base de 150 $mL.kg^{-1}.j^{-1}$ d'un soluté glucosé à 5 % contenant 2 à 6 $g.L^{-1}$ de NaCl. On rajoutera du KCl 1,5 $g.L^{-1}$ dès la reprise de la diurèse, en compensant les pertes persistantes abondantes.

La perfusion est ensuite adaptée en fonction du ionogramme sanguin :

- en cas d'hyponatrémie profonde (< 120 $mmol.L^{-1}$), il faut augmenter les apports sodés (environ 6 $g.L^{-1}$) ;
- en cas d'hypernatrémie sévère (> 160 $mmol.L^{-1}$), les apports sodés sont autour de 2 $g.L^{-1}$; il est impératif que la natrémie baisse très lentement (moins de 1 $mmol.L^{-1}.h^{-1}$) pour éviter l'œdème cérébral.

La surveillance est capitale et repose sur le poids, la pression artérielle, le pouls, la diurèse.

Convulsions du nourrisson et de l'enfant

Reconnaître un nourrisson ou un enfant qui convulse

Le diagnostic est avant tout clinique

Il s'agit parfois de convulsions brèves auxquelles le médecin n'a pas assisté. L'interrogatoire précise les antécédents neurologiques personnels et familiaux, le développement psychomoteur de l'enfant, l'existence éventuelle d'un traumatisme crânien ou de prise de médicaments.

L'examen clinique précise la tolérance de la crise sur le plan respiratoire (bradypnée, apnée, cyanose, encombrement), sur le plan hémodynamique (marbrures, extrémités froides) et sur le plan neurologique (état de conscience, présence de signes d'hypertension intracrânienne). Les caractéristiques des mouvements anormaux sont notées : crise généralisée ou partielle, tonicoclonique ou non, ainsi que la durée de la crise.

L'examen clinique est par ailleurs complet afin d'orienter le diagnostic étiologique. Il faut rechercher des signes neurologiques spécifiques comme un déficit moteur, un syndrome méningé, et des signes associés comme une fièvre, une déshydratation, un foyer infectieux, une hépatosplénomégalie, une dyschromie cutanée.

Diagnostic étiologique

La cause la plus fréquente est la crise convulsive hyperpyrétique. Il faut distinguer les convulsions hyperpyrétiques simples des convulsions complexes, car seules ces dernières nécessitent des explorations. Il faut éliminer quatre urgences thérapeutiques :

- les méningites purulentes ;
- les méningo-encéphalites ;
- l'hématome sous-dural aigu (à suspecter systématiquement devant une crise sans fièvre et sans explication métabolique) ;
- les convulsions d'origine métabolique (hypoglycémie, hypocalcémie, déshydratation).

Des examens à visée métabolique sont systématiques : glycémie, calcémie, ionogramme sanguin. La ponction lombaire (PL) est systématique avant 12 mois après avoir éliminé une hypertension intracrânienne. En fonction du contexte, des examens bactériologiques et virologiques, un électroencéphalogramme, un scanner cérébral et le dosage éventuel des médicaments anticomitiaux sont réalisés.

Principes de traitement immédiat d'une crise convulsive

Il faut d'emblée lutter contre les défaillances viscérales vitales éventuelles. Les objectifs sont d'assurer l'hématose (dégager les voies aériennes supérieures, oxygéner), d'obtenir le plus rapidement possible l'arrêt clinique des convulsions, d'identifier et traiter les causes sous-jacentes, de restaurer une perfusion tissulaire adéquate et de limiter l'hypertension intracrânienne.

Le traitement de la crise consiste en une administration de diazépam 0,5 $mg.kg^{-1}$ par voie intrarectale ou intraveineuse si possible (sans dépasser 10 mg), à renouveler en cas d'échec après 15 min. Lorsque c'est possible, l'utilisation du clonazépam (0,02 mg/kg IVL) est recommandée, du fait de sa durée d'action prolongée. L'hyperthermie doit être traitée.

La persistance de crises continues ou la succession de crises sans amélioration de la conscience sur une période de 30 minutes indique un état de mal convulsif. L'O_2 doit être administré de façon systématique. Il faut mettre en place une sonde nasogastrique pour vider l'estomac et une voie veineuse, corriger une hypoglycémie ou une hypovolémie éventuelle. L'enfant reçoit alors une deuxième dose de benzodiazépine associée à une dose de charge de phénytoïne (20 mg/kg) ou de phénobarbital (15 mg/kg) en cas de persistance des crises ; il est placé sous monitorage cardiorespiratoire et doit être rapproché d'un service de réanimation pédiatrique.

Particularités de l'hématome sous-dural aigu

L'hématome sous-dural aigu (HSD) est à suspecter systématiquement devant une crise sans fièvre et sans explication métabolique. Il doit être suspecté devant l'association, en contexte traumatique, de vomissements, d'une pâleur et de troubles du comportement. Les signes d'HIC chez l'enfant sont : une augmentation du périmètre crânien, des troubles de conscience, un malaise grave, une hypotonie axiale, une attitude en opisthotonos, un syndrome pyramidal, une anomalie des paires crâniennes, une fontanelle tendue, voire bombante, des troubles neurovégétatifs (apnées, troubles de la fréquence cardiaque).

Le diagnostic est facilement confirmé par l'échographie transfontanellaire ou le scanner cérébral. Il impose la recherche d'une maltraitance en premier lieu, mais aussi d'une déshydratation sévère, d'une méningite et d'une anomalie de l'hémostase.

Le traitement d'un enfant ayant un HSD comporte :

- l'hospitalisation en urgence ;
- la ponction transfontanellaire en cas de signes neurologiques sévère avec HIC ;
- un traitement anticomitial.

Méningite et méningo-encéphalite de l'enfant

Reconnaître une méningite ou une méningo-encéphalite

Dans tous les cas, il faut éliminer des affections aiguës, dont le pronostic dépend de la précocité de la prise en charge, telles que :

- une méningite avec HIC menaçante (coma, bombement de la fontanelle, troubles neurovégétatifs) ;
- une méningococcémie (purpura, troubles hémodynamiques) ;
- une méningo-encéphalite herpétique (crise convulsive brachiocéphalique, notion de contage, troubles de conscience).

Signes évocateurs de méningite

Chez le nourrisson, le tableau est souvent aspécifique. Il n'existe pas de syndrome méningé typique. Le tableau peut se résumer en l'association d'un ou plusieurs des signes suivants : fièvre, convulsions (toute convulsion fébrile doit faire systématiquement évoquer une méningite), geignements, hypotonie axiale, somnolence, cris aigus, troubles digestifs avec refus alimentaire et vomissements, bombement de la fontanelle.

Chez l'enfant, le tableau est le plus souvent typique.

Signes évocateurs d'encéphalite

Ce sont les suivants : troubles de conscience, troubles du comportement et signes neurologiques focaux.

Examens complémentaires

Examens biologiques : aucun examen complémentaire ne doit retarder la mise en place d'une antibiothérapie en cas de troubles de conscience, de troubles hémodynamiques ou de purpura fulminans.

Les examens à demander sont les suivants :

- numération formule sanguine, hémostase, ionogramme sanguin, urée, créatinine, glycémie, CRP-PCT, hémocultures ;
- la PL doit être réalisée en l'absence de contre-indication (en cas de purpura fulminans, elle n'est habituellement pas nécessaire, et ne doit être réalisée qu'après correction de l'état de choc et l'antibiothérapie administrée). L'étude du liquide céphalorachidien (LCR) comporte un examen biochimique, cytologique et bactériologique avec la recherche d'ADN méningococcique par PCR et d'antigènes solubles. La PCR, notamment à herpèsvirus, doit être réalisée en cas de suspicion de méningo-encéphalite.

Les autres examens dépendent du contexte : une imagerie cérébrale doit être réalisée en cas d'HIC et de méningo-encéphalite, si l'état de l'enfant le permet. L'utilisation du Doppler transcrânien permet de

dépister précocement l'HIC et de guider le traitement. L'EEG est systématique en cas de tableau évocateur de méningo-encéphalite.

Diagnostic étiologique

Les agents pathogènes en cause dans les méningites sont :

- pneumocoque, rare, avec souvent un contexte évocateur : antécédents de méningite à pneumocoque, otite, sinusite, pneumopathie, traumatisme crânien, asplénie ;
- méningocoque : notion d'épidémie, de purpura ;
- *Hæmophilus influenzæ* : chez l'enfant de moins de 5 ans non vacciné.

Dans les méningo-encéphalites, les agents les plus fréquemment en cause sont : herpès, *Listeria*, bacille de Koch, *Borrelia burgdorferi*.

Traitement

L'hospitalisation en urgence s'impose. Les critères d'admission en réanimation sont : la présence de troubles de la conscience, d'un état de mal convulsif ou de troubles respiratoires ou hémodynamiques.

Le traitement symptomatique nécessite la mise en place rapide de deux voies veineuses périphériques pour le traitement du choc, l'oxygénothérapie, l'administration d'antipyrétiques et d'anticonvulsivants.

Le traitement spécifique dépend du contexte.

Les méningites purulentes sont traitées en fonction des résultats de la PL :

- bacille à Gram négatif : il s'agit *a priori* d'un *Hæmophilus influenzæ* si l'enfant n'a pas été vacciné contre ce germe. Le traitement associe la dexaméthasone (0,15 $mg.kg^{-1}$ × 4) et le céfotaxime (200 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$). La corticothérapie doit être débutée avant l'antibiothérapie ;
- cocci à Gram négatif : il s'agit probablement d'un méningocoque. Le traitement repose sur le céfotaxime (200 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$) ou le ceftriaxone (100 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$) ;
- cocci à Gram positif : il existe une forte suspicion de pneumocoque. Le traitement repose sur l'administration de céfotaxime (300 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$) ;
- en l'absence de germe visible, le traitement associe le céfotaxime (300 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$) et la vancomycine (60 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$).

L'antibiothérapie est ensuite adaptée en fonction du germe et de sa sensibilité (par exemple pour le pneumocoque).

En cas de suspicion d'encéphalite, le traitement à instaurer en urgence est l'aciclovir (20 mg/kg/8 h chez le nourrisson, 10 mg/kg/8 h chez l'enfant) jusqu'à l'obtention du résultat de la PCR du virus de l'herpès simplex.

Coma du nourrisson et de l'enfant (hyperammoniémie incluse)

L'évaluation du coma doit tenir compte des critères verbaux en fonction de l'âge de l'enfant (score de Glasgow pédiatrique, *cf.* Tableau 360.5). Les causes les plus fréquentes de coma chez l'enfant sont l'anoxie, le traumatisme crânien, les troubles métaboliques, les infections du système nerveux central (SNC) et les intoxications. Dans le coma d'origine métabolique ou toxique, il y a une atteinte simultanée de différents niveaux anatomiques du système nerveux central.

Évaluation de la gravité du coma et stabilisation de l'enfant

Après avoir évalué l'état de conscience, la priorité est d'évaluer les fonctions vitales :

- insuffisance respiratoire aiguë, arrêt respiratoire ou hypoventilation centrale : l'intubation doit être pratiquée rapidement sans oublier de considérer une éventuelle fracture de la colonne cervicale s'il y a eu traumatisme ;
- hypotension artérielle : remplissage de 10-30 $mL.kg^{-1}$ de soluté cristalloïde et identification de la cause. L'hypotension artérielle chez l'enfant comateux peut se rencontrer dans trois circonstances : s'il existe un facteur unique causant le coma et l'état de choc (infection à streptocoque du groupe B du nourrisson, polytraumatisme), si le coma est secondaire à l'état de choc (hypoperfusion cérébrale), si le coma évolue vers l'état de mort cérébrale.

Par la suite, l'HIC décompensée, les convulsions et l'hypothermie grave ou modérée doivent être traitées. Le traitement de l'HIC ne diffère pas de celui de l'adulte. L'hypoglycémie doit être recherchée d'emblée chez tout patient comateux, tout particulièrement en cas de convulsions.

Une fois le patient stabilisé, une anamnèse succincte et un examen physique sommaire permettent d'orienter le diagnostic.

Signes cliniques d'orientation étiologique

L'examen neurologique a pour objectif :

- de déterminer la profondeur du coma ;
- de rechercher les signes permettant de localiser la lésion ;
- de préciser la nature de l'affection causale.

L'examen neurologique d'un enfant comateux comporte par ordre décroissant d'importance : l'échelle de coma de Glasgow, la recherche de signes de focalisation moteurs et sensitifs, de signes méningés, du réflexe de protection des voies aériennes supérieures, un examen des pupilles, du type de respiration, des réflexes oculocéphalique et oculomoteur, du réflexe cornéen, du réflexe de toux. L'examen des pupilles et du type de respiration permet de situer le niveau et la nature de la lésion ou d'orienter la recherche étiologique, mais ne diffère pas de celui de l'adulte. L'évaluation du périmètre crânien, des sutures (écartées ou chevauchées anormalement) et de la fontanelle antérieure font aussi partie de l'examen de l'enfant comateux, de même que la recherche d'une hémorragie au fond d'œil ou d'un œdème de la papille.

Examens complémentaires

Dans tous les cas, il faut prélever un hémogramme, des gaz du sang, un ionogramme avec urée sanguine et créatinine, une glycémie.

L'urgence de l'investigation spécifique varie en fonction du contexte et de l'étiologie :

- le scanner cérébral s'impose de toute urgence dans un contexte traumatique. Il est réalisé dans un deuxième temps s'il n'y a pas de cause reconnue et que le test à la naloxone est inefficace ;
- le test à la naloxone est recommandé chez tout patient présentant une altération aiguë de la conscience, un myosis bilatéral et une dépression respiratoire ;
- la recherche toxicologique est toujours indiquée si le coma est d'origine inconnue, et ce *quel que soit l'âge du patient* ;
- dosages de la calcémie, magnésémie, ammoniémie, transaminases ;
- mesure de la carboxyhémoglobine ;
- la PL doit être réalisée si la cause du coma est inconnue et qu'il n'y a pas de preuve d'HIC évolutive.

Si la cause du coma n'est toujours pas identifiée, les examens complémentaires à réaliser en deuxième intention sont :

- dosage des acides aminés sanguins et urinaires, des acides organiques urinaires, acides lactique et pyruvique sériques ;
- osmolalité sanguine et calcul de l'osmolarité ;
- cultures bactériennes et virales, sérologies virales ;
- électroencéphalogramme ;
- IRM cérébrale.

Principales causes de coma chez l'enfant

HIC

En cas de signes d'HIC ou de signes neurologiques focaux, tous les types de processus intracrâniens doivent être considérés, tels qu'un œdème cérébral (méningite, méningo-encéphalite, traumatisme crânien), une hémorragie (malformation vasculaire cérébrale, hématome sous-dural signant un traumatisme), une hydrocéphalie (primaire ou secondaire) ou une masse intracrânienne (tumeur). Le nourrisson est à risque de développer des hémorragies intracérébrales et des hématomes sous-duraux lors de maltraitance (syndrome du bébé secoué).

Infection

Une cause infectieuse (méningite, méningo-encéphalite) doit être considérée en présence ou non de fièvre. L'anamnèse ou la présence de lésions cutanées évocatrices doit impérativement faire envisager une infection herpétique.

Troubles métaboliques

L'hypoglycémie, l'hyperammoniémie, un désordre acidobasique, une hyperlactatémie en dehors d'une hypoxie sévère, évoquent une affection métabolique acquise ou congénitale, particulièrement s'ils sont associés à des troubles moteurs symétriques, des myoclonies, un tremor ou des crises comitiales. En cas d'atteinte métabolique, les réflexes pupillaires sont habituellement conservés. En cas d'association à une insuffisance hépatocellulaire, le diagnostic d'hépatite fulminante doit être évoqué, ainsi que celui de syndrome de Reye. Ce dernier doit être évoqué devant l'association de troubles de conscience, d'une

insuffisance hépatocellulaire et d'une hyperammoniémie ne s'accompagnant pas d'ictère. L'anamnèse peut mettre en évidence des troubles digestifs et la prise d'aspirine ou une varicelle les jours précédents. Ce syndrome, rare, est souvent difficile à distinguer d'une décompensation d'une affection métabolique, notamment d'une anomalie congénitale du cycle de l'urée, dont la révélation peut être tardive (jusqu'à l'âge adulte). Son pronostic n'est pas tant lié à l'insuffisance hépatocellulaire qu'à l'HIC et au risque d'engagement cérébral.

Une acidocétose signant un diabète inaugural est une cause fréquente de coma chez l'enfant.

Intoxication

En règle générale, un coma « afébrile » doit faire évoquer, jusqu'à preuve du contraire, une intoxication médicamenteuse, et ce quel que soit l'âge de l'enfant. Dès lors, des recherches toxicologiques (incluant la méthadone) sont requises.

Prise en charge de l'enfant dans le coma

Prise en charge symptomatique

Il faut intuber les enfants ayant un score de Glasgow de 8 ou moins, même en l'absence de troubles hémodynamiques et même si la ventilation spontanée semble adéquate en raison de la faiblesse de protection des voies aériennes supérieures. La priorité va également à la stabilisation hémodynamique et au traitement d'une éventuelle HIC. Une hypoglycémie doit être suspectée et traitée rapidement (l'administration inutile de glucose est moins risquée que l'hypoglycémie non traitée).

Un traitement anticonvulsivant doit être entrepris en cas de convulsions.

Traitement étiologique

- **Méningite** : antibiotiques en fonction de l'âge et du germe probablement en cause.
- **Méningo-encéphalite** : acyclovir à la moindre suspicion d'encéphalite herpétique.
- **Acidocétose diabétique** : hydratation lente sans faire baisser trop vite l'osmolarité.
- **Hyponatrémie** : NaCl sous forme concentrée et apports hydriques à calculer selon la cause.
- **Hypoglycémie** : perfusion glucosée.
- **Intoxication médicamenteuse** : charbon activé ± lavage gastrique, et :
  – aspirine : diurèse forcée, bicarbonates ;
  – benzodiazépines : flumazénil ;
  – insecticides organophosphorés : atropine ;
  – méthanol, éthylène glycol : fomépizole ou éthanol 10 % ;
  – opiacés : naloxone.
- **Intoxication par le CO** : FiO_2 à 1 et oxygénothérapie hyperbare.
- **En cas d'hyperammoniémie ou de suspicion de désordres métaboliques**, l'enfant doit être transféré dans une unité de réanimation pédiatrique ayant la capacité d'effectuer une hémodiafiltration. Il est impératif de cesser tout apport exogène de protéines et d'apporter exclusivement des glucides par voie parentérale pour stopper tout catabolisme. Une hépatite fulminante requiert le transfert au plus tôt dans un centre de transplantation hépatique pédiatrique.

Médicaments et procédures

Voies aériennes

Administration d'oxygène

L'O_2 peut être administré de plusieurs manières. Chez l'enfant de moins de 3 mois, la cloche à O_2 (enceinte de Hood) n'est plus utilisée (il faut un débit gazeux d'au moins 6 $L.min^{-1}$ pour éviter le « *rebreathing* »). L'O_2 peut être administré par des lunettes nasales jusqu'à 3 $L.min^{-1}$. Au-delà de ce débit, l'O_2 peut être irritant et doit être humidifié ; l'administration est mieux tolérée avec un masque à oxygène simple ou à haute concentration.

Oxygénothérapie à haut débit (OHD)

L'OHD est un dispositif permettant d'administrer de l'O_2 réchauffé et humidifié à un débit supérieur au débit inspiratoire du patient. Le mécanisme d'action est multiple : l'OHD permet de réduire les résistances à l'écoulement de l'air dans l'hypopharynx et donc le travail respiratoire ; l'espace mort de l'hypopharynx est balayé, ce qui améliore la ventilation alvéolaire et la création d'une pression expiratoire positive améliore

les échanges gazeux. En outre, l'OHD permet une humidification optimale des gaz inspirés, ce qui facilite la clairance mucociliaire. Il existe différentes tailles de canules. Idéalement, la canule doit être d'un diamètre > 50 % de celui de la narine sans complètement obstruer celle-ci, avec un espace de 2 mm entre les canules et le septum. Le débit recommandé chez le nourrisson est > 2 L/kg/min et chez l'enfant > 6 L/min (ou 1 L/kg/min). L'idéal est de toujours utiliser une valve de surpression sur le circuit.

Canules oro- et nasopharyngées

Chez l'enfant somnolent ou inconscient, les voies aériennes peuvent s'obstruer à cause de multiples facteurs : flexion du cou, déplacement postérieur de la langue, relâchement de la mâchoire, collapsus de l'hypopharynx. Les canules oro- et nasopharyngées sont utiles pour dégager les voies respiratoires dans ces circonstances.

La longueur de la canule *oropharyngée* (Guedel 000 à 4) doit être égale à la distance entre le coin de la bouche et l'angle mandibulaire. Chez le nourrisson, la canule doit être insérée avec le côté concave vers le bas à l'aide d'un abaisse-langue, ce qui permet la visualisation de l'oropharynx et un contrôle du placement. Chez l'enfant, la technique d'insertion utilisée chez l'adulte est acceptable. La canule oropharyngée ne doit être utilisée que chez le patient inconscient, si les manœuvres de base pour dégager les voies aériennes n'ont pas réussi.

La canule *nasopharyngée* peut être utilisée chez le patient conscient ou inconscient. La longueur de la canule (12 F à 36 F) est égale à la distance entre le bout du nez et le tragus de l'oreille. La canule doit être lubrifiée avant d'être posée. Les sécrétions et débris dans la canule doivent être aspirés fréquemment.

Ventilation au masque

La ventilation au masque doit tenir compte des particularités anatomiques de l'enfant. Chez le nourrisson, la position neutre est la meilleure pour ouvrir les voies aériennes, deux doigts servant à soulever la mandibule. L'hyperextension de la tête aggrave l'obstruction des voies aériennes. Chez le grand enfant, comme chez l'adulte, l'hyperextension de la tête est nécessaire pour aligner les voies aériennes. En pratique, il faut chercher la position de la tête et du cou permettant d'avoir la ventilation la plus efficace possible. Le masque doit être adapté à la taille de l'enfant, le ballon autogonflable de 500 mL est à réserver à l'enfant de moins de 10 kg, celui de 1,5 L (ballon pour adulte) convenant au-delà.

Sondes endotrachéales

Chez le nouveau-né, on choisit de préférence une sonde sans ballonnet. Chez l'enfant de moins de 8 ans, l'anneau cricoïdien étroit agit comme « ballonnet » naturel et l'emploi d'une sonde à ballonnet n'est pas toujours indispensable, sauf en cas de compliance pulmonaire altérée, de résistances élevées des voies aériennes ou de risque majeur d'inhalation. Il n'y a pas de contre-indication à utiliser des sondes à ballonnet chez l'enfant et le nourrisson ; elles ne provoquent pas davantage de lésions trachéales, sous réserve que la pression du ballonnet soit surveillée au moins toutes les 8 h et ne dépasse pas 20 mmHg.

Le choix du tube endotrachéal dépend de la taille de l'enfant. Si l'enfant est intubé par voie nasotrachéale, c'est la dimension de la trachée en regard de la glotte qui limite la taille de la sonde et non pas la dimension de la narine, comme cela peut être le cas chez l'adulte (Tableau 360.10).

Tableau 360.10

Diamètre du tube endotrachéal en fonction de l'âge.

Âge de l'enfant	Diamètre interne du tube endotrachéal
Nourrisson à terme	3,0 à 3,5
Nourrisson < 1 an	4,0 à 4,5
Enfant au-delà de 1 an	$4 + \frac{\text{âge (années)}}{4}$ (ou ± diamètre du 5e doigt de la main)

Pour estimer la longueur du tube en cm, on peut utiliser les formules suivantes :

- voie orale :

$$12 + \frac{\text{âge (années)}}{2}$$

- voie nasale :

$$15 + \frac{\text{âge (années)}}{2} \left(\begin{array}{l} \text{ou diamètre de la} \\ \text{sonde} \times 3 + 1 \text{ ou } 2 \end{array} \right)$$

Laryngoscopes

Il y a deux types de lames : les lames droites et les lames courbes. Le choix dépend de l'expérience du réanimateur, mais on préfère généralement utiliser les lames droites chez les nourrissons de moins de 1 an, conçues pour charger l'épiglotte et améliorer l'exposition de l'étage glottique.

Intubation

Comme pour la ventilation au masque, la position de la tête de l'enfant conditionne l'exposition laryngée. La tête du nourrisson doit être maintenue en position neutre, car l'hyperextension est obstructive et gêne le franchissement de l'étage glottique.

L'administration préventive d'atropine prévient la bradycardie réflexe fréquente chez le petit enfant. Sauf chez l'enfant en arrêt cardiorespiratoire, la préoxygénation durant au moins 3 min est nécessaire, étant donné la moindre réserve de l'enfant. La surveillance de la SpO_2 durant l'intubation permet d'interrompre la manœuvre et de reprendre une ventilation au masque, l'hypoxie profonde pouvant rapidement entraîner une bradycardie extrême.

La manœuvre de Sellick, controversée en pédiatrie, permet d'une part de comprimer l'œsophage et donc d'éviter la distension gastrique, et d'autre part d'optimiser l'exposition de la glotte. Elle est également utile chez l'enfant qui n'est pas à jeun, et doit être exercée avant de débuter la ventilation au masque.

Masque laryngé

Le masque laryngé est parfois utilisé, soit au bloc opératoire pour éviter l'intubation, soit lorsque l'intubation est difficile. Il faut insérer le masque, l'ouverture orientée vers la langue, jusqu'à ce qu'il bute sur le pharynx. Chez l'enfant, le passage de l'oropharynx est parfois difficile. L'introduction peut aussi être réalisée le masque partiellement gonflé, l'ouverture du masque étant orientée vers le palais, puis en réalisant une rotation à 180° pour amener l'ouverture face au larynx.

Abords vasculaires

Cathéters intraveineux périphériques (Tableau 360.11)

Tableau 360.11

Cathéters intraveineux en fonction de l'âge.

Âge	Calibre	Longueur
0-2 mois	24 G	15-19 mm
> 2-6 mois	22 G	25 mm
> 6 ans	20 G	25-32 mm
–	18 G	32-44 mm
–	16 G	32-57 mm
–	14 G	32-57 mm
G : Gauge. Ex. : 22 G = 0,7 à 0,9 mm ; 18 G = 1,1 à 1,3 mm.		

Les veines périphériques les plus accessibles chez l'enfant sont à la face dorsale de la main, au poignet (veine céphalique), au pli du coude, à la face latérale interne (saphène interne) et externe de la cheville, la jugulaire externe. Le remplissage s'effectue par « bolus » aussi vite que la voie veineuse le permet. Il faut dans ce cas préférer les cathéters courts.

Voie intra-osseuse

La voie intra-osseuse est la voie d'abord recommandée chez l'enfant de moins de 6 ans en situation d'arrêt cardiorespiratoire, plus généralement dans toutes les situations nécessitant un abord vasculaire en urgence (Tableau 360.12).

Tableau 360.12

Repères anatomiques d'insertion permettant d'éviter le cartilage de croissance des os longs.

Âge	Repères anatomiques
< 6 ans	Tibia proximal : face antéro-interne, 2-3 cm sous la tubérosité tibiale Tibia distal : surface plane, 3 cm au-dessus de la malléole interne
> 6 ans	Tibia distal Fémur distal : face latérale, 3 cm au-dessus du condyle externe Humérus proximal

Il existe des trocarts spéciaux ainsi que des systèmes de mise en place (perceuse) qui améliorent le taux de succès de la technique ; dans tous les cas, le calibre à choisir est le suivant :

- avant l'âge de 18 mois : 18-20 G ;
- après 18 mois : 16 G.

En l'absence de trocarts spéciaux, on peut utiliser un trocart à médullogramme, voire une aiguille à PL.

Voies d'abord centrales (Tableau 360.13)

Tableau 360.13

Calibres des cathéters centraux pédiatriques.

Âge	Calibre externe	Nombre de lumières	Calibre interne	Longueur (cm)
< 1 mois	–	Une	24 G	9
> 1 mois	–	Une	20 G	12,7
2-6 ans	–	Une	18 G	20
1-2 ans	4 F	Deux	22 G × 2	8
0-12 mois	–	Deux	22 G × 2	13
< 3 mois	–	Deux	22 G × 2	5
2-6 ans	5 F	Deux	18 G + 20 G	13
2-6 ans	5,5 F	Trois	20 G + 22 G × 2	8
2-6 ans	–	Trois	20 G + 22 G × 2	13
> 6 ans	7 F	Deux	14 G + 18 G	16
> 6 ans	–	Trois	16 G + 18 G × 2	20
F : égal à 3 fois le diamètre extérieur en mm (ex. : 1 F = 1/3 mm ; 5 F = 1,66 mm).				

Sites d'insertion des voies d'abord centrales

En pédiatrie, comme chez l'adulte, les sites les plus utilisés sont les veines jugulaires internes, sous-clavières et fémorales. Le site est choisi en fonction de l'état du patient et des préférences du réanimateur. Le repérage par échoguidage rend la technique plus aisée et est aujourd'hui recommandé.

Cathéters centraux par voie périphérique

Les voies veineuses centrales insérées par voie périphérique (VVCIP) sont très fréquemment utilisées en pédiatrie. Elles permettent d'avoir un accès central stable tout en préservant et en évitant de traumatiser les abords centraux « classiques » chez des patients susceptibles d'avoir besoin de ce type d'accès veineux ultérieurement. Elles sont surtout indiquées pour les accès veineux difficiles et en réanimation, chez les patients stables qui vont nécessiter un accès veineux central prolongé. Les cathéters utilisés sont en polyuréthane ; ils sont à simple lumière (2 F, 3,5 F, 4 F ou 5 F) ou à double lumière (5 F). Il y a deux principales méthodes d'insertion : au lit du malade et sous guidance radiologique.

Cathétérisme artériel

Il n'y a pas de contre-indication absolue à la mise en place d'un cathéter artériel, notamment radial (en prenant les mêmes précautions que chez l'adulte). Cependant, cette manœuvre n'est indiquée que si les avantages par rapport à d'autres procédés moins invasifs en justifient les risques. Le calibre recommandé en fonction de l'âge est le suivant :

- nourrisson de moins de 3 mois : 24 G ;
- de 3 mois à 12 ans : 22 G ;
- plus de 12 ans : 20 G.

Médicaments

Particularités pharmacocinétiques

La prescription de médicaments dépourvus d'autorisation de mise sur le marché (AMM) spécifique pédiatrique est estimée à 90 % en réanimation, 67 % à l'hôpital et 22 % en pratique de ville. Ceci s'explique par l'étroitesse du marché pédiatrique et les difficultés techniques d'évaluation et d'application de la loi portant sur la protection des personnes.

Les modifications les plus étudiées sont d'ordre pharmacocinétique. Elles rendent compte des différences de schéma posologique (dose unitaire rapportée au poids, espacement des doses, voie d'administration)

entre les enfants et les adultes. Elles portent sur toutes les grandes étapes du devenir des médicaments dans l'organisme : résorption, distribution, métabolisme et élimination.

Les particularités pharmacocinétiques pédiatriques imposent une adaptation posologique et une surveillance des concentrations plasmatiques des médicaments à index thérapeutique étroit (aminoglucosides, vancomycine, caféine). Les posologies sont exprimées en poids ou en surface corporelle. Elles varient en fonction des différentes tranches d'âge. Les tranches d'âge classiquement individualisées sont : les prématurés, les nouveau-nés de moins de 7 jours et de 8 à 30 jours, les nourrissons de 1 mois à 2 ans, les enfants de 2 à 7 ans et de 8 ans à la puberté.

Chez le nourrisson et le jeune enfant (au-delà de 1 mois et jusqu'à 2 ans), le métabolisme est accéléré et le volume de distribution est plus grand, les doses unitaires sont plus élevées et l'intervalle de dose plus court que chez l'adulte.

Pour adapter les posologies en cas d'insuffisance rénale, il suffit de multiplier les doses habituelles par le facteur (clairance créatinine/100) ou de multiplier l'intervalle habituel par le facteur inverse (100/clairance créatinine), la clairance de la créatinine étant exprimée en $mL.min^{-1}/1{,}73\ m^2$. Cette formule est applicable si l'essentiel du médicament est éliminé par le rein (> 85 %). Dans le cas contraire, il faut utiliser la formule pour la partie éliminée par le rein puis additionner le résultat à la part non éliminée par le rein.

Les principaux médicaments de l'urgence figurent dans les tableaux 360.14 à 360.17.

Tableau 360.14

Posologie et caractéristiques des médicaments de la sédation-analgésie.

Médicaments de la sédation-analgésie	Posologie	Commentaires
Paracétamol : Perfalgan®	15 $mg.kg^{-1}$/6 h chez le nourrisson de plus de 44 semaines d'aménorrhée et l'enfant	Index thérapeutique élevé Peu de contre-indications
Morphine 1 mL = 1 mg	0,5 à 2 $mg.kg^{-1}.j^{-1}$	Faible coût Nécessite un état hémodynamique stable
Sufentanil 10 mL = 50 mcg ou 5 mL = 250 mcg	Dose de charge : 0,1 à 0,2 $mcg.kg^{-1}$ Dose d'entretien : 0,1 $mcg.kg^{-1}.h^{-1}$ à 0,5 $mcg.kg^{-1}.h^{-1}$	Mieux toléré sur le plan hémodynamique Risque de rigidité musculaire
Kétamine	Dose de charge : 0,5 à 2 $mg.kg^{-1}$ Dose d'entretien : 2 à 5 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$	
Midazolam : Hypnovel® 1 mL = 1 mg ou 1 mL = 5 mg	Dose de charge : 0,02 à 0,1 $mg.kg^{-1}$ Dose d'entretien : 0,02 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$ à 0,4 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$	

Tableau 360.15

Posologie et caractéristiques des catécholamines.

Catécholamines	Dilution (débit de perfusion en $mL.h^{-1}$)	Posologie
Noradrénaline : 4 mL = 8 mg Adrénaline : 1 mL = 1 mg	1 mg dans 50 mL [= Poids (kg)/3 soit 0,1 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$]	0,01 à 5 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$ 0,1 à 1 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$
Dobutamine : 20 mL = 250 mg Dopamine : 10 mL = 50 mg	50 mg dans 50 mL [= Poids (kg)/3 soit 5 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$]	0,5 à 20 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$ 1 à 20 $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$

Tableau 360.16

Posologie et caractéristiques des inhibiteurs des phosphodiestérases.

Inhibiteurs des phosphodiestérases	Posologie	Commentaires
Milrinone : Corotrope® 10 mg = 10 mL	Dose de charge : 50 mcg.kg^{-1} sur 15 min Dose d'entretien : 0,25-0,75 mcg.kg^{-1}.min^{-1}	À préférer à l'amrinone car moins d'effets secondaires

Tableau 360.17

Posologie et caractéristiques des anticonvulsivants.

Anticonvulsivants	Posologie	Commentaires
Diazépam : Valium® 2 mL = 10 mg	0,5 mg.kg^{-1} en IR, 0,3 mg.kg^{-1} en IV sans dépasser 10 mg (ou 5 mg si âge < 5 ans)	Traitement de première intention
Clonazépam Rivotril® 1 mL = 1 mg	Dose de charge : 0,02-0,1 mg.kg^{-1} (max. : 1 mg) Dose à renouveler toutes les 6 h	Traitement de première intention
Midazolam : Hypnovel®	Dose de charge : 0,15-0,2 mg.kg^{-1} (max. : 5 mg) puis 0,05 mg.kg^{-1} toutes les 5 min jusqu'à arrêt des crises Dose d'entretien : 2 à 20 mcg.kg^{-1}.min^{-1} en perfusion continue (augmentation par palier de 1 mcg.kg^{-1}.min^{-1})	Traitement de deuxième intention proposé comme alternative au pentobarbital, en réanimation
Phénytoïne : Dilantin® 5 mL = 250 mg Fosphénytoïne : Prodilantin® 10 mL = 750 mg	Dose de charge : 15-20 mg.kg^{-1} IVL Dose d'entretien à H12 selon dilantinémie à H4 : < 1 an : 5 mg.kg^{-1}/8 h > 1 an : 5 mg.kg^{-1}/12 h	Traitement de deuxième intention Fosphénytoïne hydrosoluble et dépourvue de propylène glycol
Phénobarbital : Gardénal® 2 mL = 40 mg 4 mL = 250 mg	Dose de charge : 15-20 mg.kg^{-1} Dose d'entretien : 3-5 mg.kg^{-1}/24 h	Traitement de deuxième intention
Pentobarbital : Thiopental®	Dose de charge : de 2 à 5 mg.kg^{-1} Dose d'entretien : de 3 à 5 mg.kg^{-1}.h^{-1}	Traitement de dernière intention sous surveillance de l'électroencéphalogramme et en réanimation

Références

[1] Lacroix J., Gauthier M., Hubert P., et al. Urgences et soins intensifs pédiatriques. In: *Éditions du CHU Sainte-Justine et Masson.* 2e éd 2007.

[2] Chéron G. *Urgences pédiatriques, 4e édition.* Paris: Elsevier Masson; 2013.

[3] Paut O., Orliaguet G. *Réanimation pédiatrique.* Paris: Springer-Verlag France; 2013.

[4] Biarent D., Leclerc F., Diependaele J.F. Réanimation néonatale et pédiatrique. In: *European Resuscitation Council Ed.* 4e édition 2010.

* Références pour l'ensemble de ce chapitre [1–4].

V - Management D'Un Service De Réanimation Et Enseignement

CHAPITRE 361

Indices et scores de gravité. Indices de défaillance viscérale et valeur pronostique

I. Ouanes; B. Misset; J.-R. Le Gall

Introduction

Les indices de gravité, créés depuis le début des années quatre-vingt, principalement pour évaluer la sévérité des pathologies, sont largement utilisés en réanimation et en soins intensifs. Ce chapitre a pour but de faire le point sur les objectifs et la méthodologie utilisés, sur la classification et la description des principaux indices publiés, et sur leur utilisation pratique.

Objectifs

L'objectif des scores de gravité est de faciliter et d'homogénéiser la description des patients. Leur utilisation dans les essais thérapeutiques est destinée à vérifier l'homogénéité des groupes de patients, ou à comparer la mortalité prédite et observée dans les deux groupes. Cette dernière méthode fort séduisante n'a jamais fait preuve de robustesse dans des essais successifs. En effet, depuis 1985, on a proposé de juger la performance des unités en fonction du rapport mortalité observée/mortalité prédite, dénommée *standard mortality ratio* (SMR) ou taux de mortalité standard (TMS). Cependant, ce rapport dépend beaucoup de l'éventail des diagnostics (ou *case mix*) dans le résultat obtenu et cet indicateur ne peut pas être utilisé seul. Enfin, en France, le score SAPS II est utilisé dans le codage des séjours pour décrire les patients de réanimation dans la base de données du PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) qui sert à établir le tarif du séjour hospitalier.

Plus récemment des scores ont été développés à la sortie de réanimation afin de prédire la survenue d'événement tel que le décès ou la réadmission précoces. Les études évaluant ces différents scores et indices se multiplient, en dépit des critiques concernant leurs performances, car c'est le seul outil mesurant la gravité dont on dispose. Les indices de défaillance viscérale sont utilisables pour affiner le jugement des performances et parfois pour mesurer la morbidité en réanimation.

Méthodologie

Il faut distinguer indice de gravité et modèle de probabilité de décès. Un indice de gravité est un nombre qui cote la sévérité de la maladie aiguë ; un modèle de probabilité est une équation qui prend en compte le score de gravité et qui propose une probabilité de décès exprimée en pourcentage. Il y a deux façons de construire un indice de gravité : soit par consensus d'experts, soit par méthode statistique objective. Les indices de gravité prennent habituellement en compte des variables recueillies pendant le premier jour d'hospitalisation. Les indices de défaillances viscérales peuvent être recueillis tous les jours.

Avant de construire un indice de gravité, la question suivante se pose : de quoi dépend le pronostic en réanimation ? Si l'on s'en tient aux variables du premier jour on peut les classer en variables chroniques et en variables aiguës. Les variables chroniques sont l'âge et les maladies chroniques antérieures. Les variables aiguës sont les désordres physiologiques ou les dysfonctions viscérales et la maladie aiguë. S'y ajoute le biais du temps passé (*lead time bias*) qui prend en compte la provenance du patient. L'âge joue toujours un rôle défavorable, et se trouve inclus dans pratiquement tous les scores de gravité. C'est surtout après 40 ans que l'âge intervient en diminuant les réserves physiologiques et l'immunocompétence. L'état de santé

antérieur peut être apprécié de différentes façons. Dans un premier système préconisé par Knaus, l'état de santé des patients était classé en A, B, C ou D selon la mobilité, allant de normale (A) à « grabataire » ou « vivant dans une institution » (D). Cependant ce système était trop approximatif pour être conservé. Ultérieurement il a semblé préférable de prendre en compte les comorbidités, c'est-à-dire les maladies chroniques antérieures à l'épisode aigu qui a conduit le patient en réanimation. Les comorbidités les plus déterminantes dans l'aggravation du pronostic ont été mises dans le nouveau score SAPS II : il s'agit du sida, des hémopathies malignes et des cancers métastasés. Dans les deux derniers cas, si le patient est en rémission depuis plus de cinq ans la comorbidité n'intervient pas. Dans la nouvelle génération d'indices de sévérité (SAPS II, SAPS III, MPM II, APACHE III, APACHE IV…) c'est par régression logistique, c'est-à-dire par une méthode statistique objective, que chaque variable est sélectionnée et le nombre de points attribués. La nouvelle génération d'indices est plus scientifique et plus fiable que la première, à condition que les données soient recueillies correctement. Plusieurs indices de défaillance viscérale sont subjectifs : l'*organ system failure* (OSF), le *sequential organ failure assessment* (SOFA), et deux sont objectifs : le *multiple dysfunction organ system* (MDOS) de John Marshall, construit d'après les données de la littérature à partir de systèmes subjectifs et validés sur des patients uniquement chirurgicaux, et le *logistic organ dysfunction* (LOD) construit sur plus de 10 000 patients à la fois médicaux et chirurgicaux, par régression logistique. La maladie aiguë est quelquefois appelée « diagnostic principal » pour être utilisé comme tel dans le système du PMSI pour la tarification du séjour. Cependant, ce terme prête à confusion. Pour certains le diagnostic principal est la raison d'admission (par exemple insuffisance respiratoire aiguë) pour d'autres c'est la maladie aiguë elle-même (par exemple pneumonie à pneumocoque). Dans certains scores de sévérité (MPM II et surtout APACHE III) le « diagnostic principal » a un poids important. Cependant choisir un diagnostic principal pour un patient de réanimation n'est souvent pas évident. Ainsi un patient hospitalisé pour un syndrome de défaillance respiratoire aiguë (SDRA) compliquant une péritonite sera classé SDRA par certains et péritonite par d'autres.

Classification

Par convention, les indices du premier jour sont calculés pendant les vingt-quatre premières heures de réanimation. Les variables recueillies avant l'entrée en réanimation (par exemple aux urgences) ne sont pas prises en compte. Les indices de défaillance viscérale peuvent être recueillis plusieurs fois. Ces indices répétitifs ont pour but d'objectiver le degré de morbidité du patient chaque jour. Certains de ces indices ont été testés comme les indices classiques par les méthodes de discrimination et d'étalonnage mais seulement le premier jour. Il n'y a pas de modèle publié simple qui donne le risque de décès jour par jour. Cependant le système MPM propose des modèles pour le premier, le deuxième et le troisième jour.

Le tableau 361.1 montre la classification des principaux indices.

Tableau 361.1

Classification des principaux indices publiés pour le patient de réanimation adulte.

		Indice	Modèle de probabilité
Indices du 1er jour		SAPS I APACHE II	Non Oui
		SAPS II APACHE III APACHE IV MPM II MPM0 III LOD	Oui Oui Oui Oui Oui Oui
Indices pendant le séjour		OSF ODIN MOSF SOFA LOD	Non Oui Oui Non Oui
Indices à la fin de séjour		SWIFT MIR	Oui Oui

Description des principaux indices utilisés

Indices de première génération

Les indices de première génération sont des indices subjectifs créés par un groupe d'experts. Les deux principaux indices sont l'indice de gravité simplifié n° 1 (IGS I, ou SAPS I pour *simplified acute physiologic score*) et *l'acute physiology and chronic health evaluation* II (APACHE II).

L'IGS I ou SAPS I

L'indice de gravité simplifié 1 (IGS I) [1] comprend quatorze paramètres cliniques et/ou biologiques dont l'âge. Chaque paramètre est coté de 0 à 4 selon son degré d'anormalité. Les valeurs à retenir pour chacun des quatorze paramètres sont les plus anormales observées durant les vingt-quatre premières heures (tableau 361.2).

Tableau 361.2

Indice de gravité simplifié (IGS I) unités internationales [1].

	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Âge (ans)					≤ 45	46-55	56-65	66-75	> 75
Rythme cardiaque (bpm)	≥ 180	140/179	110/139		70/109		55/69	40/54	< 40
Pression systolique (mmHg)	≥ 190		150/189		80/149		55/79		< 55
Température (°C)	≥ 41	39,0/40,9		38,5/ 38,9	36,0/ 38,4	34,0/35,9	32,0/33,9	30,0/31,9	< 30,0
Rythme respiratoire (spontané) ou ventilation (ou CPAP)	≥ 50	35/49		25/34	12/24	10/11	6/9	Oui	< 6
Diurèse (1/24 h)			≥ 5,00	3,50/ 4,99	0,70/ 3,49		0,50/0,69	0,20/0,49	< 0,20
Urée (mmol.L^{-1})	≥ 55,0	36,0/54,9	29,0/35,9	7,5/28,9	3,5/7,4	< 3,5			
Hématocrite (%)	≥ 60,0		50,0/59,9	46,0/ 49,9	30,0/ 45,9		20,0/29,9		< 20,0
Globules blancs (milliers/mm^3)	≥ 40,0		20,0/39,9	15,0/ 19,9	3,0/14,9		1,0/2,9		< 1,0
Glycémie (mmol.L^{-1})	≥ 44,5	27,8/44,4		14,0/ 27,7	3,9/13,9		2,8/3,8	1,6/2,7	< 1,6
Kaliémie (mEq.L^{-1})	≥ 7,0	6,0/6,9		5,5/5,9	3,5/5,4	3,0/3,4	2,5/2,9		< 2,5
Natrémie (mEq.L^{-1})	≥ 180	161/179	156/160	151/155	130/150		120/129	110/119	< 110
HCO_3 (mEq.L^{-1})		≥ 40,0		30,0/ 39,9	20,0/ 29,9	10,0/19,9		5,0/9,9	< 5,0
Score de Glasgow					13/15	10/12	7/9	4/6	3

L'APACHE II

Le score APACHE II est une simplification du système APACHE publié en 1985 par Knaus *et al.* [2]. Il comprend trois parties (tableau 361.3) : variables physiologiques; âge ; état de santé chronique.

Tableau 361.3

Indice APACHE II [2].

A. Les 12 variables	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Température centrale (°C)	≥ 41	39/40,9		38,5/ 38,9	36/38,4	34/35,9	32/33,9	30/31,9	< 30
PA moyenne (mmHg)	≥ 160	130/159	110/129		70/109		50/69		< 50
Fréquence cardiaque (c/ mn)	≥ 180	140/179	110/139		70/109		55/69	40/54	< 40
Fréquence respiratoire (c/mn)	≥ 50	35/49		25/34	12/24	11/10	6/9		< 6
Oxygénation (mmHg) si FiO_2> 0,5 : (A-a) DO_2[1] si FiO_2< 0,5 : PaO_2	≥ 500	350-499	200-349		200				
> 70	61-70		55-60	< 55					
pH artériel	≥ 7,7	7/6/7,69		7/5/7,69	7/33/ 7,49		7/25/ 7,32	7/15/ 7,24	< 7,15
Natrémie (mmol.L^{-1})	≥ 180	161/179	156/160	151/155	130/150		120/129	110/119	< 1,10
Kaliémie (mmol.L^{-1})	≥ 7,0	6/6,9		5/5/5,9	3/5/5,4	3/3,4	2/5/2,9		< 2,5
Créatininémie (mmol.L^{-1}) (doubler les points en cas d'insuffisance rénale aiguë)	≥ 318	180/317	136/179		54/135				< 54
Hématocrite (%)	≥ 60		50/50,9	46/49,9	30/45,9		20/20,9		< 20
Leucotyose (5 1 000/ mm^3)	≥ 40		20/39,9	15/19,9	3/14,9		1/2,9		< 1
HCO_3 (mmol.L^{-1}) (si pH non disponible)	≥ 52	41/51,9		32/40,9	22/31,9		18/21,9	15/17,9	< 15
Score de Glasgow Points = 15 – score de Glasgow actuel									
B. Âge									
≤ 44 ans	0								
45-54 ans	2								
55-64 ans	3								
65-74 ans	5								
≥ 75 ans	6								
C. État de santé chronique									
Le score APACHE est égal à la somme de A + B + C									

1. (A–a) DO_2 = (713 x FiO_2 – PaO_2 – $PaCO_2$).

2. IRA : insuffisance rénale aiguë (A = points des variables + B = points pour l'âge + C = points pour l'état de santé chronique).

Calcul du score

Variables physiologiques

Elles sont relevées après 24 heures d'hospitalisation en réanimation. Les variables les plus pathologiques sont prises en compte. Quelques différences existent avec l'IGS :

- la pression artérielle moyenne (et non pas systolique) est notée ;
- la fréquence respiratoire est notée, que le malade soit ventilé ou non ;
- le calcul de l'oxygénation varie selon la FiO_2. Si la FiO_2 est supérieure ou égale à 0,5, la différence alvéolo-interstitielle en oxygène (A-a) DO_2 est notée. Si la FiO_2 est supérieure à 0,5, la PaO_2 est prise en compte ;
- le pH artériel est noté ;
- la créatinine est prise en compte (et non pas l'urée sanguine). Les points pour la créatinine sont doublés s'il s'agit d'une insuffisance rénale aiguë ;
- si les gaz du sang artériel ne sont pas analysés, le taux sérique veineux de est pris en compte.

Points pour l'âge

Ils sont également différents de ceux de l'IGS allant de zéro (moins de 44 ans) à six (plus de 75 ans).

Points pour l'état de santé chronique

Ils sont comptés différemment selon que le patient est médical ou chirurgical non programmé (on ajoute alors 5 points si le patient a une maladie chronique) ou que le patient est chirurgical programmé (on ajoute alors 2 points en cas de maladie chronique). Les définitions des maladies chroniques sont les suivantes :

- maladie hépatique : cirrhose prouvée par biopsie, hypertension portale documentée, épisodes d'hémorragie gastro-intestinale haute par hypertension portale, épisodes d'encéphalopathie ou de coma hépatique ;
- maladie cardio-vasculaire : classe 4 de la New York Heart Association (insuffisance cardiaque sévère invalidante) ;
- maladie respiratoire : maladie restrictive obstructive ou vasculaire réduisant sévèrement l'exercice physique (incapacité à monter un escalier ou faire les travaux ménagers), hypoxie ou hypercapnie chronique documentée, polycytémie secondaire, hypertension artérielle pulmonaire sévère (supérieure à 40 mmHg) ou dépendance respiratoire ;
- maladie rénale : sous hémodialyse chronique ;
- immunodépression : patient sous traitement immunosuppresseur, chimiothérapie, radiothérapie, stéroïdes au long cours à haute dose, maladie préalable telle que leucémie, lymphome, SIDA.

Calcul du risque de décès hospitalier

Le risque de décès hospitalier peut ensuite être calculé : $\ln(R/1-R) = -3{,}517 + (\text{score} \times 0{,}146) + (6{,}03$ si malade chirurgical urgent$) +$ (poids par diagnostic) La liste des diagnostics est donnée en annexe dans l'article princeps.

Indices de seconde génération

Les indices de seconde génération, c'est-à-dire construits par régression logistique, sont les suivants : l'APACHE III, le MPM II et le SAPS II.

APACHE III

L'APACHE III publié en 1991 s'appuie sur l'étude de 17 440 patients hospitalisés en réanimation ou unité de soins intensifs (USI) [3]. Les critères d'évaluation ont été reconsidérés et portés à vingt. Cette version III permet en tenant compte du score, de la catégorie de la pathologie et du lieu de prise en charge avant l'admission en réanimation, d'estimer le risque individuel de mortalité.

L'APACHE III est un système de classification fondé sur un total de points attribués :

- à chaque écart de la normale de dix-sept données physiologiques objectives relevé dans l'USI, cotation de 0 à 23 points dans l'ordre croissant d'anomalie ;
- à l'état neurologique, jugé sur différents critères, cotation de 0 à 48 ;
- la somme de ces deux cotations correspond au SPA (Score Physiologique pendant la phase Aiguë), cotation de 10 à 252 ;
- à l'âge du malade, cotation de 0 à 24 ;
- à l'état de santé, antérieur à son admission dans l'USI, cotation de 0 à 23, en fonction de la pathologie sous-jacente préexistante. Le score total est la somme des trois cotations : physiologie, âge et comorbidité. Il varie de 0 à 299. L'APACHE III est un système lourd, en adhérant à la base de données fondée par les auteurs de ce score. L'accès à cette base de données et le calcul du score sont payant. Ce score est surtout utilisé aux États-Unis.

MPM II

MPM signifie modèle de probabilité de mortalité [4]. Ce système publié par Lemeshow *et al.* est différent en ce sens qu'il ne donne pas un indice mais directement une probabilité de mortalité. Trois systèmes sont proposés selon que les variables sont recueillies à l'entrée en réanimation (MPM0), dans les premières 24 heures (MPM24) ou les jours suivants (MPM48, MPM72). Ce système est peu utilisé en France.

IGS II ou SAPS II

L'indice de gravité simplifié II (IGS II) [5] a été établi à partir d'une base de données européenne et nord-américaine de 13 152 patients. Il comporte d'une part un score allant théoriquement de 0 à 194 (tableau 361.4), et un risque de décès hospitalier donné par une équation de régression logistique. Son utilisation est obligatoire en France pour décrire les patients dans le PMSI.

Tableau 361.4

IGS II [5].

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Âge												< 40						40-59				60-69	70-74	75-79		≥ 80
FC (bpm)				< 40							40-69	70-119				120-159		≥ 160								
TA systolique (mmHg)		< 70						70-99				100-199		≥ 200												
Température (°C)												< 39°			≥ 39°											
PaO_2/FiO_2 (mmHg)																										
seulement si VM ou CPAP																										
< 100																										
100-199																										
≥ 200																										
Diurèse ($l.j^{-1}$)			< 0,500						0,500-0,999			≥ 1,000														
Urée ($mmol.L^{-1}$)																										
($g.L^{-1}$)												< 10,0														
< 0,60					10,0-29,9																					
0,60-1,79				≥ 30,0																						
≥ 1,80																										
Globules blancs			< 1,0									10-19,9			≥ 20,0											
Kaliémie ($mEq.L^{-1}$)										< 3,0		3,0-4,9			≥ 5,0											
Natrémie ($mEq.L^{-1}$)								< 125				125-144	≥ 145													
HCO_3 ($mEq.L^{-1}$)							< 15			15-19		≥ 20														
Bilirubine ($mmol.L^{-1}$)																										
Si jaunisse ($mg.L^{-1}$)												< 68,4														
< 40,0				68,4-102,5																						
40,0-59,9				≥ 102,6																						
≥ 60,0																										
Score de Glasgow (Pts)																										
(Points)	< 6	6-8				9-10	11-13					14-15														
Maladies chroniques																				Cancer métastasé	Hémopathie maligne				SIDA	
Type d'admission												Chirurgie programmée.					Médecine.		Chirurgie non programmée							

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Somme des points																										
																			TOTAL IGS II :				Points			

Calcul du score

Le score IGS II inclut dix-sept variables, douze variables physiologiques, l'âge, le type d'admission, et trois maladies chroniques sous-jacentes. Comme l'IGS I, il est calculé à la 24e heure en prenant les plus mauvaises valeurs des différentes variables relevées pendant cette période. Seules les anomalies observées après l'admission en réanimation sont prises en compte. Les définitions des variables de l'IGS II sont les suivantes.

Âge

Il faut prendre en compte l'âge du patient en années selon le dernier anniversaire.

Fréquence cardiaque

Il faut prendre la valeur de fréquence cardiaque la plus défavorable qu'il s'agisse de tachycardie ou de bradycardie. Si le rythme a varié de l'arrêt cardiaque (11 points) à la tachycardie (7 points), compter onze points.

Pression artérielle systolique

Pour la pression systolique, on utilise la même méthode que pour le rythme cardiaque. Si la pression a varié de 60 à 195 mmHg, compter treize points (correspondant à une PAS de 60 mmHg).

Température centrale

Pour la température centrale on tient compte de la température la plus élevée en degrés centigrades.

PaO_2/FiO_2

Si le malade est ventilé qu'il soit intubé ou non (ventilation non invasive) ou sous CPAP, prendre la valeur la plus basse du rapport. Compter 0 point si le patient n'est ni ventilé ni sous CPAP.

Débit urinaire

Si le patient reste moins de 24 heures, noter la diurèse totale observée pendant la durée du séjour et extrapoler la diurèse des 24 heures (exemple : 1 L en 8 h correspond à 3 L en 24 h).

Urée sanguine

Pour l'urée sanguine on prend la valeur la plus élevée en $mmol.L^{-1}$ ou $g.L^{-1}$.

Globules blancs

Il faut prendre la valeur la plus anormale (haute ou basse) et diviser les chiffres donnés par mille (par exemple, 22 000 blancs : 22 ; 900 blancs : 0,9).

Kaliémie

Il faut prendre la valeur la plus anormale (haute ou basse) en $mEq.L^{-1}$ selon l'échelle de score.

Bicarbonatémie

Pour la bicarbonatémie, il faut prendre la valeur la plus basse en $mEq.L^{-1}$. Bilirubine Il faut prendre la valeur la plus haute en $\mu mol.L^{-1}$ ou $mg.L^{-1}$ (uniquement chez les patients ictériques). Si le patient n'est plus ictérique, considérer la bilirubinémie comme normale (0 point).

Score de Glasgow

Il faut prendre la valeur la plus basse des vingt-quatre premières heures avant sédation. Si le patient est sous sédatif, prendre le score estimé avant la sédation par interrogatoire du médecin ou analyse de l'observation.

Type d'admission

Le malade chirurgical est un malade opéré dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation :

- malade chirurgical non programmé : malade ajouté à la liste du programme opératoire dans les 24 heures qui précèdent l'intervention ;
- malade chirurgical programmé : malade dont l'intervention était prévue au moins 24 heures à l'avance. Le malade médical est un malade VIH positif avec des complications cliniques telles qu'une pneumonie à Pneumocystis, un sarcome de Kaposi, un lymphome, une tuberculose, une infection à toxoplasme. La maladie hématologique maligne correspond à un lymphome, une leucémie aiguë ou un myélome multiple. Le cancer métastatique est un cancer prouvé par chirurgie, scanner ou autre méthode d'imagerie.

Si le malade reste moins de 24 heures

Si le malade reste moins de 24 heures, il faut :
- noter les valeurs les plus défavorables de chaque élément ;
- calculer la diurèse des 24 heures en fonction de la diurèse observée.

En cas d'arrêt cardiaque

Compter un rythme cardiaque à 0 (11 points), une pression systolique nulle (13 points), un score de Glasgow inférieur à 6 (26 points).

Calcul du risque de décès hospitalier

Le risque de décès hospitalier se calcule aisément par un micro-ordinateur.

Il faut d'abord calculer le logit : logit = – 7,7 × 631 + 0,0737 × (IGS II) + 0,9 × 971 × [ln (IGS II + 1)] puis selon la formule qui sera : probabilité de décès hospitalier = e logit/1 + e logit Avec e = 2,7182818 La validation de l'IGS II est excellente (étalonnage et discrimination) pour l'ensemble des patients quel que soit le diagnostic. Le risque de décès hospitalier ne peut s'appliquer qu'aux patients restant plus de 24 heures.

Indices de troisième génération

Les indices de troisième génération ont été introduits récemment. Ils sont construits par régression logistique avec la reprise des variables ses scores de deuxième génération et l'intégration de nouvelles variables ce qui multiplie les paramètres inclus dans ces scores. Le calcul de l'APACHE IV et du MPM III nécessite des logiciels spécifiques, alors que le score SAPS III peut être calculé en utilisant un calculateur téléchargeable [6].

APACHE IV

La version la plus récente du score APACHE est le score APACHE IV développé en 2006 [7], en utilisant une base de données de plus de 100 000 patients admis dans 104 unités de soins intensifs dans 45 hôpitaux aux États-Unis en 2002-2003, et le remodelage du score APACHE III, aboutissant à un score avec 142 variables. Son intérêt principal réside dans la description détaillée des diagnostics avec analyse de la performance du test pour prédire la mortalité en fonction de chaque classe de diagnostic. Le score APACHE IV est très performant avec une bonne discrimination (AUC = 0,88), et une très bonne calibration. Son utilisation est payante.

MPM III

La version III du score MPM a été publiée en 2007 [8], et développée à partir d'une cohorte de 124 855 patients admis dans 135 réanimations et 98 hôpitaux (dont 94 aux États-Unis), comprenant 16 variables. MPM III est également performant avec une bonne discrimination (AUC = 0,82) et une très bonne calibration.

SAPS III

Le SAPS III [9, 10] a été publié en 2005 et construit à partir de 19 577 patients admis consécutivement dans 307 unités de réanimation réparties dans le monde entier. Les données recueillies et le calcul automatique du score peuvent être consultés sur le site SAPS III [6]. L'utilisation de cette équation est gratuite.

Ce score comprend 20 variables dans les trois catégories suivantes :

1. Dans un premier temps sont recueillis les éléments précédents l'admission : comorbidité, âge, origine du patient (même hôpital ou transfert) ;
2. Une deuxième série de variables concerne la cause de l'admission : malade chirurgical ou non, chirurgie programmée ou non, existence d'une infection à l'admission et caractéristiques de cette infection ;

3. Les valeurs physiologiques habituelles sont recueillies une heure avant ou après l'admission. Ce dernier point est particulièrement nouveau et original. Les premiers résultats de l'utilisation de ce score sont encourageants avec une bonne performance discriminatoire (AUC = 0,84).

Indices de défaillance viscérale

Les services de réanimation prennent en charge des patients qui présentent une grande variété de problèmes, souvent associés les uns aux autres. Plusieurs systèmes, fondés sur la présence de défaillances viscérales, ont pour objectifs de mieux caractériser les malades de réanimation, d'évaluer leur gravité et de surveiller leur évolution au cours du séjour pour appuyer les décisions cliniques.

Il existe dans la littérature plusieurs tentatives, portant sur des populations générales de malades de réanimation, utilisant les défaillances d'organe comme indice de gravité :

- Knaus *et al.* (système OSF) [11], montrent que la mortalité est étroitement liée au nombre et à la durée des défaillances d'organe avec en particulier une mortalité extrêmement élevée (plus de 95 %) lorsque plus de deux défaillances persistent 72 heures ou plus (encadré 361.1) ;

Encadré 361.1

Définitions des défaillances d'organe : OSF de Knaus *et al.* [11].

Défaillance cardio-vasculaire (présence d'au moins un des critères suivants) : – Fréquence cardiaque ≤ 54 bpm – Pression artérielle moyenne ≤ 49 mmHg – Tachycardie ventriculaire et/ou fibrillation ventriculaire – pH ≤ 7,24 avec $PaCO_2$ ≤ 49 mmHg
Défaillance respiratoire (présence d'au moins un des critères suivants) : – Fréquence respiratoire ≤ 5/min ou ≥ 49/min – $PaCO_2$ ≥ 50 mmHg – $AaDO_2$ ≥ 350 mmHg ($AaDO_2$ = 713 FiO_2) – PaO_2 – $PaCO_2$ – Ventilation au 4e jour de défaillance viscérale
Défaillance rénale (présence d'au moins un des critères suivants chez des malades sans insuffisance rénale chronique) – Diurèse ≤ 479 ml/24 h ou ≤ 159 ml/8 h – Urée ≥ 100 mg/100 ml – Créatininémie ≥ 3,5 mg/100 ml
Défaillance hématologique (présence d'au moins un des critères suivants) : – Leucocytose ≤ 1 000/mm^3 – Plaquettes ≤ 20 000/mm^3 – Hématocrite ≤ 20 %
Défaillance neurologique – Score de Glasgow ≤ 6, en l'absence de sédation

- Lemeshow *et al.* [4] (système MPM OSF) montrent qu'un système incluant niveau de conscience, type d'admission, préexistence d'un cancer, présence d'une infection, nombre de défaillances d'organe, âge et pression artérielle systolique est fait de variables identifiées par un modèle de régression logistique comme prédictives de la gravité à l'admission ;
- Chang *et al.* [12] (score OSF) montrent qu'un score prenant en compte le score APACHE II et un coefficient dérivé du nombre de défaillances est un meilleur indice de gravité que le score APACHE II seul. Les auteurs soulignent le rôle différent joué par les différents types de défaillances d'organe en termes de pronostic ;
- Tran *et al.* [13] évaluent le rôle respectif des défaillances d'organe, de la maladie sous-jacente, de l'âge et de l'infection dans le pronostic des malades de réanimation et mettent en évidence le rôle prédominant des défaillances cardio-vasculaire, rénale, respiratoire et neurologique en association avec l'âge et la maladie sous-jacente ;

- Fagon *et al.* [14] (ODIN *model*) proposent un modèle fondé sur la détermination d'un profil de défaillances d'organe et le calcul d'une probabilité individuelle de décès grâce à une analyse de régression logistique qui tient compte du « poids » respectif de chacune des défaillances ;
- Marshall *et al.* [15] ont proposé un système subjectif qui ne prend pas en compte la thérapeutique, ce qui le rend *a priori* séduisant (tableau 361.5).

Tableau 361.5

Le *multiple organ dysfunction score* (MDOS) de Marshall *et al.* [15].

	Score				
Défaillance d'organe	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Respiratoire(PaO_2/FiO_2 ratio)	> 300	226-300	151-225	76-150	≤ 75
Rénal (créatininémie)	≤ 100	101-200	201-350	351-500	> 500
Foie (bilirubinémie)	≤ 20	21-60	61-120	121-240	> 240
Cardiovasculaire (PAR)	≤ 10,0	10,1-15,0	15,1-20,0	20,1-30,0	> 30,0
Hématologie(taux plaquettaire)	> 120	81-120	51-80	21-50	≤ 20
Neurologique(Score de comade Glasgow)	15	13-14	10-12	7-9	≤ 6

PAR : *pressure adjusted heart rate* : fréquence cardiaque (F) ajustée à la pression ; PVC : pression veineuse centrale ; PAM : pression artérielle moyenne :

$$PAR = F \times \frac{PVC}{PAM}$$

Si la PVC n'est pas mesurée, la PAR est considérée normale.

- le LOD (*logistic organ dysfunction*) *model* ou système logique de défaillance d'organes (SLDO). Ce système développé par Le Gall et Lemeshow [16] à partir de 13 152 patients de l'étude euro-nord-américaine est le seul système de défaillances viscérales construit par régression logistique (tableau 361.6).

Tableau 361.6

Le système logique des dysfonctions d'organe (LOD pour *logistic organ dysfunction*) de Le Gall *et al.* [16].

	Points LOD						
	Sévérité croissante, valeurs décroissantes			Organe libre de défaillance	Sévérité croissante, valeurs croissantes		
	5	3	1	0	1	3	5
Neurologique Score de Glasgow	3-5	6-8	9-13	14-15			
Neurologique Score de Glasgow	3-5	6-8	9-13	14-15			
Cardio-vasculaire Rythme cardiaque, c/mn ou pression systolique, mmHg	< 30 ou < 40	40-69	70-89	30-139 et 90-239	≥ 140 ou 240-269	≥ 270	
Rénal Urée, mmol.L^{-1} (g.L^{-1}) ou Azote uréique sérique, mmol.L^{-1} (mg/dL) ou Créatinine, mmol.L^{-1} (mg/dL) ou Diurèse, L/j	< 0,5	0,5-0,74		< 6 (< 0,36) et < 6 (17) et < 106 (< 1,20) et 0,75-9,99	6-9,9 (0,36-0,59) ou 6-9,9 (17 – < 28) ou 106-140 (1,20-1,59)	10-19,9 (0,60-1,19) ou 10-19,9 (28 – < 56) ou ≥ 141 (≥ 1,60) ou ≥ 10	≥ 20 (≥ 1,20) ou ≥ 20 (≥ 56)
Pulmonaire PaO_2 (mmHg)/FiO_2 si MV ou CPAP (PaO_2 [kPa]/FiO_2		< 150 (< 19,9)	≥ 150 (≥ 19,9)	Pas de ventilation Pas de CPAP			
Hématologique Globules blancs, 5 10^9/L ou Plaquettes, 5 10^9/L		< 1,0	1,0-2,4 ou < 50	2,5-49,9 et ≥ 50	≥ 50,0		
Hépatique Bilirubine, µmol.L^{-1} (mg/dL) ou Tps de prothrombine, s au-dessus standard (% du standard)			(< 25 %)	> 34,2 (> 2,0) et ≤ 3 (≥ 25 %)	≥ 34,2 (≥ 2,0) ou > 3		

Pour chaque défaillance, ne prendre que l'élément qui donne le maximum de points. Par exemple, un malade en anurie a 5 points pour la défaillance rénale quels que soient les autres résultats (urée, créatinine). Le maximum de points pour chaque défaillance est de 5 points pour les 3 premières, 2 pour la défaillance pulmonaire et hématologique, 1 pour la défaillance hépatique

Le score total varie de 0 à 22 points

– Timsit *et al.* [17] ont proposé le score TRIOS, système basé sur le SAPS II et le LOD pendant les 3 premiers jours de façon à étudier les facteurs de risques d'événements nosocomiaux avec plus de précisions chez les patients admis pendant au moins 3 jours en réanimation.

Le système identifie un à trois niveaux de sévérité dans six systèmes. À chaque niveau de sévérité correspondent entre un et cinq points, et le score total varie de zéro à vingt-deux points. Les qualités statistiques de ce système sont excellentes, tant la discrimination que l'étalonnage. Ce système objectif prend en compte à la fois la sévérité de chaque atteinte et leur nombre.

Les systèmes fondés sur la présence de défaillances d'organe ont des limites et des inconvénients similaires aux autres indices de gravité :

- faible capacité de prédire le décès ;
- problème lié au moment de l'évaluation (à l'admission, quotidienne, etc.) ;
- problème lié à l'utilisation de critères thérapeutiques pour définir les défaillances.

De plus, ces systèmes posent des problèmes spécifiques tels que :

- l'utilisation des défaillances d'organe seules ou associées à d'autres variables pour constituer des indices de gravité ;
- l'extrême variabilité des critères choisis par les différents auteurs pour définir les défaillances d'organe, même si ces critères sont souvent proches ; il en est de même du choix du type d'organes défaillants à intégrer dans un indice de gravité ;
- la tendance actuelle à distinguer pour chaque organe, deux niveaux de sévérité (dysfonction et défaillance) aboutissant à une classification non plus dichotomique mais en trois classes.

Indices prédictifs de la réadmission ou du décès précoces après la réanimation

L'intérêt que porte le clinicien au pronostic de ses malades, se prolonge après la sortie de réanimation, la réadmission et/ou le décès, précoces après un séjour en réanimation, peuvent refléter un échec de la décision du clinicien par rapport au timing de la décision de sortie, d'où l'idée relativement récente de développer des indices prédictifs de ces événements après la sortie [18–20]. Dans ce sens, l'indice SWIFT (*stability and workload index for transfer*), publié en 2008 [18], a été développé dans les trois unités de soins intensifs incluant 1 131 patients. Ce score, qui est déterminé à la sortie des soins intensifs, est basé sur la durée du séjour en réanimation, le service d'origine, et les troubles neurologiques et respiratoires le jour de sortie (tableau 361.7). La performance de ce score est modérée surtout lorsqu'il a été testé dans des populations différentes [19]. Le modèle MIR (*minimizing ICU readmission*), publié en 2012 [19] a été également développé pour prédire la réadmission ou le décès précoces (dans la semaine), dans une cohorte multicentrique française (Outcomerea) de 5 014 patients qui a noté une incidence de cet événement de 3 % des patients. Les facteurs indépendamment associés à la survenue de cet événement étaient : l'âge, le score de SAPS II à l'admission, la pose d'un cathéter veineux central durant le séjour en réanimation, le score SOFA à la sortie, un score SIRS > 2 dans les deux jours précédant la sortie et le transfert de réanimation durant la nuit (tableau 361.8).

Tableau 361.7

Calcul du score SWIFT (*stability and workload index for transfer*) : Gajic *et al.* [18].

Variable	Pondération
Service initial du patient – Service des Urgences – Transfert à partir d'un service ou d'un autre hôpital	0 8
Durée totale de séjour en réanimation (jours) : – < 2 – 2-10 – > 10	0 1 14
Dernier rapport PaO_2/FiO_2 (durant l'hospitalisation en réanimation) – > 400 – < 400 et ≥ 150 – < 150 et ≥ 100 – < 100	0 5 10 13
Score de Glasgow – > 14 – 11 — 14 – 8 – 10 – < 8	0 6 14 24
Dernière PCO_2 – < 45 mmHg – > 45 mmHg	0 5

Tableau 361.8

Calcul du score MIR (prédication de la réadmission ou du décès précoces après sorte de réanimation) : Ouanes *et al.* [19].

Paramètres		Pondération
Paramètres liés à la gravité du patient		
	SAPS II à l'admission en réanimation	Valeur du SAPS II
	Pose d'un cathéter veineux central durant le séjour en réanimation	+ 50
	Score SOFA à la sortie de réanimation	+ 10 par unité SOFA
	Score SIRS > 2 dans les 2 derniers jours avant la sortie de réanimation	+ 40
Paramètres liés à la politique de sortie de réanimation		
	Sortie de réanimation durant la nuit	+ 75

Utilisation pratique, avantages et inconvénients

Indices du premier jour

Avantages

Les variables ne sont recueillies qu'une fois pendant le séjour, le jour de l'arrivée du patient. Les principales caractéristiques du patient et de sa maladie sont notées et estimées en fonction de leur poids pronostique.

On dispose ainsi, d'une part, d'un indice qui permet de comparer la gravité de groupes de patients différents, du même service ou de services différents et, d'autre part, d'une équation donnant la probabilité de décès hospitalier. Le recueil de l'IGS II est actuellement obligatoire en France dans toutes les unités de réanimation et de surveillance continue.

Bien que les scores anciens soient plus simples à recueillir, les indices de troisième génération ont une bonne validité externe, et une adaptation (appelée aussi customisation) de ces scores à des populations spécifiques pourrait améliorer leurs performances.

Limites

Les limites des indices de gravité recueillis au premier jour sont évidentes. En premier lieu il est impossible qu'un indice de gravité prenne en compte toutes les caractéristiques du patient. Le diagnostic en particulier est une notion difficile à objectiver car les patients de réanimation sont complexes, ont généralement plusieurs pathologies simultanées, chroniques ou aiguës. Si les anomalies du premier jour ont un rôle essentiel dans le pronostic, il est évident que d'autres phénomènes peuvent survenir au cours du séjour, en particulier des pathologies iatrogènes ou des infections nosocomiales, événements que l'indice du premier jour ne pouvait pas prévoir. Enfin, il faut savoir que la plupart des indices de gravité sont prédictifs de la survie hospitalière et non de la survie en réanimation, même si l'équipe de réanimation ne maîtrise pas le séjour après la sortie du service de réanimation. Ceci incite à bien prendre en compte la capacité à prendre en charge le patient par l'unité de soins à laquelle on l'adresse, et à éviter de faire sortir les patients en pleine nuit, car cela aggrave leur pronostic.

Une autre limite des indices de gravité est la qualité des données. Recueillir pour chaque malade entrant les items de l'indice, avec précision, demande une grande attention. Les systèmes automatiques de surveillance du patient diminuent la charge de travail en permettant le calcul automatique des indices. Les indices « vieillissent » car la pathologie et les thérapeutiques changent. (par exemple l'APACHE II, indice subjectif est encore utilisé dans de nombreux pays anglo-saxons). La durée de vie des indices est souvent d'une quinzaine d'années. On peut aussi se demander s'il est préférable de créer de nouveaux indices ou bien de valider régulièrement les anciens indices. Ceux qui ont été publiés l'ont été à partir d'un grand nombre de patients et validés sur de grands groupes. Il est certain que des caractéristiques non prises en compte peuvent influer la performance : facteurs organisationnels, formation des médecins et des infirmières, etc.

Indices de défaillance viscérale

Avantages

Les indices de défaillance viscérale sont plus simples donc plus rapides à recueillir. Un indice de défaillance viscérale recueilli le premier jour est-il aussi performant qu'un indice classique ? Il est probable que pour certains (LOD en particulier) l'étalonnage et la discrimination sont proches des indices classiques (comme l'IGS II). Cependant l'indice classique du premier jour, prenant en compte d'autres variables que les variables physiologiques, semble préférable.

La rapidité de recueil des indices de défaillance viscérale fait qu'il est théoriquement possible de les recueillir plusieurs fois pendant le séjour. Il a été démontré [17] que mesurer le LOD les trois premiers jours apportait une précision remarquable dans la probabilité de décès. Cependant la lourdeur d'un recueil quotidien rend peu applicable cette technique en routine.

Certains ont proposé d'utiliser l'évolution d'un indice de défaillance viscérale comme mesure de morbidité, soit pour ajuster les décisions thérapeutiques (décider au bon moment d'une intervention chirurgicale exploratrice par exemple), soit comme critère de jugements dans les essais thérapeutiques. En effet, dans de nombreux essais, on ne trouve pas de différences de mortalité entre les groupes traités et non traités mais certains suggèrent de rechercher une différence de morbidité, par exemple en notant le nombre de jours où les malades n'ont pas été ventilés.

Inconvénients

Mesurer un indice, aussi simple soit-il, chaque jour/ou plusieurs fois pendant le séjour, est astreignant et difficile à exiger. Ici encore les méthodes de recueil automatique des données peuvent considérablement alléger le travail.

On a également démontré que la différence entre le maximum de l'indice au cours du séjour et l'indice du premier jour était un bon facteur pronostique ; ceci ne peut avoir qu'un bon intérêt rétrospectif et limité. Beaucoup d'indices de défaillance viscérale sont similaires. Tous (sauf le LOD) ont été construits subjectivement et tous (sauf le MDOS et le LOD) incluent des données thérapeutiques, ce qui leur enlève de l'objectivité. En effet, les traitements varient en fonction des centres, des pays, des médecins. De plus si les traitements sont arrêtés parce que l'état du patient est désespéré, l'indice peut s'améliorer.

Indices de sortie de réanimation

Avantages

Parmi les patients qui quittent la réanimation, 3-8 % présentent une détérioration clinique ou décèdent peu de temps après la sortie de réanimation. Ces effets indésirables peuvent être imputables à une sortie prématurée. Par conséquent, déterminer le moment optimal pour la sortie de réanimation est crucial. En outre, la réadmission en réanimation multiplie par cinq la mortalité hospitalière par rapport à la prévision effectuée à partir de la gravité initiale. Récemment des indices et des scores ont été développés afin de prédire le pronostic après la sortie de réanimation et de déterminer le moment optimal de cette sortie pour empêcher la réadmission non planifiée en réanimation ou le décès précoces.

Inconvénients

À partir d'une étude incluant une cohorte de validation, le score SWIFT pourrait prédire la réadmission, mais a un mauvais calibrage et une validité externe médiocre, en partie à cause des différences de structures et de pratiques entre les centres. Un autre inconvénient est représenté par le recours à d'autres scores comme variables de ces scores à la sortie. D'autres scores tenant en compte plus de paramètres, incluant une cohorte large multicentrique, pourraient nous proposer des scores performants, sur lesquels pourraient se baser des études interventionnelles dans le but de réduire la réadmission ou le décès précoces après un séjour en réanimation. Par ailleurs, l'existence de structures de soins intermédiaires (du type des unités de surveillance continue ou de soins intensifs) en aval de l'unité de réanimation, variable selon les hôpitaux, ou l'existence de d'équipes mobiles d'interventions à l'extérieur de la réanimation, comme il en existe dans plusieurs pays anglo-saxons peut influencer le devenir des patients qui sont sortis de réanimation. Il est de ce fait probable qu'un même score ne soit pas adapté à toutes les structures hospitalières.

Conclusion

Le coût important des services de réanimation, a conduit à proposer des outils d'évaluation depuis 1980. Ces outils mesurent d'une part l'état de gravité du patient, d'autre part l'activité de réanimation et son coût.

Le pronostic du patient hospitalisé en réanimation dépend d'éléments présents le premier jour et d'événements survenant durant le séjour.

Les facteurs pronostiques du premier jour sont chroniques ou aigus. Les facteurs chroniques sont l'âge et l'état de santé antérieur. Ce dernier est pris en compte soit par le degré de mobilité, soit par l'existence de maladies chroniques antérieures. Les facteurs aigus sont la sévérité physiologique, c'est-à-dire l'importance des perturbations cliniques et biologiques, le diagnostic de la maladie aiguë et le délai précédent l'admission en réanimation, autrement dit la provenance.

Les facteurs pronostiques ultérieurs dépendent de la survenue d'événements pathologiques, d'origine nosocomiale ou non, qui se traduisent par de nouvelles défaillances viscérales. De plus les réanimateurs devraient s'intéresser de plus en plus à la survie et à la qualité de vie après un séjour en réanimation. À ce titre, le développement récent d'indices aidant à une meilleure décision de sortie de réanimation est intéressant.

L'utilisation pratique de ces indices présente à la fois un intérêt épidémiologique, permettant de décrire la population des patients, et méthodologique, permettant de vérifier l'homogénéité des groupes de patients dans un essai thérapeutique. D'autre part, en comparant la mortalité hospitalière et celle prédite, on a une idée de la performance du service, théoriquement meilleure si elle est inférieure à 1.

Au total, ces indices sont de plus en plus utilisés en réanimation dans un but de meilleure description des patients, d'une mesure plus précise de l'activité et des coûts et en définitive, d'une amélioration de la qualité des soins.

Références

[1] Le Gall J.R., Loirat P., Alperovitch A. Simplified acute physiological score for intensive care patients. *Lancet.* 1983 Sep 24;2(8352):741 PubMed PMID: 6136869.

[2] Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 Oct;13(10):818–829 PubMed PMID: 3928249.

[3] Knaus W.A., Wagner D.P., Draper E.A., et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest.* 1991 Dec;100(6):1619–1636 PubMed PMID: 1959406.

[4] Lemeshow S., Teres D., Klar J., et al. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA.* 1993 Nov 24;270(20):2478–2486 PubMed PMID: 8230626.
[5] Le Gall J.R., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993 Dec 22-29;270(24):2957–2963 PubMed PMID: 8254858.
[6] SAPS 3 Software. The SAPS 3 Outcome Research Group. December 26, 2014. Available from http://www.saps3.org/resources-downloads/user-agreement/downloads/.
[7] Zimmerman J.E., Kramer A.A., McNair D.S., et al. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med.* 2006 May;34(5):1297–1310 PubMed PMID: 16540951.
[8] Higgins T.L., Teres D., Copes W.S., et al. Assessing contemporary intensive care unit outcome: an updated Mortality Probability Admission Model (MPM0-III). *Crit Care Med.* 2007 Mar;35(3):827–835 PubMed PMID: 17255863.
[9] Moreno R.P., Metnitz P.G., Almeida E., et al. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005 Oct;31(10):1345–1355 PubMed PMID: 16132892, Pubmed Central PMCID: 1315315.
[10] Metnitz P.G., Moreno R.P., Almeida E., et al. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med.* 2005 Oct;31(10):1336–1344 PubMed PMID: 16132893. Pubmed Central PMCID: 1315314.
[11] Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., et al. Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg.* 1985 Dec;202(6):685–693 PubMed PMID: 4073980. Pubmed Central PMCID: 1250999.
[12] Chang R.W., Jacobs S., Lee B. Predicting outcome among intensive care unit patients using computerised trend analysis of daily Apache II scores corrected for organ system failure. *Intensive Care Med.* 1988;14(5):558–566 PubMed PMID: 3221009.
[13] Tran D.D., Groeneveld A.B., van der Meulen J., et al. Strack van Schijndel RJ, Thijs LG. Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 1990 May;18(5):474–479 PubMed PMID: 2328591.
[14] Fagon J.Y., Chastre J., Novara A., et al. Characterization of intensive care unit patients using a model based on the presence or absence of organ dysfunctions and/or infection: the ODIN model. *Intensive Care Med.* 1993;19(3):137–144 PubMed PMID: 8315120.
[15] Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V., et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995 Oct;23(10):1638–1652 PubMed PMID: 7587228.
[16] Le Gall J.R., Klar J., Lemeshow S., et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA.* 1996 Sep 11;276(10):802–810 PubMed PMID: 8769590.
[17] Timsit J.F., Fosse J.P., Troche G., et al. Accuracy of a composite score using daily SAPS II and LOD scores for predicting hospital mortality in ICU patients hospitalized for more than 72 h. *Intensive Care Med.* 2001 Jun;27(6):1012–1021 PubMed PMID: 11497133.
[18] Gajic O., Malinchoc M., Comfere T.B., et al. The Stability and Workload Index for Transfer score predicts unplanned intensive care unit patient readmission: initial development and validation. *Crit Care Med.* 2008 Mar;36(3):676–682 PubMed PMID: 18431260.
[19] Ouanes I., Schwebel C., Francais A., et al. A model to predict short-term death or readmission after intensive care unit discharge. *J Crit Care.* 2012 Aug;27(4):422e1–422e9 PubMed PMID: 22172798.
[20] Badawi O., Breslow M.J. Readmissions and death after ICU discharge: development and validation of two predictive models. *PLoS One.* 2012;7(11) e48758, PubMed PMID: 23144958. Pubmed Central PMCID: 3492441.

CHAPITRE 362

Indices de mesure de l'activité et de la charge en soins

F. Saulnier; S. Préau; A. Durocher

La réanimation représente environ 5 % des lits de court séjour d'un établissement. Les coûts y sont élevés, chiffrés à près de 15 % des dépenses hospitalières. En effet, la caractéristique de la réanimation est de prendre en charge des malades graves dont le traitement repose sur la mise en œuvre de techniques complexes nécessitant des moyens importants en structures et locaux, plateaux techniques, matériel et personnel. Or, les frais de personnel représentent environ la moitié des dépenses induites par la prise en charge d'un patient à l'hôpital et cette proportion est probablement plus élevée dans les services de réanimation. Dans ces conditions, mesurer l'activité pourrait aboutir, grâce à une analyse des besoins, à une meilleure adéquation entre activité requise et dotation ou gestion des moyens et, à terme, répondre aux impératifs de qualité des soins [1].

Depuis la publication par Cullen en 1974 du système TISS (*therapeutic intervention scoring system*) [2, 3], d'autres scores ont été proposés. Certains sont dérivés du TISS, d'autres en sont totalement indépendants. Ils diffèrent les uns des autres par beaucoup d'aspects. Avant de les décrire et d'analyser leurs champs d'intérêt respectifs, il est nécessaire de définir des critères permettant de les comparer.

Critères de comparaison des scores d'activité

Variables

Même s'il existe une relation entre activité médicale, activité en soins infirmiers et coûts, un score ne peut probablement pas répondre à tous ces objectifs. La composition et la structure des scores, en termes de variables et d'exhaustivité, doivent être adaptées à la finalité de la mesure. Définir les champs d'activité des personnels soignants est donc un préalable indispensable.

Le diagramme reporté sur la figure 362.1 a initialement été proposé par des infirmières canadiennes, mais il peut aussi être appliqué pour décrire l'activité médicale [4]. Ainsi, les champs d'activité des personnels soignants recouvrent, outre les soins, des tâches administratives ou managériales, des activités d'enseignement et de recherche. La plupart des indices ne prennent en compte que les activités de soins. Celles-ci peuvent être subdivisées en deux catégories :

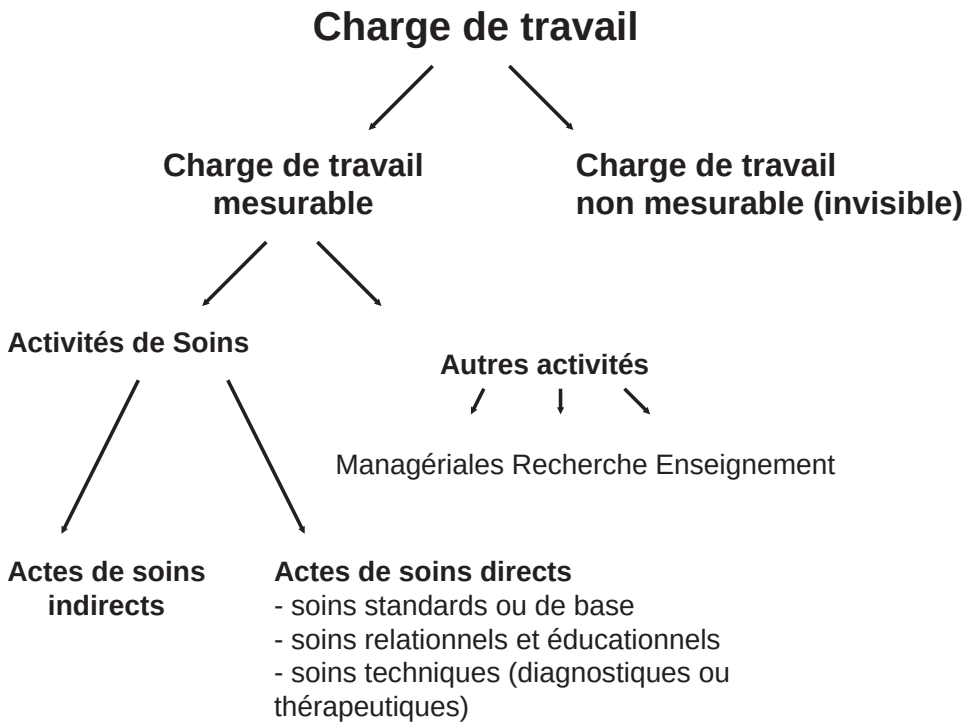


FIG. 362.1 **Champs d'activité des personnels soignants [4].**

- les activités de soins directs, effectuées en présence du malade ou en relation étroite avec lui ;
- les activités de soins indirects, nécessaires pour la réalisation ou la continuité des soins (maintenance, transmissions, prises de rendez-vous, etc.).

Parmi les soins directs, il faut considérer les soins « standard » ou de « base », les soins relationnels et éducatifs et les soins techniques, diagnostiques ou thérapeutiques. Les deux premiers correspondent sans doute plus spécifiquement au rôle infirmier et sont encore appelés soins indépendants, par opposition aux soins dépendants de la prescription médicale, représentés surtout par les actes techniques [5].

Enfin, certains aspects de la charge de travail ne sont jamais évalués car très difficilement quantifiables, tels que les activités personnelles ou le stress lié à l'existence de situations particulières, ceci indépendamment de la charge de travail qu'elles génèrent (périodes d'épidémie d'infections nosocomiales ou de surmortalité, par exemple).

Il faut d'emblée noter que les indices qui ne prennent en compte que les activités de soins occultent plus du tiers de la charge de travail [6, 7].

Modalités de recueil

Les règles d'utilisation et les modalités de recueil du score doivent être précisées. Schématiquement, deux méthodes s'opposent :

- la prise en compte des actes requis, c'est-à-dire nécessaires et prévisibles, planifiés *a priori* pour la période à venir ;
- ou le recueil *a posteriori* des actes réellement effectués.

Pour les patients de réanimation, la deuxième méthode est probablement la plus adaptée car elle permet d'intégrer les actes non programmables réalisés en urgence.

Unité de mesure

Il peut s'agir d'un coefficient attribué à chaque acte en fonction de sa complexité, le score permet alors d'évaluer un niveau d'activité.

D'autres systèmes sont basés sur le temps et, là encore, il est important de distinguer deux méthodes différentes :

- le temps obtenu par chronométrage à partir de l'observation simple (temps donné) ;

- et le temps requis, c'est-à-dire nécessaire à la réalisation correcte de l'acte selon un protocole de soins déterminé.

Enfin, il est possible d'améliorer la valeur attribuée à l'acte en la pondérant par sa répétition sur une période définie et sa pénibilité (âge et dépendance du patient, nombre d'intervenants nécessaires à sa réalisation, par exemple).

Développement et validation

La méthodologie utilisée pour développer et valider le score doit être précisée. Dans l'ensemble, rares sont les scores élaborés à partir d'analyses statistiques ou de modélisations mathématiques. Cependant, une procédure basée sur un consensus d'experts est tout à fait acceptable si la méthodologie suivie est explicite et rigoureuse. Dans les deux cas, la représentativité de la base de données et/ou celle des experts doit être examinée.

Enfin, l'idéal est de disposer d'études de validation permettant de juger des performances et de la pertinence du score par comparaison à un système de référence, dont le choix est souvent restreint et dépend de la finalité de la mesure.

Systèmes polyvalents ou spécifiques

L'intérêt d'un score polyvalent est de permettre des comparaisons interdisciplinaires ou interhospitalières mais, en contrepartie, l'exhaustivité qu'il implique est une limite pour son utilisation en routine. À l'inverse, un score spécifique permet d'utiliser un nombre limité d'items représentatifs de l'activité de la spécialité, mais les comparaisons ne sont alors possibles qu'au sein de la même discipline.

Acceptabilité, faisabilité et reproductibilité

Ces aspects peuvent être évalués lors d'une étude de validation : enquêtes auprès des utilisateurs, quantification des données manquantes, double recueil des données par des observateurs différents, par exemple. Un nombre limité d'items, l'existence de modes d'emploi simples, clairs, de logiciels facilitant le recueil et le calcul du score sont autant d'éléments qui peuvent intervenir.

Révision et actualisation

En raison de l'évolution des techniques médicales, des procédures et des protocoles de soins, il est nécessaire d'effectuer des remises à jour dont la périodicité est difficile à préciser [8].

Classification des scores d'activité

Il est classique de considérer séparément les indices d'activité thérapeutique et les indices de mesure de la charge en soins infirmiers. Cette distinction n'est pas si simple, car s'il existe des systèmes réellement spécifiques aux soins infirmiers tels que le PRN canadien [9], d'autres indicateurs, le TISS par exemple, ont des objectifs plus polyvalents.

L'unité de mesure est sans doute l'élément qui les différencie le mieux car le renseignement fourni est radicalement différent. La classification proposée sur la figure 362.2 est basée sur ce critère :

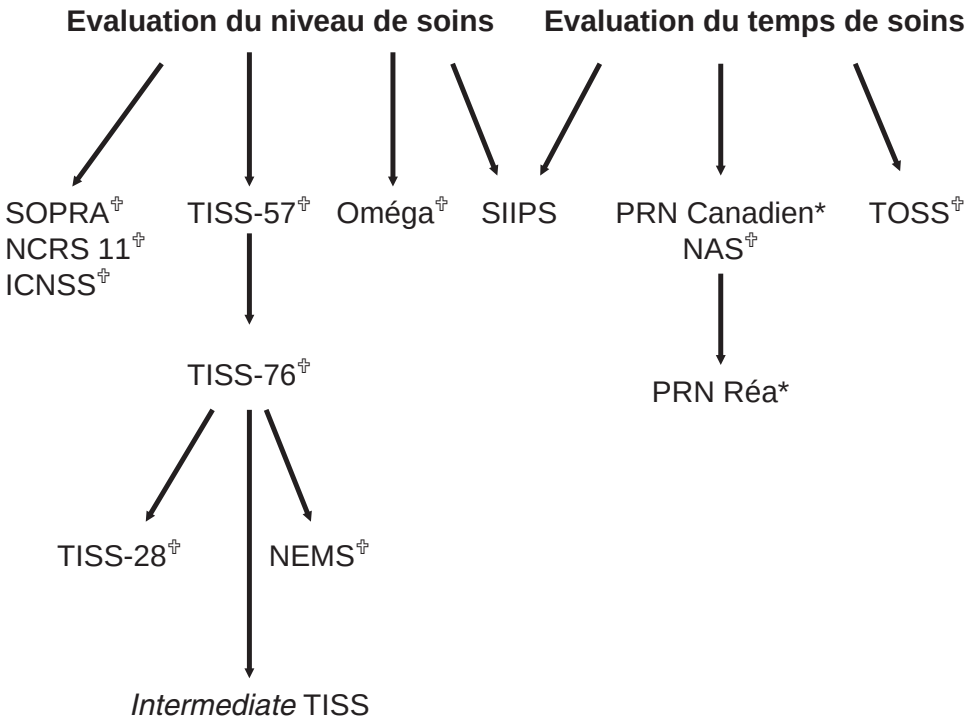


FIG. 362.2 Classification des scores d'activité.

TISS : Therapeutic Intervention Scoring System ; NEMS : Nine Equivalents of Nursing manpower use Score ; PRN : Projet de Recherche en Nursing ; TOSS : Time Oriented Score System ; SIIPS : Soins Infirmiers Individualisés à la Personne Soignée ; SOPRA : System Of Patient Related Activities ; NAS : Nursing Activities Score ; NCRS 11 : Nursing Care Recording System ; ICNSS : Intensive Care Nursing Scoring System.

* Score basé sur la mesure du temps requis.

† Score spécifique à la réanimation.

- évaluation du niveau de soins ou d'activité à partir de la valeur d'un score basé sur des coefficients ;
- évaluation du temps de soins, en distinguant les systèmes basés sur le temps requis de ceux basés sur le temps donné. Tous les scores spécifiquement développés pour mesurer la charge en soins infirmiers se situent dans cette catégorie.

Évaluation du niveau de soins

Les scores qui suivent sont spécifiques de la réanimation et/ou des soins intensifs. Pour la plupart, ils ont été proposés dans un double objectif : évaluer l'activité médicale et l'activité paramédicale. Il s'agit essentiellement du TISS développé par Cullen [2, 3], ou de scores dérivés de ce système, et de l'échelle Oméga tombée en désuétude depuis l'instauration de la tarification à l'activité, raison pour laquelle elle ne sera pas détaillée ici. Il s'agissait d'un indice simple et spécifique à la réanimation dont le calcul s'effectuait rapidement en fin de séjour. Globalement, il existait une bonne corrélation entre les scores PRN et Oméga calculés sur l'ensemble du séjour [10].

D'autres indicateurs ont été développés en Europe, nous ne ferons que les citer : le SOPRA en Angleterre (*system of patient related activities*) qui semblait prometteur mais n'a fait l'objet d'aucune publication originale [11] ; le système NCRS 11 (*nursing care recording system*) proposé en Suède [12] et l'ICNSS (*intensive care nursing scoring system*) en Finlande [13, 14] qui mesurent essentiellement les soins directs.

TISS-76

Dans sa version initiale, le TISS comportait 57 items [2]. Dans la version publiée en 1983, actuellement utilisée [3], il comporte 76 items médicaux ou infirmiers essentiellement techniques. Chaque item est affecté d'un coefficient variant de 1 à 4 selon sa complexité. Cette valeur a été établie par consensus entre les auteurs et un groupe d'infirmières du Massachusetts Hospital de Boston. La somme des coefficients des actes

effectués sur une période de 24 heures constitue le score TISS. Des règles très générales d'utilisation ont été définies et publiées lors de la révision du score. Comme cela a été proposé par Knaus [15], il est habituel de subdiviser le TISS en 3 catégories : les traitements actifs, le monitoring intensif et les traitements standards (tableau 362.1).

Tableau 362.1

Système TISS-76 [3, 15].

Traitement actif	Traitement standard
– Perfusion de mannitol [3] – Ventriculostomie [4] – Traitement d'un état de mal convulsif [3] – Hypothermie induite [4] – Anesthésie induite par les barbituriques[1] – Traitement actif d'une alcalose ou d'une acidose métabolique [3] – Correction de troubles métaboliques complexes [3] – Traitement d'une encéphalopathie métabolique [3] – Ventilation contrôlée avec ou sans pression expiratoire positive [4] – Ventilation contrôlée avec relaxants musculaires [4] – Ventilation assistée ou IMV [3] – Ventilation spontanée avec pression expiratoire positive (CPAP) [3] – Intubation [3] – Trachéotomie récente (moins de 48 heures) [2] – Fibroscopie bronchique d'urgence [4] – Chirurgie d'urgence [4] – K^+ concentré perfusé sur cathéter central [3] – Transfusion sous pression [4] – Hémodialyse chez un enfant stable [2] – Hémodialyse chez un enfant stable [4] – Entraînement électrosystolique auriculaire ou ventriculaire [4] – Contrepulsion intra-aortique [4] – Perfusion de drogues vasoactives [3] – Perfusion continue d'antiarythmique [3] – Arrêt cardiaque datant de moins de 48 heures [4] – Cardioversion [3] – Ponction péricardique d'urgence [3] – Perfusion continue intra-artérielle [4] – Tamponnement de varices œsophagiennes [4] – Lavage gastrique [4] – Endoscopie digestive d'urgence [4] – Diurèse forcée [3] – Perfusion 6 L/min [2] – G-Suit + [4]	– Bilan des entrées et des sorties [1] – Pression veineuse centrale [2] – Couverture hypothermique [3] – Perfusion périphérique [1] – Double abord vasculaire périphérique [2] – Perfusion continue à l'aide d'une pompe [2] – Sonde urinaire [1] – Pansement compliqué (irrigations, fistules), colostomie [1] – Soins en décubitus [1] – Changes fréquents [1] – Drains pleuraux ou médiastinaux [3] – Antibiotiques IV (≤ 2 : 1) – Antibiotiques IV (≥ 2 : 3) – Isolement [1] – Contention [1] – Hyperalimentation IV-voie centrale [3] – Respiration spontanée sur tube ou trachéotomie [2] – Oxygénothérapie [1] – Soins de trachéotomie [1] – Thoracocentèse d'urgence [3] – Aspiration trachéale chez un malade non intubé [3] – Procédure diagnostique d'urgence (radio, etc.) [4] – Médicament IV intermittent [1] – Prélèvements sanguins > 4 par équipe d'infirmières [3] – Transfusions de produits sanguins > 5/24 heures [3] – Physiothérapie respiratoire [1] – Aspiration digestive [1] – Alimentation entérale [2] – Dialyse péritonéale [4] – Anticoagulation efficace (48 premières heures) [3] – Anticoagulant au long cours [1] – Traction orthopédique complexe [3] – Traction orthopédique standard [1]
Monitorage intensif	
– Constantes horaires [1] – Bilan neurologique horaire (échelle de Glasgow) [1] – Ligne artérielle périphérique [3] – Monitorage de la pression intracrânienne [4] – Entraînement électrosystolique en attente [3] – Ligne artérielle pulmonaire [4] – Mesure du débit cardiaque [4] – Surveillance continue ECG [1] – Hyperalimentation IV-voie périphérique [1]	

[1] Non inclus dans le système TISS de Cullen.

La version initiale du TISS a été validée par confrontation avec la mortalité à un an [16]. En effet, il s'agissait à l'époque de proposer un indicateur de gravité, mais en termes d'activité et/ou de charge de

travail, la mortalité n'est probablement pas le meilleur critère de jugement. Quant au TISS-76, il a été validé par comparaison au précédent, sur un collectif de 100 patients consécutifs [3].

Le TISS est encore considéré comme l'indicateur d'activité de référence. Sur le plan pratique, les auteurs ont proposé de stratifier les malades en différents degrés de gravité en fonction du score TISS et de définir ainsi le nombre d'infirmières nécessaires. Le principe général est qu'une infirmière de réanimation peut effectuer 40 à 50 points TISS pendant son temps de travail (tableau 362.2). Cette évaluation ne couvre que l'aspect technique des soins directs.

Tableau 362.2

Classification des patients selon le nombre de points TISS et répartition par infirmière [3].

Classe	Points TISS	Nombre d'infirmier(ère)s/patient(s)
I (surveillance systématique)	< 10	1/4 ou plus
II (surveillance intensive)	10 à 19	1 + AS/4
III (soins intensifs)	20-39	1/1 + 1 patient classe II
IV (patients instables)	≥ 40	1/1

AS : aide-soignante.

Le TISS-76 est encore largement utilisé aux États-Unis et en Europe, en dépit de limites non négligeables, notamment : le nombre d'actes à colliger tous les jours, la faiblesse méthodologique des études initiales de validation, l'absence de réactualisation depuis 1983.

Scores dérivés du TISS

TISS-28

Ce score est à la fois une simplification et une réactualisation du TISS-76 car le libellé de certains items a été adapté pour tenir compte d'actes thérapeutiques nouveaux [17]. Il est composé de 28 actes cotés de 1 à 8, classés en 7 catégories (tableau 362.3). Les règles d'utilisation et de calcul sont identiques à celles du TISS-76.

Tableau 362.3

TISS-28 [17] et NEMS [19].

	TISS-28	NEMS
Activités de base	5	9
– Constantes horaires	1	6
– Prélèvements sanguins > 4 par équipe	3	
– Médicaments IV (multiples ou en continu)	2	
– Médicaments administration intermittente (IV-IM-SC-*per os*)	1	
– Soins de décubitus	1	
– Changes fréquents	3	
– Drains pleuraux ou médiastinaux		
Ventilation	5	12
– Ventilation mécanique	2	3
– Respiration spontanée sur tube ou trachéotomie	1	
– Intubation ou trachéotomie	1	
– Physiothérapie respiratoire		
Support cardiovasculaire	3	7
– 1 drogue vasoactive	4	12
– > 1 drogue vasoactive	4	
– Remplissage vasculaire > 3 $L.m^{-2}.j^{-1}$	5	
– Cathéter artériel périphérique	8	
– Cathéter artériel pulmonaire	2	
– Cathéter central	3	
– Arrêt cardiocirculatoire dans les 24 heures précédentes		
Support rénal	3	6
– Hémofiltration-hémodialyse – dialyse péritonéale	2	
– Sonde urinaire	3	
– Diurèse forcée		
Support neurologique	4	
– Pression intracrânienne		
Support métabolique	4	
– Traitement actif d'une acidose ou d'une alcalose métabolique	3	
– Hyperalimentation parentérale	2	
– Alimentation entérale		
Interventions spécifiques	3	5
(intubation naso- ou orotrachéale, sonde d'entraînement électrosystolique, choc électrique externe, endoscopies, chirurgie de moins de 24 heures, lavage gastrique)	5	6
– 1 intervention spécifique dans le service	5	
– ≥ 2 interventions spécifiques dans le service		
– Intervention(s) spécifique(s) hors service		

NEMS : *nine equivalents of nursing manpower use score*.

Le TISS-28 a été proposé par Miranda à partir d'une étude prospective et multicentrique (22 unités de réanimation hollandaises, 903 patients) et développé sur un échantillon randomisé de 10 000 scores TISS-76 quotidiens en utilisant une analyse en composantes principales et une régression multivariée pour sélectionner et pondérer les items. Une étude de validation a été effectuée sur un autre échantillon avec une excellente corrélation entre les deux indices (r = 0,93 ; TISS-28 = 3,33 + 0,97 TISS-76) [17]. Une étude réalisée au Portugal confirme ces résultats, mais la relation est un peu différente (TISS-28 = 6,22 + 0,85 TISS-76 ; r = 0,85) [18].

Dans un travail prospectif portant sur 5 530 journées d'hospitalisation, Miranda a étudié les relations entre le TISS-28 et la charge de travail infirmier évaluée par le relevé du temps passé aux soins directs et indirects, aux activités ne concernant pas les soins et aux activités personnelles. Il existe une relation significative entre le TISS-28 et le temps de travail infirmier, mais isolément, les soins indirects et les activités non liées aux soins sont mal pris en compte. De plus, la relation entre TISS-28 et temps de travail disparaît lorsque l'on considère les postes de nuit ou les valeurs extrêmes du score. À partir de cette évaluation, il a été établi qu'une infirmière pouvait réaliser sur son temps de travail 46 points TISS-28, un point étant égal à

10,6 minutes [17]. Il faut remarquer qu'il s'agit d'un temps effectué et non d'un temps requis et qu'une telle évaluation reflète surtout les soins directs.

NEMS

Le NEMS (*nine equivalents of nursing manpower use score*) est un indicateur, extrêmement simplifié, dérivé du TISS-28 [19]. Il comprend 9 items cotés de 3 à 12. Ses règles d'utilisation sont identiques à celles du TISS-28 (tableau 362.3).

Le NEMS a été obtenu par régression multiple sur la base de données du TISS-28. Une étude de validation, réalisée un jour donné dans les 64 services de réanimation des 11 pays européens participant à l'étude Euricus-1, a montré une bonne corrélation avec le TISS-28. Ce score, qui peut sembler réducteur, présente, de par sa simplicité, une bonne reproductibilité inter-observateur [20].

Intermediate TISS

Cette adaptation a été proposée par Cullen en 1994 pour les patients de surveillance continue [21]. La liste des actes et leurs pondérations ont été établies à partir du TISS-76 par consensus non formalisé d'experts soignants : 49 items et leurs pondérations ont été conservés, 10 ont été repondérés et 26 nouveaux items ont été ajoutés. Au total, l'*Intermediate* TISS comprend 85 items cotés de 1 à 4.

Sur un collectif de plus de 3 000 journées d'hospitalisation, la corrélation entre l'Intermediate TISS et le TISS-76 est bonne (r = 0,91).

L'*Intermediate* TISS a été testé dans une unité de surveillance continue en France. Couplé au recueil du SAPS II, il semble décrire correctement l'activité de ce type de structure [22].

NAS

Partant du constat que la plupart des scores dérivés du TISS étaient basés sur le recueil d'actes techniques diagnostiques ou thérapeutiques et évaluaient plus la sévérité du patient que la charge en soins [17], les membres du TISS Working Group ont proposé le NAS (*nursing activities score*) [23]. Le NAS a été développé en deux étapes. Un panel d'experts a défini cinq catégories d'actes de soins mal pris en compte par le TISS-28 (monitoring et surveillance, procédures d'hygiène, mobilisation, relations avec les proches et le patient, tâches administratives et de gestion). La pondération des actes, basée sur l'évaluation de la proportion du temps passé à chaque activité [24], a été conduite à partir d'une étude prospective, multicentrique (99 services de réanimation, 15 pays, 2 105 patients). Pendant une semaine, cette nouvelle liste et le TISS-28 ont été relevés quotidiennement. De plus, les infirmières devaient noter l'activité à laquelle elles se livraient à des moments de la journée déterminés de façon randomisée (30 fois par jour, soit environ 10 fois par poste).

Le score final NAS comprend 32 actes répartis en 14 catégories et pondérés de 1,2 % à 30 %, ce qui correspond au pourcentage de temps infirmier passé pour la réalisation de l'acte (tableau 362.4). Le score journalier de chaque patient peut être calculé à partir des actes réalisés au cours des 24 heures précédentes. Il varie de 0 à 177 %. Ainsi par exemple, un score chiffré à 100 % pour un patient correspond à la nécessité d'une infirmière dédiée en permanence, un patient dont le score serait à 177 % exigerait la présence de 1,8 infirmière en permanence. Une infirmière peut prendre en charge deux patients dont le score NAS est chiffré à 50 %. Enfin, par sommation, il est possible d'obtenir la charge de travail totale du séjour d'un patient ou la charge de travail totale journalière d'une unité de réanimation. Il faut cependant noter que les pondérations ont été établies à partir du temps passé et de la fréquence constatée pour chaque acte et non d'un temps ou d'une fréquence requis.

Tableau 362.4

NAS (nursing activities score) [23].

1. Monitoring 1 a – Constantes horaires, bilans entrées/sorties 1 b – Présence constante *et* observation continue ou soins actifs, pendant au moins 2 heures par poste pour des raisons de sécurité, sévérité ou procédures thérapeutiques (VNI, sevrage VM, agitation, DV, PMO, remplissage vasculaire, préparation et administration de perfusion, assistance à des procédures spécifiques…) 1 c – Présence constante et soins actifs pendant au moins 4 heures par poste (cf. ci-dessus)	4,5 % 12,1 % 19,6 %
2. Prélèvements (biochimie-microbiologie…)	4,3 %
3. Administration de médicaments (drogues vasoactives exclues)	5,6 %
4. Hygiène 4 a – Soins de plaies et cathéters, change de linge, toilette, soins d'incontinence, vomissements, pansements chirurgicaux complexes avec irrigation, de plaies suintantes ou de brûlures, procédures spéciales (ménage après infection, isolement, prévention d'infections croisées…) 4 b – Les procédures d'hygiène prennent > 2 heures quel que soit le poste 4 c – Les procédures d'hygiène prennent > 4 heures quel que soit le poste	4,1 % 16,5 % 20 %
5. Drainage (sauf sonde gastrique) : soins et surveillance	1,8 %
6. Mobilisation et positionnement (retourner, mettre en fauteuil, DV, tractions…) 6 a – ≤ 3 fois par jour 6 b – > 3 fois par jour ou à 2 intervenants quel que soit le nombre de fois 6 c – ≥ 3 intervenants quel que soit le nombre de fois	5,5 % 12,4 % 17 %
7. Relation de soutien avec les proches et le patient, hors soins (téléphone, entretien…) 7 a – Relation de soutien nécessitant une prise en charge dédiée ≥ 1 heure quel que soit le poste (nouvelles, circonstances difficiles, prise en charge détresse et douleur) 7 b – Relation de soutien nécessitant un temps dédié ≥ 3 heures quel que soit le poste (proches nombreux, difficultés de langage, relations hostiles)	4 % 32 %
8. Tâches administratives et de gestion 8 a – Tâches de routine telles que mise à jour dossier de soins, classement des examens, transmissions, tour clinique 8 b – Tâches nécessitant ≈ 2 heures de temps dédié quel que soit le poste (activités de recherche, mise en application de protocoles, procédures d'admission et de sortie) 8 c – Tâches nécessitant ≥ 4 heures de temps dédié quel que soit le poste (décès, PMO…)	4,2 % 23,2 % 30 %
9. Ventilation – Assistance ventilatoire : quel que soit le mode – Soins de sonde d'intubation ou trachéotomie – Kinésithérapie respiratoire, aérosolthérapie, aspiration trachéale, spirométrie	1,4 % 1,8 % 4,4 %
10. Support cardiovasculaire – Drogues vasoactives quels que soient la dose et le type – Remplissage vasculaire > 3 $L.m^{-2}.j^{-1}$ quel que soit le type de soluté – Cathéter artériel pulmonaire avec ou sans mesure du débit cardiaque – Réanimation d'un arrêt cardiorespiratoire dans les 24 heures précédentes	1,2 % 2,5 % 1,7 % 7,1 %
11 Support rénal – Hémofiltration, hémodialyse, dialyse péritonéale – Mesure du débit urinaire	7,7 % 7 %
12. Support neurologique – Mesure de la pression intracrânienne	1,6 %
13. Support métabolique – Traitement d'une acidose/alcalose métabolique compliquée – Alimentation parentérale – Alimentation entérale par sonde gastrique, gastrostomie, jéjunostomie	1,3 % 2,8 % 1,3 %
14. Interventions spécifiques – Dans l'unité (intubation endotrachéale, SEES, CEE, endoscopies, chirurgie urgente ≤ 24 heures, lavage gastrique ; sont exclus : radiographies, échographies, poses de cathéters, ECG) – Hors unité : chirurgie ou procédures diagnostiques	2,8 % 1,9 %

Pour les catégories 1, 4, 6, 7 et 8, un seul item (a, b ou c) doit être relevé.

DV : décubitus ventral ; PMO : prélèvement multi-organe ; VNI : ventilation non invasive ; SEES : sonde d'entraînement électrosystolique ; CEE : choc électrique externe ; ECG : électrocardiogramme ; VM : ventilation mécanique.

Le score NAS évalue la proportion de temps infirmier passé pour la prise en charge d'un patient de réanimation. En cela, il se situe donc à la frontière des indicateurs d'évaluation du niveau de soins et du temps de soins. Il est basé sur le recueil d'un nombre limité d'items, permettant d'envisager son utilisation en routine et prend en compte les activités de soins directs techniques mais aussi les soins de base et relationnels, ainsi que les activités administratives. Il explique plus de 80 % du temps infirmier (par comparaison à 43 % pour le TISS-28 [17, 23]), les 20 % restants étant essentiellement représentés par les soins indirects (6 %) et les activités personnelles (11 %). Une étude récente confirme sa supériorité comparée à celle du TISS-28 pour évaluer les effectifs paramédicaux et souligne les discordances attendues entre les deux outils [25].

Évaluation du temps de soins

Il faut noter qu'aucun indice d'activité médicale n'est basé sur l'évaluation du temps de soins. Il s'agit exclusivement d'indicateurs de la charge en soins infirmiers. Ils sont, pour la plupart, polyvalents et non spécifiques de la réanimation et/ou des soins intensifs et diffèrent, notamment, par la méthode d'évaluation du temps : temps requis pour le PRN canadien, temps passé pour le SIIPS.

Système PRN canadien

Le PRN (projet de recherche en nursing) est un système de mesure de la charge en soins, élaboré selon un consensus d'experts de type Delphi par l'équipe opérationnelle de recherche en santé (EROS) de l'université de Montréal, dirigée par Tilquin, et par des comités d'infirmières en Belgique, France et Angleterre [9]. Ce groupe a dressé un catalogue d'actes de soins infirmiers répartis en huit groupes d'intervention de soins, recouvrant la majorité des besoins de santé des malades suivant le modèle de Virginia Henderson [5]. Cet outil est utilisable dans les unités où le patient séjourne durant au moins 24 heures. Il a été validé dans toutes les spécialités et inclut les actes de soins intensifs et de réanimation. L'ensemble totalise 193 actes de soins, soit 390 modalités possibles dans la version 2006 (tableau 362.5).

Tableau 362.5

Les huit groupes d'intervention de soins du PRN [9].

Huit groupes d'intervention de soins	Actes de soins		Modalités	
	1987	2006	1987	2006
	118 (35)	193	249 (87)	390
Respiration	11 (3)	16	22 (8)	38
Alimentation	6 (2)	09	15 (6)	22
Élimination	7 (3)	14	15 (8)	26
Hygiène	10 (2)	10	22 (4)	22
Mobilisation	4 (3)	06	8 (6)	19
Communication	12 (3)	19	23 (7)	46
Traitements	43 (11)	94	91 (26)	154
Méthodes diagnostiques	25 (8)	29	53 (22)	63

Les chiffres entre parenthèses correspondent aux actes de soins et aux modalités retenus dans le PRN Réa [26].

Les actes de soins sont décrits précisément avec des exemples. Une règle d'utilisation est donnée afin d'éviter toute erreur d'interprétation. Une valeur fixe a été établie en fonction du temps nécessaire pour réaliser correctement chaque acte, en tenant compte de facteurs aussi divers que l'ancienneté du personnel, les protocoles de soins, la disposition des locaux, etc. Un point est égal à cinq minutes de temps requis. Certains actes de soins sont cotés en forfait journalier tel que « ventilation assistée » ; d'autres sont cotés

selon le nombre de fois où ils sont réalisés dans la journée, prenant en compte la fréquence (« aspiration des sécrétions », « réfection de pansements » par exemple) ; enfin pour certains actes, la pénibilité est évaluée par le nombre d'intervenants nécessaires à leur réalisation (« bassin de lit », « soins d'incontinence »).

Le grand intérêt du PRN est de proposer un temps requis par acte. Un avantage supplémentaire est la prise en compte de tous les soins directs, techniques ou non, mais également des actes de soins indirects. En revanche, il ne mesure pas les autres aspects de la charge de travail, de type administratif, recherche en soins ou encadrement (fig. 362.1).

Le système PRN a été conçu pour mesurer le temps requis pour effectuer les soins requis planifiés pour les 24 heures à venir. Cependant, en réanimation certains actes ne sont pas programmables sur un plan de soins car effectués en urgence. La seule prise en compte des soins planifiés risquerait de sous-estimer la charge en soins réelle. Le PRN peut alors être utilisé pour valoriser en temps requis les soins donnés au cours des précédentes 24 heures [26].

Plusieurs études réalisées en réanimation ont utilisé le PRN avec des résultats intéressants [26–28]. Le PRN donne une évaluation en temps requis de la charge en soins quotidienne d'un patient, ce qui permet d'évaluer un nombre requis d'infirmières. De plus, l'évaluation qualitative de la charge en soins par groupe d'intervention de soins fournit une description des différentes activités, à partir de laquelle une proportion adéquate entre infirmières et aides-soignantes pourrait être définie. Ainsi, dans l'étude de validation de l'Oméga, environ 60 % de la valeur du PRN quotidien sont impartis aux soins techniques (traitements : 25 % ; méthodes diagnostiques : 24 % ; respiration : 14,5 %), mais les soins de base et relationnels représentent une part non négligeable (alimentation 2,5 % ; élimination 4,5 % ; hygiène 8 % ; mobilisation 10 % ; communication 11,5 %) [26].

Le système PRN est un indicateur exhaustif et polyvalent qui autorise des comparaisons interdisciplinaires ou interhospitalières. Basé sur la notion de temps requis et fréquemment mis à jour, il peut être considéré comme l'indicateur de référence. Cependant, à moins de disposer du logiciel de saisie et de calcul PRN visuel 3 + proposé par le groupe EROS contre rémunération par lit équipé (www.erosinfo.com), il est trop complexe pour être utilisé en routine.

Indicateurs dérivés du PRN

À partir de ce constat, plusieurs indicateurs simplifiés, dérivés du système de référence, ont été développés en réanimation [27], en urgence préhospitalière [29] et dans d'autres disciplines [30]. Ces travaux démontrent que la simplification d'une échelle générale par spécialité est possible et pertinente. En conservant la logique et le cadre de l'échelle initiale, la charge en soins ainsi évaluée peut être comparée à celle de patients d'autres disciplines utilisant soit le PRN dans son intégralité, soit un indicateur simplifié selon une méthodologie similaire. Il faut cependant noter que tous ont été élaborés à partir du PRN 87 et mériteraient d'être actualisés à partir d'une version plus récente.

PRN Réa

Le PRN Réa a été élaboré sur la base de données de l'étude Oméga, à partir d'un collectif de 103 patients pour lesquels le détail des actes de soins du PRN 87 avait été collecté sur l'ensemble du séjour. La sélection et la pondération des actes ont fait appel à une analyse en composantes principales et à des régressions multiples. À chaque étape, les résultats ont été validés par des experts soignants paramédicaux. Ce score a été testé sur une autre population dans 6 services. La corrélation avec le PRN est excellente (r = 0,96) et l'agrément satisfaisant, avec un biais inférieur à 4 % [26, 27].

Le PRN Réa comprend 35 actes. Les différentes modalités, leurs définitions et les règles d'utilisation sont les mêmes que celles définies dans le PRN 87, seules leurs valeurs sont différentes. Elles ont été obtenues en multipliant les points des actes du PRN par les coefficients de pondération obtenus par régression multiple. Il faut ajouter au total une constante de 18,1 points par jour. Il représente une simplification de plus des deux tiers du PRN 87 (tableau 362.6), tout en respectant sa structure initiale.

Tableau 362.6

Système PRN Réa [27].

Groupes d'intervention de soins	Actions nursing	Modalités	Valeur
Respiration	Exercices physiorespiratoires	1-2 fois 3-6 fois > 6 fois	5,3 15,8 27,6
	Aspiration de sécrétions	1-6 fois 7-19 fois 20-47 fois > 47 fois	4,5 8,9 19,3 35,7
	Ventilation assistée	Oui/Non	16,4
Alimentation	Alimentation et hydratation *per os* Guider Aide partielle Aide complète	Oui/Non Oui/Non Oui/Non	1,9 4,8 14,5
	Alimentation et hydratation entérales (gavages à intervalles)	1-6 fois > 6 fois	4,8 8,1
Élimination	Bassin de lit (n = nombre d'intervenants)	1 à 3 fois 4 à 7 fois > 7 fois	n × 4,6 n × 4,8 n × 8,6
	Soins d'incontinence (n = nombre d'intervenants)	1 à 3 fois 4 à 7 fois > 7 fois	n × 4,6 n × 9,1 n × 16,7
	Entretien de stomie	1 > 1	3,4 8,4
Hygiène	Soins d'hygiène aide partielle	1 fois > 1 fois	4,7 8,3
	Soins d'hygiène aide complète	1 fois > 1 fois	11 25,2
Mobilisation	Lever ou mobiliser avec aide (n = nombre de levers)	1 à 2 pers. > 2 pers.	n × 3,4 n × 7,7
	Frictions/installations (si plus de 3 fois)	1 à 2 pers. > 2 pers.	9,4 21,5
	Exercices musculaires structurés	Oui/Non	16,1
Communication	Entrevue initiale-évaluation spécifique	Oui/Non	10,3
	Enseignement au patient ou aux proches	1 fois 2-3 fois > 3 fois	5 11,7 16,6
	Relation d'aide	< 1 heure 1-2 heures > 2 heures	5,9 11,8 23,7
Traitements	Médicaments IV	1-3 fois 4-10 fois 11-15 fois 16-30 fois > 30 fois	2,1 5,4 9,7 16,1 25,8
	Perfusion/installation	1 voie > 1 voie	5 8,8
	Perfusions-SAP/surveillance	1 2 3-6 > 6	3,8 7,5 13,2 17,9

Groupes d'intervention de soins	Actions nursing	Modalités	Valeur
	Sang et dérivés	1-2 > 2	5,5 13,7
	Hémodialyse	Oui/Non	11,6
	Drains thoraciques ou péricardiques	1 > 1	3 5,9
	Irrigation gastrique > 4 L	Oui/Non	24,2
	Pansements secs ou humides	1-2 fois 3-6 fois > 6 fois	3,2 8 12,8
Traitements	Pansements plaie + écoulement	1-2 fois 3-6 fois > 6 fois	2,6 7,8 20,8
	Technique d'isolement limité	Oui/Non	6,5
	Technique d'isolement étendu	Oui/Non	12
Méthodes diagnostiques	Observations minimales Observations modérées Observations fréquentes Observations importantes Observations intensives Observations exclusives Observations psy. constantes	< 11 fois 12-39 fois 40-59 fois 60-99 fois > 100 fois 24 h/24 h	1,3 2,5 6,3 12,6 23,9 60,3 90,4
	Signes vitaux	1-3 fois 4-14 fois 15-30 fois > 30 fois	1,3 3,9 10,4 23,3
	Ligne artérielle	Oui/Non	5,2
	Ligne artérielle pulmonaire	1-18 fois > 18 fois	17,5 33,3
	Mesure pression intracrânienne	Oui/Non	15,7
	Prélèvements sanguins	1-3 fois 4-8 fois > 8 fois	2,4 7,1 15,5
	Test simple sur place	1-8 fois > 8 fois	1,9 5,6
	Assister procédure médicale	1 fois > 1 fois	8,6 17,3

PRN Réa = total des points + constante (constante = 18,1).

Le calcul du score repose sur le recueil d'actes intégrés au plan de soins, à la feuille de surveillance journalière utilisée dans les services ou au dossier informatisé. Le recueil quotidien des items du PRN Réa ne demande donc pas de travail supplémentaire et son calcul peut être facilité par l'utilisation d'un programme informatique. Sa grande faiblesse actuelle est son absence de mise à jour.

Système TOSS

Le système TOSS (*time oriented score system*) a été développé en Italie pour évaluer la charge en soins infirmiers en réanimation [31]. Bien qu'il soit basé sur le temps, le TOSS n'est pas dérivé du PRN, dont il diffère notablement : il inclut des actes de soins de base et relationnels et des actes techniques, directement liés au patient, mais très peu d'actes de soins indirects ; le consensus d'experts utilisé pour sélectionner les actes et les classer en listes n'a pas été basé sur une méthodologie explicite ; et surtout le temps attribué à chaque acte a été obtenu par chronométrage, sans prise en compte du temps requis.

Le TOSS est composé de 92 actes de soins, correspondant à 122 modalités différentes, classées dans 13 listes de soins. À chaque modalité correspond une valeur fixe exprimée en minutes. Le score journalier est

calculé à partir des actes réalisés au cours des 24 dernières heures. Par sommation, il est possible d'obtenir un score pour l'ensemble d'un séjour.

Le TOSS a été validé dans 14 services par comparaison au TISS-76. Il existe une bonne corrélation entre les deux scores (r = 0,79). Basé sur le temps, il est plus précis que les classes I à IV du TISS-76 pour évaluer le nombre de patients qu'une infirmière peut prendre en charge [31].

Bien qu'il s'agisse d'un score spécifique à la réanimation, sa saisie n'est pas plus simple que celle du PRN dans son intégralité. En effet, le nombre d'actes et de modalités est important et le mode de calcul de certains actes (groupe respiratoire par exemple) est complexe. Enfin, aucune actualisation n'a été publiée.

Score SIIPS

Une équipe d'infirmières françaises, coordonnée par MC Beaughon, a proposé un indicateur de soins infirmiers, le SIIPS (soins infirmiers individualisés à la personne soignée) [32, 33].

Le SIIPS n'est pas spécifique de la réanimation. Il mesure les soins directs réellement effectués et ne prend pas en compte les soins indirects. Les soins infirmiers ont été regroupés en 8 fonctions : alimentation (1), locomotion et mobilisation (2), élimination (3), soins d'hygiène et de confort (4), actes diagnostiques (5), actes thérapeutiques (6), actions relationnelles (7) et éducatrices (8). Ces 8 fonctions ont été agrégées en trois groupes : les soins de base (1 à 4), les soins techniques (5 et 6), les soins relationnels et éducatifs (7 et 8).

Dans chaque groupe, 6 classes de soins ont été déterminées à partir de combinaisons dont les qualificatifs sont les suivants : charge minimale, soins courts, soins légers, soins lourds, soins très lourds. À chaque classe correspond un temps donné sur 24 heures (classe 1 : 5 min ; classe 6 : 200 à 250 min, par exemple). Le recueil est basé sur l'appréciation a posteriori par chaque infirmière du temps passé aux différents types de soins qu'elle a effectués. Ultérieurement, les modalités d'utilisation du SIIPS ont évolué. À des fins de simplification, l'évaluation est actuellement effectuée dans chaque groupe de soins, non plus quotidiennement, mais par période (une semaine). Si la charge de travail varie sur la période, il faut prendre en compte le coefficient le plus élevé du groupe correspondant. Un coefficient d'intensité de soins, somme des coefficients d'intensité de chaque groupe, est calculé en fin de séjour.

Basé initialement sur une valorisation des actes par le temps passé à leur réalisation sur 24 heures (temps donné), le SIIPS a donc progressivement évolué vers une évaluation du niveau de soins. Il n'est pas plus simple à utiliser que le PRN. Par ailleurs, la détermination de la classe par chaque infirmière à partir de l'évaluation de son propre travail est très subjective. Enfin, l'amalgame par période diminue la précision de la mesure, avec un risque éventuel de surestimation de la charge en soins.

Le SIIPS a été utilisé en réanimation et comparé au PRN [28] : alors que les scores PRN varient dans une large gamme, les scores SIIPS se situent toujours à leurs plus hautes valeurs, sans modification significative au cours du séjour. Le SIIPS ne paraît pas pertinent pour les patients de réanimation, car il n'est ni assez sensible ni assez précis pour discriminer les différences d'activité ou de niveaux de soins.

Conclusion

L'idéal serait de disposer d'un indice d'activité unique qui permette de mesurer correctement et simultanément la charge de travail médicale et paramédicale, et qui prenne en compte l'ensemble des activités de soins, administratives, d'enseignement et de recherche. Parmi les indices actuellement publiés et adaptés à la réanimation, un tel outil n'existe pas. Les plus exhaustifs, souvent basés sur le temps, couvrent les activités de soins directs ou indirects, techniques ou non, et évaluent quasi exclusivement l'activité paramédicale. Les plus simples évaluent un niveau d'activité, à partir du recueil plus ou moins complet d'actes techniques médicaux et/ou paramédicaux. Durant ces dix dernières années, aucun score plus pertinent et/ou actualisé n'a été proposé.

Par contre, les études récentes sur le sujet se focalisent sur la gestion plus précise et plus adaptée des ressources humaines en fonction de la charge de travail, de la taille et de la typologie des services de réanimation [34–36]. L'impact de l'inadéquation entre charge de travail et ressources humaines disponibles sur la morbimortalité est souligné [36–38]. La notion de « soins omis », c'est-à-dire la différence entre soins requis et soins donnés, est également mise en exergue [39]. Enfin, certains travaux insistent sur l'importance de la prise en compte des activités non liées aux soins et des facteurs qui augmentent la pression exercée sur le personnel soignant et la pénibilité du travail [40, 41]. À ce titre, en complément d'une mesure quantitative de l'activité, l'utilisation de questionnaires tels que le NASA *task load index* développé pour d'autres domaines professionnels (aviation civile et militaire, contrôle aérien) afin d'évaluer le vécu des personnels, permettrait d'approcher « la charge de travail invisible » induite par certaines situations prégnantes ou à l'origine de stress, peu mesurable objectivement et probablement importante en réanimation (fig. 362.1).

Références

[1] Miranda D.R., Jegers M. Monitoring costs in the ICU: a search for a pertinent methodology. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56:1104–1113.

[2] Cullen D.J., Civetta J.M., Briggs B.A., et al. Therapeutic intervention scoring system : a method for comparison of patient care. *Crit Care Med.* 1974;2:57–60.

[3] Keene A.R., Cullen D.J. Therapeutic intervention scoring system: up date. *Crit Care Med.* 1983;11:1–3.

[4] Thilbaut C. *Les systèmes de mesure de la charge en soins infirmiers.* Montréal: Association des Hôpitaux du Québec; 1990.

[5] Henderson V. *The nature of nursing.* New York: Mac Millan; 1966.

[6] Douglas S., Cartmill R., Brown R., et al. The Work of Adult and Pediatric Intensive Care Unit Nurses. *Nurs Res.* 2013;62:50–58.

[7] Abbey M., Chaboyer W., Mitchell M. Understanding the work of intensive care nurses: a time and motion study. *Aust Crit Care.* 2012;25:13–22.

[8] Callen J., Hordern A., Gibson K., et al. Can technology change the work of nurses ? Evaluation of a drug monitoring system for ambulatory chronic disease patients. *Intern J Med Informatics.* 2013;82:159–167.

[10] Echelle Oméga. Catalogue des Actes Médicaux. Ministère des Affaires Sociales de la Santé et de la Ville. Bulletin Officiel n° 95-4 bis: 19-31.

[11] Endacott R., Nightingale P. Évaluation de l'état de dépendance des patients et de la charge de travail du personnel infirmier : méthodes et écueils potentiels. In: Saulnier F., Bion J., eds. *Management en réanimation : évaluation, organisation et éthique.* Elsevier; 2000:50–63.

[12] Walther S.M., Jonasson U., Karlson S., et al. Multicentre study of validity and interrater reliability of the modified nursing care recording system (NCR11) for assessment of workload in the ICU. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:690–696.

[13] Pyykkö A.K., Ala-Kokko T.I., Laurila J.J., Miettunen J., Finnberg M., Hentinen M. Validation of the new Intensive Care Nursing Scoring System (ICNSS). *Intensive Care Med.* 2004;3:254–259.

[14] Pyykkö A.K., Ala-Kokko T.I., Laurila J.J., et al. Nursing staff resources in direct patient care : comparison of TISS and ICNSS. *Acta Anesthesiol Scand.* 2004;48:1003–1005.

[15] Knaus W.A., Wagner D.P., Draper E.A., et al. The Range of Intensive Care Services To day. *JAMA.* 1981;246:2711–2716.

[16] Cullen D.J., Ferrara L.C., Briggs B.A., et al. Survival, hospitalization charges and follow up results in critically ill patients. *N Engl J Med.* 1976;294:982–987.

[17] Miranda D.R., de Rijk A., Schaufeli W. Simplified therapeutic intervention scoring system: the TISS-28 items. Results from a multicenter study. *Crit Care Med.* 1996;24:64–73.

[18] Moreno R., Morais P. Validation of the simplified therapeutic intervention scoring system on an independent database. *Intensive Care Med.* 1997;23:640–644.

[19] Miranda R.D., Moreno R., Iapichino G. Nine equivalents of nursing manpower use score (NEMS). *Intensive Care Med.* 1997;23:760–765.

[20] Perren A., Cerutti B., Merlani P., et al. SwissScoring – a nationwide survey of NEMS assessing pratices and its accuracy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58:478–486.

[21] Cullen D.J., Nemeskal A.R., Intermediate Zaslavsky A.M., et al. A new Therapeutic Intervention Scoring System for non-ICU patients. *Crit Care Med.* 1994;22:1406–1411.

[22] Auriant I., Vinatier I., Thaler F., et al. Évaluation des unités de surveillance continue : intérêt du SAPS II et de l'Intermediate TISS. *Rean Urg.* 1997;6:13–19.

[23] Miranda D.R., Nap R., de Rijk A., et al. Nursing activities score. *Crit Care Med.* 2003;3:374–382.

[24] Richardson W.J. *Cost improvement, work sampling, and short interval scheduling.* New York: Reston Publishing; 1976.

[25] Altafin J., Grion C., Tanita M., et al. Nursing Activities Score and workload in the intensive care unit of a university hospital. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26:292–298.

[26] Loirat P., Descamps J.M., de Pouvourville G., et al. Validation du système de mesure d'activité OMEGA. *Rean Soins Intens Med Urg.* 1988;4:387–388.

[27] Saulnier F., Duhamel A., Descamps J.M., et al. Indicateur simplifié de la charge en soins spécifiques à la réanimation : le PRN Réa. *Rean Urg.* 1995;4:559–569.

[28] Dumay M.F., Misset B., Oliva F., et al. Les points SIIPS ne décrivent pas la charge en soins infirmiers en réanimation : comparaison avec le système PRN 87. *Rean Urg.* 1999;8:639–644.

[29] Hubert H., Saulnier F., Joly R., et al. Elaboration et validation d'un outil de mesure de la charge en soins en urgence préhospitalière. *Rean Urg.* 1998;7:7–15.
[30] Durocher A., di Pompéo C., Larde P., et al. Elaboration et validation multicentrique d'un indicateur de la charge en soins en long séjour gériatrique. *La Revue de Gériatrie.* 1995;20:347–354.
[31] Italian Multicenter Group of ICU Research (GIRTI). Time oriented score system (TOSS): a method for direct and quantitative assessment of nursing workload for ICU patients. *Intensive Care Med.* 1991;17:340–345.
[32] Anastasy C., Balagny E., Beaughon M.C., et al. Nouveaux indicateurs d'activité. *Gestion hospitalière.* 1985;2047:462–474.
[33] Les soins infirmiers et la charge de travail. Ministère des Affaires Sociales et de l'Emploi. Direction des Hôpitaux. Bulletin Officiel n° 87, 29 bis.
[34] Dieter P., Debergh D.P., Myny D., et al. Measuring the nursing workload per shift in the ICU. *Intensive Care Med.* 2012;doi:10.1007/s00134-012-2648-3.
[35] Wysokinski M., Ksykiewicz-Dorota A., Fidecki W. Demand for nursing care for patients in Intensive Care Units in southeast Poland. *Am J Crit Care.* 2010;19:149–155.
[36] West E., Barron D., Harrison D., et al. Nurse staffing, medical staffing and mortality in Intensive Care: An observational study. *Intern J Nursing Studies.* 2014;51:781–794.
[37] Daud-Gallotti R.M., Costa S.F., Guimaraes T., et al. Nursing workload as a risk factor for healthcare associated infections in ICU: a prospective study. *PLoS One.* 2012 DOI: e52342.
[38] Kiekkas P., Sakellaropoulos C., Brokalaki H., et al. Association between nursing workload and mortality of Intensive Care Unit patients. *J Nursing Scholarship.* 2008;40:385–390.
[39] Tubbs-Cooley H., Pickler R., Mark B., et al. A research protocol for testing relationships between nurse workload, missed nursing care and neonatal outcomes: the neonatal nursing care quality study. *J Advanced Nursing.* 2014;doi:10.1111/jan12507.
[40] Myny D., Van Goubergen D., Gobert M., et al. Non-direct patient care factors influencing nursing workload: a review of the literature. *J Advanced Nursing.* 2011;67:2109–2129.
[41] Hoonakker P., Carayon P., Gurses A., et al. Measuring workload of ICU nurses with a questionnaire survey: NASA Task Load Index. *IIE Trans Healthc Syst Eng.* 2011;1:131–143.

CHAPITRE 363

Qualité, évaluation des pratiques professionnelles, accréditation, certification

A. Durocher; S. Préau; F. Saulnier

La qualité des soins délivrés aux patients est un souci constant de toute équipe de réanimation. Cette préoccupation n'est pas nouvelle dans le domaine de la santé et a pour objectif, selon l'Organisation mondiale de la santé, de « garantir à chaque patient l'assortiment d'actes diagnostiques et thérapeutiques qui lui assurera le meilleur résultat en termes de santé, conformément à l'état actuel de la science médicale, au meilleur coût pour un même résultat, au moindre risque iatrogène et pour sa plus grande satisfaction en termes de procédures, de résultats et de contacts humains à l'intérieur du système de soins ».

Cet abord de la qualité est à rapprocher de la définition proposée par l'International Organisation Standardization (ISO) et utilisée dans le secteur industriel et les activités de service : « La qualité est l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confirment l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites. »

Dans le secteur de la santé, les différentes dimensions de la qualité ont été précisées par la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) : la sécurité, l'efficacité, le caractère approprié, la délivrance au bon moment, la continuité, l'acceptabilité, l'accessibilité, l'efficience. Ces différentes composantes définies du point de vue du producteur de soins, doivent être complétées à l'évidence par deux composantes importantes : la satisfaction du patient et l'information du patient.

Ces définitions placent le « patient-client » et la prise en compte de ses besoins au centre du dispositif de soins et de tout objectif qualité dans le secteur de la santé. Cette préoccupation se retrouve d'ailleurs dans l'ordonnance d'avril 1996 et notamment dans le titre I « Du droit des patients » qui exprime, clairement, la nécessité de prendre en compte la satisfaction du patient. Cette même ordonnance a mis en place l'accréditation des établissements, désormais appelée certification. Elle a été suivie (loi du 13 août 2004) par la création de la Haute Autorité de santé (HAS) et surtout par l'obligation pour tous les médecins de s'engager dans des actions d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP). Ces démarches d'EPP apparaissent par ailleurs dans la certification des établissements et dans le système d'accréditation des médecins et des équipes médicales (décr. n° 2006-909 du 21 juillet 2006).

En réanimation, les professionnels de santé ont depuis longtemps une exigence de qualité et une culture d'évaluation qui les ont amenés naturellement à s'engager dans de telles démarches et à développer les outils et méthodes nécessaires. Ainsi dès 1987, la Société de réanimation de langue française (SRLF) mettait en route un programme d'élaboration de recommandations professionnelles. Ces recommandations et référentiels professionnels ont constitué les outils préalables indispensables à la mise en œuvre de démarches qualité et d'EPP. La SRLF s'est inscrite en 2007 dans cette dynamique en créant un organisme agréé par la HAS, l'OA-RLF. L'OA-RLF propose aux médecins réanimateurs des référentiels de pratiques et les méthodologies validées nécessaires à leur évaluation et à la reconnaissance de la satisfaction de leurs obligations d'EPP par la HAS. Il organise par ailleurs l'accréditation des réanimateurs médicaux.

La nécessité de prendre en compte non seulement les points de vue des professionnels de santé mais aussi ceux d'autres acteurs (le patient, l'environnement médico-technique, logistique et administratif du service de réanimation, les autorités de tutelle, etc.) a abouti à l'engagement très fort de la réanimation dans les démarches qualité des établissements. Ceci constitue un formidable levier de progrès en matière de qualité et de sécurité des soins et de satisfaction des patients.

« Entrer en qualité » suppose donc plusieurs éléments :

- élaborer des recommandations et des référentiels professionnels, outils d'évaluation et d'amélioration des pratiques professionnelles ;
- maîtriser et utiliser les méthodes permettant d'engager les démarches d'amélioration de la qualité et d'évaluation des pratiques professionnelles ;
- s'inscrire dans une politique volontariste d'identification et de reconnaissance externe de la qualité dans le cadre de la certification des établissements et par l'accréditation des médecins réanimateurs et des équipes.

Recommandations et référentiels professionnels, outils d'amélioration des pratiques professionnelles

L'élaboration de recommandations médicales et professionnelles ou de *clinical practice guidelines* a connu une croissance extraordinaire au cours de ces vingt dernières années [1].

La définition, habituellement utilisée, des recommandations médicales et professionnelles est celle qui a été proposée par l'Institute of Medicine aux États-Unis, en 1990 : « Propositions développées méthodiquement pour aider le médecin et le patient dans leurs décisions concernant des soins appropriés dans des circonstances cliniques données » [2]. Cette définition a plusieurs implications [3] : la nécessité de préciser la méthode utilisée pour développer les recommandations, la notion d'aide à la décision fournie par ces recommandations qui doivent se situer dans un contexte pratique de situation clinique précise, le rôle du patient dans le choix de la stratégie médicale utilisée et enfin le caractère approprié des soins. Cette définition fait donc intervenir des éléments très variés d'ordre méthodologique et scientifique pour certains, d'ordre professionnel et pratique pour d'autres ; elle inscrit également la nécessité de prendre en compte non seulement le bénéfice apporté par une décision médicale mais aussi les contraintes, les risques et les coûts qui en découlent : ceci traduit le caractère approprié des soins.

L'élaboration de recommandations doit faire une synthèse des données disponibles sur un problème clinique donné, qu'il s'agisse de données scientifiques ou professionnelles. L'intégration de données éthiques, sociales, économiques, réglementaires, législatives, etc. intervient habituellement plus tard, mais est parfois effectuée d'emblée dans le processus lors de l'utilisation de certaines méthodes d'élaboration de recommandations.

Ces recommandations médicales et professionnelles peuvent être utilisées pour établir des références médicales, c'est-à-dire des « standards de pratique déterminant ce qu'il est approprié et/ou inapproprié de faire, lors de la mise en œuvre de stratégies préventives, diagnostiques et/ou thérapeutiques dans des situations cliniques données ». Ces standards seront utilisés pour établir des procédures opératoires standardisées (POS) tenant compte des contraintes et des particularités locales et pour élaborer des référentiels d'EPP et d'accréditation professionnelle. Une démarche rigoureuse et explicite doit être appliquée pour préparer des recommandations médicales et professionnelles valides et crédibles. Plusieurs méthodes existent. Elles sont basées sur une analyse et une synthèse objectives de la littérature scientifique, des avis d'experts et de professionnels et des enquêtes de pratiques (permettant ainsi de définir « l'état de l'art », à un moment donné, sur un thème précis). Ces méthodes longues, faisant appel à une analyse exhaustive de la littérature, ne permettent pas toujours de répondre à une situation d'urgence, qu'il existe ou non un risque de santé publique [4].

Sources d'information utilisées pour élaborer des recommandations médicales et professionnelles

Les sources d'information permettant d'élaborer des recommandations sont au nombre de trois : la littérature scientifique, les avis d'experts et les enquêtes concernant les pratiques professionnelles. Les moyens permettant d'obtenir les données de ces différentes sources d'information peuvent être informels ou formels, standardisés. Les places respectives de chacune de ces sources d'information et des moyens utilisés pour les collecter déterminent les différentes méthodologies permettant d'élaborer des recommandations [5, 6]. La rigueur de la méthode utilisée règle en grande partie la pertinence des recommandations réalisées.

Analyse de la littérature médicale

L'abondance de la littérature médicale et la nécessité de dégager au sein de cette dernière des données scientifiques objectives ont amené à proposer des méthodes standardisées de lecture de la littérature faisant appel à des grilles de lecture méthodologique [7]. Ces grilles de lecture permettent de bien identifier la qualité méthodologique intrinsèque de l'information et ainsi d'apprécier son niveau de crédibilité. Les

données scientifiques ainsi obtenues peuvent être cotées, la cotation allant de l'essai comparatif randomisé aux rapports de cas cliniques. Les recommandations élaborées à partir de la littérature scientifique peuvent également être cotées et leur poids en termes de niveau de preuve varie alors en fonction du niveau d'évidence scientifique apportée par la littérature. Ainsi, des tableaux de niveau de preuve de la littérature scientifique et de la force des recommandations en termes d'évidence scientifique ont été proposés par différents organismes notamment par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) (tableau 363.1). Certaines grilles d'évaluation des recommandations prennent en compte par ailleurs l'estimation du rapport entre d'une part les bénéfices issus de la mise en œuvre de la recommandation, d'autre part ses risques, et ses coûts (méthode Grade) [8].

Tableau 363.1

Niveau de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations médicales et professionnelles.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Grade des recommandations
Niveau 1 – Essai comparatif randomisé de forte puissance et sans biais – Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés – Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 – Essai comparatif randomisé de faible puissance – Étude comparative non randomisée bien menée – Étude de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 – Étude cas-témoins – Niveau 4 – Étude comparative comportant des biais importants – Étude rétrospective – Série de cas	C Faible niveau de preuve

La rigueur méthodologique de cet abord de la littérature scientifique ne doit pas faire oublier le risque de passer à côté d'un certain nombre de biais méthodologiques notamment des biais de recrutement ou d'échantillonnage.

Cette méthode quantitative est lourde, nécessite une identification correcte de la littérature et une formation des auteurs des recommandations aux méthodes de lecture standardisée de la littérature, mais elle permet d'aboutir à des recommandations difficilement contestables. Il faut néanmoins noter que si l'analyse standardisée et quantifiée de la littérature est indispensable dans tout processus d'élaboration de recommandations, elle risque d'être décevante faute d'évidence scientifique méthodologiquement forte ou faute d'applicabilité directe des données scientifiques aux pratiques professionnelles. L'expérience des différents groupes ayant élaboré des recommandations a montré qu'actuellement l'analyse critique de la littérature est souvent insuffisante, car elle ne fournit que des réponses partielles aux questions posées par le thème, sujet des recommandations. De plus, l'acceptabilité des recommandations par les professionnels nécessite qu'elles soient confrontées à la réalité des pratiques professionnelles et à l'avis d'experts.

Avis d'experts

Le recueil de l'avis d'experts est fondamental pour l'élaboration de recommandations. Cet avis d'experts peut d'ailleurs être basé sur une analyse critique de la littérature, mais ce peut être aussi, en l'absence de données scientifiques, la seule source d'information. Cet avis peut être recueilli de plusieurs façons : soit par une méthode informelle, soit par une méthode formelle ou standardisée, toutes ces méthodes étant parfois regroupées sous le terme de consensus d'experts.

Consensus informel ou jugement global subjectif

Il s'agit de la méthode la plus ancienne, la plus facile, la plus rapide mais la moins rigoureuse [3, 5]. Cette méthode est encore très utilisée. Il s'agit en fait de recommandations émanant d'un groupe d'experts sans que soient forcément définis le cadre formel de réunion de ces experts, la méthodologie utilisée pour aboutir à ces avis, le niveau de preuve scientifique disponible ou les critères de décision. Les recommandations sont subjectives et expriment l'opinion de quelques-uns qui, de plus, peuvent avoir été influencés par des leaders

d'opinion, des personnalités fortes ou des groupes de pression, indépendamment de tout niveau de preuve scientifique. La pertinence et la validité de telles recommandations sont souvent difficiles à juger.

Méthodes quantifiant l'avis d'experts

Ces méthodes ont pour but d'aboutir à un consensus d'experts basé sur un avis quantifié.

Recueil quantifié de l'avis d'experts

Le recueil quantifié de l'avis d'experts, proposé par l'American Medical Association [9], est basé sur l'envoi d'un questionnaire, concernant un sujet donné, à un panel d'experts choisis pour leur compétence sur le thème étudié. Ce questionnaire demande aux experts de quantifier leur avis sur l'efficacité et la sécurité d'une stratégie selon une échelle à cinq niveaux définis comme suit : prouvé, prometteur, à investiguer, douteux et inacceptable. Les résultats sont récupérés par courrier, compilés et publiés. Cette méthode relève en réalité plus du vote que de l'établissement d'un consensus d'experts.

Méthode de la Rand Corporation [10]

Cette méthode associe des éléments de la méthode Delphi et de la méthode « groupe nominal ». Une sélection de la littérature scientifique concernant le thème étudié est envoyée à un groupe d'experts afin qu'ils prennent connaissance des données publiées. Il leur est ensuite adressé un questionnaire concernant les stratégies proposées et les questions auxquelles ils doivent répondre selon une échelle à 9 niveaux (de niveau 1 : absolument inapproprié à niveau 9 : tout à fait approprié). La synthèse des scores obtenus est faite, envoyée aux experts qui se réunissent alors pour discuter, expliciter les divergences de cotation et modifier les scores précédemment attribués en fonction des argumentations produites par les membres du groupe.

Ces moyens de recueillir l'information donnent des résultats bien évidemment très dépendants du choix des experts. Ils ont l'avantage d'être relativement faciles et rapides à réaliser mais peuvent aboutir à des conclusions subjectives.

Enquêtes de pratiques

Dans le cadre d'élaboration de recommandations, les enquêtes de pratiques ont pour but de fournir une information sur l'acquisition des connaissances et sur l'importance et les conditions de réalisation de certaines pratiques professionnelles [11]. Elles enrichissent les données professionnelles et les avis d'experts. Elles permettent aussi de mieux identifier les vraies questions ayant trait au thème objet des recommandations. Ces enquêtes de pratiques se situent donc en amont de l'élaboration des recommandations. Utilisées après la publication des recommandations, elles permettent de juger de l'impact de ces dernières.

Les enquêtes de pratiques font appel à 3 méthodes :

- la méthode des traceurs (indicateurs), qui relève un événement objectif stable, spécifique et significatif d'une pratique professionnelle : une consommation médicamenteuse ou une prescription d'examens complémentaires par exemple ;
- l'analyse de dossiers médicaux ou de bases de données afin d'y relever les éléments significatifs d'une pratique professionnelle ;
- le questionnaire délivré par un enquêteur au cours d'une réunion ou envoyé par courrier ; les questionnaires apprécient plus l'état des connaissances ou l'intention de réalisation d'une pratique professionnelle déterminée que les pratiques professionnelles elles-mêmes.

Les obstacles à la réalisation de telles enquêtes sont surtout liés au coût et au temps passé pour les réaliser. Par ailleurs, leur méthodologie doit être rigoureuse afin d'éviter les nombreux biais de ces enquêtes liés à l'échantillonnage, aux méthodes de mesure…

Différentes méthodes d'élaboration de recommandations professionnelles

Les différentes méthodes d'élaboration de recommandations professionnelles associent de façon plus ou moins importante les différentes sources d'information disponibles. Lorsque cela est possible, la combinaison de méthodes quantitatives permettant d'identifier le niveau d'évidence scientifique et de méthodes subjectives est souhaitable.

Conférences de consensus

C'est la méthode formelle d'élaboration de recommandations la plus ancienne. Utilisée depuis 1987 par la Société de réanimation de langue française, elle fait appel à un jury chargé d'élaborer des recommandations

après avoir entendu les exposés d'experts et les avis d'un public [12]. Cette méthode longue et coûteuse n'est plus proposée par la HAS. Elle est remplacée par la méthode « audition publique ».

Audition publique

La méthode « audition publique », proposée par la HAS en 2010 [13], a pour finalité la rédaction d'un rapport d'orientation et de propositions destinées aux décideurs, aux institutionnels, aux professionnels, aux patients et aux usagers. Le rapport d'orientation comprend un état des lieux des connaissances, des incertitudes et des débats d'experts, à partir desquels sont rédigées des propositions.

Les caractéristiques organisationnelles de la méthode « audition publique » sont les suivantes :

- un promoteur (ou plusieurs promoteurs) choisit le thème, trouve le moyen de financement et associe l'ensemble des parties concernées par le thème pour l'organisation de l'audition publique ;
- le comité d'organisation organise l'audition publique sur les plans scientifique et logistique. Il délimite le thème à traiter, définit les questions, nomme le président de la commission d'audition et propose les experts, les membres de la commission d'audition, le chargé de projet ou les membres du groupe bibliographique ;
- le chargé de projet ou le groupe bibliographique réalise la sélection, l'analyse critique de la littérature pertinente et sa synthèse. Les experts réalisent la synthèse critique de la littérature et rédigent leurs textes et résumés ;
- la réunion publique, organisée par le comité d'organisation, consiste en une succession de présentations réalisées par les experts et de débats publics, sur une ou deux journées ;
- la commission d'audition, pluridisciplinaire et multiprofessionnelle, recueille l'ensemble des éléments d'information fournis par les experts et le public, fournit un rapport d'orientation et des propositions en réponse à chacune des questions posées.

Méthode « recommandations pour la pratique clinique »

La méthode « recommandations pour la pratique clinique » consiste à élaborer des recommandations avec un groupe de travail, multidisciplinaire et multiprofessionnel, au cours de plusieurs réunions étalées dans le temps, et avec une validation extérieure par un groupe de lecture [14].

Les caractéristiques organisationnelles de la méthode « recommandations pour la pratique clinique (RPC) » sont les suivantes :

- un promoteur choisit le thème, assure un financement indépendant de la RPC et désigne le comité d'organisation ;
- le comité d'organisation délimite le thème, libelle les questions et désigne les membres du groupe de travail et du groupe de lecture ;
- le groupe de travail composé d'experts et de professionnels rédige des recommandations après une analyse critique de la littérature et la prise en compte des avis des experts et des professionnels du groupe de travail et du groupe de lecture ;
- le groupe de lecture donne son avis au groupe de travail sur la pertinence des recommandations, leur lisibilité, leur faisabilité et leur applicabilité ;
- les recommandations sont accompagnées de référentiels d'EPP, sont largement diffusées et font l'objet d'une mesure de leur impact.

Cette méthode associe donc analyse de la littérature réalisée par un groupe d'experts et avis d'experts fournis par deux groupes différents d'experts et de professionnels.

Consensus formalisé d'experts (CFE)

Cette méthode proposée par la HAS en 2006 [15] est dérivée de la méthode RAND/UCLA [10]. Elle permet de modéliser l'avis des professionnels, d'expliciter et de quantifier l'accord ou le désaccord entre les spécialistes d'un sujet et les professionnels ayant une pratique régulière du domaine traité.

Les caractéristiques organisationnelles de cette méthode sont les suivantes :

- un promoteur choisit le thème, assure le financement du CFE et désigne un groupe de pilotage ;
- un groupe de pilotage, constitué d'experts du thème, délimite le thème, analyse et synthétise les données de la littérature et rédige des propositions de recommandations ;
- ces propositions sont soumises à une cotation selon la méthode de RAND/UCLA par un groupe de cotation constitué d'experts et de professionnels concernés par le thème. Les avis du groupe de cotation sont transmis au groupe de pilotage ;
- un groupe de lecture externe, constitué de professionnels confrontés au domaine traité, donne son avis au comité de pilotage sur les recommandations modifiées après avis du groupe de cotation ;

- les recommandations sont accompagnées de référentiels d'EPP, sont largement diffusées et font l'objet d'une mesure de leur impact.

Choix de la méthode

Le choix de la méthode d'élaboration de recommandations dépend de plusieurs facteurs dont l'importance peut varier selon le thème : étendue du thème retenu ; nombre et précision des questions à résoudre ; intensité et origine de la controverse existante ; disponibilité des données médicales et scientifiques ; expérience méthodologique des professionnels qui décident d'élaborer des recommandations [4].

La méthode « audition publique » est particulièrement adaptée en cas de controverses ou d'incertitudes, et de données scientifiques soit rares et incertaines, soit d'interprétation difficile, discutée, voire franchement polémique, sur un thème limité relevant du champ de la santé avec une composante de politique de santé ou de débat sociétal qui concerne tous les acteurs de la société, et pour lequel un débat public apparaît indispensable.

La méthode « recommandations pour la pratique clinique » (RPC) trouve sa place dans les circonstances suivantes :

- le thème à traiter est vaste, et se décline en de nombreuses questions et sous-questions ; la rédaction des recommandations repose sur un travail prolongé ;
- le travail consiste à faire une synthèse de données multiples et dispersées et non pas à résoudre une controverse. Si certaines questions ne sont pas résolues ou donnent lieu à controverse, elles ne doivent pas occuper une trop grande place dans l'ensemble des questions.

Cette méthode RPC permet : l'analyse d'une littérature abondante par le groupe de travail qui rédige les recommandations et la prise en compte de l'avis des experts ; la rédaction de recommandations détaillées sur une stratégie médicale qui peut être vaste et complexe.

La méthode « consensus formalisé d'experts » répond par sa formalisation au besoin d'objectiver l'avis d'experts et l'obtention d'accords professionnels dans des situations où le niveau d'évidence scientifique fourni par la littérature est faible ou fragmentaire. Elle réalise une synthèse de données fournies par la littérature scientifique, les textes réglementaires, les enquêtes de pratiques et les avis des professionnels.

Critères de qualité des recommandations

Les recommandations ainsi élaborées doivent réellement permettre une amélioration des pratiques professionnelles. Des critères de qualité ont été proposés dans cette optique par l'Institute of Medicine [16] :

- élaboration par un groupe multidisciplinaire afin que tous les points de vue concernés par le thème puissent s'exprimer ;
- prise en compte de toutes les informations disponibles (littérature scientifique, avis d'experts, enquêtes de pratiques) ;
- reproductibilité assurée grâce à une méthodologie explicite et transparente, notamment quant aux méthodes de recherche et d'analyse de la littérature scientifique, quant aux experts et aux moyens utilisés ;
- précision et spécificité des situations et des contextes cliniques concernés par les recommandations ;
- clarté et lisibilité des recommandations ;
- applicabilité et flexibilité en précisant les besoins humains, matériels et logistiques nécessaires à l'application des recommandations ;
- large diffusion des recommandations auprès de tous les professionnels concernés ;
- révision prévue des recommandations en fonction de l'évolution prévisible des connaissances et des techniques.

Ces différents critères ne sont pas toujours faciles à remplir ; la révision régulière des recommandations, notamment, est rarement prévue. En effet, leur actualisation pose des problèmes méthodologiques et logistiques nécessitant encore réflexion et expérimentation.

Les recommandations doivent être à la base de référentiels pour des EPP tant en médecine ambulatoire qu'à l'hôpital. Leur utilisation pratique et leur impact sont dépendants d'une appropriation et d'une déclinaison locales sur le terrain et de la mise en place de mesures d'implémentation professionnelle (intervention de leaders d'opinion, aide-mémoire, audit avec retour d'informations, visites d'information, etc.), institutionnelles et organisationnelles, financières [17].

La HAS a proposé une grille d'évaluation de la qualité des recommandations de bonne pratique (RBP) [18], dérivée de la grille AGREE II (*appraisal of guidelines for research & evaluation*). Cet outil permet d'évaluer la rigueur méthodologique et la transparence du processus d'élaboration des recommandations. Il est composé de 23 éléments clés répartis en 6 domaines et de 2 éléments d'évaluation générale. Le but de cette grille est de fournir un cadre pour évaluer la qualité des RBP, élaborer une stratégie méthodologique pour

l'élaboration des RBP, déterminer quelle information intégrer dans les RBP et comment s'y prendre pour le faire. La grille est générique et peut être appliquée à tout type de recommandation, quelle que soit la méthode d'élaboration.

Démarches d'amélioration de la qualité des soins : évaluation des pratiques professionnelles (EPP)

Le secteur de la santé a développé depuis de nombreuses années des méthodes d'amélioration de la qualité des soins. La méthode la plus anciennement utilisée est l'audit clinique au cours duquel l'amélioration porte sur l'identification des écarts observés entre les pratiques professionnelles et un référentiel de pratique préétabli.

Plus récemment, des travaux issus des principes de l'amélioration de la qualité en milieu industriel et dans les services ont montré l'intérêt d'une approche globale du processus de soins complétant l'analyse des pratiques professionnelles par une prise en compte des éléments organisationnels. Cette prise en compte est la base des démarches de type « amélioration continue de la qualité ».

L'ensemble de ces démarches est habituellement regroupé sous le terme « évaluation des pratiques professionnelles » (EPP). L'EPP est une démarche « d'analyse de la pratique professionnelle en référence à des recommandations et selon une méthode élaborée ou validée par la Haute Autorité de santé et inclut la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration des pratiques ».

La HAS a proposé différentes approches et méthodes d'EPP permettant de répondre à ces exigences (tableau 363.2).

Tableau 363.2

Différentes approches et méthodes d'EPP.

Type d'approche	Objectif	Méthodes utilisables
Par comparaison	Analyse d'une pratique réelle au regard d'un état de l'art en vue de leur amélioration	Audit clinique Audit clinique ciblé Revue de pertinence des soins Staff – EPP
Par processus	Analyse du déroulement de la prise en charge d'un patient ou d'une pathologie en vue de la maîtriser	Analyse de processus Chemin clinique Parcours patient Réunion de concertation pluridisciplinaire Groupe de pairs AMDEC
Par problème	Analyse d'événements indésirables ou d'un dysfonctionnement en vue de leur prévention	Revue de mortalité/ morbidité (RMM) Méthodes d'analyse des causes Méthodes de résolution de problème
Par indicateur	Suivi d'un phénomène ou de résultats en vue de leur amélioration	Mise en place d'un tableau de bord Maîtrise statistique des procédés

Quelle que soit la méthode utilisée, pour être qualifiée d'EPP, une action devra comporter :

- un enjeu d'amélioration de la qualité du fait de la fréquence, de la gravité ou de la criticité de la pratique ou de l'événement observé, de l'existence d'un dysfonctionnement, de l'impact attendu ;
- l'analyse d'une pratique par une méthode appropriée avec la participation de tous les professionnels concernés ;
- la prise en compte de références validées : données de la littérature, recommandations professionnelles, données réglementaires ;

- la mise en place d'un plan d'action et le suivi des actions avec la mesure des résultats.

La réalisation de ces actions d'EPP peut être réalisée :

- soit dans le cadre d'une démarche individuelle et de l'EPP obligatoire, telle qu'elle est prévue par la loi du 13 août 2004 (art. 14) avec ou sans l'avis d'un organisme agréé ou d'un médecin habilité ;
- soit dans le cadre de la démarche qualité et de la certification des établissements de santé, tel que cela est prévu dans la certification des établissements de santé ;
- soit dans le cadre de l'accréditation des médecins et des équipes médicales (décret du 13 août 2004 – décret du 21 juillet 2006) qui fait appel à un dispositif volontaire de gestion des risques, applicable à certaines spécialités à risque (dont la réanimation bien évidemment) et basé sur la déclaration systématique des événements indésirables non graves et la participation aux activités du programme d'amélioration de la sécurité des pratiques définies par l'OA-RLF.

Quels que soient le cadre de réalisation de ces EPP et la ou les méthode(s) utilisée(s), il est nécessaire que ces actions soient menées avec le souci de la simplicité et de l'utilité. Elles doivent être intégrées dans l'exercice quotidien du médecin réanimateur et le fonctionnement normal du service. Elles s'inscrivent naturellement dans la dynamique d'amélioration des pratiques déjà instaurée au sein de l'équipe. Les modalités de validation et de satisfaction légale de l'EPP sont donc nombreuses. L'organisation et les conditions de validation dans les établissements de santé publics et privés participant au service public hospitalier ont été bien précisées par la HAS [19].

Approche par comparaison : audit clinique

Méthodologie générale

L'audit clinique recouvre l'ensemble des soins médicaux (audit médical) et paramédicaux (audit infirmier). C'est une méthode d'évaluation qui permet, à l'aide de critères prédéterminés, de comparer les pratiques de soins à des références admises en vue de mesurer la qualité de ces pratiques et les résultats. L'objectif est d'identifier les dysfonctionnements éventuels mais aussi les facteurs et les circonstances propices à l'amélioration de la qualité des soins. L'audit est une méthode facile d'emploi qui peut être considérée comme la clé d'entrée de la qualité à l'hôpital. L'audit clinique ciblé est une méthode portant sur un segment de prise en charge ou sur un acte ou sur une partie précise de l'organisation ou des ressources. Elle utilise un nombre limité de critères (inférieur à 10).

Différentes étapes de l'audit clinique

Le schéma d'un audit clinique correspond à celui des audits de qualité en général ou des audits de conformité utilisés en entreprise. Il repose sur la comparaison des pratiques professionnelles avec un référentiel préétabli [20–24].

Il comporte 6 étapes :

- le choix du thème objet de l'audit clinique ;
- le choix des critères et la constitution du référentiel ;
- la détermination de la méthode de mesure ;
- le recueil des données ;
- l'analyse des écarts et l'interprétation des résultats ;
- l'élaboration de préconisations et d'un plan d'action.

Il faut par ailleurs prévoir d'emblée le suivi du plan d'action et une réévaluation des pratiques afin de mesurer l'impact de l'audit précédent [24, 25].

Choix du thème

Il doit être consensuel, déterminé par les professionnels qui évaluent leurs pratiques. Il répond à des difficultés et à des préoccupations observées ou ressenties dans le service ou dans l'établissement. Le sujet doit être d'intérêt général (fréquence, gravité, conséquences économiques) et il est nécessaire de pouvoir espérer un bénéfice et un changement quantifiables et significatifs.

Il est utile que cette démarche professionnelle bénéficie d'un soutien institutionnel explicite qui témoigne de l'engagement de l'institution.

Une fois le thème choisi, il est nécessaire de bien formuler en termes clairs et précis les objectifs de l'audit et les questions auxquelles l'audit devra répondre.

Cette phase d'approfondissement du sujet, réalisée par une équipe multiprofessionnelle (médecins, infirmier(ère)s, aide(s)-soignant(e)s, kinésithérapeutes, pharmaciens, gestionnaires, etc.), permet de clairement identifier les problèmes posés, les motivations des professionnels, d'apprécier la justesse de la méthodologie utilisée et de préciser le cadre de la réalisation de l'audit (quels patients ? quelles unités

fonctionnelles ? quelles organisations ? etc.), son cahier des charges, le calendrier de travail et les responsabilités de chacun [20, 25].

Choix des critères et constitution du référentiel

Choix des critères

Un critère est un élément auquel on se réfère pour porter un jugement. Les critères sont sélectionnés par les professionnels et admis par le plus grand nombre ; leur nombre ne doit pas être trop élevé afin de ne pas alourdir le recueil des données. Chaque critère doit être une variable quantifiable, certaines d'entre elles pouvant servir ultérieurement d'indicateur sentinelle dans un système de monitorage de la qualité. La définition des critères, leur interprétation et leur modalité de saisie doivent être précisées. Ces critères sont choisis, car ils permettent de bien analyser les pratiques professionnelles, les protocoles diagnostiques et thérapeutiques et les points critiques de ces pratiques ou protocoles.

Les critères doivent répondre à certaines caractéristiques ; ils doivent être valides, quantifiables, fiables, sensibles et spécifiques et avoir un caractère opérationnel :

- valides car ils mesurent réellement ce qu'ils sont censés mesurer ;
- quantifiables, c'est-à-dire capables de mesurer des variables binaires ou numériques ou nominales ;
- fiables car mesurant de façon précise, stable et reproductible ;
- sensibles car affectés par des variations de faible amplitude ;
- spécifiques car caractéristiques du paramètre étudié et de la pratique professionnelle évaluée ;
- opérationnels car pragmatiques, discriminants, formulés en termes simples et reflétant bien une pratique professionnelle.

Référentiel

Il est nécessaire pour définir la norme des critères sélectionnés et pouvoir mesurer l'écart existant entre ce qui est souhaité et ce qui est réellement fait. Ce référentiel trouve idéalement sa source dans la littérature scientifique, dans des recommandations déjà existantes ou dans les dispositions réglementaires existantes.

En l'absence de données dans la littérature ou en cas de manque d'applicabilité des données existantes, le référentiel est établi consensuellement par les professionnels en tenant compte des protocoles déjà existants et de l'avis de personnes compétentes sur le thème choisi.

Détermination de la méthode de mesure

Le type d'étude rétrospectif ou prospectif est précisé. Dans la procédure d'audit, l'approche rétrospective est privilégiée car elle évite les biais liés à l'observation directe (effet Hawthorne). Il s'agit d'une revue de dossiers. Le mode de sélection des dossiers fait appel à un tirage au sort. Si les cas étudiés sont peu fréquents, l'analyse est alors exhaustive. L'approche rétrospective connaît des limites : données manquantes, pratiques professionnelles non écrites. Ce dernier point est particulièrement fréquent en pratique de soins médicaux ou paramédicaux où les différentes étapes d'un geste (lavage des mains par exemple) ne peuvent pas être systématiquement consignées par écrit. Ceci explique que l'approche prospective soit particulièrement utilisée ; elle fait appel alors à l'observation directe ou à des entretiens tout en connaissant bien les biais de ces deux méthodes.

Un effectif de 50 dossiers, observations ou entretiens, est habituellement considéré comme suffisant.

Recueil des données

Le temps passé à recueillir les données ne doit pas être trop long, les critères retenus doivent pouvoir être notés sans ambiguïté et pouvoir faire l'objet d'un contrôle.

La confidentialité et l'anonymat sont des éléments fondamentaux de la procédure de recueil : anonymat et confidentialité concernent les patients et les professionnels qui ne doivent pas avoir l'impression d'être l'objet d'une inspection ou d'une procédure administrative. À ce titre, une bonne information des professionnels concernés doit être réalisée avant et pendant la procédure d'audit afin de bien rappeler les objectifs de l'audit et les procédures à appliquer. Le recueil des données par l'équipe concernée, ou par quelqu'un délégué et désigné avec son accord, facilite cette adhésion.

Analyse des données et interprétation des résultats

Elle est faite après un contrôle de qualité des données et une étude de la conformité ou de la non-conformité de certains dossiers et de certaines fiches.

L'analyse des écarts par les professionnels avec au besoin une aide extérieure doit permettre d'identifier les causes de ces écarts qui peuvent être de plusieurs natures :

- difficultés de l'étude (critères mal définis, trop nombreux) ou référentiel discutable et non adapté ;
- causes professionnelles traduisant une formation souvent insuffisante ou des procédures difficilement applicables ou inadaptées ;
- causes organisationnelles traduisant souvent une coordination et une communication déficientes à l'intérieur de l'équipe, du service ou de l'hôpital ;
- causes institutionnelles traduisant une absence, une inadéquation ou une mauvaise utilisation de moyens.

Élaboration de préconisations et d'un plan d'action

Cette étape a pour but de mettre en place des actions correctrices qui auront été décidées en fonction des écarts observés et de l'identification des causes de ces écarts. Les actions menées peuvent donc se traduire par des actions de formation, une réorganisation ou un équipement. Les actions correctrices doivent être hiérarchisées en fonction de leur urgence, de leur facilité et de la rapidité de leur application. À ce titre, il faut bien être conscient que des modifications des comportements et des attitudes individuelles, organisationnelles, institutionnelles sont souvent nécessaires, qu'elles seront lentes à venir et parfois éphémères.

Ceci implique qu'il est nécessaire de réaliser un suivi et un accompagnement de l'audit qui doit donc se situer dans un processus dynamique, continu et répétitif avec réévaluations successives, prévues, échelonnées dans le temps : c'est la condition indispensable si on veut que l'évaluation des pratiques professionnelles soit un outil d'amélioration et de maintien de la qualité des soins.

Impact de l'audit clinique

L'impact d'une telle démarche d'élaboration de recommandations et d'évaluation des pratiques professionnelles a été clairement démontré en réanimation et en médecine d'urgence que ce soit en termes de qualité ou de coût de prescription d'examens biologiques ou radiologiques [26, 27], d'efficacité de la prise en charge d'un état de choc hypovolémique [28] ou d'une crise d'asthme aiguë grave [29], de remplissage vasculaire [30, 31]…

L'audit permet aussi d'apprécier l'efficacité réelle d'une action de formation et de réajuster certains protocoles de prise en charge [31]. La valeur pédagogique de l'audit clinique et sa capacité à susciter de la part des professionnels une autocorrection et une amélioration de la qualité des soins ont été bien démontrées [32, 33].

Approche par processus

Les programmes d'amélioration continue de la qualité partent du principe que tout processus de soins est un ensemble complexe de tâches, faisant intervenir de multiples acteurs, qui dépend autant de la qualité des pratiques de soins que de l'organisation et des procédures mises en place au niveau du service et de l'établissement [34].

Trois principes méthodologiques caractérisent cette démarche :

- toute activité, dans un service et/ou un établissement, peut être décrite sous la forme d'un processus ;
- l'analyse d'un processus dans son fonctionnement actuel permet d'identifier les dysfonctionnements et de mettre en route des mesures correctrices ;
- toute amélioration doit être objectivée par une mesure.

Un programme d'amélioration continue de la qualité comprend 4 étapes :

- l'identification du processus ;
- l'analyse du processus ;
- la construction d'un nouveau processus ;
- l'identification d'indicateurs de suivi.

L'identification du processus permet de bien définir les limites du projet, de découper ce processus en un certain nombre de segments (exemple sur la figure 363.1) et d'identifier les différentes personnes concernées par les différents segments du processus.

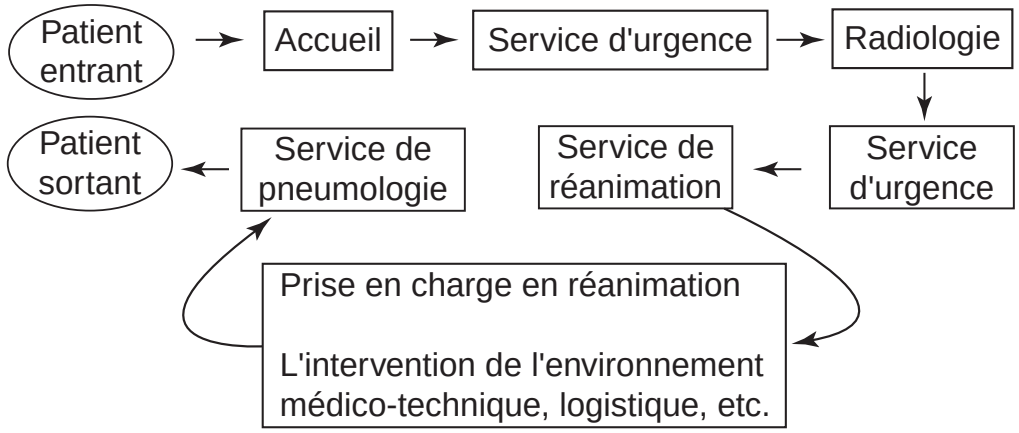


FIG. 363.1 **Exemple de processus : la prise en charge d'un patient en situation d'insuffisance respiratoire aiguë.**

Ces personnes seront impliquées dans le projet sur la base du volontariat et de leur motivation. À l'issue de cette phase d'identification est constitué un groupe pluriprofessionnel piloté par un responsable de projet identifié et légitime sur le domaine étudié.

L'analyse du processus fait appel à des méthodes d'analyse fonctionnelle et de résolution de problème : diagramme causes-effets (fig. 363.2), méthode QQOQCP (tableau 363.3), logigramme, etc. Ces méthodes permettent de bien décrire les différents segments, leurs intervenants et leurs interfaces, d'identifier les dysfonctionnements et leurs origines. Il s'agit d'une étape diagnostique au terme de laquelle les dysfonctionnements sont connus, quantifiés, parfois hiérarchisés avec certaines méthodes d'analyse fonctionnelle (méthode AMDEC ou HACCP) et leurs causes identifiées.

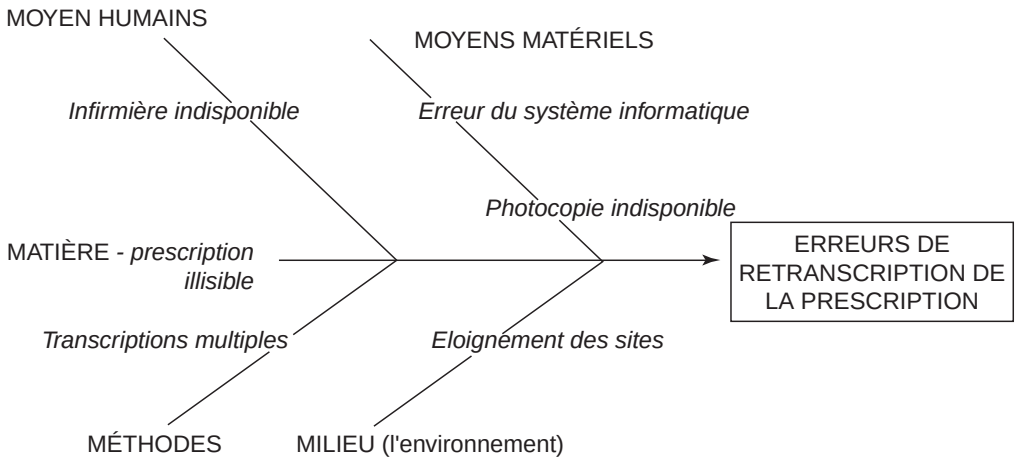


FIG. 363.2 **Exemple de diagramme « causes-effets » ou méthode des 5 M appliquée au processus de la prescription du médicament et à l'identification des dysfonctionnements.**

Tableau 363.3

Les différents éléments de la méthode QQOQCP.

QUOI ? : – de quoi s'agit-il ? – qu'a-t-on observé ?	QUAND ? : – à quel moment ? – avec quelle fréquence ?
QUI ? – qui fait quoi ? – qui est concerné ?	COMMENT ? – de quelle manière ? – avec quoi ?
OU ? : – où est ce fait ? – place dans l'organisation ?	POURQUOI ? – pourquoi est-ce fait ? – pourquoi cette personne ? – pourquoi cet endroit, ce moment ? – pourquoi cette méthode ?

La construction du nouveau processus se fait à partir de l'analyse des faiblesses mises en évidence lors de l'étape précédente. Il s'agit alors de trouver des solutions aux dysfonctionnements réels ou potentiels reconnus prioritaires. Ces solutions s'appuient sur une recherche exhaustive de référentiels externes applicables au sujet étudié. Ces référentiels peuvent être scientifiques, professionnels, réglementaires ou de l'ordre de l'expertise.

Ces références externes contribuent à l'identification de points critiques du processus de soins, c'est-à-dire à l'identification de toute activité ou facteur nécessitant d'être maîtrisé pour prévenir un ou plusieurs risques identifiés.

Aussi sont choisis des axes d'amélioration qui seront suivis grâce à la mise en place d'indicateurs ; il peut s'agir d'indicateurs de résultats qui permettent d'affirmer ou d'infirmer l'amélioration globale et d'indicateurs intermédiaires de fonctionnement qui permettent de suivre l'application des axes d'amélioration.

Approche par indicateurs

Un indicateur est « une information choisie, associée à un phénomène, destinée à observer périodiquement les évolutions au regard d'objectifs périodiquement définis » (norme ISO 8402). C'est une donnée objective qui décrit une situation d'un point de vue quantitatif. Il n'a d'intérêt que par les choix qu'il aide à faire et les décisions qu'il aide à prendre.

Il existe plusieurs types d'indicateurs qui doivent être associés entre eux et être développés de façon cohérente :

- les indicateurs de structure s'intéressent à la quantité et à la qualité des ressources mises en œuvre : architecture, ressources humaines et matérielles, équipement, organisation. Ils ne sont pas un reflet direct de la qualité des soins et de leur sécurité, mais bon nombre de travaux montrent qu'il y a une relation entre les mesures réalisées et la sécurité des soins prodigués au patient. Pour certains de ces aspects des textes réglementaires ont d'ailleurs précisé les conditions de réalisation de l'activité de réanimation ;
- les indicateurs de processus concernent les pratiques de soins médicales et paramédicales appliquées aux patients et plus globalement le management du patient. Ce sont des indicateurs intermédiaires qui sont de bons indicateurs de qualité et de sécurité lorsqu'ils prédisent la survenue d'un événement. Les indicateurs de processus permettent habituellement de réagir plus rapidement qu'avec des indicateurs finaux témoins du résultat ou d'un événement indésirable plus ou moins grave. Leur recueil est habituellement facile, leur analyse rapide ; ils permettent d'identifier et de corriger rapidement les dysfonctionnements ;
- les indicateurs de résultats :
  - – les indicateurs de résultats intermédiaires mesurent l'aboutissement des différentes étapes de prise en charge. En matière de sécurité, ce sont des événements indésirables (EI) de gravité variable avec ou sans conséquence pour le patient,
  - – les indicateurs de résultats finaux mesurent les résultats obtenus, une fois le processus de soins réalisé. Ils rendent compte de la capacité du service à maîtriser la qualité et la sécurité des soins dans tous ses aspects (structures et processus).

Le choix d'un indicateur s'effectue en fonction de sa pertinence par rapport au phénomène que l'on souhaite évaluer. il doit être aussi disponible, acceptable, facilement mesurable, reproductible. Les indicateurs utilisables en réanimation sont nombreux. Une liste est proposée dans l'encadré 363.1.

Encadré 363.1

Liste d'indicateurs utilisables en réanimation [35].

- Indicateurs de structures : locaux, organisation, formation, équipement, ratio des personnels
- Indicateurs de procédures : existence d'un projet de service, politique d'admission et de sortie, qualité de communication, recommandations concernant les arrêts thérapeutiques, démarches qualité et gestion des risques, respect et mise en place de procédures écrites, relations avec les autres services
- Appréciation du *case mix* : type d'admission, scores de gravité, nombre de défaillances viscérales, comorbidité
- Turn-over des infirmières et satisfaction des personnels
- Coûts et consommation : produits sanguins, médicaments coûteux, durée de séjour, coût par survivant
- Indicateurs de résultats : mortalité en réanimation, dans l'hôpital et à 6 ou 12 mois, qualité de vie à 6 à 12 mois, réadmissions précoces non prévues, pathologies nosocomiales, satisfaction du patient et de sa famille
- Satisfaction des étudiants

Le suivi chronologique d'indicateurs par une méthode de maîtrise statistique des processus (MSP) permet de mesurer la variation de l'indicateur au moyen d'une carte de contrôle qui précise les limites acceptables de la variation. L'évolution de l'indicateur à l'intérieur des limites traduit un comportement stable et maîtrisé, le franchissement des limites est le reflet d'un processus non maîtrisé (fig. 363.3).

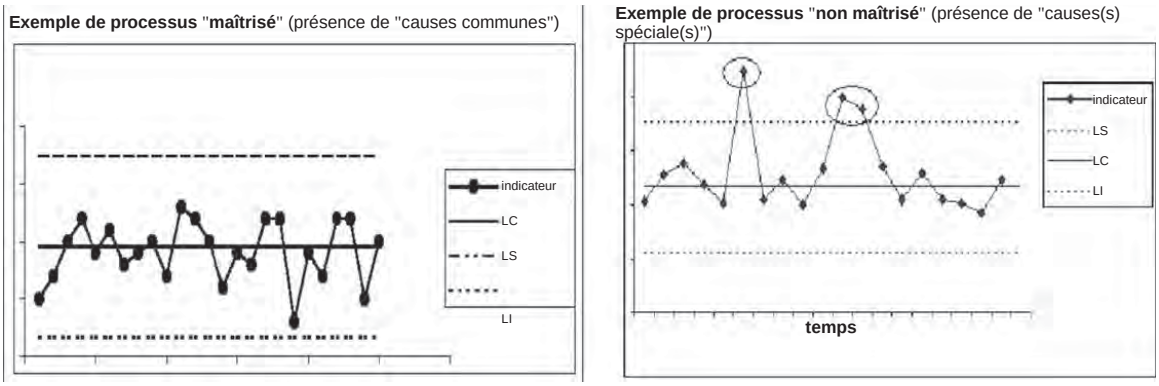


FIG. 363.3 **Maîtrise statistique de processus : exemples des processus « maîtrisé » et « non maîtrisé ».**

Approche par problème : revue de mortalité/morbidité

La revue de mortalité/morbidité (RMM) a pour objectif l'analyse collective d'événements graves ayant entraîné le décès ou certains événements morbides.

La RMM est un outil bien adapté, largement utilisé et obligatoire en réanimation dans le cadre de la certification des établissements de santé. Elle mobilise l'ensemble des médecins et parfois des professionnels non médicaux internes ou externes au service.

Dans chaque structure où est organisée la RMM, un responsable est désigné : il choisit le(s) cas à discuter et organise les réunions.

Ces réunions sont spécialement dédiées à la RMM et permettent à un médecin ayant analysé le dossier objet de la RMM de le présenter.

L'objectif de la RMM est de porter un regard critique sur la façon dont le patient a été pris en charge au regard des référentiels de pratiques existants, de s'interroger sur le caractère évitable de l'événement morbide ou létal et de rechercher collectivement les causes de l'événement indésirable analysé.

À l'issue de cette analyse, des actions d'amélioration sont recherchées et mises en œuvre avec des objectifs précis et des indicateurs de suivi.

La RMM est organisée avec une périodicité prédéfinie, des règles de sélection des cas présentés, des règles de participation et une traçabilité des réunions et des conclusions.

De telles démarches ont été menées et ont fait la preuve de leur efficacité en réanimation [36], notamment dans le domaine des infections nosocomiales [37], de la transfusion sanguine [38], de l'accueil et de la prise en charge des urgences [39–41].

L'investissement en temps, en personnel, en formation, les coûts générés par les solutions développées ne doivent pas être minimisés. Le retour sur investissement s'inscrit dans le long terme. Enfin, la qualité des aspects non médicaux est fondamentale pour les patients. Ils doivent être pris en compte afin que les solutions proposées permettent de répondre aux attentes des patients.

Ces programmes d'amélioration continue de la qualité placent donc les pratiques professionnelles dans un cadre beaucoup plus vaste de prise en charge globale médicale et soignante, logistique, gestionnaire, administrative… du patient. Ils rejoignent ainsi les démarches d'identification et de reconnaissance de la qualité par l'audit externe et l'accréditation.

De la qualité à l'accréditation et à la certification

Les démarches qualité entreprises aboutissent à la définition de stratégies en matière de qualité et de sécurité des soins, stratégies multiprofessionnelles centrées sur le patient dont l'optimisation et l'amélioration constante passent par leur évaluation externe et leur reconnaissance.

Cette identification et cette reconnaissance externe de la qualité peuvent se faire au sein du service de réanimation grâce à un audit organisationnel externe ou au sein de l'établissement par le biais de l'accréditation et de la certification et dans le cadre du développement professionnel continu (DPC).

Audit organisationnel externe en réanimation

Cette démarche, réalisée par un groupe multiprofessionnel, fait appel aux techniques habituelles de l'audit en s'orientant vers les aspects organisationnels, les résultats, la satisfaction des patients et de l'environnement du service de réanimation [42].

Les objectifs affichés sont donc :

- d'amener les services de réanimation à répondre aux obligations d'évaluation prévues par la loi ;
- d'amener les services de réanimation à définir des politiques qualité et des modalités de suivi de ces politiques ;
- de préparer les services de réanimation à la certification des établissements hospitaliers et à l'accréditation des équipes médicales.

La méthode générale :

- est fondée sur le volontariat à la fois des équipes médicales et paramédicales du service et gestionnaires de l'établissement ;
- fait appel à un questionnaire d'autoévaluation ou référentiel, à un questionnaire anonyme de satisfaction destiné au personnel, à un questionnaire de satisfaction adressé à l'environnement médical, médico-technique et administratif du service et à un questionnaire de satisfaction destiné aux patients et/ou à leur famille ;
- comprend une visite d'audit par une équipe multiprofessionnelle (médecins réanimateurs, membres du personnel soignant, gestionnaires) ;
- aboutit à la rédaction d'un rapport d'audit ; celui-ci décrit l'organisation du service et de son environnement et la compare aux données du référentiel. Il propose des points d'amélioration.

Ce type d'audit organisationnel n'est pas destiné à analyser la qualité des soins mais il est probable que les dysfonctionnements organisationnels identifiés ont un retentissement sur les pratiques professionnelles.

Il faut rapprocher cet audit organisationnel mis en place par les réanimateurs médicaux de grilles d'évaluation des services de réanimation proposées par la Fédération nationale des centres anticancéreux [43] ou par la Caisse nationale d'assurance maladie [44] (encadré 363.2).

Encadré 363.2

Politique qualité en réanimation.

– Existe-t-il des méthodes d'évaluation de la qualité dans le service ? – Existe-t-il une analyse systématique des complications (y compris les décès) ? – Y a-t-il des réunions spécifiques à cette analyse ? – Existe-t-il des comptes rendus de ces réunions ? – Existe-t-il dans le service un registre des plaintes ? – Existe-t-il une ou des réponses écrites formalisées ? – Existe-t-il des protocoles de soins infirmiers écrits ? – Existe-t-il des protocoles écrits de prévention des infections nosocomiales ? – Existe-t-il un suivi des infections nosocomiales dans le service ? – Existe-t-il des protocoles écrits d'entretien des différentes zones ? – Existe-t-il une formation spécifique à la réanimation des infirmières à l'arrivée dans le service ? – Existe-t-il des recommandations écrites de soins médicaux ? – Existe-t-il des documents de référence accessibles 24 h/24 ? – Existe-t-il des procédures pour s'assurer de l'application de ces protocoles ?
CNAM, grille proposée pour l'évaluation des services de réanimation [44].

Accréditation des médecins et gestion des risques

L'accréditation des médecins est un dispositif volontaire de gestion des risques fondé sur la déclaration par les médecins à des pairs des « événements porteurs de risques médicaux » (EPR). Elle a pour objectif d'améliorer la pratique médicale en établissements de santé par la réduction des risques qui y sont associés. Elle constitue également une réponse à la hausse des primes d'assurance en responsabilité civile professionnelle.

L'accréditation des médecins est un dispositif visant à prévenir les effets d'événements indésirables médicaux des spécialités médicales dites « à risque » dont fait partie la réanimation. Le décret n° 2006-909 du 21 juillet 2006 (*JO* du 23 juillet 2006) et le décret n° 2006-1559 du 7 décembre 2006 (*JO* du 9 décembre 2006) définissent le cadre de l'accréditation des médecins exerçant en établissements de santé. L'accréditation constitue une modalité de satisfaction de l'obligation d'évaluation des pratiques professionnelles, dont elle intègre les procédures en les complétant par des procédures spécifiques d'analyse et de réduction des risques. La Haute Autorité de santé assure la mise en place et l'organisation de cette démarche et met à la disposition des professionnels concernés la méthode et les outils correspondants.

Le dispositif s'appuie sur des organismes agréés par la HAS, l'OA-RLF pour la réanimation ; celui-ci est chargé d'instruire les demandes d'engagement dans la démarche d'accréditation, d'assurer la gestion des risques par spécialité et d'accompagner les médecins [45]. Les décisions d'accréditation des médecins prises par la HAS sur proposition de l'OA-RLF sont rendues publiques.

Pour les médecins, l'accréditation est une démarche volontaire, valable pour une durée de quatre ans.

Elle intègre, des démarches d'évaluation des pratiques professionnelles et permet donc la validation de l'obligation d'EPP.

La démarche de gestion des risques de l'accréditation est basée sur la déclaration des « événements porteurs de risques médicaux » (EPR). Les événements considérés comme porteurs de risques médicaux sont les événements indésirables, à l'exclusion des événements indésirables graves mentionnés à l'article L. 1413-14 du Code de la santé publique.

Il existe plusieurs types d'événements indésirables :

- dysfonctionnement (non-conformité, anomalie, défaut) ;
- incident ;
- événement sentinelle ;
- précurseur ;
- presque accident ;
- accident.

Les médecins engagés dans la démarche doivent :

- déclarer les événements porteurs de risques médicaux (EPR) auxquels ils sont confrontés, soit directement à l'OA-RLF, soit par l'intermédiaire d'une instance de leur établissement dont les membres sont nommés par la CME (instance de gestion des risques médicaux) ;
- mettre en œuvre les recommandations individuelles résultant de l'analyse des EPR qu'ils ont déclarés ;
- mettre en œuvre les référentiels de qualité des soins ou de pratiques professionnelles ainsi que les recommandations générales proposées par l'OA-RLF résultant de l'analyse de la base de retour d'expérience, des études de risques et de la veille scientifique ;
- satisfaire aux exigences de participation aux activités du programme d'amélioration de la sécurité des pratiques de leur spécialité définies par l'OA-RLF.

Ces déclarations d'événements, anonymisées, alimentent une base de données de retour d'expérience (REX) gérée par la HAS .

Le développement professionnel continu (DPC) des professionnels de santé

L'article 59 de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires a introduit dans le Code de la santé publique la notion de développement professionnel continu des professionnels de santé, afin de réunir dans un concept commun les notions de formation professionnelle continue et d'évaluation des pratiques professionnelles. Le DPC comporte l'analyse, par les professionnels, de leurs pratiques professionnelles ainsi que l'acquisition ou l'approfondissement de connaissances ou de compétences et constitue donc une obligation à laquelle chacun doit satisfaire en participant chaque année à un programme de développement professionnel continu.

Ces programmes sont caractérisés par une méthode validée par la Haute Autorité de santé et correspondent à des orientations, soit nationales préalablement définies par un arrêté ministériel sur proposition des commissions scientifiques, soit régionales et fixées par l'agence régionale de santé. Ces programmes sont proposés et mis en œuvre par des organismes de développement professionnel continu.

Pour construire leurs programmes de DPC, les organismes de DPC sont invités à choisir, parmi les méthodes proposées par la HAS, les mieux adaptées au contexte de soins, aux objectifs poursuivis, aux attentes des professionnels et aux démarches déjà entreprises.

Ces méthodes sont regroupées selon six grandes approches :

- approche à dominante pédagogique ou cognitive (formation en groupe ou individuelle) :
  - formation présentielle (congrès scientifique, séminaire, colloque, journée, atelier, formation interactive, formation universitaire…),
  - revue bibliographique et analyse d'articles,
  - formation à distance (*e-learning*, supports écrits et numériques…),
  - formations diplômantes ou certifiantes ;
- analyse de pratiques professionnelles ou d'une analyse de dossiers :
  - revue de mortalité et de morbidité (RMM),
  - analyse *a priori* des risques,
  - groupe d'analyse de pratiques,
  - réunions de concertation pluridisciplinaire,
  - revue de pertinence,
  - suivi d'indicateurs,
  - registres, observatoire, base de données,
  - audit clinique,
  - chemin clinique,
  - patients traceurs,
  - bilan de compétences ;
- travail en équipe à l'aide de protocoles en vue de prévenir les risques :
  - gestion des risques en équipe,
  - exercice coordonné, protocolé, pluriprofessionnel (en réseaux, maisons, pôles ou centres de santé…) ;
- démarche qualité :
  - accréditation des médecins exerçant une spécialité ou une activité à risque (art. 16 de la loi n° 2004-810 du 13 août 2004),
  - programme d'éducation thérapeutique (art. 84 de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009),
  - protocole de coopération (art. 51de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009),
  - formation professionnelle tout au long de la vie (professionnels paramédicaux) ;
- enseignement et recherche :
  - publication d'un article scientifique,
  - recherche clinique en matière d'amélioration de la qualité et de la sécurité,
  - formateurs pour des activités de DPC,
  - maîtrise de stage ;
- mise en situation :
  - session de simulation en santé,
  - test de concordance.

Certification des établissements de santé

La certification est une procédure d'évaluation externe de l'ensemble des fonctions et pratiques d'un établissement de santé effectuée par des professionnels de santé indépendants de l'établissement de santé et de ses organismes de tutelle. Elle vise à s'assurer que les conditions de qualité et de sécurité des soins et de prise en charge du patient sont prises en compte par l'établissement. La certification est une évaluation multiprofessionnelle, impliquant médecins, soignants non médicaux et gestionnaires aussi bien lors de la période d'autoévaluation faite par l'établissement que lors de la mobilisation des professionnels de santé experts-visiteurs au cours de la visite. Ont été définis avec l'ensemble des acteurs de santé des référentiels réunis au sein d'un manuel et destinés à apprécier les structures, les procédures et les résultats en termes de gain de santé et de satisfaction des patients [46, 47].

Dans son mode de déroulement, la certification des établissements de santé est voisine de l'audit organisationnel externe réalisé en réanimation, mais elle ne se situe pas au niveau d'un service mais au niveau de l'établissement.

La certification évalue d'abord l'existence d'un système de pilotage de l'établissement, pour ce qui a trait à l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins et des prises en charge dans chacun des secteurs d'activité, ensuite les résultats obtenus mesurés par l'atteinte d'un niveau de qualité et de sécurité sur des critères jugés essentiels.

La HAS s'est attachée à renforcer ses méthodes d'évaluation afin de permettre des mesures fiables, précises, reproductibles de la qualité et de la sécurité sur des points primordiaux : ce sont les « pratiques exigibles prioritaires » (PEP). Les pratiques exigibles prioritaires sont des critères sur lesquels un niveau d'exigence renforcé a été défini. Leur sélection a été fondée sur l'identification de sujets fondamentaux pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. Par ailleurs, la HAS a choisi pour la V2014 une approche par thème pour la certification, aussi bien pour l'élaboration du compte qualité que pour les audits de processus (voir *infra*). Enfin, l'utilisation des indicateurs nationaux généralisés par le ministère chargé de la Santé (tableau de bord des infections nosocomiales) et la HAS (IPAQSS) se poursuit. Il s'agit d'utiliser les indicateurs dont le recueil est obligatoire en France. Les objectifs de l'introduction d'un recueil généralisé d'indicateurs dans le système de santé et leur introduction dans la certification sont triples : développer la culture de la mesure de la qualité des soins ; disposer de mesures quantitatives de la qualité et renforcer l'effet levier sur l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.

La prise en compte de ces indicateurs dans la certification se fait à la fois dans le compte qualité et lors de la visite.

L'évolution du dispositif de certification impacte les différentes étapes de la procédure pour accroître l'efficacité de la certification avec : la mise en place du compte qualité, l'utilisation de nouvelles méthodes de visite, un nouveau mécanisme décisionnel.

Les objectifs du « compte qualité » sont de rendre plus continue la démarche de certification en faisant converger dans un même document le diagnostic réalisé par l'établissement et les plans d'action établis pour l'amélioration de la qualité et la réduction des risques. La démarche pluriprofessionnelle et l'association des représentants des usagers sont systématiques.

De nouvelles méthodes ont été développées pour les visites :

- la méthode d'évaluation par patient traceur qui permet d'évaluer la prise en compte des critères de la certification lors de la prise en charge réelle d'un patient ;
- l'audit de processus qui consiste à investiguer les thèmes de la certification pour s'assurer de leur maîtrise, de leur mise en œuvre réelle sur le terrain, et de leur efficacité.

Le mécanisme décisionnel de la certification est structuré pour répondre aux priorités thématiques de la certification. La HAS peut prononcer sur les thèmes investigués en visite une décision de certification, assortie le cas échéant d'une ou plusieurs recommandations ou une décision de sursis à certification dès lors qu'elle a émis une ou plusieurs réserves ou *a fortiori* des réserves majeures ou une décision de non-certification. Pour offrir une meilleure lisibilité, une nouvelle structure du rapport de certification est mise en place. Elle assure une restitution par thème afin de se situer en adéquation avec les nouvelles méthodes de visite.

La certification, processus d'évaluation externe à un établissement de santé, effectuée par des pairs, se différencie d'autres procédures utilisées par l'établissement (évaluation des compétences individuelles, par exemple) ou par les autorités de tutelle (autorisation, planification, allocation de ressources, inspection, par exemple). Néanmoins, bien que la certification se distingue clairement de ces précédentes démarches, ses résultats fournissent des éléments d'appréciation qui sont pris en compte dans les processus de décision. Ceci traduit bien les relations qui peuvent exister entre régulation, financement et démarches d'évaluation même si aucun travail scientifique n'a mis en évidence de corrélation significative entre modalités de financement, certification et qualité d'un établissement en termes de résultats au niveau des patients.

Les problèmes sont complexes, l'amélioration continue de la qualité en réanimation et sa reconnaissance externe sont en pleine évolution, des travaux sont nécessaires ; on peut espérer que les solutions permettant d'envisager les points de vue de tous les acteurs émergeront ; en tout cas l'attitude dynamique et volontariste de la réanimation devrait le permettre.

Références

[1] Hurwitz B. Clinical guidelines : proliferation and medicolegal significance. *Qual Health Care.* 1994;3:37–44.

[2] Institute of Medicine. Clinical practice guidelines. In: Field M.J., Lohr K.N., eds. *Directions for a new program.* Washington: National Academic Press; 1990.

[3] Durocher A. Recommandations : pourquoi et comment ? In: *Actualités en Réanimation et Urgences.* Paris: Arnette; 1995:43–55.

[4] Maisonneuve H., Pazart L., Dosquet P., et al. Recommandations médicales et professionnelles. *Journal d'Économie Médicale.* 1998;16:159–165.

[5] Woolf S.H. Practice guidelines, a new reality in medicine. II. Methods of developing guidelines. *Arch Intern Med.* 1992;152:946–954.

[6] Charlton B.G. Practice guidelines and practical judgement : the role of mega-trials, meta-analysis and consensus. *Br J Gen Pract.* 1994;44:290–291.

[7] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. In: *Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations.* Paris: ANAES; 2000.

[8] Guyett G., Schünemann H.J., Cook D., et al. Applying the grade of recommendations for antithrombotic and thrombolytic therapy : The seventh ACCP conference an antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004;126:179–187.

[9] American Medical Association. *DATTA Procedures.* In: Chicago: American Medical Association; 1990.

[10] Brook R.H. Practice guidelines and practicing medicine. Are they compatible ? *JAMA.* 1989;262:3027–3030.

[11] Pazart L. Les enquêtes de pratiques. l'Évaluation Médicale. In: *Du concept à la pratique.* Paris: Flammarion; 1999:43–47.

[12] Durocher A., Carpentier F., Loirat P. La conférence de consensus. L'évaluation médicale. In: *Du concept à la pratique.* Paris: Flammarion; 1999:60–64.

[13] Haute Autorité de Santé. *Méthode d'élaboration des auditions publiques.* In: Saint Denis la Plaine: HAS; 2010.

[14] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Les recommandations pour la pratique clinique. In: *Base méthodologique pour leur réalisation en France.* Paris: ANAES; 1999.

[15] Haute Autorité de santé. *Base méthodologique pour l'élaboration de recommandations professionnelles par consensus formalisé.* In: Saint Denis la Plaine: HAS; 2006.

[16] Institute of Medicine. *Guidelines for clinical practice : from development to use.* In: Fields M.J., Lohr K.N., eds. Washington: National Academic Press; 1992.

[17] Durieux P. Comment améliorer les pratiques médicales ? Les dossiers de l'institut d'études des politiques de santé. In: *Médecine-Sciences.* Paris: Flammarion; 1998.

[18] Haute Autorité de santé. *Grille d'évaluation de la qualité des recommandations de bonne pratique.* In: Saint Denis la Plaine: HAS; 2011.

[19] Haute Autorité de santé. *L'évaluation des pratiques professionnelles dans le cadre de l'accréditation des établissements de santé.* In: Saint Denis la Plaine: HAS; 2005.

[20] Durocher A. Évaluation des pratiques professionnelles en médecine d'urgence. *Rean Urg.* 1995;4:191–196.

[21] Baker R., Presley P. The practical audit plan. A handbook of medical audit for primary care teams. *The seven faculty of the Royal College of General Practionners, Bristol.* 1990.

[22] Shaw C.D., Costain D.W. Guidelines for medical audit : seven principles. *BMJ.* 1989;299:498–499.

[23] Shaw C.D. Criterian based audit. *BMJ.* 1990;300:649–651.

[24] Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. In: *L'Évaluation des pratiques professionnelles dans les établissements de santé – L'audit clinique.* Paris: ANDEM; 1994.

[25] Smith T. Medical audit. Closing the feedback loop is vital. *BMJ.* 1990;300:65.

[26] Brivet F., Bere P., Smadja C., et al. Impact des conférences de consensus (CC) et des protocoles médicaux sur le coût des consultations urgentes. *Rean Urg.* 1992;1:376.

[27] Pateron D., Vergnes C., Benkel J., et al. Étude prospective de l'impact des recommandations de la conférence de consensus de la Société de réanimation de langue française (SRLF) sur la prescription des radiographies de thorax (RT) aux urgences. *Rean Urg.* 1993;2:149.
[28] Hopkins J.A., Shoemaker W.C., Greenfield J., et al. Treatment of surgical emergencies with and without an algorithm. *Arch Surg.* 1980;115:745–790.
[29] Barbone E., Rossi P., Liva C., et al. Emergency treatment of bronchospastic attacks in an emergency medicine department : effect of a quality improvement project. *Qual Assur Health Care.* 1993;5:123–126.
[30] Nicolas F. L'audit médical interne répétitif comme instrument de maitrise médicalisée des dépenses. In: *Actualités en Réanimation et Urgences.* Paris: Arnette; 1995:123–131.
[31] Durand-Zaleski I., Bonnet F., Rochant H., et al. Usefulness of consensus conferences : the case of albumin. *Lancet.* 1992;340:1388–1390.
[32] Durocher A., Renault C., Nseir S., et al. Impact d'un audit clinique sur l'évolution des pratiques professionnelles. *Rean Urg.* 1998;7:140S.
[33] Plowright C. Auditing quality of nursing care. *Intensive Crit Care Nurs.* 1995;11:354–359.
[34] Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. In: *Mise en place d'un programme d'amélioration de la qualité dans un établissement de santé.* Paris: ANDEM; 1997.
[35] Carlet J. Quality assessment of intensive care units. *Curr Opin Crit Care.* 1996;2:319–325.
[36] Frutiger A. Process quality in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;111(Suppl):14–16.
[37] Durocher A., Martin G., Erb M., et al. Les programmes d'assurance qualité : un outil de la lutte contre les infections nosocomiales. *Rean Urg.* 1996;5:812.
[38] Marey A., Coupez B., Gruca L., et al. Impact d'une démarche qualité en sécurité transfusionnelle sur la prescription, l'optimisation des circuits, la traçabilité. *Transfus Clin Biol.* 1997;4:469–484.
[39] Eastes L.E. Toward continuous quality improvement in trauma care. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 1994;6:451–461.
[40] Fernandes C.M., Christenson J.M., Price A. Continuous quality improvement reduces length of stay for fast-track patients in an emergency department. *Acad Emerg Med.* 1996;3:258–263.
[41] Joyce S.M., Dutkowski K.L., Hynes T. Efficacy of an EMS quality improvement program in improving documentation and performance. *Prehosp Emerg Care.* 1997;1:140–144.
[42] Tenaillon A et les membres du GRAH. Expérience d'audit en réanimation. In: *Actualités en Réanimation et Urgences.* Paris: Arnette; 1998:129–137.
[43] Centres de lutte contre le cancer. *Contribution à une démarche d'accréditation pour la cancérologie.* In: Paris: FNCLCC; 1996.
[44] Caisse nationale d'assurance-maladie. *Projet de grilles d'évaluation des services de réanimation.* 1997 Paris.
[45] Jars-Guincestre M.C. Le dispositif EPP— accréditation et l'organisme agréé de la SRLF (OARLF). *Réanimation.* 2008;17:572–576.
[46] Haute Autorité de santé. *Manuel de certification des établissements de santé V2010.* In: Saint Denis la Plaine: HAS; 2014.
[47] Haute Autorité de santé. *Guide méthodologique à destination des établissements de santé – Certification V2014.* In: Saint Denis la Plaine: HAS; 2014.

CHAPITRE 364

Audit et réanimation

R. Boiteau; J. Desrousseaux

Généralités sur l'audit

Qu'est-ce que l'audit ?

Comme pour la plupart des termes de management, il existe plusieurs définitions officielles et officieuses de l'audit. Ce terme fait l'objet d'acceptions très diverses dans le langage courant. On parle d'audit des comptes (mais curieusement plutôt de « contrôle » fiscal), d'audit social, d'audit qualité, d'audit de performance, d'audit de service, d'audit de société, etc. L'audit peut être interne ou externe, intégré au fonctionnement courant des services ou ponctuel – voire inopiné –, mis en œuvre par des spécialistes ou des non-spécialistes convenablement outillés, etc. Par ailleurs, l'audit fait partie de la grande famille des dispositifs de contrôle – le contrôle de gestion, le management de la qualité, le management des risques, le contrôle interne, l'inspection… – avec lesquels il partage de nombreuses caractéristiques, à un point tel que les objectifs respectifs et les frontières des uns et des autres ne se distinguent pas toujours très facilement. La définition la plus officielle de l'audit interne est celle de l'Institut français des contrôleurs et des auditeurs internes (IFACI) : « L'audit interne est une activité indépendante et objective qui donne à une organisation une assurance sur le degré de maîtrise de ses opérations, lui apporte ses conseils pour les améliorer, et contribue à créer de la valeur ajoutée. Il aide cette organisation à atteindre ses objectifs en évaluant, par une approche systématique et méthodique, ses processus de management des risques, de contrôle, et de gouvernement d'entreprise, et en faisant des propositions pour renforcer leur efficacité. » Cette définition s'applique tout aussi bien à l'audit externe, dont la seule différence avec l'audit interne est la réalisation par une équipe d'auditeurs extérieurs à l'organisme concerné.

Indépendance. Les constats, les analyses et les recommandations de l'auditeur doivent être formulés en toute liberté vis-à-vis de l'organisme audité et des commanditaires et autres parties prenantes de l'audit.

Assurance. L'audit interne vise d'abord à mesurer le degré de maîtrise de ses opérations par un service ou un organisme. Il ne s'agit pas pour autant de prétendre garantir la conformité des résultats aux objectifs.

Conseil. Il ne s'agit pas seulement de constater, mais de progresser. C'est la valeur ajoutée de l'audit. Le but est de proposer des recommandations solidement étayées et que des décisions puissent s'ensuivre.

Objectivité, systématisme, méthode. Point essentiel : l'audit ne vaut que s'il s'appuie sur des référentiels explicites, établis, validés et reconnus par la profession. C'est une différence par rapport à l'expertise dans laquelle ce sont d'abord la compétence et l'expérience de l'expert qui sont mises en avant : les conclusions sont données « à dires d'expert » (et néanmoins fondées en tant que de besoin sur des référentiels).

Évaluation des processus de contrôle. L'audit peut combiner deux regards : un regard sur les résultats atteints à l'instant t ou un regard sur la façon dont l'organisation maîtrise ses opérations (le « contrôle interne »), gage de sa capacité à assurer les résultats futurs. Le « contrôle interne » désigne l'ensemble des actions, dispositifs, procédures, outils mis en œuvre par les responsables en titre – de processus, de fonctions, de services… – et destinés à leur fournir une assurance « raisonnable » quant à la maîtrise de leurs activités, l'efficacité de leurs opérations, le bon usage de leurs ressources, la fiabilité des informations financières et, par extension, celle des informations nécessaires au pilotage et à la gouvernance, la conformité aux lois et réglementations en vigueur. Plus les organisations mettent en place des instruments de contrôle interne, plus les audits se focalisent sur l'analyse de l'efficacité de ces instruments. Et pour certains, la fonction de l'audit se limite à contrôler l'efficacité du contrôle interne. Ce point est important : il souligne que le but de l'audit ne doit pas être de se substituer aux responsables en place, mais de vérifier qu'ils disposent des outils leur permettant d'assumer pleinement leurs responsabilités et, à défaut, de les leur fournir.

Les différents types d'audit

De manière générale, l'audit permet de mesurer un écart entre ce qui est fait et ce qui doit être fait. En pratique, l'audit compare une structure, une activité, une pratique professionnelle ou le cas échéant des résultats à un référentiel défini *a priori*. Avedis Donabedian distingue trois domaines dans sa typologie des audits : l'audit des structures (avons-nous ce qu'il nous faut pour bien travailler ?), l'audit des procédures (travaillons-nous comme nous devrions ?) et l'audit des résultats obtenus (nos résultats sont-ils bons ?). Les audits de structure, ou d'organisation, portent sur l'infrastructure physique et managériale : l'organisation, les ressources (équipements et instruments, immobilier, systèmes d'information, etc.), les dispositifs et supports de management, le contrôle de la qualité, celui des fournisseurs et des partenaires, la gestion des compétences. Il s'agit de savoir si l'organisme audité dispose de ce dont il a besoin pour faire son travail dans de bonnes conditions d'efficacité vis-à-vis des patients, des personnels, de l'administration, de la société. En interne, ces audits permettent de mesurer les enjeux d'amélioration de l'organisation, et d'en mesurer les progrès ; en externe, ils permettent à des clients, des partenaires ou des tutelles de vérifier que l'organisation est conforme à des exigences préétablies. Ce premier type d'audit ne permet pas d'évaluer les compétences des individus ni le niveau d'expertise d'un service. Il s'intéresse à l'infrastructure de travail, à son management, aux dispositifs et procédures de contrôle interne. Un exemple de ce type d'audit est donné par la certification des entreprises définies par l'International Organization for Standardization (ISO), dont les audits sont effectués par des organismes tels que l'Association française pour l'assurance de la qualité (AFAQ). Les audits de procédure s'attachent à la mise en œuvre effective des référentiels internes et externes censés organiser l'activité des services, pour remonter aux différentes causes pouvant expliquer les « écarts à la norme » : la pertinence même de ces référentiels est-elle en cause ? Les compétences des opérateurs ? Les équipements ? L'organisation du travail ? Les systèmes d'information ? Le contrôle exercé par le management ? Les audits de résultat s'intéressent aux performances des services, quelle que soit la façon dont cette performance est définie. Les audits financiers pratiqués dans les entreprises en sont un exemple.

Les principes d'une démarche d'audit

Les points importants de la philosophie d'une démarche d'audit sont les suivants :

- sauf exception (audits consécutifs à des accidents graves, défaillances lourdes ou actes de malveillance intentionnelle par exemple), les audits ne cherchent pas des coupables. C'est un point fondamental. Les insuffisances, anomalies et difficultés de tous ordres sont autant de gisements potentiels d'efficacité qu'il s'agit d'abord de mettre en lumière (contrairement aux réflexes habituels), puis d'analyser, afin d'apporter au final des solutions durables aux problèmes. Les audits sont donc au service des managers (et au bénéfice des opérateurs et des clients) ;
- les audits doivent être factuels, centrés sur la réalité des situations de travail vécues par les opérateurs, être adossés à des informations pertinentes et fiables. Le travail de recueil des faits et des chiffres, ainsi que leur analyse, doit être extrêmement rigoureux. Une seule opinion non autorisée ou non étayée peut suffire à discréditer les conclusions d'un audit. Le respect de ce que l'on sait et de ce que l'on ne sait pas s'impose ;
- pour être légitimes et acceptables (2 des 7 piliers de la qualité selon A. Donabedian [1]), les résultats d'un audit doivent s'appuyer sur un ou des référentiels faisant autorité au sein de la profession ;
- les audits doivent se conclure sur des recommandations. Il ne s'agit pas seulement d'accroître l'intelligence d'un problème, mais de progresser aussi dans sa résolution. Cela étant, il n'appartient pas aux auditeurs de décider. Ils sont « irresponsables » des suites qui seront données à leurs travaux. Il ne s'agit certes pas de les désintéresser de ces suites, mais de ne pas les inciter à limiter leurs recommandations aux seules décisions qu'ils seraient capables de prendre et mettre en œuvre eux-mêmes. Il s'agit par ailleurs de bien placer les responsabilités là où elles doivent être : au sein du management, des directions, des tutelles.

Les outils de l'audit

Le référentiel

La première étape de la réalisation d'un audit consiste en l'adoption ou, sinon, la mise au point du référentiel. Schématiquement, ou distingue deux types de référentiels :

- les référentiels normatifs, non spécifiques d'un métier donné, qui donnent les exigences organisationnelles permettant de garantir un niveau de qualité constant. Ces référentiels sont par exemple les référentiels d'assurance de la qualité de la série ISO ;

- les référentiels professionnels qui définissent les exigences liées à l'exercice d'un métier donné.

Les questionnaires individuels

Anonymes ou non, ils sont destinés aux audités, aux usagers ou à toutes personnes pouvant être en relation avec les audités dans le cadre des objectifs de l'audit.

Les sondages

Ils permettent de recueillir des données au sein d'un échantillon d'une population.

Le déroulement d'une démarche d'audit

Le déclenchement de l'audit

L'audit est déclenché soit par une personne ou une instance extérieure à l'entité auditée et ayant autorité pour le faire, soit par le responsable de cette entité.

Le choix des auditeurs

L'équipe d'audit doit être composée d'auditeurs pluridisciplinaires dont les formations et les expériences professionnelles sont complémentaires.

La visite de cadrage

Un cahier des charges est établi avec les commanditaires de l'audit, précisant son objet, le périmètre, les modalités.

Le recueil de l'information avant la visite d'audit

Ce recueil comprend d'une part la collecte des documents internes et externes au service audité (administratifs, financiers, statistiques, rapports) et d'autre part la mise en place des outils de l'audit définis précédemment.

La visite d'audit

Temps essentiel de la mission d'audit, elle permet de vérifier les informations recueillies au préalable et de poursuivre la collecte des informations sur le terrain. Elle comporte deux temps :

- un temps d'observation, avec inspection des lieux, contrôle des données chiffrées, contrôle des différents documents et des procédures ;
- un temps d'entretiens de groupe ou individuels, confidentiels, avec des personnes appartenant à une même cellule de l'entité auditée ou avec des personnes appartenant à l'ensemble de l'entité. Pour chaque entretien, un guide d'entretien spécifique doit être préparé.

Le rapport d'audit

Aboutissement de la mission d'audit, il fait apparaître la question posée, la démarche, les faits, les chiffres et opinions recueillis, les conclusions tirées par l'auditeur (les réponses à la question posée), les préconisations (dans cette situation, nous estimons nécessaire…). Le rapport d'audit est soumis dans un premier temps au responsable de l'entité auditée pour discussion et validation. Le rapport final est ensuite rédigé ; les points de désaccord persistant entre auditeurs et audités doivent être rapportés dans ce document.

Le suivi de l'audit

Il a pour but d'évaluer les conséquences de l'audit sur la structure auditée. Il analyse notamment la mise en place des actions correctrices et évalue leurs résultats.

Comment les démarches d'audit s'appliquent-elles aux établissements de santé ?

Généralités

Il n'est plus temps de se demander si ces démarches peuvent être appliquées à l'hôpital puisque l'audit y est aujourd'hui devenu une réalité, sous toutes ses formes possibles : audit d'hôpital ou de clinique ; de service (réanimation, urgences…) ; fonctionnel (financier, sécurité…) ; de procédure (prise en charge de la

douleur, tenue du dossier patient…) ; de projet (informatique, immobilier…) ; ponctuel (incident, plainte…). Ces audits sont déclenchés soit à l'initiative des responsables de ces hôpitaux, services, procédures, projets, soit à celle des autorités de tutelle compétentes. Une des caractéristiques du milieu hospitalier est que les pratiques de contrôle interne y sont peu formalisées. Le contrôle est certes omniprésent sous toutes ses formes : la supervision directe et le compagnonnage ; la mise à disposition de procédures et de méthodes ; la fixation d'objectifs, la mesure et le suivi des résultats ; la gestion des compétences et des qualifications ; les pratiques de concertation ; le partage de valeurs communes. Mais ces pratiques ne sont pas encore identifiées, reconnues, décrites et gérées en tant que telles et les audits conduits dans les hôpitaux ne peuvent pas encore s'appuyer sur des données structurées couramment issues du contrôle interne.

Les différentes parties intéressées

L'audit doit s'interroger sur la façon dont les organisations, les procédures et les résultats répondent aux attentes et aux besoins de différentes parties prenantes : les patients certes, mais aussi leurs proches, les personnels soignants, les autres personnels internes et externes contribuant directement ou indirectement à la prise en charge des patients, l'administration, les partenaires, les organismes de tutelle, etc. Le premier intéressé est le « client » : le patient et ses proches. Pour eux, la qualité d'un service est d'abord celle des soins qui y sont prodigués, mais aussi celle des prestations qui entourent ces soins : hébergement, accueil, information. Pour le directeur de l'établissement, l'objectif premier est d'assurer la mission de soins, mais avec une maîtrise rigoureuse des recettes d'activité (respect de la durée moyenne de séjour) et des budgets de fonctionnement et d'investissement. Le personnel, quant à lui, poursuit des objectifs classiques : les salaires et autres éléments de rémunération, l'organisation et les conditions de travail, la qualité et la reconnaissance du travail, le développement des compétences, la sécurité… Autour de l'établissement ou du service audité, les autres établissements ou services sont aux interfaces de la plupart de ses processus opérationnels et sont donc parties prenantes de ses performances. La société civile au sens large est enfin concernée par l'élimination des déchets, le traitement des eaux, la consommation de fluides, l'accès aux transports publics, etc. Les objectifs de chacun de ces intervenants doivent être pris en compte dans la réalisation de l'audit.

L'application de l'audit aux établissements de santé

L'audit peut s'appliquer aux établissements de santé en tant qu'entreprises, et aussi à ces établissements en tant que prestataires de soins pour la prise en charge des patients et de services pour la prise en charge des proches.

L'audit des établissements de santé en tant qu'entreprises

Les méthodologies classiques d'audit s'appliquent. Ces audits sont diligentés par de nombreuses institutions publiques ou privées. L'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) réalise environ 200 missions par an, dont 25 % concernent la santé et l'organisation des établissements de santé, auxquelles il faut ajouter 15 % de missions de conseil auprès d'organismes en difficulté, le plus souvent des établissements publics de santé. L'IGAS produit régulièrement des rapports de synthèse sur les établissements de santé. Les chambres régionales des comptes diligentent des audits concernant la gestion des établissements publics dont les établissements publics de santé. Chaque année, une trentaine d'établissements sur les quelque 950 établissements publics font l'objet d'un rapport. Il faut également citer l'Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux (ANAP), le Centre national de l'expertise hospitalière (CNEH) et des cabinets privés de conseil spécialisés dans le domaine de la santé qui proposent tous, directement ou indirectement par l'intermédiaire de leurs filiales, des missions d'audit.

L'audit des activités liées à la prise en charge des patients et des proches

Ces audits exigent de développer des procédures spécifiques. Schématiquement, la procédure d'audit peut s'appliquer à trois niveaux dans un établissement de santé : au niveau de l'établissement dans sa globalité ; au niveau d'un service ou d'une discipline ; au niveau d'une pratique de soins. À ce jour, l'audit des activités liées à la prise en charge des patients et des proches semble avoir une double finalité :

- une finalité interne à l'établissement et au service, avec pour but l'amélioration continue de la qualité ; celle des soins en particulier, reprenant ainsi la devise utilisée par l'Australian Council on Healthcare Standards : « How can we do to do better what we are doing now ? ». Dans ce cas, la demande émane de l'établissement (direction ou soignants) ;
- une finalité externe. Il s'agit dans ce cas soit d'une démarche de reconnaissance externe de la qualité dans le cadre d'agrément (reconnaissance par un organisme *ad hoc* de la conformité à des normes

techniques), de certification (attestation de la conformité d'un produit, d'une structure ou d'un personnel à un référentiel préétabli) ou d'autorisation (acte administratif pris par l'autorité sanitaire pour la mise en œuvre ou le renouvellement d'une activité de soins) ; soit d'une démarche de contrôle imposée par la structure qui finance les soins. La qualité des soins, même si elle reste l'objectif de fond de la certification, est généralement reléguée au deuxième plan par l'enjeu et la mise en œuvre des moyens pour l'obtention de cette reconnaissance externe.

L'audit de l'activité liée à la prise en charge des patients et des proches par établissement

L'audit global d'un établissement peut être un audit d'organisation (ou organisation qualité) ou un audit de procédure. L'objectif de l'audit d'organisation est de vérifier que l'établissement de santé met en œuvre une politique de gestion de la qualité pour la prise en charge de ses patients. L'objectif de l'audit de procédure, quant à lui, est de vérifier la mise en œuvre de dispositions conformes à l'état de l'art. Ils mobilisent bien sûr prioritairement les personnels de santé. L'audit peut ainsi combiner l'audit d'organisation qualité et l'audit de procédure. En France, cette démarche se résume essentiellement à la certification des établissements de santé effectuée par la Haute Autorité de santé (HAS), mise en place en 1997 et inspirée par les expériences étrangères, notamment celle de la Joint Commission, organisme officiel des États-Unis pour l'évaluation.

L'audit de l'activité liée à la prise en charge des patients et des proches par service ou discipline

L'audit y est également une combinaison d'audit d'organisation qualité et d'audit de procédure. Il s'agit d'évaluer à la fois la structure organisationnelle du service et les procédures mises en place. Dans sa finalité et dans sa méthodologie, l'audit par service et par discipline diffère totalement de l'accréditation globale d'un établissement de santé. L'accréditation certifie la conformité de l'établissement à l'ensemble des exigences requises par les autorités sanitaires, ainsi qu'une organisation et un fonctionnement des services qui garantissent au patient la délivrance de soins de qualité et au personnel un environnement de travail professionnalisant. De manière complémentaire, l'audit par service et par spécialité devrait permettre de prendre en compte les spécificités inhérentes à la spécialité, de détailler la conformité des procédures, notamment de soins. Alors que l'accréditation globale se présente principalement comme une approche gestionnaire élaborée par des spécialistes de l'audit, l'audit par service et par discipline est beaucoup plus une approche de professionnels qui doit être réalisée par les pairs.

Audit clinique ou audit des pratiques professionnelles

L'audit d'une pratique de soins, ou audit clinique, est un audit de procédure, que la pratique de soins soit un soin particulier (par exemple, l'administration de produits sanguins), un processus de prise en charge complet (par exemple, celui d'un polytraumatisé) ou un élément de l'organisation du soin (par exemple, le dossier médical). Dernier niveau d'application possible de la démarche d'audit au système de soins, l'audit clinique a été défini en France par la Haute Autorité de santé comme une méthode d'évaluation des pratiques qui mesure les écarts entre la pratique réelle observée et la pratique attendue ou recommandée (recommandations de bonne pratique) à partir d'indicateurs (critères d'évaluation). En fonction des résultats de cette première évaluation, les professionnels mettent en place des actions d'amélioration de la qualité des soins. Ces actions peuvent comporter une activité d'acquisition ou d'approfondissement des connaissances ou des compétences. Rendu obligatoire par l'ordonnance de 1991, l'audit des pratiques professionnelles est un des outils du développement professionnel continu.

Un exemple d'audit par service et par spécialité : les audits de services de réanimation en France

L'expérience du Groupe de recherche pour l'audit à l'hôpital

Une première expérience d'audits de services de réanimation a été réalisée entre 1995 et 2009 par un groupe de travail indépendant, le Groupe de recherche pour l'audit à l'hôpital (GRAH), réunissant médecins réanimateurs, cadres et infirmiers de réanimation, directeurs d'hôpitaux, médecins de santé publique et consultants professionnels [2]. Ces audits analysaient tous les aspects organisationnels des services de réanimation : organisation générale, architecturale, médicale, infirmière, organisation des soins, de la prise en charge des patients et des proches, de l'hygiène, de l'enseignement et de la recherche clinique. Ils utilisaient des méthodologies reposant sur de nombreux outils (référentiel analysant l'organisation globale du service, questionnaire de satisfaction distribué à l'ensemble des soignants du service et à l'ensemble des

chefs de service de l'établissement, grille d'analyse des dossiers médicaux, guides d'entretien, etc.), et leur réalisation mobilisait une équipe de six à sept personnes (1 professeur des universités-praticien hospitalier de réanimation, 1 praticien hospitalier de réanimation, 1 directeur d'hôpital, 1 cadre de santé, 1 infirmier, 1 médecin de santé publique, 1 membre du bureau du GRAH) pendant cinq journées complètes, dont trois jours de visites sur site. La visite d'audit comportait un temps d'observation et un temps d'entretien avec les différents intervenants. La demande était formulée conjointement par le directeur de l'établissement et par le chef de service dans plusieurs circonstances : audit préalable à la réflexion sur la mise en place d'une démarche qualité dans le service, bilan avant un changement de chef de service, fusion de deux services de réanimation au sein d'un même établissement, conflit interne au service ou entre le service de réanimation et les autres services. L'aboutissement de la démarche était la rédaction du rapport d'audit. Cette démarche a apporté de nombreux résultats :

- initiation d'une réflexion au sein de la réanimation en France sur l'organisation des services de réanimation avec mise au point de nombreux outils dont une première version du référentiel de réanimation. La fabrication des référentiels « Structures et organisation des unités de réanimation : 300 recommandations » et « Structures et organisation des unités de surveillance continue (USC) : 250 recommandations » sont l'aboutissement de cette réflexion [3, 4] ;
- réalisation de 37 audits de services de réanimation : 9 centres hospitaliers universitaires, 22 centres hospitaliers généraux, 4 établissements de santé privés d'intérêt collectif, 2 établissements privés à but lucratif ;
- transfert de cette méthodologie à la Société française de médecine d'urgence, permettant la réalisation d'audits des services d'urgence ;
- mise en évidence de points positifs et de points négatifs récurrents dans les services de réanimation à l'aide des différents outils utilisés par les équipes d'audit. La conformité globale au référentiel était de 56 %. 20 % des réponses au référentiel remplies par le service audité étaient rectifiées par les auditeurs. La qualité des soins était le point le plus positif identifié par le référentiel : conformité à 70 %, par les soignants internes aux services (81 %) comme par les soignants des autres services (85 %). Le management des services, évalué d'une part par la qualité de l'organisation (conformité au référentiel à 55 %, satisfaction des soignants à 66 %) et la circulation de l'information (60 %) et d'autre part par l'analyse des problèmes transversaux (100 % des rapports d'audit comportaient au moins un chapitre identifiant une insuffisance de management), semble être le principal point faible récurrent des services. L'éthique et la recherche clinique étaient les autres principaux points faibles. Cette expérience d'audits par service a été reprise par la Fédération de la réanimation en 2013 sous forme de missions d'audit et de conseils auprès des services de réanimation en France.

Les autres expériences d'audit de services de réanimation

En France, des expériences ponctuelles d'audit ont été effectuées, en réanimation comme dans d'autres spécialités. Ces missions, demandées par le directeur de l'établissement sont réalisées par les sociétés savantes, le Conseil national des universités ou des sociétés privés de conseil. À l'étranger, il n'existe pas d'expérience similaire. Dans le Royaume-Uni, des réalisations intitulées audits ont été mises en place, notamment par le Scottish Intensive Care Audit Group [5], mais il s'agit en fait de *reporting* volontaire de données dans une base de données commune aux services de réanimation. Cette base de données relève les données d'activité, les caractéristiques des patients, les principaux traitements par patient (supports respiratoires, cardio-vasculaire et rénal) et des indicateurs de qualité (dossier médical rempli quotidiennement, surveillance des infections nosocomiales, nombre de patients mutés hors du service de réanimation la nuit, présence de protocoles de soins, prise en charge des patients en fin de vie, pourcentage de sorties précoces de patients, présence de réunions morbimortalité, enquête annuelle de satisfaction patient/famille).

Conséquences des démarches d'audit

Les conséquences des démarches d'audit des activités liées à la prise en charge des patients et des proches sont encore débattues.

La relation performance globale/accréditation générale au niveau d'un établissement a été évaluée dans plusieurs essais. Notamment, une étude a comparé la prise en charge de cinq pathologies classiques (fibrillation auriculaire, infarctus myocardique, insuffisance cardiaque, pneumonie et accident vasculaire cérébral) par 199 hôpitaux certifiés ou par 142 institutions non certifiées aux États-Unis. Elle n'a pas montré de différence de qualité des soins [6]. Ce constat est confirmé par quatre autres études qui ne retrouvent pas de corrélation entre les scores d'accréditation et les indicateurs de qualité des soins, alors que les

programmes d'accréditation ont démontré leur efficacité sur l'organisation des établissements, la mise en place de protocoles de soins et le suivi de ces protocoles [7–10]. Ainsi, si l'efficacité de l'accréditation d'établissements de santé sur l'organisation semble établie [11–13], en sachant que les critères appréciant l'organisation dans ces études sont souvent identiques aux spécifications des référentiels d'accréditation, l'efficacité sur la qualité globale des soins semble plus difficile à démontrer.

La relation entre la performance spécifique d'un service ou d'une prise en charge et l'accréditation générale d'un établissement a également fait l'objet de plusieurs études, mais leur méthodologie est discutable. Certaines démontrent un effet positif sur la mortalité dans l'infarctus du myocarde [14], sur la mise en place d'un traitement substitutif par la méthadone [15], sur la survenue de complications après coloscopie ou après chirurgie de la cataracte [16]. D'autres révèlent l'absence d'effet de l'accréditation, par exemple sur la survenue d'erreurs d'administration de traitements [17]. Une étude [18] effectuée aux États-Unis dans 9 services de réanimation n'a pas trouvé de corrélation entre la qualité des organisations et la qualité des soins mesurée par deux indicateurs : le rapport entre mortalités effective et théorique par groupes homogènes de patients ; la durée de séjour effective.

La relation performance spécifique/accréditation partielle, généralement délivrée par une société savante, a été bien établie dans le cadre de la validité de certains examens comme l'échographie-doppler carotidien [19], de la prise en charge de la douleur dans l'infarctus du myocarde [20] ou du syndrome d'apnée du sommeil [21], ou de certains patients comme les polytraumatisés [22]. Enfin, s'il n'existe pas de preuve de l'amélioration de la qualité des soins par les audits organisationnels effectués au niveau d'un service, il est évident que ces audits contribuent à l'amélioration de l'organisation et du management des services. Il existe par ailleurs des arguments permettant de conclure qu'une organisation et un management performants sont associés à une amélioration de la qualité des soins [23].

L'attitude des professionnels de santé vis-à-vis de l'accréditation générale d'un établissement a également fait l'objet de travaux qui démontrent un certain scepticisme quant à l'impact de l'accréditation sur la qualité des soins [24], certains mentionnant un désengagement des soignants face aux « innombrables procédures, rappels et courriels » générés par l'accréditation. Ainsi, la démarche d'audit semble exercer un effet favorable au niveau de la qualité des soins, notamment quand cette démarche est mise en œuvre par des sociétés savantes. Ce bénéfice semble moins évident pour les programmes de certification concernant l'ensemble d'un établissement, peut-être en raison de la réticence des soignants vis-à-vis des démarches d'accréditation générale d'un établissement. Les audits par service, plus proches des soignants et inspirés par les sociétés savantes, pourraient résoudre ce problème d'acceptation.

Conclusion : les conditions de l'efficacité de l'audit

Le développement des pratiques d'audit dans l'évaluation des systèmes de soins est inéluctable, pour des raisons de qualité des soins et de maîtrise des coûts – ce sont les objectifs les plus visibles –, mais aussi pour des raisons d'opposabilité aux tiers (nos pratiques sont sous contrôle) et pour impliquer les personnels de tous métiers et de tous niveaux dans la définition de pratiques compatibles avec leur conception du travail bien fait, ce dont les études menées aujourd'hui sur l'organisation du travail montrent qu'elle est le facteur principal de la qualité des prestations fournies au final aux clients. L'audit bien compris est un instrument de progrès. Conduit dans le respect des principes énoncés précédemment, il peut indéniablement faciliter le travail des managers, surtout – mais pas seulement – si ces derniers en sont les demandeurs : dédié au progrès et pas à la recherche des responsabilités (c'est un autre exercice) ; appuyé sur des référentiels de pratiques faisant consensus parmi les professionnels ; plongé dans la réalité des situations et des conditions de travail des opérationnels ; factuel, pédagogique et démonstratif, indiquant les limites des différents acteurs; se concluant sur des recommandations, et laissant les décisions à la discrétion des managers.

Ces caractéristiques forment un système : chacune est importante, mais le non-respect de l'une d'entre elles suffit à miner l'efficacité de l'ensemble. Si l'audit vise à « trouver des coupables », alors l'information devient biaisée, ou contradictoire, ou partielle, ou introuvable… ; si l'auditeur parle « à dire d'expert » sans disposer d'un référentiel faisant autorité, alors ses conclusions sont rejetées ; il en va de même s'il ne prend pas en compte les conditions de travail réelles des opérateurs et des managers de premier niveau ; s'il prétend enfin imposer des décisions, alors lui sont opposés les mille et un problèmes que soulève leur mise en œuvre, la renvoyant à des jours meilleurs… Parmi toutes ces caractéristiques, le fait de tenir compte de la réalité des situations et des conditions de travail est probablement le plus crucial, en même temps que le plus difficile à obtenir. Les projets visant à développer les pratiques de contrôle – contrôle de gestion, assurance qualité, contrôle interne, management des risques, *lean management*, inspection, audit… –, se développent en effet dans les entreprises et les organisations de toutes natures, sans que personne mesure et gère l'accumulation des obligations qui en résultent pour les opérateurs censés les appliquer, et pour les managers censés les faire respecter. L'audit peut faire œuvre utile, certes, en mettant en évidence

les méthodes et les bonnes pratiques tant opératoires que managériales susceptibles d'accroître l'efficacité du travail – pour les patients, l'institution, le personnel, la société en général. Mais il peut également faire apparaître les dysfonctionnements créés par l'accumulation de prescriptions, promulguées sans doute sous de louables intentions, mais sans souci de leur applicabilité pratique sur le terrain. En matière de contrôle comme en matière d'informations, d'indicateurs, de processus, de traçabilité, de comptes rendus, les organisations ont vite fait de passer de l'insuffisance à l'excès. Or cet excès est très dangereux, et l'on peut en observer aujourd'hui les effets destructeurs :

- sur les opérateurs qui se retrouvent sans directives directement applicables – « trop de normes tue la norme » – et qui doivent choisir entre des normes, des méthodes et des procédures qu'ils ne peuvent toutes appliquer. Ce choix est pour eux source de culpabilité : c'est en effet une erreur, largement dénoncée par les psychologues du travail, que de croire les personnels indifférents à ce qu'ils considèrent comme du travail non fait ou de la qualité « empêchée » ;
- sur les managers de proximité, d'abord largement déresponsabilisés par l'édiction de procédures qui annihilent leurs espaces de liberté, puis atteints dans leur autorité par leur incapacité à protéger leurs collaborateurs de cette inflation des normes ;
- sur l'ensemble des services à l'origine de prescriptions qui ne sont pas appliquées.

Ces excès surviennent quand l'organisation se met à considérer l'outil comme une fin. C'est évidemment une fin pour les services fonctionnels centraux qui ont la charge de construire et d'installer ces outils, mais ça n'en est pas une pour l'organisation dans son ensemble pour qui ces outils ne valent que par les progrès qu'ils permettent de faire en matière de qualité de prise en charge des patients, de performance économique, et de développement professionnel. Seul l'audit est en mesure de porter une appréciation sur la réalité, l'utilité et le coût de ces apports, mais il faut pour cela que les auditeurs acquièrent « l'intelligence » des métiers exercés et des situations de travail concernées. Cela nécessite de travailler au plus près des opérateurs, d'une part, de rester suffisamment extérieur pour garder son objectivité, de l'autre. La qualité n'est pas une idéologie. Il existe des services produisant une excellente qualité sans outil de gestion de cette qualité autre que la volonté de bien faire et la compétence des opérateurs et des managers, de même qu'il existe des services dotés de nombreux instruments d'assurance qui peinent à offrir des prestations correctes. L'idéal est bien sûr de combiner la volonté de bien faire et les outils permettant de « soutenir » cette bonne volonté, mais il ne faut jamais intervertir l'ordre de ces facteurs. A. Donabedian, grand promoteur de la gestion des systèmes de santé, a très bien résumé ce point : « Le recours aux systèmes de gestion des soins et la conception même de ces systèmes sont deux choses essentielles pour les professionnels de la santé, mais elles ne sont pas suffisantes. Ce ne sont que des outils. C'est la dimension éthique des individus qui fait la réussite des outils. À la fin des fins, le secret de la qualité, c'est l'amour. » La multiplication des normes, procédures, guides opératoires, indicateurs de performance et de satisfaction, dispositifs de contrôle et de compte rendu, et autres injonctions impératives qui s'imposent aux opérateurs sans que ceux-ci aient été associés à leur définition, d'une part, et sans que la cohérence et la compatibilité de ces injonctions soient assurées, d'autre part, aboutit à une situation dans laquelle les procédures qualité sont de mieux en mieux respectées et tracées, alors que la vraie qualité, celle que perçoivent les patients et qui fait la fierté professionnelle des opérateurs, se dégrade. La solution, expérimentée avec succès dans de nombreuses organisations, est de rendre aux opérateurs des espaces de liberté sur la conception de leur propre travail. L'audit peut apporter sa pierre à la construction de ce type de dispositifs.

Références

[1] Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Q.* Dec 2005;83(4):691–729.

[2] Raphaël J.C., les membres du GRAH. Audit de la qualité des services de réanimation francophones. *Réanimation.* 2003 Nov;12(Suppl 2):S59–S61.

[3] Fourrier F., Boiteau R., Charbonneau P., et al. Structures et organisation des unités de réanimation : 300 recommandations. *Réanimation.* 2012 Dec;21(3 Suppl):S523–S539.

[4] Fourrier F. Structures et organisation des unités de surveillance continue (USC): 250 recommandations. *Réanimation.* 2014 Jan;23(1):116–130.

[5] Livingston B.M., MacKirdy F.N., Howie J.C., et al. Assessment of the performance of five intensive care scoring models within a large Scottish database. *Crit Care Med.* 2000 Jun;28(6):1820–1827.

[6] Snyder C., Anderson G. Do quality improvement organizations improve the quality of hospital care for Medicare beneficiaries? *JAMA.* 2005 Jun 15;293(23):2900–2907.

[7] Salmon J., Heavens J., Lombard C., et al. *The impact of accreditation on the quality of hospital Care : KwaZulu-Natal Province Republic of South Africa : Published for the U.S. Agency for International Development [USAID] by the quality assurance project.* University Research Co; 2003 [QAP trial].

[8] Beaulieu N., Epstein A.M. National committee on quality Assurance health-plan accreditation : Predictors, correlates of performance, and market impact. *Med Care.* 2002;40:325–337.
[9] Griffith J.R., Knutzen S.R., Alexander J.A. Structural versus outcomes measures in hospitals : A comparison of Joint Commission and Medicare outcomes scores in hospitals. *Qual Manag Health Care.* 2002;10:29–38.
[10] Miller M.R., Pronovost P., Donithan M., et al. Relationship between performance measurement and accreditation : implication for quality of care and safety. *Am J Med Qual.* 2005 Sep-oct;20(5):239 52.
[11] Duckett S. Changing hospitals : The role of hospital accreditation. *Soc Sci Med.* 1983;17:1573–1579.
[12] Juul A.B., Gluud C., Wetterslev J., et al. The effects of a randomised multi-centre trial and international accreditation on availability and quality of clinical guidelines. *Int J Health Care Qual Assur Inc Leadersh Health Serv.* 2005;18:321–328.
[13] Al Tehewy M., Bssiouni S., Habil I., et al. Évaluation of accreditation program in non-governmental organizations health units in Egypt : Short-term outcomes. *Int J Qual Health Care.* 2009;21:183–189.
[14] Chen J., Rathore S.S., Radford M.J., et al. JCAHO accreditation and quality of care for acute myocardial infarction. *Health Aff.* 2003;22:243–254. Pollack H.A., D'Aunno T. Dosage patterns in methadone treatment : Results from a national survey, 1988-2005. *Health Serv Res.* 2008;43:2143–2163.
[15] Pasquale M.D., Peitzman A.B., Bednarski J., et al. Outcome analysis of Pennsylvania trauma centers : Factors predictive of nonsurvival in seriously injured patients. *J Trauma.* 2001;50:465–472.
[16] Menachemi N., Chukmaitov A., Brown S., et al. Quality of care in accredited and nonaccredited ambulatory surgical centers. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2008;34:546–551.
[17] Barker K., Flynn E., Pepper G., et al. Medication errors observed in 36 health care facilities. *Arch Intern Med.* 2002;162:1897–1903.
[18] Zimmerman J.E., Shortell S.M., Rousseau D.M., et al. Improving intensive care : Observations based on organizational studies in nine intensive care units : A prospective, multicenter study. *Crit Care Med.* 1993;21:1443–1451.
[19] Brown W., Bendick P., Bove P., et al. Reliability of extracranial carotid artery duplex ultrasound scanning : Value of vascular laboratory accreditation. *Bro J Vasc Surg.* 2004;39:366–371.
[20] Ross M., Amsterdam E., Peacock W., et al. Chest pain center accreditation is associated with better performance of centers for medicare and medicaid services core measures for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;102:120–124.
[21] Parthasarathy S., Haynes P.L., Budhiraja R., et al. À national survey of the effect of sleep medicine specialists and American Academy of Sleep Medicine Accreditation on management of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2006;2:133–142.
[22] Simons R., Kasic S., Kirkpatrick A., et al. Relative importance of designation and accreditation of trauma centers during evolution of a regional trauma system. *J Trauma.* 2002;52:827–834.
[23] Nguyen Y.L., Wunsch H., Angus D.C.
Criticalcare:the impact of organization and management on outcomes. *Curr Opin Crit Care.* 2010 Oct;16(5):487–492.
[24] Alkhenizan 1. A., Shaw C. The attitude of health care professionals towards accreditation : A systematic review of the literature. *J Family Community Med.* 2012 May;19(2):74–80.

CHAPITRE 365

Architecture, organisation et management des services et unités de réanimation et de surveillance continue

F. Fourrier

Les services et unités de réanimation et de surveillance continue ont pour mission fondamentale la prise en charge de patients dont le pronostic vital est ou peut être engagé en raison de défaillances viscérales aiguës potentiellement réversibles et de causes souvent multiples. L'application des techniques nécessaires à la surveillance et au traitement de ces malades doit être réalisée au sein d'une unité dédiée, conçue, organisée et structurée spécifiquement sur les plans architectural, logistique et humain. Le présent chapitre est directement inspiré des textes de loi en vigueur en France [1–3], des recommandations publiées par la Fédération de réanimation [4–7], la Société de réanimation de langue française (SRLF) [8–14], et des recommandations nord-américaines et européennes [15–20]. Les spécificités concernant les unités de réanimation neurochirurgicale, de chirurgie cardiovasculaire, de brûlés et néonatale ne sont pas abordées ici.

L'unité de réanimation au sein de l'établissement de santé

En France, les activités de réanimation sont encadrées par les textes de la loi hospitalière dite HPST et font l'objet d'un schéma régional d'organisation sanitaire, piloté par l'agence régionale de santé (ARS) et ses différents comités et structures. Les décrets n°2002-465 et 2002-466 du 5 avril 2002 et la circulaire d'application DHOS/SDO/n° 2003/413 du 27 août 2003 ont fixé des normes de taille, d'organisation et d'architecture pour les unités de réanimation (UR) et de surveillance continue (USC). Ces décrets et circulaires révisés en 2006 définissent une structuration et une organisation minimalistes qui représentent surtout un outil de régulation pour les tutelles [1–3]. Ils ne donnent pas de recommandations pour guider la rénovation ou la création d'une nouvelle unité ni ne permettent de vérifier l'adéquation des structures ou de l'organisation de l'unité aux nécessités d'efficience, de qualité et de sécurité des soins.

La prise en charge des patients au sein de l'UR nécessite une organisation transversale et multidisciplinaire et l'accès, au sein de l'établissement de santé (ES), à de multiples compétences et techniques de diagnostic, de surveillance et de traitement. L'UR doit avoir accès à un plateau technique, interventionnel, de biologie et d'imagerie et à des compétences spécialisées dans les nombreuses spécialités concernées par la réanimation. Dans tous les cas, le plateau technique d'imagerie doit comporter la possibilité de réaliser sur place échographie, scanner et imagerie par résonance magnétique. L'accès à certaines de ces compétences spécialisées peut faire l'objet de conventions avec un ES proche à condition que celles-ci stipulent leur disponibilité 24 heures/24. L'UR doit ainsi adapter la politique d'admission des patients en fonction de l'accessibilité à ces compétences spécifiques. Dans le cas contraire, elle doit pouvoir organiser en sécurité le transfert des patients dans une unité qui en dispose. De plus les structures et l'organisation de l'UR doivent être conçues et adaptées pour être opérationnelles de façon permanente, en situation d'urgence immédiate mais aussi dans les situations exceptionnelles (situation pandémique ou de « catastrophe »).

Réglementairement, la taille minimale d'une UR est fixée à 8 lits, sauf dérogation exceptionnelle pouvant ramener cette contrainte à 6 lits. Le dimensionnement souhaitable des USC est fixé à la moitié du nombre

de lits de réanimation. La capacité de l'unité de réanimation doit être calculée pour pouvoir accueillir les patients en urgence 24 heures/24 et d'autre part permettre les travaux d'entretien et de nettoyage et la formation continue du personnel. Un coefficient moyen d'occupation de 80-85 % semble être un compromis optimal. Au-delà de 12 lits, une structuration physique en unités séparées est recommandée.

Le recrutement des patients de réanimation se fait le plus souvent à partir des urgences de l'ES, des services de soins aigus et des blocs opératoires. Il faut donc que l'UR soit positionnée à proximité immédiate et, sauf impossibilité architecturale, au même niveau que les urgences et le plateau technique d'imagerie et de chirurgie. Lorsque les conditions architecturales ne permettent pas de respecter ces recommandations, il faut que les circulations dans l'ES permettent le transfert des patients dans un (ou plusieurs) ascenseurs à accès prioritaire et de dimension suffisante pour effectuer un transport rapide et en sécurité. L'USC satellite de l'UR doit être située en continuité architecturale immédiate de l'UR.

Architecture générale de l'unité de réanimation et équipement

L'architecture de l'UR doit comporter six zones spécifiquement constituées :

- une zone d'accueil et de circulation pour les patients admis et sortants ;
- une zone d'accueil pour les familles ;
- une zone de soins ;
- une zone dédiée aux personnels ;
- une zone administrative et tertiaire ;
- une zone technique et logistique.

La surface recommandée pour la totalité de l'unité est de 80 m^2 par lit. Les règlements nationaux précisent les obligations en termes de sécurité incendie et de type de matériel utilisable pour les cloisonnements ou les constructions de sols et de murs. Ils ne sont pas repris ici. Les données détaillées sont consultables [5]. Le tableau 365.1 résume ces recommandations d'architecture. Les photographies 1 et 2 montrent les exemples d'une zone de surveillance centralisée et d'une chambre de réanimation (fig 365.1 et 365.2).

Tableau 365.1

Recommandations d'organisation architecturale en zones spécifiques d'une UR.

Zone et destination	Architecture
Accueil patients Accueil et circulation	Entrée et couloirs dédiés de dimensionnement suffisant pour le passage d'un lit médicalisé et des appareils de suppléance respiratoire (largeur minimale : 2,5 m)
Accueil visiteurs Accueil Attente Entretiens	Signalétique aux abords et dans l'ES Sas ou comptoir d'accueil Salle d'attente avec fauteuils (nombre), toilettes hommes/femmes et handicapés Accès à des rafraîchissements Accès téléphonique et portables Pièce d'entretien permettant le respect de la confidentialité en dehors de la zone de soins (au minimum 4 visiteurs et 4 soignants) Vestiaires sécurisés
Soins Prise en charge médico-soignante	Séparation en sous-unités possible Couloirs de circulation adaptés Chambres individuelles Surveillance visuelle directe Ventilation Matériels utilisés murs, sols, et dispositifs respectant température ambiante entre 22° et 26 °C, degré hygrométrique entre 40 et 60 %, niveau sonore à 45 dB (A) de jour, 40 dB (A) le soir et 20 dB (A) la nuit [3].
Poste central (PC) Surveillance et monitorage Communications	1 PC de surveillance pour 8 à 12 lits équipé d'un lavabo et d'un plan de travail Possibilité de séparation en sous unité pour cohortage. Visualisation de l'ensemble des patients depuis le PC. Centrale de surveillance avec report des signaux et des alarmes du monitorage. PC équipé des moyens informatiques, bureautiques et de communication
Personnels Circuit Vestiaires Détente	Douches et vestiaires séparés hommes-femmes (surface : 25 m^2 pour 8 lits) Salle de détente située dans l'unité mais à distance des zones de soins (surface 20 m^2 pour 8 à 12 lits et lumière naturelle) Moyens de communication et d'alerte rapide
Administration Secrétariat Bureaux Garde Enseignement et formation	Zone séparée des zones de soins et d'accueil Secrétariat doté des moyens de gestion administrative, de communication et d'informatisation (surface minimale de 15 m^2 et 9 m^2 par poste) Éclairage naturel et respect de l'ergonomie du travail Nombre de bureaux adapté au nombre de personnels et au mode d'organisation Surface minimale de chaque bureau de 12 m^2 Salle de réunion de taille suffisante pour réunions d'équipe Pièce de travail comportant un accès informatique pour internes et étudiants Bibliothèque et/ou une salle de symposium avec vidéo projection Chambres de garde médicale (calme, lumière naturelle, salle d'eau avec douche, toilettes et lavabo individuels, moyens de communication)
Zone logistique	Surface et locaux adaptés au nombre de lits de l'UR (surface minimale des pièces de stock : 5 m^2 par lit) Dimensions permettant les livraisons par chariots multiples « vide-plein » Accès informatiques Pièces spécifiques pour stockage des gros matériels et du consommable Pharmacie avec réfrigérateur et contrôle de température Pièce d'entretien, nettoyage et stérilisation éventuelle des matériels lourds Pièce de décontamination des matériels. Pièces de stockage du linge (propre/sale, tenues du personnel et linge patients). Circuit d'évacuation des déchets hospitaliers et des linges souillés Pièce de stockage des gaz médicaux



FIG. 365.1 **PC de surveillance informatisée au sein d'une unité de Réanimation.**



FIG. 365.2 **Chambre de réanimation disposant de bras articulés, rails de manutention, surveillance et perfusions informatisées.**

Les spécifications architecturales et d'équipement des chambres de réanimation sont présentées dans le tableau 365.2.

Tableau 365.2

Recommandations d'architecture et d'équipement d'une chambre de réanimation.

Caractéristique	Recommandations
Surface	Surface minimale : 25 m^2
Fenêtres	Lumière naturelle et vue sur l'extérieur Fenêtres extérieures avec stores à commande mixte électrique et manuelle Stores intérieurs occultant électriques (ou mixtes) intégrés dans les vitrages
Portes	Mode d'ouverture automatique ou évitant le contact avec les mains Sas avec traitement d'air séparé si accueil immunodéprimés ou brûlés Affichage clair du risque infectieux
Préparation soins	Espace dédié dans la chambre Point d'eau (2 lavabos distincts non recommandés) Robinetterie automatique à vanne électronique non recommandée
Hémodialyse	Point d'eau pour générateur et osmoseur et canalisation d'évacuation de dialysat
Éclairage	Éclairage général, non dirigé vers la tête du patient Éclairage à la tête du lit avec variateur Éclairage « chirurgical » pour la réalisation des actes de soins Alternance lumière-obscurité et surveillance visuelle directe Moniteurs et écrans à luminosité adaptée à la lumière ambiante
Ventilation	Traitement de l'air avec renouvellement d'au moins 6 fois/h et 12 fois/h si immunodéprimés Bouches d'admission à distance du lit du patient
Espace patient	Espace de rangement pour affaires personnelles du patient Dispositifs d'appel par les patients Fauteuil médicalisé roulant Calendrier et horloge numérique placés au mur et visibles Télévision et éventuellement accès internet
Lit et manutention	Lit médicalisé électrique Dispositif de pesée Rails de manutention installés au plafond Bras articulés pour installation fixe des appareils de surveillance et traitement
Appareillage électrique et fluides	Prise d'accès au réseau informatique de l'UR et de l'ES 16 à 20 prises de courant intermittent (PCI) Au moins 3 prises d'alimentation électrique sur onduleur 4 alimentations en oxygène (2 par bras articulé) 3 prises de vide (2 et 1) 2 alimentations en air comprimé (1 et 1)

Organisation logistique de l'unité de réanimation

Obtention de données biologiques et transfusion

L'organisation de l'UR doit permettre d'obtenir les résultats des examens biologiques dans un délai très rapide, parfois inférieur à 15 minutes, au minimum pour les examens suivants : gazométrie artérielle et lactatémie, ionogramme plasmatique, numération-formule sanguine, exploration des principaux paramètres de l'hémostase.

Il est souhaitable de mettre en place au sein de l'UR des appareils permettant de faire ces examens d'urgence biologiques délocalisés. Dans tous les cas, le(s) laboratoire(s) de biologie doi(ven)t être proche(s) de l'UR ou relié(s) par un système de transport rapide pour l'acheminement des prélèvements. La procédure d'entretien, de contrôle de qualité et de maintenance des appareils de biologie délocalisés doit être discutée entre les responsables des services de biologie et de réanimation et doit être écrite. Il faut établir une procédure de priorisation des demandes d'examens biologiques en fonction du degré d'urgence, celui-ci

étant déterminé par le prescripteur. Il faut mettre en place une procédure partagée de transmission de résultats urgents par le laboratoire vers l'UR. L'UR doit avoir accès à un établissement de transfusion sanguine et des procédures spécifiques doivent être organisées pour permettre la transfusion de produits sanguins stables et labiles en urgence extrême. L'unité doit disposer d'un réfrigérateur pour permettre la conservation des produits dérivés du sang.

Logistique des livraisons dans l'UR

L'organisation repose sur une évaluation initiale des consommations de chaque produit ou dispositif et la détermination du stock minimum nécessaire au fonctionnement habituel du service. La gestion à flux tendu des stocks présente des avantages importants : absence de stock « dormant » inapproprié, absence de gaspillage lié à un dépassement des dates de péremption, commande informatisée. Cette organisation permet un gain financier, un gain de place physique dans les locaux dédiés, un gain de temps infirmier. Il est recommandé de mettre en place pour l'UR un système de stockage plein-vide concernant les dispositifs médicaux et la pharmacie. Dans tous les cas, la logistique doit permettre l'approvisionnement de l'unité sans rupture de livraison.

Pharmacie et produits de santé

Pour assurer la sécurisation des prescriptions, la traçabilité et une meilleure gestion financière, la prescription informatisée doit être mise en place dans l'UR en lien direct avec la pharmacie de l'ES. L'UR doit être en liaison étroite avec la pharmacie pour que le processus de prescription et de dispensation nominative soit respecté. Il est souhaitable que le rangement des produits soit réalisé par les agents de la pharmacie. L'UR doit disposer d'un stock de médicaments d'urgence dont la composition doit être arrêtée en collaboration avec le pharmacien et d'une pharmacie sécurisée respectant les dispositions réglementaires concernant la délivrance des stupéfiants. Le système de rangement doit être de lecture simple et permettre une identification sécurisée des produits.

Brancardage (transport de patients à l'extérieur du service)

Le transport hors service des patients de réanimation est une situation à risque important qui doit faire l'objet de procédures sécurisées strictes [11].

Lingerie

La consommation de linge d'une UR est très élevée. Une estimation précise des besoins quotidiens en linge doit être réalisée (dotation). La dotation en linge de l'UR et le dimensionnement des pièces de stockage du linge doivent permettre au personnel soignant de disposer d'une tenue de travail changée quotidiennement. Il est souhaitable de bénéficier d'une livraison quotidienne de la dotation. La dotation en linge de l'UR doit être calculée pour permettre la couverture des besoins sans rupture de livraison. Pour des raisons d'hygiène et d'économie, le retour du linge sale vers la blanchisserie doit être réalisé au moins quotidiennement. Le linge à risque de contamination doit être identifié de façon spécifique.

Cuisine-alimentation

Il faut absolument différencier dans l'UR les lieux de stockage et de réchauffage des repas destinés aux patients et aux personnels soignants. Chacun de ces deux lieux doit être équipé d'un réfrigérateur, d'un four à micro-ondes. L'entretien de ces espaces doit être réalisé quotidiennement par l'équipe ASH et/ou AS du service. La commande des repas des patients et du personnel doit être réalisée quotidiennement et individuellement. Il est souhaitable que les patients conscients puissent choisir leur repas. La livraison doit être assurée par le personnel des services intérieurs de l'ES à l'aide de chariots réfrigérés permettant le maintien de la chaîne du froid. La distribution, l'aide à la prise des repas et le débarrassage doivent être réalisés par les aides-soignants.

Informatisation

Étant donné la multiplicité des données et des procédures, il faut que l'UR soit informatisée et dispose d'un logiciel « métier » dédié à la réanimation. Les priorités de cette informatisation doivent être définies par un cahier des charges en suivant une démarche « utilisateurs » progressive mobilisant les ressources humaines de l'ES et de l'unité. L'UR doit disposer de systèmes d'informatisation dans les domaines suivants : dossier

médical, prescription médicale avec aide à la prescription, dossier de soins, logistique, gestion des effectifs soignants, indicateurs de qualité.

Maintenance et entretien des locaux

Le projet architectural doit prévoir des locaux spécifiques pour le rangement et le nettoyage des matériels et produits nécessaires à l'entretien de l'UR (« utilité ménagère propre, utilité ménagère sale »). Un programme de maintenance préventive doit être établi en lien avec les services techniques. L'entretien quotidien des zones d'accueil, des circulations et de la zone administrative doit faire l'objet de procédures écrites et d'évaluation régulière avec traçabilité. À ce titre, une équipe d'ASH ou de techniciens de surface dédiée à l'UR est souhaitable.

Maintenance du matériel médical

En raison de la multiplicité et de la complexité des matériels médicaux en réanimation, la sécurisation passe par la formation régulière des personnels et l'application rigoureuse de la matériovigilance. Celle-ci doit être organisée conjointement par l'UR et les services biomédicaux qui doivent désigner un référent médical au sein de l'UR et un référent ingénieur biomédical. Un inventaire précis et informatisé du matériel doit être réalisé. Le responsable technique biomédical doit organiser le suivi daté des mises en service, des pannes et maintenances préventives. Chaque matériel doit être accompagné d'un mode d'emploi. Le volume du parc matériel doit prendre en compte pannes et maintenances préventives. En cas de panne ou d'immobilisation prolongée, une procédure de remplacement doit être prévue avec le service biomédical. Il faut que l'UR puisse faire appel au service biomédical 24 heures/24. Des formations tracées doivent être organisées à l'installation des nouveaux matériels et régulièrement renouvelées.

Communication

L'UR doit disposer de moyens de communication appropriés permettant de relier les locaux du service et de joindre à tout moment les médecins, les cadres et le médecin de garde. Les correspondants extérieurs doivent disposer d'un numéro d'appel joignable 24 heures/24. Lorsque l'UR dispose en son sein d'une zone d'accueil d'urgence, un numéro prioritaire dédié au SAMU et au SMUR doit être disponible.

Organisation et management de l'unité de réanimation

Principes de management

Le management de l'UR a plusieurs objectifs : améliorer la qualité du service rendu aux patients et la qualité des soins, la « performance soignante » et la satisfaction des patients et des familles ; améliorer la satisfaction des services et unités adressant les patients et les prenant en charge après leur hospitalisation ; clarifier et hiérarchiser le fonctionnement de l'UR ; assurer les meilleures conditions de travail pour le personnel ; mettre en place une politique « qualité » de gestion des risques et d'évaluation [12] ; assurer les missions d'enseignement et de recherche.

Le responsable de l'organisation de l'UR doit être un médecin de l'unité. Celle-ci doit disposer d'au moins un cadre de santé, le nombre de cadres étant à adapter en fonction du nombre de lits et/ou d'unités. Le responsable médical de l'UR est assisté d'un conseil d'unité ou de service qui comporte des représentants de toutes les catégories de personnel. L'UR doit définir et rédiger un projet d'unité ou de service, intégré dans le projet du pôle.

L'UR doit disposer d'un règlement intérieur décrivant son organisation et son fonctionnement. Les conditions de refus et d'acceptation des patients et leur processus doivent y être décrits. L'UR doit disposer d'un rapport annuel d'activité analysant notamment le recrutement de l'unité, l'activité médicale, la qualité des soins et la prise en charge des patients, la gestion du personnel et la satisfaction du personnel, la prise en charge des visiteurs et leur satisfaction, les données financières, décrivant la politique d'assurance-qualité et précisant la réalisation des objectifs annuels fixés par le projet d'unité. L'organisation administrative et le management de l'UR doivent permettre de respecter les obligations réglementaires en matière de vigilance, de sécurité et de gestion des risques, l'évaluation de l'activité médico-soignante et des pratiques médicales et paramédicales. Il faut qu'une mesure de l'absentéisme médical et paramédical soit réalisée chaque année. Le tableau de service définissant les présences et les charges des praticiens permanents doit être rédigé et affiché dans l'UR. L'UR doit établir un plan de formation du personnel médical et paramédical.

Ressources humaines paramédicales : généralités, encadrement

Les paramédicaux sont les acteurs incontournables de l'UR. La notion d'équipe soignante est capitale pour l'efficience de la réanimation. Le management de l'équipe nécessite une animation (leadership), un projet, un encadrement dédié. Le recrutement du (des) cadres de santé de l'UR doit être effectué en concertation avec le responsable médical de l'unité et leur activité dédiée à l'unité de réanimation. Le cadre de santé doit avoir la responsabilité de l'organisation paramédicale et de la qualité des soins effectués par les paramédicaux. La gestion des équipements médicaux, des dispositifs médicaux, de la pharmacie doit être réalisée sous la responsabilité du cadre, par un personnel dédié dégagé de l'équipe soignante, en collaboration avec le médecin référent. L'organisation du temps de travail en rotations de 12 heures doit être privilégiée. Il faut formaliser une procédure de rappel des agents en cas d'absentéisme et/ou en cas de besoin exceptionnel et il doit pouvoir être fait appel à des IDE ou AS d'une équipe de suppléance « dédiée réanimation », mobilisable en 48 heures. L'UR doit disposer d'indicateurs d'épuisement professionnel (absentéisme, *turn-over*, accidents de travail, score de *burn-out*). L'UR doit pouvoir avoir recours à un psychologue pour les paramédicaux. La formation du personnel à la manutention des patients doit être obligatoire.

Ressources humaines paramédicales : IDE

Les décrets de 2002 prévoient un ratio de 2 infirmiers (IDE) pour 5 patients présents, 24 heures sur 24. Le calcul du personnel nécessaire fait intervenir le coefficient d'occupation, en pratique celui des trois dernières années. Ce ratio est inférieur aux recommandations de beaucoup de pays européens qui prévoient souvent 1 IDE pour 2 patients. Le ratio de 1/2,5 se révèle souvent insuffisant pour assurer un management humain qui satisfasse aux obligations d'adaptation à l'emploi et à la formation continue des IDE. En effet, les IDE (et les cadres de santé) doivent participer à l'activité d'évaluation des pratiques professionnelles de l'équipe, notamment les revues de morbimortalité et aux réunions d'éthique, ainsi qu'aux activités de recherche clinique. Le temps de formation et ces activités doivent donc être pris en compte dans les calculs d'effectifs. L'adhésion des IDE à une société savante doit être encouragée de même que leur participation aux congrès, journées de formation et formations diplômantes. L'évaluation périodique des connaissances et la mise à niveau doivent être organisées.

Il faut une procédure d'adaptation à l'emploi, d'une durée minimale de huit semaines et intégrée dans les calculs d'effectif [9].

Le développement et l'entretien des compétences des IDE doivent être planifiés dans le projet annuel de l'UR. Un programme de formation à certaines techniques spécifiques de réanimation doit être mis en place. La formation peut être confiée à des IDE experts ou référents sous la responsabilité du cadre et de l'équipe médicale. Les procédures de soins concernant les techniques spécifiques de réanimation doivent être écrites en collaboration (IDE, cadre et médecin), validées et diffusées. La procédure de formation des étudiants paramédicaux en stage doit être formalisée.

Ressources humaines paramédicales : aides-soignants (AS)

La réglementation prévoit un ratio AS/patient minimal de 1/4, 24 heures sur 24. Les calculs de personnel utilisent les mêmes critères que pour les IDE et le ratio pose les mêmes problèmes de formation et de tâches non soignantes auxquelles les AS doivent participer. La majorité des recommandations concernant les IDE s'appliquent aux aides-soignants. En particulier les AS doivent participer aux réunions d'éthique. Il faut une procédure d'adaptation à l'emploi spécifique et les procédures de soins concernant la prise en charge « aide-soignante » des patients de réanimation doivent être écrites en collaboration (AS, cadre), validées par les médecins et diffusées.

Ressources humaines paramédicales : kinésithérapeutes (MK)

La réglementation prévoit simplement la mise à disposition d'un MK 24 heures/24. Les sociétés savantes recommandent un ratio minimal MK/patient de 1/8 à 10 patients et l'UR doit disposer de kinésithérapeutes formés à la réanimation et dont l'activité est dédiée à la réanimation. Là encore, il faut une procédure d'adaptation à l'emploi et les kinésithérapeutes doivent être associés aux activités d'enseignement, de recherche et d'évaluation. Leur participation aux congrès, journées de formation et formations diplômantes doit être encouragée [8].

Ressources humaines : autres personnels

L'UR doit disposer d'agents des services hospitaliers ou de personnels dédiés à l'entretien des sols, au ménage et à l'hygiène de surface ainsi qu'au brancardage. Ces personnels doivent bénéficier d'une formation aux spécificités du travail en réanimation. L'UR doit pouvoir faire appel à un psychologue et à un psychiatre 7 jours sur 7. L'UR doit pouvoir faire appel à un ergothérapeute et à un diététicien.

Ressources humaines médicales

La réglementation ne prévoit aucun quota de personnel médical. Tous les médecins exerçant dans l'UR doivent satisfaire aux critères réglementaires nationaux de diplômes et d'expérience. Le nombre de postes doit tenir compte de la permanence des soins et de la possibilité de participation de médecins extérieurs à la prise de gardes. En 2011, l'enquête nationale de la Fédération de réanimation a montré une importante diversité de ressources humaines en fonction des régions et du type de service. Dans les établissements publics, il est souhaitable que le nombre de praticiens permanents de l'unité soit suffisant pour limiter au maximum la durée des comptes épargne-temps. Qualitativement, il est souhaitable que l'équipe médicale soit composée de médecins de spécialités d'origines différentes.

L'organisation du temps médical doit privilégier le suivi des patients. Une organisation en temps continu n'est pas recommandée. Lorsque la garde est assurée par un médecin junior ou un praticien extérieur à l'UR (au service), un praticien permanent doit être en astreinte. Les médecins doivent participer aux activités de recherche clinique et d'enseignement. La triple mission institutionnelle dans les CHU peut justifier d'une annualisation de l'organisation du travail médical. Les besoins en formation des médecins du service de réanimation doivent être établis annuellement. La participation des médecins aux congrès, journées de formation et formations diplômantes doit être encouragée et organisée. Comme pour le personnel paramédical, le retentissement psychologique et physique de la charge de travail des médecins doit être évalué (médecine du travail, évaluation du *burn-out*) [6, 12].

Évaluation – Indicateurs

Le management de l'UR nécessite de disposer d'un tableau de bord permettant l'évaluation continue de son activité [13]. Ce tableau de bord doit figurer dans le rapport annuel d'activité.

Il faut qu'un registre des refus d'admission soit tenu qui précise les raisons des refus. Les procédures de limitation et arrêt de traitement (LAT) doivent faire l'objet d'un protocole écrit et d'une traçabilité. Il est souhaitable qu'un registre des avis, actes ou consultations effectués hors de l'UR, soit tenu. Une RMM doit être organisée au moins deux fois par an et les praticiens permanents doivent s'inscrire dans les procédures réglementaires d'EPP et d'accréditation.

L'UR doit disposer d'un tableau de bord comportant des indicateurs de structure, de ressources, de résultats et d'activité qui prennent en compte la dimension économique. Il doit comporter des indicateurs de satisfaction des patients et des familles.

Les indicateurs de résultats choisis par l'équipe de l'UR doivent comporter des indicateurs de iatrogénie et d'incidence des infections nosocomiales et des événements indésirables. Les indicateurs de ressources doivent comporter au minimum un relevé annuel des dépenses et la consommation trimestrielle des principaux médicaments et matériels utilisés. L'UR doit disposer en continu d'indicateurs d'activité (tableau 365.3).

Tableau 365.3

Indicateurs d'activité de l'unité de réanimation.

Indicateur	Périodicité proposée
Nombre de patients	Trimestrielle
Nombre de journées d'hospitalisation	Trimestrielle
Coefficient d'occupation des lits	Trimestrielle
Durée moyenne de séjour	Semestrielle ou annuelle
Âge moyen	Semestrielle ou annuelle
IGS2	Annuelle
Mortalité en réanimation et mortalité hospitalière	Semestrielle ou annuelle
Pourcentage de patients décédés après LAT*	Semestrielle ou annuelle
Principaux diagnostics et motifs d'admission	Annuelle
Pourcentage de réadmission après sortie	Annuelle
Pourcentage de patients ventilés et ventilés plus de 48 h	Annuelle
Nombre d'épurations extrarénales	Annuelle
Nombre et type des infections nosocomiales	Mensuelle
Scores de défaillance (SOFA ou ODIN, ou LOD)	Annuelle
Activité de prélèvements tissulaires ou d'organes	Annuelle

LAT* : limitation et/ou arrêt des traitements.

Problèmes spécifiques liés à l'enseignement et à la recherche

Lorsque l'UR accueille des étudiants hospitaliers et/ou des internes, les objectifs théoriques et pratiques du stage doivent être rédigés préalablement et validés par l'équipe médicale de l'unité, en cohérence avec les objectifs de l'UFR de médecine et les objectifs nationaux de la spécialité. Tous les praticiens permanents de l'UR doivent participer à la formation des étudiants et des internes. Il doit exister une évaluation interne à l'unité de l'enseignement par les étudiants en fin de stage. L'UR doit disposer d'un accès informatisé aux bases de données bibliographiques. La participation de l'UR à la recherche biomédicale doit être favorisée et il est souhaitable que les praticiens permanents et les personnels paramédicaux volontaires reçoivent une formation à la recherche. L'UR doit disposer d'un document annuel répertoriant les protocoles de recherche et les résultats des travaux de recherche (publications, communications). Les scores SIGREC (inclusions dans les protocoles de recherche) et SIGAPS (publications référencées sur Pubmed) doivent figurer dans le tableau de bord et le rapport d'activité.

Organisation éthique, droits des patients et bientraitance

Dans les UR, le taux élevé de mortalité, la fréquence des LAT, la dépendance complète des patients aux soins justifient une parfaite organisation de l'architecture, des procédures et du personnel visant à réduire les nuisances physiques et psychiques et faciliter l'autonomie, la résilience et l'absence de séquelles. Tous ces principes et les recommandations pratiques ont été formalisés par la conférence de consensus « Mieux vivre la réanimation » [14]. La famille et les visiteurs doivent être considérés comme participant à ces objectifs et le retentissement de l'hospitalisation de leur proche en réanimation doit être pris en compte. Pour ce faire, il doit exister un groupe de réflexion éthique au sein de l'UR. Les documents relatifs au droit et à l'éthique doivent être disponibles (code de déontologie, textes de loi, recommandations des sociétés savantes). L'UR doit disposer d'une assistante sociale disponible quotidiennement et d'un correspondant pour les problèmes juridiques.

L'organisation des visites et des relations avec les visiteurs doit être particulièrement considérée. Il doit exister dans l'UR une politique d'information des malades et des familles avec un protocole à l'admission du patient, au cours de l'hospitalisation et à la sortie ou au décès du patient. Il doit exister une formation à l'information des familles par téléphone et par oral pour le personnel soignant médical et paramédical et pour les secrétaires. Un livret d'accueil spécifique doit être remis à la famille ou aux proches. Les médecins doivent faciliter la demande d'information du patient et des familles en proposant cette information. Les informations médicales doivent pouvoir être données par les médecins sans rendez-vous. Les proches doivent être reçus par les médecins en présence des soignants ayant le patient en charge dans la pièce réservée à cet effet. Les patients ou leurs familles doivent pouvoir faire appel au ministre du culte de leur choix.

Sous réserve des nécessités de soins et de la volonté du patient, la présence des proches doit être rendue possible sans restriction d'horaires. Il n'y a pas d'argument scientifique qui justifie les protections vestimentaires systématiques des proches. La présence des enfants du patient doit être facilitée et encadrée et il doit exister une procédure d'accueil spécifique pour les mineurs visiteurs. Un mineur hospitalisé a le droit d'avoir ses parents ou leur substitut auprès de lui jour et nuit quel que soit son âge ou son état.

Les principes de bientraitance suivants doivent faire l'objet d'une politique systématique au sein de l'UR :

- quand c'est possible, le consentement éclairé du patient est requis pour tout acte médical. Si le recueil de cet accord est impossible, le patient doit être informé *a posteriori* ;
- il faut organiser les soins pour diminuer les sources d'inconfort ;
- il faut dépister et traiter systématiquement douleur, agitation et *delirium* ;
- il faut dépister la soif et la traiter ;
- les causes d'un éventuel manque de sommeil, objectif ou ressenti, doivent être recherchées et analysées ;
- il faut réduire le niveau de bruit et moduler l'intensité des alarmes ;
- il faut favoriser l'alternance de lumière entre le jour et la nuit ;
- la contention physique doit être réévaluée quotidiennement et faire l'objet d'une prescription tracée ;
- il est recommandé de mettre en place un programme favorisant le soutien comportemental des proches pour diminuer le niveau de stress et réduire le risque de syndrome post-traumatique.

Spécificités de l'organisation et du management des USC

Missions et structuration de l'USC

L'unité de surveillance continue (USC) a pour mission fondamentale la prise en charge de patients nécessitant une surveillance clinique, biologique et/ou radiologique répétée et dont le pronostic vital peut être engagé en raison de l'apparition possible de défaillances viscérales aiguës dont les causes sont souvent multiples. Les recommandations détaillées sont accessibles [6].

L'objectif de la prise en charge en USC est d'éviter l'aggravation de l'état de santé d'un patient caractérisé par un risque élevé de survenue de défaillances vitales, de limiter le risque d'admission en réanimation chez un patient qui n'en a pas encore besoin et le risque de réadmission en réanimation chez un patient qui n'en a plus besoin. C'est le critère de surveillance rapprochée qui doit primer pour l'admission et l'USC n'est pas un lieu de prise en charge de patients nécessitant simplement un nursing particulier ou une plus lourde charge en soins. Les décrets et circulaires de 2002 et 2003 autorisent deux types d'USC : les USC organisées dans un ES disposant d'une unité de réanimation et les USC fonctionnant dans un ES sans réanimation. Dans le premier cas, la surveillance continue doit obligatoirement s'intégrer dans la filière de soins des patients en état critique et l'USC ne peut être rattachée à une autre spécialité que la réanimation. Dans le second cas, c'est par le biais d'une convention avec l'ES disposant d'une unité de réanimation que l'USC doit pouvoir organiser le transfert des patients dont l'état nécessite une prise en charge des défaillances viscérales aiguës. Depuis la parution de ces décrets, des structurations locales ont également distingué deux modalités d'organisation au sein même des ES disposant d'une UR : USC individualisées « satellites » des UR et lits d'USC « intégrés » au sein de l'UR. Dans ce dernier cas, ce sont l'état du patient et son évolution qui déterminent le type de lit dans lequel il est soigné. Les lits d'USC intégrés dans l'unité de réanimation ont l'avantage de faciliter la mutualisation des moyens, mais ne permettent pas d'organiser une prise en charge adaptée au processus de réhabilitation ni de limiter facilement les agressions du séjour en réanimation. Dans l'immense majorité des ES, les organisations retenues ont conduit à la création d'USC individualisées et satellites des UR. L'USC doit être en liaison architecturale étroite avec le service d'urgences de l'ES pour permettre l'admission rapide des patients venant des urgences.

L'USC doit comprendre 4 lits au minimum et disposer au minimum d'une capacité égale à la moitié du service de réanimation auquel elle est rattachée. Il est souhaitable que, à l'échelle de l'établissement, le nombre de lits d'USC représente deux tiers des lits de réanimation et, pour les établissements de Médecine

Chirurgie-Obstétrique (MCO) ne disposant pas de réanimation, soit limité à 2 % de la capacité totale de l'établissement.

Organisation générale de l'USC

L'USC doit avoir accès au sein de l'ES à un plateau technique, interventionnel, de biologie et d'imagerie et à des compétences spécialisées dans les disciplines et spécialités concernées par la prise en charge des affections à risque de défaillance viscérale. L'accès à certaines de ces compétences spécialisées peut faire l'objet de conventions avec un ES proche à condition que ces conventions en précisent la disponibilité potentielle 24 heures/24. L'USC doit disposer d'un document précisant la politique d'admission de ses patients. Cette politique doit être adaptée aux plateaux techniques et aux compétences humaines auxquels elle a accès dans l'ES. Les critères d'admission dans l'USC doivent être définis dans le règlement intérieur de l'ES et communiqués aux différents services. L'USC peut admettre des patients venant de tous les services et unités de l'ES, lorsque leur état nécessite une surveillance rapprochée.

L'USC doit être en liaison architecturale et fonctionnelle étroite avec l'UR de l'ES pour permettre l'admission des patients de réanimation dont l'état ne justifie plus la mise en œuvre de suppléances vitales. Les patients venant de l'unité de réanimation doivent faire l'objet d'un projet de soins. L'USC doit passer convention avec les services de réadaptation, médecine physique et rééducation pour que les patients puissent être transférés vers ces structures lorsque leur état le permet et le nécessite.

La prise en charge des patients doit être possible de façon immédiate, permanente et durable dans l'USC. Elle doit être globale et personnalisée, permettre une sécurité maximale des soins et viser à la réduction des facteurs d'agression physique et psychologique, pour le patient et ses proches, comme pour le personnel soignant.

Les structures et l'organisation de l'USC doivent être conçues et adaptées pour être opérationnelles de façon permanente, mais aussi dans les situations exceptionnelles (situation pandémique ou de « catastrophe »). En particulier, l'USC doit pouvoir être transformée en unité de réanimation lorsque des conditions exceptionnelles le justifient. Ces obligations doivent être prises en compte dans le dimensionnement, l'architecture et l'organisation de l'unité.

Au sein de l'USC, doivent pouvoir être mises en œuvre en urgence les techniques de ventilation invasive transitoire, de ressuscitation de l'arrêt cardiocirculatoire et de traitement des troubles métaboliques à risque vital immédiat. Les techniques de suppléance viscérale aiguës utilisées en réanimation ne peuvent être mises en œuvre dans l'USC en dehors de ces situations d'urgence.

L'hospitalisation dans une USC ne doit pas constituer pour les patients une situation d'agression physique ou psychologique. L'architecture des zones d'accueil et des chambres doit permettre la réduction des agressions physiques et psychiques avec l'objectif d'offrir aux patients et à leurs familles convivialité, empathie et discrétion. L'organisation doit permettre la réduction maximale de ces nuisances, en particulier pour les patients sortant de réanimation, dont le projet de soins vise à une mise en autonomie progressive. Ces objectifs ne peuvent être atteints que si l'unité est animée par une équipe dédiée, organisée et solidaire.

Structuration physique et zonage de l'USC

L'architecture générale de l'USC doit comporter les mêmes zones spécifiques que l'UR.

Lorsque les unités de réanimation et de SC sont très proches, la zone d'accueil des familles peut être commune.

La zone administrative et la zone logistique de l'USC peuvent être communes et partagées avec la réanimation lorsque les deux unités sont proches et que l'USC dépend administrativement de la réanimation. L'organisation logistique (livraisons, consommations, stockage) doit cependant permettre une gestion financière séparée.

Il faut que l'USC comporte une zone technique dédiée. La surface et les locaux de la zone logistique doivent être adaptés au nombre de lits de l'USC. L'USC doit disposer d'une pharmacie comportant un réfrigérateur avec contrôle de température. L'USC doit disposer de, ou partager avec l'unité de réanimation, l'accès à une pièce permettant l'entretien, les vérifications, le nettoyage et la stérilisation éventuelle des matériels médicaux.

Architecture et équipement des chambres d'USC

Comme dans l'UR, toutes les chambres doivent recevoir la lumière naturelle et il est souhaitable que les patients puissent disposer depuis leur lit d'une vue sur l'extérieur. Chaque chambre doit comporter un équipement sanitaire complet permettant au patient de faire sa toilette et de prendre une douche assis

ou debout. La chambre d'USC doit avoir une surface minimale de 20 m^2 (sanitaire inclus). Les cloisons des chambres doivent permettre la vision des patients de l'espace de surveillance (PC), et du couloir sans nuire au maintien de la confidentialité et de l'intimité. La chambre doit disposer d'une zone avec point d'eau pour assurer les soins d'hygiène du patient. Les recommandations des chambres de l'UR s'appliquent aux chambres d'USC pour l'éclairage, la ventilation, l'ameublement et les dispositifs d'appel. La chambre doit disposer au minimum de 8 prises de courant intermittent (PCI) et d'au moins 2 prises d'alimentation électrique sur onduleur pour le branchement du monitorage et d'un ventilateur. Elle doit au minimum disposer de l'installation de fluides médicaux suivante : 2 alimentations en oxygène, 3 prises de vide, 2 alimentations en air comprimé. Chaque chambre doit disposer d'au moins une prise d'accès au réseau informatique de l'USC et de l'ES. Il est souhaitable que les patients puissent disposer d'un accès internet. Il faut que les patients puissent bénéficier de la télévision et que l'écran soit installé pour être visible du lit du patient et dispose d'une télécommande. L'équipement standard d'une chambre d'USC et de l'unité est décrit dans le tableau 365.4.

Tableau 365.4

Principaux équipements des chambres d'USC.

Chambre d'USC « Standard »

Moniteur de surveillance multiparamétrique
Module ECG/et fréquence respiratoire
Module pression artérielle non invasive
Module SpO2
Module de surveillance de la température
2 à 4 seringues auto-pulsées
Débit litre Air
Débit litre O_2
Pompe à nutrition entérale
Pompe à perfusion parentérale
Matelas anti-escarres
Lit médicalisé

Equipement pour une unité « standard » de 6 lits

Poste central de surveillance avec répétiteur d'alarmes
Moniteur de transport multiparamétrique
Ventilateur de transport
Ventilateur de VNI
Matériel pour intubation difficile (ou partagé avec la réanimation si proximité)
Système d'oxygénothérapie à haut débit
Appareil d'ECG multipistes
Défibrillateur
Moniteur de PCA
Réchauffeur/humidificateur chauffant
Un jeu supplémentaire de modules multiparamétriques
Un système de réchauffement patient
Matériels de kinésithérapie : vibromasseur, pédalier, électro-stimulateur, spiromètre

L'unité doit disposer (partage avec la réanimation si proximité) d'un appareil d'échographie permettant l'évaluation hémodynamique.

L'unité doit disposer ou avoir accès au sein de l'établissement à un lit et à un fauteuil spécial « obèse ».

Organisation logistique de l'USC

Il est souhaitable de disposer à proximité de l'USC des appareils permettant de faire des examens biologiques délocalisés (gazométrie artérielle, ionogramme). Ces appareils peuvent être partagés avec l'unité

de réanimation. Étant donné la multiplicité des données et des procédures, il faut que l'USC soit informatisée et dispose d'un logiciel « métier » identique à celui dédié à la réanimation. Il est souhaitable de mettre en place pour l'USC un système de stockage plein-vide concernant les dispositifs médicaux et la pharmacie. Cette organisation doit être en cohérence avec le mobilier destiné à la préparation des soins. Pour assurer la meilleure traçabilité et la sécurisation des prescriptions et une meilleure gestion financière, la prescription informatisée doit être mise en place dans l'USC en lien direct avec la pharmacie de l'ES. L'USC doit disposer d'un stock de médicaments d'urgence. La commande des repas des patients et du personnel doit être réalisée quotidiennement et individuellement. Il est souhaitable que les patients puissent choisir leur repas. En cas d'apport par les familles, ceci doit être fait sous le contrôle du personnel paramédical.

Management – Indicateurs

Dans les ES qui disposent d'une USC satellite d'une UR, le management administratif de l'USC peut être partagé avec l'UR. Le responsable de l'organisation de l'USC doit être un médecin de l'unité. Il doit être réanimateur dans les établissements disposant d'une UR, réanimateur ou urgentiste dans les établissements n'en disposant pas. L'USC doit disposer d'un cadre de santé dédié ou commun avec l'unité de réanimation, le nombre de cadres étant à adapter en fonction du nombre de lits et/ou d'unités.

Il faut un ratio IDE/patient minimal de 1/4 patients présents 24 heures/24 et un ratio AS/patient minimal de 1/6, 24 heures/24.

L'USC doit disposer de kinésithérapeutes formés aux soins chez les patients en état critique. Si la taille de l'USC ne permet pas de disposer d'un kinésithérapeute dédié, il faut pouvoir mutualiser avec la réanimation.

Il est souhaitable que l'équipe médicale soit composée de médecins réanimateurs et de médecins de spécialités d'origines différentes, ayant une formation théorique et une expérience en médecine d'urgence, en soins intensifs ou en réanimation. Dans les ES dont le service de réanimation-USC est distinct du service/département d'anesthésie, il faut prévoir que les médecins anesthésistes-réanimateurs puissent assurer la prise en charge des patients chirurgicaux au sein de l'USC, dans le cadre d'une convention entre le service de réanimation-USC et le service/département d'anesthésie.

L'USC doit disposer d'un tableau de bord permettant l'évaluation continue de son activité. Ce tableau de bord doit figurer dans le rapport annuel d'activité. Le tableau de bord de l'USC doit comporter des indicateurs de structures, de processus, d'activité et des indicateurs de résultats.

Tous les principes et modes d'organisation concernant les droits des patients, les visites et la bientraitance s'appliquent aux USC.

Références

[1] Code de la Santé publique Livre 1er, titre II, chapitre IV, Section 1 : conditions techniques de fonctionnement des activités de soins en réanimation. Art D6124-27 à 34-5.

[2] Décret no 2006-72 du 24 janvier 2006 relatif à la réanimation dans les établissements de santé et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires).

[3] Décret no 2006-74 du 24 janvier 2006 relatif aux conditions techniques de fonctionnement auxquelles doivent satisfaire les établissements de santé pour pratiquer les activités de réanimation pédiatrique et de surveillance continue pédiatrique.

[4] Fédération de la Réanimation. Organisation de la Réanimation française : état des lieux et référentiels. *Réanimation.* 2012;HS1–HS102 Hors-série 22.

[5] Fourrier F., Boiteau R., Charbonneau P., et al. Structures et organisation des unités de réanimation. 300 recommandations. *Réanimation.* 2012;10–19. doi:10.10007/s13546-012-05.

[6] Fourrier F. pour la Fédération de la réanimation. Structures et organisation des unités de surveillance continue. 250 recommandations. *Réanimation.* 2014;23:116–130.

[7] Comité de Coordination de la Réanimation. Référentiel de compétences et d'aptitudes du médecin réanimateur. *Réanimation.* 2011;20:S705–S724.

[8] Société de Kinésithérapie de réanimation. Référentiel de compétences et d'aptitudes du masseur kinésithérapeute de réanimation (MKREA) en secteur adulte. *Réanimation.* 2011;20:S725–S736.

[9] Société de réanimation de Langue Française. Référentiel de compétence de l'infirmière de réanimation. *Réanimation.* 2011;20:S737–S746.

[10] Société de réanimation de Langue Française. Société de réanimation de Langue Française. In: Saulnier F., Bion J., eds. *Collection Réanimation Europe.* Paris: Elsevier; 2000.

[11] Guyot J.P. Transports intra-hospitaliers. *Ann Fr Med Urgence.* 2011;1:278–283.

[12] Gervais C., Donetti L., Bonnet F., et al. Sécurisation des procédures à risque en réanimation. : risque infectieux exclu. Recommandations d'experts. *Réanimation.* 2008;17:503–511.

[13] Gervais C., pour la commission d'évaluation de la Société de réanimation de Langue Française. Tableau de bord en réanimation. *Réanimation.* 2003;12:75a–85a.
[14] Fourrier F., pour le jury de la 6ème conférence de consensus en Réanimation SRLF-Sfar. « Mieux vivre la réanimation ». *Réanimation.* 2010;doi:10.1016/j.reaurg.2010.03.001.
[15] Thompson D.R., Hamilton D.K., Cadenhead C.D., et al. Guidelines for intensive care unit design. American college of Critical Care Medicine. Guidelines for intensive care design. *Crit Care Med.* 2012;40:1586–1600.
[16] Bartley J., Streifel A.J. Design of the environment of care for safety of patients and personnel. *Crit Care Med.* 2010;38(suppl):S388–S398.
[17] Halpern N.A. Innovative design for the smart ICU : Part 1 : From initial thoughts to occupancy. *CHEST.* 2014;145:399–403. Part 2 : The ICU. *CHEST.* 2014;145:646–658.
[18] Curtis J.R., Cook D.J., Wall R.J., et al. Intensive Care unit quality improvement. A « how-to » guide for the interdisciplinary team. *Crit Care Med.* 2006;24:211–218.
[19] European Society of Intensive Care Medicine. *Organization and management of intensive care.* In: Flaaten H., Moreno R., Putensen C., Rhodes A., eds. MWV (Berlin); 2010.
[20] Valentin A., Ferdinande P. and the European Society of Intensive Care Medicine working group. Recommendations on basic requirements for intensive care units. *Intensive Care Medicine.* 2011;37:1575–1587.

CHAPITRE 366

État des lieux structurels et démographiques de la réanimation en France

J. Reignier

Introduction

La réanimation est une spécialité jeune dont la création remonte en France au début des années cinquante. Deux événements marquants sont classiquement associés à cette création : l'utilisation de la respiration artificielle lors de la grande épidémie de poliomyélite et la création du concept de l'« équilibre du milieu intérieur » et de son corollaire thérapeutique, le rein artificiel [1]. Le premier service (« Centre de réanimation respiratoire ») fut créé au début des années cinquante à l'hôpital Claude-Bernard par Pierre Mollaret. Pour la première fois, la prise en charge des patients fut organisée 24 heures sur 24 avec une équipe dédiée et une garde sur place. Pendant la même période, la pathologie initiale fut distinguée de son retentissement général sur les fonctions vitales, et ainsi découvert, sans être encore nommé, le concept de défaillance multiviscérale. Les premiers succès spectaculaires ont été observés chez les patients atteints de pathologie neurologique au pronostic alors très sombre : poliomyélite, tétanos, coma barbiturique. Les premiers succès chez les patients atteints d'infection grave ont suivi. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), pathologie emblématique de la réanimation, a été identifié et nommé au cours des années soixante/soixante-dix. La réanimation médicale a obtenu sa reconnaissance universitaire en 1969. Le premier service hospitalo-universitaire a été créé à l'hôpital Claude-Bernard (Pr Vic-Dupont). La société savante de la réanimation médicale, la Société de réanimation de langue française (SRLF), a été créée en 1972. Il faut noter en parallèle l'identification de la réanimation chirurgicale dont la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) est la société savante. En France, deux voies de formation des médecins réanimateurs furent ainsi individualisées : le DESC de réanimation créé en 1984 et le DES d'anesthésie-réanimation. La première voie, initialement « médicale », formant des réanimateurs issus d'autres disciplines telles que la cardiologie, la néphrologie, la pneumologie, la médecine interne ou l'anesthésie-réanimation ; la seconde, initialement « chirurgicale », formant des médecins ayant potentiellement la double valence, anesthésie et réanimation.

La publication de décrets au début des années deux mille a établi des contraintes réglementaires et contribué à identifier les spécificités et besoins de l'activité de réanimation aux seins des établissements de santé. Les services de réanimation sont en effet les unités des établissements de santé dont les locaux, l'organisation et l'équipement en personnel et en matériel permettent de prendre en charge les patients en état critique. De la qualité de l'organisation de ces services et des compétences de leurs équipes, dépendra le devenir des patients qui y seront admis.

Les textes réglementaires et professionnels portant sur l'organisation de la réanimation française

L'organisation réglementaire

La publication des décrets n° 2002-465 et 2002-466 du 5 avril 2002 puis la circulaire DHOS/SDO/n° 2003/413 du 27 août 2003 sont des éléments clés de l'organisation de la réanimation française [2, 3]. Les éléments essentiels de ces textes sont :

- une définition réglementaire du patient de réanimation : « Les soins de réanimation sont destinés à des patients qui présentent ou sont susceptibles de présenter plusieurs défaillances viscérales aiguës mettant directement en jeu le pronostic vital et impliquant le recours à des méthodes de suppléance » ;
- une définition des unités de réanimation qui « assurent 24 heures sur 24 tous les jours de l'année, l'accueil et la prise en charge diagnostique et thérapeutique ainsi que la surveillance des patients tels que visés… » ;
- une description succincte mais contraignante des locaux d'un service en trois zones : accueil des proches, hospitalisation et technique (entretien du matériel, gestion des médicaments et des déchets…) ;
- la notion de permanence médicale et paramédicale à disposition exclusive de l'unité ;
- une définition de l'équipe médicale ;
- la définition de ratios de personnels soignants non médicaux : 2 infirmiers(ères) pour 5 patients et 1 aide-soignant(e) pour 4 patients ;
- la nécessité de pouvoir recourir en permanence à un kinésithérapeute et « en tant que de besoin d'un psychologue ou d'un psychiatre et de personnels à compétence biomédicale » ;
- la définition d'un volume d'activité minimale par le biais d'une capacité minimale, sauf exception, de 8 lits pour un service de réanimation, mais aussi d'un taux d'occupation cible de 80 % et d'un taux de patients ventilés plus de 48 heures d'au moins 20 % ;
- d'imposer la présence d'une unité de surveillance continue (USC) dans l'établissement de santé, si possible adossée à l'unité de réanimation dans une logique de prise en charge des patients dans le cadre d'une filière de soins critiques ;
- de prévoir une évaluation de l'activité des services et de la qualité des soins délivrés aux patients.

Ces textes prévoyaient une mise en conformité obligatoire avec un contrôle dans le cadre de la révision des schémas régionaux d'organisation sanitaire (SROS). La réanimation devenait aussi une activité soumise à autorisation demandée par les établissements de santé. Il est ainsi impossible en France pour un établissement public ou privé d'ouvrir un service de réanimation sans autorisation des autorités de tutelle. Ces textes n'ont pas été révisés, restent toujours valides et constituent toujours la référence réglementaire pour l'organisation de la réanimation en France. Ils ont eu un incontestable impact sur l'organisation de la réanimation française, aussi bien du point de vue de l'organisation des services, de leur architecture, de la composition de leurs équipes médicales et non médicales, mais aussi d'un point de vue territoriale puisque la publication des SROS a été suivie de renforcement, regroupement ou transformation en USC de services de réanimation. Cependant, cet impact n'a jamais été évalué de façon précise sur un plan national et un des objectifs de l'enquête publiée en 2013 par la Fédération de la réanimation était de faire un état des lieux structurel et démographique de la réanimation médicale et polyvalente dix ans après la publication de ces décrets. Les données présentées ci-dessous sont issues des résultats de cette enquête nationale [4].

Les textes professionnels

Au-delà des décrets datant désormais de plus de vingt ans, la réanimation française s'est dotée depuis peu de référentiels portant sur l'organisation des services de réanimation, sur les compétences requises pour exercer en tant que médecin, infirmiers(ères) ou kinésithérapeutes dans ces unités [5–8]. Ils constituent aussi des documents de référence aussi bien pour les autorités de tutelles que les administrations et professionnels de santé des établissements français.

Structures des services de réanimation français

Capacité

La capacité moyenne des services de réanimation est de 12 lits. 31 % des services ont une capacité inférieure à 10 lits et 21 % ont plus de 15 lits. 80 % des lits de réanimation sont localisés dans des services d'au moins 10 lits. C'est dans les CHU que la proportion de services de plus de 15 lits est la plus importante : 52 % contre 14 % dans les CHG et 4 % dans les établissements privés. 53 % de l'ensemble des lits de réanimation français se situent dans des CHG, 34 % en CHU, 10 % dans un établissement privé à but lucratif et 4 % dans un ESPIC.

Les locaux

L'architecture est un point clé contribuant au bon fonctionnement d'un service de réanimation et à la bonne prise en charge des patients [5]. La partie du décret sur la réanimation concernant les locaux des services n'est pas la plus détaillée et paraît peu contraignante, se limitant à une organisation du service

en trois secteurs distincts, mais aussi en favorisant l'éclosion d'USC attenantes. Elle a cependant conduit à des programmes de restructuration, voire de reconstruction, parfois conséquents, dans de nombreux établissements. Cependant, lors de l'enquête nationale, soit pratiquement dix ans après la publication des décrets, 24 % des chefs de service interrogés jugeaient l'architecture de leur service non conforme aux textes réglementaires, sans qu'il soit néanmoins possible de préciser les critères de non-conformité. On note sur ce point des disparités fortes selon les régions et les types d'établissements concernés. Ainsi, tous les services des régions Pays de la Loire et Poitou-Charentes sont jugés conformes d'un point de vue architectural alors que 56 % des services de la région Nord-Pas-de-Calais sont jugés non conformes. De même, 31 % des services de CHU n'ont pas une architecture conforme à la réglementation contre 23 % de ceux des CHG, 16 % de ceux des établissements privés à but lucratif et 9 % des ESPIC. Enfin, 42 % des services français ont un projet d'augmentation de leur capacité en lits.

Les USC attenantes aux services de réanimation

Lors de l'enquête, 74 % des services disposaient d'une USC attenante, soit 26 % qui en étaient dépourvus. Cette USC a une capacité moyenne de 7 lits. Dans la très grande majorité des services, les équipes d'USC et de réanimation sont communes (95 % des équipes médicales et 81 % des équipes non médicales), ce qui paraît indispensable dans une logique de filière de soins critiques. L'âge moyen des patients pris en charge dans ces USC est de 61 ans, le score IGS II de 26 et la mortalité de 4 %. Dans 20 % de ces USC, chaque infirmier(ère) prend en charge plus de 5 patients. Les aides-soignant(e)s prennent en charge plus de 5 patients dans 40 % des USC.

Activité des services de réanimation

Le nombre moyen de patients admis chaque année par un service de réanimation français est de 491, mais les écarts sont importants allant de 175 à 1 413 patients admis par an. La durée moyenne de séjour est de huit jours, pouvant atteindre jusqu'à dix-sept jours pour des services au recrutement spécifique. L'âge moyen des patients pris en charge dans les unités de réanimation française est de 62 ans. Le score IGS II de 45 : 68 % des patients admis sont traités par ventilation mécanique (48 % le sont pendant plus de 48 heures). En moyenne, les services de réanimation réalisent chaque année 321 séances d'hémodialyse. 78 % des patients admis en réanimation en sortent vivants (mortalité moyenne 22 %). Comparativement aux établissements privés à but lucratif et établissements de santé privés d'intérêt collectif (ESPIC), les hôpitaux publics accueillent des patients plus graves et requérant plus de traitements de suppléance.

Personnels des services de réanimation

Les personnels non médicaux

Les infirmiers(ères) et aides-soignant(e)s

Les équipes affectées par service sont en moyenne constituées de 29 infirmiers(ères) et 17 aides-soignant(e)s. Dans 9 % des services, les infirmiers(ères) prennent en charge plus de 3 patients et dans 8 % des services, les aides-soignant(e)s en prennent en charge plus de 5. Ces données indiquent un souci de mise en conformité aux textes réglementaires. Cependant, la situation reste encore très imparfaite, avec des variations importantes selon les caractéristiques des services et des établissements. Les infirmiers(ères) prennent en charge plus de 3 patients dans 5 % des services de moins de 10 lits, 9 % des services de 10 à 15 lits et 16 % des services de plus de 15 lits. Les infirmiers(ères) prennent en charge plus de 3 patients dans 13 % des services de CHU, 9 % des services de CHG et 8 % des services d'établissements privés. Ainsi la charge de travail des infirmiers(ères) est plus importante dans les services à forte capacité et dans les CHU. Ces données sont à mettre en parallèle avec les résultats de l'étude française publiée en 2007 rapportant une proportion élevée (33 %) d'infirmiers(ères) de CHG et CHU souffrant de symptômes de *burn-out* [9].

Autres personnels soignants

Les temps de kinésithérapeutes (0,9 ETP en moyenne) et psychologues (0,2 ETP en moyenne) affectés au service sont très faibles. De plus, respectivement 7 % et 66 % des services de réanimation français n'ont aucun temps de kinésithérapeute ou de psychologue affecté. Ces données apparaissent en contradiction avec les travaux des dix dernières années sur les bénéfices de la mobilisation précoce des patients de réanimation et ceux sur les séquelles psychologiques parfois lourdes chez les patients sortis vivants de réanimation ou chez les proches.

Les médecins réanimateurs

Dotation des services

Avec une moyenne nationale de 5,4 équivalents temps plein (ETP) par service de réanimation, soit 6 médecins, le nombre de réanimateurs seniors affectés dans ces unités apparaît globalement insuffisant et 72 % de leurs responsables jugent nécessaire la création de postes. En effet, 77 % des services ont moins de 7 ETP affectés et 61 % des services ont moins de 7 seniors, nombre minimal pour pouvoir assurer l'organisation et la prise en charge 24 heures/24 des patients d'un service de 10 lits. Les variations entre les régions sont importantes. Avec 70 % des services dotés de moins de 7 ETP seniors, le Nord et le Sud de la France apparaissent les moins bien lotis, alors que l'Ouest de la France est le moins défavorisé (44 % des services ont moins de 7 ETP). Un souci d'évaluer la charge de travail des médecins affectés dans les services a conduit à considérer le ratio du nombre de lits de réanimation par équivalent temps plein (ETP) de médecin senior affecté par service. Ce ratio est en moyenne de 2,7 en France, mais on observe des variations importantes en fonction de la capacité du service et du type d'établissement. En effet, de seulement 1,6 dans les services de moins de 10 lits, ce ratio augmente à 2,6 dans ceux d'une capacité de 10 à 15 lits et à 4,3 dans les services de plus de 15 lits. En effet, paradoxalement, le nombre de médecins affectés ne varie pas ou peu selon la capacité des services. Par ailleurs, si l'on considère le type d'établissement, le nombre de lits de réanimation par ETP de médecin senior est de 3,7 dans les CHU, 2,5 dans les établissements à but lucratif, 2,3 dans les CHG et 1,8 dans les ESPIC. Il faut enfin noter que la présence d'une USC attenante au service de réanimation n'est pas associée à un renforcement suffisant de l'équipe, puisque dans ces services associant réanimation et USC, le ratio de nombre de lits total/ETP de médecins seniors affectés est de 4,1 dans les services sans USC contre 2,8 dans ceux sans USC sous la responsabilité des réanimateurs. Enfin, 36 % des services déclarent avoir au moins un poste médical vacant. En apparence paradoxal, ce taux élevé de vacance de poste est très variable d'une région à l'autre. Très élevé dans le nord de la France (75 % des services de l'interrégion Nord), il est nettement plus bas en région parisienne (19 % des services). Il est probablement lié à une attractivité diminuée de la discipline en raison de conditions de travail parfois difficiles dans les services avec une lourde charge de travail.

Données démographiques

78 % médecins seniors exerçant dans des services de réanimation sont des hommes. 48 % ont reçu une formation initiale d'anesthésiste-réanimateur, 13 % de médecin généraliste, 9 % de cardiologue, 8 % de pneumologue, 8 % de médecine interne, 4 % de néphrologue et 8 % d'autres disciplines. Les 8 % restant proviennent des autres disciplines. La moyenne d'âge est de 42 ans, mais 30 % des réanimateurs ont moins de 40 ans et 21 % plus de 55 ans (11 % ont plus de 61 ans). 26 % des médecins réanimateurs déclaraient avoir un projet d'arrêt de leur activité (retraite, cessation d'activité, changement d'orientation professionnelle) dans les dix ans à venir.

Les internes

79 % des services accueillent des internes dont 53 % sont des femmes. Le nombre moyen d'internes affectés dans ces services est de 4. Ceux-ci proviennent pour 43 % de la filière anesthésie-réanimation. Les autres proviennent de la médecine d'urgence (15 %), de la cardiologie (11 %), de la néphrologie (7 %), de la médecine interne (7 %) ou de la pneumologie (7 %). 12 % des internes viennent des autres disciplines. Il faut noter que seulement 28 % des internes présents dans les services envisagent de se destiner à une carrière de réanimateur.

Les besoins futurs

L'enquête publiée en 2012 a permis de faire une évaluation des besoins futurs en réanimateurs. Cette estimation reposait sur trois critères : les départs prévus (467 dans les 10 ans à venir), le nombre de postes vacants (163 au moment de l'enquête nationale) et les besoins de renforcement des équipes (382 postes). Elle a conduit à estimer le besoin à 1 012 réanimateurs au cours des dix ans à venir.

Conclusion

La réanimation est en France une discipline à part entière, avec des services et des missions bien identifiés, indispensables pour la prise en charge des patients en état grave dans les établissements de santé. L'état des lieux structurel et démographique met en évidence des services assez correctement structurés mais avec des manques encore importants, particulièrement en personnels, mais aussi en locaux pour environ un quart des services. Les plus grosses unités hospitalières et universitaires paraissent les plus pénalisées. Les disparités

régionales sont aussi importantes. En raison des nécessaires progrès à accomplir dans les traitements et la prise en charge de patients au pronostic vital menacé, en raison aussi des besoins actuels et futurs en termes de personnel, la réanimation apparaît comme une discipline d'avenir offrant des débouchés conséquents pour les générations futures.

Références

[1] Vachon F. Historique de la réanimation médicale. Conférence prononcée le 21 janvier 2010, lors du 38ème Congrès de la SRLF. http://direct-actu.fr/2010/02/24/historique-de-la-reanimation-medicale/.

[2] Décret n° 2002-466 du 5 avril 2002 relatif aux conditions techniques de fonctionnement auxquelles doivent satisfaire les établissements de santé pour pratiquer les activités de réanimation, de soins intensifs et de surveillance continue et modifiant le code de la santé publique.

[3] Circulaire DHOS/SDO/N° 2003/413 du 27 août 2003 relative aux établissements de santé publics et privés pratiquant la réanimation, les soins intensifs et la surveillance continue.

[4] Démographie et structures des services de réanimation français (hors réanimation chirurgicale) : état des lieux. *Réanimation.* 2012;21:S540–S561.

[5] Fourrier F., le groupe de rédaction du référentiel, Boiteau R., et al. Structures et organisation des unités de réanimation : 300 recommandations. *Réanimation.* 2012;21(3).

[6] Comité de Coordination de la réanimation Référentiel de compétences et d'aptitudes du médecin réanimateur. *Réanimation.* 2011;20(Suppl 3):S705 S24.

[7] Référentiel de compétences de l'infirmière de réanimation. *Réanimation.* 2011;20:S737–S746.

[8] Société de kinésithérapie et de réanimation. Référentiel de compétences et d'aptitudes du masseur kinésithérapeute de réanimation (MKReA) en secteur adulte. *Réanimation.* 2011;20:S725 S36.

[9] Poncet M.C., Toullic P., Papazian L., et al. Burnout syn- drome in critical care nursing staff. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:698–704.

CHAPITRE 367

Organisation des soins

R. Boiteau; L. Lecuyer; A. Van De Louw

L'organisation des soins ne peut être envisagée isolément. Elle n'est qu'un des éléments de l'organisation globale des établissements de soins, mais elle est aussi le maillon essentiel et final du schéma organisationnel.

L'intérêt porté à l'organisation des services de réanimation et en particulier à l'organisation des soins est relativement récent. On pouvait naïvement penser que l'organisation d'un service était naturelle et donc relativement univoque : les médecins acceptaient les malades et assuraient diagnostics et prescriptions ; les infirmiers exécutaient les prescriptions et assuraient en accord avec les aides-soignants le *nursing* ; ces derniers avec les agents hospitaliers assuraient le nettoyage et l'hygiène du service ; les cadres assuraient la coordination des plannings de ces personnels. La plupart des services fonctionnaient sur une routine et une bonne volonté de leurs agents sans définition méthodique de l'organisation. Un profond changement est intervenu au cours des dernières années et reconnaît plusieurs causes. La première cause est le transfert des technologies de management développées par les entreprises industrielles depuis plus de cent ans au domaine de la santé. L'introduction de la démarche qualité n'est qu'un exemple caractéristique de ce processus, mais on pourrait également évoquer les concepts de communication, de gestion du risque, de résultats, de coûts, de rentabilité, de concurrence, voire de marketing et d'intéressement. La deuxième cause est la mise en œuvre de réformes générales, comme l'organisation du temps de travail ou le financement des dépenses de santé, ou de réformes propres aux établissements de soins comme la « nouvelle gouvernance ». La troisième cause est le développement de la notion d'éthique. Enfin, la quatrième cause est la reconnaissance de la réanimation comme une discipline médicale à part entière. L'ensemble de ces changements est encadré par des textes réglementaires [1–14]. Il est remarquable de noter que chacun d'entre eux a un impact direct sur l'organisation des soins en réanimation au quotidien.

Cette restructuration, ou plutôt cette structuration organisationnelle, rencontre de nombreux écueils : génération d'un formalisme qui s'intéresse plus aux démarches qu'aux résultats, consommation de temps, défauts de mise en œuvre par manque de moyens.

Au-delà de ce schéma organisationnel général désormais défini par les textes réglementaires, il reste néanmoins une certaine latitude à chaque service pour l'organisation des soins. L'édition par la Société de réanimation de langue française (SRLF) de référentiels définissant les structures et l'organisation des services de réanimation et de surveillance continue [15, 16] constitue une base organisationnelle qui devrait permettre d'uniformiser l'organisation des services, et donc l'organisation des soins.

Une question se pose : l'organisation a-t-elle une répercussion sur la qualité des soins et/ou les coûts ? La réponse n'est pas univoque, car l'analyse de la littérature se heurte aux différences d'organisation des soins entre les différents pays.

Objectifs

L'organisation des soins doit avoir plusieurs objectifs :

- améliorer la qualité de la prise en charge des patients et des proches ; cette amélioration concerne autant les performances que la satisfaction des malades et des familles ;
- améliorer la satisfaction des services adressant les malades en réanimation et des services assurant la suite de l'hospitalisation après la réanimation ;
- assurer la meilleure qualité de vie et de conditions de travail au personnel ;
- veiller à l'application des recommandations émanant d'organismes officiels et des sociétés savantes ;
- permettre d'assurer une part de recherche et d'enseignement comme le veut la loi de 1991 portant réforme hospitalière, et ce quel que soit l'établissement ;

- assurer la mise en place d'une politique qualité, incluant le management de la qualité et la gestion des risques.

Au total, il s'agit de trouver une organisation qui soit évolutive et qui permette d'adapter le fonctionnement du service aux variations de l'environnement et des progrès de la science pour trouver facilement « comment faire pour faire mieux » sans systématiquement tout remettre en cause.

Contraintes

L'organisation des soins des services de réanimation dépend de plusieurs facteurs :

- les missions imposées au service par l'établissement et par l'agence régionale de santé. L'organisation des soins au sein du territoire de santé définit des centres de référence pour certaines spécialités, notamment chirurgicales, par conséquent pour les services de réanimation qui sont associés. Toutefois, la prise en charge dans des centres spécifiques de réanimation de certaines pathologies, pourtant classiques comme le syndrome de détresse respiratoire aiguë, diffère entre les différents pays et fait l'objet de débats [17] ;
- le dimensionnement du service de réanimation par rapport au territoire de santé. Les ressources sont extrêmement variables d'un pays à l'autre, passant de 3 lits pour 100 000 habitants au Royaume-Uni à 20 lits aux États-Unis et en Allemagne. Un service sous-dimensionné pourrait être un facteur affectant la prise en charge des patients : l'augmentation de 35 % des lits au Royaume-Uni entre 2000 et 2006 s'est traduite par une diminution significative de la mortalité hospitalière [18], mais un surdimensionnement pourrait conduire à des admissions abusives en réanimation, notamment pour les patients en fin de vie [19]. Un service sous-dimensionné peut également induire une suractivité avec un taux d'occupation voisin de 100 % dont on sait qu'il peut être un facteur d'augmentation de la mortalité [20] ;
- l'architecture des locaux de réanimation. Elle fait l'objet de recommandations précises [15, 16] et influence directement l'organisation des soins ;
- la taille de l'hôpital, la nature des services qui le composent, leur organisation et leur liaison par rapport au service de réanimation (existence ou non d'autres services de réanimation, existence ou non de lits de surveillance continue, etc.) ;
- la taille du service. Plusieurs études [21–25] font état d'une meilleure prise en charge des patients, se traduisant par une mortalité moindre, dans les unités importantes en comparaison avec les petites unités, notamment dans les services de réanimation. Parmi les explications avancées, il faut retenir une plus grande expérience des médecins qui ont soigné un grand nombre de patients, une plus grande richesse des discussions médicales en raison du plus grand nombre de médecins, une meilleure connaissance des recommandations et de la littérature, à nouveau liée au plus grand nombre de médecins. Enfin, le service doit être dimensionné par rapport à l'activité ;
- le statut de l'hôpital : hospitalo-universitaire, hôpital général, établissement de santé privé d'intérêt collectif ou établissement de santé à but lucratif ;
- les moyens alloués en personnels, en matériels, en consommables et la marge de manœuvre possible dans la gestion.

Principes généraux

Une unité de réanimation accueille selon les termes du décret du 5 avril 2002 relatif aux établissements de santé publics et privés pratiquant la réanimation [1] les patients qui présentent ou sont susceptibles de présenter une ou plusieurs défaillances viscérales aiguës mettant directement en jeu le pronostic vital et impliquant le recours à des méthodes de suppléance. Le texte précise également l'environnement médico-chirurgical nécessaire. L'unité de réanimation comporte au minimum 8 lits ; ce nombre peut être abaissé par dérogation à 6 lits.

Une unité de surveillance continue accueille des malades qui nécessitent, en raison de la gravité de leur état ou du traitement qui leur est appliqué, une observation clinique et biologique répétée et méthodique [1]. Il s'agit en pratique de situations où l'état ou le traitement du malade font craindre la survenue d'une ou plusieurs défaillances vitales nécessitant d'être monitorées ou dont l'état, au sortir d'une ou plusieurs défaillances vitales, est trop sévère ou instable pour permettre un retour dans une unité d'hospitalisation classique [4].

Management et organisation du service

Le management du service assure la mise en place de l'organisation du service et de l'organisation des soins en particulier. Il est traditionnellement assuré par le responsable médical de l'unité assisté d'un conseil de service comportant des représentants de toutes les catégories professionnelles du service. L'organisation du service doit impérativement être validée sous forme de projet de service et de règlement intérieur par le conseil de service.

La mise en place de la réforme dite de « la nouvelle gouvernance » modifie cette organisation. Le responsable de pôle, assisté d'un cadre de santé et d'un cadre administratif, est chargé de mettre en œuvre la politique définie par le contrat interne ; il a la responsabilité technique du pôle avec les équipes de soins du pôle sur lesquelles il a autorité fonctionnelle. Il élabore un projet de pôle (organisation générale, orientations d'activités et actions à mettre en œuvre pour développer la qualité et l'évaluation des soins) avec le conseil de pôle. Il est bien évident que cette réforme modifie profondément l'organisation des unités de réanimation. Cette modification est très dépendante de l'établissement. Le pôle auquel appartient l'unité de réanimation peut, s'il est composé de spécialités « très hétérogènes », préserver l'identité des secteurs d'activité qui le composent, en particulier de la réanimation. À l'opposé, la politique générale de l'établissement, définie par le contrat interne, peut renforcer le pouvoir des pôles. L'organisation des soins sera donc effectuée plutôt par le pôle ou plutôt par l'unité suivant les établissements.

Il faut souligner le rôle très important de la communication entre l'ensemble des membres d'un même service dans la prise en charge des patients comme dans la gestion du personnel : une communication de qualité améliore le pronostic des patients et limite les conflits et le burn-out du personnel [26–30]. La communication, étroitement liée au climat et à la culture du service [31], dépend typiquement du management du service.

Projet de service

Le projet de service est en règle générale établi pour cinq ans, ce qui permet d'adapter régulièrement l'organisation à l'évolution des pratiques et au renouvellement des chefferies de service. À nouveau, ce projet de service doit être intégré au projet de pôle, lui-même intégré au projet d'établissement. Ce projet définit l'organisation globale du service et doit préciser ou repréciser les points détaillés ci-après.

Missions du service

Les missions attribuées au service figurent dans le projet d'établissement. L'organisation des soins découle directement de ces missions. Ces missions définissent :

- l'orientation du service en termes de recrutement des malades : malades médicaux, malades chirurgicaux ou les deux ;
- la spécialisation éventuelle en fonction de l'orientation principale de l'hôpital ;
- l'âge des patients admis, adultes, enfants ou les deux (en dehors de la néonatologie, etc.) ;
- les spécialités admises en fonction de l'existence ou non de soins intensifs de spécialité sur le site et de leur structure (cardiologie, hémodialyse, hémorragies digestives, traumatologie, etc.) ;
- la gravité de l'atteinte des malades, de type 1 ou 2, selon les normes européennes [32, 33] ;
- le champ du recrutement des malades, limité à l'hôpital ou ouvert sur l'extérieur, limité ou non à la zone d'attractivité de l'hôpital, dépendant notamment des conventions passées avec les établissements de voisinage.

Moyens et leur gestion

Le projet de service doit dans tous les cas préciser les moyens nécessaires à la réalisation de ces diverses missions ou objectifs, en termes de nombre de lits, de personnel, de matériel et de moyens budgétaires pour permettre d'organiser au mieux leur utilisation dans le cadre des soins. Ces données doivent être intégrées à l'ensemble des données du pôle auquel la réanimation est rattachée.

Les recommandations concernant ces moyens (locaux, matériel, médicaments, personnel) et leur gestion sont énoncées dans les référentiels définis par la SRLF [15, 16].

Organisation du service

Cette partie du projet de service aborde directement le détail de l'organisation du service que l'on peut séparer en 8 points : soins médicaux et non médicaux, éthique et droit des patients et des proches, évaluation et politique qualité comprenant également la gestion des vigilances et des risques, hygiène, gestion

économique et financière, communication et informatique, enseignement, recherche clinique. À nouveau, les recommandations concernant cette organisation figurent dans les référentiels de la SRLF [15, 16].

Le règlement intérieur doit figurer dans le projet de service. Il fait pourtant défaut dans beaucoup de services. Il est néanmoins fondamental, car il précise, en tenant compte des textes réglementaires, les tâches de chaque agent et la coordination globale de ces tâches.

Soins médicaux

Cette organisation doit permettre d'assurer la répartition des tâches, la continuité des soins et leur qualité, au moins sur le plan théorique.

Équipe médicale

Composition

La composition de l'équipe médicale n'est en France définie par aucune norme ou recommandation, mais le nombre de médecins doit permettre d'assurer non seulement la charge de soins 24 heures/24, mais aussi l'organisation, l'enseignement et la recherche qui font depuis la loi hospitalière n° 91-748 du 31 juillet 1991 parties intégrantes de la charge de tous les hôpitaux publics. L'organisation des soins varie d'un pays à l'autre : si les pays européens ont choisi une équipe médicale de réanimateurs pour prendre en charge les services de réanimation, deux tiers des établissements aux États-Unis maintiennent encore des services de réanimation « ouverts » où des praticiens de multiples spécialités, non-réanimateurs, interviennent en réanimation, malgré des études ayant démontré que ce système augmentait la mortalité [34–36] et malgré les recommandations de l'American College of Critical Care et de la Society of Critical Care Medicine. Le manque de réanimateurs aux États-Unis explique en partie cette politique [37].

En France, une base d'un médecin senior et d'un junior (interne) pour 4 malades, de type 1 ou 2, semble satisfaisante. Le respect des textes sur l'aménagement de la réduction du temps de travail, sur l'intégration du temps consacré aux gardes dans le temps de travail hebdomadaire et sur le repos de sécurité, nécessite d'assurer un effectif de 6 à 8 médecins équivalents temps plein, si aucune aide extérieure ne peut être trouvée pour assurer les gardes dans une unité de 10 à 14 lits. L'équipe médicale est composée d'un ou plusieurs médecins qualifiés en réanimation ou titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaire (DESC) en réanimation médicale pour les unités à orientation médicale, d'un ou plusieurs médecins qualifiés spécialistes ou titulaires du diplôme d'études spécialisées (DES) en anesthésie-réanimation pour les unités à orientation chirurgicale, et d'une équipe mixte pour les unités à orientation médico-chirurgicale [1–4]. La suppression prochaine des DESC devrait entraîner la création d'un DES de réanimation. Compte tenu de la diversité des pathologies présentées par les malades, la composition de l'équipe doit faire appel à des médecins de spécialités différentes ; si cela n'est pas le cas, il est souhaitable que chaque médecin du service s'oriente à l'aide de formations complémentaires vers des spécialités différentes couvrant au minimum cardiologie, pneumologie, gastro-entérologie, maladies infectieuses, etc.

Répartition de la charge de soins

La charge en soins comprend la prise en charge des patients hospitalisés dans l'unité, dans des situations d'urgence qui peuvent parfois mobiliser un ou plusieurs médecins. Elle comprend également la prise en charge des familles, la coordination des consultants médico-chirurgicaux, l'accompagnement des patients dans les transports intrahospitaliers et les avis et consultations dans les services extérieurs. La nécessité de discuter de façon formelle du cas de chaque patient entre membres de l'équipe est justifiée par la complexité médicale et éthique des patients. L'ensemble de ces raisons conduit à déconseiller le travail « posté » organisé en « trois-huit » par exemple.

La répartition de la charge de soins auprès des malades doit être clairement définie, non seulement pour les internes et les éventuels étudiants hospitaliers, mais surtout pour tous les seniors. Ceci est fondamental pour les juniors, le personnel paramédical, les correspondants et les familles qui doivent toujours savoir à qui s'adresser. L'organisation principale des soins a lieu le matin. La répartition des tâches doit ainsi prévoir que durant la matinée la majorité des médecins s'occupent des soins de leurs malades respectifs, tandis que l'après-midi, comme pendant la garde, ils sont à tour de rôle responsables de l'ensemble ou d'une partie des malades du service selon la taille, les autres pouvant alors se consacrer à d'autres activités.

Il est important qu'un médecin soit désigné chaque jour comme correspondant du service pour l'extérieur, afin d'éviter de perturber l'activité globale et l'organisation des soins à l'intérieur du service. Il est chargé de prendre en charge tous les appels ou décisions d'admission et de se déplacer pour prendre en charge les malades en état critique dans un autre service de l'hôpital, dans le cadre de la définition des missions

du service de réanimation au sein de l'hôpital. Il peut être associé à un interne et un(e) infirmier(ère) de réanimation pour constituer une équipe d'intervention rapide. La création de ces équipes diminuerait les arrêts cardiaques intrahospitaliers hors réanimation et a un rôle controversé sur la mortalité intrahospitalière [38–41]. Ces équipes permettent également d'initier dans les services des discussions éthiques de limitation de soins et de non-admission en réanimation [42]. Elles peuvent également raccourcir le délai d'admission en réanimation dont on sait qu'il est un facteur de mortalité [43]. Un médecin doit également être quotidiennement désigné pour venir en soutien dans le service en cas de surcharge aiguë dans un secteur. Dans le cadre de la répartition des tâches, il faudra aussi préciser clairement la présence médicale et les responsabilités dans le service au moment des repas, des staffs, des réunions de service, etc.

La répartition des charges institutionnelles, transversales ou de gestion interne du service, sera faite au mieux en fonction des orientations de chacun, mais de façon à ce que le service soit représenté dans la majorité des instances (CLIN, Commission d'organisation de la permanence des soins, vigilances, CME, etc.) et que chacun ait une responsabilité interne au service (locaux, matériel et médicaments, organisation des soins médicaux et non médicaux, hygiène, éthique et accueil des proches, technologies de l'information, enseignement, recherche clinique).

Cette répartition des tâches est fondamentale compte tenu de leur diversité et de l'impossibilité pour le chef de service de tout assumer. Elle permet par ailleurs qu'un référent pour chacune des tâches soit désigné et connu dans le service.

Prise en charge des proches

Il s'agit d'une activité devenue essentielle pour les équipes de réanimation. La prise en charge des proches est décrite dans le référentiel de la SRLF de façon précise [15], elle mobilise un temps important des équipes soignantes. Les rencontres avec les proches sont plutôt effectuées l'après-midi par l'ensemble de l'équipe soignante ayant en charge le patient, mais elles doivent pouvoir s'adapter à l'état du patient en cas d'aggravation ou aux disponibilités des proches.

L'évaluation régulière de la satisfaction des patients et des proches est un des indicateurs de qualité le plus souvent retenu dans l'ensemble de la littérature.

Gardes

Il doit exister une liste clairement identifiée, fournie à l'administration précisant le nom des réanimateurs de garde qui seront par définition sur place. Une chambre de garde confortable (bureau, lit, cabinet de toilette, insonorisation), dans le service ou à proximité immédiate (moins de 2 minutes) doit être mise à disposition de chaque réanimateur de garde.

La garde doit être assurée par un médecin compétent dont le rôle doit être clairement défini par rapport à l'activité diurne : prise en charge des entrants, continuité des soins et sécurité des malades déjà hospitalisés ; en revanche le réanimateur de garde n'a pas pour rôle de se substituer au médecin de jour et de changer spontanément les attitudes thérapeutiques définies préalablement, sauf urgence. À l'inverse, l'équipe de jour ne doit pas se décharger sur le réanimateur de garde, seul en règle générale, de tâches qui auraient dû être réalisées de jour.

Pendant la garde, la sécurité des patients doit être garantie. Les patients dans un état grave admis dans des établissements de santé les samedis et dimanches auraient une plus grande probabilité de décéder [44]. Ce travail nécessite de ne pas négliger le temps de garde, notamment dans les études conduites pour évaluer les soins.

Le réanimateur de garde doit disposer d'une documentation informatique minimum en permanence (*textbooks* de réanimation, conférences de consensus, livres de base), mais aussi de tous les protocoles du service ; si le réanimateur est un médecin extérieur au service, il doit par ailleurs pouvoir joindre à tout moment un permanent du service (principe de l'astreinte). À chaque fois que cela est possible, il faut que la garde de senior soit doublée par une garde de junior. Cette garde a un double rôle : former les juniors et soulager le senior souvent très occupé par les charges de soins.

Continuité des soins

La continuité des soins repose sur la présence continue d'un médecin, sur des discussions quotidiennes du cas de chaque patient entre les membres de l'équipe et les spécialistes des autres disciplines et sur la qualité des transmissions.

Présence continue d'un médecin

Les médecins de l'unité de réanimation doivent pouvoir être joints à tout moment. Un des médecins de l'unité et le médecin de garde doivent pouvoir être joints par un dispositif spécifique pour la prise en charge des urgences vitales de l'hôpital.

Abord collectif et multidisciplinaire des malades

Compte tenu de la variété des malades de réanimation et de la complexité fréquente de leur prise en charge, il est souhaitable que chaque malade fasse régulièrement l'objet d'une discussion collective qui doit permettre non seulement un apport multidisciplinaire en faisant appel aux compétences de chacun, médecins, infirmières, kinésithérapeutes, diététiciens, mais aussi à des spécialistes extérieurs éventuels. Cette discussion collective doit également aborder les problèmes éthiques. Il est établi que cette approche multidisciplinaire est un facteur de diminution de la mortalité à trente jours [27, 36]. Les discussions peuvent s'organiser sur deux modèles : visite commune ou staff en salle de réunion.

La visite commune est une formule qui a l'avantage de se faire en présence du malade et des soignants. Cette méthode idéale se heurte au manque de place, habituel, si l'on veut que tous y participent, au risque de ne pas respecter les règles d'hygiène, à l'obligation de respecter l'intimité des malades, à la nécessité de parler fort pour que tous les présents puissent participer à la discussion, ce qui peut poser des problèmes de secret médical ou limiter les discussions éthiques.

Le staff en salle de réunion à distance des malades a l'avantage inverse de la visite : discours collectifs faciles, formation des plus jeunes, confort et facilité de présentation ; elle supprime les problèmes de secret médical et facilite les discussions éthiques. En revanche, elle élimine souvent le personnel paramédical et se fait sans examen du malade.

L'idéal est en fait de coupler les deux techniques, soit en les alternant un jour sur deux, soit en faisant une visite en petit comité complétée par un staff commun. Compte tenu de la rapidité d'évolution de l'état des malades de réanimation et de leur rotation rapide, ces discussions doivent avoir lieu tous les jours.

À nouveau, il faut rappeler que ce mode de fonctionnement condamne tout système de prise en charge des malades soit par des médecins travaillant en totale indépendance dans le même service ou par des médecins se succédant régulièrement auprès des malades sans jamais se rencontrer.

Il faut rappeler que ces réunions collectives ont pour but de clarifier les diagnostics, de standardiser les attitudes en termes d'examens complémentaires et de thérapeutique, mais les décisions ne peuvent être imposées de façon absolue au médecin en charge du malade, seul apte à prendre la décision finale. En revanche, il faut mentionner les résultats de ces discussions sur l'observation du malade. Le problème de la responsabilité collective au sein d'un service de réanimation est ainsi clairement posé.

Enfin, l'usage de la télémédecine est peu pratiqué en France ; il s'agit néanmoins d'une perspective intéressante qui pourrait améliorer le pronostic des patients [45–47].

Qualité des transmissions médicales

La qualité des transmissions repose sur plusieurs éléments.

Le dossier médical.

Son organisation doit être parfaitement définie et homogène au sein de chaque service pour un repérage facile des faits principaux : l'histoire du malade, bilan d'entrée avec les conclusions diagnostiques, les conclusions thérapeutiques, mais aussi une note quotidienne, ou au moins à chaque élément important, enfin une note de synthèse régulière et clairement identifiée ; l'existence d'un rapport quotidien écrit dans le dossier médical est considérée comme un critère de qualité.

L'informatisation du dossier patient est un processus irrésistible qui s'est généralisé dans les entreprises. Les soins médico-chirurgicaux restent un domaine où ce processus n'est qu'à son début. L'informatisation repose sur la constitution d'une base de données pouvant être consultée à tout moment par les soignants. Son but est d'assurer la prise en charge des patients, la gestion du service et l'analyse des données. Les critères de choix du logiciel peuvent être résumés ainsi :

- le dossier électronique doit offrir toutes les fonctionnalités d'un dossier de réanimation, au niveau de la saisie comme de l'affichage ;
- le dossier doit présenter une très grande liberté de configuration ;
- les données doivent pouvoir être extraites à tout moment par les soignants, par le biais d'un logiciel spécialisé dans l'extraction de données et sans recours à un informaticien ;
- le logiciel doit pouvoir être interfacé avec l'ensemble des équipements de réanimation ;
- le logiciel doit pouvoir être interfacé avec les autres logiciels de l'établissement.

Le choix entre un logiciel « généraliste » pouvant être utilisé comme dossier médical par l'ensemble des services cliniques de l'établissement ou un logiciel « métier » spécifique de la réanimation peut se poser. Si les logiciels « généralistes » ont l'avantage de régler le problème de la transmission de données entre services, ils ne répondent pas aux spécificités de la réanimation pour le recueil des paramètres du monitorage, pour la prescription des perfusions et des médicaments, pour la surveillance des traitements instrumentaux et du matériel inséré chez les patients. Il est donc logique de recommander le choix de logiciels « métiers » pour préserver la richesse du dossier de soins de la réanimation.

Les bénéfices sur la qualité du dossier et pour le personnel sont établis. L'accès aux données est un outil indispensable pour la gestion du service, notamment dans le cadre de l'évaluation des pratiques professionnelles et de la recherche clinique.

Enfin, le caractère restructurant de l'informatisation pour l'organisation des soins d'un service est important ; un passage réussi à l'informatique témoigne probablement d'une bonne organisation de service.

La transmission orale

Elle doit être formalisée d'une part entre les équipes de jour, d'autre part et surtout avec le réanimateur de garde. Ces transmissions détaillées peuvent prendre plusieurs formes :

- une réunion collective, le plus souvent le matin, entre le réanimateur de garde et l'ensemble des membres du service, cadre(s) et infirmières compris. Ce principe a l'avantage de clarifier le début de l'activité de la journée et de la préparer. Elle a l'inconvénient de la lourdeur, du temps imposé au réanimateur de garde, de l'impression de contrôle ou du jugement public de ce dernier ;
- un colloque singulier entre un médecin du service responsable de la contre-visite et le réanimateur de garde matin et soir.

Dans tous les cas, tous les malades doivent être discutés en mentionnant tous les faits nouveaux arrivés soit dans l'après-midi, soit dans la nuit ; il s'agit donc d'une véritable contre-visite amenant à rediscuter et à s'enquérir auprès du réanimateur de garde de son avis par rapport à chaque malade.

Présence de protocoles propres au service et standardisation de la prise en charge

Les protocoles propres au service sont un facteur démontré d'amélioration de la prise en charge des patients.

- Les attitudes thérapeutiques recommandées ou habituellement mises en œuvre dans le service en fonction des recommandations nationales ou internationales. Ces protocoles doivent être facilement accessibles sur papier ou sur ordinateur. Ils doivent être signés et datés (tout protocole périmé doit être éliminé). Il faut rappeler que ces protocoles ne peuvent représenter légalement pour un médecin senior que des orientations et non des obligations ; chaque médecin est libre de les appliquer ou pas en fonction de ses propres convictions.
- Les attitudes recommandées au sein du service pour des situations particulières : prélèvement d'organe, problèmes médico-légaux, conduite à tenir en cas d'incendie…
- La politique du service pour l'acceptation des malades.
- Les modalités générales de surveillance des malades.
- Les protocoles de soins médicaux et infirmiers communs à l'établissement et spécifiques à la réanimation.
- Les modalités d'accueil des malades et familles.
- Les formalités de sortie ou en cas de décès.
- Les limites de l'information aux familles, par téléphone ou sur place.
- La description des activités de soins et les recommandations qui s'y attachent doivent être les plus précises possible tout en laissant place à des ajustements informels : l'imprévu fait partie intégrante de l'activité de réanimation et toute tentative de standardisation à l'excès peut être nuisible.

La standardisation des prises en charge est un des gages de la qualité des soins, et la mise en place de protocoles écrits est la base de cette standardisation. Elle fait appel :

- à des protocoles de soins, des réunions de formation ou d'information et surtout des évaluations périodiques des prises en charge ;
- à la standardisation et à la qualité du dossier de soins ;
- à la standardisation et la qualité de la prescription médicale. Ainsi que le précisent les textes réglementaires, les prescriptions dans leur ensemble (surveillance, traitements, demandes d'examen) doivent être claires, précises et complètes pour ne pas laisser de marge d'interprétation au soignant chargé de les mettre en œuvre.

Continuité des soins entre services

La continuité des soins avec les autres services sera minutieusement organisée par transmission immédiate du dossier médical accompagné du compte rendu d'hospitalisation et par contact direct avec le praticien qui prendra en charge le patient.

Soins non médicaux

Composition de l'équipe soignante

Infirmier(ère)s et aides-soignant(e)s

Contrairement à l'équipe médicale, le nombre des infirmier(ère)s et des aides-soignant(e)s est précisé dans le décret sur la réanimation (2 infirmier[ère]s pour 5 patients, 1 aide-soignant[e] pour 4 patients). Les recommandations européennes quant à elles tiennent compte de la lourdeur des malades (1 infirmière pour chaque malade de grade 1, 1 infirmière pour 2 malades de grade 2 et une infirmière pour quatre malades de grade 3) [21, 23]. Plusieurs études suggèrent que l'augmentation du ratio « nombre de patients par infirmière » est associée à une augmentation du nombre de complications et de la consommation de dispositifs médicaux [48, 49]. Avant la publication du décret, le nombre d'infirmier(ère)s et d'aides-soignant(e)s par patient était extrêmement variable d'une unité à l'autre ; le rôle structurant du décret est indéniable. Il faut toutefois se méfier du non-respect répété des ratios réglementaires patient/infirmier et patient/aide-soignant qui peut devenir une pratique courante dans certains services où l'absentéisme est important.

Deux types d'horaires de travail sont actuellement en vigueur : 2 équipes en 12 heures ou 3 équipes en 8, 8, 10 heures. Les horaires en 12 heures représentent un véritable avantage dans la gestion du temps de repos et pour le service une grande sécurité en réduisant le nombre de transmissions (aucun travail précis ne permet toutefois de valider ce choix en termes de qualité des soins ou de performances), mais le travail en 12 heures pourrait être associé à une augmentation du burn-out [50] et limite la continuité dans la prise en charge des patients, car une infirmière en 12 heures ne travaille pas plus de 3 jours consécutifs.

La répartition des personnels entre le jour et la nuit : la tendance naturelle est à spécialiser les équipes en jour ou nuit ; ceci en termes de fonctionnement est souvent une erreur, les équipes de nuit risquent en effet de se marginaliser voire de devenir incompétentes ou du moins de ne plus progresser ; par ailleurs le travail de nuit passe pour être moins satisfaisant sur le plan de la santé. Il semble logique, malgré la pénibilité ressentie parfois par les agents, d'assurer une rotation entre les équipes de jour et de nuit, au moins pour une partie du personnel et d'exiger que tout personnel fixe de nuit fasse au minimum un stage d'un mois plein de jour chaque année.

Contrairement aux médecins, il n'existe pas de formation spécifique dans les écoles d'infirmières pour la réanimation ; il est important de rappeler que le niveau de formation des infirmières conditionne directement la qualité des soins [51]. Il est donc fondamental d'assurer à l'arrivée de tout(e) nouvel(le) infirmier(ère) une formation spécifique d'au moins deux mois. Une formation d'un mois environ est nécessaire pour les aides-soignant(e)s, en évaluant bien entendu cette formation.

Autres personnels indispensables à l'organisation de soins de qualité en réanimation

Le cadre infirmier est de plus en plus considéré comme personnel administratif. Le (ou les) cadre(s) a (ont) un rôle fondamental dans l'organisation générale d'un service de réanimation et en particulier dans l'organisation des soins. Les recommandations européennes et nord-américaines insistent pour que ce cadre soit un(e) ancien(ne) infirmier(ère) de réanimation ayant une expérience prolongée de la réanimation [2, 4] ; ceci n'est pas le cas en France. Le cadre doit pouvoir encadrer et donc connaître le métier, mais aussi se maintenir à jour pour ne pas être contesté. Il doit bien entendu aussi avoir un rôle administratif majeur. La nécessité d'un cadre de nuit spécifique pour la réanimation ne semble plus justifiée ; un cadre couvrant plusieurs services de l'établissement, voire tout un hôpital pour les périodes de nuit et de jours fériés, semble la pratique la plus souvent en vigueur actuellement.

La présence de plusieurs cadres de jour dans un service impose une certaine hiérarchie et une définition précise des tâches pour éviter tout problème. En revanche, la présence d'un seul cadre pour un service de plus de 8 lits impose une organisation précise du travail et une délégation des tâches à d'autres agents.

L'agent en charge du matériel est devenu indispensable en raison de la multiplicité des équipements et de la nécessité de gérer rigoureusement la matériovigilance. Aussi, il est nécessaire de détacher à temps complet un(e) infirmier(ère) ou un(e) aide-soignant(e) à la gestion du matériel en liaison avec le service biomédical. Ce type d'organisation permet de prévenir la dégradation du matériel (pertes et pannes) et de mettre en place une traçabilité complète des événements indésirables. Il permet d'assurer la sécurité du

matériel et donc des patients. Cet agent collabore étroitement avec le service biomédical, joue un rôle de formation et d'information des personnels [52].

L'infirmière référente pour la formation est nécessaire pour organiser la prise en charge des nouveaux agents, mettre en place les formations interne et externe au service des soignants non médicaux et prendre en charge les élèves.

Les kinésithérapeutes sont indispensables au fonctionnement des services de réanimation ; le décret précise que l'établissement de santé doit être en mesure de faire intervenir en permanence un masseur-kinésithérapeute justifiant d'une expérience attestée en réanimation. Une organisation avec le service de réadaptation fonctionnelle doit permettre la présence d'un kinésithérapeute tous les jours de la semaine. La tâche des kinésithérapeutes doit être clairement définie. Ils peuvent en effet se limiter à un rôle traditionnel prenant en charge la mobilisation des malades et le drainage respiratoire, mais ils peuvent aussi s'investir davantage dans la prise en charge de la ventilation mécanique comme les physiothérapeutes anglo-saxons en participant à l'instauration de la ventilation, au sevrage des malades et au réglage des respirateurs.

Les diététiciennes doivent pouvoir être joignables chaque fois que nécessaire, mais ne semblent pas indispensables dans l'effectif d'un service de réanimation.

Le décret précise que le service doit disposer en tant que de besoin d'un psychologue ou d'un psychiatre, pour les malades et les familles, mais aussi pour le personnel et la gestion des périodes de crise. Le rôle des psychologues dans la prise en charge des proches pour limiter l'angoisse, la dépression et le stress post-traumatique des proches a été établi : ils sont devenus des acteurs incontournables des services de réanimation.

Les agents des services hospitaliers sont indispensables au fonctionnement du service sur le plan de l'hygiène. Ils sont de plus en plus souvent dépendants de sociétés privées et de ce fait ne sont pas intégrés dans les services. Il serait souhaitable qu'ils soient attachés au service de réanimation. L'appartenance à une équipe est donc très importante. La non-application de ce principe limite le travail de ces agents aux couloirs de passage et augmente la tâche de nettoyage des aides-soignant(e)s.

Les secrétaires médicales ont, en dehors de leur rôle administratif (gestion du courrier, gestion des rendez-vous, etc.) et de leur rôle social (intermédiaires vis-à-vis des malades et des familles pour notamment tous les problèmes de certificats ou demandes d'éléments de dossiers) un rôle important dans l'organisation des soins en facilitant le classement, le transit, la récupération des dossiers, la gestion de la continuité des soins à travers les comptes rendus de sortie. Leur nombre n'est pas défini, mais il semble logique d'envisager une secrétaire au minimum pour un service de 8 lits, et une secrétaire supplémentaire au-delà de 5 à 6 lits supplémentaires. Elles doivent disposer de locaux adaptés et situés dans la partie administrative du service.

Enfin, la présence d'un agent d'accueil à l'entrée du service est devenue nécessaire, dans la journée au minimum.

Répartition et définition des tâches

Les tâches de base sont définies par décret et précisés par les référentiels de la SRLF [15, 16] ; pour les infirmier(ère)s, on distingue le rôle sur prescription médicale (exécution des prescriptions), le rôle propre (diagnostic infirmier, prise en charge du *nursing*, contact avec les familles, etc.) et les actes techniques autorisés. Pour les aides-soignant(e)s, sont aussi définis des actes délégués sous couvert des infirmier(ère)s. Si les soins directs sont relativement bien définis, les soins indirects comme la prise en charge de l'environnement du malade et l'organisation des chambres (approvisionnement en petit matériel, installation et nettoyage du matériel, enregistrement des diverses surveillances, définition des protocoles de soins, etc.) relèvent de l'organisation de chaque service.

La spécialisation d'infirmier(ère)s pour des tâches particulières de soins existe dans certains services (responsables d'hémodialyse, responsables d'échanges plasmatiques, responsables des prélèvements sanguins, etc.). Elle pose des problèmes de continuité des soins, car elle impose pour ces équipes un planning particulier, souvent difficile à gérer. Elle peut également créer des problèmes de hiérarchie au sein du personnel infirmier. La polyvalence pour toutes les tâches de soins reste probablement la meilleure solution en période de restriction budgétaire, même si une spécialisation peut se justifier en termes de gain de temps pour le service.

La spécialisation en dehors des tâches de soins est en revanche vraisemblablement à encourager pour la motivation des personnels. Ces activités doivent rester sauf exception des tâches à temps partiel ou très partiel. Il est ainsi souhaitable qu'un(e) d'infirmier(ère) ou un(e) aide-soignant(e) soit responsable en matière d'hygiène, d'autres en matière de vigilance, d'autres en matière de protocoles (protocoles de recherche en soins infirmiers, tests pour le nouveau matériel, etc.).

La répartition des tâches entre soignants dépend en particulier de l'architecture, c'est-à-dire du regroupement ou non des chambres, de la visibilité des malades à distance. La répartition des malades doit en pratique être réalisée en fonction de la charge en soins, de la présence de patients porteurs de germes

résistants, de la charge affective ou des relations avec les familles. Cette répartition doit être organisée en fonction d'un certain nombre de règles prédéfinies dans chaque service et gérées à chaque transmission soit par le cadre, soit par la réalisation au moment des transmissions d'un staff regroupant infirmier(ère)s et aides-soignant(e)s, en essayant d'assurer au mieux la continuité pour le même malade avec la même équipe soignante.

La répartition des aides-soignant(e)s sera faite au mieux en réalisant un binôme avec les infirmier(ère)s.

Cette organisation doit prévoir une présence minimale, un système d'appel rapide et une redistribution des tâches au moment où le personnel est en nombre réduit : repas, séances de formation, réunions de service, déplacement d'un malade pour examens complémentaires (scanner, IRM, etc.) si ceux-ci sont assurés par un médecin accompagné d'un(e) infirmier(ère).

La relève entre équipes est capitale pour la continuité des soins, car c'est la période de transmission. Le chevauchement entre équipes devrait être compris entre 15 et 30 minutes. Cette transmission doit permettre un passage d'informations précises sur chaque malade (état, modification de traitement, avancement de la réalisation des traitements, éléments en attente, renseignements familiaux récents, problèmes avec les familles, réactions inadaptées aux médications, précautions lors des gestes techniques, malades en attente, répartition précédente des malades, etc.). Ce temps devrait être compté dans le temps de travail. Toutefois, le travail en 12 heures ne permet pas de prendre en compte le temps de transmission, un agent n'ayant pas le droit de travailler plus de 12 heures d'affilée.

Déroulement des soins

L'objectif est d'obtenir la plus grande homogénéité possible au sein d'une même équipe ; ceci implique une certaine standardisation sous forme de protocoles écrits.

Continuité des soins

La continuité des soins repose sur :

- la bonne tenue du dossier infirmier ; la qualité de la transmission entre équipes ;
- la fiche de liaison qui doit permettre la transmission d'informations au service d'accueil du malade au sortir de la réanimation ; la clarté et la précision de cette fiche sont fondamentales pour le suivi des traitements, l'état du traitement en cours mais aussi les informations essentielles sur les malades (allergies, relation avec les familles, etc.) ;
- la gestion du matériel et des consommables : un matériel en état de marche, un approvisionnement sans défaut (et sans stock pour diminuer les coûts) et surtout un rangement des différents matériels et/ou consommables et médicaments suivant une logique cohérente.

Organisation et qualité des soins

Comme tout processus, l'organisation des soins doit être accompagnée d'un programme d'assurance qualité. Typiquement, ce programme devrait se faire sous forme de contrôle interne. Le « contrôle interne » désigne l'ensemble des actions, dispositifs, procédures, outils mis en œuvre par les responsables en titre – de processus, de fonctions, de services… – et destinés à leur fournir une assurance « raisonnable » quant à la maîtrise de leurs activités, l'efficacité de leurs opérations, le bon usage de leurs ressources, la fiabilité des informations financières et, par extension, celle des informations nécessaires au pilotage et à la gouvernance, la conformité aux lois et réglementations en vigueur.

La mise en place d'un programme qualité requiert un management fort, capable de mobiliser l'équipe soignante, la mise en place de processus et d'outils permettant d'évaluer la qualité, et la mise en place de stratégies pour changer le comportement des soignants afin de mettre en place des actions correctrices.

Plusieurs études ont démontré que la mise en place d'un programme qualité était associée à une amélioration du suivi des protocoles de soins, de l'évolution du patient [53–55].

Les outils et les processus d'évaluation

Les outils

Les outils de l'évaluation sont les référentiels organisationnels constitués sous l'égide de la SRLF [15, 16], les questionnaires de satisfaction destinés aux différentes parties (personnel, patients et proches, correspondants) [56], les sondages auprès des différentes parties (personnel, patients et proches, correspondants), et les tableaux de bord constitués d'indicateurs.

Plus d'une soixantaine d'indicateurs ont été proposés dans la littérature [57–59]. On doit distinguer le paramètre relevé et l'objectif. La valeur seuil de l'objectif est le plus souvent non précisée : dans ce cas, on

peut dire qu'elle doit être « la plus faible possible », et c'est son évolution dans le temps au sein d'un même service qui permet d'évaluer la qualité. On peut mentionner les indicateurs suivants :

- des indicateurs de structure relevés quotidiennement : nombre de réanimateurs présents par jour ouvrable et par unité (seuil 3 ?), rapport patient/soignants non médicaux (seuil 1,5 ?), la rotation du personnel, arrêt de travail, accidents du travail, pourcentage de jours où tous les lits sont occupés, dossier médical rempli quotidiennement ;
- des indicateurs concernant l'évolution des patients : durée moyenne de séjour (seuil 7 ?), durée de ventilation mécanique, nombre de réadmissions non programmées dans les 48 heures ou dans les 7 jours suivant la sortie, nombre de transferts de l'unité non programmés, en particulier la nuit, délai de prise en charge avant l'admission en réanimation, mortalité dans le service et intrahospitalière, nombre de décès inattendus, glycémie (nombre d'occurrences où glycémie est inférieure à 2,2 mmol/L ou supérieure à 8 mmol/L), nombre d'escarres, relevés d'infections nosocomiales (incidence d'infections sur cathéter), incidence de germes multirésistants, douleur ;
- des indicateurs concernant l'existence des procédures et de suivi de procédures : alimentation appropriée, sédation appropriée, prévention des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique, prévention de l'ulcère gastroduodénal, prévention thromboembolique, transfusion appropriée, satisfaction des patients et des proches.

Toutefois, la validité de ces indicateurs est régulièrement remise en question [60]. Il n'est bien sûr pas question de résumer l'évaluation de la qualité de l'organisation des soins à un tableau de bord qui ne reste qu'un outil.

Il n'existe pas d'indicateur global validé de la qualité de l'organisation et en particulier de l'organisation des services. La mesure la plus utilisée pour évaluer d'organisation est basée sur les coefficients calculés à partir des validations ou des non-validations des référentiels organisationnels dans le cadre des visites d'accréditation.

Les processus

Les processus de l'évaluation sont le contrôle interne, les audits internes et externes, les audits de pratique et les réunions morbimortalité [61].

Mise en place de stratégies pour changer le comportement des soignants

Différentes stratégies sont proposées pour vaincre la réticence des soignants à l'évaluation et au changement. Elle repose sur un management fort, une information répétée, notamment lors de la mise en place de protocoles, la mise en place de programmes de formation pour l'ensemble des soignants du service, le développement de la recherche clinique et de l'enseignement [62].

Certaines stratégies ont été proposées : l'utilisation des outils informatiques et notamment la mise en place d'un dossier de soins informatisé, la mise en place de check-lists vérifiées quotidiennement comme la FAST HUG *checklist* (FAST HUG pour alimentation, analgésie, position en proclive, prévention de l'ulcère, contrôle de la glycémie) [63–66].

Cas particulier des unités de surveillance continue

Les unités de surveillance continue doivent accueillir des patients qui nécessitent une surveillance clinique et biologique répétée, mais sans défaillance viscérale aiguë sévère.

Le nombre de lits doit être de 4 au minimum et doit être au moins égal à la moitié du nombre de lits de réanimation. L'unité doit être géographiquement individualisée, vis-à-vis de l'unité de réanimation notamment, tout en étant à proximité immédiate de cette unité, comme le précisent le décret du 5 avril 2002 [1] et les référentiels organisationnels édités par la SRLF [15, 16]. Toutefois, cette séparation réglementaire reste contestée par certaines équipes qui proposent des lits non individualisés de surveillance continue et de réanimation pour une meilleure flexibilité.

Par souci de cohérence et de sécurité pour les malades, l'unité de surveillance continue doit être sous la responsabilité médicale et administrative de la ou des équipe(s) de réanimation de l'établissement de santé.

De fait, l'organisation des soins doit être calquée sur celle de la réanimation. Néanmoins, certains points restent à préciser.

Le nombre de praticiens nécessaires au fonctionnement de l'unité n'est pas défini, en période diurne comme de garde. Il est classique de considérer qu'un médecin senior et un médecin junior doivent prendre en charge une unité de 7 lits environ. La demande médicale peut être importante, en raison de l'organisation

des examens complémentaires d'urgence très souvent nécessaires et de la rotation élevée des patients. Pendant la garde, il n'y a pas de recommandation officielle, la permanence des soins étant assurée par la garde de réanimation dont dépend l'unité. Il est souhaitable que cette garde soit doublée par une astreinte opérationnelle ou une demi-garde de senior ou une garde de junior. Quand le nombre total de lits de l'ensemble réanimation-unité de surveillance continue dépasse 30 lits, il est nécessaire de mettre en place une deuxième garde de senior.

Le nombre d'infirmier(ère)s et d'aides-soignant(e)s n'est pas précisé par les textes officiels pour les unités de surveillance continue à l'exception de la pédiatrie. L'estimation classique d'un(e) infirmier(ère) et d'un(e) aide-soignant(e) pour 4 lits est loin d'être appliquée par les directions d'établissement. Le problème du nombre d'agents par patient qui existait pour la réanimation avant le décret, avec de grandes disparités suivant les établissements, a donc été recréé pour les unités de surveillance continue.

La rotation du personnel médical et non médical entre l'unité de réanimation et de surveillance continue est hautement souhaitable pour maintenir les compétences et pour prévenir la ségrégation entre unités.

Enfin, la définition théorique des patients de surveillance continue a très vite fait place à une définition pratique : un patient de surveillance continue se distingue d'un patient de réanimation par l'absence d'au moins un acte marqueur au sens de la CCAM pendant son séjour. En revanche, il suffit qu'un patient présente une fois un acte marqueur pour qu'il soit classé en réanimation. Cette distinction permet en pratique d'éviter que l'unité de surveillance continue ne devienne l'unité d'accueil de post-réanimation pour un certain nombre de patients chroniques. La fonction d'une unité de surveillance continue est de prendre en charge des patients présentant une pathologie aiguë, et susceptibles de présenter une défaillance viscérale aiguë grave à tout moment, nécessitant alors leur transfert en réanimation.

La création d'unités de réadaptation post-réanimation

La définition de ces unités est variable suivant les pays, mais la finalité de ces unités est identique : accueillir des patients qui ne requièrent plus une hospitalisation en réanimation mais dont la prise en charge ne peut pas être assurée dans un service de soins ou de réadaptation classique. L'organisation de ces unités, et notamment leur rattachement ou leur indépendance vis-à-vis des services de réanimation, reste à définir intégralement.

Conclusion : le rôle fondamental du management

Les recommandations pour l'organisation des services de réanimation ont beaucoup progressé dans les dernières années : la création de référentiels, les réflexions sur la mise en place de l'assurance qualité sont autant de preuves de ces progrès. On peut aujourd'hui estimer que la qualité de l'organisation a un retentissement positif sur la qualité de la prise en charge des patients et des proches.

S'il persiste des différences d'organisation entre services, notamment entre pays, on peut dire qu'il existe surtout des différences dans les niveaux d'organisation des services : l'organisation peut être largement informelle dans certaines unités, et très rigoureuse dans d'autres. Une étude réalisée en 1994, cherchant à démontrer la relation entre performance et organisation [67, 68], n'avait pas réussi à établir de corrélation, sans doute pour des raisons méthodologiques, mais elle avait parfaitement démontré que les services étaient très hétérogènes en termes d'organisation. Vingt ans plus tard, en 2008, des experts réunis en conférence exprimaient leur « consternation » sur l'organisation et le management des unités de réanimation. L'hétérogénéité dans l'organisation et le management apparaît plus comme liée à un manque de réflexion qu'à des choix délibérés.

Outre l'organisation, certaines études [31, 69] ont démontré qu'une bonne culture et un bon climat dans un service sont des éléments essentiels pour la qualité des soins. Or l'organisation, comme la culture et le climat, est dépendante du management. Celui-ci étant pour l'essentiel ignoré des soignants et ne leur étant par ailleurs pas enseigné, les services de soins en sont réduits dans ce domaine soit à improviser, soit à subir.

Après l'organisation et la qualité, le management est le dernier concept qu'il faut transférer du monde de l'entreprise pour la gestion des services de soins.

Deux points sont à cet égard fondamentaux pour la qualité du fonctionnement et pour les performances des services : il faut que les sociétés savantes définissent, proposent aux services des principes de management, sous la forme d'un référentiel par exemple, et il faut introduire une culture managériale auprès des soignants, en commençant par reconnaître l'importance du temps consacré à ce management.

Un management professionnel et reconnu permet non seulement d'assurer un fonctionnement de l'organisation des soins conforme aux recommandations, mais aussi, au travers du climat de confiance et de participation qu'il instaure, d'en organiser le progrès continu.

Références

[1] Décret n° 2002-465 du 5 avril 2002 relatif aux établissements de santé publics et privés pratiquant la réanimation. JO du 7 avril 2002.

[2] Décret n° 2002-466 du 5 avril 2002 relatif aux conditions techniques de fonctionnement auxquelles doivent satisfaire les établissements de santé pour pratiquer les activités de réanimation, de soins intensifs et de surveillance continue et modifiant le code de santé publique. JO du 7 avril 2002.

[3] Décret n° 2002-465 du 5 avril 2002 relatif aux établissements de santé publics et privés pratiquant la réanimation. JO du 7 avril 2002.

[4] Circulaire DHOS/SDO/N° 2003/413 du 27 août 2003 relative aux établissement de santé publics et privés pratiquant la réanimation.

[5] Décret n° 2005-30 du 14 janvier 2005 relatif au budget des établissements publics de santé et modifiant le code de la santé publique. JO du 14 janvier 2005.

[6] Décret n° 2005-421 du 4 mai 2005 portant diverses dispositions relatives au fonctionnement des établissements publics de santé et modifiant le code de santé publique. JO du 5 mai 2005.

[7] Décret n° 2005-444 du 10 mai 2005 relatif à la composition des conseils exécutifs et aux mandats des responsables de pôle d'activité clinique et médico-technique. JO du 11 mai 2005.

[8] Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relatif à l'assurance-maladie. JO du 13 août 2004.

[9] Décret n° 2004-1139 du 26 octobre 2004 relatif à la HAS et modifiant le code de la sécurité sociale et le code de santé publique. JO du 27 octobre 2004.

[10] Décret n° 2006-346 du 14 avril 2005 relatif à l'évaluation des pratiques professionnelles. JO du 28 octobre 2005.

[11] Décret n° 2006-550 du 15 mai 2006 relatif aux sous-commissions de la CME. JO du 15 mai 2006.

[12] Décret n° 2006-653 du 2 juin 2006 relatif à l'évaluation des pratiques professionnelles. JO du 2 juin 2006.

[13] Décret n° 2006-650 du 2 juin 2006 relatif à la formation médicale continue et modifiant la quatrième partie du code de santé publique. JO du 2 juin 2006.

[14] Décret n° 2006-909 du 21 juillet 2006 relatif à l'accréditation de la qualité de la pratique professionnelle des médecins et des équipes médicales exerçant en établissement de santé. JO du 21 juillet 2006.

[15] Fourrier F., Boiteau R., Charbonneau P., et al. Structures et organisation des unités de réanimation : 300 recommandations. *Réanimation.* 2012 Dec;21(3 Suppl):S523–S539.

[16] Fourrier F. Structures et organisation des unités de surveillance continue (USC): 250 recommandations. *Réanimation.* 2014 Jan;23(1):116–130.

[17] Peek 1. G.J., Mugford M., Tiruvoipati R., et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Oct;374(9698):1351–1363.

[18] Hutchings A., Durand M.A., Grieve R., et al. Evaluation of modernisation of adult critical care services in England : time series and cost effectiveness analysis. *BMJ.* 2009;339:b4353.

[19] Wunsch H., Linde-Zwirble W.T., Harrison D.A., et al. Use of intensive care services during terminal hospitalizations in England and the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:875–880.

[20] Gabler 1. N.B., Ratcliffe S.J., Wagner J., et al. Mortality among patients admitted to strained intensive care units. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Oct 1;188(7):800–806.

[21] Kahn J.M., Goss C.H., Heagerty P.J., et al. Hospital volume and the outcomes of mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2006;355:41–50.

[22] Phibss C.S., Baker L.C., Caughey A.B., et al. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2007;356:2165–2175.

[23] Kahn J.M. Volume, outcome, and the organization of intensive care. *Crit Care.* 2007;11:129.

[24] Lecuyer L., Chevret S., Guidet B., et al. Case volume and mortality in haematological patients with acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2008;32:748–754.

[25] Peelen L., de Keizer N.F., Peek N., et al. The influence of volume and intensive care unit organization on hospital mortality in patients admitted with severe sepsis : a retrospective multicentre cohort study. *Crit Care.* 2007;11:R40.

[26] Williams M., Hevelone N., Alban R.F., et al. Measuring communication in the surgical ICU : better communication equals better care. *J Am Coll Surg.* 2010;210:17–22.

[27] Wheelan S.A., Burchill C.N., Tilin F. The link between teamwork and patients'outcomes in intensive care units. *Am J Crit Care.* 2003;12:527–534.

[28] Azoulay E., Timsit J.F., Sprung C.L., et al. Prevalence and factors of intensive care unit conflicts : the conflicus study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:853–860.

[29] Poncet M.C., Toullic P., Papazian L., et al. Burnout syndrome in critical care nursing staff. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:698–704.
[30] Huang D.T., Clermont G., Kong L., et al. Intensive care unit safety culture and outcomes : a US multicenter study. *Int J Qual Healthcare.* 2010;22:151–161.
[31] Guidet B., González-Romá V. Climate and cultural aspects in intensive care units. *Crit Care.* 2011;15(6):312–320.
[32] Ferdinande P., the task force on minimal requirements. Recommendations of minimal requirements for intensive care departements. *Intensive Care Med.* 1997;23:226–232.
[33] American college of critical care medicine of the society of critical care medicine. Critical care services and personnel : Recommendations based on a system of categorisation into two levels of care. *Crit Care Med.* 1999;27:422–426.
[34] Arabi Y. Pro/Con debate : should 24/7 in-house intensivist coverage be implemented ? *Crit Care.* 2008;12:216.
[35] Meynaar I.A., van der Spoel J.I., Rommes J.H., et al. Off hour admission to an intensivist-led ICU is not associated with increased mortality. *Crit Care.* 2009;13:R84.
[36] Hawari F.I., Al Najjar T.I., Zaru L., et al. The effect of implementing high-intensity intensive care unit staffing model on outcome of critically ill oncology patients. Cri] Kim MM, Barnato AE, Angus DC, et al. The effect of multidisciplinary care teams on intensive care unit mortality. *Arch Intern Med.* 2010;170:369–376.
[37] Angus D.C., Shorr A.F., White A., et al. Critical care delivery in the United States:distribution of services and compliance with Leapfrog recommendations. *CritCare Med.* 2006;34:1016–1024.
[38] Chan P.S., Jain R., Nallmothu B.K., et al. Rapid Response Teams : a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2010;170:18–26.
[39] Chen J., Bellomo R., Flabouris A., et al. The relationship between early emergency team calls and serious adverse events. *Crit Care Med.* 2009;37:148–153.
[40] Calzavacca P., Licari E., Tee A., et al. The impact of Rapid Response System on delayed emergency team activation patient characteristics and outcomes : a follow-up study. *Resuscitation.* 2010;81:31–35.
[41] Chan P.S., Khalid A., Longmore L.S., et al. Hospital-wide code rates and mortality before and after implementation of a rapid response team. *JAMA.* 2008;300:2506–2513.
[42] Chen J., Flabouris A., Bellomo R., et al. The Medical Emergency Team Systemand not-for-resuscitation orders : results from the MERIT study. *Resuscitation.* 2008;79:391–397.
[43] Wunsch H., Angus D.C., Harrison D.A., et al. Comparison of medical admissions to intensive care units in the United States and United Kingdom. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Jun 15;183(12):1666–1673.
[44] Bell C.M., Redelmeier D.A. *N Engl J Med.* 2001;345:663–668.
[45] Cummings J., Krsek C., Vermoch K., et al. Intensive care unit telemedicine : review and consensus recommendations. *Am J Med Qual.* 2007;22:239–250.
[46] Thomas E.J., Lucke J.F., Wueste L., et al. Association of telemedicine for remote monitoring of intensive care patients with mortality, complications, and length of stay. *JAMA.* 2009;302:2671–2678.
[47] Morrison J.L., Cai Q., Davis N., et al. Clinical and economic outcomes of the electronic intensive care unit : results from two community hospitals. *Crit Care Med.* 2010;38:2–8.
[48] Amaravadi R.K., Dimick J.B., Pronovost P.J., et al. ICU nurse-to-patient ratio is associated with complications and resource use after esophagectomy. *Intensive Care Med.* 2000;26:1857–1862.
[49] Kovner C., Jones C., Zhan C., et al. Nurse staffing and postsurgical adverse events : an analysis of administrative data from a sample of U.S. hospitals,1990–1996. *Health Serv Res.* 2002;37:611–629.
[50] Reid N., Robinson G., Todd C. The quantity of nursing care on wards working 8- and 12-h shifts. *Int J Nurs Stud.* 1993;30:403–413.
[51] Needleman J., Buerhaus P., Soeren Matke R.N., et al. Nurse-staffing levels and the quality of care in hospitals. *N Engl J Med.* 2002;346:1715–1722.
[52] Colin I. *Entretien et suivi du matériel en réanimation : qui, comment et pourquoi ? Matériel de réanimation et système de sécurité. Actualité en Réanimation et Urgences.* In: Paris: Arnette; 1998:139–211.
[53] Juillard C.J., Mock C., Goosen J., et al. Establishing the evidence base for trauma quality improvement : a collaborative WHO-IATSIC review. *World J Surg.* 2009;33:1075–1086.
[54] Levy M.M., Dellinger R.P., Townsend S.R., et al. The Surviving Sepsis Campaign : results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med.* 2010;38:367–374.
[55] Pronovost P.J., Goeschel C.A., Colantuoni E., et al. Sustaining reductions in catheter related bloodstream infections in Michigan intensive care units : observational study. *BMJ.* 2010;340:c309.

[56] Raphaël J.C., les membres du GRAH. Audit de la qualité des services de réanimation francophones. *Réanimation.* 2003 Nov;12(Suppl 2):S59–S61.
[57] de Vos 1. M., Graafmans W., Keesman E., et al. Quality measurement at intensive care units : which indicators should we use ? *J Crit Care.* 2007 Apr;22(4):267–274.
[58] Berenholtz 1. S.M., Dorman T., Ngo K., et al. Qualitative review of intensive care unit quality indicators. *J Crit Care.* 2002 Mar;17(1):1–12.
[59] Pronovost 1. P.J., Berenholtz S.M., Ngo K., et al. Developing and pilot testing quality indicators in the intensive care unit. *J Crit Care.* 2003 Sep;18(3):145–155.
[60] Brown 1. S.E., Ratcliffe S.J., Halpern S.D. An empirical comparison of key statistical attributes among potential ICU quality indicators. *Crit Care Med.* 2014 Aug;42(8):1821–1831.
[61] Ksouri 1. H., Balanant P.Y., Tadié J.M., et al. impact of morbidity and mortality conferences on analysis of mortality and critical events in intensive care practice. *Am J Crit Care.* 2010 Mar;19(2):135–145.
[62] Grimshaw 1. J.M., Shirran L., Thomas R., et al. Changing provider behavior : an overview of systematic reviews of interventions. *Med Care.* 2001 Aug;39(8 Suppl 2):II2–II45.
[63] Vincent J.L. Give your patient a fast hug (at least) once a day. *Crit Care Med.* 2005;33:1225–1229.
[64] Papadimos T.J., Hensley S.J., Duggan J.M., et al. Implementation of the 'FASTHUG'concept decreases the incidence of ventilator-associated pneumonia in a surgical intensive care unit. *Patient Saf Surg.* 2008;2:3.
[65] Hales B.M., Pronovost P.J. The checklist : a tool for error management and performance improvement. *J Crit Care.* 2006;21:231–235.
[66] Robb E., Jarman B., Suntharalingam G., et al. Using care bundles to reduce inhospital mortality : quantitative survey. *BMJ.* 2010;340:c1234.
[67] Zimmerman J.E., Schortell S.M., Rousseau D.M., et al. Improving intensive care : observation based on organisational case studies in nine intensive care units : a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 1993;21:1443–1451.
[68] Schortell S.M., Zimmerman J.E., Rousseau D.M., et al. The performance of intensive care units : does a good management make a difference ? *Med Care.* 1994;32:508–525.
[69] Miranda D.R., Ryan D.W., Schaufeli W.B., et al. *Organisation and management of intensive care ; a prospective study in 12 European countries. Update in Intensive Care and Emergency Medicine.* In: Springer; 1998:29.

CHAPITRE 368

Le dossier médical : contenu, organisation, informatisation. Le dossier infirmier

J. Boisramé-Helms; M. Schuby; C. Sublon; P. Sauder

Le dossier médical comporte l'ensemble des informations nécessaires à une prise en charge médicale correcte du patient, qu'elles soient administratives, sociales, médicales ou paramédicales. Le dossier du patient est indispensable à la communication des informations entre les professionnels. Il constitue un outil de réflexion et de synthèse, de planification, d'organisation et de traçabilité des données. Un dysfonctionnement dans la gestion du dossier peut entraîner des conséquences allant de la simple perte de temps à des défauts majeurs dans la prise en charge du patient et le fonctionnement de l'établissement [1].

Particularités du dossier de réanimation

Le dossier de réanimation se caractérise par l'extrême richesse et la densité des données à enregistrer, notamment au moment de l'admission ou au cours de manœuvres de réanimation : renseignements administratifs, constantes physiologiques, renseignements cliniques (antécédents et données de l'examen clinique), paracliniques (biologie, imagerie) et techniques (équipement du patient : cathéters, O_2, ventilation, etc.), prescriptions médicales et administration de médicaments et de soins, transfusion sanguine, etc. La priorité étant alors donnée aux soins, il est parfois difficile de transcrire l'ensemble des paramètres en temps réel, ce qui peut poser des problèmes de compréhension (notamment dans la chronologie des événements) et de traçabilité. L'informatisation du dossier avec acquisition automatique de certaines données (administratives, physiologiques et biologiques) permet de résoudre en partie ces problèmes.

Dossier médical

Contenu

L'obligation d'établir un dossier médical est précisée par la loi n° 91-748 du 31 juillet 1991 du Code de la santé publique (CSP) portant réforme hospitalière [2]. Son contenu est fixé par le décret n° 92-329 du 30 mars 1992 relatif au dossier médical et à l'information des personnes accueillies dans les établissements de santé publics et privés [2]. Le dossier contient au moins :

- les documents établis au moment de l'admission et durant le séjour :
  - – la fiche d'identification,
  - – le ou les motifs d'hospitalisation,
  - – les conclusions de l'examen clinique d'admission et des examens cliniques successifs,
  - – les comptes rendus des explorations paracliniques et des examens complémentaires,
  - – la fiche de consultation préanesthésique,
  - – le ou les comptes rendus opératoires,
  - – les prescriptions d'ordre thérapeutique,
  - – le dossier de soin infirmier,
  - – la mention des actes transfusionnels pratiqués sur le patient (dossier transfusionnel) ;
- les documents établis à la fin de chaque séjour :

– le compte rendu d'hospitalisation avec notamment le diagnostic de sortie,
– les prescriptions établies à la sortie du patient,
– la fiche de synthèse contenue dans le dossier de soins infirmiers ;

- le cas échéant :
  – les autorisations parentales (mineurs),
  – les autorisations d'autopsie et de prélèvements d'organe,
  – les procès-verbaux d'autopsie,
  – les documents signés par le patient, lorsqu'un consentement écrit est demandé.

Observation médicale

De plus en plus le dossier médical est considéré comme un support médico-légal qui sera saisi en cas de plainte [3]. Il peut faire également l'objet d'une transmission au patient ou à ses ayants droit, à la demande de ceux-ci, selon les modalités définies par la loi du 4 mars 2002 (art. L. 1111-7) et le décret n° 2002-637 du 29 avril 2002 [3, 4]. Il doit être lisible, complet et compréhensible. Il ne devrait comporter aucune rature ou surcharge. Un dossier dactylographié est préférable à un dossier manuscrit. Les mentions qui y figurent doivent être datées et signées par le médecin ayant la charge du patient. Une observation structurée par des rubriques à compléter est préférable à l'observation libre et permet d'être plus exhaustive. L'informatisation permet également cette structuration, tout en permettant une plus grande lisibilité du dossier et éventuellement des aides à la saisie (traitement de texte) ou au traitement des informations (extraction vers un compte rendu d'hospitalisation) [3–5]. Un autre avantage de l'observation informatisée est la traçabilité : chaque information saisie est validée, signée et datée par le médecin responsable et ne peut plus être effacée.

Fiche de prescription

Toute prescription médicale doit être écrite, rédigée lisiblement et de manière compréhensible ; elle doit notamment comporter le nom des produits (ou des méthodes thérapeutiques) prescrits, la dose, la voie d'administration, le mode de préparation, éventuellement le débit de perfusion, la date et le moment précis (heure, minute) de la prescription, le nom et la signature du prescripteur. La prescription ne doit pas être raturée ni effacée, toute modification de produit, de dose ou de voie d'administration nécessite une nouvelle prescription répondant aux mêmes caractéristiques que la précédente qu'elle remplace. L'historique de toutes les modifications de prescription doit être aisément retrouvé. L'informatisation de la prescription permet de garantir l'ensemble de ces impératifs, la traçabilité étant plus facile à assurer qu'avec une feuille de prescription manuscrite comportant de nombreuses modifications (par exemple de débit de pousse-seringue). Une prescription orale, réalisée dans le cadre de l'urgence et non confirmée ultérieurement par écrit (et signée) n'est pas valable. L'article 29 du décret n° 93-221 du 16 février 1993 relatif aux règles professionnelles des infirmiers et infirmières précise que l'infirmier ou l'infirmière applique et respecte la prescription médicale écrite, datée et signée par le médecin prescripteur [2]. La seule exception concerne les situations d'urgences. Il incombe au médecin prescripteur d'établir un protocole thérapeutique et de soins d'urgence écrit, daté et signé. Lorsque la situation d'urgence s'impose à lui, l'infirmier applique les protocoles préétablis en attendant l'intervention du médecin. En cas de mise en œuvre d'un protocole écrit de soins d'urgences ou d'actes conservatoires accomplis jusqu'à l'intervention du médecin, l'infirmier ou l'infirmière remet à ce dernier un compte rendu écrit, daté et signé (art. 4 du décret n° 93-345 du 15 mars 1993 et article 8 du décret n° 93-345 du 15 mars 1993) [2].

Actuellement, avec un dossier traditionnel (support papier), très peu de dossiers médicaux répondent à l'ensemble de ces exigences de prescription. C'est la raison pour laquelle le dossier informatisé présente des garanties plus importantes de conformité, notamment dans les domaines de la traçabilité et de l'identification du prescripteur.

Archivage

L' archivage répond à un double objectif [3] :

- assurer la continuité des soins : le dossier devra être facilement accessible en cas de nouvelle hospitalisation ;
- répondre aux exigences médico-légales : le dossier doit être accessible pendant toute la durée de prescription légale qui est actuellement de trente ans.

L'archivage du dossier se conçoit à deux niveaux :

- l'organisation du contenu : il comporte la sélection des données les plus pertinentes : elle est du ressort du médecin ;
- l'archivage du contenant (les pochettes du dossier) : il est de la responsabilité de l'administration hospitalière qui doit veiller à la bonne conservation des dossiers et garantir la confidentialité des données (décret du 30 mars 1992) [2].

Support d'archivage

En droit français, l'écrit reste la seule preuve. L'archivage doit respecter la réglementation en termes de preuve. Le support d'archivage peut ne pas être le papier dans la mesure où un autre support respecte les caractéristiques de fidélité et de durée. Le support papier reste le plus répandu, mais pose des problèmes de plus en plus difficiles de locaux en raison du volume et du nombre de dossiers à stocker. L'archivage par microfilm résout les problèmes de volume mais est encore peu utilisé. Enfin l'archivage électronique constitue en théorie la solution la plus adaptée pour stocker des documents de format différent (textes, images photo et vidéo, sons, etc.) et pour y accéder rapidement. Ceci suppose d'avoir un dossier informatisé et des outils de tri et de stockage de grande capacité. Ce type d'archivage n'en est encore qu'à ses débuts dans les structures hospitalières. À l'heure actuelle, quelle que soit la solution retenue, celle-ci doit comporter la possibilité d'imprimer la totalité du dossier sur papier.

Dossier infirmier

L'infirmier ou l'infirmière doit établir pour chaque patient un dossier de soins infirmiers contenant tous les éléments relatifs à son rôle propre et permettant le suivi du patient (art. 28 du décret n° 93-221 du 16 février 1993 relatif aux règles professionnelles des infirmiers et infirmières) [2]. L'infirmier est responsable de l'élaboration, de l'utilisation, de la gestion du dossier de soins infirmiers (art. 2 du décret n° 93-345 du 15 mars 1993) [2].

Il prend en compte l'aspect préventif, curatif, éducatif, relationnel et éthique du soin. Il comporte le projet de soin qui devrait être établi avec la personne soignée (démarche de soins). Il contient des informations spécifiques à la pratique infirmière. Ce dossier a pour but d'améliorer la qualité (efficacité, continuité, sécurité) et l'organisation des soins. C'est un outil important dans la prise en charge du patient [3].

Ce dossier comporte habituellement :

- les protocoles de soins et les plans de soins guides ;
- la planification des traitements à partir de la fiche de prescription médicale ;
- les transmissions après chaque équipe ;
- la fiche de liaison de sortie ;
- la synthèse du séjour.

Dans ce dossier figurent également d'autres renseignements :

- les protocoles de prévention, notamment des infections nosocomiales ;
- la fiche de diététique ;
- la feuille de kinésithérapie, etc.

Transmission des informations lors du transfert vers un autre service ou un autre établissement hospitalier

Lors de la sortie de réanimation vers une autre structure hospitalière ou extra-hospitalière, tous les renseignements garantissant la continuité des soins devraient être transmis avec le patient. Certains de ceux-ci figurent dans le rapport de sortie, d'autres devraient être joints en annexe. Ainsi, il semble raisonnable de proposer que les éléments détaillés ci-après soient transmis (datés et signés) avec le patient.

Dans le dossier médical

Dans le dossier médical figure :

- le ou les motifs d'hospitalisation ;
- les constatations médicales à l'admission ;
- les comptes rendus des explorations paracliniques et des examens complémentaires :
  - tableau récapitulatif des principaux examens biologiques,
  - compte rendu et transmission ou copie des examens essentiels : radiographie thoracique, scanner, IRM, échographie, ECG, EEG, fibroscopie et explorations fonctionnelles ;

- le compte rendu des principaux traitements réalisés :
  – médicamenteux, notamment antibiotiques (type, durée, dose totale),
  – non médicamenteux : ventilation artificielle (type invasif ou non invasif, durée) et épuration extrarénale,
  – transfusion : copie du dossier transfusionnel et de la notification au patient ;
- le compte rendu des dispositifs mis en place pendant le séjour (type, nombre, localisation, durée) : ventilation (intubation, masque, trachéotomie), perfusion (cathéters centraux et périphériques), sondes et drains ;
- le ou les comptes rendus opératoires ;
- le ou les comptes rendus des consultations spécialisées réalisées au service ;
- les principales complications apparues pendant le séjour, infections nosocomiales surtout, et l'état de colonisation bactérienne, notamment par des germes multirésistants ;
- les prescriptions d'ordre thérapeutique à la sortie du service ;
- toute indication :
  – d'information donnée au patient (ou à son entourage) concernant son état de santé, les soins envisagés, les risques inhérents à ceux-ci, et les risques éventuels d'une abstention thérapeutique,
  – de consentement éclairé ou de refus.

Dans le dossier de soins infirmiers

Dans le dossier infirmier figure la fiche de liaison qui comporte :
- l'identification du patient (état civil, personnes à prévenir, organisme de prise en charge, etc.) ;
- les habitudes de vie du patient (langue parlée, loisirs, degré d'autonomie, etc.) ;
- le planning de l'application des prescriptions en cours et à programmer dans la journée ;
- le résumé des diagnostics infirmiers (plan de soins, etc.) ;
- les protocoles utilisés (escarres, etc.) ;
- les derniers signes vitaux et l'appareillage en cours (sondes, voies veineuses, pansements, etc.).

Informatisation du dossier en réanimation

Pour faire face aux nombreux problèmes soulevés par la grande complexité de la gestion d'une multitude de données, l'informatisation semble à l'heure actuelle la meilleure façon d'intégrer ces données et de faciliter la gestion du dossier de réanimation [3–5]. Le dossier informatique idéal n'existe pas à l'heure actuelle. Ce dossier idéal devrait intégrer un certain nombre de fonctionnalités. Il devrait intégrer à la fois des données administratives, médicales et paramédicales, techniques, sociales et éthiques. Il devrait être exhaustif tout en évitant les doublons de saisie. Il devrait permettre de visualiser l'ensemble de la période d'hospitalisation et certains « moments clés ». Il pourrait également être multimédia et comporter du texte, des éléments issus de bases de données, des images (photos et vidéo) et du son. Un tel dossier ne se conçoit qu'en tant que dossier unique, ouvert c'est-à-dire partagé et accessible à tous les professionnels de santé de l'établissement prenant en charge le patient, mais également protégé par un accès limité à eux seuls (confidentialité).

Un tel dossier est généralement conçu de façon spécifique pour les activités de réanimation et d'anesthésie. Il doit alors « cohabiter » et communiquer avec des systèmes d'information plus généralistes qui concernent la majorité des services d'un hôpital. Les passerelles de communication entre ces systèmes doivent concerner au minimum : l'état civil, la prise de rendez-vous, les compte rendus (opératoires, d'hospitalisation), la prescription médicale et les analyses de laboratoire, l'imagerie, le codage (encadré 368.1).

Encadré 368.1

Principales interfaces d'un dossier informatisé.

État civil : transmission automatique des principales informations concernant le patient (état civil) et ses proches (famille).

Système d'information de l'hôpital

Importation des antécédents, allergies, comptes rendus des hospitalisations antérieures et des examens complémentaires réalisés dans les services d'amont, accès à un dossier commun, souhaits face à la maladie (directive anticipée), accès à la planification des examens complémentaires.

Exportation des données d'activité (CCAM, PMSI)

Laboratoires et imagerie :

- Prescription connectée (prescription directe et sans support papier des examens complémentaires), prise de rendez-vous
- Recueil au lit du malade des résultats d'examens complémentaires (biologie, microbiologie, comptes rendus d'imagerie)
- Connexion au système d'imagerie PACS (*pictures archiving and communication system*)
- Pharmacie
- Prescription connectée
- Gestion des médicaments du patient
- Secrétariat
- Exportation de notes structurées (observation, évolution)
- Réalisation d'une lettre de sortie (semi-) automatisée

Applications externes :

- Accès au Vidal électronique depuis la feuille de prescription
- Accès aux référentiels de la spécialité (conférences de consensus, recommandations d'experts…)
- Accès aux protocoles du service et de l'institution

Plusieurs systèmes élaborés sont actuellement utilisés dans certains services de réanimation ou en cours de développement : Metavision, IDMSoft©, ICCA Philips©, Clinisoft GE©, Reassist Evolucare©, Picis Optum©, etc..

Chaque système se distingue des autres par une approche différente. Si l'on devait décrire un système « idéal » qui comprendrait l'ensemble des fonctionnalités de chaque système, ce système comprendrait trois parties.

Partie administrative

La partie administrative se compose de :

- la fiche d'admission : elle est directement importée à partir du système d'information de l'hôpital (SIH) (fig. 368.1) ;

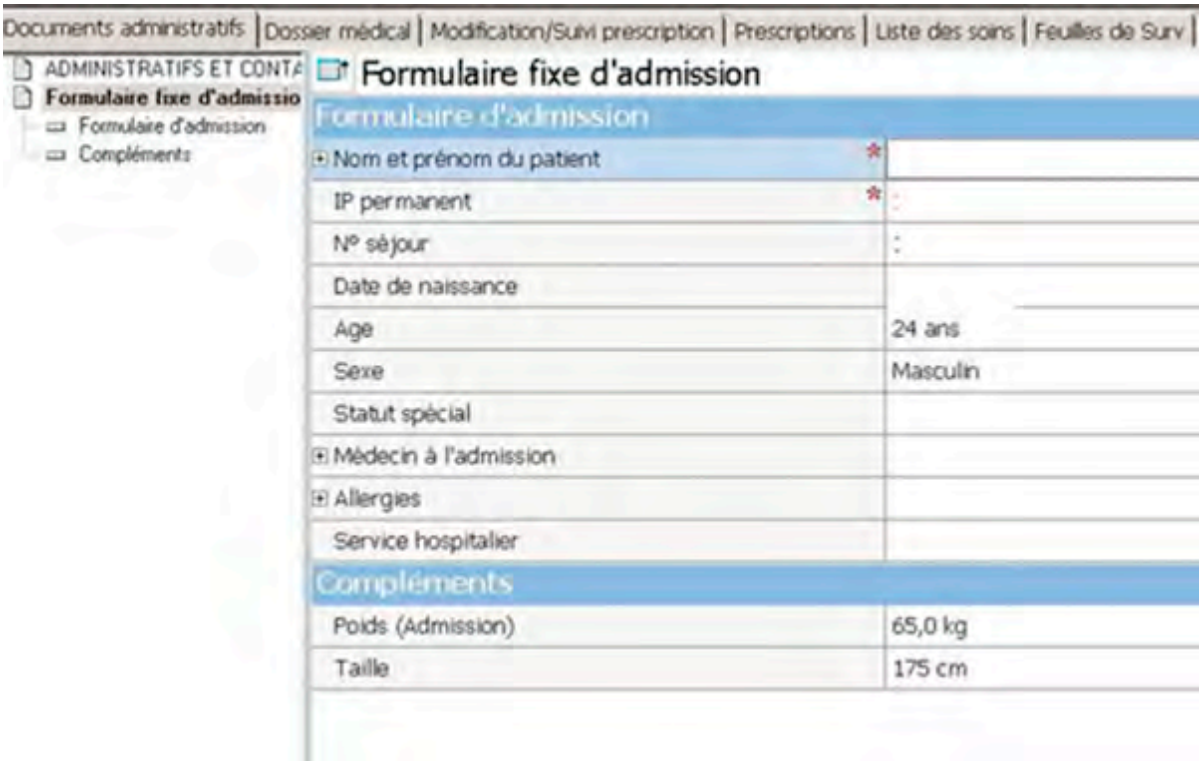


FIG. 368.1 **Formulaire d'admission (ICCA).**
Les données marquées d'une astérisque sont saisies dans le dossier informatique « Réa » (ICCA), les autres sont importées automatiquement à partir du système d'information de l'hôpital (SIH).

- les outils d'extraction de données, de compte rendu d'hospitalisation, de tableaux d'activité, etc., sont exportés vers des outils d'exploitation (bases de données, tableur).

Partie médicale

La partie médicale comprend :

- l'observation médicale (fig. 368.2) ;



FIG. 368.2 Observation médicale.

Elle répond à une exigence de traçabilité. Toute donnée saisie est définitive et ne peut être effacée. Une modification ultérieure sera tracée par une date et une heure de saisie, ainsi qu'une signature électronique identifiant l'auteur de la modification. Cette observation peut servir de base à une lettre ou un rapport de sortie informatisé.

- la feuille de surveillance (pancarte) (fig. 368.3-6) ;

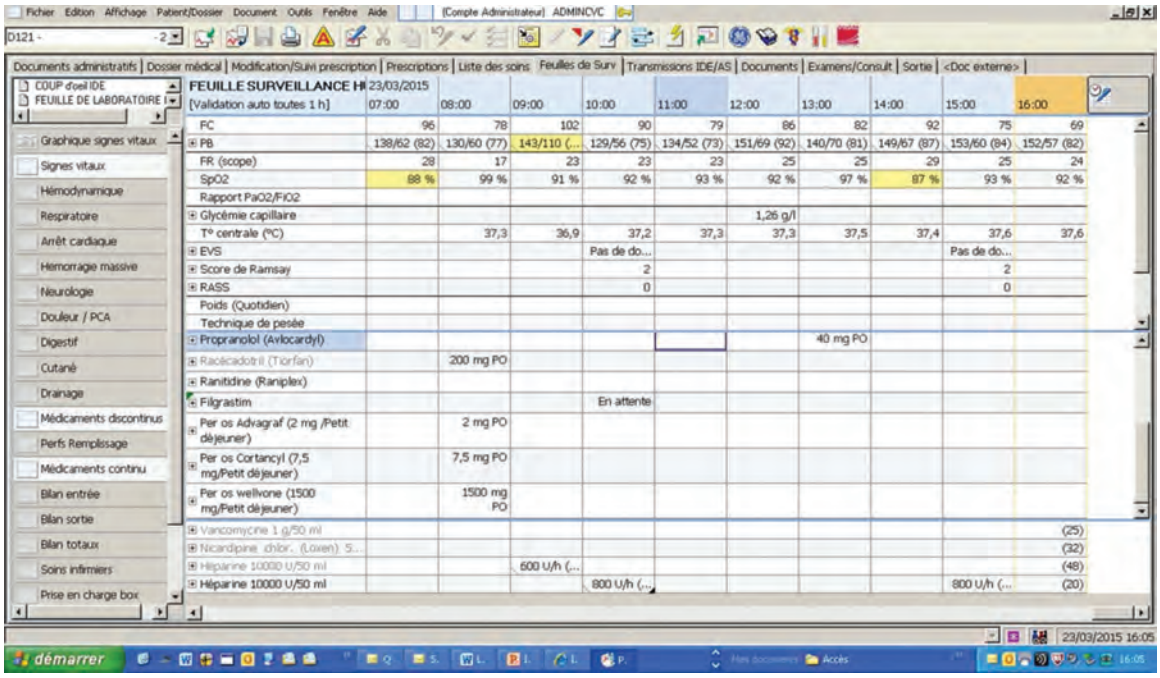
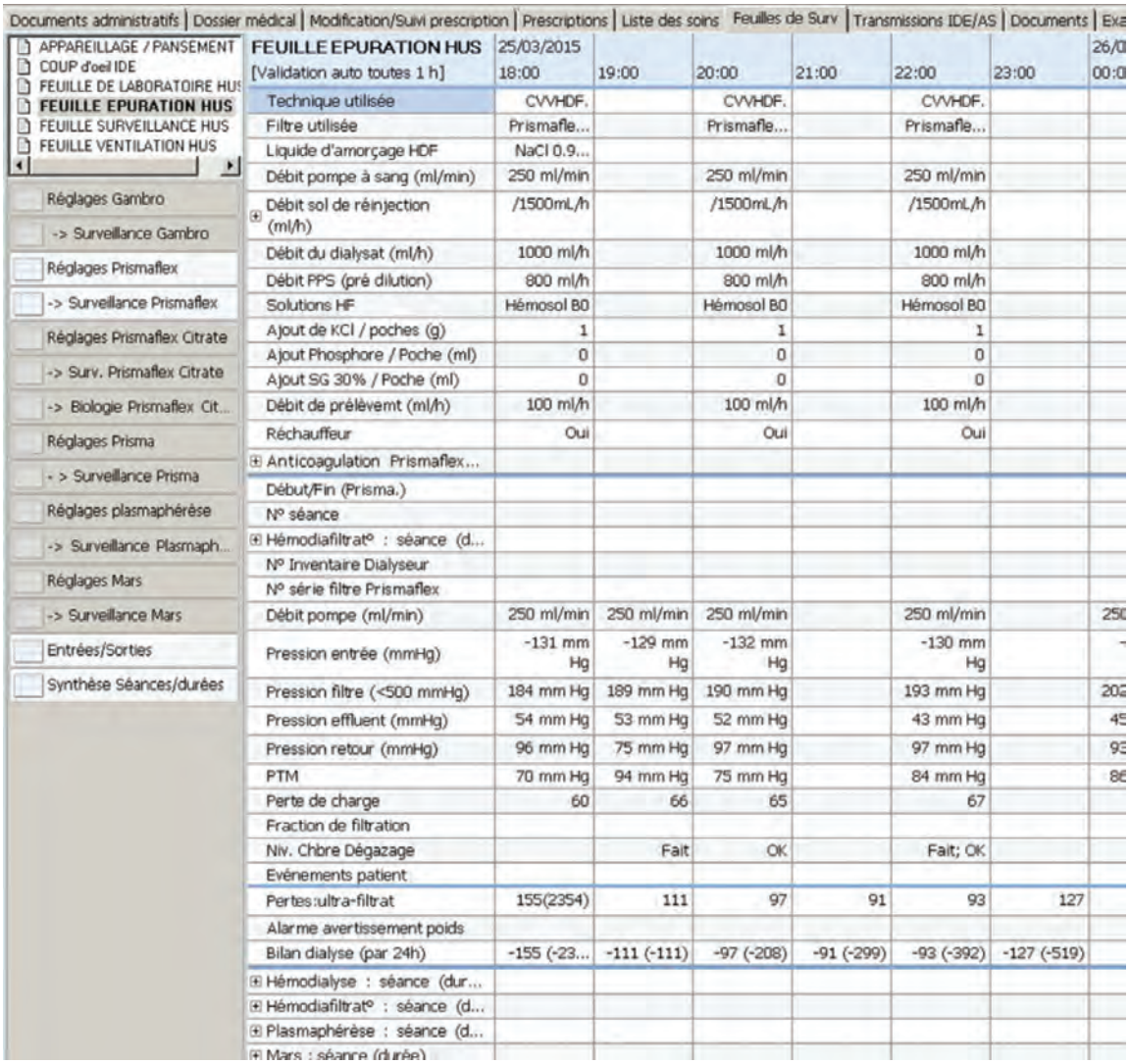


FIG. 368.3 Feuille de surveillance.

La pancarte (ICCA). Les données sont regroupées par thèmes dans des onglets que l'on peut ouvrir ou fermer. Certaines données sont importées automatiquement à partir du monitoring (constantes vitales), des appareils (ventilateurs, pousse-seringues, ou de la feuille de prescription).



FEUILLE EPURATION HUS [Validation auto toutes 1 h]	25/03/2015 18:00	19:00	20:00	21:00	22:00	23:00	26/0 00:0
Technique utilisée	CVVHDF.		CVVHDF.		CVVHDF.		
Filtre utilisée	Prismafle...		Prismafle...		Prismafle...		
Liquide d'amorçage HDF	NaCl 0.9...						
Débit pompe à sang (ml/min)	250 ml/min		250 ml/min		250 ml/min		
⊞ Débit sol de réinjection (ml/h)	/1500mL/h		/1500mL/h		/1500mL/h		
Débit du dialysat (ml/h)	1000 ml/h		1000 ml/h		1000 ml/h		
Débit PPS (pré dilution)	800 ml/h		800 ml/h		800 ml/h		
Solutions HF	Hémosol B0		Hémosol B0		Hémosol B0		
Ajout de KCl / poches (g)	1		1		1		
Ajout Phosphore / Poche (ml)	0		0		0		
Ajout SG 30% / Poche (ml)	0		0		0		
Débit de prélèvemt (ml/h)	100 ml/h		100 ml/h		100 ml/h		
Réchauffeur	Oui		Oui		Oui		
⊞ Anticoagulation Prismaflex...							
Début/Fin (Prisma.)							
N° séance							
⊞ Hémodiafiltrat° : séance (d...							
N° Inventaire Dialyseur							
N° série filtre Prismaflex							
Débit pompe (ml/min)	250 ml/min	250 ml/min	250 ml/min		250 ml/min		250
Pression entrée (mmHg)	-131 mm Hg	-129 mm Hg	-132 mm Hg		-130 mm Hg		-
Pression filtre (<500 mmHg)	184 mm Hg	189 mm Hg	190 mm Hg		193 mm Hg		202
Pression effluent (mmHg)	54 mm Hg	53 mm Hg	52 mm Hg		43 mm Hg		45
Pression retour (mmHg)	96 mm Hg	75 mm Hg	97 mm Hg		97 mm Hg		93
PTM	70 mm Hg	94 mm Hg	75 mm Hg		84 mm Hg		86
Perte de charge	60	66	65		67		
Fraction de filtration							
Niv. Chbre Dégazage		Fait	OK		Fait; OK		
Evénements patient							
Pertes:ultra-filtrat	155(2354)	111	97	91	93	127	
Alarme avertissement poids							
Bilan dialyse (par 24h)	-155 (-23...	-111 (-111)	-97 (-208)	-91 (-299)	-93 (-392)	-127 (-519)	
⊞ Hémodialyse : séance (dur...							
⊞ Hémodiafiltrat° : séance (d...							
⊞ Plasmaphérèse : séance (d...							
⊞ Mars : séance (durée)							

FIG. 368.4 **Feuille de surveillance de dialyse (ICCA).**

Même principe que la feuille de surveillance globale.

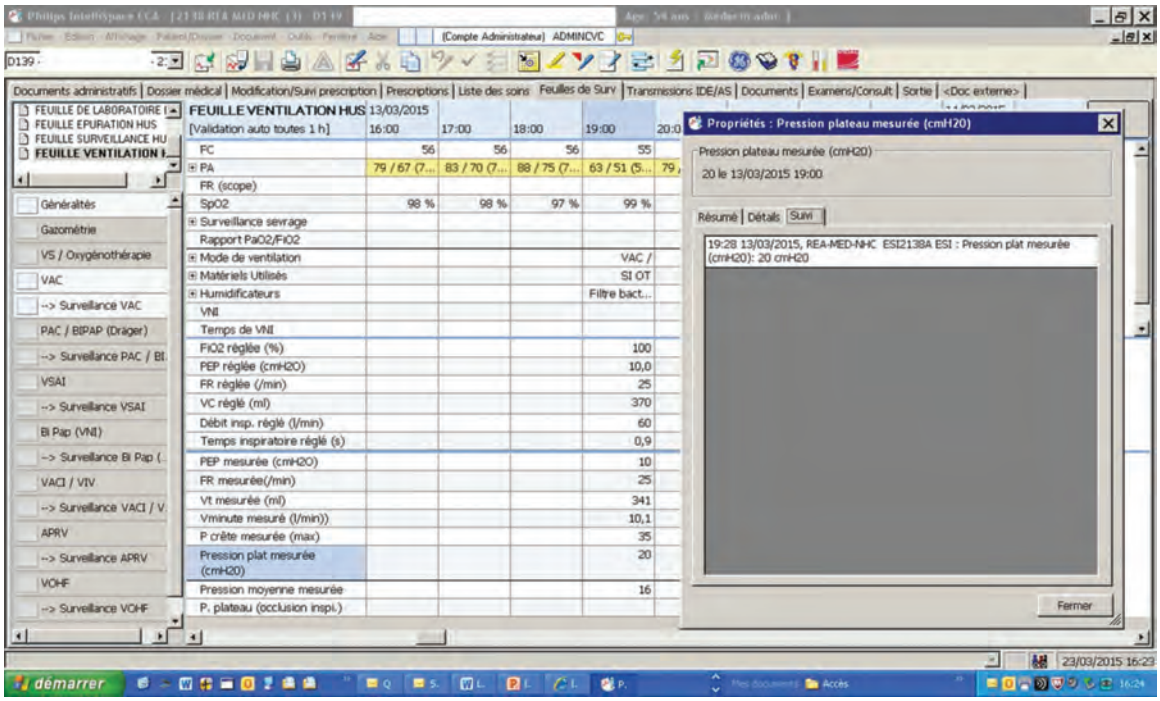


FIG. 368.5 **Feuille de ventilation artificielle.**

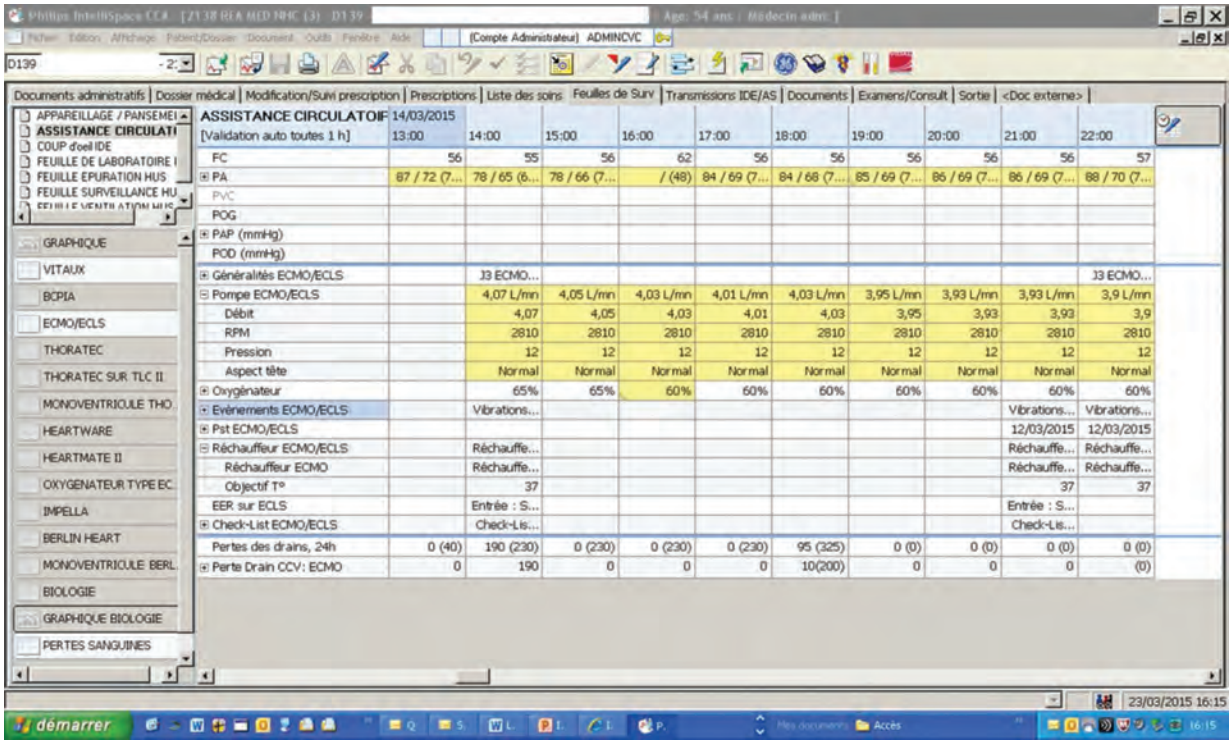


FIG. 368.6 **Feuille d'assistance circulatoire.**

- la feuille d'appareillage ;
- l'évolution (fig. 368.7) ;

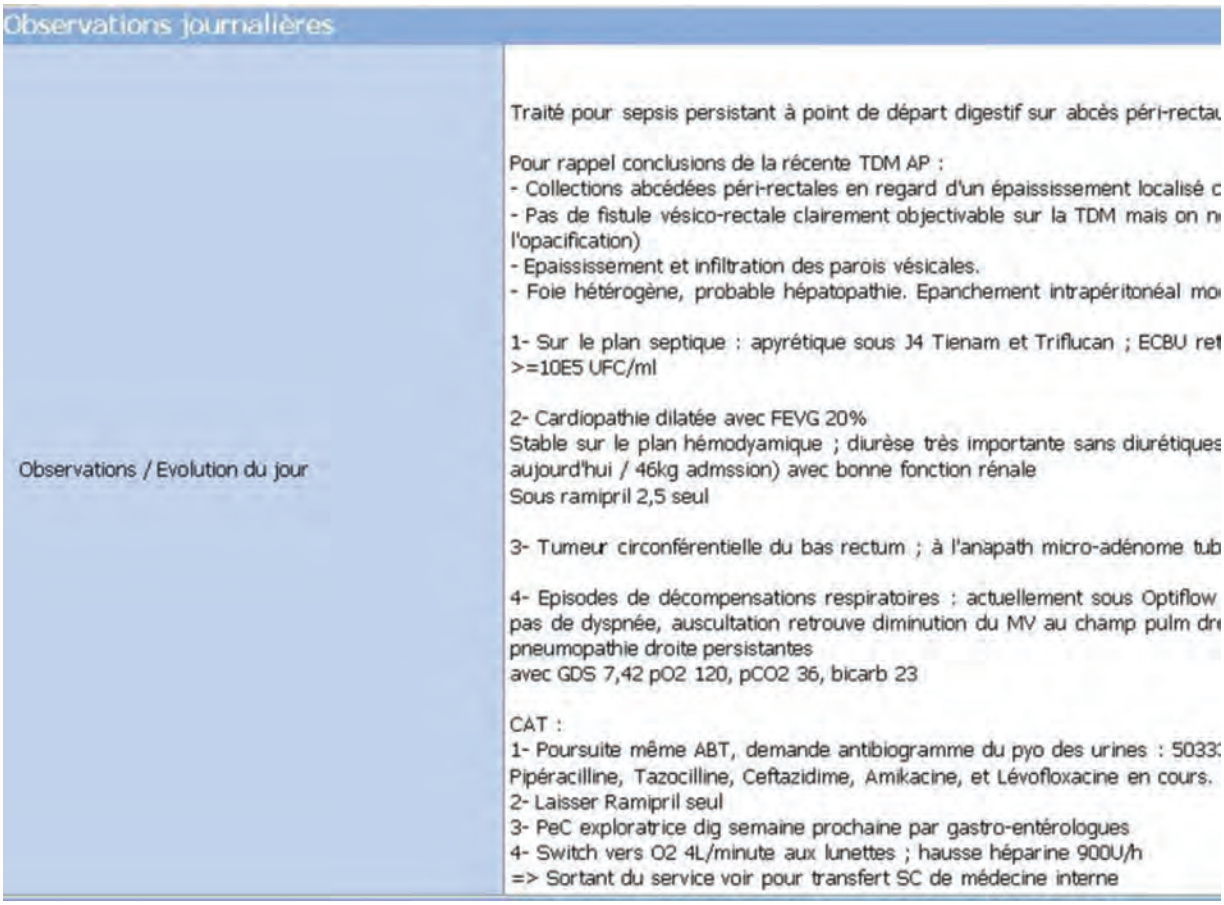


FIG. 368.7 **Feuille d'évolution.**

- la synthèse et transmissions (fig. 368.8) ;

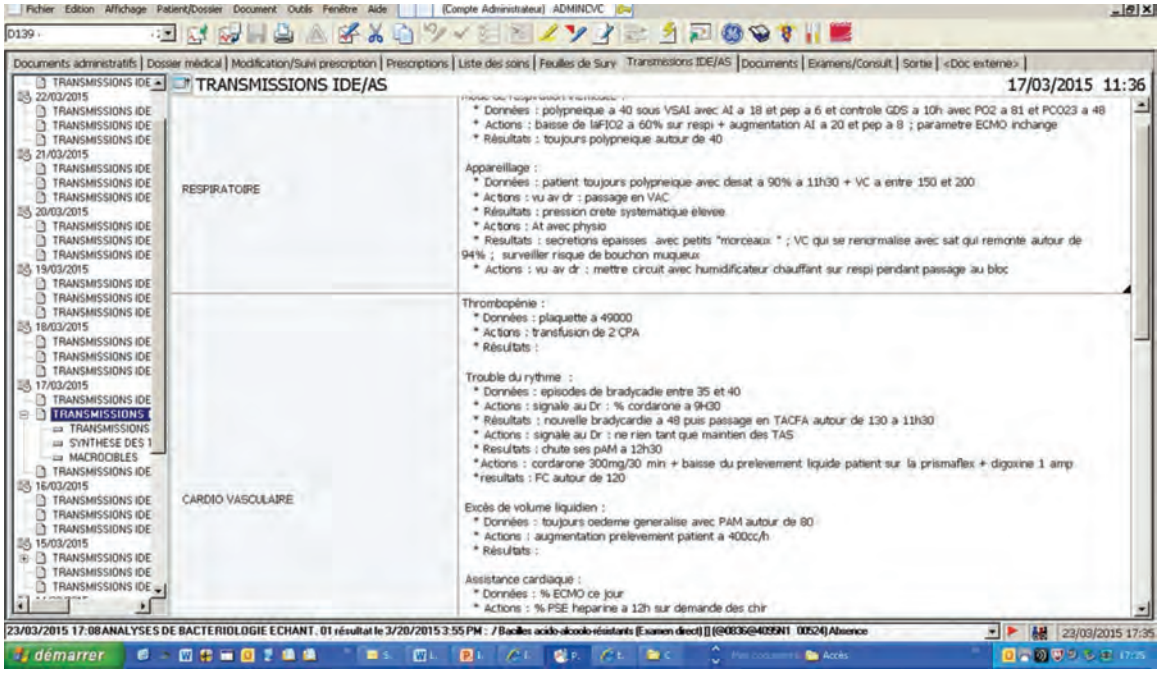


FIG. 368.8 **Transmissions infirmières.**

- les prescriptions médicales (fig. 368.9-11) ;

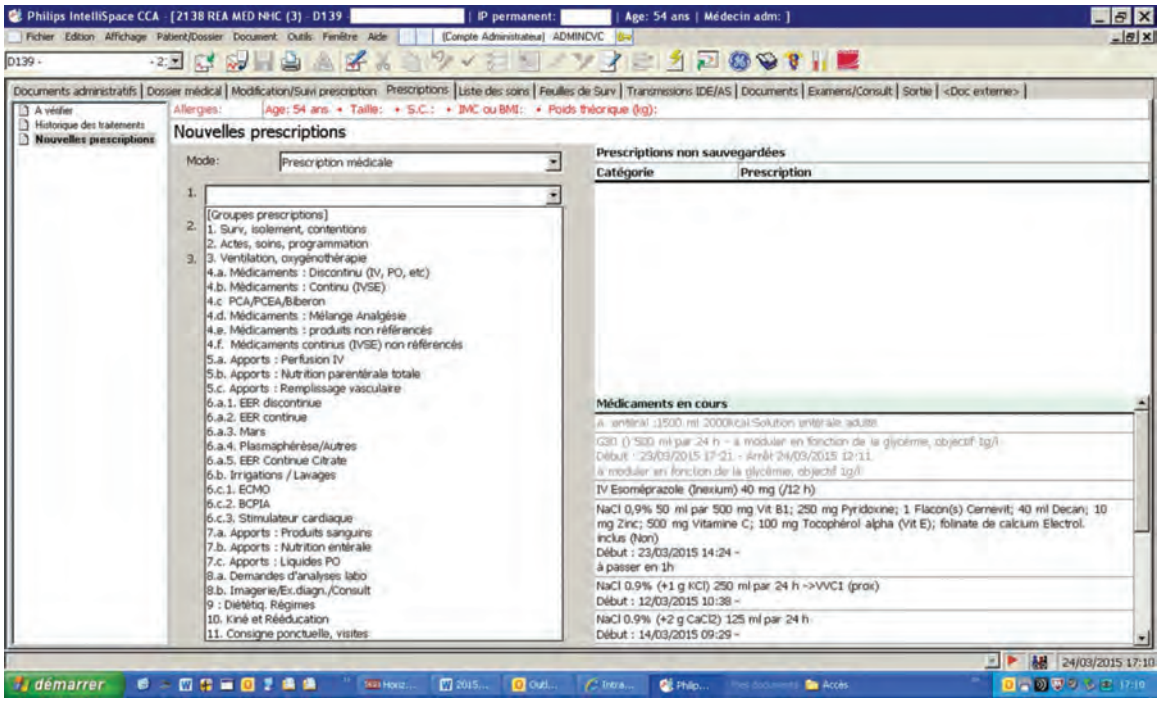


FIG. 368.9 **Prescriptions : traçabilité.**

Une donnée entrée et validée (signature électronique par code) est « gravée dans le marbre » et ne peut plus être effacée. Elle peut être corrigée, mais l'entrée qu'elle corrige sera toujours accessible.

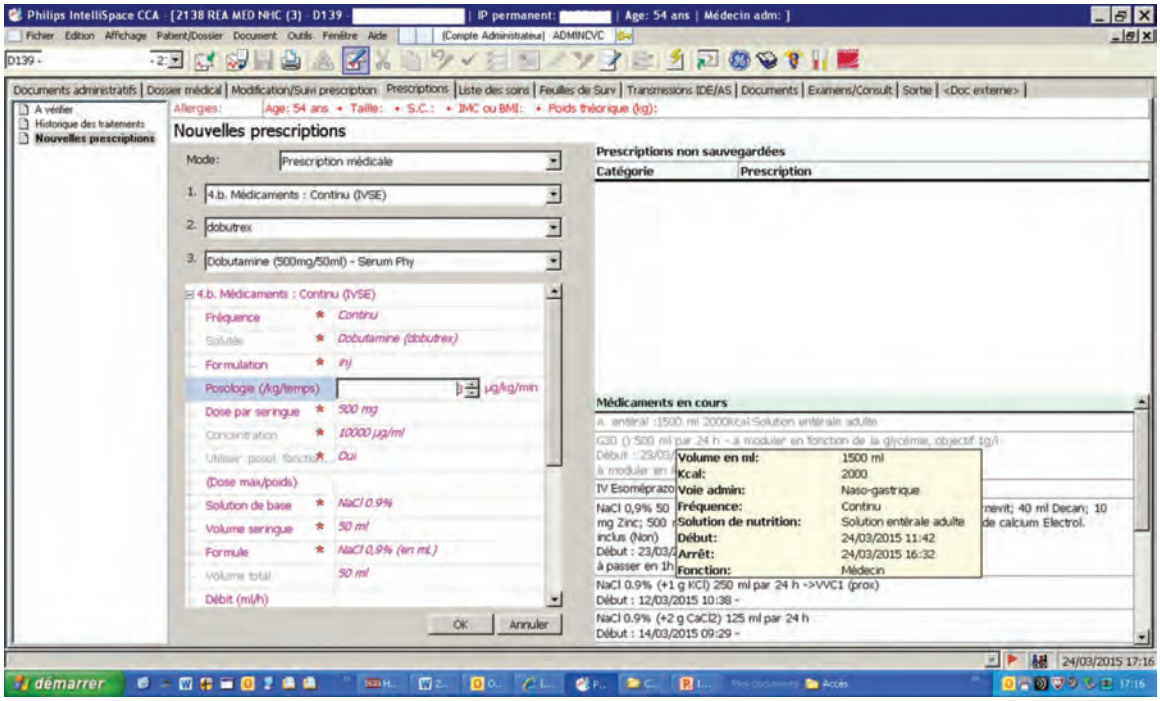


FIG. 368.10 **Prescription d'un pousse-seringue.**

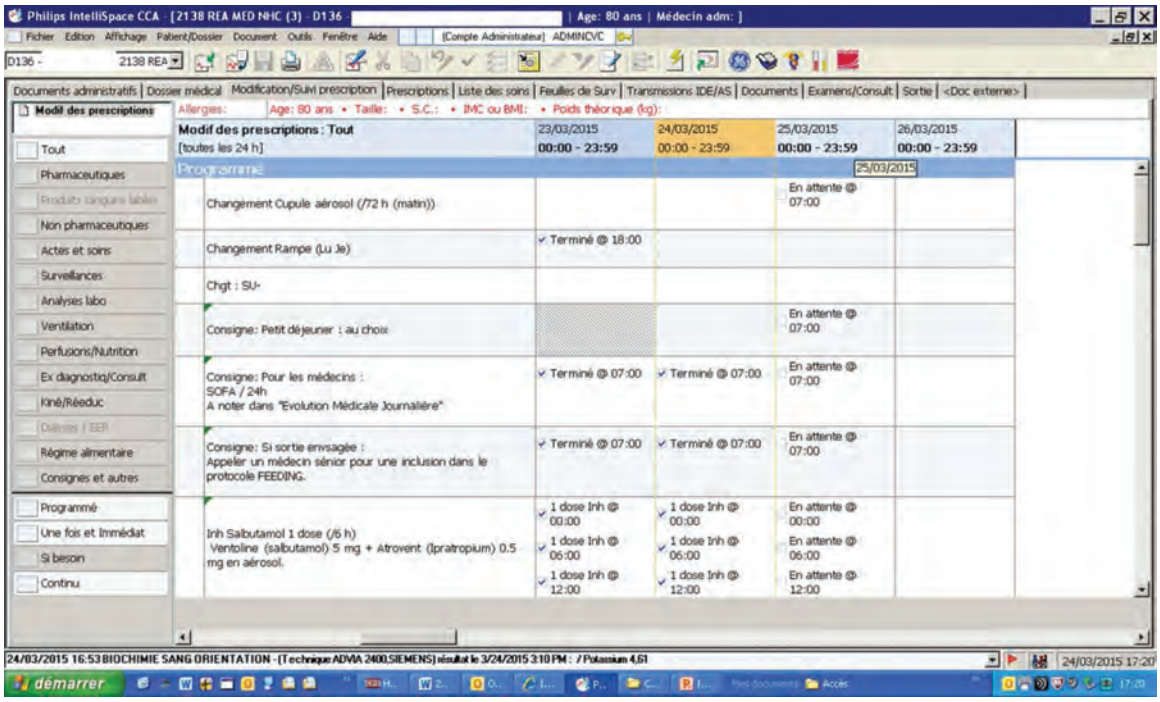


FIG. 368.11 **Feuille de synthèse et de modification de prescriptions.**
Le tableau donne une vue synthétique des actes faits et à faire et donne accès à toute modification nécessaire.

- les résultats des examens complémentaires (liens avec le serveur de résultats biologiques, la bactériologie, le système PACS pour la radiologie) (fig. 368.12) ;

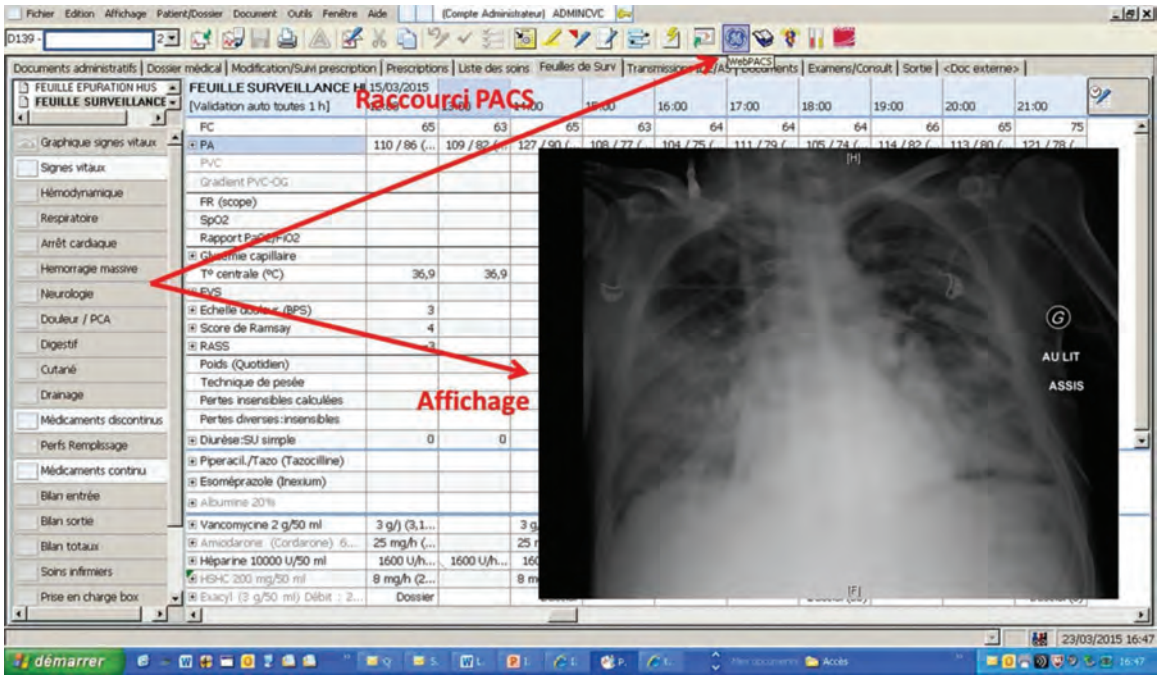


FIG. 368.12 Lien contextuel : accès direct au système PACS.

Certains « boutons » donnent un accès direct à des applications externes : feuilles de laboratoire, dictionnaire Vidal, protocoles du service, outils de formation (conférences de consensus). Dans le cas présent, un clic sur le bouton WebPACS donne un accès direct aux examens radiologiques du patient qui s'affichent en plein écran sur le moniteur dans la chambre de celui-ci, ou à partir de tout autre ordinateur connecté, sous réserve des droits d'accès.

- la transmission des entretiens avec les familles ;
- les décisions de limitation thérapeutique (LATA) ;
- les outils d'activité (indices de gravité, PMSI, points Oméga, CCAM, etc.) ;
- les outils d'évaluation (infections nosocomiales, tableaux de bord, outils d'EPP) ;
- les outils de formation : état de l'art sur les grands thèmes de réanimation ;
- les outils d'information : protocoles de soins et de recherche ;
- les accès à des bases de données (*Vidal* électronique, état de l'écologie bactérienne du service, etc.) ;
- les outils d'aide au diagnostic et à la décision ;
- les outils de gestion des protocoles de recherche (fiches de suivi informatisées spécifiques à chaque protocole) (fig. 368.13) ;

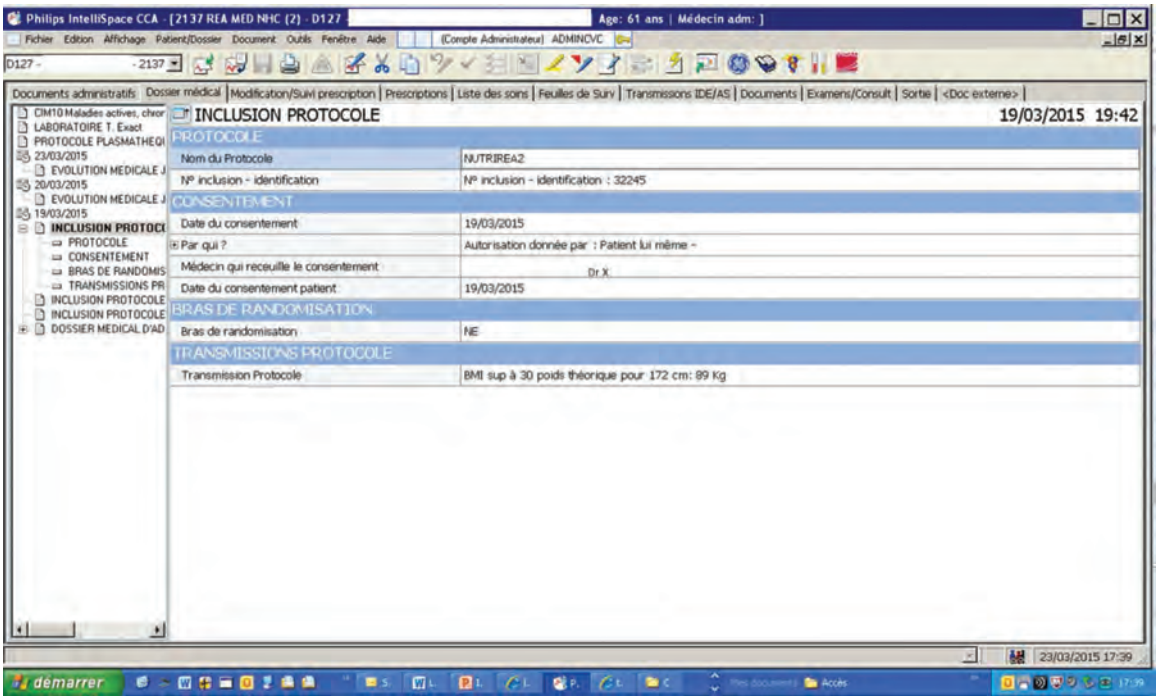


FIG. 368.13 **Fiche d'inclusion d'un protocole de recherche.**

- les outils d'extraction de données dans un objectif de recherche.

Partie paramédicale

La partie paramédicale comprend :

- les renseignements sur l'état du patient à l'admission ;
- l'organisation des soins (fig. 368.14) ;

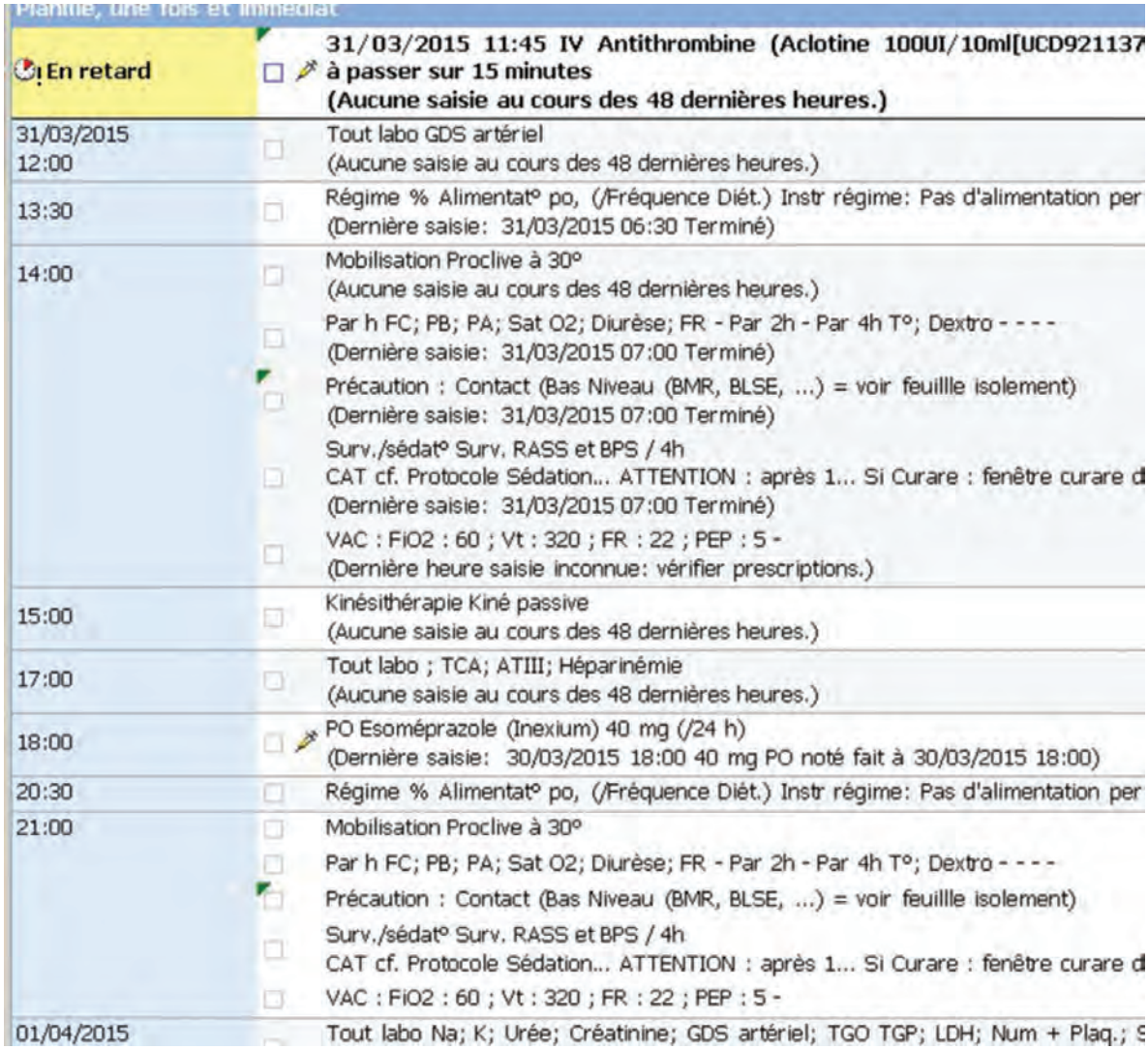


FIG. 368.14 **Plan de soins infirmiers.**

- la démarche de soins ;
- les transmissions ;
- la fiche de liaison ;
- les outils d'évaluation : charge de travail, infections nosocomiales ;
- l'accès aux protocoles de soins du service ;
- l'accès à des programmes de formation ;
- l'accès aux bases de données.

Particularités

Un tel système doit être fiable, la panne n'est pas admise, il doit donc intégrer un système de secours (serveurs en miroir connectés à un réseau ou toute autre solution garantissant la pérennité de l'accès à l'information).

Il doit respecter la confidentialité et n'être accessible qu'aux personnes autorisées (mot de passe d'accès ou carte électronique).

Il doit privilégier le recueil d'une information structurée et de qualité.

Il doit permettre la traçabilité (chaque information saisie est associée à la personne qui l'a validée grâce à un mot de passe qui lui est propre ; une information validée ne peut plus être effacée, elle peut être corrigée, le système conservant la trace de l'information initiale et de l'information finale, ainsi que les dates, heures de saisie et les identifications des personnes ayant validé ces informations).

Il doit être simple à utiliser et à consulter et ergonomique. Ce dossier doit comporter des interfaces (encadré 368.1) et permettre d'importer des données physiologiques (acquisition automatique des paramètres vitaux : TA, Fc, SpO_2, T, etc.) ou des données provenant des appareils médico-techniques (respirateurs, pousse-seringues, etc.), des résultats d'examens complémentaires (biologie, imagerie, microbiologie), des renseignements administratifs mais également d'exporter des données vers les services administratifs (indices d'activité : PMSI, CCAM, etc.), vers la pharmacie (commande de médicaments), vers des bases de données dans un but d'exploitation à des fins de recherche ou vers l'ensemble des services hospitaliers avec production d'un dossier minimal commun.

Un tel système doit intégrer un outil d'archivage permettant l'accès immédiat au dossier (support informatique de grande capacité) tout en autorisant l'impression papier si nécessaire (raisons médico-légales notamment).

Il permet la production de rapports transmis à la sortie du service vers une autre structure hospitalière ou extra-hospitalière.

Il doit être évolutif et capable de s'adapter aux pratiques professionnelles du service et paramétrable facilement par les membres de l'équipe.

Il devrait être le moins coûteux possible ou à défaut proposer un rapport coût/efficience performant.

Le choix d'un logiciel de dossier devra prendre en compte certains objectifs prioritaires :

- qualité et structuration des informations recueillies (confidentialité et traçabilité) ;
- aptitude à évaluer l'état des patients ;
- capacité d'évaluation administrative : activité, coûts et rapports coût/efficience ;
- outil de surveillance : épidémiologie ;
- outil de recherche ;
- outil d'archivage du dossier.

Ce dossier idéal n'existe pas, mais les produits commercialisés s'en approchent de plus en plus.

Enfin, une alternative à moindres frais est représentée par le dossier minimum commun circulant (DMCC), disponible dans certains établissements sous forme d'un document informatique (associant l'identification du patient, les séjours hospitaliers déjà effectués, la (les) lettre(s) de sortie, les données du PMSI, les actes effectués) qui est très rapidement accessible à tout médecin de l'hôpital prenant en charge le patient en cas de nouvelle hospitalisation dans l'établissement.

Conclusion

Le dossier du malade représente un outil essentiel de travail et d'information des médecins et soignants et à ce titre il participe à la qualité des soins. Pour l'établissement, c'est une pièce importante d'évaluation de l'activité ainsi qu'un document qu'il devra produire en cas d'action médico-légale. L'évaluation de la qualité des soins passe par une évaluation de la qualité de la tenue du dossier [6]. Le dossier de réanimation se caractérise par l'extrême richesse et la densité des informations à y intégrer, principalement dans un contexte d'urgence. La possibilité d'acquisition automatique d'un grand nombre de données simultanées et en utilisant des supports différents fait de l'informatique une des techniques les plus appropriées au dossier de réanimation. Un dossier minimal commun immédiatement accessible par voie électronique en cas de réhospitalisation est une initiative intéressante mais encore peu développée.

Les solutions informatiques sont actuellement peu nombreuses, onéreuses et encore en voie de développement. De la capacité des éditeurs de logiciels à proposer des outils d'évaluation, d'archivage et d'aide à la prise en charge fiables, évolutifs et aisément utilisables par les soignants dépendra l'utilisation en routine de ces produits par les services de réanimation.

Références

[1] Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM). *Évaluation de la tenue du dossier du malade, l'évaluation des pratiques professionnelles dans les établissements de santé.* Paris: ANDEM; 1994.

[2] Code de la santé publique. *Code de la famille et de l'aide sociale.* Paris: Dalloz; 1997.

[3] LOI no 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. Journal Officiel n° 54 du 5 mars 2002. http://www.admi.net/jo/20020305/MESX0100092L.html

[4] Décret no 2002-637 du 29 avril 2002 relatif à l'accès aux informations personnelles détenues par les professionnels les établissements de santé en application des articles L. 1111-7 L. 1112-1 du Code de la santé publique. Journal Officiel n°101 du 30 avril 2002. http://www.admi.net/jo/20020430/MESP0221143D.html

[5] Debosker Y. *Le dossier médical dans les établissements de santé.* Paris: Berger-Levrault; 1997.
[6] Leteurtre H., Vandenmersch V., Blondiau M.F. *L'accréditation hospitalière. Gestion et services de soins.* In: 2e ed Paris: Berger-Levrault; 1997.

CHAPITRE 369

Organisation des structures d'urgence en France

A. Beltramini; M. Beaussier; D. Pateron

Introduction

Les structures de médecine d'urgence française assurent la prise en charge des patients depuis le lieu où la détresse se manifeste jusqu'à l'établissement hospitalier adapté. L'organisation de la médecine d'urgence tend à permettre une prise en charge médicalisée tout au long de son parcours de soins y compris en dehors de l'hôpital. Les acteurs de la réponse à l'aide médicale urgente se situent en préhospitalier, avec notamment le SAMU (service d'aide médicale d'urgence – centre 15) et les unités mobiles d'urgence et de réanimation (SMUR) et en milieu hospitalier, avec les services des urgences (SU) et l'ensemble des services qui assurent en aval la prise en charge dans une filière adaptée. Leur existence et leur complémentarité doivent assurer un maillage efficient du territoire.

Constats et enjeux

Fréquentation des SU

Le nombre de passages aux urgences ne cesse de progresser depuis plus de dix ans ; il a doublé en France entre 1995 et 2005 [1, 2]. En 2013, environ 600 SU français ont vu près de 20 millions de patients [3]. Les facteurs de recours aux urgences sont aujourd'hui bien identifiés [2] : des facteurs démographiques avec un allongement de l'espérance de vie et le vieillissement de la population [4], des facteurs socio-économiques – l'hôpital devenant le seul recours pour la population en situation de précarité [5]. L'apparition de nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques disponibles uniquement dans les hôpitaux attire des consultations supplémentaires. Le recul des consultations non programmées en ville limite l'offre de soins en amont des SU et contribue à alimenter la venue des patients au SU.

Le concept de surcharge des services d'urgence s'est développé. Il correspond à une situation où la demande de consultations d'urgence excède la capacité du service à donner des soins de qualité dans un délai raisonnable (moins de 4 h pour les malades non admis et 24 h pour les malades hospitalisés) [6]. Le facteur le plus important de surcharge est en fait lié aux possibilités de départ des malades du SU (aval des urgences), notamment pour les malades devant être hospitalisés. Les délais d'attente pour quitter effectivement le SU peuvent alors être de plusieurs heures ou de plusieurs jours. Le problème de la surcharge des SU a des conséquences sur la qualité des soins prodigués aux patients : augmentation de la morbimortalité ; non-respect de principes éthiques ; risques accrus d'erreurs médicales et d'épuisement professionnel. Plusieurs études ont mis en évidence un lien de causalité entre le taux d'occupation du SU, l'allongement du délai d'attente et l'augmentation de la morbimortalité des patients [6–9].

Appels au SAMU centre 15

À l'instar des SU, les appels d'urgence au centre 15 ont progressivement augmenté ces dernières années. Les 102 SAMU (93 en métropole et 9 en outre-mer) ont reçu 24 000 000 d'appels et ouverts 12 500 000 dossiers de régulation médicale en 2013. Dans 30 % des cas, l'appel se solde par une information et/ou par des conseils donnés par le médecin régulateur, soit des appels « sans caractère d'urgence ». Le défaut de permanence des soins en médecine libérale, la gratuité des appels au centre 15, l'accroissement de la demande de soins en période épidémique contribuent à augmenter l'activité des SAMU.

Typologie hétérogène des besoins de soins en urgence

Un patient de médecine d'urgence peut être défini comme « un patient dont les symptômes sont apparus subitement et sont assez graves pour qu'une personne prudente, possédant un niveau courant de connaissance en santé, soit amenée à croire qu'une visite médicale urgente et/ou non prévue soit nécessaire » [10]. Or, il peut exister un décalage entre le degré d'urgence réel et l'urgence ressentie par les patients.

La circulaire DHOS n° 2003-195 distingue cinq grands types de besoins de soins en structure d'urgence :

- « le besoin de soins immédiats qui engage le pronostic vital et/ou fonctionnel » du patient et qui exige, quels que soient l'endroit ou les circonstances, l'intervention d'un médecin formé à la prise en charge des urgences et la mobilisation immédiate de moyens médicalisés lourds ;
- le besoin de soins urgents, qui appelle la mobilisation immédiate d'un médecin ayant les compétences et les moyens d'intervenir ;
- le besoin de consultations exprimé en urgence, qui appelle dans un délai relativement rapide, mais non immédiat, la présence d'un médecin ;
- le besoin de conseils ressenti comme urgent. Ces demandes sont réorientées vers une consultation programmée et/ou reçoivent des conseils après régulation médicale ;
- le besoin de renseignement : pharmacie de garde… »

Ceci explique en partie l'augmentation des consultations dites « non urgentes » dans les SU. Les consultations « non urgentes » ont des définitions hétérogènes, mais elles peuvent être définies comme la nécessité d'un examen clinique seul, sans recours aux examens complémentaires disponibles (laboratoire, radiologie…) ni à un avis spécialisé urgent. Leur proportion est très variable selon les sites entre 4 % et 90 % de l'activité du SU [11]. Toutefois, le taux d'hospitalisation, loin d'être négligeable, varie de 1,1 % à 3,8 % et le pronostic vital peut être engagé dans 15 % à 20 % des cas [12, 13], ce qui relativise la notion de consultation non urgente et justifie que tout malade se présentant aux SU soit examiné par un médecin avant d'être éventuellement réorienté.

Organisation de la prise en charge préhospitalière des soins non programmés et urgents

Elle est décrite dans la figure 369.1.

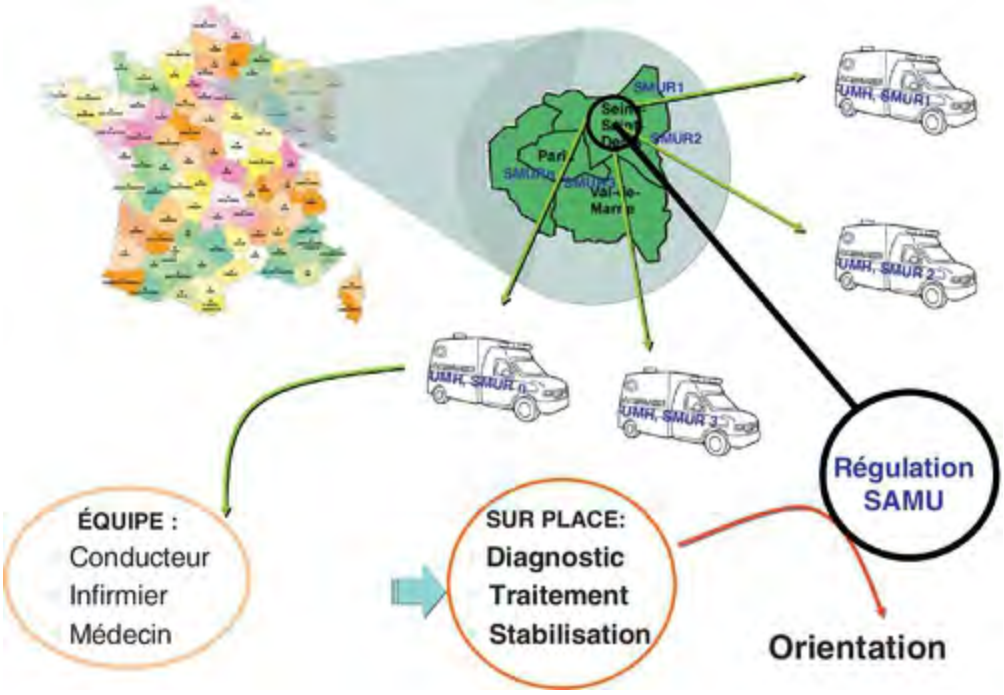


FIG. 369.1 **Organisation de la prise en charge préhospitalière des soins non programmés et urgents**
SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente.
SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation.
UMH : Unité Mobile Hospitalière.

Source : IGN 2012 licence ouverte.

La permanence des soins des médecins libéraux

La permanence des soins de la médecine libérale est définie par « une organisation mise en place par les médecins libéraux afin de répondre par des moyens structurés, adaptés et régulés aux demandes de soins non programmés exprimées par les patients ». Elle concerne les horaires nocturnes (20 h-8 h), les dimanches et jours fériés parfois le samedi après midi. Les demandes de soins non programmés doivent être régulées par des médecins généralistes. Il est recommandé de centraliser les appels et d'intégrer la régulation médicale « libérale » au sein des SAMU centre 15 et ainsi de faciliter les interconnexions entre le médecin libéral et le médecin hospitalier du SAMU.

Les maisons médicales

La création de maisons médicales reflète non seulement la volonté de diminuer la charge des SU, mais aussi l'évolution des pratiques des médecins libéraux. Elles se développent sur l'ensemble du territoire et même parfois au sein des établissements hospitaliers. Les modalités de fonctionnement sont très diverses et dépendant des conditions locales. Elles ont pour but de répondre aux besoins évalués et identifiés de consultations non programmées dites « non urgentes » sur des plages horaires nocturnes et jours fériés. Leur capacité à diminuer le recours au SU n'a pas été démontrée.

Service d'aide médicale d'urgence (SAMU)

Le SAMU a un rôle de pivot dans l'organisation et dans le fonctionnement de l'aide médicale urgente (AMU). L'AMU est une mission de service public assurée par un établissement de santé qui garantit un égal accès à des soins de qualité.

Missions du SAMU [14, 15]

Les missions du SAMU sont multiples. Dans le cadre de l'AMU, le SAMU :

- assure une écoute médicale permanente 24 heures sur 24 tout au long de l'année ;
- détermine et déclenche la réponse la plus adaptée à l'appel dans les délais les plus brefs ;

- s'assure de la disponibilité des moyens d'hospitalisation adaptée au patient ;
- organise, le cas échéant, le transport du patient et son accueil hospitalier ;
- accueille la régulation de la permanence des soins des médecins libéraux ;
- veille à l'admission du patient.

Par ailleurs, le SAMU voit ses missions élargies aux domaines suivants :

- participe à l'élaboration des plans de secours et à la prise en charge des situations sanitaires exceptionnelles dans le cadre de la médecine de catastrophe ;
- assure la couverture préventive médicale lors de grands rassemblements de population ;
- assure l'enseignement et la formation des professionnels de santé aux gestes et soins d'urgence au sein de son centre d'enseignement de soins d'urgence (CESU).

Fonctionnement du SAMU centre 15

Pour assurer l'écoute médicale permanente, le SAMU est doté d'un centre de réception et de régulation des appels (CRRA) dont le numéro national est le 15 depuis 1978. L'appel au centre 15 est gratuit. Chaque appel est initialement pris en charge par une aide à la régulation médicale (ARM) dont la mission est d'identifier le lieu de la détresse, la personne qui appelle et la nature de l'appel. L'ARM transmet ensuite l'appel au médecin régulateur. L'ARM peut hiérarchiser le degré d'urgence de l'appel reçu et transmet en priorité un appel qui lui semble prioritaire. Dans certains SAMU, des protocoles validés par des médecins ont été proposés afin de réduire les délais d'envoi de moyens en cas de détresse vitale comme l'arrêt cardio-respiratoire. Dans ce cadre de protocoles, l'ARM peut engager le SMUR et les secours de proximité en départ réflexe avant la régulation médicale.

Le médecin après régulation doit apporter une réponse adaptée à la demande du patient avec les délais les plus brefs possibles. Après un interrogatoire téléphonique et grâce aux informations que le médecin régulateur obtient de l'appelant, il évalue le degré de gravité et il détermine le besoin de soins à engager en tenant compte de la disponibilité des moyens, des délais d'intervention, du contexte de l'intervention et du niveau technique des effecteurs nécessaires, en s'appuyant éventuellement sur le guide de régulation [16]. Ainsi le médecin régulateur peut décider de (a) l'envoi d'une unité d'urgence et de réanimation (SMUR) en cas de détresse vitale, (b) de l'envoi d'une ambulance ou d'un véhicule de secours et d'assistance aux victimes (VASV) pour orienter le patient vers un SU, (c) l'envoi d'un médecin libéral sur place lorsque ce dispositif existe, (d) d'orienter le patient vers une consultation chez le médecin traitant, ou à la permanence des soins ou vers une maison médicale, (e) de prodiguer un conseil. Lors de situations particulières, le médecin régulateur peut saisir la cellule d'urgence médico-psychologique (CUMP) en cas d'événement collectif à fort impact psychologique, il peut demander le soutien des forces de l'ordre et il déclenche la cellule de crise, effectue les alertes sanitaires (en lien avec la DDASS) et applique les procédures des plans sanitaires.

Lors de l'envoi de moyens, le médecin régulateur assure le suivi de la prise en charge du patient jusqu'à l'établissement de soins adapté à sa pathologie. Il est donc en relation avec les ambulances, les véhicules de secours et d'assistance aux victimes, avec le service départemental d'incendie et de secours (SDIS), avec les équipes SMUR du département (voire des départements limitrophes). La médicalisation de la régulation de l'appel influe directement sur la qualité de la décision, elle optimise la gestion des flux et garantit aux intervenants le recours à une expertise.

Les systèmes téléphoniques, radiophoniques et informatiques des SAMU sont sécurisés et permettent la création de dossiers de régulation médicale mémorisés, l'identification et le suivi des différents intervenants en temps réel, l'horodatage des prises de décision, des départs et arrivées des équipes, l'enregistrement des appels régulés en respectant la confidentialité.

Service mobile d'urgence et de réanimation (SMUR)

Missions [17, 18]

Les SMUR sont rattachés à un établissement hospitalier. Les équipes médicalisées des SMUR facilitent l'accès aux soins immédiats dans des délais raisonnables. Elles sont déclenchées et coordonnées par le SAMU. L'implantation des SMUR est fixée par le schéma régional d'organisation sanitaire (SROS) et dépend donc des conditions locales (haute montagne, mer…) de l'étendue du territoire couvert. Ainsi, l'objectif est que chaque patient soit à 30 minutes d'une structure d'urgence, notamment un SMUR.

Leurs missions sont :

- d'assurer la prise en charge médicale et de réanimation de tout patient dont l'état engage son pronostic vital et/ou fonctionnel en extrahospitalier, en permanence et en tous lieux : transports primaires. Au terme du bilan médicalisé effectué sur place, une décision d'orientation adaptée est prise en lien avec le

régulateur du SAMU. Cette orientation peut se faire vers un service de réanimation adapté, dans le cadre d'une filière spécifique (salle de coronarographie, unité de soins intensifs neurovasculaires, centre de traumatologie…), vers un SU, ou dans certains cas le malade peut être laissé sur place ;
- d'assurer les transferts dits secondaires entre deux établissements si le patient nécessite des soins médicaux pendant le transport ;
- de participer à la mise en œuvre des plans rouges, ORSEC, de prévention de risques majeurs… ;
- de participer à la couverture médicale préventive des grands rassemblements de population ;
- de participer à la formation aux gestes d'urgence des personnels médicaux et paramédicaux ;
- d'avoir une démarche qualité et d'évaluation des pratiques.

Fonctionnement

Une équipe SMUR se compose d'un médecin urgentiste, d'une infirmière diplômée d'état ou d'une infirmière anesthésiste diplômée d'état dont la formation répond aux exigences du référentiel de compétence en médecine d'urgence et d'un conducteur (ambulancier diplômé d'état…).

Les SMUR sont équipés de vecteurs terrestres (véhicule de liaison et/ou ambulance de réanimation…), aériens (HéliSMUR, avion SMUR…) ou maritimes en fonction des contraintes locales. Le matériel médical des SMUR fait l'objet d'une réglementation (arrêté ministériel du 28 août 2009). L'informatisation des dossiers médicaux est recommandée. Les différents horaires d'une intervention SMUR doivent être relevés soit par contact téléphonique au centre 15 soit par l'intermédiaire d'un réseau radionumérique ANTARES.

Les effectifs des équipes dépendent du volume d'interventions préhospitalières et hospitalières annuel.

En 2007, le nombre d'interventions s'élevait à 701 874, dont 559 281 sorties primaires (543 384 terrestres, 15 897 aériennes) et 125 986 transferts secondaires [19].

Organisation de la prise en charge hospitalière des soins non programmés en urgence

Service des urgences

Les structures autorisées à l'activité de médecine d'urgence doivent répondre à un cadre réglementaire [20–22] et leur implantation est déterminée par l'agence régionale de santé (ARS), selon le SROS. Il existe environ 600 SU habilités par les ARS en France.

Dispositions réglementaires

Pour exercer l'activité d'urgence qui est délivrée par l'ARS, l'établissement de santé doit satisfaire aux conditions suivantes :
- disposer de lits d'hospitalisation complète en médecine ;
- disposer d'un plateau technique de chirurgie, d'imagerie médicale et d'analyse de biologie médicale soit en son sein soit par convention avec un autre établissement de santé.

Missions des SU

Les missions des SU sont :
- d'accueillir en permanence toute personne qui se présente en situation d'urgence ou qui est adressée notamment par le médecin traitant ou le SAMU ;
- d'assurer la prise en charge diagnostique et thérapeutique du patient ;
- d'assurer son suivi, sa surveillance jusqu'à son orientation. Le SU organise les éventuels transferts ou son retour au domicile, il coordonne la prise en charge entre le SU et les autres structures de soins et il transmet les informations utiles à la continuité des soins.

Organisation des SU

La prise en charge des malades est décrite dans la figure 369.2.

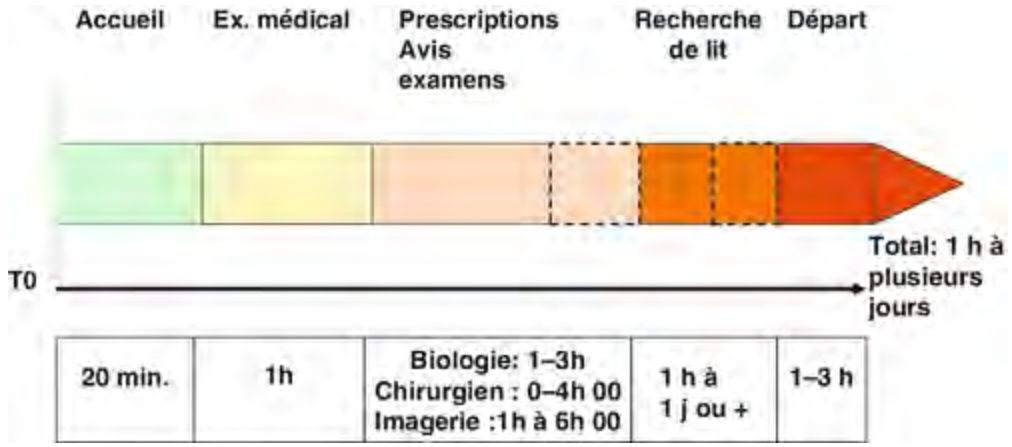


FIG. 369.2 **Répartition du temps de passage consacré à chaque étape de la prise en charge dans un service des urgences.**

Locaux

La structure d'urgence comporte obligatoirement une salle d'accueil préservant la confidentialité, un espace d'examen et de soins, au moins une salle d'accueil des urgences vitales (SAUV) et une unité d'hospitalisation de courte durée d'au moins deux lits. Le rôle de l'architecture des services est essentiel. Ces locaux doivent être fonctionnels, favoriser l'efficacité et la rapidité de la prise en charge, répondre aux besoins de technicité et de sécurité, dans un cadre agréable. Les zones d'accueil, de tri, debout et couché, du circuit court, du circuit long, de SAUV, la salle d'attente, soit d'installation en box, soit de résultats d'examens, où la surveillance des patients peut toujours être assurée, quelle que soit l'étape de la prise en charge, doivent être bien définies et délimitées. La création de zones de surveillance dédiées après l'examen initial des patients semble efficace pour éviter l'attente des examens ou des retours d'examens dans les box ou le couloir des services [23].

Accueil

Infirmière organisatrice de l'accueil (IOA) et médecin organisateur de l'accueil (MOA)

L'accueil des patients est assuré par une IOA qui effectue le tri des patients par niveaux de gravité et hiérarchise l'accès à l'évaluation médicale. Bien que la présence d'une IOA soit une recommandation professionnelle, elle ne fait pas partie des obligations légales contenues dans les derniers décrets. Sa présence 24 heures/24 est considérée comme une nécessité par la profession. Plusieurs études démontrent que l'IOA améliore la fluidité, la sécurité et la qualité de la prise en charge [24, 25]. La formation initiale des infirmières pour ce poste est nécessaire.

Le deuxième rôle majeur de l'IOA est d'initier la prise en charge thérapeutique de certains symptômes fréquents, faciles à déceler comme la douleur, l'immobilisation des traumatisés et l'éventuelle prescription anticipée de radiographie dans le cadre de protocoles de service infirmiers validés avec le recours possible permanent au médecin.

Lors de pics d'affluence, certains services ont mis en place un triage médical dès l'accueil effectué par un médecin organisateur de l'accueil (MOA). Bien que les études évaluant l'apport d'un triage médical *versus* celui d'un triage infirmier soient hétérogènes, le MOA peut constituer une valeur ajoutée si son activité est complémentaire et non redondante avec celle de l'IOA. Il doit participer au tri en tant que référent permanent, à l'orientation rapide du malade vers la radiographie et à la prise en charge de certains malades. Son intervention dès l'accueil augmente la satisfaction des patients, limite les patients partis sans être vus, réduit le temps d'attente aux urgences pour les patients ne présentant pas de pathologies complexes et/ou ne nécessitant pas d'examens complémentaires et améliore l'orientation des patients [26]. Toutefois le médecin dédié au tri, doit posséder un haut niveau de formation et d'expérience clinique [27].

Médecin coordinateur de flux

Lorsque l'activité du SU le justifie, un médecin coordinateur de flux peut être mis en place. Il a pour rôle de fluidifier le parcours du patient, en anticipant ses besoins et coordonnant ses soins. Il est l'interlocuteur unique des médecins et/ou administrateurs des autres services. Le profil de poste doit être précis. Ses capacités d'adaptation, son expertise d'urgentiste senior et ses qualités managériales sont indispensables.

Activité de soins

Filière rapide de prise en charge

La création d'un circuit de prise en charge rapide a été validée et est efficace pour améliorer le flux aux urgences [25, 26]. Cette zone de soins doit être adaptée pour les malades ne présentant aucun risque vital immédiat et n'ayant besoin d'aucun examen complémentaire nécessitant plus d'une heure d'attente (en pratique radiographie standard uniquement). Le concept de circuit court, filières rapides, s'inspire d'un outil de gestion des fluides qui permet d'améliorer la prise en charge des patients dans un SU en diminuant le nombre de patients présents à un instant T dans le service. Les études ont montré que la fluidité globale du service s'améliorait profitant ainsi à l'ensemble des patients. La mise en place de cette filière rapide de prise en charge, pour être efficace, nécessite la présence d'un(e) infirmier(ère) et d'un médecin expérimenté spécifiquement dédié à ce poste et donc de moyens humains spécifiques. Cette filière est particulièrement efficace pour la traumatologie courante et la pédiatrie [25]. La mise en place d'un circuit court nécessite au préalable d'avoir étudié la typologie des malades consultant dans son SU et la variation des flux en fonction des horaires du nycthémère. Les critères d'entrée des patients dans ce circuit court doivent être rédigés. L'emplacement du circuit court doit être défini et délimité géographiquement au sein du service. Il est conseillé de le placer stratégiquement proche à la fois des box d'examens de la zone d'accueil et de la zone de radiographie standard.

La salle d'accueil des urgences vitales (SAUV)

La SAUV est un lieu spécifique d'accueil des patients en situation de détresse vitale existante ou potentielle au sein des urgences. Elle ne correspond ni à un lit d'hospitalisation ni à un lit de réanimation. L'équipement de la SAUV doit comporter tout le matériel nécessaire à une réanimation cardio-pulmonaire, des médicaments… [28]. Le personnel mobilisable dans la SAUV est au moins un médecin, un(e) infirmier(ère) et un(e) aide-soignant(e). La filière de soins pour les malades pris en charge en SAUV implique une collaboration étroite avec les réanimateurs pour venir renforcer la SAUV à la demande des urgentistes et assurer une continuité de prise en charge lors de l'admission en réanimation. Au CHU Saint-Antoine, sur douze années, le pourcentage de malades admis en réanimation a été de 27,6 % par le SU, de 37,3 % par le SAMU et de 35,1 % par transfert.

Les examens complémentaires

Les délais d'obtention des examens complémentaires pour les malades des urgences influent fortement sur le délai de passage aux urgences. La structure d'urgence doit posséder un laboratoire d'analyse soit localement soit délégué par convention. Pour certains examens biologiques courants, l'intérêt de la biologie délocalisée aux urgences est démontré [29, 30]. La mise en place d'un laboratoire délocalisé aux urgences nécessite une concertation entre un médecin biologiste référent, les médecins urgentistes, le laboratoire assurant la fourniture, l'entretien et la maintenance de l'appareil. Une formation initiale du personnel est nécessaire avant son utilisation [30, 31].

L'installation d'un poste de radiologie dédié aux urgences est recommandée. Un décret prévoit l'installation d'un scanner « dédié principalement aux passages aux urgences » pour les SU accueillant 40 000 patients et plus [32]. Enfin, le développement de l'échographie en médecine d'urgence constitue une avancée importante pour réduire les délais diagnostiques et/ou du début du traitement et améliorer la qualité de la prise en charge. Cette mesure nécessite une formation médicale et un investissement initial dans l'appareil d'échographie adapté aux SU. De nombreuses études confirment sa faisabilité, sa performance diagnostique si le médecin urgentiste est formé [33, 34].

Orientation des patients

Après la démarche diagnostique et thérapeutique, le médecin du SU oriente le patient en proposant : une hospitalisation, un transfert vers un autre établissement, une réorientation vers une consultation programmée ou un retour au domicile.

Unité d'hospitalisation de courte durée (UHCD)

Une UHCD est obligatoire par tranche de 10 000 passages annuels aux urgences. Son fonctionnement est encadré par une charte et a pour vocation de permettre une observation du patient avant un diagnostic définitif et avant son orientation. L'UHCD est une unité de surveillance adaptée aux patients dont l'orientation est prévue dans les 24 heures (retour au domicile prévu dans les 24 h, surveillance nécessaire avant l'orientation du patient, en attente de lit d'hospitalisation) [20–22].

Services d'hospitalisation spécialisés

Le malade doit être orienté vers le service le plus adapté soit de l'établissement ou par transfert. Les SU sont confrontés parfois à des difficultés pour obtenir une place disponible dans les lits d'hospitalisation, notamment lorsqu'il ne s'agit pas d'une monopathologie, cas fréquent chez le sujet âgé notamment en période d'épidémie hivernale. Cette situation est la source la plus importante de surcharge des SU. La surcharge du SU est directement liée au taux d'occupation des lits de l'hôpital concerné. L'attente d'un lit d'hospitalisation augmente significativement les délais d'attente aux urgences [26]. Afin de soulager le médecin de cette tâche, différentes mesures ont été testées : agent administratif, recensement des lits vacants informatisé, procédure et recours à l'administrateur de garde [35–37]. La gestion des lits au sein de l'établissement (*bed management* des Anglo-Saxons), a montré son efficacité [35]. La mesure la plus efficace reste la concertation, l'implication des spécialistes dans la prise en charge des patients des urgences et la rédaction de procédures entre les urgentistes et les services d'aval. La commission des admissions et des consultations non programmées a pour objectifs de prévoir la contribution de chaque service, de garantir que l'activité programmée de l'hôpital tienne compte des capacités à réserver des lits pour le SU, de valider les fermetures temporaires de lits, de valider et d'évaluer les procédures d'hospitalisation.

Chirurgie ambulatoire

Le développement de la chirurgie ambulatoire peut constituer une réponse à un certain nombre de situations en évitant une hospitalisation classique et en répondant mieux aux besoins des malades. Les objectifs de développement de cette prise en charge, représentant actuellement 42 % de l'activité chirurgicale globale, sont importants. Il est prévu que l'ambulatoire devienne le mode de prise en charge majoritaire des séjours chirurgicaux avec un objectif d'environ 65 % de l'activité chirurgicale à l'horizon 2018 [38].

Ceci va nécessiter l'élargissement des indications avec notamment la prise en charge de certaines urgences, ce qui est particulièrement intéressant pour la petite traumatologie des extrémités. La prise en charge peut être par admission directe ou bien par reconvocation le lendemain, en fonction du degré d'urgence et des disponibilités de l'unité ambulatoire. Cette prise en charge des urgences chirurgicales peut s'étendre avec succès à d'autres interventions, telles que l'appendicectomie, avec le développement d'indicateurs d'éligibilité permettant d'inscrire le patient dans cette filière de prise en charge le plus vite possible après son admission. L'individualisation et la création d'un circuit court de prise en charge autour d'une spécialité chirurgicale (distinct de l'hôpital de jour) permettent de réguler le flux de patients à opérer et de réduire la durée de séjour au strict minimum. L'évolution des techniques de chirurgie mini-invasive ainsi que les progrès réalisés dans la prise en charge anesthésique permettent de réaliser des actes de plus en plus lourds en ambulatoire dans des conditions parfaites de sécurité et avec une grande qualité pour les patients. La définition de critères d'admission stricts et la rédaction de procédures de sortie écrites, validées et connues de tous sont indispensables pour garantir la qualité de cette prise en charge (HAS) [39].

Sortie de l'hôpital

Il est indispensable que la sortie du patient soit organisée par le SU. Le développement des réseaux d'aval extrahospitalier est essentiel. L'orientation du patient vers le médecin traitant implique que toutes les informations utiles lui soient transmises par le médecin des urgences.

Informatisation

L'informatisation des SU permet de répondre aux exigences de sécurisation, de traçabilité de la prise en charge, d'aide à la veille sanitaire et de mise en place de sentinelles informatiques. Le dossier médical unique informatisé améliore le niveau de sécurisation des soins du patient ; la prescription informatisée comporte plusieurs niveaux de vérification et de sécurité. Les systèmes informatiques permettent l'horodatage de différentes phases du parcours et de visualiser les indicateurs de surcharge. Enfin, il peut être un outil précieux de gestion des lits d'aval [26].

Indicateurs qualité

Critères d'évaluation : différents critères permettent de décrire l'activité et la fluidité des urgences. Pour décrire l'activité du SU, il s'agit en particulier du nombre de passages, le nombre d'hospitalisations, du nombre d'hospitalisations dans l'UHCD, dans les services de l'établissement et des transferts, et leur cause. Pour décrire la fluidité, il s'agit du temps de passage total, du temps d'attente avant le premier contact médical, le taux d'occupation du service, le taux d'occupation de l'UHCD. Ces paramètres ont été développés dans un guide d'évaluation publié par la SFMU [40].

Pour décrire l'activité d'un SAMU, il s'agit du nombre d'appels, du nombre de régulations médicalisées et de la typologie des réponses. Le temps de décroché est un critère majeur de qualité.

Prise en charge spécifique des soins non programmés urgents

Prise en charge des urgences pédiatriques

En préhospitalier, la prise en charge initiale et le transport médicalisé de nouveau-nés, nourrissons et enfants en détresse vitale réelle ou potentielle, sont assurés par des équipes spécialisées appelées SMUR pédiatriques. Ils participent aussi à l'assistance anténatale en maternité en cas de naissance prématurée. Les SMUR pédiatriques sont rattachés au SAMU du département concerné. La régulation médicale est la compétence du médecin régulateur du SAMU, mais elle peut être déléguée par convention aux médecins du SMUR pédiatrique [41]. Tous les départements ne possèdent pas de SMUR pédiatrique ; le secteur d'intervention des équipes existantes est vaste. Lorsqu'aucun SMUR pédiatrique n'est disponible, les interventions sont réalisées par les SMUR polyvalents.

La prise en charge hospitalière des urgences pédiatriques s'effectue soit dans une structure des urgences polyvalentes en collaboration avec une structure pédiatrique détachée soit au sein d'urgences pédiatriques individualisées si l'activité le justifie.

La prise en charge des femmes enceintes en urgence

Le plan de périnatalité de 1994 (complété en 2004) a permis de préciser l'organisation des soins délivrés aux femmes enceintes et aux nouveau-nés. La prise en charge en urgence des femmes enceintes requiert une compétence spécifique en obstétrique. Elle s'effectue dans des structures habituellement indépendantes des SU.

La prise en charge des urgences psychiatriques

Les structures d'urgence hospitalière doivent accueillir les patients nécessitant une prise en charge psychiatrique non programmée. La prise en charge doit être coordonnée entre le médecin urgentiste et le psychiatre. Après avoir éliminé une pathologie somatique, la prise en charge diagnostique, thérapeutique et l'orientation s'effectuent par les équipes de psychiatrie dans des locaux adaptés. Si l'activité le justifie, l'établissement de santé dispose d'un centre intersectoriel d'accueil et de crise (CAC). Le CAC fonctionne avec une équipe pluridisciplinaire (psychiatres, psychologues, infirmier(ère)s, aides-soignant(e)s, assistantes sociales…) 24 heures sur 24. Le CAC est une zone de surveillance des patients en situation de crise psychologique de très courte durée (72 h), qui permet de réduire les hospitalisations sous contraintes inadéquates.

La prise en charge des urgences gériatriques

Les patients âgés ou très âgés souvent polypathologiques représentent une population fragile où les décompensations aiguës sont fréquentes. La spécificité de la prise en charge de ces patients nécessite des compétences gériatriques. L'intervention précoce d'un gériatre ou d'un membre de l'équipe mobile gériatrique aux urgences est indispensable afin de favoriser les admissions rapides en service de court séjour gériatrique.

Conclusion

La médecine d'urgence est une activité hospitalière et récemment universitaire qui s'est organisée ses vingt dernières années et dont la structuration reste à poursuivre pour répondre à ses missions. Elle doit répondre à un double objectif : assurer une prise en charge de qualité de chaque malade et intégrer cette prise en charge dans une gestion de flux de malades visant à prioriser les urgences les plus graves et assurer des délais raisonnables pour l'ensemble des malades. Les patients pris en charge par les structures d'urgence s'inscrivent dans un parcours de soins et le fonctionnement de ces structures dépend de leur organisation propre et de nombreuses collaborations avec les autres services et le plateau technique des établissements hospitaliers auxquels elles appartiennent.

Références

[1] Caillère N., Caserio-Schönemann C., Fournet N., et al. *Surveillance des urgences – Réseau OSCOUR (Organisation de la surveillance coordonnée des urgences) Résultats nationaux 2004/2011.* In: Saint-

Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011:12. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8308 (Dernière connexion le 27 juin 2014).
[2] Moskop J.C., Sklar D.P., Geiderman J.M., et al. Emergency department crowding, part 1- Concept, causes, and moral consequences. *Ann Emerg Med.* 2009;53:605–611.
[3] Vuagnat Albert, Les urgences hospitalières. Qu'en sait-on ? DREES Le panorama des établissements de santé — édition 2013 http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/panorama2013_dossier01.pdf (Dernière connexion le 12 février 2015).
[4] KawanoT Nishiyama K., Anan H., et al. Direct relationship between aging and overcrowding in the ED, and a calculation formula for demand projection : a cross-sectional study. *Emerg Med J.* 2014;31:19–23.
[5] IGAS- RAPPORT n° 2013-024R. Evaluation de la première année de mise en œuvre du plan pluriannuel contre la pauvreté et pour l'inclusion sociale. www.igas.gouv.fr. (Dernière connexion mai 2014).
[6] Asplin B.R., Rhodes K.V., Flottemesch T.J., et al. Is the emergency department crowding? A multicenter derivation and evaluation of an emergency department crowding scale (EDCS). *Acad Emerg Med.* 2004;11:484–485.
[7] Singer A.J., HC Jr. Thode, Viccelio P., et al. The association between length of emergency department boarding and mortality. *Acad Emerg Med.* 2011;18:1324–1329.
[8] Guttmann A., Schull M.J., Vermeulen M.J., et al. Association between waiting times and short term mortality and hospital admission after departure from emergency department : population based cohort study from Ontario. *Canada. BMJ.* 2011;342:2983.
[9] Richardson D.R. Increase in patient mortality at 10 days associated with emergency department overcrowding. *Med J Aust.* 2006;184:213–216.
[10] American College of Emergency Physicians. « Definition of an emergency service». *Annals of Emergency Medicine.* 1994;23:1397.
[11] Durand A.C., Gentile S., Devictor B., et al. ED patients: How non urgent are they? Systematic review of the emergency medicine literature. *Ann Emerg Med.* 2011;29:333–345.
[12] Lowe R.A., Bindman A.B., Ulrich S.K., et al. Refusing care to emergency department of patients: evaluation of published triage guidelines. *Ann Emerg Med.* 1994;23:286–293.
[13] Baubeau D., Deville A., Joubert M., et al. *Les passages aux urgences de 1990 à 1998 : une demande croissante de soins non programmés. DREES, Etudes et résultats.* 2000 Juillet (72).
[14] Décret n° 87-1005 du 16 décembre 1987 relatif à l'organisation et aux missions du SAMU. http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000522005 (Dernière connexion le 5 février 2015).
[15] Circulaire DHOS/01 n0 2004-151 du 29 mars 2004 relative aux rôles des SAMU, des SDIS et des ambulanciers dans l'aide médicale urgente. http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2004/04-16/a0161215.htm (Dernière connexion le 5 février 2015).
[16] SAMU de France- Société française de médecine d'urgence. Conférence d'expert « réception et régulation des appels pour les urgences médicales en dehors de l'hôpital ». 2006. http://www.sfmu.org/documents/consensus/CE_regul-medicale_court.pdf (Dernière connexion le 5 février 2015).
[17] Décret 97-615 du 30 mai 1997 relatif à l'accueil et au traitement des urgences dans les établissements de santé ainsi qu'à certaines modalités de préparation des schémas d'organisation sanitaire et modifiant le code de la santé publique. http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000749449 (Dernière connexion le 5 février 2015).
[18] Société français de médecine d'urgence. « *SMUR référentiel et guide d'évaluation SFMU* ». 2013. http://www.sfmu.org/documents/File/referentielsSFMU/Referentiel_Smur_2013.pdf (Dernière connexion le 5 février 2015).
[19] Institut nationale de la statistique et des études économiques. Activité des SMUR en 2007. http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=19&ref_id=SANOP112 (dernière connexion le 5 février 2015). Tu peux m'appeler au 0171970056.
[20] Décret no 95-648 du 9 mai 1995 relatif aux conditions techniques de fonctionnement auxquelles doivent satisfaire les établissements de santé pour être autorisés à mettre en œuvre l'activité de soins accueil et traitement des urgences et modifiant le code de la santé publique. http://www.hosmat.eu/decrets/d95-648.htm (Dernier accès le 23 décembre 2013)
[21] Circulaire n°195/DHOS/01/2003 du 16 avril 2003 relative à la prise en charge des urgences. http://www.atih.sante.fr/openfile.php?id=922 (Dernier accès le 5février 2015).

[22] Décrets n° 2006-576 et n° 2006-577 du 22 mai 2006 relatif à la médecine d'urgence et modifiant le code de la santé publique. http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000006053734 (Dernière connexion le 5 février 2015).
[23] Bleichner G., Braun F., Burnouf J.M., et al. Architecture des services d'urgence. *Recommandations de la Société Française de Médecine d'Urgence.* 2004.
[24] Rowe B.H., Villa-Roel C., Guo X., et al. The role of triage nurse ordering on mitigating overcrowding in emergency departments : a systematic review. *Acad Emerg Med.* 2011;18:1349–1357.
[25] Oredsson S., Jonsson H., Rognes J., et al. A systematic review of triage related interventions to improve patient flow in emergency departments. *Scan J trauma Res Emerg Med.* 2011;19:43.
[26] Le Spegagne D., Cauterman M. *«Les temps d'attentes aux urgences». Mission nationale d'expertise et d'audit hospitaliers.* Mai 2005 Rapport de fin mission.
[27] Choi Y.F., Wong T.W., Lau C.C. Triage rapid initial assessment by doctor (TRIAD) improves waiting time and processing time of the emergency department. *Emerg Med J.* 2006;23:262–265.
[28] Conférence d'expert de la Société française d'anesthésie et de réanimation. *Recommandation concernant la mise en place, la gestion, l'utilisation et l'évaluation d'une Salle d'accueil des urgences vitales.* 2002. http://www.sfar.org/_docs/articles/253-sauv_cexp.pdf (dernière connexion le 5 février 2015).
[29] Lee-Lewandrowski E., Nichols J., Van Cott E., et al. Implementation of a rapid whole blood D-Dimer test in the emergency department of an urban academic medical center. *Am J Clin Pathol.* 2009;132:326–331.
[30] Singer A.J., Viccelio P., Thode H.C., et al. Introduction of a stat laboratory reduces emergency department length of stay. *Acad Emerg Med.* 2008;15:324–328.
[31] Lauweryns J., Billen P., Desruelles D., et al. La biologie délocalisée : faisabilité et gain de temps au service des urgences. *JEUR.* 2007;3:64.
[32] Circulaire DHOS/SDO/O4 n° 2002-250 du 24 avril 2002 relative aux recommandations pour le développement de l'imagerie en coupe par scanner et IRM. http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-19/a0191976.htm (dernière connexion le 5 février 2015)
[33] Arques S., Roux E., Sbragia P., et al. Usefulness of bedside tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide (BNP) in differentiating congestive heart failure from noncardiac cause of acute dyspnea in elderly patients with a normal left ventricular ejection fraction and permanent nonvalvular atrial fibrillation: insights from a prospective, monocenter study. *J Ultrasound Med.* 2012;31:823–826.
[34] Secko M.A., Lazar J.M., Salciccioli L.A., et al. Can junior emergency physicians use E-point septal separation to accurately estimate left ventricular function in acutely dyspneic patients? *Acad Emerg Med.* 2002;9:186–193.
[35] Howell E., Bessman E., Kravet S., et al. Active bed management by hospitalists and emergency department throuput. *Ann Intern Med.* 2008;149:804–811.
[36] Barrett L., Ford S., Ward-Smith P. A bed management strategy for overcrowding in the emergency department. *Nurs Econ.* 2012;30:82–85.
[37] Schuur J.D., Venkatesh A.K. The growing role of emergency departments in hospital admissions. *N Engl J Med.* 2012;367:391–393.
[38] *Rapport IGAS/IGF sur le développement de la chirurgie ambulatoire.* 2014. consultable sur http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article431 (dernière connexion le 23 février 2015).
[39] Wagener S., Beaussier M. The organizational model of outpatient care. *Rev Infirm.* 2014;202:16–18.
[40] Société français de médecine d'urgence. *Critères d'évaluation des services d'urgence.* 2001. http://www.sfmu.org/documents/ressources/referentiels/ref_mars2001.pdf (dernière connexion le 5 février 2015).
[41] Circulaire DHOS n° 2005-67 du 7 fevrier 2005 relative à l'organisation des transports des nouveau-nés, nourrissons et enfants. http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-02/a0020048.htm (dernière connexion le 5 février 2015).

CHAPITRE 370

Soins intensifs et de réanimation dans les situations de ressources limitées

V. Ioos; A. Godard; G. Offenstadt

Introduction

Tous les systèmes de santé sont contraints dans leurs moyens humains et financiers pour déployer une offre de soins adaptée aux besoins de leurs populations. Cependant, ceux des pays à revenu faible ou intermédiaire [1] sont caractérisés par des ressources limitées, qui constituent un obstacle à l'accès de la plus grande partie de la population à des soins de qualité. Les situations de ressources limitées sont très proches de celles des pays « du Sud », des pays « en voie de développement » ou de certains pays émergents déstabilisés par des situations de crise comme les catastrophes naturelles, épidémies ou conflits armés. Les systèmes de santé de ces pays souffrent de difficultés structurelles liées à un financement insuffisant du secteur public avec une part importante des dépenses de santé sortant directement de la poche des patients. Le secteur privé est parfois performant mais alors souvent inaccessible pour la grande majorité de la population. Il en résulte un système dérégulé, peu protégé des mauvaises pratiques (contrefaçons de médicaments, contamination des produits sanguins ou trafic d'organes par exemple), une formation insuffisante des personnels de santé et un sous-investissement chronique dans les structures de soins aboutissant à une qualité des soins et une performance faibles. Dans ces situations très hétérogènes de pays à pays, la prise en charge des patients en détresse ou en menace de détresse vitale est un défi.

Quels sont les besoins en soins intensifs et de réanimation dans les situations de ressources limitées ?

Ces pays présentent une démographie dynamique, caractérisée par une population jeune jouant un rôle important dans la croissance et le développement de l'activité économique. Les pathologies aiguës sont dominées par l'accidentologie (route, brûlés, conflits armés, attentats ou catastrophes naturelles) et les infections sévères, même si la part des décompensations aiguës de maladies chroniques (diabète, maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires) est grandissante [2]. Les populations pédiatriques et maternelles sont particulièrement représentées.

Déterminer le poids exact des situations de détresse vitale dans les systèmes de santé à ressources limitées est un exercice difficile en raison de données insuffisantes. Des tentatives de simulation réalisées sur la base des données collectées dans le cadre du *global burden of diseases project* estimaient en 2004 le nombre de patients nécessitant une ventilation mécanique entre 1,6 et 2,4 millions par an en Afrique subsaharienne, entre 3,1 et 4,7 millions en Asie du Sud, contre 0,9 à 1,5 million par an en Europe [3].

Les soins aux patients en état critique sont prodigués dans des circonstances variées. Les unités de soins intensifs ou de réanimation, caractérisées par des niveaux de soins variables, peuvent s'intégrer dans le système de santé existant, dans les hôpitaux de référence (hôpitaux universitaires), dans les hôpitaux généraux (hôpitaux de district) ou dans des hôpitaux spécialisés (hôpitaux pédiatriques, maternités, centres de traitement de grands brûlés ou *trauma centers*). Il peut s'agir aussi d'unités au sein de structures temporaires, dans le cadre de la gestion de grandes catastrophes, de conflits armés ou en substitution d'un système de santé submergé par une situation de crise (épidémies, déplacements de population). Enfin, ces unités de soins intensifs et de réanimation peuvent de façon plus anecdotique venir en appui à des

activités très spécifiques comme la chirurgie de résection pulmonaire dans la tuberculose multirésistante par exemple.

Dans certains contextes d'urgence sanitaire, on peut être confronté à un grand nombre de patients en état critique pouvant potentiellement bénéficier de stratégies de suppléance d'organe. C'est le cas de l'épidémie de poliomyélite de Pointe-Noire (Congo-Brazzaville) en 2010 (451 cas dont 184 décès) qui a reproduit, un demi-siècle plus tard, les circonstances dans lesquelles la réanimation a vu le jour en Europe [4] ou le tremblement de terre de janvier 2010 en Haïti au cours duquel Médecins sans frontières et la Société internationale de néphrologie ont joint leurs efforts pour permettre l'épuration extrarénale de patients souffrant de *crush syndrome* [5]. Les obstacles éthiques et logistiques à la mise en œuvre de telles interventions sont importants.

Alors que de nombreuses situations cliniques sont similaires dans leur présentation à celles rencontrées dans les unités de soins intensifs et de réanimation des pays à haut revenu (sepsis grave, polytraumatisé ou grand brûlé par exemple), on note néanmoins un certain nombre de pathologies spécifiques ou particulièrement fréquentes, liées au contexte géographique, épidémiologique et géopolitique des pays à revenu faible ou intermédiaire (tableau 370.1). Cependant, durant les situations de crise (guerres, catastrophes naturelles, épidémies), un grand nombre de décès (et la demande en soins intensifs qui en découle) résultent autant des dommages aux infrastructures du système de santé (destruction physique, personnels de santé absents car touchés eux-mêmes par la situation de crise) qu'aux conséquences directes de la crise en question [3].

Tableau 370.1

Pathologies particulières dans les situations de ressources limitées (fréquence, spécificité).

Catégories	Pathologies
Traumatismes	Blessures liées à des engins explosifs (*blast injury*)
	Blessures de guerre, plaies par balle
	Syndrome d'écrasement de membre (tremblements de terre)
	Infections des parties molles (cellulites, fasciites nécrosantes)
	Brûlures chimiques (phosphore blanc…)
	Brûlures de l'enfant
	Accidents de la route
Intoxications — envenimations	Morsures de serpent et de scorpion
	Pesticides et insecticides (organophosphorés, carbamates, phosphure d'aluminium…)
Infections	Tétanos, avortements septiques
	Saisonnières ou endémiques : paludisme grave, dengue hémorragique, salmonelloses, tuberculose, infections opportunistes du SIDA
	Épidémiques : choléra, fièvres hémorragiques (Ebola…), poliomyélite…
Défaut d'accès aux soins en situation de crise	Exacerbations aiguës de maladies chroniques : diabète, hypertension artérielle, insuffisance rénale
	Accouchements et pathologies obstétricales

Les soins intensifs et de réanimation sont-ils adaptés et efficaces dans les situations de ressources limitées ?

Le jeune âge des patients en état critique et la réversibilité potentielle importante des pathologies dont ils souffrent peut faire espérer une efficacité importante des soins visant à prévenir ou suppléer des défaillances d'organe. Cependant, les systèmes de santé à ressources limitées sont caractérisés par des soins préhospitaliers absents, peu performants ou mal répartis sur le territoire, aboutissant à des délais de prise en charge aggravant le pronostic des patients quelle que soit la qualité de la prise en charge hospitalière (traumatisme crânien par exemple).

Le poids des pathologies chroniques s'accroît dans le monde entier avec l'augmentation de l'espérance de vie [2]. Dans les situations de ressources limitées, il y a un déficit de prise en charge au long cours (traitement quotidien ou contrôle de facteurs de risque) impliquant une efficacité moins grande, voire une pertinence discutable en termes de santé publique des soins de réanimation lors des complications aiguës de ces pathologies chroniques (maladies cardio-vasculaires par exemple).

Les déficiences des activités de support essentielles au bon fonctionnement des unités de soins intensifs et de réanimation (maintenance des équipements, rendu des résultats microbiologiques, transfusion, accès au bloc opératoire et au plateau technique diagnostique, qualité des médicaments, hygiène hospitalière…) sont fréquentes dans les systèmes de santé à ressources limitées et sont un obstacle à la production de soins efficaces. En particulier, ces dysfonctionnements des activités de support peuvent entraîner des conséquences néfastes en termes de sécurité des patients [6] (délais indus de transfusion ou d'accès au bloc opératoire, taux élevés d'infections nosocomiales [7] ou impact d'une mauvaise utilisation des antibiotiques sur l'écologie hospitalière…).

Enfin, la mise en œuvre de soins intensifs et de réanimation pose aussi des problèmes éthiques. Les coûts potentiellement élevés de prise en charge des patients en état critique dans des situations de ressources limitées questionnent la juste distribution et priorisation des dépenses de santé. Par ailleurs, les coûts étant souvent supportés en grande partie par les proches des patients (médicaments ou dispositifs à usage unique coûteux non fournis par l'hôpital, comme les antibiotiques à large spectre ou les circuits de dialyse), l'impact économique d'une prise en charge en réanimation sur l'équilibre financier d'une famille peut être dévastateur, et doit être mis en balance avec la réversibilité potentielle de la pathologie aiguë. Enfin, dans certains contextes, la société est peu familière des soins de réanimation et de leurs objectifs, les concepts de futilité des soins et d'obstination déraisonnable peuvent être difficiles à communiquer. On peut citer en exemple le cas de patients pris en charge pour insuffisance respiratoire aiguë dans le cadre de l'épidémie de poliomyélite de Pointe-Noire en 2010, précédemment évoquée [4] : comment gérer la dépendance totale du respirateur de certains patients lorsqu'aucune perspective raisonnable de ventilation à domicile n'est pas sérieusement envisageable ?

Quels sont les obstacles à l'accès à des soins intensifs et de réanimation de qualité dans les situations de ressources limitées ?

L'offre de soins de réanimation est insuffisante quantitativement, et de nombreux patients en état critique décèdent faute de soins adaptés [8, 9]. Une revue récente de la littérature a mis en évidence le manque de lits de réanimation dans les pays à faible revenu [10]. Peu de pays ont des statistiques nationales. Le Népal et l'Ouganda font état respectivement de 16 et 1 lit(s) de réanimation par million d'habitants (France : 90 à 150 par million d'habitants selon les régions, ministère de la Santé, 2006). La capacité moyenne des services de réanimation des pays à faible revenu est de 8 lits et le nombre d'admission médian de 400 patients par an.

Il y a de nombreux obstacles structurels au développement des unités de réanimation, comme la rareté des ressources humaines qualifiées, un manque de surveillance des patients, des mécanismes de financement inexistants, des infrastructures hospitalières inadaptées (absence de circuit de gaz médicaux à haute pression par exemple), un déficit d'expertise en ingénierie biomédicale et surtout l'absence de stratégie claire pour organiser la prise en charge intrahospitalière des patients en situation critique.

La pénurie et le manque de formation des personnels de santé sont le principal obstacle à une prise en charge spécialisée des malades en détresse vitale ou en menace de défaillance d'organe. Des médecins non spécialistes sont souvent responsables de la continuité des soins. Le *turn-over* de ces médecins est important, les équipes instables. Les anesthésistes sont souvent peu formés à la prise en charge des patients en dehors du bloc opératoire et le nombre d'anesthésistes est souvent déjà insuffisant pour couvrir la seule activité du bloc opératoire. La pénurie est entretenue par un phénomène de migration des personnels de santé vers les pays riches (Europe, États-Unis, pays du Golfe) ou vers les structures privées. Celle-ci est motivée par des raisons financières, les salaires du secteur de santé public dans les pays à revenu faible et intermédiaire ne permettant souvent pas aux personnels de santé d'assurer le quotidien et l'avenir de leur famille. Par ailleurs, de nombreux facteurs provoquent une faible rétention des personnels : surcharge de travail, infrastructure hospitalière inadéquate, satisfaction professionnelle faible, peu de possibilité de promotion ou de formation médicale continue [11]. Ceci est d'autant plus vrai que la spécificité des soins intensifs et de réanimation n'est fréquemment pas reconnue. Ainsi, la spécialité de réanimation n'existe pas dans de nombreux pays et l'affectation dans une unité de réanimation peut être perçue comme une voie de garage, voire une sanction.

Du fait de cette pénurie et de ce déficit en formation, la surveillance des patients, dans les secteurs d'hospitalisation classique ou dans les unités de soins intensifs et de réanimation, est ainsi souvent très déficiente, provoquant retards de prise en charge et pertes de chances.

L'absence de mécanisme de financement des soins liés à la prise en charge d'un malade de réanimation est un frein important à l'activité de soins intensifs et de réanimation : de nombreux hôpitaux sont sous-dotés en médicaments et en dispositifs à usage unique, ce sont les familles qui financent ces achats dans les pharmacies et chez les distributeurs de matériel médical avoisinant les hôpitaux. Une ligne artérielle avec capteur de pression pourra représenter la valeur de la moitié d'un salaire moyen mensuel et la prise en charge des patients se heurte ainsi rapidement à des difficultés logistiques de prise en charge.

Quelles sont les spécificités des patients en état critique dans les situations de ressources limitées ?

Les patients sont souvent jeunes, sans défaillance d'organe chronique. Leur réserve physiologique est importante et les mécanismes compensateurs sont puissants, ce qui permet de détecter les patients en état critique avant la survenue de défaillances d'organes. Celles-ci surviennent souvent dans des conditions de gravité extrême souvent moins accessible à leur prise en charge dans les situations de ressources limitées.

L'absence fréquente de recours possible à la ventilation mécanique doit inciter à une surveillance étroite des effets secondaires du remplissage vasculaire, comme cela a été mis en évidence dans une étude randomisée sur la stratégie de remplissage vasculaire dans le choc septique, réalisée en Zambie. Les patients ayant une détresse respiratoire associée et qui recevaient un remplissage guidé par la pression veineuse jugulaire avaient une mortalité plus élevée que le groupe contrôle [11].

Dans la gestion du choc hémorragique, le recours aux banques du sang est souvent insuffisant pour couvrir les besoins en cas de transfusion massive, et il y a souvent besoin d'avoir recours à des donneurs mobilisés en urgence ou à l'autotransfusion (relativement aisée à réaliser dans le cas des hémothorax traumatiques par exemple). Du sang entier est fréquemment transfusé, et la question du ratio concentrés érythrocytaires-plasma frais congelé-plaquettes ne se pose donc pas.

L'absence ou le recours limité aux examens biologiques comme l'ionogramme sanguin obligeront d'avoir recours à une approche alternative, comme la gestion des apports potassiques dans l'acidocétose diabétique ou le choléra sur la base des signes électrocardiographiques [12].

Comment améliorer l'accès à des soins intensifs et de réanimation de qualité dans les situations de ressources limitées ?

Reconnaître précocement le patient en état critique

Un des facteurs principaux d'évolution défavorable d'un patient en état critique est le délai de prise en charge. Reconnaître le patient en menace de dysfonction d'organe est ainsi essentiel, afin de pouvoir lui porter une attention particulière comprenant une surveillance rapprochée afin d'intervenir pour éviter ou raccourcir la période de défaillance d'organe établie. La mise en œuvre précoce et adaptée d'interventions comme une oxygénothérapie à fort débit, un remplissage vasculaire, l'administration d'antibiotiques ou d'antipaludéens, une transfusion ou une intervention chirurgicale a un impact important sur le pronostic, en amont des modalités avancées de suppléance d'organe que sont la perfusion de catécholamines, la ventilation mécanique ou l'épuration extrarénale. Le concept de soins intensifs peut être dissocié de l'unité physique (architecturale) de réanimation, et une stratégie précoce de prise en charge intensive des patients en menace de dysfonction d'organe peut être mise en place dans les zones d'hospitalisation classique des services hospitaliers, ou dans une zone dédiée au sein de ces services. La condition est que des ressources humaines supplémentaires, adaptées en nombre puissent être dédiées à la surveillance et la prise en charge des patients dans ces unités de surveillance continue (*high dependency unit*). C'est ce que nous appellerons le niveau « zéro » de soins intensifs et de réanimation, qui peut être mis en œuvre partout, quelles que soient les ressources. La détection des patients en état critique peut être améliorée par l'utilisation de scores d'alerte précoce construits sur la valeur absolue et la variation de paramètres physiologiques (*early warning systems*) [13, 14].

Former les personnels de santé

C'est d'abord la question de la formation de base des médecins non spécialistes à la prise en charge des patients en état critique : elle passe par l'intégration des concepts de prise en charge de patients en détresse vitale dans le cursus des études médicales mais peut aussi s'organiser sous forme de modules de formation accélérée sur quelques jours comme le cours « BASIC DHS » (*Basic assessment and support in intensive care for developing health systems*) conçu en collaboration avec l'université chinoise de Hong Kong et Médecins sans frontières ou le kit OMS de formation aux complications aiguës de la grippe, proposé dans le cadre du plan de lutte contre la pandémie grippale. Le cours BASIC DHS est dispensé sur trois jours. Il a pour objectif de former des médecins non spécialistes à la prise en charge de patients critiques dans des contextes où le recours à des modalités avancées de suppléance d'organe ou de diagnostic n'est pas possible. Le contenu est adapté aux pathologies fréquemment rencontrées dans le contexte de ressources limitées (comprenant notamment la prise en charge du patient polytraumatisé, brûlé, des urgences obstétricales et pédiatriques). Les outils pédagogiques utilisés sont un manuel, des présentations basées sur des cas cliniques, des ateliers pratiques (ouverture des voies aériennes et ventilation au masque, mise en place d'une perfusion intra-osseuse, hygiène des mains…) et une évaluation structurée des participants avant et après le cours. Ce module de formation, disponible en version française et anglaise, n'est pas soumis à des droits d'édition, ce qui en facilite sa diffusion, la mise à jour fréquente du contenu et l'amélioration des outils pédagogiques. Un module de formation similaire au BASIC DHS « médecins » est en cours de conception pour les personnels infirmiers. Enfin, pour des niveaux de soins plus élevés (comprenant le recours aux suppléances d'organe comme la ventilation mécanique), un enseignement sur quelques jours appelé *Nurse intensive care skills* (NICS) a été mis en place avec succès au Sri Lanka [15], permettant la formation de plusieurs centaines d'infirmières de réanimation. Comme pour les cours BASIC, la dissémination de ces outils pédagogiques s'organise grâce à la formation de formateurs qui vont assurer, sur le terrain, la répétition des sessions de formation et permettre d'atteindre un plus grand nombre de personnels de santé. Ces enseignements ne peuvent être efficaces que s'ils sont mis immédiatement en pratique, et si les capacités locales permettent un suivi et la répétition des sessions.

Certains pays ont développé des programmes d'internat de spécialités structurés, mais dans les autres la discipline de réanimation n'est souvent pas reconnue. Dans ce cas, l'activité de réanimation, lorsqu'elle est développée de manière significative, est souvent une activité satellite de l'anesthésie. Les patients souffrant de pathologies médicales ont souvent un accès limité à ces unités dont le mode de fonctionnement est en grande majorité « ouvert », c'est-à-dire que le patient est sous la responsabilité du spécialiste qui a fait admettre le patient : le médecin réanimateur gère tous les aspects de la prise en charge, directement liés à la défaillance d'organe (support hémodynamique, ventilation mécanique), mais ne prend pas en charge le patient de façon globale (les décisions diagnostiques et thérapeutiques, par exemple la réalisation d'une imagerie ou la prescription d'antibiotiques, sont prises par le spécialiste référent). Dans ce contexte, le plaidoyer pour la reconnaissance de la discipline de réanimation est un levier important pour le développement et l'amélioration de la qualité des soins de réanimation. Le développement d'une spécialité favorise la constitution d'équipes motivées et de parcours professionnels valorisants, permettant une rétention plus forte des personnels de santé. Ainsi par exemple, une coopération pakistano-française de quinze ans a abouti, au terme de longues années d'échanges institutionnels et de déploiement d'activités, à la création d'un parcours de formation type « diplôme universitaire », puis à celui d'un internat de spécialité pour aboutir récemment à la création d'une chaire de réanimation dans l'hôpital universitaire (Pakistan Institute of Medical Sciences) d'Islamabad [16].

Préciser les niveaux de soins adaptés au contexte pour définir des référentiels structure et métiers

Les décideurs en politique de santé dans le contexte de ressources limitées étant souvent peu familiers des concepts qui structurent l'activité de soins intensifs, il est important de pouvoir définir le niveau de soins sous-entendu par la terminologie « soins intensifs » ou « service de réanimation », afin de pouvoir déterminer les standards minimums requis en termes de structure physique, de matériel et de ressources humaines (quantité, formation). Le tableau 370.2 montre une classification possible, utilisée par Médecins sans frontières (Paris). Si les niveaux 0 et 1 peuvent reposer sur une équipe médicale non spécialisée, les niveaux 2 et 3 nécessitent des médecins ayant suivi une formation spécialisée et l'organisation d'une continuité de soins dédiée. De même, au niveau infirmier, le niveau de formation requis et le nombre de patients par infirmière varieront en fonction du niveau de soins. En termes de structure, si des lits « niveau 0 » peuvent être organisés au sein de services hospitaliers classiques, les niveaux 1 à 3 nécessiteront la construction d'un espace dédié. Enfin, le niveau 0 pourra être mis en place, même en l'absence d'une source

d'électricité toute la journée (batterie), alors qu'un groupe électrogène de suppléance du réseau général sera nécessaire pour les niveaux 1 à 3 (moniteurs de surveillance, pousse-seringue, concentrateurs d'oxygène…), et un système de distribution des gaz médicaux à haute pression sera nécessaire pour le niveau 3. Ainsi, l'établissement de référentiels en rapport avec des niveaux de soins doit permettre un dialogue précis avec les tutelles pour déterminer les objectifs de prise en charge des patients et l'attribution de moyens humains et matériels.

Tableau 370.2

Niveaux de soins, exemple d'une classification en fonction des modalités de surveillance, des examens complémentaires et des thérapeutiques supplétives disponibles.

Niveau	Population cible	Surveillance	Examens complémentaires	Thérapeutiques supplétives
0	Idem niveau 1	Intermittente : Pression artérielle non invasive, Oxymétrie de pouls, Surveillance clinique	Glycémie capillaire, Hémocue® ou hémogramme, tests diagnostiques rapides pour le paludisme, électrocardiogramme	Remplissage vasculaire Transfusion Oxygénothérapie à fort débit
1	Surveillance postopératoire requise après la salle de réveil Pathologies médicales (acidocétose, asthme, pancréatite, méningite…) Urgences obstétricales Urgences pédiatriques Brûlures graves	Continue : Pression artérielle non invasive, Oxymétrie de pouls, Surveillance clinique	Glycémie capillaire, hémogramme, ionogramme sanguin, bilirubine, urée, créatininémie, tests diagnostiques rapides pour le paludisme, électrocardiogramme, disponibilité de la radiographie de thorax et de l'échographie (optionnel), pas de scanner	Niveau 0 + Traitements par administration intraveineuse continue (seringue électrique) Nutrition entérale continue (optionnel) par sonde nasogastrique
2	Insuffisances respiratoires aiguës nécessitant une ventilation non invasive Urgences cardio-vasculaires (dont indication à une thrombolyse)	Niveau 1 + Électrocardiogramme continu	Niveau 1 + Gaz du sang, enzymes cardiaques et hépatiques, hémostase	Niveau 1 + Défibrillation manuelle Ventilation non invasive
3	Patients polytraumatisés ne pouvant pas être extubés en salle de réveil Intoxications aiguës Choc septique	Niveau 2 + Pression artérielle invasive $EtCO_2$	Niveau 2 + Microbiologie (cultures, antibiogramme) + radiographie de thorax	Niveau 2 + Ventilation invasive Support hémodynamique par drogues vasoactives administrées sur cathéter veineux central Épuration extrarénale (optionnel)

Définir les populations de patients susceptibles de bénéficier de soins de réanimation

Il n'y a pas ou peu de système de recueil des données et d'analyse de l'activité de soins intensifs et de réanimation dans les situations de ressources limitées permettant de définir les groupes de patients susceptibles de bénéficier de ces soins. Les outils existants (scores de gravité et d'activité) ne sont en général pas adaptés à ces contextes. Il y a nécessité de travailler sur des outils dédiés pour caractériser ces populations de patients, leur gravité et leur mortalité attendue en fonction des niveaux de soins disponibles. La construction d'un score de gravité doit tenir compte par exemple de la faible disponibilité des données biologiques et de l'absence de ressources humaines pour faire une saisie de données exhaustive. Des travaux se sont intéressés à la valeur prédictive des scores existants lorsqu'ils sont amputés des variables biologiques. Ainsi l'*Oxford acute severity of illness score* (OASIS) utilise sept paramètres physiologiques du score APACHE IV ainsi que l'âge, la chirurgie programmée et la durée de séjour antérieure à l'admission : sur 72 000 admissions dans 86 réanimations de 49 hôpitaux américains, la calibration et la valeur discriminative de ce score était équivalente à celle du modèle plus complexe [17]. Il semble donc possible *a priori* de concevoir et valider des scores simplifiés qui permettraient de décrire la sévérité des patients en état critique dans des situations de ressources limitées et de mesurer la performance des structures qui les prennent en charge.

Éviter la iatrogénie

La sécurité des soins est une problématique universelle, et le déploiement des soins de réanimation dans les systèmes de santé à ressources limitées doit prendre en compte les risques d'effets indésirables liés aux soins. Les infections nosocomiales sont responsables d'une morbimortalité particulièrement importante dans les pays à revenu faible et intermédiaire [7]. Les stratégies de surveillance et de prévention de ces infections doivent accompagner le développement des soins intensifs et de réanimation. Des initiatives comme le défi mondial pour la sécurité des patients (OMS) peuvent être utilisées pour guider ces stratégies, par exemple pour promouvoir l'hygiène des mains [18].

Des innovations technologiques peuvent être utiles dans les situations de ressources limitées

On peut citer en exemple les respirateurs de domicile qui utilisent des sources d'oxygène à basse pression pouvant être ainsi connectées à un concentrateur quand l'électricité est disponible. L'amélioration de la performance des turbines et des algorithmes de déclenchement et de cyclage de certains de ces respirateurs en font des candidats intéressants pour la ventilation non invasive en aigu dans le contexte de ressources limitées. Les nouveaux concentrateurs, permettant de générer des débits d'oxygène jusqu'à 10 L/min, sont intéressants pour obtenir des FiO_2 élevées. Les dispositifs de perfusion intra-osseuse [19] et le *PICC line* [20] (*peripherally inserted central venous catheter*) sont des alternatives intéressantes aux voies veineuses centrales classiques. De nouvelles molécules, peu coûteuses, pourraient avoir un impact sur le pronostic de certaines catégories de patients. Ainsi, par exemple l'acide tranexamique réduit la mortalité en rapport avec le saignement chez le patient polytraumatisé (étude CRASH-2) [21] et son efficacité est en cours d'investigation dans l'hémorragie du post-partum (étude WOMAN) [22].

Place de l'aide internationale

Pour être efficace, l'aide internationale doit s'inscrire, soit dans une assistance technique, qui ne pourra être efficace que si le soutien institutionnel local est très fort, résultant d'une connaissance approfondie des spécificités des soins intensifs et de réanimation, soit dans une logique de substitution complète imposant le financement complet et la gestion autonome d'une structure hospitalière indépendante.

Les solutions et les initiatives locales sont souvent les plus adaptées et pérennes

La stratégie de prise en charge des patients en état critique dans les systèmes de santé à ressources limitées dépend de nombreux facteurs locaux comme les caractéristiques du système de santé, les réalités socio-économiques, géopolitiques et épidémiologiques du pays et la reconnaissance ou non de la réanimation comme une discipline médicale. Les interactions avec les équipes des pays riches ayant une longue tradition de pratique de la réanimation peuvent servir de catalyseur à la diffusion des concepts de prise en charge de

ces patients. Néanmoins, compte tenu des spécificités et de l'hétérogénéité de ces contextes, c'est la vision stratégique, les décisions politiques et les initiatives locales qui permettront d'organiser de façon pérenne une prise en charge adaptée des patients en état critique [23].

Références

[1] Banque Mondiale. Classification des pays | Données. *Site Web Banque Mondiale.* 2015. http://donnees.banquemondiale.org/a-propos/classification-pays.

[2] Murray C.J.L., Lopez A.D. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med [Internet].* 2013 Aug 1;369(5):448–457.

[3] Adhikari N.K.J., Fowler R.A., Bhagwanjee S., et al. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet.* 2010 Oct 16;376(9749):1339–1346.

[4] Le Menach A., Llosa A.E., Mouniaman-Nara I., et al. Poliomyelitis outbreak, Pointe-Noire, Republic of the Congo, September 2010-February 2011. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(8):1506–1509.

[5] Vanholder R., Borniche D., Claus S., et al. When the earth trembles in the Americas : The experience of Haiti and Chile 2010. *Nephron — Clin Pract.* 2011;117.

[6] Adhikari N.K.J. Patient safety without borders : measuring the global burden of adverse events. *BMJ Qual Saf.* 2013 Oct 1;22(10):798–801.

[7] Rosenthal V.D. Device-Associated Nosocomial Infections in 55 Intensive Care Units of 8 Developing Countries. *Ann Intern Med. American College of Physicians.* 2006 Oct 17;145(8):582.

[8] Baker T., Schultz M.J., Dünser M.W. Critical illness in developing countries : dying in the dark. *Lancet.* 2011 Apr 23;377(9775):1405 author reply 1406.

[9] Fowler R.A., Adhikari N.K.J., Bhagwanjee S. Clinical review : critical care in the global context--disparities in burden of illness, access, and economics. *Crit Care.* 2008 Jan;12(5):225.

[10] Murthy S., Leligdowicz A., Adhikari N.K.J. Intensive care unit capacity in low-income countries : a systematic review. *PLoS One.* 2015 Jan 24;10(1) e0116949.

[11] Andrews B., Muchemwa L., Kelly P., et al. Simplified severe sepsis protocol : a randomized controlled trial of modified early goal-directed therapy in Zambia. *Crit Care Med.* 2014 Nov;42(11):2315–2324.

[12] Carpenter C., Biern R., Mitra P., et al. Electrocardiogram in Asiatic Cholera. *Br Heart J.* 1967;29:103–111.

[13] Baker T. Critical care in low-income countries. *Trop Med Int Health.* 2009 Feb;14(2):143–148 [cited 2014 Jul 17].

[14] Baker T., Rylance J., Konrad D. Identifying critically ill patients : Triage, Early Warning Scores and Rapid Response Teams. *Updat Anaesth.* 2012;28(December):22–26.

[15] De Silva A.P., Stephens T., Welch J., et al. Nursing intensive care skills training : A nurse led, short, structured, and practical training program, developed and tested in a resource-limited setting. *J Crit Care.* 2014 Oct 30;30(2):438 e7–438.e11. [cited 2015 Jan 15].

[16] Ioos V., Aman R., Qureshi T., et al. La réanimation dans les systèmes de santé à ressources limitées : expérience d'une coopération francopakistanaise en réanimation. *Réanimation.* 2014 Sep 23;23(5):466–475.

[17] Johnson A.E.W., Kramer A.A., Clifford G.D. A new severity of illness scale using a subset of Acute Physiology And Chronic Health Evaluation data elements shows comparable predictive accuracy. *Crit Care Med.* 2013;41(6):1711–1718.

[18] Allegranzi B., Gayet-Ageron A., Damani N., et al. Global implementation of WHO's multimodal strategy for improvement of hand hygiene : a quasi-experimental study. *Lancet Infect Dis.* 2013 Oct;13(10):843–851.

[19] Joanne G., Stephen P., Susan S. Intraosseous vascular access in critically ill adults-a review of the literature. *Nurs Crit Care [Internet].* 2015 Mar 17.

[20] Ligtenberg J.J., Holman M., van Meurs M., et al. Peripherally inserted central catheters : a walk down memory lane. *Crit Care.* 2012;16:418.

[21] Shakur H., Roberts I., Bautista R., et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010 Jul 3;376(9734):23–32.

[22] Shakur H., Elbourne D., Gülmezoglu M., et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage : an international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials.* 2010 Jan;11(1):40.

[23] Laudanski K., Dohlman L. Intensive care in poor-resource settings : solutions are in the hands at home. *Crit Care Med.* 2011 Oct;39(10):2385 author reply 2385–6.

CHAPITRE 371

Principes des analyses médico-économiques. Outils de mesure

F. Carrat

Toute analyse économique repose sur la notion de choix entre plusieurs alternatives d'utilisation de ressources dans un monde où ces ressources ne sont pas illimitées. La santé ne déroge pas à cette règle, et l'objectif des analyses médico-économiques est de rechercher la situation offrant le meilleur compromis entre les coûts et les résultats obtenus pour une intervention en santé, qu'il s'agisse de traitement, de prévention, ou de diagnostic.

A l'origine anglo-saxone, l'analyse médico-économique s'est largement répandue en France et en Europe au cours des dix dernières années. Elle est aujourd'hui un des éléments clé de la décision du développement d'une innovation. Selon la haute autorité de santé (HAS) : appliquée au domaine de la santé, l'évaluation économique met en regard les résultats attendus d'une intervention de santé (un acte, une pratique, un médicament, un dispositif, une organisation innovante, un programme) avec les ressources consommées pour la produire. Cela suppose que les interventions de santé soumises à la décision publique soient comparées, sur la base de leurs résultats et de leurs coûts respectifs. De plus en plus fréquemment, des articles rapportant les résultats d'une analyse médico-économique sont publiés dans les revues médicales : 5 099 travaux ont été référencés sous les mots-clés *cost of illness* ou *cost-benefit analysis* en 2013 sur la base de données PubMed ; ce nombre était de 3 778 en 2007 ; 1 618 en 1993 ; 538 en 1987.

En 1993, un groupe d'experts universitaires (dont quatre médecins) fut chargé d'élaborer pour le gouvernement américain, des recommandations de bonnes pratiques des analyses médico-économiques et particulièrement des études de type coût-efficacité. Ce chapitre s'appuie sur ces recommandations [1, 2] ainsi que sur d'autres travaux publiés dans des journaux médicaux de références [3–6]. L'encadré 371.1 présente les différents points clés permettant d'aborder et de critiquer une étude médico-économique.

Encadré 371.1

Check-list pour la lecture d'articles rapportant les résultats d'une étude médico-économique.

– Quel type d'étude ? (coût bénéfice, coût efficacité, coût utilité ?)
– Vis-à-vis du problème de santé étudié, les interventions comparées sont-elles réalistes, exhaustives et efficaces ?
– Quelle perspective est adoptée pour l'analyse et quel est son argumentaire ?
– L'effet de l'intervention est-il clairement défini ?
– La mesure des coûts et des effets est-elle correctement réalisée ? En particulier les sources de données pour l'évaluation des coûts directs médicaux et non médicaux, des coûts indirects (quelle approche ?), et éventuellement des coûts intangibles, sont-elles adaptées et référencées ? Mêmes conditions pour les effets que ceux-ci soient exprimés sous forme monétaire, efficacité ou utilité.
– Le temps est-il correctement géré (actualisation) ?
– La comparaison des différentes interventions repose-t-elle sur des indicateurs incrémentaux ?
– Les incertitudes et biais potentiels sont-ils pris en compte, en particulier, une analyse de sensibilité est-elle réalisée ?
– Les considérations éthiques sont-elles discutées (le cas échéant) ?

Principes des analyses médico-économiques

Le principe des études médico-économiques repose sur la mise en balance des coûts et des effets de l'intervention. La distinction entre les différents types d'études médico-économiques est liée à l'unité choisie pour la mesure des effets :

- les études coût-bénéfice expriment les effets de l'intervention sous forme monétaire ;
- les études coût-efficacité expriment les effets sous forme d'unité de santé, par exemple une vie sauvée, un « cas » de maladie évitée ;
- les études coût-utilité expriment les effets en termes d'utilité pour le patient, et la mesure généralement retenue est l'année de vie ajustée sur la qualité (QALY pour *quality-adjusted life-year*). Les études coût-utilité sont considérées comme des cas particuliers d'étude coût-efficacité.

Ces différents types d'études ont plusieurs points communs : dans tous les cas, il faudra préciser la perspective de l'analyse, quantifier les coûts associés à l'intervention, définir la fenêtre temporelle de mise en place et d'effet de cette intervention, gérer l'effet du temps sur les coûts et les effets, et procéder à une analyse de sensibilité. Très souvent également, une analyse de décision sera couplée à l'étude médico-économique notamment en cas d'approche comparative de différentes interventions. Dans ce cas, des scénarios « virtuels » (du type « ne rien faire » ou « traiter tout le monde ») seront générés.

Enfin, signalons deux cas particuliers d'études qui sont les études coût-minimisation, recommandées si les interventions comparées ont strictement le même effet avec pour objectif d'identifier l'intervention de coût minimal ; et les études coût-conséquence dans lesquelles les coûts et les effets de différentes interventions sont calculés et listés un à un sans approche comparative basée sur des indicateurs coût-effet.

Définir la perspective

On entend par « perspective » le point de vue sous lequel on se place pour réaliser l'analyse, ou plus schématiquement « qui paie », et pour quels effets. La perspective retenue aura des implications importantes sur la définition des coûts et des effets de l'intervention : si une perspective patient est choisie, le coût de l'intervention sera le montant déboursé par le patient et non couvert par l'Assurance maladie afin de bénéficier de l'intervention ; en cas de perspective « fournisseur de soins » (par exemple l'hôpital), le coût de cette intervention est représenté par le coût de la prestation hospitalière et ne tiendra pas compte des coûts indirects liés à l'absentéisme du patient de son lieu de travail. Sauf cas particuliers qui devront être justifiés, la perspective retenue sera la plus large possible, on parle de perspective de société ou perspective sociétale. Une perspective sociétale impliquera l'ensemble des composantes de la société (patient, employeur, système de protection sociale, assureur privé, fournisseur de soins, état).

Quantifier le coût de l'intervention

Quantifier le coût de l'intervention est une étape importante quel que soit le type d'analyse médico-économique retenue (tableau 371.1). Les coûts de l'intervention correspondent aux coûts du programme (mise en place et exécution), aux coûts associés à la population cible et aux coûts associés aux effets « indésirables » de l'intervention. Ils peuvent inclure les coûts de personnels médicaux et administratifs, les coûts associés aux ressources et matériels utilisés (locaux, médicaments, laboratoire, informatique, etc.), les coûts de transport, les coûts de promotion du programme, les coûts d'entraînement, les coûts d'évaluation de l'intervention (très rarement considérés), les coûts associés au temps de participation des patients visés par l'intervention, les coûts consécutifs aux incidents suscités par l'intervention, etc.

Tableau 371.1

Coûts, effets et indicateurs dans les études médico-économiques (perspective sociétale).

	Coût-bénéfice	Coût-efficacité	Coût-utilité
Intervention			
Coûts directs (CD)	Oui	Oui	Oui
Coûts indirects (CI)	Oui	Le plus souvent	Rarement
Coûts futurs (CF)	Oui, si en rapport avec la cible de l'intervention	Non	Non
Coût de l'intervention 1	C1 = CD1 + CI1 + CF1	C1 = CD1 + CI1	C1 = CD1 (+ CI1)
Coût de l'intervention 2	C2 = CD2 + CI2 + CF2	C2 = CD2 + CI2	C2 = CD2 (+ CI2)
Effets			
	Bénéfice monétaire : – direct – indirect – décès évité – intangible (si mesuré – par propension à payer)	Unité de santé (ex) : – cas évité – années de vie	Utilité : – QALY
Effet de l'intervention 1	B1	E1	QALY1
Effet de l'intervention 2	B2	E2	QALY2
Indicateurs	Différence coût-bénéfice	Ratio coût/efficacité	Ratio coût/utilité
Brut	(C1 – B1), (C2 – B2)	$\frac{C1}{E1}, \frac{C2}{E2}$	$\frac{C1}{QALY1}, \frac{C2}{QALY2}$
Incrémental	Non applicable	$\frac{C1-C2}{E1-E2}$	$\frac{C1-C2}{QALY1-QALY2}$

Dans la terminologie médico-économique, on sépare en général les coûts directs, associés aux biens, ressources et services consommés directement dans le cadre de l'intervention, des coûts indirects, associés aux pertes de production. Cette distinction est importante puisque la prise en compte des coûts indirects est fonction du type d'étude médico-économique comme de la perspective choisie. Il existe plusieurs méthodes pour quantifier les coûts indirects : l'approche la plus fréquemment rencontrée (car la plus facile) est celle du « capital humain » qui convertit le temps d'absentéisme directement en équivalent monétaire à partir des indicateurs statistiques de population (salaire brut moyen le plus souvent). Le principal défaut de cette approche est de ne pas intégrer les mécanismes compensatoires (par exemple remplacement, heures supplémentaires) en cas d'absence d'un travailleur et donc de survaloriser les pertes effectives de production. D'autres approches (principalement l'approche des « coûts de friction ») gèrent en partie ce problème mais restent encore du domaine de la recherche en économie. Enfin, un dernier type de coût correspond au préjudice social et psychologique (coûts intangibles). Ceux-ci ne peuvent être mesurés directement mais pourront être appréciés par différentes approches indirectes.

Un problème délicat, et qui fait encore aujourd'hui l'objet de controverses, concerne la prise en compte des coûts futurs, par exemple le coût du traitement d'une maladie chronique consécutif à un décès évité : en règle générale ne devront être intégrés que les coûts médicaux futurs directement en rapport avec l'intervention étudiée, par exemple les coûts de traitement de la maladie chronique si celle-ci est l'objet de l'intervention.

On sépare également le coût brut (par exemple le coût en francs d'une intervention), du coût marginal qui représente le surcoût lié à l'extension de la stratégie d'intervention (coût lié à l'accroissement du programme pour l'obtention d'une unité d'efficacité supplémentaire) et du coût incrémental qui représente

le surcoût d'une intervention A, par rapport à une autre intervention B (notion plus générale et qui englobe la précédente : c'est simplement la différence des coûts des deux interventions). On retiendra que l'indicateur privilégié de comparaison de différentes interventions est incrémental.

Gérer le temps

Une difficulté conceptuelle pour le non-économiste concerne l'actualisation. Le raisonnement est simple : en général les individus préfèrent disposer des effets de l'intervention (en termes monétaires ou en unité de santé) dans le présent plutôt que dans le futur et en différer les coûts. Dans la pratique, coûts et effets peuvent survenir à des moments différents (par exemple, le coût d'une prévention répétée régulièrement survient chaque année depuis le début du programme, idem pour les effets en termes de cas évités) : il est important dans ce cas de ramener les coûts et les effets d'une intervention à leur valeur au temps présent. Cette opération s'appelle l'actualisation (discounting en anglais). Le taux d'actualisation dans la plupart des études médico-économiques est généralement de 4% à 5%. Les recommandations actuelles incitent à un choix plus faible (3 %) basé sur les taux d'intérêt du marché. La HAS, dans son guide de 2011, recommande un taux de 4% pour un horizon temporel de 30 ans puis une décroissance à 2% au-delà. Pour expliquer le mode de calcul de l'actualisation, avec un taux de 5 %, imaginons un programme qui coûterait 100 € chaque année entre 2003 et 2005. Le coût actualisé en euros constants 2003 de ce programme sera de : 100 € en 2003

$$\frac{100€}{(1+0,05)} = 95.2€ \, en 2004$$

$$\frac{100€}{(1+0,05)^2} = 90.7€ \, en 2005$$

Soit un coût total de 286 €. Le raisonnement est strictement identique à celui qui consisterait à placer en 2003 l'argent à engager en 2004 et 2005 avec un rendement de 5 % par an. L'actualisation est un processus différent de celui de l'inflation. Cette dernière pourra être intégrée le cas échéant dans la démarche de calcul des coûts. Signalons que les effets de l'intervention (monétaires, efficacité ou utilité) devront également être actualisés s'ils ne sont pas perçus immédiatement. La règle la plus simple consiste à choisir des taux identiques pour les coûts et les effets. Enfin, quel que soit le taux d'actualisation choisi, il est recommandé de confronter les conclusions d'une étude médico-économique avec et sans actualisation. C'est l'objectif de l'analyse de sensibilité.

Évaluer l'impact des hypothèses sur les résultats : analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité, à ne pas confondre avec la sensibilité d'un test diagnostique, est une étape clé de l'étude médico-économique. Son objectif est d'étudier dans quelles mesures les conclusions de l'étude réalisée sont modifiées par les hypothèses posées sur certains paramètres (coûts, effets). Par exemple, quels sont les résultats si le coût de l'examen est deux fois moindre que celui supposé au départ ? Si son efficacité croît de 10 % ? Si la fréquence de la maladie dans la population est double de celle envisagée ?… La réalisation d'une analyse de sensibilité n'est pas aisée notamment parce que l'impact de la variation simultanée de plusieurs paramètres ne peut pas être déduit simplement de la variation des paramètres un à un et il n'est pas rare qu'une étude médico-économique s'appuie sur plus de trente paramètres rendant toute démarche exploratoire complète impossible. La démarche que nous proposons est la suivante :

- réaliser une analyse de sensibilité univariée en faisant varier chaque paramètre un à un dans des limites acceptables ;
- sélectionner les paramètres les plus « sensibles », pour cela on peut s'aider d'une représentation en forme de « tornade » qui représente le critère principal de l'étude (par exemple un ratio coût/efficacité incrémentale) sur une échelle en abscisse, et place en ordonnée, pour chaque paramètre, l'étendue de la variation du critère de la plus élevée (en haut) à la plus faible (en bas, d'où l'aspect de tornade) ;
- réaliser une analyse de sensibilité multivariée, soit en explorant toute la combinatoire si le nombre de paramètres retenu est faible (moins de 5), soit par d'autres méthodes (carrés latins).

Analyse coût-bénéfice

À l'opposé des études coût-efficacité, les études coût-bénéfice font l'objet de peu de recommandations dans le domaine médical, et d'assez peu de publications. Une raison très probable vient de la conversion implicite des effets sur la santé en unité monétaire. En pratique ces études sont particulièrement justifiées en cas de traitement ou de prévention de maladies fréquentes et peu graves : dans ce cas il est éthiquement acceptable de promouvoir une intervention de santé uniquement sur la base d'un bénéfice monétaire, que l'on évaluera. Le domaine d'application réservé de ce type d'étude est l'évaluation médico-économique de stratégies préventives, et particulièrement l'évaluation vaccinale.

Les études coût-bénéfice présentent deux avantages par rapport aux études coût-efficacité : les résultats étant exprimés sous forme purement monétaire, ils peuvent être comparés à des interventions extérieures au domaine de la santé ; elles permettent également la prise en compte simultanée de plusieurs effets sur la santé (morbidité, complications, mortalité) puisque tous sont convertis en une même unité monétaire.

Quantification des effets dans une étude coût-bénéfice : chiffrer les bénéfices

Différents types d'approche sont envisageables. La première démarche, simple et analytique, consiste simplement à faire l'inventaire des coûts évités grâce à l'intervention. Cette approche est connue sous la dénomination coût de la maladie (*cost-of-illness* en anglais) dans laquelle les conséquences de l'intervention sont directement traduites en unité monétaire (consommation médicale et non médicale évitée en se référant au prix du marché, pertes de production évitées). C'est l'approche la plus fréquemment rencontrée dans la littérature biomédicale. En revanche cette approche présente quelques faiblesses : elle ne permet pas la quantification des bénéfices intangibles (l'équivalent monétaire du « bien-être » social et psychologique) de l'intervention ; elle ne reflète pas forcément le bénéfice pour la société de l'intervention (par exemple ne quantifie pas le bénéfice associé à la perception du risque).

La deuxième approche, beaucoup plus surprenante pour le clinicien, est celle de la propension à payer (*willingness to pay* en anglais). Le principe consiste à interroger le consommateur sur le montant qu'il est prêt à débourser pour bénéficier de l'intervention. Cette approche intègre donc l'ensemble des composantes traduites sous forme monétaire, liées aux effets sur la santé mais également aux préférences du patient intégrant la perception du risque ciblé par l'intervention. À titre d'exemple, une étude récente montre que la propension à payer des parents pour le traitement par antibiothérapie des otites moyennes aiguës de leurs enfants est de l'ordre de 500 dollars, c'est cette valeur qui représentera les bénéfices monétaires liés au traitement antibiotique [7]. Si cette approche apparaît simple dans son principe, elle n'est pas aisée à mettre en œuvre et fait l'objet de nombreux débats méthodologiques. Ses applications sont encore très limitées en médecine mais la méthode est de plus en plus pratiquée outre-Atlantique.

Un point de discussion concerne l'évaluation du bénéfice monétaire lié à un décès évité et notamment de la prise en compte des bénéfices monétaires indirects (gains de productivité). Ceux-ci devront être comptabilisés soit par une approche « capital humain » basée sur l'espérance de vie et la durée attendue de travail effective, soit par l'approche de la propension à payer. Rappelons néanmoins que les études coûts bénéfices portent rarement sur des interventions visant à réduire la mortalité.

Présentation des résultats d'une étude coût-bénéfice

Deux types d'indicateurs peuvent être utilisés dans les études coût-bénéfice. Lorsque la perspective retenue est sociétale, il va de soi que parmi les interventions comparées, celle ayant la plus faible différence coût-bénéfice sera privilégiée (tableau 371.1). Le lecteur notera que très souvent dans ces études, l'objectif est de montrer un bénéfice net des différentes interventions, donc des différences coût-bénéfice négatives. Lorsque d'autres perspectives sont envisagées, le choix de la population cible peut intervenir dans la décision. Dans ce cas, les résultats peuvent être exprimés sous forme de ratio bénéfice/coût et l'intervention offrant le ratio le plus élevé pourra être retenue, bien que ne procurant pas nécessairement le bénéfice net le plus important.

Analyse coût-efficacité

C'est de très loin le type d'étude le plus fréquemment rencontré dans la littérature biomédicale. Ces études sont particulièrement justifiées lorsque l'effet des interventions est unidimensionnel, ce sera le plus souvent l'année de vie sauvée. Il est dans tous les cas fondamental de définir précisément la mesure d'efficacité retenue et son mode d'évaluation.

Quantification des effets dans une étude coût-efficacité : chiffrer les efficacités

La mesure des efficacités sera le plus souvent issue de travaux publiés antérieurement, fréquemment des essais thérapeutiques. La difficulté principale réside dans l'extrapolation des résultats de l'essai (où les conditions de sélection sont strictes et la compliance *a priori* maximisée) à la pratique courante (population plus large, compliance plus faible). Idéalement la valeur retenue pour l'efficacité s'appuiera sur une méta-analyse. Dans tous les cas, les variations de cette mesure seront intégrées dans l'analyse de sensibilité. L'analyse coût-efficacité est néanmoins relativement aisée à mettre en œuvre et nécessite rarement de recueillir des données supplémentaires en sus de la mesure des coûts de l'intervention.

Présentation des résultats d'une étude coût-efficacité

L'indicateur clé est le rapport coût-efficacité incrémental (tableau 371.1) défini par comparaison de l'intervention avec une intervention de « référence » (qui peut être du type « ne rien faire »). Un article sur le traitement par thrombolytique des patients au stade aigu de l'infarctus du myocarde est choisi comme illustration [8]. Dans ce travail, deux thrombolytiques sont comparés dans le cadre d'une analyse coût-efficacité : l'activateur du plasminogène tissulaire (tPA) et la streptokinase (St). La mesure d'efficacité retenue est l'année de vie sauvée. Pour son calcul, les auteurs s'appuient sur la survie observée à un an dans la continuité d'un essai thérapeutique, sur son extrapolation pour les quatorze années suivantes à partir de l'observation d'une cohorte de patients victimes d'infarctus ayant survécu au moins un an, et enfin sur son extrapolation à plus de 15 ans à partir d'un modèle théorique de mortalité utilisée en démographie : l'espérance de vie des sujets traités par tPA était de 15,41 ans (E1), celle des sujets traités par St de 15,27 ans (E2), soit une différence (efficacité incrémentale) tPA – St de 0,14 année de vie sauvée (E1 – E2). Bien que présentée dans une perspective de société, les coûts de cette étude ne comprenaient que les coûts médicaux hospitaliers directs. Ils furent mesurés soit dans le cadre de l'essai initial (consommation sur la première année), soit évalués à partir des montants associés au groupe homogènes de malades dans le système *Medicare* américain. Il fut par ailleurs supposé que les coûts au-delà d'un an étaient équivalents pour les deux stratégies. Au total, sur la première année les coûts de la stratégie tPA étaient de 27 740 dollars (C1), ceux de la stratégie St de 24 895 dollars (C2) soit une différence (un coût incrémental) de 2 845 dollars (C1 − C2). Coûts et années de vie sauvées furent actualisés à un taux de 5 %, ce qui ramenait les différences de coûts à 2 709,60 dollars (= 2 845÷1,05) et d'efficacités à 0,029 année de vie sauvée (ce calcul est basé sur la différence actualisée des deux courbes de survie sous tPA et St durant une trentaine d'années). Finalement, le ratio coût-efficacité incrémental était égal à 2 709,6/0,029 = 32 678 dollars par année de vie sauvée. L'interprétation littérale de ce ratio est la suivante : c'est le prix à payer pour sauver une année de vie supplémentaire si l'on choisit le tPA plutôt que la streptokinase. En médecine, on considère comme peu acceptable des valeurs de ratio coût/efficacité incrémentales supérieures à 100 000 dollars par année de vie sauvée. Signalons qu'un travail rapportant plus de 500 ratios coût-efficacité montre que le ratio médian des interventions médicales (19 000 dollars/année de vie sauvée) est inférieur au ratio médian des interventions visant à réduire le risque accidentel (48 000 dollars/année de vie sauvée), lui-même très nettement inférieur au ratio médian des interventions visant à réduire le risque environnemental toxique (2 800 000 dollars/année de vie sauvée) [9].

Évidemment, plus ce ratio est faible, plus l'intervention apparaîtra intéressante en pratique. À l'extrême, l'intervention la plus efficace peut être également la moins coûteuse : on dit alors qu'elle est dominante.

Analyse coût-utilité

Cas particuliers d'études coût-efficacité, les études coût-utilité sont d'apparition plus récente dans le domaine biomédical. Leur principal intérêt est de rendre compte des résultats d'une intervention par une mesure de qualité de vie. Dans une perspective de société, elles sont certainement plus adéquates qu'une mesure en unité médicale, notamment parce qu'elles peuvent être comparées à des interventions extérieures au domaine de la santé. Comme autre avantage, elles permettent de synthétiser sous une mesure unique des effets de nature différente : un traitement peut réduire la mortalité, diminuer la morbidité et améliorer le bien-être du patient, la mesure de qualité de vie synthétisera ces trois aspects en une seule grandeur là où trois études coût-efficacité auraient été nécessaires. Enfin, elles tiennent compte des préférences des sujets. Certains auteurs recommandent la réalisation systématique d'étude coût-utilité [2], pour d'autres ces études restent sujettes à discussion notamment en raison de la difficulté de mesure des utilités [5].

Quantification des effets dans une étude coût-utilité : chiffrer les utilités

Dans les études coût-utilité, la mesure des effets de l'intervention est le plus souvent exprimée sous la forme d'années de vie ajustée sur la qualité (QALY). Pour calculer l'équivalent en QALY d'une intervention, il est nécessaire de déterminer les utilités associées à chacune des situations cliniques résultant de l'intervention. Classiquement une utilité de 1 représente un état de santé optimal, 0 représente le décès. Il est même possible dans certains cas de chiffrer des utilités négatives. Elles correspondent à des états de santé jugés « pire que la mort ». Trois grandes catégories de méthodes sont disponibles pour chiffrer les utilités :

- les méthodes génériques reposant sur des échelles préétablies (*Health utilities index, Quality of well-being scale, Euroqol* pour ne citer que les plus connues). Par exemple, la *Health utilities index* calcule un score d'utilité reposant sur huit fonctions (vision, audition, langage, dextérité, mobilité, cognition, émotion et douleur) classées en cinq ou six niveaux. La combinaison des niveaux associés à un état de santé définit son utilité. Ces méthodes présentent un double avantage : elles ont fait l'objet d'une validation soutenue, elles permettent la comparaison directe de différentes études dans lesquelles elles sont utilisées. C'est la raison pour laquelle, l'utilisation de ces échelles est recommandée [2], certaines ont d'ailleurs été adaptées et validées pour l'Europe. En revanche, étant assez générales, leur principal inconvénient est leur manque de spécificité potentiel vis-à-vis d'une situation évaluée. Il faudra dans ce cas recourir à l'une des méthodes suivantes ;
- la méthode de la loterie (*standard gamble*) qui consiste à proposer à un individu deux alternatives :
  – la certitude de continuer à vivre dans l'état de santé que l'on évalue,
  – la possibilité de vivre en parfaite santé avec une probabilité p, ou de décéder (avec une probabilité 1-p). L'individu fixe la valeur de p à partir de laquelle le choix entre ces deux alternatives devient indifférent : c'est la mesure de l'utilité associée à l'état de santé ;
- la méthode de troc de temps (*time trade-off*) qui consiste à chercher l'équivalence entre une vie continuant t années dans l'état de santé évalué et une vie plus courte (x années) mais en parfaite santé. L'utilité est définie par le ratio de ces durées (x/t). C'est par exemple la méthode qui fut utilisée pour chiffrer l'utilité associée à l'état de santé consécutif à leur infarctus du myocarde [8] : pour les patients, vivre dix ans dans leur état équivalait à vivre neuf ans en parfaite santé, soit une utilité de 0,9.

Pour ces deux dernières méthodes, la principale question (et difficulté) reste de savoir qui chiffre ces utilités : idéalement cela devrait être la « société », c'est dire un échantillon représentatif de la population. Très souvent pourtant les utilités seront mesurées sur les patients, voire sur les soignants.

Lorsque les utilités associées à chacun des états de santé ont été définies, il devient alors possible de calculer le nombre d'années de vie ajustée sur la qualité pour chacune des interventions : c'est simplement la somme des utilités associées à chacun des états de santé sur les années restant à vivre. Ainsi, une intervention qui augmente l'espérance de vie de cinq ans avec une utilité de 0,8 pendant les trois premières années puis 0,5 les deux dernières, est équivalente à :

$0{,}8 \times 3 + 0{,}5 \times 2 = 3{,}4$ QALY

Et comme les coûts, les QALY devront être actualisées, par exemple à 5 %, le calcul précédent donne 3,13 QALY.

Présentation des résultats d'une étude coût-utilité

Le report des résultats d'une étude coût-utilité répond aux mêmes règles qu'une étude coût-efficacité : c'est le ratio coût/QALY incrémental (ou coût/utilité incrémental) qui est la règle. Dans le travail sur les thrombolytiques, ce ratio pour le tPA par comparaison à la streptokinase était égal à 36 402 dollars par QALY.

Références

[1] Gold M.R., Siegel J.E., Russell L.B., et al. *Cost-effectiveness in health and medicine.* New York: Oxford University Press; 1996.

[2] Weinstein M.C., Siegel J.E., Gold M.R., et al. for the Panel on cost-effectiveness in health and medicine. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in healh and medicine. *Jama.* 1996;276:1253–1258.

[3] Drummond M.F., Richardson W.S., O'Brien B.J., et al. User's guides to the médical literature. XIII. How to use an article on economic analysis. A. Are the results of the study valid ? *Jama.* 1997;277:1552–1557.

[4] Eisenberg J.M. Clinical economics. A guide to the economic analysis of clinical practices. *Jama.* 1989;262:2879–2886.

[5] Greenhalgh T. How to read a paper : Papers that tell you what things cost (economic analyses). *Brit Med J.* 1997;315:596–599.
[6] O'Brien B.J., HEyland D., Richardson W.S., et al. User's guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *Jama.* 1997;277:1802–1806.
[7] Sorum P.C. Measuring patient preferences by willingness to pay to avoid : the case of acute otitis media. *Med Decis Making.* 1999;19:27–37.
[8] Mark D.B., Hlatky M.A., Califf R.M., et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1995;332:1418–1424.
[9] Tengs T.O., Adams M.E., Pliskin J.S., et al. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal.* 1995;15:369–390.

CHAPITRE 372

Gestion économique et financière d'un service de réanimation

S. David

En France, le déséquilibre entre les recettes et dépenses de l'Assurance maladie, permanent depuis la création de la sécurité sociale, s'accentue avec le ralentissement de la croissance économique. Même si les recettes (cotisations sociales, contribution sociale généralisée [CSG] et diverses taxes) suivent globalement le même taux de croissance que celui de l'économie nationale, les dépenses sont quant à elles toujours plus élevées sur le long terme. Dans un contexte de crise économique, la France, comme la plupart des pays de l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) s'est engagée dans une politique de limitation des dépenses publiques.

Avec près de 89 milliards d'euros des dépenses annuelles, les établissements de santé (publics et privés) constituent le premier poste de dépenses de santé et les établissements publics de santé concentrent près de 77 % de dépenses de soins hospitaliers. Autre particularité, ce sont les assurances maladie obligatoires qui financent à près de 91 % les établissements de santé, les assurances maladie complémentaires (sociétés d'assurances, mutuelles et institutions de prévoyance) ne contribuent qu'à hauteur de 6 % du budget hospitalier.

Devant l'importance des dépenses de soins hospitaliers, plusieurs réformes tant organisationnelles (1970, 1991, 1996, 2003, 2005, 2009 et 2015) que financières (1983 et 2004) ont tenté de faire converger la qualité de la prise en charge des patients et l'efficience économique. Succédant en 1983 au prix de journée, le budget global fut une première étape de sensibilisation des praticiens à l'analyse de leur activité et de leurs coûts de production au travers de la mise en place du programme de médicalisation du système d'information (premières expérimentations dès 1989 pour l'activité MCO des établissements publics de santé) et du calcul des points ISA (indice synthétique d'activité). En 2004, un nouveau mode de financement a été instauré. Il s'agit d'un financement selon l'activité (tarification à l'activité ou TAA) lancé dans le cadre du plan « Hôpital 2007 ». Ainsi, depuis 2008, les établissements publics de santé (EPS) sont majoritairement financés par leur activité (des forfaits ainsi que des enveloppes complémentaires pour les missions d'intérêt général, l'enseignement, la recherche, l'innovation, complètent le financement des établissements). Depuis juillet 2012, un programme d'incitation financière à l'amélioration de la qualité (programme IFAQ) a été mis en place (phase pilote). Ce programme, qui est amené à concerner tous les établissements de médecine, chirurgie, obstétrique (MCO) publics et privés, vise à prendre en compte la qualité des prises en charge dans le financement des établissements de santé. Un « score établissement » est calculé à partir de plusieurs résultats issus des démarches nationales de mesure de la qualité (certification des établissements, indicateur de qualité, de sécurité des soins et de satisfaction des patients, indicateurs de spécialité). L'incitation financière est strictement positive, le montant de la rémunération potentielle est fonction du score de l'établissement et compris entre 0 et 0,5 % du budget « assurance maladie » de l'activité de MCO de l'année précédente. La rémunération maximale est plafonnée à 500 000 euros (et ne peut être inférieure à 50 000 euros).

Ces nouveaux modes de financement, associé à un nouveau mode de gouvernance et d'organisation hospitalière, repositionne les praticiens comme acteurs centraux dans la gestion de leur établissement de santé. Ces nouvelles responsabilités nécessitent que les praticiens puissent s'approprier les fondamentaux de la gestion économique et financière, ainsi que les outils des démarches qualité, des unités de production de soins (unité fonctionnelle, service ou pôle).

Les dépenses de santé en France

Les dépenses de santé au sein de la comptabilité nationale

Les dépenses de santé sont regroupées dans un compte satellite de la comptabilité nationale : le compte satellite de la santé.

La comptabilité nationale est une représentation globale et détaillée de l'économie nationale, sous forme de tableaux chiffrés et normalisés. Les comptes nationaux, qui composent la comptabilité nationale, décrivent les activités des agents économiques regroupés en six secteurs institutionnels :

- ménages ;
- administrations publiques ;
- institutions sans but lucratif au service des ménages ;
- sociétés financières ;
- sociétés non financières ;
- reste du monde.

Ce découpage qui répond à des normes internationales ne permet pas de connaître l'économie de domaines spécifiques. Des comptes satellites ont donc été élaborés à cet effet. Il existe une dizaine de comptes satellites en France dont ceux de la recherche, de la protection sociale et de la santé.

Le compte satellite de la santé est composé de plusieurs agrégats dont l'un des principaux est la consommation de soins et bien médicaux (CSBM). La CSBM correspond à l'ensemble des biens et services médicaux achetés par les ménages parmi cinq secteurs :

- les soins hospitaliers (publics et privés) ;
- les soins ambulatoires : médecins, auxiliaires médicaux, dentistes, laboratoires d'analyses, cures thermales et autres soins;
- les médicaments ;
- le transport des malades ;
- les autres biens médicaux : optique, prothèses, petits matériels et pansements.

Le tableau 372.1 présente les différents postes de la consommation de soins et de biens médicaux, ainsi que le montant en 2014 de chaque poste et leurs taux d'évolution depuis 2011.

Tableau 372.1

Répartition des différents postes de la consommation de soins et de biens médicaux (CSBM)

	Valeurs en milliards d'euros 2014	% de la CSBM	Taux d'évolution annuel en valeur (%)			
		2014	2011	2012	2013	2014
1. Soins hospitaliers	88.6	46.5	2.7	2.6	2.5	2.3
publics	68.3	35.8	2.6	2.6	2.9	2.2
privés	20.3	10.6	3.0	2.5	1.3	2.6
2. Soins ambulatoires	49.9	26.2	2.8	1.7	1.3	2.8
dont médecins	20.1	10.5	3.8	0.7	1.6	2.2
dont dentistes	10.6	5.6	2.9	2.0	1.1	-0.1
dont auxiliaires médicaux	13.8	7.2	4.5	6.8	6.4	5.4
dont analyse	4.2	2,2	2.6	-1.3	-0.0	-0.4
dont cures thermales	0.4	0,2	1.0	6.2	3.4	6.0
Autre	0.4	0.8	0.8	110.7	17.1	18.8
3. Transports de malades	4.4	2,3	1.5	5.7	5.3	2.6
4. Médicaments	33.9	17,8	1.0	-1.3	-1.7	2.7
5. Autres biens médicaux	13.8	7,2	5.5	4.0	4.9	3.8
Consommation de soins et de biens médicaux (1 + 5)	190.6	–	2.8	2.1	2.0	2.5

Source : DREES, *Comptes de la santé* (septembre 2015).

L'évolution des dépenses de santé et contexte économique

En France, depuis le début des années soixante-dix, la croissance de la CSBM est presque constamment supérieure à la croissance du produit intérieur brut (PIB). En 1950, la CSBM représentait environ 3 % du PIB alors qu'elle représentait près de 8,9 % en 2014[1, 2]. Sa progression en valeur reste sensiblement inférieure à 3 % depuis cinq ans.

Les facteurs explicatifs de cette augmentation continue des dépenses de santé sont multiples. Une combinaison de facteurs d'offre et de demande de soins associés à des facteurs socio-économiques (augmentation des revenus, amélioration des conditions de vie, …) a permis une amélioration qualitative et quantitative de l'espérance de vie. D'autres déterminants peuvent être évoqués. Il s'agit :

- de l'innovation technologique et de sa vitesse de diffusion ;
- de l'hétérogénéité des pratiques professionnelles avec des prescriptions dont l'utilité et l'efficacité nécessitent parfois d'être mieux évaluées ;
- des modalités d'organisation du système de soins et de santé, et notamment la faible coordination des différents professionnels de santé entre eux mais également avec le tissu social ;
- de la médicalisation de la vie ;
- du vieillissement de la population et de l'évolution des affections de longue durée (ALD) ;
- de l'émergence de nouvelles pathologies ;
- des modalités de rémunération des prestataires de soins, le paiement à l'acte ou à l'activité étant, en l'absence de régulation prix-volume, inflationnistes.

L'évolution des dépenses hospitalières

Dans la consommation de soins et biens médicaux, les dépenses hospitalières correspondent aux dépenses des établissements publics de santé et des établissements de santé privés d'intérêt collectif (ESPIC) (en raison du même mode financement), et les établissements privés à but lucratif d'autre part. Ces dépenses hospitalières ont connu une évolution contrastée, en forte expansion jusqu'au 1983 (passant de 40 % de la CSBM en 1970 à 54 % en 1983) puis en diminution relative jusqu'en 1998, elles restent globalement

stables depuis. Ces différentes phases correspondent aux différentes périodes de la politique de planification hospitalière en France : politique de création de lits et d'hôpitaux dans les années soixante et soixante-dix (financement au prix de journée), politique de maîtrise de l'offre hospitalière et des dépenses hospitalières en 1983 (financement par dotation globale, renforcement de la carte sanitaire).

En 2013, les dépenses du secteur des soins hospitaliers représentent 46,5 % de la CSBM. La part de l'hôpital public et des ESPIC est de l'ordre de 35,8 % de la CSBM, celle des établissements privés à but lucratif est proche de 10,6 % [2].

Le financement des dépenses de santé

La sécurité sociale rembourse, *via* les assurances maladie obligatoires, les soins et biens médicaux en laissant à l'intéressé une part non remboursée appelée ticket modérateur ou reste à charge (RAC) dont le taux diffère selon le type de soins et les caractéristiques sociales ou médicales de l'assuré. Quatre acteurs prennent en charge les dépenses de santé : les assurances maladie obligatoires, les assurances maladie complémentaires (mutuelles, assurances privées et institutions de prévoyance), l'État et les ménages eux-mêmes [3].

Les assurances maladie obligatoires (AMO), c'est-à-dire la Sécurité sociale, supportent près de 76,6 % des dépenses de consommation des soins et biens médicaux, taux globalement stable depuis 1995. Le deuxième groupe de financeurs est représenté par les assurances maladies complémentaires (mutuelles, assurances et instituts de prévoyance) pour près de 13,5 %, suivi par les ménages eux-mêmes qui contribuent pour environ 8,8 %. La part de l'état et des collectivités locales reste marginale et s'élève à environ 1,4 % (tableau 372.2). La ventilation du financement des différents postes de la CSBM par les financeurs est très hétérogène et reflète la nécessité d'une prise en charge solidaire des soins les plus coûteux. En effet, les dépenses hospitalières sont presque exclusivement financées par les assurances maladie obligatoires à hauteur de 91 %.

Tableau 372.2

Répartition du financement des dépenses de santé par les différents acteurs

	1995	2010	2014
Sécurité sociale de base	77,1	76	76.6
État, collectivités locales et CMUC	1,1	1,3	1,4
Mutuelles	7,3	7,5	7,2
Sociétés d'assurance	3,3	3,6	3,7
Institutions de prévoyance	1,6	2,4	2,6
Ménages	9,6	9,2	8,8
	100	100	100

Source : DREES, *Comptes de la santé* (septembre 2015).

Si on analyse l'évolution de la part de ces différents acteurs, on constate qu'il existe des modifications sensibles de la place de chacun. Tout d'abord, la place des AMO est globalement constante à 76-77 % mais on note deux évolutions contraires en son sein : une augmentation des prises en charge des affections de longue durée (prise en charge à 100 %) d'une part, et une diminution de la prise en charge d'autres dépenses moins importantes ou relatives à des traitements dont l'intérêt médical est discuté d'autre part (médicaments dont le service médical rendu est jugé insuffisant par exemple). La part de l'Assurance maladie complémentaire dans le financement a augmenté, passant de 9 % à 13,8 % en quinze ans mais ce n'est pas pour autant que les assurances maladie complémentaires se sont substituées aux AMO. En effet, c'est avant tout les ménages qui ont choisi de s'assurer de façon à réduire pour eux le reste à charge. Cette part croissante des AMC dans le financement de la CSBM leur a permis de faire reconnaître en 2004 leur place en tant qu'acteur financier de la santé (tableau 372.3).

Tableau 372.3

Répartition du financement de l'hôpital par les différents acteurs

	Hôpital
Sécurité sociale	91,1 %
Mutuelles, assurances privées	5,2 %
État, collectivités locales, CMUC	1,3 %
Ménages	2,5 %

Un déséquilibre financier récurrent

Il est d'autant plus légitime de s'interroger sur l'efficience du système de soins que l'accroissement des dépenses de la CSBM, supérieur à la croissance économique sur laquelle sont basées les contributions sociales, entraîne un déséquilibre récurrent entre dépenses et recettes de l'Assurance maladie. Les recettes de l'Assurance maladie proviennent essentiellement de cotisations sociales et de contributions sociales ainsi que de différentes taxes, toutes dépendantes de l'évolution économique. De ce fait les AMO sont en déséquilibre depuis plus de cinquante ans. Depuis le début des années soixante-dix, tous les deux à trois ans se sont succédé des plans d'équilibre de l'Assurance maladie. Ces plans conjoncturels, se sont essentiellement concentrés sur l'augmentation de l'assiette de prélèvement et la réduction du remboursement des prestations de soins et du panier de soins. Ces mesures n'ont pas suffi à équilibrer de façon pérenne les comptes de l'Assurance maladie. De façon à ne pas augmenter trop brutalement les cotisations sociales, l'ordonnance du 24 janvier 1996 créa la caisse d'amortissement de la dette sociale (CADES). Sa mission est de financer et d'apurer la dette cumulée du régime général de la Sécurité sociale. Le financement de la dette s'appuie sur la capacité d'emprunter sur les marchés financiers. Le remboursement de ces emprunts est essentiellement garanti par des prélèvements obligatoires complétés par diverses autres ressources. La contribution au remboursement de la dette sociale (CRDS, créée en 1996 concomitamment à la CADES) a été le premier prélèvement obligatoire destiné à financer la CADES. Son taux actuel de 0,5 % s'applique à l'ensemble des revenus d'activité, de remplacement mais également aux revenus du patrimoine et des placements et autres (gains aux jeux de hasard…). Sont exonérés de ce prélèvement les minima sociaux et certaines allocations de solidarité. Les produits de la cession d'une partie du patrimoine immobilier de la sécurité sociale complètent cette ressource principale. La contribution sociale généralisée, créée en 1991, est le second prélèvement obligatoire qui contribue, depuis 2009, au financement de la CRDS à hauteur de 0,48 % actuellement. Les déficits cumulés qui devront être gérés par la CADES sont évalués à 132 milliards d'euros pour la période de 2009 à 2018.

Ce choix de reporter dans le futur des dettes actuelles revient à faire payer à des générations futures, des soins réalisés ou des retraites versées quinze à vingt ans plus tôt. Les générations concernées par la CRDS doivent assumer en plus de leurs dépenses actuelles de soins de santé, les dépenses de retraites et de soins consommés par leurs aînés.

L'élaboration du budget hospitalier et la réforme du financement des hôpitaux

Le plan Hôpital 2007 s'articule autour de trois axes :

- mise en place d'un nouveau mode de financement (la tarification à l'activité) et réforme budgétaire et comptable ;
- une relance de l'investissement ;
- la modernisation de la gouvernance des hôpitaux.

Tarification à l'activité et réforme budgétaire et comptable

La réforme du financement des établissements de santé

Mise en place le 1er janvier 2004, la tarification à l'activité (T2A) est une réforme financière qui s'applique uniquement pour l'activité MCO (médecine, chirurgie, obstétrique) des établissements de santé qu'ils soient publics ou privés. Alors que l'application de ce dispositif est totale (T2A à 100% dès 2004) pour les

établissements privés à but lucratif déjà financés à l'activité pour l'essentiel (la progressivité consiste à l'ajustement des ressources sur les tarifs nationaux *via* un coefficient de transition), pour ce qui concerne les établissements publics et les établissements de santé privés d'intérêt collectif (ESPIC) (établissements financés auparavant par dotation globale), l'application est progressive passant de 10 % en 2004 à 100 % en 2008). La démarche progressive pour les établissements financés par dotation globale a consisté à faire diminuer progressivement la dotation annuelle complémentaire en fonction de la montée en charge du financement par la T2A. Les modalités de financement des établissements publics de santé et des ESPIC sont triples :

- des financements liés à l'activité *via* la tarification par séjours (groupes homogènes de séjours [GHS] et suppléments), les paiements en sus pour ce qui concerne les molécules onéreuses et les dispositifs médicaux implantables (financés à 100 %) et les tarifs par prestations (actes externes, consultations) ;
- des forfaits annuels, notamment pour financer les activités d'urgences et de greffes ;
- des dotations :
  - pour financer les activités de psychiatrie, de soins de suite et de réadaptation, de soins de longue durée,
  - pour les missions d'intérêt général (enveloppe « MIG »), telles que les missions de veille et de vigilance, les missions de prévention et d'éducation pour la santé… Cette dotation comporte également les missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI). La dotation MERRI permet de valoriser plus justement les surcoûts entraînés par ces missions historiquement fixés à 13 % des budgets des centres hospitalo-universitaires (CHU). Cette réforme vise également à étendre le champ des établissements bénéficiaires (établissements non CHU). Les montants alloués aux établissements seront modulés en fonction d'indicateurs de mesure de surcoûts induits par chacune des missions visées,
  - pour l'aide à la contractualisation (enveloppe « AC ») afin de financer les surcoûts liés aux amortissements effectués dans le cadre du plan Hôpital 2007 mais également d'accompagner le développement ou la redistribution des activités médicales dans le cadre des organisations régionales de soins et de soutenir les établissements dans leurs efforts d'adaptation aux réformes.

Les enveloppes MIG et AC constituent les dotations MIGAC allouées par les agences régionales de santé (ARS) sur une base contractuelle.

La réforme budgétaire et comptable

Depuis 2006, les établissements publics et les établissements privés d'intérêt collectif (ESPIC) doivent présenter un état prévisionnel des dépenses et des recettes (EPRD) en place et lieu d'un budget prévisionnel [4]. Alors que l'ancien dispositif budgétaire reposait sur le principe annuel d'équilibre des budgets et la demande de moyens financiers pour recouvrir des dépenses autorisées, ce niveau dispositif conduit à afficher d'éventuels déficits. Les EPRD sont adressés aux ARS pour approbation et la mise en place d'un dispositif de suivi de son exécution en cours d'année. L'EPRD doit permettre de développer la réactivité de gestion face à des recettes qui ne sont plus certaines et donc un équilibre qui ne peut plus être garanti *a priori*. Il s'agit donc bien de l'inversion du modèle : l'activité détermine les recettes attendues, donc les dépenses finançables et le résultat qui en découle [5].

Dans les entreprises publiques, les fonctions d'ordonnateur des dépenses et de comptable public sont strictement incompatibles. Le directeur d'établissement est l'unique ordonnateur et, à ce titre, il dispose seul des pouvoirs de décision sur le suivi et le contrôle de l'exécution du budget. Les comptables sont des agents extérieurs qui dépendent des services du Trésor public. Eux seuls ont la charge de recouvrir les recettes et de payer les dépenses, après précision de celles-ci par l'ordonnateur.

Les différents comptes de l'EPRD

L'élaboration de l'EPRD doit répondre à un souci de sincérité des comptes qui permettra de donner du sens à la prévision budgétaire et de mettre un terme aux reports de charges qui ont pu exister avec le financement par budget global. L'EPRD se compose :

- d'un compte de résultat prévisionnel principal (CRPP) ;
- d'un compte de résultat prévisionnel annexe (CRPA) pour des activités spécifiques (institut de formation en soins infirmiers par exemple) ;
- d'un tableau de financement prévisionnel ;
- d'un tableau d'estimation du fonds de roulement initial (le fonds de roulement correspond à l'excédent de ressources stables qui va permettre de financer une partie des besoins à court terme de la structure).

L'EPRD permet de décloisonner l'exploitation de l'investissement et de montrer l'impact de ces derniers sur la trésorerie, enfin l'équilibre financier peut être assuré par la variation du fonds de roulement. Dans

le modèle budgétaire précédent, un déficit d'exploitation n'entrave pas la capacité à investir. Avec l'EPRD, un déficit d'exploitation diminue les fonds propres et oblige à repenser les modes de financement des investissements prévus : l'EPRD tend à privilégier les investissements « financièrement équilibrés ».

Le conseil de surveillance (CS) délibère sur les principaux tableaux de l'EPRD, sur proposition du directeur et après avis de la de la commission médicale d'établissement (CME) et du comité technique d'établissement (CTE).

Le tableau 372.4 est une représentation synthétique du compte de résultat prévisionnel principal.

Tableau 372.4

Le compte de résultat principal prévisionnel (synthétique).

Compte de résultat prévisionnel principal	Prévision N		
	Dépenses	Recettes	
Titre 1 Charges de personnel			Titre 1 Produits versés par l'Assurance maladie
Titre 2 Charges à caractère médical			Titre 2 Autres produits de l'activité hospitalière
Titre 3 Charges à caractère hôtelier			Titre 3 Autres produits
Titre 4 Charges d'amortissement, de provisions, financières et exceptionnelles			
Total des charges			Total des produits
Résultat prévisionnel (excédent)			Résultat prévisionnel (déficit)
Total équilibré du compte de résultat prévisionnel			Total équilibré du compte de résultat prévisionnel

À l'EPRD sont annexés :

- le rapport préliminaire du directeur qui comprend les objectifs et prévisions d'activité en rapport avec le contrat d'objectif et de moyen (COM) et le projet d'établissement ;
- les avis de la CME et du CTE ;
- du tableau prévisionnel des effectifs rémunérés (TPER) qui se substitue au tableau des emplois permanent, concerne tant le personnel médical que non médical ;
- du plan global de financement pluriannuel (PGFP) qui constitue une des composantes du projet d'établissement.

La nomenclature

La nomenclature comporte désormais trois niveaux :

- les titres : sont les niveaux de présentation synthétiques de l'EPRD. Ils se rapprochent des anciens groupes (groupe 1, groupe 2…) ;
- les chapitres : sont les niveaux de présentation détaillés de l'EPRD. Ils correspondent au niveau de vote et d'approbation des crédits ainsi qu'au niveau de contrôle de disponibilité de ceux-ci ;
- les comptes d'exécution : correspondent au niveau le plus fin du plan comptable et regroupent, pour chacun des comptes, des affectations précises de charges (dépenses) et produits (recettes) : par exemple, le compte 6 421 correspond aux rémunérations des praticiens hospitaliers temps plein et temps partiel.

La comptabilité analytique

La comptabilité analytique d'exploitation

La comptabilité analytique d'exploitation a pour objectif la détermination et l'analyse détaillée des coûts des différents secteurs d'activité d'un établissement hospitalier. Le niveau de compte auquel un hôpital arrête son découpage constitue une section d'analyse (SA). C'est à ce niveau que doivent être affectées les différentes charges et les unités d'œuvre. Pour chaque section d'analyse, est définie une unité d'œuvre, qui doit refléter au mieux l'activité concernée : pour le SMUR le nombre de sortie, pour la blanchisserie le kilogramme de linge, pour la restauration le nombre de repas… Toute la difficulté pour la comptabilité analytique repose sur le calcul des coûts et la ventilation des différentes dépenses sur les unités d'œuvre

produites. S'il est assez simple d'affecter des dépenses pharmaceutiques à une section d'analyse clinique, le calcul devient plus complexe lorsqu'il s'agit d'imputer des charges administratives à un service clinique ou le coût d'un anesthésiste-réanimateur qui partage son activité sur trois sections d'analyse : consultations, bloc opératoire et service de réanimation. La difficulté réside dans la définition d'une clé de répartition qui soit la plus juste avec la réalité.

Différents types de charges peuvent être imputés en comptabilité analytique [6]:

- les charges directes qui correspondent aux dépenses directement affectées à une section d'analyse et correspondant à une consommation directe des ressources ;
- les charges induites qui correspondent aux charges engendrées par le fonctionnement d'une entité mais affectées à une autre entité parce que la consommation des ressources s'est opérée dans cette dernière. Ainsi, un examen radiologique demandé par un service clinique à un service de radiologie constitue une charge induite pour le service de radiologie ;
- les coûts directs sont affectés directement à la section d'analyse pour sa production (par exemple la consommation de consommables et de médicaments pour un service de réanimation) ;
- les coûts indirects correspondent à des charges qui sont retraitées avant d'être affectées à une section d'analyse. Ce retraitement comptable consiste le plus souvent à affecter les charges selon une clé de répartition préalablement définie. Cette clé peut correspondre à un prorata d'effectifs (pour les personnels affectés sur plusieurs sections d'analyse), de surface (pour l'entretien des sols) ou de volume (pour le chauffage)…

Les objectifs de la comptabilité analytique sont multiples :

- en interne : permettre un meilleur contrôle de gestion à un niveau d'analyse le plus fin possible ;
- en externe : permettre une comparaison entre structures d'une part, de comparaison avec la base nationale des coûts des séjours (échelle nationale des coûts à méthodologie commune ou ENCC) d'autre part et mieux expliciter ses coûts auprès des tutelles.

L'analyse des coûts de prise en charge des patients au sein d'un établissement reste une démarche lourde car elle nécessite de mettre en place une comptabilité analytique fine. Ce sont essentiellement les établissements qui participent à l'échelle nationale des coûts (près de cinquante établissements hospitaliers et hospitaliers et universitaires répartis dans toute la France) qui peuvent entreprendre cette analyse des écarts entre leurs propres coûts et les coûts moyens de la base nationale.

La comptabilité analytique par centre de responsabilité

Les outils d'analyse financière doivent être pragmatiques et à ce titre exigent :

- des systèmes d'information simples déjà présents dans les établissements ;
- des retraitements comptables (affectation des charges et des recettes) simples ;
- d'être directement alimentés par la mesure de l'activité médicale issue du PMSI.

Deux outils – le tableau des coûts *case mix* et le compte de résultat analytique (CREA) –, plus simples que le celui du calcul des coûts moyens par GHM, permettent d'estimer la contribution de chacun des pôles ou centres de responsabilité d'un établissement à la contribution de son équilibre financier global. En réanimation, il semble préférable de n'utiliser que le CREA, qui permet de juger de l'équilibre économique du centre de responsabilité en confrontant directement ses dépenses à ses recettes. La mise en place d'un tel outil nécessite d'associer étroitement les cliniciens, le médecin DIM et la direction financière. Ces CREA ne sont pas l'équivalent d'un EPRD au niveau d'un centre de responsabilité car ce ne sont pas les règles de la comptabilité financière qui s'appliquent mais bien celles de la comptabilité analytique : les charges directes et indirectes sont classées en fonction de leur destination et non pas en fonction de leur nature. Enfin, la mise en place d'un outil de ce type n'a d'intérêt que pour les établissements qui s'engagent dans une décentralisation interne de leur gestion. Le découpage analytique en centres de responsabilité (pôles) et en sections d'analyse (services, unités fonctionnelles…) doit être réalisé avec la plus grande attention, puisque de ce partage dépendra l'imputation des charges.

Peu importe les différentes formes que peuvent prendre les CREA, il s'agit toujours de comparer les recettes et les consommations de ressources du centre de responsabilité [6].

Les principes d'affectation des charges

L'affectation directe des charges et des recettes sur les sections d'analyse doit être autant que possible privilégiée. Cela est d'autant plus vrai pour les charges de médicaments et de dispositifs médicaux les plus coûteux, au moins celles correspondant aux molécules et dispositifs pris en charge en sus des GHS. Le recours à des coûts moyens peut être également utilisé par les établissements, cela concerne notamment les charges de personnel (tableau 372.5).

Tableau 372.5

Dépenses en euros	Année n – 1	Année n – 2	Écart en euros	Écart en %
Dépenses directes				
Personnel médical				
Personnel non médical				
Produits pharmaceutiques				
Produits sanguins				
Médicaments coûteux				
Produits prothétiques, petit matériel				
Amortissements et maintenance du matériel médical				
Total dépenses directes				
Dépenses induites				
Consultations internes consommées				
Dépenses plateau technique				
Anesthésie, réveil				
Bloc				
Exploration cardiol.				
Dialyse				
Exploration gastro.				
Laboratoire				
Exploration neuro.				
Exploration pneumo.				
Radiologie				
Radiothérapie				
Urgences				
Total dépenses induites				
Dépenses hôtelières et générales				
Blanchisserie				
Restauration				
Autres dépenses (eau, électricité, gaz, assurance…)				
Les charges de structure				
Amortissements des bâtiments et des véhicules, frais financiers				
Total dépenses				
Recettes en euros	Année n – 1	Année n – 2	Écart en euros	Écart en %
Recettes prises en charges par l'Assurance maladie				
Mono-CR				
Multi-CR				
Séances				
Journées en réanimation				
Journées soins intensifs				
Journées surveillance continue				
Dialyses réalisées hors GHS de dialyse				
Radiothérapies réalisées hors GHS de radiothérapie				
Total activité sur patients hospitalisés				
Total activité externe				
Total activité				
Total activité 100 % après taux correction				
Médicaments coûteux				
Dispositifs médicaux coûteux				
MIGAC				
Dont :				
École asthme				
Consultations addictives tabac				
Recettes non prises en charges par l'Assurance maladie				
Ticket modérateur et forfait journalier				
Autres recettes				
Consultations internes produites				
Redevance activité libérale				
Autres recettes (groupe 3)				
Dont :				
Fonds pour l'emploi hospitalier				

Dépenses en euros	Année n – 1	Année n – 2	Écart en euros	Écart en %
Indemnités journalières pers. non méd. de remplacement Subvention Autres recettes				
Sous-total				
Marge de développement des projets institutionnels (1,5 %)				
Total recettes				

Source : ENSP/MEAH 2006.

La valorisation de l'activité relative à un séjour en réanimation

La valorisation de l'activité relative à un séjour en réanimation dépend de trois éléments :

- du GHS et de son niveau de valorisation ;
- du supplément journalier appelé « forfait réanimation » ;
- de la réalisation de certains actes médicaux.

La valorisation du GHS

La recette d'un GHS correspond au séjour hospitalier du patient dans son intégralité, indépendamment des différentes unités ayant pris en charge le patient. Toute hospitalisation donne lieu à la production d'un résumé standardisé de séjour (RSS) constitué à partir d'un ou de plusieurs résumés d'unité médiale (RUM). Le classement en groupe homogène de malades (GHM) dépend du diagnostic principal du ou des RUM, des diagnostics associés significatifs, des actes opératoires classants, du mode de sortie, de l'âge du patient et de la durée de séjour. Le diagnostic principal du séjour est déterminé par la présence d'un acte classant chirurgical, ou à défaut par le diagnostic principal du RUM dont la durée de séjour a été la plus longue. La plupart des GHS disposent de 4 niveaux de sévérité qui sont déterminants en termes de valorisation financière [7].

Lorsque les séjours sont « mono-unité », le tarif du GHS est entièrement imputé à l'unité médicale concernée. Lorsque le séjour est « multi-unités », la question de la répartition des recettes du GHS se pose alors. La répartition de la recette peut être effectuée :

- au prorata de la durée de séjour simple : avec cette méthode, on considère que les journées de soins dans les différentes unités médicales sont toutes identiques et donc rémunérées de la même façon ;
- au prorata de la durée de séjour pondérée par le poids moyen du séjour (PMS) mono-unité : cette méthode nécessite de calculer le PMS en valorisant les totaux des GHS mono-unité admis dans chaque unité médicale puis de diviser le montant obtenu par le nombre de séjours mono-unité pour obtenir le PMS en euros. On postule que les différents patients admis se répartiront de manière « normale » autour de la moyenne. La clé de répartition utilisée dans cette méthode est fonction exclusivement des tarifs nationaux de GHS ;
- au prorata de la durée de séjour du patient au sein de chaque pôle pondérée par le prix moyen de la journée (PMJ) des mono-séjours de chaque pôle : un facteur complémentaire de pondération est introduit : les journées effectivement réalisées dans les pôles (valorisation des séjours extrêmes haut et bas). Cette méthode tient compte des durées de séjour réelles des pôles et envisage pour les différents pôles des journées dont le poids économique sera différent ;
- au prorata des tarifs des GHS recalculés par les unités médicales : cette quatrième méthode nécessite de regrouper chaque résumé d'unité médicale (RUM) dans un GHS spécifique. Le tarif du GHS est ensuite réparti entre les différentes unités médicales qui ont pris en charge le patient, au prorata de ce nouveau groupage et des GHS virtuels.

Les deux méthodes privilégiées sont celles qui se basent sur le principe de répartir les recettes des séjours « multi-unité » entre les différentes unités concernées au prorata de la durée de séjour pondérée (méthode 2 ou 3).

Le supplément journalier en réanimation

Ce supplément peut être facturé pour chaque journée passée par le patient dans une unité de réanimation dès lors :

- qu'il présente un indice de gravité simplifié (IGS) supérieur ou égal à 15 (pour les patients âgés de plus de 18 ans) :
- qu'un des actes de suppléance vitale a été effectué (actes marqueurs de réanimation), essentiellement.

Dès lors que l'IGS relevé au cours des 24 premières heures suivant l'admission est supérieur ou égal à 15 et qu'un acte de suppléance vitale a été effectué, le supplément réanimation s'applique à chaque jour du séjour en réanimation.

Un supplément « soins intensifs » est facturé pour chaque journée où le patient est pris en charge dans une unité de réanimation dès lors que les conditions définies pour le supplément « réanimation » ne sont pas réunies [7].

Conclusion

La France, troisième pays en termes de niveau de dépenses de santé le plus élevé en pourcentage du PIB après les États-Unis et la Suisse, est l'un des derniers pays de l'OCDE à avoir réformé le mode de financement et de gouvernance de ses établissements publics de santé. La tarification à l'activité, mécanisme de financement qui devrait accroître l'efficience des établissements de santé, recentre les praticiens comme acteurs clés à l'hôpital. Ce repositionnement et cette responsabilisation nécessitent que les praticiens acquièrent un raisonnement médico-économique basé sur l'utilité, l'efficacité et l'efficience de leurs prescriptions et de la qualité des prises en charge des patients, ainsi que l'appropriation d'outils simples de gestion et de pilotage. L'exhaustivité et la qualité du codage sont des prérequis obligatoires à la mise en place de ce mode de gestion. Cette réforme de financement nécessite également un rapprochement entre les équipes médicales et les équipes des directions des finances des établissements. Les médecins en charge de l'information médicale qui articulent des logiques médicales et économiques, deviennent des référents et un soutien aux équipes médicales.

Remerciements : les auteurs tiennent à remercier M. Sakri Zeghough pour son aide dans l'élaboration des différents tableaux présentés dans ce travail.

Références

[1] *Cinquante-cinq années de dépenses de santé. Une rétropolation de 1950 à 2005] Etudes et Résultats.* In: Drees; mai 2007:572.

[2] *Les comptes nationaux de la santé en, 2006] Etudes et Résultats.* In: Dress; septembre 2014;N°890.

[3] Segouin C., Brechat P.-H., Bertrand D. Les rôles des assurances maladie obligatoires et complémentaires dans la loi portant réforme de l'assurance maladie du 13 août, 2004. *Journal d'économie médicale.* 2006;24:241–247.

[4] Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports. *Fiche technique sur l'EPRD pour 2007.* Mars 2007.

[5] Site internet ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports : www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/reforme_budg_etab/accueil.htm et : www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/reforme_budg_etab/docs/formation_eprd_v3.pdf

[6] Nouvelle gouvernance et comptabilité analytique par pôles. *Contribution méthodologique à la construction de tableaux case mix (TCCM) et des comptes de résultats analytiques (CREA).* Ecole nationale de la santé publique; Octobre, 2006.

[7] Baillard C, Diallo A, Menguy C. Valorisation des actes en anesthésie, réanimation et unité de surveillance continue. Conférence d'actualisation. SFAR2013

CHAPITRE 373

Tarification à l'activité et réanimation

B. Guidet; O. Talvard; N. Taright

Les dépenses de santé ont constamment progressé dans les années quatre-vingt, atteignant 9,4 % du produit intérieur brut (PIB) en 1995, plaçant la France au cinquième rang des pays industrialisés, passées à 11,6 % du PIB en 2012 (Source : www.oecd.org/fr).

Afin de maîtriser l'évolution des dépenses hospitalières, le gouvernement mettait en place en 1983 la réforme du budget global, système rigide ignorant la production médicale et les inégalités de répartition budgétaire. Parallèlement, était inauguré un système de comptabilité analytique dans tous les secteurs d'activité de l'hôpital (hospitalisation, radiologie, laboratoire, pharmacie, blanchisserie, restauration, administration). Pour compléter cette analyse de la production hospitalière, il était décidé de créer un instrument d'évaluation susceptible de décrire l'activité médicale et capable de définir des coûts par groupe homogène de malades (GHM) ; chaque hôpital étant alors en mesure de connaître l'éventail des types de séjour produits. Ce projet devait avoir un usage double, non seulement utile à la gestion interne de l'hôpital, mais aussi au dialogue entre les autorités de tutelle et les hôpitaux. Ainsi naissait le programme de médicalisation du système d'information (PMSI).

En 2003, un ensemble de réformes regroupées dans le plan Hôpital 2007 est mis en place. Ce plan intègre une modification majeure des modalités de financement des établissements de santé appelée tarification à l'activité (T2A). Cette modification abandonne le principe du budget global, introduit celui du paiement prospectif régulé par le Parlement dans le cadre du PLFSS, et étend la médicalisation des systèmes d'information hospitaliers. Le volet financement du plan Hôpital 2007 a pour objectif affiché de donner aux établissements des marges de manœuvre pour leur évolution et leur adaptation en incitant les établissements de santé à optimiser l'utilisation de leurs ressources. Il s'inscrit dans un contexte d'évolution de la part des dépenses de santé qui a en 2003 atteint 10,4 % du PIB.

Dans une première partie, nous présenterons les outils médicalisés de description de l'activité hospitalière afin d'aborder dans une deuxième partie la réforme de la T2A.

Enfin, seront abordés les perspectives d'évolution des différents outils et les éventuels effets pervers de la réforme de la T2A pour les établissements de santé en général et pour l'activité de réanimation en particulier.

Description du PMSI

Historique

Le PMSI s'inspire du système de paiement prospectif à la pathologie (*payment prospective system* ou PPS), conçu aux États-Unis en 1982 pour des cliniques privées à vocation chirurgicale. Le principe du système est une rémunération sur la base d'un prix fixe national, défini par avance, pour le séjour d'un type de malade, indépendamment de la durée de l'hospitalisation. L'outil de base du PPS était une classification médico-économique des séjours en 467 groupes, appelés *diagnosis-related groups* (DRG). Dès la mise en place du système, on observait aux États-Unis une diminution de la durée moyenne des séjours (− 9 %), un développement de l'activité ambulatoire (séjours de moins de 24 heures), et une diminution des dépenses de santé. Cependant, la croissance des dépenses a ensuite rejoint celle des établissements financés selon d'autres modes. Les possibles effets pervers du système sur la qualité des soins, objets d'une vive polémique, n'ont jamais été démontrés lors d'études médicales.

En France, le PMSI reprenait le principe des DRG : améliorer l'information sur la production de soins dans les hôpitaux pour accompagner la réforme du budget global. Les DRG ont été baptisés « groupes homogènes

de malades » (GHM), à partir de l'analyse des données fournies par les résumés de sortie standardisés (RSS). Le système devenait effectif dès 1989, entraînant la création de départements d'information médicale (DIM), pris en charge par des médecins responsables de la collecte et de l'analyse des données des RSS.

A partir de 1991, tous les établissements de plus de 100 lits devaient produire des données médicalisées d'activité. Depuis janvier 1997, l'ensemble des établissements MCO de France transmettent leurs données d'activité.

Outil de base du PMSI : la classification GHM

Parmi les indices d'activité hospitalière, la durée de séjour est celui qui est le mieux corrélé au coût du séjour. La durée de séjour devient donc la variable à expliquer pour des malades d'âge comparable, partageant un diagnostic principal et des diagnostics associés similaires et ayant bénéficié des mêmes actes (le plus souvent chirurgicaux). Enfin, le mode de sortie (domicile, transfert, décès) s'avère être une cinquième variable influençant ou expliquant la durée de séjour.

Cette classification GHM répond donc à une logique médicale de diagnostics et d'actes ainsi qu'à une loi statistique du plus fréquent. De cette façon, la puissance du classement trouve ses limites dans la définition de pathologies rares ou de situations cliniques atypiques, par exemple lorsqu'il existe une association d'actes pratiqués et de diagnostics non prévus ou rares. Ces séjours voient leur caractère chirurgical non reconnu lors du groupage en GHM. De la même manière, les séjours avec décès ou transfert immédiats sont classés dans des GHM à part afin de ne pas perturber l'homogénéité des autres GHM.

Jusqu'en 1996, les 550 GHM étaient regroupés en 25 catégories majeures (CM), globalement voisines des grandes spécialités médicales. La CM 24 correspond aux séjours de moins de 24 heures (incluant les séances) et la CM 90 aux séjours groupés en erreur. Lorsque l'orientation du séjour en leur sein dépend d'un des diagnostics présents dans le RSS, on les appelle catégories majeures de diagnostic (CMD).

Depuis l'année 2000, trois nouvelles CM ont été créées : la CMD 25 des maladies dues à une infection à VIH, la CMD 26 des traumatismes multiples graves, et la CM 27 : transplantations d'organes. Cette nouvelle version a créé les complications et morbidités associées sévères (CMAS).

La version 10 a permis d'isoler, à partir de mars 2006, les séances en créant une catégorie majeure spécifique : la CM 28. La classification des séjours comprend dans cette version 775 GHM.

Une modification majeure de la classification intervient en mars 2009 et introduit de multiples modifications dont la suppression de la CM 24 (à l'origine, une spécificité française) et la modification de la règle du choix du diagnostic principal qui devient le motif d'admission. Cette version permet aussi une lecture simplifiée de l'activité hospitalière grâce à la notion de niveaux par racine de groupe homogène de malades. Ainsi depuis cette version (dite V11), la classification comporte environ 2 400 GHM mais autour de 640 racines de GHM.

Recueil des données

Toute unité médicale doit constituer à la sortie du patient un résumé d'unité médicale (RUM), autrefois appelé résumé de service clinique (RSC), dont le détail du contenu est dans l'encadré 373.1. Les informations du RUM doivent être conformes au contenu du dossier du patient (arrêté du 31 décembre 2003 modifié par l'arrêté du 28 février 2006).

Encadré 373.1

Informations contenues dans le RUM [1].

– **Identification du malade**
N° SS (établissement privé) ou N° de RSS.
Sexe
Année de naissance
Code postal du lieu de résidence
– **Autres informations obligatoires**
N° établissement (FINESS)
N° de l'unité médicale*
Date d'entrée dans l'unité médicale
Mode d'entrée dans l'unité médicale
Provenance (si mode d'entrée est mutation ou transfert)
Date de sortie de l'unité médicale
Mode de sortie de l'unité
Destination (si mode d'entrée est mutation ou transfert)
Nombre de séances, s'il y a lieu
– **Informations médicales**
Diagnostic principal
Diagnostic relié, s'il y a lieu
Diagnostics associés, s'il y a lieu
Données à visée documentaire
Actes, s'il y a lieu
IGS II
Poids du nouveau-né
Âge gestationnel
Date des dernières règles
Numéro d'innovation
Type de dosimétrie
Type de machine de radiothérapie

Diagnostics

Le diagnostic principal (DP) du RUM est le problème de santé qui a motivé l'admission du patient dans l'unité médicale, pris en charge pendant le séjour et déterminé à la sortie de l'unité médicale. Il est choisi rétrospectivement à la sortie en fonction de l'ensemble des informations médicales contenues dans le dossier (synthèse ou compte rendu établis à partir des résultats d'examens, anapath, etc.). Il est codé au moyen de la classification internationale des maladies (CIM-10 depuis 1997). Chaque RUM ne comprend bien sûr qu'un seul DP. Le manuel des GHM du *BO* [1] stipule que les codes concernant les signes et symptômes ne doivent être utilisés, pour coder le DP, qu'en l'absence de diagnostic plus précis.

Lorsque le DP ne suffit pas à rendre compte de la prise en charge du patient en termes médico-économiques, un second code dit diagnostic relié (DR) pourra lui être associé. Sa détermination repose sur trois principes : il n'y a lieu de mentionner un DR que lorsque le DP est codé avec le chapitre XXI de la CIM-10 (codes Z) ; le DR est une maladie chronique ou de longue durée ou un état permanent, présent au moment du séjour objet du résumé ; le DR répond à la question : « Pour quelle maladie ou état la prise en charge enregistrée comme DP a-t-elle été effectuée ? »

Les diagnostics associés significatifs (DAS) sont des maladies, des symptômes et d'autres motifs de recours révélateurs d'une majoration de l'effort de soins et/ou de l'utilisation de moyens par rapport au seul DP.

Un diagnostic associé significatif (DAS) est une affection, un symptôme ou tout autre motif de recours aux soins, coexistant avec le DP, ou avec le couple DP-DR, et constituant : un problème de santé distinct supplémentaire (une autre affection) ; ou une complication de la morbidité principale ; ou une complication du traitement de la morbidité principale.

Un DAS est enregistré à la fin du séjour dans l'unité médicale, en connaissance de l'ensemble des informations acquises, y compris d'éventuels résultats d'examens effectués pendant le séjour qui parviendraient postérieurement à la sortie. Un diagnostic associé est significatif :

- s'il est pris en charge à titre diagnostique ou thérapeutique ;
- ou s'il majore l'effort de prise en charge d'une autre affection.

Par prise en charge diagnostique on entend la mise en œuvre de moyens nécessaires au diagnostic d'une affection nouvelle (par exemple, une affection aiguë intercurrente) ou au « bilan » d'une affection préexistante, tels que :

- la consultation auprès du patient d'un médecin ou d'un auxiliaire médical spécialisé (par exemple, la consultation d'un tabacologue auprès d'un patient hospitalisé pour angine de poitrine, ou l'interrogatoire alimentaire d'un patient obèse ou diabétique par une diététicienne…) ;
- la réalisation d'investigations médico-techniques quelle que soit leur nature (biologie, imagerie, explorations fonctionnelles, endoscopie…) y compris, s'agissant d'examens effectués pendant le séjour, lorsque les résultats sont rendus postérieurement à la sortie du patient.

Par prise en charge thérapeutique on entend la réalisation d'un traitement :

- traitement médicamenteux quelles qu'en soient la posologie et la voie d'administration, y compris la simple poursuite d'un traitement suivi à domicile ;
- acte thérapeutique médico-technique (traitement chirurgical, perendoscopique, par voie endovasculaire, etc.) ;
- acte thérapeutique d'auxiliaire médical : soins d'escarre, prescriptions ou préparations diététiques, kinésithérapie, etc.

Par majoration de l'effort de prise en charge d'une autre affection on entend l'augmentation imposée par une affection B de l'effort de soins relatif à une affection A enregistrée comme DP, DR ou DAS, par rapport à ce qu'il aurait dû être en l'absence de B. Si l'affection B, quoique non prise en charge à titre diagnostique ou thérapeutique, a néanmoins alourdi la prise en charge de A, alors B est un DAS.

Les informations attestant de la majoration de l'effort – de la dispensation de soins supplémentaires du fait de B – doivent figurer dans le dossier médical du patient. Peuvent ainsi être considérés comme un diagnostic associé significatif un état de santé ayant accru la charge en soins ou des conditions socio-économiques ayant justifié une prise en charge particulière.

Les données associées documentaires qualifient le patient, il peut s'agir de langage naturel ou de toute classification ou nomenclature.

Il faut éviter d'utiliser en DP un code imprécis, terminé par les caractères 8 ou 9, et plutôt utiliser un code CIM plus précis.

Actes

Les actes sont codés avec la classification commune des actes médicaux (CCAM). Les actes sont affectés d'un tarif et d'un indice de coûts relatifs (ICR). La CCAM est une classification évolutive en différentes versions, de la V0 à la V37 au 29 août 2014 ; son usage pour le codage des actes est obligatoire à compter du 1er janvier 2004.

L'enregistrement dans le résumé de séjour des actes est obligatoire notamment pour : actes classant de la classification des GHM, actes de suppléance vitale (marqueurs de réanimation) ; actes de prélèvement d'organes. Les actes de suppléance vitale servent à repérer les séjours de réanimation ayant nécessité des manœuvres instrumentales visant à suppléer une défaillance vitale. Ils sont utilisés dans le cadre du financement de l'activité de réanimation. Ils n'interviennent pas dans le classement en GHM.

Les actes classant concernent les actes chirurgicaux, les endoscopies et les actes thérapeutiques par voie endovasculaire et les coronarographies.

La présence d'un acte classant compatible avec le diagnostic principal classe le séjour dans un GHM plus lourd donc mieux valorisé. Il est donc indispensable de les coder en plus des actes marqueurs surtout si le malade n'est pas hospitalisé en chirurgie avant ou après le séjour en réanimation.

Si un acte classant est reporté dans un RUM avec un diagnostic principal n'ayant pas de rapport (par exemple, réalisation d'une endoscopie digestive au cours d'un syndrome de menace coronarien), le séjour sera groupé dans un GHM « erreur », toujours dans l'optique de ne pas perturber l'homogénéité des autres GHM. Cet effacement des séjours atypiques est très pénalisant pour les séjours de réanimation. La valorisation de ces séjours avec l'échelle 2007 est autour de 5 700 € pour les séjours de plus de 48 heures.

Donc le DP et la présence d'actes classant opératoires sont les deux éléments majeurs de classement dans un GHM, cependant d'autres facteurs peuvent intervenir.

Complications ou morbidités associées (CMA)

Parmi les diagnostics associés significatifs ont été isolées les CMA qui sont des diagnostics susceptibles d'augmenter la durée de séjour d'au moins 24 heures dans au moins 75 % des cas.

La présence de CMA dans un RUM est susceptible d'affecter le séjour dans un GHM plus lourd, sous réserve que cette CMA ait été retenue comme classante vis-à-vis du DP. Pour être rapportées sur le RUM, les CMA doivent répondre à la définition de diagnostic associé significatif.

Depuis la version 11 de la classification, on distingue 4 niveaux de sévérité pour les codes CMA de la CIM-10. Les niveaux 2, 3 et 4 orientent respectivement vers les niveaux de GHM correspondants sous réserve que les conditions permettant à ces codes d'être considérés comme des CMA soient respectées. Par

convention, les codes n'étant pas des CMA sont dits de niveau 1. Les CMA sont présentées dans le thésaurus SRLF-SFAR qui a été actualisé en 2014.

Âge et mode de sortie

Dans certaines situations, l'âge joue le même rôle que les CMA et permet d'orienter vers des GHM mieux valorisés. Le seuil le plus souvent utilisé est 70 ans. Dans certains cas, maladie de Parkinson ou démences, ce seuil est de 80 ans. Dans d'autres, c'est le seuil de 2 ans qui est utilisé.

Le mode de sortie par décès est utilisé pour l'orientation de certains séjours pour infarctus du myocarde, maladies liées au VIH et ceux des nouveau-nés.

Le mode de sortie par transfert vers court séjour est utilisé dans une quinzaine de racines de GHM pour les séjours de très courte durée (de 0 à 2 nuits) et pour les transferts immédiats de nouveau-nés.

Groupage

À partir des données de l'ensemble des RUM constitutifs d'un séjour, celui-ci est affecté dans un des GHM par groupage informatique. En cas de séjour mono-unité, l'unique RUM tient lieu de résumé de séjour (RSS), et le choix du DP ne pose aucun problème. En revanche, en cas de séjour multi-unités (par exemple : chirurgie, réanimation, puis retour en chirurgie), les DP fournis par chaque unité sont en général différents (choc septique pour la réanimation, cholécystite avec cholécystectomie pour la chirurgie et surveillance postopératoire pour la salle). Le système des GHM répondant à une logique de séjour hospitalier et non de service, il convient de ne retenir qu'un seul DP. Dans ce cas, les données des RUM font l'objet d'une procédure de chaînage informatique permettant de reconstituer la séquence du séjour en s'assurant de l'absence de solution de continuité. L'algorithme parcourt tous les RUM pour affecter à chacun d'eux un score déterminé en fonction :

- du rang du RUM ;
- de sa durée ;
- de la nature de son DP ;
- du DP et de la durée du RUM précédent ;
- des actes classant.

En fin de parcours, le DP du séjour est celui du RUM ayant le score le plus faible. On se rappellera que la notion d'acte classant opératoire ou thérapeutique est importante, ainsi que le codage des soins palliatifs.

Le choix du DP répond donc à une double logique de séjour hospitalier (et pas de service clinique) et d'acte classant, ce qui valorise l'activité des services de chirurgie et tend à sous-évaluer celle des services de médecine. L'importance de tous les éléments du RUM et la nécessité dans certaines situations de coder avec l'ensemble de la classification internationale des maladies (CIM) et non seulement avec le thésaurus de réanimation sont illustrées par les exemples suivants (les données associées documentaires ne sont pas lues par le groupage) :

Exemple 1

- DP cancer du côlon (C18), sans DAS : GHM 06 M051 Autres tumeurs malignes du tube digestif, niveau 1 (1 840,36 €).
- DP cancer du côlon (C18) avec anémie par une carence martiale ou un diabète type I : GHM 06 M052 Autres tumeurs malignes du tube digestif, niveau 2 (4 594,78 €).
- DP cancer du côlon (C18), sans DAS, avec acte : colectomie gauche avec libération de l'angle gauche, avec rétablissement de la continuité, par laparotomie : GHM 06C041 Interventions majeures sur l'intestin grêle et le côlon, niveau 1 (5 900,17 €). L'acte CCAM du chirurgien, s'il n'est pas codé, ramène le séjour dans un GHM médical de niveau 1.
- DP cancer du côlon (C18), avec infection urinaire basse postopératoire à Proteus ou abcès de paroi postopératoire, avec acte : colectomie gauche avec libération de l'angle gauche, avec rétablissement de la continuité, par laparotomie : GHM 06C043 Interventions majeures sur l'intestin grêle et le côlon, niveau 3 (10 611,72 €).
- DP cancer du côlon (C18), avec pneumopathie de déglutition ou choc septique, avec acte : colectomie gauche avec libération de l'angle gauche, avec rétablissement de la continuité, par laparotomie : GHM 06C044 Interventions majeures sur l'intestin grêle et le côlon, niveau 4 (17 072,85 €).

Exemple 2

- DP pneumopathie à pneumocoques, sans DAS : GHM 04 M051 Pneumonies et pleurésies banales, âge supérieur à 17 ans, niveau 1 (1 923,79 €).

- DP pneumopathie à pneumocoques, avec DAS diabète non insulinodépendant non insulino-requérant sans complication : GHM 04 M051 Pneumonies et pleurésies banales, âge supérieur à 17 ans, niveau 1 (1 923,79 €).
- DP pneumopathie à pneumocoques, avec diabète non insulinodépendant insulino-requérant multi compliqué (diabète et complications codés : rein, œil, artères…) : GHM 04 M052 Pneumonies et pleurésies banales, âge supérieur à 17 ans, niveau 2 (3 304,41 €). Le diabète s'il n'est pas signalé insulino-requérant compliqué ramène le séjour au niveau 1.
- DP pneumopathie à pneumocoques avec SDRA et/ou choc septique : Pneumonies et pleurésies banales, âge supérieur à 17 ans, niveau 4 (6 753,70 €).

Sur les exemples ci-dessus, on remarque la structure des codes des GHM. Les deux premiers chiffres identifient la catégorie majeure. Le troisième caractère (alphabétique) caractérise le type de séjour : C (chirurgie) ; K (acte classant non opératoire, cas des endoscopies, des coronarographies, des embolisations vasculaires) ; M (médical sans acte classant) ; Z (groupe indifférencié avec ou sans acte classant opératoire) ; H (groupes erreurs). Les quatrième et cinquième caractères sont des compteurs. Le sixième caractère est alphabétique et caractérise le niveau de sévérité du GHM : J pour l'activité ambulatoire, T pour les séjours de très courte durée, 1 à 4 pour les niveaux de sévérité ; Z pour les racines non segmentées ; E (avec décès) et la série A, B, C ou D est utilisée pour les niveaux de sévérité de certaines catégories majeures (grossesse et accouchement, nouveau-nés, maladies liées au VIH) et pour l'activité de chirurgie esthétique.

Tarification à l'activité

La tarification à l'activité est une réforme financière qui s'applique à l'ensemble des établissements de santé depuis le 1er janvier 2004 pour les établissements publics de santé (EPS) et les établissements privés participant au service public hospitalier (PSPH) et à partir de 2005 pour les établissements privés à but lucratif. Elle modifie en profondeur le mode d'allocation des ressources de ces établissements. À ce titre, elle est aussi une réforme avec de forts impacts sur les organisations et la stratégie des hôpitaux.

Les ambitions affichées par les pouvoirs publics de cette réforme sont nombreuses. Il s'agit d'ajuster les ressources à l'activité réalisée, d'adapter les systèmes de soins à l'évolution des besoins de la population, de faire converger les performances médico-économiques des établissements de soins, de promouvoir les bonnes pratiques et de rendre visibles les missions de service public spécifiques qui bénéficieront d'un mode de financement particulier.

Cette réforme s'inscrit dans le plan hôpital 2007 et se veut être une incitation à une utilisation optimale des ressources. La dotation globale de fonctionnement (DGF) était fixée annuellement non pas à partir d'un niveau d'activité mais d'un taux directeur fixé par le ministère de tutelle et décliné au niveau régional par les agences (ARH). Ce mode de financement n'était ni sensible aux fluctuations d'activité, ni aux améliorations de la performance mesurée en termes de durée de séjour et ne favorisait ni l'innovation ni la recherche. Il restait opaque pour l'Assurance maladie et favorisait le rationnement des soins et les reports de charges.

Dispositif de financement

Ce dispositif porte sur toutes les activités de soins de médecine-chirurgie-obstétrique : hospitalisation avec et sans hébergement ; hospitalisation à domicile ; consultations et actes externes. La figure 373.1 décrit les 5 modalités de financement de la T2A : séjours, prestations, paiements en sus, forfaits annuels et dotations.

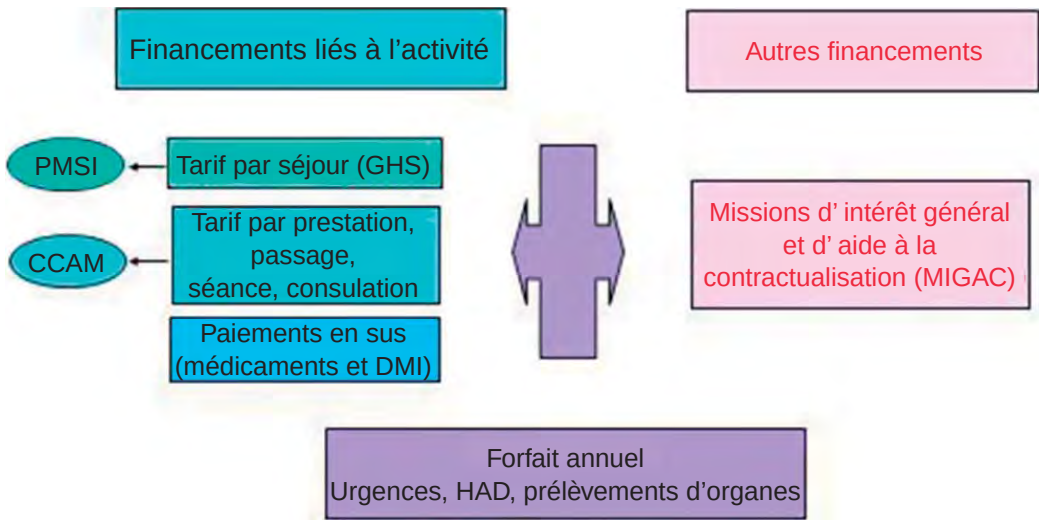


FIG. 373.1 **Les 5 modalités de financement de la T2A (Mission T2A, 2003).**

Le financement des séjours est assuré par les tarifs affectés aux GHM et aux suppléments journaliers des unités soumises à autorisation (réanimation ou autres). Ces tarifs sont fixés à partir des dépenses d'hospitalisation de l'année précédente et d'un taux d'évolution des tarifs fixé par la LFSS et dans un double objectif de convergence : intrasectoriel et public-privé. Dans certains cas, la prestation de soins se décline suivant différentes modalités de prise en charge et permet d'obtenir différents tarifs pour un même GHM. De ce fait, les tarifs ne sont pas affectés aux GHM mais à des groupes homogènes de soins (GHS). Par exemple, pour un GHM de soins palliatifs, on distingue trois GHS selon que le séjour a lieu dans une unité de soins palliatifs, dans un lit dédié ou dans un autre type de lit.

Le tarif de base du GHS est valide pour des durées de séjour observées situées entre une borne basse et haute. En deçà de la borne basse, l'établissement reçoit le tarif du GHS réduit selon deux types de modalités : une réduction forfaitaire ou une réduction proportionnelle au nombre de jours en deçà de cette borne. Au-delà de la borne haute, l'établissement reçoit en plus du tarif de base, un supplément journalier pour chaque journée. Ce supplément noté EXH (extrême haut) est égal à 75 % du tarif journalier moyen du GHS. Le tableau 373.1 montre des exemples de tarifs pour deux GHS différents.

Tableau 373.1

Exemples de tarifs (établissements anciennement sous DGF, applicables à partir du 1er mars 2014).

GHS	GHM	Libellé du GHM	BB	BH	Tarif (€)
1181	04 M132	Œdème pulmonaire et détresse respiratoire de niveau 2		27	4 137,96
1754	05 M092	Insuffisances cardiaques et états de choc circulatoire de niveau 2	4	24	3 518,51

BB : borne basse.

BH : borne haute.

Les tarifs des GHS n'incluent pas les suppléments journaliers affectés aux séjours de patients ayant fréquenté des unités de réanimation adulte ou pédiatrique, des unités de soins intensifs (USI) ou des unités de surveillance continue (USC). Pour les USI et les USC, l'attribution est fonction de la fréquentation de ces unités. Le supplément des unités de réanimation adulte est soumis à une double condition : un score IGS II supérieur à 14 lors de l'entrée dans l'unité et la présence d'actes marqueurs de suppléance vitale. Les valeurs des suppléments journaliers spécifiques de chaque unité de soins sont présentées dans le tableau 373.2.

Tableau 373.2

Suppléments journaliers (établissements anciennement sous DGF, applicables à partir du 1er mars 2014).

Libellé du supplément	Tarif (€)
Réanimation pédiatrie	916,42
Réanimation adulte	808,53
Soins intensifs	404,75
Surveillance continue	323,80

À partir du 1er mars 2009, un supplément de surveillance continue (USC) est introduit afin de pouvoir couvrir les dépenses inhérentes à la prise en charge de patients chirurgicaux ou médicaux lourds.

Des suppléments pour l'activité de prélèvement d'organes, de dialyses et d'oxygénothérapie hyperbare sont prévus et attribués au séjour en fonction des actes codés dans le RSS [2].

Paiements en sus

Les tarifs des GHS sont déterminés en excluant les dépenses de certains médicaments et dispositifs médicaux implantables. Il s'agit de produits onéreux étant à l'origine d'une augmentation significative de variabilité du tarif. Leur liste est fixée par arrêté ministériel (infra-annuel). Pour bénéficier de leur remboursement, il est demandé aux établissements d'informatiser leur circuit de distribution, d'assurer une dispensation nominative et de respecter un contrat de bon usage. Depuis 2007, le remboursement est soumis à la condition d'une dispensation nominative (couplage des données de dispensation avec celles du PMSI). La liste des médicaments comporte ceux spécifiques de l'oncologie et de l'hématologie, les facteurs de coagulation, les immunoglobulines, les médicaments orphelins, les antifongiques, et anti-TNF, les érythropoïétines et produits radiopharmaceutiques. Depuis le 27 janvier 2012, les médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) (instruction DGOS/PF4), sont déclarés suivant le même circuit.

Calcul de la recette d'un séjour

Prenons exemple d'un séjour de 15 jours pour SDRA sur pneumopathie hypoxémiante dont 14 jours en réanimation médicale. Le patient a un IGS II supérieur à 14 et un acte marqueur de réanimation.

La recette théorique de son séjour est la somme du tarif de base du GHS et des 14 jours de forfait de réanimation :

4 137,96 € + 14 × 808,53 € = 15 457,38 €

Ainsi, dans cet exemple, il apparaît que seulement 25 % des recettes de réanimation sont issues de la recette du GHS. En moyenne, ce taux est de l'ordre de 40 % ce qui souligne l'absolue nécessité d'avoir une valeur correcte du supplément réanimation [3].

Contrôle de qualité

Les informations saisies dans les outils de recueil et les résultats du groupage en GHM font l'objet d'un contrôle de qualité. Le recueil des données doit être exhaustif, chaque séjour dans une unité médicale devant donner lieu à l'édition d'un RUM. L'exhaustivité se juge en comparant le nombre de RUM collectés au nombre d'admissions et au nombre de journées d'hospitalisation. La fiabilité du groupage en GHM dépend de la qualité et de la cohérence des données mentionnées dans les RUM. En cas d'erreur de codage (actes, diagnostic principal), le séjour risque d'être classé dans un mauvais GHM, un GHM « erreur », ou encore un GHM d'un niveau de valorisation inadéquat en cas de diagnostic associé inapproprié ou inexistant. Il existe des erreurs bloquantes et des erreurs non bloquantes. La qualité du codage est plus difficile à apprécier dans la mesure où une comparaison systématique par le DIM du codage et du dossier médical est impossible à grande échelle.

La réforme de tarification à l'activité s'est accompagnée d'un dispositif de contrôle externe régional (art. L. 162-22-18 du Code de la sécurité sociale). L'objectif est de s'assurer que les informations produites n'induisent pas de paiement injustifié de la part de l'Assurance maladie. En cas de manquement aux règles de facturation, d'erreur de codage ou d'absence de réalisation de la prestation facturée, les établissements sont l'objet d'une notification d'indu et sont passibles de sanctions financières (décret CE du 16 mars 2006 dit décret « sanction » modifié le 29 septembre 2011 par le décret nº 2011-1209 portant sur les dispositions relatives au contrôle de la tarification à l'activité des établissements de santé).

Le contrôle est ciblé à partir de l'étude de l'évolution des activités d'une année sur l'autre et à partir d'un logiciel de détection des atypies d'information médicale (Datim) (http://www.atih.fr). Datim utilise des tests basés sur les règles de codage et des tests de comparaison de caractéristiques des séjours à une échelle nationale. On peut déplorer le manque de transparence dans la définition des règles utilisées pour le deuxième type de tests.

Le contrôle est réalisé sur entité juridique par des médecins appartenant à l'unité de contrôle régional. Si des indus sont constatés sur des séjours ponctuels une récupération de ces indus est réclamée par l'Assurance maladie. S'il s'agit de manquements jugés réitérés, une sanction financière est prononcée à l'encontre de l'entité contrôlée. La hauteur de cette sanction a été fixée par le décret sus-cité, elle dépend du pourcentage de séjours d'une activité donnée ayant fait l'objet d'une surfacturation. Le montant de la sanction ne peut excéder dix fois le montant des sommes indûment perçues par l'établissement, déduction faite des sommes dues par les caisses au titre des sous-facturations constatées sur l'échantillon. Le montant de la sanction est inférieur à la limite de 5 % de la totalité des recettes annuelles d'assurance maladie de l'établissement au titre de l'année civile antérieure au contrôle. Le montant de la sanction résultant du contrôle est déterminé par le directeur général de l'agence régionale de santé après avis de la commission de contrôle. L'établissement a la possibilité de présenter ses arguments à cette commission.

Comptabilité analytique et coût par GHM

Définir le coût d'un GHM est l'objectif premier du PMSI. Connaître les coûts internes d'un hôpital nécessite une étude analytique de sa comptabilité. L'étude de la comptabilité analytique (hospitalisation, radiologie, laboratoire, pharmacie, blanchisserie, restauration, administration) et des données PMSI de 22 établissements pilotes a permis en 1993 de définir le poids budgétaire moyen des GHM (à l'exception des plus rares), inaugurant une étude nationale des coûts par GHM (ENC). Dans sa version initiale, cette base comportait très peu d'hôpitaux universitaires et beaucoup de petits établissements. À mesure que les hôpitaux se sont dotés d'une comptabilité analytique, ils ont enrichi la base nationale de coût qui est devenue plus représentative de l'ensemble de l'activité de soins. En 2004, 42 établissements participent à l'ENC dont un quart de CHU. En 2011, les 51 établissements du secteur ex-dotation globale ayant participé représentent 23,7 % des séjours du secteur (taux de sondage), le taux de sondage des CHU/R compte pour 47,4 % alors qu'il n'est que de 10,1 % des centres hospitaliers (17,7 % pour les CLCC et 20,9 % pour les privés non lucratifs).

L'utilisation du point ISA a été abandonnée avec la mise en place de la T2A mais l'étude nationale des coûts est devenue un outil essentiel. En effet, l'analyse des données de la comptabilité analytique par séjour permet de représenter des coûts de production par GHM et d'analyser les écarts à l'ENC (méthode des tableaux coût-*case mix* ou TCCM [5]). Il devient possible d'améliorer la gestion interne de chaque structure par la connaissance de ses coûts, de ses activités, et de leur évolution dans le temps et de définir le budget optimal d'une structure.

Les tarifs des GHS sont réévalués tous les ans. Le mécanisme de fixation des tarifs est, en grande partie, basé sur l'utilisation de l'échelle des coûts par GHM. L'ATIH construit une première échelle de tarifs issus des coûts sur laquelle seront opérés les mécanismes de convergence, de financement des plans nationaux de santé publique, d'incitation au développement de la chirurgie ambulatoire ou autres activités, tout en respectant la logique de régulation des dépenses par un mécanisme prix-volume afin de respecter le taux d'évolution de l'ODMCO fixé par le Parlement.

Ainsi, comprendre les effets d'une nouvelle grille tarifaire sur les recettes à venir d'un établissement sera facilité par la mise en œuvre du calcul du coût des séjours selon les mêmes modalités que celles de l'étude nationale de coûts.

Limites du système PMSI et de la T2A

Critiques générales

Le PMSI est un système quantitatif qui ignore complètement la demande de soins et la qualité de l'activité médicale. La T2A pousse à l'efficience par la réduction des coûts sans intégrer une évaluation du rapport qualité/coût ; elle est plus adaptée pour les actes techniques, en chirurgie et en obstétrique plus qu'en médecine et particulièrement pour les activités peu « standardisables » comme la réanimation. Elle tente de s'adapter à toutes les situations possibles au prix d'une grande complexité sans intégrer des critères quotidiens dans les services que sont les critères sociaux, et tient compte plus de la maladie que du malade ne facilitant pas la mise en place d'un parcours de soins lors de pathologie chronique. Ce sont les reproches essentiels formulés par le corps médical. La DGOS et l'HAS expérimentent depuis 2014 un dispositif d'incitation du financement des établissements de santé à la qualité (IFAQ) venant en complément de la

tarification à l'activité. Même si les indicateurs de processus utilisés pour la répartition de l'enveloppe IFAQ sont pour l'instant frustes, on saluera cette avancée qui répond en partie à ce reproche.

La lourdeur du recueil, la complexité du codage, les risques importants d'erreurs de saisie rendent encore aléatoire la qualité malgré le déploiement de dossier informatique médicalisé et la mise en œuvre d'un contrôle continu de la qualité du codage par les DIM. Ces contrôles s'avèrent insuffisants. Les revues de dossiers médicaux (effectuées en interne ou lors des contrôles de l'Assurance maladie) montrent des écarts encore trop importants entre le groupage initial et celui obtenu par cette revue. Dix ans après l'entrée en vigueur de la T2A, la production de l'information médicale reste un processus mal maîtrisé. Ces constats ont conduit certains établissements à repenser leurs organisations. Plusieurs axes ont été poursuivis. La formation des codeurs, l'utilisation du système d'information, des procédures de saisie des RUM devraient pouvoir améliorer la qualité des données transmises aux DIM. Pour que ces réorganisations soient une réussite, les informations synthétiques, exhaustives et explicites doivent être disponibles dans les délais réglementaires, dans le compte rendu d'hospitalisation et le dossier médical.

Depuis la mise en œuvre de la V11, la définition des DAS et des situations autorisant leur utilisation ont régulièrement été précisées laissant moins de place aux questionnements sans réponse auxquels sont régulièrement confrontés les codeurs.

La T2A n'a pas réussi à enrayer la progression de la part des dépenses de santé dans PIB. La France est maintenant passée au troisième rang des pays de l'OCDE en consacrant en 2009 11,8 % de son produit intérieur brut (PIB) aux dépenses de santé, soit environ 225 Mds € de la valeur du PIB, loin devant la moyenne de l'OCDE (9,6 %).

Effets pervers du système

Les effets pervers du système découlent de ses limites [4] :

- multiplication du nombre d'entrées ou d'admissions injustifiées (l'hôpital étant payé au séjour), en particulier, mauvaise utilisation des structures d'hospitalisation de jour ou des unités d'hospitalisation de courte durée (adossées aux services d'accueil des urgences) ;
- risque de « saucissonnage » des séjours, entrecoupés de transferts, toujours dans l'optique d'augmenter le nombre d'entrées dans un établissement ; le chaînage des RSS permet de repérer ces pratiques qui font l'objet de contrôles par l'Assurance maladie ;
- baisse de la qualité des soins par réduction du nombre des examens réalisés ou par sortie prématurée ;
- surcodage (par erreur volontaire) des pathologies et des actes, de façon à grouper le séjour dans un GHM plus rémunérateur ;
- sélection de clientèle pour rentabiliser les coûts du plateau technique ou pour exclure des pathologies rares ou très graves, mal définies par le système GHM et mal remboursées.

Répartition des recettes en intrahospitalier

Les séjours multi-unités nécessitent de répartir les recettes d'un séjour entre celles-ci. Le guide de comptabilité par pôle [5] présente les différentes méthodes existantes et basées sur des systèmes de pondération reposant d'une part sur la fraction du temps passé dans chaque unité et d'autre part sur un indice de lourdeur défini par un prix de journée théorique estimé soit à partir du poids moyen du cas traité de l'unité, soit à partir du groupage individualisé des différents passages du séjour. Aucune de ces méthodes ne permet de s'affranchir de l'écueil suivant : une unité performante en termes de durée de passage est désavantagée lorsqu'elle partage ses séjours avec une unité peu performante. Les difficultés pour trouver une méthode de répartition des recettes entre unités rappellent que la classification des GHM a été conçue pour typer un processus de prise en charge hospitalier dans son ensemble.

Conclusion

Le PMSI a permis de répondre en partie à un objectif prioritaire : contrôler les dépenses de santé en redéployant les budgets et en gommant les inégalités de répartition inter et intrarégionales ; et à un objectif secondaire : analyser quantitativement la production médicale. Le couplage des données PMSI à celles de la comptabilité analytique a permis aussi à certains établissements de réaliser une analyse des coûts par pathologie et de montrer en particulier que le système de la dotation globale de financement pénalisait l'innovation et la recherche [3]. Mais ces expériences ont été limitées et dans la grande majorité de cas, l'opportunité que représentait le PMSI pour analyser les coûts de production n'a pas été saisie.

La réforme de la tarification à l'activité vient corriger partiellement les limites de la DGF et étend le périmètre du PMSI aux actes externes et à l'hospitalisation à domicile. La spécificité des séjours de

réanimation est reconnue avec la création de suppléments journaliers. Mais, l'ONDAM restant voté en fonction d'objectifs d'évolution d'activité et de dépenses qui limitent la progression des tarifs et suppléments, on a observé depuis sa mise en place une tendance à la multiplication et à la segmentation des séjours. Le risque d'une baisse de la qualité des soins reste entier même si cela n'a jamais été démontré dans les pays expérimentant le paiement prospectif depuis de nombreuses années. Il reste donc essentiel de pouvoir disposer de données fiables et comparatives afin de pouvoir faire valoir notre activité et place dans l'hôpital [6] et de pouvoir juger de la variation de la qualité des soins depuis la mise en place de la T2A [7]. Le développement d'outils supplémentaires reste nécessaire afin de pouvoir juger de la performance de nos unités [8].

Addendum : Financement des unités de surveillance continue (USC)

Règles depuis l'année 2009

Selon les termes du décret de 2002 définissant les critères de définition des services de réanimation, chaque service de réanimation doit être associé à une unité de surveillance continue (USC) dont la capacité doit être au minimum moitié de celle de la réanimation. Les USC constituent un niveau intermédiaire entre les unités de réanimation et les unités de soins conventionnels. La circulaire d'application du décret de 2002 ne précise pas les conditions de fonctionnement de ces unités et en particulier la densité de personnel.

Les patients sont admis en USC en aval des services de soins actifs (MCO), des blocs opératoires, des urgences, de la réanimation. Un groupe de travail constitué des sociétés savantes et des fédérations hospitalières a élaboré en collaboration avec la direction des hôpitaux et de l'organisation des soins (DHOS) des critères permettant de définir des patients d'USC pouvant bénéficier d'un supplément journalier.

Il est rapidement apparu qu'il était très difficile de définir des patients bénéficiant d'une simple surveillance attentive. Le financement des séjours de ces patients sera assuré grâce à la V11 de l'algorithme de groupage. Pour les patients bénéficiant du forfait USC, quatre critères ont été retenus :

- tous les patients transférés après un séjour de réanimation relevant du supplément de réanimation (le transfert concerne ici les patients issus d'une réanimation interne à l'établissement géographique ou bien extérieure à cet établissement [dans ce cas, le mode d'entrée et la provenance du séjour sont respectivement 7 et R]) ;
- tous les patients dans les suites immédiates d'une intervention lourde (une liste limitative d'actes chirurgicaux a été établie) ;
- les patients médicaux ou chirurgicaux avec un score IGS II sans les points de l'âge > 6 mais associé à la présence d'au moins un diagnostic et/ou un acte d'une liste spécifique dite liste diagnostique. Pour donner un exemple : patient hospitalisé pour un OAP et nécessitant de l'oxygénothérapie à forte dose (code CCAM : GLLD017) ou CPAP (code CCAM : GLLD003) ;
- à défaut, les patients médicaux ou chirurgicaux ayant un score IGS II sans les points de l'âge ≥ à 15.

Ces nouvelles règles de classification des séjours USC avec des suppléments spécifiques sont appliquées depuis mars 2009. Le niveau de supplément USC correspond à 80 % de celui des USI. Le travail devrait être poursuivi en concertation avec la DGOS afin d'affiner les critères et surtout d'ajuster le niveau de ce supplément.

Références

[1] Guide méthodologique de production des informations relatives à l'activité médicale et à sa facturation en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie, Bulletin officiel spécial n° 2014/6 bis. Comptes nationaux de la Santé 2012. *collections Études et statistiques.* DREES; 2013 édition.

[2] Gouze C., Taright N., Guidet B. *Atelier de codage en réanimation.* SRLF; 2007. http://www.srlf.org/Data/upload/images/file/Support%20p%E9dago%20FMC/diaporama_atelier_codage_2007.pdf.

[3] Guidet B., Taright N., Aegerter P., et al. *Recettes des services de réanimation.* In: 36e congrès de la SRLF; 2008 SP149.

[4] Perrier L. *Modes de financement du service public hospitalier et trajectoire optimale du patient en cancérologie pédiatrique.* Thèse Sciences économiques, Université LYON II; 2001.

[5] *Nouvelle gouvernance et comptabilité analytique par pôles.* ENSP-MEAH; 2006.

[6] Aegerter P., Auvert B., Buonamico G., et al. Mise en œuvre et évaluation d'une base de données commune aux services de réanimation d'Ile-de-France. *Rev Epidemiol Sante Publ.* 1998;46:226–237.
[7] Desmaizières F.C. *Le palmares des hôpitaux.* In: La Médecine Hospitalière; 1998:21–22.
[8] Teres D., Higgins T., Steingrub J., et al. Defining a high-performance ICU system for the 21st century : a position paper. *J Intensive Care Med.* 1998;13:195–205.

CHAPITRE 374

Dispositifs Médicaux

L. Beydon professeur des universités – Praticien hospitalier

E. Rineau chef de clinique assistant.

Les dispositifs médicaux (DM) sont un élément clé de l'exercice en réanimation. Ils participent à la quasi-totalité de nos tâches : support des fonctions vitales, diagnostic, monitorage et administration de médicaments et solutés. Sous une apparente banalité, il est important de comprendre les enjeux cachés et notamment ce que sous-tend leur choix, leur entretien, mais aussi les risques qui sont liés à leur utilisation. Nous nous appesantirons sur ces aspects incidents/sécurité tant ils sont utiles à connaître si on se préoccupe de leur bon usage.

Les dispositifs médicaux selon les risques qu'ils induisent

Ils sont regroupés selon trois classes, chacune régie par une directive spécifique :

- dispositifs médicaux (ce sont tous ceux qui n'entrent pas dans les deux autres classes suivantes et que nous dénommerons ici DM et auxquels se consacrera ce chapitre destiné aux réanimateurs) ;
- dispositifs médicaux implantables actifs ;
- dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

Pour les deux premières classes de DM, les incidents sont déclarés et traités en matériovigilance (*via* l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé).

Pour faciliter la discrimination, les DM sont aussi souvent classés selon leur mode d'usage (usage unique *vs* réutilisable ; stérile *vs* non stérile) et aussi selon leur dangerosité.

La classe I (faible degré de risque)

Les dispositifs non invasifs, les instruments chirurgicaux réutilisables, les dispositifs en contact avec une peau lésée utilisés comme barrière mécanique ou pour la compression ou l'absorption des exsudats… (ex. : les fauteuils roulants, les bandes de contention, les bistouris…).

La classe IIa (degré moyen de risque)

Les instruments de diagnostic, des dispositifs destinés à conduire ou stocker du sang, des fluides ou des tissus, les dispositifs invasifs de type chirurgical… (ex. : les lentilles de contact, les agrafes cutanées, les couronnes dentaires, les appareils d'aide auditive, les échographes…).

La classe IIb (potentiel élevé de risque)

Les implants chirurgicaux de long terme, les dispositifs contraceptifs et des dispositifs de protection vis-à-vis des MST, les dispositifs médicaux actifs destinés au contrôle ou au monitorage de l'administration dans le corps du patient d'un liquide biologique ou d'une substance potentiellement dangereuse… (ex. : les hémodialyseurs, les pompes à perfusion, les préservatifs, les sutures internes, les systèmes de radiothérapie…).

La classe III (potentiel très sérieux de risque)

Les dispositifs en contact avec le système nerveux central, le cœur et le système sanguin, les dispositifs incorporant une substance qui lorsqu'elle est utilisée séparément est considérée comme médicamenteuse, les implants chirurgicaux de long terme ou biodégradables, les dispositifs incorporant des produits d'origine animale… (ex. : stent coronaire actif, prothèse de hanche…).

En pratique, un service de réanimation hébergera une centaine de types de DM (hémodialyseur, respirateur, pousse-seringue…) qui multipliés par le nombre de DM de chaque type aboutit à un inventaire de plusieurs centaines de DM (sans leurs consommables).

Le DM comparé au médicament

Leur nombre diffère d'un facteur 100 (10 000 catégories de DM et 1 million de types de DM et accessoires contre 2 800 substances et 11 000 spécialités pour le médicament). Le marché des DM représente, en valeur, un tiers de celui des médicaments, avec 6 % de croissance annuelle et une part pour l'Europe (à l'achat) de 30 % (4 % pour la France) [1, 2]. L'anesthésie-réanimation (réanimation et bloc opératoire) représente 8 % du marché des DM. Si les médicaments sont très encadrés par les tutelles au moment de leur mise sur le marché, les DM ne respectent la conformité aux exigences de sécurité qu'au terme de procédures très largement déclaratives. Cependant, les exigences envers les DM croissent au fil du temps et tendent à se rapprocher de celles imposées aux médicaments. Enfin, les DM sont sujets à maintenance et réparation, selon une chaîne complexe. À l'usage, la mise en œuvre d'un DM semble plus complexe que celle d'un médicament, avec plus d'interactions avec les personnels, le patient, l'environnement. Enfin le DM nécessite un suivi (entretien) auquel échappe le médicament.

Le DM sous l'angle réglementaire

Certains équipements sont obligatoires au bloc opératoire et en salle de réveil (respirateurs, monitorage de base…) depuis près de vingt ans selon « l'arrêté Anesthésie » du 3 octobre 1995 qui visait à éradiquer les accidents périopératoires.

L'obligation de maintenance et de contrôle-qualité des dispositifs médicaux des classes IIb et III a été instaurée par la loi n° 98-535 du 1er juillet 1998. Elle est sous la responsabilité de l'exploitant (hôpital, clinique…). Ce dernier doit tenir un inventaire du parc et des interventions réalisées sur chaque DM (décret n° 2001-1154 du 5 décembre 2001).

On doit mentionner le cas particulier que constituent les appareils de biologie délocalisée (ex. : gaz du sang) situés dans les réanimations. Ces DM demeurent sous la responsabilité et le contrôle des biologistes qui sont eux-mêmes soumis à des contraintes métrologiques exigeantes (GBEA, Guide des bonnes exécutions des analyses) : étalonnages, traçabilité, habilitation individuelle des utilisateurs. Du fait de la délocalisation, ces contraintes s'appliquent aux utilisateurs qui le perçoivent parfois comme lourdes alors que c'est peut-être l'usage insuffisamment encadré des DM, en général, qui mériterait renforcement.

L'ANSM est en mesure de prendre des mesures de police concernant les DM (modifications, suspension, retrait du marché) notamment en réponse aux signalements de matériovigilance dont elle assure la collecte et l'analyse (art. L. 5312-1 du Code de la santé publique). La matériovigilance constitue un maillon essentiel de sécurité, une fois les DM mis sur le marché.

Vie d'un dispositif médical : de l'achat à sa mise au rebut

L'achat de DM au sein d'un établissement de santé est très formalisé. L'enjeu étant de faire bénéficier patients et utilisateurs d'un parc de DM à valeur ajoutée clinique, non obsolètes, raisonnablement coûteux à l'achat et à l'usage et enfin, sûrs au quotidien. Cela justifie un formalisme dont les ingénieurs biomédicaux sont les garants.

Penser le DM dans sa globalité

Acheter un DM s'envisage en remplacement d'un DM obsolète ou comme une nouvelle technologie. Cette frontière est floue tant les équipements « de remplacement » comportent des innovations qui parfois devraient les faire considérer comme une « nouvelle technologie ».

Dans les deux cas, l'acheteur doit se poser les questions suivantes :

- À quelles fins se destine ce DM ? Quel progrès pour le patient ? Quels risques nouveaux liés à son usage ? Quelle nécessité de formation et pour qui ?
- A-t-il une vocation à être partagé par d'autres ? Cela influe-t-il sur le choix ?
- Cet appareil doit-il être acheté par nous seuls ou par plusieurs services dans un but d'optimisation de son usage ?
- Ce nouvel appareil peut-il remplacer d'autres DM, obsolètes ou qui font doublon ?
- Sera-t-on certain d'en utiliser toutes les fonctions ? Quelles sont les bonnes options que je dois acquérir et celles sans intérêt évident (ou trop chères pour ce qu'elles apportent à *ma* pratique) ?
- Le niveau de complexité de l'appareil est-il compatible avec la compétence des utilisateurs, le contexte local ? Sinon, comment puis-je assurer une (re)formation des utilisateurs ?
- En quoi ce DM est-il exposé aux « nouveaux risques » que sont le piratage (et/ou le/un contrôle malveillant à distance) et/ou les perturbations par les ondes électromagnétiques ? Ce risque est d'autant plus crucial que le DM comprend des structures pouvant faire antenne (*pacemakers*, cœur artificiel…) ou des connexions réseau, wifi, bluetooth…
- Quelle est la pérennité des DM chez ce fabricant ? Quelle évolutivité (*upgrade*) est attendue/exigée ?
- Quels sont le prix de la maintenance et sa fiabilité ? Quelle suppléance en cas de panne : faut-il un contrat de garantie onéreux, doit-on avoir un appareil de secours ?
- Dois-je chercher à développer un parc unique (simplicité de gestion/utilisation) au prix d'un statut de client captif (dérive des coûts imposés, pas de concurrence…).
- Quel niveau de priorité dois-je affecter à cet achat et quel budget ? Ce point nécessite d'avoir clairement répondu aux questions préalables. Il est des DM qu'on veut haut de gamme pour des raisons qu'il est facile de justifier, mais qui imposeront en contrepartie des économies sur d'autres DM jugés secondaires. Cette mise en perspective nous est généralement imposée par nos tutelles.

Avant l'achat : construire un cahier des charges

Ce document a pour but de permettre un appel d'offres (obligatoire pour les achats > 193 000 € HT). L'appel d'offres est une procédure codifiée et opposable ; sa mise au point nécessite un important travail collectif (cliniciens/paramédicaux/biomédicaux) d'analyse de l'expérience acquise, des besoins envisagés, du contexte, du marché existant. Des essais peuvent aider à se faire une idée des DM pouvant convenir au besoin exprimé et à clarifier les choix. Le document d'appel d'offres décrit les fonctionnalités souhaitées (de base ou en option), envisage le type d'achat : en une fois ou échelonné (ex. : achat de N DM par an sur 5 ans), le type de maintenance (par le fabricant, mixte, locale), les éventuels contrats de garantie (changement en cas de panne ou d'évolution technologique), sans oublier les aspects environnementaux (génération de déchets polluants, recyclage). Bref, chaque point influera sur l'usage, la sécurité, les coûts.

En termes de coût, c'est la notion de coût global qui prévaut : « Pour être efficace, l'expression des besoins impose […], lorsqu'elle est possible, l'adoption d'une démarche en coût global prenant en compte, non seulement le prix à l'achat, mais aussi les coûts de fonctionnement et de maintenance associés à l'usage du bien ou de l'équipement acheté. »

Des essais sur site, pour quoi faire ?

On l'a dit, il est courant d'essayer les DM avant l'achat ou avant l'établissement des critères de l'appel d'offres. Outre le caractère concret de l'essai, c'est un moyen fiable pour permettre une décision partagée où chaque acteur aura pu se projeter comme futur utilisateur (ex. : les facilités de démontage, de transport, d'entretien pour le personnel paramédical ; ergonomie et sécurité pour l'utilisateur). Les ingénieurs et techniciens biomédicaux sont plus que bienvenus lors de ces essais : c'est pour eux l'occasion de voir les futurs utilisateurs en interaction avec l'appareil et de bénéficier de la présence du représentant de la firme pour aborder un vaste ensemble de points utiles pour saisir le DM dans son ensemble. Nombre de questions pertinentes découlent de ces essais « à plusieurs corps de métiers ».

De tels essais n'ont de sens qu'avec une grille d'essai en main où chacun pourra noter et commenter les principales fonctionnalités, telles que listées sur la grille. Ces commentaires seront indispensables pour argumenter le choix et identifier le DM à retenir. Ils permettent également d'éviter les appréciations floues et structurent l'analyse des « essayeurs ». L'essai permet également de vérifier l'adéquation de l'appareil au contexte local (environnement, connaissances techniques plus ou moins partagées).

Encadrer la mise en service puis l'usage

En France, la pratique demeure encore informelle, contrairement à l'Allemagne où tout utilisateur d'un quelconque DM doit pouvoir prouver qu'il a été formé à cet effet. Ceci afin de limiter les incidents liés au mésusage [3]. Introduire un nouveau DM en clinique impose pourtant la formation de tous. Cette règle de bon sens, bien que non régie par un texte, tend cependant à se banaliser en France. Cette formation sera facilitée si le service s'est doté d'un(e) référent(e) technique interne (généralement paramédical ou binôme médical/paramédical) chargé de la supervision des DM. Outre son rôle crucial dans le suivi de l'entretien courant, des maintenances, et des pannes ou incidents, ce référent technique est à même de jouer un rôle pivot dans la formation des utilisateurs (et futurs utilisateurs du fait du turn-over des personnels) [4].

On doit considérer certains points lors de l'introduction des DM sur un site donné :

- les nouvelles technologies sont par nature critiques en phase de lancement sur le marché : le DM n'est souvent pas totalement fiabilisé et peut induire des risques latents que ni l'utilisateur ni le fabricant ne maîtrisent. À ce stade, la pression commerciale (marketing) est d'autant plus intense que le produit doit être rentabilisé par une conquête du marché *ab nihilo* [5]. Ces facteurs peuvent induire une fausse impression de sécurité d'autant qu'introduire une nouvelle technologie est flatteur et motivant, au risque de « se lancer » sans prudence, ni connaissance des risques latents ;
- toute nouvelle technique ou appareillage requiert un apprentissage qui suit une courbe exponentielle : les risques sont maximaux au début de l'usage par les utilisateurs novices ;
- la culture du *plug and play* prévaut et les interfaces s'efforcent de ce fait, d'être intuitives. Il en résulte une tendance forte à la prise en main au fil de l'eau ; bien peu liront la notice complète voire même la notice simplifiée. Or, l'enfer est dans les détails, surtout si la version logicielle est 1.0, c'est-à-dire non exempte de failles ! ;
- enfin, mentionnons les risques envers l'utilisateur, trop souvent oubliés et insuffisamment expliqués lors des formations (ex. : contamination par des éléments souillés, risque de blessure au démontage, zones dangereuses à ne pas démonter…).

Les consommables et les éléments à nettoyer/stériliser

Les consommables peuvent sembler bien secondaires pour le clinicien, mais le sont moins pour les paramédicaux. En effet, ces consommables font l'objet de commandes itératives, sont souvent multiples pour un même DM (ex. : accessoires de différentes tailles selon les patients) et issus de fabricants divers. En termes de sécurité, la question de la compatibilité se heurte à celle du prix : le fabricant recommandant ses consommables que l'établissement souhaite en général acheter moins cher ailleurs. Il en résulte d'éventuels incidents par incompatibilité qu'il importe de prévenir par une analyse rigoureuse au moment de sélectionner tel ou tel consommable générique. D'autre part, ces parties consommables sont par nature changées régulièrement et leur site de fixation sur le DM représente une zone d'usure, voire de faiblesse. De plus, ces changements de routine sont réalisés par des personnes qui ne sont pas les utilisateurs finaux : des erreurs par méconnaissance sont plausibles *a fortiori* lorsqu'a lieu un « glissement des tâches » au fil du temps. Enfin, la stérilisation de certaines pièces qui sont de ce fait exposées à un vieillissement prématuré par contraintes chimiques ou thermiques, constitue une source fréquente de panne ou de dysfonctionnement.

Maintenir les stocks de consommables représente un enjeu du même ordre que la maintenance du DM, car tout manque rend le DM inutilisable. Les conditionnements en armoires « double flux » pour des consommables de petite taille, et par analogie aux médicaments, peut présenter un réel avantage en simplifiant la gestion des stocks tout en garantissant une disponibilité constante.

Déceler l'obsolescence

L'administration hospitalière française n'est pas très rigoureuse en termes d'amortissement et de remplacement des DM. Si la réalité voulait qu'un DM soit obsolète après environ huit ans, force est de constater que les DM ne sont généralement remplacés qu'après plus de dix ans, voire encore plus… [6]. Or, un appareil vieillissant induit des problèmes spécifiques : service rendu déclinant ; technologie parfois incompatible avec les DM récents, si interfaces ; pannes récurrentes et coûteuses, notamment. Ainsi, il est crucial de confronter les données de maintenance à l'analyse de l'usage clinique pour prioriser les renouvellements du parc. C'est un travail de longue haleine, tant il faut faire preuve d'opiniâtreté pour convaincre les « financiers » de la nécessité de ces renouvellements.

Le maintien d'un parc aussi moderne que possible dépend également du niveau de la culture d'équipe. En effet, chaque type de DM fait l'objet de publications qui évoquent tant les nouvelles fonctionnalités et leur avantage clinique (avéré ou allégué), ou d'incidents spécifiques [7–9]. Cette littérature est plus ou moins bien connue des équipes, et dépend en grande partie de leurs centres d'intérêt spécifiques. Pour une équipe

donnée, le niveau d'exigence est variable selon les DM, lui-même influencé par le recrutement. Par exemple, on comprendra que les besoins en échographie puissent être exigeants si on exerce dans une réanimation de chirurgie cardiaque (échographie cardiaque chez des patients peu échogènes) et moindres au bloc opératoire d'orthopédie où des échographes bien plus élémentaires satisferont les besoins de repérage des nerfs et vaisseaux pour l'anesthésie loco-régionale. Par contre, dans ces deux types d'exercice pris en exemples, les utilisateurs ont toutes les chances de suivre et maîtriser les technologies, les risques liés à ce champ clinique spécifique. Inversement, des DM banals comme des pousse-seringues, des respirateurs, utilisés par tous et peu valorisés peuvent être au final une source importante d'incidents, faute d'intérêt et de connaissances suffisantes, du fait de la banalité apparente de l'usage. C'est dans ce domaine jugé banal qu'on a le plus de chances de ne pas renouveler le parc, à tort.

Comprendre les implications de sécurité liées aux DM

Incidents/accidents, formation des utilisateurs

La question de la sécurité prend toute son acuité lors de l'introduction d'une technologie novatrice aux contours mal cernés par les utilisateurs pourtant motivés et/ou, inversement, l'introduction d'un DM de remplacement banal, auprès d'utilisateurs aux compétences hétérogènes (internes, élèves infirmiers), parfois peu concernés par l'implication de formation pour ce DM neuf mais « bien banal ». On considérera également le facteur aggravant que constitue un usage épisodique, un appareil orphelin, et/ou un DM situé en un lieu isolé et/ou volontiers peu supervisé (ex. : respirateur en radiologie).

Les incidents/accidents concernant les DM d'anesthésie-réanimation en France découlent des causes suivantes, en moyenne : un mésusage (40 %), un problème de fabrication (40 %), un problème de conception (20 %), une panne (10 %), un problème de maintenance (4 %). Les pourcentages varient néanmoins selon les classes de DM (fig. 374.1). Les incidents sont sévères dans 10 % des cas (incluant 2 % de décès) [10]. Ces incidents liés aux DM ne représentent pourtant qu'une partie des problèmes de sécurité rencontrés dans les diverses structures de soin (tableau 374.1) [11].

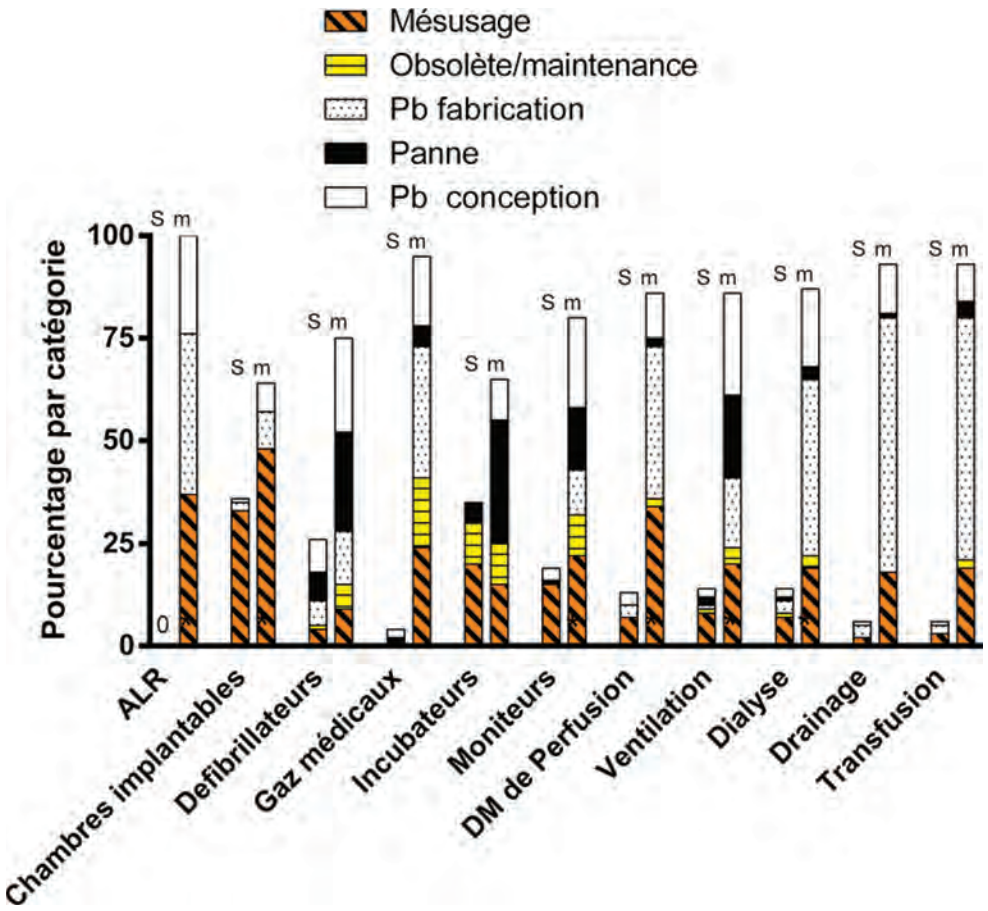


FIG.374.1 **Distribution des causes d'incidents par type de DM (graphique original à partir des données 2005-2006), [10]. S : incidents sévères ; m : incidents mineurs.**

Tableau 374.1

Distribution des facteurs contributifs aux problèmes de sécurité selon les secteurs hospitaliers (revue de la littérature [11]).

Domaine	Anesthésie (n = 7)	Hôpital général (n = 30)	Réanimation (n = 19)	Chirurgie (n = 16)	Autres (n = 11)	Total
	%	%	%	%	%	%
Erreurs humaines	16,2	13,5	29	14	19,3	18,2
Pb de communication	1,9	8	9,1	9,1	6,3	7,9
Pb de conception	1	2,7	2,3	2,2	7,1	3
Panne	15,2	3,4	8	9,1	4,2	6,6
Organisation	0	1,2	0	0	0,8	0,5
Facteurs individuels	15,2	12,7	10,6	10,2	6,7	11
Pb lié au leadership	0	1,5	0,3	1,1	0,4	0,9
Pb lié au management	2,9	6,2	6	6,3	5	5,8
Facteurs liés au patient	1,9	7,4	4,9	2,5	1,7	4,6
Environnement physique	4,8	2,6	4,1	4,4	3,8	3,6
Procédures	0	4,6	3,9	1,1	2,1	3
Culture de sécurité	0	1,7	1	1,1	3,4	1,6
Gestion des lits et programmation	0	1,2	0	2,5	0,8	1,1
Charge de travail	1	3,9	2,3	1,4	2,9	2,7
Supervision	3,8	2,9	1,8	2,2	1,7	2,4
Soutien des tutelles	1	2,9	2,3	3,6	5,9	3,2
Caractéristique des tâches	1	0,9	1,6	1,1	1,7	1,2
Facteurs liés à l'équipe	1	2,2	1,6	8,5	0,8	3,2
Formation des utilisateurs	1	3,3	2,1	0,8	3,4	2,3
Devenir	6,7	1,5	0,3	7,4	5,5	3,4
Facteur causal non identifié	25,7	15,6	8,8	11,3	16,4	13,8
Total	100	100	100	100	100	100

La formation et la maintenance constituent les deux pivots pour une sécurité accrue. Elle implique les utilisateurs et le référent local, autant que les services biomédicaux et le fabricant. Il incombe également aux utilisateurs d'identifier les maintenances préventives qui n'auraient pas été envisagées à temps, et de procéder aux réparations requises dès lors que le fonctionnement n'est pas nominal.

Enfin, la déclaration des incidents impliquant des DM passe par la matériovigilance. C'est un impératif légal absolu envers toute personne assistant ou ayant connaissance d'un incident/accident concernant un DM. Une telle déclaration est formalisée : elle se fait au référent local de matériovigilance qui déterminera la suite qu'il faut envisager. Pour l'utilisateur confronté à un tel incident, quatre questions se posent immédiatement :

- Que dois-je faire immédiatement pour soustraire le patient au risque lié à ce DM ?
- Comment conserver le DM fautif en l'état, pour faciliter l'investigation ? En pratique : ne pas le laisser tourner à vide au risque d'effacer la mémoire interne des événements ; noter les réglages en vigueur lors de l'incident, les messages d'alarme, les réglages des niveaux d'alarme ; garder les consommables ; noter quels étaient le montage et les accessoires en présence (numéro de lot pour les consommables) ; relever les interactions éventuelles au moment de l'incident (ex. : bistouri électrique parasitant, panne simultanée d'un autre appareil, enclenchement d'un mode ou d'un cycle…).

- N'y a-t-il pas dans l'hôpital, en ce moment même, un appareil du même type susceptible de présenter le même risque et de léser un patient ? C'est un argument impératif pour mettre les autres appareils à risque en quarantaine ou du moins envisager l'information des autres utilisateurs et les mesures de sauvegarde/suppléance en cas de défaillance de l'un d'eux.
- Qui se charge, sans délai, de la déclaration de matériovigilance ?

L'ANSM à travers la cellule de matériovigilance classe les éléments en fonction de leur gravité et de leur fréquence. Cette méthode peut s'appliquer à un service où l'analyse d'un incident peut également s'enrichir du recours à la méthode « ALARM » (*association of litigation and risk management*) pour identifier les causes organisationnelles latentes, éventuellement présentes. Cela consiste à analyser 6 rubriques parmi le mécanisme de l'incident (environnemental, travail d'équipe, facteurs individuels, facteurs institutionnels, facteurs organisationnels, gestion des patients, tâches à effectuer) [12].

Les DM : les premiers impliqués dans la logique de check-list

Bien avant l'avènement de la check-list HAS intitulée « sécurité du patient au bloc opératoire » qui est obligatoire depuis 2011 et impose un contrôle multi-équipes au bloc opératoire, le principe de la check-list était déjà appliqué aux DM. En effet, dès 1995, l'ouverture d'une salle d'opération imposait la réalisation d'une check-list dite « d'ouverture de salle », selon l'arrêté du 3 octobre 1995 (Code de la santé publique, D. 712-43 et D. 712-47). Les fabricants ont dès lors automatisé les contrôles autant que faire se peut et inclus un menu déroulant qui permet à l'utilisateur de contrôler son respirateur avant usage. Le bon déroulement du test, sa date et heure de réalisation sont mémorisés dans le respirateur. En parallèle, le décret impose une vérification des éléments de sécurité (O_2 et ballon de ventilation manuelle, aspiration, défibrillateur, matériel d'intubation difficile…), en plus de l'auto-test du respirateur. Curieusement, aucune check-list n'est imposée en réanimation, même si elles se généralisent pour les appareillages à haut risque ou les ensembles dont la disponibilité immédiate est cruciale. Dans tous les cas, on retiendra qu'une check-list est une procédure écrite composée d'une liste d'items hiérarchisée, qu'on déroule item par item, selon un ordre immuable. Chaque étape est validée par le cochage de l'item puis globalement par la signature du vérificateur.

Cette logique de check-list est bien adaptée aux DM car leur mise en œuvre est stéréotypée. Le respect du montage, des réglages, des tests sont autant de gages de bon fonctionnement. On rejoint ainsi à la lettre la logique aéronautique : le respirateur n'étant autre que l'avion avec lequel le patient va voyager durant la phase aiguë. Ces check-lists sont donc applicables à bien des segments de notre activité : dialyse, chariot d'urgence, assistance respiratoire, kits pour KT central, pour drain pleural, etc. Il a été montré qu'en chirurgie les check-lists permettaient de diminuer de moitié les problèmes liés aux DM (en moyenne, 15 par intervention). Dans ce contexte, les DM sont responsables de 25 % des problèmes rencontrés [13].

Maintenance

C'est la face cachée des DM, du point de vue du clinicien. Elle est aussi cruciale qu'obligatoire pour les dispositifs à partir de la classe IIb, c'est-à-dire pour tous « nos » DM de réanimation et du bloc opératoire. Elle est organisée par le service biomédical et adaptée à chaque DM, selon les spécifications du fabricant. Une part importante de cette maintenance est préventive avec des changements programmés de pièces d'usure ou réputées faibles. On dénomme maintenance curative les réparations sur panne que la maintenance préventive ne permet pas d'éradiquer complètement. C'est à l'occasion de pannes itératives ou d'immobilisations prolongées qu'on regrettera amèrement l'absence d'un appareil de suppléance (généralement mutualisé si c'est un équipement lourd), la non-compatibilité du DM du « service d'en dessous » avec nos connexions, l'absence de contrat de garantie… L'analyse du coût global trouve ici toute sa pertinence.

À côté des maintenances lourdes, faites en atelier, les utilisateurs doivent réaliser les maintenances sur site qui leur reviennent et les tracer (ex. : changement de filtres, nettoyages spécifiques, étalonnages…). C'est eux qui seront les garants des bonnes pratiques comme celles concernant l'hygiène des surfaces et la stérilisation si elle est requise, dont on ne saurait trop rappeler l'importance.

Conclusion

Dans ce survol, nous montrons que les DM constituent une entité à part entière dans nos pratiques. Loin d'être le parent pauvre, ou « l'objet transparent » qu'on aurait tendance à imaginer, c'est un dispositif dont les risques d'usage sont connus et imposent des contre-mesures de sécurité. L'aspect réglementaire y pourvoit en partie mais la formation, le suivi interne, les contrôles et la traçabilité demeurent les éléments

cardinaux des bonnes pratiques et sont de la responsabilité spécifique des utilisateurs. Tout comme les médicaments, les DM sauvent souvent, mais tuent parfois, et malheureusement le plus souvent, du fait d'un mésusage par l'utilisateur…

Références

[1] Cavalié P. *Analyse des ventes de médicaments en France en 2012.* ANSM; 2013.

[2] Cynober M. *Le marché des dispositifs médicaux. Analyse et recommandations.* Agence d'Intelligence Economique de Franche Compté; 2011.

[3] Cooper J.B., Newbower R.S., Long C.D., et al. Preventable anesthesia mishaps: a study of human factors. *Anesthesiology.* 1978;49:399–406.

[4] Fougere S., Beydon L., Saulnier F. [Field 4. Environmental safety practice in the intensive care unit. French-speaking Society of Intensive Care. French Society of Anesthesia and Resuscitation. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008;27:e71–e76.

[5] Stamatakis E., Weiler R., Ioannidis J.P. Undue industry influences that distort healthcare research, strategy, expenditure and practice: a review. *Eur J Clin Invest.* 2013;43:469–475.

[6] Beydon L., Bourgain J.L., de V.C. A survey of operating and recovery room ventilators and monitoring equipment as well as their maintenance. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1996;15:71–74.

[7] Webb R.K., Russell W.J., Klepper I., et al. The Australian Incident Monitoring Study. Equipment failure: an analysis of 2000 incident reports. *Anaesth Intensive Care.* 1993;21:673–677.

[8] Webb R.K., Currie M., Morgan C.A., et al. The Australian Incident Monitoring Study: an analysis of 2000 incident reports. *Anaesth Intensive Care.* 1993;21:520–528.

[9] Williamson J.A., Webb R.K., Sellen A., et al. The Australian Incident Monitoring Study. Human failure: an analysis of 2000 incident reports. *Anaesth Intensive Care.* 1993;21:678–683.

[10] Beydon L., Ledenmat P.Y., Soltner C., et al. Adverse events with medical devices in anesthesia and intensive care unit patients recorded in the French safety database in 2005-2006. *Anesthesiology.* 2010;112:364–372.

[11] Lawton R., McEachan R.R., Giles S.J., et al. Development of an evidence-based framework of factors contributing to patient safety incidents in hospital settings: a systematic review. *BMJ Qual Saf.* 2012;21:369–380.

[12] Vincent C., Taylor-Adams S., Chapman E.J., et al. How to investigate and analyse clinical incidents: clinical risk unit and association of litigation and risk management protocol. *BMJ.* 2000;320:777–781.

[13] Weerakkody R.A., Cheshire N.J., Riga C., et al. Surgical technology and operating-room safety failures: a systematic review of quantitative studies. *BMJ Qual Saf.* 2013;22:710–718.

CHAPITRE 375

Hémovigilance et sécurité transfusionnelle

P. Fialon; M. Puntous; I. Roger; S. Pujol

Définitions et missions

L'hémovigilance est un système de surveillance des transfusions depuis la collecte du sang jusqu'au suivi des patients transfusés. Définie par la loi du 4 janvier 1993 [1], elle a été modifiée par celle du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire [2] et par le décret n° 2014-1042 du 12 septembre 2014 relatif au sang humain [3]. Elle a pour mission de sécuriser les actes transfusionnels.

Elle comporte trois objectifs :

- la traçabilité qui englobe le recueil exhaustif et la conservation des informations de toutes les étapes du circuit des produits sanguins ;
- le suivi des incidents transfusionnels qui repose sur l'obligation de signalement et d'exploration de tout accident grave survenu au cours du processus transfusionnel, de tout effet indésirable grave survenu chez un donneur de sang et de tout événement indésirable, survenu chez un receveur de produit sanguin labile ;
- la conduite d'enquêtes épidémiologiques sur les donneurs, les receveurs et les produits transfusionnels.

Ce système fonctionne en réseau constitué par les 2 000 correspondants d'hémovigilance nommés dans les établissements de soins transfuseurs, dans les établissements de transfusion sanguine et par les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance placés auprès de l'ARS. La responsabilité et l'organisation du dispositif d'hémovigilance sont confiées à l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) [2]. Cette agence s'appuie sur les travaux d'un comité technique « Produits sanguins » et les données de surveillance épidémiologique de l'Institut national de veille sanitaire (INVS).

Dans les établissements de santé, les CME (commissions et conférences médicales d'établissement) ont pour mission de promouvoir la sécurité transfusionnelle et l'hémovigilance. Ces missions peuvent être déléguées à une commission dédiée à la qualité ou à un comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance (CSTH).

La traçabilité des produits sanguins

Principes [4, 5]

La traçabilité est un dispositif réglementaire de recueil et de conservation des données concernant les produits sanguins depuis leur collecte jusqu'à l'administration et le suivi des receveurs. Elle établit un lien entre le produit sanguin délivré et le receveur effectif tout en préservant l'anonymat du donneur, et de telle sorte qu'il ne soit pas porté atteinte au secret médical.

La traçabilité a pour but de mener en toute fiabilité des enquêtes transfusionnelles, ascendantes et descendantes, et de faciliter la mise en application des retraits de produits sanguins.

Les enquêtes ascendantes sont initiées par la découverte chez un patient d'une pathologie, le plus souvent infectieuse, susceptible d'avoir été transmise par un produit sanguin. Il est d'abord nécessaire de confirmer ou d'infirmer dans le dossier transfusionnel du patient s'il a reçu ou non des produits sanguins. L'enquête ascendante portera ensuite sur les numéros de produits ainsi retrouvés. L'examen clinique, les explorations biologiques du ou des donneurs de tous les dons incriminés seront effectués ou réalisés sur les échantillons prélevés au moment du don et conservés dans une sérothèque de prélèvements, pour prouver ou exclure l'origine transfusionnelle de la contamination.

Les enquêtes descendantes ont pour but de retrouver le ou l'ensemble des receveurs d'un produit ou d'un lot de médicaments provenant ou préparé à partir d'un don de sang comportant un risque avéré ou potentiel pour la santé du ou des patients transfusés. Elles permettent notamment de retirer du circuit de distribution des produits sanguins suspectés de comporter un risque transmissible à un receveur en raison d'informations transmises postérieurement par le donneur après son prélèvement. En France, en 2013, 1 396 informations post-dons ont été déclarées.

Le dernier objectif de la traçabilité est de garantir la gestion des alertes sanitaires sur le territoire. Des rappels sont adressés aux établissements de transfusion et/ou de soins chaque fois qu'une information remet en question la sécurité, la qualité des produits sanguins ou leur conformité aux normes. Cela nécessite de faire un rappel, dans les meilleurs délais, pour destruction ou mise en quarantaine des produits. L'utilisation des données de traçabilité permet de connaître la destination et le lieu de conservation des produits. Il est donc nécessaire de disposer d'une coopération étroite entre l'ensemble des établissements de transfusion et de soins pour répondre à ces alertes. Dans de nombreuses situations, les produits sanguins ont déjà été transfusés. Selon la nature du risque effectif ou théorique, les médecins prescripteurs auront à informer ou non les patients, voire à les convoquer pour effectuer un suivi clinique ou biologique. La disponibilité permanente des données de la traçabilité aidera à retrouver les patients destinataires de ces produits.

Modalités de mise en œuvre

Dans les établissements de transfusion sanguine, l'informatisation assure depuis de nombreuses années la traçabilité entre donneurs, produits sanguins et receveurs potentiels du fichier de distribution.

La fiabilité de ce suivi est accrue par le choix d'un numéro d'identification unique en France pour chaque don. Sa conversion obligatoire en numéro code à barres standard optimise l'efficacité de sa saisie.

En revanche, le lien entre le produit distribué et l'identité définitive du receveur effectif n'a été mis en place qu'à partir de 1994 [4, 5]. Le décret d'hémovigilance définit l'organisation et le mode de conservation des informations transfusionnelles dans les établissements de soins et les modalités des échanges avec l'établissement de transfusion. Les établissements de soins doivent disposer pour chaque patient transfusé d'un dossier transfusionnel, et centraliser les données de traçabilité.

La mise en œuvre de ces procédures est confiée aux correspondants d'hémovigilance et aux comités de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance.

Le dossier transfusionnel fait partie du dossier médical du patient transfusé. Il regroupe les données immuno-hématologiques du patient et l'archivage des actes transfusionnels. Sa gestion est sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Ce dossier comprend l'identité complète du receveur, les dates d'exécution et les résultats des examens immuno-hématologiques (groupes ABO-Rh, phénotype, recherche d'agglutinines irrégulières [RAI]), les consignes transfusionnelles, l'historique des produits transfusés (code produit, numéro de don et date d'administration) et les éventuels effets secondaires. Ce document est souvent commun pour les produits sanguins labiles et les médicaments dérivés du sang. Les contraintes légales imposent une conservation sur une durée minimale de quarante ans.

L'établissement de soins doit garder indépendamment des dossiers médicaux, les informations sur les produits transfusés (numéro du don et code produit) et l'identité des receveurs. Cette organisation peut être centralisée ou décentralisée. Sa mise en œuvre est sous la responsabilité du directeur d'établissement.

Dans de nombreuses situations médicales (taille de l'établissement et prises en charge d'urgence) la centralisation et l'informatisation des dossiers transfusionnels sont à envisager afin de faciliter leur gestion. L'objectif est de mettre en permanence à la disposition des médecins prescripteurs les données immuno-hématologiques et les consignes transfusionnelles de leurs patients.

L'informatisation du dossier transfusionnel est soumise au respect des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Une demande préalable est à soumettre à la CNIL. Les patients transfusés doivent être informés de cette conservation dans un fichier informatisé. La fiche d'information remise en fin d'hospitalisation aux patients transfusés peut être utilisée à cet effet. L'accès pour le patient à son dossier transfusionnel est similaire aux procédures prévues pour toute donnée médicale.

L'échange des données transfusionnelles entre les établissements de transfusion et de santé est défini réglementairement. Il est initié par la commande ou la prescription faite par le médecin. Ces documents doivent comporter les besoins quantitatifs et les qualifications demandées sur les produits sanguins, l'identification de l'établissement et du service destinataire, et le nom et la signature du prescripteur. Pour les ordonnances nominatives, les informations relatives au patient devront être complètes : nom de naissance et marital, date de naissance et sexe.

L'établissement de transfusion établit ensuite lors de la distribution une fiche de délivrance nominative ou de dotation qui reprend l'ensemble des données fournies sur la prescription. Elles sont complétées par celles

concernant les produits : numéro(s) de don et codes des produits, de l'établissement de transfusion sanguine (ETS) préparateur et distributeur, et du groupe sanguin.

Dans le cas d'une dotation par l'ETS, ce dernier délivre un bordereau de livraison comportant les données liées aux produits. C'est le dépôt de sang de l'établissement de soins qui édite la fiche de distribution nominative sur laquelle est portée l'identification du malade destinataire.

Le retour d'information est l'élément essentiel qui va sécuriser toutes les données de l'acte transfusionnel. Le document d'attribution est complété en indiquant la date et l'heure de la transfusion, l'identité du receveur ayant effectivement reçu le ou les produits (qu'ils lui soient ou non initialement destinés), et les numéros de don et les codes des produits administrés ou éventuellement détruits ou restitués. Ce document de confirmation est à retourner dans les plus brefs délais à l'ETS soit directement, soit par l'intermédiaire du dépôt distributeur ou du service d'hémovigilance. Si un dispositif de recueil centralisé des données transfusionnelles est opérationnel dans l'établissement de soins, sa mise en place doit être coordonnée avec le dispositif d'hémovigilance pour limiter les contraintes liées à la traçabilité [6].

L'échange d'information entre les établissements de transfusion et de soins peut se faire sous forme automatisée. Ces procédures réduisent les délais de transmission et fiabilisent leurs transferts.

Les modalités sont codifiées réglementairement au niveau national. Elles doivent utiliser des messages standardisés (norme AFNOR) appelés « formats pivots » qui sont à transmettre après cryptage par des procédés télématiques sécurisés.

Le recueil des données transfusionnelles est sous la responsabilité du médecin prescripteur. Le correspondant d'hémovigilance et les comités de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance s'assurent de la mise en œuvre du recueil et de la conservation des données transfusionnelles, vérifient la qualité et la fiabilité des informations et veillent à ce que celles-ci soient transmises à l'ETS. Le directeur de l'établissement met à disposition les moyens techniques et/ou humains nécessaires à l'application de la traçabilité.

La mise en œuvre de ces dispositifs de conservation et d'échanges de données entre ETS et établissements de santé, l'implication des acteurs du dispositif d'hémovigilance et des personnels des services cliniques a permis d'améliorer l'exhaustivité et la fiabilité de la traçabilité. Le taux de traçabilité des produits sanguins labiles était au niveau national de 30,5 % en 1995, de 93,7 % en 1999. Il est de 99,4 % en 2013 pour 3,2 millions produits sanguins labiles délivrés. Ce taux peut être décliné par région, par établissement de santé et par service. C'est un indicateur de qualité de soins des établissements de santé.

Dispositif de suivi des incidents et accidents transfusionnels

Principes et modalités de mise en œuvre [5]

L'hémovigilance a pour mission de surveiller l'ensemble des incidents imputables à la transfusion depuis la collecte du sang jusqu'au suivi des receveurs. À ce titre, elle doit détecter, identifier et analyser la survenue des effets secondaires et des risques potentiels des thérapeutiques transfusionnelles. Cette prise en charge médicale immédiate du patient doit permettre de limiter la gravité immédiate ou ultérieure des accidents.

L'hémovigilance permet le recensement des incidents transfusionnels et de mieux connaître leur sémiologie clinique et biologique. La gravité potentielle de ces accidents a pu être précisée. Ces informations sont réévaluées et mises à jour régulièrement. Les rapports annuels d'activité d'hémovigilance disponibles sur le site internet de l'ANSM établissent un bilan des accidents et incidents transfusionnels. Ils permettent d'enrichir les réflexions sur les recommandations et d'informer et sensibiliser les médecins de l'établissement sur le rapport bénéfices/risques des actes transfusionnels. Ce retour d'information est de toute évidence indispensable aux prescripteurs pour adapter leurs indications transfusionnelles et renseigner leurs patients transfusés.

L'analyse des données de l'hémovigilance s'inscrit dans les processus opérationnels de la sécurité sanitaire active [7]. Toute détection d'un risque susceptible d'impliquer plusieurs receveurs nécessite la mise en place, en urgence, d'une quarantaine sur les produits incriminés puis de recommandations visant à prévenir la survenue ultérieure de ce type d'incident.

Le dispositif d'hémovigilance est initié par le signalement des incidents : « Tout médecin, pharmacien, chirurgien-dentiste, sage-femme, infirmier qui constate un effet inattendu ou indésirable dû ou susceptible d'être dû à l'administration d'un PSL (produit sanguin labile) doit le signaler dans les huit heures au correspondant d'hémovigilance de l'établissement dans lequel a été administré le produit en question. » Ce dernier procède aux investigations nécessaires pour son exploration.

Ce dispositif initié en 1994 pour le recueil et l'analyse des incidents et des accidents survenant chez les receveurs et susceptibles d'être liés à la transfusion a été élargi dans ses missions [3]. Il comporte désormais le signalement et la déclaration de tout(e) :

- incident grave de la chaîne transfusionnelle ;
- effet indésirable grave survenu chez un donneur de sang ;
- information post-don (IPD).

L'élargissement des missions de l'hémovigilance et de la sécurité transfusionnelle inscrit le dispositif d'hémovigilance dans les dispositifs de gestion des risques visant à une approche globale et préventive de la sécurité des actes transfusionnels.

La surveillance immédiate est complétée par le suivi transfusionnel des receveurs avec une recherche d'agglutinines irrégulières [7, 8] avant et dans les trois mois après la transfusion de produits sanguins labiles.

La notification dans le dispositif national d'hémovigilance se fait à l'aide de la fiche d'événement indésirable receveur (FEIR). Elles sont remplies conjointement par les correspondants d'hémovigilance de l'établissement de soins et de transfusion. Elles sont transmises dans les 48 heures au coordonnateur régional d'hémovigilance. Le transfert et l'analyse au niveau national sont assurés par gestion informatisée. Les incidents graves et ceux susceptibles d'affecter plusieurs receveurs sont notifiés d'emblée à l'ANSM et à l'EFS.

Depuis 2004, un système électronique national (e-FIT) permet l'enregistrement, l'échange, la conservation et l'exploitation des informations de la base des effets indésirables recensés dans le dispositif d'hémovigilance. Il est organisé par l'ANSM, sécurisé et d'une grande performance. Il permet notamment la transmission immédiate entre acteurs d'hémovigilance des données et l'accès aux informations auquel chaque intervenant a droit en fonction de son rôle et ses missions dans le dispositif.

La forme et le contenu des FIT sont standards. Ces documents ne comportent aucun élément d'identification du don et du receveur. Ils permettent de rapporter le type de manifestations observées, le contexte médical, les résultats des investigations et les étiologies et les mécanismes physiopathologiques suspectés. Les correspondants ont à apprécier le degré de gravité réparti en quatre niveaux.

Les événements indésirables survenus chez un receveur [9, 10, 17, 18]

En 2013, 8 080 signalements d'événements indésirables survenus chez un receveur de produit sanguin ont été transmis au système national de l'hémovigilance.

La fréquence des effets indésirables est de 2,5 pour 1 000 produits sanguins labiles transfusés (1,5 pour 100 patients transfusés). Elle est variable selon la nature du produit transfusé : 203/100 000 pour les Concentrés de Globules Rouges (CGR), 65/100 000 pour les Plasma Frais Congelé (PFC) et 447/100 000 pour les concentrés de plaquettes.

Les correspondants d'hémovigilance précisent, au terme de leur analyse, l'imputabilité à l'acte transfusionnel [exclue (0), douteuse (1), possible (2), vraisemblable (3), certaine (4)] et la gravité.

7 330 (90,7 %) des incidents sont de grade 1 (non sévère), 518 (6,4 %) de grade 2 (sévère), 206 (2,5 %) de grade 3 (menace vitale immédiate) et 26 (0,3 %) de grade 4 (décès).

Les signalements émanent principalement des services de médecine (31 %), d'hématologie (26,5 %), puis de chirurgie et/ou d'anesthésie-réanimation chirurgicale (21 %). L'incidence forte de survenue d'Evénements Indésirables Receveur (EIR) en hématologie est corrélée au pourcentage important des transfusions chez les patients porteurs de ce type de pathologies [16].

Les trois principaux effets indésirables signalés sont, par ordre décroissant de fréquence, l'allo-immunisation isolée (35 % en 2013), la réaction fébrile non hémolytique (RFNH) (31 %) et l'allergie (15 %) puis l'accident par incompatibilité immunologique (4 %), l'œdème pulmonaire de surcharge (4 %) et les réactions hypertensives (3 %).

Entre 2000 et 2013, on dénombre au total 96 décès d'origine transfusionnelle (0,2 pour 100 000 PSL). Les principales causes sont l'œdème pulmonaire de surcharge (TACO) ou lésionnel (TRALI), les infections bactériennes transmises par transfusion et les accidents allergiques.

En 2013, on a recensé 149 effets indésirables avec menace vitale immédiate (4,6 EIR pour 100 000 PSL) ; les causes principales sont les mêmes : l'œdème pulmonaire de surcharge (TACO), lésionnel (TRALI), puis les infections bactériennes.

La surcharge volémique représente 4,5 % des incidents signalés (197 effets indésirables en 2013). Elle survient presque exclusivement lors de transfusions de concentrés de globules rouges (93 %). Les TACO représentent la cause la plus grave d'accidents transfusionnels. 92 incidents sévères dont 29 avec menace vitale immédiate et 3 décès sont reportés en 2013. Ces accidents sont observés chez les nouveau-nés et les patients âgés ou porteurs d'insuffisance cardiaque et les sujets présentant une anémie chronique à volume sanguin total conservé, et se traduisent par l'apparition d'œdème aigu du poumon ou de signes cliniques et/ou hémodynamiques précurseurs d'une surcharge volémique [11].

L'ANSM a mis en ligne sur son site un rapport sur les TACO visant à sensibiliser les professionnels de santé à la problématique de cette complication [11]. La surveillance attentive des actes transfusionnels,

des critères plus stricts d'indication des transfusions et la prise en compte des possibilités d'adaptation de l'organisme devraient prévenir ces surcharges [11]. Leur prévention repose sur la détection des patients à risques, l'adaptation des prescriptions et surtout la limitation des débits de transfusion pour ces patients. La prescription de produit sanguin doit impérativement préciser le débit de transfusion.

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel TRALI (ou *transfusion related acute lung injury*), est une complication grave et parfois mortelle (10 décès au cours des 6 dernières années). Une sensibilisation à la reconnaissance de ce syndrome a été faite auprès des acteurs du système d'hémovigilance. Depuis cette date, le nombre de TRALI signalés a augmenté (1 en 2001, 49 en 2013).

Les accidents par incompatibilité dans le système ABO sont en diminution (28 accidents en 2000, 11 en 2013). En 2013, les accidents signalés étaient tous de faible gravité. Ces accidents nécessitent néanmoins une attention particulière car ils sont toujours évitables, dus à un non-respect des bonnes pratiques transfusionnelles. Les causes principales sont l'erreur de délivrance par défaillance humaine ou informatique, l'interversion de produits ou de la destination pendant le transport, le mauvais choix de PSL au moment de l'administration ou l'erreur de patient à transfuser. En plus de l'anomalie initiale, on constate une défaillance pratiquement systématique de la vérification ultime au lit du malade et/ou du contrôle ultime prétransfusionnel rendant ces barrières inopérantes.

La prévention de ces accidents repose sur la bonne exécution des contrôles pré transfusionnels qui doivent être effectués au lit du malade, pour tous les concentrés érythrocytaires, immédiatement avant la transfusion, pour le receveur et pour chaque PSL, par la personne qui va transfuser.

Les incidents immédiats par incompatibilité non-ABO sont plus nombreux (190 signalés en 2013).

Les réactions observées sont le plus souvent bénignes (87 % sont de grade 1), les allo-immunisations les plus fréquentes sont retrouvées dans les systèmes HLA, leuco-plaquettaires spécifiques, Rh, JK ou Fy.

Les allo-immunisations post-transfusionnelles sont fréquentes : 2 238 découvertes en 2013 soit 6/100 000 PSL transfusés. Elles concernent essentiellement des allo-immunisations anti-érythrocytaires dépistées au décours d'une RAI avec par ordre décroissant : anti-E, anti-Jka, KEL, Fya, Lua, c, Kpa, D, C, S, Jkb. Leur fréquence est sous-estimée du fait de la non-exhaustivité de réalisation des RAI post-transfusionnelles.

On observe au cours des dernières années une diminution des accidents dus à une contamination bactérienne des PSL. Depuis 2000, 133 suspicions d'infections bactériennes ont été déclarées, soit 0,4 % des notifications d'EIR.

La culture du PSL a été trouvée positive dans 76 cas. Les germes les plus fréquemment retrouvés sont les Gram positifs (68,4 %) : *Staphylococcus* (44,7 %), *Streptococcus* (7,9 %), *Propionibacterium acnes* (6,6 %), *Bacillus* (5,3 %) et pour les Gram négatifs (13,2 %), *Escherichia coli* : (3,9 %), *Klebsiella oxytoca* (6 %). Les cultures observées sont dues à la contamination bactériologique des dons qui est variable selon le type de produit : entre 4 à 9 ‰ pour les CGR et de 4 à 25 ‰ pour les concentrés de plaquettes [12].

Les tableaux cliniques révélateurs d'une contamination bactérienne sont polymorphes. Les formes classiques se traduisent par un état de choc associé à des manifestations digestives de type nausées, douleurs abdominales, vomissements et diarrhées aiguës. On observe des manifestations atypiques sous forme de sensations de malaise, de troubles respiratoires ou neurologiques, voire simplement de syndrome « frissons-hyperthermie ».

Les enquêtes ont permis de préciser les facteurs de survenue : désinfection cutanée insuffisante au moment du prélèvement et infections mineures chez les donneurs.

Pour prévenir ces risques de contamination bactérienne, des recommandations ont été émises pour améliorer les critères de sélection des donneurs, les procédures d'asepsie cutanée au cours des prélèvements des dons et garantir le maintien de la chaîne du froid lors de la conservation et des transports des PSL.

Pour les receveurs présentant une hyperthermie pendant ou dans les suites immédiates d'une transfusion, il est préconisé une exploration systématique par hémoculture. L'analyse bactériologique, notamment l'examen direct des produits, doit être faite dans les meilleurs délais. Dans ce but, les poches contenant les produits sanguins labiles doivent être conservées au moins 2 heures après l'acte transfusionnel [13].

En 2013, cinq infections virales ont été transmises par transfusion : une due à une contamination par le VHC et quatre au VHE.

La mise en place d'un dépistage systématique du VHE dans les pools de plasma destinés à la préparation de PFC viro-atténué a permis d'identifier rétrospectivement cinq autres cas d'infections post-transfusionnelles par le VHE.

L'estimation du risque de transmission d'infections virales est établie par le suivi épidémiologique des donneurs de sang. Connaissant pour un virus donné la durée moyenne de sérologie muette au décours d'une infestation, on peut mesurer la possibilité de prélever un donneur au cours de cette période. Cette situation entraîne le prélèvement d'un don de sang virémique non dépistable qui aboutira à la préparation de PSL contaminants.

L'amélioration des méthodes de détection des infections virales chez les donneurs de sang permet de réduire la durée de la période initiale où le diagnostic biologique reste encore négatif. Suite au dépistage génomique viral (DGV) mis en place en France pour le VIH-1 et le VHC en juillet 2001 et en 2010 pour le VHB, les risques résiduels viraux liés à la transfusion sont estimés à :

- 1/2 500 000 pour le VIH (CI 95 %)
- 1/20 000 000 pour le VHC (CI 95 %) ;
- 1/2 700 000 pour la séroconversion VHB (CI 95 %).

Les autres virus connus comme étant responsables d'une contamination par voie transfusionnelle (virus de l'hépatite A, *Parvovirus* B19 et CMV) ou les virus émergents (HGV, HHV8, TT virus, etc.) ne font pas l'objet d'un dépistage systématique en routine sur les dons du sang en raison du faible taux de transmission, de la fréquence d'immunisation chez les receveurs ou de l'absence de test de dépistage [14, 15]. De ce fait, on ne dispose pas à l'heure actuelle de données d'hémovigilance permettant d'apprécier ces risques.

À ce jour, aucun cas de transmission d'encéphalopathie subaiguë spongiforme transmissible (ESST) n'a été rapporté en France.

Les manifestations allergiques sont fréquentes (26 % des effets indésirables, 594 incidents en 2013). Si la plupart du temps les réactions sont bénignes, elles sont susceptibles d'entraîner des complications graves. En 2013, 32 ont mis en jeu le pronostic vital immédiat. 9 décès dus à un accident allergique ont été recensés de 2000 à 2009. La fréquence de survenue est très variable selon le type de PSL. Pour les CGR elle est de 0,01 pour 10 000 CGR transfusés, pour les plasmas le taux est de 0,4 à 0,6/10 000 selon le mode de préparation, et de 0,33 à 0,86 pour les concentrés de plaquettes. Ces écarts de taux ont conduit à sélectionner les types de préparation des PFC et des concentrés de plaquettes qui entraînent le moins de réactions (arrêt de la préparation de PFC inactivé par le bleu de méthylène). Au cours des quatorze dernières années, on observe une diminution importante des accidents de type allergie (1 900 en 2000, 600 en 2013). Cette évolution est probablement secondaire à la substitution du plasma par des solutions de conservation lors de la préparation des concentrés de plaquettes.

Les réactions fébriles non hémolytiques sont fréquentes (587 en 2013) et en majorité sans gravité. C'est un diagnostic d'exclusion en l'absence de cause prouvée pour expliquer les hyperthermies observées lors d'une transfusion.

Les événements indésirables graves survenus au cours du don de sang (EIGD)

La déclaration des incidents de gravité modérée ou, sévère, survenant sur un donneur de sang est obligatoire. En 2013, 4 444 EIGD, tous grades, imputabilités confondus ont été déclarés, soit une incidence de 155 pour 100 000 dons.

La majorité des incidents reportés sont de gravité mineure. Les plus fréquents sont les malaises vagaux (73 %), les accidents locaux (15 %) : hématome, blessure vasculaire. Les accidents plus graves sont rares (16 accidents en 2013) : angine de poitrine, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, thrombophlébite.

La découverte d'une pathologie dans les jours qui suivent un don du sang doit être signalée au dispositif hémovigilance afin de rechercher une éventuelle imputabilité du prélèvement.

Les incidents graves de la chaîne transfusionnelle

Est défini comme *incident grave* tout incident lié aux prélèvements de sang, à la qualification biologique du don, à la préparation, à la conservation, à la distribution, à la délivrance ou à l'utilisation de produits sanguins labiles, dû à un accident ou une erreur, susceptible d'affecter la sécurité ou la qualité de ce produit et d'entraîner des effets indésirables graves.

1 134 incidents graves ont été notifiés en 2013.

Les incidents graves sont signalés à toutes les étapes de l'activité transfusionnelle au niveau de l'établissement de transfusion sanguine (54 %), l'établissement de santé en dehors d'un dépôt (35 %), les dépôts de sang (9 %) ou chez un prestataire tel que les laboratoires ou les transporteurs (2 %).

L'analyse approfondie des causes permet de préciser son origine : une défaillance humaine dans la moitié des accidents mais aussi des défaillances organisationnelles internes à l'établissement, telles qu'une organisation inadaptée, des anomalies de communication entre équipes ou des défaillances organisationnelles à l'interface entre établissements.

Ces accidents entraînent la destruction des PSL, de nouveaux prélèvements chez le patient, ou l'arrêt du processus transfusionnel.

L'étude de ces accidents a pour but de rechercher les différents facteurs de risque, d'identifier les causes-racines et de proposer des actions correctives afin de prévenir leurs récidives.

Informations post-dons

Une information post-don de sang (IPD) est une information concernant le donneur ou le don, connue après un don de sang et susceptible de compromettre la qualité ou la sécurité des produits sanguins issus de ce don ou de plusieurs dons antérieurs.

En 2013, 1 540 IPD ont été déclarées. Les informations post-dons concernent surtout un risque infectieux. Cette déclaration peut entraîner la destruction du PSL s'il est encore conservé à l'ETS, au dépôt ou dans un service et d'informer le médecin prescripteur d'un éventuel risque si le produit a été transfusé. Le traitement des informations post-dons doit se faire 24 heures/24, sans délai, grâce à la traçabilité des produits. Elle nécessite une bonne coordination entre les établissements de transfusion et les établissements de santé.

Conclusion

La mise en œuvre de l'hémovigilance et les actions de sécurité transfusionnelles ont permis de faire baisser de manière spectaculaire les accidents liés à la transfusion. La poursuite de ces missions a pour objectif de continuer à améliorer ces thérapeutiques et à prévenir la survenue de risques nouveaux.

Références

[1] Loi 93.5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicaments.

[2] Loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé.

[3] Décret n° 2014-1042 du 12 septembre 2014 relatif au sang humain.

[4] Circulaire DGS/DH du 30 décembre 1994 relative à la traçabilité.

[5] Décret n° 94-68 du 24 janvier 1994 et circulaire DH-DGS du 7 juillet 1994 relatifs aux règles d'hémovigilance.

[6] Fialon P., Quaranta J.F., Lemonnier M.P., et al. Bilan de la mise en place du système d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle dans les établissements de santé et de transfusion français. *Transfus Clin Biol.* 1998;5:193–202.

[7] Circulaire 98/231 du 9 avril 1998 relative à l'information des malades en matière de risques liés aux produits sanguins labiles et aux médicaments dérivés du sang et sur les différentes mesures de rappel effectuées sur ces produits sanguins.

[8] Circulaire DGS/DH n° 609 du 1er octobre 1996 relative aux analyses et tests pratiqués sur des receveurs de produits sanguins labiles.

[9] L'hémovigilance : actualités et dossiers. In: 2e Congrès national de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance; 6-8 Novembre 1997 Bordeaux.

[10] L'hémovigilance : actualités et dossiers. *Lettre d'information de l'Agence française du Sang.* 1998;8:2–3.

[11] Note de l'AFS du 12 février 1996 relative aux incidents transfusionnels liés à des surcharges volémiques.

[12] Perez P., Ngombet R., Debeir J., et al. Les incidents transfusionnels par contamination bactérienne : synthèse de la littérature et des données d'hémovigilance. *Transfus Clin Biol.* 1998;5:203–210.

[13] Circulaire du 10 octobre 1995 relative à la conduite à tenir en cas d'incident bactérien lié à la transfusion sanguine.

[14] Laperche S. Les retombées pratiques des 3 ans d'expérience de l'hémovigilance en matière de complications virales. *Transfus Clin Biol.* 1998;5:211–218.

[15] Allain J.P. Emerging viruses in blood transfusion. *Vox Sang.* 1998;74(suppl. 2):125–129.

[16] Qui sont les receveurs de PSL ? Une étude nationale-EFS – Etablissements de Santé. *Transfus Clin Biol.* 2007;14:1896190.

[17] Quaranta J.F., Berthier F., Courbil R., et al. In: Communication congrès SFTS Tours; 2007.

[18] Rapport annuel Hémovigilance 2013 : données nationales et régionales (ANSM) (disponible sur le site internet ANSM).

CHAPITRE 376

Matériovigilance

E. Guérot; Y. Tourtier; J. Labrousse

La matériovigilance a pour objet la surveillance et l'analyse des incidents ou des risques d'incident pouvant résulter de l'utilisation des dispositifs médicaux. Elle a été formalisée afin de garantir la sécurité maximale des patients, tout en répondant à la réglementation du marché commun européen [1]. Définie par l'article R. 5212-1 du Code de la santé publique, elle s'applique sur les dispositifs médicaux marqués CE, après leur mise sur le marché. Cette organisation est nécessaire en raison de la place de plus en plus importante prise par les dispositifs médicaux dans les pratiques médicales tant de soins que de diagnostic.

Qu'est-ce qu'un dispositif médical ?

On entend par dispositif médical (DM) tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens (art. L. 5211-1 du Code de la santé publique).

Les DM qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs.

Les DM qui incorporent des médicaments pouvant agir sur le corps humain par une action accessoire à celle des dispositifs relèvent de la matériovigilance. En revanche, si le dispositif forme avec le médicament un produit intégré exclusivement destiné à être utilisé dans l'association donnée, et non réutilisable, il est alors considéré comme étant un médicament et relève alors de la pharmacovigilance.

Ces dispositifs sont destinés à être utilisés à des fins :

- de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie ;
- de diagnostic, de contrôle, de traitement ou d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap ;
- d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique ;
- de maîtrise de la conception.

Mise en place de la réglementation européenne

L'acte unique européen prévoit que les États membres de l'Union européenne s'engagent à constituer un marché unique pour permettre la libre circulation des personnes, des biens, des capitaux et des services, notamment par la disparition des entraves techniques aux échanges, en substituant aux réglementations nationales une réglementation communautaire harmonisée, garantissant un niveau de protection élevé en matière de sécurité et de santé, tant pour l'utilisateur que pour le consommateur [2]. Pour ce faire, des « exigences essentielles », auxquelles tout produit commercialisé doit répondre, ont été définies. Des normes dites « harmonisées » donnent des spécifications techniques aux exigences essentielles ; celles-ci sont publiées au *Journal officiel de la Communauté européenne* et doivent être transposées dans la réglementation en vigueur dans chaque État membre. Des directives couvrent tout le champ d'application des DM [3–6]. Cette réglementation assure la santé et la sécurité des patients, utilisateurs ou tiers, en exigeant, pour tout DM, l'intégration de principes de sécurité en fonction de l'état de la technique, l'atteinte d'un niveau de performances prédéterminé, le maintien des caractéristiques du DM tout au long de sa période d'utilisation

et surtout une démonstration clinique de ses bienfaits et une analyse de ses effets secondaires. Les fabricants doivent se conformer à la réglementation et démontrer la conformité de leurs produits aux exigences essentielles, à l'aide d'une norme harmonisée, dans des conditions définies en suivant une procédure décrite dans une directive, afin d'obtenir le marquage CE. Ils peuvent le faire seuls ou avec l'aide d'un organisme notifié.

Marquage CE

Le marquage CE concerne l'ensemble des DM, du « petit matériel » à usage unique aux appareils de suppléance d'une fonction vitale. Il atteste que les produits sont conformes aux exigences essentielles et qu'ils ont été soumis aux procédures d'évaluation prévues. Le marquage CE doit être obtenu préalablement à la mise sur le marché.

Les DM sont répartis en 4 classes (tableau 376.1) en fonction du niveau de risque du dispositif par rapport à certains critères : invasif, actif, implantable, court ou long terme… (art. R. 5211-7 du Code de la santé publique).

Tableau 376.1

Classification des principaux dispositifs médicaux.

Classes	Exemples de dispositifs médicaux
Classe I	Lit d'hôpital, fauteuil roulant, minerve, pansement non stérile, brancard, stéthoscope, seringue sans aiguille, gants d'examen, rouleaux de coton, thermomètres, préservatifs
Classe IIa	Couverture chauffante, matériel d'aspiration, pompe à alimentation, réseau de distribution d'air médical, cathéter urinaire, tubulures à perfusion
Classe IIb	Dispositif d'assistance respiratoire, incubateur, réchauffeur de sang, appareil d'électrochirurgie à haute fréquence, stimulateur cardiaque externe, défibrillateur externe, lasers chirurgicaux, sources de curiethérapie, sources à rayons X pour radiothérapie, matériel d'IRM, systèmes de monitorage en soins intensifs, cardioscope et moniteur d'apnée, réseau de distribution d'O_2 médical ou de protoxyde d'azote, pompe à perfusion, appareil d'anesthésie, évaporateur de gaz anesthésique, caisson hyperbare, poches à sang
Classe III	Ciments pour os avec antibiotique, cathéters héparinés, bioprothèses valvulaires, sutures, pansements hémostatiques résorbables, stérilets, implants cochléaires, DM implantables actifs

Les procédures d'évaluation de la conformité des DM varient selon leur classe et sont définies par les directives 93/42/CEE et 2007/47/CE. Ainsi, les DM de classe I non stériles et n'ayant pas de fonction de mesurage relèvent de l'autocertification sous la seule responsabilité de l'industriel. Pour les autres DM, l'intervention d'un organisme notifié est obligatoire.

Organismes notifiés

Ces organismes, désignés et surveillés par les autorités compétentes de leur pays d'implantation, sont dits « notifiés », car chaque État membre notifie à la Commission européenne le ou les organisme(s) qu'il a agréés. Leur nombre par État est très variable. La France a fait le choix d'un organisme notifié unique, le GMED-LNE (n° d'identification 0459). D'autres pays en ont certifié plusieurs, notamment l'Allemagne, qui en compte un par région. Leurs statuts ne sont pas identiques : certains sont publics, d'autres privés. Le fabricant fait appel à l'organisme notifié de son choix.

Les organismes notifiés sont chargés de mettre en œuvre les procédures de certification après analyse d'un dossier de marquage CE, fourni par le fabricant et contenant entre autres un descriptif du DM, des données de conception et de fabrication, une analyse des risques, la liste des normes appliquées, la description des méthodes de stérilisation… Le contenu précis du dossier de marquage dépend de la classe du DM. Le certificat de marquage CE indiquant la procédure d'évaluation appliquée et le champ des produits est établi par l'organisme notifié. Il est valable cinq ans au maximum et peut être reconduit.

Normalisation européenne

Elle a pour mission de préciser les « dispositions techniques » permettant de rendre possible l'application des textes réglementaires. Ces normes européennes n'ont aucun caractère obligatoire : ce sont des outils

destinés à établir la conformité aux « exigences essentielles » que nous avons vues plus haut. Elles visent à l'adéquation des produits aux besoins, l'aptitude à l'emploi, la sécurité de l'emploi et l'interchangeabilité.

Elles peuvent être :

- « horizontales » lorsqu'elles concernent des procédés de développement et de fabrication des DM ou des caractéristiques communes à de nombreuses catégories de DM ;
- « verticales » lorsqu'elles concernent des DM spécifiques (exemples : ventilateurs, appareils d'hémodialyse, etc.).

Organisation du système national de matériovigilance

La France s'est dotée d'un système original, en ce sens que chaque citoyen doit y participer au sein d'un ensemble bien structuré : le réseau national de matériovigilance.

En effet, la responsabilité de tous est engagée en cas d'incidents techniques. La loi « impose aux fournisseurs, utilisateurs et tiers ayant connaissance d'un incident mettant en cause un DM ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers, de le signaler sans délai à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) » (art. L. 5212-2 du Code de la santé publique). De même, le fabricant d'un DM est tenu d'informer l'ANSM de tout rappel de DM motivé par une raison technique ou médicale. En cas de non-déclaration, des sanctions sévères sont prévues : emprisonnement de trois ans et/ou amende de 45 000 euros. Le réseau national de matériovigilance [1, 7], créé en 1996, comporte deux niveaux :

- un niveau central d'analyse et de décision représentée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;
- un échelon local concernant chaque établissement de santé public et privé et chaque fabricant, avec un correspondant local de matériovigilance.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

L'ANSM a été mise en place le 1er mai 2012, en remplacement de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. C'est un établissement public, financé par l'État, sous tutelle du ministère chargé de la Santé. Elle est compétente pour tous les produits de santé destinés à l'homme : médicaments, réactifs, produits sanguins labiles, organes, tissus, produits de thérapie génique et cellulaire, produits cosmétiques et bien sûr dispositifs médicaux [7]. Elle a pour missions de garantir la sécurité des produits de santé, d'offrir à tous un accès rapide à l'innovation et d'informer les professionnels de santé et les patients. Elle est habilitée à prendre des décisions de police sanitaire (retrait temporaire ou définitif d'autorisation d'utilisation de DM…).

Elle est gouvernée par un conseil d'administration qui fixe les orientations de sa politique et un conseil scientifique qui veille à la cohérence de sa stratégie scientifique et formule des avis sur des recommandations.

Elle comporte plusieurs directions : affaires juridiques et réglementaires, évaluation, surveillance, inspection, contrôle et huit directions « produits » dont deux en charge des DM : la direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques (qui, en plus de ceux-ci, gère les DM de radiothérapie et les logiciels) et la direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques, responsable des DM cardiovasculaires, d'orthopédie et d'autres chirurgies et des DM « grand public » et cosmétiques. Elle s'appuie également sur des experts externes, réunis en 4 commissions indépendantes et 25 groupes de travail dont deux concernant les DM. Enfin, un comité technique de matériovigilance, récemment créé, composé des 24 correspondants locaux des centres hospitaliers universitaires, veille à la qualité du système de surveillance et propose des stratégies de surveillance et de prévention des incidents.

Ces différentes structures vont analyser et évaluer les signalements d'incidents de matériovigilance, animer des groupes de travail ainsi que le réseau national de matériovigilance, réaliser des enquêtes ciblées (par exemple, suivi spécifique des réactions allergiques aux membranes de dialyse…) et participer aux travaux européens.

Analyse d'un incident

L'analyse des incidents déclarés est assurée par les experts des deux directions produits citées plus haut et si nécessaire par des experts externes désignés. Elle comporte une évaluation de la gravité de l'incident (mineur, majeur, critique) selon la méthode d'analyse du mode de défaillance et de la criticité (AMDEC) intégrant le risque de répétition de l'incident et sa possibilité de détection. Les incidents mineurs, peu graves, relevant souvent de simples défauts de qualité, ne nécessitent pas d'analyse complémentaire, mais

peuvent faire l'objet de suivi statistique en cas de répétitions fréquentes (« incidents spécifiques »). Les incidents majeurs nécessitent une investigation de la part du fabricant, avec ou sans expertise du DM. Cette investigation peut aussi être conduite par un expert indépendant. Les incidents critiques sont traités de la même manière, mais requièrent une évaluation immédiate afin de déterminer si des actions conservatoires sont nécessaires. Ils imposent le plus souvent la recherche d'informations complémentaires auprès du déclarant et/ou du fabricant pour motiver la prise de telles décisions.

Les résultats de ces analyses sont transmis par le fabricant sous forme de rapport à l'ANSM dans un délai de deux mois. Ils aboutissent à la proposition d'éventuelles mesures conservatoires immédiates puis de mesures sanitaires correctives. Ces décisions sont prises par le directeur général de l'ANSM. En fonction de l'importance du dysfonctionnement, le retrait du DM, immédiat ou après un délai, une limitation d'utilisation ou des modifications de conception peuvent être demandés. Les utilisateurs sont avertis par des lettres circulaires diffusées par l'intermédiaire du réseau d'alerte de l'ANSM. Ces dernières sont par ailleurs disponibles sur le site internet de l'ANSM (http://ansm.sante.fr).

Tous les accidents ou incidents sont enregistrés dans un fichier informatisé sous différentes rubriques, en fonction de leur gravité.

Correspondant local de matériovigilance

Le correspondant local de matériovigilance (CLMV) représente l'échelon local de recueil et de transmission de l'information. Dans les établissements publics de santé, il est désigné par le directeur, après avis de la commission médicale d'établissement. Dans les établissements privés, il est nommé par le responsable administratif, après avis de la conférence médicale. Un ou deux suppléants sont désignés dans les mêmes conditions afin d'assurer la permanence de la fonction.

L'action du CLMV porte sur l'ensemble des DM de l'hôpital. Une part essentielle de son rôle consiste à traiter les incidents survenus dans son établissement. Il doit transmettre sans délai à l'ANSM toute déclaration d'accident grave mettant en jeu la vie d'un malade ou dégradant significativement son état de santé, et recommander, le cas échéant, des mesures conservatoires, notamment de laisser en état et de ne pas réutiliser un appareil, afin que son expertise puisse avoir lieu. Cette déclaration doit être effectuée avec le formulaire Cerfa 10246*05 (https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10246.do) et adressée par télécopie ou par lettre recommandée à l'ANSM. Des incidents moins sévères doivent être également déclarés, selon une périodicité trimestrielle : réaction nocive et non voulue se produisant lors de l'utilisation d'un DM, conformément à sa destination ou résultant d'une utilisation ne respectant pas les instructions du fabricant ; dysfonctionnement ou altération des caractéristiques ou des performances d'un DM ; indication erronée, omission et insuffisance dans la notice d'instruction, le mode d'emploi ou le manuel de maintenance. Le CLMV doit informer les fabricants concernés par les déclarations réalisées. Il doit aussi transmettre des informations aux autres systèmes de vigilance, lorsque ceux-ci peuvent être concernés : centre régional de pharmacovigilance pour tout incident provoqué par des DM destinés à l'administration de médicaments ou incorporant une substance considérée comme un médicament ; correspondant local d'hémovigilance pour tout incident provoqué par des DM utilisés dans la fabrication et l'administration de produits dérivés du sang ; correspondant local de biovigilance et Agence de biomédecine pour tout incident provoqué par des DM utilisés dans la collecte, la préparation et la conservation d'éléments ou produits du corps humain ; Autorité de sûreté nucléaire pour tout incident provoqué par un DM de radiothérapie. Enfin, le CLMV doit répondre aux demandes d'information de l'ANSM et assurer le suivi des signalements effectués et des suites qui y sont données.

Mais le rôle du CLMV ne se borne pas à la transmission des déclarations d'incidents, il doit aussi : identifier les DM présents dans son hôpital avec l'adresse de leur fournisseur ; assurer la traçabilité des DM implantables ; recevoir et transmettre aux secteurs concernés les alertes et recommandations émanant de l'ANSM ; développer l'assurance qualité avec la formation du personnel à la maintenance des équipements ; aider à l'évaluation des données concernant la sécurité d'utilisation des DM ; conduire les enquêtes et les travaux relatifs à la sécurité d'utilisation des DM, notamment à la demande de l'ANSM.

Ainsi, le CLMV est, de fait, le véritable coordonnateur hospitalier de la matériovigilance, devant sensibiliser les utilisateurs aux problèmes de matériovigilance et réaliser avec eux une organisation locale efficace.

Déclaration d'un incident

Comme nous l'avons vu, les déclarations d'incidents peuvent émaner de tous les acteurs de soins, des patients ou de tiers. Dans les établissements de santé, elles doivent être analysées puis transmises à l'ANSM par le CLMV. Il est donc indispensable qu'un système de communication fiable et connu de tous soit instauré

au sein de ces établissements, afin que le CLMV dispose le plus rapidement possible de toutes les données nécessaires.

Pour pouvoir analyser de façon rigoureuse le dysfonctionnement d'un DM, il est essentiel que les premiers témoins fassent une déclaration précise et sans équivoque. Tous les « indices » permettant d'apprécier la gravité du dysfonctionnement doivent être notés immédiatement, en particulier les conditions de fonctionnement du DM et, le cas échéant, le déclenchement des alarmes visuelles et sonores, ainsi que les conséquences cliniques. Les DM doivent être gardés en état et, lorsqu'il s'agit d'équipements, ne pas être réutilisés avant avis du CLMV et/ou des experts de l'ANSM. Ceci est valable pour tous les DM, même le matériel à usage unique qui est trop souvent jeté ! De même, les informations administratives précises (références, numéro de série, numéro de lot) doivent être relevées. Pour cela, une formation répétée de tous les intervenants aux notions de matériovigilance est indispensable. La formation de référents et l'utilisation d'outils de recueil d'informations préétablis (check-list, fiches de recueil de données…) devraient être généralisées dans les secteurs plus particulièrement exposés aux risques d'incidents (réanimation, blocs opératoires, plateaux techniques…).

À partir des informations recueillies, le CLMV réalise une enquête préliminaire afin de déterminer si l'incident doit être signalé à l'ANSM et selon quelle procédure. Cette analyse s'appuie sur les éléments suivants : mise en cause possible d'un DM ; erreur d'utilisation ; gravité, fréquence et détectabilité de l'incident. Parallèlement, il doit également décider et organiser d'éventuelles mesures conservatoires (mise en quarantaine du DM, retrait de lots…).

Évolutions possibles du système de matériovigilance

Une réflexion sur une possible réorganisation des vigilances sanitaires est menée par l'ANSM. En effet, la cohérence globale du système actuel des vigilances est questionnée (compétences éclatées entre plusieurs agences nationales, mise en défaut des systèmes d'alerte lors de crises sanitaires (prothèses mammaires PIP®, Médiator®…) avec relative inadaptation aux déclarations des citoyens, éloignement entre les deux composantes locale et nationale aboutissant à une perte de contact de ces deux parties du système…) [8]. Les objectifs de cette réflexion sont d'optimiser le système d'information et d'obtenir une meilleure exhaustivité et un traitement plus pertinent des signaux recueillis ; pour y parvenir, il semble ainsi souhaitable de promouvoir l'implication de tous les professionnels et de préciser le rôle des agences régionales de santé. C'est pourquoi, en plus de la création, en septembre 2013, du comité technique de matériovigilance, il est proposé de développer un échelon régional afin de faciliter les échanges avec les CLMV, de mieux répondre à leurs besoins de formation et d'accélérer le traitement des incidents déclarés en appui de l'ANSM. Cet échelon intermédiaire est testé dans deux régions pilotes (Aquitaine, Nord-Pas-de-Calais) depuis début 2015, avant son extension à tout le territoire. Un renforcement des outils de signalement avec notamment la création de rapports périodiques et la réalisation par des intervenants indépendants d'audits du système de matériovigilance sont également proposés.

Responsabilité des acteurs de soins

En matière de matériovigilance, seules sont bien précisées les responsabilités en cas de non-déclaration d'un accident technique. En cas d'incident technique, si le dommage résulte exclusivement d'un défaut de conception auquel le service hospitalier est étranger, l'utilisateur est dégagé de toute responsabilité. En revanche, s'il est démontré une faute ou une négligence dans la maintenance, la manipulation, l'utilisation et la détection du mauvais fonctionnement d'un appareil, l'utilisateur sera tenu pour responsable des conséquences du dysfonctionnement [9]. Il appartient donc d'être particulièrement vigilant quant à la destination des DM et à la conformité aux normes et aux conditions d'utilisation. De même, il devient indispensable que la maintenance et l'utilisation des DM soient réalisées selon des procédures écrites permettant une parfaite traçabilité. Les services doivent ainsi se doter de réels systèmes de matériovigilance. La généralisation de l'informatisation doit faciliter leur réalisation et les rendre encore plus efficaces.

Relations avec l'Union européenne

Des clauses de sauvegarde sont prévues par l'Union européenne en cas de DM ayant obtenu le marquage CE et se révélant défectueux et potentiellement dangereux. Un État membre peut alors interdire ou restreindre son utilisation ou sa mise sur le marché. La mise en œuvre de ces clauses de sauvegarde est néanmoins étroitement encadrée par des directives : les mesures prises doivent être immédiatement notifiées à la Commission européenne, en indiquant les raisons qui les ont motivées ; la Commission, en relation avec l'État déclarant, évalue ces raisons, engage les mesures appropriées dans le cas où la clause de sauvegarde

est motivée par une lacune des normes, informe l'État déclarant et le fabricant dans le cas où les mesures lui paraissent injustifiées et enfin s'assure que les autres États membres ont été tenus informés du déroulement de la procédure.

Références

[1] Décret n° 96-32 du 15 janvier 1996 relatif à la matériovigilance exercée sur les dispositifs médicaux et modifiant le code de la santé publique (JO du 17 janvier 1996 : 803-805).
[2] Traité de Rome : article 104.
[3] Directive 90/385/CEE du 20 juin 1990 relative aux dispositifs médicaux implantables actifs, modifiée.
[4] Directive 93/42/CEE du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux, modifiée.
[5] Directive 20007/47/CE du 5 septembre 2007 concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux dispositifs médicaux.
[6] Directive 98/79/CE du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.
[7] Loi n° 2011-2012 portant création de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
[8] Grall J.Y. Réorganisation des vigilances sanitaires. *Rapport de mission DGS.* Juillet; 2013.
[9] Conge E., Labrousse J. *Système de sécurité et responsabilité de chaque acteur de soins.* In: Paris: Actualités en Réanimation et Urgences. Arnette; 1998:201–211.

CHAPITRE 377

Pharmacovigilance

M. Biour

La rédaction de ce chapitre sur la pharmacovigilance est une version actualisée du texte présent dans les précédentes éditions de cet ouvrage [1, 2]. L'objectif principal de la pharmacovigilance est la surveillance des effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments et « produits à usage humain » que ce soit dans le cadre d'un usage normal ou d'un mésusage, pour permettre de prendre des décisions rapides et fondées, en matière de santé publique. Ces décisions concernent les conditions d'utilisation et de commercialisation. L'objectif secondaire découle de l'objectif principal et repose sur la mise à disposition des professionnels de santé des outils d'information sur les risques liés à la consommation de médicaments, afin qu'ils puissent les utiliser en ne faisant courir à chaque malade que des risques proportionnés aux bénéfices attendus et le cas échéant, qu'ils sachent gérer l'apparition d'un effet indésirable médicamenteux.

Historique

Dans le monde

La pharmacovigilance fait figure d'ancêtre parmi les différents systèmes de vigilance (hémovigilance, matériovigilance, infectiovigilance, biovigilance…). La mise en place du premier système national de pharmacovigilance survint au cours des années soixante dans les pays anglo-saxons, à la suite de la catastrophe de la thalidomide. La naissance dans le monde de près de 15 000 enfants atteints de phocomélie, après que leur mère eut pris un hypnotique (la thalidomide) pendant la grossesse, a représenté pour le corps médical et les autorités sanitaires un « électrochoc ». Partant de l'idée qu'on aurait pu éviter une partie importante de l'épidémie si les observations des premiers cas repérés avaient été rassemblées en un même lieu, les autorités anglaises décidèrent de demander aux prescripteurs de notifier tout événement grave intrigant, pouvant être d'origine médicamenteuse, à une structure centralisatrice (1er janvier 1964, création du Safety of Drugs Committee). Ainsi, la multiplicité de signalements semblables peut (très) rapidement constituer une alerte, ce qui permet de prendre, si elle est validée, des mesures de protection rapides et adéquates en matière de santé publique. C'est le principe de base de tout système de vigilance. L'OMS (Organisation mondiale de la santé) a développé un système mondial de pharmacovigilance à la fin des années soixante et favorisé la création d'un système national dans chacun des États membres.

En France

Sur l'initiative de la dynamique créée par l'OMS et dans le contexte d'une multiplication des cas d'encéphalopathie sous bismuth, le ministère de la Santé a mis en place, à partir de juin 1974, ce qui était les premiers balbutiements institutionnels en matière de pharmacovigilance. Le mini-réseau créé à partir de six unités hospitalières de pharmacovigilance s'est ensuite structuré progressivement avec la création des centres hospitaliers de pharmacovigilance en 1976. Le « système national de pharmacovigilance », a évolué régulièrement au cours de ces quarante années pour répondre aux nombreux décrets et arrêtés successifs. L'affaire « Benfluorex » remettait en question notre structure de pharmacovigilance, l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), mais finalement, les élus de la Nation ont renforcé notre système en créant l'ANSM (Agence nationale de sécurité sanitaire des produits de santé) et en instaurant une obligation de transparence pour les conflits d'intérêts concernant les experts internes et externes à l'agence.

Textes législatifs et structures en France

Textes

Plusieurs textes successifs [*JO* des 2 décembre 1976, 10 avril 1980, 29 mai 1984, 7 mars 1995, 9 mars 1999, 26 mai 2005… 30 novembre 2011 (loi Bertrand), 9 novembre 2012 et 18 octobre 2013] ont créé le cadre administratif du système national de pharmacovigilance et ont officialisé ses conditions de fonctionnement. Les principaux événements sont la création des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et de leurs unités fonctionnelles hospitalières, l'obligation de déclaration des effets indésirables pour les prescripteurs et les pharmaciens, la suppression de l'AFSSAPS, la création de l'ANSM et la mise en place d'une direction de la surveillance au sein de l'ANSM et l'obligation pour les industriels du médicament d'avoir une pharmacovigilance digne de ce nom.

Structures françaises

Professionnels de santé, associations de patients et patients

La pharmacovigilance repose avant tout sur la contribution de tous les professionnels de santé : médecins, pharmaciens, sages-femmes, dentistes, infirmier(ère)s, etc. Les médecins, les dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens ont pour obligation de déclarer immédiatement tous les effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament dont ils ont connaissance au CRPV de leur région (la liste des centres figure sur le site de l'ANSM et dans les pages blanches du dictionnaire Vidal®). Les autres professionnels de santé, les associations de patients et les patients ont la possibilité de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au CRPV de leur région. On entend par « effet indésirable », une réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150. On entend par « effet grave », un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité (séquelles), ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une malformation. On entend par « effet inattendu », tout effet qui ne figure pas sous la rubrique « effets indésirables » du résumé des caractéristiques du produit (RCP). La pharmacovigilance s'exerce pour tous les médicaments ou produits (art. R. 5121-150) qui font l'objet d'une AMM (autorisation de mise sur le marché) y compris les médicaments homéopathiques et les médicaments de phytothérapie, d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation, nominative ou de cohorte), d'une RTU (recommandation temporaire d'utilisation), les allergènes préparés spécialement pour la désensibilisation d'un patient et les médicaments dérivés du sang. La pharmacovigilance comporte le signalement des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou à un produit défini par l'article R. 5121-150, y compris en cas de surdosage, de mésusage (non-respect du RCP au sens large), d'abus et d'erreur médicamenteuse tels que définis à l'article R. 5121-152, ainsi que la surveillance des effets indésirables liés à une exposition professionnelle et le recueil des informations les concernant. Pour les médicaments faisant l'objet d'une AMM ou d'un enregistrement, cela s'entend dans les cas d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de cette autorisation ou de cet enregistrement.

Centres régionaux de pharmacovigilance

Au sein de l'Europe, les CRPV constituent une particularité franco-française. Cette structure intermédiaire est née, dit-on, de la constatation qu'en France, comme dans les pays méditerranéens, imposer d'emblée une déclaration obligatoire ressemble à un vœu pieux. En revanche, proposer un service locorégional d'aide au diagnostic d'effets indésirables et un service de renseignements sur le bon usage des médicaments a de bonnes chances de drainer des observations d'événements bizarres ou d'événements médicaux sans diagnostic évident, souvent des effets indésirables potentiels d'un des médicaments pris.

Les 31 CRPV (dont 6 à Paris, réunis au sein d'une fédération francilienne, PVIDF, site : www.pharmacovigilance-iledefrance.fr) sont répartis harmonieusement sur tout le territoire (liste sur le site de l'ANSM). Ils sont implantés dans des unités fonctionnelles hospitalières de centres ou de groupes hospitalo-universitaires (CHU/GHU). Ils ont de multiples missions (listées dans le *JO* du 14 mars 1995, 26 mai 2005… (loi Bertrand), 9 novembre 2012 et 18 octobre 2013) :

- recueillir, valider et informatiser (anonymement, dans la base informatique nationale de l'ANSM) les observations qu'on leur communique ;
- renseigner à la demande sur le bon usage des médicaments et participer à la formation des professionnels de santé sur la iatrogénie médicamenteuse ;
- instruire les enquêtes nationales de pharmacovigilance ;
- jouer leur rôle d'expert, pour analyser une ou des observation(s), ou un ensemble de documents concernant un problème (observations et études épidémiologiques, enquêtes) ;

- conseiller les établissements de santé en matière de pharmacovigilance (coordination des vigilances, comités du médicament…) ;
- contribuer à la recherche dans le domaine concerné ;
- et transmettre aux autorités de santé les constatations d'erreurs dans le circuit du médicament, d'usage abusif ou détourné d'un médicament.

Comité technique et Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé

Le Comité technique de pharmacovigilance regroupe les directeurs des 31 CRPV et le département de pharmacovigilance de la direction de la surveillance de l'ANSM. Ce comité est essentiel, car il coordonne les travaux des CRPV (enquêtes, études pharmaco-épidémiologiques, études d'évitabilité, etc.), il centralise l'ensemble des problèmes émergents sur les médicaments, il dépiste les nouveaux problèmes de santé publique liés aux médicaments (alertes) et il initie les enquêtes de validation des alertes (enquêtes de pharmacovigilance). Après validation d'une enquête de pharmacovigilance, ce comité peut donner des avis motivés visant à réduire la iatrogénie induite par un médicament au directeur de l'ANSM.

Le rôle de la Commission de suivi, composée de 14 membres sans « conflits d'intérêts » (2 représentants d'associations de malades, 2 médecins généralistes installés en ville, 1 pharmacien d'officine, 1 pharmacien hospitalier et 8 experts dont 7 médecins) est d'évaluer les rapports d'enquêtes ou travaux qui ne font pas le consensus au sein du Comité technique de pharmacovigilance. Après évaluation, cette commission donne des avis motivés au directeur de l'ANSM concernant les mesures à prendre pour faire cesser les incidents et accidents qui se sont révélés liés à l'emploi d'un médicament.

Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

L'ANSM *via* le département de pharmacovigilance de sa direction de la surveillance est chargée de la mise en place, de la coordination et de la gestion de l'ensemble du « système national de pharmacovigilance ». Elle centralise par informatique les notifications transmises aux CRPV (environ 37 000 par an) ainsi que les rapports périodiques et les notifications d'effets indésirables provenant des industriels du médicament. Son directeur a un pouvoir décisionnel ; il prend les mesures appropriées pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments. L'information en retour repose sur l'envoi de courriers d'information de pharmacovigilance aux prescripteurs, la modification des rubriques du RCP et/ou par la mise en ligne de communiqués de presse sur le site de l'ANSM.

La communication a été améliorée avec notamment, la publication des rapports d'évaluation, des recommandations et des minutes des différentes commissions au niveau du web-portail de l'ANSM (http://ansm.sante.fr).

En outre, elle informe immédiatement l'Agence européenne (EMA) de tout nouveau problème de santé publique et des décisions urgentes concernant les médicaments qui ont une AMM française ou européenne.

Industriels du médicament

Ils doivent se doter en France et en Europe d'un service de pharmacovigilance, et le nom de son responsable (rompu aux techniques de pharmacovigilance) est communiqué à l'ANSM et/ou à l'EMA. Ce responsable sert d'intermédiaire. Les industriels doivent communiquer immédiatement à l'autorité compétente (ANSM et/ou EMA) toute information nouvelle pouvant influencer l'évaluation des bénéfices et des risques de leur médicament ou entraîner des modifications de l'AMM. Ils doivent également transmettre à un rythme défini (rapports périodiques) et à la demande toute information utile pour réévaluer les risques et bénéfices liés à l'emploi des médicaments qu'ils commercialisent.

Les industriels du médicament sont soumis aux plans de gestion de risque (PGR) et aux plans de minimisation du risque édictés lors de l'AMM mais aussi en post-AMM.

Structures en Europe

La structure du système européen de pharmacovigilance a été influencée très largement par l'architecture du système français. En effet, les CRPV sont transposés en centres nationaux et les principales commissions et comités nationaux se sont européanisés [3, 4]. Cette structure a évolué avec l'expérience acquise et elle comporte actuellement :

- une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA). Elle est localisée à Londres ;
- une base de données centralisée des cas, Eudravigilance, qui regroupe les observations des industriels et des autorités compétentes d'Europe et qui assure le partage des déclarations d'effets indésirables ;
- un Comité des médicaments à usage humain (CHMP), qui formule l'avis de l'agence ;

- un Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) ;
- et les départements de pharmacovigilance des agences des différents pays membres, qui transmettent à l'EMA les informations recueillies dans leur pays.

Ce système émet des avis et décisions centralisées au niveau européen par l'intermédiaire du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) et du Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) qui fournit l'évaluation scientifique et les recommandations au CHMP. La Commission européenne prend les décisions.

Les modifications de cette structure visent à renforcer la notification en permettant aux patients et aux associations de patients de déclarer leurs effets indésirables et d'améliorer la détection des signaux (alertes) en centralisant les observations dans Eudravigilance. À la suite de l'affaire « Benfluorex », les médicaments susceptibles de présenter un risque (nouvelles spécialités, produits soumis à des mesures particulières, et nouveaux produits biologiques) sont listés et font l'objet d'une surveillance « renforcée » par l'intermédiaire des PGR. Enfin, l'EMA favorise la mise en place des études bénéfices/risques post-AMM afin de réévaluer régulièrement la balance efficacité/sécurité des médicaments.

Les situations d'urgence induites par la détection d'un signal pertinent déclenchent systématiquement une procédure européenne centralisée dès qu'elles concernent un médicament commercialisé au moins dans un des pays de l'Union européenne. Cette procédure édicte des recommandations communes à tous les États membres et permet à tous les Européens de bénéficier des mêmes mesures visant à minimiser ce risque.

La communication a été améliorée avec, notamment, la publication des rapports d'évaluation, des recommandations et des minutes du PRAC et la synthèse des PGR au niveau du web-portail de l'EMA.

Fonctionnement au quotidien

Le système français présentait la particularité de reposer sur un équilibre entre deux systèmes, un système public et un système industriel. Il est dorénavant totalement intégré dans le système européen. La France n'en demeure pas moins un acteur majeur de la pharmacovigilance européenne et ceci malgré l'élargissement de la communauté aux nouveaux membres. La France, comparée aux autres pays d'Europe, est un des premiers pays en termes de nombre d'observations, et notamment d'observations bien documentées, c'est-à-dire informatives. Néanmoins, la notification spontanée des cas de pharmacovigilance par les personnels de santé reste faible en France. Seulement une fraction du personnel de santé (10 % environ) considère utile que ces observations d'événements « bizarres ou graves » soient centralisées et prend la peine de les mettre sur papier et de les envoyer ou de passer un appel téléphonique au sujet du malade pour lequel se pose un problème diagnostique [5].

Les CRPV comportent, pour la plupart, en plus de leur directeur, qui fait partie du personnel hospitalier, un ou plusieurs médecins et/ou pharmaciens à temps partiel, rétribué(s) le plus souvent à partir d'une subvention versée par l'ANSM et de fonds MIGAC (Mission d'intérêt général et à l'aide à la contractualisation) attribués au GHU de rattachement par l'Agence régionale de sécurité (ARS) et renouvelés annuellement, après évaluation du rapport d'activité de chaque CRPV. Ce sont de petites structures agréées et implantées dans une unité fonctionnelle hospitalière d'un GHU. Ces centres organisent sur leur lieu d'implantation et dans leur région un système de collecte des effets indésirables, soit systématique (passage hebdomadaire du pharmacovigilant qui assure personnellement la prise de l'observation), soit à la demande. Cette demande arrive le plus souvent sous la forme d'une demande de conseil diagnostique. Il s'agit pour le médecin ou le pharmacien du CRPV de rechercher et de discuter avec le médecin traitant des arguments chronologiques et/ou sémiologiques en faveur ou en défaveur d'une origine médicamenteuse. Cette relation est importante, car elle conditionne très souvent l'attitude thérapeutique. Les centres disposent d'une bonne bibliographie dans le domaine du médicament et d'un accès informatique à l'ensemble des observations notifiées ainsi qu'à des bases de données spécialisées (effets tératogènes [www.lecrat.org], Hépatox® et Pancréatox® [www.biourtox.com], Pneumotox® [www.pneumotox.com]…) ou non sur certains types d'effets indésirables (Drugdex®, Medline®, Pubmed®, Toxline®, Reactions Weekly®….). L'évaluation de la relation de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable est souvent plus difficile à quantifier *a priori* qu'*a posteriori*. En effet, l'évolution après l'arrêt du ou des médicament(s) est un argument important pour estimer l'imputabilité. Il existe en France une méthode d'imputabilité [6–8], dont la caractéristique est la sensibilité en matière de détection d'effet indésirable. Elle prend en compte tous les médicaments chronologiquement compatibles et n'attribue pas automatiquement l'effet au médicament pour lequel cela a déjà été décrit.

Le personnel des CRPV recueille les notifications d'effets indésirables et répond aux demandes d'information émanant des patients et des associations de patients. Cette nouvelle activité est en pleine expansion mais elle consomme beaucoup de temps.

Dans les centres, on trouve donc mêlées l'activité de conseil, celle de recueil d'observations, celle d'imputation, celle de codage et de saisie informatique. Dans la plupart des CRPV, il existe également une activité importante d'expertise auprès de commissions (initiale ou de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, PRAC…) de l'ANSM et/ou de l'EMA.

Démarche de pharmacovigilance pour un médecin

Quand faut-il évoquer le rôle du médicament face à une pathologie ?

Il faut penser systématiquement au rôle possible du médicament, car les médicaments peuvent reproduire toute la pathologie humaine. Le rôle du médicament sera d'autant plus évoqué que :

- les causes non médicamenteuses les plus fréquentes de cette pathologie sont écartées [9] ;
- l'apparition et la disparition sont survenues avec une chronologie compatible avec les connaissances médicales et pharmacologiques (pharmacodynamie et pharmacocinétique) ;
- cet effet indésirable est bien compatible avec ce qui a été déjà décrit pour le médicament.

Un CRPV peut faire le point, pour ceux qui l'appellent, sur toutes les connaissances déjà acquises sur les effets indésirables des médicaments concernés.

Faut-il signaler tout effet indésirable repéré ?

Oui, selon le dernier décret d'octobre 2013 qui a été rédigé après l'affaire « Benfluorex ». La notification systématique est bien sûr impossible. Nous suggérons aux professionnels de santé de déclarer systématiquement au moins les observations d'événements graves (voir *supra*), bizarres ou sans diagnostic évident et survenant au cours ou au décours d'une prise médicamenteuse. Il faut garder en mémoire que l'objectif principal du système est l'alerte.

Si la notification des effets indésirables est sollicitée, c'est dans l'espoir de mettre en évidence d'éventuelles fluctuations d'incidences (pouvant, par exemple, témoigner d'une modification de fabrication [cf. époétine] ou d'utilisation) ou dans celui de tenter des comparaisons entre des spécialités *a priori* très semblables au sein d'une même classe pharmacothérapeutique.

Démarche pour le réseau de pharmacovigilance

Le réseau reçoit (ou collecte) en permanence des observations (environ 37 000 par an). Rappelons que chacune de ces observations n'est qu'un « possible » effet indésirable. Par ailleurs, les essais cliniques et les études pharmaco-épidémiologiques sont surveillés. De cette masse d'information, dont une partie est représentée par la coïncidence de la prise d'un médicament avec l'émergence spontanée d'une pathologie, il faut extraire les signaux ou alertes qui méritent de faire l'objet d'une enquête d'évaluation. Distinguer les effets indésirables médicamenteux du bruit de fond produit par les coïncidences peut se faire selon deux modalités différentes :

- en montrant que l'événement auquel on s'intéresse présente des particularités sémiologiques ou évolutives, c'est-à-dire qu'il est atypique mais reproductible ;
- en montrant que l'événement (avec ses caractéristiques particulières) qui se produit sous médicament à une incidence qui est supérieure à la fréquence de survenue de cet évènement en dehors de toute exposition médicamenteuse [10].

Deux types d'étude sont habituellement utilisés pour la décision en pharmacovigilance : les études approfondies de cas et les études épidémiologiques.

Étude approfondie des cas notifiés

Lorsqu'un signal est repéré, l'étude approfondie de cas sera toujours la première étape, indispensable avant l'alerte. Elle permet de délimiter avec le plus de précisions possible les caractéristiques spécifiques de l'effet indésirable. La recherche dans la banque nationale de pharmacovigilance de cas similaires constitue la deuxième étape. L'alerte sera déclenchée en fonction du nombre et de la gravité des cas recensés. En cas d'alerte validée, une enquête nationale de pharmacovigilance sera mise en route sur l'initiative du Comité technique de pharmacovigilance. Cette enquête sera basée sur l'ensemble des données disponibles (précliniques, essais cliniques, notifications nationales et internationales, analyse de la littérature). Cette enquête doit permettre :

- d'évaluer la relation de causalité entre médicament et effet indésirable ;
- de préciser l'incidence de survenue ;
- d'indiquer la gravité (décès, greffe d'organe, hospitalisation, séquelle…) ;
- de rechercher des facteurs de risque ;

- de positionner le médicament incriminé dans l'alternative thérapeutique ;
- et de proposer des mesures visant à réduire et/ou à faire disparaître (mesures de minimisation et/ou d'évitabilité) la survenue de l'effet indésirable.

L'enquête et les propositions de minimisation et/ou d'évitabilité sont ensuite validées par le Comité technique de pharmacovigilance ou à défaut par la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé et un avis motivé est donné au directeur de l'ANSM sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents et accidents qui se sont révélés liés à l'emploi d'un médicament. Une information adaptée, en retour, sera diligentée par l'ANSM auprès des professionnels de santé, de l'EMA et des patients.

Études épidémiologiques

Elles présentent une difficulté particulière, dans le domaine du médicament, car le lien qu'on établit entre l'exposition au médicament et l'événement doit encore (et c'est parfois difficile) être différencié d'un lien entre la maladie pour laquelle le médicament a été prescrit et cet événement. La démonstration d'un lien dans des études observationnelles ne démontre pas une relation causale, ces dernières ne peuvent qu'apporter un argument en sa faveur. Rappelons que dans ces études, les biais et les facteurs de confusion peuvent être très nombreux [11]. Il en a été ainsi pour les études sur les pilules de 3e et de 4e générations, très discutées, montrant des différences qui leur sont apparemment défavorables. Néanmoins, ces différences ont finalement pu être attribuées non pas au traitement pris, mais à un mésusage en prescrivant ces contraceptifs à des utilisatrices à haut risque. Le PRAC a confirmé récemment la balance bénéfices/risques favorable de ces contraceptifs lorsqu'ils sont utilisés selon le « bon usage ». Les études épidémiologiques peuvent aussi être utilisées pour situer l'incidence d'un effet médicamenteux dans une population définie ou mettre en évidence un facteur de risque (l'âge, une coprescription, etc.). Par exemple, si aucun cas d'une maladie n'est observé sur le suivi d'une cohorte de 300 personnes pendant une durée définie, cela permet d'affirmer que si cette maladie pouvait être induite par le médicament, ce ne serait qu'avec une incidence inférieure à 1 % [11].

Ces études étaient rarement réalisées en France car on n'avait pas d'accès aux données nécessaires à leur réalisation. Ainsi, les études épidémiologiques qui ont tenté d'évaluer le risque relatif de survenue de démyélinisation après vaccination contre l'hépatite B ont été réalisées à partir de données anglaises (base GPRD, base de données de médecins généralistes anglais). Les études approfondies de cas notifiés peuvent être associées à des études épidémiologiques lorsque les données de sécurité ne sont pas convergentes. Ces deux types d'étude ont été utilisés dans le cas du vaccin contre l'hépatite B [12, 13].

Le développement, assez récent, des relations entre les organismes français de remboursement des soins médicaux (CNAMTS) et l'ANSM permet maintenant la réalisation de telles études pharmaco-épidémiologiques évaluant par exemple les risques liés à l'utilisation en France du benfluorex ou de la pioglitazone. Ces études ont influencé très largement les prises de décision.

Quelles décisions possibles en termes de santé publique ?

Les six à douze premiers mois de commercialisation représentent une période critique pour les médicaments à problème et soumis à un PGR strict ; ceci d'autant plus que la diffusion est européenne et/ou mondiale. Le rapport bénéfice/risque évalué sur quelques milliers de patients pour l'obtention de la mise sur le marché peut très rapidement virer au rouge lorsque l'évaluation porte sur plusieurs millions de patients et imposer un retrait du marché européen (donc du marché français) après trois à quatre mois de commercialisation. Plus rarement et à l'opposé, le retrait n'est effectif qu'après plusieurs dizaines d'années de problème (glafénine ou véralipride, par exemple).

Pour les médicaments qui ont une AMM française, c'est le directeur de l'ANSM qui prend la décision après avis motivés du Comité technique de pharmacovigilance et/ou de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé. Toute décision est possible entre le retrait (cf. pioglitazone) et « ne rien faire ». Le plus souvent, il s'agit de modifications plus ou moins importantes du RCP (résumé des caractéristiques du produit). Le directeur de l'ANSM informe l'EMA des décisions prises. Comme les AMM sont maintenant essentiellement européennes, la gestion du problème de santé publique est effectuée par les structures européennes de pharmacovigilance (PRAC et EMA). Les décisions prises par l'Europe s'appliquent à tous les États membres (cf. retrait du dextropropoxyphène, remise sur le marché du nimésulide).

L'ANSM a entrepris la réévaluation du rapport bénéfices/risques des médicaments qui ont des indications floues et une AMM française ancienne. La réévaluation est conduite par les experts internes (personnel

des directions « produits ») et par des experts externes (personnel des CRPV) de l'ANSM. Les premières décisions sont attendues pour 2015.

Évaluation des effets des décisions

L'évaluation des effets des décisions est le plus souvent difficile en dehors de la constatation d'une baisse significative des chiffres de vente ou d'un changement d'attitude thérapeutique objectivable. Cependant, on aimerait que soient appréciés : la clarté d'une information pour les personnels de santé ou les malades [14] ; la modification des conduites médicales qu'elle entraîne (prescription et usage de ce médicament) ; la diminution du risque propre lié à l'usage de ce médicament ; les reports de prescription vers les alternatives et leurs conséquences en termes de risques comme de bénéfices.

De tout cela, seule la modification du nombre de notifications est très régulièrement surveillée. Dans certains cas (isotrétinoïne, par exemple) des études *ad hoc* ont été réalisées pour apprécier l'impact d'une mesure (modification de l'information) sur l'usage d'un médicament (précautions contraceptives concomitantes) et sur un de ses risques (grossesse à haut risque de malformation).

Comment le notificateur est-il informé en retour ?

Lorsqu'un nouvel événement apparaît, dans le domaine des effets indésirables ou lorsqu'une modification de la fréquence d'un effet grave déjà connu survient, et si une décision majeure ou importante est prise par les autorités de santé, la nouvelle est diffusée dans un dossier de presse ou par un communiqué de presse (site de l'ANSM ; http://ansm.sante.fr), voire lors d'une conférence de presse de l'ANSM.

Les prescripteurs et les pharmaciens sont souvent avertis par un courrier spécifique qui est diffusé par l'industriel concerné, mais dont le contenu a été rédigé par l'équipe de communication de l'ANSM.

Les décisions mineures apparaissent progressivement dans la réactualisation des RCP disponibles sur le site de l'ANSM.

Plus exceptionnellement, l'information arrive par les médias. Dans ce cas-là, le médecin et son malade sont informés simultanément, ce qui n'est pas toujours facile à gérer pour le prescripteur ou le pharmacien (affaire « Cérivastatine » par exemple). Lorsque la décision est annoncée, les centres de pharmacovigilance disposent parfois de plus d'informations, et peuvent aider le médecin ou le pharmacien, à qui les malades (qui en ont entendu parler à la radio ou à la télévision) posent des questions, à percevoir le niveau de risque de façon adéquate [15].

Iatrogenèse médicamenteuse au plan national

L'objectif final de la pharmacovigilance est d'améliorer l'usage du médicament ; l'information est un des facteurs, la formation en est un autre. En 1997 et 1998, le réseau des CRPV a essayé de cerner la iatrogenèse dans sa dimension hospitalière nationale [16]. Après tirage au sort des services et des lits dans différents services, les personnels des CRPV sont allés voir les malades et les dossiers tirés au sort pour compter, à un jour donné, combien de patients hospitalisés présentaient un effet indésirable, et si cet effet avait été la cause de leur admission dans le service ou s'il était apparu pendant l'hospitalisation. Près de 10 % des hospitalisations seraient dues à un problème de iatrogénie médicamenteuse. Les effets graves, peu notifiés en général, étaient les plus fréquents : des hémorragies sous anticoagulants oraux en particulier ou des saignements digestifs sous anti-inflammatoires non stéroïdiens… effets graves mais « attendus » s'il en est. Ces études ont montré qu'il s'agissait en majorité d'effets évitables résultant d'un mésusage (enquête pilules de 3e et 4e générations). Toutefois, il n'est pas facile de savoir quel en est le *primum movens* :

- une inobservance par le patient de mesures qui lui ont été expliquées ;
- un non-respect des contre-indications et/ou des précautions d'emploi ;
- un défaut qualitatif ou quantitatif d'explication ;
- un défaut de coordination des structures médicales ;
- des erreurs de dosage ;
- ou autre chose, car cette étude conduite à l'hôpital ne pouvait généralement pas apprécier ces éléments *a posteriori*.

Quelques problèmes un peu particuliers

Médicaments dérivés du sang (MDS)

La crainte particulière que l'on peut avoir concernant les médicaments dérivés du sang (MDS) est celle de la transmission d'un agent infectieux. C'est donc dans ce domaine que les efforts les plus importants ont porté, et les délais de déclaration sont particulièrement rapides, pour qu'on puisse bloquer un lot « suspect » dès qu'un doute sérieux (de transmission virale par exemple) émerge. La traçabilité des MDS est sous la responsabilité du pharmacien titulaire de la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de soins.

Évaluation de la sécurité chez les femmes enceintes

Les femmes enceintes représentent un grand groupe à risque, car leur embryon, puis leur fœtus sont également exposés. Comme les essais cliniques ne concernent que très rarement la femme enceinte, les médicaments sont mis sur le marché avec une contre-indication de principe systématique. Il est important que les observations des femmes exposées (soit souvent avant qu'elles ne sachent qu'elles étaient enceintes, soit celles qui l'ont été délibérément parce que le médicament était jugé indispensable), soient centralisées, et que soit noté l'effet ou l'absence d'effet à terme sur l'enfant. Se contenter de rassembler les notifications de malformations ou d'effets toxiques observés ne pourrait conduire à aucune conclusion solide, en l'absence de données sur le nombre total de femmes exposées. C'est un des rôles des CRPV, épaulés par des structures plus spécialisées comme le Centre de référence sur les agents tératogènes (cf. le site www.lecrat.org), que de collecter les observations de femmes exposées, et d'assurer le suivi, au minimum jusqu'à l'accouchement.

Erreurs médicamenteuses

Les erreurs dans le circuit du médicament font partie de la iatrogénie médicamenteuse. Ces erreurs sont susceptibles de survenir plus fréquemment en réanimation en raison de l'administration de nombreux médicaments, de l'utilisation de la voie parentérale et de l'urgence que peuvent nécessiter certains états pathologiques. À titre d'exemple, l'étiquetage des ampoules est une source importante d'erreur (dosage en pourcentage, même design pour plusieurs principes actifs « génériqués »…). Les effets indésirables induits par une erreur médicamenteuse doivent être déclarés aux CRPV. Les causes d'erreurs potentielles ou effectivement survenues peuvent être notifiées aux CRPV qui les transmettront à l'unité « erreurs médicamenteuses » de l'ANSM ou directement à cette unité. C'est cette unité qui peut imposer aux industriels de faire les modifications d'étiquetage et/ou d'emballage nécessaires.

Y a-t-il des particularités en réanimation ?

Si les grands principes de la pharmacovigilance restent convergents quels que soient le médecin, le patient, le service qui l'accueille ou simplement l'observateur de l'effet, quelques particularités en réanimation méritent d'être soulignées.

Plus particulièrement dans les services de réanimation, des patients susceptibles de présenter des effets indésirables graves (hépatite fulminante, Lyell, insuffisance respiratoire…) sont régulièrement admis. Ces services devraient déclarer ces effets graves au CRPV de leur région.

Comme dans les autres services, les effets indésirables posent deux problèmes :

- un problème de santé individuelle pour le patient dans un état souvent aigu et grave (pharmacovigilance individuelle) ;
- un problème de santé publique (pharmacovigilance populationnelle).

Pharmacovigilance individuelle

En réanimation comme ailleurs, il convient d'éviter la survenue des effets indésirables médicamenteux. En matière de pharmacovigilance individuelle on distingue deux types d'évitabilité : l'évitabilité de survenue et l'évitabilité de conséquence. L'évitabilité de survenue a pour but de minimiser le risque d'apparition d'un effet indésirable en fonction des connaissances disponibles. Le respect du bon usage des médicaments donc, le suivi scrupuleux des RCP (notamment, des rubriques contre-indications et précautions d'emploi) permet d'optimiser la sécurité d'emploi des médicaments. Malheureusement, le non-respect des RCP ou « mésusage » reste de pratique courante et induit malheureusement la survenue de nombreux effets indésirables évitables graves voire mortels (cf. risque hémorragique des AVK ou des héparines de bas poids moléculaire) [16]. L'évitabilité de conséquence a pour but de minimiser la gravité et les complications d'un effet indésirable médicamenteux. Pour ce faire, il faut garder en mémoire que la gravité et les conséquences

potentielles d'un effet indésirable augmentent proportionnellement avec le retard au diagnostic, mais aussi avec l'absence de prise en charge adaptée. Un réanimateur vigilant est un réanimateur qui pense « évitabilité de survenue et évitabilité de conséquence » !

En réanimation, les événements indésirables sont fréquents en raison du nombre de médicaments administrés, du type de médicament utilisé et du contexte de patient à risque. Ils sont souvent graves, c'est-à-dire menaçant le pronostic vital ou prolongeant l'hospitalisation. Il est de ce fait important de les mettre en évidence rapidement pour agir avant qu'il ne soit trop tard. Comme on l'a vu précédemment, l'analyse de l'effet repose avant tout sur la chronologie, c'est-à-dire la date de survenue de l'effet par rapport à la date d'introduction des médicaments. Si cela est facile dans une situation simple, on peut apprécier la complexité de cette analyse. En effet :

- il faut tout d'abord repérer l'effet, par exemple une fièvre inexpliquée qui dure ou l'activité sérique des transaminases qui augmente, dans un contexte le plus souvent de surinfection où il est quasi impossible de faire la différence entre un effet lié à la pathologie ou au médicament. Parmi la liste des étiologies envisagées devant une pathologie, le médicament arrive souvent en dernier. Le médicament est soupçonné le plus souvent tardivement devant un événement intercurrent qui dure et pour lequel on n'a pas d'explication et/ou qui ne cède pas ;
- le problème consiste alors à dater le début de cet événement. Quelle date doit-on prendre en considération ? Dans un contexte de thrombopénie liée à une septicémie, à partir de quel moment doit-on dater le début de la thrombopénie liée aux antibiotiques ? La même symptomatologie peut être liée à la pathologie initiale, et occasionnellement avoir plusieurs étiologies. Or les éléments pathognomoniques permettant d'orienter vers une origine médicamenteuse sont plus que rarissimes ;
- dès l'instant où la date du début de l'effet est fixée, il est très important de prendre en compte tous les médicaments reçus avant cette date. On est toujours frappé par la quantité impressionnante de principes actifs différents reçus par les patients de réanimation. Établir une liste chronologique précise et exhaustive est la seule façon de pouvoir sélectionner les médicaments susceptibles d'être impliqués dans un événement, ou plutôt d'éliminer ceux dont la chronologie n'est pas compatible. Lorsqu'ils sont nombreux, ils sont le plus souvent prescrits pendant des périodes courtes. Il est parfois très important de noter le début et la fin du traitement à l'heure près. Le réanimateur a rarement le temps de pouvoir lui-même, détailler l'ensemble des prescriptions. Le personnel des CRPV peut être d'un grand secours dans la réalisation et l'analyse de ces prescriptions ;
- une fois un ou plusieurs médicament(s) suspecté(s), comment les arrêter ou les remplacer ? Choisir d'arrêter ou de continuer un médicament plutôt qu'un autre ayant la même imputabilité chronologique relève parfois d'un véritable dilemme. La balance bénéfices/risques doit toujours être évaluée. Dans certains cas, le médicament n'est pas arrêté et une surveillance seule de l'effet est envisagée. Cependant, il est parfois difficile de décider quel seuil de sévérité de l'événement n'est plus tolérable par le patient, compte tenu du bénéfice escompté de ce médicament. Il est souvent facile de remplacer un médicament par un autre car les réactions croisées, à l'intérieur d'une même classe, ne sont pas fréquentes.

Pharmacovigilance populationnelle

Nous l'avons vu, en réanimation, le seuil de tolérance des effets indésirables est vraisemblablement plus élevé qu'en ville ou que dans les autres services. Les réanimateurs déclarent rarement les effets indésirables non graves ou les effets graves qui sont connus et qu'ils peuvent gérer rapidement. Cette sous-notification est un handicap lourd pour la connaissance des médicaments qui conduisent en réanimation et pour ceux utilisés essentiellement dans les services de réanimation. Elle peut également retarder les mesures à prendre, quand cet effet est sous-estimé dans sa gravité ou sa fréquence par les réanimateurs qui l'assument par autogestion du risque. Il y a plusieurs années et pour mémoire on avait pu constater qu'un produit de remplissage largement utilisé dans les services de réanimation était à l'origine de troubles majeurs de la coagulation et souvent méconnus. Une enquête réalisée auprès d'un certain nombre de services avait permis de montrer que cet effet avait été observé quasiment partout, autogéré localement et sans réelle prise de conscience du corps médical. Cette enquête avait conduit à une modification des conditions d'utilisation de ce médicament et à une information spécifique. L'autogestion locale du risque était certainement responsable du retard de prise en charge à l'échelon national.

Si l'objectif « numéro un » d'un réanimateur est de sauver son malade, il doit garder à l'esprit qu'une simple notification par téléphone à un CRPV peut parfois éviter un effet indésirable éventuellement plus grave pour de futurs patients.

Un futur pour la pharmacovigilance ?

La pharmacovigilance s'est européanisée. En effet, elle est passée, en quarante ans d'existence, de l'analyse fine de quelques rares observations sélectionnées par des cliniciens pour leur allure inhabituelle au recueil annuel de plusieurs centaines de milliers d'observations dans Eudravigilance et aux études pharmaco-épidémiologiques portant sur un grand nombre de sujets.

Deux façons de faire de la pharmacovigilance s'affrontent encore aujourd'hui : travailler sur des observations d'effets graves, précises et documentées, ou chercher à obtenir le plus grand nombre possible de notifications, et compter sur des différences de nombre pour compenser les manques en matière de description (clinique, particularités évolutives, etc.). Idéalement, il faudrait à la fois des observations soigneusement étudiées et des études pharmaco-épidémiologiques (concernant des événements bien définis) adaptées au problème.

Au cours de ces dernières années, l'évitabilité est devenue primordiale en matière de prévention, tant pour prévenir la survenue que pour réduire les conséquences des effets indésirables des médicaments. C'est en familiarisant les professionnels de santé avec le concept d'évitabilité que nous réduirons les conséquences populationnelles et financières de la iatrogénie médicamenteuse.

La pharmacovigilance est aussi passée depuis plusieurs années d'une époque où toutes les décisions se prenaient en France à une nouvelle ère où presque toutes les décisions sont prises à l'échelon européen. Si les prescripteurs français souhaitent une implication dans la genèse de ces décisions, ils doivent coopérer plus activement avec les structures françaises de pharmacovigilance et notamment, avec les centres régionaux de pharmacovigilance.

Références

[1] Jasson M., Soubrié C. Pharmacovigilance. In: Offenstadt, et al., eds. *Traité de Réanimation médicale.* Paris: Masson; 2000.

[2] Biour M. Pharmacovigilance. In: Offenstadt, et al., eds. *Sécurité, vigilance et traçabilité. Traité de réanimation médicale.* Paris: Elsevier Masson; 2009 (pp 1831-5).

[3] Règlement (CEE) n° 2309/93.

[4] Directive 75/319/CEE.

[5] Moride Y., Haramburu F., Requejo A.A., et al. Under-reporting in general practice. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;43(2):177–181.

[6] Dangoumau J., Evreux J.C., Jouglard J. Méthode d'imputabilité des effets adverses des médicaments. *Therapie.* 1978;33:373–381.

[7] Bégaud B. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Therapie.* 1985;40:111–118.

[8] Arimone Y., Bidault I., Dutertre J.-P., et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Therapie.* 2013 Mars-Avril;68(2):69–76.

[9] Bénichou C. *Guide pratique de pharmacovigilance.* Paris: Pradel; 1992.

[10] Bégaud B. *Analyse d'incidence en pharmacovigilance.* Bordeaux: ARME-Pharmacovigilance; 1992.

[11] Bégaud B. *Études de cohortes en Pharmacovigilance.* Bordeaux: ARME-Pharmacovigilance; 1999.

[12] Imbs J.L., Decker N., Welsch M. Pharmacovigilance des vaccins contre l'hépatite B. *Bull Acad Natl Med.* 2003;187(8):1489–1500.

[13] Ascherio A., Zhang S.M., Hernan M.A., et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2001;344(5):327–332.

[14] Edwards I.R., Hugman B. The challenge of effectively communacating risk-benefit information. *Drug Saf.* 1997;17(4):216–227.

[15] Urquhart J. Risk perception and measurement. In: *Therapeutic risk.* John Wiley and Sons; 1988:13–26.

[16] Imbs J.L., Pouyanne P., Haramburu F., et al. Iatrogénie médicamenteuse : estimation de sa prévalence dans les hôpitaux publics français. *Therapie.* 1999;54:21–27.

CHAPITRE 378

Événements indésirables en réanimation (hors infections nosocomiales) : surveillance et prévention

L. Soufir; M. Garrouste-Orgeas; A. Vesin; A. Tabah; J.-F. Timsit Association Outcomerea

Introduction

Depuis une quinzaine d'années, la qualité et la sécurité des soins sont devenues une priorité incontournable dans la prise en charge des patients. Le rapport de l'Institut de médecine américain publié en 1999, a déclenché un énorme tollé. En effet, ce rapport a estimé que les accidents iatrogènes étaient à l'origine de 44 000 à 98 000 décès par an dans les hôpitaux de soins de courte durée aux États-Unis [1]. La prise de conscience collective a été telle que l'ensemble des acteurs du système de santé (gouvernements, sociétés savantes, médias, grand public) se sont emparés du sujet, et ont proposé des méthodes pour définir, recueillir, analyser, prévenir et traiter les événements indésirables.

Les réanimations sont des structures à risque plus élevé de survenue d'événements indésirables pour de multiples raisons : importance et complexité des activités effectuées, caractère souvent invasif des procédures diagnostiques et thérapeutiques réalisées, précarité des patients hospitalisés. Les procédures utilisées, même si elles sont parfois délétères, sont souvent reconnues comme « le prix qu'il faut payer » pour soigner les patients les plus graves [2]. Les premiers événements indésirables décrits en réanimation étaient surtout les complications des techniques invasives et les infections nosocomiales [3–6].

Depuis, nombre d'études descriptives ont été publiées sur la iatrogénie. Ainsi, aujourd'hui, les responsables des services de réanimation doivent s'impliquer dans la sécurité et la qualité des soins, maitriser leurs méthodes de mesure et celles de gestion des risques.

Après avoir rappelé quelques définitions, nous décrirons l'épidémiologie des événements indésirables en réanimation, les facteurs de risque de leur survenue, et leurs conséquences certaines en termes de morbimortalité et de coût. Nous aborderons ensuite les méthodes de leur prévention qui sont en plein essor et citerons quelques recommandations.

Définitions – Épidémiologie des événements indésirables en réanimation

Taxinomie

Un **événement indésirable associé aux soins** est un événement inattendu qui perturbe ou retarde le processus de soin, ou impacte directement le patient dans sa santé. Il est consécutif aux actes de prévention, de diagnostic ou de traitement. Il s'écarte des résultats escomptés ou des attentes du soin et n'est pas lié à l'évolution naturelle de la maladie. Il peut être grave (EIG) comme un décès inattendu, une complication grave mettant en jeu le pronostic vital ou la perte permanente d'une fonction qui ne résulte pas de l'évolution naturelle de la maladie [7].

La **qualité des soins** répond à plusieurs définitions. La plus utilisée est celle proposée en 1990 par l'Institut de médecine américain : « C'est la capacité des services de santé destinés aux individus et aux populations d'augmenter la probabilité d'atteindre les résultats de santé souhaités, en conformité avec les connaissances

professionnelles du moment » [8]. Cette définition est largement acceptée par la communauté internationale grâce à sa flexibilité et à son adaptabilité à des contextes différents.

La **sécurité des soins** est basée sur le principe de ne pas nuire aux malades. C'est la capacité d'empêcher ou d'éviter les résultats indésirables ou les dommages qui proviennent des processus de soins eux-mêmes comme la réduction de tout risque de préjudice évitable subi par le patient [9]. Elle a pour ambition première d'éviter toute inversion du bénéfice/risque à se faire soigner.

Incidence

De nombreuses études ont rapporté la fréquence des événements indésirables en réanimation [10–19]. Leur incidence varie de 6,9 à 31 % [15, 19–21]. Dans la base de données française Outcomerea, sur une cohorte de 3 611 patients, nous avons retrouvé que 39,2 % d'entre eux ont eu un ou plus d'un événement indésirable, et 22,7 % deux ou plus [22]. Dans une autre étude multicentrique française réalisée en 2010 dans 70 services de réanimation, l'incidence de 14 événements indésirables prédéfinis était de 21 pour 100 journées patients [23]. Le tableau 378.1 rapporte la fréquence, la gravité et l'évitabilité de ces événements iatrogènes dans cette étude. D'autres travaux multicentriques, notamment européens, décrivent les événements indésirables en réanimation [19, 24]. Les erreurs les plus fréquentes sont liées aux « tuyaux » (cathéters, perfusions, drains) [25] et aux médicaments [16, 24].

Tableau 378.1

Fréquence, gravité et évitabilité des 14 événements indésirables (Iatroref I) dans 70 réanimations françaises (d'après [23]).

Événement iatrogène	Fréquence*	Gravité	Évitabilité
Circuit d'aspiration défaillant	0,6 ‰	50 %	50 %
Dysfonctionnement laryngoscope	0 ‰	–	–
Erreur patient (administration médicament)	4,1 ‰	4,3 %	95,7 %
Erreur administration anticoagulant	5,3 ‰	26,1 %	95,7 %
Erreur prescription anticoagulant	8,3 ‰	27,8 %	100 %
Erreur administration drogues vasopressives	21 ‰	31 %	96,6 %
Erreur administration insuline	185,9 ‰	6,7 %	77,3 %
Ablation accidentelle de cathéter central	2,6 ‰	55,6 %	44,4 %
Extubation accidentelle	10,8 ‰	65,7 %	85,7 %
Absence position demi-assise en nutrition entérale	37,5 ‰	14,9 %	73,6 %
Ballonnet de la sonde intubation surgonflé	81 ‰	1,5 %	89 %
Pneumothorax sur cathéter central	2 ‰	71,4 %	14,3 %
Chute	1,1 ‰	33,3 %	83,3 %
Retard prise en charge chirurgicale	1,8 ‰	100 %	70 %

* La fréquence est exprimée en nombre d'événements pour 1 000 jours d'exposition au soin après stratification sur le centre et le nombre de jours passés dans l'étude.

Les indicateurs de la iatrogénie en réanimation sont essentiellement des indicateurs de processus, touchant à la complication elle-même (par exemple, le pneumothorax [12]) ou une technique, comme la ventilation artificielle [26] ou le transport [27], mais aussi des indicateurs de structure (par exemple, présence d'un pharmacien [28]) et de résultats (mortalité [29]).

Les différences de fréquence parmi les études sont expliquées par le type [30] et la méthode de recueil de l'événement rapporté [31]. La qualité du recueil peut être optimisée. Il doit être « non punitif, confidentiel, indépendant, validé par des experts, réalisé en temps réel, et réceptif » [32], prospectif (en particulier pour les événements évitables [31]). Le numérateur doit correspondre à une définition précise ; le numérateur doit être en relation avec le domaine de soin. Il peut provenir de nombreuses sources : audit, déclaration par soignants ou patients, revue de dossiers, analyse électronique.

Étiologies et facteurs de risque des événements iatrogènes en réanimation

L'analyse des mécanismes de survenue des événements iatrogènes en réanimation répond aux mêmes principes que dans d'autres secteurs de métiers, en particulier industriels (industrie nucléaire, aéronautique). Ainsi, le modèle systémique décrit par Reason en 2000 a permis de mettre en évidence les différents niveaux de défaillance et de protection participant à la survenue d'un événement indésirable [33]. Dans la même revue, Vincent [34] a décrit les principaux facteurs concourant à la survenue d'un événement indésirable. Ils sont organisationnels (contexte institutionnel, gestion, organisation de travail) et/ou humains (facteurs d'équipe ou individuels, facteurs liés aux tâches à effectuer, facteurs liés au patient).

En réanimation, les études rapportent des événements iatrogènes plus fréquents chez les patients les plus âgés [18] ayant des scores de gravité à l'admission élevés [15, 18, 23], avec une prise en charge médicale (procédures invasives) et paramédicale plus importante [15, 19, 35, 36]. Les principaux facteurs organisationnels ont été résumés dans une revue récente de la littérature. Ainsi, l'importance de la charge de travail, les sous-effectifs en personnel, l'existence d'interactions complexes, notamment dans la prise en charge médicamenteuse, les défaillances dans la continuité des soins, et la nécessité de prise de décision rapide peuvent participer à la survenue d'une erreur dans la prise en charge [36]. Des facteurs humains parmi le personnel soignant sont également avancés : horaires du personnel (travail en 12 h) [37], problèmes de communication entre professionnels [38], dépression [39].

Conséquences des événements iatrogènes en réanimation

Sévérité des événements iatrogènes en réanimation

Un quart à un tiers des événements indésirables survenant en réanimation sont considérés comme graves sans que l'on puisse affirmer formellement un rapport de causalité [3, 40]. Le réel impact des erreurs médicales ou des événements indésirables est difficile à évaluer en raison de nombreux facteurs confondants : différences dans le *case mix*, existence de nombreux facteurs confondants, en particulier d'autres facteurs de risque de mortalité, survenue d'événements multiples chez les mêmes patients [41].

Morbimortalité attribuable des événements iatrogènes en réanimation

La mortalité des patients ayant un événement indésirable est plus élevée que ceux qui n'en ont pas [15, 19, 23, 31, 42]. Dans l'étude de l'université de Harvard analysant les erreurs médicamenteuses dans les services médicaux et de réanimation, 14 % des décès sont en relation avec l'événement indésirable dans une population de 30 121 patients ayant 3,2 % d'événements indésirables [43]. Le même groupe rapporte que 1 % des événements sont fatals et que 12 % s'accompagnent d'une aggravation de l'état clinique des patients [13]. Dans une autre série de 554 erreurs humaines portant sur toutes les catégories de traitements prescrits en réanimation, 30 % de ces erreurs sont associées à une détérioration clinique ou à un décès [44].

La détermination de la mortalité attribuable nécessite des méthodes statistiques sophistiquées [45]. La majorité des études ajuste sur la sévérité à l'admission et la durée de l'exposition au risque mais ne prend pas en compte la survenue de plusieurs événements chez le même patient. Lorsque celle-ci est prise en compte, nous avons retrouvé comme événements indépendamment associés au décès trois infections nosocomiales (bactériémies, pneumonies nosocomiales, infections profondes du site opératoire) et deux événements iatrogènes (pneumothorax et hémorragie digestive de stress) [22]. Lorsqu'on examine la mortalité attribuable des indicateurs de l'étude Iatroref I, l'erreur d'administration d'insuline associée à au moins une conséquence clinique est indépendamment associée au décès [23] après ajustement sur différents facteurs (gravité, centre, et durée d'exposition au risque).

Coût

L'augmentation de la durée de séjour entraîne de manière indirecte un surcoût. Les répercussions économiques des effets indésirables liés aux médicaments ont été décrites en premier : dès 1997, Bates estimait ce surcoût à 2 595 dollars [46]. Aux États-Unis, les surcoûts d'un événement iatrogène en réanimation ont été évalués respectivement à 3 961 dollars en réanimation médicale (56 centres), et 3 857 dollars en soins intensifs de cardiologie (52 centres) [47].

Prévention des événements iatrogènes en réanimation

Notion d'évitabilité

Un événement évitable est celui « résultant d'erreurs ou de dysfonctions matérielles » [48]. L'erreur est définie comme « un échec d'exécution ou de planification d'une action » [32]. Dans la littérature, la fréquence des événements iatrogènes évitables est élevée : elle varie de 28 à 84 % selon les études [46, 49–51]. Dans l'enquête française multicentrique que nous avons réalisée en 2006, le taux d'évitabilité des indicateurs était très élevé (tableau 378.1). La prévention a donc une place majeure à tenir [23].

Principes généraux de la prévention

La littérature anglo-saxonne abonde d'articles théoriques sur la « sécurité » des patients en réanimation [36, 52–55] et hors réanimation [15, 35, 48, 49, 56]. Nous avons déjà insisté sur la complexité et l'intrication des mécanismes dans la survenue de la iatrogénie : facteurs structuraux, administratifs, organisationnels, managériaux, facteurs liés aux patients, ou aux soignants [52, 54, 55].

C'est en agissant sur ces différents facteurs que de nombreuses modalités souvent faciles à mettre en œuvre sont proposées. Le prérequis fondamental est la reconnaissance de l'enjeu de la sécurité et de la qualité des soins par la mise en place d'une politique institutionnelle et managériale. Les autorités et les sociétés savantes ont pris à bras-le-corps le problème. Ainsi, la Société européenne de réanimation a reconnu l'importance de ce sujet par la déclaration de Vienne [57]. La nécessité d'introduire une culture de sécurité dans le milieu médical est essentielle. La prise en compte de la iatrogénie dans l'organisation des soins et dans les programmes d'enseignement médical et paramédical est aujourd'hui indispensable. Elle implique non seulement la compréhension et la participation des professionnels, mais aussi l'implication des institutions dans une démarche d'amélioration de la qualité des soins [54, 55, 58, 59].

La détection de la survenue des événements iatrogènes est la première étape indispensable d'une bonne politique de prévention [21]. Elle permet l'analyse des mécanismes et des facteurs de risque de ces événements [60–62], le ciblage des patients à risque et des événements évitables. De même, l'organisation de réunions spécifiques sur ce thème, la rédaction et le respect de recommandations ou de procédures standardisées et écrites sont des éléments clés de réussite [63], tout particulièrement celles à appliquer dans les situations de crise [64]. Parler sans crainte des événements indésirables participe à intégrer la culture de la sécurité dans les services [59, 65].

Différentes équipes ont publié des recommandations pour améliorer la sécurité des patients en réanimation. Ainsi, les avantages et les inconvénients de différentes approches institutionnelles et du système de santé pouvant contribuer à l'amélioration de la prise en charge des patients de réanimation sont discutés : l'éducation, les *guidelines*, la performance dans le suivi des événements indésirables, les incitations financières et sociocomportementales, les régulations (accréditation, inspection), la législation, les possibilités de réorganisation de service [54]. Plusieurs auteurs insistent sur la nécessité d'un changement de comportement médical [53, 66]. Cook *et al.* illustrent leur propos par un exemple applicable à la réanimation en déclinant cinq étapes : faire un état des lieux de la littérature sur le thème choisi, comprendre le comportement habituel de la prise en charge, cibler le changement de comportement (pourquoi changer ? que changer ? quand changer ? où changer ? et qui changer ?), agir efficacement pour changer de stratégie, et le faire de façon synergique avec l'ensemble des acteurs concernés [53]. Pronovost *et al.* décrivent un modèle conceptuel basé sur trois points, inspiré de l'aviation, pour améliorer la sécurité des patients en réanimation [52] : 1. Empêcher la survenue de l'erreur ; 2. En cas de survenue de l'erreur, la rendre plus visible ; 3. En cas de dommage, en limiter les conséquences.

De la théorie à la pratique

Plusieurs publications ont rapporté un bénéfice sécuritaire de la mise en place d'actions d'amélioration en réanimation. De manière non exhaustive, on peut citer :

- la diminution des erreurs médicamenteuses par aide à la prescription médicamenteuse par un logiciel de simulation [67, 68] ;
- le bénéfice de l'intervention d'un pharmacien dans l'équipe de réanimation [69] ;
- la baisse importante des bactériémies liées aux cathéters veineux centraux par la mise en place d'un programme de prévention [70] ;
- la diminution de l'incidence de la maladie thromboembolique après mise en place d'un programme d'amélioration [71] ;

- les bénéfices d'un vaste programme d'amélioration de la sécurité et de la qualité des soins en réanimation dans l'État du Michigan : amélioration de la culture de sécurité, diminution de l'ulcère de stress, des bactériémies sur cathéter et des pneumonies acquises sous ventilation [72] ;
- la baisse de l'incidence de l'arrachement des tuyaux après mise en œuvre de mesures correctrices (sondes urinaires, d'intubation, gastriques, drains, redons) grâce à la réflexion et l'analyse de ces événements [25 (étude FRATER)].

Nous avons également observé une baisse significative des erreurs médicamenteuses liées à l'insuline et des arrachements de tuyaux en implémentant un programme d'interventions multifacettes [73].

D'autres études rapportent des bénéfices sécuritaires de la check-list [74], de la simulation [75], de l'e-learning [76], du travail en équipe [77], mais ces résultats doivent être renforcés.

Les sociétés savantes de réanimation en particulier françaises [78] ont publié des recommandations simples permettant d'aider les acteurs des services de réanimation à mettre en place des procédures de sécurisation [79]. En pratique, il paraît essentiel que les services de réanimation intègrent en routine dans leur tableau de bord des indicateurs de qualité et sécurité des soins (structures, processus, résultats) [29, 78, 79].

Parallèlement, une réflexion est menée par les tutelles de plusieurs pays industrialisés, dont la France, sur un financement à la performance [80].

Gestion des événements indésirables et des erreurs médicales

Les événements indésirables peuvent avoir des répercussions médico-légales. L'information en matière d'événement iatrogène ne doit pas déroger à la règle éthique, déontologique et réglementaire d'une information « loyale, claire et appropriée » afin d'obtenir un « consentement libre et éclairé ». Même si les spécificités de l'activité de réanimation conduisent à des pratiques très diverses ne respectant pas à la lettre les termes de la loi, le médecin réanimateur doit régulièrement informer le patient de son état, et éventuellement, ses proches, dès que le patient ne s'y est pas fortement opposé et que les textes réglementaires l'autorisent, *a fortiori*, en cas d'événement iatrogène. Les recommandations de la Haute Autorité de santé sur l'annonce d'un dommage lié aux soins s'avèrent utiles dans ce cadre [81].

Conclusion

Les événements indésirables en réanimation sont fréquents, parfois graves, et souvent évitables. Leur survenue fait intervenir des mécanismes complexes et variés touchant à tous les niveaux de la machine hospitalière. Il convient de prendre conscience de leur réalité, et de développer une culture de sécurité à l'hôpital.

La prévention de la iatrogénie en réanimation est possible. La première étape passe par la surveillance de la survenue d'événements iatrogènes à l'aide d'indicateurs et de définitions standardisés par une méthode de recueil bien définie. De nombreux moyens de prévention et des procédures de sécurisation sont aujourd'hui disponibles et à déployer dans nos services.

Références

[1] Kohn, Corrigan, Donaldson, eds. *Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine.* To Err Is Human : Building a Safer Health System; 2000.

[2] Barr D.P. Hazards of modern diagnosis and therapy. The price we pay. *Jama.* 1955;159:1452–1456.

[3] Craven D.E., Kunches L.M., Lichtenberg D.A., et al. Nosocomial infection and fatality in medical surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med.* 1988;148:1161–1168.

[4] Daschner F.D., Frey P., Wolff G., et al. Nosocomial infections in intensive care wards : a multicenter prospective study. *Intensive Care Med.* 1982;8:5–9.

[5] Maki D.G. Risk factors for nosocomial infection in intensive care : « devices vs nature » and goals for the next decade. *Arch Intern Med.* 1989;149:30–35.

[6] Puri V.K., Carlson R.W., Bander J.J., et al. Complications of vascular catheterization in the critically ill. A prospective study. *Crit Care Med.* 1980;8:495–499.

[7] Michel P., Amalberti R., Runciman W., et al. *La Classification internationale pour la sécurité des patients de l'Organisation mondiale de la santé.* 2010;3:133–143 Risques et qualité, VII.

[8] Institute of Medicine. *Crossing the quality chasm : A new health system for 21st century.* Washington DC: National Academy Press; 2001.

[9] National Patient Safety Foundation. *Agenda for research and development in patient safety.* Chicago IL: National Patient Safety Foundation; 2000.
[10] Chen K.Y., Jerng J.S., Liao W.Y., et al. Pneumothorax in the ICU : patient outcomes and prognostic factors. *Chest.* 2002;122:678–683.
[11] De Lassence A., Alberti C., Azoulay E., et al. Impact of unplanned extubation and reintubation after weaning on nosocomial pneumonia risk in the intensive care unit : a prospective multicenter study. *Anesthesiology.* 2002;97:148–156.
[12] De Lassence A., Timsit J.F., Tafflet M., et al. Pneumothorax in the intensive care unit : incidence, risk factors, and outcome. *Anesthesiology.* 2006;104:5–13.
[13] Donchin Y., Gopher D., Olin M., et al. A look into the nature and causes of human errors in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 1995;23:294–300.
[14] Dunn K.L., Reddy P., Moulden A., et al. Medical record review of deaths, unexpected intensive care unit admissions, and clinician referrals : detection of adverse events and insight into the system. *Arch Dis Child.* 2006;91:169–172.
[15] Giraud T., Dhainaut J.F., Vaxelaire J.F., et al. Iatrogenic complications in adult intensive care units : a prospective two-center study. *Crit Care Med.* 1993;21:40–51.
[16] Kopp B.J., Erstad B.L., Allen M.E., et al. Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit : direct observation approach for detection. *Crit Care Med.* 2006;34:415–425.
[17] Rothschild J.M., Landrigan C.P., Cronin J.W., et al. The Critical Care Safety Study : The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med.* 2005;33:1694–1700.
[18] Rubins H.B. MoskowitzMA : Complications of care in a medical intensive care unit. *J Gen Intern Med.* 1990;5:104–109.
[19] Valentin A., Capuzzo M., Guidet B., et al. Patient safety in intensive care : results from the multinational Sentinel Events Evaluation (SEE) study. *Intensive Care Med.* 2006;32:1591–1598.
[20] Graf J., von den Driesch A., Koch K.C., et al. Identification and characterization of errors and incidents in a medical intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49:930–939.
[21] Wu A.W., Pronovost P., Morlock L. ICU Incident Reporting Systems. *J Crit Care.* 2002;17(2):86–94.
[22] Garrouste Orgeas M., Timsit J.F., Soufir L., et al. Impact of adverse events on outcomes in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2008;36(7):2041–2047.
[23] Garrouste-Orgeas M., Timsit J.F., Vesin A., et al. Selected medical errors in the intensive care unit: results of the IATROREF study: parts I and II. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(2):134–142.
[24] Valentin A., Capuzzo M., Guidet B., et al. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. *BMJ.* 2009;338:814.
[25] Calvino Günther S., Schwebel C., Vésin A., et al. Interventions to decrease tube, line, and drain removals in intensive care units: the FRATER study. *Intensive Care Med.* 2009;35(10):1772–1776.
[26] Auriant I., Reignier J., Pibarot M.L., et al. Critical incidents related to invasive mechanical ventilation in the ICU : preliminary descriptive study. *Intensive Care Med.* 2002;28(4):452–458.
[27] Schwebel C., Clec'h C., Magne S., et al. Safety of intrahospital transport in ventilated critically ill patients: a multicenter cohort study*. *Crit Care Med.* 2013;41(8):1919–1928.
[28] Leape L.L., Cullen D.J., Clapp M.D., et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA.* 1999;21:282 (3):267-70.
[29] Berenholtz S.M., Dorman T., Ngo K., et al. Qualitative review of intensive care unit quality indicators. *J Crit Care.* 2002;17(1):1–12.
[30] Lilford R.J., Mohammed M.A., Braunholtz D., et al. The measurement of active errors : methodological issues. *Qual Saf Health Care.* 2003;12(suppl 2):118 12.
[31] Michel P., Quenon J.L., de Sarasqueta A.M., et al. Comparison of three methods for estimating rates of adverse events and rates of preventable adverse events in acute care hospitals. *BMJ.* 2004;328:199.
[32] Leape L.L. Reporting of adverse events. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1633 168.
[33] Reason J. Human error: models and management. *BMJ.* 2000;320(7237):768–770.
[34] Vincent C., Taylor-Adams S., Chapman E.J., et al. How to investigate and analyse clinical incidents: clinical risk unit and association of litigation and risk management protocol. *BMJ.* 2000;320(7237):777–781.
[35] Longo D.R., Hewett J.E., Ge B., et al. The long road to patient safety : a status report on patient safety systems. *Jama.* 2005;294(22):2858–2865.
[36] Valentin A., Bion J. How safe is my intensive care unit? An overview of error causation and prevention. *Curr Opin Crit Care.* 2007;6:697–702.

[37] Stimpfel A.W., Aiken L.H. *Hospital staff nurses' shift length associated with safety and quality of care.* 2013;28(2):122–129.
[38] Vincent C. Understanding and responding to adverse events. *N Engl J Med.* 2003;348(11):1051–1056.
[39] The Iatroref Study: Medical Errors Are Associated with Symptoms of Depression in ICU Staff but not Burnout or Safety Culture. Garrouste-Orgeas M, Perrin M, Soufir L, Iatroref Group4, Vesin A, Azoulay E, Timsit JF, on behalf of the Outcomerea study group. Accepté. Intensive Care Med.
[40] Classen D.C., Pestotnik S.L., Evans R.S., et al. Adverse drugs events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *Jama.* 1997;277:301–306.
[41] Garrouste-Orgeas M., Timsit J., Adrie C., et al. Impact of adverse events in critically ill patients on behalf of the Outcomerea study group. *Crit Care Med.* 2008;36:2041–2047.
[42] Darchy B., Le Miere E., Figueredo B., et al. Iatrogenic diseases as a reason for admission to the intensive care unit : incidence, causes, and consequences. *Arch Intern Med.* 1999;159:71–78.
[43] Leape L.L., Brennan T.A., Laird N., et al. The nature of adverse events in hospitalized patients, Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med.* 1991;324:377–384.
[44] Boyle D., O'Connell D., Platt F.W., et al. Disclosing errors and adverse events in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006;34:1532–1537.
[45] Osmon S., Harris C.B., Dunagan W.C., et al. Reporting of medical errors : an intensive care unit experience. *Crit Care Med.* 2004;32:727–733.
[46] Bates D.W., Spell N., Cullen D.J., et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *Jama.* 1997;277(4):307–311.
[47] Kaushal R., Bates D.W., Franz C., et al. Costs of adverse events in intensive care units. *Crit Care Med.* 2007;35(11):2479–2483.
[48] Leape L.L., Berwick D.M., Bates D.W. What practices will most improve safety ? Evidence-based medicine meets patient safety. *Jama.* 2002;288:501–507.
[49] Cullen D.J., Sweitzer B.J., Bates D.W., et al. Preventable adverse drug events in hospitalized patients : a comparative study of intensive care and general care units. *Crit Care Med.* 1997;25(8):1289–1297.
[50] Beckmann U., Bohringer C., Carless R., et al. Evaluation of two methods for quality improvement in intensive care : facilitated incident monitoring and retrospective medical chart review. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1006–1111.
[51] Thomas E.J., Brennan T.A. Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients : population based review of medical records. *BMJ.* 2000;320(7237):741–744.
[52] Pronovost P., Wu A.W., Dorman T., et al. Building safety into ICU care. *J Crit Care.* 2002;17(2):78–85.
[53] Cook D.J., Montori V.M., McMullin J.P., et al. Improving patients'safetylocally : changing clinician behaviour. *Lancet.* 2004;363:1224–1230.
[54] Angus D.C., Black N. Improving care of the critically ill : institutional and health-care system approaches. *Lancet.* 2004;363:1314–1320.
[55] Barnato A.E., Kahn J.M., Rubenfeld G.D., et al. Prioritizing the organization and management of intensive care services in the United States : the PrOMIS Conference. *Crit Care Med.* 2007;35:1003–1011.
[56] Piotrowski M.M., Hinshaw D.B. The safety checklist program : creating a culture of safety in intensive care units. *JtComm J QualImprov.* 2002;28(6):306–315.
[57] Moreno R.P., Rhodes A., Donchin Y., et al. Patient safety in intensive care medicine: the Declaration of Vienna. *Intensive Care Med.* 2009;35(10):1667–1672.
[58] Pronovost P.J., Nolan T., Zeger S., et al. How can clinicians measure safety and quality in acute care ? *Lancet.* 2004;363:1061–1067.
[59] Garrouste-Orgeas M., Valentin A. What's new for patient safety in the ICU? *Intensive Care Med.* 2013;39(10):1829–1831.
[60] Blendon R.J., DesRoches C.M., Brodie M., et al. Views of practicing physicians and the public on medical errors. *N Engl J Med.* 2002;347(24):1933–1940.
[61] Gallagher T.H., Waterman A.D., Ebers A.G., et al. Patients'andphysicians'attitudes regarding the disclosure of medical errors. *Jama.* 2003;289(8):1001–1007.
[62] Mazor K.M., Simon S.R., Yood R.A., et al. Health plan members'views about disclosure of medical errors. *Ann Intern Med.* 2004;140(6):409–418.
[63] Wasserfallen J.B., Butschi A.J., Muff P., et al. Format of medical order sheet improves security of antibiotics prescription : The experience of an intensive care unit. *Crit Care Med.* 2004;32:655–659.
[64] Aitkenhead A.R., Booij L.H., Dhainaut J.F., et al. International standards for safety in the intensive care unit. Developed by the International Task Force on Safety in the Intensive Care Unit. *Intensive Care Med.* 1993;19:178–181.

[65] Pronovost P.J., Weast B., Bishop K., et al. Senior executive adopt-a-work unit : a model for safety improvement. *JtComm J QualSaf.* 2004;30(2):59–68.
[66] Landry D.M., Sibbald W.J. Changing physician behaviour : A review of patient safety in critical care medicine. *J Crit Care.* 2002;17(2):138–145.
[67] Lighthall G.K., Barr J. Howard SKet al : Use of a fully simulated intensive care unit environment for critical event management training for internal medicine residents. *Crit Care Med.* 2003;31:2437–2443.
[68] Shulman R., Singer M., Goldstone J., et al. Medications errors : a prospective cohort study of hand-written and computerised physician order entry in the intensive care unit. *Crit Care.* 2005;9:R516–R521.
[69] Horn E., Jacobi J. The critical care clinical pharmacist : evolution of an essential team number. *Crit Care Med.* 2006;34:S46–S51.
[70] Pronovost P., Needham D., Berenholtz S., et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med.* 2006;355:2725–2732.
[71] McMullin J., Cook D., Griffith L., et al. Minimizing errors of omission : behavioural reenforcement of heparin to avert venous emboli : the BEHAVE study. *Crit Care Med.* 2006;34(3):694–699.
[72] Pronovost P.J., Berenholtz S.M., Goeschel C., et al. Improving patient safety in intensive care units in Michigan. *J Crit Care.* 2008;23(2):207–221.
[73] Garrouste-Orgeas M., Soufir L., Tabah A., et al. A multifaceted program for improving quality of care in intensive care units: IATROREF study. *Crit Care Med.* 2012;40(2):468–476.
[74] Byrnes M.C., Schuerer D.J., Schallom M.E., et al. Implementation of a mandatory checklist of protocols and objectives improves compliance with a wide range of evidence-based intensive care unit practices. *Crit Care Med.* 2009;37(10):2775–2781.
[75] Ford D.G., Seybert A.L., Smithburger P.L., et al. Impact of simulation-based learning on medication error rates in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2010;36(9):1526–1531.
[76] Kulier R., Gülmezoglu A.M., Zamora J., et al. Effectiveness of a clinically integrated e-learning course in evidence-based medicine for reproductive health training: a randomized trial. *JAMA.* 2012;308(21):2218–2225.
[77] Dietz A.S., Pronovost P.J., Mendez-Tellez P.A., et al. A systematic review of teamwork in the intensive care unit: what do we know about teamwork, team tasks, and improvement strategies? *J Crit Care.* 2014;29(6):908–914.
[78] Gervais C., Donetti L., Bonnet F., et al. Experts recommendations on safety practices for ICU patients, excluding risk of infection. French-speaking Society of Intensive Care. French Society of Anesthesia and Resuscitation. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008;27(10):e43–e51.
[79] Curtis J.R., Cook D.J., Wall R.J., et al. Intensive care unit quality improvement: a "how-to" guide for the interdisciplinary team. *Crit Care Med.* 2006;34(1):211–218.
[80] Egol A., Shander A., Kirkland L., et al. Pay for performance in critical care: an executive summary of the position paper by the Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2009;37(9):2625–2631.
[81] *Annonce d'un dommage lié aux soins.* HAS; 2011. disponible en ligne http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/annonce_dommage_associe_aux_soins_guide.pdf.

CHAPITRE 379

Risques thérapeutiques en réanimation : surveillance et prévention

F. Carpentier

La pathologie iatrogène est la rançon inévitable de l'amélioration de l'efficacité des procédures de soins, par la prescription de médicaments actifs et par le développement de techniques de plus en plus sophistiquées susceptibles de générer des effets indésirables, sources de morbidité et de mortalité chez les patients. Malgré les efforts réalisés en France depuis une vingtaine d'années pour développer des réseaux d'information, telles la pharmacovigilance, l'hémovigilance ou la matériovigilance, l'identification des risques thérapeutiques reste difficile et peu étudiée quels que soient les lieux d'observation. Les études rapportées dans la littérature sont très éparses : déclaration spontanée ou, à l'opposé, recueil intensif et prospectif. L'absence de données exhaustives a pour corollaire des méthodes préventives souvent ponctuelles ou centrées sur un médicament ou un acte thérapeutique. Des éléments nouveaux ont été apportés par la mise en place de la certification avec l'évaluation de la gestion des risques ; la certification des établissements de santé investigue en effet la gestion des risques dont l'objectif est de prévenir ou de limiter les conséquences des événements indésirables médicaux [1].

Définitions

En 1998, le Haut Conseil de la santé publique définit comme iatrogènes « les conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte et/ou mesure pratiqués ou prescrits par un professionnel et qui visent à préserver, améliorer ou rétablir la santé » [2]. En 2011, L'AFSSAPS définit la iatrogénie comme « l'ensemble des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées, résultant de l'intervention médicale (erreurs de diagnostic, prévention ou prescription inadaptée, complications d'un acte thérapeutique) ou de recours aux soins ou de l'utilisation d'un produit de santé » [3].

En ce qui concerne la iatrogénie médicamenteuse trois définitions peuvent être retenues :

- un événement iatrogène médicamenteux (EIM) correspond à un dommage résultant de l'utilisation d'un médicament soit par un effet secondaire, soit par une erreur médicamenteuse [4] ;
- un effet indésirable (EI) est une réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification physiologique, ou résultant du mésusage du médicament ou produit [5] ;
- enfin, l'erreur médicamenteuse est un EIM évitable résultant d'un dysfonctionnement non intentionnel dans l'organisation de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient (de tels événements peuvent survenir à toutes les étapes du circuit du médicament et être secondaires à la prescription ; à la préparation, la délivrance et la dispensation des médicaments ; l'administration par un professionnel de santé ; l'information et l'éducation du patient ; le suivi thérapeutique).

L'événement indésirable lié aux soins peut avoir des répercussions plus ou moins graves sur l'état de santé du patient. Les événements indésirables graves (EIG) associés aux soins sont définis comme « des événements défavorables pour le patient, ayant un caractère certain de gravité (à l'origine d'un séjour hospitalier ou de sa prolongation, d'une incapacité ou d'un risque vital) et associés à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements ou d'actions de prévention » [6]. Certains de ces EIG sont évitables et n'auraient donc pas lieu si les soins étaient conformes à la prise en charge [6].

La loi de santé publique du 9 août 2004 inscrit la iatrogénie médicamenteuse comme une priorité de santé publique avec des objectifs de renforcement de la qualité des soins et de réduction de la iatrogénie liée aux produits de santé [7]. Dans le nouveau référentiel pour la certification, le management de la prise en charge médicamenteuse du patient est devenu un critère de pratique exigible prioritaire (PEP) et l'accent est également porté sur la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé et le bon usage des antibiotiques [8].

Épidémiologie

L'incidence de la pathologie iatrogène est en fait très variable, de 1,5 à 35 % selon les données de la littérature. Cette grande variabilité des chiffres tient à plusieurs facteurs :

- caractéristiques de l'étude (rétrospective ou prospective) ;
- durée du recueil d'observation ;
- lieux d'observation (médecine ambulatoire, admission à l'hôpital, hospitalisation court séjour ou long séjour) ;
- population étudiée ;
- critères d'imputabilité utilisés.

De plus, l'hétérogénéité de la prise en charge thérapeutique, en fonction de très nombreux facteurs (formation initiale et continue, habitudes, pathologies traitées, caractéristiques démographiques des patients, etc.), s'accentue sans doute du fait de la complexité de l'acte de prescription. De plus, la mesure de l'imputabilité des accidents thérapeutiques et principalement médicamenteux, du moins en France, est complexe et rend son utilisation quotidienne très difficile [9]. Il en résulte une importante sous-notification des erreurs thérapeutiques.

En France, l'incidence des événements indésirables graves (EIG) liés aux soins survenus en cours d'hospitalisation en service de médecine ou de chirurgie est estimée entre 275 000 à 395 000 cas/an, dont 95 000 à 180 000 cas seraient évitables [6]. Trois catégories d'EIG sont décrits : 1) Survenant soit après un acte invasif ; 2) Les infections liées aux soins et 3) Les événements indésirables liés à un produit de santé. En France, l'enquête sur les événements indésirables graves liés aux soins en 2009 montre que la fréquence des EIG est de 6,2 EIG pour 1 000 jours d'hospitalisation et que 4,5 % des admissions à l'hôpital étaient liées à un EIG [6]. Les événements indésirables graves « évitables » sont à l'origine de 2,6 % de l'ensemble des séjours hospitaliers et les thérapeutiques médicamenteuses sont à l'origine de plus de 40 % de ces EIG.

Si les premiers travaux concernant les accidents médicamenteux en médecine datent des années 1955, il n'en est pas de même en réanimation où les études sont récentes, amorcées à partir des années quatre-vingt. Les différentes études retrouvent une incidence de complications iatrogènes, variable de 2 à 34,8 % [10–13], responsable d'une augmentation de la mortalité [10], d'un allongement de séjour [13], liée fréquemment à une erreur humaine [12]. Ces études réalisées dans des services de réanimation, montrent que les erreurs sont répertoriées comme étant cliniquement importantes et/ou prévisibles ; les erreurs sont liées aux effets indésirables des médicaments dans 1 cas sur 4, avec des erreurs de posologie (20 %) ou de technique d'administration (15 %) ou d'interactions médicamenteuses (10 %). Une étude française réalisée sur une cohorte de 3 611 patients hospitalisés en réanimation retrouve une incidence d'EI (en y incluant les infections nosocomiales) de 39,2 % avec 2,8 EI par patient [14]. Une étude plus récente, publiée par les mêmes auteurs, réalisée dans 16 services de réanimation, après validation de 14 indicateurs d'EI hors infections nosocomiales, dénombre 1 192 erreurs médicales avec 26,8 % de patients ayant présenté au moins un EI [15].

S'il est établi depuis 1997 que l'incidence des effets indésirables est plus élevée dans les unités de soins intensifs [16], il serait logique d'imaginer qu'un système de surveillance et d'alerte ait pu être mis en place. L'étude de Khane-Gill montre cependant que l'identification des événements indésirables reste similaire entre les services de réanimation et les autres services d'hospitalisation [17].

Conséquences socio-économiques

La mortalité par pathologie iatrogène est difficile à évaluer. Selon les études, elle varie entre 0,8 et 7 %, avec des chiffres allant de 100 000 à 200 000 décès par an aux États-Unis, plaçant la pathologie iatrogène au quatrième rang des causes de décès [18].

Les conséquences socio-économiques ont, elles aussi, été peu évaluées. Il ressort des quelques travaux réalisés que la pathologie iatrogène augmente [18] :

- le nombre de passage aux urgences ;
- le taux d'hospitalisation ;
- la durée de séjour à l'hôpital et de ce fait le coût de l'hospitalisation, multiplié par deux ;
- la mortalité des patients hospitalisés.

La pathologie iatrogène induirait aux États-Unis un coût de 76 à 140 milliards de dollars, situant cette pathologie après les affections cardiovasculaires, mais avant la prise en charge des diabétiques [19], et représenterait 10 % des coûts de santé [19]. Du fait de l'évitabilité décrite dans de nombreuses études entre 11 et 59 %, les coûts induits par les effets adverses pourraient être diminués [20, 21]. Les patients en réanimation sont exposés spécialement au risque d'EI avec un coût estimé à 3 961 dollars et à une augmentation de durée de séjour à 0,77 jour [22].

Effets indésirables médicamenteux

L'étude de Bates montre que sur 247 patients présentant un effet indésirable médicamenteux (sur 4 031 patients), 42 % des accidents médicamenteux graves sont évitables par une prescription plus adaptée, par une meilleure dispensation ou par une meilleure administration des médicaments [23].

L'utilisation d'un diagramme « causes-effets » (diagramme d'Ishikawa) permet de représenter les différentes causes ou facteurs pouvant avoir un impact sur le déroulement d'un processus et être générateur de dysfonctionnements. Cette méthode utilisée par Evans *et al.* [24] a permis de développer un programme de prévention des effets indésirables des médicaments pendant quarante-quatre mois à l'aide d'un support informatique.

Les principales manifestations cliniques sont classiquement neurologiques, cardiovasculaires et/ou métaboliques chez les patients âgés, digestives à tout âge et cutanées chez les patients les plus jeunes. Tous les médicaments sont en cause, ceux du système nerveux, du sang et des organes hématopoïétiques, les médicaments cardiovasculaires (diurétiques, anticoagulants et autres), les antidiabétiques et les antalgiques sont les premiers impliqués. Dans une population âgée de 65 ans ou plus, la warfarine est responsable du {1/3} des hospitalisations pour EIM, les antidiabétiques et les antiagrégants plaquettaires pour {1/3} également [25]. L'étude française de 2010 met les erreurs d'administration de l'insuline comme première cause d'erreur médicale dans les services de réanimation [15].

La néphrotoxicité des médicaments est connue de la plupart des prescripteurs. Un travail récent réalisé dans un service de réanimation propose une démarche de prévention [26] : 5 à 25 % des patients admis en réanimation développent une insuffisance rénale aiguë responsable d'une augmentation de la durée de séjour et de la mortalité de 15 à 60 %. Les facteurs de risque de néphrotoxicité lors de la décision, par exemple, de prescription d'aminosides reposent sur certains paramètres : âge, poids, clairance de la créatinine, notion d'insuffisance rénale préexistante, durée du traitement, volémie, débit cardiaque et perfusion rénale. La surveillance du traitement doit se faire par le monitorage des taux plasmatiques (principalement le taux résiduel), permettant d'ajuster les posologies. Des recommandations sont également données concernant la prévention de la néphrotoxicité des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des produits de contraste.

Pour la plupart des auteurs, les effets indésirables des médicaments sont dus une fois sur deux au prescripteur. Dans le but d'améliorer la qualité des soins appliquée à la prescription médicamenteuse, une étude a été conduite dans un hôpital universitaire avec la participation de vingt services de médecine, dix-sept de chirurgie et quatre de réanimation [27]. Dans ce travail, les médicaments étaient prescrits dans 72 % des cas sur une fiche standardisée du dossier de soins. La quasi-totalité des prescriptions (96 %) était datée, 92 % des prescriptions étaient lisibles, mais le prescripteur n'était identifiable que dans 19 % des cas (58 % des prescriptions rédigées par un interne, 22 % par un médecin senior). En ce qui concerne l'identification du patient, son nom était retrouvé dans 91 % des cas, son âge et le sexe dans respectivement 44 % et 32 % des cas. Parmi les éléments décrivant le traitement, le nom du médicament était précisé dans 94 % des cas, la fréquence d'administration dans 88 % des cas, la dose par prise dans 60 % des cas et la voie d'administration dans 50 % des cas. Au total, seulement 18 % des prescriptions contenaient tous les éléments suscités. À la suite de cette enquête, une procédure écrite pour la formulation des prescriptions médicamenteuses a été proposée ainsi que son évaluation secondaire selon le schéma classique de l'audit clinique.

Parallèlement, l'intérêt de la prescription sur support informatique était également discuté. Certaines études tendent à prouver que l'utilisation de systèmes informatiques limite les erreurs thérapeutiques ; il semble souhaitable que chaque service de réanimation dispose d'un support informatique permettant de réaliser les prescriptions journalières, de repérer les erreurs de posologie, de détecter les interactions médicamenteuses [28–30].

Prévention de la pathologie iatrogène

Outre la mise en place de procédures et la diffusion des recommandations nationales et/ou internationales permettant d'harmoniser les pratiques, les services de réanimation sont incités, au même titre que toutes les

unités d'hospitalisation conventionnelle, à adopter des mesures de prévention, certaines classiques, d'autres plus adaptées à l'exercice de la réanimation.

Circuit du médicament

Dans les établissements de santé, la qualité et la sécurité de la prise en charge médicamenteuse du patient sont un objectif prioritaire et reposent notamment sur la sécurisation du circuit du médicament. C'est un processus complexe par son caractère transversal comprenant différentes étapes, l'intervention d'un nombre important d'acteurs (pharmaciens, médecins, infirmiers, préparateurs, manutentionnaires). De la bonne organisation de ce circuit, dépend la prise en charge optimale des patients qui associe la réduction des risques, notamment iatrogènes, et la réduction des coûts des soins. À l'hôpital, la sécurisation du circuit du médicament, régie par le référentiel de la Haute Autorité de santé et par le contrat de bon usage du médicament (CBUM), constitue une priorité des établissements de santé [31, 32]. Il convient donc de travailler de façon conjointe avec les pharmaciens de l'établissement afin de proposer des circuits et des stockages sécurisés des médicaments.

Le stockage des médicaments dans les services de réanimation doit être élaboré en collaboration avec les pharmaciens de l'établissement, afin de permettre une utilisation optimale et une dispensation sécurisée : le bon médicament, la bonne forme galénique, la bonne dose, la bonne concentration, au bon emplacement et dans de bonnes conditions de conservation pour le bon malade [33]. Pour cela, il faut sécuriser le dispositif de dispensation et la dotation du service en envisageant de :

- disposer d'une liste de dotation spécifique aux besoins des services de réanimation, qualitatifs et quantitatifs, avec mise à jour régulière au moins une fois par an ;
- ne pas déconditionner les médicaments et conserver le conditionnement identifiant jusqu'à l'administration ;
- harmoniser et optimiser les étiquetages des casiers ;
- nommer un référent pour la gestion du stock dans l'unité.

Afin de répondre à ces objectifs, il faut dans chaque service de réanimation aménager le rangement dans des armoires sécurisées, soit des armoires sécurisées électroniquement, soit des armoires avec un système plein/vide.

Analyse des erreurs médicamenteuses

Les établissements de santé sont incités à mettre en œuvre une politique coordonnée de prévention et de maîtrise des événements indésirables liés aux médicaments, en vue de leur analyse et de la détermination des actions d'amélioration, afin de garantir ainsi la sécurité de la prise en charge du patient. Pour comprendre, identifier et analyser les causes à l'origine d'une erreur médicamenteuse (EM), des méthodes et outils d'analyse *a posteriori* sont disponibles : staff avec relecture des dossiers, réunion de morbidité-mortalité (RMM), revue des erreurs liées aux médicaments et aux dispositifs médicaux associés (REMED), comité de retour d'expérience (CREX), et des démarches d'EPP [34–36]. Cette liste n'est pas exhaustive, mais cette méthodologie est adaptée à l'analyse de l'EM. L'analyse est réalisée en groupe pluridisciplinaire et pluriprofessionnel. L'analyse en interne d'une EM peut aboutir à un signalement externe à l'AFSSAPS dans le cadre de la pharmacovigilance et/ou du guichet des erreurs médicamenteuses. Ces différents outils offrent aux médecins et pharmaciens la possibilité d'analyser collectivement de façon rétrospective des cas d'erreurs médicamenteuses anonymisés et ont pour objectifs de :

- analyser de manière structurée, transparente, non culpabilisante une erreur médicamenteuse ;
- identifier tous les éléments organisationnels, techniques et humains ayant contribué à sa survenue ;
- mettre en place des actions de réduction des risques diminuant la fréquence d'apparition (actions de prévention ou d'interception) diminuant la gravité (actions de récupération) ;
- apprendre, comprendre collectivement sur les pratiques professionnelles ;
- construire un retour d'expérience.

Déclaration pédagogique

La déclaration des événements indésirables est une obligation réglementaire [37] ; ainsi doivent être déclarés :

- les erreurs médicamenteuses même si elles ont été interceptées à temps ;
- les événements indésirables médicamenteux (EIM).

Les erreurs sont déclarées classiquement au moyen d'une fiche de signalement des événements indésirables, transmises par l'intermédiaire ou non du service de gestion des risques de l'établissement aux différentes structures régionales et/ou nationales :

- guichet des erreurs médicamenteuses de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) si l'erreur est sans effet indésirable (erreurs de posologie, de médicaments, de forme galénique ou de voie d'administration) ;
- centre de pharmacovigilance si l'erreur a entraîné un effet indésirable.

Le « réflexe iatrogène »

Diagnostiquer et éviter les EIM, c'est savoir « y penser en permanence », c'est-à-dire acquérir « le réflexe iatrogène » [38]. La consultation des banques de données sur le médicament est actuellement plus facile avec la généralisation de l'informatisation et la possibilité de disposer d'un support électronique. Ce réflexe iatrogène doit guider la prescription médicamenteuse qui doit être personnalisée en fonction de l'âge, du terrain physiopathologique, de la pathologie et des défaillances viscérales associées. Il sous-entend que lors de chaque prescription, le nombre de médicaments pris par le patient doit être estimé et la fonction rénale du patient évaluée.

Rôle des pharmaciens

De nombreuses études démontrent le rôle indispensable des pharmaciens dans la sécurité du circuit du médicament, mais aussi dans la détection et la prévention des erreurs médicamenteuses.

Les bénéfices d'une activité d'assistance pharmaceutique au niveau des unités de réanimation ou de soins continus sont démontrés sur plusieurs aspects : amélioration du stockage des médicaments, économies, diminution du nombre d'erreurs d'administration, établissement de recommandations visant à augmenter la qualité de l'administration des médicaments [39–41]. Le but est d'apporter un soutien pharmaceutique à toutes les étapes du circuit du médicament : stockage, prescription, préparation, administration et suivi permettant au pharmacien clinicien de participer à la pharmacovigilance du service.

Prescription informatisée

L'introduction d'une prescription informatisée comparée à une prescription manuelle diminue de façon significative les erreurs médicamenteuses. La prescription de médicaments est rédigée après examen du malade hospitalisé, sur une ordonnance et doit faire référence à de nombreux paramètres :

- le nom, la qualité et le cas échéant, la qualification du prescripteur, son identifiant lorsqu'il existe, nom, adresse de l'établissement et coordonnées téléphoniques et électroniques auxquelles il peut être contacté, sa signature, la date à laquelle l'ordonnance a été rédigée ;
- la dénomination du médicament ou du produit prescrit, ou le principe actif du médicament désigné par sa dénomination commune, la posologie, et le mode d'administration ;
- la durée de traitement ;
- les nom et prénom, le sexe, l'âge du malade, sa taille et son poids.

L'informatisation pourrait donc être utile dans ces secteurs de réanimation à forte pression médicamenteuse, car elle représente un gage d'amélioration de la qualité de la prescription, comme souligné dans l'arrêté du 6 avril 2011 [42].

L'introduction d'une prescription informatisée comparée à une prescription manuelle diminue de façon significative les erreurs médicamenteuses, passant de 6,7 % avant informatisation à 4,8 % après [43]. Une étude récente avec évaluation de 2 510 prescriptions dans un service de réanimation démontre également l'intérêt de la prescription médicamenteuse sur support informatique avec une incidence statistiquement plus faible d'erreurs de prescription (3,4 % *vs* 27 % par rapport au support manuscrit) et une diminution des effets adverses médicamenteux (12 *vs* 47) [30].

Enfin, l'utilisation du code-barres du patient, retrouvé sur le bracelet d'identification, pourrait être à l'avenir un gage de sécurité de la prescription et de la dispensation des médicaments permettant une diminution significative des erreurs médicamenteuses [44].

Simulation

Dans le cadre de la formation initiale et continue, la simulation a été très largement développée au cours des dernières années permettant d'acquérir par exemple l'acquisition des gestes de premier secours ou de gestes techniques [45]. La simulation en santé correspond « à l'utilisation d'un matériel (comme un mannequin ou un simulateur procédural) pour reproduire des situations ou des environnements de soins,

pour enseigner des procédures diagnostiques et thérapeutiques et permettre de répéter des processus, des situations cliniques ou des prises de décision par un professionnel de santé ou une équipe de professionnels » [46]. Outre son utilisation dans la formation, la simulation peut donc aussi être utilisée dans la gestion des risques en permettant de reconstituer des événements indésirables, de les comprendre lors de débriefings et de mettre en œuvre des actions d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. Plusieurs établissements ont ainsi développé des programmes ludiques d'amélioration de pratiques et de la sécurité de soins intitulés « chambre des erreurs » [47].

Conclusion

La pathologie iatrogène, de par sa fréquence et de par ses conséquences potentiellement graves, est un véritable enjeu de santé publique pour l'ensemble des professionnels de santé. L'apparition ou non d'effets adverses dus aux différentes mesures thérapeutiques est un bon marqueur de la qualité des soins au sein d'un service ou au niveau d'un établissement. Compte tenu de la fréquence de ces événements indésirables, il est logique de porter ses efforts sur leur identification et d'essayer de les prévenir en développant une démarche qualité afin d'offrir aux patients des soins appropriés.

Dans les services de réanimation, où la charge thérapeutique est maximale, compte tenu des moyens humains et des moyens techniques mis à leur disposition, il apparaît logique que chaque unité développe une politique de recueil de données des effets indésirables et de prévention. Il semble en effet important, à l'heure où les médecins sont directement impliqués dans les dépenses de santé, d'envisager des actions de prévention et d'en évaluer les résultats. En effet, 30 à 80 % des accidents thérapeutiques seraient évitables, surtout les plus graves. Les ressources étant limitées et insuffisantes pour financer tous les traitements médicamenteux ou toutes les techniques dont l'efficacité est certaine, il en résulte qu'il est souhaitable d'instaurer des mesures préventives pour diminuer les dépenses dues aux manifestations cliniques ou paracliniques survenant après la prise d'un ou plusieurs médicaments ou après la réalisation d'un acte technique thérapeutique (hémodialyse, ventilation artificielle, etc.). L'impact économique que représente la pathologie iatrogène repose sur des études coût-bénéfice et coût-efficacité, ainsi que son éventuelle prévention dont l'objectif est d'inciter les modifications nécessaires de comportement du prescripteur.

Références

[1] Décret no 2006–909 du 21 juillet 2006 relatif à l'accréditation de la qualité de la pratique professionnelle des médecins et des équipes médicales exerçant en établissements de santé.

[2] Haut Comité de la Santé Publique. *Réflexions sur la lutte contre la iatrogénie.* 1998. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hc000931.pdf Accessed 31/12/2014.

[3] AFSSAPS. *Glossaire des vigilances.* 2011. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/669b2151e254e27ff9b48ba1cdabf78f.pdf Accessed 32/12/2012.

[4] Bates D.W., Boyle D.L., Vander Vliet M.B., et al. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med.* 1995;10:199–205.

[5] Décret n° 95-278 du 13 Mars 1995 relatif à la définition d'un effet indésirable. Journal Officiel 14 Mars 1995.

[6] DREES. Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé. Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004.2010 : http://www.drees.sante.gouv.fr/les-evenements-indesirables-graves-associesaux-soins-observes-dans-les-etablissements-de-sante,7390.html. Accessed 31/12/2014.

[7] Loi santé du 9 aout 2004. http://legifrance.gouv.fr/eli/loi/2004/8/9/SANX0300055L/jo/texte. Accessed 31/12/2014.

[8] HAS — Manuel de certification des établissements de santé V2010 édition janvier 2014. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1732464/fr/manuel-de-certification-des-etablissements-de-sante-v2010-edition-janvier-2014. Accessed 31/12/2014.

[9] Arimone Y., Bidault I., Dutertre J.P., et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Therapie.* 2011;66:517–525.

[10] Auzépy P., Durocher A., Gay R. Accidents médicamenteux graves chez l'adulte : incidence actuelle dans le recrutement des unités de réanimation. *Presse Med.* 1979;8:1315–1318.

[11] Giraud T., Dhainaut J.F., Vaxelaire J.F., et al. Iatrogenic complications in adult intensive care units : a propective two-center study. *Crit Care Med.* 1993;21:40–51.

[12] Kopp B.J., Erstad B.L., Allen M.E., et al. Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit : direct observation approach for detection. *Crit Care Med.* 2006;34:415–425.

[13] Aljadhey H., Mahmoud M.A., Mayet A., et al. Incidence of adverse drug events in an academic hospital: a prospective cohort study. *Int J Qual Health Care.* 2013;25:648–655.
[14] Garrouste Orgeas M., Timsit J.F., Soufir L., et al. Impact of adverse events on outcomes in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2008;36:2041–2047.
[15] Garrouste Orgeas M., Timsit J.F., Vesin A., et al. Selected medical errors in the intensive care unit : results of the IATROREF study : parts I and II. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:134–142.
[16] Cullen D.J., Sweitzer B.J., Bates D.W., et al. Preventable adverse drug events : a comparative study of Intensive care unitand general care units. *Crit Care Med.* 1997;25:1289–1297.
[17] Kane-Gill S.L., Devlin J.W. Adverse drug event reporting in Intensive Care Units : a survey of current practices. *Ann Pharmacother.* 2006;40:1267–1273.
[18] Classen D.C., Pestornik S.L., Evans R.S., et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs and attribuable mortality. *JAMA.* 1997;277:301–306.
[19] Johnson J.A., Bootman J.L. Drug-related morbidity and mortality : a cost of illness model. *Arch Intern Med.* 1995;155:1949–1956.
[20] Gandhi T.K., Weingart S.N., Borus J., et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med.* 2003;348:1556 48.
[21] Winterstein A.G., Sauer B.C., Hepler C.D., et al. Preventable drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother.* 2002;36:1238–1248.
[22] Kaushal R., Bates D.W., Franz C., et al. Costs adverse events in intensive care units. *Crit Care Mes.* 2007;35:2479–2483.
[23] Bates D.W., Cullen D.J., Laird N., et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events : implications for prevention. *JAMA.* 1995;247:29–34.
[24] Evans R.S., Pestotnik S.L., Classen D.C., et al. Preventing adverse drug events in hospitalized patients. *Ann Pharmacother.* 1994;28:523–527.
[25] Budnitz D.S., Lovegrove M.C., Shehab N., et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med.* 2011;365:2002–2012.
[26] Hock R., Anderson R.J. Prevention of drug-induced nephrotoxicity in the intensive care unit. *J Crit Care.* 1995;10:33–43.
[27] Bertrand D., Labarere J., François P. Efficacité d'un programme d'amélioration des prescriptions médicamenteuses et des comptes rendus d'hospitalisation dans un hôpital universitaire. *Sante Publique.* 1999;11:453–463.
[28] Bates D.W., Gawande A.A. Improving safety with information technology. *N Engl J Med.* 2003;348:2526–2534.
[29] Koppel R., Metlay J.P., Cohen A., et al. Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. *JAMA.* 2005;293:1197–1203.
[30] Colpaert K., Claus B., Somers A., et al. Impact of computerized physician order entry on medication prescription errors in the intensive care unit : a controlled cross-sectional trial. *Crit Care.* 2006;10:R21–R30.
[31] HAS. Outils de sécurisation et d'autoévaluation de l'administration des médicaments. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_946211/fr/outils-de-securisation-et-d-autoevaluation-de-l-administration-des-medicaments Accessed 31/12/2014.
[32] Décret n°2013-870 du 27/09/2013 modifiant le décret n°2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations, article L.162-22-7code de la sécurité sociale. http://ansm.sante.fr/Dossiers/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/(offset)/0Accessed 31/12/2014
[33] Henri A., Leboucher G. Mise en place et bilan du système plein-vide à l'hôpital de la Croix-Rousse des Hospices civils de Lyon. *Techniques hospitalières.* 2010;719:35–41.
[34] HAS. Revue de mortalité et de morbidité. Guide méthodologique http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-08/guide_rmm_juin_09.pdf. Accessed 31/12/2014.
[35] Mission nationale d'expertise et d'audit hospitaliers. Améliorer la sécurité des organisations de soins: exploiter les retours d'expériences. Paris: MEAH; 2008. http://www.anap.fr/uploads/tx_sabasedocu/SECURITE_RADIO.pdf Accessed 31/12/2014.
[36] François P., Sellier E., Imburchia F., et al. Le comité de retour d'expérience (CREX): une méthode pour l'amélioration de la sécurité des soins. *Rev Epi Santé Pub.* 2013;61:155–161.
[37] Décret 12.11.2010 — Arrêté 06.04.2011 relatifs à la lutte contre les EI associés aux soins et aux médicaments.
[38] Queneau P., Bannwarth B., Carpentier F., et al. Effets indésirables médicamenteux observés dans les services d'accueil et d'urgences français (étude prospective de l'APNET et propositions pour des mesures préventives). *Bull Acad Natl Med.* 2003;187:647–670.

[39] Leape L.L., Cullen D.J., Dempsey Clapp M., et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA.* 1999;282:267–270.
[40] Kane S.L., Weber R.J., Dasta J.F. The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes. *Intensive Care Med.* 2003;29:691–698.
[41] Horn E., Jacobi J. The critical care clinical pharmacist: evolution of an essential team member. *Crit Care Med.* 2006;34:S46–S51.
[42] Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.
[43] Shulman R., Singer M., Goldstone J., et al. Medication errors: a prospective cohort study of hand-written and computerised physician order entry in the intensive care unit. *Crit Care.* 2005;9:R516–R521.
[44] Bonkowski J., Carnes C., Melucci J., et al. Effect of barcode-assisted medication administration on emergency department medication errors. In: *Acad Emerg Med.* 2013:801–806.
[45] Levraut J., Fournier J.P. Jamais la première fois sur le patient ! *Ann Fr Med Urg.* 2012;2:361–363.
[46] Granry J.C., Moll M.C. *Rapport de mission. État de l'art (national et international) en matière de pratiques de simulation dans le domaine de la santé. Dans le cadre du développement professionnel continu (DPC) et de la prévention des risques associés aux soins.* Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/simulation_en_sante_-_rapport.pdf Accessed 31/12/2014.
[47] Denry P. La « chambre des erreurs » : un outil ludique d'amélioration des pratiques, de la qualité et de la sécurité des soins. *Initiatives et Développement de Pratiques Collaboratives.* 2014 n°80.

CHAPITRE 380

Gestion des risques nucléaires, radiologiques, biologiques, chimiques et explosifs (NRBC-E)

Anticipation d'une pandémie due à un micro-organisme émergent ou réémergent et hautement transmissible

L. Nace; E. Clément; C. Rabaud

L'organisation française en situation d'exception [1]

Les risques nucléaire, radiologique, biologique chimique et explosif (NRBCE) regroupent cinq problématiques qui peuvent, individuellement ou combinées entre elles, désorganiser gravement les structures hospitalières du fait de l'afflux massif de victimes aux portes de l'hôpital mais aussi par le risque de transfert de contamination aux locaux et aux personnels.

L'organisation territoriale se décline à différents niveaux : départemental, régional, zonal et national. Dès qu'une situation de crise ou une catastrophe dépasse, par son ampleur ou sa nature le niveau départemental (notamment si elle relève des risques NRBC-E), l'échelon zonal devient l'échelon de référence. Dans chaque zone de défense, des établissements ont été désignés comme référents vis-à-vis des risques NRBC-E (fig. 380.1) [2]. Chaque établissement de référence doit disposer de moyens spécifiques (services spécialisés, chambres à pression négative avec SAS, laboratoire de confinement…) et possède un matériel de protection ou de lutte contre les risques NRBC-E ainsi que du personnel hospitalier formé.

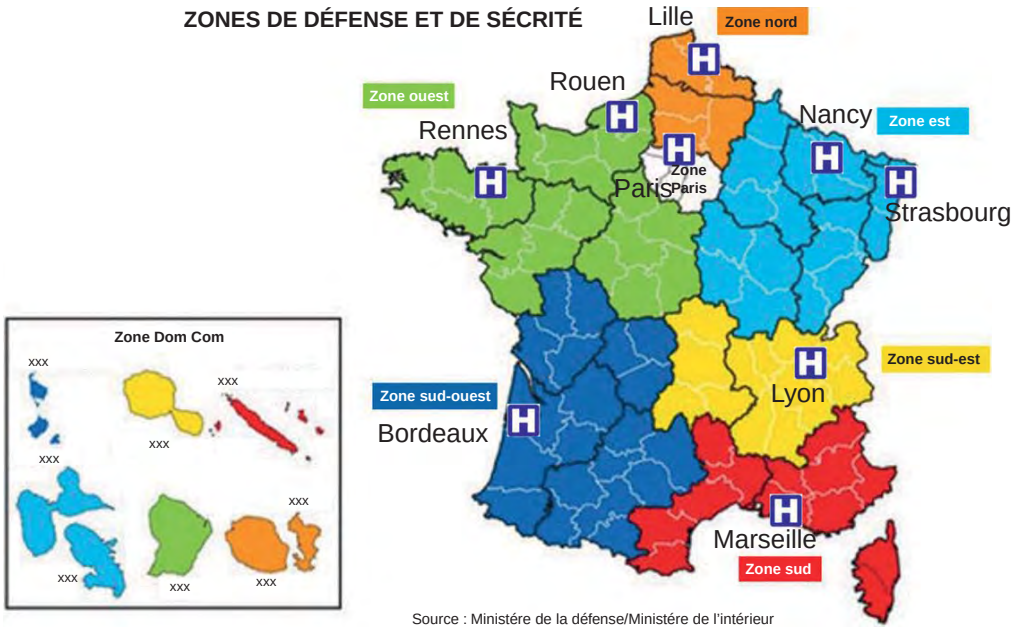


FIG. 380.1 **Les zones de défense en France métropolitaine et les CHU de référence.**

La gestion des risques NRBC-E a par ailleurs nécessité une révision des plans blancs hospitaliers, qui doivent désormais posséder des annexes spécifiques NRBC-E et par extension une annexe pandémie grippale.

Au niveau institutionnel, la réponse à une menace ou à un éventuel emploi de matières NRBC-E à des fins criminelles s'est traduite par l'élaboration de plans nationaux spécialisés.

Le plan Vigipirate est un plan gouvernemental qui relève du Premier ministre et associe tous les ministères. C'est un dispositif permanent de vigilance, de prévention et de protection, qui s'applique en France et à l'étranger. Revu en 2014, il comporte 2 niveaux : vigilance et alerte attentat.

Depuis 2010, le plan gouvernemental pirate-NRBC remplace les anciens plans Piratox, Biotox et Piratome.

En cas de survenue d'un attentat, la priorité est de porter secours aux victimes et d'assurer le traitement des conséquences de l'attentat. Le rôle et les principes de coordination des intervenants (SAMU, sapeurs-pompiers, forces de sécurité…), sont décrits dans trois circulaires :

- la circulaire n° 700/SGDN/PSE/PPS du 7 novembre 2008, relative à la doctrine nationale d'emploi des moyens de secours et de soins face à une action terroriste mettant en œuvre des matières chimiques ;
- la circulaire n° 750/SGDSN/PSE/PPS du 18 février 2011 relative à la découverte de plis, colis, contenants et substances suspectés de renfermer des agents radiologiques, biologiques ou chimiques dangereux ;
- la circulaire n° 800/SGDSN/PSE/PPS du 18 février 2011, relative à la doctrine nationale d'emploi des moyens de secours et de soins face à une action terroriste mettant en œuvre des matières radioactives.

Risque chimique

Le risque chimique peut procéder d'accidents d'origine industrielle, du transport de matières dangereuses ou d'une action terroriste ou malveillante. Ce risque est de probabilité faible, mais il est attaché à un impact psychologique et médiatique important : grand nombre de victimes, risque d'intoxication des services de secours, procédures de prise en charge complexes…

L'organisation de la prise en charge de victimes chimiques est décrite dans la circulaire n° 700 [3].

Les différents toxiques [4, 5]

Il faut distinguer les agents chimiques de guerre et les toxiques chimiques industriels.

Les agents chimiques de guerre sont classés en trois catégories :

- les agents *létaux* : neurotoxiques organophosphorés (tabun, sarin, soman, VX…), vésicants (ypérite, lewisite, oxime de phosgène), suffocants (phosgène, chlore, ammoniac…), toxiques cellulaires (cyanés) ;
- les agents *incapacitants* : actifs sur le système nerveux central, ils regroupent des stimulants dont le principal est le LSD25 et des dépresseurs comme le benzilate de quinuclidinyle (BZ) ;

- les agents *neutralisants* : affectant les performances physiques, ils sont de deux types : les lacrymogènes et les sternutatoires (ou *vomiting agents*).

Les toxiques chimiques industriels regroupent de nombreux produits : suffocants, toxiques cellulaires, acides pouvant provoquer de graves brûlures et d'autres molécules, comme l'hydrogène sulfuré, associant le risque d'explosion au risque d'intoxication.

Actions

Selon leurs propriétés physico-chimiques et les conditions d'utilisation, notamment la température, les toxiques chimiques peuvent se présenter sous différents états physiques : solide, liquide, vapeur, gaz ou aérosol [4].

Suivant leur état physique, les toxiques pénètrent dans l'organisme par voie respiratoire, muqueuse, cutanée ou digestive.

La dose absorbée dépend de nombreux facteurs : temps d'exposition, voie de pénétration dans l'organisme, paramètres environnementaux (température, vent, humidité).

Les signes d'intoxication sont fonction du produit concerné et de sa concentration lors de l'exposition. Les signes cliniques sont extrêmement variés : irritation oculaire ou cutanée, détresse respiratoire, arrêt cardiocirculatoire, syndrome muscarinique ou nicotinique.

Principes de prise en charge [3–5]

Ils reposent sur l'association d'une décontamination des victimes, d'un traitement symptomatique et antidotique et des mesures de protection des personnels.

La décontamination est essentielle pour les toxiques présentant un risque de transfert de contamination important (vésicants, neurotoxiques organophosphorés notamment). Un déshabillage précoce et protocolé de la victime assure près de 80 % de la décontamination.

La décontamination des victimes débute à la phase préhospitalière. Le grand nombre de victimes valides se dirigeant d'elles-mêmes vers les structures hospitalières impose une décontamination « de masse » au sein des établissements de santé devant disposer de chaînes de décontamination fixes ou mobiles. Les procédures de décontamination se déroulent en trois phases : déshabillage, douche à l'eau savonneuse rinçage. L'utilisation de poudres adsorbantes (terre de foulon, talc voire farine) est possible dès la prise en charge à la phase préhospitalière.

Tant que le toxique n'est pas identifié, la prise en charge médicale repose uniquement sur les traitements symptomatiques. Lorsque le toxique est identifié, soit par des techniques analytiques physico-chimiques, soit par l'observation de manifestations cliniques, le traitement étiologique repose sur l'administration précoce d'antidotes.

La réanimation respiratoire est le traitement de l'hypoxie due à la plupart des intoxications par les toxiques de guerre ou par les toxiques chimiques industriels. Elle comporte libération des voies aériennes supérieures, oxygénothérapie et si nécessaire ventilation contrôlée.

Le traitement symptomatique est à adapter aux différents toxiques : une induction anesthésique puis intubation sera nécessaire en présence d'un bronchospasme majeur associé à un état de mal convulsif secondaire aux neurotoxiques organophosphorés, l'oxygénothérapie sera impérative dans les intoxications cyanées.

Des antidotes peuvent compléter le traitement symptomatique pour certains toxiques : atropine et sulfate de pralidoxime (Contrathion®) pour les neurotoxiques organophosphorés, hydroxocobalamine (Cyanokit®) pour les dérivés cyanés ou succicaptal pour la lewisite [6].

La protection des personnels est réalisée par des tenues de protection chimiques de type combinaison filtrante ou tenue légère de décontamination (TLD), associée à des surbottes, gants en butyle, masque facial et cartouche filtrante à large spectre dont tous les SAMU et de nombreux services d'urgences ont été dotés.

Risque radiologique et nucléaire

Les différentes atteintes

L'accident d'exposition à des rayonnements ionisants comporte deux tableaux : accident d'irradiation (localisée ou globale) et contamination interne (par ingestion ou inhalation) ou externe (voie cutanée). Il est capital de distinguer ces deux types d'atteintes, car des protections des personnels seront indispensables en cas de contamination externe, alors que le traitement d'un irradié ne nécessite aucune précaution spécifique [7].

Principes de prise en charge [7, 8]

Contamination

Les principes de prise en charge sont semblables à ceux du risque chimique, et associent décontamination, traitement antidotique et protection des personnels soignants.

La décontamination consiste en un déshabillage après brumisation permettant la fixation des poussières, puis lavage à l'eau savonneuse. Elle se termine par une détection de contrôle.

Le traitement d'une contamination doit être le plus précoce possible et est souvent réalisé sur des éléments de simple présomption : lavage et parage des plaies et blessures cutanées, diminution de l'absorption intestinale et chélation. L'utilisation de l'acide diéthylène-triamine-pentaacétique (DTPA) est quasi systématique, associée à l'iodure de potassium (contamination à l'iode 131), au bleu de Prusse (contamination au césium 137) [9–11].

Dans tous les cas, le traitement d'une urgence médico-chirurgicale prime sur la décontamination radiologique.

La tenue de protection des personnels SMUR en préhospitalier est la même que celle préconisée pour le risque chimique. Pour les personnels soignants devant accueillir un radiocontaminé à l'hôpital, la tenue peut être plus légère de type tenue TYVEC, gants de soins, surchaussures, masque de filtration faciale.

Irradiation

L'irradiation globale est responsable d'une atteinte cutanée, hématologique, digestive et neurologique (tableau 380.1). Plus la dose reçue est élevée, plus le délai de survenue est court, le risque vital étant engagé à partir de 3 Gy.

Tableau 380.1

Effets cliniques d'une irradiation.

Dose en grays (Gy)	Signes cliniques
> 15	Troubles de conscience, coma, décès
10 à 15	Détresse respiratoire
5 à 10	Syndrome digestif, atteinte hématopoïétique
1 à 5	Atteinte hématologique

Le traitement de l'irradiation localisée est celui d'un brûlé (traitement local, analgésie, prévention anti-infectieuse). Le traitement des irradiations globales tient compte de la catégorisation des victimes basée sur des critères cliniques (neurologiques et digestifs notamment) et biologiques (vitesse de diminution des lymphocytes sanguins proportionnelle à la dose reçue). L'administration de G-CSF et d'érythropoïétine constitue l'essentiel du traitement. La greffe de cellules souches hématopoïétiques est rare, particulièrement en contexte de catastrophe avec de nombreuses victimes [11].

Risque biologique (tableau 380.2)

Tableau 380.2

Caractéristiques des principaux agents biologiques.

Agent pathogène	Dose infectante aérosol	Incubation	Létalité	Contagiosité interhumaine
B. anthracis	2 500-50 000 spores (DL 50)	1-5 j, max. 60 j	+++	–
Y. pestis	100-500 organismes	1-6 j	+++	+++ Peste pulmonaire
F. tularensis	10-50 organismes	1-14 j	+	–
Variole	10-100 particules	7-17 j	++	+++
FHV	1-10 particules	2-21 j	++	++
Toxine botulique	0,01 $\mu g.kg^{-1}$ DL type A aérosol 1 $\mu g.kg^{-1}$ DL orale	12 h-4 j aérosol 2 h-8 j v. orale	+++	–

Le risque biologique peut survenir de façon naturelle (épidémies), ou intentionnelle (risque terroriste) ou accidentelle (accident de laboratoire).

Le bioterrorisme se définit comme l'utilisation d'agents biologiques à des fins terroristes. Cette définition comprend l'usage des micro-organismes eux-mêmes ou des substances naturelles produites par ces organismes (toxines, par exemple).

Les différents agents du risque biologique peuvent être : des bactéries (anthrax, peste, tularémie…) des virus (variole, grippe, Ebola, SRAS…) des toxines (Botulisme…) des parasites ou des champignons [12].

Ces agents sont classés en fonction de leur pouvoir de dissémination, l'existence d'un traitement ou d'une prophylaxie et le niveau de protection requis.

La prise en charge repose sur un interrogatoire et un examen clinique à la recherche de l'identification de l'agent concerné. Les patients sont décontaminés (*anthrax*) et/ou confinés selon les règles en vigueur (annexes du plan blanc). Le personnel est équipé d'EPI adaptés au risque biologique et à l'agent en cause. au sein des hôpitaux référents sont désignés pour leur expertise en maladies infectieuses et tropicales. Les mesures visent à isoler et traiter les malades, surveiller les cas contacts afin de limiter la diffusion d'une épidémie.

Les principaux agents [13]

Les principaux agents biologiques utilisables dans un contexte terroriste ont été classés en catégories reposant en particulier sur la probabilité d'utilisation et sur les conséquences (morbidité, mortalité, effet de panique). Dans les agents de catégories A, on retient en particulier *Bacillus anthracis, Yersinia pestis*, le virus de la variole, la toxine *de Clostridium botulinum*… La plupart des agents du bioterrorisme peuvent être dispersés sous forme d'aérosols de particules de 1 à 5 µm qui sont susceptibles de rester en suspension dans l'air plusieurs heures et, en cas d'inhalation, de parvenir jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Les autres voies de contamination possibles sont digestive (ingestion d'eau ou d'aliments) et percutanée.

Le charbon (*anthrax*)

Le charbon (ou *anthrax* en anglais) est dû à *Bacillus anthracis*, bacille à Gram positif, formant des spores très résistantes dans le milieu extérieur (sol, persistance possible pendant des dizaines d'années). L'inhalation de spores conduit à leur « transformation », dans le tractus respiratoire de la victime, en formes végétatives, qui expriment alors leur pouvoir pathogène (charbon d'inhalation). La maladie n'est pas contagieuse : les personnes qui sont exposées aux spores aérosolisées (armes bioterroristes) peuvent développer la maladie, mais lorsque la personne est malade, elle est infectée par des formes végétatives qui ne se transmettent pas par voie respiratoire. L'incubation est d'un à cinq jours, mais elle peut aller jusqu'à soixante jours, les spores restant à l'état quiescent dans les ganglions médiastinaux. Les symptômes de la phase initiale associent une fièvre avec ou sans frissons, des sueurs souvent abondantes, une fatigue, des céphalées avec myalgies, une dyspnée, une toux non productive, une sensation d'oppression thoracique, de pleurodynies. Des manifestations digestives sont fréquentes (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), un état confusionnel peut s'observer. L'évolution se fait vers un tableau de détresse respiratoire avec

dyspnée, cyanose, stridor. L'examen pulmonaire retrouve des râles humides, crépitants et souvent des signes d'épanchement pleural. Les anomalies biologiques sont dominées par une hyperleucocytose à polynucléaires, une hypertransaminasémie (ASAT > ALAT), une hypoxémie avec acidose métabolique. La radiographie thoracique est toujours anormale, montrant classiquement un élargissement du médiastin associé à un syndrome de condensation parenchymateuse et/ou à un épanchement pleural liquidien dont la ponction révèle la nature hémorragique. Sans traitement, la mort survient dans plus de 95 % des cas en moins de 24 heures à compter des premiers symptômes respiratoires. Une antibiothérapie précoce, adaptée, permet de réduire de façon significative la mortalité. Concernant le diagnostic, il repose sur la mise en évidence de la bactérie à l'examen direct après coloration de Gram et/ou après culture sur hémocultures ou liquide pleural. Lors du charbon d'inhalation, l'examen des crachats est négatif. L'écouvillonnage nasal n'a qu'un intérêt épidémiologique et ne doit être utilisé ni pour diagnostiquer un charbon, ni pour déterminer le risque d'exposition d'un individu ou l'indication d'une prophylaxie ou de son arrêt [14].

La peste

La peste est due à *Yersinia pestis*, bacille à Gram négatif. La contamination par un aérosol de *Y. pestis* est responsable d'une atteinte pulmonaire dite primitive, et contagieuse. Dans ce contexte, on n'observe pas de lésions buboniques. L'incubation va d'un à six jours – le plus souvent deux à quatre jours. Les premiers symptômes sont une fièvre, un syndrome algique avec dyspnée, douleurs thoraciques, toux, expectoration muqueuse, purulente ou sanglante en sirop de framboise. Des signes digestifs peuvent s'y associer (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées). Le tableau est ensuite celui d'une pneumonie grave. Les aspects radiologiques sont variables avec lésions alvéolo-interstitielles uni- ou bilatérales, diffuses ou avec foyers de condensation. En l'absence de traitement, l'évolution est rapidement mortelle en deux à six jours. Concernant le diagnostic, il repose sur la mise en évidence de la bactérie dans les hémocultures et/ou les expectorations [15].

La variole

La variole est due à un *Orthopoxvirus* de la famille des *Poxviridae*. Il s'agit d'une maladie contagieuse. Elle se transmet essentiellement par voie aérienne directe à partir de gouttelettes émises depuis les lésions rhino-pharyngées de personnes infectées. La contamination est également possible à partir des lésions cutanées, par contact direct, ou plus rarement indirectement, par des objets contaminés. La contagiosité débute après l'apparition de la fièvre, elle est maximale pendant les sept à dix jours suivant le début de l'éruption. L'incubation est de douze à quatorze jours en moyenne (extrêmes de 7 à 17 jours). L'invasion dure deux à trois jours avec fièvre élevée, céphalées, rachialgies, prostration. L'éruption débute au visage, aux membres supérieurs puis au tronc, et évolue de façon centrifuge, se généralisant en 24 à 36 heures Elle touche la paume des mains et la plante des pieds. Elle évolue d'un seul tenant. Dans une région anatomique toutes les lésions sont au même stade. Les lésions évoluent en quatre phases : macules, papules, vésicules (perles [billes] dures, enchâssées dans le derme), pustules. Les croûtes commencent à se former au 8^{e} ou 9^{e} jour de l'éruption, et la décrustation complète s'observe vingt et un jours après le début des symptômes. La létalité est de 1,5 % chez le sujet vacciné depuis plus de dix ans mais augmente à 10 % chez le vacciné depuis plus de vingt ans. Concernant le diagnostic, il repose sur l'isolement du virus, depuis le sang (la virémie précède les symptômes) et/ou les lésions cutanées. L'examen des prélèvements en microscopie électronique, la mise en culture cellulaire et la PCR sont les techniques d'identification [16].

Le botulisme

Le botulisme, toxi-infection due à *Clostridium botulinum*, bacille à Gram positif anaérobie strict tellurique. La contamination se fait par ingestion de la toxine (qui pourrait être ajoutée à l'eau d'adduction, mais qui est sensible à la chloration). Les symptômes sont dus à une neurotoxine protéique thermolabile, sécrétée pendant la croissance bactérienne et transformée *in vivo* en toxine active par une action enzymatique. La toxine botulique est la substance biologique la plus toxique connue. L'incubation varie entre 5 heures et cinq jours. L'invasion est faite de signes digestifs dans 90 % des cas (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée). À la phase d'état, les manifestations paralytiques caractéristiques sont bilatérales et symétriques, et associées à des troubles sécrétoires (syndrome sec) :

- signes oculaires :
  – presbytie aiguë par paralysie de l'accommodation,
  – mydriase, diplopie,
  – tarissement des sécrétions lacrymales ;
- signes oropharyngés :
  – dysphonie,

– sécheresse buccale et dysphagie par tarissement des sécrétions salivaires,
– atonie œsophagienne responsable de fausses routes, de pneumopathies de déglutition, d'infections endobuccales ;

- signes digestifs : constipation.

Asthénie, faiblesse musculaire, sécheresse des téguments, paralysie périphérique, atteintes respiratoires paralytiques caractérisent les formes sévères de la maladie [13].

Prise en charge

Lors de l'évocation d'une pathologie résultant du bioterrorisme, des règles de biosécurité strictes doivent être appliquées, les agents pathogènes en cause étant de classe 3 ou 4 et constituant donc un risque pour le personnel soignant ou des laboratoires, et l'environnement. Le conditionnement et le transport des prélèvements doivent répondre aux normes établies pour les matières infectieuses.

La simple suspicion de l'une des maladies préalablement citées (mais aussi la tularémie et les fièvres hémorragiques virales [FHV dont la maladie à virus Ebola]), ainsi que tout syndrome infectieux ou toxique aigu et grave, de symptomatologie inhabituelle, d'étiologie ou d'origine difficilement explicable, survenant isolément ou de façon groupée, doit faire l'objet d'un signalement immédiat à l'autorité sanitaire ARS.

L'investigation épidémiologique aura alors pour objet de confirmer le diagnostic, d'identifier d'autres cas, d'apporter des arguments en faveur de la nature provoquée et intentionnelle de la maladie, de définir la zone d'exposition et la population exposée.

Compte tenu de la contagiosité potentielle de ces pathologies, des procédures d'« isolement » doivent être envisagées :

- lors de la prise en charge d'un sujet exposé à un aérosol potentiellement contaminant, le personnel assurant le déshabillage et la décontamination (douche et un shampoing utilisant un savon ordinaire + utilisation d'eau de Javel diluée à 0,5 % ou de Dakin à laisser agir au moins 5 min avant rinçage) est vêtu d'une tenue de protection, porte des gants et un masque de protection respiratoire ;
- lors de la prise en charge d'un malade atteint d'une infection contagieuse déclarée : isolement géographique (chambre seule – à pression négative – avec SAS) et technique (précautions complémentaires contact, air et/ou gouttelette) en cas de variole, de peste pulmonaire et de fièvres hémorragiques virales.

La prophylaxie postexposition doit être envisagée rapidement après exposition avérée mais également potentielle, avant identification de l'agent pathogène. Elle concerne en particulier les agents bactériens et fait alors essentiellement appel aux fluoroquinolones et aux cyclines. Après identification de l'agent pathogène, elle est adaptée selon le micro-organisme en cause, sa sensibilité aux antibiotiques, le terrain. La vaccination antivariolique, effectuée dans les quatre jours suivant une exposition au virus, a une efficacité protectrice.

Traitement : la majorité des bactéries redoutées dans le cadre du bioterrorisme sont sensibles aux fluoroquinolones. Ces molécules doivent être envisagées en première intention avant identification de l'agent pathogène.

Pandémie grippale [17, 18]

Les virus de la grippe évoluent constamment. Les virus de type A, consécutivement à des phénomènes de cassure au niveau de leur génome, subissent des mutations majeures, responsables de l'émergence de nouveau virus plus ou moins en capacité de se transmettre d'un individu à l'autre dans une population non encore protégée sur le plan immunologique (population dite naïve face à cette émergence). Le risque pandémique va être lié à cette capacité de transmission interhumaine (importante pour H1N1 et H3N2, virus actuellement impliqués dans la grippe saisonnière, mais considérée comme nulle pour H5N1) et la gravité de cette pandémie sera liée à la pathogénicité du virus (considérée comme « modérée » pour H1N1 et H3N2 mais majeure pour H5N1 avec une létalité de plus de 50 %).

Tous les scénarios sont envisageables. Ainsi on redoute toujours qu'une mutation affecte le virus H5N1 aviaire, une mutation pourrait permettre au virus de s'adapter aux récepteurs humains, favorisant une transmission interhumaine. Cette adaptation pourrait se faire soit directement, par des mutations adaptées progressives, soit par recombinaison avec un virus grippal humain, chez le porc par exemple.

Face à un tel risque potentiel, se préparer apparaît comme une indiscutable nécessité.

Plan « pandémie grippale »

Le plan gouvernemental « pandémie grippale », basé sur les recommandations du plan OMS, s'appuie dans un premier temps sur les établissement de santé de référence (ESR), répartis dans les différentes zones de

défense, ESR représentés par un hôpital universitaire comportant un service de maladies infectieuses. En phase prépandémique, il importe de :

- préparer les plans, les consignes, les fiches nécessaires à clarifier les actions ;
- informer, former les divers niveaux du corps de santé ;
- sensibiliser les professionnels de santé mais aussi la population générale aux règles importantes d'hygiène (lavage des mains, port de masque en cas d'infection ou de suspicion d'infection à transmission aérienne : gestion de la toux, des éternuements, utilisation de mouchoirs en papier…) ;
- constituer des stocks de matériels de protection ou de médicaments :
  – appareil de protection respiratoire type FFP2 (protection des soignants prenant en charge des cas),
  – masques chirurgicaux pour les patients (évitant les projections de virus vers les autres),
  – antigrippaux : oseltamivir ;
- anticiper la mise à disposition de vaccins. Les vaccins ne pourront être développés puis produits industriellement que lorsque le virus responsable de la potentielle pandémie aura émergé et aura pu être étudié. Pour autant, et pour gagner du temps sur ces phases ultérieures – une préparation est possible en travaillant sur des vaccins *moke up* – dont l'efficacité et l'innocuité peuvent déjà être étudiées ;
- anticiper les lieux d'accueil de grippés dans et hors de structures hospitalières ;
- programmer une potentielle vaccination en grand nombre.

Période pandémique

En période pandémique, schématiquement, et d'autant plus que l 'épidémie n'aura pas débuté en France, la première phase consistera à retarder autant que possible l'implantation du phénomène sur le territoire national, en particulier en assurant un contrôle aux frontières, un repérage le plus précoce possible des patients suspects d'être infectés conduisant à une prise en charge précoce et spécifique permettant de les isoler du reste de la population. Tout sujet repéré suspect sur des critères cliniques et épidémiologiques sera transféré, après appel au 15, par le SAMU vers l'établissement de santé de référence zonal où il sera pris en charge par un personnel protégé ; il sera accueilli et isolé dans un service de maladies infectieuses. Les prélèvements nasopharyngés seront adressés en urgence au centre national de référence pour recherche de virus grippal émergent. Un traitement par oseltamivir pourra être débuté. Si le diagnostic est confirmé, l'information sera fournie aux autorités tutélaires, qui organiseront le déclenchement du plan.

La deuxième phase sera celle de pandémie. Très schématiquement, tout sujet suspect de grippe sera considéré comme un cas de grippe. Le plan sera activé autant que nécessaire, en matière de distribution des masques de protection, fermeture des écoles, restriction des transports, protection des personnels dans les entreprises et les diverses structures de l'État. Le maintien à domicile des cas sera favorisé, entouré de mesures d'accompagnement. Les antigrippaux seront distribués le plus rapidement possible, dès l'apparition des premiers symptômes, aux sujets malades. La possibilité de recourir à l'usage prophylactique des antigrippaux pour les sujets contacts sera décidée par les plus hautes autorités nationales. Les hôpitaux appliqueront leur déprogrammation, et l'accueil des patients grippés dans des structures prédéterminées, des circuits étant fléchés pour réduire au mieux les risques de croisement entre grippés et non grippés. Les médecins de ville assureront leurs activités en accord avec les structures municipales, les services d'urgences, les hôpitaux. L'ensemble du dispositif sera à l'évidence modulé en fonction de l'intensité du phénomène pandémique, région par région. L'activation peut être mineure et donc très partielle, ou maximale et de toute façon évolutive. Des réserves médicales sont éventuellement mobilisables (médecins retraités, étudiants en médecine ou en soins infirmiers, médecins fonctionnaires, affectés selon leurs compétences). Les médias devront, en accord avec les tutelles, fournir des messages informatifs réguliers pour la population.

La vaccination

Dès que le candidat vaccin sera disponible, devront être organisées des séances de vaccinations, surtout pour réduire le deuxième pic d'incidence qui caractérise habituellement les pandémies grippales.

Ce type de plan qui se doit d'être réfléchi, adapté, modulé, se doit aussi d'évoluer vers la mise en place d'un plan global visant à préparer notre société à la prise en charge des phénomènes transmissibles épidémiques quelle qu'en soit la nature.

Risque explosif

Les retours d'expérience montrent que les risques NRBC sont fréquemment associés au risque explosif. Après une explosion, les blessés présentent des lésions liées à l'effet thermique, à la fragmentation. L'onde

de choc est responsable d'un syndrome de blast qui peut entraîner des lésions tympaniques, pulmonaires et de tous les organes creux.

Conclusion

La prise en compte des risques NRBC-E a modifié considérablement l'organisation institutionnelle et des établissements de santé. L'implication des acteurs de terrain est indispensable. Formation, connaissances des procédures opérationnelles, exercices permettront une appropriation des plans nationaux et zonaux afin d'assurer une prise en charge optimale des victimes ainsi que la protection des personnels soignants et des établissements hospitaliers.

Références

[1] Circulaire DHOS/HFD n° 2002/284 du 3 mai 2002 relative à l'organisation du système hospitalier en cas d'afflux de victimes.
[2] Arrêté du 30 décembre 2005 relatif à la liste des Etablissements de Santé de Référence.
[3] Circulaire n° 700/SGDN/PSE/PPS du 7 novembre 2008 relative à la doctrine nationale d'emploi des moyens de secours et de soins face à une action terroriste mettant en œuvre des matières chimiques.
[4] Bertrand C., Ammirati C., Renaudeau C. Risques chimiques, Accidents, attentats. *Collection Médecine des risques.* Paris: Elsevier; 2006.
[5] Blanchet J.M., Noto R., Pailler F.M., et al. *Les agressions chimiques.* Paris: France-Sélection; 1997.
[6] Lawrence D., Kirk M. Chemical Terrorism Attacks : Update on Antidotes. *Emerg Med Clin North Am.* 2007;25:567–595.
[7] Circulaire n° 800/SGDSN/PSE/PPS du 18 février 2011 relative à la doctrine nationale d'emploi des moyens de secours et de soins face à une action terroriste mettant en œuvre des matières radioactives.
[8] Circulaire DHOS/HFD/DGSNR n° 2002/277 du 2 mai 2002 relative à l'organisation des soins médicaux en cas d'accident nucléaire ou radiologique.
[9] Laroche P., de Carbonnières H. Terrorisme radiologique. *Collection Médecine des risques.* Paris: Elsevier; 2004.
[10] Guide national Intervention médicale en cas d'évènement nucléaire ou radiologique : www.asn.fr.
[11] Laroche P., de Carbonnières H., Castagnet X. Risque radiologique : prise en charge médicale des victimes d'accidents radiologiques. *EMC (Paris, Elsevier Masson), Médecine d'urgence.* 2007 25-030-H-60.
[12] Plan national de prévention et de lutte « Maladie à Virus Ebola » du 12 novembre 2014.
[13] Bossi P., Guihot A., Bricaire F. Infections émergentes ou ré-émergentes utilisables pour le bioterrorisme. *Presse Med.* 2005;34:149–155.
[14] Inglesby T., O'Toole T., Henderson D., et al. Anthrax as a biologic weapon, 2002: uptated recommendations for management. *Jama.* 2002;287:2236–2252.
[15] Bossi P., Bricaire F. La peste, acte possible de bioterrorisme. *Presse Med.* 2003;32:804–807.
[16] Henderson D., Inglesby T., Bartlett J., et al. Smallpox as a biologic weapon. Consensus statement. *Jama.* 1999;281:2127–2137.
[17] Rajagopal S., Treanor J. Pandemic (avian) influenza. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:159–170.
[18] Plan national de prévention et de lutte « Pandémie grippale » du 30 novembre, 2011.

CHAPITRE 381

Qualité de survie

D. Hurel

Introduction

Après avoir été longtemps mesurés en termes de mortalité, à court et à moyen terme, au sein des unités ou en cours d'hospitalisation, les résultats de la réanimation se sont enrichis d'une autre dimension ajoutant du sens aux moyens déployés pour prolonger la vie ; aux résultats bruts de *quantité* de survies est venue s'ajouter la dimension *qualitative*. Cette évaluation a naturellement trouvé sa place dans l'analyse de l'activité des médecins réanimateurs du fait de l'évolution du recrutement des services de réanimation, prenant en charge des patients de plus en plus âgés, aux nombreuses comorbidités, atteints de pathologies si lourdes qu'elles n'auraient pu être soignées sans l'arsenal thérapeutique actuellement proposé. De fait, malgré l'évolution des techniques et des traitements proposés plus lourds, plus invasifs, il n'y a toujours pas de diminution notable de la mortalité en réanimation (entre 20 et 30 %) ; des pathologies mortelles sont devenues accessibles à la puissance thérapeutique, sans pour autant guérir leur part chronique, parfois (voire souvent) avec une accentuation du handicap préalable. Si la question de la mise en route de ces moyens thérapeutiques lourds ne se pose pas pour les patients en bonne santé, présentant une pathologie aiguë censée guérir sans séquelle, fût-ce au prix d'un traitement très agressif, il n'en va pas de même lorsqu'il s'agit de prolonger une vie encombrée d'une pathologie chronique qui, elle, ne guérira pas – et même s'accentuera – et pour laquelle l'impact du passage « obligé » en réanimation sur la vie quotidienne ultérieure est difficilement prévisible. C'est dire l'importance de la mesure de la qualité de vie. Cette donnée contribue à définir les meilleures stratégies lorsque plusieurs solutions thérapeutiques (différentes mais équivalentes) sont proposables ; elle devient nécessaire si l'on veut, en toute connaissance de cause et de conséquences, prendre des décisions d'abstention ou de limitation des soins ou au contraire décider d'entreprendre ou de poursuivre des traitements agressifs dans des situations où des séquelles lourdes sont prévisibles.

Définition de la qualité de vie

Il n'y a pas de définition universelle et univoque de la qualité de vie. Certains la définissent comme une vision globale et personnelle des fonctions physiologiques et psychologiques de l'individu, de ses capacités à participer à la vie sociale, d'autres comme un sentiment de bien-être résultant des satisfactions et désagréments des événements importants de la vie. De manière concise et complète, l'OMS définit la qualité de vie comme étant « non seulement l'absence d'infirmité ou de maladie mais également un sentiment de bien-être physique, psychologique et social ».

C'est donc un concept multidimensionnel comprenant des facteurs objectifs comme les capacités fonctionnelles ou la douleur, que l'on a appris à mesurer et convertir en scores, et des données plus subjectives comme le ressenti, le degré de satisfaction à l'égard d'un état de santé, dont la conversion quantitative est plus complexe.

Parmi les multiples dimensions ou domaines de la qualité de vie on mesure habituellement les performances physiques (mobilité, autonomie), les capacités cognitives (mémoire, adaptabilité), les fonctions émotionnelles (dépression, anxiété), les fonctions sociales (soutien et contact sociaux, vie privée), les performances sociales (reprise du travail, vie au foyer, etc.) et le cas échéant les symptômes plus spécifiques d'une maladie (capacités respiratoires, nausées, douleur, fatigue, etc.).

Chacune de ces dimensions a un poids variable et particulier à chaque individu, dépendant des conditions environnementales, socio-économiques et culturelles [1] ce qui revient à dire que chacun a son propre point de vue sur ce que doit être la qualité de vie et que seul l'individu lui-même est en mesure de mesurer

sa propre qualité de vie [2]. De plus, il n'y a pas de lien direct entre l'état de santé et son acceptabilité : par exemple, certains patients insuffisants respiratoires sévères peuvent avoir une estimation satisfaisante de leur qualité de vie malgré un handicap important ; d'autres patients présentant un déficit neurologique minime jugeront leur qualité de vie inacceptable. Enfin, l'âge de survenue du handicap, l'existence de pathologies antérieures, les conditions socio-économiques et toutes sortes d'autres facteurs sont autant d'éléments conditionnant son acceptabilité [3].

Échelles de mesure

L'ensemble de ces constatations rend compte de la difficulté à disposer d'une échelle de mesure de la qualité de vie qui serait à la fois simple, unique et universelle. La diversité des expériences médicales vécues, notamment en réanimation, ne peut être condensée en une échelle unique.

De nombreux outils ont été développés : ils n'explorent pas tous les mêmes domaines et ne sont donc pas tous destinés aux mêmes populations. Pour obtenir des résultats exploitables en clinique, il est important d'utiliser le bon outil, adapté à la population étudiée [4, 5].

Échelles de qualité de vie liée à l'état de santé

Parmi les diverses échelles de qualité de vie liée à l'état de santé (*health related quality of life*) proposées on distingue :

Les outils généraux

Ils comprennent :

- les échelles génériques ou profils sanitaires (*health profile*) : ce sont des échelles factuelles explorant les capacités à effectuer les tâches de la vie quotidienne. Pour être complètes elles doivent comporter un grand nombre de dimensions ce qui les rend parfois difficiles à utiliser. Elles sont limitées dans l'exploration des situations extrêmes (*floor and ceiling effect*). Certaines ont été correctement validées et testées dans des populations saines et chez des sujets malades. C'est le cas du *sickness impact profile* (SIP) [6], du *Nottingham health profile* (NHP) [7], *du short form 36* (SF36) [8] ou de l'EuroQol (EQ5D) [9]. Initialement utilisées dans les pays anglo-saxons puis maintenant internationalement, elles permettent des comparaisons entre deux populations de patients, deux essais thérapeutiques ou entre population malade et population saine [3, 10]. L'éventail très large des domaines explorés les rend théoriquement applicables à tous types de populations ; en contrepartie, elles manquent de précision pour chaque item et peuvent donc ignorer des données dans des pathologies présentant des problèmes spécifiques ;
- les instruments permettant la mesure d'utilité (mesure de *quality adjusted life years* – QALY) : ils ajustent la durée de la survie à sa qualité. Les scores obtenus sont agrégés en un score unique allant de 0 (la mort) à 100 (parfaite santé). Ces scores reflètent à la fois l'état de santé et sa « valeur » en tenant compte des préférences du patient. Ils permettent d'intégrer la notion de qualité à la survie facilitant l'analyse économique et la comparaison de stratégies thérapeutiques en rapport coût/bénéfice [11].

Les outils spécifiques

Ils peuvent être spécifiques :

- d'une pathologie (échelles spécifiques). Ils s'adressent à des populations de malades présentant des pathologies particulières et mesurent les bénéfices d'une nouvelle stratégie thérapeutique. Utilisés au cours d'essais thérapeutiques, ils permettent de définir les préférences des patients pour des traitements équivalents par ailleurs. Ils ne sont pas applicables à toutes les populations ;
- d'une fonction (échelles fonctionnelles). Ils explorent plus spécifiquement un handicap et permettent d'en surveiller l'évolution.

Les échelles de qualité de vie ressentie

Elles explorent moins la capacité à effectuer une activité donnée qu'un domaine plus subjectif, mais non moins essentiel, qu'est le degré de satisfaction vis-à-vis de sa propre condition de vie. Elles abordent des concepts plus abstraits et subjectifs comme le goût de vivre, le sentiment de participer à la vie sociale, le sens de la vie, etc. Ces outils s'appuient habituellement sur des échelles analogiques allant de 0 (qualité nulle) à 100 (qualité maximale) sur lesquelles le patient doit se situer pour chaque item. *The perceived quality of life* [12] ou *UNISCALE* [13] sont des échelles de ce type, déjà utilisées en réanimation.

Bien qu'il n'y ait pas de *gold standard* pour la définition de la qualité de vie, toutes ces échelles doivent rendre compte d'un certain nombre de critères de qualité [4, 14–16] :

- validité (*validity*) : c'est la capacité du questionnaire à mesurer ce qu'il est censé mesurer : elle est elle-même divisée en plusieurs parties. La validité de contenu (*content validity*) est appréciée par un groupe d'experts qui juge de la pertinence des différentes dimensions choisies et des critères employés. La validité des critères apprécie la justesse d'évaluation de chaque critère par rapport à la mesure du même critère par une autre méthode déjà validée. La validité de construction (*construct validity*) s'assure que les réponses obtenues sont compatibles avec les hypothèses préformulées ou préconçues sur des données théoriques ou cliniques. Il faut également s'assurer que le questionnaire est compréhensible et les réponses aisément exprimables (*face validity*). De même on doit comparer les résultats obtenus avec ceux d'autres outils déjà validés, administrés simultanément (*concurrent validity*) ;
- reproductibilité (*reliability*) : appliqué à plusieurs reprises à une même population le questionnaire doit aboutir aux mêmes résultats. La reproductibilité interne (*internal consistency*) est testée par la concordance entre items équivalents au sein du questionnaire ;
- sensibilité (*responsiveness*) : ce critère est important surtout lorsqu'il est prévu d'administrer le questionnaire à plusieurs reprises à une même population pour déceler des variations au cours du temps ;
- simplicité : des outils très complets et très sophistiqués peuvent s'avérer totalement inutilisables en pratique clinique. Les instruments destinés à être utilisés doivent être facilement compréhensibles, brefs, simples à administrer et à interpréter [16–18]. L'élaboration de tels questionnaires ne s'improvise pas ; elle requiert des compétences spécifiques, du temps et représente un coût important. Lorsqu'on entreprend une étude sur la qualité de vie, il est essentiel de s'assurer que les échelles choisies répondent bien à tous ces critères [18, 19]. Enfin tous ces questionnaires ont été élaborés, testés et validés dans une langue et un contexte culturel qui leur sont propres : ils ne peuvent être appliqués dans des conditions différentes sans qu'on y apporte les modifications nécessaires. La traduction d'un questionnaire nécessite à son tour un travail pluridisciplinaire et rigoureux [20, 21]. Il n'existe pas d'échelle spécifiquement destinée à la réanimation. Néanmoins, certains outils génériques ont été amplement utilisés dans cette discipline, dans des contextes variés : c'est le cas notamment du SF 36 et de l'EuroQOL, actuellement les plus fréquemment appliqués dans le domaine de la réanimation [3]. L'intérêt d'utiliser une échelle déjà largement employée réside dans les possibilités de comparaison des résultats, par groupes de pathologies, de patients ou de stratégies thérapeutiques différentes. Plusieurs échelles administrées simultanément permettent d'explorer un plus grand nombre d'items et éventuellement de mettre en évidence des disparités entre l'importance d'un handicap et son impact sur la qualité de vie ressentie [22]. Le choix de ces échelles va dépendre des objectifs que l'on se fixe : pour une étude globale, toutes pathologies confondues, il paraît souhaitable d'associer une échelle générique à une échelle de qualité de vie ressentie ; pour une étude ciblée sur un sous-groupe de patients présentant une pathologie précise (insuffisance respiratoire, polytraumatisme, tentative de suicide, insuffisance rénale aiguë, transplantation, etc.), il semble logique d'y adjoindre une échelle ou des items spécifiques [23].

Principaux résultats en réanimation

Les résultats globaux, toutes populations et pathologies confondues, sont assez homogènes : la qualité de vie après un séjour en réanimation est dans la majorité de cas acceptable mais demeure moins bonne que la qualité de vie préalable (lorsque cette donnée est recueillie) ou celle de la population générale [3, 24–27]. À noter toutefois, que la comparaison à la population générale n'a de sens que pour les patients indemnes de toute pathologie antérieure (polytraumatisme, par exemple), ce qui n'est pas le cas pour la majorité des patients admis en réanimation, qui se distinguent par un état de santé antérieur moins bon que la population générale [3, 27]. Cette altération de la qualité de vie est surtout observée dans les premiers mois suivant la sortie de réanimation ; elle s'améliore ensuite lentement. En effet, les mesures ponctuelles proches de la sortie de réanimation ont des scores de qualité de vie en général moins bons que les mesures à distance, établies au cours d'études longitudinales, prolongées sur plusieurs années. Ainsi, il faut du temps pour récupérer d'un séjour en réanimation [3]. Dans l'ensemble, les dimensions les plus altérées sont d'ordre physique : mobilité, douleur, autonomie ; les dimensions psychiques et l'état mental (réactions émotionnelles, humeur, fonction sociale, santé mentale…) souffrent également d'altérations, mais de moindre intensité, dépendant de toutes sortes de facteurs autres que la maladie elle-même : par exemple, les patients jeunes ou indemnes de toute pathologie antérieure accusent une plus grande altération de leur qualité de vie psychique et morale que les patients plus âgés ou déjà soumis à des pathologies chroniques. Par ailleurs, la fragilité du soutien familial (célibataires), l'impact de l'isolement social (perte de travail), les

traits de caractère (pessimisme) sont autant de facteurs indépendants de la maladie, influençant la qualité de vie après un séjour en réanimation [25].

Si ces données globales sont homogènes, les données plus spécifiques obtenues à partir de cohortes de patients regroupés par tranche d'âge, par type de pathologie, par durée de séjour ou par stratégies thérapeutiques permettent d'obtenir des résultats plus précis, plus variés et plus riches :

- l'âge est un facteur important à prendre en compte dans les variations des scores de qualité de vie : nos services de réanimation ont vu au cours du temps une nette et constante augmentation de l'âge moyen des patients admis, ce qui n'est pas sans poser question. En réalité, la qualité de vie des personnes âgées interrogées n'est pas aussi dégradée qu'on pourrait le craindre. Certes la mortalité à un an est élevée et les personnes interrogées représentent le groupe de patients sans doute le plus solide puisque survivant au moment de l'enquête : mis à part (ou grâce à) cette propriété, les patients interrogés ont des scores de qualité de vie mesurée peu différents des patients plus jeunes [28–30] ; comme on peut s'y attendre, les dimensions physiques sont plus altérées que chez les patients jeunes [31] mais les dimensions psychiques sont peu touchées et le ressenti vis-à-vis de la qualité de vie est bon. Il est probable que la qualité de vie antérieure avec ses comorbidités et ses handicaps préalables autorise plus de tolérance vis-à-vis de nouvelles contraintes physiques. Ainsi, l'âge ne peut constituer à lui seul un critère d'admission ou de non-admission en réanimation [32, 33] ;
- les comorbidités et la qualité de vie antérieure sont des éléments essentiels, bien plus influents que l'âge ou la gravité initiale, sur la qualité de vie au décours de la réanimation. Elles influencent non seulement la mortalité [34, 35] mais aussi la qualité de vie au décours du séjour [26, 36]. La qualité de vie antérieure est un élément important à prendre en compte lorsque des décisions d'admission en réanimation ou de choix thérapeutiques invasifs se posent. Cependant ce n'est pas une donnée dont on dispose facilement : les patients ne sont interrogés à ce sujet que lorsque la situation l'y autorise ; le recours à distance d'évaluations *a posteriori* pose problème quant à la validité des résultats obtenus, au même titre que l'évaluation par les proches : les patients ont dans l'ensemble tendance, par distorsion du souvenir, à surestimer leur qualité de vie antérieure (notamment pour les dimensions objectives) ; à l'inverse, les proches sous-estiment les dimensions subjectives de qualité de vie [3, 32, 37, 38] ;
- la pathologie en cause et les incidents intercurrents : ils ont bien sûr leur influence, mais pas de manière aussi déterminante que ce que l'on pourrait supposer ; ainsi, les patients d'hématologie lourde ayant eu un événement grave les conduisant en réanimation n'ont pas une qualité de vie différente (lorsqu'ils survivent) d'autres patients atteints de cancer mais n'ayant pas eu recours à la réanimation [39, 40] ; l'insuffisance rénale ayant nécessité des séances d'épuration n'entraîne pas de modification majeure de la qualité de vie, tant physique que psychique quand on compare les scores de ces patients survivants à ceux n'ayant pas eu cette défaillance viscérale [41–43] ; les patients survivant après un arrêt cardiaque ont dans l'ensemble, une qualité de vie acceptable, même s'il persiste des troubles cognitifs, notamment mnésiques ; l'hypothermie thérapeutique ne change rien aux scores [44–48] ; les polytraumatisés constituent un groupe particulier, plus jeune bien souvent et sans comorbidité, victimes de séquelles physiques parfois lourdes ; chez ces patients, l'absence de comorbidité antérieure autorise la comparaison sans biais avec la population générale : il est clair que les scores obtenus sont moins bons que ceux de la population générale ; l'amélioration des scores va prendre du temps et dépendra de toutes sortes de facteurs comme les particularités du caractère (battant, optimiste…), du sexe (les hommes accusent plus le coup), de l'entourage affectif, des possibilités de retour au travail, etc. [25, 49–52] ; l'usage de l'ECMO (*extracorporeal membran oxygenation*) ou de l'ECLA *(extracorporeal lung assist*), techniques très invasives et source de complications potentiellement sévères, peut donner l'image d'une réanimation obstinée si ce n'est déraisonnable ; en réalité, les patients ressuscités par ces lourdes techniques ont une qualité de vie tout à fait convenable, comparable à celle des patients victimes de syndrome de détresse respiratoire aiguë guéris sans ECMO [53] et parfois meilleure que celle des patients sous d'autres substituts artificiels [54] ; à titre anecdotique, la mise en décubitus ventral ne change rien à l'affaire. Le sepsis, d'une manière générale, n'entraîne pas de conséquence particulière sur la qualité de survie [55]. Les patients pris en charge en réanimation pour décompensation d'une insuffisance respiratoire chronique ont une qualité de vie estimée similaire à celle des patients présentant les mêmes caractéristiques pathologiques mais n'ayant pas eu recours à la réanimation [56] ce qui souligne l'importance de la maladie antérieure plus que la gravité initiale à l'admission en réanimation ;
- le déroulement du séjour en réanimation a également un retentissement sur le devenir en termes de qualité de vie, indépendamment de la pathologie qui l'y a conduit : plus que la durée de séjour (qui a peu d'influence), les thérapeutiques appliquées, notamment sédatives, ou le développement d'un épisode délirant ont un impact certain sur le devenir, en termes de qualité de vie ; par exemple, il est démontré que la survenue d'un *post-traumatic stress disorder* (PTSD) est plus fréquente chez les patients

ayant eu un épisode délirant surtout s'il a été prolongé et très actif [57–60] ; l'usage des benzodiazépines pour la sédation ne semble pas étranger à la survenue de ces épisodes délirants suivis de PTSD [61] ; de même, d'authentiques syndromes dépressifs se développent au décours du séjour en réanimation, plus en lien avec ce séjour qu'avec la pathologie causale [49, 62, 63]. Toutes ces données sont autant de pistes de réflexion sur la prise en charge des patients, tout au long du séjour en réanimation et au-delà, permettant d'ajuster nos pratiques et pouvant ainsi contribuer à améliorer leur qualité de vie future ;

- survivre à un épisode médical, chirurgical ou traumatique mettant en jeu le pronostic vital est une épreuve suffisamment lourde pour ne pas l'entacher de séquelles propres au séjour en réanimation. Pourtant, ces effets secondaires, d'ordres divers, existent [64] : les chercher, les reconnaître et en tirer les conséquences nécessaires à une prise en charge spécialisée participent à en estomper les répercussions ; par exemple, des études récentes (notamment au Royaume-Uni) montrent que l'élaboration d'un journal de bord, à la disposition des familles et des soignants tout au long du séjour en réanimation, permet au patient convalescent de prendre connaissance de manière plus factuelle qu'imaginaire de son parcours en réanimation : cela améliorerait son état psychique et réduirait l'incidence des PTSD [65, 66] ; dans le même ordre d'idée, la prise en charge précoce des difficultés motrices acquises en réanimation permet d'en réduire la durée et le degré d'impotence fonctionnelle ; l'accompagnement par des aides à la réhabilitation à domicile a été proposé : même si leur efficacité est variable et leur impact gommé par le temps, elles permettent tout de même une récupération plus rapide, ce qui n'est pas sans intérêt, notamment pour la reprise du travail [67–71]. Tout ceci souligne l'importance d'une prise en charge continue, allant de l'admission en réanimation jusqu'au retour à domicile avec les aides nécessaires, si l'on veut réduire l'impact du séjour en réanimation et en améliorer les conditions de survie ;
- la reprise du travail est également un important marqueur de la qualité de la récupération globale : s'il est clair et compréhensible que le pourcentage de patients ayant pu reprendre leur activité professionnelle va dépendre du délai choisi pour la réalisation de l'enquête (à 1 an d'un polytraumatisme, 57 % des patients ont repris une activité professionnelle, à 5 ans ils sont 78 % [49]), il apparaît également que ce pourcentage varie avec la pathologie en cause [25, 72], les conditions de travail préalables et le contexte socio-économique dans lequel l'étude est menée [73, 74]. Même si la principale motivation des thérapeutiques n'est pas de renvoyer les patients à leur travail, cela reste un objectif important, dans la mesure où l'intégration sociale contribue à la qualité de vie [75].

Recommandations pour la réalisation d'une étude de qualité de vie

L'organisation d'un suivi longitudinal en routine de la qualité de vie chez tous les patients de réanimation où les pathologies et les groupes de malades sont confondus n'apparaît ni faisable ni très pertinent. Cela revient à mélanger des données très différentes et non comparables dont on ne peut tirer que des informations d'ordre général. Il est plus utile de concentrer les enquêtes sur des pathologies ciblées, correctement définies et pour lesquelles on s'interroge sur le devenir à long terme des patients traités.

On ne peut pas recommander l'utilisation d'une échelle plutôt qu'une autre. Il apparaît cependant plus logique et plus exploitable d'utiliser des échelles déjà utilisées, dont on peut garantir la validité, la sensibilité, la reproductibilité et l'applicabilité. La création d'une nouvelle échelle ou la transformation d'une échelle correctement construite (validée et testée) en une version plus courte ne s'improvise pas. De même la transposition d'une échelle, validée dans sa langue et son milieu d'origine dans une autre langue et une autre culture, nécessite outre un processus complexe de traduction-retraduction, une nouvelle évaluation dans la population choisie avant d'être considérée comme valide [15].

Le choix de l'échelle va être guidé par l'objectif de la mesure [76]. Pour le suivi à long terme d'un groupe de patients dont le devenir n'est pas connu, une échelle générique est préférable. Elle fournira des informations assez larges mais peu précises sur la plupart des dimensions de la qualité de vie. Pour des enquêtes destinées à des populations bien définies dont on veut mesurer le handicap après traitement, les échelles spécifiques ou fonctionnelles trouvent tout leur intérêt, permettant de saisir par des items très spécifiques des variations petites, mais d'importance primordiale qui, dans une échelle générique, seraient passées inaperçues. À l'inverse, l'utilisation d'une échelle générique dans des enquêtes très ciblées permet aussi de souligner des dysfonctions qui n'auraient pas été saisies par une échelle spécifique. L'utilisation conjointe d'une échelle de qualité de vie ressentie apporte des informations complémentaires sur le degré de satisfaction, qui ne sont pas appréhendées par les autres outils. Ainsi l'association de plusieurs échelles s'avère souvent nécessaire. Enfin, pour une enquête concernant une population ciblée de patients déjà testée, il est préférable d'employer la même échelle, sans quoi les résultats d'une étude à l'autre ne sont pas comparables. La sensibilité des résultats recueillis va dépendre de la pertinence du choix des échelles.

Cependant, on ne peut multiplier à l'infini le nombre de questionnaires, sous peine de lassitude des enquêtés et d'une perte d'information. Il faut trouver le meilleur compromis entre le souhait d'explorer un nombre élevé de dimensions et le risque d'un taux de réponse trop faible pour que l'échantillon étudié reste représentatif. Différentes méthodes d'administration des questionnaires ont été testées : interview directe, envoi du questionnaire au domicile des patients avec ou sans appel téléphonique de l'intéressé. Chaque méthode a ses avantages et ses inconvénients et va conditionner le taux de réponse. La méthode faisant appel à un interviewer est la plus rentable en termes de taux de réponse, réduit les erreurs et permet de ne perdre aucune donnée sur chaque item. Cependant, elle est coûteuse et chronophage. Les questionnaires remplis par le patient lui-même réduisent les coûts mais excluent les patients ne pouvant ni lire ni écrire (pour des raisons culturelles ou de santé), augmentent le risque d'erreur et diminuent le taux de réponse. L'information du patient au préalable, puis par appel téléphonique à son domicile pour l'informer et lui expliquer les raisons de l'enquête, semble être la méthode la plus performante en rapport coût/efficacité.

Le délai choisi pour réaliser l'enquête est un des facteurs de variation des scores au sein d'un groupe homogène de malades ; comme on l'a vu, il faut du temps pour récupérer d'un séjour en réanimation. Un délai trop court risque d'imputer à la maladie des séquelles qui à distance disparaîtront ; des délais trop longs, pour des pathologies dont le pronostic est rapidement fatal, font perdre des informations et surestimer le bénéfice. D'une manière générale, compte tenu de la variation des résultats avec le temps, il est préférable d'entreprendre des enquêtes longitudinales.

L'analyse par domaine est évidemment indispensable, si l'on veut en tirer des informations sur les prises en charge à distance. Il est cependant utile de pouvoir disposer d'une échelle capable de donner un score agrégé, tant pour ce qui concerne la qualité de vie liée à l'état de santé que la qualité de vie ressentie. Ceci donne une image plus lisible de la disparité des résultats entre individus. Quant à la mesure d'utilité, elle impose le recours à des instruments capables de donner des scores agrégés, qui apprécient « l'utilité » comprise entre 0 (la mort) et 1 (la parfaite santé). Ceci permet d'inclure les morts dans les résultats en vue d'une analyse coût/utilité.

Un score n'acquiert de réelle signification que lorsque l'on connaît les scores de la population générale (dont on a vu les limites) ou mieux encore, lorsque l'on dispose de scores préalables, permettant ainsi d'utiliser la variation des résultats plus que le résultat brut. Ceci dit, l'obtention de scores correspondant à l'état antérieur des patients pose un certain nombre de problèmes en réanimation ; toutes les méthodes testées ont leurs limites (distorsion du souvenir des patients interrogés au sortir de leur séjour en réanimation, mésestimation des dimensions psychiques et du ressenti par les proches) : la qualité de vie devrait être plus systématiquement évaluée chez les patients atteints d'une pathologie chronique dont l'évolution rend probable un séjour en réanimation. Cette mesure de référence, qui pourrait être à la charge des médecins habituellement en charge du patient, donnerait alors tout son sens aux scores obtenus.

Conclusion

Nous disposons maintenant d'une quantité considérable de travaux sur le devenir des patients à distance d'un séjour en réanimation : les résultats, en termes de mortalité, se sont au fil des ans enrichis d'informations concernant la qualité de survie et ses difficultés ; ces résultats donnent du sens aux efforts déployés lors de la prise en charge des patients en réanimation, aussi lourde soit-elle ; ils donnent aussi toutes sortes d'indications permettant non seulement d'améliorer la prise en charge en cours du séjour mais aussi d'anticiper sur les moyens à mettre en œuvre pour aider à une meilleure récupération après cette période aiguë difficile.

Références

[1] Carr A.J., Higginson I.J. Are quality of life measures patient centred? *BMJ.* 2001;322(7298):1357–1360. doi:10.1136/bmj.322.7298.1357.

[2] Addington-Hall J., Kalra L. Who should measure quality of life? *BMJ.* 2001;322(7299):1417–1420.

[3] Oeyen S.G., Vandijck D.M., Benoit D.D., et al. Quality of life after intensive care : A systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2010;38(12):2386–2400.

[4] Fitzpatrick R., Fletcher A., Gore S., et al. Quality of life measures in health care. I : Applications and issues in assessment. *BMJ.* 1992;305(6861):1074–1077. doi:10.1136/bmj.305.6861.1074.

[5] Neugebauer E., Bouillon B., Bullinger M., et al. Quality of life after multiple trauma – summary and recommendations of the consensus conference. *Restor Neurol Neurosci.* 2002;20(3):161–167.

[6] Bergner M., Bobbit R., Carter W., et al. The Sickness Impact Profile : Development and final revision of the health status measure. *Med Care.* 1981;19(8):787–805.

[7] Hunt S.M., Mc Kenna S.P., Mc Ewen J., et al. The Nottingham Health Profile : subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med.* 1981;15(3):221–229. doi:10.1016/0271-7123(81)90005-5.
[8] Ridley S.A., Chrispin P.S., Scotton Rogers J., et al. Changes in quality of life after internsive care : comparison with normal data. *Anaesthesia.* 1997;52(3):195–202. doi:10.1111/j.1365-2044.1997.073-az0068.x.
[9] Oppe M., Devlin N., van Hout Krabbe P.F.M., et al. A program of methodological research to arrive at the New International EQ-5D-5 L valuation protocol. *Value Health.* 2014;17(4):445–453.
[10] Brooks R., Kerridge R., Hillman K., et al. Quality of life outcomes after intensive care. *Intensive Care Med.* 1997;23(5):581–586. doi:10.1007/s001340050376.
[11] Spiegehalter D.J., Gore S.M., Fitepatrick R., et al. Quality of life measures in health care. III : Resource allocation. *BMJ.* 1992;305(6863):1205–1209.
[12] Patrick D.L., Danis M., Southerland L., et al. Quality of life following intensive care. *J Gen Intern Med.* 1988;3(3):218–223.
[13] Spitzer W.O., Dobson A.J., Hall J., et al. Measuring the quality of life of cancer patients : a concise QL-index for use by physicians. *J Chronic Dis.* 1981;34(12):585–597.
[14] Chrispin P.S., Scotton H., Rogers J., et al. Short Form 36 in the intensive care unit : assessment of acceptability, reliability and validity of the questionnaire. *Anaesthesia.* 1997;52(1):15–23.
[15] Guyatt G.H., Feeny D.H., Patrick D.L. Measuring Health-Related Quality of Life. *Ann Intern Med.* 1993;118(8):622–629.
[16] Heyland D.K., Guyatt G.H., Cook D., et al. Frequency and methodological rigor of quality-of-life assessments in the critical care literature. *Crit Care Med.* 1998;26(3):591–598.
[17] Fletcher A., Gore S., Jones D., et al. Quality of life measures in health acre. II : design, analysis and interpretation. *BMJ.* 1992;305(6862):1145–1148.
[18] Guyatt G.H., Naylord C.D., Juniper E., et al. Users' guide to the medical literature : XII. How to use articles about health-related quality of life. *JAMA.* 1997;277(15):1232–1237.
[19] Gill T.M., Feinstein A.R. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *JAMA.* 1994;272(8):619–626.
[20] Mathias S.D., Fifer S.K., Patrick D.L. Rapid translation of quality of life measures for international clinical trials : avoiding errors in the minimalist approach. *Qual Life Res.* 1994;3(6):403–412.
[21] Guillemin F., Bombardier C., Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures : literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(12):1417–1432.
[22] Guyatt G.H., Veldhuyzen Van Zanten S.J., Feeny D.H., et al. Measuring quality of life in clinical trials : a taxonomy and review. *CMAJ.* 1989;140(12):1441–1448.
[23] Mc Hugh L.G., Milberg J.A., Whitcomb M.E., et al. Recovery of function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care.* 1994;150(1):90–94.
[24] Dowdy D.W., Eid M.P., Sedrakyan A., et al. Quality of life in adult survivors of critical illness : a systematic review of the literature. *Intensive Care Med.* 2005;31(5):611–620.
[25] Myhren H., Ekeberg Ø., Stokland O. Health-related quality of life and return to work after critical illness in general intensive care unit patients : a 1-year follow-up study. *Crit Care Med.* 2010;38(7):1554–1561.
[26] Orwelius L., Nordlund A., Nordlund P., et al. Pre-existing disease : the most important factor for health related quality of life long-term after critical illness : a prospective, longitudinal, multicentre trial. *Crit Care.* 2010;14(2):R67.
[27] Orwelius L., Fredrikson M., Kristenson M., et al. Health-related quality of life scores after intensive care are almost equal to those of the normal population : a multicenter observational study. *Crit Care.* 2013;17(5):R236.
[28] Vest M.T., Murphy T.E., Araujo K.L., et al. Disability in activities of daily living, depression, and quality of life among older medical ICU survivors : a prospective cohort study. *Health Qual Life Outcomes.* 2011;9(9):2–10.
[29] Garrouste-Orgeas M., Timsit J.F., Montuclard L., et al. Decision-making process, outcome, and 1-year quality of life of octogenarians referred for intensive care unit admission. *Intensive Care Med.* 2006;32:1045–1051.
[30] Tabah A., Philippart F., Timsit J.F., et al. Quality of life in patients aged 80 or over after ICU discharge. *Crit Care.* 2010;14(1):R2.
[31] Jokinen J., Hippeläinen M.J., Hänninen T., et al. Prospective assessment of quality of life of octogenarians after cardiac surgery : factors predicting long-term outcome. *Interact CardioVasc Thoracic Surg.* 2008;7(5):813–818.
[32] Hofhuis J.G.M., van Stel H.F., Schrijvers A.J.P., et al. Changes of health-related quality of life in critically ill octogenarians : a follow-up study. *CHEST.* 2011;140(6):1473–1483.

[33] Rockwood K., Noseworthy T.W., Gibney N.R., et al. One-year outcome of elderly and young patients admitted to intensive care units. *Crit Care Med.* 1993;21:687–691.
[34] Hennessy D., Juzwishin K., Yergens D., et al. Outcomes of elderly survivors of intensive care : a review of the literature. *CHEST.* 2005;127(5):1764–1774.
[35] Kaarlola A., Tallgren M., Pettilä V. Long-term survival, quality of life, and quality-adjusted life-years among critically ill elderly patients. *Crit Care Med.* 2006;34(8):2120–2126.
[36] Roch A., Wiramus S., Pauly V., et al. Long-term outcome in medical patients aged 80 or over following admission to an intensive care unit. *Crit Care.* 2011;15(1):R36.
[37] Dinglas V.D., Gifford J.M., Husain N., et al. Quality of Life Before Intensive Care Using EQ-5D : Patient versus Proxy Responses. *Crit Care Med.* 2013;41(1):9–14. doi:10.1097/CCM.0b013e318265f340.
[38] Hofhuis J.G., Hautvast J.L., Schrijvers A.J., et al. Quality of life on admission to the intensive care : can we query the relatives? *Intensive Care Med.* 2003;29(6):974–979.
[39] Azoulay E., Mokart D., Pène F., et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies : prospective multicenter data from France and Belgium-A groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol.* 2013;31(22):2810–2818. doi:10.1200/JCO.2012.47.2365.
[40] Oeyen S.G., Benoit D.D., Annemans L., et al. Long-term outcomes and quality of life in critically ill patients with hematological or solid malignancies : a single center study. *Intensive Care Med.* 2013;39(5):889–898.
[41] Hofhuis J.G., van Stel H.F., Schrijvers A.J., et al. The effect of acute kidney injury on long-term health-related quality of life : a prospective follow-up study. *Crit Care.* 2013;17(1):R17.
[42] Nisula S., Vaara S.T., Kaukonen K.M., et al. Six-month survival and quality of life of intensive care patients with acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17(5):R250.
[43] Delannoy B., Floccard B., Thiolliere F., et al. Six-month outcome in acute kidney injury requiring renal replacement therapy in the ICU : a multicentre prospective study. *Intensive Care Med.* 2009;35(11):1907–1915.
[44] Bro-Jeppesen J., Kjaergaard J., Horsted T.I., et al. The impact of therapeutic hypothermia on neurological function and quality of life after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2009;80(2):171–176.
[45] Elliott V.J., Rodgers D.L., Brett S.J. Systematic review of quality of life and other patient-centred outcomes after cardiac arrest survival. *Resuscitation.* 2011;82(3):247–256.
[46] Torgersen J., Strand K., Bjelland T.W., et al. Cognitive dysfunction and health-related quality of life after a cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54(6):721–728.
[47] Graf J., Mühlhoff C., Doig G.S., et al. Health care costs, long-term survival, and quality of life following intensive care unit admission after cardiac arrest. *Crit Care.* 2008;12(4):R92.
[48] Larsson M., Wallin E., Rubertsson S., et al. Health-related quality of life improves during the first six months after cardiac arrest and hypothermia treatment. *Resuscitation.* 2014;85(2):215–220.
[49] Ringdal M., Plos K., Örtenwall P., et al. Memories and health-related quality of life after intensive care : A follow-up study. *Crit Care Med.* 2010;38(1):38–44.
[50] Toien K., Bredal S., Skogstad L., et al. Health related quality of life in trauma patients. Data from a one-year follow up study compared with the general population. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011;19:22.
[51] Christensen MC, Banner C, Lefering R, Vallejo-Torres L, Morris S. Quality of life after severe trauma : results from the global trauma trial with recombinant factor VII. J Trauma 201, 70(6): 1524-31
[52] Hofhuis J.G., Spronk P. Health-related quality of life and influence of age after trauma : An overview. *J Trauma.* 2014;76(2):549–556.
[53] Luyt C.-E., Combes A., Becquemin M.-H., et al. Long-term outcomes of pandemic 2009 influenza A (H1N1)-associated severe ARDS. *CHEST.* 2012;142(3):583–592.
[54] Combes A., Leprince P., Luyt C.-E., et al. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2008;36(5):1404–1411.
[55] Nesseler N., Defontaine A., Launey Y., et al. Long-term mortality and quality of life after septic shock : A follow- up observational study. *Intensive Care Med.* 2013;39(5):881–888. doi:10.1007/s00134-013-2815-1.
[56] Berkius J., Engerstrom L., Orwelius L., et al. A prospective longitudinal multicentre study of health related quality of life in ICU survivors with COPD. *Crit Care.* 2013;17(5):R211.
[57] Davydow D.S., Gifford J.M., Desai S.V., et al. Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors : a systematic review. *Gen Hospital Psychiatry.* 2008;30(5):421–434.

[58] Van den Boogaard M., Schoonhoven L., Evers A.W.M., et al. Delirium in critically ill patients : Impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning. *Crit Care Med.* 2012;40(1):112–118.
[59] Abelha F.J., Luís C., Veiga D., et al. Outcome and quality of life in patients with postoperative delirium during an ICU stay following major surgery. *Crit Care.* 2013;17(5):R257.
[60] Girard T.D., Jackson J.C., Pandharipande P.P., et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med.* 2010;38(7):1513–1520.
[61] Strøm T., Stylsvig M., Toft P. Long-term psychological effects of a no-sedation protocol in critically ill patients. *Crit Care.* 2011;15(6):R293.
[62] Davydow D.S., Gifford J.M., Desai S.V., et al. Depression in general intensive care unit survivors : a systematic review. *Intensive Care Med.* 2009;35(5):796–809.
[63] Abraham C.M., Obremskey W.T., Song Y., et al. Hospital delirium and psychological distress at 1 year and health-related quality of life after moderate-to-severe traumatic injury without intracranial hemorrhage. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(12):2382–2389.
[64] Granja C.A., Dias A.C., Costa-Pereira A. Outcome of ICU survivors : a comprehensive review. The role of patient-reported outcome studies. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56(9):1092–1103.
[65] Jones C., Backman C., Capuzzo M., et al. Intensive care diaries reduce new onset post traumatic stress disorder following critical illness : a randomised, controlled trial. *Crit Care.* 2010;14(5):R168.
[66] Bäckman C.G., Orwelius L., Sjöberg F., et al. Long-term effect of the ICU-diary concept on quality of life after critical illness. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54(6):736–743.
[67] Batterham A.M., Bonner S., Wright J., et al. Effect of supervised aerobic exercise rehabilitation on physical fitness and quality-of-life in survivors of critical illness : an exploratory minimized controlled trial (PIX study). *Br J Anaesth.* 2014;113(1):130–137.
[68] Cuthbertson B.H., Rattray J., Campbell M.K., et al. The PRaCTICaL study of nurse led, intensive care follow-upprogrammes for improving long term outcomes from critical illness : a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ.* 2009;339:b3723–b3731. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b3723.
[69] Modrykamien A.M. The ICU, follow-up clinic : a new paradigm for intensivists. *Respir Care.* 2012;57(5):764–772.
[70] Elliott D., McKinley S., Alison J., et al. Health-related quality of life and physical recovery after a critical illness : a multi-centre randomised controlled trial of a home-based physical rehabilitation program. *Crit Care.* 2011;15(3):R142.
[71] Jones C., Skirrow P., Griffiths R.D., et al. Rehabilitation after critical illness : a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2003;31(10):2456–2461.
[72] Schelling G., Stoll C., Haller M., et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1998;26(4):651–659.
[73] Zhang K., Mao X., Fang Q., et al. Impaired long-term quality of life in survivors of severe sepsis. *Anaesthesist.* 2013;62(12):995–1002.
[74] Morsch C., Thomé F.S., Balbinotto A., et al. Health-related quality of life and dialysis dependence in critically ill patient survivors of acute kidney injury. *Ren Fail.* 2011;33(10):949–956.
[75] Orwelius L., Bäckman C., Fredrikson M., et al. Social integration : an important factor for health-related quality of life after critical illness. *Intensive Care Med.* 2011;37(5):831–838.
[76] Higginson I.J., Carr A.J. Using quality of life measures in the clinical setting. *BMJ.* 2001;322(7297):1297–1300.

CHAPITRE 382

Évaluation et prévention du stress post-traumatique des patients et des familles

N. Kentish-Barnes; M. Chaize; F. Pochard; É. Azoulay

Qu'est-ce que l'état de stress post-traumatique (ESPT) ?

L'hospitalisation d'un malade en réanimation est le signe de gravité potentielle ou réelle d'un processus pathologique aigu. Cette pathologie et la mise en œuvre de son traitement sont sources d'agressions physiques et psychologiques. Dans une situation traumatique (maladie et soins), les réactions psychologiques à un contexte de stress aigu ont été étudiées dans de nombreuses études. Les troubles psychiatriques et le vécu psychologique des malades de réanimation, mais aussi de leurs proches, font l'objet d'une attention accrue. Les facteurs de stress lors d'un séjour en réanimation sont nombreux et la prévalence de symptômes anxieux, dépressifs, délirants ou confusionnels est majeure [1–4]. Il est indispensable de s'interroger sur les conséquences de la maladie et des soins prodigués dans les services de réanimation en termes de qualité de vie, au-delà du simple devenir des malades en termes de mortalité. Depuis quelques années, des études ont évalué le devenir des patients « survivants » quelques mois après leur séjour, en termes d'émergence d'état de stress post-traumatiques (ESPT) et de symptômes anxio-dépressifs (SAD) ainsi que les impacts du séjour du patient sur l'état psychologique des proches.

L'ESPT désigne un type de trouble anxieux sévère qui se manifeste à la suite d'une expérience vécue comme traumatisante avec une confrontation à des idées de mort. L'ESPT est une réaction psychologique consécutive à une situation durant laquelle l'intégrité physique et/ou psychologique du patient et/ou de son entourage a été menacée et/ou effectivement atteinte (notamment accident grave, mort violente, viol, agression, maladie grave, guerre, attentat). Les capacités d'adaptation (comment faire face) du sujet sont débordées. La réaction immédiate a pu se traduire par une peur intense, par un sentiment d'impuissance ou par un sentiment d'horreur.

Dans le DSM-5 [5], l'ESPT appartient à la catégorie des troubles consécutifs aux traumatismes et au stress (*trauma and stress-related disorders*). L'individu souffrant d'ESPT évite systématiquement tout événement ou discussion menant à ses émotions. Malgré ces stratégies, l'événement revient sans cesse dans les pensées de l'individu en flash-back ou en cauchemar. L'ESPT peut entraîner une altération clinique dans des domaines importants de fonctionnement.

Le patient souffrant d'un ESPT se plaint d'un sentiment de désespoir ou d'horreur associés à un ensemble de symptômes persistants (tableau 382.1) :

Tableau 382.1

Symptômes de l'état de stress post-traumatique.

État de stress post-traumatique (DSM-5)
Critère A : la personne a été exposée à un ou plusieurs des événements suivants : mort ou menace de mort, blessure grave ou menace de blessure grave, délit sexuel ou menace de délit sexuel

Critère B : ré-expérience du traumatisme
Critère C : évitements persistants associés au traumatisme
Critère D : perturbations sur le plan des pensées et des émotions
Critère E : hyperactivation du système nerveux (irritabilité, réactions de sursaut exagéré, problème de sommeil…)

- intrusion : l'individu revit l'événement traumatisant. Il ne s'agit pas seulement de vagues réminiscences, mais d'incapacité à empêcher ces souvenirs de revenir le hanter (flash-back envahissants) ;
- évitement : l'individu tente d'éviter les situations et les facteurs déclencheurs qui pourraient lui rappeler l'événement traumatisant (conversations, lieux) ;
- émoussement des émotions qui peut aller jusqu'à une insensibilité émotive : perte d'intérêt dans les activités, repli sur soi, fuite de ses proches, difficultés de communication. Ces comportements d'évitement sont des réflexes qui sont indépendants de la volonté du patient ;
- altérations cognitives et émotionnelles : le patient est incapable de se souvenir d'un aspect important de l'événement ; il souffre de perceptions négatives de lui-même, des autres ou du monde ; il est incapable, de manière persistante, de ressentir des émotions positives (comme l'amour ou la joie) ;
- hyperstimulation : le patient souffre de plusieurs symptômes d'hypervigilance et a par conséquent de la difficulté à se concentrer et à mener à terme ses activités. Il peut avoir notamment de l'insomnie, de la nervosité, une tendance à s'effrayer facilement, une impression constante de danger ou de désastre imminent, une grande irritabilité ou même un comportement violent.

L'ESPT altère donc la qualité de vie des patients survivants de réanimation et de leurs proches et les impacts sont nombreux, notamment sur la vie familiale, sociale et professionnelle.

Comment mesure-t-on un état de stress post-traumatique ?

Dans les études portant sur les survivants de réanimation et leurs proches, en dehors des entretiens structurés auprès de spécialistes (psychiatres, psychologues), différents outils sont utilisés. Parmi ceux-ci, trois auto-questionnaires :

- l'échelle nommée *Impact of Event Scale* (IES) [6] et, plus récemment la version modifiée de cette échelle, l'*Impact of Event Scale-Revised* (IES-R) [7]. Elle se compose de 22 questions et se réfère aux sept derniers jours. Par exemple, « au cours de ces 7 derniers jours, ce qui me rappelait l'événement me causait des réactions physiques telles que des sueurs, des difficultés à respirer, des nausées ou des palpitations » ou encore « au cours de ces 7 derniers jours, des images de l'événement surgissaient dans ma tête ». Les réponses sont de quatre types : pas du tout 0, un peu 1, moyennement 2, passablement 3, extrêmement 4, permettant de calculer un score. Le score obtenu correspond au risque de présenter des symptômes de l'état de stress post-traumatique : plus le score est élevé, plus le risque est élevé. Il ne s'agit pas d'un outil de diagnostic ;
- l'échelle nommée PTSD *Checklist-civilian version* (PLC-C) [8]. Elle se compose de 17 questions qui se réfèrent au dernier mois. Par exemple, « au cours du dernier mois, j'ai des difficultés de concentration » ou « au cours du dernier mois, j'évite de penser ou de parler de cet événement stressant et j'évite aussi les sentiments en lien avec cet événement ». Les réponses sont de cinq types : pas du tout 1, un peu 2, moyennement 3, beaucoup 4, extrêmement 5, permettant de calculer un score. Le score obtenu correspond au risque de présenter des symptômes de l'état de stress post-traumatique. Il ne s'agit pas d'un outil de diagnostic ;
- l'échelle nommée *Post-traumatic stress syndrome 14-question inventory* (PTSS 14) [9]. Elle est divisée en deux parties. La première se compose de 4 questions à réponse binaire (oui/non) focalisées sur les souvenirs de la maladie aiguë (cauchemars, anxiété). La seconde partie se compose de 14 questions focalisées sur les symptômes de l'ESPT : les réponses se situent sur une échelle de 1 à 7 (1 = jamais, 7 = toujours). Le score total varie entre 14 et 98, les scores plus élevés étant associés à un risque élevé de présenter un ESPT sévère.

Les revues de littérature portant sur les études d'évaluation de l'ESPT chez les survivants de réanimation et leurs proches mettent en avant des difficultés méthodologiques, d'outils (entretiens structurés, échelles ou encore les deux à la fois) et de temporalité. En effet, il est difficile de comparer des études qui n'utilisent pas les mêmes outils et qui interrogent les patients et/ou les proches à des temps différents, par exemple trois mois, six mois ou encore douze mois après l'événement.

Prévalence après un séjour en réanimation : chez le patient et chez les proches

Le patient

Les revues de littérature sur la prévalence de l'ESPT chez les survivants de réanimation mettent en avant des résultats variables. Nous retenons ici 4 revues portant sur ce sujet spécifiquement. La première, par Jackson [10], met en avant une prévalence d'ESPT différente en fonction de l'outil utilisé : entre 5 et 51 % de patients à risque si l'outil est un auto-questionnaire, entre 10 et 44 % de patients à risque si l'outil est un entretien structuré auprès d'un spécialiste. Griffiths [11] montre également des résultats similaires : entre 5 et 64 % de patients à risque si l'outil est un auto-questionnaire, entre 0 et 64 % de patients à risque si l'outil est un entretien structuré auprès d'un spécialiste. Dans la revue de Davydow [12], un mois après la sortie, 22 % des patients sont à risque d'un ESPT si l'outil utilisé est un auto-questionnaire, 19 % s'il s'agit d'un entretien structuré. Enfin, dans la revue de Wade [13], la prévalence varie de 10 à 19 % lorsque le patient est évalué par un spécialiste et de 0 à 75 % lorsque le patient utilise un auto-questionnaire.

Dans ce type de recherche, un certain nombre de patients ayant accepté de participer aux études ont été finalement perdus de vue ce qui pose la question d'une sous-estimation de la prévalence de l'ESPT, les patients évitant de répondre aux questionnaires étant possiblement des patients souffrant d'un ESPT. Malgré la variabilité des résultats de ces nombreuses études, la prévalence d'un ESPT est forte chez les patients sortant d'un séjour en réanimation.

Les proches

Dix études publiées portent spécifiquement sur le stress post-traumatique des proches de patients hospitalisés en réanimation (patients sortis vivants et/ou décédés). Comme décrit précédemment pour les patients, en fonction de l'instrument utilisé et du temps écoulé entre l'expérience et la participation à la recherche, les résultats varient. Dans une étude de Jones [14], 49 % des proches présentent des symptômes d'ESPT six mois après la sortie du patient de réanimation. Dans une étude d'Azoulay [15], trois mois après la sortie du patient, un tiers des proches présentent des symptômes d'ESPT et cette prévalence augmente à 50 % si le patient est décédé en réanimation. Dans l'étude de McAdam [16], sur un nombre moins important de proches, ces résultats s'inversent avec, à trois mois, 42 % de proches de patients survivants qui présentent des symptômes d'ESPT et 32 % de proches dont le patient est décédé. Enfin, dans l'étude interventionnelle de Lautrette [17] portant exclusivement sur les proches de patients décédés, 69 % des proches endeuillés présentent des symptômes de stress dans le groupe contrôle et 45 % dans le groupe interventionnel – une intervention de communication proactive comprenant une conférence de fin de vie et la remise d'un livret pour les familles endeuillées.

Ainsi, de manière globale dans les mois qui suivent la sortie du patient, entre un tiers et la moitié des proches présentent des symptômes de stress post-traumatique et cette prévalence a tendance à augmenter si le patient est décédé en réanimation. Ces études mettent donc en avant la vulnérabilité importante des familles après l'hospitalisation d'un proche en réanimation.

Facteurs de risque et prévention

Le patient

Pour de nombreux patients, la maladie grave représente un événement traumatisant qui a menacé leur vie. À cela s'ajoute un ensemble de facteurs de risques directement lié à l'environnement de la réanimation : intubation endotrachéale, aspiration trachéale, procédures invasives, périodes de delirium, contention physique, restrictions de mobilité, difficultés de communication [18].

Afin de réduire la prévalence du stress post-traumatique, il est important que les soignants puissent à la fois reconnaître les patients à risque et minimiser les facteurs de risque. En effet, deux types de facteurs de risque peuvent être mis en avant : des facteurs non modifiables en lien avec l'histoire personnelle de chaque patient et des facteurs modifiables en lien avec les pratiques de réanimation [18]. Les facteurs de risque non modifiables comprennent l'histoire psychiatrique et/ou psychologique de chaque personne : en effet, les patients souffrant de détresse psychologique et/ou de dépression avant leur admission en réanimation sont plus à risque de souffrir d'un ESPT lors de leur sortie de réanimation [19, 20]. Les survivants d'un traumatisme sont également plus à risque [21]. Enfin, les patients jeunes et de sexe féminin semblent également être à plus fort risque, même si les résultats des différentes études ne sont pas toujours concordants [13].

Les facteurs de risque modifiables doivent retenir l'attention des cliniciens. L'extrême agitation du patient a été identifiée comme un facteur de risque de présenter un ESPT dans les mois qui suivent la sortie de réanimation [22]. Une réponse fréquente à l'agitation du patient est sa contention. Cependant, cette pratique, empreinte de violence symbolique forte, est aussi corrélée au risque de présenter un ESPT [23]. En plus de la contention physique, les cliniciens peuvent avoir recours aux traitements anxiolytiques pour traiter l'anxiété et l'inconfort. Cependant, la durée de l'utilisation de ces traitements est également corrélée au risque de présenter un ESPT, notamment lors de l'utilisation de benzodiazépines. Ces derniers retiennent particulièrement l'attention du fait de leur association avec le développement du delirium en réanimation et du lien entre delirium et morbidité psychologique [24]. La prise de midazolam et de lorazepam est associée à un fort risque de présenter un ESPT dans les mois qui suivent la sortie de réanimation, de même que des doses élevées d'opioïdes [25]. La connexion entre l'administration de médicaments et le delirium suggère que la réduction de la sédation pourrait réduire la fréquence du delirium et ainsi réduire le risque de présenter un ESPT [26].

Enfin, les modalités de sortie de réanimation doivent retenir l'attention : un niveau de stress particulièrement élevé représente un facteur de risque de présenter un ESPT. Minimiser les symptômes d'anxiété, de dépression et répondre aux incompréhensions des patients (absence de souvenirs, faux souvenirs) par la mise en place de carnets de bord dans les services et par l'organisation de consultations post-réanimation pourraient permettre de réduire le risque de développer du stress post-traumatique dans les mois qui suivent la sortie de réanimation [27].

Le modèle conceptuel développé par Long *et al.* [18] permet de mettre en avant les moyens d'identification, de prévention, de diagnostic et de traitement de l'ESPT des survivants de réanimation (fig. 382.1).

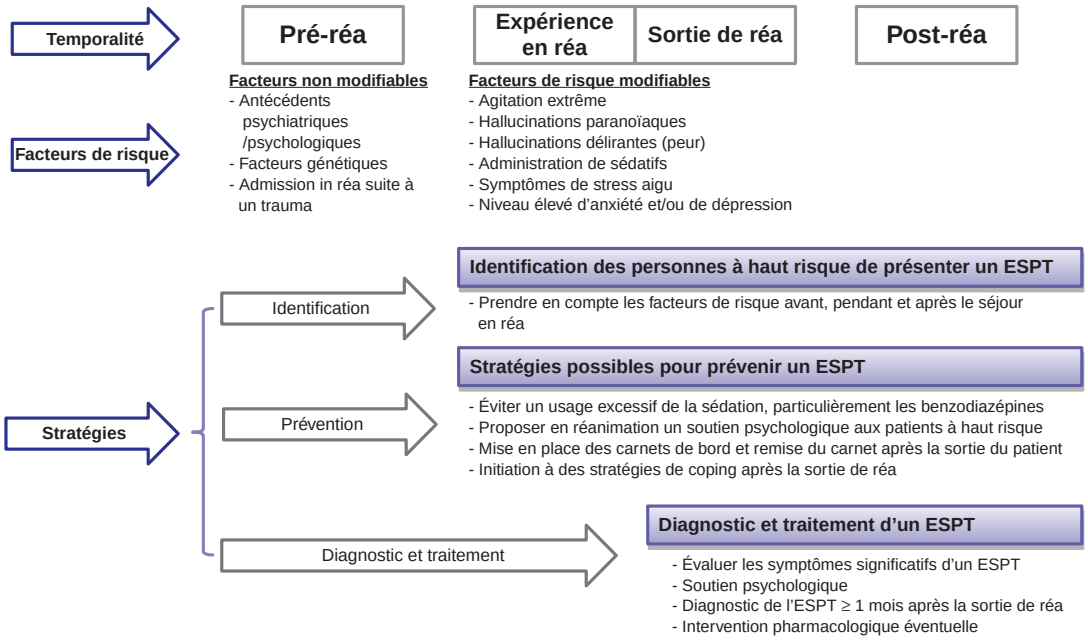


FIGURE 382.1 Modèle conceptuel de l'ESPT après un séjour en réanimation.

Adaptation de Long *et al.*, « Posttraumatic stress disorder among survivors of critical illness : creation of a conceptual model addressing identification, prevention, and management », *Intensive Care Med,* 2014 [18].

Les proches

Pour de nombreuses familles, la réanimation représente un « autre monde », « un monde à part » et leur expérience est marquée par l'incertitude, la peur, des problèmes de compréhension et, pour certaines, par le drame de la perte d'un être cher. Nombreux sont les proches qui présentent des symptômes d'anxiété (72 %) et de dépression (33 %) pendant le séjour du patient en réanimation [28]. Ces symptômes persistent dans les mois qui suivent, peuvent diminuer – comme l'anxiété – ou, au contraire, augmenter – comme la dépression.

Tout comme pour les patients, les facteurs de risque de présenter un ESPT chez les proches sont de deux types : les facteurs non modifiables et les facteurs modifiables. Les facteurs non modifiables sont en lien avec les caractéristiques du proche (sexe féminin notamment), avec l'histoire personnelle du proche (antécédents psychiatriques ou présence préalable de symptômes d'anxiété et/ou de dépression) et, enfin, avec le patient lui-même : liens de parenté (les enfants adultes et les époux sont plus vulnérables) et l'âge du patient (plus le patient est jeune, plus le proche risque de présenter un ESPT). Enfin, le décès du patient est un facteur de risque qui ressort dans plusieurs études mais pas de manière unanime. Il est donc important que les soignants puissent repérer ces personnes à risque et leur accorder une attention spécifique.

Le risque de présenter un ESPT est également en lien avec les pratiques mises en place dans les services de réanimation : l'amélioration des pratiques peut donc permettre de réduire le risque de présenter ces symptômes dans les mois qui suivent la sortie ou le décès du patient.

La qualité de la communication est un facteur de risque mis en avant dans plusieurs études. Dans l'étude d'Azoulay [15], trois éléments majeurs en lien avec la communication peuvent être mis en avant : un temps d'information jugé insuffisant, des informations difficiles à comprendre et des informations incomplètes sont des facteurs associés à une augmentation du risque de présenter un ESPT.

La gestion des processus décisionnels est également un élément majeur : la manière d'impliquer les familles dans les décisions concernant les patients impacte sur leur bien-être durant plusieurs mois. Notamment, dans les études américaines, l'existence d'une discordance entre le rôle souhaité et le rôle réellement joué dans les décisions est associée à une augmentation du risque de présenter un ESPT [29] : en effet, cette discordance s'accompagne de stress important, de frustration et d'incompréhension qui impactent de manière forte sur les familles. Dans l'étude d'Azoulay [15], l'implication dans les décisions, notamment dans les décisions de fin de vie, était associée à une augmentation de présenter un ESPT, mettant ainsi en avant la nécessité de réfléchir à la manière d'impliquer les proches et de s'adapter, dans la mesure du possible, à leurs préférences.

Dans le cadre spécifique de la fin de vie, le déroulement du processus de mourir impacte sur le vécu des familles dans les mois qui suivent le décès. Dans une étude récente du groupe Famiréa [30], le suivi des familles permet de mettre en avant un taux de deuil compliqué élevé et un risque important de présenter un ESPT (43,6 % des proches 6 mois après le décès, 36,2 % un an après). Quatre facteurs en lien avec l'organisation de la fin de vie sont associés à une augmentation du risque de présenter un ESPT : le décès du patient intubé, ne pas avoir fait ses adieux, la présence au moment du décès et le sentiment que le patient souffrait de dyspnée. Cette étude met en avant l'importance de la prise en charge du proche qui doit être préparé, accompagné et revu après le décès.

La prévention de l'ESPT semble reposer avant tout sur la qualité de la communication (qualité des informations, implication adaptée dans les décisions, l'empathie du médecin référent). Dans une étude interventionnelle auprès de proches de patients à fort risque de décès, une stratégie de communication basée sur l'acronyme VALUE [31] a été testée : dans le groupe interventionnel, le médecin référent devait organiser un entretien regroupant médecins(s) et infirmiers(s) du patient ainsi que ses proches. Il menait cet entretien en veillant à mettre en valeur la famille (*Value*), à reconnaître sa douleur (*Acknowledge*), à écouter la famille (*Listen*), à comprendre ce qu'elle vivait (*Understand*) et, enfin, à expliciter ses questions potentielles (*Explicit*). Lors de cet entretien, le médecin remettait également aux proches un livret des familles endeuillées comprenant des informations sur la fin de vie, le deuil et un glossaire de termes spécifiques à la période de deuil. Cette stratégie de communication a permis de diminuer considérablement le risque de présenter un ESPT trois mois après le décès du patient : en effet, 69 % de proches présentent ce risque dans le groupe contrôle et 45 % dans le groupe interventionnel [17].

Enfin, comme pour les patients, la mise en place de carnets de bord impacte également sur l'état psychologique des familles de patients en réduisant le risque de présenter un ESPT dans les mois qui suivent la sortie et/ou le décès des patients [27, 32].

Il semble donc important de mettre en place des stratégies qui permettent de diminuer le risque des proches de présenter un ESPT, et plus largement de développer un *post-ICU burden*, c'est-à-dire le « poids psychologique » ressenti après l'hospitalisation et/ou le décès de son proche en réanimation (tableau 382.2).

Tableau 382.2

Mesures de prévention de l'ESPT chez les proches de patients hospitalisés en réanimation.

Pour tous les proches

Qualité des informations
Vocabulaire adapté
Lieu et temps adaptés
Communication verbale et non verbale
Empathie
Écoute active
Carnet de bord
Possibilité de voir un psychologue
Implication dans les soins du patient

Pour les proches de patients en fin de vie

Communication proactive : VALUE et remise d'un livret des familles endeuillées
Implication dans les décisions de fin de vie
Implications adaptées à chaque famille
Concordance rôle souhaité/rôle réel
Soutien et accompagnement si présence au moment du décès

Conclusion

Les patients de réanimation et leurs proches sont à haut risque de présenter un état de stress post-traumatique dans les mois qui suivent l'hospitalisation. Cet état fragilise ces personnes et altère considérablement et de manière quotidienne leur vie familiale, sociale et professionnelle. La recherche montre qu'il est possible de diminuer le risque de présenter un ESPT en agissant à la fois sur la prise en charge médicale du patient, notamment la gestion de la sédation, mais aussi sur la qualité de la communication avec le patient et ses proches : mise en place du carnet de bord pour donner un sens au séjour en réanimation (repères, liens relationnels, événements clés), soutien psychologique, organisation de la fin de vie (accompagnement). La sensibilisation des cliniciens à ce risque permet une identification des personnes à haut risque et une prise en charge adaptée des patients et/ou de leurs proches dans les mois qui suivent le séjour en réanimation.

Références

[1] Ampélas J.F., Pochard F., Consoli S. Les troubles psychiatriques en service de réanimation. *Encéphale.* 2002;28:191–199.
[2] Eisendrath S.J., Jewel Shim J. Management of psychiatric problems in critically ill patients. *Am J Medicine.* 2006;119:22–29.
[3] Pochard F., Bellivier F. Troubles psychiatriques des malades hospitalisés en réanimation. *Ann Med-Psychol.* 1996;154:489–498.
[4] Ely E.W., Inouye S.K., Bernard G.R., et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA.* 2001;286:2703–2710.
[5] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* In: Fifth ed Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
[6] Horowitz M.J., Wilner M., Alverez W. Impact of Events Scale: A measure of subjective stress. *Psychosom Med.* 1979;41(3):209–218.
[7] Weiss D.S., Marmar C.R. The Impact of Event Scale-Revised. In: Wilson J.P., Keane T.M., eds. *Assessing Psychological Trauma and PTSD: A Practitioner's Handbook.* New York: Guilford Press; 1997:399–411.
[8] Ruggiero K.J., Del Ben K., Scotti J.R., et al. Psychometric Properties of the PTSD Checklist—Civilian Version. *J Trauma Stress.* 2003;16(5):495–502.
[9] Twigg E., Humphris G., Jones C., et al. Use of a screening questionnaire for posttraumatic stress disorder (PTSD) on a sample of UK ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52:202–208.
[10] Jackson J.C., Hart R.P., Gordon S.M., et al. Post-traumatic stress disorder and post-traumatic stress symptoms following critical illness in medical intensive care unit patients: assessing the magnitude of the problem. *Crit Care.* 2007;11:R27.

[11] Griffiths J., Fortune G., Barber V., et al. The prevalence of post traumatic stress disorder in survivors of ICU treatment: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2007;33:1506–1518.
[12] Davydow D.S., Gifford J.M., Desai S.V., et al. Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30:421–434.
[13] Wade D., Hardy R., Howell D., et al. Identifying clinical and acute psychological risk factors for PTSD after critical care: a systematic review. *Minerva Anestesiol.* 2013;79:944–963.
[14] Jones C., Skirrow P., Griffiths R.D., et al. Post-traumatic stress disorder-related symptoms in relatives of patients following intensive care. *Intensive Care Med.* 2004;30(3):456–460.
[15] Azoulay E., Pochard F., Kentish-Barnes N., et al. Risk of post-traumatic stress symptoms in family members of intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):987–994.
[16] McAdam J.L., Fontaine D.K., White D.B., et al. Psychological symptoms of family members of high-risk intensive care unit patients. *Am J Crit Care.* 2012;21(6):386–393.
[17] Lautrette A., Darmon M., Megarbane B., et al. A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med.* 2007;356(5):469–478.
[18] Long A.C., Kross E.K., Davydow D.S., et al. Posttraumatic stress disorder among survivors of critical illness: creation of a conceptual model addressing identification, prevention, and management. *Intensive Care Med.* 2014;40(6):820–829.
[19] Cuthbertson B.H., Hull A., Strachan M., et al. Post-traumatic stress disorder after critical illness requiring general intensive care. *Intensive Care Med.* 2004;30:450–455.
[20] Wade D.M., Howell D.C., Weinman J.A., et al. Investigating risk factors for psychological morbidity three months after intensive care: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2012;16:R192.
[21] O'Donnell M.L., Creamer M., Holmes A.C., et al. Posttraumatic stress disorder after injury: does admission to intensive care unit increase risk ? *J Trauma.* 2010;69:627–632.
[22] Samuelson K.A., Lundberg D., Fridlund B. Stressful memories and psychological distress in adult mechanically ventilated intensive care patients—a 2 month follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51:671–678.
[23] Jones C., Backman C., Capuzzo M., et al. Precipitants of post-traumatic stress disorder following intensive care: a hypothesis generating study of diversity in care. *Intensive Care Med.* 2007;33:978–985.
[24] Nickel M., Leiberich P., Nickel C., et al. The occurrence of posttraumatic stress disorder in patients following intensive care treatment: a crosssectional study in a random sample. *J Intensive Care Med.* 2004;19:285–290.
[25] Bienvenu O.J., Gellar J., Althouse B.M., et al. Post-traumatic stress disorder symptoms after acute lung injury: a 2-year prospective longitudinal study. *Psychol Med.* 2013;43:2657–2671.
[26] Hager D.N., Dinglas V.D., Subhas S., et al. Reducing deep sedation and delirium in acute lung injury patients: a quality improvement project. *Crit Care Med.* 2013;41:1435–1442.
[27] Garrouste-Orgeas M., Coquet I., Perier A., et al. Impact of an intensive care unit diary on psychological distress in patients and relatives. *Crit Care Med.* 2012;40:2033–2040.
[28] Pochard F., Darmon M., Fassier T., et al. Symptoms of anxiety and depression in family members of intensive care unit patients before discharge or death. A prospective multicenter study. *J Crit Care.* 2005;20(1):90–96.
[29] Gries C.J., Engelberg R.A., Kross E.K., et al. Predictors of symptoms of posttraumatic stress and depression in family members after patient death in the ICU. *Chest.* 2010;137(2):280–287.
[30] Kentish-Barnes N., Chaize M., Seegers V. *Complicated Grief after Death of a Relative in the Intensive Care Unit.* Eur Respir J 2015.
[31] Curtis J.R., White D.B. Practical guidance for evidence-based ICU family conferences. *Chest.* 2008;134(4):835–843.
[32] Jones C., Backman C., Capuzzo M., et al. Intensive care diaries reduce new onset post traumatic stress disorder following critical illness: a randomised, controlled trial. *Crit Care.* 2010;14:R168.

CHAPITRE 383

Évaluation et prévention de l'épuisement professionnel du personnel de réanimation

N. Embriaco; L. Papazian; E. Azoulay

Introduction

Le syndrome d'épuisement professionnel (EP), identifié dans les années soixante-dix aux États-Unis [1], fait partie des risques psychosociaux professionnels liés à l'exposition à un stress permanent et prolongé. C. Maslach le définit comme une incapacité d'adaptation de l'intervenant à un niveau de stress émotionnel continu et chronique causé par l'environnement de travail, ce tout particulièrement quand ce travail s'inscrit dans une relation d'aide [2]. À ce titre, les professionnels de santé sont plus particulièrement exposés avec une prévalence de l'EP entre 25 à 60 % [3–5]. Celui-ci touche aussi bien les médecins [3, 6] que les infirmières [7, 8], quel que soit leur milieu d'exercice ou leur spécialisation [6, 9]. Plusieurs enquêtes se sont intéressées plus spécifiquement aux soignants de réanimation [10, 11]. En effet, la charge de travail, le haut niveau de technicité requis, l'environnement professionnel stressant [12, 13] et la gravité des patients accueillis [14] dans ce type d'unités en font un milieu de travail particulièrement à risque.

Définition du syndrome d'épuisement professionnel

L'épuisement professionnel, ou *burn-out* des Anglo-Saxons [1, 2], se définit selon trois dimensions : l'épuisement émotionnel (EE), la déshumanisation de la relation à l'autre, élément fondamental du syndrome, et enfin, la perte du sens de l'accomplissement de soi au travail [2]. Ce concept se trouve donc rattaché aux professions dites d'aide et tout particulièrement à celle de soignant. C. Maslach et ses collaborateurs ont créé un instrument de mesure spécifique du syndrome d'EP, le *Maslach burn-out inventory* (MBI), dont une traduction française, l'« inventaire de Maslash et Jackson », a été validée [15]. Il s'agit d'un questionnaire d'autoévaluation comportant 22 items [16]. Chacune des questions correspond à un sentiment relatif à son travail et est cotée en fonction de sa fréquence de survenue. Le MBI permet de définir trois degrés d'EP : faible, modéré et élevé. Il évalue par ailleurs de façon indépendante les trois domaines de l'EP par l'intermédiaire de trois sous-échelles. Dans la plupart des études, l'EP est défini soit par un score élevé sur la sous-échelle de dépersonnalisation, soit par un score élevé sur la sous-échelle d'EE [17] soit par un score total élevé [10, 11]. La symptomatologie du syndrome d'EP est assez peu spécifique : elle associe des troubles comportementaux (irritabilité, labilité émotionnelle, rigidité des relations, abus) à des symptômes organiques (insomnie, asthénie…) [2]. Le syndrome d'EP est spécifique du contexte professionnel contrairement à la dépression qui affecte aussi bien la vie professionnelle que la vie privée d'un individu. Les déterminants de survenue d'un EP concernent des facteurs professionnels (conditions et organisation du travail, rapports avec les patients), et des facteurs individuels (caractéristiques sociodémographiques et profil de personnalité).

L'épuisement professionnel des médecins réanimateurs

La plupart des études réalisées chez les médecins hospitaliers ou libéraux retrouvent une prévalence élevée d'EP. 30 à 60 % des médecins spécialistes et généralistes sont atteints d'EP [3, 18]. Les médecins les plus

jeunes semblent particulièrement touchés avec une prévalence d'EP de 76 % chez les résidents de médecine interne aux États-Unis [17].

Plusieurs études se sont intéressées aux médecins anesthésistes-réanimateurs. Les anesthésistes belges ont des niveaux de stress ressenti équivalents à ceux d'autres groupes professionnels, mais 40 % d'entre eux présentent un degré élevé d'EP [19].

L'une des premières enquêtes réalisées auprès des médecins réanimateurs incluait 248 participants [18]. Les auteurs rapportaient des scores élevés d'EE chez un tiers des répondeurs, et des scores élevés de dépersonnalisation chez 21 % d'entre eux. En 2009, en France, une enquête réalisée auprès de 1 602 anesthésistes-réanimateurs (68 % d'anesthésistes) retrouvait un score élevé d'EP dans 62 % des cas. Seuls 10 % des répondeurs étaient complètement exempts de critères d'EP [20]. En 2004, l'étude menée auprès de 978 réanimateurs français du secteur public révèle un score élevé d'EP chez 46,5 % d'entre eux [10]. Parmi les caractéristiques démographiques, seul le sexe féminin est identifié comme facteur de risque indépendant. Dans la plupart des études menées auprès des médecins l'organisation et la charge de travail apparaissent comme des facteurs de risque de développer un EP [10, 17, 21]. Ainsi dans l'étude sur les réanimateurs français, le nombre de gardes effectuées par mois, le fait d'avoir été de garde la veille de l'enquête et un délai important depuis la dernière semaine de congé, sont corrélés à la présence d'un degré élevé d'EP [10]. Chez les anesthésistes, les sources principales de stress identifiées sont en rapport avec la mauvaise organisation du travail et de la gestion des horaires [19]. Enfin, l'existence de conflits entre médecins réanimateurs ou avec les IDE de l'équipe est un facteur de risque indépendant d'EP. La bonne qualité des relations professionnelles apparaît, à l'inverse, comme un facteur protecteur [10]. Enfin, les paramètres liés aux patients (le fait de prendre des décisions de limitation ou d'abstention thérapeutique (LATA) ou de prendre en charge des patients en fin de vie) ne sont pas associés à un degré élevé d'EP chez le médecin réanimateur. Il a cependant été montré que les décisions de LATA étaient une source de conflits et de majoration du stress au sein des équipes soignantes [22].

L'épuisement professionnel des infirmières de réanimation

En 2005, une enquête française a été menée auprès de 2 497 IDE de réanimation. Un degré élevé d'EP a été identifié chez 33 % d'entre eux [11]. Une étude plus récente (107 IDE), réalisée en Suisse, retrouve des résultats similaires avec un EP sévère chez 28 % d'entre eux 50 % se disent « stressées » par leur travail [23]. Dans une enquête réalisée dans un hôpital universitaire du Colorado en 2007-2008, 86 % des IDE interrogés ont un syndrome d'EP. Les IDE de réanimation ont une prévalence de l'EP identique à celle des autres IDE de l'hôpital [24]. Dans l'enquête française de 2005, les facteurs de risque identifiés de développer un EP étaient le jeune âge du répondeur, l'existence de conflits avec les patients, le fait de se charger d'un patient en fin de vie et le nombre de décisions de LATA prises durant la semaine précédant l'enquête [11]. Ces facteurs de risque ne sont pas retrouvés chez les médecins réanimateurs [10]. Il existe une association significative entre la réalisation de soins perçus comme futiles et la présence d'un degré élevé d'EE [25]. La bonne qualité des relations professionnelles avec les cadres de santé et les médecins, le fait de participer à l'élaboration du planning et de gérer ses périodes de repos et la participation à un groupe de recherche clinique sont des facteurs protecteurs vis-à-vis de l'EP [11].

Conséquences du syndrome d'épuisement professionnel

La survenue d'un syndrome d'EP est associée à une diminution de l'efficacité et du sentiment de satisfaction au travail [2]. On retrouve une association significative avec le souhait de changer de métier autant chez les médecins (51 %) que chez les IDE de réanimation (60 %) [10, 11]. L'absentéisme et le *turn-over* des équipes sont augmentés [26]. Un degré élevé d'EP affecte les performances au travail, la satisfaction des patients et la qualité des soins prodigués [17, 27]. L'étude de Shanafelt auprès de résidents de médecine interne avait montré une relation entre un degré élevé de dépersonnalisation et la survenue d'erreurs de prescription et de mauvaises pratiques médicales [17]. 24 % des réanimateurs français ont des symptômes dépressifs. Parmi eux, 80,6 % ont un degré élevé d'EP [10]. 27,8 % des IDE de réanimation présentent des symptômes dépressifs lorsqu'ils ont un degré élevé d'EP contre seulement 4 % pour ceux qui en sont exempts [11]. Il existe un réel impact sur la qualité de vie des IDE : on observe une majoration des troubles du sommeil, des troubles du caractère et du comportement [11]. L'existence d'idées suicidaires, la consommation excessive d'alcool et de psychotropes sont nettement majorées [28]. Enfin, l'enquête SESMAT révèle que seulement 15 % des anesthésistes-réanimateurs présentant un degré élevé d'EP ont conscience de leurs troubles [29].

Prévenir la survenue de l'épuisement professionnel

En réanimation, certains facteurs ont été identifiés comme protecteurs tels que la qualité des relations professionnelles [10, 11]. L'amélioration de la communication au sein des équipes soignantes permet probablement de limiter la survenue de l'EP. Il faut favoriser l'information, la participation aux décisions, et valoriser le travail en équipe [30]. Certains proposent l'intervention d'un psychologue ou l'instauration de groupes de parole. Leurs rôles dans la prévention de l'EP restent cependant controversés [10, 11]. Les décisions de LATA sont sources de stress et de conflits pour les soignants de réanimation [22]. Les processus menant à une décision de LATA sont souvent vécus de façon différente au sein des équipes. Dans l'étude de Ferrand, 73 % des médecins sont satisfaits de ces processus décisionnels contre seulement 33 % des IDE [31]. Dans l'étude CONFLICUS, les problèmes de communication au sein de l'équipe et avec les patients ou leurs familles, le fait de prendre en charge un patient en fin de vie étaient sources de conflits. Des amplitudes horaires hebdomadaires supérieures à 40 heures généraient aussi des conflits [32]. Tous ces facteurs associés à la survenue de conflits et donc potentiellement d'EP sont accessibles à des stratégies de prévention. L'organisation et la gestion du temps de travail permettent de prévenir l'EP. La participation à l'élaboration du planning [11] et le respect des périodes de repos sont des facteurs protecteurs [33]. Aux États-Unis, la limitation du nombre d'heures de travail hebdomadaires a permis de réduire de façon significative l'EE et le degré de dépersonnalisation chez les résidents de médecine interne [34]. La possibilité d'avoir à la fois une activité clinique et une activité non clinique (temps de travail administratif, recherche, enseignement) est un facteur protecteur pour les médecins [35] comme le fait de participer à un groupe de recherche en réanimation pour les IDE [11]. Favoriser la reconnaissance professionnelle (sur le plan financier et surtout social) permet d'améliorer le sentiment de satisfaction au travail et de prévenir l'EP [2]. Certaines techniques de gestion du stress ont été proposées telles que la formation aux stratégies de *coping* (le « faire face ») [2]. Plus récemment, une équipe d'IDE de réanimation a tenté de mettre en place dans son service des programmes de formation aux techniques de résilience [36]. Celles-ci permettraient de diminuer les symptômes d'anxiété, de dépression et la survenue d'un syndrome d'EP.

Conclusion

Un tiers des IDE et près de la moitié des médecins de réanimation présentent un degré élevé d'EP. Les facteurs de risque sont clairement identifiés. Ils sont en rapport avec l'organisation et la charge de travail, avec la qualité des relations professionnelles et l'existence de conflits au sein de l'équipe. Les paramètres en rapport avec le patient (gestion de la fin de vie, LATA) sont identifiés comme étant des facteurs de risque indépendants essentiellement chez les IDE. La survenue d'un EP est responsable d'une diminution de la qualité des soins prodigués et de la satisfaction des patients. Le *turn-over* des équipes et l'absentéisme sont majorés. Il existe un retentissement sur la vie personnelle des soignants et la survenue d'un syndrome dépressif. Des stratégies de prévention doivent être mises en place au sein des services afin de limiter la survenue d'un EP.

Références

[1] Frendenberger H. The staff burn-out syndrome in alternative institutions. *Psychotherapy : Theory, Research and Practice ed.* 1975.

[2] Maslach C., Schaufeli W.B., Leiter M.P. Job burnout. *Annu Rev Psychol.* 2001;52:397–422.

[3] Ramirez A.J., Graham J., Richards M.A., et al. Burnout and psychiatric disorder among cancer clinicians. *Br J Cancer.* 1995;71(6):1263–1269.

[4] Lemkau J., Rafferty J., Gordon Jr. R. Burnout and career-choice regret among family practice physicians in early practice. *Fam Pract Res J.* 1994;14(3):213–222.

[5] Grassi L., Magnani K. Psychiatric morbidity and burn-out in the medical profession : an Italian study of general practitioners and hospital physicians. *Psychother Psychosom.* 2000;69(6):329–334.

[6] Visser M.R., Smets E.M., Oort F.J., et al. Stress, satisfaction and burn-out among Dutch medical specialists. *Cmaj.* 2003;168(3):271–275.

[7] McGrath A., Reid N., Boore J. Occupational stress in nursing. *Int J Nurs Stud.* 1989;26359–368. *Int J Nurs Stud.* 2003;40(5):555–565 discussion 67-9.

[8] Kilfedder C.J., Power K.G., Wells T.J. Burnout in psychiatric nursing. *J Adv Nurs.* 2001;34(3):383–396.

[9] Ramirez A.J., Graham J., Richards M.A., et al. Mental health of hospital consultants : the effects of stress and satisfaction at work. *Lancet.* 1996;347(9003):724–728.

[10] Embriaco N., Azoulay E., Barrau K., et al. High level of burn-out in intensivists : prevalence and associated factors. In: *Am J Respir Crit Care Med.* 2007:686–692.
[11] Poncet M.C., Toullic P., Papazian L., et al. Burnout syndrome in critical care nursing staff. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(7):698–704.
[12] Donchin Y., Seagull F.J. The hostile environment of the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8(4):316–320.
[13] Le Blanc P.M., de Jonge J., de Rijk A.E., et al. Well-being of intensive care nurses (WEBIC): a job analytic approach. *J Adv Nurs.* 2001;36(3):460–470.
[14] Baldwin P.J., Dodd M., Wrate R.M. Young doctors' health--II. Health and health behaviour. *Soc Sci Med.* 1997;45(1):41–44.
[15] Dion G, Teissier R. Validation de la traduction de l'Inventaire d'épuisement professionnel de Maslach et Jackson. Can. J. Behav. Sci. 26(2) : 210-227
[16] Maslach C., Jackson S., Leiter M.P. *Maslach Burnout Inventory manual.* Palo Alto : Consulting Psychologists Press; 1996.
[17] Shanafelt T.D., Bradley K.A., Wipf J.E., et al. Burnout and self-reported patient care in an internal medicine residency program. *Ann Intern Med.* 2002;136(5):358–367.
[18] Guntupalli K.K., Fromm Jr. R.E. Burnout in the internist--intensivist. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):625–630.
[19] Nyssen A.S., Hansez I., Baele P., et al. Occupational stress and burn-out in anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2003;90(3):333–337.
[20] Mion G., Libert N., Journois D. Burnout-associated factors in anesthesia and intensive care medicine. 2009 survey of the French Society of anesthesiology and intensive care. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013 Mar;32(3):175–188.
[21] Baldwin P.J., Dodd M., Wrate R.W. Young doctors' health--I. How do working conditions affect attitudes, health and performance? *Soc Sci Med.* 1997;45(1):35–40.
[22] Aiken L.H., Clarke S.P., Sloane D.M., et al. Hospital nurse staffing and patient mortality, nurse burnout, and job dissatisfaction. *JAMA.* 2002;288(16):1987–1993.
[23] Verdon M., Merlani P., Perneger T., et al. Burnout in a surgical ICU team. *Intensive Care Med.* 2008 Jan;34(1):152–156.
[24] Mealer M., Burnham E.L., Goode C.J., et al. The prevalence and impact of post traumatic stress disorder and burn-out syndrome in nurses. *Depress Anxiety.* 2009;26(12):1118–1126.
[25] Meltzer L.S., Huckabay L.M. Critical care nurses' perceptions of futile care and its effect on burnout. *Am J Crit Care.* 2004 May;13(3):202–208.
[26] Parker P.A., Kulik J.A. Burnout, self- and supervisor-rated job performance, and absenteeism among nurses. *J Behav Med.* 1995;18(6):581–599.
[27] Vahey D.C., Aiken L.H., Sloane D.M., et al. Nurse burn-out and patient satisfaction. *Med Care.* 2004;42(2 Suppl):II57–II66.
[28] Dyrbye L.N., Thomas M.R., Massie F.S., et al. Burnout and suicidal ideation among U.S. medical student. *Ann Intern Med.* 2008 Sep 2;149(5):334–341.
[29] Doppia M.A., Estryn-Béhar M., Fry C., et al. Burnout in French doctors : a comparative study among anaesthesiologists and other specialists in French hospitals (SESMAT study)]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011 Nov;30(11):782–794.
[30] Thomas E.J., Sexton J.B., Helmreich R.L. Discrepant attitudes about teamwork among critical care nurses and physicians. *Crit Care Med.* 2003;31(3):956–959.
[31] Ferrand E., Lemaire F., Regnier B., et al. Discrepancies between perceptions by physicians and nursing staff of intensive care unit end-of-life decisions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1310–1315.
[32] Azoulay E., Timsit J.F., Sprung C.L., et al. Prevalence and factors of intensive care unit conflicts : the conflicus study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Nov 1;180(9):853–860.
[33] Landrigan C.P., Rothschild J.M., Cronin J.W., et al. Effect of reducing interns' work hours on serious medical errors in intensive care units. *N Engl J Med.* 2004;351(18):1838–1848.
[34] Gopal R., Glasheen J.J., Miyoshi T.J., et al. Burnout and internal medicine resident work-hour restrictions. *Arch Intern Med.* 2005;165(22):2595–2600.
[35] Shanafelt T.D., Balch C.M., Bechamps G.J., et al. Burnout and career satisfaction among American surgeons. *Ann Surg.* 2009 Sep;250(3):463–471.
[36] Mealer M. conrad D, Evans J et al, Feasibility and acceptability of a resilience tranining program for intensive care unit nurse. *Am J Crit Care.* 2014;23(6):e97–e105.

CHAPITRE 384

Enseignement de la réanimation en France

V. Castelain

Née en France en 1954 [1], la réanimation, dont la définition a été précisée en 2002 [2], est le lieu destiné à la prise en charge des patients présentant ou susceptibles de présenter plusieurs défaillances viscérales aiguës mettant directement en jeu le pronostic vital et impliquant le recours à des méthodes de suppléance [2]. En 2012, la Fédération de la réanimation publiait la première enquête nationale sur la démographie des services de réanimation (hors services de réanimation exclusivement chirurgicaux) [3]. Dans cette enquête qui portait sur 290 services, correspondant à 3 614 lits de réanimation et 141 254 patients admis par an, l'effectif des réanimateurs français, hors réanimations spécifiquement chirurgicales, s'élevait à 1 795 médecins [3]. Concernant la formation de ces médecins actuellement en exercice dans les services de réanimation, 48 % ont reçu une formation initiale d'anesthésiologie, 9 % de cardiologie, 9 % de pneumologie, 8 % de médecine interne, 4 % de néphrologie, 13 % de médecine générale, 8 % d'une autre spécialité. 41 % sont titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires (DESC) de réanimation qui n'existe pourtant que depuis 1988 [3, 4]. À l'heure actuelle, il existe 3 possibilités pour exercer en réanimation : réaliser une formation initiale en anesthésie-réanimation, obtenir le DESC qualifiant de réanimation ou obtenir une validation des acquis par une commission de qualification dépendant du Conseil national de l'ordre des médecins [5, 6].

Dans la suite de cet article nous allons détailler l'enseignement du DESC de réanimation et évoquer les perspectives d'évolution pour l'enseignement de notre spécialité.

Le DESC de réanimation

Historique

L'enseignement de la réanimation en France repose, depuis 1988, sur le DESC de réanimation [4–7]. Initialement DESC de réanimation médicale de groupe I, ce diplôme est devenu en 2002 un DESC « qualifiant » ou de groupe II [8] faisant de la réanimation médicale une spécialité à part entière. C'est en 2009, lors d'une assemblée générale du Collège national des enseignants de réanimation (CNER) qu'a été votée à la majorité la décision de faire évoluer le nom de notre spécialité de réanimation médicale vers celui de réanimation. Cette décision a finalement été entérinée en 2012 par une publication au *Bulletin officiel du ministère de l'Éducation nationale de l'Enseignement supérieur et de la Recherche* [9]. C'est pourquoi nous parlons actuellement du DESC qualifiant de réanimation.

Principe

L'enseignement de la réanimation ne se résume pas au DESC de réanimation. En effet, la réanimation est une discipline transversale et de nombreux réanimateurs participent aux enseignements pendant les années de diplôme de formation générale en sciences médicales (DFGSM) ou de diplôme de formation approfondie en sciences médicales (DFASM). Cependant, l'enseignement de la réanimation durant le premier et le deuxième cycle des études de médecine est organisé au niveau local par chacune des facultés de médecine, sans coordination nationale. Malgré tout, le CNER participe à la préparation des étudiants à l'examen classant national (ECN) et à l'unité d'enseignement 11 : urgences et défaillances viscérales aiguës en éditant un ouvrage de référence [10] qui est par ailleurs mis à disposition des étudiants sur notre site internet cnerea.fr [11].

Après l'ECN, l'enseignement de la réanimation est coordonné au niveau national par le CNER puis décliné de manière interrégionale sur l'ensemble du territoire à travers la préparation du DESC de réanimation. C'est l'arrêté du 20 juin 2002 qui constitue depuis sa parution le cadre réglementaire de l'organisation de l'enseignement de la réanimation [8]. La réanimation est donc un DESC, c'est-à-dire un diplôme complémentaire, que l'étudiant choisit après s'être inscrit à un diplôme d'études spécialisées (DES) qui constituera sa spécialité d'origine. De nombreuses spécialités peuvent conduire au DESC de réanimation (anesthésie-réanimation, cardiologie, pneumologie, médecine interne, néphrologie, etc.) et sont venues enrichir la réanimation de leurs spécificités. Ensuite, l'enseignement du DESC de réanimation comporte à la fois une partie pratique à travers des stages validant à effectuer, et une partie théorique d'enseignements réalisés essentiellement sous forme de séminaires.

La spécialité d'origine

Tous les DES de spécialités médicales permettent l'accès à la réanimation, de même que l'anesthésie-réanimation et le DES de chirurgie générale [7, 8]. Ainsi, au sein d'une même structure de réanimation, vont coexercer des réanimateurs de DES d'origines différentes enrichissant chacun de leurs expériences la pratique quotidienne, ce qui constitue une richesse indéniable pour les services de réanimation.

Par ailleurs, comme toutes les disciplines qualifiantes, l'exercice de la réanimation est exclusif. Nous ne pouvons exercer qu'une seule spécialité à la fois. Par contre, le fait d'avoir un DES d'origine peut être considéré comme une opportunité en termes de profil de carrière, permettant par une simple déclaration auprès du conseil départemental de l'ordre des médecins de retrouver sa discipline d'origine en abandonnant l'exercice de la réanimation. En pratique, il n'existe pas de statistiques permettant de savoir si cette possibilité est vraiment utilisée dans les faits. Cependant, en début de carrière, lors du choix d'une spécialité et d'une spécialité complémentaire, il est probable que cela puisse avoir une influence.

L'enseignement pratique

Le DESC de réanimation comporte un enseignement pratique de six semestres [7, 8] :

- deux semestres libres sont à effectuer dans un service agréé pour l'un des DES permettant de postuler pour l'inscription au DESC de réanimation et comportant préférentiellement une unité de soins intensifs ;
- trois semestres sont à effectuer dans un service agréé pour le DESC de réanimation dont au moins deux dans un service hospitalo-universitaire ou conventionné. De plus, deux de ces trois semestres doivent être réalisés après l'internat. Cette dernière règle n'est pas spécifique du DESC de réanimation, mais commune à tous les DESC ;
- le dernier semestre obligatoire pour la maquette du DESC de réanimation est à effectuer soit dans un service agréé pour le DESC de réanimation, soit dans un service de réanimation chirurgicale agréé pour le DES d'anesthésie-réanimation, soit dans une unité de soins intensifs agrée pour un des DES permettant de postuler au DESC de réanimation.

Cet enseignement pratique dans les services agréés est souvent couplé à un enseignement théorique afin de pouvoir mettre en pratique directement au lit du malade les connaissances, notamment physiopathologiques indispensables. De même, le développement de l'expertise technique passe souvent par la pratique sur les terrains de stage, couplée au lit du malade à un enseignement théorique et parfois à des séances de simulation.

D'autre part, une partie non négligeable de l'enseignement pratique consiste à réaliser des gardes formatrices dans les différents services agréés dans l'objectif de pouvoir prendre ensuite, de manière autonome, des gardes de senior.

Enseignement théorique

Comme pour la partie pratique de l'enseignement, la base réglementaire de l'enseignement théorique repose sur l'arrêté de 2002 [7, 8]. Sur le plan pratique, cet enseignement théorique repose sur un programme pédagogique établi par la commission pédagogique et le conseil d'administration du CNER, discuté en assemblée générale et validé par l'ensemble des coordonnateurs interrégionaux. Le programme pédagogique actuellement en vigueur date de 2009 et comporte 200 heures d'enseignement sous forme de modules enseignés lors de séminaires essentiellement interrégionaux.

La réanimation étant une spécialité transversale très variée, de solides connaissances physiopathologiques sont indispensables au raisonnement effectué au lit du malade. C'est pourquoi les objectifs pédagogiques quel que soit le module comportent souvent une partie sur les bases physiologiques, physiopathologiques,

et pharmacologiques. De même, une expertise technique, bien souvent indispensable, est souvent enseignée à la fois sur le plan théorique et pratique (simulation, stage).

L'enseignement théorique est actuellement réalisé sous forme de 12 modules de 10 à 20 heures chacun correspondant à un total de 200 heures :

- réanimation respiratoire ;
- réanimation cardio-vasculaire ;
- réanimation et pathologie infectieuse ;
- éléments de traumatologie et de réanimation périopératoire ;
- néphrologie, métabolisme, nutrition ;
- organisation, gestion, éthique, droit, responsabilité médicale, évaluation, gestion et qualité des soins. Méthodologie des essais cliniques (spécificités en réanimation) ;
- réanimation et neurologie ;
- réanimation et pathologie digestive ;
- réanimation et hémato-cancérologie ;
- réanimation et toxicologie ;
- syndrome de défaillances multiviscérales (enseignement intégré aux autres modules) ;
- urgences et réanimation ;
- urgences pédiatriques graves et réanimation obstétricale.

Selon les interrégions, cet enseignement est réalisé sous forme d'un cycle complet sur un (Île-de-France) ou deux ans (province). Le fonctionnement modulaire conduit le plus souvent à réaliser des séminaires de quelques jours où les étudiants et les enseignants présentent ensemble les données actualisées de la bibliographie correspondant au module, associant ainsi présentations théoriques, discussions pratiques de cas cliniques plus ou moins couplées selon les modules et les possibilités locales à des ateliers de biotechnologie ou de simulation.

Cet enseignement théorique peut parfois être réalisé pour partie en commun avec certains modules du DES d'anesthésie-réanimation dans certaines interrégions en fonction des situations locales [7].

Le mémoire de DESC

Il s'agit d'un travail personnel de recherche clinique ou de laboratoire de l'étudiant, supervisé par l'un des enseignants de réanimation de l'interrégion, venant clôturer le parcours du candidat par une présentation devant la commission interrégionale du DESC de réanimation qui doit le valider. C'est pourquoi les mémoires sont le plus souvent soutenus pendant la partie pratique de post-internat du DESC, après que l'étudiant a validé au moins deux inscriptions administratives à la faculté dont il dépend. Ces mémoires sont par ailleurs classés par chacune des commissions interrégionales puis par le conseil d'administration du CNER afin d'attribuer chaque année le prix du meilleur mémoire de DESC de réanimation.

Évolutions récentes et perspectives

Évolutions récentes

Place de l'échographie

Si l'enseignement de l'échographie n'était pas systématique il y a dix ans, celui-ci apparaît maintenant indispensable, non seulement pour sécuriser les procédures invasives réalisables au lit du malade, mais aussi comme véritable prolongation de l'examen clinique dans de nombreuses situations. Cet enseignement est réalisé de manière pratique au lit du malade dans les différents services agréés, mais aussi de manière théorique dans le cadre du DESC de réanimation ou encore sous forme de diplôme d'université (DU).

Place de la simulation

La simulation est de plus en plus présente dans l'enseignement pratique mais aussi théorique des étudiants de réanimation. Selon les disponibilités interrégionales, des séances sont réalisées plus ou moins régulièrement afin d'utiliser cet outil devenant de plus en plus indispensable. La simulation est intéressante non seulement dans l'apprentissage des procédures techniques, en permettant de commencer sur mannequin plutôt que sur le patient, mais aussi dans la possibilité de travailler sur des mises en situation difficiles, techniques mais aussi relationnelles, comme, par exemple, l'annonce de mort cérébrale. À un stade encore plus évolué, la simulation permet de travailler sur les fonctionnements d'équipe en situation de crise et la communication dans ces situations.

La journée nationale du DESC

Depuis 2012 est organisée chaque année une journée nationale du DESC dans les locaux de la Maison de la réanimation à Paris. Lors de cette journée sont réalisées des présentations d'actualité ainsi que des présentations générales sur la discipline, couplées à des quiz permettant une interactivité et une émulation. À partir de l'année universitaire 2014-2015, la participation à au moins une journée nationale au cours du cursus est obligatoire pour la validation du DESC [12].

Enseignement électronique des bases de la réanimation

Dans la mesure où les paramètres physiologiques, les données physiopathologiques et les données de pharmacologie sont omniprésentes lors de la prise en charge des patients de réanimation, le CNER a développé un enseignement électronique des bases de la réanimation permettant à chaque étudiant de revoir à son rythme ces différents enseignements réalisés au niveau national par des enseignants de réanimation. Cet enseignement est accessible à partir de notre site internet cnerea.fr, après authentification sur une plateforme Moodle.

Perspectives

Depuis 2010, la Commission nationale de l'internat et du post-internat (CNIPI) a fait connaître sa volonté de faire disparaître les DESC, et propose une évolution vers une réforme du troisième cycle des études médicales. Dans ce cadre, notre discipline mène une réflexion pour transformer notre DESC qualifiant de réanimation en un DES. Parmi les différentes possibilités analysées, le développement d'un co-DES en commun avec le DES d'anesthésie-réanimation est intéressant et la possibilité d'un diplôme de type co-DES d'anesthésie-réanimation (AR), médecine-intensive-réanimation (MIR) (DES-AR-MIR) d'une durée de cinq ans est actuellement étudiée sur le plan pratique.

Références

[1] Vachon F. Histoire de la réanimation médicale française : 1954–1975. *Réanimation.* 2011;20:72–78.

[2] JORF du 7 avril 2002 page 6187. http://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2002/4/5/2002-465/jo/texte.

[3] Fédération de la réanimation. Démographie et structures des services de réanimation français (hors réanimation chirurgicale) : état des lieux. *Réanimation.* 2012;21:S540–S561.

[4] JORF du 8 mai 1988 page 6709. http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=19880508&pageDebut=06708&pageFin=&pageCourante=06709.

[5] JORF du 14 juillet 2012 page 11610 http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026179084.

[6] Fourrier F. La qualification ordinale en réanimation. http://www.cnerea.fr/UserFiles/File/national/lecner/la-qualification-ordinale-en-reanimation.pdf.

[7] Thuong M., Gibert C., Fagon J.Y. Enseignement de la réanimation en France. *Réanimation.* 2004;13:378–384.

[8] JORF du 26 juillet 2002 page 12804. http://www.legifrance.com/affichTexte.do;jsessionid=96DEB3B386CD684425A31E1DF6E930B5.tpdila15v_1?cidTexte=JORFTEXT000000597001&da

[9] BO n° 44 du 29 novembre 2012. Edité par le M.E.N.E.S.R. http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/pid20536/bulletin_officiel.html?cid_bo=66127&cbo=1.

[10] Collège National des Enseignants de Réanimation. *Réanimation, urgences et défaillances viscérales aiguës.* In: 5éme édition Elsevier-Masson; 2015.

[11] http://www.cnerea.fr/fr/livre-deuxieme-cycle-ecn.html.

[12] http://cnerea.fr/fr/la-journee-nationale.html.

CHAPITRE 385

Enseignement de la réanimation en Europe et filières de formation

F. Saulnier; S. Préau; A. Durocher

Introduction

D'une manière générale, il existe des différences notables en termes de systèmes d'éducation et de formation des médecins en Europe, ce qui traduit d'ailleurs la diversité des cultures et des organisations au sein de l'UE (Union européenne). Ces différences sont particulièrement marquées pour ce qui concerne les cursus et les exigences de formation des spécialistes en réanimation [1–5]. En effet, par comparaison à d'autres disciplines, il s'agit d'une spécialité relativement jeune et son statut n'est pas encore parfaitement compris et défini dans certains pays. Le même constat peut être fait à l'échelon mondial. Parfois, les disparités de formation (type de cursus, durée, contenu de l'enseignement, modalités d'obtention des diplômes, etc.) sont telles que l'on peut raisonnablement se poser la question de l'équivalence du niveau de qualité de la formation et du niveau de compétences des spécialistes selon les pays. En parallèle, cela pose le problème de la libre circulation des médecins spécialistes entre les États de l'UE [5–7].

Pour pallier ces différences, le groupe CoBaTrICE (Competency Based Training in Intensive Care Medicine in Europe) mène depuis une quinzaine d'années un travail de recherche pédagogique ambitieux qui vise à proposer un programme et une structuration homogènes de l'enseignement de la réanimation quels que soient les cursus de formation adoptés au plan national, et à terme, promouvoir ainsi la lisibilité et la reconnaissance de la spécialité.

Filières et modalités de formation des réanimateurs en Europe

Il existe maintenant un cursus de formation à la réanimation plus ou moins structuré dans tous les pays européens, mais la diversité des filières de formation et des modalités d'enseignement fait dire à certains qu'il est difficile de trouver son chemin dans ce « labyrinthe » [5].

Parmi les différentes enquêtes réalisées régulièrement sous l'égide de l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) et du groupe CoBaTrICE, dont certaines dépassent le territoire de l'UE [1–4], nous baserons ce chapitre sur les résultats des données les plus récemment publiées qui représentent une photographie assez actuelle de la situation [4]. Il faut cependant noter que cette situation est évolutive, certains pays tels que la France, les Pays-Bas et le Portugal étant en cours de réforme des systèmes de formation des médecins spécialistes en général et/ou des réanimateurs en particulier.

Les filières et les cursus de formation

La réanimation est une discipline abordée maintenant dans tous les programmes des études médicales en Europe, ce qui est en soi un élément important, tant sur le plan pédagogique et de la qualité de la formation des médecins, que sur le plan de la lisibilité auprès des étudiants.

Pour la formation de spécialiste, globalement tous les cursus de formation existent. Pour simplifier, il est maintenant habituel de les distinguer et de les décrire selon quatre modèles.

Modèle de spécialité de base indépendante (*primary speciality model*)

Ce modèle correspond à l'équivalent d'un DES (diplôme d'études spécialisées) dans le système français. La réanimation est alors une spécialité « primaire » indépendante, accessible directement après les études médicales. La formation en réanimation (et la qualification) n'est donc pas ouverte à d'autres spécialités, sauf par l'intermédiaire d'éventuelles passerelles professionnelles ultérieures selon des modalités plus ou moins bien définies et parfois complexes. Le cursus aboutit à une qualification unique en réanimation (*stand-alone certification*).

Modèle de supra-spécialité « multidisciplinaire » (*multidisciplinary supra-speciality model*)

Il s'agit alors d'une filière accessible à différentes spécialités de base pendant ou après leur cursus initial de spécialiste. La liste des spécialités de base ouvrant le droit à l'inscription à cette filière est variable et concerne le plus souvent l'anesthésie, la médecine interne, la pneumologie, la cardiologie, la gastro-entérologie, l'hématologie, la néphrologie mais aussi la chirurgie. Dans ce type de structuration, il n'est pas possible d'être réanimateur sans avoir suivi une autre formation de spécialiste. Ceci correspond donc à un DESC (diplôme d'études spécialisées complémentaires) dans le système français. Le cursus aboutit à deux qualifications, l'une dans la spécialité d'origine et l'autre en réanimation (*dual certification*).

Modèle de sub-spécialité unique (*single sub-speciality model*)

Dans ce cas, l'enseignement de la réanimation est détenu par une seule spécialité « mère » et se fait donc au cours d'une spécialisation de base unique, en général l'anesthésiologie. La formation n'est ouverte qu'aux étudiants de la spécialité. C'est alors la seule filière d'accès à l'exercice de la réanimation. Ceci correspond également à un DES, mais avec une double dénomination. La qualification obtenue est dite conjointe ou mixte associant dans son intitulé la spécialité de base (qui inclut la réanimation dans son cursus de formation) et la réanimation (*joint certification*).

Modèle de multiples sub-spécialités (*multiple sub-speciality model*)

Dans ce type de système, plusieurs spécialités de base assurent, souvent indépendamment les unes des autres, un enseignement en réanimation. Il y a donc plusieurs spécialités « mères » et chaque cursus aboutit à une qualification incluant la réanimation dans son intitulé (*multiple joint certifications*).

La diversité européenne

Les différentes filières de formation à la réanimation en Europe et leur évolution sur les dix dernières années sont résumées dans le tableau 385.1. Les données de la dernière enquête réalisée en 2013 concernent trente et un pays européens, dont la totalité des États membres de l'UE [4].

Tableau 385.1

Filières de formation en réanimation en Europe : évolutions entre 2006 et 2013*.

	2006	2009	2013
Taux de réponse	26/26	26/26	31/31
(1) Supra-spécialité	13	15	15
(2) Spécialité de base	2	2	4
(3) Sub-spécialité unique	13	9	10
(4) Sub-spécialités multiples	2	4	4
(5) Multiples filières	6 [1]	4 [2]	6 [3]

* Filières non mutuellement exclusives.

[1] Autriche : (1) et (4) ; Finlande, France, Hongrie : (1) et (3) ; Espagne : (2) et (3) ; Suisse : (1) et (2).

[2] Allemagne : (1) et (4) ; France, Hongrie : (1) et (3) ; Suisse : (1) et (2).

[3] Allemagne : (1) et (4) ; France, Hongrie : (1) et (3) ; Angleterre, Irlande, Suisse : (1) et (2).

Dans six pays, plusieurs filières de formation sont possibles. La France, avec deux filières, une supra-spécialité, le DESC de réanimation, et une sub-spécialité, le DES d'anesthésie-réanimation, n'est donc pas une exception culturelle.

Le modèle le plus souvent adopté (15 pays européens) est toujours celui de supra-spécialité, cependant associé dans {1/3} des cas à d'autres possibilités de formation.

La filière de formation à la réanimation répond à un modèle de sub-spécialité unique dans une dizaine de pays européens et dans ce cas la spécialité « mère » est quasi exclusivement l'anesthésie.

Pour cinq autres pays, la formation en réanimation est intégrée à plusieurs spécialités de base (modèle de multiples sub-spécialités). La situation la plus extrême est celle de l'Allemagne où l'enseignement de la réanimation est intégré à l'anesthésie et à six autres cursus de spécialistes, avec de plus, depuis peu, l'introduction d'une filière de type supra-spécialité.

Le modèle de spécialité de base indépendante, équivalent d'un DES, est le moins fréquent et concerne l'Espagne et la Suisse depuis de nombreuses années, et récemment l'Angleterre et l'Irlande (ce qui représente moins de 15 % des États membres de l'UE). Dans ce cas, il existe presque toujours une autre modalité de formation à la réanimation. Ainsi, l'Angleterre et l'Irlande qui ont adopté ce modèle n'ont cependant pas abandonné la possibilité d'une autre filière de formation permettant un accès multidisciplinaire par le biais de la supra-spécialité préexistante, en partenariat avec d'autres spécialités, maintenant ainsi la possibilité d'obtention de deux qualifications. Il en est de même pour la Suisse.

En dehors de l'orientation de l'Angleterre et de l'Irlande vers une spécialité de base, les principaux changements survenus ces dernières années sont les suivants : abandon de la supra-spécialité par l'Autriche, renforcement de la spécialité de base en Espagne, introduction d'une supra-spécialité en Allemagne et en République tchèque, passage d'un modèle de sub-spécialité unique (anesthésie) à un modèle de plusieurs sub-spécialités pour l'Italie et la Bulgarie.

Les évolutions potentielles à venir concernent la France, les Pays-Bas et le Portugal qui pourraient à leur tour adopter un modèle de spécialité de base indépendante (DES).

Programmes d'enseignement

Durée de la formation

En fonction des différents modèles, la durée du cursus pour obtenir la qualification de spécialiste (qualification unique en réanimation, qualification intégrée à la qualification de base, ou double qualification en réanimation et dans la spécialité de base, selon les modèles) varie de trois ans à cinq ans, parfois six ans.

Dans tous les modèles, il existe une durée minimale formellement fixée pour la formation en réanimation, mais celle-ci est très inégale selon les pays et/ou les types de cursus (10 à 60 mois) [2].

L'enseignement théorique est le plus souvent organisé sous forme de séances modulaires que l'étudiant doit avoir validées à l'issue de son cursus. Dans les autres cas, l'enseignement est délivré de manière continue tout au long du cursus. Enfin, dans certains pays, l'enseignement est pour partie organisé conjointement avec d'autres disciplines.

Organisation générale et structures

La plupart des pays qui répondent aux modèles de supra-spécialité ou de spécialité de base indépendante ont une organisation nationale structurée, responsable de la formation de spécialistes, avec des relais locaux dans les universités et/ou établissements formateurs. Cet organisme national, qui correspond le plus souvent à un collège universitaire d'enseignants de la discipline et/ou à une société scientifique, établit notamment la durée du cursus, le programme de formation théorique et pratique, les modalités d'obtention du diplôme, et ce en collaboration et en accord avec les autorités nationales compétentes, telles que ministère de l'Enseignement supérieur, ministère de la Santé, etc.

Dans les pays qui répondent au modèle de sub-spécialités multiples, situation où une coordination nationale est plus compliquée à mettre en place, il est beaucoup plus difficile d'obtenir une harmonisation de ces différents éléments organisationnels.

Formation pratique et évaluation des stages

Plus des {3/4} des pays ont des critères d'agrément écrits et définis formellement par la coordination nationale ou régionale pour autoriser les services de réanimation à être des sites de stage et de formation, sans que l'on puisse faire de rapport de cause à effet avec le type de filière. Cependant, ces critères sont parfois minimalistes et limités à la taille de l'unité et/ou au nombre d'entrées annuel sans toujours prendre explicitement en compte la qualification de l'équipe médicale ou le plateau technique offert par l'établissement, par exemple. Lorsque des critères existent, l'agrément du service est soumis à une visite

externe dans 50 % des cas, à un rythme variant de trois à cinq ans. Enfin, les stages sont autorisés à la fois dans des services universitaires et des hôpitaux généraux dans la majorité des cas, mais 25 % des pays européens n'autorisent que les services universitaires.

L'évaluation des acquisitions de l'étudiant au long du cursus et au cours des stages est une difficulté récurrente, tant en termes de support que de suivi centralisé. Une fois sur deux, elle n'est pas formellement documentée.

Évaluation finale

Il existe un examen organisé sur le plan national ou régional dans la quasi-totalité des pays européens (97 %). Les modalités en sont très variables, non mutuellement exclusives et associent à des degrés divers : épreuve orale (96 %), épreuve écrite sur la base de QCM (69 %), épreuve clinique au lit du malade (46 %), exposé scientifique (8 %), discussions de cas cliniques (4 %), épreuves sur simulateurs (4 %). Une dizaine de pays identifie et récompense les meilleurs étudiants sur la base de cet examen final. La France et l'Irlande décernent le prix de la meilleure recherche régionale ou interrégionale.

{1/3} des pays n'organise pas d'examen. C'est alors l'EDIC (*european diploma of intensive care*) qui est demandé. De plus, cinq pays demandent ce diplôme pour autoriser l'exercice en réanimation en plus de leur certification nationale. Ainsi, depuis son instauration, le nombre de candidats à l'EDIC a plus que quintuplé (une trentaine en 1989, environ 140 en 2010) [5].

Législation européenne et reconnaissance de la réanimation

La libre circulation des spécialistes entre les États membres de l'UE est réglementée par la directive n° 2005/36/CE du Parlement européen, mise en application depuis octobre 2007, qui fixe la liste des spécialités et des diplômes nationaux faisant l'objet d'une reconnaissance automatique et mutuelle (annexe V). Seules les spécialités répondant à un cursus de spécialité de base indépendante (équivalent d'un DES français) et reconnues par les {2/5} des États membres sont identifiées [6].

Ainsi, même si pour la France les DESC de type 2 sont reconnus en tant que diplômes ouvrant droit à la qualification de spécialiste au même titre que les DES, la réanimation (*intensive care medicine* ou *critical care medicine*) n'apparaît toujours pas parmi les dénominations des formations médicales spécialisées listées dans l'annexe V. Elle n'est donc pas reconnue en tant que telle par la législation européenne, et ceci même dans la version la plus récente de la directive (directive n° 2013/55/UE) [7].

Actuellement, seuls quatre pays (Angleterre, Espagne, Irlande et Suisse, mais non membre de l'UE) se sont orientés vers un modèle de spécialité de base indépendante. La France a entrepris également des démarches dans ce sens (DES de médecine intensive et réanimation), conditionnées par la mise en œuvre globale de la réforme du 3e cycle. Les Pays-Bas et le Portugal s'engageraient également vers cette filière. Cependant, le quota ne sera pas encore suffisant pour répondre à la règle des {2/5}.

En conséquence, seuls les ressortissants des pays dans lesquels la réanimation est intégrée dans l'enseignement d'une ou plusieurs spécialités de base (modèles de sub-spécialité unique et de sub-spécialités multiples) peuvent actuellement bénéficier d'une libre circulation mais au titre de la spécialité associée à la réanimation. Tous les autres cursus sont défavorisés, ce qui est un paradoxe.

Depuis plus de dix ans, l'ESICM, l'EBICM (European Board in Intensive Care Medicine) et certains collèges nationaux d'enseignants de réanimation, dont le CNER, ont entrepris des démarches tant à l'échelon européen que national pour remédier à cette situation. Cependant, le manque d'homogénéité, et donc de lisibilité, de la réanimation, selon et au sein des États, voire sa non-existence lorsque « noyée » dans des modèles de sub-spécialités, a été à l'origine d'une sorte de « levée de bouclier » des différentes spécialités de base, uniques ou multiples selon les États, qui intègrent la réanimation dans leur enseignement, en particulier au sein de l'UEMS (Union européenne des médecins spécialistes) et du MJCICM (Multidisciplinary Joint Committee in Intensive Care Medicine). Ce comité réunit dix spécialités considérées comme ayant un intérêt et un rôle dans la formation en réanimation [8]. En 2008, après de multiples négociations, l'UEMS a donné un avis favorable à la proposition conjointe de l'EBICM et du MJCICM d'incorporer la réanimation dans la directive en tant que « compétence médicale particulière » (*particular medical competence*). Ce qualificatif avait été choisi car compatible avec la diversité des modèles nationaux et acceptable sans entrer en conflit avec les différentes spécialités « mères ».

Cette dénomination représentait un premier pas vers une reconnaissance de la discipline au niveau européen, mais n'a malheureusement pas été prise en compte dans l'annexe V de la version révisée en 2013 de la directive [7].

Par contre, ce nouveau texte prévoit à l'article 25 une modalité qui pourrait résoudre au moins partiellement la situation. Ce mécanisme alternatif permet en effet de reconnaître des qualifications

professionnelles quel(s) que soi(en)t le(s) type(s) de filière de formation et l'intitulé du(es) diplôme(s), à condition que les programmes de formation nationaux répondent à un socle commun prédéfini de connaissances et de compétences. Ces qualifications professionnelles seraient alors reconnues automatiquement par les États membres sans passer par la proportionnalité des {2/5}. Cela fait partie des derniers développements de ce véritable dédale administratif et politique. En effet, l'UEMS, le MJCICM et l'EBICM se sont récemment mis d'accord sur un socle commun de formation et de cursus pour la réanimation (*training requirements for the core curriculum of multidisciplinary intensive care medicine*), essentiellement basé sur les travaux du groupe CoBaTrICE. Il ne resterait donc plus que quelques étapes à franchir : acceptation du document par la Commission européenne, approbation par les autorités compétentes des États membres qui sont seules habilitées à transmettre toute demande de modification ou d'insertion de nouvelles spécialités ou qualifications dans la directive au Comité permanent médical européen pour leur pays (CPME-Bruxelles).

Programme CoBaTrICE

Le programme CoBaTrICE est un projet de recherche en pédagogie débuté en 2003 et soutenu par l'ESICM et par des fonds de la Commission européenne (programme Léonard de Vinci). La France, par le biais de ses représentants nationaux successifs, est très impliquée dans ce programme de recherche européen et international.

Globalement, le but de ce projet collaboratif est de proposer un programme de formation et d'encadrement en réanimation, adaptable à toutes les filières adoptées au plan national et d'homogénéiser ainsi les compétences nécessaires à l'exercice de la spécialité.

Les différentes étapes de ce programme de recherche ont abouti à l'élaboration et à la publication de nombreux documents, notamment : un socle de connaissances, compétences, aptitudes, attitudes et comportements à acquérir, encore appelé *syllabus* [9] ; des standards de qualité des programmes de formation et des critères d'agrément pour les services formateurs [10] ; des méthodes d'évaluation des acquisitions théoriques et pratiques et une proposition de portfolio électronique [11]. Tous ces documents sont disponibles sur le site CoBaTrICE [12]. Certains ont été traduits dans huit langues différentes.

Actuellement, le programme CoBaTrICE est adopté par quinze pays européens, douze autres projettent de l'intégrer dans leur cursus. Ainsi par exemple, la traduction française du *syllabus* a servi de document de base pour l'élaboration du référentiel « métier » publié par la Fédération de la réanimation [13].

Le but ultime de cette recherche est de relier les progrès réalisés en termes de pédagogie, encadrement et formation des réanimateurs avec une amélioration de la qualité des prises en charge et de la satisfaction des patients et de leurs proches, et de promouvoir la réanimation comme une discipline à part entière [4, 14].

Conclusion

La filière de formation à la réanimation la plus fréquente en Europe est encore le modèle de supra-spécialité, suivi du modèle de sub-spécialité unique, pratiquement exclusivement l'anesthésiologie. Le cursus basé sur l'équivalent d'un DES n'est adopté formellement que dans quatre pays. Dans l'ensemble, la durée de la formation spécifique en réanimation est de deux ans, sanctionnée par un examen final selon des modalités très variables. Il existe presque toujours des critères d'agrément des services formateurs, même s'ils sont parfois minimalistes. Les travaux du groupe CoBaTrICE et leur adoption par une majorité de pays européens représentent en soi une garantie de qualité de la formation et traduisent une volonté d'harmonisation des exigences en termes de compétences. Ils n'ont pas encore abouti à la reconnaissance de notre spécialité par le législateur européen, mais tout espoir n'est pas perdu dans ce long et lent processus.

Références

[1] Bion J.F., Ramsay G., Roussos C., et al. On behalf of the Task Force an Educational issues of the European society of intensive care medicine. Intensive care training and speciality status in Europe : international comparisons. *Intensive Care Med.* 1998;24:372–377.

[2] Barrett H., Bion J.F. An International survey of training in adult intensive care medicine. *Intensive Care Med.* 2005;31:553–561.

[3] CoBaTriCE Collaboration. The educational environment for training in intensive care medicine: structures, processes, outcomes and challenges in the European region. *Intensive Care Med.* 2009;35:1575–1583.

[4] Bion J., Rothen H.U. Models for Intensive Care Training. A European Perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:256–262.
[5] Rubulotta F., Moreno R., Rhodes A. Intensive care medicine: finding its way in the «European labyrinth». *Intensive Care Med.* 2011;37:1907–1912.
[6] Directive 2005/36/EC/of the European Parliament. Available from: http://ec.europa.eu/internal_market/qualifications/index.
[7] Directive 2013/55/EC/of the European Parliament Available from: http://ec.europa.eu/internal_market/qualifications/index.
[8] De Lange S., Van Acken H., Burchardi H. European Society Intensive Care Medicine statement : intensive care medicine in Europe — Structure, organisation and training guidelines of the Multidisciplinary Joint Committee of Intensive Care Medicine (MJCICM) of the European Union of Medical Specialists (UEMS). *Intensive Care Med.* 2002;28:1505–1511.
[9] Bion J.F., Barrett H., CoBaTriCE Collaboration. Development of core competencies for an international training programme in intensive care medicine. *Intensive Care Med.* 2006;32:1371–1383.
[10] CoBaTriCE Collaboration. International standards for programmes of training in intensive care medicine in Europe. *Intensive Care Med.* 2011;37:385–393.
[11] Van Mook W.N.K.A., Schurwirth L.W.T., Bion J. On behalf of The CoBaTriCE Collaboration. Workplace based assessment : how to use it in the ICU. *Netherlands Journal of Critical Care.* 2012;16:171–180.
[12] The CoBaTriCE Collaboration. Available from:http://www.cobatrice.org/en/index.asp.
[13] F Fourrier et le groupe de rédaction du référentiel, Drault J.N., Faisy C., et al. Référentiel de compétences et d'aptitudes du médecin réanimateur. *Réanimation.* 2013;22:HS83–HS102.
[14] CoBaTriCE Collaboration. The views of patients and relatives of what makes a good intensivist : a European survey. *Intensive Care Med.* 2007;33:1913–1920.

CHAPITRE 386

Enseignement de la réanimation médicale par la simulation

E. L'Her

La simulation est un outil pédagogique efficace, en particulier pour l'enseignement d'une spécialité telle que la réanimation, qui associe à la fois une forte composante technique et des compétences directement liées aux relations humaines. La simulation est une méthode pédagogique offrant le grand avantage de proposer un espace sécurisé au sein duquel les apprenants pourront commettre et accepter l'erreur, sans craindre de faire prendre de risques aux patients et donc se préparer efficacement à gérer des situations difficiles. Son utilisation au sein de nos curriculums de formation est aujourd'hui indispensable pour de multiples raisons, à la fois d'ordre éthique mais aussi d'efficacité (cf. vidéo 386.1 en annexe, présentant les différentes techniques de simulation intégrées dans le curriculum du DESC de réanimation médicale de l'interrégion HUGO).



VIDÉO 386.1

http://www.em-consulte.com/emmflash/474309/emm1514.mp4/

Les techniques utilisables pour l'enseignement de la réanimation sont très variées, allant des sessions d'apprentissage de la gestuelle à l'utilisation de jeux dit « utiles » (communément appelés *serious games*), la réalisation de séances d'immersion clinique associant des milieux de soins reconstruits et des mannequins de haute-fidélité, mais également des sessions de jeu de rôle sur la relation de soins, l'entretien avec les proches des patients et/ou l'annonce d'un diagnostic difficile. Un curriculum de formation complet en réanimation devra associer ces différentes techniques, qui sont le plus souvent complémentaires.

Au-delà de l'effet de mode actuel, l'implantation réelle de la simulation en santé est très hétérogène en France malgré l'émergence de nombreux centres dans quasiment toutes les grandes villes universitaires et centres hospitaliers de référence. La pérennisation des actions en cours, l'extension des formations développées, mais également la nécessaire prise en compte de cette méthode pédagogique dans nos processus d'évaluation seront des éléments conditionnant le succès des démarches entreprises.

Les différents outils de la simulation

Apprentissages techniques

La simulation permet en premier lieu de former les étudiants ou de remettre à niveau des professionnels concernant de multiples gestes techniques. Dans ce domaine spécifique, utilisant le plus souvent des simulateurs procéduraux de technologie peu complexe, un bénéfice franc de cette méthode pédagogique a clairement été démontré en clinique humaine [1, 2]. Ce bénéfice concerne à la fois le taux de succès du geste considéré et la réduction du risque de complications, donc également de fait le coût global de prise en charge des patients [3]. Certains gestes techniques peuvent parfois être enseignés en utilisant des modèles plus complexes [4], ou encore des pièces anatomiques, afin de permettre des sensations plus proches de la réalité.

Ateliers de gestuelles sur simulateurs procéduraux

La volonté de ne plus laisser un étudiant réaliser un premier geste sur un patient est rappelée avec force dans le rapport de l'HAS [5]. Du fait de ce rapport, ainsi que des bénéfices patents démontrés, l'absence de formation préalable aux gestes sur simulateurs procéduraux risque d'avoir rapidement une implication médico-légale en France, à la suite de la majorité des pays anglo-saxons [6]. Outre les bénéfices de ce type d'ateliers détaillés plus haut, il a par ailleurs été démontré que la formation par simulation pour certains gestes techniques tels que la pose de cathéters veineux ou divers drainages coûtaient au final moins cher à l'institution que le traitement des complications liées à l'apprentissage direct sur le patient [3, 7].

Les compétences techniques appréhendables sur de tels simulateurs concernant l'exercice de la réanimation sont bien entendu le contrôle des voies aériennes simple ou difficile (intubation, cricotomie, trachéotomie), la réanimation cardiorespiratoire (massage cardiaque externe, défibrillation, ventilation), la pose de cathéters veineux centraux avec ou sans échographie, l'accès intra-osseux, la pose de drains pleuraux. De multiples modèles de simulateurs procéduraux existent, mais dans ce domaine procédural (« un geste, un modèle »), l'utilisation de matériels coûteux et sophistiqués ne semble pas toujours nécessaire [8].

Utilisation d'outils de virtualisation de gestuelles

Ce type d'outils technologiques, le plus souvent informatique mais aussi parfois vidéo, a pour objectif l'apprentissage théorique de gestuelles et/ou savoirs théoriques dont la visualisation permet une optimisation de l'apprentissage. Dans ce cas spécifique, seules les deux dimensions de l'espace sont utilisées, seules la vision et la réflexion sont sollicités. Il ne s'agit pas ici le plus souvent de mettre en œuvre des processus complexes et de favoriser l'intégration de connaissances multiples, mais de permettre à l'étudiant de mieux mettre en perspective des connaissances théoriques acquises et nécessitant une illustration, dans un environnement sécuritaire et à l'abri du jugement.

De multiples exemples sont disponibles depuis de nombreuses années dans divers domaines hors santé [9] et l'utilisation de ces techniques est en pleine expansion en médecine ; les simulateurs de ventilateurs artificiels intégrants des modèles d'interactions cardiopulmonaires sont de bons exemples de ce que ces outils sont susceptibles d'apporter à notre discipline (fig. 386.1) ; des outils modernes d'apprentissage de l'échographie sur ordinateur individuel sont en cours de commercialisation et devraient également permettre d'optimiser nos apprentissages techniques [10].



FIG. 386.1 **Logiciel VentiSIM.**

Développé au sein du CESIM à l'université de Bretagne occidentale, l'objectif de cet outil de virtualisation vise à faciliter l'apprentissage des réglages optimaux d'un ventilateur artificiel (A et B), en illustrant les principales interactions cœurs–poumons.

Le modèle physiologique de patient intégré au simulateur fait interagir les réglages du ventilateur sur les paramètres physiologiques (C), eux-mêmes dépendant de la pathologie présentée par le patient (D).

Outils composites associant gestuelle complexe et réalité virtuelle/augmentée

À côté des gestes techniques simples qui ne nécessitent pour leur apprentissage que des simulateurs procéduraux de basse fidélité et des outils de virtualisation, nous disposons également de simulateurs de gestuelle très sophistiqués, permettant l'apprentissage de certains gestes qui jusqu'à présent ne pouvaient qu'être enseignés directement au chevet du patient. Dans bien des cas, afin de recréer le ressenti d'une utilisation réelle, les simulateurs embarquent des moteurs intégrant des modèles d'effort (haptiques) et/ou une restitution des mouvements ou de l'inertie. Ces modèles sont alors dits « dynamiques » et mettent à profit l'ambiguïté sensorielle des organes otolithiques, confondant une accélération linéaire et une orientation. L'exemple type de ces simulateurs est représenté par les simulateurs lourds d'aviation des centres de simulation professionnelle.

Les simulateurs 3D haptiques pour endoscopie permettent d'acquérir les réflexes de la navigation endobronchique, les notions essentielles de repérage dans l'espace, ainsi que les gestes essentiels tels que l'aspiration, les divers prélèvements bactériologiques, la réalisation de biopsies ou ponctions [11].

Les simulateurs d'échographie permettent quant à eux d'acquérir des notions essentielles de gestuelle, de positionnement de la sonde, de repérage dans l'espace, de faire le lien entre connaissances anatomiques en 2D et 3D, mais également d'acquérir des connaissances de base en termes de pathologie [12, 13]. Jusqu'à ces dernières années, l'acquisition de compétences techniques telles que celles-ci nécessitaient de nombreux mois d'apprentissage au chevet et un nombre conséquent de gestes supervisés réalisés sur patient réel avant une maîtrise satisfaisante. L'insertion de courtes sessions individuelles d'utilisation de ces outils dans un cursus de formation traditionnel pourrait permettre d'optimiser la pertinence des messages passés et des apprentissages [5]. Il est cependant important de souligner qu'au-delà de l'intérêt majeur évident que suscitent de tels simulateurs pour l'apprenant et l'enseignant, des modèles bien plus simples et moins coûteux peuvent également dans certains cas apporter des bénéfices patents en termes d'apprentissage, lorsque le geste visé est bien ciblé [8]. L'investissement financier important induit par l'acquisition de ces outils haptiques doit être mûrement réfléchi et s'intégrer de façon efficace dans le programme de formation.

Jeux sérieux ou utiles

Le monde des *serious games* est en pleine explosion dans le domaine de la santé [14]. Sa définition même est source de discussion entre les partisans d'une définition oxymorique assez large (ils dériveraient de *serio ludere*, terme utilisé dès le XV^{e} siècle), ou celle bien plus restreinte de jeux vidéo à visée d'apprentissage [15]. Les outils de formation mélangeant le jeu et la réalité professionnelle existent dans les faits depuis longtemps, bien avant l'explosion de la réalité virtuelle et/ou augmentée [16]. Le développement des outils technologiques et des jeux vidéo ont mis le sujet sur le devant de la scène et ouvert des possibilités jusqu'ici inaccessibles [17]. Le jeu sérieux toucherait près de 1 milliard de personnes dans le monde, pour un marché estimé entre 1 et 6,5 millions d'euros [18], dont 8-9 % dans le domaine de la santé [19].

L'objectif des jeux sérieux est d'utiliser les technologies propres aux jeux vidéo à des fins utilitaires (apprendre, informer, expérimenter, entraîner), tout en donnant une dimension attrayante et ludique à l'apprentissage [15, 18]. L'exemple classique permettant de justifier l'utilisation des jeux sérieux en santé, toute catégorie professionnelle confondue, est celui de la réanimation cardiopulmonaire. Si tous les professionnels sont conscients de la nécessité de remises à niveau régulières, peu ont cependant le temps et la volonté d'effectuer ce recyclage [20, 21]. Les jeux sérieux ont l'avantage théorique de proposer une solution à ces inconvénients logistiques, en permettant une formation individuelle à distance, adaptée au rythme et aux besoins des individus, dans des domaines extrêmement variés [22–24]. À titre d'exemple, Buttussi *et al.* [22] ont quant à eux récemment évalué l'intérêt d'un rafraîchissement des connaissances par un jeu 3D dédié à la prise en charge d'un arrêt cardiocirculatoire chez 40 professionnels. Alors qu'il est classique d'observer une rétention faible des informations et une perte d'efficience rapide au-delà d'une période de 3 mois après formation [25–27], le taux de rétention des informations à 3 mois observé dans cette étude s'avérait significativement supérieur au résultat attendu pour les méthodes classiques. Il est intéressant de noter que dans ce collectif particulier de professionnels de terrain, 78 % d'entre eux n'utilisaient jamais de jeux vidéo à domicile et ne pouvait donc au départ être considérés comme particulièrement sensibles à cette forme d'apprentissage. L'utilisation des jeux vidéo « ludiques » a elle aussi été étudiée dans le domaine de la santé, en particulier dans un but de développement des praxies visuelles et de la coordination spatiale. Une étude couplant l'utilisation de jeux vidéo ludiques (conduite automobile, aviation, golf…) à un apprentissage hybride de la cœliochirurgie a permis sur une échelle d'évaluation standardisée de démontrer une augmentation de la performance des jeunes chirurgiens lors de leur utilisation [28]. Ainsi, les opérateurs jouant plus de 3 heures/semaine et intégrés à un programme de formation faisaient 37 % d'erreur en moins, étaient 27 % plus rapides et présentaient des scores supérieurs de 42 % par rapport aux chirurgiens plus âgés et/ou ne jouant pas à des jeux vidéo à visée ludique. Les raisons évoquées pour cette optimisation de la performance seraient en partie liées au développement des praxies visuelles et d'un contact plus facile avec un environnement graphique déporté (écrans) comme cela est le cas en cœliochirurgie ou lors des autres techniques de vidéoendoscopie, ainsi que l'acquisition d'une meilleure coordination [29]. Pour ces raisons, l'armée américaine a intégré depuis longtemps dans ses programmes de formation cet outil jeu « ludique », même si dans ce domaine l'aspect marketing du financement du développement de ces jeux présente également un intérêt majeur [30].

La place des jeux sérieux dans le domaine de la réanimation médicale reste encore à définir, mais il ne fait pas de doutes que les années prochaines verront se développer diverses applications dédiées à notre spécialité.

Simulation par immersion clinique

Aspects généraux de la simulation par immersion clinique

La simulation par immersion clinique, dans un milieu le plus proche possible de celui dans lequel exercent les apprenants, va permettre de travailler d'autres types de compétences et de mettre en évidence un certain nombre de barrières à leur mise en application au sein d'un groupe de professionnels [31]. Cette technique de formation n'a rien d'innovant car elle est directement inspirée des techniques de formation dans l'aéronautique et dans l'industrie à risque (nucléaire par ex.). Les aspects techniques purs seront ici le plus souvent mis en arrière-plan, au profit de l'approfondissement des compétences non-techniques souvent mises en défaut en situation aiguë, à savoir les compétences relationnelles et la communication au sein de l'équipe [32], la notion de travail en équipe [33], la coordination et la capacité à exercer le leadership [34], la capacité à faire face à un événement imprévu [35]. Il a été largement démontré que la majorité des accidents de santé n'étaient en fait pas liés à des manques de connaissances générales ou à des procédures techniques effectuées de manière inadéquate, mais le plus souvent à ces facteurs humains et organisationnels [36, 37].

Si souvent les compétences techniques seront mises en arrière-plan, il est toutefois démontré que la mise en contexte d'apprentissages techniques (intubation difficile pour le réanimateur, geste chirurgical

spécifique pour le chirurgien, par ex.) permet aux apprenants d'être davantage engagés dans la séquence de simulation [38]. L'immersion clinique permet également de travailler des compétences transversales telles que le respect des procédures d'hygiène [4].

Afin de permettre l'atteinte des objectifs fixés au préalable par les enseignants, les séquences de simulation doivent respecter un certain nombre de règles et se découpent habituellement de la façon suivante : a) briefing de la situation : présentation du matériel, contextualisation du scénario, explication des problèmes techniques potentiels, etc. ; cette séquence dure en moyenne 5-10 minutes ; b) mise en situation et réalisation de la séquence de simulation en elle-même : 2 à 4 apprenants vont être mis en face d'une séquence clinique simulée et le reste du groupe d'apprenants suivra la séquence à distance ; cette séquence dure en moyenne 10-15 minutes ; c) débriefing de la séquence de simulation : durant cette phase complexe, le formateur habitué à la technique et ayant bénéficié d'une formation spécifique, devra être capable d'animer son groupe d'apprenants en lui faisant comprendre, connaître et accepter les objectifs définis au préalable, lui faire prendre conscience des apprentissages lors de cette séquence, tout cela dans un climat positif, car on apprend d'autant plus facilement que l'on se sent reconnu ; cette séquence dure en moyenne 45-60 minutes. Les apprenants du groupe devront ressentir du plaisir durant la formation, car il est démontré que tout ce qui est ludique facilite à la fois l'apprentissage et une meilleure mémorisation des contenus. Le formateur devra permettre à l'apprenant de se sentir libre durant la séquence, c'est-à-dire lui laisser la liberté de participer activement ou non à la séquence, de se taire ou de s'exprimer, tout en favorisant la rotation de parole au sein du groupe. Pour ce faire, l'attribution de tâches spécifiques à différents apprenants positionnés en salle de débriefing peut favoriser la motivation (évaluation des compétences techniques pour l'un, focalisation sur les éléments de la communication non verbale pour l'autre, etc.). Le formateur devra également garder à l'esprit le fait que l'apprentissage par essai/erreur est adapté à des contenus pour lesquels il existe des réponses justes et fausses, indiscutables comme lors des procédures purement techniques, mais que pour les contenus plus abstraits, il n'existe pas forcément de « savoir juste » ou absolu. Dans ce cas, il faudra alors plutôt chercher à développer l'aisance comportementale. Plus le ressenti est riche et nuancé lors du débriefing, plus l'apprenant prendra conscience de son apprentissage par le biais des feedbacks du groupe.

Aspects techniques de la simulation par immersion clinique

Lors de ces séances, des mannequins de haute-fidélité seront le plus souvent utilisés, mais il est également possible de mettre en place des simulations de type hybride (un patient-acteur et une partie de mannequin procédural – ex. de l'accouchement), ou encore de mettre en scène des situations avec patients multiples. Les mannequins de haute-fidélité possèdent une interface informatique permettant de contrôler la majorité des paramètres vitaux usuels, les signes cliniques usuels (auscultation, réflexe pupillaire, sueurs, etc.) avec plus ou moins de réalisme, certaines caractéristiques telles que la facilité d'intubation. Grossièrement, ils peuvent être soit entièrement dépendants des commandes de l'instructeur (modèle usuel d'utilisation du SimMan 3G© Laerdal), soit évoluer en fonction de modèles physiologiques plus ou moins complexes (utilisation du METI HPS© CAE). Le choix d'un mannequin par rapport à un autre, mais aussi de son mode d'utilisation (entièrement contrôlé par le formateur ou géré automatiquement par le modèle physiologique en fonction des actions des apprenants) a un impact majeur tant sur le plan financier (les mannequins disposant d'un modèle physiologique complet sont bien plus coûteux) que fonctionnel et structurel pour le centre (maintenance différente, gestion des scénarios différente, etc.).

Les moyens audiovisuels mis en œuvre durant ces séquences devront optimiser la perception des événements par le reste du groupe d'apprenants, permettre d'objectiver les éléments de communication verbale et non verbale. Pour ce faire des caméras multiples ainsi que des microphones individuels et d'ambiance seront utilisés afin de retransmettre dans les meilleures conditions les images et sons captés dans la salle de simulation en salle de débriefing, aux apprenants ne participant pas directement à la séquence (fig. 386.2).



FIG. 386.2 Organisation architecturale générale d'un centre de simulation.

L'organisation architecturale générale du centre comprend les modules suivants : A) une (ou plusieurs) salle(s) d'immersion, organisée en fonction du milieu professionnel visé ; B) une (ou plusieurs) salle(s) de débriefing, permettant au reste du groupe d'apprenants de visualiser la séquence de simulation à distance, puis de réaliser le débriefing de la situation avec la totalité du groupe ; C) une régie audiovisuelle, la plupart du temps équipée d'une vitre sans tain, permettant de contrôler les différents aspects de l'immersion – contrôle du mannequin, des complices, de la captation audiovisuelle, de la retransmission à distance ; D) une (ou plusieurs) salle(s) de gestuelles, permettant la majorité des apprentissages techniques visés (variables selon les publics) sur des simulateurs procéduraux.

Images tirées de la visite virtuelle du centre de simulation de l'université de Bretagne occidentale-Brest; (www.cesim-sante.fr/visite-virtuelle).

Simulation haute-fidélité pour la gestion de situations aiguës et/ou imprévues

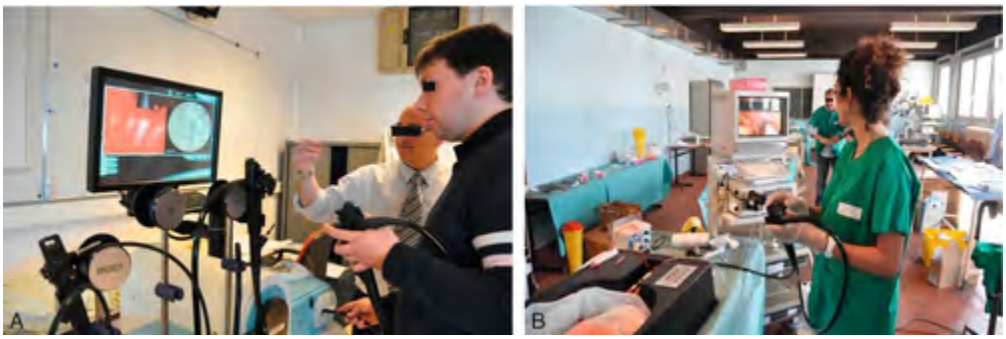


FIG. 386.3 Formation EndoHUGO (Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest) à l'endoscopie digestive interventionnelle



FIG. 386.4 **Logiciel UrgSIM pour l'apprentissage en médecine d'urgence extra- et intra-hospitalière**

Une fois encore, l'intérêt de telles séquences d'enseignement a prouvé son intérêt dans des disciplines proches de la nôtre comme l'anesthésie, en particulier en termes d'optimisation du temps de rétention des informations délivrées en cours d'enseignement, en comparaison à une séquence traditionnelle.

L'élaboration de scénarios de prise en charge multidisciplinaire (médecin, interne ± externe, infirmière et aide-soignante), parfois associés à la présence de membres de la famille, va permettre de centrer les apprentissages sur la notion de gestion de crise [39]. Les compétences mises en œuvre seront essentiellement la communication intra-équipe et le leadership, dans un contexte clinique de patient présentant une défaillance vitale ou une autre situation imprévue. Chaque membre de l'équipe, du leader aux « aidants », devra être en mesure d'utiliser toutes les ressources disponibles pour mener à bien l'objectif commun [36]. Ces séances, difficiles à mettre en œuvre d'un point de vue pratique, tant il est difficile de réunir les différents intervenants en un même lieu de formation, vont cependant être riches d'enseignements et permettre de développer des stratégies permettant un travail efficace en équipe [40].

Simulation complexe axée sur les relations humaines et le comportement

L'autre apport majeur de ce type de séquences est la possibilité de travailler des compétences relationnelles essentielles à l'exercice du métier de réanimateur telles que l'écoute, l'empathie, l'annonce d'un diagnostic difficile, etc. Le principe général est d'utiliser des patients standardisés (avec des comportements et des situations cliniques définies à l'avance), qu'il s'agisse de patients-acteurs ou de patients-complices (apprenants mis en situation) mis en face d'un apprenant. On pourra étudier les compétences de l'apprenant sur le plan technique (par exemple ses capacités diagnostiques), mais surtout étudier la relation soignant-soigné et tenter de l'améliorer. Moins souvent évoquée, mais particulièrement importante dans le cadre de notre exercice de réanimation, la notion de membre de la famille-acteur est essentielle à prendre en compte dans nombre de nos scénarios.

Les moyens audiovisuels mis en œuvre dans ce type de séquences sont idéalement identiques à ceux utilisés lors des simulations haute-fidélité, mais il est également possible de réaliser avec bénéfice ces séances de façon plus légère techniquement. Dans de telles séquences, le débriefing est un moment encore plus essentiel et il devra permettre de travailler en outre les notions de communication non verbale. Le formateur devra être capable d'animer l'interaction pédagogique entre les apprenants et mettre en avant les connaissances enseignées.

Moins souvent étudiés que la gestion de crise, le transfert des compétences enseignés et l'atteinte des objectifs dans de telles situations sont parfois difficiles [41] ; le support d'un psychologue et/ou d'un formateur spécialisé s'avère donc essentiel.

Cursus de formation composite

Le concept de formation composite est d'associer dans un même curriculum de formation, la dimension du jeu à celle de l'apprentissage en utilisant diverses méthodes pédagogiques. Les simulateurs en réalité augmentée et les formations composites associant gestuelles complexes et simulations par immersion ont prouvé leur intérêt dans différents domaines de la santé allant de la cœliochirurgie [42–44], à l'endoscopie digestive haute et basse [45, 46], en passant par l'endoscopie ORL [47, 48] ou encore la traumatologie [49].

De nombreux types de formations composites peuvent être mis en place, allant de l'apprentissage de différents niveaux de cœliochirurgie (*top gun laparoscopic skills* : formations pour débutants ou chirurgiens chevronnés, qui intègrent différents ateliers de gestuelles standardisées sur table ou dans des boîtes en carton à des ateliers en réalité 3D sur simulateurs complexes) [42, 44] à l'apprentissage par les internes DES de gastro-entérologie HUGO (hôpitaux universitaires du grand ouest) de l'endoscopie digestive haute et basse (« EndoHUGO » : utilisation initiale d'une plateforme d'e-learning avec obligation de validation de différents modules théoriques, puis apprentissage sur simulateur complexe en réalité virtuelle des différents gestes, puis au final réalisation d'endoscopies thérapeutiques sur des pièces biologiques – ulcères hémorragiques, polypectomie) [50] (cf. vidéo 386.1). Les formations composites peuvent également intégrer des apprentissages et rafraîchissements de connaissances théoriques, du jeu 3D et de la simulation par immersion clinique. Dans un certain nombre de cas des modèles biologiques seront utilisés afin de renforcer le réalisme lors de la réalisation de certains gestes.

Insertion de la simulation dans un curriculum de formation et certification

Quels types de formations ?

À notre connaissance, aucune modalité obligatoire de formation ni encore moins d'examen standardisé utilisant la simulation ne sont actuellement organisés en France pour valider la compétence d'un futur médecin en réanimation, en anesthésie, ni dans aucune autre discipline [51]. La simulation est par contre devenue obligatoire dans le référentiel de formation au sein des IFSI, par un arrêté publié au *Journal officiel* en octobre 2014, modifiant le référentiel antérieur de 2009 [52]. Dans cet arrêté, la phrase bien connue : « La simulation repose sur un principe éthique : jamais la première fois sur un patient » apparaît et doit nous inciter à réfléchir dans les meilleurs délais à nos propres modalités de formation.

Les avantages de l'insertion de la simulation pour la formation et l'évaluation de la performance sont multiples [53] : a) aucune nuisance pour le patient ; b) nombre infini de scénarios, permettant en particulier de rejouer des situations particulièrement critiques, mais rares, pour lesquelles une intervention précise et rapide est nécessaire ; c) visualisation par les intervenants de leurs décisions, actions et de leurs impacts ; d) possibilité d'homogénéisation de la formation des membres d'une équipe ou d'un groupe en rejouant plusieurs fois le même scénario ; e) absence de problème de confidentialité vis-à-vis d'un patient.

Compte tenu de la diversité et de la versatilité des outils utilisés, un des intérêts majeurs de la simulation est par ailleurs d'être autant adaptée à la formation initiale qu'à la formation continue. Son autre force est de permettre au sein d'une même séquence de participer à la fois une formation initiale de nos étudiants et d'y intégrer des objectifs de formation continue de nos professionnels, qui joueront ainsi chacun leurs rôles respectifs au sein de nos unités. De cette façon, il peut être possible d'intégrer au sein d'une même séance les différents professionnels intervenant au quotidien au chevet des patients. Ces séances sont ainsi à la fois extrêmement réalistes, puissantes en termes d'apprentissages développés, en particulier concernant le travail en équipe, la communication, le leadership et elles permettent de renforcer la cohésion des équipes.

Certification utilisant la simulation

Dans un article récent de la revue *Réanimation* [51], les auteurs détaillent avec précision les éléments objectifs permettant de justifier l'utilisation de certaines modalités de simulation dans l'enseignement de la réanimation et dans la validation des acquis. Les principaux éléments invoqués dans cette revue sont la plus grande faisabilité de la majorité de ces techniques comparativement à un examen au chevet du patient, le (relatif) faible coût des équipements, leur niveau d'acceptation par les apprenants (en formation initiale ou continue), leur validité (capacité à évaluer les connaissances et compétences) avérée et leur reproductibilité (minimiser la variabilité des appréciations). Les auteurs soulignent également la meilleure adéquation entre enseignements et évaluation, ainsi que la possibilité d'élargir le champ de l'évaluation en permettant d'investiguer des champs rarement évalués par les examens normatifs comme le « savoir-faire », la communication, le travail d'équipe, la gestion du stress…

On ne saurait à terme envisager d'investir autant dans un tel processus de formation (investissement financier et humain majeur !) et ne pas envisager d'utiliser cet outil dans un objectif de vérification des compétences [54]. Aux États-Unis la simulation est largement utilisée dans l'enseignement médical et elle constitue également un outil courant de validation des acquis en anesthésie et en chirurgie [55], mais aussi de recertification tout au long de la vie. Il n'est pas exclu que dans un avenir plus ou moins proche, cette politique de « *reconnaissance des titres de compétences* », soit mise au goût du jour en Europe, c'est-à-dire que le diplôme d'exercice médical ne sera plus valide à vie mais nécessitera une recertification régulière, en particulier pour des spécialités à risques telle que la nôtre.

Simulation et recherche

La simulation est un outil de recherche essentiel, qu'il s'agisse de recherches en pédagogie ou en psychologie [56], mais aussi sur un plan plus fondamental pour l'évaluation des appareillages existants [57], ou encore le développement de nouveaux outils diagnostiques et/ou thérapeutiques [58], ou des simulateurs procéduraux eux-mêmes [59]. La simulation numérique et la réalité virtuelle sont par exemple devenues des outils essentiels dans de nombreux domaines de recherche fondamentale et de développement tels que la biologie, la mécanique, le génie civil, la physique… mais aussi en sociologie et sciences humaines. Ces techniques présentent de nombreux atouts en permettant à la fois de faire mieux, différemment, ou même de rendre possible des choses antérieurement impossibles. Dans ces domaines, les enjeux identifiés sont économiques (réactivité, anticipation et compétitivité), mais également sûreté ou sécurité. En santé, plusieurs modèles physiologiques, certains patients types, pourront permettre de tester les différents outils utilisés [60], ou encore de développer de nouveaux algorithmes de prise en charge à partir de ces mêmes modèles. Ces modèles ont toutefois également des limites importantes qu'il faut savoir ne pas négliger et anticiper, dont leur coût parfois important, certaines imperfections techniques et une représentation imparfaite de la réalité.

Conclusion

La simulation est devenue en quelques années un outil pédagogique indispensable en formation initiale et continue, dans divers domaines de la santé. Ses avantages sont indiscutables, tant sur le plan éthique que sur celui de l'optimisation de la performance. La réduction des complications après formation des équipes est par ailleurs susceptible d'engendrer des bénéfices financiers importants pour nos établissements.

Le développement large et l'utilisation en routine des différentes techniques de simulation dans le cadre de la formation en réanimation médicale sont indispensables, tant notre spécialité est au carrefour de multiples compétences, techniques et non techniques. La standardisation des curriculums de formation des plus jeunes doit impérativement tenir compte de la nécessité de formation aux compétences relationnelles. L'évaluation et la certification par la simulation découleront naturellement d'une généralisation de son utilisation.

Références

[1] Barsuk J.H., McGaghie W.C., Cohen E.R., et al. Simulation-based mastery learning reduces complications during central venous catheter insertion in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009 Oct;37(10):2697–2701.

[2] Evans L.V., Dodge K.L., Shah T.D., et al. Simulation training in central venous catheter insertion : improved performance in clinical practice. *Acad Med J Assoc Am Med Coll.* 2010 Sep;85(9):1462–1469.

[3] Cohen E.R., Feinglass J., Barsuk J.H., et al. Cost savings from reduced catheter-related bloodstream infection after simulation-based education for residents in a medical intensive care unit. *Simul Healthc J Soc Simul Healthc.* 2010 Apr;5(2):98–102.

[4] Khouli H., Jahnes K., Shapiro J., et al. Performance of medical residents in sterile techniques during central vein catheterization : randomized trial of efficacy of simulation-based training. *Chest.* 2011 Jan;139(1):80–87.

[5] Granry J.-C., Moll M.-C. *État de l'art (national et international) en matière de pratiques de simulation dans le domaine de la santé Dans le cadre du développement professionnel continu (DPC) et de la prévention des risques associés aux soins [Internet].* 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/simulation_en_sante_-_rapport.pdf [cited 2015 Feb 15]. Available from.

[6] Okuda Y., Bryson E.O., DeMaria S., et al. The utility of simulation in medical education : what is the evidence ? *Mt Sinai J Med N Y.* 2009 Aug;76(4):330–343.

[7] Barsuk J.H., Cohen E.R., Feinglass J., et al. Cost savings of performing paracentesis procedures at the bedside after simulation-based education. *Simul Healthc J Soc Simul Healthc.* 2014 Oct;9(5):312–318.
[8] Chandra D.B., Savoldelli G.L., Joo H.S., et al. Fiberoptic oral intubation : the effect of model fidelity on training for transfer to patient care. *Anesthesiology.* 2008 Dec;109(6):1007–1013.
[9] Fauquet-Alekhine P., Pehuet N. *Améliorer la pratique professionnelle par la simulation.* In: Toulouse: Octares; 2011:176.
[10] The SonoSim® Ultrasound Training Solution [Internet]. [cited 2015 Feb 19]. Available from : http://sonosim.com/our-solution/
[11] Pastis N.J., Vanderbilt A.A., Tanner N.T., et al. Construct validity of the Simbionix bronch mentor simulator for essential bronchoscopic skills. *J Bronchol Interv Pulmonol.* 2014 Oct;21(4):314–321.
[12] Platts D.G., Humphries J., Burstow D.J., et al. The use of computerised simulators for training of transthoracic and transoesophageal echocardiography. The future of echocardiographic training ? *Heart Lung Circ.* 2012 May;21(5):267–274.
[13] Ogilvie E., Vlachou A., Edsell M., et al. Simulation-based teaching versus point-of-care teaching for identification of basic transoesophageal echocardiography views : a prospective randomised study. *Anaesthesia.* 2014 Oct;11.
[14] Le Serious Game Blog | Serious-Game.fr [Internet]. [cited 2013 Dec 8]. Available from : http://www.serious-game.fr/
[15] Alvarez J. *Du jeu vidéo au serious game — Approches culturelle, pragmatique et formelle. [Toulouse] : Université de Toulouse II et III.* 2007.
[16] Jeu sérieux [Internet]. In: *Wikipédia.* 2013. [cited 2013 Dec 8]. Available from http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Jeu_s%C3%A9rieux&oldid=98516856.
[17] Introduction — Enseigner avec le numérique — Éduscol numérique [Internet]. [cited 2013 Dec 8]. Available from : http://eduscol.education.fr/numerique/dossier/apprendre/jeuxserieux/introduction
[18] Jeu sérieux, sérieusement vôtre [Internet]. Miellées d'une butineuse. [cited 2013 Dec 8]. Available from : http://cpellet.wordpress.com/2011/07/05/jeu-serieux-serieusement-votre/
[19] Djaouti D., Alvarez J., Jessel J.-P., et al. Origins of Serious Games. In: Ma M., Oikonomou A., Jain L.C., eds. *Serious Games and Edutainment Applications [Internet].* London: Springer; 2011:25–43. Available from. [cited 2013 Dec 8] http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4471-2161-9_3.
[20] Nolan J. Advanced life support training. *Resuscitation.* 2001 Jul;50(1):9–11.
[21] Chamberlain D., Smith A., Colquhoun M., et al. Randomised controlled trials of staged teaching for basic life support : 2. Comparison of CPR performance and skill retention using either staged instruction or conventional training. *Resuscitation.* 2001 Jul;50(1):27–37.
[22] Buttussi F., Pellis T., Cabas Vidani A., et al. Evaluation of a 3D serious game for advanced life support retraining. *Int J Med Inf.* 2013 Sep;82(9):798–809.
[23] Knight J.F., Carley S., Tregunna B., et al. Serious gaming technology in major incident triage training : a pragmatic controlled trial. *Resuscitation.* 2010 Sep;81(9):1175–1179.
[24] Stergiou N., Georgoulakis G., Margari N., et al. Using a web-based system for the continuous distance education in cytopathology. *Int J Med Inf.* 2009 Dec;78(12):827–838.
[25] Gass D.A., Curry L. Physicians' and nurses' retention of knowledge and skill after training in cardiopulmonary resuscitation. *Can Med Assoc J.* 1983 Mar 1;128(5):550–551.
[26] Berden H.J., Willems F.F., Hendrick J.M., et al. How frequently should basic cardiopulmonary resuscitation training be repeated to maintain adequate skills ? *BMJ.* 1993 Jun 12;306(6892):1576–1577.
[27] Cooper S., Johnston E., Priscott D. Immediate life support (ILS) training Impact in a primary care setting ? *Resuscitation.* 2007 Jan;72(1):92–99.
[28] Rosser Jr. J.C., Lynch P.J., Cuddihy L., et al. The impact of video games on training surgeons in the 21st century. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 2007 Feb;142(2):181–186 discusssion 186.
[29] Tsai, Heinrichs. Acquisition of Eye-hand Coordination Skills for Videoendoscopic Surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1994 Aug;1(4):S37 Part 2.
[30] U.S. ARMY AND UBISOFT JOIN FORCES IN UNPRECEDENTED AGREEMENT TO DEPLOY AMERICA'S ARMY BRAND WORLDWIDE [Internet]. [cited 2013 Dec 15]. Available from : https://www.ubisoftgroup.com/en-us/press/detail.aspx?cid=tcm:99-32328&ctid=tcm:95-27313-32
[31] Andersen P.O., Jensen M.K., Lippert A., et al. Identifying non-technical skills and barriers for improvement of teamwork in cardiac arrest teams. *Resuscitation.* 2010 Jun;81(6):695–702.
[32] Pittman J., Turner B., Gabbott D.A. Communication between members of the cardiac arrest team--a postal survey. *Resuscitation.* 2001 May;49(2):175–177.

[33] Weller J., Wilson L., Robinson B. Survey of change in practice following simulation-based training in crisis management. *Anaesthesia.* 2003 May;58(5):471–473.
[34] Marsch S.C.U., Müller C., Marquardt K., et al. Human factors affect the quality of cardiopulmonary resuscitation in simulated cardiac arrests. *Resuscitation.* 2004 Jan;60(1):51–56.
[35] Flin R., Maran N. Identifying and training non-technical skills for teams in acute medicine. *Qual Saf Health Care.* 2004 Oct;13(Suppl 1):i80–i84.
[36] Boet S., Savoldelli G. Simulation et compétences non techniques. In: Boet S., Savoldelli G., Granry J.-C., eds. *La simulation en santé De la théorie à la pratique [Internet].* Paris: Springer Paris; 2013:151–160. Available from. [cited 2015 Feb 17] http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0469-9_18.
[37] Neale G., Woloshynowych M., Vincent C. Exploring the causes of adverse events in NHS hospital practice. *J R Soc Med.* 2001 Jul;94(7):322–330.
[38] Kassab E., Kyaw Tun J., Kneebone R.L. À novel approach to contextualized surgical simulation training. *Simul Healthc J Soc Simul Healthc.* 2012 Jun;7(3):155–161.
[39] Jaffrelot M., Boet S., Di Cioccio A., et al. Simulation et gestion de crise. *Réanimation.* 2013 Nov;22(6):569–576.
[40] Arora S., Hull L., Fitzpatrick M., et al. Crisis Management on Surgical Wards : A Simulation-Based Approach to Enhancing Technical, Teamwork, and Patient Interaction Skills. *Ann Surg.* 2015 Feb;6.
[41] Curtis J.R., Back A.L., Ford D.W., et al. Effect of communication skills training for residents and nurse practitioners on quality of communication with patients with serious illness : a randomized trial. *JAMA.* 2013 Dec 4;310(21):2271–2281.
[42] Rosser J.C., Colsant B.J., Lynch P.J., et al. The Use of a « Hybrid » Trainer in an Established Laparoscopic Skills Program. *JSLS.* 2006;10(1):4–10.
[43] Rosser Jr. J.C., Rosser L.E., Savalgi R.S. Objective evaluation of a laparoscopic surgical skill program for residents and senior surgeons. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 1998 Jun;133(6):657–661.
[44] Rosser J.C., Rosser L.E., Savalgi R.S. Skill acquisition and assessment for laparoscopic surgery. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 1997 Feb;132(2):200–204.
[45] Sedlack R.E. Validation of computer simulation training for esophagogastroduodenoscopy : Pilot study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Aug;22(8):1214–1219.
[46] Sedlack R.E., Baron T.H., Downing S.M., et al. Validation of a colonoscopy simulation model for skills assessment. *Am J Gastroenterol.* 2007 Jan;102(1):64–74.
[47] Uribe J.I., Ralph Jr. W.M., Glaser A.Y., et al. Learning curves, acquisition, and retention of skills trained with the endoscopic sinus surgery simulator. *Am J Rhinol.* 2004 Apr;18(2):87–92.
[48] Fried M.P., Sadoughi B., Weghorst S.J., et al. Construct validity of the endoscopic sinus surgery simulator : II. Assessment of discriminant validity and expert benchmarking. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Apr;133(4):350–357.
[49] Marshall R.L., Smith J.S., Gorman P.J., et al. Use of a human patient simulator in the development of resident trauma management skills. *J Trauma.* 2001 Jul;51(1):17–21.
[50] ENDOHUGO [Internet]. Cesim Sante. [cited 2013 Dec 16]. Available from : http://www.cesim-sante.fr/endohugo%C2%A0
[51] Clec'h C., Préau S. Place de la simulation aux examens de. *Réanimation.* 2014 Nov 3;23(6):698–705.
[52] Arrêté du 26 septembre 2014 modifiant l'arrêté du 31 juillet 2009 relatif au diplôme d'Etat d'infirmier.
[53] Gaba D.M. Anaesthesiology as a model for patient safety in health care. *BMJ.* 2000 Mar 18;320(7237):785–788.
[54] Amalberti R. Gestion des risques et facteurs humains — Rôle de la simulation. [cited 2015 Feb 17] In: Boet S., Savoldelli G., Granry J.-C., eds. *La simulation en santé De la théorie à la pratique [Internet].* Paris: Springer; 2013:3–14. Available from http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-8178-0469-9_1.
[55] Levine A.I., Schwartz A.D., Bryson E.O., et al. Role of simulation in U.S. physician licensure and certification. *Mt Sinai J Med N Y.* 2012 Feb;79(1):140–153.
[56] Fletcher G., Flin R., McGeorge P., et al. Anaesthetists' Non-Technical Skills (ANTS): evaluation of a behavioural marker system. *Br J Anaesth.* 2003 May;90(5):580–588.
[57] Powell L., Andrzejowski J., Taylor R., et al. Comparison of the performance of four laryngoscopes in a high-fidelity simulator using normal and difficult airway. *Br J Anaesth.* 2009 Nov;103(5):755–760.
[58] Marjanovic N., Le Floch S., Jaffrelot M., et al. Evaluation of manual and automatic manually triggered ventilation performance and ergonomics using a simulation model. *Respir Care.* 2014 May;59(5):735–742.

[59] Silsby J., Jordan G., Bayley G., et al. Evaluation of four airway training manikins as simulators for inserting the LMA Classic*. *Anaesthesia.* 2006 Jun;61(6):576–579.
[60] L'Her E., Roy A., Marjanovic N. Bench-test comparison of 26 emergency and transport ventilators. *Crit Care Lond Engl.* 2014;18(5):506.

VI - Éthique Médicale ; Responsabilité Juridique ; Recherche Médicale

CHAPITRE 387

Admission en réanimation : critères et conséquences

R. Robert

L'hospitalisation de patients en réanimation sous-entend un investissement élevé en soins tant humain que financier. L'identification correcte des situations nécessitant une admission en réanimation a pour buts d'éviter d'une part l'hospitalisation de patients ayant des signes de gravité dans des structures inappropriées et d'autre part des admissions inadéquates en réanimation chez des malades n'ayant pas véritablement de signe de gravité ou au contraire dont le risque de décès paraît trop grand ou dont l'espoir d'une qualité de vie à l'issue du séjour en réanimation est trop faible [1–3]. Le développement ces dernières années d'unités de surveillance continue (USC) a rajouté une donnée dans le paysage de la prise en charge hospitalière des patients en situation critique. Ces unités ont pour vocation d'accueillir des malades en situation de risque de défaillance d'organe nécessitant une surveillance rapprochée et doivent être en connexion formalisée avec les unités de réanimation.

La notion de prise en charge de défaillance multiorgane reflète au mieux l'activité des unités de réanimation, mais elle n'est pas le seul élément à prendre en compte. L'admission d'un patient en réanimation est également influencée par : les signes de gravité, l'état de santé antérieur, l'estimation de la qualité de vie future, l'expérience du réanimateur, le nombre de lits disponibles, et la volonté du patient lui-même. Il existe des recommandations pour l'admission de malades en réanimation essentiellement nord-américaines [2, 3], mais l'identification de critères d'admission et/ou non-admissions en réanimation a rarement été validée de façon prospective. Ainsi, les critères proposés dans la littérature doivent être perçus comme des indicateurs qui peuvent être modulés en fonction des situations individuelles.

Buts de la réanimation

Les objectifs des unités de réanimation sont d'apporter des soins médicaux et paramédicaux spécialisés et des techniques sophistiquées pour des patients particulièrement graves mais dont on a l'espoir de restaurer non seulement des fonctions vitales efficientes, mais aussi une vie de qualité à l'issue du séjour en réanimation.

Critères d'admission en réanimation

Trois circonstances peuvent justifier du transfert en unité de réanimation :

- l'existence d'une ou de plusieurs défaillances d'organe nécessitant une prise en charge spécifique ;
- la nécessité de techniques de suppléances particulières, même en l'absence de signe de gravité majeure (soins postopératoires complexes) ;
- la survenue d'une maladie sans signe de gravité immédiat, mais à haut risque de complications.

L'existence d'un terrain fragilisé peut influer sur les critères d'admission en réanimation. Afin d'établir des recommandations pour l'admission de patients en réanimation, plusieurs approches complémentaires ont été proposées [2, 3].

Classement en quatre priorités

La priorité 1 correspond à un patient instable qui nécessite un traitement et/ou une surveillance qui ne peut être mis en œuvre dans une autre unité (utilisation de vasopresseurs, ventilation artificielle, etc.). Aucune limitation thérapeutique n'est envisagée. La priorité 2 correspond à des patients qui nécessitent

une surveillance importante et qui peuvent à tout moment nécessiter un traitement majeur de suppléance. La priorité 3 correspond à des patients instables, qui sont susceptibles de recevoir des traitements de suppléance vitale mais dont l'intensité des traitements peut être limitée (pas d'intubation, de réanimation cardio-pulmonaire…) du fait de la maladie sous-jacente (cancer par exemple). La priorité 4 correspond à des patients qui ne sont en règle pas destinés à une admission en réanimation. Cependant une admission peut malgré tout parfois être décidée à l'issue d'une discussion au cas par cas. Dans ce groupe sont inclus deux sous-groupes opposés :

- le premier correspondant à des patients dont l'état est trop peu grave pour justifier de la réanimation ;
- le second correspondant à des patients dont l'état est trop sévère pour bénéficier de la réanimation.

Classement par diagnostics et affections

Un groupe de travail de la société américaine de soins intensifs a établi une liste d'affections nécessitant l'hospitalisation en réanimation [3]. Cependant l'organisation de la réanimation est différente aux États-Unis et en France et certaines des affections relèvent d'unités de soins intensifs ou de surveillance continue.

Critères cliniques et paracliniques de gravité au cours des défaillances d'organe

Un certain nombre de signes cliniques et paracliniques témoignant de défaillance d'organe sévère ont été répertoriés (tableau 387.1). Les valeurs numériques rapportées relèvent toutefois de choix subjectifs ce qui rend nécessaire une modulation autour des valeurs seuils qui n'ont pas de signification absolue en tant que telles. De plus pour les désordres métaboliques, c'est souvent plus la rapidité d'installation du trouble que la valeur mesurée qui fait la gravité.

Tableau 387.1

Signes de gravité témoignant de défaillances d'organe.

Défaillance respiratoireaiguë

Fréquence respiratoire > 30 cpm
Tirage
Cyanose
Respiration paradoxale
Troubles de conscience
Le moindre signe de défaillance circulatoire associé :
– s'il s'agit d'une insuffisance respiratoire aiguë sur poumons antérieurement sains :
PaO_2< 8 kPa (60 mmHg)
$PaCO_2$ normale
pH < 7,35
– s'il s'agit d'une décompensation d'insuffisance respiratoire chronique :
PaO_2< 7,2 kPa (55 mmHg)
$PaCO_2$> 7,2 kPa (55 mmHg)
pH < 7,30

Défaillance cardiocirculatoire aiguë

Fréquence cardiaque 150 bpm
Pression artérielle systolique < 80 mmHg ou 20 mmHg en dessous des valeurs usuelles du patient
Pression artérielle moyenne < 60 mmHg
Pression artérielle diastolique > 120 mmHg
Extrasystoles ventriculaires fréquentes, polymorphes, couplées, proches de l'onde T
Autres troubles du rythme ventriculaire
Troubles de conduction : bradycardie < 55 bpm, BAV II ou III, bloc trifasciculaire
Insuffisance respiratoire associée
Acidose métabolique
Défaillance rénale

Hyperkaliémie
Anurie
Dyspnée
Péricardite

Défaillance neurologique

Coma (score de Glasgow < 9)
Pupilles asymétriques chez un patient comateux
Convulsions permanentes

Autres signes de gravité

Brûlures > 10 % du corps
Sodium 170 mmol.l^{-1}
Potassium < 2,0 mmol.l^{-1}
Glycémie > 8 g.l^{-1}
Calcémie > 3,7 mmol.l^{-1} (150 mg.l^{-1})
pH < 7,10 ou > 7,7

Stigmates d'altération de l'oxygénation tissulaire

L'altération des mécanismes d'oxygénation tissulaire est un élément de gravité particulière. Ainsi au cours d'une détresse respiratoire ou circulatoire aiguë, tout signe qui traduit ou fait craindre une hypoxie tissulaire, en particulier l'élévation de la lactacidémie, est un signe de gravité qui doit conduire à l'hospitalisation en réanimation.

Association de plusieurs défaillances

En cas de défaillance de plusieurs organes, la probabilité de décès est particulièrement élevée. Ainsi l'association de plusieurs défaillances d'organe lors de l'examen initial peut être considérée comme un critère d'admission en réanimation. Le critère de défaillance simultanée de plusieurs organes a été retenu dans le décret d'avril 2002 pour définir les unités de réanimation et recommander les moyens structuraux et humains devant s'y rapporter [4]. Parmi les défaillances d'organe, la défaillance rénale est souvent sous-évaluée. Ceci d'autant que la créatininémie sous-estime le degré d'altération de la fonction rénale au cours de l'insuffisance rénale aiguë.

Scores de gravité

Il n'y a pas de score généraliste validé permettant d'indiquer l'hospitalisation en réanimation. L'IGS II ou l'Apache II, réalisés par définition après 24 heures ne peuvent pas être utilisés pour déterminer l'admission en réanimation. Dans une étude où le score Apache II était malgré tout calculé avec les données disponibles à l'admission, il existait des discordances entre le score et l'admission en réanimation, aussi bien dans les scores élevés que bas [5]. Par ailleurs des scores spécifiques ont été établis au cours de certaines pathologies fréquentes afin de déterminer les patients qui devaient ou ne devaient pas être admis en réanimation. Ainsi au cours des pneumopathies communautaires, Fine *et al.* ont proposé un score qui semble bien prédire les nécessités ou non d'admission en réanimation [6].

Thérapeutiques et moyens de surveillance spécialisés nécessitant une prise en chargeen réanimation

La nécessité de mettre en œuvre certaines thérapeutiques et/ou des moyens de surveillance spécialisés nécessitant un matériel et un personnel formé aux techniques de réanimation est à l'évidence une indication d'hospitalisation en réanimation (tableau 387.2).

Tableau 387.2

Thérapeutiques justifiant l'hospitalisation en réanimation.

Débits élevés d'oxygène (> 12 l.min^{-1})
Ventilation artificielle invasive ou non invasive
Administration d'inotropes ou de vasopresseurs (dobutamine, noradrénaline, adrénaline ou dopamine > 5 µg.kg^{-1}.min^{-1})
Nécessité d'optimiser une thérapeutique selon les données hémodynamiques
Utilisation de contre-pulsion aortique
Soins postopératoires complexes
Épuration extrarénale chez des patients ayant des troubles hémodynamiques, respiratoires, neurologiques ou nécessitant une surveillance scope.

Unités de surveillance continue

Les USC ou de soins intermédiaires, de post-, de pré- ou de périréanimation ont pour but d'accueillir des patients nécessitant une surveillance particulière mais dont la gravité ne nécessite pas une structure lourde de réanimation [7–9]. Leur importance dans les structures hospitalières en France a été soulignée par le décret stipulant que ces unités devaient représenter la moitié du nombre de lits de réanimation [4]. Elles disposent d'un personnel plus nombreux que dans des unités conventionnelles et une présence médicale continue. Elles n'ont pas l'équipement et les moyens humains d'un service de réanimation et sont donc moins coûteuses que celles-ci. Les conditions d'hospitalisation y sont plus confortables et les horaires de visite des familles, plus libres ; 96 % de ces patients n'ont effectivement besoin d'aucune thérapeutique active pendant leur séjour. Ces unités permettent également de recevoir des patients au sortir de l'unité de réanimation avant leur retour en unité de soins conventionnelle. Quelle que soit leur localisation (structure sans ou avec unité de réanimation), ces USC doivent être connectées par convention à des services de réanimation. Il y a cependant peu de données démontrant la pertinence des unités de soins continus en termes de rapport coût/bénéfice.

Non-admission en réanimation

Quatre situations peuvent conduire à une non-admission en réanimation : le refus du patient, une gravité excessive (*too sick to benefit*), l'absence de signe de gravité (*too well to benefit*) et l'absence de lit disponible au moment de l'appel.

La volonté du patient est-elle un critère d'admission ou de non-admission en réanimation ?

En théorie le respect de l'autonomie du patient et l'obligation légale de donner l'information des risques majeurs liés aux traitements sous-entendent la nécessité d'obtenir l'accord du patient pour son admission ou non-admission en réanimation. Cependant, nombre de patients dans des conditions d'urgences ne sont pas compétents pour donner leur accord [10]. Dans ces conditions, l'avis des proches peut être utile, notamment dans l'estimation de la qualité de vie antérieure du patient. Cependant, cette estimation est souvent biaisée et ne reflète pas toujours la réalité [11, 12]. Dans une des rares études évaluant le rôle potentiel des familles dans des décisions de non-acharnement thérapeutique, 16 % des patients ont exprimé à leur famille leurs souhaits concernant l'éventualité d'une réanimation cardio-pulmonaire, et 87 % des patients interrogés pensent que leur famille pourrait se substituer à leurs souhaits [13]. En France, la loi du 4 mars 2002 [14] recommande la désignation par le patient d'un représentant– personne de confiance – qui pourrait le représenter en cas d'impossibilité d'exprimer ses souhaits [15]. L'avis de la personne de confiance n'est qu'un avis consultatif. Il n'existe pas de données pour évaluer le recours à cette procédure, notamment en cas de décision de non-admission. Depuis la promulgation de la loi Leonetti, le médecin est tenu de consulter les directives anticipées du patient. Celles-ci ne concernent que l'expression de la volonté du patient pour des situations de fin de vie. Elles ne sont pas opposables. Actuellement,elles sont rarement rédigées, mais il existe depuis peu une réflexion générale visant à inciter les patients à les rédiger.

Gravité excessive

Une non-admission en réanimation peut être définie comme un refus d'admission en réanimation chez un patient alors que des signes de gravité où la nécessité de mise en œuvre de thérapeutique de suppléance

vitale indiquent en théorie ce transfert en réanimation. Il n'y a pas de critère précis sur lesquels fonder le refus d'admission en réanimation. Il existe des sous-groupes de patients ayant une probabilité de décès particulièrement élevée (cirrhoses avec défaillance multiviscérale ou patients allogreffés de moelle et nécessitant la ventilation artificielle). Mais même à l'intérieur de ces sous-groupes, il est difficile de prédire avec certitude la mortalité. Étant donné l'incertitude concernant la réponse au traitement, même dans des situations qui paraissent compromises, certains ont proposé une admission systématique des patients ayant un pronostic péjoratif et une réévaluation clinique après deux à quatre jours, pouvant alors aboutir à des limitations thérapeutiques [15].

Rôle du nombre de lits disponibles

Le nombre de lits disponibles influe sur les décisions d'admission en réanimation [16]. Quand il existe plusieurs lits libres, les patients sont plus facilement admis en réanimation et inversement quand il existe peu de lits disponibles, seuls les patients les plus graves sont admis [16]. De plus, en l'absence de lit disponible, les patients proposés sont plus souvent considérés comme trop graves pour bénéficier de la réanimation [17]. Ceci est en contradiction avec une stratégie rationnelle d'admission en réanimation. L'adéquation du nombre de lits de réanimation avec la demande est importante car quelques études suggèrent que la prise en charge de patients ayant des signes de gravité dans des structures autres que la réanimation est associée à une surmortalité [18]. Ainsi, la non-admission en réanimation uniquement du fait d'une non-disponibilité en lit de réanimation peut apparaître comme une perte de chance pour le patient [19]. De plus, l'admission secondaire en réanimation est particulièrement associée à une surmortalité [19, 20]. Il n'existe pas de normes permettant de définir un ratio minimal ou optimal entre la population concernée et le nombre de lits de réanimation nécessaires. Ce ratio est très hétérogène en Europe et dans les diverses régions de France [21, 22].

Critères de sortie de réanimation

L'optimisation du séjour en réanimation dépend aussi des conditions de sortie de réanimation. L'enjeu est à la fois d'éviter des journées passées inutilement en réanimation et de ne pas faire sortir un patient trop prématurément de réanimation. Une sortie prématurée de réanimation expose à un risque de réadmission elle-même associée à un surrisque de mortalité [23, 24]. La fréquence des réadmissions en réanimation varie de 2 à 14 % et 40 % [23]. Celle-ci peut être précoce (< 72 h) ou tardive, relativement attendue ou non. Les facteurs associés à ces réadmissions sont : une sortie trop précoce, la persistance de signes de sévérité (tachycardie, hypoxémie, fièvre), une charge en soins dans l'unité élevée le jour de la sortie, un nombre d'entrées élevé le jour de la sortie du patient ou une sortie alors que le service est plein [25]. Il n'y a pas de critères permettant de valider la sortie d'un malade de réanimation, la construction de score de sortie n'a pas été concluante. À l'opposé, la sortie d'un malade de réanimation peut-être limitée par l'absence de disponibilité de lits d'aval ou la crainte pour le service receveur d'une trop grande charge de travail. Lors de la sortie d'un patient, il est important d'améliorer la qualité des transmissions entre les équipes de réanimation et celle des unités d'accueil des patients [26].

Conséquences du séjour en réanimation

Mortalité après le séjour en réanimation

Le pourcentage de décès survenant dans l'année qui suit l'hospitalisation en réanimation est important (13 à 20 %) [27, 28]. La moitié de ces décès surviennent dans les trois mois suivant la sortie de réanimation. Les facteurs associés au risque de décès au décours de l'hospitalisation sont l'âge, l'état de santé sous-jacent et les scores de gravité à l'admission IGS ou Apache II [28]. Le pourcentage de décès pouvant être imputés à une sortie prématurée de réanimation n'est pas évalué.

Qualité de vie à l'issue du séjour en réanimation

Des études récentes montrent qu'une proportion relativement élevée de patients ayant survécu après un séjour en réanimation présentent des symptômes d'anxiété (24 %), de dépression (40 %) [29]. Un certain nombre de ces patients souffrent de véritables syndromes post-traumatiques. La prise en charge psychologique à l'issue d'un séjour en réanimation est certainement un enjeu important.

Références

[1] Bone R.C., Mcelwee N.E., Eubanks D.H., et al. Analysis of indications for intensive care unit admission. Clinical efficacy assessment project : American College of Physicians. *Chest.* 1993;104:1806–1811.

[2] Bone R.C. Consensus statement on the triage of critically ill patients. *JAMA.* 1994;271:1200–1203.

[3] Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Guidelines for intesive care unit admission, discharge and triage. *Crit Care Med.* 1999;27:633–638.

[4] Décret n° 2002-465 relatif aux établissements de santé publics et privés pratiquant la réanimation et modifiant le code de la santé publique. *JO* êê.

[5] Franklin C., Rackow E.C., Mamdani B., et al. Triage consideration in medical intensive care. *Arch Intern Med.* 1990;150:1455–1459.

[6] Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1999;336:243–250.

[7] Auriant I., Vinatier I., Thaler F., et al. Evaluation des unités de surveillance continue : intérêt du SAPS II et de l'intermediate TISS. *Réan Urg.* 1997;6:13–19.

[8] Bone R.C., MC Elwee N.E., Eubanks D.H., et al. Analysis of indications for early discharge from the intensive care unit. Clinical efficiency assessement project : American college of physicians. *Chest.* 1993;104:1812–1817.

[9] Voultoury J., Pinsard M., Robert R. les unites de surveillance continue. *Reanimation.* 2008;17:816–822.

[10] Handson L.C., Danis M., Garett J.M., et al. Who decides ? Physicians'willingness to use life-sustaining treatments. *Arch Intern Med.* 1996;156:785–789.

[11] Magaziner J., Simonstick E.M., Kashner T.M., et al. Patient-proxy response comparability on measures of patient health and functional status. *J Clin Epidemiol.* 1988;41:1065–1074.

[12] Nelson L.M., Longstreath W.T., Koepsell T.D., et al. Proxy respondents in epidemiologic research. *Epidemiol Rev.* 1990;12:71–86.

[13] Seckler A.B., Meier D.E., Mulvihill M., et al. Substituted judgement : how accurate are proxy predications ? *Ann Intern Med.* 1991;115:92–98.

[14] loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

[15] Guiguet M., Blot F., Escudier B., et al. Severity of illness scores for neutropenic cancer patients in an intensive care unit : which is the best predictor ? Do multiple assessment times improve the predictive value ? *Crit Care Med.* 1998;26:488–493.

[16] Sprung C.L., Geber D., Eidelman L.A., et al. Evaluation of triage decisions for intensive care admission. *Crit Care Med.* 1999;27:1073–1079.

[17] Stelfox H.T., Hemmelgarn B.R., Bagshaw S.M., et al. Intensive care unit bed availability and outcomes for hospitalized patients with sudden clinical deterioration. *Arch Intern Med.* 2012;26:467–474. See comment in PubMed Commons below.

[18] Metcalfe M.A., Sloggett A. McPherson. Mortality among appropriately referred patients refused admission to intensive-care units. *Lancet.* 1997;350:7–12.

[19] Robert R., Reignier J., Tournoux-Falcon C., et al. Refusal of admission due to a full unit :impact on mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:1081–1087.

[20] Simchen E., Sprung C.L., Galai N., et al. Survival of critically ill patients hospitalized in and out of intensive care units under paucity of intensive care unit beds. *Crit Care Med.* 2004;32:1654–1661.

[21] Rhodes A., Ferdinande P., Flaatten H., et al. he variability of critical care bed numbers in EuropeIntensive. *Care Med.* 2012;38:1647–1653.

[22] Annane D., Diehl J.L., Drault J.N., et al. Démographie et structure des services de réanimation français (hors réanimation chirurgicale) : état des lieuxTerritotrialité et lits de réanimation en France. *Reanimation.* 2013 22 numéro hors-série.

[23] Badawi O., Breslow M.J. Readmissions and death after ICU discharge: development and validation of two predictive models. *PLoS One.* 2012;7: e48758.

[24] Renton J., Pilcher D.V., Santamaria S.D., et al. Factors associated with increased risk of readmission to intensive care in Australia. *Intensive Care Med.* 2011;37:1800–1808.

[25] Chrusch C.A., Olafson K.P., McMillan P.M., et al. High occupancy increases the risk of early death or readmission after transfer from intensive care. *Crit Care Med.* 2009;37:2753–2758.

[26] Brooke J., Hasan N., Slark J., et al. Efficacy of information interventions in reducing transfer anxiety from a critical care setting to a general ward: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2012;27:425.e9-425.e15.

[27] Bouachour G., Six P., Gouëllo J.P., et al. Pronostic à un an et index de gravité simplifié. *Réan Urg.* 1995;4:169–174.
[28] Capuzzo M., Bianconi M., Contu P., et al. Survival and quality of life after intensive care. *Intensive Care Med.* 1996;22:947–953.
[29] Sukantarat K., Greer S., Brett S., et al. Physical and psychological sequelae of critical illness. *Br J Health Psychol.* 2007;12:65–74.

CHAPITRE 388

Information et consentement aux soins en réanimation

O. Jonquet; F. Nicolas(+); S. Rameix

Dans les années cinquante à quatre-vingt, l'éthique médicale dominante prônait la protection du patient à l'égard d'une vérité douloureuse et d'une prise de décision anxiogène. On considérait comme bon de tenir le patient à l'écart tant de la connaissance précise de son état de santé que de la prise des décisions thérapeutiques. Mais l'éthique médicale a évolué, passant de la considération exclusive du principe de bienveillance – où le médecin décide seul de la manière dont il faut l'appliquer à chaque patient – à la reconnaissance de la nécessité de respecter l'autonomie de la personne malade. Parallèlement information et consentement ont été, progressivement, fortement encadrés par l'évolution du droit. Dès 1988, la loi Huriet imposait, pour la recherche, l'information écrite et le consentement exprès auprès des personnes se prêtant à une recherche [1]. Des textes législatifs et réglementaires ultérieurs, la loi du 29 juillet 1994 [2], le code de déontologie médicale de 1995 [3], ont placé l'information du patient et son consentement au cœur de toute pratique médicale de soins. Dans les années suivantes, de nombreuses jurisprudences ont renforcé les obligations des médecins en matière d'information et de recueil du consentement. Puis, la loi du 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, a consacré un long article (art. 11) à l'information des usagers du système de santé et à l'expression de leur volonté, reprenant les dispositions issues des jurisprudences antérieures et en ajoutant de nouvelles [4]. Enfin, la loi du 22 avril 2005, relative aux droits des malades et à la fin de vie, a ajouté de nouvelles dispositions sur l'information, et le refus de traitements, y compris les traitements vitaux [5]. Enfin la loi du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie [6] permet au malade selon des conditions définies de demander une sédation profonde et continue (…) maintenue jusqu'au décès. Pour exprimer schématiquement cette évolution de l'éthique et du droit, on peut dire qu'elle a fait passer des « devoirs des médecins » aux «droits des patients », d'un modèle paternaliste de la relation médicale, fondé sur le principe de bienfaisance et centré sur le bénéfice thérapeutique estimé par le médecin, à un modèle, fondé sur le principe d'autonomie, centré sur l'information et le consentement libre et éclairé, et orientant la relation médecin-malade vers le partenariat. Pourtant, l'observation de la pratique montre que les progrès en matière d'information et de consentement restent, parfois, en deçà de ce que laisseraient présager le droit et les principes d'une éthique médicale renouvelée par la reconnaissance du principe d'autonomie. Les raisons de ce déficit persistant de l'information et de la recherche du consentement sont multiples, et certaines sont particulièrement importantes en réanimation. Le rappel des principales dispositions juridiques et réglementaires, sera suivi d'une analyse des difficultés auxquelles leur application se heurte en réanimation, puis d'une réflexion qui s'attache à dégager le sens de l'évolution qui s'est opérée dans l'éthique médicale au cours des trente dernières années.

Rappel des principales dispositions juridiques et réglementaires

Trois remarques préalables peuvent être faites.

Première remarque. Il serait réducteur de faire un amalgame entre information et consentement. Si l'information est un préalable évidemment nécessaire au consentement, l'obligation d'informer les patients ne se borne pas aux situations où un consentement est requis. Le patient a, certes, besoin de l'information sur son état de santé pour pouvoir prendre toute décision concernant sa vie privée, mais, en dehors même de toute décision à prendre ou de toute finalité pragmatique, il y a droit comme reconnaissance de sa dignité.

L'information est à la fois le moyen de l'autonomie concrète du patient et la conséquence de son autonomie de principe. Elle doit donc être envisagée de façon spécifique, indépendamment du consentement.

Deuxième remarque. Le consentement est abordé désormais dans les textes non seulement sous sa forme positive, l'acceptation des soins proposés, mais aussi sous sa forme négative, le refus des investigations et traitements, y compris au risque d'une aggravation sévère ou de la mort.

Troisième remarque. La question de l'information et du consentement concerne non seulement le patient, mais aussi ses proches et la personne de confiance que, désormais, il a pu désigner de façon officielle (loi du 4 mars 2002, art. 11).

Information

Information du patient

L'article 35 du code de déontologie médicale précise : « Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille, une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension. » La nécessité de ne pas se borner à une information initiale mais de veiller à la poursuivre tout au long de la maladie est également soulignée. La loi du 4 mars 2002 (art. 11) reprend ces obligations et les précise. L'information concernant les « investigations, traitements, et actions de prévention » proposés au patient doit porter sur « leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves, normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus ». En outre, la loi étend l'obligation d'information à « tous les professionnels de santé, selon leurs compétences » [4], précise qu'elle est « délivrée au cours d'un entretien individuel », et met la preuve de la délivrance de l'information à la charge des professionnels. Enfin, la loi instaure l'accès direct du patient à son dossier médical et en fixe strictement les délais. Par ailleurs, la loi du 22 avril 2005 précise, dans son article 2, que, dans le cas « d'une personne en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable » dont « le médecin constate qu'il ne peut la soulager qu'en lui appliquant un traitement qui peut avoir pour effet secondaire d'abréger sa vie, il doit en informer le malade ». Il existe cependant des exceptions à l'obligation d'information. Les premières, reconnues par la loi, sont d'origine factuelle : « seules l'urgence ou l'impossibilité d'informer peuvent […] en dispenser ». En ce qui concerne l'information sur le diagnostic ou le pronostic, l'article 35 du code de déontologie de 1995 admettait que « dans l'intérêt du malade et pour des raisons légitimes que le médecin apprécie en conscience, un malade peut être tenu dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic graves […] » et que « un pronostic fatal ne doit être révélé qu'avec circonspection ». Le code de déontologie a été modifié en 2012 et notamment l'article 35 (art. R. 4127-35 du Code de la santé publique). Désormais a disparu pour le praticien le droit de taire, en conscience, un diagnostic ou un pronostic grave. Le patient, en revanche, peut souhaiter ne pas être informé (art. L. 1111-2 et R. 4127-35 du Code de la santé publique) reprenant la loi du 4 mars 2002 qui se plaçait du côté du patient et non plus du médecin pour ajouter que « la volonté d'une personne d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic doit être respectée. » Cependant, dans les deux cas, l'exception à l'obligation d'informer rencontre une limite : lorsque l'affection dont le malade est atteint expose des tiers « à un risque de transmission » l'information doit être donnée.

Information des proches et de la personne de confiance

Le patient est le destinataire essentiel de l'information. Mais il n'est pas le seul. Le code de déontologie médicale précise les situations où les proches ou des tiers désignés par le patient doivent ou peuvent être informés, ainsi que le contenu de l'information qui peut ou doit leur être donnée. Ces éventualités sont au nombre de trois. La première est celle d'un pronostic fatal (art. 35). Si le pronostic fatal ne doit être révélé au patient qu'avec circonspection, « les proches doivent en être prévenus, sauf exception ou si le malade a préalablement interdit cette révélation ou désigné les tiers auxquels elle doit être faite ». La loi du 4 mars 2002, dans son article 3, précise les trois conditions de l'information des tiers : « en cas de diagnostic ou de pronostic grave, le secret médical ne s'oppose pas à ce que la famille, les proches de la personne malade, ou la personne de confiance, reçoivent les informations nécessaires destinées à leur permettre d'apporter un soutien direct à celle-ci, sauf opposition de sa part ». En résumé, il faut donc un diagnostic ou pronostic grave, une information limitée à ce qui est utile pour le patient et une absence d'opposition de sa part.

Le deuxième cas est celui des mineurs et des majeurs sous tutelle. La loi du 4 mars 2002 (art. 11) stipule que les titulaires de l'autorité parentale ou le tuteur exercent le droit du patient à l'information, mais elle souligne aussi que « les intéressés ont le droit de recevoir eux-mêmes une information [qui doit leur être délivrée] d'une manière adaptée soit à leur degré de maturité s'agissant des mineurs, soit à leurs facultés de discernement s'agissant des majeurs sous tutelle ». Enfin, dans le cas d'une personne « en phase avancée

ou terminale d'une affection grave et incurable » [4] dont le médecin constate qu'il ne peut soulager la souffrance qu'en lui appliquant un traitement qui peut avoir pour effet secondaire d'abréger sa vie, il doit en informer non seulement le malade, mais aussi « la personne de confiance […], la famille ou, à défaut, un des proches » (art. 2 de la loi du 22 avril 2005) [5].

En résumé, l'obligation d'informer le patient est fortement inspirée par le respect de sa dignité et de son autonomie. Elle est tempérée dans le code de déontologie par le principe de bienfaisance en cas de diagnostic ou de pronostic grave, ou, à plus forte raison, fatal. L'obligation d'informer les proches ou la personne de confiance est essentiellement inspirée par le principe de bienfaisance, au point de lever partiellement le secret dû au patient, mais partiellement seulement puisqu'il est bien précisé que l'objectif de cette exception au secret est de permettre aux tiers mentionnés d'apporter un soutien au patient : les seules informations à donner sont celles qui sont utiles à la réalisation de cet objectif.

Consentement et refus

Cas du patient capable d'exprimer sa volonté

Le consentement préalable est requis, suivant la loi du 29 juillet 1994 (art. 3), pour toute atteinte à l'intégrité du corps humain : « 16.3- Il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité thérapeutique pour la personne. Le consentement de l'intéressé doit être recueilli préalablement hors le cas où son état rend nécessaire une intervention thérapeutique à laquelle il n'est pas à même de consentir. » Tout acte médical d'examen ou de soin en médecine somatique exige un abord, fût-il très limité, au corps du patient et peut être en cela assimilé à une atteinte à son intégrité. Pour cette raison, l'article 36 du code de déontologie médicale stipule que « le consentement de la personne examinée ou soignée doit être recherché dans tous les cas », c'est-à-dire lors de tous les actes médicaux, des plus anodins aux plus complexes ou aux plus risqués, ce que la loi du 4 mars 2002 reprend et précise, en indiquant que « toute personne prend avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé ». Elle ajoute que le consentement doit être « libre et éclairé », et qu'il « peut être retiré à tout moment ». La nécessité du consentement pour tout acte médical est portée au maximum de son expression et de son sens dans l'attitude recommandée dans l'article 36 du code de déontologie à l'égard du refus opposé par le patient : « Lorsque le malade, en état d'exprimer sa volonté, refuse les investigations ou le traitement proposés, le médecin doit respecter ce refus après avoir informé le malade de ses conséquences ». La loi du 4 mars 2002 (art. 11) confirme la nécessité de respecter le refus du patient, mais il faut souligner qu'elle n'incite pas, pour autant, le médecin à méconnaître ce qui est de sa responsabilité en une telle circonstance, car elle précise que « si la volonté de la personne de refuser ou d'interrompre un traitement met sa vie en danger, le médecin doit tout mettre en œuvre pour la convaincre d'accepter les soins indispensables ».

La loi du 22 avril 2005 (art. 4) prend en compte la difficulté que représente, pour la conscience du médecin, le refus de traitement formulé par un patient lorsque ce refus met sa vie en danger alors qu'il n'est pas en fin de vie. Elle stipule que, dans ce cas, le médecin « peut faire appel à un autre membre du corps médical », et que « le malade doit réitérer sa décision après un délai raisonnable ». En revanche, dans le cas particulier « d'une personne en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable, quelle qu'en soit la cause », qui « décide de limiter ou d'arrêter tout traitement », la procédure est plus simple : « Le médecin respecte sa volonté après l'avoir informée des conséquences de son choix » (art. 6). Ici encore, la loi veille à ce que l'acceptation du refus de tout traitement ne conduise pas le médecin à se défaire de toute responsabilité et de tout soin vis-à-vis du patient ; elle complète ses obligations en précisant que « le médecin sauvegarde la dignité du mourant et assure la qualité de sa fin de vie en dispensant les soins visés à l'article L. 1110-10 [du Code de la santé publique] », c'est-à-dire des soins palliatifs.

Enfin, la loi du 4 mars 2002 comporte des dispositions relatives au mineur ou majeur sous tutelle. Elle stipule que son consentement « doit systématiquement être recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision ». Elle ajoute que, dans le cas où le refus d'un traitement par la personne titulaire de l'autorité parentale ou par le tuteur risque d'entraîner des conséquences graves pour la santé de la personne malade, le médecin doit passer outre et délivrer les soins indispensables. La modification de l'article L. 1111-5 traite du cas très particulier de soins indispensables sur un mineur qui s'oppose expressément à la consultation des titulaires de l'autorité parentale et peut se faire accompagner d'une personne majeure de son choix.

Cas du patient incapable d'exprimer sa volonté

D'après l'article 36 du code de déontologie médicale, « si le malade est hors d'état d'exprimer sa volonté, le médecin ne peut intervenir sans que ses proches aient été prévenus ou informés, sauf urgence ou

impossibilité ». Mais la loi du 4 mars 2002 (art. 11) va plus loin. Elle exige, dans ce cas, que « la personne de confiance, ou la famille, ou à défaut, un de ses proches ait été consulté ». L'ordre des citations donne priorité à la consultation de la personne de confiance par rapport à celle de la famille, puis des proches. En outre, il ne s'agit plus seulement d'informer ces tiers, mais de les consulter. Cependant leur rôle n'est pas de consentir à la place de la personne malade. De leur consultation on attend, dans l'esprit de la loi, qu'elle renseigne le médecin sur les souhaits que le patient a pu, antérieurement, exprimer. *In fine*, la décision revient au médecin. La loi du 22 avril 2005 (art. 9) apporte des précisions complémentaires centrées sur les situations de fin de vie. Elle consacre très clairement la prééminence de la consultation de la personne de confiance, par rapport à la famille ou à tout autre proche, dans le cas précis où il s'agit de prendre la décision de « limiter ou arrêter un traitement inutile, disproportionné, ou n'ayant d'autre objet que la seule prolongation artificielle de la vie » d'une personne « en phase avancée ou terminale d'une affection grave ». En outre, elle prévoit (art. 7), pour toute personne majeure, la possibilité de « rédiger des directives anticipées pour le cas où elle serait un jour hors d'état d'exprimer sa volonté », directives qui indiquent « les souhaits de la personne relatifs à sa fin de vie concernant les conditions de la limitation ou de l'arrêt de traitement ». L'article 8 de la loi consacre la prééminence des directives anticipées sur l'avis de la personne de confiance. Un décret du 6 février 2006 précise les modalités de rédaction, de validité, de conservation des directives anticipées, et une obligation faite au médecin « qui envisage de prendre une décision de limitation ou d'arrêt de traitement » : « Il s'enquiert de l'existence éventuelle de [directives anticipées] auprès de la personne de confiance, si elle est désignée, de la famille, ou, à défaut, des proches ou, le cas échéant, auprès du médecin traitant de la personne malade ou du médecin qui la lui a adressée » [7].

En résumé, l'obligation de rechercher le consentement et de se conformer à la volonté du patient, le respect donc de son autonomie, déjà affirmés dans la version du code de déontologie rédigée en 1995, n'ont cessé d'être renforcés au cours des années suivantes, jalonnées par les lois du 4 mars 2002 et du 22 avril 2005. Désormais, il n'y existe pratiquement aucune exception qui ne soit imposée *de facto* par l'incapacité mentale du patient ou l'urgence d'une décision, deux réalités auxquelles les réanimateurs sont fréquemment confrontés.

Application en réanimation

L'information du patient lui-même est rendue souvent difficile du fait des conditions singulières de l'exercice de la réanimation : gravité de l'affection, complications propres ou iatrogènes inhérentes au caractère invasif des modalités des suppléances vitales mises en œuvre, survenue fréquente d'un décès (20 à 30 %) au cours du séjour ajoutent à la complexité des relations qui se nouent entre le malade, son entourage et l'équipe du service. Lorsque le malade est conscient, l'instabilité de son état, les désordres métaboliques sont susceptibles d'altérer les facultés cognitives du sujet et de perturber une appréhension sereine de sa volonté. La prise en compte *a priori* de directives anticipées demandant la limitation ou l'arrêt de soins ou thérapeutiques actives, émises dans un contexte différent du moment présent, requiert une certaine prudence. La pratique quotidienne confirme que « J'ai beau te le crier, mon zèle est indiscret/Le plus semblable aux morts meurt le plus à regret » [8]. Les relations avec la personne de confiance, la famille, les proches se heurtent souvent à une incompréhension de l'information délivrée sur l'état de leur patient [9], voire même – selon une enquête publiée en 2004 [10] – à un refus de participer à la prise de décision. En tout état de cause, la loi Leonetti [5], promulguée après ce travail, précisera bien que la décision est médicale sous réserve du respect de la procédure collégiale à suivre en cas de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques actives, procédure définie par décret en 2006 [7]. Dans cette dernière éventualité, la manière de faire est aussi importante que le fond. Il n'est pas question de faire porter sur l'entourage, avec les possibles conséquences psychologiques délétères, des décisions qui restent du domaine médical. Une distinction doit être préservée entre ce qui relève d'une information claire et loyale et ce qui relève de la prise de décision. Une étude récente menée par le même groupe [11] souligne l'importance d'un accompagnement actif de la famille et de l'entourage pendant les décisions de limitation ou d'arrêt, tout comme pendant et après l'hospitalisation d'un sujet décédé dans un service de réanimation. Les membres de la famille de 126 patients décédés dans 22 services de réanimation français ont été répartis dans deux groupes randomisés. Le premier groupe a été l'objet d'un accompagnement formalisé au cours d'entretiens avec, à la fin, délivrance d'une brochure explicative des processus de deuil. Lors des entretiens, dont la durée était relevée, cinq objectifs étaient recherchés par les soignants selon une grille spécifique : évaluer et apprécier ce que les membres de la famille disaient, reconnaître leurs émotions, écouter et poser des questions qui pourraient permettre aux soignants de comprendre quelle personne était le patient, et, enfin, susciter des questions des membres de la famille. L'autre groupe suivait la procédure habituelle de chaque service participant à l'étude. Quatre-vingt-dix jours après le décès les familles étaient contactées par téléphone et étaient interrogées selon des échelles d'évaluation validées : *impact of event scale* (IES) évaluant les désordres postagression et *hospital anxiety*

and depression scale (HADS) évaluant l'anxiété et la dépression. Le groupe de familles ayant bénéficié de l'accompagnement formalisé avait des durées d'entretien plus longues, un temps d'expression des familles plus prolongé, des scores d'IES et d'HADS plus bas que l'autre groupe, soulignant ainsi la nécessité de prendre du temps pour l'information qui ne se rajoute pas au soin mais fait partie de sa qualité et constitue un élément capital de la satisfaction des familles prise en compte dans le tableau de bord des services de réanimation [12] préconisé par la SRLF. Enfin, la survenue d'accidents iatrogènes peut mettre en cause la confiance de l'entourage vis-à-vis des équipes de soins. Leur annonce doit faire aussi partie des éléments d'information mais pose la difficulté de la remise en cause de la qualité des soins par l'entourage. Dans une enquête par courriel auprès de 30 médecins réanimateurs médicaux des 6 CHU de l'interrégion Ouest, Boles *et al.* [13] rapportent que 55 % des médecins informent les patients, si possible, et les familles des risques de survenue, et 70 % d'entre eux en fonction du geste envisagé. Lorsque l'incident s'est produit, 88 % des malades sont informés et 91 % des familles. Seulement 40 % des médecins les plus anciens connaissent les textes législatifs et les recommandations de la SRLF relatifs à l'information des patients, alors que les plus jeunes sont plus nombreux à dire mal les connaître. Cela souligne l'importance de la diffusion de ces textes et recommandations auprès des professionnels [14]. Une formation à l'écoute doit impérativement être mise en place dès les premières années d'études médicales, au cours du troisième cycle et dans les cycles de formation médicale continue.

Problématique éthique

Information du patient et recherche de son consentement sont à penser dans la perspective générale de l'évolution actuelle de l'éthique médicale : évolution d'un modèle paternaliste de la relation médicale à un modèle plus autonomique [15].

Modèle paternaliste

Le modèle paternaliste est téléologique, c'est-à-dire conséquentialiste (agir moralement c'est faire le bien d'autrui), il donne la priorité au principe de bienfaisance, enfin, il est centré sur le bénéfice thérapeutique. Le paradigme moral est celui de la paternité bienveillante et bienfaisante à l'égard de l'enfant, vulnérable et peu informé. « Tout patient est et doit être pour lui (le médecin) comme un enfant à apprivoiser, non certes à tromper, un enfant à consoler non pas à abuser, un enfant à sauver ou simplement à guérir », écrit L. Portes [16]. Le principe de bienfaisance légitime une protection du patient, affaibli par la maladie, la souffrance et l'ignorance. Celui qui sait et qui soigne a la responsabilité au sens propre, il répond pour celui qui est faible, de se substituer au malade pour faire son bien. Le schème moral est celui d'une responsabilité non réciproque et hétéronomique au niveau méta-éthique. Ce dernier point est très important : il signifie que la norme morale n'est pas posée par l'agent mais par une extériorité, ici le mal, qui pèse sur le patient, et que l'agent moral a l'obligation de contrecarrer. Le bien à faire, sauver la vie et restaurer au mieux la santé, s'impose de lui-même sans ambiguïté. C'est ce qui donne au médecin comme un droit « d'ingérence » sur le patient pour préserver sa vie et sa santé. Dans une telle hypothèse morale, la bienfaisance peut légitimer une rétention d'information pour protéger le patient. Le code de déontologie médicale de 1947 recommande de « dissimuler » la vérité sur une affection létale. Le médecin jouit du « privilège thérapeutique ». De même, la demande de consentement peut apparaître contraire au principe de bienfaisance : c'est un poids supplémentaire que l'on impose au patient et une fuite de responsabilité de la part du médecin.

Sortie du modèle paternaliste

Ce modèle paternaliste bienfaisant n'apparaît plus satisfaisant depuis une vingtaine d'années [17–20] aussi bien en raison de l'évolution de la médecine elle-même que de l'évolution de la société.

Évolution de la médecine

De facto, la médecine d'aujourd'hui [21] implique de plus en plus l'information du patient et sa participation : les techniques thérapeutiques ou d'explorations étant ce qu'elles sont, le patient ne peut pas ne pas savoir, il ne peut pas ne pas participer. Mais, l'argument de l'évolution de la médecine n'est pas purement factuel, il a une dimension morale. En effet, devenue plus efficace, plus savante, plus technique, la médecine est aussi plus agressive, plus invasive, plus risquée, aussi bien dans les investigations que dans les traitements. Quand plusieurs traitements sont possibles, avec divers risques et effets secondaires, quand les gains en quantité de vie sont faibles, mais les enjeux en qualité de vie considérables, quand la iatrogénie peut être supérieure au bénéfice thérapeutique, quand l'emballement de la logique technicienne détruit la possibilité de donner un sens, où est le bien ? Il n'y a pas un bien, il y en a plusieurs. Ce pluralisme du bien ébranle

la valeur prioritaire du principe de bienfaisance. Pourtant, en réanimation les patients sont dans un tel état de dépendance et de fragilité extrêmes que le principe de bienfaisance semble s'imposer. La relation est fortement non réciproque et asymétrique entre un patient, totalement « dessaisi de lui-même » par la gravité de son état, et un réanimateur que cette vulnérabilité extrême, mettant en jeu le pronostic vital, appelle à l'action, en semblant indiquer d'elle-même quel est le bien à faire. Mais où est le bien ? Le concept moralement péjoratif d'acharnement thérapeutique traduit cette incertitude. Comment savoir si l'on fait le bien ? Ainsi, les réanimateurs ont-ils la hantise morale de créer un état végétatif chronique chez un patient ou un handicap mental grave. Le patient en danger de mort ou en danger d'une survie très différente de sa vie précédente, soumis à des soins très lourds, est ici confronté à son destin, au sens de son existence. Qui peut déterminer ce qui est bien pour lui ? Le principe de respect de l'autonomie semble ici, paradoxalement, d'une grande force morale. Force morale qui tient, autant à l'indétermination dans l'application du principe de bienfaisance à ces situations extrêmes de la vie, qu'à la résistance qu'il permet d'opposer à ce qui, souvent à l'insu même des acteurs, se mêle au principe de bienfaisance en médecine : l'idéologie de la santé et de la vie comme seules valeurs partagées dans une société pluraliste [22, 23] la crainte de la mort dans une société sans transcendance, l'assujettissement à la technique qui fait de l'application de celle-ci et de la recherche de son progrès la seule norme de l'action, le pouvoir médical, enfin, forme particulière du pouvoir immémorial de celui qui sait sur celui qui ne sait pas, de celui qui agit sur celui qui subit. Or, la réanimation active considérablement ces mobiles : la réanimation est une médecine d'urgence vitale, d'autre part, son niveau de technicité est extrême et lui donne des possibilités parfois inhumaines, de plus, elle est une confrontation quotidienne avec la mort et le mourir, enfin, les patients sont dans un état de passivité souvent maximale puisque beaucoup d'entre eux sont inconscients. Dès lors, le principe d'autonomie paraît d'autant plus primordial, même si nous pressentons que son application sera difficile.

Évolution de la société

Le modèle paternaliste est également mis en question par l'évolution de la société : démocratisation de l'enseignement, accroissement des connaissances et de l'autonomie des citoyens, développement de l'information médicale [24], consumérisme [25], dénonciation et contestation des savoirs et pouvoirs institutionnalisés [26] depuis la fin des années soixante, mouvements de défense des droits, et, surtout, pluralisme des conceptions religieuses et philosophiques [27], des représentations de la vie bonne. Tout ceci s'inscrit contre une relation médicale paternaliste. Mais quelle est la valeur de cette évolution sociale et politique ? Est-elle bonne ? Trois hypothèses permettent de l'admettre. La première souscrit à une éthique naturaliste : les sociétés élaborent les normes qui permettent la meilleure survie, et, actuellement, dans les démocraties occidentales, le principe du respect de l'autonomie des individus est la norme la plus efficace socialement, c'est pourquoi elle l'emporte. L'extension de la règle, aujourd'hui le respect de l'autonomie, et sa réussite la rendent légitime. La seconde hypothèse est celle d'une philosophie de l'Histoire, de type kantien, qui voit dans l'évolution vers l'autonomie la réalisation de l'humanité des hommes. Les hommes réalisent pleinement leur nature propre en devenant autonomes, au sens étymologique, c'est-à-dire en se donnant eux-mêmes les normes auxquelles ils se soumettent sans les recevoir d'un autre. Cette thèse sous-tend la théorie des droits de l'Homme. Une troisième hypothèse consiste à penser cette évolution vers la priorité du principe d'autonomie comme le résultat d'un choix. Nous pouvons choisir collectivement, dans un régime démocratique, de faire prévaloir le principe d'autonomie dans les rapports sociaux. Ceci est une justification démocratique de l'évolution vers l'autonomie : le peuple est souverain, il a une volonté et il décide du mode de vie sociale qu'il s'impose. Ces trois justifications sont admises par notre société. Si l'évolution vers l'autonomie est bonne [28], faut-il alors opter pour le second modèle, autonomique [29] tel qu'il apparaît en Europe du Nord ou chez les Nord-Américains [30] et Canadiens [31, 32] ?

Modèle autonomique

Le modèle autodéterministe ou autonomique est déontologique (agir moralement c'est respecter des principes universels indérogeables ; les deux principes fondamentaux sont l'égalité et la liberté), il donne la priorité au principe de respect de l'autonomie, enfin, il est centré sur l'information et le consentement libre et éclairé des personnes. Le paradigme moral est celui du contrat entre des égaux. Le principe moral premier n'est pas de faire le bien d'autrui mais de le considérer comme notre égal et de respecter sa liberté, sa dignité d'être qui prend lui-même les décisions qui le concernent, sous couvert d'une négociation contractuelle. Le patient, entièrement informé par un médecin, qui est son égal dans une relation de prestataire de service, est propriétaire des informations sur lui-même et responsable des décisions thérapeutiques qui le concernent. Le schème moral est celui d'un système de droits et devoirs réciproques établis de façon autonomique par les agents concernés, c'est-à-dire qu'au niveau méta-éthique les agents sont eux-mêmes les auteurs des normes morales. Nul bien ne s'impose de lui-même à tous [33]. Dans une telle hypothèse morale, toute rétention

d'information est une atteinte immorale à la liberté et à la dignité de la personne ; tout acte sur autrui, sur son corps ou sur son psychisme, sans son consentement est impossible. La notion de privilège thérapeutique perd tout fondement, de même que celles de consentement présumé ou de consentement tacite. En revanche, testaments de vie et directives prévisionnelles doivent être respectés.

Faut-il adopter un modèle purement autonomique ?

Pour répondre à cette question, il faut distinguer schématiquement deux conceptions de l'autonomie [34].

Autonomies nord-européenne et nord-américaine

Dans la philosophie anglo-saxonne, le fondement de l'autonomie n'est pas la philosophie des Lumières, mais une conception plus ancienne et individualiste de la liberté comme indépendance négociée. Les Britanniques, par le droit coutumier, non écrit, jurisprudentiel, ont élaboré une conception horizontale et autorégulatrice du pouvoir politique. Depuis le XIII^e^ siècle, les juges, qui défendent l'individu et son corps, sont au-dessus de l'autorité royale, policière ou administrative. L'opposition du Parlement au pouvoir royal renforce encore le pouvoir judiciaire contre l'administration en matière de liberté individuelle et conduit à la *Pétition des droits* de 1628 et à l'acte d'*Habeas corpus* de 1679, fondant l'individualisme juridique et le libéralisme économique des siècles suivants. L'autonomie du sujet se conçoit comme la liberté individuelle d'avoir des préférences singulières ; les conditions de réalisation de celles-ci se gèrent par la négociation avec les autres individus, qui ont, eux aussi, leurs préférences, sans qu'une extériorité souveraine ne conçoive ni n'impose une unique vision du bien commun. Ce dernier n'est que le résultat momentané d'ajustements successifs ; l'État n'est pas promoteur de valeurs. Chaque individu dispose librement de lui-même et détermine lui-même ce qui est bien pour lui : l'autonomie est une autodétermination. Elle se définit par la non-ingérence d'autrui. La thèse de J.S. Mill, selon laquelle le droit n'a pas pour fonction de protéger l'individu contre lui-même, prévaut. L'État ne peut pas pénétrer la sphère privée et tout individu dispose de son corps en vertu d'un droit naturel, inaliénable à la collectivité, même dans le contrat social. Le recours à la négociation ou à la voie judiciaire est fréquent : les conflits d'intérêts ou de valeurs entre des personnes autonomes, ayant des préférences différentes et dont la liberté consiste à ne subir aucune ingérence, ne peuvent se régler que par voie contractuelle ou jurisprudentielle. Telle est la tradition du nord de l'Europe et de l'Amérique.

Tradition politique et représentations françaises

La conception française de l'autonomie est issue d'une histoire différente. Le concept vient de Rousseau [35], sur le plan politique, et de Kant [36], sur le plan moral. L'autonomie, du grec *autos*, soi-même, et *nomos*, la loi, est la faculté de se donner à soi-même la loi de son action, sans la recevoir d'un autre, par exemple, d'un souverain de droit divin, représentant de Dieu, ou des inclinations d'une sensibilité qui nous viendrait d'une nature bonne en elle-même et normative. Cette autonomie de l'homme, qui fonde sa dignité, est à la fois le fondement de la moralité et sa finalité. Mais l'autonomie du sujet, si elle le libère de toute extériorité normative, ne lui en impose pas moins une contrainte très forte : par définition, elle ne peut produire que des lois. Or, le concept de loi implique l'universalité. Le citoyen autonome de Rousseau ou le sujet moral de Kant ne peuvent se penser, dans l'exercice de leur autonomie, que comme des agents rationnels voulant l'universel, ou du moins, l'universalisable pour une société ou une humanité, supposées homogènes. L'autonomie prend donc un sens extrêmement précis : elle consiste à poser et à respecter des devoirs universels envers les autres et envers soi-même, comme membres de l'humanité ; si bien qu'un des premiers exemples que prend Kant c'est le devoir de conserver sa vie et l'interdit moral du suicide. Un être autonome ne peut vouloir rationnellement ce qui n'est pas universalisable. Nous sommes très loin d'une autodétermination des préférences singulières, dans un système contractuel garantissant la non-ingérence d'autrui. L'autonomie libère l'individu de ses penchants (singuliers), qu'ils soient naturels ou sociaux, dont il n'est pas l'auteur, pour lui conférer la dignité d'une personne posant par sa propre raison morale les principes, universels, auxquels elle se plie. Il faudra donc se demander, par exemple, si le refus de soins futiles est universalisable ; s'il l'est, on peut alors accepter qu'un patient et un médecin décident d'un commun accord, ce qu'est au sens propre le consentement, de ne pas entreprendre ou d'interrompre des soins intensifs futiles. Tel est le postulat des soins palliatifs terminaux et des limitations ou arrêts de traitements de réanimation. Inversement, une telle conception de l'autonomie implique que certaines personnes ne sont pas autonomes, malgré les apparences : celui qui refuse une transfusion sanguine vitale (témoin de Jéhovah) [37–39] ou toute alimentation (gréviste de la faim) [40], car leurs conduites ne sont pas universalisables. Cette conception de l'autonomie s'est accordée avec la longue tradition de l'État continental, issu du droit romain écrit, codifié, administratif, centralisateur et de la laïcisation politique

du catholicisme [41], qui a fondé séculairement l'idée d'un pouvoir politique centralisateur et protecteur [42]. Ainsi, l'État, par l'intermédiaire des médecins, qui sont formés et exercent leur profession sous son contrôle, protège contre eux-mêmes des citoyens qui porteraient atteinte à l'intégrité de leur corps ou à leur vie. Un citoyen ne peut se prévaloir de son autonomie (principe protecteur de la personne) pour agir contre le principe d'inviolabilité (principe protecteur de la personne). Ainsi, ce n'est pas le consentement qui détermine la licéité de l'acte médical sur le corps d'autrui [43], mais la nécessité thérapeutique. Le « corps » politique protège ses « membres » [44] d'une autonomie qui dériverait vers une liberté arbitraire et autodestructrice ou vers une soumission inconsciente à des déterminismes psychologiques et sociaux auxquels ils se plieraient, à leur insu, en croyant qu'ils s'autodéterminent [45].

Ainsi ce que nous entendons sous le terme d'autonomie, en France, dans nos représentations partagées, n'a pas le sens nord européen, ni surtout nord-américain du terme. L'autonomie des personnes n'est pas une autodétermination des préférences singulières, régulées par des contrats entre individus et un recours fréquent au droit si nécessaire, mais la liberté de choisir, en fonction de principes généraux partagés par tous, des conduites singulières, certes, mais rationnelles et partageables. Si nous sortons du paternalisme, ce n'est donc pas pour adopter un modèle autodéterministe ou autonomique, incompatible avec nos représentations et nos choix politiques et sociaux, mais plutôt pour adopter un modèle d'autonomie tempérée, si l'on peut dire, ou une troisième voie qui cherche à concilier respect de l'autonomie et protection.

Une troisième voie

L'information et le consentement sont donc à penser et à mettre en œuvre entre deux écueils. Le premier est l'inversion immorale du paternalisme bienfaisant en supériorité abusive ou pouvoir médical illégitime ou en prétexte couvrant une difficulté à produire et à communiquer une information « claire et loyale », en particulier sur le pronostic grave. Il devient alors une protection égoïste de soi, dont le mécanisme est évident : dire la mort de l'autre c'est toujours aussi parler de la sienne propre et de celle des siens. Mais le principe d'autonomie peut tout aussi bien perdre toute valeur morale : il ne s'agit plus pour le médecin de respecter la sphère privée d'autrui mais de se protéger des poursuites judiciaires que ce dernier pourrait entreprendre pour *malpractice* dans la réalisation d'un contrat. Le respect de l'autonomie d'autrui se mue en indifférence immorale à son égard, voire en défiance. Il sert de prétexte à une déresponsabilisation. Parallèlement, l'autodétermination du patient se mue en défense exacerbée de l'intérêt individuel d'un consommateur de soins voulant faire valoir une obligation de résultat. Ainsi se manifestent les deux dérives (légaliste et consumériste) du modèle autonomiste. La troisième voie est comme une ligne de crête difficile et moralement exigeante entre paternalisme et respect de l'autonomie, entre le danger d'un pouvoir abusif et celui de l'indifférence désengagée. La jurisprudence traduit cette tension entre la liberté des citoyens et le principe de bienfaisance ou ce que l'on pourrait appeler un « paternalisme d'État », c'est-à-dire un droit et un devoir de protection tutélaire de l'État à l'égard des citoyens, délégués aux médecins dans l'exercice de leur fonction. Si les médecins sont tenus de donner toute l'information au patient sur diagnostic, pronostic, investigations et traitements, ils doivent chercher ce que le patient peut et veut savoir, en faisant preuve « d'humanisme » [46], et ils peuvent limiter l'information dans l'intérêt thérapeutique d'un patient [47]. S'ils sont tenus de respecter la liberté des patients, la jurisprudence les incite à ne pas sombrer dans « l'indifférence coupable » [48]. Le code leur enjoint de respecter tout refus de traitement clairement exprimé, mais la jurisprudence les incite à « ne pas céder trop facilement » [49] et à assurer, malgré tout, la continuité de « soins attentifs et conformes aux données de la science » [50] comme à transfuser, en cas d'urgence, des témoins de Jéhovah malgré leur refus [51]. Quant aux patients, devant les risques d'une maladie grave versus ceux d'un examen bénéfique, ils doivent se conduire en « agent rationnel » [52].

La loi du 4 mars 2002, malgré son orientation générale autonomiste, maintient cette tension. En effet, l'information écrite n'est pas imposée ; l'information doit être « délivrée au cours d'un entretien individuel ». Le médecin n'est pas non plus tenu de faire signer un document attestant la délivrance de l'information puisque la preuve « peut (en) être apportée par tout moyen ». Enfin, le médecin est tenu de suivre les recommandations de mai 2012 de la HAS qui rappellent quelques principes sur les modalités de dispensation de l'information et de recueil du consentement : l'information est orale et doit être délivrée avec tact, l'écrit peut servir d'appui mais l'information contenue dans cet écrit doit être hiérarchisée, synthétique, claire et courte. L'écrit ne peut en aucun cas se substituer au colloque singulier (CSP, art. L. 1111-2). Avec les recommandations précédentes de l'ANAES, elles imposent une information hiérarchisée, une présentation des bénéfices « attendus des actes ou soins envisagés, puis leurs inconvénients et leurs risques éventuels […] et le professionnel indique la proposition qui a sa préférence, en expliquant ses raisons ». De même, hors les cas définis par la loi (recherche, IVG, PMA, chirurgie esthétique…) le consentement n'a pas à être écrit. Enfin, la personne de confiance, choisie par le patient, n'est que « consultée ».

La loi du 22 avril 2005 est autonomiste par la reconnaissance du refus de traitement vital pour un patient qui n'est pas en fin de vie, le recueil de l'avis de la personne de confiance, la consultation obligatoire des directives anticipées si elles existent et l'obligation d'en tenir compte dans les décisions. En effet, devant les patients hors d'état d'exprimer leur volonté, l'attitude autonomiste consiste à en rechercher l'expression sous forme indirecte – déplacée temporellement – par les témoignages sur la volonté du patient recueillis auprès des proches ou – déplacée spatialement – par l'avis d'un représentant choisi par le patient. La loi maintient cependant une forme de bienveillance protectrice. C'est le médecin qui décide d'un traitement de la souffrance « qui peut avoir pour effet secondaire d'abréger (sa) vie », il en informe simplement le malade. Si un patient, qui n'est pas en fin de vie, refuse un traitement au risque de sa vie, il « doit réitérer sa décision après un délai raisonnable ». En cas d'arrêt ou limitation de traitement vital sur un patient incompétent, les directives anticipées, puis la personne de confiance, la famille et, enfin, les proches sont seulement consultés et leur simple « avis » recueilli. L'avis de la personne de confiance ne prévaut que « sur tout autre avis non médical. » La responsabilité de ces lourdes décisions est donc encore, pour partie, confiée aux médecins. La loi n°2017-87 du 2 février 2016 « créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie » [6] renforce ces dispositions en rendant les directives anticipées qui « s'imposent au médecin (…) sauf en cas d'urgence vitale pendant le temps nécessaire à une évaluation.(…) la décision de refus d'application des directives anticipées est prise à l'issue d'une décision collégiale(…) et est inscrite sur le dossier médical »(CSP Art. L.1111-11). Enfin « à la demande du patient d'éviter toute souffrance et de ne pas subir une obstination déraisonnable, une sédation profonde et continue provoquant une altération de la conscience maintenue jusqu'au décès, associée à une analgésie et à l'arrêt de l'ensemble des traitements de maintien en vie, est mise en œuvre » dans les conditions prévues par l'article L. 1110-5-2 du CSP.

Les deux premières lois, « relatives aux droits des malades », mettent bien en œuvre l'autonomie des patients mais elles la tempèrent d'une protection par les médecins. La révision de 2016 accentue la vision autonomiste puisque la « demande du malade » s'impose au médecin qui a « l'obligation de respecter la volonté de la personne après l'avoir informée de ses choix et de leur gravité » (CSP Art. L. 1111-4§2).

Conclusion

L'évolution de la relation médicale, dont nous avons montré les raisons et les justifications, d'un modèle paternaliste vers un modèle autonomique tempéré, est le cadre dans lequel nous devons penser à la fois le sens, la valeur morale et la pratique de l'information et du consentement des patients. Dans notre société démocratique, laïque, pluraliste, tout patient doit être informé sur le diagnostic, les examens, les traitements et le pronostic, et son consentement doit être sollicité pour tout examen ou traitement.

Cependant, d'une part, le respect de l'autonomie ne doit pas devenir prétexte à l'indifférence et au désengagement. Dans notre société républicaine solidariste, les médecins exercent leur profession en fonction d'une délégation par l'État d'un droit et d'un devoir tutélaire de protection. Le respect de l'autonomie ne doit pas être le respect d'une autodétermination des préférences qui peut faire du patient le jouet de pressions internes (physiologiques ou psychologiques) ou externes (sociales ou culturelles) qui, à son insu, faussent sa liberté. La relation médicale perdrait sa dimension éthique et échapperait alors difficilement à une double dérive, légaliste et consumériste.

D'autre part, nul ne peut nier les difficultés considérables rencontrées pour informer les patients de réanimation et pour solliciter leur consentement aux investigations ou aux traitements. Ces difficultés ne doivent pas limiter le respect de l'autonomie mais lui donner des formes spécifiques, inspirées à chacun par la volonté de respecter la dignité intrinsèque de tout homme en ce qu'il est un être auteur de sa propre vie. Le respect du principe d'autonomie est, si l'on peut dire, un « état d'esprit » : il est tout à fait différent de ne pas informer quelqu'un parce que l'on suppose a priori qu'il est incapable de comprendre l'information et de ne pas informer quelqu'un parce que la volonté d'informer se heurte à une impossibilité factuelle. Pour un médecin convaincu de la nécessité d'informer, l'impossibilité factuelle fera seulement différer l'information en attendant le moment favorable, ou inventer des moyens de communication inédits, ou chercher la personne la plus apte à expliquer, ou encore informer momentanément une tierce personne choisie par le patient. Vouloir informer c'est aussi chercher, par tous les moyens, à anticiper une éventuelle impossibilité de le faire en proposant une information conjecturale quand la personne est encore en mesure de la comprendre. De même, un médecin convaincu de la nécessité de respecter la volonté du patient aura le souci, réel, d'en chercher toutes les formes indirectes d'expression si le consentement ne peut être sollicité.

Références

[1] Loi 88–1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Journal Officiel 22 décembre 1988. www.legifrance.gouv.fr

[2] Loi 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain. Journal Officiel 30 juillet 1994.

[3] Décret 95-1000 du 6 septembre 1995 portant code de déontologie médicale. Journal Officiel 8 septembre 1995. www.legifrance.gouv.fr

[4] Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, Journal Officiel 5 mars 2002. www.legifrance.gouv.fr

[5] Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie, Journal Officiel 25 avril 2005. www.legifrance.gouv.fr

[6] Loi n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des maladies et des personnes en fin de vie. www.legigrance.gouv.fr

[7] Décret n° 2006-119 du 6 février 2006 relatif aux directives anticipées prévues par la loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie, et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires), Journal Officiel 7 février 2006. www.legifrance.gouv.fr

[8] La Fontaine(de) J Fables, livre VIII, fable 2.

[9] Azoulay E., Chevret S., Leleu G., et al. Half the families of intensive care unit patients experience inadequate communication with physicians. *Crit Care Med.* 2000;28:3044–3049.

[10] Azoulay E., Pochard F., Chevret S., et al. Half the families members of intensive care unit do not want to share in the decision-making process : a study in 78 French intensive care unit. *Crit Care Med.* 2004;32:1832–1838.

[11] Lautrette A., Darmon M., Megarbane B., et al. A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med.* 2007;356:469–478.

[12] Tableau de bord en réanimation. Recommandations de la SRLF. *Réanimation.* 2003;12(suppl.2):75s–84s.

[13] Boles J.M., Boumediene A., Dy L., et al. Evènements iatrogènes en réanimation : comment informer le patient et sa famille ? Le point de vue du réanimateur. *Réanimation.* 2005;14:446–453.

[14] Groupe de travail de la commission d'éthique de la SRLF. L'information au patient en réanimation et à ses proches : le point de vue de la SRLF. Réanimation; 10 : 571–581. Disponible sur www.srlf.org (suivre commissions, puis commission éthique.

[15] Rameix S. La décision médicale. Du paternalisme des médecins à l'autonomie des patients. *Cahiers philosophiques, CNDP.* juin 2004;98:42–69.

[16] Portes L. *À la recherche d'une éthique médicale.* Paris: Masson; 1954.

[17] Hoerni B., Benezech M. *L'information en médecine. Évolution sociale, juridique, éthique.* Paris: Masson; 1994.

[18] Verspieren P. Liberté du malade et consentement aux soins. *Laennec.* 1983;31(3-4):4–9.

[19] *Relation médecin-malade : quelle liberté ?* Revue d'éthique et de théologie morale. Le Supplément 1995 192, janv-mars (collectif).

[20] Verspieren P. Consentement aux soins. Refus de soins. *Laennec.* 1995;43(5):2–6.

[21] Herzlich C., Pierret J. *Malades d'hier, malades d'aujourd'hui. De la mort collective au devoir de guérison.* In: 2e éd Paris: Payot; 1991.

[22] Sfez L. *La santé parfaite. Critique d'une nouvelle utopie.* Paris: Seuil; 1995.

[23] Malherbe J.F. *Autonomie et prévention. Alcool, tabac, sida dans une société médicalisée.* Louvain: Artel-Fides; 1994.

[24] Fayn G. *Humaniser les soins.* Paris: ESF; 1995.

[25] Gromb S. De l'influence du consumérisme sur l'humanisme médical. *Gaz Pal.* 1996;24–31 14/16 juillet.

[26] Illich I. *Némésis médicale. L'expropriation de la santé.* Paris: Seuil; 1975.

[27] Gauchet M. *La religion dans la démocratie. Parcours de la laïcité.* Paris: Gallimard; 1998.

[28] Hoerni B. *L'autonomie en médecine. Nouvelles relations entre les personnes malades et les personnes soignantes.* Paris: Payot; 1991.

[29] Guillod O. *Le consentement éclairé du sujet. Autodétermination ou paternalisme ? Ides et Calendes, Neuchâtel.* 1986.

[30] Beauchamp T., Childress J. *Principles of biomedical ethics.* 4e ed. New York: Oxford UP; 1994.

[31] Baudoin J.L., Parizeau M.H. Réflexions juridiques et éthiques sur le consentement au traitement médical. *Médecine-Sciences.* 1987;3:8–12.

[32] Commission de réforme du droit du Canada. *Le consentement à l'acte médical. Ministère des Approvisionnements et Services.* 1980 Ottawa. www.lareau-law.ca/DigitalLibrary.html

[33] Engelhardt T. *The foundations of bioethics.* New York: Oxford UP; 1986.
[34] Rameix S., Roupie E., Lemaire F. Le consentement aux soins en réanimation. Réflexions éthiques à partir d'une enquête multicentrique nationale. *Rean Urg.* 1997;6(6):695–708.
[35] Rousseau J.J. *Du contrat social ou principes du droit politique. Rey, Amsterdam, 1762.* Paris: réédition Garnier-Flammarion; 1966.
[36] Kant E. *Fondements de la métaphysique des moeurs, 1785.* Paris: Traducteur Delbos V, Delagrave; 1969.
[37] Gromb S., Garay A. *Consentement éclairé et transfusion sanguine : aspects juridiques et éthiques.* Rennes: ENSP; 1996.
[38] Vincent J.L. Transfusion in the exsanguinating Jehova's witness patient; the attitude of intensive-care doctors. *Eur J Anesth.* 1991;8:297–300.
[39] Pertek J.P., Vagner J.C., Pertek J. Témoins de Jéhovah, transfusion sanguine indispensable et justice. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1999;18:385–386.
[40] Espinoza P. Le médecin face à la grève de la faim et Surveillance et suivi clinique d'une grève de la faim. *Médecine et Droit.* 1994;6:63–66 et 66-69.
[41] Kantorowicz E. Les deux corps du roi. Essai sur la théologie politique au Moyen-Age. In: Genet J.P., Genet N., eds. *Princeton UP, 1957.* Paris: Gallimard; 1989 Trad.
[42] Rosanvallon P. *L'État en France de 1789 à nos jours.* Paris: Seuil; 1990.
[43] Thouvenin D. Le rôle du consentement dans la pratique médicale. *Médecine et Droit.* 1994;6:57–59.
[44] Journées d'éthique médicale Maurice Rapin. *Le corps : à qui appartient-il ?* Paris: Flammarion-Médecine-Sciences; 1996.
[45] Comité consultatif national d'éthique. Avis sur les toxicomanies. CCNE, Paris, No 43, 23/11/94. www.ccne-ethique.fr
[46] TGI. 20 février 1992. *TGI.* Paris.
[47] Cour de cassation. 20 mai 2000.
[48] TGI. février 1971 Toulouse.
[49] Cour de cassation. 22 janvier 1966.
[50] Conseil d'État. 29 juillet 1994.
[51] Cour d'Appel de Paris, 9 juin 1998, Conseil d'Etat, 12 octobre 2001, Conseil d'Etat, 16 août 2002.
[52] Cour de cassation. *2ème arrêt Hédreul.* 20 juin 2000.

CHAPITRE 389

Prise en charge psychologique du patient et de son entourage

A. Renault; M. Garrouste-Orgeas; J.-M. Boles

Introduction

Les progrès de la médecine et l'augmentation de l'espérance de vie permettent chaque année à des millions de patients de survivre à une pathologie sévère après un séjour en réanimation. Depuis de nombreuses années, la littérature scientifique s'est intéressée aux conséquences induites de certaines pathologies graves comme le cancer, l'infarctus du myocarde pour mettre en place des programmes de réhabilitation. Plus récemment, les études consacrées aux survivants après un séjour en réanimation ont montré des modifications importantes, à la fois physiques, cognitives ou psychiatriques regroupées sous la dénomination de « *post intensive care syndrome* » [1]. Ce syndrome a été décrit chez les patients, mais également chez les familles de ces patients. Il survient dans les mois qui suivent la sortie de l'hôpital, mais compte tenu de la richesse de la symptomatologie et du caractère encore mal connu de ses manifestations, il peut perdurer plusieurs mois ou années après la sortie. Ceci affecte la qualité de vie des patients ou de leurs proches, et notamment la possibilité de retrouver un travail pour la population active. Ces conséquences entraînent un coût sociétal important ; il est nécessaire de poursuivre la recherche des conséquences de la réanimation pour mieux en délimiter l'épidémiologie et isoler les moyens de dépistage et de prévention.

Ce chapitre abordera l'épidémiologie, les facteurs de risque et les moyens de prévention des séquelles psychologiques, cognitives et psychiatriques après un séjour en réanimation. Sont exclues les conséquences psychologiques des patients ayant souffert d'un arrêt cardiaque ou d'un traumatisme crânien.

Syndrome de post-réanimation

Avoir été hospitalisé en réanimation pour une pathologie sévère expose à des conséquences à la fois physiques, psychiatriques et cognitives [1]. Ces conséquences font suite au nombre important d'agressions subies par le patient. Celles-ci sont d'ordre physiologique, secondaires à la gravité clinique : hypoxie, hypotension, dysnatrémies ou dysglycémies, catabolisme protéique important. Les traitements utilisés pour la prise en charge de ces patients sont également incriminés dans la genèse de ces conséquences : la durée de la ventilation mécanique ou l'utilisation des benzodiazépines. Les perturbations du sommeil, l'utilisation de moyens physiques de contrainte, les nuisances sonores sont également décrites pour participer à créer un climat d'agression environnementale anxiogène pour le patient. La description de ce syndrome a fait l'objet d'une conférence récente qui a permis d'en délimiter la définition (Fig. 389.1) [1].

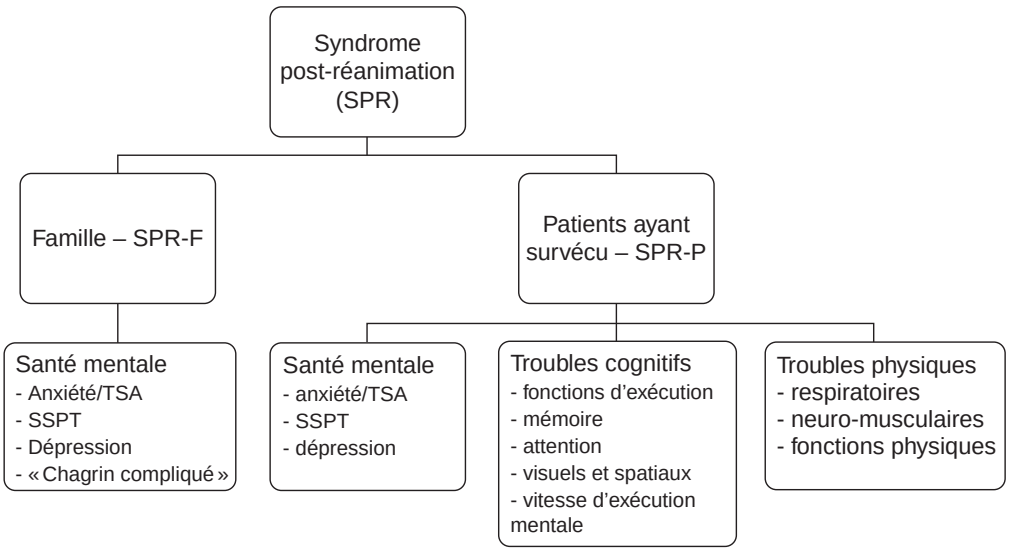


FIG. 389.1 **Domaines du syndrome de post-réanimation (d'après Needham) [1].**
TSA : trouble lié au stress aigu ; SSPT : syndrome de stress post-traumatique
Adapté de Needham DM, Davidson J, Cohen H, *et al. Crit Care Med*, 2012;40:502-509.

Ce syndrome a également été décrit pour les proches [1]. L'hospitalisation en réanimation pour la famille est un événement brutal, traumatisant et générateur d'angoisse et de peurs. Les causes sont multiples. La famille découvre un monde hospitalier inconnu et un service de réanimation qui va lui « enlever » la personne aimée. La famille perd son statut social et son rôle de famille auprès du patient. Il en résulte une modification des relations. Ne pas pouvoir lui parler, ne pas pouvoir le voir et rester près de lui aussi souvent qu'on le souhaite, voir son apparence physique se transformer, ne pas comprendre les informations médicales le concernant sont autant de sources d'angoisse supplémentaires. Le patient est complètement dépendant des soignants. Cette souffrance ressentie par la famille est encore plus profonde si le risque de décès est important. Dans le cas où le patient survit à l'hospitalisation, les proches peuvent voir leur vie se modifier en devenant des aidants. De nombreuses études en France et dans le monde se sont intéressées aux manifestations psychologiques et psychiatriques développées par les proches après la sortie de réanimation. Ces manifestations sont regroupées sous le terme de « *family post intensive care syndrome* » [1]. On y retrouve les symptômes d'anxiété, de dépression et le syndrome de stress post-traumatique.

Conséquences psychologiques, psychiatriques et cognitives chez le patient

Épidémiologie

Anxiété, dépression et syndrome de stress post-traumatique

Les patients inclus dans les études n'ayant pas d'antécédents psychiatriques avant le séjour en réanimation, on peut suggérer que les résultats observés sont probablement la résultante du séjour en réanimation. L'évaluation des conséquences psychiatriques est le plus souvent faite avec des questionnaires ou de façon plus satisfaisante à la suite d'entretiens. Ces deux modes d'évaluation expliquent les discordances dans les résultats. Une revue générale de patients survivants à un séjour en réanimation a montré une prévalence médiane de 28 % (IQR : 8-78 %) de symptômes de dépression et de 33 % lorsque la dépression est évaluée à la suite d'entretiens en face à face [2]. La prévalence est la même dans une population de patients plus sévères ayant eu un syndrome de détresse respiratoire aiguë lors de leur séjour [3]. On peut noter que le séjour en réanimation est associé à une prévalence plus importante par rapport aux patients survivants d'un infarctus (médiane : 14 %) [4] ou dans la population générale (médiane : 8 %) [5]. Les survivants ont également des symptômes d'anxiété dans 24 % des cas (IQR : 23-48 %) [6]. Dans certains cas, les événements du séjour restent très présents chez les survivants sous la forme de *flashback* d'événements vécus ou d'hallucination de faux souvenirs, pouvant entraîner des manifestations neurovégétatives et un évitement de tout ce qui peut rappeler le séjour. Ces manifestations définissent le syndrome de stress post-traumatique. Sa prévalence est de 22 % (IQR : 8-51 %) évaluée par questionnaire et de 19 % (10-39 %) évaluée

par entretien [7, 8]. Sa fréquence est plus élevée dans les suites d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (médiane : 28 %, IQR : 21-35 % par questionnaire et 44 % par entretien) [9]. Elle est plus élevée que sa prévalence dans la population générale (3,5 %) [10] ou après chirurgie cardiaque (16 %) [11].

Anomalies des fonctions cognitives

Les anomalies décrites sont des modifications de la mémoire, de l'attention, de la concentration, de la communication avec autrui et des difficultés d'exécution des tâches de la vie quotidienne. Une étude récente explorant 821 patients hospitalisés pour insuffisance respiratoire aiguë ou état de choc a étudié les fonctions cognitives des survivants avec un appariement sur l'âge et le niveau d'éducation de la population générale. Cette étude a montré une altération des fonctions cognitives (comparable à un traumatisme crânien modéré) pour 40 % et 34 % des patients respectivement à 3 et 12 mois [12]. 26 % et 24 % des patients avaient des altérations (comparable à une démence type Alzheimer modéré) respectivement à 3 mois et 12 mois après la sortie de l'hôpital [12].

Facteurs de risque

Les facteurs de risque des altérations psychiatriques ou cognitives sont identiques, multiples et intriqués. On décrit des facteurs préexistants à l'hospitalisation et des facteurs acquis durant le séjour. Les facteurs préexistants sont en relation avec le patient (âge, sexe, niveau d'éducation, trait de personnalité) ou une pathologie antérieure (comorbidités ou psychiatriques). Les facteurs acquis en réanimation sont de trois types :

- liés à sa pathologie : hypoxie, hypotension, infection, soif et inconfort ou douleur, liés à la mise en place de procédures invasives ou l'utilisation de sédatifs [13] ;
- liés à l'environnement : bruit, lumière, absence de repères spatio-temporels ;
- liés à l'organisation du travail (limitation de la présence des proches, surveillance nocturne trop rapprochée limitant le repos, utilisation de moyens de contention physiques, isolement du patient imposé par la présence d'une colonisation à bactéries multirésistantes), à un défaut de communication avec le patient (information insuffisante sur son état de santé).

L'ensemble de ces facteurs de risque peut favoriser l'apparition du délirium, qui est une confusion aiguë (avec ou sans agitation) associée à une diminution ou une incapacité de maintenir l'attention et une désorganisation de la pensée [14, 15]. Le délirium doit être recherché, car sa présence est variable durant l'hospitalisation. Il existe différentes mesures pour le dépister, mais la plus utilisée est le CAM-ICU [16]. Son dépistage est recommandé, car c'est le principal facteur de risque des anomalies cognitives [12], psychiatriques, responsables d'augmentation de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital [16] et de mortalité [16].

Conséquences psychologiques et psychiatriques chez les proches

Épidémiologie

Anxiété, dépression et syndrome de stress post-traumatique

L'hospitalisation d'un proche en réanimation va être le point de départ de réactions émotionnelles intenses qui vont débuter pendant le séjour et peuvent perdurer de nombreuses années. Dans les premiers jours de réanimation, devant la brutalité de l'admission et l'incertitude du devenir, les proches présentent des symptômes d'anxiété (69,1 %) et de dépression (35,4 %) [17]. Ce sont les personnes les plus proches, comme les conjoints, qui sont les plus vulnérables ; dans une étude multicentrique française, 84 % des épouses ont des symptômes d'anxiété ou de dépression [17]. À la fin du séjour, quelle que soit l'évolution, les symptômes persistent : anxiété (73,4 %) et dépression (35,3 %) [18]. Ce mal-être durant le séjour est le lit des manifestations observées dans les mois qui suivent la sortie du patient. Les proches vont développer des symptômes directement liés aux souvenirs traumatiques du séjour, regroupés sous le terme de « syndrome de stress post-traumatique » (SSPT). Une étude multicentrique française l'évalue à 33 % trois mois après la sortie de l'hôpital ou le décès [19].

Deuil compliqué

75 % de la population générale meurt à l'hôpital, dont 20 % en réanimation. Une étude récente multicentrique française a évalué que 52 % des proches avaient des manifestations de deuil compliqué [20] comprenant une nostalgie et 53 % avaient quatre des symptômes suivants : des difficultés à se mouvoir, un

détachement de la vie, une amertume, la sensation que la vie est vide, la sensation que le futur ne peut se vivre sans le défunt, une agitation, une difficulté à accepter la mort, une perte de confiance en soi et dans les autres. Les endeuillés ont des difficultés à se réengager dans un processus de vie. La présence d'un deuil compliqué à 6 mois est prédictive de la persistance de ces symptômes à 12 et 24 mois [20, 21].

Facteurs de risque

L'étude multicentrique française rapporte que les facteurs de risque de deuil compliqué en réanimation sont une communication inadéquate entre les proches et les soignants et les circonstances entourant le décès (impossibilité de dire au revoir au défunt, isolement des proches, pas de communication entre les proches et le patient lorsque la mort survient alors que le patient a une ventilation mécanique) [20]. Ces facteurs certes importants ne doivent pas nous faire oublier que la mort aujourd'hui est l'objet d'un tabou et d'ignorances d'exigences psychologiques. Les endeuillés doivent « faire leur deuil », deuil compromis par un déclin rituel dans notre société contemporaine. Le deuil implique une perte, un sacrifice. Le rite de mort dans toutes les cultures est exigence de temps, sacrifice de temps, d'argent, de son apparence (vêtement de deuil), offrandes, dons. Être en deuil, c'est se défaire du mourant au sens le plus fort.

Dans notre société contemporaine, on assiste à une perte de la ritualisation de la mort. Les rites d'oblation (toilette, habillage présentation, veillée) constituent des moments forts qui sont délégués le plus souvent aux soignants. Proposer d'associer la famille proche serait une façon de prolonger la relation, permettant des gestes d'adieu, d'apprivoiser sa propre peur et de maintenir la dignité. La veillée, moment de communion entre les proches, la famille, est quasiment impossible dans un espace réglementé comme la chambre mortuaire. Les rites de passage, de séparation sont de plus en plus organisés par le défunt, qui est au centre de sa propre ritualité et, se survivant à lui-même, organise ses propres funérailles, entraînant une confusion entre la vie et la mort. La mort contemporaine est une mort hospitalière, faiblement ritualisée, où la séparation entre le vivant et le mort est confuse, permettant aux morts de rester dans le domaine des vivants et favorisant le deuil compliqué.

Prise en charge et prévention

Les troubles psychologiques ou psychiatriques doivent être recherchés lors de l'hospitalisation. Les équipes doivent y être sensibilisées et formées. Même si peu d'études ont évalué l'efficacité d'une stratégie d'intervention pour diminuer la prévalence du syndrome de post-réanimation, il semble cependant possible d'avoir une action sur certains facteurs engendrant du stress et qui prédisposent à l'apparition de ces états.

Prise en charge du patient

Inconforts

Les inconforts les plus étudiés, ressentis par les patients en réanimation, sont ceux liés à l'environnement (bruits, lumières), à l'organisation des soins (visites des familles, rythme jour-nuit), à la pathologie et sa prise en charge (douleurs liées aux soins, soif, faim et froid) [22, 23]. La nuisance sonore peut être très élevée en réanimation, en moyenne 60 dB (alarmes, bruits des appareillages), pouvant aller jusqu'à des pics de plus de 100 dB (équivalent d'un marteau piqueur), dus entre autres aux soins et aux discussions des soignants [24]. Des études ont rapporté que cette nuisance sonore pouvait être un des facteurs perturbant le sommeil des patients, tout comme la lumière et les interventions des soignants. Parthasaraty *et al.* ont montré que les phases de sommeil étaient particulièrement perturbées : inversion du rythme circadien, réduction des phases dites « réparatrices », réduction voire disparition du sommeil paradoxal [25]. Les facteurs environnementaux décrits ont un rôle sur cette perturbation du sommeil, associés à d'autres facteurs (maladie sous-jacente, type de ventilation, drogues sédatives). La réduction de ces nuisances peut être obtenue, à condition qu'il y ait une véritable prise de conscience de l'équipe de réanimation, soignants et médecins, en évaluant et en appliquant des mesures [26]. La diminution du bruit peut être obtenue par la gestion des alarmes, le contrôle du niveau sonore des appareils de suppléance, le contrôle des conversations et des transmissions. La musique peut être aussi préconisée pour modifier l'ambiance sonore de la réanimation, mais aurait également une action positive sur les scores d'anxiété et d'agitation [27–29]. Les interruptions de sommeil nocturne peuvent être limitées en diminuant la lumière artificielle et en regroupant les soins. Afin de respecter un rythme circadien, il est préconisé, dans la journée, l'ouverture des stores des chambres, une mobilisation diurne et de limiter les siestes excessives ; la nuit, il s'agit de limiter les sources lumineuses [30–33]. Les inconforts tels que la douleur et la soif doivent être régulièrement recherchés et évalués [34]. Après interrogation des patients, la soif est régulièrement nommée comme l'un des symptômes les plus intenses et générateurs de stress. Cependant, c'est un symptôme qui n'est pas

systématiquement recherché et fréquemment ignoré, car souvent lié à la perception et au ressenti du patient [35]. Des soins de bouche, adaptés et fréquents, sont un des moyens pour soulager ce symptôme [13].

L'isolement et la perte de la réalité du temps sont des éléments négatifs souvent rapportés par les patients et qui peuvent participer à la genèse des troubles psychologiques [36]. Aujourd'hui, il n'existe pas d'arguments pour mener une politique restrictive pour la visite des familles en réanimation. Les modalités et règles doivent être adaptées à l'état clinique du patient, aux désirs de celui-ci et de sa famille et à l'organisation des soins. Des horaires libres de visites contribuent à une diminution de l'anxiété et de la dépression chez les patients et leurs proches [37]. La présence de la famille auprès du patient peut avoir un impact majeur sur la prise en charge psychologique du patient. Elle peut aider le soignant à détecter ces troubles. Du fait de sa présence, la famille peut être une ressource pour apaiser, réassurer, reformuler l'information au patient. Elle pourra également être le témoin du temps et des souvenirs afin que le patient puisse se réapproprier cet épisode de sa vie. L'absence de souvenirs réels ou de faux souvenirs sont des facteurs favorisant la survenue d'un syndrome de stress post-traumatique. McAdam *et al.*, au cours d'une étude qualitative, ont permis de déterminer six points définissant le rôle de la famille auprès du patient : présence active, protecteur du patient, facilitant, entraîneur, historien et soignant volontaire [38]. La réalité du temps peut être favorisée par l'installation d'une horloge dans la chambre, l'écriture quotidienne de la date du jour. L'écriture d'un journal, le temps de l'hospitalisation en réanimation, semble permettre une réduction du SSPT. Ce journal peut aider le patient à faire la différence entre les faits réels et imaginaires [39, 40].

Communication avec le patient

Des explications, précoces et répétées, sur la pathologie et les soins prodigués permettant une réassurance psychologique ainsi qu'une communication non verbale (toucher, regard, présence empathique des soignants) sont des éléments de prévention déterminants.

La ventilation mécanique est également un facteur de stress pour les patients, engendré par la prothèse trachéale, mais aussi lié à la difficulté, voire l'incapacité de communiquer et de se faire comprendre des soignants et de leur famille. Des patients ont décrit cette incapacité de communiquer comme « frustrante », « terrifiante », « horrible ». Différentes méthodes de communications (signes de tète ou mains, lecture sur les lèvres, imagier, informatique, etc.) ont été élaborées et développées pour diminuer l'impact psychologique [41–43].

Prise en charge pharmacologique

Si l'approche non pharmaceutique reste primordiale pour prévenir ou prendre en charge les troubles psychologiques (anxiété, dépression ou confusion), il est parfois utile de recourir à une médication.

Délirium

Les médicaments psychotiques de type neuroleptiques sont les médicaments de référence [44]. L'halopéridol est le neuroleptique recommandé par les sociétés américaines de réanimation et de psychiatrie : une injection de 2 mg, suivie de bolus de 4 mg jusqu'à la disparition des signes d'agitation. D'autres doses peuvent être prescrites dans la journée (toutes les 4 heures), sans dépasser 10 mg/24 h [45]. Les effets secondaires doivent être régulièrement recherchés [46–48].

Dépression

Une symptomatologie simulant la dépression doit dans un premier temps faire rechercher une pathologie responsable (endocrinopathies, carence en vitamine B12, démence, etc.). Cet état dépressif peut également être secondaire à la thérapeutique prescrite (corticostéroïdes, bêtabloquants, interférons, etc.). Une fois ces étiologies médicales éliminées, si les symptômes persistent, il peut être utile d'avoir recours à une consultation psychiatrique qui pourra alors orienter la prise en charge. Les antidépresseurs, en particulier les IRS, sont considérés comme les médicaments de référence [45]. Cependant, aucune étude n'a démontré une supériorité médicamenteuse.

Anxiété

La prise en charge de l'anxiété du patient de réanimation repose sur le contact, la présence et la réassurance. Cependant, quand l'anxiété devient excessive, empêchant une prise en charge adaptée du patient, le traitement anxiolytique devient indispensable. Les benzodiazépines sont considérées comme le traitement de référence, sans qu'une famille de molécule particulière fasse l'unanimité [45].

Prise en charge de la famille

Accueil

L'hospitalisation d'un proche en réanimation est un événement brutal, angoissant et peut entraîner des troubles psychologiques chez les familles. Cette souffrance ressentie par la famille est encore plus profonde si le risque de décès est important [49]. Différentes actions peuvent être menées auprès des familles pour prévenir ou diminuer le retentissement psychologique de la situation. Un accueil de qualité permet d'établir une relation privilégiée entre l'équipe soignante et la famille, facilitant une meilleure prise en charge du patient, garantissant également une meilleure communication entre les différents acteurs de la situation. Ouvrir les portes de la réanimation permet aux familles de diminuer les fantasmes concernant ce qui s'y passe pendant leur absence, d'organiser leur vie familiale, sociale et professionnelle. Cette libéralisation des horaires de visites diminue leur stress et leur anxiété et permet de préserver la dynamique familiale [37, 50].

Communication

Les familles ont besoin de recevoir une information personnalisée et adaptée, honnête et loyale, sans discordance entre les différents intervenants [51–53]. Les entretiens d'information sont importants à l'admission, au troisième jour et régulièrement pendant l'hospitalisation [54]. Ces entretiens ou conférences familiales doivent être menés dans un lieu calme, dédié, avec un médecin et une infirmière permettant écoute, expression des différents points de vue et expression émotionnelle. L'écoute doit être privilégiée. Les silences doivent être respectés. Les qualités de communication sont aussi importantes que les compétences cliniques des soignants [55]. Les interlocuteurs doivent favoriser un climat de confiance, avoir une attitude d'écoute active, savoir évaluer et reformuler. Cet échange s'appuie sur le principe de véritables allers-retours en termes de communication soignants/familles, permettant de vérifier à chaque étape de la délivrance d'information où se situe le sujet, ce qui le préoccupe et ce qu'il est en capacité ou non de recevoir. La délivrance de l'information doit s'adapter au rythme de la famille et de ce qu'elle peut recevoir [56–58]. L'annonce de la maladie, de ses conséquences fait effraction dans la vie psychique des familles. Des mécanismes de défense se mettent en place pour isoler ce qui est inaudible [59]. Ces mécanismes de défense sont à reconnaître, à préserver, ce qui permet aux familles de garder leur capacité de penser et de supporter la situation. Le soignant est souvent déstabilisé face à l'ambivalence de la famille : une partie sait et admet la réalité, alors qu'une autre partie nie et garde espoir. L'accompagnement du soignant doit suivre le rythme et éviter d'asséner une vérité à quelqu'un qui ne veut pas l'entendre, car cela peut entraîner des conséquences psychiques.

L'amélioration de la communication et de la compréhension des familles passe également par la remise, lors de la première rencontre, d'un livret d'accueil expliquant l'organisation du service, les procédures de soins et les différentes aides possibles [60].

Les familles peuvent être sollicitées par l'équipe médicale pour participer au processus décisionnel. Des auteurs ont étudié l'impact psychologique sur les familles avec des résultats divergents. Il en résulte qu'il faut adapter l'implication des familles en fonction de leur attente et du rôle qu'elles peuvent tenir. Il est indispensable que le médecin délivre une information accessible pour qu'elles puissent, si elles le souhaitent, y participer [61, 62].

Situation de fin de vie

Une attention particulière doit être portée aux familles lors de la fin de vie de leur proche. Attacher de la valeur à ce que dit la famille, laisser de la place à ses émotions, l'écouter, parler du patient et susciter les questions de la famille sont des étapes indispensables d'une communication proactive dans une conférence de fin de vie [63]. La remise de documents spécifiques sur le deuil associée aux conférences de fin de vie permet de prévenir la survenue de troubles dépressifs et anxieux chez les proches trois mois après le décès [19, 64].

Intérêt d'une consultation post-réanimation

Le syndrome de stress post-traumatique peut se révéler au décours de la réanimation, chez le patient comme pour les familles, et certains auteurs ont préconisé un suivi post-réanimation pour le dépister, écouter et orienter si nécessaire vers une prise en charge spécifique. Des traitements médicamenteux par antidépresseurs de type IRS, associés à des thérapies cognitivo-comportementales, sont parfois nécessaires et peuvent alors être proposés [22].

Conclusion

Les troubles psychologiques et psychiatriques chez les patients et leurs proches sont fréquents. Leur dépistage est difficile, car ils peuvent apparaître à la sortie ou à distance du séjour en réanimation. Ils peuvent être responsables de difficultés sociales, familiales ou professionnelles. Les prévenir, assurer leur dépistage et leur traitement sont trois enjeux majeurs pour la médecine.

L'acquisition et le développement de compétences en communication sont nécessaires pour une relation médecin-malade-famille qui soit respectueuse des personnes et sache prendre en compte leur situation et leurs difficultés. Cette compétence en communication fait partie des compétences et aptitudes fondamentales du médecin réanimateur, définies par le comité de coordination de la réanimation, mises à jour en 2012 [65], et des compétences de l'infirmière en réanimation, élaborées par la SRLF, le Collège des réanimateurs extra-universitaires français, le Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques et la SFAR [66]. La formation des médecins et des infirmier(e)s, tant initiale que continue, doit être adaptée à cet effet [67], notamment au moyen de séminaires pluri-professionnels partant des situations de travail et utilisant la simulation, permettant également l'intégration du concept d'intelligence émotionnelle dans la (nouvelle) logique d'approche pédagogique par compétences dans les curriculums de formation en santé [68].

Références

[1] Needham D.M., Davidson J., Cohen H., et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: Report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med.* 2012;40:502–509.

[2] Davydow D.S., Gifford J.M., Desai S.V., et al. Depression in general intensive care unit survivors: A systematic review. *Intensive Care Med.* 2009;35:796–809.

[3] Davydow D.S., Zatzick D.F. Surviving critical illness is not without its perils: A perspective on depression in acute lung injury survivors. *Crit Care Med.* 2009;37:1817–1818.

[4] Thombs B.D., Bass E.B., Ford D.E., et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med.* 2006;21:30–38.

[5] Crawford J.R., Henry J.D., Crombie C., et al. Normative data for the hads from a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol.* 2001;40:429–434.

[6] Hopkins R.O., Key C.W., Suchyta M.R., et al. Risk factors for depression and anxiety in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32:147–155.

[7] Myhren H., Ekeberg O., Toien K., et al. Posttraumatic stress, anxiety and depression symptoms in patients during the first year post intensive care unit discharge. *Crit Care.* 2010;14:R14.

[8] Davydow D.S., Gifford J.M., Desai S.V., et al. Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30:421–434.

[9] Kapfhammer H.P., Rothenhausler H.B., Krauseneck T., et al. Posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in long-term survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Psychiatry.* 2004;161:45–52.

[10] Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O., et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:617–627.

[11] Spindler H., Pedersen S.S. Posttraumatic stress disorder in the wake of heart disease: Prevalence, risk factors, and future research directions. *Psychosom Med.* 2005;67:715–723.

[12] Pandharipande P.P., Girard T.D., Jackson J.C., et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2013;369:1306–1316.

[13] Puntillo K.A., Max A., Timsit J.F., et al. Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit. The europain(r) study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:39–47.

[14] Devlin J.W., Fong J.J., Fraser G.L., et al. Delirium assessment in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2007;33:929–940.

[15] Van Den Boogaard M., Pickkers P., Slooter A.J., et al. Development and validation of pre-deliric (prediction of delirium in ICU patients) delirium prediction model for intensive care patients: Observational multicentre study. *BMJ.* 2012;344:e420.

[16] Barr J., Fraser G.L., Puntillo K., et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013;41:263–306.

[17] Pochard F., Azoulay E., Chevret S., et al. Symptoms of anxiety and depression in family members of intensive care unit patients: Ethical hypothesis regarding decision-making capacity. *Crit Care Med.* 2001;29:1893–1897.

[18] Pochard F., Darmon M., Fassier T., et al. Symptoms of anxiety and depression in family members of intensive care unit patients before discharge or death. A prospective multicenter study. *J Crit Care.* 2005;20:90–96.
[19] Azoulay E., Pochard F., Kentish-Barnes N., et al. Risk of post-traumatic stress symptoms in family members of intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:987–994.
[20] Kentish-Barnes N., Chaize M., Seegers V., et al. Complicated grief after death of a relative in the intensive care unit. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1341–1352.
[21] Chen J.H., Bierhals A.J., Prigerson H.G., et al. Gender differences in the effects of bereavement-related psychological distress in health outcomes. *Psychol Med.* 1999;29:367–380.
[22] Chahraoui K., Laurent A., Bioy A., et al. Psychological experience of patients 3 months after a stay in the intensive care unit: A descriptive and qualitative study. *J Crit Care.* 2015;30:599–605.
[23] Kalfon P. Sources de nuisances et d'inconforts en réanimation. *Réanimation.* 2010;19:221–227.
[24] Darbyshire J.L., Young J.D. An investigation of sound levels on intensive care units with reference to the who guidelines. *Crit Care.* 2013;17:R187.
[25] Parthasarathy S., Tobin M.J. Sleep in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2004;30:197–206.
[26] Nannapaneni S., Lee S.J., Kashiouris M., et al. Preliminary noise reduction efforts in a medical intensive care unit. *Hosp Pract.* 2015;43:94–100.
[27] Chlan L. Effectiveness of a music therapy intervention on relaxation and anxiety for patients receiving ventilatory assistance. *Heart Lung.* 1998;27:169–176.
[28] Jaber S., Bahloul H., Guétin S. Effets de la musicothérapie en réanimation hors sédation chez les patients en cours de sevrage ventilatoire *versus* des patients non ventilés. *Annales françaises d'anesthésie-réanimation.* 2007;26:30–38.
[29] Chlan L.L., Weinert C.R., Heiderscheit A., et al. Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309:2335–2344.
[30] Cheval C., Timsit J.F., Garrouste-Orgeas M., et al. Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2000;26(Suppl 2):S153–S158.
[31] Figueroa-Ramos M.I., Arroyo-Novoa C.M., Lee K.A., et al. Sleep and delirium in ICU patients: A review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Med.* 2009;35:781–795.
[32] Kamdar B.B., King L.M., Collop N.A., et al. The effect of a quality improvement intervention on perceived sleep quality and cognition in a medical ICU. *Crit Care Med.* 2013;41:800–809.
[33] Pisani M.A., Friese R.S., Gehlbach B.K., et al. Sleep in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:731–738.
[34] Puntillo K.A., Arai S., Cohen N.H., et al. Symptoms experienced by intensive care unit patients at high risk of dying. *Crit Care Med.* 2010;38:2155–2160.
[35] Arai S., Stotts N., Puntillo K. Thirst in critically ill patients: From physiology to sensation. *Am J Crit Care.* 2013;22:328–335.
[36] Nelson J.E., Meier D.E., Oei E.J., et al. Self-reported symptom experience of critically ill cancer patients receiving intensive care. *Crit Care Med.* 2001;29:277–282.
[37] Garrouste-Orgeas M., Philippart F., Timsit J.F., et al. Perceptions of a 24-hour visiting policy in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008;36:30–35.
[38] McAdam J.L., Arai S., Puntillo K.A. Unrecognized contributions of families in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2008;34:1097–1101.
[39] Garrouste-Orgeas M., Coquet I., Périer A., et al. Impact of an intensive care unit diary on psychological distress in patients and relatives. *Crit Care Med.* 2012;40:2033–2040.
[40] Jones C., Backman C., Capuzzo M., et al. Intensive care diaries reduce new onset post traumatic stress disorder following critical illness: A randomised, controlled trial. *Crit Care.* 2010;14:R168.
[41] Guttormson J.L., Bremer K.L., Jones R.M. "Not being able to talk was horrid": A descriptive, correlational study of communication during mechanical ventilation. *Intensive Crit Care Nurs.* 2015;31(3):179–186.
[42] Patak L., Gawlinski A., Fung N.I., et al. Communication boards in critical care: Patients' views. *Appl Nurs Res.* 2006;19:182–190.
[43] Khalaila R., Zbidat W., Anwar K., et al. Communication difficulties and psychoemotional distress in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care.* 2011;20:470–479.
[44] Sztrymf B., Jacobs F., Brivet F. Delirium en réanimation : place des neuroleptiques. *Réanimation.* 2010;19:479–485.
[45] Eisendrath S.J., Shim J.J. Management of psychiatric problems in critically ill patients. *Am J Med.* 2006;119:22–29.

[46] Jacobi J., Fraser G.L., Coursin D.B., et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med.* 2002;30:119–141.
[47] Milbrandt E.B., Kersten A., Kong L., et al. Haloperidol use is associated with lower hospital mortality in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2005;33:226–229.
[48] Mac Sweeney R., Barber V., Page V., et al. A national survey of the management of delirium in UK intensive care units. *QJM.* 2010;103:243–251.
[49] McAdam J.L., Fontaine D.K., White D.B., et al. Psychological symptoms of family members of high-risk intensive care unit patients. *Am J Crit Care.* 2012;21:386–393.
[50] Giannini A., Garrouste-Orgeas M., Latour J.M. What's new in ICU visiting policies: Can we continue to keep the doors closed? *Intensive Care Med.* 2014;40:730–733.
[51] Azoulay E., Pochard F. Meeting the needs of intensive care unit patients' family members: Beyond satisfaction. *Crit Care Med.* 2002;30:2171.
[52] Azoulay E., Pochard F., Chevret S., et al. Meeting the needs of intensive care unit patient families: A multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:135–139.
[53] Fassier T., Darmon M., Laplace C., et al. One-day quantitative cross-sectional study of family information time in 90 intensive care units in france. *Crit Care Med.* 2007;35:177–183.
[54] Azoulay E., Chaize M., Kentish-Barnes N. Involvement of ICU families in decisions: Fine-tuning the partnership. *Ann Intensive Care.* 2014;4:37.
[55] Hickey M. What are the needs of families of critically ill patients? A review of the literature since 1976. *Heart Lung.* 1990;19:401–415.
[56] Curtis J.R., Engelberg R.A., Wenrich M.D., et al. Studying communication about end-of-life care during the ICU family conference: Development of a framework. *J Crit Care.* 2002;17:147–160.
[57] Miller W., Rollnick S. *Motivational interviewing: Preparing people for change.* 2nd ed New York: Guilford Press; 2002.
[58] Curtis J.R., White D.B. Practical guidance for evidence-based ICU family conferences. *Chest.* 2008;134:835–843.
[59] Wartella J.E., Auerbach S.M., Ward K.R. Emotional distress, coping and adjustment in family members of neuroscience intensive care unit patients. *J Psychosom Res.* 2009;66:503–509.
[60] Azoulay E., Pochard F., Chevret S., et al. Impact of a family information leaflet on effectiveness of information provided to family members of intensive care unit patients: A multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:438–442.
[61] Azoulay E., Pochard F., Chevret S., et al. Half the family members of intensive care unit patients do not want to share in the decision-making process: A study in 78 french intensive care units. *Crit Care Med.* 2004;32:1832–1838.
[62] Heyland D.K., Cook D.J., Rocker G.M., et al. Decision-making in the ICU: Perspectives of the substitute decision-maker. *Intensive Care Med.* 2003;29:75–82.
[63] Curtis J.R., Patrick D.L., Shannon S.E., et al. The family conference as a focus to improve communication about end-of-life care in the intensive care unit: Opportunities for improvement. *Crit Care Med.* 2001;29:N26–N33.
[64] Lautrette A., Darmon M., Megarbane B., et al. A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med.* 2007;356:469–478.
[65] http://www.srlf.org/rc/org/srlf/htm/Article/2012/20121106-140536-023/src/htm_fullText/fr/20110419-Référentiel%20Médecin%20Final.pdf (dernière consultation le 15 juillet 2015).
[66] http://www.srlf.org/Data/Upload/Files/PDF/20110419-R%C3%A9f%C3%A9rentiel%20IDE%20final.pdf (dernière consultation le 15 juillet 2015).
[67] Richard C., Lussier M.T., Galarneau S., et al. Compétence en communication professionnelle en santé. *Pédagogie Médicale.* 2010;11(4):255–272.
[68] Parent F., Jouquan J., Kerkhove L., et al. Intégration du concept d'intelligence émotionnelle à la logique d'approche pédagogique par compétences dans les curriculums de formation en santé. *Pédagogie Médicale.* 2012;13:183–201.

CHAPITRE 390

Actualisation des recommandations de la Société de réanimation de langue française [1–34]

Méthode de travail

Le conseil d'administration de la SRLF a adopté le 6 juin 2007 la proposition de la commission d'éthique de la SRLF d'actualiser les recommandations de 2002 en tenant compte des évolutions législatives et réglementaires comme des données issues de la littérature.

Un groupe de travail a été mis en place à partir de février 2008 coordonné par Édouard Ferrand et Bernard Régnier (secrétaire) à la suite du travail initié en septembre 2007 par Jean-Michel Boles et Christian Mélot (secrétaire).

Les membres de la commission ayant participé activement à l'élaboration du texte sont : Frédéric Baud, Estelle Begon, Bernard Blettery, Jean-Michel Boles, Pierre-Édouard Bollaert, Caroline Bornstein, Robin Cremer, Édouard Ferrand, Fabienne Fieux, Dominique Folscheid, Jean-Pierre Graftieaux, Lise Haddad, Michel Hasselmann, Philippe Hubert, Olivier Jonquet, Merce Jourdain, Nancy Kentish-Barnes, Alexandre Lautrette, Guy Le Gall, Roberto Malacrida, Christian Mélot, Nicole Mourey, Gérard Nitenberg, Marie-Cécile Poncet, Anne Renault, Bernard Régnier, Ouarda Smida, Christian Richard et Daniel Villers.

Après une première soumission le 16 septembre 2008, une version définitive du texte a été validée par le conseil d'administration de la SRLF (président : Pr Guidet) le 22 septembre 2009.

Publication et mise en ligne du texte, ainsi que présentation au congrès de la SRLF.

Champ des recommandations

Ce texte, en cohérence avec celui de 2002, n'envisage que les limitations et arrêts des traitements chez des patients hospitalisés en réanimation adulte. Il est évident que de telles décisions sont aussi prises en routine, en amont de la réanimation. Il s'agit notamment de la réanimation préhospitalière (SAMU), des services d'urgence ou des décisions de non-admission sur appel téléphonique, au SAU ou sur appel urgent des services de médecine ou de chirurgie. Pour nombre de ces situations, la procédure préconisée en réanimation n'est pas applicable et il n'existe pas de guide d'aide à la décision. Il convient de reconnaître un réel besoin de mieux évaluer ces pratiques et, sans doute, de les améliorer.

Pourquoi une actualisation ?

La Société de réanimation de langue française a émis en juin 2002 des « Recommandations pour les limitations et arrêts de thérapeutique(s) active(s) en réanimation adulte » (www.srlf.org/download/recom.LATA.pdf). Par ces recommandations, la SRLF entendait ainsi apporter une réflexion et une aide pratique aux équipes confrontées très régulièrement à des situations justifiant ce type de décision. Ces recommandations avaient fait suite à plusieurs enquêtes épidémiologiques dans lesquelles la SRLF s'était fortement impliquée. Elles formalisaient une pratique médicale répandue. Une étude multicentrique française publiée en 2001 avait ainsi montré qu'une décision de ce type concernait près de 10 % des patients adultes admis et était impliquée dans plus de 50 % des décès d'adultes en réanimation. Ces enquêtes ont également permis d'apporter un éclairage sur les difficultés et les limites de ce type de décisions, qui concernent un patient le plus souvent inapte à consentir, les proches et les infirmières. Elles en ont

également souligné le risque médico-légal, un acte d'arrêt pouvant éventuellement être considéré comme intentionnellement responsable d'un décès en cas de contestation devant les tribunaux.

Dans ce contexte, la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé est venue préciser les nouvelles règles de la relation médecin-malade lors de tout projet thérapeutique, privilégiant le respect de l'autonomie du patient par la recherche de son consentement et la désignation d'une personne de confiance (ou à défaut d'un proche) qui pourra s'exprimer en son nom et qui sera systématiquement consultée pour tout acte ou investigation à risque et pour toute décision.

Dans son prolongement, la loi du 22 avril 2005, accompagnée de ses décrets d'application du 6 février 2006, a renforcé certains aspects de la loi du 4 mars 2002 et créé des droits spécifiques pour les malades, qu'ils soient ou non en fin de vie. Ainsi, la loi reconnaît désormais le refus de « l'obstination déraisonnable » contraire au code de déontologie médicale. Elle réaffirme le droit du malade de refuser le traitement proposé par le médecin et offre la possibilité au malade de faire reconnaître sa volonté s'il ne peut pas l'exprimer lui-même, elle impose des procédures médicales particulières en cas d'inaptitude du malade à consentir, elle confirme la nécessaire continuité des soins, elle rappelle enfin le droit aux soins palliatifs.

De nouveaux travaux, accompagnant cette évolution, sont venus enrichir la réflexion concernant l'évolution des pratiques dans ce domaine. Ils éclairent, particulièrement sur l'impact et les conséquences de ces décisions, cet événement sur le vécu du patient, des proches et des équipes de soin. Ces travaux, par l'analyse qualitative et quantitative de ces situations, ont permis de remettre en perspective la singularité de chaque prise de décision et l'obligation morale pour le médecin en charge du patient de garantir une prise de décision sereine et acceptée par tous les intervenants.

L'ensemble de ces nouvelles dispositions législatives et réglementaires ainsi que l'évolution des pratiques justifiaient donc une actualisation des recommandations de 2002.

Considérations éthiques concernant l'actualisation

La personne en fin de vie et les décisions médicalisées de limitation et d'arrêt de traitements ont fait l'objet de nombreux textes. Cependant, le rappel de considérations éthiques se justifie, ce type de prise de décision devenu légal et appliqué en routine pouvant induire le risque d'une approche banalisée de la relation au malade et réduire celle-ci à une réification (« chosification ») de la personne en fin de vie.

Aucune procédure ne changera jamais le fait que la relation de l'équipe au patient et à ses proches est indéfectiblement la relation de personnes singulières à d'autres personnes singulières (M. X ou Mme Y, et non pas « *le* malade »). Ce qui est en jeu n'est donc plus seulement d'ordre juridique ni même technique, mais aussi d'ordre relationnel et existentiel.

Arrêter ou suspendre le traitement d'un malade signifiera toujours mettre en jeu non seulement une vie, non seulement une survie, mais une destinée personnelle. Cette décision a des conséquences sur sa famille ou sur ses proches comme sur chaque soignant, expliquant le lien établi entre épuisement professionnel et mauvaise gestion de la fin de vie.

Toute décision de fin de vie, si argumentée soit elle, s'appuie nécessairement sur une part non négligeable de subjectivité et d'incertitude relative. Aucune donnée de type médecine factuelle (*evidence based medicine)*, si utile soit-elle, ne peut ainsi remplacer la liberté requise par la prise de décision. Aucun système normatif, législatif, réglementaire ou déontologique ne pourra dispenser de la responsabilité due à l'acte de liberté du médecin décideur. Or c'est dans cette liberté que réside la dimension éthique de toute décision. Il est donc important pour le réanimateur d'intégrer cette dimension, car le praticien qui serait tenté de s'y soustraire, engagerait tout de même sa responsabilité en souscrivant à un système qui prétend l'éliminer. Il serait responsable de son irresponsabilité.

La responsabilité est au cœur de l'expérience des réanimateurs. Elle est multiforme et s'exprime sur une échelle allant du plus singulier au plus collectif. Elle affecte en effet le médecin en tant que personne : la responsabilité décisionnelle fait appel à la construction du soi et l'engage pleinement.

Elle concerne le médecin en tant que professionnel et responsable d'une équipe, d'un service : la décision doit être la meilleure pour le malade mais aussi pour tous ceux qui participent au processus décisionnel. Elle va plus loin que la notion de responsabilité juridique puisque le médecin se voit porteur de normes et de valeurs. Enfin, elle touche à la société dans son ensemble dans le sens où le médecin devient responsable de la gestion de la mort. En particulier, dans les services de réanimation, où il est admis qu'un adulte sur cinq y décède dans les pays développés.

Quelles que soient les précautions dont s'entoure le médecin et quelle que soit sa compétence technique, il est tenu pour prendre sa décision de solliciter une faculté qui ne relève pas uniquement de sa formation professionnelle scientifique et qu'Aristote désignait par la *phronesis*, la « sagesse pratique » du médecin, sa sagacité. Il s'agit d'une vertu, c'est-à-dire d'un *habitus* acquis par la personne, mais d'une vertu très

particulière qui associe la raison la plus rationnelle (ce qu'on sait du patient, de ses chances, des techniques à employer…) et la raison pratique (celle qui préside à l'action en vue d'une fin jugée bonne).

Il en résulte que toute décision médicale s'accompagne d'une dimension éthique. La fonction des recommandations est de contribuer à former cette « sagesse pratique » des médecins. Elles ne préjugent pas des options éthiques personnelles des médecins en tant que personnes, mais seulement en tant que médecins. La fin de vie est vécue par les proches comme un événement unique et personnel lourd d'implications émotionnelles et par l'équipe comme l'irruption d'un élément humain qui dépasse sa simple compétence technique, qui peut ébranler à la fois chacun de ses membres et l'unité du groupe. Elle conjugue donc plusieurs approches dont le médecin doit tenir compte. La dimension éthique réside dans l'attention que le médecin porte chaque situation dans son unicité.

Le fait que la décision médicale fait intervenir plusieurs personnes et relève donc de plusieurs registres (personnel, familial, professionnel et légal) la situe au cœur même de l'éthique médicale.

Concepts et définitions

Traitements et soins

En réanimation, la prise en charge d'un patient associe différents traitements et soins dont la SRLF propose les définitions suivantes :

- un « traitement » se réfère à une thérapeutique à visée curative ou à une technique de suppléance d'une défaillance d'organe (*to cure* : guérir une affection ou s'efforcer de le faire) ;
- les soins de base « de confort » et « de support » associent les soins d'hygiène, la prise en charge de la douleur et de la souffrance (*to care* : prendre soin), etc.

En pratique, les deux types de prise en charge coexistent en permanence et s'il est possible d'interrompre certains traitements, les soins devront toujours être poursuivis.

Obstination déraisonnable (couramment dénommée « acharnement thérapeutique »)

Le concept d'obstination déraisonnable fait référence à la démarche d'instauration ou de poursuite d'une stratégie à visée curative inutile et non justifiée au regard du pronostic en termes de survie ou de qualité de vie. Elle est le plus souvent révélatrice d'une décision non partagée et doit être considérée comme une atteinte aux droits fondamentaux d'une personne vulnérable. Cette obstination est assimilée à une mauvaise pratique et devient désormais condamnable par la loi.

> *« En toutes circonstances, le médecin […] doit s'abstenir de toute obstination déraisonnable dans les investigations ou la thérapeutique et peut renoncer à entreprendre ou poursuivre des traitements qui apparaissent inutiles, disproportionnés ou qui n'ont d'autre objet ou effet que le maintien artificiel de la vie » (art. 37 du code de déontologie médicale : art. R. 4127-37 du Code de la santé publique [décret n° 2006-120 du 6 février 2006]).*

> *« Le prolongement artificiel de l'existence des incurables et des mourants par l'utilisation de moyens médicaux hors de proportion avec l'état du malade fait aujourd'hui peser une menace sur les droits fondamentaux que confère à tout malade incurable et à tout mourant sa dignité d'être humain » (Conseil de l'Europe, assemblée parlementaire, « Protection des droits de l'homme et de la dignité des malades incurables et des mourants », recommandation 1418, 25 juin 1999).*

> *« On ne cachera pas que, dans ces divers cas, la décision médicale de ne pas entreprendre une réanimation, de ne pas la prolonger ou de mettre en œuvre une sédation profonde peut avancer le moment de la mort. Il ne s'agit pas d'un arrêt délibéré de la vie mais d'admettre que la mort qui survient est la conséquence de la maladie ou de certaines décisions thérapeutiques qu'elle a pu imposer. En fait, ces situations de limitations des soins s'inscrivent dans le cadre du refus de l'acharnement thérapeutique et ne sauraient être condamnées au plan de l'éthique » (CCNE, « Fin de vie, arrêt de vie, euthanasie », avis n° 63, 27 janvier 2000).*

Soins palliatifs

Les soins palliatifs sont des soins actifs délivrés dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive ou terminale. L'objectif des soins palliatifs est de soulager les douleurs physiques

et les autres symptômes, mais aussi de prendre en compte la souffrance psychologique, sociale et spirituelle. Les soins palliatifs et l'accompagnement sont interdisciplinaires ; ils s'adressent au malade en tant que personne, à sa famille et à ses proches, et ont lieu à domicile ou en institution.

La formation et le soutien des soignants et des bénévoles d'accompagnement font partie de cette démarche (définition de la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs [SFAP] : www.sfap.org/coent/view/3/27).

Limitation des traitements

La limitation des traitements regroupe plusieurs entités :

- la non-optimisation d'un ou de plusieurs traitements dont des techniques de suppléance d'organe assurant un maintien artificiel en vie ;
- la prévision d'une non-optimisation ou d'une non-instauration d'un ou de plusieurs traitement(s) en cas de nouvelle défaillance d'organe, même au cas où le maintien artificiel en vie pourrait en dépendre.

Le patient peut ne jamais présenter les complications envisagées. Dans ces situations, il a été relevé que dans près de la moitié des cas, le patient survivait à l'issue du séjour en réanimation, ce qui éclaire sur l'intention de la décision qui est bien de ne pas provoquer la mort mais de laisser le processus physiologique se dérouler sans intervention technique ou médicamenteuse jugée sans bénéfice pour le patient.

Arrêts des traitements

L'arrêt des traitements est défini par l'interruption d'un ou de plusieurs traitements dont des techniques de suppléance d'organe assurant un maintien artificiel en vie. Il est essentiel que l'intention soit clairement exprimée dans l'argumentation. Consignée dans le dossier du malade, elle permettra de distinguer le « laisser mourir » d'un malade en fin de vie du « faire mourir », assimilé à un homicide et condamnable.

L'expression « futilité thérapeutique »

Le terme de *futilité thérapeutique* issu de la littérature anglo-saxonne, imprécis et ambigu, doit être évité. Il importera au contraire de distinguer et de hiérarchiser les éléments objectifs et les critères subjectifs lors de l'exposition des arguments.

Exclusion du champ de ces recommandations

L'arrêt de traitement(s) ne s'applique pas au sujet en état de mort encéphalique qui est par définition légalement décédé.

Situations de limitation ou d'arrêt de traitement

La question de la limitation ou de l'arrêt de traitement peut être posée dans le cadre d'une réflexion quotidienne dans les situations suivantes :

- le patient en situation d'échec thérapeutique, malgré une stratégie bien conduite et une prise en charge optimale, pour lequel la décision d'une limitation ou d'un arrêt de traitement(s) a pour but de ne pas prolonger l'agonie par la poursuite de traitements de suppléance d'organe ;
- le patient dont l'évolution est très défavorable en termes de survie et/ou de qualité de vie et pour lequel la poursuite ou l'intensification de traitements de suppléance d'organe serait déraisonnable ;
- disproportionnée au regard de l'objectif thérapeutique et de la situation réelle ;
- le patient témoignant directement ou indirectement de son refus d'introduction ou d'intensification des traitements de suppléance des défaillances d'organes, ce qui conduit à une stratégie de limitation ou d'arrêt de traitement.

Ces trois situations sont très clairement à distinguer de la demande d'euthanasie ou de suicide assisté, définie par la demande explicite du patient qu'un tiers lui donne la mort ou lui facilite le suicide. Répondre à une telle demande est à ce jour assimilable à un homicide donc condamnable.

La SRLF réfute le terme d'euthanasie passive, inapproprié et vecteur de confusion.

Dans le cadre d'un débat récurrent, la question de l'euthanasie a cependant fait l'objet d'une prise de position de la SRLF, recommandant en premier lieu une évaluation précise des demandes de ce type afin d'éclairer un débat trop souvent réduit à un conflit de convictions.

Principes de réflexion et de décision de limitation ou d'arrêt des traitements

Les principes de bonne démarche décisionnelle s'appuient sur un fondement commun, le devoir de refuser l'obstination déraisonnable (cf. chapitre « Concepts et définitions ») ; ils répondent aux quatre principes éthiques fondamentaux que sont les principes de bienfaisance, de non-malfaisance, d'autonomie et de justice distributive. Ces principes sont les suivants :

1) La décision de limitation ou d'arrêt des traitements n'est en aucun cas un arrêt des soins ou un abandon de soins. Elle entre dans le cadre d'une réorientation de la stratégie de soins vers une stratégie palliative.
2) La réflexion doit s'appuyer sur l'évaluation de l'ensemble des éléments anamnestiques, cliniques, paracliniques et pronostiques. Cette évaluation doit reposer sur l'état de l'art et doit être menée, si besoin est, en collaboration avec les experts de la spécialité concernée (cf. chapitre « Argumentation »). La justice distributive impose de ne pas abuser d'une ressource rare (personnel, budget) alors qu'elle n'aboutirait qu'à prolonger l'agonie d'un patient. Néanmoins, la justice distributive ne peut être évoquée comme un argument éthique au même titre que les autres et l'évocation du coût de la prolongation de la réanimation, parmi les critères de décision, doit être argumentée et prudente. Elle suppose qu'on fasse intervenir l'argument économique et donc une logique de groupe qui peut nuire à une approche éthique qui réside dans la prise en compte du patient en lui-même et pour lui-même dans sa singularité absolue.
3) Le médecin en charge est le médecin senior responsable de la prise en charge et de la prescription médicale du malade. Il assume la responsabilité de la décision de limitation ou d'arrêt des traitements, de sa mise en œuvre et reste de fait le garant du respect des règles du processus de réflexion et de l'application. Dans le cas particulier du patient chirurgical, le chirurgien du patient doit être considéré comme coresponsable d'une prise en charge médico-chirurgicale (cf. chapitre « Responsabilité de la décision »).
4) Il est essentiel de susciter la communication au sein de l'équipe, entre les prises de décision de limitation ou d'arrêt des traitements, en favorisant un espace régulier de réflexion et de communication, par exemple hebdomadaire. Néanmoins, si la situation l'exige, le processus de réflexion peut s'inscrire à tout moment de la prise en charge du patient (cf. chapitre « Implication de l'équipe paramédicale »).
5) Lors de la réflexion, il est indispensable de prendre en compte l'avis du patient, directement si celui-ci est apte à consentir, indirectement par la recherche de ses souhaits antérieurement exprimés (cf. chapitre « Patient apte à consentir »). Cette démarche répond au principe éthique d'autonomie.
6) Au cas où le patient serait inapte à consentir, le médecin doit mettre en œuvre une procédure de réflexion dite collégiale dont la forme minimale a été définie par la loi (cf. chapitre « Patient inapte à consentir »). Au-delà des textes, il est recommandé de veiller à ce que cette démarche de réflexion soit réellement collégiale (cf. chapitre « Implication des équipes médicale et paramédicale »).
7) Le respect tout au long du séjour des droits du patient, en termes d'implication du patient et des proches au projet thérapeutique, favorisera la prise de décision d'une limitation ou d'un arrêt des traitements.

« Aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment.

« Lorsque la personne est hors d'état d'exprimer sa volonté, aucune intervention ou investigation ne peut être réalisée, sauf urgence ou impossibilité, sans que la personne de confiance prévue à l'article L. 1111-6, ou la famille, ou à défaut, un de ses proches ait été consulté » (art. L. 1111-4 du Code de la santé publique introduit par la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 et modifié par la loi n° 2005-370 du 22 avril 2005).

8) Il importe de distinguer les deux composantes majeures du processus décisionnel qui nécessitent chacune un processus de réflexion propre :
la décision elle-même ;
les modalités d'application de cette décision.
9) L'urgence ou l'absence de possibilité d'entreprendre une procédure collégiale, selon les termes définis par la loi, ne permet pas d'engager un processus de décision de limitation ou d'arrêt des traitements. Néanmoins, ces deux situations ne doivent pas conduire à l'obstination déraisonnable (augmentation

sans limite des catécholamines, dialyse, etc.) si l'issue est à l'évidence fatale à très brève échéance (quelques heures).

« Dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins » (art. 8 du code de déontologie médicale [art. R. 4127-8 du Code de la santé publique]).

10) L'ensemble des éléments pris en compte au cours des différentes étapes aboutissant à la décision doivent être notés dans le dossier médical (cf. chapitre « Traçabilité »).

« La décision est motivée. Les avis recueillis, la nature et le sens des concertations qui ont eu lieu au sein de l'équipe de soins ainsi que les motifs de la décision sont inscrits dans le dossier du patient » (art. 37 du code de déontologie médicale : art. R. 4127-37 du Code de la santé publique [décret n° 2006-120 du 6 février 2006]).

Intervenants dans le processus de réflexion et de décision

Patient apte à consentir

Le terme « apte à consentir » signifie que le patient est compétent pour prendre des décisions sur sa santé après un avis éclairé du médecin, c'est-à-dire qu'il peut s'exprimer et a conservé une faculté de jugement. Le patient apte à consentir doit être associé à la réflexion concernant une limitation ou un arrêt des traitements. Il doit consentir à la proposition de stratégie le concernant et à ses modalités d'application.

L'évaluation de la capacité à consentir du patient dans ce contexte est donc en principe une étape fondamentale pour évaluer sa volonté et le médecin a le devoir de ne pas négliger les souhaits du patient apte à consentir. La recherche des souhaits du patient estimé apte à consentir pourra être renouvelée si le patient ne donne pas de « réponses » ou de « souhaits » lors des premiers entretiens. Le recueil de ces informations pourra être obtenu en changeant éventuellement d'interlocuteur médical.

Néanmoins, le concept de capacité à consentir doit être manié avec précaution pour plusieurs raisons :

- les critères classiquement retenus pour le définir, que sont la capacité à exprimer ses choix, à comprendre l'information reçue, à apprécier la situation et ses conséquences et à savoir manipuler l'information de manière rationnelle, sont très rarement retrouvés, le taux de patients en fin de vie aptes à consentir étant classiquement estimé à moins de 10 % ;
- ces critères sont en pratique extrêmement difficiles à apprécier. Aussi, une attention particulière doit être portée sur les circonstances conduisant à l'expression de ces souhaits. Dans l'intérêt du patient et surtout en cas de refus de traitement, il est donc capital de rechercher une « fausse » capacité à consentir qui masquerait un désordre psychologique majeur. Le médecin ne doit jamais perdre de vue la possible ambivalence du discours du patient et sa polysémie, la demande de mort pouvant signifier une angoisse, un moment de désespoir voire un appel au secours ;
- enfin, si un patient jugé apte à consentir ne souhaite pas participer à son projet thérapeutique, voire à une réflexion concernant un projet palliatif, ni *a fortiori* y consentir, sa volonté devra être respectée.

« Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille, une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension » (art. 35 du code de déontologie médicale, art. R 4127-35 du Code de la santé publique).

« Le consentement de la personne examinée ou soignée doit être recherché dans tous les cas » (art. 36 du code de déontologie médicale, art. R. 4127-36 du Code de la santé publique).

« Aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment » (art. L. 1111-4 du Code de la santé publique introduit par la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé).

« La volonté d'une personne d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic doit être respectée, sauf lorsque des tiers sont exposés à des risques de contamination » (art. L. 1111-2 du Code de la santé publique introduit par la loi du 4 mars 2002).

Refus de traitement exprimé par le patient apte à consentir

La loi du 22 avril 2005 prévoit dans le cadre du respect du principe d'autonomie, la décision de limitation ou d'arrêt des traitements sur la demande du malade.

Toute demande du patient doit être évaluée et conduire à une discussion. La demande doit être répétée, claire, transmise aux proches du patient et considérée comme un élément de la discussion. La loi prévoit deux cas de figure :

- le patient engagé dans une stratégie thérapeutique curative, qui refuse cette stratégie ou des thérapeutiques proposées par l'équipe médicale ;
- le patient en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable, qui ne souhaite plus le maintien de techniques de suppléance vitale.

Ce choix doit être respecté à la condition de s'assurer que le patient est parfaitement informé des conséquences de son refus et qu'il dispose d'un temps de réflexion suffisant. Il faut insister sur la nécessité de chercher à comprendre sur quoi porte exactement le refus, le motif et la signification de ce refus. Il faut aussi savoir le respecter après s'être entouré des précautions nécessaires et prévues par la loi, en particulier le recours éventuel à un médecin extérieur. Il est prévu dans l'article 4 que le malade « réitère sa décision après un délai raisonnable ».

La gravité des conséquences d'une telle situation et son caractère éventuellement conflictuel conduisent à ne pas la détailler ici et à prévoir d'en faire l'objet d'une recommandation particulière.

> *« Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille, une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension » (art. 35 du code de déontologie médicale, 1995).*
>
> *« Le consentement de la personne examinée ou soignée doit être recherché dans tous les cas » (art. 36 du code de déontologie médicale, 1995).*
>
> *« Toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé. Le médecin doit respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de ses choix. Si la volonté de la personne de refuser ou d'interrompre tout traitement met sa vie en danger, le médecin doit tout mettre en œuvre pour la convaincre d'accepter les soins indispensables. Il peut faire appel à un autre membre du corps médical. Dans tous les cas, le malade doit réitérer sa décision après un délai raisonnable. Celle-ci est inscrite dans son dossier médical. Le médecin sauvegarde la dignité du mourant et assure la qualité de sa fin de vie en dispensant les soins visés à l'article L. 1110-10 » (art. 3, art. 4, art. 5, art. 10 II, Journal officiel du 23 avril 2005, loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 ; rectificatif 20 mai 2005). « Lorsque le malade, en état d'exprimer sa volonté, refuse les investigations ou le traitement proposés, le médecin doit respecter ce refus après avoir informé le malade de ses conséquences » (art. 37 du code de déontologie médicale, art. R. 4127-37 du Code de la santé publique).*

Refus du patient d'une proposition de limitation ou d'arrêt de traitements

Un cas particulier est l'opposition du patient apte à consentir à toute limitation ou arrêt de traitements.

Cette situation est rare mais cependant possible. Elle doit être abordée avec une démarche similaire à celle du refus de soins, associant la rigueur de la réflexion et l'intérêt du patient. L'équipe s'attachera à faire émerger les mécanismes de réflexion du patient, à réévaluer éventuellement le projet de limitation ou d'arrêt des traitements et à éviter au patient tout risque d'aggravation de son inconfort ou de sa détresse par des thérapeutiques inutiles en termes de survie. Le recours à un nouvel interlocuteur médical, voire à un médecin psychiatre, peut être utile.

Le patient inapte à consentir

Responsabilité de la décision

Au regard de la loi du 22 avril 2005, la responsabilité de la décision de limitation ou d'arrêt des traitements et de son application incombe au médecin en charge du malade (cf. définition en 4.3).

La responsabilité du personnel infirmier est, par définition, également engagée lorsque celui-ci est associé à l'application de la prescription de limitation ou d'arrêt de traitements.

La décision n'incombe donc pas aux proches ni à la personne de confiance ni au personnel infirmier.

L'application de la décision de limitation ou d'arrêt de traitements ne peut être déléguée ; elle doit être effectuée en présence du médecin en charge du patient.

La procédure de réflexion collégiale

En cas d'inaptitude à consentir d'un malade en phase avancée ou terminale d'une maladie, soumis à des traitements disproportionnés ou n'ayant d'autre effet que le seul maintien artificiel de la vie, le médecin en charge a l'obligation de respecter une procédure collégiale, précisée par l'article 37 du code de déontologie médicale pour prendre une décision de limitation ou d'arrêt de traitements (art. 37 du code de déontologie médicale : art. R. 4127-37 du Code de la santé publique [décret n° 2006-120 du 6 février 2006]).

Toute réflexion pouvant éventuellement mener à une procédure collégiale dans le cadre d'une décision de fin de vie peut être initiée par toute personne impliquée dans la prise en charge du patient inconscient, qu'il s'agisse de la personne de confiance, d'un proche, de la famille ou d'un membre de l'équipe médicale ou paramédicale.

La décision est prise par le médecin en charge du patient, après concertation avec l'équipe de soins et sur l'avis motivé d'au moins un médecin, appelé en qualité de consultant. Il ne doit exister aucun lien de nature hiérarchique entre le médecin en charge du patient et le consultant. L'avis motivé d'un deuxième consultant est demandé par ces médecins si l'un d'eux l'estime utile.

La décision prend en compte : 1) les souhaits que le patient aurait antérieurement exprimés, en particulier dans des directives anticipées s'il en a rédigées ; 2) l'avis de la personne de confiance qu'il aurait désignée 3) ainsi que celui de la famille ou, à défaut, celui d'un de ses proches. Dans ce cadre, l'avis de la personne de confiance prévaut sur tout autre avis non médical, à l'exclusion des directives anticipées (art. L. 1111-12). Lorsque la décision concerne un mineur ou un majeur protégé, le médecin recueille, selon les cas, l'avis des titulaires de l'autorité parentale ou du tuteur, hormis les situations où l'urgence rend impossible cette consultation.

Expression directe des souhaits antérieurement exprimés du patient : les directives anticipées

Lorsqu'il apparaît que le patient n'est pas apte à consentir, il appartient au médecin en charge du patient de rechercher d'éventuelles directives anticipées que celui-ci peut avoir rédigées, à condition qu'elles aient été établies moins de trois ans avant l'état d'inconscience, conformément aux dispositions de la loi du 22 avril 2005 et du décret n° 2006-120 du 6 février 2006. Selon les dispositions de la loi, le médecin « en tient compte » dans sa décision.

Il paraît important que les équipes intègrent cette disposition légale. La diffusion de la loi, en particulier auprès des associations d'usagers, peut favoriser dans un avenir proche le développement des directives anticipées, surtout pour les patients atteints de maladies chroniques.

> *« Lorsqu'il envisage de prendre une décision de limitation ou d'arrêt de traitement en application des articles L. 1111-4 ou L. 1111-13, et à moins que les directives anticipées ne figurent déjà dans le dossier en sa possession, le médecin s'enquiert de l'existence éventuelle de celles-ci auprès de la personne de confiance, si elle est désignée, de la famille ou, à défaut, des proches ou, le cas échéant, auprès du médecin traitant de la personne malade ou du médecin qui la lui a adressée » (art. R. 1111-20, inséré par décret n° 2006-119 du 6 février 2006, art. 1, Journal officiel du 7 février 2006).*

> *« Les directives anticipées doivent être conservées selon des modalités les rendant aisément accessibles pour le médecin appelé à prendre une décision de limitation ou d'arrêt de traitement dans le cadre de la procédure collégiale définie à l'article R. 4127-37. À cette fin, elles sont conservées dans le dossier de la personne constitué par un médecin de ville, qu'il s'agisse du médecin traitant ou d'un autre médecin choisi par elle, ou, en cas d'hospitalisation, dans le dossier médical défini à l'article R. 1112-2. Toutefois, les directives anticipées peuvent être conservées par leur auteur ou confiées par celui-ci à la personne de confiance mentionnée à l'article L. 1111-6 ou, à défaut, à un membre de sa famille ou à un proche. Toute personne admise dans un établissement de santé ou dans un établissement médico-social peut signaler l'existence de directives anticipées ; cette mention ainsi que les coordonnées de la personne qui en est détentrice sont portées dans le dossier médical défini à l'article R. 1111-2 » (art. R. 1111-19, inséré par décret n° 2006-119 du 6 février 2006, art. 1, Journal officiel du 7 février 2006).*

> *« Les directives anticipées mentionnées à l'article L. 1111-11 s'entendent d'un document écrit, daté et signé par leur auteur dûment identifié par l'indication de ses nom, prénom, date et lieu de naissance. Toutefois lorsque l'auteur de ces directives, bien qu'en état d'exprimer sa volonté, est dans l'impossibilité d'écrire et de signer lui-*

même le document, il peut demander à deux témoins, dont la personne de confiance lorsqu'elle est désignée en application de l'article L. 1111-6, d'attester que le document qu'il n'a pu rédiger lui-même est l'expression de sa volonté libre et éclairée. Ces témoins indiquent leur nom et qualité et leur attestation est jointe aux directives anticipées. Le médecin peut, à la demande du patient, faire figurer en annexe de ces directives, au moment de leur insertion dans le dossier de ce dernier, une attestation constatant qu'il est en état d'exprimer librement sa volonté et qu'il lui a délivré toutes informations appropriées » (art. R. 1111-17, inséré par décret n° 2006-119 du 6 février 2006, art. 1, Journal officiel du 7 février 2006).

« Les directives anticipées peuvent, à tout moment, être soit modifiées, partiellement ou totalement, dans les conditions prévues à l'article R. 1111-17, soit révoquées sans formalité. Leur durée de validité de trois ans est renouvelable par simple décision de confirmation signée par leur auteur sur le document ou, en cas d'impossibilité d'écrire et de signer, établie dans les conditions prévues au second alinéa de l'article R. 1111-17. Toute modification intervenue dans le respect de ces conditions vaut confirmation et fait courir une nouvelle période de trois ans. Dès lors qu'elles ont été établies dans le délai de trois ans, précédant soit l'état d'inconscience de la personne, soit le jour où elle s'est avérée hors d'état d'en effectuer le renouvellement, ces directives demeurent valides quel que soit le moment où elles sont ultérieurement prises en compte » (art. R. 1111-18, inséré par décret n° 2006-119 du 6 février 2006, art. 1, Journal officiel du 7 février 2006).

Expression indirecte des souhaits antérieurement exprimés du patient : la personne de confiance

La loi du 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, a défini la personne de confiance. Celle-ci sera consultée au cas où le patient serait hors d'état d'exprimer sa volonté afin de recevoir l'information. Elle a le droit de se faire communiquer les informations jusqu'ici réservées à la famille et au malade lui-même, ce qui sous-entend la levée du secret médical. Cet aspect distingue la personne de confiance d'une personne référente, désignée dans le service par l'équipe ou les proches eux-mêmes et pour laquelle la levée du secret médical n'est pas prévue.

La loi du 22 avril 2005, relative aux droits des malades et à la fin de vie, a renforcé son rôle en phase avancée ou terminale d'une affectation grave ou incurable du patient inapte à consentir, en précisant que son avis prévaut sur tout autre avis non médical dans les décisions d'investigation, d'intervention ou de traitement prises par le médecin.

Cet avis est important mais ne peut être le seul critère de décision. Dans le cas d'une décision de limitation ou d'arrêt des traitements, la loi prévoit la consultation de la personne de confiance pour que celle-ci témoigne des souhaits et des préférences du patient. En aucun cas, la personne de confiance n'a de rôle décisionnel. Son témoignage doit être un élément majeur dans les discussions de limitation et d'arrêt des traitements. Ce point justifie le fait de privilégier une personne référente qui peut informer les proches à une personne de confiance qui serait désignée à l'arrivée à l'hôpital sans réflexion ou dans l'urgence.

Il est utile de rappeler que la loi ne prévoit pas de mécanismes de résolution des conflits ou d'arbitrage. Pour cette raison, une prise en charge et une implication adéquates de la personne de confiance dès l'admission doivent favoriser l'évolution de la réflexion vers une décision partagée.

« Toute personne majeure peut désigner une personne de confiance qui peut être un parent, un proche ou le médecin traitant, et qui sera consultée au cas où elle-même serait hors d'état d'exprimer sa volonté et de recevoir l'information nécessaire à cette fin. Cette désignation est faite par écrit. Elle est révocable à tout moment. Si le malade le souhaite, la personne de confiance l'accompagne dans ses démarches et assiste aux entretiens médicaux afin de l'aider dans ses décisions » (art. L. 1111-6 du Code de la santé publique introduit par la loi du 4 mars 2002).

« Lorsque la personne est hors d'état d'exprimer sa volonté, aucune intervention ou investigation ne peut être réalisée, sauf urgence ou impossibilité, sans que la personne de confiance prévue à l'article L. 1111-6, ou la famille, ou à défaut, un de ses proches ait été consulté » (art. L. 1111-4du Code de la santé publique introduit par la loi du 4 mars 2002). « … les proches doivent […] être prévenus, sauf exception ou si le malade a préalablement interdit cette révélation ou désigné les tiers auxquels elle doit être faite » (art. 35 du code de déontologie médicale, art. R. 4127-35 du Code de la santé publique).

L'implication des proches

L'information délivrée doit être claire. Chacun des membres de l'équipe médicale et paramédicale doit s'efforcer de délivrer une information porteuse du même message issu du processus décisionnel, afin de maintenir le même niveau de confiance et de crédibilité de la part des proches.

L'information doit être adaptée. La compréhension des différents arguments de la décision médicale est souvent difficile.

L'information doit être précoce et régulièrement renouvelée, en tenant compte de l'état psychologique de ceux qui la reçoivent et de son évolution.

L'information doit être loyale. Elle doit concerner toutes les étapes de la réflexion.

Dans le cas d'une décision de limitation ou d'arrêt de traitements, la loi du 22 avril 2005 prévoit la consultation des proches mais ne leur attribue pas un rôle décisionnel.

Lorsque le patient n'a pas désigné de personne de confiance, il est indispensable de consulter au minimum une personne (la personne référente), la plus apte à faire circuler les informations parmi les proches. Cette personne référente peut être désignée par les proches eux-mêmes ou à défaut identifiée par l'équipe médicale. Cette personne peut être invitée à participer aux discussions collégiales si elle le souhaite.

Le témoignage indirect de la volonté du patient transmis par les proches est important mais ne peut être le seul critère de décision.

La Société de réanimation de langue française a formulé des recommandations concernant l'information aux proches qui doivent servir de guide pour les équipes.

L'intervention du psychologue ou du médecin psychiatre peut être une aide pour les proches, sur le modèle du dispositif d'annonce dans les services de cancérologie.

Les bénévoles accompagnants qui ont suivi la famille et le patient peuvent également être invités à ce temps de réflexion.

Dans les cas de manque de compréhension ou de conflit avec les proches pour des raisons culturelles, il est recommandé d'associer également à la réflexion un autre interlocuteur médical, voire le médiateur de la CRUQPC (Commission des relations avec les usagers et de la qualité de la prise en charge), un comité d'éthique clinique ou un représentant du culte du patient. En cas d'échec, le transfert du patient dans un autre service de réanimation peut être proposé après une période de réflexion.

Les différentes études menées par le groupe de recherche FAMIREA ont permis d'explorer le vécu des proches en réanimation et plus particulièrement de leur implication dans le contexte de fin de vie.

Elles ont en particulier montré que :

- l'incidence d'anxiété et de dépression est d'autant plus forte et importante chez les proches qu'ils sont impliqués sans précaution particulière dans la réflexion de limitation ou d'arrêt des traitements ;
- les proches ont un vécu d'autant moins douloureux qu'ils sont pris en charge spécifiquement à partir de la décision de fin de vie dans le cadre de conférences de fin de vie et après délivrance d'un livret de fin de vie ;
- les stratégies curatives sont d'autant plus diminuées que les proches sont pris en charge spécifiquement.

Les études LATAREA montrent cependant que l'implication des proches reste encore non exhaustive, en soulignant une incidence faible de personnes référentes, identifiées, autour de 30 %. Cette identification apparaît cependant comme un facteur indépendant associé à l'initiation de la réflexion et à la prise de décision d'une limitation ou d'un arrêt des traitements.

Les études FAMIREA ont par ailleurs montré que près de 50 % des proches ne souhaitaient pas être impliqués dans le processus décisionnel, ce qui doit inciter à les placer dans les meilleures conditions de réflexion avant de le leur proposer.

Implication des équipes médicale et paramédicale

La consultation de l'infirmière, de l'aide-soignante et du médecin en formation en charge du patient est indispensable. Les autres membres de l'équipe médicale et paramédicale doivent être invités à la réunion, tels que les autres infirmières et aides-soignantes du service, le cadre infirmier, le kinésithérapeute, l'assistante sociale, les étudiants en médecine ou les élèves en soins infirmiers. La réflexion doit associer les correspondants médicaux du patient. Les personnes impliquées mais ne pouvant participer à la (les) réunion(s) doivent être contactées, leur avis recueilli et exposé lors de la (les) réunion(s). L'intervention d'un psychologue ou d'un médecin psychiatre peut être une aide pour le personnel, sur le modèle des groupes de parole menés dans les unités de soins palliatifs.

La circulation de toutes les informations recueillies par l'ensemble de l'équipe est une nécessité. Une large étude multicentrique menée en 2003 dans 600 services et explorant les conditions de décès à l'hôpital a montré que la traçabilité des différentes étapes de la prise de décision de limitation ou d'arrêt des traitements améliore le vécu des infirmières.

Plusieurs études multicentriques ont relevé l'impact bénéfique d'une procédure écrite d'aide à la réflexion et à la décision telle que le Guide d'aide à la réflexion collégiale concernant le niveau d'engagement thérapeutique LATAREA (annexes 390.1 et 390.2), en termes d'exhaustivité de la traçabilité, de respect des différentes étapes de la réflexion et de satisfaction des équipes. Une échelle standardisée d'engagement thérapeutique, de l'engagement maximal à l'arrêt de traitements peut être également proposée afin d'améliorer la circulation de l'information en interne entre les différents acteurs de soins, particulièrement avec les équipes de garde.

Annexe 390.1

Guide d'aide à la réflexion collégiale concernant le niveau d'engagement thérapeutique (d'après le Guide LATAREA)

Discussion n° : Date :

Initiateur de la réflexion (fonction et identification) :

Réflexion(s) informelle(s) ayant précédé cette discussion : Oui | Non

Niveau d'engagement thérapeutique ce jour : ○ Maximal ○ Ne pas réanimer un ACR (NTBR) ○ Limitation thérapeutique

Consultation du patient et des proches concernant le niveau d'engagement thérapeutique avant présente discussion

Patient : ○ inapte à consentir (coma ou sédation) ○ consulté en accord avec la stratégie ○ consulté en désaccord avec la stratégie

Proches : ○ consultés et en accord avec la stratégie ○ consultés en désaccord avec la stratégie
○ niveau d'information insuffisant ○ défaut de qualité des entretiens ○ absence de proches connus ou joignables

Intervenants de la réflexion collégiale (*: participation indispensable si présent)

Fonction	Identification	Fonction	Identification
* Médecin senior en charge du patient	Nom :	Chirurgien	Nom :
* Interne en charge du patient	Nom :	Médecin référent	Nom :
* Infirmier(e) en charge du patient	Nom :	Cadre infimier	Nom :
* Aide-soignant(e) en charge du patient	Nom :	Autres paramédicaux	Noms :
Autre médecin senior	Nom :	Médecin traitant	Nom :

Défaillance(s) d'organe(s) lors de la discussion

○ Respiratoire nécessitant la ventilation artificielle	○ Rénal et métabolique nécessitant l'épuration extra rénale
○ Cardiovasculaire nécessitant un support vasopresseur	○ Hépatique
○ Neurologique avec anoxie/ischémie nécessitant la ventilation artificielle	○ Hématologique nécessitant transfusions répétées
○ Neurologique avec anoxie/ischémie ne nécessitant pas la ventilation artificielle	

Contexte clinique

Argumentation en faveur ou contre une limitation des traitements selon l'équipe de réanimation

Il n'existe plus de stratégie curative possible	Oui | Non
Le délai d'action est suffisant pour juger de l'inefficacité de la stratégie en cours	Oui | Non
Aucun renseignement ou examen supplémentaire n'est indispensable à la réflexion	Oui | Non
Le pronostic de la maladie de fond est objectivement désespéré à court terme	Oui | Non
L'age est particulièrement avancé	Oui | Non
Le niveau d'engagement thérapeutique est déjà limité avant cette discussion	Oui | Non
L'autonomie antérieure à hospitalisation était limitée	Oui | Non
L'autonomie fonctionnelle future sera très limitée	Oui | Non
La qualité de vie relationnelle future sera très limitée	Oui | Non
Un refus de soins a été clairement exprimé par le patient	Oui | Non
La souffrance physique du patient est incontrôlée	Oui | Non
La souffrance morale du patient est majeure malgré une prise en charge spécifique	Oui | Non
Les proches considèrent la prise en charge comme de l'acharnement thérapeutique	Oui | Non
Il ne doit pas être tenu compte dans la réflexion d'une iatrogénie (potentielle)	Oui | Non

Commentaire :

Avis du médecin ou du chirurgien référent du patient (différent du consultant extérieur de la procédure Leonetti)	
Un avis du médecin ou du chirurgien référent serait utile :	Oui | Non | NA
… au cas où l'avis recherché serait impossible, pour quelle(s) raison(s) :	Non disponible | Non souhaité | Injoignable
… au cas, où l'avis serait possible, quelle argumentation du médecin/chirurgien référent :	
Il n'existe plus de stratégie curative possible	Oui | Non
Le délai d'action est suffisant pour juger de l'inefficacité de la stratégie en cours	Oui | Non
Aucun renseignement ou examen supplémentaire n'est indispensable	Oui | Non
Le pronostic de la maladie de fond est objectivement désespéré à court terme	Oui | Non
L'age est particulièrement avancé	Oui | Non
L'autonomie antérieure à hospitalisation était limitée	Oui | Non
L'autonomie fonctionnelle future sera très limitée	Oui | Non
La qualité de vie relationnelle future sera très limitée	Oui | Non
Un refus de soins a été clairement exprimé par le patient	Oui | Non
Commentaire :	

Niveau de consensus	
Consensus au sein de l'équipe :	Oui | Non
Prévoir autre réunion dans les 48h :	Oui | Non
Le patient sera impliqué dans cette réflexion :	Oui | Non, juste informé | Non, du tout | NA
Les proches seront impliqués de cette réflexion :	Oui | Non, juste informés | Non, du tout | NA
Commentaire :	

Stratégie proposée	
○ Engagement thérapeutique maximal argumenté	
○ Engagement thérapeutique maximal par insuffisance de données	
○ Ne pas réanimer en cas d'arrêt cardiaque (NTBR)	
○ Limitation des traitements et démarche palliative	
○ Arrêt des traitements et démarche palliative	

Après consultation …			
Le patient est :	○ inapte à consentir	○ en accord avec la stratégie	○ en désaccord avec la stratégie
Les proches sont :	○ en accord avec la stratégie	○ en désaccord avec la stratégie	○ non vus
Un autre entretien est prévu (dans un délai maximum de 48h) le ……			
Commentaire :			

Décision après les différentes consultations	
○ Engagement thérapeutique maximal argumenté	
○ Engagement thérapeutique maximal par insuffisance de données	
○ Ne pas réanimer en cas d'arrêt cardiaque (NTBR)	→ Remplir fiche de décision LAT
○ Limitation des traitements et démarche palliative	→ Remplir fiche de décision LAT
○ Arrêt des traitements et démarche palliative	→ Remplir fiche de décision LAT

Annexe 390.2

Fiche de décision de limitation ou d'arrêt des traitements (d'après le Guide LATAREA)

Nom du médecin responsable de la décision : ……

1. *Décision proposée :* *O une limitation des traitements* *O un arrêt des traitements*
2. Respect de la procédure de réflexion collégiale :

   Date et n° de la réflexion collégiale : ……

   Le médecin responsable assure :

   O avoir consulté l'équipe de soins concernant la décision et ses modalités

   O avoir consulté le patient conscient et apte à consentir concernant la décision et ses modalités

   O ne pas avoir consulté le patient car celui-ci était inconscient ou inapte à consentir

   O s'être assuré de l'existence potentielle de directives anticipées ou de souhaits antérieurement exprimés par le patient

   O avoir consulté la personne de confiance (si désignée) concernant la décision et ses modalités

   O avoir consulté la personne référente et les proches concernant la décision et ses modalités

   O assure avoir consigné les motifs et l'identité des intervenants

3. Avis du consultant extérieur :

   Nom, fonction et service du consultant : ……

   Patient examiné : Oui | Non

   Anamnèses antérieure et présente considérées comme suffisantes : Oui | Non

   Argumentation de la décision considérée comme suffisante et cohérente : Oui | Non

   Modalités de la décision prise considérées comme cohérentes et adaptées : Oui | Non

   Conclusion signée de l'avis du consultant :

   Accord avec la décision prise : Oui | Non

   Désaccord avec la décision prise justifiant un autre avis : Oui | Non

   Commentaire éventuel:

4. Décision définitive : O Limitation des traitements et démarche palliative

   O Arrêt des traitements et démarche palliative

   O Pas de décision de limitation ou d'arrêt en l'absence de consensus

Modalités de la stratégie de limitation ou d'arrêt des traitements

Traitements limités ou arrêtés	
Pas de massage cardiaque externe en cas d'ACR	Oui | Non
Pas d'intubation quelle que soit la situation	Oui | Non | NA
Extubation	Oui | Non | NA
Abstention ou ablation de la canule de trachéotomie quelle que soit la situation	Oui | Non
Limitation de la ventilation mécanique par limitation de la FiO_2	Oui | Non | NA
Limitation de la ventilation mécanique par limitation du mode ventilatoire	Oui | Non | NA
Arrêt de la ventilation mécanique	Oui | Non | NA
Non mise en place de VNI quelle que soit la situation	Oui | Non | NA
Arrêt de la VNI	Oui | Non | NA
Limitation ou non-introduction des vasopresseurs	Oui | Non
Arrêt des vasopresseurs	Oui | Non | NA
Limitation ou non-introduction de l'épuration extra-rénale (dialyse, hémofiltration)	Oui | Non
Arrêt de l'épuration extra-rénale (dialyse, hémofiltration) quelle que soit la situation	Oui | Non | NA
Abstention d'un monitorage de la PIC quelle que soit la situation	Oui | Non

L'existence, au sein du service, d'un espace d'échanges réguliers entre équipes médicale et paramédicale est indispensable. Une rythmicité de réunion d'une fois par semaine est recommandée.

Le médecin senior en charge du patient conduit la réflexion, assisté du médecin junior dans la mesure du possible. Il est le garant de la qualité des échanges et de la diffusion de l'information. En particulier, le médecin doit veiller à conduire une réflexion réellement collégiale, en s'inspirant au besoin de la méthodologie issue des groupes de parole en soins palliatifs.

Le consultant extérieur

Dans le cadre de la procédure collégiale, la loi du 22 avril 2005 et ses décrets d'application du 6 février 2006 prévoient expressément l'avis d'un médecin extérieur, appelé à titre de consultant, obligatoirement requis en cas de discussion de limitation ou d'arrêt de traitements. La possibilité de recours à un médecin consultant est prévue par le code de déontologie médicale (art. 60 à 62). Il peut s'agir du médecin traitant, du médecin suivant le patient pour une pathologie chronique ou de n'importe quel autre médecin, en activité ou retraité.

Il ne doit y avoir aucun lien hiérarchique entre ce médecin et le médecin en charge du patient. En pratique, cela exclut le recours à tout médecin ayant une fonction de responsabilité administrative supérieure à la sienne. Ce médecin doit donner un avis motivé, ce qui signifie qu'il doit examiner le patient et consulter le dossier. Après discussion avec le médecin en charge, il doit notifier son avis dans le dossier du patient.

En cas de désaccord entre les deux médecins, l'un ou l'autre peut demander de faire appel à un deuxième médecin extérieur appelé en qualité de consultant. Ce deuxième consultant doit également notifier son avis dans le dossier médical du patient.

Dans la pratique, l'avis motivé du consultant extérieur reste encore trop rare. Une enquête multicentrique publiée en 2001 a mis en évidence parmi les difficultés pour un service à identifier un consultant « éthique », le manque de formation spécifique de l'intervenant, son indisponibilité et l'incapacité pour l'équipe à désigner le type d'intervenant. Sur ces données, il peut être proposé aux équipes d'établir une liste de consultants extérieurs potentiels, dont le premier critère de sélection serait la bonne connaissance des textes concernant les nouvelles règles de la relation médecin malade, telles que définies par les lois du 4 mars 2002 et du 22 avril 2005 (Tableau 390.1)

Tableau 390.1

Patient et processus de décision de limitation ou d'arrêt des traitements (LAT) au regard de la loi du 22 avril 2005.

Patient apte à consentir ↓	**Patient inapte à consentir** ↓
Possibilité de refus de traitement du patient ↓	**Possibilité de LAT à la condition de mettre en œuvre la procédure de réflexion collégiale** ↓
Responsabilité du médecin en charge d'assurer les meilleures conditions de réflexion au patient : Dispenser une information exhaustive sur les bénéfices et les risques de la stratégie proposée Instaurer un dialogue approfondi S'assurer de la parfaite compréhension des enjeux par le patient Faire intervenir un tiers extérieur si besoin Respecter un délai de réflexion suffisant	**Responsabilité du médecin en charge dans la prise de décision (coresponsabilité du chirurgien pour le patient chirurgical) :** Assurer une concertation avec l'équipe médicale, paramédicale en charge du patient Consulter la personne de confiance, la personne référente, la famille ou à défaut les proches Rechercher d'éventuelles directives anticipées Solliciter un avis motivé d'au moins un médecin, appelé en qualité de consultant
Dans tous les cas :	Soins de confort et respect de la dignité du patient Accompagnement des proches Traçabilité des différentes étapes du processus décisionnel

Argumentation

L'argumentation doit tenir compte non seulement de la capacité du patient à passer un cap aigu mais aussi du principe de proportionnalité de l'engagement thérapeutique proposé par rapport à la situation antérieure et future du patient.

L'argumentation doit concerner, d'une part, la décision de limiter ou d'arrêter un ou plusieurs traitement(s), d'autre part les modalités d'application de cette décision.

Tout traitement est susceptible d'être limité ou arrêté. Il n'est pas reconnu de différence éthique entre une limitation ou un arrêt de traitement(s).

L'argumentation doit s'appuyer sur l'ensemble des éléments anamnestiques, cliniques, biologiques et pronostiques concernant le patient. Ce préalable est indispensable et doit être consigné dans le dossier médical, incluant, s'il y a lieu, les avis demandés à des experts extérieurs au service.

Les différentes possibilités envisagées doivent être exposées et leur éventuelle impossibilité d'application argumentée.

Le manque de disponibilité en lits de réanimation, s'il peut intervenir dans les décisions d'admission en réanimation, ne peut intervenir dans la décision de limitation ou d'arrêt de traitement(s).

Décision

La loi laisse la possibilité au médecin en charge du malade de prendre une décision qui ne soit pas partagée avec la personne de confiance, les proches ou les membres de l'équipe paramédicale. Cependant, la fréquence des refus des familles devant une demande de réalisation d'autopsie ou devant une demande de prélèvement multi-organes, alors que le donneur potentiel n'avait pas formulé d'opposition de son vivant, souligne le poids des proches dans la prise de décision. Cette réalité plaide pour la recherche d'un consensus lors des discussions avec la personne de confiance ou les proches du malade.

Au niveau de l'équipe soignante (médicale et paramédicale), un consensus doit également être recherché lors des discussions entre les acteurs de la réflexion, comme l'a indiqué le Conseil consultatif national d'éthique dans sa conception d'une approche réellement collégiale, parlant « d'un engagement solidaire […], d'une nécessité de débat […], d'une finalité idéale de l'ordre du consensus […], du produit d'une réflexion consensuelle au sein d'une équipe et d'un entourage. » (avis n° 63 du 27 janvier 2000, « Fin de vie, arrêt de vie, euthanasie »).

Le consensus ne peut cependant être considéré comme une garantie éthique en soi. Ce qu'il importe d'atteindre, c'est l'absence d'opposition nette ou de doute sérieux émis par un ou plusieurs des participants.

En cas de doute, la réflexion doit être poursuivie et doit être renouvelée en tenant compte de toutes les réticences exprimées.

Une décision de limitation ou d'arrêt de traitements peut toujours être reconsidérée et/ou annulée, en cas d'arguments nouveaux susceptibles de modifier la réflexion. Le processus d'annulation doit alors être identique à celui ayant conduit à la prise de la décision.

Notification dans le dossier

La notification dans le dossier, prévue explicitement par la loi du 22 avril 2005, assure la traçabilité du processus de prise de décision et contribue à responsabiliser le médecin en charge du patient.

Outre sa nécessité médico-légale, la traçabilité est un vecteur de communication, en particulier interéquipes, en assurant la diffusion de l'information et des éléments de réflexion à tous les acteurs de soins engagés auprès du malade, de jour comme de nuit.

Il peut être utile de s'aider d'une procédure écrite, dont plusieurs études multicentriques ont relevé l'impact bénéfique en termes d'exhaustivité de la traçabilité et de satisfaction des équipes (ex : Guide d'aide à la réflexion collégiale concernant le niveau d'engagement thérapeutique LATAREA [documents en annexes 390.1 et 390.2]).

Doivent être consignés dans l'observation médicale :

- le nom et la fonction des différents acteurs de la réflexion et de la décision ;
- les étapes du processus de réflexion et de décision, la décision elle-même et ses motivations ;
- les avis du médecin extérieur, de la personne de confiance, de la famille ou des proches ;
- les modalités d'application de la décision : il est suggéré que celles-ci fassent l'objet d'une fiche remplie pendant la réunion de prise de décision ;
- le processus d'information et d'implication des proches ainsi que leur compréhension et le contexte.

Encadré 390.1

Synthèse des principes de réflexion et de décision de limitation ou d'arrêt des traitements

En amont de la réflexion concernant le niveau d'engagement thérapeutique :

1. Établir un projet thérapeutique régulièrement réévalué ;
2. Noter dans le dossier les éléments anamnestiques, cliniques et évolutifs du patient ;
3. Prévoir un espace de communication et de réflexion au sein de l'équipe ;
4. Diffuser un livret d'accueil et assurer la qualité d'accueil auprès des proches ;
5. Prévoir un temps d'information et de communication avec les familles.

Lors de la réflexion concernant le niveau d'engagement thérapeutique :

1. Responsabilité du médecin, garant des bonnes pratiques ;

2. Initiation de la réflexion par toute personne impliquée dans la prise en charge du patient (y compris le patient, la personne de confiance, la personne référente ou les proches) en cas d'évidence ou de suspicion d'obstination déraisonnable ;
3. Procéder à une réflexion collégiale en cas d'inaptitude du patient à consentir ;
4. Prévoir deux niveaux de réflexion (concernant d'une part la décision, d'autre part ses modalités) ;
5. Intégrer les souhaits exprimés par le patient, directement ou non, dans la réflexion ;
6. Impliquer la personne de confiance ou, à défaut, la personne référente ou les proches ;
7. Diffuser un livret de fin de vie ;
8. Appeler obligatoirement un médecin consultant, extérieur à l'équipe ;
9. Traçer des étapes du processus décisionnel en intégrant la traçabilité des modalités d'application et des modalités d'accompagnement du patient et de la famille.

Application de la décision de limitation ou d'arrêt des traitements

La prise d'une décision de limitation ou d'arrêt des traitements conduit à deux engagements majeurs devant être garantis par le médecin en charge :

- la continuité des soins, dont l'objectif n'est pas de s'opposer à la mort, mais de prendre soin ;
- la mise en œuvre de soins palliatifs, rappelée par l'article L. 1111-4 du Code de la santé publique.

Ces deux engagements visent au respect de la personne et de sa dignité, principe éthique fondamental, et répondent à la finalité de l'action médicale qui est la personne elle-même et non sa seule santé.

Primauté des mesures de confort et des soins palliatifs

Le choix des modalités d'application d'une décision de limitation ou d'arrêt de traitements (« comment allons-nous faire ? ») doit suivre un processus de réflexion propre, distinct de celui conduisant au choix du niveau d'engagement thérapeutique (« que voulons-nous faire ? »).

La littérature comme l'exposition de quelques-unes des situations judiciarisées montrent en effet qu'un conflit majeur peut survenir au sein de l'équipe ou avec les proches concernant les modalités retenues, alors même qu'un consensus a pu exister sur la décision d'arrêt des traitements. Seules la rigueur d'approche des différentes étapes du processus décisionnel, la clarté de leur intention et leur traçabilité pourront permettre de justifier la stratégie choisie et d'éviter toute ambiguïté sur la forme et le fond, délétère pour le ressenti de chaque intervenant et potentiellement problématique sur le plan médico-légal.

Sur un plan pratique général :

- la limitation ou l'arrêt des traitements implique la prise en charge en priorité de la douleur physique et morale du patient ;
- toutes les mesures susceptibles d'améliorer le confort du patient et de ses proches doivent être mises en œuvre. Le confort apporté par une thérapeutique doit être considéré comme un bénéfice pour le patient, en l'absence d'alternative. Cet élément peut s'avérer déterminant pour justifier le maintien du support ventilatoire, voire de l'hydratation ou de la nutrition artificielle ;
- l'interruption de techniques utilisées en routine pour la surveillance du patient est recommandée pour améliorer son confort, dès lors qu'elles sont jugées inutiles. Sont ainsi recommandés l'arrêt ou l'espacement de la surveillance des paramètres vitaux, l'arrêt de la prescription de radiographie de thorax au lit, l'arrêt des prélèvements sanguins, l'arrêt des prélèvements à visée bactériologique comme des alarmes de surveillance ;
- la proposition doit être faite au malade ainsi qu'à ses proches de recourir à toute assistance qu'ils souhaiteraient (religieuse, spirituelle, psychologique et/ou pour des démarches administratives) ;
- il peut être utile de faire appel à l'équipe mobile de soins palliatifs (EMSP) si le besoin s'en ressent, en termes d'accompagnement du patient, des proches voire même de l'équipe.

> *« Toute personne malade dont l'état le requiert a le droit d'accéder à des soins palliatifs et à un accompagnement » (art. L. 1er A de la loi n° 99-477 du 9 juin 1999 visant à garantir le droit à l'accès aux soins palliatifs).*

> *« Le médecin sauvegarde la dignité du mourant et assure la qualité de sa fin de vie en dispensant les soins visés à l'article L. 1110-10 » (art. L. 1111-10, inséré par la loi n° 2005-370 du 22 avril 2005, art. 4, art. 6, art. 9, art. 10 I, Journal officiel du 23 avril 2005).*

Situations de fin de vie nécessitant une sédation

Nous proposons de retenir le terme de sédation en fin de vie, au nom de l'usage courant, même si le terme de sédation-analgésie décrirait plus précisément les objectifs thérapeutiques.

La sédation en fin de vie en réanimation représente une des situations spécifiques et complexes envisagées dans les recommandations réactualisées en 2009 de la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs sur la question (http://www.sfap.org/pdf/III-O5-pdf.pdf). Il existe deux types de cas pour lesquels une prescription de sédation en fin de vie doit être envisagée dans un contexte de fin de vie :

- la limitation de traitements vitaux, cas les plus fréquents, où le décès est retardé voire ne survient pas. Dans ces situations, la sédation sera adaptée aux symptômes que peut présenter le patient (douleur, dyspnée, angoisse, agitation, confusion…) ;
- l'arrêt de traitements de support vital et les cas d'urgence de fin de vie (hémorragie massive ou asphyxie, par exemple). Dans ces situations, la sédation est un geste d'urgence car les symptômes intolérables doivent être prévenus ou traités sans délai (ex : sensation de mort imminente par étouffement avec réaction de panique, effroi généré par une hémorragie extériorisée cataclysmique).

Conditions de mise en œuvre d'une sédation en fin de vie en réanimation

Les précautions pour la mise en œuvre d'une sédation sont les suivantes :

- s'assurer que sa finalité est bien le soulagement du patient et non pas celui de l'équipe soignante ou de l'entourage et que l'unique objectif est de contrôler des symptômes réfractaires à un traitement symptomatique bien conduit ;
- s'assurer qu'elle résulte d'une discussion interdisciplinaire et fait l'objet du consentement du patient, de l'entourage et de consignes écrites à la disposition de l'ensemble des soignants ;
- s'assurer qu'une réévaluation de chaque cas avec une réflexion éthique est systématiquement entreprise par l'équipe.

Encadré 390.2

Les questions à se poser en préalable à la stratégie de sédation doivent être :

1. Une évaluation correcte a-t-elle permis d'identifier et de traiter tous les problèmes réversibles ?
2. Les traitements pharmacologiques ont-ils été optimisés (titration correcte des morphiniques si dyspnée, neuroleptiques si délire…) ?
3. Les buts de la sédation (intentionnalité) ont-ils été expliqués et discutés avec le patient et son entourage ?
4. La décision de sédation a-t-elle fait l'objet d'un consensus d'équipe ?
5. La réversibilité de la sédation a-t-elle été bien intégrée dans la stratégie adoptée, en ayant précisé les conditions d'arrêt ou d'allégement du traitement (par exemple, lors des visites de l'entourage pour permettre une communication entre le patient conscient et ses proches) ?

Modalités de sédation envisageables selon la situation

En pratique, les traitements envisageables et leurs conditions d'administration dans le cadre d'une sédation de fin de vie dépendent de la situation dans laquelle se trouve le malade.

Toute administration de produits en intraveineux doit faire l'objet d'une titration dans la mesure du possible.

Lors des décisions de limitation ou d'arrêt des traitements de suppléance vitale

Dans ces situations où le décès n'est pas prévu à court terme, une approche multimodale associant plusieurs médicaments doit être privilégiée ; l'administration de produits en intraveineux doit faire l'objet d'une titration, afin de l'adapter au mieux aux symptômes que présente le patient (douleur, dyspnée, angoisse, agitation, confusion…).

Les différents traitements et voies d'administration possibles dans cette situation sont :

- les morphiniques en intraveineux (Fentanyl®, Sufentanyl®, morphine), par PCA contrôlée par le patient ou en sous-cutané (morphine) ;
- les benzodiazépines : midazolam (Hypnovel®) ;
- les anesthésiques intraveineux : propofol (Diprivan®) et kétamine ;
- les anesthésiques locaux : sprays de lidocaïne ;
- des antidépresseurs ;

- des anticonvulsivants.

Les produits intraveineux doivent être administrés de préférence sur un cathéter veineux central. En cas d'administration de propofol sur une voie périphérique, de la lidocaïne IV à 0,5 mg/kg peut être administrée 30 à 120 secondes avant l'injection, afin de prévenir la douleur.

L'évolution après institution de la sédation peut être marquée par :

- la persistance des symptômes non contrôlés, impliquant le renouvellement de l'injection ou la mise en œuvre d'une sédation continue ;
- la reprise de conscience après une amélioration de la symptomatologie ne justifiant pas la poursuite d'une sédation continue (cas rare mais possible en réanimation) ;
- le décès lié à l'événement.

Il pourra dans cette situation être utile de tenir compte des recommandations réactualisées en 2009 de la SFAP sur la question (http://www.sfap.org/pdf/III-O5-pdf.pdf).

Lors de l'arrêt des traitements de support vital et dans les cas d'urgence de fin de vie (hémorragie massive ou asphyxie, par exemple)

L'Hypnovel® (ou le propofol) associé aux morphiniques intraveineux (Fentanyl®, Sufentanyl®, morphine) sont privilégiés.

Dans ces situations, la titration est inadaptée, l'objectif premier est que le patient ne souffre pas (principe de précaution) doit prédominer sur le risque que la sédation puisse être surdosée et provoquer un raccourcissement de l'agonie.

Ce type de sédation peut avoir comme effet secondaire une réduction de la durée de vie, notamment en raison des effets possibles sur le système respiratoire par diminution des mécanismes de protection des voies aériennes supérieures. Cet effet secondaire n'est pas l'effet recherché et constitue le risque à prendre pour soulager ou prévenir des symptômes intolérables. Il est éthiquement acceptable et ne pose pas de problème déontologique ou médico-légal.

Il est fondamental de rappeler que toute injection de produits avec intentionnalité de décès, comme l'injection de curares, de sédatifs en bolus à hautes doses chez un patient non ventilé ou l'injection de chlorure de potassium, est un acte d'euthanasie. Elle n'est jamais justifiable et est juridiquement qualifiable d'homicide volontaire (art. 221-1 du Code pénal).

> *« Le médecin n'a pas le droit de provoquer délibérément la mort » (art. 38 du code de déontologie médicale, art. R. 4127-38 du Code de la santé publique).*

L'administration de produits à visée directement mortifère relève toujours de l'article 221-5 du Code pénal qui prévoit que « le fait d'attenter à la vie d'autrui par l'emploi ou l'administration de substances de nature à entraîner la mort constitue un empoisonnement ».

L'article 221-3 prévoit que « le meurtre commis avec préméditation constitue un assassinat ». L'article 221-4 prévoit que « le meurtre est puni de la réclusion criminelle à perpétuité lorsqu'il est commis sur une personne dont la particulière vulnérabilité due à son âge, à une maladie, à une infirmité, une déficience physique ou psychique ou un état de grossesse est apparente ou connue de son auteur », ce qui est à l'évidence le cas du médecin face à un malade.

> *« Si le médecin constate qu'il ne peut soulager la souffrance d'une personne, en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable, quelle qu'en soit la cause, qu'en lui appliquant un traitement qui peut avoir pour effet secondaire d'abréger sa vie, il doit en informer le malade, sans préjudice des dispositions du quatrième alinéa de l'article L. 1111-2, la personne de confiance visée à l'article L. 1111-6, la famille ou, à défaut, un des proches. La procédure suivie est inscrite dans le dossier médical » (art. 1, art. 2, loi n° 2005-370 du 22 avril 2005, Journal officiel du 23 avril 2005).*

Cas particulier de l'arrêt du support ventilatoire

Deux techniques se distinguent dans leurs modalités et leurs effets : l'extubation « première » (*terminal extubation* des auteurs anglo-saxons) et l'arrêt de la ventilation mécanique (*terminal weaning*). L'une ou l'autre de ces deux techniques peut être employée selon le cas particulier du patient et/ou la perception des proches et/ou la perception du personnel.

Dans tous les cas, l'objectif doit être de permettre le confort du patient tout en évitant de prolonger une agonie difficilement ressentie par l'ensemble des intervenants.

L'extubation « première »

L'avantage de cette technique, par une procédure claire et sans ambiguïté, est de ne pas prolonger un processus inéluctable en restaurant un déroulement plus naturel de la fin de vie. Elle nécessite la parfaite compréhension et l'adhésion des proches et des membres de l'équipe, faute de quoi la procédure pourrait s'avérer traumatisante. Son caractère abrupt peut être cause d'un traumatisme psychologique pour des proches et un personnel paramédical non préparés.

L'extubation nécessite une présence particulièrement soutenue du personnel paramédical auprès du patient. Elle implique donc de s'assurer de la disponibilité et de l'acceptation du personnel paramédical qui sera alors en charge du patient.

Le médecin senior en charge du patient doit être présent durant toute la procédure d'extubation.

Les proches peuvent être présents s'ils le souhaitent. Ils seront informés du déroulement de la procédure dans tous les cas.

Il est indispensable de préparer l'extubation afin d'en optimiser les conditions en réduisant le risque de survenue de râles agoniques, principal risque du vécu difficile de cette extubation par les familles et les soignants :

- en diminuant l'apport hydrique dans les 24 heures précédentes.
- en utilisant des patchs de scopolamine ou de la scopolamine en IV si cela n'a pas pu être prévu 24 heures plus tôt.

Il convient d'anticiper la survenue prévisible de symptômes intolérables par l'instauration ou la majoration de la sédation. Pour les mêmes raisons, un apport d'oxygène au masque à haute concentration ou par lunettes est recommandé lors de l'extubation pour éviter toute hypoxie brutale.

L'arrêt de la ventilation mécanique

L'arrêt de la ventilation mécanique consiste en la diminution progressive ou rapide de la FiO_2 et/ou de la fréquence respiratoire et/ou du volume courant et/ou de la pression expiratoire positive, pouvant aller jusqu'au débranchement du respirateur.

Il peut être intéressant dans certaines situations de privilégier cette technique :

- en présence de signes d'obstruction des voies aériennes hautes du fait du maintien de la sonde d'intubation durant le sevrage, situation souvent très mal vécue par les proches qui pensent que le malade souffre ;
- en cas de nécessité de prendre le temps nécessaire à s'assurer du confort du patient et d'effectuer si besoin une titration ;
- en cas de nécessité de prendre le temps d'expliquer ce qui se passe et ce qui est fait, diminuant ainsi l'anxiété de la famille et des soignants. Cette procédure serait mieux acceptée parce que perçue comme moins radicale que l'extubation première.

La limitation ou l'arrêt des apports (hydratation et nutrition artificielle)

Il n'y a pas d'interdiction à l'arrêt ou à la réduction de l'hydratation.

La réduction de l'hydratation ou la prescription de médicaments visant à réduire les sécrétions peut, dans certaines conditions, améliorer le confort du patient, en particulier par la diminution de l'encombrement bronchique. Le médicament recommandé est la scopolamine sous forme de patch dermique ou en intraveineux. La sécheresse des muqueuses qu'il induit doit être prévenue.

La nutrition artificielle, lorsqu'elle a été introduite initialement dans le cadre des bonnes pratiques de réanimation, doit être interrompue lors d'un arrêt de traitements s'inscrivant dans une fin de vie. Elle peut par contre être poursuivie dans le cadre d'une stratégie de limitation des traitements, qui n'exclut pas la survie à l'issue du séjour en réanimation ou à l'hôpital.

Une attention particulière doit donc être portée au confort du patient dans ces situations.

Accompagnement du patient et des proches

La présence des proches qui souhaitent accompagner le patient doit être favorisée et les règles de restriction des visites assouplies au maximum, dès que le décès est pressenti. Une ouverture du service aux proches 24 heures/24 doit être permise dans cette situation, aucune restriction de visite ne se justifiant sauf cas exceptionnel, comme un refus de rester de la famille ou la contagiosité du malade.

Il convient également de ne pas limiter le nombre de visiteurs.

Le service met à la disposition des proches et du patient tous les moyens nécessaires pour joindre toute personne souhaitée.

Le changement de chambre du patient ou toute autre mesure favorisant l'intimité du patient et de ses proches doit être envisagé en veillant cependant à maintenir la continuité de la prise en charge médicale et paramédicale.

Les proches doivent savoir qu'ils auront la possibilité d'exercer les rites religieux et/ou culturels dans les meilleures conditions au lit du patient (la chambre constitue une extension du domicile) dans le respect du repos des autres patients de l'unité.

La souffrance morale des proches nécessite leur accompagnement durant toute leur présence dans le service afin de les aider à mieux appréhender le décès du patient et de faciliter le travail de deuil à venir. Une stratégie de communication proactive consistant en une communication intense, précoce et constante avec une équipe médicale et paramédicale (allant au-devant des interrogations des possibles demandes de la famille, proposant, rassurant) et la remise d'un livret d'accompagnement peuvent être bénéfiques dans ce sens. Un entretien à distance peut être proposé afin de répondre à toute question restée en suspens.

Lorsque cela est possible, la présence de bénévoles-accompagnants formés à l'écoute, à la disposition des proches, sera favorisée. Un suivi de deuil sera également proposé chez des proches en grande souffrance.

Transfert des patients dont les traitements de suppléance vitale ont été limités ou arrêtés

Il n'est pas rare que le patient survive après une décision de limitation de traitements, en particulier s'il s'agit d'une décision de ne pas optimiser ou de ne pas instituer de nouveau les traitements de suppléance vitale, pouvant inclure la décision de ne pas réanimer en cas d'arrêt cardiocirculatoire.

Si le transfert du patient est envisagé dans un autre service, il est recommandé dans ce cas d'associer l'équipe du service d'accueil du patient, à la conception et la mise en œuvre du projet de soins à visée palliative. Pour favoriser la continuité des soins et si cette équipe est connue, il peut être proposé la présence de certains de ses membres à la réflexion concernant la limitation ou l'arrêt des traitements en réanimation.

Il peut également être proposé, lors du transfert du patient, la présentation du dossier du patient ainsi que l'argumentation ayant entraîné la stratégie palliative à la nouvelle équipe par le réanimateur.

Dans tous les cas, il est recommandé que les éléments pris en compte lors de la décision de limitation ou d'arrêt des traitements, ses conclusions ainsi que la pertinence à une nouvelle réadmission en réanimation figurent dans le compte rendu d'hospitalisation.

Formation

Une formation spécifique du personnel médical et paramédical est nécessaire dans le cadre de la formation initiale et surtout de la formation continue. Dans les faits, la participation des médecins est souvent difficilement obtenue alors qu'elle est pourtant essentielle.

La définition du contenu et l'organisation de cette formation doivent être initiées et développées par l'université et les sociétés savantes. L'objectif de cette formation est à la fois de former à la culture palliative et au raisonnement éthique. Les éléments fondamentaux doivent porter sur la psychologie de la relation et de l'action médicale, l'éthique médicale, la déontologie et le droit médical et les soins palliatifs.

Il est souhaitable qu'au moins un médecin et un soignant par service acquièrent le diplôme interuniversitaire de soins palliatifs. L'enjeu est moins de former aux soins palliatifs en tant que tels que de former au raisonnement et aux modalités de travail qui fondent la démarche palliative.

Évaluation des pratiques et recherche clinique

La mise en place de procédures de service dans ce domaine est encouragée et leur évaluation est souhaitable. Dans ce cadre, un espace de réflexion programmé entre les différents membres de l'équipe médicale et paramédicale doit permettre une réflexion sur les pratiques et une amélioration de celles-ci.

Des travaux de recherche en éthique médicale restent nécessaires et devraient concerner tous les aspects et dimensions du processus décisionnel et de la mise en application de la décision.

La réforme en cours de la formation continue avec son obligation de mise en œuvre de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) et la certification des établissements sont à considérer comme des opportunités d'améliorer les pratiques dans ce domaine.

Références

Textes légaux

[1] oi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux dro its des malades et à la fin de vie. *Journal officiel* de la RépubliqueFrançaise, 23 avril 2005. http://www.legifrance.gouv.fr

[2] décret n° 2006-119 du 6 février 2006 relatif aux directives anticipées prévues par la loi du 22 avril 2005.http://www.legifrance.gouv.fr

[3] décret n° 2006-120 du 6 février 2006 relatif à la procédure collégiale prévue par la loi du 22 avril 2005.http://www.legifrance.gouv.fr

[4] loi n° 2002–303 du 4 mars 2002 relative aux droit s des malades et à la qualité du système de santé. http://www.legifrance.gouv.fr.

[5] loi n° 99-477 du 9 juin 1999 visant à garantir le droit d'accès aux soins palliatifs. *Journal officiel* de la République Française, 10 juin 1999 : 8487-89. http://www.legifrance.gouv.fr

[6] Code de la Santé publique, article R4127, alinéas 1 à 112. http://www.legifrance.gouv.fr.

[7] code de déontologie médicale, commentaires. http://conseil-national.medecin.fr.

[8] *Respecter la vie, accepter la mort. Mission d'information. J. Léonetti, président. Rapport n°1708.* In: Paris: A ssemblée nationale; . juillet 2004;2 tomes.

[9] Conseil de l'Europe, Assemblée parlementaire. Protection des droits de l'homme et de la dignité des malades incurables et des mourants. *Recommandation.* 25 juin 1999;n°1418.

Textes de réflexion et recommandations

[10] Recommandations des experts de la Société de Réanimation en Langue Française. Les limitations et arrêts de thérapeutique(s) active(s) en réanimation adulte. *Réanimation.* 2002;11:442–449.

[11] Appelbaum P.S., Grisso T. Assessing patients' capacities to consent to treatment. *N Engl J Med.* 1988;319:1635–1638.

[12] Azoulay E., Cattaneo I., Ferrand E., et al. Informations au patient de réanimation et à ses proches. *Réanimation.* 2001;10:571–581.

[13] Boles J.M. Fin de vie. In: *Dictionnaire de droit de la santé et de la biomédecine, sous la direction de Ph. Pédrot.* Paris: Ellipses; 2006:231–235.

[14] Carlet J., Thijs L., Antonelli M., et al. Challenges in End-of-life Care. In: *Intensive Care Med.* 5th International Consensus Conference, Bruxelles; 770–784. 24-25 April 2003;30.

[15] CCNE. Rapport et recommandations n° 63, 27 janvie r 2000. Fin de vie, arrêt de vie, euthanasie. Les Cahiers du CCNE, avril 2000; 23 :3-12. http://www.ccne-ethique.fr.

[16] CCNE. Refus de traitement et autonomie de la personne. Avis n°87 d'avril 2005. Cahiers du CCNE 2005, n°44. http://www.ccne-ethique.fr

[17] Folscheid D., Wunenburger J.J. L'objet de la médecine. In: Folscheid D., Feuillet-Le Mintier B., Mattéi J.F., eds. *Philosophie, éthique et droit de la médecine.* Paris: PUF, collection Thémis; 1997.

[18] Hubert P., Canoui P., Cremer R. Leclerc F; GFRUP. Limitations et arrêts de traitements actifs en réanimation pédiatrique : les recommandations du GFRUP. *Arch Pediatr.* 2005. ;12(10):1501–1508. http://www.gfrup.com/fin_vie/gfrup_fin_vie.htm.

[19] Grosbuis S., Nicolas N., Rameix S., et al. Bases de réflexion pour la limitation et l'arrêt des traitements en réanimation chez l'adulte. *Réanim Urgences.* 2000;9:11–25.

[20] SFAP. La sédation pour détresse en phase terminale et dans les situations spécifiques et complexes. http://www.sfap.org/pdf/III-O5-pdf.pdf.

[21] Truog R.D., Campbell M.L., Curtis J.R., et al. American Academy of Critical Care Medicine. Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit : a consensus statement by the American Academy of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2008;36(3):953–963.

[22] Verspieren P. L'interruption de traitement. Réflexion éthique. *Laennec.* 2003;51:30–45 n° 4.

Études

[23] Azoulay E., Pochard F., Kentish-Barnes N., et al. Risk of post-traumatic stress symptoms in family members of intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):987–994.

[24] Baggs J.G., Schmitt M.H., Mushlin A.I., et al. Association between nurse-physician collaboration and patient outcomes in three intensive care units. *Crit Care Med.* 1999;27:1991–1998.

[25] Cook D., Rocker G., Marshall J., et al. Withdrawal of mechanical ventilation in anticipation of death in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2003;349:1123–1132.

[26] Fartoukh M., Brun-Buisson C., Lemaire F. Terminal extubation in 5 end-of-life patients in intensive care units. *Presse Med.* 2005;34(7):495–501.

[27] Ferrand E., Robert R., Ingrand P., et al. Withholding and withdrawal of life support in intensive-care units in France : a prospective survey. *French LATAREA Group Lancet.* 2001;357:9–14.

[28] Ferrand E., Bachoud-Levi A.C., Rodrigues M., et al. Decision-making capacity and surrogate designation in French ICU patients. *Intensive Care Med.* 2001;27:1360–1364.
[29] Ferrand E., Lemaire F., Regnier B., et al. Discrepancies between perceptions by physicians and nursing staff of ICU end-oflife decisions. French RESSENTI Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1310–1315.
[30] Ferrand E., Jabre P., Vincent-Genod C. et al.; for the French MAHO Group. Circumstances of Death in Hospitalized Patients and Nurses' Perception. French Multicenter MAHO Survey. *Arch Intern Med.* 2008;168(8):867–875.
[31] Lautrette A., Darmon M., Megarbane B., et al. A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med.* 2007;356(5):469–478.
[32] Pochard F., Azoulay E., Chevret S., et al. French intensivists do not apply American recommendations regarding decisions to forgo life-sustaining therapy. *Crit Care Med.* 2001;29:1887–1892.
[33] Sprung C.L., Cohen S.L., Sjokvist P., et al. End-Of-Life Practices in European Intensive Care Units. *The ETHICUS Study JAMA.* 2003;290:790–797.
[34] Treece P.D., Engelberg R.A., Crowley L., et al. Evaluation of a standardized order form for the withdrawal of life support in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2004;32(5):1141–1148.

CHAPITRE 391

Limitations et arrêts des traitements en réanimation adulte : une responsabilité morale

D. Folscheid; J.-M. Boles

Le constat médical qu'une situation est devenue sans espoir de guérison ou d'une qualité de vie minimale acceptable conduit le médecin à s'interroger sur la légitimité de la poursuite ou de l'intensification de traitements curatifs et/ou de suppléance invasifs. Au terme de la procédure collégiale obligatoire sur le plan réglementaire [1, 2], le médecin en charge du malade peut prendre la décision de limiter ou d'interrompre les traitements actifs afin d'éviter une obstination déraisonnable qui ne répondrait ni à la loi, ni à l'éthique. L'application de la décision, dont on sait qu'elle risque de hâter le moment de survenue de la mort, conduit non seulement le médecin mais aussi les autres membres de l'équipe soignante ainsi que la famille, souvent, à s'interroger sur la cause de la mort et l'intention qui est la sienne. Cette interrogation est particulièrement prégnante lorsque la mort survient assez rapidement après l'interruption du traitement actif.

Les décisions de limitation ou arrêt de traitement(s) (LAT) et leurs modalités d'application constituent un enjeu éthique majeur en réanimation du fait de la complexité de certaines situations [3] et aussi de leur fréquence, puisqu'elles représentaient plus de la moitié des décès dans l'étude multicentrique française LATAREA publiée en 2001 [4], ce pourcentage restant globalement similaire dans des études plus récentes. Elles ont fait l'objet de recommandations détaillées de la Société de réanimation de langue française en 2002, actualisées en 2009 [5] (cf. chapitre précédent) et de propositions précises pour l'évaluation et l'amélioration des pratiques au sein de chaque service [6]. Mais, au-delà des procédures et des protocoles de service, elles soulèvent également des problèmes moraux pour les médecins. Ces problèmes sont liés à leurs valeurs professionnelles et personnelles, à leurs références culturelles et religieuses et aussi à leur propre expérience professionnelle et de vie. Les questions soulevées sont nombreuses : est-ce la bonne décision chez « ce » malade ? Suis-je responsable de sa mort ? Quelle est mon intention réelle ? Mon geste n'est-il pas assimilable à une « euthanasie passive » ? Est-ce que j'agis « bien » ?

La répétition des situations à l'origine de ces décisions conduit le médecin à s'interroger sur son pouvoir sur le malade et la façon dont il l'exerce, d'une part, sur leur retentissement sur sa façon ou sa propension à prendre ces décisions et à les mettre en œuvre d'autre part. De quel droit puis-je faire ce que je fais ? Quel est mon ressenti face à mon exercice de ce pouvoir ? Est-ce que je ne cherche pas à me protéger en prenant ou en refusant de prendre certaines décisions ?

Au total, ces décisions et leur répétition font peser une lourde responsabilité sur les épaules du médecin, même si « la concertation avec l'équipe de soins » [2] permet la confrontation des points de vue et l'obtention d'un consensus [7]. En effet, c'est toujours le médecin en charge du malade qui prend la décision finale et qui donc en porte le poids. De plus, certaines dispositions de la nouvelle loi du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie [8], modifiant la loi du 22 avril 2005, soulèvent des questionnements particuliers.

Certaines réponses sont fournies par des constats objectifs, des critères et réflexions d'ordre éthique et déontologique [7], et des arguments philosophiques [9, 10]. La prolongation inutile d'une survie artificielle qui se ferait au détriment de la personne ne répondrait pas à la finalité de l'action médicale qui est la personne et non sa seule santé [11]. S'il est vrai, en tout cas possible, que la mort risque d'être avancée par l'interruption ou la limitation des traitements, la cause réelle de la mort n'est ni leur limitation ni leur interruption. La mort est la conséquence directe de la pathologie ayant motivé l'admission en réanimation et nécessité l'introduction des traitements utilisés, ainsi que, le cas échéant, du terrain particulier du patient. L'absence d'efficacité des traitements entrepris en est une confirmation. Dans une telle situation, ni la

limitation ni l'arrêt de(s) traitement(s) actif(s) ne peuvent être assimilés d'aucune façon à une euthanasie dite passive. Outre qu'il s'agit d'un véritable oxymore, l'euthanasie étant par définition un geste actif, laisser mourir, c'est-à-dire ne plus empêcher artificiellement la mort au prix d'une obstination déraisonnable, répond à des critères de légitimité éthique [9, 10] et à des exigences déontologiques exprimées dans l'article 37 du code de déontologie médicale [12]. Le respect dû à la personne commande de ne pas l'empêcher de mourir, le devoir du médecin étant alors de la laisser mourir. Mais même si le moment de survenue de la mort peut s'en trouver hâté, même si l'intention de l'acte est fondamentalement différente, celui-ci n'exonère pas pour autant le médecin de sa responsabilité [13]. Le court intervalle de temps qui peut éventuellement être constaté entre l'application d'une décision d'arrêt de traitement(s) actif(s) et le décès peut laisser penser que c'est la limitation ou l'arrêt du traitement actif qui en est responsable. Ce bref laps de temps souligne à l'évidence que la mort n'était en fait que retardée par la poursuite de ce(s) traitement(s). *A contrario*, le fait que certains patients survivent plus longtemps, voire dans certains cas ne meurent pas – un peu plus de 22 % des cas dans l'étude française citée plus haut [4] – montre bien que l'intention de la décision n'était pas de provoquer la mort mais de laisser les processus physiopathologiques se dérouler sans être contrecarrés par des intermédiaires médicamenteux ou technologiques.

D'autres réponses ne relèvent pas du même type d'arguments et font appel à la morale, au sens philosophique du terme. Il importe d'en apprécier les arguments au regard de l'importance des questions soulevées.

Question 1 Pourquoi la prise de décision est-elle hautement problématique ?

La question de la limitation ou de l'arrêt des traitements implique une prise de décision. Or décider, c'est trancher. On se retrouve alors face à une alternative en forme de « ou bien… ou bien », dans laquelle Kierkegaard voyait la définition même de l'éthique. Décision médicale et décision éthique se trouvent donc associées au sommet, pour ne pas dire fusionnées.

On entre alors dans cette phase de délibération où s'entremêlent le rationnel et le raisonnable, le savoir et le doute, l'intuition et l'incertitude. Seule la mort inopinée du patient avant qu'on ait pris la décision pourrait dispenser d'en affronter les difficultés. Or celles-ci sont multiples.

Il y a d'abord l'ignorance relative dans laquelle on se trouve quant à l'effet des traitements entrepris, dont on se demande s'il faut les limiter ou les arrêter. C'est le banal « effet *pharmakon* », terme grec qui signifie à la fois remède et poison. Mais on a tendance à oublier cette ambivalence quand on prend tout traitement pour un remède dont l'effet serait nécessairement positif. Or même si le réanimateur averti a de bonnes raisons de savoir ce que la limitation ou l'arrêt des traitements peut avoir comme effets, il sait aussi que ces derniers peuvent se révéler bénéfiques, nuisibles ou nuls. Il se peut qu'ils servent à donner du temps au temps, ou au contraire qu'ils l'étirent inutilement. Or la décision à prendre concerne un individu singulier, ce qui introduit une dimension d'incertitude. Même si la pathologie est commune, on soigne toujours quelqu'un, un cas – *une* nature, pas *la* nature, disait déjà Hippocrate.

On retrouve ici la spécificité de l'action médicale. Quand on confie sa voiture au garagiste pour qu'il en répare la direction, on attend qu'il opère dans les règles de l'art. S'il rend la voiture sans y avoir touché, il n'a pas agi. Il met même les occupants de cette voiture en péril de mort. Alors que le médecin qui n'agit pas, ou qui cesse d'agir, parce que son intervention serait pire que le mal, agit toujours. Ce que résume l'adage *primum non nocere*, « d'abord ne pas nuire », dont on a fait le fondement du principe de non-malfaisance.

Il faut cependant chercher à comprendre pourquoi l'« acharnement thérapeutique », même requalifié d'« obstination déraisonnable », peut représenter une vraie tentation. Comment ôter de la tête d'un réanimateur que l'obstination thérapeutique, elle, est on ne peut plus raisonnable ? D'autant qu'il n'y a rien de plus flou, rappelle Didier Sicard, que la notion d'obstination thérapeutique : « En 1988, réanimer une complication pulmonaire ou neurologique d'un sida était de l'acharnement, en 2002 une obligation absolue, et ainsi de suite… » [14]. Psychologiquement parlant, tout acte de suspension ou de retrait est forcément mal vécu pour celui qui sait que la sophistication croissante des moyens dont il dispose lui permet de sauver des vies. De plus, comme il n'a affaire qu'à des patients qui mourraient sans lui, il est légitimement conduit à parier sur la vie. Il sait pertinemment qu'il ne les sauvera pas tous mais qu'à tous il doit donner une chance. Il n'ignore pas les risques, mais il sait surtout que s'il les refuse, la mort du patient est inévitable. Entre les deux, la balance est donc infiniment inégale, puisqu'il n'y a aucune commune mesure entre la vie et la mort.

Pour ne rien arranger, le réanimateur n'a pas la chance qu'ont la plupart des médecins de pouvoir entrer en relation avec leur patient en tant que totalité vivante et consciente. La réalité corporelle du patient en réanimation est coupée en deux. On ignore son corps propre, son corps investi, sa chair (*Leib*) pour ne se préoccuper que de son corps organique (*Körper*), lui-même découpé en organes et fonctions à assister ou

suppléer. Bref, la réanimation décompose et éparpille le corps. D'où cette apparition d'un nouveau type de mort, en pièces détachées, qui fait pendant au « kit procréatif » à l'autre bout de l'existence. Avec l'éventualité d'autant de morts parcellaires que de survies parcellaires. Un voile d'ignorance vient alors s'interposer entre le réanimateur et son patient, dont le potentiel vital global plonge dans un inconnu relatif.

Et pourtant il faut décider, ce qui signifie aussi intervenir dans le temps. Toute décision médicale doit prendre en compte le « moment opportun », ce fameux *kairos* que la mythologie grecque comparait à un homme nu et chauve, qui court très vite, et qu'on ne peut attraper qu'en le saisissant par la touffe de cheveux qu'il porte à l'arrière du crâne. En clair : avant il est trop tôt pour agir, après il est trop tard. Or les temporalités ici en jeu sont diverses et ne vont pas du même pas. Même suspendu un moment par l'artifice, le temps ne se laisse pas apprivoiser : « Le réanimateur est pris *par* le temps, le patient est pris *dans* le temps », disait justement un réanimateur. C'est rétrospectivement, après coup, qu'on aura quelque lumière sur ce qu'il fallait faire ou ne pas faire, à tel moment ou à tel autre.

Quand on est ainsi plongé dans l'incertitude et le doute, même relatifs, la philosophie de la décision qui doit prévaloir est, semble-t-il, celle que Descartes a exposée dans son *Discours de la méthode* [15]. Elle se résume dans l'exemple du voyageur perdu dans la forêt. Que doit-il faire, demande Descartes, puisqu'il est plongé dans l'ignorance de la conduite à tenir ? S'il reste sur place, il périt. Il ne lui reste donc qu'une solution : décider de marcher tout droit, car sa raison sait au moins que la ligne droite est le plus court chemin d'un point à un autre. Mais encore faut-il que sa volonté soit assez ferme pour maintenir intacte cette décision première, toute hésitation, tout recul exposant le voyageur à tourner en rond et à s'égarer définitivement.

Voilà qui accroît encore les réticences à limiter ou arrêter les traitements. Car une fois installé dans la parenthèse technicienne, le réanimateur qui s'obstine est convaincu qu'il finira bien par déboucher *quelque part*. Il sait aussi qu'en procédant de la sorte, le problème se résoudra de lui-même : si ça passe, tant mieux, si ça ne passe pas, il n'y sera pour rien. Le patient, le hasard, l'infortune ou Dieu auront décidé à sa place.

Or le « quelque part » en question n'a rien à voir avec la sortie de la forêt du voyageur cartésien. Il peut signifier la mort du patient, auquel cas on pourra toujours se rassurer en se disant qu'on a « tout tenté » jusqu'au bout. Sauf qu'en ayant dépassé le stade où la vie se maintient encore dans un entre-deux hésitant, on aura déployé une activité strictement technicienne qui ne remplit plus la moindre fonction médicale. À la limite, on aura travaillé sur un cadavre virtuel, et on sera donc sorti du champ de légitimité de la médecine.

Il importe alors au plus haut point de se rappeler que le champ dans lequel le réanimateur opère est si spécifique que le respect des valeurs morales communes peut passer par leur négation apparente. Ce qui est moralement condamnable dans l'existence ordinaire peut donc fort bien ne pas l'être en réanimation. Il est certainement criminel de cesser d'alimenter un bébé où de limiter gravement ses biberons par rapport à ses besoins. Mais cet exemple n'est pas transposable en réanimation. Au contraire, quand on a toutes les raisons de penser qu'une vie autonome et spontanée est désormais impossible, arrêter un traitement ne consiste pas à mettre fin à une vie, mais à supprimer l'artifice qui ne produisait qu'une apparence de vie. Alors le simulacre de vie disparaît, mais la mort qui s'ensuit n'est elle-même qu'une apparence de mort puisque la mort réelle a déjà eu lieu. On ne devrait surtout pas parler d'« euthanasie passive » en pareil cas. Non seulement on ne tue pas mais, comme le dit Hans Jonas, on cesse de *confisquer* la mort du patient en la retenant dans les rets d'artifices inhumains [16]. Un cran plus loin, le même auteur soutient qu'il ne s'agit même pas de la *permission* d'arrêter, mais d'une *obligation* morale, par amour du patient [16].

Enfin et même surtout, il y a le type de risque que l'on prend à s'obstiner dans le registre de l'artifice : celui de transformer subrepticement l'action en activité de *production*. Et le « produit » sera peut-être une personne lourdement handicapée ou un monstre à la Frankenstein : une « créature » qui n'a pas de nom et dont nous dissimulons le statut incertain sous un acronyme comme « EVP ». Nos techniques sont assez puissantes pour ce faire, mais pas assez puissantes pour remplacer le souffle créateur ou recréateur de Dieu, que le docteur Frankenstein confondait avec l'électricité.

Il faut évoquer à part le cas épineux que constitue l'interruption de la nutrition artificielle. En effet, s'il s'agit d'un traitement, il y a des situations dans lesquelles il est non seulement permis mais légitime de l'interrompre. Mais s'il s'agit d'un soin de base, il ne saurait être question d'en priver quiconque, quel que soit son état, sauf à commettre un meurtre.

On voit immédiatement le sophisme qui nous guette au tournant : considérer par principe que la nutrition artificielle est par nature et par définition un traitement, lequel peut être interrompu dans tous les cas où il n'y a plus aucun espoir d'amélioration de la situation d'un patient. Une chose est de traiter médicalement un malade, autre chose de le nourrir ou pas. L'alimentation, en effet, est nécessaire à la vie, indépendamment des traitements médicaux. Ce que certifie le genre de mort qu'entraîne sa disparition : la mort par inanition. On comprend ainsi pourquoi l'interruption de la nutrition peut apparaître comme une forme douce d'euthanasie, prônée par les uns et récusée par les autres pour cette raison même.

Cela ne veut pas dire que la nutrition ne puisse pas être tantôt considérée comme un soin de base, tantôt comme un traitement. En médecine, l'ambivalence est fréquente. C'est le cas de tout *pharmakon*, qui peut être aussi bien remède que poison. C'est aussi le cas de bien des médicaments, qu'on peut trouver au rayon des produits ménagers comme en pharmacie (d'où la boutade : « Ce produit est un médicament quand c'est écrit sur la boîte. »)

Qu'est-ce qui peut faire changer la nutrition de nature, donc de définition ? La faire passer de soin de base à traitement ? Impossible à supprimer dans le premier cas, elle pourrait l'être dans le second. Les arguments en faveur du traitement reposent essentiellement sur l'obligation de recourir à un artifice (la sonde) quand le patient ne peut plus s'alimenter normalement. On quitte alors le terrain de l'alimentation naturelle pour celui de la prescription médicale, qui concerne le mode opératoire comme les produits utilisés, des nutriments livrés par la pharmacie et non des aliments fournis par la cantine. Bref, c'est la médicalisation qui fait le traitement.

Mais l'argument est trop court. En effet, ce n'est pas parce que la nutrition est artificielle qu'elle cesse automatiquement d'être un soin de base nécessaire à la vie du patient. L'artifice joue alors pleinement son rôle d'assistance à la nature. Ce n'est donc pas son caractère artificiel qui décide de son statut : il est nécessaire, il n'est pas suffisant. D'ailleurs, si cela suffisait, c'est tout l'arsenal de la réanimation qu'il faudrait jeter par-dessus bord. Le clivage décisif, c'est dans la mission de l'artifice qu'il faut le situer : ou bien celui-ci remplit une fonction prothétique, ou bien il se substitue à la nature qu'il est censé soutenir pour l'artificialiser.

Pour que la question de l'interruption de la nutrition artificielle puisse se poser, il faut donc ajouter d'autres éléments. Ceux-ci seront nécessairement circonstanciels, même si le principe légitimant l'interruption n'est autre que celui qui justifie les LAT. L'interruption de la nutrition relèvera alors du « lâcher prise » de la médecine, consciente qu'elle a atteint les limites au-delà desquelles une vie humaine a cessé d'en être une. Ce qui signifie, au fond, que le seul moyen de considérer la nutrition artificielle comme un traitement est la certitude que le patient chez qui elle sera interrompue ne mourra pas de faim, mais d'autre chose.

Il faut donc considérer les situations dans lesquelles la nutrition ne joue plus aucun rôle dans certaines fins de vie. Qu'on l'interrompe et le patient mourra de sa belle mort, pas de faim. La maintenir relèverait alors de l'obstination déraisonnable, éventuellement payée d'un supplément d'inconvénients pour le malade. Plus délicate est l'évaluation de ces situations (par exemple certains patients atteints de maladies neurologiques dégénératives [17]) dans lesquelles la nutrition artificielle demeure un soin de base, mais au prix d'incommodités et de souffrances devenues intolérables. On est alors dans une situation qui peut se comparer à celle du malade qui refuse de poursuivre sa dialyse, qui est cependant nécessaire à sa vie.

Mais est-il forcément nécessaire de considérer la nutrition comme un traitement pour pouvoir l'interrompre ? Telle est la situation de la vieille dame démente, pourtant consciente, qui refuse un beau jour de s'alimenter. Cette fois ce n'est pas le caractère artificiel de la nutrition qui prévaut, puisque c'est la nourriture elle-même, en tant que nourriture, qui devient en quelque sorte un artifice, parce qu'elle contrarie le mouvement spontané de la vie vers sa fin. Même si la personne ne peut pas expliquer son refus, même si, une fois décodé, le message est authentique (car il se peut que ce refus exprime le désarroi de la personne devant un changement d'aide-soignante), on comprend que le recours à l'artifice serait une violence, surtout s'il faut attacher la patiente pour qu'elle n'arrache pas sa sonde. Le refus traduit alors la protestation de la nature réclamant qu'on la laisse aller.

En revanche, que faire si un malade conscient, mais nullement en fin de vie, exempt de souffrances intolérables, réclame l'interruption de la nutrition ? Ne se retrouvera-t-on pas dans une demande de suicide assisté, la seule différence résidant dans le fait qu'on aura substitué un acte négatif (l'interruption) à un acte positif (la substance létale) ?

Question 2 L'obligation d'informer dispense-t-elle d'une éthique de la communication ?

L'information des proches ou de la personne de confiance est une obligation. Le code de déontologie médicale, article 35, précise qu'il faut leur délivrer la même « information loyale, claire et appropriée » [12] que celle qu'on aurait fournie au patient s'il avait été en état de la recevoir. Dans son commentaire, le code insiste cependant sur le fait que cette opération ne saurait se réduire à une simple formalité, et qu'en plus de constituer une obligation légale, elle est aussi une obligation morale [12]. De même doit-on respecter la volonté du patient de ne pas informer telle ou telle personne de sa famille ou de son entourage.

Mais que signifie exactement « informer » ? Or bien loin de respecter l'idéal de « mise en forme », c'est l'idée de transmission d'un message d'ordre cognitif qui prévaut généralement aujourd'hui : on doit livrer

un diagnostic et un pronostic aussi objectifs et rigoureux que possible. On s'en tient alors au schéma habituel de la communication, de type « émetteur-message-récepteur ». À ce titre, l'idéal de l'information serait le transfert de données d'un disque dur d'ordinateur à un autre. De quoi justifier le mot de Dominique Wolton : « L'information tue la communication. »

Or dans un contexte aussi dramatique que celui-ci, ce n'est pas à un réceptacle de messagerie que le réanimateur a affaire, mais à des réceptivités envahies de sentiments divers, confus, mêlés et changeants. Il est probable que les proches, s'ils sont intimement liés au patient, vivent à leur manière les divers stades décrits par Élisabeth Kübler-Ross [18]. À l'annonce d'une nouvelle désespérante, on réagit d'abord par le déni, obstacle que met la conscience devant un message jugé insupportable, puis par la révolte, où l'on cherche à évacuer l'excès de tension par un comportement agressif. Suit le marchandage, où l'on tente de reprendre vaille que vaille le contrôle de la situation. Vient alors le désespoir, où l'on vit une telle détresse qu'on souhaite en finir à tout prix, enfin l'acceptation, où l'on entre déjà dans une sorte de deuil.

Au lieu de l'égalité des parties en vue de la signature d'un contrat, c'est l'asymétrie qui domine. Mais elle ne se réduit pas, comme on le dit trop souvent, au décalage entre celui qui sait et celui qui ignore, car il y a en plus la différence des situations. C'est vrai pour le réanimateur, qui voit son patient réduit à la nudité d'une survie assistée dont la destinée vacille, alors qu'il est lui-même debout, bien vivant et en bonne santé. C'est vrai pour les proches, qui vivent cet épisode comme un tremblement de terre pour une famille. Tout ce qui peut exister comme conflits, plaies, espérances remonte éventuellement à la surface pour engendrer un bouillonnement d'affects pénétrés d'angoisse. La pathologie d'un seul s'inscrit dans une biographie individuelle et collective.

Dans ces conditions, se demander si les informations transmises ont bien été *comprises* est plus qu'insuffisant : inadéquat. L'information que l'on croit cantonnée au registre *cognitif* se manifeste concrètement sur le mode *performatif*. Comme l'a exposé Austin dans *Quand dire, c'est faire*, est performatif le discours qui est déjà action à l'instant où il s'énonce [19]. Par exemple, dire « je t'aime » n'est pas livrer un savoir mais aimer. Le discours objectif est donc métamorphosé en autre chose par la subjectivité pleine d'espoir et d'angoisse mêlés qui le reçoit.

L'obligation d'informer les proches doit donc répondre à une *demande* et pas seulement au droit de savoir. Or la demande, comme l'a montré Lacan, résulte de la combinaison du besoin et du désir, dont les interactions ne sont claires pour personne. La soif d'informations peut donc masquer une foule de choses : l'indifférence polie, la satisfaction de voir la fin prochaine d'un être exécré, l'explosion soudaine d'un sentiment de culpabilité désormais sans remède, et même le désir de ne pas savoir parce qu'on veut encore espérer en dépit de tout. L'information risque donc de se trouver décalée par rapport à la demande. Comme le disait encore Lacan, il n'y a pas de malentendus, il n'y a que des malentendants.

Bien sûr, il y a de quoi s'y tromper tant les questions posées paraissent simples, centrées sur le diagnostic, le pronostic, la souffrance. Or il y a un gouffre entre le registre de l'*exactitude* et celui de la *vérité*. Car la vérité a partie liée avec la liberté bien plus qu'avec le savoir : ce patient si mal en point a-t-il encore devant lui un espace où se projeter dans l'existence, ou bien est-il « condamné » par la médecine ? L'obligation de « dire la vérité au malade », ou à ses proches, déborde donc de tous côtés la simple fourniture d'informations. Sans oublier que la valeur d'une personne, selon Nietzsche, se mesure à la dose de vérité qu'elle est capable de supporter.

Il y a donc ici un enjeu qui relève de l'éthique de la communication. Celle-ci requiert avant tout une écoute attentive, seul moyen de décrypter les demandes. Ensuite, seulement, on peut ajuster les mots, les gestes, les attitudes et même les silences aux circonstances, pour trouver la « juste distance ». La compétence en communication fait partie des compétences et aptitudes fondamentales du médecin réanimateur définies par le comité de coordination de la réanimation, mises à jour en 2012 [20]. On mesure la nécessité d'une formation adéquate pour que le médecin sache entretenir une relation médecin-malade-famille qui soit respectueuse des personnes et sache prendre en compte leur situation et leurs difficultés.

Question 3 Le consentement des tiers exonère-t-il de toute responsabilité ?

Qu'il existe une obligation légale de recueillir le consentement du patient ou l'avis de ses proches est parfaitement normal. Autrement, le réanimateur jouirait d'un droit absolu de vie et de mort sur autrui. Il serait même en droit de lui assigner un certain genre de vie ou de survie. Mais de là à conclure que c'est au patient ou à ses proches d'endosser l'entière responsabilité de l'opération, il y a une marge. Le médecin se réduirait alors à n'être qu'un pur instrument de la volonté d'autrui. Il ne serait même pas forcément exonéré de sa responsabilité légale, car son désir de se décharger pourrait le pousser à confondre le respect du droit avec celui des procédures formelles. D'où ces formulaires pointillistes que l'on croit devoir faire signer très

vite aux intéressés. Comme le disait un avocat sous forme de boutade : « Qui croit se sauver par le formulaire périra par le formulaire ». Leur signature ne constitue en effet ni une obligation réglementaire, ni une preuve d'information adéquate selon la jursiprudence établie.

De toute façon, le médecin n'échappera pas à sa responsabilité morale. Comme le souligne Louis René à propos de l'article 36 du code de déontologie médicale : il est exclu de « se borner à un avis technique expéditif » avant de prendre acte du veto éventuel du patient [12]. Il faut au contraire l'éclairer de son mieux sur les conséquences de son choix pour le convaincre, si possible, d'y renoncer. Même si ce n'est pas le cas, on aura au moins « soutenu » sa décision. Ce faisant, on aura exercé sa « responsabilité », terme issu du latin *respondere*, qui signifie « engager sa parole », « promettre », « soutenir », comme le rappelle le moderne *sponsor*.

Il est vrai que l'on traite ici du refus de traitement de la part du patient, alors que dans le cas présent, c'est le réanimateur qui s'inscrit du côté du refus, le patient, ou plus probablement ses proches, ayant à prendre position par rapport à cette proposition.

De toute façon l'expression de « consentement libre et éclairé » fait toujours problème. Elle nous renvoie à l'*informed consent* de la *Common Law*. Or elle ne pèche pas seulement par sa « rigidité », comme l'écrit encore Louis René, mais par son abstraction [12]. Elle semble tout droit sortie de l'époque des Lumières, où celui qui est « éclairé » par la raison s'oppose à l'« obscurantiste » plongé dans l'ignorance. On présuppose alors que le savoir commande le devoir, lequel déclenche immédiatement le vouloir. Or ce vouloir n'a rien d'un monolithe transparent à lui-même, y compris chez les bien portants. Sait-on vraiment ce qu'on veut ? Il n'y a même pas besoin d'invoquer les méandres de l'inconscient pour nourrir le doute.

L'éthique utilitariste, qui se répand à travers le monde, pousse dans le même sens en insistant sur l'« autonomie » du patient – ou, à défaut, de ses proches. Or il ne s'agit pas ici d'« utilité » au sens courant du terme : l'utile, disait Hobbes, est « ce qui est bon en tant que *moyen* » [21]. Car dans son usage utilitariste, l'utilité caractérise la *fin*, c'est-à-dire la « préférence » que tout un chacun érige en valeur suprême. De l'utilité relative on est ainsi passé à l'utilité absolue. Ce qui permet à Tristram Engelhardt de reformuler comme suit le « principe de bienfaisance » : « Faites aux autres leur bien », étant entendu que chacun est libre de décréter ce qui constitue « son » bien [22].

Dès lors l'*autonomy* à l'anglo-saxonne est à l'opposé de l'autonomie telle que la pensait Kant : pour que l'action projetée par le sujet individuel « autonome » soit éthiquement légitime, il faut qu'elle puisse être érigée en loi morale universelle. Autrement, elle relève de l'« hétéronomie », qui met en jeu les passions, les intérêts, pas la raison [23].

Dans la situation présente, il ne manque pas d'éléments susceptibles de brouiller les cartes. Les proches sont forcément tiraillés : d'un côté, il faut tout tenter, de l'autre il ne faut pas le faire, car l'épouvantail de la réduction à une vie végétative, ou même à l'existence simplement oblitérée, pèse forcément dans la balance. Quand on aura opté pour une solution, ils risquent aussi de juger qu'il aurait fallu choisir l'autre option. Et que comprennent-ils vraiment de ces états intercalaires et incertains que les pratiques modernes de la réanimation ont engendrés ? D'où un risque de pollution des relations : celui qui propose d'arrêter les traitements est-il un déserteur ou un médecin compatissant, plein de bon sens et d'humanité ? S'il ne le fait pas, est-ce signe qu'un espoir est encore permis, ou que l'on s'acharne inutilement, ou que l'on est déjà dans la « réanimation compassionnelle » ? Ou bien encore qu'on prépare le corps en vue de prélèvements d'organes ?

Bien entendu, il existe des situations simples, les difficultés éventuelles devant se résoudre au niveau de la communication. Il en existe aussi d'absurdes, comme dans certains cas d'urgence absolue où la demande de consentement n'a pas de sens. Il n'y a guère de sens non plus à parler de traitements « futiles », qualificatif qui ne vaut que dans le contexte nord-américain, où les compagnies d'assurance pèsent lourd, car il n'y a en réalité que des traitements inutiles ou nuisibles. Mais il n'est pas forcément évident de faire partager cet avis. Quand un patient mutique et akinétique présente encore des mouvements réflexes à ses proches (*grasping*, clignements, etc.), quand persistent certaines de ses fonctions élémentaires, la proposition d'arrêt des traitements peut être mal reçue – surtout si l'on vient de voir ou revoir le film d'Almodovar, *Parle avec elle*.

Même les soignants peuvent être troublés, d'autant qu'il n'est pas forcément évident de distinguer un *acte* d'un *geste*. L'acte, c'est l'arrêt des traitements, qui a la même valeur quelle que soit la manière d'opérer. Tandis que le geste par lequel se réalise l'acte peut paraître insignifiant (modifier une perfusion) ou perturbant (pratiquer une extubation).

Ce que signifie le terme même de « consentement » vaut rappel à l'ordre : *cum-sentire*, en latin, c'est « sentir avec », ce qui en fait le calque exact du grec s*umpatheia*, « sympathie », d'où provient aussi « consensus ». Un consentement authentique n'est pas une décision instantanée : il est le résultat d'un travail collectif, ce qui requiert un dialogue approfondi et vraiment loyal. Car il est toujours possible au réanimateur, qui détient

l'expertise, de peser sur les ressorts du consentement. Au risque, selon Kant, d'obtenir un « consentement pathologiquement extorqué ».

Question 4 Comment aborder les « directives anticipées » ?

Les directives anticipées, introduites par la loi du 22 avril 2005 [1], dont le régime a été notablement modifié par la nouvelle loi du 2 février 2016 [8] ont remplacé le « *testament de vie* ». Elles sont actuellement fort peu pratiquées en France, de l'ordre de 2 à 3 %, pour des raisons très diverses et la tendance est d'en favoriser la rédaction [24]. La nouvelle loi du 2 février 2016 est claire à cet égard [8]. Les directives anticipées « *s'imposent au médecin pour toute décision d'investigation, d'intervention ou de traitement, sauf en cas d'urgence vitale pendant le temps nécessaire à une évaluation complète de la situation e lorsque les directives anticipées apparaissent manifestement inappropriées ou non-conformes à la situation médicale* ». Dans ce cas, une procédure collégiale est alors prévue au terme de laquelle le médecin prend la décision, l'inscrit dans le dossier du malade et en informe la personne de confiance, la famille ou les proches.

Ce type de mesure contribue indiscutablement à renforcer les droits du patient. Pas vraiment en termes de demandes, puisque les situations sont imprévisibles, mais plutôt de refus. L'objectif est d'éviter qu'on puisse décréter souverainement, à sa place, ce qui est bon pour lui. Pour la personne concernée, réduite à la condition d'objet passif, ce serait un déni de liberté, donc de dignité.

Il n'y a aucune difficulté dans tous les cas où ces directives vont dans le même sens que l'opinion dominante des protagonistes concernés. En cas de partage des avis, elles peuvent faire basculer la décision d'un côté ou de l'autre. Mais si elles s'opposent à ce qui apparaît pertinent de faire ou de ne pas faire ? Dans ce cas, la pratique de terrain démontre que c'est la qualité de la communication qui prévaut. Elle est même le seul moyen de déminer des situations potentiellement explosives. Mais que se passera-t-il si elles deviennent contraignantes et opposables ? Certains estiment que les auteurs des directives seront forcés de se montrer plus responsables et raisonnables au moment de les rédiger. Mais le risque, évident, est d'inverser la situation que l'on voulait éviter : au lieu d'imposer au patient ce qu'on croyait bon pour lui, c'est lui qui impose au réanimateur et à son équipe ce que ses derniers jugent mauvais. À la limite, ces derniers se trouveront destitués de toute responsabilité, voire contraints d'assumer des actes qu'ils réprouvent, sauf en cas d'urgence ou s'ils estiment qu'elles sont « *manifestement inappropriées ou non-conformes à la situation médicale* », ce qui laisse aux médecins une marge d'appréciation notable [8].

Pour le fond, il ne faut pas s'étonner que les directives anticipées soient si peu pratiquées. Leur statut, en effet, est bancal. À première vue, il peut sembler raisonnable de demander à une personne en bonne santé, dotée de toute sa conscience, d'indiquer ce qu'elle veut qu'on fasse ou ne fasse pas d'elle si elle se retrouve un jour dans une situation où sa liberté sera oblitérée et où elle sera éventuellement plongée dans l'inconscience. Mais que vaut cet argument face à la discordance des temps ? De ce point de vue, l'adage « qui a voulu voudra » ne résiste ni à l'analyse ni à ce qui se passe réellement sur le terrain. Car c'est bien dans le temps, dans la durée, que s'inscrivent la médecine et la vie. Alors que le droit, formel et abstrait par définition et par nécessité, se prononce au degré zéro de la temporalité, remplacée par une sorte de présent fictif. Dans ces conditions, il y a forcément à prendre et à laisser dans ces directives, anticipées par la volonté antécédente d'un bien portant. Une volonté dont les motivations relèvent d'une part de son imagination anticipative, d'autre part de ses convictions, qui peuvent être fortes, concernant les relations qu'il entretient avec sa vie et sa mort, le sens qu'il donne à son existence, le tout mélangé à doses variées.

Le point fort, ce sont les convictions de la personne. Le point faible, c'est le discours de l'imagination anticipative, incapable de s'ajuster à l'avenir tel qu'il sera. Elle ne pourra donc que broder sur ce que telle personne, bien vivante, redouterait le plus au monde au cas où elle se trouverait plongée dans une situation que son imagination lui peint comme terrifiante.

Mais de l'imagination anticipative à la réalité vécue, actuelle, il y a plus qu'un pas : un abîme. D'où la possibilité du *disability paradox* quand ce que le patient refusait hier, en imaginant une situation qui n'existait pas encore, ne vaut plus aujourd'hui, dans la situation telle qu'elle est. Sachant que nul n'est tenu aux engagements pris envers soi-même, il faut admettre qu'une volonté dictée par l'imagination d'un bien portant puisse se changer en acceptation quand la menace de la mort est là, imminente.

Pour limiter ces difficultés, on pourrait envisager deux types de directives anticipées : le premier, très général, indiquerait les options essentielles de la personne « au cas où ». Comme le dit Didier Sicard, il faut admettre qu'elles se fondent avant tout sur le choix de la « largeur » de vie plutôt que sa « longueur ». Le second, n'interviendrait qu'une fois l'accident survenu, ou une fois qu'elle est entrée dans un processus de soins, en raison d'une pathologie de particulière gravité. L'aide d'un médecin serait alors un bon choix. C'est à ce niveau qu'une communication fondée sur l'écoute, l'échange et le respect de l'autre devra jouer son rôle, en vue d'un authentique partenariat de soins, intégrant la possibilité du pire. Car la psychologie la plus élémentaire est forcément de la partie, qui fait de la rencontre d'une pathologie et d'une biographie

une biopathie. Il n'est donc jamais facile de savoir ce que refuse réellement une personne. L'obstination déraisonnable, c'est évident, mais on sait que son concept reste flou. Alors la médicalisation tout court ? Ou la peur des traitements, liée à la peur du mal dont on pâtit ? Ou bien la honte de se retrouver en pareille situation, de coûter à la société, de perturber la vie de ses proches ? Ou encore, pour une personne âgée, le désir d'abandonner une vie qui n'en finit pas de finir ?

Il ne faudrait pas non plus s'obnubiler sur le refus de soins de la part du malade [25], en négligeant son consentement possible à la vie, fût-il d'abord dissimulé sous des refus. En témoigne le récit d'un réanimateur à propos d'une femme devenue tétraplégique à la suite d'une tentative de suicide par défenestration. Après maintes hésitations à propos de l'arrêt éventuel du respirateur, elle finit par déclarer deux mois plus tard, toujours tétraplégique, qu'elle se sent « comme un nouveau-né », qu'enfin tout le monde s'intéresse à elle et qu'elle va se mettre à l'ordinateur…

Il est vrai que ce bilan relativement positif est établi *a posteriori*. Dans d'autres cas, on pourrait se retrouver avec un patient qui aurait préféré mourir et qui a été mis hors d'état de le faire. Entre la volonté de toute-puissance qui peut travailler le réanimateur, le poussant à infantiliser son patient, et l'erreur manifeste d'appréciation dont ce dernier (ou ses proches) peut être à la fois l'auteur et la victime, il n'est pas forcément facile de trancher.

Ce que nous dit l'éthique sur tous ces points n'a rien de la réponse toute faite, ou du mode d'emploi qu'il suffirait d'appliquer. Dans le principe, tout est simple : s'il incombe au réanimateur de se montrer responsable de la responsabilité de l'autre, il n'a pas non plus le droit de s'y substituer. S'il a de bonnes raisons de penser que la volonté du patient va évoluer avec son état, il doit lui laisser la liberté de se délier de ses décisions anticipées. Dans le cas contraire, il se doit de les respecter, quitte à en débattre avec sa propre conscience morale et les limites fixées par la loi. C'est là que les choses se compliquent, car dans certaines situations extrêmes, heureusement minoritaires, l'éthique peut se trouver débordée par le tragique. Et pourtant il faut décider, sur le fil du rasoir. Car si la décision n'est pas prise, elle se prend quand même, par défaut. Quand il faut à ce point faire du sur mesure, c'est la combinaison du métier et de la prudence qui prévaut.

Question 5 Y a-t-il un « droit de mourir » opposable ?

Cette situation est fondamentalement différente de la précédente. Le réanimateur se trouve ici face à une revendication puissamment fondée et structurée, que l'on peut qualifier d'« éthique ». Or non seulement n'importe quel système de valeurs érigé en éthique n'est pas forcément moral (par exemple « l'éthique » du marquis de Sade), mais ce type de revendication entre en conflit direct avec l'éthique de la médecine. Un médecin qui donnerait la mort ne serait plus un médecin. La confiance qui doit absolument régner entre lui et ses patients serait aussitôt grevée de suspicion : comment savoir si ce médecin saisi de ressentiment à cause de son impuissance à me sauver ne va pas effacer les traces de son échec en me supprimant ?

L'idée de « droit de mourir » est un bien étrange au point de vue du droit, remarque Hans Jonas, puisque cette vie dont on affirme le droit d'en disposer est la condition de toute disposition possible [16]. Ou alors il faut entendre le droit de vivre autrement qu'on ne le fait habituellement : comme une affirmation de la liberté absolue du sujet, à la manière d'un Kirilov, personnage essentiel des *Possédés* de Dostoïevski. « Qui ose se tuer, celui-là est Dieu », affirme-t-il [26]. Il y a pourtant une grande différence entre le « droit de mourir » et le suicide. En effet, qu'un tel droit existe ou pas, le suicidaire le prend. Il s'agit alors d'un acte de liberté entièrement assumé par le sujet.

Reste que suicide et euthanasie sont liés à la base : on préfère la mort à un certain genre de vie, on préfère la mort au mourir. Il arrive donc que des patients se suicident. Mais quand ils sont hors d'état de le faire, ils réclament l'intervention d'un tiers, ce qui pose le redoutable problème de la délégation de son « droit de mourir » [27].

Le terme d'« euthanasie » a cependant changé de sens depuis l'Antiquité. Il désignait alors une mort « douce et paisible », par opposition à une mort « misérable », généralement comprise comme une mort violente liée à l'infamie et à l'opprobre. Il intégrait aussi le « suicide d'honneur », suite à une défaite militaire. On était encore loin de la mort médicalisée envisagée par Thomas More dans son *Utopie*, où l'on plonge certains malades incurables dans un sommeil artificiel [28]. Aujourd'hui « euthanasier » a un sens encore plus précis : il s'agit de faire mourir un être vivant, homme ou animal, qu'une mort spontanée ne vient pas délivrer d'une vie qui n'en est plus une. La seule euthanasie digne de ce nom est donc l'euthanasie « active », alors que la prétendue euthanasie « passive » désigne l'issue normale d'un processus létal qui a repris son cours après avoir été artificiellement suspendu.

On comprend que le terme de « droit » ait été introduit dans cette affaire : parce qu'il implique corrélativement un devoir. Mais comme il s'agit au mieux d'un droit fondé sur la seule liberté d'un individu, il ne peut pas engendrer corrélativement un devoir de faire mourir. Sauf à ce qu'un tiers consente à se

réduire à l'état de simple instrument de la volonté d'autrui, au prix de l'abdication de sa propre dignité de sujet moral. On contreviendrait alors à l'impératif fondamental si bien exposé par Kant : « Agis de telle sorte que tu traites l'humanité aussi bien dans ta personne que dans la personne de tout autre toujours en même temps comme une fin, et jamais simplement comme un moyen » [29].

Pour compenser les faiblesses du « droit de mourir », on invoque rituellement la « dignité » des personnes concernées. Ce qu'on souhaite, c'est « mourir dans la dignité ». Comme si ceux qui ne revendiquent rien de tel mouraient, eux, dans l'indignité. Comme si l'on pouvait mourir « dans » la dignité, à la manière dont les stoïciens qui s'ouvraient les veines pour échapper à l'arrestation mouraient « dans » leur bain.

Mais de quelle dignité parle-t-on ici ? Seulement de la dignité-attribut qui prévalait dans l'Antiquité, cette *dignitas* qui désigne les mérites et qualités d'une personne, aussi les charges, fonctions et honneurs dont on la revêt (d'où le « dignitaire »). Ce genre de dignité peut être accordé ou retiré. Ce n'est pas la dignité dans laquelle nous voyons avec raison la caractéristique intrinsèque de la personne humaine, unique et insubstituable. Kant l'a mise en évidence d'une manière inégalée : « Ce qui a un prix peut être aussi bien remplacé par quelque chose d'autre, à titre d'*équivalent* ; au contraire, ce qui est supérieur à tout prix, ce qui par suite n'admet pas d'équivalent, c'est ce qui a une dignité » [30].

Restent les cas limites, réellement exceptionnels. En 2000, le CCNE avait risqué à leur propos l'expression d'« exception d'euthanasie » [31] qui avait immédiatement déclenché une vive polémique. Mieux vaudrait carrément s'en tenir à l'idée de cas exceptionnels, ce qui serait plus clair. Après tout, c'est ce qui arrive à la guerre. La réanimation n'est certes pas la guerre, mais ses pouvoirs sont tels que l'on peut en toute bonne foi avoir déjà franchi les lignes jaunes et rouges de l'excès d'artifice pour ne s'en rendre compte qu'après coup, trop tard. Quand un patient se retrouve plongé par la médecine dans un état qui a bloqué le processus normal de la mort, l'arrêt des traitements n'ayant aucun effet, on peut se poser la question d'une sorte de « droit de rétractation », susceptible de dessiner en pointillé un devoir. Quand on se retrouve dans une situation où l'humanité n'est plus qu'un souvenir et un vain mot, des actes qui seraient répréhensibles partout ailleurs cessent de l'être.

De quelle nature serait un tel devoir ? Sa dimension transgressive l'inscrit quand même dans le registre de l'éthique, car l'éthique peut requérir qu'on transgresse la norme. Il ne peut donc s'agir que d'exceptions venant confirmer la règle au lieu de l'infirmer. Quand l'éthique est débordée, elle laisse la place au tragique.

On comprend néanmoins pourquoi, à l'occasion de tel ou tel cas puissamment médiatisé sinon orchestré, d'aucuns réclament une modification de la loi : pour ne pas rester avec sa transgression particulière sur la conscience et sur les bras, on veut qu'elle soit légitimée. Mais pour la légitimer, il faut que ce qui n'était qu'une exception tragique, assumée comme telle, devienne une norme générale. Ce faisant, on fait plus qu'ébranler l'éthique de la médecine, qui interdit de donner la mort. Car on pervertit l'éthique tout court en exploitant sous forme inversée l'impératif kantien du devoir, à savoir que l'action particulière que l'on projette doit pouvoir être considérée comme une loi morale universelle, sans quoi elle ne sera pas morale.

Question 6 Quel recours offre la règle du « double effet » ?

Entre ces divers écueils s'esquisse cependant un chemin dominé par un impératif positif : celui qui commande au médecin d'alléger autant que faire se peut les douleurs et souffrances du patient, qui oblitèrent gravement son humanité. La nouvelle loi du 2 février 2016 [8] enjoint au médecin de mettre en place « *l'ensemble des traitements analgésiques et sédatifs pour répondre à la souffrance réfractaire du malade en phase avancée ou terminale, même s'ils peuvent avoir comme effet d'abréger la vie.* » Le médecin doit en informer le malade, la personne de confiance, la famille ou les proches.

On retrouve ici la problématique de la règle dite « du double effet », calquée sur le droit à la légitime défense formalisé par Thomas d'Aquin [32]. On parle de « double effet » sitôt qu'un acte unique est la cause de deux effets indissociables, l'un qui est voulu et l'autre qui ne l'est pas [33]. Dans le cadre de la réanimation tenue en échec, il s'agit alors que subordonner ce qui est mauvais pour le corps organique du patient, objet direct du réanimateur, à ce qui est bon pour la personne, même si ce « bien » n'est autre que la mort. C'est pourquoi, dès 1952, le pape Pie XII limitait le devoir de conserver la vie à l'emploi de moyens qui n'imposeraient « aucune charge extraordinaire pour soi et pour les autres ». Or ici, la « charge extraordinaire » désigne l'état insupportable dans lequel peut se trouver le patient. Sans négliger pour autant la mention « pour les autres », que l'on peut avoir bien du mal à concrétiser. De sorte que les effets négatifs des moyens employés pour le soulager ne doivent pas s'apprécier comme s'ils étaient la cause d'une mort qui ne surviendrait pas autrement, mais comme l'anticipation d'une mort déjà artificiellement retardée.

Encore faut-il veiller à la manière de respecter le principe. Ceux qui réduisent la moralité à la pure intention prêtent évidemment le flanc à la critique, tant il est facile d'habiller de mauvaises actions de la probité candide et du lin blanc de la bonne intention. C'est donc le mode opératoire qui attestera de la rectitude du vouloir. Selon le choix du traitement, de la posologie et de la titration, la volonté sera mise à

nue. Une marge d'incertitude existera toujours, ne serait-ce que parce qu'il faut anticiper sur la douleur pour ajuster la dose, au risque d'excès. Il n'est pas forcément facile non plus d'éviter l'« acharnement palliatif », qui vit de l'idéalisation d'une mort paisible et sereine. Ni d'éviter le glissement vers la sédation létale, à laquelle contribue l'algophobie ambiante. De toute façon, si le décès survient rapidement, le même acte sera interprété différemment par le réanimateur, les soignants et les proches. Mais l'éthique de la médecine et la morale du réanimateur n'en demandent pas tant, du moment que tout a été mis en place de la manière la plus honnête possible. Cette proposition du docteur Jean-Claude Fondras résume tout : « Il ne s'agit pas de faire mourir pour obtenir un soulagement, ce qui est la définition même de l'euthanasie, mais de soulager en prenant le risque de faire mourir ou en acceptant que cela puisse faire mourir » [34].

Se pose par ailleurs le problème de la sédation. La Société française d'accompagnement et de soins palliatifs en a élaboré une définition précise et des recommandations détaillées [35]. On sait les débats qu'elle provoque, dont témoigne la malencontreuse expression de « sédation terminale » au lieu de « sédation en phase terminale » (ou équivalent). Considérée par certains comme une forme discrète, douce, donc hypocrite d'euthanasie, elle suscite par contrecoup la méfiance des autres. Pour trancher, la règle du double effet se révèle pourtant parfaitement opératoire : la sédation relève des traitements qui peuvent avoir pour effet secondaire d'abréger la vie, du moment que cette fin n'est pas recherchée pour elle-même. L'intention est de soulager le patient, pas de donner la mort. On n'use pas des mêmes médicaments, ou on en use différemment. Il s'agit cependant d'une pratique strictement encadrée, avec obligations d'information, de consentement, de réflexion sur l'intention et sa mise en œuvre.

Néanmoins il faut distinguer. La sédation dite palliative fait normalement partie de la panoplie des soins palliatifs, notamment dans les situations aiguës où les traitements conventionnels se révèlent réfractaires, ou encore pour prévenir l'apparition de symptômes insupportables par le patient, lors d'arrêts de ventilation. Il n'empêche que la sédation diffère radicalement des autres moyens utilisés pour soulager les patients puisqu'elle vise seulement à diminuer la vigilance, éventuellement jusqu'à la perte de conscience. On comprend alors pourquoi la demande de sédation, de la part du patient comme de ses proches, peut mettre en difficulté médecins et soignants. D'abord parce que le caractère réfractaire des traitements utilisés rentre bien dans le registre de l'évaluation médicale, alors que le caractère intolérable de la souffrance, qui relève du ressenti subjectif du patient ou de ses proches, lui échappe. De plus, la distinction entre conscience et inconscience, présence et absence de souffrance intolérables ne sont pas forcément superposables. Il y a quantité de degrés dans les états de conscience (conscience incomplète, perturbée, oblitérée, etc.), comme il peut y avoir suspicion de souffrance dans des situations d'inconscience. Peut-être avons-nous aussi gardé au fond de notre mémoire l'image de la « belle mort » traditionnelle, celle de la mort que l'on regarde en face, que l'on vit en pleine conscience, dans la paix de l'âme. Troublante donc à bien des titres est l'invocation par le patient d'une demande de sédation. Comme l'est aussi celle de la famille ou des proches qui cherchent dans l'occultation de la conscience du patient le moyen d'apaiser leur propre souffrance – remède sommaire à la projection sur l'autre, avec effet miroir.

Quoi qu'il en soit, on admet jusqu'ici qu'il y a des degrés dans la sédation : elle peut permettre la sensibilité à la parole, provoquer un coma transitoire mais réversible, être intermittente. Tant qu'elle demeure en principe réversible, on ne sort pas du registre des soins. Mais la loi du 2 février 2016 instaure « *une sédation profonde et continue provoquant une altération de la conscience maintenue jusqu'au décès, associée à une analgésie et à l'arrêt de l'ensemble des traitements de maintien en vie* » dans différents types de situation [8]. Ainsi, profonde et continue, surtout si elle a été décidée *a priori*, en vertu d'une directive anticipée, ne change-t-elle pas de nature ?

On comprend que cette question suscite le débat. Ne sort-on pas du champ de la règle du double effet, puisque ce type de sédation, poursuivie jusqu'à ce que mort s'ensuive, semble relever du simple effet, voulu et assumé comme tel ? Un naïf pourrait d'ailleurs se demander pourquoi il faudrait que la sédation profonde et continue soit nécessaire, alors qu'une sédation simplement ajustée à la situation du patient, évoluant avec elle, serait suffisante. Un médecin répondra que la règle du double effet restera valide jusqu'au bout, du moment que l'intention ne vise que la conscience du patient et que les dispositifs mis en œuvre sont adéquats, ce qui laisse la mort naturelle faire son œuvre. Ce n'est donc qu'à titre d'effet secondaire, non voulu, que les moyens employés pourront la provoquer, ou seulement la hâter.

On pourra épiloguer longtemps sur le fait de savoir s'il vaut mieux abréger une fin de vie intolérable au lieu d'effacer la conscience qu'on en a. Pour la médecine, c'est un basculement majeur, dont les conséquences sont incalculables, et qui en tout état de cause la mettent en contradiction avec sa mission, qui n'est pas de donner la mort. En revanche, Il y a des situations où la sédation s'impose : par exemple, les grands prématurés atteints de malformations létales, les bébés en grande détresse respiratoire, les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique en phase terminale qui étouffent. Alors que pour nombre de patients adultes ou âgés en fin de vie, on ne manquera pas de s'interroger. La sédation profonde ne revient-elle pas à confisquer le mourir d'une personne, la privant de tout accompagnant possible, réduisant finalement sa

mort, événement central de son existence, à un simple processus biologique ? N'est-ce pas déshumaniser la mort que d'éliminer ainsi le corps propre, la chair ?

On répondra que la sédation n'est pas rendue illégitime pour autant, tant il est vrai que la nature elle-même la pratique spontanément dans certains cas extrêmes (dont l'évanouissement quand la douleur est trop intense). Elle est alors un sommeil préparant au « dernier sommeil », la caresse de l'ange qui prend le mourant sous son aile. Une grâce en somme, analogue à celle que l'on constate et valorise dans les situations de mort naturelle exempte – ou exemptée – d'un mourir virant au supplice.

Question 7 Où réside finalement la responsabilité morale du réanimateur ?

Il s'avère au bout du compte que la responsabilité morale du réanimateur est bien moins limitée qu'on ne pourrait le croire, même si elle doit s'inscrire dans une série de dispositifs normatifs (rappelons que *norma*, en latin, désigne l'équerre, d'où l'on a tiré la norme, mais aussi l'équarrissage…).

Il y a d'abord le respect des « bonnes pratiques ». S'il est vrai que ce qui n'est pas techniquement correct n'est pas éthique, il ne s'ensuit pas que ce qui est techniquement correct est nécessairement éthique. Autrement, cela voudrait dire que la technique tient lieu d'éthique. Comme Jacques Ellul [36] et Heidegger l'ont montré [37], une conséquence du développement exponentiel de la technique moderne est l'apparition d'un « système technicien » qui tend à poursuivre ses propres fins sans se soucier aucunement de l'impact de ses opérations. Tout ce qui est techniquement possible doit donc se réaliser. L'homme devient alors un élément de l'appareil technicien au lieu que la technique soit un moyen de l'homme. Ce « système technicien », qui est une menace, doit donc être bien distingué du progrès technique, hautement souhaitable, de nos outils et instruments mis au service de la santé des hommes.

Il y a ensuite le respect des lois et des dispositifs juridiques. Mais ce faisant, le réanimateur ne se décharge pas de sa responsabilité morale, il y ajoute sa caution. La preuve en est qu'il peut toujours invoquer une « clause de conscience » si le droit lui commande ce que sa morale réprouve. Croire que le respect aveugle des prescriptions du droit dispenserait de toute responsabilité morale est une illusion. En abdiquant sa propre liberté, on s'exonère seulement de sa responsabilité légale. Or comme le dit fort bien Levinas, l'homme n'est pas libre de mettre ou non sa responsabilité au cœur de sa pratique [38]. De sorte que se rendre moralement irresponsable, c'est encore être moralement responsable : responsable de son irresponsabilité morale.

On sait les demandes pressantes de certains, qui voudraient qu'on réajuste en permanence le système légal en vigueur pour qu'il n'existe plus aucun trou dans les mailles du filet protecteur qu'il a tissé. La responsabilité morale pourrait alors se résorber dans la responsabilité légale pour le confort de tous. Mais cela reviendrait à nier l'humanité du réanimateur, transformé en simple exécutant. Dès lors pourquoi ne pas le remplacer par une machine à prendre les décisions de limitation ou d'arrêt des traitements ? Le réanimateur ne jouirait plus que de sa conscience intime, il deviendrait ce que Hegel appelait une « belle âme », remplie de scrupules impuissants avant d'agir, éventuellement bourrelée de remords après.

Alors en quoi réside exactement la moralité du réanimateur ? Il faut ici observer qu'il est un être double : il y a d'un côté la personne humaine, de l'autre côté le médecin, même si les deux s'incarnent dans un seul et même individu. Or c'est uniquement en qualité de médecin, et non de personne privée, que le réanimateur entre en relation avec le patient. Conclusion : puisque c'est en tant que médecin que le réanimateur se rapporte au patient, c'est l'éthique de la médecine et non sa morale personnelle qui doit primer. Tant mieux s'il y a accord et non discordance entre les deux, mais ce n'est pas obligé. Par exemple, il pourrait se faire qu'un réanimateur personnellement favorable à l'euthanasie en tant qu'homme, s'interdise de la pratiquer en tant que médecin, parce qu'il admet que la médecine n'a pas vocation à donner la mort, sous peine de ruiner ses propres fondements.

Une bonne synthèse des problèmes qui se posent et des attitudes à adopter se trouve dans le code de déontologie médicale, qui résume l'éthique de la profession en articulant de son mieux des exigences morales, juridiques et relationnelles, ce qui en fait une sorte de syncrétisme. Son statut réglementaire, en France, lui donne une autorité certaine, car opposable. Mais là encore, il reste à passer à la pratique, dans des situations toujours singulières.

Or en pratique, le réanimateur n'est jamais seul. Sa responsabilité se trouve confrontée à l'altérité des autres : les proches du patient, ou sa personne de confiance, mais aussi les soignants, qu'il ne faut jamais oublier, qui remplissent souvent une fonction analogue à celles du chœur dans les tragédies antiques. Autant de voix possiblement divergentes, qui peuvent conduire au dissensus comme au consensus, lequel peut aussi être sujet à caution.

Or la prise en compte des tiers, comme l'a montré Emmanuel Levinas, fait partie intégrante de la relation éthique au sens large. Il appelle cette extension « justice » [38]. Mais en passant du « deux » au « trois », de la relation médecin-patient à la relation intégrant tous les tiers, on tend aussi à sortir du registre strictement éthique pour entrer dans le registre politique. Ce qui implique de prendre également en compte le coût de soins inutilement prolongés, l'occupation excessive du service, les patients potentiels que l'on devra accueillir. Le médecin peut ainsi se trouver obligé de « modérer le privilège d'autrui » pour être juste avec « les autres » [38]. Là réside toute la difficulté de concilier ses obligations à l'échelon individuel avec les impératifs de la justice distributive. Mais l'éthique le requiert.

Le médecin réanimateur engage sa responsabilité professionnelle, morale et humaine de multiples façons : responsabilité professionnelle dans le déroulement du processus décisionnel, garant du caractère éthique de la décision ; responsabilité professionnelle et humaine à l'égard du malade en acceptant aussi de décider que l'abstention ou l'arrêt des traitements est la moins mauvaise solution pour celui-ci ; responsabilité humaine dans la capacité et l'acceptation de parler en vérité et de cheminer avec le malade et/ou sa famille ; responsabilité professionnelle et morale dans la mise en œuvre tous les éléments d'une démarche palliative adaptée aux besoins des personnes, assurant ainsi la continuité des soins, répondant ainsi à la fois à l'objet de la médecine [39] et aux attentes des personnes ; responsabilité professionnelle et humaine dans l'application avec discernement de la sédation ; et enfin, responsabilité morale à l'égard de lui-même et des membres de l'équipe dans la démarche déroulée, sa répétition, en portant attention à leur impact sur les autres [40].

Comment affronter de manière responsable tant de difficultés ? En pratiquant la vertu cardinale du médecin : celle qu'Aristote nommait *phronesis* [41], que l'on traduit fort mal en français par « prudence », un peu mieux par « sagesse pratique » [42]. Elle associe en effet la quête de vérité, par sa dimension intellectuelle, avec la quête de rectitude morale dans l'action, après une phase de délibération. Il y a déjà de la *phronesis* dans le refus de l'obstination déraisonnable. Il y a en aussi dans l'accumulation des expériences antérieures, susceptibles d'éclairer le cas présent. Il doit y en avoir dans la manière de dialoguer avec le patient quand cela est encore possible, les proches, et bien sur l'équipe pour que la confrontation des impressions, avis ou témoignages, selon le terme de la future loi [8], et suggestions fasse progresser vers la décision la meilleure, ou la moins mauvaise possible, dans le respect de la singularité de chaque personne malade.

Références

[1] Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie. Loi n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie. www.legifrance.gouv.fr

[2] Décret n° 2006-120 du 6 février 2006 relatif à la procédure collégiale prévue par la loi du 22 avril 2005] www.legifrance.gouv.fr

[3] Boles J.-M. Enjeux éthiques en réanimation. In: Hirsch E., ed. *Traité de bioéthique, tome III-Handicaps, vulnérabilités, situations extrêmes.* Toulouse: Erès; 2010:342–361.

[4] Ferrand E., Robert R., Ingrand P., et al. for the French LATAREA group. Withholding and withdrawing of life support in intensive care units in France : a prospective study. *Lancet.* 2001;357:9–14.

[5] SRLF. Limitation et arrêt des traitements en réanimation adulte. Actualisation des recommandations de la Société de réanimation de langue française. *Réanimation.* 2010;19:679–698.

[6] Villers D., Renault A., Le Gall G., et al. Limitation et arrêt des traitements en réanimation : comment évaluer et améliorer nos pratiques. *Réanimation.* 2010;19:706–717.

[7] Boles J.-M. La place du débat éthique dans la décision médicale en réanimation médicale. In: Leboul D., David P., eds. *Éthique du soin : quels fondements pour quelles pratiques.* Montpellier: Sauramps Médical, coll. Les Carnets de l'Espace éthique de Bretagne Occidentale; 2008:127–144.

[8] Loi n°2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie. www.legifrance.gouv.fr

[9] Verspieren P. L'interruption de traitement. *Réflexion éthique. Laennec.* 2003;51(4):30–45.

[10] Ricot J. Fin de vie : repères éthiques et philosophiques. *Laennec.* 2004;52(n° 1):7–25.

[11] Folscheid D., Wunenburger J.-J. La finalité de l'action médicale. In: Folscheid D., Feuillet-Le Mintier B., Mattéi J.-F., eds. *Philosophie, éthique et droit de la médecine (pp. 139-46).* Paris: PUF, collection Thémis; 1997.

[12] *Code de déontologie médicale, avec introduction et commentaire de Louis René et préface de Paul Ricœur.* Paris: Seuil Points-essais; 1996 (code également disponible sur www.conseil-national.medecin.fr).

[13] Mélot C. Le non-acharnement thérapeutique et l'euthanasie en réanimation à l'aube du troisième millénaire. *Réanimation.* 2000;9:3–7.

[14] Sicard D. *La Médecine sans le corps.* In: Paris: Plon; 2002:76.
[15] Descartes R. *Discours de la méthode* – Troisième partie.
[16] Jonas H. *Le Droit de mourir.* In: Paris: Rivages Poche; 2000:62–63.
[17] Barnoud D., Hasselmann M. La nutrition artificielle dans les maladies neurologiques dégénératives : enjeux éthiques. *Laennec.* 2011;59(3):28–43.
[18] Kübler-Ross E. *Les derniers instants de la vie.* Labor et Fides: Genève; 1975.
[19] Austin J.L. Quand dire, c'est faire. *Points-Essais.* 1991 Première conférence.
[20] Référentiel de compétences et d'aptitudes du médecin réanimateur. Réanimation DOI 10.1007/s13546-011-0244-4. http://www.srlf.org/rc/org/srlf/htm/Article/2012/20121106-140536-023/src/htm_fullText/fr/20110419-référentiel%20Médecin%20Final.pdf (dernière consultation le 15 juillet 2015).
[21] Hobbes T. *Léviathan.* In: Paris: Dalloz; 1999:49 chap. 6.
[22] Engelhardt T. *The Foundations of Bioethics.* In: New York: Oxford University Press; 1986:86–87.
[23] Kant E. *Fondements de la métaphysique des mœurs.* In: Paris: Delagrave; 1964:137 (autre trad. : Fondation de la métaphysique des mœurs. Paris, Folio).
[24] Espace de Réflexion Ethique de Bretagne. LIEEN n°9 : Dossier thématique Personne de confiance – directives anticipées. Juillet 2014. http://www.espace-ethique-bretagne.fr/images/pdf/LIEEN/Le_LIEEN-n9-juillet_2014-Dossier_thmatique_PDC-DA.pdf (dernière consultation le 22/07/2015)
[25] Comité consultatif national d'éthique. *Refus de traitement. Avis n° 87 d'avril.* 2005 (www.ccne-ethique.fr/docs/fr/avis063.pdf).
[26] Dostoïevski F. *Les Possédés.* Paris, Le Livre de Poche.
[27] Beloucif S. *La fin de vie en réanimation.* In: Paris: Elsevier, Les Essentiels; 2005:14.
[28] More T. *L'Utopi.* In: Paris: Garnier Flammarion; 2004:130.
[29] Kant E., *op. cit.*, p. 150.
[30] Kant E., *op. cit.*, p. 160.
[31] Comité consultatif national d'éthique. Fin de vie, arrêt de vie, euthanasie. Avis n° 63, 2000. In: Sicard D., ed. *Travaux du CCNE (p. 598).* 2003. *PUF Quadrige.* (www.ccne-ethique.fr/docs/fr/avis063.pdf).
[32] Thomas d'Aquin. *Somme théologique. II, II, 64, a7.* Paris: Cerf; 1995.
[33] Spaemann R. Le problème moral des effets indirects. In: Neuberg N., ed. *La responsabilité morale.* Paris: PUF; 1997:215–229.
[34] Fondras J.-C. La douleur, entre nociception et souffrance. In: *Thèse de doctorat de philosophie. Univ. de Marne-la-Vallée.* 2007:257 (inédite).
[35] Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs. Définition et recommandations concernant la sédation. http://www.sfap.org/rubrique/les-recommandations-sur-la-sedation; http://www.sfap.org/system/files/sedation-situations-specifiques-complexes.pdf (dernière consultation le 22/06/2015).
[36] Ellul J. *Le Système technicien.* Paris: Le Cherche-midi; 2004.
[37] Heidegger M. La question de la technique. In: *Essais et conférences.* Paris: Gallimard; 1986 coll. Tel.
[38] Levinas E. Le Visage (chap. 7, p. 79), et La responsabilité pour autrui (chap. 8, p. 91). In: *Éthique et infini.* Paris: Poche Biblio-essais; 1984.
[39] Folscheid D., Wunenburger J.J. L'objet de la médecine. In: Folscheid D., Feuillet-Le Mintier B., Mattéi J.F., eds. *Philosophie, éthique et droit de la médecine. PUF, collection Thémis, Paris.* 1997:132–138.
[40] Boles J.M., Renault A. Responsabilité du médecin dans la décision de limitation ou d'arrêt de traitement en réanimation. In: Puybasset L., ed. *Enjeux éthiques en réanimation.* Paris: Springer-Verlag; 2010:441–445.
[41] Aristote. Éthique à Nicomaque, Livre VI. Paris, GF Flammarion.
[42] Aubenque P. *La prudence chez Aristote.* Paris: PUF Quadrige; 1993.

CHAPITRE 392

Éthique et contraintes économiques en réanimation

M. Hasselmann; N. Eberhardt; P. Mossé; H. Gebel

L'association des termes « éthique » et « contraintes économiques » en santé peut heurter. Elle porte l'idée que la valeur éthique des traitements et des soins pourrait être appréciée sur la performance économique et la juste utilisation des moyens mis à disposition. Elle semble dire que les contraintes économiques feraient accepter le principe de ne plus soigner chacun selon ses besoins ou que des tris de patients pourraient se justifier. Si l'idée peut être défendue par certains économistes et gestionnaires en charge de la maîtrise des dépenses de santé, elle choque le médecin qui veut exercer envers son patient une responsabilité illimitée mise à mal par des restrictions de moyens. Le dilemme que fait naître la notion de contraintes économiques en santé était déjà mis en exergue dans une déclaration de l'Union européenne de 1978 ; elle affirmait qu'il est impossible de « demeurer indifférent aux répercussions sur les économies des coûts de la santé » mais écrivait dans le même texte que « le médecin ne peut, dans le contexte d'un cas individuel, placer les intérêts de la société au-dessus de ceux de l'individu » [1]. Cette position prend aujourd'hui une acuité particulière en raison de l'évolution des techniques médicales souvent très onéreuses, du vieillissement de la population, facteur de maladies chroniques et de dépendance, des exigences en matière de sécurité émanant des citoyens et des instances sanitaires et, enfin, de l'exigence d'équité. Ces évolutions génèrent des surcoûts qui obligent à faire des choix de plus en plus difficiles pour les systèmes de couverture sociale. Ne pouvant aisément augmenter les ressources, la piste principale pour rééquilibrer le système est la rationalisation des dépenses, c'est-à-dire leur usage optimal. On pourrait ainsi proposer de ne pas appliquer des traitements efficaces mais très onéreux, refuser d'admettre des malades « trop coûteux » ou limiter le niveau d'engagement thérapeutique sur des critères autres que médicaux.

Pour ne pas se laisser enfermer dans une pure logique comptable, il faut certes que la médecine soit plus efficiente, que les recommandations de bonne pratique soient respectées et que la prévention soit développée. Mais il faut aussi que les techniques économiques tiennent un plus grand compte de la spécificité de la médecine qui vise à développer son action pour le plus grand nombre d'humains souffrants. Cette double contrainte implique que les soignants et les citoyens se familiarisent avec les finalités et les méthodes de la science économique auxquelles la plupart sont étrangers et, dans le même temps, que les économistes comprennent et assimilent les enjeux éthiques dévoilés par l'explicitation des aspects financiers de la santé.

La réanimation, spécialité dans laquelle sont engagés d'importants moyens financiers et où se jouent quotidiennement des drames humains, est un terrain propice à la réflexion sur les aspects éthiques des contraintes économiques. Connaissant les principales données de cette spécialité, il faut concilier réflexion économique sur son fonctionnement et analyse philosophique des enjeux humains qui s'y jouent.

Réanimation et dépense de santé

Les quelque 400 services de réanimation français totalisent environ 5 000 lits répartis entre centres hospitaliers (CH) et centres hospitaliers et universitaires (CHU), auxquels s'ajoutent environ 3 000 lits de « soins critiques » dans les hôpitaux et cliniques du secteur privé [2]. Chaque service dans les hôpitaux publics admet, selon sa taille, de 400 à 2 000 malades par an et la mortalité enregistrée est en moyenne de 16 % en CH et de 23 % en CHU. Tout en ne représentant que 5 % des lits d'hospitalisation de court séjour en France, la réanimation consomme 20 % des ressources hospitalières publiques. Un malade ayant séjourné en réanimation mobilise cinq fois plus de moyens financiers qu'un malade qui n'y a pas eu recours, et 25 % des ressources engagées le sont pour 3 % des malades, les plus sévèrement atteints dont beaucoup

vont décéder [3]. En 2010, l'Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé (ANAP) rapportait, dans une analyse réalisée auprès de 18 services de réanimation français, que les recettes T2A[a] par journée d'ouverture allaient de 1 001 euros à 1 745 euros (moyenne 1 284 €). Vient s'y ajouter le montant de la participation quotidienne aux soins, dit « tarif journalier de prestation », variable d'un établissement à l'autre et qui peut dépasser 3 000 euros/j. en réanimation. Les médicaments tiennent une place particulière dans ces coûts. En 2012, la consommation de médicaments en France représentait 34,3 milliards d'euros soit 1,69 % du produit intérieur brut (PIB) et 16 % des dépenses courantes de santé (17,2 % en Italie, 14,8 % en Allemagne, 18,9 % en Espagne, 11,8 % au Royaume-Uni, 7,4 % au Danemark) [4]. Tous les ans, de nouvelles molécules sont proposées aux thérapeutes à des coûts toujours croissants. La réanimation n'échappe pas à l'envolée des coûts pharmaceutiques, auxquels s'ajoutent les coûts des examens complémentaires et des investissements médico-techniques. Mais dans cette spécialité fortement dotée en personnel, les coûts de la « ressource humaine » sont largement majoritaires et en augmentation constante. En effet, ils sont bien difficiles à maîtriser sauf à jouer sur le non-remplacement des départs, ce qui nuirait à la qualité des soins. D'autre part, qu'il s'agisse des personnels médicaux (dont l'embauche dépend essentiellement de la politique des établissements[b]), ou des personnels paramédicaux, dont la densité par lit ou place est fixée par décret, la pression à la croissance est forte [5]. En l'espèce, le maintien, voire la réduction des effectifs, concevable au niveau comptable, obérerait le fonctionnement des services et mettrait en jeu leur existence même. Elle engendrerait probablement des pertes de chance pour les patients. Pour pouvoir utiliser au mieux des ressources rares, sans altérer la qualité des soins due à tout citoyen, il faut comprendre comment est financée la santé et quels sont les enjeux économiques qui s'y attachent.

Analyses économiques : de l'efficacité à l'efficience

En France, les dépenses de santé qui représentaient en 1970 environ 6,5 % du PIB, atteignaient 12 % de celui-ci en 2012 (dépenses courantes) [6]. L'objectif national des dépenses de l'assurance maladie (ONDAM) voté par le Parlement depuis 1996, passait de 91,5 milliards d'euros en 1997 à 179,1 milliard d'euros en 2014, dont plus de 43 % destinés à l'activité hospitalière [7]. Le système de financement visant à assurer ces dépenses est aujourd'hui en grande difficulté. En France, la philosophie du système mis en place en 1945 prévaut. Assise sur les revenus du travail, l'assurance maladie est garante des solidarités entre bien portants et malades, alors que des assurances complémentaires, aujourd'hui généralisées, améliorent la solvabilité en mutualisant une partie de ce que la Sécurité sociale ne prend pas en charge. Mais depuis l'époque historique de la fondation du système, les données ont bien changé, en particulier au cours des deux dernières décennies. Les ressources issues du travail deviennent insuffisantes en raison, principalement, du chômage massif et de longue durée. Face à ces difficultés, la voie choisie par la France (le « modèle français ») est celle de la rationalisation plutôt que celle du rationnement. D'une part, les pouvoirs publics essayent d'augmenter et de diversifier les recettes. C'est ainsi que la contribution sociale généralisée (CSG) a été instaurée de façon à accroître l'assiette des recettes de la Sécurité sociale. Mais les régulateurs visent surtout à contenir les dépenses, levier plus facile à actionner que les recettes. Ainsi, progressivement, l'assurance maladie s'est détachée des soins courants en en laissant une partie aux complémentaires santé ; elle concentre ses moyens sur les gros risques et notamment les affections de longue durée. La maîtrise des dépenses s'est faite aussi par la promotion des médicaments génériques, la mise en pratique de franchises sur certains soins, ou encore par l'instauration d'incitations diverses à la modération en direction des médecins et de l'ensemble des professions de santé.

Dans ce contexte, le mode de financement des hôpitaux a connu un profond et progressif changement fondé sur un système d'information médico-économique de plus en plus sophistiqué. On est ainsi passé du prix de journée (inflationniste) au budget global (inégalitaire) puis à la T2A. Celle-ci est aujourd'hui quasi généralisée. Elle repose sur l'idée selon laquelle la rémunération d'un établissement doit correspondre à son activité (aux diagnostics traités et aux actes qu'ils induisent) tout en misant sur une forme plus ou moins aboutie de concurrence inter- et intrahospitalière. Mais, en pratique, la T2A est souvent vécue avec difficulté par les acteurs de l'hôpital, car elle semble orienter des choix dont le seul déterminant serait la rentabilité, notion réputée antinomique avec l'exercice de la médecine. La réanimation est particulièrement exposée à ce risque, car de l'importance de l'engagement, humain et technique, dépendra en bonne partie le devenir du patient. Dès lors, tout choix qui apparaîtrait comme dicté par des considérations économiques serait perçu comme sacrificiel. Il mettrait aussi en porte-à-faux les soignants. En effet, il existe en France une obligation de moyens adressée au système de santé dans le cadre d'un contrat entre le médecin et son patient. Ce contrat, version appliquée de la « théorie de l'agence »[c] [8], repose sur l'idée selon laquelle le médecin doit agir au mieux des intérêts de son patient sans user de l'asymétrie d'information dont il dispose en tant qu'expert. La loi du 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé,

a d'ailleurs prévu que « toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées » [9]. En référence à ce contrat (implicite ou non), si un traitement dont l'efficacité est reconnue n'a pas été utilisé en raison de son prix trop élevé, un malade peut rechercher la responsabilité du médecin et de l'établissement public hospitalier en prouvant que les moyens les plus appropriés n'ont pas été mis en œuvre pour tenter de le guérir.

Adapter le système de financement

Dans un rapport sur la santé dans le monde, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) réaffirme que « la santé et le bien-être des populations dans le monde dépendent étroitement de la performance de leurs systèmes de santé. Or la performance fluctue sensiblement, même entre des pays qui ont des niveaux comparables » [10]. Cette notion de performance du système de santé, et par-là même d'efficience, est un élément important du débat sur l'éthique et les contraintes économiques en matière de santé. Elle dépend en partie du mode d'allocation des ressources utilisé.

Citons, à titre d'exemple, les États-Unis qui, engageant 17,9 % de leur PIB en 2012 dans la santé, un des ratios les plus importants au monde, a, selon l'OMS, une performance médiocre de son système de santé. Ce décalage peut s'expliquer par le système libéral d'allocation de ressources qui prévaut aux États-Unis. Chacun est libre de donner plus ou moins d'importance à son état de santé puisque l'assurance maladie n'est pas obligatoire. Les soins sont achetés et négociés, le plus souvent par le biais d'assurances privées (de type monopolistique) mises en concurrence, l'État assurant uniquement la promotion de la santé publique [11]. Ce système, qui respecte l'autonomie individuelle au détriment de la santé publique, heurte la tradition et les valeurs des pays européens, car il n'est pas équitable. Il génère aux États-Unis des dépenses de santé à la fois élevées et inégalitaires. Ainsi la part publique des dépenses de santé est de l'ordre de 47 % aux États-Unis alors qu'elle avoisine et parfois dépasse les 75 % dans la plupart des autres pays développés.

À l'opposé, dans les pays qui adoptent un système collectif, tout patient a droit à des soins appropriés, adaptés à ses besoins. La plupart des auteurs distinguent deux types principaux de systèmes égalitaristes qui se différencient par les critères présidant au financement et à l'allocation des ressources : les systèmes beveridgien et bismarckien.

Dans un système beveridgien, celui mis en place au Royaume-Uni après la deuxième guerre mondiale, le financement est assuré par l'impôt et, à l'intérieur d'un « panier de soins » collectivement déterminé, les soins sont gratuits. Le tout est régulé par une administration éclairée : le National Health Service, adossé à une agence experte, le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE). Ce système, centralisé, rend possible un rationnement des soins, mais il permet aussi des ajustements ciblés.

Dans le système bismarckien, les droits sociaux sont assujettis aux revenus du travail par le biais d'une assurance collective à cotisation obligatoire assise sur le salaire de chacun. Les risques sont mutualisés et les moyens redistribués entre tous les membres cotisants et leurs « ayants droit » [12]. En France, ce système, complété par l'introduction de la CMU (couverture maladie universelle), assure une couverture sociale à la totalité de la population. Toutefois, fondé sur une décentralisation quasi totale des dépenses liée à un taux élevé de remboursement, il conduit à une forme d'irresponsabilité vis-à-vis des ressources sanitaires. Dès lors, en l'absence de contrôles ou d'incitations adaptés, le binôme médecin-patient pourrait devenir sur-consommateur de soins. Le corps médical, n'étant pas directement comptable des deniers de l'assurance sociale, ignore souvent le coût des traitements et examens qu'il prescrit.

Dans ce contexte, la réforme du système de financement des hôpitaux, introduite par la T2A [13], est un élément important à considérer car elle introduit la notion d'efficience au cœur des pratiques hospitalières. Par ailleurs, le législateur a créé une dotation nationale de financement des missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC), donnant des sources de financement en sus du principe général de la tarification à l'activité, c'est-à-dire hors T2A. Une étude lilloise estime qu'environ 15 % des recettes proviennent de ces rémunérations dites « à la structure », telles que le traitement de la douleur, la permanence des soins, etc. [14]. Globalement, en incitant à rapprocher moyens et résultats, ressources et activités, le financement des soins repose sur des analyses médico-économiques dont la mise en œuvre exige la coopération des médecins et des économistes. Horizon principal de la médecine par les preuves (ou *evidence based medicine*), l'efficience déplace la cible des pratiques médicales de l'individu (le colloque singulier) vers la collectivité (l'intérêt général et la santé publique). De ce point de vue, la démarche est cohérente mais ses répercussions éthiques doivent être analysées et partagées.

Ainsi, par exemple, la logique gestionnaire à l'hôpital risque de pousser à sélectionner les pathologies en fonction de ce qu'elles « rapportent », à redéployer des personnels, à adapter les durées de séjour pour qu'elles correspondent à celles qui sont les mieux rémunérées pour une affection donnée. De plus,

« l'échelle des coûts », qui sert de base à la tarification, n'est pas adaptée à tous les secteurs d'activité médicale d'un hôpital. C'est le cas de la réanimation dont les coûts de séjour sont inclus dans les groupes homogènes de séjours (GHS). Pour pallier cette anomalie, des modifications ont été apportées, mais elles peuvent avoir des effets pervers sur la prise en charge des malades. En effet, un « supplément journalier » est alloué à l'établissement, en plus du tarif attribué au GHS pour les patients ayant séjourné plus de 24 heures, avec un indice de gravité simplifié (IGS) supérieur à 15 et ayant au moins un acte marqueur. Peut alors surgir l'idée de recruter préférentiellement de tels patients, peut-être de les surmédicaliser durant le séjour et de les transférer le plus rapidement possible vers d'autres unités dès que le contexte médical le permet, ce qui expose à une prise de risque uniquement liée à un souci de rentabilité de court terme. Pour contrer ces tentations, les spécialistes de la discipline et leurs organisations, d'une part collaborent avec les organismes participant de la régulation du système (Haute Autorité de santé et ministère) et, d'autre part, prennent en compte le contexte organisationnel et la dimension économique de leurs actes [15]. Le but de ces coopérations est d'asseoir la rationalisation des prises en charge sur des avis d'experts à même de relayer les « bonnes pratiques » dans l'ensemble du système de soins. Ainsi, en septembre 2014, la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR) a publié une recommandation qui évoque une analyse médico-économique réalisée pour le NICE[d].

Cette situation nouvelle pose des problèmes à la frontière de l'économique et de l'éthique. En effet, les critères d'efficience sont toujours pluriels et donc sujets à des rapports de force entre l'ensemble des parties prenantes (professionnels, tutelles, usagers, etc.). Dès lors, la question reste entière de savoir qui est légitime pour identifier ces critères, établir des compromis, les faire respecter et en vérifier la pertinence au fur et à mesure que les techniques médicales et les besoins des populations évoluent.

Considérations philosophiques

Toute réflexion sur l'efficience en santé doit prendre en compte le fait que l'hôpital n'est pas une entreprise ; il n'a pas vocation à créer du profit, des bénéfices d'ordre financier. Sa finalité, tout autre, est censée indexer l'action des soignants sur les nécessités relatives au soin des patients et, plus précisément, sur les nécessités relatives aux soins les plus appropriés à l'état du patient. Dans cette visée, celui-ci doit être pris comme un tout [16], c'est-à-dire comme un corps ou une psyché souffrant, mais aussi comme une personne ayant des droits, une individualité, une singularité dotée d'un vécu spécifique et de croyances propres. L'obligation de moyens faite au système de santé envers le patient mobilise donc d'emblée la compétence des soignants, des ressources médicamenteuses et des dispositifs médico-techniques plus ou moins complexes. Mais l'obligation de moyens ne consiste pas seulement à déployer un ensemble de ressources thérapeutiques perçues comme les plus adéquates à un patient donné ; c'est aussi, par définition, la mise en œuvre d'une déontologie, d'un « il faut » qui enjoint de bien soigner. Ce devoir a un sens moral, il engage la responsabilité du médecin et n'est pas exempt de conséquences juridiques ; il résonne comme un « tu dois ». Les principes de l'action sont spécifiés par le Code de déontologie qui diffuse dans la pratique médicale, en fonction des évolutions du débat social [17], certaines valeurs qui, telles des « prémisses cachées » [18], orientent injonctions et interdits.

Comment ce devoir de prodiguer les soins les plus adéquats, devoir qui répond à une situation singulière de détresse, peut-il s'articuler à un autre type de règles, économiques cette fois, dès lors que la maîtrise des dépenses publiques impose un principe de limitation ? La volonté de soigner devrait ainsi se déterminer en tenant compte de la nécessité caractéristique de l'individu souffrant, nécessité déterminée par un état du corps ou de la psyché. Mais elle devrait aussi se déterminer en tenant compte, en même temps, de la contrainte économique qui fonctionne ici comme un principe de réalité conditionnant l'acte médical et qui est identifiée au panier de moyens quantifiés, publiquement mis à la disposition de la sphère médicale. L'acte médical, consistant notamment à envisager différentes possibilités d'action sur un corps souffrant, est donc soumis à diverses normes qui, peut-être, ne s'harmonisent pas entre elles. Les normes « éthiques » (règles déontologiques, valeurs signifiées par le patient, attachement à l'acte de soigner définissant une part de la motivation du soignant), qui tentent de satisfaire des préoccupations morales, peuvent se heurter à l'injonction de maîtrise des budgets, qui implique une limitation de la ressource, rendant possible ou non les différents soins. Le principe économique tend alors, lui aussi, à avoir une valeur normative, c'est-à-dire qu'il fonde une exigence, comptable cette fois, qui rend responsable d'une gestion. Comment le « il faut » déontologique s'articule-t-il à la prise en compte d'une restriction économique ? Dans quelle mesure la quantification des ressources peut-elle avoir, dans la pratique médicale, une dimension normative, c'est-à-dire une influence sur la représentation du « il faut » d'essence éthique, et du « nous devons » qui initie l'action médicale ?

Quand une certaine limitation des moyens est signifiée et actée, l'action conforme aux besoins du patient, celle qui lui assure les meilleures chances, pose question. Faut-il dans cette situation introduire un principe

d'équité dans l'accès aux soins ? Ceci implique de définir les situations de détresse avec lesquelles il n'y a pas lieu de transiger et qu'il faut traiter, « coûte que coûte ». Mais le corrélât de cette option est de récuser d'autres demandes de soin ou d'en différer la réponse. Les soins techniquement possibles se répartiraient alors entre ceux qui ne sont pas négociables et ceux qui le sont. Ne seraient pas discutables les soins indispensables. Mais quels sont-ils ? Sont-ce ceux qui profitent au patient souffrant ici et maintenant, option classiquement défendue par le corps soignant ou, au contraire, ceux qui profitent au plus grand nombre ? Dans la deuxième acception, prévaut l'idée attirante d'une répartition des moyens entre tous les membres du corps social. On peut toutefois se demander si une telle conception de l'équité, qui satisferait au principe d'économie et viserait un bien-être social seulement global, ne rompt pas avec l'idéal de justice. John Rawls invite à se poser cette question, même si sa théorie de l'équité ne traite pas de la redistribution des moyens matériels permettant d'assurer les soins médicaux. Néanmoins, dans sa conception de la justice, il précise que la redistribution équitable de moyens matériels ne doit jamais léser l'égalité de droit des citoyens ni se faire au détriment d'une frange de la population, aussi minime soit-elle, et même si ce désavantage de quelques-uns s'avère utile, profitable, pour le plus grand nombre [19]. Ce refus de l'utilitarisme se fonde sur le fait que, selon Rawls, l'équité, c'est-à-dire la redistribution de moyens n'obéissant pas à un principe d'égalité mais à un principe de différence, a pour but d'atténuer les contingences sociales et de favoriser l'égalité des chances des individus, et non pas de restaurer l'équilibre des comptes ou de favoriser un principe d'économie. L'équité a sa place dans une théorie de la justice quand l'organisation d'une inégalité sociale et économique est, *in fine*, à l'avantage de tous et quand elle rend effective l'égalité en droit des citoyens [20]. Le principe de différence de cette théorie de l'équité en tant que justice exclut ainsi toute logique sacrificielle.

Mais les soins considérés comme indispensables peuvent aussi être entendus comme ceux qui ne sont pas inutiles. Dès lors, chaque membre du corps social peut s'interroger sur sa propre pléonexie, cette propension à ne pas juguler le désir immémorial d'avoir plus que son dû, donc à coûter, indûment, à tous les autres, en ne veillant pas, par exemple, à ne pas confondre besoin de soin et désir de confort. Cette idée peut aussi concerner des responsables de service en quête de moyens humains et matériels supplémentaires qui pourraient se faire au détriment d'autres services. Chacun peut s'interroger sur ce qui importe vraiment. Il s'agit alors de conquérir un point de vue impersonnel [21] relativisant ses désirs subjectifs pour considérer les maux devant faire l'objet des efforts de tous. Et même si ce jugement « impersonnel » responsable, porté comme si on observait le monde de l'extérieur et qui tente de définir des mesures impartiales et égalitaires, coexiste dans l'individu avec son point de vue personnel et ses intérêts, pour autant, l'exigence impersonnelle et le souci de soi pourraient être réalisés conjointement : la dissociation du point de vue de la collectivité et du point de vue subjectif ne peut-elle pas être surmontée par une capacité à rationaliser ses besoins, pour soi-même, ou pour l'entité que l'on représente ? Ce serait un préalable à un débat ouvert sur la rationalisation des soins, la question du médical pouvant dès lors devenir sociale, consensuelle, politique, et non pas d'abord éthique, technique, scientifique [22]. Mais l'exercice est difficile comme en témoigne l'exemple de la Grande-Bretagne où l'agence d'évaluation NICE, ayant décidé que certains médicaments ne seraient pas remboursés car trop chers et d'efficacité restreinte, a vu sa décision vivement contestée par la population [23].

Mais surtout, les soins considérés comme indispensables peuvent être entendus comme ceux qui ne sont pas inutiles eu égard à la prise en charge médicale elle-même : éthique professionnelle et gestion scrupuleuse des actes ne s'opposent pas, en particulier quand il s'agit de s'interroger sur la fonction de certains examens, soit inutiles, soit utiles mais non usités [24]. De même, il y a lieu de s'interroger quant au sens de la tentation de recruter préférentiellement certains patients, quitte à, éventuellement, les surmédicaliser durant leur séjour pour bénéficier d'une correction avantageuse de la tarification du soin hospitalier. Hormis le fait que la prise en charge du malade devient un moyen et non une fin, hormis le fait que son traitement lui-même devient tributaire d'une logique comptable au lieu d'être subordonné aux nécessités propres à l'individu souffrant, la tentation de jongler avec les correctifs de la T2A pose aussi la question de la place paradoxale de la ruse dans un système qui, d'une part, a vocation à remédier à la détresse d'une personne, c'est-à-dire d'une subjectivité singulière ne se réduisant pas à un corps manipulable et encore moins à un support de tarifications, et qui, d'autre part, est incité à rationaliser ses dépenses. La ruse, cette astuce qui permet de conquérir, de façon oblique, un pouvoir d'action que les Grecs appelaient *métis* [25], permet peut-être de sortir momentanément de l'impasse et de l'angoisse, mais risque aussi de « transmuer une eau fluviale […] en âpre salure » [26].

Pour allier le devoir de prodiguer les soins les plus adéquats et les règles économiques visant la maîtrise des dépenses de santé, une piste a été ouverte, celle de la promotion de « bonnes pratiques » qui adossent la rationalisation économique des prises en charge à des recommandations d'experts. Dans cette voie, c'est aux experts de signifier la pratique professionnelle la plus adaptée au traitement optimal d'un patient comme au souci de rigueur financière. Sous l'éclairage de la notion de bonne pratique, l'autonomie de

la décision médicale paraît donc à nouveau affirmée, spécialité par spécialité. Mais à la recherche d'un consensus social quant à la rationalisation des soins se substitue alors, éventuellement, la recherche d'un consensus des experts. Celui-ci, qui peut être discuté, permet de répondre à la revendication d'efficience du système de santé qui vise à rationaliser les coûts, c'est-à-dire à tenir compte d'un principe de limitation de la dépense en envisageant le *ratio* « effet produit/coût ». Si l'efficacité désigne le pouvoir de produire un effet, de changer la réalité, d'y intervenir, l'efficience désigne quant à elle l'efficacité optimisée : il s'agit donc de la capacité à produire, à dépenses constantes ou à moindre coût, un maximum de résultats. L'obtention d'un maximum d'avantages avec un minimum d'investissements ou avec des investissements constants, implique donc une productivité accrue. Le concept d'efficience est indissociable de la notion de rendement, de performance, puisqu'il s'agit, en consentant à moins d'efforts financiers ou à efforts financiers constants, de faire plus, ce « plus » se définissant par rapport à la somme des efforts financiers consentis, sous l'éclairage du *ratio* qui caractérise l'efficience, autrement dit la performance. Chiffré, ce « faire plus » avec autant, est donc lu sous l'éclairage quantitatif de la rentabilité. Or, compte tenu de la loi du 4 mars 2002 qui inscrit le droit des patients à bénéficier des soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue au regard des connaissances médicales avérées [9] il s'agit plutôt, pour le système de santé, non seulement de faire plus avec autant, mais surtout de faire tout aussi bien, voire mieux, ce « tout aussi bien, voire mieux » se lisant et s'évaluant sous l'éclairage de la qualité des soins. Dès lors, le concept d'efficience qui implique un *ratio* élevé « effet produit/coût », pose la question de la nature exacte de l'effort qui permet la performance. Faire tout aussi bien, voire mieux, à coûts constants ou à efforts financiers contenus, invite en effet à réfléchir sur le déplacement de la notion d'effort qui prend dès lors une signification humaine très concrète dans les services hospitaliers. Dans son étude sur le surprésentisme, Denis Monneuse se demande si « les ambitions, les projets et les activités des organisations sont […] en adéquation avec les ressources dont elles disposent » dès lors que « les exigences du travail sont planifiées en fonction d'un travailleur qui ne s'absente pas et n'est jamais malade » [27]. Dans son étude, les professionnels de santé, les salariés motivés par le sens de leur mission et les salariés travaillant dans une équipe soudée apparaissent alors comme « de grands pratiquants de la surprésence au travail » [28]. L'auteur analyse le coût humain, moral et sanitaire de l'incapacité à s'absenter du travail pour des raisons de santé et montre quels ressorts organisationnels, économiques et individuels poussent ainsi à endurer une suractivité, quitte à devenir un danger pour soi mais aussi pour les autres [29]. L'organisation du travail sous l'égide de la notion de performance pose donc question. De plus, si l'on admet, avec Marie-Claude Vallejo, cadre de santé en réanimation, que les compétences s'acquièrent dans le temps et que « durer dans le soin » favorise l'acquisition d'une confiance en soi du soignant dont bénéficie l'équipe tout entière mais aussi le patient et ses proches [30], le redéploiement des moyens humains, le *turnover* des personnels médicaux liés à la rationalisation des moyens économiques dans une structure hospitalière, invite à questionner la notion même de performance. Par ailleurs, la capacité à produire un effet mobilisant le moins de moyens possible doit tenir compte de l'endurance des soignants, c'est-à-dire leur « aptitude à résister à la fatigue et à la souffrance » [31], et du fait que le soin, même lorsqu'il est fortement technicisé, n'est jamais seulement technique [32]. Si la formation en réanimation inclut la connaissance et la parfaite maîtrise du matériel médico-technique, la dimension du soin va bien au-delà de cette technicité. Elle inclut le patient dans sa globalité, c'est-à-dire comme personne, et non pas seulement comme un corps devant être manipulé du fait de ses défaillances organiques. L'écoute active du malade et de ses proches participe de la prise en charge [33]. La performance attendue des soignants dans le cadre d'une rationalisation des effectifs ne doit donc pas oblitérer la dimension intersubjective ou faire du soin un acte mécanique, non réfléchi : les petits gestes qui humanisent un service de réanimation [34], l'effort qui permet de ne pas se laisser piéger par ses certitudes [35], la modération de l'angoisse, associent du reste « objectifs d'optimisation thérapeutique et prévention de dommages à venir » [36]. Si la négligence, ou tout le moins l'indifférence, peut naître de la routine, elle peut aussi être favorisée par un tempo du soin laissant peu de place à la perception fine de l'autre. Le souci de l'autre et la perception attentive de la réalité ne font qu'un, rappelle Valérie Gérard [37]. Et si « la réalité d'une personne, d'une situation, ne se donne pas absolument à nous », il faut « persister à être affecté par ce qui est » [38], en se situant dans l'expérience d'une relation. L'enjeu est aussi de se reconnaître dans ce que l'on fait : la notion de performance, indissociable de celle d'efficience, ne doit jamais oblitérer la manière de se rapporter à ce que l'on fait. Car on ne se définit pas seulement, même professionnellement, par tout ce que l'on fait. On existe aussi « par la manière de se rapporter à ce qu'on fait, parce qu'on subit ce qu'on fait et on peut faire quelque chose de ce qu'on subit, au moins être celui qui l'éprouve, le vit et le formule » [39]. Agir en conscience et persister à se sentir en rapport avec ce qui est hors de soi, même lorsque des tempos ou des normes apparemment éloignés du sens même de l'agir médical rendent plus délicate la prise sur le réel, c'est prendre soin des autres mais aussi de soi. Et persister à être concerné, c'est prendre soin du soin.

Conclusion

L'articulation des « limites » de la réalité économique et des exigences « illimitées » du soin exige la transparence dans les prises de décision au regard de la société. Quand vient le moment où il faut, sur l'autel de l'efficience, opérer une hiérarchisation dans les traitements médicamenteux onéreux et/ou les techniques lourdes de suppléance, les critères de choix doivent clairement être prédéfinis pour ne pas laisser le médecin seul responsable d'une décision pouvant paraître sacrificielle. Le Comité consultatif national d'éthique (CCNE), pour désamorcer les soupçons d'arbitraire et de sélection implicite, a suggéré un mode de contrôle des critères ouvert à la population. « Mais puisque la question inquiète, pourquoi ne pas imaginer une procédure où toute personne qui penserait se voir opposer un critère d'exclusion serait à même d'évoquer le problème devant une instance de médiation ? » [40]. Il est possible que la loi du 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, en donnant au patient accès à son dossier médical, ait ouvert la voie de la transparence et qu'ainsi, les contraintes économiques qui pèsent sur l'« agir médical » puissent être clairement exposées et débattues par la population.

Références

[1] Moatti J.P. L'évaluation économique des techniques et pratiques médicales : à la nécessaire poursuite d'une éthique introuvable. In: Folscheid D., Feuillet-Le Mintier B., Mattei J.F., eds. *Philosophie, éthique et droit de la médecine (p. 517).* Paris: PUF; 1997.

[2] Cliniques et hôpitaux privés au cœur du système de santé – rapport sectoriel édition 2012 – FHP. documentation.fhp.fr/documents/18069R.pdf (site consulté décembre 2014).

[3] Sznajder M., Aegerter P., Launois R., et al. CubRea. A cost-effectiveness analysis of stays in intensive care units. *Intensive Care Med.* 2001;27:146–153.

[4] OCDE : http://miranda.sourceoecd.org/vl=3514051/cl=31/nw=1/rpsv/health2007_fre/g5-4-02.htm.

[5] Décret n° 2002-466 du 5 avril 2002 relatif aux conditions techniques de fonctionnement auxquelles doivent satisfaire les établissements de santé pour pratiquer les activités de réanimation, de soins intensifs et de surveillance continue et modifiant le code de la santé publique. http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-14/a0141331.htm

[6] *Bases de données de la santé.* Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé. IRDES; 2006, juillet 06. Eco-Santé France www.ecosante.fr.

[7] Loi de financement de la sécurité sociale 2014, Ministère de l'Economie et des Finances.

[8] Jensen M., Meckling W. Theory of the firm: Managerial behavior, agency costs, and capital structure. *Journal of Financial Economics.* 1976;3:305–360.

[9] Code de la santé publique. 1ère partie : Protection générale de la santé; Livre Ier : Protection des personnes en matière de santé; Titre Ier : Droits des personnes malades et des usagers du système de santé. Art. L.1110-5.

[10] *Rapport sur la santé dans le monde, 2000 – Pour un système de santé plus performant.* OMS; 21 juin, 2000.

[11] Nozick R. Anarchy, State and Utopia. *New-York, Basic Books, 1974.* Paris: PUF; 1988 Trad.

[12] Moulin D. Rationner ou rationaliser les soins de santé. In: Hallet J., Hermesse J., Sauer D., eds. *Solidarité Santé Ethique (pp. 123-125).* Bruxelles: Garant; 1994.

[13] Loi n° 2003/1199 du 18 décembre 2003de financement de la sécurité sociale pour, 2004. JO n° 293 du 19 décembre 2003, page 21641.

[14] Vallet B., Theis D., Vicaire P. Comment peut-on caractériser l'activité d'anesthésie sur le plan médico économique, l'exemple du CHU de Lille; Réflexions. *Journal du Syndicat national des Anesthésites-réanimateurs.* 2010;50:18–21.

[15] Guidet B. Introduction à l'analyse de la performance en réanimation. *Réanimation.* 2003;12:16–20.

[16] Hoerni B. *Ethique et déontologie médicale.* In: Paris: Masson; 2000:42.

[17] Jaunait A. Comment pense l'institution médicale ? In: *Une analyse des codes français de déontologie médicale.* Paris: Dalloz; 2005:169–248.

[18] Ibid., p. 337.

[19] Rawls J. *Théorie de la justice.* Paris: Seuil; 1987.

[20] Ibid., p. 91.

[21] Nagel T. *Egalité et partialité.* In: Paris: Puf; 1994:13–16.

[22] Moatti JP, op.cit., p. 521.

[23] Steinbrook R. Saying no isn't NICE — The travails of Britain's National Institute for Health and Clinical Excellence. *New England Journal of Medicine.* 2008;359:1977–1981.

[24] Cordier A. Pour une éthique de l'économie hospitalière. A la lumière d'une lecture d'Emmanuel Lévinas, p. 540, in Philosophie, éthique et droit de la médecine, op.cit.

[25] Détienne M., Vernant J.P. Les ruses de l'intelligence. *La mètis grecque, Paris, Flammarion, Champs essais.* 2009;1974.
[26] Kofman S. *Comment s'en sortir.* In: Paris: Galilée; 1983:28.
[27] Brun J.P. Préface à Monneuse D. Le surprésentisme. In: *Travailler malgré la maladie.* Bruxelles: De Boeck; 2013:5.
[28] Monneuse D, op.cit., p. 48-49.
[29] Ibid., p. 80-87.
[30] Vallejo M.C. Une approche philosophique du soin. In: *L'éthique au coeur des petites choses.* Toulouse: Erès; 2014:83–84.
[31] Ibid., p. 82.
[32] Grosclaude M. *Vers une histoire de la réanimation.* In: Paris: Glyphe et Biotem éditions; 2002:182.
[33] Grosclaude M. L'enfant réanimé. In: *Clinique de la rupture et du lien.* Toulouse: Erès; 2007:212 et 286-287.
[34] Vallejo MC, op. cit., p. 106-107.
[35] Ibid., p. 95.
[36] Grosclaude M. L'enfant réanimé, op.cit., p. 287-288.
[37] Gérard V. *L'expérience morale hors de soi.* In: Paris: Puf; 2011:169.
[38] Ibid., p. 169.
[39] Ibid., p. 165.
[40] Conseil Consultatif National d'Ethique. Progrès technique, santé et modèle de société : la dimension éthique des choix collectifs. *Avis.* 20 mars 1998;N° 57.

---

[a] . T2A pour « tarification à l'activité ». Ce mode de financement, mis progressivement en place au milieu des années 2000, constitue environ 80% du budget des hôpitaux. Les tarifs sont basés sur l'estimation des coûts moyens d'environ 1 800 groupes homogènes de séjours.

[b] . On compte environ 7 500 médecins anesthésistes-réanimateurs en établissements publics, 1 100 en établissements privés non lucratifs et environ 3 800 en cliniques privées commerciales.

[c] . La théorie de l'agence, appliquée dans de nombreux domaines de l'action publique et privée, permet de mettre l'accent sur l'importance de la définition de la qualité de l'information nécessaire à la mise en œuvre du contrat entre deux personnes dont les connaissances sont déséquilibrées : le médecin/le patient ; le salarié/l'employeur ; etc. (cf. Jensen et Meckling, 1976).

[d] . SFAR, « Recommandation sur l'utilisation de l'échographie lors de la mise en place des accès vasculaires », septembre 2014.

CHAPITRE 393

Démarche palliative en réanimation adulte

J.-M. Boles; M. Lefevre; G. Prat; A. Renault

En raison de la gravité des pathologies motivant leur admission, environ 16 à 25 % des patients admis meurent en réanimation, selon le recrutement de chaque service. Plus de la moitié des décès surviennent à la suite de décisions de limitation ou d'arrêt de traitement(s) (LAT) [1]. La mise en œuvre de la décision de LAT impose d'assurer la continuité des soins, obligation réglementaire et déontologique en même temps que devoir éthique et humain. La prise en charge du patient, et de sa famille, est réorientée dans une stratégie palliative. La Société de réanimation de langue française (SRLF) recommande alors la primauté des mesures de confort et des soins palliatifs d'une part et l'accompagnement du patient et de sa famille d'autre part [2].

Fondements et conditions d'une démarche palliative en réanimation

Fondements juridiques

Le droit d'accès à des soins palliatifs a été instauré par la loi du 9 juin 1999 relative aux soins palliatifs [3] et intégré dans le Code de la santé publique (art. L. 1110-9). L'article L. 1110-10 du Code de la santé publique, introduit par la loi du 4 mars 2002, précise que « les soins palliatifs sont des soins actifs et continus pratiqués par une équipe interdisciplinaire en institution ou à domicile. Ils visent à soulager la douleur, à apaiser la souffrance psychique, à sauvegarder la dignité de la personne malade et à soutenir son entourage » [4]. L'obligation de mettre en œuvre ces soins, inscrite au cœur de la loi du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie, est rappelée dans deux articles de la nouvelle loi du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie [5] : suite à une décision de LAT ou un refus de traitement d'un patient, « *le médecin sauvegarde la dignité du mourant et assure la qualité de sa fin de vie en dispensant les soins mentionnés à l'article L. 1110-10* » [5].

Mise en place d'une démarche palliative

Elle peut s'appuyer sur divers référentiels professionnels : conférence de consensus sur l'accompagnement des personnes en fin de vie et de leurs proches en 2004 [6] ; recommandations de la Société américaine de réanimation en 2008 [7] ; actualisation en 2010 des recommandations de la Société de réanimation de langue française de 2002 [2].

Sa mise en place effective repose sur la définition et l'adoption d'une stratégie de service, intégrant une réflexion sur les enjeux de la mort pour le patient, sa famille et les membres de l'équipe médicale et soignante. Des revues générales récentes ont fait la synthèse des nombreux travaux, notamment anglo-saxons, consacrés aux conditions et stratégies d'intégration de cette démarche en réanimation depuis une vingtaine d'années [8–10]. Différents domaines d'intervention ont été identifiés : décisions centrées sur les besoins du patient et de sa famille ; communication ; continuité des soins ; soutien émotionnel et pratique ; traitement adéquat de symptômes et mesures de confort ; soutien spirituel ; soutien émotionnel et organisationnel pour le personnel [11]. La définition de cinquante-trois indicateurs de qualité permet d'identifier plus de cent comportements ou actions organisationnels, dont la mise en œuvre ne peut qu'être progressive [11].

Cette démarche, centrée sur le patient, sa famille et leurs besoins, ainsi que sur l'ensemble des personnels soignants, doit associer :

- l'identification précoce des patients nécessitant des mesures palliatives [12, 13]. L'importance d'un dialogue précoce entre les différents médecins impliqués dans la prise en charge du patient, notamment en post chirurgie, et la prise en compte de ses symptômes [13] ;
- la détermination d'indicateurs de la qualité de la prise en charge de la fin de vie [11] ;
- la rédaction de protocoles de soins et de fiches réflexes ;
- la mise en place de mesures destinées aux personnels soignants quel que soit leur grade, afin de les inclure et de les impliquer dans le processus et son suivi ; l'infirmier(e) peut et doit jouer ici un rôle important pour développer la qualité des soins palliatifs et de fin de vie [14] ;
- le développement d'une collaboration avec l'équipe mobile de soins palliatifs, lorsque celle-ci existe, dans une double optique : intervenir précocement auprès des patients à haut risque de mourir et affiner les protocoles de prise en charge. De telles interventions ont prouvé leur bénéfice pour ces patients et améliorent la communication interprofessionnelle [15, 16] ;
- une formation particulière de membres de l'équipe volontaires est nécessaire ; une expérience de formation des internes, incluant des séances mensuelles de révision des cas a permis d'améliorer leur capacité à discuter les problèmes de fin de vie et à mettre en œuvre des soins palliatifs [17] ; une revue générale récente a montré l'efficacité de la mise en place de « programmes de formation » à la démarche palliative, spécifiques pour les internes se destinant à la réanimation [18].

Par ailleurs, un soutien de l'administration hospitalière est indispensable pour la prise en charge de certains aspects matériels. Enfin, les actions entreprises doivent être évaluées pour en assurer la pérennité et intégrées à la préparation de la procédure de certification de l'établissement.

Éléments de la démarche palliative en réanimation

Mesures générales mises en œuvre dès l'admission en réanimation

Certaines mesures générales d'accueil et d'accompagnement doivent être mises en œuvre dès l'admission de tout patient en réanimation. Elles comprennent :

- des entretiens répétés avec la famille dès le premier jour afin de nouer le contact avec celle-ci, de percevoir son état psychologique et sa compréhension de la situation de son proche. La répétition quotidienne d'un entretien avec le médecin référent du patient, même bref, permet de tenir la famille au courant, de suivre son cheminement dans l'histoire de son parent et de lui apporter le soutien moral nécessaire [19, 20]. Une formation adaptée à la communication est nécessaire pour reconnaître les réactions des personnes à l'annonce de mauvaises nouvelles et apprendre à développer des stratégies relationnelles afin de mieux y répondre. L'aménagement d'un salon d'accueil réservé à ces entretiens permet également aux familles de s'y reposer. De tels entretiens ne doivent pas se dérouler dans le bureau du médecin, ni dans une salle d'attente (car trop impersonnelle), ni dans le secrétariat, ni encore moins dans un couloir ;
- la proposition d'un éventuel suivi de la famille (et du patient s'il est conscient) et au suivi de patients atteints de maladies graves par des bénévoles accompagnants formés à l'écoute [21, 22] ou par un psychologue pour les services en disposant ;
- la possibilité d'afficher des photos des proches, voire de faire jouer la musique préférée du patient à faible volume dans la chambre pour créer une certaine intimité dans celle-ci ;
- l'ajustement quotidien du niveau de sédation et d'analgésie aux besoins réels du patient [23].

Il faut insister sur l'importance d'un cheminement commun, parfois long, avec la famille pour que celle-ci « accepte » le caractère inéluctable de la mort prochaine et par voie de conséquence la prise d'une telle décision (cf. chapitre 389 « Prise en charge psychologique du patient et de son entourage »). Les modalités particulières de l'arrêt de(s) traitement(s) doivent être discutées avec la famille afin que celle-ci en soit prévenue et ne soit pas choquée par la façon dont les choses se passent [10, 17]. On prêtera une attention particulière au choix des mots et des formules utilisés pendant ces entretiens, eu égard à leur impact sur la famille [24]. Il est indispensable d'expliquer à la famille que la mise en œuvre de la limitation ou de l'arrêt de traitement s'accompagne de mesures de soins et d'accompagnement et que ni le patient ni elle-même ne seront abandonnés.

Mesures mises en œuvre lors de la phase terminale

La définition de mesures destinées à améliorer la transition entre traitement à visée curative sans limite et traitement palliatif est une nécessité mise en exergue par une étude qualitative récente [25]. L'instauration de certaines mesures à visée palliative doit être précoce, avant même la prise d'une décision de LAT. Lors de

la phase terminale, de nombreuses mesures doivent être mises en œuvre en même temps que les modalités d'application de la limitation ou de l'arrêt de traitement.

Mesures de soins

Adaptation de la posologie des antalgiques et des sédatifs afin que le patient ne souffre pas, mais qu'il puisse communiquer avec sa famille, si cela est possible, situation rare en réanimation [26, 27]. L'utilisation raisonnée de drogues sédatives et antalgiques aux doses nécessaires pour éviter toute souffrance n'est pas et ne peut être considérée comme une euthanasie déguisée [28]. En revanche, une fois l'effet analgésique nécessaire obtenu, aucune raison ne justifie l'intensification des doses, en dehors de circonstances exceptionnelles [29].

Poursuite de tous les soins de base et de confort, en limitant tout acte inutile et *a fortiori* douloureux.

Limitation du volume des apports hydriques et nutritionnels par voie digestive ou intraveineuse (voire quasi-suppression des apports nutritionnels) afin d'éviter un encombrement important [23, 30].

Corticothérapie pour prévenir une dyspnée trop importante et **patch de scopolamine** pour éviter les râles bronchiques parfois impressionnants en cas d'extubation terminale [30].

Suppression des cathéters, sondes et appareils de suppléance devenus inutiles tout en gardant une voie veineuse pour injecter les médicaments nécessaires.

Suppression des modalités de surveillance automatiques inutiles, notamment des alarmes sonores ; la surveillance de la fréquence cardiaque est maintenue chez le patient ventilé et sédaté pour repérer le moment du décès, le scope étant soit éteint si possible, soit tourné vers le mur.

Le recours à une équipe mobile de soins palliatifs permet d'optimiser les différents éléments de la prise en charge du patient ou de répondre à des situations complexes [15].

Mesures d'accompagnement

Ouverture totale des heures de visite, y compris la nuit, si le service n'est pas ouvert 24 heures sur 24, sans restriction autre qu'au moment de la réalisation des soins, ou de certains en accord avec l'infirmière ; proposition qu'une personne reste coucher dans le salon d'accueil si cela est possible et si elle le souhaite [31] ; aucun argument démontré ne justifie une quelconque restriction des horaires de visite et un large consensus est établi sur l'importance de l'ouverture 24 heures sur 24 des services de réanimation pour les familles. Ce n'est malheureusement pas encore le cas partout [32] ; élargissement du nombre de personnes pouvant être simultanément présentes dans la chambre ; suppression de l'obligation de porter une blouse, sauf si le patient est porteur d'une bactérie multirésistante [31].

Préservation de l'intimité en fermant les stores séparant les chambres [31].

Favoriser le contact physique entre le patient et la famille, selon ce que chacun souhaite, ainsi que la parole, quel que soit l'état de conscience du patient [31].

Poursuite des visites médicales et de l'entretien quotidien avec la famille : il est essentiel que le patient, s'il est conscient, et la famille, dans tous les cas, n'aient pas l'impression d'être abandonnés une fois la décision de LAT prise [10, 31]. De même, la poursuite des soins implique le passage régulier de l'infirmier(e) et de l'aide-soignant(e) auprès du malade et de la famille.

Proposition d'un accompagnement par des bénévoles accompagnants [22] ou psychologique si le service a accès à un psychologue.

Prise en compte des besoins spirituels en fin de vie [33] et notamment proposition systématique d'accès à un ministre du culte : l'hôpital doit respecter à la fois le principe de laïcité et la liberté d'exercice du culte [34], droit rappelé dans la charte du patient hospitalisé [35]. La chambre est considérée comme un lieu privé et l'exercice des rites religieux y est autorisé par la loi, en toute intimité et discrétion sans jugement de valeur [34]. La présence de ministres du culte, voire « d'aidants spirituels » a un impact positif sur la satisfaction des familles après le décès de leur proche [10, 36].

L'accompagnement de la famille lors du décès est essentiel [10, 31, 37]

D'une façon générale, une stratégie de communication adaptée et proactive avec les familles de patients en fin de vie permet de réduire les désordres liés au syndrome post-traumatique fréquents chez les membres de famille de patients morts en réanimation [38].

Annoncer le décès, même s'il est attendu, doit être fait par un médecin au cours d'un entretien, en présence de l'infirmière si possible, en laissant le temps à la famille d'exprimer ses émotions et ses souhaits [31].

Laisser la famille se recueillir auprès du défunt le temps voulu, sans être pressé de transférer le corps à la morgue (sauf besoin urgent d'un lit pour une entrée).

Demander à un très proche parent s'il souhaiterait participer à une partie de la toilette mortuaire telle que lavage du visage, des mains ou des pieds, celui-ci pouvant revêtir une grande valeur symbolique et psychologique selon les cultures.

Proposer à la famille de rester dans le salon d'accueil le temps qu'elle souhaite, avec des boissons.

Faciliter les démarches administratives et proposer systématiquement un rendez-vous ultérieurement si certains membres de la famille souhaitent reparler avec le médecin ou les infirmières.

Démarche vis-à-vis des personnels soignants

La mise en œuvre d'une démarche palliative doit être également centrée sur les personnels soignants, ce qui implique :

- une réflexion sur la transmission et la circulation de l'information, la participation de l'infirmière aux staffs de prise de décision de LAT [39] et aux entretiens avec la famille [2, 19] ;
- une véritable réflexion sur la souffrance des soignants et son évaluation sur le plan quantitatif et qualitatif [40]. En effet, dans une étude multicentrique française récente, un tiers des infirmières et cadres interrogés présentaient des symptômes d'épuisement professionnel ; parmi les facteurs de risques figuraient le fait de s'occuper de patients en fin de vie et le nombre de décisions de limitation/arrêt de traitement actif prises dans la semaine écoulée [41]. Il est donc essentiel d'apporter un soutien aux soignants, notamment lors d'histoires particulièrement difficiles et ayant entraîné des souffrances et/ou un conflit au sein de l'équipe. Dans ce cadre, un groupe de parole peut être mis en place pour les personnes volontaires ;
- une formation de base approfondie aux soins palliatifs pour médecins et soignants permettant de délivrer une prise en charge adéquate et de répondre à la majorité des situations est préconisée par certains [42] ; il peut s'agir de l'acquisition d'un diplôme d'université ou interuniversitaire de soins palliatifs par un ou des membres de l'équipe, médecin et/ou infirmier(e). Ces compétences et aptitudes spécifiques, prescriptives et relationnelles, sont intégrées dans les référentiels de compétence et d'aptitude du médecin réanimateur et de l'infirmière de réanimation élaborés par le comité de coordination de la réanimation en 2010 [43] et nécessitent une formation adaptée pour tous, médecins et non médecins.

Conclusion

Le nombre important de patients qui meurent en réanimation, souvent âgés et porteurs de plusieurs comorbidités, et les conséquences psychologiques de la mort d'un proche dans ce contexte sur les membres de la famille justifient pleinement que les services de réanimation s'engagent activement dans le développement d'une démarche palliative précoce et adaptée. Patients, familles et membres des équipes, médecins et non médecins, vivent en parallèle et y sont exposés chacun dans sa vulnérabilité propre à sa place et à sa personne [44]. De nombreux travaux ont montré une véritable amélioration de la qualité des soins de fin de vie perçue par les familles. Une collaboration active entre équipes mobiles de soins palliatifs et réanimateurs permet, par la confrontation des expériences et des compétences, de proposer la meilleure démarche palliative possible, et facilite l'évolution culturelle des services de réanimation. La mise en œuvre d'une démarche palliative appropriée et adaptée à chaque situation individuelle fait partie intégrante de la responsabilité, professionnelle, morale et humaine, du médecin en réanimation [45]. Son instauration implique l'engagement du service tout entier dans l'élaboration et la mise en œuvre d'un projet pertinent et accepté par tous, prenant en compte son retentissement sur tous les membres de l'équipe, devant bénéficier d'un soutien institutionnel, se déroulant dans le temps et régulièrement réévalué.

Références

[1] Ferrand E., Robert R., Ingrand P., et al. Withholding and withdrawing of life support in intensive care units in France : a prospective study. *Lancet.* 2001;357:9–14.

[2] Société de réanimation de langue française. Les limitations et arrêts des thérapeutique(s) active(s) en réanimation adulte : Actualisation des recommandations de la société de réanimation de langue française. *Réanimation.* 2002;19:706–717.

[3] Loi n° 99 du 9 juin 1999 relative aux soins palliatifs (www.legifrance.gouv.fr).

[4] Code de la santé publique, art. L. 1110 (www.legifrance.gouv.fr).

[5] Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie (www.legifrance.gouv.fr). Loi n°2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie. (www.legifrance.gouv.fr)
[6] ANAES. In: Conférence de consensus « Accompagnement des personnes en fin de vie et de leurs proches »; 14-15 janvier 2004. Paris www.has.sante.fr/portail.
[7] Truog R., Campbell M.L., Curtis J.R., et al. Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit : A consensus statement by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2008;36:953–963.
[8] Byock I. Improving palliative care in intensive care units: identifying strategies and interventions that work. *Crit Care Med.* 2006;34(11 –suppl):S302–S305.
[9] Aslakson R.A., Curtis J.R., Nelson J.E. The changing role of palliative care in the ICU. *Crit Care Med.* 2014;42(11):2418–2428.
[10] Cook D., Rocker G. Dying with dignity in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2014;370(26):2506–2514.
[11] Clarke E.B., Curtis J.R., Luce J.M., et al. Quality indicators for end of life care in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2003;31:2255–2262.
[12] Bradley C.T., Brasel K.J. Developing guidelines that identify patients who would benefit from palliative care services in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37(3):946–950.
[13] Wood G.J., Arnold R.M. How can we be helpful ? Triggers for palliative care consultation in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37(3):1147–1148.
[14] Nelson J.E., Cortez T.B., Curtis J.R., et al. Integrating palliative care in the ICU : the nurse in a leading role. *J Hosp Palliat Nurs.* 2011;13(2):89–94.
[15] O'Mahony S., McHenry J., Blank A.E., et al. Preliminary report of the integration of a palliative care team into an intensive care unit. *Palliat Med.* 2010;24(2):154–165.
[16] Villareal D., Restrepo M., Healy J., et al. A model for increasing palliative care in the intensive care unit : enhancing interprofessional consultation rates and communication. *J Pain Sympton Management.* 2011;42(5):676–679.
[17] Seoane L., Bourgeois D.A., Blais C.M., et al. Teaching palliative care in the intensive care unit : how to break the news. *The Ochsner Journal.* 2012;12:3127.
[18] Hurd C., Curtis J.R. Education about palliative care in the intensive care unit: rediscovring opportunity. *J Graduate Med Education.* 2014;167–9.
[19] Groupe de travail de la commission d'éthique de la SRLF. L'information au patient en réanimation et à ses proches : le point de vue de la SRLF. *Réanimation.* 2001;10:571–581] (disponible sur www.srlf.org : suivre Commissions puis Commission éthique).
[20] Azoulay E., Sprung C. Family-physician interactions in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2004;32:2323–2328.
[21] Boles J.M., Lefevre M., Boles C., et al. Patients and families opinion about moral support provided by trained non professional hospice volunteers (HV) in a medical ICU: evaluation after 34 months of presence. In: 20th annual congress of the ESICM, Berlin, 7-10 octobre 2007; S79. *Abstract n° 0298 in Intensive Care Medicine.* 2007;33 suppl. 2.
[22] Boles C. La place des bénévoles accompagnants dans les soins palliatifs. In: Boles J.M., Lemaire F., eds. *Fin de vie en réanimation.* Paris: Elsevier, coll. « Réanimation »; 2004:151–177.
[23] Puntillo K., Nelson J.E., Weissman D., et al. Palliative care in the ICU : relief of pain, dyspnea and thirst. À report from the IPALICU Advisory Board. *Intensive Care Med.* 2014;40:235–248.
[24] Curtis J.R., Sprung C.L., Azoulay E. The importance of word choice in the care of critically ill patients and their families. *Intensive Care Med.* 2014;40:606–608.
[25] Coombs M., Addington-Hall J., Long-Sutehall T. Challenges in transition from intervention to end of life in the intensive care : a qualitative study. *Int J Nurs Studies.* 2012;49:519–527.
[26] Hawryluck L.A., Harvey W.R., Lemieux-Charles L., et al. Consensus guidelines on analgesia and sedation in dying intensive care patients. *BMC Med Ethics.* 2002. ;3:E3. www.biomedcentral.com/1472-6939/3/3.
[27] Hall R.I., Rocker G.M., Murray D. Simple changes can improve conduct of end-of-life care in the intensive care unit. *Can J Anesth.* 2004;51:631–636.
[28] Kuschner W.G., Gruenewaled D.A., Clum N., et al. Implementation of ICU palliative care guidelines and procedures. À quality improvement initiative following investigation of alleged euthanasia. *Chest.* 2009;135:26–32.
[29] Kompanje E.J.O., Epker J.L., Bakker J. Hastening death due to administration of sedatives and opioids after withdrawal of life-sustaining measures : even in the absence of discomfort ? *J Crit Care.* 2014;29:455–456.

[30] Kompanje E.J.O. « The death rattle » in the intensive care unit after withdrawal of mechanical ventilation in neurological patients. *Neurocrit Care.* 2005;3:107–110.
[31] Renault A., Prat G., Boumédiene A., et al. Accueil et prise en charge des familles de patients en fin de vie en réanimation. In: Boles J.M., Lemaire F., eds. *Fin de vie en réanimation.* Paris: Elsevier, Collection Europe de la Société de réanimation de langue française; 2004:178–184.
[32] Giannini A., GarrousteOrgeas M., Latour J.M. What's new in ICU visiting policies: can we continue to keep the doors closed? *Intensive Care Med.* 2014;doi:10.1007/s001340143267y.
[33] Verspieren P. Spiritualité et besoins spirituels en fin de vie. In: Boles J.M., Lemaire F., eds. *Fin de vie en réanimation.* Paris: Elsevier, Collection Europe de la Société de réanimation de langue française; 2004:263–269.
[34] Conseil d'Etat. *Etude demandée par le défenseur des droits, le 20 septembre 2013.* 2013. http://www.conseil-etat.fr/Decisions-Avis-Publications/Etudes-Publications/Dossiers-thematiques/Le-juge-administratif-et-l-expression-des-convictions-religieuses.
[35] Charte de la personne hospitalisée. *Annexe à la circulaire ministérielle n° 2006-90 du 2 mars 2006 relative aux droits des patients hospitalisés et comportant une charte de la personne hospitalisée.* Bulletin officiel du ministère de la Santé et des Solidarités; 15 mai 2006.
[36] Johnson J.R., Engelberg R.A., Nielsen E.L., et al. The association of spiritual care providers' activities with family members' satisfaction with care after death in the ICU. *Crit Care Med.* 2014;42(9):1991–2000.
[37] Fassier T., Lautrette A., Ciroldi M., et al. Care at the end of life in the critically ill patients : the European perspective. *Cur Opinion Crit Care.* 2005;11:616–623.
[38] Lautrette A., Darmon M., Megabarne B., et al. À communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med.* 2007;356:469–478.
[39] Boles J.M. Enjeux éthiques en réanimation. In : Hirsch E., editor. Traité de bioéthique, tome III Handicaps, vulnerabilities, situations extremes. Toulouse : Eres ; 2010. p. 342-361.
[40] Leboul D. La souffrance des soignants au travail. In: Boles J.M., Lemaire F., eds. *Fin de vie en réanimation.* Paris: Elsevier, Collection Europe de la Société de réanimation de langue française; 2004.
[41] Poncet M.C., Toullic P., Papazian L., et al. Burnout syndrome in critical care nursing staff. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:698–704.
[42] Lamas D.J., Owens R.L., Bernacki R.E., et al. Palliative care: a core competency for intensive care unit doctors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(12):1569. doi:10.1164/rccm.201403-0467LE.
[43] Comité de coordination de la réanimation. http://www.srlf.org/recherche/index.phtml?SearchInput=r%C3%A9f%C3%A9rentiels+de+comp%C3%A9tences&SearchButton=Rechercher.
[44] Boles J.M., Jousset D. Parcours de la vulnérabilité en réanimation adulte ; dimensions cliniques et enjeux philosophiques. *Laennec.* 2011;n°2:42–54.
[45] Boles J.M., Renault A. Responsabilité du médecin dans la décision de limitation ou d'arrêt de traitement en réanimation. In : Puybasset L., editor. Enjeux éthiques en réanimation. Paris : Springer-Verlag France ; 2010. p. 441-445.

CHAPITRE 394

La responsabilité juridique des médecins réanimateurs

G. Le Gall; B. Régnier

La judiciarisation de la médecine est un thème d'actualité. Même si ce néologisme ne date que de 1985, la responsabilité médicale est très ancienne. Ce terme de judiciarisation traduit une connotation péjorative qui sous-entend la multiplication des recours aux tribunaux et sa nature inappropriée voire abusive contribuant à conflictualiser des rapports sociaux n'ayant pas fait jusque-là l'objet de contestations.

Cette doléance de judiciarisation n'est pas spécifique aux médecins mais est surtout formulée par des personnes qui occupent des positions de pouvoir, et qui estiment que tout procès induit contre eux est illégitime ou en tout cas excessif.

Pourtant, le droit de recours à la justice est un droit fondamental des sociétés démocratiques qui, en même temps, interdisent aux particuliers de se faire justice eux-mêmes.

Le ressenti, depuis une à deux décennies, d'un recours excessif aux tribunaux, qualifié de dérive « à l'américaine », pourrait à la fois traduire une réalité et un « effet loupe ». Bien que l'on manque de données épidémiologiques fiables, il semble y avoir une augmentation des contentieux. Il est probable que l'accès à l'information, d'une part, et peut-être la vogue du statut de victime, d'autre part, incitent les personnes à davantage recourir aux tribunaux. L'effet « loupe » est lié aux assureurs dont les profits sont menacés par les demandes d'indemnisation et qui se sont fait les porte-parole des médecins pour exprimer le risque d'une absence d'assurabilité.

Pour le médecin il existe une autre raison à son incompréhension, voire à son sentiment d'injustice, face à sa mise en cause. Celle-ci semble en contradiction avec les valeurs qui sous-tendent l'exercice professionnel. Les médecins s'évertuent à faire du mieux qu'ils peuvent pour agir pour le bien d'autrui, pour améliorer voire restaurer l'état de santé des malades. Ils perçoivent comme inopportun qu'on puisse leur demander des comptes, ou comme illégitime qu'il soit possible de leur reprocher des infractions alors que la nature même de l'activité médicale est bénéfique [1, 2].

Mais, la relation de confiance dont bénéficiait le médecin « sorcier » fait place à une relation contractuelle dans laquelle le malade devenu consommateur revendique une obligation de moyens, voire de résultats, et demande des comptes.

Il importe de rappeler qu'il n'existe pas de « droit spécial » de la responsabilité médicale. Même s'il y a bien des règles spécifiques, notamment celles adoptées par la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des personnes malades, ce sont les principes de droit commun qui s'appliquent, et en particulier ceux relatifs à la prise en charge des conséquences dommageables des activités humaines.

« Tout dommage impose à celui qui en est l'auteur l'obligation de le réparer » (C. civ., art. 1382).

L'ignorance est source de peur et d'incompréhension. Il convient de reconnaître que les médecins connaissent et comprennent mal le droit et les juridictions. En miroir, les juges connaissent mal la médecine et les médecins. Ils s'appuient sur des experts judiciaires dont la compétence varie selon la nature des dossiers qui leur sont confiés.

L'objectif de ce texte est d'expliquer les principes de base de la responsabilité médicale et de décrire les différents types de recours à la justice ou à un règlement amiable.

Notion de responsabilité médicale

Le terme de « responsabilité » est souvent entendu du point de vue de la morale individuelle. La personne responsable accepte de subir les conséquences de ses actes. D'un point de vue social, des règles de

responsabilité déterminent, une fois un accident survenu, à quelles conditions celui qui a causé à autrui un dommage doit réparer les conséquences qui en résultent.

Les responsabilités pénale et civile correspondent à des logiques bien différentes.

L'accident médical peut être considéré comme un fait dommageable dont la victime subit un préjudice et en demande la réparation par une indemnisation. Il peut être regardé comme une atteinte à l'intégrité physique, liée à une infraction dont l'auteur est sanctionné.

Si ces deux types de responsabilité ont le même fondement, qui est la réparation du dommage causé, il existe une différence essentielle. Dans le cas de la responsabilité civile, c'est la personne (intérêt privé) s'estimant lésée qui bénéficie d'une indemnisation. Dans le cas de la responsabilité pénale, c'est la société qui sanctionne l'auteur d'un comportement réprouvé (ayant porté atteinte à l'ordre public) volontaire ou involontaire, par imprudence ou négligence.

Cependant, c'est la personne estimant avoir subi un dommage qui choisit la procédure juridictionnelle et le rationnel de la distinction de la mise en cause de l'une ou l'autre de ces deux types de responsabilité n'apparaît pas toujours clairement. Ainsi le recours au pénal dans le but de sanctionner l'auteur d'un comportement imprudent pourrait aussi donner lieu à une demande d'indemnisation pour préjudice. Au-delà des règles de responsabilité, ce sont donc aussi les motivations des victimes qui interviennent.

Responsabilité pénale

Qu'un médecin exerce en libéral ou en public, il peut lui être reproché d'avoir porté atteinte à l'intégrité physique de son patient du fait de son imprudence, de sa négligence, de son inattention ou par inobservation des règlements. Le but de cette procédure est d'obtenir une sanction du médecin (amende voire emprisonnement). Mais la victime peut, en outre, demander l'indemnisation des dommages.

Dépôt de la plainte

La victime, ou l'un de ses ayants droit, porte plainte devant le procureur de la République. Sur le plan pratique, habituellement, la personne se rend au commissariat de police où elle est entendue par un agent de police judiciaire qui rédige un procès-verbal d'information qui est transmis au procureur de la République. À la suite du dépôt de cette plainte, le procureur de la République peut, après une enquête de police, décider de classer l'affaire. À l'inverse, si l'affaire n'est pas classée, un juge d'instruction est désigné. En cas de classement d'une affaire, la victime peut directement porter sa plainte devant le juge d'instruction. Quand le juge d'instruction est désigné, le procureur de la République ouvre un réquisitoire introductif.

La victime directe d'une infraction peut également déclencher l'action publique en se constituant partie civile ou dans le cadre d'une citation directe. Se constituer partie civile (généralement avec le concours d'un avocat) permet de poursuivre l'action judiciaire même lorsque le procureur a décidé de classer l'affaire. D'autre part, elle permet de demander des dommages et intérêts.

Durant cette phase d'instruction, le juge d'instruction fait convoquer par l'officier de police judiciaire les personnes mises en cause (en tant que témoins) dans le cadre de l'exécution d'une commission rogatoire afin d'obtenir les dépositions de celles-ci.

Le dossier médical de la victime est saisi et mis sous scellés dans des conditions précises.

Pour les établissements de santé publics, un officier de police judiciaire se rend dans le service dont il a auparavant prévenu les responsables, et se borne à constater la remise entre ses mains des dossiers médicaux qu'il place aussitôt sous scellés, en présence de représentants de la direction, du corps médical et de l'ordre des médecins.

Au terme de l'instruction, si le magistrat instructeur considère qu'il y a suffisamment d'éléments il peut décider de la mise en examen de tel ou tel médecin.

Quand la personne est mise en examen, le juge d'instruction porte à sa connaissance les faits ou la qualification juridique des éléments en cause.

Le médecin peut également être entendu comme témoin assisté : « Toute personne nommément visée par un réquisitoire introductif ou par un réquisitoire supplétif et qui n'est pas mise en examen ne peut-être entendue que comme témoin assisté » (C. pr. pén., art. 113).

Le recours plus fréquent que par le passé à la voie pénale peut s'expliquer par trois raisons :

- pratique : cette procédure est réputée, dans le public, être plus rapide (ceci est loin d'être toujours exact). La recherche et l'établissement des éléments de preuves sont faits par le juge d'instruction qui dispose de moyens plus importants qu'un simple particulier. Le choix de la voie pénale permet ensuite une action en indemnisation par l'auteur de l'infraction à condition que celui-ci soit condamné et ait à en assurer personnellement les conséquences du dommage. Cependant ceci n'est pas possible pour un professionnel de santé du service public puisque l'indemnisation incombe à l'hôpital. La victime devra

alors adresser une demande à l'hôpital et en cas de réponse négative, exercer un recours devant le tribunal administratif ;

- économique : le procès pénal est également réputé moins coûteux ;
- psychologique : la voie pénale permet de satisfaire un besoin plus ou moins conscient de vengeance. En effet, la sanction, dans le cadre pénal, est la prison (en général avec sursis), et une éventuelle amende.

Règles du droit pénal

Règles générales

Il peut être facilement reproché au médecin d'avoir porté atteinte à l'intégrité physique de son patient du fait de son imprudence, de sa négligence, de son inattention ou par inobservation des règlements (C. pén., art. 221-6, 222-19 et 222-20). Ainsi : « Le fait de causer, dans les conditions et selon les distinctions prévues à l'article 121-3, par maladresse, imprudence, inattention, négligence ou manquement à une obligation de sécurité ou de prudence imposée par la loi ou le règlement, la mort d'autrui constitue un homicide involontaire puni de 3 ans d'emprisonnement et de 45 000 euros d'amende. En cas de violation manifestement délibérée, d'une obligation particulière de sécurité ou de prudence imposée par la loi ou le règlement, les peines encourues sont portées à 5 ans d'emprisonnement et à 75 000 euros d'amende » (C. pén., art. 221-6).

L'activité médicale peut aussi être concernée par d'autres manquements : omission de porter secours, violation du secret professionnel, ou expérimentation médicale illicite (art. 223-8)…

Un certain nombre de règles sont cependant spécifiques au droit pénal

Il est indispensable de qualifier l'infraction : homicide ou blessure involontaire, et surtout il faut la réunion d'une faute et d'un lien de causalité entre cette faute et le dommage.

La faute : « nul n'est responsable pénalement que de son propre fait », une personne ne peut être retenue pour responsable que des situations sur lesquelles elle peut et doit agir.

La complexité vient du fait qu'au sein d'une équipe médicale il n'y a pas de cloisonnement entre les responsabilités de chacun des intervenants. Leur responsabilité pénale peut être conjointe ou cumulative là où leurs domaines de compétences interfèrent. Pour illustrer ceci, nous citons comme exemple l'arrêt de la chambre criminelle de la Cour de cassation du 9 janvier 1992 : « L'existence d'une faute relevée à l'encontre du médecin anesthésiste n'exclut pas celle du chirurgien auquel a été confiée l'intervention. Sur le plan technique, si la surveillance opératoire incombe au médecin anesthésiste, le chirurgien n'en demeure pas moins tenu d'une obligation générale de prudence et de diligence lui imposant de s'assurer que ces actes de surveillance postopératoire ont été bien accomplis. »

Le lien de causalité entre la faute et le dommage : la faute doit être à l'origine certaine du dommage effectivement subi par le patient. Ceci entraîne bien entendu que la perte de chance de guérison ou de survie ne suffit pas à caractériser l'infraction sur le plan pénal. Il n'est cependant pas nécessaire que le lien de causalité soit direct et immédiat, ni même exclusif.

Évolutions apparues depuis le nouveau Code pénal du 1er mars 1994

Il s'agit de la notion de responsabilité pénale des personnes morales et du principe de mise en danger de la personne d'autrui.

Ainsi la responsabilité du directeur de l'hôpital peut être engagée pour manquement au respect des obligations de sécurité lui incombant (organisation des soins, vigilances réglementaires, élimination des déchets à risque). Celle du chef de service peut être engagée pour défaut d'organisation du service ou mauvaise application de certaines consignes.

Néanmoins, la possibilité ainsi créée de condamner ceux qui, sans être les auteurs directs d'accidents, seraient responsables de n'avoir pas veillé au respect de la réglementation en matière de sécurité et d'avoir ainsi contribué à sa réalisation, a été vivement critiquée – notamment, à la fin des années quatre-vingt-dix, par des fonctionnaires et des élus locaux. Les critiques ont abouti à la loi du 10 juillet 2000 (loi Fauchon) qui distingue la faute d'imprudence directe de la faute indirecte de la personne qui avait contribué à créer la situation qui a permis la réalisation du dommage. Cette dernière n'étant reprochable qu'à des conditions particulièrement strictes (art. 121-3 alinéa 3) : « … il y a délit, lorsque la loi le prévoit, en cas de faute d'imprudence, de négligence ou de manquement à une obligation de prudence ou de sécurité prévue par la loi ou le règlement, s'il est établi que l'auteur n'a pas accompli des diligences normales compte tenu, le cas échéant de la nature de ses missions ou de ses fonctions, de ses compétences ainsi que du pouvoir et des moyens dont il disposait. »

Déroulement d'une expertise pénale

Un médecin expert judiciaire est désigné par le juge d'instruction. La mission confiée à l'expert formule des questions dont l'essentiel est de rechercher toute négligence, imprudence, maladresse et toute inobservation des règles de sécurité.

L'expert doit s'attacher à analyser si l'attitude suivie a été conforme aux connaissances médicales au moment des faits et rechercher quel aurait été le comportement d'un médecin de niveau « standard » dans cette situation précise. Ce n'est pas la qualité exceptionnelle ou d'excellence qu'il convient de prendre en compte.

Les lois de 1996 et 2007 ont introduit et renforcé la nature contradictoire de la procédure afin de garantir l'équilibre entre les parties. Ainsi les questions formulées par le magistrat, les rapports provisoires et définitifs sont transmis aux avocats des parties.

Les recommandations de bonnes pratiques (RPC) – consensus, RPC de la Haute Autorité de santé ou des sociétés savantes – constituent des repères utiles. Par ailleurs, l'expérience prouve qu'il faut être très vigilant quant aux résultats des autopsies pour analyser le lien de causalité.

En conclusion

Une procédure pénale est lourde, longue et difficile à vivre par le praticien mis en cause. Il est impératif de ne laisser aucune place à l'improvisation. Les données statistiques dont on dispose laissent penser que le recours pénal pour un accident médical demeure rare, notamment en réanimation. Par ailleurs, il est souvent considéré que la grande majorité de ces recours semblent déclenchés, au moment des faits, par un défaut d'information et de communication entre le professionnel de santé et la personne malade ou sa famille.

Responsabilité administrative

Pour la victime d'un accident médical demandant réparation de son préjudice, trois voies sont envisageables : la transaction directe avec l'assureur du professionnel et/ou de l'hôpital, la voie juridictionnelle (tribunaux administratifs ou civils) et, depuis la loi du 4 mars 2002, le choix d'une procédure de conciliation en recourant à la commission régionale de conciliation et d'indemnisation (CRCI) qui est une commission administrative spécialisée conçue comme une alternative à la justice.

Ces trois voies ne sont pas équivalentes. La transaction directe implique une négociation et le montant des dommages-intérêts est souvent inférieur à celui accordé par les tribunaux. La procédure de règlement amiable (par les CRCI) donne lieu à un avis sur la base duquel la victime négocie une transaction avec l'assureur du professionnel ou de l'hôpital. Par contre, la procédure devant un tribunal (civil ou administratif) débouche sur un jugement opposable, tant sur le fond que sur le montant de l'indemnisation.

Dans le cadre des règles juridiques générales de responsabilité civile, l'accident médical peut être regardé comme un fait dommageable dont il est demandé réparation. Il s'agit donc d'un litige, entre une victime, d'une part, et un praticien libéral ou un établissement de santé public, d'autre part. La réparation demandée est pécuniaire et on parle de responsabilité de nature indemnitaire. Comme cela a déjà été souligné, cette responsabilité civile (pour les médecins libéraux) ou administrative (hôpitaux publics) n'est pas une sanction prise par la justice pénale pour punir un comportement socialement réprouvé (infraction, délit), mais la réparation d'un préjudice à autrui, arbitrée par la société et opposable.

Le principe de litige entre victime et acteur de soin explique la différence qui existe selon que l'activité médicale mise en cause a été réalisée en médecine privée ou à l'hôpital public. En effet, les relations nouées par le patient sont différentes.

En médecine privée le patient est un contractant, dont le contrat le lie au professionnel de santé. Pour les hôpitaux publics, le malade est un usager du service public qui entre en relation avec l'hôpital représenté par son directeur sans avoir de relation juridique avec les soignants. Ainsi cette responsabilité indemnitaire sera de type civile, mettant en jeu la responsabilité professionnelle d'un praticien dans le privé ; elle sera de type administrative dans le cadre public. Bien que des actes individuels soient à l'origine de l'accident, celui-ci traduit une défaillance du service public.

Dans ce texte, nous considérons essentiellement la responsabilité administrative car la réanimation concerne très majoritairement les établissements publics de santé.

L'analyse de cette responsabilité administrative nécessite d'abord un rappel de son évolution (tribunal administratif, Conseil d'État), souvent d'ailleurs en convergence avec la jurisprudence de la Cour de cassation (responsabilité civile), suivi d'un rappel des principes de la procédure administrative.

Évolution de la jurisprudence administrative depuis la moitié du xx^{e} siècle

La base de la responsabilité des hôpitaux publics est fondée par deux arrêts (Chilloux et Isaad). Dans ces deux affaires les tribunaux se déclarent incompétents concernant la responsabilité des hôpitaux.

Le tribunal des conflits, dans l'affaire Chilloux, affirme que les fautes « imputées aux deux médecins, si elles sont démontrées, se rattacheraient à l'exécution du service public dont ils ont la charge, les juridictions judiciaires sont donc incompétentes ».

Pendant de nombreuses années, la jurisprudence administrative a considéré qu'une faute lourde, dont la victime devait apporter la preuve, était nécessaire pour engager la responsabilité du service public dans le cadre de l'activité médicale. Par la suite, le Conseil d'État est revenu sur cette jurisprudence en considérant qu'une faute simple suffisait. Poursuivant cette évolution, le Conseil d'État a, par la suite, inversé la charge de la preuve : c'était à l'hôpital de prouver qu'il n'y avait pas eu de faute. Enfin, la notion de responsabilité sans faute des établissements de santé a été formulée (arrêt Bianchi 1993) : « […] lorsqu'un acte médical nécessaire au diagnostic ou au traitement du malade présente un risque dont l'existence est connue, mais dont la réalisation est exceptionnelle et dont aucune raison ne permet de penser que le patient y soit particulièrement exposé, la responsabilité du service hospitalier est engagée si l'exécution de cet acte est la cause directe des dommages sans rapport avec l'état initial du patient comme l'évolution prévisible de cet état, en présentant un caractère d'une extrême gravité. »

Pour la médecine libérale, plusieurs arrêts de la Cour de cassation évolueront dans le même sens en introduisant notamment l'obligation de sécurité-résultat et celle d'obligation d'information des patients. En fait, progressivement, les jurisprudences civiles et administratives ont convergé.

Dans un contexte sociétal d'amélioration de l'indemnisation des victimes, notamment pour des affaires comme le sang contaminé, l'hépatite C ou la maladie de Creutzfeldt-Jacob, a émergé le concept d'aléa thérapeutique. En effet, afin de tenter d'indemniser les victimes de préjudices graves, le juge devait parfois « artificiellement » rechercher une faute ou conceptualiser la responsabilité sans faute qui a été à l'origine de vives critiques car impliquant une évolution de l'« obligation de moyens » vers une « obligation de résultat ». Ce sont les assureurs qui ont théorisé le concept d'aléa thérapeutique, en estimant que la jurisprudence, tant civile qu'administrative, était devenue trop favorable aux victimes. L'idée d'une répartition de la charge financière des indemnisations selon qu'elles relevaient d'une faute ou du seul risque (aléa) a été mise en avant et formulée pour la première fois dans la Déclaration du 14 octobre 1992 des médecins libéraux : « Les médecins sont responsables, mais ils ne le sont qu'en cas de faute et ne peuvent admettre que cette responsabilité soit déformée au point de se transformer en assurance pour risques. Le risque non lié à une faute constitue l'aléa médical et doit recevoir une juste compensation dans le cadre de la solidarité nationale. »

Cette revendication s'est exprimée dans un contexte où des victimes ont demandé réparation dans des domaines fortement médiatisés comme l'indemnisation du handicap de l'enfant né avec de graves malformations non décelées. Parallèlement, la jurisprudence de la Cour de cassation s'est nuancée. Alors qu'elle avait évolué vers une obligation de sécurité-résultat, dès 1997 une décision semble revenir à la jurisprudence antérieure en précisant que le praticien n'est tenu qu'à une obligation de moyens.

C'est dans ce contexte que le législateur a estimé nécessaire de mettre en place de nouvelles règles définies par la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002. Cette loi ne retient la réparation de l'accident médical par l'assureur qu'en cas de faute. Par contre, la réparation des préjudices du patient sera garantie au titre de la solidarité nationale s'il s'agit d'un aléa médical, c'est-à-dire directement imputable à des actes de prévention, de diagnostic ou de soins, sans faute et s'ils ont eu pour le patient des conséquences anormales au regard de son état de santé comme de l'évolution prévisible de celui-ci.

La loi instaure aussi un nouveau régime d'indemnisation des infections nosocomiales qui fait peser sur les établissements de santé une responsabilité de plein droit (à partir du 5 septembre 2001) sauf à démontrer l'existence d'une cause étrangère exonératoire.

C'est cette loi qui organise la procédure amiable des CRCI, et l'indemnisation par l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (ONIAM) est financée par une dotation allouée par les organismes de sécurité sociale.

Cette loi fut immédiatement contestée par les assureurs qui se sont désengagés du marché de la responsabilité médicale, privant de nombreux médecins libéraux, la moitié des cliniques privées, et certains hôpitaux publics de la possibilité de s'assurer. Ceci a conduit à une modification partielle des règles d'indemnisation (loi About du 30 décembre 2002) qui a reconnu aux assureurs la faculté d'introduire des plafonds de garantie au-delà desquels l'ONIAM intervient. La loi a aussi modifié la répartition des infections nosocomiales. Malgré ces mesures, les assureurs spécialisés dans le risque des gynécologues-obstétriciens ont menacé de ne plus les assurer, ce qui a conduit à leur accorder une aide à la souscription d'assurance par

l'assurance-maladie en 2006. On voit que c'est la mise en jeux d'intérêts financiers considérables qui module l'interprétation des règles de responsabilité médicale. De nombreux pays de l'OCDE sont confrontés aux mêmes questions et expérimentent plusieurs solutions dont aucune ne s'est révélée probante à ce jour.

La dernière évolution jurisprudentielle notable concerne l'information médicale. C'est d'abord la Cour de cassation qui a innové en 2010 en considérant le défaut d'information comme un préjudice autonome que le juge ne peut laisser sans réparation (Cass. civ. 1re, 3 juin 2010).

Le Conseil d'État a suivi en 2012 en créant le préjudice d'impréparation résultant du défaut d'information tout en maintenant la réparation sur la base d'une perte de chance si plusieurs alternatives existaient (arrêt du CE, 10 octobre 2012).

Procédure administrative de demande d'indemnisation d'un accident médical

Il s'agit d'une procédure écrite : les explications des parties sont consignées par écrit dans un mémoire et le débat oral, quand il a lieu, n'est qu'un commentaire des documents écrits. Le déroulement de l'audience implique successivement la lecture du rapport d'expertise (résumé de l'affaire, par un conseiller), les observations orales des avocats, les conclusions du commissaire du gouvernement et la mise de l'affaire en délibéré. C'est aussi une procédure inquisitoriale, c'est-à-dire qu'elle est dirigée par le juge et non laissée à l'initiative du demandeur.

Dans la procédure administrative, c'est la responsabilité de l'hôpital qui est engagée.

Ce n'est qu'en cas de faute d'une exceptionnelle gravité que l'hôpital peut ensuite se retourner contre le praticien. Par ailleurs, dans ces procédures indemnitaires (administratives ou civiles) ce sont en général les assurances qui interviennent par le biais de leurs avocats et des médecins qu'ils missionnent pour les représenter aux expertises (il est cependant demandé aux médecins qui ont soigné la victime de venir s'expliquer sur les décisions prises).

Pour obtenir un dédommagement la victime doit prouver qu'il y a eu une faute de commise à l'origine d'un préjudice. La classification en faute ou erreur, en particulier dans le domaine du diagnostic, n'est pas toujours aisée et est soumise à l'appréciation du juge. La responsabilité dans le domaine civil et administratif repose donc sur le trépied classique : dommage, faute et lien de causalité. L'imputabilité du préjudice à la faute doit être établie de manière directe et certaine, mais depuis de nombreuses années, la jurisprudence a fait apparaître, quand ce lien n'était pas totalement démontré, la perte de chance de guérison ou de survie. La jurisprudence a donc inventé cette notion pour permettre une indemnisation plus large des victimes.

L'expertise doit être contradictoire. Elle peut être ordonnée en « référé » ou par jugement « avant dire droit ». L'utilisation du référé permet à la victime d'obtenir la désignation d'un expert par le tribunal administratif pour procéder à l'examen de sa situation. Selon les conclusions de cette expertise la victime peut apprécier ses chances d'indemnisation et par conséquent décider de l'arrêt ou de la poursuite de la procédure. Les missions d'expertise par jugement « avant dire droit » sont plus adaptées à la situation car le juge connaît l'affaire et il sait exactement ce qu'il doit demander à l'expert. Mais quand une mission apparaît à l'expert mal adaptée à la situation, ce dernier ne dispose pas du pouvoir de demander au juge de la modifier ou de la compléter ; en revanche les parties disposent de ce pouvoir. L'attitude est la même quand il apparaît à l'expert que d'autres parties devraient être appelées à l'expertise.

Règlement amiable devant la commission régionale de conciliation et d'indemnisation

Cette procédure, issue de la loi du 4 mars 2002, est un mode de règlement amiable des accidents médicaux. Elle évite de recourir aux tribunaux, est gratuite, simple et rapide avec un délai entre la demande et le règlement d'un an. Selon l'article L.1142-7, la commission régionale peut être saisie par toute personne s'estimant victime d'un dommage imputable à une activité de prévention, de diagnostic ou de soins, ou, le cas échéant par son représentant légal ou par ses ayants droit. Le formulaire de demande d'indemnisation est téléchargeable ou obtenu auprès des établissements de santé. La personne qui s'adresse à la CRCI y relate les faits incriminés, le préjudice allégué, et fournit un certain nombre d'informations d'état civil et administratives. Elle informe cette dernière si elle a engagé parallèlement des procédures juridictionnelles relatives aux mêmes faits.

Dans chaque région une CRCI est chargée de faciliter le règlement amiable des litiges relatifs aux accidents médicaux, aux affections iatrogènes et aux infections nosocomiales, ainsi que d'autres litiges entre usagers et professionnels de santé et établissements de santé (CSP, art. L. 1142-5). Cette commission, présidée par un magistrat, peut siéger en formation de règlement amiable des accidents médicaux ou en formation de

conciliation pour les litiges relatifs aux droits des malades. La commission régionale diligente une expertise qui doit avoir un caractère contradictoire. La loi de 2002 a également créé une liste nationale d'experts en accidents médicaux.

La CRCI a la possibilité de saisir l'autorité compétente si elle constate des manquements susceptibles de donner lieu à des poursuites disciplinaires.

Ces commissions formulent un avis sur le préjudice, son lien de causalité avec un acte médical et la nature fautive ou aléatoire de l'accident médical. L'aléa thérapeutique est un accident inhérent à l'acte médical, sans rapport de causalité avec la pathologie initiale et en l'absence d'une faute technique des praticiens.

Si l'accident médical est considéré comme fautif, la CRCI notifie son avis à la victime et à l'établissement de santé en cause. Il revient alors à l'assureur de dédommager la victime. Néanmoins, si l'établissement de santé refuse d'indemniser, l'ONIAM peut verser le dédommagement et a la possibilité de se retourner contre l'établissement de santé.

Si la victime considère que l'indemnisation proposée par la CRCI est insuffisante, elle peut alors saisir la juridiction administrative.

Si l'accident médical est qualifié d'aléa, c'est l'ONIAM qui indemnise la victime. Néanmoins, seuls des préjudices graves sont indemnisés au titre de la solidarité nationale selon des critères fixés par décret :

- un taux d'incapacité partielle permanente (IPP) d'au moins 25 % ;
- ou une ITT (incapacité temporaire de travail) au moins égale à 6 mois consécutifs ou à 6 mois non consécutifs sur une période de 12 mois ;
- à titre exceptionnel, le caractère de gravité nécessaire peut être reconnu :
  – lorsque la victime est déclarée définitivement inapte à pratiquer l'activité professionnelle qu'elle exerçait avant la survenue de l'accident médical, de l'affection iatrogène ou de l'infection nosocomiale,
  – ou lorsque l'accident médical, l'affection iatrogène ou l'infection nosocomiale occasionne des troubles particulièrement graves, y compris d'ordre économique, dans ses conditions d'existence.

Les infections nosocomiales : un régime d'exception ?

Le législateur a clairement distingué les infections nosocomiales des autres accidents médicaux. Les risques sanitaires liés au fonctionnement du système de santé, dénommés accidents médicaux, affection iatrogène et infection nosocomiale n'ont pas tous été qualifiés de fautifs ou d'aléas. En effet, sur la base de la jurisprudence des années quatre-vingt et quatre-vingt-dix, le Conseil d'État a considéré que même si aucune faute n'était identifiée la survenue d'une infection nosocomiale traduisait un dysfonctionnement du service public hospitalier. La Cour de cassation avait pris des décisions analogues pour le privé, les médecins et cliniques étant tenus à une obligation de sécurité et de résultats. En conséquence, l'article 1142-1 de la loi de 2002 indique, dans son premier alinéa, que « les établissements de santé sont responsables des dommages résultant des infections nosocomiales, sauf s'ils apportent la preuve d'une cause étrangère ». Si le deuxième alinéa de cet article précise que « lorsque la responsabilité d'un établissement de santé n'est pas engagée, un accident médical, une affection iatrogène ou une infection nosocomiale ouvrent droit à la réparation des préjudices au titre de la solidarité nationale », l'infection nosocomiale est le seul événement indésirable pour lequel la responsabilité de l'établissement de santé est *a priori* systématiquement engagée (1er al.).

La « cause étrangère » est le seul motif d'exonération. En termes juridiques, « cause étrangère » signifie que l'événement est « étranger » au séjour hospitalier ou de « force majeure », c'est-à-dire imprévisible et « irrésistible » (inévitable). Finalement, alors que pour tous les autres accidents médicaux il faut prouver qu'il y a eu faute pour engager la responsabilité et faire payer l'assureur, pour l'infection nosocomiale, c'est l'établissement de santé qui devra prouver que sa survenue était inévitable (donc sans prévention possible). Par contre, pour les praticiens libéraux c'est toujours une responsabilité pour faute.

Cette responsabilité de plein droit des établissements de santé a contribué à la réaction des assureurs déjà mentionnée. La loi About de décembre 2002 a dû en tenir compte et a décidé que lorsque le préjudice était élevé, avec une invalidité d'au moins 25 %, l'indemnisation serait prise en charge par la solidarité nationale. On voit donc que pour le même type d'infection nosocomiale et en l'absence de manquement aux obligations de sécurité (infection non fautive), si le préjudice est inférieur à 25 % d'IPP c'est l'assureur qui en assure la réparation, alors que si l'IPP est d'au moins 25 % c'est l'ONIAM qui indemnise. Cependant, si l'ONIAM considère qu'il y a eu faute, notamment en raison d'un manquement aux obligations réglementaires de prévention des infections nosocomiales, l'office dispose d'une action subrogatoire contre l'établissement de santé.

Néanmoins, il semble possible, au travers de certains avis de CRCI ou jugements de tribunaux administratifs, de discerner des tentatives d'interprétation de la cause étrangère. La compétence des experts en la matière semble pouvoir jouer un rôle important. Certains ont argué de la nature endogène ou exogène

de l'agent pathogène en cause – l'argument consistant à considérer que si le pathogène venait de la flore du patient, l'infection était inévitable. À côté de ce type de raisonnement incohérent, la prise en compte de « l'état antérieur » du patient, c'est-à-dire de la gravité de son état de santé ainsi que du caractère proportionnel des gestes invasifs réalisés, semble plus pertinente pour invoquer le caractère quasi inévitable d'une infection.

Même si certaines infections nosocomiales sont plus ou moins évitables, la distinction au cas par cas de celles qui auraient pu être évitées demeure complexe. Le programme de prévention mis en place par l'établissement de santé et dans le service peut, avec la gravité de l'état antérieur, et l'information du patient ou de sa famille, constituer des arguments importants de nature à exonérer d'une responsabilité.

Conclusion

Malgré le ressenti d'une « judiciarisation » de la médecine, les recours au pénal restent rares. Les demandes d'indemnisation ont augmenté et pourraient encore se multiplier. Néanmoins la réanimation est bien moins concernée que d'autres spécialités comme la chirurgie, l'anesthésie ou l'obstétrique.

En même temps, le contexte d'urgence, la complexité organisationnelle, la fréquence des procédures invasives et de la iatrogénie, la multiplicité des intervenants, les difficultés de l'information et du consentement du patient, l'identification de la personne de confiance ou des proches exposent potentiellement la réanimation à des recours contentieux.

La bonne compréhension et le respect des droits des malades, l'organisation des soins de nature à garantir de bonnes pratiques et la sécurité des soins, la préoccupation d'information du patient ou de ses proches, la bonne tenue du dossier médical et la traçabilité sont les principales mesures de prévention et de protection vis-à-vis du risque médico-légal.

Les droits de la personne malade ont été de plus en plus précisés et sont nombreux. Il convient d'admettre que leur connaissance est approximative. Ils ne concernent pas seulement le droit à l'information et aux « justes soins ». Le secret médical, la communication du dossier médical, la recherche médicale, le consentement en situation d'urgence ou des mineurs et personnes vulnérables, la fin de vie, sont des exemples de situations complexes pour lesquels les réanimateurs doivent connaître les droits de leurs patients.

Références

[1] Thouvenin D. La responsabilité médicale. In: Mouillie J.M., Lefève C., Visier L., eds. *Médecine et Sciences humaines. Manuel pour les études médicales (pp. 454-62).* Paris: Les Belles lettres; 2007.

[2] Thouvenin D. Est-il pertinent de parler de judiciarisation de la médecine ? *op. cit.* (pp. 462-68).

CHAPITRE 395

Prélèvements d'organes après arrêt circulatoire consécutif à un arrêt des traitements de réanimation (catégorie III de Maastricht)

D. Villers; J.-P. Graftieaux; P.-E. Bollaert

Introduction

Malgré l'élargissement des critères de sélection des donneurs, le déséquilibre entre les organes disponibles et les besoins de la greffe ne cesse de croître [1]. Ce déséquilibre interroge quant au recours à des procédures de prélèvement d'organes non encore utilisées [2]. C'est pourquoi l'Agence de biomédecine (ABM), après une large consultation des sociétés savantes (Société de réanimation de langue française (SRLF), Société française d'anesthésie-réanimation, Société française d'urgence médicale), promeut depuis 2015, dans des centres pilotes, la réalisation de prélèvements d'organes chez des patients dont l'arrêt circulatoire est consécutif à un arrêt des traitements (AT) de réanimation [3]. Ce type de prélèvement correspond aux donneurs décédés de la catégorie III de Maastricht (DDMIII). Cette classification [4] distingue quatre catégories de prélèvements d'organes de donneurs décédés après arrêt circulatoire.

Catégorie I : les personnes qui font un arrêt circulatoire en dehors de tout contexte de prise en charge médicalisée, déclarées décédés à la prise en charge.

Catégorie II : les personnes qui font un arrêt circulatoire avec mise en œuvre d'un massage cardiaque et d'une ventilation mécanique efficaces, mais sans récupération d'une activité circulatoire.

Catégorie III : les personnes qui font un arrêt circulatoire consécutif à une décision de limitation ou d'arrêt programmé des thérapeutiques en réanimation prise en raison du pronostic des pathologies les ayant conduites à une prise en charge en réanimation.

Catégorie IV : les personnes décédées en mort encéphalique qui font un arrêt circulatoire irréversible au cours de la prise en charge en réanimation.

Les réanimateurs sont concernés par ces prélèvements d'organes DDM III dans la mesure où la décision d'AT et sa mise en œuvre relèvent de leur seule responsabilité de même que le nécessaire accompagnement des familles.

Dans les milieux de réanimation et de soins intensifs, environ la moitié des décès sont précédés d'une décision collégiale de limitation ou arrêt de traitement (LAT) ou d'AT [5] et certains de ces patients pourraient théoriquement faire l'objet de prélèvements d'organes selon la procédure DDM III [6, 7].

Prélèvements d'organes de DDM III en dehors de France

La classification de Maastricht a été publiée en 1995 [4] et depuis, certains pays principalement anglo-saxons (États-Unis d'Amérique, Canada, Royaume-Uni, Australie) ou nord européens (Pays-Bas et Belgique, pays scandinaves) ont adopté cette procédure. Dans certains pays, comme le Royaume-Uni [8], les prélèvements DDM III représentent plus de la moitié des prélèvements après arrêt circulatoire. Les prélèvements des donneurs en mort encéphalique restent cependant majoritaires, mais leur progression semble désormais

limitée. Une des différences fondamentales par rapport aux autres prélèvements après arrêt circulatoire est que le prélèvement lui-même peut être programmé, ce qui en facilite la réalisation. En revanche, les contraintes techniques sont importantes car le temps d'ischémie chaude, c'est-à-dire le temps écoulé entre l'arrêt des traitements de réanimation et l'arrêt circulatoire, doit être compatible avec la fonctionnalité des organes. Le protocole de l'ABM prévoit que le temps écoulé entre l'arrêt des traitements de réanimation et l'arrêt circulatoire (phase agonique) ne doit pas dépasser 3 heures [3, 9], et le temps d'ischémie chaude fonctionnelle (temps écoulé entre le moment où la pression artérielle moyenne descend en dessous de 45 mmHg et le moment où les organes sont soit reperfusés *in situ* soit prélevés) doit rester inférieur à 30 minutes pour le foie, 90 minutes pour les poumons et 120 minutes pour les reins. Dans ces pays, l'extubation, associée ou non à l'arrêt des vasopresseurs est largement utilisée pour limiter ce temps d'ischémie chaude. Le plus souvent, l'extubation a lieu au bloc opératoire lui-même où deux techniques distinctes peuvent être utilisées après le décès : soit la laparotomie immédiate, soit la mise en place d'une circulation normothermique régionale (CNR), qui présente l'avantage de reperfuser les organes *in situ* avant le prélèvement et laisse plus de temps à l'équipe chirurgicale pour procéder aux différents prélèvements d'organes dans de bonnes conditions.

La qualité et la fonctionnalité des organes de donneurs DDM III ont fait également l'objet de nombreuses publications [10, 11]. En résumé, il semble que les organes prélevés, dans ces conditions et en respectant les délais d'ischémie chaude recommandés, aient une viabilité et une durée de vie identiques à ceux issus des donneurs « à critères élargis » décédés en mort encéphalique.

Modalités retenues par l'Agence de biomédecine pour le déroulement des prélèvements d'organes de DDM III en France

L'ABM a élaboré un ensemble de recommandations [12] précisant la méthodologie et la mise en œuvre pratique à suivre pour réaliser des prélèvements d'organes de donneurs DDM III. Les centres volontaires devront appliquer les mêmes procédures notamment pour les étapes qui se déroulent en milieu de réanimation et qui comportent la décision d'AT, sa mise en œuvre, la qualification des donneurs, l'information de la famille et les investigations et gestes à réaliser avant l'arrêt circulatoire terminal.

La décision d'AT et sa mise en œuvre sont de l'entière responsabilité de l'équipe de réanimation qui doit procéder sans tenir compte de la possibilité ou non de réaliser des prélèvements d'organes. Pendant cette phase, la coordination hospitalière (CH) ne doit pas intervenir, de manière à préserver une étanchéité absolue entre la décision d'AT et le don d'organes éventuel. La CH n'intervient que lorsque la décision d'AT aura été prise et tracée dans le dossier médical. Les réanimateurs portent seuls la responsabilité de la décision de l'AT, de sa conformité aux lois en vigueur [13, 14] et de sa mise en œuvre.

L'information de la famille et/ou des proches se déroule en plusieurs temps. Dans un premier temps l'équipe médicale rencontre la famille et l'informe qu'une réflexion sur un AT est en cours ; ultérieurement, le réanimateur en charge du patient informe les membres de sa famille que la décision a été prise et en expose les raisons tout en prévenant que cet AT sera suivi du décès du patient, dans un délai variable. Lorsque la décision a été notifiée dans le dossier du patient, l'équipe de réanimation alerte la CH qui procède alors à l'examen du dossier en vue d'une qualification ou non du patient pour un don d'organes. Pour ce faire, la CH peut alors demander à consulter ou à faire réaliser des examens simples tels qu'une échographie abdominale, les tests biologiques de fonctionnalité des organes, les examens virologiques de sécurité sanitaire, la radio thoracique… Si aucune contre-indication n'est décelée par la CH à ce stade, le médecin en charge du patient rencontre une nouvelle fois la famille pour vérifier sa compréhension et son adhésion au projet d'AT. C'est à ce moment-là qu'il leur propose de rencontrer un membre de la CH.

La rencontre de la famille avec les membres de la CH, associés ou non avec l'équipe médicale, permet à la CH de recueillir auprès de la famille le témoignage d'une éventuelle opposition au don d'organes préalablement exprimée par leur proche. En l'absence d'opposition connue, la CH interroge la famille sur la place et le sens du don dans la démarche de fin de vie du patient et sur sa signification pour elle-même. Au cours de cet entretien, les informations sont délivrées à la famille, concernant les aspects techniques et pratiques du prélèvement d'organes, incluant l'éventualité d'un échec possible, ainsi que sur les modalités de leur accompagnement.

Dans la mesure où le don d'organes est accepté et compris par la famille et/ou les proches, le bilan de prélevabilité est complété par un groupage HLA, un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une fibroscopie bronchique si un prélèvement pulmonaire est envisagé.

Si le bilan donneur ne montre aucune contre-indication, des cathéters introducteurs (désilets) veineux et artériels fémoraux sont mis en place au lit du patient. Ces cathéters ont une double fonction ; le cathéter artériel permet la mesure d'une pression artérielle sanglante fiable nécessaire pour le diagnostic d'arrêt circulatoire ; le cathéter veineux permet d'injecter l'héparine. Après le décès par arrêt circulatoire, ces cathéters permettent l'introduction rapide des canules pour la circulation normothermique régionale (CNR).

La mise en œuvre de l'AT est réalisée par le médecin réanimateur, préférentiellement par extubation associée ou non selon les circonstances avec un arrêt des vasopresseurs. Elle est suivie d'une surveillance étroite de l'état hémodynamique afin de quantifier la durée de l'ischémie chaude fonctionnelle telle que définie plus haut.

Selon les dispositions locales, le patient peut-être transféré au bloc opératoire soit avant la réalisation de l'AT elle-même, soit après l'arrêt circulatoire lorsqu'il est survenu dans les délais souhaités (fig. 395.1).

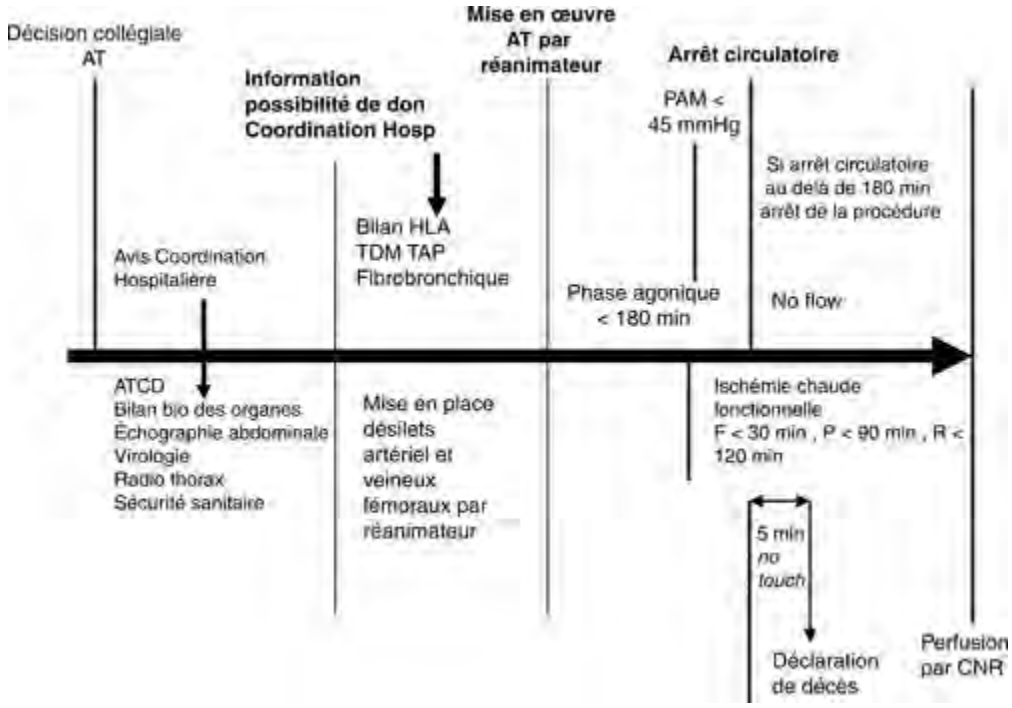


FIG. 395.1 **Déroulement chronologique du prélèvement d'organe DDM III (d'après document ABM).**

AT : arrêt des traitements de réanimation
TDM TAP : scanner thoraco-abdomino-pelvien
PAM : pression artérielle moyenne
F : foie
P : poumons
R : reins
CNR : circulation normothermique régionale

Source : Agence de Biomédecine, « Guide DDAC M III », http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pfd/guideddacmiiioct2014-abm.pdf

Cependant un certain nombre de difficultés et de questions d'ordre éthique pourraient être rencontrées lors de la mise en œuvre des prélèvements d'organes chez des donneurs DDM III dans notre pays.

Difficultés potentielles soulevées par la mise en œuvre des prélèvements de donneurs DDM III en France

Délai de survenue de l'arrêt circulatoire après AT

L'arrêt des traitements de réanimation conduit finalement à l'arrêt circulatoire par anoxie. Si le délai d'ischémie chaude écoulé entre l'arrêt des traitements et l'arrêt circulatoire est supérieur à 180 minutes, on estime que les organes à prélever (en pratique, foie, reins et poumons) pourraient avoir subi des dommages

irréversibles les rendant impropres à la transplantation [3, 15, 16]. La loi Leonetti privilégie le « laisser mourir » et ne laisse aucune place au « faire mourir » qui pourrait abréger le temps d'ischémie chaude. Sauf modification majeure de cette loi, les prélèvements de donneurs DDM III ne pourraient être réalisés que chez des patients dont l'arrêt circulatoire surviendrait *spontanément* et dans un délai inférieur à 180 minutes après l'arrêt des traitements de réanimation. Certaines publications [17–19] rapportent que la moitié des arrêts de traitement de réanimation sont suivis d'un arrêt cardiaque dans un délai inférieur à 60 minutes chez les patients neuro-lésés. Certaines équipes ont proposé des scores permettant de prédire un décès rapide après extubation et/ou arrêt des amines. Ces scores [18–20] manquent de fiabilité et ne sont pas nécessairement transposables en France où l'administration d'une sédation « terminale » n'est pas autorisée. Deux études françaises récentes [6, 7] montrent qu'une proportion non négligeable de patients présentent un arrêt cardiorespiratoire rapide après extubation et/ou arrêt des vasopresseurs, c'est-à-dire dans un délai de 120 minutes tout en respectant les dispositions de la loi Leonetti.

Les prélèvements DDM III : pour quels patients ?

La plupart des équipes réservent les prélèvements DDM III aux patients neuro-lésés (accident vasculaire cérébral, anoxie post-arrêt cardiaque, pendaison, traumatisme crânien sévère…) [8, 21–23].

Après extubation, et du fait de leur coma profond, ces patients sont susceptibles de présenter un arrêt circulatoire dans un délai bref. L'ABM souligne que la mise en œuvre de l'AT comporte préférentiellement une extubation dont l'exigence est liée à la nécessité d'éviter une durée d'ischémie chaude trop prolongée. Cette pratique n'est cependant pas admise par toutes les équipes françaises. Dans l'étude de Lesieur [24], seuls 52 % des patients cérébro-lésés ont été extubés lors de la mise en œuvre des mesures d'AT.

En France, la question de l'arrêt des traitements de réanimation se trouve souvent posée chez les patients neuro-lésés, surtout si un projet de don d'organes avait été évoqué avec la famille au cas où la mort encéphalique surviendrait. Il est probable que c'est dans ces situations bien particulières où la mort encéphalique attendue ne survient pas que les dons d'organes de la catégorie MIII prendront leur place, du moins au début.

Certains auteurs envisagent de réaliser ces dons d'organes chez des patients dont l'arrivée en phase terminale d'une maladie chronique (BPCO, neuropathie invalidante) conduit l'équipe médicale à proposer un arrêt des traitements.

La position des familles et/ou des proches

Une autre difficulté potentielle concerne l'acceptabilité des prélèvements DDM III par la famille et/ou les proches du patient. En France, le taux de refus exprimé par le patient ou rapporté par sa famille ou ses proches atteint près de 33 % [1] pour les prélèvements d'organes proposés à l'issue du constat de mort encéphalique. Ce taux de refus reste stable malgré les multiples campagnes d'information. Il paraît légitime de s'interroger sur les causes de ces refus et d'évaluer celui qui serait observé en cas de proposition de prélèvements DDM III aux patients et aux familles. Une étude monocentrique française [25] montre cependant qu'environ la moitié des familles interrogées sur l'éventualité d'un don d'organes dans ces circonstances donnerait son accord.

Un fort taux de refus risque de ternir l'image de la greffe et d'augmenter encore celui déjà trop élevé observé pour les prélèvements des patients en état de mort encéphalique qui demeure la principale source d'organes dans notre pays. À l'inverse, certaines familles témoignant de la volonté de leur proche pourraient trouver un réconfort dans le don d'organes réalisé à l'issue d'un arrêt des traitements de réanimation, lorsque la mort cérébrale ne survient pas. Si le patient ne s'est pas exprimé de son vivant, ce qui reste encore la situation la plus fréquente, le consentement implicite du futur défunt semblera-t-il acceptable aux familles ? Certaines familles pourraient estimer que les impératifs techniques liés à ce type de don les privent de l'accompagnement de leur proche ou que la procédure comporte des actes qu'ils n'auraient pas souhaité voir endurer par leur proche tant avant qu'après son décès, arguant d'une instrumentalisation du corps en vue d'un don d'organes. L'attitude pratique adoptée par les CH lors de la mort encéphalique, consistant à renoncer aux prélèvements d'organes si la famille, ne connaissant pas la volonté du défunt, s'oppose au don, devrait être logiquement favorisée, diffusée, voire officiellement encouragée.

Problèmes éthiques posés aux réanimateurs

M III compatible avec l'esprit de la loi Leonetti ?

Selon l'ABM, la loi Leonetti ne s'oppose pas aux prélèvements DDM III, puisqu'elle n'y fait pas référence. L'avis du Conseil consultatif national d'éthique (CCNE) [26] est plus nuancé, remarquant que si la loi ne s'oppose pas formellement à ces prélèvements, elle ne les légitime pas pour autant. La pratique de prélèvements d'organes DDM III ne risque-t-elle pas de s'opposer à l'esprit de la loi qui prévoit, à l'issue de la décision d'AT, la mise en œuvre de soins palliatifs et d'un accompagnement des familles, tout en veillant au confort moral et physique du patient mourant. La réalisation de prélèvements d'organes après AT impose au patient encore vivant et à sa famille des investigations (actes d'imagerie, bilans biologiques…) et des gestes invasifs (mise en place de voies veineuses spécifiques avant décès, transport au bloc opératoire, et après le constat de la mort, mise en œuvre d'une circulation normothermique régionale, laparotomie) qui peuvent sembler entrer en contradiction avec la notion de « laisser mourir » au milieu des siens.

Le risque de changement de finalité

Les médecins réanimateurs sont impliqués depuis longtemps dans les pratiques de limitation ou d'arrêt des traitements. L'introduction du don d'organes DDM III risque d'être perçue par un certain nombre d'entre eux comme posant des questionnements d'ordre éthique. Un questionnaire réalisé par la commission éthique de la SRLF [27] indique que 27 % des réanimateurs ayant répondu au questionnaire (n = 561) estiment que la procédure M III soulève plus de problèmes et 28 % des problèmes éthiques différents de ceux des prélèvements obtenus au cours de la mort cérébrale. L'ABM [3] et la commission éthique de la SRLF [28] estiment capital que la décision médicale suivant la réflexion collégiale d'arrêt des traitements de réanimation « fasse comme si le prélèvement d'organes n'existait pas ». Pour le médecin responsable du patient et interlocuteur privilégié de la famille, un premier contrat moral est passé avec elle reposant sur le refus de l'obstination déraisonnable en contrepartie de l'assurance d'un « laisser mourir ». En cas de DDM III, ce contrat initial se trouvera modifié, dans un deuxième temps, par l'annonce que finalement le « laisser mourir » se transforme en « mourir au bloc opératoire afin de prélever des organes, si le patient décède dans un délai raisonnable » [28]. Il est possible que ce changement de finalité, dont le médecin responsable du patient ne peut totalement s'affranchir (c'est bien lui qui a alerté la CH), puisse en amont interférer avec la décision collégiale d'arrêt des traitements de réanimation. Que le réanimateur en vienne à considérer le patient mourant, et donc encore vivant, comme un ensemble d'organes, de pièces détachées, éventuellement disponibles et non plus comme un être humain dans la souffrance, et le changement de finalité sera avéré [28]. Cette dualité peut-être difficile à assumer pour le réanimateur et ne peut l'être que grâce au respect de l'étanchéité la plus totale entre les filières de décision d'arrêt des traitements de réanimation et le don d'organes et en accord complet avec la position du malade rapportée par sa famille.

Le conflit d'intérêt

Le réanimateur responsable du patient, se trouve confronté à deux exigences apparemment contradictoires : défendre les intérêts de son patient et de sa famille en lui assurant une fin de vie la plus paisible possible et entourée des siens tout en militant pour un décès rapide, éventuellement au bloc opératoire afin de permettre les prélèvements d'organes. Cette position schizophrénique, résultant de deux intérêts contradictoires – l'intérêt de son patient (de mourir paisiblement entouré des siens) et l'intérêt légitime du receveur – risque d'introduire une suspicion de conflit d'intérêt, difficile à éluder devant les familles. Dans ces conditions, la décision collégiale d'arrêt des soins risque d'être contestée par les familles et/ou les proches. C'est notamment, et non exclusivement, pourquoi il faudra s'assurer que le respect de la loi Leonetti et de ses décrets d'application a bien été tracé dans le dossier médical ainsi que l'argumentation qui a conduit à la décision d'AT.

Dans ce domaine, la plus extrême transparence est requise vis-à-vis des familles, en collaboration avec la coordination hospitalière des prélèvements d'organes.

Échec, ou éthique des limites ?

Cette procédure de prélèvement risque d'être tenue en échec si la durée d'ischémie chaude est excessive. Cette éventualité doit être expliquée et annoncée aux proches. Il reviendra à chaque structure particulière de le prévoir et d'organiser selon ses possibilités propres la poursuite de l'accompagnement de fin de vie.

Le terme « échec » est en soi impropre à rendre compte de l'impossibilité du prélèvement, car il renvoie à une insuffisance, à un dommage, à un déficit, finalement à un revers. Or, l'échec potentiel ne doit pas

être pensé en termes de perte (d'un greffon), mais comme la manifestation d'une éthique inhérente à la procédure, en raison de l'incertitude de la durée d'ischémie chaude compatible avec un prélèvement. Une incertitude qui symbolise un inconnaissable qui doit être respecté comme trace de la singularité du patient [29].

Conclusion

À la demande de l'Agence de biomédecine, et compte tenu des besoins croissants de la greffe, les dons d'organes selon la procédure III de Maastricht ont été autorisés en France dès 2015 dans quelques centres pilotes. Ces prélèvements concernent en premier lieu les réanimateurs qui décident et mettent en œuvre les arrêts de traitement de réanimation, conformément à la loi Leonetti de 2005. Le prélèvement d'organes ne peut avoir lieu que lorsque la mise en œuvre de la décision collégiale d'AT est suivie d'un arrêt circulatoire dans les délais impartis. Les contraintes techniques et le questionnement éthique soulevés par cette procédure M III expliquent probablement la prudence affichée par l'ABM pour initier ce type de prélèvements d'organes en France.

Références

[1] *Rapport annuel de l'Agence de la Biomédecine.* 2013. http://www.agencebiomedecine.fr/annexes/bilan2013/accueil.htm consulté le 14 décembre 2014.

[2] Wynn James J., Charles E. Alexander Increasing organ donation and transplantation : the U.S. experience over the past decade. *Transplant International 2010 European Society for Organ Transplantation.* 2011;24:324–332.

[3] Antoine C., Mourey F., Prada-Bordenave E. Steering committee on DCD program. How France launched its donation after cardiac death program. *Annales Françaises d'Anesthésie-Réanimation.* 2014;33:138–143.

[4] Kootstra G., Daemen J.H., Oomen A.P. Categories of non-heart beating organ donors. *Transplant Proc.* 1995;27:2893–2894.

[5] Azoulay E., Metnitz B., Sprung C.L., et al. End-of-life pratices in 282 intensive care units : data from the SAPS 3 database. *Intensive Care Med.* 2009;35:623–630.

[6] Lesieur O., Leloup M., Gonzales F., et al. Eligibility for organ donation following end-of-life decisions : a study performed in 43 French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2014;40:623–630.

[7] Jonas M., Lorber J., Dabouis G., et al. Épidémiologie des arrêts de traitement et faisabilité des prélèvements d'organes selon la classification de Maastricht III. *Réanimation.* 2012;22:S34–S35.

[8] Steinbrook R. Organ Donation after Cardiac death. *NEngl J Med.* 2007;357:209–213.

[9] Lewis J., Peltier J., Nelson H., et al. Development of the university of Wisconsin donation after cardiac death evaluation tool. *Prog Transplant.* 2003;13:265–273.

[10] British transplantation Society Website. Transplantation from donors after deceased circulatory death United Kingdom guidelines available at : http://www.bts.org.uk/Documents/2013-02-04%20dcd%20guidelines.pdf consulté le 14 novembre 2014

[11] Kokkinos C., Antcliffe D., Nanidis T., et al. Outcome of kidney transplantation from non-heart-beating versus heart-beating cadaveric donors. *Transplantation.* 2007;83:1193–1199.

[12] Site de l'Agence de la Biomédecine. http://www.agencebiomedecine.fr/IMG/pdf/guideddacmiiioct2014-abm.pdf consulté le 14 décembre 2014.

[13] Journal Officiel de la République Française du 23 avril 2005 (2005) loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des maladies et à la fin de vie. Disponible à : http://www.legifrance.gouv.fr Consulté le 15 novembre 2014

[14] Journal Officiel de la République Française du 7 février 2006 (2006) Décret N° 2006-119 du 6 février 2006 relatif aux directives anticipées prévues par la loi N° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie et modifiant le code de la santé publique. Disponible à : http://www.legifrance.gouv.fr. Consulté le 15 novembre 2014

[15] Wind J., Snoeijs M.G., Brugman C.A., et al. Prediction of time of death after withdrawal of life-sustaining treatment in potential donors after cardiac death. *Crit Care Med.* 2012;40:766–769.

[16] Portolés-Pérez J., Rubio-Muñoz J.J., Lafuente-Covarrubias O., et al. Development of a program for kidney transplants using organs donated from donors awaiting cardiac arrest (type III Maastricht). *Nefrologia.* 2012;32:754–759.

[17] Rabinstein A.A., Yee A.H., Mandrekar J., et al. Prediction of potential for organ donation after cardiac death in patients in neurocritical state : a prospective observational study. *Lancet Neuro.* 2012;11:414–419.
[18] DeVita M.A., Brooks M.M., Zawistowski C., et al. Donors after cardiac death : validation of identification criteria (DVIC) study for predictors of rapid death. *Am J Transplant.* 2008;8:432–441.
[19] Suntharalingam C., Sharples L., Dudley C., et al. Time to cardiac death after withdrawal of Life-sustaining treatment in potential organ donors. *Am J Transplant.* 2009;9:2157–2165.
[20] Davila D., Ciria R., Jassem W., et al. Prediction Models of Donor arrest and Graft Utilization in Liver Transplantation from Maastricht -3 Donors after Circulatory Death. *Am J Transplant.* 2012;12:3414–3424.
[21] Reich D.J., Mulligan D.C., Abt P.L., et al. ASTS recommended practice guidelines for controlled donation after cardiac death organ procurement and transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9:2004–2011.
[22] Puybasset L., Bazin J.E., Beloucif S., et al. Critical appraisal of organ procurement under Maastricht 3 condition. *Annales Françaises d'Anesthésie-Réanimation.* 2014;33:120–127.
[23] Revelly J.P., Imperatori L., Maravic P., et al. Are terminally ill patients dying in the ICU suitable for non-heart beating organ donation? *Intensive Care Med.* 2006;32:708–712.
[24] Lesieur O., Leloup M., Girard N., et al. Epilat study group Limitation ou arrêt des thérapeutiques en réanimation : l'interruption simultanée des techniques de suppléance vitale cardio-respiratoire est préférentiellement mise en œuvre chez les patients cérébro-lésés. *Réanimation.* 2014;24:S21.
[25] Jonas M., Dabouis G., Lorber J., et al. Position des familles et/ou proches des patients pour lesquels un prélèvement d'organe serait envisagé à l'issue d'un arrêt des traitements de réanimation. *Réanimation.* 2013;23:S77.
[26] Questions d'éthique relatives au prélèvement et au don d'organes à des fins de transplantation », Avis n° 115 (avril 2011). Disponible sur le site du Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) à l'adresse (04/04/2014) : http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis_115.pdf
[27] René Robert, Cédric Daubin, Jean-Pierre Graftieaux, Philippe Hubert, Didier Dreyfuss pour la Commission d'éthique de la SRLF http://www.srlf.org/rc/org/srlf/htm/Article/2011/20111221-152712-564/src/htm_fullText/fr/20111221-M3_QS_SRLF-DDS.pdf,
[28] Graftieaux J.P., Bollaert P.E., Haddad L., et al. Contribution of the ethics committee of the French Intensive Care Society to describing a scenario for implementing organ donation after Maastricht type III cardiocirculatory death in France. *Ann Intensive Care.* 2012;2:23.
[29] Lemoine L., Neron L., Hamidi, et al. *Le prélèvement d'organes en condition M III de Maastricht : de l'inconnaissable comme éthique des limites AFAR.* In: Elsevier Masson; 704–705. décembre 2014;Vol. 33 n°12.

CHAPITRE 396

Régime juridique

F. Lemaire; J.-M. Boles

À la suite de la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988, révisée en 1994, une évolution était devenue inévitable pour plusieurs raisons : l'adaptation à l'évolution de la médecine, la nécessité d'un renforcement de la sécurité des patients et de l'amélioration de la transparence, l'émergence du droit des malades et la littérature consacrée à la recherche biomédicale, et l'obligation de transposer la directive européenne 2001/20/CE en droit français [1]. La révision de la législation sur la recherche biomédicale a conduit à la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique [2] qui a profondément modifié le Code de la santé publique (CSP) [3].

Les « recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » sont désignées par les termes de « recherche biomédicale » (ex-loi Huriet). Mais cette définition ne concerne pas les recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, soit sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance (appelée recherche non interventionnelle), soit avec des modalités particulières de surveillance (appelée recherche « portant sur les soins courants »).

En raison de difficultés persistantes liées à la législation de la recherche sur la personne humaine, une nouvelle révision du dispositif d'encadrement a vu le jour en 2012, la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine, dite loi Jardé. Celle-ci n'est toujours pas appliquée en 2015, dans l'attente d'un nouveau texte européen visant à remplacer la directive 2001/20. Celui-ci, le règlement européen « Essais cliniques » de mai 2014, ayant enfin été publié, la porte est ouverte à la mise en application de la loi Jardé.

Changements essentiels de la loi de 2004

Abandon de la distinction des recherches avec (ABID) et sans bénéfice individuel direct (SBID)

La dichotomie « avec et sans BID » était depuis son origine l'armature même de la loi Huriet. Le changement reflète bien une conception nouvelle de la finalité de la recherche [4].

L'idée d'une recherche destinée à procurer un *bénéfice individuel direct* à ceux qui s'y prêtent est très ancienne et figurait même dans le Code de déontologie de 1979, d'où elle n'a disparu qu'en 1995. De même, la tradition juridique française n'acceptait la recherche à but thérapeutique que dans la mesure où elle était légitimée par l'intérêt du malade. C'est sans doute aussi cette assimilation de la recherche au soin qui avait facilité en 1988 l'élaboration puis l'acceptation de la loi autorisant l'accès au corps d'autrui au nom du bénéfice thérapeutique allégué.

Reconnaissance du malade « hors d'état d'exprimer son consentement »

Il y a en pratique clinique deux circonstances au cours desquelles un malade est incapable d'être informé et de consentir : l'urgence « vraie » et l'altération des fonctions cognitives. Pour ne pas interdire la recherche dans ces états, il faut déterminer qui pourrait accorder son consentement à la place du patient. En effet, aujourd'hui, la loi sépare nettement l'incapacité à consentir liée à l'urgence, quand la fenêtre d'inclusion est si courte (quelques minutes ou quelques heures) qu'il est impossible de joindre une personne susceptible d'autoriser la recherche (art. L. 1122-1-2), de celle qui est liée à l'altération des capacités intellectuelles du malade (art. L. 1122-2-II, 6^{e} paragraphe) :

- en urgence : la dérogation au consentement a été maintenue dans la loi française. Cette disposition est en opposition à la directive 2001/20/CE, qui ne l'avait pas prévue. Dès 1988, la loi française avait prévu que les patients inclus en urgence dans un protocole devaient être informés et consentir pour la poursuite de l'essai, s'ils récupéraient un état de conscience satisfaisant (notion de consentement retardé, ou *deferred consent* en anglais). On peut noter que les « représentants du malade », dans la plupart des législations étrangères, doivent consentir *a posteriori* lorsqu'ils ont été identifiés et contactés, ce qui n'est pas le cas en France. La loi de santé publique a ajouté en 2004 que les malades pouvaient aussi interdire l'utilisation de leurs données, si l'essai est terminé. Cette dernière disposition est actuellement très attaquée par la communauté scientifique internationale, qui considère qu'elle est inutile en matière de protection des patients et qu'en revanche son application risque de ruiner la plupart des essais en raison du risque d'altération de la randomisation qu'elle comporte ;
- en cas d'incapacité à consentir liée à l'altération des fonctions cognitives : c'est une des grandes avancées de la loi de santé publique, qui a finalement accepté de définir précisément ce que recouvrait le *représentant légal* du patient hors d'état de consentir : il s'agit de « la personne de confiance prévue à l'article L. 1111-6, à défaut de celle-ci, par la famille, ou, à défaut, par une personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables ». Pour permettre une telle avancée, le législateur a bien précisé que cette personne *autorisait* la recherche, elle n'y consentait pas. La loi ne dit pas précisément comment et par qui le membre de la famille ou le proche sera identifié.

Renforcement des procédures d'autorisation et de contrôle de la recherche

L'ensemble des procédures d'autorisation, puis, lorsque l'essai a débuté, de surveillance, a été considérablement renforcé. L'autorité compétente (AC), qui peut être l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) ou la direction générale de la santé (DGS) selon le cas, autorise désormais la recherche, ce qui nécessite que tout le dossier lui soit transmis. Les formulaires d'autorisation, particulièrement détaillés, sont disponibles sur le site web de l'AC.

Une fois l'autorisation de l'AC et un avis favorable du comité de protection des personnes (CPP) donnés, l'essai va être très étroitement monitoré : les investigateurs doivent déclarer tous les *événements indésirables* au promoteur. Celui-ci les qualifie *d'effets indésirables* s'il les impute à la recherche. Il transmet immédiatement à l'AC ceux qui sont *inattendus* et incorporera les autres dans un rapport de sécurité transmis annuellement à l'AC.

Le monitoring de l'essai qui incombe au promoteur n'est pas limité à la sécurité des patients ; la loi (art. L. 1121-3) et surtout les « Bonnes pratiques cliniques » publiées par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), qui a remplacé l'AFSSAPS (voir notamment art. 5-1-1 et 5-1-3 de la décision du 24 novembre 2006) [5] précisent que le promoteur est aussi responsable de la *qualité des données*, qui détermine la validité de la recherche.

Ces nouvelles procédures ont été établies selon des « lignes directrices » établies par la Commission européenne et devraient être identiques dans tous les pays de l'Union européenne. Elles ont fait l'objet d'un décret d'application publié en avril 2006 [6] et de nombreux arrêtés.

Rappelons que cet ensemble de mesures d'encadrement a été prévu pour la recherche portant sur le médicament. L'alourdissement de la réglementation a rendu nécessaire un régime « simplifié » pour les recherches portant sur les soins courants et ne comportant pas de médicaments (voir *infra).*

Élargissement des missions des comités de protection des personnes

Depuis la déclaration d'Helsinki en 1964, l'examen d'un protocole de recherche par un « comité éthique de la recherche » est la pierre angulaire de la procédure d'autorisation. Les anciens comités consultatifs de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale ont été transformés en comités de protection des personnes (CPP). Les nouvelles dispositions adoptées par les lois de santé publique et de bioéthique de 2004 [7] élargissent le champ d'intervention des CPP en leur imposant d'étudier les recherches portant sur les soins courants et les collections biologiques.

Collections : changement de finalité

La loi de bioéthique a clarifié le domaine jusqu'ici particulièrement confus des collections de matériel biologique réalisées dans une finalité de recherche scientifique. L'article L. 1211-2 du CSP a en effet introduit la motion de « changement de finalité », prenant en compte cette réalité que l'immense majorité des collections d'éléments et de produits du corps humain était constituée à partir de prélèvements réalisés au

cours du soin. Ce n'est que secondairement qu'une fraction de ces prélèvements (de tumeur, d'échantillon sanguin…) est mise à la disposition des chercheurs. Mais la finalité initiale, présidant à l'obtention des échantillons, était bien thérapeutique. La nouvelle réglementation prévoit que ces collections seront déclarées au ministère chargé de la Recherche et à l'ARH, qu'un avis sera demandé au CPP et qu'une information sera donnée au patient, lui permettant de s'opposer. Le CPP peut autoriser une dérogation à cette obligation d'information, en raison d'une impossibilité documentée (recherche sur une tumorothèque constituée plusieurs années auparavant, par exemple).

Lorsque la constitution d'une collection est incluse dans une recherche biomédicale, les règles concernant cette dernière s'appliquent, notamment pour l'information et le consentement.

Les nouvelles dispositions sont particulièrement précises et complètes en ce qui concerne l'utilisation du sang et de ses composants dans une finalité de recherche : l'article L. 1221-8-1 du CSP énumère les quatre conditions dans lesquelles le prélèvement de sang a pu être réalisé initialement : le soin (« finalité médicale »), la recherche portant sur les soins courants (voir plus loin), une recherche biomédicale ou dans une « finalité de constitution de collection ». En soustrayant cette recherche du cadre de la recherche biomédicale, le législateur a clairement établi qu'il la rangeait désormais dans le cadre de la recherche sur prélèvements et non sur « l'être humain ». Lorsque la seule finalité du prélèvement est la constitution d'une collection, les risques doivent être « négligeables », ce qui est bien le cas pour une simple prise de sang.

Force cependant est de reconnaître que les textes d'application parus à l'été 2007 sont particulièrement confus et que leur mise en application s'est avérée problématique. La loi Jardé devrait corriger ces difficultés.

Répertoires

L'article L. 1121-15 du CSP précise que « l'autorité compétente met en place et diffuse des répertoires de recherches biomédicales autorisées… ». Ces répertoires, d'accès public, sont différents des bases de données gérées par les AC qui ne sont pas accessibles. Cette nouvelle disposition correspond à une exigence de transparence récemment exprimée à l'occasion de plusieurs scandales concernant des essais médicamenteux. La grande presse a rapporté à plusieurs reprises des distorsions majeures entre le protocole initial d'un essai et sa publication finale quelques années plus tard. Ces griefs s'ajoutaient au reproche plus ancien de non-publication des essais négatifs ou contraires à l'intérêt des promoteurs. Mis en cause pour leur incapacité à vérifier la qualité des articles qu'ils publiaient, les éditeurs des grandes revues médicales internationales, réunis au sein d'un International Committee of Medical Journals Editors (appelé le « Groupe de Vancouver » : http://www.icmje.org), ont alors décidé d'exiger des investigateurs qu'ils affichent les caractéristiques de leurs essais dès le début, avant l'inclusion du premier patient [8].

Le répertoire des recherches portant sur les médicaments, à la charge de l'ANSM, n'a pratiquement jamais été mis à jour. Lorsque le règlement européen s'appliquera, en 2016, il devrait être supprimé, ces recherches devant alors être postées sur le site de la *European Medicines Agency* (EMA). En ce qui concerne les autres recherches, les sites annoncés n'ont jamais vu le jour.

En attendant, les investigateurs sont invités à inscrire leurs essais dans le site nord-américain clinicaltrials.gov (http://www.clinicaltrials.gov).

La recherche « portant sur les soins courants »

L'alourdissement de la réglementation concernant les essais portant sur les médicaments rendait indispensable la mise en place d'une voie « allégée » pour les recherches sans risques et ne portant pas sur les médicaments. Cette simplification des procédures d'autorisation et de monitoring est apparue sous la qualification de recherche « portant sur les soins courants » et fait l'objet de l'article L. 1121-1-2° du CSP.

Les essais concernés ne peuvent pas être innovants, ni porter sur des médicaments. En revanche, ils peuvent porter sur les dispositifs médicaux (DM), à la condition que l'Afssaps valide la conformité prévue de leur usage lors de l'essai envisagé à la notice d'utilisation. Cette recherche ne doit comporter aucun risque supplémentaire pour le patient. La randomisation est une intervention médicale autorisée. Le circuit d'autorisation est particulièrement simplifié, puisque seul l'avis du CPP est requis. Le patient est informé de cette recherche, avec la possibilité de s'y opposer [9].

Champ d'application

Les recherches portant sur les soins courants sont définies comme (CSP, art. R. 1121-3) «… des recherches dont l'objectif est d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leurs indications ». Elles sont distinctes de la recherche biomédicale définie

au premier alinéa de l'article L. 1121-1 et de la recherche non interventionnelle (art. L. 1121-1-1°). Ce dernier point est essentiel : les recherches portant sur les soins courants sont des recherches interventionnelles, au sens où elles peuvent entraîner des modifications, même minimes, de la prise en charge des patients.

Elles doivent être de pratique courante, ce qui ne veut pas nécessairement dire validées au sens de l'*evidence-based medicine*. Cette nuance sera particulièrement importante en matière de DM, domaine dans lequel la diffusion large précède souvent l'évaluation clinique. L'arrêté précise que la démonstration du caractère « courant » des pratiques que l'on veut évaluer doit être apportée au CPP, par exemple à l'aide d'une enquête de pratiques.

Cette catégorie de recherche permet la randomisation, ainsi que l'arrêté le prévoit expressément. À noter que la randomisation est considérée comme une *intervention* par la directive européenne 2001/20, qui ne concerne cependant que le médicament. L'article 2-c de cette directive définit ainsi les recherches non interventionnelles, dans une formulation qu'a reprise le décret n° 2006-477 : « L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude… »

- La recherche sur les DM de classe IIb et III est possible dans le cadre des « soins courants ». Lorsque les recherches porteront sur des produits « mentionnés à l'article L. 5311-1 et figurant sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la Santé… » – c'est-à-dire essentiellement les DM – « … le comité de protection des personnes s'assure auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé que les conditions d'utilisation dans la recherche de ces produits sont conformes à leur destination et à leurs conditions d'utilisation courante » (CSP, art. L. 1121-1). Le comité transmettra donc à l'Agence le protocole concerné, avant de délibérer, dans un délai de 35 jours. Cet avis demandé par le CPP à l'Afssaps portera sur la concordance entre l'utilisation du DM prévue dans le protocole et ce qu'indique la notice d'utilisation du dispositif.
- La recherche sur les médicaments se situe hors du champ de la recherche sur les soins courants, même pour les études post-AMM ou de phase IV, que la directive européenne 2001/20 n'a pas prévu d'exclure : en effet, la définition du produit expérimental (art. 2-d) est très large : « Principe actif sous forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans un essai clinique, y compris… en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme autorisée… »

Modalités particulières de surveillance

La loi désigne sous cette appellation sibylline les interventions nécessitées par la recherche et qui peuvent s'écarter du soin. Par exemple, il pourra s'agir d'un suivi spécifique, tel que des consultations supplémentaires, ou des examens non justifiées par la prise en charge habituelle du malade, tels des examens d'imagerie.

Mais «… ces modalités particulières de surveillance… ne comportent que des risques et contraintes négligeables pour la personne qui se prête à la recherche » (CSP, art. R. 1121-3).

Les prélèvements de sang posent un problème particulier (art. L. 1221-8-1 modifié) : ils sont autorisés dans le cadre de ces modalités particulières de surveillance prévues par la loi, cette précision ayant été ajoutée par un amendement à la loi sur la recherche d'avril 2006.

Avis favorable obligatoire du comité de protection des personnes

À l'inverse de ce qui prévaut dans la recherche biomédicale, seul l'avis du CPP est nécessaire, aucune démarche auprès de l'autorité compétente n'est requise, sauf si la recherche porte sur un dispositif. Cette simplification est possible parce que cette recherche est sans risque.

La loi de 2004 avait prévu que l'avis du CPP n'était que consultatif. Depuis la loi 2006-450 sur la recherche [10], la recherche ne peut être débutée que si l'avis est favorable (art. 31). Le comité peut requalifier la recherche qui lui est soumise en une recherche biomédicale qui devra alors suivre la procédure normale : « La demande auprès du comité est faite par la personne physique ou morale qui prend l'initiative de cette recherche, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu » (art. L. 1121-1-2 nouveau). Le comité compétent est celui « du lieu où est mise en œuvre la recherche ».

Il s'agit là d'une nouvelle mission pour les CPP, dont l'avis dans le domaine des soins courants et des collections devrait aider les auteurs français lorsqu'ils soumettront leur recherche pour publication dans des revues internationales.

Information/consentement

Comme les soins ne peuvent être modifiés par le protocole de recherche, la nouvelle législation n'a pas prévu dans ce cas de consentement direct. Le patient doit être informé, ce qui lui permet de s'opposer à une inclusion dans l'essai concerné. Le décret de 2006 [6] précise que « l'information (de cette personne) fait l'objet d'un document écrit soumis préalablement au comité de protection des personnes intéressé » (CSP, art. R. 1121-3). Comme il s'agit d'une recherche, la forme de cette notice d'information ne devrait pas être différente d'une notice pour une recherche interventionnelle. La loi n'a pas prévu de recommandations spécifiques en ce qui concerne les personnes vulnérables. L'information devra être délivrée au tuteur, parents, famille, ou personne de confiance selon le cas.

Promoteur ? Financeur ? Assurance ?

La loi n'a pas prévu de confier l'organisation, le monitoring ou la responsabilité de cette recherche à un promoteur au sens de la loi Huriet car cette recherche concerne le soin habituel, non modifié par l'essai, et dont les médecins en charge gardent la responsabilité. Néanmoins, la loi sur la recherche a apporté un certain nombre de précisions : l'article L. 1121-1-2° révisé prévoit maintenant que «… la demande auprès du comité est faite par la personne physique ou morale qui prend l'initiative de cette recherche, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu ». Il pourra ainsi s'agir aussi bien d'un investigateur que d'un EPST (INSERM ou CNRS) ou un établissement public de santé (DRC de CHU). On parle dans ce cas d'un « gestionnaire ».

En ce qui concerne l'a*ssurance* et en l'absence d'autres précisions, c'est le droit commun qui s'applique ; l'assurance devra donc être celle de l'établissement responsable des soins (art. L. 1142-2), la recherche ne devant comporter aucun risque supplémentaire.

Le *financement* de la recherche proprement dite est à la charge de celui qui l'entreprend mais le financement des soins eux-mêmes restera à la charge de l'assurance-maladie puisqu'ils sont réalisés dans le cadre de leur utilisation habituelle.

Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) [11]

Les dispositions simplifiées concernant la protection des données individuelles relevant de la décision de la CNIL de janvier 2006 [12] ne s'appliquent malheureusement que dans le cas de la recherche biomédicale. Il faudra donc recourir à la procédure dite unitaire, c'est-à-dire une soumission préalable au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) et ensuite à la CNIL, ce qui peut prendre environ trois mois…

Le dispositif concernant les « soins courants » est profondément modifié (amélioré ?) par la loi Jardé. En outre, un dispositif allégé pour les recherches concernant le médicament, pour l'instant exclu de la législation, est prévu dans le règlement européen.

En conclusion de cette première partie, il est clair que le dispositif actuel (fig. 396.1), qui résulte de la greffe sur le socle de la loi Huriet de nombreuses adjonctions ou modifications, apportées par voie d'amendement ou lors du vote d'autres lois, est devenu complexe et à vrai dire peu lisible. Le législateur à donc repris l'ensemble de ces textes pour les simplifier et les harmoniser, sans perdre de vue bien entendu que leur finalité ultime est et doit rester la protection des personnes. À terme, le résultat en sera l'articulation de deux textes, la loi Jardé et le règlement européen.

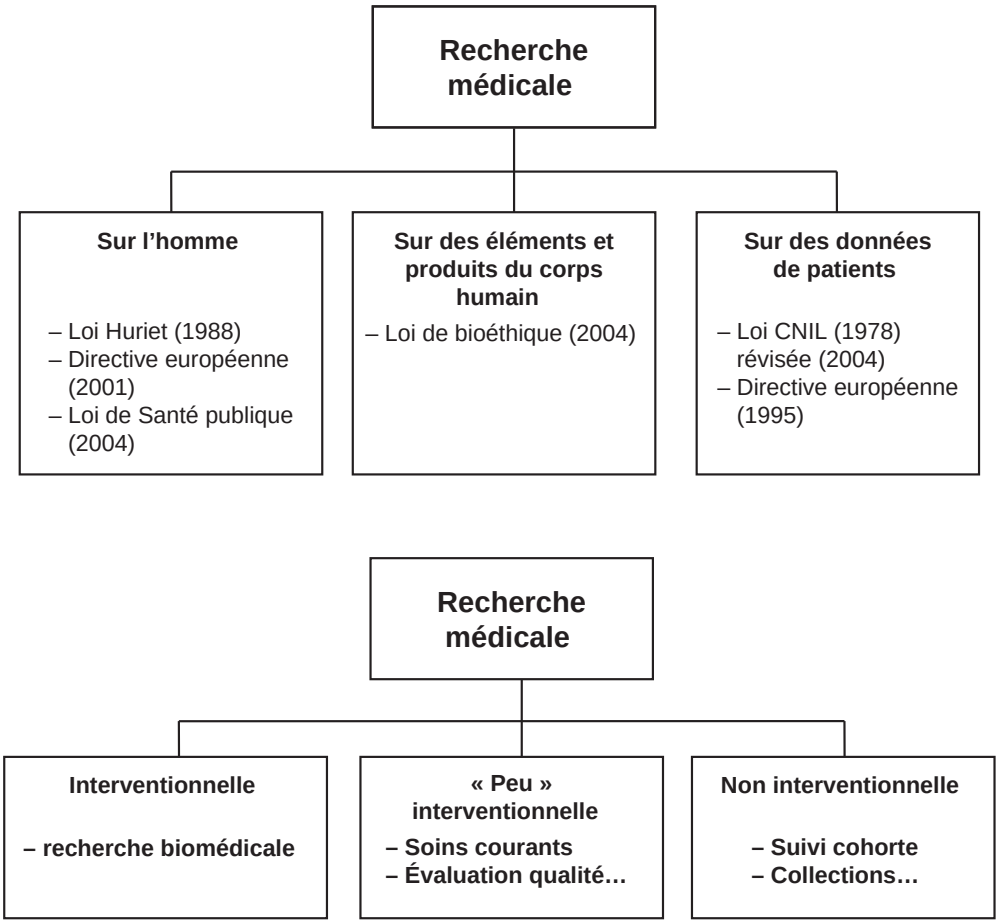


FIG. 396.1 **Structuration de l'avis du CPP : situation actuelle (loi de santé publique, loi relative à la bioéthique et loi dite CNIL).**

La loi Jardé

Introduction

La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine [13], dite loi Jardé, a l'ambition de reprendre, compléter et coordonner les multiples textes qui se sont superposés depuis la loi Huriet de 1988, au hasard des véhicules législatifs disponibles : loi de santé publique (2004), loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, dite loi Kouchner (2002), loi bioéthique et loi Informatique et Libertés (CNIL) également en 2004, loi de programme sur la recherche (2006) et enfin la loi de financement de la Sécurité sociale de 2007. Cette nouvelle révision n'a pas porté sur le pôle interventionnel des recherches concernant les médicaments, « sanctuarisé » par une directive européenne, mais a simplifié les procédures concernant les recherches avec risque minime ou nul, et a élargi le périmètre d'intervention de la loi aux recherches observationnelles, sans autre cadre juridique jusqu'ici que la protection des données. La demande de révision de la loi Huriet n'est pas venue des acteurs traditionnels de la recherche biomédicale, l'industrie pharmaceutique, ni même de l'INSERM, mais des médecins-investigateurs académiques pour qui la réglementation était particulièrement inadaptée.

La loi Jardé remplace le paradigme qui avait présidé à l'élaboration de la loi Huriet : permettre aux chercheurs de porter *atteinte au corps* des personnes dans une finalité autre que thérapeutique (la conception « pénale » de la loi) par une loi de protection des personnes contre le risque exclusivement physique de la recherche interventionnelle. En incluant dans son périmètre les recherches à risque minime et les recherches observationnelles, la nouvelle législation prend en compte la protection de l'autonomie des personnes qui s'y prêtent et pas seulement de leur intégrité physique. La *contrainte adaptée au risque* devient le nouveau paradigme, aujourd'hui également inscrit dans le règlement européen sur la recherche portant sur

le médicament de 2014 et encore en discussion aux États-Unis (projet du gouvernement dont la concertation publique vient de se terminer).

Principales dispositions

La loi Jardé unifie les différentes catégories de recherche existantes dans un ensemble unique : la *recherche sur la personne,* avec un *socle réglementaire commun* qui impose essentiellement la soumission de tous les projets à un comité de protection des personnes (CPP). La recherche sur la personne humaine est maintenant clairement distincte de la recherche sur données rétrospectives, qui relève du chapitre IX de la loi CNIL (2004), et de la recherche sur prélèvements biologiques, qui relève de la loi bioéthique (2004).

Cet élargissement du périmètre des recherches encadrées par la loi, qui englobe désormais les recherches observationnelles, s'accompagne de la clarification des recherches à risque minime en abandonnant le concept finalement peu opérationnel de recherche « portant sur les soins courants », introduit en 2004. L'accent est mis désormais sur la différence de nature entre *le soin et la recherche* et la qualification des recherches en fonction *des risques* qu'elles comportent.

Au sein de cet ensemble, la loi Jardé identifie trois catégories de recherche selon *le niveau de risque* encouru par la personne qui se prête à la recherche :

a) recherche interventionnelle avec risque supérieur au risque minime ;
b) recherche interventionnelle avec risque minime défini dans un arrêté du ministère de la Santé ;
c) recherche non interventionnelle, sans risque ajouté par la recherche, ou observationnelle.

Dans chacune de ces trois catégories, le niveau de contrainte réglementaire et les conditions de recueil du consentement sont différents et *modulés en fonction du risque :*

- pas d'autorisation de l'ANSM requise pour les catégories b et c ;
- pas d'assurance nécessaire pour la catégorie c ;
- consentement écrit pour les recherches interventionnelles de catégorie a ;
- consentement libre, éclairé, exprès (écrit ou oral, documenté) pour la catégorie b, avec risque minime ;
- information avec possibilité d'opposition pour les recherches observationnelles.

Au-delà, les *modalités de recueil du consentement* font l'objet d'une adaptation fine en fonction de certaines recherches particulières :

- consentement donné par un seul parent (titulaire de l'autorité parentale) en cas de recherche avec risque minime en pédiatrie ;
- dérogation au consentement de la famille en situation d'« urgence vitale » ;
- recherche du consentement de poursuite pour les recherches menées sur des patients hors d'état de consentir (jusqu'ici uniquement pour les situations d'urgence) ;
- information lorsque la méthodologie de l'essai interdit le consentement individuel (recherche en « clusters »), bien entendu seulement pour les recherches avec risque minime (épidémiologie interventionnelle).

Comité de protection des personnes (CPP)

Le CPP voit son rôle amplifié. Or, on constate aujourd'hui une certaine hétérogénéité des CPP sur le territoire (cf. rapport de l'IGAS en 2005). La loi crée *une commission nationale* dont le rôle essentiel sera d'harmoniser ces comités. Elle sera placée auprès du ministre de la Santé. La disposition la plus controversée est l'attribution des dossiers aux CPP par tirage au sort, imposée par le Sénat en pleine affaire Médiator.

Autres dispositions

La loi va aussi apporter de nombreuses améliorations ponctuelles à des difficultés d'application des textes en vigueur recensées par les acteurs de la recherche et qui n'avaient pas été prévues lors de l'élaboration des différentes lois :

- financement par la Sécurité sociale des médicaments expérimentaux ayant une AMM (reprise des dispositions votées en 2006 et non opérationnelles depuis) [14] ;
- dispositions spécifiques lorsqu'une recherche sans finalité commerciale se modifie ;
- mauvaise cohérence entre les dispositions prévues par la loi bioéthique et la loi de santé publique concernant les *collections de produits biologiques ;*
- interdiction des recherches en *génétique* portant sur des prélèvements issus de patients décédés et n'ayant pas consenti de leur vivant ;
- réduction des guichets (pouvant atteindre 5 !) pour l'autorisation des recherches observationnelles, pourtant dépourvues de risque… ;

- une personne qualifiée pourra mener les recherches des catégories b et c, bien entendu après avis favorable du CPP.

La loi Jardé, quoique publiée en mars 2012, n'est toujours pas applicable trois ans plus tard, faute de publication de son décret d'application, lui-même « gelé » dans l'attente du règlement européen « Essais cliniques ».

Le règlement européen

Le 27 mai 2014, le *Journal officiel de l'Union européenne* publiait un nouveau règlement sur les essais cliniques portant sur les médicaments [15]. Ce règlement était destiné à remplacer la directive 2001/20/CE, elle-même transposée dans tous les États membres (EM) de l'Union. Pour la France, cette transposition a été réalisée en 2004, dans la loi de santé publique qui révisait la loi Huriet. Près de dix ans après la mise en application de la directive 2001/20, la Commission a entrepris d'évaluer son impact sur la conduite de la recherche clinique en Europe [16]. Rejoignant le constat déjà réalisé par l'industrie pharmaceutique et les promoteurs académiques [17], le bilan était inquiétant. La Commission devait constater, en effet, qu'entre 2007 et 2011, le nombre d'essais cliniques portant sur des médicaments en Europe avait chuté de 25 %, alors que les coûts avaient doublé et que les délais de mise en route avaient augmenté de 90 % ! Décidée à remédier à cet état de choses, la Commission a publié en juillet 2012 un projet de règlement, porteur d'amélioration et de simplification de l'encadrement qu'elle avait elle-même contribué à élaborer. Ensuite, pendant toute la durée de l'année 2013, ce projet a été étudié et amendé par le Conseil des États membres (EM) et le Parlement européen. Un compromis entre les trois textes a finalement été trouvé à Strasbourg en décembre 2013, suffisamment à temps pour que le règlement soit voté lors de la dernière session du Parlement, en avril 2014, juste avant les nouvelles élections européennes. Le règlement va donc remplacer la directive 2001/20/CE (encadré 396.1).

Encadré 396.1

Règlement européen : dispositions essentielles

- Demande d'autorisation : choix de l'EM rapporteur (unique) proposé par le promoteur
- Deux évaluations distinctes : 1) scientifique (partie 1) : évaluation coordonnée entre EM concernés ; 2) éthique (partie 2) : évaluation par chaque EM
- Un avis unique donné par un EM rapporteur pour la partie 1 et une décision nationale d'autorisation unique par EM (reprenant les conclusions des évaluations des parties 1 et 2), prise par l'autorité compétente
- Portail informatique et base de données uniques, basés à l'EMA
- Autorisation tacite après 60 jours (91 jours si questions)
- Une nouvelle catégorie de recherche « avec faible niveau d'intervention » (approche basée sur le risque) ; avantages : traçabilité, vigilance et monitoring allégés
- Consentement : dérogation possible si urgence ou clusters, accord global pour une réutilisation ultérieure des données de la recherche, possibilité de garder les données déjà recueillies en cas de retrait du consentement, sauf opposition
- Suppression de l'envoi des EIG aux CPPs
- Délai fixe de réponse des promoteurs au CPP (1 mois)
- Possibilité de co-promotion
- Transparence et accès public des données cliniques

Mais, à la différence d'une directive, le règlement s'impose à tous les États membres de l'UE sans possibilité de le modifier. Comme la directive, il ne s'applique qu'à la recherche interventionnelle portant sur les médicaments. Tout le reste de la recherche reste de la compétence des États membres et donc en France de la loi Jardé.

Le nouveau règlement ne sera pas applicable avant le second semestre 2016. D'ici là, il devra avoir été intégré dans les différentes législations nationales de l'UE. En France, cela implique que le règlement ait été harmonisé avec la loi Jardé, ce qui va nécessiter une nouvelle intervention législative. Pour ce faire, le gouvernement a décidé de légiférer par ordonnance, ce qui devrait être réalisé dans le second semestre 2015.

À terme, il existera donc en France deux législations différentes :

- l'une relative aux recherches portant sur les médicaments : le règlement européen ;

- l'autre relative aux autres recherches : la loi Jardé.

Références

[1] Lemaire F., Bion J., Blanco J., et al. The European Union Directive on Clinical Research : present status of implementation in EU member states' legislations with regard to the incompetent patient. *Intensive Care Med.* 2005;31(3):476–479.

[2] Loi n° 2004–806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. http://www.legifrance.gouv.fr.

[3] Code de la santé publique. http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20080325.

[4] Lemaire F. Recherche avec bénéfice individuel direct ou bénéfice individuel direct de la recherche ? *Therapie.* 2004;59:379–383.

[5] Décision de l'Afssaps du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. Journal Officiel du 30/11/2006. http://www.legifrance.gouv.fr.

[6] Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du Code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires). http://www.legifrance.gouv.fr. http://www.legifrance.gouv.fr

[7] Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.

[8] De Angelis C.D., Drazen J.M., Frizelle F.A., et al. Is This Clinical Trial Fully Registered ? À Statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med.* 2005;352(23):2436–2438.

[9] Lemaire F. la recherche portant sur les soins courants : une nouvelle catégorie de recherche clinique autorisée par la loi. *Presse Med.* 2007;36:1262–1266.

[10] Loi de programme n° 2006–450 du 18 avril 2006 sur la recherche. http://www.legifrance.gouv.fr.

[11] Loi n° 2004-801 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. http://www.legifrance.gouv.fr

[12] Décision de la CNIL du 5 janvier 2006 portant homologation d'une méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales (méthodologie de référence MR-001) http://www.legifrance.gouv.fr

[13] Loi Jardé. LOI n° 2012–300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (1), JO du 6 mars 2012. at <http://www.legifrance.gouv.fr/rechTexte.do?reprise=true&page=1>.

[14] François Lemaire. La fourniture des médicaments expérimentaux titulaires d'une AMM dans un essai clinique : à la charge de qui? *Presse Médicale.* 2015.

[15] European Parliament and Coucil. REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. 2014;at <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2014.158.01.0001.01.ENG>

[16] European Commission. Impact assessment report on the revision of the «Clinical Trials Directive» 2001/20/EC. 2012;at <http://www.ipex.eu/IPEXL-WEB/dossier/d>.

[17] Liddell K., Kompanje E.J.O., Lemaire F., et al. Recommendations in relation to the EU clinical trials directive and medical research involving incapacitated adults. *Wien Klin Wochenschr.* 2006;118:183–191.

CHAPITRE 397

Objectifs, méthodes et organisation

M.-C. Jars-Guincestre; D. Annane

Introduction

Activité clinique et activité de recherche sont probablement indissociables. On imagine mal comment un médecin pourrait exercer son « art » sans se préoccuper de recueillir les symptômes dont se plaint son patient, d'en analyser leur signification, de les classer, afin de porter un diagnostic, de prescrire une thérapeutique, ce qui signifie qu'il a un projet de prise en charge, et d'en vérifier le résultat, ce qui montre son souci de vérifier que l'hypothèse qu'il a formulée est ou non vérifiée. Cette évidence, largement démontrée par l'histoire de la médecine, se retrouve dans toutes les organisations médicales modernes où, à côté de la médecine « clinique », s'est progressivement associée une « recherche médicale » plus ou moins développée et structurée selon les pays. Il faut rappeler, qu'en France ce sont les ordonnances de 1958 qui ont institué le système hospitalo-universitaire et créé la notion de triple mission « soins, enseignement, recherche ». Quel que soit le bilan que l'on peut porter sur l'efficacité du système, cette notion, à notre avis fondamentale, a été reprise dans la loi hospitalière du 31 juillet 1991 et étendue à l'ensemble des hôpitaux publics pour la recherche. Le service public hospitalier « concourt à la recherche médicale, odontologique et pharmaceutique » (art. L. 711-3) [1]. Cette notion de triple mission se perpétue depuis à travers toutes les lois de santé. Ces considérations générales s'appliquent bien entendu à l'ensemble des spécialités médicales. Les réanimateurs, qui du fait même de leur activité, sont confrontés à des situations extrêmes, y sont certainement très sensibles.

Le paradoxe est qu'au fur et à mesure des décennies, un fossé s'est progressivement creusé entre activité clinique et activité de recherche. D'une façon générale, les premiers considèrent les seconds comme des « intellectuels » incapables de prendre en charge un patient et dont le seul souci est de cumuler les publications, alors que les seconds portent sur les premiers un œil très critique. Un des reproches majeurs est la difficulté de certains cliniciens à formuler clairement un problème, de trouver des solutions scientifiquement acceptables. Cette dichotomie est contraire à l'esprit même de l'exercice médical et ne peut que nuire à son développement. En dehors des enjeux corporatistes classiques (carriérisme, conflit d'intérêt, lutte de pouvoir, etc.), il est probable qu'une des explications tienne dans le formalisme qui, de plus en plus, caractérise la vie moderne. L'activité clinique devient de plus en plus difficile, l'activité de recherche s'est, au fur et à mesure des années, considérablement renforcée et enrichie. Deux métiers se sont créés qui, malgré l'incitation politique et/ou administrative, risquent de plus en plus de se séparer. Pourtant, et c'est là un second paradoxe, les référentiels de « bonnes pratiques cliniques » se sont multipliés en France comme dans de nombreux pays. Bien que toujours critiqué, le concept de la médecine « basée sur des preuves » est désormais incontournable dans le monde [2], il s'applique parfaitement à la réanimation [3]. Les revues Cochrane servent de plus en plus de référentiels aux politiques et aux associations de patients. Leurs conclusions sont plus ou moins imposées aux cliniciens quels que soient leurs spécialités et leur mode d'exercice. Les références médicales opposables ont été élaborées par des professionnels et des organismes payeurs (créées par la convention médicale). Le caractère « d'opposabilité » (ordonnance du 24 avril 1996 – art. L 62-12-15) [4], n'est cependant pas associé à une obligation. En revanche, tout praticien a l'obligation d'évaluer ses pratiques professionnelles au regard des recommandations de bonne pratique clinique. De même, l'obligation de développement professionnel continu mise en place par la loi « Hôpital, patient, santé, territoire » pour tous les professionnels de santé (associant l'évaluation de ses propres pratiques à une formation cognitive) renforce encore le dispositif.

Ces recommandations, dont l'impact ne fait que débuter, sont issues de la recherche clinique. Aussi, il est fondamental que les cliniciens français contribuent à fournir les données sur lesquelles reposeront les recommandations, pour éviter de se voir imposer des règles d'exercice validées uniquement dans d'autres systèmes de santé. Outre l'intérêt potentiel de la recherche clinique, il existe maintenant des contraintes suffisamment évidentes pour que la participation des cliniciens devienne, malgré ces difficultés, prioritaire. Cela ne concerne pas que les universitaires. Si, normalement, ces derniers devraient montrer l'exemple, et être initiateurs de projets, les praticiens hospitaliers doivent également s'initier et participer à cette démarche. Tout cela suppose une volonté politique et une organisation spécifique.

Le but de ce chapitre, qui s'inscrit dans le contexte général d'organisation des services de réanimation, est justement de préciser les procédures spécifiques à la recherche clinique. Nous envisagerons successivement les problèmes de définition, du choix des méthodes, les bases de la rédaction d'un protocole, les contraintes réglementaires et organisationnelles. Nous ne pensons pas qu'il existe de particularité méthodologique propre à la réanimation. Il existe en revanche des spécificités, qui doivent être prévues à l'avance, de façon à s'adapter aux règles méthodologiques générales. Nous ne connaissons pas de « recommandations » particulières qui concernent cette thématique, issues par exemple du collège des enseignants de réanimation (CNER) ou de la Société de réanimation de langue française (SRLF). Les considérations qui suivent n'engagent donc que la responsabilité des auteurs. Enfin, et dans un souci évident de simplification, nous privilégierons l'organisation de la recherche clinique appliquée.

Définitions

Une certaine confusion, ou ambiguïté plus ou moins volontaire, existe sur le concept même de la recherche clinique, ses rapports avec « l'évaluation ». C'est pour cette raison que nous tenterons brièvement de proposer une classification.

Différents types de recherche

Toutes disciplines confondues, la recherche est habituellement classée en trois catégories [5]. La recherche fondamentale est une recherche dont les retombées pratiques ne sont pas envisagées, tout au moins pour le court terme. Ce type de recherche s'applique essentiellement aux sciences dures (mathématiques, physiques). La recherche descriptive et/ou explicative est destinée à décrire et/ou à expliquer les phénomènes qui nous entourent. Elle a pour objectif de générer des hypothèses. Pour la médecine, il s'agit essentiellement de la recherche physiopathologique, des études de cohortes et cas-témoins, et des essais pilotes. La recherche appliquée et/ou opérationnelle, est une recherche dont les résultats sont immédiatement applicables. Pour la recherche clinique il s'agit essentiellement de l'essai thérapeutique randomisé, *gold standard* de la médecine factuelle qui, en utilisant un critère de jugement clinique pertinent, permet de confirmer ou d'infirmer les hypothèses générées par la recherche descriptive.

La recherche « médicale » est mal définie. Elle rassemble l'ensemble des disciplines concernées par cette activité (sciences physiques, sciences humaines, sciences sociales, etc.) sans que soit précisé sur qui ou quoi elle est appliquée (animal, homme sain, homme malade, structure médicale, etc.) et qui va en être le bénéficiaire (le médecin, le malade, le biologiste, l'administrateur, etc.). La recherche « clinique » devrait être plus précise. Elle sous-entend sans doute que cette recherche part de l'homme malade et que ses résultats sont avant tout destinés à traiter des patients. Cette définition, que certains vont sans doute juger trop restrictive, exclut la recherche animale, et la recherche menée sur des volontaires sains. Cette discussion n'est pas théorique. Elle a des implications importantes dans les appels d'offres et/ou dans l'évaluation des épreuves de titres. Par exemple, certains appels d'offres de « recherche clinique » acceptent des études faites chez l'animal. Sans dénigrer cette recherche, il serait utile de l'identifier (recherche animale, recherche expérimentale). Serait-il judicieux qu'une partie importante de l'épreuve de titres d'un réanimateur soit consacrée à la recherche expérimentale ?

Pour les réanimateurs la question certainement la plus importante est de bien distinguer, au sein de la recherche clinique, ce qui est étude physiopathologique (recherche explicative) de ce qui est du domaine de la recherche opérationnelle (essai thérapeutique). Ces deux approches sont à l'évidence complémentaires. Normalement, les retombées cliniques potentielles d'un travail physiopathologique devraient être confirmées par un travail utilisant un critère de jugement « centré sur le patient ». Malheureusement, trop souvent, les messages physiopathologiques sont utilisés en routine avant même qu'ils aient été validés [6]. L'exemple de l'intérêt de la sonde de Swan-Ganz est une bonne illustration. En effet, tandis que des études de cohortes (recherche explicative) de 1996 suggèrent fortement une surmortalité liée à l'utilisation de la sonde Swan-Ganz, les essais cliniques randomisés (recherche opérationnelle) ne confirment pas ces résultats [7, 8]. Pour des raisons diverses, qui tiennent notamment à l'organisation de la recherche en France, les

études physiopathologiques ont longtemps été favorisées par les organismes de recherche, les universités, les sociétés savantes, y compris la SRLF, au détriment de la recherche opérationnelle. L'examen des travaux originaux publiés à partir des abstracts présentés à quatre congrès successifs de la SRLF [9] montre que sur 369 travaux qui ont secondairement été publiés dans une revue à comité de lecture, 14 (4 %) étaient des essais thérapeutiques. Ces dernières années, un intérêt croissant pour donner un nouvel élan à la recherche « opérationnelle » semble se dessiner, notamment par le développement de réseaux de recherche clinique. Ainsi, la branche française de l'European Clinical Research Infrastructure Network (F-CRIN) a récemment labellisé 8 réseaux thématiques dans un réseau sur le sepsis (TRIGGERSEPS).

Évaluation et recherche

D'une façon générale, la recherche est destinée à amener des connaissances alors que l'évaluation, dans son sens administratif, consiste à se comparer à des « normes » [10], elles-mêmes issues des résultats de la recherche clinique. Ainsi le mot évaluation est très ambigu car il pourrait se comprendre comme « comparer » et faire référence à un essai thérapeutique ou à toute autre activité de recherche (évaluer une procédure, un traitement, etc.). Mieux vaut conserver le sens administratif ce qui, là encore, a un impact notable dans la rédaction des appels d'offres et dans la définition des tâches au sein des administrations hospitalières.

Cela dit, ces deux activités sont, là encore, très complémentaires. Une action d'évaluation ressemble à une action de recherche clinique (savoir élaborer un protocole, définir des objectifs, nécessité d'une formation, etc.). Une étude d'évaluation peut être le point de départ d'une action de recherche clinique, si on s'aperçoit par exemple que le référentiel utilisé est inexact, trop ancien, inapproprié, répond mal à la question posée, etc. À l'inverse, une question résolue de la recherche clinique opérationnelle peut, et même devrait, être le point de départ d'une activité d'évaluation. Il serait d'ailleurs souhaitable que, lorsque cela est possible, l'investigateur principal d'une action de recherche puisse également participer aux actions d'évaluation issues de sa propre recherche. Il est probable que sa connaissance du sujet, les difficultés qu'il a rencontrées l'aideront dans les actions d'évaluation et de pédagogie qui en découlent.

Ainsi, l'évaluation scientifique étant nécessaire à la mise en place d'un système de recherche performant, la loi du programme sur la recherche du 18 avril 2006 créa l'Agence d'évaluation et de la recherche de l'enseignement supérieur (AERES). Cette agence dote notre recherche et notre enseignement supérieur d'un système d'évaluation plus légitime, cohérent et transparent. En effet, la multiplicité et la juxtaposition des instances avaient été justement critiquées. La loi sur l'enseignement et la recherche d'août 2013 confirme et renforce les missions de cette agence d'évaluation, renommée Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur.

Le HCERES a pour missions :

- d'évaluer les établissements d'enseignement supérieur et leurs regroupements, les organismes de recherche, les fondations de coopération scientifique et l'Agence nationale de la recherche ou, le cas échéant, de s'assurer de la qualité des évaluations conduites par d'autres instances ;
- d'évaluer les unités de recherche à la demande de l'établissement dont elles relèvent, en l'absence de validation des procédures d'évaluation ou en l'absence de décision de l'établissement dont relèvent ces unités de recourir à une autre instance ou, le cas échéant, de valider les procédures d'évaluation des unités de recherche par d'autres instances. Lorsqu'une unité relève de plusieurs établissements, il n'est procédé qu'à une seule évaluation ;
- d'évaluer les formations et diplômes des établissements d'enseignement supérieur ou, le cas échéant, de valider les procédures d'évaluation réalisées par d'autres instances ;
- de s'assurer de la prise en compte, dans les évaluations des personnels de l'enseignement supérieur et de la recherche, de l'ensemble des missions qui leur sont assignées par la loi et leurs statuts particuliers ;
- de s'assurer de la valorisation des activités de diffusion de la culture scientifique, technique et industrielle dans la carrière des personnels de l'enseignement supérieur et de la recherche ;
- d'évaluer *a posteriori* les programmes d'investissement ainsi que les structures de droit privé recevant des fonds publics destinés à la recherche ou à l'enseignement supérieur.

Objectifs – méthodes

Il ne s'agit pas ici de faire une étude exhaustive des méthodes de la recherche clinique, ce qui serait présomptueux de notre part, mais de lister les principales méthodes disponibles afin de vérifier qu'il y a adéquation entre l'objectif de la recherche et la méthode utilisée. Les aspects méthodologiques proprement dits sont précisés par ailleurs [11]. La recherche physiopathologique ne sera pas envisagée. Nous

n'envisagerons que les études ayant un critère de jugement clinique. Le tableau 397.1 résume les différents types d'études.

Tableau 397.1

Les différentes formes de recherche clinique.

Types d'études	Objectifs	Règles
Épidémiologiques		
– De cohorte prospective +++, rétrospective ±	– Décrire l'incidence, la prévalence d'une maladie dans une population donnée à un temps donné – Décrire des facteurs de risque ou pronostiques	– Échantillonnage représentatif de la population et ajustement sur les facteurs de confusion – Identification *a priori* des facteurs à étudier et de la stratégie d'analyse – Nécessité de valider les facteurs identifiés sur un second échantillon de la population
– Étude cas – témoins prospective +++, rétrospective +	– Décrire une association entre un facteur X et une maladie Y	– Définition *a priori* des cas et des témoins – Éviter les « témoins historiques » – Préférer l'inclusion prospective des cas et des témoins – Appariements des cas et des témoins, en fonction des facteurs de confusion connus et établir le score d'appariement – Doit être réservée aux maladies rares
Physiopathologiques		
– Étude rétrospective	– Décrire l'histoire naturelle d'une maladie ou d'un syndrome	– Nécessite l'existence de registres ou de bases de données fiables – Doit être évitée
– Étude, prospective, ouverte ou contrôlée en simple, double ou triple insu	– Décrire une maladie ou un syndrome – Étudier un médicament (phases 1 et 2) – Étudier une technologie, à visée thérapeutique ou diagnostique	– Loi Huriet – Loi de santé publique de 2004 Disparition de la distinction étude, avec ou sans bénéfice direct au profit de la notion de rapport bénéfice/risque
Essais thérapeutiques		
– Étude monocentrique	– Études préliminaires, de faisabilité, d'estimation de l'effet de thérapeutiques – Études de tolérances, de doses	– Prospective, contrôlée, si possible en double insu – Définition précise du placebo ou du traitement de référence et des modalités thérapeutiques – Loi Huriet, loi de santé publique 2004 +++
– Étude multicentrique	– Établir l'efficacité et la tolérance d'un traitement ou d'une stratégie thérapeutique dans une population donnée	
Revues systématiques et méta-analyses		
– Méta-analyse	– Établir l'efficacité et la tolérance d'un traitement ou d'une stratégie thérapeutique dans une population donnée	– Méthodologie : Collaboration Cochrane – Écrire *a priori* un protocole – Collaboration : collègues spécialistes, non-spécialistes (d'équipes, de pays différents), statisticiens – N'inclure que des essais randomisés et établir des critères d'inclusion – Ne pas se limiter aux études publiées en anglais – Ne pas se limiter aux études référencées dans *Medline* – Rechercher systématiquement les études non publiées

Étude rétrospective ou semi-rétrospective et cas cliniques

Ces études ne doivent pas être abandonnées de façon systématique. Elles peuvent amener de la connaissance, notamment dans la description de l'histoire naturelle d'une maladie, de ses complications. Elles permettent de générer des hypothèses. À titre d'exemple, Pepe et Marini en 1982, constatent, chez trois patients BPCO ventilés sans PEEP, une amélioration significative de l'hémodynamique au débranchement de la ventilation [12]. C'est donc grâce à une étude purement observationnelle que le phénomène d'auto-PEEP fut mis en évidence. Ainsi une étude rétrospective peut être le point de départ d'une étude prospective plus ambitieuse. Elle permet aussi ultérieurement de faciliter sa préparation lorsque certaines données sont peu connues (mortalité, morbidité, durée d'hospitalisation, etc.). Une étude rétrospective, pour un meilleur niveau de preuve, devrait être conçue comme une étude prospective, avec élaboration *a priori* d'un protocole, des données à recueillir, etc. Un défaut habituel est par exemple de vouloir rechercher des éléments pronostiques dans une étude rétrospective. La méthode utilisée consiste par exemple à comparer les décès et les survivants et de la « valoriser » en l'assortissant de tests statistiques plus ou moins appropriés. Le problème est que la définition des décès est rétrospective, ce qui entraîne des biais évidents dans la comparaison (pour mémoire l'effet traitement n'est généralement pas envisagé, les données analysées sont évidemment celles qui sont disponibles et qui ne sont pas forcément les données pertinentes, etc.).

Les études rétrospectives peuvent amener de la connaissance, mais il faut être extrêmement prudent dans l'interprétation de cette connaissance. Cela doit être prévu à l'avance, le niveau de preuve dépendant de la méthode choisie.

Étude pilote

Ces études sont quelquefois utilisées pour tester la tolérance et la faisabilité d'un nouveau médicament et/ou d'une procédure diagnostique ou thérapeutique. Elles concernent un nombre limité de cas. Elles sont donc essentiellement descriptives et là encore se justifient dans le cadre d'une stratégie plus globale. Il ne faut certainement pas attendre de telles études qu'elles soient opérationnelles, c'est-à-dire qu'elles concluent à un effet positif, ce qui malheureusement se voit encore dans certaines publications. Ces études ne prévoient pas de série témoin. Une série témoin peut être utilisée soit de façon simultanée (population non traitée, et sans tirage au sort), ou par comparaison historique (population plus ancienne et par définition non traitée). Comme il n'y a pas de tirage au sort, la comparaison doit être donnée à titre indicatif. Les critères de sélection de cette population témoin doivent être particulièrement bien définis.

Étude de cohorte

Ce type d'études consiste à étudier en prospectif une série de patients dont le nombre peut varier entre quelques dizaines et quelques milliers, selon l'objectif de l'étude. Ces études sont descriptives ou explicatives. Il n'y a habituellement pas d'intervention thérapeutique imposée. Le problème posé par ce type d'études est de trouver des « corrélations » entre des variables recueillies durant la période de l'étude (variable explicative) et un ou plusieurs critères de jugement. Comme nous sommes dans le domaine de la recherche clinique appliquée, le critère de jugement est clinique. Ces études peuvent également servir à des approches économiques (coût d'une maladie, ou d'une procédure), à la définition de l'utilité d'un ou des examens complémentaires (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive ou négative). Ces études ont un objectif de description ou d'explication. Elles ne peuvent être considérées comme opérationnelles dans la mesure où personne n'est jamais certain que les variables dites explicatives ont vraiment été recueillies. Bien que certains considèrent que les résultats des études de cohorte bien conduites ne diffèrent pas de façon majeure de ceux des essais randomisés [13, 14], un lien de causalité entre un paramètre et un résultat, du fait même de la méthode, ne peut pas être affirmé avec certitude.

Les réanimateurs sont très familiarisés avec cette méthode. C'est celle qui a notamment été utilisée dans les études pronostiques et qui a servi de base à la confection des indices de gravité et/ou d'activité qui sont décrits dans un autre chapitre de cet ouvrage. Le programme de médicalisation du système d'information (PMSI) est une étude de cohorte.

Les études cas-témoins sont une étude de cohorte où sont distingués les « cas », c'est-à-dire les sujets atteints d'une maladie, d'un symptôme, ou exposés à un risque, et les « témoins », c'est-à-dire ceux qui en sont dépourvus. Cette distinction n'est pas si simple à faire. De plus les témoins doivent, pour être « comparables », être sélectionnés selon des paramètres prévus à l'avance (âge, état de santé, etc.). Ces études sont néanmoins très importantes dans un but de description ou d'explication. Le résultat ne peut toutefois être considéré comme décisionnel. Elles sont toutefois très utiles lorsque l'essai thérapeutique paraît impossible à réaliser, ou prématuré. Par exemple on pourrait imaginer que les réanimateurs

s'engagent dans une procédure comparant les sujets exposés aux risques de la réanimation, *versus* ceux qui n'ont pas été exposés à ces risques. Les critères de jugement seraient la mortalité et les coûts. D'une façon plus générale, ce type d'étude pourrait être très utile dans « l'évaluation » des structures, qui pour l'instant est laissée à l'initiative de l'administration.

Essai thérapeutique randomisé (ETR)

La méthode est suffisamment connue dans son principe pour qu'elle ne soit ici que brièvement résumée. Le but d'un ETR est de démontrer la supériorité d'un médicament, d'une procédure par rapport à la méthode de référence. La preuve d'une « équivalence » n'est pas simple à apporter, elle fait appel à des procédés particuliers qui ne seront pas ici envisagés. Le tirage au sort permet d'obtenir deux populations comparables. La supériorité d'une procédure peut ainsi être démontrée sur une différence de résultat portant sur un critère (critère de jugement privilégié) défini à l'avance. En effet, du fait même du plan expérimental, une différence de résultat ne peut s'expliquer (sauf biais) par des différences tenant aux populations étudiées. Cette méthode est donc par définition opérationnelle. Elle peut aussi apporter des éléments descriptifs ou explicatifs (étude pronostique, définition des populations à risque, etc.). Il existe une contradiction culturelle entre l'ETR et l'exercice de la médecine. Le médecin est formé pour recueillir de multiples données. L'analyse et la synthèse de ces données vont lui permettre de prendre une ou des décisions. Réduire son activité à un seul critère est donc inhabituel. Il est vrai que dans la planification d'un ETR d'autres paramètres peuvent être colligés (critères secondaires). Le risque est alors de perdre de vue l'objectif principal de la recherche et de ne plus avoir les moyens de faire la démonstration initialement prévue (tableau 397.2).

Tableau 397.2

Objectifs et méthodes de la recherche clinique.

Objectifs			
Méthode	Description	Explication	Intervention
Étude rétrospective	+	±	0
Étude pilote	+	0	0
Étude de cohorte	+	+	0
Essai thérapeutique randomisé	±	±	+
Méta-analyse	0	0	++

Le résultat d'un ETR amène des éléments importants de preuves. Plusieurs grilles existent et, appliquées à chaque publication, permettent de quantifier le niveau de preuve. Une de celles fréquemment utilisée, pour l'établissement de recommandations pour la pratique clinique, est la grille du système GRADE (annexe 397.1) [15]. De plus, pour satisfaire le besoin de rigueur méthodologique, certaines revues scientifiques proposent de publier des protocoles d'essais dont on ne dispose pas encore des résultats. Deux objectifs sont ainsi recherchés : le premier est de divulguer une information aux lecteurs sur l'état actuel de la recherche clinique et d'éviter ainsi les redondances de thèmes ; le second est de renforcer la validité d'une étude et la crédibilité des résultats, en apportant la preuve que le critère de jugement principal et l'hypothèse faite sur l'efficacité du traitement étudié (exercice délicat…) ont bien été définis *a priori* et non après obtention de résultats [16]. Désormais, la quasi-totalité des revues à comité de lecture exigent que l'étude ait été enregistrée sur un site public avant l'inclusion du premier patient. Dans ces conditions est autorisée l'imputation causale, c'est-à-dire de rapporter l'effet observé à la seule intervention thérapeutique testée dans l'étude. Pourtant il est habituel de recommander que le résultat d'un essai soit au moins confirmé par un second avant que les résultats soient applicables en routine.

Annexe 397.1

Catégorisation des niveaux de preuve des études et des grades des recommandations, utilisée dans ce document (d'après la

classification du National Institute for Clinical Excellence [NICE]).

Catégorisation des niveaux de preuve des études Niveau 1a : revue systématique ou méta-analyse d'essais contrôlés randomisés Niveau 1b : un essai contrôlé au moins Niveau 2a : au moins un essai contrôlé de bonne qualité, non randomisé Niveau 2b : au moins une bonne étude quasi expérimentale, comme une étude de cohorte Niveau 3 : études descriptives non expérimentales de bonne qualité, études cas-témoins, séries de cas Niveau 4 : rapports de comités d'experts ou opinions d'experts reconnus
Catégorisation des grades de recommandations Grade A : recommandation fondée sur un niveau de preuve 1 Grade B : recommandation fondée sur un niveau de preuve 2 ou extrapolée d'un niveau de preuve 1 Grade C : recommandation fondée sur un niveau de preuve 3 ou extrapolée de niveaux de preuve 1 ou 2 Grade D : recommandation fondée sur un niveau de preuve 4 ou extrapolée de niveaux de preuve 1, 2 ou 3 Grade PBP (« point de bonne pratique ») : recommandation fondée sur l'expérience clinique En l'absence de précision sur le grade, les recommandations sont consensuelles et fondées sur l'expérience clinique (grade PBP)

Méta-analyse

Le but de la méta-analyse est, justement, de mieux préciser, par augmentation de la puissance, l'importance de l'effet traitement par rapport à un autre dans le cas fréquent d'essais thérapeutiques peu contributifs ou discordants. Il existe maintenant des méthodes rigoureuses et universellement reconnues de cette méthode. Le groupe « Cochrane » publie régulièrement de telles revues [17]. Il ne faut cependant pas perdre de vue que la qualité d'une méta-analyse dépend grandement de la qualité des données sources, une bonne revue devant critiquer de façon objective les articles dont elle exploite les résultats. Parmi les récentes qui concernent les réanimateurs, citons par exemple les études sur l'albumine. La revue Cochrane de 1998, basée sur des études de cohorte et des ETR de petits effectifs, concluait à l'absence prouvée de supériorité de l'albumine par rapport à d'autres solutés de remplissage, et au risque que ce produit augmente la mortalité [18, 19]. La publication des résultats d'un « méga-essai » thérapeutique randomisé sur le sujet (étude SAFE) [20] a permis de rétablir l'innocuité de la perfusion d'albumine (sans prouver par ailleurs de supériorité).

Cas particulier des technologies médicales

Comme il n'existe pas de raison pour que la méthodologie de la recherche clinique soit différente en réanimation que dans d'autres spécialités, il n'existe pas d'argument pour que l'efficacité d'une technologie, utilisée dans un but diagnostique ou thérapeutique, relève de considérations différentes. Les réanimateurs, qui utilisent beaucoup de technologies, sont pourtant conscients de la pauvreté de la recherche dans ce domaine [21]. Pourtant le but de ces aides est bien de participer aux soins. La question est de savoir si cet objectif est atteint, et à quel prix. Plusieurs considérations peuvent expliquer la pauvreté de la recherche technologique :

- contrairement aux médicaments, il n'existe pas de réglementation contraignante dans ce domaine. L'idée d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) qui préciserait les indications de telle ou telle technique a pourtant plusieurs fois été proposée ;
- l'industrie des technologies est organisée de façon totalement différente de celle de l'industrie pharmaceutique. Il n'existe en particulier pas de budget spécifique consacré à la recherche clinique. D'ailleurs on ne voit pas pourquoi un industriel se porterait promoteur d'une étude, ce qui serait pour lui dangereux, coûteux et en l'absence de régulation, inutile. En revanche, les programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC) peuvent financer ce type de projet ;
- les technologies médicales évoluent très vite. Le risque est ainsi de s'intéresser à un certain modèle (de respirateur par exemple) qui à la fin de la recherche sera de toute façon modifié. De la même façon, les technologies médicales sont diffusées avant même qu'une réelle évaluation n'ait été faite. Il devient alors très difficile de remettre en question l'utilité d'une technologie ;
- il faudrait sans doute classer plus précisément l'objectif d'une technologie en distinguant, par exemple, ce qui est diagnostique, aide aux soins, de ce qui est réellement thérapeutique (ventilateur, hémodialyse, etc.). Ce sont probablement ces dernières qui devraient en priorité faire l'objet de travaux de recherche clinique. Ainsi les essais cliniques randomisés comparant l'hémodiafiltration continue

versus l'hémodialyse intermittente dans la prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë en sont de bons exemples [22, 23] ;

- contrairement à un médicament où le principe actif est défini, une technologie dépend beaucoup plus de l'utilisation qui en est faite. On sait que les performances d'un radiologue à détecter une anomalie sont différentes d'un centre à l'autre, que le résultat d'un acte opératoire dépend du chirurgien et de son équipe [16]. Ce problème majeur doit être évoqué et solutionné dans le protocole de recherche ;

de la même façon, il faudrait déterminer la part de progrès qui revient à la technologie, de l'environnement des soins. Par exemple s'il fallait se poser la question de l'utilité d'un matelas anti-escarres, il faudrait que les soins infirmiers soient totalement codifiés. On imagine les difficultés pratiques d'une telle étude.

Malgré ces difficultés potentielles, nous sommes intimement convaincus que la recherche clinique portant sur les technologies est source de créativité et de progrès. Cette approche originale serait certainement la bienvenue surtout si on y adjoint des considérations économiques.

Rédaction d'un protocole

Objectifs généraux : les étapes

La rédaction d'un protocole est un prérequis indispensable de tout projet de recherche clinique, quelles que soient son importance, la méthode utilisée, etc. La méthode, trop souvent utilisée par les cliniciens, qui consiste sans formalisation à lancer une étude sans se préoccuper de la bibliographie, sans préciser l'objectif, sans vérifier que la méthode utilisée correspond bien à l'objectif suivi, est maintenant vouée à l'échec.

Afin d'éviter des redondances inutiles et coûteuses, certains instituts de recherche exigent une revue type Cochrane, lorsqu'elle est disponible, comme prérequis à toute demande de financement, et certaines revues médicales (par exemple, *The Lancet*) comme prérequis à toute publication.

Un protocole de recherche varie avec le temps. Ainsi un préprojet peut être extrêmement succinct. Il doit au minimum préciser l'état de la littérature, l'objectif de la recherche et la (ou les méthodes) possible(s). Il doit être soumis à discussion. C'était un des objectifs originaux de la commission d'épidémiologie et de la recherche clinique de la SRLF [24] que d'aider les jeunes à formaliser un préprojet. De même, des revues scientifiques telles que la prestigieuse revue *Lancet* propose d'expertiser les protocoles, pour améliorer le projet avant son éventuelle mise en œuvre. Progressivement le protocole doit s'étoffer. Il doit devenir un réel document de travail, destiné à préciser toutes les étapes de la recherche et le rôle de chacun. Même monocentrique, un protocole de recherche engage plusieurs personnes et il est indispensable que l'équipe comprenne bien la mission et la responsabilité de chacun. Le protocole est le document qui sera ensuite soumis à un CCP (comité de protection des personnes) et aux autorités compétentes pour accord préalable et permettra un éventuel financement.

Présentation générale : les chapitres

Présentation générale

Une fois finalisé, un protocole doit être un document complet, correctement écrit et destiné à un public large. Il doit être un ensemble cohérent. Doivent notamment figurer le nom du promoteur, le nom et les fonctions de l'investigateur, une fiche résumée, les annexes comportant les questionnaires, le formulaire d'information et de consentement éclairé, les aspects financiers et logistiques.

Plan classique

Nous prendrons ici l'exemple de l'essai thérapeutique car ce plan est largement validé par l'expérience. Il peut évidemment être adapté à d'autres méthodes, mais les têtes de chapitre sont généralement semblables. Les considérations méthodologiques et/ou statistiques ne seront pas ici envisagées [11].

Position du problème : état de la question

Il s'agit ici de résumer la littérature et de démontrer l'intérêt potentiel du travail projeté. En quoi ce projet améliore la connaissance que l'on peut avoir d'une maladie, d'un traitement, etc. Ce chapitre est fondamental. Il doit être compris par des non-spécialistes. Il doit être concis mais exhaustif. Les cliniciens manquent quelquefois de modestie. Souvent ils ont l'impression que leur idée n'a jamais été envisagée. À vrai dire, compte tenu de l'importance de la littérature médicale, ce cas de figure devient de plus en plus exceptionnel. L'utilisation des banques de données des essais réalisés ou en cours devient maintenant impérative. Cela évite de méconnaître des publications majeures et des désillusions ultérieures.

Objectif de l'étude

L'objectif doit clairement être précisé ainsi que le choix de la méthode utilisée. L'essai thérapeutique randomisé n'est évidemment pas adapté à toutes les questions médicales et cela doit être précisé quand une autre méthode est utilisée. Lorsqu'il s'agit d'un ETR, il faut préciser le plan expérimental (parallèle, *cross over*, autre), le choix de la méthode de référence, les procédures (pas d'aveugle, simple aveugle, double aveugle), et les justifier.

Choix de la population étudiée

Les critères d'inclusion et de non-inclusion doivent être rigoureusement définis en utilisant, si possible, des définitions internationalement reconnues. Le résultat de l'étude ne pourra s'appliquer que sur la population étudiée. Si celle-ci est trop sélectionnée, les cliniciens pourront dire que les résultats ne les concernent pas, car cette population ne correspond pas aux malades qu'ils ont l'habitude de voir. Le déficit de validité externe est, en effet, une critique fréquente faite à l'encontre des ETR. Ce défaut peut en partie expliquer le « sous-emploi » en pratique clinique courante de certains traitements ayant pourtant prouvé leur efficacité dans des ETR et étant recommandés par les principales sociétés savantes. À l'inverse, des critères d'inclusion trop larges, risquent de rendre très difficile l'interprétation des résultats. Ce choix dépend du type de la recherche. C'est dans ce contexte, que le *Lancet*, propose en 2005 des recommandations pour une meilleure prise en considération de la validité externe d'un essai dans la rédaction d'un protocole, et ajoute que pour répondre aux critiques, il est utile de prévoir à l'avance de comptabiliser le nombre de patients qui n'ont pu être inclus (respect des critères de non-inclusion) [16]. Cette précaution, de bon sens, est de plus en plus exigée dans les revues internationales.

Modalités du tirage au sort

Cette étape est un temps capital de l'étude. Le tirage au sort doit se faire après vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion, après que le consentement éclairé du patient a été obtenu, et, au moment où l'ensemble des thérapeutiques (ou autres) pourra être appliqué. Il est évident que le clinicien ne doit pas connaître à l'avance le résultat, comme c'est par exemple le cas lorsque l'allocation est faite en fonction de la date de naissance ou du jour de la semaine. La meilleure procédure consiste donc à faire appel à une intervention extérieure (téléphone, liste de randomisation faite à l'avance et disponible par exemple sur Internet, impossibilité de modifier les résultats du tirage au sort, etc.). La revue *The Lancet* a publié en 2002 une série d'articles sur les différentes méthodes de randomisation [25–27]. Enfin, répétons que le tirage au sort doit permettre de définir deux populations comparables. Toute entrave à cette règle, pour des raisons évidentes de bon sens, risque de nuire à la qualité de l'étude et rendre les résultats peu crédibles.

Le tirage au sort peut être global, ou stratifié par groupes de gravité. Cette stratification *a priori* complique l'étude mais est extrêmement importante quand les critères pronostiques sont bien établis dans la littérature. La stratification *a posteriori* est possible, mais ses résultats ne pourront être considérés comme décisionnels, puisque rien ne prouve que cette définition rétrospective respecte la comparabilité des groupes.

Thérapeutiques imposées et non imposées (co-interventions)

Les thérapeutiques, ou toute autre intervention que celles étudiées, doivent évidemment être détaillées de façon extrêmement précise. Certaines procédures peuvent être laissées à l'initiative de chacun. Le risque est qu'il existe de trop grandes diversités intracentres ou intercentres en ce qui concerne les « co-interventions », entraînant alors des biais dans l'interprétation des résultats.

Critère de jugement principal – Hypothèse – Nombre de sujets nécessaires

La comparaison d'un ETR se fera sur un seul critère. Dans une recherche clinique ce critère sera un critère clinique (mortalité, morbidité), alors que dans une approche physiopathologique, il se fera sur un critère différent (chiffres de pression artérielle, PaO_2, etc.). Pour la recherche clinique appliquée, seuls les premiers critères sont pertinents, les autres critères sont des critères de substitution ou intermédiaires. Ils ne peuvent être utilisés que si la littérature a montré qu'ils sont effectivement extrêmement corrélés avec le critère clinique final. Sur ce critère se fait une hypothèse (par exemple réduction de mortalité de 20 % dans le groupe traité), et, de cette hypothèse, découle le calcul du nombre de sujets nécessaires pour démontrer cette hypothèse. Des tables permettent de calculer ce nombre, mais il faut connaître l'histoire naturelle de la maladie (par exemple la mortalité spontanée ou habituelle est de 40 % avec un écart type de 10 %). Il est extrêmement important de réfléchir à l'hypothèse que l'on doit formuler *a priori*, non seulement en terme statistique, mais en terme clinique. Si on veut que le résultat de la recherche soit appliqué, il faut que le critère de jugement ait une excellente pertinence clinique et que les résultats soient suffisamment importants pour convaincre le clinicien. C'est ici que l'on juge de la connaissance clinique du groupe qui organise

l'étude. Les autres critères (critères de jugement secondaires) sont utiles pour préciser les connaissances de la maladie étudiée. À trop les multiplier on risque toutefois de rendre le travail difficile (notamment dans les procédures de suivi et la rédaction des questionnaires).

Suivi

Le but de ce chapitre est de préciser la façon dont les malades vont être suivis afin justement de recueillir le et les critères de jugement. Toutes les difficultés prévisibles doivent être envisagées : décès précoce, sortie prématurée de l'étude, perdus de vue, etc. Par exemple, si le protocole prévoit un bilan clinique à un mois ou à un an, il faut que l'étude précise les modalités qui permettront d'assurer ce suivi, ce qui pour les services de réanimation peut poser de réels problèmes. C'est également par ce suivi que l'on devra étudier que le traitement préconisé a bien été appliqué (observance), décrire les cas de non-observance, les expliquer. C'est à ce stade que les questionnaires doivent être élaborés. L'expérience montre que les cliniciens ont tendance à demander trop de données, qui vont compliquer l'analyse, alourdir le protocole, augmenter son coût.

Autres chapitres

Le protocole est un document de travail qui engage la responsabilité des différents intervenants. Il doit donc entre autres préciser la méthode des analyses statistiques qui vont être utilisées, le calendrier (ce qui nécessite d'avoir une connaissance de son propre recrutement), les règles de publication et de communication dans les sociétés savantes (ce qui évite des conflits ultérieurs), les retombées potentielles du travail, etc.

Contraintes réglementaires

De nombreuses modifications réglementaires sont survenues depuis l'avènement de la loi du 20 décembre 1988, dite loi Huriet, et feront l'objet d'un chapitre à part.

Contraintes organisationnelles

Elles sont considérables. Si on réfléchit au temps passé à rédiger le protocole, à la mise en œuvre des formalités administratives, à assurer le suivi, à respecter les règles de qualité, à rédiger le rapport final et la (ou les) publication(s), on comprend vite pourquoi la recherche clinique appliquée est insuffisamment développée. Le tableau 397.3 résume les différentes étapes de la réalisation d'un essai thérapeutique. L'ETR est certainement le procédé le plus complexe et le plus long, mais toute étude de recherche demande un investissement important de temps. Il faut à peu près un an pour rédiger un protocole, une autre année pour obtenir les différentes autorisations et un financement (si tout se passe bien), trois à quatre ans pour obtenir les données et encore au minimum une année pour rédiger le rapport final. On peut donc estimer entre six et sept ans le délai qui va séparer l'idée d'une recherche et ses résultats. Ces délais peuvent être raccourcis, ils peuvent surtout être rallongés en fonction de la thématique (par exemple observation d'une maladie chronique) ou des difficultés diverses qui peuvent survenir lors des différentes étapes résumées dans le tableau 397.3. Comme les investigateurs de tels projets doivent être des cliniciens, que l'activité clinique devient de plus en plus difficile, que les moyens vont encore se restreindre, que d'autres tâches sont imposées aux cliniciens (gestion, évaluation, qualité, tâches administratives diverses, etc.), que les réanimateurs sont de surcroît confrontés au problème des gardes, il est aisé de comprendre que cette mission ne peut être celle d'un individu, ni probablement celle d'un service isolé. Il faut, pour réussir cette entreprise, mettre en place des organisations spécifiques et l'accompagner d'une politique forte. La situation des jeunes est en particulier très préoccupante. La logique voudrait, que les jeunes s'investissent tôt dans cette activité. Hors le système actuel qui multiplie les activités diverses et pas toujours cohérentes (mémoire de DESC, thèse de médecine, éventuel Master recherche, voire doctorat d'université, et pour mémoire apprentissage du métier…), ne facilite évidemment pas cet apprentissage précoce. Il y a là un risque majeur de désenchantement, de découragement, et d'abandon progressif de notre discipline au profit de spécialités cliniques plus attractives parce que mieux organisées.

Tableau 397.3

Réalisation d'un essai thérapeutique : les étapes.

Étapes	Moyens
Formuler une question	Problème important du fait : – de l'expérience clinique du groupe – d'une incidence élevée – d'un pronostic mauvais – de traitements coûteux
Faire le point rigoureux de la littérature existante, pour préciser le problème sur le plan éthique et scientifique, et éviter les redondances	Revue systématique selon la méthodologie développée par la collaboration Cochrane
Rédiger le protocole	– Collaboration avec des collègues spécialistes – Collaboration avec des collègues non spécialistes du problème – Collaboration avec un méthodologiste – statisticien +++
Soumettre le protocole à une instance indépendante pour critiques scientifiques et/ou éthiques	Exemple : – commission d'épidémiologie et de la recherche clinique de la SRLF – comité d'éthique de la SRLF
Recherche d'un promoteur, c'est-à-dire d'un responsable administratif du projet à qui incombe de garantir notamment le financement du projet, la contraction d'une assurance, le respect des bonnes pratiques cliniques	– L'investigateur principal : peu réaliste – Une association loi 1901 : peu souhaitable – Un industriel : rarement sur l'initiative d'un investigateur – La délégation régionale à la recherche clinique – L'Agence nationale pour la recherche
Recrutement des centres investigateurs	– Intervention d'une société savante (ex : SRLF Trial Group) : diffusion du protocole, label – Intervention du promoteur : signature de conventions avec les investigateurs, les directeurs d'hôpitaux, les pharmaciens
Constitution d'un comité indépendant de surveillance des événements indésirables graves	– Obligatoire – Par le promoteur
Constitution d'un comite indépendant de validation (ex : évalue les violations de protocole)	– Pas obligatoire mais très recommandé – Par l'investigateur principal avec l'accord du promoteur
Soumission du protocole au Comité de protection des personnes	– Par le promoteur – Attestation d'assurance indispensable
Obtention de l'autorisation préalable de l'ANSM (recherche sur les produits de santé) Obtention de l'autorisation préalable du ministère de la Santé (toute autre recherche biomédicale)	– Par le promoteur – Paiement d'une taxe à tout dépôt de dossier à un CPP ou à l'autorité compétente
Déclaration au ministère du protocole et des investigateurs	– Obligatoire – Par le promoteur
Ouverture des centres	– Par le promoteur
Monitoring : garantir les bonnes pratiques cliniques	– Par le promoteur
Déclaration de tous les événements indésirables (délai < 48 heures pour les événements graves)	– Par l'investigateur au promoteur – Par le promoteur aux tutelles (agence du médicament)

Étapes	Moyens
Réunions des investigateurs : garantir le bon déroulement des inclusions ± amendements	– Par le promoteur sur l'initiative de l'investigateur principal ou du méthodologiste-statisticien
Déclaration de tous les amendements	– Par l'investigateur principal au promoteur – Par le promoteur au CCP – Notification de l'autorisation par le CCP de l'amendement au ministère par le promoteur
Arrêt de l'essai	– Au terme des inclusions prévues – Prématuré : par le promoteur sur l'initiative de l'investigateur principal, du statisticien, des comités indépendants de surveillance et de validation – Déclaration au ministère par le promoteur – Déclaration au CCP par le promoteur
Fermeture des centres	– Par le promoteur
Saisie des données et analyse statistique	– Par le statisticien, financée par le promoteur
Rédaction du rapport	– Par l'investigateur principal et le statisticien – Approbation du promoteur (propriétaire des résultats) – Approbation des investigateurs associés

Bénéfices attendus

Notre objectif n'est évidemment pas de décourager d'éventuelles motivations pour des activités de recherche clinique qui, nous l'avons dit, sont à notre avis indissociables de l'activité clinique. Les retombées potentielles de cette activité sont à la mesure des contraintes, c'est-à-dire considérables. Pour bien comprendre cela, il suffit de regarder la part croissante dans les revues internationales majeures (*New England Journal of Medicine, JAMA, The Lancet*, etc.), des résultats de la recherche clinique, de son impact, et des retombées très positives que cela a eu pour les quelques équipes de réanimateurs qui se sont investies dans cette activité. À vrai dire, la motivation essentielle est sans doute de répondre clairement aux questions posées par l'activité clinique quotidienne. La recherche clinique est un des moyens de valoriser l'activité clinique qui en a bien besoin. Faute de recherche, les cliniciens risquent de devenir des « techniciens » condamnés à appliquer, sans réflexion supplémentaire, des outils qui seront faits par d'autres. Le risque est particulièrement grand pour les réanimateurs dont l'activité pourrait être réduite à « un plateau technique ». La recherche clinique permet de développer l'esprit critique, de se remettre en question, est un outil pédagogique extrêmement important en permettant notamment d'expliquer la différence entre ce qui est hypothèse et ce qui est réellement prouvé. Depuis plusieurs décennies, l'industrie pharmaceutique a compris l'importance de la démarche ; bien que critiqués, les résultats en sont évidents. Cela dit, il serait anormal et dangereux que l'industrie pharmaceutique ait le monopole de la recherche clinique et il faut savoir tirer des leçons du passé, comme par exemple de la malheureuse expérience des Coxib [28]. Une recherche clinique indépendante permet d'une part de limiter « les conflits d'intérêts », et d'autre part d'envisager des questions non intéressantes pour l'industrie, comme par exemple l'évaluation des technologies, des médicaments anciens déjà mis sur le marché, les stratégies à visée diagnostique ou thérapeutique, etc. La recherche clinique permet d'améliorer la qualité des soins, elle a donc un impact notable sur le recrutement du ou des services qui ont participé au projet. Il est normal, et même souhaitable, que les patients soient de façon préférentielle, hospitalisés dans les structures qui ont élaboré un projet de recherche clinique sur la pathologie principale de ces patients. Les associations de malades deviennent de plus en plus sensibles à cet argument. Certaines interviennent clairement dans le choix de l'hospitalisation de leurs adhérents. Ainsi, des « centres de référence » commencent à être spécialisés notamment dans le domaine des maladies rares. Il est certain que les résultats de la recherche clinique, organisée par la structure, sont un des critères de choix de ces centres de référence.

Solutions possibles pour tenter de résoudre les difficultés posées par la recherche clinique

Réseaux de recherche clinique

Nous avons vu que les contraintes de la recherche clinique sont telles qu'il est utopique de supposer qu'un individu, aussi brillant et motivé soit-il, puisse les résoudre. Il est probable que, sauf exception, un service ne peut non plus faire face à ces difficultés. Il faut donc favoriser les groupes multicentriques et multidisciplinaires (cliniciens, biostatisticiens, économistes, etc.). Les moyens modernes de transmission facilitent le fonctionnement en réseau. Ainsi des structures de recherche s'organisent progressivement, tels que « les centres d'investigation clinique ». Situé dans un hôpital, il associe des services hospitaliers (regroupés en fédération d'activités médicales associées) et des unités de recherche INSERM. Il est doté de moyens spécifiques : personnels, locaux, équipements et crédits de fonctionnement [29]. Ce type de structure témoigne de la reconnaissance de la mission de recherche clinique à l'hôpital et du partenariat nécessaire avec des établissements publics scientifiques et technologiques. Ainsi, la récente labellisation par F-CRIN de 8 réseaux thématiques de recherche clinique, dont un en réanimation (TRIGERSEPS), est une reconnaissance de la nécessité pour les autorités de santé de soutenir financièrement la structuration de la recherche clinique « opérationnelle ». De même, les sociétés savantes devraient jouer un rôle majeur dans la constitution de ces groupes. C'est pour cette raison que la SRLF a créé une commission de la recherche épidémiologique et clinique et offre de nombreuses bourses de recherche. La commission d'éthique, plus ancienne, peut de son côté donner des conseils en matière réglementaire, approuver le principe de tel ou tel protocole, sans bien entendu se substituer au CCP. Un exemple extrêmement intéressant est celui du groupe canadien d'essai thérapeutique en réanimation [30]. Ce groupe, créé en 1989 avait comme objectif de cordonner des études multicentriques et d'y associer un programme d'éducation. Ainsi, dans un temps relativement bref, ont pu être mis en œuvre des travaux portant sur la prévention des ulcères de stress, l'intérêt de la sonde de Swan-Ganz, la transfusion sanguine, les décisions d'arrêt des soins ou l'évaluation comparative de modes de ventilation mécanique et d'autres thématiques. Avec la création du SRLF Trial Group, la SRLF semble vouloir relever ce défi, et a mené à bien l'étude AWARE sur la sédation en réanimation.

Ces réseaux peuvent se modifier en fonction du temps et des circonstances. L'avantage de la recherche clinique est qu'elle ne nécessite pas de matériel coûteux d'investissement (laboratoire, personnel, matériel). Le fonctionnement peut donc être assuré au moyen des différents appels d'offres qui seront envisagés plus loin.

Choix des thèmes

Les équipes de recherche sont peu nombreuses, et comme tous les groupes équivalents dans le monde, elles sont condamnées à faire des choix. Il en résulte un sentiment de frustration puisque le nombre de problèmes cliniques est bien supérieur à ceux qu'une équipe structurée peut envisager. À l'inverse, l'absence de choix, et même le non-respect de la thématique principale, est un signe très inquiétant, habituellement précurseur de la disparition de l'équipe. La cohérence de la recherche est un critère reconnu des équipes doctorales, des unités INSERM et des jurys d'habilitation à diriger des recherches (HDR). Les cliniciens ont du mal à se plier à cette règle, pourtant évidente.

Les critères de choix classiques sont la prévalence d'une maladie, sa gravité, etc. Pourtant il est bien connu qu'il n'existe pas dans le monde de corrélation entre l'effort de recherche fait dans un domaine et la prévalence de l'affection étudiée [6]. Ainsi les deux critères les plus importants nous paraissent être la connaissance clinique qu'un groupe a de l'affection qu'il étudie et la faisabilité de l'étude qu'il propose. Peut-on, par exemple, s'intéresser au syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA) si l'équipe n'a pas suffisamment de connaissance de ce syndrome et n'espère pas un recrutement suffisant pour que l'objectif de sa recherche soit atteint dans un délai raisonnable. On retrouve ici le lien nécessaire entre activité clinique et activité de recherche.

Choix de la stratégie

Nous avons vu qu'il existait plusieurs méthodes (cf. « Objectifs – méthodes »). Sur une thématique ces méthodes peuvent se succéder ou s'associer. Il n'est pas toujours raisonnable de recourir de façon systématique et prématurée à l'ETR. L'approche peut se faire de façon plus progressive. Il est également souhaitable d'associer recherche clinique et recherche physiopathologique. Par exemple un groupe qui s'intéresserait au SDRA aurait tout intérêt à mener de front des études rétrospectives, prospectives de cohorte, physiopathologiques, etc. La question de fond dans ce domaine serait toutefois de définir

l'hypothèse qui permettrait une meilleure prise en charge de ces patients. En l'absence d'hypothèse raisonnable, démontrable dans un délai de 5 à 7 ans, il n'est pas déraisonnable de changer de thématique. Cette réflexion a débuté au États-Unis en 1999 [31].

Financement

Le coût réel de la recherche clinique est finalement mal connu. Il peut être très élevé si on accepte l'idée que le promoteur doit assurer tous les frais émanant de la recherche (fournitures des produits utilisés, surcoût des examens indispensables au suivi, coût des analyses statistiques, rémunération du personnel, etc.). Il peut être beaucoup plus modeste si on admet qu'une partie de ce financement est déjà assurée par le secteur public. En fait le financement des études de recherche clinique est un moyen important de compenser le travail supplémentaire fourni par les équipes, de fournir des aides potentielles. Les contraintes de gestion hospitalière peuvent ainsi être compensées par une enveloppe supplémentaire induite par cette activité. Le fonctionnement en réseau signifie partage des tâches, mais également répartition équitable des ressources. Comme pour les publications, il est important de prévoir à l'avance cette répartition. De la même façon le personnel non médical, qui est largement impliqué dans une activité de recherche clinique, doit pouvoir bénéficier de cette enveloppe supplémentaire.

Programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC)

La source de financement la plus importante provient du programme hospitalier de recherche clinique instauré en 1992 par le ministère chargé de la Santé (circulaire du 18 novembre 1992, dite circulaire Kouchner n° 10252). Ce programme finance des projets expertisés puis sélectionnés par un jury national, présidé désormais par une personnalité qualifiée étrangère, en réponse à un appel à projets national annuel. Depuis 2000, le PHRC a été scindé en deux appels à projets, l'un national et l'autre régional. En 2006, l'appel à projets régional devient interrégional (7 interrégions). Un projet ne peut être déposé simultanément à l'appel d'offres interrégional et à l'appel d'offres national. Seuls les projets relevant des thématiques limitativement énumérées au titre du PHRC national sont éligibles à ce volet de l'appel d'offres. Les projets doivent comporter une évaluation précise des coûts demandés et des moyens sollicités. Ils doivent déterminer les différents paramètres indispensables à la mise en œuvre des essais cliniques tels que les temps médical et paramédical, le monitoring, la saisie des données, l'analyse statistique, le circuit pharmaceutique, le surcoût hospitalier. En complément des financements de ces projets, des soutiens sont apportés à des actions de structuration de la recherche en partenariat avec l'INSERM et le ministère de la recherche. Depuis 2000, un programme de soutien financier à certaines innovations technologiques diagnostiques ou thérapeutiques coûteuses a été inscrit dans le prolongement du PHRC. Depuis trois ans, un programme spécifique est dédié au financement des projets de recherche en soins infirmiers.

Pour permettre l'incitation, la mise en œuvre et la valorisation des projets de recherche, il s'est constitué pour chaque région une délégation régionale à la recherche clinique (DRRC). Par exemple, la DRRC Île-de-France, devenue, en 2006, délégation régionale à la recherche clinique (DIRC) Île-de-France, s'appuie pour accomplir ses missions sur :

- une commission d'expertise scientifique, qui évalue et conseille les investigateurs ;
- le conseil scientifique qui anime la stratégie et la politique de recherche ;
- le groupe recherche biomédicale, innovation technologique de la commission médicale d'établissement (CME) ;
- un réseau d'experts dont le {1/3} vient d'autres institutions (INSERM, CNRS, INRA, CEA) ;
- un correspondant praticien hospitalier et un correspondant administratif dans chaque hôpital.

Ainsi le PHRC représente une aide importante fournie aux cliniciens, qui doivent néanmoins accepter l'idée de participer à un réseau interrégional ou national de recherche. Cela est en parfait accord avec ce qui est décrit dans le paragraphe « Réseaux de recherche clinique ».

Agence nationale pour la recherche (ANR)

L'Agence nationale de la recherche (ANR) établissement public à caractère administratif créé le 1er janvier 2007, est une agence de financement de projets de recherche. Son objectif est d'accroître le nombre de projets de recherche, venant de toute la communauté scientifique, financés après mise en concurrence et évaluation par les pairs. L'ANR s'adresse à la fois aux établissements publics de recherche et aux entreprises avec une double mission : produire de nouvelles connaissances et favoriser les interactions entre laboratoires publics et laboratoires d'entreprise en développant les partenariats. La sélection des projets retenus dans le cadre d'appels à projets (AAP) est effectuée sur des critères de qualité pour l'aspect scientifique auxquels s'ajoute

la pertinence économique pour les entreprises. L'ANR bénéficie, depuis 2007, d'une capacité d'engagement d'environ 1 milliard d'euros pour des projets de recherche d'une durée maximale de quatre ans.

Autres financements

De nombreuses sources de financement existent émanant de structures privées, d'institutions caritatives, d'associations ou de fondations (par exemple, Fondation pour la recherche médicale) ou de structures publiques de recherche (INSERM, CNRS, université), sans omettre les importants budgets européens de recherche probablement sous-utilisés par les cliniciens français. De plus, il faut noter que l'industrie pharmaceutique est une source non négligeable de fonds pour la recherche clinique, en particulier pour l'essai thérapeutique médicamenteux. Or en 2000, aux États-Unis, une association de défense des consommateurs, Public Citizen Health Research Group, constatait l'influence croissante de l'industrie biomédicale par l'intermédiaire de multiples productions (colloques, séminaires…), et s'interrogeait sur le caractère objectif et exempt de biais de l'information médicale que reçoivent les médecins [32]. La même question est posée dans un éditorial du *New England Journal of Medicine* à savoir : « Is Academic Medicine for Sale ? » à la même époque [33]. Voilà pourquoi il est devenu nécessaire de promouvoir la formation et le financement de la recherche clinique par les sociétés savantes et les institutions académiques, limitant ainsi les conflits d'intérêts. C'est ainsi qu'en 2004, la Cochrane Collaboration, « organisation internationale indépendante, à but non lucratif, dont l'objet est de produire pour l'ensemble du monde une information écrite, actualisée, évaluée, fournissant des indications sur l'efficacité des traitements disponibles » conclut « qu'une limite nette devrait exister entre d'une part la production des synthèses Cochrane et d'autre part tout financement venant d'une structure commerciale ayant des intérêts financiers avec le contenu des synthèses Cochrane ». Désormais, les auteurs de revues Cochrane ne doivent pas avoir bénéficié de financement, quelle qu'en soit la forme, de la part d'un industriel ayant un intérêt dans le domaine traité par la revue.

Pour ce qui est du domaine de la réanimation, c'est la SRLF qui fait chaque année des appels d'offres (bourse, prix) qui permettent d'initier un travail de recherche clinique. Quelques conseils peuvent être formulés dans la réponse aux différents appels d'offres :

- il faut être prévenu à l'avance de ces demandes (dont certaines sont régulières), ce qui en soi nécessite une organisation spécifique (état de « veille »). D'autres paramètres que scientifiques interviennent dans le choix final des différents jurys. Mieux vaut connaître les règles du jeu de chaque institution ;
- chaque structure qui finance a une logique interne qui n'est pas forcément celle du groupe de recherche. Par exemple les nombreux appels d'offres émanant de l'INSERM ont comme prérequis habituel la participation d'équipes INSERM au projet. Cela est logique pour cette institution mais n'est pas forcément indispensable pour les thématiques de l'équipe demandeuse ;
- les délais de réponses sont habituellement très courts, c'est donc bien avant que le programme de recherche a dû être élaboré. Les équipes « professionnelles » ont comme habitude d'avoir toujours un projet d'avance ;
- on ne donne qu'aux riches. Il est utopique de faire une demande d'un projet ambitieux si l'équipe demandeuse n'a pas fait la preuve de son efficacité (en particulier nombre de publications portant sur le sujet). Cela ne facilite pas la promotion des jeunes ;
- compte tenu des coûts élevés de la recherche clinique, il serait tentant d'imaginer un partenariat entre différentes institutions. Il s'agit en fait là d'un exercice difficile, plus ou moins bien accepté selon les financeurs ;
- il faut bien connaître les règles de la comptabilité publique. Par exemple un organisme public ne donnera jamais d'argent à une association régie par la loi du 1901. À l'inverse, une association 1901 doit être extrêmement vigilante sur l'utilisation des fonds qu'elle gère. De nouveaux textes réglementent cette activité. Mieux vaut prendre l'avis de professionnels afin d'éviter des pénalités en matière fiscale ou sociale, notamment. Toutes ces considérations, brièvement résumées, apportent des arguments supplémentaires à la création de groupes multidisciplinaires de recherche.

Formation initiale – Formation continue

Formation initiale

Depuis 1984 le cycle classique des études médicales, cliniques, s'est enrichi d'une formation supplémentaire, volontaire, de « formation à la recherche par la recherche ». Ainsi se sont créés des certificats de maîtrise (2^{e} cycle), des masters recherche, des formations doctorales (thèse d'université : ancienne thèse de sciences), dont l'étape ultime est l'HDR, passage quasi obligé pour tout individu qui souhaite faire une carrière universitaire. Le problème est que la recherche clinique, au sens où nous l'avons définie, n'est pas

explicitement envisagée dans les différentes formations doctorales. On pourrait imaginer une formation spécifique dans ce domaine, ce qui, pour l'instant, ne paraît pas être une priorité. L'idée générale est plutôt de réduire les formations doctorales, et non de les augmenter pour des raisons évidentes d'impératif budgétaire.

Il est en revanche possible de mieux utiliser les structures existantes. Ainsi, des items dans le programme de l'internat ont été introduits pour permettre aux étudiants une meilleure compréhension des notions de « niveau de preuve » et « de référence aux bonnes pratiques cliniques ».

La formation peut être poursuivie, sans moyens supplémentaires, lors du 3e cycle. Il est urgent d'apprendre « aux étudiants » la façon dont on peut faire une recherche bibliographique, concevoir un projet, critiquer les articles de la littérature.

Formation continue – développement professionnel continu (FMC et DPC)

Tous les « seniors » ne sont pas familiarisés avec la notion de recherche clinique. Il n'est donc pas si simple de les faire participer, concrètement, au réseau précédemment évoqué. La pédagogie devient impérative. L'argument physiopathologique reste encore trop souvent utilisé sans que, une fois de plus, soit distingué ce qui est hypothèse de ce qui est prouvé. La moindre des choses est que les conférenciers d'une action de FMC, les rédacteurs de mises au point, etc., puissent faire la part de ce qui est conviction personnelle, idée physiopathologique, et état de la recherche clinique avec le niveau de preuve correspondant (annexe 397.1). Cette distinction apparaît clairement dans les conférences de consensus ou les règles de bonnes pratiques issues de la SRLF. Elle peut être le point de départ d'actions de recherche clinique. En effet, si on constate que les pratiques ne sont pas validées par les actions de recherche clinique, il serait souhaitable d'initier en priorité des actions dans ce sens. C'est dans cette démarche d'amélioration de la qualité des soins, de diffusion des « recommandations et références de bonne pratique clinique » qu'a été créée, par la loi du 13 août 2004, la Haute Autorité de santé (HAS). Cette institution définit les protocoles de soins qui seront utilisés comme référence par les professionnels de santé. L'évaluation des pratiques médicales devrait permettre de diffuser ces protocoles et plus largement les bonnes pratiques auprès des professionnels. La Haute Autorité de santé se voit confier l'évaluation scientifique des pratiques médicales et des processus diagnostiques et thérapeutiques. Autorité publique indépendante à caractère scientifique, elle succède à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (ANAES) et coordonne notamment le travail de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). L'action de l'HAS permet de généraliser un dispositif d'évaluation qui n'existait, en pratique, que pour les médicaments et les dispositifs médicaux. Elle participe à la formation médicale continue en validant les méthodes qui maintenant relèvent de l'obligation de développement professionnel continu pour tous les acteurs du système de santé, imposant d'associer l'évaluation des pratiques à des actions de formation *ad hoc* tout au long de son exercice professionnel.

Place des jeunes

Il est impératif que les jeunes adhèrent tôt à cette formation. Encore faudrait-il qu'ils soient conseillés et aidés. Répondre à cette demande forte devrait être une des missions des réseaux de recherche clinique. Sur un thème général (SDRA par exemple) il est parfaitement concevable, et souhaitable, qu'un interne ou un jeune chef de clinique, participe de façon active au projet, à l'occasion notamment du mémoire de DESC ou de la thèse de médecine (étude bibliographique, préprojet d'étude, etc.). Cela rendrait service à l'équipe et aux jeunes. Encore faudrait-il que les deux acceptent de respecter la cohérence de la recherche. C'est ce non-respect qui explique que beaucoup de mémoires ou de thèses sont élaborés « en catastrophe ». Un important travail est souvent fourni, mais qui, faute de cohérence, restera dans les bibliothèques universitaires. Les thèmes de master recherche sont imposés par les responsables de formation doctorale, on ne voit pas pourquoi les travaux de recherche clinique ne le sont pas. On pourrait également proposer qu'il y ait adéquation entre les stages cliniques et la thématique de la recherche.

Aspect « politique »

Sans volonté politique réelle et collective, on voit bien que toute tentative pour promouvoir la recherche clinique est vouée à l'échec. Ce serait là le rôle des différentes structures de notre spécialité (collèges, syndicat, SRLF) que de définir des règles précises visant à valoriser cette activité. Il est par exemple anormal que l'effort fait par un groupe multicentrique ne soit pas plus valorisé lors des différentes promotions (concours de PH, de PU-PH, etc.). Cela n'est évidemment pas l'objectif de ce chapitre que de détailler ces propositions, dont certaines ont d'ailleurs déjà été faites.

En conclusion, la recherche clinique appliquée est un enjeu majeur des cliniciens français, et des réanimateurs en particulier. La méthodologie, les contraintes sont assez bien connues. Les aspects

organisationnels sont probablement sous-estimés. Le surcoût de travail imposé par la recherche clinique peut être compensé par différentes aides que nous avons tenté de résumer. Cela dit, rien ne se passera si les cliniciens ne s'impliquent de façon forte et active. C'est le niveau de cette implication qui déterminera l'avenir de cette recherche. Une volonté politique forte doit initier, favoriser et valoriser cet effort à notre sens indispensable à la survie de notre discipline.

Références

[1] Loi n° 91-748 du 31 juillet 1991. Journal Officiel de la République Française du 2 août 1991 : 10255.
[2] Evidence-Based medicine Working group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA.* 1992;268(17):2420–2425.
[3] Cook D.J. Using clinical research in critical care practice. *Intensive Care World.* 1997;14:12–13.
[4] Ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins. Journal Officiel de la République Française 1996, 25 Avril : 6311.
[5] Fillon M.F. Ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche. *Rapport sur la recherche française.* Juin 1994.
[6] Raphael J.C., Cl Chastang, Jars-Guincestre M.C. Impact des essais thérapeutiques sur la pratique des soins. *Rean Soins Intens Med Urg.* 1991;7:213–222.
[7] Harvey S., Harisson D.A. Assessment of clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-man): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9484):472–477.
[8] Harvey S., Young D. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Databased Syst Rev.* 2006 CD 003408.
[9] Annane D., Jars-Guincestre M.C., Raphaël J.C. Taux de publication des travaux présentés aux congrès de la société de réanimation de langue française. *Rean Urg.* 1996;5:617–622.
[10] Durieux P. Évaluation, qualité, sécurité dans le domaine de la santé. *Guide des principaux thèmes.* Médecine Sciences, Flammarion; 1997.
[11] Caulin C., Chastang C., Dahan R. *Méthodologie de l'évaluation thérapeutique.* Masson; 1993.
[12] Pepe P.E., Marini J.J. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction : the auto PEEP effect. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(1):166–170.
[13] Concato J., Shah N., Ri Horwitz. Randomised controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med.* 2000;342:1887–1892.
[14] Benson K., Hartz A.J. A comparison of observational studies and randomised controlled trial. *N Engl J Med.* 2000;342:1878–1886.
[15] Atkins D., Best D. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328(7454):1490–1498.
[16] Rothwell P.M. External validity of randomised controlled trials : « to whom do the results of this trial apply ? ». *Lancet.* 2005;365:82–93.
[17] Chalmers I. The Cochrane collaboration : preparing, maintaining and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;703:156–163.
[18] Ferguson N.D., Stewart T.E., Etchells E.E. Human albumin administration in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1999;25:323–325.
[19] Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients : systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 1998;317:235–240.
[20] Finfer S., Norton R. the SAFE study. Saline vs albumin for fluid resuscitation in the critically ill. *Vox Sang.* 2004;87(Suppl 2):123–131.
[21] Cook D.J., Brun-Buisson C., Guyatt G.H., et al. Evaluation of new diagnostic technologies : bronchoalveolar lavage and the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 1994;22:1314–1322.
[22] Schiffl H., Lang S.M. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med.* 2002;364:305–310.
[23] Vinsonneau C., Camus C. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome : a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2006;368:379–385.
[24] Raphael J.C. Les nouvelles de la commission de la recherche clinique. *Rean Urg.* 1996;5:680.
[25] Schultz K.F., Grimes D.A. Generation of allocation sequences in randomised trial : chance, not choice. *Lancet.* 2002;359:515–519.
[26] Schultz K.F., Grimes D.A. Blinding in randomised trials : hiding who got what. *Lancet.* 2002;359:696–700.

[27] Schultz K.F., Grimes D.A. Allocation concealment in randomised trials : defending against deciphering. *Lancet.* 2002;359:614–618.
[28] Maxwell S.R.J., Webb D.J. Cox-2 selective inhibitors-important lessons learned. *Lancet.* 2005;365:449–451.
[29] www.aphp.fr/site/recherche_innovations.
[30] Cook D.J., Todd T.R. The canadian critical care trials group : a collaborative, educational organisation for the advancement of adult clinical icu research. *Intensive Care World.* 1997;14:68–70.
[31] Fuhrman B.P., Abraham E., Dellinger R.P. Futility of randomized, controlled ARDS trials. A new approach is needed. *Crit Care Med.* 1999;27:431–433.
[32] Mc Carthy M. Medical education companies under fire. *Lancet.* 2000;356:494.
[33] Ross L.F., Norton J.W. Is academic medicine for sale ? *N Engl J Med.* 2000;342:1516–1518.

CHAPITRE 398

Éthique et recherche clinique

D. Dreyfuss; L. Haddad

La révélation des atrocités perpétrées par les nazis, notamment les expérimentations médicales dans les camps, est considérée comme le moment de la prise de conscience de la responsabilité morale des médecins dans la recherche et de la promulgation, *via* le code de Nuremberg, d'une règle à laquelle ils devraient se soumettre. Malheureusement, les violations flagrantes de l'éthique médicale existaient avant le nazisme et ont continué après, même si bien évidemment rien ne peut se comparer à l'horreur des crimes nazis.

Réfléchir sur l'éthique de la recherche ne peut se contenter d'une analyse purement historique, mais doit également se confronter à la réalité des déviations éthiques actuelles dont beaucoup s'accommodent, mais que les générations futures regarderont peut-être avec sévérité.

Ce chapitre s'articule en deux parties : d'une part, une approche philosophique de ce qu'est la recherche et, d'autre part, un rappel historique et une présentation des enjeux éthiques actuels de la recherche.

Une approche philosophique de la recherche

La recherche constitue sans doute l'aspect de la médecine qui inspire le plus d'admiration et de méfiance à la fois. Fondement de tous les espoirs de guérison, d'amélioration de la durée et de la qualité de la vie, la recherche médicale apparaît comme l'archétype même de la recherche fondamentale et du défi relevé contre la finitude humaine. En outre, elle explore le vivant, le mystère de cette vie qui nous anime et donc elle révèle le secret de ce que nous ressentons et éprouvons sans le connaître. Investie de tant de valeur, elle devient une sorte de figure du bien. Or comme l'histoire de la médecine l'a montré, elle a pu aussi, à certaines époques et dans certains contextes décrits précédemment, avoir pour conséquence les crimes les plus odieux. Le terme de « crimes médicaux » est inventé pour désigner des atrocités commises au nom de la recherche médicale rendant nécessaire l'élaboration de codes et de réglementations éthiques. L'expression apparaît à l'occasion des expérimentations nazies qui offrent un exemple souvent cité pour évoquer l'horreur de ce régime.

Figure du bien, figure du mal, la recherche médicale soulève des questions propres à la connaissance, à sa nature ambivalente, aux liens difficiles entre son caractère théorique et son application dans la sphère sociale. Peut-être victime de son succès populaire et de son prestige, a-t-elle tendance à se dévoyer dès qu'elle sort des limites de ses critères de validation ?

La recherche médicale emprunte l'aspect théorique de la science fondamentale et, s'appliquant à des personnes, elle assure aussi une fonction sociale et prend une dimension pratique. Ce double caractère, d'une part, théorique, abstrait, neutre et d'autre part, humain, intersubjectif, sensible, constitue une source de difficultés éthiques liées aux exigences contradictoires des sciences fondamentales et des sciences humaines, mais aussi, à l'ambiguïté d'une recherche froide et calculatrice visant un progrès de la médecine en général, appliquée à des individus vulnérables et uniques. La tension entre ces deux pôles suppose un équilibrage toujours incertain et risque des glissements dont on a décrit les effets terrifiants. Ainsi, à partir de cette complexité, émerge la question du statut des sujets de la recherche médicale qui deviennent objets d'expérimentation et qui donc courent toujours le risque de se voir réifiés. Pour éviter cet écueil, le consentement libre et éclairé, dont la nécessité a été affirmée à partir du code de Nuremberg, ouvre autant de questions qu'il en résout. La définition du type de liberté attribué à ce consentement libre varie selon les écoles philosophiques et son caractère éclairé s'avère pratiquement impossible à atteindre. Enfin, cette recherche, même dans son aspect purement théorique, s'appuie sur une exigence d'absolue objectivité dont les limites seront mises en évidence.

Le double statut épistémologique de la recherche médicale

La mise en évidence par l'histoire

Le surgissement de la question éthique que pose la recherche médicale, à l'occasion du procès de Nuremberg, sort la recherche de son atemporalité et de sa neutralité caractéristiques. Cela oblige à replacer cette recherche dans un contexte, à la resituer dans l'histoire de la pensée et à faire ressurgir d'anciens débats théoriques sur la fonction de ce type de recherche à l'intérieur d'une société.

Dans des statistiques que donne Gérard Rabinovitch dans son livre *De la destructivité humaine* [1] « 45 % du corps médical rejoignit le parti (dont 60 % des biologistes et 80 % des anthropologues qui étaient à ce moment pour la plupart, des médecins) » et « 7,3 % des médecins furent membres de la SS, alors que les SS ne constituaient que 1 % de la population allemande ». Un peu plus loin, Rabinovitch constate que s'il fallut fonder une « physique aryenne » et « une mathématique aryenne », « le nazisme n'a pas cru nécessaire d'en faire de même avec la biologie médicale. Une indication que celle-ci lui semblait “par nature” nazi-compatible ».

L'engouement des médecins et des biologistes pour le nazisme interroge nécessairement le statut de la recherche médicale. Y a-t-il au plan épistémologique une brutalité, une violence de la recherche médicale ? Quelle fut la relation entre cette science et ce type de régime politique pour que les chercheurs en médecine s'y sentent dans leur élément et qu'une forme politique s'inspire d'une science ? Sans doute faut-il rechercher dans l'histoire des idées, comment la biologie prend cette place prééminente dans l'ensemble des représentations politiques d'un pays.

Le rôle de l'utilitarisme

La recherche médicale a pour but de faire progresser la médecine et donc de sauver le plus grand nombre de vies possible, en luttant contre les maladies. Il s'agit de sauver, de prolonger, d'améliorer la vie en général sans prendre en compte le statut et l'histoire de chaque individu. Cet accent mis sur le bonheur du plus grand nombre provient d'une doctrine appelée « l'utilitarisme » qui a été élaborée par le philosophe anglais Jeremy Bentham au XVIII^{e} siècle et complétée par le philosophe anglais John Stuart Mill [2] au XIX^{e} siècle qui définit ainsi l'utilitarisme : « L'utilitarisme soutient que la seule chose désirable comme fin est le bonheur, c'est-à-dire le plaisir et l'absence de peine » et ce bonheur doit rester celui du plus grand nombre dont il faut aussi diminuer la somme des douleurs. Chercher à diminuer la somme des souffrances suppose une définition de ce qui est bien ou mal pour un ensemble d'humains et non plus pour chaque personne individuelle. L'accent mis sur ce type d'éthique suppose donc une vision globale des groupes humains dont les individus ne formeraient que des parties. La recherche médicale, qui vise le bien de l'humanité et dont les sujets d'expérimentation sont individuels, se place d'emblée dans cette perspective utilitariste. Cela peut expliquer en partie pourquoi la médecine et la biologie ont pu servir de paradigme à des mouvements idéologiques niant l'individu en tant que personne unique et pourquoi tant de médecins et de biologistes se sont reconnus dans ce type d'idéologie.

La médecine paradigme du biologisme social

Dès le tout début du XX^{e} siècle en Europe et notamment en Allemagne se construisent des idéologies faisant de la vie la valeur suprême en confondant sa dimension existentielle avec sa dimension biologique. Le darwinisme mal compris est alors repris et déplacé sur le terrain social pour justifier l'idée que la survie de l'espèce implique l'élimination des plus faibles et leur sacrifice et que la société doit se plier à la loi biologique implacable de la sélection pour garantie la survie de l'espèce. Dès 1912, le philosophe Heinrich Rickert [3] alerte sur l'erreur dangereuse que constitue cette utilisation de la médecine comme modèle philosophique, politique et social. Il dénonce le « biologisme social » qui vise une « hygiène de l'espèce », qui prend comme référence les concepts de « vie ascendante et de vie déclinante ». « On croit disposer avec eux d'une opposition axiologique (on entend par axiologique l'intégration dans un système de valeurs) purement biologique, et cette opinion se voit renforcée par le fait qu'on utilise de préférence pour cette opposition les termes de “santé” et de “maladie” dont la résonance renvoie aux sciences de la nature. » Dans cette perspective « seule la santé de l'espèce est devenue le bien suprême, parce que sans elle, les individus ne peuvent vivre correctement ». On voit bien comment cette dernière citation pourrait justifier le principe même de la recherche médicale tout en excusant par avance toutes les violations de personnes qu'elle suppose et pourquoi la figure du médecin a pu prendre cette importance. Ce contexte culturel favorisant un darwinisme social est très bien expliqué par Marino Pulliero, historien des idées, dans un chapitre intitulé « le darwinisme en Allemagne » [4] où il évoque la figure de Haeckel (1834-1919), un zoologiste allemand, inventeur du « darwinisme social » et dont l'influence a été très forte et qui mettait en avant un « utilitarisme négatif » visant donc à « un calcul total de la somme des souffrances du vivant et de sa diminution ». Seul

le critère d'« utilité sociale » devait être pris en compte, il justifiait la réhabilitation du suicide, l'euthanasie et l'élimination des malades mentaux. Ces exemples marquent bien comment la recherche peut facilement glisser de sa dimension purement scientifique dont le seul objectif théorique ne peut pas viser d'autre dimension axiologique que la prétention à la validité en termes de vérité scientifique, à une dimension morale qui se sentirait socialement et éthiquement autorisée à justifier toutes ses pratiques au nom du bien collectif.

Sciences de la culture et sciences de la nature

Cette primauté accordée à la biologie, comme modèle et guide de toutes les autres disciplines, dément l'importance de la séparation entre sciences fondamentales et sciences humaines. Marino Pulliero présente le conflit irréductible entre les penseurs partisans d'une séparation des deux types de sciences comme Dilthey, Rickert et les philosophes néokantiens de l'école de Bade d'une part, et d'autre part, les monistes (dont le plus connu Haeckel, déjà évoqué, influença beaucoup les nazis par son œuvre) soumettant tout à un seul principe. Pour citer à nouveau Marino Pulliero [5] : « Une conséquence fondamentale de la Weltanschauung [vision du monde] moniste est la négation de toute forme d'autonomie pour les sciences humaines à savoir, dans le contexte allemand, les sciences de l'esprit qui, d'après la définition de Dilthey, désignent un champ d'investigation comme celui de l'histoire, dont le chercheur – le sujet – fait partie, ou les sciences de la culture d'après Windelband et Rickert, les néokantiens de l'école de Bade, qui distinguent, du point de vue de la méthode, les sciences nomothétiques fondées sur des lois de généralité, et les sciences idiographiques étudiant des phénomènes individuels et uniques, non reproductibles comme ceux de l'histoire et de la culture. » Si donc la science de la nature constitue l'unique modèle d'interprétation de la culture, il appert que la conservation de l'espèce l'emporte sur les destins individuels. Au plan épistémologique, il s'agit d'une vraie faute méthodologique discréditant à la fois les sciences fondamentales et les sciences humaines. Le philosophe allemand Rickert avait travaillé cette différence entre les deux types de sciences dans un ouvrage au titre éloquent de *Sciences de la culture et sciences de la nature* [6]. Il la résume ainsi : « Afin d'obtenir *deux concepts purement logiques, et ainsi purement formels, de la nature et de l'histoire*, grâce auxquels on peut viser non pas deux *réalités* différentes, mais la même réalité considérée de deux *points de vue différents*, j'ai moi-même cherché à conjurer ainsi le problème logique fondamental que constitue une classification des sciences à partir de leur méthode : *la réalité devient nature quand nous l'envisageons sous l'aspect de l'universel, elle devient histoire quand nous l'envisageons sous l'aspect du particulier et de l'individuel ;* et je tiens par conséquent à mettre en opposition le procédé généralisant de la science de la nature et le procédé *individualisant* de *l'histoire*. » Le dévoiement de la recherche et ses fautes viennent précisément de la confusion de ces deux domaines, confusion facilitée par le fait que la recherche médicale comprend ces deux dimensions avec d'une part, la personne du patient sur lequel s'exerce la recherche, dont il faut prendre en compte la dimension individuelle, et d'autre part, la généralité de la maladie qui fait du patient un cas, spécimen d'une espèce.

La personne du patient sur qui s'exerce la recherche

Le problème de la réification

Le terme de réification apparaît chez Lukács pour la première fois pour désigner l'utilisation instrumentale dans son ouvrage *Histoire et conscience de classe [7].* Ce mot issu du latin *res* la chose, désigne un processus de chosification puisque les autres personnes ne sont plus traitées comme telles mais comme des objets pour des finalités extérieures à elles. Cela contredit absolument la maxime Kantienne [8] : « Agis de telle sorte que tu traites l'humanité aussi bien dans ta personne que dans la personne de tout autre, toujours en même temps comme une fin et jamais simplement comme un moyen. » Axel Honneth, philosophe allemand qui a beaucoup travaillé sur la question de la reconnaissance intersubjective comme moteur des relations sociales a consacré un livre à cette question du statut de la personne traitée seulement comme un moyen : *La réification [9].* Il y explique que selon Lukács, ce comportement « viole des principes moraux ou éthiques dans la mesure où il traite les autres sujets non pas conformément à leur qualité d'être humains mais comme des objets dépourvus de sensibilité, des objets morts voire des "choses" ou des "marchandises"». Ces deux aspects interviennent dans la recherche médicale dans la mesure où les individus sont objectivés comme objets d'expérimentation de traitement de maladies dont ils ne font qu'illustrer des cas, mais qui bien sûr permettent aussi d'élaborer des traitements avec l'incidence économique éventuelle (notamment pour le médicament) que cela suppose. Honneth propose comme définition de cette réification, un « oubli de la reconnaissance » : on oublierait de reconnaître l'autre sur lequel s'exerce la recherche comme appartenant au même monde vécu. « En rompant avec leur propre origine, tous nos efforts déployés pour connaître

scientifiquement le monde, s'exposent à oublier la signification existentielle qui présidait en leur commencement même à ces efforts » [9].

Entre chose et personne

Cette incertitude quant au régime de la personne était déjà dénoncée par l'historien des idées Droysen [10] : « Les objets du monde inorganique […] n'ont aucunement pour nous, sinon d'existence individuelle, du moins d'existence personnelle […] nous n'hésitons pas à les disséquer, à les détruire, à en abuser. Eu égard aux hommes, aux manifestations et créations humaines, nous sommes et nous nous éprouvons dans un état de connaturalité et de réciprocité. » Or du fait de l'amplification de la raison instrumentale, cette partition essentielle entre les objets asociaux et les personnes appartenant au même monde vécu et devant être considérées comme d'autres « soi-même », s'estompe. La neutralité axiologique de la science (c'est-à-dire son indépendance à l'égard de tout système de valeurs), devient critère universel comme le dit Rabinovitch [1], citant Lifton (psychiatre américain auteur du livre *Les médecins nazis*, et pionnier dans l'étude des crimes médicaux nazis) : « La conscience cède à l'esprit consciencieux. » Il reprend aussi la citation de Lachs parlant de « substitution de la responsabilité technique à la responsabilité morale ». Cette transformation, liée à la mise en avant des principes de validation des sciences de la nature comme principe d'interprétation et à la conservation de l'espèce comme règle éthique, fait dire à Adorno [11] que « le génocide, la destruction de l'humanité et le fait de ranger les hommes dans une totalité où tout est soumis à l'autoconservation sont une seule et même chose » et que « tout homme est devenu absolument fongible et remplaçable par tout autre. Cette situation engendre le sentiment que chacun de nous est superflu ou si vous voulez, insignifiant par rapport à la totalité ». L'individu n'est plus envisagé comme un sujet dans la recherche, comme un « moi » mais comme un exemplaire de l'humanité, comme un objet, un cas parmi des milliers qui peut entrer dans une cohorte ou dans une autre, au point que son regard sur lui-même puisse en être affecté. Cette transformation réifiante du sujet de recherche va étrangement de pair avec des tentatives législatives et déontologiques nationales et internationales, visant à augmenter la place de la volonté du patient. Tout se passe comme si le progrès des droits humains fondamentaux, avec sa traduction dans les réglementations juridiques, était parasité par une réification liée à l'accent mis sur la productivité, sur la rentabilité et sur l'efficacité, si forte que chaque personne finisse par penser son propre corps comme un instrument et par poser sur elle-même un regard utilitariste. Ce paradoxe a été remarqué par Bernard Edelman [12] : « Le corps n'est plus seulement ce qui établit une relation singulière entre soi et soi, mais il est aussi une valeur économique, un outil pour la science, un matériau biologique commun à l'espèce humaine, il peut s'exploiter hors de nous, transporter ailleurs notre identité. Nous devenons collectifs, anonymes et pourtant nous n'avons jamais revendiqué avec autant de force notre liberté. » Comprenant la complexité qu'induit cette exaltation de la raison instrumentale souvent utilitariste sur la vision que peuvent avoir les patients sur eux-mêmes, il faudra examiner ce que peut apporter le consentement comme solution éthique à la recherche médicale.

Le consentement

Le consentement libre et éclairé qui apparaît dès la première réglementation internationale de la recherche dans le code de Nuremberg semblerait à première vue pouvoir constituer un rempart à la réification des sujets d'expérimentation médicale. Cependant, les adjectifs qui qualifient le dit consentement, posent évidemment problème : pour être libre il doit être éclairé, le patient doit donc pouvoir comprendre ce que dit le médecin non seulement au plan cognitif – ce qui constitue déjà une gageure – mais aussi au plan de la vie vécue avec l'impact que cela aura sur son ressenti de la maladie. Les exactions commises au nom de la recherche médicale sur des sujets en situation de faiblesse physique ou sociale ou politique semblent évitables avec le consentement. Ce serait alors méconnaître la vulnérabilité liée à la maladie et à l'ignorance, si profonde que le patient renonce à comprendre ou bien croit comprendre et se trompe. Dans les recherches dont certains participants peuvent tirer bénéfice, bien souvent malgré les explications des médecins qui peuvent manquer de clarté et pour des raisons psychologiques évidentes liées à la persistance de l'espérance, les sujets d'expérimentation pensent que le traitement à l'essai pourra constituer une issue thérapeutique là où il n'en existe plus (cet aspect sera détaillé plus bas). La situation vécue par le patient peut affecter sa capacité de compréhension aussi bien de la nature de la recherche effectuée sur lui, que de ses enjeux. Les limites de l'information médicale viennent de « la situation irréductiblement asymétrique du rapport au corps selon que ce corps est ma chair ou le corps d'un autre » comme l'explique Jean-Marc Tétaz dans un ouvrage déjà cité [13]. La liberté dans ces conditions commence à devenir discutable d'autant que le terme lui-même peut être interprété de deux façons contradictoires selon qu'il s'agit de l'éthique utilitariste avec son projet d'augmentation du bien et de diminution de la douleur du monde ou bien d'une vision kantienne qui la définit comme l'autonomie de la volonté ; c'est-à-dire une volonté d'être soi-même le sujet de ce qu'on

décide en se dégageant des pressions extérieures et intérieures, y compris celles qui encouragent à une forme de bien-être – cette absence de douleur et cette recherche de plaisir que Mill assimilait au bonheur – au détriment de la réalisation de soi, de celui qu'on a choisi d'être. Ainsi ce consentement demandé ne dégage pas les médecins de leurs responsabilités, loin s'en faut, quelles qu'en soient les difficultés et malgré les pressions, il leur faut toujours réévaluer eux-mêmes le moment où une recherche nécessaire entre en conflit avec le respect de l'autonomie et de la personne du patient, même si celui-ci est consentant.

Pour conclure cette approche philosophique, l'exigence formelle de ces recherches devant se soumettre à l'*evidence-based medicine* (EBM) et dont les effets seront détaillés plus avant ne prédispose pas les chercheurs à mettre en avant la personne du patient. Même lorsqu'il s'agit d'effectuer des recherches portant sur le vécu des patients, le cadre très contraignant de l'EBM limite l'appréhension du patient dans toutes ses dimensions. Cette forme si neutre rassure par son apparence tout à fait objective pourtant toute objectivité est fondée sur la représentation idéale préalable d'une totalité dont les sciences exploreraient chacune un fragment. Elle s'appuie aussi sur un rêve qu'on voudrait réaliser – le bien sur Terre, la santé pour tous –, sur une métaphore que Blumenberg, philosophe allemand contemporain, définissait comme « une vérité à faire » [14]. Dans son effort pour associer les sciences humaines à la médecine, la recherche gagnerait, aussi bien au plan épistémologique qu'au plan éthique, à retrouver la double approche – généralisante pour la maladie et individualisante pour la personne du patient, sujet de recherche, sans chercher à le faire entrer absolument dans des cadres rigides et parfois inadaptés à la nature même de cette recherche.

La recherche médicale avec ses dévoiements permet en fait de repérer les dysfonctionnements d'un pays et d'une politique. Ce ne sont pas les recherches les plus audacieuses qui en marqueront la supériorité scientifique, mais le contrôle le plus exigeant sur cette recherche. Le mépris des individus s'est suffisamment illustré dans les crimes médicaux nazis pour comprendre que l'état de la recherche médicale d'un pays peut nous renseigner sur l'état de sa démocratie. Cette citation d'Hermann Broch [15] pourra servir sinon de conclusion car la discussion reste ouverte, du moins de piste de réflexion éthique : « Il n'y a pas de programme absolu de l'honnêteté, il n'y a que des décisions aussi honnêtes, aussi humaines que possible dans les différentes situations de la vie, et c'est sur de telles décisions *ad hoc,* dans chaque cas pourvues du maximum d'humanité (et parfois au prix de l'abandon presque scandaleux de plans à bien plus grande portée), que se fonde en général la poursuite du développement de la démocratie. »

Rappel historique et enjeux actuels de la recherche

Avant, pendant et après le procès de Nuremberg

L'expérimentation non éthique a existé de tout temps et on ne fera donc qu'un bref rappel de quelques exemples du XX^{e} siècle. Ont ainsi été menées des expériences sur le choléra sur des prisonniers philippins en 1906, des essais de greffes testiculaires en 1920, des essais de pellagre expérimentale, d'inoculation expérimentale du paludisme notamment dans des prisons de l'Illinois [16–18]. C'est également à cette époque que démarra la fameuse et scandaleuse expérience sur la syphilis non traitée menée à Tuskegee, qui débuta en 1932 pour ne s'achever qu'en 1972 [19]. Il en sera question ailleurs. D'autres expériences inacceptables furent également conduites après le procès de Nuremberg, telles que l'inoculation de l'hépatite virale à des enfants attardés, l'injection de cellules cancéreuses à des sujets âgés, l'expérimentation sur les radiations ionisantes sans aucune information ni protection des personnes, des expériences terribles dans les prisons, conduites avec la compromission de l'administration pénitentiaire, de firmes pharmaceutiques majeures et de l'université de Pennsylvanie qui en ont tiré profit. Le lecteur intéressé à ce sujet peut se référer à deux mises au point récentes [20–22].

Les expériences abominables menées dans les camps nazis ne seront pas détaillées ici. Furent-elles « pertinentes » au plan strictement scientifique ? Cela fut examiné par le New England Journal of Medicine, à propos des expériences sur l'hypothermie à Dachau [23]. Ce journal décida d'enfreindre pour une fois sa règle absolue du refus de publier des recherches non éthiques ; c'était en effet la seule façon de démontrer l'inanité totale au plan scientifique des expériences de Dachau.

Examiner cette question n'est pas trivial, car si l'on répond que ces abominations n'avaient aucun caractère scientifique, on dédouane facilement les recherches authentiquement scientifiques mais constituant des violations éthiques. En effet si la recherche nazie ne constituait donc que des crimes et du sadisme déguisés n'ayant plus rien à voir avec une violation de principes éthiques de la recherche, cela pourrait inciter à considérer que la « vraie science » n'a aucune leçon à tirer de Nuremberg et dispenser les investigateurs de toute réflexion éthique sur leur pratique. Ce fut malheureusement le cas comme on le verra ensuite. Lors du procès de Nuremberg, les accusés et leurs avocats mirent leur pratique en parallèle avec les recherches menées sur des prisonniers aux États-Unis [17]. Ces recherches elles aussi violaient l'éthique, reconnut l'un

des témoins de l'accusation, même si le plus prestigieux d'entre eux, Andrew Ivy les justifia dans le *JAMA* comme « idéales » au plan éthique [24].

Outre la condamnation de certains accusés, le procès de Nurembeg déboucha sur la rédaction d'un code contenant dix principes et en particulier celui de la nécessité du consentement du sujet, de sa protection et de la nécessité de l'expérimentation animale préalable. Par contre le monde libre, considéra que ce code ne le concernait pas. Jay Katz, grand spécialiste du problème du consentement, constata que tout s'était ensuite passé comme si ce code était « un code bon pour des barbares mais un code non nécessaire pour les médecins usuels » [25]. De fait, l'opinion selon laquelle le regard extérieur de la société civile sur la recherche n'est pas bienvenu et que celle-ci doit être purement régulée par ses pairs [18] a souvent dominé, et continue parfois de prévaloir dans l'esprit de nombreux chercheurs. Cet état d'esprit permet de comprendre que l'étude de Tuskegee sur la syphilis non traitée dont il a été question au début de ce chapitre fut menée aux États-Unis chez plus de 400 noirs d'Alabama, de 1932 à 1972 [19] !

Les scandales contemporains et leurs conséquences sur la rédaction de codes internationalement admis

C'est le mérite de deux grands médecins, l'un américain, l'autre anglais, que d'avoir osé défier l'*establishment* pour dénoncer des recherches académiques menées par des médecins prestigieux, mais qui violaient toute règle éthique de base. Henry Beecher, chef de l'anesthésie au Massachusetts General Hospital à Boston dénonça 22 cas de recherches manifestement non éthiques dans un article intitulé « Ethics and clinical research » publié dans le *New England Journal of Medicine* en 1966 [26]. Ces recherches consistaient entre autres en l'abstention d'un traitement par la pénicilline G pour la prévention du rhumatisme articulaire aigu, en l'administration délibérée d'antibiotiques à la toxicité hépatique avérée, en l'ablation du thymus sans indication particulière chez des enfants que l'on opérait du cœur, au cathétérisme cardiaque transbronchique chez des sujets indemnes de toute pathologie cardiaque, en l'injection de cellules cancéreuses, et même en la transplantation d'un mélanome malin d'une fille à sa mère (celle-ci en décéda). Au même moment, Maurice Pappworth documenta plus de 200 cas de recherches non éthiques. Contrairement à Beecher, Pappworth mentionnait le nom des investigateurs ainsi que le journal médical dans lequel avaient été publiées leurs recherches. Il ne put jamais publier son travail dans un journal médical y compris le *Lancet* qui l'accusa de « déshonorer la profession ». Il écrivit donc un livre intitulé *Human guinea pigs : experimentation on man* [27]. Un certain nombre de cas étaient les mêmes que ceux révélés par Beecher (ces deux médecins avaient très souvent correspondu) et d'autres n'apparaissaient que dans ce livre, comme des surdosages en digoxine allant jusqu'aux arythmies sévères et à de nombreuses explorations très invasives et vulnérantes chez des patients qui ne les nécessitaient pas forcément.

Néanmoins, ce fut la révélation de l'étude de Tuskegee qui aboutit à la constitution d'une commission d'enquête officielle (National Commission for the Protection of Human Subject) en 1974 sous l'égide du sénateur Ted Kennedy afin de jeter les bases d'une régulation éthique de la recherche. Un rapport intitulé « Ethical principals and guidelines for the protection of the human subject of research » (également connu sous le nom de rapport Belmont du nom de l'auditorium où le congrès se tînt – http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html) en fut issu. Il posait pour la première fois après Nuremberg, en les étendant, les principes éthiques qui doivent gouverner la recherche médicale. Le premier point fondamental était une distinction entre les soins et la recherche, définie comme « une activité destinée à tester une hypothèse, permettre à des conclusions d'être tirées et dès lors, de développer ou de contribuer à un savoir généralisable ». Les principes gouvernant la participation d'un sujet étaient le respect des personnes (autonomie), la bienfaisance à laquelle furent par la suite rajoutées la notion de non-malfaisance et l'évaluation des bénéfices et des risques. Ce sont là les principes « classiques » de l'éthique connus maintenant de tous (ou presque…). L'importance du consentement informé fut également soulignée. Par la suite, de nombreuses déclarations internationales s'inspirèrent de ce rapport.

Ainsi la déclaration d'Helsinki fut rédigée par l'Association médicale mondiale en 1964 et régulièrement révisée depuis, la dernière révision datant de 2004 (http://www.wma.net/f/policy/b3.htm). Sa version actuelle comporte 32 articles répartis en trois sections. Il est clairement stipulé (en accord avec le code de Nuremberg et le rapport Belmont) que les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet dans la recherche, que toute recherche doit être scientifiquement valide, qu'il convient d'évaluer le bénéfice et le risque et que l'évaluation par un comité d'éthique et le consentement éclairé des sujets sont indispensables. Longtemps, la déclaration d'Helsinki faisait la distinction entre la recherche dite thérapeutique et la recherche dite non thérapeutique, ouvrant la porte à des abus au motif que la recherche pouvait bénéficier directement ou indirectement aux sujets de l'expérience (la même erreur fut commise plus tard lors de la rédaction initiale de la loi Huriet sur la recherche en France). Cette confusion, que l'on nomme « l'illusion thérapeutique » (évoquée dans l'introduction philosophique),

dérogeait à l'évidence aux principes éthiques affirmés par le rapport Belmont. La déclaration d'Helsinki affaiblissait la nécessité du consentement informé en mettant trop l'accent sur l'avancement de la science et pas assez sur l'intégrité du sujet [28]. Lors de ses révisions ultérieures, cette distinction entre les deux types de recherche a complètement disparu, probablement sous l'influence d'une autre déclaration, celle du Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), ONG créée en 1949 par l'OMS et l'UNESCO. La déclaration du CIOMS a codifié des règles éthiques internationales pour la recherche biomédicale en 1993 et 2003 (http://www.cioms.ch/frame_french_text.htm), en faisant clairement la distinction fondamentale entre les soins et la recherche, en insistant elle aussi sur l'évaluation de la pertinence et des risques de la recherche et sur le consentement informé ainsi que sur la protection des minorités et des femmes ainsi que des patients appartenant à des pays en voie de développement. La convention d'Oviedo adoptée par le Conseil de l'Europe sous le terme de « Protocole additionnel à la convention sur les droits de l'homme et la biomédecine relative à la recherche biomédicale » est assez similaire à ces deux autres recommandations.

La réglementation française fait l'objet d'un autre chapitre de ce livre (cf chapitre XXX).

Les grands principes qui régissent l'éthique de la recherche clinique

a) Dans un article intitulé « Qu'est ce qui fait que la recherche clinique est éthique ? » [29], sont expliquées sept conditions majeures qui font qu'une recherche est éthique :

- la recherche doit avoir une valeur sociale ou scientifique ;
- sa méthodologie doit être scientifiquement valide ;
- la sélection des sujets doit être juste (pour éviter l'exploitation de prisonniers ou de populations de pays en voie de développement par exemple : les sujets doivent pouvoir bénéficier des résultats de la recherche) ;
- le rapport bénéfice-risque doit être favorable ;
- l'évaluation du protocole doit être faite par un comité indépendant (qui s'assurera notamment du respect des six autres conditions) ;
- le consentement éclairé doit être obtenu, avec l'exception (pertinente un certain nombre de fois en réanimation) pour la recherche en urgence dans les pathologies vitales ;
- le respect pour les sujets inclus (qualité de l'information pendant et après l'étude, non-discrimination des personnes qui n'ont pas souhaité participer, maximisation du confort pendant l'étude, possibilité de retrait de l'étude) qui souligne le fait que le respect ne s'arrête pas au moment où le consentement est obtenu ou refusé.

b) Le consentement éclairé est un élément majeur de l'éthique de la recherche, même s'il ne la résume pas à lui seul. Les quatre principes classiques de l'éthique définis par Beauchamp et Childress (bienfaisance, non-malfaisance, autonomie et justice) [30] sont concernés par le concept de consentement éclairé, mais au premier chef celui du respect de l'*autonomie* des personnes. Beauchamp et Childress définissent le consentement comme « l'autorisation autonome qu'un individu donne pour une intervention médicale ou la participation à une recherche », et cinq éléments qui le caractérisent :

- la compétence du patient (capacité à prendre une décision) ;
- la divulgation ou *disclosure* (des raisons et buts de la recherche, de ses risques, des droits du patient, etc.) ;
- la compréhension (de l'information reçue) ;
- le caractère volontaire (et donc non influencé voire imposé) du consentement ;
- enfin le consentement formel aux soins ou à la recherche proposés.

Cette nécessité du consentement est régulièrement remise en question (on le verra plus tard).

Pourtant, dès 1966, Beecher écrivait déjà : « Il y a la croyance dans certains cercles sophistiqués que l'attention au problème du consentement informé bloquera le progrès. »

Le décès d'un volontaire sain dans une étude physiologique sur l'asthme généra une enquête officielle des autorités scientifiques américaines qui déclarèrent : « Nos entretiens suggèrent que beaucoup de personnes à l'Institution Hopkins croient que le contrôle et les procédures de régulation sont une barrière envers la recherche et devraient être réduits au minimum plutôt que de servir comme d'une sauvegarde importante » [31].

Nous n'aborderons pas ici la spécificité du consentement en réanimation, souvent donné par un tiers, voire abrogé en situation d'urgence, car cet aspect est traité dans le chapitre XXX.

c) L'importance de l'évaluation du protocole par un comité indépendant dont les missions (entre autres) sont de s'assurer, selon la *common rule* américaine (45CFR46) :

- que les risques pour les participants à la recherche sont minimisés ;
- qu'ils sont raisonnables par rapport au bénéfice espéré ;

- que la sélection des participants est équitable ;
- de la qualité du consentement éclairé ;
- qu'existe une surveillance adéquate de la recherche ;
- que l'intimité des sujets est respectée ainsi que la confidentialité des données.

d) La notion d'*equipoise* que l'on pourrait traduire par « indifférence » : C'est un prérequis éthique fondamental pour comparer deux stratégies diagnostiques ou thérapeutiques, notamment au cours d'une étude randomisée [32]. Il y a *equipoise* si le médecin-chercheur qui a l'intention de proposer à un patient de participer à une étude comparative (randomisée la plupart du temps) ne doit pas, sous peine de conflit éthique, considérer qu'un traitement est supérieur à un autre. Pour prendre en compte le problème de l'incertitude, non de tel ou tel investigateur mais de la communauté scientifique, Benjamin Freedman [32] a proposé le terme d'« *equipoise* clinique » définie comme une incertitude sincère au sein de la communauté d'experts, et pas nécessairement de la part de tel ou tel investigateur, quant au traitement préféré. L'intensité des controverses scientifiques dans les congrès de réanimation fait comprendre toute la validité scientifique et éthique de ce concept.

La recherche en réanimation et en urgence

La vulnérabilité particulière des malades de réanimation et de leur entourage suppose de renforcer et non de diminuer les protections

Les modalités du consentement substitué et les dérogations au consentement sont strictement encadrées tant aux États-Unis qu'en France. Le chapitre XXX est consacré à l'aspect réglementaire.

Il est usuellement admis que les proches peuvent être considérés comme garants des intérêts des patients [33].

Des recommandations très claires sur la façon dont devraient être rédigés les formulaires de consentement ont été rédigées par les investigateurs de l'ARDSnet. Ils ont notamment insisté sur le fait que le risque de décès doit être évoqué, notamment lorsque l'objectif primaire de la recherche est l'effet du produit ou de la stratégie évalué sur le taux de mortalité [34]. La description objective des risques crée une tension : un formulaire de consentement rassurant n'est probablement pas objectif. À l'inverse, un formulaire objectif peut dissuader de consentir [20, 35], voire être inutilement cruel [36].

Recherche en urgence et *evidence-based medicine*

La directive européenne n° 2001/20CE [37] interdit explicitement toute recherche sans consentement, même lorsqu'il s'agit de situations d'urgence. Elle a alarmé de nombreux investigateurs qui ont redouté l'arrêt de la recherche en urgence [38, 39]. Néanmoins, la loi française (et anglaise) [40] a prévu des dispositions spécifiques permettant l'inclusion en urgence des patients incapables de consentir.

On peut néanmoins s'interroger sur le fait de savoir si la crainte des investigateurs était de ne plus pouvoir faire de « recherche en urgence » ou de ne plus pouvoir faire d'études randomisées en urgence.

Certains ont proposé de s'affranchir du consentement dans certains cas [41]. D'autres ont proposé un renforcement de la surveillance de la recherche [42].

Une autre possibilité serait d'admettre que dans certains cas, la tension entre protection de l'autonomie des patients et désir de faire progresser la recherche pourrait passer par un réel changement du paradigme de l'*evidence-based medicine*.

Des études observationnelles ou de cohorte ont apporté les mêmes résultats que des études randomisées [43, 44]. De même, la randomisation par « cluster » (comparant deux pratiques de soins dans deux services différents, deux hôpitaux ou dans deux secteurs SAMU différents, à *case-mix* comparable) n'est pas nécessairement invalide. Ces alternatives ont l'avantage d'éviter le dilemme entre consentement en situation d'urgence ou d'angoisse majeure et abstention de demande de consentement [35, 45].

Les enjeux et menaces contemporains

Connaître l'histoire de Nuremberg et les déviations éthiques scandaleuses qui continuèrent de se produire après et ont (probablement) heureusement cessé de nos jours constitue une connaissance historique fondamentale. Néanmoins, cela ne doit pas faire méconnaître les menaces actuelles sur l'éthique de la recherche. On ne peut les détailler exhaustivement mais il est important de les connaître

Exploitation des pays en développement

On peut espérer qu'elle ait cessé. Mais on en a vu les séquelles à travers la crainte exprimée (en l'occurrence probablement à tort) par certaines voix africaines, au moment de l'épidémie d'Ebola, que des traitements soient « expérimentés » sur des sujets africains. De fait, en ne citant que deux exemples, on peut constater que les leçons de Tuskegee ont été bien longues à être tirées. Il en est ainsi d'un essai clinique d'un anticorps *anti-tumor necrosis factor* au cours du neuropaludisme chez des enfants gambiens [46]. Cette étude ne montra pas d'amélioration de la survie mais par contre une augmentation des séquelles neurologiques. Si cette étude avait été positive, qui pourrait sérieusement imaginer qu'un traitement d'un tel coût aurait pu profiter à d'autres qu'aux citoyens de pays riches ? De même, plusieurs essais médicamenteux de réduction de la transmission verticale du VIH conduits dans les pays en développement ont posé problème. En effet, l'AZT, premier et seul médicament à l'époque actif contre le VIH avait montré une diminution de la contamination du fœtus par rapport au placebo. L'administration d'un placebo lors d'études subséquentes dans des pays en développement a dès lors été critiquée. Les auteurs ont justifié leur stratégie par une interprétation pour le moins discutable de la notion de soins courants en arguant que de toutes les façons, dans leur traitement usuel, les femmes du tiers-monde ne pourraient pas recevoir d'AZT. Cette justification est proche de celle avancée à l'époque de l'étude de la syphilis de Tuskegee [47].

L'illusion thérapeutique

C'est la croyance fausse que les décisions thérapeutiques seront fondées sur la base de considérations individuelles au cours d'un protocole de recherche (les Anglo-Saxons parlent de *therapeutic misconception* [48]). Les études randomisées contrôlées posent souvent problème aux patients ou à leurs représentants, car ils ont bien souvent du mal à comprendre que le médecin ne sache réellement pas lequel des deux traitements est meilleur que l'autre. L'investigateur, dans le but de recruter le plus de malades possible, peut (même involontairement) donner l'impression au patient qu'il va bénéficier d'un meilleur traitement en acceptant d'entrer dans l'étude. C'est bien la méconnaissance de ce risque qui a conduit le Comité consultatif national d'éthique dans un avis rendu en 1998 à écrire : « L'intrication des actes de soins et des actes de recherche est devenue une caractéristique majeure de la médecine scientifique. Elle devrait être revendiquée avec fierté. Une bonne recherche ne suffit pas à faire des soins de qualité mais elle y contribue. » C'est oublier, comme admis désormais, qu'alors que l'intérêt du patient rejoint celui du médecin dans le soin, il en va autrement dans la recherche où le médecin tente de faire progresser la connaissance, ce dont bénéficiera ou non (voire dont il subira le maléfice) le patient inclus. Contrairement à la situation française et plus largement européenne ou les accidents médicaux liés à la recherche, même non fautifs, sont pris en charge par une assurance, ce n'est absolument pas le cas aux États-Unis où un patient peut se voir facturer la prise en charge de complications sévères liées à la recherche [49] !

Problème des soins usuels (*standard of care*)

Il s'agit d'un point émergent majeur de la recherche actuelle qui tend de plus en plus souvent, notamment en réanimation, à comparer deux stratégies censées être utilisées toutes deux de façon routinière en clinique. S'il est très facile de mener ce type d'études lorsque ce *standard of care* ou *usual care* est parfaitement défini (par exemple, comparer un diurétique et un inhibiteur de l'enzyme de conversion comme traitement initial de l'hypertension artérielle), il peut en aller tout autrement dans des situations très complexes en réanimation. Deux exemples illustrent les risques de surutilisation du concept de *standard of care*. Ils ont en commun le fait que les investigateurs n'ont pas réellement cherché à comparer deux attitudes également utilisées en pratique mais les extrêmes de la pratique comme si les cliniciens les appliquaient indifféremment.

Ainsi ils ont en commun d'avoir généré une enquête de la part de l'Office of Human Research Protection (OHRP) dépendant du ministère américain de la Santé.

Le premier concerne l'étude phare de la recherche sur le SDRA, menée par le NIH, et qui avait conclu à la supériorité d'une ventilation avec un volume courant de 6 mL/kg sur un de 12 mL/kg [50]. Il a en effet été reproché que les choix de 12 mL/kg correspondaient à un extrême de la pratique qui ne justifiait pas l'appellation « soins courants » [51–53].

Il en a été de même récemment dans une étude ayant comparé l'incidence des rétinopathies chez des nouveau-nés qui recevaient une oxygénation résultant en une saturation artérielle en oxygène plutôt basse ou plutôt haute [54]. Il y eut moins de rétinopathies mais plus de décès avec la stratégie « basse saturation » qui fut critiquée là aussi comme étant un extrême ne correspondant pas aux « soins usuels » [55].

Conflits d'intérêts et fraude

Les conflits d'intérêts tant financiers qu'académiques constituent une grave menace pour l'intégrité de la science. Henry Beecher écrivait dans son article sur l'éthique de la recherche clinique [26] : « La pression académique est très forte ; tout jeune médecin sait qu'il ne sera jamais promu à un poste de professeur dans une grande école médicale s'il n'a pas prouvé qu'il savait faire de la recherche clinique. » La déclaration des conflits d'intérêts financiers avec l'industrie est devenue maintenant obligatoire. Elle n'empêche malheureusement pas le biais qui existe potentiellement aussi bien dans la construction de l'étude que dans l'interprétation de ses résultats. Il n'est que de voir les affaires récentes qui ont entouré la commercialisation de certains médicaments anti-inflammatoires au vu d'études qui n'avaient pas rapporté certains décès dus à ces médicaments. La *surviving sepsis campaign*, sponsorisée entièrement ou presque par l'industriel produisant la protéine C activée a montré les ambiguïtés des relations entre experts et industrie. Certains l'ont accusée d'être une façon déguisée de faire la promotion du produit. Il suffit également de voir le manque de pondération lors de symposiums organisés par l'industrie au cours des congrès. C'est l'industriel qui décide des orateurs et même des modérateurs ! Un chapitre entier pourrait être consacré aux conflits d'intérêts. Le lecteur intéressé peut se référer à plusieurs chapitres de livres sur ce sujet [21, 56–58].

La perte de crédibilité qu'occasionnent de telles pratiques fut dénoncée sous forme lapidaire par Marcia Angell, longtemps éditrice associée du *New England Journal of Medicine :* « Les médecins ne peuvent plus se fier à la littérature médicale pour obtenir une information valable sur laquelle ils puissent fonder leur décision » [59].

Conclusion

En matière de conclusion, on ne peut que rappeler les mots qu'avait écrits Hans Jonas dans un article intitulé « Réflexions philosophiques sur l'expérimentation humaine » : « N'oublions pas que le progrès est un but optionnel et non une obligation inconditionnelle et que son tempo en particulier aussi compulsif qu'il puisse devenir n'a rien de sacré. Rappelons-nous également qu'un progrès plus lent à la conquête des maladies, ne mettrait pas la société en danger mais que la société le serait effectivement par une érosion de valeurs morales dont la perte, possiblement causée par une poursuite sans merci du progrès scientifique, ferait que ses triomphes les plus éblouissants n'en vaudraient en fait pas la peine » [60].

Références

[1] Rabinovitch G. *De la destructivité humaine.* Paris: Presses Universitaires de France; 2009.
[2] Mill J.S. *L'utilitarisme Chapitre II : Ce qu'est l'utilitarisme.* Paris: Champs Flammarion; 1871 1988.
[3] Rickert H. *Le système des valeurs et autres articles (1911-1932).* In: Paris: Vrin; 2007.
[4] Pulliero M. Le darwinisme en Allemagne. In: Haddad L., Dreyfus J.-M., eds. *Une médecine de mort.* Paris: Vendémiaire; 2014:20–21.
[5] Pulliero M. Le darwinisme en Allemagne. In: Haddad L., Dreyfus J.-M., eds. *Une médecine de mort.* Paris: Vendémiaire; 2014:28–29.
[6] Rickert H. *Sciences de la culture et sciences de la nature (1926).* Paris: Gallimard; 1997.
[7] Lukacs G. *Histoire et conscience de classe.* Paris: Editions de minuit; 1960.
[8] Kant E. *Fondements de la métaphysique des moeurs (1785).* Poitiers: Editions Delgrave; 1977.
[9] Honneth A. *La réification. Petit traité de théorie critique (2005).* Paris: Gallimard; 2007.
[10] Droysen J. *Précis de la théorie de l'histoire (1882).* Paris: Gallimard; 2003.
[11] Adorno T. *Métaphysique. Concepts et problèmes (1965).* Paris: Payot; 2006.
[12] Edelman B. *Ni chose ni personne.* Paris: Editions Hermann; 2009.
[13] Tétaz J.-M. Les limites du consentement. In: Haddad L., Dreyfus J.-M., eds. *Une médecine de mort.* Paris: Vendémiaire; 2014:215.
[14] Blumenberg H. *Paradigmes pour une métaphorologie (1988).* In: Paris: Vrin; 2006.
[15] Broch H. *Théorie de la folie des masses (1930).* Paris: Editons de l'éclat; 2008.
[16] Hornblum A.M. They were cheap and available : prisoners as research subjects in twentieth century America. *BMJ.* 1997 Nov 29;315(7120):1437–1441.
[17] Shuster E. Fifty years later : the significance of the Nuremberg Code. *N Engl J Med.* 1997 Nov 13;337(20):1436–1440.
[18] Shuster E. The Nuremberg Code : Hippocratic ethics and human rights. *Lancet.* 1998 Mar 28;351(9107):974–977.

[19] Jones J.H. The Tuskegee syphilis experiment. In: Emanuel E.J., Grady C., Crouch R.A., Lie R.K., Miller F.G., Wendler D., eds. *The Oxford textbook of clinical research ethics.* New York: Oxford University Press; 2008:86–96.
[20] Dreyfuss D. To consent or not to consent, that is (not) the (sole) question. "And there is nothing new under the sun". Kohelet (also known as Ecclesiastes), 1:9. Bible. *Intensive Care Med.* 2004;30(2):180–182 Epub 2003 Dec 19.
[21] Dreyfuss D. Enjeux éthiques de la recherche clinique en réanimation. In: Puybasset L., ed. *Enjeux éthiques en réanimation.* Paris: Springer; 2010:85–101.
[22] Dreyfuss D. In: Haddad L., Dreyfus J.-M., eds. *Une médecine de mort.* Paris: Vendémiaire; 2014.
[23] Berger R.L. Nazi science--the Dachau hypothermia experiments. *N Engl J Med.* 1990 May 17;322(20):1435–1440.
[24] Harkness J.M. Nuremberg and the issue of wartime experiments on US prisoners. The Green Committee. *JAMA.* 1996 Nov 27;276(20):1672–1675.
[25] Katz J. The consent principle of the Nuremberg code : its significance then and now. In: Annas G.J., Grodin M.A., eds. *The nazi doctors and the Nuremberg code.* Oxford: Oxford University Press; 1992:227–239.
[26] Beecher H.K. Ethics and clinical research. *N Engl J Med.* 1966;274(24):1354–1360.
[27] Pappworth M.H. *Human guniea pigs.* Boston: Beacon Press; 1967.
[28] Pellegrino E.D. The Nazi doctors and Nuremberg : some moral lessons revisited. *Ann Intern Med.* 1997 Aug 15;127(4):307–308.
[29] Emanuel E.J., Wendler D., Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA.* 2000 May 24-31;283(20):2701–2711.
[30] Beauchamp T.L., Childress J.F. *Principles of medical ethics.* Fourth edition New: Oxford University Press; 1994.
[31] Steinbrook R. Protecting research subjects--the crisis at Johns Hopkins. *N Engl J Med.* 2002 Feb 28;346(9):716–720.
[32] Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med.* 1987 Jul 16;317(3):141–145.
[33] Luce J.M. Is the concept of informed consent applicable to clinical research involving critically ill patients? *Crit Care Med.* 2003;31(3 Suppl):S153–S160.
[34] Silverman H.J., Luce J.M., Lanken P.N., et al. Recommendations for informed consent forms for critical care clinical trials. *Crit Care Med.* 2005 Apr;33(4):867–882.
[35] Dreyfuss D. Is it better to consent to an RCT or to care? Muetadeltaepsilonnu alphagammaalphanu ("nothing in excess"). *Intensive Care Med.* 2004;31:345–355.
[36] Tobias J.S., Souhami R.L. Fully informed consent can be needlessly cruel. *BMJ.* 1993;307(6913):1199–1201.
[37] Lemaire F., Bion J., Blanco J., et al. The European Union Directive on Clinical Research : present status of implementation in EU member states' legislations with regard to the incompetent patient. *Intensive Care Med.* 2005 Mar;31(3):476–479.
[38] Druml C., Singer E.A. The European Directive : a further blow to science in intensive care medicine in Austria. *Intensive Care Med.* 2004 Feb;30(2):335.
[39] Singer E.A., Mullner M. Implications of the EU directive on clinical trials for emergency medicine. *BMJ.* 2002;324(7347):1169–1170.
[40] Shakur H., Roberts I., Barnetson L., et al. Clinical trials in emergency situations. *BMJ.* 2007 Jan 27;334(7586):165–166.
[41] Truog R.D., Robinson W., Randolph A., et al. Is informed consent always necessary for randomized, controlled trials? *N Engl J Med.* 1999;340(10):804–807.
[42] Luce J.M. Is the concept of informed consent applicable to clinical research involving critically ill patients? *Crit Care Med.* 2003;31:S153–S160.
[43] Benson K., Hartz A.J. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med.* 2000;342:1878–1886.
[44] Concato J., Shah N., Horwitz R.I. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med.* 2000;342:1887–1892.
[45] Dreyfuss D. Beyond randomized, controlled trials. *Curr Opin Crit Care.* 2004;10(6):574–578.
[46] van Hensbroek M.B., Palmer A., Onyiorah E., et al. The effect of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor on survival from childhood cerebral malaria. *J Infect Dis.* 1996 Nov;174(5):1091–1097.
[47] Lurie P., Wolfe S.M. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med.* 1997 Sep 18;337(12):853–856.
[48] Miller F.G., Rosenstein D.L. The therapeutic orientation to clinical trials. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1383–1386.

[49] Elliott C. Justice for injured research subjects. *N Engl J Med.* 2012 Jul 5;367(1):6–8.
[50] Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network [see comments]. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301–1308.
[51] Lemaire F. Suspension of the NIH ARDS Network fluids and catheters treatment trial. *Intensive Care Med.* 2003;29(8):1361–1363.
[52] Steinbrook R. How best to ventilate? Trial design and patient safety in studies of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1393–1401.
[53] Eichacker P.Q., Gerstenberger E.P., Banks S.M., et al. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(11):1510–1514 Epub 2002 Aug 28.
[54] Carlo W.A., Finer N.N., Walsh M.C., et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010 May 27;362(21):1959–1969.
[55] Silverman H.J., Dreyfuss D. Were There "Additional Foreseeable Risks" in the SUPPORT Study? Lessons Not Learned from the ARDSnet Clinical Trials. *Hastings Cent Rep.* 2015 Jan;45(1):21–29.
[56] Emanuel E.J., Thompson D.F. The concept of conflicts of interest. In: Emanuel E.J., Grady C., Crouch R.A., Lie R.K., Miller F.G., Wendler D., eds. *The Oxford textbook of clinical research ethics.* New York: Oxford University Press; 2008:758–766.
[57] Hampson L.A., Bekelman J.E., Gross C.P. Empirical data on conflicts of interest. In: Emanuel E.J., Grady C., Crouch R.A., Lie R.K., Miller F.G., Wendler D., eds. *The Oxford textbook of clinical research ethics.* New York: Oxford university press; 2008:767–779.
[58] Lemmens T. Conflicts of interest in medical research. Historical developments. In: Emanuel E.J., Grady C., Crouch R.A., Lie R.K., Miller F.G., Wendler D., eds. *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics.* Oxford: Oxford University Press; 2008:747–757.
[59] Angell M. Industry-sponsored clinical research : a broken system. *JAMA.* 2008 Sep 3;300(9):1069–1071.
[60] Jonas H. Philosophical reflections on experimenting with human subjects. *Daedalus : Journal of the American Academy of Arts and Science.* 1969;98:219–247.